

오픈톡사신 및 리도카인 함유 수분 감응성 구강점막 패취제의 제조 및 방출 특성

곽혜선* · 송연화 · 전인구*

동덕여자대학교 약학대학, *이화여자대학교 약학대학
(2005년 8월 26일 접수 · 2005년 10월 21일 승인)

Preparation and Release Properties of Oromucosal Moisture-activated Patches Containing Lidocaine or Ofloxacin

Hye Sun Gwak*, Yeon Hwa Song and In Koo Chun†

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea

*College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

(Received August 26, 2005 · Accepted October 21, 2005)

ABSTRACT—This study was aimed to design and formulate the moisture-activated patches containing ofloxacin and lidocaine for antibacterial and local anesthetic action. The solubility of lidocaine at 32°C in various vehicles decreased in the rank order of PG (759.5 ± 44.5 mg/mL) > PGL > IPM > PEG 300 > PEG 400 > Ethanol > PGMC > DGME > PGML > OA > Captex® 300 > Captex® 200 > water (4.0 ± 0.1 mg/mL). Ofloxacin revealed very low solubility, which the highest solubility was obtained from PEG 400 (18.7 ± 6.3 mg/mL) among the vehicles used. The addition of lactic acid increased the solubility of ofloxacin dramatically; the solubility at 5% lactic acid was 133.7 ± 9.7 mg/mL. As 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin was added at the concentrations of 40, 80, 120, 160 and 200 mM, the solubilities of lidocaine and ofloxacin were enhanced up to three and two times, respectively, with concentration-dependent pattern. Gel intermediates for film-type patches were prepared with mucoadhesive polymer, viscosity builders, lidocaine or ofloxacin at pH values from 5 to 7. Gels were cast onto a release liner and dried at room temperature. Dried patch was attached onto an adhesive backing layer, thus forming a patch system. Patches containing a single drug component were characterized by *in vitro* measurement of drug release rates through a cellulose barrier membrane. The release study was carried out at 37°C using a Franz-type cell. Receptor solutions were isotonic phosphate buffers (pH 7.4). Samples (100 μL) were taken over 24 hours and quantitated by a verified HPLC method. The releases from all tested were proportional to the square root of time. The release rates were 0.9, 157.3 and 281.7 μg/cm²/min^{1/2} for the lidocaine patches and 19.8, 37.2 and 50.7 μg/cm²/min^{1/2} for the ofloxacin patches at the concentrations of 0.3, 0.5 and 1%, respectively. The release rates were dose dependent in both drug patches (R² = 0.9077 for lidocaine; R² = 0.9949 for ofloxacin) and those were also thickness-dependent (R² = 0.9246 for lidocaine; R² = 0.9512 for ofloxacin).

Key words—Ofloxacin, Lidocaine, Moisture-activated patches, Solubility, Release

치통이나 아프타성 구내염 등 구강 내의 염증 치료 시에는 항생제와 증상완화를 위한 소염 진통제의 투여가 바람직하다. 이를 위해 치료 부위에서 보다 신속하고도 지속적으로 일정한 농도를 유지할 수 있는 구강점막 적용 투여 제형에 관하여 연구가 진행되어 왔다. 특히 리도카인과 테트라카인 및 아메토카인을 이용하여 아프타성 구내염과 치은염 치료를 위한 점막 제제들이 개발되었다.¹⁻⁷⁾ 이처럼 치통이나 아프타성 구내염의 치료에 응용 가능한 점막 패취제의 개발이 요구되고 있으나 대부분이 저농도의 국소마취제 또는 소염 진통제만이 개발되어 있을 뿐 치통의 근본적인 치료와 감염

부위에서의 항균작용이 있는 항생제는 전신 투여하고 있는 실정이다. 그러나, 항생제와 소염진통제의 전신적인 투여는 환부의 크기에 비하여 바람직하지 않으므로, 전신 순환계에서의 약물 농도는 낮고, 염증 부위에서만 약물의 치료농도에 도달하여 일정시간 유지할 수 있는 점막 부착성 패취제를 개발하여 적용한다면 위장관에 대한 자극은 물론 간 초회 통과 효과도 피할 수 있다.⁸⁻¹⁰⁾

따라서 이 연구에서는 Gantrez® AN-139, Natrosol® 및 Carbopol® 수분 감응형 점막 부착제로 선택하고 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린(HPCD)를 약물의 가용화제 및 분산제로 채택하여 국소 마취 및 진통 작용이 있는 리도카인과 그람 양성 및 음성균에 살균작용이 강한 오픈톡사신을 함유하는 필름형 복합 패취제를 제조하고자 하였다. 그 기초연

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)940-4523, E-mail : ikchun@dongduk.ac.kr

구로서 수증 용제 중에서의 리도카인과 오픈록사신의 용해도를 측정하고 제조한 리도카인과 오픈록사신 단독 패취들의 방출양상을 검토하였다.

실험 방법

재료 및 기기

리도카인과 오픈록사신은 Sigma Chemical Co.(미국)에서 구입한 것을 사용하였다. 용제로는 프로필렌글리콜라우레이트(PGL, Lauroglycol[®] FCC), 프로필렌글리콜모노카프릴레이트(PGMC, Capryol[®] 90), 디에칠렌글리콜모노에칠에텔(DGME, Transcutol[®]), 폴리에칠렌글리콜모노라우레이트(PGML, Lauroglycol[®]) (Gattefosse, 프랑스), 프로필렌글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트(Captex[®] 200), 글리세릴 디카프릴레이트/디카프레이트(Captex[®] 300) (Abitec Corp., Columbus, 미국), 미리스틴산이소프로필(IPM, isopropyl myristate), 프로필렌글리콜(PG, propylene glycol), 폴리에칠렌글리콜 300(PEG 300, polyethylene glycol 300), 폴리에칠렌글리콜 400(PEG 400), 올레일알코올(OA), 젯산(LA; 1, 3 및 5%) 등을 사용하였다. HPCD(American Maize Co., 미국) 분자량 1300인 것을 사용하였다. 아세트니트릴, 메탄올은 HPLC용을 사용하였고, 인산이수소칼륨, 인산, 수산화나트륨, 에탄올, 파라옥시안식향산에칠, 카페인 등은 시판 1급 시약을 사용하였다. Gantrez[®] AN-139 copolymer(PMVE/MA, ISP, 미국), Natrosol[®] 250(hydroxyethyl cellulose, Aqualon, 미국), Carbopol[®] 980 NF(BF Goodrich Co., 미국)는 제조회사로부터 공급받아 사용하였다. 물은 정제수를 가지고 초순수 제조장치(Elgastat, London, 영국)를 통과시켜 18 M Ω 이상인 것을 사용하고 식염수는 주사용을 사용하였다.

액체크로마토그래프(SLC-100, Intelligent pump, Samsung, 한국, 검출기로 LC 90 UV detector Perkin Elmer, 미국, 기록장치로 Varian model 4290 integrator, 미국), Valia-Chien 투과시스템(Crown Bio Scientific Inc., 미국), 프란츠 셀(FCDS-900C, Labfine Instruments, 한국), 향온 진탕 수욕장치(Karl Kolb model 171-100, 독일, 정밀도 0.2°C), homogenizer(ART-Micra D-8, ART modern Labortechnik, 독일), 내측이 10 × 10 cm(가로 × 세로)인 템플레이트 3종(두께 5, 4 및 3 mm)을 사용하였다.

HPLC법에 의한 약물 분석

리도카인 분석에 있어서 칼럼으로는 Radial Pak insert (C₁₈, Waters, 미국)가 장착된 μ Bondapak C₁₈ 칼럼(10 μ m, 3.9 × 300 mm, Waters, 미국)를 사용하고, 이동상으로는 0.05

M KH₂PO₄ 완충액(pH 5.9) · 아세트니트릴 · 메탄올 혼합액(50 : 30 : 20, v/v)을 쓰고 유속 1.5 mL/min로 유출시켜 파장 210 nm에서 얻은 크로마토그램의 피크면적비로부터 정량하였다. 내부표준액으로는 파라옥시안식향산에칠(20 μ g/mL) 50% 메탄올 용액을 사용하였다.

오픈록사신 분석을 위한 칼럼으로는 Radial Pak insert (C₁₈, Waters, 미국)가 장착된 μ Bondapak C₁₈ 칼럼(10 μ m, 3.9 × 300 mm, Waters, 미국)을 사용하고, 이동상으로는 0.5% 트리에칠아민(pH 2.5 인산완충액으로 희석) · 아세트니트릴 혼합액(82 : 18, v/v)을 쓰고 유속 1.2 mL/min로 유출시켜 파장 293 nm에서 얻은 크로마토그램의 피크면적비로부터 정량하였다. 내부표준액으로는 카페인(100 μ g/mL)의 50% 메탄올 용액을 사용하였다.

수증 용제 중의 용해도 측정

비알에 수증의 용제를 1 mL씩 넣고, 오픈록사신과 리도카인 각각을 일정 과량씩 넣은 후 밀전하여 32°C에서 48시간 이상 진탕한 후 정지하고 상정액을 공경 0.45 μ m의 멤브레인필터(PVDF, Whatman, 영국)로 여과하였다. 그 여액 100 μ L를 취하여 물 10 mL를 넣어 희석하고, 필요에 따라 다시 이 액 100 μ L를 취하여 10 mL로 2단계 희석한 후 HPLC 법으로 분석하였다.

HPCD에 의한 가용화 시험

200 mM HPCD 원액을 조제하여 초순수로 단계적으로 희석하여 40, 80, 120, 160, 200 mM의 HPCD 용액 1 mL씩을 조제하였다. 각 HPCD 용액 1 mL에 오픈록사신 또는 리도카인을 각각 일정 과량씩 넣고, 32°C의 향온진탕기에서 48시간 동안 포화시켜 용해 평형에 도달하도록 하였다. 그 여액 100 μ L를 취하여 물 10 mL를 넣어 희석하고, 필요에 따라 다시 이 액 100 μ L를 취하여 2단계 희석한 후 HPLC 법으로 분석하였다.

히드로겔의 제조

비커에 물 60 mL를 취하여 95-99°C로 가열하면서 Gantrez[®] 소량씩 가하여 약 15분 정도 고속 호모게나이저로 저어서 맑은 용액으로 하였다. 상온에서 서서히 냉각시키면서 Carbopol[®] 소량씩 넣으면서 고속 호모게나이저로 분산시켰다. 30°C 정도로 냉각시킨 후 Natrosol[®]과 HPCD 혼합물을 소량씩 넣으면서 거품이 생기지 않도록 서서히 혼합시켰다. 질량을 측정하여 손실된 무게만큼 물을 넣어 60 g으로 조절하였다. pH를 측정한 다음 2 mol/L NaOH액으로 원하는 pH가 되도록 조정하였다. 오픈록사신이나 리도카인은

90% 에탄올 10 mL에 녹이고 40°C로 가온한 히드로겔에 넣어 잘 저어 섞었다.

수분 감응성 패취의 제조

제조한 히드로겔을 이용하여 수분 감응성 패취를 다음의 순서대로 제조하였다. 표면의 먼지를 깨끗하게 제거한 박리지(Gelroflex ALU-PET 100µ-2S DR, 3 M, 미국, 폴리에스텔 필름의 한쪽 면에 알루미늄 코팅을 하고 다시 양면을 실리콘 처리한 은색 박리지) 위에 공업용 그리스(DSP GR Reagent, Duksan Pharmaceutical Co., 한국)로 고정시킨 템플레이트를 평평한 유리판 위에 편평하게 고정시켰다. 히드로겔을 70°C로 수욕 중에서 가온한 후 감압하여 탈기한 다음 템플레이트 내측에 거품이 생기지 않도록 조심스럽게 흘러 내린 후, 특수 제작된 수동식 도포기를 사용하여 윗면이 고르게 되도록 서서히 도포하였다. 도포 후 실온에서 48시간 정도 방치하여 건조하도록 하였다. 건조된 패취를 박리지로부터 탈착하여 두께와 무게를 측정하고, 임시 고정용 스프레이 접착제(3 M, 한국 쓰리엠 주식회사)를 지지체(Scotchpak 1109, 3 M, 미국, 저알레르기 유발성의 살색 폴리에스텔 박충필름)에 뿌리고 이것에 건조된 필름형 패취를 밀착시킨 다음 기름종이로 덮어 보존하였다.

방출시험

만들어진 수분 감응성 패취로부터 방출시험을 위해 먼저, 프란츠 셀의 온도를 항온수를 순환시켜 37°C로 유지하고, receiver cell 윗면의 opening을 물로 적신 셀룰로오스 막(Diagnostics®, Sigma, 미국)으로 덮었다. 제조된 패취를 가로 세로 각각 1.2 cm의 정사각형으로 잘라서 지지체 윗쪽의 약물 함유층에 물 144 µL를 떨어트려 수화시킨 다음 셀룰로오스 막 위에 덮고 donor cell을 밀착시켜 마운팅하고 고정하였다. Receiver cell에는 시험액으로 5 mL의 pH 7.4 인산염 완충액을 넣고, 일정 시간 간격으로 방출액 100 µL씩을 취하여 같은 양의 내부표준액(리도카인: 파라옥시안식향산에칠 20 µg/mL, 오픈록사신: 카페인 100 µg/mL)과 섞어 볼텍스 혼합한 후 이 액 20 µL를 HPLC로 분석하여 누적방출량을 구하였다.

결과 및 고찰

분석법의 검토

리도카인의 용해도 측정 및 방출 시험 등에 적용한 HPLC법에서는 내부표준물질로서 파라옥시안식향산에칠(20 µg/mL)을 사용하였다. 내부표준물질은 약 4.0분대에, 리도카인은

6.0분대에 양호하게 분리되었으며 방출액 중 타 성분들의 영향은 없었다. 리도카인의 농도를 2~10 µg/mL로 변화시켜 얻은 크로마토그램의 피크면적비로부터 검량선을 작성하였을 때 R² = 0.9994의 양호한 직선성이 얻어졌다.

오픈록사신의 용해도 측정 및 방출 시험 등에 적용한 HPLC법에서는 내부표준 물질인 카페인이 약 4.6분대에, 오픈록사신은 5.8분대에 양호하게 분리되었으며 방출액 중 타 성분들의 영향은 없었다. 또한 R² = 0.9998로 4~20 µg/mL의 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다.

수증 용제종의 용해도

수증의 단일 용제 중 리도카인과 오픈록사신의 용해도를 측정하여 그 결과를 Table I에 나타내었다. 수성 및 비수성 용제 중 리도카인의 용해도를 측정한 결과는 대체적으로 PG > PGL > IPM > PEG 300 > PEG 400 > Ethanol > PGMC > DGME > PGML > OA > Captex® 300 > Captex® 200 > 물의 순이었으며, PG의 경우 약 759.81 mg/mL로서 가장 컸다. 물에서의 용해도는 약 3.5 mg/mL, 에탄올에서의 용해도는 약 213.61 mg/mL로서 표에서 보는 바와 같이 비수성 용제 중에서 높은 용해도를 보였다. 국소마취제로 사용되고 있는 크림은 5%로서 이번 연구에서 물 60 mL 중에 첨가하는 리도카인의 양은 600 mg이었다.

한편 1, 3 및 5% 젯산에서의 오픈록사신의 용해도는 물

Table I—Solubility of Lidocaine and Ofloxacin in Various Pure Vehicles at 32°C

Vehicle	Lidocaine solubility (mg/mL)	Ofloxacin solubility (mg/mL)
Water	3.5 ± 0.1	2.6 ± 0.03
PGL	597.8 ± 50.0	0.5 ± 0.1
IPM	415.4 ± 40.0	0.02 ± 0.01
PG	759.5 ± 44.5	3.2 ± 1.7
PEG 300	382.7 ± 21.5	2.3 ± 0.1
PEG 400	289.2 ± 11.4	18.7 ± 6.3
PGMC	147.2 ± 4.6	2.6 ± 0.5
OA	102.5 ± 0.7	0.2 ± 0.01
PGML	105.8 ± 11.7	3.1 ± 0.2
Captex 200	66.6 ± 4.5	0.1 ± 0.01
Captex 300	70.0 ± 8.6	0.1 ± 0.01
Ethanol	213.6 ± 15.7	1.8 ± 0.3
DGME	131.7 ± 1.2	3.9 ± 1.0
1% LA	- ^{a)}	35.4 ± 0.04
3% LA	-	95.6 ± 2.2
5% LA	-	133.7 ± 9.7

Data were expressed as the mean ± S.D. (n = 3). ^{a)}Not determined.

에서의 용해도 (2.6 mg/mL)에 비하여 각각 14, 37 및 51배 증가하였으며 다른 용제 중에서는 오플록사신의 용해도가 모두 낮았다. 표에서 보는 바와 같이 순수한 물과 비수성 용제에서의 오플록사신의 용해도는 PEG 400 > DGME > PG > PGML > 물 \approx PGMC > PEG 300 > Ethanol > PGL > OA > Captex[®] 300 > Captex[®] 200 > IPM 순서로 낮은 용해도를 보였으며, PEG 400에 대한 용해도는 약 18.7 mg/mL이었다. 이번 수분 감응성 패취 제조에 사용되는 오플록사신 농도는 초기 물 60 mL에 대하여 오플록사신 180 mg을 90% 에탄올 용액 10 mL에 분산시켜 히드로겔 중에 추가하였다.

HPCD에 의한 가용화

필름형 패취 내에서 약물의 용해성과 분산성을 향상시키고자 HPCD와 약물의 복합체 형성을 검토하였다. 수용액 중 HPCD의 농도를 200 mM까지 변화시켜서 리도카인과 오플록사신의 용해도에 미치는 HPCD의 영향을 Figure 1에 나타내었다. 수용액 중 HPCD 농도가 0, 40, 80, 120, 160, 200 mM로 증가함에 따라 리도카인의 용해도는 3.5, 5.9, 6.4, 8.2, 11.2, 11.4 mg/mL로 증가하였고 오플록사신은 2.6, 3.1, 4.0, 4.2, 4.5, 5.0 mg/mL로 증가하였다. 따라서 리도카인에 대한 가용화 효과는 200 mM HPCD 용액에서 3배 정도 증가되었으며, 오플록사신에 대한 가용화 효과도 200 mM HPCD 용액에서 약 2배 증가되었다. 따라서 첨가하는 HPCD의 양은 카르보폴의 첨가와 더불어 패취의 점착성에 영향을 주지 않는 양으로 약물의 가용화와 분산성을 고려하여 물 60 mL에 대해 HPCD 600 mg을 첨가하였다.

수분 감응성 구강점막 패취제의 설계 및 제조

겔 제형은 제조하기 쉽고 사용하기도 간편하지만 넓은 부위에 적용하기에는 상대적으로 많은 양이 필요하며 일정하게

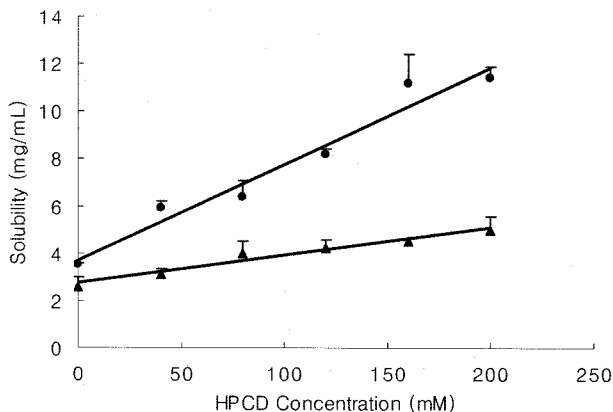


Figure 1—Effect of HPCD on the solubility of lidocaine (●) and ofloxacin (▲) at 32°C.

도포하기도 쉽지 않다. 또한 가수분해되는 것을 방지하기 위하여 저온에서 보관하여야 하는 안정성의 문제가 있다. 따라서, 이들 상을 변화시킬 수 있는 친수성 필름으로 제조하는 것이 유익하다. Woolfson등²⁾은 polymethylvinyl ether/maleic anhydride(PMVE/MA, Gantrez[®] AN-139) copolymer와 hydroxyethylcellulose(HEC, Natrosol[®])를 사용하여 pH 5-10에서 여러 농도의 테트라카인 히드로겔을 만든 후 수분 감응성 패취를 제조하여 분석하였을 때 pH 5 이상에서 저농도로 얇게 만든 패취의 flux가 높았으며, 히드로겔보다 패취가 환자에 대한 순응도가 좋을 뿐만 아니라 점막 부위에 사용하기도 간편한 것으로 보고하였다.

수분 감응성 점막 패취제의 경점막 투과 시스템에 있어서 최우선 과제는 수화와 필요한 시간 동안 점막에 밀접한 접촉을 유지하는 것이 중요하다. Gantrez[®] AN-139와 Natrosol[®] 250만을 사용한 패취에서는 약물의 분산성이 떨어지며, 지나치게 건조되어 부서지기 쉬운 단점이 있었다. PEG 4000을 추가한 패취의 유연성은 개선되었으나 여러 가지 첨가제들의 분산성이 떨어지고 응결되는 단점이 있었다. 1% HPCD와 0.5% Carbopol[®] 추가하여 제조한 패취제의 약물 분산성과 점착성이 가장 양호하였다. 따라서, Gantrez[®] AN-139와 Natrosol[®] 250 및 Carbopol[®] 점막 부착성 고분자 시스템으로 하고 이것에 HPCD를 첨가하는 처방을 설계하였다.

수분 감응성 점막 부착형 패취로부터 약물 방출 특성

점착제는 경피약물 전달 시스템(transdermal drug delivery system)의 설계에 있어서 중요한 구성 요소이며, 점막과의 밀접한 접촉 유지에 중요한 역할을 하였다. 이미 시판되었거나 연구중인 막 투과 제어형, 매트릭스 확산 제어형과 미세저장조 (microreservoir-controlled) 형들을 포함한 여러 피부 적용 시스템들은 피부에의 부착성 확보를 위하여 감압 점착제를 함유하고 있다.¹⁾ 근래에는 많은 시스템들이 점착제에 직접 약물을 분산시키는 방법을 이용하고 있으며, 본 연구에서도 수분 감응형 패취제의 설계에서 약물을 직접 분산시키는 방법을 이용하였다. 리도카인과 오플록사신 단독 패취로부터 반투막을 통과하여 방출되는 특성을 비교하기 위하여 약물의 농도 변화, 패취 제조에 사용되는 템플레이트의 두께 변화 및 HPCD의 영향을 비교 분석하였다.

두 약물 각각의 패취제의 방출특성은 매트릭스 제어형 확산모델¹²⁾ (matrix-controlled diffusion model; $Q' = kt^{1/2}$, Q' : amount released, k : release rate constant)의 형태를 나타내어 약물의 방출이 시간의 제곱근에 비례하는 양상을 보였다 (Figure 2 및 3).

한편, 리도카인 단독 패취제의 방출 특성에 있어서 패취

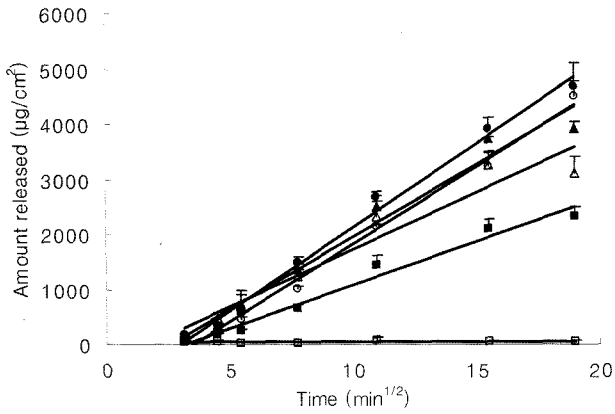


Figure 2—The release rate of lidocaine from various formulations. Lidocaine 600 mg without HPCD at the thickness of 5 mm (●); Lidocaine 600 mg with HPCD at the thickness of 5 mm (○); Lidocaine 600 mg without HPCD at the thickness of 4 mm (▲); Lidocaine 600 mg without HPCD at the thickness of 3 mm (△); Lidocaine 300 mg without HPCD at the thickness of 5 mm (■); Lidocaine 180 mg without HPCD at the thickness of 5 mm (□). Data were presented as the mean ± S.D. (n = 3).

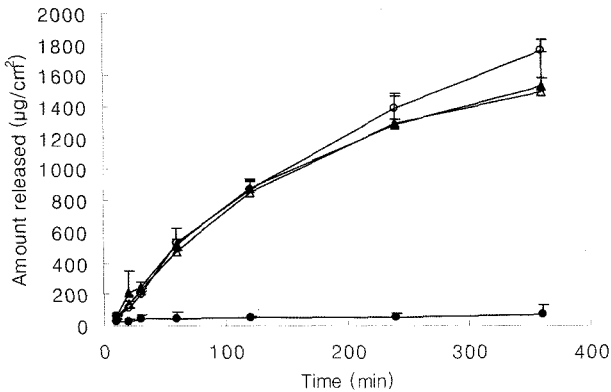


Figure 3—Effect of pH on the release rate of lidocaine from lidocaine patches. pH 5.2 (●); pH 5.7 (○); pH 6.2 (▲); pH 6.7 (△).

제조시 템플레이트의 두께를 3, 4 및 5 mm로 변화시켜 건조하였을 때 그 두께는 각각 0.01, 0.01 및 0.02 mm이었다. 단독 패취에 HPCD의 첨가유무와 두께 변화 및 약물의 농도를 0.3, 0.5 및 1%로 증가시켜 제조한 패취로부터의 리도카인 방출속도를 Figure 2에 나타내었다. 가장 높은 방출 속도는 리도카인의 loading dose를 1%으로 하고 두께를 5 mm로 한 경우로 $304.4 \pm 30.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$ 의 방출속도를 나타내었고 동일 loading dose(1%)에 HPCD(600 mg)를 첨가 후 두께를 3, 4, 5 mm로 변화시켰을 때의 방출속도는 209.1 ± 19.2 , 263.3 ± 11.3 및 $281.7 \pm 16.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$ 으로서 두께의 변화와 방출속도 사이에는 직선적인 관련성이 있었다 ($R^2 = 0.9246$). 또한 5 mm의 두께로 리도카인의 농도를 0.3, 0.5, 1%로 증가시키에 따라 방출속도도 0.9 ± 0.5 ,

157.3 ± 10.8 및 $281.7 \pm 16.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$ 로 증가하였고 이는 농도의존적인 방출양상을 나타내었다 ($R^2 = 0.9077$).

패취 제조시에 히드로겔에 추가하는 리도카인의 농도에 따라 pH의 상승이 있으므로, 최종 히드로겔의 pH도 달라질 수 있다. 리도카인의 방출에 대한 pH의 영향을 알아보기 위하여, 0.3% 리도카인 패취를 pH 5.2, 5.7, 6.2와 6.7에서 제조하여 검토한 결과 리도카인의 방출률에 대한 pH는 5.2에서는 $2.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$ 으로 매우 낮았으나 pH 5.7, 6.2, 6.7에서는 각각 111.9, 95.4 및 $96.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$ 로 pH 5.7에서 최적의 방출을 나타내었다(Figure 3). 이러한 결과로부터 리도카인 패취로부터 최적의 방출률을 얻기 위해서는 pH를 5.7로 유지하는 것이 필요한 것으로 생각되었다.

오픈록사신 단독 패취제의 방출 특성을 검토하기 위해서 패취 제조시 템플레이트의 두께를 3, 4 및 5 mm로 변화시켜 건조하였을 때 그 두께는 각각 0.01, 0.04 및 0.15 mm이었다. 약물의 농도 변화 (0.3, 0.5 및 1%) 및 HPCD (600 mg)를 첨가하여 제조한 패취로부터의 오픈록사신의 방출양상과 방출속도를 각각 Figure 4와 Table II에 나타내었다. 두께 ($y = 12.794x - 14.933$, $R^2 = 0.9512$)와 첨가한 오픈록사신의 농도 ($y = 0.2579x + 4.936$, $R^2 = 0.9949$) 의존적으로 방출속도의 증가가 나타났다.

한편, 리도카인, 오픈록사신 두 패취제에 HPCD를 첨가함에 따라 방출속도가 감소한 것은 HPCD에 의한 두 약물의 용해도 증가로 인해 열역학적 활동도가 감소한 때문으로 해석되었다.

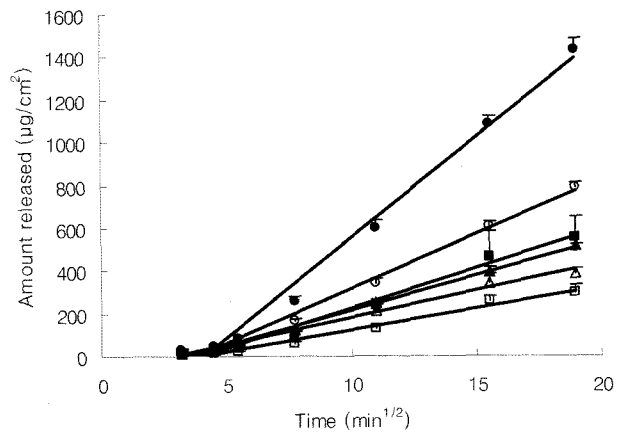


Figure 4—The release rate of ofloxacin from various formulations. Ofloxacin 180 mg without HPCD at the thickness of 5 mm (●); Ofloxacin 180 mg with HPCD at the thickness of 5 mm (○); Ofloxacin 180 mg without HPCD at the thickness of 4 mm (▲); Ofloxacin 180 mg without HPCD at the thickness of 3 mm (△); Ofloxacin 120 mg without HPCD at the thickness of 5 mm (■); Ofloxacin 60 mg without HPCD at the thickness of 5 mm (□). Data were presented as the mean ± S.D. (n = 3).

Table II—Release Rate of Ofloxacin from Various Preparations

Ofloxacin (%)	HPCD (mg)	Thickness of hydrogel loaded (mm)	Release rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$)
1	None	5	93.6 ± 3.8
1	600	5	50.7 ± 1.6
1	600	4	32.9 ± 2.1
1	600	3	25.1 ± 2.4
0.5	600	5	37.2 ± 6.1
0.3	600	5	19.8 ± 2.9

Data were expressed as the mean ± S.D. (n = 3).

이상과 같이 본 연구에서는 리도카인 및 오플록사신을 단독으로 함유하는 패취로부터의 방출양상을 검토하였으나 두 약물을 복합시킨 패취를 제조하고 이로부터 각 약물의 방출양상과 투과양상을 파악함으로써 오플록사신 및 리도카인 함유 수분 감응성 구강점막 패취제의 제제설계 가능성을 모색할 수 있을 것으로 사료되었다.

결 론

난용성인 리도카인과 오플록사신을 함유하는 수분 감응성 구강점막 부착형 패취제의 설계를 위하여 수증 용제 중의 용해도 측정 및 HPCD에 의한 가용화 효과, 셀룰로오스 막을 통한 약물방출 특성을 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 수성 및 비수성 용제 중 리도카인의 용해도는 PG의 경우 $759.81 \pm 5.4 \text{ mg/mL}$ 로서 가장 컸으며, 물에 대한 용해도는 $3.5 \pm 0.1 \text{ mg/mL}$ 이었다. 오플록사신의 젖산 수용액 중 용해도는 물(2.6 mg/mL)에 비하여 1, 3 및 5% 젖산에서 14, 37 및 51배($133.7 \pm 9.7 \text{ mg/mL}$) 증가되었으며 다른 용제에서는 모두 낮았다.

2. HPCD는 200 mM 농도에서 리도카인의 용해도를 약 3 증가시켰으며, 오플록사신의 용해도는 약 2배 증가시켰다.

3. Gantrez® AN-139와 Natrosol® 250만을 사용하여 수분 감응성 패취를 제조한 결과 약물의 분산성이 떨어지고 과건조되어 부스러지기 쉬웠다. 이를 방지하고 약물의 가용화와 분산성 확보를 위한 HPCD의 양은 Carbopol® 980 NF와 더불어 패취의 점착성에 영향을 주지 않는 첨가량으로 물 60 mL에 대하여 600 mg이 적합하였다.

4. 셀룰로오스 반투막을 통한 방출시험 결과 리도카인의 농도와 패취 두께 증가에 따라 방출률이 증가되었으며, 리도카인의 경우 방출률을 확보하는 패취 제조 전단계인 히드로겔의 최적 pH는 5.7인 것으로 나타났다. 오플록사신 단독 패취도 두께와 농도의 증가에 따라 방출률이 증가되었다.

참고문헌

- 1) D.F. McCafferty, A.D. Woolfson and G.P. Moss, Novel bioadhesive delivery system for percutaneous local anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, **84**, 456-458 (2000).
- 2) A.D. Woolfson, D.F. McCafferty and G.P. Moss, Development and characterization of a moisture-activated bioadhesive drug delivery system for percutaneous local anaesthesia. *Int. J. Pharm.*, **169**, 83-94 (1998).
- 3) D.F. McCafferty and A.D. Woolfson, New patch delivery system for percutaneous local anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, **71**, 370-374 (1993).
- 4) A.D. Woolfson, D.F. McCafferty and V. Boston, Clinical experiences with a novel percutaneous amethocaine preparation: prevention of pain due to venepuncture in children. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **30**, 273-279 (1990).
- 5) T. Nagai and R. Konish, Buccal/gingival drug delivery system. *J. Controlled Release*, **6**, 353-360 (1987).
- 6) B.G. Covino, Pharmacology of local anesthetic agents. *Br. J. Anaesth.*, **58**, 701-716 (1986).
- 7) M. Ishida, N. Nambu and T. Nagai, Mucosal dosage form of lidocaine for toothache using hydroxypropyl cellulose and Carbopol. *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 980-984 (1982).
- 8) W.J. Irwin, F.D. Sanderson and P.A. Wan, Percutaneous absorption of ibuprofen: vehicle effects on transport through rat skin. *Int. J. Pharm.*, **66**, 193-200 (1990).
- 9) D.L. Larson and J.G. Lombardino, The topical anti-inflammatory effects of piroxicam in rodents. *Agents and Actions*, **10**, 246-251 (1980).
- 10) S.C. Chi and H.W. Jun, Release rates of ketoprofen from poloxamer gels in a membraneless diffusion cell. *J. Pharm. Sci.*, **80**, 280-283 (1991).
- 11) Y.W. Chien, *Transdermal Controlled Systemic Medications*, Marcel Dekker, New York, U.S.A., pp. 1-81 (1987).
- 12) Y.W. Chien and H.J. Lambert, Controlled drug release from polymeric delivery devices. II. Differentiation between partition-controlled and matrix-controlled drug release mechanisms. *J. Pharm. Sci.*, **63**, 515-519 (1974).