

다층구조로 된 경피흡수용 고분자 제형 개발에 관한 연구

변 영 로 · 정 서 영 · 김 영 하
한국과학기술연구원 고분자화학연구소
(1989년 3월 30일 접수)

A Study of Polymeric Multilayered Matrix for Transdermal Drug Delivery System

Young Rho Byun, Seo Young Jeong, and Young Ha Kim

Division of Polymer Science, KIST, P. O. Box 131, Cheongryang, Seoul, 130-650 Korea

(Received March 30, 1989)

요 약 : 경피 흡수 제형은 다른 방출 조절성 제형과는 달리 약물이 피부를 투과하는 과정에서 초기에 피부에 포화되는 과정을 거치므로 특이한 약물의 방출 패턴을 요구하고 있다. 즉 초기에는 약물의 과량 방출 현상(burst effect)이 요구되며 그 이후로는 일정한 투과속도를 나타내어야 한다. 이와같은 투과기전을 갖는 제형으로써 본 연구에서는 다층구조의 고분자 기질층으로 된 제형을 착안하였다. 각 층의 고분자 기질은 각기 그 특성을 달리하는데 본 연구에서는 가교밀도에 따른 확산계수의 변화를 주었다. 즉 접착층에 가까운 고분자 기질층 일수록 가교 밀도를 점차 높이하여 주므로써 접착층에 가까울수록 확산계수를 감소 시킨 것이다. 상기의 조건에서 약물의 봉입량 및 분산상태에 따른 약물의 투과기전을 고찰하였으며 경피 흡수 제형에서 요구하는 이상적인 투과기전에 수렴하는 제형조건을 제시하였다.

Abstract : The multilayered transdermal delivery system has been designed to investigate how the design factors (e.g. cross-linking density, partition coefficient, loading dose) affect the release rate and pattern. The results showed that the release pattern and release rate can be controlled by changing either cross-linking density or loading dose. Based on these results, feasibility study for an ideal transdermal delivery has been performed with newly designed three layered monolithic dispersed type device. The result showed that it is feasible to formulate a new transdermal drug delivery system which can meet the requirements for ideal transdermal therapeutic system.

서 론

방출 조절성 제형 개발에 있어서 이상적인 약물 투과기전은 약물의 투과속도가 장시간 일정하게 유지되는 것이다. 그러나 경피 흡수 제형에 있어서 이상적인 약물 투과기전은 Fig. 1(C)와 같이 약물 투과시 초기에 과량의 약물이 투과되고 그 이후로는 일정한 약물 투과속도를 나타내는 것이다.^{1,2} 약물이 피부를 투과하는 초기과정에서 피부에 포화 상태를 이룬 후, 혈관으로 들어가므로 약물이 신속히 유효 혈중 농도에 이르기 위해서는 약물의 초기 과량 방출현상(burst effect)이 필요하다. 그리고 그 이후로는 일정한 방출 속도를 나타내어야 실제 혈관내로의 약물의 투과 속도가 항상 일정히 유지될 수 있다.³

이제까지 개발되어 온 고분자를 이용한 경피 흡수 제형은 크게 두가지로 구분될 수 있다. 첫째는 단일층의 고분자 기질(polymeric matrix)을 이용한 단층 구조 제형(monolithic device)이며,^{4,5} 둘째는 고분자 막을 이용한 제형(reservoir device)이다.^{6,7} 이들의 약물 투과기전을 보면 다음과 같다. 단일층의 고분자 기질로 된 제형은 고분자 기질내에 약물이 혼합, 분산되어 있는 시스템이다. 이 시스템은 방출 초기에 약물의 과량 방출현상(burst-effect)을 나타내며 약물의 방출속도는 시간에 대하여 -0.5차 속도를 나타낸다.(Fig. 1(A)) 따라서 초기 과량의 약물 방출로 신속히 유효 혈중 농도에 이를 수는 있으나 약물 투과속도가 시간에 대하여 -0.5차 속도를 나타내므로 약물 투과량의 감소속도가 빨라 지속적으로 치료 유효 혈중농도를 유지하기 힘들다는 근본적인 문제점을 안고 있다.⁸

고분자 막을 이용하는 제형(reservoir device)은 초기 과량의 약물 방출현상을 나타내지 않고 일정한 약물 방출속도를 나타내므로(Fig. 1(B)) 치료 유효 혈중 농도를 장기간에 걸쳐 지속적으로 유지할 수 있다.^{9,10} 그러나 약물의 초기 과량 방출현상이 나타나지 않으므로 약제를 부착한 후

치료 유효 혈중 농도에 이르는 시간이 오래 걸리는 단점이 있어 신속한 치료효과를 기대하기 힘들다. 이러한 문제점으로 인하여 제형 표면에 약물을 고농도로 입히는 방법이나 경구 투여 방법을 혼용하는 방법등이 이용되고 있다.¹¹

본 연구에서 제시하는 제형은 앞서 설명한 제형들이 가지고 있는 문제점을 제거하기 위한 새로운 제형이다. 약물 투여시 초기에 과량 방출현상(burst effect)을 나타내고 그 이후로는 거의 일정한 약물의 투과속도를 나타내는 투과기전을 유도하고자 하는 것이다. 즉 제형이 부착된 후 신속히 약물이 치료 유효 혈중 농도에 도달하며 또한 적절한 혈중농도를 장기간 지속적으로 유지하는 이상적인 약물 투과기전을 목적으로 하였다. 이런 목적으로 다층 구조의 고분자 기질층(multilayer polymeric matrix)으로 이루어진 제형을 착안하였다. 본 실험에서는 3층으로 구성된 실리콘 기질을 제조하였다. 각 층의 고분자 기질은 각기 그 특성을 달리하는데 본 연구에서는 가교밀도에 따른 확산계수의 변화를 주었다. 즉 접착층에 가까운 고분자 기질층일수록 가교 밀도를 점차 높이하어 좁으로써 (가교밀도: 제1차 고분자 층 < 제2차 고분자 층 < 제3차 고분자 층)(Fig. 2 참조) 접착층에 가까울수록 확산계수를 감소시킨

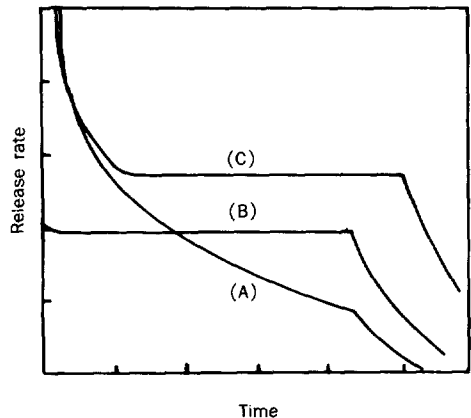


Fig. 1. Comparison of drug release patterns from each drug formulations : (A) monolithic device, (B) reservoir device, (C) ideal release.

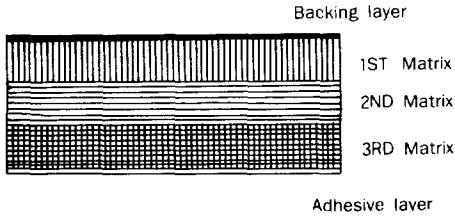


Fig. 2. Schematic diagram of multilayered matrix device.

것이다. (확산계수 : 제1차 고분자 층 > 제2차 고분자 층 > 제3차 고분자 층) (Fig. 2 참조) 이것은 약물이 고분자 기질내를 투과하는 과정에서 점차 확산계수가 낮은 고분자 층을 지남에 따라 약물의 농도구배 (concentration gradient)의 변화를 줄임으로써 약물의 투과 속도를 시간에 대하여 0차 속도로 유지하기 위함이었다.

실 험

클로니딘

본 연구에서 사용한 클로니딘은 Sigma 제품과 ³H로 label된 Amersham 제품을 사용하였다. 동위원소 물질은 0.01몰의 염산과 1:1의 비율로 혼합된 용액에 녹아 있으며 250 μ l의 활성도는 250 μ Ci이었다. Label되지 않은 클로니딘 500mg과 label된 클로니딘 250 μ l를 탈 이온수 (deionized water) 6.5ml에 녹여 저장용액을 준비하였다.

고분자 재질

고분자는 실리콘으로 Dow Corning회사 제품인 MDX 4-4210을 사용하였다. 이 고분자는 인체에 독성이 전혀 없는 의료용 고분자로 탄력성이 뛰어나므로 고분자 기질을 형성하는 데 바람직하였다. 가교제로는 역시 Dow Corning 회사의 제품으로 유기 백금이 포함된 실리콘 계통을 사용하였다.

실리콘 막의 제조방법과 투과실험

실리콘 막은 클로로포름을 사용하여 유리판위에 주형한 후 진공하에 60 $^{\circ}$ C로 12시간 숙성하여 제조하였다.

투과실험은 two chamber diffusion cell을 사용하였다. cell의 각 부분은 고분자 막을 끼우고 o-ring으로 밀봉하여 고정시켰다. cell의 한쪽은 클로니딘 용액의 부피를 19ml로 하고 투과면적은 2.01cm²로 하였다. 이렇게 준비된 diffusion cell의 다른 한쪽에는 PBS(pH7.4)를 채웠으며 부피는 19ml로 하였다. 온도는 항온조를 이용하여 37 $^{\circ}$ C를 유지시켰다.

시료채취는 적절한 시간간격으로 500 μ l씩 채취하였으며 scintillation cocktail 4ml과 혼합하여 liquid scintillation counter를 이용하여 농도분석을 하였다. 동시에 PBS 500 μ l로 시료채취 후 부피보정을 하였다.

다층구조 제형에서의 클로니딘의 투과특성 실험

클로니딘과 label된 클로니딘을 탈이온수 (deionized water)에 용해시켜 이를 -20 $^{\circ}$ C로 냉동하였다. 그런 후 냉동 진공하에서 24시간 동안 유지시켜 미세분말로 된 클로니딘을 얻었다. 그리고 실리콘 1g에 가교제를 5wt%, 10wt%, 20wt%로 각각 섞고 여기에 클로로포름 5ml을 넣어 혼합하여 고분자 용액을 만든 후 여기에 클로니딘 분말을 분산시켰다. 클로니딘의 양은 포화용액에 비해 4.36배, 1.11배로 과포화 시킨 경우와 0.55배로 불포화 시킨 경우로 준비하였다. 클로니딘이 실리콘에 대해 갖는 포화농도는 분배계수를 통하여 76.92mg/ml임을 알았다.

이 분산용액을 60 $^{\circ}$ C 진공하에서 12시간 숙성시켜 실리콘을 가교시킴으로써 실리콘에 클로니딘이 혼합, 분산된 형태의 고분자 기질층을 제조하였다. 처음에 제조된 제1차 고분자 층은 가교제의 양을 5wt%로 혼합한 것이다. 이렇게 제조된 제1차 고분자 층위에 앞서와 같은 방법으로 가교제 양만 10wt%로 늘려 진공 숙성하여 제2차 고분자 층을 성형하고 가교제의 양을 20wt%로 하여 제3차 고분자 층을 성형함으로써 3층으로 된 다층구조의 고분자 제형을 제조하였다.

또한 클로니딘을 냉동건조후 클로로포름 80ml

에 녹여 액상의 약물과 고분자 용액을 혼합하였다. 이 혼합용액은 상기한 것과 동일한 방법으로 다층구조의 제형으로 제조되었다. 이 경우 클로니딘은 포화농도에 1.12배, 7.29배로 과포화시켰다. 이는 다층구조 제형이 갖는 약물의 투과기전 이외에 약물의 분산상태에 따른 투과기전의 차이를 조사해 보고자 함이었다.

다층구조 제형의 방출실험은 one chamber diffusion cell에서 수행되었으며 실험조건은 two chamber diffusion cell에서와 동일한 조건에서 수행되었다.

결과 및 고찰

실리콘 기질(silicone matrix)에서의 클로니딘 투과특성

실리콘 기질의 투과특성의 변화를 주는 방법으로 가교밀도를 변화시켰다. 따라서 가교밀도에 따른 투과특성을 보기에 앞서 가교농도에 따른 가교밀도의 변화를 고찰하였다.

가교밀도는 절대치를 구하는 것이 매우 어려웠으며 오차도 매우 심해 팽윤도(degree of swelling)에 의해 상대치를 구하는 방법을 선택하였다. 이것은 팽윤도가 가교밀도와 비례관계를 가지므로 가교밀도의 상대치를 구하는 것이 가능하며 실험 오차를 줄일 수 있었다.

팽윤실험에 사용한 용매는 클로로포름이었으며 평형상태에 도달하도록 하기 위하여 상온에서 24시간 동안 유지시켰다. 그런 후 무게의 변화를 측정하여 팽윤도를 계산하였다.¹²

가교제 농도는 1wt%에서부터 시작하여 5wt%, 10wt%, 20wt% 그리고 30wt%에서 고분자 기질을 제조하였다. 그러나 1wt%의 가교제가 들어갔을 때에는 고분자 막이 형성되지 않았으므로 팽윤 실험은 5wt%이상에서 시행하였다.

Fig. 3에서 보는 바와 같이 팽윤도는 가교제의 농도가 증가함에 따라 지수적으로 감소하는 것으로 나타났다. 이 실험결과에서 보듯이 20wt% 이상으로 가교제를 섞었을 때에는 가교제의 양을

더 이상 증가시켜도 가교밀도에서는 거의 변화가 없었다. 따라서 고분자 기질을 제조하는데 있어서는 가교제의 농도를 5wt%에서 20wt%까지 변화시키면서 투과실험을 수행하였다. 가교밀도에 따른 확산계수의 변화를 실험한 결과 Fig. 4에서 보는 바와 같이 나타났다. 위의 실험결과와 가교

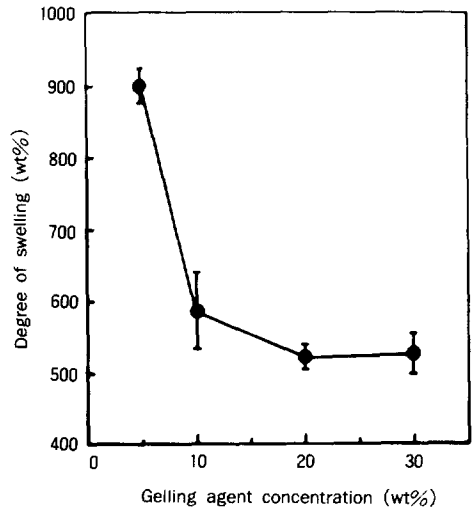


Fig. 3. Swelling change of polymer matrix with gelling agent concentration. (n=5, mean values \pm SD).

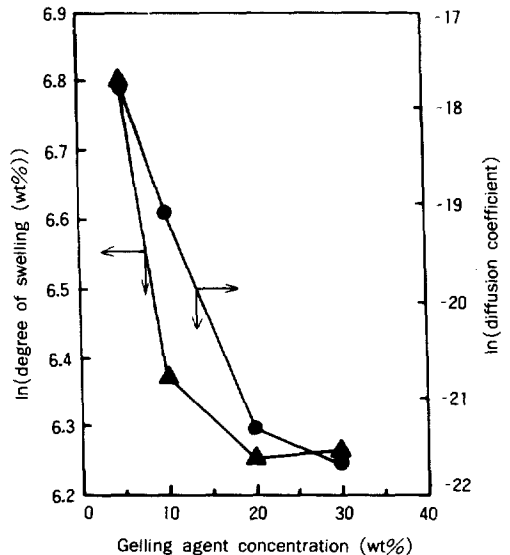


Fig. 4. Comparison of swelling and diffusion according to the gelling agent concentration.

밀도의 실험결과를 종합하여 가교밀도에 따른 확산계수의 변화를 비교하여 Fig. 5과 같은 결과를 얻었다. 즉 확산계수는 가교밀도에 대해 logarithm으로 거의 비례하는 결과를 보였으며 $3.89 \times 10^{-10} \text{ cm}^2 / \text{sec}$ 이상의 확산계수로부터 $1.83 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 / \text{sec}$ 의 범위를 나타내었다.

다층구조의 제형에서의 투과특성

클로니딘을 분말 상태(<200mesh)로 실리콘에 분산시켜 제조한 다층구조의 제형에 대해 실험하였다. 각 층의 클로니딘 농도는 동일하게 하였으며 3층으로 된 고분자 기질의 가교농도는 제1차 고분자 층이 5wt%, 제2차 고분자 층이 10wt% 그리고 제3차 고분자 층이 20wt%가 되게 하였다. 즉 피부와 접촉하는 부분으로 갈수록 가교밀도를 높게 함으로써 확산계수가 낮게 제조한 것이다.

이 시스템에서 초기 클로니딘의 봉입량은 세가지 경우에 대해 실험하였다. 첫번째 경우는 클로니딘을 실리콘 기질에 대해 331.6mg/ml로 각 층에 일정하게 봉입하였다. 방출실험은 one chamber diffusion cell에서 시행하였으며 실험결과는 Fig. 6(A)에서와 같이 나타났다. 10시간 동안 초기 과량 방출현상(burst effect)이 잘 나타나는 것을 보이고 있다. 이때 초기 10시간 동안 단위면적당 400 μg 의 투과량을 나타냈으며 그 후에는 1.2~

1.7 $\mu\text{g} / \text{hr} / \text{cm}^2$ 의 투과속도를 나타내고 있다. 이 투과속도는 70시간 이후로 계속 유지되고 있었다. 다음은 앞서와 동일한 조건에서 클로니딘의 봉입량을 고분자 기질에 대해 82.92mg/ml로 하였다. 실험결과는 Fig. 6(B)에서 보는 바와 같이 초기 과량방출 현상이 클로니딘 방출 시작 후 8시간 정도 지속되었다. 이 때에는 8시간동안 단위

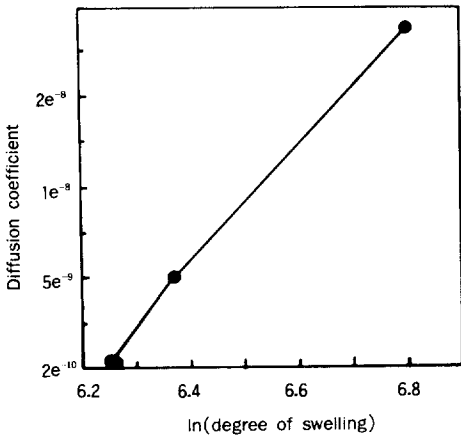


Fig. 5. Relationship of diffusion coefficient with degree of swelling.

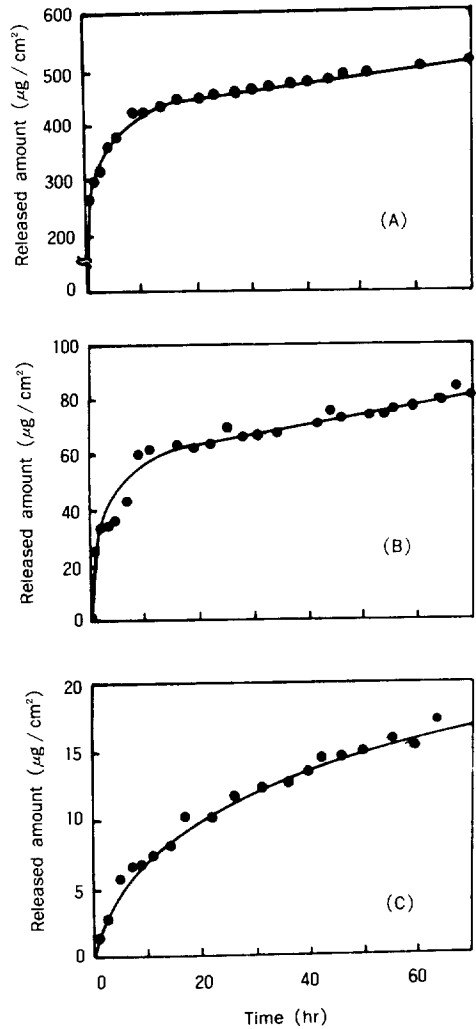


Fig. 6. Change of drug release pattern with drug loading amount. (case 1) (A) 331.6mg/ml (supersaturated), (B) 82.92mg/ml (supersaturated), (C) 46.46mg/ml (subsaturated).

면적당 55 μ g 정도의 클로니딘이 방출되었다. 그 이후로는 0.2~0.5 μ g/hr/cm²의 방출속도를 나타내며 70시간을 지나도록 일정하게 유지되고 있음을 보이고 있다.

위의 두 경우의 결과는 경피 흡수 제형에서 요구하는 이상적인 투과기전에 수렴하고 있음을 보여주었다. 위의 각 경우는 투과량의 절대치에서는 차이가 있으나 전체적인 클로니딘의 투과기전은 동일하게 나타났다. 클로니딘은 8~12 μ g/hr의 투과속도가 요구되므로 위의 제형 조건들은 투과면적을 늘림으로써 적정치를 유지할 수 있을 것이다.

다음은 초기 클로니딘의 봉입량을 46.46mg/ml로 한 것이다. 상기의 두 실험은 봉입량을 과포화 상태로 한 것이나 여기에서는 실리콘 기질내에 클로니딘의 포화농도인 76.94mg/ml에 대해 0.55배로 불포화 시킨 상태로 봉입한 것이다. 이때 실험결과는 Fig. 6(C)에서와 같이 나타났다. 이 경우에 있어서 클로니딘은 과포화 상태로 봉입된 상기의 두 경우와 다른 투과기전을 보이고 있다. 과포화 경우에 나타나는 초기 약물의 과량 방출과 그 이후로의 일정한 투과속도를 보이지 않았으며 시간에 따라 투과속도가 점차 감소하는 것으로 나타났다. 이는 단층구조를 갖는 제형에서 나타나는 투과기전과 흡사한 것으로 경피 흡수 제형에서 목표로 하는 투과기전을 만족시키지 못하는 것이었다.

다음은 상기의 다층구조와 동일한 가교밀도를 갖는 실리콘 기질에 클로니딘을 녹인 상태로 분산 시킨 경우에 대해 실험하였다. 클로니딘의 봉입량은 86.24mg/ml과 557.21mg/ml로 각기 과포화 시킨 경우에 대해서 실험하였다.

클로니딘이 86.24mg/ml로 포화농도에 1.12배로 과포화된 경우의 실험결과는 Fig. 7(A)에서와 같이 나타났다. 10시간 정도까지 초기 과량 방출 현상이 잘 나타났으며 이 때까지 투과된 클로니딘의 양은 단위면적당 200 μ g 정도였다. 그 이후로는 투과속도가 약간씩 감소하는 추세를 보였으나

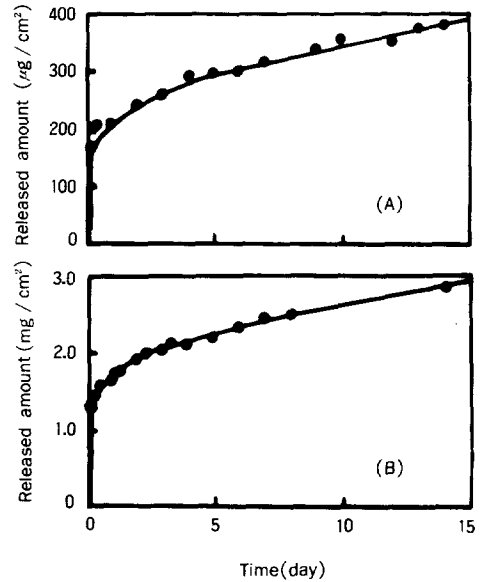


Fig. 7. Change of drug release pattern with drug loading amount (case 2) : (A) 86.24mg/ml (super saturated), (B) 557.21mg/ml (supersaturated).

15일간 0.97~0.35 μ g/hr/cm²의 투과속도를 나타내었다. 앞서의 실험결과 (Fig. 6(B))와 비교해 볼 때 투과속도가 2배가량 증가하였으며 투과속도는 약간 변화함을 보이고 있었다.

클로니딘이 557.21mg/ml로 포화농도에 7.29배로 과포화된 경우는 시간에 따른 약물의 방출량은 Fig. 7(B)와 같이 나타났다. 10시간 동안 초기 과량 방출 현상이 나타나며 이 때까지 단위면적당 1.6mg의 클로니딘이 단위면적당 투과하였다. 이후로는 4.17~2.36mg/hr/cm²의 투과속도를 15일간 유지하였다. 이 투과속도의 범위는 클로니딘에 있어서 유효 투과속도가 8-12 μ g/hr인 것에 비추어 볼 때 매우 바람직한 투과속도 및 투과기전을 나타내고 있는 것으로 생각되었다.

이상의 실험결과를 볼 때 봉입된 클로니딘의 양이 포화농도 이상으로 과포화 시킨 경우에 초기 과량 방출 후 일정한 투과속도를 나타내었다. 또한 약물은 분말 상태보다 녹인 상태에서 분산된 경우가 투과량이 높아 더 바람직한 것으로 관찰되었다.

결 론

참 고 문 헌

실리콘은 가교제의 농도가 1wt%이하에서는 기질이 형성되지 않았으며 20wt%이상에서는 클로니딘 투과도의 차이가 거의 없으므로 가교제의 농도는 5wt%에서 20wt%의 범위내에서 사용하는 것이 타당하였다. 이 경우 클로니딘의 실리콘에 대한 확산계수는 $1.89 \times 10^{-8} \sim 5.51 \times 10^{-10} \text{cm}^2 / \text{sec}$ 의 범위를 나타내었다.

다층구조 제형에서는 클로니딘의 봉입량이 과포화로 되었을 때에는 봉입량에 따라 투과량의 절대치의 변화는 있었으나 투과기전의 차이는 보이지 않았다. 과포화로 클로니딘이 봉입된 경우는 초기 과량 방출(burst effect)과 zero-order에 유사한 투과속도를 모두 나타내므로 경피 흡수 제형에서 요구하는 이상적인 투과기전에 수렴하였다. 그러나 봉입량이 포화농도 이하로 되었을 때에는 단층구조의 제형에서와 유사한 시간에 대해 -0.5차에 가까운 투과속도를 나타내었다. 또한 클로니딘을 분말상태로 고분자에 분산(dispersed)시킨 경우보다 녹인 상태(dissolved)로 분산시킨 경우가 클로니딘의 투과속도가 높게 나타났다.

1. G. W. Cleary, "Transdermal Controlled Release Systems", in Medical Applications of Controlled Release (eds, R. S. Langer and P. L. Wise), Vol. 1, CRC Press, Florida, p203, 1984.
2. R. H. Guy et al, *Xenobiotica*, **17**, 325(1987).
3. D. T. Lowenthal et al, *American Heart J.*, **112**, 893(1986).
4. U. S. Patent, 4144317 (1979).
5. U. S. Patent, 4314557 (1982).
6. U. S. Patent, 4379454 (1983).
7. J. Shaw, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **9**, 579(1983).
8. U. S. Patent, 4336243 (1982).
9. R. H. Guy, *J. of Controlled Release*, **4**, 237 (1987).
10. S. W. Kim R. V. Peterson and J. Feijen, "Polymeric Drug Delivery Systems", in Drug Design (ed. E. J. Ariens), Vol. X, Academic Press, N. Y. p193, 1980.
11. Y. W. Chien et al, *AIChE J.*, **31**, 741(1985).
12. P. J. Flory, "Principles of Polymer Chemistry", Cornell University Press, Ithaca, New York, p465, 1953.