

생분해성 신소재 기반 점막 점착 (BEMA) 구강 패치제의 개발

황지민*, 석부연, 김남희, 안희진, 황수연, 조성완†

*건양대학교 제약생명공학과

e-mail:jimin0792@naver.com

The development of bio-erodible mucoadhesive(BEMA) patch using new materials

Ji-Min Hwang*, Bu-Yeon Seok, Nam-Hee Kim, Hee-Jin An, Su-Yeon Hwang, Seong-Wan Cho†

†Dept. of Pharmaceutics & Biotechnology, Konyang University

요약

구내염은 구강에 발생하는 직경 1cm 이내의 회백색 발진으로, 세균, 바이러스, 스트레스 등에 의해 발병된다. 구내염 증상의 경감을 위해서 이용되는 액제, 연고제, 크림제 등은 적용부위에서의 잔류시간이 짧고 1회 투여량이 일정하지 않다. 이를 보완하기 위해 점착성 고분자를 적용한 패치제를 이용하여 약물이 더 오래 머물러, 일정한 효과를 낼 수 있도록 하였다. 주성분인 triamcinolone acetonide와, 점착성 고분자로서 HPC를 함유한 패치를 제조한 뒤 평가를 진행하였다. 그 결과, 점착력 시험 결과 기존 시판 제품과 유사한 점착 시간을 보였으며, 함량 평가 결과 처방된 약물의 70% 이상의 약물 방출이 이루어졌음을 확인하였다. 본 연구에서 제작한 패치제는 이물감이 적어 다양한 연령의 환자들이 편리하게 사용 가능할 것이라 예상된다.

1. 서론

구내염이란 치주, 혀, 뺨의 안쪽 면 등에 발생하는 직경 1cm 이내의 원형 또는 타원형의 회백색 발진을 말한다.¹⁾ 구내염의 원인은 세균이나 바이러스에 의해 발병되고, 스트레스, 피로 등이 면역력 저하를 일으켜 발병하기도 한다.²⁾ 구내염으로 인한 통증 및 이물감으로 인해 일상생활에 불편함을 겪는 환자의 비율이 점점 증가하는 추세이다. 국민건강보험공단 자료에 의하면, 국내 구내염 환자 수는 2008년 116만 6273명에서 2014년 151만 5000명으로 약 29.9% 증가한 것으로 나타났다. 이는 최근 바쁜 현대사회를 살아가면서 생기는 스트레스나 다이어트와 편식, 인스턴트 식품 섭취, 과음, 과로 등으로 인한 피로와 영양부족 등에 의해 구내염으로 많은 사람이 불편을 겪고 있음을 알 수 있다.

현재 구내염 증상의 경감을 위해서는 강력한 항염증 제제를 발진 부위에 국소적으로 투여하는 것이 효과적인데, 이 중 Triamcinolone이 탁월한 증상 경감 효과를 가지고 있다고 알려져 왔다. Triamcinolone은 합성 corticosteroid의 일종으로, 부신피질호르몬 유사작용을 통하여 항염증작용을 나타내며 고용량에서는 부신 기능을 억제하여 약리작용을 나타낸다.³⁾

Triamcinolone을 구강점막에 국소적으로 적용하여 치료 목

적을 달성하기 위한 제형 연구가 *in vitro*⁴⁾⁵⁾와 *in vivo*⁶⁾⁷⁾에서 다양하게 이루어지고 있다. 구강점막은 약물의 투과도가 높고 혈관이 다량 분포해 있어 약물의 흡수에 매우 좋은 투여 경로이다.⁸⁾ 구강점막을 통하여 약물을 투여하게 되면 위장관에서의 대사 뿐만 아니라 간초회통과효과를 회피할 수 있으며,⁹⁾ 약물제형을 적용하거나 제거하기가 쉽다. 구강점막에 투여하기 위하여 개발된 제형 중 액제, 연고제, 크림제 등은 환부에 적용했을 때 타액과 체온 등에 의해 제제가 용해되거나 제거됨으로써 장시간의 효과를 기대하기 어려우며, 1회 투여량이 일정하지 않아 일정한 효과를 기대하기 어렵다.¹⁰⁾ 이러한 문제를 해결하기 위하여 점착성 고분자를 이용해 패치를 제조하게 되면, 구강점막에서 타액에 의해 쉽게 용해되지 않을 뿐만 아니라 약물이 적용 부위에 오래 체류할 수 있다.¹¹⁾ 점착성 고분자로서 생분해성 고분자를 사용하고자 하였다. 생분해성 고분자란 생체 내 또는 자연환경 하에서 스스로 분해되는 고분자를 말한다. 종류로는 천연 고분자형과 합성 생분해형이 있는데, 천연 고분자형은 천연으로 존재하거나 혹은 생물에 의하여 만들어지는 고분자를 말하며, 합성 고분자형은 인공적으로 분자량이 매우 작은 단위체를 반복적으로 결합하여 사슬 혹은 그물 모양으로 만든 고분자를 말한다. 보다 효과적인 약물 방출을 위하여 방출률, 점착성, 독성, 약물과의 반응성 등 여러 가지의 인자가 고려되어야 하므로, 여러

고분자들을 스크리닝 후 최종 목적에 맞는 생분해성 신소재 기반 점막점착성 고분자를 연구하였다.

2. 실험방법

2.1 사용 기기

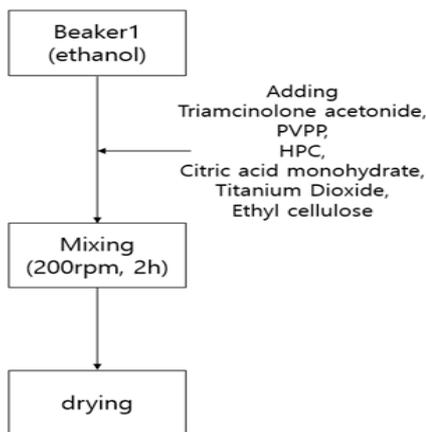
건조기(SAMHEUNG, SH-DO-550FG), Balance(aeADAM, ADAM PW214 Analytical Balance), 자동코팅기(오션과학, C OAD411a), 수분측정기(KERN, MLB 50-3), Hot plate & Stirrer(Mtopo, MS300HMS)

2.2 사용 시약

Triamcinolone Acetonide(SIGMA-ALDRICH)(USA)이고, 첨가제로 사용한 시약은 Titanium Dioxide(YAKURI PURE CHEMICALS CO., LTD)(Japan), Citric acid monohydrate (삼천순약공업주식회사)(KOR), Poly(Vinyl-polyrrolidone) (SIGMA-Aldrich)(USA), Hydroxypropyl Cellulose(Wako)(Japan), ethanol(J.T.baker)(KOR)

2.3 패치제 제조 방법

함유한 패치제를 그림 1의 순서대로 제조하였다. 비커 한 개를 준비하여 ethanol을 30ml 만큼 넣어준다. 그 비커에 triamcinolone acetonide 0.025mg, povidone 400mg, HPC 800mg, citric acid monohydrate 600mg, titanium dioxide 500mg, ethyl cellulose 700mg¹²⁾을 다 넣어준 후 교반기를 이용하여 200rpm으로 2시간 동안 교반을 시켜준다. 잘 교반된 이 약물을 과립코팅기를 이용하여 적당한 두께로 절연시켜준다. 절연을 다 시켜준 후에는 실온에서 40분 건조시키고, 40℃ 건조기를 이용해 20분 동안 더 건조를 시켜준다. 그 후에 3×4cm 크기로 절단하였다.



[그림 1] 정제 제조 공정도

[표 1] triamcinolone acetonide 함유 패치제 처방

Ingredients (mg)	A	B	C	D
Triamcinolone Acetonide	0.025	0.025	0.025	0.025
Povidone	500	450	400	350
HPC	700	750	800	850
Citric acid	600	600	600	600
Titanium dioxide	600	550	500	450
Ethyl cellulose	600	650	700	750
Ethanol(mL)	30	30	30	30
Total(mg)	3000	3000	3000	3000

2.4 패치제 평가 방법

2.4.1 점착력 시험

대한약전 제 6개정 용출시험법 중 제2법(패들법)을 이용하였다. 시험액은 pH 7.0의 인공타액 800mL를 제조하여 사용하였으며, rpm은 100, 온도는 37±0.5℃로 하였다. 검체로는 각 처방의 약물층을 직경 1cm의 원형으로 절단한 것 4개를 사용하였다.¹³⁾

2.4.2 점도 측정

모든 처방의 건조 전 약물층 용액의 점도를 측정하였으며 12rpm에서 62번 spindle을 이용하여 10분 동안 측정된 뒤 cPs 값을 기록하였다.

2.4.3 안정성 평가

각 처방으로 만들어진 패치의 약물층이 제조 후 12시간이 지나도 층이 분리되지 않고 분산 상태를 유지하여 안정성이 유효한지 판단하였다.¹⁴⁾

2.4.4 관능 평가

triamcinolone acetonide 패치를 지원자 10명에 대하여 구강 점막에 부착시키고 부착성 및 이물감을 측정하였다. 실험을 하기 전 손등에 부착을 시킨 후 발진의 여부를 확인한 후 이상이 없을 시 평가를 진행하였다.

2.4.5 약물 방출 시험

triamcinolone acetonide의 함량은 0.039, 0.078, 0.156, 0.313, 0.625µg/ml의 농도로 표준용액을 만들어 다음과 같은 HPLC 조건으로 피크 넓이를 측정하여 검량선을 작성하여, 약물을 정량하였다. 분석조건으로 이동상은 65% 메탄올이었으며 그 유속은 1.0ml/min이었다. 실험에 사용된 칼럼은 cosmosil 5 C₁₈(5µm particle size, 4mm×150mm)이었고 칼럼의 온도는 실온이었다. 3×4cm 크기로 잘라 이동상에 녹여 500mL로 한 액을 검액으로 하였다. 이 검액을 0.45µm 필터로 여과시켰다. 검

출 파장은 240nm이었으며 주입용적은 20 μ l이었다.

3. 결과 및 고찰

3.1 평가 결과

3.1.1 점착력 시험

점착력 시험은 패치의 점착력을 측정하는 시험으로, 패치를 구강점막에 붙였을 때 이를 유지할 수 있는 점착력을 갖고 있는지를 측정하였다. 기존의 상품화된 triamcinolone acetonide 패치는 3시간 정도 부착되었는데¹⁵⁾ 처방 B는 2시간 40분 정도, 처방 C, D는 3시간 이상의 점착력을 보였다. (표 2)

[표 2] 점착력 시험 결과

Sample	Adhesive(min)
A	144 \pm 21
B	164 \pm 35
C	280 \pm 24
D	263 \pm 45

3.1.2 점도 측정

모든 처방대로 약물층 용액을 제조하여 점도를 측정하였으며, 신뢰도 80% 이상의 값들을 채택하여 측정값들을 나타내었다. (표 3)

[표 3] 점도 측정 결과

Sample	cPs
A	1563 \pm 9.5
B	2113 \pm 28.5
C	2315 \pm 1.2
D	2064 \pm 29.5

3.1.3 안정성 평가

각 처방으로 만들어진 패치의 약물층 모두가 12시간이 지난 후에도 층이 분리되지 않고 분산 상태를 유지하여 안정성이 있는 것으로 판단하였다. (표 4)

[표 4] 안정성 평가 결과

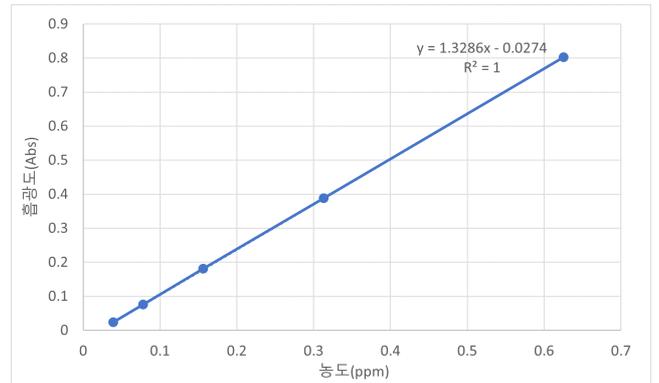
Sample	Stability
A	Good
B	Good
C	Good
D	Good

3.1.4 관능 평가

손등에 부착을 했을 경우 모든 실험자들에게서 발진이나 가려움은 느껴지지 않았고, 구강점막에 부착시 쉽게 잘 부착이 되었다. 부착 후에도 음식물 섭취가 없는 한 부착된 상태로 평균 2시간정도 부착이 유지되었고 이물감 또한 느껴지지 않았다.

3.1.5 약물 방출 시험

triamcinolone acetonide의 함량에 따라 x축은 농도(ppm), y축은 흡광도(Abs)로 하는 검량선식을 도출하였다(그림 2).

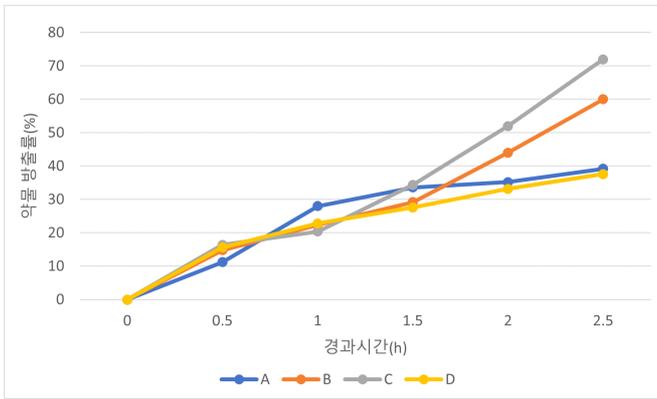


[그림 2] triamcinolone acetonide 검량선

리셉타 용액은 약 12ml의 인공타액(pH 7.0)과 메탄올의 8:2 혼합액으로 채웠으며 온도는 37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C로 유지하였고 600rpm으로 일정하게 교반하였다. 실험 시작 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5시간에 0.3ml의 리셉타 용액을 채취하여 이중에 함유된 약물의 함량은 고속액체크로마토그래피법으로 정량하였다. 제조된 패치에서 약물이 방출되어 70%에 근접한 함량의 triamcinolone acetonide이 방출되었음을 확인할 수 있었다(그림 3). 다른 A, B, D의 처방의 경우보다 C처방으로 제조된 패치가 더 높은 약물 방출이 이루어졌다.

[표 5] 시간에 따른 방출 약물 농도 (단위: mg/ml)

Time	A	B	C	D
0h	0	0	0	0
0.5h	0.028	0.037	0.041	0.039
1h	0.070	0.056	0.051	0.057
1.5h	0.084	0.073	0.086	0.069
2h	0.088	0.011	0.13	0.083
2.5h	0.098	0.15	0.18	0.094



[그림 3] 시간 경과에 따른 약물 방출률

4. 결론

본 연구팀에서 triamcinolone acetonide 함유 구강 패치제를 제조하고 평가한 것을 통해 처방 C가 가장 적합하다는 결론을 내렸다. 그 이유는 점착력 시험에서 C의 점착 시간이 가장 길었고, 패치제로서의 약물 방출 기능이 잘 이루어지는지에 대한 평가를 해 보았을 때 다른 처방들에 비해 C의 결과값이 우수하였고, 다른 시험들에서 얻어진 결과 역시 우수한 값이 얻어졌음을 볼 수 있었다. 이에 본 연구는 처방 C로 제조된 패치가 가장 적합하다고 판단하였다.

본 연구팀은 기존의 제형 중 액제, 연고제 등은 치료부위에 잘 달라붙지 않는다는 문제점을 가지고 있으며, 패치 형태는 접착 시 이물감이 심해 아직까지 시중에 판매되지 않고 있음을 주목하여 주제로 선정하였으며, 본 연구에서 제작된 패치제는 시판 중인 제품보다 다양한 연령층의 사람들이 사용하는 데에 거부감을 줄여줌과 동시에 구내염 패치제 시장의 확대를 가져올 것으로 사료된다.

참고문헌

[1] Gye Ju Rhee, Duk Keun Lee, Kwang Hyun Sin, Chong Bum Park, Formulation and Pharmaceutical Properties of Mucoadhesive Film Containing Dipotassium Glycyrrhizate, p 127-136, (1999.05.08.)
 [2] S-C. Chi, K-H. Lee and E-S. Park, Design of Oral Patches for the Treatment of Aphthous Stomatitis : Drug Layer, J. Kor, Tharm. Sci, 25(4), 339-345 (1995).
 [3] 윤희영, 이병구, and 박혜선. "경구용 시럽제 중 Triamcinolone의 안정성 연구." 한국임상약학회지 22.2 (2012): 176-180.
 [4] Shin, S. C. and Kim, J. Y. : Enhanced permeation of tria-

mcinolone acetonide through the buccal mucosa. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50, 217~20 (2000).

[5] Ungphai boon, S. and Maitani, Y. : *In vitro* permeation studies of triamcinolone acetonide mouthwashes. *Int. J. Pharm.* 220, 111~7 (2001).

[6] Ali, J., Khar, R.K. and Ahuja, A. : Formulation and characterization of a buccoadhesive erodible tablet for the treatment of oral lesions. *Pharmazie* 53, 329~34 (1998.).

[7] Shin, S., Bum, J. and Choi, J. : Enhanced bioavailability by buccal administration of triamcinolone acetonide from the bioadhesive gels in rabbits. *Int. J. Pharm.* 209 37~43 (2000).

[8] Patel, V. F., Liu, F. and Brown, M. B. : Modeling the oral cavity : In vitro and in vivo evaluations of buccal drug delivery systems. *J. Control. Release* 161, 746~56 (2012).

[9] Shinkar, D. M., Dhake, A. S. and Setty, C. M. : Drug delivery from the oral cavity: a focus on mucoadhesive buccal drug delivery systems. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 6 6, 466~500 (2012).

[10] 이규현, 박은석, and 지상철. "아프타성 구내염 치료용 구강 패치의 설계." *Journal of Pharmaceutical Investigation* 25.4 (1995): 339-346. 약물층, Drug Layer.

[11] 정성희, 옥수민, 허준영, 고명연, 안용우, Jeong Sung-Hee, Ok Soo-Min, Huh Joon-Young, Ko Myung-Yun, and Ahn Yong-Woo. "구강점막에서 약물의 직접적용을 위한 연구." *Journal of Oral Medicine and Pain* 35.4 (2010): 229-235.

[12] Gye Ju Rhee, Hyun-Joo Suh, Duck Geun Lee, Jong Bum Park, Kwang Hyun Shin, Sung Joo Hwang, Formulation and Pharmaceutical Properties of Local Mucoadhesive-Patch Preparation, p 187-194, (1998. 01. 12.)

[13] 동화약품주식회사. Oral Mucoadhesive Film. 10-2002-0002577, 2002.01.16, 2008.06.25

[14] 김훈, and 김철태. "응급구조사들이 사용하는 약물의 제형 개발에 관한 연구." *한국응급구조학회지* 24.2 (2020): 89-97.

[15] (주)에프디엘. ORAL MUCOSA ADHESIVE PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING TRIAMCINOLONE ACETONIDE. 1019970009794, 1995.08.19., 2001.06.07