

니페디핀의 삼투정 과립 시스템에서 과립의 크기와 약물의 용해도가 약물의 방출에 미치는 영향

정성찬 · 전세강* · 조영호* · 김문석** · 이 봉 · 강길선*** · 이해방***

부경대학교 고분자공학과, *전북대학교 유기신물질공학과,

**한국화학연구원 나노생체재료연구팀

(2005년 2월 14일 접수, 2005년 4월 8일 채택)

The Effect of Bead Size and Drug Solubility on Drug Release from Osmotic Granule Delivery System for Nifedipine

Sung Chan Jeong, Se Kang Chon*, Young Ho Jo*, Moon Suk Kim**,

Bong Lee, Gilson Khang***†, and Hai Bang Lee***

Department of Polymer Engineering, Pukyung National University,

100, Yongdang Dong, Nam Ku, Busan 608-739, Korea

*Department of Advanced Organic Materials Engineering, Chonbuk National University,

664-14, Dukjin Ku, Jeonju 561-756, Korea

**Nanobiomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology,

P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-343, Korea

(Received February 14, 2005; accepted April 8, 2005)

초록 : 약물을 전달하기 위한 많은 방법들 중의 하나인 삼투압을 이용한 과립화는 타블렛 제형의 단점인 제조공정의 복잡함과 여러 문제점을 보완하기 위해 시도되었다. 유동층 코팅기로 제조된 삼투압을 이용한 과립은 물을 흡수하면 팽윤하는 시드층과 모델 약물인 니페디핀을 포함하는 약물층, 그리고 약물의 방출을 조절할 수 있는 반투막으로 구성되었다. 서로 다른 크기와 반투막의 두께는 각기 다른 양의 시드와 반투막 코팅액을 사용하여 얻을 수 있었다. 얻어진 과립은 각 코팅 단계에 따라서 서로 다른 모폴로지는 코팅되는 용액의 형태에 따라 다르게 나타났다. 과립의 크기가 클수록 방출은 지연되며, 이는 과립이 가지는 비표면적의 차이로 인한 것이라 사료된다. 또한 반투막의 두께가 두꺼울수록 약물의 방출이 지연되는데 이는 반투막이 두꺼울수록 물의 흡수가 늦어지는 것으로 추정된다. 용출액의 약물 용해도는 약물의 방출에 큰 영향을 미쳐 용출액 선택의 중요성을 알 수 있었다. 이 실험을 통해 삼투압을 이용한 과립은 유동층 코팅을 이용하여 제조할 수 있었으며, 과립의 크기와 반투막의 두께, 용출액에 따라 약물의 방출을 조절할 수 있음을 확인하였다.

Abstract: Osmotic granule system which is one of the drug delivery systems has been developed to improve manufacturing process and other problems of tablet osmotic systems. It consists of water swellable seed layer, nifedipine drug layer, and drug release controlled membrane layer and manufactured by fluidized bed coater. The granule size and membrane thickness can be controlled by various amounts of seed and coating solution, respectively. It could be observed that the morphology of osmotic granule was different at each coating step as well as type of coating solution. The bigger the size of granule, the slower the release rate was observed due to decreasing the total specific surface area of granule. Also, it was observed that the increase of membrane thickness was caused to retard the dissolution of nifedipine due to decreasing the water absorption rate. The drug solubility for dissolution media is greatly affected to nifedipine release. From these results, we assured that osmotic granule can be fabricated by fluidized bed coating methods, and the appropriate release profile could be controlled by the controlling of bead size, membrane thickness and dissolution media.

Keywords: osmotic drug delivery system, granulation, fluidized bed coating.

1. 서론

체내에서 너무 서서히 흡수되어서 약물의 생체이용률이 낮거나 약물이 빠르게 흡수되고 지나치게 빨리 체외로 소실되는 경우에는 약물

전달속도를 제어해야 한다. 이를 위하여 기계적 장치나 삼투압을 이용한 펌프, 막을 사용해서 확산을 제어하는 장치, 생체에서 분해되거나 또는 분해되지 않는 고분자 물질을 이용한 장치 및 이들을 다양하게 조합한다. 이 중에서 삼투압을 이용한 펌프 시스템은 표적특이성보다는 약물 방출시간을 연장하여 조직이나 혈중의 치료농도를 지속시키는 것을 목표로 한다.¹⁻¹⁷

삼투압정은 약물전달시스템 중에서 용매에 의한 활성화를 이용한

†To whom correspondence should be addressed.

E-mail: gskhang@chonbuk.ac.kr

것으로 고분자를 팽윤하게 하거나, 수성환경에서 정제의 붕괴 억제와 막 내부에서 야기되는 삼투압을 이용하여 약물 방출을 지연시키고 약효를 연장시키기 위한 방법이다. 이 삼투정의 장점은 위장관의 운동성이나 pH에 무관하게 일정한 속도로 약물이 방출이 된다는 점이다. 또한 약제의 빈번한 복용에 따른 불편을 줄이는 방법으로서 삼투압정을 이용하여 하루 한번의 섭취로 이러한 불편을 대체하게 되었다.^{1,2}

이러한 삼투압정은 1974년에 Theeuwes의 연구에 의해 최소단위삼투압정(elementary osmotic pump, EOP)이 발명되기에 이르러 Alza사의 Oros[®]라는 상품명으로 산업적으로도 중요한 위치를 점하고 있다.^{15,16} 이러한 최소단위삼투압정의 구조는 약물을 포함하는 하나의 층과 삼투염 및 팽윤능력을 지닌 친수성 고분자 층으로 구성된 이중구조로 외부는 반투막으로 이루어져 있다.¹⁷⁻²⁰ 그 외에도 팽윤능력을 지닌 친수성 고분자를 두 개 또는 그 이상을 이용하는 여러 형태의 정제가 연구되어 왔다.^{7,8}

하지만 우수한 약물전달기술로서 삼투압정을 이용하는데 있어서 몇 가지 단점을 가지고 있다. 우선 제조상의 복잡한 과정으로 인해 여러 단계를 거쳐서 하나의 정제가 생산된다는 것이다. 대표적으로 팽윤능력을 가지는 친수성 고분자를 이용하여 하나의 층을 만들고 그 위에 약물을 포함하는 층으로 타블렛을 제조한다. 그 다음 반투막으로 코팅을 하고 약물이 방출될 수 있는 오리피스스를 만든다.^{4,13} 이렇게 여러 가지의 공정을 거쳐야만 하나의 정제가 완성될 수 있는 복잡한 공정이다. 그 외에 다른 단점은 한번에 하나의 정제를 복용하기 때문에 정제가 제대로 작동하지 않을 경우 아무런 약효를 낼 수 없을 뿐 아니라 복용한 환자에게 심각한 문제를 일으킬 수도 있다.

유동층 코팅기술을 이용한 과립의 제조는 이러한 정제의 문제점을 해결하기 위해서 삼투압정과 유사한 형태를 가지는 과립을 제조할 수 있다. 유동층 코팅기술을 이용한 과립의 제조는 결정성 핵 생성 물질 위에 팽윤능력을 가지는 친수성 고분자 층과 약물을 함유하고 있는 층으로 코팅을 하여 제형을 완성하는 것이다. 이렇게 얻어진 과립은 마지막으로 물에 녹지 않는 반투막으로 코팅이 되어 얻을 수 있다.

이렇게 제조된 과립은 이전의 정제형태에서 가지는 단점을 보완할 수 있게 되었다. 우선 유동층 코팅기술의 장점인 많은 양의 생산이 간단한 공정으로 가능하며,²¹⁻²³ 여러 공정 중에 약물전달을 위한 오리피스스를 만드는 공정은 반투막 내의 공극형성 물질을 넣음으로써 해결할 수 있다. 또, 하나의 정제를 복용함으로써 나타날 수 있는 문제점은 수십 개의 과립을 한번에 복용함으로써 개선이 가능하다. 여러 과립이 동일한 형태로 약물을 방출함으로써 과립 중에 제대로 작동하지 않는 과립이 존재하더라도 약물의 방출에는 크게 영향을 미치지 않는다. 이러한 여러 장점으로 인하여 여러 약물 전달 시스템에서 삼투압을 이용한 과립을 연구하고 있다.^{24,30}

본 연구에서는 물에 대한 용해도가 10 µg/mL 정도로 낮은 약물인 니페디핀을 모델 약물로 사용하여 과립의 크기와 용출액에 대한 용해도의 영향을 알아보고자 하였다.³¹⁻³⁴ 따라서 각 도포 단계에서의 과립의 형태에 대한 관찰과 각 배합 처방에서의 부형제에 따른 니페디핀의 방출 거동, 과립의 크기에 대한 방출의 영향, 반투막의 도포두께에 대한 방출의 영향 및 용출액에 따른 방출의 영향을 살펴보고, 최적 조건을 선정하였다. 또한 이러한 최적 조건에서 니페디핀의 방출 메커니즘에 대하여 논의하였다.

2. 실험

2.1 시약 및 재료

본 실험에서 사용된 모델 약물인 니페디핀은 Unique Chem. Co. Ltd. (India)에서 구입하여 사용하였다. 결정성 핵물질로 사용된 설탕핵(sugar sphere)은 IPS(Milan, Italy)에서 구입하여 사용하였고, 락토오스는 Junsei Chem. Co. Ltd.(Japan)에서 구입하였다. D-프룩토스와 트리에틸렌시트레이트(TEC)는 Sigma Chem. Co.(St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용하였다. 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC 606, BFGoodrich, Korea)는 결합제로 사용하였고, 가스제로 사용된 PEG200(poly(ethylene glycol) 200), PEG6000(poly(ethylene glycol) 6000), Tween 80(polyoxyethylene sorbitan monooleate)과 삼투압제로 사용된 염화칼륨(KCl)은 Showa Chem. Co. Ltd.(Tokyo, Japan)로부터 구입하였고, 다공형성물질로 사용된 글리세롤은 Samchun Pure Chem. Co., Ltd.(서울, 한국)로부터 구입하였다. 반투막을 구성하고 있는 초산셀룰로오스(CA)는 아세탈기가 39.8 wt% 함유된 것을 Aldrich Chem. Co. (Milwaukee, USA)사에서 구입하여 사용하였고, 유드라짓 RL100은 Röhm GmbH & Co. KG(Germany)에서 구입하였다. 본 실험에 이용된 물은 Milli-Q 정화시스템(Millipore, France)을 이용, 정제한 3차 증류수를 사용하였고, 그 외에 사용된 모든 유기용매는 HPLC 등급의 것을 사용하였다.

2.2 과립의 제조

과립의 제조는 유동층 코팅기인 Uniglat(Glatt, Germany)을 이용하여 코팅을 실시하였다. 설탕핵에 수팽윤성 고분자인 HPMC를 결합제로 이용하여 여러 부형제와 함께 코팅하였다.³⁷⁻³⁹ 최적의 코팅을 위해 시드층의 코팅에 사용된 부형제의 배합과 코팅 조건은 Tables 1 및 2에 나타내었다. 코팅이 완료된 시드층에 약물층을 코팅하기 위해

Table 1. The Formulations of Nifedipine Controlled Release Bead

Ingredients	Ratio (%)				
	Seed	DrugI ^{a1}	DrugII ^{a2}	MembraneI ^{b1}	MembraneII ^{b2}
Sugar sphere	19.01				
Seed		16.98	9.28		
Drug layer				13.21	23.33
Lactose	12.67	10.61	11.59		
Fructose	3.16	3.71	4.06		
HPMC 606	1.26				
CA				0.86	0.76
Eudragit RL				0.51	0.45
HPMC E ₅		1.27	1.39		
HPC				0.56	0.50
KCl	1.53	0.42	0.46		
SiO ₂	0.28	0.37	0.41		
PEG 6000	0.25	0.32	0.35		
PEG 200				0.56	0.49
Nifedipine		3.71	4.06		
Glycerol				0.56	0.49
Tween 80		0.21	0.23	0.92	0.82
TEC				0.08	0.07
Water	17.42	12.73	13.91	0.75	0.66
Ethanol	12.73	17.83	19.48	7.45	6.58
Acetone	31.67	31.83	34.78	74.53	65.85
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

^{a1,2} Different size(750 µm ~ 850 µm) by different seed amount.

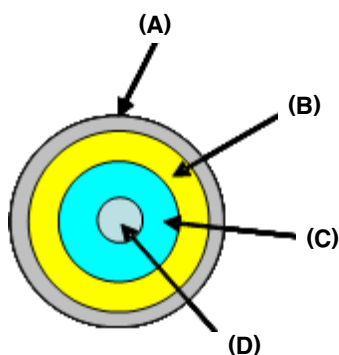
^{b1,2} Different membrane thickness(1.5 ~ 3%) by different coating solution amount.

Table 2. The Coating Conditions of Nifedipine Controlled Release Bead

	Condition
Outlet temperature	28~32 °C
Inlet temperature	27~42 °C
Inlet air pressure	2.0~2.1 Torr
Spray air	1.2~2.4 Torr
Flow	14~18 ml/m
Partition height	15 mm

Table 3. The Solubilities of Nifedipine in Different Dissolution Media

Dissolution media	Artificial serum + Tween80 (1 w/v%)	Artificial serum + SDS (1 w/v%)
Solubility (μg/mL)	166.8	255.4

**Figure 1.** Structure of osmotic controlled release granule, (A) membrane, (B) nifedipine drug layer, (C) swellable polymer layer, and (D) sugar sphere.

Tables 1 및 2에 나타난 조성과 코팅 조건을 이용하여 코팅을 실시하였다. 시드의 양을 조절하여 서로 다른 크기를 가지는 약물층 과립을 얻을 수 있었다. 코팅 후에는 60 °C에서 감압하여, 24시간 동안 잔존용매를 제거하였다.⁴⁰

크기가 서로 다르게 제조된 동일량의 과립을 같은 양의 반투막 코팅액으로 코팅을 실시하였다. 균일한 반투막을 얻기 위해 코팅액의 조성과 코팅 조건은 Tables 1 및 2에 따라 실시하였다. 코팅된 반투막의 두께를 조절하기 위해서 코팅액의 양을 달리하여 반투막의 두께를 조절하였다. 코팅 후에는 60 °C에서 감압하여, 24시간 동안 잔존용매를 제거하였다.⁴⁰ 제조된 과립의 형태는 Figure 1에 나타내었다.

2.3 코팅된 과립의 용출 및 샘플 채취

제조된 과립의 용출 시험은 USP 패들 제2법을 사용하여 실시하였다. 제조된 과립 0.3 g을 젤라틴 캡슐에 넣고, 용출시험기인 DST-610 (Fine Sci. Instrum., Korea)를 이용하여 용출 시험을 수행하였다. 용출액은 제 2액(인공장액, pH 6.8)에 Tween 80과 SDS를 1 wt%로 하여 900 mL를 사용하였다. 온도는 37±0.5 °C, 패들 속도는 75 rpm으로 수행하였다. 시료는 1, 4, 8, 12 및 24 시간에 각 1 mL씩을 채취하였고, 각 시료당 5개의 샘플을 채취하였다.

2.4 함량 분석 및 표준검정곡선 제조

니페디핀의 표준검정곡선 그래프를 얻기 위해 니페디핀 100, 10 및 1 μg/mL의 농도로 제조한 후, HPLC를 이용하여 분석하였다.⁴¹ 얻어진 표준검정곡선 그래프는

$$Y(\text{피이크면적}) = A \times X(\text{농도}) + B$$

의 식으로 결정하였으며 이 식으로부터 약물의 농도를 결정하였다. 또, 과립 내부에 있는 약물의 양을 결정하기 위해 과립 0.1 g을 100 mL의 메탄올에 넣어 초음파분쇄기(Sonics & Materials Inc., CT, USA)를 이용하여 용해시킨 후 0.45 μm 크기의 실린지 필터(Millipore, USA)로 여과하여 샘플 1 mL를 채취하여 HPLC 분석을 통하여 그 양을 결정하였다.⁴¹ 함량 샘플의 수는 용출시 샘플과 동일한 방법으로 실시하였다.

2.5 HPLC 분석

모델 약물인 니페디핀의 방출 거동을 확인하기 위해 HPLC로 정량하였다. 분석에 사용된 HPLC는 용매펌프(SD-200, Dynamax®, Houston, USA)와 자동샘플인젝터(AI-3, Dynamax®, Houston, USA)로 구성되어 있고, 데이터를 처리하기 위한 시스템은 멀티크로2000(V. 4.2)을 사용하였다. 약물을 검출하기 위해 UV검출기(UV-1, Dynamax®, Houston, USA)를 사용하였고, UV파장은 235 nm로 검출하였다. 분리기에 사용된 컬럼은 ODS-3 CP(GROM-SIL, 10 μm×250 mm×4.6 mm, GROM Co., Germany)를 사용하였다. 이동상은 물, 메탄올, 아세트니트릴(1 : 1 : 1)을 사용하여 제조하고, 초음파분쇄기를 이용하여 탈기 한 후, 0.45 μm 크기의 필터로 여과하여 준비하였다.⁴² 이동상의 유속은 1 mL/min으로 측정하였고, 샘플의 수는 한 시료당 5개로 하였으며, 이 중 최저, 최고 값을 빼고 나머지를 평균하여 구하였다.

2.6 약물의 용해도에 따른 약물의 방출

Figure 2에 나타난 니페디핀의 구조에서 볼 수 있듯이 니페디핀은 지용성 약물로서 물에 대한 용해도가 매우 낮다. 이에 약물의 용해도에 따른 약물의 방출은 각기 다른 용해도를 가지는 계면활성제로 제조된 용출액 상에서 다르게 나타날 수 있다는 것에 가정하여, 서로 다른 용해도를 가지는 용출액 상에서 실험을 수행하게 되었다. 약물은 Tween 80 이외에 SDS를 1 wt% 함유하고 있는 용액 내에서 용출 시험을 수행하였다.

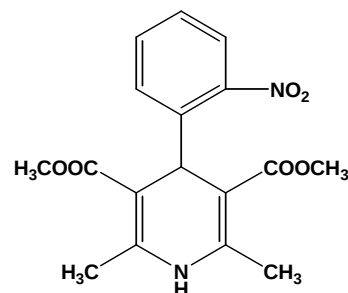
2.7 SEM 측정

설탕핵에 코팅된 시드층과 약물층, 반투막을 SEM(scanning electron microscope, Model: S-2250N, Hitachi Co., Tokyo, Japan)을 이용하여 모폴로지를 관찰하였다. SEM을 측정하기 위해 과립을 금속판 위에 고정된 후, 비활성 기체인 아르곤 가스를 충전하여 1분 30초 동안 얇은 금박으로 코팅하였다.

3. 결과 및 토론

3.1 과립의 제조

Uniglat를 이용하여 제조된 과립은 약물층의 크기에 따라서 약 750,

**Figure 2.** The structure of nifedipine.

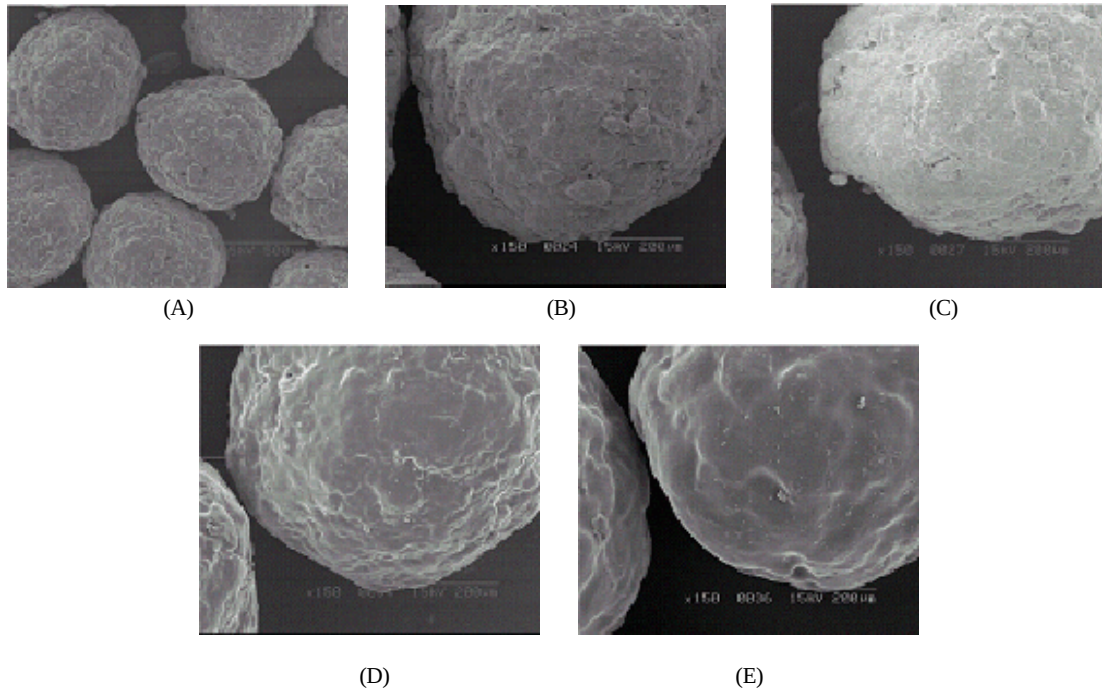


Figure 3. SEM photograph of the bead, (A) The bead coated by seed layer, (B) drug layer of 750 μm , (C) drug layer of 850 μm , (D) bead coated by 1.5% membrane, and (E) bead coated by 3% membrane(original magnification : $\times 50$).

800 및 850 μm 정도인 것을 얻을 수 있었다. 또, 각기 다른 크기를 가지는 약물층에서 반투막의 두께가 각각 1.5, 3%로 코팅된 과립을 얻을 수 있었다.

3.2 제조된 과립의 모폴로지

설탕핵에 시드층을 코팅한 후와 약물층을 코팅한 후, 반투막을 코팅한 후의 모폴로지는 Figure 3에 나타내었다. Figure 3(A)~(C)에 나타나 있듯이 시드층과 약물층을 코팅한 후의 과립 표면은 매우 거칠다. 이는 코팅액 내에서 분산되어 있는 여러 가지 부형제들이 노즐을 통해 스프레이 형태로 분사된 후, 과립의 표면에서 건조되어 형성이 되었다는 것을 보여준다. 반투막의 경우, Figure 3(D) 및 (E)에 나타나 있는 것처럼 시드층과 약물층이 코팅되어 얻어진 과립과는 달리 매끄러운 표면을 가지고 있다. 이는 CA와 같은 반투막 형성 물질은 분산이 아니라 용해된 상태에서 노즐에 의해 스프레이 형태로 분사된 후, 코팅되었기 때문에 시드층과 약물층의 표면보다 훨씬 매끄러운 것을 볼 수 있다. 또한, 반투막의 두께가 두꺼워질수록 표면이 더 매끄러운 것을 볼 수 있다.

3.3 과립의 방출 거동

제조된 과립은 용출액 내에서 삼투압인 KCl로 인한 농도차이에 의해 생성된 삼투압으로 인해 용출액 내의 물을 반투막인 CA를 통하여 과립 내부로 흡수되게 된다. 내부로 흡수된 물은 반투막 내부에 있는 분자량이 적은 친수성 가소제를 용해시키게 되고, 물에 용해된 가소제는 확산에 의해 과립 외부로 용해되어 나가게 되어 반투막 내에 다공을 형성시킨다. 이렇게 생성된 반투막 내부의 다공을 통해 더 많은 양의 물이 흡수되게 된다.³⁵ 이렇게 흡수된 물은 약물층을 용해시키거나, 봉해시키게 된다. Figure 4에서 볼 수 있듯이 과립의 내부로 흡수된 물은 시드층으로 유입되어 팽윤능력을 가지는 친수성 고분자인 HPMC를 팽창시키게 된다. 이렇게 팽창된 팽윤

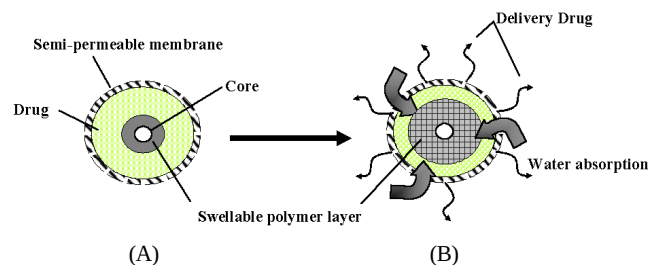


Figure 4. The mechanism of drug release from the osmotic granule, (A) before dissolution and (B) during dissolution.

능력을 가지는 친수성 고분자는 용해되거나 봉해된 약물층의 성분을 과립의 외부로 방출을 하게 되는 것이다. 또한, 반투막 내부에 다량의 물을 함유하게 되어 과립을 팽창시키게 되고, 이는 용해 또는 봉해된 약물층의 성분을 과립 외부로 방출시키는 추진력을 유발하여 약물의 방출을 가속화하게 된다.

이때에 물을 흡수하는 과립의 비표면적이 클수록 상대적으로 많은 양의 물이 흡수되게 된다. 이는 과립의 크기와 관련이 있는데, 과립의 크기가 작을수록 넓은 비표면적을 가지게 되고 이는 다량의 물을 흡수할 수 있게 된다. 이는 Figure 5에서와 같이 과립의 크기가 작을수록 다량의 약물이 방출되는 것에서도 볼 수 있듯이 삼투압을 이용한 약물의 방출에 큰 영향을 미치는 것으로 사료된다. 이는 작아진 과립의 크기에 비례하여 증가된 과립의 비표면적이 용출액에서 보다 많은 물과 접촉할 수 있어서 물의 흡수를 촉진하였다고 사료된다. 이는 다량의 물을 흡수하게 됨에 따라 다공 형성물질로 사용된 분자량이 적은 친수성 가소제를 많이 용해하여 반투막 외부로 유

출되기 때문에 많은 다공을 형성하여 약물의 방출을 가속화하게 되는 것이라고 사료된다.³⁵

과립을 코팅하고 있는 반투막의 두께도 약물의 방출에 영향을 미치는데, 이는 Figure 6에서 보는 것처럼 동일한 시드층과 약물층에 반투막의 두께만 달리하였을 경우, 반투막의 두께가 얇을수록 약물의 방출이 빨라지는 것을 볼 수 있다. 이는 용출액 내의 물이 삼투압에 의해 반투막을 투과할 수 있는 투습도가 반투막이 얇을수록 높아지기 때문으로 사료된다. 다량의 물이 투과됨으로써 물에 의해 약물층을 용해하거나 붕해할 수 있는 속도가 빨라지고 또한, 약물의 방출을 유도하는 반투막 내의 다공이 보다 쉽게 형성이 될 수 있기 때문으로 사료된다.⁴³

종합하면 삼투압을 이용한 과립에서의 약물의 방출 메커니즘은 기존의 여러 타블렛 제형과는 유사하며, 이는 두 가지의 다른 메커니즘의 작용으로 인해 발생한다. 첫 번째로 삼투압을 이용한 과립은 내부환경과 외부환경 사이에 KCl에 의해 생성된 삼투압이 물을 과립의 내부로 끌어들이는 에너지원으로 사용된다. 이는 모든 삼투압을 이용하는 제형의 기본이 된다. 두 번째로 과립의 내부에서 KCl의 농도 차이로 인해 수팽윤성 고분자로 코팅된 시드층으로 물을 끌어들이는 것으로 이는 시드층을 팽창시켜 과립내부의 약물을 과립의 외부로 밀어내는 작용을 하게 된다.⁷ 이와 같은 메커니즘은 기존의 EOP나 타블렛 제형과 같은 것이나, 약물의 방출이 일어나는 곳이 기존의 EOP나 타블렛은 약물 방출을 위한 오리피스를 통하여 이루어지지만, 과립의 경우는 반투막 내에 생성된 다공을 통하여 이루어진다는 점이 틀리다고 할 수 있다.

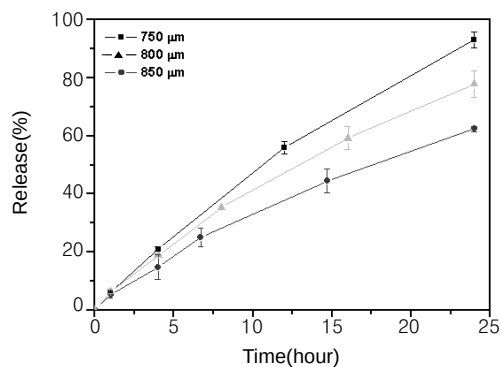


Figure 5. The effect of different size of nifedipine bead on release profile.

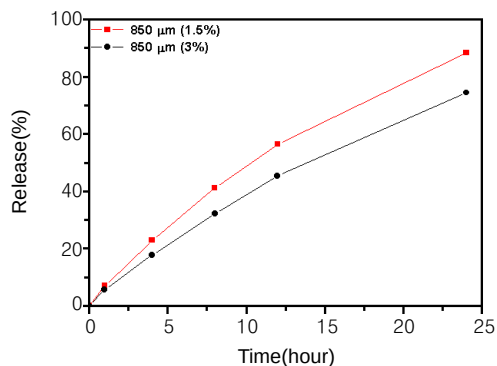


Figure 6. The effect of different membrane thickness of nifedipine bead on release profile.

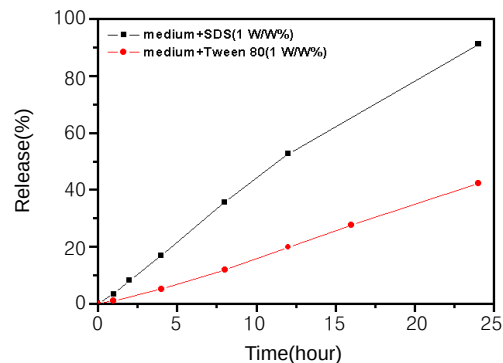


Figure 7. The release profiles of nifedipine bead having different solubilities to different dissolution media.

3.4 약물의 용해도에 따른 약물 방출 거동

약물의 용해도에 따른 약물의 방출 거동이 틀려질 것이라는 가정 하에서 수행하였던 실험은 약물의 용해도에 따라 약물의 방출이 틀려진다는 것을 보여 주었다. 난용성 약물인 니페디핀의 경우 물에 대한 용해도가 10 μg/mL 정도로 매우 낮다. 다공성 막을 통해서 일부의 약물은 용해되어 과립의 외부로 확산이 일어나 방출이 되고, 일부의 약물은 다공성 막을 통해서 용해되지 않고 확산이 일어나게 되어 방출이 되는 것이다. 이는 Figure 6에서 볼 수 있듯이 각기 다른 계면활성제를 포함하는 용출액 상에서의 약물의 용해도는 상당한 차이를 보였으며, 이는 약물의 방출 거동에도 상당한 영향을 주었다. 각 용출액 상에서의 약물의 방출률을 Figure 7에 나타내었다. 여기서 볼 수 있듯이 약물의 용해도는 약물의 방출률에 상당한 영향을 미치고 있음을 확인할 수 있었다.³⁸ 약물에 대한 용해도는 약물이 과립의 외부로 빠져나올 경우 용해되어 방출되는 약물이 많아지게 되고 이는 방출 속도를 빠르게 하는데 도움을 주게 된 것으로 사료된다.

4. 결론

본 연구에서는 유동층 코팅기를 이용하여 제조된 과립의 약물 방출에 대하여 과립의 크기와 약물의 용해도에 의한 영향을 확인할 수 있었다. 약물을 원하는 시간 동안 제어된 방출 거동을 얻기 위해서는 과립의 크기가 상당한 영향을 미치는 것을 알 수 있었다. 과립의 크기가 작을수록 많은 양의 약물이 방출이 되는 것을 보였다. 또한, 과립내의 약물의 용해도는 약물이 방출되는 용출액에 따라 큰 차이를 보여주었다. 높은 약물 용해도를 가지는 용출액에서의 약물 방출은 용해도가 낮은 용출액에서의 약물 방출보다 더 많은 양의 약물이 방출되었다.

현재 본 연구를 바탕으로 여러 다른 부형제의 배합처방 및 난용성 뿐만 아니라 여타 수용성 및 서로 다른 물성을 가지는 약물에도 적용시켜 좀 더 정확한 약물의 방출 메커니즘을 규명하기 위한 실험을 계속 진행 중이다.

감사의 글 : 본 연구는 산업자원부 차세대 성장동력산업 과제에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, "Drug Delivery System Using

- Osmotic Pump”, in *High Efficiency Anticancer Drug Using Polymeric Biomaterials*, H. B. Lee, Editor, Munundang Publishing Co., Seoul, Chap. 10, pp 135~154 (2004).
2. H. B. Lee, D. H. Lee, B. K. Kang, S. Y. Jeung, and G. Khang, *J. Korean Pharm. Sci.*, **32**, 241 (2002).
3. G. Khang and H. B. Lee, *Biomedical Polymers*, Korean Chemical Society Press, Munundang, Seoul, Korea, 2001.
4. L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Korea Polym. J.*, **7**, 289 (1999).
5. L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Biomater. Res.*, **3**, 47 (1999).
6. L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **9**, 297 (1999).
7. L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *J. Control. Rel.*, **67**, 309 (2000).
8. L. Liu, J. Ku, G. Khang, B. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *J. Control. Rel.*, **68**, 145 (2000).
9. G. Khang, J. Ku, B. Lee, and H. B. Lee, *Biomater. Res.*, **4**, 20 (2000).
10. D. H. Lee, G. Khang, and H. B. Lee, *Biomater. Res.*, **5**, 1 (2001).
11. B. K. Kang, G. Khang, J. M. Kim, S. Y. Jeung, H. B. Lee, and S. H. Cho, *J. Korean Pharm. Sci.*, **33**, 179 (2003).
12. L. Lui, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Acta Pharm. Sinica*, **38**, 620 (2003).
13. L. Lui, Q. Xu, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Acta Pharm. Sinica*, **38**, 966 (2003).
14. F. Theeuwes and T. Higuchi, U.S. Patent 3,845,770 (1972).
15. F. Theeuwes, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1987 (1975).
16. P. S. L. Wong, B. L. Barclay, J. C. Deters, and F. Theeuwes, U.S. Patent 4,765,989 (1986).
17. F. Theeuwes, *Pharm. Int.*, **5**, 293 (1984).
18. F. Theeuwes, *Novel Drug Delivery Systems*, ADIS Press, 157 (1981).
19. H. Kage, R. Abe, R. Hattanda, T. Zhou, H. Ogura, and Y. Matsuno, *Powder Technol.*, **130**, 203 (2003).
20. P. B. Deast, *Microencapsulation and Related Drug Processes*, Marcel Dekker, New York, 1984.
21. M. Donbrow(Ed.), *Microencapsulation and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1991.
22. H. Ho, C. Chen, and M. Sheu, *J. Control. Rel.*, **68**, 433 (2000).
23. Y. Wang and M. A. Winnik, *Macromol.*, **23**, 4731 (1990).
24. J. Siepmann, F. Lecomte, and R. Bodmeirer, *J. Control. Rel.*, **60**, 379 (1999).
25. P. Rama Rao and P.V. Diwan, *Pharm. Acta Helv.*, **72**, 47 (1997).
26. M. F. Saettone, G. Perini, P. Rijli, L. Rodriguez, and M. Cini, *Int. J. Pharm.*, **126**, 83 (1995).
27. P. S. Shah and J. L. Zatz, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **18**, 1759 (1992).
28. T. U. Okarter and K. Singla, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **26**, 323 (2000).
29. R. C. Rowe, A. D. Kotaras, and E. F. T. White, *Int. J. Pharm.*, **22**, 57 (1984).
30. J. C. Gutierrez-Rocca and J. W. McGinity, *Int. J. Pharm.*, **103**, 293 (1994).
31. F. W. Goodhart, M. R. Harris, K. S. Murthy, and R. U. Nesbitt, *Pharm. Technol.*, **8**, 64 (1984).
32. I. Niopas and A. C. Daftsios, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **32**, 1213 (2003).
33. M. Takahashi, M. Mochizuki, T. Itoh, and M. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 333 (1994).
34. E. C. Feleder, M. Befumo, M. A. Ricci, Coppari, and J. Faour, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **75**, PI-41 (2004).
35. J. S. Grundy and R. T. Foster, *Clin. Pharmacokinet.*, **30**, 28 (1996).
36. P. D. Henry, *Am. J. Cardiol.*, **46**, 1047 (1980).
37. P. Colombo, R. Bettini, G. Massimo, P. L. Catellani, P. Santi, and N. A. Peppas, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 991 (1995).
38. R. C. Rowe, *Int. J. Pharm.*, **29**, 37 (1986).
39. A. Wade and P. J. Weller (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Am. Pharm. Assoc., Washington DC, 1994.
40. M. R. Harris, I. Ghebre-Sellassie, and R. U. Nesbitt, *Pharm. Technol.*, **10**, 102 (1986).
41. M. M. Meier, L. A. Kanis, and V. Soldi, *Int. J. Pharm.*, **278**, 99 (2004).
42. H. S. A. Auda, T. A. Najjar, K. I. Al-Khamis, B. M. Al-Hadiya, N. M. Ghilzai, and N. F. Al-Fawzan, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **22**, 241 (2000).
43. I. Niopas and A. C. Dafrsios, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **32**, 1213 (2003).