

니페디핀의 삼투성 과립에서 삼투염과 반투막내의 결합제 종류가 약물방출에 미치는 영향

정성찬 · 조영호* · 김문석** · 이 봉 · 강길선***,† · 이종문* · 이해방***

부경대학교 고분자공학과, *전북대학교 유기신물질공학과,

**한국화학연구원 나노생체재료연구팀

(2005년 8월 5일 접수, 2006년 3월 13일 채택)

The Effects of Osmogant and Binder in Membrane on Nifedipine Release from Osmotic Granule

Sung Chan Jeong, Young Ho Cho*, Moon Suk Kim**, Bong Lee,
Gilson Khang***,† John M. Rhee*, and Hai Bang Lee***

Department of Polymer Engineering, Pukyong 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 August 5, 2005; accepted March 13, 2006)

초록 : 약물전달 시스템 중의 하나인 삼투압정의 단점을 보완하기 위해 많은 장점을 가지는 유동층 코팅 기술을 이용하여 내부의 삼투염의 양과 반투막 내의 결합제의 종류가 다른 삼투압을 이용하는 과립을 제조하였다. 얻어진 과립은 코팅 단계에 따라 과립의 형태가 상이하였으며, 약물층에 포함된 삼투염의 양이 많을수록 많은 양의 약물을 방출하였다. 이는 과립의 내부와 외부의 삼투압 차이가 커져서 약물을 방출시키는 추진력이 증가하였기 때문으로 사료된다. 또한 반투막의 결합제 종류에 따른 약물의 방출은 결합제의 물에 대한 용해도에 따라 달라짐을 확인할 수 있었다. 반투막 내의 다공의 형성은 SEM과 DSC를 이용하여 확인하였으며, 물에 대한 용해도가 큰 결합제를 사용한 반투막이 더 많은 양의 약물을 방출함을 확인하였다. 이 실험을 통해 삼투압을 이용한 과립의 약물방출은 과립 내부와 외부의 삼투압 차이와 반투막의 다공도에 의해 영향을 받는다는 것을 확인하였다.

Abstract : To improve the type error of osmotic tablet which is one of the drug delivery system, osmotic granule could be manufactured by fluidized bed coating. It has drug layer containing different amount of osmogant and is coated with membrane including different types of binder. We confirmed that the morphology of osmotic granule was different at each coating step. The more amount of osmotic agent, the faster drug release was observed due to increasing the driving force for drug release from osmotic granule. And drug release from osmotic granule coated with membrane using different types of binder was differed by solubility of binders to water. The formation of pore in membrane was confirmed by SEM and DSC. Membrane using water soluble binder released more amount of drug. From these results, we assured that difference of osmotic pressure between the inside and the outside of granule and porosity of membrane have an effect on drug release from osmotic granule.

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

서 론

지금까지 수많은 기술들이 약물방출제어 전달기술로서 사용되어 왔다. 그 중 하나로서 약물을 전달시킬 수 있는 에너지원인 삼투압을 이용한 기술을 들 수 있다. 약물방출의 삼투압 제어 시스템은 소화관 내의 물이 반투막을 통과하여 시스템 내부로 침투하면 시스템

내부에 있던 삼투압 물질과 섞여 삼투압을 발생시키고 이 삼투압의 힘으로 시스템 내부에 있는 약물을 시스템의 외부로 일정한 속도로 방출하는 제제이다. 이러한 삼투압을 이용한 약물방출은 주로 영차 방출속도, 또는 영차 방출속도를 얻기 어려운 경우에는 일차 방출속도를 갖도록 약물방출을 조절하고 약물방출시간을 연장하여 조직이나 혈중에서 약물의 치료농도를 지속적으로 유지하는 것을 목표로 한다.^{1,6}

이러한 삼투압을 이용하는 제형은 1974년에 Theeuwes의 연구에 의해 최소단위삼투압정(elementary osmotic pump, EOP)이 발명되

†To whom correspondence should be addressed.
E-mail: gskhang@chonbuk.ac.kr

있고 Alza사의 Oros[®]라는 상품명으로 산업적으로도 중요한 위치를 점하고 있다.^{7,8} 이러한 EOP의 구조는 약물을 포함하는 하나의 층과 삼투염 및 팽윤능력을 지닌 친수성 고분자층으로 구성된 이중구조로 외부는 반투막으로 코팅이 이루어져 있다.^{9,12} 그 외에도 팽윤능력을 지닌 친수성 고분자를 두 개 또는 그 이상의 층으로 이용하는 여러 형태의 정제가 연구되어 왔다.^{13,14} 하지만 삼투압정의 경우 제조과정에서의 번거로움과 한 번에 하나의 정제를 복용하기 때문에 오는 부작용 등을 단점으로 가지고 있다.

유동층 코팅기술을 이용한 과립의 제조는 이러한 정제의 문제점을 해결하기 위해서 삼투압정과 유사한 형태를 가지는 과립을 제조할 수 있다. 유동층 코팅기술은 농업, 제약, 그리고 식품 산업에서 종종 필요한 코팅에 사용되는 기술이며 이는 양질의 제품 생산, 성분의 제어 방출, 안정성 확보 그리고 분말의 품질 개선과 같은 기능을 장점으로 가지고 있다.^{15,16} 유동층 코팅기술은 호르는 유체에 의해 유동하는 입자들을 향해 액상의 코팅액을 노즐을 통하여 분사한 후 유동하는 유체의 온도에 의해 용매를 건조하여 코팅을 하는 방법을 이용하고 있다.¹⁶ 이러한 유동층 코팅기술을 이용한 과립의 제조는 결정성 핵생성 물질 위에 팽윤능력을 가지는 친수성 고분자층과 약물을 함유하고 있는 층으로 코팅을 하여 제형을 완성하는 것이다. 이렇게 얻어진 과립은 마지막으로 물에 녹지 않는 반투막으로 코팅이 되어 얻을 수 있다.

이렇게 유동층 코팅기술로 제조된 과립은 이전의 정제에서 가지는 단점을 보완할 수 있게 되었다. 우선 유동층 코팅기술의 장점인 많은 양의 생산이 간단한 공정으로 가능하며,^{17,19} 여러 공정 중에 약물전달을 위한 오리피스를 만드는 공정은 반투막 내의 공극형성 물질을 넣음으로써 해결할 수 있다. 또, 하나의 정제를 복용함으로써 나타날 수 있는 문제점은 수십 개의 과립을 한 번에 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 약물전달 시스템에서 삼투압을 이용한 과립을 연구하고 있다.^{20,26}

이전의 연구에서 유동층 코팅기술을 이용하여 제조된 과립은 과립의 크기와 반투막의 두께, 용출액에 대한 약물의 용해도에 따라서 약물의 방출이 영향을 받는다는 것을 확인하였다.²⁷ 이를 바탕으로 본 연구에서는 유동층 코팅기술을 이용하여 제조된 과립에서부터의 약물방출에 삼투염의 양과 반투막 내의 다공 형성물질의 종류가 미치는 영향, 그리고 다공 형성물질에 따른 반투막의 변화 등에 대하여 고찰하였다.

실 험

시약 및 재료. 본 실험에서 사용된 모델약물로 사용된 니페디핀은 고혈압 치료제로서 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-프로토스와 트리에틸렌시트레이트(TEC)는 Sigma Chem. Co.(St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용하였다. 히드록시프로필셀룰로오스(HPMC 606, BFGoodrich, Korea)와 히드록시프로필셀룰로오스(HPC, BFGoodrich, Korea)는 결합제로 사용하였고, 가소제로 사용된 PEG200(polyethyleneglycol 200), PEG 6000(polyethyleneglycol 6000), Tween 80(polyoxyethylene sorbitan monooleate)과 삼투압제로 사용된 염화칼륨(KCl)은 Showa Chem. Co. Ltd.

(Tokyo, Japan)로부터 구입하였고, 다공 형성물질로 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.

과립의 제조 과립의 제조는 유동층 코팅기인 Uniglat(Glatt, Germany)를 이용하여 코팅을 실시하였다. 설탕핵에 수팽윤성 고분자인 HPMC를 결합제로 이용하여 여러 부형제와 함께 코팅하였다.^{28,30} 최적의 코팅을 위해 수팽윤층의 코팅에 사용된 부형제의 배합과 코팅 조건은 Tables 1과 2에 나타내었다. 삼투염의 양이 약물방출에 미치는 영향을 알아보기 위해 약물층의 조성을 Table 1에 나와 있는 것과 같이 코팅하였다. 코팅 후에는 60 °C에서 감압하여, 24시간 동안 잔존용매를 제거하였다.³¹

반투막 내의 조성이 약물방출에 미치는 영향을 알아보기 위하여

Table 1. The Formulations of Bead for Controlled Release of Nifedipine

Ingredients	Ratio (%)					
	Seed	Drug I ^{a1}	Drug II ^{a2}	Drug III ^{a3}	Membrane I ^{b1}	Membrane II ^{b2}
Sugar sphere	19.01					
Seed		17.05	16.98	16.97		
Drug layer					24.01	24.01
Lactose	12.67	10.65	10.61	10.60		
Fructose	3.16	3.73	3.71	3.70		
CA					0.82	0.82
Eudragit RL					0.48	0.48
HPMC E ₅	1.26	1.28	1.27	1.27	0.51	
HPC						0.51
KCl	1.53		0.42	0.50		
SiO ₂	0.28	0.37	0.37	0.37		
PEG 6000	0.25	0.32	0.32	0.32		
PEG 200					0.50	0.50
Nifedipine		3.73	3.71	3.70		
Glycerol					0.50	0.50
Tween 80		0.21	0.21	0.21	0.85	0.85
TEC					0.07	0.07
Water	17.42	12.78	12.73	12.72	0.68	0.68
Ethanol	12.73	17.91	17.83	17.82	6.78	6.78
Acetone	31.67	31.97	31.83	31.81	64.80	64.80
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

^{a1,2,3}Different amount of osmotic agent (0~3%) in drug layer. ^{b1,2}Different types of membrane binder in membrane.

Table 2. The Coating Conditions of Bead for Controlled Release of Nifedipine

	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

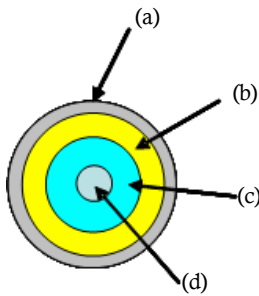


Figure 1. Structure of osmotic granule, (a) membrane, (b) nifedipine drug layer, (c) swellable polymer layer, and (d) sugar sphere.

반투막 코팅액 내에서 결합제 및 채널 형성물질인 HPMC와 HPC를 사용한 반투막으로 Table 1에 나타나 있는 것과 같이 각각 제조하였다.

또한 다른 양의 삼투염을 포함하고 있는 약물층은 Table 1에 나타나 있는 Membrane I과 같이 동일한 반투막 코팅액으로 코팅을 수행하였다. 코팅 후에는 60 °C에서 감압하여, 24시간 동안 잔존용매를 제거하였다.³¹ 제조된 과립의 형태는 Figure 1에 나타내었다.

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 80을 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.

함량 분석 및 표준검정곡선 제조. 니페디핀의 표준검정곡선 그래프를 얻기 위해 니페디핀 100, 10 및 1 µg/mL의 농도로 제조한 후, HPLC를 이용하여 분석하였다.³² 얻어진 표준검정곡선 그래프는

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

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.³² 함량 샘플의 수는 용출 시험시 샘플과 동일한 방법으로 실시하였다.

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 멀티스코 2000(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 탈기한 후, 0.45 µm 크기의 필터로 여과하여 준비하였다.³³ 이동상의 유속은 1 mL/min으로 측정하였고, 샘플의 수는 한 시료당 5개로 하였으

며, 이 중 최저, 최고값을 빼고 나머지를 평균하여 구하였다.

반투막의 제조 및 특성 측정. 코팅된 과립과 동일한 조성을 가지는 반투막의 특성을 확인하기 위하여 반투막을 제조하였다. 각기 다른 결합제를 포함하는 반투막을 4 cm의 유리 페트리 접시에 코팅액 8 mL를 취하였고, 24시간 동안 실온에서 용매를 제거하였다. 반투막은 제조 후에 60 °C에서 감압하여 24시간 동안 잔존용매를 제거하였다.³¹ HPC가 결합제로 사용된 반투막을 24시간 동안 용출액 내에서 교반을 시켜 24시간 동안 60 °C에서 잔존 수분을 제거하였다. 반투막의 열적 특성을 측정하기 위하여 DSC(differential scanning calorimetry, TA Instrument DSC 3100, Dupont, USA)를 이용하여 5 °C/min의 승온 속도로 -150~250 °C의 범위에서 열적 특성을 측정하여 비교하였다.

SEM 측정. 설탕핵에 수팽윤층과 약물층, 반투막으로 코팅되어 제조된 과립과 결합제가 다르게 사용되어 제조된 반투막은 SEM(scanning electron microscope, S-2250N, Hitachi Co., Tokyo, Japan)을 이용하여 형태를 관찰하였다. SEM을 측정하기 위해 과립을 금속판 위에 고정한 후, 비활성 기체인 아르곤 가스를 충전하여 1분 30초 동안 얇은 금박으로 코팅되었다.

결과 및 토론

과립의 제조 Uniglat를 이용하여 제조된 과립은 전체의 크기가 750 µm이며, 니페디핀을 포함하는 약물층에는 삼투염이 0, 2.5, 3%의 비율로 함유되어 있었다. 또한 삼투염이 포함되지 않은 약물층으로 코팅된 과립은 결합제가 각기 다른 반투막으로 코팅하여 얻을 수 있었다.

제조된 과립과 반투막의 형태. 제조된 과립은 Figure 2에서 볼 수 있는 것처럼 750 µm 정도의 크기를 가지고 있으며 수팽윤층과 약물층을 코팅한 후의 과립은 거친 표면을 가지고 있는 것을 볼 수 있다. 이는 코팅액 내에서 여러 가지 부형제들이 분산되어 있는 상태로 노즐을 통

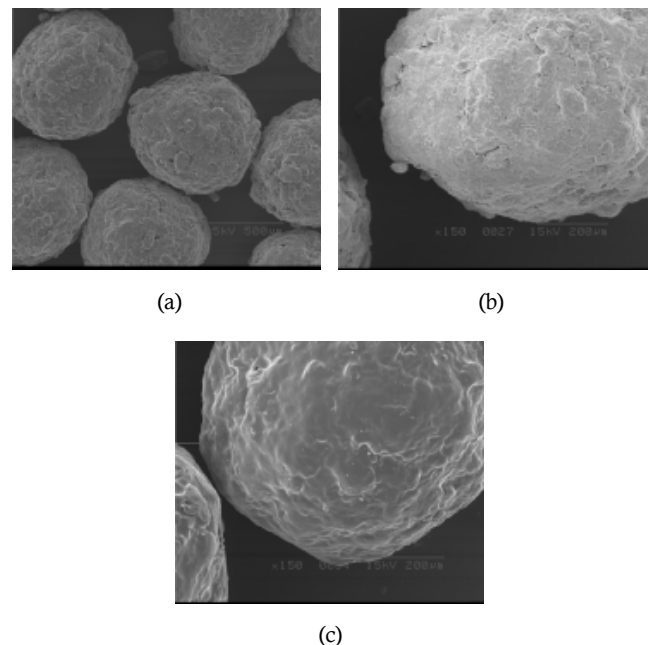


Figure 2. SEM photographs of the bead, (a) seed layer, (b) drug layer, and (c) osmotic granule coated with 3.5% membrane (original magnification : ×150).

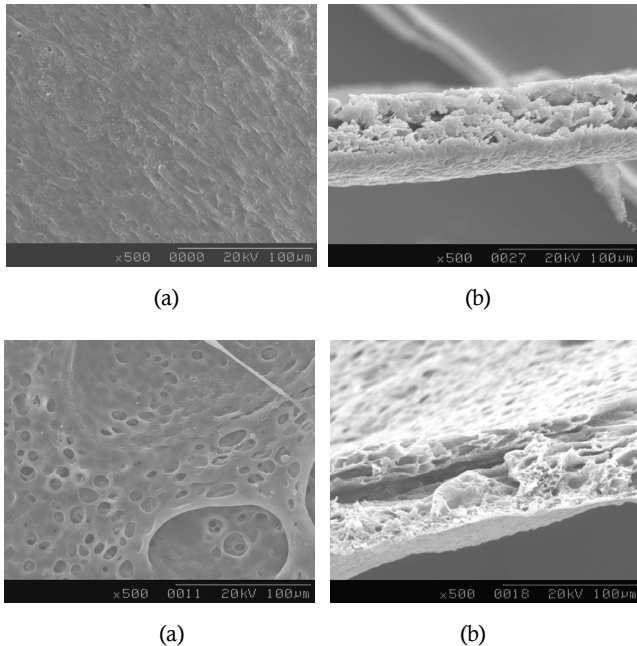


Figure 3. SEM photographs of the membrane having HPMC as membrane binder, (a) membrane surface before dissolution, (b) membrane cross section before dissolution, (c) membrane surface after dissolution, and (d) membrane cross section after dissolution (original magnification : $\times 500$).

해 분사된 후 과립의 표면에서 고형화되었다는 것을 보여 준다. 반면 반투막 코팅이 끝난 과립의 경우는 이와는 달리 매끄러운 표면을 가지고 있는 것을 볼 수 있다. 이는 반투막 코팅액이 용매에 완전히 용해되어 과립의 표면에서 재결정을 형성하였다는 것을 보여 준다. 또한, 반투막의 두께가 두꺼워질수록 과립의 표면은 더 매끄러워진다.

제조된 반투막은 $50\ \mu\text{m}$ 정도의 크기를 가지는 것을 얻을 수 있었다. 반투막의 형태는 Figure 3과 4의(a) 및 (b)에서 보이는 것처럼 반투막의 안쪽 면과 바깥쪽 면이 연결되어 있지 않은 형태를 가지고 있다. 또한 반투막의 표면은 비교적 깨끗한 표면을 보이고 있으며 이는 내부와 외부가 차단이 되어 있는 형태라고 볼 수 있다. 하지만 24시간 동안 용출액 내에서 교반한 후의 반투막은 Figure 3과 4의(c) 및 (d)에 나와 있는 것처럼 표면에 많은 다공을 포함하고 있는 것을 볼 수 있다. 이는 반투막 내의 분자량이 적은 친수성 가소제들이 용출액 내의 물에 녹아서 반투막 외부로 유출이 일어났기 때문인 것으로 사료된다. HPMC와 HPC가 각각 결합제로 사용된 반투막에서는 HPMC가 결합제로 사용된 반투막의 표면이 좀 더 거칠게 나타난 것을 볼 수 있다. 이는 코팅에 사용된 유기 용매에 대한 용해도가 매우 낮은 HPMC가 용액 내에서 용해되지 않고 분산되어 있는 상태로 존재하기 때문으로 사료된다. 이에 비해 HPC가 사용된 반투막의 코팅용액은 HPC가 코팅에 사용된 용매에 잘 용해된 상태로 코팅이 이루어졌기 때문에 HPMC가 결합제로 사용된 반투막보다 깨끗한 표면을 보인 것으로 사료된다. 반투막 내에 생성된 다공은 HPMC가 결합제로 사용된 반투막이 HPC가 결합제로 사용된 반투막보다 많은 다공을 형성한 것을 볼 수 있었다. 이는 물에 대한 HPMC의 용해도가 HPC의 물에 대한 용해도보다 크기 때문에 반투막의 외부로 잘 녹아 나올 수 있었기 때문으로 사료된다.

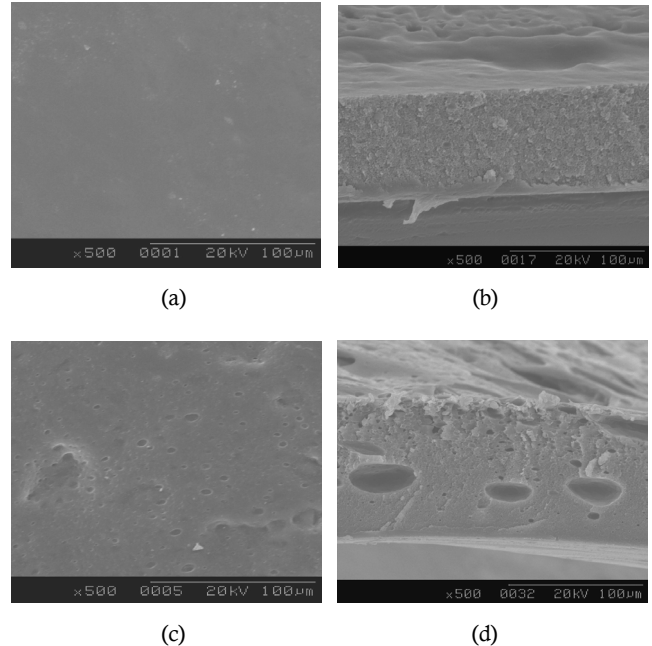


Figure 4. SEM photographs of the membrane having HPC as membrane binder, (a) membrane surface before dissolution, (b) membrane cross section before dissolution, (c) membrane surface after dissolution, and (d) membrane cross section after dissolution (original magnification : $\times 500$).

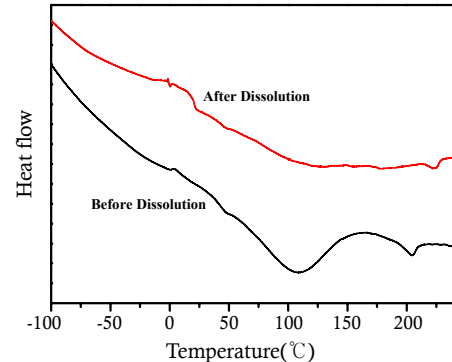


Figure 5. DSC of membrane using HPC binder before and after dissolution.

제조된 반투막의 특성. 제조된 반투막의 특성은 DSC를 통하여 분석하였다. Figure 5에서 볼 수 있는 것처럼 용출액 내에서 24시간 동안 교반하기 전의 반투막은 HPC의 유리 전이 온도인 $110\ ^\circ\text{C}$ 부근에서 피크가 나타나는 것을 확인할 수 있다. 하지만 용출액 내에서 24시간이 지난 후의 반투막에서는 $110\ ^\circ\text{C}$ 부근에서 아무런 변화를 관찰할 수 없었다. 이는 24시간이 지난 후에 용출액으로 HPC가 빠져 나갔음을 보여 준다. 또 용출액 내에서 교반하기 전의 반투막에서 $200\ ^\circ\text{C}$ 부근의 초산셀룰로오스의 유리 전이 온도가 용출액 내에서 24시간 동안 교반한 후의 반투막에서는 $220\ ^\circ\text{C}$ 부근으로 이동하였음을 볼 수 있는데, 이는 반투막 내의 분자량이 적은 가소제들 또한 용출액으로 빠져 나가 초산셀룰로오스의 유리 전이 온도가 상승한 것으로 사료된다.

과립의 약물방출 거동. 제조된 과립은 약물층으로 삼투압에 의해 용

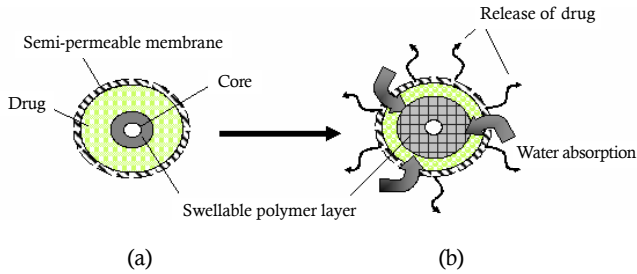


Figure 6. The mechanism of drug release from the osmotic granule (a) before dissolution, and (b) during dissolution.

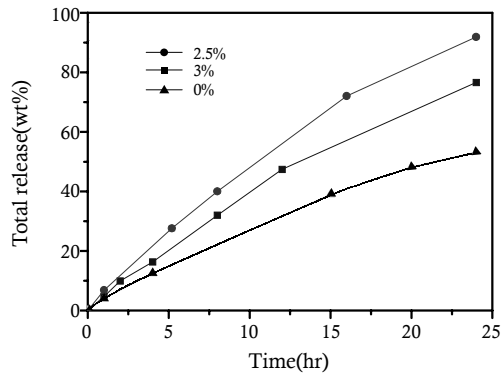


Figure 7. The release profile of nifedipine with different amount of osmotic agent in drug layer.

출액 내의 물이 반투막을 막을 통과하여 과립의 내부로 들어오게 된다. 과립의 내부로 물이 들어올 때 반투막 내의 분자량이 적은 친수성 가소제를 용해시키고 용해된 친수성 가소제는 과립의 외부로 확산에 의해 방출된다. 이렇게 없어진 친수성 가소제의 위치에는 다공이 형성이 되고 형성된 다공을 통해 약물을 과립의 외부로 방출하게 된다. 이렇게 유입된 물은 다음으로 약물층을 용해시키고, 내부에 있는 수팽윤성 고분자층인 수팽윤층으로 유입된다. 유입된 물은 Figure 6에서 볼 수 있듯이 수팽윤성 고분자를 팽윤시키고, 용해된 약물을 과립의 바깥으로 방출시킨다.

과립의 내부로 외부의 물을 끌어들이어 약물의 방출을 조절하는 방법은 과립의 크기 조절, 반투막의 두께 조절과 같이 형태를 변화시켜 조절하는 방법 등이 있다. 이러한 방법들 이외에 약물층 내에서 삼투압을 발생시키는 락토오스와 같이 삼투염으로 사용된 KCl의 양은 약물층 내에서 삼투압을 발생시키는 락토오스 이외에 삼투염으로 사용된 KCl은 과립의 내부로 얼마나 많은 양의 물을 흡수하는지를 결정하는 중요한 요인이 된다. Figure 7에서는 약물층에 함유된 삼투염인 KCl의 양에 따른 약물의 방출거동 차이를 보여 준다. 약물층 내의 삼투염이 전혀 존재하지 않는 경우 약물의 방출률은 24시간 동안 약 55%로 나타나는 반면, 약물층 내에 KCl의 양이 증가할수록 더 많은 양의 약물이 과립의 외부로 방출되는 것을 볼 수 있다. 이는 약물층을 용해시킬 수 있고, 수팽윤층의 수팽윤 고분자층을 팽윤시킬 수 있는 충분한 양의 물이 과립의 내부로 유입되어 약물의 방출을 용이하게 하였기 때문으로 사료된다.³⁴

또한, 반투막 내에서 결합제로 사용된 HPMC나 HPC는 반투막 내에서 분자량이 적은 친수성 가소제에 의해 생성된 다공 이외에 이들 다공을 연결하는 채널을 형성하는 역할을 한다. Figure 8은 각기 다

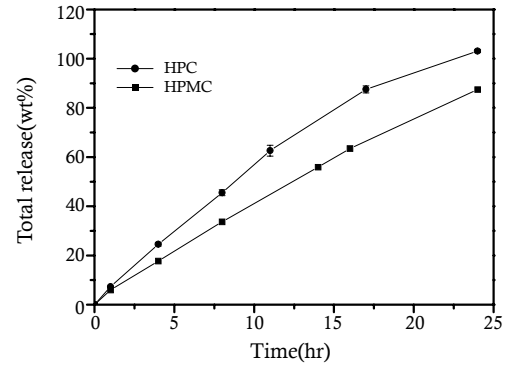


Figure 8. The release profile of nifedipine with different types of membrane binder in membrane.

른 결합제가 사용된 반투막으로 코팅된 과립의 약물방출거동을 보여 준다. HPMC가 결합제로 사용된 과립의 경우 HPC가 결합제로 사용된 과립에 비해 같은 반투막의 두께를 가지는 과립에서 약물의 방출률이 더 높은 것을 볼 수 있다. 이는 HPMC나 HPC는 다 같은 셀룰로오스 계열의 고분자이지만, 물에 대한 용해도는 다르다. HPMC의 경우 HPC보다 물에 대한 용해도가 높다. 이는 용출액 내의 물에 유리하게 용해되어 과립의 반투막 외부로 쉽게 빠져 나갈 수 있다고 추정된다.

앞에서 살펴 본 바와 같이 삼투압을 이용한 과립에서의 약물의 방출 메커니즘은 기존의 여러 정제 제형과 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 수팽윤층으로 물을 끌어들이는 것으로 이는 수팽윤층을 팽창시켜 과립내부의 약물을 과립의 외부로 밀어내는 작용을 하게 된다.¹⁶ 이와 같은 메커니즘은 기존의 EOP나 정제 제형과 같은 것이나, 약물의 방출이 일어나는 곳이 기존의 EOP나 정제는 약물방출을 위한 오리피스스를 통하여 이루어지지만, 과립의 경우는 반투막 내에 생성된 다공과 채널을 통하여 이루어진다는 점이 틀리다고 할 수 있다.

결론

본 연구에서는 유동층 코팅기술을 이용하여 제조된 과립의 약물방출은 약물층 내의 삼투염의 양과 반투막의 다공 및 채널의 형성 정도에 영향을 받는다는 것을 확인할 수 있었다. 제조된 과립 내에 삼투염의 양이 많을수록 약물의 방출속도가 증가하였고, 반투막 내에 보다 많은 다공과 채널을 형성하게 되면 약물의 방출량이 증가한다는 것을 확인할 수 있었다. 또한 반투막 내의 다공 및 채널의 형성은 다공 및 채널 형성물질의 물에 대한 용해도에 따라서 달라질 수 있다는 것을 확인하였다.

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 실험과 반투막의 다공 형성특성을 알아보기 위한 연구를 계속 진행 중이다.

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

참 고 문 헌

1. L. Perkins, C. Peer, and V. Fleming, "Pumps/osmotic-alzet system", in *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, E. Mathiowitz, Ed., Wiley, New York, U.S.A, Vol. 2, pp 900-906 (1999).
2. J. Magruder, "Pumps/osmotic-VITS veterinary implant", in *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, E. Mathiowitz, Ed., Wiley, New York, U.S.A, Vol. 2, pp 906-909 (1999).
3. J. C. Wright, C. L. Stevenson, and G. R. Stewart, "Pumps/osmotic-DUROS osmotic implant for humans", in *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, E. Mathiowitz, Ed., Wiley, New York, U.S.A, Vol. 2, pp 909-915 (1999).
4. J. Wright, "Pumps/osmotic-ruminal osmotic bolus", in *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, E. Mathiowitz, Ed., Wiley, New York, U.S.A, Vol. 2, pp 915-920 (1999).
5. F. Theeuwes, P. S. L. Wong, T. L. Burkoth, and D. A. Fox, "Osmotic systems for colon-targeted drug delivery", in *Colonic Drug Absorption and Metabolism*, P. R. Bieck, Ed., Marcel Dekker, New York, U.S.A, pp 137-158 (1993).
6. A. Amkraut, J. B. Eckenhoff, and K. Nichols, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **4**, 255 (1990).
7. F. Theeuwes, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1987 (1975).
8. P. S. L. Wong, B. L. Barclay, J. C. Deters, and F. Theeuwes, U.S. Patent 4,765,989 (1986).
9. F. Theeuwes, *Pharm. Int.*, **5**, 293 (1984).
10. F. Theeuwes, *Novel Drug Delivery Systems*, ADIS Press, p. 157 (1981).
11. H. Kage, R. Abe, R. Hattanda, T. Zhou, H. Ogura, and Y. Matsuno, *Powder Technol.*, **130**, 203 (2003).
12. P. B. Deast, *Microencapsulation and Related Drug Processes*, Marcel Dekker, New York, 1984.
13. L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **7**, 289 (1999).
14. L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Biomater. Res.*, **3**, 47 (1999).
15. L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **9**, 297 (1999).
16. L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *J. Control. Rel.*, **67**, 309 (2000).
17. L. Liu, J. Ku, G. Khang, B. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *J. Control. Rel.*, **68**, 145 (2000).
18. G. Khang, J. Ku, B. Lee, and H. B. Lee, *Biomater. Res.*, **4**, 20 (2000).
19. L. Lui, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Acta Pharm. Sinica*, **38**, 620 (2003).
20. L. Lui, Q. Xu, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Acta Pharm. Sinica*, **38**, 966 (2003).
21. K. Sudsakorn and R. Turton, *Powder Technol.*, **110**, 37 (2000).
22. H. Kage, R. Abe, R. Hattanda, T. Zhou, H. Ogura, and Y. Matsuno, *Powder Technol.*, **130**, 203 (2003).
23. M. Donbrow, Ed., *Microencapsulation and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1991.
24. H. Ho, C. Chen, and M. Sheu, *J. Control. Rel.*, **68**, 433 (2000).
25. Y. Wang and M. A. Winnik, *Macromol.*, **23**, 4731 (1990).
26. J. Siepmann, F. Lecomte, and R. Bodmeier, *J. Control. Rel.*, **60**, 379 (1999).
27. S. C. Jeong, S. K. Chon, Y. H. Jo, M. S. Kim, B. Lee, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **29**, 288 (2005).
28. P. Colombo, R. Bettini, G. Massimo, P. L. Catellani, P. Santi, and N. A. Peppas, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 991 (1995).
29. R. C. Rowe, *Int. J. Pharm.*, **29**, 37 (1986).
30. A. Wade and P. J. Weller, Eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Am. Pharm. Assoc., Washington DC, 1994.
31. M. R. Harris, I. Ghebre-Sellassie, and R. U. Nesbitt, *Pharm. Technol.*, **10**, 102 (1986).
32. M. M. Meier, L. A. Kanis, and V. Soldi, *Int. J. Pharm.*, **278**, 99 (2004).
33. 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).
34. I. Niopas and A. C. Dafsisios, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **32**, 1213 (2003).