

## Eudragit® RL과 RS의 비에 따른 삼투정 펠렛의 약물방출에 미치는 영향

윤주용<sup>\*,\*\*</sup> · 구 정<sup>\*</sup> · 이수영<sup>\*,\*\*\*</sup> · 김병수<sup>\*,\*\*\*</sup> · 김문석<sup>\*\*</sup> · 이 봉<sup>\*\*\*</sup> · 강길선<sup>\*,†</sup> · 이해방<sup>\*,†</sup>

<sup>\*</sup>전북대학교 BK-21코분자BIN융합연구팀, <sup>\*\*</sup>한국화학연구원 융합바이오기술연구센터, <sup>\*\*\*</sup>부경대학교 고분자공학과  
(2007년 3월 13일 접수, 2007년 6월 29일 채택)

## The Effect of Drug Release from Osmotic Pellet Related to the Various Ratio of Eudragit® RL and RS

Ju Yong Youn<sup>\*,\*\*</sup>, Jeong Ku<sup>\*</sup>, Soo Young Lee<sup>\*,\*\*\*</sup>, Byung Soo Kim<sup>\*,\*\*\*</sup>,  
Moon Suk Kim<sup>\*\*</sup>, Bong Lee<sup>\*\*\*</sup>, Gilson Khang<sup>\*,†</sup>, and Hai Bang Lee<sup>\*,†</sup>

<sup>\*</sup>BK-21 Polymer BIN Fusion Research Team, Chonbuk National University,  
664-14, Dukjin Ku, Jeonju 561-756, Korea

<sup>\*\*</sup>Fusion Bio Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology,  
P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-600, Korea

<sup>\*\*\*</sup>Department of Polymer Engineering, Pukyung National University,  
YongdangDong, NamKu, Busan 608-739, Korea

(Received March 13, 2007; Accepted June 29, 2007)

**초록 :** 경구를 통한 약물전달시스템 중 하나인 삼투압을 이용한 삼투정 펠렛의 제조는 타블렛 제형이 갖는 제조 공정상의 복잡함과, 생산비용 등의 문제들을 줄이고자 시도되었다. 삼투정 펠렛은 수팽윤성 시드층과 약물층 그리고 반투막층으로 구성되었으며, 이 중에서 반투막층은 약물의 방출을 조절하는 중요한 역할을 한다. 이번 연구에서는 반투막층으로 사용되는 Eudragit RL과 RS의 비에 대한 영향과 코팅두께에 따른 약물방출 거동을 확인하고자 하였다. 모델약물인 니페디핀을 포함한 삼투정 펠렛의 제조는 유동층 코팅기를 이용하여 제조하였으며, 비교적 높은 코팅 수율과 1300~1500  $\mu\text{m}$  크기의 펠렛을 얻었다. 얻어진 펠렛의 Eudragit RL과 RS의 비에 따른 약물방출 거동을 보면, Eudragit RL의 비가 증가할수록 약물의 방출은 증가함을 확인하였다. 이는 Eudragit RL이 RS보다 친수성 4차 암모늄 그룹을 더 많이 갖기 때문이다. 또한 반투막의 코팅 두께가 증가할수록 약물의 방출이 지연됨을 확인하였다. 반투막과 모델약물의 pH의 변화에 대한 약물방출의 영향을 알아보기 위하여 pH 1.2, 6.5, 6.8, 7.2의 서로 다른 pH에서 실험을 실시하였으며, pH의 변화에 관계없이 약물방출이 안정적으로 일어남을 확인하였다. 이번 실험을 통하여 삼투정 펠렛의 약물방출은 펠렛의 반투막 조성과 코팅두께에 의존함을 확인하였다.

**Abstract :** Osmotic pellet system, which is one of the oral drug delivery systems, has been developed to improve manufacturing process, reduce product cost and other problems of osmotic tablet systems. Osmotic pellet is consisted of water swellable seed layer, drug layer, and membrane layer. Among them, the membrane layer plays an important role in a control of the drug release. In this work, we examined the effect of ratio for Eudragit RL and RS on the drug release behavior. Osmotic pellet with nifedipine as a model drug was easily obtained in a good yield by fluidized bed coater. Osmotic pellet showed round morphology with a range of size 1300~1500  $\mu\text{m}$ . In the experiment of nifedipine release, the release amount increased with the increase of the ratio of Eudragit. This is due to the fact that Eudragit RL contains more hydrophilic quaternary ammonium group than Eudragit RS. Additionally, the release amount was retarded with increasing the membrane thickness. There are no differences in the release amount measured at the different pH 1.2, 6.5, 6.8, and 7.2. In conclusion, it was found that the drug release from osmotic pellets depended on the composition ratio and coating thickness of membrane layer.

**Keywords :** osmotic pellet, fluidized bed coater, Eudragit RL, Eudragit RS, drug release.

## 서 론

Eudragit RL과 RS는 아크릴과 메타크릴산 에스테르로 공중합된

생체적합성 고분자이다. Eudragit RL과 RS의 구조는 동일하나, 친수성인 4차 암모늄 치환체의 양이 서로 다르다. Eudragit RL은 RS 보다 더 많은 4차 암모늄치환체를 가지며, 따라서 Eudragit RL은 RS 보다 물에 대한 투과도가 높아 물을 더 잘 투과시키게 된다.<sup>1</sup> 또한 Eudragit RL과 RS는 물에 대한 투과도가 pH에 영향을 받지 않

<sup>†</sup>To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: hblee@kriict.re.kr, gskhang@chonbuk.ac.kr

으며, 팽윤되지 않는 특성을 가진다. 일반적으로 이와 같은 특성을 가진 아크릴-메타크릴 고분자들은 경구를 통한 타블렛과 펠렛의 반투막으로 주로 사용되어 왔으며, 물에 대한 불용성과 팽윤되지 않는 특성으로 인하여 약물의 방출을 쉽게 조절할 수 있어 서방형 제제의 약물방출제어기제로 널리 사용되고 있다.<sup>2-5</sup>

서방형 반투막기제의 약물방출 원리를 살펴보면, 준비된 용출액이 반투막의 친수성 가소제를 용해시키고, 용해된 친수성 가소제가 반투막 외부로 빠져나가면서 다공을 형성하게 된다. 이렇게 형성된 다공은 용출액이 반투막을 통하여 약물층으로 들어가는 통로의 역할을 하며,<sup>6-11</sup> 용출액에 의하여 용해된 약물은 반투막의 다공을 통하여 외부로 용해와 확산에 의해 빠져나오게 된다. 반투막을 통한 약물방출의 이론적 분석이 Higuchi에 의하여 논의됐으며, 약물의 방출에 미치는 대표적인 두 가지 요인으로 반투막기제의 종류에 따른 다공도와 굴절률을 들었다.<sup>12-14</sup>

본 연구에서는 삼투정 펠렛의 반투막층을 Eudragit RL과 RS를 이용하여 제조하였으며, 제조된 펠렛의 반투막층의 비와 코팅 두께를 변화시킴으로써 모델약물의 약물방출 변화를 확인하였다. 또한 삼투정 펠렛이 위장관(GI tract) 내에서 pH의 변화에 관계없이 약물방출이 일정하게 유지되는지를 확인하고자 본 실험을 수행하였다. 실험에 사용된 모델약물은 효율적인 칼슘채널 차단제로 고혈압 치료에 널리 사용되고 있는 니페디핀을 사용하였다. 니페디핀은 고혈압 강하제로서 심근과 혈관근막의 세포를 통한 칼슘 이온의 유입만을 선택적으로 차단하는 칼슘길항제이다. 그러나 이 약물은 난용성 질산염을 가지고 있는 결정성 약물로서 물에 대한 용해도가 10 µg/mL 정도의 낮은 용해도를 가지며 빛에 민감한 광불안성 약물이다.<sup>15-19</sup>

## 실 험

**시약 및 재료.** 본 연구에서 사용된 모델 약물은 고혈압 치료제인 니페디핀으로 Unique Chem. Co. Ltd.(인도)에서 구입하여 사용하였다. 결정성 핵 물질로 사용된 설탕핵은 IPS(밀란, 이탈리아)에서 구입하여 사용하였으며, 부형제로 사용된 락토오스는 DOW Chem.(미국)에서 구입하였다. Tween 80은 Junsei Chem. Co. Ltd.(일본)에서, D-프로도트스와 트리에틸렌시트레이트(TEC)는 Sigma Chem. Co.(세인트루이스, 미주리, 미국)에서 각각 구입하여 사용하였다. 결합제로 사용된 메틸기가 29%이고 히드록시프로필기가 10%인 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC E5)와 히드록시프로필셀룰로오스(HPC)는 BFGoodrich(한국)에서 구입하였으며, 폴리에틸렌글리콜 200(PEG 200), 폴리에틸렌글리콜 6000(PEG 6000)과 염화칼륨(KCl)은 Showa Chem. Co. Ltd.(도쿄, 일본)에서 구입하였다. 글리세린은 Samchun Pure Chem. Co., Ltd.(서울, 한국)로부터 구입하였다. 초산셀룰로오스(CA)는 아세틸기가 39.8 wt% 함유된 것을 Aldrich Chem. Co.(밀워키, 미국)에서 구입하여 사용하였고, 유드라짓(Eudragit®) RL100(Mw=135000 g/mol)과 RS100(Mw=135000 g/mol)은 Röm GmbH & Co. KG(독일)에서 구입하였다. 또한 본 연구에 사용된 물은 Milli-Q 정화시스템(Millipore, 몰심, 프랑스)을 이용하여 정제한 3차 증류수를 사용하였고, HPLC 분석을 위한 아세토니트릴과 메탄올은 Burdic & Jackson(머스키건, 미국)에서 HPLC용 등급을 이용하였다.

**기기 및 기구.** 삼투정 펠렛의 제조를 위하여 사용된 유동층 코팅기는 GPCG1(Glatt, 독일)을 이용하였다. 제조된 삼투정 펠렛의 *in vitro* 실험은 용출시험기 DST-610A(Fine Sci. Instr., 서울, 한국)를 이용하였다. 또한 고성능 액체크로마토그래피(HPLC) 시스템은 용매펌프(SD-200, Dynamax®, 휴스턴, 미국)와 자동샘플주입기(AI-3, Dynamax®, 휴스턴, 미국)로 구성되어 있고, 데이터를 처리하기 위한 시스템은 멀티크로2000(V. 4.2, 한국)을 사용하였다. 약물을 검출하기 위해 UV 파장이 350 nm의 UV검출기(UV-1, Dynamax®, 휴스턴, 미국)를 사용하였다. 컬럼은 ODS-3 CP(GROM-SIL, 10 µm×250 mm×4.6 mm, GROM Co., 독일)를 사용하였다. 펠렛의 모폴로지 관찰을 위해 전자주사현미경(SEM)은 S-2250N(Hitachi, 일본)을 사용하였고, 백금코팅은 플라즈마 스퍼터 K575(Emitech Ltd., 일본)를 사용하였다.

**약물을 포함한 펠렛의 제조.** 펠렛의 제조는 설탕핵(850~1180 µm)에 결합제인 HPMC와 여러 부형제, 삼투염제들을 서로 혼합하여 유동층 코팅기를 이용하여 시드층을 코팅하였다. 또한 시드층에 니페디핀을 포함한 약물층을 동일한 유동층 코팅기를 이용하여 제조하였다(Tables 1 and 2). 약물의 방출을 조절하기 위한 반투막층은 반투막 코팅기체인 Eudragit RL과 RS를 이용하였으며, 그 비를 1 : 4, 1 : 1 및 4 : 1로 하였고, 코팅 두께는 5, 10 및 15%로 Table 3과 같이 모든 변수를 고려한 full factorial 디자인으로 펠렛을 제조

**Table 1. The Formulation of Swelling Agent-Containing Layer**

| Ingredient       | Weight (g) | Weight (%) |
|------------------|------------|------------|
| Sugar sphere     | 1000       | 19.01      |
| Lactose          | 666        | 12.67      |
| Fructose         | 166        | 3.16       |
| HPMC (E5)        | 66.3       | 1.26       |
| KCl              | 80.5       | 1.53       |
| SiO <sub>2</sub> | 14.7       | 0.28       |
| PEG 6000         | 13.15      | 0.25       |
| Water            | 916.3      | 17.42      |
| Ethanol          | 669.6      | 12.73      |
| Acetone          | 1665.8     | 31.67      |
| Total            | 5258.35    | 99.98      |

**Table 2. The Formulation of Nifedipine-Containing Layer**

| Ingredient       | Weight (g) | Weight (%) |
|------------------|------------|------------|
| Seed layer       | 1000       | 16.98      |
| Lactose          | 625        | 10.61      |
| Fructose         | 218.5      | 3.71       |
| HPMC (E5)        | 74.8       | 1.27       |
| KCl              | 24.7       | 0.42       |
| SiO <sub>2</sub> | 21.8       | 0.37       |
| PEG 6000         | 18.8       | 0.32       |
| Nifedipine       | 218.5      | 3.71       |
| Tween 80         | 12.4       | 0.21       |
| Water            | 750        | 12.73      |
| Ethanol          | 1050       | 17.83      |
| Acetone          | 1874       | 31.83      |
| Total            | 5888.5     | 99.99      |

하였다. 이때 최적의 코팅을 위한 유동층 코팅기의 코팅 조건을 Table 4에 기술하였다. 코팅 후에는 제조된 펠렛의 잔존용매를 제거하기 위하여 유동층 코팅기를 10분간 공회전시켰으며, 24시간 동안 40 °C

**Table 3. Composition of Experimental Formulation**

| NO. | Variable factors       |                  |
|-----|------------------------|------------------|
|     | Eudragit RL : RS ratio | Coating level(%) |
| 1   | 1 : 4                  | 5                |
| 2   | 1 : 4                  | 10               |
| 3   | 1 : 4                  | 15               |
| 4   | 1 : 1                  | 5                |
| 5   | 1 : 1                  | 10               |
| 6   | 1 : 1                  | 15               |
| 7   | 4 : 1                  | 5                |
| 8   | 4 : 1                  | 10               |
| 9   | 4 : 1                  | 15               |

**Table 4. Coating Parameters for the Nifedipine Layering and Polymer Coating of Sugar Sphere**

| Process parameter               | Nifedipine layering | Polymer coating |
|---------------------------------|---------------------|-----------------|
| Inlet temperature(°C)           | 30~35               | 28~32           |
| Outlet temperature(°C)          | 25~30               | 25~30           |
| Nozzle diameter(mm)             | 1.2                 | 1.2             |
| Atomization pressure(bar)       | 2.0                 | 2.0             |
| Spray rate(gmin <sup>-1</sup> ) | 12                  | 7               |

오븐에서 보관하였다.

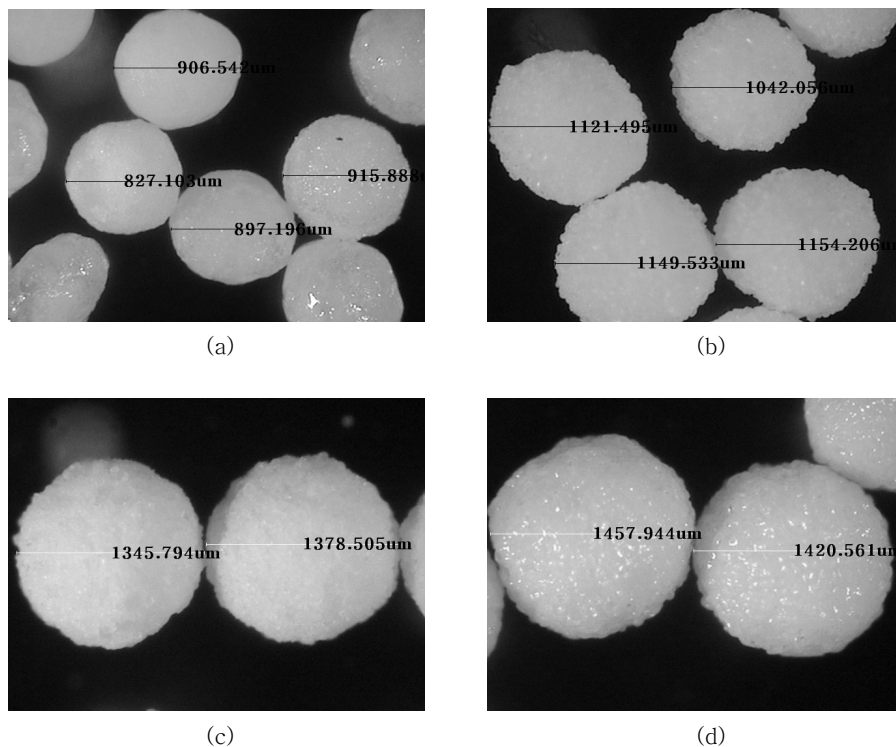
**함량 분석 및 표준검정곡선 제조.** 니페디핀의 표준검정곡선을 얻기 위해 니페디핀 100, 10 및 1 µg/mL의 농도로 제조한 후, HPLC를 이용하여 분석하였다. 얻어진 표준검정곡선은 식 (1)으로 결정하였으며,

$$Y(\text{피크 면적}) = A \times X(\text{농도}) + B \quad (1)$$

이 식으로부터 약물의 농도를 결정하였다. 과립 내부에 있는 약물의 양을 결정하기 위해 과립 0.1 g을 100 mL의 메탄올에 넣어 초음파분쇄기를 이용하여 용해시킨 후 0.45 µm 크기의 실린지 필터(Millipore, USA)로 여과하여 샘플 1 mL를 채취하여 HPLC 분석을 통하여 그 양을 결정하였다. 함량 샘플의 수는 용출실험 시 샘플과 동일한 방법으로 실시하였다.

**코팅된 펠렛의 용출실험.** 제조된 펠렛의 용출실험은 USP 제 2법 패들법으로 실시하였다. 제조된 펠렛 0.3 g을 1호 젤라틴 캡슐에 넣고, DST-610(Fine Sci. Instr., 한국) 용출실험기를 사용하여 용출실험을 실시하였다. 이때 용출액은 제 2액(인공장액, pH 6.8)에 Tween 80 1 wt% 900 mL을 사용하였으며, 이때 용출액의 온도는 37.0±0.5 °C, 패들 속도 50 rpm으로 실험을 실시하였다. 시료의 채취는 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24시간에 각각 1 mL 씩 채취하였으며, 각 시료의 샘플 수는 5개로 하였다(n=5).<sup>11,20</sup>

**HPLC 분석.** 모델 약물인 니페디핀의 약물방출 거동을 확인하기 위해서 HPLC로 정량하였다. 이동상은 물과 아세토니트릴을 7 : 3(v/v)으로 사용하여 제조하고, 초음파분쇄기를 이용하여 탈기한 후, 0.45



**Figure 1.** Camscope photographs of the bead; (a) sugar sphere, (b) seed layer, (c) drug layer, and (d) osmotic pellet coated with 10% membrane.

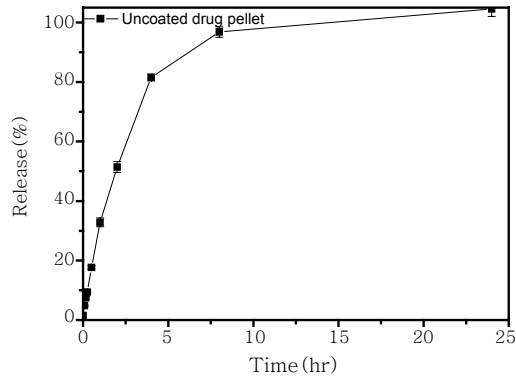


Figure 2. Dissolution profile of uncoated drug pellet.

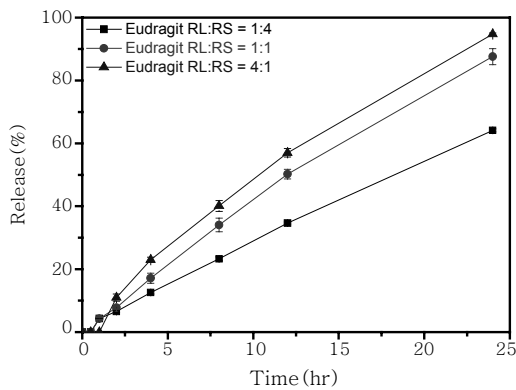


Figure 3. Dissolution profile of drug pellet in different ratio of Eudragit RL : RS (The ratios of Eudragit RL : RS were 1 : 4, 1 : 1, and 4 : 1) and same membrane coating level(5%).

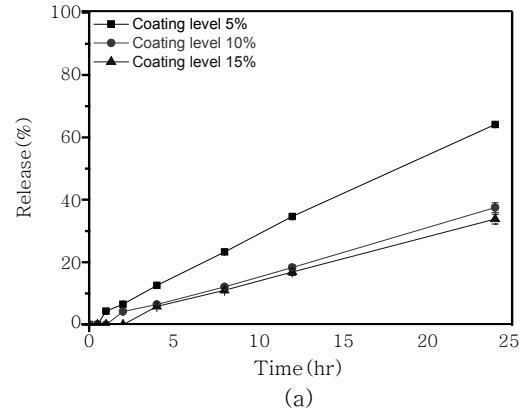
$\mu\text{g}$  크기의 필터로 여과하여 준비하였다. 이동상의 유속은  $0.5 \text{ mL/min}$ 으로 하였고, 샘플의 수는 각 시료당 5개로 하였으며, 이 중 최저, 최고값을 뺀 나머지를 평균하여 구하였다.

**SEM 측정.** SEM을 이용하여 펠렛의 방출 전후 모폴로지를 관찰하였다. SEM을 측정하기 위하여 펠렛을 금속판 위에 고정시킨 후, 비활성 기체인 아르곤 가스를 충전하고, 플라즈마 스퍼터 K575 (Emitech Ltd., 일본)를 이용하여 시료를 얇은 금박으로 코팅하였다.

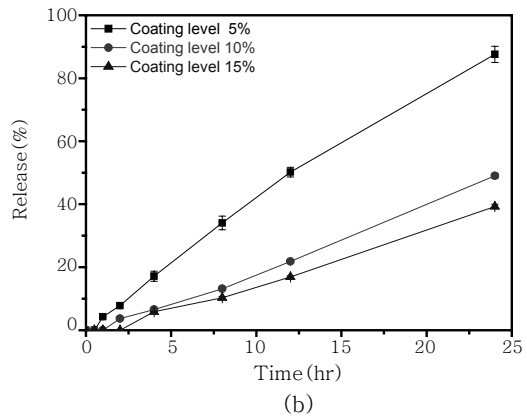
## 결과 및 토론

**니페디핀 펠렛의 제조.** GPCG1 유동층 코팅기를 이용하여 수팽윤성 고분자를 포함한 시드층과, 삼투염제와 모델 약물을 포함한 약물층을 각각 코팅하였다. 또한, 약물을 포함한 펠렛에 반투막층을 Eudragit RL과 RS의 비와 코팅두께를 조절하여 코팅을 실시하였다. 제조된 펠렛의 직경은 초기 설당핵보다  $500 \sim 600 \mu\text{m}$  정도 커진 펠렛을 얻을 수 있었다(Figure 1). 반투막층의 수율은  $90 \sim 95\%$ 로 비교적 일정하게 코팅되었다. 또한 시드층과 약물층의 수율에 따른 약물방출의 변수를 줄이고자 약물층까지의 펠렛의 제조를 과량 코팅하여 동일한 펠렛을 사용하였다. 따라서 최종적으로 코팅된 펠렛은 반투막층의 조성비와 코팅두께에만 영향을 받게 된다.<sup>20</sup>

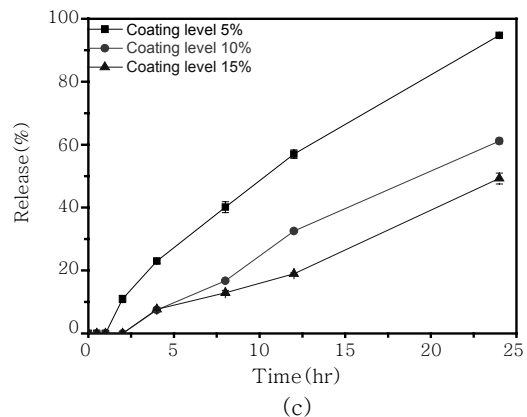
**제조된 펠렛의 약물방출 거동.** 제조된 펠렛은 약물층에 들어있



(a)



(b)



(c)

Figure 4. Dissolution profile of drug pellet in different membrane coating level (5, 10, and 15%) at different ratios of Eudragit RL : RS (a) 1 : 4, (b) 1 : 1, and (c) 4 : 1.

는 염화칼슘과 같은 삼투염제의 삼투압에 의해 용출액 내의 물이 반투막층을 통하여 펠렛 내부로 들어오게 된다. 물이 펠렛의 내부로 들어올 때 반투막층의 친수성 가소제인 TEC와 친수성 바인더인 PVP-K30을 용해시키게 되고, 용해된 친수성 가소제와 바인더는 펠렛의 외부로 확산에 의해 방출된다. 이렇게 외부로 방출된 친수성 가소제와 바인더에 의해 반투막층에 다공이 형성되고, 이 다공을 통하여 약물방출이 일어나게 된다. 또한 약물층을 용해시킨 물은 수팽윤성인 시드층으로 들어가 수팽윤성 고분자를 팽윤시키게 되고, 팽윤된 고분자는 용해된 약물이 펠렛 외부로 방출되는 것을 돕게 된

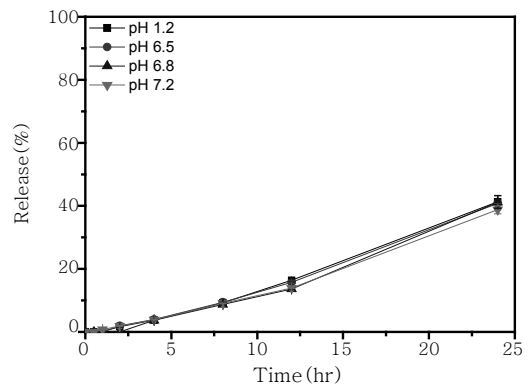
다. 이번 연구에서는 이와 같이 제조된 삼투정 펠렛의 약물방출 거동을 조절하기 위하여 반투막층의 조성과 두께를 변화시켰다.<sup>11,21</sup>

**약물층만 코팅된 펠렛의 방출곡선.** Figure 2는 반투막층이 코팅되어 있지 않고, 약물층만 코팅되어 있는 펠렛의 약물방출 곡선을 나타내고 있다. 니페디핀의 물에 대한 낮은 용해도( $10 \mu\text{g/mL}$ )에도 불구하고, 약물방출이 비교적 빠르게 일어남을 확인할 수 있다. 이렇게 빠른 약물방출 곡선을 보이는 이유는  $1500 \mu\text{m}$  내외의 작은 펠렛으로 제조되었기 때문에 물과 약물간의 접촉 면적이 증가하여 약물방출이 빠르게 일어난 것으로 사료된다.<sup>11,19,22</sup>

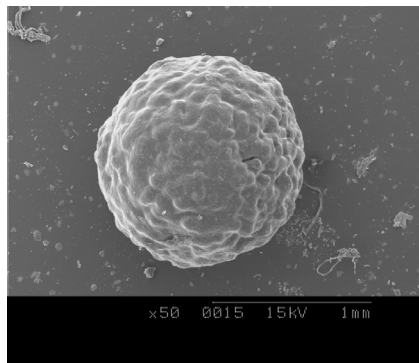
**Eudragit RL과 RS의 비에 따른 약물방출 거동.** Eudragit RL과 RS는 생체적합성 고분자로서 폴리(에틸아크릴레이트-메틸메타크릴레이트-트리메틸암모니오메틸 메타크릴레이트 클로라이드)가 서로 공중합된 고분자이다. Eudragit RL과 RS는 pH의 변화에 영향을 받지 않으며, 물에 대해 불용성이다. 따라서 약물의 방출은 친수성 기인 4차 암모늄 그룹의 물에 대한 투과도에 따라 약물방출에 영향을 끼친다. 본 연구에서 사용된 Eudragit RL과 RS의 구조는 모두 동일하지만 4차 암모늄 그룹의 양이 서로 다른 것으로, Eudragit RL ( $50 \text{ mEq}/100 \text{ g polymer}$ )이 RS( $25 \text{ mEq}/100 \text{ g polymer}$ )보다 친수성기인 4차 암모늄 그룹의 양이 많으며, 따라서 물에 대한 투과도가 Eudragit RL이 RS보다 더 크게 된다.<sup>23</sup> Figure 3은 Eudragit RL과 RS의 비(1 : 4, 1 : 1, 및 4 : 1)에 따른 약물방출 곡선을 나타내고 있다. Figure 3에서 나타난 것과 같이 물에 대한 투과도가

더 좋은 Eudragit RL의 비가 증가할수록 펠렛의 약물방출이 증가함을 확인할 수 있다.

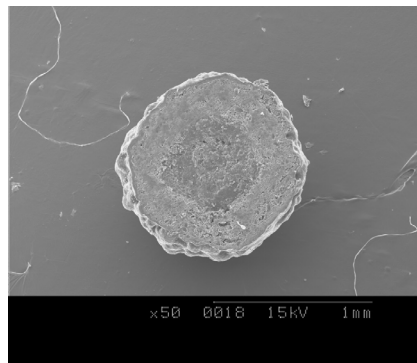
**반투막층의 코팅 두께에 따른 약물방출 거동.** 일반적으로 반투막층을 통한 약물의 방출은 반투막 내의 친수성 가소제(TEC) 또는 친수성 바인더(PVP-K30)에 의해 형성된 다공을 통하여 일부는 용해되어 펠렛의 외부로 빠져나가고, 일부는 용해되지 않은 상태로 확산에 의해 빠져나가게 된다. Figure 4에 나타난 약물방출 곡선은 약물방출이



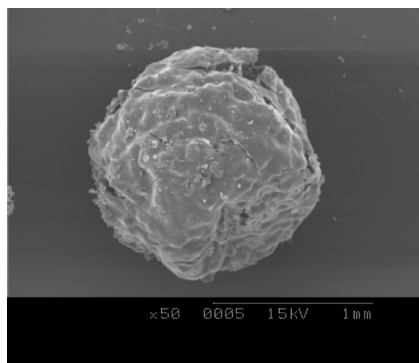
**Figure 5.** Dissolution profile of drug pellet in different pHs at pH 1.2, 6.5, 6.8, and 7.2 (Eudragit RL : RS=1 : 1, 10% membrane coating).



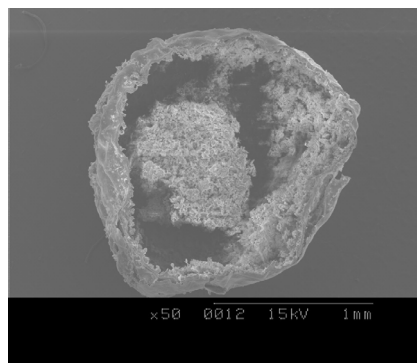
(a)



(b)



(c)



(d)

**Figure 6.** Scanning electron micrograph of coated Eudragit RL : RS in 1 : 1 ratio and coating level 10% (a) before dissolution test, (b) cross-section before dissolution test, (c) after 24 hrs, and (d) cross-section after 24 hrs.

코팅 두께에 따라서 상당한 차이를 보임을 나타내고 있다. Figure 4를 통하여 반투막층의 코팅 두께가 두꺼울수록 약물방출이 상당히 줄어드는 것을 확인할 수 있다. 이는 반투막층의 코팅 두께가 증가할수록 약물이 반투막을 통하여 빠져 나올 때 통과해야 할 통로의 길이가 길어지고, 또한 다공의 굴절률이 증가하게 되어 반투막 내부로 투과되는 용출액의 양이 줄어들고, 따라서 약물이 용해되는 시간이 지연되어 약물의 방출이 같은 시간대에 늦게 나타나게 된다.<sup>7,8,24-26</sup>

**pH 변화에 따른 약물방출 거동.** 약물을 포함한 펠렛의 경구투여 시 접하게 되는 위장관(GI tract)내의 pH의 변화에 대한 약물방출 거동을 확인하기 위하여 Figure 5와 같은 실험을 실시하였다. pH 1.2(1 N HCl)와 pH 6.5, 6.8, 7.2에서 약물방출이 거의 동일하게 나타났으며, 따라서 pH의 변화에 영향을 받지 않는 Eudragit RL과 RS를 이용한 삼투정 펠렛이 위장관내의 pH 변화에 관계없이 약물의 방출 거동이 일정하게 나타남을 확인하였다.<sup>25</sup>

**제조된 펠렛의 모폴로지.** Figure 6은 제조된 펠렛의 용출실험 전후의 펠렛의 형태를 SEM을 통하여 관찰하였다. 용출실험 전 펠렛의 외부는 비교적 균일하고, 매끈한 표면을 가짐을 관찰하였다. 이는 반투막층의 제조 시 사용되는 모든 고형분들이 완전히 용매에 용해된 상태로 코팅이 이루어졌기 때문이다. 또한, 용출실험 전 펠렛의 내부는 각층의 경계가 비교적 선명하게 구별되고 있음을 나타내고 있다. 용출실험 후 펠렛의 외부는 붕해제들과 수팽윤성 고분자들에 의하여 약간 찢어진 부분이 보이지만, 대체로 반투막의 형태를 유지하고 있다. 용출실험 후 펠렛의 단면을 통하여 관찰된 펠렛의 내부는 얇은 반투막층 안에 약물층 부분이 비어있음을 알 수 있으며, 중심부에 핵층 일부만이 남아있음을 관찰할 수 있다. 이는 내부의 약물층이 용해되어 반투막을 통하여 외부로 빠져나갔으며, 또한 시드층 일부도 용해되어 빠져나간 것으로 사료된다.<sup>11,20</sup>

## 결 론

본 연구에서는 유동층 코팅기를 이용하여 모델약물인 니페디핀을 포함한 1500  $\mu\text{m}$  내외의 삼투정 펠렛을 제조하였다. 제조된 펠렛은 니페디핀의 낮은 용해도에도 불구하고 반투막층을 코팅하지 않은 경우 빠른 약물방출을 보였으며, Eudragit RL과 RS를 이용하여 반투막층을 코팅한 경우 Eudragit RL의 비가 상대적으로 증가할수록 약물방출이 증가함을 확인하였다. 또한 Eudragit RL과 RS로 코팅된 반투막층의 두께를 증가시켰을 경우 약물방출이 감소함을 확인하였다.

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

## 참 고 문 헌

1. S. Azarmi, J. Farid, A. Nokhodchi, S. M. Bahari-Saravi, and H. Valizadeh, *Int. J. Pharm.*, **246**, 171 (2002).

2. A. Boza, I. Carabello, J. Alvarez-Fuentes, and A. M. Rabasco, *Ind. Pharm.*, **25**, 229 (1999).
3. H. O. Ammar and R. M. Khalil, *Ind. Pharm.*, **23**, 1043 (1997).
4. T. Kristmundsdottir, O. S. Gudmundsson, and K. Ingvarsdottir, *Int. J. Pharm.*, **137**, 159 (1996).
5. D. M. Omari, A. Sallam, A. Abd-Elbary, and M. El-Samality, *Int. J. Pharm.*, **274**, 85 (2004).
6. H. B. Lee, D. H. Lee, B. K. Kang, S. Y. Jeung, and G. Khang, *J. Korean Pharm. Sci.*, **32**, 241 (2002).
7. L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Korea Polym. J.*, **7**, 289 (1999).
8. L. Liu, J. Ku, B. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *J. Control. Release*, **68**, 145 (2000).
9. D. H. Lee, G. Khang, and H. B. Lee, *Biomater. Res.*, **5**, 1 (2001).
10. F. Theeuwes, *Pharm. Int.*, **5**, 293 (1981).
11. 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).
12. R. C. Rowe, *Int. J. Pharm.*, **29**, 37 (1986).
13. M. M. Meier, L. A. Kanis, and V. Soldi, *Int. J. Pharm.*, **278**, 99 (2004).
14. Y. Zhang, Z. Zhang, and F. Wu, *J. Control. Release*, **89**, 47 (2003).
15. F. W. Goodhart, M. R. Harris, K. S. Murthy, and R. U. Nesbitt, *Pharm. Technol.*, **8**, 64 (1984).
16. I. Niopas and A. C. Daftsios, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **32**, 1213 (2003).
17. M. Takahashi, M. Mochizuki, T. Itoh, and M. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 333 (1994).
18. E. C. Feleder, M. Befumo, M. A. Ricci, Coppari, and J. Faour, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **75**, PI-41 (2004).
19. L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **9**, 297 (1999).
20. S. C. Jeong, Y. H. Jo, M. S. Kim, B. Lee, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **30**, 112 (2006).
21. A. Akhgari, H. Afrasiabi Garekani, F. Sadeghi, and M. Azimaie, *Int. J. Pharm.*, **305**, 22 (2005).
22. R. Pignatello, M. Ferro, G. D. Guidi, G. Salemi, M. A. Vandelli, S. Guccione, M. Geppi, C. Forte, and G. Puglisi, *Int. J. Pharm.*, **218**, 27 (2001).
23. R. Zelko, A. Orban, K. Suveg, Z. Riedl, and I. Racz, *Int. J. Pharm.*, **244**, 81 (2002).
24. J. E. Hogan, *Int. J. Pharm.*, **3**, 17 (1982).
25. V. Androins, M. Yoshioka, and G. Zografi, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 346 (1997).
26. M. R. Abbaspour, F. Sadeghi, and H. A. Garekani, *Int. J. Pharm.*, **303**, 88 (2005).