

알긴산 나트륨의 코팅이 삼투정 펠렛의 약물방출에 미치는 영향

윤주용*** · 구 정* · 이수영**** · 김문석** · 이 봉*** · 강길선*,† · 이해방**,*

* 전북대학교 BK-21 고분자 BIN 융합연구팀,

** 한국화학연구원 융합바이오 기술연구센터, ***부경대학교 고분자공학과

(2007년 10월 2일 접수, 2007년 10월 27일 채택)

The Effect of Sodium Alginate of Osmotic Pellet on Drug Release

Ju Yong Youn***, Jeong Ku*, Soo Young Lee****,

Moon Suk Kim**, Bong Lee***, Gilson Khang*,†, and Hai Bang Lee**,*

*BK-21 Polymer BIN Fusion Research Team, Chonbuk National University,

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

**Fusion Bio Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology,

P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-600, Korea

***Department of Polymer Engineering, Pukyong National University,

YongdangDong, NamKu, Busan 608-739, Korea

(Received October 2, 2007; Accepted October 27, 2007)

초록 : 삼투정 펠렛은 경구를 통한 약물전달 시스템에 폭넓게 사용되고 있으며, 이러한 삼투정 펠렛은 수팽윤성 시드층과 모델약물인 니페디핀을 포함하는 약물층 그리고 약물의 방출을 조절하는 반투막층으로 구성되어 있다. 이번 연구에서는 모델약물인 니페디핀을 포함한 삼투정 펠렛을 제조하고, 반투막층으로 사용되는 초산셀룰로오스(CA)와 Eudragit RS의 코팅두께에 따른 약물방출 거동과 알긴산 나트륨과 알긴산 나트륨의 가교가 삼투정 펠렛의 약물방출에 미치는 영향에 대하여 확인하고자 하였다. 모델약물인 니페디핀을 포함한 삼투정 펠렛의 제조는 유동층코팅기를 이용하여 제조하였으며, 비교적 높은 코팅 수율로 1500~1700 μm 내외의 펠렛이 제조됨을 SEM을 통하여 확인하였다. 이렇게 얻어진 펠렛의 반투막층의 코팅두께에 따른 약물방출 거동을 보면 반투막의 코팅 두께가 증가할수록 약물의 방출이 지연됨을 확인하였다. 알긴산 나트륨을 반투막층 위에 코팅하였을 경우 인공위액(pH 1.2)에서는 약물방출이 거의 일어나지 않았으며, 인공장액(pH 6.8)으로 교체한 후 약물방출이 서서히 증가함을 알 수 있었다. 또한 알긴산 나트륨을 염화칼슘을 이용하여 가교시켰을 경우 약물의 방출이 급격히 감소함을 알 수 있었다. 이번 실험을 통하여 삼투정 펠렛의 약물방출은 반투막층의 코팅두께에 영향을 받으며, 알긴산 나트륨이 삼투정 펠렛의 약물방출에 영향을 끼침을 확인하였다.

Abstract : Osmotic pellet, which consisted of water-swellable seed layer, drug layer, and porous membrane layer, has been widely utilized in oral drug delivery system. In this work, we describe the preparation of osmotic pellet with nifedipine as model drug and a mixture of cellulose acetate (CA) and Eudragit RS as membrane layer, and then examined the drug release behavior on the variation of the thickness change of membrane layer (CA and Eudragit RS) and release media. Furthermore, we examined the nifedipine release behavior using sodium alginate as a potential membrane candidate. Osmotic pellet was obtained in the quantitative yield by fluidized bed coater. Osmotic pellet exhibited the round morphology and the size ranging 1500~1700 μm in SEM. The nifedipine release decreased as the thickness of membrane layer (CA and Eudragit RS) increased. In addition, it observed that there is difference of release amount in between intestinal juice (pH 6.8) and gastric juice (pH 1.2). In the case of osmotic pellet coated with sodium alginate, nifedipine release behavior depended on the crosslinking of sodium alginate layer. In conclusion, we found that various membrane layers could control the release amount of nifedipine.

Keywords : osmotic pellet, fluidized bed coater, sodium alginate, Eudragit RS.

서 론

삼투압을 이용한 약물방출제어 기술은 지난 수십년 전부터 약물

을 효율적으로 체내에 전달하기 위하여 사용되어 왔다. 약물방출에 있어서 삼투압 제어시스템은 위장관내의 물이 반투막을 통하여 시스템 내부로 침투하게 되면 시스템 내부에 있던 삼투압 물질에 의하여 삼투압이 발생하고, 이 삼투압의 힘으로 시스템 내부에서 외부로 약물을 일정한 속도로 방출시키는 시스템을 말한다.¹⁻⁵ 이러한

†To whom correspondence should be addressed.

E-mail: hblee@kriict.re.kr or gskhang@chonbuk.ac.kr

삼투압을 이용한 정제는 약물전달시스템 중에서 용매에 의한 활성화를 이용한 것으로 고분자를 팽윤시키거나, 수성환경에서 정제의 붕괴 억제와 막 내부에서 야기되는 삼투압을 이용하여 약물 방출을 지연시키고, 약물의 약효를 연장시키기 위한 목적으로 쓰인다. 삼투압정제의 장점은 위장관의 운동이나 pH에 무관하게 일정한 속도로 약물이 방출된다. 또한 하루에 한번의 섭취로 약제의 빈번한 복용에 따른 불편을 줄이는 장점을 가진다.^{1,2}

이러한 삼투압을 이용한 제형은 1974년에 Theeuwes의 연구에 의해 최소단위 삼투압정(elementary osmotic pump, EOP)이 발명되었고, Alza사의 Oros[®]라는 상품명으로 개발되어 산업적으로 중요한 위치를 점하고 있다.^{6,7} 이러한 EOP의 구조는 약물을 포함하는 약물층과 삼투염 및 팽윤능력을 지닌 친수성 고분자층으로 구성된 이중구조로 외부는 반투막으로 코팅이 이루어져 있어 외부로부터 용매만을 선택적으로 받아들인다. 그 외에도 팽윤능력을 지닌 친수성 고분자를 두 개 또는 그 이상의 층으로 두는 여러 형태의 정제가 연구되어 왔다.⁸⁻¹⁰ 하지만 우수한 약물전달기술로서 삼투압정을 이용하는데 있어서 몇 가지 단점을 가지고 있다. 먼저 제조공정 상에서 여러 단계를 거쳐야만 하나의 정제를 얻을 수 있다는 것이다. 대표적인 생산과정을 보면, 팽윤능력을 가지는 친수성 고분자를 이용하여 하나의 층을 만들고, 그 위에 약물을 포함하는 층으로 타블렛을 제조한다. 그 다음 반투막으로 코팅을 하고 약물이 방출될 수 있도록 레이저를 이용하여 오리피스를 만든다. 이렇게 여러 공정을 거쳐야만 하나의 정제가 완성될 수 있다. 그 외에도 한 번에 하나의 정제를 복용하기 때문에 정제가 제대로 작동하지 않을 경우 아무런 약효를 낼 수 없을 뿐만 아니라 복용한 환자에게 심각한 문제를 일으킬 수도 있다. 또한 레이저를 이용하여 오리피스를 만들기 때문에 생산비용이 많이 든다.¹¹⁻¹⁶

이러한 정제의 문제점을 해결하기 위하여 삼투압정과 유사한 형태를 가지는 펠렛을 유동층 코팅기술을 이용하여 제조하였다. 유동층 코팅기술을 이용한 펠렛의 제조는 결정성 핵물질 위에 팽윤능력을 가지는 친수성 고분자층과 약물을 함유하고 있는 약물층으로 코팅을 하여 제형을 완성하는 것이다. 이렇게 얻어진 펠렛에 약물의 방출을 제어하는 반투막층을 코팅함으로써 삼투성 펠렛을 얻을 수 있다. 이렇게 유동층 코팅기술로 제조된 펠렛은 이전의 정제가 가지는 단점들을 보완할 수 있게 되었다.^{17,18} 우선 유동층 코팅기술의 장점인 많은 양의 펠렛을 간단한 공정으로 생산할 수 있으며, 비용이 많이 드는 약물방출을 위한 오리피스를 만드는 과정은 반투막 내의 공극형성 물질을 넣음으로써 해결할 수 있다. 또, 하나의 정제를 복용함으로써 나타날 수 있는 문제점은 수백개의 펠렛을 한번에 복용함으로써 해결가능하다. 이러한 여러 장점들로 인하여 다양한 약물 전달 시스템에서 삼투압을 이용한 펠렛의 연구가 많이 진행되고 있다.¹⁹⁻²⁴

본 연구에서는 초산셀룰로오스(CA)와 Eudragit RS를 이용하여 제조한 펠렛의 반투막층의 코팅 두께에 의한 약물방출의 영향과 생체적합성이고, pH 3이상에서 용해되는 천연 고분자 물질인 알긴산 나트륨 코팅을 통하여 위장관 내에서의 약물방출 변화를 확인하였다. 실험에 사용된 모델약물은 효율적인 칼슘채널 차단제로 고혈압 치료에 널리 사용되고 있는 니페디핀을 사용하였다.²⁵⁻²⁸

실 험

시약 및 재료. 이번 연구에 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, Tween 80은 Junsei Chem. Co. Ltd.(일본)에서 구입하여 사용하였다. D-프록토오스와 트리에틸렌시트레이트(TEC)는 Sigma Chem. Co.(세인트루이스, 미주리, 미국)에서 구입하여 사용하였다. 부형제로 사용된 락토오스는 DOW Chem.(미국)에서 구입하였다. 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 ShowaChem. Co. Ltd.(도쿄, 일본)에서 구입하였다. 글리세린은 Samchun Pure Chem. Co., Ltd.(서울, 한국)로부터 구입하였다. CA는 아세탈기가 39.8 wt% 함유된 것을 Aldrich Chem. Co.(밀워키, 미국)에서 구입하여 사용하였고, 알긴산 나트륨은 Sigma에서 구입하였다. 유드라짓(Eudragit[®]) RS100(Mw=135000 g/mol)은 Röm GmbH & Co. KG(독일)에서 구입하였다. 또한 본 연구에 사용된 물은 Milli-Q 정화시스템(Millipore, 물심, 프랑스)을 이용하여 정제한 3차 증류수를 사용하였고, HPLC분석을 위한 아세토니트릴과 메탄올은 Burdick & Jackson(머스키건, 미국)에서 HPLC용 등급을 이용하였다.

기기 및 기구. 펠렛의 제조를 위하여 사용된 유동층 코팅기는 GPCG1(Glatt, 독일)을 이용하였다. 제조된 과립의 *in vitro* 실험은 용출시험기 DST-610A(Fine Sci. Instr., 서울, 한국)를 이용하였다. 약물을 검출하기 위해 UV검출기(UV-1, Dynamax[®], 휴스턴, 미국)를 사용하였다. 컬럼은 XTerra[®] RP 18(5 μ m $\times$ 150 mm $\times$ 3.9 mm, Waters Co., 미국)을 사용하였다. 펠렛의 포폴로지 관찰을 위해 전자주사현미경(SEM)은 S-2250N(Hitachi, 일본)을 사용하였고, 백금코팅은 플라즈마 스퍼터 K575(Emitech Ltd., 일본)를 사용하였다.

약물을 포함한 펠렛의 제조. 삼투성 펠렛의 제조는 설탕핵(850~1180 μ m)에 결합제인 HPMC와 여러 부형제, 삼투염체들을 서로 혼합하여 유동층코팅기를 이용하여 시드층을 코팅하였다. 제조된 시드층에 니페디핀을 포함한 약물층을 동일한 유동층코팅기를 이용하여 제조하였다(Tables 1 and 2). 또한 동일한 유동층 코팅기를 이용하여 약물의 방출을 조절하기 위한 반투막층을 반투막 코팅기체인 CA와 Eudragit RS를 이용하여 코팅하였으며, 알긴산 나트륨 코팅은 반투막층이 코팅된 펠렛 위에 코팅을 실시하였다(Tables 3 and 4). 이때 최적의 코팅을 위한 유동층코팅기의 코팅 조건을 Table 5에 기술하였다. 코팅 후에는 제조된 펠렛의 잔존용매를 제거하기 위하여 유동층 코팅기를 10분간 공회전시켰으며, 24시간 동안 40 $^{\circ}$ C 오븐에서 보관하였다.

함량 분석 및 표준검정곡선 제조. 니페디핀의 표준검정곡선 그래프를 얻기 위해 니페디핀 100, 10 및 1 μ g/mL의 농도로 제조한 후, HPLC를 이용하여 분석하였다. 얻어진 표준검정곡선 그래프는 아래 식으로 결정하였으며,

Table 1. The Formulation of Swelling Agent-Containing Layer

Ingredients	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 ₂	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

Ingredients	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 ₂	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

Table 3. The Formulation of Porous Membrane Layer

Ingredients	Weight (g)	Weight (%)
Drug layer	600	36.62
CA	10.3	0.63
Eudragit RL 100	6.16	0.38
HPC	15.3	0.93
PEG200	6.73	0.41
TEC	1	0.06
Water	9	0.55
Ethanol	90	5.49
Acetone	900	54.93
Total	1638.49	100

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

이 식으로부터 약물의 농도를 결정하였다. 펠렛 내부에 있는 약물의 양을 결정하기 위해 펠렛 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 용출 실험 시 샘플과 동일한 방법으로 실시하였다.

코팅된 펠렛의 용출실험. 제조된 삼투정 펠렛의 용출실험은 USP

Table 4. The Formulation of Sodium Alginate Layer

Ingredients	Weight (g)	Weight (%)
Sugar sphere	600	48.72
Sodium alginate	15	1.22
PEG6000	1.5	0.12
Talc	15	1.22
Acetone	100	8.12
Water	500	40.60
Total	1231.5	100

Table 5. Coating Parameters for the Nifedipine Layering, Polymer Coating, and Sodium Alginate Coating of Sugar Sphere

Process parameter	Nifedipine layering	Polymer coating	Sodium alginate coating
Inlet temperature(°C)	31~33	27~32	55~58
Outlet temperature(°C)	27~31	26~30	50~53
Nozzle diameter(mm)	1.2	1.2	1.2
Atomization pressure(bar)	2.0	2.0	2.0
Spray rate(gmin ⁻¹)	12	8	10

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 1액(인공위액, pH 1.2)과 제 2액(인공장액, pH 6.8)을 제조하여 사용하였으며, 이때 용출액의 온도는 37.0±0.5 °C, 패들 속도 100 rpm으로 실험을 실시하였다. 시료의 채취는 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간에 각각 1 mL씩 채취하였으며, 각 시료의 샘플 수는 5개로 하였다(n=5).

HPLC 분석. 모델 약물로 사용된 니페디핀의 약물방출 거동을 확인하기 위해 HPLC로 정량하였다. 또한 분석에 사용된 HPLC는 용매펌프(SD-200, Dynamax®, Houston, USA)와 자동샘플인젝터(AI-3, Dynamax®, Houston, USA)로 구성되어 있고, 데이터 처리를 위한 시스템은 멀티크로 2000(V. 4.2)을 사용하였다. 약물 검출을 위해 UV검출기(UV-1, Dynamax®, Houston, USA)를 사용하였으며, 이때 UV파장은 350 nm로 검출하였다. 분리에 사용된 컬럼은 XTerra® RP 18(5 µm×150 mm×3.9 mm, Waters Co., 미국)을 사용하였다. 이동상은 물과 아세트니트릴을 7 : 3(v/v)으로 사용하여 제조하고, 초음파분쇄기를 이용하여 탈기한 후, 0.45 µg 크기의 필터로 여과하여 준비하였다. 이동상의 유속은 0.5 mL/min으로 하였고, 샘플의 수는 각 시료당 5개로 하였으며, 이 중 최저, 최고값을 뺀 나머지를 평균하여 구하였다.

SEM 측정. SEM(S-2250N, Hitachi Co., 도쿄, 일본)을 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 결론

니페디핀 펠렛의 제조. GPCG1 유동층 코팅기를 이용하여 수팽윤성 고분자를 포함한 시드층, 삼투염제와 모델 약물을 포함한 약물

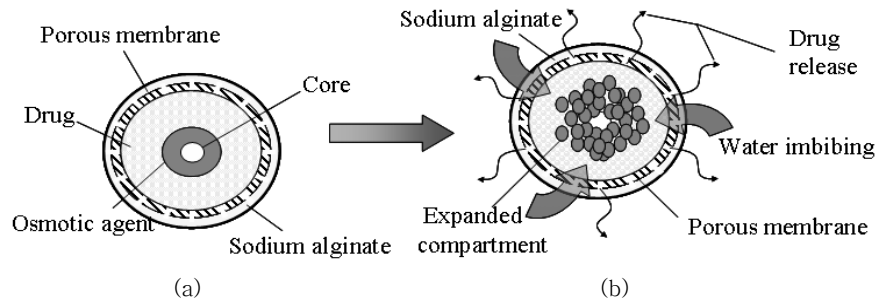


Figure 1. The mechanism of drug release from the osmotic pellets. (a) before dissolution and (b) during dissolution.

층, 약물의 방출을 조절하기 위한 반투막층을 CA와 Eudragit RS의 코팅두께를 조절하여 코팅하였으며, 제조된 삼투정 펠렛에 가교되지 않은 알긴산 나트륨과 가교시킨 알긴산 나트륨을 코팅하였다. 제조된 펠렛의 직경은 초기 설당핵보다 800~900 μm 정도 커진 펠렛을 얻을 수 있었다. 전체적인 코팅수율은 90~95%로 비교적 일정하게 코팅되었다. 또한 시드층과 약물층의 수율에 따른 약물방출의 변수를 줄이고자 약물층까지의 펠렛의 제조를 과량 코팅하여 동일한 펠렛을 사용하였다.

제조된 펠렛의 약물방출 거동. 제조된 펠렛은 알긴산 나트륨이 반투막층 외부에 코팅되어 있기 때문에 방출 초기인 인공위액(pH 1.2)에서는 약물의 방출이 1.5% 미만으로 거의 일어나지 않으며, 용출실험을 실시한 2시간 후 용출액을 인공장액(pH 6.8)으로 교체한 후부터 약물의 방출이 일어나게 된다. 제조된 펠렛은 약물층에 들어있는 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 수팽윤층인 시드층으로 들어가 수팽윤성 고분자를 팽윤시키게 되고, 팽윤된 고분자는 용해된 약물이 펠렛 외부로 방출되는 것을 돕게 된다 (Figure 1). 이번 연구에서는 이와 같이 제조된 펠렛의 약물방출 거동을 조절하기 위하여 반투막층의 두께를 변화시키고, 알긴산 나트륨 코팅을 통하여 알긴산 나트륨이 약물방출에 미치는 영향에 대하여 확인하였다.

반투막층의 코팅 두께에 따른 약물방출 거동. 일반적으로 반투막층을 통한 펠렛의 약물방출은 반투막 내의 친수성 가소제 또는 친수성 바인더에 의해 형성된 다공을 통하여 일부는 용해되어 펠렛의 외부로 빠져나가고, 일부는 용해되지 않은 상태로 확산에 의해 빠져나가게 된다. Figure 2에 나타난 약물방출 곡선은 약물방출이 코팅 두께에 따라서 상당한 차이를 보임을 나타내고 있다. Figure 2를 통하여 반투막층의 코팅 두께가 두꺼울수록 약물방출이 상당히 줄어드는 것을 확인할 수 있다. 이는 제조된 펠렛의 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 낮게 나타나게 된다.

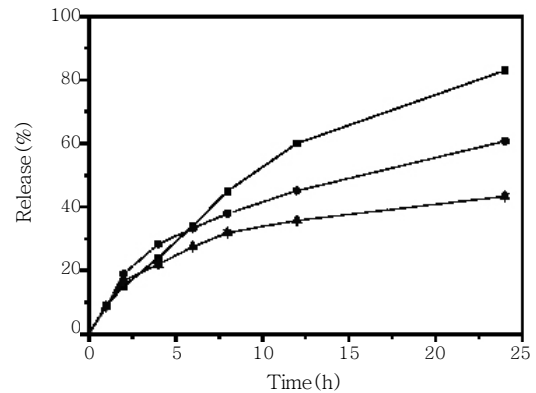


Figure 2. Dissolution profile of drug pellet in different membrane coating level (1.5% (■), 3% (●), and 5% (▲)).

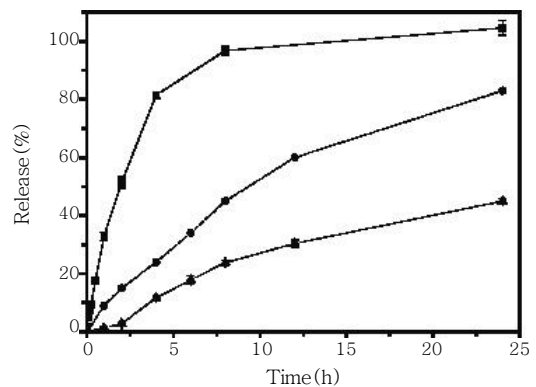


Figure 3. Dissolution profile of uncoated drug (■), porous membrane coated (●), and sodium alginate coated (▲) pellets.

알긴산 나트륨이 코팅된 펠렛의 약물방출 거동. Figure 3은 반투막층이 코팅되어 있지 않은 펠렛과 반투막층이 코팅되어 있는 펠렛 그리고 반투막층 위에 알긴산 나트륨이 코팅되어 있는 펠렛의 약물방출 곡선을 나타내고 있다. 반투막층이 코팅되어 있지 않은 펠렛은 니페디핀의 낮은 용해도(10 $\mu\text{g/mL}$)에도 불구하고 빠른 약물방출 곡선을 보인다. 그 이유는 1500~1700 μm 내외의 작은 펠렛으로 제조되었기 때문에 물과 약물간의 접촉 면적이 증가하여 약물방출이 빠르게 일어난 것으로 사료된다. CA와 Eudragit RS를 이용하여 코팅한 반투막층의 약물방출 곡선을 통하여 반투막층이 약물의 방출을 제어함을 확인할 수 있었다. 또한 알긴산 나트륨 코팅을 한 펠렛의 약물방출 곡선을 보면 인공위액(pH 1.2)상에서는 두시간 동안 1.5% 미만의 약물방출을 보이는데 이는 알긴산 나트륨이 pH 3

이하에서 매우 낮은 물에 대한 용해도를 가지기 때문이다. 하지만 인공장액(pH 6.8)으로 용출액을 교체한 후부터 약물의 방출이 서서히 증가함을 확인할 수 있다. 이로써 알긴산 나트륨이 pH에 의존적이며, 초기 약물방출을 제어하는데 유용하게 사용할 수 있음을 확인하였다.

가교된 알긴산 나트륨의 약물방출 거동. 추가적인 실험으로 알긴산 나트륨을 염화칼슘을 이용하여 가교시키는 실험을 실시하였다. 알긴산 나트륨의 가교는 알긴산 나트륨이 코팅된 펠렛을 600 μm 시브에 넣고 물에 5%로 희석된 염화칼슘 용액에 30초 동안 담근 후 빼내어 실온에서 48시간 건조시킨다. 이후 완전히 건조된 펠렛으로 약물방출실험을 실시하였다. Figure 4에서 나타내는 것과 같이 약

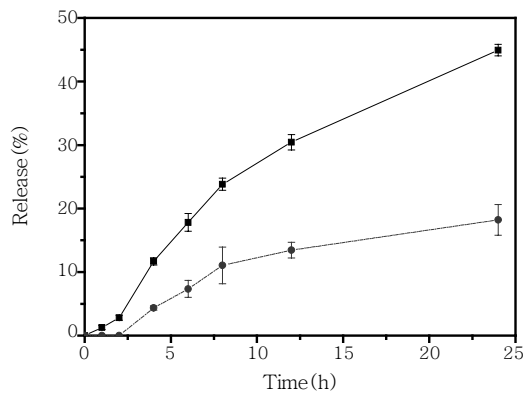


Figure 4. Dissolution profile of crosslinked sodium alginate pellets (Sodium alginate coated pellet (■) and crosslinked sodium alginate pellet (●)).

물의 방출이 가교시키기 전보다 크게 감소하였음을 확인할 수 있다.

제조된 펠렛의 모폴로지. Figure 5는 제조된 펠렛의 용출실험 전 후의 펠렛의 형태를 SEM을 통하여 관찰하였다. 용출실험 전 펠렛의 외부는 비교적 균일하고, 매끈한 표면을 가짐을 관찰하였다. 이는 반투막층의 제조시 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 약물의 방출이 이루어진 후에도 대체로 반투막층의 형태를 그대로 유지하고 있음을 알 수 있다. 용출실험 후 펠렛의 단면을 통하여 관찰된 펠렛의 내부는 얇은 반투막안에 약물층 대부분이 비어있음을 알 수 있으며, 중심부에 핵층 일부만이 남아있음을 관찰할 수 있다. 이는 내부의 약물층이 용해되어 반투막층의 다공을 통하여 외부로 빠져나갔기 때문으로 사료된다.

결론

이번 연구에서는 유동층 코팅기를 이용하여 모델약물인 니페디핀을 포함한 1700 μm 내외의 삼투정 펠렛을 제조하였다. 제조된 펠렛은 니페디핀의 낮은 용해도에도 불구하고 반투막층을 코팅하지 않은 경우 빠른 약물방출을 보였으며, CA와 Eudragit RS를 이용하여 반투막층의 코팅두께를 변화시킨 경우 코팅두께가 증가할수록 약물방출이 감소함을 확인 하였다. 또한 알긴산 나트륨과 알긴산 나트륨의 가교를 통하여 초기 약물방출을 감소시킬 수 있었으며, 또한 알긴산 나트륨의 용해가 pH에 영향을 받는 사실을 이용하여 대장에 약

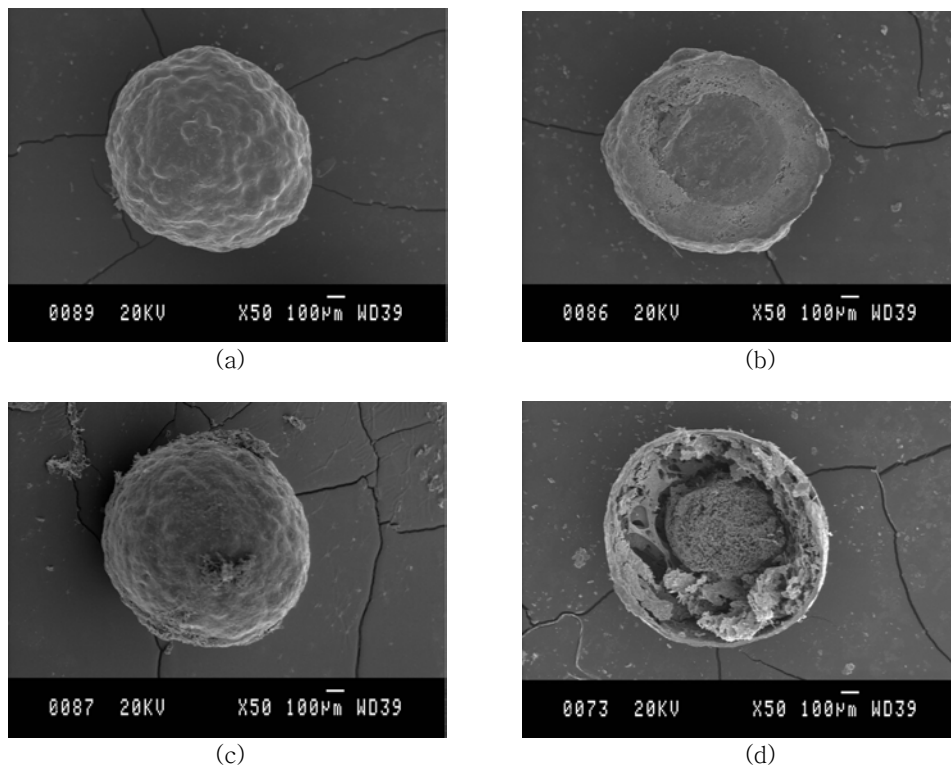


Figure 5. Scanning electron micrograph of sodium alginate 3% coated pellet. (a) before dissolution test, (b) cross-section before dissolution test, (c) after 24 hrs, and (d) cross-section after 24 hrs.

물을 전달(colon targeting)하는 약물방출 제어시스템에도 이용 가능함을 확인하였다.

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

참 고 문 헌

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. N. Ray and F. Theeuwes, "Implantable osmotically powered drug delivery systems", in *Drug Delivery Systems*, P. Johnson and J. G. Lloyd-Jones, Editors, Ellis Horwood Ltd., Chichester (England), Chap. 7, pp 120~138 (1987).
3. H. B. Lee, D. H. Lee, B. K. Kang, S. Y. Jeung, and G. Khang, *J. Korean Pharm. Sci.*, **32**, 241 (2002).
4. S. Azarmi, J. Farid, A. Nokhodchi, S. M. Bahari-Saravi, and H. Valizadeh, *Int. J. Pharm.*, **246**, 171 (2002).
5. L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polymer (Korea)*, **7**, 289 (1999).
6. P. S. L. Wong, B. L. Barclay, J. C. Deters, and F. Theeuwes, U.S. Patent 4,765,989 (1986).
7. 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).
8. L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **9**, 297 (1999).
9. L. Liu, J. Ku, B. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *J. Control. Release*, **68**, 145 (2000).
10. V. M. Rao, J. L. Haslam, and V. J. Stella, *J. Pharm. Sci.*, **90**, 807 (2001).
11. L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Biomater. Res.*, **3**, 47 (1999).
12. D. H. Lee, G. Khang, and H. B. Lee, *Biomater. Res.*, **5**, 1 (2001).
13. S. N. Makhija and P. R. Vavia, *J. Control. Release*, **89**, 5 (2003).
14. A. G. Thombre, L. E. Appel, M. B. Chidlaw, P. D. Daugherty, F. Dumont, L. A. F. Evans, and S. C. Sutton, *J. Control. Release*, **94**, 75 (2004).
15. 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).
16. L. Liu and B. Che, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **64**, 180 (2006).
17. H. Ho, C. Chen, and M. Sheu, *J. Control. Release*, **68**, 433 (2000).
18. Y. Wang and M. A. Winnik, *Macromolecules*, **23**, 4731 (1990).
19. J. Siepmann, F. Lecomte, and R. Bodmeier, *J. Control. Release*, **60**, 379 (1999).
20. M. F. Saettone, G. Perini, P. Rijli, L. Rodriguez, and M. Cini, *Int. J. Pharm.*, **126**, 83 (1995).
21. P. S. Shah and J. L. Zatz, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **18**, 1759 (1992).
22. T. U. Okarter and K. Singla, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **26**, 323 (2000).
23. R. C. Rowe, A. D. Kotaras, and E. F. T. White, *Int. J. Pharm.*, **22**, 57 (1984).
24. J. C. Gutierrez-Rocca and J. W. McGinity, *Int. J. Pharm.*, **103**, 293 (1994).
25. I. Niopas and A. C. Daftsios, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **32**, 1213 (2003).
26. M. Takahashi, M. Mochizuki, T. Itoh, and M. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 333 (1994).
27. J. Y. Youn, J. Ku, S. Y. Lee, B. S. Kim, M. S. Kim, B. Lee, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **31**, 329 (2007).
28. H. Kage, R. Abe, R. Hattanda, T. Zhou, H. Ogura, and Y. Matsuno, *Powder Technol.*, **130**, 203 (2003).