

고분자 블렌딩을 이용하여 제조된 독사조신 다중층 펠렛의 약물방출제어

윤주용*** · 박상욱* · 이수영**** · 김문석** · 이 봉*** · 강길선*,† · 이해방**†

*전북대학교 BK-21 고분자 BIN 융합연구팀, **한국화학연구원 융합바이오 기술연구센터, ***부경대학교 고분자공학과
(2007년 11월 6일 접수, 2007년 11월 25일 수정, 2007년 12월 3일 채택)

Controlled Release of Doxazosin in Multi-layered Pellet Using Polymer Blending

Ju Yong Youn***, Sang Wook Park*, 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 November 6, 2007; Revised November 25, 2007; Accepted December 3, 2007)

초록 : 본 연구에서 제조한 다중층 펠렛은 수팽윤성 고분자를 포함하는 시드층, 모델 약물인 독사조신을 함유한 약물층, 약물의 방출을 제어하는 다공성막 그리고 지질층으로 구성되어 있으며, 유동층 코팅방법을 이용하여 제조하였다. 펠렛을 구성하는 각각의 층에 다양한 특성을 가지는 고분자들의 블렌딩에 따른 독사조신의 약물방출 거동을 확인하기 위하여 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)와 에틸셀룰로오스(EC)의 양을 달리하여 약물층을 제조하였고, 셀룰로오스 아세테이트(CA)와 Eudragit® RS의 비율을 달리하여 다공성막을 제조하였다. 그리고 지질층에 의한 방출 거동을 확인하고자 피마자유의 두께를 다르게 하여 펠렛을 제조한 결과, 대략 1500 μm 의 균일한 크기를 가지는 구형의 펠렛을 얻었다. 수용액에서 용출시험을 통하여 시간에 따른 약물방출량을 확인한 결과, 약물층에 첨가된 고분자 중, EC의 비율과 다공성막에서 CA의 비율이 증가하고, 피마자유층의 두께가 두꺼워지면 약물의 방출이 감소함을 알 수 있었다. 그리고 약물방출을 제어하는데 가장 큰 역할을 하는 다공성막의 다공형성거동 역시 SEM을 통해 확인하였다.

Abstract : In this study, a multi-layered pellet was composed of a seed layer including a water-swellable agent and a drug layer containing doxazosin as a model drug, a porous membrane and a castor oil layer to control drug release. The pellet is prepared by a fluidized bed coating method. To confirm drug release from polymer blending in multi-layered pellet system, it is prepared by containing different ratio such as hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) : ethyl cellulose (EC) in drug layer and cellulose acetate (CA) : Eudragit RS in membrane. Also, to confirm the effect of oil in drug release, castor oil is coated. As a result, we observed regularly spherical pellet with diameter of 1500 μm . Release pattern of drug is confirmed by dissolution tester in aqueous media. The more the ratio of EC in drug layer, CA in membrane, and castor oil layer in pellet, the less the drug release is observed. Formation and the amount of pores in membrane is observed by SEM.

Keywords : fluidized-bed coater, doxazosin mesylate, castor oil, cellulose acetate, drug release.

서 론

약물의 경구투여는 복용의 용이성, 취급의 편의성 등의 장점으로 인하여 다양한 약물의 투여방법 중 가장 널리 이용되고 있다. 그러나 일반적인 경구제제는 제제 내에 함유하고 있는 약물의 방출을 제어하

는 것이 쉽지 않고, 이는 환자로 하여금 복용의 불편함, 약물의 부작용 등을 유발하기도 한다.¹⁻⁶ 이러한 문제를 해결하고자 서방성제제가 개발되었다. 서방성제제는 제제 내의 약물이 일정한 속도로 장시간 방출되도록 설계된 제형으로 약물의 효능을 극대화시키고, 약물에 의한 부작용을 줄일 수 있는 이점이 있다. 따라서 이러한 서방성제제를 개발하기 위해 많은 연구가 진행되었고, 다양한 제조 방법 중 최근에 널리 이용되는 방법 중 하나가 생체적합성 고분자를 이용하는 것이다.⁷⁻⁹

생체적합성 고분자를 이용하여 경구제제의 서방화를 위해 많이 이

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

용되는 고분자로는 메틸셀룰로오스(MC), 에틸셀룰로오스(EC), 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 셀룰로오스 아세테이트(CA), 및 Eudragit® 시리즈 등의 셀룰로오스 유도체나 아크릴산 유도체가 있다.^{10,11} 이 고분자들의 특성은 체내 복용 시 부작용이 없는 공통된 특성을 가지고, 물에 불용이거나 서서히 용해되는데, 이러한 특성을 응용하여 서방성제제에 적용된다. 특히 각각 다른 특성을 가지는 고분자들의 블렌딩을 통해 넓은 범위의 방출을 유도할 수 있으므로 제제 내에서 약물의 방출을 제어하는데 매우 유리하다.¹²⁻¹⁴

고분자 블렌딩은 제제 내에서 여러 가지 형태로 적용되는데, 그 중 하나는 약물을 함유하고 있는 제제 내부에 약물과 함께 고분자들의 매트릭스를 형성하는 것이다. 이러한 방법은 정제에서 많이 사용되는 것으로 제제 내부 구조가 단순해지고, 비용이 절감되는 장점을 가진다.¹⁵⁻¹⁷ 또한 위장관 내의 pH에 영향을 받지 않는 고분자들을 이용할 경우, 위장관의 이동시간 등을 일정하게 유도할 수 있어 약물의 지속적인 방출에 매우 유리하다.^{18,19} 이러한 방법으로 널리 이용되는 고분자에는 HPMC 및 EC 등이 있다. HPMC는 용출액과 접촉하면 겔을 형성하고 천천히 용출액에 용해되는 특성을 가지며, 이외는 대조적으로 EC는 용출액에 거의 용해되지 않는 소수성 성질을 가진다. 이러한 두 가지 고분자들의 특성을 조절하여 고분자 블렌드를 형성하면 약물의 방출을 다양하게 제어할 수 있게 된다.²⁰⁻²² 또한 펠렛과 같은 제제에서 약물의 방출을 제어하는 막의 형태로도 많이 사용된다. 막의 형태로 주로 사용되는 고분자로는 CA, EC, HPMC, Eudragit® 시리즈 등이 널리 이용되고 있으며, 그 중 Eudragit® 시리즈는 4차 암모늄 양이온이 치환된 아미노메타크릴레이트의 공중합체로 종류에 따라 치환된 4차 암모늄 양이온의 양이 다르다.^{24,25} Eudragit® RS는 적은 양의 4차 암모늄 양이온이 치환된 물질이고, Eudragit® RL의 경우는 많은 양이 치환된 물질이다.²³⁻²⁸ 두 물질은 용출액에 대한 투과도에서 차이가 난다. 그리고 막의 용도로 널리 이용되는 고분자 중 하나인 CA는 히드록시그룹이 아세틸화되어 있는 셀룰로오스로 용출액에 대한 용해도가 낮고, 제제 밖의 용출액은 제제 안으로 들어당 기지만, 제제 내부의 용출액은 밖으로 방출하지 않는 반투과적인 특성을 가지고 있다. 이렇게 각각의 다양한 특성을 가진 고분자들의 블렌딩을 통해서도 약물의 방출을 제어할 수 있다.²⁹⁻³⁵

본 연구에서는 전립선 비대증 치료제인 독사조신을 모델 약물로 선택하고,^{36,37} 다중층 펠렛으로 제형하였다. 다중층 펠렛에서 약물방출을 제어하는 다양한 요인 중, 특히 약물층 내의 HPMC와 EC의 비, 다

공성막의 CA와 Eudragit® RS의 비 등의 고분자 블렌딩과 피마자유(castor oil)를 이용한 지질층의 두께에 따른 독사조신의 방출거동을 확인하였다. 또한 SEM을 이용한 다공성막의 특성을 확인하였다.

실 험

시약 및 재료. 전립선 비대증 치료제이자 모델 약물인 독사조신은 Unique Chem. Co. Ltd.(인도)에서 구입하였고, 다중층 펠렛의 결정성 핵 물질로 사용된 설탕핵은 IPS(Milan, Italy)에서 구입하여 사용하였다. 충전제로 사용된 락토오스는 Lactochem(Borculo Domo, Netherlands)에서 구입하였고, 약물방출을 제어하는 막을 구성하는 코팅기재인 초산셀룰로오스(CA)는 아세탈기가 39.8 wt% 함유된 것을 Aldrich Chem. Co.(Milwaukee, USA)사에서 구입하여 사용하였으며, Eudragit® RS는 Röhm GmbH & Co. KG(Germany)에서 구입하였다. 막의 다공 형성 물질로 트리에틸렌시트레이트(TEC)는 Sigma Chem. Co.(St. Louis, MO, USA)에서 PEG₂₀₀(polyethyleneglycol 200), PEG₆₀₀₀(polyethyleneglycol 6000)은 Showa Chem. Co. Ltd. (Tokyo, Japan)로부터 구입하였다. 각각의 첨가제를 결합시키는 물질로 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC E5, Dow Chemical, USA)와 히드록시프로필셀룰로오스(HPC, Nisso, Japan)가 사용되었다. 그리고 약물방출을 지연시키기 위해 사용된 hydrated castor oil은 Sigma Chem. Co.에서 구입하였으며, 아세톤, 에탄올을 비롯한 코팅 과정에서 사용된 모든 용매는 HPLC 등급을 사용하였다.

펠렛의 제조. 펠렛은 유동층 코팅기인 Uniglatt(Glatt, Germany)를 이용하여 펠렛 내에서 각각 다른 역할을 하는 여러 층들의 거듭된 코팅 과정을 거쳐 제조하였다. 먼저 약물을 펠렛 밖으로 밀어주는 역할을 하는 시드층을 코팅하였고, 다음으로 모델약물인 독사조신 메실레이트를 포함한 약물층을 코팅하였다. 그리고 약물의 방출을 제어하기 위해 다공성막과 피마자유층을 코팅하였다. 이때, 약물층에 친수성 HPMC와 소수성 EC의 블렌딩에 따른 독사조신의 방출 거동을 확인하고자 EC가 첨가되지 않은 펠렛과 각각 다른 양의 EC가 첨가된 약물층을 제조하였고, 다공성막에 함유된 고분자들의 비율에 따른 약물의 방출거동을 확인하기 위해 CA와 Eudragit® RS의 비율을 다르게 한 펠렛을 제조하였다. 그리고 펠렛의 최외각 층에 코팅된 피마자유의 두께에 따른 약물의 방출을 확인하고자 피마자유를 코팅하지 않은 펠렛과 각각 다른 두께로 피마자유를 코팅한 펠렛을 제조하였다. 최적의 펠렛제조를 위해 각각의 코팅 단계에서 Table 1,

Table 1. The Formulation I (seed layer) and Formulation II (drug layer) for Multi-layered Pellet (unit : g)

Ingredients	Formulation I	Formulation II -a	Formulation II -b	Formulation II -c
Sugar sphere	600	—	—	—
Seed layer bead	—	200	200	200
Doxazosine	—	7.5	7.5	7.5
Lactose	810	100	100	100
HPMC	162	33.8	33.8	33.8
PEG ₆₀₀₀	24	8	8	8
Ethyl cellulose	—	—	2.5	7.5
Water	945	175	175	175
Ethanol	1065	280	280	280
Acetone	1350	550	550	550

Table 2. The Formulation III (membrane) for Multi-layered Pellet (unit : g)

Ingredient	Formulation III-a	Formulation III-b	Formulation III-c
Drug	140	140	140
CA	6.02	6.62	7.72
Eudragit® RS	6.02	5.42	4.82
HPC	2.8	2.8	2.8
PEG ₂₀₀	2.8	2.8	2.8
TEC	1.0	1.0	1.0
Water	1.8	1.8	1.8
Ethanol	18	18	18
Acetone	180	180	180

Table 3. The Formulation IV(castor oil layer) for Multi-layered Pellet (unit : g)

Ingredient	Formulation IV-a	Formulation IV-b
Seed	140	140
Cater oil	11.65	23.3
HPMC	2.33	4.67
Acetone	130.7	130.7
Water	32.7	32.7

Table 4. The Coating Conditions

	Condition
Outlet temperature	30~35 °C
Inlet temperature	32~40 °C
Inlet air pressure	2.0~2.1 Torr
Spray air	1.2~2.4 Torr
Flow	8~20 mL/m
Partition height	15~20 mm

Table 2, 및 Table 3과 같은 비율로 배합하여 코팅액을 제조하였고, Table 4의 코팅 조건으로 기기를 가동하였다. 코팅 후에는 제조된 펠렛의 잔존용매를 제거하기 위하여 유동층 코팅기를 10분간 공회전시켰으며, 24시간 동안 40 °C 오븐에서 보관하였다.

코팅된 펠렛의 용출실험. 여러 단계를 거쳐 제조한 펠렛은 각각의 시간에 따른 독사조신의 방출거동을 확인하기 위해 용출시험기인 TDT-08L(eleclrolab Inc., India)을 사용하고, USP 용출 제 2법인 패들법을 통해 용출시험을 실시하였다. 대한약전 기준 및 시험법을 준수한 인공위액(pH 1.2) 900 mL를 사용하였으며, 젤라틴 캡슐에 0.3 g을 충전하여 용출시험 준비를 마쳤다. 용출시험은 패들 속도 75 rpm, 온도 37±0.5 °C 조건을 24시간의 시험이 완료할 때까지 일정하게 유지하도록 하였다. 시료는 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24시간에 각 1 mL씩 채취하였고, 각 시료당 5개씩 준비하였다. 그리고 2 mL의 바이알에 담아 보관하였다.

HPLC 분석. 용출시험을 끝낸 시료는 HPLC를 통해 독사조신의 양을 정량하였다. 분석에 사용된 HPLC는 자동샘플인젝터(AI-3, Dynamax®, Houston, USA)와 용매펌프(SD-200, Dynamax®, Houston, USA)로 구성되어 있고, 데이터를 처리하기 위한 시스템은 멀티크로2000(V. 4.2)을 사용하였다. 약물을 검출하기 위해 UV검

출기(UV-1, Dynamax®, Houston, USA)를 사용하였고, UV파장은 246 nm로 검출하였다. 분리에 사용된 컬럼은 ODS-3 CP(GROM-SIL, 10 µm, 15 cm×4.6 mm, GROM Co., Germany)을 사용하였다. 이동상은 아세트산과 트리에틸아민을 0.5 : 0.25 (vol%)로 섞은 것을 아세트니트릴과 2 : 3의 비로 섞어 제조하여 사용하였다. 제조한 이동상은 초음파분쇄기를 이용하여 탈기한 후, 0.45 µm 크기의 PVDF 실린지 필터(Millipore, USA)로 여과하여 준비하였으며, 그리고 이동상의 유속은 1 mL/min으로 측정하였다.

함량 분석 및 표준검정곡선 제조. 표준검정곡선을 얻기 위해 독사조신을 인공위액(pH 1.2)에 녹여 70, 7 및 0.7 µg/mL의 농도로 제조한 후, HPLC를 이용, 분석을 실시하였다. 얻어진 분석 결과는

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

의 식을 통해 약물의 농도를 결정하였으며, 펠렛 내부에 있는 약물 전체의 함량을 결정하기 위해 펠렛 0.1 g을 인공위액(pH 1.2) 100 mL에 넣어 초음파분쇄기(Sonics & Materials Inc., CT, USA)를 이용하여 용해시켰다. 그리고 0.45 µm 크기의 PVDF 실린지 필터로 여과하고 피펫을 이용하여 시료 1 mL를 채취하였다. 채취한 시료는 HPLC 분석을 통하여 그 양을 측정하였다.

다공성막의 제조. 펠렛 내에 약물의 방출속도를 결정하는데 가장 큰 영향을 미치는 다공성막의 특성을 확인하기 위해 펠렛에 코팅된 다공성막과 동일한 조성을 가지는 막을 필름의 형태로 제조하였다. CA와 Eudragit® RS의 비율이 각각 다르게 함유된 다공성막의 코팅액을 8 mL씩 테프론으로 제조한 직경 4 cm의 접시에 취하고 이를 실온에서 건조시켰다. 제조된 다공성막은 내부에 잔류하는 용매를 제거하기 위해 60 °C에서 감압공정을 거쳤다. 그리고 블레이드를 이용하여 2×2 cm 크기로 자르고, CA와 Eudragit® RS의 비율에 따른 다공형성 정도를 확인하기 위해 pH 1.2의 인공위액 50 mL를 용출액으로 하여 37.0±0.5 °C 100 rpm의 조건에서 교반인큐베이터(SI600R, Jeio tech., Korea)에 넣어 용출시험을 진행하였다. 각 시료에 따라 12 및 24시간 용출시험 후, 교반인큐베이터에서 꺼내어 용출액을 제거하였다.

SEM 측정. 용출 전, 후의 다중층 펠렛의 내부단면도와 CA와 Eudragit® RS의 비율이 각각 다르게 제조된 다공성막의 표면을 SEM(scanning electron microscope, Model: S-2250N, Hitachi Co., Tokyo, Japan)을 이용하여 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

펠렛의 제조와 모폴로지. 제조가 완료된 펠렛은 Figure 1에서 볼 수 있는 것처럼 평균 1500 µm 크기의 균일한 구형의 형태를 가졌다. 약물층에서 EC의 양에 따른 독사조신의 방출거동에 대해 알아보기 위해 각기 다른 양의 EC가 함유된 약물층을 코팅하였고, EC가 첨가되지 않은 약물층에 CA와 Eudragit® RS의 비율에 따른 약물의 방출속도와 양을 확인하기 위해 Eudragit® RS의 비율

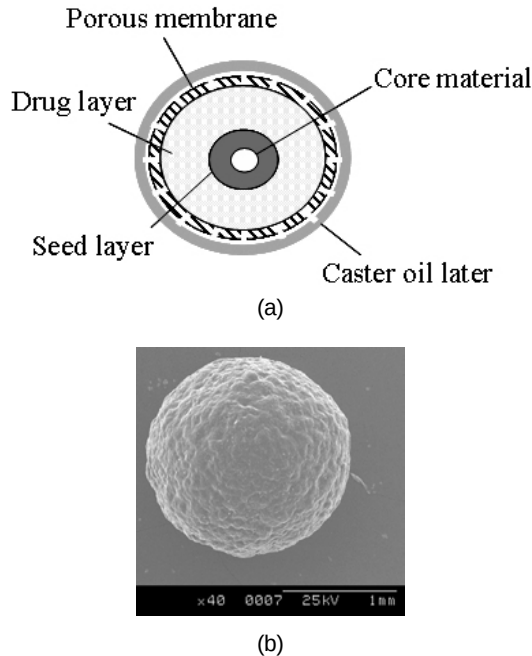


Figure 1. Schematic diagram (a) and SEM photograph (b) of pellet in multi-layered pellet (original magnification : $\times 40$).

이 40, 45, 및 50%가 포함된 다공성막을 제조하였다. 그리고, 약물의 방출속도를 낮추고자 피마자유를 첨가하여 코팅한 펠렛을 제조하였다.

펠렛의 약물방출 거동. 펠렛의 약물방출은 다음과 같은 메커니즘을 따른다. 펠렛 내에 포함되어 있는 염이 삼투압을 유발시키고, 용출액은 다공성막을 통과하여 펠렛의 내부로 들어가게 된다. 이 때 용출액은 다공성막 내의 친수성 다공형성물질을 용해시키고, 용해된 다공형성물질은 확산에 의해 펠렛의 외부로 방출된다. 빠져나간 친수성 물질의 위치에는 다공이 형성되는데, 이는 나중에 용해된 약물이 제제 밖으로 빠져나오는 데 필요한 통로의 역할을 한다. 다음으로 펠렛 내부로 유입된 용출액은 약물층을 용해시키고, 시드층으로 유입, 수팽윤성 고분자를 팽윤시킨다. 그리고 팽윤된 시드층은 약물층 내에 있는 물질들을 펠렛 밖으로 밀어낸다. 그 결과 용해된 약물을 포함한 약물층의 물질들은 다공성막을 통과하여 펠렛 밖으로 방출된다.

EC에 따른 약물의 방출 거동. 펠렛 내의 약물층에 각각의 다른 양의 EC를 함유한 펠렛에 대한 용출시험을 실시하여 Figure 2와 같은 결과를 얻었다. EC가 첨가되지 않은 펠렛의 경우, 용출시험 시작 후 2시간에서의 방출량이 대략 50%에 이른 반면 약물층에 EC가 각각 2.5 g과 7.5 g이 함유된 펠렛의 방출량은 용출시험 2시간째에 각각 30% 및 15%인 것이 확인되었다. 24시간이 지난 이후 펠렛 내 독사조신의 최종 방출량에 있어서도 EC가 첨가되지 않은 펠렛과 2.5 g이 첨가된 펠렛은 펠렛 내의 독사조신이 대부분 빠져나갔지만 7.5 g의 경우, 85%의 최종 방출량이 확인되었다. 이를 통해 EC의 약물방출지연 효과를 확인할 수 있다. 이렇게 EC가 약물방출을 지연시키는 이유는 약물층의 HPMC와 EC 매트릭스에서 EC가 HPMC의 수화를 방해하기 때문으로 EC가 함유되지 않은 펠렛의 경우 다공성막을 통해서 침투한 용출액이 친수성 HPMC를 용해시켜 펠렛 내부에

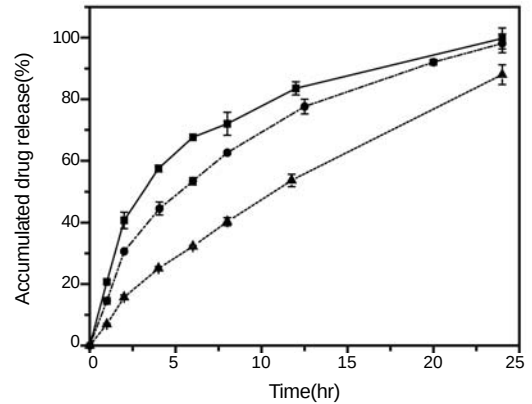


Figure 2. Effect of EC in drug layer on the release of doxazosin in pellet (0 g (■), 2.5 g (●), and 7.5 g (▲)).

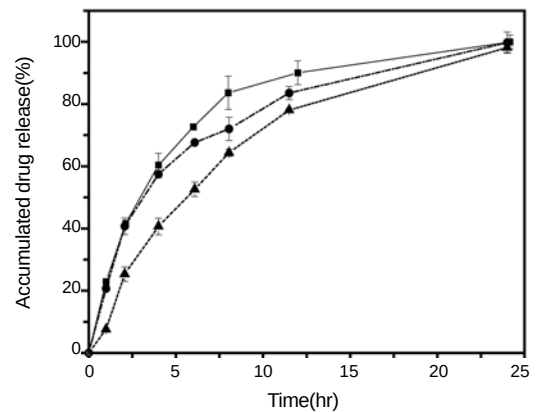
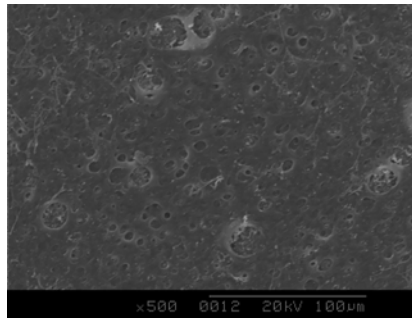


Figure 3. Effect of CA content in the membrane on the release of doxazosin in pellet (40% (■), 45% (●), and 50% (▲) percent of CA).

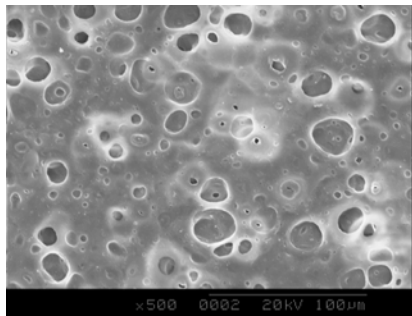
채널을 형성시키지만, HPMC에 소수성 EC가 매트릭스를 이루고 있는 펠렛의 경우는 EC가 HPMC와 용출액의 접촉을 지연시키기 때문에 서로 차단된다.

CA와 Eudragit® RS의 비율에 따른 약물의 방출거동. 다중층 펠렛 내에서 약물의 방출을 제어하는데 중요한 역할을 하는 다공성막의 주요 코팅기제로 CA와 Eudragit® RS가 사용되었다. 펠렛 내의 CA와 Eudragit® RS의 비율을 달리하여 제조한 펠렛에 대한 용출 시험을 실시하여 Figure 3과 같은 결과를 얻었다. 40%의 CA가 첨가된 다공성막의 경우 약물의 방출속도가 50%의 CA가 첨가된 다공성막의 경우보다 대략 10%의 약물방출 지연 효과가 나타남을 확인할 수 있었다. 이는 CA에 비해 상대적으로 Eudragit® RS가 용출액에 대한 투과도가 크기 때문이라 사료된다. Eudragit® RS는 4차 암모늄 양이온이 치환된 아미노메타크릴레이트의 공중합체로 4차 암모늄 양이온의 친수성으로 인해 펠렛 외부로부터의 용출액의 확산과 투과가 CA에 비해 상대적으로 높다. 따라서 동일한 양의 코팅기제에서 Eudragit® RS의 비율이 높아지면 펠렛 내 용출액의 침투속도 및 침투량이 증가하여 펠렛 내의 약물의 방출이 빨라지는 것이다.

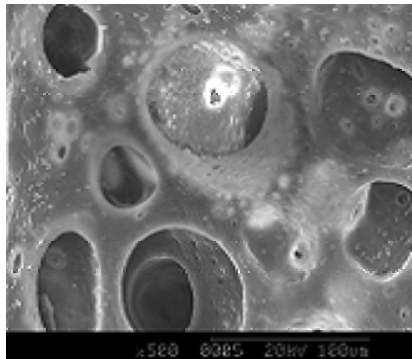
다공성막의 모폴로지. CA와 Eudragit® RS의 비율에 따른 다공성막의 모폴로지를 확인하고자 필름을 제조하였으며, SEM을 이용하



(a)



(b)



(c)

Figure 4. SEM photographs of membrane containing different ratio of CA : Eudragit® RS in membrane after dissolution test. (a) CA : Eudragit® RS=6 : 4, (b) CA : Eudragit® RS=5 : 5, and (c) CA : Eudragit® RS=4 : 6 (original magnification : $\times 500$).

여 관찰하였다(Figure 4). 제조된 필름 내의 Eudragit® RS의 비율이 증가할수록 친수성의 증가에 따라 필름 내 다공의 크기가 증가함을 확인하였다.

피마자유에 따른 약물의 방출거동. 펠렛 내의 독사조신의 초반 방출 속도를 줄이기 위한 방법으로 다공성막 위에 소수성 필름을 코팅하였다. 코팅에 사용된 소수성 고분자는 피마자유로 흔히 식품이나 화장품, 제제에서 많이 사용하는 물질로 본 실험에서는 오일의 소수적인 특성을 이용하고자 하였다. 다공성막 위에 코팅한 피마자유에 의한 독사조신의 방출거동은 Figure 5에서 확인할 수 있다. 펠렛에 10%의 피마자유를 코팅한 펠렛의 경우, 코팅하지 않은 펠렛보다 각 시간대에 대략 10% 정도 방출량이 적게 나타남을 확인할 수 있었다. 또

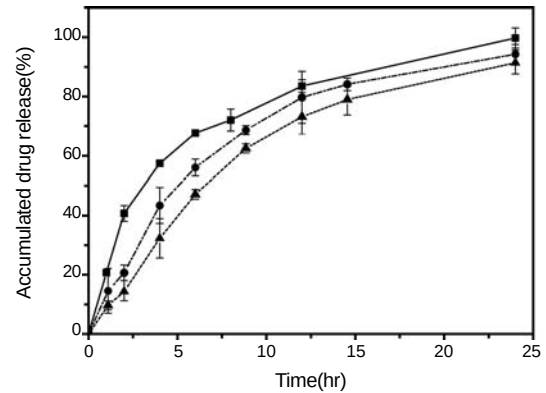
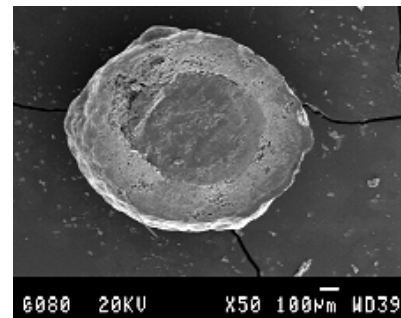
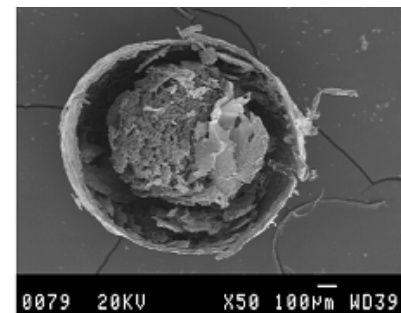


Figure 5. Dissolution profile of drug pellet in different castor oil coating level (0% (■), 10% (●), 20% (▲)).



(a)



(b)

Figure 6. SEM photographs of cross-section in multi-layered pellet. (a) before the dissolution test and (b) after the dissolution test (original magnification : $\times 50$).

한 20%의 피마자유를 코팅한 펠렛에서 역시 10%에 비해 10% 정도 방출량이 감소하는 것을 확인하였다. 이는 소수성인 피마자유가 펠렛의 최외각층에 위치하여 펠렛 내부로 확산하고자 하는 용출액의 접근을 막았기 때문이라 사료된다. 이러한 결과를 통해 볼 때, 피마자유의 두께 역시 다중층 펠렛의 약물방출을 제어하는 중요한 요인이 됨을 확인할 수 있었다.

제조된 펠렛의 모폴로지. Figure 6은 제조된 펠렛의 용출실험 전후 펠렛의 형태를 SEM을 통하여 관찰하였다. 용출실험 전 펠렛의 내부는 각 층의 경계가 비교적 선명하게 구별되고 있음을 나타내고 있다. 용출실험 후 펠렛의 내부는 얇은 반투명층 안에 약물층 대부분이 비어있음을 알 수 있으며, 중심부에 핵층 일부만이 남아있음을 관찰

할 수 있다. 이는 내부의 약물층이 용해되어 반투막층의 다공을 통하여 외부로 빠져나갔기 때문으로 사료된다.

결 론

본 연구에서는 전립선 비대증 치료제인 독사조신을 모델 약물로 선택하고, 24시간 동안 일정한 방출속도를 가지는 서방성제제를 제조하기 위해 다중층 펠렛을 제형으로 선정하고, 유동층 코팅 방법을 이용하여 제조하였다. 다중층 펠렛에서 약물방출을 제어하는 다양한 요인 중, 특히 약물층 내의 EC의 비, 다공성막의 CA와 Eudragit® RS의 비 등의 고분자 블렌딩과 피마자유를 이용한 지질층의 두께에 따른 독사조신의 방출거동을 확인하였다. 또한, 다공성막을 필름의 형태로 제조하여 다공성막에 생성되는 다공의 형태를 확인하였다. 본 연구 결과를 통해 다중층 펠렛 내의 각 구성 성분의 종류와 양은 약물방출을 조절할 수 있는 중요한 요인이 됨을 확인하였다.

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

참 고 문 헌

1. M. Efentakis and S. Politis, *Eur. Polym. J.*, **42**, 1183 (2006).
2. M. Efentakis, S. Koligliati, and M. Vlachou, *Int. J. Pharm.*, **311**, 147 (2006).
3. J. Hamdani, A. J. Moës, and K. Amighi, *Int. J. Pharm.*, **322**, 96 (2006).
4. P. W. S. Heng, L. W. Chan, and E. S. K. Tang, *Int. J. Pharm.*, **327**, 26 (2006).
5. H. Bechaard and G. H. Nielsen, *Ind. Pharm.*, **4**, 53 (1978).
6. K. Naelapää, P. Veski, J. G. Pedersen, D. Anov, P. Jørgensen, H. G. Kristensen, and P. Bertelsen, *Int. J. Pharm.*, **332**, 90 (2007).
7. S. Vaithiyalingam and M. A. Khan, *Int. J. Pharm.*, **234**, 179 (2002).
8. F. Siepmann, J. Siepmann, M. Walther, R. J. MacRae, and R. Bodmeier, *J. Control. Release*, **105**, 226 (2005).
9. A. M. Dyer, K. A. Khan, and M. E. Aulton, *Ind. Pharm.*, **21**, 1841 (1995).
10. M. A. Frohoff-Hulsmann, A. Schmitz, and B. C. Lippold, *Int. J. Pharm.*, **177**, 69 (1999).
11. C. Schmidt and R. Bodmeier, *Int. J. Pharm.*, **216**, 9 (2001).
12. R. Turton and X. X. Cheng, *Powder Technol.*, **150**, 78 (2005).
13. L. R. Glicksman, M. R. Hyre, and K. Woloshyn, *Powder Technol.*, **77**, 177 (1993).
14. S. Watano, H. Nakamura, K. Hamada, Y. Wakamatsu, Y. Tanabe, R. N. Dave, and R. Pfeffer, *Powder Technol.*, **141**, 172 (2004).
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. Release*, **67**, 309 (2000).
17. L. Liu, J. Ku, G. Khang, B. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *J. Control. Release*, **68**, 145 (2000).
18. G. Khang, J. Ku, B. Lee, and H. B. Lee, *Biomater. Res.*, **4**, 20 (2000).
19. 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).
20. S. C. Jeong, Y. H. Cho, S. Y. Lee, B. Lee, M. S. Kim, G. Khang, and H. B. Lee, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **36**, 11 (2006).
21. S. C. Jeong, Y. H. Cho, M. S. Kim, B. Lee, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **30**, 112 (2006).
22. S. C. Jeong, S. K. Chon, Y. H. Cho, M. S. Kim, B. Lee, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **29**, 288 (2005).
23. A. Boza, I. Carabello, J. Alvarez-Fuentes, and A. M. Rabasco, *Ind. Pharm.*, **25**, 229 (1999).
24. H. O. Ammar and R. M. Khalil, *Ind. Pharm.*, **23**, 1043 (1997).
25. T. Kristmundsdottir, O. S. Gudmundsson, and K. Ingvarsdottir, *Int. J. Pharm.*, **137**, 159 (1996).
26. D. M. Omari, A. Sallam, A. Abd-Elbary, and M. El-Samaly, *Int. J. Pharm.*, **274**, 85 (2004).
27. F. W. Goodhart, M. R. Harris, K. S. Murthy, and R. U. Nesbitt, *Pharm. Technol.*, **8**, 64 (1984).
28. I. Niopas and A. C. Daftsios, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **32**, 1213 (2003).
29. P. Colombo, R. Bettimi, G. Massimo, P. L. Catellani, P. Santi, and N. A. Peppas, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 991 (1995).
30. R. C. Rowe, *Int. J. Pharm.*, **29**, 37 (1986).
31. M. R. Harris, I. Ghebre-Sellassie, and R. U. Nesbitt, *Pharm. Technol.*, **10**, 102 (1986).
32. H. Ho, C. N. Chen, and M. T. Sheu, *J. Control. Release*, **68**, 433 (2000).
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. M. M. Meier, L. A. Kanis, and V. Soldi, *Int. J. Pharm.*, **278**, 99 (2004).
35. F. Yanagawa, Y. Onuki, M. Morishita, and K. Takayama, *J. Control. Release*, **110**, 395 (2006).
36. M. Yono, Y. Yamanoto, M. Yoshida, S. Ueda, and J. Latifpour, *Life Sci.*, **81**, 218 (2007).
37. N. MA, W. Liu, H. Li, B. Chen, Y. Zhu, X. Liu, F. Wang, D. Xiang, and B. Zhang, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **43**, 1049 (2007).