



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

工學碩士學位論文

삼투압을 이용한 과립의 제조와 약물의 방출
특성에 관한 연구



釜慶大學校大學院

高分子工學科

鄭晟燾

工學碩士學位論文

삼투압을 이용한 과립의 제조와 약물의 방출 특성에 관한 연구

지도교수 이 봉

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함.

2007 年 2 月

釜慶大學校大學院

高分子工學科

鄭晟榮

Preparation and Release Characterization of Osmotic Granule Drug Delivery System for Nifedipine

삼투압을 이용한 과립의 제조와 약물의 방출
특성에 관한 연구

Advisor: Prof. Bong Lee

by

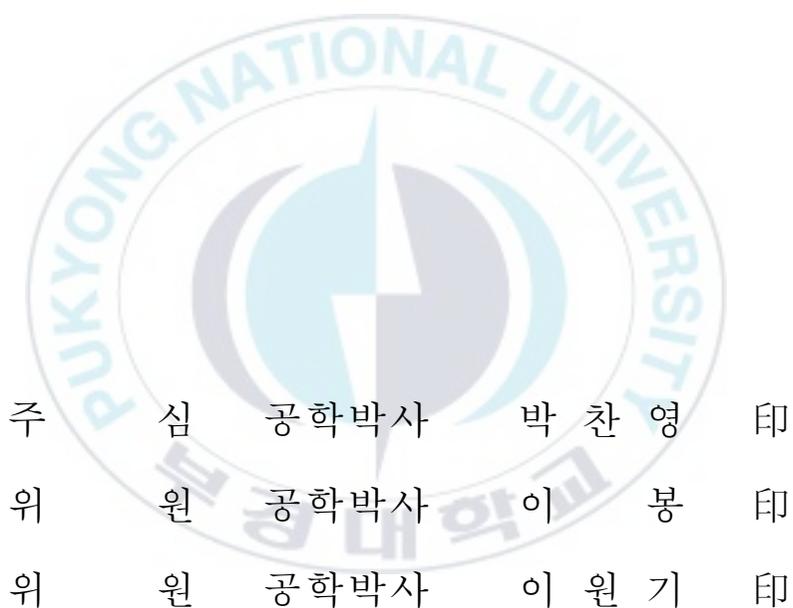
Sung Chan Jeong

A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements
for the degree of Master of Engineering
in Department of Polymer Engineering, The Graduate School,
Pukyong National University

February 2007

정성찬의 공학석사 학위논문을 인준함.

2007年 2月 日



목 차

목차	i
<i>List of Table</i>	iii
<i>List of Scheme</i>	iii
<i>List of Figures</i>	iii
<i>Abstract</i>	vii
제 1 장 서론	1
제 2 장 본론	3
제 3 장 이론	6
3-1 약물전달시스템 (Drug Delivery System)	6
3-1-1 약물 방출제어기술에 따른 DDS의 분류	7
3-2 삼투성 약물전달시스템	8
3-2-1 Rose-Nelson Pump	10
3-2-2 Higuchi-Leeper Pump	11
3-2-3 Higuchi-Theeuwes Pump	11
3-2-4 Elementary Osmotic Pump	12
3-2-5 Push-Pull Osmotic Pump	13
3-2-6 L-OROS™ System	14
제 4 장 실험	19
4-1 시약 및 재료	19
4-2 유동층 코팅기를 이용한 과립의 제조	19
4-2-1 삼투압을 이용한 과립의 구조	19
4-2-2 삼투압을 이용한 과립의 작동원리	20
4-2-3 수팽윤성 고분자층의 코팅	20
4-2-4 약물층의 코팅	20
4-2-5 다공성 막의 코팅	21
4-3 다공성 막의 제조와 특성 분석	21

4-3-1 다공성 막의 제조	21
4-3-2 Differential Scanning Calorimeter 및 Porosity 측정	22
4-3-3 Scanning Electron Microscope	22
4-4 생체의 약물방출시험 및 분석	22
4-4-1 생체의 약물용출시험법	22
4-4-2 삼투압을 이용한 과립의 생체의 약물용출시험방법	23
4-4-3 HPLC (High Performance Liquid Chromatography) 분석방법	23
제 5 장 결과 및 고찰	33
5-1 유동층 코팅을 이용하여 제조된 과립의 특성	33
5-1-1 코팅단계별 과립의 형태	33
5-2 유동층 코팅을 이용하여 제조된 과립의 약물방출 특성	33
5-2-1 OROS [®] 시스템으로부터의 약물 방출 거동	33
5-2-2 과립의 크기가 약물의 방출에 미치는 영향	34
5-2-3 반투과성 막의 두께가 약물의 방출에 미치는 영향	35
5-2-4 반투과성 막의 조성이 약물의 방출에 미치는 영향	35
5-2-5 과립 내의 삼투염의 양이 약물의 방출에 미치는 영향 ..	36
5-2-6 약물의 용해도가 약물의 방출에 미치는 영향	36
5-3 다공성 막의 제조 및 특성 분석	37
5-3-1 다공성 막의 특성	37
5-3-2 다공성 막의 특성에 따른 약물의 방출	38
제 6 장 결론	39
참고 문헌	54

List of Table

- Table 1. Comparison of osmotic drug delivery system*
- Table 2. The commercialized OROS[®] system*
- Table 3. Formulation of swellable polymer layer in osmotic granule system*
- Table 4. Formulation of drug layer in osmotic granule system*
- Table 5. Formulation of porous semi-permeable membrane in osmotic granule system*
- Table 6. Coating condition for preparation of osmotic granule system*
- Table 7. The solubilities of nifedipine in different dissolution media*

List of Scheme

- Scheme 1. Structure of nifedipine.*
- Scheme 2. Structure of polyoxyethylene sorbitan monooleate 80.*
- Scheme 3. Structure of hydroxypropylmethylcellulose.*
- Scheme 4. Structure of hydroxypropylcellulose.*

List of Figures

- Fig. 1. Development of osmotic drug delivery system.*
- Fig. 2. Structure of osmotic granule system.*
- Fig. 3. The mechanism of drug release from the OROS[®].*
- Fig. 4. The mechanism of drug release from the osmotic granule.*
- Fig. 5. Schematic diagram of the fluidized-bed spray coater.*
- Fig. 6. SEM images of the osmotic granule at each step (original*

magnification ×80).

- Fig. 7. The mechanism of drug release from the Oros[®] in 1 wt% polyoxyethylene sorbitan monooleate 80 medium at 100 rpm.*
- Fig. 8. The effect of different size of osmotic granule system on the release profiles of nifedipine from osmotic granule system in 1 wt% polyoxyethylene sorbitan monooleate 80 medium at 100 rpm.*
- Fig. 9. The effect of porous semi-permeable membrane thickness on the release profiles of nifedipine from osmotic granule system in 1 wt% polyoxyethylene sorbitan monooleate 80 medium at 100 rpm; percentage is solid amount in membrane coating solution compared with amount of drug layer.*
- Fig. 10. The effect of CA/Eudragit[®] RL 100 ratio in porous semi-permeable membrane on the release profiles of nifedipine from osmotic granule system in 1 wt% polyoxyethylene sorbitan monooleate 80 medium at 100 rpm; percentage is solid amount in membrane coating solution compared with amount of drug layer.*
- Fig. 11. The effect of different amount of osmotic agent in drug layer on the release profiles of nifedipine from osmotic granule system in 1 wt% polyoxyethylene sorbitan monooleate 80 medium at 100 rpm; percentage is amount of osmotic agent compared with solid amount in drug coating solution.*
- Fig. 12. The effect of different media on the release profiles of nifedipine from osmotic granule system at 100 rpm; (a) stimulated gastric fluid, (b) stimulated intestinal fluid, and (c) stimulated intestinal fluid + polyoxyethylene sorbitan monooleate 80 1 wt%.*
- Fig. 13. SEM photographs of the porous semi-permeable membrane having different types of porous semi-permeable membrane channeling agent, (a)*

membrane surface using HPC as porous semi-permeable membrane channeling agent before dissolution, (b) porous semi-permeable membrane cross section using HPC as porous semi-permeable membrane channeling agent before dissolution, (c) porous semi-permeable membrane surface using HPMC as porous semi-permeable membrane channeling agent before dissolution, and (d) porous semi-permeable membrane cross section using HPMC as porous semi-permeable membrane channeling agent before dissolution (original magnification : ×500).

Fig. 14. SEM photographs of the porous semi-permeable membrane having different types of porous semi-permeable membrane channeling agent; (a) porous semi-permeable membrane surface using HPC as porous semi-permeable membrane channeling agent after dissolution, (b) porous semi-permeable membrane cross section using HPC as porous semi-permeable membrane channeling agent after dissolution, (c) porous semi-permeable membrane surface using HPMC as porous semi-permeable membrane channeling agent after dissolution, and (d) porous semi-permeable membrane cross section using HPMC as porous semi-permeable membrane channeling agent after dissolution, (original magnification : ×500).

Fig. 15. Porosity of porous semi-permeable membranes with different channeling agent; percentage is amount of osmotic agent compared with solid amount in drug coating solution.

Fig. 16. DSC of porous semi-permeable membrane with different channeling agent; (a) porous semi-permeable membrane with HPC before dissolution, and after dissolution, and (b) porous semi-permeable membrane with HPMC before dissolution, and after dissolution.

Fig. 17. The effect of different types of porous semi-permeable membrane channeling agent in membrane on the release profiles of nifedipine from osmotic granule system in 1 wt% polyoxyethylene sorbitan monooleate 80 medium at 100 rpm; percentage is amount of osmotic agent compared with solid amount in drug coating solution.



Preparation and Release Characterization of
Osmotic Granule Drug Delivery System for Nifedipine

Sung Chan Jeong

Department of Polymer Engineering, The Graduate School,
Pukyong National University

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, drug layer, and drug release controlled membrane layer and manufactured by fluidized bed coater. Granule size, membrane thickness, membrane composition, osmotic agent amount, channeling agent type and amount, drug solubility and dissolution test condition have an effect on drug release from osmotic granule system. Drug release increased as granule size and membrane thickness decreased. Also, drug release increased as channeling agent, osmotic agent, drug solubility and dissolution test paddle speed increased. Drug release increased as hydrophilic composition in membrane increased. And porosity for drug release was differed by the type of channeling agent. 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 these factors.

제 1 장 서론

지금까지 수많은 기술들이 약물방출제어 전달기술로서 사용되어 왔다. 그 중 하나로써 약물을 전달시킬 수 있는 에너지원인 삼투압을 이용한 기술을 들 수 있다. 약물 방출의 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 약물 방출은 주로 영차 방출속도, 또는 영차 방출 속도를 얻기 어려운 경우에는 일차 방출속도를 갖도록 약물방출을 조절하고 약물방출시간을 연장하여 조직이나 혈중에서 약물의 치료농도를 지속적으로 유지하는 것을 목표로 한다.[1-6]

체내에서 너무 서서히 흡수되어서 약물의 생체이용률이 낮거나 약물이 빠르게 흡수되고 지나치게 빨리 체외로 소실되는 경우에는 약물전달속도를 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 표적특이정보다는 약물방출시간을 연장하여 조직이나 혈중의 치료농도를 지속시키는 것을 목표로 한다.[7-23]

삼투압정은 약물전달시스템 중에서 용매에 의한 활성화를 이용한 것으로 고분자를 팽윤하게 하거나, 수성환경에서 정제의 붕괴 억제와 막 내부에서 야기되는 삼투압을 이용하여 약물방출을 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.[7,8]

이러한 삼투압정은 1974년에 Theeuwes의 연구에 의해 최소단위삼투압정 (elementary osmotic pump, EOP)이 발명되기에 이르러 Alza사의 Oros[®]라는 상품명으로 산업적으로도 중요한 위치를 점하고 있다.[21,22] 이러한 최소단위삼투압정의 구조는 약물을 포함하는 하나의 층과 삼투염 및 팽윤능력을 지닌 친수성 고분자 층으로 구성된 이층구조로 외부는 반투막으로 이루어져 있다.[23-26] 그 외에도 팽윤능력을 지닌 친수성 고분자를 두개 또는 그 이상을 이용하는 여러 형태의 정제가 연구되어 왔다.[13,14]

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 오리피스를 만든다.[10-19] 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.



제 2 장 본론

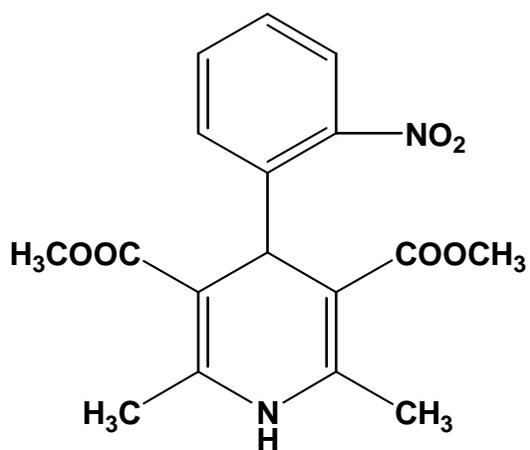
삼투정 시스템은 약물전달 시스템 (drug delivery system : DDS) 중 서방성 정제 방법의 한 가지로서 수성환경에서의 정제의 분해 (disintegration)의 억제와 막 안의 수용성 소분자의 팽윤에 의해서 생기는 삼투압을 이용하여 약물방출을 지연시키고 약효를 연장시키기 위한 방법이다. 이러한 장점 때문에 대체로 서방성 약물의 지속적인 약효발현을 위해 많이 사용된다.

Scheme 1에 나타나 있는 Nifedipine (ND)은 고혈압 강하제로서 심근과 혈관근막의 세포를 통한 칼슘 이온의 유입만을 선택적으로 차단하는 칼슘길항제로서 관상동맥성 심장질환의 초기 및 장기치료 (특히 관부전증, 협심증, 심근경색 증후군, 휴식시의 협심증 등)에 유용하다. 그러나 이 약물의 단점으로서 난용성 질산염을 가지고 있는 결정성 약물로서 물에 대한 용해도가 10 µg/ml 정도의 낮은 용해도를 가지며 빛에 민감한 광불안성 약물이다. 그 외에 2-4시간의 짧은 반감기와 낮은 생체이용율을 가지며 심근과 혈관근막에서만 선택적으로 작용하여 혈청칼슘농도에 영향을 받지 않는다. 그리고 ND의 하루 섭취량은 25~40세의 건강한 성인남자를 기준으로 30~120 mg이며 투여용량은 환자에 따라 조절할 수 있다. 시판되는 ND 제형들의 용법 및 용량은 정제 당 20~90 mg의 함량을 가지는 것들이 쓰인다. 그리고 낮은 생체이용율에 의해 위에서부터 대장까지 장시간의 흡수를 가진다. ND는 난용성이라는 단점 때문에 아무리 다량의 약물을 먹는다 해도 흡수가 되지 않는다. 그리고 다량의 약물복용은 부종, 두통, 피로, 현기증, 변비, 다리경련, 홍조 등의 부작용을 일으킬 수 있으므로 24시간에서 30시간의 지속적인 방출력을 가지는 삼투정을 이용하여 일정한 약효유지와 부작용을 최소화하며 정제 외부의 막으로 인해 위장관 운동성이나 pH에 의한 약물방출이 영향을 받지 않고 약효를 일정하게 유지시키기 위하여 유용하다.

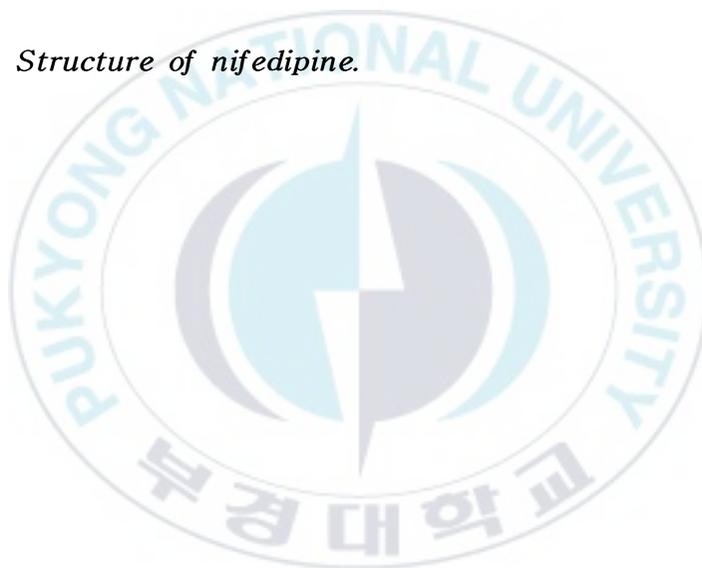
특히 ND는 Adalat[®]라는 삼투정으로 상품화되어 상당한 상품가치를 인정받은 상품이다. 우리가 생화하면서 섭취하는 약제들은 보통 하루에 3번 식사전후에 섭취한다. 이렇게 섭취하는 약제들은 개개인의 특성에 따라 다르지만 부주의에 의하여 거르게 되는 경우가 많게 된다. 이 3회의 복용에 따르는 번잡한 단점을 줄이는 방법으로서 앞에서 거론한 바와 같이 서방성 정제를 이용하여 하루 한번 섭취하여 번거로움을 줄이는 방법이다.

본 연구에서는 서방성 제형을 완성하는 데 유동층 코팅기술을 이용하였으며 기존의 시판되고 있는 삼투정과 유사한 작동원리를 가지도록 제조하였다. 유동층 코팅기술로 제조된 과립으로부터의 약물방출에 영향을 미치는 여러 요인-과립의 크기, 반투과성 막의 두께와 조성, 삼투염의 양, 다공형 성물질의 종류와 양, 약물의 용해도-들을 연구하였다.





Scheme 1. Structure of nifedipine.



제 3 장 이론

3-1 약물전달시스템 (Drug delivery system, DDS)

일반적으로 약물은 사용이 편리하고 그 효과가 최적이 되도록 여러 가지 형태로 가공이 된 후에 체내에 투여하게 되는데, 이렇게 투여된 약물은 필연적으로 체내의 대사 작용을 거치게 된다. 투여된 약물은 보통 혈류를 따라 각 장기로 전달되어 그 효과를 보인다음, 생체내의 여러 기구의 대사를 통해 분해 되거나, 요중 배설로써 체외로 방출되게 된다. 약물이란 목표로 하는 작용부위에 도달했을 때에만 정상적으로 그 효과를 발휘하여 약물로써의 기능을 수행할 뿐이지, 그 외의 경우에는 부작용의 원인으로 작용하게 된다. 부작용을 일으키는 약물이 원치 않는 부위로 전달될 경우의 부작용은 인체에 치명적 일 수 있다.

앞서 언급한 원치 않는 부반응을 개선하면서 약물을 최적조건으로 신체의 필요부위에 전달하려는 목적을 이루기 위해 새로운 제형들이 고안되었고, 이렇게 특별한 목적을 띤 제형들을 약물전달시스템(Drug delivery system, DDS)이라고 칭하게 되었다. 그 후 DDS는 여러 부위에 적용할 수 있도록 고안되었고, 연구 개발을 통해 해결해야할 문제점 명확해 졌다. 이 개념의 도입 이후, 부반응을 줄이면서 약물의 효과를 증진시키려는 DDS 본연의 목적에 충실하면서 지속적인 연구 개발이 이루어졌는데, 약물전달시스템의 최종 목적을 이루기 위해선, 그 개발 방향이 약물 투여를 효율화함으로써 환자에 대한 치료의 질을 높이는 한편 약물이 보다 안전하게 그 작용을 발현하게하고, 약물이 가능한 한 작용발현부위에서 발현하도록 해야 했다. 이러한 개발 목적에 충실하기위해선 제제로부터 약물의 방출 및 흡수를 조절하여 혈중농도를 조절하거나 특정부위로의 약물 농도를 집중화하여 약물의 부작용을 줄이는 방법을 통해, 필요한 양의 약물을 효율적으로 전달할 수 있도록 설계된 약물전달시스템이 필수적 이었다. 이런 목적에 부합하기위해 많은 종류의 약물 전달시스템이 개발 되어졌는데, 그 개발방향은 시기별로 그 특징을 달리한다.[9]

3-1-1 약물 방출제어기술에 따른 DDS의 분류.

- **방출 제어형 DDS:** 약물의 정밀한 방출제어를 위해 고안된 DDS의 한 형태이다. 이 DDS에서는 방출량에 대한 정밀한 제어를 통해 약물의 효과를 극대화하기도 하나, 약물이 원하는 시간에 방출

되게 설계하기도 하고, 투여부위에서 혹은 투여부위로 이동하는 동안 방출되는 농도를 제어하여 치료효과를 극대화한다. 일반적으로 이러한 시스템의 구조는 3부분으로 구분할 수 있는데, 그 형태상 약물이나 여러 첨가물들을 수용하는 저장부분, 약물이나 첨가물이 방출하는데 필요한 원동력을 공급하는 부분, 그리고 방출 속도를 제어하는 부분으로 구성된다. 경구용 제제에 많이 응용되는 시스템이다.

- **흡수과정 제어형 DDS:** 흡수가 어려운 약물의 흡수도를 높여주기 위해 고안된 DDS의 한 형태이다. 흡수촉진제를 이용한 방법, 전구체 혹은 복합체를 제조하여 흡수율을 증진시키는 방법, 생체필수물질의 수송계를 이용하는 방법, 새로운 투여 경로를 개발하는 방법 및 펩타이드나 단백질 약물의 전달에 응용되는 담체를 이용하는 방법 등이 연구되어지고 있다. 경구용, 경피용, 흡입형, 점막투과형 제제 등 많은 제제에 폭넓게 응용되고 있는 시스템이다.
- **표적지향형 DDS:** 약물의 치료효과를 극대화하기 위하여, 환부 부근에 약물을 직접 투여하거나 표적에서만 약효를 발휘 할 수 있도록 하는 DDS의 한 형태이다. 이 방법을 응용할 경우 부작용은 극소화 하고, 치료효과는 극대화 할 수 있다는 장점을 지닌다. 이 시스템을 응용한 여러 가지 방법들이 연구되어져 왔으나, 그 중 특히 미립자 운반체용 리포솜이나 미립구를 응용한 방법들이 많이 연구되어져 왔다. 이들의 형태는 해당하는 약물의 물성, 약물의 방출형태, 투여형태, 환자의 상태 등을 복합적으로 고려한 다음 결정된다. 특히 항암제의 사용 시 그 적용 방법이 각광을 받고 있다. 항암제라는 약물의 특성상 암 세포 이외의 정상 세포에도 강한 독성을 보이므로, 암세포에만 선택적으로 약물을 전달할 수 있는 이 시스템은 매우 매력적인 것이라 할 수 있다.
- **인공지능형 DDS:** 필요에 따라서만 약물 방출이 이루어져 약효를 나타내며, 이 외의 경우에는 방출이 정지되어 약효를 보이지 않는 형태의 인공지능을 보이는 DDS의 한 형태이다. 현재까지 많은 연구가 이루어졌으며, 인공지능을 실행시키는 요소로써 체온이나 pH, 혈당치, 체내에서 방출하는 여러 효소를 이용한다. 즉, 앞서 열거한 여러 요소가 정상치를 넘어서게 되면 자동적으로

약물 방출이 발생하게 되며, 이로써 치료효과를 보이게 되는 것이다. 인공지능 DDS를 이용하여 전달할 수 있는 약물의 후보로써 펩타이드계 약물이나 호르몬계 약물이 물망에 오르고 있으나, 현재까지 상용화된 제품은 없다. 대표적으로 연구되는 분야는 인슐린을 이용한 제제인데, 체내의 혈당치 변화를 감지하여 자동으로 인슐린을 분비하는 제제를 일컫는다.

3-2 삼투성 약물전달시스템

체내에 너무 서서히 흡수되어서 약물의 생체이용률이 낮거나 약물이 빠르게 흡수되어 지나치게 빨리 체외로 소실되는 경우에는 약물전달속도를 제어해야 한다. 이를 위하여 기계적 장치 또는 삼투압을 이용한 펌프, 막을 사용해 확산을 제어하는 장치, 생체 내에서 분해되거나 또는 분해되지 않는 고분자 물질을 이용한 장치, 및 이들을 다양하게 조합하여 사용하고 있다.[9]

약물 방출의 삼투압 제어 시스템은 소화관내의 물이 반투막을 통과하여 시스템 내부로 침투하면 시스템내부에 있던 삼투압 물질과 섞여 삼투압을 발생시키고 이 삼투압의 힘으로 시스템 내부에 있는 약물을 좁은 구멍을 통하여 일정한 속도로 방출하는 제제이다. 이러한 삼투성 약물 방출 장치는 주로 영차 방출속도, 또는 영차 방출 속도를 얻기 어려운 경우에는 일차 방출속도를 갖도록 약물방출을 조절하고 약물방출시간을 연장하여 조직이나 혈중에서 약물의 치료농도를 지속적으로 유지하는 것을 목표로 한다. 삼투성 약물전달시스템 (삼투정)의 장점은 위장관의 운동성, pH에 무관하게 일정한 속도로 약물이 방출된다는 점이다. 또한, 약물이 용액 상태로 위장관 막에 도달하므로 흡수가 용이하며, 위장관 자극과 독성을 줄일 수 있다는 장점이 있다.[9]

삼투압 현상에 대해서는 1748년 Abbe Nollet에 의하여 최초 보고되었고, 1877년 정량적인 측정이 Pfeffer에 의해 수행되었다. Pfeffer의 실험에서 물은 투과하고 설탕은 투과하지 않는 반투막을 이용하였다. 설탕용액에 압력 π 를 가할 때까지 물이 반투막을 통하여 설탕용액으로 이동함을 증명하였고, 삼투압 π 는 설탕의 농도와 온도에 비례함을 증명하였다. 그후 몇 년이 지난 후 van't Hoff가 이 실험결과를 다음과 같은 관계식으로 나타냈다.

$$\pi = \varnothing CRT \quad (1)$$

상기 식에서 \varnothing 는 용액에서의 삼투압계수를 나타내며, C 는 용액에서 설탕의 몰농도를 R 과 T 는 각각 기체상수와 절대온도를 나타낸다.

일례로 방출제어형 배합처방에 사용되는 용질의 삼투압은 인산나트륨의 경우 30기압, 유당-과당의 경우 500기압 정도로 보고되고 있다. 이러한 삼투압은 반투막을 통한 물의 흐름을 생성시키며, 물의 흐름량은 다음 식으로 주어진다.[24]

$$\frac{dv}{dt} = \frac{A\theta\Delta\pi}{\ell} \quad (2)$$

A 는 삼투막의 면적, ℓ 은 두께, θ 는 삼투압에 의한 투과도($\text{cm}^3 \cdot \text{cm}/\text{cm}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{atm}$), 그리고 $\Delta\pi$ 는 막 양쪽에 있는 용액에 의한 삼투압의 차이이다. 이 식은 선택성 투과막에 대하여 성립하는 식으로써 물은 투과되고 삼투압 물질은 투과가 안 되는 반투막에 대하여 성립되는 관계식이다. 이 식은 대부분의 투과막에 대하여 성립된다. 물의 투과도는 많은 차이가 있으나, 대부분의 삼투정 은 다공성 셀룰로오스 아세테이트막 재료가 광범위하게 사용되고 있다. 셀룰로오스막에 대한 물의 투과도는 $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-7} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{atm}$ 이다.

3-2-1. Rose-Nelson Pump

현대 삼투정 발명의 선구자는 Rose-Nelson이다. Rose와 Nelson은 호주의 생리학자들로써 양과 소의 장에 약물을 전달시키는데 흥미가 있었다. 그들이 고안한 펌프는 세 개의 저장소로 이루어져 있다. 즉 Fig. 1과 Table 1에 나타나 있는 것처럼 약물저장소, 과량의 염으로 이루어진 저장소, 그리고 물로 이루어진 저장소로 구성되어 있다. 약물과 물 저장소는 딱딱한 반투막으로 분리되어 있다. 삼투압 차이로 물의 저장소에서 물이 염저장소로 이동하게 된다. 물의 흐름으로 인하여 염저장소의 부피는 증가되게 된다. 따라서 염과 약을 분리하는 저장소간의 막이 팽창하면서 약을 삼투정 외부로 밀어 방출되게 한다. Rose-Nelson 펌프가 용액상태의 약물을 방출시키는 속도는,

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{dv}{dt} \cdot C \quad (3)$$

로 표현되며, dM_t/dt 는 약물의 방출속도, dv/dt 는 염저장소로 물이 흘러 들어간 양이며, C 는 약물저장소 내에서 약물의 농도이다.

식 (2)을 (3)에 대입하면,

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{A\theta\Delta\pi C}{\ell} \quad (4)$$

으로 표현할 수 있다. 이 기본식 (4)는 삼투압을 이용한 모든 삼투정의 작동상태를 나타내는데 설명될 수 있다. 포화된 염 용액의 삼투압은 수십 기압 정도로 높으며, 유화된 약물용액을 밀어내는데는 충분한 압력이다. 따라서 염 저장소에는 고형상태의 염 내에 물이 반투막을 통해 일정한 속도로 유입되면서 포화용액을 만들어주기 때문에 일정한 삼투압을 유지시켜준다.[25]

초창기 Rose-Nelson 펌프의 문제점 중 하나는 반투막에 물이 스며들어 오자마자 삼투작용이 일어나는 것이다. 이는 즉 펌프가 물이 없는 빈 상태로 보관하다가 사용하기 직전 물을 넣는 것이다. 이는 불편하며 실제로 적용하기에 어려운 조작을 해야만 되는 번거러움이 있다.

3-2-2. Higuchi-Leeper Pump

Higuchi-Leeper 펌프는 Fig. 1과 Table 1에 나타나 있는 것처럼 1970년대 처음으로 Alza사에서 Rose-Nelson 펌프를 단순화시킨 많은 특허 중 첫 번째의 것이다. Higuchi-Leeper 펌프의 특징은 물 저장소가 없으며, 이 삼투정은 주변 환경으로부터 물을 흡수하여 작동되게 하는 것이다. 이 원리는 약물을 봉입한 후 사용하기 전 몇 주 또는 몇 달 동안 보관할 수 있는 장점이 있다. 이 삼투정은 경구로 투여되던지, 체내에 이식되었을 때부터 펌프의 원리가 작동되는 것이다. Higuchi-Leeper 펌프는 견고한 도포막을 가지며, 이 반투막은 다공성 재료로 만든 골격지지체로 지지를 받고 있다. 이러한 형태의 펌프는 과량의 고형상태의 염과 액체를 포함한 저장소로 구성되어 있다.

3-2-3. Higuchi-Theeuwes Pump

1970년 초 Higuchi와 Theeuwes가 Fig. 1과 Table 1에 나타나 있는 것과 같은 Rose-Nelson 펌프를 단순화시킨 또 다른 펌프를 개발하였다. Higuchi-Leeper 펌프와 같이 펌프에 삼투압 현상을 만들기 위하여 물을 주변 환경으로부터 얻는다. Higuchi-Theeuwes 펌프에서는 고정 지지체가 반투막으로 이루어져 있으며 펌프 겉을 둘러싸고 있다. 이 반투막은 기계적 강도가 매우 견고하여 펌프 내에서 발생하는 압력에 충분히 견디어 낼 수 있다. 약물이 봉입된 이 삼투정이 수용액 중에 놓이게 되면, 염 저장소 내에 있는 염과 고정 지지체의 반투막의 투과도에 따라서 약물의 방출량을 원하는 시간에 따라 일정하게 방출시킬 수 있다. 대부분의 Higuchi-Theeuwes 펌프는 염 저장소 내에 적당한 운송체와 고형의 염을 분산시킨 분산체를 이용하였다. 실제 사용에 있어 염 때문에 반투막을 통하여 주변에서 물을 끌어들이는 이 물은 염 저장소의 부피를 증가시키고 이것이 부피증가에 따라 약물 저장소에 압력을 가하게 되므로 조그만 구멍을 통하여 약물을 방출시키게 한다.

3-2-4. Elementary Osmotic Pump (EOP)

실제로 삼투정을 이용하여 약물방출 조절을 상업적으로 응용하게 된 것은 Fig. 1과 Table 1에 나타나 있는 것으로 1974년 Theeuwes에 의한 Elementary Osmotic Pump(EOP)의 발명이며 가장 간단한 아이디어로 가장 경제적인 효과를 나타내는 것으로 대표적 DDS의 예가 되고 있다. 본 삼투정은 Higuchi-Theeuwes 펌프를 좀더 개선한 것으로서, 약물자체를 삼투제로 사용함으로써 염 저장소가 없는 것이 특징이다. 이 삼투정은 적당한 삼투압을 가지는 약물을 타정 기계를 이용하여 타정 한 후에 본 정제를 반투막, 일반적으로 셀룰로오스 아세테이트로 코팅하며, 조그만 하나의 구멍을 반투막에 천공한다. EOP 삼투정이야말로 Rose-Nelson 삼투정을 최대로 단순화시킨 것이다. 본 삼투정이 수용액 중에 방치되면 정제 내의 용해성 약물의 삼투압으로 인하여 코팅된 반투막을 통하여 물을 흡수하고, 삼투정 내에 포화수용액을 만든다. 반투막은 비팽창형이기 때문에 흡수된 물 때문에 증가된 부피는 삼투정의 압력을 높이게 된다. 발생한 압력은 조그만 구멍을 통하여 약물용액을 방출하는 원동력이 된다.[26-29] 이러

한 일련의 과정은 정제 내의 약물이 모두 용해될 때까지 일정한 속도로 계속되며 24시간 후에는 반투과막의 빈껍데기 속에는 용액만이 남게 된다. 즉 정제 안팎의 삼투압이 평형이 될 때까지 용해된 약물을 조그만 구멍을 통하여 보내게 된다. 삼투정 내에 물이 삼투압 현상에 의하여 흡수되는 힘은 정제 내에 약물의 포화용액에 외부환경 사이에 삼투압의 차이이다. 약물의 용해도가 5~10 wt% 이상이면 본 삼투정에 잘 적용될 수 있다.[30]

EOP는 Alza의 Oros[®]라는 상품명으로 개발되었으며 여러 종류의 약물에 응용되어 실용화되었다. Table 2에 나타나 있는 것과 같이 nifedipine (미국에서는 Procardia XL[®], 유럽, 아시아, 남미에서는 Adalat[®])를 비롯하여, Acutrim[®] (phenylpropanolamine), Minipress XL[®] (prazosin)과 Volmax[®] (salbutamol), 그밖에 glipizide, diltiazem, verapamil, gemfibrozil, methylphenidate HCl과 isradipine 등이 실용화의 좋은 예이다.[31-37]

3-2-5. Push-Pull Osmotic Pump

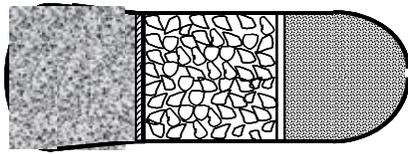
1980년경 초기에 Oros[®]가 상품으로 출시되었으며, 이어서 이러한 삼투압을 이용한 약물전달 방법은 여러 종류의 약물에 확대하여 사용하려 하였다. 그러나 Oros[®]는 상대적으로 가용성 약물전달, 즉 2-5 wt% 이상의 용해도를 가지는 약물로 한정되어 있다. 이를 해결하기 위한 하나의 방법으로 초기에 발명된 것은 Fig. 2에 나타나 있는 것처럼 대부분 저장소 삼투정 개발이었다. 이 연구개발은 궁극적으로 Alza사의 Procardia[®] XL 상품을 탄생시켰다.[7,8,38~44]

저장소가 팽창하는 삼투정에서는 물이 2개의 저장소 내로 삼투압의 차에 따라 스며들어오게 되며, 따라서 저장소의 부피가 팽창하게 된다. 따라서 약물을 구멍을 통하여 밖으로 밀어내게 된다. 개념적으로 볼 때, 이 삼투정은 앞서 기술된 Higuchi-Leeper 펌프와 관련되어 있다. 그러나 이들 삼투정에서는 반투막으로 삼투정의 피복 전부를 둘러싸며, 양쪽 칸막이에 물이 동시에 들어간다. 하나의 문제로 제기되었던 것은 약물의 저장소로 반투막을 통하여 물이 들어와서 충분한 삼투압을 갖도록 매트릭스내의 약물을 현탁하는 방법이었다. 이 매트릭스는 또한 물이 흡수되었을 때 액체와 같이 되어 탄성형경막에 의한 조그만 압력에도 조그만 구멍을 통해 삼투정 외부로 방출될 수 있어야 된다는 것이다. 그러한 해결책으로써 미세한 약물을 친수성 고분자 겔 내에 분산시키는 것이었다. 이 방법은 난용

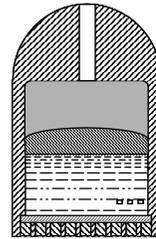
성 약물을 삼투압을 이용하여 전달시킬 수 있게 하며 여러 가지 제품에 확대 응용시킬 수 있다. 이러한 두 층의 정제는 특별한 타정기나 **Manesty Layerpress**와 같은 것으로 제조된다. 약물이 포함된 조성물을 프레스 주형 속에 주입시켜 첫 번째로 딱딱한 한 층을 만든다. 그 후 제2의 층은 하이드로겔 층으로, 첫번째 층 위에 얹혀놓고 압력을 가하여 2층 구조의 코어를 만든다. 그 후 코어는 일반적인 코팅기를 이용하여 코팅한 후 레이저로 삼투정에 천공한다.[43~45]

3-2-6. L-OROS™ System

가장 최근의 연구는 Fig. 2에 나타나 있는 것처럼 약물을 액체상태로 전달하는 것으로 기존의 삼투성 약물전달시스템에 액체형의 에멀전 제제나 나노크기의 제제를 전달을 할 수 있다. Alza사의 기술은 OROS 시스템을 액체형으로 바꾸어서 설계하였다. 액체형 제제는 기존의 고형제제와 달리 난용성의 약물을 생체이용율의 향상 및 위장관의 표적하는 부위에 직접적으로 약물을 전달할 수가 있다는 장점이 있다.[46]



Rose-Nelson Pump



Higuchi-Leeper Pump



Higuchi-Theeuwes Pump



**Theeuwes Elementary
Osmotic Pump**

Fig. 1. Development of osmotic drug delivery system.

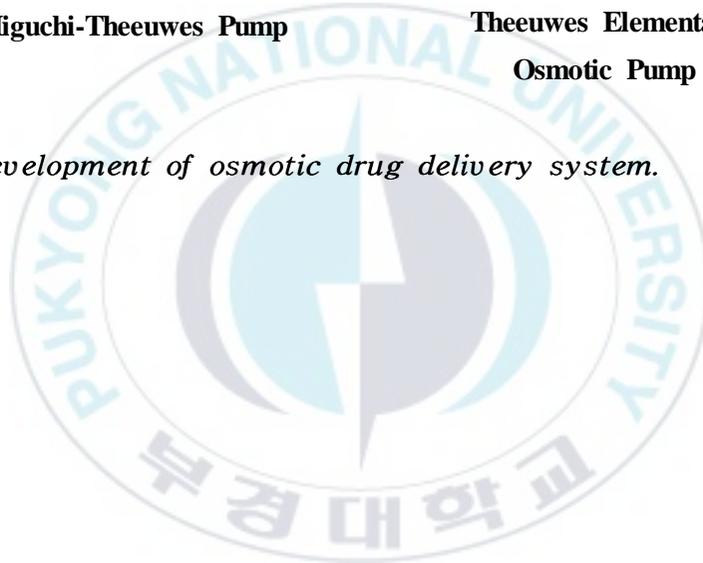


Table 1. Comparison of osmotic drug delivery system

	Rose-Nelson osmotic pump system	Higuchi-Leeper osmotic pump system	Higuchi-Theeuwes osmotic pump system	Theeuwes EOP
Volume (cm ³)	80	35	3	< 1
Components	fixed backing water repository salt repository drug repository diaphragm membrane	fixed backing salt repository drug repository diaphragm membrane	salt repository drug repository diaphragm membrane	drug repository membrane
No. component	6	5	4	2

Table 2. The commercialized OROS[®] system

Naming	Drug	the Sales
Alpress[®] LP	prazosin	
Cardura[®] XL	doxazosin mesylate	\$ 552mil. / 2001US
Concerta[®]	methylphenidate HCl	
Covera-HS[®]	verapamil	
Ditropan XL[®]	oxybutynin chloride	
DynaCirc CR[®]	isradipine	
Efidac 24[®]	chlorpheniramine	
Glucotrol XL[®]	glipizide	\$ 283mil./ 2001US
Sudafed[®] 24 Hour	pseudoephedrine	
Procardia XL[®]	nifedipine	\$ 383mil./ 2000US
Volmax[®]	albuterol)	

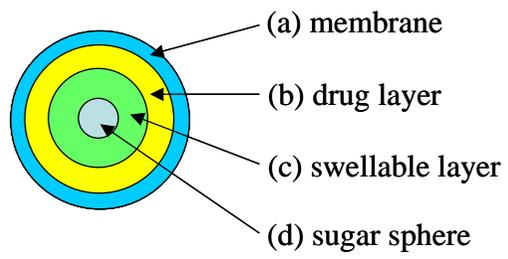


Fig. 2. Structure of osmotic granule system.



제4장 실험

4-1 시약 및 재료

본 실험에서 사용된 모델 약물인 ND는 Unique Chem. Co. Ltd. (India)에서 구입하여 사용하였다. 결정성 핵물질로 사용된 sugar sphere는 IPS (Milan, Italy)에서 구입하여 사용하였고, lactose는 Junsei Chem. Co. Ltd. (Japan)에서 구입하였다. D-fructose와 triethylenecitrate(TEC)는 Sigma Chem. Co. (St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용하였다. hydroxypropylmethylcellulose(HPMC E5, BFGoodrich, Korea)와 hydroxypropylcellulose(HPC, BFGoodrich, Korea)는 결합제와 다공형성물질로 사용하였고, 가소제로 사용된 polyethyleneglycol200(PEG200), polyethyleneglycol6000(PEG6000), polyoxyethylene sorbitan monooleate(Tween 80)과 삼투염으로 사용된 염화칼륨(KCl)은 Showa Chem. Co. Ltd. (Tokyo, Japan)로부터 구입하였다. 반투막을 구성하고 있는 cellulose acetate(CA)는 acetal기가 39.8wt% 함유된 것을 Aldrich Chem. Co. (Milwaukee, USA)사에서 구입하여 사용하였고, Eudragit[®] 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.

4-2 유동층 코팅기를 이용한 과립의 제조

4-2-1 삼투압을 이용한 과립의 구조

삼투압을 이용한 과립은 기존의 Oros[®] 시스템과 거의 유사한 구조를 가지고 있다. 기존의 Oros[®] 시스템은 Fig. 3에 나타나 있는 것처럼 물을 흡수하여 팽윤하는 고분자층과 약물층, 그리고 이를 둘러싸고 있는 반투과성 막으로 구성되어 있으며, 반투과성 막에는 약물을 방출시킬 수 있는 약물방출구를 가지고 있다. 유동층 코팅으로 제조한 과립의 경우에는 Fig. 2에 나타나 있는 것처럼 물을 흡수하여 팽윤하는 고분자층과 약물층, 약물 방출을 제어하는 다공성 막의 순으로 되어 있다. 하지만 약물을 방출시키기 위한 약물방출구를 가지고 있지 않다.

4-2-2 삼투압을 이용한 과립의 작동원리

기존의 Oros[®] 시스템의 경우 Fig. 3에 나타나 있는 것처럼 반투과성 막을 통하여 물을 흡수하고 흡수된 물이 약물층을 붕해시킨다. 이렇게 붕해된 약물층은 물을 흡수하여 팽윤하는 고분자층에 의해 약물방출구를 통하여 제형의 외부로 방출이 된다. 유동층 코팅을 이용하여 제조된 과립은 Fig. 4에 나타나 있는 것처럼 물을 흡수하여 고분자층이 팽윤하고 붕해된 약물층을 과립의 외부로 방출을 시킨다. 약물의 방출은 약물 방출을 제어하는 다공성 막을 통하여 방출이 된다. 이 다공성 막은 물에 대해 불용성인 고분자와 물에 쉽게 녹을 수 있는 성분으로 구성되어 있으며 용출액의 물에 노출되는 순간 물에 쉽게 녹을 수 있는 성분이 막으로부터 빠져나가서 막 내부에 약물이 방출될 수 있는 다공과 채널을 생성한다. 이렇게 생성된 다공과 채널을 통하여 과립 내부의 약물이 과립의 외부로 방출된다.

4-2-3 수팽윤성 고분자층의 코팅

수팽윤성 고분자층의 코팅은 유동층 코팅기인 Uniglatt (Glatt, Germany)를 이용하여 Fig. 5에서 보이는 것과 같이 코팅을 실시하였다. sugar sphere에 수팽윤성 고분자인 HPMC를 결합제로 이용하여 여러 부형제와 함께 코팅하였다.[47-49] 최적의 코팅을 위해 팽윤성 고분자층의 코팅에 사용된 부형제의 배합과 코팅 조건은 Tables 3 및 6에 나타내었다. 또한 과립의 크기가 약물 방출에 미치는 영향을 알아보기 위하여 크기가 다른 과립은 서로 다른 양의 동일한 조성의 코팅액을 코팅하였다. 코팅이 완료된 후에는 60 °C에서 감압하여, 24시간동안 잔존용매를 제거하였다.[50]

4-2-4 약물층의 코팅

ND를 포함하는 약물층의 코팅은 유동층 코팅기인 Uniglatt (Glatt, Germany)를 이용하여 코팅을 실시하였다. 수팽윤성 고분자로 코팅된 과립의 표면에 HPMC를 결합제로 이용하여 여러 부형제와 함께 코팅하였고,[47-49] 과립의 크기가 약물 방출에 미치는 영향을 알아보기 위하여 크기가 다른 과립은 서로 다른 양의 동일한 조성의 코팅액을 사용하였고, 약물층 내부의 삼투염의 양에 따른 약물 방출 속도에 미치는 영향과 최적

의 코팅을 위해 Tables 4 및 6에 나타난 조성과 코팅 조건을 이용하여 코팅을 실시하였다. 코팅액의 조제와 코팅과정 동안 검은 천으로 빛으로부터의 ND의 분해를 차단하였다. 코팅 후에는 과립을 60 °C에서 감압하여, 24시간동안 잔존용매를 제거하였다.[50]

4-2-5 다공성 막의 코팅

반투막 내의 조성이 약물 방출에 미치는 영향을 알아보기 위하여 반투막 코팅액 내에서 결합제 및 채널형성물질인 HPMC와 HPC를 사용한 반투막으로 Table 5에 나타나 있는 것과 같이 각각 제조하였다. 코팅기의 작동 조건은 Table 6에 나타나 있는 것으로 하였다. 코팅 후에는 60 °C에서 감압하여, 24시간동안 잔존용매를 제거하였다.[50]

4-3 다공성 막의 제조와 특성 분석

4-3-1 다공성 막의 제조

코팅된 과립과 동일한 조성을 가지는 반투막들의 특성을 확인하기 위하여 반투막을 제조하였다. 각기 다른 결합제를 포함하는 반투막과 다른 양의 결합제가 사용된 반투막의 코팅액을 4 cm의 유리 페트리 접시에 코팅액 8 ml을 취하였고, 24시간동안 실온에서 용매를 제거하였다. 그 후 60 °C에서 감압하여 24시간동안 잔존용매를 제거하였다. 24시간동안 용출액 내에서 교반을 시킨 후 24시간동안 60 °C에서 감압하여 잔존 수분을 제거하였다.

4-3-2 Differential Scanning Calorimeter 및 Porosity 측정

반투막의 열적 특성을 측정하기 위하여 주사시차열량계 (Differential Scanning Calorimetry, TA Instrument DSC 3100, Dupont, USA)를 이용하여 10 °C/min의 승온 속도로 -50 ~ 250 °C의 범위에서 열적 특성을 측정하여 비교하였다. 또한 반투막의 다공도는 수분의 흡수도를 이용하여 계산하였다. 다공도 (ϵ)는

$$\varepsilon = (V_T - V_M) / V_T$$

의 식으로 계산을 하였으며 여기서 V_T 는 반투막의 겉보기 부피, V_M 은 용출후의 반투막 부피를 나타내며 V_M 은

$$Q = (W_E - W_D) / W_W$$

의 식으로 표시되는 수분의 흡수도를 이용하여 계산할 수 있다. 여기서 Q 는 수분 흡수도, W_E 는 용출 직후의 반투막의 무게, W_D 는 용출 후 건조된 반투막의 무게이다.[51]

4-3-3 Scanning Electron Microscope

설탕핵에 수팽윤층과 약물층, 반투과성 막으로 코팅되어 제조된 과립과 결합제가 다르게 사용되어 제조된 반투막은 Scanning Electron Microscope(SEM, Model: 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.

4-4 생체의 약물방출시험과 분석

4-4-1 생체의 약물방출시험법

약물의 용출특성은 약물의 흡수, 생물학적 이용에 크게 미치므로 약제의 유효성에도 중요한 인자이다. 따라서 용출시험을 실시하는 목적은 의약품의 유효성, 안전성을 확보하기 위함이며 생체의 용출시험은 용출성이 우수한 제제와 동일한 용출속도와 용출특성을 갖는 약제를 선택하고 생체이용률이 현저히 낮을 가능성이 있는 제제를 미리 배제하는데 있다. 용출시험은 내용고형제제로부터 주성분의 용출을 시험하는 방법이다. 시험기는 대한약전 용출시험법에 기재되어있는 제1법(회전검체통법), 제2법(패들법), 제3법(flow-through cell법)을 사용한다. 정제를 규정되어 있는 시험액에 넣은 후 규정된 시간 내에 규정된 양의 약물이 용출되는가를 시험하는 방법

이다. 본 연구에서는 제2법인 패들법을 사용하여 24시간동안의 삼투정의 생체의 약물용출특성을 보았다.

4-4-2 삼투압을 이용한 과립의 생체의 약물용출시험방법

제조된 과립과 대조약인 Adalat[®](OROS[®]시스템)의 용출 시험은 USP 제2법을 사용하여 실시하였다. 제조된 과립 0.3 g을 젤라틴 캡슐에 넣고, 용출시험기인 DST-610 (Fine Sci. Instrum., Korea)를 이용하여 용출 시험을 수행하였다. 용출액에 따른 약물의 방출을 확인하기 위하여 용출액은 제1액 (인공위액, pH 1.2), 제2액 (인공장액, pH 6.8), 제2액에 Scheme 2에 나타나 있는 Tween 80을 1 wt%로 하여 900 ml를 사용하였다. 약물방출에 대한 용출액의 영향을 알아보기 위한 시험을 제외하고는 모든 용출 시험을 제2액에 Tween 80을 1 wt%로 한 용출액 900 ml를 사용하였다. 시험온도는 37 ± 0.5 °C, 패들 속도는 75 rpm으로 수행하였다. 시료는 1, 2, 4, 8, 12 및 24시간에 각 1 ml씩을 채취하였고, 각 시료당 5개의 샘플을 채취하였다. 용출 과정 동안 빛에 의한 약물의 분해를 방지하기 위하여 갈색의 vessel을 사용하였고, 용출기 전체를 검은 천으로 덮어 용출 시험을 수행하였다. 채취된 시료 또한 갈색의 용기에 넣어 HPLC를 이용하여 분석을 하였다.

4-4-3 HPLC (High Performance Liquid Chromatography) 분석 방법

모델 약물인 니페디핀의 방출 거동을 확인하기 위해 High Performance Liquid Chromatography(HPLC)로 정량하였다. 분석에 사용된 HPLC는 용매 펌프 (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. 분리에 사용된 컬럼은 ODS-3 CP (GROM-SIL, 10 μ m \times 250 mm \times 4.6 mm, GROM Co., Germany)을 사용하였다. 이동상은 물, 메탄올, 아세트니트릴(1 : 1 : 1)을 사용하여 제조하고, 초음파분쇄기를 이용하여 탈기한 후, 0.45 μ m 크기의 필터로 여과하여 준비하였다.[52] 이동상의 유

속은 1 ml/min으로 측정하였고, 샘플의 수는 한 시료당 5개로 하였으며, 이 중 최저, 최고값을 빼고 나머지를 평균하여 구하였다. 니페디핀의 표준검정곡선 그래프를 얻기 위해 니페디핀 100, 10 및 1 µg/ml의 농도로 제조한 후, HPLC를 이용하여 분석하였다. 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.[53] 함량 샘플의 수는 용출시 샘플과 동일한 방법으로 실시하였다.



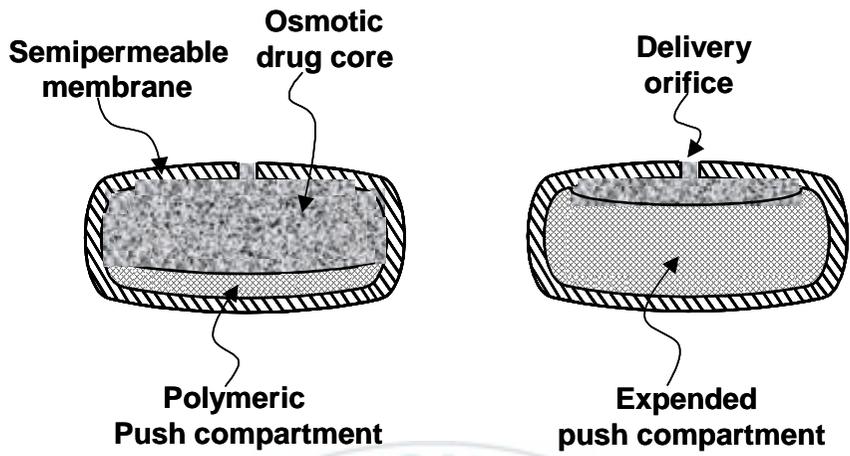


Fig. 3. The mechanism of drug release from the Oros®.



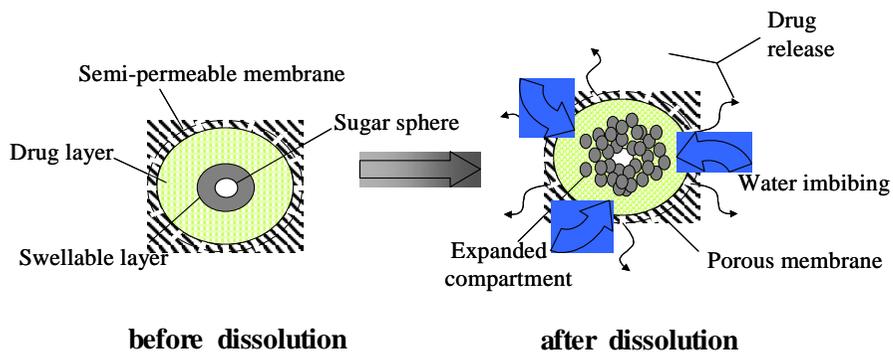


Fig. 4. The mechanism of drug release from the osmotic granule.



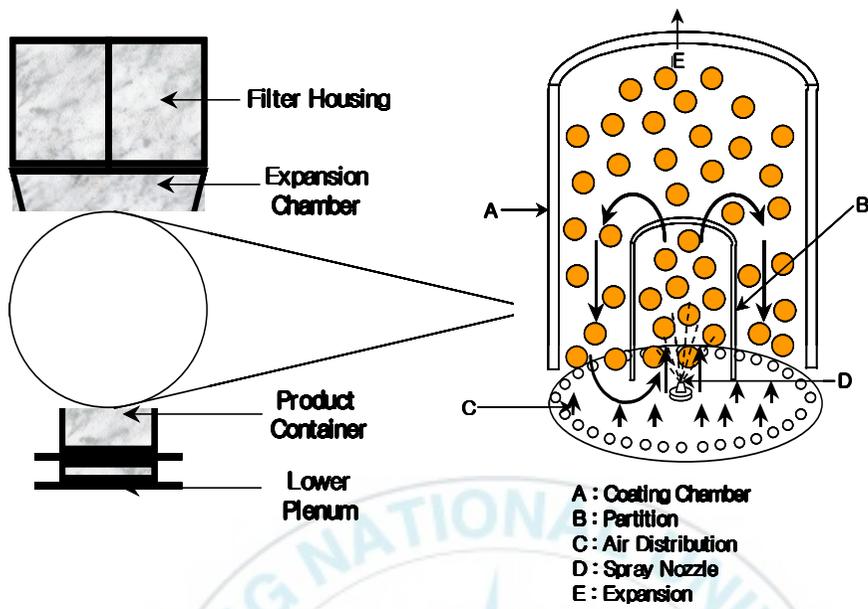


Fig. 5. Schematic diagram of the fluidized-bed spray coater.

Table 3. Formulation of swellaable polimer layer in osmotic granule system

Ingredients	Ratio (%)
Sugar sphere	19.01
Lactose	12.67
Fructose	3.16
HPMC E5	1.26
KCl	1.53
SiO₂	0.28
PEG6000	0.25
Water	17.42
Ethanol	12.73
Acetone	31.67
Total	100.00

Table 4. Formulation of drug layer in osmotic granule system

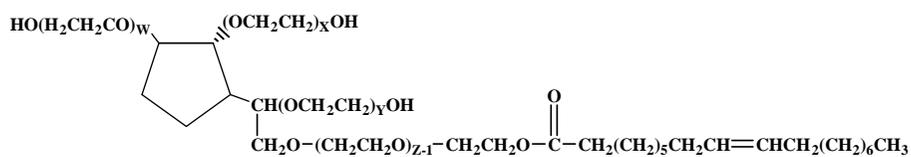
Ingredients	Ratio (%)			
	Drug I	Drug II	Drug III	Drug IV
Seed	16.98	9.28	17.05	16.97
Lactose	10.61	11.59	10.65	10.60
Fructose	3.71	4.06	3.73	3.70
HPMC E ₅	1.27	1.39	1.28	1.27
KCl	0.42	0.46	0.0	0.50
SiO ₂	0.37	0.41	0.37	0.37
PEG 6000	0.32	0.35	0.32	0.32
Nifedipine	3.71	4.06	3.73	3.70
Tween 80	0.21	0.23	0.21	0.21
Water	12.73	13.91	12.78	12.72
Ethanol	17.83	19.48	17.91	17.82
Acetone	31.83	34.78	31.97	31.81
Total	100.00	100.00	100.00	100.00

Table 5. Formulation of porous semi-permeable membrane in osmotic granule system

	(%)						
Type of membrane	M-1	M-1	M-1	M-1	M-2	M-3	M-4
Membrane thickness	(0.5%)	(1%)	(2%)	(4%)	(1%)	(1%)	(1%)
Weight of granules (750~850 μm)	82.90	70.79	54.79	37.73	70.79	70.79	70.79
CA	0.12	0.20	0.31	0.43	0.25	0.30	0.20
Eudragit® RS	0.18	0.30	0.47	0.65	0.25	0.20	0.30
HPC	0.12	0.20	0.31	0.43	0.20	0.20	
HPMC							0.20
PEG 200	0.12	0.20	0.31	0.43	0.20	0.20	0.20
Glycerol	0.12	0.20	0.31	0.43	0.20	0.20	0.20
Triethyl citrate	0.02	0.03	0.05	0.06	0.03	0.03	0.03
Water	0.15	0.25	0.39	0.55	0.25	0.251	0.25
Ethanol	1.48	2.54	3.92	5.39	2.54	2.54	2.54
Acetone	14.79	25.29	39.14	53.90	25.29	25.29	25.29
Total				100.00			
Yield (%)				97			

Table 6. Coating condition for preparation of osmotic granule system

Coating condition	Swellable layer	Drug layer	Membrane
Spraying air (psi)	22	20	19
Outlet air flap (%)	2.1	1.8	1.8
Solution flow	10 - 20	10 - 26	10 - 24
Outlet temperature (°C)	33 - 29	35	34
Inlet temperature (°C)	43 -38	53-38	41-38
Nozzle size	10	10	10
Processing time (h)	7	2	0.7



$$\text{Sum of } W+X+Y+Z=20$$

Scheme 2. Structure of polyoxyethylene sorbitan monooleate 80.



5장 결과 및 고찰

본 연구에서는 유동층 코팅기를 이용하여 과립을 제조하였으며, 제조된 과립으로부터의 약물 방출에 영향을 미치는 인자들에 대해 연구하였으며, 그러한 인자들을 이용하여 24시간동안 지속적인 약물 방출을 보이는 과립을 제조하였다.

5-1 유동층 코팅을 이용하여 제조된 과립의 특성

5-1-1 코팅단계별 과립의 형태

Uniglatt를 이용하여 제조된 과립은 약물층의 크기에 따라서 약 750, 800 및 850 μm 정도인 것을 얻을 수 있었다. 또한 반투막의 두께가 0.5, 1, 2 및 4 %인 과립을 제조할 수 있었다. sugar sphere에 팽윤성 고분자층을 코팅한 후와 약물층을 코팅한 후, 반투막을 코팅한 후의 모폴로지는 Fig. 6에 나타내었다. Fig. 6(a)과 (b)에 나타나 있듯이 팽윤성 고분자층과 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, Fig. 6(c) 및 (d)에 나타나 있는 것처럼 팽윤성 고분자층과 약물층이 코팅되어 얻어진 과립과는 달리 매끄러운 표면을 가지고 있다. 이는 CA와 Eudragit[®] RL과 같은 반투막 형성 물질은 분산이 아니라 용해된 상태에서 노즐에 의해 스프레이 형태로 분사된 후, 코팅되었기 때문에 팽윤성 고분자층과 약물층의 표면보다 훨씬 매끄러운 것을 볼 수 있다. 또한, 반투막의 두께가 두꺼워질수록 표면이 더 매끄러운 것을 볼 수 있다.[54]

5-2 유동층 코팅을 이용하여 제조된 과립의 약물방출 특성

5-2-1 Oros[®]시스템으로부터의 약물 방출 거동

기존 Oros[®]시스템의 시판제제 중 하나인 Adalat[®]는 앞에서 언급한 것처럼 내부의 팽윤하는 고분자 층이 용해된 약물을 반투막에 생성되어 있는 오

리피스를 통하여 외부로 밀어내는 것으로 약물을 방출한다. 이러한 형태로 약물을 방출시키는 Adalat[®]의 약물방출은 Fig. 7에서 보는 것처럼 24시간까지 지속적인 약물 방출을 보인다. 이는 약물을 약물방출구를 통하여 정제의 외부로 밀어 올리는 역할을 하는 팽윤하는 고분자 층이 지속적으로 약물을 외부로 밀어내기 때문이다.

5-2-2 과립의 크기가 약물의 방출에 미치는 영향

제조된 과립은 용출액 내에서 삼투염인 KCl로 인한 농도차이로 의해 생성된 삼투압으로 인해 용출액 내의 물을 반투막인 CA와 Eudragit[®] RL를 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. 이렇게 흡수된 물은 약물층을 용해시키거나, 붕해시키게 된다. Fig. 4에서 볼 수 있듯이 과립의 내부로 흡수된 물은 팽윤성 고분자층으로 유입되어 팽윤능력을 가지는 수팽윤성 고분자인 HPMC를 팽창시키게 된다. 이렇게 팽창된 팽윤능력을 가지는 친수성 고분자는 용해되거나 붕해된 약물층의 성분을 과립의 외부로 방출을 하게 되는 것이다. 또한, 반투막 내부에 다량의 물을 함유하게 되어 과립을 팽창시키게 되고, 이는 용해 또는 붕해된 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 Fig. 8에서와 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 유출되기 때문에 많은 다공을 형성하여 약물의 방출을 가속화하게 되는 것이라고 사료된다.[42,54]

5-2-3 반투과성 막의 두께가 약물의 방출에 미치는 영향

과립을 코팅하고 있는 반투막의 두께도 약물의 방출에 영향을 미치는데, 이는 Fig. 9에서 보는 것처럼 동일한 팽윤성 고분자층과 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.[55]

5-2-4 반투막의 조성이 약물의 방출에 미치는 영향

과립의 반투과성 막은 반투막을 통하여 과립의 내부로 물을 흡수하여야만 내부의 약물층이 붕해가 되어 약물이 과립의 외부로 방출이 된다. 많은 방법을 통하여 과립의 내부로 외부의 물을 끌어 들일 수 있다. 그 중 하나는 과립의 반투막을 구성하는 성분이 팽윤하여 외부의 물을 끌어들이는 방법이다. 반투과성 막의 주성분인 CA와 Eudragit® RL의 경우 물속에서 어느 정도 팽윤하는 것으로 알려져 있다. Eudragit® RL의 경우 CA보다 보다 많이 팽윤을 한다. 과립을 코팅한 반투과성 막의 주성분인 CA와 Eudragit® RL의 비율을 1.5:1, 1:1, 그리고 1:1.5로 다르게 하여 코팅을 수행하였다. 그 결과 Fig. 10에 나타나 있는 것처럼 Eudragit® RL의 비율이 증가할수록 약물의 방출이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 이는 반투과성 막의 주성분인 Eudragit® RL이 보다 많은 양의 물이 과립의 내부로 들어올 수 있도록 팽윤이 일어났다고 할 수 있다.

5-2-5 과립 내의 삼투염의 양이 약물의 방출에 미치는 영향

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 lactose와 같이 삼투염으로 사용된 KCl의 양은 과립의 내부로 얼마나 많은 양의 물을 흡수하는지를 결정하는 중요한 요인이 된다. Fig. 11에서는 약물층에 함유된 삼투염인 KCl의 양에 따른 약물의 방출 거동 차이를

보여 준다. 약물층 내의 삼투염이 전혀 존재하지 않는 경우 약물의 방출율은 24시간동안 약 55 %로 나타나는 반면, 약물층 내에 KCl의 양이 증가할수록 더 많은 양의 약물이 과립의 외부로 방출 되는 것을 볼 수 있다. 이는 약물층을 용해시킬 수 있고, 팽윤성 고분자층의 수팽윤 고분자를 팽윤시킬 수 있는 충분한 양의 물이 과립의 내부로 유입되어 약물의 방출을 용이하게 하였기 때문으로 사료된다.[55]

5-2-6 약물의 용해도가 약물의 방출에 미치는 영향

약물의 용해도에 따른 약물의 방출거동이 틀려질 것이라는 가정 하에서 수행하였던 실험은 약물의 용해도에 따라 약물의 방출이 틀려진다는 것을 보여 주었다. 난용성 약물인 니페디핀의 경우 물에 대한 용해도가 10 μ g/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 Table 7에서 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 방출은 Fig. 12에서 나타내었다. 여기서 볼 수 있듯이 약물의 용해도는 약물의 방출에 상당한 영향을 미치고 있음을 확인할 수 있었다.[48,54] 약물에 대한 용해도는 약물이 과립의 외부로 빠져나올 경우 용해되어 방출되는 약물이 많아지게 되고 이는 방출속도를 빠르게 하는데 도움을 주게 된 것으로 사료된다.

5-3 다공성 막의 제조 및 특성 분석

5-3-1 다공성 막의 특성

제조된 반투막은 50 μ m 정도의 크기를 가지는 것을 얻을 수 있었다. 반투막의 형태는 Fig. 13에서 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 24시간동안 용출액 내에서 교반한 후의 반투막은 Fig. 14에 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. Scheme 3과 4에 나타나 있는 분자식으로 표시되는 HPMC와 HPC가 각각 다공형성물질로 사용된 반투막에서는 HPMC가 다공형성물질로 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 이루어 졌기 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 녹아나올 수 있었기 때문으로 사료된다. 이는 각각의 반투과성 막의 다공도를 통해서도 확인을 할 수 있었다. Fig. 15에 나타나 있는 것과 같이 서로 물에 대한 용해도가 다른 다공형성물질을 각각 사용한 반투과성 막에서 생성된 다공의 양이 다르다는 것을 알 수 있다. 물에 대한 용해도가 상대적으로 큰 HPMC의 경우 53 %의 다공이 생성된 반면 HPC의 경우 43 %의 다공을 형성하는 것을 알 수 있다. 이는 Fig. 16에서 확인할 수 있다. HPMC를 다공형성물질로 사용한 반투과성 막은 HPC를 다공형성물질로 사용한 반투과성 막보다 많은 양의 약물을 과립의 외부로 방출하는 것을 확인할 수 있다. 또한 반투과성 막의 주성분인 CA와 Eudragit® RL의 팽윤에 의한 약물방출인지를 확인하기 위해서 제조된 반투막은 DSC를 통하여 분석하였다. Fig. 16(a)에서 볼 수 있는 것처럼 용출액 내에서 24시간동안 교반하기 전의 반투막은 HPC의 유리전이온도인 110 °C 부근에서 피크가 나타나는 것을 확인할 수 있다. 하지만 용출액 내에서 24시간이 지난 후의 반투막에서는 110 °C 부근에서 아무런 변화를 관찰할 수 없었다. 이는 24시간이 지난 후에 용출액으로 HPC가 빠져 나갔음 보여 준다. 또 용출액 내에서 교반하기 전의 반투막에서 200 °C 부근의 초산셀룰로오스의 유리전이온도가 용출액 내에서 24시간동안 교반한 후의 반투막에서는 220 °C 부근으로 이동하였음을 볼 수 있는데, 이는 반투막 내의 분자량이 적은 가소제들 또한 용출액으로 빠져 나가 초산셀룰로오스의 유리전이온도가 상승한 것으로 사료된다. 또한 Fig. 16(b)에서 볼 수 있는 것처럼 용출액 내에서 24시간동안 교반하기 전의 반투막은 HPMC의 유리전이온도인

140~200 °C 부근에서 피크가 나타나는 것을 확인할 수 있다. 하지만 용출액 내에서 24시간이 지난 후의 반투막에서는 110 °C 부근에서 아무런 변화를 관찰할 수 없었다. 이는 24시간이 지난 후에 용출액으로 HPMC 또한 빠져 나갔음 보여 준다.[51]

5-3-2 다공성 막의 특성에 따른 약물의 방출

반투막 내에서 다공형성물질로 사용된 HPMC나 HPC는 반투막 내에서 분자량이 적은 친수성 가소제에 의해 생성된 다공 이외에 이들 다공을 연결하는 채널을 형성하는 역할을 한다. Fig. 17은 각기 다른 다공형성물질이 사용된 반투막으로 코팅된 과립의 약물 방출 거동을 보여준다. HPMC가 다공형성물질로 사용된 과립의 경우 HPC가 다공형성물질로 사용된 과립에 비해 같은 반투막의 두께를 가지는 과립에서 약물의 방출율이 더 높은 것을 볼 수 있다. 이는 HPMC나 HPC는 다 같은 셀룰로오스 계열의 고분자이지만, 물에 대한 용해도는 서로 다르다. HPMC의 경우 HPC보다 물에 대한 용해도가 높다. 이는 용출액 내의 물에 유리하게 용해되어 과립의 반투막 외부로 쉽게 빠져 나갈 수 있다고 추정된다.[51]

제 6장 결론

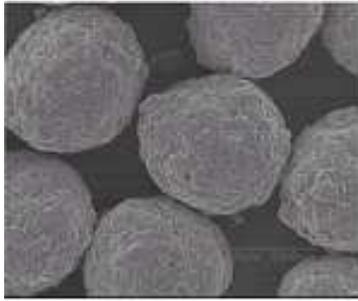
본 연구에서는 유동층 코팅기술을 이용하여 제조된 과립의 약물방출은 과립의 크기, 반투과성 막의 두께 및 조성, 약물층 내의 삼투압의 양과 반투막의 다공 및 채널의 형성 정도에 영향을 받는다는 것을 확인할 수 있었다. 약물의 용해도 또한 과립으로부터 방출되는 약물의 양에 영향을 미친다는 것을 확인할 수 있었다.

앞에서 살펴 본 바와 같이 삼투압을 이용한 과립에서의 약물의 방출 메커니즘은 기존의 여러 정제와 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 팽윤성 고분자층으로 물을 끌어들이는 것으로 이는 팽윤성 고분자층을 팽창시켜 과립내부의 약물을 과립의 외부로 밀어내는 작용

을 하게 된다. 이와 같은 메커니즘은 기존의 OROS[®]와 같은 것이나, 약물의 방출이 일어나는 곳이 기존의 OROS[®]는 약물방출을 위한 약물방출구를 통하여 이루어지지만, 과립의 경우는 반투막 내에 생성된 다공과 채널을 통하여 이루어진다는 점이 틀리다고 할 수 있다.

삼투압을 이용한 과립은 기존의 OROS[®]와 유사한 약물의 방출 거동을 얻을 수 있었고 이는 과립으로부터 약물을 방출시키는데 영향을 미치는 인자들을 조절함으로써 가능하게 되었다.

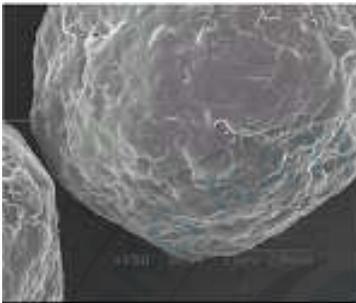




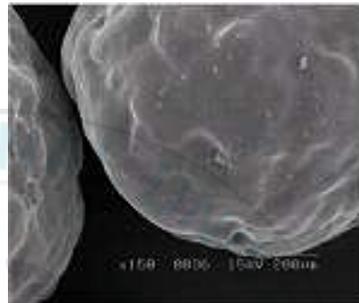
(a) swellable layer



(b) drug layer



(c) 1.5% membrane



(d) 4% membrane

Fig. 6. SEM images of the osmotic granule at each step (original magnification $\times 80$).

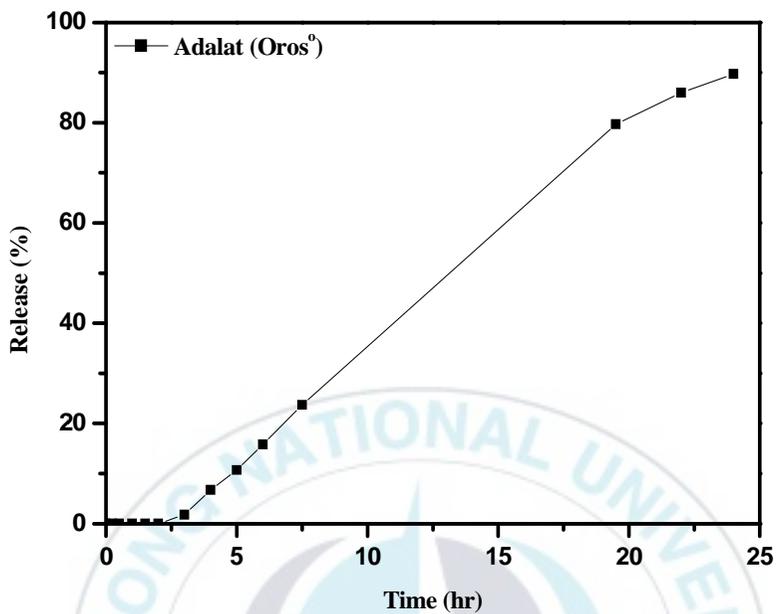


Fig. 7. The mechanism of drug release from the Oros[®] in 1 wt% polyoxyethylene sorbitan monooleate 80 medium at 100 rpm.

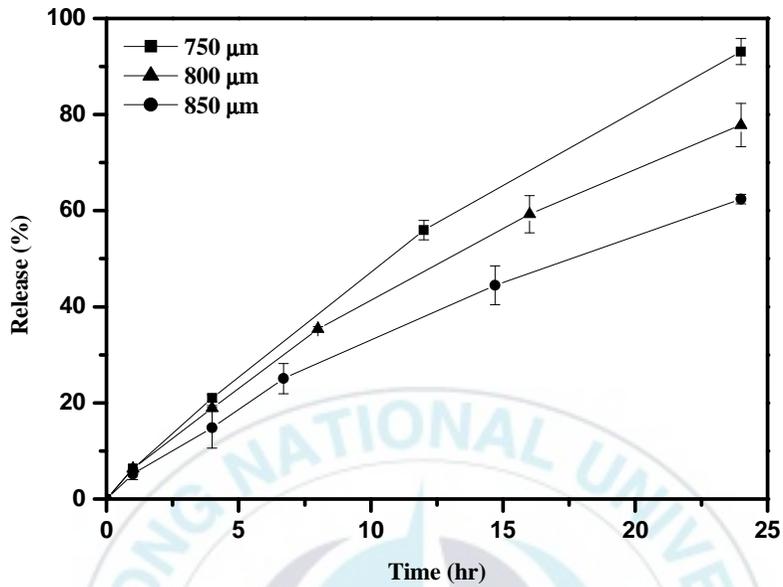


Fig. 8. The effect of different size of osmotic granule system on the release profiles of nifedipine from osmotic granule system in 1 wt% polyoxyethylene sorbitan monooleate 80 medium at 100 rpm.

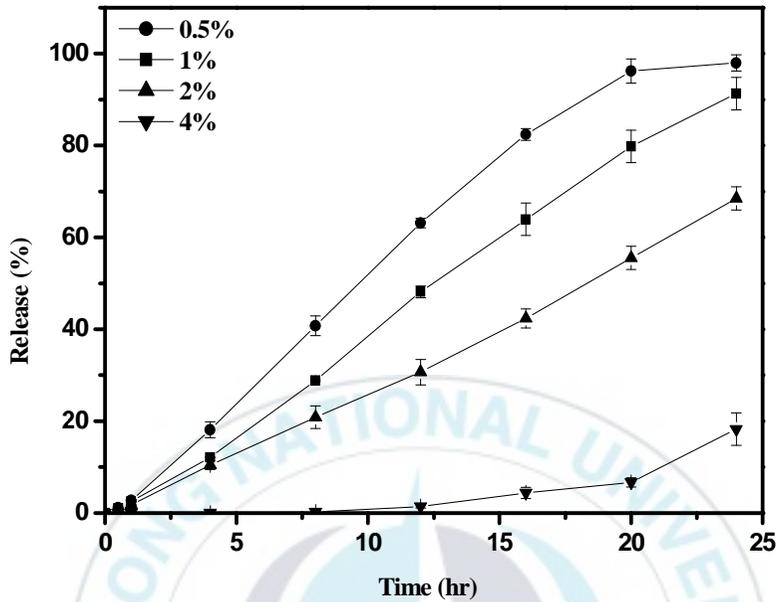


Fig. 9. The effect of porous semi-permeable membrane thickness on the release profiles of nifedipine from osmotic granule system in 1wt% polyoxyethylene sorbitan monooleate 80 medium at 100 rpm; percentage is solid amount in membrane coating solution compared with amount of drug layer.

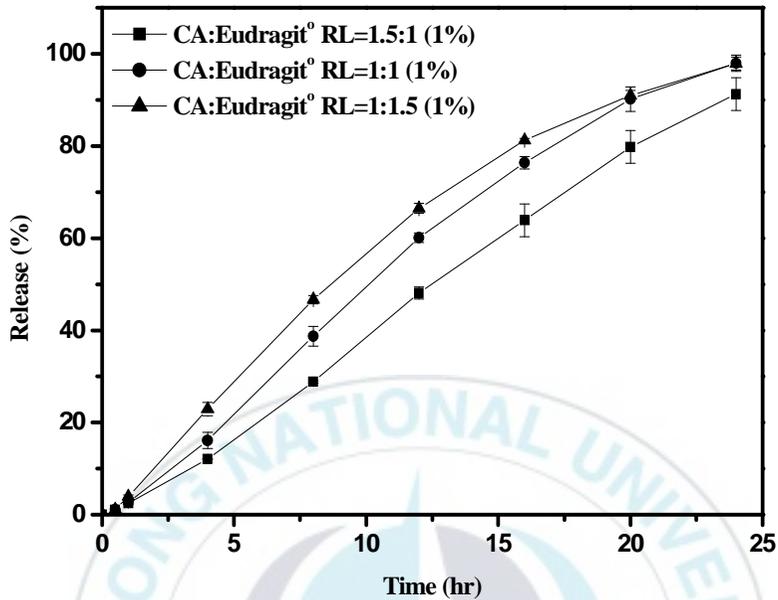


Fig. 10. The effect of CA/Eudragit® RL 100 ratio in porous semi-permeable membrane on the release profiles of nifedipine from osmotic granule system in 1 wt% polyoxyethylene sorbitan monooleate 80 medium at 100 rpm; percentage is solid amount in membrane coating solution compared with amount of drug layer.

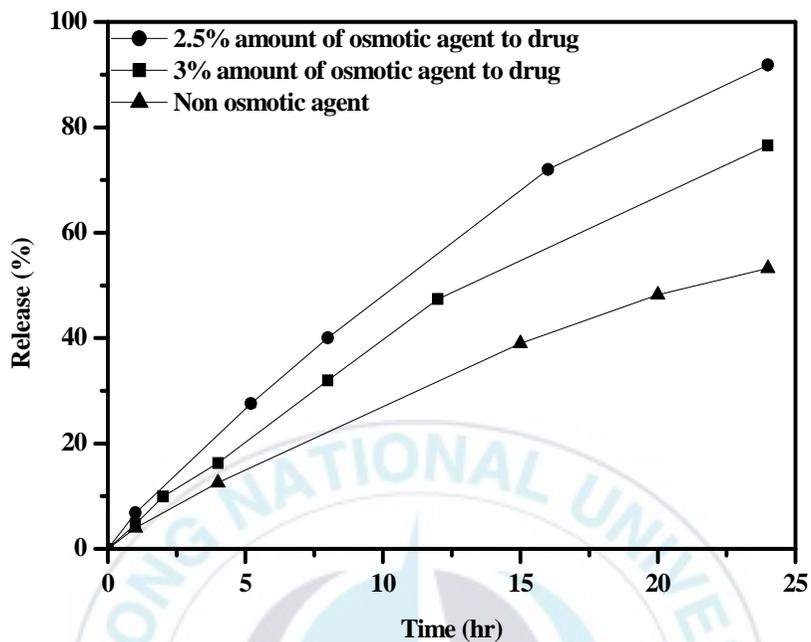


Fig. 11. The effect of different amount of osmotic agent in drug layer on the release profiles of nifedipine from osmotic granule system in 1wt% polyoxyethylene sorbitan monooleate 80 medium at 100 rpm; percentage is amount of osmotic agent compared with solid amount in drug coating solution.

Table 7. The solubilities of nifedipine in different dissolution media

Dissolution medium	Solubility ($\mu\text{g/ml}$)
Stimulated gastric fluid (pH 1.2)	10.5
Stimulated intestinal fluid (pH 6.8)	9.7
Stimulated intestinal fluid + Tween80 (1wt%)	255.4



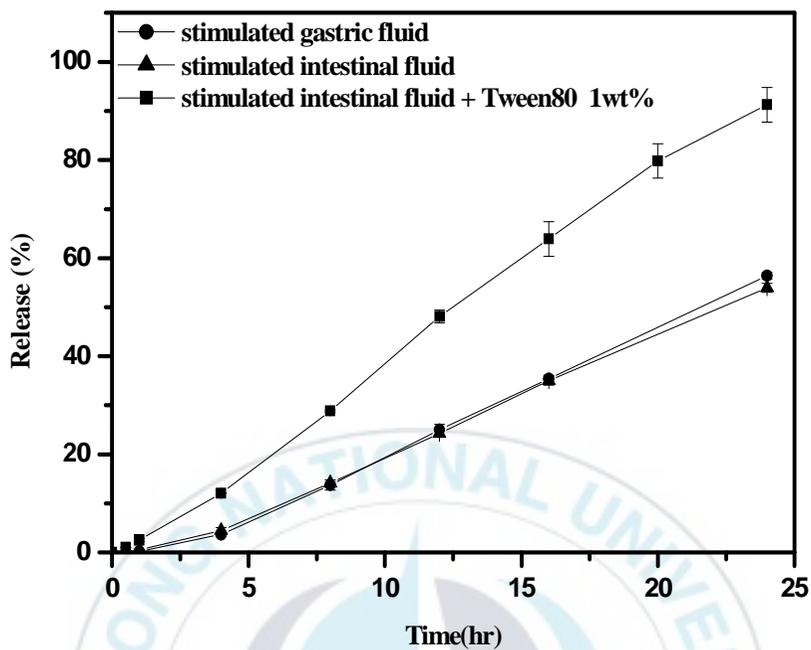


Fig. 12. The effect of different media on the release profiles of nifedipine from osmotic granule system at 100 rpm; (a) stimulated gastric fluid, (b) stimulated intestinal fluid, and (c) stimulated intestinal fluid + polyoxyethylene sorbitan monooleate 80 1wt%.

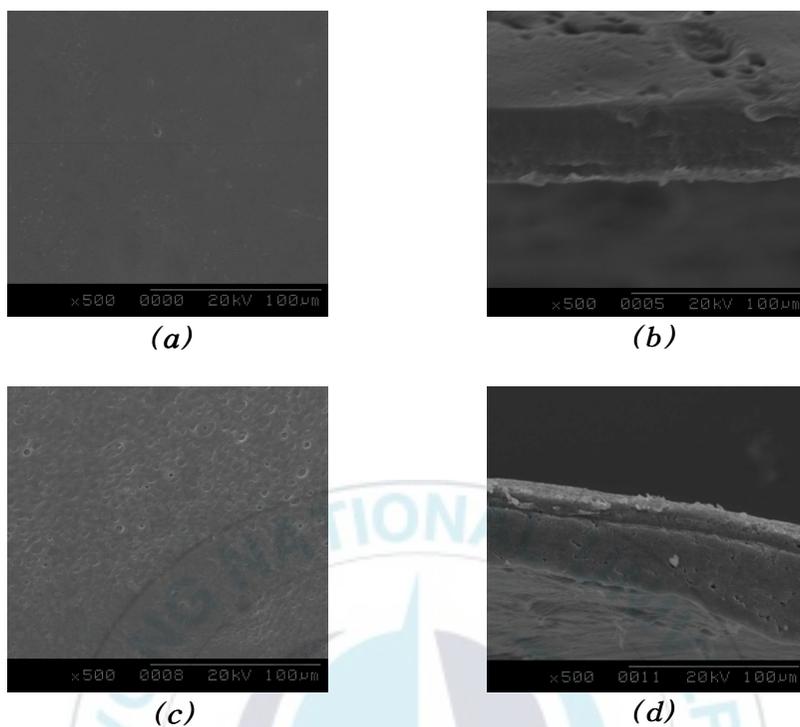


Fig. 13. SEM photographs of the porous semi-permeable membrane having different types of porous semi-permeable membrane channeling agent, (a) membrane surface using HPC as porous semi-permeable membrane channeling agent before dissolution, (b) porous semi-permeable membrane cross section using HPC as porous semi-permeable membrane channeling agent before dissolution, (c) porous semi-permeable membrane surface using HPMC as porous semi-permeable membrane channeling agent before dissolution, and (d) porous semi-permeable membrane cross section using HPMC as porous semi-permeable membrane channeling agent before dissolution (original magnification : $\times 500$).

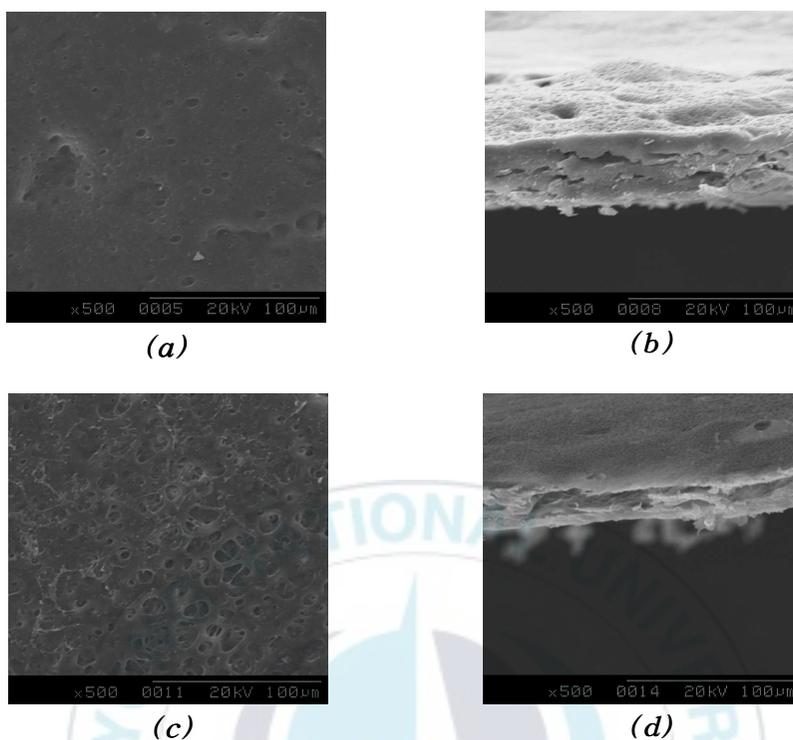
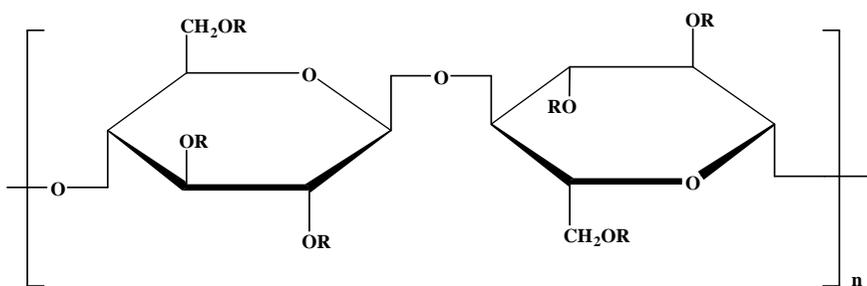


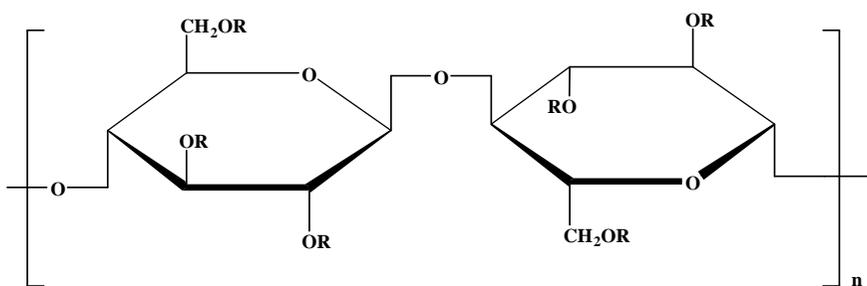
Fig. 14. SEM photographs of the porous semi-permeable membrane having different types of porous semi-permeable membrane channeling agent; (a) porous semi-permeable membrane surface using HPC as porous semi-permeable membrane channeling agent after dissolution, (b) porous semi-permeable membrane cross section using HPC as porous semi-permeable membrane channeling agent after dissolution, (c) porous semi-permeable membrane surface using HPMC as porous semi-permeable membrane channeling agent after dissolution, and (d) porous semi-permeable membrane cross section using HPMC as porous semi-permeable membrane channeling agent after dissolution, (original magnification : $\times 500$).



where R is H, CH₃, or [CH₃CH(OH)CH₂].

Scheme 3. Structure of hydroxypropylmethylcellulose.





where R is H or $[-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}]_m\text{H}$.

Scheme 4. Structure of hydroxypropylcellulose.



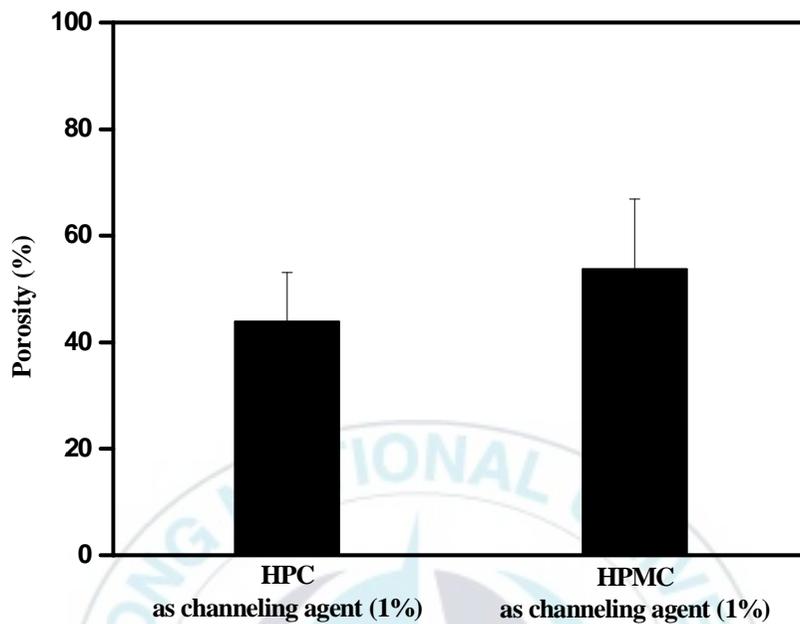
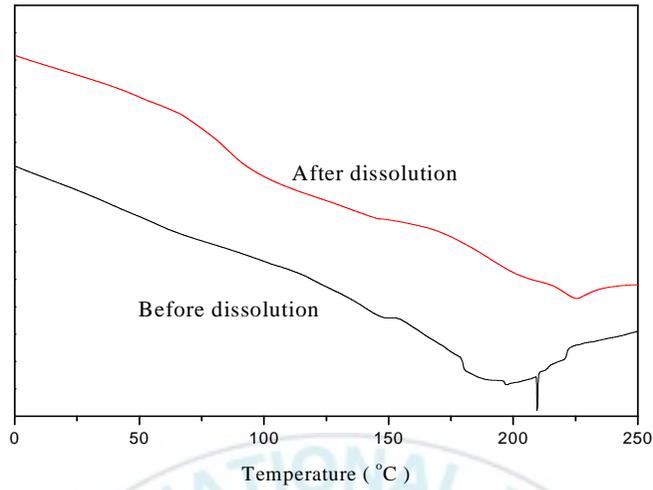
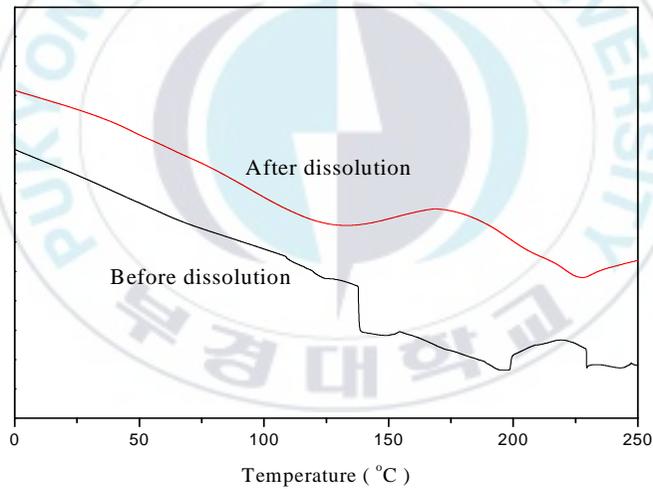


Fig. 15. Porosity of porous semi-permeable membranes with different channeling agent; percentage is amount of osmotic agent compared with solid amount in drug coating solution.



(a)



(b)

Fig. 16. DSC of porous semi-permeable membrane with different channeling agent; (a) porous semi-permeable membrane with HPC before dissolution, and after dissolution, and (b) porous semi-permeable membrane with HPMC before dissolution, and after dissolution.

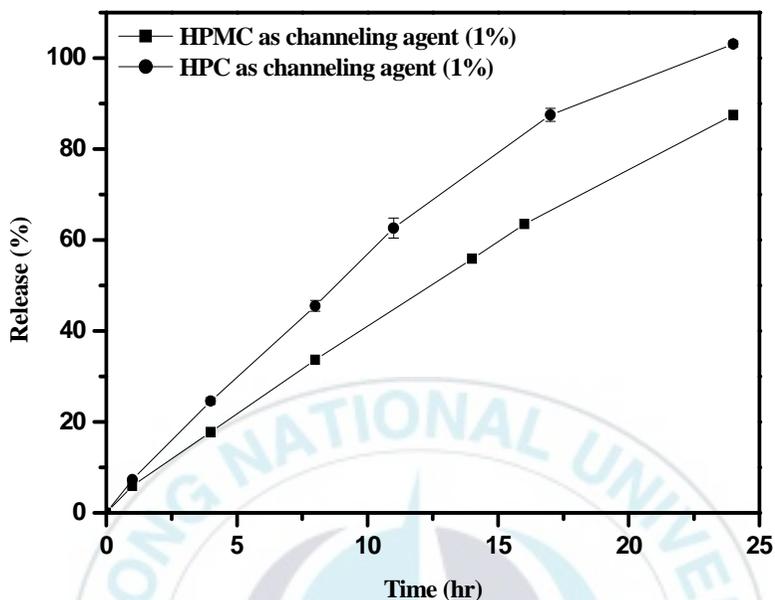


Fig. 17. The effect of different types of porous semi-permeable membrane channeling agent in membrane on the release profiles of nifedipine from osmotic granule system in 1 wt% polyoxyethylene sorbitan monooleate 80 medium at 100 rpm; percentage is amount of osmotic agent compared with solid amount in drug coating solution.

참고문헌

- [1] L. Perkins, C. Peer and V. Fleming, Pumps/osmotic-alzet system : In Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, 2, Wiley, N.Y., (1999).
- [2] J. Magruder, Pumps/osmotic-VITS veterinary implant : In Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, 2, Wiley N.Y., (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, 2, Wiley N.Y. (1999).
- [4] J. Wright, Pumps/osmotic-ruminal osmotic bolus : In Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, 2, Wiley N.Y., (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, N.Y. (1993).
- [6] A. Amkraut, J. B. Eckenhoff and K. Nichols, Adv. Drug Deliv. Rev., **4**, 255 (1990).
- [7] G. Khang, J. M. Rhee and H. B. Lee, Chap. 10, Drug delivery system using osmotic pump, In High Efficiency Anticancer Drug using Polymeric Biomaterials, Edited by H. B. Lee, Munundang Publishing Co., Seoul, (2004).
- [8] H. B. Lee, D. H. Lee, B. K. Kang, S. Y. Jeung, and G. Khang, J. Korean Pharm. Sci., **32**, 241 (2002).
- [9] G. Khang and H. B. Lee, Biomedical Polymers, Korean Chemical Society Press, Munundang, Seoul (2001).
- [10] L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee and H. B. Lee, Korea Polym. J., **7**, 289 (1999).
- [11] L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee and H. B. Lee, Biomater. Res., **3**, 47 (1999).
- [12] L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee and H. B. Lee, Bio-Med. Mater. Eng., **9**, 297 (1999).
- [13] L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee and H. B. Lee, J. Control. Release, **67**, 309 (2000).
- [14] L. Liu, J. Ku, G. Khang, B. Lee, J. M. Rhee and H. B. Lee, J.

- Control. Release, **68**, 145 (2000).
- [15] G. Khang, J. Ku, B. Lee, and H. B. Lee, *Biomater. Res.*, **4**, 20 (2000).
- [16] D. H. Lee, G. Khang, and H. B. Lee, *Biomater. Res.*, **5**, 1 (2001).
- [17] 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).
- [18] L. Lui, G. Khang, J. M. Rhee and H. B. Lee, *Acta Pharm. Sinica*, **38(8)**, 620 (2003).
- [19] L. Lui, Q. Xu, G. Khang, J. M. Rhee and H. B. Lee, *Acta Pharm. Sinica*, **38**, 966 (2003).
- [20] F. Theeuwes, and T. Higuchi, U.S. Patent 3,845,770 (1972).
- [21] F. Theeuwes, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1987 (1975).
- [22] P. S. L. Wong, B. L. Barclay, J. C. Deters, and F. Theeuwes, U.S. Patent 4,765,989 (1986).
- [23] F. Theeuwes, *Pharm. Int.*, **5**, 293 (1984).
- [24] R. K. Verma, B. Mishra and S. Garg, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26**, 695 (2000).
- [25] D. R. Swanson, B. L. Barclay, P. S. L. Wong and F. Theeuwes, *Am. J. Med. (Suppl. 6B)*, **83**, 3 (1987).
- [26] P. Schultz, I. Tho and P. Kleinebudde, *J. Control. Release*, **47**, 191 (1997).
- [27] S. M. Herbig, J. R. Cardinal, R. W. Korsmeyer and K. L. Smith, *J. Control. Release*, **35**, 127 (1995).
- [28] A. G. Thombre, J. R. Cardinal, A. R. DeNoto, S. M. Herbig and K. L. Smith, *J. Control. Release*, **57**, 55 (1999).
- [29] A. G. Thombre, J. R. Cardinal, A. R. DeNoto and D. C. Gibbes, *J. Control. Release*, **57**, 65 (1999).
- [30] G. M. Zentner, G. S. Rork and K. J. Himmelstein, *J. Control. Release*, **2**, 217 (1985).
- [31] G. A. McClelland, S. C. Sutton, K. Engle and G. M. Zentner, *Pharm. Res.*, **8**, 88 (1991).
- [32] G. M. Zentner, G. A. McClelland and S. C. Sutton, *J. Control. Release*, **16**, 237 (1991).
- [33] R. K. Verma and B. Mishra, *Pharmazie*, **54**, 74 (1999).
- [34] A. G. Thombre, A. R. DeNoto and D. C. Gibbes, *J. Control. Release*,

- 60**, 333 (1999).
- [35] K. Okimoto, R. A. Rajewski and V. J. Stella, *J. Control. Release*, **58**, 29 (1999).
- [36] K. Okimoto, M. Miyake, N. Ohnishi, R. A. Rajewski, V. J. Stella, T. Irie and K. Uekama, *Pharm. Res.*, **15**, 1562 (1998).
- [37] K. Okimoto, A. Ohike, R. Ibuki, O. Aoki, N. Ohnishi, T. Irie, K. Uekama, R. A. Rajewski and V. J. Stella, *Pharm. Res.*, **16**, 549 (1999).
- [38] N. Ozdemir and J. Sahin, *Int. J. Pharm.*, **158**, 91 (1997).
- [39] S. Mohammadi-Samani, M. Adrangui, M.R. Siah-Shaddbad and A. Nokhodchi, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26**, 91 (2000).
- [40] S. V. Sastry, I. K. Reddy and M. A. Khan, *J. control. Release*, **45**, 121 (1997).
- [41] S. V. Sastry, M. D. DeGennaro, I. K. Reddy, and M. A. Khan, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **23**, 157 (1997).
- [42] S. V. Sastry and M. A. Khan, *Pharm. Dev. Tech.*, **3**, 423 (1998).
- [43] A. Amkraut, J.B. Eckenhoff and K. Nichols, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **4**, 255 (1990).
- [44] F. Theeuwes, D. R. Swanson, G. Guittard, A. Ayer and S. Khanna, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 69 (1985).
- [45] R. K Verma, D. M Krishna and S. Garg, *J. Control. Release*, **79**, 7 (2002).
- [46] ALZA, "L-OROS™ technology : Advancing new therapies through ALZA's liquid drug formulation", *Delivery Times*, An ALZA Publication, **2(2)** (2002).
- [47] P. Colombo, R. Bettimi, G. Massimo, P. L. Catellani, P. Santi, and N. A. Peppas, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 991 (1995).
- [48] R. C. Rowe, *Int. J. Pharm.*, **29**, 37 (1986).
- [49] A. Wade and P. J. Weller (EDs.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Am. Pharm. Assoc., Washington DC, (1994).
- [50] M. R. Harris, I. Ghebre-Sellassie and R. U. Nesbitt, *Pharm. Technol.*, **10**, 102 (1986).
- [51] S. C. Jeong, Y. H. Cho, M. S. Kim, B. Lee, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polymer(korea)*, **30(2)**, 112 (2006).
- [52] 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).
- [53] M. M. Meier, L. A. Kanis, and V. Soldi, *Int. J. Pharm.*, **278**, 99 (2004).
- [54] S. C. Jeong, S. K. Chon, Y. H. Jo, M. S. Kim, B. Lee, G. Khang and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **29(3)**, 288 (2005).
- [55] I. Niopas, and A. C. Dafrosios, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **32**, 1213 (2003).



감사의 글

벌써 대학원 생활 2년이라는 시간이 지나갔습니다. 학부 4학년이 되어 서야 대학원이라는 곳을 가기로 마음을 먹고 지도교수님이신 이봉 교수님을 통해 대전의 한국화학연구원이라는 곳으로 갈 수가 있었습니다. 지금 생각해보면 무모하리만치 겁이 없었던 선택이었다고 생각이 듭니다. 아무것도 모르고 아무것도 할 줄 모르는 제가 한국화학연구원이라는 곳에서 2년의 시간동안 지냈다는 것도 지금 생각해보면 참 무모했다는 생각이 많이 듭니다. 많이 부족하고 아는 것이 없었던 저를 한국화학연구원이라는 곳으로 소개를 해 주셨던 지도교수님이신 이봉 교수님, 학부 때부터 늘 인자하게 대해 주시던 민성기 교수님, 고분자물리화학을 재미있게 수업해 주셨던 박상보 교수님, 복합재료를 강의해 주셨던 박찬영 교수님, 늘 저희들을 깨우치게 하기 위해 애쓰셨던 박성수 교수님, 열심히 그리고 새로운 생각을 가질 수 있도록 도와주신 이원기 교수님, 그리고 한국화학연구원에서 거의 매일을 저에게 많은 학문적 지식과 인생의 진리를 말씀해 주셨던 이해방 박사님, 늘 옆에서 부족한 저에게 재미있게 실험실 생활을 할 수 있도록 좋은 말씀 많이 해주신 전북대학교 강길선 교수님, 많은 지식으로 저의 실험에 많은 도움을 주신 김문석 박사님, 이분들의 도움으로 지금의 제가 이 자리에 있는 것 같습니다. 다시 한 번 고개 숙여 감사의 말씀을 전하고 싶습니다.

가끔 강길선 교수님과 출장을 갈 때면 늘 제게 ‘살아가면서 가장 오래 옆에 남는 사람은 가장 힘들 때 옆에서 같이 고생한 사람이다’라는 말씀을 자주 해 주셨습니다. 대학원의 2년이라는 시간동안 힘들 때 서로 위로해 주고, 기쁠 때 같이 웃어 주었던 선배, 동기, 후배들이 있었기에, 그리고 그들과 같은 일을 하고 있다는 것만으로도 행복할 수 있었다고 생각합니다. 아무 것도 모르는 제게 처음부터 실험을 가르쳐주던 세강이형, 늘 공부하고 열심히 하는 모습을 보여주셨던 광수형, 한 때 같은 방 한량 3인이었던 용산이형과 우영이형이 있었기에 늘 든든했었습니다. 학교는 다르지만 함께 실험하고 생활하며 평생을 같이 할 수 있는 우정을 만들었던 영호, 훈이, 유한이형, 인범이, 창래, 진아, 현숙이에게도 고맙다는 말을 하고 싶습니다. 그리고 대학원 2년 동안 옆에서 늘 많은 도움을 주었던 성미, 동진이에게도, 학교에서 일이 생길 때마다 챙겨주셨던 영수선배, 대학원 동기인 지환이, 지운이, 준이에게도 고맙다는 말을 하고 싶습니다. 또 화학연구원에서 늘 마주칠 때마다 반갑게 대해 주시던 상철이형에게도 감

사하다는 말을 하고 싶습니다. 학교에서 대전까지 올라와서 고생 많이 하고 있는 수영이, 미희, 병수, 정화, 경숙이에게도, 학교 실험실을 굳건히 지키고 있는 지영이에게도 열심히 하라는 말을 해 주고 싶습니다. 그리고 제가 대학원 생활을 하면서 알게 된 모든 사람들에게 감사하다는 말을 전하고 싶습니다.

지금까지의 저는 이렇게 많은 사람들로 부터 많은 도움을 받았기에 가능했다고 생각합니다. 앞으로는 제가 아는 모든 분들께 도움이 되는 사람이 되기 위해 많은 노력을 할 것입니다. 이것이 제가 그 분들께 보답할 수 있는 방법이라고 생각합니다.

그리고 마지막으로 대전까지 간다고 했을 때 저의 선택을 믿어 주셨던 부모님께, 그리고 부모님을 제가 없는 동안 든든하게 지켰던 제 쌍둥이 동생들에게 정말 누구보다도 감사하다는 말을 전하고 싶습니다.

제가 아는 모든 분들께 행복과 건승이 가득하길 바랍니다.
감사합니다.



2007年 2月
鄭 晟 燦 드림