



저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

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

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권으로부터 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

다중층 과립을 이용한 난용성
약물의 방출 제어



釜慶大學校大學院

高分子工學科

李秀榮

工學碩士學位論文

다중층 과립을 이용한 난용성 약물의 방출 제어

지도교수 李 奉

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함.

2008 年 2 月

釜慶大學校大學院

高分子工學科

李 秀 榮

Sustained release of water-insoluble drug using multi-layered granule

다중층 과립을 이용한 난용성 약물의 방출 제어

Advisor: Prof. Bong Lee

by

Soo Young Lee

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 2008

李秀榮의 工學碩士 學位論文을 認准함.

2008年 2月



主 審 工學博士 閔 盛 基 印
委 員 工學博士 李 奉 印
委 員 工學博士 李 元 基 印

논 문 목 차

List of Tables	iv
List of Figures	vi
Abstract	viii
=====	
제 1장. 서 론	1
1. 경구투여제제	1
1.1. 경구투여제제의 특성	1
1.2. 경구투여제제의 종류	1
1.3 경구투여제제의 제조기술	2
1.3-1. 코팅기술의 발전	2
1.3-2. 코팅의 목적	2
1.3-3. 코팅제	3
1.3-4. 경구투여제제의 코팅방법.....	4
1.4 경구투여제제의 약물방출시스템.....	5
1.4-1. 방출제어 원리	5
1.4-2. 방출제어 기술.....	6
1.4-3. 응용사례	6
2. 삼투압을 이용한 약물전달시스템.....	8
2.1. 삼투압을 이용한 약물전달시스템의 특성.....	8
2.2. 삼투압 현상의 기본원리	9
2.3. 삼투정의 발전사	10
2.4. 삼투정의 문제점.....	13
제 2 장. 다중층 과립을 이용한 약물전달시스템.....	25
1. 모델 약물.....	25

2. 다중층 과립의 설계 및 제조	25
2.1. 다중층 과립의 구조	25
2.2. 다중층 과립의 작동원리	26
2.3. 시료 및 시약	27
2.3-1. 약	27
2.3-2. 결합제	27
2.3-3. 삼투제	27
2.3-4. 다공성 반투막	28
2.3-5. 부형제 및 첨가제	28
2.3-6. 기 타	29
2.4. 다중층 과립의 제조	29
2.4-1. 시드층과 약물층 제조	29
2.4-2 다공성 반투막 코팅	30
2.5. 약물의 용출 및 분석	30
2.5-1. 코팅 과립의 샘플 채취	30
2.5-2.. 용출 시험.....	31
2.5-3. HPLC 분석	31
2.5-4. 함량 분석 및 표준검정곡선 분석	32
2.5-5. SEM 측정	32
2.5-6. 다공성막의 제조와 다공도 측정.....	32
2.5-7. 저장 안정성 시험.....	33
3. 결과 및 고찰	33
3.1. 다중층 과립의 제조 결과.....	33
3.2. 다중층 과립과 다공성 막의 모폴로지.....	34
3.3. 다중층 과립의 방출거동.....	35
3.3-1. 약물층의 친수성 결합제에 따른 용출 결과.....	35

3.3-2. 약물층의 두께에 따른 용출결과.....	35
3.3-3. 약물층에 첨가된 가용화제에 의한 용출결과.....	36
3.3-4. 친수성 채널형성물질의 양에 따른 용출결과.....	36
3.3-5. 용출기의 회전 속도에 따른 용출 결과.....	38
3.3-6. 다중층 과립의 저장 안정성	38
제 3 장. 결 론	61
참고문헌	63



List of Tables

Table 1-1. 삼투압을 이용한 약물전달시스템의 변천과정.

Table 1-2. 상용화된 OROS[®] system 의 종류.

Table 2-1. 약물층에 첨가한 친수성 고분자에 따른 배합조건.

Table 2-2. 약물층의 크기에 따른 배합조건.

Table 2-3. 약물층에 첨가한 가용화제의 비율에 따른 배합조건.

Table 2-4. 다공성 반투막에서 친수성 다공형성 물질의 양에 따른 배합조건.

Table 2-5. 코팅 조건.



List of Figures

Figure 1-1. 다양한 Eudragit[®] 의 종류.

Figure 1-2. 코팅기의 종류. (a) 정제의 코팅에 사용되는 팬코팅기 (b) 과립의 코팅과 미분화에 응용되는 유동층코팅기

Figure 1-3. 이온교환에 의한 약물 방출 모식도

Figure 1-4. Rose-Nelson 펌프

Figure 1-5. Higuchi-Leeper 펌프

Figure 1-6. Higuchi-Theeuwes 펌프

Figure 1-7. EOP를 이용한 약물전달 모식도

Figure 1-8. Push-pull Layer를 지니는 Oros[®]기술을 이용한 제제의 방출 모식도

Figure 2-1. (a) 니페디핀의 구조. (b) 니페디핀의 SEM image.

Figure 2-2. 3중층으로 구성된 다중층 과립의 구조.

Figure 2-3. 제조사 별 니페디핀의 XRD 분석. (a) 화일약품 (Korea). (b) Sanyo Kagaku Kenkyusho (Japan). (c) UNIQUE CHEMICALS (India).

Figure 2-4. 유동층 코팅기 (GPCG-1, Glatt, Germany).

Figure 2-5. 과립 제조 공정 코팅 모식도. (a) 유동층 코팅기의 사진중 원으로 표시한 부분이 챔버임. (b) 챔버 내부에 화살표로 표시한 방향으로 과립들이 유동함.

Figure 2-6. 다중층 과립을 충전한 젤라틴 캡슐.

Figure 2-7. 용출 전 · 후의 다중층 과립 사진. (a) 니페디핀 용출 전 모습. (b) 니페디핀 용출 후 모습.

Figure 2-8. 각 단계에서의 다중층 과립의 SEM 이미지, (a) 시드층을 코팅한 과립, (b) 약물층을 코팅한 과립, (c) 다공성 반투막을 코팅한 과립, (original magnification : $\times 100$).

Figure 2-9. 다른 비율의 HPC가 첨가된 다공성 반투막의 용출 전 SEM 이미지. (a),(d) HPC 6%, (b),(e) HPC 15%, (c),(f) HPC 26%. (original magnification : $\times 500$).

Figure 2-10. 다른 비율의 HPC가 첨가된 다공성 반투막의 용출 후 SEM 이미지. (a),(d) HPC 6%, (b),(e) HPC 15%, (c),(f) HPC 26%. (original magnification : $\times 500$).

Figure 2-11. 약물층 내의 친수성 결합제에 따른 약물의 방출 거동. (■; HPMC 10K, ●; PVP 30K ; dissolution media are artificial intestinal solution. (pH=6.8), n=5)

Figure 2-12. 약물층의 두께에 따른 약물의 방출 거동. (■; 800g bead, ▲; 600g bead, ●; 400g bead ; dissolution media are artificial intestinal solution. (pH=6.8), n=5)

Figure 2-13. 약물층에 함유된 SDS의 비율에 따른 약물의 방출 거동. (■; 0.5% SDS, ●; 3.0% ; dissolution media are artificial intestinal solution. (pH=6.8), n=5)

Figure 2-14. 다공성 반투막 내 HPC의 비율에 따른 약물의 방출 거동.(■; 26% HPC, ▲; 15% HPC, ●; 6% HPC ; dissolution media are artificial intestinal solution. (pH=6.8), n=5)

Figure 2-15. 다공성 반투막 내 HPC의 비율에 따른 다공도. (Mem. I ; 6% HPC, Mem. II ; 15% HPC, Mem. III; 26% HPC)

Figure 2-16. 용출 속도에 따른 약물의 방출 거동. (■; 50% rpm, ●; 100 rpm, ▲; 150 rpm ; dissolution media are artificial intestinal solution. (pH=6.8), n=5)

Figure 2-17. 다중층 과립의 저장 안정성. (●; immediately, ▲; after 1 month ; dissolution media are artificial intestinal solution) (pH=6.8), n=5)



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

Soo Young Lee

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 a water swellable seed layer, drug layer, and membrane controlling drug release and manufactured by fluidized bed coating method. The osmotic multi-layered granules composed of sugar, various excipients, such as hydroxypropyl cellulose (HPC), lactose, fructose, cellulose acetate (CA), and Eudragit[®] have been successfully developed for purpose delivering Nifedipine(ND). ND tablet dosage forms of Adalat[®] (Bayer) are commercialized systems.

Hydrophilic swelling agent, Granule size, solubilizer, membrane composition, and hydrophilic channeling agent had an effect on drug release from osmotic granule system. Drug release increased as granule size. Also, drug release increased as channeling agent, drug solubility. Drug release increased as hydrophilic composition in membrane increased. 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. 서 론

1. 경구투여제제

1. 1. 경구투여제제의 특성

경구투여제제는 약물의 다양한 투여 방법 중에서 환자에 대한 복용의 편의성, 저렴한 제조비, 제조의 편의성 등 여러 가지 이유로 가장 일반적인 제형으로 개발되고 있다. 그러나 경구 제제는 일반적으로 복용 후 짧은 시간 내에 제제 내부의 약물을 방출하기 때문에, 방출 이후 혈액 내 농도가 즉시 높아져 혈액 내 활성 성분의 농도가 신속하게 일정 단계 이상 도달해야 할 경우에 주로 사용되고 있다. 따라서 경구 제제에 사용되는 약물들은 생체 내에서의 흡수 속도와 물리화학적 특성을 고려하는 한편, 위 장관 내에서의 반감기나 환자의 식사패턴 등을 전체적으로 고려한 다음 선정된다.¹⁻⁷

1. 2. 경구투여제제의 종류

• 과립제 (granule)

과립제는 의약품을 입상으로 만든 것으로 되도록 입자의 크기를 균일하게 한 것으로, 산제에 비해 비산성이 적고, 유동성이 좋은 것이 제제의 특징이다. 맛이 나쁜 약품이나 부피가 큰 약품을 복용하기 쉽게 하고, 또 정제에 비해 생산비가 싸고 봉해 시간이 짧으며, 소아·노인들이 복용하기 쉬운 이점이 있다.

• 산제 (powder)

산제는 의약품을 균등하게 혼화하여 분말상으로 만든 제제이다. 비교

적 조제하기 쉽고, 정제나 환제에 비해 신속히 흡수되며, 휴대하기 편리한 반면 냄새나 맛이 나쁜 약품, 지나치게 자극이 강한 약품, 흡습성이 있는 약품에는 부적당한 제형이다.

- 정제 (tablets)

정제는 의약품을 일정한 형상으로 압축하여 만든 것으로 경구투여제 중에서 가장 쉽게 접할 수 있는 제형이다. 대표적인 형태로 나정, 당의정, 다층정 등이 있으며, 복용하기 편하고, 정확한 양을 복용할 수 있다는 점 등의 이점이 있다.

- 현탁제 (suspensions), 유제 (emulsions)

현탁제 및 유제는 보통 의약품을 액중에 미세균등하게 현탁 또는 유화한 액제이다. 고체의 미립자가 액중에 분산된 것이 현탁제, 액중에 액체를 분산시킨 것이 유제이다. 현탁제는 일반적으로 불용성 또는 난용성의 의약품을 배합한 내용액제로 복용할 때, 흔들어 섞어 균질하게 현탁시켜 거의 균등한 양을 복용할 수 있는 제형으로 복용량이 다소 불균등하더라도 거의 영향이 없는 약에 한하여 적용하며, 불용성의 독극약 및 용량이 적은 약물에 대해서는 이 제형은 부적당하다.¹⁻⁴

1. 3 경구투여제제의 제조기술

1. 3-1. 코팅기술의 발전

일반적으로 경구투여제제에 사용되는 코팅은 제제 내부에 함유된 약물의 쓴맛을 차폐하거나 위한 방안으로 개발되었다. 그러나 17세기에 이르러 쓴맛의 환제를 금박으로 코팅하면서 이 환제에 분말상의 향료를 입히는 작업을 실시했는데, 이로 인해 비로소 현재의 목적에 부합하는 코팅이 이루어졌다. 현대에 이루어지는 당의 코팅과 젤라틴 코팅은 1800년대 프랑

스의 Labelonie가 실시한 실험이 처음이었으며, 같은 해에 파리의 Adolphe Fortine이 당의 코팅된 알약으로 프랑스 특허를 취득함으로써 본격적인 코팅 시대의 막이 오르게 되었다. 이후 여러 방법의 코팅 방법들이 제안되었다.^{3,5,7}

1. 3-2. 코팅의 목적

경구투여제제에 있어 코팅은 그 표면에 약품의 얇은 층이나 피막 (제피)을 입히는 것으로 앞서 살펴본 대로 정제와 환제 등에 적용하여 제제를 환경인자(산소, 수분, 빛)로부터 보호하고, 외관을 개선하기 위해 사용되었다. 하지만 최근에는 제제로부터 약물의 방출 속도 조절, 방출 부위 조절, 제제 성분 간의 반응을 방지, 분립체의 표면물성(유동성 등)을 개선하는 등의 다양한 목적을 위해 적용되고 있다. 제피의 재료에는 과거 쓴맛 차폐의 본연의 목적을 위한 당의를 많이 적용하였으나, 최근에는 고분자 화학의 발전으로 각종 우수한 제피가 개발되어 사용되고 있다.^{3,5,7}

1. 3-3. 코팅제

• 당의

당의에는 백당 시럽이 쓰인다. 백당 용액은 적당한 점성을 가지고 있으며, 전연성 및 부착성이 좋은 반면 탄력이 적어 기계적인 강도를 부여하기 위해 두꺼운 층을 코팅한다.

• 필름코팅제(피막제)

서방성 제제를 제조하기 위해 널리 이용되는 고분자로는 메틸셀룰로오스 (MC), 에틸셀룰로오스(EC), 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC), 하이드록시메틸프로필셀룰로오스(HPMC), 셀룰로오스 아세테이트(CA), Eudragit[®] 시리즈 등의 셀룰로오스 유도체나 아크릴산 유도체가 있다.(Figuer 1-1)

- 장용코팅제

pH 5 이하에서는 불용이고 pH 6.0 ~ 6.5에서 용해하는 물질을 사용한다. CAP, HPMCP, PVAP등의 셀룰로오즈의 프탈산 유도체, HPMCAS, 아크릴산계 공중합체, 셀락, 지방-지방산 혼합물들이 사용되고 있다.

- 서방성 코팅제

에틸셀룰로오즈, 카르나우바납, 유드라짓, 백당에스텔, 고급 알코올, 고급 지방산등이 사용된다. 특히 에틸셀룰로오즈와 카르나우 바납은 제제의 용출을 제어하는 효과가 크다.

이런 코팅제들은 각종 보조제나 첨가제를 사용하여 코팅을 하는데, 대표적인 예로 가소제를 들 수 있다. 가소제는 필름에 유연성을 줌으로써 고분자로 이루어진 필름의 코팅에 필수적인 요소로 첨가된다. 폴리에틸렌 글리콜이나 프탈산 에스테르류, 또는 식물류 등이 가소제로 사용된다. 또한 결합제로써 폴리바이닐 피롤리돈 등의 점도를 지닌 고분자를 사용하며, 붕해제로써 탈크나 탄산칼슘을 사용하고, 광택제로써 밀랍이나 목납 등이 사용되기도 한다.^{3,5,7}

1. 3-4. 경구투여제제의 코팅방법

- 팬 코팅법 (pan-coating method)

코팅팬(coating pan-내용물의 혼합이 잘 되게 하기 위해 경사지게 하여 회전하는 구형에 가까운 그릇)에 나정이나 과립 등의 원말을 넣고 회전시키면서 코팅제의 용액(또는 현탁액)을 분무하고 가열한 건조 공기를 보내 용제를 증발시킨다. 이것을 수회 반복해서 피막(당의, 필름 코팅)층을 형성시킨다.(Figure 1-2(a))

• 압축코팅법 (press-coating method)

특수타정기(유핵타정기)로 작은 정제를 core로 하고 외층에 다시 과립을 가해서 압축 성형하는 코팅법이다. 건식코팅이라고 부르며, 물이나 유기용매에 대한 영향을 고려하지 않아도 된다는 장점과 팬 코팅에 비해 중량 편차가 적고 조작이 간단하며 배한 변화가 있는 약제를 동일 정제로 할 수 있다는 장점을 지닌다.

• 유동층 코팅법 (fluid-bed coating method)

Wurster법이 유명하지만, 비수용매에 의한 필름 코팅법으로 많은 개량법이 있다. 원통형의 챔버에 코팅할 과립 또는 나정을 넣고 아래로부터 불어넣은 공기로 유동시키며 코팅액을 분무하여 코팅하는 방법이다. 팬 코팅에 비해서 건조가 효과적이고 과립이나 분말도 코팅 가능한 것이 장점이다. 하지만, 작은 입자의 소실이 발생하며, 정제에 적용 시 매끈한 표면을 얻을 수 없다는 것이 단점으로 작용한다.(Figure 1-2(b))⁵

1. 4. 경구투여제제의 약물방출시스템

1. 4-1. 방출제어 원리

경구용 약물전달시스템을 이용한 대부분의 제제는 투여 후 신속히 약물 방출이 이루어져, 체내로의 흡수가 일어나도록 설계되었으나, 최근에는 투여 후 일정 기간 동안 서서히 약물 방출이 일어나도록 설계되는 제제가 주류를 이루고 있다. 이러한 제제가 지니는 장점은 첫째, 자주 약물을 투여해야 하는 환자의 불편함을 해소하고, 둘째, 한꺼번에 1회로 투약 했을 때 발생하는 부작용을 최소화 할 수 있다. 경우에 따라 각각의 특성을 좀 더 명확하게 구분하기 위하여 지속성 방출은 방출 시간을 지연시켜 장기간 동안 약물 방출을 이루게 하여 투여 횟수를 줄이는 제형을, 그리고 제

어형 방출은 약물의 방출속도를 더 정교하게 조절할 수 있도록 설계한 제형을 일컫는 말로 표현 한다. 이러한 제제들은 일반적으로 오랜 기간 동안 서서히 약물 방출을 이루기 때문에, 항상 적정치의 혈중농도를 유지하므로, 혈중농도 변화로 인한 여러 부작용들을 감소시키는 효과를 보인다. 또한 투여횟수를 줄여 소실되는 약물의 양을 줄임으로써, 전체 투약량을 감소시켜 보다 경제적이며, 반감기가 짧은 약물을 장기간 동안 방출시켜 일정 혈중농도를 유지함으로써 그 투약 횟수를 줄인다. 하지만 제제에 이상이 생길 경우 1회 투약량보다 많은 양이 한꺼번에 방출 되어버릴 수 있는 위험성이 있으며, 제형의 구조가 복잡하여 일반 제제보다 가격이 비싸다는 단점을 보이고 있다.¹⁻⁵

1. 4-2. 방출제어 기술

방출제어의 기술은 제조 원리에 따라, 혹은 사용되는 기술에 따라 그 종류가 매우 다양하다. 무정형 고분자에 약물을 분산시키는 고체 분산체법이나, 제제 내에서 주약물의 약물의 방출 속도를 조절 할 수 있는 막으로 코팅하는 코팅법이 가장 일반화된 방법이다. 이 외에도 자장을 이용한 방출제어 기술이나 초음파를 이용한 방출제어 기술, 온도의 변화에 따른 약물 방출제어 기술, pH, 효소, 가수분해, 삼투압 및 프로드러그를 이용한 방출제어 기술들이 원하는 기간 동안 혹은 원하는 조건에서만 약물을 방출시키기 위해 연구되고 있다.¹⁻⁵

1. 4-3. 응용사례

• 삼투압을 이용한 경구용 약물전달시스템

Alza사와 Merck에 의해 공동으로 개발 실용화한 경구용 삼투정 (OROS[®]) 시스템은 핵정을 반투과성 물질로 코팅한 후, 약물 방출의 채널인 직경 약 0.4 mm의 구멍을 가지는 경구용 삼투제제이다. 구멍

은 레이저 광선에 의해 정교하게 만들어지며 삼투압의 원리에 의해 약물은 이 구멍을 통해서만 방출된다. 경구 투여시 반투막을 통해 소화관내의 물이 환자의 위내에서 시스템 내부로 침입하면 시스템 내부에 있던 염과 섞여 삼투압을 발생시키고, 약물을 용해하며 이때 생성된 압력은 delivery orifice(약물방출구)를 통해 용해된 약물을 일정 속도로 방출시킨다.^{1-5,42}

• 이온교환수지

양이온성 약물을 이온교환수지를 충전 시킨 칼럼을 통과시키면 수소 원자와 교환하여 수지와 약물의 복합체가 생긴다. 세척에 의해 이 복합체를 꺼내서 캡슐, 정제 등에 충전 시킨다. 이때 약물의 방출은 체내의 pH나 전해질 농도에 영향을 받게 된다. 이 시스템은 이온교환 기전 외에 고분자 장벽 코팅 기술과 과립기술을 함께 응용한 것이다. 약물의 방출은 최초에는 코팅이 안 된 부분에서, 나머지는 코팅된 과립에서 나온다. 코팅은 용해되지 않으며, 방출은 이온교환에 의해 12시간 이상 조절된다. 1982년 미국의 Fison사는 이 시스템을 써서 텍스트로메토판의 지속성 제제 (Delsym)을 OTC제제로 발매하였다. 이외에도 Penwalt사가 개발한 액상제제의 경우도 이 방법을 이용하여 제품화 하였다.(Figure 1.3)^{2,4,6}

• 팽윤성고분자에 의한 경구용 방출제어

약물을 팽윤성 하이드로겔 고분자 (HPMC, ME, alginate, CMC 등)과 섞어서 타정하여 제조된 매트릭스형 정제, 고립 혹은 과립 등은 위장관내의 물에 의해서, 팽윤되고 이런 팽윤속도 혹은 침식 속도에 의해서 약물의 방출 속도가 결정된다. 다양한 팽윤성 혹은 침식성 첨가제의 종류와 비율이 약물의 방출 속도를 조절하기 때문에 처방화 연구가

매우 중요하다..^{2,4,6,7}

• 스폰지형 방출제어제

약물을 팽윤성 Na-알지네이트와 부형제인 CaHPO_3 를 혼합하여 타정하여 제조된 것으로 경구투여 시 Ca^+ 이온이 알지네이트와 반응하여 팽윤되어지며 스폰지형의 매트릭스 겔이 밖에서부터 계속해서 내부로 형성된다. 약물은 용출 및 확산에 의해서 제어되며, 셀락이나 폴리비닐 아세테이트의 PEG 용액에 약물을 녹이거나 현탁시켜 제조된 연질 캡슐의 경우 경구투여 시 캡슐 내부에서부터 서서히 스폰지 형으로 변하면서 약물은 확산에 의해서 미세공으로부터 방출된다..^{2,4,6}

2. 삼투압을 이용한 약물전달시스템

2. 1. 삼투압을 이용한 약물전달시스템의 특성

약물의 경구 투여는 구입 시 적은 비용, 손쉬운 구입 절차, 그리고 복용의 편의성 등 다양한 이점으로 인해 약물 투여 방법 중 환자들이 가장 선호하는 방법 중의 하나이다. 그러나 일반적인 경구제제는 복용 후, 체내에서 약물의 방출 및 흡수를 제어하기가 쉽지 않다. 이는 불규칙적인 약물의 혈중 농도를 갖게 하고, 약물의 부작용을 유발하여 환자로 하여금 위험에 빠지게 할 수도 있다. 이러한 문제를 해결하기 위해 경구투여제제로부터 약물의 방출을 제어가 가능한 고분자 필름 코팅, 매트릭스 시스템의 적용 등의 다양한 기술들이 고안되었다. 그 중의 하나로 약물을 전달시키는 에너지원으로 삼투압을 이용한 약물전달시스템이 있다. 약물 방출의 삼투압 제어 시스템은 소화관 내의 물이 반투막을 통과하여 시스템 내부로 침투하면 시스템 내부에 있던 삼투압 물질과 섞여 삼투압을 발생시키고, 이를 바탕으로 시스템 내부에 있는 약물을 시스템의 외부로 일정한 속도로 방출하는 제형이다. 이러한 시스템은 영차방출속도의 약물방출을

유도하고, 약물방출시간을 연장하여 조직이나 혈중에서 약물의 치료농도를 지속적으로 유지하는 것을 목표로 한다.

삼투압을 이용한 약물전달시스템을 적용한 제형 중에서 삼투정은 용매에 의한 활성화를 이용한 것으로 고분자를 팽윤하게 하거나, 수성환경에서 정제의 붕괴 억제와 막 내부에서 야기되는 삼투압을 이용하여 약물방출을 지연시키고 약효를 연장시킬 목적으로 설계된 제형이다. 이 삼투정의 장점은 위장관의 운동성이나 pH에 무관하게 일정한 속도로 약물이 방출된다는 것과 약제의 빈번한 복용에 따른 불편을 줄이는 방법으로서 삼투정을 이용하여 하루 한번의 섭취로 이러한 불편을 대체하게 되었다.^{1-5,42}

2. 2. 삼투압 현상의 기본원리

삼투압 현상에 대해서는 1748년 Nollet에 의하여 최초로 보고되었고, 1877년 정량적인 측정이 Pfeffer에 의해 수행되었다. 그후 van't Hoff가 이 실험결과를 다음과 같은 관계식으로 나타냈다.

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

상기 식에서 ϕ 는 용액에서의 삼투압계수를 나타내며, C는 용액에서 설탕의 몰농도를 R과 T는 각각 기체상수와 절대온도를 나타낸다. 일례로 제제 내에서 약물 방출의 제어하기 위해 사용된 용질의 삼투압은 인산나트륨의 경우 30기압, 유당-과당의 경우 500기압 정도로 보고되고 있다. 이러한 삼투압은 반투막을 투과하여 제제 내부로의 물의 흐름을 생성시키며, 물의 흐름량은 다음 식으로 주어진다.⁸

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

A는 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 외부의 물은 제제 내부로 투과되고 제제 내부의 삼투압 물질은 외부로 투과가 되지 않는 반투막의 특성에 따라 성립되는 관계식이다. 이 식은 대부분의 투과막에 대하여 성립된다. 흔히 삼투정의 반투막으로 사용되는 기재인 셀룰로오즈 아세테이트막에서는 물에 대한 투과도가 $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-7} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{atm}$ 이다.¹⁰⁻¹¹

2. 3. 삼투정의 발전사

• Rose-Nelson 펌프

현대 삼투정 발명의 선구자는 Rose-Nelson이다. Rose와 Nelson은 호주의 생리학자로서 양과 소의 장에 약물을 전달시키는데 흥미가 있었고, 그들이 고안한 펌프는 Figure 1-4에 나타내었다. 이 펌프는 세 개의 저장소로 이루어져 있다. 즉 약물저장소, 과량의 염으로 이루어진 저장소, 그리고 물로 이루어진 저장소로 구성되어있다. 투여 초기엔 약물과 물 저장소가 반투막으로 분리되어 있고, 투여 후 삼투압 차이로 물의 저장소에서 염 저장소로 이동하며, 물의 흐름으로 인한 염 저장소의 부피 증가가 발생하고, 이로 인한 약물의 방출이 발생하는 형태를 이루고 있다. 하지만 이런 Rose-Nelson 펌프의 문제점은 반투막을 통해 물의 이동이 발생하자마자 삼투작용이 발생하는 것이다. 따라서 제형의 펌프에 물이 없는 상태로 보관하다가 사용 직전에 물을 채워서 투여해야 하는 조작의 번거로움이 있다.⁸⁻¹⁹

• Higuchi-Leeper 펌프

Higuchi-Leeper 펌프는 1970년대 미국 약물전달시스템 전문 제약회사

인 Alza사에서 Rose-Nelson 펌프를 단순화시킨 많은 특허 중 첫 번째의 것이다.(Figure 1-5) Higuchi-Leeper 펌프의 특징은 물 저장소가 없기 때문에 약물을 봉입한 후 사용하기 전 몇 주 또는 몇 달 동안 보관할 수 있는 장점이 부각 되었다. 이 삼투정은 경구로 투여되던지, 체내에 이식되었을 때부터 펌프가 작동하며, 펌프는 과량의 고형상태의 염과 액체를 포함한 저장소로 구성되어 있다. 이 제형을 응용한 대부분의 약물들은 성장호르몬과 항생제 전달 응용분야였다. 이 제형을 이용하여, 동물에게 반복 투약하기 위해 발생하는 어려움들을 극복하고자 하였다.²⁰

• Higuchi-Theeuwes 펌프

1970년초 Higuchi와 Theeuwes에 의해 개발된 이 제형은 역시 Rose-Nelson의 펌프를 단순화시킨 형태였고(Figure 1-6), 반투막으로 이루어진 딱딱한 겉껍데기로 펌프의 겉을 둘러싼 형태를 취하고 있다. 이 반투막은 기계적 강도가 매우 견고하여 펌프 내에서 발생하는 압력에 충분히 견디어 낼 수 있으며, 약물이 봉입된 이 삼투정이 수용액 중에 놓이게 되면, 염 저장소 내에 있는 염과 겉껍데기의 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 내부에 포함된 염 때문에 반투막을 통하여 주변에서 물을 끌어들이고, 이 물이 염 저장소의 부피를 증가시키면서, 이를 통한 부피증가에 따라 약물 저장소에 압력이 발생하여, 외부로 통하는 구멍으로 약물이 방출되게 된다.

• Elementary Osmotic Pump (EOP)

실제로 삼투정을 이용하여 약물방출 조절을 상업적으로 응용하게 된

것은 1974년 Theeuwes에 의한 EOP(Figure 1-7)에 의해서였다. 이 삼투정은 Higuchi-Theeuwes 펌프를 좀 더 개선한 것으로서, 약물자체를 삼투제로 사용함으로써 염 저장소가 없는 것이 가장 큰 특징이라 할 수 있다. 이 삼투정은 적당한 삼투압을 가지는 약물을 타정 기계를 이용하여 타정한 후에 본 정제를 반투막(일반적으로 셀룰로오스 아세테이트)으로 도포한 다음, 도포면에 하나의 천공을 뚫어줌으로써 약물 방출을 유도한다. 이 삼투정은 Rose-Nelson 삼투정을 가장 단순화시킨 것으로 볼 수 있으며, 이러한 제제를 수용액 주에 두면 정제 내의 용해성 약물의 삼투압에 의해 코팅된 반투막을 통하여 물을 흡수하고, 삼투정 내에 포화수용액이 만들어지며, 팽창되지 않는 반투막의 성질 때문에 흡수된 물로 인해 증가된 부피가 삼투정의 압력을 높이게 된다. 압력은 외부로 통하고 있는 약물 방출용 구멍으로 쏠리게 되고, 이러한 힘이 작용하여 제제 외부로 약물용액이 방출되게 된다. 이러한 일련의 과정은 정제 내의 약물이 모두 용해될 때까지 일정한 속도로 계속되며, 24시간 후에는 반투막의 빈껍데기 속에는 용액만이 남게 된다. 즉 정제 안팎의 삼투압이 평형이 될 때까지 용해된 약물이 방출용 구멍을 통하여 외부로 방출되게 된다. EOP는 Alza의 Oros[®]라는 상품명으로 개발되었으며 여러 종류의 약물에 응용되어 실용화되었다. 그 예로는 Table 2-2에 나타나 있는 것처럼 니페디핀(미국에서는 Procardia XL[®], 유럽, 아시아, 남미에서는 Adalat[®])을 비롯하여, Minipress XL[®] (prazosin)과 Acutrim[®] (phenylpropanolamine), Volmax[®] (salbutamol), 그 밖에 glipizide, diltiazem, verapamil, gemfibrozil, methylphenidate HCl과 isradipine 등 다양한 약물들의 전달시스템으로 응용되고 있다.²¹⁻²⁵

• Push-Pull Osmotic Pump

1980년대 초, 여러 종류의 EOP 기술을 응용한 제제들이 출시되었으

나 EOP 기술은 상대적으로 가용성 약물전달, 즉 2-5 wt% 이상의 용해도를 가지는 약물로 한정되어 있었다. 이러한 문제점을 해결하기 위해 다양한 방법들이 고안되었는데, 그 중 하나가 저장소가 스스로 팽창하는 삼투정 개발이었다. 이 연구개발은 궁극적으로 Alza사의 Procadia® XL라는 제제를 탄생시켰다. 저장소가 팽창하는 삼투정에서는 물이 2개의 저장소 내로 삼투압의 차에 따라 스며들어오게 되며, 따라서 저장소의 부피가 팽창하게 되고, 약물은 구멍을 통하여 밖으로 빠져나오게 된다.(Figure 1-8)

그리고 또 다른 방안으로 제제 내부의 매트릭스 내의 약물을 현탁하는 방법이었는데, 이를 위해 미세한 약물을 친수성 고분자 겔 내에 분산시켰다. 이러한 방법들을 적용하여 난용성 약물을 삼투압을 이용하여 적절한 방출 속도로 체내에 전달시킬 수 있게 되었고, 다양한 제품이 출시되었다.²⁵⁻³²

2. 4. 삼투정의 문제점

경구투여제제의 우수한 약물전달기술로서 삼투정을 이용하는데 위와 같은 방식으로 다양한 발전을 해왔다. 하지만 삼투정은 실제 환자에게 적용함에 있어 몇 가지 단점을 가지고 있는데, 그 중의 하나가 제조상의 복잡한 과정으로 인해 여러 단계를 거쳐서 하나의 정제가 생산된다는 것이다. 대표적으로 팽윤능력을 가지는 친수성 고분자를 이용하여 하나의 층을 만들고 그 위에 약물을 포함하는 층을 다시 제조한다. 그리고 반투막으로 약물층의 표면을 다시 코팅을 하고 약물 방출구를 레이저를 이용하여 만들어야 한다는 것이다. 그리고 또다른 중요한 문제점은 제형의 시스템이 설계되어진 대로 작동하지 않을 경우, 아무런 약효를 낼 수 없을 뿐 아니라 환자로 하여금 심각한 문제를 일으킬 수도 있다.

이러한 문제점들을 극복하기 위한 방법으로 고안된 것이 삼투정 기술을 정제가 아닌 과립에 적용한 것이었고, 이렇게 탄생한 것이 다중층 과립이

다. 다중층 과립은 제제의 안정된 재현성 확립, 제제의 외관 개선, 표면 물성 개선, 복용 후 체내에서의 방출 부위 조절 등의 많은 이점이 있는 생체적합성 고분자 필름 코팅이 많이 이용되고 있으며, 특히 유동층 코팅 기술이 현재 많이 응용되고 있다.²¹⁻²⁵

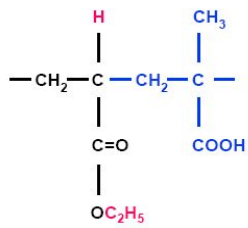


Table 1. 삼투압을 이용한 약물전달시스템의 변천과정

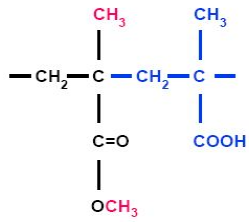
	Rose-Nelson osmotic pump system	Higuchi-Leeper osmotic pump system	Higuchi-Theeuwes osmotic pump system	Theeuwes EOP
Volume (cm ³)	80	35	3	< 1
Component s	fixed backing water repository salt repository drug repository diaphragm membrane	fixed backing salt repository drug repository diaphragm membrane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

Table 2. 상용화된 OROS[®] system 의 종류

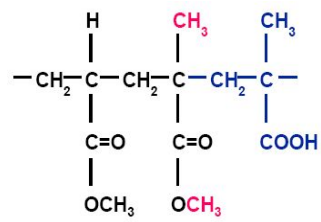
Naming	Drug	the Sales
Alpress [®] LP	prazosin	
Cardura [®] XL	doxazosin mesylate	\$ 552mil. / 2001US
Concerta [®]	methylphenidate HCl	
Covera-HS [®]	verapamil	
Ditropan XL [®]	oxybutynin chloride	
DynaCirc CR [®]	isradipine	
Efidac 24 [®]	chlorpheniramine	
Glucotrol XL [®]	glipizide	\$ 283mil./ 2001US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



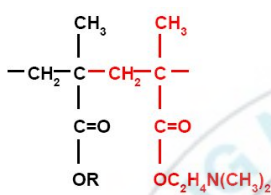
L-30, D-55 / L100-55



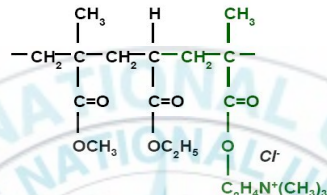
L/S



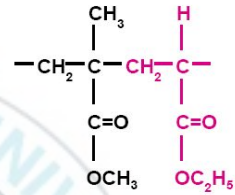
FS-30D



E



RL



NE - 30D

Figure 1-1. 다양한 Eudragit® 의 종류.



(a)



(b)

Figure 1-2. 코팅기의 종류. (a) 정제의 코팅에 사용되는 팬코팅기 (b) 과립의 코팅과 미분화에 응용되는 유동층코팅기



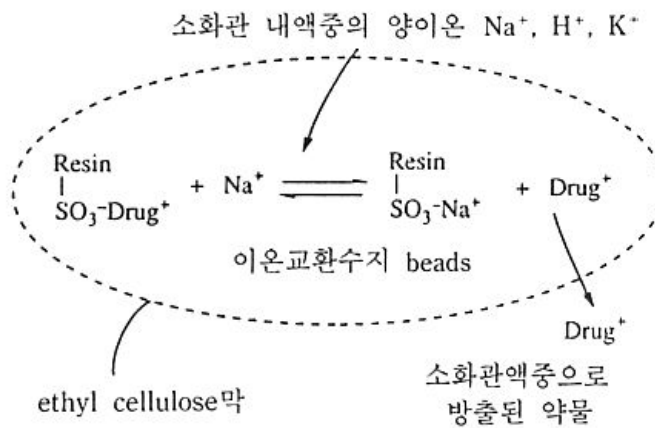


Figure 1-3. 이온교환에 의한 약물 방출 모식도



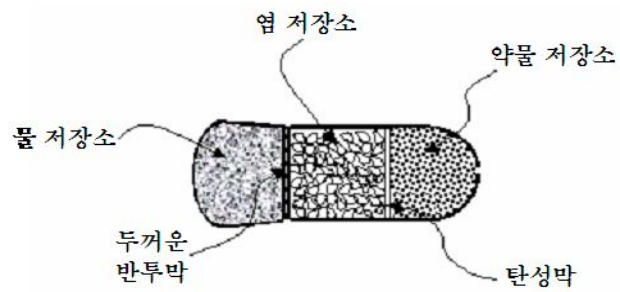


Figure 1-4. Rose-Nelson 펌프

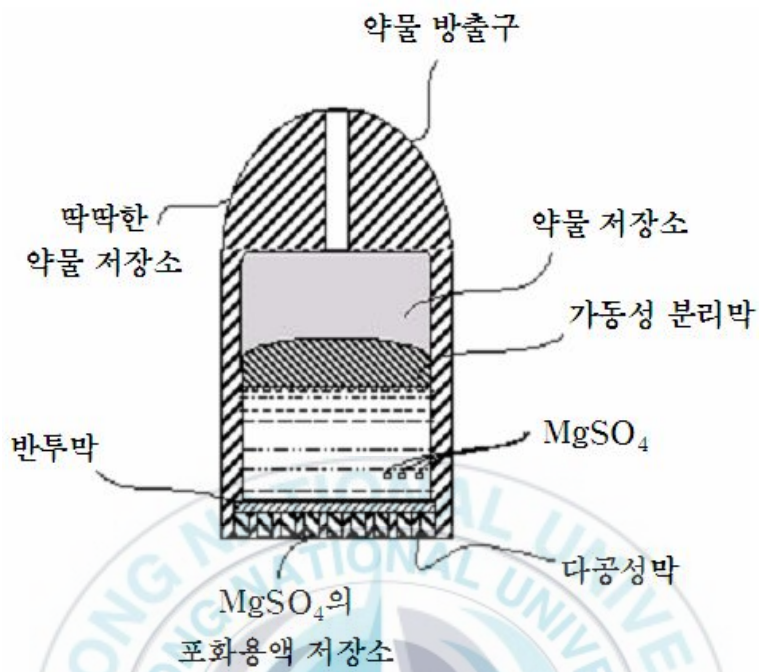


Figure 1-5. Higuchi-Leeper 펌프

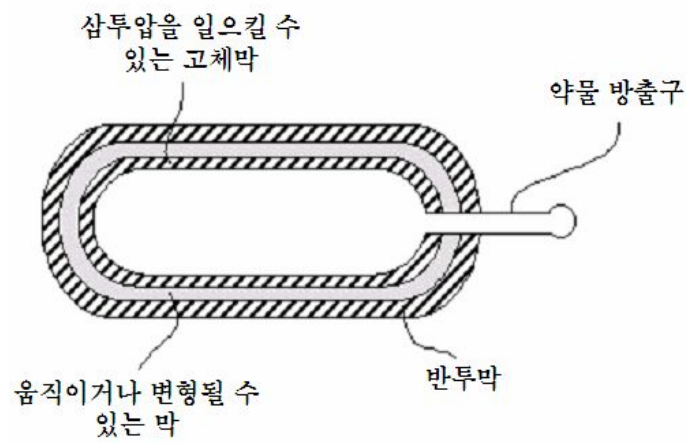


Figure 1-6. Higuchi-Theeuwes 펌프



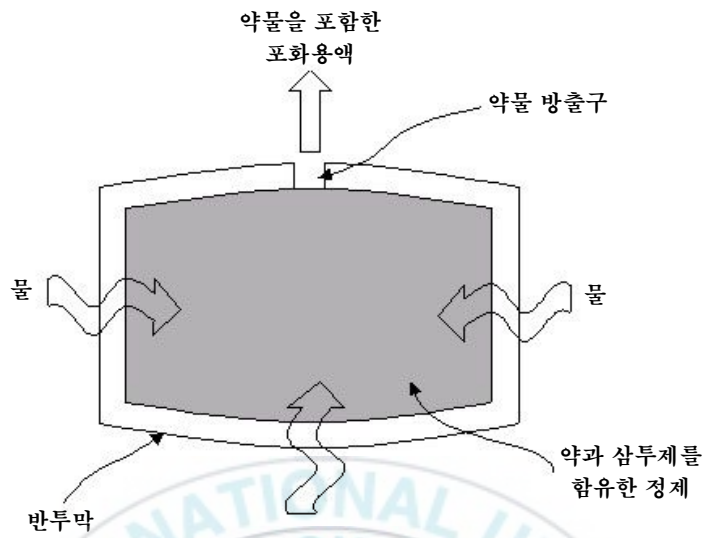


Figure 1-7. EOP를 이용한 약물전달 모식도

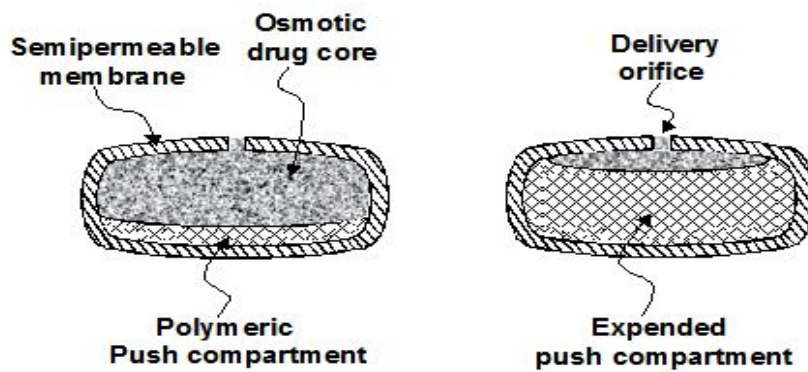


Figure 1-8. Push-pull Layer를 지니는 Oros®기술을 이용한 제제의 방출 모식도



제 2 장 다중층 과립을 이용한 약물전달시스템

1. 모델 약물

본 연구에서 사용된 모델 약물인 니페디핀 (Nifedipine) 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 등에 유용하다. 그러나 이 약물의 단점으로는 난용성 질산염을 가지고 있는 결정성 약물로서 물에 대한 용해도가 10 ug/mL 정도의 낮은 용해도를 가지며 빛에 민감한 광불안성 약물이라는 것이다. 또한 2~4시간의 짧은 반감기와 낮은 생체이용률을 가지며 심근과 혈관근막에서만 선택적으로 작용하여 혈청칼슘 농도에 영향을 받지 않는다. 그리고 니페디핀의 하루 섭취량은 25~40세의 건강한 성인남자를 기준으로 30~120 mg이며 투여용량은 환자에 따라 조절할 수 있다. 시판되는 니페디핀 제형들의 용법 및 용량은 정제 당 20~90 mg의 함량을 가지는 것들이 쓰인다. 그리고 낮은 생체이용률에 의해 위에서부터 대장까지 장시간의 흡수를 가진다. 니페디핀은 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 있다. 현재 니페디핀이 사용되어진 Adalat®라는 제품이 상당한 상품가치를 인정받고 있다.(Figure 2-1)

2. 다중층 과립의 설계 및 제조

2. 1. 다중층 과립의 구조

다중층 과립은 코어물질과 3개의 코팅층으로 구성되는데, 과립 형성의 토대가 되는 코어물질로는 백당핵(sugar sphere)을 사용하였다. 그리고 첫

번째 시드층(seed layer)은 백당핵의 외부에 물을 끌어들이는 역할을 수행할 수 있도록 염과 결합제·붕해제 등의 한 가지 이상의 고분자를 코팅한 층을 말하며, 또한 겔형성 고분자와 같이 물을 흡수하여 팽윤함으로써 이후에 코팅된 약물층을 밀어내는 역할을 할 수 있는 생체적합성 수용성 고분자 등으로 코팅된 층이다. 두 번째로 약물층(drug layer)을 코팅하게 되는데 이 때 결합제, 가소제 등의 여러 부형제가 들어가게 된다. 이러한 부형제들은 약물의 서방화와 속방화를 위해 필수적인 생체적합성 고분자들이고, 부형제의 붕해와 약물의 용해 등을 통해 방출패턴을 제어할 수 있게 된다. 마지막으로 세 번째 최외각 층은 다중층 과립에서 실질적인 약물의 방출을 제어하는 다공성 반투막층(porous membrane)으로 주로 수분의 침투를 용이하게 하기 위해 친수성 다공 형성 물질들을 첨가하고, 수분에 대해 불용성 피막물질로 셀룰로오스 아세테이트(cellulose acetate, CA)와 용해도는 낮지만 결합제로 사용된 생체적합성 고분자 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 불용성이며 약물방출속도제어 물질로 코팅되는 유드라짓 등을 사용하였다.(Figure 2-2)^{22,31}

2. 2. 다중층 과립의 작동원리

본 다중층 과립이 수성환경과 접하게 되면, 삼투압을 유발하는 염 및 기타의 부형제에 의해서 과립의 다공성 반투막을 통하여 수분을 흡수하게 된다. 이 흡수된 수분은 시드층과 약물층에 포함되어있는 수팽윤성 고분자를 팽창시키거나 겔화 시키는 한편, 약물층을 분해(물에 풀어져 덩어리 형태에서 분말형태로 변환되는 의미)시켜 약물의 방출을 유도한다. 특히 약물층에 난용성 약물을 코팅하게 되면, 약물층의 코팅 시 첨가되는 계면활성제 등이 물에 녹기 시작하는 약물을 안정하게 유지시켜주게 된다. 한편 수성환경에 적용됨과 동시에 다공성 반투막에 첨가된 다공 형성 물질들은 막에서 용해되어 제제 밖으로 확산하게 되는데, 이 때문에 불용성 피막에 다공이 발생하게 된다. 이 다공을 통해 제제 내부에 포함된 수용

성 고분자의 팽창과 제제 내부와 외부의 농도 차이 때문에 발생하는 확산을 통해, 제제 내부에서 가용화 된 약물이 제제 외부로 방출하게 된다.⁴⁰⁻⁴²

2. 3. 시료 및 시약

2. 3-1. 약

본 실험에 사용한 모델 약물인 니페디핀은 결정성의 차이에 따른 용해도 차이를 보이므로, 화일약품 (화성, 한국), UNIQUE CHEMICALS (India, Panoli), Sanyo Kagaku Kenkyusho (Japan)의 것을 각각 구입하여, 용해도 시험을 거친 다음 가장 좋은 결과를 보인 UNIQUE 사의 것을 사용하였다. (Figure 2-3)

2. 3-2. 결합제

고유의 팽창/침식 특성을 갖는 친수성 고분자이며, 결합제로 사용할 수 있는 고분자인 분자량 10K g/mole 의 HPMC(hydroxy propylmethyl cellulose)는 HPMC 606이란 제품을 화일약품 (화성, 한국)에서 구입하여 사용하였고, HPMC E5라는 제품을 NISSO (Japan)사에서 구입하여 사용하였다. 두 제품은 동일한 분자량을 가졌고 동일한 분자식을 가진 물질이나 입자가 취하고 있는 입체적 형상이 달라 결합제로서의 적용 시 다른 결과 값을 보였다. 분자량 30K인 PVP(polyvinyl pyrrolidone)와 분자량 10K인 HPC (hydroxy methyl cellulose)은 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)사의 것을 사용하였다.

2. 3-3. 삼투제

삼투압 유발 물질이면서 제형의 코어역할을 수행하는 백당은 삼양사 (Seoul, Korea)의 것을 사용하였다. 초기의 실험 이후 백당은 입자 사이즈

가 너무 작아 코팅 공정을 진행하기가 힘들어 일정 직경을 가진 백당핵을 Pharma Line(한국)사의 것을 구입하여 사용하였다. 삼투압을 유발하는 염인 KCl (potassium chloride)은 Junsei Chem. Co. (Tokyo, Japan)사의 것을 사용하였고, 삼투압 유발 물질인 과당과 삼투압 유발 물질이면서 부피 유지용 부형제로 사용된 유당은 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)사의 것을 사용하였다. 각 구성 성분간의 결합력을 향상 시켜주기 위해서 사용된 결합제는 앞서 설명한 HPMC와 PVP을 사용하였고, Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용하였다.

2. 3-4. 다공성 반투막

다중층 과립에서 약물의 방출을 제어하는데 실질적인 역할을 하는 다공성은 39.8 wt% 의 아세틸 농도를 갖는 분자량 30K g/mole 의 CA를 Aldrich Chem. Co. (Milwaukee, USA)과 Eudragit[®] RL은 Rhom GmbH & Co. KG (Germany)사의 것을 사용하였다. 균일한 필름형태의 막을 얻기 위한 CA의 가소제로 triethyl citrate (TEC)를 Yakuri Pure Chem. Co. (Osaka, Japan)사의 것을 사용하였고, Eudragit[®] RL의 가소제로 분자량 200 g/mole 인 PEG를 Showa Chem. Ind. (Tokyo, Japan)사의 것을 사용하였다. 다공도를 조절하기 위해서 다공 형성 물질로 소듐 스타치 글리콜라이드 (Sodium Starch Glycolide, SSG)를 Showa Chem. Ind. (Tokyo, Japan)사의 것을 사용하였고, 역시 다공 형성물질로 사용된 글리세롤과 결합제이면서 다공 형성물질인 HPC는 samchun pure chemical Co., LTD. (Korea)사의 것과 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)사의 것을 사용하였다.

2. 3-5. 부형제 및 첨가제

약물의 가용화에 각각 다른 효과를 보이는 두 가지 계면 활성제가 약물

의 용출률을 높이는 목적으로 사용되었는데, 먼저 비 이온성 계면활성제의 일종인 폴리옥시에틸렌 소비탄 모노올레이트 (Tween 80)는 Junsei Chemical Co., Ltd. (Japan)사의 것을 사용했으며, 음 이온성 계면활성제인 소듐 라우릴 설페이트(Sodium Lauryl Sulfate, SLS)는 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)사의 것을 구입하여 사용하였다. 시드층과 약물층의 균 일한 코팅을 위해 가소제로 PEG 6000을 Junsei Chem. Co. (Tokyo, Japan)사의 것을 사용하였다. 수성환경에 적용됐을 때 약물층과 시드층의 빠른 분해를 위해 실리콘 다이옥사이드 (SiO_2)를 Showa Chem. Ind. (Tokyo, Japan)사의 것을 사용하였다.

2. 3-6. 기 타

실험에 이용된 물은 Milli-Q 정화시스템 (Millipore, Molsheim, France)을 이용, 정제하여 사용하였고, 그 외 모든 화학약품과 유기용매는 HPLC 등급을 사용하였다.

2. 4. 다중층 과립의 제조

2. 4-1. 시드층과 약물층 코팅

다중층 과립은 실험실용 유동층 코팅기 (Uniglatt[®], Glatt Co., Germany)와 제약회사의 생산 라인에서 사용되는 생산용 유동층 코팅기 (GPCG 1[®], Glatt Co., Germany) (Figure 2-4,5)를 이용하여 세 차례의 코팅 과정을 통해 제조되었다. 최초 시드층은 삼투압을 유발시키는 물질인 KCl, 과립 내 용출액의 이동 통로를 형성할 fructose 등을 비롯한 다양한 첨가제를 혼합하여 코팅액을 제조, 코팅을 진행하였다. 그리고 2차 약물층 역시 다양한 첨가제를 모델 약물인 니페디핀과 혼합하여 코팅하였다. 특히, 수팽윤성 고분자의 종류에 따른 니페디핀의 방출 거동을 확인하고자 HPMC, PVP 와 같은 다양한 고분자를 2차 약물층의 결합제로 Table 1 과 같이

적용하였고, 약물층의 두께에 따른 니페디핀의 방출 거동을 확인하고자 Table 2와 같이 다른 양의 약물층을 코팅하여 과립을 제조하였다. 또한, 가용화제의 양에 따른 약물 방출의 영향을 확인하기 위해 약물층의 조성을 Table 3 과 같이 설계하였다.⁵⁵⁻⁶¹

2. 4-2. 다공성 반투막 코팅

다공성 반투막을 제조하기 위한 용액은 물/에탄올/아세톤 용매에 반투막 형성제인 아세틸의 함량이 39.8 wt% 인 CA와 약물방출 속도 조절용 물질인 Eudragit® RL을 녹이거나 현탁시킨 다음, 가소제와, 결합제 등을 혼합하여 제조하였다. 특히 다공성막 내의 친수성 결합제의 비율에 따른 약물 방출의 영향에 따른 니페디핀의 방출 거동을 확인하고자 다공성 반투막 내의 결합제를 Table 4 와 같이 혼합하여 다공성막을 제조하였다. 다공성 반투막은 무게 중량에 따라서 두께를 조절하였으며, 코팅과정 중에는 코팅액 분산을 시키지 않는 상태에서 유동층 코팅기를 가동시켜 28~32 °C 온도를 주면서 용매를 증발시켰으며, 코팅 후에는 상온 상압에서 24시간동안 잔여용매를 제거하였다. 그리고 최적의 코팅 효율을 얻기 위하여 코팅 공정상의 조건을 Table 5 에서 같이 일정하게 유지하였다.⁵⁵

2. 5. 약물의 용출 및 분석

2. 5-1. 코팅 과립의 샘플 채취

완성된 0.3 g 에는 로딩된 니페디핀의 함량이 30 mg 이 되도록 각 코팅의 배합 성분을 조정하였는데, 그 이유는 30 mg 이 니페디핀의 하루 권장량이기 때문이고, 대조 제형인 선정된 Adalat® 에도 동일한 양의 니페디핀이 로딩되어 있기 때문이었다. 용출을 위해 제조된 과립 0.3 g 을 젤라틴 경질 캡슐에 넣고, *in vitro* 용출 시험을 준비하였다.(Figure 2-6)⁶¹

2. 5-2. 용출시험

약물의 용출특성은 약물의 흡수, 생물학적 이용에 크게 영향을 미치므로 약제의 유효성에도 중요한 인자이다. 따라서 용출시험을 실시하는 목적은 의약품의 유효성, 안전성을 확보하기 위함이며 *in vitro* 용출시험은 용출성이 우수한 제제와 동일한 용출속도와 용출특성을 갖는 약제를 선택하고 생체이용률이 현저히 낮을 가능성이 있는 제제를 미리 배제하는데 그 목적이 있다. 용출시험은 내용고형제제로부터 주성분의 용출을 시험하는 방법이며, 시험기는 대한약전 용출시험법에 기재되어있는 제조된 과립은 USP 용출 제2법인 패들법을 적용하여 실시하였다. 용출 시험기인 TDT-08L (elecrolab Inc., India)을 사용하고, 용출액은 가용화제인 SDS를 1 wt%로 첨가한 제 2액(인공장액, pH 6.8)을 900 ml 사용하였으며, 시험 조건은 온도 37 ± 0.5 °C, 패들 속도 50 rpm을 일정하게 유지하였다. 샘플은 각 시료마다 5개를 준비하였고, 1, 4, 8, 12 및 24 시간에 각 1 ml씩 채취하였다.(Figuer 2-7)

2. 5-3. HPLC 분석방법

용출 시험 후 얻은 샘플은 HPLC로 분석하여 방출 거동을 확인하였다. 분석에 사용된 HPLC는 자동샘플인젝터 (AI-3, Dynamax[®], Houston, USA)와 용매펌프 (SD-200, Dynamax[®], Houston, USA)으로 구성되어 있고, 데이터를 처리하기 위한 시스템은 멀티크로2000 (V. 4.2)을 사용하였다. 약물을 검출하기 위해 UV검출기 (UV-1, Dynamax[®], Houston, USA)를 사용하였고, UV파장은 350 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, 아세트니트릴 3 : 7의 비로 제조하여 사용하였고, 초음파분쇄기를 이용하여 탈기한 후, 0.45 μ m 크기의 PVDF(polyvinylidifluoride) 실린지 필터 (Millipore, USA)로 여과하여 준비하였으며, 그리고 이동상의 유속은 0.5 ml/min으로 측정하였다.

2. 5-4. 함량 분석 및 표준검정곡선 분석

니페디핀의 표준검정곡선 그래프를 얻기 위해 니페디핀 100, 10 및 1 μ g/ml의 농도로 제조한 후, HPLC를 이용하여 분석하였다. 얻어진 표준검정곡선 그래프는

$$Y \text{ (피이크면적)} = A \times X \text{ (농도)} + B \quad (3)$$

의 식으로 결정하였으며 이 식으로부터 약물의 농도를 결정하였다.⁶³ 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 μ m 크기의 실린지 필터 (Millipore, USA)로 여과하여 샘플 1 ml를 채취하여 HPLC 분석을 통하여 그 양을 결정하였다. 함량 샘플의 수는 용출시 샘플과 동일한 방법으로 실시하였다.

2. 5-5. SEM 측정

설탕핵에 수팽윤층과 약물층, 반투과성 막으로 코팅되어 제조된 과립과 결합제가 다르게 사용되어 제조된 다공성 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.

2. 5-6. 다공성막의 제조와 다공도 측정

약물 방출을 제어하는데 가장 큰 역할을 하는 다공성막의 다양한 특성들을 확인하기 위하여 코팅된 과립과 동일한 조성을 가지는 다공성막을 제조하였다. 각기 다른 양의 결합제를 포함하는 다공성막 용액을 직경 4 cm의 테프론 페트리 접시에 8 ml를 취하였고, 24시간 동안 실온에서 용

매를 제거하였다. 다공성막은 제조 후에 60 ℃에서 감압하여 24 시간동안 잔존용매를 제거하였다. 그리고 다공성막의 다공 형성을 확인하기 위해 증류수를 용출액으로 37±0.5 ℃에서 용출 시험을 실시하였고, 용출 후 용출액을 제거하기 위해 실온에서 24시간 동안 보관하였다. 다공성막의 다공도는 수분의 흡수도를 이용하여 계산하였다. 다공도 (ε)는

$$\varepsilon = (V_T - V_M)/V_T \quad (4)$$

의 식으로 계산을 하였으며 여기서 V_T 는 다공성막의 겉보기 부피, V_M 은 용출후의 다공성막 부피를 나타내며 V_M 은

$$Q = (W_E - W_D)/W_W \quad (5)$$

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

2. 5-7. 저장 안정성 시험

제조된 과립의 저장안정성을 시험하기 위하여 제조된 과립은 1개월 동안 상온에서 보관하였다. 1개월 간 보관된 과립은 위에서 기술한 *in vitro* 분석과 동일한 방법으로 실험을 수행하였다.

3. 결과 및 고찰

3. 1. 다중층 과립의 제조 결과

시드층, 약물층, 다공성막 등 세 차례의 코팅 과정을 거친 과립은 Figure 2-8 에서 볼 수 있는 것처럼 대략 950 ~ 1000 μm 크기의 균일한 구형의 형태를 가졌다. 니페디핀을 포함하는 약물층에는 각각의 두께, 수팽윤성

고분자의 종류, 가용화제인 SDS가 다른 비율로 첨가되어 제조된 과립과 다공성 반투막의 친수성 다공 물질의 종류와 양을 달리하는 과립을 제조하였다. 결과적으로 전체 과립의 3.5 %의 두께를 가지는 과립을 최종적으로 얻었다.

3. 2. 다중층 과립과 다공성 막의 모폴로지

전자주사현미경 (SEM)을 통해 제조한 과립의 표면을 관찰해 본 결과, Figure 2-8 에서 볼 수 있는 것처럼 1차 시드층만을 코팅한 과립은 표면이 매우 거친 것이 확인되었다. 이는 최초 코어 물질로 사용된 설탕핵 자체가 거친 표면을 가지고, 또한 1차 시드층 코팅에 첨가된 여러 가지 첨가제들이 용매에 완전 용해가 아닌 분산된 상태로 존재하여 이것이 코팅 과정을 통해 과립의 표면에서 건조되었기 때문이다. 그러나 이와는 달리 2차 약물층 코팅에 이어 3차 다공성막 코팅이 끝난 과립은 매끄러운 표면을 가지고 있는 것을 볼 수 있다. 이는 거둬지는 코팅으로 인해 과립 자체가 완전한 구형에 이르렀고, 용매에 용해된 각 코팅기재들의 재결정이 과립의 표면에서 이루어졌기 때문이라 사료된다.

또한 테프론 페트리 접시를 이용하여 제조한 다공성막은 Figure 2-9 에서 볼 수 있는 것처럼 깨끗하고 매끄러운 표면을 가지고, 대략 100 μm 정도의 두께를 가지는 것을 확인되었다. 그러나 용출시험 후의 다공성막은 Figure 2-10 에 나와 있는 것처럼 표면에 많은 다공을 포함하고 있는 것을 볼 수 있다. 이는 다공성막 내의 친수성 다공 형성 물질들이 용출액에 용해되어 외부로 빠져나갔기 때문이다. 친수성 결합제인 HPC의 양에 증가되면 다공의 형성 역시 비례적으로 증가하는 것을 Figure 2-10의 SEM 사진을 통해 확인할 수 있는데, 이러한 결과 역시 친수성 결합제인 HPC가 용출액에 용해, 다공성막에서 HPC가 존재했던 위치에 다공이 형성이 형성되었기 때문이라 사료된다.

3. 3. 다중층 과립의 방출거동

3. 3-1. 약물층의 친수성 결합제에 따른 용출 결과

다중층 과립으로부터 니페디핀의 용출률을 더욱 향상시키기 위해 기존에 사용했던 수팽윤성 고분자보다 수성 환경에 적용되면 더욱 많은 팽윤을 통해 약물의 방출을 증가시킬 수 있는 수용성 고분자를 적용, 과립을 제조하여 용출 시험을 진행하였다. 즉, HPMC 의 분자량이 약 10 K인데 반해, 사용한 PVP 의 분자량이 30 K이므로 큰 팽창을 할 것이라는 점에 착안하여 실험을 실시하였다. 또, PVP를 선택한 이유는 본 고분자가 HPMC 처럼 제약 산업에 널리 응용되고 있고, 친수성인 성질을 지니며, 그 grade가 다양하다는 점 때문이었다. 그러나 Table 2-1 와 Figure 2-11 에서와 같이 수율의 증가가 없고 용출률 또한 좋지 못했다. 그 이유는 제제 내에서 PVP 30 K 의 적용으로 인해 보다 많은 팽윤을 가져왔지만, 오히려 이것이 제제 밖으로 형성된 다공을 막아버려 약물이 빠져나가지 못했기 때문이라 사료된다. 또한 코팅액의 점도가 매우 높아 코팅 시에 균일한 과립을 얻지 못하였고, 코팅 공정 과정에서 과립 간 서로 붙는 현상이 발생하였다.

3. 3-2. 약물층의 두께에 따른 용출결과

약물층의 코팅 시, 코팅되는 약물층의 두께를 조절 하여 용출량을 조절할 수 있을 것이다. 그 이유는 다음과 같다. 첫째, 약물층의 코팅 시, 약물층 코팅에 사용되는 코팅액의 양은 고정하고, 코팅에 사용되는 시드층 과립의 양을 조절하게 되면, 약물층의 두께가 다른 다중층 과립을 얻을 수 있다. I) 첨가되는 시드층 과립의 양이 많아질수록, 약물층의 두께는 얇아질 것이며, II) 반대로 첨가되는 시드층 과립의 양이 적어질수록, 약물층의 두께는 두꺼워 진다. 약물층의 코팅 시 사용되는 시드층 과립의 양을 조절함으로써, 동일한 중량의 과립을 용출에 사용했을 경우, 좀더 넓거

나 좁은 표면적을 지닌 과립들을 용출에 적용 할 수 있게 되는 것이다. 둘째, 이렇게 두께가 다르게 코팅된 약물층은 동일한 양으로 다공성 반투막의 코팅에 적용하게 된다. 즉, I) 과 II) 의 약물층 과립에 동일한 조성과 동일한 양의 다공성 반투막 코팅액을 코팅하게 되면, 역시 표면적이 넓어질수록, 얇은 피막을 얻게 된다. 과립의 코팅에 사용된 코팅액의 조성은 Table 2-2 에서 보는 바와 같고, 용출 결과는 Figure 2-12에 나타내었다. 이 결과에서 확인 할 수 있듯이, 첨가하는 시드의 양이 많아질수록 용출량이 증가된 결과를 얻을 수 있었다.

3. 3-3. 약물층에 첨가된 가용화제에 의한 용출결과

약물의 용해도를 증가시키거나 감소시켜 약물의 방출을 조절할 수 있다. 그 중에서는 용출액 내에 약물을 잘 녹이는 가용화제를 첨가, 용출액을 제조하여 사용할 수 있고, 과립의 내부에 약물을 가용화할 수 있는 성분을 첨가하여 과립을 제조하는 방법이 있다. 약물층에 가용화제로인 SDS의 양을 각각 다르게 포함하고 있는 과립으로부터의 약물 방출거동은 Figure 2-13에 나타나 있다. 이 결과를 통해 볼 때, 약물층 내에 함유된 가용화제의 비율이 증가할수록 약물의 방출은 많아진다는 것을 알 수 있다. 이는 가용화제가 과립의 내부로 들어온 물에 용해되고 과립내부에 있는 약물을 좀 더 많이 용해시켜 과립의 외부로의 약물의 확산에 영향을 미친 것으로 사료되어진다.

3. 3-4. 친수성 채널형성물질의 양에 따른 용출결과

과립의 약물 방출은 다음과 같은 메커니즘을 따른다. 우선 과립 내에 포함되어 있는 염이 삼투압을 유발하여 용출액은 다공성막을 통과하여 과립의 내부로 들어가게 된다. 이 때 용출액은 다공성막 내의 친수성 다공 형성 물질을 용해시키고, 용해된 다공 형성 물질은 확산에 의해 과립의 외부로 방출된다. 빠져나간 친수성 물질의 위치에는 다공이 형성되는데, 이

는 나중에 용해된 니페디핀이 제제 밖으로 빠져나오는 데 필요한 통로의 역할을 한다. 다음으로 과립 내부로 유입된 용출액은 약물층을 용해시키고, 시드층으로 유입, 수팽윤성 고분자를 팽윤시킨다. 그리고 팽윤된 시드층은 약물층 내에 있는 물질들을 과립 밖으로 밀어낸다. 그 결과 용해된 약물을 포함한 약물층의 물질들은 다공성막을 통과하여 과립 밖으로 방출된다. 이러한 매커니즘을 통해 진행되는 약물 방출은 아래의 식을 통해 그 양을 확인할 수 있다. 과립으로부터의 약물 방출량은

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{AP_w\Delta\pi C_d}{\ell} \quad (6)$$

의 식으로 계산되며, 여기서 단위시간당 약물의 방출량 (dM_t/dt)은 과립의 표면적 (A), 과립 내부와 외부의 삼투압차 ($\Delta\pi$), 용출액 내의 약물의 농도 (C_d), 다공성막의 다공도 (P_w), 그리고 다공성막의 두께 (ℓ)이다.⁶⁴⁻⁶⁵ 이 중에서 다공성막의 다공도는 다공성막 내의 형성되는 다공의 양으로 결정한다. 다공성막 내에서 다공을 형성하는 HPC의 비율을 달리하여 다공성막을 형성한 후 약물의 방출 거동을 알아본 결과가 Figure 2-14에 나타나 있다. 이 결과를 통해 과립으로부터 방출된 약물의 양은 친수성 결합제이면서 다공 형성 물질인 HPC의 비율이 증가할수록 많아진다는 것을 확인할 수 있었다. 그리고 다공도의 측정을 통해서도 6%, 15%, 26%의 HPC의 비율에 따라 각각 42%, 53%, 66%의 다공도를 가지는 것으로 확인되었다. 그 이유는 다공성막 내의 다공의 양이 증가하면 이에 비례하여 과립의 내부로 투과되는 용출액의 양이 증가하고, 이는 과립 내부의 약물층의 빠른 붕해를 유도하며, 약물층은 과립의 내부로 유입된 많은 양의 용출액에 의해 더 쉽게 팽윤한 시드층에 의해 과립의 외부로 확산이 일어난다. 그 결과, 빠르고 많은 양의 약물 방출이 진행되는 것이라 사료된다.

3. 3-5. 용출기의 회전 속도에 따른 용출 결과

삼투정은 위장관의 어떠한 조건에서도 일정한 약물방출을 보여야 한다. 즉 위장관의 운동성에 영향을 받지 않아야 한다. 본 다중층 과립은 Figure 2-16 와 같이 교반속도인 rpm에 따라 니페디핀의 방출경향 변화가 미미함을 확인 하였다. 내부에 약물의 용출을 증진 시킬 수 있는 특별한 에너지원이 없으나, 24시간동안 유사한 용출 결과를 보이는 것은, 최외각에 코팅된 다공성 반투막이 약물의 용출을 조절하기 때문으로 사료된다. 이는 Figure 2-7 에서 보는 바와 같이, 용출 후에도 반투막의 원형을 보존한다는 점에서 유추한 결론이다. rpm에 따른 용출률의 변화 한다는 것은 다중층 과립의 안정성에 영향을 주는 요소이나, 반투막 등의 함유량 등을 조절하여 쉽게 개선 할 수 있는 성질의 것이며, 추가적인 실험을 통해 개선이 요구되는 바이다.

3. 3-6. 다중층 과립의 저장 안정성

제조된 과립의 저장안정성은 상온에서 1개월 보관한 과립을 가지고 수행하였다. Figure 2-17에서 볼 수 있듯이 1개월 동안 상온에서 보관한 과립은 제조 직후의 과립에 비해 24시간대에서 10 %정도 낮은 약물방출을 보였다. 이는 반투과성 막 내에 있는 액상의 성분이 이동되어 일어난 것이라고 사료된다. 따라서 저장안정성을 개선하기 위해 반투과성 막 내에 있는 액상의 조성인 글리세롤 성분을 제거한 즉 반투과성 막 내에서 분자량이 가장 적은 글리세롤을 제외한 새로운 조성으로 코팅실험을 수행하였다. 저장안정성이 개선된 과립은 24시간대까지 제조 직후의 과립과 별다른 차이를 보이지 않았다. 이는 반투과성 막 내부에 존재하는 분자량이 적은 액상 성분이 약물층 내부로 이동하는 것이 그만큼 줄어들었기 때문으로 사료된다.

Table 2-1. 약물층에 첨가한 친수성 고분자에 따른 배합조건

Ingredient	weight (g)			
	seed	drug I	drug II	membrane
Amounts of each step	800g	600g	600g	600g
Lactose	640g	680g	680g	
Fructose		174.9g	174.9g	
HPMC E5	180g		87.6g	6g
PEG 6000	20g	3g	3g	
Nifedipine		174.9g	174.9g	
PVP K-30		87.6g		
CA				9g
Eudragit® RL				6g
Glycerol				5g
PEG 200				5g
TEC				0.8g
Water	600g	300g	300g	11.76g
Ethanol	450g	900g	900g	117.6g
Acetone	1050g	2320g	2320g	1176g
Solid amounts	1640g	1720.4	1720.4	621
Yields (%)	86	87	82	98.5

Table 2-2. 약물층의 크기에 따른 배합조건.

Ingredient	weight (g)				
	seed	drug I	drug II	drug III	membrane
Amounts of each step	800	400	600	800	600
Lactose	640	680g	680	680	
Fructose	60	174.9	174.9	174.9	
KCl	47	20	20	20	
HPMC E5	180	180	180	180	6
PEG 6000	20	3	3	3	
Nifedipine		174.9	174.9	174.9	
CA					9
Eudragit® RL					6
Glycerol					5
PEG 200					5
TEC					0.8
Water	600	300	300	300	11.76
Ethanol	450	900	900	900	117.6
Acetone	1050	2320	2320	2320	1176
Solid amounts	1747	1632.8	1832.8	2032.8	621
Yields (%)	98 %	97.6 %	96 %	95.4 %	98.5 %

Table 2-3. 약물층에 첨가한 가용화제의 비율에 따른 배합조건.

Ingredients	Ratio (%)			
	Seed	Drug I	Drug II	membrane
Sugar sphere	20.04			
Seed		17.04	17.04	
Lactose	11.19	9.82	9.82	
Fructose	3.07	3.59	3.59	
HPMC E5	1.44	1.52	1.52	
KCl	1.51	0.35	0.35	
SiO ₂	0.2	0.21	0.21	
PEG 6000	0.31	0.35	0.35	
SDS		0.2	1.18	
Nifedipine		3.75	3.75	
Tween 80		0.25	0.25	1.12
CA				1.08
Eudragit RL				0.63
HPC				0.23
PEG 200				0.40
Glycerol				0.40
TEC				0.10
Water	16.86	12.99	12.99	0.90
Ethanol	12.79	15.64	15.64	8.96
Acetone	32.59	34.29	33.31	86.18
Total	100.00	100.00	100.00	100.00
yield(%)	95.2	96	95.7	98.1

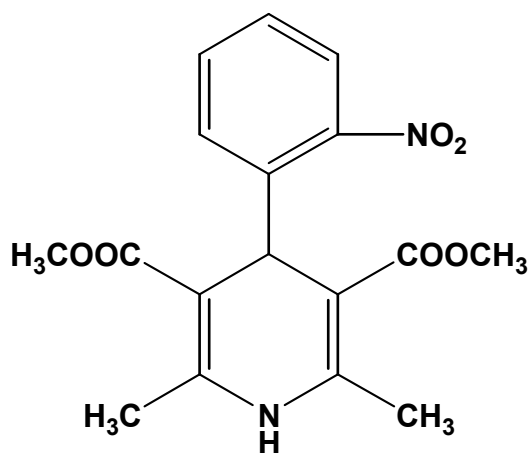
Table 2-4. 다공성 반투막에서 친수성 다공형성 물질의 양에 따른 배합 조건.

Ingredients	Ratio (%)				
	Seed	Drug	mem. I	mem. II	mem. III
Sugar sphere	20.04				
Seed		17.04			
Lactose	11.19	9.82			
Fructose	3.07	3.59			
HPMC E5	1.44	1.52			
KCl	1.51	0.35			
SiO ₂	0.2	0.21			
PEG 6000	0.31	0.35			
SDS		0.2			
Nifedipine		3.75			
Tween 80		0.25	1.12	1.12	1.12
CA			1.08	1.08	1.08
Eudragit RL			0.63	0.63	0.63
HPC			0.23	0.68	1.33
PEG 200			0.40	0.40	0.40
Glycerol			0.40	0.40	0.40
TEC			0.10	0.10	0.10
Water	16.86	12.99	0.90	0.90	0.90
Ethanol	12.79	15.64	8.96	8.96	8.96
Acetone	32.59	34.29	86.18	85.73	85.08
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
yield(%)	95.2	96	98.1	97.6	96.3

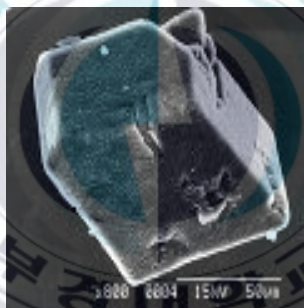
Table 2-5. 코팅 조건

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





(a)



(b)

Figuer 2-1. (a) 니페디핀의 구조. (b) 니페디핀의 SEM image.

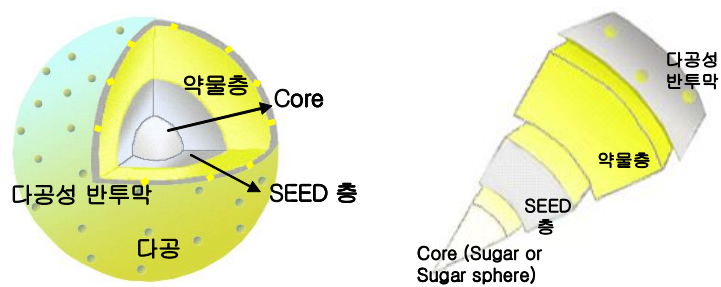


Figure 2-2. 3중층으로 구성된 다중층 과립의 구조.



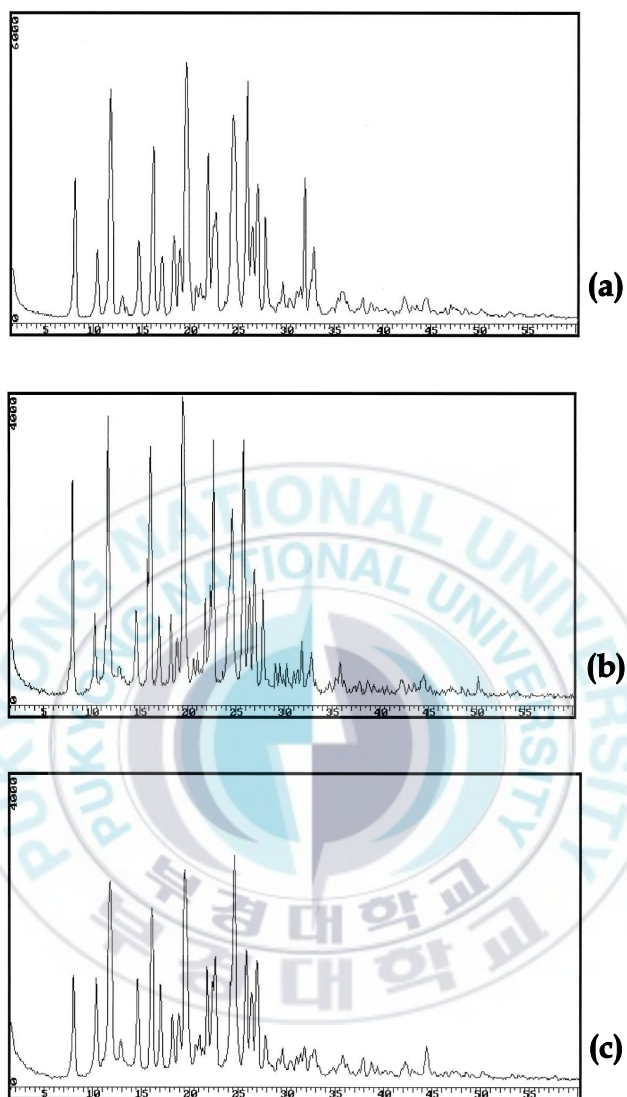


Figure 2-3. 제조사 별 니페디핀의 XRD 분석. (a) 화일약품 (Korea). (b) Sanyo Kagaku Kenkyusho (Japan). (c) UNIQUE CHEMICALS (India).



Figure 2-4. 유동층 코팅기 (GPCG-1, Glatt, Germany).

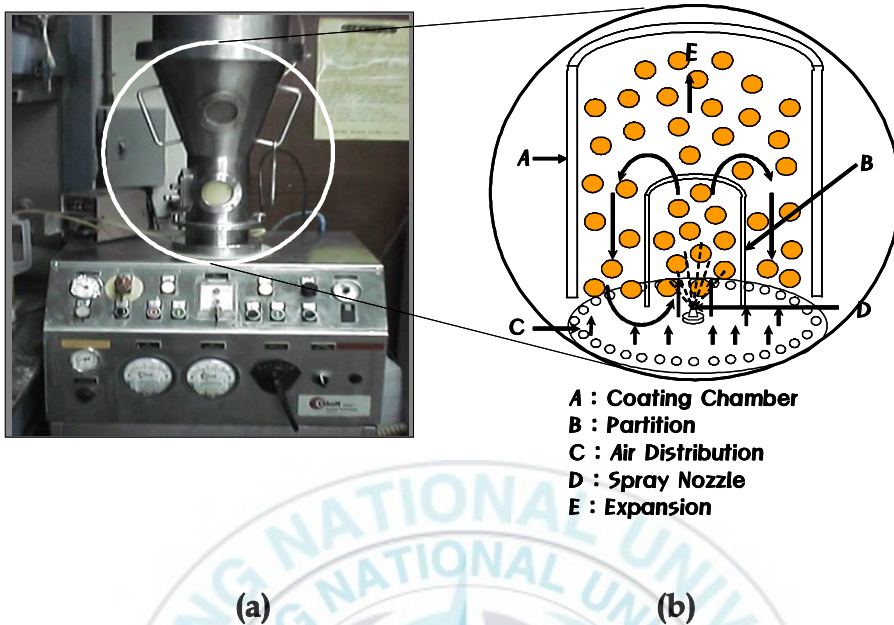
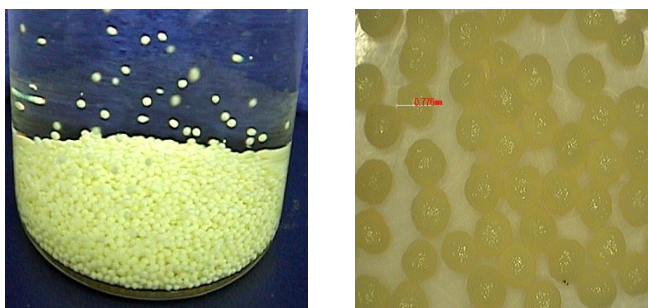


Figure 2-5. 과립 제조 공정 코팅 모식도. (a)유동층 코팅기의 사진중 원으로 표시한 부분이 챔버임. (b) 챔버 내부에 화살표로 표시한 방향으로 과립들이 유동함.



Figure 2-6. 다중층 과립을 충전한 젤라틴 캡슐.



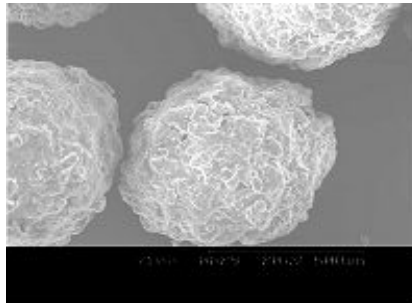


(a)



(b)

Figure 2-7. 용출 전 · 후의 다중층 과립 사진. **(a)** 니페디핀 방출 전 용출 모습. **(b)** 니페디핀 용출 후 모습.



(a)



(b)



(c)

Figure 2-8. 각 단계에서의 다중층 과립의 SEM 이미지, (a) 시드층을 코팅한 과립, (b) 약물층을 코팅한 과립, (c) 다공성 반투막을 코팅한 과립, (original magnification : $\times 100$).

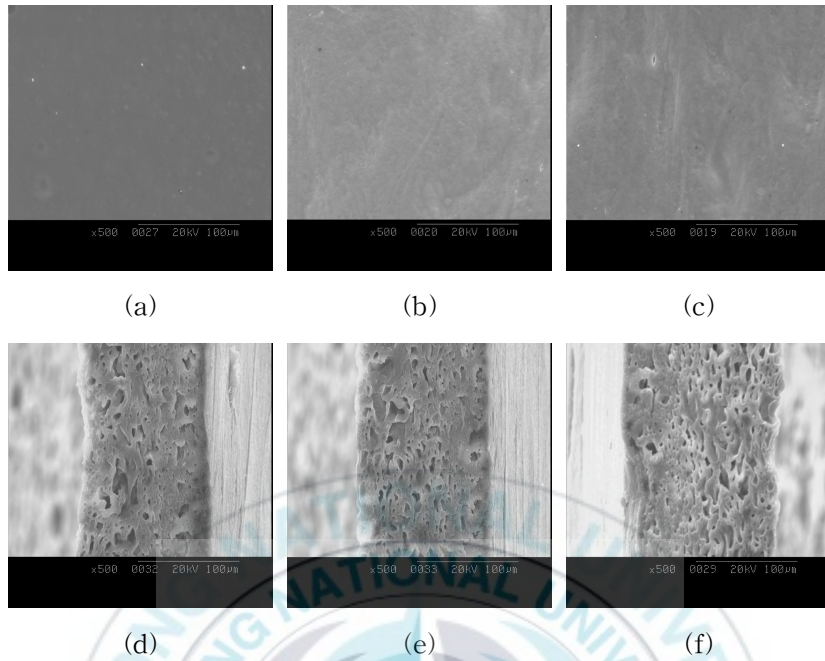


Figure 2-9. 다른 비율의 HPC가 첨가된 다공성 반투막의 용출 전 SEM 이미지. (a),(d) HPC 6%, (b),(e) HPC 15%, (e),(f) HPC 26%. (original magnification : $\times 500$).

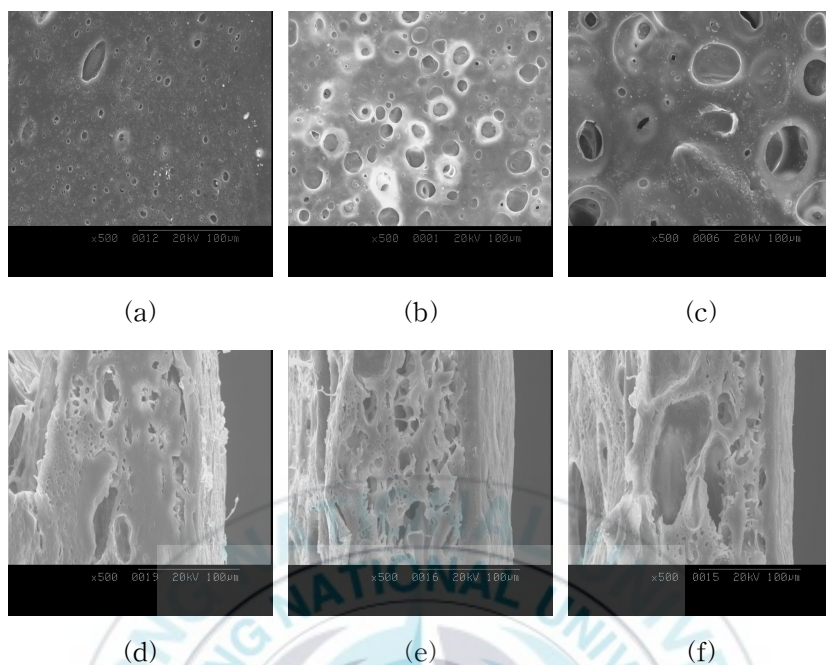


Figure 2-10. 다른 비율의 HPC가 첨가된 다공성 반투막의 용출 후 SEM 이미지. (a),(d) HPC 6%, (b),(e) HPC 15%, (c),(f) HPC 26%. (original magnification : $\times 500$).

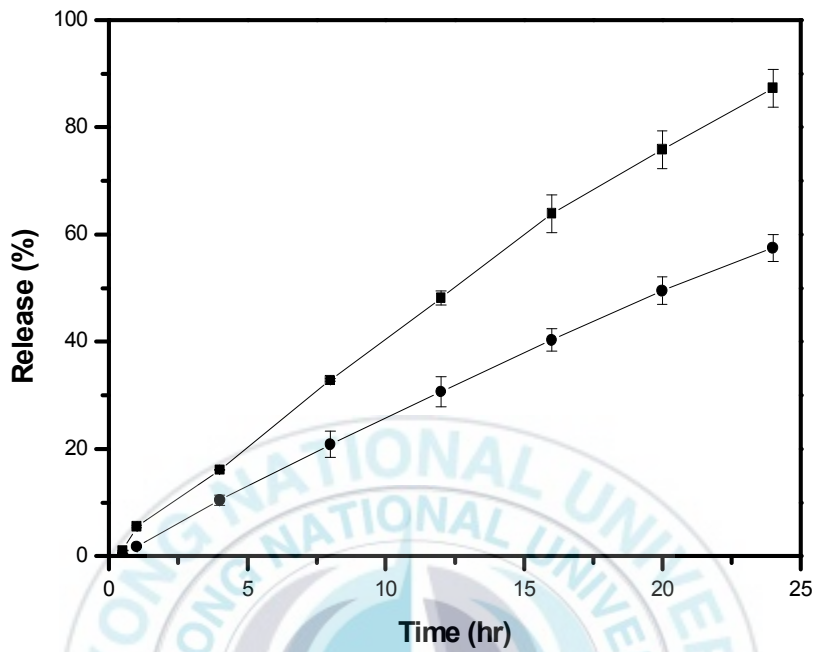


Figure 2-11. 약물층 내의 친수성 결합제에 따른 약물의 방출 거동. (■; HPMC 10K, ●; PVP 30K ; dissolution media are artificial intestinal solution. (pH=6.8), n=5)

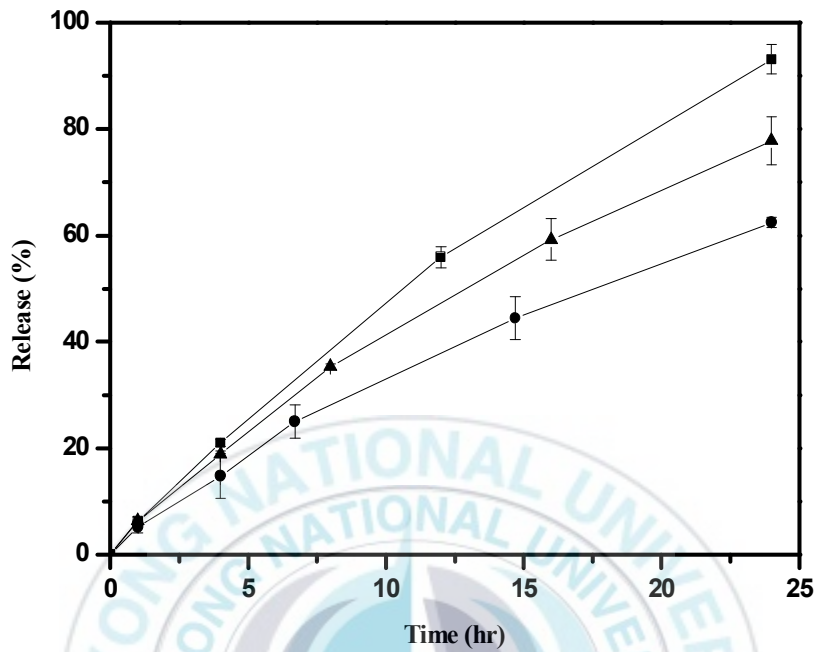


Figure 2-12. 약물층의 두께에 따른 약물의 방출 거동. (■; 800g bead, ▲; 600g bead, ●; 400g bead ; dissolution media are artificial intestinal solution. (pH=6.8), n=5)

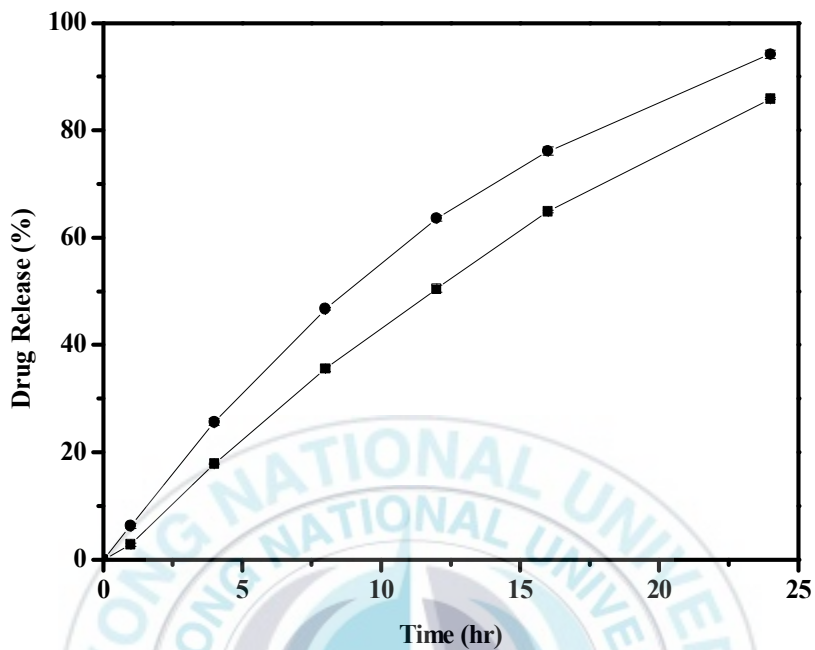


Figure 2-13. 약물층에 함유된 SDS의 비율에 따른 약물의 방출 거동.
 (■; 0.5% SDS, ●; 3.0% ; dissolution media are artificial
 intestinal solution. (pH=6.8), n=5)

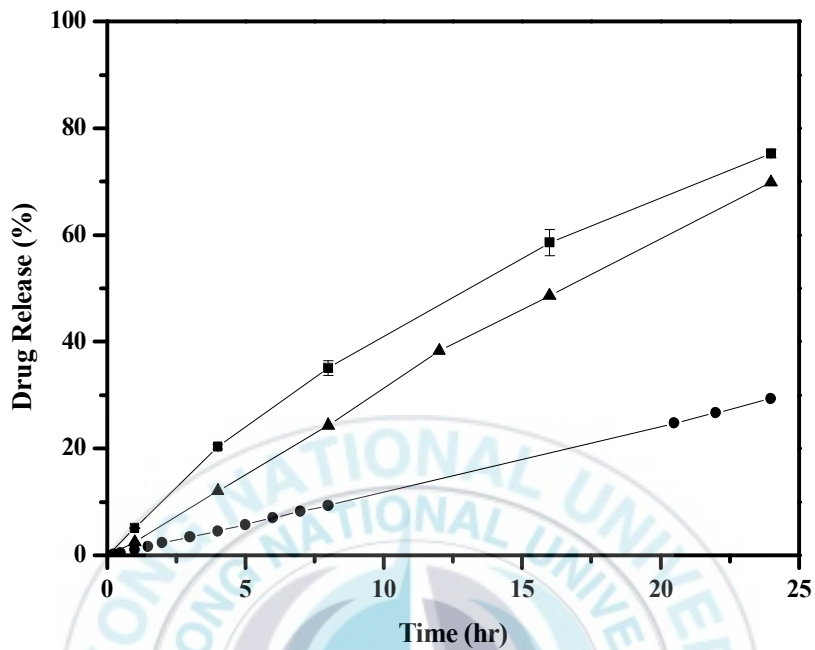


Figure 2-14. 다공성 반투막 내 HPC의 비율에 따른 약물의 방출 거동.
 (■; 26% HPC, ▲; 15% HPC, ●; 6% HPC ; dissolution media are artificial intestinal solution. (pH=6.8), n=5)

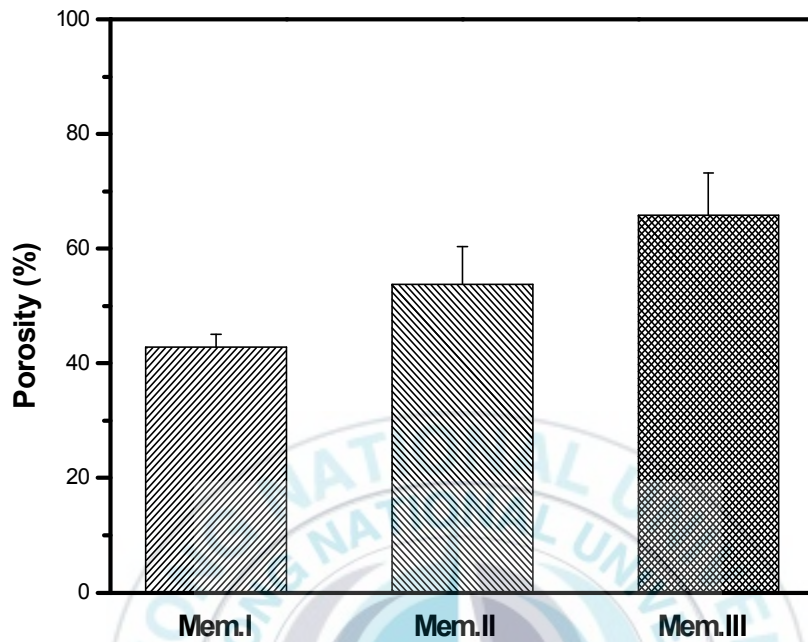


Figure 2-15. 다공성 반투막 내 HPC의 비율에 따른 다공도. (Mem. I ; 6% HPC, Mem.II ; 15% HPC, Mem.III; 26% HPC)

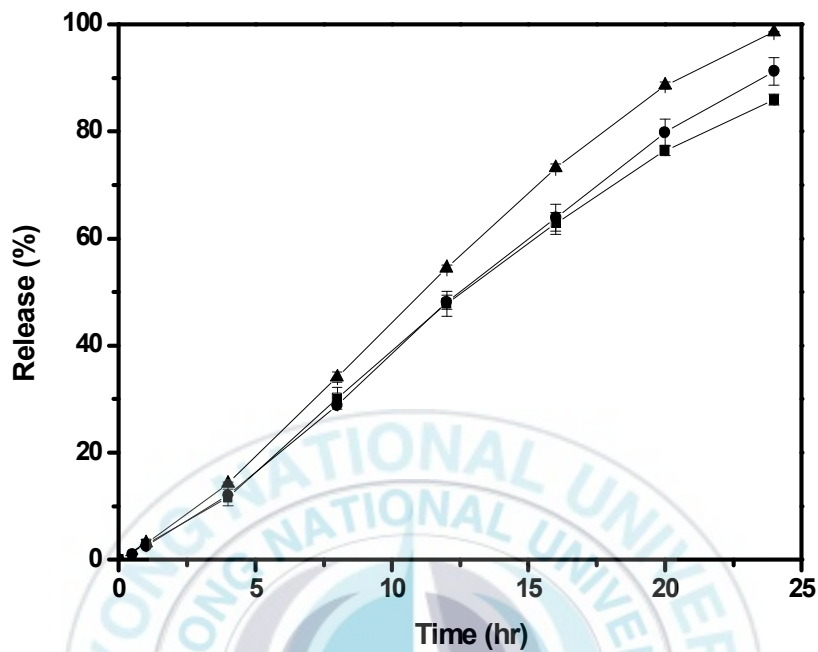


Figure 2-16. 용출 속도에 따른 약물의 방출 거동. (■; 50% rpm, ●; 100 rpm, ▲; 150 rpm ; dissolution media are artificial intestinal solution. (pH=6.8), n=5)

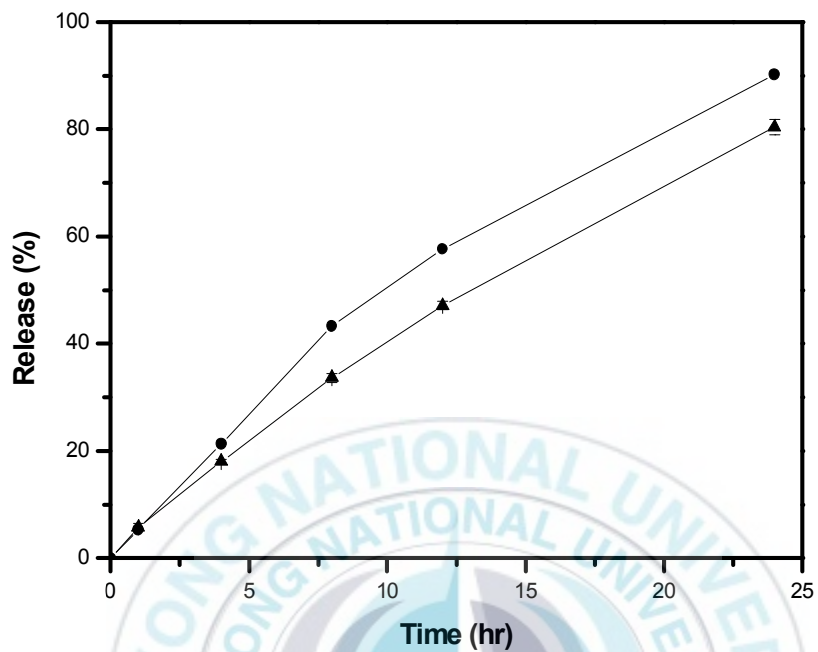


Figure 2-17. 다중층 과립의 저장 안정성. (●; immediately, ▲; after 1 month ; dissolution media are artificial intestinal solution. (pH=6.8), n=5)

제 3 장. 결 론

본 연구에서는 유동층 코팅 방법을 이용하여 고혈압치료제이자 난용성 약물의 특성을 보이는 니페디핀을 함유하고 있는 다중층 과립을 제조하여 약물층 내의 두께, 가용화제의 영향, 친수성 결합제의 영향, 다공성 반투막의 다공 형성 물질의 영향, 등 다중층 과립 내의 다양한 변수들에 의한 약물의 방출 거동, 용출시험과정에서의 영향, 그리고 저장안정성에 관한 시험을 수행하였으며, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 난용성 약물인 니페디핀을 함유하고 있는 다중층 과립을 유동층 코팅 방법을 제조할 수 있었고, 이는 모델제형으로 선정한 오로스 시스템과 유사한 약물방출거동을 확인하였다.
2. 제조된 다중층 과립 내의 니페디핀의 방출은 약물층 내의 수팽윤성 고분자에 의한 영향을 받았다. 특히 HPMC E5를 첨가한 과립의 방출량이 PVP 30K 를 함유한 과립에 비해 상대적으로 많은 양의 용출 결과를 얻었다. 또한 약물층의 두께에 의한 방출 거동 역시 확인하였는데, 이는 약물층이 두꺼울수록 제제 내부에 있던 삼투제가 흡수하는 물의 양이 많아져 니페디핀의 방출을 유도하는 것을 확인할 수 있었다. 그리고 가용화제로 사용된 SDS의 함유량이 많을수록 약물의 방출량이 증가하는 것을 알 수 있었다.
3. 다중층 과립에서 채널 형성 물질인 HPC의 양이 증가할수록 약물의 방출이 증가함을 알 수 있었다. 이는 HPC의 양이 증가할수록 다공성 반투막의 다공 형성이 증가하기 때문이었다. .
4. 다중층 과립의 용출시험과정 중 패들의 회전속도에 따른 약물의 방출 속도는 패들의 속도가 증가함에 따라 증가하는 것을 알 수 있었다. 이를 통해 다중층 과립의 약물방출 메커니즘이 확산에 의해서도 일어남

을 확인할 수 있었다.

5. 다중층 과립의 저장안정성은 반투과성 막 내의 액상의 조성인 글리세린 성분을 제거하여 최적화할 수 있었다.

이러한 실험 결과들을 고려해볼 때, 다중층 과립 내 다양한 변수들을 제어하면 다양한 질병을 앓고 있는 환자들에게 적합한 제제를 제조할 수 있을 것이다.



참조 문헌

- [1] 강길선, 이해방, 의료용 고분자, 대한화학회 고분자시리즈, 문운당, (2001) 69-78.
- [2] 이해방, 강길선 외 22인 공저, 의료용 고분자를 이용한 고효율 약물전달기술, 고효율 항암제 전달체 개발연구사업단, 문운당, (2004) 1-15.
- [3] 최후균, 이용복, 사흥기, 김진석, 오승열, 이범진 편저, 신기술 의약품 개발, 신일상사, (2002) 53-104.
- [4] 강길선, 이종문, 이정식, 이해방, 생분해성 고분자를 이용한 서방성의 약제제, *고분자 과학과 기술*, **12(1)**, 4-19 (2001).
- [5] 약제학 분과위원회, 제제학; 약제학 총서 1, 한림원, (2000) 312-314.
- [6] P. Johnson and J.G. Lloyd-Jones, Drug Delivery Systems, Ellis Horwood series in biomedicine, Chichester, UK (1987).
- [7] Hitochi Sezaki 외, 심창구 외 공역, 약물송달학, 한림원, (1998) 129-203.
- [8] Dilip M. Parikh, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Marcel Dekker, Inc. (1997) 1-5.
- [9] R.K. Verma, B. Mishra and S. Garg, Osmotically controlled oral drug delivery, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26** (2000) 695-708.
- [10] L. Perkins, C. Peer and V. Fleming, Pumps/osmotic-alzet system : In *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, **Vol. 2**, E. Mathiowitz (Ed.), Wiley, New York, U.S.A, (1999) pp. 900-906.
- [11] J. Magruder, Pumps/osmotic-VITS veterinary implant : In *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, **Vol. 2**, E. Mathiowitz (Ed.), Wiley, New York, U.S.A, (1999) pp. 906-909.
- [12] J.C. Wright, C.L. Stevenson and G.R. Stewart, Pumps/osmotic-

- DUROS osmotic implant for humans : In *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, **Vol. 2**, E. Mathiowitz (Ed.), Wiley, New York, U.S.A, (1999) pp. 909-915.
- [13] J. Wright, Pumps/osmotic-ruminal osmotic bolus : In *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, **Vol. 2**, E. Mathiowitz (Ed.), Wiley, New York, U.S.A, (1999) pp. 915-920.
- [14] F. Theeuwes, P.S.L. Wong, T.L. Burkoth and D.A. Fox, Osmotic systems for colon-targeted drug delivery : In *Colonic Drug Absorption and Metabolism*, P.R. Bieck (Ed.), Marcel Dekker, New York, U.S.A, (1993) pp. 137-158.
- [15] A. Amkraut, J.B. Eckenhoff and K. Nichols, Osmotic delivery of peptides and macromolecules, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **4** (1990) 255-276.
- [16] G. Santus and R.W. Baker, Osmotic drug delivery: A review of the patent literature, *J. Control. Release*, **35** (1995) 1-21.
- [17] B. Eckenhoff, F. Theeuwes and J. Urquhart, Osmotically actuated dosage forms for rate-controlled drug delivery, *Pharm. Tech.*, **5** (1981) 35-44.
- [18] F. Theeuwes, Elementary osmotic pump, *J. Pharm. Sci.*, **64** (1975) 1987-1991.
- [19] F. Theeuwes, D. Swanson, P. Wong, P. Bonsen, V. Place, K. Heimlich and K.C. Kwan, Elementary osmotic pump for indomethacin, *J. Pharm. Sci.*, **72** (1983) 253-258.
- [20] F. Theeuwes, D.R. Swanson, G. Guittard, A. Ayer and S. Khanna, Osmotic delivery systems for the beta-adrenoceptor antagonists metoprolol and oxprenolol: design and evaluation of systems for once-daily administration, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **19** (1985) 69-76.
- [21] D.R. Swanson, B.L. Barclay, P.S.L. Wong and F. Theeuwes,

- Nifedipine gastrointestinal therapeutic system, *Am. J. Med. (Suppl. 6B)*, **83** (1987) 3-9.
- [22] P. Schultz, I. Tho and P. Kleinebudde, A new multiparticulate delayed release system. Part II. Coating formulation and properties of free films, *J. Control. Release*, **47** (1997) 191-199.
- [23] S.M. Herbig, J.R. Cardinal, R.W. Korsmeyer and K.L. Smith, Asymmetric membrane tablet coatings for osmotic drug delivery, *J. Control. Release*, **35** (1995) 127-136.
- [24] A.G. Thombre, J.R. Cardinal, A.R. DeNoto, S.M. Herbig and K.L. Smith, Asymmetric membrane capsules for osmotic drug delivery I. Development of a manufacturing process, *J. Control. Release*, **57** (1999) 55-64.
- [25] A.G. Thombre, J.R. Cardinal, A.R. DeNoto and D.C. Gibbes, Asymmetric membrane capsules for osmotic drug delivery II. *In vitro* and *in vivo* drug release performance, *J. Control. Release*, **57** (1999) 65-73.
- [26] G.M. Zentner, G.S. Rork and K.J. Himmelstein, Osmotic flow through controlled porosity films: An approach to delivery of water soluble compounds, *J. Control. Release*, **2** (1985) 217-229.
- [27] G.A. McClelland, S.C. Sutton, K. Engle and G.M. Zentner, The solubility-modulated osmotic pump: *In vitro/in vivo* release of diltiazem hydrochloride, *Pharm. Res.*, **8** (1991) 88-92.
- [28] G.M. Zentner, G.A. McClelland and S.C. Sutton, Controlled porosity solubility- and resin-modulated osmotic drug delivery systems for release of diltiazem hydrochloride, *J. Control. Release*, **16** (1991) 237-244.
- [29] R.K. Verma and B. Mishra, Studies on formulation and evaluation of oral osmotic pumps of nimesulide, *Pharmazie*, **54** (1999) 74-75.

- [30] A.G. Thombre, A.R. DeNoto and D.C. Gibbes, Delivery of glipizide from asymmetric membrane capsules using encapsulated excipients, *J. Control. Release*, **60** (1999) 333-341.
- [31] K. Okimoto, R.A. Rajewski and V.J. Stella, Release of testosterone from an osmotic pump tablet utilizing (SBE)- γ -m- β -CD as both a solubilizing and an osmotic pump agent, *J. Control. Release*, **58** (1999) 29-38.
- [32] K. Okimoto, M. Miyake, N. Ohnishi, R.A. Rajewski, V.J. Stella, T. Irie and K. Uekama, Design and evaluation of an osmotic pump tablet (OPT) for prednisolone, a poorly water soluble drug, using (SBE)- γ -m- β -CD, *Pharm. Res.*, **15** (1998) 1562-1568 .
- [33] K. Okimoto, A. Ohike, R. Ibuki, O. Aoki, N. Ohnishi, T. Irie, K. Uekama, R.A. Rajewski and V.J. Stella, Design and evaluation of an osmotic pump tablet (OPT) for chlorpromazine using (SBE)- γ -m- β -CD, *Pharm. Res.*, **16** (1999) 549-554.
- [34] L. Liu, J. Ku, G. Khang, B. Lee, J.M. Rhee and H.B. Lee, Nifedipine controlled delivery by sandwiched osmotic tablet system, *J. Control. Release*, **68** (2000) 145-156.
- [35] L. Liu, G. Khang, J.M. Rhee and H.B. Lee, Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery, *J. Control. Release*, **67** (2000) 309-322.
- [36] N. Ozdemir and J. Sahin, Design of a controlled release osmotic pump system of ibuprofen, *Int. J. Pharm.*, **158** (1997) 91-97.
- [37] S. Mohammadi-Samani, M. Adrangui, M.R. Siahi-Shadbad and A. Nokhodchi, An approach to controlled-release dosage form of propranolol hydrochloride, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26** (2000) 91-94.
- [38] S.V. Sastry, I.K. Reddy and M.A. Khan, Atenolol gastrointestinal therapeutic system: optimization of formulation variables using

- response surface methodology, *J. control. Release*, **45** (1997) 121-130.
- [39] S.V. Sastry, M.D. DeGennaro, I.K. Reddy, and M.A. Khan, Atenolol gastrointestinal therapeutic system. I. Screening of formulation variables, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **23** (1997) 157-165.
- [41] S.V. Sastry and M.A. Khan, Aqueous-based polymeric dispersion: Face-centered cubic design for the development of atenolol gastrointestinal therapeutic system, *Pharm. Dev. Tech.*, **3** (1998) 423-432.
- [42] L. Liu, G. Khang, J.M. Rhee and H.B. Lee, Preparation and characterization of cellulose acetate membrane for monolithic tablet, *Korea Polym. J.*, **7** (1999) 289-296.
- [43] R.K Verma, D.M Krishna and S. Garg, Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery system, *J. Control. Release*, **79** (2002) 7-27.
- [44] ALZA, "L-OROSTM technology : Advancing new therapies through ALZA's liquid drug formulation", *Delivery Times*, An ALZA Publication, **2(2)** (2002) 1-4.
- [45] *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19th, Eds., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1995).
- [46] *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, Goodman and Gilman, 8th Ed., MacMillan Company, New York, (1992).
- [47] *The Merck Index*, 12th Ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, (1996).
- [48] CS Shim, AN Pae, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **9**, 271 (1988).
- [49] N Hayase, YI Itagaki, S Ogawa, *et. al.*, *J. Pharm. Sci.*, 83, 532

- (1994).
- [50] JA Brydson, *Plastics materials, 5th Ed., Butterworths, London*, p583 (1989).
- [51] S Prabhakar, BM Misra, *J. Memb. Sci.*, **29**, 143 (1986).
- [52] JS Grundy, KE Anderson, JA Rogers, *et. al.*, *J. Control. Release*, **48**, **1** (1997).
- [53] JS Grundy, KE Anderson, JA Rogers, *et. al.*, *J. Control. Release*, **48**, 9 (1997)..
- [54] 이상원, 미국의약품 시장동향, 보건산업기술동향, 보건산업진흥원, p119 (2001).
- [55] *US Pharmacopeia & National Formulary*, "Nifedipine, in: *The United States Pharmacopoeia (USP) 24 / The National Formulary (NF) 19* , *United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, MD, USA*, p1182 (2000).
- [56] A Apiclla, B Cappello, MA Del Nobile, *et. al.*, *Biomaterials*, **14**, 83 (1993).
- [57] C. Kim, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 303 (1995).
- [58] G Di Colo, S Burgalassi, P Chetoni, *et. al.*, *Int. J. Pharm.*, **220**, 169 (2001).
- [59] J Guo, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **19**, 1541 (1993).
- [60] GM Zentner, GS Rork, KJ Himmelstein, *J. Control. Release*, **1**, 269 (1985).
- [61] GM Zentner, GS Rork, KJ Himmelstein, *J. Control. Release*, **2**, 217 (1985).

- [62] S Hong, Y Hur, S Oh, *et. al.*, *J. Korea Pharm. Sci.*, **30(3)**, 207 (2000).
- [63] P Colombo, R Bettini, P Santi, *et. al.*, *J. Control. Release*, **39**, 231 (1996).
- [64] SM Herbig, JR Cardinal, RW Korsmeyer, *et. al.*, *J. Control. Release*, **102**, 49 (2005).
- [65] F Theeuwes, D Swanson, P Wong, *et. al.*, *J. Pharm, Sci.*, **72**, 253 (1983).
- [66] U Conte, L Maggi, ALa Manna, *S.T.P. Pharma Science*, **4** 107 (1994).



감사의 글

사람이 일생을 살아가는데 가장 중요한 것은 함께 살아가는 다른 사람과의 인연입니다. 물론 아직 적은 나이에 세상 경험도 부족하고 인간적으로 덜 성숙한 제가 이런 말을 담기에는 부끄러운 것이 사실이나 주위의 많은 사람들의 삶을 살아가는 모습과 저의 경험, 많은 책자들을 통해 사람에게 가장 중요한 것은 돈도 명예도 아닌 바로 사람인 것을 느낄 수 있었습니다. 그런 점에서 볼 때, 저는 복이 참 많은 사람인 것 같습니다. 저를 항상 믿어주시는 부모님, 학창시절에 무지한 저를 깨우쳐주신 훌륭한 선생님들, 살아가는 의미를 만들어주는 친구들, 같은 미래를 바라보며 열심히 하고 있는 동료들, 이 모든 분들이 계셨기에 여러모로 많이 부족한 제가 미약하나마 지금의 자리에까지 이르렀다는 생각이 듭니다. 저는 앞으로 그 분들을 잘 모시고, 교우하며, 많은 가르침을 받으면서 살아가도록 하겠습니다.

평범한 직장에서 근무하셨던 부모님께서서는 “사람은 항상 스스로 노력한 만큼 거둔다.”, “누구에게나 꼭 필요한 사람이 되라.” 라는 단순한 진리를 당신들의 삶을 통해 보여주셨습니다. 사람이 삶을 살아가는데 있어 가장 단순한 이치이지만, 실천으로 옮기기에는 많은 의지가 필요한 말들입니다. 비록 지금은 돌아가셨지만 조부모님을 정성껏 모시고 장남으로 대가족을 헌신적으로 이끌어 가시는 모습을 보면서 저 스스로 많은 영향을 받으면서 성장하였습니다. 저에게 주신 은혜, 평생을 맘속에 되새기고 보답하며 살아가겠습니다.

그리고 뜬구름 잡는 막연한 생각들로 갈피를 잡지 못하고 있던 저에게 앞으로 나아갈 방향을 설정해주시고, 열성적인 지도와 격려를 해주신 부경대학교 고분자공학과 여러 교수님들 특히, 항상 큰 뜻을 세우고 보다 나은 미래를 위해 정진하라는 말씀을 해주시고 이렇게 석사 학위를 마칠 수 있도록 이끌어주신 지도교수 이봉 교수님 진심으로 감사드립니다. 또한 지금의 부경대학교 고분자공학과가 이렇게 번창할 수 있도록 토대를

만들어 주신 민성기 교수님, 박찬영 교수님, 박상보 교수님, 연구에 매진하는 모습으로 제자들로 하여금 많은 것을 깨닫게 해주시는 이원기 교수님, 진정한 공학도의 모습을 가르쳐주신 박성수 교수님께도 깊이 감사드립니다.

또한 대한민국 과학자의 표상이시고, 항상 인자하신 모습으로 참된 배움의 길을 가르쳐주시며, 특히 여러모로 부족한 저를 무척이나 아껴주시던 한국화학연구원의 이해방 실장님께 깊은 감사와 존경을 표합니다. 앞으로 실장님을 인생의 롤모델로 삼고, 실장님께서 남기신 업적의 반에 반이나 마 따르기 위해 열심히 노력하겠습니다. 그리고 대한민국 최고의 연구기관인 한국화학연구원에서 그 어떤 돈으로도 살 수 없는 훌륭한 교육을 받게 해주신 전북대학교 강길선 교수님과 진정한 연구자의 모습을 몸소 보여주시며, 많은 격려와 지도를 아끼지 않으셨던 김문석 박사님께도 진심으로 감사를 드립니다.

그리고 지난 시간 많은 것을 함께하고, 같은 미래를 위해 땀 흘리고 노력했던 선, 후배들 우리의 만남을 인생을 통해 함께할 것이라 믿어 의심치 않습니다. 지금도 묵묵하게 부경대학교 고분자공학과 광기능성실험실을 이끌어주시는 영수형, 철없던 우리 동기들을 작은 것 하나부터 꼼꼼히 가르쳐주시던 정환형, 기환형 진심으로 감사드립니다. 그리고 홀로 학교에 남아 여러 어려운 일들을 슬기롭게 잘 이겨낸 지영이 일본 가서도 잘 적응하길 바라고, 자주 보지는 못했지만 학교 갈 때마다 반겨주던 귀여운 후배들, 소라, 혜윤이, 상효, 찬영이, 윤미, 이슬이, 남은 학교생활 마무리 잘하길 바란다. 또, 학부 때부터 정말 저를 아껴주시고 많은 조언을 해주셨던 지환형 KCC에서 생활 잘 하시는 모습 정말 멋져요. 우리 대학원 동기들 판수형, 승엽이, 태성이 우리 졸업할 수 있어서 정말 다행이다.

비록 2년여의 짧은 시간이었지만, 제 인생에서 가장 훌륭한 경험이었고, 실질적으로 오늘의 저를 있게 해주신 한국화학연구원 융합바이오기술연구센터의 동료들에게도 고맙다는 말씀 전합니다. 자기주장이 무척이나 강한 우리들을 앞에서 묵묵하게 이끌어주시던 유한형, 저를 무척이나 이빠해주

시고 미래의 한국화학연구원 선임연구원이 되실 훈형, 함께 웃고 함께 슬퍼하며 함께 고생했던 우리 멋진 사수들 성찬형, 영호형 정말 감사드립니다. 그리고 많은 것을 함께 하고, 좋은 추억을 많이 만들었던 동기들, 특히 술을 정말 사랑한 송부장 인범이, 게임을 무척이나 사랑한 창래, 분홍색 꽃남방이 진짜 잘 어울렸던 정원이 정말 고마웠어. 또 우리 후배들 특히 힘든 연구하면서 싫은 내색 하나 없이 나를 묵묵하게 따라주고 도와줬던 진정한 코팅맨들 주용이, 병수 정말 사랑하고, 귀염둥이 재송이, 멋쟁이 지웅이, 부산에서부터 함께 올라와 많은 고생 같이 했던 미희, 맡은 일 열심히 하고 있는 이쁜이들 정화, 경숙이, 주영이에게도 고맙다는 말 전합니다. 그리고 대한민국 최고의 제약회사에서 국민의 건강을 위해 불철주야 애쓰고 있는 회주형, 성미, 금덕이, 민숙이, 현숙이, 리선이, 효정이, 진아에게도 항상 열심히 하자 라고 말하고 싶습니다.

또한 제게 살아갈 의미가 만들어주는 나의 친구들 해군 대위 우영이, 삼성맨 대욱이, 곧 바다를 지킬 진욱이, 서동 지킴이 세호, 캐나다 있는 원동이, 전기 만드는 우석이, 곧 좋은 소식 있을 건필이, 철호, 규석이 아빠 성진이, 착한 친구 재근이, 밀양 사는 종혁이, 뭐든지 열심히 승철이, 미국에 있는 동한이, 멋쟁이 민호 등등 우리 영원히 함께하자.

그리고 제가 스스로의 꿈을 펼치고자 선택한 저의 처음이자 마지막으로 될 기업인 유한화학 공정개발실, 새로운 환경에 잘 적응하게끔 많은 도움을 주시는 윤수혁 과장님, 유일용 대리님, 최성준 주임님, 양춘씨께도 깊이 감사드립니다.

제 인생이 여기서 끝이 아니기에 더 이상 감흥에 젖어있지 않으려고 합니다. 전 지금 겨우 작은 언덕 하나를 넘었을 뿐이고, 많은 저의 여정에는 많은 깊고 험준한 산들이 기다리고 있을 것입니다. 지금 앞으로 한발 한발 나아감에 설레임과 동시에 많은 두려움과 걱정이 생깁니다. 하지만 저를 믿고 지켜봐주시는 많은 분들의 기대에 어긋나지 않기 위해 반드시 모든 어려움을 극복하고 저의 목표를 달성하기 위해 정진하겠습니다.

끝으로 비록 작년에 돌아가셨지만 저를 당신보다 더 사랑하셨던 할머니

와 저를 무척이나 자랑스러워하고, 많은 의지가 되어준 금희에게 진심으로 감사드립니다.

2008年 02月

李 秀 榮 드림

