

다양한 친수성 고분자를 이용한 삼중층 정제의 니페디핀 서방화 및 특성분석

이천중[#] · 하현정[#] · 김수영 · 박진영 · 장나금 · 송정은 · 강길선[†]

전북대학교 BIN융합공학과, 고분자나노공학과, 고분자융합소재연구소
(2015년 2월 13일 접수, 2015년 3월 25일 수정, 2015년 4월 10일 채택)

Sustained Release Formulation and Characterization of Nifedipine Three-layered Tablet Using Various Polymers

Cheon Jung Lee[#], Hyun Jung Ha[#], Su Young Kim, Jin Young Park, Na Keum Jang,
Jeong Eun Song, and Gilson Khang[†]

Dept. of BIN Fusion Technology, Polymer Fusion Research Center &
Dept. of Polymer/Nano Science Technology, Chonbuk National University, 567 Baekje-daero, Jeonju 561-756, Korea
(Received February 13, 2015; Revised March 25, 2015; Accepted April 10, 2015)

초록: 니페디핀은 고혈압 치료제로 쓰이는 약물로 난용성이기 때문에 용출률의 개선이 필요한 약물이다. 또한 반감기가 1.5~2시간 정도로 짧기 때문에 약물방출을 서방화시킬 필요성이 있다. 본 연구에서는 니페디핀의 약물 방출을 조절하기 위하여 다중층 정제를 통한 24시간 방출제어를 목표로 하였다. 다중층 정제는 윗층과 아래층 그리고 가운데층의 세층으로 이루어지며 윗층과 아래층은 gel-forming 고분자를 이용하여 방출조절을 시도하였다. 가운데 층은 니페디핀의 용출률 향상을 위해 니페디핀과 폴리비닐피롤리돈 K30의 고체분산체를 제조하여 사용하였다. 고체분산체 분석을 위한 SEM, XRD 그리고 DSC분석을 실시하였으며, 인공장액(pH 6.8)에서 생체 외 용출거동을 24시간 동안 실시하였다. 실험 결과, 여러 종류의 친수성 고분자 종류 중 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 K15M을 사용한 니페디핀 삼중층 제형이 가장 좋은 서방형 패턴과 용출률을 확인할 수 있었다. 이를 통해 니페디핀의 서방화 가능성을 확인할 수 있었다.

Abstract: Nifedipine is mainly used for treatment of antianginal (especially in Prinzmetal's angina) and antihypertensive. However, it is needed to improve the dissolution rate because it is poorly water-soluble drug. Nifedipine needs the sustained release formulation due to its short half-life of 1.5~2 h. Therefore, the purpose of this study is to control the burst release of nifedipine through the multi-layer as three layers formulation for 24 h. Upper and bottom layers consisted of gel-forming polymers as release controlling agent, and the middle layer was prepared by nifedipine-PVP K30 solid dispersion. The prepared solid dispersion was analyzed by SEM, XRD and DSC. The prepared multi-layer tablet was characterized by swelling assays. The release behavior of nifedipine from the multi-layer tablet was confirmed through *in vitro* assay (pH 6.8). It was confirmed that the nifedipine three-layered tablet using hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) K15M showed the best of sustained pattern and dissolution behavior.

Keywords: sustained release, multi-layer formulation, nifedipine, PVP K30, hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC).

서 론

경구용 서방성 방출제어 제제는 보통 12시간에서 24시간 동안 약효를 나타내도록 설계되어 있다. 이 시간 동안, 제형이 유지되면서 약물이 서서히 방출되며, 혈중 농도의 항상성을 유지하도록 한다. 또한 체내에서 배설 및 대사 등 소실인

자에 의해 소실되는 약물의 농도를 보충하도록 약물을 계속 위장관을 통하여 일정하게 흡수시킨다. 따라서 12시간에서 24시간 동안 약효를 일정하게 유지할 수 있어서 급격한 농도 상승에 대한 부작용이 발생하지 않아,¹ 환자의 복용편의성을 만족시키는 제형이다. 이 제제는 매트릭스 체계 및 캡슐형 제제로 분류되고 고분자의 성질에 따라 불용성 및 용해성 형태로 분류된다.²

본 연구에서 사용한 약물인 니페디핀은 고혈압 강하제이며 심근과 혈관근맥의 세포를 통한 칼슘이온의 유입만을 선택적으로 차단하는 칼슘길항제로서 관상동맥성 심장질환의 초기

[#]These authors contributed equally to this works.

[†]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: gskhang@chonbuk.ac.kr

©2015 The Polymer Society of Korea. All rights reserved.



Figure 1. Schematic diagram of tablets using various water soluble polymers.

및 장기치료에 사용된다. 특히, 관부전증, 협심증, 심근경색 증후군 및 휴식시의 협심증 등에 유용하다.^{3,4} 그러나 이 약물은 난용성 질산염을 가지고 있는 결정성 약물로서 물에 대한 용해도가 0.0056 g/L 정도의 낮은 용해도를 가지며 빛에 민감한 광광성 약물이라는 단점을 가진다. 또한 1.5~2시간의 짧은 반감기 때문에 약효시간도 길지 않아 잦은 복용이 필요하여 서방화와 동시에 용출률의 향상 또한 필요한 실정이다.^{5,6} 이러한 이유로 본 연구에서는 삼중층을 제조하였다. Figure 1에 나타난 것과 같이 가운데층은 니페디핀 고체분산체층 그리고 위아래층은 gel-forming 층으로 이루어졌다.

가운데층은 니페디핀 약물을 수용성 고분자인 폴리비닐피롤리돈(PVP) K30을 이용하여 분무건조방법을 통해 고체분산체로 가운데층을 제조하였으며, 윗층과 아래층은 하이드록시 프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌옥사이드(PEO) 그리고 하이드록시에틸셀룰로오스(HPC)인 다양한 친수성 고분자를 이용하여 물리적으로 혼합 후에 가운데 층인 고체분산체를 사이에 두고 위아래 각층을 쌓아 직접분말 압축법으로 삼중층 정제를 제조하여 용출률 향상을 꾀하였다.^{7,9}

제조된 고체분산체는 주사전자현미경(SEM)을 통한 형태학적 분석, X선 회절분석법(XRD), 시차주사열량측정법(DSC) 그리고 적외선 분광법(FTIR)을 통해 결정학적 분석을 실시하였으며,¹⁰ 삼중층 정제는 인공장액(pH 6.8)에서 생체 외 방출거동을 실시하였다.

실 험

시약 및 재료. 실험에 사용한 약물인 염산니페디핀은 Hwan In Pharm. Co., Ltd.(한국)에서 구입하였고, 고분자인 PVP K30은 Showa(일본)에서 락토스, Kolidon VA 64, PEO 8000K, PEO 4000K, Carbopol은 Sigma-Aldrich(미국)에서 하이드록시 프로필메틴 셀룰로오스 K100M, HPMC K15M, L-HPC는 Hwan In Pharm. Co., Ltd.(한국)에서 구입하여 사용하였다. 또한 활택제로 사용한 마그네슘 스티아레이트는 Junsei Chem. Co.(일본)에서 구입하여 사용하였다. 그 외 사용한 모든 시약은 HPLC 등급을 사용하였다.

중간층 고체분산체 제조. 실험에 사용한 난용성 약물인 염산 니페디핀과 PVP K30을 이용하여 Table 1과 같은 비율로 메탄올에 함께 녹인 후 Table 2의 분무건조 조건으로 고체분산체를 제조하였다.^{11,12} 제조된 모든 고체분산체는 사용하기 전까지 데시게이터 안에 보관하였다.

Table 1. Formulation of Nifedipine Solid Dispersion as Middle Layer

	(mg)
Solid dispersion (SD)	
Nifedipine	11
PVP K30	55
Total	66

Table 2. Condition of Spray-drying for Solid Dispersion

Parameter	Setting
Inlet temperature	160 °C
Outlet temperature	90±5 °C
Atomizing	10 kPa
Flow rate	0.30 m ³ /min
Pump speed	3 mL/min

Table 3. Formulation of Release Controlling Layers as Upper and Bottom Layers for Nifedipine Sustained Release Tablets

	1	2	3	4	5	6	7
Kollidon VA64	100						
HPMC K100M		100					
HPMC K15M			100				
PEO 8000K				100			
PEO 4000K					100		
Carbopol						100	
L-HPC							100
Lactose				62			
Croscamellose calcium				5			
Mg. stearate				1			
Total				168			

삼중층 정제의 제조. Kollidon VA64, PEO 8000K, PEO 4000K, Carbopol, 하이드록시 프로필메틴 셀룰로오스 K100M, HPMC K15M, L-HPC와 같은 친수성 고분자는 서방성 삼중층 정제를 위한 윗층과 아랫층에 사용되어졌다(Table 3). Table 2와 같은 비율로 중간층을 제조한 뒤 Figure 1과 같이 각 층을 쌓아 직접분말 압축법으로 삼중층 정제를 제조하였고, Figure 2에는 외관을 나타내었다.¹³ 정제는 혼합물을 5 mm 몰드에 넣고 가압프레스(MH-50Y CAP 50톤, 일본)를 이용해 100 kg/cm²의 힘을 가하여 20초를 유지시켜 얻었다. 최종적으로 제조된 염산 니페디핀 정제는 사용하기 전까지 데시게이터에 보관하였다.

중간층 고체분산체의 형태학적 분석. 염산 니페디핀 원약

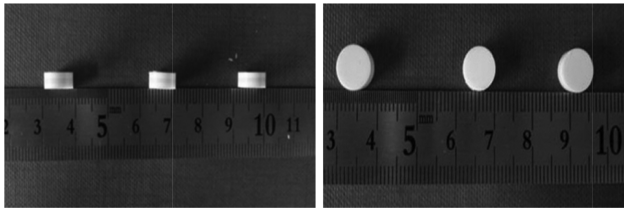


Figure 2. Multi-layer tablet formulation.

물 및 여러 수용성 고분자, 그리고 제조된 고체분산체의 입자상태 및 표면을 관찰하기 위해서 주사전자현미경(Bio LV-SEM, S-3000N, Hitachi Co, 일본)을 사용하여 분석하였다. SEM 관찰을 위해 시료를 탄소테이프 위에 샘플을 고정시키고 아르곤가스 하에서 백금-팔라듐 코팅을 200초 동안 실시하였다. 코팅된 시료는 15.0 kV에서 관찰하였다.^{14,15}

중간층 고체분산체의 특성분석. 염산 니페디핀 원약물 및 PVP K30, 그리고 제조된 고체분산체의 결정학적 특성을 확인하기 위하여 XRD(MAX 2500 X-ray diffractometer, 일본), DSC(TA5000/DSC2950, TA Instrument, USA), FTIR(GX, Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts, USA)을 사용하여 분석하였다.

XRD 분석시 시작각과 종료각은 각각 5°에서 50°로 하였으며, step size는 0.02°로 설정하였다. X선 회절은 0.3 mm의 투명한 유리 기판에 일정량의 시료를 충분히 적층시켜 배향이 발생하지 않도록 하였으며, 30 mA, 40 kV 조건으로 측정하고 DSC 분석은 10 °C/min의 승온속도로 0~250 °C의 범위에서 온도를 증가시키면서 결정성을 확인하였다. 마지막으로 FTIR은 4000~650 cm⁻¹ 범위에서 분석을 실시하였다.

중간층 고체분산체의 약물함량 측정. 고체분산체의 약물함량을 측정하기 위하여 메탄올 20 mL에 니페디핀 10 mg을 녹인 용액과 같은 양의 메탄올에 고체분산체 60 mg(고체분산체의 비율-약물:고분자=1:5)을 녹인 용액을 1 mL씩 취하여 0.45 µm의 PTFE 필터로 여과한 후 HPLC를 이용하여 측정하였으며 다음과 같은 수식을 사용하여 약물함량을 측정하였다.

$$\text{포집률(\%)} = \frac{\text{실제 고체분산체의 약물 함유량}}{\text{고체분산체 제조시 약물량 사용량}} \times 100 \quad (1)$$

중간층 고체분산체의 생체 외 용출거동. 고체분산체의 용출시험은 고체분산체와 순수 니페디핀을 각각 캡슐에 넣어 대한약전 제 9개정 용출시험 제 2 법인 패들법으로 실시하였다. 용출액은 인공위액(pH 1.2)으로 대한약전(제 9 개정 용출시험법 제 1 액-인공위액)에 따라 제조하였으며 용출기는 DTS-8(Lab House, 한국)을 사용하였고, 속도는 50 rpm, 용출액의 온도는 37±0.5 °C로 설정하였다.¹⁶

용출액의 양은 900 mL로 설정하였으며 시료는 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120분에 걸쳐 각 시간별로 시료를 1 mL씩 취한 후 인공장액(대한약전 제 9개정 봉쇄시험법 제 2액, pH

6.8) 1 mL씩 충전하였다. 취한 시료는 0.45 µm의 PTFE 필터로 여과한 후 HPLC를 이용하여 측정하였다.

삼중층 생체 외 용출거동. 제조된 정제의 용출시험은 대한약전 제 9개정 용출시험 제 1 법인 회전검체통법으로 실시하였다. 용출액은 인공위액(pH 1.2)과 인공장액(pH 6.8)으로 대한약전(제 9개정 용출시험법 제 1 액-인공위액, 제 2 액-인공장액)에 따라 제조하였으며, 용출기는 DTS-8(Lab House, 한국)을 사용하였고, 속도는 100 rpm, 용출액의 온도는 37±0.5 °C로 설정하였다.

용출액의 양은 900 mL로 설정하였으며 실험시간은 인공위액 용출시험의 경우 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120분에 걸쳐 진행하였고, 인공장액 용출시험은 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 분, 2, 4, 6, 9, 12, 18, 24시간에 걸쳐 진행하여 각 시간 별로 시료를 1 mL 씩 취한 후 인공장액을 1 mL 씩 충전하였다. 취한 시료는 0.45 µm의 PTFE 필터로 여과한 후 HPLC를 이용하여 측정하였다.

여러 정제의 약물방출거동을 측정하기 위한 HPLC 분석기는 NS-4000 HPLC system(Futechs, 한국)과 NS-6000 auto-sampler(Futechs, 한국)를 사용하여 분석하였다. 컬럼은 5 µm C₁₈ 컬럼(250×4.6 mm) Bischoff Chromatography(미국)사 제품을 이용하였으며, 유속은 1.0 mL/min, 시료주입량은 100 µL로 설정하여 분석하였다. UV 파장은 254 nm에서 분석하였으며, 사용한 이동상은 인산으로 pH 2.5를 조정된 KH₂PO₄ 수용액과 아세트니트릴을 6:4(v/v%)의 비율로 혼합하여 사용하였다. 제조된 이동상은 교반 후 사용하기 전에 초음파분쇄기로 가스를 제거하여 사용하였다.

결과 및 토론

중간층 고체분산체의 특성분석. 니페디핀의 물에 대한 용해도는 0.0056 g/L로 매우 낮기 때문에 용해도를 개선시킬 필요가 있다. 이 때문에 용해도를 개선하기 위한 방법으로 고체분산체 방법을 이용하였다. 고체분산체는 니페디핀과 PVP K30을 1:5의 비율로 혼합하여 분무건조기를 이용하여 제조하였으며 고체분산체의 약물 함량 측정결과 90.38%의 포집률을 보였다.

중간층 고체분산체의 형태학적 분석. 고체분산체의 형태학적 분석을 위하여 SEM 촬영을 실시하였으며 결과를 Figure 3에 나타내었다. 니페디핀의 경우 약 30 µm 정도 크기에 각진 형태의 결정성 모양을 갖는 것이 확인되었고, PVP K30의 경우 약 50 µm 정도의 크기에 무정형을 띠는 표면이 매끄러운 구형형태의 모양을 보였다. 그리고 니페디핀과 PVP K30의 고체분산체를 살펴보면 약 5 µm 정도의 크기로 API와 PVP에 비해 확연한 표면적 차이를 보였으며 형태는 Figure 3과 같이 찌그러져있는 모양의 구형을 띠고 있음을 확인할 수 있었으나 약물의 결정성 모양이 거의 보이지 않는 것을

볼 수 있다. 고체분산체의 이러한 특징은 고체분산체를 제조할 때 고온, 고압의 조건 하에서 분무 건조를 통해 제조되었기 때문에 사료되는데 용액 상태로 존재하던 약물과 고분자의 혼합용액을 분무건조기를 통해 용매를 증발시키는 과정에서 용기를 고온으로 유지하고 고압 분무형식으로 용액을 뿌려주기 때문에 고압 분무되는 용액은 외부의 고온에 노출되자마자 순식간에 용매가 증발하며 고체분산체 분말만이 남게 되는데 이 때문에 용액 속 약물이 결정화를 이루기 전에 매

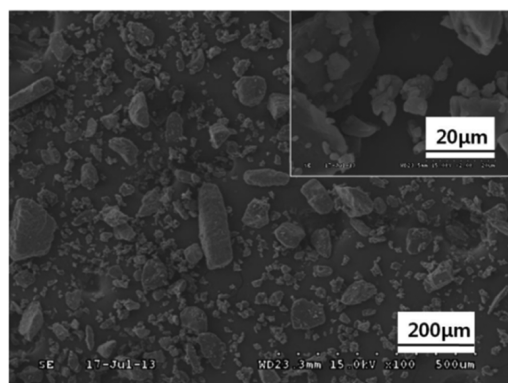
우 빠르게 용매가 증발하게 되고 이 결과 무정형을 가지는 고체분산체가 만들어지게 된다. 또한 고압으로 분무해주는 방식 때문에 분무되는 용액의 표면적이 매우 작고 이 결과 고체분산체는 매우 작은 표면적을 가진다.¹⁷⁻¹⁹

이러한 형태적 차이는 용출률에 큰 영향을 주는 것으로 사료된다.

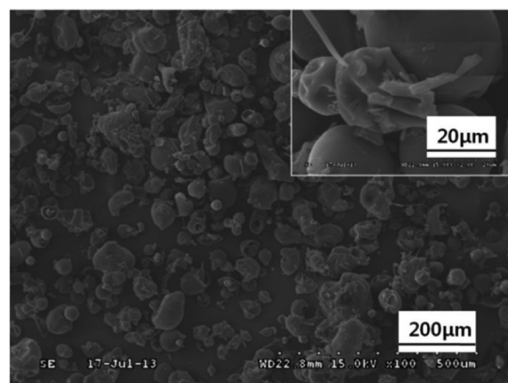
중간층 고체분산체의 화학 및 결정성 분석. 니페디핀과 PVP K30 그리고 고체분산체의 특성 분석을 위해서 XRD와 DSC 그리고 FTIR 분석을 실시하였으며 그 결과를 Figures 4-6에 각각 나타내었다. 먼저 Figure 4에 나타낸 XRD 분석의 결과를 살펴보면 니페디핀의 경우 고유의 결정성 회절 피크가 나타나는 것을 볼 수 있었으며 PVP K30 경우 무정형의 결정성 피크를 나타내는 것을 볼 수 있었다.

니페디핀과 PVP K30 고체분산체의 경우 PVP K30의 회절 피크와 유사한 회절 피크만이 나타났으며 니페디핀의 고유 결정성 피크는 나타나지 않았다.

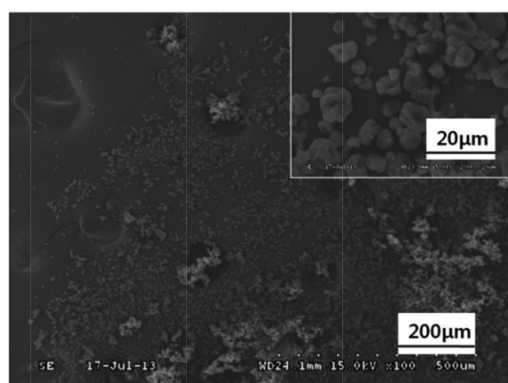
다음으로 Figure 5에 나타낸 DSC 분석 결과의 경우 니페디핀의 흡열피크가 180 °C 부근에서 나타났으며 PVP K30의 경우 95 °C 부근에서 흡열피크가 나타남을 확인할 수 있었다. 니페디핀과 PVP K30의 고체분산체의 경우 앞선 XRD 분석결과와 마찬가지로 95 °C 부근에서 흡열피크를 보이며 PVP K30과 유사한 분석결과를 나타내었다. 마지막으로 Figure 6의 FTIR 결과를 보면 니페디핀의 경우 3400~3200 cm⁻¹에서 N-H 결합을 보이며 니페디핀 고유의 IR 피크를 나타내었으며 PVP K30의 경우 PVP의 고유의 IR 피크를 나타내는 것을 볼 수 있었다. 니페디핀과 PVP K30 고체분산체의 경우 니페디핀에서 나타났던 N-H 결합의 IR 피크가 사라졌음을 확인할 수 있었는데 이는 고체분산체 제조 중에 약물과 고분자 사이에 염이 생성되어 수소결합을 이루었기 때문이라 사료된다.²⁰



(a)



(b)



(c)

Figure 3. SEM image of (a) nifedipine; (b) PVP K30; (c) nifedipine-PVP K30 solid dispersion.

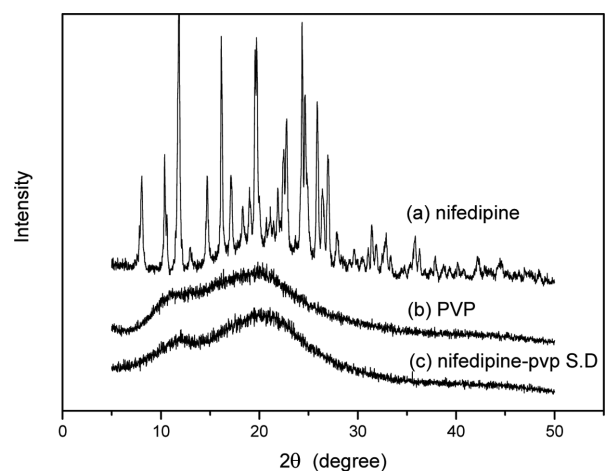


Figure 4. XRD spectra of (a) nifedipine; (b) PVP K30; (c) nifedipine-PVP K30 solid dispersion.

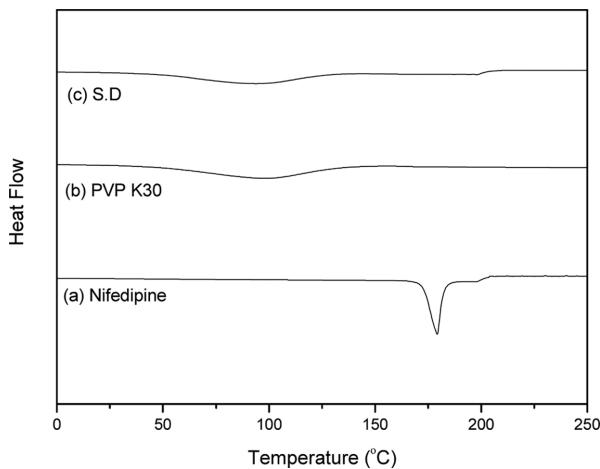


Figure 5. DSC spectra of (a) nifedipine; (b) PVP K30; (c) nifedipine-PVP K30 solid dispersion.

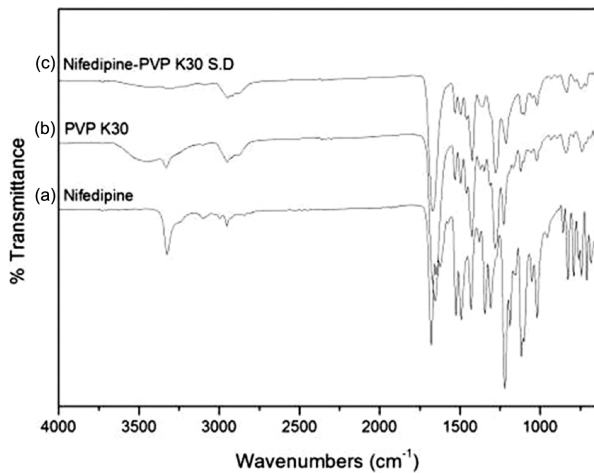


Figure 6. FTIR spectra of (a) nifedipine; (b) PVP K30; (c) nifedipine-PVP K30 solid dispersion.

이러한 결과로 살펴보면 분무건조를 통한 니페디핀과 PVP의 고체분산체 제조로 인해 약물의 결정성은 사라지고 고체분산체가 무정형을 띠는 것을 알 수 있었고, 각 분석 그래프 결과를 보면 고체분산체의 피크가 PVP K30의 피크와 거의 일치하는 것으로 보아 PVP K30이 약물을 감싸고 있는 형태를 가지는 것으로 판단되며 또한, 약물과 고분자를 같은 용매에 녹여 하나의 용액으로 만들어 분무건조를 통해 고체분산체로 제조했기 때문으로 사료된다.^{21,22}

약물이 용해 시 결정성을 띠는 경우보다 무정형의 형태를 가지고 있을 때 더욱 높은 용해도를 보이는데 이는 약물이 결정형을 가질 때보다 무정형을 가질 때 용해 시 에너지적으로 불안정적이어서 반응성이 증가하게 된다. 따라서 위의 결정학적 분석 결과를 살펴 볼 때 기존 원약물보다 큰 용출률을 기대할 수 있을 것으로 보여진다.

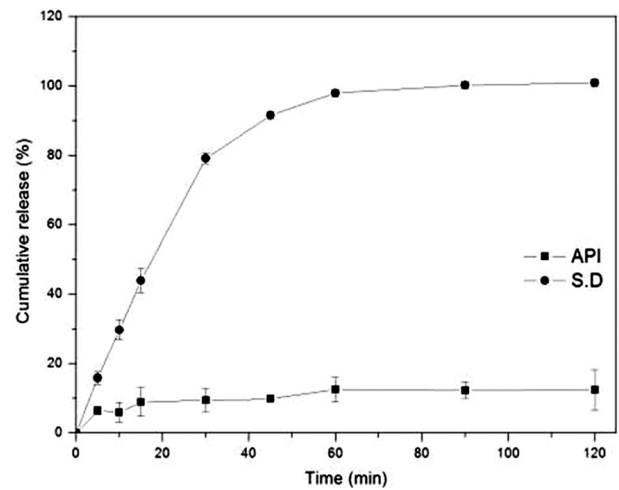


Figure 7. Release behavior of nifedipine-PVP K30 solid dispersion and neat API.

중간층 고체분산체의 생체 외 용출거동. 니페디핀-PVP K30의 고체분산체의 용출률 향상 결과를 확인하기 위하여 인공위액(pH 1.2)에서 생체 외 용출거동을 실시하였다.

그 결과 Figure 7에 나타난 바와 같이 확인한 용출률 차이를 보여주었다. 순수 니페디핀의 경우 2시간 동안의 용출 실험에서 최종 용출률 약 12%의 매우 낮은 용출률을 보여주었으며 니페디핀-PVP K30의 고체분산체의 경우 용출시작 1시간만에 약 97%의 용출률을 보였고 최종적으로 100%의 용출률을 나타내었다.

이러한 용출률 차이는 니페디핀과 PVP K30의 고체분산체를 만드는 과정에서 약물의 결정성이 사라지고 약물을 둘러싸고 있던 수용성 고분자인 PVP K30의 영향으로 앞선 고체분산체의 특성분석에서 나타난 결과에서 예상되었던 바와 같은 높은 용출률 향상을 보여주었다.

삼중층 생체 외 용출거동. 생체 외 용출거동은 용출시험 제 1 법을 통해 진행하였으며 인공위액(pH 1.2)에서 2시간, 인공장액(pH 6.8)에서 24시간 동안 용출시험을 실시하였고 그 결과를 각각 Figures 8과 9에 그래프로 나타내었다.

먼저 인공위액에서 2시간 동안의 용출시험 결과 Figure 8과 같이 정제들의 경우 대체적으로 빠른 용출을 보이며 높은 최종 용출률을 대부분 30% 미만의 최종 용출률을 보이며 위액의 낮은 pH에서도 방출이 제어되는 것을 보여주었다. 그러나 대부분의 정제들이 약 10% 이상의 초기 방출을 보이는 것을 볼 수 있었다.²³ 이것은 정제의 모양에 따른 영향으로 정제의 모양을 보게 되면 약물층인 가운데층을 방출 제어층인 윗층과 아래층 사이에 끼워 놓은 모양(Figure 2)으로 가운데층의 바깥부분이 외부에 노출되어 있다. 이러한 이유 때문에 정제가 체액과 만나 위 아래 층이 팽창하면서 가운데층의 노출부위를 완전히 감싸기 전에 먼저 노출된 가운데층의 바깥부위에서 약물이 먼저 방출된 것으로 사료된다.

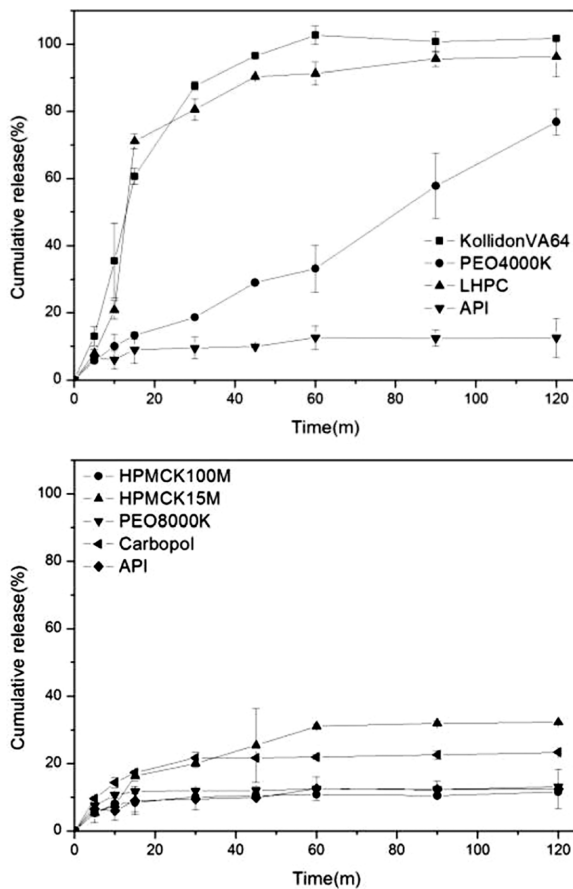


Figure 8. Release behavior of nifedipine multi-layer tablets for batch 1~7 and API (pH 1.2, 2 h).

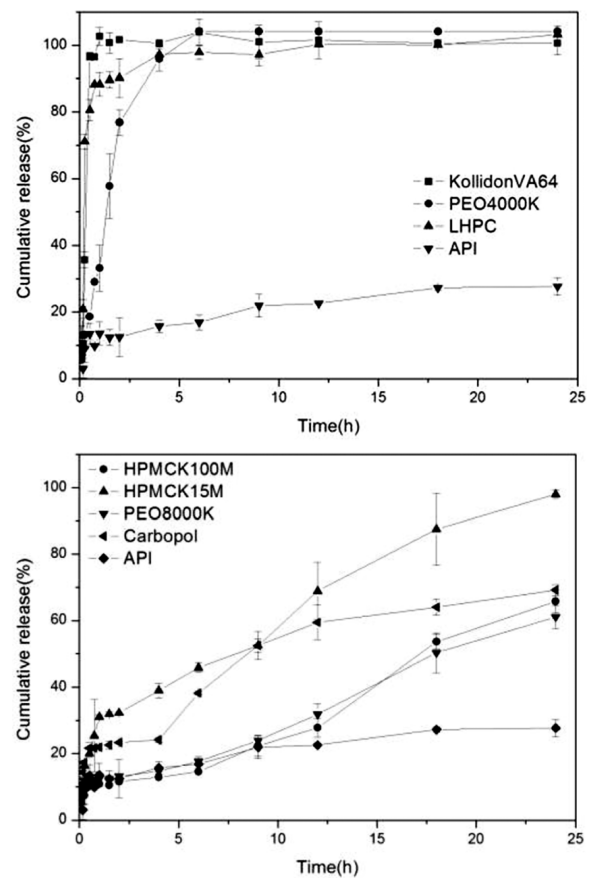


Figure 9. Release behavior of nifedipine multi-layer tablets for batch 1~7 and API (pH 6.8, 24 h).

Figure 9에 나타난 인공장액에서 24시간 동안의 용출시험 결과를 살펴보면 Kollidon VA64 정제의 경우, 용출 시작 1시간만에 거의 100%의 용출률을 달성했으며 다음으로 L-HPC 정제가 4시간, PEO 4000K 정제가 6시간만에 100% 용출률에 도달하였다. 이 결과 Kollidon VA64와 L-HPC 그리고 PEO 4000K 정제는 24시간 서방정제로서는 부적합함을 보여주었다. 앞선 3가지 고분자 정제와 다르게 나머지 고분자 정제들은 Figure 9와 같이 확인한 서방성 특성을 보여주었는데 각 정제의 24시간 동안의 최종 용출률이 HPMC K100M, HPMC K15M, PEO 8000K, Carbopol 각각 65, 98, 61, 69%로 나타났다. 처음 용출 시작시점부터 24시간의 용출시험이 끝날 때까지 서서히 증가되는 약물 방출을 보여주었다. 24시간 동안 방출률이 60%대에 머문 HPMCK 100M, PEO 8000K, Carbopol의 경우 방출이 아직 진행되고 있는 것으로 사료되어진다. HPMC K15M 정제의 경우 24시간 동안 지속적인 서방형 방출의 패턴을 보여주면서 최종 용출률 98%로 7개의 삼중층 정제 중에 24시간 서방성 방출 정제라는 이번 실험에 가장 부합하는 결과를 보여주었다.

결론

본 연구는 매우 짧은 반감기를 가지는 니페디핀의 복용편의성과 약물전달의 효율을 높이기 위하여 니페디핀의 24시간 서방화를 위한 목적으로 실험을 진행하였다. 이를 위하여 가운데 층에 니페디핀 고체분산체층을 제조하고, 바깥층을 서방성 고분자로 만든 삼중층 제형을 설계하였으며 니페디핀의 난용성을 개선하기 위해 가운데 층은 니페디핀과 PVP K30을 분무건조법을 통해 고체분산체를 제조하여 사용하였다.

니페디핀과 PVP K30의 고체분산체의 경우 형태학적, 결정학적, 구조학적 분석을 통해 분석한 결과 표면적이 확연하게 증가하였으며 니페디핀의 결정성은 사라지고 PVP K30에 약물이 포접되어 있음을 확인할 수 있었고 이 결과 3배 이상의 용출을 향상을 보였다.

이러한 중간층 고체분산체와 위아래층의 여러 수용성 고분자를 이용한 삼중층 제형의 비교 분석결과 HPMC K15M의 제형에서 서방성 방출 패턴을 확인하였으며 24시간 동안 98%의 최종 용출률로 니페디핀의 24시간 서방 정제화에서 가장 좋은 결과를 보여주었다. 이러한 실험결과를 통해 니페디핀

의 서방화 삼중층 제형에 대한 가능성을 발견할 수 있었고 니페디핀 뿐만 아니라 여러 약물에 적용할 수 있을 것이라 사료된다.

감사의 글: 본 연구는 한국연구재단 BK21플러스사업, 바이오-의료기술개발(2012M3A9C6050204)과 기술사업화지원사업(814005-03-1-HD020)에 의해 수행되었습니다.

참 고 문 헌

1. L. Ho, R. Muller, K. C. Gordon, P. Kleinebudde, M. Pepper, T. Rades, Y. Shen, P. F. Taday, and J. A. Zeitler, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **71**, 117 (2009).
2. M. Ashraf, V. L. Iuorno, D. Coffin-Beach, C. A. Evans, and L. L. Augsburger, *Pharm. Res.*, **11**, 733 (1994).
3. J. Huang, R. J. Wigent, C. M. Bentzley, and J. B. Schwartz, *Int. J. Pharm.*, **319**, 44 (2006).
4. H. Suzuki and H. Sunada, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 1688 (1997).
5. W. Z. Yusof, *Singapore Medical J.*, **29**, 498 (1988).
6. M. H. L. Li, G. Khang, and J. Gao, *Inter. J. Pharm. Sci.*, **3**, 65 (2013).
7. T. T. Tran, P. H. Tran, and B. J. Lee, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **72**, 83 (2009).
8. T. Ohara, S. Kitamura, T. Kitagawa, and K. Terada, *Int. J. Pharm.*, **302**, 95 (2005).
9. R. H. Dave, A. D. Patel, E. Donahue, and H. H. Patel, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **38**, 930 (2012).
10. Y. Woo and K. Na, *Inter. J. Tissue Regen.*, **3**, 63 (2012).
11. T. Mizoe, S. Beppu, T. Ozeki, and H. Okada, *J. Contr. Rel.*, **120**, 205 (2007).
12. J. D. Ormes, D. Zhang, A. M. Chen, S. Hou, D. Krueger, T. Nelson, and A. Templeton, *Pharm. Dev. Technol.*, **18**, 121 (2013).
13. S. Rujivipat and R. Bodmeier, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **76**, 486 (2010).
14. A. Paudel and G. Van den Mooter, *Pharm. Res.*, **29**, 251 (2012).
15. P. Gupta, V. K. Kakumanu, and A. K. Bansal, *Pharm. Res.*, **21**, 1762 (2004).
16. J. H. Lee, J. W. Bae, and C. R. Shim, *Inter. J. Tissue Regen.*, **3**, 83 (2012).
17. T. Mizoe, S. Beppu, T. Ozeki, and H. Okada, *J. Contr. Rel.*, **120**, 205 (2007).
18. G. Bertrand, P. Roy, C. Filiatre, and C. Coddet, *Chem. Eng. Sci.*, **60**, 95 (2005).
19. M. Shibata, K. Otsubo, M. Ohara, R. Omae, T. Niwa, and K. Danjo, *Yakugaku Zasshi*, **132**, 1317 (2012).
20. D. H. Yang and H. J. Chun, *Inter. J. Tissue Regen.*, **4**, 41 (2013).
21. J. Chen, L. Qiu, M. Hu, Y. Jin, and J. Han, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **34**, 588 (2008).
22. N. Ahuja, O. P. Katare, and B. Singh, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **65**, 26 (2007).
23. S. Lu, W. F. Ramirez, and K. S. Anseth, *J. Pharm. Sci.*, **89**, 45 (2000).