

습식 과립을 통해 용해도가 개선된 나프록센 나트륨 제형 설계

이성원[#] · 조훈휘[#] · 김진우 · 김남영 · 김필운 · 송철의 · 이원찬 · 최정민 · 송정은 · 강길선[†]

전북대학교 바이오나노융합공학과, 고분자나노공학과, 고분자융합소재연구소
(2020년 9월 14일 접수, 2020년 12월 5일 수정, 2021년 1월 25일 채택)

Design of Naproxen Sodium Formulations with Improved Solubility by Wet Granulation

Seong Won Lee[#], Hun Hwi Cho[#], Jin Woo Kim, Nam Yeong Kim, Pil Yun Kim, Cheol Ui Song,
Won Chan Lee, Jeong Min Choi, Jeong Eun Song, and Gilson Khang[†]

Department of Bionanotechnology and Bio-Convergence Engineering, Department of Polymer Nano Science & Technology and Polymer Materials Fusion Research Center, Chonbuk National University,
567 Baekje-daero, Deokjin-gu, Jeonju-si, Jeollabuk-do 54896, Korea

(Received September 14, 2020; Revised December 5, 2020; Accepted January 25, 2021)

초록: 최근 유전 및 노화로 인해 관절염(류마티스, 퇴행성 관절염 등)으로 고통받는 환자들이 증가하고 있으며, 이들 대부분의 환자들은 지속적인 통증으로 인해 건강 관련 삶의 질(HQRL)이 저하되고 있다. 통증 치료를 위해서는 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)가 널리 사용되고 있으며, 대표적인 치료제로 나프록센 나트륨(NAP)이 사용된다. NAP는 발열, 염증, 통증을 일으키는 프로스타글란딘(PG)의 생성에 관여하는 효소인 사이클로옥시게나제 1과 2(COX-1, COX-2)를 억제하는 장점이 있으며, 상대적으로 반감기가 12시간이다. 그러나 NAP는 하루에 2번 275-550 mg의 경구 투여에 의해 용해도가 낮고 흡수도가 높은 생물약제학적 분류체계 class 2 약물이다. 나프록센 나트륨의 낮은 용해도를 개선하기 위해 수용성 고분자인 폴리비닐피롤리돈(PVP-K30), 폴리비닐알콜(PVA), 전분과 NAP를 습식 과립법으로 과립을 제조하였다. 이후 NAP의 향상된 형태와 용해도를 확인하고자 주사전자현미경(SEM), 시차주사 열량분석법(DSC), X선 회절분석법(XRD), 푸리에 변환 적외선 분광학(FTIR) 및 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 통해 확인하였다. 이러한 결과를 바탕으로 습식 과립 형성을 통해 NAP의 용해도가 향상되었음을 보여주었고, 즉시 방출 효과인 속방정으로써 관절염에 대한 치료제로 응용 가능하다는 것을 보여주었다.

Abstract: Recently, many patients are suffered from arthritis including osteoarthritis, rheumatoid arthritis due to increment in genetic disease and aging. Most patients with arthritis have a relatively low health-related quality of life (HRQL) due to persistent pain. For the treatment of pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used and among them, naproxen sodium (NAP) is typically applied. NAP has merits in inhibiting cyclooxygenases 1 and 2 (COX-1, COX-2), enzymes involved in the production of prostaglandin (PG) which cause fever, inflammation, and pain, and has a relatively long half-life of 12 h. However, NAP is a biopharmaceutics classification system (BCS) class 2 drugs with low solubility and high absorption by oral administration of 275~550 mg per time, twice a day. Herein, the low solubility of NAP was improved by wet granulation of the water-soluble polymer polyvinylpyrrolidone (PVP-K30), polyvinyl alcohol (PVA), starch, and NAP. The improved morphology and solubility of NAP was confirmed by scanning electron microscope (SEM), differential scanning calorimetry (DSC), X-ray diffraction (XRD), Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), and high-performance liquid chromatography (HPLC). Overall results showed enhanced solubility of NAP through the wet granule formation and showed promising treatment for arthritis as immediate release medicinal effects.

Keywords: naproxen sodium, wet granulation, non-steroidal anti-inflammatory drug, rheumatoid arthritis.

[#]These authors contributed equally to this work.

[†]To whom correspondence should be addressed.

gskhang@jbnu.ac.kr, ORCID[®]0000-0002-6452-5653

©2021 The Polymer Society of Korea. All rights reserved.

서 론

최근 유전 및 노화로 인한 관절염으로 환자가 꾸준히 증가하고 있다. 환자의 대부분은 염증으로 인한 통증이 발생하여 고통받고 있으며, 이에 따라 일반인보다 건강 관련 삶의 질(health related quality of life, HRQL)이 상대적으로 낮은 편이다.¹ 현재 통증을 감소시키는 방법으로 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAIDs) 약물을 이용한 치료법이 주로 사용되고 있다.

류마티스 관절염 치료 목적으로 사용되는 비스테로이드성 항염증제는 나프록센(naproxen)과 염 형태의 나프록센 나트륨(naproxen sodium, NAP)이 대표적이다. 나프록센과 NAP는 발열, 염증, 통증을 일으키는 프로스타글란딘(prostaglandin, PG)의 생성에 관여하는 효소인 사이클로옥시게나제(cyclooxygenase) 1과 2(COX-1, COX-2)를 가역적으로 억제하여 항염, 진통, 해열, 혈소판 기능억제 등의 작용 효과를 가진다.^{2,4}

NAP는 12시간의 상대적으로 긴 반감기로 1회 275~550 mg, 1일 2회 경구 투여하고 낮은 용해도와 높은 흡수도를 가지는 생물약제학적 분류체계(biopharmaceutics classification system, BCS) class 2 약물이며, 상대적으로 낮은 약물함량으로 일반의약품으로 구분된다. NAP는 지용성의 작은 비늘 모양 입자로 구성되어 있으며, 염의 구조를 가지고 있어 기존 나프록센보다 상대적으로 물에 잘 녹는 특성을 가진다. 또한 낮은 pH보다 높은 pH에서 쉽게 용해되는 특성으로 속방정(immediate release) 제조에 용이하며 상대적으로 체내 흡수 속도가 빠르다고 알려져 있으나, 드물게 소화불량, 신장질환, 간장질환, 발진 등의 부작용이 있다. 최근에는 필요에 따라서 COX-1과 COX-2를 선택적으로 억제할 수 있는 연구 및 부작용을 감소시키는 연구가 활발히 진행 중이다. 이러한 특성을 가지는 NAP는 급성 통증과 같이 갑자기 통증이 발생하는 상황에서 기존 나프록센보다 더 신속한 효과를 나타낼 수 있다.^{5,6}

과립 제조방법은 크게 건식과립, 습식과립이 있으며 이번 연구에서는 습식과립을 이용하여 과립을 제조하였다. 이는 NAP의 가용화를 높여, 용출률을 개선시키고, 체내 빠른 흡수를 용이하게 하여, 신속한 약물작용 효과를 얻을 수 있기 때문이다. 습식과립은 과립을 제조하기 위한 일반적인 방법으로 혼합, 연합, 제립, 건조, 정립, 후혼합의 과정을 거치며 과립을 제조하는 방법으로 약물의 유동성 향상, 압축 및 밀도 향상, 균일한 혼합물 제작이 가능하다는 장점이 있다. 먼저 혼합단계는 활택제(lubricants)와 결합제를 제외한 여러 첨가물을 모델약물과 혼합하는 과정이며, 이후 결합액과 혼합물을 이용하여 과립을 형성하는 단계가 연합이다. 연합 후 체를 이용하여 일정한 크기의 과립을 제조하는 단계를 제립이라 하고 제립 후 과립을 건조하고 더 작은 크기의 체를 사용하여 정립하면 최종적으로 균일한 크기의 과립이 제조된다.

습식과립에 사용되는 결합액은 물과 유기용매를 사용하며 건조 공정이 있기 때문에 습도 및 온도에 민감한 성분을 제외하고는 사용이 가능한 특성이 있다.^{7,8}

수용성 고분자로 사용된 폴리비닐피롤리돈(poly vinyl-pyrrolidone, PVP-K30)은 백색의 분말 형태로 우수한 수용해도와 생체 이용률을 향상시킬 수 있는 장점을 가지며 제약 산업에서 주로 정제 및 과립용 결합제로 사용된다. 이와 더불어 유동 보조제, 분산제, 안정제, 점결제 등으로도 다양하게 사용된다.⁹

폴리비닐알콜(polyvinyl alcohol, PVA)은 성형가공성이 용이하고 우수한 접착강도 및 기계적 성질 등의 장점이 있다. 그 중에서도 구조에 수산화기(-OH)가 존재하여 우수한 수용해도 및 생체적합성을 가지는 대표적인 친수성 고분자이다. 이와 같은 특성으로 제약 산업에서는 난용성 약물의 가용화 목적으로 주로 사용된다.¹⁰

젓당(lactose)은 글루코스 1분자와 갈락토스 1분자로 구성된 이당류로 우수한 수용해성을 가지며 무색 무취의 특성으로 제약 분야에서 주로 정제, 캡슐제, 과립제 제작 시 제형의 부피를 증가시키는 목적의 부형제로 사용된다.¹¹

이번 연구는 나프록센 나트륨의 낮은 용해도 및 용출률을 개선하기 위해 수용성 고분자와 여러 첨가제를 습식과립으로 과립을 제조하였고 FTIR, DSC, SEM, XRD, HPLC, 용출시험을 통해 제작된 NAP 습식 과립정의 특성분석 및 용출거동을 확인하고자 한다.

실 험

시약 및 재료. 본 실험의 모델약물은 나프록센 나트륨(naproxen sodium, NAP) (HWAIL, 한국)을 사용하였으며, 용해도 개선을 위한 수용성 고분자로 폴리비닐알콜(polyvinyl alcohol, PVA)(Sigma-Aldrich, 미국), 폴리비닐피롤리돈(polyvinyl-pyrrolidone, PVP-K30)(SHOWA, 일본), 전분(starch)(SHOWA, 일본)을 사용하였다. 원활한 과립 제조를 위해 젓당(lactose monohydrate)(Junsei Chem Co. Ltd., 일본)과 미결정 셀룰로오스(microcrystalline cellulose, MCC)(JRS Pharma, 독일)를 부형제로 사용하였으며, crosporvidone (polypladone XL-10) (ISP Tech, 미국)을 붕해제로 사용하였고 스테아린산 마그네슘(magnesium stearate, MgSt)(Nitika Chemical, 일본)을 활택제로 첨가하여 과립을 제조하였다. 제조된 과립물 및 약물 방출 거동을 비교하기 위해 인스나프록센정®(Korea Inspharm Inc., 한국)을 대조군으로 사용하였다. 실험에 사용된 모든 유기 용매는 HPLC 등급을 사용하였다.

NAP 과립 및 정제 제조. NAP 습식 과립정은 NAP의 낮은 용해도를 개선하기 위해 수용성 고분자인 PVP-K30, PVA, 전분을 가용화제로 사용하였으며, 부형제로 MCC와 lactose, 붕해제와 활택제로 crosporvidone과 MgSt를 각각 사용하여 제

Table 1. Formulation of Naproxen Sodium Wet Granulation Tablets

Batch	(unit: mg)						
	1	2	3	4	5	6	7
NAP	275	275	275	275	275	275	275
PVP-K30	15	30	-	-	-	-	-
PVA	-	-	15	30	-	-	-
Starch	-	-	-	-	15	30	-
MCC				70			
Lactose				70			
Crospovidine				50			
MgSt				5			
Total	485	500	485	500	485	500	470

조하였다. 습식 과립정에 사용된 과립은 에탄올(EtOH)과 증류수 비를 3:7로 혼합하여 30% 에탄올을 결합제로 제조하여 사용하였으며, 먼저 모델약물인 NAP와 수용성 고분자, 부형제, 붕해제를 Table 1처럼 혼합하고 결합액을 소량씩 첨가하여 연합과정을 수행하였고 이후 600 µm의 체를 이용하여 균일한 과립물을 제조하였다. 제조된 과립물은 60 °C의 오븐에서 충분한 시간 동안 건조하여 결합액을 증발하였다. 건조가 완료된 과립물은 600 µm보다 작은 체를 이용하여 정립과정을 거쳐 최종적으로 일정한 크기분포를 가지는 습식 과립물을 제조하였다. 이후 나프록센 나트륨 습식 과립정을 제조하기 위해 제조된 과립물과 활택제를 12 mm 몰드에 넣고 타정하였다. 제조된 과립 및 습식 과립정은 사용 전까지 데시케이터에서 보관하였다.

과립의 구조학적 분석. NAP, PVP-K30, PVA, 전분 그리고 제조된 각 과립물의 화학적 변화를 관찰하고자 FTIR(GX, Perkin Elmer, 미국)을 이용하여 KBr법으로 측정하였다. 분석 파장은 4000~400 cm⁻¹ 범위로 설정하였으며, 모든 시료는 KBr과 1:100의 비율로 혼합하여 박판을 제조하였다.

과립의 결정학적 분석. NAP, PVP-K30, PVA, 전분 그리고 제조된 각 과립물의 결정화도 분석을 위해 PXRD(powder X-ray diffraction, MAX 2500 X-ray diffrac-tometer, 일본)를 이용하였다. 분석은 10~50° 범위에서 4°/min의 속도로 수행하였으며, 배향이 발생하지 않도록 30 mA, 40 kV 조건으로 투명한 유리기판에 일정량의 시료를 충분히 고정하여 측정하였다.

과립의 열적 분석. NAP, PVP-K30, PVA, 전분 그리고 제조된 각 과립물의 열전이를 확인하기 위하여 시차주사 열량계(differential scanning calorimetry, DSC, DSC 4000, Perkin Elmer Inc., 미국)를 이용하였다. DSC는 20 °C/min의 속도로 온도를 상승시키며 0~300 °C 범위에서 측정하였다.

과립의 형태학적 분석. NAP, PVP-K30, PVA, starch 그리

고 제조된 각 과립물의 표면 및 입자상태를 관찰하기 위해 주사전자현미경(LV-SEM, S-3000N, Hitachi Co, Tokyo, 일본)을 이용하였다. SEM 분석은 탄소테이프 위에 각 시료를 충분히 고정시키고 아르곤 가스 환경에서 120초 동안 백금-팔라듐 코팅을 실시한 후 샘플을 제조하여 측정하였다. 제조된 각 시료는 20.0 kV에서 관찰하였다.

NAP 습식 과립정의 생체 외 용출거동. NAP 습식 과립정의 용출시험은 대한 약전에 기재된 용출시험법 및 제조방법을 기반으로 수행되었다. 용출시험은 대한약전에 명시된 제1 회전검체통법을 사용하였고 용출액은 대한약전에 명시된 제2액(pH 6.8 시험액)을 사용하였으며, 회전속도는 100 rpm, 용출액 온도는 37±0.5 °C, 용출액은 900 mL로 설정하였다. 정해진 시간마다 2 mL의 시료를 취하였고 취한 만큼 용출액을 다시 주입하였다. 취한 시료는 0.45 µm PTFE 필터로 여과한 후 HPLC 분석을 실시하였다. 용출기는 DST-610(Labfine Sci Instr., 한국)을 사용하였다.

HPLC 조건. 제조된 NAP 과립정의 방출거동을 확인하기 위한 HPLC 분석은 HPLC 시스템(NS-4000, Futecs, 한국)을 사용하였고, 오토샘플러(NS-6000, Futecs, 한국)와 ProntoSIL 120-5 C₁₈ SH(4.6×250 mm, 5 µm, Knauer, 독일) 컬럼을 이용하여 측정하였다. 검출파장은 235 nm, 유속은 1.0 mL/min, 시료 주입량은 20 µL로 설정하였다. 이동상은 메탄올(MeOH)과 증류수(distilled water)를 80:20(v/v %)의 비율로 혼합하여 사용하였고, 사용하기 전 충분한 시간 동안 초음파 분쇄기를 실시하여 잔존가스와 기포를 제거 후 사용하였다.

결과 및 토론

과립의 구조학적 분석. NAP와 PVP-K30, PVA, 전분을 이용하여 제조된 과립물의 구조학적 특성분석 및 물리화학적 상호작용을 확인하기 위한 FTIR 그래프를 Figure 1에 명시하였다. 모델 약물인 NAP의 주요 피크는 C-H aliphatic stretching(2950 cm⁻¹), C=C aromatic stretching(1630 cm⁻¹), CO₂ stretching(1584 cm⁻¹), C-O stretching(1251 cm⁻¹)에서 확인되었다.^{12,13} PVP-K30은 3410, 2951, 1645 cm⁻¹에서 주요 피크가 확인되었으며,^{14,15} PVA는 3308, 2910, 1730, 1427, 1089 cm⁻¹에서 확인되었고,¹⁶ 전분은 1148, 1077, 929, 860 cm⁻¹에서 주요 피크가 확인되었다.¹⁷ 특히, PVA의 1730 cm⁻¹ 피크는 아세트레이트그룹에 C-O에 의한 고유 특성이 나타난 것이다(Figure 1(a)).¹⁶ 모든 배합조건(Bach 1~7)에서 NAP와 PVP-K30, PVA, 전분의 주요 피크가 확인되었고, 새로운 피크는 확인되지 않았다(Figure 2(b)). 이를 통해 습식 과립으로 제조된 과립물 제조 시 사용된 나프록센과 PVP-K30, PVA, 전분은 서로 상호작용하며, 모델 약물인 NAP가 변성되지 않았음을 확인할 수 있었다.

과립의 열적, 결정학적 분석. Figure 2는 NAP와 PVP-K30,

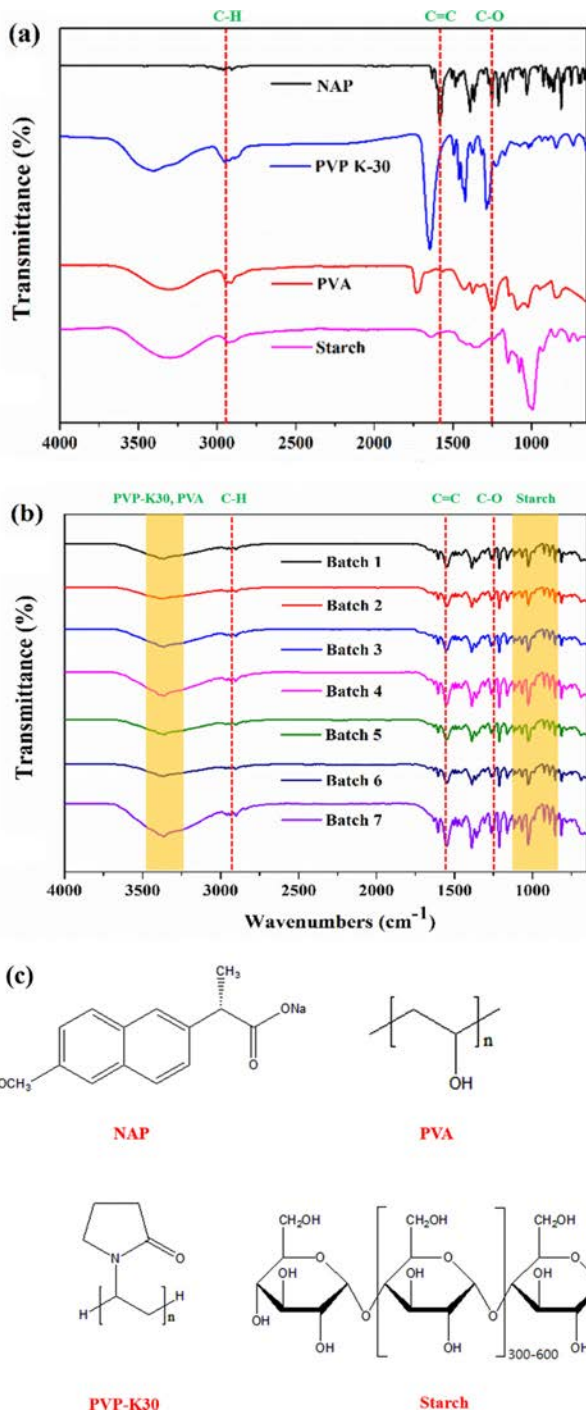


Figure 1. (a) FTIR spectra of NAP, PVP-K30, PVA, and starch; (b) Batch 1, Batch 2, Batch 3, Batch 4, Batch 5, Batch 6, and Batch 7; (c) chemical structures.

PVA, 전분의 열적 특성 분석을 위한 DSC 데이터이다. Figure 2(a)를 보면 NAP의 흡열피크는 260 °C 부분에서 확인되었고, NAP의 용해도 개선을 위한 과립물 제조에 사용된 수용성 고분자인 PVP-K30, PVA, 전분은 125 °C 부근에서 완만한 흡

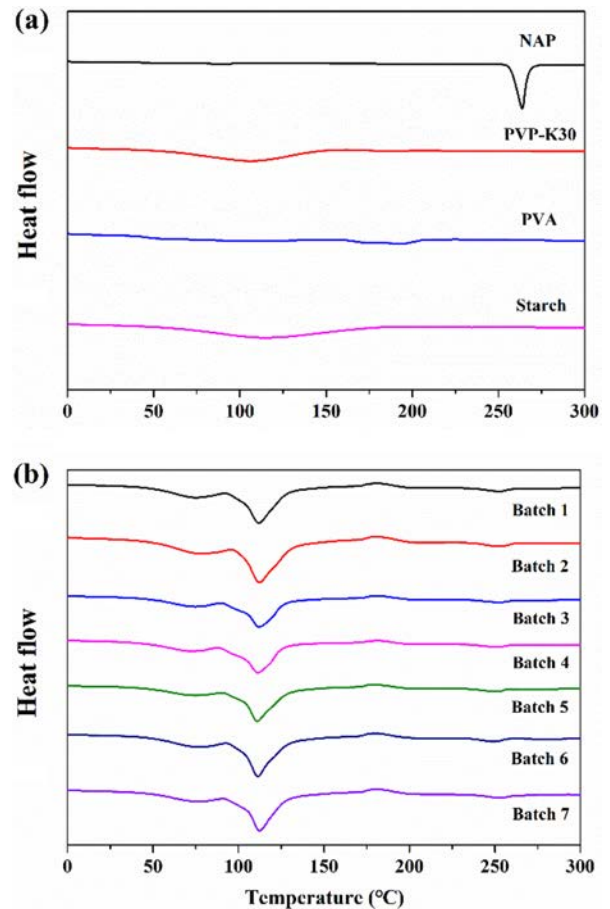


Figure 2. (a) DSC thermograms of NAP, PVP-K30, PVA, and starch; (b) Batch 1, Batch 2, Batch 3, Batch 4, Batch 5, Batch 6, and Batch 7.

열피크를 보이는 것을 확인하였다. 제조된 모든 과립물(Batch 1~7)에서 MCC와 lactose이 가지는 수소결합으로 인해 110 °C 부근에서 흡열피크가 생성된 것을 확인할 수 있었으며, 모델 약물인 NAP의 흡열피크는 260 °C 부근 완만한 피크를 보이는 것을 확인하였다(Figure 2(b)). 이를 통해 수용성 고분자와 여러 첨가제를 이용하여 제조된 NAP 과립물이 잘 형성되었으며 습식 과립 공정에서 문제가 없었음을 확인할 수 있었다.

Figure 3은 NAP와 PVP-K30, PVA, 전분의 결정학적 특성 분석을 위한 XRD 데이터이다. 모델 약물인 NAP는 수용성 고분자와 비교했을 때 상대적으로 높은 결정화 피크를 나타냈으며, 수용성 고분자로 사용된 PVP-K30은 무정형의 피크가 확인되었고 PVA와 전분은 낮은 결정화 피크를 보였다(Figure 3(a)). 또한 각 배치에서 원약물인 NAP의 피크가 감소하는 것을 확인하였다. 이는 수용성 고분자와의 혼합 과정에서 주약물인 NAP의 결정성이 감소되었기 때문이다.

과립의 형태학적 분석. NAP, PVP-K30, PVA, 전분 및 제조된 과립물의 형태학적 분석을 위해 SEM 분석을^{18,19} 실시

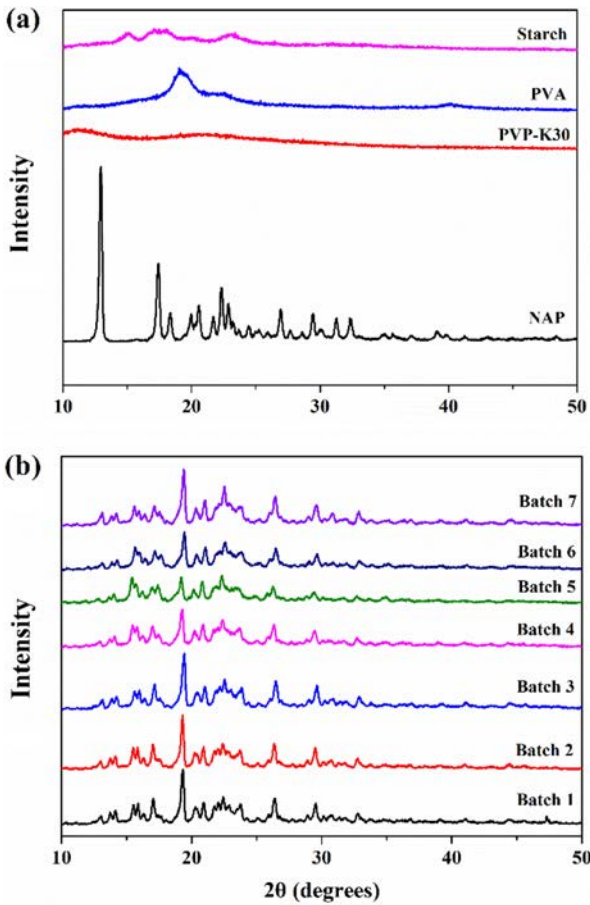


Figure 3. (a) XRD patterns of NAP, PVP-K30, PVA, and starch; (b) Batch 1, Batch 2, Batch 3, Batch 4, Batch 5, Batch 6, and Batch 7.

하였으며, 그 결과는 Figure 4에 나타났다. NAP는 100 μm 이하의 입자크기와 불규칙한 형태 및 분포를 확인할 수 있었으며, PVP-K30은 30 μm 이하의 입자크기를 가지고 있으며 상대적으로 균일한 구와 비슷한 형태를 확인할 수 있었다. PVA는 NAP와 비슷한 입자크기를 형성하고 있었으며, PVP-K30과 달리 경계가 확실하게 구분된 입자의 형태를 확인할 수 있었다. 전분은 10 μm이하의 균일한 입자크기를 가지며 균일한 직경을 가지는 크기 분포를 확인하였다. 제조된 과립물에서는 NAP와 PVP-K30, PVA, 전분이 가지고 있던 형태학적 특성이 나타나지 않았으며 전체적으로 입자들끼리 균일하게 응집되어 있는 모습을 확인할 수 있었고, 각각의 과립물에서 우수한 과립 형성을 확인하였다. 모델 약물의 용해도 개선을 위한 과립물 제조 시 사용된 수용성 고분자의 함량이 증가함에 따라 과립의 크기는 증가함을 확인하였지만 일정한 입자 크기와 분포를 나타내는 것으로 보아 수용성 고분자의 함량은 과립물 형성에 영향을 미치지 않는다고 사료된다.

NAP 습식 과립정의 생체 외 용출거동. Figure 5는 낮은 용해도를 가지는 NAP와 용해도 개선의 목적으로 PVP-K30,

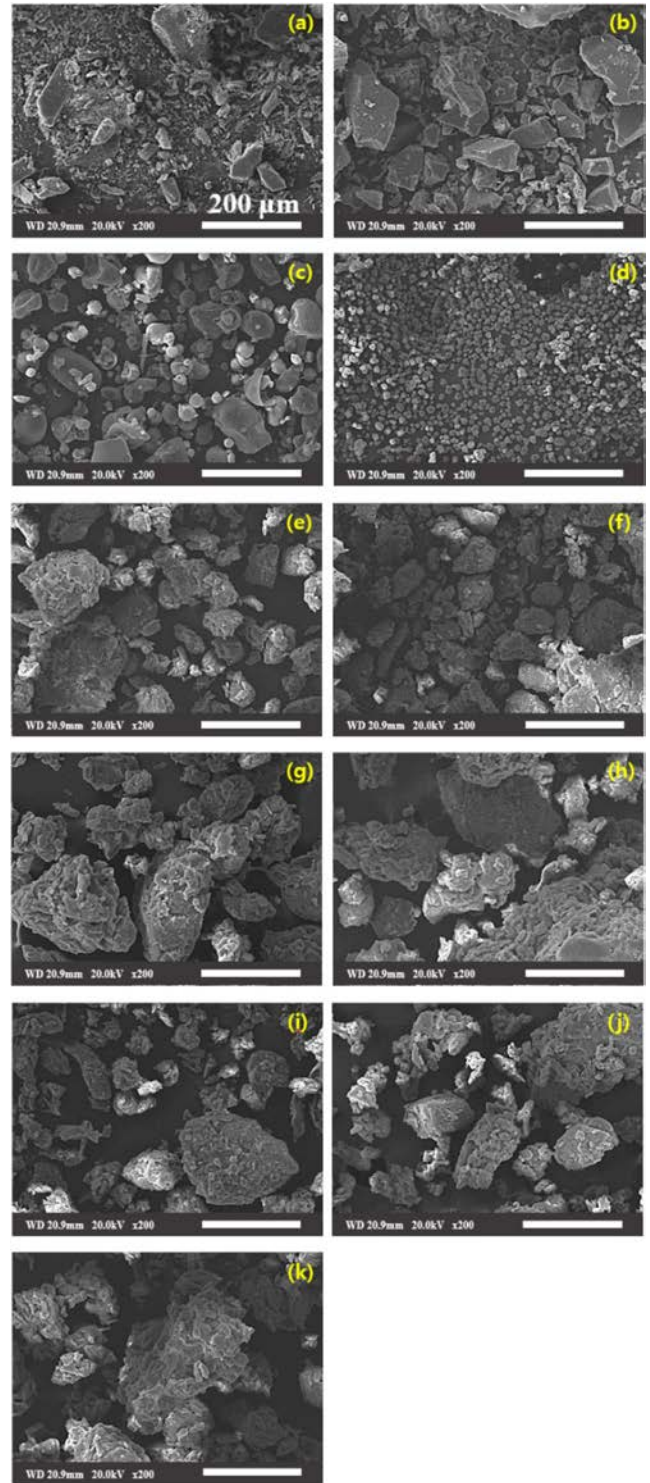


Figure 4. (a) SEM images of NAP; (b) PVP-K30; (c) PVA; (d) starch; (e-k) Batches 1-7.

PVA, 전분을 수용성 고분자로 이용하여 과립물을 제조한 후 활택제를 비롯한 여러 첨가제를 이용하여 최종적으로 제조된 NAP 습식 과립정의 약물 방출거동 데이터이다. 약물 방출거

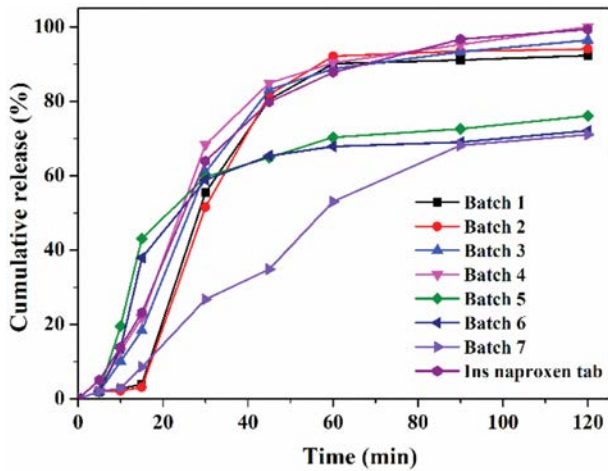


Figure 5. Release behavior of naproxen tab, Batch 1, Batch 2, Batch 3, Batch 4, Batch 5, Batch 6, and Batch 7.

동 시험은 상대적으로 높은 pH에서의 빠른 용해 특성을 가지는 NAP의 빠른 약물 방출거동을 위해 대한 약전에 명시된 제2액(pH 6.8 시험액)을 용출액으로 사용하여 2시간 동안 진행하였다. 모든 batch는 동일한 조건에서 제조하였으며, batch 1과 2는 PVP-K30, batch 3과 4는 PVA, batch 5와 6은 전분을 용해도 개선을 위한 수용성 고분자로 사용하여 함량별로 과립물을 제조하였고, 마지막 batch 7은 제조된 NAP 습식 과립정의 비교를 위해 수용성 고분자가 함유되어 있지 않은 배합조건이다. PVP-K30과 PVA를 이용한 batch 1와 2, 3과 4는 2시간 동안 90%이상의 약물을 방출하였고 전분을 이용한 batch 5와 6 그리고 수용성 고분자가 없는 batch 7은 70% 정도의 약물 방출을 보였다. 초기 약물 방출거동을 보면 15분 후 batch 5, 6에서 가장 높은 약물 방출거동을 확인할 수 있었으며, 전분, PVA, PVP-K30 순으로 40%, 20%, 3% 정도의 약물 방출거동이 나타났다. 동일한 수용성 고분자를 사용한 batch의 경우 수용성 고분자의 함량과는 무관하게 유사한 약물 방출거동을 나타냈으며 수용성 고분자가 함유되지 않은 batch 7과 비교해 보았을 때 상대적으로 빠른 약물 방출거동을 보였고, 빠른 약물 방출거동을 보이는 속방정의 이상적인 약물 방출 그래프를 나타냈다. 이러한 결과를 통해 수용성 고분자는 NAP의 낮은 용해도를 개선함과 동시에 이상적인 약물 방출을 가능하게 해준다는 것을 확인할 수 있었고, 이 중 batch 3, 4가 시판제로 사용된 인스나프록센정과 흡사한 방출거동을 보였다.

결론

본 연구는 습식 과립법과 수용성 고분자를 이용하여 낮은 용해도를 가지는 나프록센 나트륨(NAP)의 용해도를 개선하기 위한 제형 설계를 목적으로 진행하였다. NAP의 낮은 용

해도를 수용성 고분자인 PVP-K30, PVA, 전분을 이용하여 개선하고 높은 pH에서 빠른 약물 방출거동을 보이는 속방정을 설계하기 위해 습식 과립법으로 NAP 습식 과립을 제조하였다. 그 결과, 수용성 고분자가 함유된 모든 batch에서 NAP의 용해도가 개선됨을 확인하였다. FTIR, DSC, XRD, SEM을 이용하여 제조된 과립물의 구조학적, 열적, 결정학적, 형태학적 특성분석을 확인하였고, NAP의 용해도 개선 정도를 확인하기 위해 수용성 고분자가 함유된 batch와 함유되지 않은 batch로 나눠 나프록센 습식 과립정을 제조하였으며 HPLC 및 생체 외 용출거동을 통해 약물 방출거동을 확인하였다. 각각의 수용성 고분자를 이용한 batch는 유사한 약물 방출거동을 보였으며, 모든 batch는 빠른 약물 방출거동을 가지는 속방정의 이상적인 약물 방출그래프와 유사한 방출 그래프를 나타냈으며, 그 중에서도 PVA를 수용성 고분자로 사용한 batch 3, 4가 시판제로 사용된 한국인스팜의 일반의약품인 인스나프록센정과 흡사한 약물 방출거동을 보였다. 이러한 결과를 바탕으로 수용성 고분자를 통해 용해도가 개선된 NAP 습식 과립정의 제제학적 응용 가능성을 확인할 수 있었다.

감사의 글: 본 연구는 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 지원 받아 수행된 연구 교류지원사업(2019 K2A9A1A06098563)의 지원을 받아 수행된 연구이다.

참고 문헌

1. Wolfe, F.; King, S. X.; Watson, D. J. Gastrointestinal Symptoms and Health-related Quality of Life in Patients with Arthritis. *J. Rheumatol.* **2000**, *27*, 1373-1378.
2. Dewitt, D. L.; Meade, E. A.; Smith, W. L. PGH Synthase Isoenzyme Selectivity: The Potential for Safer Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Am. J. Med.* **1993**, *95*, 40S-44S.
3. Vane, J. Towards a Better Aspirin. *Nature* **1994**, *367*, 215-216.
4. Pairet, M.; Engelhardt, G. Distinct Isoforms (COX-1 and COX-2) of Cyclooxygenase: Possible Physiological and Therapeutic Implications. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **1996**, *10*, 1-17.
5. Sarkar, K.; Sadat, S. M. A.; Islam, M. S.; Jalil, R. Study of Ethyl Cellulose Based Sustained Release Microspheres of Naproxen Sodium. *Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.* **2011**, *10*, 123-129.
6. Savaroglu, G.; Caglar, M.; Ildaser, A. C.; Hur, E.; Ildaser, S. The Effect of Sonication Time on the Surface Morphology and Dissolubility of Naproxen Sodium Powders. *Appl. Surf. Sci.* **2019**, *492*, 66-72.
7. Shah, S. U.; Shah, K. U.; Jan, S. U.; Ahamad, K.; Rehman, A. U.; Hussain, A.; Khan, G. M. Formulation and *In Vitro* Evaluation of Ofloxacin-Ethocel Controlled Release Matrix Tablets Prepared by Wet. *Pak. J. Pharm. Sci.* **2011**, *24*, 255-261.
8. Mandal, S.; Basu, S. K.; Sa, B. Sustained Release of a Water-Soluble Drug from Alginate Matrix Tablets Prepared by Wet Granulation Method. *AAPS PharmSciTech.* **2009**, *10*, 1348-1356.
9. Martino, P. D.; Malaj, L.; Censi, R.; Martelli, S. Physico-

- Chemical and Technological Properties of Sodium Naproxen Granules Prepared in a High-Shear Mixer-Granulator. *J. Pharm. Sci.* **2008**, 97, 5263-5273.
10. Suzuki, H.; Sunada, H. Influence of Water-Soluble Polymers on the Dissolution of Nifedipine Solid Dispersions with Combined Carriers. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 482-487.
 11. Kirk, J. H.; Dann, S. E.; Blatchford, C. G. Lactose: A Definitive Guide to Polymorph Determination. *Int. J. Pharm.* **2007**, 334, 103-114.
 12. Sharma, P.; Chawla, A.; Pawar, P. Design, Development, and Optimization of Polymeric Based-Colonic Drug Delivery System of Naproxen. *Sci. World J.* **2013**, 2013, 654829.
 13. Tang, B.; Wang, J.; Wang, Q.; Xiao, Y.; Huang, Y.; Liao, X.; Li, H. Calcium(II)-Naproxen Complex: Synthesis, Characterization, and Interaction with Human Serum Albumin. *Spectrosc. Lett.* **2016**, 49, 404-412.
 14. Omkaram, I.; Chakradhar, R. P. S.; Rao, J. L. EPR, Optical, Infrared and Raman Studies of VO²⁺ Ions in Polyvinylalcohol Films. *Physica B* **2007**, 388, 318-325.
 15. Olshavsky, M. A.; Allcock, H. R. Synthesis of CdS Nanoparticles in Solution and in a Polyphosphazene Matrix. *Chem. Mater.* **1997**, 9, 1367-1376.
 16. Goddeeris, C.; Mooter, G. V. D. Free Flowing Solid Dispersions of the Anti-HIV Drug UC 781 with Poloxamer 407 and a Maximum Amount of TPGS 1000: Investing the Relationship between Physicochemical Characteristics and Dissolution Behaviour. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2008**, 35, 104-113.
 17. Chen, Y.; Liu, S.; Wang, G. Kinetics and Adsorption Behavior of Carboxymethyl Starch on α -Alumina in Aqueous Medium. *J. Colloid Interface Sci.* **2006**, 303, 380-387.
 18. Tan, J.; Balasubramanian, B. M. Particle Size Measurements and Scanning Electron Microscopy (SEM) of Cocoa Particles Refined/Conched by Conical and Cylindrical Roller Stone Melangers. *J. Food Eng.* **2017**, 212, 146-153.
 19. Roth, G. A.; Neu-Baker, N. M.; Brenner, S. A. SEM Analysis of Particle Size During Conventional Treatment of CMP Process Wastewater. *Sci. Total Environ.* **2015**, 508, 1-6.

출판자 공지사항: 한국고분자학회는 게재된 논문 및 기관 소속의 관할권 주장과 관련하여 중립을 유지합니다.