약제학회지(2007), 제 37 권 제 4 호
J. Kor. Pharm. Sci., Vol. 37, No. 4, 229-235 (2007)

다중층 과립 시스템에서 니페디핀의 방출 제어

이수영*,**・윤주용***・김병수*,**・김문석*・이봉**・강길선***・이해방*†

*한국화학연구원 융합바이오기술연구센터, **부경대학교 고분자공학과, ***전북대학교 고분자나노공학과

(2007년 7월 27일 접수・2007년 8월 13일 승인)

Controlled Release of Nifedipine in Multi-layered Granule System

Soo Young Lee*,, Ju Yong Youn***, Byung Soo Kim*,**, Moon Suk Kim*, Bong Lee**, Gilson Khang*** and Hai Bang Lee*†**

**Fusion Bio Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yuseong Ku, Daejeon, 305-343 Korea*
***Department of Polymer Engineering, Pukyong National University, 100, Nam Ku, Busan, 608-739 Korea*
****BK-21 Polymer BIN Fusion Research Team, Chonbuk National University, 664-14, Dukjin Ku, Jeonju 561-756, Korea*

(Received July 27, 2007・Accepted August 13, 2007)

ABSTRACT – Multi-layered granules were prepared by a fluidized-bed coater and uniformed granules were obtained with a size range between 950~1000 μm in diameter. The granule system was composed of three layers, i.e. seed layer with sugar sphere bead and a water-swellable polymer, middle layer with a drug, solubilizer and polymer, and the top layer of porous membrane with a polymeric binder.

The aim of this work is to find out the dependence of a drug dissolution rate on the amount of a water-soluble binder and a solubilizer in the granule system.

The results showed that the higher amount of hydrophilic binder in the porous membrane, gave the bigger pore size and porosity and made faster dissolution rate and also the higher amount of solubilizer in drug layer enhanced the dissolution rate of drug.

Key words – Multi-layered granule, Nifedipine, Fluidized-bed coater, Porous membrane, Solubilizer, Binder

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 제제로부터 약물의 방출을 제어할 수 있는 서방성 제제가 고안되었고, 고분자 필름 코팅, 염을 이용한 삼투압 유발, 그리고 매트릭스 시스템의 적용 등 다양한 노력들이 행해졌다.[1-3]

그 중에서 제제의 안정된 재현성 확립, 제제의 외관 개선, 표면 물성 개선, 복용 후 체내에서의 방출 부위 조절 등의 많은 이점이 있는 고분자 필름 코팅이 현재 많은 경구제제에서 응용되고 있으며, 특히 다양한 코팅법 중에서 유동층 코팅 방법 많이 사용된다. 유동층 코팅법은 식품이나 의약품의 미분체를 공기를 매개체로 하여 유동 시키면서, 노즐을 이용하여 액상의 코팅액을 미립화해서 분사시키고, 결국 용매를 건조, 코팅액의 고형분만이 입자에 코팅되게 하는 방법이다. 이는 팬코팅, 압축 코팅 등의 다른 코팅 방법과 비교해 볼 때, 상대적으로 입자의 치밀하고 균일한 과립화가 가능하고, 제품 공정이 단순화되고, 인건비가 적게 드는 등의 개발 및 생산 공정상의 장점을 가진다. 그래서 현재 식품, 의약품 등 다양한 산업에서 응용되고 있고, 특히 약물의 방출이 용이한 다중층 과립의 제조에도 유용하게 사용된다.[4-8]

다중층 과립은 제제 내에서 서로 다른 역할을 하는 여러 층으로 구성되어 있고, 제제 내에 포함된 약물의 방출을 보다 효율적으로 제어하고자 개발된 제형이다. 이 제형은 환자가 복용했을 때 보통의 정제처럼 붕해가 일어나지 않고, 외벽을 싸고 있는 다공성막으로 수분의 흡수와 함께 내부 약물의 용해가 발생하며, 이후 서서히 약물방출을 이루게 하는 매커니즘을 가진다. 이러한 매커니즘을 응용하면 지속적인 약물 방출이 가능한 서방성 과립의 제조가 용이해진다. 그리고 특히 물을 끌어들이는 층에 염을 첨가하여 삼투압을 유발하면, 체내에서의 물을 과립 내로 빨리 흡수시켜 약물의

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 042)860-7222, E-mail : hblee@krict.re.kr

방출 속도를 조절할 수 있다. 이번 연구에서 고안된 과립은 제제 내부로 물을 끌어들이는 층과 약물을 포함하는 층, 약물의 방출을 제어하는 다공성막 등의 독립된 세 개의 층으로 구성되고, 삼투압 유발 물질로 염화칼륨이 사용되었다.[9-11]

본 연구에서는 물에 대한 용해도가 10 μg/mL 보다 적은 고혈압 치료제인 니페디핀을 모델 약물로 선택하고, 약물의 서방화를 위해 다중층 과립을 제형으로 선정하였다.[12] 그리고 다중층 과립의 약물 방출을 제어하는 다양한 요인들 중, 다공성막 내의 결합제와 약물층 내에 포함된 가용화제의 비율에 따른 약물의 방출 거동을 확인하고자 하였다. 이를 위해 과립의 제조 후, 니페디핀의 방출 특성, 다공성막의 다공 형성 등을 다양한 실험 등을 통해 알아보았다. 그리고 지속적으로 일정한 약물의 방출을 가지는 서방성 과립을 제조하기 위해 첨가되는 과립 내부 성분들의 비율과 양, 과립 제조의 코팅 조건 등을 검토하였다.

실험 방법

시약

본 실험의 모델 약물은 고혈압 치료제인 니페디핀으로 Unique Chem. Co. Ltd.(India)에서 구입하였다. 과립 형성의 토대가 되는 코어 물질은 백당핵(sugar sphere)이 사용되었으며, IPS(Milan, Italy)에서 구입하였다. 또한 각 첨가제들의 필름 형성을 위한 결합제는 히드록시프로필 메칠셀룰로오스(HPMC E5, Dow Chemical, USA)와 히드록시프로필셀룰로오스(HPC, Nisso, Japan)가 사용되었으며, 과립 내의 채널형성물질로는 D-과당(fructose)을 Sigma Chem. Co.(St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용하였다. 부형제로 사용된 락토오스는 Lactochem(Borculo Domo, Netherlands)에서 구입하였고, 다공성막 내의 다공 형성 물질로 트리에칠렌시트레이트(TEC)는 Sigma Chem. Co.(St. Louis, MO, USA)에서 PEG 200 (polyethyleneglycol 200), PEG 6,000 (polyethyleneglycol 6,000) 및 Tween 80 (polyoxyethylene sorbitan monooleate 80)은 Showa Chem. Co. Ltd.(Tokyo, Japan)로부터 구입하였다. 또한 과립 내의 삼투압을 유발할 염으로 염화칼륨(KCl)을 Showa Chem. Co. Ltd.(Tokyo, Japan)에서 구입하였고, 약물의 가용화제로 사용된 라우릴 황산나트륨(SLS)은 Sigma Chem. Co.(St. Louis, MO., USA)에서 구입하여 사용하였다. 다공성막을 구성하는 코팅기재인 초산셀룰로오스(CA)는 아세탈기가 39.8 wt% 함유된 것을 Aldrich Chem. Co.(Milwakee, WIS., USA)사에서 구입하여 사용하였고, 유드라짓 RL100은 Röhm GmbH & Co. KG (Darmstadt, Germany)에서 구입하였다. 그리고 Acetone, Ethanol를 비롯한 모든 유기용매는 HPLC 등급을 사용하였다.

과립의 제조

다중층 과립은 유동층 코팅기인 GPCG-1(Glatt, Germany)을 이용하여 세 차례의 코팅 과정을 통해 제조되었다. 최초 수팽윤성 고분자로 사용된 HPMC와 삼투압을 유발시키는 물질인 KCl, 과립 내 용출액의 이동 통로를 형성할 D-과당 등을 비롯한 다양한 첨가제를 혼합하여 코팅액을 제조, 1차

Table 1–*Formulations of Seed and Drug Layer for Multi-layered Granule*

Ingredients	Ratio (%)		
	Seed	Drug I[a1]	Drug II[a2]
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
SLS		0.2	1.18
Nifedipine		3.75	3.75
Tween 80		0.25	0.25
Water	16.86	12.99	12.99
Ethanol	12.79	15.64	15.64
Acetone	32.59	34.29	33.31
Total	100.00	100.00	100.00

[a1,2]Different ratio of solubilizer (0.5, 3%) in solid content of drug layer.

Table 2–*Formulations and Porosity of Membrane for Multi-layered Granule*

Ingredients	Ratio (%)		
	Membrane I[b1]	Membrane II[b2]	Membrane III[b3]
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
Tween 80	1.12	1.12	1.12
TEC	0.10	0.10	0.10
Water	0.90	0.90	0.90
Ethanol	8.96	8.96	8.96
Acetone	86.18	85.73	85.08
Total	100.00	100.00	100.00
Porosity	42.83	53.79	65.91

[b1,2,3]Different ratio of binder (6%, 15%, 26%) in solid content of membrane.

Table 3–*Coating Conditions*

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

시드층 코팅을 진행하였고, 2차 약물층 역시 다양한 첨가제를 모델 약물인 니페디핀과 혼합하여 코팅하였다.[13-14] 특히 가용화제의 양에 따른 약물 방출의 영향을 확인하기 위해 약물층의 조성을 Table 1과 같이 설계하였다. 3차 다공성막 코팅은 CA와 유드라짓 RL를 코팅기재로 하여 다공 형성에 필요한 가소제 등을 첨가하여 실시하였다. 다공성막 내의 결합제의 양에 따른 약물 방출의 영향을 알아보기 위하여 결합제 및 채널형성물질인 HPC와 각각의 성분을 Table 2와 같이 혼합하여 다공성막을 제조하였다. 그리고 최적의 코팅 효율을 얻기 위하여 코팅 공정상의 조건을 Table 3에서와 같이 일정하게 유지하였다. 최종 코팅 단계를 거친 제조된 과립은 내부에 잔존하는 용매를 제거하기 위해 24시간 동안 60°C에서 감압하였다. 과립의 단면 모식도는 Figure 1에서 확인할 수 있다.

용출 시험

제조된 과립은 용출 시험기인 TDT-08L(elecrolab Inc., India)을 사용하고, USP 용출 제 2법인 패들법을 적용하여 용출 시험을 실시하였다. 과립은 젤라틴으로 제조한 경질캡슐에 0.3 g을 충진하였고, 용출액은 가용화제인 SLS를 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 24시간에 각 1 mL씩 채취하였다.[9-11]

HPLC 분석

제조한 과립은 HPLC로 분석하여 방출 거동을 확인하였다.

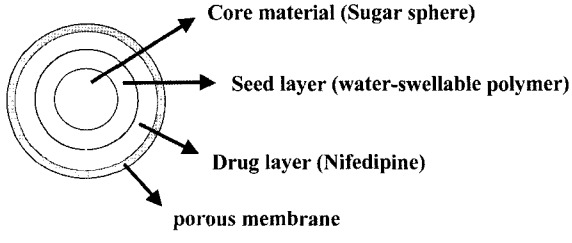

Figure 1–Schematic diagrams of multi-layered granule.

분석에 사용된 HPLC는 자동샘플인젝터(AI-3, Dynamax®, Houston, USA)와 용매펌프(SD-200, Dynamax®, Houston, USA)로 구성되어 있고, 데이터를 처리하기 위한 시스템은 멀티크로2000(V. 4.2)을 사용하였다. 약물을 검출하기 위해 UV검출기 (UV-1, Dynamax®, Houston, USA)를 사용하였고, UV파장은 350 nm로 검출하였다.[15] 분리에 사용된 컬럼은 ODS-3 CP(GROM-SIL, 10 μm×250 mm×4.6 mm, GROM Co., Germany)을 사용하였다. 이동상은 물 및 아세토니트릴을 3:7의 비로 제조하여 사용하였고, 초음파분쇄기를 이용하여 탈기한 후, 0.45 μm 크기의 PVDF(polyvinyldifluoride) 실린지 필터(Millipore, USA)로 여과하여 준비하였으며, 그리고 이동상의 유속은 0.5 mL/min으로 측정하였다.[16]

함량 분석 및 표준검정곡선 제조

표준검정곡선 그래프를 구하기 위해 니페디핀을 메탄올에 녹여 100, 10 및 1 μg/mL의 농도로 제조한 후, HPLC를 이용, 분석을 실시하였다.[22] 얻어진 분석 결과는

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

의 식을 통해 약물의 농도를 결정하였으며, 과립 내부에 있는 약물 전체의 함량을 결정하기 위해 과립 0.1 g을 메탄올 100 mL에 넣어 초음파분쇄기(Sonics & Materials Inc., CT, USA)를 이용하여 용해시켰다. 그리고 0.45 μm 크기의 PVDF 실린지 필터로 여과하고 피펫을 이용하여 시료 1 mL를 채취하였다. 채취한 시료는 HPLC 분석을 통하여 그 양을 측정하였다.[17] 함량 시료의 수는 용출 시험과 같이 5개를 준비하였다.

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 다공성막의 용액을 직경 4 cm의 테프론 페트리 접시에 8 mL를 취하였고, 24시간 동안 실온에서 용매를 제거하였다. 다공성막은 제조 후에 60°C에서 감압하여 24시간 동안 잔존용매를 제거하였다. 그리고 다공 형성을 확인하기 위해 증류수를 용출액으로 37±0.5°C에서 용출 시험을 실시하였고, 용출 후 건조를 위해 실온에서 24시간 동안 보관하였다. 다공성막의 다공도는 수분의 흡수도를 이용하여 계산하였다. 다공도 (ε)는

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

의 식으로 계산을 하였으며 여기서 V_T는 다공성막의 겉보

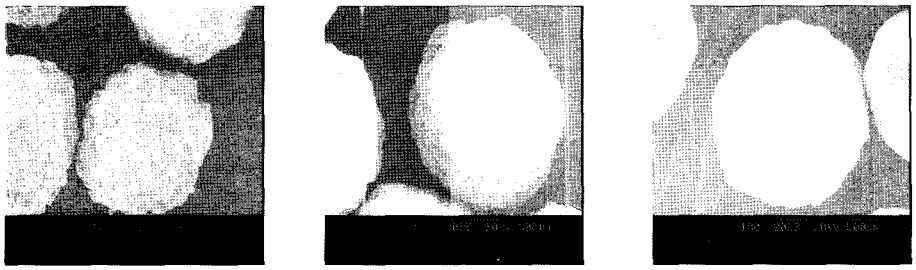

Figure 2–SEM photograph of granule, (A) granule coated with seed layer, (B) granule coated with drug layer, and (C) granule coated with membrane (original magnification : ×100).

기 부피, V_M은 용출 후의 다공성막 부피를 나타내며 V_M은

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

의 식으로 표시되는 수분의 흡수도를 이용하여 계산할 수 있다. 여기서 Q는 수분 흡수도, W_E는 용출 직후의 다공성막의 무게, W_D는 용출 후 건조된 다공성막의 무게이다.[17-18]

SEM 측정

세 번에 걸친 코팅과정을 거쳐 제조된 과립과 결합제의 양이 다르게 사용되어 제조된 다공성막은 SEM(scanning electron microscope, Model: S-2250N, Hitachi Co., Tokyo, Japan)을 이용하여 용출 시험 전, 후의 전면 및 단면을 관찰하였다. SEM을 측정하기 위해 금속판 위에 고정한 다음 비활성 기체인 아르곤 가스를 충진하여 1분 30초 동안 얇은 금박으로 코팅되었다.

결과 및 고찰

다중층 과립의 제조

시드층, 약물층 및 다공성막 등 세 차례의 코팅 과정을 거친 과립은 Figure 2에서 볼 수 있는 것처럼 대략 950~1000 μm 크기의 균일한 구형의 형태를 가졌다. 니페디핀을 포함하는 약물층에는 가용화제인 SLS가 0.5, 3%의 비율로 함유되었고, 약물층에 가용화제가 0.5% 포함되어 코팅된 과립을 이용하여, 결합제인 HPC의 양을 6%, 15%, 그리고 26%의 비율로 각각 다르게 첨가하여 다공성막을 코팅, 과립을 제조하였다.

제조된 과립과 다공성막의 표면상태

SEM을 통해 제조한 과립의 표면을 관찰해 본 결과, Figure 2에서 볼 수 있는 것처럼 1차 시드층만을 코팅한 과립은 표면이 매우 거친 것이 확인되었다. 이는 최초 코어 물질로 사용된 백당핵 자체가 거친 표면을 가지고, 또한 1차

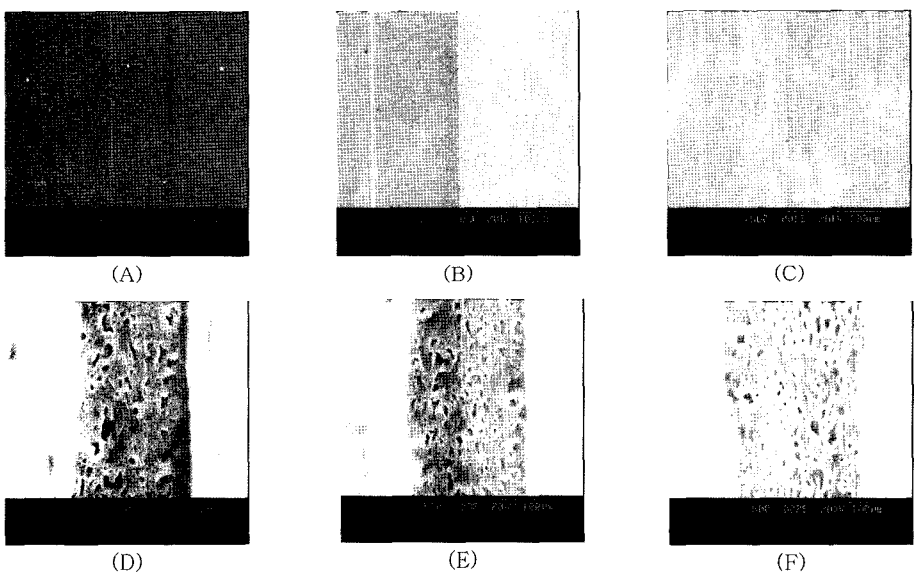

Figure 3–SEM photographs of the membrane containing different ratio of binder before dissolution, (A) and (D) Membrane I surface and cross-section, (B) and (E) Membrane II surface and cross-section, and (C) and (F) Membrane III surface and cross-section (original magnification : ×500).

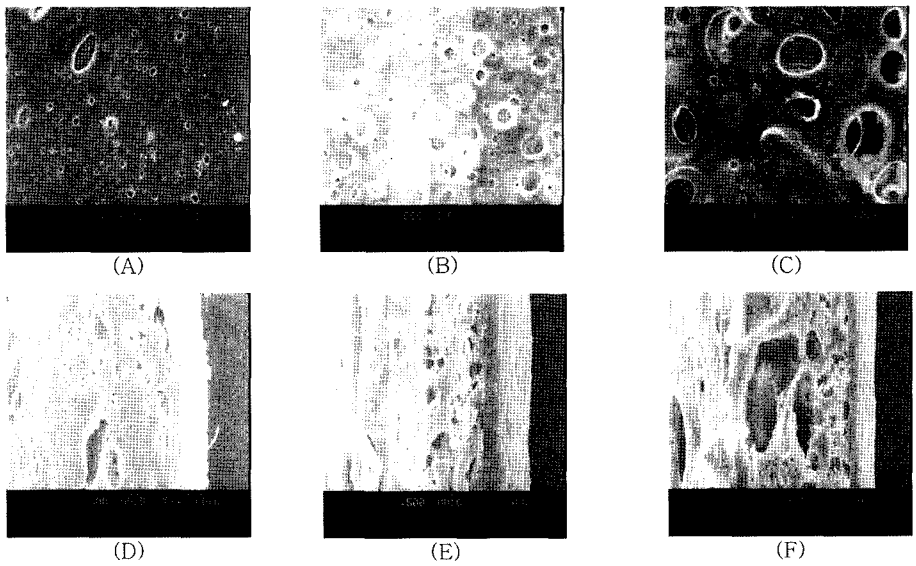

Figure 4–SEM photographs of the membrane containing different ratio of binder after dissolution, (A) and (D) Membrane I surface and cross-section, (B) and (E) Membrane II surface and cross-section, and (C) and (F) Membrane III surface and cross-section (original magnification : ×500).

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 거듭되는 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 3에서 볼 수 있는 것처럼 깨끗하고 매끄러운 표면을 가지고, 대략 100 μm 정도의 두께를 가지는 것을 확인되었다. 그러나 용출시험 후의 다공성막은 Figure 4에 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 4의 SEM 사진을 통해 확인할 수 있는데, 이러한 결과 역시 친수성 결합제인 HPC가 용출액에 용해, 다공성막에서 HPC가 존재했던 위치에 다공이 형성이 형성되었기 때문이라 사료된다.

과립의 약물방출 거동

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

$$\frac{dM_t}{d} = \frac{AP_W\Delta\pi C_d}{l}$$

의 식으로 계산되며, 여기서 단위시간당 약물의 방출량 (dM_t/dt)은 과립의 표면적 (A), 과립 내부와 외부의 삼투압차 (p), 용출액 내의 약물의 농도 (C_d), 다공성막의 다공도 (P_W), 그리고 다공성막의 두께 (l)이다.[19] 이 중에서 막의 다공도는 다공성막 내에 형성되는 다공의 양으로 결정한다. 막 내에서 다공을 형성하는 HPC의 비율을 달리하여 다공성막을 형성한 후 약물의 방출 거동을 알아본 결과가 Figure 5에 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% 및 26% 의 HPC의 비율에 따라 각각 42%, 53% 및 66%의 다공도를 가지는 것으로 확인되었다. 그 이유는 다공성막 내의 다공의 양이

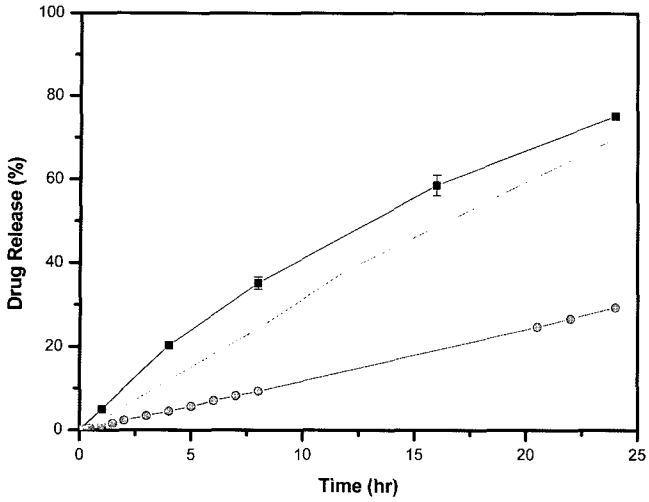

Figure 5–Effect of HPC in porous membrane on the release of nifedipine in granule (■; 26% HPC in membrane, ; 15% HPC in membrane, ◎; 6% HPC in membrane ; dissolution media are artificial intestinal solution. (pH=6.8), n=5).

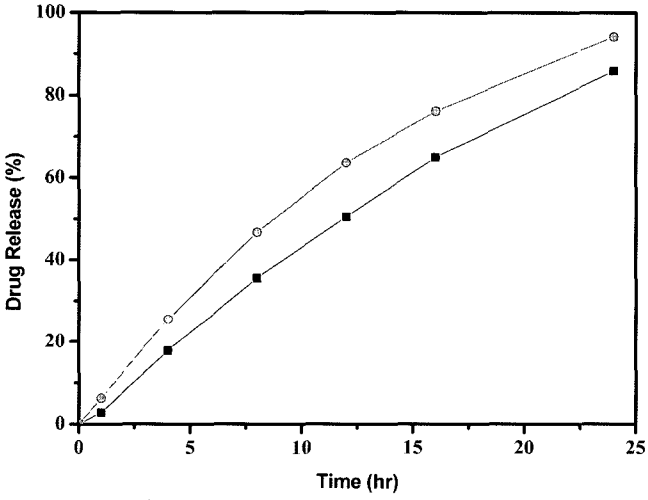

Figure 6–Effect of SLS in drug layer on the release of nifedipine in granule (◎; 3.0% SLS in drug layer, ■; 0.5% SLS in drug layer ; dissolution media are artificial intestinal solution. (pH=6.8), n=5).

증가하면 이에 비례하여 과립의 내부로 투과되는 용출액의 양이 증가하고, 이는 과립 내부의 약물층의 빠른 붕해를 유도하며, 약물층은 과립의 내부로 유입된 많은 양의 용출액을 통해 더 쉽게 팽윤한 시드층에 의해 과립의 외부로 확산이 일어난다. 그 결과, 빠르고 많은 양의 약물 방출이 진행되는 것이라 사료된다.[20-23]

또한 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 가용화제인 SLS의 양을 각각 다르게 포함하고 있는 과립으로부터의 약물 방출거동은 Figure 6에 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 용출액에 용해되고, 용해된 가용화제는 과립 내부의 약물을 용해시켜 과립 외부로의 약물의 확산에 영향을 주었기 때문이라 사료된다.[24-25]

결 론

본 연구에서는 고혈압 치료제인 니페디핀의 24시간 동안 일정한 방출 속도를 가지는 서방성 제제를 제조하기 위해 다중층 과립을 제형으로 선정하고, 유동층 코팅 방법을 이용하여 제조하였다. 그리고 과립에서 니페디핀의 방출에 영향을 미치는 요인들 중 다공성막 내의 다공 형성 물질인 결합제의 비율, 약물층 내에서 약물을 용해시키는 가용화제의 비율에 따른 약물의 방출 거동을 확인하였다. 또한 다공성막을 필름의 형태로 제조하여 다공성막에서 생성되는 다공의 형성 과정과 양을 확인하였다. 이와 같은 실험 등을 통해 다공성막 내에 생성되는 다공의 크기와 양은 막에 첨가되는 친수성 다공 형성 물질의 양으로 조절 가능하고, 과립 내부에서 물에 대한 약물의 용해도를 증가시키는 가용화제를 첨가하여 약물의 방출을 제어할 수 있다는 것을 확인하였다.

본 연구 결과를 통해 다중층 과립 내에 각 구성 성분의 종류와 양은 약물 방출을 조절할 수 있는 중요한 요인이 됨을 알 수 있었다. 이러한 다양한 요인을 조절하면 최적의 서방성 제제의 제조가 가능하다. 따라서 앞으로 다중층 과립 내에서 각 성분의 배합에 대한 추가 실험을 진행하고자 한다.

감사의 말씀

본 연구는 산업자원부 차세대 성장동력산업 과제에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

1) K. Nakamura, E. Nara and Y. Akiyama, Development of an oral sustsained release drug delivery system utilizing pH-dependent swelling of carboxyvinyl polymer, *J. Control. Rel.*, **111**, 309 (2006).
2) M. Efentakis, S. Koligliati and M. Vlachou, Design and evaluation of a dry coated drug delivery system with an impermeable cup, swellable top layer and pulsatile release, *Int. J. Pharm.*, **311**, 147 (2006).
3) J. Hamdani, A. J. Moës and K. Amighi, Development and

in vitro evaluation of a novel floating multiple unit dosage form obtained by melt pelletization, *Int. J. Pharm.*, **322**, 96 (2006).
4) F. Siepmann, J. Siepmann, M. Walther, R. J. MacRae and R. Bodmeier, Blends of aqueous polymer dispersions used for pellet coating: Importance of the particle size, *J. Control. Rel.*, **105**, 226 (2005).
5) L. Lui, G. Khang, J. M. Rhee and H. B. Lee, Sandwiched osmotic pump tablet for controlled release of water-insoluble drug, *Acta Pharm. Sinica*, **38**(8), 620 (2003).
6) L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee and H. B. Lee, Sandwiched osmotic tablet core for nifedipine controlled delivery, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **9**, 297 (1999).
7) G. Khang, J. Ku, B. Lee and H. B. Lee, Controlled release of nifedipine by osmotic tablet, *Biomater. Res.*, **4**, 20 (2000).
8) 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. Rel.*, **68**, 145 (2000).
9) S. C. Jeong, Y. H. Cho, S. Y. Lee, B. Lee, M. S. Kim, G. Khang and H. B. Lee, Preparation and release characterization of osmotic granule nifedipine delivery system, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **36**, 11 (2006).
10) S. C. Jeong, Y. H. Cho, M. S. Kim, B. Lee, G. Khang, J. M. Rhee and H. B. Lee, The effect of amount of osmotic agent and the type of binder in membrane on drug release from osmotic granule delivery system for nifedipine, *Polymer (Korea)*, **30**, 112 (2006).
11) S. C. Jeong, S. K. Chon, Y. H. Cho, M. S. Kim, B. Lee, G. Khang and H. B. Lee, The effect of bead size and drug solubility on drug release from osmotic granule delivery system for nifedipine, *Polymer(Korea)*, **29**, 288 (2005).
12) I. Niopas and A. C. Daftsios, Determination of nifedipine in human plasma by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography: validation and application to pharmacokinetic studies, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **32**, 1213 (2003).
13) R. C. Rowe, The effect of the molecular weight of ethyl cellulose on the drug release properties of mixed films of ethyl cellulose and hydroxypropylmethylcellulose, *Int. J. Pharm.*, **29**, 37 (1986).
14) A. Wade and P. J. Weller (EDs.), Handbook of Pharmaceutical Excipients, *Am. Pharm. Assoc.*, (1994).
15) H. Ho, C. N. Chen and M. T. Sheu, Influence of pluronic F-68 on dissolution and bioavailability characteristics of multiple-layer pellets of nifedipine for controlled release delivery, *J. Control. Rel.*, **68**, 433 (2000).
16) H. S. A. Auda, T. A. Najjar, K. I. Al-Khamis, B. M. Al-Hadiya, N. M. Ghilzai and N. F. Al-Fawzan, Liquid chromatographic assay of nifedipine in human plasma and its application to pharmacokinetic studies, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **22**, 241 (2000).
17) M. M. Meier, L. A. Kanis and V. Soldi, Characterization and drug-permeation profiles of microporous and dense cellulose acetate membranes: influence of plasticizer and pore forming agent, *Int. J. Pharm.*, **278**, 99 (2004).
18) F. Yanagawa, Y. Onuki, M. Morishita, and K. Takayama, Involvement of fractal geometry on solute permeation through porous poly (2-hydroxyethyl methacrylate) membranes, *J. Control. Rel.*, **110**, 395 (2006).
19) J. Fujimori, Y. Yoshihashi, E. Yonemochi and K. Terada, Application of Eudragit RS to thermo-sensitive drug delivery systems: II. Effect of temperature on drug permeability through membrane consisting of Eudragit RS/PEG 400 blend polymers, *J. Control. Rel.*, **102**, 49 (2005).
20) A. Kramar, S. Turk and F. Vrecer, Statistical optimisation of diclofenac sustained release pellets coated with polymethacrylic films, *Int. J. Pharm.*, **256**, 43 (2003).
21) Y. Huang, Y. Tsai, W. Yang, J. Chang and P. Wu, Optimization of sustained-release propranolol dosage form using factorial design and response surface methodology, *Biol. Pharm. Bull.*, **27**(10), 1626 (2004).
22) S. Yamane, K. Takayama and T. Nagai, Effect of fractal dimension on drug permeation through porous ethylcellulose films, *J. Control. Rel.*, **50**, 103 (1998).
23) N. K. Ebube and A. B. Jones, sustained release of acetaminophen from a heterogeneous mixture of two hydrophilic non-ionic cellulose ether polymers, *Int. J. Pharm.*, **272**, 19 (2004).
24) R. Barreiro-Iglesias, C. Alvarez-Lorenzo and A. Concheiro, Controlled release of estradiol solubilized in carbopol/surfactant aggregates, *J. Control. Rel.*, **93**, 319 (2003).
25) S. R. Levis and P. B. Deasy, Pharmaceutical applications of size reduced grades of surfactant co-processed microcrystalline cellulose, *Int. J. Pharm.*, **230**, 25 (2001).