

폴리에틸렌 옥사이드 정제로부터 니페디핀의 방출양상

홍성인 · 허영림 · 오승열[†]

숙명여자대학교 약학대학
(2000년 7월 25일 접수)

Release of Nifedipine from Poly(ethylene oxide) Tablets

Sung-In Hong, Young-Lim Hur and Seung-Youl Oh[†]

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

(Received July 25, 2000)

Abstract – The objective of this work is to investigate the effect of molecular weight of poly(ethylene oxide) (PEO) and release medium on the release of nifedipine (NP) from PEO tablets containing NP and to get some mechanistic insights into the release of NP. The tablets containing NP were prepared by direct compression, using a flat-faced punch and die. The molecular weights of PEOs used were 200K, 900K, 2000K and 7,000K. The release kinetics were studied for 24 hours in aqueous ethanol solution, using a dissolution tester at 36.5°C and 100 rpm. Drug release rate increased, as the concentration of ethanol in the dissolution medium increased, due to the increased solubility of NP. As the molecular weight of PEO increased, release rate decreased, due to the slower swelling and dissolution of PEO. The power values obtained by fitting data to the power law expression ($M_t/M_\infty=kt^n$) indicated that, at low ethanol concentration, the release of NP is governed by anomalous diffusion. However, as the ethanol concentration increases, diffusional release becomes to prevail over anomalous or zero-order release. Overall, these results provided some insights into the release of NP from PEO tablet.

Keywords – Nifedipine, Poly(ethylene oxide), Power law, Drug release

약물 송달을 위해 친수성 polymer에 기초한 swelling controlled-release system이 광범위하게 연구되고 있다.¹⁻⁴⁾ 다양한 상품들이 현재 시판되고 있으며 이들은 주로 약물과 polymer 및 그 외 성분들로 이루어져 정제를 구성하고 있다.^{5,6)} 이러한 system으로부터의 방출 mechanism은 swelling이 진행될 때 겔층 형성과 더불어 glassy core가 rubbery phase로 전이되고 수화되는 과정에 지배된다. 오랜 시간에 걸쳐 겔층의 두께는 처음에 증가하다가 차츰 일정해지고 결국 침식에 의해 용해된다.⁷⁾ 이러한 과정은 주로 polymer의 특성⁸⁾과 약물의 용해도⁹⁾ 및 그 밖의 제제중 구성성분의 성질¹⁰⁾에 따라 달라진다. 또한 물 또는 체액이 matrix로 침투하여 다양한 열역학적 상태에 영향을 주는 경계를 형성하는 것으로 알려져 있다.¹¹⁻¹⁵⁾ Swellable matrix system에 있어 linear release kinetics를 조절하는 중요한 속도결정 요소들은 polymer의 이완, 겔의 침식 및 polymer의 용해 등이다. 이러한 system으로부터의 방출과정에 영향을 주는 인자들과 약물 방출의 기구는 매우 복잡하며 현재 활발히 연구 진행중이

다.¹⁶⁻¹⁹⁾ 예를 들어 유동학적 특성, 고분자의 분자량, 약물 용해도 및 제제구성성분 모두가 방출기구와 방출속도에 영향을 미친다.

Nifedipine(NP, Figure 1)은 dihydropyridine계 calcium channel blocker로서 심증, 고혈압 등의 다양한 심혈관계 질환에 사용되고 있다. 현재 Procardia XL(Pfizer), Adalat(Bayer)정 등의 서방형 경구제제로 개발되어 널리 사용되고 있다. NP은 에탄올에는 쉽게 용해하나 물에서의 용해도는 12 µg/ml 정도의 난용성 약물로 경구투여시 불규칙적이고 낮은 생체 이용률을 나타낸다. 그리고 경구투여 후 2-4시간 정도의 짧

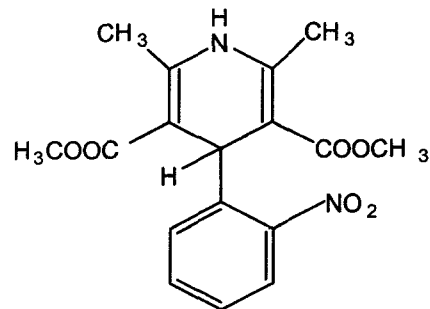


Figure 1—Chemical structure of nifedipine (mol. wt., 346.3).

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Tel : 02)710-9563, E-mail : syoh@sdic.sookmyung.ac.kr

은 반감기를 가지기 때문에 유효혈중 농도를 유지하기 위해서는 일일 반복투여가 필요하다. 이와 같은 NP의 경구용 서방형제제 개발은 약물의 치료효능을 향상시키고 부작용의 발생을 줄일 수 있어 매우 중요한 의미를 지닌다. Poly(ethylene oxide) (PEO)는 고유의 swelling/erosion 특성을 갖는 수용성의 linear resin으로서 최근 방출제어형제제 개발에 널리 쓰이고 있다. 본 연구에서는 NP를 PEO에 함유시킨 NP의 서방정을 만들고 방출용액과 PEO의 분자량에 따른 정제로부터의 방출양상을 살펴보았다.

실험방법

시약 및 기기

NP는 Sigma Chemical사 (St. Louis, Missouri, U.S.A.) 제품을 구입하여 사용하였고 PEO 200K, 900K, 7000K는 Union Carbide사 (Danbury, CT, U.S.A.)로부터 제공받아 사용하였다. 정제의 제조에 사용된 단발타정기(Figure 2)는 본 실험실에서 직접 제조하여 사용하였으며 용출시험기(Fine 기기, model DST-600A, 안산)를 사용하여 방출실험을 실시하였다. 절대 에탄올은 덕산화학(서울)의 것을 그대로 사용하였고 물은 3차 증류수를 Nanopure filter system (Millipore, Bedford, MA)을 통과시킨 것을 사용하였다.

정제의 제조

NP를 함유한 정제는 NP 30 mg을 분자량이 200K (200,000), 900K, 7000K인 PEO 150 mg과 각각 잘 섞은 후 단발타정기에 넣고 직타법으로 타정하여 제조하였으며, 이때

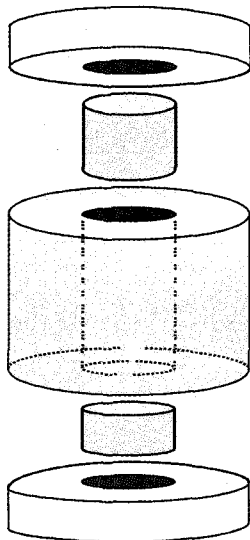


Figure 2—Schematic diagram of flat faced punch and die used for the preparation of tablet.

타정압력은 40 Mpa/cm²였다.

방출실험

제조된 정제를 가지고 40%, 60%, 80%, 100% 에탄올수용액에서의 약물방출양상에 대한 에탄올양의 영향을 실험하였다. 또한 각각의 방출용액 (500 ml)에서 약물방출속도에 대한 PEO 분자량의 영향을 연구하였다. 모든 실험은 액의 온도를 36.5로 유지하였고 회전수는 100 rpm이 되도록 조절하였다. 정해진 시간에 따라 1 ml의 sample을 취하고 즉시 같은 양의 방출용액을 넣어주어 일정량을 유지하였다.

Power law expression

각 용액에서 얻어진 데이터는 nonlinear-regression (Garss-New-Marquardt법)에 의해 $M_t/M_\infty = kt^n$ 식²⁰⁾에 fitting하여 k 값 및 n값을 구하였으며 이 값을 에탄올함량에 따라 플롯한 후 외삽하여 0% 에탄올용액에서의 방출양상을 예측해보았다.

정량

NP의 정량은 Pharmacia사 (Uppsala, Sweden) UV/Visible spectrophotometer (U-400)를 사용하여 340 nm에서 실시하였다. UV cell로는 Fisher Scientific (Pittsburgh, PA, U.S.A.)의 semi-micro cuvette을 사용하였다.

결과 및 고찰

PEO 분자량과 에탄올 함량에 따른 약물방출연구

에탄올 용액에서 PEO의 분자량이 약물방출에 미치는 영향이 Figure 3, 4, 5에 나타나 있다. 약물방출이 100% 방출되는데 걸리는 시간은 PEO의 분자량이 200K인 경우 약 6 시간, 900K의 경우는 약 12 시간이었다. 그러나 7000K의 경우는 12 시간 후에도 40% 에탄올 용액에서 약 34%만이 방출되었고, 60% 에탄올 용액에서는 약 58%가 방출되었으며, 80%, 100% 에탄올 용액에서 약 85%만이 방출되었다. PEO의 분자량이 증가할수록 약물의 방출속도는 감소하는데 이는 분자량이 클수록 PEO의 swelling 속도가 느려지고 따

Table I—Formulation A Prepared for Dissolution Study in Aqueous Ethanol Solution

	Nifedipine	Poly(ethylene oxide)		
		200K	900K	7000K
F-A1	30 mg	150 mg	-	-
F-A2	30 mg	-	150 mg	-
F-A3	30 mg	-	-	150 mg

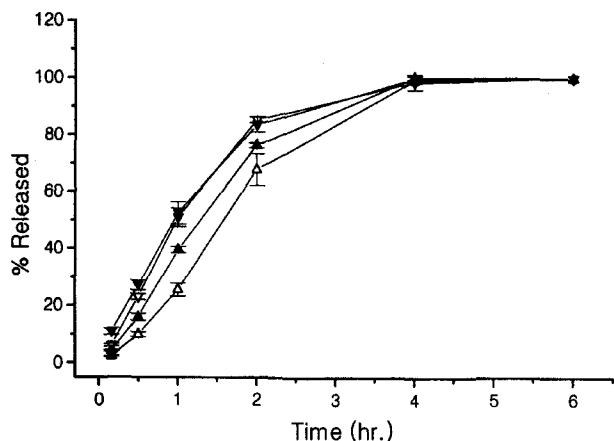


Figure 3—Release profiles of nifedipine from F-A1 containing 30 mg of nifedipine into 40% (Δ), 60% (\blacktriangle), 80% (∇) and 100% (\blacktriangledown) aqueous EtOH solution.

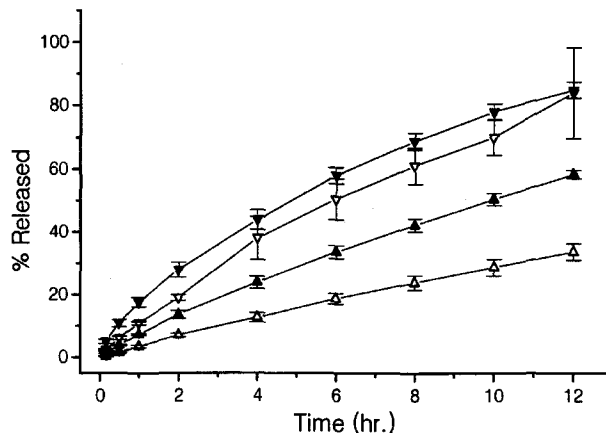


Figure 5—Release profiles of nifedipine from F-A3 containing 30 mg of nifedipine into 40% (Δ), 60% (\blacktriangle), 80% (∇) and 100% (\blacktriangledown) aqueous EtOH solution.

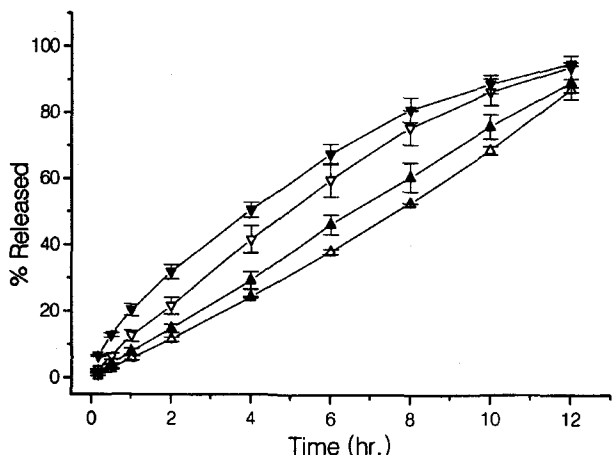


Figure 4—Release profiles of nifedipine from F-A2 containing 30 mg of nifedipine into 40% (Δ), 60% (\blacktriangle), 80% (∇) and 100% (\blacktriangledown) aqueous EtOH solution.

라서 약물의 용해 및 방출속도가 감소하기 때문이라고 사료된다. 한편 방출용액 내 에탄올 함량이 40%, 60%, 80%, 100%로 증가함에 따라 약물방출속도는 증가하였는데 이는 NP의 에탄올에 대한 용해도가 물에 대한 용해도보다 매우 크고 swelling 속도가 물의 함량이 많은 경우보다 빠르기 때문이라고 생각된다.

Power law expression

친수성의 swellable matrix 약물전달체계에 있어 중요한 기구로는 용액의 유입에 따른 polymer의 hydration, gel formation, chain relaxation을 들 수 있다.¹⁾ 일반적으로 swellable system으로부터의 약물방출 데이터는 eq. 1에서 보여지는 power law expression에 따라 분석할 수 있으며 n값이 0.5일 경우 diffusional release(확산에 의한 방출)를 나타내고

1일 경우는 0차 방출을 나타낸다.

$$M_t/M_\infty = kt^n \tag{Eq. 1}$$

- M_t : t 시간 후의 방출량
- M_∞ : 무한대 시간 후 방출된 총량
- k : 방출속도상수
- n : 약물방출기구를 나타내는 값

각각의 용액에서 얻어진 방출데이터를 nonlinear-regression (Garss-New-Marquardt법)에 의해 Eq. 1에 fitting하여 k값 및 n값을 구하였는데 그 결과가 Table II에 나타나 있다. F-A3 경우 n값 (power value)을 살펴보면 에탄올 함량이 100%일 때 0.6577이었는데 에탄올 함량이 줄어들수록 n값은 점점 커지며 40%의 경우 0.8906를 나타내었다. 즉 에탄올 함량이 줄어들수록 n값이 1에 근접하고 있어 에탄올 함량이 작아질수록 0차 속도방출에 가까워짐을 보여주고 있는데 이는 물 및 에탄올의 침투와 그로 인해 swelling 된 PEO층의 degradation이 거의 같은 속도로 일어나기 때문인 것으로 추정된다. 즉 고분자 내로 swelling이 일정속도로 일어나고 swelling 즉시 PEO 층이 녹아 그 안에 함유된 NP가 방출

Table II—Power Values & Release Rate Constant Obtained by Fitting Datato Power Law Expression

Ethanol (%)	F-A1		F-A2		F-A3	
	k	n	k	n	k	n
40	0.065	1.301	0.022	1.138	0.0579	0.8906
60	0.23	1.052	0.079	1.022	0.1584	0.8211
80	0.6	0.901	0.218	0.881	0.3220	0.7708
100	1.26	0.772	0.321	0.647	0.7166	0.6577

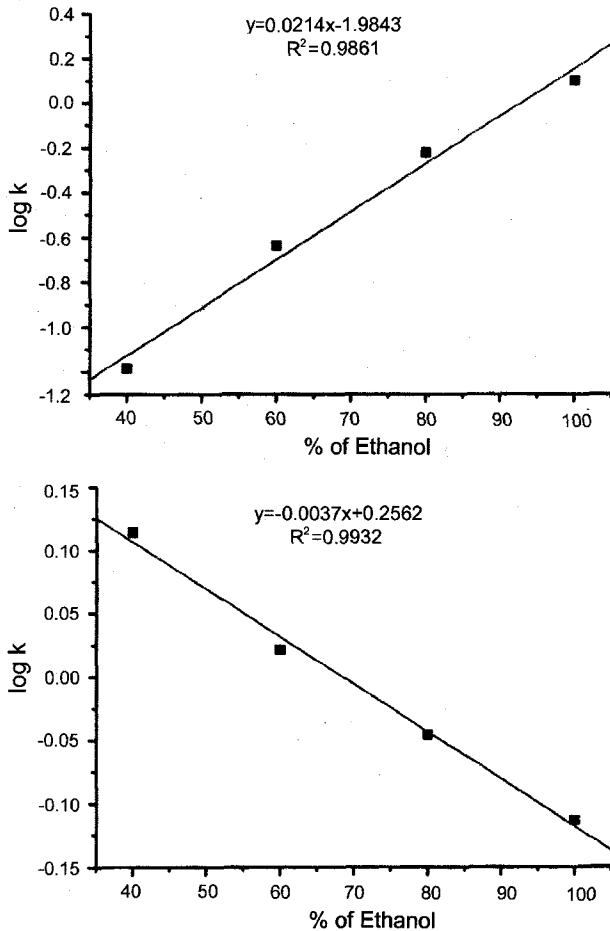


Figure 6—Plot of log n vs log (% of ethanol) and the back extrapolation to obtain the k and n values at 0% ethanol solution. Data obtained from F-A1 were used for the plot.

Table III—Values of n & k Obtained by Extrapolation to 0% Ethanol Concentration

	F-A1	F-A2	F-A3
n	1.804	1.408	1.097
k	0.010	0.010	0.012

되기 때문에 0차 속도와 근접한 방출을 나타내는 것이다. 그러나 NP의 방출속도가 에탄올 함량이 더 많은 용액에서의 경우보다 느린 것을 볼 때에 낮은 에탄올 함량의 용액에서는 물 및 에탄올의 침투가 일어나는 속도가 높은 에탄올 함량의 용액에서보다 느림을 알 수 있다. 한편 에탄올 함량이 클수록 n값은 0.5에 가까워짐을 알 수 있는데 이는 약물의 방출이 점점 더 확산에 의해 지배되고 있기 때문으로 사료된다. F-A1 및 F-A2의 경우도 유사한 양상을 보였는데 F-A3에 비해 PEO 분자량이 감소할수록 n 값이 증가하는 경향을 나타내었다. 한가지 특이한 점은 F-A1 및 F-A2의 경우 40% 에탄올 용액에서 n값이 1.0 보다 다소 크게 나타난 점으로 이는 매트릭스로부터의 NP의 방출이 단순한 swel-

ling/erosion 보다 복잡한 기구에 의해 방출이 일어나고 있음을 나타낸다고 사료된다.

한편 본 실험에서는 0% 에탄올 용액 (100% 물)에서의 NP 방출실험은 실시하지 않았는데 그 이유는 PEO matrix가 물에 녹으면서 NP 입자가 그대로 용액 내로 노출되고 NP의 물에 대한 용해도가 매우 낮아 실험에 어려움이 있었기 때문이다. 따라서 본 연구에서는 k 및 n값이 에탄올 함량에 따라 어떤 상관성이 있으리라는 가정 하에 logk 및 logn값을 에탄올함량에 따라 plot한 후 외삽하여(Figure 6) 0% 에탄올 수용액(100% 물)에서의 k 및 n값을 예측해 보았는데 이때의 k 및 n값이 Table III에 나타나 있다. 0% 에탄올 용액에서의 n값은 F-A3의 경우에 1.0과 유사한 값(1.096)을 얻었고 F-A1 및 F-A2에서는 1.0 이상으로 나타났으며 분자량이 작을수록 더 큰 값을 나타내었다. 이 결과는 순수한 물에서 NP의 방출은 PEO의 분자량이 작을 경우 위에서 논의된 바와 같이 단순한 swelling/erosion 보다 복잡한 기구에 의해 방출이 일어나고 있음을 나타낸다.

감사의 말씀

이 연구는 여자대학연구기반확충사업(KISTEP grant number : 98-N6-02-01-A-05) 연구비로 수행되었습니다.

문헌

- 1) P. Colombo, R. Bettini, P. Santi, A. De Ascentiis and N. Peppas, Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport, *J. Control. Rel.*, **39**, 231-237 (1996).
- 2) U. Conte, L. Maggi and A. La Manna, Compressed barrier layers for constant drug release from swellable matrix tablets, *S.T.P. Pharma Sciences*, **4**, 107-113 (1994).
- 3) N.A. Peppas and J. Sahlin, Simple equation for the description of solute release. Part 3. Coupling of diffusion and relaxation, *Int. J. Pharm.*, **57**, 169-172 (1989).
- 4) P. Colombo, Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **11**, 37-57 (1993).
- 5) U. Conte, L. Maggi, P. Colombo and A. La manna, Multi-layered hydrophilic matrices as constant release devices (Geomatrix Systems), *J. Control. Rel.*, **26**, 39-47 (1993).
- 6) G. Conrath, F. Falson-Rieg, M. Besnard and N.A. Peppas, Diffusive characteristics of testosterone in novel gels, *J. Control. Rel.*, **5**, 285-291 (1988).
- 7) R.S. Harland, A. Gazzaniga, M.E. Sangalli, P. Colombo, N.A. Peppas, Drug/polymer matrix swelling and dissolution, *Pharm. Res.*, **5**, 488-494 (1988).
- 8) C. Caramella, F. Ferrari, M.C. Bonferoni, M. Ronchi and P.

- Colombo, Rheological properties and diffusion dissolution behavior of hydrophilic polymers, *Bollettino Chimico Farmaceutico*, **128**, 299-302 (1989).
- 9) K.F. Mueller, Release and delayed release of water-soluble drugs from polymer beads with low water swelling : In *Controlled-Release Technology: Pharmaceutical Applications*, P.I. Lee and W.R. Good (Eds.), ACS Symp. Ser. No. 348, American Chemical Society, Washington D.C., pp. 139-157 (1987).
- 10) N.J. Chang and K.J. Himmelstein, Dissolution-diffusion controlled constant-rate release from heterogeneously loaded drug-containing materials, *J. Control. Rel.*, **12**, 201-212 (1990).
- 11) L.B. Yang and R. Fassihi, Zero-order release kinetics from a self-correcting floatable asymmetric configuration drug delivery system, *J. Pharm. Sci.*, **85**, 170-173 (1996).
- 12) C.J. Kim, Drug release from compressed hydrophilic POLYOX-WSR tablets, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 303-306 (1995).
- 13) P.I. Lee and C.J. Kim, Probing the mechanisms of drug release from hydrogels, *J. Control. Rel.*, **16**, 229-236 (1991).
- 14) P.I. Lee, Diffusional release of a solute from a polymeric matrix. Aproximate analytical solutions, *J. Memb. Sic.*, **7**, 255-275 (1980).
- 15) P. Colombo, R. Bettini, G. Massimo, P. Catellani, P. Santi and N.A. Peppas, Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 991-997 (1995).
- 16) H.J. Schott, Kinetics of swelling of polymers and their gels, *J. Pharm. Sci.*, **5**, 467-470 (1992).
- 17) W. Linder and B.C. Lippold, Drug release from hydrocolloid embeddings with high or low susceptibility to hydrodynamic stress, *Pharm. Res.*, **12**, 1781-1785 (1995).
- 18) A. Rajabi-Siahboomi, R. Bowtell, P. Mansfield, M. Davies and C. Melia, Structure and behavior in hydrophilic matrix sustained release dosage forms: 4. Studies of water mobility and diffusion coefficients in the gel layer of HPMC tablets using NMR imaging, *Pharm. Res.*, **13**, 376-380 (1996).
- 19) H.J. Kim and R.A. Fassihi, Application of binary polymer system in drug release rate modulation. 2. Influence of formulation variables and hydrodynamic conditions on release kinetics, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 323-328 (1997).
- 20) H. Fujita, Diffusion in polymer-diluent systems, *Fortschr Hoch-polym-Forsch*, **3**, 1-47 (1961).