

펠로디핀이 함유된 미립구의 생체이용률

양재현 · 나성범* · 김영일 · 김남순

우석대학교 약학대학, *한화그룹 (주)에이치팜 의약연구소

(Received February 17, 2000)

Bioavailability of Microspheres Containing Felodipine

Jae-Heon Yang, Sung-Bum La[#], Young Il Kim and Nam Soon Kim

Department of Pharmacy, Woosuk University, Chonju 565-800, Korea and

[#]Pharmaceutical R & D Institute, H-Pharm Corporation, Hanwha Group, Taejon 305-345, Korea

Abstract – Microspheres of felodipine, which is one of the calcium channel blocker, using a mixture of Eudragit[®] RL, L, E, and cellulose on the base of Eudragit[®] RS were investigated. Cremophor[®] was added to each preparation of polymers in order to increase the release of felodipine from microspheres. Felodipine-loaded microspheres were prepared by a solvent evaporation method, which is based on dispersion of methylene chloride containing felodipine and polymers in 0.5 w/v % polyvinyl alcohol solution. The average diameter based on the size distribution of the felodipine-loaded microspheres was observed to be ca. 40–55 μm . A good and smooth surface were showed in all types of the microspheres. The amount of felodipine loaded was over 90 w/w % in all types of microspheres. The dissolution profiles of felodipine from microspheres were similar with each type of polymer, and about a 60 w/w% of the total amount of felodipine loaded to microsphere was released within 7 hours. Dissolution rate of felodipine from the microsphere was increased by addition of Cremophor. After oral administration of the felodipine-loaded microspheres in PVA solution and felodipine alone in PEG solution to rats, respectively, the pharmacokinetic study revealed that the T_{max} values of the microspheres were observed in the range of 0.67~1.0 hr while that of the felodipine solution was obtained 0.33 hr. In addition, the AUC of the microspheres at 0 to 7 hr was remarkably increased in comparison to that of felodipine solution. These results revealed that the microspheres based on Eudragit RS could be a good candidate for the controlled release drug delivery system for felodipine.

Keywords □ Microsphere, Eudragit[®] (RS, RL, E and L), felodipine, bioavailability.

최근 고분자 물질을 이용한 약물의 방출조절에 관한 연구는 생체 적합성이 확립된 생분해성 고분자를 이용한 필름¹⁾을 비롯하여 입자의 크기에 따라 미립구^{2,3)} 미립자⁴⁾ 나노캡셀⁵⁾ 등과 고분자 미셀^{6,8)}과 같은 운반체를 이용한 표적지향화 또는 방출제어 제제 등 다양한 형태로 발전되어 왔다. 투여하고자 하는 약물의 특성에 따라 선택되어지는 고분자는 제형 설계의 가장 중요한 위치를 차지하게 되었으며 고분자의 응용분야로는 피막의 소재로 이용하거나 용출지연 혹은 촉진제

로 흔히 사용되고 있다.⁴⁾

메타크릴산계 고분자인 Eudragit[®]은 1950년대에 개발된 이래 제약산업분야에서 다양하게 쓰이고 있으며 분해특성에 따라 pH 의존성과 비의존성으로 대별되는데 Eudragit[®] E는 측쇄의 3급 아민이 산성용액 중에서 염을 형성하여 pH 5이하에서 용해하는 특성이 있어 위용성 코팅에 응용되며, Eudragit[®] L 및 S는 메타크릴산계와 메칠메타크릴산계의 공중합체로 분자 내에서 카르복실기를 가지고 있기 때문에 중성 또는 약알칼리성 수용액 중에서 용해한다. Eudragit[®] S는 L보다 상대적으로 적은 메타크릴산계를 함유하므로 pH 7 이상에서 용해한다. 이 두 고분자는 십이지장, 공장,

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 042-865-6758 (팩스) 042-865-6751

회장 및 결장에서 용해되는 특성을 이용하여 장용성 피막형성에 사용되고 있다. Eudragit® RS 및 RL은 에칠아크릴산과 메칠메타크릴산 및 염화에칠암모니움 메타크릴산의 공중합체로 Eudragit® RL은 4급 암모늄기를 많이 함유하여 물에 대한 투과성이 Eudragit® RS보다 상대적으로 높다. 이들은 물에 용해되지 않고 물에 흡수하여 팽윤하므로 서방성 제제의 피막에 주로 이용되고 있다.⁹⁾

펠로디핀은 칼슘채널 차단제로 Ca²⁺의 세포내 유입을 감소시켜 말초세동맥을 확장, 말초저항을 감소시키며 강력한 관상동맥 확장작용을 나타낸다. 부작용으로는 과도한 혈관확장에 의한 현기증, 저혈압, 홍조, 관절부종 등을 일으킨다. 한편, 펠로디핀은 물에 난용성 약물이므로 가용화를 통한 생체이용률을 증가시키기 위해 포접화합물,¹⁰⁾ 레시틴을 기재로 한 마이크로에멀전¹¹⁾ 방법을 통한 가용화 등이 시도되었으며 또한 서방성 제제에 대한 연구는 주로 셀룰로오스 등 고분자를 이용한 서방성 정제¹²⁻¹³⁾ 및 Eudragit®을 이용한 서방성 필름 제제¹⁴⁾ 등 다양한 연구가 이루어지고 있다. 또한 니페디핀 및 이소라디핀 등 다른 칼슘채널제를 함유한 고분자의 서방성 방출제에 대한 연구가 보고되어 있다.¹⁵⁾

따라서 본 연구는 난용성 약물인 펠로디핀에 대해 용해보조제의 사용 등을 통한 처방내용 연구 및 미립구의 제조로 표면적의 증대 등을 통해 용출율을 향상시키고 서방성 제제화를 통한 생체이용률을 증가시킬 목적으로 수행하였다. 즉, Eudragit® RS를 기본으로 하여 L 및 E 그리고 셀룰로오스를 각각 적절한 비율로 혼합한 고분자를 이용하여 펠로디핀을 함유한 미립구를 제조하였다. 고분자의 혼합 비율에 의한 약물의 봉입 정도와 봉입 양상, 미립구의 외형 등 물리화학적 특성에 대해 검토하였다. 또한 제조된 미립구의 다양한 인자에 따른 용출 양상을 비교하였으며 흰쥐에 대해 경구투여 후 혈중약물농도를 측정하고 약동력학적 인자들을 구하였으며 펠로디핀 자체와의 생체이용률을 비교 검토하였다.

실험방법

실험재료 - 펠로디핀(분자량 : 384.26)은 경동계약에서 합성한 원료를 사용하였으며, Eudragit®은 품림무약에서 제공 받았고 cremophor는 BASF Co. 에서 공급 받았으며 기타 시약은 특급 또는 일급 시약을 사용하였다. 실험 기기는 UV spectrophotometer(UV-1201, Shimadzu, Japan), Dissolution tester(Tokyo Rikakikai Co., Japan), HPLC system(Unipoint system, Gilson, France), Scanning Electronic Microscope (Hitachi S560, Japan), Microscope(BH-2, Olympus Optical Co., Ltd, Japan) 등을 사용하였다. 실험동물은 몸무게 200~250 g의 수컷 Sprague-Dawley 흰쥐를 대한실험동물에서 분양 받아 실험 전 일주일 동안 안정시킨 후 사용하였다.

미립구의 제조 - 각각의 조성에 따른 고분자 900 mg, cremophor 50 mg 및 펠로디핀 50 mg을 정확히 취하여 25 ml의 염화메칠에 용해시킨 후 300 ml의 0.5 w/v% polyvinyl alcohol 용액(이하 PVA라 칭함)에 교반하에 점적하고 유기용매가 모두 휘발할 때까지 교반하였다. 생성된 미립구를 여과하여 분리하고 증류수 100 ml로 3회 세척한 다음 40°C에서 24시간 동안 건조하였다.

Table I에 나타낸 바와 같이 생체 비분해성인 Eudragit® RS를 기본 처방으로 하여 Eudragit® RL, L, S 및 천연 고분자인 셀룰로오스를 적절한 비율로 혼합하였다.

펠로디핀 함유 미립구의 물리화학적 성질 평가

미립구의 반경 - 제조된 미립구의 크기는 광학현미경(모델 BH-2, Olympus Optical Co., Ltd, Japan)을 이용하여 약 100개의 미립구 크기를 적합한 배율(×1,000)로 측정하고 그 평균을 구하였다.

전자현미경 관찰 - 제조된 미립구의 외형 및 표면상태를 알아보기와 각각의 검체를 전자현미경으로 사진 촬영 하였다. 시료를 금 증착기(IB-3 ion coater)에

Table I - Preparation of Eudragit RS/RL, RS/L, RS/E and RS/cellulose microspheres containing felodipine

Formulation	Eudragit RS (mg)	Polymer (mg)	Cremophor (mg)	Felodipine (mg)
RS/RL	450	RL 450	50	50
RS/L	450	L 450	50	50
RS/E	450	E 450	50	50
RS/Cellulose	450	cellulose 450	50	50

넣고 진공도 0.1 torr 및 고전압(800~1500 V, 8 mA) 하에서 5분간 순금으로 입자표면을 피복하여 촬영용 시료로 하였다. 이 시료를 주사형 전자현미경 본체 내에 장착하고 적합한 배율($\times 200$, $\times 1,000$)로 관찰하였다.

펠로디핀의 함량 - 미립구 내에 봉입되어 있는 주성분의 함량을 측정하기 위하여 제조된 각각의 미립구 10 mg을 정확히 취하고 메탄올을 가하여 용해시킨 후 메탄올을 가해 전량을 100 ml로 한 다음 일정량의 시료를 HPLC로 분석하였다.

용출시험 - 대한약전 용출시험법 항의 paddle법에 준하여 시험하였다. 시험액은 1 M 인산이수소나트륨 용액 206 ml, 0.5 M 인산일수소나트륨 용액 196 ml와 브롬화세틸트리메틸암모늄 20.0 g을 가하고 증류수로 5,000 ml를 맞춘 용액(이하 용출시험액)을 사용하였다. 용출시험액 500 ml에 펠로디핀이 함유된 미립구 100 mg을 정확히 취하여 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 의 온도에서 100 rpm으로 시험하였다. 일정 시간에 시험액 2 ml를 취하여 여과 후 일정량의 시료를 HPLC로 분석하여 미립구에서 펠로디핀의 용출율을 결정하였으며 시험액 채취 후 신선한 용출시험액 2 ml를 보충하였다.

혈중농도 측정 - 제조된 각각의 미립구를 0.5 w/v% PVA 용액에 균질 분산시킨 시료 및 펠로디핀의 폴리에틸렌글리콜 600 용액(펠로디핀이 0.2 mg/ml 함유된 것)을 흰쥐 5마리를 이용하여 경구투여한 후(1 mg/kg의 펠로디핀에 해당하는 용량) 정해진 시간에 흰쥐를 에테르 흡입 마취한 후 심장에서 0.5 ml의 혈액을 채혈하였다. 채취한 혈액은 즉시 원심분리하여 분석 또는 냉동보관한 후 HPLC로 분석하였다.¹⁶⁻¹⁷⁾ 혈장은 제단백한 다음 자동주입기를 통해 10 μl 씩 주입하였으며 분석조건으로서 컬럼은 $\mu\text{-Bondapak C}_{18}$ (3.9 mm \times 300 mm), 이동상은 아세토니트릴/메탄올/50 ml Na_2HPO_4 (pH 3)(40:20:40), 검출파장은 UV 254 nm, 유속은 1.0 ml/min, 주입량은 20 μl 이었다. 혈장 중 농도추이의 분석으로 체내약물동태의 변수들은 Phakok calculation 컴퓨터 프로그램¹⁸⁻¹⁹⁾으로 계산하였고 각각의 시료를 경구투여한 후 얻어진 혈중농도-시간 데이터를 1-컴파트먼트 모델에 의해 계산하였다. 혈중최고농도는 측정된 혈중농도 데이터 중에서 가장 높은 수치로 선정하였으며 그때의 시간을 최고혈중농도 도달 시간으로 하였다. 혈중농도곡선하면적은 선형사다리꼴 공식에 따라 0에서부터 7시간까지 혈중농도 변화곡선

을 시간에 따라 근사적분하여 혈중농도곡선하면적으로 하였으며 약물혈중농도 및 동태 파라미터 값 등은 모두 평균값 \pm 표준오차 값으로 표시하였고 각 군간의 통계적 유의성 검토는 t-검정법을 이용하였다.

결과 및 고찰

펠로디핀 함유 미립구의 제조 및 외형 - 용매증발법에 의한 미립구의 제조는 Eudragit[®] RS 전체가 30% 이상일 경우에 제조가 가능하다. Eudragit[®] RS의 양이 증가할수록 약물용출이 지연되므로 Eudragit[®] RS를 450 mg으로 고정하고 동량의 Eudragit[®] RL, L, E 및 셀룰로오스를 혼합하여 고분자의 양이 전체 미립구의 90 w/w%가 되도록 하였으며 고분자에 대한 약물의 비율은 5 w/w%가 되도록 하였다. Cremophor는 5% 비율로 혼합하였으며 초기 용출의 증대 및 미립구 내부에 최후 잔존 약물의 감소를 목적으로 사용하였다. 이상의 비율에서 미립구의 제조와 제조 후 세척이 용이하였다. 물 분산층내에 마그네슘 트리스테아레이트를 사용하여 Eudragit[®] RS에 의존하지 않고 미립구를 제조한 연구가 있으나²⁰⁾ 이 방법에 의해 제조된 미립구는 크기가 상대적으로 크고 분포가 고르지 않았다. 미립구는 제조된 후 쉽게 분산용매에서 분리할 수 있었으며 증류수 50 ml로 3회 세척하여 건조하였다. 분산용매로 오일을 사용한 경우보다 고른 입자분포를 가진 미립구를 제조할 수 있었으며 평균입자경도 작게 나타났다. 제조조건에 따라서 약 3시간 교반 후 형성된 각각의 미립구를 Fig. 1에 나타냈다. 표면에 거친 무늬를 지닌 구형으로 사용된 고분자에 따

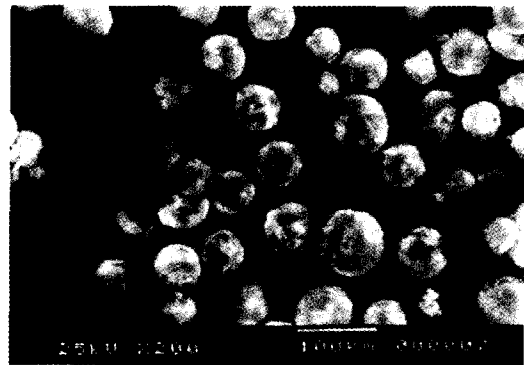


Fig. 1 - Scanning electron micrograph of Eudragit RS/RL microspheres containing felodipine ($\times 200$).

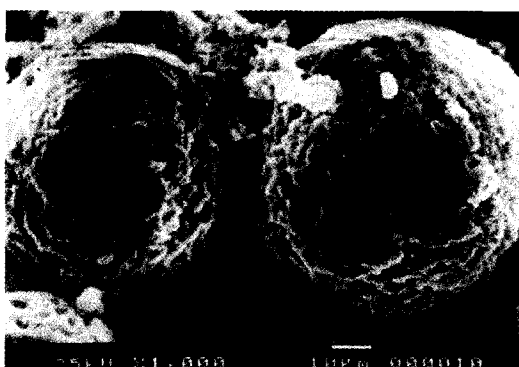


Fig. 2 - Scanning electron micrograph of Eudragit RS/RL microspheres containing felodipine ($\times 1,000$).

른 유의성 있는 차이점은 발견할 수 없었으나 Eudragit[®] RS/Cellulose를 사용하여 제조된 미립구에서 상대적으로 거친 표면층이 관찰 되었다(Fig. 2). 200배로 확대한 사진에서는 구형을 보였으나 1,000배 확대사진에서는 미립구 표면의 굴곡과 거친 단면이 관찰되었다. Eudragit[®] RS의 함량이 적어질수록 구형의 표면에 잔주름이 늘었으며 구형도 일그러진 양상을 나타냈다. 미립구의 외형이 변화하는 원인은 제조과정 중 여러 인자들의 영향으로 추정되나 특히 난용성 약물인 펠로디핀의 용출을 촉진하기 위해 사용된 cremophor의 영향으로 표면에 굴곡이 증가하고 표면의 형태도 거칠어지는 것으로 사료된다. 이는 cremophor가 수용성으로 유기용매의 표면에너지를 감소시킬 수 있으며 미립구가 형성되는 과정에서도 중요한 영향을 미칠 것으로 생각된다.

제조된 펠로디핀 함유 미립구의 크기는 약 50 μm 정도로 입자분포는 고른 상태를 보였는데 사용된 고분자의 조성에 따른 미립구의 크기를 Table II에 정리하

Table II - Variation of the size of the felodipine-loaded microspheres and incorporation ratio of felodipine into microspheres

Samples	Mean diameter (μm)	Incorporation ratio (%)
Eudragit RS/RL	45 \pm 13 ^a	94.2 \pm 2.1
Eudragit RS/L	50 \pm 13	92.5 \pm 3.2*
Eudragit RS/E	42 \pm 17	93.1 \pm 2.8*
Eudragit RS/Cellulose	55 \pm 15	94.7 \pm 1.9**

^aEach value represents mean \pm S.D. (n=30)
Significantly different from the control group at *P<0.01 and **P<0.05.

였다. 용매증발법에 의한 미립구의 제조는 분산용매의 점도 및 교반속도에 큰 영향을 받는다.²¹⁾ 분산용매로 사용한 0.5 w/v% PVA 용액은 점도가 낮은 편으로 작은 미립구를 얻을 수 있으며 입자분포가 일정한 양상을 보이며 분산용매로부터 미립구의 분리가 용이하다는 장점을 지니고 있다. 처방에 따른 미립구의 입자 크기는 Eudragit[®]만의 조합에서는 작은 편이었으며 셀룰로오스의 경우는 상대적으로 큰 양상을 나타냈으나 유의성 있는 차이점은 없었다.

미립구에 함유된 펠로디핀의 함량 - 제조 후 미립구 내에 존재하는 펠로디핀의 봉입 비율을 Table II에 나타냈다. HPLC 분석시 사용된 아세토니트릴/메탄올/인산완충액에서 타 용매의 간섭 없이 펠로디핀의 단일피크를 얻을 수 있었으며(Fig. 3) 이는 동일 이동상을 사용한 펠로디핀 정제로부터 펠로디핀의 분리정량에서도 유사한 결과를 나타냈다.¹³⁾ 본 실험에 적용된 모든 처방에서 투여량의 92% 이상 높은 봉입율을 나타냈으며 각 처방에 따른 유의성 있는 차이는 없었으나 Eudragit[®] RS/Cellulose에서 가장 높은 봉입율을 나타냈다. 용매증발법에 의한 미립구의 제조과정에서 분산매로 오일보다 수층을 사용한 경우에서 약물의 봉입율이 높은 경향을 나타내는데 이는 펠로디핀이 물에 난용성 물질로써 분배계수가 월등히 큰 유기용매에서 수층으로 확산되기 어려운 것이 주된 요인으로 사료된다. 다만 다른 약물의 경우¹⁶⁾보다 봉입율이 낮은 것은 Eudragit[®] RS의 비율이 낮았던 것과 cremophor의 영향으로 판단된다. 폴리락트산-글리콜산 공중합체를 이용하여 니페디핀을 함유하는 나노파티클의 경우 봉입율이 95% 이상으로 나타나 Eudragit[®]을 사용한 본

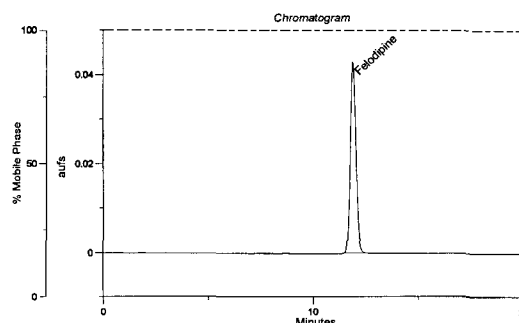


Fig. 3 - HPLC chromatogram of felodipine. The retention time for felodipine by using the mobile phase of mixture of acetonitrile, methanol, and sodium hydrogenphosphate was 11.8 min.

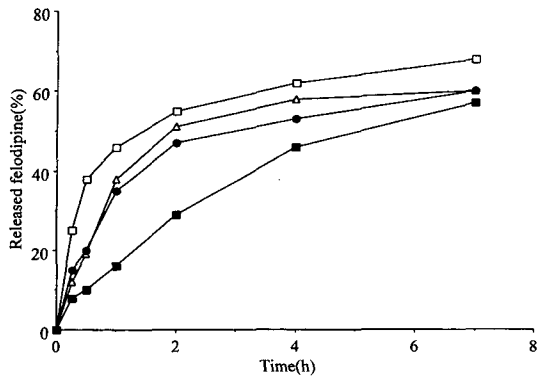


Fig. 4 - Dissolution profiles of felodipine from Eudragit microspheres at 37°C, pH 6.8 phosphate buffer solution, and 100 rpm. Key: □; Eudragit RS/RL, △; Eudragit RS/L, ●; Eudragit RS/E, ■; Eudragit RS/Cellulose.

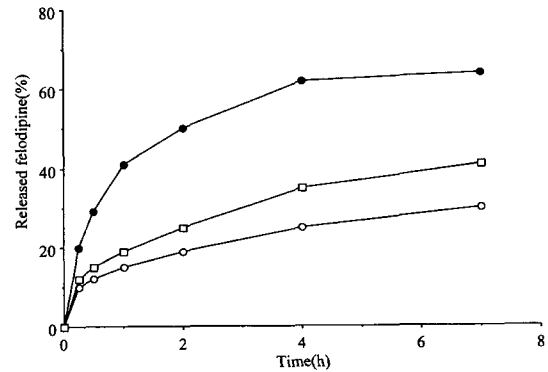


Fig. 5 - Effect of Eudragit RL content on release of drug from microspheres containing felodipine at pH 6.8 phosphate buffer solution. Key: ●; Eudragit RS/RL(1:1), □; Eudragit RS/RL(2:1), ○; Eudragit RS.

연구에서의 붕입율과 유사한 경향을 나타냈다.

미립구에서 펠로디핀의 용출 - 펠로디핀은 물에 난용성 약물(물에서의 용해도 : $0.40 \text{ mol/dm}^3 \cdot 10^6$)로 용출 실험을 수행하는데 어려움이 있어서 용해보조제로 세틸트리메틸 암모늄을 사용하였다. Fig. 4은 용해보조제인 세틸트리메틸 암모늄의 존재에 따른 용출양상의 변화를 나타낸 것으로 각각의 처방에 따른 미립구로부터 펠로디핀의 용출율을 나타냈다. pH 6.8 완충용액에서의 용출율은 Eudragit® RS/RL, RS/L 및 RS/E의 경우 initial burst effect에 의해 RS/Cellulose의 경우보다 높은 용출율을 나타냈는데 약물이 60% 용출되는데 소요되는 시간을 비교하면 Eudragit® RS/RL의 경우 약 4시간 미만으로 RS/L과 RS/E의 경우 약 7시간에 비해 약물이 빠르게 용출되었다. 그러나 RS/Cellulose의 경우는 initial burst effect 없이 거의 일정한 용출양상을 나타냈으며 Eudragit® RS/RL, RS/L 및 RS/E의 경우에 비해 상대적으로 낮은 용출율을 나타냈다. 이에 대한 정확한 기전은 밝혀지지 않았으나 RS/Cellulose의 경우, 분자량이 큰 셀룰로오스와 Eudragit® 과 혼합되어 피복된 미립구가 용출시험액과 접하게 될 때 셀룰로오스가 수분을 흡습하여 팽윤하는데 시간이 소요되는 것과 셀룰로오스가 팽윤한 상태로 수분을 함유하므로 신선한 수분의 원활한 통행을 제한하는 것이 약물에 대한 급격한 용출을 제어하는 원인 중의 한가지로 사료되었다.

용출시험 후 미립구의 형태가 유지되는 것으로 보아 이들 고분자의 용해가 미립구의 파괴로까지 진행되지

는 않는 것으로 보여진다. 펠로디핀의 용출기전은 용출시험액이 미립구 내로 침투하고 펠로디핀을 용해시킨 후 용출되는 연속 과정으로 생각할 수 있으며 이 과정에서 용출제어 인자는 미립구 제조에 적용된 고분자로 판단된다. 결과적으로 용출과정에서 고분자의 erosion의 영향은 미세한 pore를 통한 확산에 비해 상대적으로 적게 나타난 것으로 사료된다.

Eudragit® RS와 RL의 비율 변화에 의한 펠로디핀 용출의 영향을 확인하고자 Eudragit® RS와 RL의 비율을 변화시켜 미립구를 제조하고 용출 양상을 검토하였다(Fig. 5). Eudragit® RS와 RL은 pH 비의존성으로 물에 녹지 않는 특성을 가지고 있으며 이러한 특징은 RS가 RL보다 더 크며, RS와 RL 모두 4급 암모늄기를 적게 함유하므로 투과성이 낮아져 용출이 지연되는 양상을 나타낸다. 따라서 Fig. 5에 나타난 바와 같이 RS 단독으로 사용된 경우 동일한 시간에 가장 낮은 약물용출 양상을 보였고 RL의 사용량이 증가할수록 펠로디핀의 용출이 증가됨을 볼 수 있었으며, 7시간 후 약물의 누적용출율은 RS 단독의 경우 30%로 낮게 나타난 반면 RS/RL의 비율이 2:1, 1:1로 RL의 사용량이 증가할수록 각각 41%와 64%로 증가 되었다. 이와 같은 결과는 다른 연구자들의 결과에서도 유사한 양상을 나타냈다.²⁰⁾ Eudragit® RS의 비율이 증가할수록 미립구의 표면이 매끈해지고 약물의 용출은 지연되는 경향을 보였는데 이는 수분을 투과시키는 과정에서 접근용이성에 기인하는 것으로 사료된다.

미립구로부터 펠로디핀의 용출을 증대시키기 위해

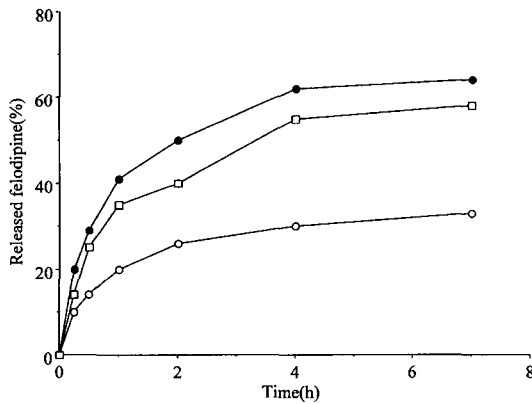


Fig. 6 - Effect of cremophor content on release of drug from Eudragit RS/RL microspheres containing felodipine at pH 6.8 phosphate buffer solution. Key: ●; 5%, □; 3%, ○; 0%.

용해보조제인 cremophor를 함유한 미립구를 제조하고 그 영향을 비교하였다. Fig. 6에 나타난 바와 같이 cremophor를 사용하지 않은 경우 보다 사용한 경우에서 펠로디핀의 용출이 증가되었으며 cremophor의 사용량이 증가할수록 약물의 용출이 증가되었다. Cremophor의 사용량을 5% 이상 증가시켰을 경우 약물의 누적용출은 약간 증가하나 미립구의 표면이 매우 거칠어지고 initial burst effect 때문에 초기에 약물이 과다하게 방출되었기 때문에 cremophor의 농도는 5% 범위가 적합할 것으로 판단되며 이 농도에서는 미립구 내에 잔존하는 약물의 농도를 줄일 수 있을 것으로 사료되었다. 한²⁰⁾ 등의 연구에서는 Eudragit® 미립구에 수용성 고분자인 폴리에칠렌글리콜을 혼합하여 용출양상의 조절을 시도하였다. 이 결과 폴리에칠렌글리콜의 농도비가 증가할수록 약물의 용출율이 증가되어 나타났다. 따라서 cremophor를 용해보조제로 사용한 본 연구에서는 적합한 범위 내에서 cremophor의 첨가로 인해 펠로디핀의 생체내에서 용해성을 증가시켜 흡수를 촉진

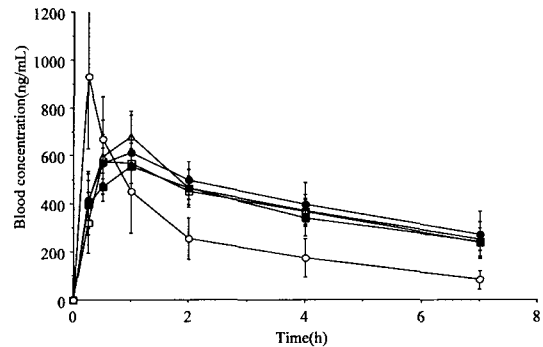


Fig. 7 - Plasma felodipine levels after oral administration of felodipine solution and four formulations of Eudragit microspheres to rats. Symbols represent mean \pm S.E. of five rats. Key: ○; felodipine PVA solution, □; Eudragit RS/RL, △; Eudragit RS/L, ●; Eudragit RS/E, ■; Eudragit RS/Cellulose.

하는 작용을 기대할 수 있을 것으로 사료되었다.

혈중농도 측정 - 펠로디핀이 함유된 미립구 및 펠로디핀 단독을 PVA 용액에 분산시킨 용액을 흰쥐에 경구투여한 후 측정된 혈중농도 곡선을 Fig. 7에 표시하였다. 펠로디핀 PVA 용액의 경우는 15분 후에 최고 혈중농도를 보였으며 이후 2시간까지 급격히 하락하다가 2시간 이후에는 완전히 소실되는 양상을 나타냈다. 초기 15분 후에 최고혈중농도에 도달한 것은 initial burst effect에 의한 영향으로 판단되었다. 그러나 미립구의 경우에는 경구투여 초기에 펠로디핀 용액에 비해 상대적으로 현저히 낮은 농도를 나타냈고 최고혈중농도에 도달하는 시간도 펠로디핀 용액의 경우와 비교하였을 때 지연되어 약 1시간 후에 도달하였다. 또한 Eudragit®의 종류 및 셀룰로오스의 사용 유무에 의한 혈중농도의 결과는 서로 유의성 있는 차이를 발견할 수 없었다. 혈중의 펠로디핀의 농도를 기초로 하여 구한 약물속도론적 인자들을 Table III에 정리하였다. Table III에서 주목할 것은 검체들의 최고혈중농도 및

Table III - Pharmacokinetic parameters of felodipine following oral administration of felodipine and felodipine-loaded microspheres in rats

Samples	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	AUC _{0-7h}	RB (%)
Drug solution	1016.6 \pm 168.1 ^a	0.33 \pm 0.14	1760.8 \pm 508.1	100
Eudragit RS/RL	602.9 \pm 72.2*	0.83 \pm 0.29	2674.5 \pm 394.9	152
Eudragit RS/L	678.1 \pm 105.9**	1.0	2835.8 \pm 350.5	161
Eudragit RS/E	661.3 \pm 118.2**	0.67 \pm 0.29	2923.6 \pm 343.1	166
Eudragit RS/Cellulose	556.3 \pm 95.1*	1.0	2603.6 \pm 393.2	148

^aValues represent means \pm S.E. from five experiments.

Significantly different from the drug solution group at *P<0.01 and **P<0.05.

혈중농도곡선하면적 값으로서 펠로디핀 용액의 경우 T_{max} 가 0.33 시간이고 최고혈중농도가 약 1016 ng/ml으로 Eudragit® RS/RL, RS/L, RS/E 및 RS/Cellulose의 혈중농도에 비해 매우 높은 반면 혈중농도곡선하면적 값은 1760 정도로 고분자를 활용하여 제조된 미립구의 혈중농도곡선하면적에 비해 작게 나타났다. 이는 PVA 용액 내에 용해되어 있는 약물의 initial burst effect에 의한 영향임을 반증하고 있다. 반면, Eudragit®을 사용한 고분자 미립구에서부터 얻은 혈중농도곡선하면적 값은 펠로디핀 PVA 용액의 혈중농도곡선하면적 값 보다 월등하게 증가되었으며 Eudragit®의 종류 및 셀룰로오스의 사용에 따른 유의성 있는 차이점은 관찰되지 않았다.

Abrahamsson¹²⁾ 등은 펠로디핀의 용출을 증가시켜 확산제어형 정제로 개발하기 위한 연구에서 용해보조제로 음이온성 계면활성제인 소듐 라우릴 설페이트(SLS), 중성인 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 모노올레이트(Tween) 및 양성인 브롬화세틸트리메틸암모늄을 사용하여 매트릭스 정제를 제조하였다. 펠로디핀 용액을 비교 약물로 하여 16명의 건강한 남성 지원자에게 각각을 경구투여한 결과 펠로디핀의 혈중농도곡선하면적 값은 99 nmol·h/L로 나타났으며 3가지 종류의 확장제어형 매트릭스 정제는 86~92 nmol·h/L를 나타내 상대적 생체이용률(RB)은 펠로디핀 용액을 100으로 하였을 때 87~95정도를 기록하여 뚜렷한 개선점을 발견할 수 없었다.

이에 반하여 본 연구 결과는 펠로디핀 용액의 생체이용률을 100으로 하여 환산한 상대적 생체이용률은 사용된 고분자 모두에서 펠로디핀의 생체이용률 보다 약 50% 이상 향상되었음을 확인할 수 있었다. 이와 같은 결과는 물에 난용성인 펠로디핀의 미립구 제조시 제제설계에서 용해보조제인 cremophor의 작용으로 약물의 용해성이 증가되는 것과 고분자의 피복에 의한 미립구가 혈중에서 지속적으로 약물이 용출되는 것에 기인하는 것으로 사료된다.

결 론

펠로디핀의 용해도를 증가시키고 용출을 조절하여 생체이용률을 향상시킬 목적으로 제조된 미립구는 제제설계에서 난용성 약물인 펠로디핀의 용해도를 증가시키기 위해 용해보조제인 cremophor를 적용하고, 용

출을 조절하기 위해 미립구의 제조과정에서 Eudragit® RS를 기본으로 한 RL, L, E 및 셀룰로오스의 조합에 의해 미립구를 제조하였으며 이들에 대한 물리화학적 검토, 용출실험 및 혈중농도의 확인을 통해 다음과 같은 결론을 얻었다. 제조된 미립구의 평균 크기는 약 50 μ m 정도로 고른 입자 분포를 보였으며 미립구 내에 존재하는 펠로디핀의 양은 90% 이상으로 높은 약물 봉입율을 나타냈다. 제조된 미립구는 cremophor의 첨가에 의해 약물의 용출이 증가되었으며 cremophor의 첨가량은 약 5% 정도가 적합한 것으로 확인되었으며 Eudragit® RS를 기본으로 한 4가지의 처방에서 셀룰로오스와 조합한 처방보다 RL과 조합한 처방에서 용출이 증가되었다. 흰쥐에 약물을 경구투여 후 측정된 혈중농도곡선은 본 연구에서 시도한 4가지 처방의 미립구에서 펠로디핀의 용출이 조절되었으며, 펠로디핀을 미립구에 봉입한 제제에서 펠로디핀은 약 50% 이상 생체이용률의 증가가 확인되었다. 따라서 유효혈중농도를 유지하면서 투여간격의 연장을 위한 제형로의 개발이 가능할 것으로 사료된다.

문 헌

- 1) La, S. B., Jeong, S. Y., Park, K. D., Juhn, S. K., Goo, H. C., Yang, S. E. and Jee, U. K. : Controlled drug delivery of ampicillin-poly (L-lactic acid) films for the treatment of otitis media. *J. Kor. Pharm. Sci.* **24**, 41 (1994).
- 2) Kim, J. H., Kwon, I. C., Kim, Y. H., La, S. B., Sohn, Y. T. and Jeong, S. Y. : Preparation of biodegradable microspheres containing water-soluble drug, β -lactam antibiotic. *Arch. Pharm. Res.* **19**, 30 (1996).
- 3) Chun, K. H., Kwon, I. C., Kim, Y. H., La, S. B., Sohn, Y. T. and Jeong, S. Y. : Preparation of sodium alginate microspheres containing hydrophilic β -lactam antibiotics. *Arch. Pharm. Res.* **19**, 106 (1996).
- 4) Allemann, E., Gurny, R. and Doelker, E. : Drug-loaded nanoparticles-Preparation methods and drug targeting issues. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **39**, 173 (1993).
- 5) Couvreur, P., Kante, B., Roland, M., Guiot, P., Bauduin, P. and Speiser, P. : Polycyanoacrylate nanocapsules as potential lysosomotropic carriers: preparation, morphological and sorptive properties. *J. Pharm. Pharmacol.* **31**, 331 (1979).
- 6) La, S. B., Okano, T. and Kataoka, K. : Preparation

- and characterization of the micelle-forming polymeric drug indomethacin-incorporated poly(ethylene oxide)-poly(β -benzyl L-aspartate) block copolymer micelles, *J. Pharm. Sci.* **85**, 85 (1996).
- 7) La, S. B., Kataoka, K., Okano, T. and Sakurai, Y. : Development of polymeric micelles for drug delivery of indomethacin. *Advanced biomaterials in biomedical engineering and drug delivery systems*, Ogata, N., Kim, S. W., Feijen, J. and Okano, T., Eds., Springer-Verlag, Tokyo, p. 321 (1996).
 - 8) La, S. B., Nagasaki, Y. and Kataoka, K. : Poly(ethylene glycol)-based micelles for drug delivery. *Poly (ethylene glycol) Chemistry and Biological Applications*, Harris, J. M. and Zalipsky, S., Eds., ACS Symposium Series No. 680, American Chemical Society, Washington DC, p. 99 (1997).
 - 9) McGinity, J. W. : *Aqueous polymeric coatings for pharmaceuticals dosage forms*, 2nd ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1997).
 - 10) Mielcarek, J. : Studies on inclusion complex of felodipine with β -cyclodextrin. *J. Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry*. **30**, 243 (1998).
 - 11) Corswant, C. V. and Thoren, P. E. G. : Solubilization of sparingly soluble active compounds in lecithin-based microemulsions: Influence on phase behavior and microstructure. *Langmuir*. **15**, 3710 (1999).
 - 12) Abrahamsson, B., Johansson, D., Torstensson, A. and Wingstrand, K. : Evaluation of solubilizers in the drug release testing of hydrophilic matrix extended-release tablets of felodipine. *Pharm. Res.* **11**, 1093 (1994).
 - 13) Howard, A. L., Shah, M. C., Ip, D. P., Brooks, M. A., Strode III, J. T. and Taylor, L. T. : Use of supercritical fluid extraction for sample preparation of sustained-release felodipine tablets. *J. Pharm. Sci.* **83**, 1537 (1994).
 - 14) Acarturk, F. and Sencan, A. : Investigation of the effect of different adjuvants on felodipine release kinetics from sustained release monolithic films. *Int. J. Pharm.* **131**, 183 (1996).
 - 15) Kohri, N., Mori, K. I., Miyazaki, K. and Arita, T. : Sustained release of nifedipine from granules. *J. Pharm. Sci.* **75**, 57 (1986).
 - 16) Qin, X.-Z., DeMarco, J. and Ip, D. P. : Simultaneous determination of enalapril, felodipine and their degradation products in the dosage formulation by reversed-phase high-performance liquid chromatography using a spherisorb C₈ column. *J. Chromatography A*. **707**, 245 (1995).
 - 17) Howard, A. L., Shah, M. C., Ip, D. P., Brooks, M. A., Strode III, J. T. and Taylor, L. T. : Use of supercritical fluid extraction for sample preparation of sustained-release felodipine tablet. *J. Pharm. Sci.* **83**, 1537 (1994).
 - 18) Klessel, N., Limbert, M., Seeger, K., Seibert, G., Winkler, I. and Schrinner, E. : Cefodizime, an aminothiazolyl cephalosporin. II Comparative studies on the pharmacokinetic behavior in laboratory animals. *J. Antibiot.* **37**, 901 (1984).
 - 19) Limbert, M., Isert, D., Klessel, N., Markus, A., Seeger, K., Seibert, G. and Schrinner, E. : Antibacterial activities *in vitro* and *in vivo* and pharmacokinetics of cefquinome (HR IIIIV), a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **35**, 14 (1991).
 - 20) Han, K., Shin, D. S., Jee, U. K. and Chung, Y. B. : Preparation and evaluation of sustained-release Eudragit[®] microcapsules containing β -lactam antibiotics. *J. Kor. Pharm. Sci.* **22**, 267 (1992).
 - 21) Sansdrap, P. and Moes, A. J. : Influence of manufacturing parameters on the size characteristics and the release profiles of nifedipine from poly (DL-lactide-co-glycolide) microspheres. *Int. J. Pharm.* **98**, 157 (1993).