

니페디핀을 함유한 생분해성 PLGA 웨이퍼의 제조와 특성분석

서선아 · 최학수 · 이동현 · 강길선 · 이해방*†

전북대학교 고분자공학과, *한국화학연구원 생체의료고분자연구팀
(2001년 8월 7일 접수)

Characteristics of Nifedipine Loaded PLGA Wafer

Sun-Ah Seo, Hak Soo Choi, Dong Hun Lee, Gilson Khang, and Hai Bang Lee*†

Department of Polymer Science and Technology, Chonbuk National University,
664-14, Dukjin, Chonju 561-756, Korea

*Biomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology,
P.O. Box 107, Yusung, Taejon 305-343, Korea

† e-mail : hblee@pado.kriict.re.kr

(Received August 7, 2001)

요약 : 고혈압 치료제로 사용되는 니페디핀을 지속적으로 방출하는 제형을 제조하기 위하여 poly(L-lactide-co-glycolide) 글리콜리드와 락티드의 몰비 50:50, 분자량:5000 g/mole)를 이용하여 직접 압축성형 방법으로 생분해성 웨이퍼를 제조하였다. 약물과 고분자 간의 함량비, 웨이퍼의 두께, 하이드록실 메틸셀룰로오스 (HPMC) 함유량 등을 조절하여 PLGA 웨이퍼를 제조하였고, 이들의 형태학적 특성과 방출거동 및 분해거동을 조사하였다. 제조된 웨이퍼는 11일 동안 영차의 안정한 방출거동을 보였고, HPMC를 첨가함으로써 초기 방출거동을 제어하는 등 조건을 달리함으로써 방출거동을 조절할 수 있었다. 수분흡수율과 무게변화를 조사한 결과, 방출 실험 4일부터 웨이퍼의 무게 감소가 현저하게 발생하였고, 방출이 완료된 후에는 무게가 약 40% 감소하였다. 이러한 약물진달 시스템은 압축성형방법에 의해 제조하므로 제조가 간단하고, 약물방출 속도를 정확하게 제어할 수 있으므로 이식을 위한 제형으로 제조시 유용하게 쓰일 것으로 예상되었다.

ABSTRACT : Biodegradable wafers were prepared with poly(L-lactide-co-glycolide) (50:50 mole ratio of lactide to glycolide, molecular weight:5000 g/mole) by direct compression method for the sustained release of nifedipine to investigate the possibility of the treatment of hypertension. PLGA wafers were prepared by altering initial drug/polymer loading ratio, wafer thickness, and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) content. These wafers showed near zero-order release patterns for 11 days, and various biphasic release patterns could be obtained by altering the composition of wafers such as addition of matrix binder as HPMC to the PLGA wafer to reduce release rate of initial phase. The onset of polymer mass loss only occurred after 4 days and about 40% of mass loss was observed after 11 days nifedipine release. This system had advantages in terms of simplicity in design and obviousness of drug release rate and may be useful as an implantable dosage form.

Keywords : biodegradable wafer, poly(L-lactide-co-glycolide), nifedipine, hypertension.

서 론

고혈압 강하제인 니페디핀은 심근과 혈관 근막의 세포를 통한 칼슘이온의 유입만을 선택적으로 차단하는 칼슘 길항제의 특성이 있다. 이로 인해 관상 동맥성 심장질환의 초기 및 관부전증, 협심증, 심근 경색 후 증후군, 휴식시의 협심증, 프린즈메탈 협심증, 본태성 및 이차성 고혈압, 레이노증후군 등의 장기치료에 광범위하게 이용되는 약물이다.¹⁻³ 그러나, 이 약물은 서방성 질산염을 포함하고 있는 결정성 구조로 물에 대한 용해도가 10 mg/L 정도로 아주 낮은 불용성의 난용성 약제이다. 또한, 빛에 민감한 광광성 약물로 빛에 노출되었을 때, 플라즈마에서 120분, 혈액에서 30분, 수용액상에서 60분 정도만 안정한 것으로 알려져 있어,³ 항상 광차단 용기에 보관하여야 하는 어려움이 있다. 약물의 반감기는 2-4시간 정도로 짧으나, 60% 이상의 생체 흡수율을 나타낸다. 또한, 니페디핀을 다량 복용시에는 부종, 두통, 피로, 현기증, 변비, 다리경련, 홍조 등의 부작용이 발생할 수 있다. 비교적 높은 최고혈중농도에 신속하게 도달함으로써 유발하는 이러한 불쾌한 부작용을 극소화시키기 위해 약물의 방출을 일정하게 조절할 수 있는 서방형 전달시스템의 연구가 활발히 진행되고 있다. 이러한 약물전달에 적합한 서방성 의약 제제에 사용되는 고분자는 생체내에서 완전히 분해되어 몸밖으로 안전하게 배출되어야 하므로, 생분해성이면서 무독성이어야 한다. 1970년대 이후 골수염의 치료에 이용되었던 폴리메틸메타크릴레이트 (PMMA) 구슬제형의 경우에는 PMMA가 분해성 고분자가 아니므로 몸속에서 분해되지 않아 약물 방출이 완료된 이후에 재수술을 하여 제형을 제거하는 어려움이 있었다.⁴ 이러한 문제를 해결하기 위해 생분해성이고 생체적합성인 고분자를 기반으로 하여 약물을 서서히 방출할 수 있는 다양한 형태의 제형에 관한 연구가 진행되어 왔다. 그 중 니페디핀의 치료효과를 증진시키기 위한 방법으로는 알지네이트 비드,⁵ 키토산 미립구,⁶ poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) 미립구,⁷ 유드라지트® 미립구⁸ 및 알부민 미립구⁹ 등이 대표적인 연구 결과이다. 최근의 연구에서는 폴리락타이드 (PLA)와 PLGA가 주로 사용되어지고 있는데,¹⁰⁻¹⁷ 그 이유로는 생체분해성이 우수하고, 조직적합성도 상대적으로 우수하기 때문이다.

또한, 미국 식품의약국으로부터 약물 전달체로 사용을 허가받은 유일한 합성고분자이기 때문이다.

본 연구에서는 이전 연구를 바탕으로^{18,19} 국소 부위에서 난용성 약물을 영차로 방출하는 서방형 제형을 제조하기 위하여 모델약물로 니페디핀을 함유한 웨이퍼를 직접 압축성형 방법으로 제조하였다. 이러한 방법은 저분자량의 약물의 방출을 제어하는데 용이하고, 열이나 유기용매를 사용하지 않기 때문에 불안정한 펩타이드나 단백질 약물 등에 응용할 수 있다.^{20,21} 제형의 약물방출과 분해거동 및 약물과의 상호작용을 관찰하기 위하여 니페디핀의 함유량과 웨이퍼의 두께, 결합제로 이용된 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC)의 함량 등을 조절하여 이러한 요인들이 약물의 방출에 어떠한 영향을 미치는가를 조사하였다. 이와 더불어 용출기를 이용한 복잡한 니페디핀의 생체외 용출 실험을 간단하고 정확하게 실시할 수 있는 방법을 제안하였다. 지금까지 불용성 약물인 니페디핀을 분석하기 위해 많은 방법들이 연구되어져 왔는데, 그 중 대표적인 방법이 Chaudhary에 의해 개선된 옥탄올과 수층을 이용한 2중 용액층에 USP 규격 기구 2 (paddle)을 이용하여 실시하는 방법이다.²²⁻²⁴ 그러나 이러한 방법은 많은 양의 물과 유기용매가 필요하고, 기구 및 절차가 복잡하였다. 이를 개선하기 위해 Tween 등의 계면활성제를 이용한 수용액 상에서의 용출실험을 위한 방법들이 연구되었다.^{25,26} 이때, 수용액상의 계면활성제는 임계미셀농도를 초과하는 농도에서 난용성 약물의 젖음성과 용해를 증진시켜 용출을 향상시킨다. 따라서, 본 실험에서는 생체외 방출실험을 위해 수용성 계면활성제의 일종인 소듐도데실설페이트(SDS)를 첨가한 수용액을 이용한 간단하고 정확한 용출실험을 통해 니페디핀을 정량분석 하였다.²⁶

실 험

시약 및 재료 본 실험에서 이용한 고분자는 PLGA 50:50 (PLGA-5005)으로 Wako Chem. Co. (Osaka Japan)에서 구입하였고, 분자량은 5000 g/mole이었다. SDS와 니페디핀 및 약물의 방출거동을 조절하기 위해 첨가한 결합제인 HPMC는 Sigma Chem. Co. (St. Louis, USA)에서 구입하였다. 용출실험시 이용한 실험에 이용된 불은 Milli-Q 정화시스템 (Milli-

pore, Molsheim, France)을 이용, 정제하여 사용하였다. 그 외 모든 화학약품과 유기용매는 HPLC 등급을 사용하였다.

니페디핀을 함유한 PLGA 웨이퍼의 제조. 본 연구에서는 무정형 고분자인 PLGA에 난용성 약물인 니페디핀을 함유한 제형을 제조하기 위하여 직접 압축 성형방법을 사용하여 웨이퍼를 제조하였다. 제형을 제조하기 전에 니페디핀의 결정구조를 감소시켜 미세한 분말 형태로 만들기 위해 약물을 액체질소로 동결된 freezer-mill (SPEX 6700, Metuchen, USA)을 이용하여 미세분말화시켰다. 실험에 이용된 몰드는 직경 5 mm의 것으로 두께는 0.9 mm를 기준으로 제조하였다. 니페디핀을 함유한 PLGA 서방성제형은 웨이퍼의 두께, 초기 약물함유량 및 첨가제 함량에 따른 영향 등을 변수로 하여 제조하였다 (Table 1).

제형의 구조적 특성. PLGA 웨이퍼의 결정학적 구조와 열 특성을 관찰하기 위하여 X선 회절분석기 (XRD, D/MAXIII, Rigaku, Japan)와 시차주사열량계 (DSC, Mettler, AC, USA)를 이용하여 각각의 제형을 분석하였다. 약물과 고분자의 혼화도 및 약물과 고분자의 상호작용을 알아보기 위해 니페디핀과 PLGA 및 이들의 혼합물에 대해 각각 조사하였고, 약물 방출실험 중간과 방출 후의 제형의 변화에 대해서도 조사하였다. XRD는 40 kV의 전압과 25 mA의 전류에서 분당 4의 각도로 1.5-40 범위에서 분석하였다. 제조한 웨이퍼의 유리전이온도 (T_g)와 녹는점 (T_m)은 Mettler TA 4000 system을 이용하여 조사하였고, DSC 분석시 모든 시료는 0 °C에서 100 °C 사이에서 분당 10 °C의 속도로 가온하였다.

생체의 방출 실험. PLGA 웨이퍼를 통한 난용성 약물인 니페디핀의 방출거동을 조사하기 위해 SDS를 2 w/v% 첨가한 증류수를 이용하여 용출액을 제조하여 용출실험을 실시하였다. 분석을 정확하게 실시하기 위해 동일한 제형을 3개씩 제조하여 각각의 제형을 40 mL의 용출액 (pH 7.4)에 넣어 37 °C에서 연속적으로 흔들며 주면서 11일 동안 정해진 시간에 분석 시료를 채취하였고, 동일한 양의 용출액을 보충해 주었다. 분석시료는 분석시까지 냉장보관 후 HPLC를 통해 정량분석하였다.

HPLC를 이용한 약물의 정량분석. 방출된 니페디핀을 검출하기 위하여 HPLC (HP 1100 Series, Hewlett

Table 1. Preparation Conditions of Nifedipine-loaded PLGA Wafers(n=3)

batch	drug ratio (%)	HPMC (%)	wafer weight (mg)	wafer thickness
N1	3	-	20	0.90
N2	5	-	20	0.90
N3*	10	-	20	0.90
N4	20	-	20	0.90
N5	10	-	10	0.45
N6	10	-	50	2.25
N7	10	-	100	4.50
N8	10	2	20	0.90
N9	10	5	20	0.90
N10	10	10	20	0.90

* Control.

N1-N4 : Different initial drug-loading ratio.

N5-N7 and N3 : Different matrix thickness.

N8-N10 and N3 : Different additive ratio.

Packard, USA)를 이용하여 분석하였다.²⁴ 분석시 컬럼은 역상컬럼 (UG 120 5 μ m, 2.0×250 mm, USA)을 사용하였고, UV 파장은 236 nm에서 검출하였다. 이동상은 증류수, 메탄올, 아세트오니트릴을 각각 2 : 1 : 1 vol%로 혼합한 용액을 사용하였다. 검량선은 니페디핀을 메탄올에 용해하여 저농도와 고농도 부분을 각각 1-20 μ g/mL과 50-400 μ g/mL로 나누어 작성하였다. 니페디핀의 특성피크는 약 5.01분에서 정량적으로 증가하였고, 검량선은 1/x 선형회귀법을 이용하여 도식하였다.

수분흡수율과 무게 변화. PLGA 웨이퍼의 분해거동을 관찰하기 위해 생체의 방출실험과 동일한 조건에서 일정 기간동안 샘플을 취해 수분흡수와 팽창 및 무게의 변화를 관찰하였다. 수집한 샘플은 용출액을 흡수한 상태의 무게를 측정 후, 진공 하에서 24시간 이상 수분을 제거하였고 무게의 변화를 측정하였다.²⁷ 수분흡수율과 무게의 변화는 각각 다음과 같은 식에 의해서 계산되었다.

$$\text{Weight uptake (\%)} = (W_w - W_d) \times 100 / W_d \quad (1)$$

$$\text{Mass loss (\%)} = (W_o - W_d) \times 100 / W_o \quad (2)$$

여기에서, W_o 는 제형의 초기 무게이고, W_w 와 W_d 는

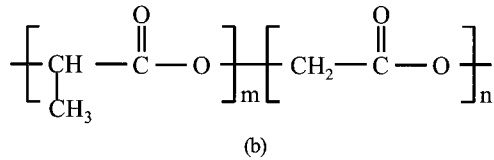
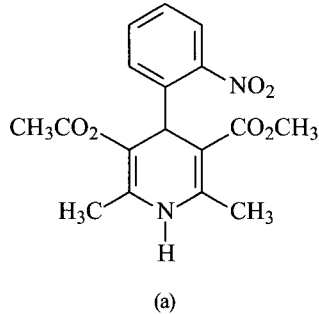


Figure 1. The chemical structures of (a) nifedipine and (b) poly(L-lactic-co-glycolic acid) (PLGA) ($m=50$ and $n=50$ mole percent).

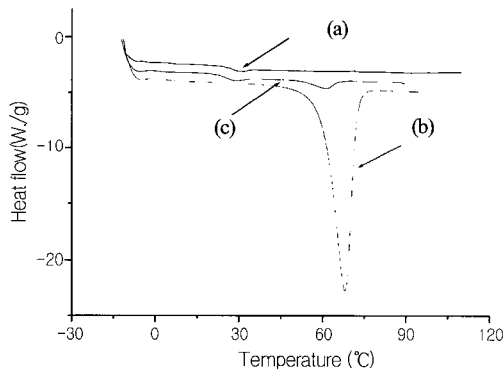


Figure 2. DSC thermograms of (a) PLGA, (b) nifedipine, and (c) 10% nifedipine-loaded PLGA wafer.

각각 일정한 방출시간 동안 수분을 흡수한 제형의 무게와 이를 건조시킨 후의 무게이다. 건조시킨 제형은 SEM을 이용하여 표면과 내부의 형태를 관찰하였다.

제형의 형태학적 특성. 제조한 제형의 표면과 내부 형태는 전자주사현미경 (SEM, S-2250N, Hitachi)을 이용하여 관찰하였다. SEM 사진을 찍기 위하여 양면테이프를 붙인 금속판 위에 충분히 건조한 샘플을 고

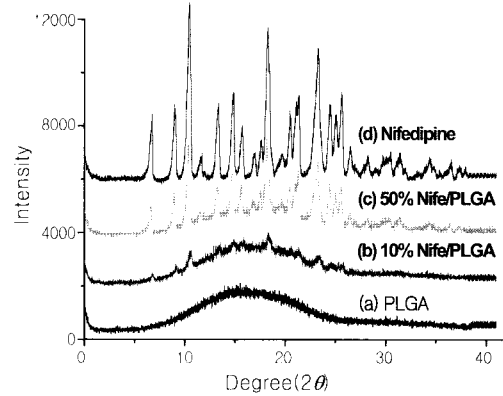


Figure 3. X-ray diffraction patterns of (a) PLGA, (b) 10% nifedipine/PLGA, (c) 50% nifedipine/PLGA, and (d) nifedipine.

정시킨 후 플라즈마 스퍼터(SC 500K, Emscope)를 이용하여 아르곤 분위기 하에서 1분 30초 동안 백금으로 코팅하였다. 또한 웨이퍼의 단면도를 관찰하기 위해 샘플을 액화질소에 넣어 동결시켜 단면을 얻었다. SEM 관찰은 약물방출 전과 후 모두 동일하게 실시하였다.

결과 및 고찰

고분자와 약물 혼합물의 물리화학적 특성. Figure 1의 구조식에서와 같이 본 실험에서 사용한 고분자인 PLGA는 락타이드와 글리콜라이드가 이어진 선형구조로 되어있는 반면, 니페디핀은 결정성이 강한 구조로 이루어져 있다. 이러한 결정성 약물과 무정형인 고분자의 혼합후 열적 변화를 관찰하기 위해 DSC를 이용한 분석을 실시하였다. Figure 2에서 약물과 고분자가 1:9로 혼합한 웨이퍼인 (c)에서 PLGA (a)의 피크와 감소된 니페디핀 (b)의 피크를 모두 관찰할 수 있었다. 이로써 약물과 고분자가 적절히 혼합되어 있음을 확인할 수 있었다. 또한, PLGA와 니페디핀의 혼합에 따른 결정성의 변화를 알아보기 위하여 각각 10%와 50% 약물을 고분자와 혼합하여 XRD를 이용하여 측정하였다. 그 결과, Figure 3에서와 같이 니페디핀의 결정성이 크게 나타났고, 약물 함량이 감소함에 따라 결정성이 감소하는 현상을 관찰할 수 있다. 결과적으로, 약물을 함유한 생분해성 고분자 지지체

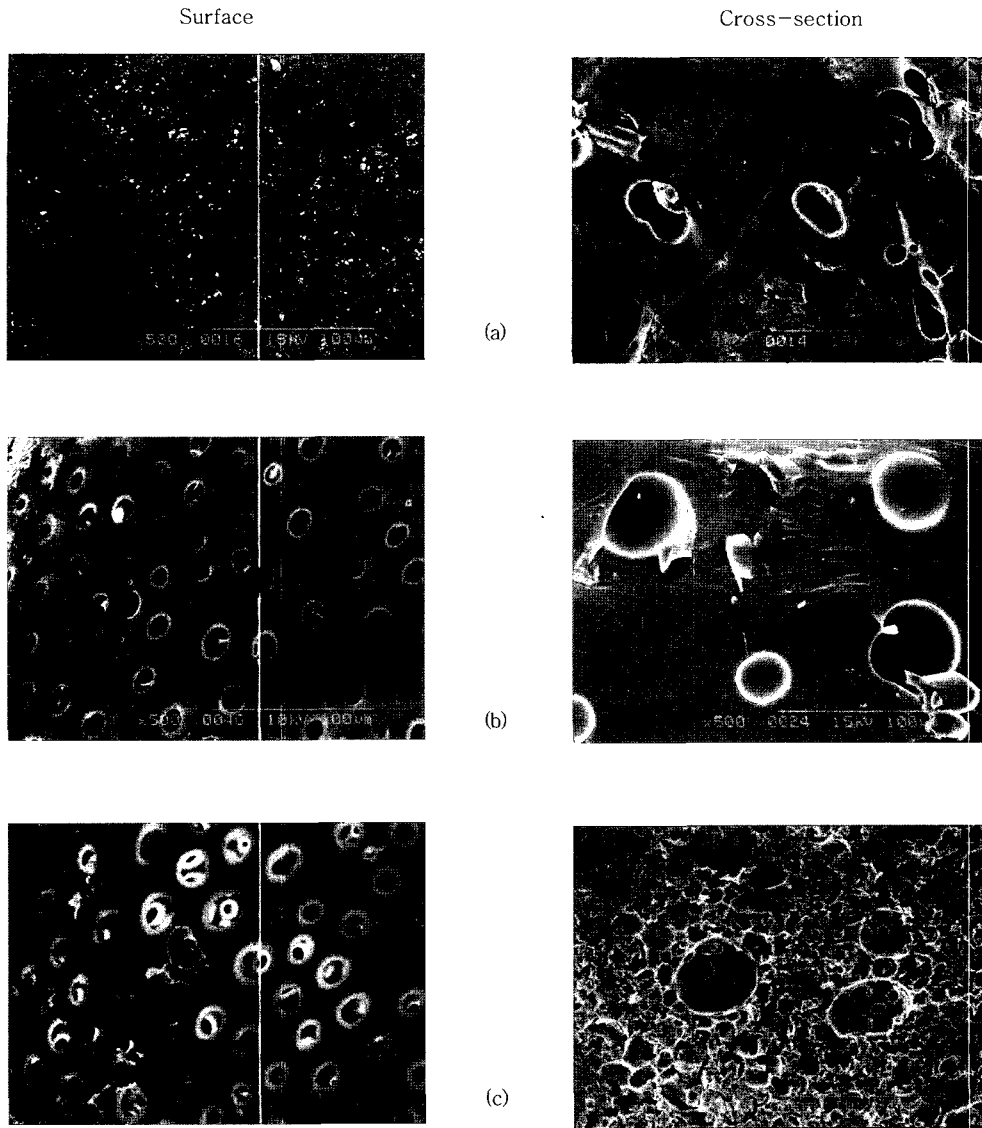


Figure 4. SEM micrographs of wafer N3: (a) before *in vitro*, (b) after 1 day, and (c) after 4 days release.

의 결정영역의 변화는 약물의 분산 및 방출거동에 많은 영향을 미친다.²⁸ 일반적으로 생분해성 제형은 고분자지지체 내에서 약물 확산과 물로 인한 고분자의 침식에 의한 분해의 두 가지 메카니즘에 의해 약물을 방출한다. 본 실험을 통해 제작된 제형에서는 다공성이 큰 구조일수록 단순 확산에 의한 약물의 초기 방출량이 증가하는 현상을 관찰하였다.

제형의 형태 관찰. Figure 4에서는 약물과 고분자의 형태와 제형들의 방출 전/후의 표면 및 내부구조를 SEM을 통해 관찰한 결과를 나타내었다. 방출 전의 사진에서는 약물이 고분자지지체 내부에 일정하게 분산되어 있다가 방출이 완료된 후에는 약물이 분포해 있던 공간을 중심으로 구멍이 크게 변해 있음을 관찰할 수 있다. 제형의 내부를 절단한 단면을 살펴

니페디핀을 함유한 생분해성 PLGA 웨이퍼의 제조와 특성 분석

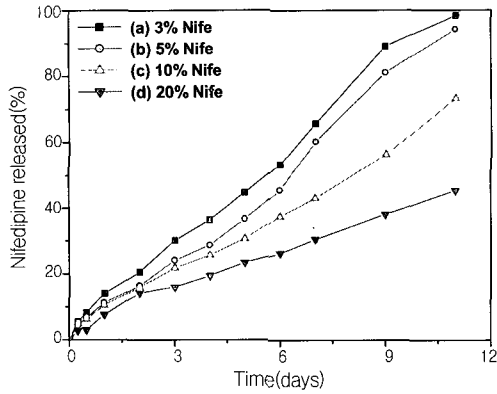


Figure 5. Effect of initial drug loading ratio on the nifedipine release profiles (5.0×0.9 mm; (a) N1, (b) N2, (c) N3, and (d) N4).

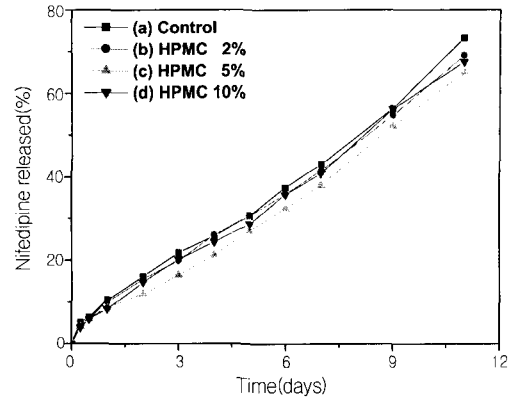


Figure 7. Effect of HPMC concentration on the nifedipine release profiles (0.9 mm thickness wafer; (a) N3, (b) N8, (c) N9, and (d) N10).

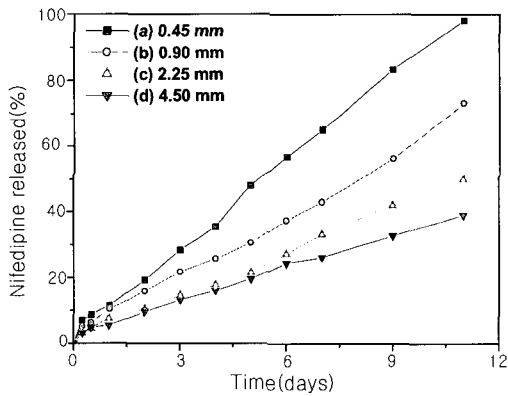


Figure 6. Effect of wafer thickness on the nifedipine release profiles (10% drug content; (a) N5, (b) N3, (c) N6, and (d) N7).

보면, 전반적으로 결정성이 큰 약물과 무정형인 고분자 매트릭스가 서로 잘 결합하지 못하고 덩어리로 뭉쳐있는 현상을 관찰할 수 있었다. 이러한 현상은 초기 약물의 함유량이 증가할수록 증가하였고, 결합제로 이용된 HPMC의 첨가량이 증가할수록 감소하였다. 따라서, 약물의 함량과 첨가제에 따라서 제형의 제조조건을 조절한다면, 입자들의 회합현상을 배제하고 약물을 고분자지지체 내부에 골고루 분산시켜 방출속도를 일정하게 제어할 수 있을 것으로 사료된다.

초기 약물함유량에 따른 방출 경향. Figure 5는 초기 약물함유량의 변화에 따른 약물 방출거동을 나타낸

것으로써, 약물의 함유량이 3% (N1)에서 20% (N4)로 증가할수록 약물의 방출기간이 길어지고 방출량이 감소함을 알 수 있었다. 또한, 초기 버스트 효과는 매우 적음을 관찰할 수 있다. 최종 11일차에서 N1은 약 98.5%의 방출을 보인 반면 N4는 약 45.3%만이 방출되었다. 이러한 현상은 약물의 함유량이 증가할수록 약물방출이 빠르게 진행되는 일반적인 방출거동^{18,19} 상반되는 결과로, 결정성 약물인 니페디핀의 경우에는 약물의 함유량이 증가하면 무정형인 고분자 매트릭스 내에서 약물이 고르게 분포하지 못하게 되고, 이에 따른 약물의 회합현상으로 인해 초기에 형성된 채널을 통해 결정성이 큰 약물이 잘 빠져나오지 못하는 것으로 사료된다. 위의 실험 결과에 따라, 초기 버스트의 감소와 선형에 가까운 방출거동은 약물함유량의 조절과 약물을 고분자지지체 내에 균일하게 분산시킴으로써 얻을 수 있을 것이다.²⁰

제형의 두께에 따른 방출 경향. 제형의 두께에 따른 니페디핀의 방출거동을 Figure 6에 도식화하였다. 웨이퍼의 두께가 두꺼워질수록 방출 속도가 점차 감소함을 보였다. 두께가 0.45 mm인 N5의 경우에는 11일차에는 약물이 약 98.2%가 방출이 일어난 반면, 두께가 4.5 mm인 N7의 경우에는 11일 동안 약 39.1%의 상대적으로 적은 양의 약물 방출량을 나타내었다. 또한, 초기 버스트 효과도 제형의 두께가 증가함에 따라 점차 감소하여 거의 영차에 가까운 방출을 보임을 관찰하였다. 이것은 제형의 두께가 두꺼워질수록 용매와

고분자 사이에서 팽윤과 확산에 의한 약물의 방출이 줄어든다는 것을 의미한다. 위의 결과를 통해 약물의 방출을 제형의 두께를 조절함으로써 원하는 기간동안 조절할 수 있다는 사실을 증명할 수 있다. 이러한 현상은 PHBV를 이용한 이전의 연구에서와 동일한 결과이다.^{18,19}

첨가제에 따른 방출 경향. 10 wt%의 니페디핀/PLGA 혼합물에 결합제로 이용되는 HPMC를 각각 2-10 wt%로 혼합하여 (N7-N10) 니페디핀의 방출거동을 조사하였다 (Figure 7). 첨가제를 넣지 않은 제형 (control, N3)은 물에 의한 침식과 채널을 통한 확산에 의한 일반적인 방출을 보인다.²⁹ 이에 반해 HPMC를 첨가하면, 결합제가 약물을 포집하여 고분자지지체 내에 조밀하게 packing시키게 되고, 이로 인해 물에 의한 단순확산 현상을 제어하여 거의 일정한 방출 속도를 나타낼 수 있었다. 그러나, 본 실험의 결과에서처럼 HPMC를 함량별로 증가시킨 결과 별다른 효과를 관찰하지 못하였다. 단지, 5%의 HPMC를 함유한 제형 (N9)이 2%와 10%의 HPMC를 함유한 제형 (각각 N8, N10)보다 조금 더 약물의 방출을 효과적으로 제어할 수 있다는 사실을 관찰하였다. 따라서, 첨가제의 선택과 이의 함유량을 조절함으로써 약물의 방출을 조절할 수 있음을 확인하였다.³⁰

제형의 수분흡수율과 무게 변화. Table 2는 제형에 변화를 주어 제조한 웨이퍼 (N3, N6, N7 및 N9)의 방출 전과 후의 수분흡수율과 무게 변화를 앞서 설명한 식 (1)과 (2)에 의해 나타낸 것이다. Table 2를 통해 알 수 있듯이, 생체의 방출 4일까지는 수분의 흡수가 증가하지만, 그 이후에 웨이퍼는 더 이상 현저한 수분의 흡수를 보이지 않았다. 이것은 웨이퍼의 수분흡수율의 거동을 나타낸 Figure 8을 통해서도 알 수 있다. 제형은 4일차에 가장 많은 물을 흡수하고 팽창하였다가 이후에는 매트릭스의 분해에 의해 제형의 크기도 감소되었다. 상대적인 무게변화를 관찰한 결과, 4일까지는 별다른 무게변화를 관찰할 수 없었으나 4일 후부터 무게가 현저히 감소되어 11일의 방출이 완료된 후에 N3(20 mg)의 무게는 11.9 mg으로 약 41%의 무게 감소가 일어났음을 알 수 있다. 시간에 따른 무게 비를 세미로그로 도식화한 그래프인 Figure 9에서 분해 속도상수는 $1/x^2$ 으로 선형으로 나타낼 수 있다. 제형의 두께가 두꺼워질수록

Table 2. Water Uptake and Mass Loss of Nifedipine-loaded PLGA Wafers (n=3)

batch	W_0 (mg)	time (day)	W_w (mg)	W_d (mg)	water uptake	mass loss (%)
N3	20.0	1	22.8	19.3	11.8	2.5
		2	24.5	19.1	28.3	4.5
		4	25.6	18.9	35.5	5.5
		6	25.9	17.6	47.2	9.0
		10	—	11.9	—	41
N6	50.0	1	56.5	48.6	16.5	1.8
		2	59.7	48.1	24.1	3.6
		4	63.3	47.2	34.1	5.6
		6	63.9	44.9	42.3	10
		10	—	31.3	—	35
N7	100	1	111	97.7	13.6	2.3
		2	115	96.3	19.4	3.7
		4	122	95.2	28.2	4.8
		6	126	89.1	41.4	10.9
		10	—	63.8	—	36.2
N9	20.0	1	23.9	19.3	22.6	2.5
		2	25.2	19.1	30.6	3.5
		4	25.6	19.1	34.0	4.5
		6	26.1	17.6	48.3	12
		10	—	13.6	—	32

W_0 : Original weight.
 W_w : Wet weight.
 W_d : Dry weight.

수분의 흡수율과 무게의 감소되는 양이 적었고, N3와 같은 제형에 HPMC를 5% 첨가한 N9의 경우에는 N3보다 수분흡수율과 무게의 감소가 상대적으로 적음을 알 수 있다. 제형의 두께가 두꺼워지면, 초기에 채널을 통한 물의 흡수가 어려워지고, 이에 따라 약물의 방출도 상대적으로 느리게 된다 (Figure 6). 또한, 결합제는 약물이 고분자 매트릭스에 골고루 분포하는 것을 도와서 초기 물의 흡수와 무게의 손실을 막아 약물의 방출거동을 영차에 가깝도록 제어하는 역할을 한다 (Figure 7).

결 론

본 연구에서는 분해속도를 일정하게 제어할 수 있는 대표적인 생체적합성 고분자인 PLGA를 이용하여 난

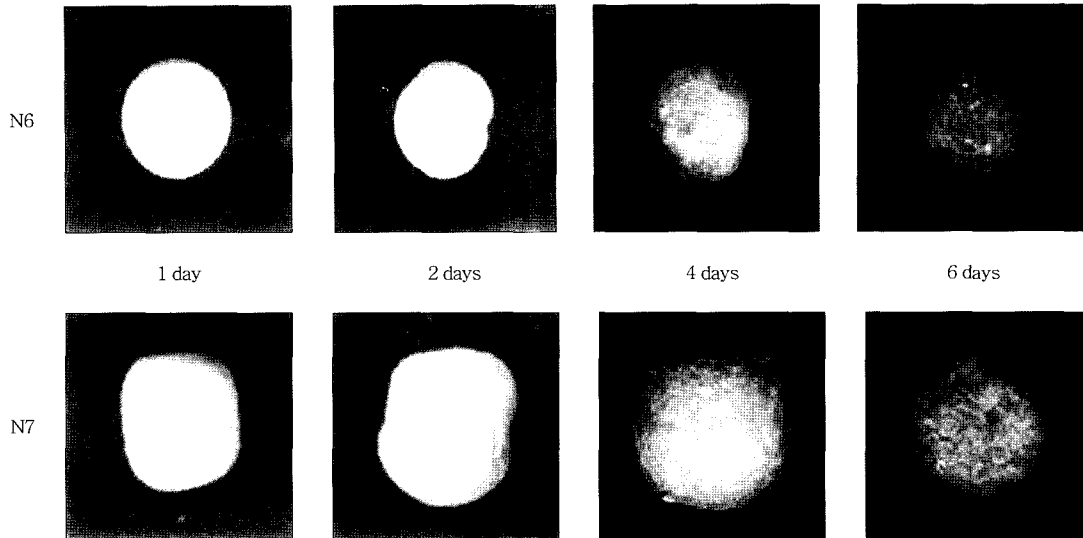


Figure 8. Swelling behaviors of nifedipine-loaded PLGA wafers: N6; 2.25 mm and N7; 4.50 mm thickness.

용성 약물을 서서히 방출하는 제형을 제조하였고, 생체 외에서 이들 제형의 방출거동을 관찰하였다. 실험결과에서 논의한 바와 같이 초기 약물의 함유량과 제조조건을 달리하여 여러가지 형태의 방출패턴을 얻을 수 있었다. 본 실험에서 이용된 PLGA 50:50은 분자량이 5000 g/mole인 올리고머 수준으로 약물방출시 고분자량의 고분자를 이용한 매트릭스의 방출거동에서처럼 채널을 통한 확산에 의한 lag time 없이 단순확산에 이어 고분자 매트릭스의 분해에 의한 약물방출이 이루어짐으로 거의 영차에 가까운 선형의 방출을 보였다. 이러한 생분해성 고분자를 이용한 직접 성형방법은 유기 용매와 접촉하지 않으므로 미립구 등의 용매증발법으로 제조하는데 제한이 있는 약물과 펩타이드와 단백질 약물같이 불안정한 약물을 서방형으로 전달하는 제형을 제조하는데 유리하다. 또한 첨가제 등을 통해 고분자지지체를 통한 단순 확산에 의한 약물의 초기방출을 제어할 수 있다는 장점을 갖고 있다. 이를 기반으로 현재 분자량별 서방성기구 관찰과 실험동물을 통한 생체 내의 방출거동 실험을 진행 중이다.

감사의 글 : 본 연구는 보건복지부 (Grant No.: HMP-98-G-2-050-A)의 지원으로 이루어졌으므로 이에 감사 드립니다.

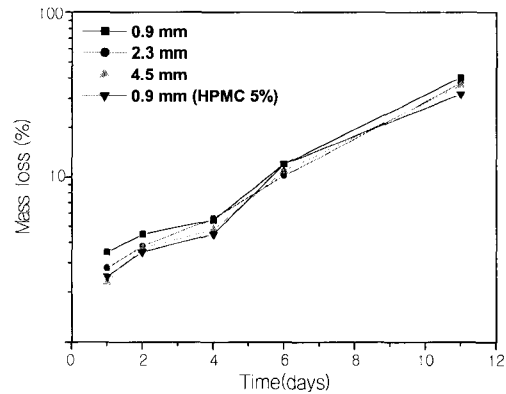


Figure 9. Mass loss profiles of nifedipine-loaded PLGA wafers.

참고 문헌

1. S. Kroeber, C. Schomerus, and H.-W. Korf, *Brain Research*, **744**, 68 (1997).
2. N. Hayase, Y. I. Itagaki, S. Ogawa, S. Akutsu, S. Inagaki, and Y. Abiko, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 532 (1994).
3. J. S. Grundy, R. Kherani, and R. T. Foster, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **12**, 1529 (1994).

4. S. B. Trippel, *J. Bone Joint Surg.*, **68A**, 1297 (1986).
5. K. Tateshita, S. Sugawara, T. Imai, and M. Otagiri, *Bio. Pharm. Bull.*, **16**, 420 (1993).
6. T. Chandy and C. P. Sharma, *Biomaterials*, **13**, 949 (1992).
7. P. Sansdrap and A. J. Moes, *Int. J. Pharm.*, **98**, 157 (1993).
8. A. Bakai, Y. V. Pathak, and S. Benita, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **16**, 2057 (1990).
9. W. H. Chuo, T. R. Tsai, S. H. Hsu, and T. M. Cham, *Int. J. Pharm.*, **144**, 241 (1996).
10. J. C. Cho, G. Khang, J. M. Rhee, Y. S. Kim, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Korea Polymer J.*, **7**, 79 (1999).
11. G. Khang, J. C. Cho, J. W. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **9**, 45 (1999).
12. G. Khang, J. C. Cho, J. M. Rhee, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Polymer Preprints*, **40**, 288 (1999).
13. H. B. Lee, G. Khang, J. C. Cho, J. M. Rhee, and J. S. Lee, "Fentanyl-loaded PLGA microspheres for local anesthesia", in "Controlled Drug Delivery; Designing Technologies for the Future", eds. by K. Park and R. J. Mrnsyin, p. 385, ACS Symp. Series 752, ACS, Washington D.C., 2000.
14. M-C, Bissery, F. Valeriote, and C. Thies, "In vitro and in vivo Evaluation of BCNU-loaded Microspheres Prepared from Poly((D-L)-lactide) and Poly(β -hydroxybutyrate)," in "Microspheres and Drug Therapy: Pharmaceutical, Immunological and Medical Aspects", eds. by S. S. Davis, L. Illum, J. G. McVie, and T. linson, p. 217, Elsevier Sci., New York, 1984.
15. K. Juni and M. Nakano, *CRC Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Syst.*, **3**, 209 (1987).
16. T. W. Atkins and S. J. Peacock, *J. Microencapsul-ation*, **13**, 709 (1996).
17. J. Mauduit, N. Buhk, and M. Vert, *J. Control. Rel.*, **23**, 221 (1993).
18. G. Khang, H. S. Choi, J. M. Rhee, S. C. Yoon, J. C. Cho, and H. B. Lee, *Korea Polymer J.*, **8**(6), 253 (2000).
19. H. S. Choi, S. W. Kim, D. I. Yun, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **25**, 334 (2001).
20. P. Sansolrap and A. J. Moes, *J. Control. Rel.*, **43** (1997).
21. S. Akhtar and C. W. Pouton, *Drug News Perspectives*, **2**, 89 (1989).
22. R. S. Chaudhary, S. S. Gangwal, V. K. Gupta, Y. N. Shah, K. C. Jindal, and S. Khanna, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **23**, 1267 (1994).
23. J. S. Grundy, K. E. Anderson, J. A. Rogers, and R. T. Foster, *J. Control. Release*, **48**, 1 (1997).
24. N. Mark, *The United States Pharmacopeia (USP)*, **23**, United States Pharmacopeial Convention, INC, Rockville, MD, 1995.
25. H. S. Abou-Auda, T. A. Najjar, K. I. Al-Khamis, B. M. Al-Hadiya, N. M. Ghilzai, and N. F. Al-Fawzan, *J. Pharm. Biom. Anal.*, **22**, 241 (2000).
26. L. Maggi, M. L. Torre, P. Giunche, and U. Conte, *Int. J. Pharm.*, **135**, 73 (1996).
27. A. G. Hausberger and P. P. DeLuca, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **13**, 747 (1995).
28. S. Akhtar, C. W. Pouton, L. J. Notarianni, and P. L. Gould, *J. Pharm. Pharmacol.*, **40**, 118 (1988).
29. A. Gopferich, "Mechanisms of Polymer Degradation and Elimination," in "Handbook of Biodegradable Polymers", eds. by A. J. Domb, J. Kost, and D. M. Wisemanin, p. 458, London, 2000.
30. H. Okada and H. Toguchi, *CRC Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Syst.*, **12**, 1 (1995).