

니페디핀 서방성 정제의 제제설계

최 옥 · 김승수 · 박은석 · 지상철†

성균관대학교 약학대학

(2002년 4월 23일 접수 · 2002년 5월 20일 승인)

Formulation of sustained-release matrix tablets of nifedipine

Yu Cui, Seung-Su Kim, Eun-Seok Park and Sang-Cheol Chi†

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon Kyunggi-Do 440-746, Korea

(Received April 23, 2002 · Accepted May 20, 2002)

ABSTRACT—Matrix tablets of nifedipine (NP) were prepared with Eudragit, diluent (lactose or Ca. phosphate) and Mg. stearate employing two different preparation methods (wet granulation and direct compression) to develop its sustained-release dosage forms. The effects of various formulation factors on the dissolution rate of the drug were investigated. Dissolution test was studied in pH 6.8 phosphate buffer containing 1% sodium lauryl sulfate using the paddle method. Formulation factors were the type and content of Eudragit, the type of diluent and the tablet preparation method. The optimum formula of NP matrix tablet, which resulted in a similar dissolution profile to that from Adalat Oros used as a reference, was 30 mg NP, 10% Eudragit RS, 2% Mg. stearate and an adequate quantity of lactose to yield 500 mg weight using the wet granulation method.

Keywords—Nifedipine, Sustained-release, Matrix tablet, Dissolution

니페디핀(Nifedipine)은 dihydropyridine계 β -Ca²⁺ channel blocker로서 협심증, 고혈압 등의 다양한 심혈관계 질환에 사용되고 있다. 니페디핀은 물에서의 용해도가 11 μ g/ml 정도의 난용성 약물로서¹⁾ 경구투여시 불규칙적이고 낮은 생체이용률을 나타낸다.²⁾ 이 약물은 경구투여후 소실반감기가 1.7 hr로서 반감기가 짧아 항고혈압 작용을 오래 지속하지 못하기 때문에 하루에 여러번 투여하여 유효혈중농도를 유지하여야 한다.^{3,4)} 따라서 니페디핀의 경구용 서방성 제제 개발은 약물의 유효혈중농도를 장시간 유지시켜 통상의 제제를 자주 투여하여 발생하는 혈중농도의 진폭이 줄어들게 되며 그에 따라 부작용도 줄일 수 있다. 또한 투여빈도를 줄임으로써 환자 순응도가 좋아지게 된다. 이러한 니페디핀의 서방성 제제에는 폴리에틸렌글리콜을 이용하여 약물의 고체분산체를 만든 후 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 이용한 매트릭스 정제,^{5,6)} 이중층정,⁷⁾ 알긴산 겔 비드(bead),⁸⁾ 키토산,^{9,10)} 젤라틴,¹¹⁾ Eudragit^{12,13)} 등 폴리머를 이용한 microparticles, microcapsules, microspheres 등이 있으며 니페디핀을 알부민과 화학적인 방법으로 가교시켜 서방성 제제로 만든 연구¹⁴⁾도 보고되어 있다. 이와 같이 니페디핀의 서방성 제형에 관

하여 많이 연구되었음에도 불구하고 현재 개발되어 시판되고 있는 주요 니페디핀 서방성 제품으로는 osmotic-pump를 이용한 정제인 Procardia XL(Pfizer사 제품), Adalat Oros(Bayer사 제품) 등이 있다. 이 정제는 위장관의 운동과 pH의 영향을 받지 않고 약물이 일정하게 방출되는 특징을 갖고 있으며 하루에 한번만 복용하여도 약물의 유효농도를 유지할 수 있는 장점을 가지고는 있지만 이런 제품을 생산하는 데에는 고가의 기계와 복잡한 공정이 필요하다.

본 연구에서는 Eudragit RL과 Eudragit RS를 이용하여 서방성 제형중에서 제조가 가장 간편한 제형으로 알려져 있는 서방성 매트릭스 정제를 제제설계하였다. 서방성 매트릭스 정제는 통상의 제제기술 및 제조장비로 제조할 수 있기 때문에 제약산업체에서 주로 사용되는 서방성 제형이다. 매트릭스 서방성 정제는 약물을 물에 서서히 용해시키는 매트릭스 물질, 혹은 물에 불용이면서도 물에 대하여 투과성이 있는 매트릭스 물질내에 분산시켜 과립을 만든 후, 기타 부형제와 혼합하여 정제를 만드는 것이다. 본 연구에서는 이런 매트릭스 물질로 Eudragit RL과 RS를 사용하였는데, 이는 분해되지 않는 아크릴 수지인 Eudragit류 중에서 Eudragit RL과 Eudragit RS는 pH의 변화에 따른 물에 대한 투과성이 영향을 받지 않을 뿐만 아니라¹⁵⁾ 타정시 결합력이 좋아 압축 성형이 용이하며 정제의 외관도 우수하기 때문이다. 매

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 031)290-7709, E-mail : scchi@skku.ac.kr

트릭스 정제를 제조할 때 기타의 부형제로는 물에 잘 녹는 유당과 물에 잘 녹지 않는 인산일수소칼슘을 사용하였고 이들이 약물의 방출에 미치는 영향을 검토하였으며, 최종적으로 24시간동안 약효를 지속시킬 수 있는 제제를 설계하여 시판품인 Adalat Oros와 용출양상을 비교하였다.

실험방법

시약

니페디핀(Susung Pharm. Co.), Eudragit RL, RS(Röhmm Pharma, Germany), 유당(DMV, Holland), 인산일수소칼슘 이수화물(Emcompress, Edward Mendell Co., U.K.), 스테아린산 마그네슘(Katayama Chemical Co., Japan), HPLC용 아세토니트릴 및 메탄올(Malincrodt Chemicals Co., U.S.A.) 등을 사용하였으며 정제수는 실험실에서 탈이온화한 후 여과하여 사용하였다. 기타 시약은 모두 시약급을 사용하였다.

니페디핀 매트릭스 정제의 제조

니페디핀을 함유하는 매트릭스 정제는 Table I의 처방에 따라 제조하였다. 통상의 니페디핀 제제는 하루에 10 mg씩 3회 경구투여하는 정제 또는 캡슐제로 판매되고 있는바 본 논문에서는 1일 1회 투여하기 위하여 니페디핀의 양을 정제당 30 mg으로 정하였다. Eudragit RL, RS는 5~50%의 농도로 사용하였으며 스테아린산 마그네슘은 활택제로서 2%의 농도로 사용하였고, 부형제로는 유당 또는 인산일수소칼슘을 사용하여 정제의 총량을 500 mg으로 맞추었다. 니페디핀 매트릭스 정제는 습식과립압축법과 직타법의 두 가지 방법을 이용하여 제조하였다. 직타법에 의한 니페디핀 매트릭스 정제는 니페디핀, Eudragit, 무수유당을 80 mesh체로 사과하고 혼합한 후 이에 따로 80 mesh 체로 사과한 스테아린산 마그네슘과 혼합하여 10 mm flat punch로 단발타정기

(Erweka, Germany, Model EKO)를 이용하여 타정하여 제조하였으며, 정제의 경도는 7~9 kg으로 유지하였다. 습식과립압축법에 의한 니페디핀 매트릭스 정제는 미리 80 mesh체로 사과한 니페디핀, 유당 또는 인산일수소칼슘을 혼합한 후 처방의 구성에 따라 5~50%의 농도의 Eudragit 아세톤 용액을 이 혼합물에 가하여 연합하고 18 mesh체로 과립화하였다. 과립을 건열건조기에 넣고 60°C에서 2시간 동안 건조한 후 이를 다시 20 mesh체로 사과하였다. 스테아린산 마그네슘을 과립에 가하여 혼합하고 그 혼합물을 직타법에서와 같은 방법으로 타정하였다.

약물의 용출 시험

매트릭스 정제로부터 니페디핀의 용출은 대한약전 용출시험법중 제2법(paddle method)에 따라 용출시험기(화인기기, Model DST-600)를 사용하여 측정하였다. 용출액은 sink condition을 유지하기 위하여 기존의 논문¹⁶⁾에 따라 1% 라우릴황산나트륨을 포함한 pH 6.8 인산염원충액(대한약전 봉해시험법의 시험액중 제2액) 900 ml를 사용하였고, 37±0.5°C에서 12시간 또는 24시간동안 150 rpm으로 회전시키면서 일정한 시간 간격으로 용출액을 5 ml를 취한 후 0.45 µm 멤브레인 필터로 여과하여 검액으로 하였다. 시료채취 직후 같은 조성의 용출액을 동량 보충하여 주었다. 검액중 니페디핀의 양은 HPLC를 이용하여 분석하였다. 분석에는 등속펌프(Hitachi, Model L-6000), 수동주입기(Rheodyne, Model 7125), UV/Vis 검출기(Hitachi, Model L-4000), 적분계(Hitachi, Model D-2500)로 구성된 HPLC 시스템을 사용하였다. 칼럼은 Nova-pak C₁₈(3.9×150 mm, 4 µm particle size, Waters, U.S.A.)을 사용하였으며, 이동상은 아세토니트릴:메탄올:물의 혼합액(3:2:5)을 이용하였으며 유속은 1.0 ml/min, 주입량은 20 µl로 하였으며 검출과장 265 nm에서 측정하였다. 검량선은 농도 0.3, 1, 3, 10, 30 µg/ml인 니페디핀 표준액을 이용하여 작성하였으며 이로부터 용출액중 니페디핀의 농도를 계산하였다.

약물의 용출 파라메타 계산

제조된 매트릭스 정제로부터 방출된 니페디핀의 양을 얻어 시간의 함수로써 그래프에 플롯하였다. 이 그래프로부터 약물이 50% 방출되는데 걸리는 시간(T_{50%})을 산출하여 비교하였다. T_{50%}은 용출 그래프로부터 직접 읽었으며 12시간이 상의 경우는 외삽하여 산출하였다.

또한 니페디핀의 매트릭스 정제부터 용출 기전을 알아보기 위하여 다음과 같이 3가지의 용출 model을 이용하여 용출 속도 상수를 구하였고, 각 모델의 상관관계 계수를 비교

Table I-Formulations Used to Prepare Nifedipine Matrix Tablets (Unit: mg/tablet)

Ingredients	Formulation No.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NP	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Eudragit RS	100	100	-	25	50	75	150	250	50	100
Eudragit RL			100							
Lactose	360	360 [†]	360	435	410	385	310	210		
Ca. phosphate									410	360
Mg. stearate	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Method ^a	W	D	W	W	W	W	W	W	W	W

^aW: wet granulation method, D: direct compression method

[†]Lactose anhydrous

하여 가장 잘 fitting되는 모델을 알아 보았다.

- 1) Zero-order kinetics : $m_0 - m = k_0 \times t$
- 2) Cube-root law : $m_0^{1/3} - m^{1/3} = k_{1/3} \times t$
- 3) Higuchi model : $m_0 - m = k_{1/2} \times t^{1/2}$

여기서, m_0 은 1정당 약물의 함량(mg), m 은 일정시간 후 용출되지 않은 약물의 함량(mg), k_0 , $k_{1/3}$, $k_{1/2}$ 는 각 모델의 용출 속도 상수, t 는 용출시간(hr)이다. 매트릭스 정제로부터 약물이 방출될 때 정제로부터 약물의 방출이 팽창에 의해서 조절될 경우에는 zero-order kinetics에 적합할 것이고, 용출액의 침투로 그 약물의 용해에 의한 것이라면 cube-root law를 따를 것이고, 용출액이 다공성 침투에 의한 것이라면 Higuchi 모델을 따를 것이기 때문에¹⁷⁾ 각 처방으로 이루어진 매트릭스 정제로부터 약물이 방출되는 기전을 알 수 있다.

또한 similarity factor(f_2)을 이용하여 시판되고 있는 1일 1회 복용하는 니페디핀 서방성 정제인 Adalat Oros와 본 연구에서 제제 설계하여 제조한 매트릭스 정제의 용출양상을 비교하였다. f_2 를 구하는 계산식은 아래와 같다.

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \right\} \times 100$$

여기서, n 은 용출액을 채취한 차수이고 R_t , T_t 는 각각 Adalat Oros과 매트릭스 정제로부터 시간 t 시점에서 용출된 약물의 양이다.¹⁸⁾

결과 및 고찰

니페디핀 매트릭스 정제의 처방설계

니페디핀 매트릭스 정제를 설계하기 위해서 Table I에 나타난 바와 같이 Eudragit, 스테아린산 마그네슘, 유당 또는 인산일수소칼슘 등을 사용하였다. 유당은 제약산업에서 쓰여지는 여러 부형제 중 정제의 제조에 가장 널리 쓰이는 부형제이다. 대부분의 약물들과 뛰어난 compatibility를 가지고 있기 때문에 유당을 니페디핀 매트릭스 정제의 부형제로서 선택하였다. 인산일수소칼슘 이수화물은 물에 녹지 않는 부형제로 널리 사용되고 있으며 물에 녹는 부형제인 유당을 사용한 정제와 비교하기 위하여 사용하였다.

제조방법에 따른 약물의 용출평가

같은 처방의 정제라도 제조 방법에 따라 서로 다른 용출양상을 나타내기 때문에 니페디핀 매트릭스 정제의 제조법을 습식과립압축법과 직타법으로 달리하여 각각 제조하여 비

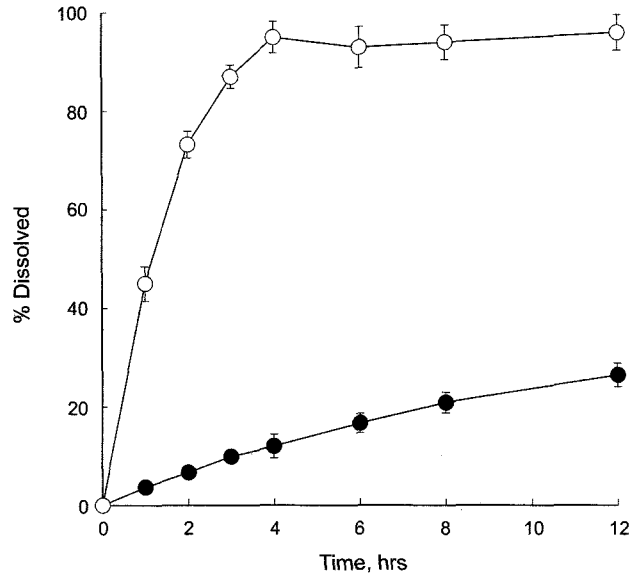


Figure 1—Effect of preparation method on nifedipine dissolution from matrix tablets. (Mean \pm SD, n=3). Keys: ●; wet granulation method(#1), ○; direct compression method(#2).

교하였다. Eudragit RS 20%를 사용한 처방 #1과 #2를 가지고 이 두 가지 제조방법으로 제조한 매트릭스 정제로부터의 니페디핀 방출양상은 Figure 1에 나타난 바와 같다. 습식과립압축법으로 제조한 매트릭스 정제가 직타법으로 제조한 매트릭스 정제보다 약물의 방출이 크게 지연됨을 알 수 있다. 즉, 습식과립압축법으로 제조한 정제로부터 방출된 니페디핀의 $T_{50\%}$ 은 22.7시간인 반면, 직타법으로 제조한 $T_{50\%}$ 은 1.3시간으로서 습식과립압축법으로 제조한 정제보다 빠른 방출양상을 나타내었다. 직타법으로 제조한 정제에서는 Eudragit의 골격에 니페디핀이 붙어 있는 형태를 가지고 있는 반면 습식과립압축법으로 제조한 정제에서는 제조시 Eudragit를 용액 상태로 가했기 때문에 니페디핀이 Eudragit의 막에 둘러싸여 있는 형태를 가지게 된다. 따라서, 약물이 골격에 달라붙어 있는 상태가 막에 둘러싸여 약물이 막을 투과해야 하는 경우보다 약물의 용출이 더 용이하므로 직타법으로 제조한 정제에서 습식과립압축법으로 제조한 정제보다 약물이 더 빨리 방출된 것으로 사료되었다.

Eudragit의 종류에 따른 약물의 용출평가

Eudragit의 종류가 니페디핀의 방출에 미치는 영향을 검토하기 위해 습식과립압축법으로 Eudragit RL과 RS를 각각 20%씩 함유하도록 제조하여 Eudragit의 종류에 따른 니페디핀의 용출을 비교하였다. 즉, 처방 #1과 #3을 가지고 제조한 매트릭스 정제로부터의 니페디핀의 용출 양상은 Figure 2에 나타난 바와 같이 Eudragit RL로 제조한 정제의 약물 방출

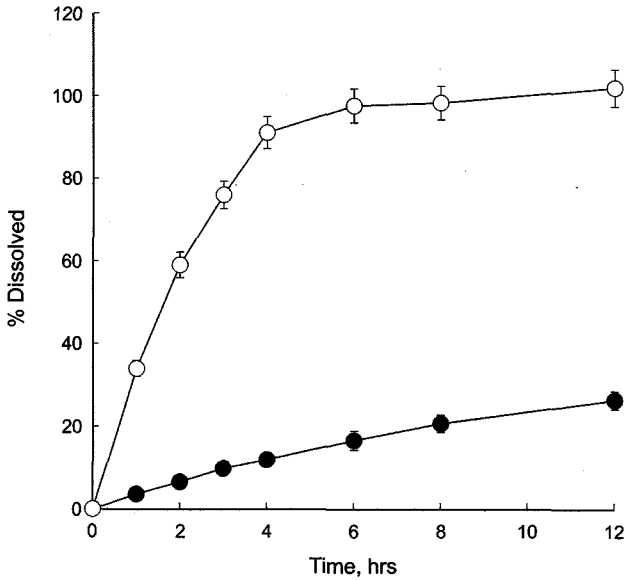


Figure 2—Effect of Eudragit type on nifedipine dissolution from matrix tablets prepared with wet granulation method. (Mean ± SD, n=3). Keys: ●; Eudragit RS(#1), ○; Eudragit RL(#3).

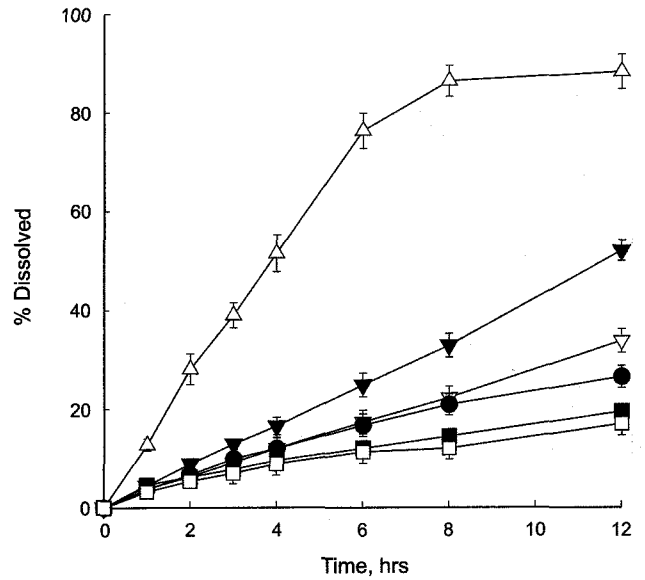


Figure 3—Effect of Eudragit RS content on nifedipine dissolution from matrix tablets prepared with wet granulation method. (Mean ± SD, n=3). Keys: △; 5%(#4), ▼; 10%(#5), ▽; 15%(#6), ●; 20%(#1), ■; 30%(#7), □; 50%(#8).

이 Eudragit RS로 제조한 정제의 약물 방출보다 더 빨랐다. 습식과립압축법으로 제조한 Eudragit RL를 20% 포함한 정제로부터 방출된 니페디핀의 $T_{50\%}$ 은 1.8시간인 반면, Eudragit RS를 20% 포함한 정제로부터 방출된 니페디핀의 $T_{50\%}$ 은 22.7시간이었다. 이는 Eudragit RL이 RS에 비해 친수성이 많아 물의 침투가 더 용이하기 때문이다.¹⁹⁾ 이 결과로부터 볼 때 Eudragit RS가 Eudragit RL에 비해 니페디핀의 매트릭스 정제로부터 방출을 더 효과적으로 지연시키기 때문에 본 연구에서는 주로 Eudragit RS를 사용하여 니페디핀 매트릭스 정제 처방을 연구하였다.

Eudragit RS의 함량에 따른 약물의 용출평가

처방 중에서 Eudragit의 함량을 조절함으로써 약물의 방출을 증감시킬 수가 있다는 보고¹³⁾에 따라 본 연구에서도 Table I의 처방 중에서 Eudragit RS의 함량만을 변화시켜 가면서 습식과립압축법으로 정제를 제조하였고, 정제로부터 약물의 방출을 측정하여 Eudragit 함량에 의한 영향을 검토하였다. 이때 Eudragit RS 가감에 따른 분량의 변동은 유당으로 보정하여 주었다. 처방 중에서 Eudragit RS 5~50% 사용하고 유당으로 총량을 맞추어 니페디핀 매트릭스 정제(처방 # 1, #4-8)를 설계, 제조하였다. 정제로부터의 시간에 따른 니페디핀의 용출양상을 Figure 3에 나타내었는데 Eudragit RS의 함량이 늘어남에 따라 약물 방출 속도가 줄어드는 것을 알 수 있었다. 이는 정제의 표면에서 약물이 용출액과 접하는 면을 Eudragit RS가 차지할 뿐만 아니라 그

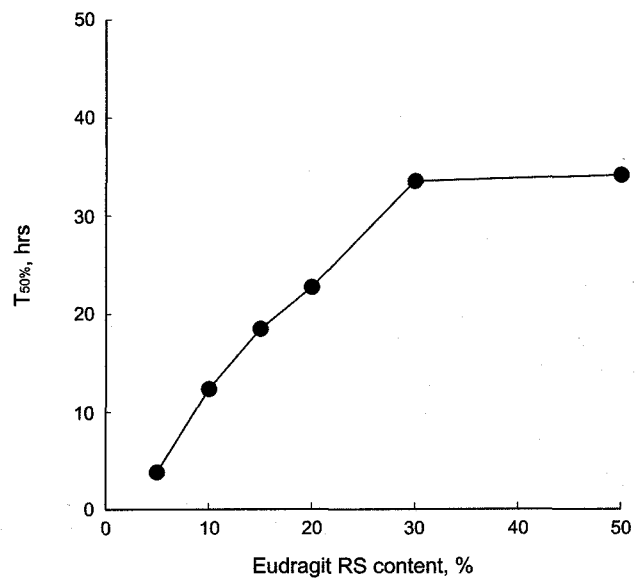


Figure 4—Effect of Eudragit RS content on $T_{50\%}$ of nifedipine.

골격을 유지하여 약물의 방출을 억제시켰기 때문이다.^{15,20)} Eudragit RS의 함량과 Figure 3으로부터 산출한 $T_{50\%}$ 와의 관계를 Figure 4에 나타내었다. Eudragit RS의 함량이 증가함에 따라 $T_{50\%}$ 가 증가함을 알 수 있었으며 Eudragit RS 함량을 5%로부터 50%까지 증가시키면 니페디핀의 $T_{50\%}$ 은 각각 3.8시간에서 34.1시간으로 증가하였다. 특히 Eudragit RS를 5%로부터 30%까지 증량시킬 때는 $T_{50\%}$ 이 직선적으로 증가하였지만 30%에서 50%까지 증량시켜도 $T_{50\%}$ 는 증가하

지 않았다. 이로부터 Eudragit RS 함량을 적당히 조절하면 매트릭스 정제로부터 니페디핀의 방출속도를 조절할 수 있음을 알 수 있다.

부형제에 따른 약물의 용출평가

정제의 처방에서 부형제의 종류의 변화가 매트릭스 정제로부터 약물의 방출에 어떠한 영향을 주는지를 알아보기 위하여 물에 녹는 대표적인 부형제 중의 하나인 유당과 물에

녹지 않는 대표적인 부형제 중의 하나인 인산일수소칼슘을 사용하여 습식과립압축법으로 제조한 정제로부터 약물의 방출양상을 비교하였다. 본 연구에서는 Eudragit RS를 각각 10, 20%를 사용하고, 유당과 인산일수소칼슘을 각각 사용하여 니페디핀 매트릭스 정제를 설계, 제조하였다. 이들 정제로부터의 시간에 따른 니페디핀의 용출양상을 Figure 5에 나타내었다. 유당을 사용하여 습식과립압축법으로 제조한 정제의 경우 Eudragit RS 10, 20%를 사용한 정제들(처방 #5, #1)로부터 니페디핀의 $T_{50\%}$ 는 각각 12.3, 22.7시간이었고, 인산일수소칼슘을 사용하여 습식과립압축법으로 제조한 정제의 경우, Eudragit RS 10, 20%를 사용한 정제들(처방 #9, #10)로부터 니페디핀의 $T_{50\%}$ 는 각각 60.1, 60.2시간으로써, 인산일수소칼슘을 사용시 유당에 비해 약물방출속도가 현저히 감소되었다. 또한 유당을 사용한 정제의 경우에는 Eudragit RS의 양의 증가에 따라 $T_{50\%}$ 가 감소한 반면, 인산일수소칼슘을 사용한 정제의 경우에는 Eudragit RS의 양의 증감에 상관없이 방출이 아주 늦으면서도 차이가 없이 비슷하게 나왔다. 그 이유는 물에 녹지 않는 부형제인 인산일수소칼슘이 Eudragit RS와 함께 방출을 제어하는 인자로 사용되어 용출속도를 저하시켰기 때문으로 사료되었다.

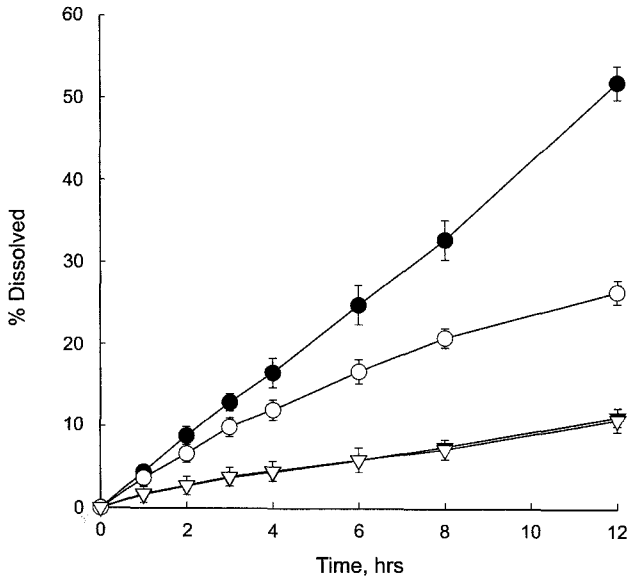


Figure 5—Effect of diluents type on nifedipine dissolution from matrix tablets prepared by wet granulation method. (Mean \pm SD, n=3). Keys: ○; lactose(Eudragit RS 20%, #1), ▽; Ca. phosphate (Eudragit RS 20%, #10), ●; lactose(Eudragit RS 10%, #5), ▼; Ca. phosphate(Eudragit RS 10%, #9).

용출 파라메타 및 최적 처방의 설정

각 처방으로부터 제조한 매트릭스 정제로부터 니페디핀 약물 용출양상을 세 모델에 fitting시켜 각 모델에서의 용출 속도상수와 그때의 상관계수를 구한 결과를 Table II에 나타내었다. 습식법으로 제조한 정제는 Eudragit 종류나 함량, 부형제의 종류에 관계없이 대부분 cube-root law 또는 zero-order kinetics에 가장 잘 적용되었으나 세 모델간에 큰 차이

Table II—Dissolution Constants(k) of Nifedipine from Matrix Tablets of Various Formulations When Fitted to Three Different Models

Formulation No.	Zero-order kinetics		Cube-root law		Higuchi model	
	k(mg/hr)	r*	k(mg ^{1/3} /hr)	r	k(mg/hr ^{1/2})	r
1	0.622	0.989	0.024	0.993	2.846	0.999
2	4.912	0.963	0.463	0.998	15.072	0.985
3	3.757	0.936	0.373	0.992	13.595	0.974
4	5.619	0.988	0.432	0.998	16.987	0.996
5	1.279	0.999	0.056	0.994	5.684	0.980
6	0.813	0.999	0.032	0.999	3.627	0.985
7	0.400	0.998	0.015	0.999	1.807	0.994
8	0.355	0.995	0.013	0.996	1.622	0.991
9	0.253	0.999	0.009	0.999	1.310	0.985
10	0.239	0.998	0.008	0.998	1.070	0.986
Adalat Oros	1.260	0.994	0.078	0.995	8.225	0.988

*correlation coefficients

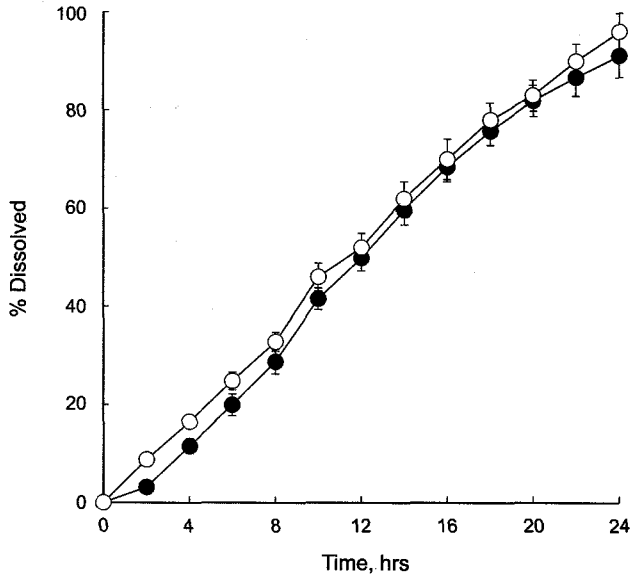


Figure 6—Dissolution profiles of nifedipine from the matrix tablet(#5) and Adalat Oros. (Mean \pm SD, n=3). Keys: ○; matrix tablet(#5), ●; Adalat Oros.

가 없었다. 그러나 직타법으로 제조한 매트릭스 정제로부터의 약물 방출은 세 모델 중에서 cube-root law에 가장 잘 따랐다.

본 연구에서는 시판되고 있는 니페디핀 서방성 정제인 Adalat Oros와 제조한 매트릭스 정제들을 같은 용출조건에서 용출한 후, 용출양상의 비교를 통하여 여러 처방중에서 가장 비슷한 양상을 나타내는 매트릭스 정제를 선택하였다. Moore 등¹⁸⁾은 similarity factor(f_2)을 도입하여 같은 약물의 대조제품과 시험제품의 용출양상을 비교 평가하였는데 만일 f_2 값이 50부터 100 사이에 있으면 방출양상이 비슷하며 이 값이 100에 가까워질수록 용출양상이 더욱 더 비슷하다고 하였다. 본 연구에서 사용한 여러 처방들 중에서 Eudragit RS 10%를 사용하고 부형제로서는 유당을 사용하고 습식과 립압축법으로 제조한 니페디핀 매트릭스 정제(처방 #5)는 f_2 값이 71.3이었는데 이는 여러 처방들의 f_2 값들 가운데서 100에 가장 가까운 값으로서 Adalat Oros와 가장 비슷한 방출양상을 나타내었다(Figure 6).

이상의 연구 결과로부터 Eudragit RS를 이용하여 습식과 립압축법으로 니페디핀 매트릭스 정제로 개발할 경우 약물의 방출제어가 가능한 니페디핀 매트릭스 서방성 정제로의 제제화가 가능하며 처방중 사용한 Eudragit RS의 양 및 부형제의 종류 및 양에 따라 방출양상을 조절할 수 있기 때문에 체내에서 치료효과에 적합한 혈중농도대 시간의 양상을 나타낼 수 있는 니페디핀 서방성 매트릭스 정제를 설계할 수 있을 것으로 사료되었다.

결 론

니페디핀 서방성 정제를 개발하기 위하여 니페디핀을 30 mg을 함유하는 매트릭스 정제를 제제설계하고 이 제제들로부터 약물의 용출양상을 평가한 결과 제조방법, Eudragit의 종류 및 함량, 부형제의 종류 등이 약물의 용출에 영향을 미치는 제제설계 인자로 밝혀졌으며 이들의 조합으로부터 시판되고 있는 니페디핀 서방성 정제인 Adalat Oros와 용출양상이 유사한 니페디핀 매트릭스 정제의 제제화가 가능하였다.

문 헌

- 1) N. Kohri, K. Miyazaki, T. Arita, H. Shimono, A. Nomura and H. Yasuda, Release characteristics of nifedipine sustained-release granules in vitro and in healthy subjects, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2504-2509 (1987).
- 2) L.A. Syed, Nifedipine, *Analytical Profiles of Drug Substances*, **18**, 221-288 (1989).
- 3) C.H. Kleinbloesem, P. Brummelen, J.A. Linde, P.J. Voogd and D.D. Breimer, Nifedipine: Kinetics and dynamics in healthy subjects, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **35**, 742-749 (1984).
- 4) D. Murdoch and R.N. Brogden, Sustained release nifedipine formulations, *Drugs*, **41**, 737-779 (1991).
- 5) G. Yan, H. Li, R. Zhang and D. Ding, Preparation and evaluation of a sustained-release formulation of nifedipine HPMC tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26**, 681-686 (2000).
- 6) S.E. Leucuta, The kinetics of nifedipine release from porous hydrophilic matrices and the pharmacokinetics in man, *Die Pharmazie*, **43**, 845-848 (1988).
- 7) Z. Wang, T. Horikawa, F. Hirayama and K. Uekama, Design and in vitro evaluation of a modified-release oral dosage form of nifedipine by hybridation of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and hydroxypropylcellulose, *J. Pharm. Pharmacol.*, **45**, 942-946 (1993).
- 8) K. Tateshita, S. Sugawara, T. Imai and M. Otagiri, Preparation and evaluation of a controlled-release formulation of nifedipine using alginate gel beads, *Bio. Pharm. Bull.*, **16**, 420-424 (1993).
- 9) T. Chandy and C.P. Sharma, Chitosan beads and granules for oral sustained delivery of nifedipine: in vitro studies, *Biomaterials*, **13**, 949-952 (1992).
- 10) G.J. Filipovic, L.M. Becirevic, N. Skalko and I. Jalsenjak, Chitosan microspheres of nifedipine and nifedipine-cyclodextrin inclusion complexes, *Int. J. Pharm.*, **135**, 183-190 (1996).
- 11) S.E. Leucuta, Controlled release of nifedipine from gelatin microspheres and microcapsules: in vitro kinetics and pharmacokinetics in man, *J. Microencapsul.*, **7**, 209-217 (1990).

- 12) A. Barkai, Y.V. Pathak and S. Benita, Polyacrylate (Eudragit retard) microspheres for oral controlled release of nifedipine. I. Formulation design and process optimization, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **16**, 2057-2075 (1990).
- 13) K.P.R. Chowdary and S.G. Girija, Eudragit microcapsules of nifedipine and its dispersions in HPMC-MCC : Physicochemical characterization and drug release studies, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **23**, 325-330 (1997).
- 14) W.H. Chuo, T.R. Tsai, S.H. Hsu and T.M. Cham, Preparation and *in-vitro* evaluation of nifedipine loaded albumin microspheres cross-linked by different glutaraldehyde concentrations, *Int. J. Pharm.*, **144**, 241-245 (1996).
- 15) M.R. Jenquin, S.M. Liebowitz, R.E. Sarabia and J.W. McGinity, Physical and chemical factors influencing the release of drugs from acrylic resin films, *J. Pharm. Sci.*, **79**, 811-816 (1990).
- 16) L. Maggi, M.L. Torre, P. Giunchedi and U. Conte, Supramolecular solutions of sodium dodecyl sulphate as dissolution media to study the *in vitro* release characteristics of sustained-release formulations containing an insoluble drug: nifedipine, *Int. J. Pharm.*, **135**, 73-79 (1996).
- 17) F. Carli, G. Capone, I. Colombo, L. Magarotto and A. Motta, Surface and transport properties of acrylic polymers influencing drug release from porous matrices, *Int. J. Pharm.*, **21**, 317-329 (1984).
- 18) J.W. Moore and H.H. Flanner, Mathematical comparison of dissolution profiles, *Pharm. Tech.*, **20**, 64-74 (1996).
- 19) P.R.P. Vera and V. Banu, Sustained release of theophylline from Eudragit RLPO and RSPO tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **22**, 1243-1247 (1996).
- 20) R. Bodmeier, X. Guo, R.E. Sarabia and P.F. Skultety, The influence of buffer species and strength on diltiazem HCl release from beads coated with the aqueous cationic polymer dispersions, Eudragit RS, RL 30D, *Pharm. Res.*, **13**, 52-56 (1996).