

## 비타민 A 팔미틴산 건조 유제의 제조 및 평가

이종표 · 한 건<sup>†</sup>  
충북대학교 약학대학  
(2000년 10월 5일 접수)

### Preparation and Evaluation of Vitamine A palmitate Dry Emulsion

Jong Pyo Lee and Kun Han<sup>†</sup>

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 361-763, Korea  
(Received October 5, 2000)

**ABSTRACT**—Vitamin A palmitate, an oily drug which has low chemical stability and is poorly absorbed in the intestine, was formulated into a novel powdered dosage form. This is designated as a redispersible dry emulsion by freeze-drying technique. Before preparing a dry emulsion, vitamin A palmitate oil in solid in water (O/S/W) emulsion with soybean oil and coconut oil using Aerosil 200 as an emulsion stabilizer and polyoxyethylene-polyoxypropylene-blockcopolymer (Pluronic F68) as a surfactant was prepared. The resultants of the stability tests indicated that vitamin A palmitate O/S/W emulsion was improved on increasing the oil content of the formulation. The resultant dry emulsion particles have a good stabilities and free flow properties and readily released the oily droplets to form stable emulsions on rehydration. The drug releasing property from the resultant dry emulsion particles was dependent on factors such as amount of oily carrier(soybean oil) and surfactant(Pluronic F68) formulated. Above 80% of vitamin A palmitate content was released from the dry emulsion for 1 hour. It was deduced that vitamin A palmitate dry emulsion was definitely suitable for oral administration, since small droplets of vitamin A palmitate from the dry emulsion may alter the drug absorption profile resulting in bioavailability enhancement.

**Keywords**—Vitamin A palmitate, Dry emulsion, Stability, Oily carrier, Rehydration

지용성 비타민과 같은 유성약물은 물에 잘 분산되지 않아 위장관 흡수가 불량하므로 친유성 수송체(lipophilic carrier)<sup>1,2)</sup> 또는 다른 약물과의 병용투여<sup>3,4)</sup>등을 이용하여 위장관에서 이들 약물의 흡수를 촉진시켜 생체이용률(bioavailability)을 높이기 위한 방법이 시도되고 있다. 현재 유성약물의 투여제형으로는 연질캡셀에 충전하거나, 분말화하여 정제로 타정 또는 경질캡셀에 충전하는 방법 등이 사용되고 있으며, 최근 건조 유제 제형이 유성약물의 새로운 경구투여 제형으로 관심을 끌고 있다. 건조 유제 입자는 분무건조 또는 동결건조법을 이용하여 만들어지기 때문에 유동성의 분말 형태로 다루기 쉽고 생산공정에서도 쉽게 이용될 수 있는 이점이 있다. 현재 분무건조 기술을 이용한 건조 유제 제형으로 vitamin E acetate<sup>5-7)</sup>에 대한 연구가 보고된 바 있으며, 이들은 일정하게 재수화(rehydration) 되었고 생체이용율도 향상되었다. 또한 vitamin E nicotinate를 이용하여 만들어진 시판 경질캡셀의 생체이용률은 물에 분산능력과 용해도 정도에 밀접하게 관계가 있다는 것이 보고되었

다.<sup>8)</sup> 유성약물의 건조 유제를 재수화 하였을 때 약물방출율(*in vitro*)이 향상되었으며, 비글 견(犬)에 건조 유제로 경구 투여시 생체이용률 향상이 보고된 바도 있다.<sup>9)</sup>

본 연구의 목적은 유성약물인 vitamin A palmitate(이하 VAP)(Figure 1)의 건조 유제를 제조하고, 그 안정화 방법을 찾아내어 유용한 VAP 건조 유제 제형을 개발하고자 함이다. VAP는 높은 온도에서 매우 불안정하기 때문에 VAP 건조 유제 제조시 spray-drying이 불가능하여 동결건조법을 이용하여 제조하였으며 VAP의 화학적 안정성을 증가시키기 위하여 oleic acid, linoleic acid, 코코넛유(coconut oil), 대두유(soybean oil) 등을 첨가하여 oily mixture를 만든 후 oil in solid in water (O/S/W) emulsion에서의 VAP의 안정성

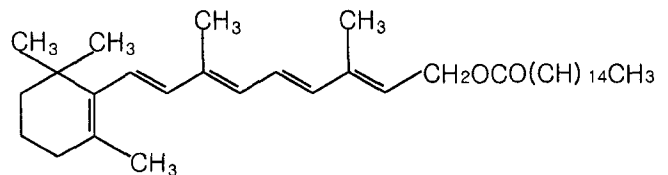


Figure 1—Chemical structure of vitamin A palmitate.

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 041) 821-5922, E-mail : sjhwang@cnu.ac.kr

을 평가하였다. 또한 VAP oily mixture를 동결 건조하여 제조한 건조 유제에서의 VAP의 안정성 및 물을 첨가했을 때 건조 유제의 재분산능력(redispersibility)을 평가하였다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

시약으로는 vitamin A palmitate(Roche Inc., Switzerland), Aerosil® 200(Degussa Corp., Germany), Polyoxyethylene-polyoxypropylene-block copolymer(Pluronic® F68, F127, BASF, Germany), coconut oil(Shinyo Pure Chemical Co., Japan), 대두유(soybean oil, Junsei Chemical Co., Japan), isopropyl alcohol/methanol(Fisher Scientific Co.), oleic/linoleic acid(Fluka AG, CH-9740 Buchs, Germany) 등을 사용하였으며 기타 시약은 모두 특급을 사용하였다.

기기로서는 HPLC(Jasco Co. Ltd., PU-980 Intelligent Pump, 970 UV/VIS Detector, 807-IT Integrator, Japan), 원심분리기(Beckman Instruments, INS, CS-6KR), 동결건조기(Edwards High Vacuum Co., England), 주사전자현미경(S-2500C, Hitachi Co., Japan), Homomixer(Tokushe Kika Kogyo Co., Japan), 수평교반기(VS-190W, Vision Scientific Co.), Microscope(Nikon Eclipse TE300) 등을 사용하였다.

### Vitamin A palmitate(VAP)의 HPLC에 의한 정량

VAP 일정량을 isopropyl alcohol에 녹여 농도가 1~50 µg/ml가 되도록 하여 등속조건에서 VAP의 절대 검량선을 작성하였다. 칼럼으로는 역상 Inertsil ODS-2 C<sub>18</sub> 칼럼(5 µm, 4.6×150 mm)을 사용하였다. 이동상으로는 100% 메탄올을 사용하였고 유속은 2 ml/min으로 하였으며, 검출 파장은 380 nm였다.

### VAP O/S/W emulsion 제조 및 안정성 평가

VAP O/S/W emulsion 제조 - 냉장 보관된 VAP와 oily carrier로 oleic acid, linoleic acid, 코코넛유 또는 대두유(soybean oil)을 1:1의 비율로 섞어 oily mixture를 만든다. 다음 Pluronic F68 0.3%(W/V)를 물에 완전히 녹인 후 Aerosil 200(E<sub>6</sub>, E<sub>7</sub>, E<sub>8</sub>) 1%(W/V)를 넣고 교반하여 완전히 분산시킨 후 이 용액에 상기의 oily mixture를 혼합한 후 homomixer를 이용하여 8,000 rpm으로 10분 동안 O/S/W emulsion을 만들었다. 제조한 O/S/W emulsion은 25°C에 저장하였다. VAP O/S/W emulsion fomulation의 각각의 구성 성분과 함량(W/V%)은 Table I과 같다.

VAP O/S/W emulsion 안정성 평가 - 각각의 VAP O/S/W emulsion을 만든 후 0, 7, 14, 21, 28일 경과 후 100 µl를 취하여 isopropyl alcohol로 1/100로 희석한 후 수평 교반기를 이용하여 1,500 rpm으로 20분 동안 추출하였다. 이것을 바로 원심분리기를 이용하여 3,000 rpm에서 10분 동안 원심 분리하고 불용성물질을 제거하기 위해 상징액을 멤브레인 필터(0.45 µm)로 여과하였다. 여액중의 VAP의 양을 HPLC로 정량하였다

Oily carrier의 비율이 VAP O/S/W emulsion의 안정성에 미치는 영향을 확인하기 위하여 oily carrier로 사용된 대두유 또는 코코넛유의 비율을 각각 1:1, 1:3, 1:5, 1:7이 되도록 oily mixture를 제조한 후 homomixer를 이용하여 8,000 rpm으로 10분 동안 O/S/W emulsion을 만들고 25°C에 보관하였다. 한편 온도에 따른 VAP O/S/W emulsion에서 VAP의 안정성을 측정하기 위하여 VAP와 oily mixture의 비율이 1:5로 제조한 것을 40°C에서 관찰하였다. 또한 Pluronic F68과 F127이 VAP O/S/W emulsion에서 VAP의 안정성에 미치는 영향을 비교하기 위하여 VAP와 oily carrier의 비율이 1:5인 것을 Pluronic F68 대신 F127을 이용하여 O/S/W emulsion을 만든 후 25°C, 40°C에 보관하였으며 각각의 VAP O/S/W emulsion을 0, 2, 4, 7, 14, 21, 28일 경과 후 일정량을 취하여 추출한 후 HPLC를 이용하

Table I—Fomulations of VAP emulsion(W/V %)

	F <sub>I</sub>	F <sub>II</sub>	F <sub>III</sub>	F <sub>IV</sub>	F <sub>V</sub>	F <sub>VI</sub>	F <sub>VII</sub>	F <sub>VIII</sub>
Pluronic F68	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Aerosil 200	-	-	-	-	-	1	1	1
Soybean oil	0.5	-	-	-	-	-	0.5	-
Coconut oil	-	0.5	-	-	-	-	-	0.5
Oleic acid	-	-	0.5	-	-	-	-	-
Linoleic acid	-	-	-	0.5	-	-	-	-
VAP	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Water	98.7	98.7	98.7	98.7	98.2	97.2	97.7	97.7

여 정량하였다. 또한 VAP O/S/W emulsion 중  $F_I$ 와  $F_{VII}$ 를 각각 제조 직후와 28일 경과 후 일정량을 취하여 sudan III 용액으로 염색한 후 광학현미경으로 검정하였다.

### 동결건조법을 이용한 VAP 건조 유제의 제조 및 안정성 평가

VAP 건조 유제는 VAP 0.5%(W/V)에 Pluronic F68 0.1-0.5%(W/V), Aerosil 200 1%(W/V) 및 대두유를 가하여(VAP:대두유의 비율은 각각 1:1~1:7) oily mixture를 제조하고 homomixer로 8,000 rpm에서 10분 동안 교반하여 O/S/W emulsion을 만들었다. 이 O/S/W emulsion을  $-70^{\circ}\text{C}$ 의 deep freezer(Scientemp Co., Ltd.)내에서 급속 냉동시킨 후 동결 건조기를 사용하여  $-40^{\circ}\text{C}$ ,  $2 \times 10^{-2}\text{mmHg}$ 에서 12시간 동안 동결 건조하였다. 위와 같은 방법으로 제조된 건조 유제를  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하였다.

$25^{\circ}\text{C}$ 에서 보관된 각각의 VAP 건조 유제를 0, 2, 4, 7, 14, 21, 28일 경과 후  $50 \pm 1\text{mg}$ 씩 취하여 isopropyl alcohol 5ml를 넣고 수평교반기로 1,500 rpm에서 20분 동안 VAP을 추출한 후, 불용성 물질을 제거하기 위해 3,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하여 멤브레인 필터( $0.45\ \mu\text{m}$ )로 여과하였다. 여과한 여액  $50\ \mu\text{l}$ 를 취하여 isopropyl alcohol로 1/20로 희석한 후 HPLC로 VAP을 정량하였다.

### VAP 건조 유제의 전자현미경 관찰

VAP 건조 유제의 표면 및 입자경을 관찰하기 위해서 ion coater를 이용하여 백금으로 피복 시킨 후 주사 전자 현미경(scanning electron microscope, SEM)으로 관찰하였다.

### VAP 건조 유제의 재분산능력 평가

VAP 건조 유제의 재분산능력은 Pluronic F68의 함량 변화(0.1~0.5W/V%)와 VAP과 대두유의 비율의 변화(1:1~1:7)에 따라 제조된 각각의 건조 유제를 물에 재분산 시킨 후 평가하였다.

각각 제조된 건조 유제를  $50 \pm 1\text{mg}$ 씩 취하여 물 5ml에 분산시키고 5회 흔들어 준 후 1시간 동안 방치한 후 재분산된 각각의 시료에서  $50\ \mu\text{l}$ 를 취하여 isopropyl alcohol을 가하여 1/20로 희석하였다. VAP 건조 유제내에 들어있는 실제 VAP의 양은 VAP 건조 유제의 안정성 평가 실험에서와 같은 방법으로 추출 후 정량하였다.

## 결과 및 고찰

### VAP O/S/W emulsion의 안정성

Vitamin A의 안정성은 산화(oxidation), 열(heat), 빛(light), 수분(moisture), 금속촉매(metal catalysis)에 매우 민감하다.<sup>10,11)</sup> 산화와 가수분해(hydrolysis)는 높은 온도에서 더욱 가속화된다. Vitamine A는 고형제제에서도 반응할 수 있는 표면적이 크기 때문에 액상 제형과 마찬가지로 불안정하다.<sup>12)</sup> 따라서 건조 유제를 만들기 전에 vitamin A palmitate의 O/S/W emulsion에서의 화학적 안정성을 관찰하였다. 계면활성제로서 Pluronic F68과 F127을 사용하였는데 이는 polyoxyethylene-polyoxypropylene-block copolymer로서 친수성과 소수성을 가진 비이온성 계면활성제와 용해보조제(solubilizing agent)<sup>13-18)</sup>로 사용된다. Oily carrier로서 oleic acid, linoleic acid, 코코넛유, 대두유를 사용하였고 이외에 Aerosil 200을 사용하였다.

### Oily carrier의 영향

수불용성 약물을 정제화 했을 때 oleic acid와 linoleic acid가 생체이용률을 향상시킨다는 보고에 따라<sup>19)</sup> oily carrier로써 oleic acid( $F_{III}$ )와 linoleic acid( $F_{IV}$ )를 검토해 본 결과 본 실험에서는 VAP의 안정성이 오히려 떨어진 것으로 나타났다. 반면에 코코넛유( $F_{II}$ )와 대두유( $F_I$ )를 첨가했을 때는 VAP와 Pluronic F68만을 이용한 emulsion( $F_V$ )과 비교해 볼 때 VAP의 안정성이 약간 향상되었다(Figure 2).

### Aerosil 200의 영향

Oily carrier없이 Aerosil 200을 사용한 경우에도( $F_{VI}$ ) VAP의 안정성이 향상된 것으로 나타났다. 따라서 본 실험에서 VAP에 대해 안정화 작용이 있는 것으로 나타난 oily

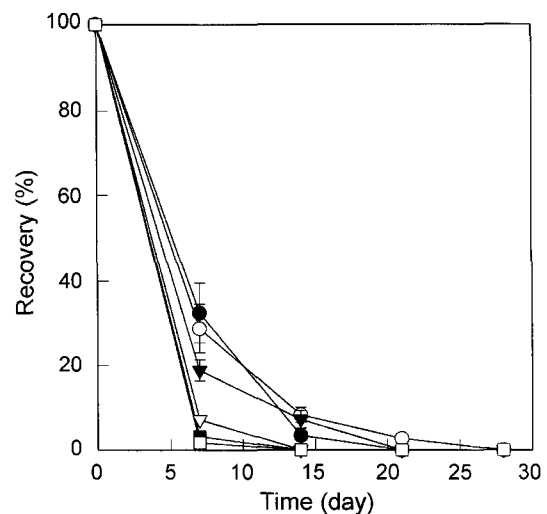
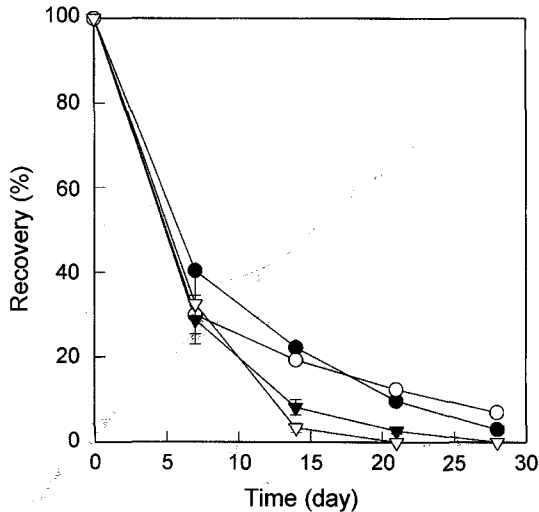


Figure 2—Chemical stability of VAP in O/S/W emulsion during storage at  $25^{\circ}\text{C}$ (Mean  $\pm$  SD,  $n=3$ ). Key: ●;  $F_{II}$ , ○;  $F_I$ , ▼;  $F_{VI}$ , ▽;  $F_V$ , ■;  $F_{IV}$ , □;  $F_{III}$ .

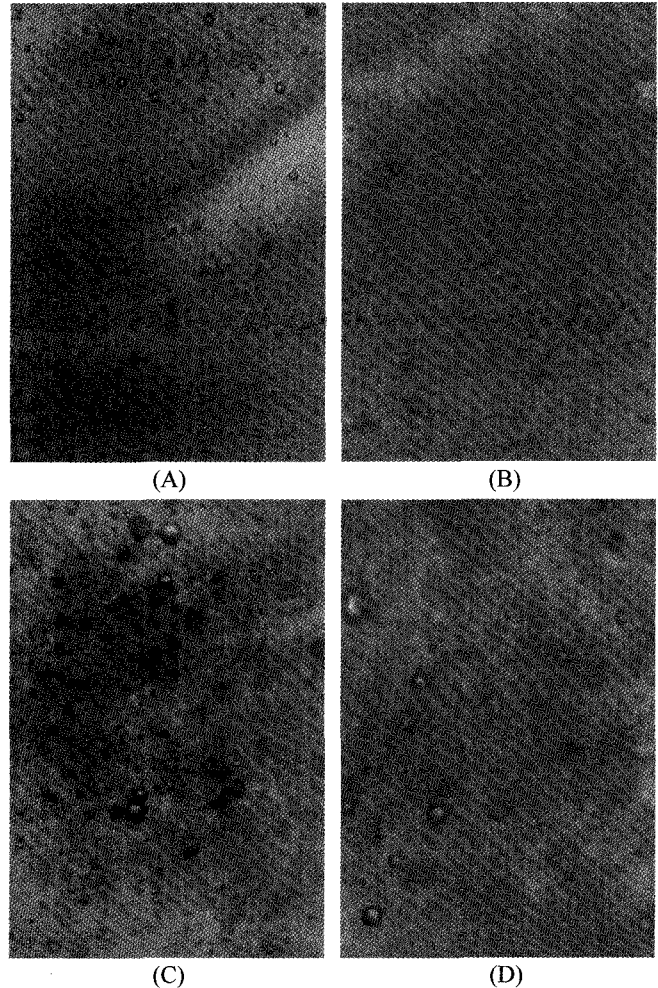


**Figure 3**—Effect of added Aerosil 200 on VAP stability in emulsion during storage at 25°C (Mean ± SD, n=3). Key: ●; F<sub>vII</sub>, ○; F<sub>vIII</sub>, ▼; F<sub>I</sub>, ▽; F<sub>Ii</sub>.

carrier(코코넛유, 대두유)와 Aerosil 200을 병용하여 VAP의 안정성을 관찰한 결과 oily carrier만을 사용했을 때에 비해 VAP의 안정성이 향상된 것으로 나타났다(Figure 3). 상기 O/S/W emulsion들을 광학현미경으로 관찰한 결과 Aerosil 200을 사용한 것은 Aerosil 200을 사용하지 않은 것에 비해 제조 직후와 28일 경과 후 검경한 것을 비교해 볼 때 droplet의 크기나 분산정도가 크게 달라진 것이 관찰되지 않았다(Figure 4). 따라서 이는 Aerosil 200이 O/S/W emulsion을 물리적으로 안정화시켜 크리밍(creaming), 합일(coalescence) 등이 일어나는 것을 막아주는 것에 기인한다고 생각된다. 반면에 Aerosil 200을 넣지 않은 것은 만든 직후에는 oily droplet이 균일하게 분산되었는데 시간이 지남에 따라 크리밍이나 합일이 일어나는 것을 육안으로 관찰할 수 있었으며 현미경 사진에서도 oily droplet이 없어진 것을 관찰할 수 있었다. Aerosil 200은 이러한 emulsion의 물리적 안정화 작용 이외에도 입자가 작고 큰 표면적을 갖기 때문에 건조 유제의 유동 특성을 향상시키는 제형을 개발하고자 할 때 아주 유용한 것으로 보고되고 있다.<sup>20-22)</sup> 한편 Aerosil 200에 의해 물리적으로는 VAP droplet이 안정성을 보였으나 VAP의 양은 시간이 지남에 따라 감소함을 나타내었다. 따라서 Aerosil 200은 VAP의 화학적 안정성에는 큰 영향을 미치지 못하는 것으로 생각된다.

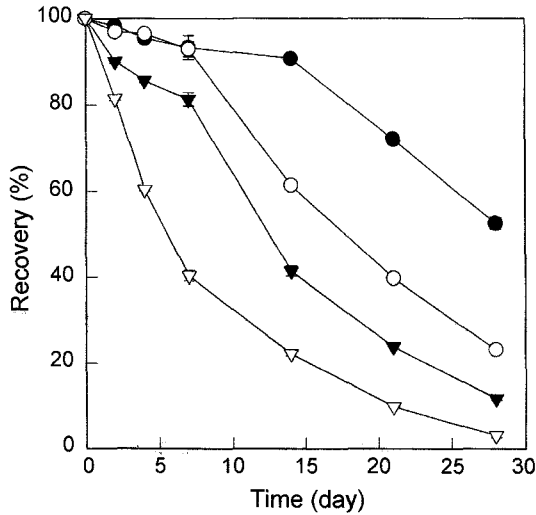
**VAP에 대한 oily carrier 비율과 Pluronic F68, F127의 영향**

코코넛유 또는 대두유와 Aerosil 200을 병용한 실험에서

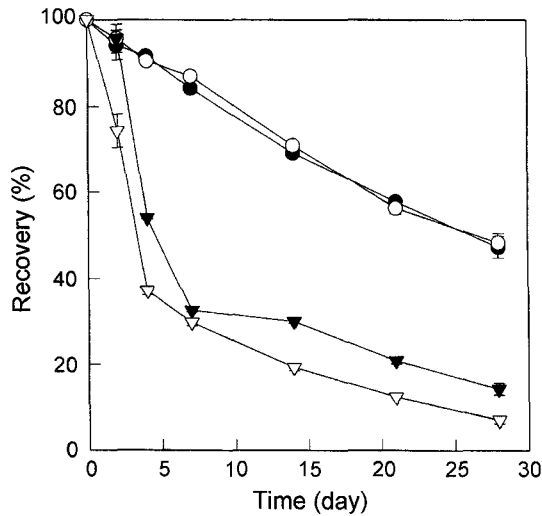


**Figure 4**—Photographs of VAP emulsions(x400 magnification). Key: (A); Initial time without Aerosil 200, (B); After 28 days without Aerosil 200, (C); Initial time with Aerosil 200, (D); After 28 days with Aerosil 200.

VAP O/S/W emulsion내의 VAP의 물리적 화학적 안정성이 향상됨을 관찰하였다. 위의 실험을 바탕으로 Aerosil 200의 첨가량은 일정하게 하고 VAP에 대한 코코넛유 또는 대두유의 첨가 비율을 증가시켰을 때 VAP의 안정성에 미치는 영향을 검토하였다. 코코넛유와 대두유 모두 각각의 비율이 증가됨에 따라 VAP의 안정성도 증가됨을 보였다(Figure 5, 6). 위와 같이 oily carrier의 비율이 증가함에 따라 VAP의 안정성이 향상되는 이유는 oily carrier의 비율이 증가함에 따라 O/S/W emulsion내의 oily droplet에의 VAP loading량이 증가되고 oil상의 내부에 존재하는 약물은 외상과 잘 차단되어 외상과 직접 접촉에 의한 약물의 불안정화를 방지할 수 있기 때문이라고 사료된다. 또한 oily droplet의 점도는 건조 유제 제조 후 물에 재분산 시킬 때 중요한 인자가 된다.

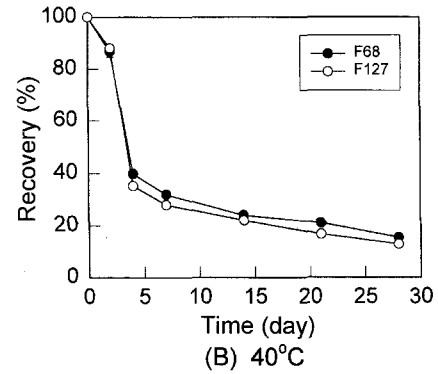
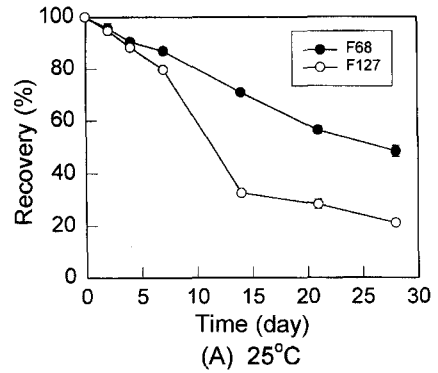


**Figure 5**—Effect of coconut oil ratio on chemical stability of VAP in O/S/W emulsion during storage at 25°C (Mean ± SD, n=3). Key: Ratios of VAP to coconut oil, ●; 1:7, ○; 1:5, ▼; 1:3, ▽; 1:1.

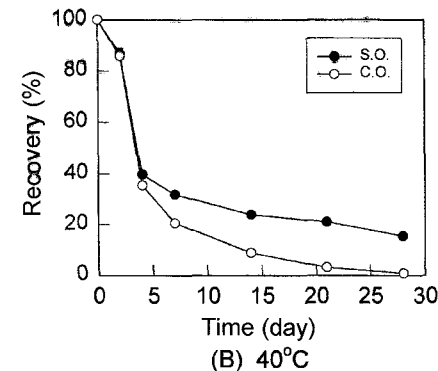
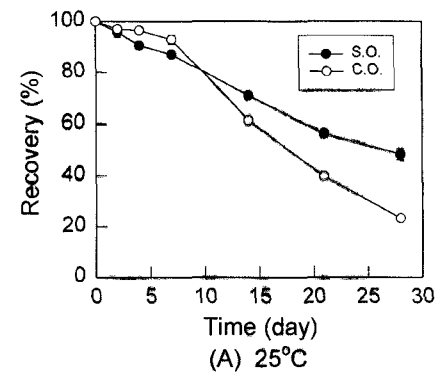


**Figure 6**—Effect of soybean oil ratio on chemical stability of VAP in O/S/W emulsion during storage at 25°C (Mean ± SD, n=3). Key: Ratios of VAP to soybean oil, ●; 1:7, ○; 1:5, ▼; 1:3, ▽; 1:1.

계면활성제의 종류에 따른 VAP의 안정성을 알아보기 위해 VAP와 oily carrier를 1:5의 비율로 하고 계면활성제로 Pluronic F68과 F127을 사용하여 O/S/W emulsion을 만들고 안정성을 평가하였다. Figure 7과 같이 시간이 지남에 따라 VAP의 안정성은 F68을 사용했을 때가 F127을 사용했을 때에 비해 향상되었음을 나타내었다. 온도에 따른 VAP의 안정성을 알아보기 위해 VAP와 oily carrier 비율이 1:5로 제조된 emulsion을 40°C에서 보관하였는데 시간이 지남에 따라 안정성이 크게 떨어졌다 (Figures 7, 8). 이는 Aerosil 200과 oily carrier는 물리적 또는 외상에 의해 일어날 수 있는 화



**Figure 7**—Effect of surfactants on chemical stability of VAP O/S/W emulsion during storage at 25°C and 40°C (Mean ± SD, n=3).



**Figure 8**—Chemical stability of VAP O/S/W emulsion during storage at 25°C and 40°C (Mean ± SD, n=3). Key: S.O.; soybean oil, C.O.; coconut oil.

학적 안정성을 향상시킬 수 있으나 높은 온도에 의한 VAP의 분해억제 효과는 적은 것으로 사료된다.

**VAP 건조 유제의 제조 및 평가**

동결건조법은 일반적으로 열에 불안정하여 열건조(heat drying)에 의해 파괴되는 약물에 사용되고, 식품<sup>23)</sup>과 일반적인 약물제형<sup>24,25)</sup>을 보존하는 동안의 안정성을 증가시키기 위하여 사용되고 있다. 즉 polymer를 이용하여 미세입자(nanoparticle)화한 제제를 용액으로 저장하면 polymer의 생분해(biodegradation), 약물의 유출(leakage) 또는 약물의 분해(degradation)가 일어나게 된다.<sup>26)</sup> 이러한 미세입자의 용액 중에서의 물리·화학적 안정성을 향상시키기 위하여 동결건조법이 응용된다. 한편 동결건조된 입자는 입자의 coating에 따라 물에 쉽게 재분산된다. 보통 poloxamer, polysorbate, sodium dodecyl sulfate가 첨가된 제제는 물에 쉽게 재분산된다. 이러한 안정화제나 계면활성제의 잔유물들은 동결방지제(cryoprotectant) 특성을 가지고 있으며 물에서 재분산을 촉진시킨다. 따라서 동결건조방법을 이용하여 만든 유성약물 제제는 재수화 되었을 때 약물이 쉽게 방출될 수 있는 안정한 emulsion형태가 되며 약물의 생체이용률 향상도 기대할 수 있다.

본 연구에서는 VAP와 대두유를 이용하여 oily mixture를 만들고 Pluronic F68과 Aerosil 200을 이용하여 O/S/W emulsion을 만든 후 동결건조법을 이용하여 분말형태인 건조 유제를 제조하였다. 이때 VAP를 함유한 oily droplet은

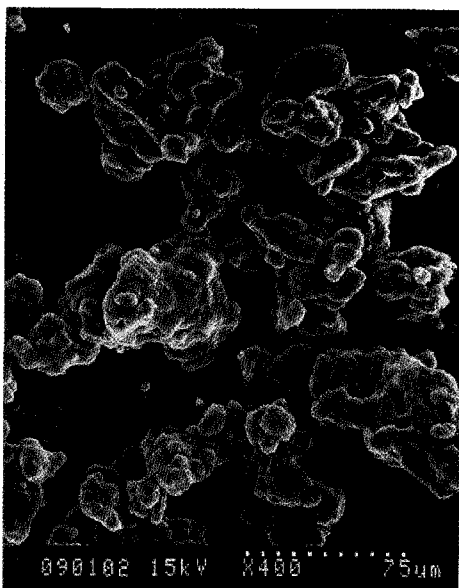


Figure 9—Scanning electron micrograph of dry emulsion particle prepared with freeze-drying technique.

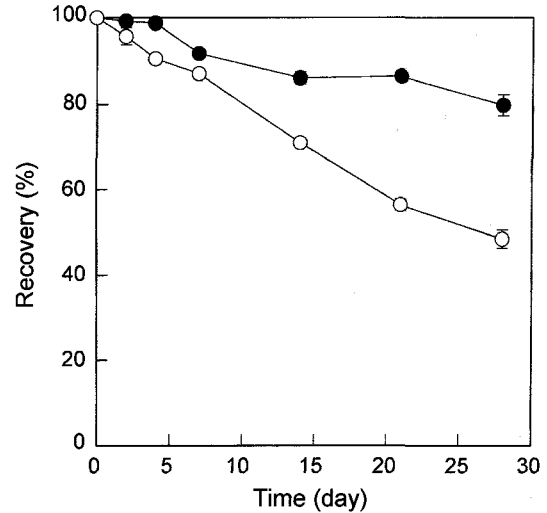


Figure 10—Chemical stability of VAP in dry emulsion and O/S/W emulsion(Mean ±SD, n=3). Key : ●; O/S/W dry emulsion, ○; O/S/W emulsion

Aerosil 200 매트릭스에 흡착되었다.<sup>27)</sup> 또한 입자의 유동성도 Aerosil 200에 의해 현저하게 향상되었다. 전자현미경(SEM)을 이용한 외부형태를 관찰해 본 결과 외부모양은 불규칙하고 울퉁불퉁한 모양을 나타내었고 크기는 10-80 µm 이었다(Figure 9).

건조 유제내에서 VAP의 안정성 - 시간이 지남에 따라 O/S/W emulsion에서 보다 건조 유제에서 VAP의 안정성이 향상되었음을 알 수 있다(Figure 10). 이는 Aerosil 200안에 oily droplet가 물리적 화학적으로 안정하게 흡착되어 있고 oily carrier에 의해 외상과 잘 차단되어 수분과 공기에 의한 분해를 막아주기 때문이라고 사료된다.

**VAP 건조 유제의 재분산력**

동결건조법을 이용하여 제조된 VAP 건조 유제는 재수화 되었을 경우 원래의 emulsion형태가 되고 oily droplet를 방출한다.

VAP와 대두유의 비율이 각각 1:1, 1:3, 1:5, 1:7이 되도록 제조된 VAP 건조 유제를 재수화 시켰을 경우 재분산력을 관찰한 결과 대두유의 비율이 증가함에 따라 VAP의 방출이 증가하였으며(Figure 11), 1:5이상에서는 더 이상 증가하지 않고 일정하게 나타났다. 이는 건조 유제내에 혼합된 oily droplet에의 VAP의 용해도 증대에 의한 것으로 생각되며 O/S/W emulsion에서의 양상과 비슷하였다. 동결건조 과정에서 점도가 높은 oily droplet은 Aerosil 200 매트릭스(matrix)안에서 그들의 형태를 유지시켜 건조 유제내에서 파괴되는 것을 막아주는 것으로 보인다.<sup>28)</sup>

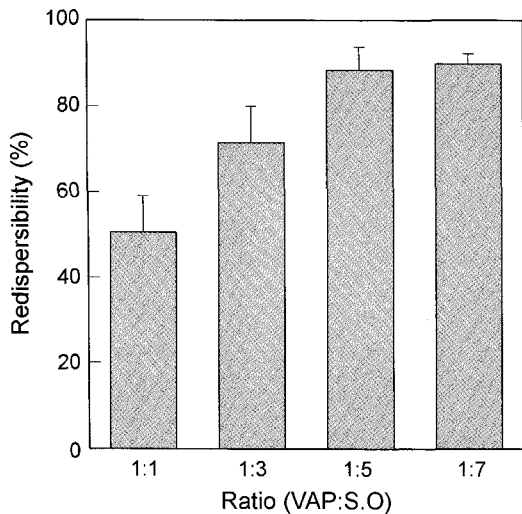


Figure 11—Effect of soybean oil ratio on VAP redispersibility of dry emulsion in water at 25°C (Mean  $\pm$  SD, n=3).

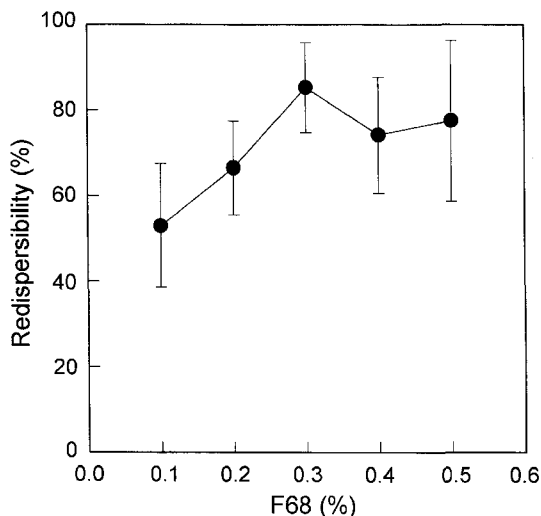


Figure 12—Effect of the amount of surfactant on VAP redispersibility of dry emulsion in water at 25°C (Mean  $\pm$  SD, n=3).

Pluronic F68의 함량(0.1~0.5W/V%)에 따라 각각 제조된 VAP 건조 유제를 재수화 시킨 후 재분산력을 관찰한 결과 Pluronic F68의 첨가량이 0.3%(W/V)가 될 때까지는 첨가량의 증가에 따라 VAP의 방출량이 증가하였으며, 0.3%(W/V) 이상에서는 더 이상 증가가 없었다(Figure 12). 계면활성제의 첨가량은 건조 유제로부터 약물의 방출특성에 영향을 미치며 수성현탁액 중에서 Aerosil 200에 대한 계면활성제의 흡착형태는 계면활성제의 양이 증가함에 따라 monolayer에서 bilayer로 바뀌게 되며 이것이 건조 유제에서의 약물 방출 특성에 영향을 미친다고 하였다.<sup>3,29)</sup> 본 실험에서도 Aerosil 200에서의 Pluronic F68의 흡착형태가 그 양이

0.3%(W/V)까지 증가함에 따라 monolayer에서 bilayer로 바뀌는 것으로 보여지며(data화 하지 않음), Pluronic F68의 함량이 0.3%(W/V)이상에서 건조 유제내의 VAP droplet가 충분히 분산되고 방출될 수 있도록 친수성을 제공하는 것으로 나타났다.

## 결 론

1. VAP O/S/W emulsion의 안정화제로서 계면활성제인 Pluronic F68이 효과적이었으며 oily carrier로서는 대두유와 코코넛유가 효과적이었고, Aerosil 200도 emulsion의 안정화제로 작용하는 것으로 나타났다.

2. VAP 건조 유제는 계면활성제로서 Pluronic F68을, oily carrier로서 대두유 및 Aerosil 200을 사용하여 동결 건조법에 의해 효과적으로 만들 수 있었고 안정성도 향상되었다.

3. VAP 건조 유제를 재수화 시켰을 경우 이들로부터 약물 방출도 양호했으며 VAP와 대두유의 비율은 1:5가, Pluronic F68의 함량은 0.3%(W/V)가 최적인 것으로 나타났다.

## 감사의 말씀

본 연구는 충북대학교 학술재단의 지원('98)에 의해 수행되었으며 이에 감사 드린다.

## 문 헌

- 1) S. Kadir, T. Murakami, Y. Higashi and N. Yata, Gastrointestinal absorption of griseofulvin from liquid organic acids and esters in rats, *Int. J. Pharm.*, **33**, 235-242 (1986).
- 2) A.T.M. Serajuddin, P-C Sheen, D. Mufson, D.F. Bernstein and M.A. Augustine, Physicochemical basis of increased bioavailability of a poorly water-soluble drug following oral administration as organic solutions, *J. Pharm. Sci.*, **77**, 325 (1988).
- 3) P.J. Carrigan and T.R. Bates, Biopharmaceutics of drugs administered in lipid-containing dosage forms. I:GI absorption of griseofulvin from an oil-in-water emulsion in rat, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1476-1479 (1973).
- 4) T.R. Bates and J.A. Sequeira, Bioavailability of micronized griseofulvin from corn oil-in-water emulsion, aqueous suspension, and commercial tablet dosage forms in humans, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 793-797 (1975).
- 5) Y. Kawashima, H. Takeuchi, H. sasaki, T. Handa, Y. Miyake, M. Kayano and K. Uesugi, The effects of surfactants on the water dispersibility of spray dried vitamin-E powders, *J. Soc.*

- Powder Technol. Japan*, **25**, 574-578 (1988).
- 6) H. Takeuchi, H. Sasaki, T. Niwa, T. Hino, Y. Kawashima, K. Uesugi, M. Kayano and Y. Miyake, Preparation of powdered redispersible vitamin E acetate emulsion by spray-drying technique, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1528-1531 (1991).
  - 7) H. Takeuchi, H. Sasaki, T. Niwa, T. Hino, Y. Kawashima, K. Uesugi and H. Ozawa, Design of redispersible dry emulsion as an advanced dosage form of oily drug(vitamin E nicotinate)by spray-drying technique, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **18**, 919-937 (1991).
  - 8) K. Minakuchi, F. Shono, K. Teraoka, K. Miyata and M. Takasugi, A simple method to study dissolution and bioavailability of *dl*- $\alpha$ -tocopheryl nicotinate in hard capsule preparations, *Yakuzaijaku*, **47**, 93-99 (1987).
  - 9) H. Takeuchi, H. Sasaki, T. Niwa, T. Hino, Y. Kawashima, K. Uesugi and H. Ozawa, Redispersible dry emulsion system as novel oral dosage form of oily drugs: *in vivo* studies in beagle dogs, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 3362-3364 (1991).
  - 10) Harris and Robert, *The vitamins, Vol I*, S.E. Academic Press, NY, pp. 245 (1967).
  - 11) K.A. Connors, G.L. Amidon and L. Kennon, *Chemical stability of pharmaceuticals*, John Wiley, pp.327 (1979).
  - 12) V. Buhler, *Vademecum for vitamin formulation*, Wissen schaftliche, Verlagsgese II shaft. mb H Stuttgart (1988).
  - 13) R.K. Reddy, S.A. Khalil and M.W. Gouda, Effect of dioctyl sodium sulfosuccinate and poloxamer 188 on dissolution and intestinal absorption of sulfadiazine and sulfisoxazole in rats, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 115-118 (1976).
  - 14) J.H. Collet and E.A. Tobin, Relationships between poloxamer structure and the solubilization of some *para*-substituted acetanilides, *J. Pharm. Pharmacol.*, **31**, 174-177 (1979).
  - 15) J.H. Collet, J.A. Rees and D.L. Buckley, The influence of some structurally related Pluronics on the hydrolysis of aspirin, *J. Pharm. Pharmacol.*, **31**(Suppl), 80 (1979).
  - 16) S-Y. Lin and Y. Kawashima, The influence of three poly (oxyethylene) surface-active block copolymers on the solubility behavior of indomethacin, *Pharm. Acta. Helv.*, **60**, 339-344 (1985).
  - 17) M.H. El Shaboury, Effect of surfactant treated diluents on the dissolution and bioavailability of furosemide form capsules and tablets, *Acta. Pharm. Fenn.*, **98**, 253-259 (1989).
  - 18) P-L. Wang and T.P. Johnston, Thermal-induced denaturation of two model proteins: effect of poloxamer 407 on solution stability, *Int. J. Pharmaceutics*, **96**, 41-49 (1993).
  - 19) T. Tokumura, Y. Tsushima. K. Tatsuishi, M. Kayamo, Y. Machida and T. Nagai, Enhancement of the oral bioavailability of cinnarizine in oleic acid in beagle dogs, *J. Pharm. Sci.*, **76**, 286-288 (1987).
  - 20) C. F. Lerk, G. K. Bolhuis and S. S. Smedema, Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients I : its effect on tableting, *Pharm. Acta. Helv.*, **52**, 33-39 (1997).
  - 21) C.F. Lerk and G.K. Bolhuis, Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients II : its effect on wettability and dissolution velocity, *Pharm. Acta. Helv.*, **52**, 39-44 (1977).
  - 22) A.Y. Gore and G.S. Banker, Surface chemistry of colloidal silica and a possible application to stabilize aspirin in solid matrixes, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 197-202 (1979).
  - 23) H. Levine and L. Slade, Glass transitions in food. In *Physical chemistry of Foods*, H.G. Schwartzberg and R.W. Hartell (Eds.), Marcel Dekker, New York, U.S.A., pp. 83-221 (1992).
  - 24) P.P. DeLuca, Research and developemet of pharmaceutical dosage forms, *Dev. Biol. Standard*, **36**, 41-50 (1976).
  - 25) F. Franks, Long-term stabilization of biologicals, *Biotechnology*, **12**, 253-256 (1994).
  - 26) M. Auvillain, G. Cave, H. Fessi, and J.P. Devissaguet, Lyophilization de vecteurs colloidaux submicroscopiques, *S. T. P. Pharma.*, **5**, 738-744 (1989).
  - 27) H. Takeuchi, H. Sasaki, T. Niwa, T. Hino, Y. Kawashima, K. Uesugi, M. Kayano and Y. Miyake, Preparation of powdered redispersible vitamin E acetate emulsion by spray-drying technique, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1528-1531 (1991).
  - 28) H. Takeuchi, H. Sasaki, T. Niwa, T. Hino, Y. Kawashima, K. Uesugi and H. Ozawa, Improvement of photostability of ubidecarenone in the formulation of a novel powdered dosage form termed redispersible dry emulsion, *Int. J. Pharm.*, **86**, 25-33 (1992).
  - 29) H. Takeuchi, H. Sasaki, T. Niwa, T. Hino, Y. Kawashima, K. Uesugi and H. Ozawa, Design of redispersible dry emulsion as an advanced dosage form of oily drug(vitamin E nicotinate) by spray-drying technique, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **18**(9), 919-937 (1992).