

니코틴과 트리암시놀론 아세토니드를 함유하는 생분해성 마이크로스피어의 제조시 분무건조법과 용매증발법의 비교

박선영 · 조미현 · 이종화 · 김동우 · 지웅길[†]

충남대학교 약학대학
(2001년 10월 17일 접수)

Comparative Study of Spray Drying Method and Solvent Evaporation Method for Preparation of Biodegradable Microspheres Containing Nicotine and Triamcinolone Acetonide

Sun-Young Park, Mi-Hyun Cho, Jeong-Hwa Lee, Dong-Woo Kim and Ung-Kil Jee[†]

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

(Received October 17, 2001)

ABSTRACT – The microspheres have been developed as a new drug delivery system. Although many particulate drug carriers, such as liposome, niosome and emulsion, have been introduced, injectable and biodegradable microspheres appears to be a particularly ideal delivery system because the local anesthesia is not necessary for the insertion of large implants and for the removal of the device after the drug release is finished. Biodegradable microspheres with nicotine and triamcinolone acetonide are prepared and evaluated. As biodegradable polymers, PLA (M.W. 15,000, PLA-0015), PLGA (M.W. 17,000, RG 502) and PLGA (M.W. 8,600, RG 502H) are used. This study attempted to prepare and evaluate the nicotine and triamcinolone acetonide-incorporated microspheres, which were prepared by two methods, solvent-evaporation and spray-drying methods. The microspheres, as a disperse system for injections, were evaluated by particle size, size distribution, entrapment efficiency, and *in vitro* drug release patterns. The differences of preparation method, partition coefficient, types of polymer, and preparation conditions of microspheres influence the particle size, entrapment efficiency, and *in vitro* drug release patterns.

Keywords–Microsphere, PLA, PLGA, Solvent-evaporation, Spray-drying

생분해성 고분자¹⁾를 이용하는 마이크로스피어^{2,3)}는 지난 수십년간 광범위하게 연구되었다. 주사가 가능하고 생체내에서 분해되므로 큰 implant의 삽입과 사용 후 제거를 피할 수 있어서⁴⁾ 이상적인 제제⁵⁾로 개발되었다.

지금까지 니코틴은 건강에 악영향을 끼치는 중독성 물질로 알려져 있었으며 패취제를 사용해 금단 현상을 최소화 시키면서 담배를 끊고 있다. 이런 부정적인 시각에 반해 니코틴이 정신질환 치료⁶⁾에 긍정적인 효과를 가지고 있는 것으로 밝혀졌다. 소량의 니코틴은 어린이의 투렛트 증후군과 성인의 파킨슨, 알츠하이머 증상, 우울증을 완화하는 효과가 있는 것으로 알려졌다. 이런 질환들은 지속적인 효과를 요구하므로 예전의 하루 1매씩 부착하는 패취제^{7,8)}는 한계가 있다. 또 트리암시놀론 아세토니드^{9,10)}는 경구투여시 상용량이 4~12

mg인 비교적 약한 아드레노코르티코이드로서 내분비계질환, 류마티스 질환, 교원성 질환, 피부과 질환, 알레르기 반응, 안과질환, 위장관질환, 호흡기질환 등에 근육주사하여 전신 작용을 나타내고, 골관절염이나 류마티스성 관절염등에 관절 내 주사하며, 마이크로스피어 안에 봉입하여 장기적인 효과를 가질 수 있도록 시도하였다.

생분해성 마이크로스피어는 생체내에서 1-3개월에 걸쳐 서서히 분해되는 고분자를 사용하여 한 번 주입으로 장기간 지속적인 효과를 볼 수 있는 제제이다. 본 연구에서는 생분해성 고분자로 PLA(M.W. 15,000, PLA-0015), PLGA(M.W. 17,000, RG 502)^{11,12)}와 PLGA(M.W. 8,600, RG 502H)를 사용하였다. RG 502와 RG 502H는 lactide/glycolide 몰비는 50:50이며, RG 502는 말단에 알킬기가 에스테르화되어 소수성이고, RG 502H는 카복실기가 존재하여(acid number : >10 mg KOH/g) 친수성이고, 분자량이 작으므로, 생분해정도가 빠른 고분자이다. 이들의 고분자를 spray-drying¹³⁻¹⁵⁾ 법

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 042)821-5934, E-mail : ukjee@hanbat.chungnam.ac.kr

과 solvent-evaporation¹⁶⁾ 법을 사용하여 마이크로스피어를 제조하여 고분자의 종류와 제조조건에 따른 입자의 크기와 모양, 방출양상에 대해 연구하였다.

실험방법

시약 및 기기

니코틴은 삼양사(주)에서, 트리암시놀론 아세토니드는 삼아약품에서 공급받았다. Polylactic acid(PLA-0015[®], M.W.: 15,000, Waco, Japan), polylactic-co-glycolic acid(RG 502[®], M.W.: 17,000, Boehringer Ingelheim Co., Germany)와 polylactic-co-glycolic acid(RG 502H[®], M.W.: 8,600, Boehringer Ingelheim Co., Germany)는 동국제약에서 공급받았다. Poly vinyl alcohol(Mw 30,000-70,000)과 sodium chloride, sodium phosphate, dialysis sack(M.W.cut off 12,000)는 Sigma Chemical Co., U.S.A.에서 구입하였다. 기타 시약 및 용매는 일급 또는 특급을 사용하였다.

사용한 기기는 spray drier(SD-1000, EYELA, Japan), scanning election microscopy(sm-50, Topcon, Japan), HPLC system(Waters 516 pump, Waters 486 tunable absorbance detector, Waters, U.S.A.), biomixer(Ultra Turrax T25, Original Ika Co., Japan), small high speed refrigerated centrifuge(Mega 17R, Hanil Science Industrial), centrifuge(UNION 32R, Hanil one-chip microprocessor centrifuge, Hanil Science Industrial Co., Ltd.), mechanical stirrer(Korea Scientific Instrument Inc., Korea), ultrasonicator(Vibra Cell, Sonic&Materials Co., U.S.A.)이다.

니코틴과 트리암시놀론의 정량

니코틴은 아세토나이트릴에, 트리암시놀론 아세토니드는 에탄올에 6.25, 12.5, 25, 50 및 100 µg/ml의 농도로 표준 용액을 만들어 다음과 같은 HPLC 조건으로 피크 넓이를 측정하여 검량선을 작성하여, 약물을 정량하였다. 칼럼은 Symmetry[®] C₁₈ 5 µm(3.9×150 mm column, Waters)을 사용하였고, 검액은 20 µl씩 주입하였으며, 평균 유속은 0.8 ml/min로 하여 UV 검출기로 측정하였다. 니코틴은 water/methanol/acetonitrile(30 : 30 : 40)(Triethyl amine 500 mg/l)을 이동상으로 사용하여 260 nm에서 측정하였고, 트리암시놀론 아세토니드는 Water/acetonitrile(60 : 40)을 사용하여 240 nm에서 측정하였다.

트리암시놀론 아세토니드의 용해도 측정

일정 과량의 트리암시놀론 아세토니드(200 mg)를 증류수,

pH 7.4 phosphate buffer, 증류수와 phosphate buffer 1 : 1 혼합액 10 ml에 가해 37°C 조건에서 24시간 동안 250 rpm으로 진탕시켰다. 이 용액을 평형에 이르도록 2시간 동안 실온에 방치한 다음 12,000 rpm으로 10분간 원심 분리한 후 상징액 5 ml를 취해 0.45 µm millipore filter로 여과하였다. 여액의 함량을 주어진 HPLC 조건으로 측정하였다.

유수분배 계수 측정

유상으로는 실험 전에 미리 수상으로 포화시킨 n-옥탄올과 클로로포름을 사용하였고, 수상으로는 유상으로 미리 포화시킨 0.01 M pH 7.4 인산염 완충액을 사용하였다. 각 약물의 농도는 에탄올에 용해시킨 니코틴과 트리암시놀론 아세토니드 표준 시료 원액(1×10^{-3} M)을 첨가하여 최종 농도를 1×10^{-4} M로 맞추어 실험하였다.

Kakemi 등의 방법에 따라 마개 달린 시험관에 수상과 유상을 10 ml씩 넣어 37±0.5°C에서 1시간 동안 200 rpm으로 진탕시켜 평형에 도달시킨 다음 1시간 동안 방치하였다. 수상을 취하여 약물의 함량을 HPLC로 정량한 후 다음 식에 따라 유수 분배 계수(K_{ow})를 계산하였다.

약물의 pH 7.4 인산염 완충액에 대한 안정성

마이크로스피어의 *in vitro* 방출 실험이 37°C, pH 7.4 완충액에서 30일간 진행되므로 약물의 완충액에서의 안정성을 30일간 관찰하였다. 니코틴은 인산염 완충액에 100 µg/ml로 트리암시놀론 아세토니드는 15 µg/ml로 20 ml를 제조하여 37°C 항온조에서 보관하면서 일정시간마다 200 µl를 취하여 HPLC로 분석하였다.

분무건조법을 이용한 마이크로스피어 제조

고분자(PLA, RG 502, RG 502H)를 취하여 methylene chloride에 용해시키고 2분간 sonication 한 후 니코틴과 트리암시놀론 아세토니드를 각각 취하여 위의 용액에 용해시킨 후 2분간 sonication 하였다. Spray-drier는 inlet temperature 60°C, blower는 0.7 m³/min, atomizing 200 kPa, pump setting은 700 ml/h의 조건에서 분무시켜 마이크로스피어를 제조하였다. 제조된 마이크로스피어는 질소 충전하여 4°C에서 보관하였다.

고분자의 종류에 따른 입자크기를 비교하기 위하여 각 약물과 PLA, RG 502, RH 502H를 1 g씩 취하여 methylene chloride 30 ml에 녹이고 이 용액에 약물을 녹인 후 분무 건조 시켰다(N-1, N-2, N-3, T-1, T-2, T-3). 용매의 양에 따라 용액의 점도가 달라지므로 이에 따른 입자 크기를 비교

하기 위하여 methylene chloride의 양을 20, 30, 40 ml로 100 mg으로(N-5, N-7, N-8, N-9), 트리암시놀론의 양은 50, 늘려서 실험을 하였다(N-4, N-5, N-6). 약물의 양에 따른 100, 200 mg으로 늘려가면서 실험하였다(T-2, T-4, T-5) 입자 크기를 비교하기 위하여 니코틴의 양은 30, 50, 70, (Table I).

Table I—Particle Size of Microspheres Prepared by Spray-drying Method

Formula	Nicotine (mg)	Triamcinolone acetonide (mg)	PLA (g)	RG 502 (g)	RG 502H (g)	MC (ml)	Particle size (μm)	SPAN
N-1	50	-	1	-	-	30	1.83 ± 0.71	1.44
N-2	50	-	-	1	-	30	1.81 ± 0.02	1.41
N-3	50	-	-	-	1	30	2.08 ± 0.81	1.63
N-4	50	-	-	0.5	0.5	20	13.65 ± 3.56	1.61
N-5	50	-	-	0.5	0.5	30	2.03 ± 1.38	1.69
N-6	50	-	-	0.5	0.5	40	1.82 ± 0.24	1.23
N-7	30	-	-	0.5	0.5	30	1.12 ± 0.19	1.42
N-8	70	-	-	0.5	0.5	30	6.80 ± 3.49	1.54
N-9	100	-	-	0.5	0.5	30	25.15 ± 9.98	1.61
T-1	-	50	1	-	-	30	1.79 ± 0.69	1.73
T-2	-	50	-	1	-	30	1.58 ± 0.57	1.47
T-3	-	50	-	-	1	30	1.96 ± 0.91	1.53
T-4	-	100	-	1	-	30	1.61 ± 0.53	1.41
T-5	-	200	-	1	-	30	1.70 ± 0.62	1.81

*N-IN-9 : Nicotine microsphere using spray-drying method

*T-IT-5 : Triamcinolone acetonide microsphere using spray-drying method

*Values are represented as mean ± SD(n=3).

$$*SPAN = \frac{D_{90\%} - D_{10\%}}{D_{50\%}}$$

Table II—Particle Size of Microspheres Prepared by Solvent-evaporation Method

Formula	Nicotine (mg)	Triamcinolone acetonide (mg)	PLA (g)	RG 502 (g)	RG 502H (g)	PVA(%)	rpm	Particle size (μm)	SPAN
NE-1	50	-	1	-	-	0.5	8000	1.38 ± 0.77	1.23
NE-2	50	-	-	1	-	0.5	8000	1.37 ± 0.79	1.38
NE-3	50	-	-	-	1	0.5	8000	1.41 ± 0.85	1.17
NE-4	50	-	-	0.5	0.5	0.3	8000	1.48 ± 0.59	1.31
NE-5	50	-	-	0.5	0.5	0.5	8000	1.72 ± 0.65	1.20
NE-6	50	-	-	0.5	0.5	0.7	8000	1.55 ± 0.66	1.20
NE-7	50	-	-	0.3	0.7	0.5	8000	1.47 ± 0.68	1.31
NE-8	50	-	-	0.7	0.3	0.5	8000	1.40 ± 0.60	1.24
NE-9	50	-	-	0.5	0.5	0.5	9500	1.19 ± 0.41	1.34
NE-10	50	-	-	0.5	0.5	0.5	12000	1.11 ± 0.40	1.06
NE-11	50	-	-	0.5	0.5	0.5	13500	1.01 ± 0.36	1.05
TE-1	-	50	1	-	-	0.5	8000	2.32 ± 0.87	1.10
TE-2	-	50	-	1	-	0.5	8000	1.74 ± 0.90	1.21
TE-3	-	50	-	-	1	0.5	8000	1.94 ± 0.81	1.35

*NE-IN-13 : Nicotine microsphere using solvent-evaporation method

*TE-ITE-5 : Triamcinolone acetonide microsphere using solvent evaporation method

*Values are represented as mean ± SD(n=3).

$$*SPAN = \frac{D_{90\%} - D_{10\%}}{D_{50\%}}$$

용매증발법을 이용한 마이크로스피어 제조

고분자(PLA, RG 502, RG 502H)와 약물을 칭량하여 methylene chloride에 녹이고 polyvinyl alcohol(Mw 30,000~70,000)의 수용액 70 ml에 현탁시켰다. Biomixer로 5분간 격렬히 혼합한 후 40°C의 수욕상에서 1시간동안 700 rpm으로 교반시켰다. methylene chloride를 완전히 증발시킨 후 12,000 rpm으로 3번 원심분리하여 잔존하는 polyvinyl alcohol을 세척한다. 남은 마이크로스피어는 증류수 5 ml를 이용하여 모은 후 -20°C에서 하루, -80°C에서 하루 보관 후 freeze-drier로 동결건조하였다.

고분자의 종류에 따른 입자 크기를 확인하기 위하여 PLA, RG 502, RG 502H를 사용하여 실험하였다(NE-1, NE-2, NE-3, TE-1, TE-2, TE-3). PVA 용액의 농도에 따른 입자크기를 비교하기 위하여 0.3, 0.5, 0.7%의 PVA 수용액을 제조하여 고분자로는 RG 502를 사용하여 실험하였다(NE-4, NE-5, NE-6). 고분자의 비율에 따른 입자 크기를 비교하기 위하여 RG 502와 RG 502H를 1:0, 0:1, 0.5:0.5, 0.3:0.7, 0.7:0.3의 비율로 혼합하여 실험하였다(NE-2, NE-3, NE-5, NE-7, NE-8). 교반속도에 따른 입자 크기를 알아보기 위하여 8,000, 9,500, 12,000, 13,500 rpm에서 biomixer로 5분간 격렬히 혼합하여 실험하였다(NE-5, NE-9, NE-10, NE-11)(Table II).

마이크로스피어의 봉입율 측정

용매증발법으로 제조된 니코틴을 함유한 마이크로스피어를 20 mg 취하여 아세트나이드릴 10 ml에 녹이고, 트리암시놀론 아세토니드를 함유하는 마이크로스피어는 아세트나이드릴 5 ml와 에탄올 5 ml의 혼합액에 녹인 후 5분간 vortexing 하여 HPLC에 주입하여 마이크로스피어에 봉입된 약물의 양을 측정하여 봉입율을 구하였다.

마이크로스피어 형성의 확인과 입자 크기 측정

트리암시놀론 아세토니드를 함유하는 microsphere의 제조 방법에 따른 입자 형성을 확인하기 위하여 SEM 사진을 찍었고, particle size analyzer로 입자 크기를 3회 측정하여 평균을 구하였다.

약물 방출 실험

제조한 마이크로스피어 제제 중 니코틴 제제는 50 mg, 트리암시놀론 제제는 10 mg을 취하여 dialysis sack에 넣고 pH 7.4 인산염 완충액을 2 ml를 넣은 후 양끝을 클립으로 막았다. 50 ml vial에 dialysis sack을 넣고 니코틴제제에는 인산염 완충액을 18 ml, 트리암시놀론 제제에는 38 ml를

vial에 채웠다. 37±0.5°C의 항온조에 넣은 후 일정 시간마다 시료를 200 µl씩 취하여 주어진 HPLC 조건으로 측정하였다. 용매증발법으로 제조한 니코틴 제제는 봉입률이 적어 방출실험을 실시하지 않았다.

결과 및 고찰

트리암시놀론 아세토니드의 용해도

트리암시놀론 아세토니드의 증류수에서의 용해도는 15.18 ± 0.58 µg/ml, pH 7.4 인산염 완충액에서의 용해도는 15.61 ± 1.62 µg/ml이며 증류수와 완충액의 50:50 혼합액에서의 용해도는 15.61 ± 1.62 µg/ml로 비슷하였다.

유수분배계수

소수성 약물인 트리암시놀론 아세토니드와 친수성 약물인 니코틴이 생분해성 고분자에 봉입되는 상관성을 알아보기 위하여 실험한 것으로, 유상으로 클로로포름과 n-옥탄올을 사용하고 pH 7.4 인산염 완충액을 수상으로하여 니코틴과 트리암시놀론 아세토니드의 유수분배계수를 측정하였을 때 니코틴은 옥탄올에서는 8.11이었으나 클로로포름에서는 51.62로 유수분배계수의 차이가 컸으나 트리암시놀론 아세토니드의 경우는 옥탄올에서는 251.02, 클로로포름에서는 253.72로 비슷하게 나타났다.

니코틴과 트리암시놀론 아세토니드의 안정성

니코틴은 30일 후에도 안정하였으나 트리암시놀론 아세토니드는 5일 후의 잔존율이 54%, 20일 후 21%로 감소하는 등 시간에 따라 현격한 감소를 보였다. 이를 그래프로 도식한 결과 1차반응 속도로 나타난 것으로 생각된다(Figure 1).

마이크로스피어의 형상

분무건조법으로 제조한 트리암시놀론 아세토니드를 함

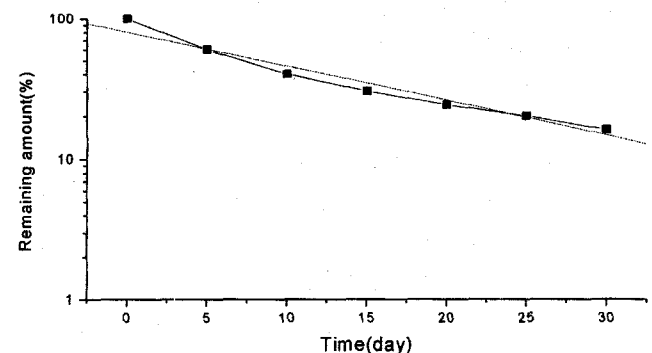


Figure 1—Stability of triamcinolone acetate at 37°C in pH 7.4 phosphate buffer.

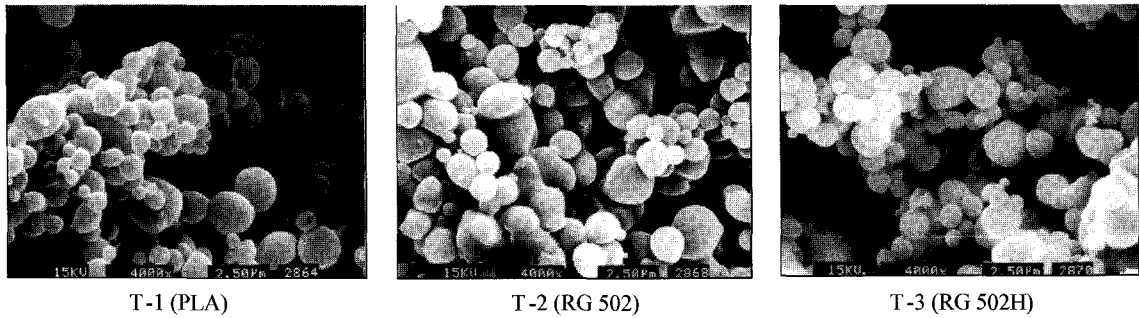


Figure 2—Scanning electron micrograph of microspheres containing triamcinolone acetonide by spray-drying method (×4,000).

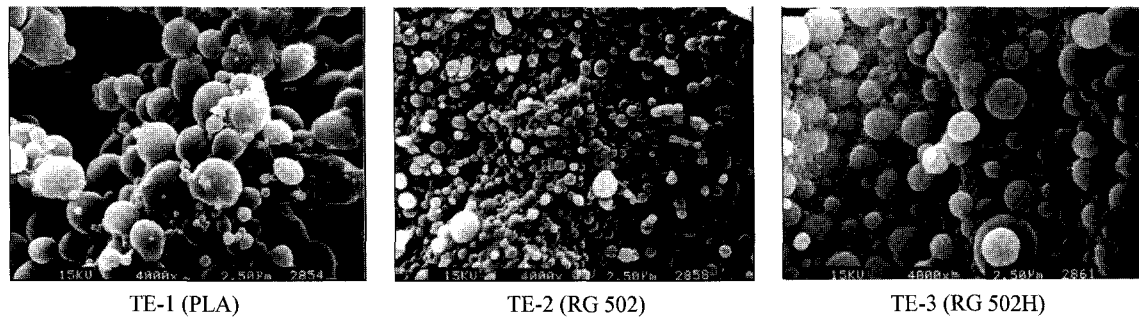


Figure 3—Scanning electron micrograph of microspheres containing triamcinolone acetonide by solvent-evaporation method (×4,000).

유하는 마이크로스피어(T-1, T-2, T-3)의 SEM 사진은 Figure 2와 같았으며 구형의 마이크로스피어가 형성된 것을 확인할 수 있었다. 입자가 타원형인 것이 많았고 크기의 편차가 컸다. 용매증발법으로 제조한 트리암시놀론 아세토니드를 함유하는 마이크로스피어(TE-1, TE-2, TE-3)를 SEM을 통하여 확인한 결과 입자가 둥글고 균일하였다(Figure 3).

분무건조법 제제의 입자 크기 비교

분무건조법으로 제조한 마이크로스피어는 고분자의 종류, 용매와 약물의 양, 고분자의 비율에 따라 입자 크기가 달랐다. 두 약물 모두 RG 502H를 사용하였을 때 입자가 가장 컸고 니코틴과 트리암시놀론 아세토니드의 경우 RG 502H를 사용하였을 때 입자 크기가 2.08과 1.96 μm로 컸으나(N-3, T-3) 큰 유의성은 보이지 않았다. RG 502를 사용한 마이크로스피어의 SPAN 값이 두 약물의 경우 모두 작아서 입자가 균일한 것을 알 수 있었다. 고분자와 니코틴을 용해시킨 용매의 양이 적을수록 용액의 점도가 커져 입자 크기가 13.65 μm(T-4)까지 현저히 커지는 것을 알 수 있었다. 니코틴은 약물의 양을 증가시키면 점도를 증가시켜 약물량이 100 mg일때는 입자가 25.15 μm(N-9)까지 증가하였으나 트리암시놀론 아세토니드는 약물의 양이 증가해도 별다른 차이를 보이지 않았다(Table I).

용매증발법 제제의 입자 크기

고분자의 종류는 입자 크기에 많은 영향을 주지 않았다. PVA 용액의 농도는 0.5%(NE-5)일때가 0.3, 0.7%(NE-4, NE-6)의 경우보다 입자 크기가 약간 커서 입자 크기의 상관성을 찾을 수 없었다. RG 502와 RG 502H를 적당한 비율로 섞어서 실험한 결과 두 고분자의 비율은 입자 크기에 별다른 영향을 주지 않았다. 8,000 rpm에서는 입자 크기가 1.72 μm(NE-5)이었으나 13,500 rpm까지 증가시킬 경우 1.01 μm(NE-13)까지 감소하였다(Table II).

약물 봉입율

용매증발법 제제들의 경우 물과 잘 섞이는 니코틴은 봉입

Table III—Entrapment Efficiency of Triamcinolone Acetonide Microspheres Prepared by Solvent-evaporation Method

Formulation	Polymer	Entrapment efficiency (%)
NE-1	PLA	4.7 ± 1.5
NE-2	RG 502	3.5 ± 0.9
NE-3	RG 502H	5.3 ± 1.8
TE-1	PLA	67.1 ± 7.2
TE-2	RG 502	97.0 ± 3.2
TE-3	RG 502H	91.7 ± 5.5

*NE-1NE-3 : Nicotine microsphere

*TE-1TE-3 : Triamcinolone acetonide microsphere

*Values are represented as mean ± SD(n=3).

율이 3.54에서 5.34%로 저조하였고, 고분자의 종류도 봉입율에 별다른 영향을 미치지 않았다. 소수성이 큰 트리암시놀론 아세토니드의 봉입율은 PLA를 사용한 경우는 봉입율이 67.1%(TE-1)였으나 PLGA를 사용한 경우는 모두 90%이상(TE-2, TE-3)으로 니코틴에 비해 봉입율이 높았다(Table III).

In vitro 약물 방출율

분무건조법으로 제조한 니코틴 마이크로스피어는 빠른 방출을 보였다(Figure 4). RG 502H로 제조한 니코틴 마이크로스피어는 친수성이므로 수화가 빠르고 방출도 빨라 4시간 정도가 지나면 약물이 90%정도 방출되었고, PLA로 제조한 니코틴 마이크로스피어는 RG 502H 제제보다는 방출속도가 느렸고, 18시간 정도에 니코틴이 거의 다 방출되었다. RG 502로 제조한 니코틴 마이크로스피어는 24시간에 35% 정도가 방출되었으며 이는 burst effect로 생각된다.

분무건조법을 사용하여 트리암시놀론 아세토니드를 PLA, RG 502, RG 502H로 마이크로스피어를 제조하여 방출실험을 하였을 때 초기 방출이 빨라 2일째에 최고 농도를 보였다(Figure 5).

최고 예상 농도는 12.5 µg/ml였으나 급속히 분해되어 방출 용액에서의 약물 농도는 낮았다. 그러므로 이 그래프의 방출 양상은 분해된 약물의 농도를 보정하지 않았으므로 전체 방출 속도를 측정하기 불가능하였다. 고분자의 종류에 따른 차이가 커서 RG 502H와 PLA 제제는 초기 농도가 높고 급속히 감소하지만 RG 502 제제는 일정한 방출을 나타내었고 20일 이후에는 가장 농도가 높았다.

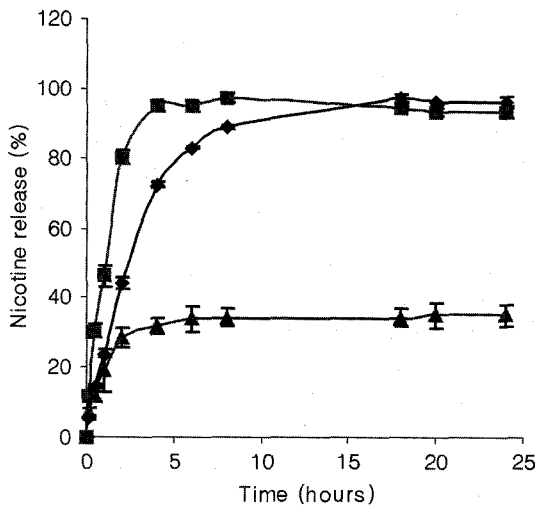


Figure 4—Dissolution profile of nicotine microspheres prepared by spray-drying method. Key: ◆, N-1(microsphere prepared with PLA); ▲, N-2(microsphere prepared with RG 502); ■, N-3(microsphere prepared with RG 502H).

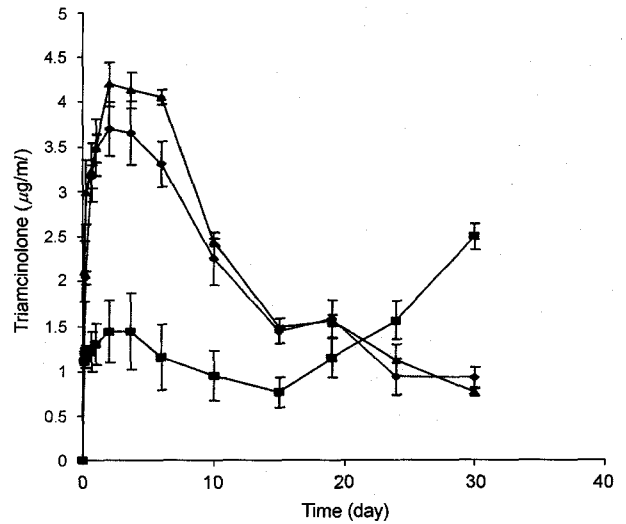


Figure 5—Dissolution profile of triamcinolone acetonide microspheres prepared by spray-drying method. Key: ◆, T-1(microsphere prepared with PLA); ■, T-2(microsphere prepared with RG 502); ▲, T-3(microsphere prepared with RG 502H).

니코틴을 함유하는 마이크로스피어를 용매증발법을 사용하여 제조하였을때는 약물의 봉입율이 낮아서 방출실험을 실시하지 않았다.

용매증발법을 사용하여 트리암시놀론 아세토니드와 PLA, RG 502, RG 502H로 마이크로스피어를 만들어 방출실험한 결과, 분무건조법으로 제조한 마이크로스피어와는 달리 세 가지 고분자로 만든 제제가 유사한 방출을 보였고, RG 502 제제가 유지되는 농도가 가장 높은 것으로 보아 방출이 서서히 되는 것을 알 수 있었다(Figure 6).

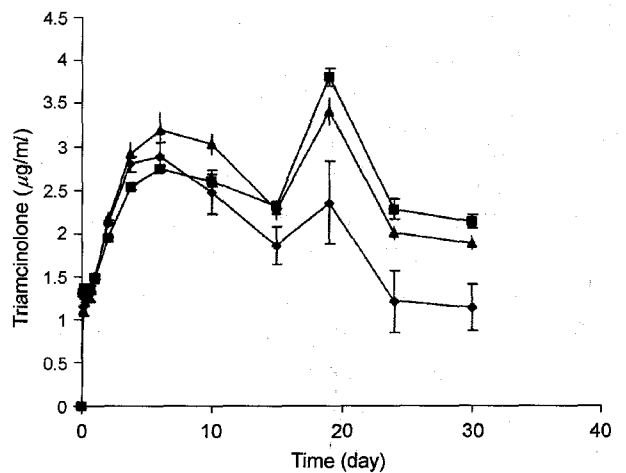


Figure 6—Dissolution profile of triamcinolone acetonide microspheres prepared by solvent-evaporation method. Key: ◆, TE-1(microsphere prepared with PLA); ■, TE-2(microsphere prepared with RG 502); ▲, TE-3(microsphere prepared with RG 502H).

이상의 실험에서 생분해성 고분자 마이크로스피어의 제조 시 분무건조법은 제조공정이 용매증발법에 비하여 간단하고 신속한 장점은 있으나 burst effect의 현상이 있으므로 이를 조절할 필요가 있겠다.

결 론

니코틴과 트리암시놀론 아세토니드를 함유하는 마이크로스피어의 약물수송체로서의 가능성에 관한 위의 연구 결과에서 아래와 같은 결론을 얻었다.

1. 분무건조법으로 제조한 마이크로스피어의 평균 입자 크기는 고분자의 종류와 용매와 약물의 양에 따라 다르게 나타났다. 평균 1-3 μm 였으며, 고분자는 RG 502H를 사용한 경우 입자가 컸고, 용매의 양이 감소할수록, 니코틴의 양이 증가할수록 점도의 향상으로 입자 크기가 증가하였다.
2. 용매증발법을 사용하여 마이크로스피어를 제조한 경우 입자는 평균 1-2 μm 였으며, 교반속도가 증가할수록 입자 크기가 감소하였고 고분자 RG 502H를 사용한 경우 입자 크기가 증가하였다.
3. SEM 사진으로 마이크로스피어의 형성을 확인시 분무건조법을 사용시 입자는 타원형이고 모양이 불균일하였으나, 용매증발법으로 제조시 입자는 구형으로 입자 크기가 더 작았다.
4. 분무건조법으로 마이크로스피어를 제조시 니코틴과 트리암시놀론 아세토니드 두 약물 모두 봉입율을 100%였으며, 용매증발법으로 제조시 트리암시놀론 아세토니드는 고분자 PLA를 사용시 봉입율이 67%였으나 RG502와 RG502H를 사용시는 90% 이상이었다. 그러나 물과 잘 섞이는 니코틴의 봉입율은 3-5%로 저조하였다.
5. 분무건조법으로 제조한 마이크로스피어는 용매증발법으로 제조한 마이크로스피어보다 방출이 빨랐고, 니코틴을 함유한 마이크로스피어의 경우 방출 속도는 RG 502H > PLA > RG 502의 순서였다. 트리암시놀론 아세토니드를 함유한 마이크로스피어의 경우 약물이 급속히 분해되어 방출용액의 농도는 낮았고 RG 502를 사용한 제제가 가장 분해가 느려 높은 농도를 유지할 수 있었다.
6. 용매증발법을 사용한 트리암시놀론 아세토니드를 함유한 마이크로스피어는 세 가지 고분자로 만든 제제가 유사한 방출을 보였고 RG 502 제제가 유지되는 농도가 가장 높은 것으로 보아 방출이 서서히 되는 것을 알 수 있었다.

문 헌

- 1) H. Okada and H. Toguchi, Biodegradable microspheres in drug delivery, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, **12**, 1-99 (1995).
- 2) A.-L. Cornaz, In vitro characteristics of nicotine microspheres for transnasal delivery, *Int. J. Pharm.*, **129**, 175-183 (1996).
- 3) S. Sosnowski, Poly(-lactide) microspheres with controlled crystallinity, *Polymer*, **42**, 637-643 (2000).
- 4) J. Heller, Bioerodible systems, *Med. App. Cont. Rel.*, **1**, 70-98 (1984).
- 5) L. Brannon-Peppas, Recent advances on the use of biodegradable microparticles and nanoparticles in controlled drug delivery, *Int. J. Pharm.*, **116**, 1-9 (1995).
- 6) CM van Duijn and A. Hofman, Relation between nicotine intake and Alzheimer's disease, *BMJ*, **301**, 988-992 (1995).
- 7) S. Lin, Development of a new nicotine transdermal delivery system: in vitro kinetics studies and clinical pharmacokinetic evaluations in two ethnic groups, *J. Cont. Rel.*, **26**, 175-193 (1993).
- 8) B. Berner, A transdermal nicotine system: feasibility studies, *J. Cont. Rel.*, **21**, 13-20 (1992).
- 9) A.G. Gunin, A.A. Sharov and D.V. Nikolaev, Two month glucocorticoid treatment increases estradiol-induced stromal and myometrial cell proliferation in the uterus of ovariectomized rats, *Europ. J. Obstet. & Gyne. and Reprod. Bio.*, **88**, 171-179 (2000).
- 10) American Hospital Formulary Service, *Drug Information 2*, Triamcinolone acetonide, pp. 2521-2523 (1998).
- 11) M. Jesus Dorta, Effects of polymerization variables on PLGA properties: molecular weight, composition and chain structure, *Int. J. Pharm.*, **100**, 9-14 (1993).
- 12) K. Avgoustakis and J.R. Nixon, Biodegradable controlled release tablets: II. Preparation and properties of poly(lactic-co-glycolide) powders, *Int. J. Pharm.*, **99**, 239-246 (1993).
- 13) T. Kristmundsdottir, O.S. Gudmundsson and K. Ingvarsdottir, Release of diltiazem from Eudragit microparticles prepared by spray-drying, *Int. J. Pharm.*, **137**, 159-165 (1996).
- 14) S. Tagata and Y. Uda, Preparation and characterization of copoly (DL-lactic/glycolic acid) microparticles for sustained release of thyrotropin releasing hormone by double nozzle spray drying method, *J. Cont. Rel.*, **32**, 79-85 (1994).
- 15) H.K. Chan, Spray dried powders and powder blends of Tecombinant Human Deoxyribonuclease (rhDNase) for Aerosol Delivery, *Pharm. Res.*, **14**, 431-437 (1997).
- 16) M. Jose and B. Prieto, Characterization of V3 BRU peptide-loaded small PLGA microspheres prepared by a (w₁/o)₂ emulsion solvent evaporation method, *Int. J. Pharm.*, **111**, 137-145 (1994).