

## 심바스타틴 자가유화약물전달시스템의 마이크로캡슐화를 통한 고형제제의 개발

강복기 · 윤복영 · 서광수 · 정상영<sup>2</sup> · 김희주<sup>1</sup> · 강길선 · 이해방<sup>2</sup> · 조선행<sup>2,†</sup>  
전북대학교 고분자공학과, <sup>1</sup>한남대학교 고분자공학과, <sup>2</sup>한국화학연구원 생체의료고분자팀  
(2003년 2월 28일 접수 · 2003년 6월 13일 승인)

### Preparation of Solid Dosage Form containing SMEDDS of Simvastatin by Microencapsulation

Bok Ki Kang, Bok Young Yoon, Kwang Su Seo, Sang Young Jeung<sup>2</sup>, Hee Joo Kil<sup>1</sup>,  
Gilson Khang, Hai Bang Lee<sup>2</sup> and Sun Hang Cho<sup>2,†</sup>

Department of Polymer Science and Technology, Chonbuk National University, Jeonju 561-756, Korea

<sup>1</sup>Department of Macromolecular Science, Hannam University, Daejeon 306-791, Korea

<sup>2</sup>Biomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, Daejeon 305-600, Korea

(Received February 28, 2003 · Accepted June 13, 2003)

**ABSTRACT**—The objective of this study was to solidify the simvastatin self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) and to improve the encapsulation efficiency of solidified alginate beads using sodium alginate. Typical simvastatin SMEDDS was composed of various oils, surfactants and cosurfactants. Also solidified-alginate beads was prepared by crosslinking liquid emulsion mixtures containing sodium alginate and other excipients (cetylpyridinium chloride (CP-Cl), hydroxypropyl methylcellulose, starch and so on). In CaCl<sub>2</sub> solution, it has been investigated that the drug release pattern and encapsulation efficiency were varied with the ratio of cationic lipid (CP-Cl). Solidified sodium alginate beads containing simvastatin SMEDDS were redispersed into media without re-aggregation. Oil droplet size of redispersed solidified-beads in media produced smaller than the initial size. The density of beads and drug loading amount were increased with increasing cationic lipid content. These systems have advantages of storage stability and predictability of drug release rate.

**Keywords**—Simvastatin, SMEDDS, Sodium alginate, Dissolution behavior, Cationic lipid, Encapsulation efficiency

심바스타틴은 임상적으로 효과가 증명된 고지혈증 치료 약물로서 진균류인 *aspergillus* 대사산물에서 얻을 수 있으며, 산화시 콜레스테롤 저해제로서의 약리작용을 나타낸다.<sup>1,2</sup> 심바스타틴은 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA)와 구조적으로 유사하여 콜레스테롤의 생합성 율속단체인 HMG-CoA reductase 경쟁적 효소로 작용하여<sup>3,4</sup> 콜레스테롤의 합성을 저해하고 담즙산을 증가시켜 고지혈증의 핵심적 원인이라 할 수 있는 트리글리세라이드나 저밀도 지단백 (LDL, low density lipoprotein)을 크게 감소시키고 인체에 필요한 고밀도 지단백 (HDL, high density lipoprotein)을 증가시키는 역할을 하고 있다.<sup>5,6</sup> 그러나 심바스타틴은 물에 매우 난용성이며 결정성을 가지고 있고 경구투여시 약 60%의 흡수율과 3~5% 정도의 낮은 생체이용률을 나타낸다.

본 연구에서는 난용성 약물의 가용화 방법으로서 기름/계면활성제/보조계면활성제로 되어있는 분산계를 이용하여 난용성 약물의 용해도를 증대시키고 흡수를 향상시켜 생체내

이용률을 증대시키는 방법인 자가유화 약물 전달체 시스템 (self-microemulsion drug delivery system, SMEDDS)을 제조하였다. 일반적으로 SMEDDS는 난용성 약물의 용출속도 및 흡수율을 증가시키기 위해 젤라틴 연질캡셀에 봉입하여 경구투여하여 흡수를 증대시키는 제형으로 알려져 있는데<sup>7</sup> 본 연구에서는 이러한 SMEDDS를 알긴산 나트륨에 봉입시켜 마이크로캡슐화 함으로써 고형제제로 개발하고자 하였다.

알긴산 나트륨은 해조류에서 추출되는 천연고분자로서  $\beta$ -D-mannuronic acid(M)과  $\alpha$ -L-guluronic acid(G) 등 두 종류의 uronic acid를 포함하고 있다.<sup>8</sup> 알긴산 나트륨은 증류수에 녹였을 때 점성이 있는 액체가 되고 Ca<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup> 또는 Ba<sup>2+</sup>과 같은 2가 금속이온과 접했을 때 guluronic acid의 나트륨 이온과 2가 금속이온 사이의 교환에 의해서 신속하게 겔화 및 가교화가 형성된다.<sup>9</sup> 이러한 알긴산 나트륨은 경구형 및 국소형의 제제 처방화에 있어서 많이 이용되며 특히 정제에 있어서 결합제<sup>10,11</sup> 및 봉해제로서<sup>12,13</sup> 이용되어 왔고, 캡셀제에 있어서 희석제로 이용되어 왔으며,<sup>14</sup> 최근 위의 가교화되는 특성을 이용하여 약물이나 단백질 약물들의 고분자 계통, 그리고 생물학적 세포의 포집<sup>15-17</sup> 및 나노입자의

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 042)860-7225, E-mail : shcho@kriect.re.kr

제조에<sup>18,19)</sup> 많이 이용되고 있다.

수용성인 알긴산 나트륨의 마이크로캡슐화에 있어서의 봉입률은 봉입하고자 하는 약물의 용해도에 영향을 받는다는 보고가 있다.<sup>20-22)</sup> 이 보고에 따르면, 친수성의 약물을 알긴산 나트륨 수용액으로 마이크로캡슐화하는 경우 난용성의 약물보다 봉입률이 현저히 낮다.

실제 본 연구에서 수행된 SMEDDS의 알긴산 나트륨을 이용한 마이크로캡슐화에 있어서의 봉입률도 매우 낮았다. 모델약물로 사용된 심바스타틴은 매우 난용성이나, 이를 SMEDDS로 만든 시스템은 수상에 대한 분산성이 우수하여 수상에서 나노크기의 입자로 존재하기 때문에, 이로 인해 고형화 과정에서 유실된다고 할 수 있고, 이러한 성질은 약물의 봉입률을 낮게 하였다. 이를 개선하고 친수성 성질의 SMEDDS를 알긴산 나트륨에 봉입률을 높이기 위해 본 연구에서는 양이온성 지질을 첨가하여 봉입률을 높이려는 시도를 하였다.<sup>23-24)</sup>

본 연구에서는 알긴산 나트륨을 이용해 심바스타틴의 SMEDDS 및 이의 고형제제를 제조하였고,<sup>25)</sup> 또한 양이온 리피드의 첨가량에 따른 약물의 봉입률과 모폴로지를 관찰하였고, 이들 각각의 용출률을 현재 심바스타틴으로 시판중인 Zocor<sup>®</sup> 정과 비교하여 측정하였다.

## 실험방법

### 시약

모델 약물로 사용된 심바스타틴은 Sinochem Co. (XF 1599026, China)에서 구입하여 사용하였다. 제형 설계를 위해 사용된 부형제로서, 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, dimethylether isosorbide 등과 Brij<sup>®</sup> 90, Brij<sup>®</sup> 52 및 Brij<sup>®</sup> 30는 Aldrich Chem. Co. (U.S.A.)에서 제조되었으며, 트리아세틴과 폴리소르베이트 80 (Tween<sup>®</sup> 80)은 각각 Yakuri Pure Co. (Japan) 및 Junsei Chem. Co. (Japan)에서 제조되었다. 코코넛오일, 콩기름, 마카다미아넛트오일 및 저점도 알긴산 나트륨은 Sigma Chem. Co. (U.S.A.)에서 구입하였고 살구씨 오일 및 참기름은 각각 Gustav Heess Co. (Germany) 및 ATL-Canada Co. (Canada)에서 구입하여 사용하였다. Carbitol<sup>®</sup> (diethylene glycol monoethylether)은 TCI (Japan)에서, Cremophor<sup>®</sup> EL은 BASF (Germany)에서, 그리고 Capryol<sup>®</sup> 90, Lauroglycol<sup>®</sup>, Labrasol<sup>®</sup>, Labrafil<sup>®</sup> M1944, Plurol isostearique 등은 Gattefosse Co (France)에서 구입하여 사용하였다. 비교 약물로써 Zocor<sup>®</sup> 정 (20 mg, 한국엠에스디)을 구입하였으며, 기타 약물 분석을 위한 이동상 제조 및 용출액 제조를 위해 사용한 인산일수소나트륨, 인산이수

소나트륨, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 수산화나트륨 등은 Showa Co (Japan)에서, 인산암모늄 (모노베이직), 인산 등은 Junsei. Co. (Japan)에서 특급 시약을 구입하여 사용하였으며, HPLC 분석을 위해 사용된 메탄올, 아세톤, 에탄올은 덕산약품 (Korea)에서 구입하였으며, 증류수는 3차 정제수를 이용하였다.

### 기기

마이크로캡슐화된 알긴산 비드를 관찰하기 위해 전자주사현미경 (scanning electron microscope, SEM, S-2250N, Hitachi, Japan)을 이용하였고, 이의 관찰에 필요한 백금코팅은 플라즈마 스퍼터 (K575, Emitech Ltd., Japan)가 사용되었다.

마이크로비드의 건조는 동결건조기 (FD 5510, Il Shin Lab Co., Ltd., Korea)를 사용하였고, HPLC를 통한 용출률 및 함량 측정은 UV 검출기 (UVIS-201, Linear Instrument, U.S.A.)로 수행하였으며 펌프는 Thermo Separation<sup>®</sup> Products (P2000, U.S.A.)의 제품을 사용하였다. 용출실험에 사용된 용출기는 Fine Scientific Instrument (DST-610, Korea)에서 구입하여 사용하였다. 심바스타틴이 함유된 SMEDDS의 유적의 크기 측정을 위해 전기영동 광산란측정기 (ELS-8000, Photal, Otsuka Electronics)을 사용하였다.

### 오일 및 계면활성제의 선정을 위한 용해도 측정

약물의 난용성을 개선하기 위하여 여러 오일, 계면활성제 및 약제학적으로 허용되는 용매에 대하여 검토하였으며 사용된 오일 및 계면활성제는 Table I에 기술하였다. 용해도를 측정하는 방법에 있어서, SMEDDS를 구성하는 오일과 계면활성제, 심바스타틴의 혼합계의 전체 중량비로 2%에 해당하는 심바스타틴을 오일 및 계면활성제 혼합물에 첨가한 후 논리적으로 혼합한 다음, 다시 초음파 세척기로 혼합하였다. 먼저 이 혼합물에 있어서의 심바스타틴의 용해 정도를 육안으로 관찰한 후, 비교적 심바스타틴의 용해 정도가 우수한 오일과 계면활성제를 선택하여 용해도 시험에 사용하였다. 선정된 오일과 계면활성제에 대한 심바스타틴의 용해도를 측정하기 위하여 오일 및 계면활성제 각각 5 ml에 과량의 심바스타틴 분말을 첨가한 뒤, 20±1°C로 온도를 일정하게 유지한 항온왕복진탕기에서 100 rpm으로 48시간 동안 진탕하였다. 심바스타틴 현탁액을 1,500 rpm에서 원심 분리한 뒤 상등액을 취하고, 용해되지 않은 심바스타틴은 나일론 필터 (0.45 μm, Whatman, U.K.)로 여과하였다. 여과액을 일정량 취한 뒤, 분석에 사용되는 이동상을 이용하여 적당한 농도로 희석한 후 HPLC로 분석하여 각 기체들에 대한 심바스타틴

**Table I**—The Compositions of SMEDDS with Varying Amounts of Solubilizer, Surfactant and Cosurfactant

Composition (g)	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
Simvastatin	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Capryol <sup>®</sup> 90	1.6	1.6	1.6	1.6							
Lauroglycol <sup>®</sup> 90					1.6						
Labrafil <sup>®</sup> M 1944 CS						1.6			1.2		1.2
Labrafil <sup>®</sup> M2125 CS							1.6			1.2	
Triacetin								0.66			
Carbitol <sup>®</sup>	1.2				1.2	1.2	1.2	1.34			1.6
PEG 400		1.2									
Propylene Glycol			1.2								
Dimethyl ether isosobide				1.2					1.6	1.6	
Cremophor <sup>®</sup> EL	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	2.0			
Tween 80									1.2	1.2	1.2

**Table II**—Solubilities of Simvastatin with Varying Kinds of Solvents (n=3, mean±standard error) at 20°C

Solvent	Solubility (mg/ml)
Capryol <sup>®</sup> 90	144.44±4.89
Labrafil <sup>®</sup> M1944 CS	40.96±0.91
Labrafac Lipophilc <sup>®</sup> WL 1349	17.71±0.40
Carbitol <sup>®</sup>	194.35±8.95
Tween 60	72.16±2.30
Tween 80	68.63±1.06
PEG 400	44.08±2.90
Cremophor <sup>®</sup> EL	70.53±4.60
Brij <sup>®</sup> 30	68.04±16.26
Brij <sup>®</sup> 92	72.33±20.10
Labrafac <sup>®</sup> CC	17.31±0.61
Triacetin	39.32±5.23
Labrafil <sup>®</sup> M2125 CS	34.13±3.23
Labrasol <sup>®</sup>	76.45±0.31
Span 80	52.12±4.30
Lauroglycol <sup>®</sup> 90	99.83±5.84
Tricaprylin	18.41±0.55
PEG 200	46.84±3.12
Polypropylene glycol	22.11±0.87

의 용해도를 측정하였다.

**SMEDDS의 제조**

여러 오일, 계면활성제들에 대한 심바스타틴의 용해도를 측정된 결과는 Table II와 같고, 약물의 용해도를 고려하여 Carbitol<sup>®</sup> 및 Cremophor<sup>®</sup> EL을 각각 계면활성제 및 보조계면활성제로, 그리고 Capryol<sup>®</sup> 90을 오일로 선정하여 SMEDDS를 제조하였다. Table IV에 기술된 바와 같이 각기 구성에

따라 오일 Capryol<sup>®</sup> 90과 보조계면활성제 Carbitol<sup>®</sup> 에 심바스타틴을 넣고, 40°C로 가온하여 용해하였고, 상온으로 냉각한 후에 계면활성제 Cremophor<sup>®</sup> EL을 첨가하고 교반하여 제조하였다.<sup>26)</sup>

**입자경 및 입도분포 측정**

입자의 크기 및 크기의 분포를 관찰을 위해 전기영동 광산란측정기를 사용하였고, 미세유화의 형성여부는 투명도를 통해 육안으로 관찰하였다. 대한약전에 규정된 제 1액 및 물에서의 균일한 미세유화 형성여부를 관찰하였으며 제조된 제 1액 및 물에 SMEDDS 제형을 1/10이 되게 점적 후 흔들어서 미세유화의 형성여부를 육안으로 관찰하였다. 제 1액 및 물에서 유적의 균일성과 크기 분포는 동적광산란법을 이용하여 유적의 크기분포를 입도 분석기를 통해 측정하였다.

**알긴산 나트륨을 이용한 마이크로캡슐화**

SMEDDS에 대한 마이크로캡슐화는 분사노즐 0.8 mm, Air flow 4.5 L/min을 갖는 압출장치를 이용해 분사방법으로 수행하였다. 3차 정제수를 사용해 5% (w/v)의 알긴산 나트륨 수용액을 만든 다음, 위에서 제조한 심바스타틴 SMEDDS A-D형을 첨가한 에멀전 용액을 제조하였다. 위 에멀전 용액에 약물의 봉입률을 향상시키기 위해 양이온성 지질인 cetylpyridinium chloride (CP-Cl)을 첨가한 후, 고르게 혼합하여 3% (w/v)의 염화칼슘 수용액에 분사하였고, 고형화된 비드를 흐르는 3차 정제수에 5분간 세척하였다. 이 비드를 -20°C의 냉동실에 보관하여 동결시킨 후, -51°C, 8 torr의 동결 건조기에서 4일 동안 동결건조하였다. 이러한 방법으로 제조된 비드의 0.8-1.2 mm 크기를 나타낸다.

**SEM 분석**

위의 제조된 마이크로비드 중 약 500 μm의 크기를 갖는 비드를 분류하여 SEM사진을 촬영하여 표면 및 단면의 morphology를 관찰하고자 하였다. 비드를 예리한 수술용 칼날을 이용하여 자른 후, 비드의 표면 및 단면을 백금으로 코팅하였고, 이를 SEM을 이용하여 관찰하였다.

**In vitro 분석**

심바스타틴 (20 mg) 함유하는 SMEDDS를 고형화한 마이크로캡슐과 시판제제인 Zocor<sup>®</sup> 정의 용출거동을 대한약전 일반시험법 중 용출시험법 제 1법 (회전검체통법)에 준하여 실험하였다. 제조된 고형 제제를 미리 37±0.5°C로 가온한, pH 1.2의 인공장액에 넣고 100 rpm으로 60분 회전시키며 관찰하였다.

**결과 및 고찰**

**약물의 용해도 측정 및 오일과 계면활성제의 결정**

약제학적으로 허용되는 오일 및 계면활성제에 대한 심바스타틴의 용해도를 측정해 본 결과 친수성-친유성 밸런스 (hydrophilic lipophilic balance, HLB)가 낮은 소수성 성질을 가진 오일에서 더욱 잘 용해가 되었다. Table II에서 나타난 바와 같이 여러가지 오일을 선정하여 시험하였다. 특히 물에 녹지 않아 약물이 물에서 석출되지 않고 오일상에 완전히 포접되게 하는 오일성분인 Capryol® 90은 HLB가 6으로 일반적인 오일의 HLB값보다 다소 높아 물에서 안정화되기 쉬우며 비교적 좋은 심바스타틴의 용해도 (144.44 mg/ml)를 나타내었기에 심바스타틴 SMEDDS를 제조하는데 있어서의 주 오일로 사용하였다. 또한 난용성 약물의 용해제로 이용되는 Carbitol®은 가장 좋은 용해도 (194.35 mg/ml)를 보였으며 수상과 비슷한 성질을 가지고 있어 유흥형성시간을 증가시킴으로써 안정성을 높여줄 수 있으므로 보조계면활성제로 선택하였다. 이를 바탕으로 SMEDDS를 설계하였으며 주 계면활성제로는 여러 계면활성제보다 비교적 좋은 용해도와 작은 유적을 형성하는 Cremophor® EL를 선정하였다. 최적처방은 오일로서 Capryol® 90을 보조계면활성제로는 Carbitol®을 그리고 계면활성제로는 Cremophor® EL을 선택하여 최적의 SMEDDS를 제조할 수 있을 것으로 판단하였다. 제조되어진 SMEDDS제형이 가지는 심바스타틴의 용해도는 384.44-408.01 mg/ml 나타내었다.

**미세유화 형성 및 입도크기**

제조된 11가지 처방제형들은 물에서의 1/10로 희석하여 유적 크기를 측정해 본 결과 제조된 성분비에 따라 안정성 및 유적 크기에 차이를 보였다 (Table III). 처방에 따라 유적의 크기는 33.6-766.7 nm의 분포를 나타내었으며 A 처방은 광학적으로 투명하며 유적이 33.6 nm로 가장 미세하게 유화됨이 관찰되었다. 모든 처방은 광학적으로 거의 투명한 형태를 보였는데 A처방에 비해 다소 투명도는 떨어지나 I, K처방들의 경우 안정성이나 투명도가 좋은 유화가 형성됨을 확인하였다. 하지만 I처방에서는 시간이 지남에 따라 재결정이 형성되는 현상을 보였다. 이상의 결과를 바탕으로 이중 가장 좋은 유적의 크기를 보이는 A처방의 성분비를 결정하

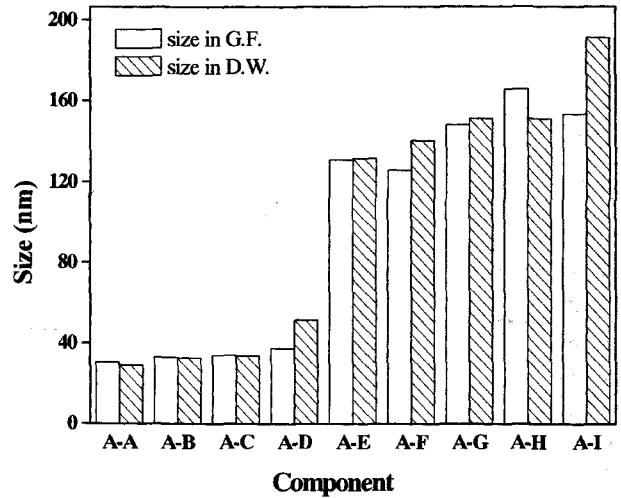


Figure 1-Size of the products from Table IV.

Table IV-Formulations of Simvastatin SMEDDS Varied with the Amount of Solubilizer, Surfactant and Cosurfactant

Component (w/w %)	A-A	A-B	A-C	A-D	A-E	A-F	A-G	A-H	A-I
Simvastatin	2.4	4.8	7.0	9.1	11.1	13.0	14.9	16.7	18.4
Capryol® 90	39.0	38.0	37.2	36.3	35.5	34.8	34.1	33.3	32.6
Carbitol®	29.3	28.6	27.9	27.3	26.7	26.1	25.5	25.0	24.5
Cremophor® EL	29.3	28.6	27.9	27.3	26.7	26.1	25.5	25.0	24.5

고 성분비 변화에 따른 약물 용해능력을 측정하였다. 약물의 함량을 증가시켜가면서 제조한 SMEDDS 제형을 제 1액과 물에서 형성되는 유적의 크기 및 안정성을 확인해 보았으며 그 결과를 Figure 1에 나타내었다. 안정성 확인 결과 A-A에서 A-F까지는 상분리가 일어나지 않으며 약물의 결정이 석출되지 않고 30일 동안 투명한 형태의 유흥상태를 유지하였다. 그러나 약물의 양을 처방된 조건이상 증가시킬수록 상에서 재결정이 형성되었다. 또한 약물의 양이 증가할수록 유적의 크기가 증가하였는데 A-A, A-B, A-C 및 A-D처방으로 제조되어진 유제 (에멀전)들은 투명하며 작은 유적의 크기를 보였으며 A-E와 A-F처방은 제 1액과 물 모두에서 유적의 크기가 급격히 증가함을 확인하였다. 이로써 이 성분비에서의 좋은 유적의 크기와 안정한 상을 이루면서 심바스타틴을 최대량 함유할 수 있는 SMEDDS로는 A-D처방이 가장 우수한 것으로 결정하여 마이크로 비드를 제조하는데 이용하였다.

Table III-The Results of Mean Droplet Size in Distilled Water (nm)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
Droplet size in water (nm)	33.6	176.9	142.5	151.3	766.7	37.9	37.2	-	235.3 recrystallize	47.1	256.8

**약물의 안정성**

40°C, 75% 상대습도의 가속조건에서 투명한 20 ml 바이알을 이용하여 심바스타틴 SMEDDS A-D형을 두 달 동안 침전의 생성, 혼탁도의 변화, 색의 변화, 상분리 등과 같은 눈으로 보이는 변화없이 투명한 열은 노란빛을 띄는 안정한 상을 유지하였다. 또한 약물을 아세트니트릴에 녹여 HPLC로 얻은 면적 비를 비교하여 시간에 따른 심바스타틴의 함량 변화를 확인해 본 결과 두 달 동안 약물의 함량이 약 95% 이상 유지됨을 확인하였다. 설계한 A-D처방의 SMEDDS제형은 적어도 두 달 동안은 상분리 일어나지 않으면서 약물을 안정하게 유지하는 것을 확인할 수 있었으며, 실제로 유화 형성 전 상태나 형성된 후의 유화상태가 모두 18개월 이상 지속되는 것을 육안으로 확인하였다.

**Table V**—The Composition of Sodium Alginate Microbead Containing Cationic Lipid, Cetylpyridinium Chloride (CP-CI)

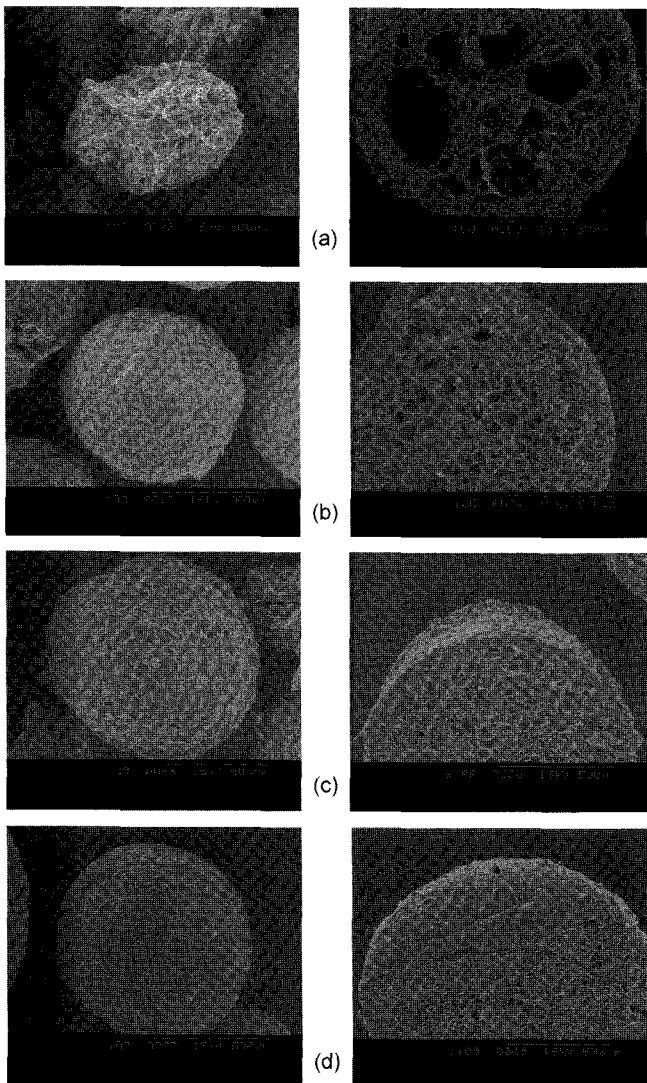
Batch	(w/w %)				
	SMEDDS/ drug	Sodium alginate	HPMC	Starch	CP-CI
CP-1	66.7	12.1	6.1	15.2	0
CP-2	65.7	11.9	6.0	14.9	1.5
CP-3	64.7	11.8	5.9	14.7	2.9
CP-4	62.9	11.4	5.7	14.3	5.7

**마이크로캡슐화된 심바스타틴의 SMEDDS의 모폴로지 관찰**

SEM을 통해 관찰된 마이크로비드의 표면 및 단면의 모폴로지는 Figure 2에 나타내었다. CP-CI의 양을 증가시키며 (Table V) 마이크로비드의 모폴로지에 미치는 영향을 관찰하였는데, SEM사진은 CP-CI의 양이 증가할수록 마이크로비드의 표면이 좀 더 치밀해지며 밀도가 증가함을 보여주었다. 즉, CP-CI이 첨가되지 않은 경우, 비드 외부에서는 불규칙한 표면을 보였으며 비드내에 상당한 크기의 세공이 다수 관찰되었으나 이는 알긴산 나트륨과 가교하는 과정에서 약물을 포함하는 SMEDDS가 빠져나가면서 이와 같은 영향을 나타내는 것으로 판단되며, 첨가된 CP-CI 양이 증가할수록 표면이 견고해지며 세공의 크기도 작아지며 밀도가 현저히 증가함을 관찰할 수 있었다.

**양이온성 지질이 마이크로비드의 봉입률에 미치는 영향**

에멀전은 수상에서 신속하게 분산되어 안정한 상을 이룬다. 난용성 약물을 SMEDDS에 적용하게 되면 수용성 약물과 같은 성질을 띄나 이는 마이크로비드의 봉입률을 감소시키는 요인이 된다. 이를 개선하고자 양이온 리피드를 사용하였다. 양이온 리피드인 CP-CI가 마이크로캡슐화에 있어서의 봉입률에 미치는 영향을 Figure 3에 나타내었으며, 마이크로비드를 만드는 과정에서 CP-CI를 첨가하지 않는 경우는 봉입률이 약 42%로 매우 낮았다. 이러한 결과는 수용성 약물의 봉입률이 난용성 약물에 비해 현저히 낮다는 기존의 보고들<sup>20,21</sup>과 일관성을 갖는다고 할 수 있다. 그러나 첨가된 CP-CI의 양이 점점 증가할수록 약물의 봉입률이 현저히 증가하여 CP-CI의 양이 5.7%일 때 봉입률이 99%까지 향상되었음을 관찰할 수 있었다. 이러한 결과는 양이온 리피드에 의해 알긴산 나트륨과 일차적인 가교형성에 의한 것이라 사료된다. 다시 말해서 일차가교 후 염화칼슘 수용액에 의해 2차 가교가 일어남과 동시에 이온적인 반발력으로 인해 에멀전이 수상과 만났을 때 빠져나가는 것을 방지하는 것이다. 그로 인해 비드내의 밀도가 증가하는 것이며 좀더 치밀한 표면 모폴로지를 형성하는 것이라 사료된다.



**Figure 2**—SEM morphology of microbead surface (left) and cross-section (right) (a) CP-1, (b) CP-2, (c) CP-3 and (d) CP-4.

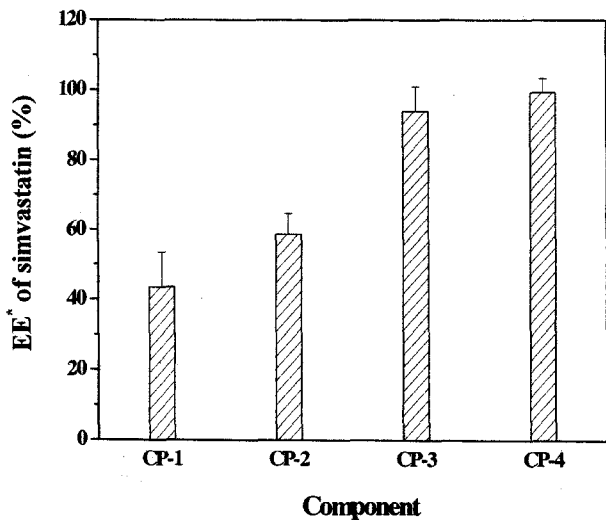


Figure 3—Effect of cetylpyridinium chloride on the encapsulation efficiency of microbead containing simvastatin SMEDDS (n=3, mean±standard error).

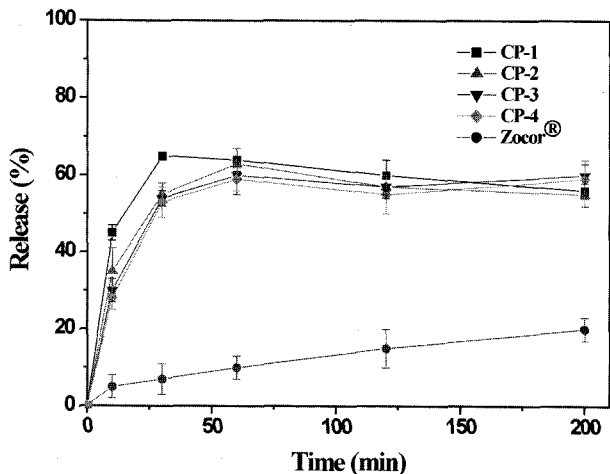


Figure 4—Dissolution behavior of simvastatin in simulated intestinal juice at 100 rpm, 37.5±0.5°C for 200 minutes (n=3).

약물의 용출거동의 관찰

알긴산 나트륨을 이용한 SMEDDS의 마이크로캡슐화에 있어서 CP-CI의 첨가에 따른 방출 거동을 장액에서 용출 실험한 결과 (Figure 4) 기존의 Zocor® 정과 비교하여 방출률이 현저히 증가되는 것을 관찰하였다. 이는 고형화된 심바스타틴의 에멀전이 안정적으로 과립내에 존재하기 때문에 장액에 대한 용해도가 현저히 증가하여 용출이 증가하는 것으로 사료되며, 용출시 마이크로 에멀전이 형성되어 장액내에 방출되는 것을 확인 할 수 있었고 또한 CP-CI의 양에 따른 방출율을 비교해 보면 CP-CI양이 증가되면 방출이 지연되는 것을 확인할 수 있었다. 이는 Figure 2의 SEM 단면 결과에 비추어 CP-CI의 양이 증가할수록 과립내의 밀도가 증가

하고 이로인해 수용액의 흡수속도가 지연되어 방출이 감소하는 것으로 판단되어진다.

결 론

본 실험에서는 심바스타틴의 SMEDDS의 마이크로캡슐화를 통한 심바스타틴의 흡수율 향상 및 이의 고형제 개발을 위한 실험을 수행한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 난용성 약물인 심바스타틴은 SMEDDS에 의해 가용화하여 수용성환경에 쉽게 용해시킬 수 있음을 확인하였다. SMEDDS제형이 가지는 심바스타틴의 용해도는 384.44-408.01 mg/ml 나타내었다.

2. 높은 용해도를 보이는 Capryol® 90을 주요 용해제로, 안정한 유화를 형성시키기 위한 계면활성제로 Cremophor® EL을 주요 용해제의 용해도와 신속한 유화형성, 유화의 안정성을 높이는 보조계면활성제로 Carbitol®을 선택하여 최적의 SMEDDS을 제조할 수 있음을 확인하였다.

3. 알긴산 나트륨을 이용한 SMEDDS의 마이크로캡슐화에 있어서 CP-CI의 첨가 및 그 양의 증가는 약물의 봉입률이 현저히 증가시키며 따라서 마이크로비드의 밀도를 증가시켰다.

4. 알긴산 나트륨을 이용한 SMEDDS의 마이크로캡슐화에 있어서 CP-CI의 첨가에 따른 방출 거동을 살펴보면 기존의 Zocor® 정과 비교하여 방출율이 높음을 볼 수 있었고, CP-CI의 양에 따른 방출율을 비교해보면 CP-CI양이 증가되면 방출이 지연되는 것을 확인할 수 있었다.

감사의 말씀

본 연구는 보건복지부(HMP-98-G-2-051-B)의 지원에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) L.S. BeDell, *Physicians GenRx-The Complete Drug Reference, II 1296*, Mosby-Year Book, Don Ladig, St. Louis, Missouri, U.S.A. (1996).
- 2) L.S. BeDell, *Physicians GenRx-The Complete Drug Reference, II 1883 II 1887*, Mosby-Year Book, Don Ladig, St. Louis, Missouri, U.S.A. (1996).
- 3) D.R. Illingworth and J.A. Tobert, A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors, *Clin. Ther.*, **16**, 368-385 (1994).
- 4) C.J. Vaughan, M.B. Murphy and B.M. Buckley, Statins do more than just lower cholesterol, *Lancet*, **348**, 1079-1082 (1996).

- 5) R.J. Stubbs, M. Schwartz and W.F. Bayne, Determination of mevinolin and mevinolinic acid in plasma and bile by reversed phase HPLC, *J. Chromatogr.* **383**, 438-443 (1986).
- 6) G.A. McClelland, R.J. Stubbs, J.A. Fix, S.A. Pogany and G.M. Zentner, Enhancement HMG CoA reductase inhibitor efficacy through administration of a controlled-porosity osmotic pump dosage form, *Pharm. Res.*, **8**, 873-876 (1991).
- 7) J.H. Choi, J.Y. Kim and Y.S. Ku, Self-emulsifying drug delivery system containing ibuprofen for oral use, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **29**, 99-103 (1999).
- 8) P. Aslani and P.A. Kennedy, Studies on diffusion in alginate gels. Effect of cross-linking with calcium or zinc ions on diffusion of acetaminophen, *J. Control. Rel.*, **42**, 75-82 (1996).
- 9) D.A. Rees, Polysaccharide shapes and their interactions-some recent advances, *Pure Appl. Chem.*, **53**, 1-14 (1981).
- 10) M.A. Bayomi, S.A. Al-Suwayeh and A.R. El-Helw, Excipient-excipient interaction in the design of sustained-release theophylline tablets: *In vitro* and *in vivo* evaluation, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, **27**, 499-506 (2001).
- 11) N.N. Salib and S.A. El-Gamal, Application of some polymers in the physicochemical design of tablet formulation, *Pharmazie*, **31**, 718-721 (1976).
- 12) A.M. Sakr, H.M. Elsabbagh and A.H. Shalaby, Effect of the technique of incorporating sodium alginate on its binding and/or disintegrating effectiveness in sulfathiazole tablets, *Pharm. Ind.*, **40**, 1080-1086 (1978).
- 13) K.A. Khan and C.T. Rhodes, Disintegration properties of calcium phosphate dibasic dihydrate tablets, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 166-168 (1975).
- 14) P. Veski and M. Marvola, Sodium alginates as diluents in hard gelatin capsules containing ibuprofen as a model drug, *Pharmazie*, **48**, 757-760 (1993).
- 15) R. Bodmeier and O. Paertakul, Spherical agglomerates of water insoluble drugs, *J. Pharm. Sci.*, **78**, 964-967 (1989).
- 16) C.K. Kim and E.J. Lee, The controlled release of blue dextran from alginate gel beads, *Int. J. Pharm.*, **79**, 11-19 (1992).
- 17) R.P. Lanza, D. Ecker, W.M. Kuhlreiber, J.E. Staruk, J. Marsh and W.L. Chick, A simple method for transplanting discordant islets into rats using alginate gel spheres, *Transplantation*, **59**, 1485-1487 (1995).
- 18) M. Rajaonarivony, C. Vauthier, G. Couarraze, F. Puisieux and P. Couvreur, Development of a new drug carrier made from alginate, *J. Pharm. Sci.*, **82**, 912-917 (1993).
- 19) R. Bodmeier, H.G. Chen and O. Paertakul, A novel approach to the oral delivery of micro- or nanoparticles, *Pharm. Res.*, **6**, 413-417 (1989).
- 20) R. Bodmeier and J. Wang, Microencapsulation of drugs with aqueous colloidal polymer dispersions, *J. Pharm. Sci.*, **82**, 191-194 (1993).
- 21) P. Aslani and R.A. Kennedy, Studies on diffusion in alginate gels. I. Effects of crosslinking with calcium or zinc ions on diffusion of acetaminophen, *J. Control. Rel.*, **42**, 75-82 (1996).
- 22) J. Kim, J. Oh, G. Khang, J.K. Jeong, J.S. Lee, S.Y. Jeung and H.B. Lee, The effect of sodium alginate coating on the storage stability and dissolution rate of enteric coated lansoprazole, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**(4), 277-284 (2002).
- 23) M. Carafa, E. Santucci, G. Lucania, Lidocaine-loaded non-ionic surfactant vesicles: characterization and *in vitro* permeation studies, *Int. J. Pharm.*, **231**, 21-32 (2002).
- 24) M. Friedman, D. Harrari, A. Rimer and A. Stabholz, Inhibition of plaque formation by a sustained release delivery system for cetylpyridinium chloride, *Int. J. Pharm.*, **44**, 243-247 (1988).
- 25) B.Y. Yoon, J. Kim, B.K. Kang, S.Y. Jeung, S.H. Yuk, G. Khang, H.B. Lee and S.H. Cho, Effect of lipids on the microencapsulation of SMEDDS, *Macromol. Chem. Symp.* **15**(4), 385-406 (2002).
- 26) B.Y. Yoon, B.K. Kang, S.Y. Jeung, Y.W. Lee, S. Lee, S.J. Hwang, S.H. Yuk, G. Khang, H.B. Lee and S.H. Cho, Improvement of bioavailability for lovastatin using self-emulsifying drug delivery system, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**(4), 267-274 (2002).