

자가미세유화를 통한 아토르바스타틴 칼슘의 난용성 개선

이준희 · 최명규 · 김윤태 · 김명진 · 오재민 · 박정수 · 모종현 · 김문석¹ · 강길선[†] · 이해방¹

전북대학교 BK-21 고분자 BIN 융합연구팀, ¹한국화학연구원 나노생체재료연구팀

(2007년 8월 20일 접수 · 2007년 9월 12일 승인)

Improvement of Solubility of Atorvastatin Calcium Using Self-Microemulsion Drug Delivery System(SMEDDS)

Jun Hee Lee, Myoung Kyu Choi, Yun Tae Kim, Myoung Jin Kim, Jae Min Oh, Jung Soo Park, Jong Hyun Mo, Moon Suk Kim¹, Gilson Khang[†] and Hai Bang Lee¹

BK-21 Polymer BIN Fusion Research Team, Chonbuk National University, 664-14, Dukjin Dong 1Ga, Dukjin Ku, Jeonju, 561-756, Korea

¹Nanobiomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon, 305-600, Korea

(Received August 20, 2007 · Accepted September 12, 2007)

ABSTRACT – SMEDDS is mixture of oils, surfactants, and cosurfactants, which are emulsified in aqueous media under conditions of gentle agitation and digestive motility that would be encountered in the gastro-intestinal(GI) tract. The main purpose of this work is to prepare self-microemulsifying drug delivery system(SMEDDS) for oral bioavailability enhancement of a poorly water soluble drug, atorvastatin calcium. Solubility of atorvastatin calcium was determined in various vehicles. Pseudo-ternary phase diagrams were constructed to identify the efficient self-emulsification region and particle size distributions of the resultant micro emulsions were determined using a laser diffraction sizer. Optimized formulations for in vitro dissolution and bioavailability assessment were Capryol[®] 90(50%), Tetraglycol(16%), and Cremophor[®] EL(32%). The release rate of atorvastatin from SMEDDS was significantly higher than the conventional tablet (Lipitor[®]), 2-fold. Our studies illustrated the potential use of SMEDDS for the delivery of hydrophobic compounds, such as atorvastatin calcium by the oral route.

Key words – Atorvastatin calcium, SMEDDS, Phase diagram, Cosurfactant, Surfactant, Oil

아토르바스타틴 칼슘[(R-(R*, R*))2-(4-fluorophenyl)-β, δ, dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenyl-amino)-carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid calcium salt)은 임상적 사용이 승인된 콜레스테롤 저해제로서 콜레스테롤 생합성시 제한 효소인 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coxyme A (HMG-CoA) 환원효소 억제제로 고콜레스테롤 혈증 치료제로 이용되며 구조식으로는 Figure 1과 같다. 이 합성의 HMG-CoA 환원효소 억제제는 전체 콜레스테롤, 저밀도 지단백(low density lipoprotein, LDL)콜레스테롤, 그리고 임상적 연구에서 플라즈마 트리글리세리드의 현저한 감소를 야기시킨다.¹⁾ 아토르바스타틴 칼슘은 물에서 pKa 4.5를 갖는 잘 녹지 않는 물질로서, 아토르바스타틴 칼슘의 생체이용률에 있어서 문제를 일으킬 수 있다.

이러한 난용성 약물을 경구투여 시 약물의 용해도를 높이고, 생체적합성을 향상시켜 임상적 효과를 증강시키는 연구가 진행되고 있다. 난용성 약물의 가용화 방법으로는 분말의 입자크기를 작게하여 표면적을 증가시키거나, 결정형을 무정형으로 바꾸는 방법, 용매화물이나 수용성 염 또는 혼합분쇄법, 미세화, 공용 혼합물, 수용성 고분자를 이용한 고체분산체 제조, 사이클로덱스트린 등을 이용한 포집 복합체 형성, 프로드럭 및 마이셀 등이 있다. 가장 널리 이용되는 방법은 기름, 계면활성 분산체, 자가유화형성, 에멀전, 그리고 리포솜과 같은 불활성의 지질 운송체 안에 활성의 친유성 요소를 혼합시키는 것이다. 이들 방법 중 자가유화약물전달시스템(self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS)은 경구 투여 후 낮은 생체적합성과 낮은 물 용해도를 갖는 친유성 약물에 사용되는 것으로 기름과 계면활성제, 보조계면활성제와 약물의 등방성혼합물이다.^{2,3)}

마이크로에멀전 시스템은 구성 성분 중 수상을 함유하여

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 063)270-2336, E-mail : gskhang@chonbuk.ac.kr

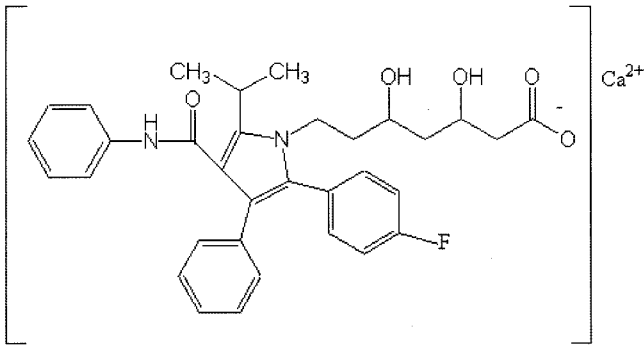


Figure 1—Chemical structure of atorvastatin calcium.

서 연질 캡셀 등에 충전하기 어렵고 부피감이 있어 취급이 용이하지 않다는 문제점이 있다. 반면에 SMEDDS는 수상이 제거된 액체 또는 고체 상태의 균일한 혼합물로서 복용시 체액과 같은 수상을 만나면 위장관 운동 등과 같은 약한 힘에 의해서도 쉽게 수중유화(o/w) 마이크로에멀전을 형성하는 약물전달시스템으로 구성 성분 중 수상이 배제되어 부피를 줄일 수 있고 가수분해 등에 의한 약물의 변화를 방지할 수 있는 장점이 있다.^{4,7)}

본 연구에서는 이러한 기름/계면활성제/보조계면활성제로 되어있는 분산계를 이용하여 표면적을 증가시켜 난용성 약물 용해도를 증대시키고 흡수를 향상시켜 생체 내 이용률을 증대시키는 방법인 SMEDDS를 적용하였다.⁸⁾ SMEDDS를 이용하여 제조된 마이크로 에멀전은 입자크기가 수십 nm로 형성될 경우 위장관에서 흡수가 가능하다. 보조계면활성화제, 오일 그리고 계면활성화제의 선택과 양은 SMEDDS에서 마이크로에멀전의 형성 및 크기를 결정하는 가장 큰 요소이다. 따라서 본 연구에서는 계면활성화제/보조계면활성화제, 오일, 물의 3상그래프를 통하여 아토르바스타틴 칼슘의 최적의 용해도와 소화관내에서의 용출을 향상을 목적으로 SMEDDS를 설계하여 최종적으로 현재 아토르바스타틴 칼슘으로 시판중인 Lipitor[®]정과 비교하여 용출률을 측정하였다.

실험 방법

시약

모델 약물로 사용된 아토르바스타틴 칼슘은 Sun Asia에서 구입하여 사용하였다. 제형 설계를 위해 사용된 부형제로서 폴리프로필렌글리콜은 Wako Pure Chem. Ltd(일본)에서 구입하였으며 Brij[®] 30는 Aldrich Chem. Co.(미국)에서 제조되었으며, Triacetin과 Tween[®] 80, Ethyl Carbitol[®]은 각각 Yakuri Pure Co.(일본) 및 Junsei Chem. Co.(일본)에서 제조되었다. Cremophor[®] EL은 BASF(독일)에서, 그리고 Capryol[®]

90, Lauroglycol[®] 90, Labrasol[®], Labrafil[®] M1944, Labrafac Lipophile[®] WL 1349, Labrafac[®] CC, Labrafil[®] M1944CS 및 Labrafil[®] M2125 등은 Gattefosse(프랑스)에서 구입하여 사용하였다. PEG 200은 SHOWA, Chem.(일본)에서 구입하였다. PEG 400, PEG 600 및 Tetraglycol은 Sigma Aldrich Chem. Co.(미국)에서 제조되었다. Tween 20은 Junsei Chem. Ltd(일본)에서 제조하였다. 기타 약물 분석을 위한 이동상 제조 및 용출액 제조를 위해 사용한 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 수산화나트륨, 염산 등은 Showa(일본)에서 구입하였으며, 메틸렌클로라이드는 Burdick & Jackson사에서 HPLC 등급을 구입하여 이용하였다. 증류수는 3차 정제수를 이용하였다.

기기

HPLC를 통한 용출률 및 함량측정은 UV 검출기(UVIS-201, Linear Instrument, USA)로 수행하였으며 펌프는 Thermo Separation[®] Products(P2000, USA)의 제품을 사용하였다. 용출실험에 사용된 용출기는 Fine Scientific Instrument(DST-610, Korea)에서 구입하였다.

유적의 크기는 전기영동 광산란 측정기(ELS-8000, Photal, Otsuka Electronics)를 사용하였으며 입자크기와 크기분포는 DLS(dynamic light scattering)을 이용하여 측정하였다.

오일 및 계면활성제의 선정 및 용해도 측정

약물의 난용성을 개선하기 위하여 여러 오일, 계면활성제 및 약제학적으로 허용되는 용매를 검토하였으며 이에 사용된 오일 및 계면활성제는 Table I에 기술하였다.

오일과 계면활성제에 대한 아토르바스타틴 칼슘의 용해도를 측정하기 위하여 각각의 오일 및 계면활성제 5mL에 과량의 아토르바스타틴 칼슘 분말을 첨가한 뒤, 20±1°C로 온도를 일정하게 유지한 항온왕복진탕기에서 100 rpm으로 48시간 동안 진탕하였다. 아토르바스타틴 칼슘 현탁액을 1,500 rpm에서 원심분리한 뒤 상등액을 취하고, 용해되지 않은 아토르바스타틴 칼슘은 나일론 필터(0.45 μm, Whatman, UK)로 여과하였다. 여과액을 일정량 취한 뒤, 분석에 사용되는 이동상(methanol:acetate buffer pH 5.0, 80:20(v/v))을 이용하여 적당한 농도(1000배)로 희석한 후 HPLC로 분석하여 각 기제들에 대한 아토르바스타틴 칼슘의 용해도를 측정하였다.⁹⁾

최적의 조성 선정을 위한 다양한 SMEDDS 제조

Table I에서 선정한 용매로 각각의 비율을 변화시켜서 SMEDDS를 제조하였다. 보조계면활성화제를 용해화제로 사

Table I-Solubility of Atorvastatin Calcium with Various Solvents at $20 \pm 1^\circ\text{C}$

Solvents	Solubility (mg/ml)
PEG 200	102.30
PEG 400	104.88
PEG 600	104.22
Ethyl Carbitol [®]	109.74
Tetraglycol	109.66
Triacetin	0.15
Labrafil [®] M1944CS	0.95
Brij [®] 30	84.66
Capryol [®] 90	0.84
Labrasol [®]	103.26
Labrafac [®] CC	0.10
Labrafil [®] M2125	3.00
Labrafac [®] 1349	0.22
Tween [®] 20	9.88
Tween [®] 80	14.10
Lauroglycol [®] 90	26.47
Cremophor [®] EL	20.56
Polypropylene glycol	0.63
Water	0.14

제조하기로 하였다. 계면활성제/보조계면활성제의 비율(이하 S/CoS) 및 오일의 함량을 바꾸어 가면서 여러 가지 처방의 SME 기제를 제조하였다. S/CoS는 4/1, 2/1, 1/1, 1/2, 및 1/4로, 오일의 함량은 5, 10, 20, 30, 50 및 80%(w/w)로 변화시켰다(Table II).

상평형도 작성

위의 조성에 따라 제조된 SMEDDS의 수상의 첨가에 따른 마이크로에멀전 형성 범위는 오일-계면활성제/보조계면활성제-물의 3성분계 상평형도를 작성하여 비교하였다. 각 처방에 따라 제조한 SMEDDS를 전자저울 위에 올려놓고 물을 조금씩 첨가하고 잘 섞은 뒤 혼탁도의 변화가 생기는 시점에서 가해진 물의 양과 SMEDDS의 구성성분의 비율을 표시하여 각 SMEDDS의 3성분계 상평형도를 작성하였다.

입자경 및 입도분포 측정

대한약전에 규정된 제 1액 및 물에서의 균일한 미세유화 형성여부를 관찰하였으며 제조된 제 1액 및 물에 SMEDDS 제형을 1/10이 되게 점적 후 흔들어 미세유화의 형성여부를 육안으로 관찰하였다. 제 1액 및 물에서 유적의 균일성과 크기 분포는 DLS를 이용하여 유적의 크기분포를 입도 분석기를 통해 측정하였다.

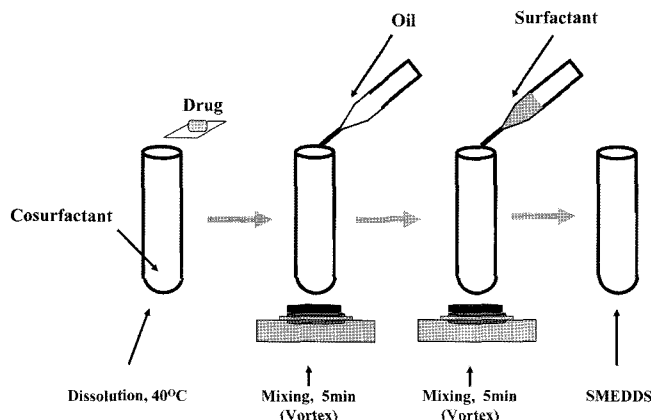


Figure 2-Solubilization method of atorvastatin calcium using SMEDDS.

용하여 약물을 넣고 40°C 의 열로 가열하여 충분히 녹이고 냉각시킨 후 오일 및 계면활성제를 순서대로 섞어 주었다 (Figure 2). 또한 물을 첨가하여 에멀전 형성 여부를 확인하였다. 이때 유상, 계면활성제 및 보조계면활성제의 비율이 서로 다른 처방에 따라 제조한 SME 기제가 수상과 접촉시 상평형도상에 나타내는 수중유형(o/w) 마이크로에멀전 형성 범위가 가장 넓은 것을 최적 조성의 처방으로 SMEDDS를

아토르바스타틴 칼슘의 방출 및 정량

아토르바스타틴 칼슘을 함유하는 SMEDDS 제제와 이의 대조군으로 시판제제인 Lipitor[®] 정의 용출거동을 대한약전 약 8개정 용출시험법 제 2법(패들법)에 준하여 실험하였다. 각 시료의 아토르바스타틴 칼슘 함량은 30 mg 으로 고정시켰다. 미리 $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 가온한 pH 1.2의 인공위액 및 pH 6.8의 인공장액 300 mL에 제제를 넣고, 패들의 회전속도는 70 rpm으로 회전시키며 관찰하였다. 시료를 용출액에 가한 후 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 및 360분에 용출액 1 mL씩을 취하고 미리 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 온도를 일정하게 유지시켜 놓은 같은양의 용출액을 보충하였다. 인공위액은 대한약전(제 8개정 봉쇄 실험법 제 1액-인공위액)에 따라 제조하였으며 인공장액 역시 대한약전(제 2액)에 따라 제조하여 실험에 사용하였다.

용출시험시, 용출용기내에 분자량 컷오프(MWCO)가 12,000-14,000 g/mole인 투석막(Width. 33 mm Diameter. 21 mm, Spectrapor/Por 3 membrane; Spectrum, 미국)으로 제조한 백을 장착하여 이 안에 SMEDDS 검체를 넣고 백의 밖으로 용출된 액을 시료로 취하여 분석하였다.

아토르바스타틴 칼슘의 정량을 위해 HPLC를 사용하였다.

Table II—The Composition of SMEDDS with Amounts of Solubilizer, Surfactant and Cosurfactant

Batch	Oil content	Oil(g)	S/CoS ratio	Surfactant(g)	Cosurfactant(g)	S/CoS content
1	5%	0.075		1.116	0.279	93%
2	10%	0.15		1.056	0.264	88%
3	20%	0.3		0.936	0.234	78%
4	30%	0.45	4/1	0.816	0.204	68%
5	50%	0.75		0.576	0.144	48%
6	80%	1.2		0.216	0.054	18%
7	5%	0.075		0.93	0.465	93%
8	10%	0.15		0.88	0.44	88%
9	20%	0.3		0.78	0.39	78%
10	30%	0.45	2/1	0.68	0.34	68%
11	50%	0.75		0.48	0.24	48%
12	80%	1.2		0.18	0.09	18%
13	5%	0.075		0.6975	0.6975	93%
14	10%	0.15		0.66	0.66	88%
15	20%	0.3		0.585	0.585	78%
16	30%	0.45	1/1	0.51	0.51	68%
17	50%	0.75		0.36	0.36	48%
18	80%	1.2		0.135	0.135	18%
19	5%	0.075		0.465	0.93	93%
20	10%	0.15		0.44	0.88	88%
21	20%	0.3		0.39	0.78	78%
22	30%	0.45	1/2	0.34	0.68	68%
23	50%	0.75		0.24	0.48	48%
24	80%	1.2		0.09	0.18	18%
25	5%	0.075		0.279	1.116	93%
26	10%	0.15		0.264	1.056	88%
27	20%	0.3		0.234	0.936	78%
28	30%	0.45	1/4	0.204	0.816	68%
29	50%	0.75		0.144	0.576	48%
30	80%	1.2		0.054	0.216	18%

HPLC 분석기는 tsp-P2000 펌프, tsp-UV2000 UV검출기, 그리고 tsp-AS3000 오토샘플러로 구성되었다. 크로마토그래픽 컬럼은 5 μ m C18 Luna 컬럼(250 \times 4.0 mm I.d., Phenomenex)을 사용하였고, 시료주입량은 100, UV검출은 248 nm에서 수행되도록 하였으며 유속은 0.8 mL/min으로 하였다. 표준용액은 메탄올에 아토르바스타틴 칼슘을 사용 직전에 희석시켜 사용하였다. 분석에 사용되는 이동상은 메탄올과 아세트이트 완충용액 pH 5.0의 비율이 80:20이 되게 하여 사용하였다.

물리적 안정성 측정

SMEDDS 제제의 안정성을 평가하기 위하여 시료제조 후 공기를 차단시킨 뒤 3주동안 보관하면서 약물의 침전의 생성여부, 상분리, 혼탁도의 변화, 색 변화 등을 흑색 배경하에서 육안으로 관찰하였다.

결과 및 고찰

오일 및 계면활성제의 선정 및 용해도 측정

Table I에 다양한 오일 및 계면활성제에 따른 아토르바

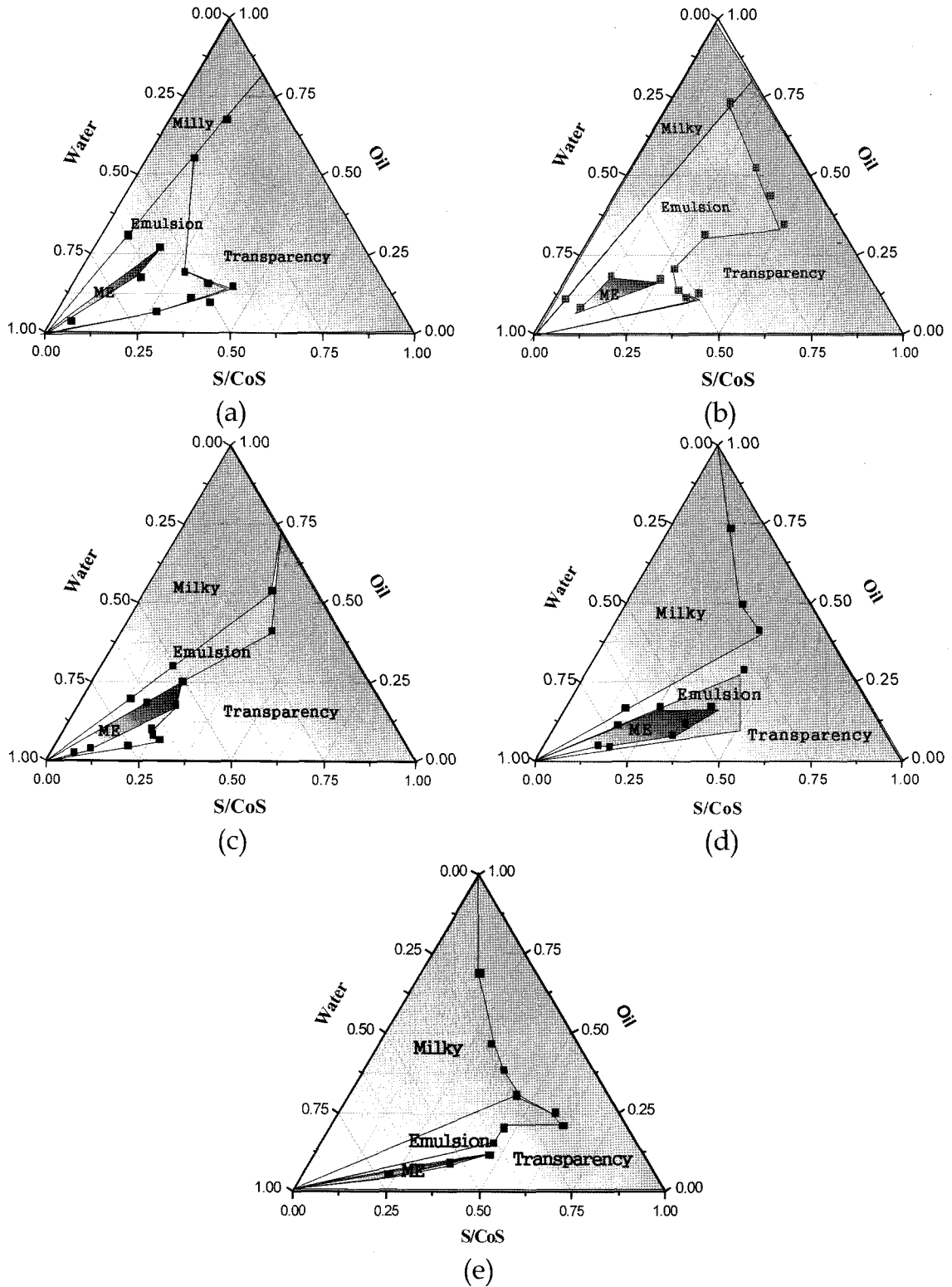


Figure 3–Phase diagram with various ratio of cosurfactant(Tetraglycol), oil(Capryol[®] 90) and surfactant(Cremophor[®] EL), (a) S/CoS=4/1, (b) S/CoS=2/1, (c) S/CoS=1/1, (d) S/CoS=1/2 and (e) S/CoS=1/4.

스타틴 칼슘의 용해도를 나타내었다. 대부분의 오일에 대해서 아토르바스타틴 칼슘의 용해도는 높지 않았기 때문에 용

해도 향상을 위해 보조계면활성화제를 이용하였다.^{10,11)} 먼저 아토르바스타틴 칼슘의 용해 정도를 약물이 체내에 흡수되

는 시간인 5시간이 경과된 후 투명하게 약물이 녹음을 육안으로 관찰 한 후 비교적 아토르바스타틴 칼슘의 용해정도가 우수한 오일과 계면활성화제를 선택하여 용해도 시험에 사용하였다.¹²⁾ 이중 생체 적합성이며 난용성 약물의 용해제로 이용되는 Tetraglycol은 우수한 용해도(109.66 mg/ml)을 나타내어 보조계면활성화제로 이용하였다. 친수성/소수성 균형비율 수치(HLB)를 감안하여 수상과 비슷한 성질을 가져 유화형성시간을 증가시킴으로서 물에 안정하기 쉬운 Capryol[®] 90을 오일로 선정하였으며, 보조계면활성제(Tetraglycol), 오일(Capryol[®] 90)과의 혼용성 및 아토르바스타틴 칼슘의 용해도를 고려하여 계면활성화제를 Cremophor EL[®]로 선정하였으며, 이 배치를 가지고 성분의 비율을 변화시켜 실험을 진행시켰다.¹³⁻¹⁶⁾

오일의 함량과 계면/공계면 활성제의 비율에 따른 외상

Table II의 조성으로 만들어진 SMEDDS에 500 μ L를 취해 2 mL의 물을 첨가후 관찰한 결과 11번, 22번, 27번은 푸른빛을 띄는 에멀전을 형성하였다. 오일이 5~10% 함유되었을 때는 오일의 함량이 적어서 에멀전 자체가 형성되지 않았으며 오일이 50% 함유되었을 때 계면활성제/보조계면활성제의 비율이 2/1은 푸른빛이 도는 에멀전이 형성되었으나 그 이후의 것은 계면활성제의 양이 적어서 에멀전이 형성되지 않은 것으로 사료된다. 또한 오일이 너무 많이 첨가된 경우는 o/w상이 아닌 w/o상으로 변화되어 오일 대비 계면활성화제의 양이 적어 에멀전이 형성되지 않아 흰색의 약물 침전 및 상분리 현상이 관찰되었다.¹⁷⁻¹⁹⁾

안정성 측정

아토르바스타틴의 SMEDDS 제제는 3주동안 색변화, 상분리, 침전의 생성여부 및 혼탁도의 변화 등 육안으로 관찰 가능한 변화 없이 투명하며 옅은 푸른 빛을 띠었다. 시간에 따른 입자크기를 분석한 결과(Figure 4) 11번과 27번 배치가 비교적 안정하였으나 27번 배치는 3주 후 20 nm정도의 입자크기가 감소하였다. 그에 비해 11번 배치는 3주 후에도 더욱 균일한 입자크기를 가지고 있었다. 이러한 결과를 다음의 상평형도와 함께 오일의 적절한 양 선정에 반영하였다.

상평형도 작성

아토르바스타틴 칼슘의 일정량(30 mg)을 용해시킬 수 있는 보조계면활성제(Tetraglycol)에 아토르바스타틴 칼슘 30 mg을 40°C의 온도로 상승시키면 용이하게 용해됨을 확인하였다. 이에 오일(Capryol[®] 90)과 계면활성화제(Cremophor[®] EL)를 순서대로 첨가하여 완전히 혼합하였다. 여기에 물을

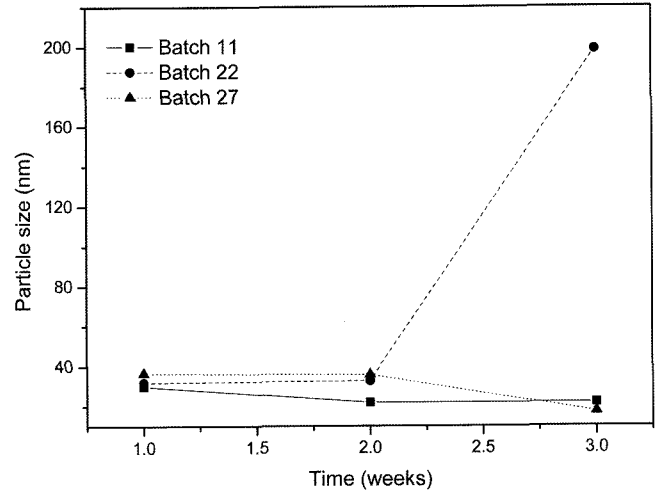


Figure 4—Particle size distribution according to duration at pH 7.6.

첨가하면서 마이크에멀전 형성을 육안으로 관찰하였다. 계면활성화제와 보조계면활성화제 비율이 4/1인 경우 미세유화형성이 우수하기는 하나 투명한 침전물이 관찰되며 이는 계면활성화제의 잉여 때문으로 예상된다. 비율이 1/1인 경우는 에멀전이 형성되지 않았으며, 대부분의 경우 약물이 석출되어 흰색을 띄며 20시간 이후에는 흰색의 약물 침전 및 상분리 현상이 관찰 되었다. 1/2 또한 약물이 석출되어 흰색을 띄며 시간이 지남에 따라 흰색의 약물 침전 및 상분리 현상이 관찰되었다. 1/4에서도 석출된 약물로 인하여 흰색을 띄며, 시간이 지남에 따라 약물의 침전 및 상분리 현상이 관찰되었다. 1/1, 1/2, 1/4는 오일 대비 계면활성제 양이 부족하여 에멀전이 형성되지 않았기 때문이다. 비율이 2/1인 경우 에멀전 형성을 나타내는 면적은 비율이 4/1인 경우와 비슷하였으나, 이 영역에서는 20시간 이후에도 침전 없이 수상에서 안정한 마이셀을 형성하였다. 이는 에멀전을 형성하는 보조계면활성제와 오일 그리고 계면활성제간의 배합이 최적 이 되었음을 의미한다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 3상 그래프를 통해 확인한 가장 안정한 비율인 2/1에서의 조성에서 에멀전 형성이 가장 좋은 실험군(Table II, No. 11)을 최종실험군으로 선택하였다(Figure 3).

입자경 및 입도분포 측정

중류수의 경우 회석 부피가 증가함에 따라 입자크기가 작아졌으나 인공위액의 회석 부피에 따른 크기 변화는 40 nm 정도의 크기로 일정하였다(Figure 5). 이는 낮은 pH에서는 입자의 응집이 제한되어 회석부피의 증가에 의해서도 입자크기가 변하지 않지만, 중성의 pH에서는 입자간 응집력으로 인하여 회석 부피가 작을 때에는 입자 크기가 커지는 현상 때문인 것으로 사료된다.²⁰⁻²²⁾

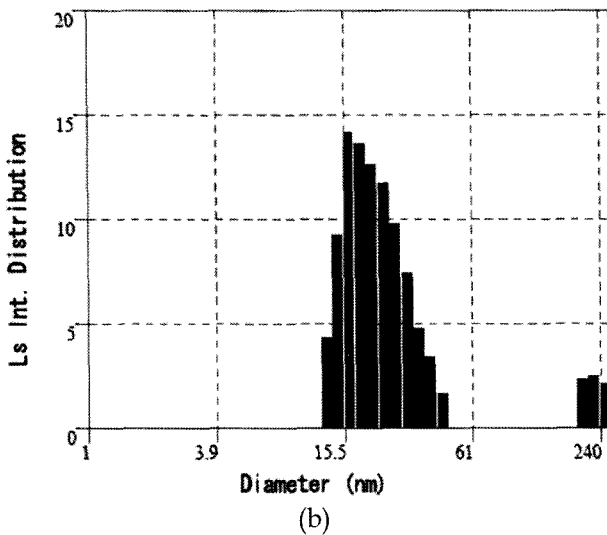
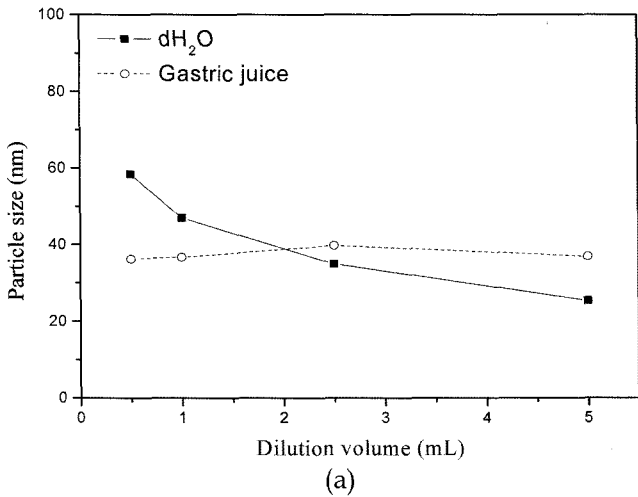


Figure 5—DLS diagram, (a) Particle size change according to medium volume and medium pH and (b) Average particle size at pH 7.6.

약물의 용출거동의 관찰

인공위액 및 인공장액에서의 아토르바스타틴 칼슘을 함유하는 SMEDDS 제제와 기존의 Lipitor®정을 비교한 결과 Figures 6과 7의 그래프에서 확인 할 수 있듯이 아토르바스타틴 칼슘의 SMEDDS 제제가 위액과 장액에서 용출율이 상당히 증가하는 것을 관찰하였다. 특히, 위액에서는 실험 초기부터 높은 용해거동을 보이는데 이는 자가미세유화현상이 체내의 수상과 접촉했을 때 위장관의 약한 연동 운동에 의해서도 충분히 일어날 수 있음을 입증한다.²³⁻²⁵⁾ 또한 초기부터 높은 용해거동을 보이는 이유는 약물이 용출액과 급격하게 접촉하면서 대량의 약물을 한꺼번에 방출시킨 뒤, 어느 정도의 시간이 지나면 용출액과 약물함유 백과의 약물 농도가 평형을 이룰 때까지 지속적으로 약물이 방출되는 것으로 추정된다.²⁶⁾

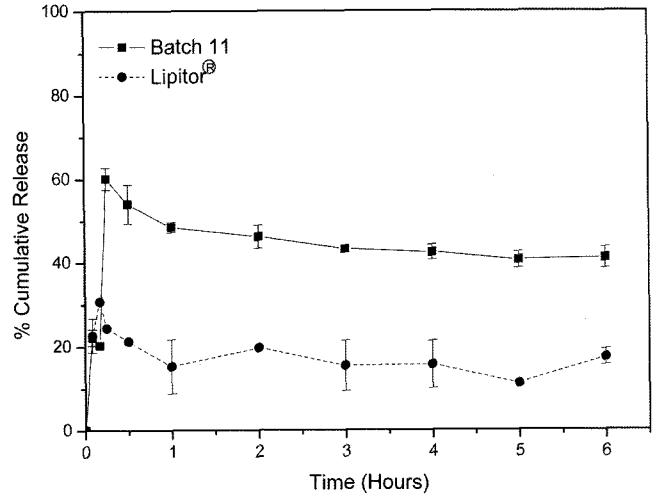


Figure 6—Dissolution behavior of atorvastatin calcium in simulated gastric juice at 70 rpm, 37.5±0.5°C for 6 hours (n=4).

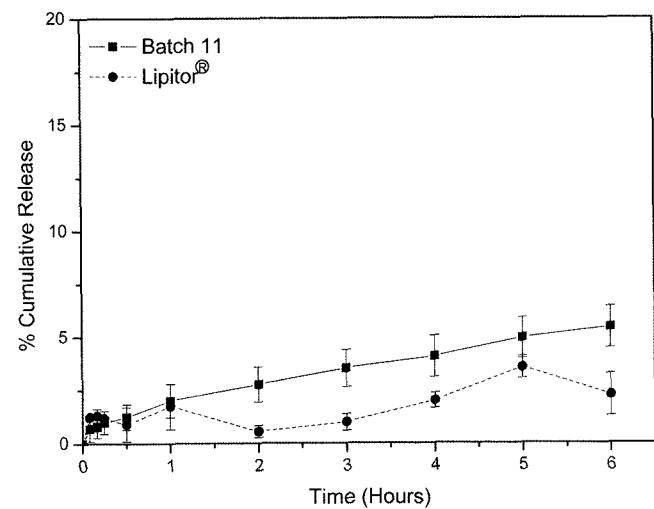


Figure 7—Dissolution behavior of atorvastatin calcium in simulated intestinal juice at 70 rpm, 37.5±0.5°C for 6 hours (n=4).

대조군인 Lipitor®정과 비교하였을때 아토르바스타틴 칼슘을 함유하는 SMEDDS 제제가 약 2배정도 높은 용출율을 보였다. 초기 용출률에서 시간의 경과에도 불구하고 더 이상 용출률이 증가하지 않았으며^{13,15)} 이는 대조군의 아토르바스타틴 칼슘이 체내에서 단순히 확산되기 때문으로 사료된다. 이로서 아토르바스타틴 칼슘의 SMEDDS가 속방형 제제로서 위액에서의 높은 용해도와 지속적인 흡수를 위한 장액에서의 용해 또한 우수함을 확인 할 수 있었다.

결 론

본 연구에서는 아토르바스타틴 칼슘의 SMEDDS 제제 설

계를 통한 최적의 조성 설계 및 용출률 향상에 대한 실험을 수행하였으며, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 난용성 약물인 아토르바스타틴 칼슘은 SMEDDS에 의해 가용화되어 수용성 환경에서도 쉽게 용해됨을 확인하였다.
2. 자가미세유화의 높은 용해 거동을 보이는 보조계면 활성제로 Tetraglycol을, 오일은 HLB수치가 비교적 높아 물에 안정하기 쉬운 Capryol[®] 90을, 에멀전 형성을 위한 계면활성화제로 Cremophor[®] EL을 이용하여 아토르바스타틴 칼슘의 SMEDDS를 제조할 수 있음을 확인하였다.
3. 기존의 정제형이나 현탁제형이 극복하지 못한 아토르바스타틴 칼슘의 pH 변화에 따른 용해도 차이를 SMEDDS를 이용하여 보다 안정한 방출 거동을 얻을 수 있었다.

감사의 말씀

본 연구는 과학기술부 (2007-02485, F104AA010005-06A0101-00510)의 연구지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) W.W. Bullen, R.A. Miller and R.N. Hayes, Development and validation of a high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for atorvastatin, ortho-hydroxy atorvastatin, and para-hydroxy atorvastatin in human, dog, and rat plasma, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **10**, 55-66 (1999).
- 2) B.K. Kang, J.S. Lee, S.K. Chon, S.Y. Jeung, S.H. Yuk, G. Khang, H.B. Lee and S.H. Cho, Development of self-microemulsifying drug delivery systems(SMEDDS) for oral bioavailability enhancement of simvastatin in beagle dogs, *Int. J. Pharm.*, **274**, 65-73 (2004).
- 3) P.P. Constantinides, Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects. *Pharm. Res.*, **12**, 1561-1572 (1999).
- 4) K.H. Kim, Y.S. Rhee and J.H. Bae, Improvement of dissolution rate of poorly water soluble drug using self-microemulsifying drug delivery system. *K. Kor. Pharm. Sci.*, **29**(1), 37-45 (1999).
- 5) N.H. Shah, M.T. Carvajal, C.I. Patel, M.H. Infeld and A.W. Mallick, Self-emulsifying drug delivery systems with polyglycolized glycerides for improving *in vitro* dissolution and oral absorption of lipophilic drugs, *Int. J. Pharm.*, **106**, 15-23 (1994).
- 6) J.H. Yang, Y.I. Kim, H.J. Kim and K.H. Chung, Preparation and characterization of microemulsion containing ibuprofen, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **45**, 634-640 (2001).
- 7) D. Langevin, Microemulsion-interfacial aspects, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **34**, 583-595 (1991).
- 8) 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).
- 9) G. Khang, J.C. Yang, J.T. Ko, J.S. Park, M.S. Kim, J.M. Rhee and H.B. Lee, Preparation and characterization of ibuprofen using self-emulsifying drug delivery system *in vivo*, *Key Engineering Materials*, **342-343**, 541-544 (2007).
- 10) H.S. Kim, S.K. Lee, S.U. Choi, H.S. Park, H.J. Jeon and Y.W. Choi, Improved dissolution characteristics of ibuprofen employing self-microemulsifying drug delivery system and their bioavailability in rats, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**, 27-33 (2002).
- 11) D. Attwood, C. Mallon and C.J. Taylor, A study on factors influencing the droplet size in nonionic oil-in-water microemulsions, *Int. J. Pharm.*, **88**, 417-422 (1992).
- 12) K.S. Park, E.J. Kim, M.S. Kim, S.H. Cho, H.B. Lee and G. Khang, Preparation and release profile of transforming growth factor β 1-loaded alginate beads, *Biomaterials Research*, **8**(1), 14-19 (2004).
- 13) Y.S. Ahn, J.H. Song, M.S. Kim, S.H. Cho, J.M. Rhee, H.B. Lee and G. Khang, Preparation and characterization of liquified ibuprofen using self-microemulsion drug delivery system, *J. Korean Pharm. Sci.*, **34**(1), 35-41 (2004).
- 14) S.C. Jeong, S.K. Chon, Y.H. Jo, M.S. Kim, B. Lee, H.B. Lee and G. Khang, Osmotic delivery system for nifedipine using cellulose acetate/Eudragit blend membrane, I. The effect of bead size and drug solubility, *Polymer(Korea)*, **29**(3), 288-293 (2005).
- 15) B.Y. Yoon, B.K. Kang, S.Y. Jeong, 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. Korean Pharm. Sci.*, **32**(4), 267-274 (2002).
- 16) Y.H. Kim, Y.W. Lee, M.S. Kim, S.Y. Yang, G. Khang, J.S. Lee and H.B. Lee, Application of poly(vinylalcohol) as drug delivery carrier, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **3**(2), 96-100 (2006).
- 17) C.W. Pouton, Self-emulsifying drug delivery systems: Assessment of the efficiency of emulsification, *Int. J. Pharm.*, **27**, 335-348 (1985).
- 18) B.Y. Yoon, J. Kim, B.K. Kang, S.Y. Jeung, S.H. Yuk, G. Khang, H.B. Lee and S.H. Cho, Effects of various types of lipids on microencapsulation of SMEDDS, *Macromol. Chem. Symp.*, **15**(4), 395-406 (2002).
- 19) B.K. Kang, B.Y. Yoon, K.S. Seo, S.Y. Jeung, H.J. Kil, G. Khang, H.B. Lee, and S.H. Cho, Preparation of solid dosage form containing SMEDDS of simvastatin by microencapsulation, *J. Korean Pharm. Sci.*, **33**(2), 121-127(2003).
- 20) S.A. Charman, W.N. Charman, M.C. Rogge, T.D. Wilson, F.H. Dutko and C.W. Pouton, Self-emulsifying drug delivery systems :Formulation and biopharmaceutical evaluation of an investigational lipophilic compound, *Pharm. Res.*, **9**, 87-93 (1992).
- 21) N. Neiryneck, P.V. Meeren, M. Lukaszewicz-Lausecker, J.

- Cocquyt, D. Verbeken and K. Dewettinck, Influence of pH and biopolymer ratio on whey protein-pectin interactions in aqueous solutions and in O/W emulsions, *Colloids and Surfaces A*, **298**, 99-107 (2007).
- 22) A.E. Wiacek, Effect of ionic strength on electrokinetic properties of oil/water emulsions with dipalmitoylphosphatidylcholine, *Colloids and surfaces A*, **302**, 141-149 (2007).
- 23) A. Romero, F. Cordobes, M.C. Puppo, A. Guerrero and C. Bengoechea, Rheology and droplet size distribution of emulsions stabilized by cryfish four, *Food Hydrocolloids*, in press (2007).
- 24) S.A. Charman, W.N. Charman, M.C. Rogge, T.D. Wilson, F.J. Duko and C.W. Pouton, Self-emulsifying drug delivery system : Formulation and biopharmaceutical evaluation of and investigational lipophilic compound, *Pharm. Res.*, **9**, 87-93 (1992).
- 25) G.S. Chae, J.S. Lee, S.H. Kim, S.Y. Jeong, M.S. Kim, S.H. Cho, H.B. Lee and G. Khang, Enhancement of the stability of BCNU using self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) and *in vitro* antitumor activity of self-microemulsified BCNU-loaded PLGA wafer, *Int. J. Pharm.*, **301**, 6-14 (2005).
- 26) Y.S. Hwang, K.T. Lee and S.H. Seo, *In vitro* controlled release of piracetam with coated ion-exchange resin, *J. Korean Pharm. Sci.*, **29**, 105-109 (1999).