

Preparation of Eudragit coated solid lipid nanoparticles (SLN) for hydrophilic drug delivery

Sung-Chul Han, Hee-Sun Yoon, Ki-Young Lee¹, Yeon-Zu Kim², Dong-woon Kim^{3,4}

Department of Material & Biochemical Engineering, ¹Faculty of Applied Chemical Engineering, Chonnam National University, ²Department of Skin and Beauty, Kwangju Health College & Polymer Engineering, Chonnam National University, ³Department of Environmental Science, Kwangyang Health college, ⁴Nanobiomed. Inc. Korea.

TEL: +82-62-530-0327, FAX: +82-62-530-1869

Abstract

Solid lipid nanoparticle (SLN) system has been attracted increasing attention during last few years as a potential drug delivery carrier. However, the SLN have disadvantage of low encapsulation efficiency for hydrophilic drug. In this study, for increase it's encapsulation efficiency, we prepared the Eudragit[®] L100-55 (eudragit) coated SLN(E-SLN) based on solvent evaporation method and melt dispersion technique, and analyzed their physicochemical properties in terms of particle size, morphology, and encapsulation efficiency. As a result, they have a ± 150 nm particle size, spherical shape, and 10~25 % loading efficiency. SLN consists of coconut oil as core material, ascorbic acid and okyong-san as hydrophilic drug.

Introduction

약물의 효율적인 거동을 증가시키고 거의 부작용을 감소시키기 위한 방법은 가장 필요한 부위에 가장 적합한 기간동안 필요한 약물의 양을 전달하는 것이다. 또한 생체내 독성문제와 약물의 안정성 같은 부작용을 해결하기 위하여 liposphere(LS)로 불리는 지질 미세구가 약물의 전달을 위한 새로운 형태의 제제로서 제안되어 왔다. SLN의 제조 방법은 크게 용매증발법(solvent evaporation method)과 용융분산법(melt dispersion technique)으로 나뉜다. 그러나 용매증발법은 용융분산법에 의해 제조된 SLN보다 작은 크기분포를 가지지만 빈약한 기계적 특성을 가지는 것으로 알려져 있으며, SLN은 친지질성 약물에 대해서는 높은 캡슐화 효율(70%이상)을 가지는 반면 친수성 약물에 대해서는 낮은(2~3%) 효율을 가

지는 단점이 있다^{1,2)}. Eudragit® L100-55는 pH 5.5정도에서 녹는 pH에 민감한 수용성의 음이온성 methacrylic 고분자로서 장용 (duodenum) 약물의 코팅물질로서 폭 넓게 이용되어 왔으며^{1,3)} coconut oil은 40% 이상의 불포화지방산을 함유하며 다른 semisynthetic lipid와 비교하여 좋은 생분해성과 낮은 생체 내 독성이 있다. 본 연구의 목적은 수용성 물질로서 항산화 활성이 있는 ascorbic acid와, 식물추출물로서 동의보감 외형편에 수록되어 있으며 피부미백 효과가 있는 것으로 알려진 옥용산⁴⁾(玉容散, *Okyong-san*) 추출액을 coconut oil을 이용하여 nanoemulsion을 형성한 후 eudragit을 이용하여 코팅함으로써 입자의 크기를 작게 하고 수용성 약물의 캡슐화 효율을 크게 하는 데 있다.

재료 및 방법

Materials. Eudragit® L100-55는 Degussa(Degussa-Hüls Gruppe, Germany)로부터 구입하여 사용하였으며 coconut oil 및 ascorbic acid는 Sigma Chemical Co. (USA)에서 구입하여 사용하였다. 옥용산 추출액은 나노바이오메드(주)로부터 공급받아 3200rpm에서 30분 동안 원심분리한 후 그 상등액을 동결건조하여 사용하였다. 기타 실험에 필요한 시약은 특급 이상을 더 이상의 정제과정 없이 사용하였다.

Preparation of eudragit coated SLN. E-SLN을 제조하기 위하여 Rita et al., 2001¹⁾, Hualiliang et al., 2000⁵⁾, Alf et al., 2003⁶⁾ 등의 방법을 응용하여 사용하였다. 요약하면, 15%(w/v)로 녹인 옥용산과 ascorbic acid 수용액을 coconut oil에 1 : 9 (v/v)의 비율로 혼합한 후 30초 동안 sonication 하여 w/o상의 에멀전을 형성시킨 후 1% ~ 3.0% (w/v)의 eudragit이 녹아있는 20 ml의 에탄올 용액에 1ml를 분산시켰다. 그 다음 현탁된 에탄올 용액을 교반중인 200ml의 증류수에 가하고 3시간 정도 교반하여 에탄올을 증발시킴으로서 E-SLN을 제조하였다. 제조된 E-SLN은 filter paper로 여과하여 분석에 사용하였다.

Morphology. 제조된 E-SLN의 형태는 Transmission Electron Microscopy (TEM, JEM-2000 FX II, Japan)을 이용하여 관찰하였다.

Size distribution . 제조된 입자의 입경은 Dynamic Light Scattering(DLS-7000, Otsuka Electronics Co., Ltd. Japan)을 이용하였다.

Encapsulation efficiency. E-SLN의 캡슐화 효율을 구하기 위하여 제조된 현탁액과 0.05 μ m filter로 여과한 현탁액을 각각 0.5 ml씩 취하여 동량의 아세톤에 녹인 후 건조하고 1.0 ml의 증류수로 재추출하였다. 그 다음 원심분리하고 표면의 지질을 제거한 상등액을 UV-spectrophotometer를 이용하여 옥용산은 236 nm (UV-vis

scanning에 의하여 흡광도의 최고값을 나타내는 파장)에서, ascorbic acid는 260 nm에서 각각 측정하고 다음의 식을 이용하여 계산하였다.

Encapsulation efficiency(%)

$$= \frac{\text{drug in whole solution} - \text{drug in filtrated solution}}{\text{initial loaded drug}} \times 100$$

Result and discussion

Morphology. TEM을 이용하여 제조된 E-SLN의 형태를 관찰한 결과 구형의 입자가 양호하게 형성된 것을 관찰할 수 있었고(Figure. 1) 그 크기는 약 80 nm ~ 300 nm 정도인 것을 알 수 있었다.

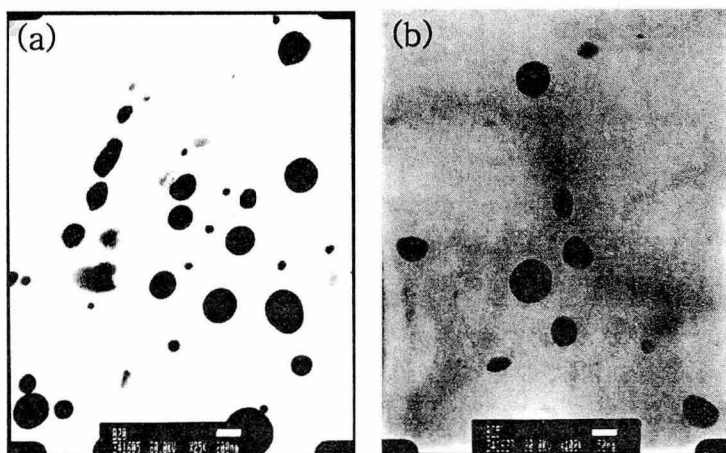


Figure. 1. TEM photograph of okyong-san (a) and ascorbic acid (b) entrapped E-SLN. Bar ; a=200 nm, b=50 nm.

Size distribution . DLS를 이용하여 입자의 입경을 분석하였다. 옥용산을 포함하는 E-SLN의 경우 평균 ± 180 nm, ascorbic acid는 평균 ± 150 nm의 크기를 가지는 것으로 나타났다. 크기의 분포형태는 ascorbic acid가 옥용산보다 일정한 것으로 확인되었다(Figure. 2).

Encapsulation efficiency. 제조된 E-SLN의 캡슐화 효율을 구하였고 결과를 Figure 3에 나타내었다. 캡슐화 효율은 eudragit의 농도에 크게 영향을 받았으며 옥용산의 경우 eudragit의 농도가 너무 낮거나 높은 용액에서는 응집되어 E-SLN이 형성되지 않았다. 가장 높은 캡슐화 효율을 보이는 eudragit의 농도는 두 가지 수

용성 약물에 대해 모두 2.0 %였으며 옥용산을 포함하는 E-SLN은 초기 첨가량에 대하여 41 %, ascorbic acid를 포함하는 E-SLN은 33 %의 캡슐화 효율을 보였다.

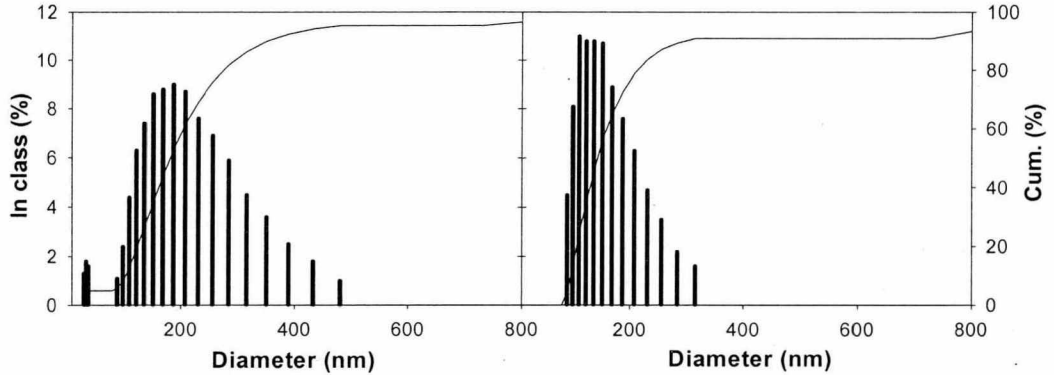


Figure. 2. Size distribution of okyong-san (a) and ascorbic acid (b) entrapped SLN with 2.5 % and 2.0 % eudragit, respectively.

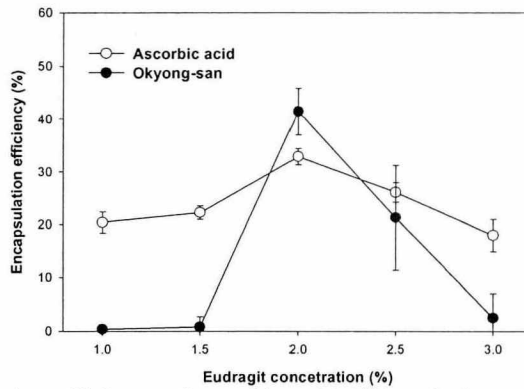


Figure. 3. Encapsulation efficiency of ascorbic acid (○) and okyong-san (●) entrapped E-SLN.

Summary

수용성 약물의 캡슐화 효율을 높이기 위하여 eudragit이 코팅된 SLN을 제조하였고 TEM을 이용하여 그 형태가 양호하게 형성된 것을 확인하였다. DLS를 이용하여 형성된 입자의 분포와 크기를 확인하였으며 옥용산을 포함하는 E-SLN은 ± 180 nm, ascorbic acid는 ± 150 nm의 크기를 가지는 것으로 확인되었다. 캡슐화 효율은 옥용산을 경우 41%, ascorbic acid는 33%로 나타났으며, 이는 E-SLN이 수용성 약물을 캡슐화하는 데 유용함을 보여준다.

References

1. Rita, C., Elisabetta, E., Giovanni, L., Claudio, N. (2001), Production of lipospheres as carriers for bioactive compounds, *Advanced Drug Delivery Reviews* **54**(1), S131-S155.
2. Sylvia A. Wissing, Rainer H. Müller (2002), Cosmetic applications for solid lipid nanoparticles (SLN), *International Journal of pharmaceutics* **254**, 65-68.
3. Lee, J. H., Park, T. G., Choi, H. K. (1999), Effect of formulation and processing variables on the characteristics of microspheres for water-soluble drugs prepared by w/o/o double emulsion solvent diffusion method, *International Journal of pharmaceutics* **196**, 75-83.
4. 許俊, 東醫寶鑑 外形編(1995), 南山堂, 222-224.
5. Huailiang, W., Chandrasekharan, R., Anna, U, B., Kristen, K., Rong, S., Norman, D., W., Blake, J, R. (2000), Topical transfection using plasmid DNA in a water-in-oil nanoemulsion, *International Journal of Pharmaceutics* **221**, 23-34.
6. Alf, L., Hiromitsu, Y., Hirofumi, T., Yoshiaki, K. (2003), Microsphere design for the colonic delivery of 5-fluorouracil, *J. Controlled Release*, In pressed.