

## 고형지질마이크로스피어를 이용한 방출제어형 국소마취주사제의 제제설계 및 평가

박용근 · 이종화 · 김동우 · 윤재남 · 전일순 · 이은미 · 이계원\* · 지웅길#

충남대학교 약학대학, \*건양대학교 제약공학과

(Received March 2, 2003; Revised April, 2003)

### Solid Lipid Microspheres for Controlled Release Abdominal Injection of Local Anesthetic

Yong-Keun Park, Jong-Hwa Lee, Dong-Woo Kim, Jae-Nam Yoon, Il-Soon Jun, Eun-Mi Lee,  
Gye-Won Lee\* and Ung-Kil Jee#

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

\*Department of Pharmaceutical engineering, Konyang University, Chungnam, Korea

**Abstract** — Local anesthetics are used to reduce pain, but they are so frequently injected to patients. So, we prepared lidocaine solid lipid microspheres (SLM) as long acting abdominal injection using spray drying method and evaluated drug entrapment, particle size, SEM, zeta potential and *in vitro* and *in vivo* drug release pattern. The particle sizes of SLM were 30~100  $\mu\text{m}$  and it is enough to inject into abdominal tissue. The entrapment efficiency of SLM was over 95% as spray drying method. Surfactant and PC decreased the burst effect by 20~30%. In *in vivo* test, C-6 showed controlled release concentration profile in plasma for 8 days and C-5 sustained longer than we expected.

**Keywords** □ Solid lipid microspheres (SLM), spray drying method, lidocaine

통증을 경감시키기 위한 방법으로 국소마취제를 통증부위에 근육 또는 피하주사로 투여하는 경우가 많다. 그러나 리도카인(lidocaine)의 짧은 반감기로 인하여 약물의 투여 횟수를 증가시켜야 하는 번거러움이 있다. 또한 외과수술을 받을 경우, 봉합부위의 통증을 줄이기 위하여 국소마취제가 사용된다. 이 경우에도 리도카인의 짧은 반감기로 인해서 환자는 국소마취주사제를 빈번히 투여해야할 필요가 있다. 이와 같이 국소의 통증을 경감시키기 위한 방법으로 국소마취주사제<sup>1)</sup>가 사용되지만 반복적인 투여로 인하여 투약에 매우 불편이 많다. 따라서 투여하는 횟수를 줄여 환자의 약물에 대한 순응도를 높일 뿐만 아니라 반복투여로 인한 조직의 피사를 방지하기 위하여 방출제어시스템<sup>2-5)</sup>을 이용하는 지속성 제제의 개발이 필요하게 되었으며 이러한 제제설계를 위하여 고형지질미립자를 이용하고자 했다.

고형지질미립자를 제조하기 위하여 여러 가지 방법들이 개발되어 왔지만 액상 용액 등에도 적용하면서 봉입률이 낮은 단점을 개선하기 위해서 본 연구에서는 분무건조법을 이용한 연구를 수행하였고, 리도카인을 모델약물로 하여 7~10일 정도 약효가

지속되는 안정성과 봉입률이 높은 고형지질분산체를 제조하여 다음과 같은 실험을 하였다. 즉 제조된 고형지질분산체의 물리화학적 특징을 파악하기 위해 봉입률, SEM, 제타전위 및 입자크기와 입도 분포 등을 측정하였고, *in vitro* 용출실험을 하였다. 또한 rat에 복강주사를 하여 *in vivo*에서의 약물동태를 실험하였으며 제제화를 위한 방법으로 분무건조법의 이용을 검토함으로써 새로운 약물수송전달체의 개발을 꾀하고자 하였다.

### 실험방법

#### 시약 및 기기

시약으로는 리도카인(Lidocaine), 트리스테아린, 트리팔미틴, L-포스파티딜콜린(이하 PC), Polyoxy 8 stearate(Myrij 45), Polyoxy 50 stearate(Myrij 53) 및 반투막(M.W. cut off 12,000)은 Sigma사(U.S.A.)에서 구입하여 사용하였다.

염화메틸렌은 삼천당에서 구입하였고, 아세토니트릴(HPLC grade)은 J.T Baker(U.S.A.)에서 구입하여 사용하였다. 그 외의 시약은 특급 또는 일급을 사용하였다.

기기로는 Spray Dryer(SD-1000, EYELA, Japan), HPLC system(Waters 2690 alliance, Waters 996 Photo Diode Array, Waters, U.S.A.), Laser particle analyzer(Microtrax<sup>®</sup> × 100, Honey-

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 042-821-5934 (팩스) 042-821-5934  
(E-mail) ukjee@cnu.ac.kr

well, Inc., U.S.A.), Zetameter(ELS-8000, Otsuka electronic Co. Ltd., Japan), 전자현미경(S-2350, Hitachi, Japan)이었다.

**실험동물**

실험에 사용된 동물은 샘타코(주)에서 구입한 약 220 g의 웅성 Sprague Dawley계 rat을 1주일간 실험실 환경에 적응시켜 사용하였다. 실험 중을 제외하고는 먹이와 물을 충분히 공급하며 온도 20~23°C, 상대습도 55±5%, 명암 교대 시간 12시간을 유지하여 적응시켰다.

**SLM의 제조**

**지질과 PC를 이용한 SLM의 제제설계** - 지질과 약물의 비율이 약물의 방출에 미치는 영향을 알아보기 위하여 Table I과 같이 약물량은 100 mg으로 고정시키고 지질로서 트리스테아린과 트리팔미틴을 200, 500 및 1000 mg을 사용하여 SLM를 제조하였다. 즉 지질을 일정량의 염화메틸렌에 5분간 sonication하여 용해한 다음, 여기에 리도카인 일정량을 가해 5분간 sonication하여 용해시켰다. 이 용액을 다음의 조건으로 건조기로 분무건조하여 SLM을 제조하였으며 이 때 조건은 다음과 같다.

- Inlet Temperature : 55°C
- Blower : 0.65 ml/min
- Air mixing : 750 kpa
- Pump rate : 3
- Needle size : 0.71 mm
- Cooling the main chamber with ice jacket

따라서 약물의 방출제어에 미치는 영향을 알아보기 위하여 PC

를 첨가하여 Table I과 같은 조성에 따라 SLM을 제조하였다. 즉 지질과 PC를 염화메틸렌에 각각 섞어 5분간 sonication하여 용해시켜 같은 조건으로 분무 건조하여 SLM을 제조하였다.

**계면활성제가 첨가된 SLM의 제제설계** - 트리스테아린과 stearic acid계의 계면활성제로서 Myrj 45와 53를 사용하여 SLM을 제조하였다. Table I과 같이 지질과 Myrj를 각각 취하여 염화메틸렌에 5분간 sonication하여 녹인 다음, 여기에 리도카인을 가하고 5분간 sonication하여 용해시켜 분무건조기로 분무건조하여 SLM을 제조하였다.

또한 제조된 SLM 중에서 용출양상이 좋은 C-6과 C-7 제제를 선택하여 Myrj 45의 양을 증가시키거나 PC를 첨가해서 SLM을 제조하였다.

**SLM의 평가**

Table I의 처방에 따라 제조된 SLM 중 용출율을 측정하여 용출양상이 좋은 제제들을 선택하여 다음과 같이 평가하였다.

**약물 봉입 효율의 측정** - 제조된 SLM 20 mg을 취하여 염화메틸렌 40 ml에 5분간 혼합하여 용해시킨 후, 봉입된 약물의 양을 HPLC로 측정하였다. 이 때 HPLC 조건은 다음과 같다. 즉 컬럼은 X-Terra™(5 µm, 4.6×250 mm), 이동상은 A용액(930 ml의 물에 50 ml의 빙초산을 넣고 1 N 수산화나트륨으로 pH 3.4로 조정):아세트니트릴(4:1), 유속은 1.0 ml/min, 주입량은 50 µl로서 254 nm에서 분석하였다.

**SLM의 전자현미경 관찰** - Hitachi사의 S-2350을 사용하여 500 배와 3000배의 배율로 SEM 사진을 측정하여 SLM의 형성을 확인하였다. 이 때 약물과 지질의 비율은 1:10으로 하고, 계면활성제를 지질 중량의 10과 20% 첨가한 제제(C-1~C-6)와 C-6의 처방에 PC를 지질중량의 50%를 첨가한 C-7 제제를 사용하였다.

**Table I** - Formulations of solid lipid microspheres

Formulations	Ingredient (mg)					
	Lidocaine	Tristearin	Tripalmitin	Myrj 45	Myrj 53	PC
A-1	100	200	-	-	-	-
A-2	100	500	-	-	-	-
A-3	100	1000	-	-	-	-
A-4	100	-	200	-	-	-
A-5	100	-	500	-	-	-
A-6	100	-	1000	-	-	-
B-1	200	-	2000	-	-	300
B-2	200	-	2000	-	-	500
B-3	200	-	2000	-	-	1000
B-4	200	-	2000	-	-	1300
C-1	200	-	2000	200	-	-
C-2	200	-	2000	-	200	-
C-3	200	-	2000	500	-	-
C-4	200	2000	-	200	-	-
C-5	200	2000	-	-	200	-
C-6	200	2000	-	200	-	-
C-7	200	2000	-	500	-	1000

**평균 입자크기 측정** - 제조된 SLM의 입자크기는 Microtrax® X100(Honeywell, Inc., U.S.A.)으로 동적광산란법을 이용하여 측정하였다. 광원으로는 He-Ne laser, 측정 파장은 632.8 nm, 산란 각도는 빛의 흔들림이나 시료의 불순물 등으로부터 영향이 가장 적은 90°로 설정하여 25°C에서 측정하였다. 즉 제제 100 mg을 증류수 20 ml에 넣고 5분간 sonication시킨 액을 3회 측정하여 평균값을 얻었다.

**제타전위 측정** - 제조된 SLM은 현탁제의 형태로 투여하므로 제제의 안정성을 측정하기 위하여 광산란 기법을 이용하여 제타 전위를 측정하였다.

산란이 일어날 수 있는 농도로 증류수에 3분간 sonication시켜 현탁시킨 액을 제타메터에 주입하여 밸브를 잠근 다음 25°C, intensity 8000~14000 cps의 조건으로 측정하였다.

**약물방출시험** - 제조된 SLM 제제 20 mg을 pH 7.4 인산염 완충액 20 ml에 분산시킨 액 3 ml를 취하여 3차 증류수로 미리 활성화시킨 반투막에 넣고 양끝을 클립으로 막았다. 반투막과 클립의 표면을 깨끗이 세척하여 외부에 묻어있는 현탁액을 세척한 다음, 용출시험기의 용출조 내에 있는 회전 교반기에 고정시켰다. 용출 용매는 pH 7.4 인산염 완충액을 사용하여 37±0.5°C의 온도를 유지하면서 일정 시간마다 시료를 300 µl씩 취한 후, 즉시 동온동량의 완충액으로 보충해주었다. 취한 시료는 HPLC로 측정하여 미리 작성된 검량선식을 통해 방출된 약물의 양을 계산하였다.

#### 생체 내 약물동태 실험

**주사용수의 제조** - Dextrose 5 g과 sodium CMC 50 mg을 주 사용 증류수 100 ml에 녹인 후, 0.45 µm 멤브레인 필터로 여과하여 SLM의 주사용수로 사용하였다.

**검량선의 작성** - 리도카인 100 mg을 정확히 평량하여 아세트 니트릴 100 ml에 용해시키고 이를 희석하여 100, 50, 25, 12.5, 6.25 및 3.125 µg/ml의 농도로 용액을 제조하였다.

각 농도의 표준용액과 공혈장을 각각 100 µl씩 혼합하여 50, 25, 12.5, 3.125 및 1.5625 µg/ml의 표준 혈장 용액을 조제하였다. 이것을 2분간 혼화하여 단백질을 제거하고 15,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후, 상층액을 취하여 HPLC로 측정하여 검량선을 작성하였다.

**SLM의 투여 및 혈액채취** - 설계한 제제 중 약물방출 양상이 좋은 처방인 4종류(C-4~C-7)를 선택하여 200~230 g의 웅성 Spargue Dawley계 흰쥐를 사용하여 *in vivo*에서 약물의 혈중농도 변화 양상을 측정하였다. 즉 제제 100 mg을 정확히 취하여 미리 제조된 주사용수 2 ml에 현탁시킨 액을 복강에 투여하였다. 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96 및 192시간 후에 쥐의 꼬리 미정맥에서 500 µl씩 혈액을 채혈하여 5,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈장을 취하였다. 혈장과 아세트니트릴 100 µl씩 섞어 2분간 혼화하여 단백질을 제거한 후, 15,000 rpm에서 10분간

원심분리하여 상층액을 취해 HPLC로 분석하여 미리 작성된 검량선으로부터 혈장 중의 농도를 계산하였다.

실험결과로부터 혈장 중 약물농도 대 시간의 곡선을 그리고 Cmax와 Tmax는 이 곡선에서 직접 구하였다.

## 결과 및 고찰

### SLM의 평가

다른 제제들에 비하여 Myrj를 사용한 제제(C-1~C-7)가 초기 방출효과를 제어하는 용출 양상이 매우 좋았으므로 이 제제들을 이용하여 평가하였다.

**약물 봉입 효율 측정** - 제조된 SLM의 봉입효율은 모두 높았으며 Myrj 45(C-1, C-3, C-4, C-6 및 C-7)를 사용한 제제는 95% 이상으로서 80~88%인 Myrj 53을 사용한 제제(C-2와 C-5)의 봉입효율보다 더 높았다. 이는 상대적으로 Mrij 53에 비해 더 낮은 HLB값을 가지는 Myrj 45가 난용성 물질인 리도카인을 효과적으로 봉입하는데 영향을 미친 것으로 사료된다(Table II).

**고형지질미립자의 형성확인** - 지질로 트리팔미탄을 사용한 경우 Myrj 45를 500 mg 사용한 C-3에 비하여 Myrj 45를 200 mg 사용한 제제(C-1)와 Myrj 53을 200 mg 사용한 제제(C-2)가 구형이 더 잘 형성되었다.

또한 지질로 트리스테아린을 사용한 C-4, C-5 및 C-6은 모두 매우 구형이 잘 형성되었으며 계면활성제의 양에 영향을 받지 않았다.

C-6의 처방에 PC를 첨가한 C-7은 C-6에 비하여 완전하지 못하였는데 이는 PC의 점성때문인 것으로 사료된다(Fig. 1).

**SLM의 입자크기** - 제조된 고형지질미립자의 평균 입자 크기는 100 µm 이하로서 동일조건에서 사용지질과 계면활성제의 종류의 농도에 따라서 달라졌다. 즉 동일조건에서 지질로 트리스테아린을 사용한 제제(C-4, C-5 및 C-6)는 트리팔미탄을 사용한 제제(C-1, C-2 및 C-3)에 비해서 입자크기가 작게 나타나는 경향을 보였다. 또한 계면활성제를 지질 중량에 대하여 10% 첨가한 제제(C-1과 C-4)의 입자크기는 50.47±9.52와 15.80±1.82 µm로 25% 첨가한 제제(C-3과 C-6)의 입자크기 72.93±1.51와

**Table II** - Entrapment efficiency of lidocaine solid lipid microspheres formulations

Formulations	Entrapment efficiency (%)
C-1	97.22±0.90
C-2	80.51±0.60
C-3	97.58±0.92
C-4	99.74±2.72
C-5	88.68±0.91
C-6	97.96±0.26
C-7	95.65±1.24

\*Values are represented as mean±S.D (n=3).

52.94±7.78 μm 보다 작게 나타났으므로 계면활성제의 농도는 10%가 적당함을 알 수 있었다.

트리스테아린을 사용한 제제 중 같은 양의 계면활성제를 사용

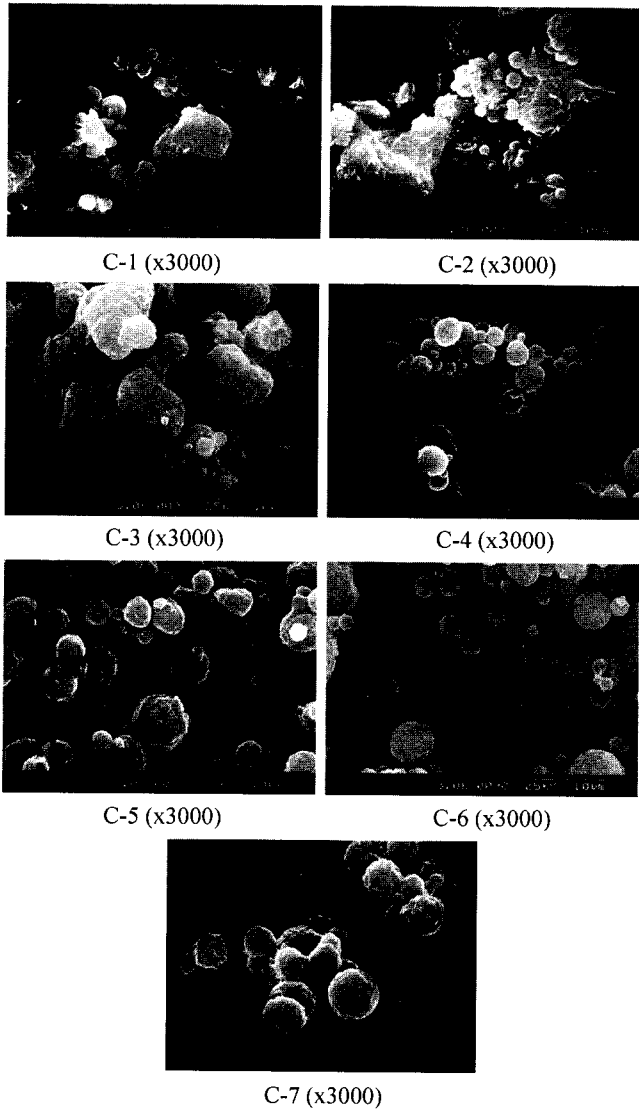


Fig. 1 – Scanning electron microscope (SEM) of lidocaine SLM formulations.

Table III – Particle size of lidocaine solid lipid microspheres by spray drying method

Formulations	Particle size (μm)
C-1	50.47±9.52
C-2	43.97±7.84
C-3	72.93±1.51
C-4	15.80±1.82
C-5	30.99±5.40
C-6	52.94±7.78
C-7	39.14±3.14

\*Values are represented as mean±S.D (n=3).

할 경우에 HLB값이 작은 Myrj 45(C-4)가 Myrj 53(C-5)에 비해서 입자크기가 1/2 정도 작게 나타났다(Table III).

**SLM의 제타전위** – 모든 SLM 제제에서 제타전위는약 -24~ -45 mV의 값을 나타내었으며 이 값은 안정하게 균질한 현탁액을 이룰 수 있는 값이라 할 수 있다.<sup>8)</sup> 지질의 종류에 따라 유의성 있는 차이는 없었지만 계면활성제에 따라 약간 차이가 있어 Myrj 45(C-1, C-3, C-4 및 C-6)로 만든 제제의 제타전위는 -35.84, -42.19, -45.03 및 -43.45 mV로 Myrj 53(C-2, C-5)으로 만든 제

Table IV – Zeta potential of lidocaine solid lipid microspheres by spray drying method

Formulations	Zeta potential (mV)
C-1	-35.84
C-2	-26.68
C-3	-42.19
C-4	-45.03
C-5	-24.75
C-6	-43.45
C-7	-32.95

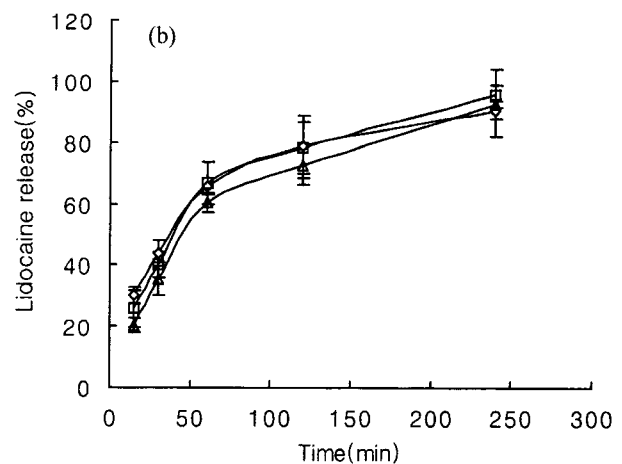
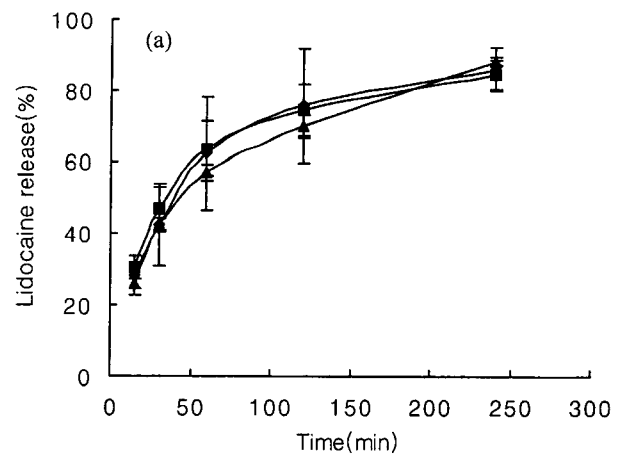


Fig. 2 – Dissolution profile of lidocaine SLM with varying amounts of (a) tristearin and (b) tripalmitin. key; - ◆ : A-1, ■ : A-2, ▲ : A-3, ◇ : A-4, □ : A-5, △ : A-6.

제의 -26.68와 -24.7 mV 보다 약간 낮았다. 또한, 인지질의 첨가 (C-7)는 제타전위 값을 C-6에 비하여 감소시켰다(Table IV).

### 약물방출

**지질만을 이용한 SLM의 제조와 약물방출** - 약물의 양을 100 mg으로 고정시킨 상태에서 지질의 양을 200, 500 및 1000 mg으로 변화시키면서 SLM 제제의 용출율을 측정하였을 때 지질의 양이 증가함에 따라 용출율은 영향을 받지 않았다(Fig. 2). 즉 초기 방출은 약간 감소하였지만 모두 1시간 이내에 약 60% 정도로 지질 자체로서는 초기방출을 제어하는 기능은 미약한 것으로 보였다. 그러므로 초기의 burst effect를 보완하기 위하여 약물과 지질의 양을 1:10으로 고정하고 계면활성제를 첨가한 제제 설계를 시도하게 되었다.

**인지질이 첨가된 고행지질미립자의 제조와 약물방출** - PC의 양을 변화시키면서 약물의 용출속도를 측정한 결과를 Fig. 3에 나타내었다. 즉 약물과 지질의 비율을 1:10으로 고정시키고, PC의 양을 300, 500 및 1000 mg씩 첨가하여 용출시험을 한 결과, 초기방출이 감소되어 1시간에 약 40% 용출되는 결과를 나타냈다. 이것은 인지질(PC)이 친수성기와 친유성기를 모두 포함하고 있기 때문에 미립자의 생성과 약물의 방출에서 영향을 준 것으로 사료된다. 그러나 전체 중량의 50%를 넘는 PC를 사용한 B-4의 경우에는 미립자형성이 되지 않았다. 이는 PC가 상온에서는 점조한 반고형 상태를 이루고 있기 때문에 상온 이상에서 PC가 과량 들어간 고행지질미립자를 제조할 경우에는 미립자를 생성하지 못하고 엉기게 되는 결과를 나타내는 것으로 사료된다.

**계면활성제가 첨가된 고행지질미립자의 제조와 약물방출** - 여러가지 계면활성제 중에서 Myrj 45와 53을 사용하여 계면활성

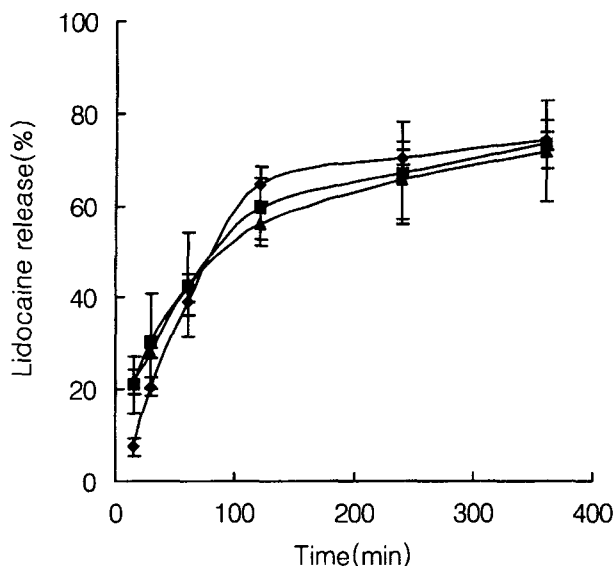


Fig. 3 - Dissolution profile of lidocaine SLM with varying amounts of PC. key; - ◆ : B-1, ■ : B-2, ▲ : A-3.

제가 용출율에 미치는 영향을 측정하여 Fig. 4에 나타내었다. 즉 지질로서 트리스테아린을 사용한 경우에는 계면활성제를 첨가한 제제 중에서 Myrj 45를 200 mg 함유한 제제인 C-4가 초기방출 효과를 다른 제제에 비하여 약 20% 정도 감소시키는 것으로 나타났고 Myrj 45를 500 mg 함유한 제제인 C-6은 C-4에 비하여 약간 증가하였다. 또한 PC를 첨가한 제제(C-7)는 Myrj 45만을 첨가한 제제(C-6) 보다 약 10% 정도 초기방출효과를 감소시켰다. 또한 C-4가 C-5 보다 초기방출효과를 20% 정도 감소시켰는데 이는 Myrj 45는 polyoxyethylene(POE)기가 8개 존재하여 HLB는 11.1이고 Myrj 53은 POE기가 50개 존재하여 HLB가 17.9로서 Myrj 45의 낮은 HLB값으로 인해 약물을 지질 내로 보다 효과적으로 봉입될 수 있도록 하여 약물의 방출을 지연시킨 것으로 보인다.

그러나 지질로서 트리팔미틴을 사용하였을 때는 이러한 효과가 나타나지 않았다.

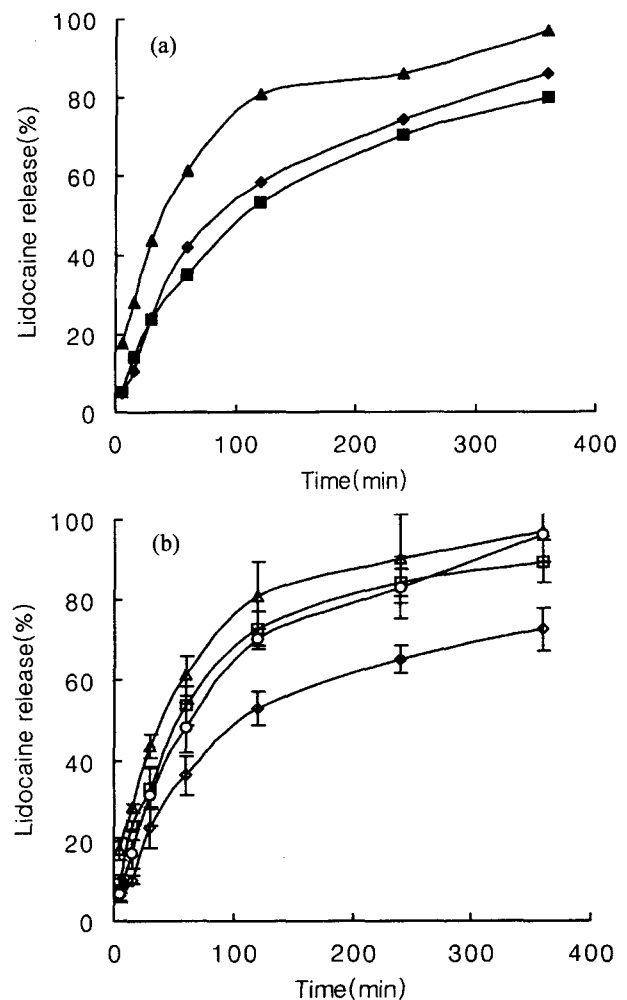


Fig. 4 - Dissolution profile of lidocaine SLM with varying amounts of surfactants using (a) tripalmitin and (b) tristearin. key; - ◆ : C-1, ■ : C-2, ▲ : C-3, ◇ : C-4, □ : C-5, △ : C-6, ○ : C-7.

SLM의 흰쥐에 복강주사 후의 약물동태 - 리도카인 함유 SLM 제제를 100 mg/2 ml를 복강주사한 후 각 시간에서 약물의 혈중 농도를 측정하여 혈중농도의 동태를 Table V와 Fig. 5에 나타내었다.

일반적으로 리도카인의 유효농도는 1.5~5.0 µg/ml이며, 독성은 9 µg/ml 이상에서 나타난다고 보고되어져 있는데<sup>1)</sup> 본 실험에서는 제제의 표면에 묻어있던 약물로 인해 C-5를 제외하고 Cmax가 모두 9 µg/ml 이상으로 독성이 나타나는 농도로 측정되었지만 C-5와 C-6의 용량을 조절한다면 독성을 줄이면서 약물의 혈중 농도를 유효혈중농도 내로 유지할 수 있을 것으로 사료된다.

투여한 SLM 제제의 혈중농도곡선은 제제에 따라서 큰 차이를 보여 C-4는 초기의 방출이 다른 제제에 비해 컸을뿐 아니라 약물농도의 감소도 현저하게 나타났고 C-7은 C-4에 비해서 초기의 방출이 작았으나 더 빠르게 감소되었다. 또한 C-6은 30분에 20 µg/ml 이었다가 그 이후에는 10 µg/ml 의 농도를 유지하였으며 C-5는 농도의 변화 없이 처음부터 실험이 끝나는 시점까지 5 µg/ml 의 농도를 유지했다.

Table V - Noncompartmental pharmacokinetic parameters of solid lipid microspheres after subcutaneous injection in rat

	Formulations			
	C-4	C-5	C-6	C-7
C <sub>max</sub> (µg/ml)	32.5	6.63	21.68	18.52
T <sub>max</sub> (hr)	1	1	2	24

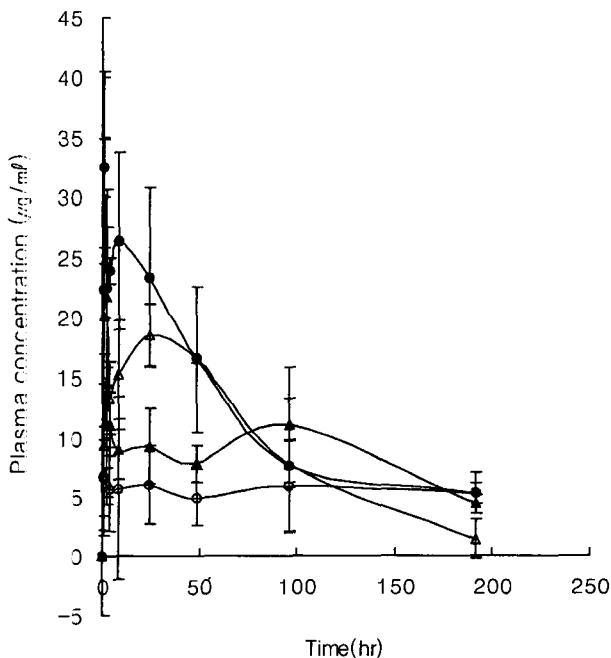


Fig. 5 - Time curve of plasma concentration of lidocaine SLM after abdominal injection of formulation (n=5, Mean±S.D). key; - ● : C-4, ○ : C-5, ▲ : C-6, △ : C-7.

그러므로 C-5는 이후에도 지속적으로 약물농도를 유지할 것으로 예측되어지며 *in vivo*에서 C-6은 7~10일간 유효혈중농도를 나타내는 방출제어형제제로서 가장 적합하다고 사료되어진다.

결론

7~10일간 진통효과를 나타내는 리도카인 함유 SLM 제제를 분무건조법을 이용하여 제조하였다. 지질로 트리스테아린과 트리팔미틴을 사용하여 제조하였으며 제조한 SLM의 봉입효율과 입자의 평균 크기를 측정하였고 SEM을 통하여 SLM 입자의 형성을 확인하였으며 제타전위를 측정하여 안정성을 측정하였다 또한 SLM의 방출실험을 실시하였으며 *in vivo* 실험을 통하여 생체 내에서의 약물의 동태를 측정하였다.

이러한 실험 결과를 바탕으로 리도카인을 함유하는 SLM의 약물수송체로서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. SLM의 봉입률은 Myrj 45와 53을 사용하였을 때 각각 97과 80~88%이었다.
  2. 제조된 SLM의 입자 형성을 확인한 결과, 지질로 트리스테아린을 사용한 제제는 균일한 구형을 이루고 있었으나, 트리팔미틴을 사용한 제제는 균일하지 못하고 완전한 구형을 이루지 못하였다.
  3. SLM의 평균입자 크기는 100 µm 이하로서 트리팔미틴 제제들의 입자크기가 컸으며, Myrj의 양이 증가할수록 입자의 크기가 커졌다.
  4. 트리팔미틴을 사용한 제제의 제타전위가 더 작았으며 Myrj 45를 사용한 제제는 Myrj 53을 사용한 제제보다 제타전위가 컸다. 또한 PC의 첨가에 의해 제타전위가 감소하였다.
  5. 제조된 SLM의 초기 약물 방출은 지질의 양이 증가에 의해 영향을 받지 않았다.
  6. 계면활성제와 PC에 의해 고형지질미립자의 초기 방출은 억제되어 120분에서 각각 50%와 10%만이 방출되었다.
  7. Myrj 45를 500 mg 넣은 제제(C-6)는 8일간 지속적으로 약물이 방출되었으며 Myrj 53(C-5)을 넣은 제제는 약물의 혈중 농도의 큰 변화 없이 약물이 지속적으로 방출되었다.
- 이상의 결과로 본 연구에서 만든 리도카인 함유 SLM 제제는 분무건조법을 사용하여 제조하면 매우 작고 균일한 입자의 분산과 높은 안정성을 유지할 수 있었을 뿐만 아니라 지질, 계면활성제 및 인지질을 적당히 조절하여 SLM을 제조하면 7~10일간 지속적인 약물의 방출을 제어할 수 있는 방출제어형 국소마취주사제로서의 제제개발의 가능성이 높다고 사료된다.

참고문헌

1) ASHP : Lidocaine Hydrochloride. *Drug Information* 2, 2663

- (1998).
- 2) Mizushima, Y., Hamato, T. and Yokoyama, K. : Use of lipid emulsion as a novel carrier for corticosteroids. *J. Pharm. Pharmacol.* **34**, 49 (1992).
  - 3) Mizushima, Y., Wada, Y., Etho, Y. and Watanabe, K. : Anti-inflammatory effect of indomethacin ester incorporated in a lipid microsphere. *J. Pharm. Pharmacol.* **35**, 398 (1993).
  - 4) Schwarz, C., Mehnert, W., Lucks, J. S. and Müller, R. H. : Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery. I. Production, Characterization and sterilization. *J. Controlled Rel.* **30**, 83 (1994).
  - 5) Al-Khouri-Fallouh, N., Roblot-Treupel, L., Fessi, H., Devis-saguet, J. P. and Puisieux, F. : Development of a new process for the manufacture of polyisobutylcyanoacrylate nanocapsules. *Int. J. Pharm.* **28**, 125 (1986).
  - 6) Mastors, K. : *Spray drying handbook, Longman Scientific & technical. Fourth Edition*, 21 (1985).
  - 7) Kristmundsdottir, T., Gundmunksson, O. S. and Ingvarsdottir, K. : Release of diltiazem from Eudragit microparticles prepared by spray-drying. *Int. J. Pharm.* **137**, 159 (1996).
  - 8) Chrysantha Freitas and Rainer H. Müller : Effect of light and temperature on zeta potential and physical stability in solid lipid nanoparticles (SLN) dispersion. *Int. J. Pharm.* **168**, 221 (1998).