

오일 성분의 고품 자가 유화 시스템을 위한 규산칼슘 함유 분말의 제조 및 평가

진 성 규*
단국대학교 제약공학과

Fabrication and Evaluation of Powders Containing Calcium Silicate for Solid Self-emulsifying System of Oil

Sung Giu Jin*

Department of Pharmaceutical Engineering, Dankook University, Cheonan 31116, Republic of Korea
(Received December 5, 2022; Revised December 19, 2022; Accepted December 20, 2022)

Abstract The objective of this study is to assess the impact of spray drying conditions on medium-chain triglyceride (MCT) loading, solubility, and release of an MCT-loaded solid self-emulsifying system in a water-insoluble oily substance. MCT-loaded solid self-emulsifying systems are prepared by spray drying with SDS and calcium silicate. The effects of inlet temperature (60, 80, or 100°C) and feed solution composition (0, 10, 50, 90, or 100% ethanol) on physicochemical properties of MCT-loaded solid self-emulsifying systems are studied. The inlet temperature significantly affects the water solubility of MCT. Moreover, the feed solution composition significantly affects water solubility, release rate, and MCT loading. The MCT-loaded solid self-emulsifying system obtained at 60°C using 90% ethanol feed solution shows the best physicochemical properties among the synthesized products and exhibits better water solubility (4.43 ± 0.44 vs. $0 \mu\text{g/mL}$) and release (94.4 ± 1.6 vs. $32.8 \pm 7.4\%$, 60 min) than a commercial product. Furthermore, the MCT-loaded solid self-emulsifying system shows an excellent emulsion droplet size (approximately 230 nm).

Keywords: Medium chain triglycerides, Solid self-emulsifying system, Spray drying, Release

1. Introduction

중쇄지방산(medium chain triglyceride; MCT, 그림 1)은 자연적으로 인간의 모유, 팜 오일 및 코코넛 오일에서 풍부하게 존재하는 6-12개의 탄소 원자로 구성된 지방족 꼬리를 갖는 2개 또는 3개의 지방산으로 구성된 트리글리세리드이다[1, 2]. MCT는 최근 알츠하이머 치료와 관련하여 연구가 많이 보고되고 있어 난치병 치료에 대한 중요한 소재로 연구되고 있다[3]. 그러나 MCT는 물에 잘 녹지 않으며 오일 성상을 가지고 있으며 난용성인 오일 특성으로 인해 생체 이용률이 낮다[4].

이 문제를 극복하기 위해 다양한 제형 전략이 연구되었

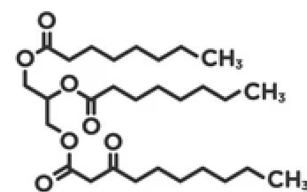


Fig. 1. Structure of medium chain triglyceride (MCT).

다. MCT와 같은 오일성분은 일반적으로 액체 상태의 에멀전 또는 연질 젤라틴 캡슐로 제조된다[5]. 그러나 이러한 기존 제형의 생체 이용률은 유성 성분이 거의 용해되지 않기 때문에 여전히 만족스럽지 않다. 자가 유화 시스템(Self-emulsifying system)은 수용성이 낮은 물질의 용해

- 진성규: 교수

*Corresponding Author: Sung Giu Jin, TEL: +82-31-400-4784, FAX: +82-31-400-5958, E-mail: sklover777@dankook.ac.kr

도를 개선하기 위해 광범위하게 연구된 지질 기반 제제이다[6]. 자가 유화 시스템은 오일, 계면활성제, 보조 계면활성제의 균질한 혼합물로 위장관액 내에서 약한 교반(위장관 운동)으로 미세한 수중유형(oil in water) 에멀전을 쉽게 형성할 수 있는 시스템으로 제약분야에서 많이 사용하는 기술이다[7]. 자가 유화 시스템은 물리적으로 안정한 제형으로 제조가 용이하다. 또한, 이러한 시스템은 물질 방출을 위한 넓은 계면 영역을 제공함으로써 난용성 화합물의 용해도 및 경구 흡수를 개선할 수 있다[8]. 자가 유화 시스템을 분말화 하였을 때는 다음의 여러 장점들로 인하여 상업적으로 가치가 있다. 자가 유화 시스템의 분말화는 생산 비용 절감, 안정성 향상, 산업 제조 단순화 및 환자의 복용 순응 측면에서 우수하다[9]. 분무 건조 방법은 식품 첨가물 및 향료 캡슐화를 위한 다양한 식품 가공에서 일반적인 기술이다. 여기서 분무건조법은 산업적 응용이 가능하며 빠르게 분말을 제조하는 방법이기 때문에 분말화를 위해 사용하였다[10]. 분말화를 위해 사용된 규산 칼슘은 WHO에 의해 다양한 식품에 안전한 식품 첨가물로 인정되어 사용 중인 실리카 캐리어로 유통성과 분말화 특성이 우수하기 때문에 다양한 의약품용으로 사용 중이다[11].

분무 건조 방법을 통한 분말화는 향상된 안정성, 방출, 유통성 및 용해도와 같은 우수한 물리화학적 특성을 가지고 있다[12, 13]. 분무 건조 방법을 통한 분말 제조에서 물리화학적 특성은 매우 중요하며 주로 주입구 온도, 사용 용매, 공급 흐름 및 공급과 같은 다양한 작동 매개변수에 따라 달라진다[14]. 그러나 오일 물질을 자가 유화 시스템의 분말로 전환시켰을 때의 분무 건조 조건의 영향에 대한 정보는 없는 현실이다.

따라서 이 연구의 목적은 MCT 로딩, 용해도 및 방출이 우수한 안정한 고체 입자 형태를 생산하기 위해 MCT의 분무 건조 조건의 영향을 이해하는 것이다. 입구 공기 온도와 공급 용액 조성이 공정 변수로 고려되었다. 우리 연구에서 MCT 탑재 자가 유화 시스템은 다양한 입구 온도에서 다양한 공급 용액 조성으로 분무 건조되었다. 분무 건조의 조건이 물리화학적 특성에 미치는 영향을 평가하였다. 이들의 물리화학적 특성은 MCT 부하 효율, 용해도 및 방출 특성을 사용하여 평가되었다. 또한, 최적의 MCT-로딩된 고체 자가 유화 시스템의 에멀전 액적 크기, 입자 크기 및 주사 전자 현미경을 통한 형상을 평가하였다.

2. Experimental

Medium chain triglycerides(MCT)는 Abitec Corp.(Janesville, Ohio, USA)에서 공급받았다. 상용 제품(연질 젤라틴 캡슐,

MCTOIL®)은 Cocol Co.(Seoul, Korea)에서 구입하였다. 규산칼슘과 SDS(sodium dodecyl sulphate)는 Daejung Chemical Co.(Siheung, Korea)에서 구입하였다. 모든 시약은 대한약전 규격에 적합한 순도 및 규격을 사용하였다. 기기로는 분무건조기(Model 290, Buchi mini-spray dryer, Switzerland)와 용출기(Dissolution tester, DT 6, ERWEKA, Germany), Scanning Electron Microscope(SEM, SIGMA 500, CARL ZEISS, Germany), Mastersizer(Malvern, Worcestershire, England)을 사용하였다.

예비 시험 결과에 기초하여 규산칼슘을 캐리어로, SDS를 유화제로 각각 사용하였다. MCT(50 g) 및 15 g의 SDS를 다양한 비율의 물 및 에탄올(500 mL)에 용해시켰다. 그런 다음 규산칼슘(25 g)을 이러한 공급 용액에 현탁시켰다. 분무 건조기를 사용하여 현탁액의 분무 건조를 수행하였다. 공기 압축기 압력, 흡입기 압력 및 공급 유속은 각각 4 kg/cm², -25 mbar 및 2 mL/min으로 일정하게 유지하였다. 공기 입구/측정된 출구 온도는 60°C/46 ± 2°C, 80°C/53 ± 2°C 및 100°C/60 ± 2°C이다. MCT-로딩된 고체 자가 유화 시스템 분말의 샘플 용액은 1,000 mg의 MCT에 해당하는 양을 50 mL의 에탄올에 옮겨서 샘플 용액을 제조하였다. 샘플 용액을 5분 동안 볼텍싱하고, 8,000 g에서 30분 동안 원심분리하였다. 그리고 0.22 µm 필터를 통해 여과하였다. 시료 용액을 이동상으로 연속 희석하였다. MCT는 Waters Symmetry® C18 분석 컬럼(150 mm × 4.6 mm, 3.5 µm)이 장착된 Agilent 1220 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC, Santa Clara, CA, USA) 시스템에서 분석하였다. 이동상으로는 아세트니트릴과 인산 용액(0.1%)을 다음의 gradient 용매로(H₃PO₄(0.1%): ACN(70:30, v/v); from 0 to 10 min to H₃PO₄(0.1%): ACN(25:75, v/v), from 10 to 20 min to H₃PO₄(0.1%): ACN(20:80, v/v), from 20 to 22 min to H₃PO₄(0.1%): ACN(1:99, v/v), then held for 23 min) 혼합한 것을 사용하였다. 컬럼 온도와 유속은 각각 40°C와 1.0 mL/분으로 유지하였다. 주입량은 50 µL로 설정하였고 검출은 220 nm의 파장에서 수행하였다[15]. MCT 로딩(%)은 하기 공식에 따라 계산하였다: MCT 로딩(%) = (MCT의 양/고형 자가 유화 시스템의 총량)

50 mg MCT를 함유하는 다양한 MCT 로딩된 고체 자가 유화 시스템 제제를 튜브 내의 5 mL 수용액에 첨가하였다. 튜브의 뚜껑을 닫고 내용물을 볼텍스 혼합하고 25°C에서 7일 동안 온도가 조절되는 진탕 수조에 넣었다. 튜브를 8,000 g에서 15분 동안 원심분리하여 각 중간층에서 채취하였다. 샘플을 HPLC 이동상으로 적절하게 희석하고 위에서 언급한 HPLC 분석조건으로 분석하였다.

MCT 방출 거동은 탈이온수 및 900 mL를 함유하는 2.5% SDS가 있는 탈이온수에서 37 ± 0.5°C에서 1시간 동

안 대한약전 용출시험법 중 패들법을 사용하여 시험하였다[16]. MCT가 포함된 고체 자가 유화 시스템 제형과 1,000 mg의 MCT에 해당하는 순수한 MCT가 포함된 샘플을 사용하였다. 패들이 100 rpm으로 회전하는 용출시험기를 사용하여 방출 실험을 수행하였으며 MCT 검출은 위에서 언급한 바와 같이 HPLC 분석조건에 의해 수행하였다.

1,000 mg MCT를 함유하는 고체 자가 유화 시스템 제형의 에멀전 액적 크기는Mastezier를 통해 평균 입자 직경 및 다분산 지수(PDI) 값을 Malvern 자동 측정 소프트웨어에 의한 누적 분석으로부터 계산하였다. 주사전자현미경(SEM)을 사용하여 MCT가 함유된 고체 자가 유화 시스템 제제, 규산칼슘 및 SDS의 표면 형태를 관찰하였다. 각 시편을 양면 테이프를 사용하여 샘플 홀더에 놓은 다음 분말을 백금으로 스퍼터 코팅하여 15 kV에서 관찰하고 SEM으로 평가하였다.

3. Results and Discussion

MCT는 알츠하이머 치료를 위해 연구되는 물질로 용해도와 생체 이용률이 낮은 오일성 물질이다. MCT의 용해

도와 생체 이용률을 높이기 위한 연구를 위해 MCT, SDS 및 규산칼슘을 각각 오일, 유화제 및 캐리어로 사용하는 고체 자가 유화 시스템을 개발하였다. SDS는 자가 유화 시스템의 용해도를 증가시키기 위해 널리 사용되기 때문에 유화제로 사용하였다[15]. 또한, SDS는 미국 FDA에서 인간이 소비하는 식품에 직접 첨가하도록 허용된 식품 첨가물 목록에 포함되어있다[18]. 그리고, 분말화를 위한 캐리어로 규산칼슘을 사용하였다.

MCT가 탑재된 고체 자가 유화 시스템은 분말 형태를 만들기 위해 식품 및 의약품 산업에서 가장 널리 사용되는 기술인 분무 건조 방법을 사용하여 제조하였다. 분무 건조 공급 용액 조성 및 주입구 온도와 같은 분무 건조 매개변수는 최종 제품의 특성에 영향을 준다[19, 20].

MCT가 포함된 고체 자가 유화 시스템에 대한 최적의 주입구 온도를 선택하기 위해 MCT, SDS 및 규산칼슘을 90% 에탄올 용액에 분산시키고 다양한 주입구 온도(60-100°C)에서 분무 건조하여 MCT가 포함된 고체 자가 유화 시스템의 MCT 로딩(%) 및 용해도를 평가하였다(그림 2). MCT 로딩(%)은 입구 온도 60, 80, 100°C에서 모든 제형에서 95% 이상이였다. 가장 낮은 주입구 온도(60°C)에서 높은 용해도(4.43 ± 0.39 µg/mL)를 보인 반면, 가장 높은

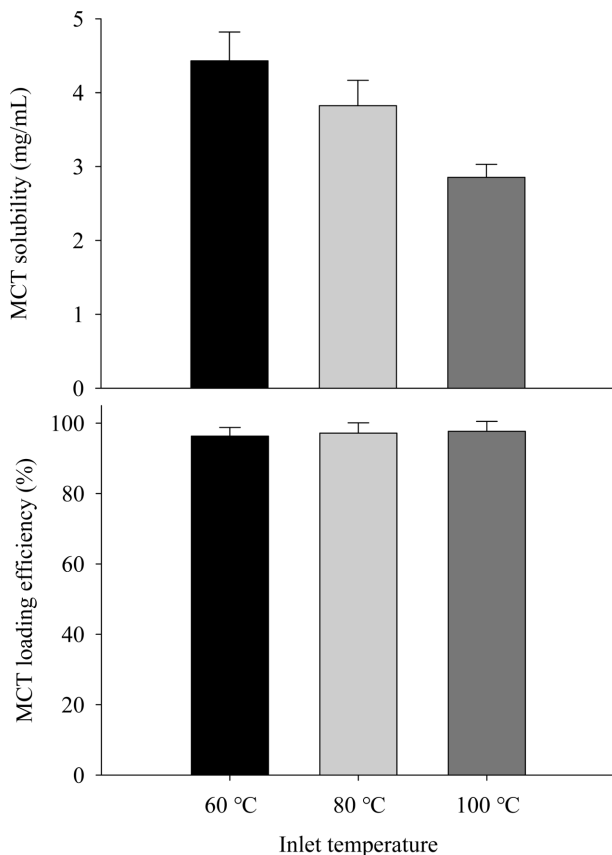


Fig. 2. Effect of inlet temperature on MCT loading (%) and solubility. Each value shows the mean ± S.D. (n=3).

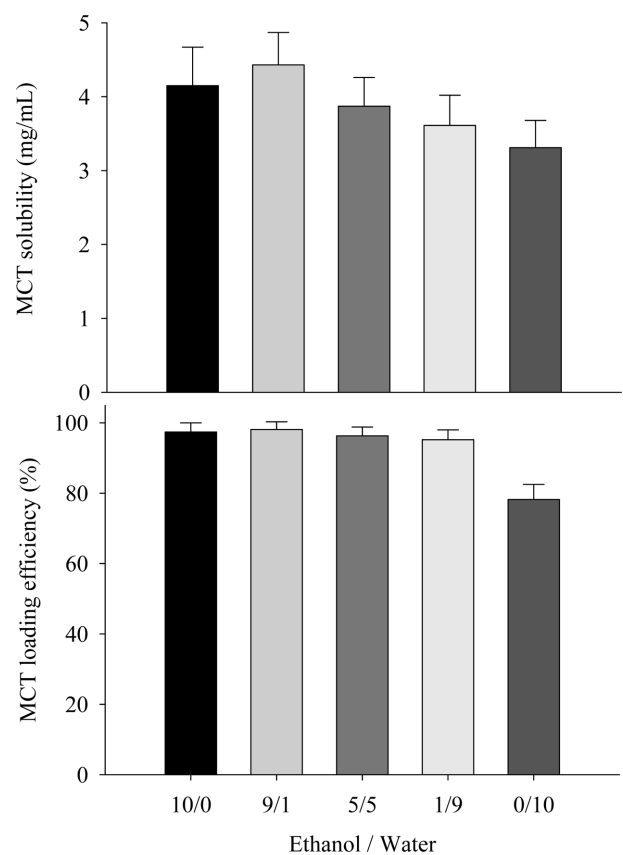


Fig. 3. Effect of ethanol/water ratio on MCT loading (%) and solubility. Each value shows the mean ± S.D. (n=3).

주입구 온도(100°C)에서 낮은 용해도($2.85 \pm 0.17 \mu\text{g/mL}$)를 나타내었다. 주입구 온도는 분무 건조 분말의 물리화학적 특성에 상당한 영향을 준다[21, 22]. MCT가 탑재된 고체 자가 유화 시스템의 용해도는 다른 연구결과와 같이 주입구 온도의 영향을 받았다. 더 낮은 유입 공기 온도를 사용하여 생산된 MCT-로딩된 고체 자가 유화 시스템은 더 높은 수용해도를 나타냈다.

MCT가 탑재된 고체 자가 유화 시스템을 위한 최적의 공급 용액 조성을 선택하기 위해 MCT, SDS 및 규산칼슘을 0-100% 에탄올/물 용액에 분산시키고 60°C의 입구 온도에서 분무 건조하여 MCT 함유 고체 자가 유화 시스템을 생성하였다. 고체 자가 유화 시스템의 MCT 로딩(%) 및 용해도를 평가하였다(그림 3). 에탄올과 물의 비율이

9:1일 때 가장 높은 용해도($4.43 \pm 0.44 \mu\text{g/mL}$)를 보였으며 또한, 에탄올과 물의 비율이 9/1에서 공급 용액 조성의 증가된 에탄올과 물 비율 10/0은 MCT의 용해도가 감소하였다($4.15 \pm 0.52 \mu\text{g/mL}$). MCT 로딩(%)은 10-100% 에탄올/물 공급 용액에서 95% 이상이였다. 그러나, 100% 수용액

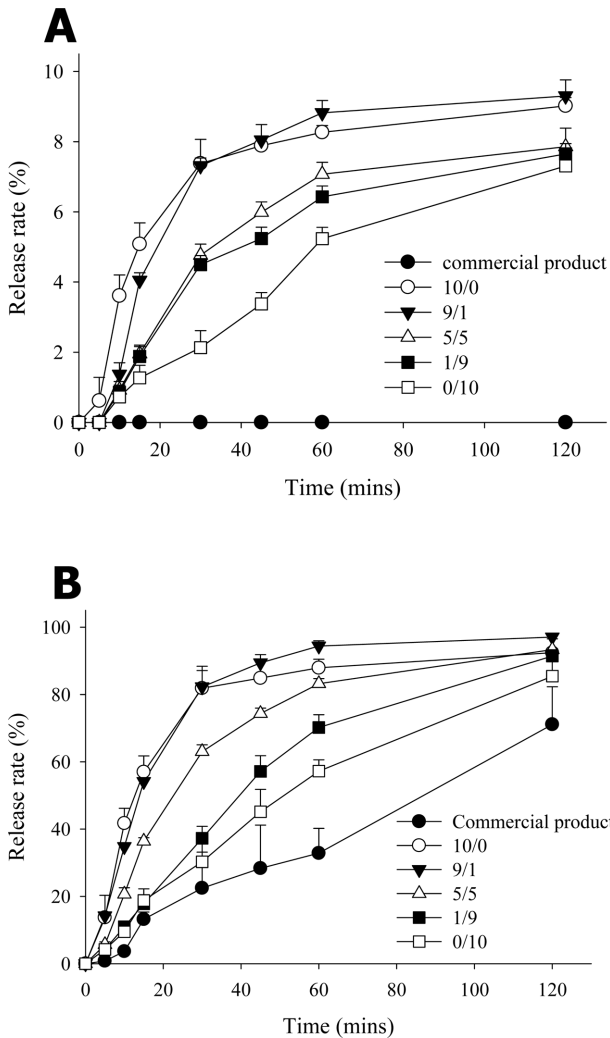


Fig. 4. Release profile of MCT from a commercial product and solid self-emulsifying systems in deionized water (A) and deionized water with 2.5% SDS (B). Each value shows the mean \pm S.D. (n=6). MCT-loaded solid self-emulsifying systems were composed of MCT/SDS/calcium silicate at a weight ratio of 1:0.25:0.5.

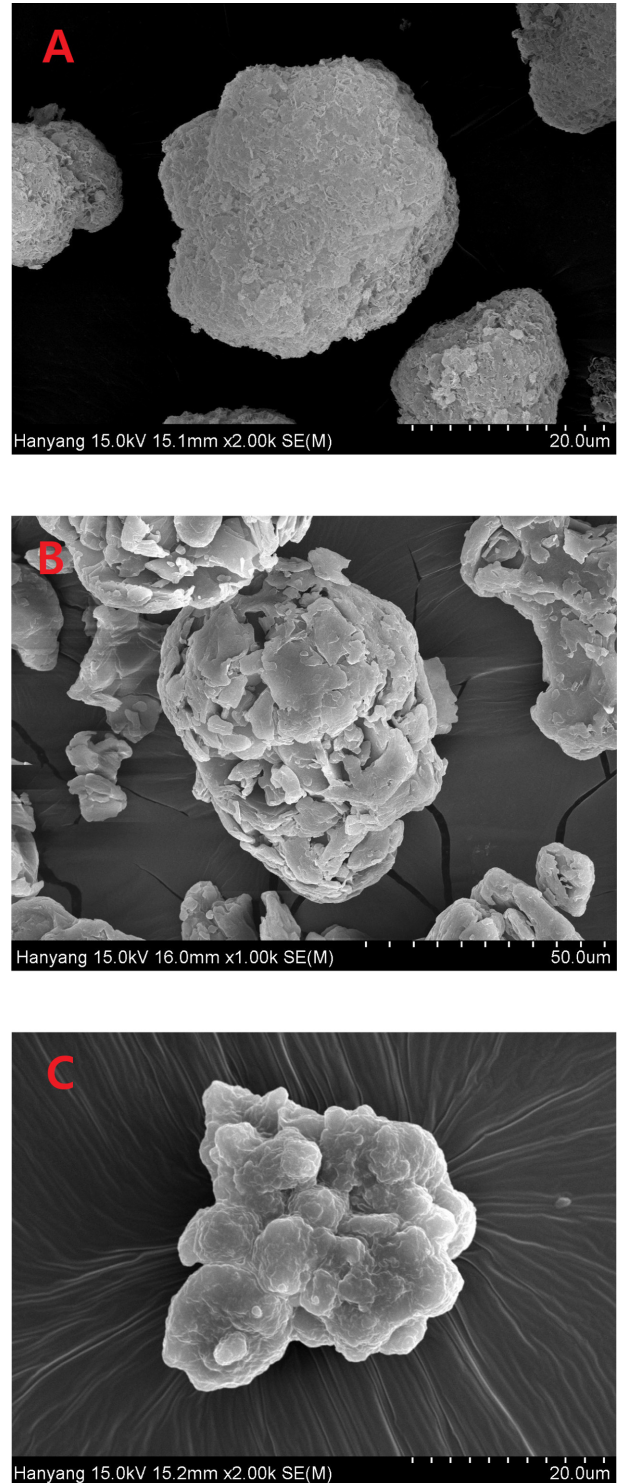


Fig. 5. Scanning electron micrographs; (A), calcium silicate; (B), SDS; (C), MCT-loaded solid self-emulsifying system.

으로 제조된 MCT-로딩된 고체 자가 유화 시스템은 더 낮은 MCT 로딩 효율(80% 미만)을 나타내었다. 수용액 100%는 다른 공급 용액 조성물에 비해 낮은 MCT 용해도를 나타내었다. 탈이온수(그림 4A) 및 2.5% SDS가 포함된 탈이온수(그림 4B)에서 MCT가 함유된 고체 자가 유화 시스템의 방출을 상용 제품(연질 젤라틴 캡슐)과 비교하여 평가하였다. 모든 MCT가 함유된 고체 자가 유화 시스템은 두 용매 모두에서 MCT의 방출 속도와 양을 크게 향상시켰다. 용해도 결과와 유사하게 에탄올과 물의 비율이 9/1일 때 최상의 MCT 방출이 제공되었다. 또한, 에탄올과 물의 비율이 9/1인 공급 용액 조성에서 증가된 물 비율은 MCT의 방출을 감소시켰다. 테스트된 공급 용액 조성 중에서, 에탄올과 물의 비율이 9/1인 것이 가장 높은 용해도 ($4.43 \pm 0.44 \mu\text{g/mL}$)를 제공하여 향상된 방출($94.4 \pm 1.6\%$, 60분, 2.5% SDS가 포함된 탈이온수)을 나타내었다. 고체 자가 유화 시스템의 분무 건조 방법 중 공급 용액 조성은 분무 건조 분말의 물리화학적 특성에 강한 영향을 주는 것을 확인하였다[23, 24]. 용액의 일부 물은 유성 MCT의 용해도와 방출을 촉진하였다. 그러나 높은 수용액 비율은 분무 건조 과정에서 MCT의 용해도 및 방출에 부정적인 영향을 주었다.

분무 건조 조건의 영향에 관한 결과에 기초하여, 추가 연구를 위해 주입구 온도와 공급 용액 조성을 각각 60°C 와 에탄올과 물의 비율을 9/1로 설정하였다. MCT, 규산칼슘 및 SDS를 분무 건조하여 최적의 분무 건조 조건에서 MCT가 함유된 고체 자가 유화 시스템을 생성하였다. 규산칼슘과 MCT가 첨가된 고체 자가 유화 시스템은 각각 22.9 ± 2.4 와 $21.5 \pm 2.6 \mu\text{m}$ 의 유사한 입자 크기를 나타냈다. 그림 5는 표면 형태를 보여준다. 규산칼슘(그림 5A)과 SDS(그림 5B)는 불규칙한 다공성 및 거친 표면 형태를 가졌다. MCT가 함유된 고체 자가 유화 시스템(그림 5C)은 불규칙한 거친 표면 모양을 보여주었다. 이 결과는 SDS가 포함된 MCT가 규산칼슘의 표면에 부착되어 공극 내에 있을 수 있음을 보여준다. 또한, MCT가 탑재된 고체 자가 유화 시스템은 약 230 nm ($\text{PDI} = 0.225 \pm 0.008$)의 평균 에멀전 액적 크기를 나타내어 우수한 자가 유화 능력을 시사하여 우수한 용해도 및 MCT 방출을 유도한다.

4. Conclusion

MCT 함유 자가 유화 시스템의 분말화의 물리화학적 특성에 대한 분무 건조 조건의 효과를 평가하였다. 입구 온도는 MCT의 수용해도에 상당한 영향을 주었다. 또한, 공급 용액 조성은 MCT의 수용성 및 방출 속도에 상당한 영향을 주었다. 60°C 에서 건조되고 90% 에탄올의 공급 용

액 조성에서 제조된 MCT가 함유된 고체 자가 유화 시스템은 상용 제품(연질 젤라틴 캡슐)에 비해 최고의 수용해도 및 MCT의 방출을 나타내었다. 본 연구에서 제조된 MCT 함유 고체 자가 유화 시스템은 생체 이용률에 필수적인 우수한 에멀전 액적 크기를 보여주었다. 따라서, 60°C 의 최적 분무 건조 조건과 90% 에탄올 용액의 공급 용액 조성에서 만들어진 MCT가 탑재된 고체 자가 유화 시스템은 최고의 물리화학적 특성을 가졌으며 생체 이용률을 증가시킬 수 있는 분말화 방법으로 평가된다.

References

- [1] Y. Y. Lee, T. K. Tang, E. S. Chan, E. T. Phuah, O. M. Lai, C. P. Tan, Y. W. A. A. Karim, N. H. M. Dian and J. S. Tan: *Crit. Rev. Food Sci. and Nutr.*, **62** (2022) 4169.
- [2] N. Buss, P. Ryan, T. Baughman, D. Roy, C. Patterson, C. Gordon and R. Dixit: *J. Appl. Toxicol.*, **38** (2018) 1293.
- [3] K. I. Avgerinos, J. M. Egan, M. P. Mattson and D. Kapogiannis: *Ageing Res. Rev.*, **58** (2020) 101001.
- [4] C. Von Corswant, P. Thorén and S. Engström: *J. Pharm. Sci.*, **87** (1998) 200.
- [5] E. Jiménez-Martin, A. Gharsallaoui, T. Pérez-Palacios, J. R. Carrascal and T. A. Rojas: *Food Bioproc. Tech.*, **8** (2015) 100.
- [6] M. J. Choi, J. S. Kim, H. Yu, M. R. Woo, J. E. Choi, K. Baek, J. O. Kim, Y. S. Choi, H. G. Choi and S. G. Jin: *J. Mol. Liq.*, **346** (2022) 117057.
- [7] E. J. Park, S. A. Choi, K. A. Min, J. P. Jee, S. G. Jin and K. H. Cho: *Pharmaceutics*, **14** (2022) 1694.
- [8] J. E. Choi, J. S. Kim, M. J. Choi, K. Baek, M. R. Woo, J. O. Kim, H. G. Choi and S. G. Jin: *Int. J. Pharm.*, **597** (2021) 120377.
- [9] O. Mustapha, K. S. Kim, S. Shafique, D. S. Kim, S. G. Jin, Y. G. Seo, Y. S. Youn, K. T. Oh, B. J. Lee, Y. J. Park, C. S. Yong, J. O. Kim and H. G. Choi: *Colloids Surf. B. Biointerfaces*, **150** (2017) 216.
- [10] J. Mandić, A. Zvonar Pobirk, F. Vrečer and M. Gašperlin: *Int. J. Pharm.*, **533** (2017) 335.
- [11] D. S. Kim, J. S. Kim, S. J. Lim, J. O. Kim, C. S. Yong, H. G. Choi and S. G. Jin: *Pharmaceutics*, **11** (2019) 415.
- [12] J. S. Kim, Y. J. Choi, M. R. Woo, S. Cheon, S. H. Ji, D. Im, F. U. Din, J. O. Kim, Y. S. Youn, K. T. Oh, S. J. Lim, S. G. Jin and H. G. Choi: *Carbohydr. Polym.*, **271** (2021) 118433.
- [13] J. S. Kim, F. U. Din, Y. J. Choi, M. R. Woo, S. Cheon, S. H. Ji, S. Park, J. O. Kim, Y. S. Youn, S. J. Lim, S. G. Jin and H. G. Choi: *Int. J. Pharm.*, **628** (2022) 122286.
- [14] I. Tntul and A. Topuz: *Trends Food. Sci. Tech.*, **63** (2017) 91.
- [15] K. A. Fliszar, W. P. Wuelfing, Z. Li and R. A. Reed: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **40** (2006) 896.
- [16] H. Yu, J. S. Kim, D. W. Kim, E. S. Park, Y. S. Youn, F. U.

- Din, J. O. Kim, Y. S. Youn, K. T. Oh, S. J. Lim, S. G. Jin and H. G. Choi: *Compo. B. Eng.*, **225** (2021) 109276.
- [17] M. J. Choi, M. R. Woo, H. G. Choi and S. G. Jin: *Int. J. Mol. Sci.*, **23** (2022) 9491.
- [18] FDA, (2012) Code of Federal Regulations, Title 21- Food and Drugs. Part 172 - Food additives permitted for direct addition to food for human consumption.
- [19] F. Wan and M. Yang: *Int. J. Pharm.*, **498** (2016) 82.
- [20] A. Ziaee, A. B. Albadarin, L. Padrela, A. Faucher, E. O'Reilly and G. Walker: *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **120** (2017) 43.
- [21] R. B. Nambiar, P. S. Sellamuthu and A. B. Perumal: *Food Bioproc. Tech.*, **10** (2017) 1668.
- [22] S. Santhalakshmy, S. J. D. Bosco, S. Francis and M. Sabeena: *Powder Technol.*, **274** (2015) 37.
- [23] K. S. Kim, S. G. Jin, O. Mustapha, A. M. Yousaf, D. W. Kim, Y. H. Kim, J. O. Kim, C. S. Yong, J. S. Woo and H. G. Choi: *Int. J. Pharm.*, **490** (2015) 273.
- [24] A. M. Yousaf, O. Mustapha, D. W. Kim, D. S. Kim, K. S. Kim, S. G. Jin, C. S. Yong, Y. S. Youn, Y. K. Oh, J. O. Kim and H. G. Choi: *Int. J. Nanomedicine*, **11** (2016) 213.