

의약품의 Solid Lipid Nanoparticle의 제조 및 용출특성

유혜종 · 김길수[†]

이화여자대학교 약학대학

(1996년 5월 15일 접수)

Preparation and Drug Release Profiles of Solid Lipid Nanoparticles(SLN)

Hye-Jong Yoo and Kil-Soo Kim[†]

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul, 120-750, Korea

(Received May 15, 1996)

Solid lipid nanoparticles(SLN) are particulate systems for parenteral drug administration and suitable for controlled release. SLN were prepared by homogenization process. Dispersion at increased temperature (molten lipid) was performed to yield SLN loaded with lipophilic drugs. Tetracaine base, lidocaine base, prednisolone, methyltestosterone and ethinylestradiol were used as model drugs to access the loading capacity and to study the release behavior. To investigate production parameters(lipids, surfactant concentration, homogenizing rpm) in the formation of SLN, particle size was performed by laser diffraction analysis. The mean particle size of SLN with stearic acid or trilaurin was below 1 micron. By decreasing the particle size and increasing the surfactant concentration, the release rate was increased especially in the case of highly lipophilic drug loaded SLN. Methyltestosterone or ethinylestradiol loaded SLN showed a distinctly prolonged release over a few days.

Keywords—Solid lipid nanoparticles(SLN), Particulate systems, Lipophilic drugs, Particle size, Prolonged release

미립자성 운반체¹⁾는 표적 지향 및 약물 조절 방출을 목적으로 응용되고 있는 제형으로, 많은 약물에 적용할 수 있고, 간편한 조작으로 제조할 수 있으며, 사용된 소재에 따라 지질을 이용한 미립자와 고분자 매트릭스 미립자로 분류된다.

고분자를 이용한 미립자성 운반체는 1976년에 Birrenbach와 Speiser²⁾가 생체내 비분해성고분자를, 1979년 Couvreur 등³⁾이 생체내 분해성고분자를 사용한 이래로 solid polymer nanoparticles라는 개념이 도입되어 연구되기 시작하였다. 일반적으로 입자경 1 μm 이하의 colloidal polymer particles를 "nanoparticles"라고 부르며, 보통 알부민,⁴⁾ 젤라틴 등의 천연 고분자와 ethylcellulose,⁵⁾ polyalkylcyanoacrylate⁶⁾ 등의 합성 고분자를 써서 제조할 수 있다. 고분자 nanoparticles에 약물을 봉입시킨 경우 수일간의 지속적인 약물 방출과 표적지향화, 정맥내 투여가 가능하다는 장점이 있다.⁷⁾ 그러나, 합성 고분자를 사용했

을때 polymer나 분해된 monomer의 독성이 체내에서 유해한 영향을 미칠 수 있다는 것과,⁸⁻⁹⁾ 제조 과정에서 사용한 유기 용매의 잔류로 인한 독성 문제와 대규모 생산의 어려움 등의 단점이 있다.

지질은 생체 성분으로 생체 적합성이 높아서 약물 운반체로 사용하기에 알맞으며, liposome, emulsion, lipid microsphere, 비이온성 계면 활성제를 이용한 지질 소포체인 niosome,¹⁰⁾ diglyceride와 수용성 약물을 공유 결합시킨 pharmacosome¹¹⁻¹²⁾ 등이 연구되었으나, 안정성, 용출속도 등의 문제가 지적되고 있다.

1991년 Müller¹³⁾가 지질과 고분자 미립자의 결합을 보완한 새로운 미립자성 약물 송달 체계로서 solid lipid nanoparticles(SLN)을 도입한 이래로 SLN은 물에 난용성인 약물의 운반체로서 관심을 끌고 있다. 상온에서 고체인 생체 분해성 지질을 사용한 SLN은 약물의 누출량이 적고 안정성이 높으며 약물 방출 제어가 가능하다.¹⁴⁾ SLN이 약물 조절 방출을 목

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

적으로 한 주사용 제제로 사용되기 위한 조건으로 첫째, 평균 입자 크기가 1 μm 이하로 작아야 하고, 동시에 주사 투여 한계인 5 μm 보다 큰 입자들 (microparticles)의 함유량이 적어야 하며 둘째, 약물 봉입효율이 높아야 하고 약물의 지속적 방출과 선택성이 있어야 하며 장시간 안정하게 유지되어야 하고, 셋째, 대량 생산이 가능해야 하고 제조 비용이 적게 들어야 한다.¹⁵⁻¹⁶⁾ Lipid matrix의 입자 크기를 nanometer 범위로 줄이기 위한 방법으로 spray-drying법,¹⁷⁾ sonication법,¹⁸⁾ high pressure homogenization법¹⁹⁾ 등으로 high pressure homogenization법의 경우는 평균 입자 크기가 80 nm-400 nm로 작고, microparticles의 함유량도 매우 적어서 주사용 제제로 적합하다.²⁰⁻²²⁾

SLN의 지질로는 fatty acids, triglycerides, cetylpalmitate, hard fat 등을 사용하고, 계면 활성제로는 lecithin, sodium cholate, poloxamer 188, tween 80 등이 사용되었으며 현재 SLN에 관한 연구는 제조 조건의 최적화, 유상의 재결정 양상,²³⁻²⁴⁾ 보관 조건에 따른 안정성,²⁵⁾ 친유성 약물의 봉입과 약물 방출,²⁶⁻²⁷⁾ 표면 수식에 의한 in vivo 분포 조절²⁸⁾과 in vivo 독성 시험²⁹⁾ 등에 관한 보고가 있으며, SLN은 경구 투여, 국소 적용, 안과적 적용, 주사제료의 이용 등 응용 범위가 넓다고 한다.³⁰⁾

본 연구에서는 SLN의 제법으로 O/W emulsion을 일정 온도에서 분산시켜 지질 입자를 고형화시키는 방법을 사용하였다.³¹⁻³³⁾ 지질로는 생체 적합성이 우수한 stearic acid, lauric acid, tristearin, trilaurin을 사용하였는데, stearic acid는 물리 화학적 성질이 SLN 제조에 알맞고, 경구 투여시에는 장관 흡수후 림프에 쉽게 이행되므로 경구 투여 제형으로의 이용도 가능하다.³⁴⁾ 친유성 약물을 model drug 으로 하여 여러 가지 조건에서 제조한 SLN의 입자 분포를 비교하였고 약물의 봉입 효율과 각 약물의 용출 특성에 관한 실험을 행하여 주사용 표적 지향 및 약물 조절 방출 제제의 개발 가능성을 검토하고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기

사용된 시약은 Stearic acid (Aldrich Chemical Co.), lauric acid (Sigma Chemical Co.) tristearin (Sigma Chemical Co.), trilaurin (Sigma

Chemical Co.), tween 20 (HLB:16.7, Showa Chemicals Inc.), tween 80 (HLB:15.0, Showa Chemicals Inc.)등이고, 모델 약물로 prednisolone (한독약품), methyltestosterone (홍성약품), ethinylestradiol (일동제약), tetracaine (Sigma Chemical Co.), lidocaine (Sigma Chemical Co.)을 사용하였다. methanol (HPLC grade, Merk), acetonitrile (HPLC grade, Merk), 1-pentanesulfonic acid sodium salt (Aldrich Chemical Co.)과 기타 시약류는 시판특급품을 사용하였으며, 물은 ultrapure 18 m Ω -cm water (Millipore, MILLI-Q Reagent Water Systems)를 사용하였다.

실험에 사용된 주된 기기로는 shaking water bath (Chang shin Co.), freeze dry system (Labconco Co.), UV/Visible spectrophotometer (Beckman Instruments, Ins. DU-68), pH-meter (Orion 720A), HPLC (Waters 501 pump, 484 UV detector, 745 data module, U6K injector), homogenizer (CAT X 520), scanning electron microscope (Jeol, JSM-35CF), laser diffraction particle size analyzer (Mastersizer X, Malvern) 등이 있다.

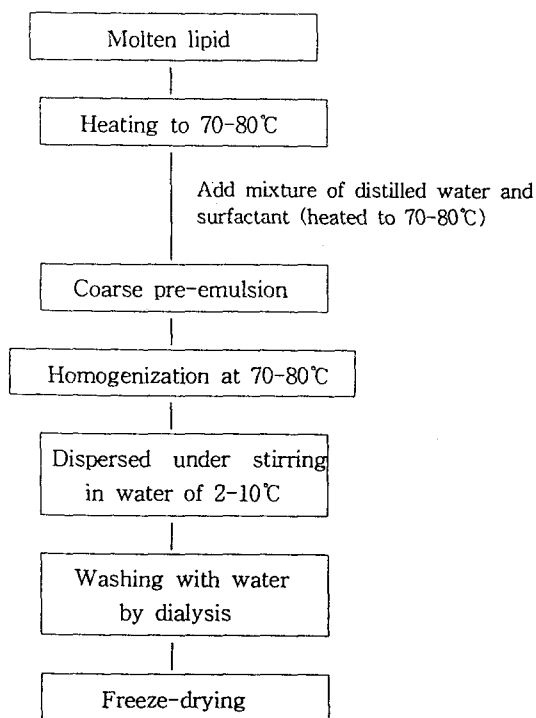
Solid lipid nanoparticles(SLN)의 제조

제조 조건이 SLN의 입자 분포에 미치는 영향을 알기 위하여 지질의 종류, 계면활성제의 종류와 양, homogenization시 회전 속도를 다르게 하여 여러 가지 SLN을 제조하였다. 지질은 stearic acid, lauric acid, tristearin, trilaurin으로 하고, 계면활성제는 tween 20과 tween 80을 각각 1%, 2%, 4%, 5%, 8%, 10% 비율로 사용했으며, homogenizer의 회전 속도는 10000 rpm, 15000 rpm, 18000 rpm으로 하였다.

지질 1g을 melting point보다 높은 온도인 70-80°C에서 용융시키고, tween 20이나 tween 80을 일정 비율로 섞은 물 11.5 ml를 70-80°C가 될 때까지 따로 가열하였다. 위의 수상과 용융된 지질을 잘 섞은 후 70-80°C를 계속 유지하면서 homogenizer를 이용해 일정한 회전 속도로 10분간 유회시켰다. 생성된 emulsion을 2-10°C의 물에 1000 rpm으로 저어 주면서 분산시켜 지질 입자를 고형화시켰다. 이 액은 dialysis를 통해 물로 세척해 주었고, 필요할 때 동결 건조하였다.(Scheme I)

Scanning Electron Microscope 관찰

동결 건조된 SLN의 형태와 분포를 관찰하기 위하여 scanning electron microscope를 사용하였다. 시료를 금 증착기에 넣고 진공도 0.15 Torr 및 6-7 mA의 조건



Scheme 1—Preparation of solid lipid nanoparticles (SLN) by melt-homogenization process.

에서 7분간 입자 표면을 순금으로 피복하고 가속 전압 10 kV에서 촬영하였다.

입자 분포 시험

Laser diffraction particle size analyzer (Mastersizer X, Malvern)를 사용하여 여러 가지 조건에서 제조된 SLN dispersion의 입자 분포 형태를 비교하고 평균 입자 크기를 구했다.

약물의 봉입

약물의 물리 화학적 성질에 따른 봉입 효율과 약물 방출을 비교 연구하기 위하여 모델 약물로 methyl-testosterone, ethinylestradiol, prednisolone, tetracaine, lidocaine을 사용하였다. 제조 방법은 용융된 지질 1g에 약물 53 mg을 용해시켰고 (prednisolone은 10 mg), 그 이하 과정은 Scheme 1의 SLN 제조법을 따랐다.

SLN의 입자 크기와 계면 활성제의 양이 약물 봉입에 미치는 영향을 알기 위하여 지질로는 stearic acid와 lauric acid를 사용하였고, tween 20의 양을 2%, 5%, 10%로 하여 제조하였다.

용출 시험

Dialysis method에 준하여 시험하였다. Glass

tube(지름:1 cm, 높이:2 cm)의 한쪽 면을 Spectra/Por Membrane(MWCO: 12-14,000)으로 막은 후 동결 건조된 SLN 0.1g과 용출용매를 넣고, 다른 쪽 면을 막았다. 그 tube를 용출 용매 60 ml가 들어 있는 바이알에 넣고 shaking water bath에서 37±0.1°C를 유지하며 30 rpm으로 진탕하였다. 그리고, 주사용 뿐만 아니라 경구용 약물 방출 조절 제제로의 개발 가능성을 보기 위한 목적으로 용출 용매는 pH 7.4 phosphate buffer와 pH 1.2 hydrochloric acid-potassium chloride buffer를 사용하였다. 일정 시간 간격으로 sampling하여 HPLC법으로 정량하였다.

SLN 중의 약물 정량

동결 건조된 SLN 0.1g을 정밀하게 달아 ethanol 일정량으로 녹이고 0.45 µm filter를 이용해 여과하였다. HPLC법으로 그 액의 농도를 구하고 SLN중의 함량을 계산하였다.

결과 및 고찰

Scanning Electron Micrograph

Fig. 1은 stearic acid를 지질로 하고 tween 20을 2% 비율로 사용하여 제조한 후 동결 건조시킨 SLN의 SEM 사진으로 전체적으로 거의 구형을 유지했으며, 동결 건조 후에는 입자들이 약간 커진 것을 알 수 있었다. 계면 활성제의 영향으로 입자들이 뭉쳐져서 나타난 것도 있었으나 각각의 형태를 유지하고 있는 것으로 보아 재분산이 가능할 것으로 생각된다. Lauric acid, tristearin, trilaurin을 사용한 SLN의 형태도 stearic acid-SLN과 마찬가지로 구형이었으므로 그 사진은 신지 않았으며, 형태를 관찰하기 어려운 작은 입자들은 SEM 사진에서 배제하였다.

SLN의 제조 조건에 따른 입자 분포

지질의 종류에 따른 SLN의 입자 크기—Table I에서 계면 활성제의 비율을 5%, homogenization 회전 속도를 15000 rpm으로 일정하게 하고, 지질의 종류만 다르게 하여 제조한 SLN의 평균 입자 크기를 비교하여 나타내었다. Stearic acid와 trilaurin을 지질로 사용한 SLN의 입자 크기는 1 µm 정도로 작았으나, lauric acid-SLN의 경우 10배 정도 더 커진 것으로 보아 stearic acid나 trilaurin의 SLN은 주사용 제제로의 개발이 가능하며, lauric acid로 제조한 것은 입자가 크므로 경구 투여 제제로의 이용이 더 적절할 것으로 사료된다.

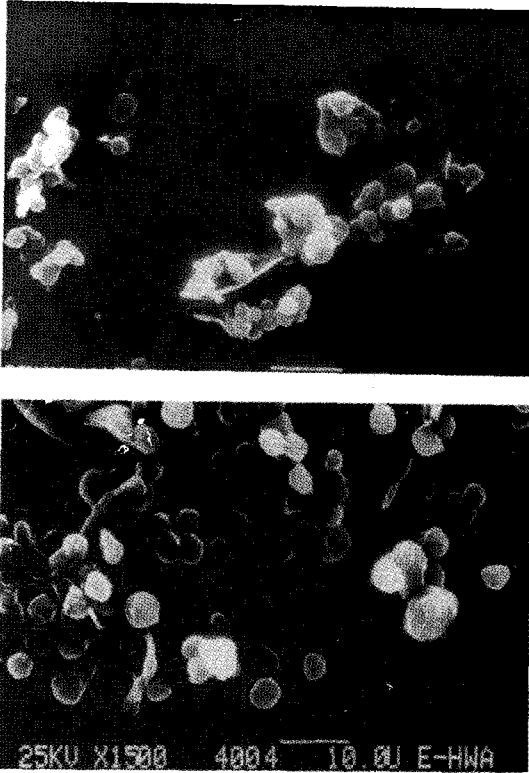


Figure 1—Scanning electron micrographs of lyophilized SLN prepared with stearic acid and tween 20 as surfactant.

Table I—Mean Particle Sizes(μm) of SLN Prepared Using Various Lipids with Tween 20 5%, Tween 80 5%

lipid 8%	tween 20 5%	tween 80 5%
stearic acid	1.08	1.28
lauric acid	10.93	13.60
tristearin	2.06	2.40
trilaurin	0.59	1.02

SLN의 입자 크기는 지질 자체의 특성에 따라 기본적으로 결정되는 것이고, 주사용 SLN을 제조하기 위해서는 입자 크기를 작게 만들 수 있도록 알맞은 지질의 선택이 중요하다고 생각된다. Stearic acid의 경우 물리 화학적 성질이 formulation procedure에 적절하고, 장관 흡수후 림프로 잘 이행되므로 경구 투여를 위한 colloidal delivery system으로 유용하며,³²⁾ SLN으로 제조할 때 입자 크기가 작으므로 주사제로 이용할 수 있다.

Homogenization의 회전 속도에 따른 SLN의 입자 크기—Table II에서는 homogenization의 회전 속도

Table II—Mean Particle Sizes of SLN Prepared at Various homogenization rpm

composition W%		homogenization rpm	mean size μm
lipid	surfactant		
stearic acid 8%	tween 20 4%	10000	1.40
		15000	1.11
	tween 20 5%	10000	1.26
		15000	1.08
		18000	0.90
		18000	1.20
tristearin 8%	tween 80 4%	10000	5.23
		15000	4.50

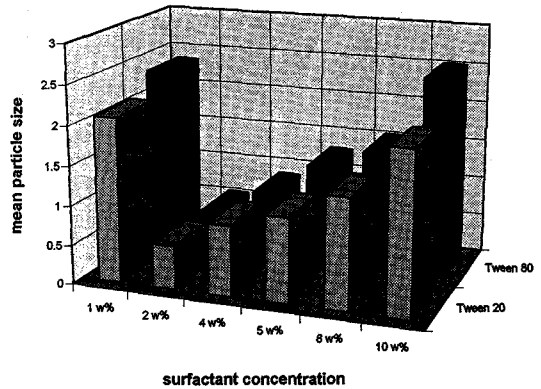


Figure 2—Mean particle sizes(μm) of stearic acid-SLN with 1%, 2%, 4%, 5%, 8%, 10% surfactants.

를 10000, 15000, 18000 rpm으로 달리하여 제조한 SLN의 평균 입자 크기를 나타낸 것으로 회전 속도를 높일수록 입자 크기가 감소하였다. 이것은 높은 회전 속도로 유화시킬 때 에너지 투입량이 증가하여 더 효율적으로 분산되기 때문인 것으로 추정된다. 그러나, 회전 속도의 증가에 의한 입자 크기 감소 정도가 별로 현저하지 않은 것으로 보아 에너지 투입량만을 높여서 입자 크기를 줄이기에 overemulsification 등에 의한 reverse effect로 인해 한계가 있는 것으로 보인다.

계면 활성제 비율에 따른 SLN의 입자 분포와 크기—Fig. 2는 stearic acid를 지질로 하고 tween 20과 tween 80을 각각 다양한 비율로 사용하여 제조한 SLN의 평균 입자 크기를 나타낸 것이다. 계면활성제의 비율이 2%일때 입자 크기가 가장 작았으며, 비율이 증가할수록 커졌다. 그리고, Fig. 3-4에서 계면활성제의 비율이 낮을 때는 입자 분포가 monomodal

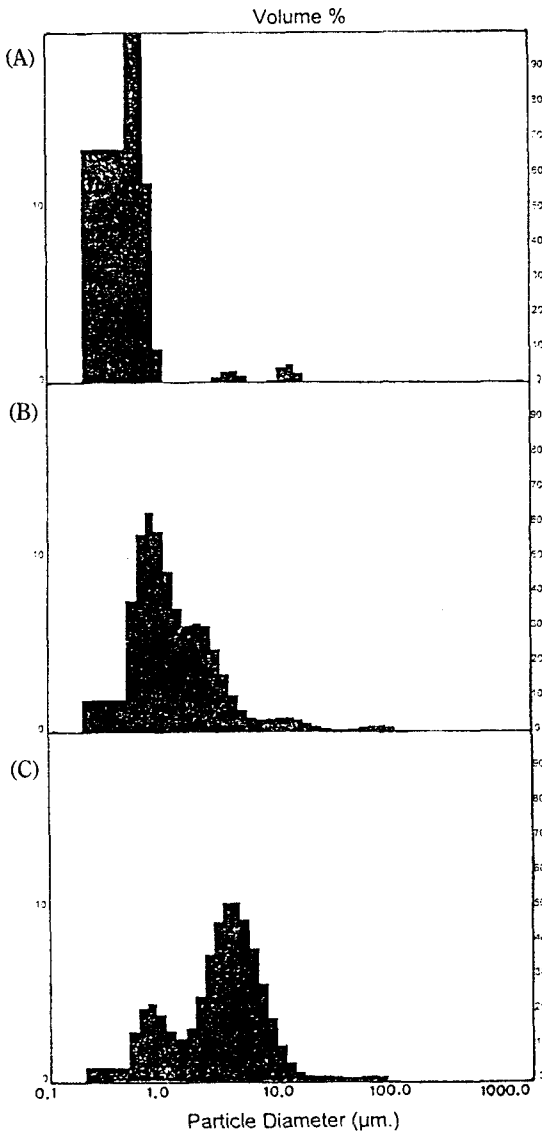


Figure 3—Size distributions of stearic acid-SLN with tween 20. (A) 2%, (B) 5%, (C) 10%

형태를 보였고, 그 비율이 높아질수록 bimodal에 가까운 모양으로 넓게 분포하였다. 이것으로 보아 stearic acid를 유화시키는데 있어서 계면 활성제를 필요량보다 더 많이 넣으면 이중층 혹은 다중층을 형성하거나 여러 입자가 뭉쳐서 입자가 더 크게 나타나는 것으로 사료된다.

Fig. 2에서 tween 20(HLB: 16.7)과 tween 80(HLB: 15)을 사용한 SLN의 입자 크기를 비교해 보면 tween 20의 경우가 조금 더 작게 나타났는데, stearic acid를 유상 물질로 한 O/W형 유제를 만들기

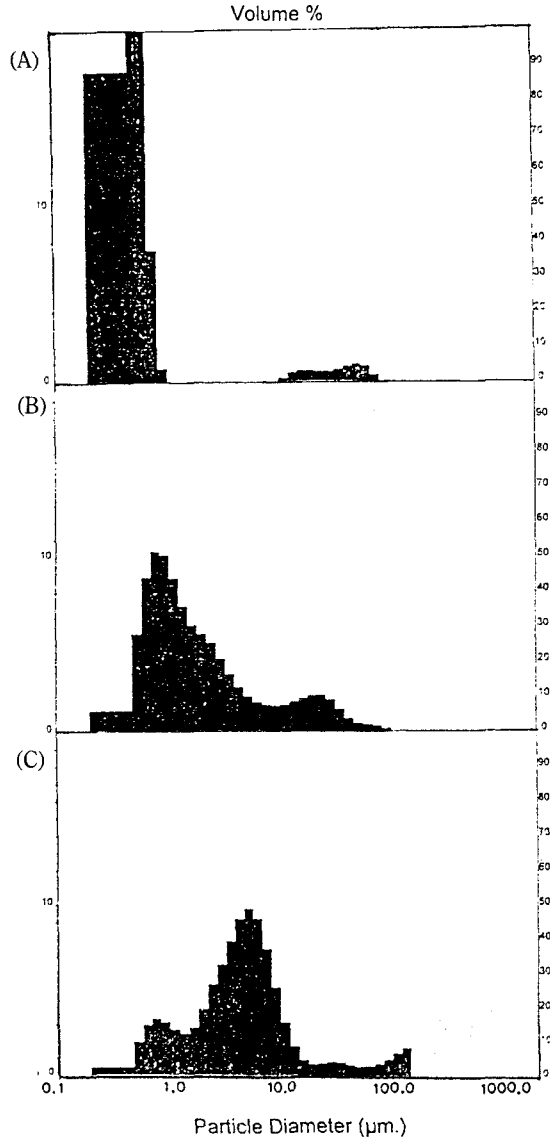


Figure 4—Size distributions of stearic acid-SLN with tween 80. (A) 2%, (B) 5%, (C) 10%

위하여는 친수성이 더 높은 tween 20이 더 효율적이기 때문이라고 생각된다.

그러므로, SLN을 제조할 때는 일단 적절한 지질을 선택해야 하고, 그에 알맞은 계면 활성제의 종류와 양, homogenization 회전 속도 등의 조건을 최적화시켜 주는 과정이 필요하다.

SLN의 약물 함량

Table IV에서는 각 약물마다 tween 20의 비율에 따른 stearic acid의 SLN중 약물 함량을 나타내었고, lauric acid의 SLN과도 비교하였다. 약물의 봉입 효

Table III—Physico-Chemical Properties of Lipophilic Model Drugs

drug	class	melting point	solubility at pH 7.4 buffer
Tetracaine	local anesthetic	41-46°C	1.93 mg/ml
Lidocaine	local anesthetic	68-69°C	6.59 mg/ml
Prednisolone	glucocorticoid	dec. 240-241°C	0.39 mg/ml
Ethinylestradiol	estrogen	141-146°C	0.01 mg/ml
Methyltestosterone	androgen	161-166°C	0.05 mg/ml

Table IV—Drug Contents of Solid Lipid Matrix. (Drug% in Liposphere)

drug	lipid-surfactant			
	SA-T20 20%	SA-T20 5%	SA-T20 10%	LA-T20 5%
Methyltestosterone	2.67	2.27	1.40	3.05
Ethinylestradiol	2.63	1.93	1.24	2.70
Tetracaine	1.42	1.05	1.11	2.59
Lidocaine	0.31	0.72	1.14	3.38
Prednisolone	0.56	0.37	0.29	0.50

Abbreviations : SA=stearic acid, LA=lauric acid, T20=tween 20

율에 영향을 주는 요인으로 우선 Table III에서 보여주는 약물 자체의 성질을 들 수 있다. 친유성이 크고 물에 대한 용해도가 아주 낮은 methyltestosterone이나 ethinylestradiol의 경우 봉입량이 더 많았고, lidocaine, tetracaine과 같이 물에 어느 정도 녹는 약물은 제조 과정에서의 손실이 많아 봉입이 잘되지 않았다. 사용한 지질의 종류도 약물의 봉입량에 영향을 미치는 것으로 나타났는데, lauric acid-SLN이 stearic acid-SLN보다 약물 함량이 더 높았다. 이것은 입자가 큰 lauric acid-SLN의 비표면적이 작아서, 제조시 수상과의 접촉 면적도 더 작아지므로 약물이 수상으로 이행되어 빠져나가는 양이 적기 때문인 것으로 사료된다. 계면 활성제의 비율에 따른 약물 함량을 보면 친유성이 강한 약물들의 경우 tween 20의 양이 줄어들수록 함량이 증가하는 양상이 현저하지만, tetracaine이나 lidocaine과 같이 용해도가 더 높은 약물은 그러한 현상이 나타나지 않았다. 계면 활성제의 증가에 따른 약물 봉입량 감소 현상으로 보아 계면 활성제를 다량 넣어 제조한 경우 약물의 용해도를 높여주어 수층으로의 손실이 커지는 것으로 여겨진다.

SLN의 약물 방출

Fig. 5-7에서는 ethinylestradiol과 methyltestosterone이 봉입된 stearic acid-SLN의 pH 7.4, pH 1.2에서의 용출 양상을 나타내고 있는데, 제조할 때 사용한 계면 활성제의 비율에 따른 차이를 보여준다. Buffer에 대한 용해도가 낮은 약물들은 수일간 지

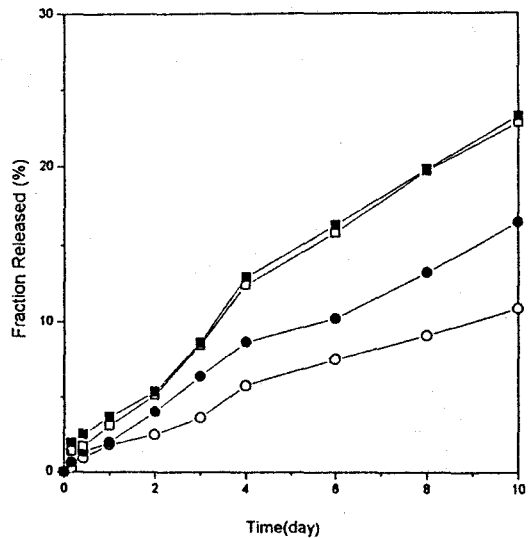


Figure 5—Fractional release of ethinylestradiol from stearic acid-SLN in pH 7.4. Key : -○-; powder, -●-; T20 2%, -□-; T20 5%, -■-; T20 10%

속적으로 방출되었으며 그 원인으로는 약물의 낮은 용해도 외에 지질보다 높은 melting point를 들 수 있다. Melting point가 높은 약물은 SLN 제조 과정에서 homogenization 이후 먼저 precipitation되어 유상에서 drug core를 형성하므로 약물의 확산 속도가 매우 느리며 그 속도는 지속적 방출에 있어서의 결정 인자가 되는 것으로 생각된다. 계면 활성제로 사용된 tween 20의 양이 증가할수록 용출이 빠르게 나타나는

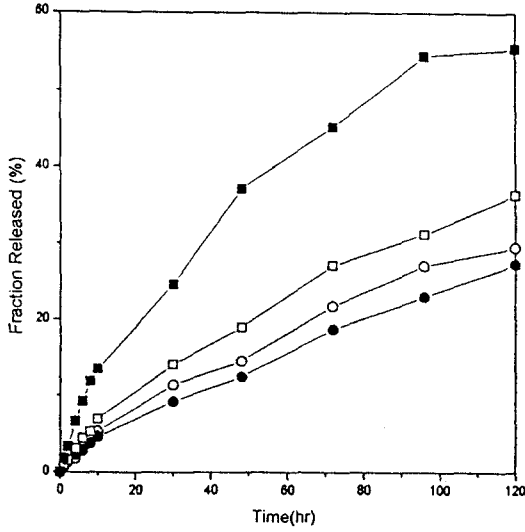


Figure 6—Fractional release of methyltestosterone from stearic acid-SLN in pH 7.4.
Key : -○-: powder, -●-: T20 2%, -□-: T20 5%, -■-: T20 10%

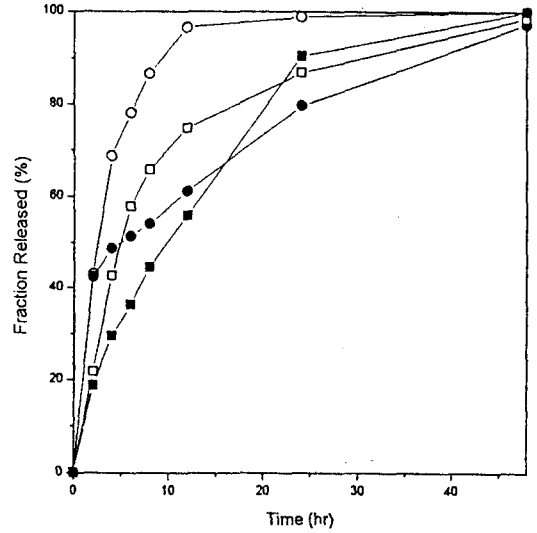


Figure 8—Fractional release of prednisolone from stearic acid-SLN in pH 7.4.
Key : -○-: powder, -●-: T20 2%, -□-: T20 5%, -■-: T20 10%

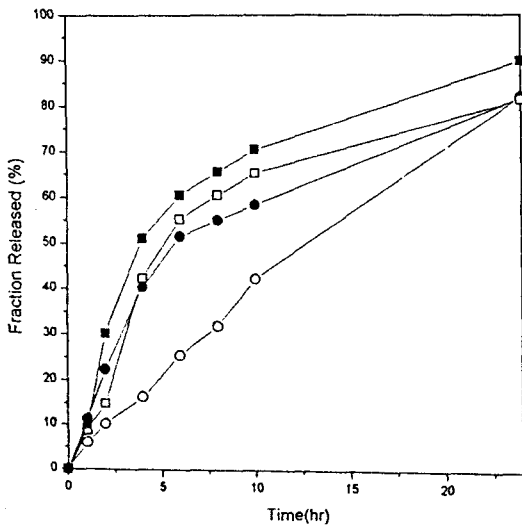


Figure 7—Fractional release of methyltestosterone from stearic acid-SLN in pH 1.2
Key : -○-: powder, -●-: T20 2%, -□-: T20 5%, -■-: T20 10%

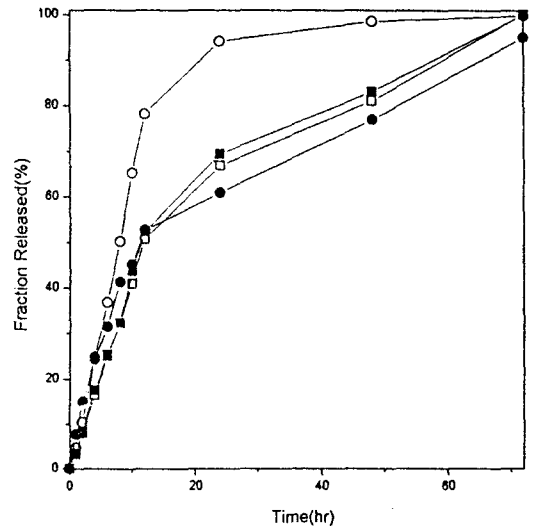


Figure 9—Fractional release of prednisolone from stearic acid-SLN in pH 1.2
Key : -○-: powder, -●-: T20 2%, -□-: T20 5%, -■-: T20 10%

것은 tween 20이 약물 자체의 물에 대한 용해도를 높여주며 SLN으로부터의 확산을 촉진시켜 주기 때문인 것으로 추정된다. pH 1.2와 pH 7.4에서의 용출 양상은 큰 차이가 없었다.

Fig. 8-9에서 보면 prednisolone이 봉입된 stearic acid-SLN의 경우 봉입한 양이 적어서 2일만에 90% 이상 용출되었으며, 계면 활성제의 비율에 따른 용출

양상은 위의 두 약물과 유사했다. Tween 20을 10% 사용한 SLN은 용출이 가장 빨랐으며 2%, 5% 사용한 SLN은 좀 더 느린 용출을 보였다.

Tetracaine이나 lidocaine을 봉입시킨 stearic acid-SLN의 pH 7.4, pH 1.2에서의 용출은 Fig. 10-12에서와 같다. Tetracaine이나 lidocaine의 용출은 매우 빨라 초기에 높은 약물 농도를 보였으며, 특히 li-

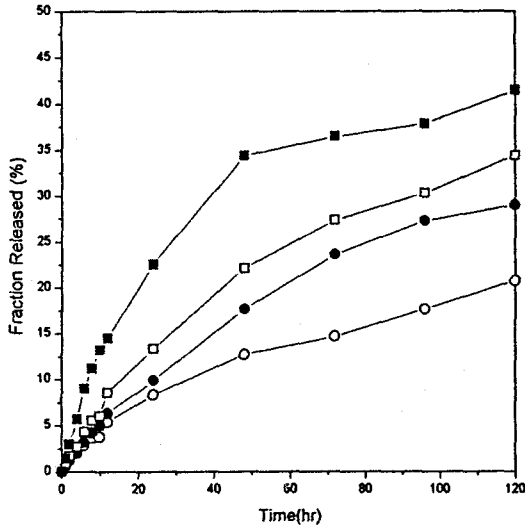


Figure 10—Fractional release of lidocaine from stearic acid-SLN in pH 7.4.
Key : -○-: powder, -●-: T20 2%, -□-: T20 5%, -■-: T20 10%

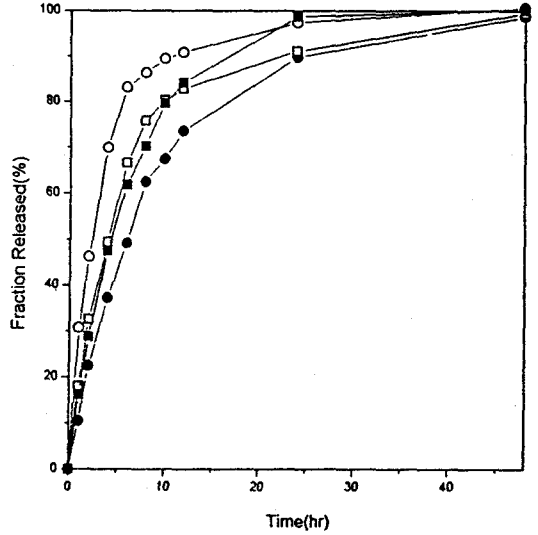


Figure 12—Fractional release of tetracaine from stearic acid-SLN in pH 1.2
Key : -○-: powder, -●-: T20 2%, -□-: T20 5%, -■-: T20 10%

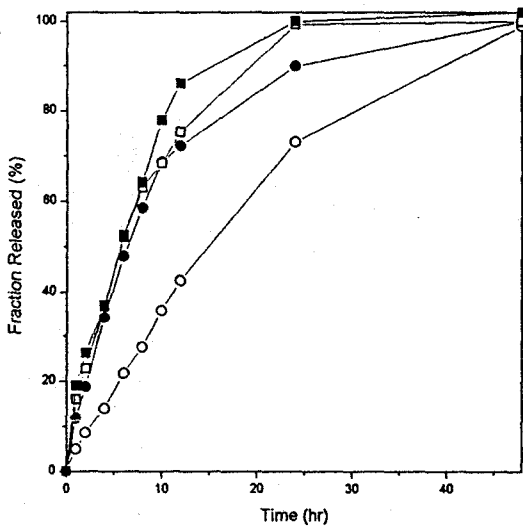


Figure 11—Fractional release of tetracaine from stearic acid-SLN in pH 7.4.
Key : -○-: powder, -●-: T20 2%, -□-: T20 5%, -■-: T20 10%

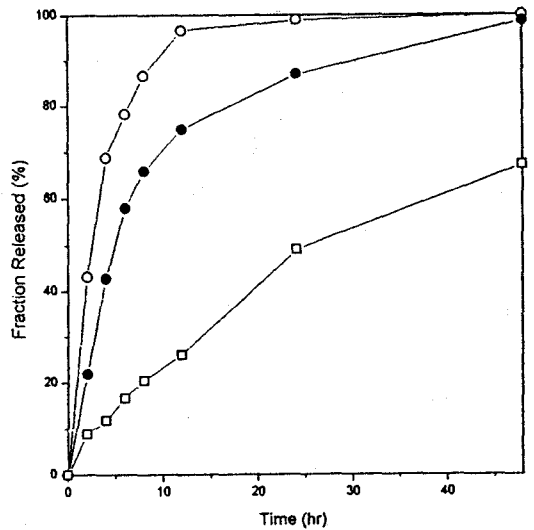


Figure 13—Fractional release of lidocaine from stearic acid-SLN in pH 1.2
Key : -○-: powder, -●-: T20 2%, -□-: T20 5%, -■-: T20 10%

docaine의 SLN은 24시간만에 80%이상의 약물이 용출되었다. 이 두 약물의 melting point는 stearic acid보다 낮으므로 일단 homogenization동안 모두 녹아 있다가 stearic acid가 먼저 결정화되어 pure lipid crystal을 형성하고 곧이어 약물들이 재결정된다. 결국 약물이 SLN의 표면에 위치하게 되므로 빠른 용출 양상이 나타나게 되는 것이다. 그리고, 용해도가

높은 이 두 약물의 SLN 용출에는 계면 활성제가 큰 영향을 주지 못하는 것으로 보인다.

Fig. 13-16에서는 각 약물에 대해 lauric acid-SLN과 stearic acid-SLN의 용출 양상을 비교하여 나타내고 있는데, 모두 stearic acid-SLN의 약물 방출이 더 빠른 것을 알 수 있다. 이것은 stearic acid-SLN의 입자 크기가 훨씬 작아서 약물 용출에 대한 유

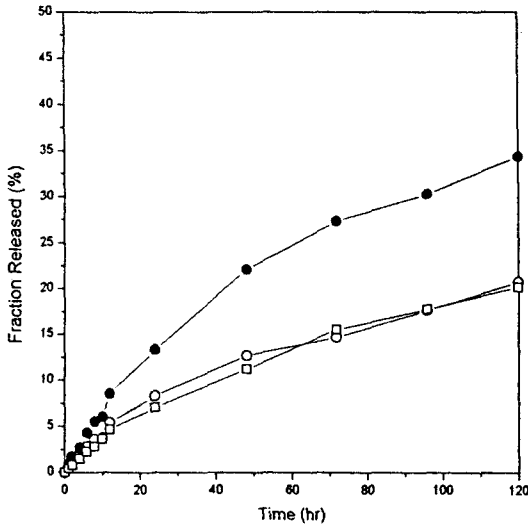


Figure 14—Fractional release of methyltestosterone from stearic acid-SLN in pH 1.2
Key : -○-; powder, -●-; T20 2%, -□-; T20 5%, -■-; T20 10%

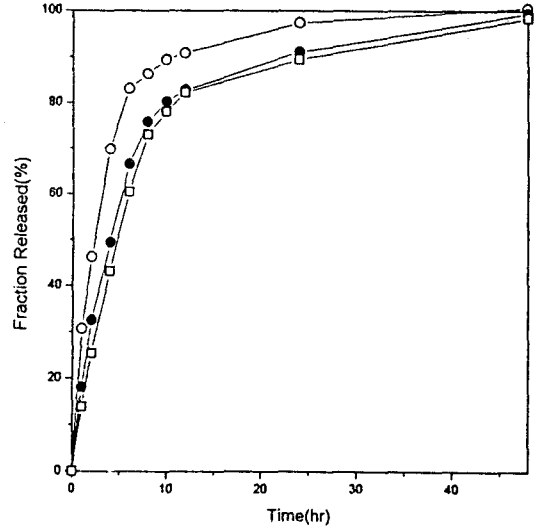


Figure 16—Fractional release of tetracaine from stearic acid-SLN in pH 1.2
Key : -○-; powder, -●-; T20 2%, -□-; T20 5%, -■-; T20 10%

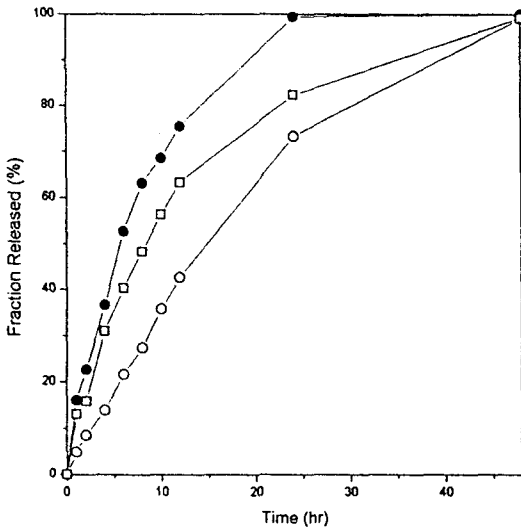


Figure 15—Fractional release of prednisolone from stearic acid-SLN in pH 1.2
Key : -○-; powder, -●-; T20 2%, -□-; T20 5%, -■-; T20 10%

효 표면적이 크기 때문인 것으로 생각된다.

결 론

1. SLN의 입자 분포를 비교 분석한 결과 stearic acid나 trilaurin을 지질로 사용한 것의 입자 크기가 작았으며, 사용한 계면 활성제의 양에 따라 입자 크기와

분포 형태가 달라졌고, homogenization 회전 속도를 높일수록 입자가 더 작아졌다. 따라서 제조 조건을 최적화하면 주사용 제제로의 개발이 가능할 것으로 보인다.

2. 친유성이 강한 약물일수록, 제조 과정에서 사용한 계면 활성제의 양이 적을수록, 입자가 클수록 약물 봉입 효율이 높았다. Methyltestosterone이나 ethinylestradiol의 SLN이 lidocaine 등을 봉입시킨 SLN보다 약물 함유량이 2배 이상 많은 것으로 보아 SLN은 친유성 약물을 봉입시키기에 더 유용하다고 생각된다.

3. 약물의 용출양상에 영향을 미치는 것은 약물 자체의 성질, SLN의 입자 크기, 계면 활성제의 양, 약물의 봉입 위치 및 양 등이다. Tetracaine, lidocaine SLN의 용출을 보면 초기 방출량이 많으며, 계면 활성제의 양에 따른 용출의 차이가 거의 없고, methyltestosterone이나 ethinylestradiol을 봉입시킨 SLN의 경우 수일 동안의 지속적인 방출을 나타냈으며, 계면 활성제의 양이 적을수록, SLN의 입자가 클수록 약물 방출이 더 지연되었다. 이것으로 보아 SLN의 성질을 적절히 변화시켜 약물 조절 방출이 가능하다고 사료된다.

감사의 글

본 연구는 1994년도 이화여자대학교 교재연구비 지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) R.C.Oppenheim, Solid colloidal drug delivery systems : nanoparticles, *Int. J. Pharm.*, **8**, 217-234 (1981).
- 2) G.Birrenbach and P.Speiser, Polymerized micelles and their use as adjuvants in immunology, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1763-1766 (1976).
- 3) P.Couvreur, B.Kante, M.Roland, P.Baudhuin and P.Speiser, Polyacrylate nanocapsules as potential lysosomotropic carriers : Preparation, morphological and sorptive properties, *J. Pharm. Pharmacol.*, **31**, 331-332 (1979).
- 4) S.Winoto-Morbach and W.Müller-Ruchholtz, Preparation and functionality testing of biodegradable and biocompatible magnetic albumin nanospheres for cell labelling and immunomagnetic separation, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **41**, 55-61 (1995).
- 5) S.Desgouilles, D.Bazile, J.L.Grossiord, J.R. Authelin, M.Veillard and P.Couvreur, Influence of the viscosity of the dispersed phase on the mean diameter of nanoparticles prepared by emulsification/solvent evaporation, Proc. 1st World Meeting APGI/APV, Budapest (1995)
- 6) P.Couvreur and C.Vauthier, Polyalkylcyanoacrylate nanoparticles as drug carrier : present state and perspectives, *J. Control. Rel.*, **17**, 187-198 (1991).
- 7) M.Akbarieh, H.Heiati and R.Tawashi, Coated solid lipid nanoparticles, a new strategy in drug delivery and targeting, *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **21**, 218-219 (1994).
- 8) A.Smith and I.M.Hunneyball, Evaluation of poly(lactic acid) as a biodegradable drug delivery system for parenteral administration, *Int. J. Pharm.*, **30**, 215-220 (1986).
- 9) Y.Ogawa, In vivo release profiles of leuprolide acetate from microcapsules with polylactic acids or copoly(lactic/glycolic) acids and in vivo degradation of these polymers, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2576-2581 (1988).
- 10) A.Rogerson, J.Gummings, N.Willmott and A.T.Florence, The distribution of doxorubicin in mice following administration in niosomes, *J. Pharm. Pharmacol.*, **40**, 337-342 (1988).
- 11) O.Vaizoglu and P.P.Speiser, Pharamcosomes—a novel drug delivery system, *Acta Pharm. Suec.*, **23**, 163-172 (1986).
- 12) O.Vaizoglu and P.P.Speiser, The pharamcosome drug delivery approach, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **38**, 1-6 (1992).
- 13) R.H.Müller and J.S.Lucks, German patent application P4131562,6 (1991) = European patent application PCT/EP92/02132 (1992).
- 14) B.Siekmann and K.Westesen, Comparison of tripalmitate nanoparticles prepared by melt-homogenization and solvent-emulsification, Proc. 1st World Meeting APGI/APV, Budapest (1995).
- 15) R.H.Müller, W.Mehnert, J.S.Lucks, C.Schwarz, A. zur Mühlen, H.Weyhers, C.Freitas and D.Ruhl, Solid lipid nanoparticles (SLN)—An alternative colloidal carrier systems for controlled drug delivery, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **41**, 62-69 (1995).
- 16) A.J.Domb, Liposphere parenteral delivery system, *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **20**, 121-122 (1993).
- 17) T.Eldem, P.Speiser and A.Hincal, Optimization of spray-dried and congealed lipid micropellets and characterization of their surface morphology by scanning electron microscopy, *Pharm. Res.*, **8**, 47-54 (1991).
- 18) R.H.Moris, Magnetically-lacalizable, biodegradable lipid microspheres, U. S. Patent 4, 331, 654 (1982).
- 19) Y.Mizushima, Y.Shoji, T.Kato, M.Fukushima and S.Kurozumi, Use of lipid microspheres as a drug carrier for antitumour drugs, *J. Pharm. Pharmacol.*, **38**, 132-134 (1986).
- 20) C.Schwarz, W.Mehnert, J.S.Lucks and R.H.Müller, Solid lipid nanoparticles(SLN) for controlled drug delivery. I. Production, characterization and sterilization, *J. Control. Rel.*, **30**, 83-96 (1994).
- 21) B.Siekmann and K.Westesen, Melt-homogenized solid lipid nanoparticles stabilized by the nonionic surfactant tyloxapol. I. Preparation and particle size determination, *Pharm. Pharmacol. Lett.*, **3**, 194-197 (1994).
- 22) B.Siekmann and K.Westesen, Melt-homogenized solid lipid nanoparticles stabilized by the nonionic surfactant tyloxapol. II. Physicochemical characterization and lyophilisation, *Pharm. Pharmacol. Lett.*, **3**, 225-228 (1994).
- 23) H.Bunjes, K.Westesen and M.H.J.Koch, Recrystallization tendency and polymorphic transitions in triglyceride nanoparticles, Proc.

- 1st World Meeting APCI/APV, Budapest (1995).
- 24) K.Westesen, B.Siekmann and M.H.J.Koch, Investigation on the physical state of lipid nanoparticles by synchron radiation X-ray diffraction, *Int. J. Pharm.*, **93**, 189-199 (1993).
 - 25) C.Freitas, J.S.Lucks and R.H.Müller, Effect of storage conditions on long-term stability of "Solid Lipid Nanoparticles"(SLN) in aqueous dispersion, Proc. 1st World Meeting APCI/APV, Budapest (1995).
 - 26) R.H.Müller, C.Schwarz, A. zur M hlen and W.Mehnert, Incorporation of lipophilic drugs and drug release profiles of solid lipid nanoparticles(SLN), *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **21**, 146-147 (1994).
 - 27) L.Boltri, T.Canal, P.A.Esposito and F.Carli, Lipid nanoparticles : Evaluation of some critical formulation parameters, *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **20**, 346-347 (1993).
 - 28) V.P.Torchilin and V.S.Trubetskoy, Microparticulate drug carriers, control of biodistribution by surface modification with hydrophilic polymers, Proc. 1st World Meeting APCI/APV, Budapest (1995).
 - 29) H.Weyhers, S.Ehlers, W.Mehnert, H.Hahn and R.H.Müller, Solid lipid nanoparticles- determination of in vivo toxicity, Proc. 1st World Meeting APCI/APV, Budapest (1995).
 - 30) R.H.Müller and W.Mehnert, Potential of solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery, Proc. 1st World Meeting APCI/APV, Budapest (1995).
 - 31) M.R.Gasco, Solid lipid microspheres having a narrow size distribution and method for producing them, European Patent 0, 526, 666 A1 (1991).
 - 32) L.Boltri, T.Canal, P.Esposito and F.Carli, Relevant factors affecting the formulation and growth of lipid nanospheres suspensions, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **41**, 70-75 (1995).
 - 33) M.R.Gasco, Method for producing solid lipid microspheres having a narrow size distribution, U. S. Patent 5, 250, 236 (1993).
 - 34) G.B.McDonald, D.R.Saunders, M.Weidman and L.Fisher, Portal venous transport of long chain fatty acids absorbed from rat intestine, *Am. J. Physiol.*, **239**, G141-150 (1980).