

## 5-Fluorouracil과 그 유도체를 함유하는 Solid Lipid Nanoparticles 제조와 평가

서혜선 · 최명신 · 한규원 · 박소민 · 김길수<sup>†</sup>

이화여자대학교 약학대학

(2005년 3월 9일 접수 · 2005년 5월 6일 승인)

### Preparation and Evaluation of Solid Lipid Nanoparticles(SLNs) containing 5-Fluorouracil and Its Derivative

Hae Sun Suh, Myoengsin Choi, Kyu Won Han, So Min Park and Kil-Soo Kim<sup>†</sup>

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

(Received March 9, 2005 · Accepted May 6, 2005)

**ABSTRACT** – Solid lipid nanoparticles(SLNs) are particulate systems for parenteral drug administration and have good biocompatibility and stability. SLNs were prepared with lauric acid, as the lipid core. Tween 20 and tween 80 were used as surfactant. 5-fluorouracil and 1-benzoyl-5-fluorouracil were used as model drugs. Drug-loaded SLNs were prepared by the hot homogenization technique in order to evaluate the physical stability, entrapment efficiency of drugs as well as release profile. The particle size of SLNs was 40~600 nm. By increasing speed, the mean particle size of SLNs was decreased. And entrapment efficiency in the case of using 1-Benzoyl-5-fluorouracil was higher than using 5-Fluorouracil. The higher surfactant concentration, the faster release rate at the range of 1.5~2.5%.

**Key words** – SLNs, 5-fluorouracil, 1-benzoyl-5-fluorouracil

약물의 치료 효과를 증진시키고 필요 없는 부작용을 감소시키기 위해서는 약물이 체내에서 원하는 부위에 충분히 도달하여 적절한 속도로 방출되어야 한다. 이러한 약리 활성 물질들의 선택성을 증진시키기 위해서는 약물 자체의 화학 구조를 변형시켜 체내 분포를 조절하는 방법과 미립자성 운반체의 물리 화학적 성질에 따른 수동적 targeting 방법을 이용할 수 있다. 이 중 화학 구조 변형에 의한 방법<sup>1)</sup>은 약물 분자 합성에 적당한 관능기가 있어야 하고 약물마다 적당한 합성법을 개발해야 하는 어려움이 있다. 이와 달리 미립자성 운반체를 이용한다면 약물 화학 구조에 상관없이 적용 가능하며 비교적 간편하게 조작하여 제조할 수 있다. 미립자성 운반체<sup>2-6)</sup>는 표적 지향 및 약물 조절 방출을 목적으로 응용되고 있으며, 사용된 소재에 따라 지질을 이용한 미립자와 고분자 매트릭스 미립자로 분류할 수 있다. 1991년 Muller<sup>7)</sup>에 의해 지질과 고분자 미립자의 결점을 보완하고 장점을 살려낸 새로운 미립자성 약물 전달 체계로서 Solid Lipid Nanoparticles(SLNs)가 소개되면서 SLNs가 물에 난용성인 약물의 운반체로서 관심을 끌게 되었다. SLNs은 polymeric nanoparticles(방출 지연을 위한 solid matrix와 parenteral

nutrition으로 쓰여 온 fat emulsion은 생체 물질이용, 다량 생산의 이점을 모두 가지면서 동시에 각각의 단점인 잔류 용매의 독성, emulsion으로부터 약물의 burst effect와 같은 문제는 없는 것으로 보고되고 있다.<sup>8)</sup>

본 연구에서 모델 약물로 사용한 5-fluorouracil은 널리 쓰이는 antineoplastic agent로 짧은 생물학적 반감기를 가지고 있고, 경구 흡수가 좋지 않아 microencapsulation에 적합한 약물이다. 또, 이 약물의 친수성으로 인해 경구 흡수, 직장 흡수와 피부 흡수는 낮다고 보고되어 있다.<sup>9-11)</sup> 그래서 Burr & Bundgaard는 5-fluorouracil보다 유수 분배 계수가 높은 여러 1-alkyloxycarbonyl 유도체들을 합성하였고,<sup>12-13)</sup> 이들을 5-fluorouracil의 transdermal delivery를 위한 prodrug으로 사용한 연구도 하였다.<sup>14)</sup> 더 나아가 Sloan은 1-alkylcarbonyl 유도체,<sup>15)</sup> 1,3-bisdialkylcarbonyl과 3-alkylcarbonyl 유도체,<sup>16)</sup> 1-과 3-arylcarbonyl 유도체<sup>17)</sup>등을 합성하고 이들의 안정성 등을 연구하였다.

본 연구에서는 여러 유도체들 중에서도 5-fluorouracil의 지용성을 높이기 위하여 1-benzoyl-5-fluorouracil을 합성하여 유수분배계수를 측정하였고 5-fluorouracil과 함께 시험약물로 사용하여 SLNs을 제조하고자 하였으며, SLNs의 제법으로는 hot dispersion technique를 이용하여, 각 약물의 용출 특성에 관한 실험을 시행하여 주사용 표적지향 및 약물조절

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)3277-3026, E-mail : kskim@ewha.ac.kr

방출제제로의 개발 가능성을 검토하고자 하였다.

## 실험 방법

### 시약

5-Fluorouracil은 중외제약(주)에서 제공받았으며 1-benzoyl-5-fluorouracil 합성의 주재료인 benzoyl chloride는 Sigma Chemical Co.(미국)에서 구입하였다. 기타 1-benzoyl-5-fluorouracil 합성 및 SLN의 제조, 정량 및 용출시험에 필요한 시약들은 HPLC grade, 특급 또는 일급을 사용하였다.

### 기기

1-benzoyl-5-fluorouracil 합성 및 분석에 Multi hot plate & magnetic stirrer(524A, Eyela, Japan), vacuum rotary evaporator(RE1121, Buchi, Swiss), cooling trap(CT110, Heto Lab Equipment, Denmark), FT-IR spectrophotometer (FTS135, BIO-RAD, U.S.A.), 400 MHz FT-NMR spectrophotometer(Unity INOVA 400 MHz FT-NMR, Varian Technology, U.S.A.)을, SLNs의 제조 및 분석에 homogenizer (T-25 basic ULTRA-TURRAX, IKA, Germany)와 particle size & zeta potential analyzer(380ZLS, PSS · Nicomp, U.S.A.)를, 정량 및 용출시험에 용출시험기(DST-600A, 화인과학), 자외부 분광광도계(DU-68, Beckman, U.S.A.)등을 사용하였다.

### 1-benzoyl-5-fluorouracil 합성, 확인 및 유수분배계수 측정

1-Benzoyl-5-fluorouracil의 합성은 50 mL methanol에 용해된 85% potassium hydroxide 0.69 g(0.0105mole)을 5-fluorouracil 1.37 g(0.0105 mole)에 넣었다. 이 Suspension을 상온에서 20분간 stirring한 후에 rotary evaporator를 이용하여 40°C에서 농축시켰다. 여기에 50 mL acetonitrile을 넣어 다시 상온에서 30분간 stirring했다. Suspension의 잔여수분을 제거하기 위해 rotary evaporator를 이용하여 40°C에서 농축시킨 후, 50 mL acetonitrile을 다시 넣어 상온에서 30분간 stirring했다. 이를 ice bath하의 acetonitrile 50 mL에 들어있는 benzoyl chloride 0.01 mole에 20분 동안 적가하였다. 이 반응 화합물은 상온에서 3시간 동안 stirring한 후 중력에 의해 여과하였다. 여액은 rotary evaporator를 이용하여 40°C에서 농축시켰다. Hot dichloromethane 200 mL을 가해서 suspension이 따뜻할 때 중력에 의해 여과하였다. 이 dichloromethane 용액을 rotary evaporator를 사용하여 10~30 mL이 남을 때까지 30°C에서 농축시켰다. 이 suspension을 냉각 후 감압 여과하였고, 여과물은 dichloromethane으로 세척 후 간단하게 공기 건조하여 1-benzoyl-5-fluorouracil을

얻었다.

Dimethyl-d<sub>6</sub> sulfoxide를 용매로 한 <sup>1</sup>H-NMR spectrum, KBr법을 이용한 IR spectrum, UV spectrum으로 확인하고 유수분배계수를 측정하였다. 유수분배계수는 마개 달린 시험관에 수상(증류수)과 유상(n-옥탄올)을 10 mL씩 넣어 상온에서 1시간 동안 동일한 조건으로 흔들어 준 후, 1시간 뒤에 수상을 분취하여 각각의 흡수 극대 파장에서 흡광도를 측정하여 다음 식에 따라 유수 분배 계수(Ko/w)를 계산하였다.

$$K_o/w = \frac{C_o - C_e}{C_e} = \frac{A_o - A_e}{A_e}$$

C<sub>o</sub> : 수상의 초기 약물 농도

C<sub>e</sub> : 수상의 평형 약물 농도

A<sub>o</sub> : 수상의 초기 약물 흡광도

A<sub>e</sub> : 수상의 평형 약물 흡광도

### Solid Lipid Nanoparticles(SLNs)의 제조

제조 조건이 SLNs의 입자 분포에 미치는 영향을 알기 위하여 계면활성제의 종류와 양, homogenization의 회전속도(rpm)를 다르게 하여 여러 가지 SLNs을 제조하였다. 지질은 lauric acid를 사용하였으며 전체에 대하여 5%로 하였고, 사용한 약물의 양은 지질에 대하여 5%, 계면활성제는 tween 20과 tween 80을 사용하였고 그 양은 각각 전체에 대하여 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%의 비율로 사용하였으며 증류수로 전체 40 g으로 하였다. Homogenization의 회전속도는 11,000 rpm, 16,000 rpm으로 하였다.

제조방법은 먼저 약물 0.1 g을 70°C에서 에탄올을 넣어 용해시켰다. 이때, 5-fluorouracil의 경우는 에탄올 10 mL를 넣고, 1-benzoyl-5-fluorouracil의 경우는 에탄올 5 mL를 넣었다. 여기에 지질(lauric acid) 1.9 g을 넣어 계속 지질의 녹는 점보다 높은 온도인 70°C를 유지하며 완전히 용융시켰다. Tween 20이나 tween 80을 일정비율로 섞은 물 38 g을 85°C가 될 때까지 따로 가열하였다. 약물이 함유된 용융된 지질을 수상에 가한 후(o/w) 85°C를 계속 유지하면서 homogenizer를 이용하여 일정한 회전속도로 5분간 유회시켰다. Heating mantle를 이용하여 잔여 에탄올을 제거하였다. 생성된 emulsion을 냉수욕 하의 2~10°C의 물에 1,000 rpm으로 저어 주면서 분산시켜 지질 입자를 고형화시켰다. 이 액은 ultra-filtration을 통해 물로 세척해 주었고 감압 건조하였고 Particle size & Zeta potential analyzer(380ZLS, PSS · NICOMP, U.S.A.)를 사용하여 여러 가지 조건에서 제조된 SLN dispersion의 입자 형태를 비교하였고 평균 입자 크기를 구하였다.

### SLNs의 함량, 봉입효율 및 용출양상 측정

SLNs 현탁액을 ultra-filtration cell을 이용하여 여과하여 수상에서의 free drug 농도를 흡광도를 이용하여 정량하였다. 검량선을 따로 만들어 함량을 계산하였고 약물봉입효율을 아래와 같이 구하였다. 봉입효율은 아래 SLNs로부터의 약물의 용출양상은 dialysis membrane을 가지고 시험하였다. Dialysis membrane은 Spectra/Por® membrane (MWCO : 12-14,000)을 사용하였고, 감압 건조된 SLNs 0.1 g과 용출용매 50 mL이 있는 바이알에 넣고 shaking water bath에서 30 rpm으로 흔들며 주었으며, 용매 온도는  $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 를 유

지하였다. 시간 별로 200  $\mu\text{L}$  취하여 각 약물을 자외가시부 흡광도측정법으로 정량하였다.

$$\text{Entrapment Efficiency} = \frac{\text{봉입된 약물의 양}}{\text{넣은 약물의 양}} \times 100$$

### 결과 및 고찰

#### 1-benzoyl-5-fluorouracil 확인

1-benzoyl-5-fluorouracil은 하얀 분말 결정으로 얻었다. NMR spectrum은 Figure 1에, IR spectrum은 Figure 2에

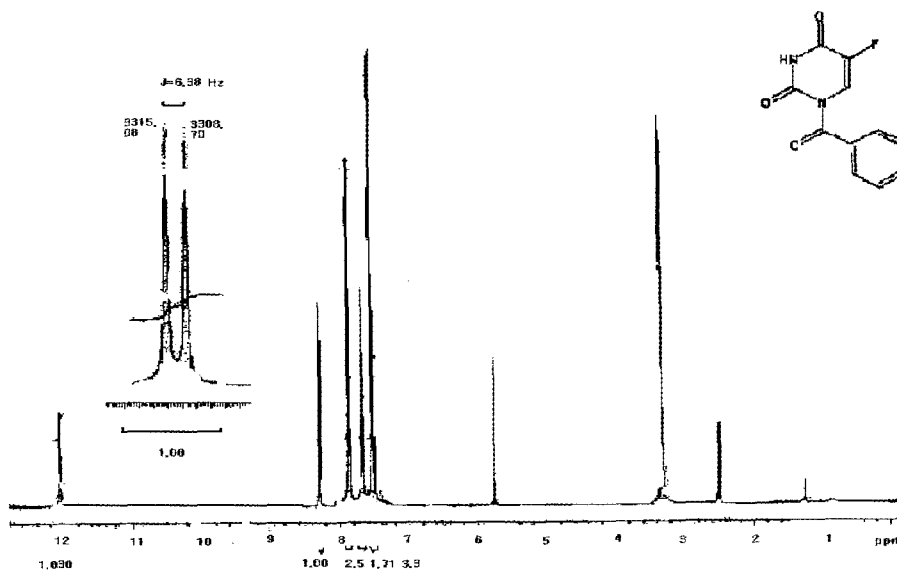


Figure 1-The  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of 1-benzoyl-5-fluorouracil.

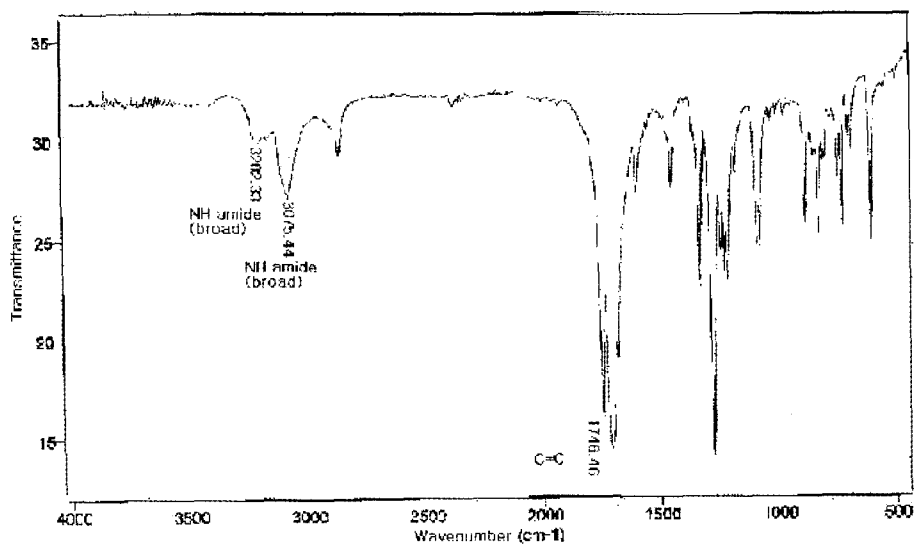


Figure 2-The IR spectrum of 1-benzoyl-5-fluorouracil.

나타내었다.

NMR spectrum을 보면 ring의 3번 위치 아민기가 12 ppm에 나타났으며, ring의 C<sup>6</sup>-H는 8.20 ppm에서 doublet으로 나타났다. J value는 6.38 Hz로 나타났다. Ring의 1번 위치 아민기에 붙은 benzoyl ring의 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>는 7.9-7.3 ppm에 나타났으며 Intensity of signal을 보면 C=O에 인접한 수소 양쪽으로 2개, 그 다음 위치의 수소 양쪽 2개, 가장 먼 수소 1개의 순서로, 2.5 : 1.71 : 3.3으로 나타났다. 수소의 수로 보면 2 : 1 : 2의 비율로 나타나야 하는데, C=O에 인접한 수소는 C=O나 NH에게 전자를 빼앗겨서 비율이 조금 적게 나왔다. 용매 DMSO는 2.5 ppm에 나타났으며 3.3 ppm의 peak는 DMSO 중의 H<sub>2</sub>O이다.

IR spectrum을 보면 3202 cm<sup>-1</sup>와 3075 cm<sup>-1</sup>에 broad한 NH amide ring의 peak가 나타났으며 ring의 1번 위치의 amide가 3202 cm<sup>-1</sup>, 3번 위치의 amide가 3075 cm<sup>-1</sup>으로 추정된다. 5-Fluorouracil의 IR spectrum과 비교하였을 때 3202 cm<sup>-1</sup>의 peak가 크게 줄어든 것으로 보아 1번 위치 NH amide의 H자리에 benzoyl기가 치환됨을 알 수 있다. 또, 1746 cm<sup>-1</sup>에 C=C기가 나타나는 것을 확인하였다.

또, 1-benzoyl-5-fluorouracil의 UV spectrum은 Figure 3에 나타내었다. 용매는 CH<sub>3</sub>CN을 사용했으며 UV<sub>max</sub>는 270 nm로 이 파장 근처에서 broad하게 흡광하였다.

NMR과 IR, UV spectrum의 결과로 보아 목적하는 1-benzoyl-5-fluorouracil이 합성됨<sup>18)</sup>을 알 수 있었다.

**SLNs의 약물 함량 측정**

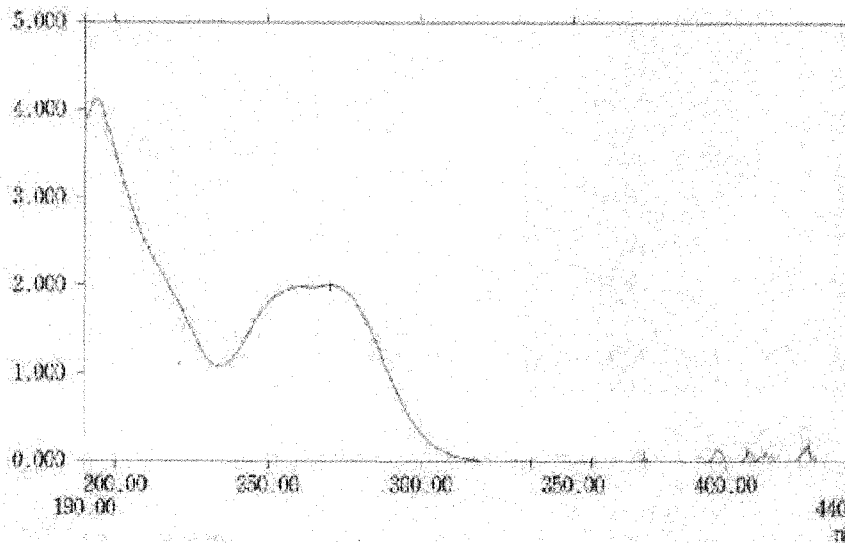
5-Fluorouracil과 1-benzoyl-5-fluorouracil의 유수 분배 계

수와 이들 약물을 사용하여 제조한 SLNs의 각 약물 봉입량을 Table I에 나타내었다. 상대적으로 친수성 약물인 5-fluorouracil과 비교했을 때, 1-benzoyl-5-fluorouracil의 지용성이 약 2배 증가함을 알 수 있었다. 1-benzoyl-5-fluorouracil을

**Table I—Entrapment Efficiency (EE) of SLNs with various % of surfactants (Tween 20, Tween 80)**

Drug	Partition coefficient (K <sub>o/w</sub> mean±S.D., n=4)	Surfactant	%	EE(%)±S.D.
5-FU 5%	0.1±0.01	Tween20	0.5	30.4±4.5
			1.0	45.3±1.8
			1.5	45.7±2.6
			2.0	54.1±0.7
			2.5	33.2±5.7
		Tween80	0.5	37.8±7.2
			1.0	43.4±1.4
			1.5	46.3±5.1
			2.0	47.2±5.2
			2.5	37.5±9.2
1-Benz 5%	0.2±0.03	Tween20	0.5	40.4±4.0
			1.0	43.2±3.2
			1.5	52.9±6.9
			2.0	53.8±3.5
			2.5	51.0±2.6
		Tween80	0.5	54.5±2.1
			1.0	52.8±4.5
			1.5	55.9±5.3
			2.0	54.9±2.9
			2.5	57.5±4.9

Abbreviations : 5-FU=5-fluorouracil, 1-Benz=1-benzoyl-5-fluorouracil



**Figure 3—The UV spectrum of 1-benzoyl-5-fluorouracil.**

시험약물로 한 SLNs의 약물 봉입 효율이 5-fluorouracil을 시험약물로 한 SLNs의 약물 봉입 효율 보다 크게 나타났다.

계면활성제의 종류와 농도에 따른 SLNs의 약물 함량은 계면활성제 농도가 0.5%에서 2.0%으로 증가할 때 약물의 봉입 효율도 증가하나 오히려 상대적으로 높은 농도인 2.5%에서는 약물의 봉입 효율이 감소하는 것을 볼 수 있었다. 또한 5-fluorouracil 및 1-benzoyl-5-fluorouracil을 시험약물로 사용한 SLNs의 계면활성제 종류에 따른 약물봉입효율을 비교할 수 있었다. 5-fluorouracil을 시험약물로 한 SLNs보다 1-benzoyl-5-fluorouracil을 시험약물로 한 SLNs의 약물봉입 효율이 더 컸다. 이는 1-benzoyl-5-fluorouracil이 지용성이 더 높아서 SLNs에 loading이 잘 되기 때문이라고 사료된다. 계면활성제의 종류에 따른 차이를 보았을 때 1-benzoyl-5-fluorouracil을 시험약물로 한 SLNs과 5-fluorouracil을 model drug으로 한 SLNs에서 약물봉입효율과 약물봉입효율에 있어서 tween 80을 사용했을 때가 tween 20을 사용했을 때보다 더 큼을 알 수 있었다.

Homogenization 회전속도에 따른 약물 함량은 Table II와 같다. 회전속도가 커질수록 약물 함량이 증가함을 알 수 있다.

#### SLNs의 제조 조건에 따른 입자 분포

Table III에서와 같이 homogenization의 회전 속도를 12,000 rpm에서 16,000 rpm으로 증가시켰을 때 제조한 SLNs의 평균 입자 크기를 나타낸 것으로 회전 속도를 높일

**Table II**—Entrapment Efficiency (EE) of SLNs prepared at various rpm of homogenization (mean±S.D., n=3)

Composition (in w%)		Drug	rpm of Homgenization	EE (%)
Lipid	Surfactant			
Lauric Acid 5%	Tween20 1.0%	5-FU	12,000	45.3±1.8
		5%	16,000	50.2±9.6
		1-Benz	12,000	43.2±3.2
		5%	16,000	50.1±4.2

Abbreviations : 5-FU=5-fluorouracil, 1-Benz=1-benzoyl-5-fluorouracil

**Table III**—Mean particle sizes of SLNs prepared at various rpm of homogenization (mean±S.D., n=3)

Composition (w/v%)		Drug	rpm of Homgenization	Mean size (nm)
Lipid	Surfactant			
Lauric Acid 5%	Tween20 1.0%	5-FU	12,000	259.5±8.6
		5%	16,000	149.4±32.4
		1-Benz	12,000	270.1±35.1
		5%	16,000	116.4±59.1

Abbreviations : 5-FU=5-fluorouracil, 1-Benz=1-benzoyl-5-fluorouracil

**Table IV**—Mean particle sizes of SLNs with various % of surfactants (tween20, tween80)

Drug	Surfactant	%	Mean particle size(nm)±S.D. (n=3)
5-FU 5%	Tween20	0.5	181.1±6.7
		1.0	259.5±8.6
		1.5	126.6±119.6
		2.0	201.9±10.5
		2.5	105.7±42.4
	Tween80	0.5	612.2±35.5
		1.0	57.1±3.9
		1.5	55.0±1.4
		2.0	35.9±21.4
		2.5	16.6±3.0
1-Benz 5%	Tween20	0.5	199.9±27.0
		1.0	270.1±35.1
		1.5	108.5±52.5
		2.0	117.6±80.3
		2.5	85.8±77.9
	Tween80	0.5	605.3±175.5
		1.0	119.8±30.2
		1.5	54.5±15.9
		2.0	41.0±11.6
		2.5	39.6±16.6

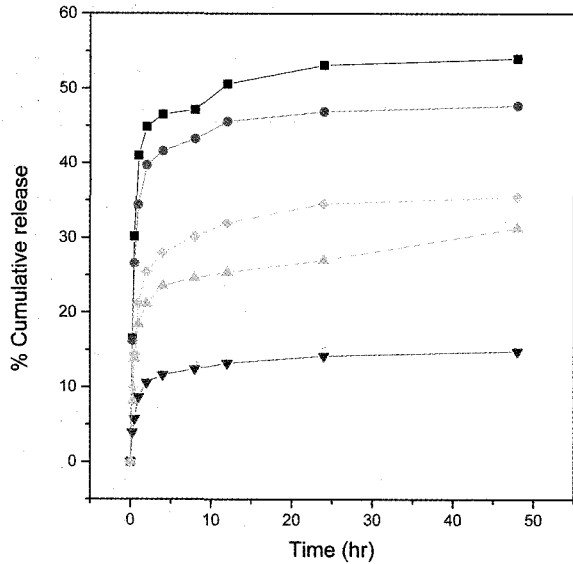
Abbreviations : 5-FU=5-fluorouracil, 1-Benz=1-benzoyl-5-fluorouracil

수록 평균 입자 크기가 감소함을 알 수 있었다. 이것은 높은 회전 속도로 유화시킬 때 에너지 투입량이 증가하여 더 효율적으로 분산되기 때문인 것으로 추정된다. 그러나, 회전 속도의 증가에 의한 평균 입자 크기 감소 정도가 별로 현저하지 않은 것으로 보아 에너지 투입량만을 높여서 평균 입자 크기를 줄이기에는 over-emulsification 등에 의한 reverse effect로 인해 한계가 있는 것으로 보인다.

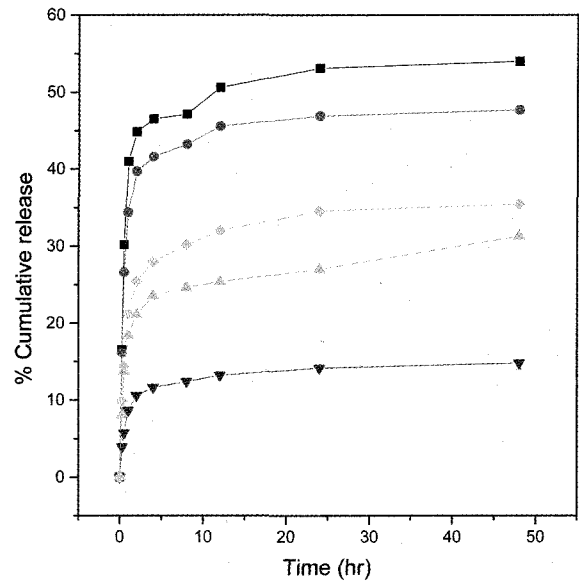
Table IV에서는 lauric acid를 지질로 하고 tween 20과 tween 80을 각각 다양한 비율로 사용하여 제조한 SLNs의 평균 입자 크기를 나타내었다. 계면활성제의 비율이 2.5%일 때 평균 입자 크기가 가장 작았으며, tween 80을 쓴 경우 비율이 0.5%일 때 평균 입자 크기가 가장 컸으며 2.5%까지 0.5%씩 비율이 증가함에 따라 평균 입자 크기가 감소하는 정도가 tween 20을 쓴 경우보다 컸다.

#### SLNs의 약물 방출

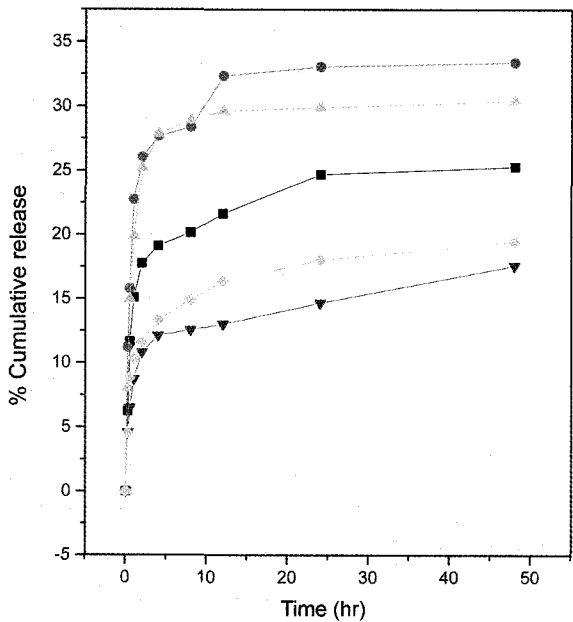
Figure 4~7은 계면활성제의 종류와 농도에 따른 5-fluorouracil과 1-benzoyl-5-fluorouracil의 pH 7.4 완충액에서의 용출 양상을 나타내었다. 이를 보면 분배 계수가 높은 1-benzoyl-5-fluorouracil이 훨씬 늦게 용출되고 있으며 5-



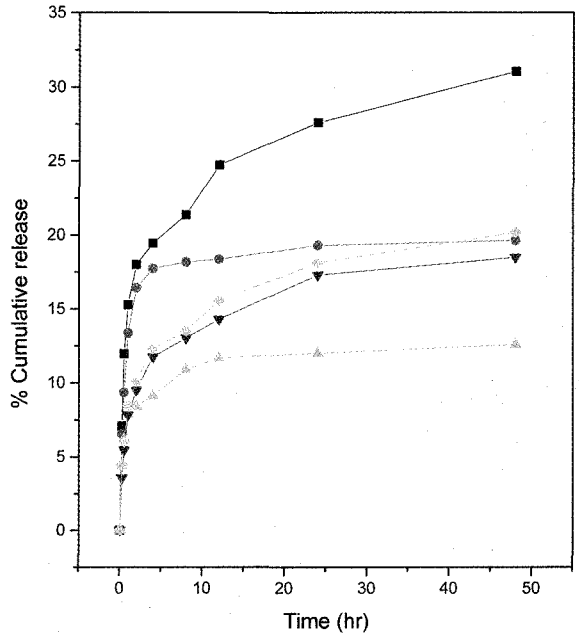
**Figure 4**—Cumulative release (%) of 5-fluorouracil from SLNs prepared with various % of tween20 in pH 7.4 buffer (n=3).  
 Keys : ■ ; 0.5%, ● ; 1.0%, ▲ ; 1.5%, ▼ ; 2.0%, ◆ ; 2.5%



**Figure 6**—Cumulative release (%) of 5-Fluorouracil from SLNs prepared with various % of tween80 in pH 7.4 buffer (n=3).  
 Keys : ■ ; 0.5%, ● ; 1.0%, ▲ ; 1.5%, ▼ ; 2.0%, ◆ ; 2.5%



**Figure 5**—Cumulative release (%) of 1-benzoyl-5-fluorouracil from SLNs prepared with various % of tween20 in pH 7.4 buffer (n=3).  
 Keys : ■ ; 0.5%, ● ; 1.0%, ▲ ; 1.5%, ▼ ; 2.0%, ◆ ; 2.5%



**Figure 7**—Cumulative release (%) of 1-benzoyl-5-fluorouracil from SLNs prepared with various % of tween80 in pH 7.4 buffer (n=3).  
 Keys : ■ ; 0.5%, ● ; 1.0%, ▲ ; 1.5%, ▼ ; 2.0%, ◆ ; 2.5%

fluorouracil은 이보다 빠르게 용출되는 결과를 보였다. 따라서 SLNs의 약물 방출은 각 약물의 성질, 즉 약물의 분배 계수에 큰 영향을 받음을 알 수 있다.

계면활성제의 종류에 따른 영향을 살펴보면 tween 20을

사용한 경우가 tween 80을 사용하였을 때보다 약물이 보다 빠르게 용출되어 나오는 것을 볼 수 있다. 또한 계면활성제의 농도에 따른 영향을 보면 계면활성제의 농도가 0.5%, 1.0%인 경우에 용출이 빠른 것으로 나타났다. 이것은 실제

약물이 SLNs의 내부에 균질하게 봉입되지 못하여 용출시험 시 burst 효과인 것으로 생각되고 계면활성제가 높은 경우 즉, 1.5%, 2.0%, 2.5%에서는 고르게 봉입이 되어 계면활성제의 영향에 따라 용출이 빨라짐을 알 수 있었다. 이것은 계면활성제의 양이 증가함에 따라 입자크기가 작아져 표면적이 커서 용출속도를 증가시키는 것으로 사료된다.

## 결 론

5-fluorouracil의 유도체인 1-benzoyl-5-fluorouracil을 합성하고 두 약물의 유수 분배 계수를 측정하였을 때 1-benzoyl-5-fluorouracil의 경우에 5-fluorouracil보다 지용성이 증가됨을 알 수 있다. 두 약물을 봉입하여 SLNs를 제조하였을 때 제조된 입자크기에 대한 봉입한 약물의 종류, 계면활성제의 종류 및 농도, homogenization의 회전속도의 영향을 살펴보았을 때 제조된 평균입자크기는 40~600 nm이며 계면활성제의 종류 및 농도와 homogenization의 회전속도에 따라 평균입자크기가 달라졌다. 계면활성제로 tween 80을 사용한 SLNs은 tween 20을 사용한 SLNs보다 평균입자크기가 더 작았고 계면활성제의 양이 증가할 수록 평균입자크기를 더욱 작게 조절할 수 있었다. 또한 homogenization의 회전속도가 더 빠를수록 입자크기를 더 작게 조절할 수 있었다.

SLNs를 제조하였을 때 약물함유량에 대한 약물의 종류, 계면활성제의 종류 및 농도, homogenization의 회전속도의 영향을 살펴보았을 때 1-benzoyl-5-fluorouracil을 봉입하였을 때가 5-fluorouracil을 봉입하였을 때보다 더 많은 양이 봉입된 것을 알 수 있었다. 1-benzoyl-5-fluorouracil을 model drug으로 한 SLNs의 경우는 계면활성제로 tween 20을 사용했을 때가 tween 80을 사용했을 경우보다 약물봉입효율이 더 컸다. 계면활성제의 농도는 증가할수록 더 많은 양이 봉입되었으나 일정한 양 이상일 경우에는 더 효율이 떨어지는 것을 알 수 있었다. 또, homogenization 회전속도가 증가할수록 약물봉입효율이 증가하나 그 정도는 그리 크지 않다.

SLNs로 부터의 약물의 용출 양상을 살펴보았을 때 영향을 미치는 인자는 약물 자체의 성질, SLNs의 입자 크기, 계면활성제의 종류와 양 등이다. Tween 20을 사용했을 경우의 약물 용출 양상은 tween 80을 사용했을 때보다 대체적으로 용출률이 더 높았다. 또, 계면활성제의 농도가 2%일 때 용출률이 가장 낮았으며 지용성이 상대적으로 큰 1-benzoyl-5-fluorouracil을 model drug으로 한 SLNs의 용출률은 5-fluorouracil을 model drug으로 한 SLNs의 용출률보다 낮았다. 따라서 위의 실험결과 SLNs제제는 계면활성제 종류 및 양, 교반속도등을 조절함으로써 약물조절 방출제제로의 개발

이 가능하다고 사료된다.

## 참고문헌

- 1) A. Merkli, J. Heller, C. Tabatabay and R. Gurny, Synthesis and characterization of a new biodegradable semi-solid poly(ortho ester) for drug delivery systems, *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.*, **4**, 505-516 (1993).
- 2) S.F. Bernatchez, A. Merkli, C. Tabatabay, R. Gurny, O.H. Zhao, J.M. Anderson and J. Heller, Biotolerance of a semisolid hydrophobic biodegradable poly(ortho ester) for controlled drug delivery, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 677-681 (1993).
- 3) Len W. Seymour, Ruth Duncan, Julie Duffy, S.Y. Ng and J. Heller, Poly(ortho ester) matrices for controlled release of the antitumour agent 5-fluorouracil, *J. Control. Rel.*, **31**, 201-206 (1994).
- 4) L.E. Appel, R. Balena, M. Cortese, E. Opas, G. Rodan, G. Sedor and G.M. Zentner, In vitro characterization and in vivo efficacy of a prostaglandin E2/poly(ortho ester) implant for bone growth promotion, *J. Control. Rel.*, **26**, 77-85 (1993).
- 5) T. F. Vandamme and J. Heller, Poly(ortho esters) as bioerodible matrices for the controlled delivery of pyrimethamine in hemoprophylaxis of malaria, *J. Control. Rel.*, **36**, 209-213 (1995).
- 6) A. Merkli, J. Heller, C. Tabatabay and R. Gurny, The use of acidic and basic excipients in the release of 5-fluorouracil and mitomycin C from a semi-solid bioerodible poly(ortho ester), *J. Control. Rel.*, **33**, 415-421 (1995).
- 7) R.H. Muller and J.S. Lucks, German patent application P4131562,6 (1991) = European patent application PCT/EP92/02132 (1992).
- 8) J.S. Lucks, R.H. Muller and B. Konig, Solid lipid nanoparticles-An alternative parenteral drug delivery system, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **38**, 33S (1992).
- 9) Almersjo, D.D., Gutavsson, B.G, Regardh, C.-G and Walen. P., Pharmacokinetic studies of 5-fluorouracil after oral and intravenous administration in man., *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **46**, 326-336 (1980).
- 10) Christophidis, N., Vajda, F.J.E., Lucas, I., Drummer, O., Moon, W.J. and Louis W.J., Fluorouracil therapy in patients: a pharmacokinetic comparison of various rates and routes of administration., *Clin. Pharmacokinet.*, **3**, 330-336 (1978).
- 11) Cohen, J.L., Irwin, L.E., Marshall, G.J., Karven, H. and Bateman, J.R., Clinical pharmacology of oral and intravenous 5-fluorouracil(NSC-19893), *Cancer Chemother. Rep.*, **58**, 723-732 (1974).
- 12) Burr, A. and Bundagaard. H., Prodrugs of 5-fluorouracil : V. 1-Alkyloxycarbonyl derivatives as potential prodrug forms for improved rectal or oral delivery of 5-fluorouracil, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 522-527 (1987).
- 13) Burr, A. and Bundagaard. H., Prodrugs of 5-fluorouracil :

- VIII. Improved rectal and oral delivery of 5-fluorouracil via various prodrugs. Structural rectal absorption relationships., *Int. J. Pharm.*, **36**, 41-49 (1987).
- 14) Howard Beall, Ricahrd Pranker, Kenneth Sloan, Transdermal delivery of 5-fluorouracil(5-FU) through hairless mouse skin by 1-alkyloxy carbonyl-5-FU prodrugs : Physicochemical characterization of prodrugs and correlations with transdermal delivery, *Int. J. Pharm.*, **111**, 223-233 (1994).
- 15) H.D. Beall, R. Lcarbonyl J. Pranker and K.B. Sloan, 1-Alkylcarbonyl-5-fluorouracil Prodrugs : Synthesis, Thermal and Hydrolytic Stability, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **22**(2), 85-90 (1996).
- 16) H.D. Beall, R.J. Pranker and K.B. Sloan, 1,3-Bisalkylcarbonyl-and 3-Alkylcarbonyl-5-fluorouracil Prodrugs : Synthesis, Thermal and Hydrolytic Stability, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **23**(6), 517-525 (1997).
- 17) Lolita Caram, Mech Doeleman, William K.Roberts, Richard J. Pranker, John H. Perrin, William J. Underberg, and Kenneth B. Sloan, Synthesis of 1- and 3-Arylcabonyl Derivatives of 5-fluorouracil, *J. Heterocyclic Chem.*, **36**, 397 (1999).
- 18) Lolita Caram, Mech Doeleman, William K.Roberts, Richard J. Pranker, John H. Perrin, William J. Underberg, and Kenneth B. Sloan, Synthesis of 1- and 3-Arylcabonyl Derivatives of 5-Fluorouracil, *J. Heterocyclic Chem.*, **36**, 397 (1999).