

초임계유체를 이용한 파클리탁셀고체분산체의 제조 및 평가

박재현¹ · 지상철¹ · 우종수^{2*}

¹성균관대학교 약학대학

²영남대학교 약학대학

(2008년 7월 4일 접수 · 2008년 7월 25일 수정 · 2008년 8월 5일 승인)

Preparation and Evaluation of Paclitaxel Solid Dispersion by Supercritical Antisolvent Process

Jae-Hyun Park¹, Sang-Cheol Chi¹ and Jong Soo Woo^{2*}

¹College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746, Korea

²College of Pharmacy, Yeungnam University, 214-1 Dae-Dong, Kyungsan, Kyungbuk 712-749, Korea

(Received July 4, 2008 · Revised July 25, 2008 · Accepted August 5, 2008)

ABSTRACT – Paclitaxel is a taxane diterpene amide, which was first extracted from the stem bark of the western yew, *Taxus brevifolia*. This natural product has proven to be useful in the treatment of a variety of human neoplastic disorders, including ovarian cancer, breast and lung cancer. Paclitaxel is a highly hydrophobic drug that is poorly soluble in water. It is mainly given by intravenous administration. Therefore, The pharmaceutical formulation of paclitaxel (Taxol[®]; Bristol-Myers Squibb) contains 50% Cremophor[®] EL and 50% dehydrated ethanol. However the ethanol/Cremophor EL vehicle required to solubilize paclitaxel in Taxol[®] has a pharmacological and pharmaceutical problems. To overcome these problems, new formulations for paclitaxel that do not require solubilization by Cremophor[®] EL are currently being developed. Therefore this study utilized a supercritical fluid antisolvent (SAS) process for cremophor-free formulation. To select hydrophilic polymers that require solubilization for paclitaxel, we evaluated polymers and the ratio of paclitaxel/polymers. HP- β -CD was used as a hydrophilic polymer in the preparation of the paclitaxel solid dispersion. Although solubility of paclitaxel by polymers was increased, physical stability of solution after paclitaxel/polymer powder soluble in saline was unstable. To overcome this problem, we investigated the use of surfactants. At 1/20/40 of paclitaxel/hydrophilic polymer/surfactant weight ratio, about 10 mg/mL of paclitaxel can be solubilized in this system. Compared with the solubility of paclitaxel in water (1 μ g/mL), the paclitaxel solid dispersion prepared by SAS process increased the solubility of paclitaxel by near 10,000 folds. The physicochemical properties was also evaluated. The particle size distribution, melting point and amorphization and shape of the powder particles were fully characterized by particle size distribution analyzer, DSC, SEM and XRD. In summary, through the SAS process, uniform nano-scale paclitaxel solid dispersion powders were obtained with excellent results compared with Taxol[®] for the physicochemical properties, solubility and pharmacokinetic behavior.

Key words – paclitaxel, supercritical fluid, Cremophor[®] EL, solid dispersion

파클리탁셀(paclitaxel)은 주목나무의 껍질로부터 추출되어진 diterpenoid계 항암약물로 난소암, 유방암 등에 대하여 임상적 유용성이 가장 높은 것으로 알려져 있으며,¹⁾ 물에 대한 용해도가 약 0.7 μ g/mL 이하로 매우 낮아 난용성 약물로 보고되어 있다.²⁾

현재 임상적으로 사용되고 있는 파클리탁셀 제품인 Taxol[®]은 크레모포어 EL과 무수 알콜이 1:1로 혼합된 용액으로서 사용되어지고 있으나, 신독성, 신경독성 및 과민반응으로 인하여 임상적사용에 어려움이 따르는데 이는 가용화

제로 사용된 크레모포어 EL 때문인 것으로 알려져 있다. 이러한 과민반응을 최소화시키기 위해 텍사메티손과 같은 코르티코스테로이드나, 시메티딘, 라니티딘 등의 H₂길항제 등으로 전처치 한 후에 사용되도록 권장되고 있다, 이러한 전처치에도 불구하고 그 과민성은 때로 심각한 부작용을 유발하여 생명에 영향을 끼치기도 하므로 임상적 사용이 제한될 수 있다.¹⁾

따라서 궁극적으로 크레모포어가 배제된 안전한 파클리탁셀 주사제형의 개발이 필요하며, 주사제형으로 리포솜,³⁾ 마이셀,⁴⁾ o/w 에멀전,^{5,6)} 사이클로덱스트린 복합체⁷⁾ 및 solid lipid nanoparticles⁸⁾ 등의 약물 수송체 내에 파클리탁셀을 봉입시켜 주사제를 개발하고자 하는 연구들이 많이 보고되

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 053)810-2824, E-mail : woojongsoo@ynu.ac.kr

어 왔다. 또한 초임계유체(supercritical fluid)를 이용하여 마이크로입자를 제조한 연구들도 보고되어 있으나^{9,11)} 이는 수 불용성 고분자를 주로 사용하여 제조하였으며, 본 실험에서는 물에 쉽게 용해될수 있게 수용성인 부형제만을 사용하여 초임계 유체¹²⁻¹³⁾를 이용하여 고균질의 nm크기의 나노입자를 제조하여 크레모포어 EL을 사용하지 않는 새로운 수용성 파클리탁셀 주사제를 개발하고자 하였다. 기본차방으로는 고분자/계면활성제를 사용하여 제조하였으며 제조방법은 SAS (supercritical fluid antisolvent technique)방법을¹⁴⁻²⁰⁾ 사용하였다.

그리고 제조되어진 고체 분산체의 입자 크기, 형태, DSC, XRD, 용해도를 측정하였으며 흰쥐를 대상으로 약물동태학적 평가를 실시하였다.

실험 방법

시약

파클리탁셀(C₄₇H₅₁NO₁₄)은 미국 DMF획득 원료인 Natural pharmaceuticals사로부터 구입하였고, HP-β-Cyclodextrin, polyvinyl pyrrolidone은 ISP(미국), polyoxyl 40 hydrogenated castor oil(HCO-40[®]), polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer (Lutrol[®])은 BASF(독일), polyoxyethylene 40 stearate (Myrij[®]52S), polysorbates (Tween[®])은 Uniqema (Spain), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC 2910), hydroxypropyl cellulose (HPC-L), hydroxypropyl methylcellulose phthalate(HPMCP)은 shinetsu chemical(일본)을 통하여 각각 얻었다. 그 외의 시약은 1급 시약을 사용하였다.

파클리탁셀 함유 고체분산체의 제조(P-SD)

본 파클리탁셀 고체분산체(P-SD)에 사용된 SAS제조법의 모식도를 Figure 1에 나타내었다. 약물/고분자 용액은 dichloromethane과 ethanol(60:40w/w%)용액을 이용하여 3% 용액으로 제조하였다. 스텐레스로 제조된 vessel(V=92.4 cm³, I.D=2.9 cm, H=14 cm, Greentek 21, 한국)에 CO₂를 시린지 펌프(ISCO Model 260D, USA)를 이용하여 주입한 후 40°C, 103 bar 압력으로 조정하여 초임계 상태를 만든다. 이렇게 조정된 초임계 상태의 CO₂(SC-CO₂)에 약물/고분자 용액을 HPLC펌프(Nihon seimitsu kagaku. Co. Ltd. 일본)로 vessel에 capillary노즐을 통해 주입한다.

CO₂의 유속과 약물/고분자 용액의 유속은 각각 약 10 mL/min와 0.3 mL/min이었다. 약물/고분자 용액이 노즐을 통해 SC-CO₂에 분사되면서 유기용매는 신속히 제거 되어 침전이 생성되면서 미세한 입자를 생성시킨다. 제거된 유기용

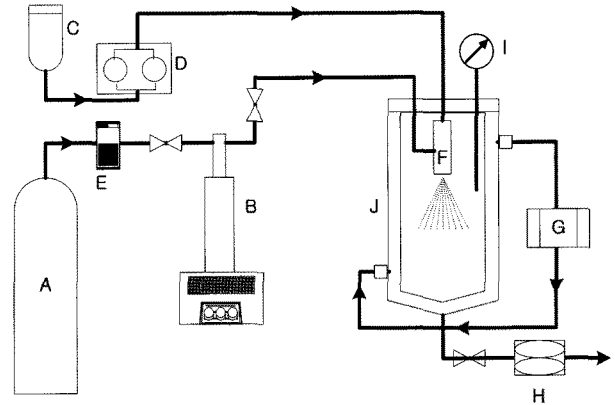
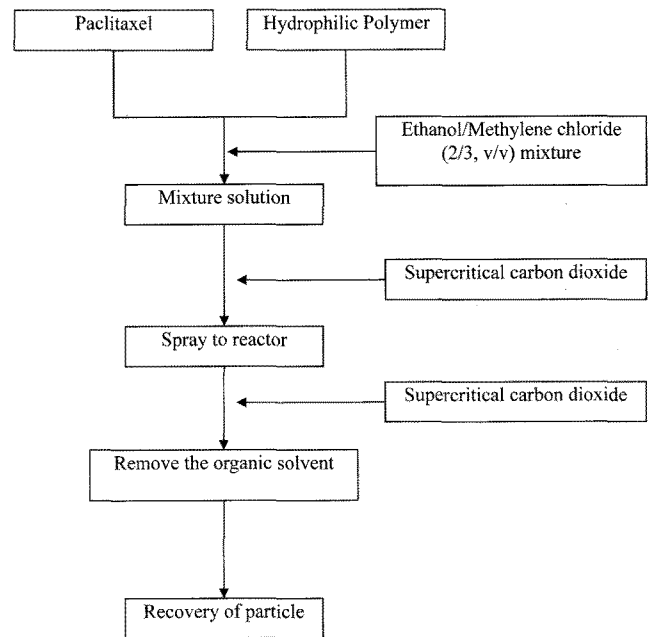


Figure 1—Schematic diagram of a SAS equipment (A: CO₂ storage tank, B: CO₂ pump, C: Drug/polymer solution, D: Solution pump, E: CO₂ cooler, F: Nozzle, G: Heat circulator, H: Back pressure regulator, I: Pressure gage, J: Reactor(Particle formation vessel)).



Scheme I—Preparation of paclitaxel solid dispersion using supercritical fluid process.

매가 혼합된 SC-CO₂는 back-pressure regulator(Tescom, model 26-1723-24-194, 미국)를 통해 제거된다. 또한, 이 제거된 양 만큼의 CO₂가 vessel안에 항상 같은 양만큼 보충되어 같은 조건의 초임계 상태를 유지할 수 있도록 조정한다. 마지막으로 얻어진 P-SD 입자의 잔류 유기용매를 제거하기 위한 세척 단계에서는 CO₂의 유속과 양은 각각 10 mL/min, 100 mL이었다. 그리고 얻어진 P-SD의 입자의 수득을 위해 vessel의 압력을 대기압 상태로 천천히 조정후 vessel의 벽과 바닥에 있는 입자를 조심스럽게 수집하여 P-SD를 제조한다. 이상의 제조 방법을 간단히 scheme I에 나타내었다.

파클리탁셀의 분석

HPLC분석조건 - 약물의 함량 및 용해도시험은 Hitachi HPLC(Hitachi, Tokyo, 일본)를 사용하였다. Hitachi L-7100 펌프, L-7400 UV/Vis 검출기, L-7200자동시료주입기를 이용하였으며, 이동상은 50% 아세토니트릴, 유속은 1 mL/min, 파장은 UV228nm, 칼럼은 Inertsil® ODS-2 column(4.6×150 mm, 5 μm, GL science, 일본)을 사용하였고, 주입량은 20 μL로 하였다.

HPLC/MS분석조건 - 생체시료의 분석은 Waters Alliance HT chromatography system(Waters corp., Milford, MA, USA)를 이용하였다. 칼럼은 Waters XTerra® MS C¹⁸ column (4.6×150 mm, 3.5 μm, Waters corp., Milford, MA, USA), 이동상은 아세토니트릴:물:10 mM NH₄OAc (46:47:7, v/v), 주입량은 10 μL, 칼럼온도는 40°C, 유속은 0.2 mL/min에서 정량 하였다. 이온검출은 Waters ZQ 4000 mass spectrometer를 이용하여 ESI(electrospray ionization) mode로 데이터를 얻었으며, cone voltage는 25 V, capillary voltage는 3.0 KV로 하였다. 파클리탁셀과 내부표준물질(econazole nitrate)의 수소화된 분자이온은 m/z 854.3과 383.1이었다.

P-SD의 입자분석

파클리탁셀 고체분산체(P-SD)의 입자크기는 광산란장치(Laser diffraction particle size analyzer(Model SALD-2001, Shimadzu Co., 일본)를 사용하여 증류수를 사용하여 분산시켜 측정하였다.

SEM(Scanning electron micrograph analysis)

파클리탁셀 고체분산체(P-SD)의 입자 상태 및 표면을 관찰하기 위해 주사현미경(FEI company, model:XL30ESEMFEQ 미국)을 이용하여 분석하였다, SEM관찰을 위한 준비과정으로 탄소테이프 위에 샘플을 고정하여 아르곤 가스하에 백금-팔라듐코팅을 90초간 실시 하였다. 코팅된 시료는 20.0 KV에서 관찰했다.

DSC(Differential scanning calorimetry analysis)

파클리탁셀 고체분산체(P-SD)의 열역학적 변화를 관찰하기 위해 시차주사열량계(Rheometric scientific, model: DLOS, 영국)를 이용하여 분석하였다. 검체는 약 3 mg을 알루미늄재질의 용기에 담아 뚜껑을 덮은 상태에서 질소를 70 ml/min의 양으로 분사하는 조건에서 10°C/min의 승온 속도로 30에서 250°C범위에 걸쳐 분석하였다.

XRD(X-ray diffraction analysis)

파클리탁셀 고체분산체(P-SD)의 결정학적 구조를 X선 회절기(Bruker D8 FOCUS high resolution powder diffractometer, Bruker AXS, 독일)를 이용하여 분석하였다. X선회절은 0.3 mm의 투명한 유리기판에 일정량의 시료를 충분히 적층하여 배향이 발생하지 않도록 4도/min의 속도로 5-40도 범위내에서 40 mA, 40 KV조건으로 측정하였다.

용해도 측정

파클리탁셀 고체분산체(P-SD)의 S_{max}(maximum solubility)는 1 mL eppendorf tube에 과량의 고체분산체(파클리탁셀로서 약 10 mg 해당량)를 정제수에 넣고 25도에서 30분간 격렬히 교반한 후(Glas-Col multi-pulse vortex; motor 30, pulse 30) 여액을 0.45 μm필터로 여과 후 여액을 에탄올로 희석한 후 분석한다. S_{eq}(equilibrium solubility)는 1 mL eppendorf tube에 과량의 고체분산체(파클리탁셀로서 약 10 mg 해당량)를 정제수에 넣고 25도에서 5시간 격렬히 교반한 후(Glas-Col multi-pulse vortex; motor 30, pulse 30) 37도에서 24시간동안 60 rpm의 교반조건에서 교반 후 여액을 0.45 μm필터로 여과 후 여액을 에탄올로 희석한 후 분석한다.

랫트에서 in vivo체내 동태 실험

Sprague-Dawley 계열의 수컷 흰쥐(체중 250 g, Samtacho, 한국)을 대상으로 시험전 10시간 이상 절식상태에서 에틸로 가볍게 마취하여 좌우 대퇴동, 정맥에 폴리에틸렌 튜브를 삽관하였다. 파클리탁셀로서 6 mg/kg의 용량으로 정맥투여하고, 동맥에서 0.5 mL 채혈하였다. 채혈시간은 0, 1, 5, 15, 30, 60분 및 2, 3, 5, 7, 24시간동안 채혈하였다. 채혈된 혈액을 원심분리하여 얻어진 혈장 0.2 mL에 0.2 mL 내부표준 용액(0.2 μg/mL in acetonitrile)을 가하고 5분간 vortexing하고 제단백한후 얻어진 상정액 0.2 mL에 10 mM NH₄OAc (pH 3.5) 0.2 mL를 가해서 5분간 vortexing하고 원심분리후 상정액으로 10 μL를 LC-MS에 주입하여 분석하였다. 기타 pharmacokinetic parameter는 nonlinear least squares regression program WinNonlin (Pharsight, Cary, NC, USA)을 사용하여 non-compartmental method로 분석하였다.

결과 및 고찰

P-SD의 처방을 위한 고분자의 선택

난용성인 파클리탁셀의 용해도를 증가시키기 위한 목적의 P-SD 제조를 위한 최적의 고분자를 선택하기 위해 수용성

Table I—Solubility of Paclitaxel/polymer Solid Dispersion^{a)} with a Various Polymer at 25°C

Type of polymer ^{b)}	Solubility ^{c)} in water (µg/mL)	
	S _{max}	S _{eq}
No polymer	0.6	<0.6
HP-β-CD	22	9
HPMC 2910	21	11
PVP K-12	11	<0.6
HPC-L	13	<0.6
PVP C-30	8	<0.6

^{a)}SCF-treated condition setted at temperature 40°C and pressure 1,200 psi.

^{b)}The ratio of paclitaxel to hydrophilic polymers is 1 to 3

^{c)}Data are expressed as mean value (n=3).

Table II—Solubility and Precipitation Time of Paclitaxel/polymer/surfactant Solid Dispersions^{a)} with Various Surfactants at 25°C

Type of surfactants ^{b)}	Solubility ^{c)} in water (S _{max} , µg/mL)	Precipitation time ^{d)} (hrs)
No surfactant	190	0.5
Tween [®] 80	15,360	10
Tween [®] 20	7,080	10
Myrj [®] 52	11,440	48
Brij [®] 35	3,400	16
Cremonophor EL	12,800	62
HCO-40	13,800	70

^{a)}SCF-treated condition setted at temperature 40°C and pressure 1,200 psi.

^{b)}Polymer fixed with a HP-β-CD and paclitaxel, polymer to surfactant ratio is 1, 20 to 40.

^{c)}Solubility is expressed as the maximum solubility (S_{max}) in water. Data are expressed as mean value (n=3).

^{d)}Precipitation test was carried out paclitaxel concentration having 1,000 µg/mL in water. Data are expressed as mean value (n=3).

고분자인 HPMC(hydroxypropyl methyl cellulose), HP-β-CD(hydroxypropyl-β-cyclodextrin), HPC-L(hydroxypropyl cellulose), PVP(polyvinyl pyrrolidone)를 약물:고분자의 비 1:3의 비로 제조한 후 용해도 시험을 실시하였다. (고분자의 비는 분무 가능한 점도를 고려하여 모두 동일한 비로 사용하였다.) 용해도 시험 후 30분 후에 측정된 용해도를 S_{max}로 하고 24시간 후에 측정된 용해도를 S_{eq}로 하여 Table I에 나타내었다. 파클리탁셀 원료자체의 용해도가 0.7 µg/mL로 초임계 처리한 원료자체의 용해도와 큰 차이를 나타내지 않는 것으로 볼 때 파클리탁셀은 원료만을 사용했을 시 입자 크기에 크게 영향을 받지 않음을 알 수 있었다. 반면 고분자를 첨가하여 조제 시 S_{max}와 S_{eq}의 용해도 차이가 전반

적으로 큰데 이는 파클리탁셀이 가용화되어 초기에 높은 용해도를 가지나 바로 시간이 경과함에 따라 재결정되어 침전을 형성하여 용해도가 저하되는 것으로 확인되었다. 그러나 이중에서 HPMC 및 HP-β-CD의 경우가 S_{eq}가 9~11 µg/mL, S_{max}가 21~22 µg/mL로 초기용해도 및 평형용해도가 현저히 증가함을 알 수 있었다. 따라서 P-SD를 제조하기 위한 최적의 고분자로 주사 가능한 부형제인 HP-β-CD를 선택하였다.

P-SD의 처방을 위한 계면활성제의 선택

파클리탁셀의 용해도를 증가시키기 위한 고분자의 사용 외에도 추가적으로 용해도의 증가 및 이 용액의 재결정 방지 등 안정화를 위해 주사 가능한 계면활성제를 선택하기 위해 고분자는 HP-β-CD를 사용하여 약물:고분자:계면활성제를 1:20:40의 비로 제조한 후 용해도 시험 및 재결정시간을 측정하였다.(Table II) 여기서 S_{max}를 용해도 지표로 삼은 것은 주사제 제조시 처음에 목적하는 용해도로 일단 용해되어야 하고 방치시 재결정이 되는 시간을 측정함으로써 주사제 제조시의 물리적 안정성을 검토하기 위함이다. 여기서 계면활성제를 첨가시 용해도가 약 70배 이상 증가하였는데 특히 polysorbate를 사용한 경우가 양호하였다. 그러나 이 경우는 재결정 시간이 빨라 용액의 안정성이 좋지 못 하였는데, 반면 HCO-40을 선택한 경우는 재결정 시간이 연장되어 용액의 안정성이 현저히 증가하여 바람직한 계면활성제로 선정하였다.

입자분석

다양한 고분자를 사용하여 제조된 P-SD의 입자분석결과를 Table III에 나타내었다. P-SD의 평균 입자크기는 0.37~5.70 µm 범위의 크기였다. P-SD의 입자크기가 감소할수록

Table III—Particle Size Distribution of Paclitaxel/polymer Solid Dispersions^{a)} Powders with a Various Polymer^{b)}

Type of polymer	Mean particle size (µm)
HP-β-CD	0.71
HPMC 2910	0.64
PVP K-12	1.65
PVP K-25	3.38
PVP C-30	4.25
PVP K-90	5.70
HPC-L	0.77
HP-β-CD : HCO-40 ^{c)}	0.37

^{a)}SCF-treated conditions setted at temperature 40°C and pressure 1200 psi.

^{b)}The ratio of paclitaxel to hydrophilic polymers is 1 to 3.

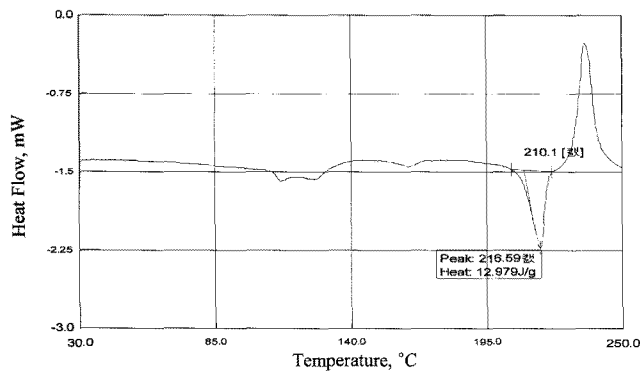
^{c)}The ratio of hydrophilic polymers to surfactant is 1 to 3.



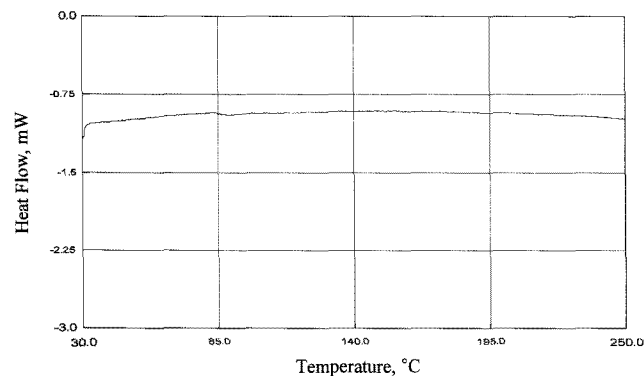
Figure 2—SEM micrographs of paclitaxel raw material, 3500× (A) and paclitaxel solid dispersion, 10000× (B).

용해도가 높다는 것을 앞의 용해도결과에서 비교할수 있었다. 특히 HPMC 2910과 HP-β-CD를 사용한 P-SD의 경우가 다른 고분자를 사용한 경우에 비해 작은 입자크기를 나타내었는데 이 고체분산체가 가장 높은 용해도를 나타내었음을 앞의 결과에서 확인할 수 있었다. HP-β-CD와 HCO-40이 동시에 사용된 경우는 평균입자크기가 0.37 μm로 가장 작은 입자크기를 나타 내었다. 반면, PVP의 grade별 시험에서는 K-12, K-25, K-30, K-90을 사용한 경우가 각각 평균

입자가 1.65, 3.38, 4.25, 5.7 μm로 증가하였는데 이는 PVP의 분자량이 높아질수록 분무시에 점도가 높아 입자크기가 증가하는 것으로 예측되었다. 추가적으로 PEG6000과 HPMCP를 사용한 경우는 입자를 얻을수가 없었는데 이는 유기용매에 대해 이 고분자들이 친화성이 높아 초임계상태에서도 결정화되지 않아 입자를 생성시키지 못하는 것으로 생각되었다. 반면 HPC-L의 경우는 평균입자가 0.77 μm를 나타내었다.



A



B

Figure 3—Typical DSC curve paclitaxel raw material (A) and paclitaxel solid dispersion (B).

SEM

P-SD 및 순수한 파클리탁셀 원료의 입자의 SEM micrograph를 Figure 2에 나타내었다. 원료 파클리탁셀은 긴 바늘모양의 결정형 입자였으며(A), 반면 SCF처리된 P-SD(B)는 구형에 가까운 불규칙한 모양의 입자덩어리가 형성 되었음을 확인할 수 있었다. 입자의 크기가 감소하고 표면적이 증가되었음을 확인할 수 있었다.

DSC 및 XRD

Figure 3에 differential scanning calorimetry (DSC) thermogram의 결과를 나타내었다. 순수한 파클리탁셀 원료는 약 216.6°C에서 흡열피크를 나타내었으며, 12.979 J/g의 enthalpy를 나타내었다. 반면 SCF처리된 P-SD의 경우는 흡열피크를 나타내지 않았다. 따라서 결정형에서 에너지상태가 높은 완전한 무정형으로 변화했음을 보여주어 원료자체에 비해 용해도가 증가한 앞의 결과와 일치하였다. XRD의 경우도 Figure 4에서 처럼 파클리탁셀 원료자체의 경우는 결정성 입자특유의 많은 diffraction peak가 관찰되었다. 반면 P-SD는 어떤 diffraction peak도 관찰되지 않아 무정형의 물질이 형성되었음을 확인할 수 있었다. 앞의 DSC결과와 같은 결과를 나타내어 P-SD는 원료 파클리탁셀에 비해 결정성이 감소하여 무정형을 나타내어 높은 용해도를 나타낸 앞의 결과와 일치하였다.

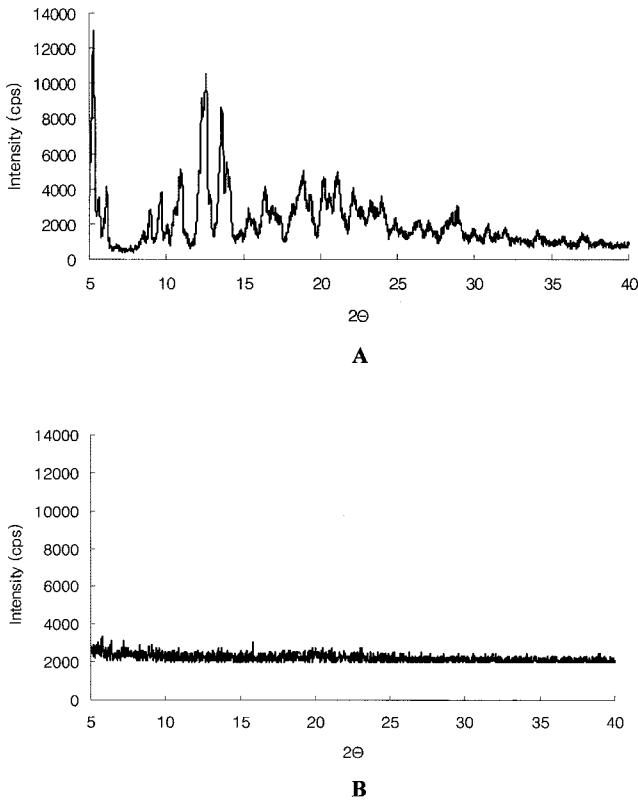


Figure 4—X-ray diffraction patterns of paclitaxel raw material (A), and paclitaxel solid dispersion (B).

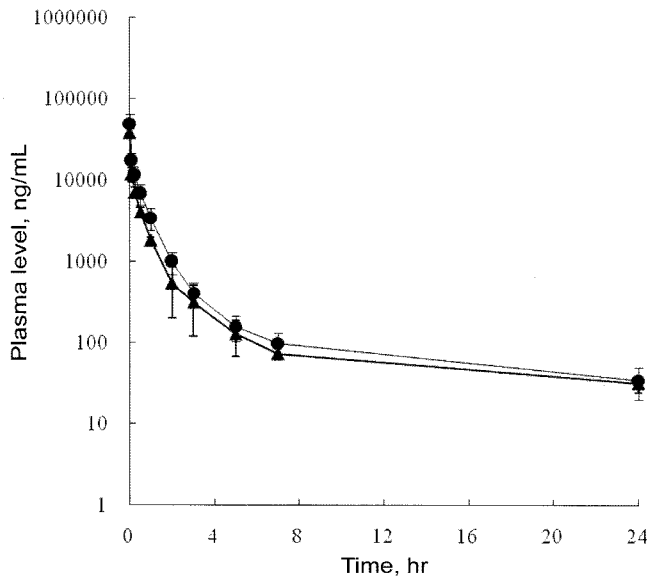


Figure 5—Time courses of paclitaxel level in rat plasma after I.V. administration of 6 mg/kg dose of Taxol® (●) and paclitaxel solid dispersion (▲) in male S.D. rats, respectively. Mean±S.E. (n=5).

Pharmacokinetic studies

시판품인 Taxol® (BMS) 주사제와 P-SD제제를 6 mg/kg

Table IV—Average Non-compartmental Pharmacokinetic Parameters of Paclitaxel Obtained after I.V. Administration of Paclitaxel Solid Dispersion and Taxol® in Male S.D. Rats

Parameters	Taxol® (6 mg/kg)	Paclitaxel solid dispersion
		(6 mg/kg)
t _{1/2} (hr)	9.2±0.9	11.4±1.8 [†]
T _{max} (hr)	0.017±0.000	0.017±0.000
C _{max} (ng/mL)	49,273.0±14,784.8	39,577.7±9,363.2
Cl _{last} (ml/hr·kg)	417.3±177.1	570.6±174.1
AUC _{all} (ng·hr/mL)	15,330.1±4,515.5	10,524.7±3,272.2
AUC(ng·hr/mL)	15,801.3±4,742.8	11,029.3±3,365.9
AUMC _{last} (ng·hr ² /mL)	23,677.4±8,461.8	17,970.1±4,734.9
AUMC(ng·hr ² /mL)	41,464.3±17,375.3	38,233.6±9,200.2
MRT _{last} (hr)	1.5±0.1	1.7±0.1

[‡]All values are expressed as mean±S.E. (n=5)

[†]Significantly different from Taxol® injection at p<0.05.

용량으로 S.D. rat에 정맥투여 한 후 혈중농도 추이곡선을 Figure 5에 나타내었다. 약물동태학적 파라미터는 Table IV에 제시 하였다. Taxol®의 경우에 AUC_{all}, C_{max}, t_{1/2}, Cl_{last} 및 MRT가 각각 15,330.1±4,515.5 ng·hr/mL, 49,273.0± 14,784.8 ng/mL, 9.2±0.9 hr, 417.3±177.1 mL/hr·kg 및 1.5 ±0.1 hr 이었고, P-SD의 경우는 10,524.7±3,272.2 ng·hr/mL, 39,577.7 ±9,363.2 ng/mL, 11.4±1.8 hr, 570.6±174.1 mL/hr·kg 및 1.7±0.1 hr를 각각 나타내었다. t_{1/2} parameter에서 유의성 있는 차이를 나타내었지만 실제 투여시 임상적 유의성에 영향을 줄만큼의 유의성 있는 차이를 나타내지는 않았다. 향후 추가적인 조직분포 시험등을 실시하여 조직에서의 파클리탁셀의 분포시험을 실시할 예정이다.

결 론

파클리탁셀을 크레모포어®EL을 사용하지 않고 초임계 상태에서 SAS방법으로 고균질의 고체분산체를 파클리탁셀:고분자:계면활성제를 사용하여 효과적으로 제조할수 있었으며 그 최적의 비는 1:20:40이었고 물에 대한 용해도를 약 10 mg/mL 이상까지 가용화 시킬수 있었다. 파클리탁셀 원료 자체의 물에 대한 용해도가 약 1 µg/mL 이하인 점을 감안 하면 초임계 유체공정기술을 통한 제제화로 물에 대한 용해도를 약 10,000배 이상 향상시킨 결과를 나타내었다. 이렇게 조제된 고체분산체에 대해 물리화학적 특성도 평가 되었는데 평균입자의 분석, DSC, XRD, SEM을 이용해 제조된 고체분산체가 1 µm 이하의 나노크기였으며 무정형입자를 형성함을 확인할수 있었다. 또한 제조된 고체분산체로 SD 랫

트에서 정맥투여후 약물동력학적 평가를 실시한 결과 기존 탁셀제제와 유사한 결과를 나타내어 향후 시판 탁셀제제를 대체투여 가능할것으로 예측 되었다.

감사의 말씀

이 논문은 2008년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. R01-2008-000-10244-0).

참고문헌

- 1) C. Spencer and D. Faulos, Paclitaxel ; A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the treatment of Cancer, *Drugs*, **48**, 794-847 (1994).
- 2) A. Mathew, M.R. Mejillano, J.P. Nath, R.H. Himes and V.J. Stella, Sythesis and evauation of same water souble prodrugs and derivatives of taxol with antitumer activity, *J. Med. Chem.*, **35**, 145-151 (1992).
- 3) M. Schimitt Sody, S. Krasnici, B. Sauer, B. Schulze, M. Teifel, U. Michaelis, K. Maujoks and M. Dellian, Neovascular targeting therapy : paclitaxel encapsulated in cationic liposome improves antitumoral efficacy, *Clin. Cancer Res.*, **6**, 2335-2341 (2003).
- 4) S.C. Kim, D.W. Kim, Y.H. Shin, J.S. Bang, H.S. Oh and S.W. Kim, In vivo evaluation of polytaxel formulation : toxicity and efficacy, *J. Control. Release*, **72**, 191-202 (2001).
- 5) B.B. Lundberg, V. Risovic, M. Ramaswamy and K.M. Wasan, A lipophilic paclitaxel derivate incorporated in a lipid emulsion for parenteral administration, *J. Control. Release*, **86**, 93-100 (2003).
- 6) A.O. Nornoo, D.W. Osborne and D.S. Chow, Cremophor-free intravenous microemulsion for paclitaxel I: Formulation, cytotoxicity and hemolysis, **349**, 108-116 (2008).
- 7) S. Alcaro, C.A. Ventura, D. Paolino, D. Battaglia, F. Ortuso, L. Cattel, G. Puglisi and M. Fresta, Preparation, characterization, molecular modeling and in vitro activity of paclitaxel-cyclodextrin complexes, *Bioorg. Med. Chem. Letto*, **12**, 1637-1641 (2002).
- 8) M.K. Lee, S.J. Lim and C.K. Kim, Preparation, characterization and in vitro cytotoxicity of paclitaxel loaded sterically stabilized solid lipid nanoparticles, *Biomaterials*, **28**, 2137-2146 (2007).
- 9) Kang Y, Wu J, Yin G, Huang Z, Liao X, Yao Y, Ouyang P, Wang H and Yang Q. Characterization and biological evaluation of paclitaxel-loaded poly(l-lactic acid) micro-particles prepared by supercritical CO₂, *Langmuir*, **24**, 7432-7441 (2008).
- 10) Kang Y, Yin G, Ouyang P, Huang Z, Yao Y, Liao X, Chen A and Pu X. Preparation of PLLA/PLGA microparticles using solution enhanced dispersion by supercritical fluids (SEDS), *J Colloid Interface Sci.*, **322**, 87-94 (2008).
- 11) Lee LY, Wang CH and Smith KA, Supercritical antisolvent production of biodegradable micro- and nanoparticles for controlled delivery of paclitaxel, *J Colloid Release.*, **125**, 96-106 (2008).
- 12) S. Palakodaty and York, P. Phase, Behavioral effects on particle formation processes using supercritical fluids, *Pharm. Res.*, **16**, 976-985 (1997).
- 13) Kim MS, Kwon YJ, Lee S, Lee TW and Hwang SJ, Preparation and Evaluation of Paclitaxel Nano- and Microparticle by Supercritical Antisolvent Precipitation Process, CRS 2004 Annual Meeting, 31st Annual Meeting & Exposition, June 12-16, 2004, Honolulu, Hawaii, United States of America.
- 14) S.D. Yeo, P.G. Debenedetti, S.Y. Patro and T.M. Przybycien, Secondary structure characterization of microparticulate insulin powders, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 1651-1656 (1994).
- 15) N. Elvassore, M. Baggio, P. Pallado and A. Bertucco, Production of different morphologies of biocompatible polymeric materials by supercritical CO₂ antisolvent technologies, *Biotechnol. Bioeng.*, **73**, 449-457 (2001).
- 16) P.M. Gallagher, M.P. Coffey, V.J. Krukonis and N. Klasutis, GAS antisolvent recrystallization: new process to recrystallize compounds in soluble and supercritical fluids, *Am. Chem. Symp. Ser.*, No 406 (1993).
- 17) J.W. Tom and P.G. Debenedetti, Particle Formulation with Supercritical fluids—A Review, *J. Aerosol. Sci.*, **22**(5), 555-5 (1991).
- 18) D.H. Won, M.S. Kim, S.B. Lee, J.S. Park and S.J. Hwang, Improved physicochemical characteristics of felodipine solid dispersion particles by supercritical anti-solvent precipitation process, *Int. J. Pharm.*, **301**, 199-208 (2005).
- 19) Q. Xu, B. Han and H. Yan, Precipitation polymerization of methyl methacrylate in tetrahydrofuran with compressed CO₂ as antisolvent, *J. Appl. Polym. Sci.*, **8**, 2427-2433 (2003).
- 20) S.D. Yeo, G.B. Lim, P.G. Debenedetti and H. Bernstein, Formation of microparticulate protein powders using a supercritical fluid antisolvent, *Biotechnol. Bioeng.*, **41**, 341-346 (1993).