

덱사메타손이 봉입된 지질나노입자의 제조: 지질의 종류와 함량 변화에 따른 지질나노입자의 특성

정석현* · 이정은 · 성하수 · 신병철
한국화학연구원 생체분자전달제어팀
(2006. 7. 20 접수)

Preparation of the Dexamethasone-incorporated Lipid Nanosphere: Characteristics of Lipid Nanosphere by Varying Species and Ratio of Lipid

Suk Hyun Jung*, Jung Eun Lee, Hasoo Seong, Byung Cheol Shin

Bioactive Molecules Delivery & Control Team, Korea Research Institute of Chemical Technology,
100 Jang Dong, Yuseong, Deajeon 305-343, Korea
(Received July 20, 2006)

요 약. 코르티코스테로이드계열 약물인 덱사메타손은 효과적인 염증치료제이다. 그러나 난용성 약물로써 수용액에서 주사제로 가용화가 어렵다. 따라서 본 연구에서는 덱사메타손을 수용액상에서 주사제로 가용화하기 위해서 지질로 만들어진 나노입자에 덱사메타손을 봉입하여 체내투여 시 약물을 서서히 방출할 수 있는 약물전달체를 제조하고자 하였다. 지질나노입자는 인지질, 콜레스테롤 그리고 양이온성 지질을 사용하여 자발 유화 용매확산법에 의해 제조하였다. 지질나노입자는 다양한 지질 종류와 지질의 함량에 따라서 봉입효율, 입자 크기 그리고 표면전하와 같은 물리적 특성을 평가하였다. 입자의 크기는 80~120 nm 였으며, 봉입효율은 80% 이상의 높은 효율을 보였다. 인지질의 지방쇄의 길이가 길수록 봉입효율은 증가하였고, 콜레스테롤의 함량과 봉입효율은 반비례하였다. 나노지질입자는 양이온성 지질 없이는 형성되지 않았으며 양이온성 지질의 함량에 따라서 봉입효율은 증가하였다. 덱사메타손이 봉입된 지질나노입자는 난용성 약물을 주사제로 가용화 할 수 있는 새로운 약물전달체로써의 가능성을 기대하는 바이다.

주제어: 지질나노입자, 자발 유화 용매확산법, 난용성 약물, 덱사메타손

ABSTRACT. Though the corticosteroid drug dexamethasone is an efficacious antiinflammatory drug, it is difficult to formulate in an injectable formulation due to its poor aqueous solubility. A lipid-based nanosphere formulation containing dexamethasone was designed for solubilization of the drug in aqueous solution and sustained release of the drug from the nanosphere. The lipid nanospheres, composed of phospholipid, cholesterol and cationic lipid, were prepared by self emulsification-solvent diffusion method followed by diafiltration. Physicochemical characteristics such as mean particle diameter, zeta potential and drug loading efficiency of the lipid nanospheres were investigated according to the variation of either the kind of lipid or the lipid composition. The lipid nanospheres had a mean diameter 80-120 nm and dexamethasone loading efficiency of greater than 80%. The drug loading efficiency increased with the increase of the length of aliphatic chain attached to the phospholipid. However, the drug loading efficiency was inversely proportional to the increase of cholesterol content in the lipid composition. The lipid nanosphere could not be prepared without the use of cationic lipid and the drug loading efficiency was proportional to the increase of cationic lipid content. The lipid nanospheres containing dexamethasone are a promising novel drug carrier for an injectable formulation of the poorly water-soluble drugs.

Keywords: Lipid Nanosphere, Spontaneous Emulsification-solvent Diffusion, Poorly Water-soluble Drug, Dexamethasone

서 론

입자성 약물전달체는 오일, 지질, 계면활성제 또는 천연 및 합성 고분자를 사용하여 제조되는 에멀전, 리포솜, 마이크로 입자 또는 나노입자 형태의 구조체로 정의된다.¹ 에멀전은 오일 액적(droplet)에 약물을 봉입시키고 이를 양친성(amphiphilic) 계면활성제를 이용하여 분산시킨 구조체로서 난용성 약물의 용해에 매우 효과적이나 물리적 안정성이 낮은 단점이 있다. 리포솜은 인지질(phospholipid) 이중층으로 형성되는 매우 작은 크기의 소포체(vesicle)로서 리포솜의 내부 수상에 독성이 심한 약물을 봉입하여 부작용을 줄이고 혈중에서 오랜 시간동안 순환할 수 있도록 제조한 구조체이나 리포솜의 불안정성, 약물의 유출, 대식세포(macrophage)의 식작용에 의한 손실 등의 단점을 가지고 있다. 고분자 마이크로입자 또는 나노입자는 비분해성 또는 분해성 고분자 물질을 사용하여 제조되는 구조체로서 약물의 방출 조절, 타게팅(targeting) 등에 유리하나 고분자 자체의 세포독성과 대량생산 등의 문제점이 있다. 최근 이러한 약물 전달체의 불안정성과 낮은 약물 봉입의 문제를 극복할 수 있는 새로운 구조체로서 지질 나노입자(lipid nanoparticle)가 활발히 연구되고 있다. 지질 나노입자는 상온에서 고체 상태인 지질을 고온에서 약물과 혼합하여 균일한 상을 제조하고 이를 서서히 냉각하여 약물이 지질 결정사이에 고체 용액(solid solution) 상으로 존재하는 구조체를 말한다. 계면 활성제를 이용하여 지질 나노입자의 안정성을 향상시키거나 오일을 이용하여 약물의 봉입율을 증진시키는 연구가 시도되고 있다.

관절염은 주로 노화나 비만 등으로 인해 연골의 퇴화와 마모로 발생하는 퇴행성 관절염(degenerative arthritis)과 면역력 약화와 세균감염에 의해 발생하는 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)을 특징으로 하는 질환이다. 관절내 염증의 치료가 관절염 치료의 주 대상이며 항염증 효능을 갖는 스테로이드계 약물을 관절강(cavum articulare)에 직접 투여하거나 정맥주사로 투여한다.² 텍사메타손(dexamethasone)은 안구, 피부 및 관절의 염증치료에 효과적인 스테로이드계 약물이다. 그러나 텍사메타손은 우수한 항염증 효과에도 불구하고 주사제로 제조할 때 요구되는 물에 대한 용해도가 낮고 스테로이드 약물이 갖는 부작용인 부신

피질의 기능저하, 당뇨 등의 내분비계 이상, 우울증 및 불면 등의 정신신경계 장애 등의 부작용으로 인해 투여 용법과 용량에 많은 제약이 따르며, 체내에서 빠르게 소실되기 때문에 항염증 작용을 지속시키기 어려운 문제가 있다. 따라서 입자성 약물 전달체에 텍사메타손을 고농도로 봉입하여 수용액에 적정농도 이상으로 텍사메타손을 용해하고, 투여부위에서 약물 전달체로부터 텍사메타손이 지속적으로 방출되도록 함으로써 항염증 효능을 지속시키는 연구가 진행되고 있다.³⁻⁵

본 연구에서는 난용성 약물인 텍사메타손의 가용화를 위하여 인지질, 이온성 지질 및 콜레스테롤을 구성성분으로 하는 지질 나노입자를 자발유화 용매 확산(self emulsification-solvent diffusion)법으로 제조하였다.⁶ 지질 나노입자의 구성성분의 종류와 함량이 나노입자 형성여부, 텍사메타손의 봉입효율 및 지질 나노입자의 안정성에 미치는 영향을 살펴보았다. 인지질의 소수성 꼬리(hydrophobic tail)인 지방족 탄화수소의 길이에 따른 약물 봉입효율의 변화 등을 조사하고, 지질 나노입자의 안정화를 위해 포함되는 콜레스테롤의 함량 변화가 나노입자의 물리적 특성과 약물 봉입효율에 미치는 영향을 조사하였다. 또한 양이온성 지질의 이온강도에 따른 나노입자의 물리적 특성 변화 등을 조사함으로써 지질 나노입자에 난용성 약물의 봉입과 안정화에 요구되는 구성성분의 물리적 특성을 고찰하였다.

실험방법

시약

지질나노입자를 제조하기 위하여 사용된 지질은 1,2-Dimyristoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DMPC), Dimethyldioctadecyl-ammoniumbromide (DDAB), 1,2-Distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-Dioleoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine (DOPE), 1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DPPC), 1,2-Dioleoyl-3-trimethylammonium-propane(DOTAP), L- α -Phosphatidylcholine (soy-Hydrogenated)(HSPC) 및 Cholesterol (CHOL)로서 Avanti Polar Lipids사(Alabaster, AL, 미국)에서 구입하여 사용하였고, 텍사메타손은 Tokyo Chemical Industry사(Tokyo, 일본)에서 구입하여 사용하였다. 모든 용매는 일급 또는 특급시약을 사용하였다.

지질나노입자 제조 및 약물 봉입

텍사메타손이 봉입된 지질나노입자는 유화-용매 확산 방법으로 다음과 같은 과정으로 제조하였다.^{7,9} 인지질, 콜레스테롤 및 양이온성 지질을 7 : 3 : 5의 몰 비율로 고정하고 각각의 지질의 종류를 변화시켜 제조하였다. 인지질은 지방족 탄소수가 각각 14, 16 또는 18인 DMPC, DPPC 또는 HSPC를 사용하였다. 이온성 지질은 DDAB, DOTAP 또는 DOPE를 사용하였으며 콜레스테롤의 함량을 0, 1, 3, 5 및 7몰 비로 실험하였다. 먼저 텍사메타손 40 mg을 8 ml의 메탄올에 용해시켜 텍사메타손 용액을 제조하고, 인지질, 콜레스테롤과 양이온성 지질을 2 ml의 클로로포름에 용해하여 제조한 후 텍사메타손 용액과 지질과 콜레스테롤이 용해된 용액을 혼합하여 10 ml의 용액을 준비하였다. 텍사메타손과 지질이 혼합된 용액을 증류수에 분산시키기 위해 고강도 초음파발생기(Ultrasonicator, Model 500, Fisher scientific, 미국)를 사용해 20 ml의 증류수에 초음파를 조사하면서 지질혼합용액을 2분 동안 23 개이저 주사기를 통해 약 5 ml/min의 속도로 가하여 분산시켰다. 분산된 용액을 다시 30초 간격으로 1분 씩 5회 조사하였고 용액의 온도는 ice-bath를 이용하여 약 4 °C 이하가 되도록 유지하였다. 제조된 25 ml의 분산용액을 감압회전증발농축기를 이용하여 유기용매를 제거하였고 유기용매를 완전히 제거를 위하여 용액의 부피가 10 ml가 될 때까지 증발, 농축하여 텍사메타손이 봉입된 지질나노입자가 분산된 맑은 수용액을 얻었다. 이렇게 얻은 지질나노입자가 들어 있는 수용액은 0.2 μm의 주사여과기로 여과해 지질나노입자의 형성에 참여하지 못한 지질, 콜레스테롤 및 텍사메타손을 제거하였다.

지질나노입자의 크기와 표면전하 측정

제조한 지질나노입자의 크기와 표면전하는 전기영동 광산란측정기 (Electrophoretic light scattering spectrophotometer, ELS-8000, Otuska Electronics, 일본)을 사용하여 측정하였다. 입자의 크기는 제조한 지질나노입자 용액 0.5 ml를 분취하여 2.5 ml의 증류수로 희석해 60°의 산란각에서 25 °C를 유지하면서 측정하였다. 표면전하는 지질나노입자 용액 1 ml를 분취한 후 증류수 9 ml로 희석하여 25 °C, pH 7에서 측정하였다.

지질나노입자의 봉입 효율 측정

지질나노입자에 봉입된 텍사메타손의 봉입효율은 염산페닐히드라진으로 텍사메타손을 발색시킨 후 흡광도를 자외/가시광 분광광도기(Shimadzu UV mini 1240, 일본)로 측정하였다.¹⁰ 염산페닐히드라진시액은 증류수 80 ml와 황산 170 ml를 혼합한 용액 250 ml 중 100 ml를 분취한 용액에 염산페닐히드라진 65 mg을 용해하여 제조하였다. 먼저 검량선 작성은 텍사메타손 1 mg을 에탄올 10 ml에 용해한 용액을 준비하고 이 액의 2 ml를 분취하여 염산페닐히드라진시액 10 ml를 가하여 교반한 후 60 °C에서 20분간 발색반응 시켰다. 반응이 종료된 용액을 상온까지 서서히 냉각시킨 후 흡광도를 측정하여 검량선을 작성하였다. 지질나노입자에 봉입된 텍사메타손의 양은 지질나노입자가 분산된 맑은 수용액을 진공 건조하여 수분을 완전히 제거한 후 염산페닐히드라진시액을 가하여 검량선 작성 시 동일한 방법으로 발색반응 시켰다. 발색반응이 완료된 용액의 흡광도를 최대흡수파장 423 nm에서 측정하고 미리 작성한 검량선과 비교하여 텍사메타손의 농도로 환산하였다. 지질나노입자에 텍사메타손의 봉입효율은 다음 식에 의해 계산하였다.

$$\text{봉입 효율(\%)} = \frac{\text{지질나노입자에 봉입된 텍사메타손의 양}}{\text{지질나노입자 제조 시 사용한 텍사메타손의 양}} \times 100$$

결과 및 고찰

지질나노입자의 물리적 특성

인지질의 종류에 따른 지질나노입자의 형성 여부와 형성된 지질나노입자의 물성 변화를 알아보기 위해 지방족 탄소수가 다른 인지질을 선정하여 지질나노입자를 제조하고 특성을 조사하였다. 인지질, 콜레스테롤 및 양이온성 지질의 비율을 7 : 3 : 5의 몰 비율로 유지하고 인지질의 종류를 변화하여 제조된 지질나노입자의 입자크기, 전하량과 텍사메타손 봉입효율을 측정한 결과를 Table 1에 나타내었다. DMPC를 사용한 경우 지질입자가 형성되지 않았고 HSPC를 사용한 경우 지질나노입자의 크기는 122 nm, 텍사메타손 봉입효율은 76.1%로 가장 높았다. HSPC, DPPC

Table 1. Mean particle diameter, loading efficiency and zeta potential values of the lipid nanospheres

¹⁾ Lipid	Mean particle diameter (nm)	Loading efficiency of dexamethasone(%)	Zeta potential (mV)
HSPC	122±1.62	76.1	52.1
DPPC	120±5.86	50.3	49.2
²⁾ DMPC	-	-	-

¹⁾Mole ratio of lipid : CHOL : DDAB was set to 7 : 3 : 5.

²⁾Physical properties could not be characterized because of formation of lipid aggregates.

및 DMPC는 두 개의 지방족을 갖는 포스타티딜 콜린 (phosphatidyl choline)으로서 그 구조가 유사하지만 지방족 탄소수가 DMPC는 14개, DPPC는 16개 그리고 HSPC는 18개의 탄소를 함유한다. 이 가운데 지질나노입자가 형성되지 않는 DMPC의 경우 가장 짧은 탄소체인을 갖는다. 텍사메타손 봉입효율에서 탄소수가 많은 지방체를 갖는 인지질이 탄소수가 적은 지방체를 갖는 인지질에 비해 높은 것을 알 수 있다. 지질나노입자는 양친성의 인지질이 수용액 내에서 형성하는 지질 이중층이 적층되어 형성되는 다중의 이중층 (multi lamella) 구조를 가지며 이는 인지질의 탄소수가 많을수록 소수성 인력이 증가하여 지질나노입자의 형성에 유리하게 작용할 것으로 생각된다. 또한 텍사메타손과 같은 소수성 약물은 지질 이중층에 형성

된 소수성 영역에 존재하여 지질나노입자에 봉입되는 것으로 생각되며 인지질의 탄소수가 증가할수록 봉입효율이 증가하는 것은 이러한 경향을 반증한다. 한편, 지질나노입자의 안정성을 좌우하는 것은 형성된 지질나노입자가 서로 회합하여 응집하는 것을 효과적으로 억제할 수 있는가에 달려있다.

본 연구에서는 지질나노입자간의 회합을 억제할 수 있는 주성분으로서 양이온성 지질을 이용하여 형성된 입자간의 정전기적 척력을 유도하고자 하였다. 따라서 이온강도가 다른 세 가지 지질 즉 DDAB, DOTAP 및 DOPE를 선정하여 지질나노입자를 제조하고 그 특성을 조사하여 Table 2와 Fig. 1에 결과를 제시하였다. 전기적으로 중성인 DOPE가 지질나노입자를 형성하지 못한 반면 이온성을 나타내는 가지는 DOTAP를

Table 2. Mean particle diameter, loading efficiency and zeta potential values of the lipid nanospheres

¹⁾ Cationic lipid	Mean particle diameter (nm)	Loading efficiency of dexamethasone(%)	Zeta potential (mV)
DDAB	122±1.62	76.1	52.1
DOTAP	151±5.44	63.5	87.1
²⁾ DOPE	-	-	-

¹⁾Mole ratio of HSPC : CHOL : cationic lipid was set to 7 : 3 : 5.

²⁾Physical properties could not be characterized because of formation of lipid aggregates.

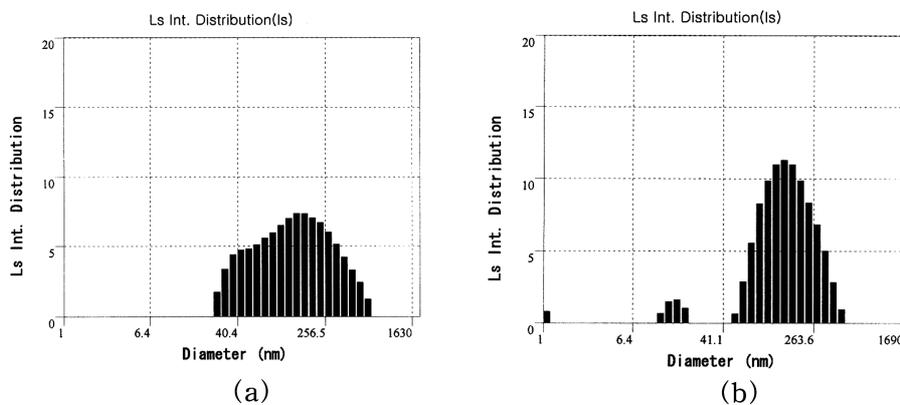


Fig. 1. Particle size distribution of the lipid nanospheres. (a) Mole ratio of HSPC : CHOL : DDAB was set to 7 : 3 : 5. (b) Mole ratio of HSPC : CHOL : DOTAP was set to 7 : 3 : 5.

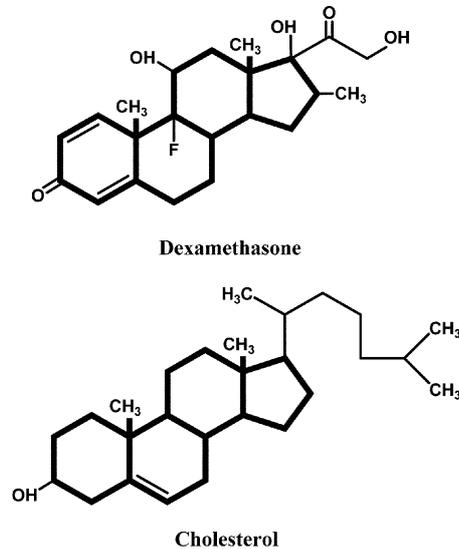
사용한 경우 151 nm의 평균 입자크기를 갖는 지질나노입자가 형성되었고 DDAB를 사용한 경우는 122 nm의 평균 입자크기를 갖는 지질나노입자를 형성하였다. 이상과 같이 지질나노입자의 형성은 사용되는 지질의 이온 강도에 의해 좌우되는데, 이는 이온 강도가 높은 지질을 지질나노입자의 구성 성분으로 사용하는 경우, 나노입자를 형성하는 이중층 사이에 이온 강도가 높은 이온성 지질이 포함됨으로서 지질나노입자간의 전기적 반발력이 발생하여 비이온성 지질을 구성성분으로 하는 지질나노입자가 반데르발스(Van der Waals) 인력에 의해 수십 마이크로미터 크기를 갖는 거대입자가 형성되는 것에 반해 이온강도가 높은 지질을 사용한 나노입자는 이러한 결합력이 약화되기 때문인 것으로 생각된다. 한편, 텍사메타손의 봉입효율은 DOPE에 비해 이온강도가 높은 DDAB와 DOTAP을 사용하였을 경우 76%와 63%의 봉입효율을 보였으며 이는 텍사메타손의 구조 내에 비교적 전자(electron)가 풍부한 2개의 케톤기, 탄소 간 이중결합 및 히드록시기 존재함으로써 양이온성 지질과 정전기적 인력이 형성되기 때문인 것으로 해석된다.

결과적으로 텍사메타손의 봉입효율과 입자크기를 고려하였을 때 인지질로는 지방족 탄소수가 많은 HSPC, 이온성 지질은 이온강도가 큰 DDAB를 사용하는 것이 바람직하며 인지질 : 콜레스테롤 : 양이온성 지질의 몰 비를 7 : 3 : 5로 고정한 조건에서 입자 크기 122 nm, 봉입효율 76.1%인 지질나노입자의 제조가 가능함을 알 수 있었다.

약물 봉입효율과 콜레스테롤 함량과의 관계

지질나노입자의 구성 성분으로서 콜레스테롤은 인지질 이중층 사이에 존재하면서 인지질 분자들 간의 소수성 인력을 강화하여 그 구조를 안정화하는 것으로 알려져 있다. 한편, Scheme 1에 제시한 것처럼 텍사메타손과 콜레스테롤은 유사한 화학 구조를 가지고 있다. 따라서 지질과 콜레스테롤이 나노입자를 형성할 때 텍사메타손은 콜레스테롤과 경쟁적으로 입자 형성에 참여할 것으로 예상하였고 콜레스테롤 함량에 따른 텍사메타손 봉입 효율을 측정된 결과를 Fig. 2에 나타내었다.

전체 지질 중 콜레스테롤이 존재하지 않을 경우 텍사메타손의 봉입효율은 80.3%이었고 콜레스테롤의 함량이 증가 할수록 텍사메타손 봉입효율은 감소하



Scheme 1. Chemical structure of dexamethasone and cholesterol.

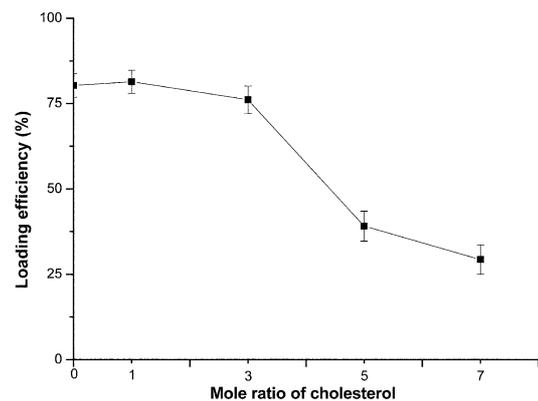


Fig. 2. Loading efficiency of dexamethasone into lipid nanosphere according to the mole ratio of cholesterol in total lipid composition.

며 콜레스테롤의 함량이 지질 전체 19 몰 중 7 몰 비율일 경우 텍사메타손의 봉입효율은 29.3%로 콜레스테롤의 함량과 텍사메타손의 봉입효율은 반비례하였다. 콜레스테롤의 함량이 적으면 적을수록 텍사메타손의 봉입효율이 좋아지지만 콜레스테롤의 양이 너무 적어지면 나노지질입자의 수용액 내에서의 안정성이 저하되어 지질나노입자가 붕괴되거나 약물이 급속히 유출될 수 있다. 텍사메타손은 소수성 약물로써 상대적으로 수용액에서의 용해도가 좋지 않지만 콜레스테롤과 비교하였을 때 상대적으로 친수성이 강

하므로 콜레스테롤의 함량이 낮을수록 덱사메타손이 경쟁적으로 수용액으로 유출되어 입자의 구조가 불안정하게 될 것으로 생각된다. 실제로 콜레스테롤을 사용하지 않은 지질나노입자의 경우 48시간 이내에 지질나노입자로부터 덱사메타손이 유출되어 수용액에서 침전이 형성되는 것을 육안으로 관찰할 수 있었으며 콜레스테롤이 지질 13 몰 중 1 몰 비율로 존재할 경우 약 80 시간까지 안정함을 확인하였다. 또한 전체 지질 중 콜레스테롤이 3 몰, 5 몰 그리고 7 몰의 비율로 존재할 경우 수일이 지나도 지질나노입자는 안정함을 확인하였다. 따라서 덱사메타손의 봉입효율과 지질나노입자의 안정성을 고려할 때 콜레스테롤은 전체 지질 중 20.0 몰 % 이하의 비율이 적정함을 알 수 있었다.

표면전하와 입자의 물리적 특성

나노입자가 갖는 표면전하는 입자의 크기와 안정성에 영향을 미치고 덱사메타손의 극성기와 정전기적 인력이 작용하여 봉입효율에 영향을 미칠 수 있을 것으로 예상하였다. 따라서 HSPC와 콜레스테롤의 몰 비율을 일정하게 고정하고 양이온성 지질인 DDAB 또는 DOTAP의 몰 비율을 달리하여 지질나노입자를 제조하고 입자크기 및 표면전하를 측정할 결과를 Table 3에 나타내었다.

양이온성 지질이 구성성분으로 함유되지 않는 경우 지질나노입자는 형성되지 않았으며, 양이온성 지질이 구성성분으로 포함되어 입자가 전하를 갖기 시작하면서 지질나노입자가 형성되는 것을 확인하였다. 이는 수용액내에서 인지질이 이중층을 형성하고 형성된 이중층이 다중의 이중층을 형성할 때 양이온성 지질이 지질층의 급격한 회합을 억제하기 때문인 것으로

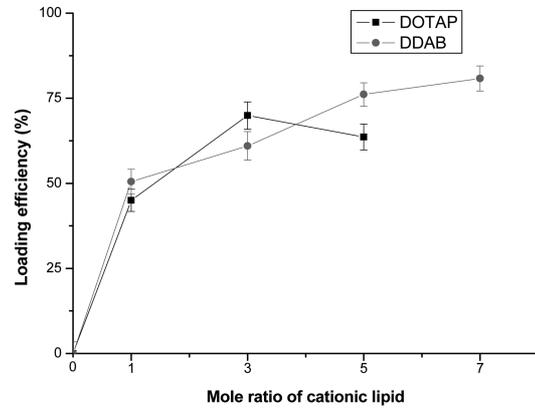


Fig. 3. Loading efficiency of dexamethasone into lipid nanosphere according to the mole ratio of cationic lipid in total lipid composition.

로 생각된다. 한편, 양이온성 지질의 함량 변화에 따른 덱사메타손 봉입효율의 변화를 Fig. 3에 나타내었다. DDAB의 함량이 증가할수록 덱사메타손 봉입효율은 증가하였으며 최대 81%의 봉입효율을 나타내었다. 이는 DDAB의 추가에 의해 총 지질량이 증가함에 의해 덱사메타손과의 소수성 인력이 증가하는 것과 덱사메타손과 정전기적 인력이 증가하기 때문인 것으로 생각된다.

DDAB에 비해 상대적으로 이온강도가 약한 DOTAP은 총 지질 중 3 몰 비까지는 덱사메타손의 봉입효율이 증가하며 최대 71%의 봉입효율을 나타내었고 이후 DOTAP의 함량 증가에 따라 봉입효율은 감소하였다. 특히 7 몰 비 이상으로 DOTAP이 함유되는 경우 자료로 제시하지는 않았으나 453 nm의 입자크기를 갖는 나노입자가 형성되었으나 수 십분 이내에 텍사

Table 3. Zeta potential and mean particle diameter of lipid nanosphere containing dexamethasone according to the mole ratio of cationic lipid

HSPC : CHOL : cationic lipid	Zeta potential (mV)		Mean particle diameter (nm)	
	DDAB	DOTAP	DDAB	DOTAP
7 : 3 : 0	¹⁾ -	-	-	-
7 : 3 : 1	36.7	66.6	100±3.95	85±0.35
7 : 3 : 3	41.9	84.1	103±1.27	149±4.24
7 : 3 : 5	52.1	87.1	122±1.62	151±5.44
7 : 3 : 7	75.1	²⁾ -	134±19.86	-

¹⁾Physical properties could not be characterized because of formation of lipid aggregates.

²⁾Rapid precipitation due to release of dexamethasone from lipid nanoparticles.

메타손이 나노입자로부터 방출되어 침전을 형성하였다. 이러한 경향은 DOTAP의 함량이 증가할수록 지질나노입자 형성에 참여하는 지질의 몰 수가 증가하여 소수성 증가에 의한 텍사메타손의 봉입효율이 증가하다가 일정 비율 이상에서 DOTAP이 갖는 2개의 카르보닐기의 비공유 전자쌍간의 반발력이 증가하여 지질나노입자의 안정성을 저하시키고 텍사메타손이 손쉽게 방출되기 때문인 것으로 생각된다. 따라서 지질나노입자의 형성을 위해서는 나노입자간의 소수성 인력에 의한 응집을 억제할 수 있는 이온성 지질을 함유하는 것이 바람직하며 형성된 나노입자의 안정성 향상에도 유리함을 알 수 있다. 그러나 과량의 이온성 지질은 소수성 인력에 의해 지질나노입자에 봉입된 소수성 약물의 급속한 방출을 유도할 수 있으므로 적절한 이온강도를 갖는 지질과 봉입된 약물의 방출을 제어할 수 있는 최적 함량의 이온성 지질이 지질나노입자의 형성과 봉입효율의 증진에 중요함을 알 수 있다.

결 론

본 연구에서는 자발적 유화-용매 확산법으로 지질나노입자를 제조하고 난용성 약물로써 텍사메타손을 지질나노입자에 봉입함에 있어서 인지질의 종류, 콜레스테롤 함량 및 이온성 지질의 종류와 함량이 지질나노입자의 특성과 약물 봉입효율에 미치는 영향을 고찰하였다. 인지질의 지방족 탄소수의 증가는 텍사메타손의 봉입효율을 증진시켰다. 콜레스테롤의 양에 따른 텍사메타손의 봉입효율은 반비례 관계를 나타내었으며 이는 텍사메타손과 콜레스테롤의 구조적 유사성으로 인해 지질나노입자 형성에 경쟁적으로 참여하기 때문인 것으로 해석하였다. 그러나 콜레스테롤의 함량이 낮은 경우 지질나노입자의 안정성은 저하되어 함량의 최적화가 필요하였다.

이온성 지질을 함유하지 않은 경우 지질나노입자는 형성되지 않았으며 이온성 지질의 이온강도가 증가할수록 지질나노입자의 크기는 감소하고 텍사메타손의 봉입효율은 증가하였다. 양이온성 지질이 DDAB인 경우 DOTAP에 비해 입자의 크기가 작고 봉입효율도 증가하였다. 인지질과 콜레스테롤의 몰 비율을 7 : 3으로 고정된 후 DDAB의 함량을 각각 1, 3, 5 및 7의 몰 비율로 증가시킴에 따라 텍사메타손의 봉입효

율은 50.5, 61.0, 76.1 및 80.8%로 증가하였으며 입자의 크기는 각각 100, 103, 122 및 134 nm를 나타내어 난용성 약물을 고농도로 가용화하고 높은 봉입효율을 갖는 수용성 주사제로서 적합함을 알 수 있었다. 이상의 결과로부터 본 연구의 지질나노입자는 난용성 약물 중의 하나인 텍사메타손의 수용성 주사제로서 응용가능성이 기대되는 바이다.

본 연구는 과학기술부 기능성 화합물질 개발사업과 정보통신연구진흥원 IMT-2000 출연금 기술개발지원사업(01-PJ11-PG9-01INT00-0003)으로 이루어진 것이므로 이에 감사드립니다.

인 용 문 헌

1. Wissing, S. A.; Kayser, O.; Muller, R. H. *Adv. Drug. Deliver. Rev.*, **2004**, *56*, 1257-1272.
2. Yokoyama, K.; Watanabe, M. *Adv. Drug. Deliver. Rev.*, **1996**, *20*, 195-201.
3. McCormack, B.; Gregoriadis, G. *Biochim. Biophys. Acta.*, **1996**, *1291*, 237-244.
4. Tauchi, Y.; Takase, M.; Zushida, I.; Chono, S.; Sato, J.; Ito, K.; Morimoto, K. *J. Pharm. Sci.*, **1999**, *88*, 709-714.
5. Turkoglu, O. F.; Eroglu, H.; Okutan, O.; Burul, E.; Sargon, M. F.; Ozer, N.; Oner, L.; Beskonakli, E. *Surg. Neurol.*, **2005**, *64*, S2:11-S2:16.
6. Seki, J.; Sonoke, S.; Saheki, A.; Fukui, H.; Sasaki, H.; Mayumi, T. *Int. J. Pharm.*, **2004**, *273*, 75-83.
7. Murakami, H.; Kobayashi, M.; Takeuchi, H.; Kawashima, Y. *Int. J. Pharm.*, **1999**, *187*, 143-152.
8. Murakami, H.; Kobayashi, M.; Takeuchi, H.; Kawashima, Y. *Powder. Technol.*, **2000**, *107*, 137-143.
9. Song, C. X.; Labhasetwar, V.; Murphy, H.; Qu, X.; Humphrey, W. R.; Shebuski, R. J.; Levy, R. J. *J. Control. Release.*, **1997**, *43*, 197-212.
10. 대한약전 제 7 개정, 대한보건의공정서 협회, 제 1 부, 제 2 부, 71-72.
11. Hickey, T.; Kreutzer, D.; Burgess, D. J.; Moussy, F. *Biomaterials.*, **2002**, *23*, 1649-1656.
12. Fukui, H.; Koike, T.; Saheki, A.; Sonoke, S.; Seki, J. *Int. J. Pharm.*, **2003**, *265*, 37-45.
13. Niwa, T.; Takeuchi, H.; Hino, T.; Kunou, N.; Kawashima, Y. *J. Control. Rel.* **1993**, *25*, 89-98.
14. Mohammed, A. R.; Weston, N.; Coombes, A. G. A.; Fitzgerald, M.; Perrie, Y. *Int. J. Pharm.*, **2004**, *285*, 23-34.
15. Sanchez, A.; Vila-Jato, J. L.; Alonso, M. J. *Int. J. Pharm.*, **1993**, *99*, 263-267.