

## 모노스테아린산 알루미늄이 첨가된 리피오돌-항암제 현탁액의 유동학적 특성

오선영 · 구영순\*  
이화여자대학교 약학대학

(Received August 19, 1994)

## Rheological Characteristics of Lipiodol-Anticancer Suspensions Containing Aluminum Monostearate

Sun Young Oh and Young Soon Ku\*  
College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

**Abstract**—Lipiodol-anticancer suspensions containing fluorouracil, tegafur, mitomycin C, methotrexate, or adriamycin were prepared by Shinohara method using aluminum monostearate as a dispersing stabilizer. Lipiodol-suspension showed thixotropic property when the concentration of aluminum monostearate was above 2%. Observed thixotropic area which reflects the extent of thixotropic breakdown indicated that the thixotropic property of Lipiodol-suspensions maintained for six weeks in a refrigerator(4°C). Lipiodol-anticancer suspensions containing 2% aluminum monostearate maintained a more stable suspension system compared with simple mixtures and Lipiodol-anticancer suspensions without aluminum monostearate. As the concentration of aluminum monostearate increased, the drug release from Lipiodol-anticancer suspensions was more retarded.

**Keywords** □ Lipiodol, suspension, aluminum monostearate, thixotropic property, drug release

Iodized oil(Lipiodol)을 간동맥으로 주입했을 때, 간의 중앙신생혈관에 선택적으로 축적되며, 장시간 정체한다는 사실이 1979년에 처음으로 보고<sup>1)</sup>된 이후로, 현재 임상에서 사용되고 있는 항암제를 Lipiodol에 함유시켜 油性 용액,<sup>2,3)</sup> 유제,<sup>3,4)</sup> 현탁제<sup>4,5-11)</sup> 등의 제제로 하여 이들의 효과를 검토한 예가 많다. Konno 등은 친유성 고분자항암제인 poly(styrene-maleic acid) conjugated neocarzinostatin(SMANCS)을 Ethiodol(Lipiodol)에 현탁시킨 SMANCS-Ethiodol을 간암환자에게 간동맥주사한 후, 암병소부위에 선택적으로 축적된 Ethiodol을 X-ray를 사용하여 확인하였고, SMANCS가 암병소부위에 선택적으로 이행되어 3주 이상 항암효과를 나타냈으며 전신적 부작용은 매우 작았다고 보고하면서, 이 제제가 간암의 진단과 치료에 이점이 있음을 보여 주었다.<sup>10-11)</sup> 또한, SMA-

NCS를 sonication하여 Lipiodol에 녹인 SMANCS-Lipiodol용액을 간문맥으로 투여하면 간암의 전이가 억제된다고 보고하였다.<sup>2)</sup> Kanematsu 등은 최근 임상에서 사용되고 있는 항암제가 거의 수용성이어서 유성조영제인 Lipiodol에 균일하게 혼합하지 않기 때문에, 수용성조영제인 urografin을 사용하여 adriamycin-현탁제를 조제한 후 임상 및 동물실험에서 Konno 등과 유사한 결과를 얻었다.<sup>8,9)</sup> Okagaki 등은 aclarubicin(ACR)-Lipiodol용액과 ACR-Lipiodol유제를 조제하고 쥐실험에서 선택적으로 높은 항암효과를 보고하였다.<sup>3)</sup> Yamashita 등은 adriamycin-Lipiodol의 o/w형 유제, w/o형 유제, 현탁제 등 세가지 제형을 비교검토 하였는데, 방출실험결과 w/o형 유제가 지속적 방출을 보였고, 그 다음은 현탁제, o/w형 유제 순이었다. 동물실험결과는 w/o형 유제와 현탁제의 경우 혈중약물농도가 지속적이며 부작용이 적었다.<sup>4)</sup>

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Shibata 등<sup>6)</sup>과 Araki 등<sup>7)</sup>은 cisplatin-Lipiodol 현탁제의 선택적이고 지속적인 항암효과에 대해 보고하였다. Shinohara 등은 수용성 항암제인 mitomycin-C(MMC)를 현탁화제인 aluminum monostearate(AMS)를 첨가한 Lipiodol에 분산시키는 간단한 방법으로 현탁제를 조제하고, 이 현탁제와 MMC-Lipiodol 단순혼합물과의 현탁도 및 역가의 경시적 변화를 비교한 결과, 단순혼합물의 현탁도와 역가가 모두 10분만에 급격히 감소한 데 반해 조제된 현탁제에서는 현탁도와 역가가 72시간까지도 높게 유지되었고, 간암환자에게 조제된 현탁제를 동맥주사하였을 때 3주 동안  $\alpha$ -feto protein(AFP)수치를 현저히 감소시켰다고 보고하였다.<sup>5)</sup> Lipiodol의 정체량은 종양 신생혈관의 증생량과 비례하고, 정체시간은 각각의 종양에 따라 차이가 나지만, Lipiodol의 점도 및 표면장력을 높임에 따라 정체시간은 연장된다.<sup>12)</sup>

이상의 연구로 볼 때 항암제-Lipiodol 제제의 선택적이고 지속적인 항암효과는 알 수 있었으나, 현재 임상에서 용시조제하고 있을 뿐 각 제제가 지니는 물리화학적 성질, 안정성 및 각 제제로부터 약물방출 등의 약제학적 특성들에 대한 검토가 미비하여 본 연구에서는 현탁제에 대하여 Shinohara 등<sup>5)</sup>이 사용한 AMS<sup>13-15)</sup>를 현탁화제로 사용하였고, 현탁제의 물리적 안정성을 검토하기 위해 현탁도 측정외에 유동학적 고찰을 하였다. 그리고 현탁제의 유동학적 성질이 약물방출특성에 미치는 영향을 연구 검토하였다.

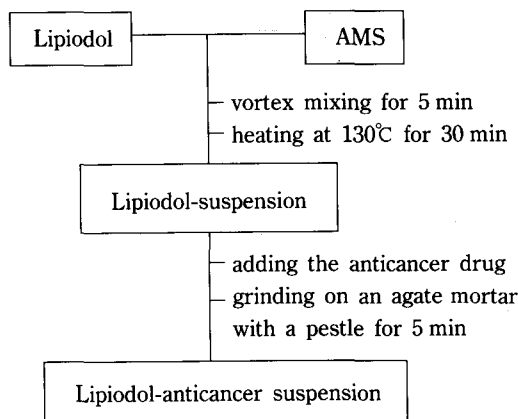
**실험방법**

**재료 및 시약**—Lipiodol(Lipiodol Ultra Fluid, Laboratories Guerbet, France), 모노스테아린산 알루미늄(Lot No. M11709W, Al≒5%, 200 mesh 통과, Chameleon Chemical Reagent), 5-플루오로우라실(5-FU, Choong Wae Pharmaceutical Co., Ltd, Korea), Tegafur(Choong Wae Pharmaceutical Co., Ltd, Korea), 미토마이신 C(MMC, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd, Japan), 메토티렉세이트(MTX, Choong Wae Pharmaceutical Co., Ltd, Korea), 아드리아마이신(ADM, Dong-A Pharmaceutical Co., Ltd, Korea), 인산이수소칼륨(Duksan Pharmaceutical Co., Ltd, Korea), 수산화나트륨(Duksan Pharmaceutical Co., Ltd, Korea) 등은 시약급 또는 특급을 사용하였다.

기기—Vortex mixer(Vortex-Genie™, Scientific Industries, INC), Agate mortar and pestle, 유욕(Buchi 471 oil bath), Brookfield DV-III rheometer, 자외분광광도계(Beckmann), 용출시험장치(SR2, Hanson Research), pH 측정기(Corning pH-meter 245) 등을 사용하였다.

**Lipiodol-suspension의 조제**<sup>5)</sup>—Lipiodol 일정량에 모노스테아린산 알루미늄(AMS)의 농도를 1, 2, 3 w/v%로 달리하여 첨가하고 실온에서 5분간 vortex mixer로 혼합한 후, 130℃ 유욕에서 30분간 가열하여 균질한 Lipiodol-suspension을 조제(調製)하였다.

**Lipiodol-anticancer suspension의 조제**—Shinohara 등<sup>5)</sup>의 방법을 응용하여 3가지의 Lipiodol-anticancer suspension을 조제하였다. 1) simple mixture: Lipiodol과 항암제를 vortex mixer로 5분간 단순 혼합하여 조제하였다. 2) AMS를 첨가하지 않은 Lipiodol-anticancer suspension: Lipiodol과 항암제를 유발과 유봉으로 5분간 혼합하여 조제하였다. 3) AMS를 첨가한 Lipiodol-anticancer suspension: Lipiodol 일정량에 AMS의 농도를 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 w/v%로 달리하여 첨가하고 실온에서 5분간 vortex mixer로 혼합한 후, 130℃ 유욕에서 30분간 가열하여 얻은 균질한 Lipiodol-AMS 혼합액(Lipiodol-suspension)에 항암제를 첨가하고 유발과 유봉으로 5분간 잘 교반 연화하여 조제하였다(Scheme I).



**Scheme I**—Schematic diagram of the preparation of Lipiodol-anticancer suspensions containing aluminum monostearate as a dispersing stabilizer.

**Rheogram**—Lipiodol-suspension을 Brookfield DV-III rheometer로 28.5°C에서 reversal method<sup>16)</sup>를 준용하여 rate of shear를 0↔ 500 sec<sup>-1</sup>로 하고 10 분간 측정하였다.

**Recovery Test**<sup>16)</sup>—위의 방법으로 측정한 시료를 측정 5분 후에 동일한 방법으로 다시 측정하였다.

**Apparent Viscosity**—Morimoto 등<sup>16)</sup>의 방법을 준용하여 rate of shear를 180 sec<sup>-1</sup>로 고정하고 28.5°C에서 7분간 측정하여 shearing stress/rate of shear의 time course를 얻었다. Apparent viscosity(η)의 산출식은 다음과 같다.<sup>17)</sup>

$$\eta(\text{cP}) = \frac{T}{D} = \frac{\text{shearing stress}(10^{-5}\text{N/cm}^2)}{\text{rate of shear}(\text{sec}^{-1})} (\times 100)$$

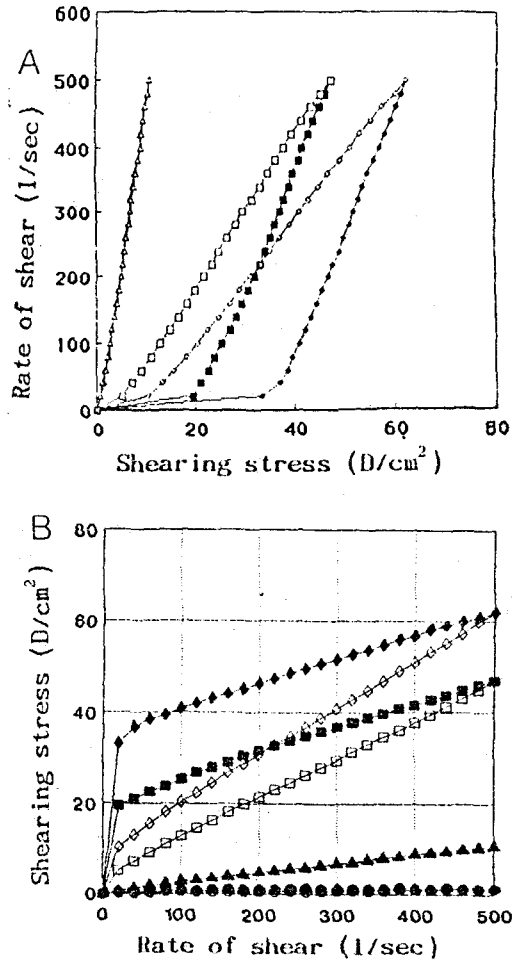
**Aging effect**—Lipiodol-suspension중 2% AMS 첨가 Lipiodol-suspension을 0, 1, 3 일 및 1, 2, 4, 6주 냉장보존한 시료를 사용하여 rheogram을 측정하였다.

**현탁도**<sup>9)</sup>—Lipiodol-anticancer suspensions(simple mixtures, AMS를 첨가하지 않은 Lipiodol-anticancer suspensions 및 2% AMS 첨가 Lipiodol-anticancer suspensions)을 시료로 하고, 냉장보존하면서 48시간 동안 경시적으로 MMC는 464 nm, MTX는 496 nm, ADM은 527 nm에서 각각 흡광도를 측정하였다.

**방출 실험**—Dialysis method<sup>18)</sup>를 준용하여 회전속도는 50 rpm으로 하고 방출 용매로는 400 ml의 phosphate buffer solution(pH 7.4)을 사용하였으며 용매의 온도는 37.0±0.5°C로 유지하였다. 시료로 Lipiodol-anticancer suspension 0.4 ml를 취하여 전처리된 dialysis tube내에 넣고 양끝을 고정하여, sinker로 방출용매에 가라앉힌 후 paddle method로 실험하였다. 검액은 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 540, 720, 1080, 1440 분에 각각 1.0 ml씩 취한 후 5-FU는 268 nm, Tegafur는 270 nm, MMC는 364 nm, MTX는 303 nm, ADM은 233 nm에서 각각 흡광도를 측정하였다. 검액을 채취한 후 동량의 용매로 보충하였다.

**실험결과 및 고찰**

**Lipiodol-suspension의 rheogram에 미치는 AMS의 영향**—현탁화제로 사용된 AMS가 Lipiodol의 유



**Fig. 1**—Rheograms of Lipiodol-suspensions(L-S) containing aluminum monostearate(AMS). Symbols: ●, up and down curve of Lipiodol; ▲, up and down curve of L-S containing 1% AMS; ■, up curve of L-S containing 2% AMS; □, down curve of L-S containing 2% AMS; ◆, up curve of L-S containing 3% AMS; ◇, down curve of L-S containing 3% AMS.

동학적 성질에 미치는 영향을 알아보기 위해, AMS의 농도를 달리하여 조제한 Lipiodol-suspension의 rheogram을 Fig. 1의 A에 나타내었다. Fig. 1의 B에서는 AMS를 첨가한 Lipiodol suspension의 rheogram과 Lipiodol 자체의 rheogram을 비교하였다(Lipiodol의 rheogram은 Fig. 1의 A에 나타낼 수 없었다. 왜냐하면 rheogram을 얻기 위한 측정방법이 rate of shear를 변화시키면서 shearing stress를 측정하였기 때문에 X, Y축을 바꾸면 동일한 X의 변수가 많아지게

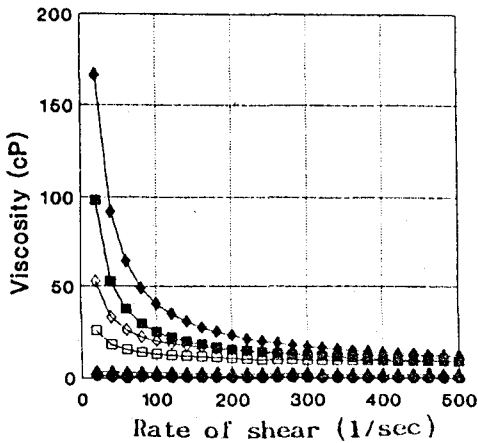


Fig. 2—Relation of viscosity and rate of shear of Lipiodol-suspensions(L-S) containing aluminum monostearate(AMS).

Symbols: ●, up and down curve of Lipiodol; ▲, up and down curve of L-S containing 1% AMS; ■, up curve of L-S containing 2% AMS; □, down curve of L-S containing 2% AMS; ◆, up curve of L-S containing 3% AMS; ◇, down curve of L-S containing 3% AMS.

되어 그래프를 그릴 수 없었다). Fig. 1에서 Lipiodol 및 1% AMS를 첨가한 Lipiodol-suspension의 rheogram은 원점을 통과하는 직선을 나타내므로 Newtonian system임을 알 수 있었다. Fig. 2에 rate of shear를 viscosity에 대해 plot한 것에서도 Lipiodol 및 1% AMS를 첨가한 Lipiodol-suspension은 rate of shear가 변화해도 그 점도는 각각 0.3cP, 2.3cP로 일정하게 유지되었다. 따라서 1% AMS의 첨가에 의해서 Lipiodol-suspension의 점도는 증가했으나 Newtonian system의 성질은 유지되었음을 알 수 있었다. Fig. 1에서 2% 및 3%의 AMS가 첨가된 Lipiodol-suspension은 rheogram의 up-curve(0→500 sec<sup>-1</sup>)와 그에 대응하는 down-curve(500→0 sec<sup>-1</sup>)가 분리된 consistency curve를 나타내었다. 이 결과는 2% 및 3%의 AMS가 첨가된 Lipiodol-suspension이 thixotropy를 나타냄을 보여준다. Thixotropic breakdown의 정도는 up-curve와 down-curve 사이의 면적을 측정하여 hysteresis loop의 thixotropic area로 나타낼 수 있는데,<sup>19)</sup> Lidgate 등<sup>17)</sup>의 측정 방법으로 측정한 thixotropic area는 각각 409.7, 640.0 Pa/sec<sup>2</sup> (Table I) 3%의 경우 면적이 크게 증대하였다. 이 결과로 3% AMS 첨가 Lipiodol-suspension이 shearing

Table I—Thixotropic area of Lipiodol-suspensions containing aluminum monostearate(AMS)

AMS concentration (%)	Thixotropic area(Pa/sec) <sup>a)</sup>
0	0
1	0
2	409.7
3	640.0

a) 1 Pa/sec=10 Dyn·cm<sup>-2</sup>·sec<sup>-1</sup>

Thixotropic area=

$$\frac{\text{gravity of the cut-out hysteresis loop}}{\text{gravity of the cut-out square of known area}} \times \text{area}^{17)}$$

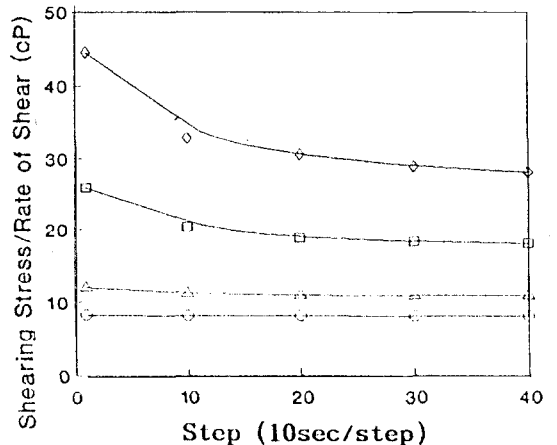


Fig. 3—Time course of shearing stress/rate of shear of Lipiodol-suspensions containing aluminum monostearate(AMS) at constant rate of shear (180 sec<sup>-1</sup>).

Symbols: ○, Lipiodol; △, 1% AMS; □, 2% AMS; ◇, 3% AMS.

forces에 대해 훨씬 더 민감하다는 것을 알 수 있다.<sup>17)</sup> Fig. 2를 보면 thixotropy를 나타내는 2% 및 3% AMS 첨가 Lipiodol-suspension은 rate of shear가 변화하면 그에 대응하는 점도도 변하고 있으므로 true viscosity를 측정할 수 없다. 따라서 rate of shear를 180 sec<sup>-1</sup>로 일정하게 하고 28.5°C에서 7분간 측정하였을 때, 2% 및 3% AMS가 첨가된 Lipiodol-suspension의 경우 작동 시간에 따른 shearing stress/rate of shear의 초기비가 점차 감소하다가 어느정도 시간이 경과한 후 일정한 값이 유지되었는데, 그때의 점도(step 40의 값)를 apparent viscosity로 하였다<sup>17)</sup> (Fig. 3). 그 점도는 Lipiodol의 경우 8.0 cP, 1, 2 및 3% AMS를 첨가한 Lipiodol-suspension의 경우 각각

10.8, 17.9 및 28.1 cP로 AMS의 농도가 증가할수록 Lipiodol-suspension의 점도가 증가함을 알 수 있었다. Konno 등<sup>12)</sup>이 Lipiodol의 점도 및 표면장력을 높임에 따라 중앙부위에서의 정체시간을 연장시킬 수 있다고 보고했는데, AMS의 첨가로 Lipiodol-anticancer suspension의 점도가 증가했으므로 중앙부위에서의 정체시간을 연장시킬 수 있을 것으로 사료된다.

Fig. 1에서 3% AMS를 첨가한 Lipiodol-suspension rheogram의 down-curve에서 rening point를 관찰할 수 있는데, 이것은 구조의 파괴가 신속하게 회복되는 것을 나타낸다.<sup>16)</sup> 반면, 2%의 AMS를 첨가한 Lipiodol-suspension의 경우 rheogram의 down-curve는 말기에 미미한 rening point를 보이거나 rate of shear 와 shearing stress가 비례하는 Newtonian system을 보여준다. 이것은 구조의 파괴가 서서히 회복되는 것을 나타낸다. 구조의 파괴가 회복되는 정도를 알아보기 위해 첫번째 측정 5분후의 rheogram을 측정하여(Fig. 4) thixotropic area를 비교한 결과(Table II) 2% AMS 첨가된 경우가 3% AMS 첨가된 경우에 비해 thixotropy의 성질이 느리게 회복됨을 알 수 있었다. 또한, 이상의 recovery test에서 항복치(yield value)도 첫번째 측정에서의 값보다 감소하였다. 이러한 성질은 2% AMS 첨가 Lipiodol-suspension이 일단 구조가 파괴되면 어느시간까지는 혈관계에서 viscosity의 변화가 없을 수 있음을 시사해 준다. 이상의 결과에서 2% AMS 첨가 Lipiodol-suspension을 선택하여 이하의 실험에 사용하였다.

**2% AMS 첨가 Lipiodol-suspension의 aging effect**—Lipiodol-suspension의 보존안정성을 관찰하기 위해 보존 기간을 6 hr, 1, 3 day, 1, 2, 4, 6 week로

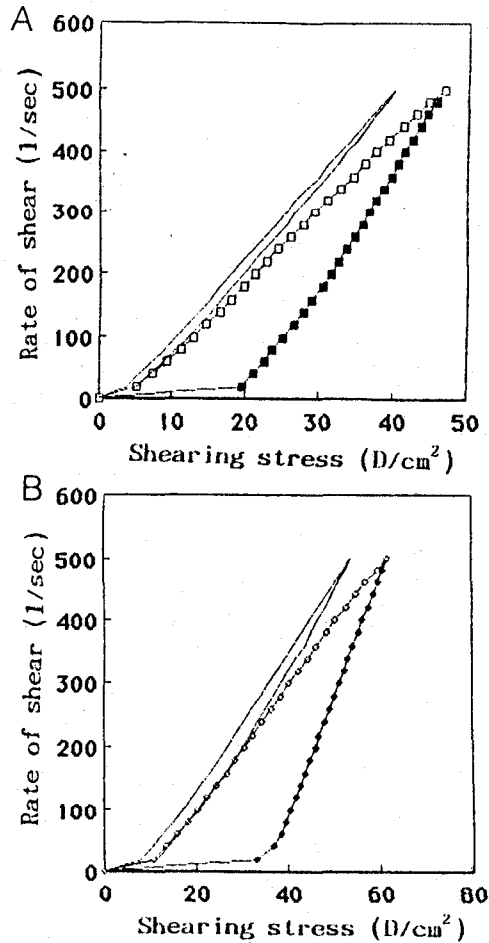
**Table II**—Thixotropic area of Lipiodol-suspensions(L-S) containing 2 or 3% aluminum monostearate(AMS)

	Thixotropic area(Pa/sec)		Recovery (%) <sup>a)</sup>
	1st <sup>b)</sup>	2nd <sup>c)</sup>	
2% AMS L-S	346.0	62.8	18.2
3% AMS L-S	626.5	151.8	24.2

$$a) \text{ Recovery}(\%) = \frac{\text{area of 5 min after 1st}}{\text{area of 1st}} \times 100^{16)}$$

b) first detection after preparation

c) second detection 5 min after first detection



**Fig. 4**—Rheograms of Lipiodol-suspensions(L-S) containing 2%(A) or 3%(B) aluminum monostearate.

Symbols: ■, ◆, up curves of L-S; □, ◇, down curves of L-S; ·, 5 min after 1st detection.

달리하여 냉장보존한 후 Lipiodol-suspension의 rheogram을 얻었다(Fig. 5). Table III에 보존기간 중 thixotropic area의 변화를 나타내었는데 2주까지는 thixotropic area가 증가하였으나 그 이후로는 감소하였다. Lidgate 등<sup>17)</sup>이 petrolatum의 유동학적 성질에 미치는 온도의 영향을 실험한 예에서 온도가 증가할수록 thixotropic area가 감소하였고, 45°C 이상에서는 thixotropic area가 0이어서 더이상 thixotropy의 성질을 보이지 않으며, 25°C 이하에서는 thixotropic area의 가장 큰 값을 나타낸다고 보고하였다. 본 실험에서 보존 6주후의 thixotropic area의 값은

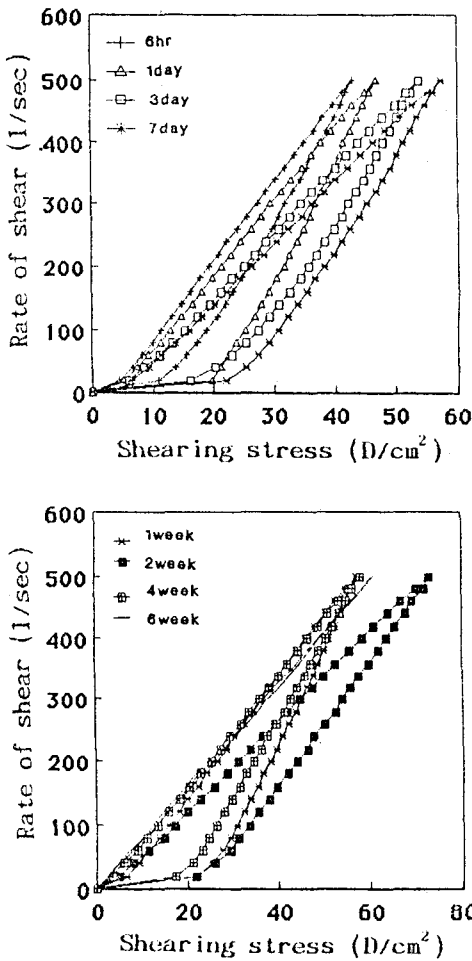


Fig. 5—Rheograms of Lipiodol-suspensions containing 2% aluminum monostearate after storage in a refrigerator for the various periods of time.

Table III—Thixotropic area of Lipiodol-suspensions containing 2% aluminum monostearate

Storing period	Thixotropic area(Pa/sec)
6 hr	259.9
1 day	418.3
3 day	421.1
1 week	468.0
2 week	516.8
4 week	394.8
6 week	36.8

36.8 Pa/sec로서 Lipiodol-suspension은 6주까지도 그 system을 보존할 수 있다고 사료되므로 用時조제를 하지 않아도 예비조제가 가능하다고 사료된다.

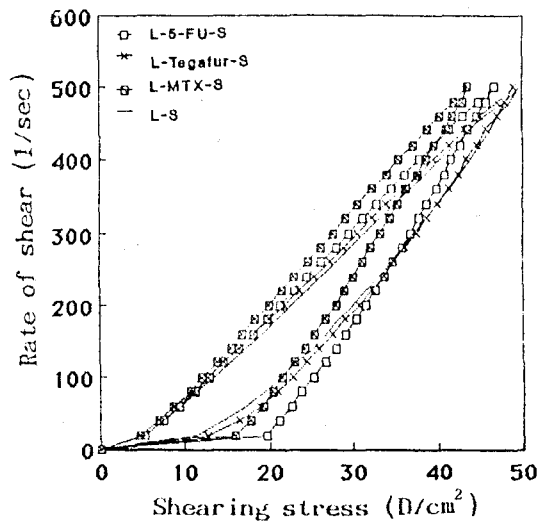


Fig. 6—Rheogram of Lipiodol-anticancer suspensions containing 2% aluminum monostearate.

Table IV—Thixotropic area of Lipiodol-anticancer suspensions containing 2% aluminum monostearate

Anticancer drug	Thixotropic area (Pa/sec)
none	369.8
5-FU	367.7
Tegafur	337.6
MTX	297.3

Lipiodol-anticancer suspension의 rheogram에 미치는 항암제의 영향—Fig. 6에 Lipiodol-anticancer suspension의 rheogram을 나타내었다. 측정된 thixotropic area의 값(Table IV)은 유사하였다. 또한 Lipiodol-suspension과 Lipiodol-anticancer suspension을 비교할 때 MTX는 5-FU나 Tegafur에 비해 전단으로 야기된 점도의 감소가 더 적어진 것으로 생각된다.<sup>17)</sup>

현탁도—Lipiodol-anticancer suspension의 흡광도 측정 결과를 Fig. 7에 나타내었다. 2% AMS 첨가 Lipiodol-MMC suspension(L-MMC-S), Lipiodol-MTX suspension(L-MTX-S) 및 Lipiodol-ADM suspension(L-ADM-S)은 AMS를 첨가하지 않은 각 항암제의 Lipiodol-anticancer suspension이나 simple mixture에 비해 높은 현탁성을 장시간 유지하였다. AMS를 첨가하지 않은 Lipiodol-anticancer suspension의 경우도 simple mixture 보다는 높은 현탁성을 유지

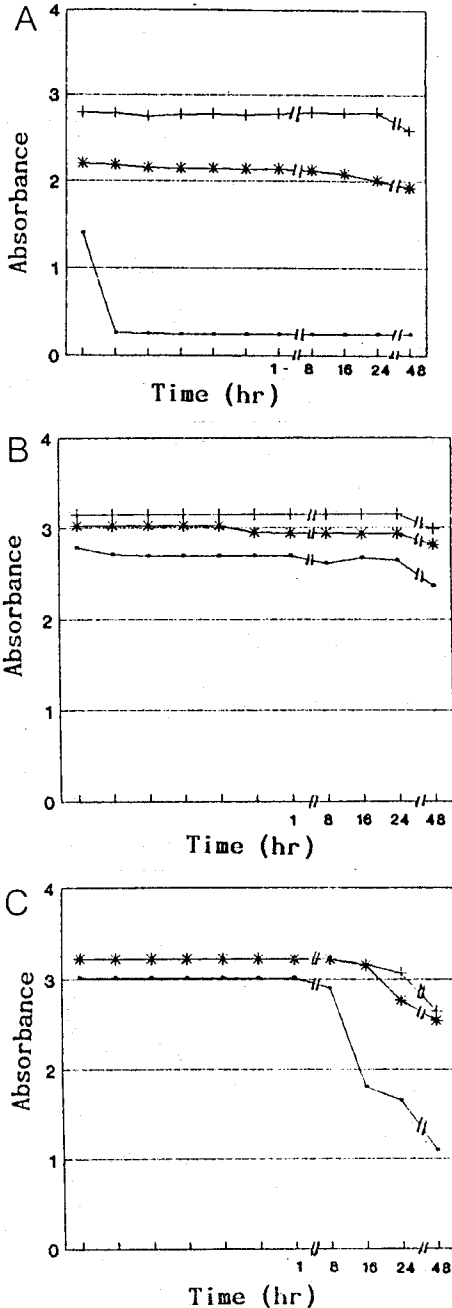


Fig. 7—Absorbance of the Lipiodol-anticancer suspensions(L-A-S). A, Lipiodol-MMC suspension (at 446 nm); B, Lipiodol-MTX suspension(at 496 nm); C, Lipiodol-ADM suspension(at 527 nm).

Symbols: +, L-A-S containing 2% aluminum monostearate; \*, L-A-S without aluminum monostearate; ·, simple mixture.

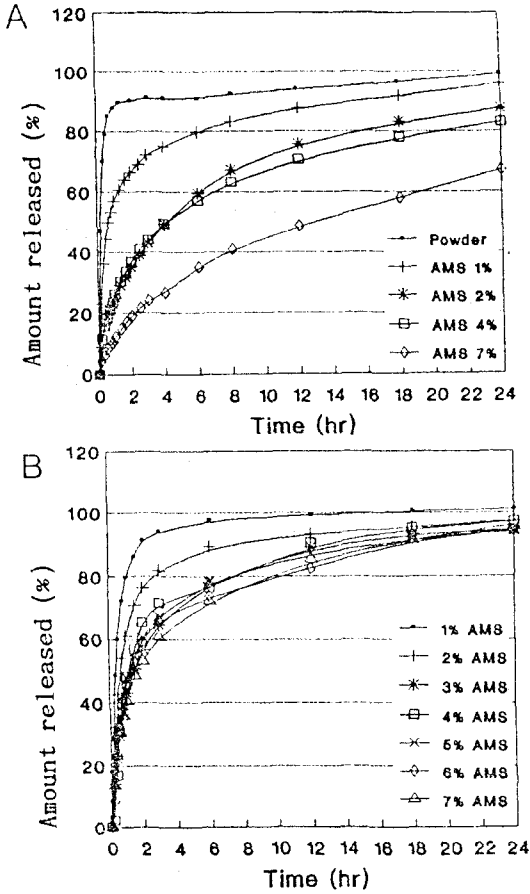
하였다. 이는 2% AMS 첨가한 각 항암제의 Lipiodol-anticancer suspension의 경우 분산매의 점도 증가 및 thixotropy에 의한 치밀한 구조의 형성에 기인하고, 또한 suspension 제조시 유발과 유봉으로 grinding하는 것에 의해서도 약물 입자의 크기가 감소하여 suspension의 현탁성을 높일 수 있었다고 사료된다.

Fig. 7의 A에서 보여지듯이 simple mixture의 경우 10분만에 흡광도가 급격히 저하했으나 AMS가 첨가된 MMC-oil suspension의 경우 장시간 높은 현탁성이 유지되었다. 이 결과는 Shinohara 등이 동맥주사용 유성항암제 MMC-oil suspension을 제조하여 측정된 현탁도의 결과와 유사하였다. 이상의 결과로부터 Lipiodol중에 약물의 정체성을 높일 수 있었고 현탁제로부터 약물의 방출이 지연될 것을 예상할 수 있다.<sup>5)</sup>

**Lipiodol-anticancer suspension**으로 부터의 약물방출특성—5-FU, Tegafur, MMC, MTX 및 ADM을 각각 함유하는 Lipiodol-anticancer suspension으로 부터의 약물방출특성을 각각 Fig. 8, 9에 도시하였다.

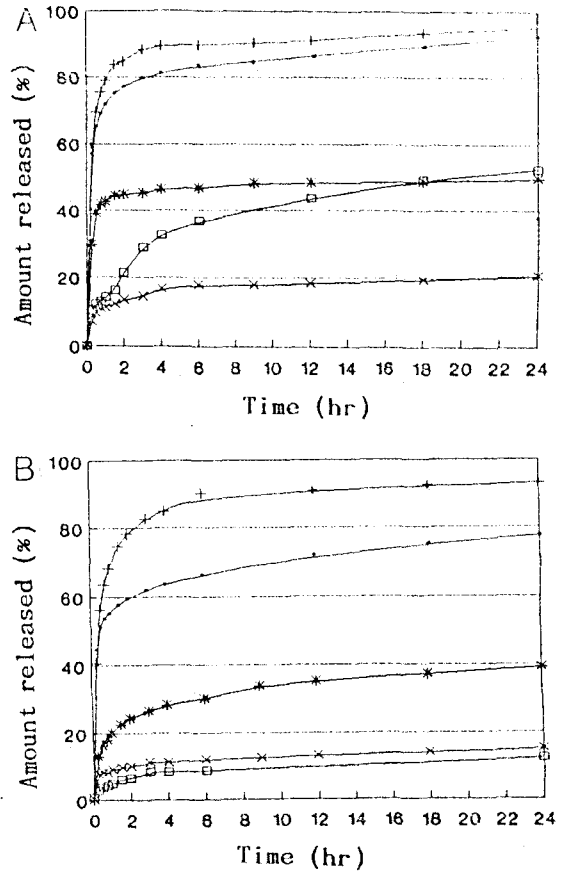
Lipiodol-suspension 1 ml에 Tegafur 2 mg 및 10 mg을 loading한 Lipiodol-Tegafur suspension으로 부터의 약물방출특성은 Fig. 8에 나타내었다. 2 mg을 함유하는 경우, AMS의 농도가 증가함에 따라 약물 방출은 현저히 지연됨을 알 수 있었다(Fig. 8의 A). Tegafur 원약의 경우 2시간만에 90%가 방출되었는데 비해 2% AMS를 첨가한 경우, 2시간에 35.1%, 24시간 동안에 87.5%가 방출되었다. 10 mg을 함유하는 경우(Fig. 8의 B)에 AMS의 농도가 증가할수록 약물 방출은 지연되었으나, 2% AMS를 첨가하고 약물함유량을 달리한 Lipiodol-Tegafur suspension으로 비교하면, 30분만에 방출된 양은 2 mg 함유할 때 18.6%였고, 10 mg 함유한 경우 56.3% 방출되어 loading 양에 따라 지연정도에 차이를 보였다. 따라서 약물 방출을 지연시키려면 약물의 loading비율을 감소시켜야 하겠으나, Lipiodol에 의한 부작용이 보고된 바 있으므로<sup>20)</sup> 약물의 loading비율을 적절히 조절할 필요가 있을 것으로 생각된다.

Fig. 9에는 AMS를 첨가하지 않은 경우와 2% AMS를 첨가한 경우의 Lipiodol-anticancer suspension으로부터의 약물방출특성을 나타내었다. 2% AMS 첨가 Lipiodol-anticancer suspension(Fig. 9의 B)의 경우



**Fig. 8**—Amount released(%) of Tegafur from Lipiodol-Tegafur suspensions containing aluminum monostearate in pH 7.4 phosphate buffer solution at 37°C. A, 2 mg Tegafur; B, 10 mg Tegafur in 1ml Lipiodol-suspension.

에는 AMS를 첨가하지 않은 Lipiodol-anticancer suspension(Fig. 9의 A)에 비해 모든 경우에서 약물방출이 지연되었는데 이는 AMS의 첨가에 의해 Lipiodol-anticancer suspension의 분산성을 향상시켰을 뿐 아니라 점도의 증가 및 thixotropy의 성질을 가지게 된 것에 기인한다고 사료된다. 항암제는 oil이나 water에 녹아야 하고, iodized oil을 안정화제 없이 혼합하는 경우 효과가 감소하므로 안정화제는 약효 발현에 중요함을 다시 한번 알 수 있다.<sup>21)</sup> 高橋 등<sup>22)</sup>이 5-FU, ADM 및 MMC를 초음파를 이용하여 Lipiodol에 현탁시킨 후 방출실험을 한 결과 24시간 동안에 방출된 약물량은 각각 40.4, 5.7 및 4.0 %였고, 세종



**Fig. 9**—Amount released(%) of five anticancer drugs from Lipiodol-anticancer suspensions in pH 7.4 phosphate buffer solution at 37°C. A, without aluminum monostearate; B, containing 2% aluminum monostearate. Symbols: ·, 5-FU; +, Tegafur; \*, MMC; □, MTX; ×, ADM.

류의 항암제를 동시에 첨가하여 현탁시킨 경우, 각 약물의 24시간 동안의 방출량은 48.0, 2.4 및 5.6 % 이었다. 또한 Nakano 등<sup>23)</sup>은 5-FU, glucose, cytarabine 및 peplomycin을 Lipiodol과 w/o/w type 多重유제를 제조하여 방출실험을 하였는데 hydrophilicity와 lipophilicity를 모두 갖는 5-FU는 1시간만에 거의 방출되었고, 높은 hydrophilicity를 갖는 glucose와 cytarabine의 경우, 오랜시간 지속방출을 보였다. Peplomycin의 경우 hydrophilicity가 높고 다른 약물보다 분자량이 크므로 oil phase를 투과하기 힘들기 때문에 168시간(7일)동안에 7.4%밖에 방출되지



않았다.

이들의 결과로 미루어 볼때 hydrophilicity와 lipophilicity를 동시에 가지면서 분자량이 작은 5-FU 및 5-FU보다 lipophilicity를 증가시킨 Tegafur의 경우 빠른 방출을 보이고, 상대적으로 hydrophilicity가 높고 분자량이 큰 MMC, MTX 및 ADM의 경우, 점차적으로 지속적 방출을 보인 것으로 사료된다. *in vitro*에서의 이와 같은 방출특성을 *in vivo*에서의 방출특성과 비교하여, 그 상관성이 앞으로 구명되어야 할 것으로 사료된다.

## 결 론

1. 현탁화제로 사용된 모노스테아린산 알루미늄(AMS)의 농도가 2w/v% 이상에서 thixotropy를 나타내었으며, AMS의 농도가 1, 2, 3%로 증가됨에 따라 thixotropic area는 0, 409.7, 640.0 Pa/sec로 증가하였고, apparent viscosity는 10.8, 17.9, 28.1 cP로 증가하였다. 2% 및 3% AMS를 첨가한 Lipiodol-suspension의 recovery는 첫번째 측정 5분 후에 2% AMS 첨가한 경우 18.2%, 3% AMS 첨가한 경우는 24.2%가 회복되었다.

2. Simple mixture나 AMS를 첨가하지 않은 Lipiodol-anticancer suspension에 비해 2% AMS첨가 Lipiodol-anticancer suspension은 높은 현탁성을 장시간 유지하였고, Lipiodol-suspension은 냉장보존 6주까지도 안정하였다.

3. AMS의 농도가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 w/v%로 증가함에 따라 Lipiodol-Tegafur suspension으로 부터의 약물방출은 점차적으로 지연되었다. 또한 약물의 hydrophilicity와 분자량이 클수록 약물방출은 더욱 지연되었다.

## 감사의 말씀

이 연구의 일부는 이화여자대학교 교수연구기금의 연구비로 되었으며 이에 감사를 드립니다.

## 문 헌

1) Nakakuma, K., Tashiro, S., Uemura, K., Konno, T., Tanaka, M. and Yokoyama, I.: Studies on anticancer

treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated hepatic artery for liver cancer(In Japanese). *Nichidoku Iho* **24**, 675-682 (1979).

- 2) Yamasaki, K., Konno, T., Miyauchi, Y. and Maeda, H.: Reduction of hepatic metastases in rabbits by administration of an oily anticancer agent into the portal vein. *Cancer Res.* **47**, 852-855 (1987).
- 3) Okagaki, T., Yoshikawa, H., Takada, K. and Muranishi, S.: Potentiation of antitumor effect of aclarubicin on rat hepatoma model by hepatic arterially administered oily dosage forms. *Chem.Pharm.Bull.* **36**(8), 3092-3097 (1988).
- 4) Yamashita, Y., Nakagawa, N., Miyawaki, M., Bus-saka, H., Takahashi, M., Fujimura, N., Fukushima, S. and Nakano, M.: Experimental study of hepatic arterial embolization therapy by various formulations of anticanceragent-lipiodol. *日本醫放會誌* **45** (10), 1313-1321 (1985).
- 5) Kajiya, Y., Kobayashi, H., Hidaka, H., Onohara, S., Maeda, T., Ikeda, K., Inue, H. and Oyama T.: MMC-oil suspension(MOS) as a new chemoembolic agent. *日本醫學放射線學會雜誌* **44**(4), 624-627 (1984).
- 6) Shibata, J., Fujiyama, S., Sato, T., Kishimoto, S., Fukushima, S. and Nakano, M.: Hepatic arterial injection chemotherapy with cisplatin suspended in an oily lymphographic agent for hepatocellular carcinoma. *Cancer* **64**, 1586-1594 (1989).
- 7) Araki, T., Hihara, T., Kachi, K., Matsusako, M., Ito, M., Konno, K. and Uchiyama, G.: Newly developed transarterial chemoembolization material; CDDP-lipiodol suspension. *Gastrointest. Radiol.* **14**, 46-48 (1989).
- 8) Kanematsu, T., Inokuchi, K., Sugimachi, K., Furuta, T., Sonoda, T., Tamura, S. and Hasuo, K.: Selective effects of lipiodolized antitumor agents. *J. Surg. Oncol.* **25**, 218-226 (1984).
- 9) Furuta, T., Kanematsu, T., Ezaki, T., Sugimachi, K. and Inokuchi, K.: Antitumor effect of lipiodolized doxorubicin on VX2 carcinoma in rabbits. *Jpn. J. Surg.* **15**(1), 89-91 (1985).
- 10) Konno, T., Maeda, H., Iwai, K., Tashiro, S., Maki, S., Morinaga, T., Mochinaga, M., Hiraoka, T. and Yokoyama, I.: Effect of arterial administration of

- high-molecular-weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma; a preliminary report. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **19**(8), 1053-1065 (1983).
- 11) Konno, T., Maeda, H., Iwai, K., Maki, S., Tashiro, S., Uchida, M. and Miyauchi, Y.: Selective targeting of anti-cancer drug and simultaneous image enhancement in solid tumors by arterially administered lipid contrast medium. *Cancer* **54**, 2367-2374 (1984).
  - 12) 今野 俊光, 前田 浩: Lipiodol을 carrierとする 癌 targeting chemotherapy. *癌と化學療法* **15**(4): PART II, 1043-1050 (1988).
  - 13) NF X VII, 1899 pp. (1990).
  - 14) Martindale 28th., 694 pp. (1982).
  - 15) Thomas, E. W., Lyons, R. H., Romansky, M. J., Rein, C. R. and Kitchen, D. K.: Newer repository penicillin products. *JAMA* **137**(17), 1517-1519 (1948).
  - 16) Natsume, H., Imamizu, M., Sugibayashi, K., Shibata, T., Miyagawa, A. and Morimoto, Y.: Oily drug carriers in cancer chemotherapy. II. preparation of viscous ethyl oleate for intraarterial infusion therapy and its disposition in rats and hamsters. *Chem. Pharm. Bull.* **40**(6), 1545-1552 (1992).
  - 17) Fu, R. C. and Lidgate, D. M.: Characterization of the shear sensitivity property of petrolatum. *J. Pharm. Sci.* **74**(3), 290-294 (1985).
  - 18) Fukushima, S., Juni, K. and Nakano, M.: Preparation of and drug release from w/o/w type double emulsions containing anticancer agents. *Chem. Pharm. Bull.* **31**(11), 4048-4056 (1983).
  - 19) Ober, S. S., Vincent, H. C., Simon, D. E. and Frederick, K. J.: A rheological study of procaine penicillin G depot preparations. *J. Am. Pharm. Assoc.* **XLVII**(9), 667-680 (1958).
  - 20) Senger, D. R., Galli, S. J., Dvorak, A. M., Perruzzi, C. A., Harvey, V. S. and Dvorak, H. F.: Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* **219**, 983-985 (1983).
  - 21) Kobayashi, H., Hidaka, H., Kajiya, Y., Tanoue, P., Inoue, H., Ikeda, K., Nakajo, M. and Shinohara, S.: Treatment of hepatocellular carcinoma by transarterial injection of anticancer agents in iodized oil suspension or of radioactive iodized oil solution. *Acta Radiol. Diagn.* **27**, 139-147 (1986).
  - 22) 高橋 俊雄 外: 制癌劑 (5-FU, ADM, MMC) 懸濁油性造影劑 리피오돌에서의 藥劑徐放性に 關する 基礎的檢討. *癌と化學療法*. **13**(2), 255-260 (1986).
  - 23) Fukushima, S., Nishida, M. and Nakano, M.: Preparation of and drug release from w/o/w type double emulsions containing anticancer agents using an oily lymphographic agent as an oil phase. *Chem. Pharm. Bull.* **35**(8), 3375-3381 (1987).