

새로운 미백물질을 함유하는 SLN의 제조와 봉입효율에 관한 연구

강기춘[†] · 표형배 · 이청희 · 김태훈 · 마상철 · 임원철 · 정노희*

(주)한불화장품 기술연구소, *충북대학교 공업화학과
(2008년 2월 19일 접수, 2008년 2월 29일 채택)

Study on Encapsulation Efficiency and Preparation of SLN Using Conjugated New Whitening Agent (LA-PEG) and Its Cosmetic Application

Ki-Choon Kang[†], Hyeong-Bae Pyo, Cheong-Hee Lee, Tae-Hoon Kim, Sang-Chol Ma, and Noh-Hee Jeong*

R&D center, Hanbul Cosmetics Co., Samsung, Umsung, Chungbuk 369-830, Korea

*Department Of Industry and Chemistry, Chungbuk National University Cheongju 361-763, Korea

(Received February 19, 2008; February 29, 2008)

요약: 본 연구는 유용성 물질 포집에 효과적인 solid lipid nanoparticle (SLN)을 이용하여 수용성물질인 LA-PEG을 새로운 제조방법에 응용하여 실험하였다. 지질로 사용된 오일은 coconut oil, macadamia oil, 그리고 jojoba oil 3가지로 이들의 특징은 생분해성이 강하다. 외부유화제로는 Tween 20, Tween 60을 이용하여 T-SLN을 제조하였으며, SLN의 입자 분포를 비교 분석한 결과 coconut oil을 지질로 하여 사용한 것이 크기가 가장 작았으며 사용한 계면활성제의 양에 따라 입자크기와 분포형태가 달라졌다. 1 %의 Tween 60과 macadamia oil을 이용한 베이스가 입자크기가 가장 컸다. 방출관찰결과 coconut oil을 지질로 한 2 %의 Tween 20의 베이스가 가장 늦게 방출되었고, 가장 빠른 방출한 것은 Tween 60 2 % 베이스였다.

Abstract: This study is on encapsulation of a new whitening agent, LA-PEG using solid lipid nanoparticle (SLN) method, one of nanoparticle preparation method. Classical method has high capsulation efficiency for hydrophobic compounds but has demerit of low capsulation efficiency (2 ~ 3 %) for hydrophilic compounds. Purpose of this study is preparation of SLN that has higher skin penetration effect compared with general liposome, and also has higher encapsulation efficiency of hydrophilic compounds. For SLN preparation, coconut oil, macadamia oil, and jojoba oil were used. As a result, SLN preparation using coconut oil (include LA-PEG) has the most high encapsulation efficiency and also has the smallest average particle size (270 nm). SLN prepared with macadamia oil and 1 % of Tween 60 has the largest particle size. Base made with coconut oil and 2 % of Tween 60 showed the fastest release and base made with macadamia oil and 2 % of Tween 20 showed the latest release.

Keywords: solid lipid nano-particle, hydrophilic drugs, hydrophobic drugs, encapsulation efficiency, LA-PEG

1. 서 론

피부에 효능물질을 전달할 때 전달효율을 높이기 위해 에멀전[1], 리포솜[2], 미셀[3], 사이크로텍스트린 포집체[4], 고분자성 입자[5] 및 고형지질나노입자(solid lipid nanoparticle, SLN)[6] 등의 전달체에 효능물질을 봉

입시켜 피부에 도포하는 연구들이 많이 보고되어 있다. 이들 중 1991년 Lucks[7] 등에 의해서 도입된 SLN은 기존의 콜로이드성 효능물질 운반체들이 지닌 단점들을 배제하고 장점들만을 취합한 새로운 효능물질 전달체로서 각광 받고 있다[8]. 고형지방 나노입자의 제조 방법은 크게 용매증발법(solvent evaporation method)과 용융분산법(melt dispersion technique)으로 나누어지며 용매 증발법은 용융분산법에 의해 제조된 SLN보다 작은 크기

[†] 주 저자 (e-mail: kgcl120@yahoo.co.kr)

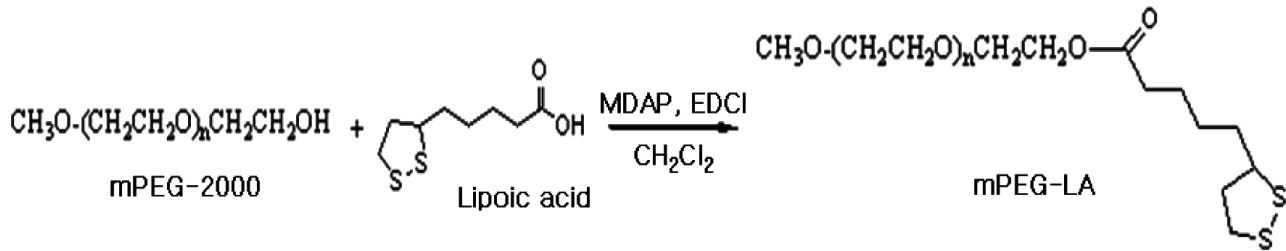


Figure 1. Synthesis of LA-PEG.

분포를 가지지만 빈약한 기계적 특성을 가지는 것으로 알려져 있다[9]. 또한 Rila Cortesi 등은 SLN은 친지질성 물질에 대해서는 높은 캡슐화 효율을(70 % 이상) 가지는 반면 친수성 물질에 대해서는 낮은(2 ~ 3 %) 효율을 가지는 단점이 있다고 보고하였으며 W/O/W double emulsion 기법을 이용하여 캡슐화 효율을 높일 수 있다고 하였다[10]. 이런 SLN은 생체적합성 고형지질을 전달체의 플랫폼으로 사용하므로 생체에 대한 독성이 낮고 제조 과정 중에 유기 용매를 사용하지 않으므로 유기용매에 의한 잔류 독성에 대한 염려도 없다. 본 연구에서는 SLN을 제조하기 위하여 핵심물질로서 상온에서는 액상이며, 저온에서는 고체인 3가지의 생분해성이 우수한 coconut oil, jojoba oil, macadamia oil을 선정하였다. 이 세 가지의 원료는 낮은 생체 내 독성을 가지고 있으며 glyceride 내의 지방산의 종류를 변화시킴으로써 물리적 특성을 바꾸는 것도 가능하다. 뿐만 아니라 그 녹는점으로 인하여 온도 의존적인 효능물질 전달을 가능하게 한다[11]. 생리 활성 물질의 경피 흡수를 위한 기술들은 전달체들이 피부 표면에 머물면서 지속적으로 효능물질을 방출하는 원리를 이용한 것으로서 효능물질의 활성화 시간을 지속시키면서 피부의 자극을 완화시켜주는 작용을 한다. 나노 입자를 경피 흡수용 전달체로 사용할 경우, 나노입자는 큰 입자의 분산액에는 나타나지 않는 점착성을 나타내며 피부표면에 점착성 필름을 형성하는 특징이 있다. 특히 생체적합성 고분자형 나노입자는 낮은 피부 자극과 부작용을 나타내며, 외부의 여러 산화 환경으로부터 불안정한 물질들을 차단하며 안정하게 효능물질들을 봉입하여 전달할 수 있는 특징이 있다. 입자크기가 작아지면 입자가 받는 중력이 일반 마이크로 단위 입자보다 줄어들며 물질의 작은 알갱이들이 주위를 둘러싼 기체 분자와의 충돌에 의한 움직임도 활발해져 침투력 또한 좋아지게 된다[12]. 피부표피 세포간의 평균 간격은 75 nm 정도이며 각질층의 경우에는 100 ~ 200 nm 정도인 것으로 알려져 있으며 입자크기를 조절함으로써 피부를

통한 약물의 전달에 대하여 연구한 보고들이 있다. 또한 피부 표면은 pH 5.5 정도의 약산성을 띠며 진피에 도달할수록 pH가 중성에 가까워지게 되어 pH 민감성 약물의 적용을 가능하게 한다[13]. 본 연구에서는 3가지의 생분해성이 좋은 오일을 이용하여 상온에서 sonication하여 친수성 물질인 LA-PEG를 함유하여 제조하였다. 즉, 친수성 물질(LA-PEG)을 유상의 내부에 함유시키기 위해 1차로 W/O 형태의 에멀전을 형성시키고 이 1차 유체를 계면활성제(Tween 20, Tween 60)가 용해된 수상에 분산시켜 sonication 시킴으로써 SLN을 제조하여 보다 많은 양의 친수성 물질을 어떤 조건에서 이루어질 수 있는지를 실험하여 차후 수용성 물질의 SLN 방법에 초석이 되고자 실험을 실시하였다. 제조된 SLN의 물리 화학적인 특성을 파악하기 위해 형태, 크기분포, 시간 및 온도에 따른 입자 안정성, 캡슐화 효율(봉입율)을 측정하였다.

2. 실험재료 및 방법

2.1. 실험재료 및 기기

본 연구에 사용한 수용성미백물질 LA-PEG (Figure 1)는 여러 분자량의 PEG 중 세포에 독성이 없다고 알려져 있으며 합성하기 편리하도록 한쪽 말단이 methoxy화된 mPEG-2000을 lipoic acid (LA)와 에스테르 결합으로 중합시킨 원료를 사용하였다. 지질성분으로 사용한 coconut oil (Fuji oil, Japan), jojoba oil (Biochemicals, USA) macadamia oil (N.O.I, USA)은 현재 자사에서 사용하는 원료를 선택하였다. 또한 계면활성제로는 Tween 20 (Uniqema, USA), Tween 60 (Uniqema, USA), Able 90 (DEGUSSA, Germany)을 이용하였으며, 물은 증류수를 사용하였다.

LA-PEG를 정량하기 위해 사용된 HPLC는 photodiode array detector가 장착된 Waters (USA)사의 HPLC를 사용하였다. 사용된 컬럼은 Waters 사의 sym

Table 1. The Experimental Formulations (SLN Used Coconut Oil)

	Sample (wt%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
Phase A								
Coconut oil	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
LA-PEG (10 %) sol.	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Abil em 90	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Phase B								
Tween 20	1.0	2.0	4.0	8.0	-	-	-	-
Tween 60	-	-	-	-	1.0	2.0	4.0	8.0
Pure water	q. s. to 100							

Table 2. The Experimental Formulations (SLN Used Jojoba Oil)

	Sample (wt%)							
	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8
Phase A								
Jojoba oil	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
LA-PEG (10 %) sol.	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Abil em 90	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Phase B								
Tween 20	1.0	2.0	4.0	8.0	-	-	-	-
Tween 60	-	-	-	-	1.0	2.0	4.0	8.0
Pure water	q. s. to 100							

Table 3. The Experimental Formulations (SLN Used Macadamia Oil)

	Sample (wt%)							
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
Phase A								
Macadamia oil	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
LA-PEG (10 %) sol.	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Abil em 90	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Phase B								
Tween 20	1.0	2.0	4.0	8.0	-	-	-	-
Tween 60	-	-	-	-	1.0	2.0	4.0	8.0
Pure water	q. s. to 100							

metry C₁₈ 역상 컬럼이며, 이동상은 메탄올 : 물 (90 : 10), 온도 25 °C, 유속 1.0 mL/min, 측정 파장 280 nm 에서 측정하였다. 정량 분석을 위해 고속원심분기, cellulose acetate (0.45 μm) 필터를 이용하여 측정하였다. 또한 입자크기 및 분포도 측정은 광산란 입도분석기인 Mastersizer 2000 (Malvern, UK)으로 측정하였고, 제타 포텐셜(zeta potential)은 MS2000 (Malvern, UK)을 이

용했으며, 초음파는 SONIC TECH (KOREA)사의 sonic master (2 V)를 사용하여 SLN을 제조하였다.

2.2. 제조방법

지질로 사용된 오일(coconut oil, jojoba oil, macadamia oil) 10 g에 수용성물질인 LA-PEG 10 % solution 5 g을 혼합한 후 2 V로 5 min 동안 sonication 시킨다(Tables

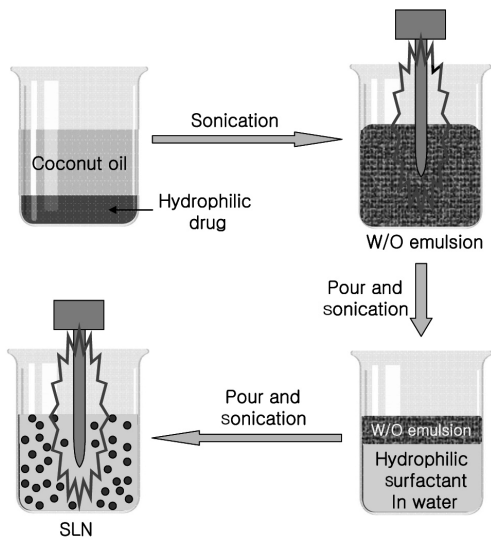


Figure 2. Schematic representation of preparation method for SLN.

1, 2, 3). 약 5 min 동안 sonication하면 유백색의 1차 W/O 에멀전을 얻는다(phase A). 이 초음파 유화물 제조 후 2 step에서는 Tween 20과 Tween 60을 증류수를 이용하여 완전 용해시킨다(phase B). 1 step에서 제조된 초음파 유화물을 유상으로, 2 step에서 제조된 surfactants 용액을 베이스로 이들을 섞은 후 다시 10 min 동안 sonication하며 W₁/O/W₂ 형태의 SLN을 만든다 (Figure 2).

2.3. 고형지질나노입자(solid lipid nanoparticle)의 봉입 효율

제조된 LA-PEG 함유 SLN의 현탁액을 고속원심분리기를 이용하여 22,000 rpm으로 4 °C에서 30 min 동안 침전물(입자)과 상등액 분리 후 상등액을 이용하여 0.45

µm 필터 후 LA-PEG 농도를 HPLC로 정량하였다. 얻어진 결과를 아래의 식에 의해 대입하여 효능물질의 봉입효율을 측정하였다.

$$\text{Entrapment efficiency (EE \%)} = \left\{ \frac{\text{Total drug} - \text{Free drug}}{\text{Total drug}} \right\} \times 100$$

2.4. 고형지질나노입자(solid lipid nanoparticle)의 입도 분포 및 제타포텐셜

제조된 각 시료들의 평균입자도 및 제타전위값은 photon correlation spectroscopy에 의해서 측정하였고, 측정시 한 시료마다 5회 반복하여 측정하였다.

2.5. 온도 및 시간에 따른 고형지질나노입자(SLN)의 입자 변화 및 방출효과

제조된 각 시료들을 항온조(50 °C)에서 입자형태 및 drug으로 사용된 LA-PEG의 방출 경향을 관찰하였으며, 온도 및 시간대별로 LA-PEG 농도를 입도분석기와 HPLC를 이용하여 분석하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 1차 지질을 이용한 유화입자 관찰

SLN의 지질에 이용할 오일성분의 1차적 유화시스템을 검토한 결과 대부분의 오일들은 유화적 특성이 떨어졌으며, 그 중 coconut oil, jojoba oil, macadamia oil을 이용한 W/O 에멀전이 양호하여 SLN 제조시 지질성분으로 최종 확정하였다(Figure 3).

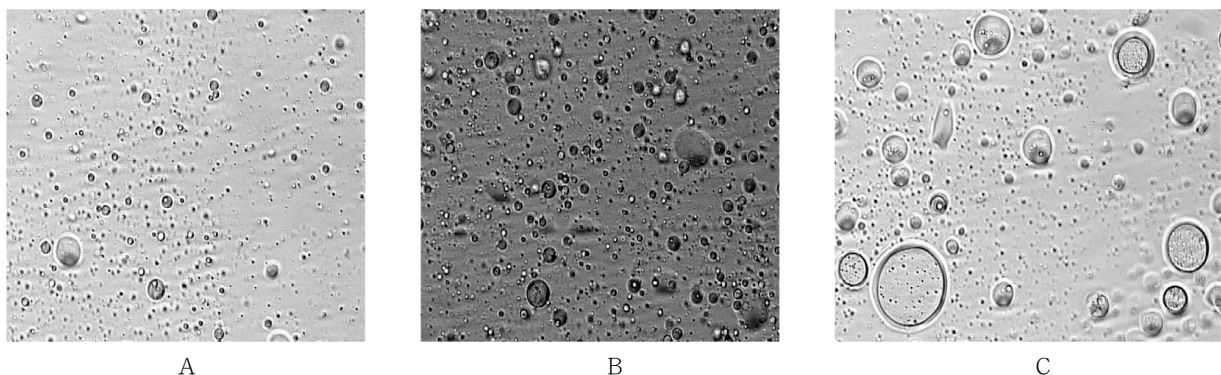


Figure 3. Polarized optical micrographs of 1 step primary emulsion (A : coconut oil, B : jojoba oil, C : macadamia oil).

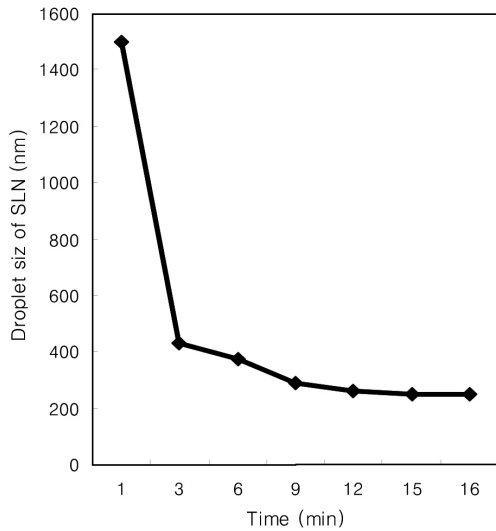


Figure 4. The change of mean particle size of SLN by time change.

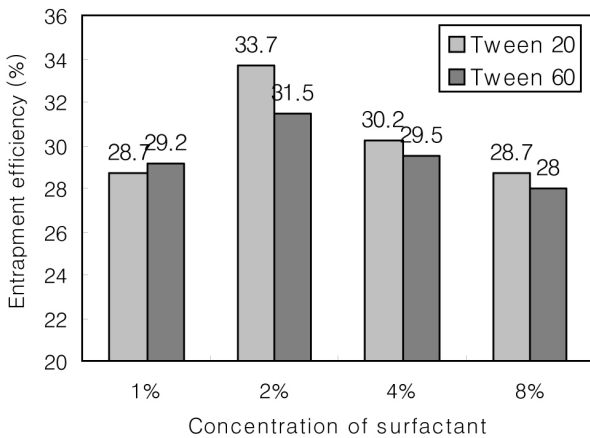


Figure 5. EE change of SLN with the coconut oil.

3.2. 초음파(Sonicater)의 시간에 따른 SLN의 입자 크기 변화

시간에 따른 초음파의 입자 형태를 파악하고자 현재의 formation을 이용하여 1 min, 3 min, 6 min, 9 min, 12 min, 15 min로 구분하여 초음파 처리 후 입도분석한 결과 초기 1,500 nm의 SLN의 입자크기가 시간이 지남에 따라 점점 작아졌는데 15 min 이후는 250 nm까지 입자 크기가 작아졌으며, 그 이후 시간을 경과하였으나 현재의 formation에서는 입자크기 변화는 이루어지지 않았다 (Figure 4). Tween 20, Tween 60의 친수성 유효제를 이용하여 각각 지질오일(coconut oil, jojoba oil, macadamia oil)에 LA-PEG를 함유한 SLN을 제조하였다. 먼저 coconut oil을 지질로 한 SLN에서는 Tween 20을 1 %, 2

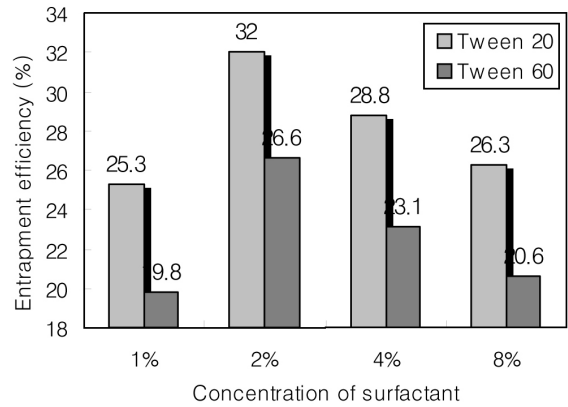


Figure 6. EE change of SLN with the jojoba oil.

%, 4 %, 8 % 이용하여 제조한 결과 Tween 20 2 % 함유한 SLN이 가장 높은 33.7 % 봉입효율을 나타냈으며 (Figure 5), 대부분 다른 베이스도 28 % 이상의 효율을 보였으며, Tween 60을 함유한 SLN은 평균 30 % 정도의 봉입효율을 보였다. Tween 60 베이스도 Tween 20과 유사한 2 %의 surfactants 일 때 가장 높은 효율을 나타냈다. 두 번째 jojoba oil을 지질로 사용한 SLN에서는 Tween 20을 농도별로 사용한 결과 평균 봉입율은 28 % 정도였으며, 가장 높은 처방은 2 % 농도로 처방한 SLN이 32 %로 나타났으며 Tween 60 처방은 평균 22.5 % 효율을 보였으며, Tween 20 베이스가 Tween 60 베이스보다 10 % 높게 나타났다(Figure 6). 세 번째 macadamia oil이 함유된 SLN에서 Tween 20을 농도별로 제조한 결과 평균 22.5 %의 봉입효율을 나타냈으며 여기서도 마찬가지로 2 %의 농도에서 30 % 효율을 보여 봉입 효율이 가장 높았다. Tween 60에서는 평균 22 % 효율을 나타냈으며 2 % 농도에서 29 % 효율을 보여 가장 높은 효율을 나타내었다(Figure 7). 3가지의 지질성분을 이용한 SLN을 제조한 결과 Tween 20을 유효제로 사용한 SLN 베이스는 전반적으로 봉입효율이 높은 것으로 나타났다. 그 이유는 지질의 종류에서도 차이가 있었지만 친수성이 높은 Tween 20 (HLB: 16.7)이 Tween 60 (HLB: 14.9)보다 O/W형 제형을 만드는데 좀 더 효율적이라고 볼 수 있으며 유효제의 함량 변화에서는 현 처방에서는 적당한 봉입효율을 높이는데 2 % 함량이 가장 적합하다고 보며, coconut oil로 제조된 SLN이 평균 봉입 효율이 가장 높았는데 녹는점이 가장 낮은 coconut oil이 입자 상태로 형성되면서 수용성 물질인 LA-PEG를 순간적으로 감싸며 굳어져서 많은 봉입이 되었을 것으로 사료된다. 계면활성제의 증가에 따른 약물 봉입량이 감소현상으로 보아 계면활성제를 다량 넣어 제조한 경우

Table 4. Mean Particle Size and Size Distribution of SLN Used Coconut Oil with Various Contents of Tween 20 and Tween 60

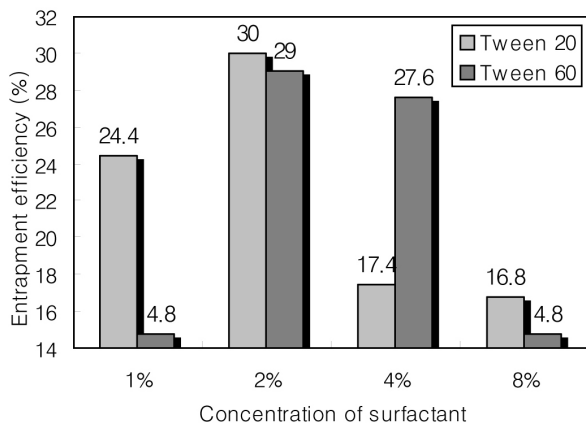
Emulsifier content (%)	Mean size (nm) (Tween 20 / Tween 60)	Distribution (nm) (Tween 20 / Tween 60)	Zetapotential (mV) (Tween 20 / Tween 60)
1	300 / 295	36 ~ 1700 / 47 ~ 1900	-29.4 / -28.6
2	230 / 220	45 ~ 1600 / 40 ~ 1650	-31.0 / -25.5
4	280 / 300	49 ~ 1800 / 50 ~ 1850	-21.3 / -29.1
8	295 / 310	39 ~ 1900 / 51 ~ 1900	-28.6 / -24.0

Table 5. Mean Particle Size and Size Distribution of SLN Used Jojoba Oil with Various Contents of Tween 20 and Tween 60

Emulsifier content (%)	Mean size (nm) (Tween 20 / Tween 60)	Distribution (nm) (Tween 20 / Tween 60)	Zetapotential (mV) (Tween 20 / Tween 60)
1	310 / 320	68 ~ 1900 / 70 ~ 1500	-37.9 / -31.7
2	270 / 260	60 ~ 1600 / 80 ~ 1450	-25.7 / -32.0
4	290 / 300	71 ~ 1800 / 81 ~ 1550	-19.9 / -32.4
8	295 / 330	80 ~ 1900 / 90 ~ 1600	-18.8 / -29.8

Table 6. Mean Particle Size and Size Distribution of SLN Used Macadamia Oil with Various Contents of Tween 20 and Tween 60

Emulsifier content (%)	Mean size (nm) (Tween 20 / Tween 60)	Distribution (nm) (Tween 20 / Tween 60)	Zetapotential (mV) (Tween 20 / Tween 60)
1	350 / 380	80 ~ 2200 / 90 ~ 1590	-26.4 / -31.7
2	310 / 300	76 ~ 2300 / 79 ~ 1600	-26.7 / -41.3
4	330 / 340	96 ~ 2600 / 100 ~ 1560	-20.5 / -41.6
8	355 / 344	107 ~ 2500 / 105 ~ 1600	-22.8 / -34.1

**Figure 7.** EE change of SLN with the macadamia oil.

LA-PEG의 용해도를 높여주어 수층으로의 손실이 커지는 현상이라고 생각된다.

3.3. 입자크기 및 분포도, 제타포텐셜 측정

Tween 20을 사용한 coconut oil 함유의 SLN 입자 평균은 276 nm이고, Tween 60을 사용한 입자평균은 281 nm로 Tween 20을 사용한 SLN이 평균입자가 작게 형성되었다(Table 4). 또한 Tween 20을 사용한 jojoba oil SLN의 입자평균은 290 nm, Tween 60을 사용한 입자

평균이 518 nm로 위와 마찬가지로 Tween 20을 사용한 SLN이 평균 입자가 작게 형성되었다(Table 5). 마지막으로 macadamia oil을 함유한 SLN에서도 평균 입자가 Tween 20이 336 nm, Tween 60이 341 nm로 더 작게 형성되었다. 이러한 결과에서 보면 Tween 20 (HLB : 16.7)과 Tween 60 (HLB : 14.9)을 사용한 SLN의 입자 크기를 비교해 보면 Tween 20의 경우가 조금 더 작게 나타났는데 유상물질로 사용한 oil의 형태는 다르지만, 유상물질로 한 O/W형 SLN 형태를 만들기 위해서는 친수성이 더 높은 Tween 20이 더 효율적이기 때문이라 생각된다. 입자표면의 제타포텐셜 측정결과 지질 종류의 변경에 따라 다소 차이가 있으나 가장 안정성이 우수하다고 판단되는 SLN은 macadamia oil을 이용한 Tween 60 베이스가 평균 -37.2 mV로 나타났으며 두 번째는 jojoba oil을 이용한 Tween 60 베이스가 -31.3 mV의 결과를 얻었다. 이 결과로 보아 Tween 20은 입자를 평균적으로 작게 형성되지만 분포도 면에서는 고른 입자를 형성한 Tween 60 베이스가 제타포텐셜 값이 높게 나타난 것으로 사료된다. 제타포텐셜 값이 높다는 의미는 고른 입자들이 많다는 것으로 인력(attractive force)과 반발력(repulsive force)의 상대적 크기에 있고 이러한 힘들의 크기는 제타전위에 의해 측정될 수 있다.

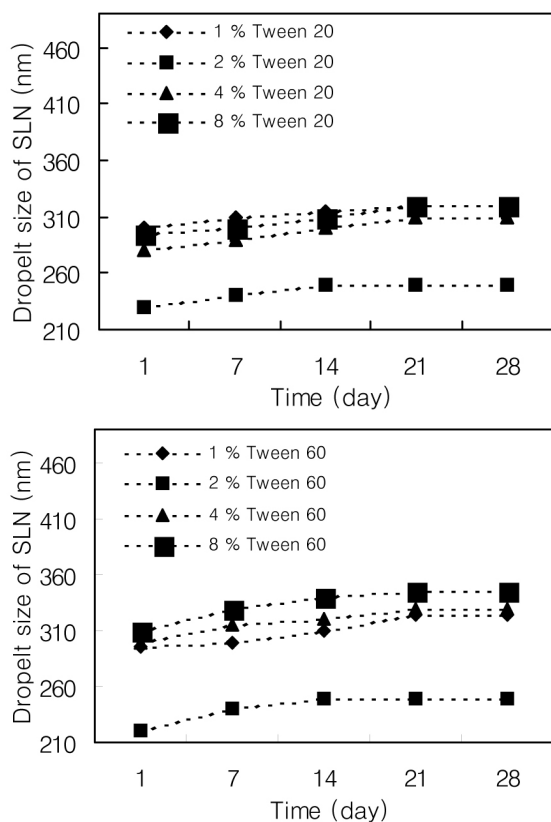


Figure 8. Droplet size change of solid lipid nanoparticle (coconut oil, Tween 20 and Tween 60) at 50 °C.

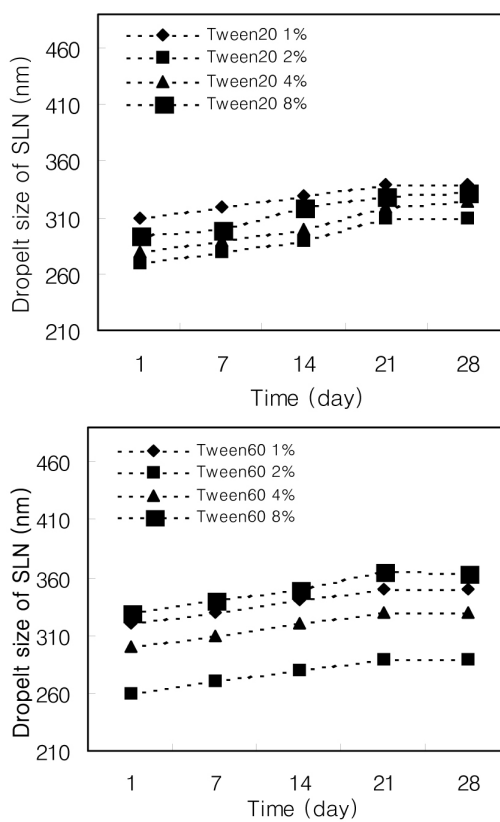


Figure 9. Droplet size change of solid lipid nanoparticle (jojoba oil, Tween 20 and Tween 60) at 50 °C.

3.4. 온도 및 시간에 따른 입자 변화 관찰

각각 지질별로 제조된 SLN을 50 °C 항온조에 투입하고 약 28일 동안 유화 안정성을 관찰하였다. 관찰한 결과 각 조건별 입자의 크기는 변화하지 않았으며 시간의 경과에 따른 입자크기의 변화는 약 10 % 정도 일관성 있게 합일 또는 응집이 된 것으로 사료되며 전반적으로 상당히 안정한 SLN의 형태를 유지하였다(Figures 8 ~ 10).

3.5. SLN의 Drug (LA-PEG) 방출관찰

지질을 각각 달리하여 제조한 SLN의 용출양상을 4 °C 조건에서 약 28일 동안 보관 후 측정하였다. 제조 시 사용할 때 계면활성제의 비율에서도 차이가 있음을 보여주지만 사용한 지질의 경도(단단함)를 들 수가 있다. 저온에서 경도가 높은 지질은 SLN 제조에서 drug core를 형성한 후 단단한 형태로 존재하여 약물의 확산 속도가 느리며, 그 속도는 지속적인 방출에 있어서의 결정적 인자가 되는 것으로 생각된다. 계면활성제로 사용된 Tween 20의 양이 증가할수록 용출이 빠르게 나타나는 것은 Tween 20이 약물 자체의 물에 대한 용해도를 높여주며

SLN으로부터의 확산을 촉진시켜 주기 때문인 것으로 추정된다. 저온에서 wax 형태로 존재하는 coconut oil, jojoba oil로 제조된 SLN이 현저하게 늦게 방출하였고, macadamia oil로 제조된 SLN은 현저히 방출을 빨리하였다(Figures 11 ~ 13).

4. 결 론

입자성 drug 전달체로서 기존의 리포솜이나 마이크로캡슐 등 보다 많은 장점을 가지고 있는 SLN에 친수성 물질(LA-PEG)을 봉입한 SLN을 제조하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) SLN의 입자 분포를 비교 분석한 결과 coconut oil을 지질로 하여 사용한 것이 크기가 가장 작았으며 사용한 계면활성제의 양에 따라 입자크기와 분포형태가 달라졌다. Sonication의 시간에 따라 입자가 더 작아졌으며 따라서 제조 조건을 최적화하면 피부침투가 빠른 제형개발이 가능할 것으로 보인다.

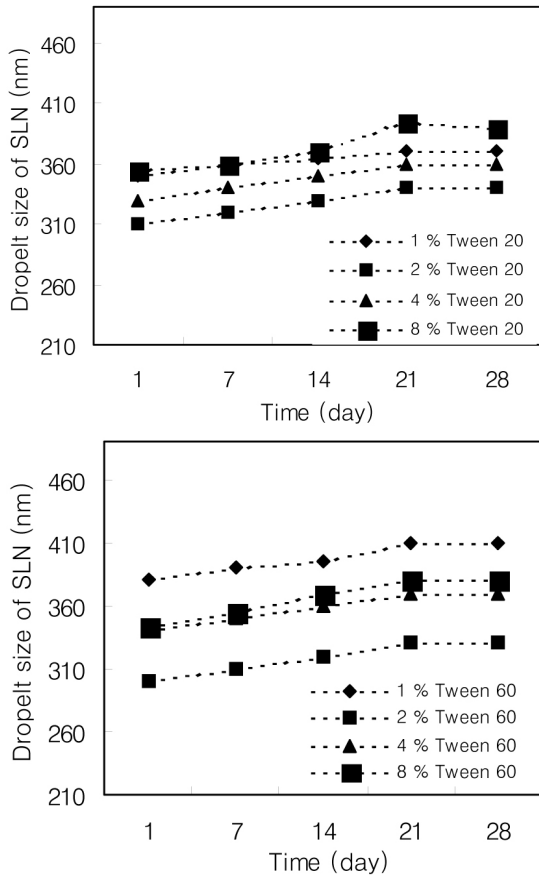


Figure 10. Droplet size change of solid lipid nanoparticle (macadamia oil, Tween 20 and Tween 60) at 50 °C.

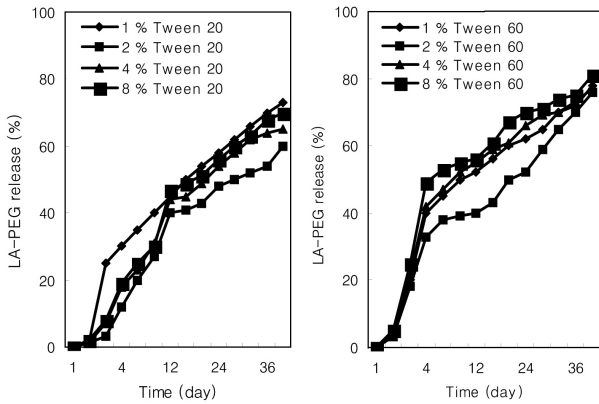


Figure 11. LA-PEG release of solid lipid nanoparticle (coconut oil, Tween 20 and Tween 60) at 4 °C.

- 2) 경도가 높을수록, 계면활성제의 양이 낮고 친수성이 가까울수록 봉입효율이 높았다. Coconut oil을 함유한 SLN이 jojoba oil이 함유된 SLN보다 5 % 이상 높았다.
- 3) 약물의 용출양상에 영향을 미치는 것은 약물의 자

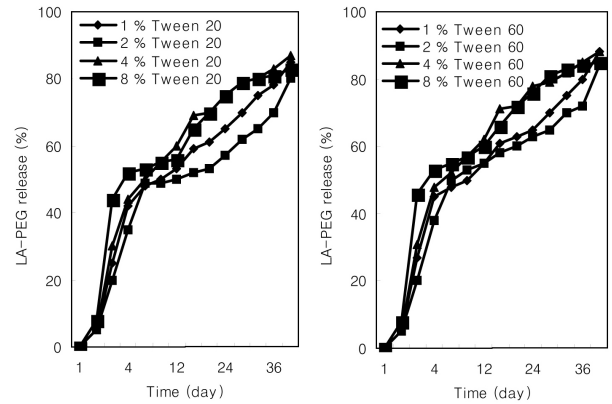


Figure 12. LA-PEG release of solid lipid nanoparticle (jojoba oil, Tween 20 and Tween 60) at 4 °C.

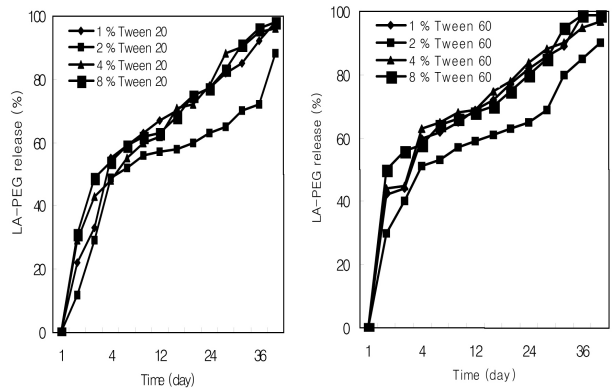


Figure 13. LA-PEG release of solid lipid nanoparticle (macadamia oil, Tween 20 and Tween 60) at 4 °C.

체의 성질도 영향을 미치겠지만 사용한 지질의 성질이나 종류에 의해서 크게 좌우된다고 본다. 저온에서의 양상은 경도가 높은 coconut oil이 방출이 지연되었으며 macadamia oil은 거의 모두 빠져 나왔다.

이상으로 친유성 drug 형태를 이용하던 기존 SLN 방식을 지질의 종류를 이용하여 친수성 drug을 봉입함으로써 피부침투 효과를 극대화 하는 계기가 될 것으로 예상 해본다.

참 고 문 헌

1. B. Tart, T. Sambandan, and S. Yalkowsky, A new parenteral emulsion for the administration of taxol, *Pharm. Res.*, **4**, 162 (1987).
2. P. Crosasso, M. ceruti, P. Bnisa, S. Arpicco, F. Dosio, and I. Cattck, Characterization and properties

- of sterically stabilized paclitaxel-containing liposomes, *J. Controlled Rel.*, **63**(19), 30 (2000).
3. H. Alian-Onyuksel, S. Ramakrishnan, H. Chai, and J. Pezzuto, A mixed micellar formulation suitable for the parenteral administration of taxol, *Pharm. Res.*, **11**, 206 (1994).
 4. U. Shama, S. Balasubramanian, and R. Straubinger, Pharmaceutical and physical properties of paclitaxel (taxol) complexes with cyclodextrins, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 1223 (1995).
 5. L. Mu and S. F. Fabrication, characterization and *in vitro* release of paclitaxel (taxol) loaded poly (lactic-co-glycolicacid) microspheres prepared by spray drying technique with lipid/cholesterol emulsifiers, *J. Controlled Rel.*, **76**, 239 (2001).
 6. R. Cavalli, O. Caputo, and M. Gasco, Preparation and characterization of solid lipid nanospheres containing paclitaxel, *Eur. J Pharm Sci.*, **10**, 305 (2000).
 7. J. S. Lucks, R. H. Muller, and B. Koning, Solid lipid nano-particle (SLN)-an alternative parenteral drug carrier system, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **38**, 33S (1992).
 8. C. Schwarz, W. Mehnert, J. S. Lucks, and R. H. Muller, Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery I: Production, characterization and sterilization, *J. Controlled Rel.*, **30**, 83 (1994).
 9. B. D. Kim, Preparation and characterization of solid lipid nanoparticle (SLN) made from coconut butter stabilized curdlan, M. S. Thesis, Chosun University, Kwangju (2002).
 10. C. Rita, E. Elisabetta, L. Giovanni, and N. Claudio, Production of lipospheres as carriers for bioactive compounds, *Biomaterials*, **23**, 2283 (2001).
 11. R. Muller, H. M. Radtke, and S. S. Wissing, Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **54**, S131 (2002).
 12. W. Heike, K. H. Kowtka, C. M. Lehr, and U. F. Schaefer, pH profiles in human skin: influence of two *in vitro* test systems for drug delivery testing, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **55**, 57 (2001).