

## Sodium Alginate의 부분 에스테르화물을 이용한 약의 서방성

김 유 신 · 김 계 용 · 성 용 길\* · 조 종 수\*\*

한양대학교 공업화학과 · \*동국대학교 화학과 · \*\*전남대학교 고분자공학과

(1987년 4월 22일 접수)

## Sustained Drug Release with Partial Esters of Sodium Alginate

You-Shin Kim, Kea-Yong Kim, Yong-Kiel Sung\*, and Chong-Su Cho\*\*

*Dept. of Industrial Chemistry, College of Eng., Hanyang Univ., Seoul 133, Korea.*

*\*Dept. of Chemistry, College of Science, Dongguk Univ., Seoul 100, Korea.*

*\*\*Dept. of Polymer Engineering, Chonnam National Univ., Kwangju 505, Korea.*

(Received April 22, 1987)

요약: 산형태로는 용해되지 않으나 염형태로는 용해되는 친수성 고분자인 알긴산나트륨을 전달체로 하고 약제로서는 riboflavin을 선택하여 장용성 의약 전달체로서의 적합성을 검토하였다. 알긴산나트륨에 알킬기를 도입시켜 소수성을 증가시켰으며 도입된 알킬기의 탄소수, 에스테르화 정도, 의약 전달체 표면의 가교화, 완충용액의 농도등이 방출속도에 미치는 영향을 검토하였다. 위에서의 방출을 극소화시키기 위해서는 의약 자체의 확산에 저항을 주어야 했고 장에서의 방출속도는 도입되는 알킬기의 탄소수 및 에스테르화 정도의 변화로 조절 가능했다. 제조된 의약 전달체 모두는 위에서의 방출량을 10~20% 내로 저지하였고 장에서는 3시간 이내에 방출을 완료하였다.

**Abstract:** With the hydrophilic polymer of sodium alginate as drug carrier and riboflavin as drug, its suitability for an enteric delivery system was investigated. The sodium alginate is water-soluble in salt form but insoluble in acid form. Hydrophobicity of sodium alginate was controlled by introducing alkyl groups into pendant group of this polymer. Effects of sizes of ester group, degree of esterification for *n*-butyl partial-ester, surface crosslinking and buffer solution concentration on rate of release of riboflavin were estimated. To minimize the release quantity of drug in pH 1, the diffusion of drug itself should be decreased. Rate of release of drug in pH 7 could be controlled with changes of size of ester group and degree of esterification. Release quantity of each matrix could be restrained within 10~20% for 2 hours in pH 1 buffer solution. Then residual drug was completely released after 3 hours in pH 7 buffer solution.

서 론

기존의 의약복용 형태는 의약의 용해 및 흡수 과정과 전달과정에 특이성을 부여하지 못함으로 인해 오는 여러가지 단점을 안고있다. 즉 의약의 혈중농도가 치료농도 범위를 벗어나면 독작용 또는 부작용을 유발하게 되며, 의약이 원하는 장소에만 전달되는 것이 아니고 신체 전반부에 전달되기 때문에 과량의 의약을 투여해야하고 그에 따른 약의 손실 및 부작용을 초래한다.<sup>1</sup>

이와같은 문제점을 개선하여 최소량의 의약으로 최대의 약리효과를 얻기위해 원하는 부위에서 원하는 속도로 의약을 방출시켜 치료에 유효한 혈중농도를 유지시키는 새로운 형태의 투여방법인 제한 방출시스템(controlled drug release system)이 1960년대 부터 연구되기 시작하였다.<sup>2-6</sup>

여러가지 제한 방출 시스템중에서 천연 또는 합성수용성 고분자에 의약을 분산 또는 용해시켜 고분자가 분해 또는 용해할 때 서서히 방출시키는 방법이 있다. 이외에 의약의 방출을 고분자전달체의 용해 또는 분해로만 이루어지게 하고 의약 자체의 확산에 의한 방출은 최소화 시킬 수 있는 물에 녹지않는 소수성 고분자를 이용하는 방법이 있다. 이때 고분자 전달체의 분해 또는 용해가 고분자-물 간의 계면에서만 이루어 진다면 단순 분산법으로도 시간에 따라 일정하게 약을 방출시킬 수 있는 zero-order release 를 얻을 수 있게 될 것이다. 이와같은 분해성을 갖는 소수성 고분자를 합성하는 방법으로는 고분자의 주쇄 또는 측쇄에 가수분해이온화 또는 광분해 할 수 있는 작용기를 도입하는 방법이 있다.<sup>7</sup>

Baker나 Lappas등은 부분 에스테르화된 ethylene-maleic anhydride 공중합체를 이용한 의약의 제한 방출 실험으로 좋은 성과를 거둔 바 있다.<sup>8-12</sup> 본 연구에서는 에스테르 중의 알킬기의 길이가 다른 여러 종류의 부분 에스테르화 알긴산을 합성하고 여기에 의약을 혼합하여 pH에 민감한 의약전달체를 만들어 장용성 의약 제한방출 전달

체로서의 사용 가능성에 대한 기초적인 실험을 하였다.

실 험

시 약

알긴산나트륨은 원희무역(주) 제품을 건조 후 사용하였으며 에탄올, n-부탄올, n-헥산올, 및 n-데실알코올은 특급시약을 정제 후 사용하였다. 또한 본 실험에서 사용한 의약은 Junsei Chemical Co. 제품인 riboflavin (비타민 B<sub>2</sub>, 분자식 C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> Mw. : 376) 이다.

합 성

분말상태인 알긴산나트륨에 과량의 알코올을 넣은 다음 소량의 진한염산을 촉매로 에스테르화 반응을 진행시켰다. 반응온도와 반응시간은 Table 1에서와 같이 알코올의 탄소수에 따라 60~80℃ 와 7~8시간으로 조절하였으며 반응수율을 높이기 위해서 반응중 생성되는 물을 Deanstark trap 으로 분리하였고 간헐적으로 신선한 알코올을 일정량 주입하였다.

이때 이 trap으로 분리된 물의 양으로 진행된 에스테르화 정도를 예측할 수 있었으며 일률적으로 70% 이상이 되도록 반응시간을 조절하였다. 또한 고온에서의 알긴산 나트륨의 변질을 막기 위해서 감압하에서 반응을 시켰다. 이와같이 합성한 알긴산의 에스테르화물은 IR에 의하여 구조

Table 1. Reaction Conditions of Esterification of Sodium Alginate

Samples	Temperature (°C)	Reaction Time (hours)	Degree of Esterification (%)
Co	-	-	-
C <sub>2</sub>	63~67	7	88
C <sub>4</sub> *	70~75	7	81
C <sub>6</sub> *	75~80	8	75
C <sub>10</sub> *	75~80	8	72

\* under reduced pressure

를 확인하였으며 그 결과를 Fig. 1에 나타내었다. Fig. 1에서 보는 바와같이  $1620\text{cm}^{-1}$  부근에서의 salt peak가 현저히 감소되었고  $1740\text{cm}^{-1}$  부근에서 ester peak 인 새로운 peak를 확인할 수 있었다.

의약 전달체 제조  
위와 같은 방법으로 합성된 알긴산의 부분 에스테르화물은 불용성이므로 수산화나트륨을 첨가한 후에야 균일한 알긴산 수용액을 얻을 수 있었다.

이때 원하는 에스테르화 정도를 얻기 위해서 수산화나트륨의 양을 정량적으로 첨가하여 여분의 에스테르기를 가수분해하여 제거하였다.

이와같이 제조한 알긴산 에스테르 수용액에 의약을 넣는 방법으로는 가장 간단한 분산법을 사용하였다. 5% (w/v) 고분자 용액에 일정량의 riboflavin(sample 당 20mg)을 가하여 1시간 교반시켰다. 이 혼합 용액을 주형(직경 : 3.6 cm, 두께 : 1.3mm)에 넣어 데시케이터 속에서 5~7시간 동안 감압건조시켜 원하는 의약전달체(이하 전달체라고 함)를 얻었다.

탄소수에 따른 각 pH 조건에서의 고분자 용해 시간 변화

여러종류의 알킬기를 알긴산의 카르복시기에 도입시켜 만든 알긴산 에스테르의 용해도는 에스테르 중의 알킬기의 소수성에 따라 달라진다.

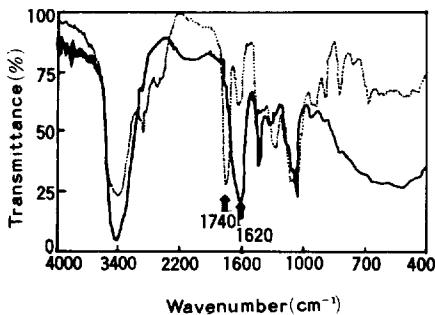


Fig. 1. I. R. spectra  
— : Sodium alginate  
..... : n-butyl partial-ester of sodium alginate

이의 용해도를 알기 위하여 에스테르의 농도를 10% (w/v) 수용액으로 조제하여 막을 만들었다. 막의 크기를  $0.5 \times 0.5\text{ cm}$ 로 하여 pH 1~9까지의 수용액에 넣어 완전히 용해되는 시간까지를 enduring time으로 정의하여 측정하였다.

### 방출 실험

제조된 전달체를  $37^\circ\text{C}$ 로 유지되는 HCl 완충용액 (pH 1) 및  $\text{K}_2\text{HPO}_4\text{--KH}_2\text{PO}_4$  완충용액 (pH 7) 속에 Fig. 2와 같이 넣어 각각 2시간, 3시간 동안 연속적으로 방출실험을 수행하였다.

구강으로 투여된 의약은 대략 위에서 2시간, 장에서 3시간 동안 체류한다는 보고<sup>13</sup>에 따라 실험 시간을 조절하였으며 일정시간이 경과한 후 방출액의 소량을 취하여 비색계로 그 농도를 측정하고 방출액의 조건을 일정하게 유지시켜주기 위해 채취한 양만큼의 신선한 완충용액을 보충하여 주었다. 농도 측정시 측정과장은 최대흡수피크를 나타내는  $444\text{ nm}$ 로 하였다. 한편, 전달체의 표면 가교화 효과를 알아보기 위해 전달체 표면을 0.1M 염화칼슘 용액내에 60초간 침적하여 표면을 이온 가교시킨 후 건조하여 방출실험을 수행하였다.

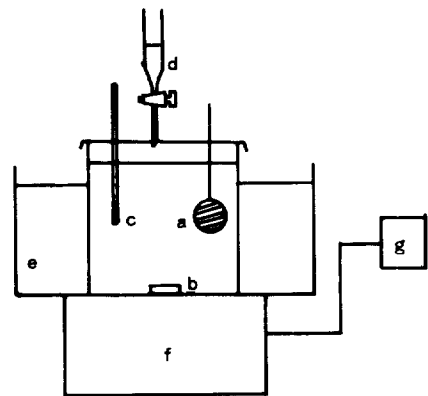


Fig. 2. Release test system

- |                  |                      |
|------------------|----------------------|
| a : sample       | e : water bath       |
| b : magnetic bar | f : magnetic stirrer |
| c : thermometer  | g : slidax           |
| d : burret       |                      |

결과 및 고찰

도입된 알킬기가 각 pH조건에서의 전달체 용해에 미치는 영향

알긴산나트륨 자체(이하  $C_0$  라고 함)막은 pH 1에서는 녹지 않았지만 pH 3 용액에서는 2분 이내에 완전히 용해되었다.

그러나 도입된 알킬기의 탄소수가 증가함에 따라 용해되는 pH는 증가하였고 시료 원래의 형태를 유지하는 시간도 증가하였다.  $n$ -데실기가 도입된  $C_{10}$  시료는 pH 4 용액에서도 용해되지 않았으며 pH 9 용액에서조차도 완전 용해되는 데도 25분 이상이 소모되었다 (Fig. 3).

이와같은 결과는 Heller<sup>14</sup> 등이 vinyl acetate 와 maleic anhydride의 공중합체의 부분 에스테르 화물에 대한 연구 결과와 잘 일치하고 있다.

탄소수에 따른 방출특성

pH 1 완충용액 내에서 : Fig. 4는 pH 1에서의 riboflavin의 방출속도를 나타낸 것으로서 도입된 알킬기의 탄소수가 증가함에 따라 방출속도는 감소하는 것을 알 수 있었다.  $C_0$ 는 2시간 동안에 약의

초기 양의 약 30%를 방출하였으나  $n$ -데실기가 도입된  $C_{10}$ 은 14%로 그 방출량이 감소하였다. pH 1 완충용액에 넣기 전의 전달체는 수용성인 염형태이지만 산을 제공해줄 수 있는 용액내에 들어가게 됨으로 그 전달체는 산형태로 치환되어 불용성 전달체로 바뀐다. 이와같은 상태에서 방출이 일어나게 됨으로 pH 1에서의 방출은 의약 자체의 확산에 의한 것으로 생각된다.

도입된 알킬기의 탄소수가 증가함에 따라 방출속도가 감소하는 것은 탄소수가 증가함에 따라 소수성이 증가하게 되어 친수성 약제인 riboflavin의 용해를 방해하는데 기인한 것이다.

pH 7 완충용액 내에서 : 탄소수가 증가함에 따라 방출속도는 감소 하였다 (Fig. 4).  $C_0$ 는 80분만에 전달체가 완전히 용해되어 의약방출을 완료하였고  $C_{10}$ 은 120분 이상까지도 의약 방출을 지속 하였다.

pH 1에서 산형태로 되어 있던 카르복시기가 염

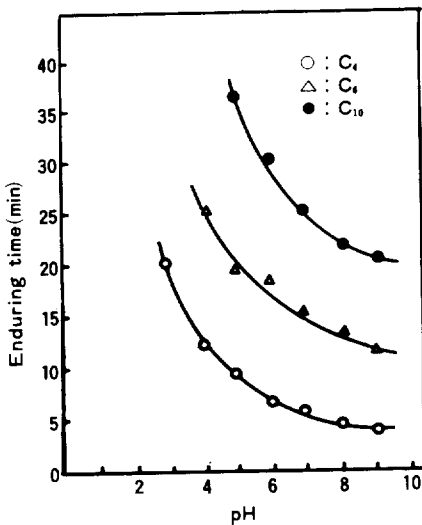


Fig. 3. Relationship between enduring time and the size of ester groups in partial-esters of sodium alginate.

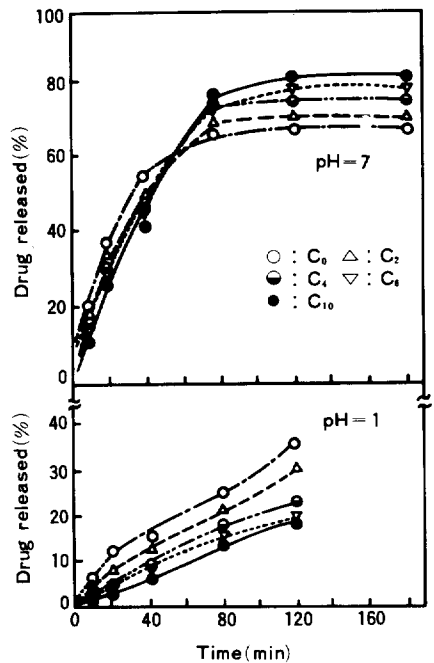


Fig. 4. Effect of size of ester groups in partial-esters of sodium alginate on the rate of release of riboflavin.

을 제공해줄 수 있는 pH 7 완충용액에서 염형태로 되어 전달체는 수용성으로 변하게 된다. 그런데 탄소수가 증가하면서 증가된 소수성의 영향으로 전달체가 용해되는 시간이 지연됨에 따라 방출속도는 감소한 것으로 생각된다.

**에스테르화 정도에 따른 방출 특성**

도입된 알킬기의 탄소수를 일정하게 하고 그것의 에스테르화율을 10%, 25%, 50% 및 75%로 조절하여 에스테르화율에 대한 영향을 관찰하였다. 앞의 경우와 동일하게 pH 1인 경우에는 에스테르화율이 증가함에 따라 riboflavin의 용해가 어려워져 방출이 지연되었으며 pH 7인 경우에는 전달체의 용해도 지연되어 75%의 에스테르화율을 가진 것은 180분이 경과할 때까지 서서히 방출되었다 (Fig. 5).

**표면 가교화에 따른 방출 특성**

pH 1에서의 의약 방출이 의약 자체의 확산에 의한 것이므로 전달체 표면을 가교<sup>15</sup>시켜 확산저항을 증가시켜 pH 1에서의 방출양을 극소화시

켰다. Fig. 6에 나타낸 바와같이 pH1에서는 표면가교 처리한 전달체의 방출속도가 무처리한 것보다 훨씬 감소 하였다. pH7에서도 표면을 가교화한 전달체가 무가교화한 것보다 용해가 지연되어 방출속도 또한 지연되었다.

**완충용액의 농도변화에 따른 방출 특성**

전달체가 수용성이나 불용성으로 전환되는 것은 가역성이기 때문에 산 또는 염을 제공해줄 수 있는 완충용액의 농도에 커다란 영향을 받게 될 것이다. 각 pH의 완충용액농도를 0.1M, 0.2M 및 0.3M로 조절하여 이것에 따른 방출속도의 변화를 Fig. 7에 나타내었다.

pH 1의 완충용액에서는 농도가 증가할수록 방출속도는 지연되었는데 그것은 산을 제공해줄 수 있는 완충용액의 농도가 증가함에 따라 전달체가 더욱 빨리 불용성으로 되어 약의 방출을 지연시킨 것으로 생각된다. 한편 pH 7의 결과는 pH 1의 것과는 대조적으로 농도가 증가함에 따라 방출속도도 현저히 증가하였는데 이것은 염을 제공해 줄

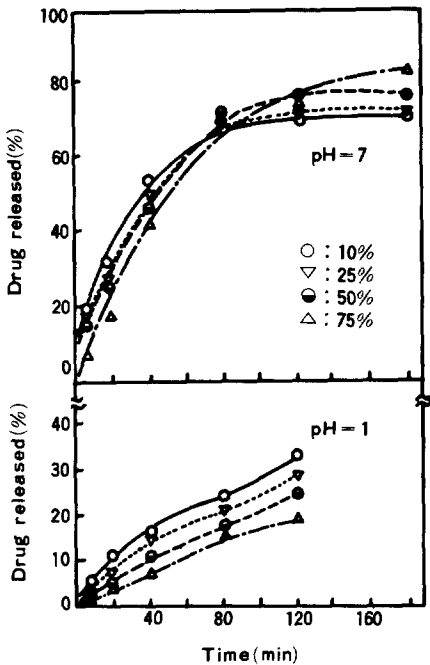


Fig. 5. Effect of degree of esterification for *n*-butyl partial-esters of sodium alginate.

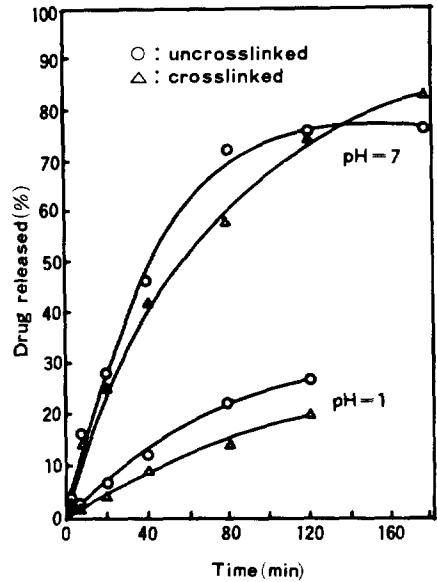


Fig. 6. Effect of surface crosslinking for *n*-butyl partial-ester of sodium alginate. (in 0.1 M CaCl<sub>2</sub> solution for 60 sec).

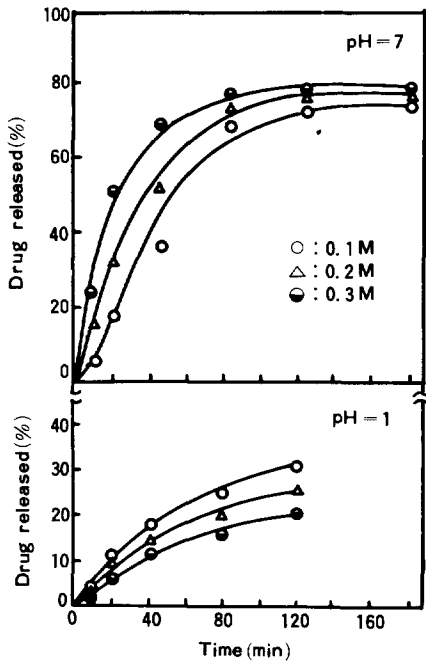


Fig. 7. Release rate of *n*-butyl partial-ester of sodium alginate as a function of buffer concentration.

수 있는 완충용액의 농도가 증가함에 따라 전달체는 더욱 빨리 수용성으로 바뀌게 된 것이라고 생각된다.

**방출기구 모형제시**

이상의 결과를 바탕으로 다음과 같은 방출기구를 제시할 수 있다 (Fig. 8). pH 1에서는 전달체가 수용성에서 불용성으로 바뀐 다음 방출이 일어나게 된다. 따라서 전달체의 분해에 의한 방출보다는 의약 자체의 용해 및 확산에 의한 방출이 지배적으로 일어나게 된다. 그리고 불용성이었던 전달체가 pH 7 용액에 들어가게 되면 그 용액내에 해리되어 있던 염을 제공해 줄 수 있는 불질과 반응하게 되어 다시 수용성 전달체로 바뀌게 된다. 이와같은 상태에서 방출이 일어나기 때문에 의약 방출은 의약 자체가 확산되어 방출되기 보다는 전달체가 용해됨에 따라 그곳에 용해되어 있던 의약이 같이 방출되어지는 것이 지배적으로

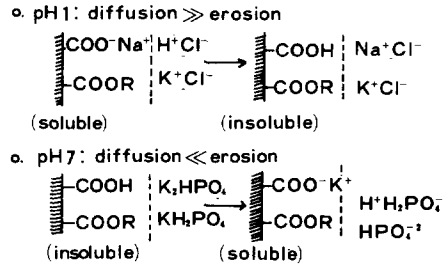


Fig. 8. Model for the release mechanism.

일어난다.

따라서 알긴산나트륨을 장용성 전달체로 사용할 경우 보다 좋은 결과를 얻기 위해서는 pH 1 영역인 위에서는 의약 자체 확산을 제어해 주어야 하고 pH 7 영역인 장에서는 알긴산 에스테르에 도입시키는 알킬기의 탄소수와 에스테르화 정도의 조절로 소수성을 조절함으로써 녹는 시간을 조절해 주는 것이 중요하다는 것을 알 수 있었다.

**결 론**

친수성인 알긴산 나트륨의 고유물성 즉 산형태에서는 녹지 않으나 염형태로는 녹는 성질을 바탕으로 비교적 우수한 장용성 의약 전달체를 얻을 수 있었고 표면가교화 등으로 pH 1에서의 방출량을 제한시킬 수 있었으며 도입되는 알킬기의 탄소수 및 에스테르화 정도에 따라 전달체의 용해 시간을 조절함으로써 방출속도를 조절할 수 있었다.

본 실험에서 사용한 의약인 riboflavin은 비교적 저분자 물질이기 때문에 의약 전달체가 용해되지 않더라도 방출되어 단순한 분산법으로 제조한 전달체로는 zero-order release를 얻을 수 없었지만 알긴산 나트륨의 부분 에스테르화물에서 알킬기 도입에 의한 소수성과 에스테르화 정도를 조절함으로써 그것의 용해속도를 조절할 수 있는 것으로 보아 만약 거대분자를 전달할 경우에는 더욱 근사적인 zero-order release를 얻을 수 있을 것으로 기대되어진다.

참 고 문 헌

1. Brian W. Barry, *CHEMTECH*, **13**, 38 (1983).
2. C. Tanquary and R. E. Lacey, Eds., "Controlled Release of Biologically Active Agents", Plenum Press, N. Y. (1974).
3. R. W. Baker and H. K. Lonsdale, *CHEMTECH*, **5**, 668 (1975).
4. R. C. Juliano, "Drug Delivery Systems", Oxford Univ. Press (1980).
5. Howard J. Sanders, *Chem. ad Eg.*, **30**, 48(1985).
6. Nell B. Graham, *Brit. Polym. J.*, **10**, 260(1978).  
**10**, 260 (1978).
7. Richard Baker, "Controlled Release of Bioactive Materials", Academic Press, London (1980).
8. L. C. Lappas and W. Mckeehan, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 176 (1965).
9. L. C. Lappas and W. Mckeehan, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1257 (1967).
10. R. J. Nessel and G. S. Banker, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 790 (1964).
11. R. J. Nessel and G. S. Banker, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 882 (1964)..
12. C. W. Woodruff, G. E. Peck and G. S. Banker, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1916 (1972).
13. N. K. Jain and S. U. Naik, *J. Pharm. Sci.*, **13**, 186 (1984).
14. J. Heller and R. W. Baker, *J. Appl. Polym. Sci.*, **22**, 1991 (1978).
15. William H. Scouten "Solid Phase Biochemistry" John Wiley & Sons (1983).