

젤라틴-글루탈알데히드 미소구체의 프로테아제 분해 약물방출 해석

박찬영 · 강용구 · 김재갑* · 조종현*

전남대학교 정밀화학과

*전남대학교 화학공학과

(1990년 7월 13일 접수, 1990년 10월 30일 채택)

Analysis of Drug Release from Gelatine-Glutaraldehyde Microspheres Accompanying Degradation by Protease

Chan-Young Park, Yong-Gu Kang, Jae-Gap Kim* and Chong-Hyun Cho*

Dept. of Fine Chemical Eng., Chonnam National University

*Dept. of Chemical Eng., Chonnam National University

(Received 13 July 1990; accepted 30 October 1990)

요 약

면실유에 현탁시킨, 카복시폴로르세인을 함유한 젤라틴수용액에 글루탈알데히드를 가교결합시켜 10 마이크로 이하의 미소구체를 제조할 수 있었다.

이 미소구체의 목표지향성 약물치료현상을 37°C, pH 7.4에서 인산염완충액으로 분해효소 존재하에 비생체실험하여 조사하고, 미소구체표면에서 프로테아제분해를 동반하는 확산모델로 그 형광물질의 방출을 해석하였다.

이 모델은 비생체실험에서 의약품의 방출현상을 잘 모사할 수 있었으며, 이 모델에 의한 확산계수는 $0.25 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{min}$ 이었고, 겔보기 분해속도상수는 $0.135 \times 10^{-6} \text{ cm/min}$ 이었다.

Abstract—Microspheres of sizes under 10 micron could be obtained by cross-linking gelatine with glutaraldehyde in the suspension of aqueous gelatine solution containing carboxy-fluorescein in cotton seed oil.

The site specific medication of the microsphere was investigated in vitro in the existance of degradable enzyme at 37°C, pH 7.4 phosphate buffer solution and the release of the fluorescein was analyzed by the diffusion model accompanying protease degradation at the surface of sphere.

The release of the simulated medicine could be described by the diffusion model, and the diffusion coefficient and the rate constant of the enzymatic degradation were $0.25 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{min}$ and $0.135 \times 10^{-6} \text{ cm/min}$, respectively.

1. 서 론

약물치료효과를 높이면서 약물의 부작용을 감소시키기 위하여 미소구체를 담체로 이용하는 약물전달체계 (drug delivery system)가 최근에 상당히 연구되고 있다[1, 2]. 종래의 화학치료요법은 대상생체 전체에서

약물농도를 일정역가이상으로 유지하지만 이 때에는 전부위에 작용하는 약물효과 때문에 부작용이 수반되고 또한 약물남용의 원인이 된다. 이에 비하여 목표지향성 약물치료(site-specific medication)는 약물담지체를 생체의 순환 및 대사경로 등을 통해 목표지역으로 이동시켜 표적화(targeting)함으로써 치료효과를 극대화한

다. 목표지향성 투약이 이루어지려면 새로운 치료방법이 고안되어 국부에서 작용하거나, 장기간 체류하는지 또는 약물작용의 시기가 조절될 수 있는 방안이 강구되어야 한다. 그러므로, 목표지향성 약물치료는 전혀 새로운 형태의 약품이거나 아니면 운반매체를 이용해야 한다[3]. 약물 표적화는 아주 최근에 목표지향성이 되었으나, 이러한 발전은 해부학적인 또는 병리생리학적인 제약조건들 때문에 균체와의 작용여부, 약품의 분해성여부, 장시간 경과 후의 부대효과나 부작용 등 해결해야 할 문제점들이 많이 있다.

약물운반체는 두 가지 형태를 생각할 수 있다. 즉, 콜로이드입자나 비콜로이드입자 또는 용해성(생화학적 또는 고분자) 물질을 사용할 수 있다. 운반입자는 오랫동안 원하는 약물을 방출할 수 있어야 되므로 비교적 많은 양의 약물을 함유해야 하며 또한 이 운반체가 가질 수 있는 독특한 생체내의 이동경로 때문에 입자운반체의 크기는 20 nm에서 200 micron 이하로 제한되고 있다. Carman-Meakin 등[4]은 폐에서 입자를 사용하여 약물을 조절방출하는 방법을 제안하였다. Yoshioka 등[5]은 젤라틴운반체를 이용하여 미토마이신 C를 간, 비장 및 폐로 표적화하는 비생체실험을 하고 미토마이신 C가 미소구체로부터 방출되는 현상을 조사하였다. Willmott 등[6]은 실험용 쥐의 폐와 간과 신장에 혈전된(embolized) 알부민과 카제인미소구체의 생분해성을 조사하였다. 이와 같이 약물표적화에는 분해속도나 약물방출속도가 대단히 중요한 인자가 된다.

정맥, 동맥, 근육내에서 생체분해성 미소구체의 약물방출은 확산이나 식세포(Kupffer cell)에 의한 소화 또는 효소에 의한 분해, 그밖에 미소구체 자체의 급격한 방출(bursting) 또는 팽윤(swelling)에 의하여 이루어진다[7]. 특히 급격한 방출현상은 대부분의 약물을 초기에 방출시키므로 방출속도조절에는 방해가 된다[8]. Higuchi[9]는 1963년에 평판형담체로부터 방출되는 약물의 방출속도를 마치 오리피스관을 통하여 흐르는 유체의 유속에 비유하여 식을 전개하고, 방출되어 나오는 속도가 농도와 확산계수에 평방근적으로 비례한다고 발표하였고, 이 모델에 근거하여 구형입자에 대해서도 이론식을 유도하였다. Addicks 등[10]은 1989년에 얇은 도포막으로부터 약물이 방출되는 현상에 관한 수학적 모델을 확산법칙에 의하여 전개하고 그 수학적 해를 구하였다. Takahashi 등[11]은 Higuchi의 이론에 근거하여 소염제인 sodium declofenac이 lecithin으로부터 조절방출되는 속도를 추산하고 비생체실험결과와 비교하였다. 이들이 한 약물방출속도에 관한

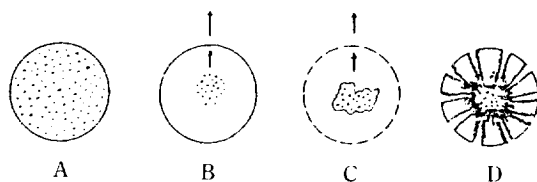


Fig. 1. Various possibilities of drug release from microspheres: (A) microspheres loaded with drug, (B) diffusion, (C) diffusion plus erosion (biodegradable carrier); degradation proceeds only onto the surface, (D) diffusion plus erosion (biodegradable carrier); degradation proceeds along pore.

연구들은 수학적 모델을 적용하기는 했으나 생체분해가 동시에 일어나는 경우에는 적용할 수가 없다. 생분해 반응이 없는 경우에는 담체로 사용되는 물질이 생체 내에 남게 되어 이 물질에 의한 부작용이 우려된다. 이에 비하여 분해반응을 수반하는 미소구체로부터의 약물방출은 일정시간이 지나게 되면 미소구체가 완전히 분해되어 없어지게 되므로 잔류약품에 의한 문제만이 남는다.

따라서 본 연구는 생분해를 동반하는 약물방출현상을 표현할 수 있는 수학적 모델을 고안하기 위해 생분해성 물질인 젤라틴-글루탈알데히드 미소구체에서 의사약품인 카르복시 플로르세인이 생체와 비슷한 조건인 37°C, pH 7.4의 인산염완충용액에서 방출되는 현상을 실험적으로 추적하고 확산모델과 Langmuir 등온흡착에 의한 일차분해반응모델로 이 현상을 해석하고자 하였다.

2. 이 론

구형의 약물운반체내부에 약물이 균일하게 분산되어 있고 외부의 용액은 이 구체로부터 방출되는 약물에 의해 농도가 변한다고 가정할 때 이 약물의 방출은 농도차에 의한 표면확산에 의해 지배된다(Fig. 1-B). 초기에 균일하던 약물농도 분포는 약물이 외부용액으로 방출되면서 구체내부에 농도구배가 일어나게 된다. 그런데 효소분해에 의하여 미소구체의 크기가 줄어드는 경우에는 그 모습을 두 가지로 분류하여 상상할 수 있다. 미소구체의 세공크기가 작은 경우, 효소는 구체 내부로 침투되지 못하고 표면에서만 분해작용을 일으켜 운반체의 모양은 구형을 유지하며 작아진다(Fig. 1-C). 반면 세공크기가 큰 경우에는 효소는 세공의 내부벽면에 부착하여 세공크기를 증가시키면서 불균일한 모양으로 변한다(Fig. 1-D).

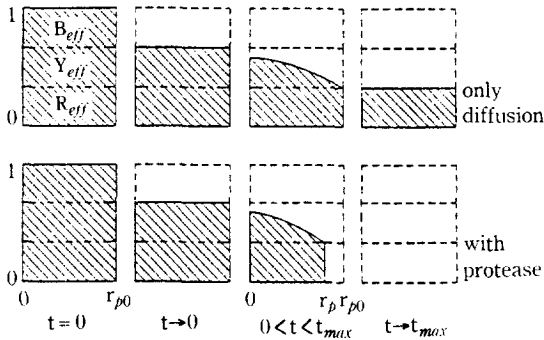


Fig. 2. Ideal case of drug release from a micro-spheres.

미소구체의 크기는 10미크론이하이고 가교결합된 젤라틴-글루탈알데히드의 세공크기는 효소의 침투를 억제할 만큼 충분히 작다고 하면 분해반응은 표면에 서만 일어나고 확산은 구체내부에서 일어난다고 가정할 수 있다. 이와 같은 가정하에 표면분해반응을 수반하는 약물방출모형을 Fig. 2에 나타냈다. 그러나 약물운반체인 미소구체는 용액에 침적되는 순간 표면에 있는 약물이 구체의 팽윤과 함께 급격히 방출되는 현상이 일어난다. 급격한 방출이후에 약물방출현상은 확산과 분해를 통하여 일어나게 된다. 급격한 방출이후의 현상을 모사하기 위한 수학적 모델은 Fick의 확산법칙(식 1)과 효소와 구체표면과의 효소분해반응으로 표현할 수 있다. 만일 용액중에 있는 효소가 구체 표면에 흡착되는 분율을 f 로 표현하고 분해 속도는 흡착된 효소량에 비례한다고 가정하면 미소구체의 질량은 다음 (2)식과 같이 감소한다.

$$\frac{\partial C_s}{\partial t} = D_p \left(\frac{\partial^2 C_s}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C_s}{\partial r} \right) \quad (1)$$

$$-\frac{dM_s}{dt} = k' (4\pi r_p^2) f \quad (2)$$

구체표면에 흡착되는 분율은 효소의 농도에 따라 흡착 평형량이 달라지므로 Langmuir 등온흡착식으로 표현될 수 있다.

$$f = \frac{K_E E}{1 + K_E E} \quad (3)$$

효소의 농도가 낮으면 (3)식은 효소 농도에 비례하는 일차식이 된다.

$$f = K_E E, \quad E \approx 0 \quad (4)$$

한편 미소구체의 질량은 밀도 ρ 와 반경을 함수로

맞는 부피의 곱으로 표시되므로 구체의 반경변화율은 (5)식으로 표시된다.

$$-\frac{dr}{dt} = \frac{k' K_E E}{\rho} \quad (5)$$

따라서 효소의 농도가 낮은 경우 (5)식을 적분하면 구체의 반경은 시간의 일차함수로 정리된다.

$$r_p = r_{p0} - kt \quad (6)$$

여기서 k 는 겉보기 분해속도상수이며 $k' K_E E / \rho$ 이다.

한편 운반체 내부에 있는 약물의 무차원농도 y_s 는 농도 구배에 의해 밖으로 확산되고 동시에 표면분해 반응에 의해 그 무차원 반경 x 가 줄어든다. 이 때 내부농도 y_s 가 변하는 속도는 Fick의 확산식에 반경이 변하는 (2)식을 대입하여 정리하면 (7)식과 같이 된다.

$$\frac{\partial y_s}{\partial t} = \frac{D_p}{r_{p0}^2} \frac{1}{(1 - kt/r_{p0})^2} \left(\frac{\partial^2 y}{\partial x^2} + \frac{2}{x} \frac{\partial y}{\partial x} \right) \quad (7)$$

이 식의 경계조건은 구 중심부의 대칭성과 구 표면의 농도를 용액의 농도와 같다고 하면 다음과 같다.

$$\frac{\partial y_s}{\partial x}(0, t) = 0; \quad \text{중심에서 대칭} \quad (8)$$

$$y_s(1, t) = y; \quad \text{잘 교반된 경우} \quad (9)$$

구체내부의 농도분포 y_s 는 초기에는 균일하다. 그런데 급격한 방출을 수반할 경우에는 용액의 초기농도와 구체의 초기농도는 변하게 되므로 초기조건은 식(10)과 같이 수정하여 표현된다. 이 식에서 급격한 방출에 의해 변하는 용액의 농도는 식(11)로 정리된다.

$$y_s = 1 - B_{eff} \quad (10)$$

$$y = B_{eff} N_s V_s / V \quad (11)$$

여기서, B_{eff} 는 $1 - C_{s0}/C_{s0}$ 로서 그 방출직후 구체내부의 무차원 농도이다. 용액의 농도는 구체로부터 방출되는 양에 따라 변화하므로 이 구체가 완전히 분해하여 용액의 농도가 최대가 된 상태와 비교한 값으로 식(12)와 같이 정리된다.

$$\frac{y}{y_\infty} = 1 - 3(1 - kt/r_{p0})^3 \int_0^1 y_s x^2 dx \quad (12)$$

위 (12)식의 적분기호내 y_s 는 (7)식으로부터 계산된다. 용액내에 약물의 농도는 (6)식과 (7), (12)식을 연립하여 풀면 된다. 만일 분해효소가 없으면 (7)식의 반경은 일정하므로 (12)식과 (7)식만의 연립만으로 용액의 농도가 계산된다. 그런데 이 경우 구체내부에 존

재하는 약물의 일부는 화학결합 또는 수소결합의 형태로 영구적으로 남아있을 수 있어서 약물 모두가 방출된다고 할 수는 없다. 이 양을 잔류효과(residual effect: R_{eff})라 하면 최종에 도달하는 용액의 농도는 이 양을 감안하여 다음 (13)식과 같이 계산한다. 여기서 R_{eff} 는 C_{∞}/C_{st} 로서 최종에 도달하는 미세구체 약물농도이다.

$$y_{\infty} = (1 - R_{eff}) N_s V_s / V \quad (13)$$

약물이 입자로부터 용액으로 확산될 때 (7)식의 내부확산계수(D_p)와 표면에서 진행되는 분해반응의 겉보기 분해속도상수(k)를 결정하려면, 위 (12)식의 해를 통해 얻어지는 용액의 농도와 실험으로부터 측정된 값을 비교하여 최적값을 결정하면 된다. (7)식에 있는 D_p 값은 분해효소가 없는 경우에 실측한 용액의 농도를 잘 묘사할 수 있도록 최소사승법으로 결정하면 된다. 이 값이 결정되면 (5)식의 겉보기 분해속도상수 k 는 분해효소 존재하에 용액의 농도를 측정하고 (12)식의 해에 가장 적합한 값을 최소사승법으로 결정하면 된다. 본 연구에서는 이들 연립방정식의 해를 유한차분법으로 구하였으며 겉보기 분해속도상수와 입자내부확산계수를 이 방법으로 결정코자 하였다.

3. 재료 및 실험방법

일본 Nitta사제 젤라틴과 Wako제 글루탈알데히드 및 Hanawa제 면실유를 미세구체제조에 사용하였다. 함유시킨 의약품은 카르복시 플로르세인으로 미국 Kodak사 제품이었으며, 이 약물은 492 nm에서 최대흡수과장대를 갖는다. 프로테아제는 일본 協和 醱酵제품을 사용하였다. 에멀전 형성에 첨가한 계면활성제는 일본 Hanawa제 Span 80(HLB 4.3), Span 85(HLB 1.8), Tween 80(HLB 16.7)이었다.

위의 계면활성제를 사용하여 HLB가(hydrophilic-lipophilic balance) 1.8-16.7로 조절된 30 ml의 면실유를 유리원심분리관(직경 35 mm)에 넣고 75°C의 기름중탕에서 미리 정해진 속도(1000-5500 rpm)로 교반(교반기: No. 7604, Black & Dekker, USA; 교반봉: 30(H) × 25(W) mm, ϕ : 20°)하면서 의약품(5 mg-carboxy fluorescein/ml-phosphate buffer, pH 7.4)을 함유한 젤라틴용액 2 ml를 농도를 달리하여(50-250 mg-gelatin/ml-H₂O) 주사바늘로 주입하면 교반조건에 따라 크기가 다른 에멀전용액이 생성된다. 이 용액을 0°C 얼음 중탕에서 20분 동안 저속교반(80 rpm)하여 고화시킨 후

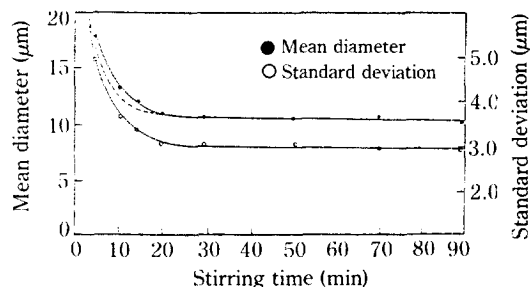


Fig. 3. Relationship between mean diameter and stirring time.

5% 및 7.5% 글루탈알데히드 0.5-1.0 ml를 20분에서 60분까지 변하며 가교결합시켜 젤라틴-글루탈알데히드 미세구체를 제조하였다. 이 미세구체를 원심분리(3000 rpm, 3분)하여 상등액을 정사분리하고 아세톤 및 에틸에테르 용액으로 각각 3회 세척한 다음 다시 원심분리하여 진공건조시켰으며, 이 구체의 형상과 크기는 광학현미경(Vicker, England)으로 관찰 및 측정하였다.

이렇게 제조된 약물 함유 미세구체로부터 용액으로 방출되는 양을 측정하기 위해 사용된 용액은 pH 7.4를 유지하는 인산염완충용액이었다. 37°C로 유지된 이 용액 500 ml에 미세구체 125 mg을 넣고 공기중탕기(60 spm)에서 방출실험을 하였다. 분해반응을 수반하는 방출실험은 동일한 조건에서 농도가 0.05 mg/ml가 되도록 분해효소(protease)를 첨가하여 수행하였다. 반응개시 후 일정시간마다 채취된 용액을 원심분리하여 그 상등액의 흡수도를 492 nm에서 자외선 분광광도계(Perkin Elmer Lamda 5, England)로 측정하여 용액의 약물농도를 환산하였다.

4. 결과 및 고찰

4-1. 교반조건이 미세구체 입도에 미치는 영향

농도 100 mg/ml인 젤라틴수용액 2 ml를 계면활성제 첨가가 없는 면실유 30 ml에 첨가하여 교반속도가 3500 rpm일 경우 교반시간에 따른 젤라틴에멀전의 평균입경과 표준편차를 Fig. 3에 표시하였다. 초기 30분 동안은 무질서한 입자가 점점 깨어지면서 균일한 입자들로 되어가고 그 이후에는 약 12 μm 크기를 유지한다. 입자의 평균직경이 시간의 지수함수에 반비례하는 관계식을 보고한 Tsukiyama 등[12]의 식을 적용하여 계산된 값을 그림에서 점선부분으로 나타냈다. 다른 조건에서도 같은 양상이었으므로 교반시간은 30분으로 고정하고 이번에는 교반 속도를 조절하면서 평균 입

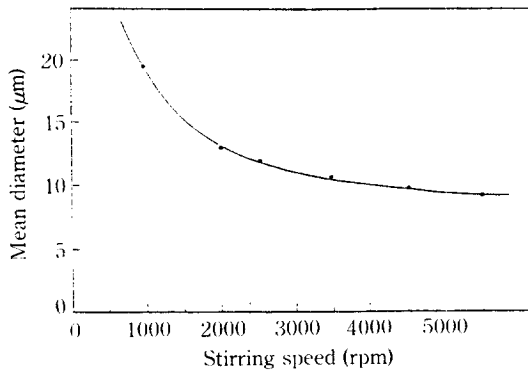


Fig. 4. Relationship between mean diameter and stirring speed.

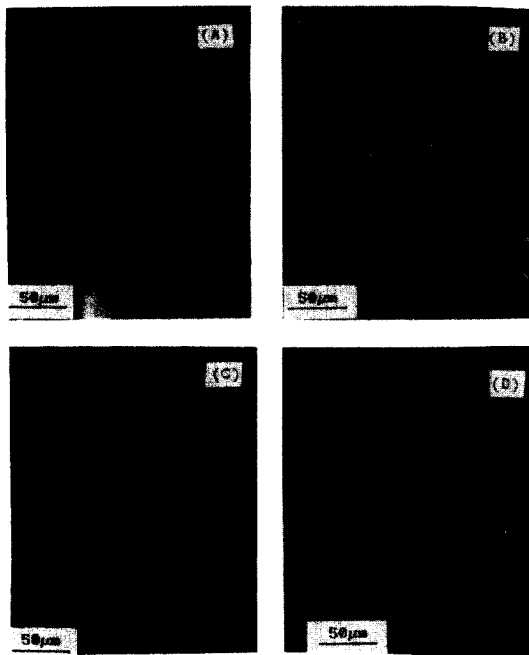


Fig. 5. Optical photomicrographs of the microspheres for various gelatine concentration: (A) 50 mg/mL, (B) 100 mg/mL, (C) 150 mg/mL, (D) 250 mg/mL.

도를 측정하여 그 결과를 Fig. 4에 보였다. 이 그림은 교반시간 30분, 농도가 100 mg/mL인 젤라틴용액 2 mL를 면실유 30 mL에 첨가하여 교반속도를 변화시키면서 입도를 측정된 것으로, 교반속도가 빨라지면 입자의 크기는 줄어드는 경향을 알 수 있다. Hinze-Clay[13]는 입자의 직경은 교반속도의 $-6/5$ 승에 비례하여 결정된다고 보고한데 비해 본 실험에서는 그 지수가 -2.5 승으로 정의된 값보다 크다. 이것은 본 실험에서 사용된

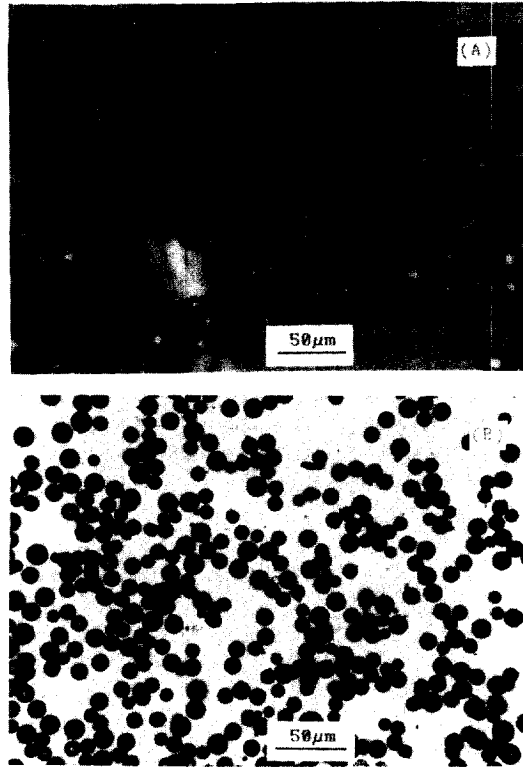


Fig. 6. Optical photomicrographs of the microspheres; the effects of surfactant: (A) without surfactant, (B) with surfactant (3 mL Span 80, HLB 4.3).

교반봉이 실험목적에 맞게 유리봉으로 제작된 것이므로 그 모양이 서로 틀린 때문이다. 그러나 평균입자크기는 교반속도로써 조절이 가능함을 알 수 있다.

4-2. 젤라틴농도와 계면활성제가 입도에 미치는 영향

위의 교반조건에서 얻은 결과에 분산상을 이루는 젤라틴의 농도를 변화하였을 때 생성된 입자를 찍은 광학 현미경사진을 Fig. 5에 보였다. 교반시간 30분, 교반속도 3500 rpm에서 실험하여 얻은 입자들로서, 광학 현미경사진에서 보는 바와 같이 농도가 증가함에 따라 입자의 평균크기가 약간씩 작아진다. 그러나 이 경향은 젤라틴농도가 너무 낮은 경우(50 mg/mL 이하)나 높은 경우(250 mg/mL 이상)에는 양호한 현상을 갖는 미소구체를 얻기가 어려우므로 최고농도는 250 mg/mL로 추정할 수 있다.

Kirikou 등[14]은 HLB가 커짐에 따라 입경이 작아진다고 보고하였으며, Lee 등[15]도 이를 확인한 바

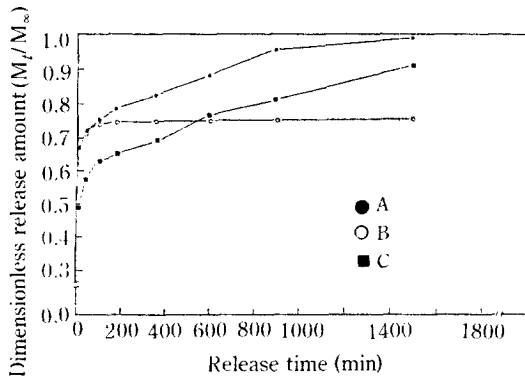


Fig. 7. Release patterns of 5,6-carboxy fluorescein from microspheres: A: 0.5 ml glutaraldehyde, with protease (0.05 mg/ml), B: 0.5 ml glutaraldehyde, without protease, C: 1.0 ml glutaraldehyde, with protease (0.05 mg/ml).

있다. 그러나 본 실험에서는 HLB가 4.3에서 Fig. 6에서 보는 바와 같이 균일하며 안정된 미소구체를 제조할 수 있었으므로 약물방출해석에는 이 조건에서 제조한 구체를 이용하였다.

4-3. 프로테아제분해를 수반하는 약물방출

7.5% 글루탈알데히드 수용액의 첨가량을 변화면서 제조한 젤라틴 미소구체에서 5,6-carboxy fluorescein이 방출되는 현상을 Fig. 7에 나타냈다. 가교결합제를 0.5 ml 첨가하여 제조된 입자가, 효소농도 0.05 mg/ml로 조절된 용액내에서 약물의 방출속도는 같은 가교결합제 수용액 1.0 ml를 첨가하여 제조한 입자에 비해 단시간내 방출량이 높다. 이 현상은 가교결합정도가 낮아져서 초기 방출속도가 높아진 때문이라 생각된다. 분해효소가 존재하지 않는 경우에는 잔류효과로 인해 단기간 내에 방출이 끝난다.

Fig. 7의 방출실험결과를 본문에서 제시한 모델에 적용하여 입자내부확산계수 및 겔보기 분해속도상수를 결정하여 Fig. 8에 비교하였다. 글루탈알데히드를 0.5 ml 첨가한 미소구체(Fig. 7의 A, B입자)의 입자내부확산계수와 겔보기 분해속도상수를 결정하기 위하여 먼저 분해반응이 없이 방출실험한 결과에 모델식들을 적용하여 확산계수(D_p)를 구하였다. 이 경우 분해반응이 없기 때문에 입자의 직경은 일정하며, 또한 (12)식과 (7)식에 있는 속도상수항(k/r_p)항 값은 0이다. 초기 급격한 방출효과를 고려하고 측정된 실측용액농도를 가장 잘 맞출 수 있는 확산계수항을 최소자승법으로 구하여 이로부터 결정된 입자내부확산계수는 $0.25 \times$

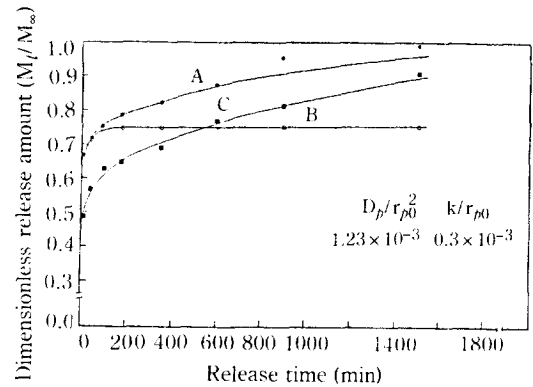


Fig. 8. Plots for estimation of intraparticle diffusion coefficient and biodegradation rate constant: A: 0.5 ml glutaraldehyde, with protease (0.05 mg/ml), B: 0.5 ml glutaraldehyde, without protease, C: 1.0 ml glutaraldehyde, with protease (0.05 mg/ml).

$10^{-9} \text{ cm}^2/\text{min}$ 였다. 한편, 분해반응이 수반하는 경우의 실측용액농도곡선을 가장 잘 맞출 수 있는 분해반응 속도상수항은, 위에서 결정한 확산계수를 상수로 하고 최소자승법으로 결정하여 일정한 효소농도에서 겔보기 분해속도상수값 k 는 $0.135 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{min}$ 로 결정되었다. 그런데 이렇게 구한 확산계수와 속도상수를 사용하여 계산한 결과와 실측값을 비교한 Fig. 8을 보면 가교결합제의 농도가 낮은 경우(A) 방출시간이 10시간쯤 지난 이후에는 편차가 커짐을 알 수 있다. 이러한 편차의 원인은 가교결합도가 낮은 경우 입자의 분해가 불균일하게 일어나는데도 있지만 겔보기 분해속도상수항 k 속에 포함된 입자밀도(ρ)가 존재하므로서 분해가 완결될 즈음에는 그 밀도가 크게 달라져서 겔보기 분해속도상수가 변하기 때문이다. 만일 입자밀도와 분해정도와와의 관계를 가정하여 분해가 진행됨에 따라 그 밀도가 작아진다고 한다면, Fig. 8에서 보인 편차는 상당히 감소될 것이 예상된다. 이에 관한 연구는 앞으로 계속할 예정이며, 입자가 상당시간동안(약 30시간) 분해반응을 수반하는 약물방출에 가교결합제의 첨가량이 큰 경우(1.0 ml, 7.5% 글루탈알데히드) 본 연구에서 제시한 방출모델이 잘 맞는다는 것을 알 수 있다.

5. 결 론

목표지향성 약품치료용으로 사용될 수 있는 젤라틴-글루탈알데히드 미소구체 제조에 대한 교반속도, 반응물농도 및 계면활성제의 영향 등을 검토하여 10미크론 정도크기의 약물함유 미소구체를 제조할 수 있었으며,

이로부터 방출되는 약물의 방출모델을 Fick의 확산법칙과 효소흡착 분해반응모델로 해석하였다. 가교결합제의 첨가량이 충분하여 구형을 유지하면서 분해반응이 일어나면 이 모델은 그 방출현상을 장시간동안 잘 묘사할 수 있었다.

NOMENCLATURE

B_{eff} : dimensionless concentration of drug in the sphere by burst effect [-]
 C_s : concentration of drug in the sphere [g/cm³]
 C_{s0} : initial concentration of drug in the sphere [g/cm³]
 C_{s0}^+ : initial concentration of drug in the sphere just after bursting [g/cm³]
 $C_{s\infty}$: residual concentration of drug in the sphere [g/cm³]
 D_p : intra particle diffusion coefficient in sphere [cm²/min]
 E : enzyme concentration [g/cm³]
 f : fraction of enzyme adsorbed on the surface [g/cm³] or [-]
 k : modified surface reaction rate constant [cm/min]
 k' : biodegradation rate constant [g/cm² min]
 K_E : equilibrium adsorption constant [-]
 M : mass of the drug release [g]
 M_s : mass of the sphere [g]
 M_t : mass of the drug release at time(t) [g]
 M_∞ : mass of the drug release at infinite time [g]
 N_s : number of the microsphere [-]
 r : the radial direction position [cm]
 r_p : the radius of the microsphere [cm]
 r_{p0} : the radius of the microsphere at initial time [cm]
 R_{eff} : dimensionless residual concentration [-]
 t : time [min]
 V : volume of the solution [cm³]
 V_s : volume of the microsphere [cm³]
 x : dimensionless radius of microsphere [-]
 y : dimensionless concentration of the drug in solution [-]
 Y_{eff} : dimensionless concentration of the drug which could be released by diffusion and biodegradation

tion in the sphere [-]

y_s : dimensionless concentration of the drug in the sphere [-]

REFERENCES

- Tomlinson, E.: "Drug Delivery Systems, Fundamentals and Techniques", Ellis Horwood Series in Biomedicine (1987).
- Kopecek, J. and Ulbrich, K.: *Prog. Polym. Sci.*, **9**, 1 (1983).
- Davis, S.S. and Illum, L.: *British Polymer Journal*, **15**, 160 (1983).
- Carman-Meakin, B., Kellaway, I.W. and Farr, S.J.: A Liposomal Sustained Release Aerosol Delivery System, International Patent Application Number WO 86/01714 (1986).
- Yoshioka, T., Hashida, M., Muranishi, S. and Sezaki, H.: *International Journal of Pharmaceutics*, **81**, 131 (1981).
- Willmott, N., Yan Chen, Goldberg, J., McArdle, C. and Florence, A.T.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **41**, 433 (1989).
- Langer, R. and Peppas, N.: *JMS-Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **C23**(1), 63 (1983).
- Widder, K.J., Flouret, G. and Senyei, A.E.: *J. Pharm. Sci.*, **68**, 79 (1979).
- Higuchi, T.: *J. Pharm. Sci.*, **52**(12), 1145 (1961).
- Addicks, W.J., Flynn, G., Weiner, N. and Curl, R.: *International Journal of Pharmaceutics*, **56**, 243 (1989).
- Takahashi, K., Tamagawa, S., Katagi, T., Yoshitomi, H., Nishihata, T. and Kamada, A.: *Chem. Pharm. Bull.*, **36**(2), 750 (1988).
- Tsukiyama, S., Tehamura, A. and Nakura, N.: *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 1902 (1974).
- Becher, P.: Encyclopedia of Emulsion Technology, Marcel Dekker, Inc., **1**, 99 (1983).
- Kirikou, M. and Sherman, P.: *J. Colloid and Interface Sci.*, **71**, 51 (1979).
- Lee, K.C., Koh, I.B. and Oh, I.J.: *Arch. Pharm. Res.*, **9**, 145 (1986).