

막유화법을 이용한 Ca-alginate Microparticle 약물수송체의 제조와 약물방출특성

유진오 · 박성배 · 박함용 · 함승주[†] · 김종현 · 김우식

연세대학교 공과대학 화학공학과
(1999년 2월 29일 접수, 1999년 5월 21일 채택)

Drug Release Characterization and Preparation of Ca-Alginate Microparticle Drug Carrier using Membrane Emulsification Method

Jin-Oh You, Seong-Bae Park, Ham-Yong Park, Seung-Joo Haam[†],
Jung-Hyun Kim and Woo-Sik Kim

Department of Chemical Engineering, Yonsei University, Seoul 120-749, Korea
(Received 29 February 1999; accepted 21 May 1999)

요 약

최근까지 연구가 진행되어온 bead 형태를 가진 약물수송체는 크기가 큼으로 인해서 약제 투여 방식에 큰 한계를 가지고 있다. 이를 보완하기 위해 본 연구에서는 막유화법을 이용하여 반응기의 압력과 sodium alginate의 농도 변화에 따른 alginate microparticle 약물수송체를 제조하였다. 수송체내의 약물로는 양이온성 약물인 lidocaine · HCl, 비이온성 약물인 4-acetamidophenol, 음이온성 약물인 sodium salicylate를 사용하였으며, 이를 이온 강도 0.2의 pH 2, pH 7인 인산완충용액내에서 방출 실험을 실시하였다. 막유화법에서 alginate의 농도가 2 wt%일 때, 압력은 0.4×10^5 Pa일 때 가장 단분산적인 microparticle을 얻을 수 있었다. 약물의 이온성에 따른 방출 결과는 양이온성 약물이 음이온성 약물보다 지연되는 경향을 보였는데, 이는 alginate의 카르복시기와 양이온성 약물의 이온성 결합 때문이다. pH 2와 pH 7의 완충용액에서의 방출 결과는 pH 2에서 많은 지연 효과가 있는 것으로 나타났는데, 이는 카르복시기와 완충용액내의 H^+ , Na^+ 에 의한 해리도의 차이 때문이다. 이로써 bead 크기의 수백분의 일인 microparticle이 민감한 pH 반응성을 보이므로 그 자체를 약물수송체로 사용할 수 있을 뿐만 아니라 여러 제약 투여 방식에 유리하게 응용될 수 있음을 알 수 있다.

Abstract – Conventional alginate bead has been limited to be used as a drug carrier because of its large size. To overcome the disadvantages of conventional large-size alginate drug beads, Ca-alginate microparticles were prepared using membrane emulsification method controlled with the sodium alginate concentration and the pressure of reactor. The optimal monodispersed microparticles were obtained with the concentration of 2 wt% alginate solution and the pressure of 0.4×10^5 Pa. The mean size of our prepared microparticles was about 4 μ m. As the drug solutions, lidocaine · HCl(cationic), sodium salicylate (anionic) and 4-acetamidophenol(nonionic) were selected. These three different drugs were loaded in the drug carrier of prepared alginate microparticles. Drug releases were performed in the sodium phosphate buffers of pH 2 and pH 7 and ionic strength of 0.2. The release behavior with the variation of drug charge showed that of the cationic drug release was retarded more than anionic one due to the ionic interaction between carboxyl group of alginates and positive charge of cationic drug. From the comparison experiments of the buffers of pH 2 and pH 7, the release was much retarded at pH 2 buffer due to the ionic repulsive force or ionic attractive force between the carboxyl group and the hydroxy or sodium ion in the buffer. Conclusively, the usage of small-size pH sensitive microparticle as a drug carrier has a high potential for the application of drug delivery systems.

Key words: Membrane Emulsification Method, Drug Carrier, Alginate, Drug Release

1. 서 론

최근 들어 화학공학의 연구대상 중의 중요한 지류로써 약물전달시스템(Drug Delivery System; DDS)에 관한 연구가 국내외에서 많이 진행되고 있다. 연구 초기의 약물전달시스템은 단순히 약물이나 다른

생리활성물질을 원하는 기간동안, 원하는 농도로 일정하게 투여하는 것을 의미했으나, 현재에는 특정부위에 대한 표적지향 및 특정 pH 및 온도에 반응하는 전달 체계의 개발에까지 발전하였다[1]. 최근의 DDS에 대한 화학공학적 주요 관심사는 치료에 직접적인 전달 매체의 연구에 집중되어 있으며 약물수송체로써 생분해성 천연 고분자는 생분해성 합성 고분자와 함께 활발한 연구의 대상이 되고 있다[2-4]. 이중 특히 천연고분자는 독성이 적어서 생체 적합성이 우수하고, 합성

[†]E-mail : ham@bubble.yonsei.ac.kr

고분자에 비해 경제성이 있으며 화학적 수정이 가능한 장점을 가진다.

DDS에 이용되는 천연고분자인 다당류 중 alginate는 특히 생체적합성이 우수하고 2가의 양이온과 반응하여 gel을 형성하는 성질이 있어, 이를 이용하여 약물의 미립자 coating[5-8]과 지속성 정제의 matrix[9]로 이용된 바가 있으며, 생세포의 microencapsulation에 관한 연구도 진행된 바 있다[10]. Alginate는 쉽게 Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , NH_4^+ 등의 양이온과 반응하여 염을 형성하는데, 대부분의 생성된 염들이 물에 쉽게 용해되며 강한 친수성을 가지므로 약간의 수분에 의해서도 쉽게 응집되는데 비해 Ca^{2+} 에 의해 생성된 염은 물에 거의 녹지 않는다. 최근 Chun[10] 및 Kitazawa[11] 등은 alginate가 생분해성 및 생체적합성이 우수한 점을 이용하여 의료분야로의 응용에 관한 연구를 한 바 있다. 이러한 약물전달시스템에 있어 particle은 일반 정제, 패치제, 주사제 내의 기본적인 약제의 형태로 다양하게 쓰일 수 있기 때문에 대부분의 경우 투약 경로를 막론하고 particle형태가 가장 선호되고 있다. 이는 개개의 particle이 거의 일정한 속도로 일정한 양의 약물을 포함하고 또 방출해야 하는 약물전달시스템의 특성상 매우 균일한 크기를 가질 것과 또 그 크기 조절이 자유로울 것을 요구하게 된다. 만약 입자의 크기를 nano 또는 micro수준으로 줄일 수 있다면, 그 입자에 약물을 집어넣거나 아니면 그 자체를 약물수송체로 만들어 막안에 capsulation을 시킨다거나 약물 입자들을 막안에 분산시켜 약물의 효과를 지속적으로 얻을 수 있다. 뿐만 아니라 주사제 내에 입자들을 넣어서 인체내에 투여할 수도 있고 일반 패치제내의 약제로서도 사용이 가능하다. 이전까지의 약물수송체 특히 alginate와 같은 천연고분자의 경우에는 크기면에서 점도 및 여러 가지 공정상의 이유로 nano 및 micro 수준의 particle을 제조하기가 불가능해서 입자의 크기는 주로 bead형태를 이루고 있다. 이렇게 약물수송체의 크기가 클 경우 약물수송체로서 주사제내의 약제 투입, 패치제내의 고른 필름형 분포 및 정제내의 encapsulation 등과 같은 여러 가지 제약이 따르게 되며 용도면에서도 그 폭이 좁아진다. 따라서 본 연구에서는 막유화법[12-15]이라는 기술을 도입하여 생체 적합성 천연고분자를 사용한 약물 수송체의 크기를 기존의 수백분의 일인 micro 수준까지 줄일 수 있어 기존의 약물수송체의 크기가 큼으로 인해서 시행될 수 없었던 여러 가지 형태의 투여 방식을 가능케 하는데 의미가 있다 하겠다.

2. 이 론

막유화법은 1980년대 후반 일본에서 처음으로 개발된 기술로서, 기공 크기(pore size)가 균일한 microporous 막을 사용하여 입자 분포가 고른 에멀전을 제조하는 기술이다. 그 이전까지의 유화장치나 유화방법들은 공정의 정확한 조절이 어려우며, 제조된 에멀전의 입자크기 분포가 다분산적(polydispersed)이라는 단점을 가지고 있다. 그래서 이를 극복하기 위해 새롭게 고안된 방법이 막유화법이다. 막유화법을 사용하면 압력하의 분산상은 매우 좁은 분포의 기공크기를 가진 microporous 막을 통한 수송에 의하여 연속상으로 유화된다. 이 방법은 다른 방법(homogenizer 등)에 비교해서 매우 좁은 분포의 기공크기로 안정하게 유화시킨다. 이 공정의 장점은 기공 크기가 다른 막을 사용함에 따라 에멀전 입자 크기를 0.1 μm -10 mm의 범위에서 자유롭게 조절할 수 있으며 소량의 유화제로도 에멀전의 안정성을 얻을 수 있다. 또한 에멀전의 입자 분포는 종래의 방법과 비교해 볼 때 매우 단분산적이며, O/W/O 및 W/O/W의 double 에멀전도 비교적 용이하게 제조할 수 있다. 또한 강한 교반이 필요하지 않으므로 조작비가 절감되며, 공정이 간단하므로 scale up이 용이하고 대량 생산에 적합하다. 이러한 이유로 막유화법은 고부가가치 산업 및 차별화 상품 개발에 매우 적합하다. 일본에서는 이미 식품공학을 비롯하여 의

약 및 화장품 등의 분야에서 개발이 활발히 진행 중이다.

3. 실험

3-1. 시약 및 재료

Microparticle의 제조에는 분산상으로서 sodium alginate(Katayama Chemical, Japan)와 gelation에 쓰이는 calcium chloride anhydrous(Shinyo pure chemicals, Japan), 연속상으로 isooctane(Junsei chemical Co., Japan)과 유화제 sorbitan monooleate(Sigma, USA)를 사용하였다. 그리고 제조된 particle을 세척, 경화 및 탈수시키기 위해 acetone(Samchun chemical, Korea)을 사용하였다.

약물은 수용액 중에서 양이온성을 띠는 lidocaine · HCl(Hongsung Pharm. Co. Ltd. Korea)과 비이온성을 띠는 4-acetamidophenol(Aldrich, Chem. Co., U.S.A.), 음이온성을 띠는 sodium salicylate(Katayama chemical, Japan)를 사용하였다. 또한 본 연구에 사용된 막유화반응기내의 막(Ise chemicals Co., Japan)은 분산상의 젖음을 방지하기 위하여 소수성을 가진 막을 사용하였으며 기공의 평균 크기는 2.9 μm 이다. Fig. 1에 사용된 microporous glass membrane을 SEM을 이용하여 나타내었다.

3-2. 막유화장치

본 실험에 사용된 실험장치는 Fig. 2와 같다. 막유화장치에 공급되는 절소가스를 공급할 가스 도입부분과 분산상이 저장되어 있는 원통형의 모듈부분, 막이 장착되어 있는 유화장치부분 그리고 막을 통과하여 유화된 microparticle들이 모이는 연속상부분으로 크게 나눌 수 있다.

3-3. 실험방법

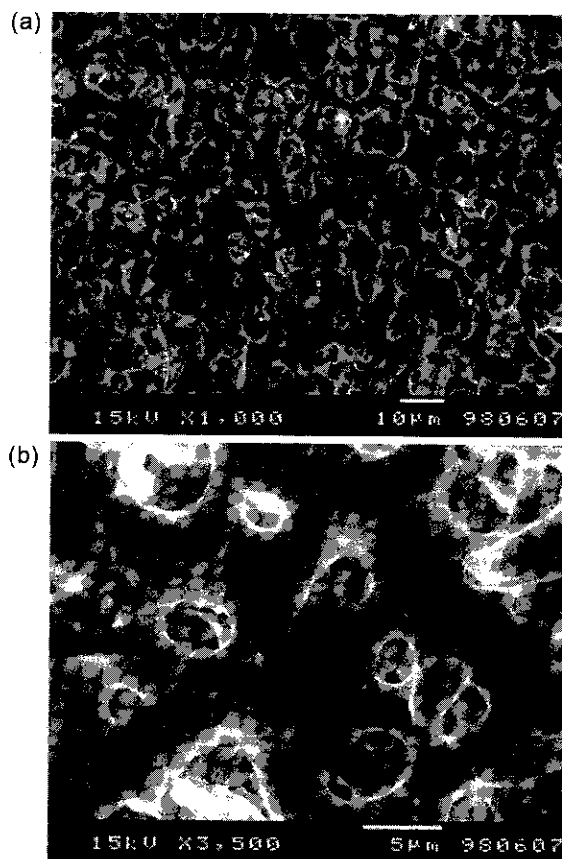


Fig. 1. SEM photographs of microporous glass membrane.

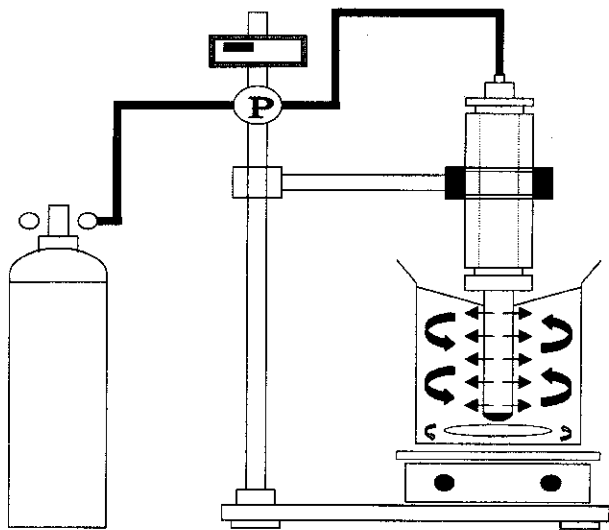


Fig. 2. Schematic diagram of membrane emulsification apparatus.

3-3-1. Ca-alginate microparticle의 제조

Sodium alginate 수용액을 direct stirrer를 이용하여 1, 2, 3, 4%의 50 g을 각각 제조하여 분산상을 만들고, isooctane 150 g에 소량의 유화제(Sorbitan monooleate; liquid phase)를 첨가하여 5분간 교반시켜 연속상을 제조한다. Alginate solution을 각 농도에 따라 막유화 반응기내에 넣고 도입되는 질소 압력을 조절하면서 막에 wetting이 일어나지 않도록 주의하여 반응을 시킨다. 준비된 calcium chloride(CaCl_2) 20% 수용액을 생성된 emulsion에 첨가해서 가교시킨다. 수분후 가교가 일어나면 50 ml의 acetone을 가해서 탈수시키고 Ca-alginate microparticle을 경화시킨다. 얻어진 particle을 여과해서 acetone으로 세척한다. 제조된 microparticle을 약 24시간 동안 건조시킨다.

3-3-2. Microparticle의 약물 함유(loading)

약물이 함유된 Ca-alginate microparticle을 제조하기 위한 방법은 다음과 같다. Sodium alginate를 용해시키기전에 각각의 이온성 약을 먼저 물에 용해시키고 약이 용해된 약물에 sodium alginate를 용해시킨다. 이때 sodium alginate용액은 점성이 있으므로 약물이 충분히 혼합되도록 24시간 동안 direct stirrer를 이용하여 교반시킨다. 여기서 분산상에 용해되는 약은 수용액 중에서 양이온성을 띠는 lidocaine·HCl, 비이온성을 띠는 4-acetamidophenol, 음이온성을 띠는 sodium salicylate를 사용하였으며 이들은 실제 마취제와 해열제 등으로 널리 사용되고 있다.

3-3-3. 방출실험

100 ml tall beaker내에 pH 2, pH 7의 이온강도 0.2인 인산완충용액 50 ml를 각각 넣은후 약물이 loading된 alginate microparticle을 투여한 후 방출실험을 행하였다. 방출실험은 shaking incubator(SI-900, J.O. tech. Korea)안에서 행하였으며, 방출 온도는 체온과 같은 온도인 $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 이며, 약물의 농도 경계층을 제거하기 위하여 일정속도로 교반하였으며, 교반속도는 150 ± 1 rpm을 유지하였다.

Sample은 일정시간 간격으로 microsyringe를 이용하여 3 ml씩 채취하였으며, 방출액의 sink condition을 유지하기 위하여 sample 채취 후 즉시 같은 온도의 방출액을 동량 보충하였다.

3-4. 분석방법

막유화법에 의해 제조된 microparticle의 형태를 관찰하고 분산도를 측정하기 위하여 alginate의 농도와 막유화장치내에 도입되는 압력에 따른 각각의 particle을 SEM을 촬영하여 나타내었다. 또한 각각의 이

온성 약물을 particle에 함유시킨 후 SEM으로 관찰하였다. 약물의 함유량 분석을 위해 각 이온성 약물의 농도에 따라 제조된 미량의 microparticle sample을 shaking incubator내에서 pH 11의 인산완충용액으로 72시간 동안 $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 150 ± 1 rpm의 조건에서 방출시켰다. pH 11의 완충용액을 쓰는 이유는 pH가 높을수록 alginate의 팽윤이 증가되고, 팽윤이 증가될수록 내부에 함유된 약물이 쉽게 밖으로 방출될 수 있기 때문에 약물 전체의 양을 계산할 수 있다. 이렇게 약물이 방출된 용액을 U.V. spectrophotometry(Shimadzu UV-160A, Japan)와 표준검량곡선을 이용하여 약물의 함유량을 계산할 수 있었다. 또한 방출된 약물의 농도 분석은 U.V. spectrophotometry를 이용하여 행하였으며, sodium salicylate는 296 nm, 4-acetamidophenol은 267 nm, lidocaine·HCl은 263 nm에서 각각 흡광도를 측정하여 미리 작성된 표준검량곡선에 의해 농도를 결정하였다.

4. 결과 및 고찰

4-1. 막유화법에서 microparticle의 크기 및 형태

4-1-1. Sodium alginate의 농도에 따른 크기 및 형태 변화

분산상인 sodium alginate의 농도를 1, 2, 3, 4 wt%로 변화시키면서 막유화를 시킨 결과, 제조된 Ca-alginate microparticle의 직경은 대략 $4 \mu\text{m}$ 내외였으며 분산상의 농도가 높아질수록 점도가 커져서 막으로부터 particle의 이탈이 더 늦어지므로 microparticle의 크기는 점차 증가한다. 그러나 막을 통과한 분산상 microparticle들이 균일한 시간에 분리가 일어나지 않기 때문에 균일성은 줄어드는 것을 알 수 있었다. 가장 균일한 microparticle을 얻을 수 있는 경우는 분산상 sodium alginate의 농도가 2 wt%일 때였다. 1 wt%인 경우는 점도가 너무 낮아서 막에 쉽게 wetting이 일어나 막유화반응을 오래 지속시키는데 어려움이 있었으며, 제조된 particle에 부분적인 붕괴가 일어나 보존에 어려움이 있었다. 4 wt%인 경우는 점도가 너무 높아서 높은 압력에서도 alginate solution이 막의 기공을 쉽게 빠져나오지 못했다. 이로부터 농도가 높아질수록 particle 조직의 치밀성은 증가하지만 갈

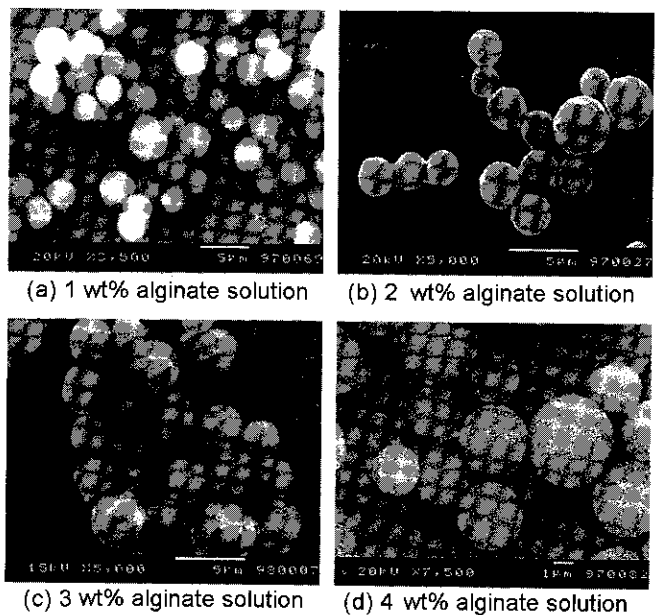
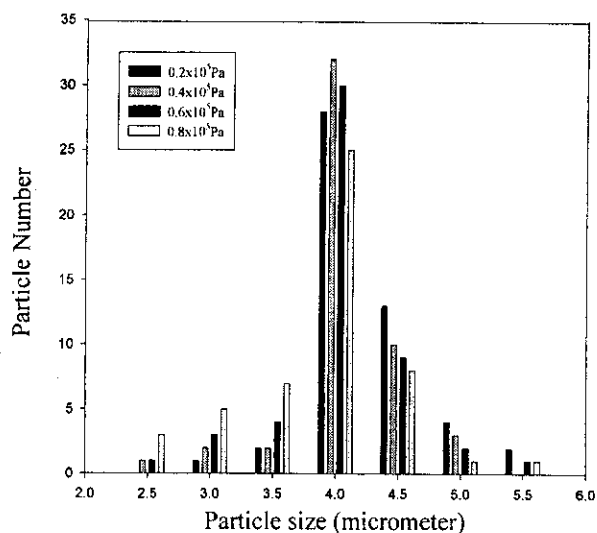
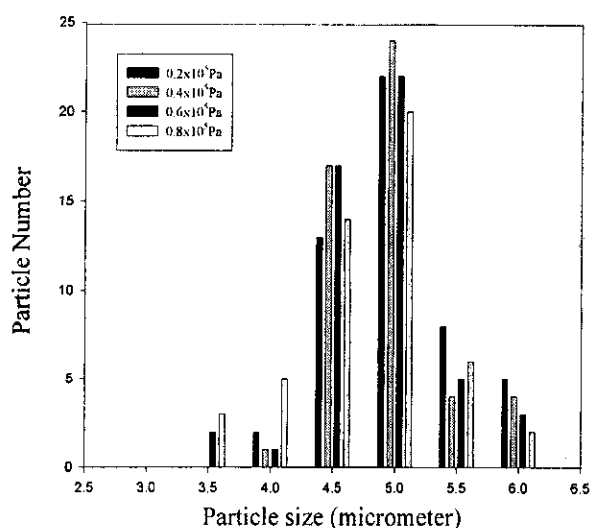


Fig. 3. SEM photographs of Ca-alginate microparticles with fixed pressure 0.4×10^5 Pa.

- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| a. 1 wt% alginate solution | b. 2 wt% alginate solution |
| c. 3 wt% alginate solution | d. 4 wt% alginate solution |



(a) 2 wt% of alginate concentration



(b) 3 wt% of alginate concentration

Fig. 4. Particle size distribution of Ca-alginate microparticles.

a. 2 wt% of alginate concentration

b. 3 wt% of alginate concentration

은 시간내에 막을 통과하는 alginate solution의 양은 감소한다는 것을 알 수 있었다. 반면 2 wt%일 때는 막에 wetting도 거의 없으며 단분산적인 microparticle을 얻을 수 있었다. 각 농도에 따른 결과를 SEM을 이용하여 촬영하여 Fig. 3에 나타내었으며, 각각의 압력에 따라 alginate solution의 농도가 2, 3 wt%일 때의 입자 크기 분포를 imaging analyzer와 50개의 임의의 sample의 크기를 조사하여 Fig. 4에 나타내었다.

4-1-2. 막유화장치에 도입되는 압력에 따른 크기 및 형태 변화

분산상의 농도에 따라 가장 단분산적인 microparticle을 얻은 2 wt%를 일정하게 고정시키고 도입되는 질소의 압력을 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 $\times 10^5$ Pa로 변화시키면서 막유화를 시킨 결과 얻어진 alginate microparticle의 직경은 대략 4 μ m내의였으며 분산상의 농도를 변화시키면서 유화시켰을 때의 크기분포와 비슷함을 알 수 있었다. 그러나 현저한 차이는 아니지만 압력이 높아질수록 microparticle의 크기는 점차 작아졌으며, Fig. 4의 분산도에서 알 수 있듯이 0.4 $\times 10^5$ Pa의 압력에서 가장 안정하고 단분산적인 microparticle을 얻을 수 있었다.

화학공학 제37권 제5호 1999년 10월

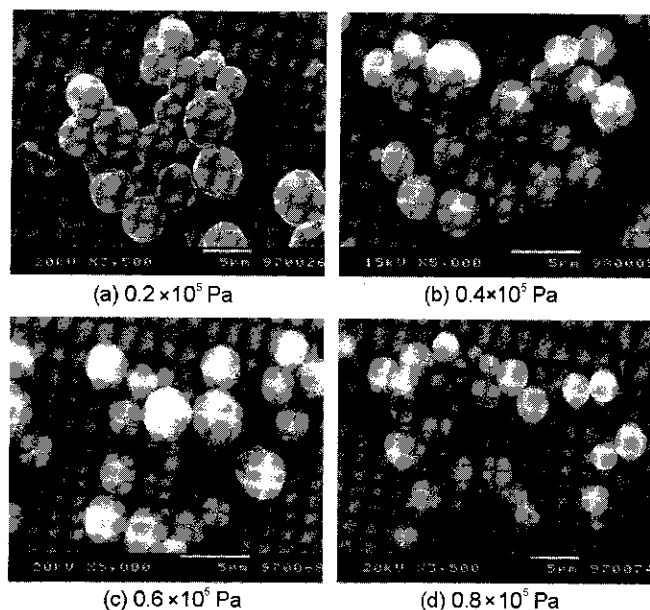


Fig. 5. SEM photographs of Ca-alginate microparticles with fixed 2 wt% alginate solution.

a. 0.2 $\times 10^5$ Pab. 0.4 $\times 10^5$ Pac. 0.6 $\times 10^5$ Pad. 0.8 $\times 10^5$ Pa

특히 0.2 $\times 10^5$ Pa에서는 그 크기가 비교적 크고 다분산적인 경향을 보였으며, 0.8 $\times 10^5$ Pa에서는 크기가 작고 다분산적인 경향을 보였다. 따라서 막유화법에서 막유화장치에 도입되는 압력의 영향은 비교적 작고, 압력을 증가시킬수록 막을 통한 분산상의 flux가 증가하여 유화시간을 단축할 수 있으나 입자크기에는 큰 상관관계가 없음을 볼 수 있었다. Fig. 5는 sodium alginate의 농도가 2 wt%일 때 각 압력에 따라 얻어진 microparticle을 SEM으로 촬영한 것이다.

4-2. 약물의 이온성 및 농도에 따른 함유량 비교

양이온성 약물인 lidocaine·HCl, 비이온성 약물인 4-acetamidophenol, 음이온성 약물인 sodium salicylate를 alginate 질량의 100, 30, 10 wt%로 함유시킨 이후에도 그 크기는 전과 동일하였으며 특별히 약물이

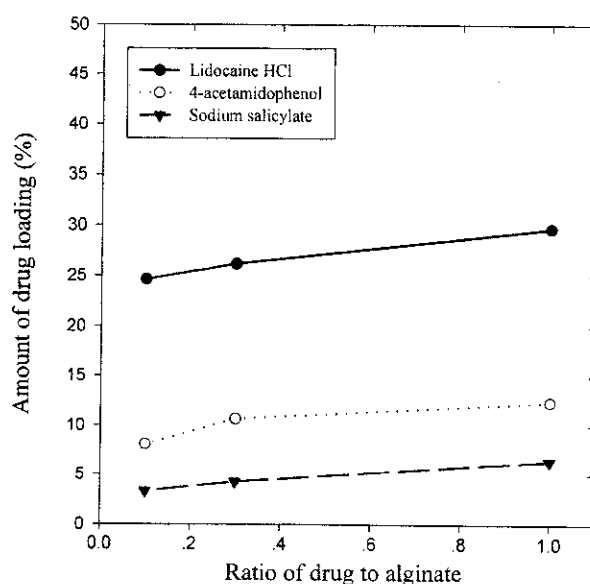


Fig. 6. Amount of drug loading.

고르게 함유하도록 하기 위하여 24시간 이상 분산상을 교반하였다. 또한 약물이 방출실험 이전에 새어 나오지 않도록 acetone으로 경화를 시킨 후 건조하였다. 이렇게 제조된 microparticle을 shaking incubator에서 약물을 완전히 방출시켜 그 결과를 Fig. 6에 나타내었다. 결과와 같이 음이온성 약물, 비이온성 약물, 양이온성 약물의 순으로 약물의 함유량이 뚜렷하게 증가하는 것을 볼 수 있다. 이는 alginate내의 카르복시기(-)로 인하여 약물과 alginate간의 정전기적 상호작용으로 음이온성 약물은 배척하고 양이온성 약물은 끌어들이는 작용을 하는 것으로 생각된다. 또한 약물의 농도에 대해서는 alginate의 질량의 10, 30, 100 wt%로 갈수록 함유량이 증가하는 것을 볼 수 있다. Lidocaine · HCl은 alginate의 질량비 100 wt% 기준으로 29.697 wt%를 함유하며, 4-acetamidophenol은 lidocaine · HCl의 42%, sodium salicylate는 22% 정도 microparticle에 함유되는 것으로 나타났다. 따라서 기존의 약물수송체 크기가 0.5-1 mm이고 약물의 함유량이 50% 내외 정도인 점을 고려해 보면, 4 μ m의 크기를 갖는 alginate microparticle이 최고 30%의 약물 함유량을 갖는다는 것은 충분히 약물수송체로서 사용가능하다는 것을 알 수 있다.

4.3. 인산완충용액(pH 2, pH 7)에서의 약물의 방출거동 비교

각각의 약물이 함유된 microparticle을 pH 2, pH 7인 인산완충용액에서 방출실험을 실시하였다. 방출실험결과 양이온성, 비이온성 그리고 음이온성 약물 모두가 pH 7에서의 방출속도에 비해 pH 2에서의 방출속도가 현저하게 지연되는 것을 볼 수 있으며, 방출시간 전 범위에 걸쳐서 비교적 안정된 방출거동을 보이고 있다. 약물의 이온성에 따른 방출 경향을 보면 방출 초기에는 음이온성 약물인 sodium salicylate가 양이온성 약물인 lidocaine · HCl에 비해 빠른 방출속도를 보였다. 이는 약물과 alginate의 이온성에 따른 정전기적인 차이가 산성용액내의 방출속도에 영향을 미치기 때문인 것으로 생각된다. 즉 alginate microparticle은 음전하를 띠는 카르복시기를 가지고 있어 양

이온성 약물과 이온성 결합에 의하여 방출이 지연되는 것이다. 또한 pH 2의 완충용액에서 방출이 현저히 지연되는 것은 pH 7에서는 microparticle 내부의 카르복시기가 해리되어 particle내의 (-)전하가 증가하므로 그 반발력으로 인하여 구조가 느슨해지는 반면 pH 2에서는 카

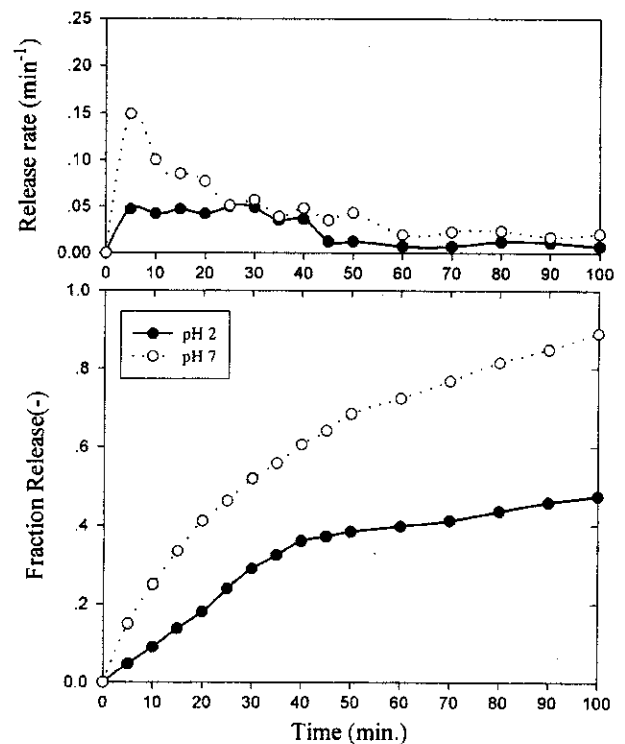


Fig. 8. 4-Acetamidophenol release from Ca-alginate microparticles in pH 2 and pH 7 buffer.

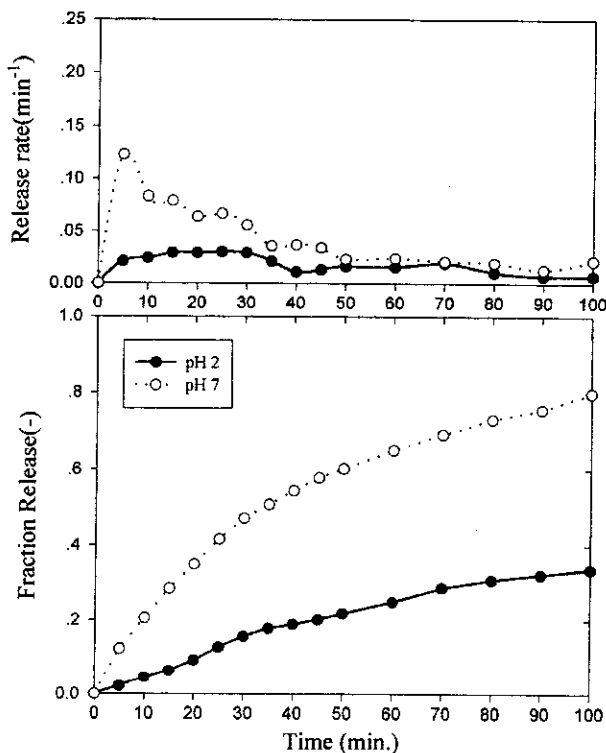


Fig. 7. Lidocaine HCl release from Ca-alginate microparticles in pH 2 and pH 7 buffer.

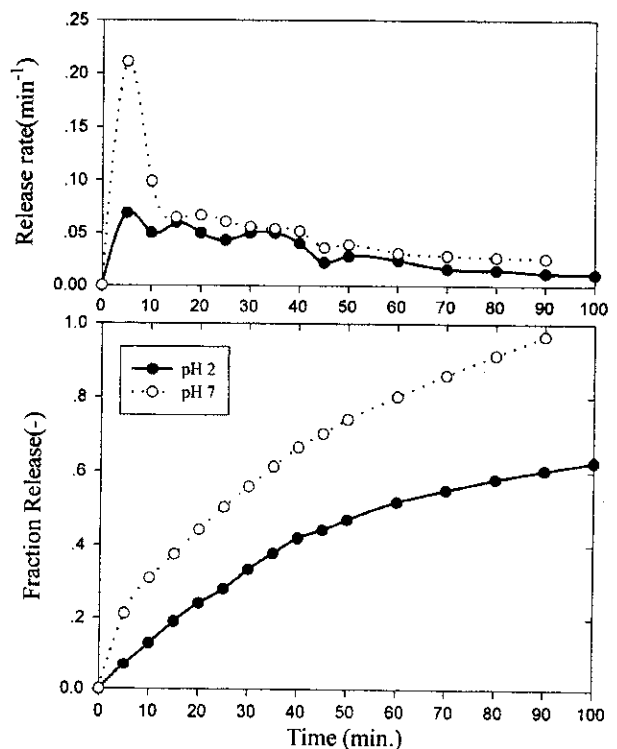


Fig. 9. Sodium salicylate release from Ca-alginate microparticles in pH 2 and pH 7 buffer.

르복시기가 해리되지 않으므로 particle내의 (-)전하가 사라져 particle의 구조가 치밀해지기 때문인 것으로 생각된다. 또한 alginate는 금속 이온이나 수소이온의 존재하에서 그 점도가 증가하는 것으로 알려져 있어 완충용액내의 Na^+ 와 H^+ 이온이 particle의 점도 증가에 영향을 준다. Fig. 7-9는 pH 2, pH 7의 인산완충용액내에서 각각 alginate micro-particle로부터 시간에 따른 약물의 농도별 lidocaine · HCl, 4-acetamidophenol, sodium salicylate의 누적 방출량을 나타낸 것이다. 여기서 방출에 사용된 microparticle은 약물이 가장 많이 함유된 alginate 대 약의 질량비 1:1의 것이다. 그림에서 lidocaine · HCl은 다른 약물의 방출특성에 비해 거의 일정 비율로 약물이 방출되고 있으며, 방출초기의 순간 방출량도 다른 약물의 거의 절반 수준인 것을 알 수 있다. 최근에 Paavola[16], Te Wierik[17] 등은 lidocaine · HCl을 함유시켜 방출특성을 연구한 바 있지만 이들은 모두 gel과 tablet 형태의 약물 수송체를 이용한 것이었다. 그러나 Fig. 7-9에서 알 수 있듯이 이들의 수백분의 일 크기의 약물수송체가 같은 방출특성을 보이므로 정제내에 particle을 encapsulation시키면 방출시간을 상당히 지연시킬 수 있으며, 특별히 작은 particle 수준의 약제를 사용해야만 하는 치료 방법 및 범위에 특수하게 사용될 수 있다.

5. 결 론

본 연구에서는 막유화법에 의하여 천연의 생분해성 고분자인 sodium alginate를 이용하여 microparticle을 제조하고, 제조된 microparticle은 약물수송체로서 양이온성 약물 lidocaine · HCl, 비이온성 약물 4-acetamidophenol, 음이온성 약물 sodium salicylate를 약물의 농도별로 loading하여 각각 pH가 다른 완충용액내에서 microparticle로부터의 약물 방출특성을 관찰하였다.

약물수송체로서 기존에 많은 연구가 진행된 alginate 약물수송체의 크기를 막유화법에 의하여 수 micro 수준으로 줄였으며 제조된 microparticle은 pH에 따른 민감성을 보이는 것을 알았다. 막유화법에서는 alginate의 농도가 2 wt%일 때 가장 안정한 microparticle을 얻을 수 있었으며 alginate의 농도가 높아질수록 particle의 크기가 대체적으로 증가함을 알 수 있었으며, 압력은 높아질수록 막을 통한 분산상의 flux가 증가하여 유화시간이 단축되며 그 크기가 작아지는 경향을 보였고, 0.4×10^5 Pa일 때 가장 단분산적이고 안정한 microparticle을 얻을 수 있었다. 또한 약물의 이온성에 따른 함유량은 음이온성 약물, 비이온성 약물, 양이온성 약물의 순으로 증가함을 알 수 있었고, 약물의 이온성에 따른 방출실험결과 alginate가 가지고 있는 카르복시기로 인해 양이온성 약물의 방출거동이 지연되는 경향을 보였으며, 완충용액을 통한 alginate microparticle의 약물 방출에서는 pH 7보다 pH 2인 완충용액에서 지연되는 경향을 나타내었다. 이와 같이 4 μm 크기의 alginate microparticle이 기존의 수백 μm 내지 수 mm의 약물 수송체의 방출 거동과 같은 특성을 지니며, pH에 따른 민감성 또한 상당히 뛰어나므로 생분해성 천연 고분자인 alginate를 약물수송체

로 사용하는데 많은 이점을 가질 것이다. 특히 지금까지 alginate를 약물수송체로 이용할 때 점도 및 제조기술로 인해 수 μm 의 크기로 균일하게 제조하는 것이 불가능했으나, 막유화법이라는 기술을 DDS(Drug Delivery System)에 도입하여 그 크기를 마이크로 수준으로 줄임으로써 크기로 인해 제약을 받았던 많은 투약 형태에 큰 기여를 할 수 있을 뿐만 아니라 상용화에도 많은 이점을 지닌다 할 수 있다.

참고문헌

1. Okano, T.: "Intelligent Materials for Drug Delivery System"; First International Symposium on Biomaterials and Drug Delivery Systems, Korean Research Institute of Chemical Technology, Taejon, Korea (1993).
2. Rosen, H. B., Kohn, J., Leong, K. and Langer, R.: "Controlled Release System: Fabrication Technology", CRC press, Boca Raton, 2(1998).
3. Illum, L. and Davis, S. S.: "Polymers in Controlled Drug Delivery", Wright, Bristol(1987).
4. Langer, R. and Peppas, N.: *J. Macromol. Sci.*, **23**, 61(1983).
5. Haug, A. and Smidsrod, O.: *Acta. Chem. Scand.*, **9**, 341(1967).
6. Rak, J., Chalaabala, M., Heinrich, J. and Antoninova, K.: *Farm. Obz.*, **53**(1984).
7. Badwan, A. A., Abumaloo, A., Sallam, E., Abuhlaf, A. and Jawan, A.: *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **11**, 239(1985).
8. Chowdary, P. K. and Suresh, K. V.: *J. pharm. Sci.*, **50**(1988).
9. Xi, N., Tu, Z., Pei, Y., Lui, D. and Ma, L.: *Yao Hsueh Hsueh Pao*, **16** (1981).
10. Chun, K. H., Kwon, I. C., Kim, Y. H., La, S. B., Sohn, Y. T. and Jeong, S. Y.: *Arch. Pharm. Res.*, **19**(2), 106(1996).
11. Kitazawa, H., Sato, H., Adachi, I., Masuko, Y. and Horikoshi, I.: *Biol. Pharm. Bull.*, **20**(3), 278(1997).
12. Lim, F. and Moss, R. D.: *J. Pharm. Sci.*, **70**(1981).
13. Ma, G. H., Nagai, M. and Omi, S.: *J. Appl. Polym. Sci.*, **66**, 1325 (1997).
14. Omi, S., Kaneko, K., Nakayama, A., Katami, K., Taguchi, T., Iso, M., Nagai, M. and Ma, G. H.: *J. Appl. Polym. Sci.*, **65**, 2655(1997).
15. Katoh, R., Asano, Y., Furuya, A., Sotoyama, K. and Tomita, M.: *J. Mem. Sci.*, **113**, 131(1996).
16. Paavola, A., Yliruusi, J., Kajimoto, Y., Kalso, E., Wahlstrom, T. and Rosenberg, P.: *Pharm. Res.*, **12**(12), 1997(1995).
17. Te Wierik, G. H. P., Eissens, A. C., Bergsma, J., Arends-Scholte, A. W. and Bolhuis, G. K.: *Int. J. Pharm.*, **157**, 181(1997).
18. Park, H. Y., Choi, C. R., Kim, J. H. and Kim, W. S.: *Drug Delivery*, **5** (1), 13(1998).
19. Park, H. Y., Lee, B. C. and Kim, W. S.: *HWAHAK KONGHAK*, **35**, 264(1997).