

Polysaccharide Tablet을 이용한 약물방출 시스템

박함용, 최철림, 김우식
연세대학교 공과대학 화학공학과 및 생물산업소재연구센터

Drug Delivery System Using Polysaccharide Tablet

Park Ham Yong, Choi Choel Lim, Kim Woo Sik
Dept. of Chem. Eng. and Bioproducts Research Center,
Yonsei Univ., Seoul, Korea

서론

현대 화학공업이 여러 분야로 발전되면서 의용·생체공학적인 연구가 관심의 대상이 되고 있다. 이에 따라 약물방출 시스템(Drug Delivery System, DDS)에 관한 연구가 국내외에서 많이 진행되고 있다. 약물방출 시스템이란 약물이나 다른 bioactive agent를 원하는 기간동안 원하는 속도로 일정하게 투여하는 것은 의미하며, 초기의 단순히 약물의 방출속도를 느리게 하는 지연성 방출(Sustained Release)에서 방출속도를 0차로 일정하게 유지시켜 blood plasma drug level을 독성영역과 최소 유효영역의 농도사이에서 일정하게 유지시키는 제어방출(Controlled Release)로 발전되었다.

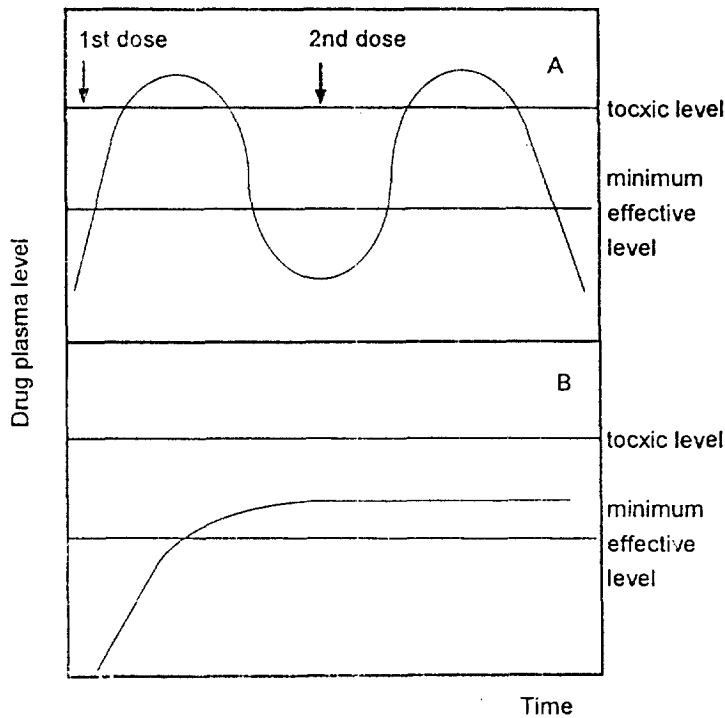


Fig. 1. Plasma drug levels as a function of time.

즉 fig. 1에서와 같이 일반적인 상용제제를 사용할 경우 사용횟수에 따라 사용 초기에 약물의 농도가 급격히 증가해서 독성영역을 넘어섰다가 다시 급속히 최소 유효영역 밑으로 내려가는 것을 반복하지만 이상적인 제어투약 시스템에서는 한번의 사용으로 오랜 기간동안 약물의 농도가 유효영역 내에서 일정하게 유지되어 높은 치료효과를 거둘 수 있다. 특히 최근 들어서는 원하는 특정부위를 투여대상으로 하는 Site Specific DDS나 온도, pH, 물질이나 세균의 작용 등 외부 자극에 반응하여 방출과 중지를 반복하는 Temporal Control이 새로운 첨단분야로서 각광을 받고 있다.

특히 이러한 약물방출 시스템의 장점은 개발에서 실용화에 이르기까지 막대한 개발비용이 들고 독성실험등에 많은 기간이 소요되며, 실패의 위험성이 큰 신약개발에 비해 기존의 약물을 사용량을 줄이거나 사용횟수를 줄이는 등 보다 효과적인 방법으로 투여하는 것을 목표로 하고 있어 비교적 적은 비용으로도 획기적인 결과를 얻을 수 있는데 있다. 이외에도 여러 선진국들에 의해 독점되고 있는 신물질에 대한 특허장벽도 피해갈 수 있어 우리 나라와 같이 연구개발 투자가 상대적으로 빈약한 상황 및 공학적인 견지에서 매우 적합한 연구분야라 할 수 있다.

본 연구에서는 생분해성 천연고분자인 sodium alginate와 carrageenan을 이용하여 음이온성 약물인 sodium salicylate와 양이온성 약물인 lidocaine·HCl을 포함하는 tablet을 제조하여 이 tablet에서의 약물의 방출거동을 살펴보았다. .

실험

실험에 사용된 방출대상 약물인 lidocaine·HCl(Hongsung Pharm. Co. Ltd., Korea)은 수용액상에서 양이온성을 띠며 마취제로서 사용되고 있으며, sodium salicylate(Katayama Chemical, Japan)는 수용액상에서 음이온성을 띠며 해열제로 사용되고 있다.

palletizer를 이용하여 drug만으로 된 tablet을 제조한 다음 이를 적당한 양으로 나누어 다시 sodium alginate와 carrageenan으로 둘러싸인 tablet을 제조하였다. 이렇게 제조된 tablet의 표면을 증류수와 3% calcium chloride(CaCl₂) 용액을 이용하여 표면을 gelation 시킨 후 24시간 이상 완전히 건조하여 사용하였다.

방출실험 장치는 항온조내에 설치하여 실험중 항상 체온과 같은 온도인 37.5 ± 1°C를 유지하도록 하였으며, RPM 150정도의 일정속도로 교반시켜 방출된 약물의 농도 경계층이 제거되도록 하였다. 방출된 약물의 정량은 lidocain·HCl은 파장 263nm에서 sodium salicylate는 파장 296nm에서 각각 U.V. spectrophotometry (Shimadzu UV 160A, Japan)를 사용, 흡광도를 측정하여 표준 곡선에 의해 농도를 결정하였다.

결과 및 고찰

Fig. 2에 표면을 gelation하지 않은 alginate tablet으로 부터 양이온성 약물인 lidocaine·HCl과 음이온성 약물인 sodium salicylate의 방출실험 결과를 나타내었다. 각각의 방출량은 전체 약물량에서 시간에 따라 방출된 분율을 누적으로 나타낸 것으로 전체적으로 훌륭한 0차의 방출 거동을 보여주고 있으며, 최종 150분 정도 후에 전체 약물량이 모두 방출되는 것을 알 수 있다. 또한 alginate 자체가 음전하를 띠고 있어 양이온 성을 가지는 lidocaine·HCl의 방출을 억제하고 있고 반대로 sodium salicylate의 방출을 촉진하므로 sodium salicylate의 방출 속도에 비해 lidocaine·HCl의 방출속도가 늦는 것으로 생각된다.

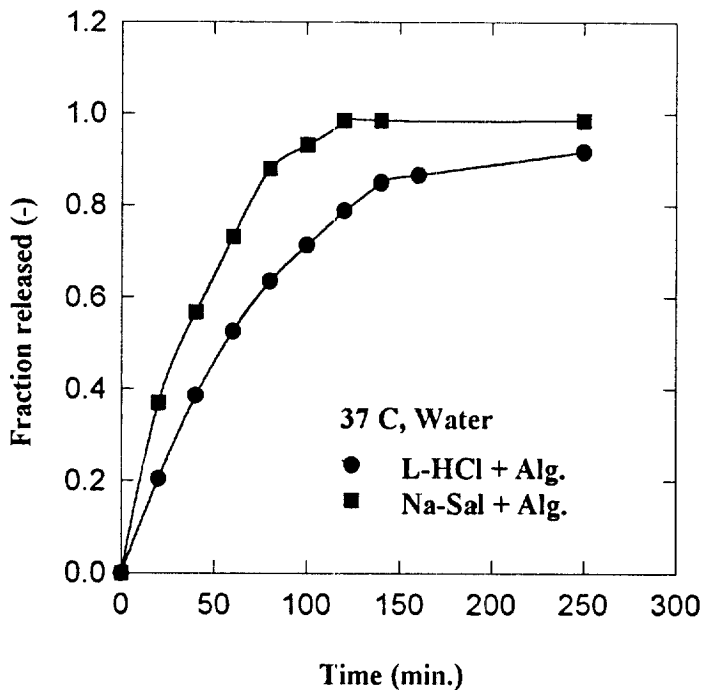


Fig. 2. Fraction released of sodium alginate tablet

또한 fig. 3에 표면이 gelation된 sodium alginate와 iota carrageenan으로 부터 sodium salicylate의 방출속도의 변화를 시간에 따라 나타내었는 바, 방출속도는 방출 초기부터 완전히 방출되기까지 거의 일정하게 유지되는 것으로 나타났으며, 특히 sodium alginate에 비해 iota carrageenan의 방출 속도가 현저히 느리게 나타난 것은 수용액 중에서 각각의 gelation된 표면의 안정성의 차이에 기인한 것으로 생각된다. 그 외에도 iota carrageenan의 경우 방출 시작후 600분 정도까지도 방출속도가 일정하게 유지되었다. 이 결과로부터 iota carrageenan tablet의 경우 표면을 gelation하여 10시간 이상까지도 일정한 농도로 방출을 유지시킬 수 있는 것으로 나타났다.

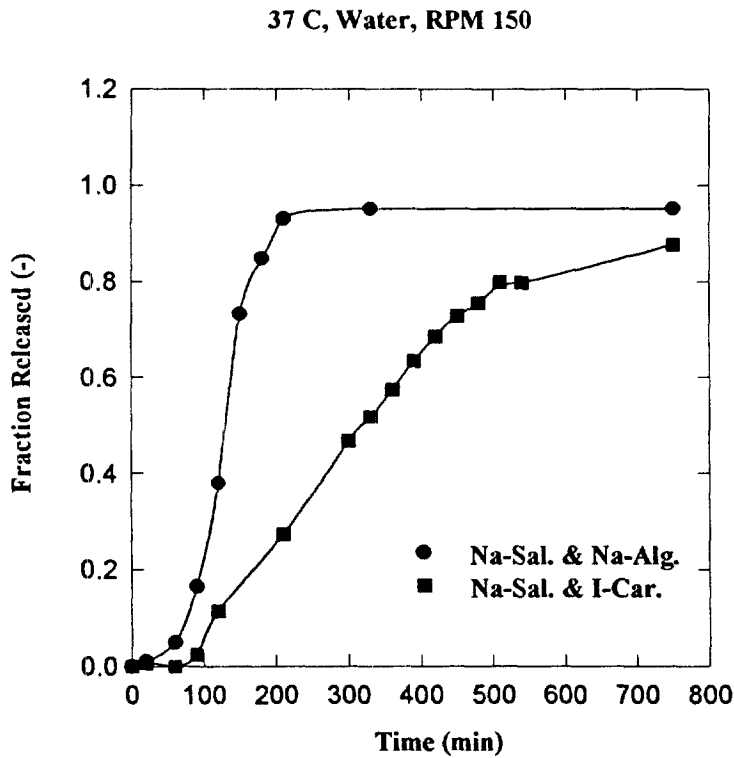


Fig. 3. Release rate of sodium salicylate according to time.

참고문헌

1. E. Tomlinson, S. S. Davis : "Site-Specific Drug Delivery", John Wiley & Sons., New York(1989).
2. Rosen, H.B., Kohn, J., Leong, K. and Langer, R. : "Controlled Release System", CRC press, Boca Raton(1988).
3. Rosoff, M : "Controlled Release of Drugs", VCH publishers inc., N.Y.(1989).
4. Ping I. Lee, William R. Good : "Controlled-Release Technology - Pharmaceutical Applications", American Chemical Society, Washington(1987)