

## 기능성 Microspheres를 이용한 약물방출 시스템

박함용, 윤정연, 최철림, 김우식  
연세대학교 공과대학 화학공학과

### Drug Delivery System Using Functional Microspheres

Park Ham Yong, Yoon Jeong Yeol, Choi Choel Lim, Kim Woo Sik  
Dept. of Chem. Eng. Yonsei Univ., Seoul, Korea

#### 서론

현대 화학공업이 여러분야로 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. 즉 fig. 1에서와 같이 일반적인 상용제제를 사용할 경우 사용횟수에 따라 사용초기에 약물의 농도가 급격히 증가해서 독성 영역을 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.

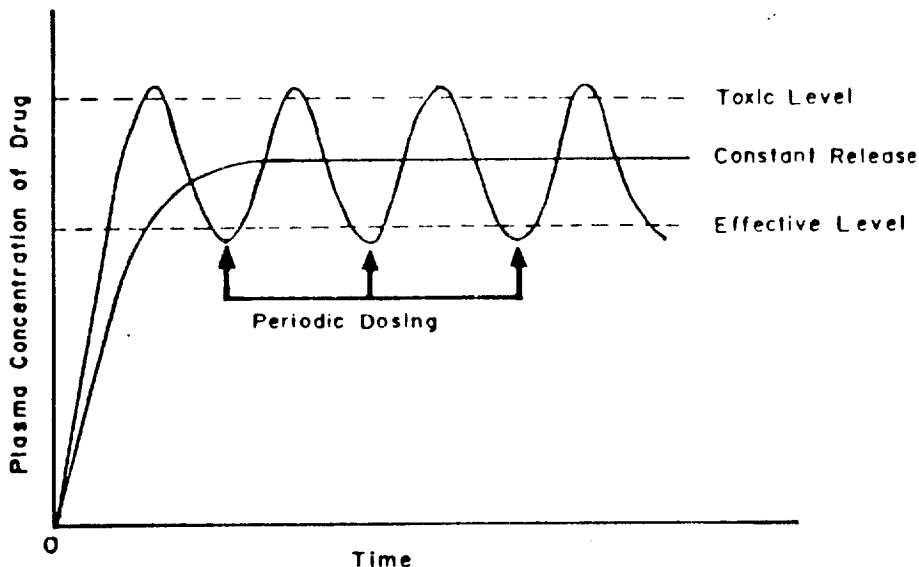


Fig. 1. Plasma drug levels as a function of time.

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 표면에  $\text{SO}_3^{2-}$ 기를 가지는 Sulfonated Polystyrene Microspheres를 이용하여 수용액상에서 양이온성을 띠는 약물인 Lidocaine·HCl의 제어방출가능성을 평가하였다.

### 실험

실험에 사용된 방출대상 약물인 lidocaine·HCl(Hongsung Pharm. Co. Ltd., Korea)은 수용액상에서 양이온성을 띠며 마취제로서 사용되고 있으며, microspheres는 무유화제 유화중합을 통해 주단량체 styrene과 기능성 단량체 sodium styrene sulfonate(NaSS)를 공중합시켜 표면에  $\text{SO}_3^{2-}$ 기를 가지도록 제조된 것이다. 처음 제조된 microspheres는 일반적으로 약물방출이나 다른 생의학적 응용에 장애가 되는 여러가지 불순물들을 함유하고 있으므로, 약물방출실험 전에 이온교환 및 serum replacement 방법을 통해 세척하여 미반응 단량체 등의 불순물들을 제거하였다. 이때 사용한 이온교환 수지는 양이온과 음이온 교환수지가 1:1로 혼합된 mixed bed로서 ROHM AND HAAS사의 Amberlite MB-608A였으며, serum replacement는 초순수를 바닥에 한외여과막이 장치된 serum replacement에 도입해서 배출되는 latex serum의 전도도를 연속측정 cell이 부착된 전도도계(YSI model 35)로 측정해 도입되는 초순수의 전도도와 배출액의 전도도가 같아질 때까지 세척을 행하였다. 세척된 microspheres는 전도도 적정실험으로 표면전하밀도를 측정하여 표면에 존재하는 기능성기의 양을 정량화하였다. Microspheres를 sodium alginate solution과 혼합하여 sodium alginate의 농도가 각각 2, 3, 4 wt%가 되도록 한 후, 이를  $\text{CaCl}_2$  solution을 이용하여 bead로 성형하여 방출실험을 행하였으며, 기능성 microspheres의 이온성 약물의 방출제어 능력 평가를 위해 microspheres가 enclose되지 않은 alginate bead의 방출실험을 행하여 alginate enclosed microspheres bead와의 방출특성을 비교하였다. 약물의 loading은 microspheres가 분산된 latex에 미리 약물을 용해시킨 후, 여기에 다시 alginate를 용해시켜 alginate enclosed microspheres bead로 성형하는 preparation loading과 먼저 microspheres를 alginate bead로 성형시킨 후, 일정농도의 약물 용액내에 정치시켜 alginate bead가 충분히 팽윤이 일어나서 bead내외의 약물농도가 평형에 이르도록 하는 swelling loading법을 사용하였다. 약물이 loading된 alginate bead는 감압여과시키며 증류수로 세척하여 bead표면에 존재하는 약물을 제거시켜 방출실험시 초기에 약물이 일거에 방출되는 burst effect를 최소화하도록 하였다.

방출실험 장치는 항온조내에 설치하여 실험중 항상 체온과 같은 온도인  $37.5 \pm 1^\circ\text{C}$ 를 유지하도록 하였으며, magnetic stirrer를 이용하여 일정속도로 교반시켜 방출된 약물의 농도 경계층이 제거되도록 하였다. 방출된 약물의 정량은 파장 263nm에서 U.V. spectrophotometry (Shimadzu UV 160A, Japan)를 사용, 흡광도를 측정하여 표준곡선에 의해 농도를 결정하였다.

**결과 및 고찰**

Fig. 2에 alginate bead로 부터 양이온성 약물인 lidocaine·HCl의 방출실험 결과를 나타내었다. Lidocaine·HCl의 방출량은 전체 약물량에서 시간에 따라 방출된 분율을 누적으로 나타낸 것으로 전체적으로 완전한 0차의 방출 거동을 보여주고 있지는 못하며, 최종 6시간 후에도 전체 약물량 중 약 50 %정도만이 방출되는 것을 알 수 있다. 이는 alginate bead자체가 음전하를 띠고 있어 양이온성을 가지는 lidocaine·HCl의 방출을 억제하고 있기 때문으로 생각된다.

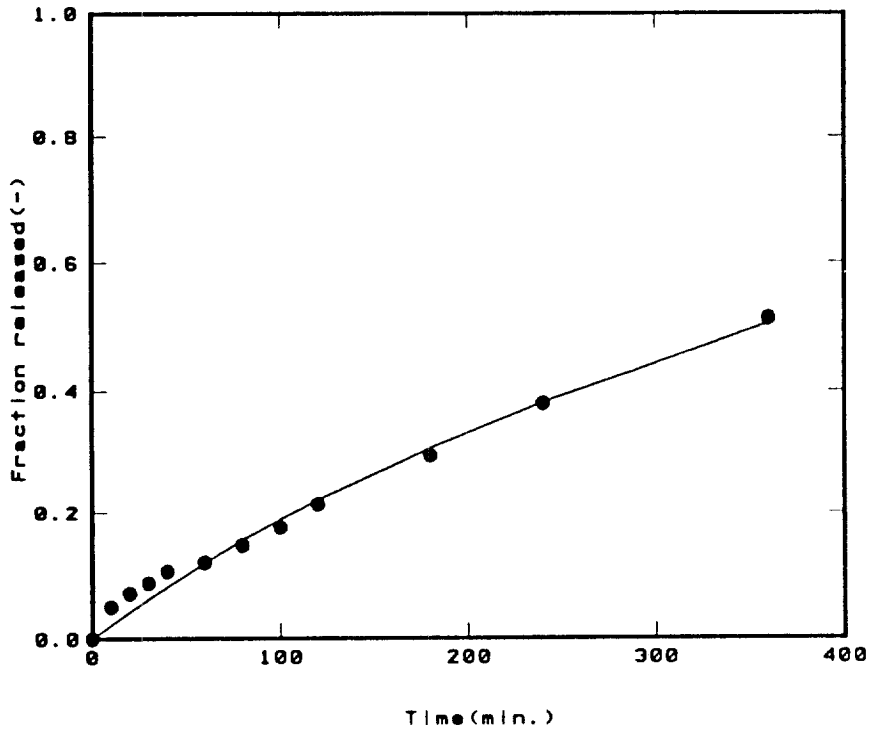


Fig. 2. Fraction released of lidocaine·HCl

또한 fig. 3에 lidocaine·HCl의 방출속도의 변화를 시간에 따라 나타내었는 바, 방출속도는 방출시작 초기 50분안에 급격히 감소한 후 약 150분 후에 서서히 일정하게 안정화되어 가는 것으로 나타났으며, 특히 방출시작 직후의 속도가 매우 큰 것으로 미루어 방출초기에 어느정도의 burst effect가 있는 것을 알 수 있었다. 그 외에도 방출 시작후 150분 정도까지는 방출속도가 일정하게 유지되지 못하고 약간의 변화를 보였으며, 그 이후는 어느정도 방출속도가 일정해지지만

과로부터 방출속도를 보다 일정하게 제어하는 것이 필요한 것을 알 수 있으며, 기능성 microspheres를 이용할 경우 방출속도에 미치는 영향을 기대할 수 있다.

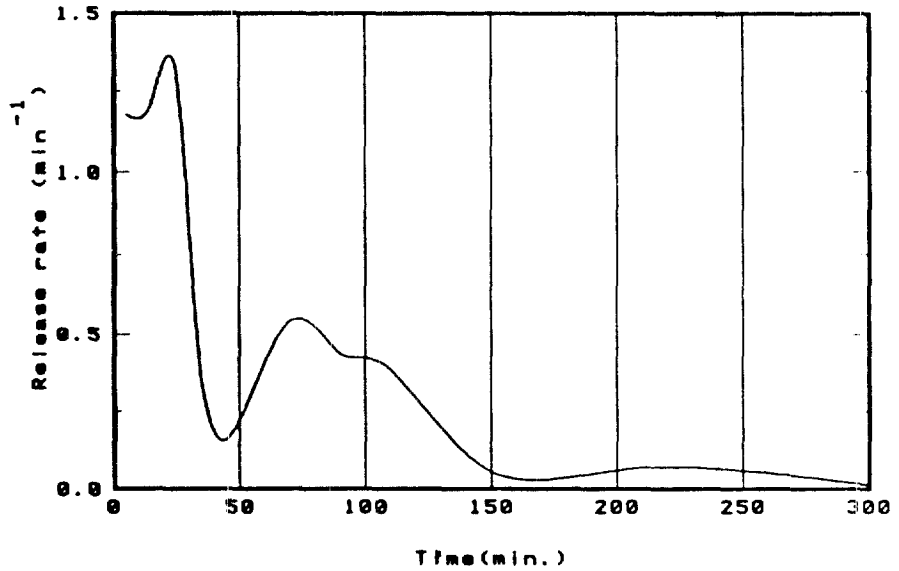


Fig. 3. Release rate of lidocaine·HCl according to time.

**참고문헌**

1. Rosen, H.B., Kohn, J., Leong, K. and Langer, R. : "Controlled Release System", CRC press, Boca Raton(1988).
2. Rosoff, M : "Controlled Release of Drugs", VCH publishers inc., N.Y.(1989).