

알긴산나트륨을 이용한 이부프로펜의 용출지연

권상근 · 서성훈[†]

경희대학교 약학대학
(1995년 4월 15일 접수)

Sustained Release of Ibuprofen from Sodium Alginate Beads

Sang-Keun Kwon and Seong-Hoon Seo[†]

College of Pharmacy, Kyung-Hee University
(Received April 15, 1995)

Alginic acid is a hydrophilic, colloidal polysaccharide obtained from cell wall of seaweed or brown algae and has a broad range of applications. Alginic acid becomes alginate gel bead due to its cation-induced gelation. Dried alginate beads can be reswollen according to environmental pH. The purpose of this paper is to explore the possible applicability of alginate beads as an oral controlled release system of ibuprofen. In this experiment ibuprofen was incorporated in alginate beads and alginate beads were treated with various methods. Ibuprofen release from alginate beads in phosphate buffer (pH 7.4) was faster than in distilled water and dilute HCl. The release of ibuprofen was more sustained in bead than simple mixture and coprecipitate of ibuprofen and sodium alginate. The dissolution rate of ibuprofen was decreased in using of bead that hardened with formaldehyde. The dissolution rate of the drug from the bead was the fastest in 12 hour dried beads, 1.5%-sodium alginate concentration and 1%-calcium chloride concentration. Sodium alginate bead can be used as a sustained release drug delivery system of water-insoluble drugs.

Key words—Ibuprofen, Alginic acid, Polysaccharide, Controlled release

알긴산은 *Laminaria digitata*, *Laminaria hyperborea* 같은 갈조류와 해초류의 세포벽에서 발견된 친수성의 콜로이드성의 음이온성 폴리사카라이드로서 광범위한 응용성을 가진 물질이다.

알긴산은 *Pseudomonas aeruginosa* 같은 미생물에서 분비되기도 하며, 그 구조는 해조류에 포함된 산을 묶은 알칼리로 추출한 후, 알칼리에 녹지않은 잔여물을 여과하고나서, 미네랄산으로 침전시켜서 얻는다.¹⁾

한편, 알긴산은 β -1, 4결합한 디-만누론산과 β -1, 4결합한 엘-글루론산(G)으로 구성되며,²⁾ 각 성분의 구성비율은 채취한 원료에 따라 달라진다.

1966년 Haug 등의 연구에서 알긴산은 3개의 블록, 즉 M-블럭, G-블럭 및 MG-블럭으로 이루어진 혼합 폴리머라고 밝혔으며, M-블럭과 G-블럭의 각각의 반응성, 특히 칼슘이온과의 반응에서 현저한 차이가 있

다고 발표하였다.³⁾ 알긴산은 칼슘, 마그네슘 등과의 혼합된 염의 형태로서 세포벽을 형성하며, 칼슘이온의 존재하에서 투명한 구형의 겔을 형성한다. 이러한 과정이 CD와 NMR을 통해 연구되어졌다.⁴⁾ 알긴산나트륨의 용액에 칼슘이온을 넣었을 때, 2개의 나트륨이온과 1개의 칼슘이온의 양이온 교환에 의해 교차결합을 형성한다.^{5,6)} 알긴산염은 하나의 단위마다 하나의 카르복실기를 가지며, 그곳에 염형태를 형성한다. 2가 이온이나 착체를 형성하는 중심이온은 각각 다른 알긴산염 사슬의 카르복실기에 부착되며, 이런 분자간 염의 연결은 열이나 용매에 매우 안정하다.⁷⁾ 겔화와 교차결합은 알긴산염 사슬의 G-블럭의 축척에 의하는데, 2개의 G-블럭은 칼슘이온을 사이에 두고, 망상의 구조를 형성한다.^{8,9)} 이때 G-블럭은 양이온에 적응하는 요철모양을 유지하고, 칼슘이온은 단순히 알긴산의 카르복실기에 달걀 상자형의 집합체를 만든

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

다. 그 다음 global 효과에 의해 달걀상자를 포함한 알긴산염 네트워크의 그물구조를 형성하게 되며⁹⁾ 이렇게 해서 만들어진 구형의 겔을 알긴산염 겔 비드라 한다.

겔의 형성시 칼슘이온이 충분히 존재할때, 그루론산이 많은 종류의 알긴산에서 만들어진 비드가 견고하게 되며, 반대로 탄력성이 풍부한 비드를 만들기 위해서는 만누론산이 많은 알긴산을 이용한다.¹⁰⁾ 이때 겔을 유도하는 2가 금속이온에는 칼슘외에도 마그네슘, 바륨, 카드뮴, 동, 아연, 코발트, 니켈 등이 있다.¹¹⁾ 이 외에도 알긴산염은 그 응용범위가 식품첨가물¹²⁾에서부터 세포의 배양과 이식을 할 수 있는 합성막으로,^{5, 13, 14)} 약한 세포의 보호구조물로,¹⁵⁾ 세포와 효소의 고정화 기질로서¹⁶⁾ 확대되고 있으며, 약학적인면으로는 정제 결합제, 점도증가제, 서방형 기질로 이용되고 있다.¹⁷⁾ 그리고, 알긴산염은 가장 큰 특성중 하나인 물과 염류의 흡수성으로 물에 불용성인 약물을 알긴산 나트륨에 분산시킨 후 tripoly phosphate 나 $CaCl_2$ 에 넣어 구형의 제제를 만들어 사용할 수 있다.¹⁸⁾ 또 하나의 중요한 특성중 하나로 알긴산염 겔은 폴리사카라이드의 이온성 특성에 의해, 주위의 pH에 민감하게 재팽윤한다. 건조되어 수축된 비드는 pH 7.0의 인산염완충액에서 원래의 크기 이상으로 재팽윤하며, 증류수나 pH 1.6의 KCl-HCl 완충액에서는 재팽윤이 일어나지 않는다.⁴⁾ 그러므로 건조된 겔비드는 위에서는 그 형태를 유지하다가, 소장으로 옮겨져 재팽윤이 일어나며, 함유된 약물의 방출을 조절할 수 있다. 이와 같은 여러가지 알긴산의 특성으로 다음과 같은 몇가지 잇점을 얻을 수 있다.

1) 위산으로부터 산에 불안정한 약물 보호, 2) 소장에서의 재팽창특성으로 방출 조정가능, 3) 적당한 크기로 조절하여 방출된 약물이 한 곳에 편중되는 것을 막는다. 4) 경구용으로 독성이 없다. 5) 상부 위장관에 대한 점막에 대한 보호작용을 얻을 수 있다. 한편 알긴산나트륨(SA)은 물리적 강도가 크며, 따라서 유기산 폴리머용액이나 수용성 latex로 코팅하거나, 표면을 경화시키는 등의 특수한 처리로 서방형 제제화할 수 있다.²⁰⁾ Steuernagel의 실험에서 약물 이부프로펜(IB)을 에칠셀룰로오스 pseudolatex로 코팅하여 방출 지연효과를 얻은 실험결과도 보고된 바가 있었다.²¹⁾

약물 이부프로펜은 물에 난용이며, 알코올에는 이 용성인 약물로서, 비스테로이드성 해열 진통제로 류

마티스 관절염과 여러가지 통증에 쓰이는 약물이다. 난용성의 이 약물도 2시간 이내에 최고 농도에 이르러 인체에 흡수되며, 이에 대해 알긴산의 여러가지 특성을 이용한 서방형 방출제어기제로서의 적용에 유용한 지견을 얻었기에 이를 보고하고자 한다.

실험방법

시약 및 기기

시약으로는 IB(Hwaduk Chemical Co.), SA (Jun-sei Chemical Co.) 기타 시약은 일급 이상의 것을 사용하였고, 기기로는 UV 흡수스펙트럼 장치 (UVI-DEC-22, OB Japan), 용출시험장치(Jeil Chem.) 등을 사용하였다.

실험약물의 조제

IB과 SA의 물리적 혼합물—IB와 SA를 1:1, 1:2, 1:5, 1:10의 중량비로 혼합하여 유발상에서 교반했다.

IB와 SA의 공침혼합물—IB와 SA를 각각의 중량비가 1:1, 1:2, 1:5, 1:10이 되게 채취한 후 IB는 에탄올에 녹이고 SA는 증류수에 용해시켜서 두용액을 혼합한 후 교반하고 유리판상에서 자연 건조시켰다.

염화칼슘용액에서의 비드조제—위의 2)번 방법으로 만든 IB와 SA의 혼합액을 16 게이지와 18 게이지의 주사기, 뷰렛(지름 2mm)을 통해 염화칼슘용액에 적하하여 비드 형성 후 75℃에서 14시간 건조시켰다.

검량선 작성

50 mg의 IB를 1000 ml의 인산염완충액에 완전히 용해 시키고, 264 nm에서 흡광도를 측정하여 검량선 식은 $Y = -(1.305 \times 10^{-2})X - 0.3065$ 의 직선식을 구하였다.

용출시험

시험액으로 증류수, 묽은 염산(pH1.2), 인산염완충액(pH7.4)을 사용하고, 약물은 50 mg을 취해서 실험하였다. 용출법은 대한약전 일반시험법중 회전검체통법을 사용하고 액온은 $37 \pm 2^\circ C$, 회전수는 100 rpm으로 했다. 용출액은 4 ml를 취해 1, 5, 10, 20, 30, 60, 90 및 120분단위로 264 nm에서 흡광도를 측정하였다. 이때 시험중 채취 한 용출액과 동량의 시험액을 보충하였다. IB와 SA의 단순 혼합물 및 공침물 각각은 IB를 50 mg 함유하는 양을 취하여 인산염완충액에서만 시험했다. 알긴산염 비드에 대한 용출시험도 위와 동일한 방법을 사용했으며 IB 50 mg을 함

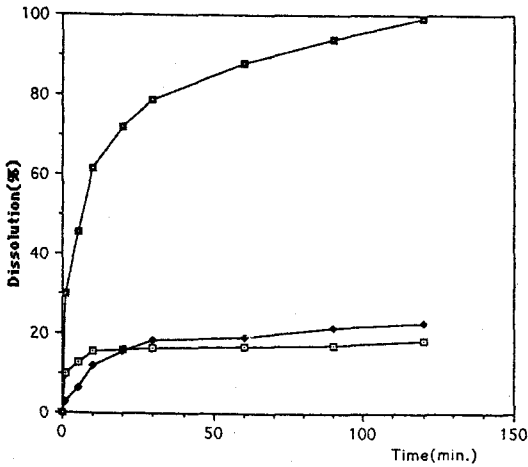


Figure 1—Dissolution profiles of ibuprofen in three medium solution.
Key : —□— HCl, —◆— water, —■— phosphate

유하는, 각각 IB:SA의 비율이 1:1, 1:2, 1:5, 1:10인 비드에 대해 흡광도를 측정하여 IB의 용출률을 구하였다.

비드의 건조전후 크기변화

IB와 SA의 1:1 비드를 16 개이지, 18 개이지 주사기와 뷰렛을 통해 제조하고 각각 건조전과 후의 지름을 마이크로메타로 측정하였다.

비드의 함수율 측정

IB와 SA의 중량비가 1:1, 1:2, 1:5, 1:10 이 되게 비드를 제조한 직후 그 무게를 측정하고 건조기에서 75°C, 14시간 완전히 건조시킨 다음 그 무게를 측정하여 두 값의 차를 이용해 함수율을 구하였다.

비드로부터의 용출 시험

IB와 SA의 중량비가 1:1, 1:2, 1:5, 1:10 이 되게 비드를 제조한 다음 먼저 20 mg 의 비드를 인산염 완충액(pH 7.4) 40 ml에 녹이고, 다음 10 ml를 더하여 50 ml가 되게 한 다음 그 상태로 하루 동안 방치후 상정액을 264 nm에서 흡광도를 측정하여 약물 함유량을 알아내고 이에 대해 IB 50 mg을 함유하는 양을 취하여 용출실험을 하였다.

경화시킨 비드로부터의 용출

포름알데히드의 농도를 각각 1%, 5%, 10%가 되게 만든 후 미리 조제한 IB 또는 SA의 중량비 1:1, 1:2, 1:5, 1:10 비드를 포름알데히드 용액으로 5, 10, 30, 60, 120분간 각각 경화하고 증류수로 세척 후 75°C, 14시간 건조한 후 보정시험을 통해 약물 50 mg을 함유하는 비드를 취하여 용출시험하였다.

비드의 건조시간에 따른 용출시험

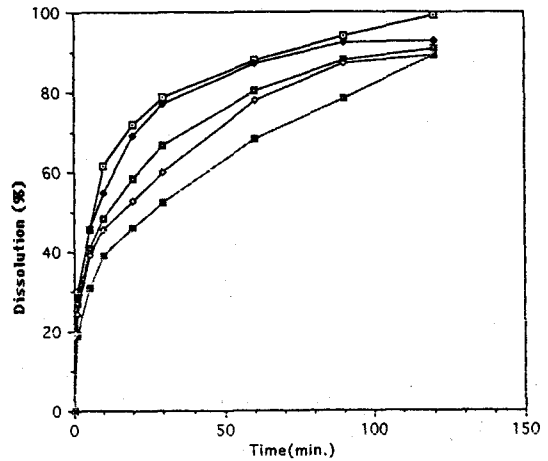


Figure 2—Dissolution profiles of ibuprofen from physical mixtures and sodium alginate mixtures in phosphate buffer solution at 37°C.
Key : —□— IB, —◆— IB : SA(1:1), —○— 1:2, —◇— 1:5, —■— 1:10

IB와 SA의 1:1 비드를 제조하고 건조 전 6시간, 12시간, 24시간, 48시간 별로 건조 후 보정시험을 통하여 약물 50 mg을 함유하는 양을 취해 용출시험을 실시하였다.

알긴산염 용액의 농도에 따른 비드로부터의 용출

알긴산염 용액의 농도를 본 실험에서는 3가지 농도로 하여 비드를 만들었다. 각각 1%, 1.5%, 2%로 조제하여 만든 알긴산염을 이용하여 1:1 비드를 만들고, IB용출에 대한 영향을 조사하였다.

염화칼슘용액의 농도에 따른 비드로부터의 용출시험

염화칼슘용액을 각각 w/w%로 0.5, 0.75, 2.5, 5, 10%가 되게 제조한 후, 이 용액을 용출용액로 이용하여 각각에 대한 비드를 만들고 용출시험하여 비교하였다.

결과 및 고찰

약물의 용출에 미치는 시험액의 영향

50 mg의 약물을 3종의 용출시험액(증류수, 묽은 염산(pH 1.2), 인산염 완충액(pH 7.4))에 넣었을 때의 용출률을 비교한 것을 Fig. 1에 나타내었다. 산성용매와 물에서의 용출속도가 많이 지연된 반면, 중성을 거쳐서 염기성으로 갈수록 용출 속도가 증가하여, pH 7.4에서는 산성에서 보다 5~7배의 용출증가가 있었다. 증류수와 묽은 염산액에서는 처음 1, 5, 10분에서

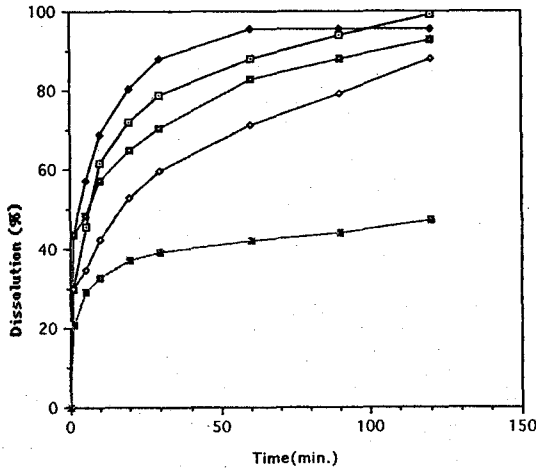


Figure 3—Dissolution profiles of ibuprofen from coprecipitates with sodium alginate in phosphate buffer solution at 37°C.
Key : —□— IB, —◆— IB:SA(1:1), —□— 1:2, —◇— 1:5, —■— 1:10

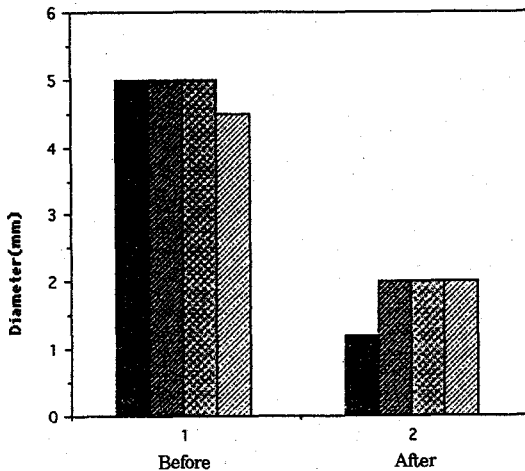


Figure 4—Diameter of alginate beads before and after drying.
Key : ■: 1:1, ▨: 1:2, ▩: 1:5, ▪: 1:10

용출의 지연이 증가하다가, 30분이 후부터 거의 용출이 되지 않았다. pH 7.4의 인산염 완충액에서는 처음부터 용출이 신속하게 진행되었다.

단순 혼합물에서의 방출

SA와 IB의 단순혼합물을 인산염 완충액에서 방출 실험한 결과를 Fig. 2에 나타내었다. IB 단독과 1:1의 혼합물에서는 5분에서 비슷한 양상의 방출을 볼 수 있었고, 1:10에서는 방출이 약간 지연되는 것을 볼 수 있었으며, 약물이 거의 방출된 120분에서는 1:2와 1:5는 거의 유사한 양상을 나타내었다. 전체적으로 SA

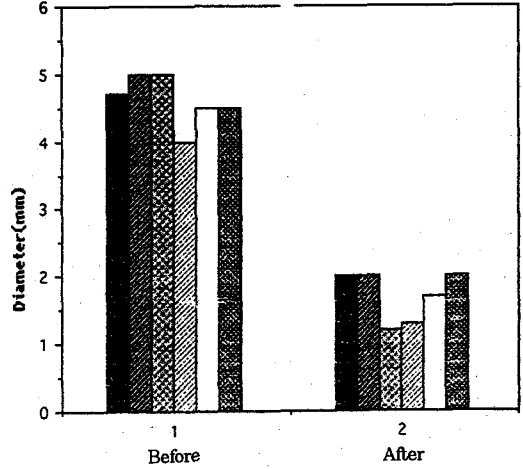


Figure 5—Diameter comparison of alginate beads.
Key : ■: 18G(1:1), ▨: 16G(1:1), ▩: Biuret(1:1), ▪: 18G(1:10), □: 16G(1:10), ▩: Biuret(1:10)

의 값이 증가할수록 IB 방출이 지연되는 경향을 나타내었으며, 단순 혼합물에서는 약간의 방출 지연이 나타나기는 하지만, 혼합비율에 따른 차이가 그다지 크지 않음을 알 수 있었다.

공침 혼합물의 방출

단순 혼합물보다 더욱 뚜렷한 방출 지연 효과를 볼 수 있었다. 1:1의 혼합물에서 초기에는 IB 단독에 비해서 오히려 방출이 증가하는 양상을 보였는데, 이는 표면이 소수성인 IB 표면에 친수성인 SA가 존재하여, 습윤성이 증가되었기 때문이다(Fig. 3). 공침혼합물 중 1:1, 1:2의 경우는 IB 단독에 비해 현저한 차이는 없었으나 1:5의 경우는 다소 지연되었고 1:10에서는 50% 이상의 현저한 방출 지연효과가 있었다.

SA의 비율이 적은 1:1, 1:2 혼합물에서는 120분에서 양자간에 큰 차이가 없었으나(Fig. 2, 3) SA의 혼합비율이 큰 1:10 혼합물에서는 단순 혼합물에 비하여 공침혼합물의 방출 지연이 현저하였다.(Fig. 2, 3)

비드의 건조 전후 크기 변화

18 게이지와 16 게이지의 주사침을 가진 주사기를 통해 제조한 비드와 구경 2mm의 뷰렛을 통해 자연 낙하로 제조한 비드의 제조 직후와 건조후의 지름을 측정하였다. SA의 비율이 많은 비드에서 건조전 크기에 비례하여 건조후의 비드 크기도 변화하였다. Fig. 4에서 그 변화를 관찰하였다.

18 게이지로 만든 비드의 크기를 비교한 것으로서 건조전후의 차가 3~4배였으며, SA의 혼합비가 클수록 건조된 비드의 크기는 감소하였다. 그러나 1:2와

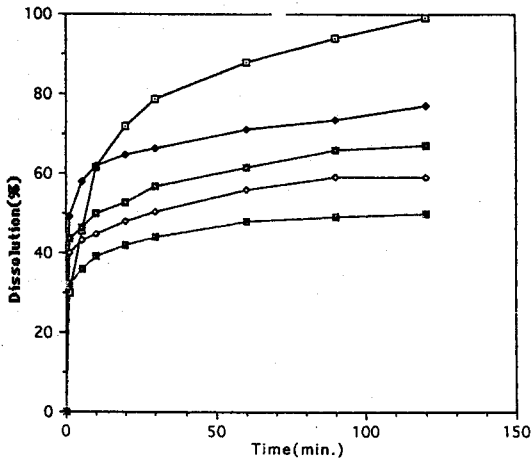


Figure 6—Dissolution profiles of ibuprofen from alginate acid beads made with 18 gauge needle in phosphate buffer solution at 37°C.
Key : —□— IB, —◆— IB:SA(1:1), —■— 1:2, —◇— 1:5, —■— 1:10

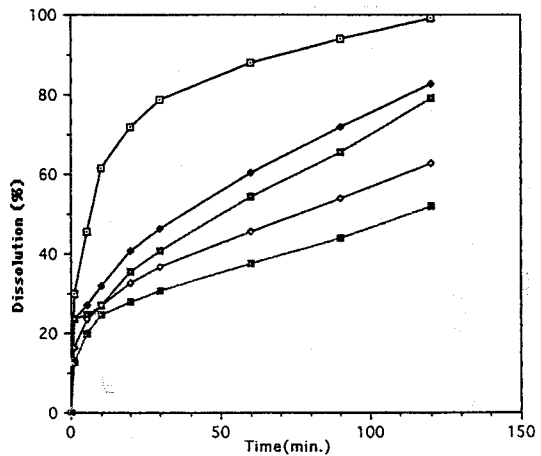


Figure 8—Dissolution profiles of ibuprofen from alginate acid beads made with buret in phosphate buffer solution at 37°C.
Key : —□— IB, —◆— IB:SA(1:1), —■— 1:2, —◇— 1:5, —■— 1:10

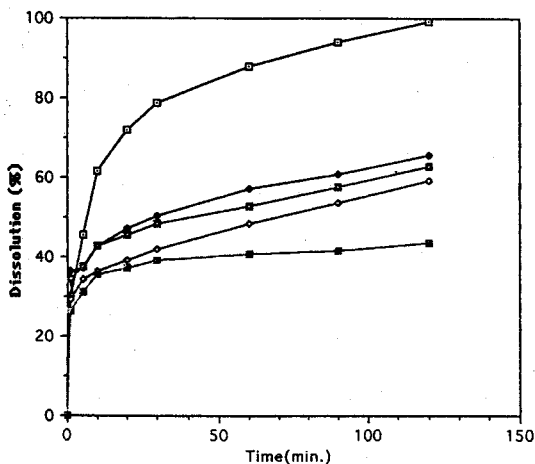


Figure 7—Dissolution profiles of ibuprofen from alginate acid beads made with 16 gauge needle in phosphate buffer solution at 37°C.
Key : —□— IB, —◆— IB:SA(1:1), —■— 1:2, —◇— 1:5, —■— 1:10

1:5 간에는 차이가 없었다. 16 게이지의 결과로서 건조전후의 비드크기도 약 2~5배 정도였으며 SA의 함량이 증가함에 따라서 비드의 크기도 감소하였다. 그러나 1:1 과 1:2는 거의 같았다. 뷰렛을 이용한 결과로서 건조 전후의 비드크기는 2.5~4배의 차이가 있었으며 1:1, 1:2 와 1:5는 건조전 비드의 크기가 거의 같았으나, 건조후에는 다소 차이가 있었다. 그러나 1:10의 경우 건조전의 비드 크기가 0.5 mm 감소한 반면 건조 후에도 1:2, 1:5 와 같았다.

Table I—The Ratio of Contained Water of Alginate Beads Made with 16 Guage Needle.

Ratio	Before drying	After drying (mg)	Content of water(%)
1:1	400.0	7.4	98.2
1:2	495.0	10.0	98.0
1:5	490.0	10.0	98.0
1:10	590.0	28.5	95.2

Fig. 5는 1:1과 1:10에서의 게이지별 비드의 크기로 비교한 것으로서 건조전에는 1:10에서 18 게이지의 비드크기가 4 mm였으나 16 게이지와 뷰렛으로 만든 것은 4.5 mm로서 비드의 크기가 다소 컸으며, 건조후에는 18 게이지가 1.3 mm, 16 게이지는 1.7 mm, 뷰렛은 2 mm로서 SA액의 유출세공이 클수록 비드의 크기가 증가하였다.

비드의 함수율 측정

Table I에 알긴산 비드의 함수율을 16 게이지의 경우 1:1, 1:2, 1:5, 1:10의 비율로 혼합한 비드로서 함수율을 비교한 것이다. 대체적으로 SA의 값이 커질수록 함수율이 감소했다. 이것으로 SA값의 감소는 비드의 팽창이 최대가 되어서 함수율을 높일 수 있지만 SA값이 증가하면 비드의 팽창이 제한을 받아 함수율을 저하시키는 것으로 사료된다.

비드의 크기가 약물의 방출에 미치는 영향

18 게이지와 16 게이지의 주사바늘, 그리고 뷰렛을 통해 만든 비드의 방출 시험 결과를 Fig. 6-8에 나타내었다. 18 게이지로 만든 비드에서의 IB 방출에서는

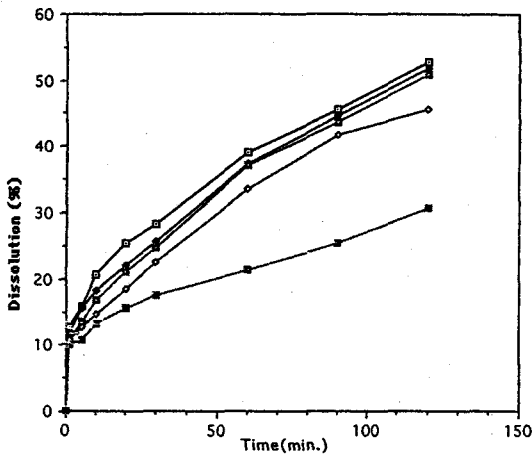


Figure 9—Dissolution profiles of ibuprofen from alginate acid beads according to hardening time treated with 1% formaldehyde in phosphate buffer solution at 37°C.
Key : —□— 5 min, —◆— 10 min, —■— 30 min, —◇— 60 min, —■— 120 min

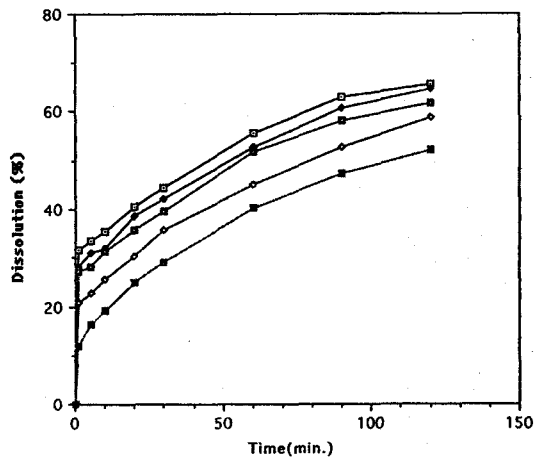


Figure 11—Dissolution profiles of ibuprofen from alginate acid beads according to hardening time treated with 10% formaldehyde in phosphate buffer solution at 37°C.
Key : —□— 5 min, —◆— 10 min, —■— 30 min, —◇— 60 min, —■— 120 min

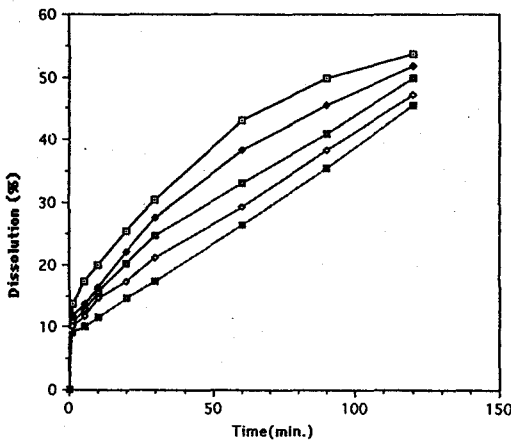


Figure 10—Dissolution profiles of ibuprofen from alginate acid beads according to hardening time treated with 5% formaldehyde in phosphate buffer solution at 37°C.
Key : —□— 5 min, —◆— 10 min, —■— 30 min, —◇— 60 min, —■— 120 min

120분에 SA 비율이 증가할수록 순차적인 방출의 감소가 나타남을 볼 수 있었으며, IB 단독에 비해 모두 20% 이상의 방출지연이 있었고, 혼합비율간 7~10%의 방출저하가 있었다. 특히 1:10의 경우는 2 시간 동안에 40% 정도의 방출에 불과하였다.

16 게이지의 바늘을 사용하여 제조한 비드에서는 18 게이지의 경우와는 달리 IB의 방출지연이 현저하여, 1:1의 경우 120분에서 65%를 비롯해서 1:10에서는 40% 정도의 방출지연을 나타내었다. 그러나 뷰렛

을 사용하여 만든 비드에서는(구경 2 mm), 16(mm), 18(mm) 게이지에서 처럼 방출포화 상태를 나타내지 않고 방출이 계속되는 결과를 나타내었으며 구경은 16 게이지와 비슷하면서도 방출은 다소 지연된 결과를 나타내었다. 이러한 결과는 16 게이지의 경우 주사기 압력에 의해서 압축된 비드인 점에 비하여 뷰렛을 사용한 경우에는 압력을 가하지 않고, 자연낙하 시킨 제조법의 영향으로 뚜렷한 방출지연 효과는 나타나지 않았다고 생각된다.

비드제조시 바늘을 통해 나올 때 주는 압력은 비드의 밀도에 영향을 주며, 또한 뷰렛과 주사바늘끝의 기하학적 형태에 의해서도 비드의 크기에 영향을 줄 수 있다. 따라서 뷰렛 비드가 16, 18 게이지를 통해 제조된 비드보다 더 묽은 농도와 점성을 가진다. 즉 압축하는 압력이 없이 자연낙하한 밀도의 감소가 이것의 원인인 것 같다. 상호간의 용출 성향을 비교하여 보면, 1:1, 1:2 혼합시 16, 18 게이지와 뷰렛으로 만든 비드를 상호 비교한 것이다. 16 게이지의 경우가 뷰렛이나 18 게이지보다 다소 지연하는 경향을 나타내었다.

1:5, 1:10의 혼합물을 16, 18 게이지와 뷰렛으로 만든 비드의 약물방출율을 비교하면, 초기에는 뷰렛으로 만든 것이 다소 방출지연이 있었으나, 1시간후 부터는 다른 비드에 비하여 방출이 계속 진행되었으며, 역시 16 게이지의 것이 다소 방출지연에 대한 효과를

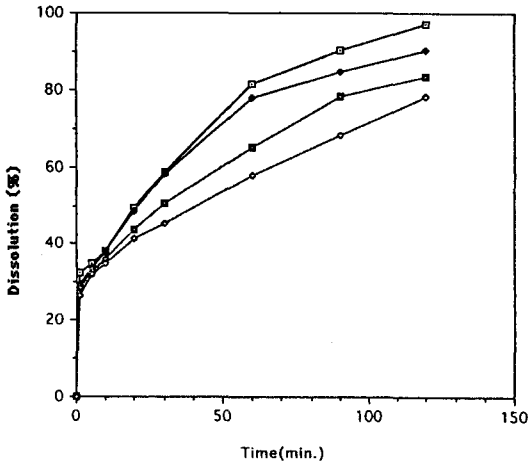


Figure 12—Effect of drying time on the dissolution profiles of ibuprofen from alginate acid beads(1:1) in phosphate buffer solution at 37°C.
Key : —□— 6 hr, —◆— 12 hr, —■— 24 hr, —◇— 48 hr

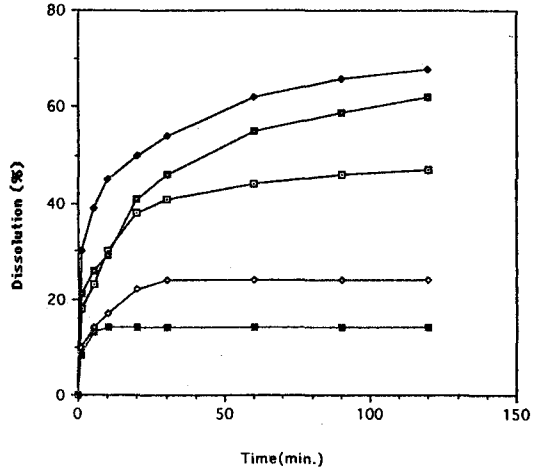


Figure 14—Effect of calcium chloride concentrations on the dissolution profiles of ibuprofen in phosphate buffer solution at 37°C.
Key : —□— 0.05%, —◆— 0.75%, —■— 2.5%, —◇— 5%, —■— 10%

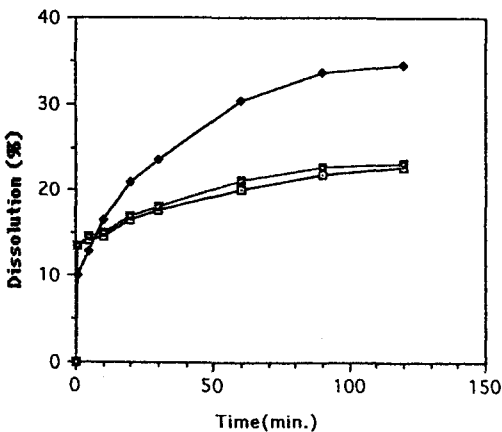


Figure 13—Effect of alginate concentrations on the dissolution profiles of ibuprofen in phosphate buffer solution at 37°C.
Key : —◆— 1%, —□— 1.5%, —■— 2%

나타내었다.

경화시킨 비드에서의 방출

SA 비드의 표면을 포름알데히드로 시간을 각각 5, 10, 30, 60, 120분간 경화시켜서 방출 시험한 결과를 Fig. 9~11에 나타내었다. 1% 포름알데히드로 경화한 비드에서는 큰 차이가 없었고 60분간 경화시킨 경우에만 120분 방출시 90분 이후부터 다소 방출저하를 보였다. 120분간 경화시킨 경우 방출저하가 현저하여 2시간에서 30%정도의 방출을 나타내었다. 5% 포름알데히드로 경화한 비드에서 전반 적으로 현저한 차

이는 없었으나, 60분 이상 경화한 경우에만 다소의 방출지연을 나타내었다. 10% 포름알데히드로 경화시킨 비드에서는 60분까지는 거의 같은 방출경향을 보였으나, 120분 경화한 경우는 10% 정도의 방출저하를 나타내었다.

포름알데히드 농도에 따른 방출률을 비교하면, 10분간 경화시킨 비드에서는 120분간 방출했을 때 큰 차이는 없었고, 60분간 경화시킨 비드에서는 1% 포름알데히드 농도에서 비교적 많은 방출지연을 볼 수 있었다.

실험결과 포름알데히드의 농도가 1%일 때 가장 방출이 지연되었으며, 농도가 진한 5%, 10%에서 오히려 방출이 증가했는데, 아마도 이것은 높은 농도의 포름알데히드로 경화시킨 비드의 표면경도가 강하기 때문에, 장시간 방출시 깨어짐으로서 오히려 방출이 상승되는 결과를 가져온 것으로 사료된다.

건조 시간에 따른 비드로부터의 방출

건조 시간에 따른 비드의 방출 정도를 Fig. 12에 나타내었다. 각각 6시간, 12시간, 24시간, 48시간 동안 75°C에서 건조기로 건조하여 방출시험을 하였다.

초기 5분간의 방출에서 건조시간에 관계없이 비슷한 방출 정도를 나타내었으며, 120분간 방출한 후에는 12시간 건조한 비드가 가장 높은 방출률을 나타내었다. 더 오랜시간의 건조는 오히려 방출을 감소시켰으며, 이것은 아마도 비드 표면이 오랜시간의 건조로

조밀하게 굳어져서 용출을 감소시킨 것으로 사료된다.

알긴산나트륨의 농도에 따른 방출 시험

1. 1.5 및 2%의 3가지 농도의 SA를 가지고 비드를 제조하여 방출 시험한 결과를 Fig. 13에 나타내었다. 1%의 SA용액에서 만든 비드에서의 IB 방출은 2시간에서 35% 정도이지만 1.5%, 2.0%의 SA 용액으로 제조한 비드의 IB 방출은 거의 유사한 20% 정도의 방출을 나타내었다.

즉, 1.5% 이상의 SA 농도에서는 방출에 큰 차이를 나타내지 않았으나, 그 이하에서는 SA의 농도가 방출에 현저한 영향을 주었다.

염화칼슘농도에 따른 비드에서의 방출

비드제조시 염화칼슘의 농도를 각각 0.05%, 0.75%, 2.5%, 5%, 10%로 하여 제조한 비드를 방출시험한 결과를 Fig. 14에 나타내었다.

0.75%의 염화칼슘를 사용해 제조한 비드의 방출이 현저하게 높았으며, 0.75%를 기준으로 농도가 이보다 높거나, 더 진해도 방출은 감소하였다. 5%, 10%의 염화칼슘용액을 사용해 제조한 비드에서는 초기 10분 이후로는 방출은 거의 일어나지 않고 일정하였다. 10%의 비드는 그 형태도 구형이 아닌 부정형으로 나타났으며 역시 가장 낮은 방출을 나타내었다. 이 실험에서 염화칼슘은 1%의 농도에서 최대의 방출이 나타남을 알 수 있었다.

결 론

이상의 실험결과 및 고찰을 통하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 이부프로펜은 pH 7.4의 인산염 완충액에서 다른 용매에 비하여 용출이 현저히 증가하였다.
2. 이부프로펜은 알긴산나트륨과의 단순 혼합물에서 다소의 방출 지연을 나타내었으나 공침혼합물에서는 용출지연 효과가 현저하였다.
3. 비드의 크기는 그 유출체공의 크기가 클수록 증가하였으나 SA의 함량이 증가함에 따라서 비드의 크기는 감소하였다.
4. 함수율은 SA의 함량이 많을수록 저하하였다.
5. 이부프로펜을 알긴산나트륨 겔 비드에 함유시킨 제제에서의 방출 지연 효과는 단순혼합물과 공침혼합물의 경우보다 현저히 나타났으며 비드의 크기가 커질수록 방출이 지연되었다.
6. 비드의 표면을 포름알데히드로 경화함으로써 더

욱 현저한 방출지연효과를 나타내었으며 1% 포름알데히드로 경화시 방출 지연이 가장 현저하였다.

7. 12시간 동안 건조한 비드에서 가장 방출이 잘되었으며 그 이상의 건조는 방출을 감소시켰다.

8. 알긴산나트륨의 농도를 1.5%로 해서 만든 비드에서 가장 큰 방출률을 나타내었다.

9. 염화칼슘의 농도가 증가할수록 방출지연효과가 현저히 나타났으며 10% 이상의 농도에서는 비드의 형태가 불안정하였다.

10. 난용성의 약물은 비드라는 제제형태를 통해 방출을 제어할 수 있으며, 특히 이 비드의 표면을 포름알데히드로 경화시킴으로써 더욱 큰 서방효과를 얻을 수 있었다.

감사의 말씀

본 연구는 1993년도 경희대학교 교내 연구비에 의하여 수행되었으며 이에 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) F.G. Donnan and R.C. Rose, Osmotic pressure, molecular weight and viscosity of sodium alginate, *Can. J. Res.*, **28**, Sec. B. (1950).
- 2) G. Annison, Determination of the uronic acid composition of alginates by HPLC, *J. Chromatogr.*, **264**, 137-143 (1983).
- 3) A. Haug, B. Larsen and S. Smidsrod, A study of the constitution of alginic acid by partial acid hydrolysis, *Acta Chem. Scand.*, **20**, 183 (1966).
- 4) T. Yotsuyanagi, T. Ohkubo and K. Ikeda, Calcium-induced gelation of alginic acid and pH-sensitive reswelling of dried gels, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**(4), 1555-1563 (1987).
- 5) N.C. Cosby, Microencapsulation of single, multiple, zona pellusida-free mous preimplantation embryos in sodium alginate and their development in vitro, *J. Repro. Fert.*, **90**, 19-24 (1990).
- 6) C.A. Gordon, Use of slime dipersant to promote antibiotic penetration through the extracellular polysaccharide of mucoid, *Antimicrob. Agents Chem.*, June, 1258-1260 (1991).
- 7) P. Buchner, R.E. Cooper and A. Wassermann, Alginic acid, *J. Chem. Soc.*, 3974

- (1961).
- 8) A. Cesaro, F. Delven and S. Paoletti, Interaction of divalent cations with polyuronates, *J. Chem. Fara. Trans.*, **84**(8), 2573-2584 (1988).
 - 9) C. Tamponent, Cytological and physiological behavior of euglena gracilis cells entrapped in a calcium alginate gel, *Physiol. Plant.*, **63**, 273-283 (1985).
 - 10) M. Hara, Application of alginic acid, *New Food Industry*, **28**(4), 10-14 (1986).
 - 11) A. Haug and O. Smidsrod, The effect of divalent metals on the properties of alginate solutions, *Acta Chem. Scand.*, **19**, 341-345 (1965).
 - 12) D.M. Anderson, Dietary effect of sodium alginate in humans, *Food Addit Contam.*, **8**(3), 237-248 (1991).
 - 13) M.L. Dlunket, Method in laboratory investigation, *L. Investigation*, **62** (4), 510-517 (1990).
 - 14) R. Darvasi, Restoration of liver function in Gunn rats without immunosuppression using transplanted microencapsulated hepatocyte, *Dep. Med., Path.*, **12**(6), 1342-1349 (1990).
 - 15) C. Tamponent, A quick preparative method for electron microscopy observation of delicate objects using alginate embedding medium, *Stain. Tech.*, **63**(3), 155-158 (1988).
 - 16) A. Prabhune, Immobilization of penicillinase in porous beads of polyacrylamide gel, *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **30**(3), 265-272 (1991).
 - 17) J.W. McGinity, B. Martin, G.W. Cuff and A. B. Combs, Influences of matrixes of nylon-encapsulated pharmaceuticals, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 372-375(1981).
 - 18) A.A. Badwan, A.A. Abumalooch, E. Sallam and O. Jawan, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **11**, 239-256 (1985).
 - 19) R. Bodmeir and O. Paeratakul, Spherical agglomerate of water-insoluble drugs, *J. Pharm. Sci.*, **78**(11), 964-966 (1989).
 - 20) R. Bodmeir, Microencapsulation of drugs with aqueous colloidal polymer dispersion, *Am. Pharm. Ass.*, **82**(2), 191-194 (1993).
 - 21) C.R. Steuernagel, In aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms : J.W. McGinity Ed ; Marcel Dekker : New York, pp. 1-61 (1989).