

부유특성을 갖는 알지네이트 비드를 이용한 위에서의 약물방출

송원현 · † 이기영

전남대학교 의공학협동과정, ¹화학공학부

Use of floating alginate beads for stomach drug delivery

Won-Hyun Song, Ki-Young Lee^{†,1}

Department of Biomedical Engineering, ¹Faculty of Chemical Engineering
Chonnam National University, Gwangju, 500-757

Two types of alginate gel beads capable of floating in the gastric cavity were prepared. The first, alginate gel bead containing olive oil(AI-Oil), is a hydrogel bead and its buoyancy is attributable to olive oil held in the alginate gel matrix. The model drug, metronidazole(MZ), contained in AI-Oil was released gradually into artificial gastric fluid. The profiles of MZ release from AI-Oil shown initial burst and after 90 min they were about 100%.

The second, alginate gel bead containing curdlan microsphere(AI-C), is a gel bead with curdlan-MZ microsphere in the matrix. To sustained release rate of drug, alginate bead were prepared curdlan microsphere containing MZ. Results demonstrated that sustained delivery of MZ over 2h can be easily achieved while the bead remained float. The release properties of prepared alginate beads are applicable not only for sustained release of drugs but also for targeting the gastric mucosa.

Key Words : Sodium alginate, Metronidazole, Olive oil, Curdlan, Gel.

† Corresponding author : Faculty of Chemical Engineering, Chonnam Nat'l Univ.,
Gwang-ju 500-757, Korea

Tel : 062-530-1843, Fax : 062-530-1849

E-mail : kilee@chonnam.ac.kr

서 론

칼슘이온으로 가교되는 alginate 비드(Alg-Ca)는 근래에 유용한 약물 담체로서 개발되어져 왔다. Alg-Ca는 칼슘이온이 존재할 때 alginate가 급속히 젤화되면서 형성되는데 젤안에 약물이나 다당과 같은 복합물을 함유할 수 있다. 이 비드는 다양한 방법으로 위장관에서 약물의 지연된 방출을 위한 담체로 이용되어져 왔다[1]. alginate gel 형태가 갖는 부유훈성과 mucoadhesive로서의 역할 뿐만 아니라 다양한 투여방법의 효과가 연구되어져 왔다. 이 부유 시스템은 drug gastreretention에 대한 가능성을 제시한다. 최근에 floating drug dosage system(FDDS)라고 불리는 위에서의 연장된 지연시간을 갖는 경구투여용 약물 방출 조절 시스템이 보고되고 있다. FDDS는 위액보다 더 낮은 밀도를 가지기 때문에 더욱 길어진 시간동안 위에서 부유하면서 머무를 수 있다. FDDS의 부유훈성을 주기 위해 gas-forming agent나 swellable hydrocolloid, vegetable oil과 같은 물질들이 이용되어왔다[2,3,4]. 본 연구에서는 두 가지 다른 타입의 Alg-Ca 하이드로겔 비드가 위액에서 부유할 수 있도록 올리브 오일을 첨가해 부유훈성을 주었다. 약물 방출에 사용된 약물모델로서는 위점막에서 기생하는 *Helicobacter pylori*에 대한 항생제로 쓰이는 metronidazole이 선택되었다. *H. pylori*는 그람 음성균으로서 catalase positive, oxidative positive, urease positive 특성을 가진다. 위 질병을 일으키는 원인으로 위궤양의 65%, 위염의 95%가 이것에 의해 일어난다고 알려져 있다[5,6]. 약물 방출 속도의 지연을 위해 쓰인 curdlan은 β -1,3-glucan으로 가열 용고성 다당류이다. curdlan은 20종에 미치는 독성실험 결과 독성이 매우 낮고 안정성이 높은 것이 확인되었다[7]. 본 연구에서는 Alg-Ca비드에 부유훈성을 주기 위해 olive oil을 사용하고 curdlan을 이용한 microspheres를 제조하여 약물 방출 속도의 지연을 꾀하고자 하였다.

재료 및 방법

시 약

Sodium alginate와 Metronidazole은 sigma-aldrich에서 구입하였고, 커들란은 Takeda chemical Co.(Japan)에서 구입하여 사용하였다. Olive oil은 국내에서 시판되는 물질을 구입하여 사용하였다.

Alginate 비드의 제조

1) 약물 입자자체를 포함한 비드 제조

Alg-Na(1% W/V)을 증류수에 완전히 용해시키고 이 용액에 MZ와 올리브 오일을 첨가한

다. MZ(0.2g)와 olive oil(30% W/W)을 함유하는 Alg-Na 용액(20ml)을 균질기로 약 10분간 1000rpm의 속도로 교반시킨다. 균질화된 용액은 1M CaCl₂ (50ml)에 떨어뜨리면서 비드를 제조한다. 제조된 비드는 증류수로 두 번 세척한 후 실온에서 하루동안 건조시킨다. 건조된 비드는 데시케이터에 보관한다.

2) Curdlan-MZ microsphere를 포함한 비드 제조

Alg-Na(1% W/V)을 증류수에 완전히 용해시킨다. 400ml의 증류수에 0.5g MZ를 넣고 소량의 0.1M HCl을 첨가해 완전히 용해시킨다. 약물이 완전 용해된 후 1g curdlan을 분산시킨 후 100ml의 암모니아수를 첨가해 curdlan도 완전 용해시킨다. curdlan과 MZ가 완전 용해된 용액은 분무건조과정을 통해 curdlan-MZ microspheres로 제조된다. 분무건조(Eyela SD-1000, Japan) 조건은 시료의 공급속도 10ml/min, 공기압력은 100kPa로 고정하고 입구온도는 130℃로 하였으며, 출구는 60-70℃였다.

1% Alg-Na 용액(20ml)에 curdlan-MZ microspheres(0.2g)와 olive oil(30% W/W)을 첨가한 후 균질기로 약 10분간 1000rpm의 속도로 교반시킨다. 균질화된 용액은 1M CaCl₂ (50ml)에 떨어뜨리면서 비드를 제조한다. 제조된 비드는 증류수로 두 번 세척한 후 실온에서 하루동안 건조시킨다. 건조된 비드는 데시케이터에 보관한다.

3) MZ의 열에 의한 변성여부

분무건조시 고온에 의한 약물의 열변성 여부를 FT-IR 분석을 통해 확인한다.

분무건조에 의해 제조된 curdlan-MZ microsphere와 KBr 분말을 혼합하여 원판상으로 제조한 뒤 Nicolet 520 FT-IR spectrophotometer(U.S.A)를 사용하여 분석하였다.

4) 약물 방출과 정량 분석

두 가지 타입의 Alg-Na bead로부터 MZ를 방출하는데 dissolution tester(DST-600A)를 이용한다. 0.1M HCl buffer(pH 1.2, without pepsine) 500ml에서 paddle method에 의해 방출된다. 방출온도 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 이고 paddle의 속도는 약 100rpm이다. 일정한 시간간격으로 1ml가량 샘플을 취한 후 다시 같은 양만큼의 buffer를 채운다. 약물의 정량분석은 UV spectrometer(UV-VIS, Shimadzu, Kyoto)를 이용해 277nm에서의 흡광도를 측정하여 검정곡선에 의한 식에 의해 환산하였다.

5) 비드 안에 적재된 약물의 농도측정

각 비드 안에 적재되어 있는 약물의 농도를 알기 위해 완전 건조되지 않은 비드 20개를 10ml 메탄올에 넣고 하루동안 약물을 방출시킨다. 메탄올에서의 약물의 용해도를 측정한 검정곡선에 의한 식에 의해 환산하여 약물의 농도를 측정한다.

결과 및 고찰

Al-ca 비드의 부유특성 관찰

비드를 부유시키기 위해 olive oil을 첨가한 결과 고분자 용액에 대해 약 30% 이상이 들어갈 때 48시간 이상 지속적으로 부유된다. 부유정도는 육안으로 관찰한 결과이다.

Metronidazole의 열변성 여부

분무건조시 고온에서 약물이 변성을 일으키는지 확인하기 위해 FT-IR분석을 행하였다. 분석 결과 열에 의한 변성은 보이지 않았다(fig. 1).

약물 입자 자체를 함유한 비드로부터의 약물 방출 실험

Fig. 2에서는 약물 입자 자체를 포함한 비드로부터 MZ의 방출 결과를 보여준다. oil성분이 함유되어 있기 때문에 방출이 완결될 때까지 모든 비드들이 부유한다. 그러나 MZ가 alginate solution에 녹지 않기 때문에 비드안에는 약물 입자 자체가 포함되어져 있다. 그렇기 때문에 위액 조건에서 방출시켰을 때 buffer가 건조된 비드 안으로 침투하여 alginate 비드가 팽윤되면 그 속에 포함되어져 있던 약물 입자가 그대로 녹아 나오게 된다. 결과적으로 초기 방출량이 급속히 이루어지며 90분 안에 100% 방출된다.

Curdlan-MZ microsphere를 함유한 비드로부터의 약물 방출 실험

Fig. 3에서는 MZ를 먼저 녹인 후 curdlan과 물리적 혼합함으로써 생긴 curdlan-MZ microsphere를 함유한 비드로부터의 MZ의 방출 결과를 보여준다. 이 비드도 oil성분이 함유되어 있기 때문에 방출이 완결될 때까지 모든 비드들이 부유한다. 위의 경우와 비교하여 약물이 다른 고분자에 의해 먼저 가공된 후 다시 비드 안에 포함되어지기 때문에 방출속도가 지연된다. curdlan은 위액의 낮은 pH에서는 분해되지 않고 팽윤성도 크지 않기 때문에 약물 입자 자체를 그대로 쓰는 경우보다는 방출이 지연된다.

REFERENCES

1. Y. Murata, N. Sasaki, E. Miyamoto, S. Kawashima., (2000), Use of floating alginate gel beads for stomach-specific drug delivery, *Eur. J. Pharm.Biopharm.* **50**, 221-226.
2. Singh, B.M., Kim, K. H.,(2000), Floating drug delivery systems : an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention, *J. Control. Rel.* **63**, 235-259.
3. A.A. Deshpande, N.H. Shah, C.T. Rhodes, W. Malick.,(1997) Development of a

- novel controlled-release system for gastric retention, *Pharm. Res.* **14**, 815-819.
4. B.Y. Choi, H.J. Park, S.J. Hwang, J.B. Park.,(2002), Preparation of alginate beads for floating drug delivery system : effects of CO₂ gas-forming agents, *Int. J. pharm.* **000**, 000-000.
 5. L. Yang, J. Eshraghi, R. Fassihi.,(1999), A new intragastric delivery system for the treatment of *Helicobacter pylori* associated gastric ulcer : *in vivo* evaluation, *J. Control. Release* **57**, 215-222.
 6. S. Shah, R. Qaqish, V.Patel, M. Amiji.,(1999), Evaluation of the factors influencing stomach-specific delivery of antibacterial agents for *Helicobacter pylori* infection, *J. Pharm. Pharmacol.* **51**, 667-672.
 7. Harada. T., Misaki, A., and Saito, H., (1968), "Curdlan : A Bacterial Gel-forming β -1.3 glucan", *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **124**, 292-298.

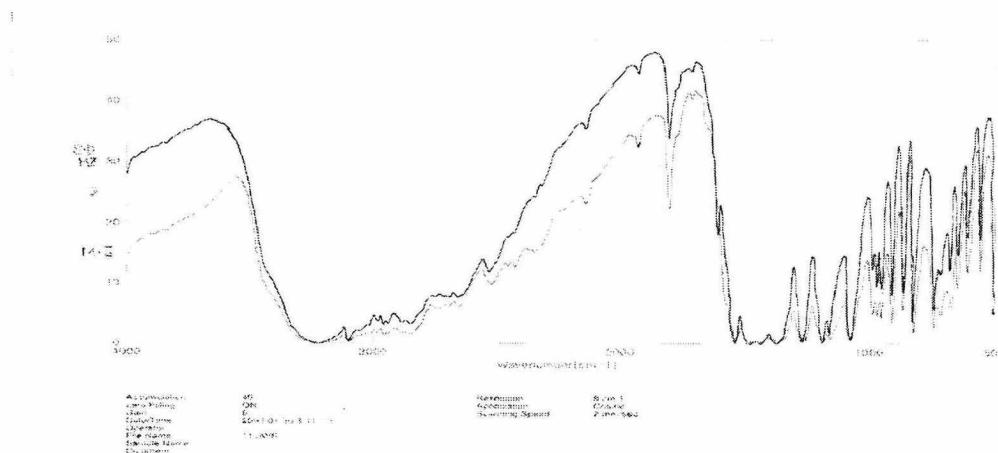


Fig. 1. FT-IR spectra of MZ(red line) and spray-dried MZ(blue line).

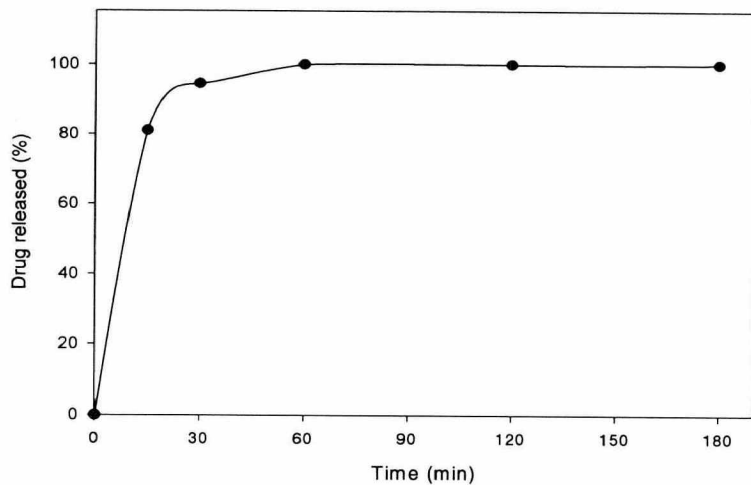


Fig. 2. Profiles of metronidazole release from Al-oil bead.

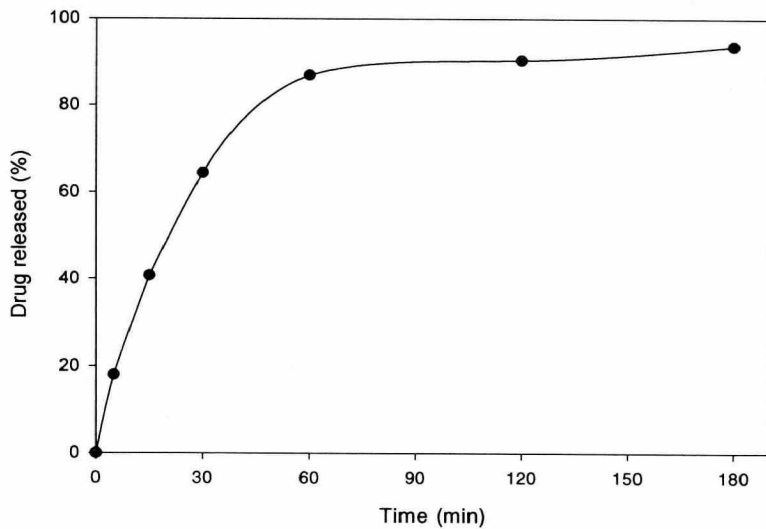


Fig. 3. Profiles of metronidazole release from Al-oil bead containing curdlan-metronidazole microspheres.