

Alginate Bead를 이용한 고분자 약물의 제어방출형 약물수송체

황성주[†] · 이계주 · 조항범 · 이기명 · 김종국*

충남대학교 약학대학, *서울대학교 약학대학

(1993년 1월 26일 접수)

Alginate Beads as Controlled Release Polymeric Drug Delivery System

Sung-Joo Hwang[†], Gye Ju Rhee, Hang Bum Jo, Ki Myung Lee and Chong-Kook Kim*

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

*College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

(Received January 26, 1993)

The purpose of this paper is to explore the possible applicability of alginate beads as an oral controlled release system of polymeric drugs. Cellulase was used as a model polymeric drug. The release of cellulase from alginate beads was moderately affected by the ratio of cellulase to sodium alginate and strongly affected by CaCl_2 concentration. However, the release was not particularly affected by the other factors such as sodium alginate concentration and curing time. The drug was not released from alginate beads at pH 1.2, but was released continuously up to 8 hr at pH 6.8. At pH 6.8, the beads were swollen highly up to 3 hr, thereafter, were eroded into the bulk solution up to 6 hr, completely. Drug release from the beads can be caused due to diffusion and erosion of the matrix. Activity of cellulase was reduced when alginate beads containing cellulase were stored in simulated gastric juice. Further investigation would be necessary to improve the acid resistance of the beads. Since the release of cellulase as a model polymeric drug could be controlled by the regulation of the preparation conditions of alginate beads, the alginate beads may be used for a potential oral controlled release system of such polymeric drugs as polypeptide drugs.

Keywords—Alginate bead, Cellulase, Polymeric drug, Polypeptide drug, Controlled release, Oral delivery system

최근 약물동태학의 발달로 인하여 생체내 동태 등이 점차 자세히 밝혀지게 됨에 따라 약물의 치료효과를 보다 엄밀하게 제어할 수 있는 방법이 강구되게 되었는데, 이와 같이 약효발현을 최적화시켜 치료효과를 극대화하고자 하는 새로운 제제설계의 개념으로 약물수송체에 관하여 연구가 집중되고 있다. 이러한 약물수송체의 기법 가운데, 의약품의 안정성과 흡수율을 개선시키고 그 흡수부위에서 약물의 방출을 제어하여 일정량의 약물이 일정기간 동안 흡수되도록 할 목적으로 alginate bead를 이용한 방출제어형 약물수송체는 유효한 수단이 될 수 있다^{1,2)}.

Alginates는 의약품, 화장품, 식품 등의 첨가제³⁾ 뿐만 아니라 2가 양이온에 의해서 gel화 되는 성질⁴⁾을 이용하여 약물을 alginate bead에 봉입시킨 미립자코팅⁵⁻⁷⁾이나 지속성 정제의 matrix⁸⁾로 이용된 보고가 있었으며, 특히 최근에는 살아 있는 포유동물의 세포나 조직 또는 효소 등의 미립자코팅⁹⁾ 또는 immobilization^{5,10-17)}을 하기 위한 matrix로도 사용되고 있다. 또한, 정제의 결합제, 비타민의 위장관 체류시간(gastric emptying time) 연장이나¹⁸⁾ 위장관점막에 대한 보호작용에 의한 체산제의 보조성분(adjuvant)¹⁹⁻²⁴⁾, 외상으로 인한 출혈의 방지목적으로 calcium alginate는 상처의 피복제(hemostatic

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

wound dressings)²⁵⁻²⁷로 널리 사용되고 있다. 특히, 적혈구를 응집시키는 작용과 fibrin의 생성을 촉진시키는 작용으로 용혈을 억제할 수 있어서 지혈작용이 있기 때문에 위장관 내의 출혈을 억제시킬 목적으로 제산제와 함께 사용되고 있으므로¹⁹⁻²⁴, alginate 자체는 인체에 무해하며, 특히, 소화기관에 대해서는 매우 안정한 첨가제라 할 수 있다.

Alginate bead의 장점을 고찰해 보면, "1) 제조법이 간단하다. 2) 제조조건이 순해서 polypeptide drug이나 enzyme 등과 같이 불안정한 약물이 제조과정 중에 파괴될 위험이 적다. 3) 고분자 약물에도 적용할 수 있다. 4) alginate 기체 자체는 인체에 무해하고 저렴하므로 경제적이다. 5) 약물의 방출을 지속적으로 제어할 수 있으며, 산성에서는 매우 안정하여 거의 수화조차 되지 않는 반면 알카리성에서는 쉽게 수화되어 용해되므로 산에 불안정한 약물에 적용하기가 적합하다."는 등의 특성이 있다^{4,28-30}.

유전공학의 발달과 더불어 탄생하고 있는 polypeptide drug 등과 같은 고분자 약물의 수송체로서 alginate beads는 주목을 받고 있는데, 이러한 연구의 일환으로 dextran³¹, polyvinylpyrrolidone³¹ 등과 같은 고분자를 polypeptide drug의 model약물로 하여 기초 연구를 실시한 바가 있었다. 그러나, 이들 model drug들은 매우 안정한 고분자 물질이므로 안정성이 불량한 polypeptide drug에 대한 안정성을 대변해 주지 못하는 문제가 있었다.

본 연구에서는 alginate bead의 이러한 특성을 이용하여 polypeptide drug과 같은 고분자물질의 model 약물로서 산에 매우 불안정한 cellulase를 사용하여 alginate bead를 제조하고, 제조과정에서의 봉입효율, 방출특성에 미치는 인자, 제제의 안정성 등의 기초연구를 수행하여 polypeptide drug과 같은 고분자약물의 수송체개발에의 적용가능성을 검토하였다.

실험 방법

시약 및 재료

Beads 제조용 시약으로는 sodium alginate(이하 NaAlg로 약함, Extra pure, Junsei Chemical Co., Tokyo, Japan), calcium chloride(dihydrate, Extra

pure, Wako Pure Chemical Ind. Ltd, Osaka, Japan)을 사용하였으며, cellulase(13600 단위/g)는 (주)종근당(Seoul, Korea)으로부터 제공받았다. Cellulase의 역가시험용으로 0.625% 카르복시메틸셀룰로오즈나트륨(sodium carboxymethylcellulose, 이하 Na-CMC라 함, pure chemical reagent, D.J. Chemical & Scientific Co.)용액, 알카리성동시액, 비소몰리브덴산시액 등을 다음과 같이 조제하여 사용하였고 그 밖의 시약은 특급 시약을 사용하였다.

0.625% Na-CMC용액—Na-CMC를 건조물로서 0.625g을 정확히 취하여 물 50 ml를 가하고 가온 용해한 다음 냉각시키고 물을 가하여 100 ml로 하였다.

알카리성동시액—황산동(pentahydrate, 1급시약, Duksan Pharmaceutical Co. Ltd., Seoul, Korea) 4.0 g, 무수탄산나트륨(extra pure, 동양화학공업(주), Seoul, Korea) 24g, 탄산수소나트륨(special grade, Shinyo Pure Chemicals Co. Ltd, Osaka, Japan) 16g, 무수황산나트륨(extra pure, Shimakyu's Pure Chemicals, Osaka, Japan) 180g 및 주석산칼륨나트륨(tetrahydrate, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) 12g에 물을 넣어 용해하여 900 ml로 만든다. 이 액을 10분간 끓이고 냉각시켜 물을 넣어 1000 ml로 만든 액을 차광하여 보관하면서 사용하였다.

비소몰리브덴산시액—몰리브덴산암모늄(tetrahydrate, Sigma Chemical Co.) 50g에 물 900 ml를 넣어 가온 용해하고 냉각한 후 황산(first grade, Duksan Pharmaceutical Co., Seoul, Korea) 42 ml를 넣은 다음 비산이 나트륨(heptahydrate, Sigma Chemical Co.)용액(6.0→50 ml) 50 ml를 넣고 물을 넣어 1000 ml로 만들고 37°C에서 24시간 방치한 후 사용하였다.

실험기기

호모게나이저(Model H-AM, Kokusan Ensinki Co., Ltd., Toykyo, Japan)와 흡광도측정기(Milton Roy Model Spectronic 3000 Array, Diod Array Spectrophotometer, USA) 등을 사용하였으며, 방출 시험용으로 Piston pump(CY 1-50 and CY 6-50, Sotax Co., Basel, Switzerland)가 부착된 용출시험기(SOTAX type AT 7, Sotax Co.)와 cell changer(Peltier 6 pos. Model 91-0057, Kontron Instruments Co., Basel, Switzerland)가 장치되어 있는 UV/VIS

흡광도측정기(UVIKON 860, Kontron Instruments Co.)를 사용하여 방출시험액의 흡광도를 연속적으로 측정할 수 있는 장치를 사용하였다.

Alginate Bead의 제조

2% NaAlg 용액 20g을 100 ml 비이커에 넣고 cellulase 400 mg을 가한 후 잘 섞어 분산시킨 후, 이것을 출구의 크기가 1.7 mm인 buret에 넣고 0.1 M-CaCl₂ 100 ml를 넣은 250 ml의 비이커에 적가하였다. 이 때의 적가하는 속도를 조절하여 bead의 구형성을 조절하였다. 자석젓개(magnetic stirrer)로 교반하면서 1시간 동안 경화시킨 후 bead를 분리해서 증류수로 3회 세척하고 감압 데시케이터에서 항량이 될 때까지 건조한 것을 실험에 사용하였다.

역가 시험

원리 및 단위-Na-CMC에 cellulase가 작용하여 생성되는 환원당을 측정하는 방법으로서 다음 시험법에 준하여 시험할 때 1분간에 1 mg의 포도당에 해당하는 환원당을 생성하는 경우를 100단위로 하였다.

포도당검량선의 작성-포도당수용액의 농도를 0.01~0.1 mg/ml의 범위로 조제하여 이 액을 각각 5.0 ml씩 정확히 취하여 50 ml 메스 플라스크에 넣고 알칼리성동시액 2.0 ml를 가한 다음 열탕에서 20분간 가열한 후 흐르는 물로 냉각시켰다. 여기에 비소물 리브덴산시액 1.0 ml를 가하여 잘 흔들어 섞고 실온에서 20분간 방치한 후 물을 가해 정확히 50 ml로 만들었다. 이 액을 가지고 물을 대조로 하여 파장 500 nm에서 흡광도를 측정하였다. 따로 포도당용액 대신에 물을 사용하여 공시험을 행하였다. 검액과 공시험액의 흡광도차로부터 포도당검량선을 작성하였다.

검액의 조제-Cellulase로서 20 mg에 해당하는 검체를 정밀하게 취하여 100 ml 메스 플라스크에 넣고 물을 가하여 100 ml로 만든 후 잘 진탕하여 여과한 여액을 검액으로 하였다.

조작 및 계산-50 ml 메스 플라스크에 Na-CMC 용액(0.625%) 4.0 ml를 넣고 40°C 수욕상에서 5분간 가온한 후 검액 1.0 ml를 정확히 가하고 40°C 수욕상에서 30분간 가온한다. 여기에 알칼리성동시액 2.0 ml를 넣고 이하 포도당검량선 작성시험법과 동일한 방법으로 흡광도를 측정하였다. 따로 50 ml 메스 플라스크에 Na-CMC 용액(0.625%) 4.0 ml를 넣고

검액 1.0 ml를 가한 다음 즉시 알칼리성동시액 2.0 ml를 넣고 이하 동일한 조작을 하여 50 ml로 만든 액을 공시험액으로 하여 흡광도를 측정하였다. 검액과 공시험액의 흡광도 차이를 가지고 포도당 검량선으로부터 생성된 포도당의 양을 구하여 다음 식에 의하여 섬유소 소화력을 계산하였다.

$$\begin{aligned} & \text{섬유소 소화력(단위/g)} \\ &= \frac{\text{생성된 포도당의 양(mg)}}{30} \times 100 \\ & \times \frac{1}{\text{검액 1 ml 중의 검체의 양(g)}} \end{aligned}$$

Cellulase 봉입량 측정

Bead 20 mg을 0.2 M sodium phosphate buffer (pH 7.4) 40 ml에 용해한 후 여과한 여액에 buffer를 가해 50 ml로 한 후 이 용액을 검액으로 하여 280 nm에서 흡광도를 측정하는 방법과 cellulase의 역가시험법으로 측정하였다.

약물방출시험

대한약전의 paddle법과 basket법에 따라 앞에 기술한 방출시험장치를 사용하여 방출시험을 실시하였다. 제 2액 500 ml에 cellulase 100 mg에 해당되는 bead를 넣고 100 rpm으로 회전시키고 37±0.5°C 에서 연속적으로 검액을 UV cell로 순환 공급시키면서 280 nm에서 흡광도를 측정하여 방출된 양을 정량하였다.

방출시험중 Bead의 Swelling 및 Erosion 측정

Bead 100 mg을 제 1액과 제 2액에서 방출시험을 할 때 bead 100 mg을 미리 무게를 아는 basket에 넣고 일정시간 간격으로 bead의 무게를 달아 방출 시험액에 의해 bead가 swelling되거나 erosion되는 정도를 측정하였다.

결과 및 고찰

Alginate Bead 제조시 NaAlg 농도의 영향

Cellulase와 NaAlg를 5:5의 비로 하고 NaAlg 수용액의 농도를 1%, 2% 및 3%로 달리하여 0.1 M CaCl₂로 경화시켜 bead를 제조할 때, 1%일 때에는 뷰렛에서 적가할 때 농도가 너무 낮아서 제조된 bead의 구형성이 불량하였으며, 3%일 경우에는 점도가 높아서 적가하기가 어려웠고 제조된 bead에서

tailing이 생겨 구형성이 불량하였다. 그러나, 2%로 사용할 경우에는 구형성이 양호한 bead를 만들 수 있었으므로 이하의 bead제조시에는 NaAlg 수용액의 농도를 모두 2%로 하여 사용하였다. 이는 blue dextran을 함유한 alginate bead제조시 NaAlg의 적정 농도 범위가 1.8~2.2%라는 보고¹⁾와 일치하는 결과이다.

경화시간에 따른 Bead의 무게 변화

Cellulase와 NaAlg를 5 : 5의 비로 사용하여 0.1 M CaCl₂용액에서 경화시키는 과정에서 bead 20개의 평균무게의 변화를 측정한 결과 Fig. 1과 같았다. 경화시간이 길어짐에 따라 bead의 무게는 점점 줄어드는 것을 볼 수 있었으며, 1시간 이후에는 무게의 감소가 매우 적었으므로 1시간 동안 거의 완전히 경화됨을 알 수 있었다. 또한, 이 경화과정에서 Na⁺ 이온과 Ca²⁺ 이온이 교환되는데 걸리는 시간은 약 6분 정도라고 보고되어 있으나¹⁾, 그 이후에도 alginate bead 내부에 있는 수분이 계속 빠져나와 bead가 shrink되는 것을 알 수 있다.

건조과정에 의한 Bead의 무게 변화

Cellulase와 NaAlg의 사용비를 1 : 9, 2 : 8, 4 : 6, 5 : 5, 6 : 4, 8 : 2 및 9 : 1로 달리해서 0.1 M CaCl₂를 사용해서 1시간 경화시켜 제조한 hydrated alginate bead를 20개 취해 무게를 측정하고, 55°C oven에서 항량이 될 때까지 완전히 건조시킨 후 무게를 측정한 결과 Fig. 2와 같았다. 건조 전후의 무게차는 hydrated bead 중의 수분함량이 된다. 건조전 bead 1개의 평균중량은 23.8~28.1 mg이었고, 건조된 bead 1개의 평균중량은 1.16~1.95 mg이었다. Cellulase의 사용비율이 증가할수록 건조된 bead의 무게는 증가하였으며, hydrated bead 중의 수분함량은 감소하였다. 이는 cellulase가 NaAlg보다 팽윤력이 상대적으로 낮기 때문이라 생각된다. 또한, 건조전 bead 1개의 평균 직경은 3.12±0.192 mm이었으며, 건조 후에는 1.17±0.078 mm로 bead의 크기가 매우 감소하였으나, 입도분포는 매우 균일하였다.

Alginate Bead 중에서의 Cellulase의 붕입효율

Cellulase의 붕입효율은 경화시간에 거의 영향을 받지 않았으며, 제조된 모든 alginate bead에서 UV로 측정하였을 때 붕입효율이 약 90% 정도 되었으며, cellulase의 역가로는 붕입효율이 약 80%를 나타내었다. 일반적으로 난용성 약물일 경우 붕입

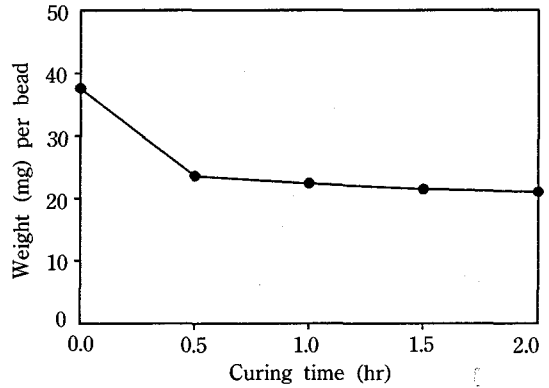


Figure 1—Weight changes of alginate beads during curing process in 0.1 M CaCl₂ solution. The ratio of cellulase to NaAlg was 5:5 and 2% NaAlg was used in the preparation of the beads.

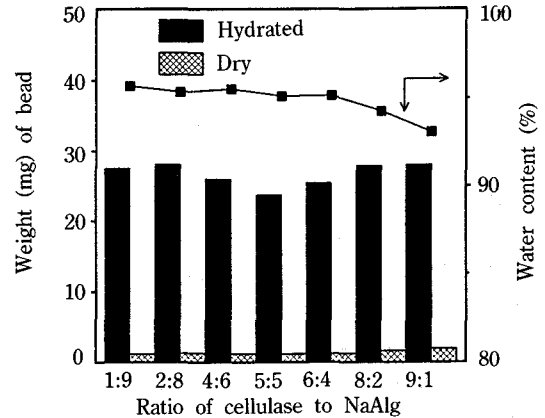


Figure 2—Weight changes of alginate beads before and after drying, and water content (%) of hydrated beads.

효율이 매우 높은 것으로 알려져 있으나 cellulase는 물에 잘 용해하면서도 붕입효율이 높은 이유는 분자량이 매우 크기 때문이라 생각된다. 이는 수용성인 blue dextran과 같은 고분자 약물인 경우에도 붕입효율이 80% 이상이라는 보고¹⁾와 일치하는 결과이다.

Alginate Bead 제조시 Cellulase와 NaAlg의 사용비에 따른 Cellulase의 방출

Cellulase와 NaAlg의 사용비를 2 : 8, 5 : 5 및 8 : 2로 달리 해서 0.1M CaCl₂를 사용해서 1시간 경화시켜 제조한 alginate bead를 제 2액에서 방출시험을 한 결과, NaAlg에 대한 cellulase의 양이 증

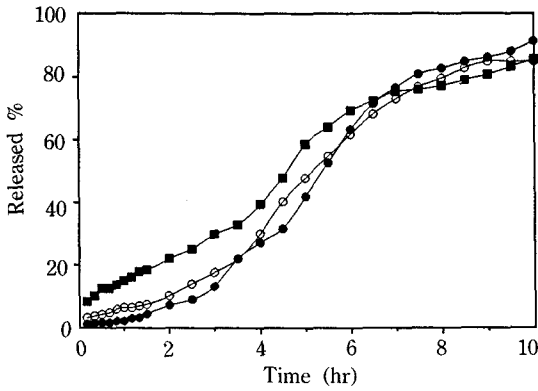


Figure 3—The effect of the ratio of cellulase to NaAlg on the release of cellulase from alginate beads.
Key: Ratio of cellulase to NaAlg: ●; 2:8, ○; 5:5, ■; 8:2

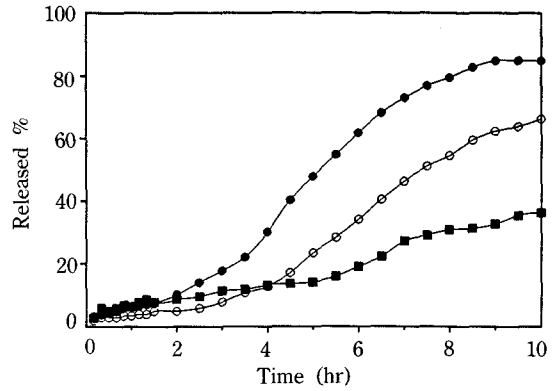


Figure 4—The effect of CaCl_2 concentration on the release of cellulase from the alginate beads. The ratio of cellulase to NaAlg was 5:5 and 2% NaAlg was used in the preparation of the beads.
Key: CaCl_2 concentration: ●; 0.1 M, ○; 0.2 M, ■; 0.3 M

가할수록 방출속도가 증가하는 경향을 나타내었으나, 그 차이는 비교적 적었다(Fig. 3). 이는 방출시 고분자인 cellulase가 방출되는 기전이 확산 보다는 matrix erosion이 더 크게 작용하기 때문이라 생각된다.

염화칼슘의 농도에 따른 Cellulase의 방출

경화제인 CaCl_2 의 농도를 0.1, 0.2 및 0.3 M로 달리하여 1시간 동안 경화시켜 bead를 제조한 후 방출시험을 한 결과, Fig. 4에서 보는 바와 같이, 초기 1시간까지는 방출속도의 차이가 적었으나, 그 이후에는 CaCl_2 의 농도가 증가할수록 방출이 지연됨을 알 수 있었다. 이는 Ca^{2+} 이온의 농도가 높을 경우 matrix가 더 많이 경화되었기 때문이라 생각된다.

경화시간에 따른 Cellulase의 방출

Alginate bead를 제조할 때 경화시간을 30, 60 및 90분으로 달리 해서 제조한 bead를 방출시험한 결과, Fig. 5에서 보는 바와 같이 방출초기 90분까지는 경화시간이 짧은 bead일수록 방출이 빠른 경향을 나타내었으나, 유의성있는 차이는 없었다. 즉, 전체적으로 방출속도는 경화시간에 따라 유의성있는 영향을 받지 않았다. 이는 Fig. 1의 경화과정에서 보는 바와 같이 경화시간이 30분 이후에도 수분이 빠져나와 bead가 shrink되지만, 30분 이후에는 거의 충분히 경화되었기 때문에 경화시간이 30분 이상에서는 cellulase의 방출속도에 큰 영향을 미치지 않은 것으로 생각된다.

방출시험중 Bead의 Swelling 및 Erosion

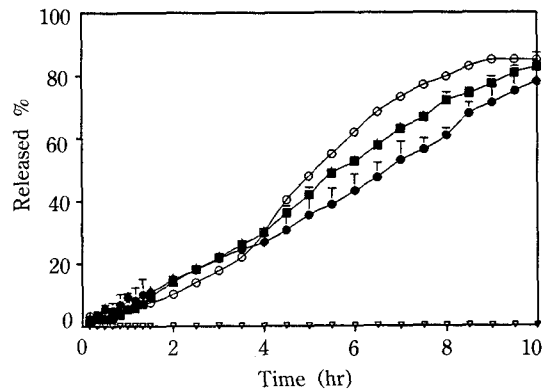


Figure 5—The effect of curing time in 0.1 M CaCl_2 solution on the release of cellulase from alginate beads. The ratio of cellulase to NaAlg was 5:5 and 2% NaAlg was used in the preparation of the beads.
Key: Curing time: ●; 0.5 hr, ○; 1 hr, ■; 2 hr

Cellulase와 NaAlg를 5:5의 비로 하여 0.1 M CaCl_2 로 1시간 경화시켜 만든 alginate beads 100 mg을 방출시험기의 basket에 넣고 제 1액과 제 2액에서 방출시험법과 동일한 조건으로 약물을 방출시키면서 시간에 따라 bead의 무게를 측정하여 swelling 정도와 erosion 정도를 측정한 결과 Fig. 6과 같았다. 그 결과 제 1액에서는 거의 swelling이 되지 않았으며, 제 2액에서는 2~3시간에서 최고 %까지

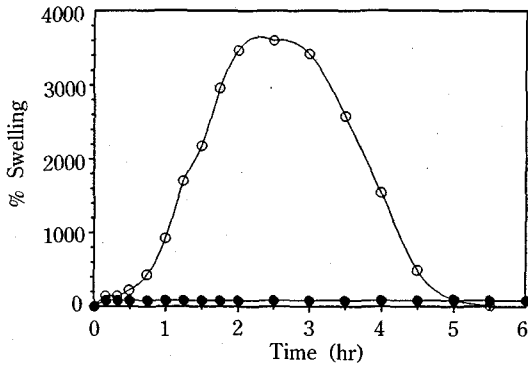


Figure 6—Percentage of swelling vs time for alginate beads in simulated gastric juice (●) and simulated intestinal fluids (○).

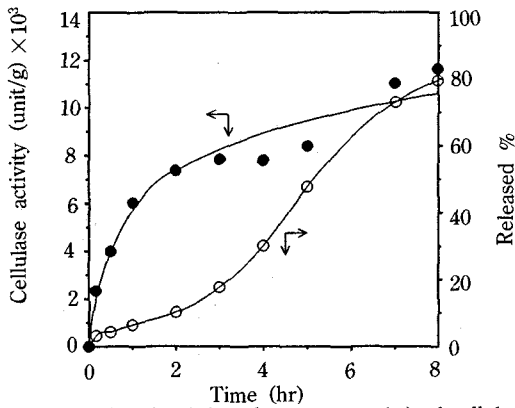


Figure 7—Activity (●) and percentage (○) of cellulase released from alginate beads in simulated intestinal fluids.

swelling되었고 그 이후에는 erosion이 일어나 6시간 경과된 후에는 alginate matrix가 모두 erosion되었다. 이 결과로부터 alginate beads로부터의 약물의 방출은 diffusion과 erosion mechanism에 의해서 일어난다고 생각되며, 약물이 cellulase와 같은 고분자 물질인 경우에는 확산보다는 matrix의 erosion에 더 큰 영향을 받을 것으로 생각된다.

방출되어 나오는 Cellulase의 역가

Cellulase와 NaAlg를 5 : 5의 비로 하여 0.1 M CaCl₂로 1시간 경화시키고 건조하여 만든 alginate bead를 제 2액에서 방출시험을 실시하여 일정 시간 간격으로 2 ml를 취해 cellulase의 역가시험법에 따라 역가를 측정된 결과 Fig. 7과 같았다. 이에서 보는

Table I—Stability of Alginate Beads Containing Cellulase in Simulated Gastric Juice

Resident Time (min)	0	10	30	60	120
Activity (unit/g)	9150	7331	4819	2875	1679
Remaining %	100	80.1	52.7	31.4	18.3

바와 같이 시간이 지날수록 cellulase의 방출량이 증가하여 방출시험액 중에서의 역가가 증가하는 경향을 보였으나, UV로 정량한 방출 pattern과 cellulase 역가의 방출 pattern이 매우 다르게 나타났다. 즉, UV로 측정된 cellulase의 방출량은 시간이 경과함에 따라 서서히 방출되어 matrix가 erosion되면서 방출이 크게 증가하는 현상을 보였으나, cellulase의 역가는 방출초기에는 비교적 높고, 시간이 지남에 따라 방출량에 비하여 역가는 현저히 낮게 나타났다. 이렇게 차이가 나타나는 원인을 알아보기 위하여, 제2액에서 cellulase만 넣고 방출시험법과 동일한 조건에서 역가변화를 알아본 결과, 2시간 후에는 초기 역가의 약 30%가 실패하였고 3시간 후에는 약 62%, 24시간 후에는 약 86%가 실패하였다. 따라서, cellulase의 방출량과 역가간에 차이가 나타나는 이유는 방출과정에서도 cellulase의 역가가 현저히 감소되기 때문이라 생각된다.

산에 대한 안정성

20 mg의 bead를 basket에 담아 제 1액 50 ml에서 100 rpm으로 회전시키면서 시간에 따라 bead를 취하여, 증류수로 3회 세척한 후 50 ml의 0.2 M 인산나트륨 완충용액(pH 7.4)에서 완전히 용해시킨 후 여과한 여액을 가지고 cellulase의 역가를 측정된 결과 Table I과 같았다. 이에서 보면, 제 1액에서 시간이 경과함에 따라 cellulase의 역가가 매우 감소되었다. 따라서, cellulase와 같이 산에 매우 불안정한 약물은 alginate bead에 봉입시킬지라도 산에 대해서는 만족할 만한 안정성을 확보할 수 없었다. 이는 제 1액 중에서 소량의 물이 matrix내로 침투되어 cellulase의 역가가 감소되는 것으로 생각된다. 그러므로, 산에 대한 안정성을 확보하기 위해서는 제조된 bead를 다시 장용성피막으로 coating하든지, matrix내에서 안정성을 확보할 수 있도록 안정화제 등을 첨가하는 연구를 강구해야 할 것으로 생각된다.

결 론

Alginate bead 제조시 NaAlg의 농도는 2%가 적당하였고, 경화과정에서 bead중의 수분이 빠져 나왔으며, 건조 후에는 bead의 무게가 현저히 감소하였다. Cellulase의 봉입효율은 경화시간에 거의 영향을 받지 않았으며, 제조과정 중에 cellulase의 양으로는 약 10%가 손실되었고, cellulase의 역가로는 약 20% 감소되었으나, 봉입효율은 비교적 높은 편이었다. Bead로부터의 cellulase 방출은 제 1액에서는 거의 swelling되지 않아 방출이 일어나지 않았으며, 제 2액에서는 처음에는 수화되어 swelling되었다가 나중에는 erosion이 일어나며 방출되었다. 제 2액에서의 방출은 diffusion과 erosion에 의한 것으로 생각되며, 방출속도는 cellulase와 NaAlg의 사용비와 염화칼슘의 농도에 가장 영향을 많이 받았으며, 경화시간에는 큰 영향을 받지 않았다. Cellulase를 봉입한 alginate bead는 봉입효율이 높고, 방출제어성이 우수하였으나, 경구투여시 위산에 대한 저항성은 만족스럽지 못하였다. 따라서 위산에 대한 안정성을 좀더 개선시킨다면, 경구투여용 고분자약물의 제어방출형 약물수송체를 개발하기 위한 목적으로 alginate bead의 이용가능성이 매우 증가될 것으로 기대된다.

감사의 말씀

이 논문은 1991년도 교육부지원 한국학술진흥재단의 자유공모(지방대육성)과제 학술연구조성비에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) C.-K. Kim and E.-J. Lee, The controlled release of blue dextran from alginate beads. *Int. J. Pharm.* **79**, 11-19 (1992).
- 2) T. Yotsuyanagi, T. Ohkubo, T. Ohhashi and K. Ikeda, Calcium-induced gelation of alginic acid and pH-sensitive reswelling of dried gels, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1555-1563 (1987).
- 3) R.H. Mcowell, New reactions of propylene glycol alginate., *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **21**, 441-457 (1970).
- 4) A. Haug and O. Smidsrod, The effect of divalent metals on the properties of alginate solutions, *Acta Chem. Scand.*, **19**, 341-351 (1965).
- 5) N.N. Salib, M.A. El-Menshawly and A.A. Ismail, Utilization of sodium alginate in drug microencapsulation., *Pharm. Ind.* **40**, 1230-1234 (1978).
- 6) J. Rak, M. Chalabala, J. Heinrich and K. Antoninova, Study on drug microforms. Part 8. Microcapsules with chloramphenicol prepared by precipitation with sodium alginate, *Farm. Obz.* **53**, 309-314 (1984).
- 7) P.K. Chowdary and K.V. Suresh Babu, Comparative evaluation of ethyl cellulose, gelatin and calcium alginate microcapsules prepared by complex emulsion methods, *Indian J. Pharm. Sci.*, **50**, 173-175 (1988).
- 8) N. Xi, Z. Tu, Y. Pei, D. Lui and L. Ma, Calcium alginate as a matrix for sustained release tablets, *Yao Hsueh Hsueh Pao*, **16**, 277-282 (1981).
- 9) F. Lim and R.D. Moss, Microencapsulation of living cells and tissues, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 351-354 (1981).
- 10) A.M. Sakr, A.A. Kassen, S.A.A. Aziz and A.H. Shalaby, Factors affecting the physical standards of pharmaceutical tablet. *Can. J. Pharm. Sci.*, **8**, 6-12 (1973).
- 11) A. Awad and O. Awad, Alginate Matrix-Supported Acetylcholinesterase, *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, **30**, 583-586 (1980).
- 12) M. Kierstan, G. Darcy and J. Reilly, Studies on the characteristics of alginate gels in relation to their use in separation and immobilization applications, *Biotechnol. Bioeng.*, **24**, 1507-1517 (1982).
- 13) Jr. W.J. Connick, Controlled release of bioactive materials using alginate gel beads, United States Patent, 4,401,456 (1983).
- 14) R.K. Yang and S.C. Sharma, Delivery system for an active ingredient and a process for preparation thereof, European Patent Application, 202,819 (1986).
- 15) A.A. Badwan, A. Abumalooch, E. Sallam, A. Abuhalf and O. Jawan, A sustained release

- drug delivery system using calcium alginate beads, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **11**, 239-256 (1985).
- 16) G. Pfister, M. Bahadir and F. Korte, Release characteristics of herbicides from calcium alginate gel formulations, *J. Controlled Release*, **3**, 229-233 (1986).
 - 17) N. Segi, T. Yotsuyanagi and K. Ikeda, Interaction of calcium-induced gelation of alginic acid and pH-sensitive reswelling of dried gels, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 3092-3095 (1989).
 - 18) G. Levy and B.K. Rao, Enhanced intestinal absorption of riboflavin from sodium alginate solution in man. *J. Pharm. Sci.*, **61**, 279-280 (1972).
 - 19) C. Stanciu and J.R. Bennett, Alginate/antacid in the reduction of gastro-esophageal reflux. *Lancet*, **1**, 109-115 (1974).
 - 20) B.A. Scobie, Endoscopically controlled trial of alginate and antacid in reflux esophagitis. *Med. J. Sust.*, **1**, 627-628 (1976).
 - 21) K. Daigo, Y. Wada, C. Yamada, M. Yamaji, S. Okuda, M. Okada and T. Miyazato, Pharmacological studies of sodium alginate. I. Protective effect of sodium alginate on mucous membranes of upper-gastrointestinal tract, *Yakugaku Zasshi*, **101**, 452-457 (1981).
 - 22) K. Daigo, C. Yamada, Y. Wada, M. Yamaji, S. Okuda, M. Okada and T. Miyazato, Pharmacological studies of sodium alginate. II. Hemostatic effect of sodium alginate on gastrointestinal bleeding, *Yakugaku Zasshi*, **101**, 458-463 (1981).
 - 23) K. Daigo, M. Yamaji, C. Yamada, Y. Wada, S. Okuda, M. Okada and T. Miyazato, Pharmacological studies of sodium alginate. III. Acceleration of fibrin formation by sodium alginate, *Yakugaku Zasshi*, **101**, 464-469 (1981).
 - 24) K. Daigo, C. Yamada, M. Yamaji, M. Okada, T. Miyazato and H. Komiya, Pharmacological studies of sodium alginate. IV. Erythrocyte aggregation by sodium alginate, *Yakugaku Zasshi*, **102**, 573-578 (1982).
 - 25) S. Thomas, Use of a calcium alginate dressing. *Pharm. J.* **235**, 188-190 (1985).
 - 26) R.J. Schmidt, T.D. Turner and O. Spyratou, Alginate dressings: 1, *Pharm. J.* **237**, 36-37 (1986).
 - 27) J.R. Fry, Alginate dressings: 2, *Pharm. J.* **237**, 37 (1986).
 - 28) A. Haug, B. Larsen and O. Smidsrod, The degradation of alginate at different pH values, *Acta Chem. Scand.*, **17**, 1466-1469 (1963).
 - 29) A. Haug and B. Larsen, The solubility of alginate at low pH, *Acta Chem. Scand.*, **17**, 1653-1662 (1963).
 - 30) A. Haug, B. Larsen and O. Smidsrod, Alkaline degradation of alginate, *Acta Chem. Scand.*, **21**, 2859-2870 (1967).
 - 31) S. Shimabayashi and Y. Ikeda, Entrapping of polyvinylpyrrolidone as a drug model polymer in alginate gels, Fac. of Pharm. Sci., The Univ. of Tokushima, Tokushima, Japan (unpublished).