

약물의 서방출을 위한 κ -Carrageenan의 응용

이 승 진

이화여자대학교 약학대학
(1993년 12월 4일 접수)

Application of Carrageenan for Sustained Drug Release

Seung Jin Lee

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea
(Received December 4, 1993)

κ -Carrageenan, an anionic polysaccharide, was employed in tablet formulations and its function as a drug release sustaining agent was investigated. Tablets composed of κ -carrageenan and hydroxypropyl methylcellulose were fabricated by using direct compression method. Lactose and sodium alginate were utilized as controls for κ -carrageenan. Drug release experiments performed at pHs 1.2 and 7.4 revealed that κ -carrageenan retains pH-dependent sustained release effects due to its anionic characteristics. Also, the ionic interaction between κ -carrageenan and drugs exerted significant affects on drug release kinetics. κ -Carrageenan was found out to be a useful additive for sustained release tablet formulations.

Keywords— κ -Carrageenan, Hydroxypropyl methylcellulose, Sodium alginate, Sustained release, Ionic interaction

Carrageenan은 Rhodophyceae 홍조류의 매트릭스 주요 구성성분인 음이온성 polysaccharide로서 galactose와 3,6-anhydrogalactose의 황산화 에스터 unit이 α -1,3과 β -1,4 결합으로 교대연결된 공중합체의 구조를 가지고 있다.¹⁾ Carrageenan은 반복단위의 종류와 황산화도의 측면에서 볼 때 주로 kappa형, iota형, lambda형의 세 종류로 대별되는데 이 중 kappa형과 iota형의 carrageenan은 칼륨이온과 같은 무기 양이온과 결합, 가교되어 겔화되는 특성을 보인다.¹⁾ 친수성 콜로이드인 carrageenan은 물의 흡입력과 겔형성능이 높아 제약분야에서는 주로 유효제, 현탁화제, 겔화제 등의 부형제로서 사용되며 완하작용이 있어 변비치료 및 치출혈 등에 응용되고 있다.²⁾

Carrageenan의 물성에 관한 연구로서 수용액상태에서의 κ -carrageenan의 나선형 분자구조에 관해 보고된 바 있고,³⁻⁵⁾ 무기양 이온에 의하여 가교되고

겔화되는 기전에 관한 연구 결과도 보고된 바 있다.⁶⁾ 이러한 carrageenan의 특성을 살려 생물고분자재료로서 활용된 바 있는데, Audet 등⁷⁾은 κ -carrageenan을 이용하여 생물학적 촉매를 봉입하기 위한 gel bead의 제조 조건에 관한 연구를 발표하였다. Carrageenan의 물리화학적 특성을 고려할 때 서방성 약제 개발을 위한 응용성이 시사되는데 아직 이에 관한 연구는 미진한 상황이라고 사료된다. 이에 관련된 보고로는 carrageenan을 함유한 약물분산용액을 젤라틴 캡셀내에 봉입한 후 양이온으로 겔화시켜 조절방출성 약제를 개발한 바 있다.⁸⁾ 본 논문에서는 경구용 서방성 제제를 개발할 목적으로 겔화능이 우수한 κ -carrageenan이 약물의 서방화에 미치는 작용을 조사하였다. 히드록시프로필메틸셀룰로오스(이하 HPMC)를 결합제로 사용하여 직타법에 의한 매트릭스형 정제를 제조하였고 용출실험을 통하여 약물방출 양상 및 기전을 검토하였다.

κ -Carrageenan이 음이온성 polysaccharide인 점을 감안하여 모델 약물로는 양이온성, 비이온성, 음이온성 약물을 각각 선정하였으며 이온성 상호작용이 약물 방출에 영향을 미치는가를 조사하였다. κ -Carrageenan의 서방출성 기능을 비교 검토하기 위한 대조물질로는 유당 및 비교적 많이 활용되고 있는 sodium alginate를 사용하여 κ -carrageenan과 같은 조건으로 매트릭스형 정제를 제조하여 약물의 방출 양상을 조사하였다.

실험 방법

시약 및 기기

시약으로는 κ -carrageenan(Sigma Chem. Co.), (Junsei Chemical Co.), 히드록시프로필메칠셀룰로오스(Shin-Etsu Chem. Co.), sodium alginate(Showa Chemical Co.) 등이며 1급 또는 특급을 사용하였다. 사용한 약물로는 살리실산나트륨(Hayashi Pure Chemical Ind.), ritodrine HCl(중외제약), 5-플루오로우라실(5-FU, 중외제약) 등이다.

실험에 사용한 주요기기로는 자외 분광광도계(Beckman Instruments Inc.), 자석식 교반기(Fisher scientific Co.), 교반기(Fisher scientific Co.), laboratory press(Carver) 등이다.

정제의 제조

Ritodrine HCl, 살리실산나트륨, 5-FU를 각각 polysaccharide 분말과 약물, 그리고 결합제로서 이용된 HPMC의 무게비를 1:1:1로 하여 잘 혼합한 후 타정기를 사용하여 정제를 제조하였다.

약물 방출실험

약물방출액을 $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 유지시킨 수욕에 내용량 600 ml의 용기를 설치하고 500 ml의 pH 완충용액을 가한 후 정제가 떠오르지 않도록 고정시키고 교반기를 사용하여 300 rpm으로 교반하였다. 또한 pH 7.4 완충용액에서 위와 같은 방법으로 약물 방출실험을 하였다.

방출액중 약물의 농도는 시간에 따라 방출액에서 취한 검액을 UV-spectrophotometer를 사용하여 5-FU는 270 nm, ritodrine HCl은 274 nm에서, 살리실산나트륨은 296 nm (pH 7.4), 302 nm(pH 1.2)에서 각각 측정하여 정량하였다.

결과 및 고찰

Fig. 1-3은 pH 1.2에서 실행한 각 polysaccharide 정제로부터의 약물 방출실험 결과이다. Sodium alginate(이하 alginate로 칭함)와 κ -carrageenan(이하 carrageenan이라 칭함)의 pKa를 측정된 결과 각각 3.9 및 2.3이었다. 따라서 pH 1.2에서는 두 polysaccharide 매트릭스가 해리되지 않은 형태로 존재하였으며 이에 따라 팽윤이 감소하였고 방출실험 시간내에서 용해되지 않고 팽윤된 상태로 존재하였다. 약물의 방출은 polysaccharide 매트릭스를 통한 확산에 의한 제어를 받았으며 약물 자체의 용해도에 의한 영향도 있었다.

Fig. 1은 유당, carrageenan, alginate정제로부터 비이온성 모델약물인 5-FU의 방출실험 결과이다. 여기서 세 polysaccharide를 통한 약물의 방출양상은 유사하나 방출속도에서의 차이는 carrageenan과 alginate의 낮은 팽윤성으로 방출이 제어되었기 때문이라고 사료된다. Carrageenan은 alginate와 비교할 때 유사한 방출제어를 보이는 것으로 확인되었다.

Fig. 2는 polysaccharide정제로부터 양이온성 모델약물인 ritodrine HCl의 방출실험 결과이다. Ritodrine HCl은 pH 1.2에서 상대적으로 용해도가 높으나 역시 carrageenan과 alginate의 팽윤이 감소되므로

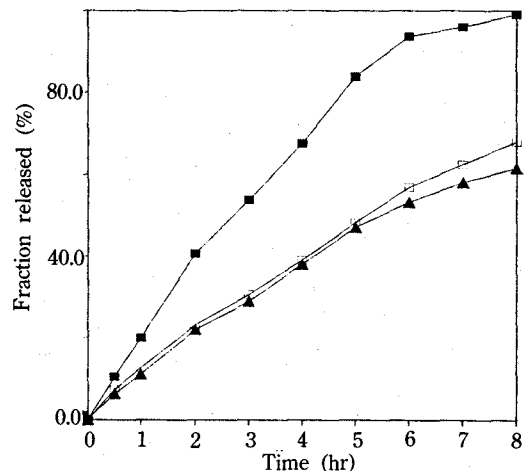


Figure 1—Release profile of 5-fluorouracil from polysaccharide matrix tablets at pH 1.2.

■, lactose/HPMC; □, alginate/HPMC; ▲, carrageenan/HPMC

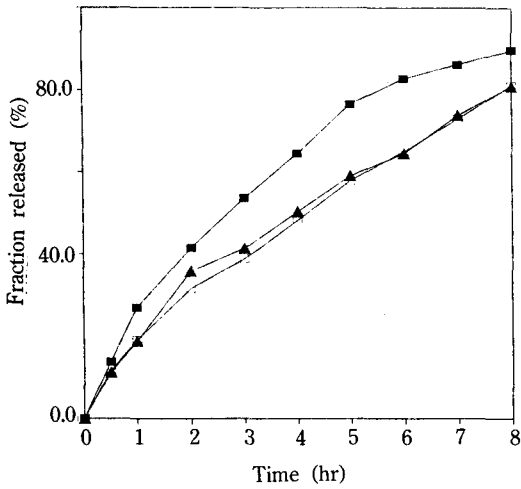


Figure 2—Release profile of ritodrine HCl from polysaccharide matrix tablets at pH 1.2.
 ■, lactose/HPMC; □, alginate/HPMC; ▲, carageenan/HPMC

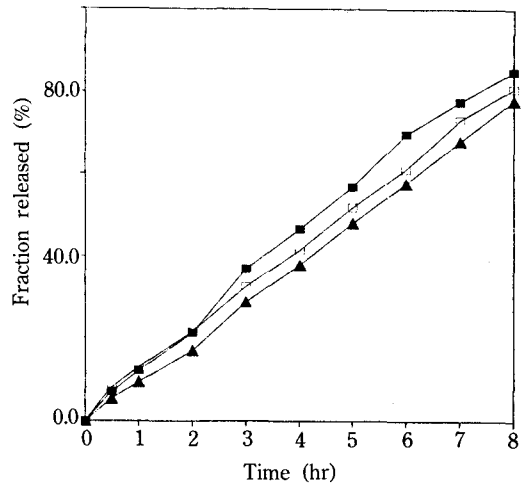


Figure 4—Release profile of 5-fluorouracil from polysaccharide matrix tablets at pH 7.4.
 ■, lactose/HPMC; □, alginate/HPMC; ▲, carageenan/HPMC

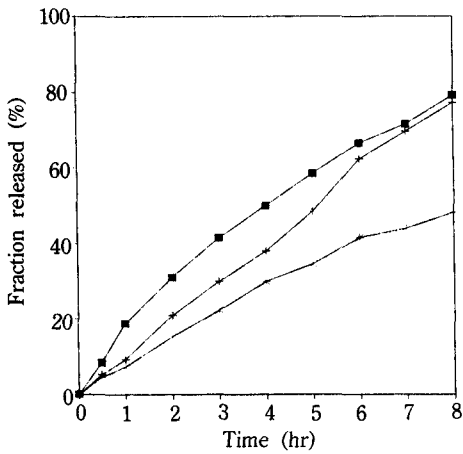


Figure 3—Release profile of sodium salicylate from polysaccharide matrix tablets at pH 1.2.
 ■, lactose/HPMC; □, alginate/HPMC; ▲, carageenan/HPMC

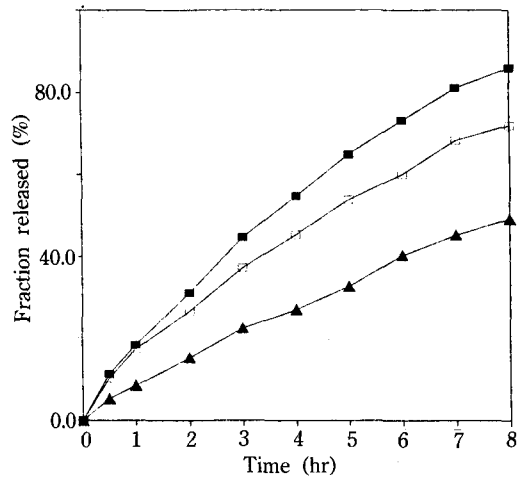


Figure 5—Release profile of ritodrine.HCl from polysaccharide matrix tablets at pH 7.4.
 ■, lactose/HPMC; □, alginate/HPMC; ▲, carageenan/HPMC

이에 의해 확산이 제어됨을 보여 주고 있다.

Fig. 3은 polysaccharide로부터 음이온성 약물인 살리실산나트륨의 방출실험 결과이다. Fig. 1, 2와 비교해 볼 때 유당 정제의 경우 약물 방출이 지연된 것은 살리실산나트륨이 pH 1.2에서 다른 두 약물보다 상대적으로 용해도가 낮은 데 기인하는 것으로 사료되며 특히 alginate 정제로부터 살리실산나트륨의 방출이 현저히 감소된 것은 낮은 팽윤에 의한

확산 제어 및 고분자와 약물간의 카르복실기를 통한 수소결합에 기인한 것으로 추정된다.

Fig. 4-6은 pH 7.4에서 각 polysaccharide 정제로부터 약물의 방출실험 결과이다. pH 7.4에서는 carrageenan과 alginate가 모두 해리하여 전하를 띠므로 이 때 약물과의 어느 정도의 이온 상호작용이 예상되었다. 또한 pH 1.2에서의 경우와 크게 대비되는

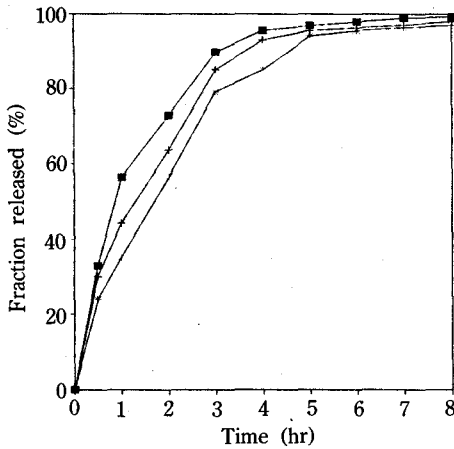


Figure 6—Release profile of sodium salicylate from polysaccharide matrix tablets at pH 7.4.

■, lactose/HPMC; □, alginate/HPMC; ▲, carrageenan/HPMC

현상으로 약물 방출시 매트릭스의 형태가 유지되지 않고 표면부터 점차로 침식되었다. 따라서 polysaccharide 매트릭스내에서의 확산제어 뿐만 아니라 정제 표면의 erosion 및 약물의 용해도에 의해 주로 방출이 조절되었다.

Fig. 4는 polysaccharide 정제로부터 5-FU의 방출 실험 결과이다. Fig. 1과 비교하였을 때 carrageenan 및 alginate로부터 약물의 방출이 증가된 것은 약물의 매트릭스내에서의 확산에 의한 조절보다는 매트릭스 표면의 erosion에 주로 영향받은 결과로 사료된다. 실제로 매트릭스의 침식속도가 세 종류의 정제에서 서로 유사하게 관찰되었다.

Fig. 5는 polysaccharide 정제로부터 ritodrine HCl의 방출실험 결과이다. Fig. 4에서의 5-FU의 경우와 비교할 때 유당 정제로부터의 약물의 용출속도는 대등하게 나타났지만 carrageenan 및 alginate정제에서는 현저히 지연됨을 볼 수 있었다. 이는 pH 7.4에서 carrageenan과 alginate는 음이온성이고 ritodrine은 양이온으로 존재하여 이온성 상호작용에 의해 매트릭스의 침식 속도 및 약물확산 속도가 저하되었기 때문으로 추론된다.

Fig. 6은 polysaccharide정제로부터 살리실산나트륨의 방출실험 결과이다. Fig. 3과 비교해 보았을 때 현저한 약물 방출증가를 보이고 있는데 이에 대한 정확한 기전은 확실치 않으나 pH 7.4에서 상대적으

로 살리실산나트륨의 용해도가 증가하였으며 어느 정도 해리된 carrageenan 및 alginate와의 정전기적 반발력도 작용하였기 때문으로 사료된다.

결 론

κ -Carrageenan은 sodium alginate와 같이 약물의 서방화제로서의 응용성이 확인되었다. Polysaccharide 매트릭스로부터 약물의 방출은 pH의 변화에 따라 매트릭스가 팽윤 또는 표면침식됨으로써 약물 방출제어기전이 다르게 나타났으며 또한 고분자와 약물간의 이온성 상호작용에 의해 영향을 받았다.

문 헌

- 1) A.R. Gennaro., in Remington's Pharmaceutical Science, 18th ed., MACK Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990.
- 2) J.E.F. Reynolds, in Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 31st Ed., London, The Pharmaceutical Press.
- 3) C. Rochas and S. Landry, Molecular Organization of Kappa Carrageenan in Aqueous Solution: Carbohydrate Polymers, Elsevier Applied Science Publishers Ltd, England, 1987. Printed in Great Britain.
- 4) I.I. Norton, D.M. Goodall, E.R. Morris, and D.A. Rees, *Chem. Soc., Faraday Trans. I*, **79**, 2489 (1983).
- 5) C. Rochas, and M. Rinaudo, *Biopolymers*, **23**, 735 (1984).
- 6) Y. Kanzawa, A. Koreeda, A. Harada and T. Harada, Electron microscopy of the gel-forming ability of polysaccharide food additives, *Agro. Biol. Chem.*, **53**, 979-986 (1989).
- 7) P. Audet and C. Lacraoix, Two-phase dispersion process for the production of biopolymer gel bead, *Process Biochemistry*, December, 1989.
- 8) J.M. Cohen, I.R. Berry and L. Borkan, U.S. Pat., 4,795,642 (1989).