

알긴산나트륨 및 첨가제를 함유한 서방성 매트릭스 정제

신성이 · 이범진* · 이태섭 · 허보옥 · 유승구

강원대학교 약학대학

(1996년 7월 6일 접수)

Sustained Release Matrix Tablet Containing Sodium Alginate and Excipients

Sung-I Shin, Beom-Jin Lee*, Tae-Sub Lee, Bo-Uk Heo and Seung-Goo Ryu

College of Pharmacy, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea

(Received July 6, 1996)

The matrix tablet containing sodium alginate and CaHPO_4 can release drugs in a controlled fashion from hydrogel with gelling and swelling due to their interaction as water penetrates the matrices of the tablet. The purpose of this study was to evaluate release characteristics of the matrix tablet varying the amount of sodium alginate, CaHPO_4 and other excipients such as chitosan, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and Eudragit® RS100 in the simulated gastric and intestinal fluid. The practically soluble ibuprofen was used as a model drug. The release profiles of matrix tablet in the gastric fluid as a function of sodium alginate/ CaHPO_4 ratio was not pronounced because of low solubility of drug and stability of alginate matrices. However, release rate of drug from the matrix tablet in the intestinal fluid was largely changed when sodium alginate/ CaHPO_4 ratio was increased, suggesting that the ratio of sodium alginate/ CaHPO_4 was an important factor to control the gelling and swelling of the matrix tablet. The incorporation of other excipients into the matrix tablet also influenced the release rate of drug. The chitosan and HPMC decreased the release rate of drug. No release of drug was occurred when Eudragit® RS100 was added into the tablet. The retarded release of matrix tablet when excipients were added resulted from the hindrance of swelling and gelling of the matrix tablet containing sodium alginate and CaHPO_4 . The hardness and bulk density of the matrix tablet was not correlated with release rate of drug in the study. From these findings, the ratio of sodium alginate and CaHPO_4 in the matrix tablet in addition to incorporation of excipients could be very important to control the release rate of drug in dosage form design.

Keywords—Matrix tablet, Sodium alginate, CaHPO_4 , Excipients, Chitosan, HPMC, Eudragit® RS100, Release rate, Hardness, Bulk density

Alginate는 brown seaweed로부터 생산된 음이온의 다당류이며 두가지 종류의 당잔기, 즉 D-mannuronate와 L-guluronate를 함유한 직선형 block copolymer이다.¹⁾ 이러한 alginate는 의약품, 화장품, 식품등의 첨가제나 정제의 결합제로 활용되거나, 비타민의 위장관 체류시간의 연장이나 위장관점막에 대한 보호작용에 의한 제산제의 보조성분 (adjuvant), 외상으로 인한 출혈 방지 및 상처의 피복제 (hemostatic wound dressings)로 널리 사용되고 있다.^{2,3)}

한편 sodium alginate는 calcium 혹은 다가이온종의 존재하에서 겔화되고 다시 팽윤 및 붕해되는 속도

의 조절에 의해 약물 방출을 조절 할 수 있는 성질이 있다.^{4,5)} 대개의 약물수송체는 약물을 함유한 alginate bead의 팽윤 속도에 의하여 조절을 함유한다. 약물의 방출 양상은 여러 인자들에 의하여 영향을 받을 수 있으며 특히 첨가제의 종류와 양, 약물의 용해도 및 방출용액의 구성에 크게 좌우된다.^{2,4,7-10)} 한편 sodium alginate와 gelling을 일으킬 수 있는 다가이온종을 부형제로 함유하는 정제의 경우 수분이 정제에 침투되면서 sodium alginate와 부형제의 다가이온이 상호작용 하면서 약물의 방출 속도를 조절할 수 있다. 또한 정제의 제조 설계시에 첨가하는 부형제의 종류와

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

양은 방출 양상에 큰 영향을 미칠 수 있다. 황 등⁹⁾은 alginate bead에 여러 부형제 및 붕해제를 가한 후 방출 양상을 고려하였다. Sodium alginate와 점막부착성 첨가제인 chitosan을 가하거나 혹은 이온종을 정제에 첨가하여 약물의 방출 양상을 고려한 보고도 있다.^{4,10)} 즉 다가이온의 부형제와 혼합된 alginate 염의 겔화 및 팽윤의 성질을 이용하여 서방성 정제의 설계에 활용될 수 있다. 그러나 직타용 부형제로 널리 활용되는 CaHPO₄와 sodium alginate를 함유하는 매트릭스 정제로부터 약물 방출 양상 및 정제중 첨가제의 영향을 고려한 보고는 그리 많지 않다.

본 연구에서는 sodium alginate와 정제의 직타용 부형제인 CaHPO₄의 양을 변화시키면서 서방성 매트릭스 정제를 제조하였다. 또한 chitosan, Eudragit[®] RS-100 및 HPMC를 첨가제로 혼합하여 정제를 제조한 후 인공위액 및 인공장액에서 약물방출에 미치는 영향을 고찰하였다. 모델 약물로는 소염진통제로 반감기가 짧고 위장장애가 있는 이부프로펜을 사용하였다.

실험방법

재료 및 시약

모델 약물인 이부프로펜 분말은 유한양행 (Seoul, Korea)에서 구입하였으며, sodium alginate는 Junsei Chemical Co. (Tokyo, Japan)로부터 구입하였다. Eudragit RS-100은 덕우상사 (Seoul, Korea)에서 기증되었으며 사용전에 잘 갈아서 250 μm체에 통과시킨 입자를 사용하였다. Chitosan은 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)에서 구입한 것으로 850 μm체에 통과시킨 것을 사용했다. Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)와 CaHPO₄ · 2H₂O 모두 Sigma Chemical Co.에서 구

입하였다.

매트릭스 정제의 처방

Table 1의 조성표에 나타낸바와 같이 각 조성의 첨가 성분들을 유발에서 균등하게 혼합한 후 타정기 (Northfleet, England)로 매트릭스 정제를 제조하였다. 제조한 정제는 평평하고 둥근 모양으로 중량은 약 410 mg이었으며 지름 및 높이는 각각 약 9 mm 및 4 mm이었다.

정제의 응집밀도 (bulk density) 측정

0.1 m³간격으로 눈금이 되어져 있는 10 m³짜리 메스실린더에 증류수를 넣어 표선을 5 m³로 정확하게 맞춘 후 여기에 정제 하나를 넣고 흑색 배경에서 즉시 눈금을 읽었으며 위 조작을 각 처방의 정제에 대하여 3회 이상 실시하였다. 응집밀도는 각 정제의 무게를 부피로 나누어서 계산하였다.

정제의 경도 측정

제조한 각 조성의 정제의 경도는 경도측정기 (Northfleet, England)를 사용하여 적어도 3회 이상 측정하였다.

정제중 약물 함량 측정

각 처방의 정제 하나씩을 500 ml volumetric flask에 넣고 인공장액(pH 7.4)을 가한 후 약 6시간동안 저어서 약물을 녹이고 용액중 잔존하는 불순물은 0.45 μm millipore 여과지 (Milford, MA, USA)를 이용하여 여과하였다. 여액중 약물의 농도는 파장 264 nm에서 UV/VIS 분광기를 사용하여 흡광도를 측정하였다. 약물의 함량은 미리 작성해 두었던 검량선으로부터 산출하였다.

약물의 방출

매트릭스 정제로부터의 약물의 용출시험은 paddle 법을 사용하여 인공 위액 및 인공 장액¹¹⁾에서 각각 수행하였다. 온도는 37±0.5°C 를 유지하였고 paddle의

Table 1 - The Formulation Percentage by Weight of Matrix Tablet Containing Sodium Alginate and Various Excipients

Formulation	A1	A2	A3	A4	A5	AC1	AC2	AH	AR
Ibuprofen ¹	30.8	30.8	30.8	30.8	30.8	30.8	30.8	30.8	30.8
CaHPO ₄ · 2H ₂ O	64.6	63.1	61.5	52.3	36.9	61.5	61.5	61.5	61.5
Sodium Alginate	3.1	4.6	6.2	15.4	30.8	-	3.1	3.1	3.1
Magnesium stearate	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Chitosan	-	-	-	-	-	6.2	3.1	-	-
Eudragit RS [®] 100	-	-	-	-	-	-	-	-	3.1
HPMC	-	-	-	-	-	-	-	3.1	-
Total %	100	100	100	100	100	100	100	100	100

¹ The amount of drug used was invariably 100 m

회전 속도는 50 rpm이었다. 시료는 주어진 시간에 인공 위액 및 인공 장액에서 약 3 ml를 취하였으며 각 용출액 채취 후에는 즉시 미리 같은 온도인 등량의 인공 위액이나 인공장액으로 보충하였다. 취한 시료는 0.45 μm millipore 여과지로 여과 후 파장 264 nm에서 UV/VIS 분광기를 사용하여 흡광도를 측정하였다. 약물의 농도는 미리 작성해 두었던 검량선으로부터 산출하였다.

결과 및 고찰

Sodium alginate는 다가 이온종들과 반응하여 gel을 형성하는 성질이 있으며 형성된 hydrogel로부터 약물의 방출을 조절할 수 있다는 점에서 약물수송체 연구

에 활용되고 있다. 단순히 sodium alginate와 다가 이온을 함유한 부형제를 혼합하여 타당한 alginate matrix tablet의 경우 Fig. 1에서 보는 바와 같이 정제가 워나 장에서 H₂O를 흡수하면 정제내의 부형제인 Ca⁺²와 sodium alginate가 반응해 겔화 및 팽윤이 일어나게 되고 헐거워진 틈새로 약물방출이 일어날 수 있다. 따라서 sodium alginate와 다가이온의 부형제 및 기타 첨가제들의 비율을 변화시켜 약물 방출을 조절함으로써 서방출성 matrix tablet을 제조할 수 있다.

Fig. 2 및 3은 sodium alginate와 부형제인 CaHPO₄와의 비율에 따른 서방성 sodium alginate matrix 정제로부터 약물방출을 인공위액 및 장액에서 각각 비교한 그림이다. 인공위액에서는 sodium alginate의 양이 증가함에 따라 alginate의 팽윤 및 붕

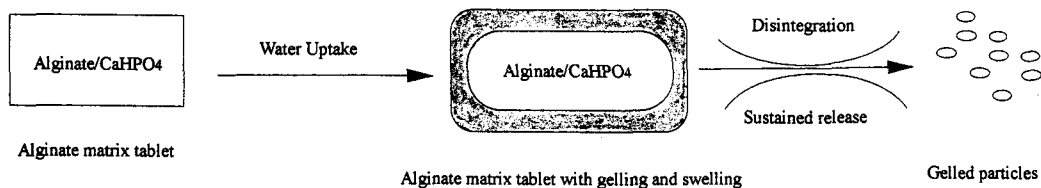


Figure 1—Schematic diagram of the occurrence of gelling and swelling of matrix tablet containing sodium alginate and CaHPO₄.

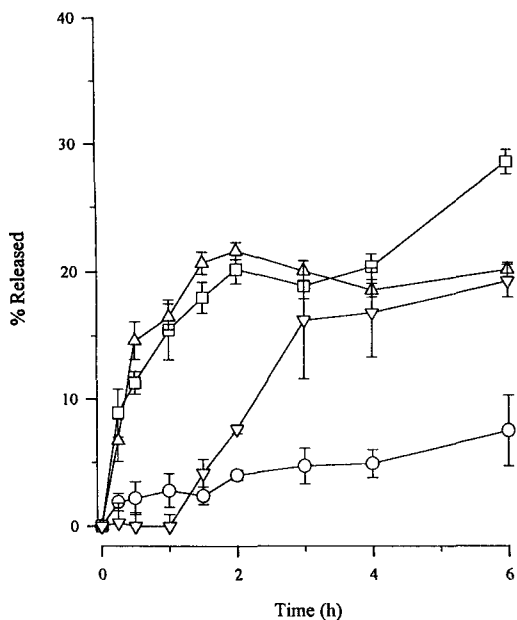


Figure 2—Dissolution profiles of ibuprofen from alginate matrix tablet in the simulated gastric fluid as a function of ratio of sodium alginate and CaHPO₄. The formulation codes are designated as A2 (○), A3 (□), A4 (△) and A5 (▽).

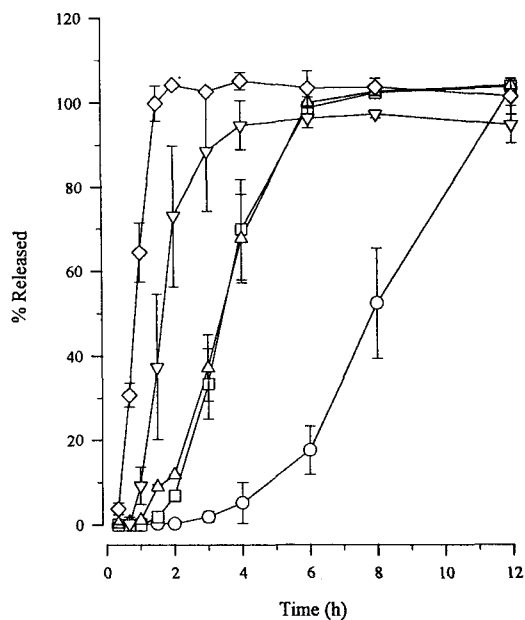


Figure 3—Dissolution profiles of ibuprofen from alginate matrix tablet in the simulated intestinal fluid as a function of ratio of sodium alginate and CaHPO₄. The formulation codes are designated as A2 (○), A3 (□), A4 (△), A5 (◇).

해성 때문에 방출이 증가하는 경향이 있으나 현저한 효과를 고찰하지 못하였으며 겔화된 정제로부터의 약물방출이 약 20%를 넘지 않았다. Sodium alginate bead나 정제로부터의 약물 방출 양상은 여러 인자에 의하여 영향을 받을 수 있으며 특히 첨가제의 종류와 양, 약물의 용해도 및 방출용액의 조성에 크게 좌우된다.^{2,4,7-10} 인공위액에서의 약물의 낮은 방출량은 약물이 인공위액에서 난용성이고 또한 alginate 매트릭스도 봉해나 팽윤 정도가 낮기 때문인 것으로 사료되었다. 대개 겔화된 매트릭스 제제로부터의 약물 방출은 수용성인 경우 확산에 의한 방출이 우월하나 난용성인 경우는 erosion에 의한 방출이 주된 기전이다.¹² Sodium alginate와 부형제인 CaHPO₄와의 비율에 따른 약물 방출의 효과는 인공 장액에서 현저한 차이를 나타내었다. Fig. 3에서 보듯이 인공장액에서는 정제중 sodium alginate양이 증가함에 따라 방출량이 점차 증가하였다. A1의 경우 4h동안 거의 방출을 하지 않는 느린 방출 양상을 보인 반면 A4는 4h이내에, A5는 2h이내에 거의 100%의 약물방출이 방출되는 양상을 나타내었다. 즉 sodium alginate의 양이 증가함에 따라 수분 침투에 따른 Ca⁺⁺ 이온과의 결합력으로 팽윤 및 겔화력이 증대되고 팽윤된 hydrogel로부터

약물 방출이 조절될 수 있다.^{2,9} 그러나 alginate양이 일정량을 넘으면 겔화하는 힘이 약화되고 alginate자체의 팽윤 및 봉해성때문에 약물의 방출이 급속히 증가되어 서방성 방출을 얻을 수 없었다. A2와 A3은 거의 비슷한 서방성 방출 양상을 보임을 알 수 있었다. 따라서 정제중 sodium alginate와 부형제인 CaHPO₄ 양의 비율을 조절함으로써 다양한 약물방출 양상을 얻을 수 있으리라 사료된다.

Fig. 4와 Fig. 5는 CaHPO₄의 양을 고정하고 sodium alginate외에 다른 종류의 첨가제의 양을 변화시키면서 약물 방출 양상을 인공위액 및 장액에서 각각 비교한 그림이다. Fig. 4에서 보듯이 인공위액에서의 약물방출은 20%이내로 A3 (sodium alginate: CaHPO₄ = 1:10)에 비해 모두 억제되었다. 첨가제로 chitosan과 HPMC를 가한 AC1, AC2, AH에서의 약물방출은 A3에 비하여 방출이 억제됨을 고찰하였으며 대체로 0차로 방출되는 양상을 나타냈다. 그러나 Eudragit® RS-100의 경우는 방출이 거의 일어나지 않았다. 정제중 첨가제의 종류에 따른 방출양상의 변화는 인공장액에서 현저하였다. Fig. 5에서 볼 수 있듯이 인공장액에서는 정제중에 첨가제로 chitosan만을 함유한 AC1 정제도 약 30% 정도의 약물방출을 고찰

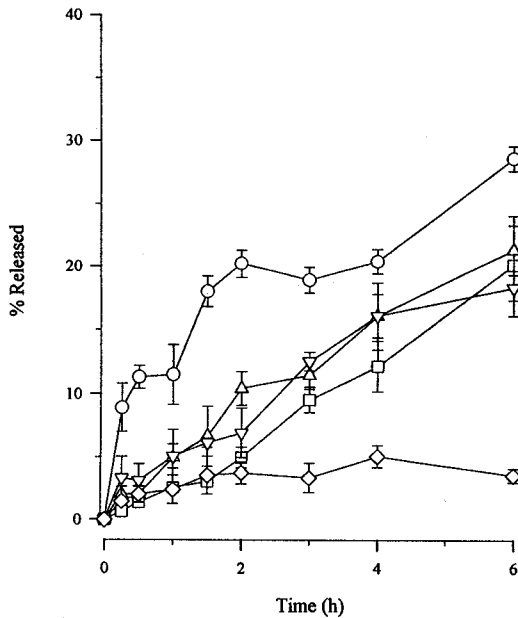


Figure 4—Effect of various excipients on the dissolution profiles of ibuprofen from alginate matrix tablet in the simulated gastric fluid. The formulation codes are designated as A3 (○), AC1 (□), AC2 (△) and AH (▽) and AR (◇).

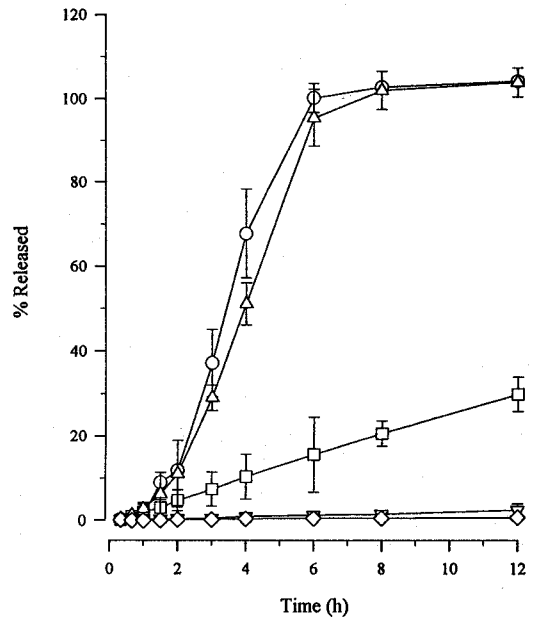


Figure 5—Effect of various excipients on the dissolution profiles of ibuprofen from alginate matrix tablet in the simulated intestinal fluid. The formulation codes are designated as A3 (○), AC1 (□), AC2 (△) and AH (▽) and AR (◇).

Table II— The Correlation of Tablet Hardness and Bulk Density with Release Rate of Matrix Tablet Containing Sodium Alginate and Various Excipients in Simulated Intestinal Fluid at 4 and 6h.

Formulations	Bulk density (g/ml)	Hardness (kP)	% Released	
			4 h	6 h
A1	1.68±0.19	9.37±1.10	5.2± 4.8	17.6 ±5.7
A2	1.62±1.20	11.1±2.29	69.9±12.0	98.8 ±2.5
A3	1.28±0.05	6.40±0.36	67.8±10.5	100.1 ±3.4
AC1	1.36±0.06	4.40±2.69	10.4± 5.3	15.6 ±8.9
AC2	1.49±0.07	6.17±1.15	51.1±17.8	95.4 ±6.7
AH	1.56±0.06	9.53±2.15	0.88±0.67	1.17±0.54

하였으며 sodium alginate를 동시에 함유한 AC2는 더 큰 방출 양상을 보였다. 즉 chitosan이 증가할수록 약물방출은 억제되는 것으로 사료된다. 그러나 HPMC 및 Eudragit® RS-100같은 첨가제를 가한 경우에는 약물방출이 거의 일어나지 않았다. 이처럼 HPMC, chitosan 및 Eudragit® RS-100 같은 첨가제를 sodium alginate와 CaHPO₄를 함유한 정제에 가함으로써 약물방출을 조절할 수 있으리라 사료된다. 첨가제들의 방출 억제 효과는 정제중 부형제인 CaHPO₄와 sodium alginate간에 겔화력 및 팽윤력을 저해하기 때문인 것으로 사료된다. Sodium alginate 및 겔을 형성함으로써 약물의 방출을 조절하는 제제의 경우 겔형성력에 영향을 줄수 있는 첨가제의 여부는 방출 조절 양상에 매우 중요한 영향을 미친다.^{4,7,9,12)} 수용성이 큰 첨가제인 polyethylene glycol류, sucrose 및 polyvinylpyrrolidone등은 수분의 신속한 침투가 가능하여 제제의 겔화 및 팽윤을 촉진시킬 수 있으나 낮은 용해도를 가지는 경우 겔화에 대한 영향이 적다. 따라서 Eudragit® RS-100이나 HPMC등은 방출을 억제하는 것으로 사료된다. 한편 제조한 정제의 경도와 용적밀도는 Table II에서 보는 바와 같이 인공장액에서의 약물방출과 상관성이 없었다.

이상의 결과로 볼 때 sodium alginate와 부형제인 CaHPO₄와의 비율에 따른 서방성 sodium alginate matrix정제로부터 약물방출을 조절할 수 있으며 특히 첨가제인 chitosan, HPMC 및 Eudragit® RS-100 등의 다양한 첨가제들은 정제중의 sodium alginate와 부형제인 CaHPO₄의 겔화력과 팽윤력에 영향을 미침으로써 약물 방출 양상에 영향을 미침을 고찰하였다.

결 론

이상의 결과를 요약하면 다음과 같다.

1) 정제중의 sodium alginate는 부형제인 Ca이온과 반응하여 겔화를 일으킴으로써 약물방출에 영향을 줄 수 있으며 정제중 부형제인 CaHPO₄와 sodium alginate양의 비율에 따라 정제의 겔화 및 팽윤에 영향을 줌으로써 방출을 조절할 수 있다.

2) 인공위액에서는 sodium alginate/CaHPO₄의 양이 증가함에 따라 alginate의 팽윤 및 붕해성 때문에 방출이 증가하는 경향이 있으나 현저한 효과를 고찰하지 못하였으며 gelling된 정제로부터의 약물방출이 약 20%를 넘지 않았다. 인공장액에서는 정제중 sodium alginate양이 증가함에 따라 방출량이 점차 증가하였으나 alginate양이 일정량을 넘으면 겔화되는 힘이 약화되고 alginate자체의 팽윤 및 붕해성 때문에 약물의 방출이 급속히 증가되어 서방성 방출을 얻을 수 없었다.

3) 정제중에 첨가제로 가한 chitosan과 HPMC는 인공위액에서 약물 방출을 억제하였으며 (<20%) 특히 Eudragit® RS-100의 경우는 방출이 거의 일어나지 않았다. 인공장액에서는 정제중에 첨가제로 가한 chitosan이 증가할수록 방출이 억제되었으며 chitosan만을 함유한 정제도 약 20% 정도의 약물 방출을 고찰하였다. 그러나 난용성 첨가제인 HPMC 및 Eudragit® RS-100의 경우 방출이 거의 일어나지 않았다.

4) 첨가제들의 방출 억제 효과는 정제중 부형제인 CaHPO₄와 sodium alginate간에 겔화력 및 팽윤력을 저해하기 때문인 것으로 사료된다.

5) Sodium alginate 매트릭스 정제의 경도나 용적밀도는 인공장액에서 약물방출량과 큰 상관성이 없었다.

감사의 말씀

이 연구의 일부는 1995년 대한약학회 추계 학술대회 및 총회에 발표되었으며, 1994년도 한국과학재단의 핵

심전문연구비 (KOSEF : 941-0700-015-2)의 부분 지원에 의해 수행되었으며 이에 감사드린다.

문 헌

- 1) A. Haug and B. Larsen, Quantitative determination of the uronic acid composition of alginates. *Acta Chem. Scand.*, **16**, 1908-1918 (1962).
- 2) N.M. Davies, S.J. Farr, I.M. Kellaway and G.T.M. Thomas, A comparison of the gastric retention of alginate containing tablet formulations with and without the inclusion of excipient calcium ions. *Int. J. Pharm.*, **105**, 97-101 (1994).
- 3) S.-J. Hwang, G.-J. Rhee, H.-B. Lee and C.-K. Kim, Alginate beads as controlled release polymeric drug delivery system. *J. Kor. Pharm. Sci.*, **23**, 19-26 (1993).
- 4) B.-J. Lee, G.-H. Min and T.-W. Kim, Preparation and in vitro release of melatonin-loaded multivalent cationic alginate beads. *Arch. Pharm. Res.* **19**(4), 280-285 (1996).
- 5) C.-K. Kim and E.-J. Lee, The controlled release of blue dextran from alginate beads. *Int. J. Pharm.*, **79**, 11-19 (1992).
- 6) T.J. Smith, Calcium alginate hydrogel as a matrix for enteric delivery of nucleic acids. *Pharm. Tech.*, 26-30 (1994).
- 7) B.-J. Lee and G.-H. Min, Preparation and release characteristics of polymer-reinforced and coated alginate beads. *Arch. Pharm. Res.*, **18**, 183-188 (1995).
- 8) T. Ostberg, E.-M. Lund and C. Graffner, Calcium alginate matrices for oral multiple unit administration: IV. Release characteristics in different media. *Int. J. Pharm.*, **112**, 241-248 (1994).
- 9) S.-J. Hwang, G.-J. Rhee, K.-M. Lee, K.-H. Oh and C.-K. Kim, Release characteristics of ibuprofen from excipient-loaded alginate gel beads. *Int. J. Pharm.*, **116**, 125-128 (1995).
- 10) S. Miyazaki, A. Nakayama, M. Oda, M. Takada and D. Attwood, Drug release from oral mucosal adhesive tablets of chitosan and sodium alginate. *Int. J. Pharm.*, **118**, 257-263 (1995).
- 11) B.-J. Lee and J.-R. Lee, Enhancement of solubility and dissolution rate of poorly water-soluble naproxen by complexation with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Arch. Pharm. Res.*, **18**, 22-26 (1995).
- 12) K. Sato, H. Nakashima, T. Sawada and M. Fukui, Relationship between gelation rate of controlled-release acetaminophen tablets containing polyethylene oxide and colonic drug release in dogs. *Pharm. Res.*, **13**(4), 594-598 (1996).