

## *p*-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌호스트와 줄레드론산 게스트와의 포접착체형성과 특성

장영만, 박신혁, 김성운

경애하는 최고령도자 김정은동지께서는 다음과 같이 말씀하시였다.

《첨단과학기술분야에서 세계적경쟁력을 가진 기술들을 개발하기 위한 투쟁을 힘있게 벌려야 합니다.》(《조선로동당 제7차대회에서 한 중앙위원회사업총화보고》 단행본 39페이지)

*p*-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌은 난용성약물과 호스트-게스트포접착체를 형성함으로써 약물의 용해도를 증가시키고 인체내에서 분해효소의 작용으로부터 약물분자를 보호하기때문에 약물분자의 생체리용률과 약리효능을 높인다.[1-3]

우리는 이미 개발되어 림상실천에 쓰이고있는 효능높은 뼈대사부활제인 줄레드론산 주사제가 가지고있는 일련의 부작용증상을 극복하고 보다 치료효능을 높이기 위하여 *p*-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌호스트를 리용하여 호스트-게스트포접착체를 제조하고 그 특성을 밝혔다.[4, 5]

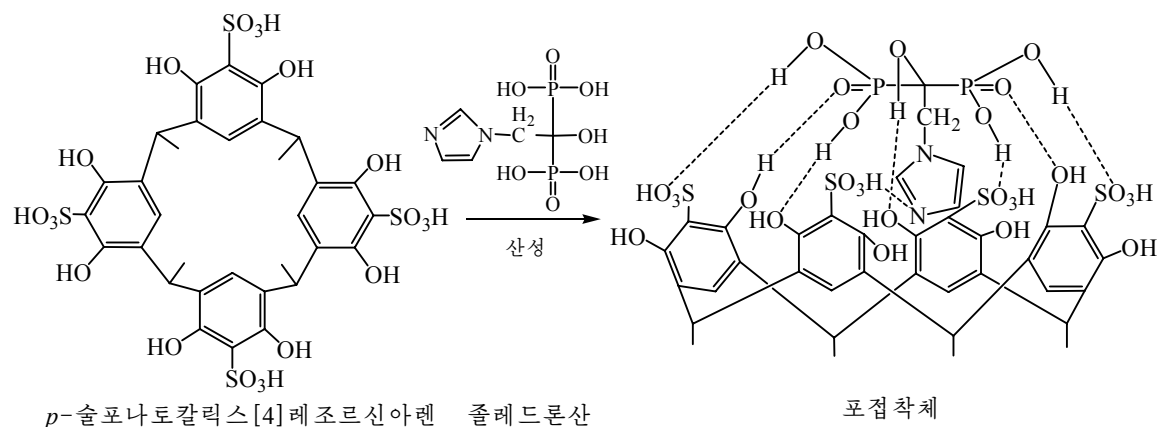
줄레드론산을 게스트로 하는 호스트-게스트착체의 제조방법과 특성에 대한 연구결과를 발표된것이 거의 없다.

우리는 *p*-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌을 호스트로, 줄레드론산을 게스트로 하는 호스트-게스트포접착체의 제조방법과 조성, pH와 시간에 따르는 안정성을 검토하였다.

### 실험 방법

시약으로는 *p*-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌(자체합성), 줄레드론산(자체합성)을, pH 조절제로 0.01mol/L NaOH용액과 0.01mol/L HCl용액을 리용하였다.

*p*-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌과 줄레드론산의 포접착체형성반응식은 다음과 같다.



*p*-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌의 8개의 히드록실기에 있는 산소원자들과 4개의 술포산기에 있는 히드록실기의 산소원자들을 포함한 12개의 산소원자들과 졸레드론산분자의 5개의 히드록실기, 포스포산기의 2중결합산소원자 2개와 이미다졸고리의 3번 질소원자를 포함한 8개의 음성원자들(산소원자 7개와 질소원자 1개)사이에서 수소를 다리로 하는 8개의 수소결합이 이루어지면서 *p*-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌과 졸레드론산분자 사이에서 포접착체가 형성된다고 볼수 있다.

용액의 pH는 수자식페하미터(《PHP-31》)로, 용액의 흡광도는 자외가시선분광광도계(《UV-2201》)로 측정하였다.

*p*-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌-졸레드론산포접착체의 최대흡수파장을 결정하기 위하여 0.2mmol/L 졸레드론산(ZOD)용액과 0.25mmol/L *p*-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌용액을 반응시켜 착화합물용액을 만들고 200~400nm의 자외선영역의 극대흡수파장에서 개별적성분들의 흡광도에 비한 흡광도증분의 유무를 확인하였다.

*p*-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌-졸레드론산포접착체의 조성을 결정하기 위하여 1mmol/L 졸레드론산용액과 1mmol/L *p*-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌용액을 각각 제조한 후 우의 용액들의 체적을 각각 1~9mL로 변화시키면서(총체적 10mL) 호스트와 게스트의 물질량비에 따르는 포접착체의 흡광도곡선(등물질량비곡선)을 작성하고 최대흡광도에 해당하는 물질량비를 착체의 조성으로 하였다.

*p*-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌-졸레드론산포접착체의 자외선영역에서의 표준검량선을 작성하기 위하여 졸레드론산의 농도를 0.2~0.8mmol/L까지 변화시키면서 *p*-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌용액과 반응시켜 자외선스펙트르를 측정하고 선형성이 성립되는 구간을 찾아 회귀방정식을 작성한 다음 그것에 기초하여 표준검량선을 작성한다.

pH에 따르는 포접착체의 안정성을 검토하기 위하여 등물질량비곡선으로부터 얻어진 최적조성에서 제조한 착체에 대하여 0.01mol/L NaOH용액과 0.01mol/L HCl용액으로 용액의 pH를 1, 3, 5, 7, 9, 11로 변화시키면서 착체의 흡광도변화를 측정하여 최대흡수파장에서 흡광도가 증가하면 보다 안정한것으로, 흡광도가 감소하면 보다 불안정한것으로, 변화가 없으면 안정성이 유지되는것으로, 최대흡수파장이 변하고 흡수곡선이 달라지면 착체가 파괴되고 다른 물질이 형성된것으로 평가하였다.

시간에 따르는 착체의 안정성을 평가하기 위하여 제조한 착체에 대하여 방온도에서 12h간격으로 흡광도를 측정하여 흡광도가 작아지면 착체가 분해되는것으로, 흡광도가 증가하면 더 많이 형성되는것으로, 흡광도의 변화가 없으면 안정한것으로 평가하였다.

## 실험결과 및 해석

*p*-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌-졸레드론산포접착체의 형성 먼저 0.2mmol/L 졸레드론산용액(게스트)과 0.25mmol/L *p*-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌용액(호스트)의 적외선스펙트르를, 다음에 이것들을 각각 같은 체적으로 섞은 다음 1h만에 혼합용액의 자외선스펙트르를 얻고 이 스펙트르로부터 매 개별적성분들의 스펙트르를 덜면 착체의 흡광도증분( $\Delta A$ )에 해당하는 곡선이 얻어진다.(그림 1)

그림 1에서 보는바와 같이 포접착체의 극대흡수파장인 284.8nm에서 0.072만 한 흡광

도중분이 명백하게 나타났으므로 호스트분자와 게스트분자사이에서 분자간수소결합을 위주로 하는 포접착체가 형성되었다는것을 알수 있다.

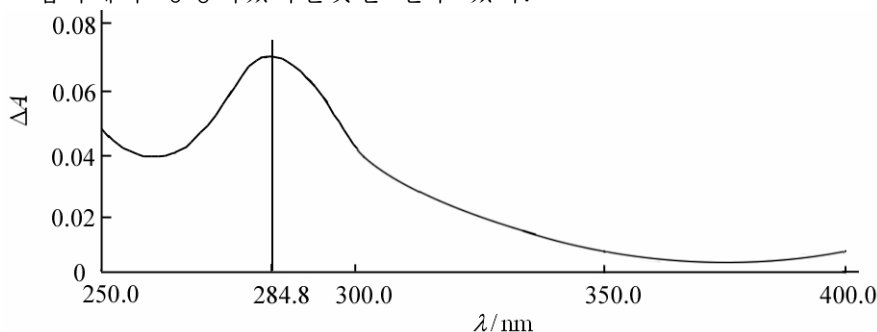


그림 1. 포접착체의 흡광도중분곡선

p-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌-졸레드론산포접착체의 조성결정 1mmol/L p-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌용액과 1mmol/L 졸레드론산용액의 물질량비에 따르는 흡광도변화는 그림 2와 같다.

그림 2에서 보는바와 같이 호스트와 게스트의 물질량비가 6 : 4일 때 흡광도가 제일 크므로 호스트-게스트착체의 조성이 6 : 4라는것을 알수 있다.

착체의 조성이 1 : 1량론비로 되지 않는 것은 졸레드론산분자가 헤테로고리쪽으로 호스트의 구멍내부에 포접될 때 P-C-P가 지부분의 큰 립체장애로 하여 리상적으로 포접되지 못하고 적지 않은 부분이 구멍밖에 남아있기때문이라고 본다.

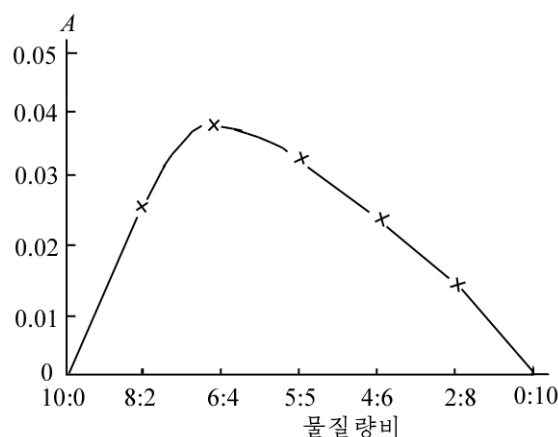


그림 2. 물질량비에 따르는 흡광도변화

호스트-게스트착체에 포함된 졸레드론산(ZOD)의 농도에 따르는 표준검량선작성 약물수송

체인 호스트-게스트착체속에 포함된 유효성분인 졸레드론산의 농도를 결정하기 위하여 졸레드론산(ZOD)의 농도에 따르는 포접착체의 흡광도변화(검량선)를 고찰하였다.(그림 3)

그림 3에서 보는바와 같이 ZOD의 농도가 0.2~0.8mmol/L범위에서 변할 때 포접착체의 흡광도값은 선형적으로 변화된다는것을 알수 있다. 이 검량선의 방정식은  $A = 2.2276C + 0.0028$ 이며 상관결수  $r$ 에 대하여  $r^2 = 0.9997$ 로서 선형관계가 잘 성립한다는것을 알수 있다.

이 검량선에 기초하여 약물운반체로 리용되는 임의의 농도를 가진 착체용액의 흡광도를 측정하면 그속에 포함된 ZOD의 함량을 계산

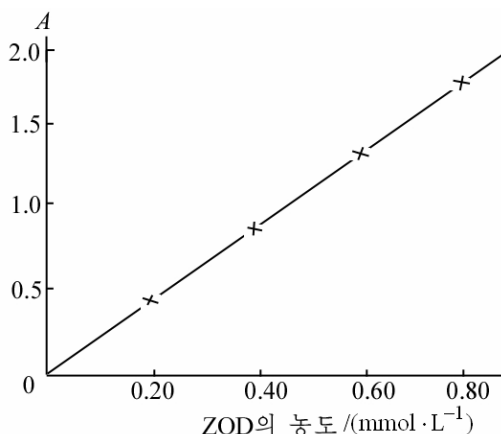


그림 3. 졸레드론산(ZOD)의 농도에 따르는 포접착체의 흡광도변화

할수 있다.

포접착체의 안정성에 미치는 pH와 시간의 영향 약물운반체는 센 산성을 가진 위액에서 산분해작용에 대한 견딜성이 좋아야 하며 일단 용액으로 제조한 다음에는 적어도 1~3d 동안은 안정하게 보존되는것이 좋다.

우와 같은 방법으로 제조된 호스트-게스트포접착체의 흡광도와 극대흡수파장이 용액의 pH변화에 따르는 변화를 측정한 결과는 다음과 같다.(그림 4)

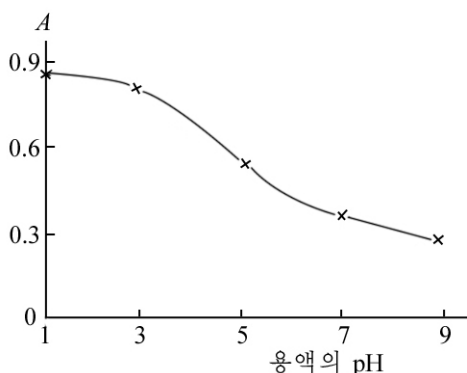


그림 4. 용액의 pH에 따르는 포접착체의 흡광도변화

그림 4에서 보는바와 같이 용액의 흡광도는 pH 3이상에서는 감소하며 알칼리성으로 넘어감에 따라 급속히 감소하다가 pH 9이상에서는 착체가 변화되어 극대흡수파장이 284.8nm로부터 304nm로 되면서 약간 증가하였다. 이것은 포접착체가 산성에서는 안정하지만 알칼리성에서는 호스트에 있는  $-SO_3H$ ,  $-OH$ 기가 Na염으로 치환되고 게스트의  $-OH$ 기가 염으로 되면서 수소결합이 파괴된 결과 호스트와 게스트로 갈라지며 이때 다른 극대흡수를 준다는것을 보여준다. 따라서 포접착체는 센 산성(pH 1~2)을 가진 위액에서 안정하다는것을

예측할수 있다.

포접착체의 시간에 따르는 안정성을 검토하기 위하여 상온에서의 방치시간에 따르는 흡광도변화를 측정하였다.(그림 5)

그림 5에서 보는바와 같이 제조한 때로부터 상온에서 1.5d동안 방치할 때까지는 포접착체의 흡광도가 증가하다가 그 이후부터는 흡광도변화가 거의 없다. 따라서 1.5d이후부터는 포접착체가 더는 형성되지 않으며 형성된 포접착체는 안정하다는것을 알수 있다.

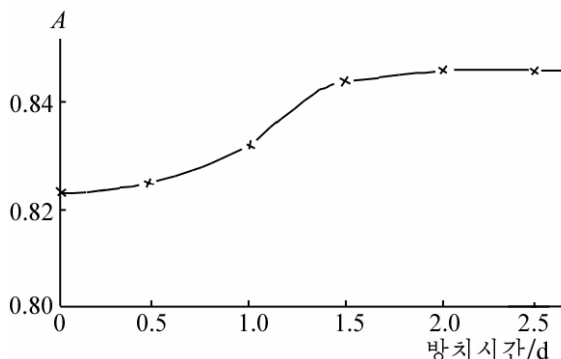


그림 5. 방치시간에 따르는 포접착체의 흡광도변화

## 맺는 말

본문에서는 방온도에서 *p*-술포나토칼릭스[4]레조르신아렌과 졸레드론산이 호스트-게스트착체를 형성할 때 호스트와 게스트의 합리적인 물질량비는 6 : 4, 착체형성에 유리한 용액의 pH는 1~3, 일단 형성된 착체는 시간에 따라 안정하며 졸레드론산의 농도 0.2~0.8mmol/L범위에서 포접착체의 흡광도와 ZOD함량사이에 선형관계가 성립한다는것을 밝혔다.

## 참 고 문 헌

- [1] Y. M. Jang et al.; J. Mater. Sci., **51**, 3125, 2016.
- [2] R. V. Rodik et al.; Curr. Med. Chem., **16**, 1630, 2009.
- [3] C. Hoskinset al.; J. Nanomed. Res., **2**, 00028, 2015.
- [4] D. S. Guo et al.; Acc. Chem. Res., **47**, 1925, 2014.
- [5] C. Redshaw; Coord. Chem. Rev., **244**, 45, 2003.

주제 107(2018)년 1월 5일 원고접수

### **The Formation of Inclusion Complex of *p*-Sulfonatocalix[4]resorcinarene Host with Zoledronic Acid Guest and Its Characteristics**

*Jang Yong Man, Pak Sin Hyok and Kim Song Un*

We disclosed that the reasonable molar ratio of host and guest is 6 : 4, the favourable pH value of solutions is 1 to 3 for the formation of host-guest complex of *p*-sulfonatocalix[4]resorcinarene with zoledronic acid at room temperature, the formed complex is stable with time, and there is a liner relationship between the absorbance of inclusion complex and ZOD concentration within 0.2 to 0.8mmol/L.

Key words: zoledronic acid, inclusion complex