

주제	헨더슨 하셀바흐 방정식을 이용한 의약품 흡수의 이해
가이드	<p>1. 서론</p> <p>작년 과제탐구에서 진행한 알지네이트 비드 실험 결과를 화학2에서 배우는 헨더슨 하셀바흐식과 연계하여 이해하기 위한 자료입니다.</p> <p>2. 본론</p> <p>헨더슨 하셀바흐 식을 통해 의약품의 체내 흡수를 이해할 수 있습니다. 해당 식은 용액의 pH를 알고 있을 때, 화합물의 pKa값을 통해 약산과 그의 짝염기 비율(즉[A-]/[HA])을 알 수 있음을 나타냅니다. 이러한 사실을 기반으로 하여 아스피린을 예시로 아스피린이 산성인 위와 중성(혹은 약염기)인 장 중 어떤 곳에서 흡수가 더 잘 이루어지는지 이해할 수 있습니다.</p> <p>이후, 알지네이트 비드 실험의 결과를 아스피린의 체내 흡수와 연관하여 이해할 수 있습니다.</p> <p>3. 결론</p> <p>헨더슨 하셀바흐식에 따르면 pH가 pKa보다 낮으면 비이온형의 분획이 커집니다. 약산성인 아스피린의 pKa는 3.5이고, 위의 pH를 2, 장의 pH를 7.4정도 라고 했을 때, 위에서 아스피린은 중성 형태가 많이 존재하고, 장에서는 이온 형태로 많이 존재합니다. 중성 형태(비이온형, 지용성 큼)가 세포막 투과가 더 잘 일어나므로 아스피린의 흡수는 위에서 더 많이 됩니다.</p> <p>이러한 사실을 기반으로 알지네이트 비드 실험 결과를 이해하면 다음과 같습니다. 아스피린은 위의 설명에 따르면 위에서 더 잘 흡수되지만 이 경우 위에 큰 자극을 주게 됩니다. 이를 방지하기 위해 바로 알지네이트 비드와 같은 물질로 이루어진 장까지 약물을 잘 운반해줄 수 있는 코팅제를 사용합니다. 실험 결과를 통해 알지네이트 비드가 인공장액에서는 잘 분해되지만, 인공위액(강산)에서는 잘 분해되지 않는다는 사실을 확인했기 때문에 코팅제로서 적합하다는 것을 알 수 있습니다.</p>

자료1. 헨더슨 하셀바흐 식

헨더슨-하셀바흐 식은 화학 또는 생물학적 계에서 산 해리 상수와 짝산, 짝염기 화학종의 농도를 이용하여 수소 이온 농도 지수를 유도한 식을 말하며, 이 식을 이용하여 완충 용액

의 수소 이온 농도 지수나 산,염기의 해리된 비율 및 농도를 계산할 수 있고, 단백질의 등전점을 계산하는데 널리 사용된다. 기본적인 수식은 다음과 같다.

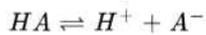
$$pH = pK_a + \log_{10} \frac{[A^-]}{[HA]}$$

여기서 [HA]는 약산의 몰농도, [A⁻]는 약산의 짝염기에 대한 몰농도를 말하며, pKa는 산 해리 상수, pH는 수소 이온 농도 지수를 나타낸다.

이 식의 특징은 용액의 pH를 알고 있을 때, 화합물의 pKa값을 통해 약산과 그의 짝염기 비율(즉[A⁻]/[HA])을 알 수 있다는 점이다. 즉 pH가 pKa값과 같을 경우에는 아무리 용액이 복잡하여도 [A⁻]와 [HA]의 농도는 같으며, [A⁻]/[HA]의 비율이 10배 정도 변할 때마다 pH는 1단위씩 변하게 된다. 짝염기(A⁻)의 농도가 증가하면 pH는 증가하고, 산(HA)의 농도가 증가하면 pH는 내려가게 된다.

- 약산에서의 평형

약산(HA)의 해리는 아래와 같이 나타낼 수 있고, 이들의 산 해리 상수식으로부터 산에 대한 헨더슨-하셀바흐 식을 유도할 수 있다.



$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}, -\log K_a = -\log \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}, -\log K_a = -\log[H^+] - \log \frac{[A^-]}{[HA]}, pK_a = pH - \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

활동도를 고려하면 올바른 식은 다음과 같다.

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]\gamma_{A^-}}{[HA]\gamma_{HA}}$$

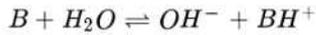
약산의 경우는 완전히 해리가 되지 않으므로, 평형에서의 농도를 초기 농도로 대입할 수 있다.

$$([HA] \approx [HA]_i, [A^-] \approx [A^-]_i)$$

$$pH \approx pK_a + \log \frac{[A^-]_i}{[HA]_i}$$

- 약염기에서의 평형

약염기(B)의 해리는 아래와 같이 나타낼 수 있고, 이들의 염기 해리 상수식으로부터 염기에 대한 헨더슨-하셀바흐 식을 유도할 수 있다.



$$K_b = \frac{[OH^-][BH^+]}{[B]}, \quad -\log K_b = -\log \frac{[OH^-][BH^+]}{[B]}, \quad -\log K_b = -\log[OH^-] - \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$

$$pK_b = pOH - \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$

$$pOH = pK_b + \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$

이 식에서 $K_b = K_w/K_a$ 이므로, $pK_b = 14 - pK_a$ 와 $pOH = 14 - pH$ 를 대입하면, 다음과 같은 식으로 바꿀 수 있다.

$$pH = pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

활동도를 고려하면 올바른 식은 다음과 같다.

$$pH = pK_a + \log \frac{[B]\gamma_B}{[BH^+]\gamma_{BH^+}}$$

약염기의 경우도 완전히 해리가 되지 않으므로, 평형에서의 농도를 초기 농도로 대입할 수 있다. ($[B] \approx [B]_i, [BH^+] \approx [BH^+]_i$)

$$pH \approx pK_a + \log \frac{[B]_i}{[BH^+]_i}$$

- 식을 적용한 예시

1) 아세트산($pK_a=4.75$)을 사용해서 pH가 5인 완충 용액을 제조하려고 할때, 아세트산(HA)과 아세트산의 짝염기(A⁻)의 비율은 헨더슨-하셀바흐 식을 통해서 $\log \frac{[A^-]}{[HA]} = 0.25$ 임을 알 수 있고, $\frac{[A^-]}{[HA]} = 1.7783$ 의 비율로 제조하면 된다는 것을 알 수 있다.

2) 생체 내에서 일반적인 수소 이온 농도 지수(pH)는 7.4인데, DNA에 있는 인산기가 어느 정도 해리가 되어 있는지를 헨더슨-하셀바흐 식을 통해서 알 수 있다. 인산의 첫 번째 산해리 상수($pK_a, H_3PO_4 \rightleftharpoons H^+ + H_2PO_4^-$)는 2.14이므로, $\frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{5.26}$ 임을 알 수 있으므로, DNA의 인산기는 대부분은 해리되어서 음이온으로 되어 있다는 것을 알 수 있다.

- 한계

- 1) 평형 상태에서 산과 짝산의 농도는 다음의 범위 안에 존재해야 한다. $-1 < \log \frac{[A^-]}{[HA]} < 1$
- 2) 이 식은 일반적으로 강산 또는 강염기가 있으면 부정확한 결과를 나타낸다. 일반적으로

화합물의 pKa값이 5에서 9 사이일 때 잘 맞는다.

출처

<https://terms.naver.com/entry.naver?docId=5662907&cid=62802&categoryId=62802>

자료2. 헨더슨 하셀바흐 식을 통한 아스피린의 이해

1. 아스피린이란

1) **정식화학명: 아세틸살리실산**(버드나무 껍질에서 추출한 살리실산을 가공한 것)

2) 역사: 아스피린이라는 명칭은 1820년대 조팝나무과의 식물 버드나무에서 처음으로 살리실산을 얻었으므로 아세틸의 머리글자인 '아'에 조팝나무의 '스피리아'를 합쳐 만들어졌다. 1853년 독일에서 처음으로 제조되어 1899년 바이엘사(社)에서 발매되어 가루 형태로 시판되었으나 1915년부터는 현재의 알약 형태로 판매되기 시작하였다.

3) 효과: 해열제·진통제·항류머티즘제로서, 감기·두통·발열·오한·신경통·관절통·요통·류머티즘 등에 쓰인다. 비스테로이드 진통제(NSAIDs)의 일종.

2. 아스피린에 적용된 헨더슨 하셀바흐 식

아스피린 개발의 역사를 살펴보면 다음과 같다. 버드나무 껍질의 진통 효과를 가지는 것으로 유명했다. A.D. 40년경, 의사이자 약리학자였던 그리스의 디오스코리데스는 '버드나무잎과 나무껍질을 잘게 빻아 와인과 후추와 함께 먹으면 심한 복통에 효과가 있다'는 기록을 남겼고 B.C. 400년경의 히포크라테스의 저서에서 언급되기도 했을 정도다. **이중에서 진통 효과를 내는 물질인 살리신의 β-클루코시드 부분을 카복실산으로 치환하여 살리실산을 얻고, 살리실산의 알코올기를 아세틸기로 치환한 것이 아세틸살리실산, 혹은 아스피린이다.**

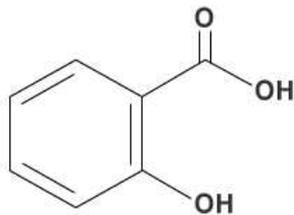
+ 살리실산이란?

- 분자식: $C_7H_6O_3$

- 분자량: 138.12 g/mol

- 녹는점: 159°C

- 구조:

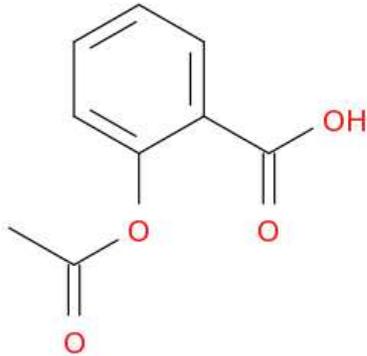


- 특징: 방향족 옥시카복실산의 하나인 무색의 고체이며 해열·진통의 작용을 가지고 있어

내복약으로 쓰이거나 매염 아조염료나 직접염료를 합성하는 데에도 사용된다

+ 아세틸 살리실산이란?

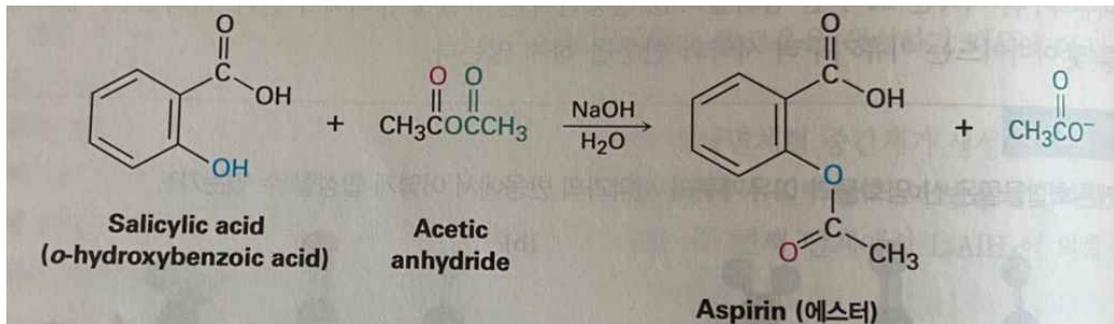
- 분자식: $C_9H_8O_4$
- 분자량: 180.15742 g/mol
- 녹는점: 135°C



- 구조:

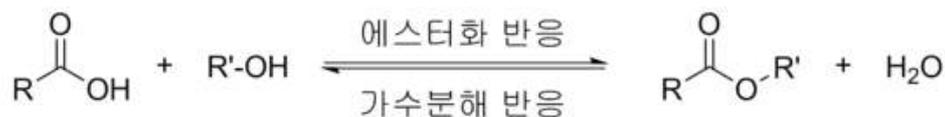
- 특징: 냄새가 없는 흰색 결정으로, 물에는 잘 녹지 않으나 알코올·에테르·클로로포름 등 유기용매에는 녹는다.

+살리실산으로부터 아세틸살리실산의 합성



에스터화 반응

에스터는 R-COO-R' 구조의 유기 화합물이다. 에스터는 자연계에서 지질, 지방산 또는 과일향 등으로 흔하게 존재하며, 산업에서도 고분자 합성 등에 널리 이용되는 화합물이다. 에스터화 반응이란 에스터를 만드는 모든 화학 반응을 말하며, 가장 보편적인 방법은 아래 그림과 같이 카복실산과 알코올을 산 촉매하에서 중합하는 것이다.



아스피린 합성 반응에서 카복실산인 아세트산과 알코올인 살리실산이 반응하여 에스터인 아스피린이 합성된다.

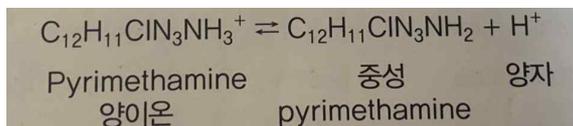
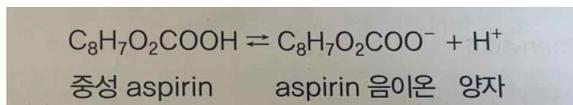
그 결과(에스터화 반응의 결과)로 산-염기 관계가 생성되어 살리실산보다 아세틸살리실산은 여러 방면에서 개선된다. 살리실산의 pH는 2.4지만 아세틸살리실산의 pH는 3.5이다. 이

로 인해 극심한 신맛이 줄어 내복하기 쉬워졌다. 또한, 헨더슨-하셀바흐 식에 따라서 아세트알리실산이 살리실산보다 위에서 인지질 이중층을 통과하기 쉬운 비이온형으로 많이 존재하므로 흡수율도 개선된다.

+추가 설명

약물이 지질확산을 통해 체내로 흡수되는 경우를 예로 들었을 때, 전하를 띠지 않은 분자가 지질막 투과를 잘한다. 많은 약은 약산성, 약알칼리성인데, pH 환경에 따라서 이온 형태 혹은 중성(비이온)형으로 존재한다. 전하를 띠면 물 분자를 끌어당기기 때문에 지질 장벽을 통과하기 어렵다.

약산성 약물은 음이온 형태의 약물과 수소이온으로 해리될 수 있으며, 약알칼리성 약물은 수소이온과 결합하여 양이온 형태로 전환될 수 있다.



이때, 약물이 특정 pH 환경에서 중성으로 존재할지, 이온 형태로 존재할지에 관한 해답을 얻을 수 있는 식이 바로 헨더슨 하셀바흐식이다.

식에 따르면 pH가 pKa보다 낮으면 비이온형의 분획이 커진다.

약산성인 아스피린의 pKa는 3.5이고, 위의 pH를 2, 장의 pH를 7.4정도라고 했을 때, 위에서 아스피린은 중성 형태가 많이 존재하고, 장에서는 이온 형태로 많이 존재한다. 중성 형태(지용성 큼)가 세포막 투과가 더 잘 일어나므로 아스피린의 흡수는 위에서 더 많이 된다.

출처

<https://terms.naver.com/entry.naver?docId=1121190&cid=40942&categoryId=32822>

<https://terms.naver.com/entry.naver?docId=1121289&cid=40942&categoryId=32822>

<https://www.hankookilbo.com/News/Read/201703051231865826>

<https://blog.naver.com/hsr3026/222670133802>

자료3. 알지네이트 비즈 실험 결과의 해석

알지네이트 비즈 실험의 결과를 살펴보면 왜 알지네이트 비즈가 장용성 제제(약물이 장에 도달하기 전 위산에 의해 녹거나 방출되는 것을 방지함)로서의 사용 가능성이 높은지 이해할 수 있다.

실험에서 동일한 방법으로 제작한 알지네이트 비드가 인공위액 (약 pH2)에서는 비드가 딱딱한 상태 그대로 유지되지만, 인공장액(약 pH7)에서는 비드의 부피가 커지고 흐물흐물해지는 변화를 확인할 수 있다. 결과를 미루어 보아 알지네이트 비드는 낮은 pH에서는 경화되는 특성이 있어 산성인 위에서는 잘 분해되지 않지만, pH7~8 정도의 장에서는 비교적 빠르게 분해되기 때문에 장용성 제제로서 사용가능성이 높다.

알지네이트 비드와 같이 흡수되는 장소를 제어해주는 장치를 사용하지 않은 약물을 복용했을 경우 위에서 살펴본 아스피린과 같이 핸더슨 하셀바흐 식에 따라 중성 형태로 전부 위에서 흡수될 것이다. 하지만 이는 위장에 큰 자극을 주기 때문에 장에서 흡수될 수 있도록 장용성 제제를 사용하곤 한다.