

Acrylamide-Styrene Copolymer 하이드로겔로부터의 수팽윤 속도조절에 의한 약물 방출

김민경·이승진[†]

이화여자대학교 약학대학

(1989년 11월 7일)

Swelling Controlled Drug Release from Acrylamide-Styrene Copolymer Hydrogels

Min Kyoung Kim and Seung Jin Lee[†]

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

(Received November 7, 1989)

Drug release rates from copolymer hydrogels were controlled by their hydrophilic-hydrophobic balances. As a model copolymer hydrogel, poly(acrylamide-co-styrene) was synthesized at different monomer composition. Release mechanisms of propranolol-HCl from the copolymer matrices were investigated. Swelling rates of the copolymer hydrogels retarded as their hydrophobicity increased. Swelling kinetics of the copolymer hydrogels regulated drug release rates via polymer relaxation controlled release mechanisms. Zero order drug release could thus be achieved within certain periods.

Keywords—hydrophilic-hydrophobic balanced copolymer, swelling control, macromolecular relaxation, zero order release.

하이드로겔은 생체 적합성이 좋으며, 고분자의 조성, morphology, 가교도 등을 변화시킴으로써 약물 투과도를 조절할 수 있기 때문에 약물의 조절 방출을 위한 제제에 널리 활용되고 있다.¹⁾ 이러한 제제를 이용하여 약물을 방출시키는 경우, 체내에 일정한 혈중 농도를 유지하기 위해 약물의 영차방출이 필요하다. 약물의 영차방출을 위한 시스템으로 reservoir 형 디바이스,^{2,3)} osmotic 디바이스,⁴⁾ 생체분해성 디바이스⁵⁾ 등이 연구되고 있으나 대부분 제조상에 어려움이 있어 상대적으로 설계가 용이한 매트릭스형 디바이스를 이용하여 영차로 약물을 방출시키는 기법이 요구되고 있다.

현재까지 보고된 매트릭스형 디바이스로부터의 영차방출을 위한 방법으로는 geometry의 변

조,^{6,7)} 다공성 고분자의 사용,⁸⁾ 팽윤성 조절에 의한 방법⁹⁻¹²⁾ 등이 있다. 이 중에서도 특히 약물의 방출이 고분자의 relaxation에 의해 조절되는 swelling control 시스템이 활발히 연구되고 있다. 일반적으로 equilibrium swelling 상태에 있는 고분자 매트릭스로부터의 약물방출은 단순히 \sqrt{t} 에 의존하는 양상을 보인다.¹³⁾ 반면 건조된 상태에 있는 glassy 한 고분자 매트릭스를 용매에 넣어 약물을 방출시키는 경우, 약물의 확산이 용매의 침투에 따라 일어나는 relaxation에 의존하게 되므로 relaxation 속도를 조절함으로써 약물확산 속도의 변조가 가능해진다.

Hopfenberg¹⁴⁾는 poly(styrene) 매트릭스로부터의 Sudan red dye IV의 방출이 팽윤용매인

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

n-hexan의 침투속도에 의존하여 영차방출을 나타냄을 처음으로 보고하였다. Graham 등¹⁵⁾은 가교된 poly(ethylene oxide)를 사용하여 물핀의 방출을 실험한 결과, 물이 고분자내로 확산됨에 따라 poly(ethylene oxide)의 결정상태가 용해되어 relaxation 현상이 방출을 조절함으로써 영차방출이 이루어진다고 보고한 바 있다. Lee 등¹⁶⁾은 고분자의 relaxation 과 약물방출과의 상관관계를 수학적인 모델로 설명한 바 있고, Peppas 등¹⁰⁾은 약물의 영차방출에 대한 척도로써 Deborah number 와 swelling interface number 를 제시한 바 있다.

용매의 침투에 따른 relaxation 속도의 조절수단으로서 고분자의 소수성을 변조하는 방법이 제시되며 따라서 공중합체의 사용이 요구된다. 이에 관한 연구로서는 poly(vinyl alcohol)과 poly(N-vinyl-2-pyrrolidone)의 blend 를 활용하여 테오필린을 3시간 가량 영차로 방출시킨 바 있고,¹⁷⁾ poly(2-hydroxyethyl methacrylate-co-methyl methacrylate),^{9,10)} poly(2-hydroxyethyl methacrylate-co-N-vinyl-2-pyrrolidone)도¹¹⁾ 사용된 바 있으나, 친수-소수성 변조 범위가 충분치 않았다고 사료된다.

본 연구에서는 고분자 매트릭스의 친수-소수성 정도, 팽윤속도, 약물의 방출속도 등의 상관성을 체계적으로 조사하고 swelling control 에 의한 약물의 영차방출을 얻고자 하였다. 모델 고분자 매트릭스로서, monomer 의 친수-소수성 차이가 현저한 poly(acrylamide-co-styrene)를 합성하여, 고분자 매트릭스의 팽윤속도와 모델약물인 염산프로프라놀롤의 방출기전을 조사하였으며 이들의 상관관계를 검토하였다.

실험방법

재료 및 기기

Acrylamide(Junsei Chemm. Co.), styrene (Chameleon Analytical Reagent), ethylene glycol dimethacrylate (Fluka), α, α' -azobis-isobutyronitrile (Junsei Chem . Co .), N , N'-dimethyl formamide (TEDIA Com-

pany INC.)를 사용하였으며, 모든 시약은 시약급을 썼다.

사용한 약물은 염산프로프라놀롤(동광 제약 KPV)이며, 기기로는 가시부·자외부 흡광도측정기(Shimadzu UV-240), 교반기(Line Laboratory Stirrier), pH 측정기(Bantex digital pH meter model 300A) 등을 사용하였다.

약물을 함유하는 고분자 매트릭스의 제조

Acrylamide 를 0.83g/ml 의 농도로 디메틸포름아미드(DMF)에 용해시킨 후, acrylamide 과 styrene 의 비율을 90 : 10, 85 : 15, 75 : 25, 70 : 30, 65 : 35(w/w%)이 되도록 styrene 을 혼합하였다. initiator로서 α, α' -azobis-isobutyronitrile($7.84 \times 10^{-3}M/l$)을, 가교제로서 ethylene glycol dimethacrylate(0.05 mole%)를 사용하였으며 monomer 용액의 잔존 산소를 제거하기 위하여 질소를 20분간 용액내에 주입시켰다. monomer 용액을 polyethylene terephthalate 필름 사이에 rubber ring spacer 를 설치한 중합 mold 에 주입한 후 60°C oven 에서 48시간 동안 반응시켰다. 제조된 필름형태의 copolymer 를 die 를 사용하여 직경이 1cm 인 disc 형태의 디바이스로 만든 후 7일간 세척하여 미반응 물질을 제거하였고 상온에서 24시간 자연건조시킨 후 항량이 될 때까지 진공건조시켰다. 염산프로프라놀롤을 함유하는 물·에탄올 혼합액(1 : 1v/v%)에 디바이스를 넣어 평형에 도달할 때까지 5일간 swelling loading 한 후 진공건조시켜 약물을 함유하는 고분자 매트릭스를 제조하였다. 매트릭스 내의 약물 함유량은 loading 전후의 중량차이로 산출하였다.

팽윤실험

제조된 디바이스를 각각 100 ml 의 증류수에 가한 후 예정된 시간 간격으로 팽윤도를 측정하였으며 항량이 될 때의 무게를 사용하여 평형 팽윤도를 구하였다. 팽윤도 측정시 디바이스 표면의 수분을 Kimwipe 로 제거한 후 무게를 신속히 측정하였다. 팽윤도는 팽윤된 디바이스 중의 물의 중량 % 로 표시하였다.

$$\text{Swelling ratio (\%)} = \frac{\text{weight of swollen polymer} - \text{weight of dry polymer}}{\text{weight of swollen polymer}} \times 100$$

방출실험

삼구 플라스크를 상온(25°C)의 수욕에 설치하고 플라스크 내에 증류수 1l를 가한 후, 한쪽 입구로는 매트릭스가 담겨진 holder를 고정시키고 중앙의 입구로는 boundary layer를 제거하기 위해 교반기를 사용해 1500 rpm으로 교반하였다. 예정된 시간 간격으로 1.5 ml의 방출액을 취하였으며 동량의 증류수로 보충하였다. 방출액 중의 약물농도는 파장 289 nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다.

실험결과 및 고찰

Fig. 1은 styrene 조성비 변화에 따른 poly (acrylamide-co-styrene) [이하 P(AAm-co-St)으로 표기함]의 팽윤성을 속도론적으로 측정된 결과이다. 소수성인 styrene의 조성비가 증가함에 따라 팽윤속도가 감소하였으며, 평형 팽윤도에 도달하는 시간이 증가됨을 볼 수 있다. 팽윤도가 level-off 되는 시간은 상대적으로 친수성이 높은 AAm : St=90 : 10(w/w%)의 경우에는 약 4시간 후이었으며 소수성이 높은 AAm : St=65 : 35

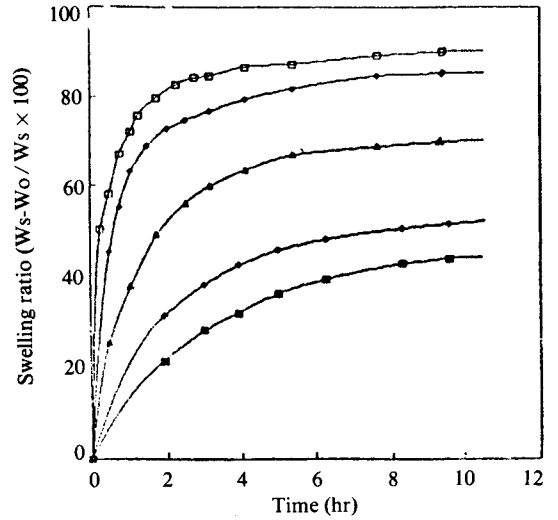


Figure 1—Swelling behaviors of acrylamide-styrene copolymer gels as a function of time in water.

Key: Mole fraction of acrylamide in copolymer: □, 0.9; ◆, 0.85; ▲, 0.75; ◇, 0.7; ■, 0.65

에서는 약 10시간 정도이었다. 즉 고분자 gel의 소수성이 높아질수록 dynamic swelling의 지속 시간이 증가하며 고분자의 relaxation 속도가 지연됨을 관찰할 수 있었다.

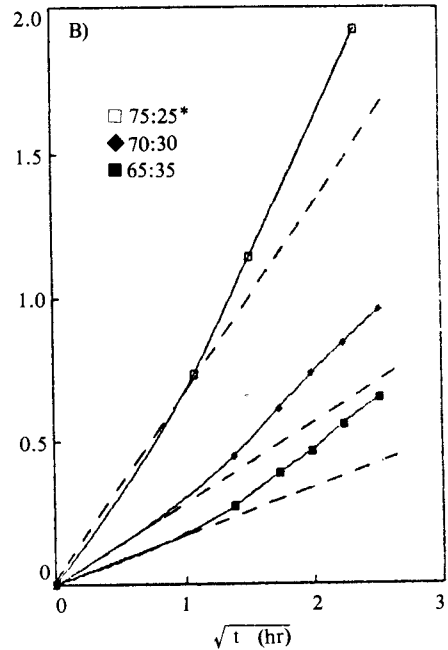
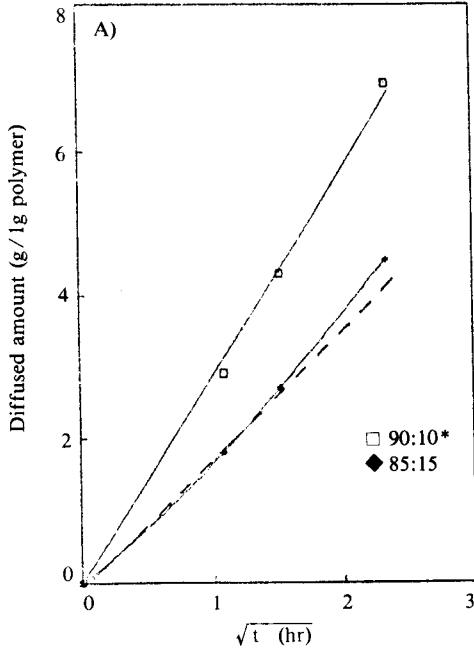


Figure 2—Diffused amount of water per 1g polymer vs. \sqrt{t} . *Acrylamide: styrene (w/w %)

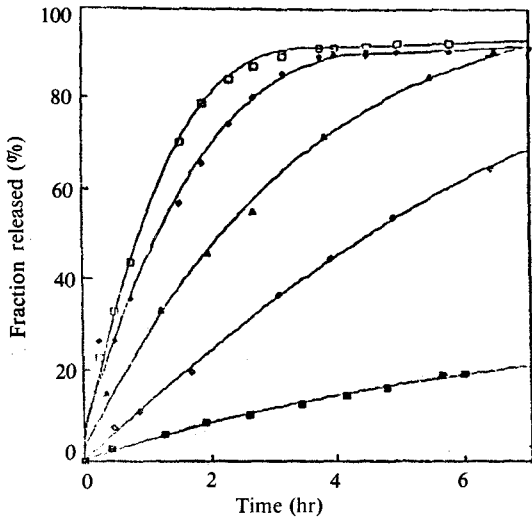


Figure 3—Propranolol HCl release from acrylamide-styrene copolymer matrices in water.
Key: Mole fraction of acrylamide in copolymer: □, 0.9; ◆, 0.85; ▲, 0.75; ◇, 0.7; ■, 0.65

고분자 gel 내부로의 물의 확산기전은 Case I diffusion(Fickian diffusion), non-Fickian diffusion, Case II diffusion 등으로 대별된다. 확산되는 물의 양(M)은 $M=Kt^n$ 의 관계로 나타낼 수 있는데 Case I, non-Fickian, Case II diffusion들의 n 값은 각각 0.5, 0.5~1, 1로 알려져 있다.¹⁸⁾ P(AAm-co-St) gel의 소수성 변화에 따른 물의 확산기전을 조사하기 위해 gel 내부로 확산된 물의 양을 \sqrt{t} 에 대해 플로트한 결과를 Fig. 2에 나타내었다. AAm : St=90 : 10인 경우 M과 \sqrt{t} 는 직선관계가 성립하였으며(n=0.5) 소수성이 증가할수록 직선관계에서 벗어남을 볼 수 있다(0.5<n<1). 이 결과로부터 P(AAm-co-St) gel의 소수성 증가는 물의 확산기전을 Case I에서 Case II 쪽으로 전환시킨다고 사료된다.

이상의 swelling kinetics에 의거하여 P(AAm-co-St) 매트릭스로부터 염산프로프라놀롤의 방출을 실험한 결과를 Fig. 3에 나타내었다. AAm : St=90 : 10인 경우 방출된 약물량이 \sqrt{t} 에 비례하였으며 styrene인 함량증가에 따라 소수성이 높아질수록 약물의 방출양상이 \sqrt{t} 의존성에서 벗어나 영차에 접근하였다. swelling kinetics에 있어서도 styrene의 함량이 증가함에 따라 물

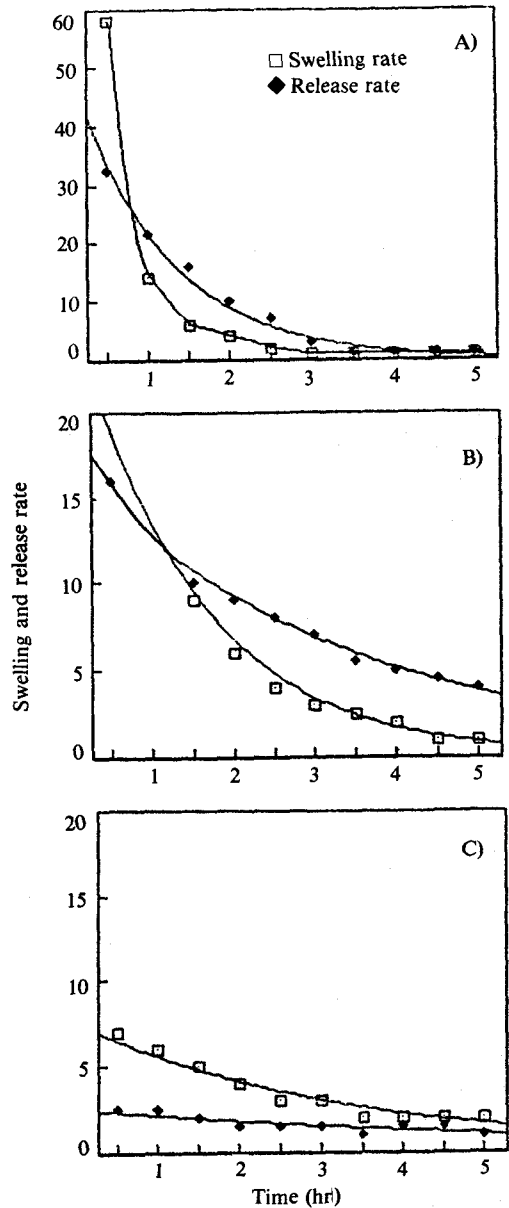


Figure 4—Swelling rate* and propranolol HCl release rate as a function of time.

Key: Mole fraction of acrylamide in copolymer: A, 0.9; B, 0.75; C, 0.65

*Swelling rate is expressed by rate of increase in swelling ratio

의 확산이 Fickian diffusion에서 Case II diffusion으로 접근하였던 점을 고려할 때 약물의 방출이 팽윤에 의한 고분자의 relaxation에 의존함을

알 수 있다. AAm:St=90:10인 경우는 약 2시간 이내에 80%의 약물이 방출된 반면 AAm:St=70:30인 경우는 실험기간인 6시간까지 60%의 약물이 영차에 근접하여 방출됨을 볼 수 있다. AAm:St=65:35에서도 영차에 근접하여 약물이 방출되었지만 방출속도가 상대적으로 낮았다.

Fig. 4에 P(AAm-co-St) 매트릭스의 팽윤도 변화속도와 염산프로프라놀롤의 방출속도를 대비하여 나타내었다. 시간에 따른 팽윤도의 변화속도를 보면 AAm:St=90:10에서 급격한 변화를 보이며 gel의 소수성이 증가함에 따라 변화폭이 완만해짐을 알 수 있다. 이러한 팽윤속도에 대응한 약물방출속도는 gel의 소수성 증가에 따라 점차 영차로 접근함을 볼 수 있다. AAm:St=90:10의 경우 초기에 팽윤이 대부분 일어난 후에 약물이 계속 방출되는 것으로 보아 약물의 확산이 주로 Fickian diffusion에 의한다고 사료된다. AAm:St=65:35인 경우에는 팽윤과 약물의 확산이 병행하고 있어 약물방출은 고분자의 relaxation에 의존하고 있음으로 사료된다. 또한 이 경우 팽윤도 변화율이 약물방출속도의 변화율보다 높는데 이는 물이 gel 내로 침투할 때 단순확산이 먼저 일어나며 고분자의 relaxation이 후속되기 때문이라고 사료된다.

결 론

1. P(AAm-Co-St) gel의 팽윤은 소수성인 styrene의 함량이 증가함에 따라 dynamic swelling의 지속시간이 증가하였으며 고분자의 relaxation 속도가 지연되었다.

2. 매트릭스 내부로의 물의 확산은 styrene의 함량증가에 의해 소수성이 증가할수록 non-Fickian diffusion의 양상을 보였다.

3. gel의 소수성이 증가함에 따라 염산프로프라놀롤의 방출양상이 \sqrt{t} 의존성에서 벗어났으며 고분자의 relaxation에 의해 조절되어 영차에 접근하였다.

이상의 결론에서 고분자 매트릭스로부터의 약물 방출은 고분자의 소수성을 변조시킴으로써 swelling control에 의한 조절방출이 가능하다고 사료

되며 이를 활용한 조절방출성 제제의 개발이 기대된다.

감사의 말씀

본 연구를 지원한 한국과학재단(893 0307-018-1)에 감사드립니다.

문 헌

- 1) E.H. Schacht, Hydrogel drug delivery systems: Physical and ionogenic drug carriers, in: Recent Advances in Drug Delivery System, J.M. Anderson and S.W. Kim, eds., Plenum Press, 1984
- 2) M. Yoshida, M. Kumakura and I. Kaetsu, Controlled drug dissolution by radiation induced polymerization in the presence of dimethylaminoethyl methacrylate-methyl methacrylate-methyl methacrylate copolymer or methacrylic acid-methyl acrylate copolymer, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 860 (1979)
- 3) S. Borodkin and F.E. Tucker, Linear drug release from laminated hydroxypropyl cellulose-polyvinyl acetate films, *ibid.*, **64**, 1289 (1975)
- 4) F. Theeuwes, D. Swanson, P. Wong, P. Bensen, V. Place, K. Heinlich and K.C. Kwan, Elementary osmotic pump for indomethacin, *ibid.*, **72**, 253 (1983)
- 5) J. Heller, Zero order drug release from bioerodible polymers, in: Recent Advances in Drug Delivery System, J.M. Anderson and S.W. Kim, eds., Plenum Press, 1984
- 6) R.S. Langer, D.S.T. Hsieh and L. Brown, Polymeric delivery systems for macromolecules, in: C.F. Carragher and C.G. Gebelein eds., Biological activities of polymers, ACS Symposium series No. 186. American Chemical Society, Washington D.C., 1982
- 7) J.R. Cardinal, Drug release from matrix devices, in: Recent advances in drug delivery system J. M. Anderson and S.W. Kim, eds.,

Plenum Press, 1983

- 8) E.A. Swan and N.A. Peppas, Drug release kinetics from hydrophobic porous monolithic devices, *Proc. Symp. Controlled Release Bioactive Mater.*, **8**, 18 (1981)
- 9) G.W. Raymond Davidson III and N.A. Peppas, Solute and penetrant diffusion in swellable polymers, V. Relaxation controlled transport in p(HEMA-co-MMA) copolymers, *J. Controlled Release*, **3**, 243 (1986)
- 10) G.W. Raymond Davidson III and N.A. Peppas, Solute and penetrant diffusion in swellable polymers, VI. The Deborah and swelling interface numbers as indicators of the order of biomolecular release, *ibid.*, **3**, 259 (1986)
- 11) R.W. Korsmeyer and N.A. Peppas, Solute and penetrant diffusion in swellable polymers, III., *ibid.*, **1**, 89 (1984)
- 12) R.W. Korsmeyer and N.A. Peppas, Macromolecular and modeling aspects of swelling-controlled systems in: Controlled release delivery systems, T.J. Roseman, ed., 1983
- 13) A. Martin, J. Swarbrick and A. Cammarata, Physical pharmacy, 3rd ed., Lea and Febiger, Chapter 15, 1983
- 14) H.B. Hopfenberg, A mechanistic interpretation of swelling-controlled, constant rate delivery systems, *AIChE Symposium Series*, **77** (206), 37 (1981)
- 15) N.B. Graham, M.E. McNeil, M. Zulfigar and M.P. Embrey, Hydrogels for the controlled release of prostaglandin E₂, *Polymer Prepr.*, **21**(1), 104 (1980)
- 16) P.I. Lee, Diffusional release of a solute from a polymeric matrix: Approximate analytical solutions, *J. Memb. Sci.*, **7**, 255 (1980)
- 17) R.W. Korsmeyer, T.L. Rave, N.A. Peppas, R. Gurny, E. Doelker and P.A. Buri, Swelling-controlled release systems: Progress toward zero order kinetics with polymer blends, *Proc. Symp. Controlled Release Bioact. Mater.*, **9**, 65 (1982)
- 18) J. Crank, The mathematics of diffusion, 2nd ed., Clarendon Press, Chapter 11, 1975