약 제 학 회 지
J.Korean Pharm. Sci.
11 (3) 14~20 (1981)

避姙劑 製型 開發에 關한 硏究(Ⅰ)

金成鎬·崔俊植·白采善

朝鮮大學校 藥學大學

Study on the Design of Contraceptive Agent(Ⅰ)

S.H. Kim, J.S. Choi, and C.S. Baik.

One of the major objectives in the developments of a progesterone I.U.D. is to prepare devices which release drug at a constant rate for extended periods.

A constant release rate is achived by maintaining drug concentration at a constant valve via the introduction of rate limiting membrane to solute diffusion at the surface of the devices.

In this study, progesterone dispersed at monolithic device were prepared from polyhydroxy ethyl methacrylate. Constant release rate were obtained with device which were soaked in on ethanol-hexan solution. The release rate was dependant upon the concentration of the ethanolic solution in the soaking solution. This devices offer significant potential for futher development of hydrogel in the intrauterine contraception device for controlled release of progesterone.

Controlled release drug delivery system에서 virginal contraceptive device 開發은 藥物의 release rate을 zero-order kinetics가 되도록 하는 것이 매우 重要하여 作用部位에서 一定量의 藥物을 充分히 供給할 수 있는 release rate을 維持하며 藥物自體가 가지고 있는 副作用을 除去 및 감소시키기 爲해서는 release rate가 副作用을 誘發시킬 수 있는 量을 초과하여서는 아니 된다. 以上과 같은 目的을 達成하기 위해서는 이러한 device들은 zero-order kinetic을 維持하면서 充分한 再顯性을 가지고 있어야만 한다.

Nonbiodegradable device는 predictable release pattern들과 간단한 design으로 norgesterone과 norethidrone과 같은 steroide계 hormone을 subderminal implant에 利用할 수 있는 長點을 가지고 있으며 이 device는 대부분 結晶性 藥物을 포함한 silastic capsule로 製造되여 있으며[1-5] 이 polymer는 無毒, hydrophobic 溶質에서 높은 permeability, 좋은 기계적 성질, 및 여러가지 型(moulding)으로 쉽게 만들 수 있는 長點을 가지고 있는 反面에 變更된 溶質(changed solute)에 對해서는 permeability을 나타내지 못하고 조직 內에 impl.

College of Pharmacy, Chosun University

ant할 때 섬유상 조직 成長을 유도하는 短點을 가지고 있다. 그러므로 조직내에 implant한 device는 外科的으로 除去하여야만 된다.

以上과 같은 理由 때문에, 여러 硏究者들은 藥物을 zero-order kinetic로 release 시킬수 있는 biodegradable contraceptive device 開發에 努力하였다[6-8]. 그러나 이 device의 release rate가 biodegradable device 內의 藥物擴散에 따라서 조절되지 않고 degradation으로 藥物이 release되기 때문에 zero-order rate을 얻기가 어렵다. 그리하여 release rate가 polymer에서 藥物 加水分解와 polymer matrix을 通한 藥物 擴散에 依해서 조절할 수 있는 變型된 biodegradable implant에 關하여 硏究를 하였다[9].

近來에 數 많은 硏究者들은 약간 녹은 溶質과 可溶性 溶質을 포함한 Hydrogel內 mechanism of solute permeation이 溶質의 性質과 hydrogel을 構成하는 成分에 依存하고 있음을 考察하였으며[10-14] 이 理論을 基礎로 하여 subderminal implant에서 目的하는 zero-order release을 얻을 수 있는 여러 devices型 即 reservior device, combined reservior monolithic device와 monolithic device controlling barrier layer에서 progesterone의 release 性質들을 證明하였다[15-18].

Hydrogel은 biomaterial implant로서 적합한 物質로 널리 알려져 있으며[19] 이 物質로 製造한 monolithic device을 有機溶媒로 處理하여 monolithic device의 membrane thickness을 조절함으로서 in vivo에서 zero-order release을 얻을 수 있는 可能性과 contraceptive에 必要한 progesterone release rate을 hydrogel device에서 얻을수 있다.

實 驗

材料——Hydron laboratory에서 提供받은 hydroxyethyl methacrylate (H.E.M.A)는 methacrylic acid (0.006%), ethylene glycol dimethacrylate (0.024%) diethylen glycol methacrylate (0.24%)을 함유하고 있기 때문에 순수하게 정제하여 本實驗에 使用하였다.

Progesterone (steraloids, Inc., pouling. N.Y.)과 1,2—^{3}H- progesterone (New England Nuclear Boston.M.A.)은 提供 받아 使用하였으며 標識한 것과 標識하지 않은 progesterone을 ethanol에 溶解한 後에 溶媒을 증발, 농축하여 progesterone 혼합물을 얻어 本實驗에 使用하였다. 標識하지 않은 progesterone을 G.C.와 T.L.C.을 利用하여 分析하였던바 순수하였으며 標識化合物은 T.L.C.에서 標識하지 않은 progesterone과 同一한 Rf값을 나타냈으며 primary sport에서 radio activity가 95% 以上이었다.

實 驗 方 法

Initiator [azobis (methyl Isobutylate)] 7.4m Mol/*l*을 함유한 monomer에 本實驗에서 要求되는 同位元素標識化合物 적당량을 혼합하여 完全히 溶解시키고 polyethylene mold에 넣고 空氣의 접촉을 방지하기 위해서 길을 막고 dry-oven에서 24時間 동안 60°C에서 polymerization을 시행하여 cylindrical monolithic device을 만들었다.

충분하게 polymerization된 cylindrical monolithic devices의 membrane thickness을 조절하기 위해서 100m*l*의 cylinder에 90m*l* organic solvent (hexan, ethanol in hexan)을 넣고 devices을 supporting시켜 6日 동안 devices外皮에서 progesterone을 제거시킨 다음 고진공건조기 (20μm) 內에서 devices 重量이 一定하게 될때까지 건조시켰다.

Progesterone release rate을 硏究하기 위해서 1 liter beaker에 nickel-chrome線으로 반

든 지지대 內에 상기 device을 넣고 distilled-deionized water 900m*l*을 넣어 室溫 (23±1°C)에서 release시켰으며 beaker內의 distilled-deionized water의 最高 濃度가 1μgm/m*l*을 넘지 않은 狀態에서 교환하여 주었으며 boundary layer effect을 감소시키기 위해서 1600 rpm 속도로 constant speed synchronous moter로 계속 교반하여 주었다.

Progesterone量을 측정하기 위해서 sample을 micropipet로 0.5m*l*씩 3個의 vial內에 取하여 sample量을 秤量한 後 10m*l*의 scintillation fluid (Formular 950A, New England, Nuclear, Boston, Ma.)을 加하여 scintillation counter (Model 3385, packer instrument Co. Downer Grove. ILL.)을 利用하여 progesterone 濃度을 測定하였다.

結果 및 考察

Poly(HEMA)로 만든 cylindical monolithic device을 membrane thickness을 調節하여 時間에 대해서 total progesterone release 量을 Fig. 1.에 圖示하였다. 약 20日 동안에 전형적인 "burst effect"을 나타냈으며 이후에는 每日 release되여 지는 量은 一定하였다. Untreated cylindrical monolithic device와 比較하여 보면 이 release curve는 앞의 硏究에서[15] 얻은 것과 같이 時間에 대하여 nonliner curve을 나타냈다.

Hydrogel membrane permeability는 membrane 製造時 monomer 成分의 調節로 變化시킬 수 있다. 即 permealility coefficient는 membrane 내부의 물의 含量 및 cross-linker 含量에 關係되므로 membrane 내의 물의 含量을 增加하면 permeability coefficient는 增加되는 反面에 cross-linker 含量이 增加하면 permeability coefficient는 감소하며[10] 또 다른 硏究에 의하면 membrane을 cross-linker에 soaking한 後에 U.V.로 조사하여 얻은 barrier layer의 permeation 性質에 藥物 release rate가 관계함을 發表하였다[18]. 이상의 결과에서 cylindrical monolithic device의 membrane layer을 조절함으로서 in vitro에서 zero-order release rate을 얻을 수 있을 것이다.

Roseman과 Higuchi에[20] 의해서 유도된 方程式을 이와 같은 devices의 release rate에 응용할 수 있으며 aqueous boundary layer의 特性이 membrane layer에 응용되는 가정하에서 이 方程式이 이러한 device에 응용할 수 있다[16,17] 인용된 方程式은

$$\frac{dMt}{dt} = \frac{2\pi h\, A_o\, C_a\, D_a}{C_s\, h_a}\left(\frac{D_m\, C_s\, h_a}{-\frac{1}{2} D_a K A_o \ln(1-F) + D_n h_a}\right)$$

그리고 $K = \frac{C_a}{C_s}$ $F = \frac{A_o^2 - A^2}{A_o^2}$

F = fraction of drug release

D_a = diffusion coefficient in membrane (C_m^2/sec)

D_m = diffusion coefficient in matrix (C_m^2/sec)

C_s = drug solubility in matrix (mg/C_m^3)

C_a = drug solubility in membrane (mg/C_m^3)

A_o = radius of matrix cylinder (C_m)

A = distance from center of cylinder to reducing drug boundary layer (C_m)

h = heigh of cylinder (C_m)

h_a = thickness of boundary membrane (C_m)

만약 A≒A_o이면 方程式을 다음과 같이 유도할 수 있다.

$$\frac{dMt}{dt} = \frac{2\pi h A_o C_a D_a}{h_a}$$

그러므로 A≒Ao 범위에서, drug release rate는 다만 membrane thickness의 permeation 特性에만 의존하며 zero-order을 나타낼 것이다. 이 實驗에서는 ethanol과 hexan 혼합액 및 hexan 용액에 soaking한 device에서 progesterone release에 關하여 實驗하였으며 이러한 device에서 release rate에 영향을 미치는 因子들의 特性을 觀察코저 하여 hexan 용액중에 ethanol濃度를 달리하여서 實驗을 하였다. Untreated device와 比較하면, treated device의 release rate가 어느 時間에도 매우 적다. 이것은 ethanol 및 hexan용액에 soaking함

Table—Release Characteristics for Progesterone from Controlled Membrane Layer of Poly-HEMA Device

Ethanol in Hexan	Wt. of Drug Deplet ($\times 10^{-2}$gm)	(a) Thickness of Membrane ($10\times^{-3}$Cm)	Release Rate $\frac{dmt}{dt}\times 10^{-4}$ (gm/day)	(b) $CaDa\times 10^{-8}$ (gm/Cm, day)
0	0.090	1.97	3.225	3.354
30	1.465	1.95	2.469	2.944
60	3.589	2.79	1.714	2.972

※ 0.54×5.0 *Cm* Cylinder (9.1% progesterone) in wet state.

a) Thickness of drug deplet layer.

b) Caculated from $\frac{dmt}{dt} = \frac{2\pi h\ AoCaDa}{h\ a}$

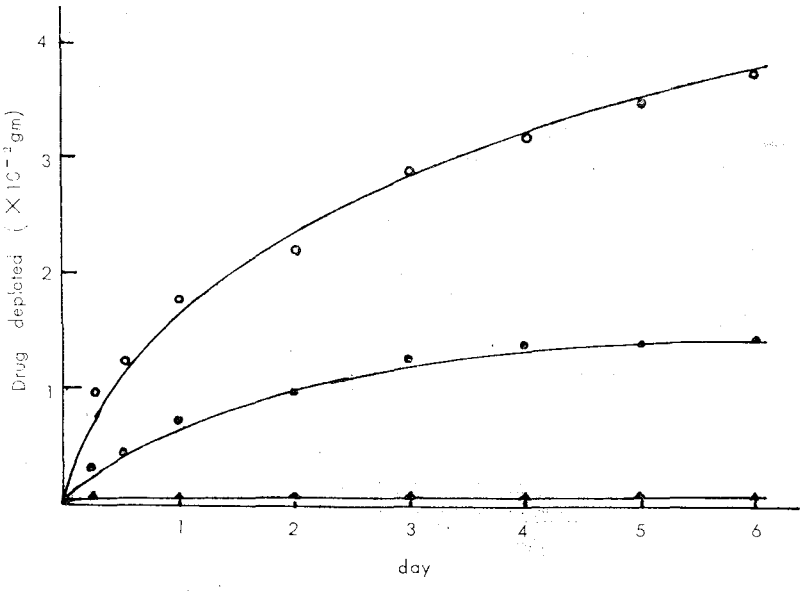

Figure 1—Deplete rate of progesterone versus soaking time.
Key : ○, Ethanol 60% in hexan;
●, Ethanol 30% in hexan;
▲, Hexan.

으로 device에서 藥物이 除去되였기 때문인 것으로 생각되며 hexan용액에 ethanol을 첨가한 용액에 soaking할 때 ethanol濃度가 增加하면 藥物의 release rate가 극적인 감소를 나타내고 있다.

Table에서 나타난 결과를 보면 membrane layer는 soaking液과 밀접한 關係를 가지고 있음을 보여 주고 있으며 membrane thickness layer는 soaking時間에 따라서 增加됨을 Fig. 2.에서 알 수 있다. Ethonol溶液에서 device의 membran thickness率을 變化시킬 수 있으며 有機溶媒에 cylindrical monolithic device을 soaking함으로서 藥物의 release rate을 조절할 수 있는 有效한 意味를 증명하였으며 이 理論은 Fig. 1에서 時間에 대한 drug release의 linear of plots을 기초로 한 것이다.

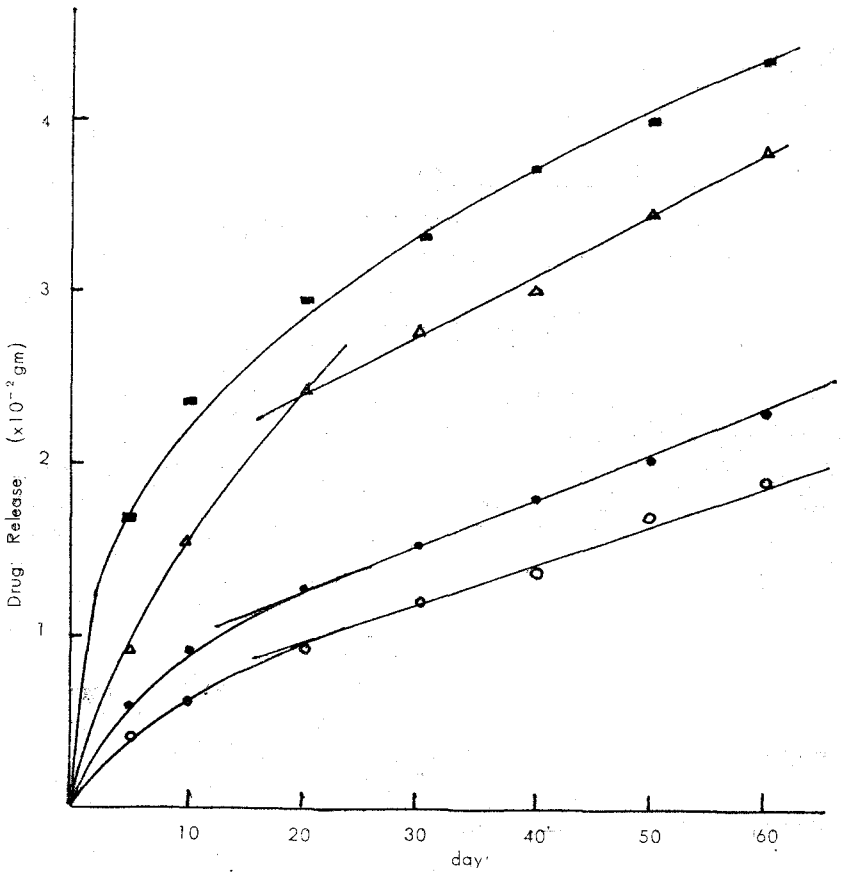

Figure 2—Progesterone release plotted versus time.
Key : ○, Ethanol 60% in hexan;
●, Ethanol 30% in hexan;
△, Hexan;
■, Unsoaked.

위에서 얻어진 결과는 zero-order release rate을 이와 같은 device에서 얻을 수 있음을 증명하였다. 그러나 이와 같은 제재를 vaginal contraceptive device에 실제로 利用하는 데는 더 많은 연구와 제조 기술이 더욱 요청된다.

結 論

本實驗에서는 cylindrical monolithic device (progesterone poly-HEMA)을 有機溶媒로 처리한 後에 in vitro에서 progesterone의 release rate을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1: Progesterone의 release rate가 non-zero order kinetic인 monolithic device을 zero-order kinetic으로 變化시킬 수 있다.

2: Hexan 中의 ethanol 濃度를 變化시켜 membrane thickness을 調節할 수 있으며 $2.79 \times 10^{-3} C_m$의 membrane thickness에서 一定한 release rate(1.714×10^{-4}gm/day)을 얻었다.

3: 이 release rate는 hexan 중의 ethanol 농도에 영향을 받는다.

謝 辭

이 연구는 문교부 학술 조성비의 보조로 충당된 것이며 이에 감사드린다.

文 獻

1) E. Coutiho, A.R. Dasilva, C.E.R. Matlos, N.C. Nielsen, M. Osler, J. Wiese, P. Holma, S. Diaz, H.B. Croxatto, F.A. Sanchez, A. Faundes, L.L. Williams, L. Hew, O. McDonald, S. Segal, H. Nash, D. Robertson, A. Jain, J. Stern, and I. Sivian, *Contraception*, **18**, 319 (1978)

2) S. Diaz, M. Parez, E. Quinteros, D.N. Robertson, and H.B. Croxatto, *Ibid.*, **16**, 155 (1977)

3) A. Foundes, I. Sivin, and J. Stern, *Ibid.*, **18**, 355 (1978)

4) M.R. Bahget, and L.E. Akinson, *Ibid.*, **15**, 355 (1978)

5) D.E. Moore, S. Roy, F.Z. Stanczyke, and D.R. Mishell, *Ibid.*, **17**, 315 (1978)

6) D.L. Wise, J.P. Gregory, P.M. Newberne, L.C. Bartholow, and J.B. Stanbury, *In Polymeric Dilivery System*, R.T. Kostelnick, (Ed.), Gordon and Brech Science Publishers, 1978

7) C.G. Pitt and A. Shindler, *In Contrnlled Release of Bioactive Materials*, R.W. Backer (Ed.), Academic press, New York, 1980

8) K.R. Sidman, A.D. Schwope, W.D. Steber, S.E. Rudolph, and S.B. Poulin: *In Controlled Release of Bioactive Materials*, R.W. Backer (Ed.), Academic press, New York, 1980

9) R.V. Peterson, J.M. Aderson, C.G. Anderson, S.M. FANg, J. Feijen, D.E. Gregoins, S. Mitra, and S.W. Kim, *In Controlled Release of Bioactive Matterials*, R.W. Backer (Ed.), Academic press, New York, 1980

10) G.M. Zenter, J.R. Carlinal, and S.W. Kim, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 1352 (1978)

11) G.N. Zenter, J.R. Cordinal, and D.E. Gregonis, *Ibid.*, **68**, 794 (1979)

12) G.M. Zenter, J.R. Cardinal, J. Feijen, and S.Z. Song, *Ibid.*, **68**, 970 (1979)

13) J.S. Winsiewski and S.W. Kim, *J. Memb. Sci.*, **6**, 299 (1980)

14) J.S. Winsiewski and S.W. kim, *J. Memb. Sci.*, **6**, 309 (1980)

15) S.Z. Song, J.R. Cardinal, S.H. KiM, and S.W. KiM, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 216 (1981)

16) J.R. Cardinal, S.H. KiM, and S.Z. Song, *In Controlled Release of Bioactive Materials*, R.W. Backer (Ed.), Academic Press, New York. 1980

17) J.R. Cardinal, S.H. KiM, and S.Z. Song, *6th International Sym., Controlled Release of*

Bioactive Materials, P 1~46 1979

18) E. S. Lee, S. W. KiM, S. H. KiM, J. R. Candinal, and H. Jacobs: *J. Memb. Sci.*, **7**, 293 (1980)

19) B. D. Ratner and A. S. Hoffman, In Hydrogels for Medical and Related Applications, J. D. Andrade, (Ed.), Acssymp. Series 31, American Chemical Society, Washington, D. C. 1976

20) T. J. Roseman and W. I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 353 (1970)