

## 폴리에틸렌 옥사이드-폴리메타크릴산 IPN 공중합체의 팽윤 및 약물 방출특성

이 승 진

이화여자대학교 약학대학  
(1991년 8월 13일 접수)

### Swelling and Drug Release Characteristics of Poly (ethylene oxide)- Poly (methacrylic acid) Interpenetrating Networks

Seung-Jin Lee

College of Pharmacy, Ewha Womans University  
11-1 Daehyun-Dong, Seodaemun-Ku, Seoul 120-750, Korea  
(Received August 13, 1991)

Polyethylene oxide (PEO)-polymethacrylic acid (PMAA) interpenetrating polymer networks (IPN) were synthesized *via* radical polymerization of PMAA and simultaneous crosslinking of PEO using triisocyanate. The equilibrium swelling of PEO-PMAA IPN was determined at different pHs. The swelling of PEO-PMAA IPN, ranged from 20% to 90%, was more sensitive than that of homo polymer PMAA gel. This is probably due to protonation and deprotonation of the PMAA network and interpolymer complex formation between PEO and PMAA. Several model drugs were loaded into the IPN matrices and the release mechanisms were investigated. The release of nonionizable drugs such as fofarur and prednisolone was controlled by swelling of the matrices. However, the release of propranolol, positively charged drug, was more affected by the ionic interaction between the drug and PMAA network, and the interpolymer complexation.

**Keywords**—polyethylene oxide, polymethacrylic acid, interpenetrating polymer network, swelling, drug release.

Interpenetrating polymer network(IPN)은 서로 다른 고분자의 혼합성을 증가시켜 각각의 장점을 동시에 활용가능케 하는 특징을 나타내기 때문에 조절방출성제제로의 응용성이 높을 것으로 예상된다.

IPN과 유사한 특성을 갖는 고분자로서 다성분 고분자 또는 고분자 혼합체(polymer alloy) 등을 들 수 있는데 이들은 미세상 분리구조에 의한 특징적인 물성을 지니며, 어느 정도 각 성분의 기능을 공유 하지만 고분자간의 혼합성이 부족한 단점을 보이고 있다.<sup>1-3)</sup> 이에 반해 IPN은 가교된 상태의 서로 다른 고분자 chain이 입체적으로 얽혀 있는 상태이기 때문에 공중합 또는 단순혼합이 어려운 고분자들을

혼화시킬 수 있는 장점이 있다.<sup>4,5)</sup> IPN내의 고분자들은 독립적으로 각각 고유의 특성을 보유하면서, 동시에 밀접한 상태의 고분자 사슬간의 상호작용에 의해 새로운 물성을 나타낼 수 있다.

본 연구에서는 이와 같은 IPN을 약물조절 방출에 활용할 목적으로 polyethylene oxide(PEO)-polymethacrylic acid(PMAA) IPN 겔을 합성하였다. 가교된 PEO 겔은 건조상태에서도 전연성이 있으며 60% 정도의 수팽윤도를 보이는 하이드로겔이다.<sup>6)</sup> 이러한 PEO 네트워크내에 PMAA를 도입함으로써 pH 변화에 따라 수팽윤도가 민감하게 조절될 수 있는 겔을 제조하고자 하였다.

또한 제조된 PEO-PMAA IPN 겔을 사용하여 약물방출실험을 수행하였다. 약물이 전하를 띠고 있을 경우 고분자 사슬과의 상호작용을 감안하여 비이온성/소수성 약물로서 프레드니솔론을, 비이온성/친수성 약물로서 후트라홀을, 이온성/친수성 약물로서 염산푸로푸라놀을 각각 모델로 선정하여 용액의 pH 변화에 따른 약물방출 양상 및 방출기전을 조사하였다.

## 실험 방법

### 시약 및 기기

PEO-PMAA IPN의 합성에는 분자량 6000의 PEO (Carbowax No. 6000, Kokusan Chemical Works)와 methacrylic acid(Junsei Chemical Co.)를 사용하였고 initiator로  $\alpha, \alpha'$ -azobis-isobutyronitrile(Junsei Chemical Co.)를, 가교제로 ethylene glycol dimethacrylate(Fluka AGCH-9470 Buchs)와 1,1,1-Tris [(N-4'-methyl-3'-isocyanate-phenyl) carbamoyl oxymethyl] propane(triisocyanate, Japan Polyurethane Co.)를 사용하였으며 용매로는 dioxane(Shinyo Pure Chemicals Co.)을 사용하였고 reagent grade의 시약을 사용하였다.

약물로는 propranolol HCl(동광제약 약전품), fltorafur(중외제약) prednisolone(Sigma Chemical Co.)를 사용하였다.

약물 농도의 정량은 자외가시부 흡광광도계(Shimadzu UV-240)를 사용하였고 약물방출 실험에 교반기(Line Laboratory Stirrer Model No. 107), 자석교반기(LAB-LINE Multi-magnestir), 순환펌프(mgw. LAUDA. RM 200)를 이용하였다.

### PEO-PMAA IPN 매트릭스의 제조

Prepolymer인 PEO 3g을 dioxane에 녹인 뒤 동량의 methacrylic acid를 가하여 혼합하였다. PEO의 가교를 위해 PEO의 OH에 대한 NCO의 비가 1:1이 되도록 triisocyanate를 prepolymer/monomer 용액에 가하여 완전히 녹인 뒤 methacrylic acid 중합의 initiator로서  $\alpha, \alpha'$ -azobis-isobutyronitrile(7.84 mmol/l)을, 가교제로서 ethylene glycol dimethacrylate(1 mol%)를 가하였다. 이 용액의 잔존산소를 제거하기 위해 질소를 20분간 통해준 뒤 폴리머화 틀에 주입하여 60°C의 오븐에서 72시간 반응시켰다. 제조된

고분자 겔을 썰린더 형태의 디바이스로 만든 후 물:에탄올 비가 1:1인 용매를 사용해 7일간 세척하여 미반응 물질을 제거하였다. 세척된 디바이스를 에탄올로 포화된 수조에서 초기 48시간 동안 건조시킨 뒤 자연 건조시켜 이후 항량이 될 때까지 진공건조시켰다. 약물의 loading에 있어 프레드니솔론, 염산푸로푸라놀, 후트라홀의 물:에탄올(1:4 V%) 용액에 각각 디바이스를 넣어 평형에 도달할 때까지 5일간 팽윤 loading시킨 후 앞서 행한 건조 과정을 통하여 약물을 함유하는 고분자 매트릭스를 제조하였다.

### 팽윤실험

고분자 겔을 각각 10 ml의 용매에 가한 후 예정된 시간 간격으로 팽윤도를 측정하였으며 항량이 될 때의 무게를 평형팽윤도로 하였다. 팽윤도 측정시 device 표면의 수분을 제거한 후 그 무게를 신속히 측정하였다. 팽윤도는 팽윤된 디바이스 중의 물의 중량 %로 표시하였다.

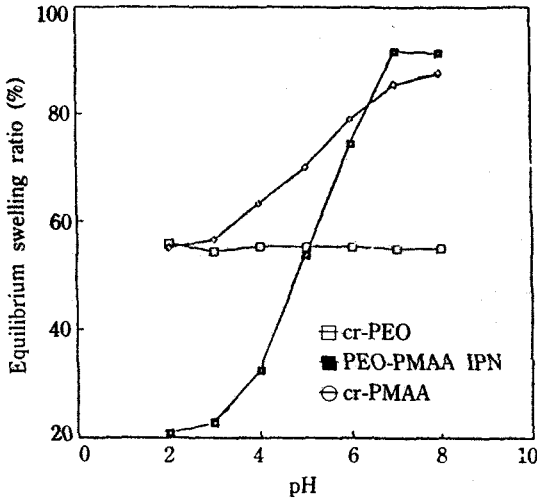
용매로는 pH 2~8 사이의 완충용액을 사용하였다. 이 때 사용한 완충시스템의 이온강도는 0.01 M로 일정하게 유지시켰다.

### 방출실험

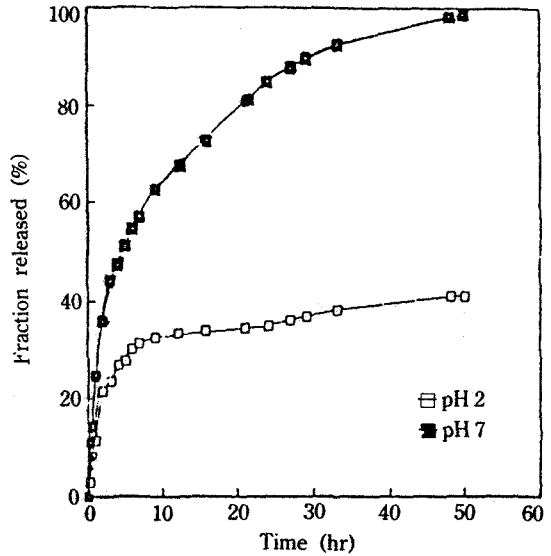
방출용매로서 pH 2 및 pH 7 완충용액을 사용하였다. 뚜껑이 있는 방출병을 25°C의 수욕내에 설치하고 500 ml의 용매를 가한 뒤 디바이스가 설치된 holder를 고정시켰다. 자석교반기로 교반하면서 일정한 시간 간격으로 2 ml의 시료를 취하고 동량의 용매로 보충하였다. 시료 중의 약물농도는 흡광도를 측정(프레드니솔론: 247 nm, 후트라홀: 271 nm, 염산푸로푸라놀: 290 nm)하여 정량하였다.

## 결과 및 고찰

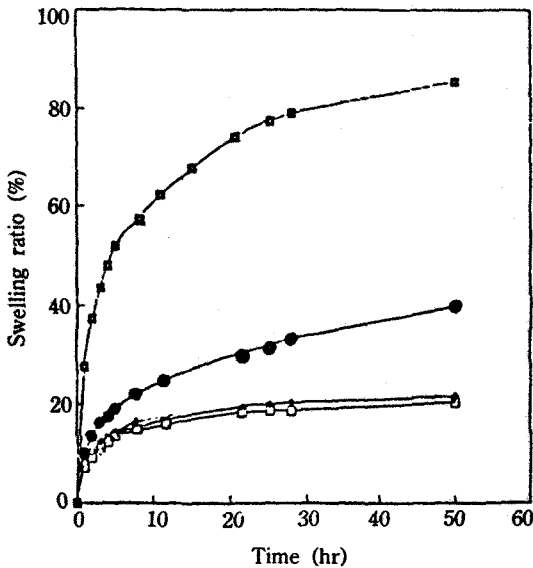
Fig. 1에 용액의 pH 변화에 따른 PEO-PMAA IPN 겔의 평형팽윤도를 가교된 PEO 겔(이하 Cr-PEO), 가교된 PMAA 겔(이하 Cr-PMAA)의 결과와 비교하여 나타내었다. Cr-PEO는 팽윤이 pH에 영향 받지 않았고 Cr-PMAA는 pH 2~8에서 55~85%의 팽윤도를 나타내었다. 반면 PEO-PMAA IPN은 20~90%로 homopolymer인 Cr-PMAA에 비해 현저한 팽윤도 변화를 보였다. 낮은 pH 영역(pH 2~5)에 있어서는 IPN내의 PEO 사슬의 ether oxygen과



**Figure 1**—pH dependence of swelling behaviors of PEO-PMAA IPN matrices.  
 □; cr-PEO homopolymer ■; PEO-PMAA IPN ◇; cr-PMAA homopolymer



**Figure 3**—Fractional release of prednisolone from PEO-PMAA IPN matrices.  
 □; pH 2, ■; pH 7



**Figure 2**—Swelling behaviors of PEO-PMAA IPN as a function of time at different pHs.  
 □; pH 2, ◆; pH 4, ●; pH 5, ■; pH 7

PMAA 사슬의 카르복실기가 수소결합에 의한 복합체를 형성하여<sup>3)</sup> 팽윤도가 낮아진 것으로 사료된다. 높은 pH 영역(pH 7~8)에서 IPN의 팽윤도가 Cr-PMAA보다 더 높게 나타난 기전은 확실치 않으나, IPN내의 PMAA 사슬 사이에 PEO 사슬이

존재하므로 PMAA 사슬간의 상호작용을 억제함에 기인하는 것으로 사료된다. 또한 해리된 카르복실기와 PEO 사슬간의 반발력이 작용하였을 가능성도 있다고 사료된다.

여러 pH에서의 PEO-PMAA IPN의 시간에 따른 팽윤도 변화를 Fig. 2에 나타내었다. 전체적으로 1차 속도적인 팽윤거동을 보이며 pH가 높은 경우 팽윤 평형에 도달하는 시간이 길어지는 양상을 나타내었는데 이는 카르복실 음이온에 의한 팽윤에 대해 PEO 사슬이 어느 정도 저항력을 나타낸 것으로 사료된다.

PEO-PMAA IPN의 pH 의존성 팽윤도와 이온성 겔로서의 특성에 의한 약물방출 양상을 살펴보기 위해 비이온성/소수성, 비이온성/친수성, 양이온성의 각각의 모델 약물에 대한 방출실험을 pH 2와 7에서 각각 행하였다. Fig. 3에 비이온성/소수성인 프레드니솔론의 방출실험 결과를 나타내었는데 방출속도가 IPN 겔의 팽윤도에 의존함을 볼 수 있다. 즉 pH 2에서의 방출속도가 pH 7에서 보다 낮게 나타났으며 방출양상은 Fig. 2에서 보여진 겔의 팽윤양상과 유사함을 알 수 있다. 이는 IPN 겔로부터의 소수성인 프레드니솔론의 방출이 물의 흡입속도에 따른 용출율속에 의함을 시사한다.

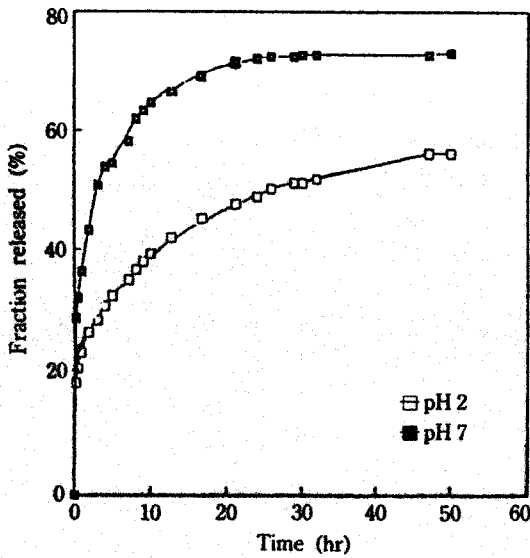


Figure 4—Fractional release of florfur from PEO-PMMA IPN matrices.  
□; pH 2, ■; pH 7

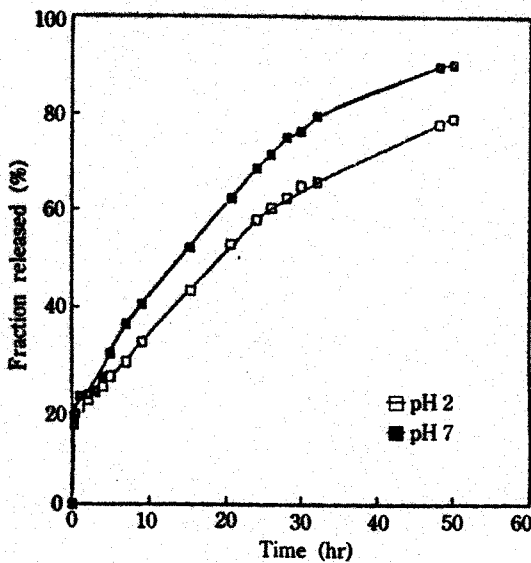


Figure 5—Fractional release of propranolol HCl from PEO-PMMA IPN matrices.  
□; pH 2, ■; pH 7

Fig. 4는 비이온성/친수성인 후토라올의 방출실험 결과인데 역시 약물방출의 pH 의존성이 관찰되었다. 프레드니솔론의 경우와 비교할 때 pH에 따른 방출 속도의 차이가 상대적으로 감소하였다. 이는 pH 변화에 의한 IPN 겔 자체의 팽윤도 이외에도 겔내

부에 있는 약물의 친수성에 의해 물의 흡입이 상대적으로 증가하였으며 따라서 약물방출이 높아졌음에 기인하는 것으로 사료된다.

Fig. 5에 양이온성 약물인 푸로푸라놀롤의 방출실험 결과를 나타내었다. 앞서 논한 비이온성 약물과 비교하여 볼 때 방출양상에 있어 현저한 변화가 있음을 볼 수 있다. 우선 방출패턴을 살펴보면 pH 2와 pH 7에서 공히 초기의 burst-effect를 제외하고는 0차에 근접하는 양상을 나타내었다. 또한 pH 2에서의 방출속도가 pH 7에서의 비교할 때 큰 차이를 보이지 않았다. pH 7에서 약물방출이 0차에 접근하는 양상을 나타낸 기전은 약물-고분자간의 상호작용에 의한 것으로 사료된다. 즉 pH 7에서는 PMAA의 카르복실기가 이온화하며 양이온성 약물인 푸로푸라놀롤과 이온성 상호작용이 발생된다. 여기서 가정되는 바로는 겔 표면에서의 약물방출의 율속단계가 이온결합상태의 약물의 해리에 있다고 본다. 따라서 약물방출이 진행되는 동안 겔내부로부터 표면까지의 약물농도 구배가 상당기간 동안 크게 변화하지 않으며 겔 표면의 약물활성도가 지속적으로 거의 일정하게 유지되어 약물이 80% 정도 방출될 때까지 0차에 접근한 방출패턴을 나타내었다고 추론된다. 한편 pH 2에서의 방출속도가 현저히 증가한 점과 방출패턴이 역시 0차에 근접하는 변화를 보인 결과에 대한 기전은 아직 추론하기 어렵다. pH 2에서는 PMAA가 비해리형으로 존재하여 PEO 사슬과 수소결합에 의한 복합체를 형성하고 있으며 약물이 온의 전하는 큰 영향이 미치지 못할 것으로 예상될 수 있다. 그러나 Fig. 4에서 나타난 후토라올의 방출패턴과 비교하면 현저하게 다른 결과이므로 아직 밝혀지지 않은 약물-고분자간의 상호작용이 존재하는 것으로 사료된다. 단지 방출속도가 증가한 기전으로서 IPN 내의 PMAA-PEO 간 상호작용이 발생하여 두 고분자 네트워크이 서로 회합함으로써 네트워크 사이에 약물의 확산이 용이한 채널이 만들어져 낮은 팽윤에도 불구하고 방출이 증가되었다는 가능성을 제시할 수 있다.

결 론

PEO-PMMA IPN 겔은 PMAA homopolymer 겔에

비해 현저하게 높은 pH 의존성을 나타내었으며 이는 pH에 따른 PEO와 PMAA 간의 복합체 형성 및 PMAA의 해리도에 크게 영향을 받음을 확인하였다. 또한 IPN 겔로부터의 약물방출은 겔의 팽윤도 이외에도 약물의 친수-소수성, 이온성-비이온성에 의존하였으며 이는 약물-고분자간의 상호작용에 주로 기인되었다. PEO-PMAA IPN 겔은 일반적인 하이드로겔과는 다른 특성을 지닌 새로운 고분자 소재로서 조절방출성 제제개발을 위한 활용성이 기대되었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 1991년도 보건사회부 신약개발연구지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

### 문헌

- 1) L.H. Sperling, *Interpenetrating polymer networks and related materials*, Plenum, New York, 1981.
- 2) D.J. Hourston and J.A. McCluskey, *Semi- and*

- fully interpenetrating polymer networks based on polyurethane-polyacrylate systems: VII. Polyurethane poly(methyl acrylate) interpenetrating polymer networks, *J. Appl. Polym. Sci.*, **30**, 2157 (1985).
- 3) S. Nishi and T. Kotaka, Complex-forming poly(oxyethylene): poly(acrylic acid) interpenetrating polymer networks: 1. Preparation, structure, and viscoelastic properties, *Macromolecules*, **18**, 1519 (1985).
- 4) O. Olabisi, L.M. Robeson and M.T. Shaw, *Polymer-polymer miscibility*, Academic press, New York, 1977.
- 5) L.H. Sperling, *Interpenetrating polymer networks and related materials. J. Polymer Sci., Macromolecular Reviews*, **12**, 141 (1977).
- 6) S.J. Kim and S.J. Lee, Drug Release characteristics of crosslinked poly(alkylene oxide) hydrogels, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **21**, 91 (1991).
- 7) S. Nishi and T. Kotaka, Complex-forming poly(oxyethylene): poly(acrylic acid) interpenetrating polymer networks: 2. Function as a chemical value, *Macromolecules*, **19**, 978 (1986).