

다층구조로 된 고분자 제형의 약물 방출에 대한 모델링

변영로 · 정서영[†] · 김영하
한국과학기술원 고분자화학 연구실
(1989년 5월 15일 접수)

Modeling for Multilayered Polymer Matrix Drug Delivery Device

Young Rho Byun, Seo Young Jeong[†] and Young Ha Kim
Polymer Chemistry Lab., Div. of Polymer Sci., KAIST,
P.O. Box 131, Cheongryang, Seoul, Korea
(Received May 15, 1989)

The multilayered monolithic type transdermal delivery device has been designed and analyzed by a numerical analysis. The device consists of three layered polymer matrices which possess the different diffusion parameters, respectively. The purpose of this study was to design an ideal transdermal drug delivery device which is capable of initial burst and zero order release later on. Numerical modelings were simulated for a dispersed and a dissolved multilayered monolithic system. The results showed that the dispersed multilayered monolithic system could meet the requirements for an ideal transdermal delivery device.

Keywords— modeling, multilayered polymer matrix, drug delivery device, transdermal delivery

피부를 약물의 전달매체로 하는 경피흡수 제형은 약물의 체내 대사를 피하고 약물투여가 손쉬운 이점 등으로 여러 방면으로 연구가 진행되고 있다. 경피흡수 제형에 응용되는 제형은 이제까지 연구되어 온 방출조절성 제형에 응용되고 있는 단층구조의 고분자 기질을 이용하는 것(monolithic type)과 고분자 막을 이용하는 제형(reservoir type)이 대표적인 형태로 되어 있다. 이들 형태는 고분자 기질이나 약물의 특성에 따라 방출기전의 차이가 있으나 각 제형은 전형적인 약물 방출 패턴을 갖는 것으로 보고되고 있다^{1,2)}.

단층구조의 고분자 기질을 이용한 제형은 약물의 방출량이 시간의 제곱근에 비례하게 나타나며 많은 경우에 있어서 Higuchi 모델을 적용하여 설명하였다³⁾. 고분자 막을 이용한 제형은 reservoir

에서의 약물의 활성도를 일정하게 유지시키므로써 약물의 방출속도가 일정하게 유지될 수 있는 제형으로 보고되어 왔다⁴⁾. 따라서 이제까지 연구되어 온 방출조절성 제형 중에 고분자 막을 이용한 제형은 기존의 구강투여나 피부내 삽입의 약물 투여 방법을 적용하는 경우에 가장 이상적인 형태로 받아들여졌다. 그러나 경피흡수 제형은 상기의 약물 투여 방법과는 다른 약물 방출 메카니즘을 요구하고 있다.

경피흡수 제형에 있어서 이상적인 약물방출기전은 Fig.1(C)와 같이 약물 방출시 초기에 과량의 약물이 방출되고 난 뒤 일정시간 이후에는 일정한 약물 방출속도를 갖는 것이다⁵⁾. 이는 약물이 피부를 투과하는 과정에서 초기에 피부를 포화시킨 후 혈관으로 들어가므로, 신속히 약물이 유효혈중농

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

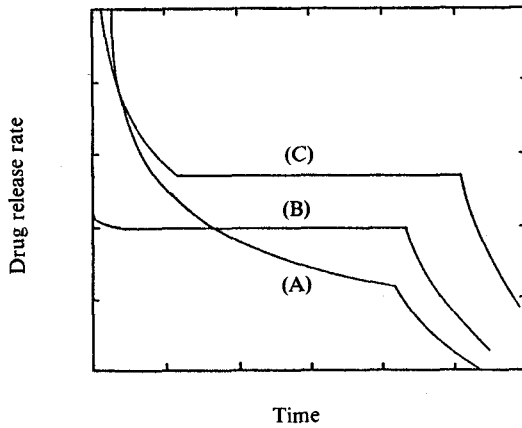


Figure 1—Comparison of drug release patterns from each drug formulation.

Key: (A), monolithic device; (B), reservoir device; (C), ideal release

도에 이르기 위해서는 약물의 초기 과량방출 (burst-effect)이 필요하다⁹⁾. 그리고 피부가 포화 상태를 이루고 약물의 유효혈중농도에 이른 후에는 제형에서 약물이 일정한 속도로 방출되어야 실제 혈중에서의 약물의 유효농도가 일정히 유지될 수 있다.

이러한 관점에서 볼 때 단층구조의 제형은 약물의 초기 과량방출은 만족시킬 수 있으나 그 이후의 일정 방출속도는 유지시킬 수 없는 단점을 가지고 있다. 반면 고분자 막을 이용한 제형은 일정한 약물의 방출속도를 만족시킬 수 있으나 초기의 과량 방출현상이 잘 나타나지 않는다. 따라서 이 제형에서는 접착층에 과량의 약물을 봉입하거나 구강 투여 방법을 혼용하는 방법이 응용되고 있다.

본 연구에서는 상기의 두 가지 제형이 갖는 특성을 동시에 나타낼 수 있는 제형을 수학적으로 모델링하였다. 이 제형은 고분자 기질이 3층으로 겹쳐진 형태로서 모든 고분자층에 약물이 과포화농도로 포함되어 있어 초기 과량의 약물방출을 유도할 수 있게 하였다. 한편 각각의 고분자층은 약물에 대해 각기 다른 확산도를 가지고 있다고 가정하였다. 그리고 접착표면층에서 가까운 고분자층이 제일 낮은 약물 확산도를 갖고 있다고 가정하여 속도 결정층(rate-determining layer)로써 작용하도록 고안하였다. 또한 최외각 층에서의 약물의 농도구배의 변화를 줄이므로써 고분자 막을 이용한 제형

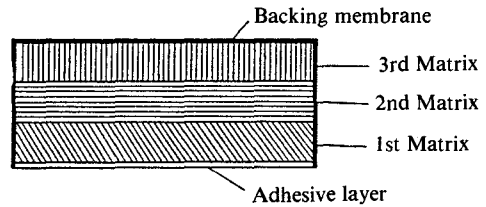


Figure 2—Schematic diagram of multilayered matrix device.

에서 갖는 일정 방출속도를 유도하고자 하였다. 이러한 목적으로 본 연구에서 제시하는 다층구조의 고분자 기질 제형에 대한 타당성을 수학적인 모델링을 통하여 고찰하고자 하였다.

고찰

다층구조의 모델

본 연구에서 제시한 다층구조로 이루어진 고분자 제형의 모형은 Fig.2에서 보는 바와 같이 세 개의 고분자층으로 구성되어 있다. 각 층의 고분자 기질은 약물에 대한 투과특성을 달리하고 있다. 접착층에 가까운 기질일수록 낮은 확산도를 갖고 있다(확산계수: 제3차 고분자층>제2차 고분자층>제1차 고분자층)(Fig.2 참조). 이것은 약물이 고분자 기질내를 투과하는 과정에서 점차 확산계수가 낮은 고분자층을 지남에 따라 1차 고분자층에서의 약물의 농도변화를 줄이고자하는 것이다. 즉 확산계수가 낮은 1차 고분자층으로 인하여 약물의 방출속도에 대한 장벽역할을 높이므로써 1차 고분자층에 공급되는 약물의 활성도의 변화를 줄이고자 함이었다. 이 제형을 고분자 막에서의 약물의 농도구배가 일정한 reservoir 제형과 고분자 기질에서의 약물의 농도구배가 급격히 변화하는 monolith 제형과 비교해 볼 때 위 두 제형의 중간 형태임을 알 수 있을 것이다. 그러나 monolith 제형의 초기 과량방출과 reservoir 제형의 일정한 약물 방출속도가 복합된 혼합형태임이 중요하다.

확산계수를 변화시키기 위한 방법으로는 고분자 기질의 가교밀도를 변화시키거나 고분자 기질의 결정도(crystallinity) 등을 조절함으로써 가능할 것이다. 또한 위의 목적을 위해서는 확산계수의 변화외에 분배계수 변화를 시도하여도 같은 결과

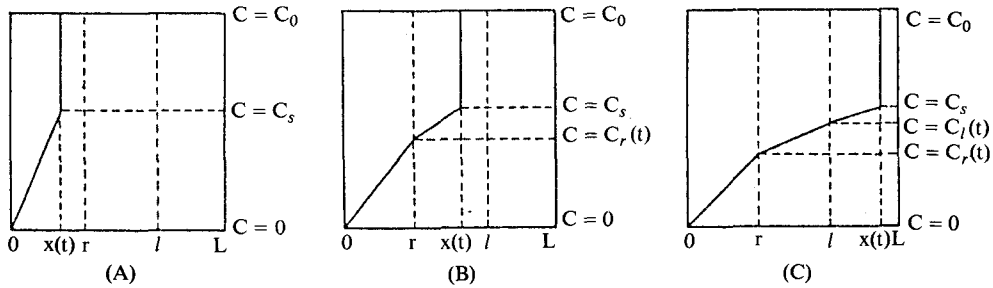


Figure 3—Schematic representation of the concentration gradient across matrices.

Key: (A), $0 \leq x(t) \leq r$; (B), $r \leq x(t) \leq l$; (C), $l \leq x(t) \leq L$

를 얻을 수 있을 것이다. 다층구조 제형에서 약물은 고분자 기질내에 용해, 분산상태로 존재하여야 한다. 즉 약물은 어느 정도 고분자 기질에 대해 용해되어야 하며 용해도 이상의 약물은 분산상태를 이루고 있는 형태이다. 약물은 용해상태에서 방출되며 용해상태의 약물이 고분자 기질을 통과하여 방출되면 분산되어 있던 고체상의 약물이 고분자 기질내로 용해되는 현상이 이루어진다. 또한 약물은 각 층에 동일한 농도로 분산되어 있다고 가정하였다.

약물이 용해 및 분산상태로 봉입된 제형

약물이 고분자 기질내에 과포화상태로 봉입된 경우에 대해서 Higuchi 가정을 응용하여 모델링하였다^{3,7)}. 이 모델은 약물이 고분자 기질에 대한 용해도만큼 포화농도로 용해되어 있고 그 이상의 약물은 고체상으로 분산되어 있는 시스템에 대한 것이다. 분산상태의 약물이 고분자내로 용해되는 속도는 약물이 확산되는 속도보다 훨씬 크다는 가정으로 고분자 기질내에서의 약물의 농도구배는 Fig.3에서 보는 바와 같이 가정하였다. 즉 임의의 위치에서 용해상태의 약물이 통과되면 곧바로 분산상태의 약물이 용해되어 나온다. 따라서 Roseman 등⁸⁾의 보고에서와 같이 고분자 기질의 단면을 관찰할 때 분산상태의 약물이 녹아나오는 경계면이 약물의 방출시간에 따라 내측으로 이동하는 현상이 나타남을 가정한 것이다. 분산상태에 있는 약물이 차지하고 있는 부피는 무시한 것으로 free volume theory 를 도입하였다.

처음에 약물이 제 1차 고분자층(Fig.2 참조)에서 용해되는 과정에 있어서 약물의 농도구배는 Fig.3 (A)와 같이 생각할 수 있다.

여기서 초기조건은 다음과 같다.

$$C = C_0, \quad 0 \leq x \leq L \tag{1}$$

C_0 는 약물의 총 함유량을 나타내며 경계조건은 다음과 같이 설정되었다.

$$C = 0, \quad x = 0 \tag{2}$$

$$C = C_s, \quad x = x(t) \tag{3}$$

$$C = C_0, \quad x(t) < x \leq L \tag{4}$$

$$D = D_1, \quad 0 \leq x < x(t) \tag{5}$$

$$D = 0, \quad x(t) \leq x \leq L \tag{6}$$

여기서 C_s 는 포화농도이며 D 는 확산계수이다. 즉 D_1 은 제 1차 고분자층의 약물에 대한 확산계수이다. $x(t)$ 는 고분자내에 분산되어 있던 약물이 용해되는 경계면을 나타낸다.

시간 t 에서 약물이 용해된 고분자 기질층의 두께 $x(t)$ 와 약물의 방출량 $M(t)$ 와의 관계는 Fig.3 (A)로부터 유도된다.

$$\frac{x(t)}{L} = \frac{M(t) + x(t)C_s/2}{M_\infty} \tag{7}$$

여기서 L 은 고분자 기질 전체의 두께이며, M_∞ 는 약물의 총 함유량으로 식 (8)과 같이 표시된다.

$$M_\infty = C_0L \tag{8}$$

$M(t)$ 는 시간 t 에서 약물의 방출량으로

$$M(t) = \int_0^t F dt \tag{9}$$

로 표시되며 F 는 약물의 방출속도로 식 (10)과 같이 표시된다.

$$F = -\frac{D_1 C_s}{x(t)} \tag{10}$$

식 (7), (8)에서 M(t)를 유도하면

$$M(t) = (C_0 - \frac{C_s}{2})x(t) \tag{11}$$

와 같이 된다.

그러면 식 (10), (11)를 식 (9)에 대입하여 시간에 대해 미분하면 식 (12), (13)이 얻어진다.

$$(C_0 - \frac{C_s}{2}) \frac{dx(t)}{dt} = \frac{D_1 C_s}{x(t)} \tag{12}$$

$$x(t) dx(t) = \frac{D_1 C_s}{C_0 - C_s/2} dt \tag{13}$$

식 (13)을 적분하면

$$x(t) = 2 \left(\frac{D_1 C_s t}{2C_0 - C_s} \right)^{1/2} \tag{14}$$

이 얻어진다. 식 (14)를 식 (10)에 대입하면 식 (15)와 같이 시간에 대해 약물의 방출속도가 analytic solution으로 얻어진다.

$$F = \left(\frac{D_1 C_s (2C_0 - C_s)}{4} \right)^{1/2} t^{-1/2} \tag{15}$$

제 2차 고분자층에 분산되어 있던 약물이 용해되는 과정에서는 고분자 기질층내에서의 약물의 농도구배는 Fig.3(B)와 같이 나타난다. 이 때의 경계조건은 다음과 같이 제시된다.

$$C_1 = 0, \quad x = 0 \tag{16}$$

$$C_1 = C_r(t), \quad x = r \tag{17}$$

$$C_2 = C_s, \quad x = x(t) \tag{18}$$

$$C = C_0, \quad x(t) < x \leq L \tag{19}$$

$$D = D_1, \quad 0 \leq x < r \tag{20}$$

$$D = D_2, \quad r \leq x < X(t) \tag{21}$$

$$D = 0, \quad x(t) \leq x \leq L \tag{22}$$

$$C_1 = C_2 = C_r(t), \quad x = r \tag{23}$$

$$D_1 \frac{\partial C_1}{\partial x} = D_2 \frac{\partial C_2}{\partial x} \tag{24}$$

여기서의 물질 수지식을 세우면

$$\frac{x(t)}{L} =$$

$$\frac{M(t) + C_r(t) \cdot [x(t) - r] + C_r(t)/2 + [x(t) - r] \cdot [C_s - C_r(t)]/2}{M_0} \tag{25}$$

로 표시되며 약물의 투과속도는

$$F = \frac{D_1 C_r(t)}{r} \tag{26}$$

로 표시된다.

약물이 확산되어 가는 과정에서 제 3차 고분자층 내에 분산되어 있던 약물이 용해되기 시작하면 약물의 농도구배는 Fig.3(C)와 같이 나타난다. 이 때의 경계조건을 보면 다음과 같다.

$$C_1 = 0, \quad x = 0 \tag{27}$$

$$C_1 = C_r(t), \quad x = r \tag{28}$$

$$C_2 = C_1(t), \quad x = l \tag{29}$$

$$C_3 = C_s, \quad x = x(t) \tag{30}$$

$$C = C_0, \quad x(t) < x \leq L \tag{31}$$

$$D = D_1, \quad 0 \leq x < r \tag{32}$$

$$D = D_2, \quad r \leq x < l \tag{33}$$

$$D = D_3, \quad l \leq x < x(t) \tag{34}$$

$$D = 0, \quad x(t) \leq x \leq L \tag{35}$$

$$C_1 = C_2, \quad x = r \tag{36}$$

$$C_2 = C_3, \quad x = l \tag{37}$$

$$D_1 \frac{\partial C_1}{\partial x} = D_2 \frac{\partial C_2}{\partial x}, \quad x = r \tag{38}$$

$$D_2 \frac{\partial C_2}{\partial x} = D_3 \frac{\partial C_3}{\partial x}, \quad x = l \tag{39}$$

또한 물질 수지식은

$$\frac{x(t)}{L} = \frac{M(t) + C_r(t) \cdot r/2 + [C_1(t) + C_r(t)](l-r)/2 + [C_1(t)C_s][x(t) - l]/2}{M_0}$$

로 표시되며 약물의 방출속도는 식 (41)과 같이 나타난다.

$$F = \frac{D_1 C_r(t)}{r} \tag{41}$$

이상의 세가지 단계를 연속적인 과정으로 수치 해석적 방법을 이용하여 해를 구하였다. 그 결과는 Fig.4와 같이 나타났다. Fig.4에서 (A)와

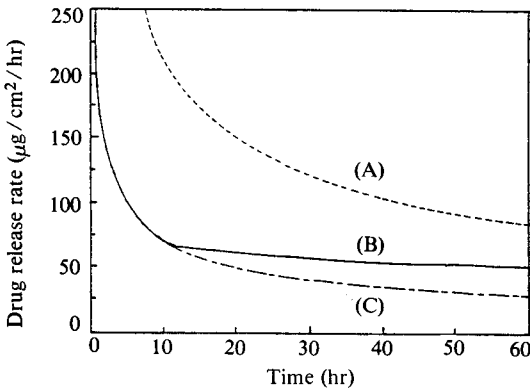


Figure 4—Comparison of drug release rate from monolithic and multilayered matrix device in the case of dispersed system.

Key: (A), monolithic device ($D = 9.0 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{hr}$); (B), multilayer device ($D_1 = 9.0 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{hr}$, $D_2 = 5.0 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{hr}$, $D_3 = 1.0 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{hr}$); (C), monolithic device ($D = 1.0 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{hr}$)

(C)는 단층구조 제형의 경우를 나타낸 것으로서 고분자 기질의 확산계수가 $9.0 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{hr}$ 인 경우 ((A)곡선)와 $1.0 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{hr}$ 인 경우 ((C)곡선)에 대한 것이다. 이들 각 경우는 방출속도의 절대치는 상당한 차이를 보이고 있으나 약물 방출속도의 패턴은 동일하게 나타내고 있음을 알 수 있었다. (B)곡선은 3층으로 구성된 다층구조의 제형에 대한 결과이다. 이 제형은 제1차 층이 (C) 경우와 동일한 $1.0 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{hr}$ 의 확산계수를 가지며 제3차 층은 (A) 경우와 동일한 $9.0 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{hr}$ 의 확산계수를 갖는다. 또한 중간층(2차 층)은 $5.0 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{hr}$ 의 확산계수를 갖는다. 다층구조 제형의 경우는 약물의 방출초기에 단층구조 제형과 동일한 패턴을 나타내며, 급격한 약물의 방출속도의 감소를 보이고 있었다. 그러나 분산약물의 용해 경계면이 제1차 고분자층에서 제2차 고분자층으로 들어서면서 약물의 방출속도의 변화가 급격히 줄어들면서, 거의 일정한 방출속도를 보이고 있었다. 이와 같은 약물의 방출 패턴을 단층구조의 제형의 경우와 비교해 볼 때 뚜렷한 방출 패턴의 차이를 나타내었다. 제2차 고분자층에서 분산약물의 용해가 일어나기 시작하면서 약물의 초기 과량 방출현상이 사라지므로 이 현상이 지속되는 시간은 최외각층(제1차 고분자층)의 두께로써 조절될 수 있을 것이다. 제2차 고분자층에서

제3차 고분자층으로 분산약물의 용해면이 이동하는 경우에는 약물의 방출속도에서 큰 변화가 나타나지 않았다. 제1차 층에서의 약물의 초기 과량 방출현상과 제1차 층에서의 약물의 투과량과 유사한 약물의 양을 제2차 층에서 제1차 층으로 밀어 보내주므로써 나타나는 제1차 층에서의 약물 농도 변화의 감소가 본 연구에서 제시하는 제형의 가장 중요한 메카니즘으로 분석될 수 있다. 따라서 본 연구에서 제시하는 제형이 앞서 설명한 바와 같은 경피흡수 제형에서 요구하는 약물의 초기 과량 방출과 일정시간 후 일정한 약물의 투과속도를 갖는 약물의 방출기전에 수렴할 수 있는 가능성을 보였다.

약물이 용해상태로 봉입된 제형

약물이 용해상태로만 고분자 기질내에 봉입된 경우에 대해서 모델링을 설정하였다. 이 시스템은 Higuchi 가정에 의한 모델^{7)과}는 달리 약물이 고분자 기질내에서 용해되는 과정이 없이 단지 약물이 확산되는 경우만 존재하는 것이다. 여기서는 Newton-Rapson 방법에 의해 모델링하였다.

물질 수지식을 세우면,

$$\frac{\partial C_1}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 C_1}{\partial x^2}, \quad \frac{\partial C_2}{\partial t} = D_2 \frac{\partial^2 C_2}{\partial x^2}, \quad \frac{\partial C_3}{\partial t} = D_3 \frac{\partial^2 C_3}{\partial x^2} \tag{42}$$

이 되며 여기서 경계조건은 다음과 같다.

$$C_1 = 0, \quad x = L \tag{43}$$

$$C_1 = C_2, \quad x = l \tag{44}$$

$$C_2 = C_3, \quad x = r \tag{45}$$

$$D_1 \frac{\partial C_1}{\partial x} = D_2 \frac{\partial C_2}{\partial x}, \quad x = l \tag{46}$$

$$D_2 \frac{\partial C_2}{\partial x} = D_3 \frac{\partial C_3}{\partial x}, \quad x = r \tag{47}$$

$$\frac{\partial C_3}{\partial x} = 0, \quad x = L \tag{48}$$

여기서의 물질 수지식은 약물의 확산이 Fickian law에 따른다는 가정하에 성립되는 것이며 경계조건은 고분자 기질의 경계면에서 약물의 누적이 존재하지 않는다는 것을 전제하는 것이다. 이상의 물질 수지식을 수치해석적으로 분석하면 Fig.4에

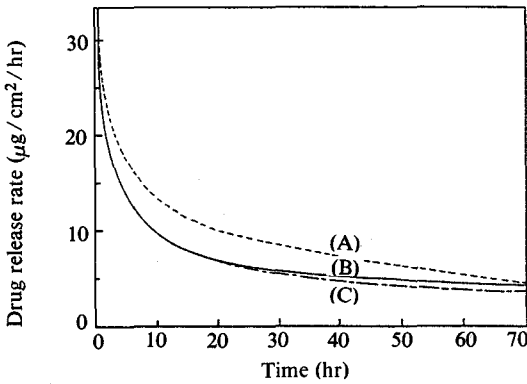


Figure 5—Comparison of drug release rate from monolithic and multilayered matrix device in the case of dissolved system.

Key: (A), monolithic device ($D = 9.0 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{hr}$); (B), multilayer device ($D_1 = 9.0 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{hr}$, $D_2 = 5.0 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{hr}$, $D_3 = 1.0 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{hr}$); (C), monolithic device ($D = 1.0 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{hr}$)

서 주어진 값과 같은 데이터를 이용하여 Fig.5와 같은 결과가 얻어졌다. Fig.5에서 보듯이 약물이 용해상태로만 기질내에 존재할 경우는 단층구조 제형이나 다층구조 제형이나 약물 방출 패턴에 큰 차이가 없었다. 약물이 용해상태로 존재하면 비록 제 1차 고분자층의 투과속도를 낮추어도 전체적으로 고분자내에 봉입된 약물의 감소속도가 크므로 급격한 농도변화를 보정할 수가 없었다. 결국 분산상태 약물이 존재하지 않는 불포화상태에서는 다층구조 제형은 본 연구에서 제시하는 이상적인 경피흡수 제형으로는 바람직하지 못하였다.

결 론

각기 다른 투과특성을 갖는 다층구조 제형은 약물의 초기 과량 방출현상과 일정 시간 후에 유지되는 약물의 일정 방출속도를 나타내었다. 약물이 용해 및 분산상태로 과포화된 경우에 있어서는 상

기의 두 가지 효과가 모두 나타남으로써 바람직하였다. 그러나 약물이 용해상태로만 존재하는 경우에는 고분자 기질내의 약물의 활성도가 급격히 떨어지므로써 초기의 약물의 과량 방출은 나타났으나 그 후 일정한 약물 방출속도가 유지되지 못하였다. 즉 이 경우는 단층구조 제형에서 나타내는 메카니즘과 거의 차이가 없었다. 결과적으로 과포화상태의 다층구조 제형은 경피흡수 제형으로서 바람직한 약물방출기전을 제시할 수 있을 것으로 기대된다.

문 헌

- 1) G.W. Cleary, Transdermal controlled release, in *Medical Applications of Controlled Release*, Vol. 1 (R.S. Langer and D.L. Wise eds), CRC, 1985, pp. 203-251
- 2) S.W. Kim, R.V. Peterson and J. Feijen, *Drug Design*, Vol. X, Academic Press, 1980, pp. 193-250
- 3) J.R. Cardinal, S.W. Kim, S.Z. Song, E.S. Lee and S.H. Kim, Controlled release drug delivery systems from hydrogels, **206**, 52 (1981)
- 4) K. Tojo, M.M. Ghannam and Y.W. Chien, Characterization of a membrane permeation system for controlled drug delivery studies, *AIChE J.*, **31**, 741 (1985)
- 5) J. Shaw, Development of transdermal therapeutic systems, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **9**, 579 (1983)
- 6) R.J. Scheuplein and I.H. Blank, Permeability of the skin, *Physiological Reviews*, **51**, 702 (1971).
- 7) T. Higuchi, Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 275 (1961)
- 8) T.J. Roseman and W.I. Higuchi, Release of medroxyprogesterone acetate from a silicone polymer, *ibid.*, **59**, 353 (1970)