

## Polymethacrylic Acid 하이드로겔 매트릭스로부터의 pH 의존성 약물 방출

김경충 · 김길수 · 이승진<sup>†</sup>

이화여자대학교 약학대학

(1989년 11월 7일 접수)

### pH-Dependent Drug Release from Polymethacrylic Acid Hydrogel Matrix

Kyung Chung Kim, Kil Soo Kim and Seung Jin Lee<sup>†</sup>

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

(Received November 7, 1989)

Drug release experiments were performed based on pH-sensitive swelling behaviors of polymethacrylic acid. 5-Fluorouracil as a nonionic model drug revealed release patterns depending solely on pH-dependent swelling kinetics of polymethacrylic acid. In contrast, release of propranolol hydrochloride as a cationic model drug was significantly affected by ionic drug-polymer interaction as well as the swelling kinetics. Accordingly, a zero-order release pattern was obtained at pH 7, which was distinguished from the general matrix type drug release pattern.

**Keywords**—polymethacrylic acid, hydrogel matrix, pH-dependent drug release, swelling kinetics, ionic drug-polymer interaction, zero-order release

하이드로겔은 우수한 생체 적응성 및 물성과 약물 투과도의 조절능력을 지니므로 약물전달체로서의 활용성이 높다<sup>1-3)</sup>. 하이드로겔에 이온성 관능기가 존재할 경우 하이드로겔의 팽윤도는 용액의 pH에 의존하며 이에 따라 약물방출이 조절된다<sup>4-7)</sup>.

Bala 등<sup>8)</sup>은 poly(acryloylchloride-co-lysine) 하이드로겔로부터의 seretin의 방출이 pH에 의존함을 보고하였고 위장관 치료에 응용이 가능함을 제시한 바 있다. Kost 등<sup>9)</sup>은 poly(N,N-dimethylaminoethyl methacrylate-co-hydroxyethyl methacrylate)의 pH 의존성 팽윤도를 glucose 농도에 대응한 인슐린 조절방출에 응용하였다. 즉 유입되는 glucose가 고분자막에 고정

화된 glucose oxidase에 의해 산화되어 pH를 낮춤으로써 고분자의 팽윤도를 증가시켜 인슐린이 방출되게 하였다. Ishihara 등<sup>10)</sup>은 poly(methyl methacrylate-co-4-carboxyanilide)에서 carboxyanilide의 aromatic carboxyl기에 의해 pH 4~7의 범위에서 팽윤도가 급격히 증가하였으며, 이에 의존하여 약물투과도가 변조됨을 보고하였다. Siegel 등<sup>11)</sup>은 poly(methyl methacrylate-co-N,N-dimethylaminoethyl methacrylate)로부터의 카페인의 방출이 아미노기의 이온화율에서 기인되는 pH 의존성 팽윤도에 의해 조절됨을 보고한 바 있다.

pH 의존성 고분자들에 대한 현재까지의 연구 보고에서는 고분자들의 가변적인 팽윤도를 약물조

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

절방출의 주요 기능으로서 이용하고 있다. 한편 pH 의존성 고분자들이 약물조절 방출 기전에 영향을 주는 인자로서 팽윤도 이외에도 약물-고분자간의 상호작용이 고려되어야 한다고 사료된다. pH 의존성 하이드로겔은 pH에 따른 이온성 관능기의 이온화로 인하여 전하를 띠게 된다. 약물이 전하를 띠지 않을 경우 하이드로겔의 이온성 관능기와 약물이 이온결합을 하여 약물의 확산속도에 영향을 미칠 것으로 예상된다.

이에 본 실험에서는 모델 pH 의존성 고분자로서 polymethacrylic acid를 합성하여 pH에 따른 팽윤도 변화를 조사하였다. 모델약물로서 비이온성인 5-플루오로우라실(이하 5-Fu로 약함), 이온성인 염산프로프라놀롤을 사용하여 polymethacrylic acid 겔로부터의 약물방출실험을 수행하였으며 팽윤도 및 약물-고분자간 상호작용이 약물방출 기전에 미치는 영향을 조사하였다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

실험에 사용한 시약은 methacrylic acid(Junsei Chem. Co.), ethylene glycol dimethacrylate(Fluka AGCH-9470 Buchs),  $\alpha, \alpha'$ -azobis-isobutyronitrile(Junsei Chem. Co.) 등이며 시약급을 사용하였다. 약물로는 염산프로프라놀롤(동광제약, 약전품), 5-플루오로우라실(중외제약, 약전품)을 썼다.

기기로는 가시부·자외부 흡광도 측정기(Shimadzu UV-240), 교반기(Line Laboratory stirrer, model No.107), pH 측정기(Bantex digital pH meter model 300A) 등이다.

### 약물을 함유하는 고분자 매트릭스의 제조

methacrylic acid에 반응개시제로서  $\alpha, \alpha'$ -azobis-isobutyronitrile(7.84 mmol/l), 가교제로서 ethylene glycol dimethacrylate(1 mol%)를 가하여 교반한 다음 용존산소를 제거하기 위하여 20분 동안 질소를 용액속으로 주입시켰다. monomer의 혼합용액을 polyethylene terephthalate 필름 사이에 rubber ring spacer를 설치하여 제작한 mold에 주입한 후 60°C의 오븐에서 48시간

동안 반응시켰다. 합성된 고분자는 50% 아세톤 수용액에서 미반응물이 제거되도록 7일간 세척한 후 die를 사용하여 disc 모양으로 만들어 항량이 될 때까지 진공건조시켰다. 고분자 겔을 염산프로프라놀롤과 5-FU를 각각 용해시킨 50% 에탄올에 가하여 5일간 정치하여 평형에 도달시킨 후 상온에서 24시간 자연건조시키고 항량이 될 때까지 진공건조시켰다. 고분자 겔의 약물 함량은 loading 전후의 중량차로 산출하였다.

### 고분자의 팽윤실험

건조된 상태의 polymethacrylic acid 겔을 pH 2~8의 완충액에 가한 후 상온에서 팽윤평형에 도달하도록 7일간 정치하였다. 팽윤평형 상태의 고분자의 무게를 측정하여 다음과 같은 식에 의해 팽윤도를 구하였다.

Swelling ratio (%) =

$$\frac{\text{weight of swollen polymer} - \text{weight of dry polymer}}{\text{weight of swollen polymer}} \times 100$$

사용한 완충용액으로는 염산(pH 2.0), 프탈산 완충액(pH 3, 4), 프탈산염 완충액(pH 5), 인산염 완충액(pH 6, 7 및 8)을 썼으며 이온강도는 0.01 M로 일정하게 유지시켰다.

### 약물 방출실험

약물이 loading된 polymethacrylic acid 매트릭스를 사용하여 pH 2, 4, 7 완충액에서 약물 방출 시험을 행하였다. 삼구 플라스크를 25°C를 유지하는 수욕 내에 설치하고 플라스크 내에 1l의 완충액을 넣고 한쪽 입구로 크롬선으로 만든 holder에 고분자 매트릭스를 고정시켰다. 중앙의 입구를 이용하여 교반기를 써서 1500 rpm으로 교반하면서 일정 시간 간격으로 2ml씩의 방출액을 취하였다. 방출을 취한 후 동량의 순수 실험액을 보충하였다. 방출량의 산출은 염산프로프라놀롤은 289 nm에서, 5-FU는 266 nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다.

## 실험결과 및 고찰

Fig.1은 pH 변화에 따른 poly methacrylic acid[이하 p(MAA)로 약함]의 평형 팽윤을 나타

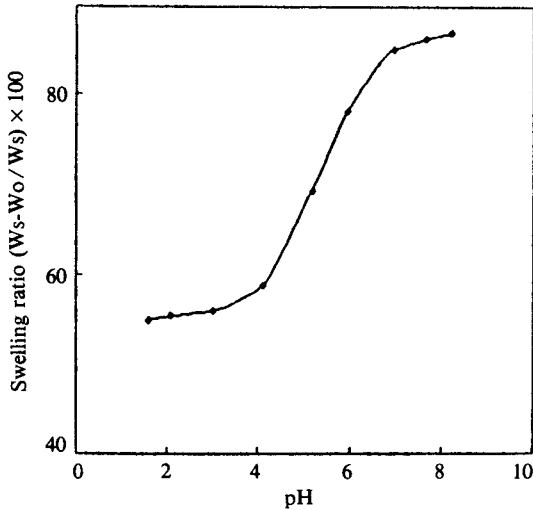


Figure 1—pH-dependent equilibrium swelling of polymethacrylic acid.

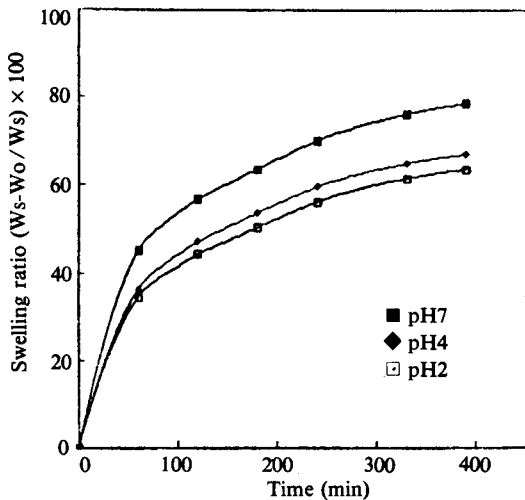


Figure 2—Swelling kinetics of polymethacrylic acid at solution pH 2(□), 4(◆) and 7(■).

내고 있다. pH 2~8의 범위에서 pH가 증가함에 따라서 p(MAA) 겔의 팽윤도가 높아졌다. pH에 따른 팽윤도의 증가는 p(MAA) 겔 내의 카르복실기의 이온화율에서 기인되는 것으로 사료된다. 또한 평형 팽윤도가 전이되는 pH 값이 pH 5 부근인 것을 보면 이 겔의 pH 의존성 팽윤도는 p(MAA)의 카르복실기의 pKa(약 5.5)에 관계됨을 알 수 있다. pH 2에서는 겔의 카르복실기가 이온화되지 않은 상태이지만 팽윤도가 54.3%로 높게

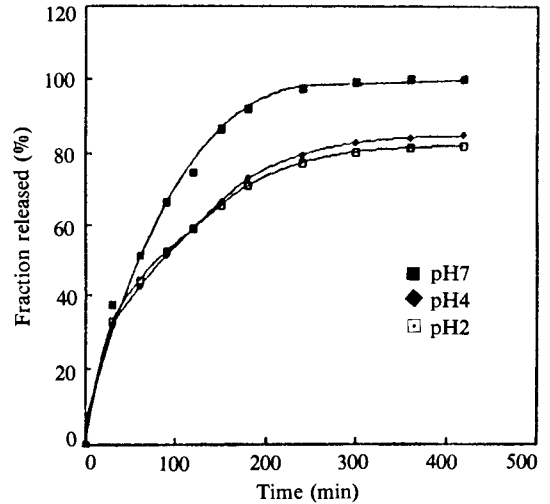


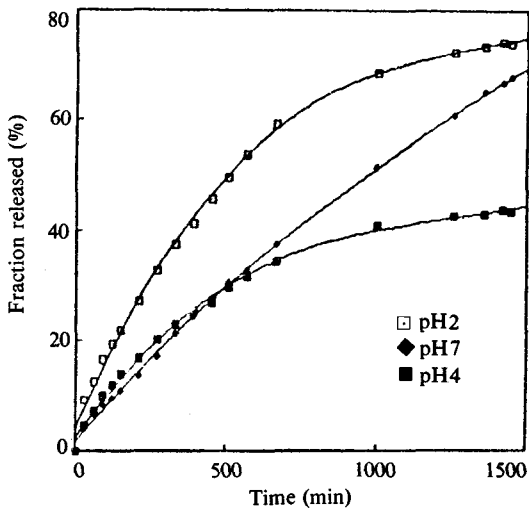
Figure 3—Fraction released of 5-fluorouracil from polymethacrylic acid matrices at solution pH 2(□), 4(◆) and 7(■).

나타난 것은 겔 자체의 친수성이 높기 때문으로 사료된다.

Fig.2는 p(MAA) 겔의 여러 완충액(pH 2, 4 및 7) 중에서의 swelling kinetics 이다. 시간에 따른 팽윤도의 변화를 살펴보면 초기에 burst가 있는 후 완만히 증가하였으며, 팽윤속도는 pH가 높을수록 증가하는 양상을 보였다. 한편 pH 2, 4 및 7에서의 팽윤속도가 큰 차이를 보이지 않은 것은 Fig.1에서의 pH 2와 7에서 팽윤도의 차이가 약 20% 정도로 크지 않기 때문으로 사료된다.

Fig.3은 p(MAA) 겔에 5-FU를 loading하여 pH 2, 4 및 7 완충액에서 방출실험을 행한 결과이다. 전체적인 pattern은 각 pH에서 유사하게 나타났으며 방출량은  $\sqrt{t}$ 에 비례하였다. 이는 매트릭스형 디바이스로부터의 약물방출에서 일반적으로 관찰되는 양상이며 이 경우 주로 Fickian diffusion에 의존한다고 보고된 바 있다<sup>12)</sup>. 5-FU의 방출속도는 pH가 높을수록 증가하였는데 전체적인 pattern과 증가폭을 고려하면 Fig.1에서 보여진 swelling kinetics에 유관됨을 알 수 있다.

p(MAA) 겔에 5-FU 대신 양이온성 약물인 염산프로프라놀롤을 loading하여 방출실험을 행한 결과를 Fig.4에 나타내었다. 5-FU의 경우와 비교할 때(Fig.3 참조) 방출 pattern에 있어서 현



**Figure 4**—Fraction released of propranolol hydrochloride from polymethacrylic acid matrices at solution pH 2(□), 4(■) and 7(◆).

저한 차이를 보였다. pH에 따른 방출속도를 살펴 보면 pH 2, 7, 4의 순으로 나타났는데 5-FU의 방출에서는 매트릭스의 팽윤도에 의존하여 pH 7에서 가장 높은 방출속도를 나타낸 점을 고려할 때 크게 대비되는 결과이다. 또한 약물방출 kinetics에 있어서 pH 2와 pH 4에서는 5-FU의 경우처럼 방출량이  $\sqrt{t}$ 에 비례하는 양상을 보인 반면 pH 7에서는 zero-order에 근접하게 나타났다.

이상의 결과를 보면 매트릭스의 팽윤도 외에 염산프로프라놀롤의 양전하가 음이온성인 p(MAA) 매트릭스로부터의 방출에 영향을 미치는 것으로 시사된다. pH 2에서는 매트릭스의 카르복실기가 비이온화 형태로 존재하여 전하를 띠지 않으므로 염산프로프라놀롤의 약물 방출이 5-FU의 방출 pattern과 유사하였다고 사료된다. pH 7에서는 매트릭스의 카르복실기가 이온화되어 염산프로프라놀롤의 양이온과의 상호작용이 발생함으로써 방출속도가 억제되었다고 사료된다. pH 4에서는 매트릭스의 팽윤도가 pH 2인 경우보다 5% 정도 크지만 방출속도는 절반가량으로 감소하였는데 이는 카르복실기가 일부 이온화 형태로 존재하여 지연 효과를 나타낸 것으로 사료된다.

pH 7에서 염산프로프라놀롤의 방출이 zero-order에 근접하여 나타나게 되는 기전은 아직 명백

하지 않으나 다음과 같은 가설로써 추론된다.

매트릭스 내에는 약물과 고분자가 ion-pair를 이루고 있어서 약물이 확산되어 나오려면 유입되는 물에 의해 이온결합이 해리되어야 하는데 결합력이 강하므로 결합을 끊는 단계가 확산속도에 지배적 영향을 미치게 된다. 실험관찰에 의하면 약물의 방출이 진행됨에 따라 매트릭스 내부로 이동하는 약물존재 경계면이 뚜렷하였다. 약물존재 경계면에서 약물-고분자간 이온결합이 해리됨에 따라 매트릭스가 relaxation되어 rubbery state로 전환됨으로 약물의 확산을 용이하게 할 것이며 경계면에서의 약물의 activity가 일정하게 유지된다. 실제 약물 존재 경계면에서 매트릭스의 glassy-rubbery interface가 관찰되었다. 결과적으로 pH 7에서의 염산프로프라놀롤의 확산은 polymer chain의 relaxation 속도에 영향받는 Case II diffusion의 양상을 따를 것으로 사료된다. 일반적인 Case II diffusion에서는 팽윤용매가 침투함에 따른 polymer chain의 relaxation 속도가 낮으며<sup>13)</sup> 일정한 속도로 침투되는 relaxation front로부터 약물의 확산이 일어나 zero-order 방출이 나타나게 된다<sup>14)</sup>고 알려져 있다.

## 결 론

Polymethacrylic acid 매트릭스로부터 비이온성인 5-플루오로우라실의 방출은 주로 pH에 따른 가변적인 팽윤도에 의존하였다. 반면, 양이온성인 염산프로프라놀롤의 경우는 팽윤도 이외에도 고분자의 음이온성 관능기와 약물간의 이온성 상호작용이 약물방출에 현저한 영향을 미쳤다. 특히 pH 7에서는 이온성 상호작용에 의해 일반적인 매트릭스형의 약물방출양상에서 벗어나 zero-order 방출 pattern을 나타내었다.

## 감사의 말씀

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

- 1) N.B. Graham and D.A. Wood, Hydrogels and biodegradable polymers for the controlled delivery of drugs, *Polymer News.*, **8**, 230 (1982)
- 2) 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., Vol 1, 1983, p. 259
- 3) N.B. Graham and N.E. McNeil, Hydrogels for controlled drug delivery, *Biomaterials*, **5**, 27 (1984)
- 4) H. Park and J.R. Robinson, Mechanisms of mucoadhesion of polyacrylic acid hydrogel, *Pharm. Research.*, **4**, 457 (1987)
- 5) O. Wichterle, Hydrogels in Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 15, H.F. Mark and N.G. Gaylord, eds., 1971, p. 273
- 6) F. Alhaique, M. Marchetti, F.M. Riccieri and E. Santucci, A polymeric film responding in diffusion properties to environmental pH stimuli, a model for a self-regulating drug delivery system, *J. Pharmacol.*, **33**, 413 (1981)
- 7) B.A. Firestone and R.A. Siegel, Dynamic pH-dependent swelling properties of a hydrophobic polyelectrolyte gel, *Polym. Commun.*, **29**, 204 (1988)
- 8) K. Bala and P. Vasudaran, pH-sensitive microcapsules for drug release, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 960 (1982)
- 9) J. Kost, T.A. Horbett, B.D. Ratner and M. Singh, Glucose-sensitive membrane containing glucose oxidase: Activity, swelling and permeability studies, *J. Biomed. Mater. Res.*, **19**, 1117 (1985)
- 10) K. Ishihara, Synthesis of stimuli responsive polymer and their biomedical applications, A Thesis presented to Waseda University (1984)
- 11) R.A. Siegel, M. Falamarzian, B.A. Firestone and B.C. Moxley, pH controlled release from hydrophobic/polyelectrolyte copolymer hydrogels, *J. Control. Rel.*, **8**, 179 (1988)
- 12) R.W. Kormsmeier, R. Gurny, E. Doelker, P. Buri and N.A. Peppas, Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers, *Int. J. Pharm.*, **15**, 25 (1983)
- 13) G.W. Raymond Davidson III and N.A. Peppas, Solute and penetrant diffusion in swellable polymers, *J. Control. Rel.*, **3**, 243 (1986)
- 14) R.W. Kormsmeier and N. A. Peppas, Solute and penetrant diffusion in swellable polymers, III, Drug release from glassy p(HEMA-co-NVP) copolymers, *J. Control. Rel.*, **1**, 89 (1984)