

## 생체분해성 고분자를 이용한 약물의 조절방출

나 재 운 · 차 월 석 · 김 선 일  
조선대학교 공과대학 화학공학과

## Controlled Drug Release Using Biodegradable Polymer

Jae Woon Na, Wol Suk Cha and Sun Il Kim  
Department of Chemical Engineering, Chosun University

### ABSTRACT

The characteristics controlled drug release have been studied for biodegradable polymer matrix. Polymer matrix was prepared from glycerine, prednisolone and dextran. Mathematical analysis of the data showed that the release behavior actually conformed with the Higuchi's diffusion controlled model. The release time was increased as drug loading doses increased, whereas decreased as glycerine concentration increased. The release rate did not change by varying molecular weight of dextran.

### 서 론

생체분해성 고분자(biodegradable polymer)를 이용한 방출조절용 약제에 대한 연구는 불과 30여년의 짧은 역사 밖에는 가지고 있지 않으나(1, 2), 최소의 양으로 최대의 효과를 얻으려는 첨단약제조기술인 drug delivery system이 등장하여 각광을 받고 있다(3). 즉 기존의 약제형태는 구강투여를 위한 환약 또는 주사에 의한 정맥 주입이 주 형태이다. 이들 제형은 약물의 방출속도를 조절하지 못하므로 약물 복용 직후 과량의 약물이 흡수되어 치료유효 혈중농도(therapeutic plasma level)를 초과하게 된다. 현재 사용하고 있는 의약품은 체내에서 용해, 전달, 흡수과정으로 허용농도 이상 공급되기 때문에 이러한 부작용이 독성작용까지 유발하게 되며 원하는 장소에 전달되지 못하고 신체 전 부위에 전달되기 때문에 과량의 의약품 투여가 불가피하며 이로 인한 손실 및 부작용은 막대하다.

본 실험에 drug carrier로 사용된 dextran은 sucrose를 함유한 exocellularly bacteria가 성장할 때 합성되어지는

물질로써(4), 상업적으로 중요한 polysaccharide(5)이다. 박테리아의 종류와 생성과정에 따라 구조와 성질이 다른 dextran은 일반적으로  $\alpha$ -D-glucan 물질로, 결사슬을 가진 homopolysaccharide이다(6). 천연 dextran은  $5 \times 10^8$  daltons 정도의 분자량을 가지고 있으나 blood-plasma 대용품으로는 부적당하고, 상업제품인 clinical dextran은 blood-plasma dextran의 최적 size가 40,000~111,000 daltons인 선형 중합체로써 48시간 내에 배뇨로 완전히 배설된다(7). 이러한 성질때문에 drug carrier로서 널리 사용되는데, 그 중 분자량이 70,000 이상인 것은 혈액부피 확장제로서 사용되며, 혈액속에서 고도의 cholesterol을 환원시키는 효과가 있음이 지적되었고(5), 분자량이 40,000 이하인 것은 모세혈관의 혈류를 증진시키고 조직의 인공체외의 혈류로 사용되고 있다.

Drug carrier에 모델 약물로 사용된 prednisolone(8)은 항 류마티스 치료제로써 장기간 투여시의 부작용 때문에 피부 연고용에 의한 새로운 제형으로서의 개발 가능성이 있다고 사료되어 선정하였다. 또한 polymer matrix를 이용하는 제형이 갖는 장점인 성형의 간편함과 저렴

한 단가 및 높은 약물 방출속도를 유지하면서 급속한 약물의 방출속도 변화를 나타내는 문제점을 제거하기 위한 목적으로 방출조절성 제형을 디자인하게 되었다.

본 연구에서는 dextran을 주 고분자로 사용하고 여기에 가소제인 글리세린과 항 류마티스 치료제인 prednisolone 을 첨가하여 polymer matrix를 제조하였다. 이것으로 부터 약물방출기전에 영향을 미치는 몇가지 인자들에 관하여 연구 검토하였다.

**재료 및 방법**

**시약 및 기기**

본 실험에 사용된 glycerine는 미국 Aldrich Co. 제품을, sodium phosphate dibasic 12hydrate과 sodium phosphate monobasic dihydrate는 각각 일본 Junsei Chemical Co. 제품을 사용하였다. 방출실험용 약물인 prednisolone 는 미국 Aldrich Co. 제품을, dextran( $\bar{M}_w$  40000, 70000, 111000)는 미국 Sigma Chemical Co. 제품을 사용하였다.

Spectrophotometer(UV-210A)는 일본 Hitachi 제품을, membrane filter(pore size  $0.2\mu m$ )는 Fisher Co. 제품을, personal computer는 TriGem-386 VE QP8을 사용하였다.

**Polymer Matrix의 제조**

Polymer matrix는 Sciarra와 Gidwani(9)의 방법에 따라 제조하였으며, 본 실험에 사용된 polymer matrix 용액의 조성은 Table 1에 표시하였다.

**약물방출속도 측정**

방출실험 장치는 Fig. 1과 같은 용기를 사용하였다.

용기에 pH 7.4 인산염 완충용액 1000ml를 사용하여 미리 온도를  $37\pm 0.5^\circ C$ 로 조절한 다음 polymer matrix 면이 위를 향하도록 하여 용기 밑바닥에 잠기게 하였다. Boundary effect를 제거하기 위하여 교반기를 이용하여 150rpm(USP 용출시험기격)의 일정한 속도로 자기 막대가 장치된 acryl templet(Fig. 2)를 교반시켰다. 시료 채취는 매 시간마다 각각 5ml의 배지를 취하고 sink condition을 유지하기 위하여 즉시 동량의 인산염 완충용액(pH7.4)을 추가 하였다. 채취된 시료는 spectrophotometer 를 사용해 파장 444nm에서 인산염 완충용액을 대조로 하여 흡광도를 측정하여 그 결과로부터 검량선을 작성하여 방출된 약물의 영향을 산출하였다.

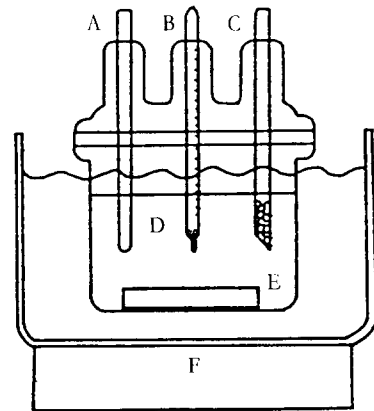


Fig. 1. Apparatus for the dissolution test. [A: injection B: themometer C: sampling D: phosphate buffer solution (pH7.4) E: acryl templet F: stirring motor]

Table 1. Composition of polymer matrix forming solution (w / w %)

TYPE CONTENTS	I			II			III				
	i	ii	iii	iv	v	vi	vii	viii	ix	x	xi
GLYCERINE	40			40			20	30	40	50	60
POLYMER (DEXTRAN)	10			10			10				
	(a)	(b)	(c)	(b)			(b)				
DRUG (PREDNISOLONE)	10			5 10 15			10				
PHOSPHATE BUFFER SOLUTION(pH7.4)	40			45 40 35			60	50	40	30	20

(a) Dextran( $\bar{M}_w$  40,000) (b) Dextran( $\bar{M}_w$  70,000) (c) Dextran( $\bar{M}_w$  111,000)

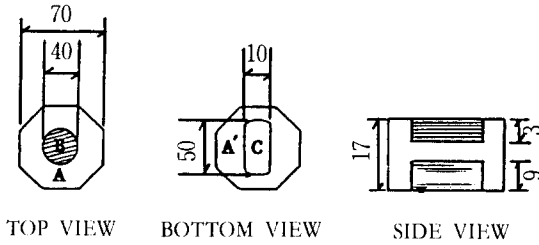


Fig. 2. Scheme of polymer matrix acryl temp-let. [A, A': acrylic resin plate, B: polymer matrix, C: magnetic bar hold, unit: mm]

**방출속도 상수K'의 이론식**

Matrix로 싸여진 drug의 방출에 대한 일반적인 모델은 확산이 matrix phase를 통해 일어날때 만들어진 것으로 matrix boundary layer 모델은 Higuchi(10)에 의해 제시된 바와 같이 약물 방출량은 시간의 제곱근에 비례하는 것으로 나타낼 수 있다.

$$Q' = [D(2A-C)Ct]^{1/2} \quad \text{----- (1)}$$

Q' = t시간 후에 polymer matrix 단위 표면적당 방출된 약물의 양.

D = polymer matrix에서 약물의 확산계수.

A = polymer matrix의 단위용적에 존재하는 약물의 양.

C = polymer matrix에 대한 약물의 용해도.

약물의 aqueous pore를 갖는 polymer matrix로 부터의 약물방출은 다음과 같은 식으로 표시된다(11).

$$Q' = [D\varepsilon/\tau(2A-C)Ct]^{1/2} \quad \text{----- (2)}$$

C = 방출용매에서의 약물의 용해도.

D = 방출용매에서의 약물의 확산계수.

$\tau$  = polymer matrix의 다공도.

$\varepsilon$  = polymer matrix의 tortuosity.

식(1) 및 식(2)를 변형하면 방출이 시간의 제곱근에 비례하는 식(3)이 얻어진다.

$$Q' = K' t^{1/2} \quad \text{----- (3)}$$

여기서 K'는 방출속도상수라 불리우는데 식(1)에 대해서는  $K'=[D(2A-C)C]^{1/2}$  이 되고 식(2)에 대해서는  $K'=[D\varepsilon/\tau(2A-C)C]^{1/2}$  로 표시된다. Q'는 단위 표면적당 방출된 약물의 양이므로 면적(S)에 대한 방출량(Q)는 다음과 같이 된다.

$$Q = SQ' = SK't^{1/2} = Kt^{1/2} \quad \text{----- (4)}$$

식(4)의 K는 면적(S)로부터 방출된 약물량에 대한 겉보기 방출속도상수(apparent release rate constant)이

다. 이 식으로부터 Q와  $t^{1/2}$ 간에는 직선관계가 성립되며 그 기울기 값으로 겉보기 방출속도상수K 값을 구할 수 있음을 알 수 있다.

**결과 및 고찰**

**Prednisolone의 함량을 변화시킨 약물방출 기전**

Fig. 3는 약물 prednisolone의 함량을 각각 5%, 10%, 15%(W/W)로 변화시켰을 때의 누적 방출량을 시간에 대해 plot한 것이며 Fig. 4는 이를 다시 시간의 제곱근에 대해, 즉 Higuchi model에 따라 plot한 것이다. Fig. 3와 Fig. 4에서 보는 바와 같이 약물의 함유량이 증가함에 따라 누적 방출량이 각각 33, 60, 83 시간으로 증가함을

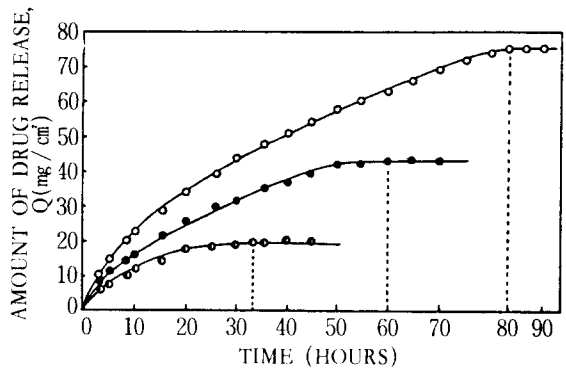


Fig. 3. Amount of drug release versus time for three loading doses. (●)5%, (●)10%, (○)15%

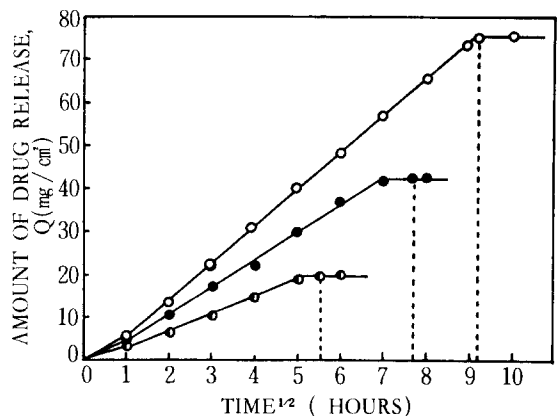


Fig. 4. Amount of drug release versus square root time for three loading doses. (●)5%, (●)10%, (○)15%

알 수 있다.

Fig. 4의 그래프에서 시간의 제곱근에 대한 누적 방출량의 증가가 직선적 관계를 나타내는 것은 matrix로부터의 약물방출이 조절방출형(controlled release)이라는 것을 의미하여, 또한 제조된 polymer matrix가 Higuchi model에 잘 부합됨을 알 수 있다. Lag effect나 burst effect가 없어지는 transition state가 충분히 지난 20시간째의 누적 방출량을 plot한 Fig. 5을 보면 누적 방출량의 증가가 약물 함유량의 제곱근에 비례함을 알 수 있다. 또한 약물 함유량의 증가는 누적 방출량의 증가 뿐 아니라 직선적 약물방출의 지속 시간도 증대시켰다.

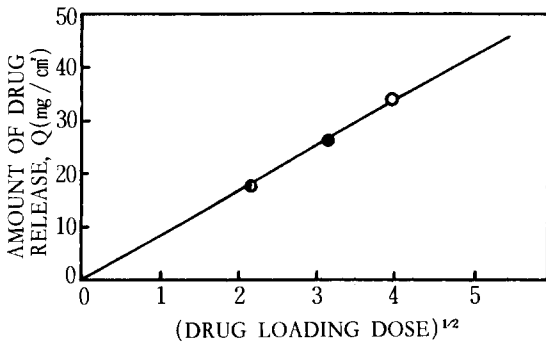


Fig. 5. Amount of drug release versus square root of drug loading dose at 20hrs. (○)5%, (●)10%, (○)15%

**Dextran의 분자량을 변화시킨 약물방출 기전**

방출거동을 체계적으로 조사하기 위하여 dextran( $\bar{M}_w$  40000, 70000, 110000)의 분자량 변화를 시도하였다. Fig. 6, 7에 도시한 바와 같이 최적 조건에 대한 결과는 분자량 변화에 따라 세가지 모두 Higuchi model 적용시간의 범위가 약 49시간에서 거의 같은 방출거동을 보여 주었다. 이것은 분자량의 변화가 약물 방출에 크게 영향을 미치지 않음을 보여주는 것이다.

**Glycerine의 함량을 변화시킨 약물방출 기전**

Fig. 8은 가소제로 사용한 글리세린의 함량을 각각 20%, 30%, 40%, 50%, 60%(W/W)로 변화시켰을 경우 polymer matrix로부터의 약물 방출을 나타낸 것이다. Fig. 9은 글리세린 양의 증가가 직선적 약물 방출의 지속시간에 있어서 64, 60, 54, 53, 51 시간으로 오히려 감소를 나타내었다. 이러한 현상은 polymer matrix내에서 글리세린 역할은 lubricant(12)로 작용하여, 형성된

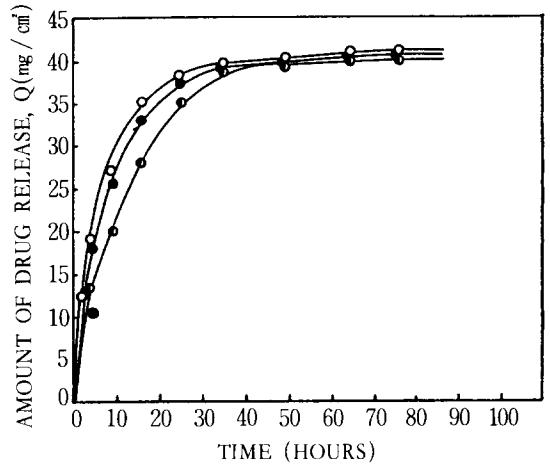


Fig. 6. Amount of drug release versus time for molecular weight of dextran( $\bar{M}_w$ ). (○) $\bar{M}_w$  40000, (●) $\bar{M}_w$  70000, (○) $\bar{M}_w$  111000

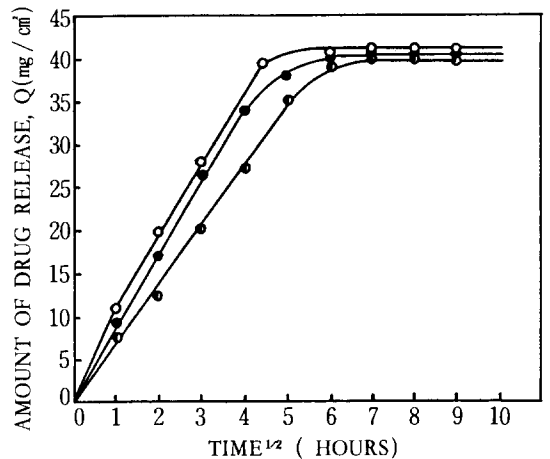


Fig. 7. Amount of drug release versus square root time for molecular weight of dextran( $\bar{M}_w$ ). (○) $\bar{M}_w$  40000, (●)  $\bar{M}_w$  70000, (○) $\bar{M}_w$  111000

polymer matrix내에서 polymer chain 사이로 약물이 통과하는 것을 용이하게 해 주는 것으로 생각된다.

Fig. 10은 시간의 제곱근에 대하여 직선적 관계를 나타내는 44시간째의 약물의 누적 방출량을 가소제의

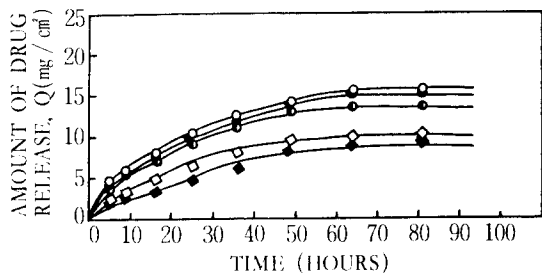


Fig. 8. Amount of drug release versus time for glycerine percentage.  
 (◆)20%, (◇)30%, (●)40%, (●)50%, (○)60%

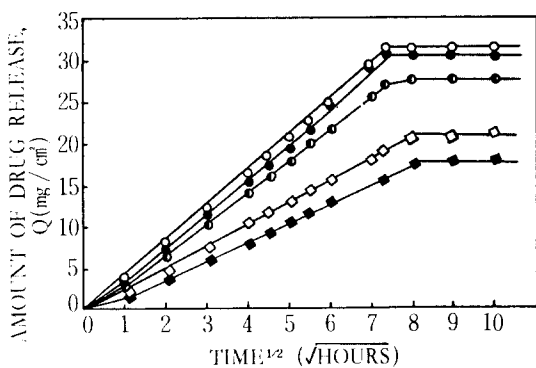


Fig. 9. Amount of drug release versus square root time for glycerine.  
 (◆)20%, (◇)30%, (●)40%, (●)50%, (○)60%

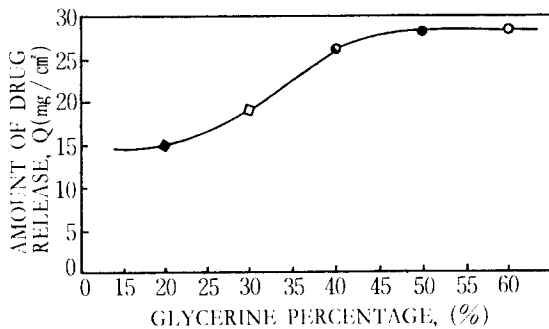


Fig. 10. Amount of drug release versus glycerine at 44hrs.  
 (◆)20%, (◇)30%, (●)40%, (●)50%, (○)60%

함량에 따라 plot한 것으로 누적 방출량은 20~40%의 농도 범위에서 비례적으로 증대되었고 그 이상에서는 거의 동일한 것을 알 수 있었다. 그 이유로는 글리세린이 polymer matrix에 대해 윤활성 및 보습효과를 지니고 있기 때문에 실제로 인체에 적용하였을때 신체 표면의 형태에 맞도록 자연스럽게 부착시킬 수 있는 장점이 있으므로 글리세린 함량을 조절하면 목적에 따라 자유로이 사용할 수 있을 것이다.

**방출속도상수K값에 대한 computer simulation**

Polymer matrix내에서 약물 함유량의 변화, dextran 분자량의 변화 및 가소제 함유량의 변화와 겔보기 방출속도상수K 값과의 상관관계를 검토하고자 컴퓨터 프로그램을 이용하여 누적 방출량 대 시간의 제곱근에 대한 그래프의 기울기로부터 구한 겔보기 방출속도상수K 값을 Table 2에 표시하였다.

Table 2. Apparent release rate constant(K) and correlation coefficient(r)

TYPE	K(mg/hr <sup>1/2</sup> )	r	
I	i	6.877	0.996
	ii	7.414	0.994
	iii	6.829	0.975
II	iv	3.943	0.992
	v	5.926	0.997
	vi	8.614	0.999
	vii	1.773	1.000
III	viii	2.401	0.980
	ix	3.809	0.998
	x	4.158	0.998
	xi	4.178	0.998

K값은 단위 시간당 방출되는 약물량을 나타내며 식 (4)의 관계식을 이용하여 구하였다. 약물 함유량(type II)과 가소제 함유량(type III)이 증가함에 따라서 K 값이 증가하며, dextran의 분자량의 변화(type I)에 대해서는 K 값이 거의 변화하지 않으므로 앞에서 언급되었던 누적 방출량과의 관계와 일치하는 결과를 보여주어 이 추측을 뒷받침하여 주고 있다.

따라서 prednisolone의 함유량, dextran의 분자량 변화, 가소제의 함유량 등을 조절하면 원하는 방출속도를 갖은 방출조절성 의약품제조가 가능할 것으로 사료된다.

## 요 약

생체분해성 고분자 기질로부터 약물방출에 영향을 미치는 인자들에 관하여 연구 검토하기 위하여 glycerine, prednisolone 및 dextran을 사용하여 polymer matrix를 제조 하였다. 고분자 기질의 방출시간이 약물 증가에 따라 각각 33, 60, 83 시간으로 증가하였으나, 가소제가 증가함에 따라 방출시간은 각각 64, 60, 54, 53, 51 시간으로 오히려 감소하였다. Dextran( $\bar{M}_w$  40000, 70000, 111000)의 분자량에 따른 최적조건에 대한 결과는 세가지 모두 거의 같은 방출거동을 나타내었다.

## 참 고 문 헌

1. R. S. Langer and D. L. Wise(1984), *Medical Applications of Controlled Release* Vol. II, 2-12, CRC Press, Florida.
2. J. G. Lloyd-Jones(1987), *Drug Delivery Systems*, 7-9, Ellis, Great Britain.
3. J. G. Lloyd-Jones(1987), *ibid*, 11-28
4. R. L. Sidebotham(1984), *Dextrans*, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **30**, 371.
5. E. R. Ruckel and C. Schuerch(1966), *J. Amer. Chem. Soc.*, **31**, 2233
6. E. J. Hehre, F. R. Senti and N. N. Hellonan(1956), *J. Biol. Chem.*, **222**, 759
7. C. E. Carraher and J. A. Moore(1984), *Polymer Science and Technology*, Vol. 21, Plenum
8. R. J. Fessenden(1967), *Advances in Drug Research*, Vol. 4, p. 102, Academic Press, London.
9. J. J. Sciarra and R. N. Gidwani(1972), *J. Pharm. Sci.*, **61**, 985
10. T. Higuchi(1961), *J. Pharm. Sci.*, **50**, 874.
11. P. I. Lee and W. R. Good(1987), *Controlled Release Technology*, American Chemical Society, p. 6, Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, N. Y.
12. A. Martin and J. Swarbrick(1983), *Physical Pharmacy*, Chap. 22, 29, Lea and Febiger, Philadelphia.

(Received; October 30, 1990, Revised; November 29, 1990, Accepted; December 30, 1990)