

## 감마선 조사법으로 합성한 PVP하이드로겔의 팽윤과 약물방출특성

심창구\* · 오정숙 · 신병철  
서울대학교 약학대학  
(Received July 12, 1993)

### Swelling and Drug Release Characteristics of PVP Hydrogel Polymerized by $\gamma$ -Irradiation Method

Chang-Koo Shim\*, Chung-Sook Oh and Byung-Chul Shin

College of Pharmacy, Seoul National University, San 56-1, Shinlim-Dong, Kwanak-Gu, Seoul 151-742, Korea

**Abstract**—The short and variable transit of drug through GI tract and the inter- and intra-subject variations of the transit restrict the sustained drug absorption after oral administration. These restrictions may be solved by retaining the dosage forms in the stomach. Then the dosage form will act as a platform which releases the drug slowly and makes the GI absorption occur for a long time. In this study, as the platforms, PVP hydrogels were synthesized by chemical and  $\gamma$ -irradiation method in the cylindrical test tube. The chemical method means the synthesis of the hydrogel by heating the mixed solution of N-vinyl-2-pyrrolidone [monomer], acrylated albumin [crosslinking agent], 2,2'-azobis(2-methylpropionitrile) [initiator] and proxiphylline [drug] at 65°C for 5 hr. The  $\gamma$ -irradiation method means the synthesis of the hydrogel by irradiation with  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -ray of the mixed solution of the monomer, acrylated albumin, and flurbiprofen [drug] at room temperature with total 0.2 Mrad for 3 hr. Our intention is to design the hydrogel tablet (diameter : 1.20 cm, thickness : 0.60 cm) which swells in the gastric fluid after oral administration to such a size that passing through the pylorus could be inhibited during the period of drug release. After releasing drug, the hydrogel should be degraded by the enzymatic digestion in the stomach, or by hydrolysis and eventually solubilized. Thus, in vitro tests were performed to examine the factors that affect swelling and drug release from the PVP hydrogels. Experimental results show that the hydrogels swell to a size larger than the diameter of the pylorus ( $1.3 \pm 0.7$  cm) and the hydrogel prepared by the chemical method is digested by pepsin. But the hydrogel prepared by the  $\gamma$ -irradiation method was not digested by the pepsin and just collapsed with time. Thus, the swelling of the hydrogel synthesized by  $\gamma$ -irradiation was independent of albumin acrylation time and pepsin concentration. But drug content and radiation dose affected the swelling and drug release kinetics of the hydrogel. Drug release from the hydrogels was prolonged up to about 24 hr. Therefore, it was concluded that by adjusting these factors, the albumin-crosslinked PVP hydrogel synthesized by  $\gamma$ -irradiation method is expected to be retained in the stomach for up to 60 hr and be a potential platform of drugs for long-term GI absorption.

**Keywords** □ Hydrogel ; PVP ; swelling ; release ; proxiphylline ; flurbiprofen ; chemical method ;  $\gamma$ -irradiation method ; acrylation ; albumin ; gastric emptying.

어떤 음식이나 제제가 입에서 맹장까지 내려가는데 걸리는 시간은 3~7시간, 소장관에 대해서는 22~120시간으로 개체간 또는 개체내 편차가 매우 심한데

이는 주로 위내용물 배출속도에 편차가 크기 때문이라고 한다.<sup>1)</sup> 일반적으로 경구투여된 약물이 주된 흡수부위인 소장을 통과하는 시간은 3~5시간에 불과하다.<sup>1)</sup> 따라서 경구투여는 일반적으로 가장 간편한 투약 방법이지만, 이처럼 투여된 제제가 위장관에

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

머물러 있는 시간이 비교적 짧고 개체간 또는 개체내 변화가 크기 때문에, 1회 투여에 의해서 지속적이고 재현성 있는 흡수를 기대하기 어렵다. 또 약물의 전량이 방출되는 데 걸리는 시간이 5시간 이상인 지속성 제제를 경구투여하면 약물이 다 방출되기도 전에 소화관의 흡수부위를 통과해 버리기 때문에 생체내 이용률이 낮아질 우려도 있다.

이러한 문제점 등을 해결하기 위해 제제의 위배출 속도를 지연시켜 제제의 위내 체류시간을 연장시킴으로써 오랜시간에 걸쳐 약물의 흡수가 일어날 수 있도록 하는 방법들이 연구되어 왔다. 이 연구들은 방법에 따라 제제의 크기(size), 밀도(density) 등의, 물리적 성질을 변화시켜서 위내 체류시간을 연장시키는 방법,<sup>2, 4)</sup> 위액에 뜨는(floating)제제를 이용하는 방법,<sup>5)</sup> 투여된 제제가 위내에서 팽윤(swelling), 팽창(inflating) 또는 풀림(unfolding)에 의하여 유문의 크기 이상이 됨으로써 일정시간 동안 유문을 통과하지 못하게 하는 방법,<sup>6, 7)</sup> 생체 점착성 폴리머를 이용하여 제제를 위점막에 붙게 하는 방법<sup>5)</sup> 등으로 분류된다. 이들 중 생체 점착성 폴리머를 사용하는 경우에는 폴리머에 의한 위점막 자극이 우려되며, 위액에 뜨는 제제를 포함하여 밀도나 크기를 증가시키는 방법의 효과에 대해서는 다소 상반된 평가들이 보고되고 있다.

본 연구에서는 위액 내에서 팽윤성과 효소소화성을 갖고 있는 하이드로겔을 이용하여 약물의 위내 체류시간을 연장시키는 방법을 모색하고자 하였다. 즉 경구투여된 제제가 위액에 의해 의의 유문보다 크게 팽윤됨으로써 위내에 장시간 체류하여 약물을 방출한 후, 일정시간이 지나면 펩신에 의해 소화되어 체내에서 소실되는 하이드로겔 정제를 제조하여 그 유용성을 검토하는 것을 목적으로 하였다.

하이드로겔이란 물에 용해되지는 않으나 대신 많은 양의 물을 흡수하며 팽윤할 수 있는 망상구조의 폴리머를 말한데, 다른 합성품에 비해 생체조직과 물리적 성질이 비슷하고 체액 단백질과의 상호작용이 적으며 비교적 생체 적합성이 우수한 것으로 알려져 있다.<sup>9)</sup>

여러 하이드로겔 중에서 폴리비닐피롤리돈(PVP)은 povidone이라는 이름으로 대용 혈장으로 시판되고 있으며 경구투여시 위장관에서 거의 흡수되지 않고 안전한 것으로 보고<sup>10)</sup>된 바 있어 선택하였다. 또한

이러한 하이드로겔은 약물을 방출한 후에는 위에서 제거될 수 있어야 하므로, 위내의 단백 분해효소인 펩신에 의해 소화되는 알부민에 acryl기를 도입시킨 alkyl화된 알부민을 가교제로 써서 모노머인 비닐피롤리돈(VP)과 함께 공중합시켜 하이드로겔을 제조함으로써 체내에서 펩신에 의해 분해되는 성질을 부여하고자 하였다.

한편 하이드로겔은 중합반응시 모노머와 가교제 및 개시제를 넣고 가온하는 화학적 방법과 모노머와 가교제에 감마선을 조사시키는 감마선조사법에 의해 제조될 수 있다. 본 연구에서는 이 두가지 방법으로 하이드로겔을 제조하였을 때 제조방법의 차이가 최종적인 하이드로겔의 물성에 미치는 영향에 대해 조사하였다. 화학적 방법에 대해서는 이미 전보<sup>11)</sup>에서 검토한 바 있으므로 여기에서는 특히 감마선 조사방법에 주목하여 조사하였다. 하이드로겔의 물성으로는 in vitro에서 하이드로겔의 팽윤성, 펩신에 의한 소화성, 약물의 방출특성 등을 검토하였으며 모델 약물로는 proxiphylline(프로시필린 PP)과 flurbiprofen(플로비프로펜 FP)을 사용하였다.

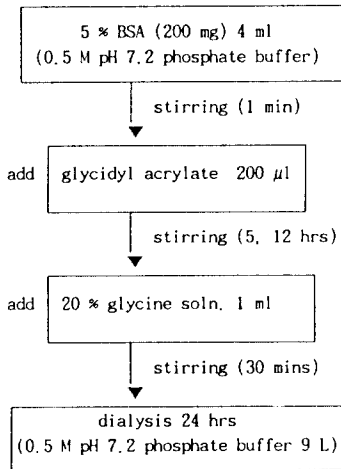
## 실험방법

### 시약 및 기기

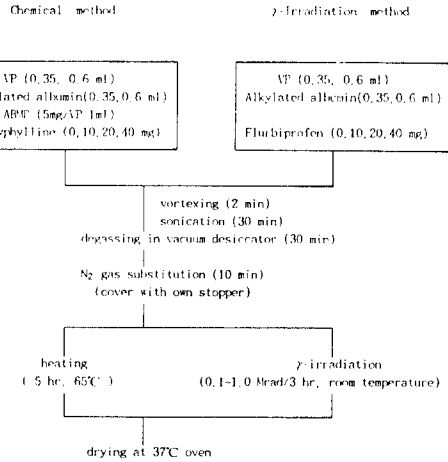
N-vinyl-2-pyrrolidone [VP]과 glycidyl acrylate는 Aldrich제품 (Milwaukee, Wisconsin)을, 소혈청알부민(Fraction V), 펩신, 프로시필린 [PP]은 Sigma 제품 (St. Louis, Missouri)을 사용하였다. 2,2'-azobis(2-methylpropionitrile)[ABMP]은 Tokyo Kasei사(Tokyo, Japan)에서, 플로비프로펜 [FP]은 삼일제약(Seoul, Korea)에서 구입하였으며 그 외의 시약들은 모두 특급을 사용하였다. 또 용출시험기(Fine Scientific instrument, Seoul, Korea), 반투막(Spectropor<sup>®</sup>, M.W. Cut off : 12000~14000), 진공 테스케이터, Minivial 튜브(직경 1.20 cm), HPLC(Shimadzu)등을 사용하였고, 한국 원자력연구소의 <sup>60</sup>Co 감마선원 조사장치(Panasonic Irradiator, Harwell Radiochemical Center, Harwell, England)를 사용하였다.

### 알부민의 아크릴화

펩신에 의해 소화되는 알부민 분자에 가교 능력이 뛰어난 아크릴기를 Scheme I과 같이 도입하였다.



**Scheme I**—Procedure of albumin alkylation with glycidyl acrylate.



**Scheme II**—Procedure of polymerization and drug loading (mixing loading)

생리 인산염 완충액(PBS, 0.5 M pH 7.2)을 용매로 하여 만든 5%(w/v) 소혈청 알부민 용액 4 ml에 glycidyl acrylate를 200 µl가하여 5시간 또는 12시간 동안 반응시키고 20% glycine용액(PBS)1 ml를 가해 아크릴화 반응을 중지시켰다. 이액을 반투막(Spectropor®)에 넣고 약 9L의PBS로 3L씩 완충액을 바꾸어 가며 24시간 동안 실온에서 투석하여 미반응의 glycidyl acrylate를 제거하였다.

**알부민-PVP 하이드로겔 정제의 제조**

VP를 모노머로, 알킬화된 알부민을 가교제로 하여 화학적 방법과 감마선 조사법에 의한 free radical 중합반응에 의해 Scheme II와 같은 방법으로 정제 모양의 하이드로겔을 합성하였다.

1) **화학적 방법**—튜브에 모노머(VP), 개시제(ABMP), 가교제(알킬화된 알부민)와 약물(PP)을 넣어 혼합하고 진공 데시케이터에서 공기를 제거한 다음 튜브의 상층 빈 공간을 질소로 치환하고, 파라필름으로 밀봉하여 65°C에서 5시간 동안 반응시켰다.

2) **감마선 조사법**—개시제를 넣지 않고 PP대신 FP를 모델약물로 하여 화학적 방법과 동일한 처리를 하였으며 가온하는 대신 상온에서 0.1~1.0 Mrad의 감마선을 조사하여 중합반응을 시켰다. 합성된 하이드로겔을 튜브에서 꺼낸 후 표면을 증류수로 가볍게 세척한 다음 항량이 될 때까지 37°C 오븐에서 7일간 건조시켰다.

**하이드로겔에의 약물의 Loading**—약물 loading 방법에 따른 영향을 알아보기 위하여 하이드로겔 제조시 Scheme II와 같이 약물을 반응액과 균일하게 혼합하여 loading시키는 mixing loading법과 약물을 첨가하지 않은 상태에서 Scheme II와 같이 하이드로겔정을 제조한 후 약물용액에서 일정기간 동안 팽윤시키는 swelling loading법의 2가지 방법으로 약물을 loading 시킨 후 각 방법에 따른 약물방출 및 팽윤특성을 비교하였다.

**하이드로겔 제조 후 잔존 모노머 양의 측정**—건조시킨 하이드로겔을 37°C, 100 ml의 염산 완충용액(pH 1.2)과 인산완충용액(pH 7.2)에 넣은 후 3일동안 팽윤시켜 용출된 모노머의 양을 HPLC로 정량하였다. 고정상으로는 역상 C<sub>18</sub> 칼럼을, 이동상으로는 MeCN : pH 6.0 인산완충용액 = 1 : 1의 혼액을 사용하였으며 유속을 1 ml/min로 하여 파장 270 nm에서 검액을 40 µl씩 주입하여 크로마토그램을 얻었다. VP를 MeCN : H<sub>2</sub>O = 1 : 1의 혼액으로 희석하여 2.5에서 20 nL/ml까지 여러가지 농도의 표준용액을 만들어 VP 농도에 따른 검량선을 작성하였다. Fig. 1에 20 nL/ml의 VP액 40 µl을 주입하여 얻은 크로마토그램을 보였다.

**하이드로겔 정제의 팽윤 및 소화특성 시험**—건조된 하이드로겔을 인공위액(pH 1.2 염산 완충용액, 37°C)에 담가 72시간까지 팽윤시키면서 시간에 따른 팽윤비

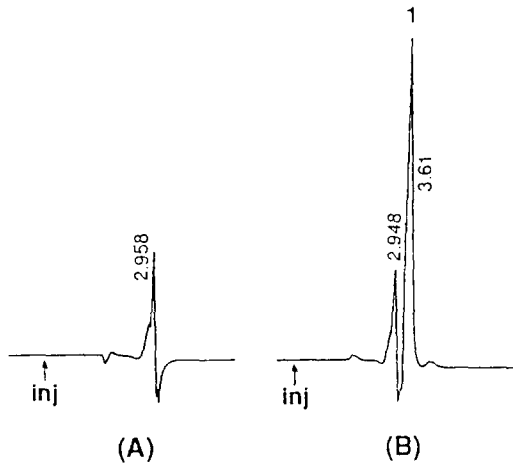


Fig. 1—HPLC chromatograms of: (A) blank (B) VP solution.

Peak 1=Vinyl pyrrolidone (20 nl/ml in MeCN : H<sub>2</sub>O=1 : 1).

(Q)의 변화를 측정하였다. 팽윤비 Q는 다음 식으로부터 산출하였다.

$$Q = W^*/W \quad (1)$$

여기에서 W는 팽윤시키기 전 건조된 하이드로겔의 무게이며, W\*는 팽윤하는 도중에 하이드로겔을 액으로부터 꺼내어 표면의 물기를 제거한 뒤 잰 무게이다.

또한, 소화효소농도에 따른 소화성 유무를 조사하기 위하여 펩신의 농도를 250, 500 U/ml로 변화시킨 인공위액 중에서 하이드로겔을 팽윤시키고 팽윤비, 직경, 높이 등을 측정하여 펩신을 넣지 않았을 때와 비교하였다.

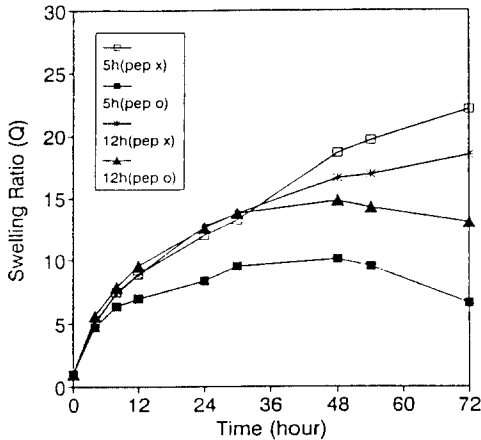
**하이드로겔 정제로부터의 약물 방출시험**—KP V1 용출시험기의 각 용출조에 인공위액을 100 ml씩 채우고 온도를 37±0.5°C가 되도록 한 후 하이드로겔을 한개씩 넣고 패들을 100 rpm으로 회전시키면서 1시간 후부터 30시간까지 적당시간 간격으로 용출액을 1 ml씩 취하고 즉시 동량의 인공위액을 보충하여 전체 용출액의 양을 일정하게 유지시켰다. 취한 검액을 인공위액으로 3배 희석한 후에 273 nm(PP) 또는 246 nm(FP)에서 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량선으로부터 방출된 약물농도를 정량하였다.

## 실험결과 및 고찰

**알부민-PVP 하이드로겔 정제의 외관특성**—모노머인 VP에 가교제 없이  $\gamma$ -선만 조사해도 겔화가 일어나지만<sup>12)</sup> 이렇게 만들어진 PVP는 가교형성 정도가 낮아 기계적인 강도가 매우 약하여 인공위액에서 팽윤시켰을 때 8시간만에 붕괴되었다. 따라서, 가교밀도가 보다 높으며 경구투여 되었을 때 80~100 mmHg에 달하는 위내의 압력에<sup>13)</sup> 견딜 수 있는 강도를 갖게 하기 위해서는 한 분자내에 불포화기가 다수인 물질인 일반적으로 반응 관능기가 4 이상인 화합물과 모노머인 VP를 공중합 시켜야 한다.<sup>14)</sup> 본 실험에서 가교제로 사용한 알부민은 자체로서는 모노머와의 반응성이 없기 때문에 알부민의 아민기를 glycidyl acrylate로 치환함으로써 알부민에 불포화기를 도입한 후 가교제로 사용하여 하이드로겔을 제조하였다.

화학적 방법으로 제조한 하이드로겔은 점성이 높아 유리표면에 강하게 접착되었으므로 소수성 재질인 Minivial 튜브를 사용하여 하이드로겔을 제조하였다. 이렇게 얻어진 하이드로겔은 직경이 1.20±0.02 cm, 두께가 0.60±0.02 cm이었다. 감마선조사에 의한 고분자 중합법<sup>15)</sup>은 화학적 방법에 비해 개시제가 불필요하고, 상온이하에서 제조가 가능하여 가운으로 인한 문제를 감소시킬 수 있으며, 모노머와 가교제 등의 미반응물이 적게 생성되는 장점이 있는 것으로 보고<sup>16)</sup> 되었다. 화학적 방법으로 제조한 하이드로겔은 연한 황색을 나타냈으나 감마선조사법으로 제조한 하이드로겔은 흰색을 나타내으며 용출medium에 팽윤시켰을 때 색이 조금 연해졌으나 여전히 불투명 하였다. Huglin 등<sup>17)</sup>은 공중합 과정에 있어 진공상태에서 감마선을 조사하여 제조한 고분자는 팽윤시 투명하고 균질화 반면, 질소가스 상태에서 제조한 것은 중합 반응시의 불균등한 열 분산에 의해 팽윤시 주름형태의 시각적인 변형을 나타낸다고 하였는데 본 실험에서도 이와 일치되었다.

**화학적 방법에서 알부민 아크릴화 반응시간과 소화효소의 농도가 하이드로겔의 팽윤 및 소화특성에 미치는 영향**—화학적 방법에서 알부민의 아크릴화 시간에 따른 하이드로겔 정제의 팽윤비는 Fig. 2에서



**Fig. 2**—Effect of albumin acrylation time on the swelling behavior of hydrogel synthesized by chemical method (5% alkylated albumin) in the simulated gastric fluid without (X) or with (O) pepsin 250 U/ml at 37°C, n=4.

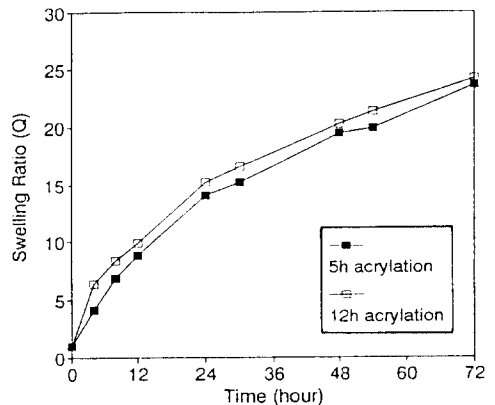
보는 바와같이 12시간 반응시킨 것이 5시간 반응시킨 것에 비해 팽윤이 적었고 펩신에 의한 소화도 느리게 나타났다. Park등<sup>18)</sup>은 알부민의 아크릴화 정도가 glycidyl acrylate와의 반응시간에 비례하며 아크릴화 반응시간이 긴 알부민을 써서 만든 하이드로젤일 수록 펩신에 의한 소화도 느려지는 것으로 보고하였다. 그러나 알부민에서 아크릴화되는 부분은 유리 아미노기를 가지고 있는 lysine, arginine, glutamine 잔기 등이고 펩신이 소화하는 부위는 주로 aromatic 아미노산인 tyrosine, phenylalanine, tryptophane 등과 dicarboxylic 아미노산인 glutamic acid 등에 의한 펩타이드 결합부위 이므로<sup>19)</sup> 아크릴화 되어도 펩신에 의해 소화되는 데에는 큰 영향을 받지 않을 것으로 생각된다. 또 단백질은 열, pH 변화, 용매나 이온강도의 변화 등에 의해 변성을 일으키며<sup>20)</sup> 특히 동물성 알부민은 50~60°C 에서 변성을 일으키나<sup>21)</sup> 비닐모노머와 알부민의 혼합물을 열에 의해 중합시킨 경우에 변성된 알부민이 오히려 고분자의 생분해성을 좋게 한다고 한다.<sup>22)</sup> 이렇게 보면 아크릴화 시간이 길어질수록 펩신에 의해 소화되기 어려워지는 본 실험 및 Park등<sup>18)</sup>이 보고한 현상에 대해서는 다른 각도의 설명이 필요하게 된다. 이는 알부민의 알킬화정도가 증가될수록 알부민의 변성이 적어져 펩신에 의한 소

화가 느려지게 되고, 또 알부민과 PVP간의 가교 밀도가 높아져 하이드로젤의 팽윤율이 감소되므로 인공 위액중의 펩신이 하이드로젤내로 침투하여 알부민 분자와 만나는 것이 어려워지기 때문에 소화가 느려지는 것으로 생각된다.

또한 하이드로젤의 소화성이 펩신의 농도에 의존하는가를 알아보기 위하여 알부민(5시간)-PVP젤을 펩신 농도 250, 500 U/ml의 인공위액 중에서 팽윤시킨 결과 펩신 농도에 따른 소화속도의 차이는 크지 않은 것으로 나타나 Shim등<sup>11)</sup>의 결과와 일치하였다.

**감마선 조사법에서 알부민 아크릴화 반응 시간과 소화효소의 농도가 하이드로젤의 물성에 미치는 영향**—화학적 방법으로 제조한 하이드로젤과는 달리 감마선 조사법으로 제조한 하이드로젤은 알부민의 알킬화 정도가 팽윤성에 영향을 미치지 않았으며(Fig. 3), 펩신농도도 하이드로젤의 소화성에 거의 영향을 미치지 않았는데(Fig. 4) 그 이유는 현재 분명하지 않다. 다만 감마선이 열과는 달리 알부민을 변성시키지 않아 펩신에 의한 소화가 빨라지지 못한 점도 기여하였을 것으로 추정되나 이에 대해서는 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

**감마선량이 하이드로젤의 팽윤성에 미치는 영향**—감마선조사법으로 제조한 경우에는 0.1 Mrad 이하의 선량에서는 중합반응이 적게 일어나 성형이 불완전하였다. Fig. 5에서 보는 바와 같이 0.2 Mrad 이하의



**Fig. 3**—Effect of albumin acrylation time on the swelling behavior of hydrogel synthesized by  $\gamma$ -irradiation method (5% alkylated albumin, 0.2 Mrad/3r) in the simulated gastric fluid at 37°C, n=4.

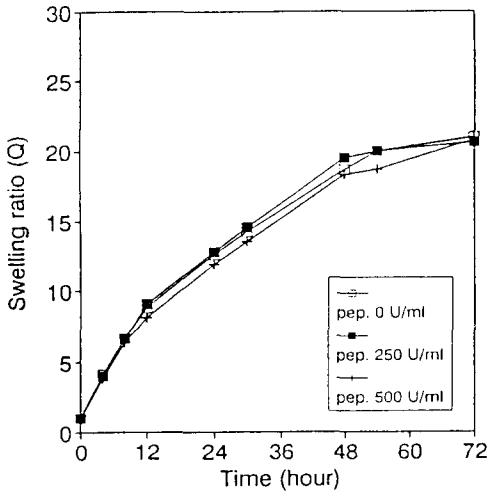


Fig. 4—Effect of pepsin concentration on the swelling behavior of hydrogel synthesized by  $\gamma$ -irradiation method (5% alkylated albumin, 0.2 Mrad/3 h) in the simulated gastric fluid at 37°C, n=4.

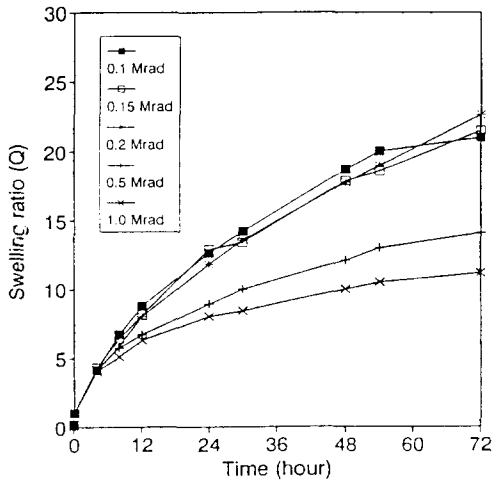


Fig. 5—Effect of radiation dose on the swelling behavior of hydrogel synthesized by  $\gamma$ -irradiation method (5% 5 h alkylated albumin, 0.1~1.0 Mrad/3 h) in the simulated gastric fluid with pepsin(150 U/ml) at 37°C, n=4.

선량에서는 팽윤율이 비슷하였으나 0.5 Mrad 이상에서는 팽윤율이 현저히 감소되었는데 이는 감마선량이 높을수록 하이드로젤의 가교밀도가 높아져 구조가 치밀해진 때문으로 생각되었다. 또한 Fig.6에서 보는

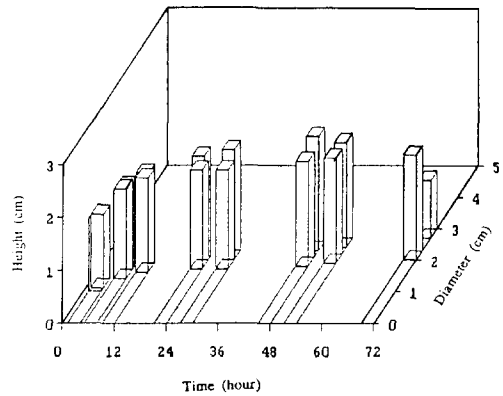
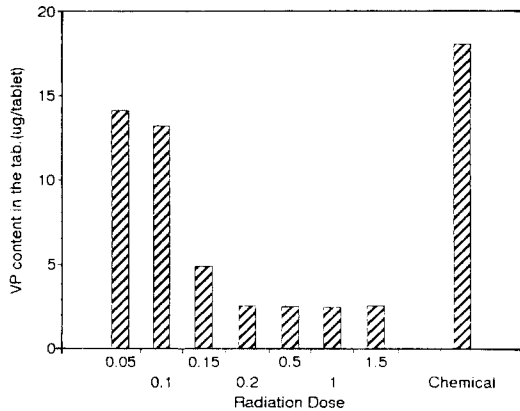


Fig. 6—Effect of radiation dose on the collapse shape of hydrogel synthesized by  $\gamma$ -irradiation method (5% alkylated albumin, 0.2~0.5 Mrad/3 h) with the lapse of time in the simulated gastric fluid with pepsin (250 U/ml) at 37°C, n=4. [front hexahedron=0.5 Mrad, rear hexahedron=0.2 Mrad]

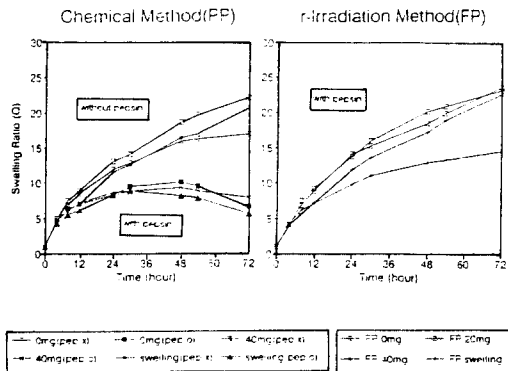
바와 같이 0.2 Mrad의 경우 48시간 이후부터는 직경은 커지는 반면 높이는 감소되어 붕괴되는 양상을 보였으나, 0.5 Mrad의 경우에는 72시간이 지나도 직경과 높이가 계속 증가하였다.

제조방법에 따른 미반응된 모노머(VP)의 잔존량—중합 후 잔존하는 모노머는 독성을 일으킬 수 있으므로 USP X X II에서는 PVP중 남아있는 VP의 양이 0.2% 이하가 되도록 규정하였다. 제조한 하이드로젤을 3일간 팽윤시킨 후 용출된 모노머 양을 측정된 결과 Fig.7에서 보는 바와 같이 화학적 방법에 비해 감마선조사법으로 제조한 하이드로젤에서 미반응된 모노머양이 적었다. 또 감마선량이 증가될수록 잔존 모노머 양이 감소되었으나 0.2 Mrad 이상에서는 거의 일정하게 0.0005% 이하를 나타내어 USP규정에 적합하였다.

약물의 loading 방법이 하이드로젤의 팽윤에 미치는 영향—하이드로젤의 팽윤성과 잔존모노양을 고려했을 때 0.2 Mrad의 감마선을 조사시켜 제조한 하이드로젤이 가장 적합한 것으로 생각되어 이 하이드로젤을 가지고 이후의 약물방출시험을 하였다. 하이드로젤의 중합반응시 약물을 넣는 mixing loading법은 정확한 양을 loading할 수 있고 loading시간이 짧으며 하이



**Fig. 7**—Effect of radiation dose on the residual amount of VP per hydrogel 1 tablet (500 mg) synthesized by  $\gamma$ -irradiation method (0.05~1.5 Mrad) in comparison with the tablet by chemical method. VP was extracted by the swelling of the tablet in the simulated gastric fluid 100 ml at 37°C for 3 days and analyzed by HPLC, n=4.



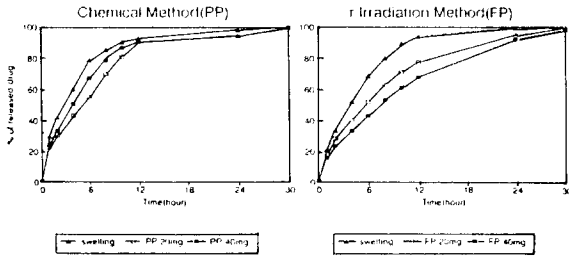
**Fig. 8**—Effect of drug loading method (mixing loading and swelling loading) on swelling behavior of the hydrogels synthesized by chemical method and  $\gamma$ -irradiation method (0.2 Mrad/3 h) in the simulated gastric fluid 100 ml at 37°C, n=4.

드로겔의 외관이 균일하고 swelling kinetics를 약물 loading양에 따라 조절할 수 있는 장점이 있으나 미 반응된 모노머들의 불순물을 제거하기 곤란하며 열에 의해 중합하는 경우에는 열에 불안정한 약물을 loading할 수 없는 단점이 있다. 한편 하이드로겔 제조

후 약물을 loading하는 swelling loading법은 상기 방법과 반대되는 특성을 가지고 있으므로 제조방법의 차이에 따른 하이드로겔의 약물방출특성을 비교하기 위하여 두가지 방법으로 약물을 loading하여 비교하였다.

하이드로겔의 제조방법에 따라 다른 약물을 loading한 이유는 제조방법에 따라 loading 가능한 약물의 종류가 달랐기 때문이다. 프록시필린(PP)는 화학적 방법으로 제조시에 약물 loading이 가능한 반면에 플로비프로펜(FP)은 감마선 조사법을 이용하여 loading할 수 있었다. 제조방법에 따라 loading할 수 있는 약물의 선택은 감마선에 대한 저항성과 중합반응시 변성여부 등 여러가지 고려해야 할 요인이 많으므로 앞으로 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각된다. Fig. 8에서 보는 바와같이 화학적 방법이나 감마선조사법에 관계없이 약물을 넣고 하이드로겔을 합성한 경우(mixing loading)에는 약물 loading양이 적은 경우 팽윤특성에 변화가 적었으나 하이드로겔 1정당 40 mg의 약물이 함유된 경우에는 약물에 의한 중합반응의 방해로 합성 후 약간 강도가 저하되었고 팽윤율도 감소하였다. 한편 약물을 swelling loading한 후 건조시킨 하이드로겔의 팽윤특성과 거의 차이가 없었으므로 swelling loading은 하이드로겔의 network 특성에 별 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다. 그러나 swelling loading시에는 용액과 하이드로겔과의 약물평형에 도달하도록 7일 이상 약물용액에 팽윤시켜야 하고 건조시에 약물이 하이드로겔 표면에 석출되지 않도록 상온 이하에서 2주 이상 서서히 건조시켜야 했다.

**약물의 loading 방법이 약물방출에 미치는 영향**— Fig. 9에서 보는 바와 같이 화학적 방법으로 제조된 하이드로겔로부터 80%의 PP가 방출되는 데 걸리는 시간은 swelling loading의 경우 6시간이 소요되었으나, 처음부터 PP를 넣고 합성한 경우에는 하이드로겔 1정당 loading된 약물양이 20 mg인 경우 10시간, 40 mg인 경우에는 8시간 소요되었다. 즉 약물량이 적은 때와 하이드로겔 제조시 약물을 loading한 경우에 약물방출속도가 늦어졌다. 감마선 조사법에서는 FP를 넣고 합성한 경우에는 각각 8, 12, 18시간으로 화학적방법으로 제조한 경우보다 약물방출이 더 느려졌으며 약물량이 많을 때 느리게 방출되는 양상을 나



**Fig. 9**—Effect of drug loading method (mixing loading and swelling loading) on drug release from the hydrogels synthesized by chemical method and  $\gamma$ -irradiation method (0.2 Mrad/3 h) in the simulated gastric fluid or pH 6.8 buffer soln. at 37°C, n=4.

타냈다. 감마선조사법으로 만든 하이드로겔이 화학적 방법에 의한 것 보다 약물방출이 느린 것은 화학적 가교와 더불어 감마선 자체의 가교까지 일어나 구조가 더 치밀해진 결과로 생각된다. FP량이 20 mg에서 40 mg으로 많아진 경우에 방출이 느려진 것은 약물에 의해 하이드로겔의 합성이 방해받아 팽윤성이 저하된 때문이 아닌가 생각된다. 따라서 중합반응에 의해 약물이 변성되지 않고, 또 약물에 의해 모노머의 중합이 크게 방해받지 않는다면 모노머 반응액에 처음부터 약물을 넣고 하이드로겔을 합성하는 것이 방출의 지속화에 유리할 것으로 생각되었다.

## 결 론

이상의 실험 결과로부터 다음과 같은 사실들을 알 수 있었다.

첫째, 감마선조사법으로 제조한 알부민-PVP하이드로겔 정제는 팽윤 시작 4시간 이후부터 48시간까지 2.0±0.2 cm 이상의 크기를 유지하며 약 24시간에 걸쳐 약물을 방출하였다. 이후에는 자체적으로 붕괴되어 직경은 증가하였으나 높이가 감소되어 최종적으로는 육안으로 관찰되지 않았다. 만약 이 실험조건이 생리조건과 동일하다면 이 하이드로겔은 경구 투여 4시간 후부터 48시간까지 위내에 체류하면서 약물을 방출시킨 후 자체적으로 붕괴되어 위에서 소실될 것으로 기대되었다.

둘째, 감마선조사법으로 제조한 하이드로겔의 팽윤

특성은 화학적 방법에 의한 것과는 달리 알부민의 알킬화 반응시간과 인공위액 중 펩신의 농도에는 별 영향을 받지 않았으나, 약물의 양과 loading방법, 감마선량 등에 영향을 받았으므로 이들을 잘 조절하면 바람직한 위내체류 특성을 갖는 하이드로겔을 얻을 수 있을 것으로 기대되었다. 본 실험에서 만든 하이드로겔의 팽윤 특성상 경구 투여후 4시간까지는 유문의 직경보다 하이드로겔의 크기가 작아 유문을 통과해 내려갈 우려가 있으나, 이 문제는 투여시의 정제를 유문의 직경에 가까운 크기를 만들면 극복할 수 있으리라 생각된다.

셋째, 감마선조사법으로 제조한 하이드로겔은 화학적 방법에 비해 개시제가 불필요하고 잔존 모노머량이 감소되었으며 80%의 약물을 방출하는 시간이 더 길어져 약물이 너무 빨리 방출되는 점이 보완되었다.

따라서 in vivo실험을 통해 정제의 장기간 위내체류가 확인된다면 감마선조사법으로 제조한 하이드로겔은 하루 이상 위내에 머무르면서 서서히 약물을 방출하는 1일 1회 투여용 경구제제의 platform으로 응용될 수 있으리라 기대된다.

## 감사의 말씀

이 연구는 오정숙의 약학석사학위(1992년 2월)논문의 일부로 신의약품 개발 연구센터(ERC)의 연구비 지원에 의해 수행되었음을 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) Davis, S.S., Borchardt, I.R., Repta, A. and Stella, V.(eds.): *Directed Drug Delivery*, Humana Press, Clifton, N.J. p.319 (1985).
- 2) Bechgaard, H. and Ladefoged, K: Distribution of pellets in the gastrointestinal tract: The influence on transit time exerted by the density or diameter of pellets, *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 690 (1978).
- 3) Newton, J.M. and Devereux, J.E.: Pharmaceutical formulations. *U.S. Pat.*, No. 4, 938, 967.
- 4) Bechgaard, H., Christensen, F.N., Davis, S.S., Hardy, J.G., Taylors, M.J., Whally, D.R. and Wilson, C.G.: Gastrointestinal transit of pellets systems in ileostomy subject and the effect of density. *J.*



- Pharm. Pharmacol.*, **37**, 718 (1985).
- 5) Sheth, P.R. and Tossounian, J.L.: Sustained release tablet formulation. *U.S. Pat.*, No. 4, 140, 755.
  - 6) Shim, C.K. and Park, K.: Examination of drug release from enzyme-digestible swelling hydrogels. *Proceed. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **16**, 219 (1989).
  - 7) Curatolo, W.J. and Lo, J.: Gastric retention system for controlled drug release. *Eur. Pat. Appl. Pat.*, No. 0 344 939 A2
  - 8) Longer, M.A., Ch'ng, H.S. and Robinson, J.R.: Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery III: Oral delivery of chlorthiazide using a bioadhesive polymer. *J. Pharm. Sci.*, **74**, 406 (1985).
  - 9) Andrade, J.D.(ed.): *Hydrogels for medical and related Applications*. ACS Symp. Ser. 31, American Chemical Society, Washington, D.C. p.1 (1976).
  - 10) Davidson, R.L.(ed.): *Handbook of water-soluble Gum and Resins*, McGraw-Hill, Inc., Seattle, p.21/5 (1982).
  - 11) 심창구, 이영미, 여소현: 효소 소화성 하이드로겔 정제의 팽윤 및 프록시필린 방출 특성, *약학회지*, **36**, 227 (1992).
  - 12) Haaf, F., Sanner, A. and Straub, F.: Polymer of N-vinylpyrrolidone: Synthesis, characterization and uses. *Polymer J.* **17**, 143 (1985).
  - 13) Shalaby, W.S.W., Blevins, W.E. and Park, K.: Enzyme-digestible properties associated with albumin-crosslinked hydrogels for long-term oral drug delivery. *Proceed. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **17**, 134 (1990).
  - 14) Park, K.: Enzyme-digestible swelling hydrogels as platforms for long-term oral drug delivery: Synthesis and characterization. *Biomaterials* **9**, 435 (1988).
  - 15) Huglin, M.B. and M.B.Zakaria: Swelling properties of copolymeric hydrogels prepared by gamma irradiation. *J. Appl. Polym. Sci.*, **31**, 457 (1986).
  - 16) Hoffman, A.S.: Applications of radiation processing in biomedical engineering, A review of the preparation and properties of novel biomaterials, *Radiat. Phys. Chem.*, **9**, 207 (1977).
  - 17) Huglin, M.B. and M.B. Zakaria: Observations on the homogeneity of crosslinked copolymers prepared by gamma irradiation, *Polymer*, **25**, 797 (1987).
  - 18) Shalaby, W.S.W. and Kinam Park K.: Biochemical and Mechanical Characterization of Enzyme Digestible Hydrogels, *Pharmaceutical Research*, **7**, 816 (1990).
  - 19) Lehninger, A.L: *Principles Science Dictionary*, Elsevier Science Publisher, England, p.106 (1990).
  - 20) Mark S.M. Alger: *Polymer Science Dictionary*, Elsevier Science Publisher, England, p.106 (1990).
  - 21) 동아출판사 백과사전부 : 동아원색 세계 대백과 사전 **20**, 서울, p.65 (1983).
  - 22) Szycher, M.: *Biocompatible Polymers, Metals, and Composites*, Technomic Publishing Co. Inc., Pennsylvania, p.542 (1983).