약제학회지(1994), 제24권 제4호
J. Kor. Pharm. Sci., Vol. 24, No. 4, 257-263(1994)

폴리아크릴산-폴리에칠렌글리콜 IPN공중합체 마트릭스의 팽윤 및 약물방출

김윤정 · 김길수 · 이승진†
이화여자 대학교 약학대학

(1994년 9월 20일 접수)

Controlled Drug Release from Polyacrylic Acid-Polyethylene Glycol Interpenetrating Networks

Youn-Jung Kim, Kil-Soo Kim and Seung-Jin Lee†
College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea
(Received September 20, 1994)

The interpenetrating polymer networks (IPNs) of polyacrylic acid (PAA)-polyethylene glycol (PEG) were synthesized via crosslinking of PEG and simultaneous free radical polymerization of PAA. The equilibrium swelling of the IPNs matrices, ranged from 40% to 95%, was varied to a great extent as compared with PAA homopolymer due to the interpolymer interaction between PAA and PEG. The drug release kinetics of drug loaded matrices was significantly affected by the charge of drugs as well as interpolymer complexation.

Keywords—Polyacrylic acid, Polyethylene glycol, Interpenetrating polymer network, Swelling, Drug release

가교된 하이드로겔은 생체적합성이 높아 의용 소재로의 활용성이 기대되며 특히 가교된 polyalkylene oxide류는 건조한 상태에서도 전연성을 나타내며 물리적 화학적 안정성이 우수하고 기계적 강도가 높은 특성을 나타낸다.[1]

Multicomponent polymer 혹은 polymer alloy에 관한 많은 연구중 주어진 고분자쌍의 적합성을 증가시키고자 하는 노력이 행해져 왔는데,[2,3] 그 중 하나가 interpenetrating polymer networks (이하 IPNs)를 제조하는 방법이다.[4]

Nichi등[5-7]은 pre-crosslinked polyoxyethylene networks에서 acrylic acid를 마트릭스 중합 (matrix polymerization) 시킴으로써 제조한 IPNs이 외부의 화학적 환경변화에 대해 그 특성이 가역적으로 변화하는 것에 대해 보고한 바 있다. 또한 polyN-acryloylpyrrolidine (Apy)과 polyoxyethylene (POE)의 IPNs가 homo-poly (Apy) gel과 homo-POE gel보다 높은 팽윤도를 나타내며, IPNs이 낮은 온도에서 나타내는 팽윤도가 homopolymer gels의 높은 온도에서 나타내는 팽윤도와 유사함을 연구한 바 있다.[8-10]

저자들은 가교된 polyalkylene oxide류의 우수한 물성을 유지하면서 조절 방출에 필요한 기능성을 부가시키기 위해 polyacrylic acid (이하 PAA)와의 IPNs 공중합체를 합성하여 신제제로서의 활용성을 검색하고자 하였다.

PAA 하이드로겔에 관한 연구로서 PAA를 포함한 조절방출시스템이 PAA의 carboxylic기와 점막의 관능기간의 상호작용에 의해 점막부착제로 유용하다고 보고하였으며,[11-17] 또한 고분자내에 이온성 관

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

능기를 함유하고 있는 경우에 팽윤도가 용액의 pH에 따라 변화하므로 PAA의 이러한 자극감응적 특성에 의해 약물 방출이 조절될 것으로 기대된다.[18, 19]

이 연구에서는 polyethylene glycol (이하 PEG)을 triisocyante로 가교시키고, 동시에 가교된 PAA를 합성시켜 IPNs를 제조하였다. 합성된 IPNs의 물성을 조사하기 위해 pH 2-8 까지의 범위에서의 함수율을 조사하였으며, 약물의 물성, 약물-고분자간 상호작용, 팽윤도 등에 기인한 IPNs 마트릭스로부터의 약물 방출기전을 검토하였다.

실험방법

시약 및 기기

사용한 시약은 polyethylene glycol M.W. 4000 (Polysciences, Inc.), acrylic acid (Junsei chemical Co.), α,α'-azobis-isobutyronitrile (이하 AIBN) (Junsei Chemical Co.), ethylene glycol dimethacrylate (Fluka AGCH-9470 Buchs), 1,1,1-tris(N-4'-methyl-3'-isocyanate-phenyl) carbamoyloxymethyl propane (이하 triisocyanate) (Japan Polyurethane Co.) 등이다. 용매로는 1,4-dioxane (Showa Chemicals Inc.)을 사용하였고, 1급 또는 특급 시약을 사용하였다. 약물로는 sodium salicylate (Hayashi Pure Chemical Ind.)와 lidocaine · HCl (홍성약품), ftorafur (중외제약)를 사용하였다.

실험에 사용한 주요기기로는 UV-spectrophotometer (Beckman DU-60, Beckman Instruments, Inc.), magnetic stirrer (Line Stirrer Model No.107, Lab-Line Instruments, Inc.), pH meter (Orion, Model SA 720), laboratory stirrer (T-Line, Model No. M-2932, Fisher Scientific Co.), vacuum oven (Model 282A, Fisher Scientific Co.), IR spectrophotometer (Perkin-Elmer 1420), deep freezer (Revco, 10270B), freeze dry system (Labconco, Labconco No.77570), differential scanning calorimeter (DuPont 2100)등 이다.

Polyacrylic acid/polyethylene glycol IPNs의 제조

Prepolymer인 PEG를 dioxane (1 g/ml)에 녹인 뒤 같은 중량의 acrylic acid를 가하여 혼합하였다. PEG의 가교제로 triisocyanate를 -OH : -NCO 1:1의 당량비율로 가하고, acrylic acid에 대한 initiator로 AIBN (7.84 mmol/l)을, 가교제로 ethylene glycol dimethacrylate (acrylic acid에 대하여 1 mol%)를 가하였다.

이 반응액을 완전히 혼합하기 위해 약 20분간 sonication한 후, 잔존산소를 제거하기 위해 질소로 약 10분간 치환시켰다. 이 액을 polymerization mold에 주입한 후 60℃ 오븐에서 72시간 동안 vulcanization 시켰다. 제조된 gel을 물 : 에탄올 비가 1:1 인 용매를 사용하여 7일간 세척하여 미반응의 물질을 제거하였고, 세척된 device를 자연건조 시켜 이후 항량이 될 때까지 진공 건조하여 PAA와 PEG의 IPNs (이하 PAA/PEG IPNs)를 제조하였다. 다음, sodium salicylate, ftorafur, lidocaine · HCl의 50% 에탄올 수용액에 gel을 넣어 평형에 도달할 때까지 5일간 swelling loading시킨 후 앞서 행한 건조 과정을 통하여 약물을 함유하는 고분자 마트릭스를 제조하였다.

적외부 흡수스펙트럼 (IR)의 측정

고분자시료들을 얇은 피막으로 제조하고 barium fluoride cell에 피복시켜 측정하였다.

시차주사열량 (DSC)의 측정

3~7 mg의 시료를 알루미늄 cell에 넣은 후 10℃/min 의 속도로 40~300℃의 범위에서 측정하였다. 질소가스는 50 cc/min의 속도로 주입하였다.

팽윤실험

건조상태의 하이드로겔을 각각 500 ml의 용매에 가한후 예정된 시간 간격으로 마트릭스의 무게를 측정하여 팽윤율을 구하였다. 함수율측정에는 항량이 될때의 무게를 사용하였다.

$$\text{함수율 (Equilibrium water content)} = \frac{Ws - Wo}{Ws}$$

$$\text{팽윤율 (Swelling ratio)} = \frac{Ws - Wo}{Wo}$$

로 표시하였으며 Ws는 팽윤된 하이드로겔의 무게, Wo는 건조된 하이드로겔의 무게를 나타낸다.

용매로는 증류수, pH 2-8 사이의 완충액을 사용하였다. 이 때 사용한 완충액의 종류는 아래와 같으며 이온 강도는 0.2 M로 일정하게 유지시켰다.

pH 2 : 염산 · 염화칼륨완충액

pH 3 : 프탈산수소칼륨 완충액

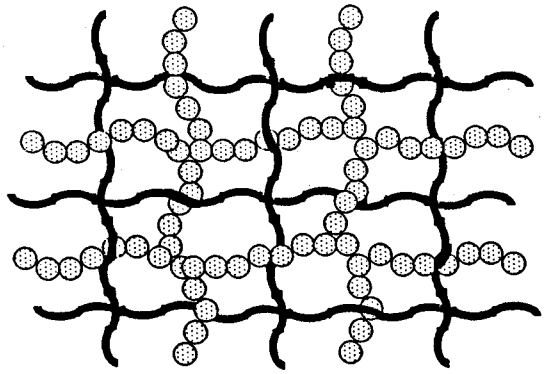

Figure 1—Scheme of PAA/PEG IPNs.

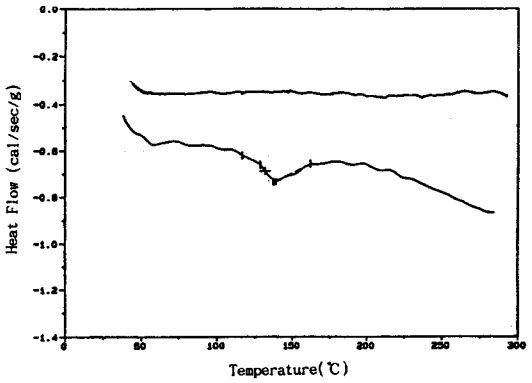

Figure 2—DSC thermograms. Key : (a); cr-PAA, (b); PAA/PEG IPNs.

pH 4 : 초산 · 초산나트륨완충액
pH 5, pH 6 : 프탈산수소칼륨완충액
pH 7, pH 8 : 인산염완충액

약물 방출실험

비이온성 약물로 ftorafur, 양이온성 약물로 lidocaine · HCl, 음이온성 약물로 sodium salicylate를 선택하여 실험하였다. pH 의존성 팽윤도가 약물방출에 영향을 줄 것으로 생각되어 pH 2, pH 4, pH 7 완충용액의 서로 다른 용매에서 방출실험을 행하였다.

또한 약물 방출에 따라 형성되는 boundary layer 제거를 위해서 기계식 교반기를 이용해 600 rpm으로 교반하였다. 시간에 따른 약물 방출 곡선은 UV-spectrophotometer를 사용하여 각약물의 흡광도를 측정함으로써 작성하였다. (sodium salicylate : 296 nm, lidocaine · HCl : 263 nm, ftorafur:272 nm)

결과 및 고찰

제조된 PAA/PEG IPNs에서 축합중합반응에 의해 생성된 crosslinked PEG (이하 cr-PEG)와 radical polymerization에 의해 형성된 crosslinked PAA (이하 cr-PAA)가 각각 삼차원적으로 교차하여 독립적으로 존재하고 있는 것을 Fig. 1에 모식적으로 나타내었다.

이 IPNs를 구성하는 각각의 네트웍인 homo-cr-PEG gel과 homo-cr-PAAgel, 그리고 제조된 PAA/PEG IPNs를 IR spectrophotomer로 구조분석하였다. cr-PAA는 3000 cm^{-1}와 1700 cm^{-1}에서 O-H와 C=O stretching에 의한 광범위흡수대를 나타내며, cr-PEG는 1100 cm^{-1}에서 C-O-C peak를 나타내었다. IR spectra에서는 cr-PAA, cr-PEG 각각의 peak가 함께 공존하여 나타나고 있으므로, 두 polymer networks가 IPNs으로 존재하고 있음을 확인 할 수 있었다.[5]

Fig. 2는 cr-PAA와 제조된 PAA/PEG IPNs의 DSC thermogram이다. cr-PAA의 DSC curve에서 나타난 유리-고무상전이온도 (Tg)는[21] PAA의 문헌상 Tg인 106℃에 비해 shift되어서 나타났는 데, 이것은 PAA 고분자 사슬이 가교 (1 mol%의 crosslinker 포함)에 의해 mobility의 제한을 갖게 되기 때문에 shift 된 것으로 생각되었다.[22] PAA/PEG IPNs의 DSC curve에서는 cr-PAA의 Tg가 나타나지 않았는데, 이것은 cr-PAA와 cr-PEG가 교차하여 존재하는 삼차원적인 networks에 의해 고분자사슬의 mobility가 제한되므로 Tg가 관찰되지 않는 것이며, 이것으로 cr-PAA network만 단독 존재하는 것이 아니라, 두 polymer networks가 IPNs로 존재함을 알 수 있다.

이 PAA/PEG IPNs의 물성을 살펴보기 위해 실시한 팽윤 실험 결과를 함수율로서 Fig. 3에 나타내었다. 비이온성 하이드로겔인 homo-cr-PEG의 경우, 낮은 팽윤을 나타내며 전혀 pH 의존성을 나타내고 있지않다. 그러나, homo-cr-PAA의 경우 전반적으로 높은 팽윤을 나타내며 pH 의존성을 나타내었다.[23] Cr-PAA (pka=4.25)는 높은 pH에서 탈수소화되므로서 생성된 COO^- groups 간의 정전기적 반발력때문에 팽윤되고, 낮은 pH에서는 수소화되므로 탈팽윤되어 이러한 pH 의존성을 나타낸다. 반

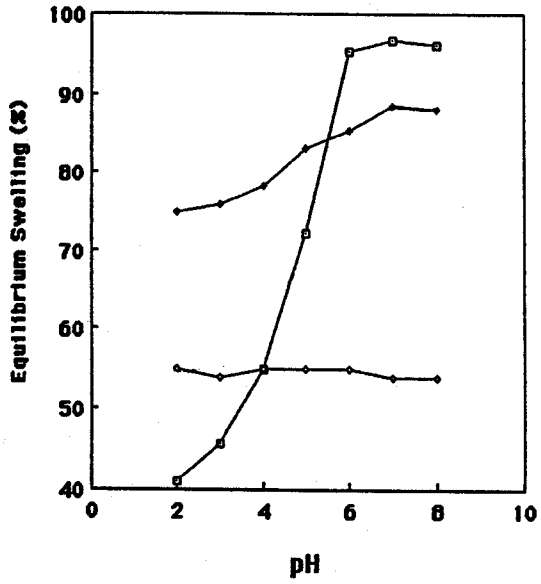

Figure 3—Swelling behaviors of PAA/PEG IPNs.
Key : □; IPN, ◆; cr-PAA, ◇; cr-PEG.

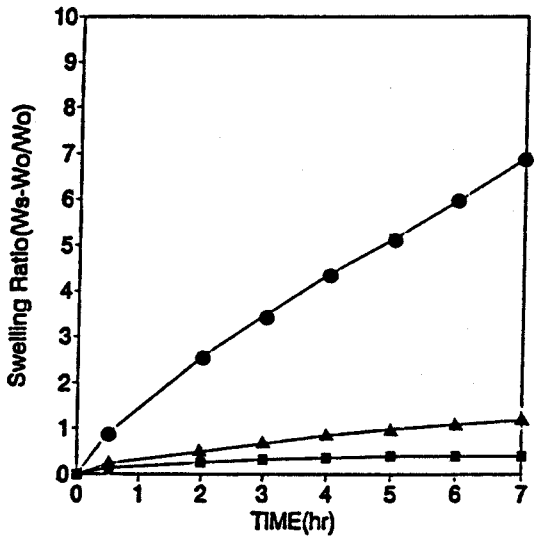

Figure 4—Swelling behaviors of ftorafur loaded PAA/PEG IPNs matrices.
Key : ■; pH 2, ●; pH 4, ▲; pH 7.

면 이 두 고분자가 IPNs로 존재하는 하이드로겔의 경우에는 현저한 pH 의존성 팽윤을 나타내었다. 낮은 pH에서 IPNs은 PEG network의 에텔산소와 PAA networks의 carboxylic OH 기의 수소결합에 의한 복합체를 이룸으로써, 이 복합체형성이 팽윤을 억제할 정도로 강한 물리적 가교로 작용하여 cr-PAA보다 더욱 낮은 팽윤을 나타낸다. 대조적으로 높은 pH에서 IPNs은 cr-PAA보다 높은 팽윤을 나타내었다. 이것은 cr-PAA의 경우 낮은 pH에서 OH^- 이온이 마트릭스를 통해 확산되어 마트릭스가 탈수소화됨으로서 COO^-를 생성시키는 것에 비해, IPNs의 경우 낮은 pH 에서 열린 channel을 통해 OH^- 이온이 이동하기가 용이하므로 월등히 높은 COO^- 생성속도를 나타내어 cr-PAA보다 빠르고 급격한 팽윤을 나타내는 것으로 사료된다.[7]

pH에 따른 팽윤도와 약물방출의 관계를 살펴보기 위해 각각 약물을 함유한 하이드로겔에 대해 pH 2, pH 4, pH 7의 완충용액에서 팽윤실험과 약물방출 실험을 하였으며, IPNs의 polyelectrolyte로서의 특성에 의한 약물 방출 양상의 변화를 보기위해 비이온성, 양이온성, 음이온성 약물을 모델약물로 선택하여 실험하였다. PAA/PEG IPNs 하이드로겔에 비이온성 약물인 ftorafur를 함유시켜 pH 2, pH 4, pH 7의 완충용액에서 팽윤실험한 결과, 현저한 pH 의존성 팽윤을 나타내어 pH가 높을 수록 팽윤도가 높았다. (Fig. 4) Fig. 5는 ftorafur 를 loading한 PAA/PEG IPNs 하이드로겔로부터 pH 2, pH 4, pH 7의 완충용액에서 약물 방출 실험한 결과이다. 각 pH에서 약물의 방출량이 시간의 제곱근에 비례하는 마트릭스형 device로부터의 일반적인 방출양상을 나타냈으며, 방출속도는 pH가 높을 수록 증가하였다.[24] 그러므로 비이온성 약물의 약물 방출은 주로 마트릭스의 pH 의존성 팽윤에 영향을 받았음을 알 수 있다.

그러나, pH 변화에 따른 팽윤의 차이가 현저한 것에 비해 pH 변화에 따른 약물 방출의 차이는 상대적으로 작은 것을 알 수 있다. 특히 pH 2에서는 낮은 팽윤에도 불구하고 상당한 약물 방출을 나타내었다. (Fig. 4 참조) 이것은 낮은 pH 에서 PEG network의 에테르 산소와 PAA network의 carboxylic OH 기간에 수소결합이 생성되어 복합체가 형성되므로 channel opening에 의해 낮은 팽윤에도 불구하고 약물 방출이 용이한 것으로 사료되었다 (Fig. 5).[6]

PAA/PEG IPNs 하이드로겔에 양이온성 약물인 lidocaine · HCl을 loading하여 pH 2, pH 4, pH 7 완충용액에서 팽윤 실험한 결과, 역시 PAA/PEG

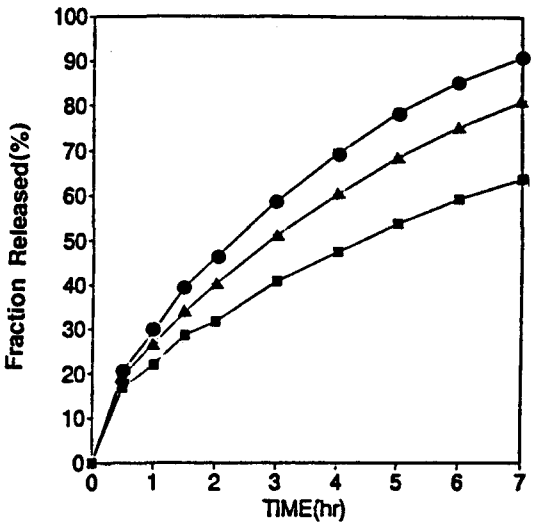

Figure 5—Fractional release of ftorafur from PAA/PEG IPNs matrices.
Key : ■; pH 2, ●; pH 4, ▲; pH 7.

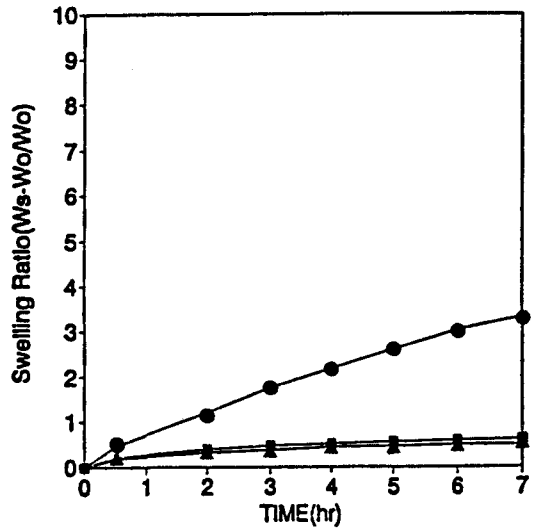

Figure 6—Swelling behaviors of lidocaine · HCl loaded PAA/PEG IPNs matrices.
Key : ■; pH 2, ●; pH 4, ▲; pH 7.

IPNs의 polyelectrolyte 특성에 의한 pH 의존성 팽윤을 나타내지만, 비이온성 약물의 경우에 비해 전반적으로 팽윤도가 저하된 것을 알 수 있다. (Fig. 6) 이것은 고분자와 약물간의 coulombic interaction이 고분자의 팽윤을 저지하는 힘으로 작용했기 때문이라고 생각되었다. Fig. 7은 lidocaine · HCl이 함유된 PAA/PEG IPNs 하이드로겔로부터 약물 방

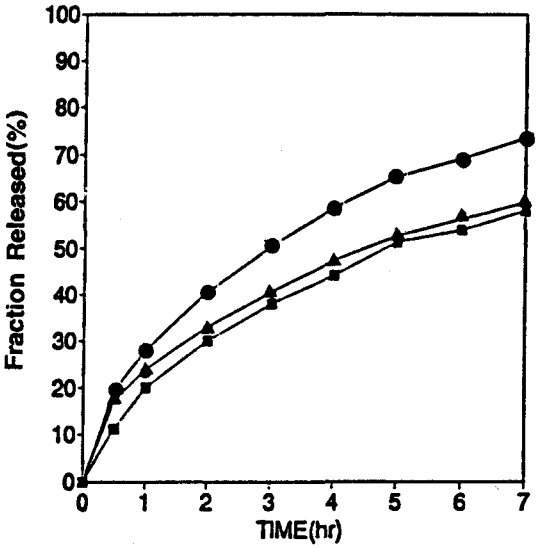

Figure 7—Fractional release of lidocaine · HCl from PAA/PEG IPNs matrices.
Key : ■; pH 2, ●; pH 4, ▲; pH 7.

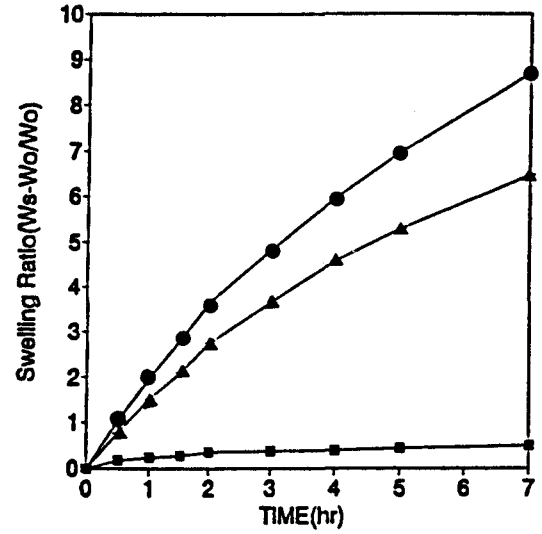

Figure 8—Swelling behaviors of sodium salicylate loaded PAA/PEG IPNs matrices.
Key : ■; pH 2, ●; pH 4, ▲; pH 7.

출 실험결과이다. pH가 높을 수록 약물 방출 속도가 증가하였으나, 비이온성 약물의 경우에 비교하면 상대적으로 약물방출이 지연되었다. 이것은 pH 7에서 고분자내에 생성된 음이온과 약물의 양이온간의 coulombic interaction에 의해 약물이 고분자내에 포착되어 약물 방출이 지연되는 것으로 사료되었다.

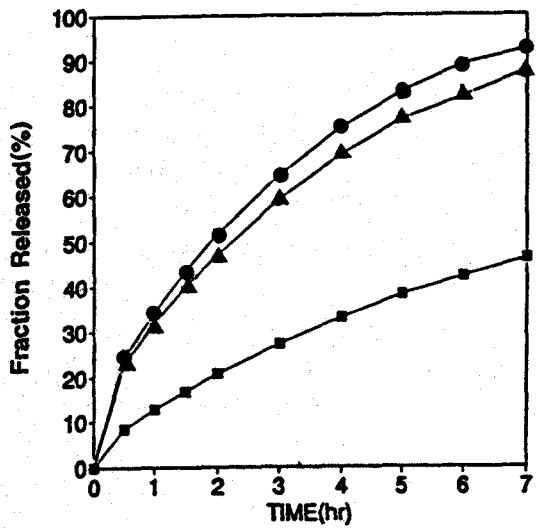

Figure 9—Fractional release of sodium salicylate from PAA/PEG IPNs matrices.
Key : ■; pH 2, ●; pH 4, ▲; pH 7.

음이온성 약물인 sodium salicylate이 함유된 PAA/PEG IPNs 하이드로겔의 팽윤 실험 결과를 Fig. 8에 나타내었다. 역시 마트릭스 특성에 따른 pH 의존성 팽윤을 나타내지만, 비이온성 약물의 경우에 비해 높은 pH에서의 팽윤이 상대적으로 증가된 것을 관찰할 수 있었다. 높은 pH 에서 약물과 고분자간의 정전기적 반발력에 의해 팽윤도가 상승되었다고 사료되었다.

Fig. 9는 음이온성 약물 sodium salicylate의 방출 실험 결과이다. 방출속도는 pH가 높을 수록 증가하였으며, 비이온성 약물과 비교할 때, 높은 pH에서의 약물 방출이 증가된 것을 관찰할 수 있었다. 그 원인은 높은 pH에서 생성된 고분자내의 음이온과 약물의 음이온이 정전기적 반발력을 형성하므로 약물 방출 속도가 상승되었기 때문으로 생각된다.

결 론

PAA-PEG IPNs 하이드로겔은 현저하게 높은 pH 의존성 팽윤도와 이에 따른 약물 방출 조절능을 보였으며, 함유된 약물과 고분자간의 이온성 상호작용에 영향받은 약물 방출 양상을 나타내었다.

감사의 말씀

본 연구는 1992년도 보건사회부 신약개발 연구 지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

1) W.E. Roorda, H.E. Bodde, A.G. De Boer and H.E. Junginger, Synthetic hydrogels as drug delivery systems, *Pharm. Weekbl. Sci. Ed.*, **8**, 165-189 (1986).
2) N.A. Peppas and J. Klier, Controlled release by using poly (methacrylic-g-ethylene glycol) hydrogels, *J. Cotrol. Rel.*, **16**, 203-214 (1991).
3) D. Wilson and M.H. George, Properties of polyurethane-poly (methylmethacrylate) graft copolymers, *Polymer*, **33**, 3723-3728 (1992).
4) L. H. Sperling, Interpenetrating polymer networks and related materials, Plenum Press, New York, U.S.A., (1981).
5) S. Nishi and T. Kotaka, Complex-forming poly (oxyethylene) : Poly(acrylic acid) interpenetrating polymer networks. I. Preparation, structure and viscoelastic properties, *Macromolecules*, **18**, 1519-1525 (1985).
6) S. Nishi and T. Kotaka, Complex-forming poly (oxyethylene) : Poly (acrylic acid) interpenetrating polymer networks. II. Function as a chemical valve, *Macromolecules*, **19**, 978-984 (1986).
7) S. Nishi and T. Kotaka, Complex-forming poly (oxyethylene) : Poly (acrylic cid) interpenetrating polymer networks. III. Swelling and mechanochemical behavior, *Polymer*, **21**, 393-402 (1989).
8) Y.H. Bae, T. Okano and S.W. Kim, A new thermo-sensitive hydrogel : Interpenetrating polymer networks from N-acryloylpyrrolidineand poly (oxyethylene), *Macromol. Chem., Rapid Commun.*, **9**, 185-189 (1988).
9) Y.H. Bae, T.Okano and S.W. Kim, Heterogeneous interpenetrating polymer networks for drug delivery, *J. Control. Rel.*, **16**, 189-196 (1991).
10) H. Katono, A. Maruyama, K. Sanui and N. Ogata, Thermo-responsive swelling and drug release switching of interpenetrating polymer networks composed of poly (acrylamide-co-

butyl methacrylate) and poly (acrylic acid), *J. Control. Rel.*, **16**, 215-228 (1991).
11) M. Ishida, Y. Machida, N. Nambu and T. Nagai, New mucosal dosage form of insulin, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 810-816 (1981).
12) M. Ishida, N. Nambu and T.Nagai, Mucosal dosage form of lidocaine for toothache using hydroxypropyl cellulose and carbopol, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 980-984 (1982).
13) M. Ishida, N. Nambu and T. Nagai, Ointment-type oral mucosal dosage form of carbopol containing prednisolone for treatment of aphtha, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1010-1014 (1983).
14) H.S. Ch'ng, H. Park, P. Kelly and J.R. Robinson, Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery II : Synthesis and evaluation of some swelling, water-insoluble bioad hesive polymers, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 399-405 (1985).
15) M.A. Longer, H.S. Ch'ng and J.R. Robinson , Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery III : Oral delivery of chlorothiazide using a bioadhesive polymer, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 406-411 (1985).
16) T. Kokubo, K. Sugibayashi and Y. Morimoto, Diffusion of drug in acrylic-type pressure-sensitive adhesive matrices. I. Influence of physical property of the matrices on the drug diffusion, *J. Control. Rel.*, **17**, 69-78 (1991).
17) Y. Morimoto, T. Kokubo and K. Sugibayashi, Diffusion of drug in acrylic-type pressure-sensitive adhesive matrices. II. Influence of interaction, *J. Control. Rel.*, **18**, 113-122 (1992).
18) H. Park and J.R. Robinson, Mechanisms of mucoadhesion of poly (acrylic acid) hydrogels, *Pharm. Research*, **4**, 457-464 (1987).
19) J.J. Maurer, D.J. Eustace and C.T. Ratcliffe, Thermal Characterization of Poly (acrylic acid), *Macromolecules*, **20**, 196-202 (1987).
20) F. Papadimitrakopoulos, S.L. Hsu and W.J. Macknight, Investigation of a monotropic liquid crystal polyurethane based on biphenol, 2,6-tolylene diisocyanate and a six methylene containing flexible spacer. **I**. Thermal and structure characterization, *Macromolecules*, **25**, 4671-4681 (1992).
21) H.L. Frisch and M.W. Huang, Birefringence in interpenetrating polymer networks of poly (2,6-dimethyl-1,4-phenylene dioxide)/polydimethylsiloxane, *J. Polym. Sci.*, **30**, 131-133 (1991).
22) M. Lin and K. Jeng, Optically clear simultaneous interpenetrating polymer networks based on poly (ethylene glycol) diacrylate and epoxy. I. Preparation and characterization, *J. Polym. Sci.*, **30**, 1941-1951 (1992).
23) L. Minh and T. Nose, Thermodynamic properties of aqueous solutions of polyelectrolyte containing carboxyl groups, *Polym. J.*, **15**, 159 -167 (1983).
24) S.S-Chicq and N.A. Peppas, Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. IV. Semicrystalline, swelling-controlled release systems of poly (ethylene-co-vinyl alcohol), *J. Control. Rel.*, **3**, 193-204 (1986).
25) J.H. Kou, G.L. Amidon and P.I. Lee, pH-dependent swelling and solute diffusion characteristics of poly (hydroxyethyl methacrylate-co-methacrylic acid) hydrogels, *Pharm. Res.*, 592-597 (1988).