

## 고분자간전해질복합체로 된 hydrogel의 형성과 약의 방출성질

조종수 · 김선웅 · 김학주\*

= Abstract =

### Formation of Polyelectrolyte Complex Hydrogel and its Application to Drug Delivery System

Chong-Su Cho, Seun-Ung Kim, Hack-Joo Kim\*

The polymer electrolyte complex hydrogels consisting of poly (methacrylic acid) and poly (4-vinylpyrrolidone) were formed and 5-fluorouracil and pilocarpine drugs were loaded on their hydrogels. Cumulative 5-FU released from PEC hydrogel was affected by the degree of loading and release rate of 5-FU was followed by the monolithic type.

Cumulative pilocarpine released from PEC hydrogel increased by ionic interaction between cationic pilocarpine and anionic PMA. Release rate showed the zero order after burst effect.

#### 1. 서 론

의용재료에서 고분자의 역할은 점점 중요한 위치를 차지하고 있다<sup>1)</sup>. 그중에서도 hydrogel의 의용재료에의 응용은 최근 더욱 증가 추세에 있다. Hydrogel이 의용재료로서 특히 각광을 받고있는 것은 이것이 생물조직과 비슷한 물성인 첫째 물의 함량이 많고, 둘째 부드러운 성질, 셋째 낮은 표면장력의 성질등을 가지고 있기 때문이다<sup>2)</sup>. 더우기 물의 함량이 많고 기공성이 있고 투과성이 큰 것으로 중합과정에서 남은 바람직하지 않은 개시제, 용매등을 쉽게 제거할 수 있어 hydrogel이 실제로 생체 내에서 사용되었을때 생물과의 거부반응을 줄이는 이른

바 생체와의 적합성에서 효과적이기 때문이다.

Hydrogel은 여러가지 중합법과 기존 고분자의 수식에 의하여 만들어지는데 우선 합성고분자에서 그 예를 보면 첫째 poly (hydroxyalkyl methacrylate)를 들 수 있다.

그중 poly (2-hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA)가 처음으로 Lim 등<sup>3)</sup>에 의하여 합성된후 지금까지 가장 많이 연구되고 있고 soft contact lens를 비롯하여 기타 다수가 의용재료에 응용되고 있다. 둘째로 poly (acrylamide)와 그의 유도체로서 소량의 가교제를 포함한 acrylamide의 radical 중합에 의하여 얻어지는데 투명하고 물의 함량이 많기 때문에 조직과의 친화성이 좋은 점을 가지고 있다<sup>4)</sup>. 셋째는 poly (N-vinyl 2-pyrrolidone) (P-NVP)로서 극히 물에 대한 용해도가 크고 독성이 적기 때문에 plasma expander로써 이용되고 있다<sup>5)</sup>. 넷째는 poly (vinyl alcohol) (PVA)로서 수용성의 PVA를 formaldehyde로 가교시켜 얻어지는 hydrogel은 가공성이 용이하여 많은 의용재료로 사용되고 Ivalon이라는 상품명으로까지 등장되고 있다<sup>6)</sup>. 다섯째

<접수 : 1988년 6월 10일>

전남대학교 고분자공학과

\*삼양사 중앙연구소

Dept. of Polymer Eng., Chonnam National Univ.

\*Sam Yang General Laboratory

는 고분자간 전해질복합체를 이용한 것으로 음이온의 고분자와 양이온의 고분자를 반응시켜 얻어지는 것<sup>7)</sup>으로 위에서 설명한 다른 방법에 비하여 음이온이나 양이온 성분의 고분자를 과량으로 첨가하여 음이온이나 양이온의 hydrogel을 합성하는데 용이하므로 이러한 hydrogel은 drug delivery matrix에 물리적 또는 화학적으로 포함시켜 약품의 방출이 통제된다면 약의 농도가 시간에 따라서 변하지 않고 장시간 지속적으로 약품이 방출된다. 본 연구는 음이온으로서 poly (methacrylic acid) (PMA)를, 양이온으로서 poly (4-vinyl pyrridine) (P-4VP)를 택하여 이들의 고분자간전해질복합체의 hydrogel을 합성하고 이것이 drug delivery matrix로서 적합한 가를 알기 위해 항암제의 일종인 중성인 5-fluorouracil (5-FU)과 안압억제제인 양성인 pilocarpine의 약을 취하여 이들의 방출성을 검토하려는 것이 본 연구의 목적이다.

## 2. 실험

### 2-1 시료 및 시약

5-fluorouracil 및 pilocarpine은 Aldrich사 제품을 건조 후 그대로 사용하였으며 메탄올은 특급시약을 정제 후 사용하였다.

### 2-2 PMA의 합성

감압증류하여 얻은 순수한 methacrylic acid를 질소 기류, 벤젠용매하에서 70°C에서 라디칼중합한다. 중압 후 벤젠으로 속시레추출하여 남은 단량체와 개시제를 제거한다. PMA는 30°C에서 dioxane을 사용하여 점도평균분자량을 구하였다. 합성된 PMA의 점도평균분자량은 약 100,000이었다.

### 2-3 P4VP

P4VP은 Polysciences사 제품의 분자량 50,000인 것을 그대로 사용하였다.

### 2-4 PMA/P4VP 전해질복합체 hydrogel제조

소정 농도의 PMA와 P4VP를 메탄올에 녹여 소정의 성분비가 되도록 P4VP 용액에 PMA 용액을 실온에서 서서히 교반하면서 적하시켜 PMA/P4VP 전해질복합체 hydrogel을 얻었다.

### 2-5 전해질복합체 hydrogel에 약의 loading

약의 loading은 P4VP 에탄올용액에 소정의 농도의 약을 녹여 서서히 교반하면서 PMA 용액을 적하시켜 약물을 hydrogel에 loading시켰다.

### 2-6 Infrared 측정

고분자간복합체가 형성되었는가를 알아보기 위하여 형성된 복합체를 건조하여 KBr pellet 방법으로 Shimadzu IR-43형 적외선분광광도기로 IR을 측정하였다.

### 2-7 원소분석

고분자간복합체의 형성후 원소분석으로 복합체가 형성되었는가를 확인하였다.

### 2-8 고분자간복합체의 팽윤도 측정

$K_2HPO_4 \cdot Na_2HPO_4$  (pH 7.4) 완충용액을 사용하여 37°C에서 팽윤도를 식(1)을 사용하여 측정하였다.

$$Q_w = (X_2 - X_1) / X_1 \quad (1)$$

$Q_w$  : 시료의 팽윤도

$X_1$  : 건조상태의 시료무게

$X_2$  : 팽윤상태의 시료무게

### 2-9 방출실험

약의 방출실험은 2-5에서 만든 hydrogel을 dialysis membrane (M.W. cut-off: 1000)에 넣어  $K_2HPO_4 \cdot Na_2HPO_4$  (pH=7.4) 완충용액에서 37°C로 유지된 shaker를 사용하여 시간에 따른 방출량을 측정하였다. 방출된 약의 농도는 UV를 이용한 검량곡선으로 계산되었다.

## 3. 결과 및 고찰

### 3-1 PMA/P4VP 복합체형성

복합체의 합성을 확인하기 위하여 PVP, PMA, PVP/PMA 복합체의 IR spectra를 Fig. 1에 나타낸 것으로 그림에서 나타내는 바와 같이 PVP의 ring distortion vibration은 1610과 1400  $cm^{-1}$ 에서 benzene과 유사한 흡수대가 나타나며 PMA의 carbonyl의 stretching, -OH deformation의 vibration은 1238  $cm^{-1}$ 에서 나타나고 있었고 고분자간복합체인 PVP/PMA에서는 이들의 새로운 흡수대가 1630  $cm^{-1}$ 에 나타남으로 복합물의

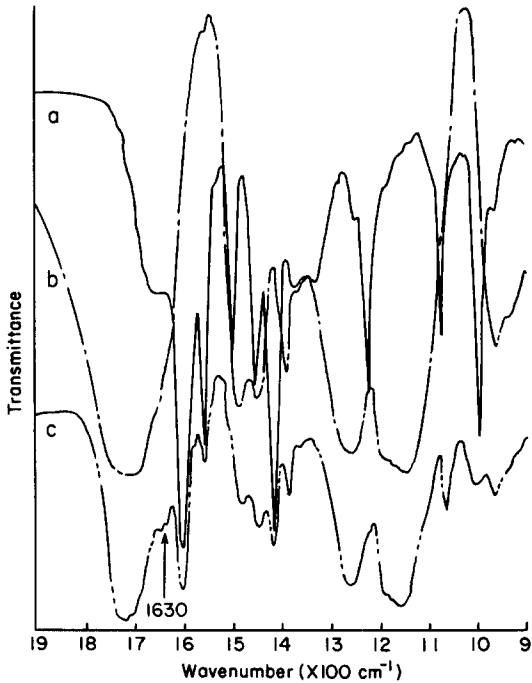


Fig. 1 IR spectra of P4VP (a), PMA (b) and P4VP/PMA complex (c)

Table 1. Elemental analysis of the PMA/P4VP complexes

[MA]/[4VP]	Carbon content (%)	Nitrogen content (%)	Ratio of C/N
6 / 1	59.8	4.7	12.7
3 / 1	61.2	5.4	11.3
1 / 1	63.6	7.1	9.0
1 / 6	69.6	10.1	6.9

형성을 알 수 있었다. 표 1은 복합물형성에서 PMA/PVP의 mole비를 6/1, 3/1, 1/1, 1/6로 변화시켜 만든 복합물의 원소분석결과로서 표에서 나타내는 바와 같이 PMA의 mole비가 증가함에 따라 복합물에서 C/N의 비가 증가함으로 복합물의 형성을 다시 확인할 수 있었다.

### 3-2 복합물의 팽윤도 측정

표 2는 고분자간전해질복합체의 팽윤도를 나타낸 것으로 표에서 나타낸 바와 같이 mole비에 따라서 팽윤도에 차이가 있는데, PMA/PVP가 6/1, 1/1, 1/3에서는 각각

Table 2 Swelling degree of the PMA/P4VP complexes

[MA] / [4VP]	Swelling degree
6 / 1	31.2
1 / 1	33.4
1 / 3	6.7

31.2, 33.4, 6.7로서 6/1, 1/1에서는 큰 차이가 없는데 1/3에서는 6/1과 1/1보다 작은값을 나타냈다. 여기에 대한 이유는 고분자의 구조차이에 의한 것으로 생각되지만 구체적인 이유는 더욱 검토의 여지가 있으리라 믿는다.

### 3-3 약의 방출

그림 2는 여러 조성비에 따라 만든 hydrogel에서 5-FU의 방출량을 나타낸 것으로 그림에서 나타내는 바와 같이 PMA/P4VP의 조성비가 6/1과 6/1에서는 거의 비슷하고 그 다음 1/3의 순서로 약물의 방출시간이 길어졌다. 이러한 결과는 표 2에서 나타낸 고분자간전해질 hydrogel의 swelling degree와 거의 일치하는 것으로서 팽윤이 크면 클수록 약의 loading량이 커서 방출량은 약의 loading량으로 의존됨으로 이러한 결과가 나왔다고 생각된다. 또한 5-FU는 중성인 약으로 hydrogel안에 분산되어 있기 때문에 빠른 시간안에 방출되고 있다고 생각된다.

그림 3은 5-FU의 방출속도를 조성비에 따라 나타낸 것으로 어느 것이나 초기에 burst effect로 상당히 빠진 후 점점 방출량은 감소하는 경향인 monolithic 형태로 서<sup>9)</sup> 약물방출에서 바람직한 zero order는 기대할 수 없

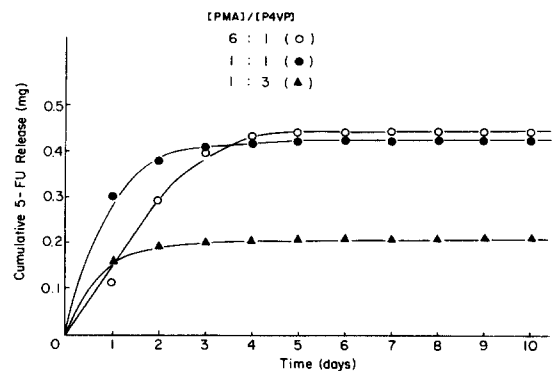


Fig. 2 Cumulative 5-FU release from PMA/P4VP complexes in PBS buffer (pH = 7.4, 37°C)

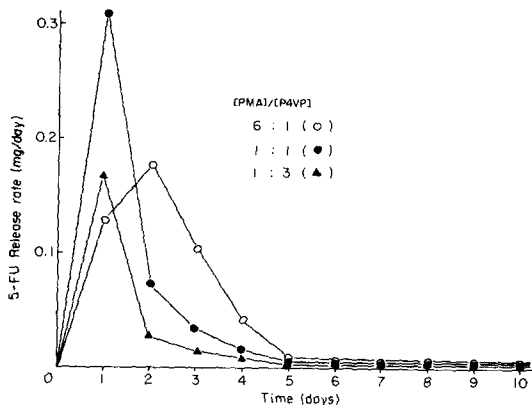


Fig. 3 5-FU release rate from PMA/P4VP complexes in PBS buffer. (pH = 7.4, 37°C)

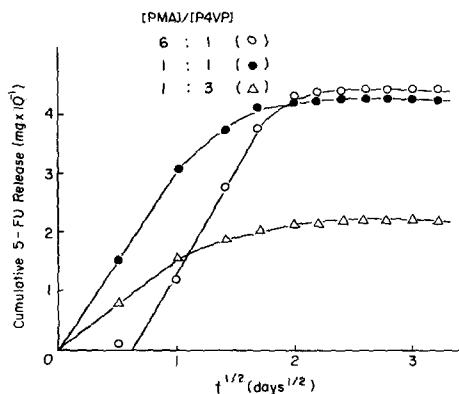


Fig. 4 Cumulative 5-FU release from PMA/P4VP complexes according to the  $t^{1/2}$

었다.

그림 4는 5-FU 방출량을  $\sqrt{t}$ 로 plot한 것으로 그림에서 나타낸 바와 같이 초기엔 시간에 대하여 어느 성분비의 hydrogel이나 직선을 나타내고 있고 말기에는 평형에 도달되고 있어 이것은 Higuchi<sup>10)</sup>가 제안한 식에 따라서 약물이 방출됨을 알았다.

그림 5는 cation 성인 pilocarpin을 고분자전해질복합체 hydrogel에 loading시킨후 시간에 따른 방출량을 나타낸 것이다. [PMA]/[P4VP] 조성비가 1/3인 것은 10일정도 방출되고, 6/1과 1/1인 것은 20일까지도 계속 방출되고 있었다. 이러한 결과는 중성인 5-FU과 달리 pilocarpine은 cation성을 띠므로 고분자간복합체형성시 일부의 고분자의 음이온과 이온결합으로 인하여 5-FU

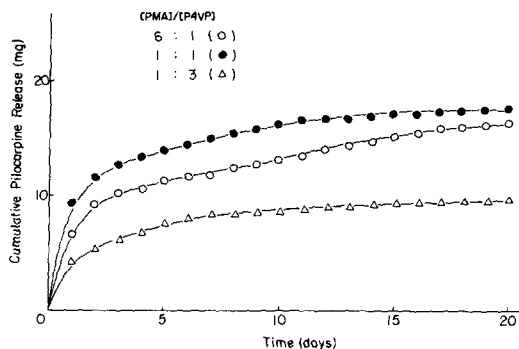


Fig. 5 Cumulative pilocarpin release from PMA/P4VP complexes in PBS buffer (pH = 7.4, 37°C)

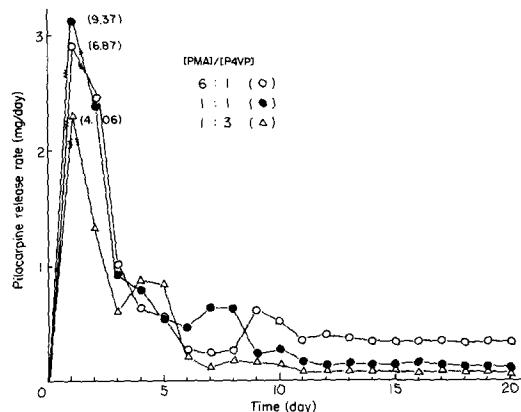


Fig. 6 Pilocarpin release rate from PMA/P4VP complexes in PBS buffer (pH 7.4, 37°C)

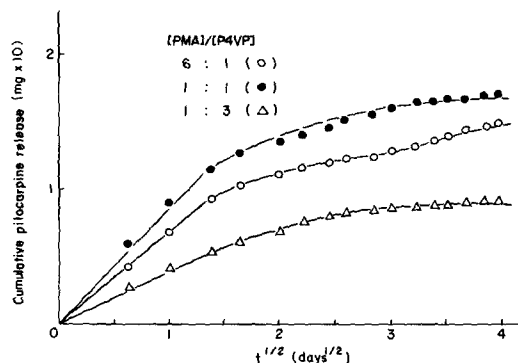


Fig. 7 Cumulative pilocarpin release from PMA/P4VP complexes according to the  $t^{1/2}$

보다 많은 양의 약이 loading되기 때문이라고 생각된다. 또한 loading시에 일어났던 양이온의 약과 음이온의 고분자간의 이온결합이 방출실험때에 다시 약이 결합된 고분자에서 해리되어 방출되고 있다고 생각된다.

그림 6은 pilocarpine의 방출속도를 나타낸 것으로 그림에서 나타내는 바와 같이 초기에는 burst effect로 많은 양이 빠져 나오다가 5일후에는 방출속도가 거의 일정한 zero order를 나타내고 있어 이러한 결과는 고분자간 복합체 hydrogel의 이온과 약물의 이온을 잘 조절하면 약물의 방출에서 바람직한 zero order와 긴 방출시간을 기대할 수 있으리라고 믿는다.

그림 7은 pilocarpine 방출량을  $\sqrt{t}$ 로 plot한 것으로 그림 4의 5-FU과 같은 경향으로 초기에는 직선을, 말기에는 평형에 도달하는 경향을 나타냈다.

#### 4. 결 론

음성인 PMA와 양성인 P4VP로 구성된 고분자간전해질 복합체 hydrogel에 중성인 5-FU과 양성인 pilocarpine을 loading시켜 방출실험을 한 결과 첫째, 5-FU의 방출은 약의 loading량에 의존되었고 방출속도는 monolithic type에 따랐다. 둘째, pilocarpine의 방출은 음이온이 과다한 고분자간전해질복합체 hydrogel에서

이온결합을 함으로 인하여 방출시간이 길었고 burst effect이후에 방출속도는 거의 zero order를 나타냈다.

사사 : 이 연구는 1987년도 수당장학회 연구비지원으로 수행되었으며 이에 사의를 표합니다.

#### 참 고 문 헌

- 1) D. Ratner and A.S. Hoffman in *Hydrogel for medical and related application*, J.D. Andrade ed., American Chemical Society Symposium Series, Washington, Vol. 31, p. 2. (1976)
- 2) S.D. Bruck, J. Biomed. Mater. Res., **7**, 385 (1973)
- 3) O. Wichterle and D. Lim, Nature, **185**, 117 (1960)
- 4) K. Kudela, A. Stoy and R. Urbanova, *European Polymer J.*, **10**, 905 (1974)
- 5) G. Mohn, *Acta Histochem.*, **9**, 76 (1960)
- 6) R.H. Alder and C. Darby, *U.S. Armed Forces Medical Journal*, **11**, 1349 (1960)
- 7) L.L. Markley, H.J. Bixler and R.A. Cross, *J. Biomed. Mater. Res.*, **2**, 145 (1968)
- 8) *Advances in Drug Delivery System*, p. 193-250 J.M. Anderson and S.W. Kim. eds, Elsevier, Amsterdam, 1986
- 9) R.E. Baker, M.E. Tuttle, H.K. Lonsdale and J.W. Ayres, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 20 (1979)
- 10) T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.* **50**, 824 (1961)