

위내체류를 목적으로 한 알부민 가교 PVP 하이드로겔의 팽윤특성

심창구[†] · 여소현

서울대학교 약학대학

(1993년 8월 23일 접수)

Albumin-Crosslinked PVP Hydrogel as a Gastric Retention Platform

Chang-Koo Shim[†] and So-Hyeon Yeo

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, 151-742, Korea

(Received August 23, 1993)

Retaining a drug in the stomach by some means is sometimes necessary to extend the G1 absorption time of the drug more than 6-8 hrs. Hydrogel has often been examined for its feasibility as a dosage form, so called platform, that could be retained in the stomach due to its excellent swelling properties in the gastric fluid. In this study, polyvinylpyrrolidone (PVP) hydrogel crosslinked by albumin or acrylated albumin was synthesized in a tablet form and evaluated for its possibility as the platform. The synthesis of the hydrogel was performed by ⁶⁰Co γ -ray irradiation of N-vinyl-2-pyrrolidone (monomer) in the presence of a crosslinking agent: aqueous solution of albumin or acrylated albumin. Synthetic conditions such as radiation dose, dose rate and concentration of crosslinking agent were varied in order to optimize the swelling and mechanical properties of the hydrogels. Degree of swelling of albumin-crosslinked PVP (Al-PVP) was highly dependent on radiation dose, dose rate and albumin concentration: it was decreased as they increased. On the other hand, that of acrylated albumin-crosslinked PVP (Acryl-PVP) was almost independent on them except dose rate: it was decreased as the radiation dose rate increased. The compressive strength of the two hydrogels was decreased as the dose rate increased. Digestion of both PVP in artificial gastric fluid containing pepsin was delayed by the γ -ray irradiation. In conclusion, Al-PVP and Acryl-PVP with diverse swelling and mechanical properties could be obtained by controlling synthetic conditions, mainly the irradiation dose rate.

Keywords—Hydrogel, PVP, γ -Irradiation, Gastric retention, Swelling, Albumin, Acrylated albumin.

지금까지 많은 지속성 경구제들이 개발되어 왔으나 대부분은 제제로부터 약물이 방출되는 속도를 조절하는 데에만 주력한 것들이었다. 그러나 제제가 흡수 부위인 위장관을 통과하는 시간이 입에서 소장까지는 3~5시간,²⁾ 맹장까지는 3~7시간³⁾에 불과하기 때문에 약물이 제제로부터 다 방출되기도 전에 소화관의 흡수 부위를 통과해버릴 우려가 있고⁴⁾ 무엇보다도 개체내, 개체간 차이에 따른 위장관 체류 시간의 변동이 심하여 재현성 있는 약물 흡수를 기대하기가 어려운 실정이다.

이와같은 위장관 transit와 결부된 문제를 해결하

기 위한 방법의 하나로 대장에서도 어느정도 흡수가 가능하도록 제제를 설계하는 방안이 제시되었다.¹⁾ 그러나 소장 상부가 무균 상태인 것과는 달리 대장에는 gut flora가 발달해 있으므로 bacterial bio-transformation으로 인한 약물의 변화가 예상되며, 세균의 종류와 분포 부위도 개인에 따라 큰 차이가 있어 역시 재현성 있는 흡수가 이루어지기 어렵다는 것이 난점으로 지적되었다.⁵⁾

한편으로, 소장 상부가 대부분의 약물에 있어서 주된 흡수 부위라는 사실과 위장관 체류 시간의 변동이 대부분 위내용(胃內容)배출시간의 편차에 기

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

인한다는 사실⁶⁾에 주목하여 제제의 위내용배출속도를 조절함으로써 위장관 체류시간을 연장시키려는 연구들이 활발히 진행되어 왔다. 이들은 다음과 같이 크게 다섯 가지로 나누어지는데, 제제의 크기와 밀도 같은 물리적 성질을 변화시켜서 배출속도를 지연시키는 방법,⁷⁻⁹⁾ 위내에서 부유하는 제제를 이용하는 방법,¹⁰⁻¹²⁾ 제제가 위내에서 팽윤, 팽창, 또는 풀림에 의하여 유문의 크기보다 커짐으로써 일정시간 동안 유문의 통과를 막는 방법,¹⁶⁾ 투여된 음식물에 의하여 제제가 위장관에 오래 머무르게 하는 방법¹⁷⁾ 등이 그것이다.

본 연구^{4,18)}에서는 경구투여 후 위장관에 장시간 머물면서 약물을 방출할 수 있는 지속성 경구제제의 개발을 위하여 팽윤성 폴리머인 PVP 하이드로겔을 제조하고 위내 체류형 제제로의 응용 가능성을 검토해 왔다. 이러한 위내 체류성 하이드로겔의 개념은 다음과 같다. 즉, 삼키기 쉬운 크기로 투여된 하이드로겔이 위액을 흡수, 팽윤되어 유문의 크기보다 커지게 되면 유문을 통과하지 못하고 위내에 체류하면서 약물을 방출하다가 일정 시간이 지난 후에 위내로부터 소실될 것이다.³⁾ 하이드로겔이 유문의 크기보다 크게 팽윤되어야 하는 이유는 위내용배출과 관련된 위의 운동성 때문이다. 위내용배출시간은 위내 음식물의 존재 여부에 따라 그리고 음식물이 액체인가 고체인가에 따라 큰 차이가 있다. 고체 음식물을 섭취했을 경우, 위상부의 수축에 의해서 음식물이 위하부 쪽으로 운반되고(propulsion), 이중 크기가 작은 일부 내용물이 열려 있는 유문을 통과해 십이지장으로 배출된다(evacuation). 그러나 수축이 유문에 도달할수록 전파속도와 강도가 증가하여 유문동하부(幽門洞下部 distal antrum)에서는 전위벽이 동시에 수축하는 것처럼 보이는데, 이러한 마지막 유문동 수축이 일어날 때 유문이 닫히면서 유문동 하부에 남아있는 대부분의 내용물들은 반대방향, 즉 위의 윗쪽으로 다시 밀리게 된다(retropulsion).^{1,19)} 이와같은 propulsion-evacuation-retropulsion의 과정이 반복되면서 음식물이 점점 더 작은 크기로 분쇄되어 실제 십이지장으로 배출된 내용물의 크기를 조사해 보면 90% 이상이 0.25 mm 이하인 것으로 보고되고 있다.²⁰⁾

그러나 공복시에는 식후 상태에서의와 매우 다른 형태의 주기적인 이동운동(migrating motor comp-

lex ; MMC)을 한다. 식후 상태에서는 마지막 유문동 수축과 함께 유문이 닫혀서 큰 입자들이 십이지장으로 배출 되지 않는 반면에 MMC의 3기 수축이 있을 때에는 유문이 열리면서 위내에 남아있는 모든 내용물들이 십이지장으로 배출된다는 점이 가장 큰 차이이다.^{1,20)} 따라서 경구투여된 하이드로겔이 MMC 3기의 수축 이후에도 위에 남아 있을 수 있으려면 제형의 크기가 유문의 직경(1.3 ± 0.7 cm)보다 커야 하며³⁾ 경구투여된 후 위가 MMC의 3기에 들어가기 전에 이러한 크기에 도달해야 하므로 팽윤 속도도 빨라야 한다. 또한 위의 수축운동에 의해 변형되거나 붕괴되지 않도록 적당한 강도를 유지해야 하고, 일정 시간 후에는 체내에서 소실될 수 있도록 생체내에서 분해가능한 물질들로 구성되어야 한다는 것이 하이드로겔의 위내 체류를 달성하기 위해 필요한 조건들이다.

본 연구에서 사용된 하이드로겔인 PVP는 1930년대부터 현재까지 많은 의약품, 화장품, 식품의 첨가제로 사용되어 왔으며²¹⁾ 경구투여시 흡수가 적고 체내 활성이 거의 없는 안전한 폴리머²²⁾로 알려져 있다. PVP 하이드로겔은 팽윤성은 매우 좋으나^{23,24)} 기계적 강도가 약하기 때문에 다른 모노머와 공중합시키거나 가교제, 즉 다수의 불포화기를 가지고 있는 화합물과 반응시켜 가교를 도입하는 것이 일반적이다.²¹⁾

본 실험에서는 γ -선 조사에 의해 알부민 또는 아크릴화 알부민이 가교된 PVP 하이드로겔을 제조하였다. 중합 개시 방식으로 종래와 같이 화학개시제인 AIBN을 넣고 가온^{4,6)}하는 대신에, 상온에서 γ -선을 조사하는 방법을 택한 이유는 γ -선을 사용하면 화학개시제의 첨가에 따르는 독성 문제가 야기되지 않을 뿐만 아니라 중합효율도 더 높기 때문이다.¹⁸⁾ 더우기 화학개시제를 사용하였을 때와는 달리,²⁵⁾ 알부민이 아크릴기를 따로 도입하지 않더라도 하이드로겔이 형성됨을 알 수 있었으며 이는 아크릴기로 인한 독성을 없앨 수 있다는 점에서 일단 바람직한 것으로 생각된다. 따라서 하이드로겔은 알부민이 가교된 것을 주로 사용하였으며 γ -선의 선량과 선량률, 알부민의 농도 등 제조 조건과 관련된 인자들을 변화시키면서 이로부터 제조된 하이드로겔의 주요 물성들을 조사하였다. 인공위액 중에서의 팽윤성, 압축강도, 펄신에 의한 소화성과 제조 조건과

의 상관관계를 가교밀도와 겔내부구조의 관점에서 살펴보았으며 아울러 알부민의 아크릴화 여부에 따른 하이드로젤의 물성 차이도 비교하였다. 이로부터 위내체류를 목적으로 하는 하이드로젤을 제조하는데 있어서 가장 효과적이고 간편한 방법을 찾고자 하였다.

실험 방법

시약 및 기기

N-vinyl-2-pyrrolidone과 glycidyl acrylate는 Aldrich제품을 사용하였고 소혈청 알부민(Fraction V)과 펩신은 Sigma제품을 사용하였다. 그외의 시약들도 모두 특급을 사용하였다. 기기로는 Life tester(화인기계), UV 스펙트로포토미터(Shimadzu), 진공펌프(GEC.machine), Boucher electronic type gelometer (Stevens & Sons), ^{60}C γ -선 발생장치(원자력 병원), sonicator(Branson ultrasonic), 튜브(microvial[®]), 반투막(Spectropor[®] M.W.Cut off : 12000~14000), 등을 사용하였다.

알부민 용액과 아크릴화 알부민 용액의 제조

0.5 M, pH 7.2의 인산 완충액에 소혈청 알부민을 소량씩 가하면서 녹여 10%(w/v)의 알부민 용액을 만들었다. 가교제로 알부민을 사용하는 경우에는 이 액을 그대로, 또는 희석하여 썼으며 아크릴화 알부민을 사용하는 경우에는 다음과 같은 방법으로 알부민에 아크릴기를 도입하였다. 10% 알부민 용액 10 ml에 glycidyl acrylate를 0.7 ml 가하여 실온에서 교반시켰다. 5시간 후 20%(w/v) glycine용액 3 ml를 가하고 1시간 더 교반하여 아크릴화 반응을 중지시킨 다음, 이 액을 반투막에 넣고 인산 완충액 24 l로 48시간 이상 투석(3l씩 8회)하여 미반응의 glycidyl acrylate를 제거하였다.

PVP 하이드로젤의 제조

γ -선 조사에 의한 용액중합으로 하이드로젤을 제조하였다. 먼저 N-vinyl-2-pyrrolidone[VP]과 알부민, 또는 아크릴화 알부민 용액을 튜브에 넣고 혼합하였다. 이때 모노머 용액의 조성은 VP가 50% (v/v), 알부민이 4~10%(w/v)이었다. Sonication과 감압을 통해 산소를 제거하고 질소로 치환한 다음 γ -ray를 조사하여 겔을 합성하였다. 총 선량(radiation dose)은 0.3~0.5 Mrad였으며 선량률(dose

rate)은 0.01~0.1 Mrad/hr이었다.

합성 후 하이드로젤의 처리

금속 막대를 이용하여 튜브의 내벽에서 하이드로젤을 조심스럽게 분리시켰다. 이 과정에서 겔의 표면이 손상되는 것을 방지하기 위하여 소량의 아세톤과 물을 가해 튜브의 내벽과 겔의 표면을 매끄럽게 하였다. 꺼낸 겔을 증류수로 세척한 후 실온에서 3일간, 37°C 오븐에서 4일간 건조시켰다.

팽윤세척법에 의한 잔존 VP의 제거

튜브에서 꺼낸 하이드로젤을 100 ml의 증류수에 넣고 37°C 에서 팽윤시키면서 이틀에 한번씩 물을 바꾸어 주었다. 겔의 직경이 더 이상 커지지 않을 때를 팽윤평형으로 보고 팽윤세척을 중단하였다. 팽윤된 하이드로젤에서 너무 급격히 수분을 제거하면 겔이 붕괴되므로 처음에는 실온에서 건조시키다가 약 2주후부터 37°C 에서 건조시켰다. 이 겔을 50 ml 증류수에 넣고 37°C 에서 24시간 동안 팽윤시켜 용출된 VP를 266 nm에서 정량하였다.

하이드로젤의 팽윤시험

건조시킨 하이드로젤의 무게를 재고 비이커에 넣은 다음 인공위액(pH 1.2 염산완충액) 80 ml를 가하여 37°C 에서 팽윤시켰다. 1, 2, 4, 6, 10, 24, 32, 48 시간째에 하이드로젤을 꺼내어 킴와이프스로 표면의 물기를 닦은 후 무게, 직경, 높이를 측정하였으며 각 시간에서의 팽윤 무게와 건조시 무게의 비로부터 팽윤비(Q)를 구하였다.

하이드로젤의 강도시험

젤라틴의 강도를 측정하는 기기인 Boucher electronic type gelometer를 이용하여 제조 조건이 다른 4가지 하이드로젤의 팽윤 상태에서의 압축 강도를 비교하였다. 인공 위액에서 10, 32, 52시간, 그리고 펩신을 가한 인공위액(250 U/ml)에서 52시간 팽윤시킨 하이드로젤을 하나씩 gelometer의 테이블 위에 놓고 녹색 버튼을 누른 후 계기판에 나타나는 수치를 읽었다. 이것은 gelometer의 plunger가 하이드로젤의 표면으로부터 안쪽으로 4 mm 움직이는 데 드는 전기 모터의 회전수로서 이 값의 클수록 겔의 강도가 큼을 의미한다.

실험결과 및 고찰

PVP 하이드로젤의 외관

하이드로겔은 가교제로 사용한 알부민의 아크릴화 여부에 따라 투명도와 균일성에서 차이를 보였다. 아크릴화 알부민을 가교시킨 경우에는 구조적으로 균일하고 투명한 겔들이 얻어졌으나 알부민이 가교된 겔은 대체로 불투명하였고, 간혹 투명한 부분 중에 흰색의 팝콘 구조가 보이기도 하였다. 알부민이 가교된 겔의 이와같은 외관상의 특징은 겔 내부에서 서로 섞이지 않는 두 종 이상의 물질이 존재하고 있음을 시사한다. 본 실험에서와 같이 두 가지 이상의 모노머를 수용액 중에서 공중합시키는 경우에는 이들 물질이 서로 잘 섞일 수 있어야 할 뿐만 아니라, 중합이 진행되면서 생성되는 폴리머 사슬과 아직 모노머로 존재하는 물질과의 섞임성도 좋아야 투명하고 균일한 겔을 얻을 수 있는 것으로 알려져 있다.²⁶⁾ 알부민과 VP, 인산 완충액으로 구성된 모노머 용액은 알부민 대신 아크릴화 알부민이 함유된 모노머 용액보다 훨씬 불투명하였는데, 이는 알부민 분자에 이온성의 아크릴기가 도입된 아크릴화 알부민이 상대적으로 물과 VP에 대한 섞임성이 더 좋았기 때문인 것으로 생각된다. 이와같이 모노머용액의 섞임성이 중합 후 겔의 투명도와 균일성에 일차적으로 영향을 미침을 알 수 있었다. 또한, 겔의 투명도는 함유된 수분량에도 영향을 많이 받아서 겔이 수분을 많이 함유할 수록 투명해지는 경향을 나타내었다. 오븐에서 건조시킨 후에는 두 가지 겔이 모두 불투명하였으며 인공위액 중에 팽윤시키면 다시 투명해졌다. 그러나 팽윤에 의해 겔내에 포함되어 있던 가용성 물질이 빠져나간 후에는 건조시켜도 불투명해지지 않아서 sol fraction 역시 겔의 투명도에 영향을 미치는 것으로 보인다. 또한 팽윤시 투명해지는 사실로부터 물과 폴리머 사슬간의 수소결합이 PVP 부분과 알부민 부분 모두에 고르게 형성됨을 알 수 있었다.

잔존 VP의 정량과 제거

γ -선을 조사하여 중합반응을 개시하면 화학개시제를 사용할 경우에 비하여 변환율이 매우 높다는 사실이 앞선 연구²⁴⁾에서 확인된 바 있다. 이에 따르면 하이드로겔 합성을 위해 조사된 총 γ -선 양이 0.2 Mrad보다 작을 때에는 변환율이 낮아 하이드로겔의 성형이 완전하지 못하였으나, 선량이 증가함에 따라 미반응 VP의 양이 점차 감소하다가 0.2~1.5 Mrad의 범위에서 99.6%의 높은 변환율을 보였으며,

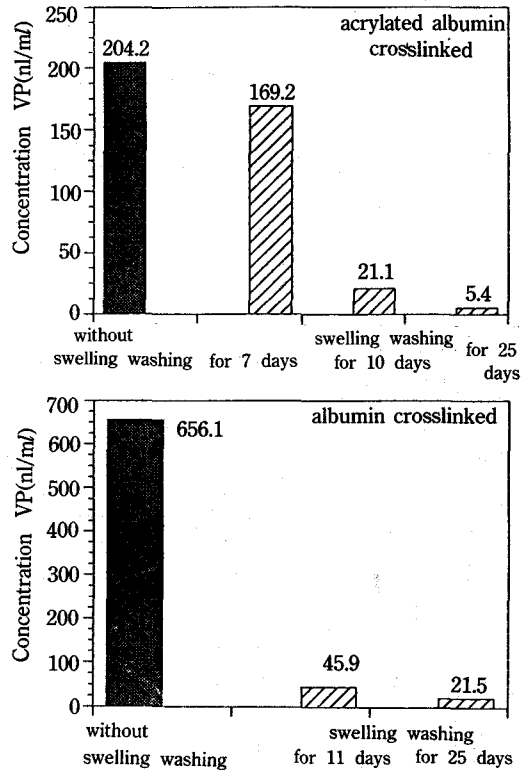


Figure 1—Concentration of residual VP from hydrogel after swelling in distilled water 50 ml at 37°C for 24 hr. Radiation dose was 0.3 Mrad (at 0.01 Mrad/hr) (n=3).

이 하이드로겔내에 잔존하는 VP의 양은 화학개시제로 중합하였을 때의 약 1/7로 감소된 것이었다. 그러나 하이드로겔을 drug delivery에 이용하기 위해서는 미량 존재하는 VP라 할지라도 제거하는 것이 바람직할 것이다. 이를 위해서 튜브에서 꺼낸 하이드로겔을 건조시키기에 앞서 증류수에서 장시간 팽윤세척함으로써 하이드로겔내에 있던 VP와 기타 가용성 물질들이 용출되도록 하였다. Fig. 1은 이와 같이 세척 조작을 거친 후 건조시킨 겔과 아무 처리도 하지 않고 건조시킨 겔을 증류수에서 팽윤시켜 처음 24시간 동안 용출된 VP를 266 nm에서 정량한 결과이다. 동일한 γ -선 조사조건에서, 미반응 VP의 양은 가교제가 알부민일 때가 아크릴화 알부민일 때보다 3배 이상 많았으며 팽윤세척에 의해서 각각 처음의 3.3%와 2.6%로 현저히 감소하였다. 또한 25일 이전에 세척을 중지하였을 때에는 VP가 충분히 제거되지 못했으며 이로부터 VP의 용출속도가 매우 느림을 알 수 있었다. 보다 개선된 방법을 찾는다면

잔존하는 VP를 거의 완전히 제거할 수 있을 것으로 생각된다.

선량률이 하이드로겔의 팽윤에 미치는 영향

γ -선의 선량과 선량률, 그리고 가교제인 알부민의 농도와 아크릴기 도입 여부가 하이드로겔의 팽윤성에 미치는 영향을 조사하였다. Fig. 2는 이중 선량률의 영향을 보인 것이다. 0.01 Mrad/hr부터 0.1 Mrad/hr까지 4가지 선량률에 대해 실험하였으며 총 선량은 모두 0.5 Mrad이었다. 앞에서 가교제의 종류에 따라 하이드로겔의 외관에 차이가 있었던 것과는 달리, 팽윤성은 알부민의 아크릴화 여부에 크게 영향받지 않았으며 선량률이 낮을수록 팽윤성이 감소하는 경향을 나타내었다. 하이드로겔을 만졌을 때에도 낮은 선량률로 γ -선을 조사한 겔일수록 더 단단하였는데, 이는 선량률이 낮아짐에 따라 겔의 가교 밀도가 증가하기 때문인 것으로 생각된다.

선량이 하이드로겔의 팽윤에 미치는 영향

하이드로겔의 팽윤에 미치는 선량의 효과를 Fig. 3에 나타내었다. 알부민을 가교시킨 겔의 경우, 낮은 선량률(0.01 Mrad/hr)에서는 일반적인 경향대로 선량이 많을수록 팽윤성이 저하되었으나(Fig. 3a), 높은 선량률에서는 선량에 따른 팽윤성의 차이가 거의 나타나지 않았다(Fig. 3b). 총 0.3 Mrad가 조사된 겔의 기계적인 강도가 특히 약했으며 팽윤시험 도중 표면침식현상이 관찰되었는데, 이것으로 미루어 볼 때 하이드로겔이 잘 팽윤하기 위해서는 어떤 임계치 이상의 가교밀도가 필요한 것으로 생각된다. 즉, 가교밀도가 임계치 이하인 경우 팽윤 속도에 비하여 가수분해를 비롯한 폴리머 사슬의 degradation 속도가 무시할 수 없을 정도로 커져서 net effect로서의 팽윤비가 작게 될 수 있는 것이다. 따라서 Fig. 3b 처럼 선량률이 높으면서(0.1 Mrad/hr) 선량이 작은 (0.3 Mrad) 경우에는 가교밀도가 낮아지고, 이로인해 증가된 표면침식이 팽윤효과를 상쇄하여 0.5 Mrad의 선량이 조사된 겔보다 오히려 팽윤비가 작아진 것으로 생각된다.

한편, 아크릴화 알부민을 가교시킨 겔에서는 선량률에 관계없이 선량이 증가함에 따라 팽윤성이 감소하는 경향을 보였는데 알부민의 경우보다는 그 효과가 매우 미미하였다.

가교제의 농도가 하이드로겔의 팽윤에 미치는 영향

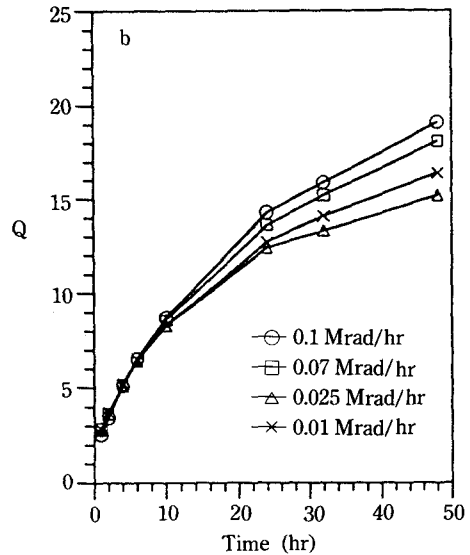
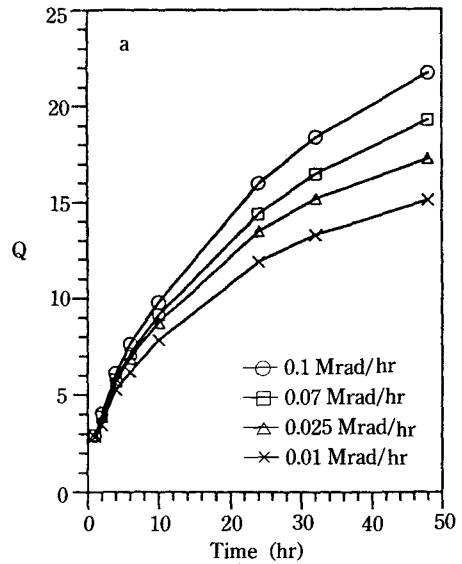


Figure 2—Effect of radiation dose rate on swelling kinetics of hydrogels. Radiation dose was 0.5 Mrad. Crosslinker were 5% albumin (a) and 5% acrylated albumin (b). The absence of error bar indicates that the standard deviation of data was smaller than size of the symbol (n=4).

Fig. 3은 모노머 용액중 알부민의 농도를 변화시켰을 때의 결과이다. 선량률이 0.1 Mrad/hr일 때 가교제의 농도가 증가함에 따라 팽윤성이 현저히 감소된 것은 다른 대부분의 하이드로겔과 일치하였으나,²⁷⁾ 0.01 Mrad/hr에서는 그러한 영향이 나타나지

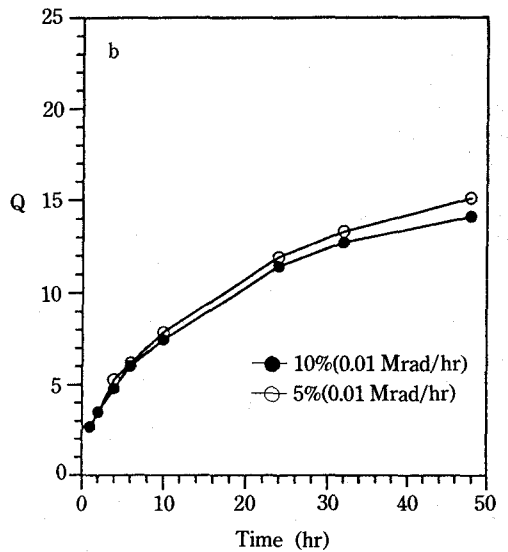
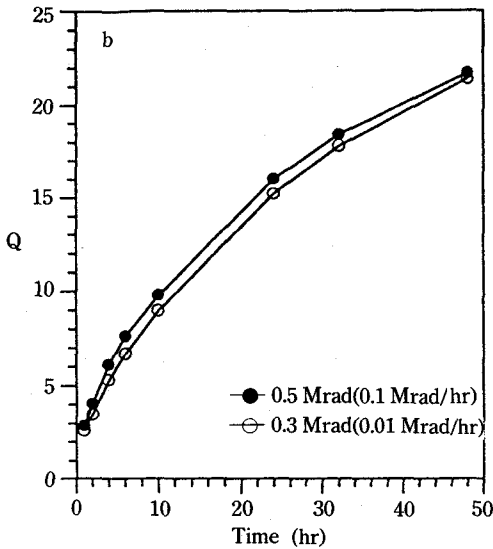
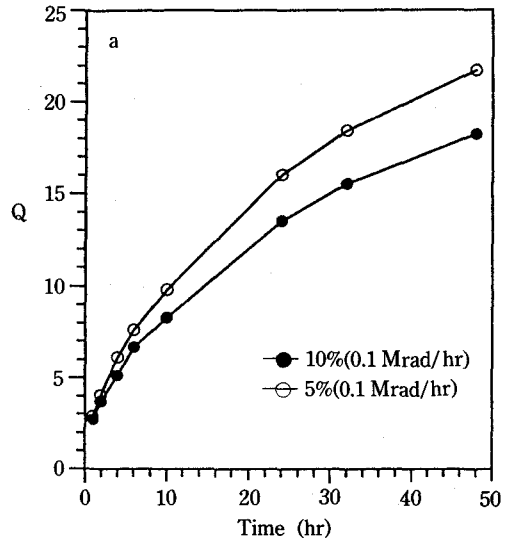
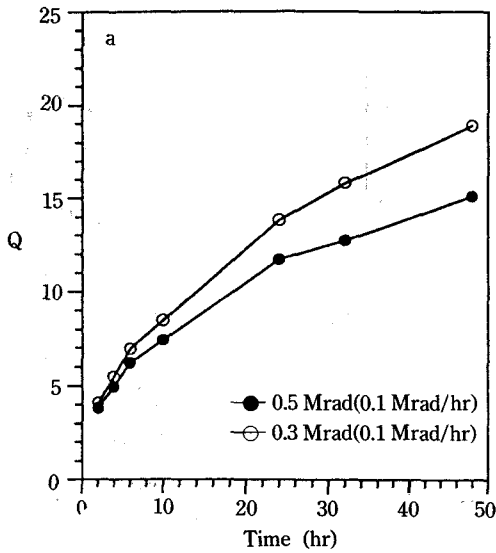


Figure 3—Effect of radiation dose on swelling kinetics of hydrogels. Crosslinker was 5% albumin. The absence of error bar indicates that the standard deviation of data was smaller than the size of the symbol (n=4).

Figure 4—Effect of crosslinker (albumin) concentration on swelling kinetics of hydrogels. Radiation dose was 0.5 Mrad. The absence of error bar indicates that the standard deviation of data was smaller than the size of the symbol(n=4).

않았다. 만약 겔내에 존재하는 가교의 대부분이 알부민과 PVP사슬간의 공유결합에 의한 화학적 가교였다면, 알부민 농도의 변화가 하이드로겔의 팽윤성에 반영되었어야 했을 것이다. 그러나 위와 같은 결과는, Fig. 2에서 보여지는 것처럼 선량률이 낮을수록 팽윤성이 저하되는 이유가 알부민에 의한 가교의 증가 때문이 아니라 폴리머 사슬간의 물리적 상호작용의 증가로 인한 것임을 시사한다. 폴리머의

사슬길이는 선량률에 반비례하므로,²⁸⁾ 선량률이 낮아질수록 폴리머 사슬의 길이가 길어지고 이에 따라 사슬의 엉킴현상이 반 데르 바알스 힘같은 상호작용이 증가하게 되는데 이들도 일종의 가교 역할을 하여^{26,29)} 결국 겔의 가교밀도가 커지게 되는 것이다.

지금까지의 결과들을 종합해 보면, 알부민이 가교된 PVP하이드로겔은 합성 단계에서 조사된 γ -선

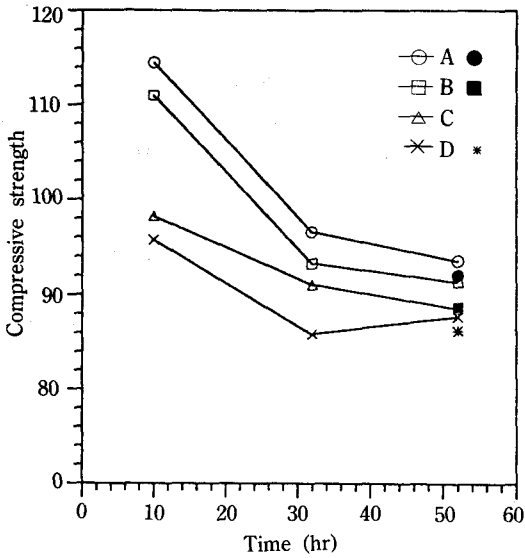


Figure 5—Compressive strength of hydrogels swollen in the simulated gastric fluid with (closed symbol) or without (open symbol) pepsin. The concentration of pepsin was 250 U/ml. A-acrylated albumin 4% (0.3 Mrad at 0.01 Mrad/hr), B-albumin 5% (0.3 Mrad at 0.01 Mrad/hr), C-acrylated albumin 7% (0.3 Mrad at 0.07 Mrad/hr), D-albumin 5% (0.5 Mrad at 0.07 Mrad/hr). The absence of error bar indicates that the standard deviation of data was smaller than the size of the symbol (n=6).

의 선량과 선량률, 알부민의 농도에 따라 매우 다른 팽윤특성을 나타내었으며 특히 선량과 알부민 농도의 효과는 다시 선량률에 의존하였다. 반면에 아크릴화 알부민이 가교된 PVP 하이드로젤은 선량률 이외의 조건들에는 거의 영향을 받지 않았다. 더우기 알부민의 아크릴화 정도에 의해서도 팽윤성이 달라지지 않음²⁴⁾이 이미 보고된 바 있어, 팽윤성 조절이 알부민을 사용할 때보다는 덜 용이해 보인다.

하이드로젤의 강도와 펩신에 의한 소화성

이상에서 살펴보았던 4가지의 인자들을 다양하게 조합하여 여러가지 조건에서 하이드로젤을 제조하고 팽윤비를 측정하였다. 이 중에서 표면침식이 일어나거나 강도가 특히 약한 것을 제외하고, 팽윤성이 우수한 4개의 하이드로젤을 택하여 팽윤시의 압축 강도를 시험하였다. 여기에 사용된 Boucher electronic type gelly tester 또는 gelometer는 원래 규정된 조건에서 젤라틴의 강도를 표시하는 Bloome치와 상당한 거리가 있다. 그러나 하이드로젤간의 상대

적인 강도를 비교하는 데에는 무리가 없을 것으로 생각된다. Fig. 5에서 보듯이 0.01 Mrad/h에서 제조한 겔(A, B)이 0.07 Mrad/h에서 제조한 겔(C, D)보다 강도가 컸으며, 선량률과 선량이 동일한 경우에는 아크릴화 알부민을 가교시킨 겔(A)이 알부민을 가교시킨 겔(B)보다 강도가 컸다.

또한 알부민이나 아크릴화 알부민이 효소에 의해 소화될 수 있는가를 알아보기 위하여 펩신이 함유된 인공위액에서 하이드로젤을 팽윤시킨 후 강도를 측정하였다. A, B, D겔의 경우, 펩신을 가하지 않았을 때와 비교하여 겔의 무게나 모양에는 거의 차이가 없었으나 강도는 모두 약간씩 감소되어서 펩신에 의해 알부민이 일부 소화되었을 가능성을 시사해 주었다. 특히 C겔은 가교제의 농도가 가장 높았음에도 불구하고 점차 크기가 작아지다가 결국은 붕괴되어 강도를 측정할 수가 없었는데, 이는 알부민이 펩신에 의해 소화되어 겔의 구조가 파괴되었음을 나타내는 것으로서 높은 선량률과 낮은 선량의 γ -선 조사조건이 주된 원인이었던 것으로 보인다. 반면, 나머지 겔에서 펩신의 효과가 약했던 이유에 대해서는 다음의 두가지 추측을 해볼 수가 있는데, 첫째는 γ -선 조사 조건이 달라짐에 따라 알부민 분자 자체에 변화가 생겨 펩신이 효과적으로 작용할 수 없었을 가능성이고, 둘째는 겔내에 알부민에 의한 가교 이외의 물리적인 가교들이 많이 존재하여 알부민이 소화된 다음에도 겔의 원형태가 그대로 유지되었을 가능성이 있다. γ -선 조사조건에 따라 팽윤성이 변화하기 때문에, γ -선 중합반응의 개시 뿐만 아니라 가교의 형성에도 관여하고 있는 것으로 보이지만 알부민 분자가 받는 효과가 조사조건이 달라질 때마다 본질적으로 변화될 것으로는 생각되지 않는다. 이런 경우보다는 PVP backbone에서 직접 라디칼을 유도하여 가교를 형성시킬 가능성이 훨씬 크므로 일단은 두번째의 추측이 더 신빙성이 높아 보이나, 이를 확인하기 위해서는 알부민의 변화에 대한 생화학적인 검토와 함께 겔내에 존재하는 가교의 밀도와 종류에 대한 연구가 있어야 할 것으로 보인다.

결 론

이상의 실험결과로부터 다음과 같은 사실들을 알

수 있다. γ -선 조사에 의한 중합반응에서는 알부민도 아크릴화 알부민과 마찬가지로 PVP 하이드로겔의 가교제로 사용될 수 있다. 아크릴화 알부민이 가교된 하이드로겔이 균일성과 강도에서 다소 우수하였으나 팽윤성에는 큰 차이가 없었다. 알부민이 가교된 PVP 하이드로겔의 팽윤성과 압축강도, 효소 소화성은 γ -선의 선량률, 알부민의 농도 등에 크게 의존하였다. 선량률이 낮을 때에는 알부민의 농도가 팽윤성에 거의 영향을 주지 않았으나 선량률이 높을 때에는 알부민의 농도가 증가할 수록 팽윤성이 저하하였다. 반면 선량이 감소할 수록 팽윤성이 커지는 현상은 높은 선량률에서 보다는 낮은 선량률에서 더 뚜렷하게 나타났다. 이는 팽윤성이 가교밀도 뿐만 아니라 가교의 종류와 겔의 붕해성 등에 의해서도 영향을 받음을 보여주는 것으로 생각된다. 한편, 아크릴화 알부민이 가교된 PVP 하이드로겔의 팽윤성은 선량률 이외의 조건들에는 큰 영향을 받지 않았다. 압축강도는 아크릴화 알부민을 사용하거나 선량률이 낮을수록 강하였으며 펩신에 의해 소화되는 정도는 알부민의 농도와 아크릴기 도입 여부보다는 γ -선 조사 조건에 더 큰 영향을 받았다.

종합해 볼 때, 선량이나 선량률, 알부민 등이 하이드로겔의 물성에 미치는 영향은 상호 의존적이었으며 본 실험에서 검토된 범위안에서는 선량률이 가장 중요하게 작용하였다. 팽윤성과 효소에 의한 소화성을 예측하고 조절할 수 있으려면 하이드로겔 내에 존재하는 가교의 정도 뿐만 아니라 가교의 종류와 성질 등에 관한 정보도 필요한 것으로 생각되었다. 앞으로 초기 팽윤 속도와 수축강도를 더 개선시킨다면 장시간 위내 체류에 의한 지속성 경구제제로서 응용될 수 있으리라 보여진다.

감사의 말씀

이의 연구를 지원해 주신 신의약품 개발연구센터(RCND)에 감사드린다. 또 이 논문은 여소현의 약학석사학위(1993년 2월) 논문의 일부로 제출되었음을 밝힌다.

문 헌

1) A. Rubinstein, V. Hon Kin Li, P. Gruber and

J.R. Robinson, Gastrointestinal-physiological variables affecting the performance of oral sustained release dosage forms, Oral sustained release formulation: design and evaluation, A. Yacobi and Halperin-Walega(Ed.), Pergamon press, New York, pp.125-156 (1990).

- 2) S.S. Davis, J.G. Hardy, M.J. Taylor, D.R. Whalley and C.G. Wilson, A comparative study of the gastrointestinal transit of a pellet and tablet formulation, *Int. J. Pharm*, **21**, 167-177 (1984).
- 3) K. Park, Enzyme-digestible swelling/mucoadhesive hydrogels as platforms for oral controlled release drug delivery systems, '89 국내의 한국과학기술자 학술회의 Workshop 약제분과 Preprints, 한국과학기술단체 총연합회.
- 4) C.K. Shim, Y.M. Lee and S.H. Yeo, Swelling and proxiphline release kinetics of enzyme-digestible swelling hydrogel tablet, *Yakhak Hoeji*, **36**, 212-219 (1992).
- 5) A.F. Hofmann, J.H. Pressman, C.F. Code and K.F. Witzum, Controlled entry of orally administered drugs: physiological considerations, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **9**, 1077-1109 (1983).
- 6) W.S.W. Shalaby and K. Park, Biochemical and mechanical characterization of enzyme-digestible hydrogels, *Pharm. Research*, **7**, 816-823 (1990).
- 7) H. Bechgaard, F.N. Christensen, S.S. Davis, J.G. Hardy, M.J. Taylors, D.R. Whalley and C.G. Wilson, Gastrointestinal transit of pellet systems in ileostomy subjects and the effect of density, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 718-721 (1985).
- 8) N. Kaniwa, N. Aoyagi, H. Ogata and A. Ejima, Gastric emptying rates of drug preparations I: Effects of size of dosage forms, food and species on gastric emptying rates, *J. Pharmacobio. Dyn*, **11**, 563-570 (1988).
- 9) J.M. Newton and J.e. Devereux, *U.S.Pat.* # 4,938,967.
- 10) S. Watanabe and M. Kayano, *U.S.Pat.* # 3,976,764.
- 11) P.R. Sheth, *U.S.Pat.* # 4,140,755.
- 12) S.B. Milyra, *U.S.Pat.* # 4,451,260.
- 13) W.S.W. Shalaby, W.E. Blevins and K.N. Park,

- Enzyme-digestible properties associated with albumin-crosslinked hydrogels for oral drug delivery, *Proceed. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **17**, 134-135 (1990).
- 14) C.R. Gardner, *Eur. Pat. Appl. Pat.* # 0 202 159 A2
 - 15) W.J. Curatolo, *Eur. Pat. Appl. Pat.* # 0 344 939 A2
 - 16) M.A. Longer, H.S. Ch'ng and J.R. Robinson, Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery III: Oral delivery of cholrothiazide using a bioadhesive polymer, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 406-411 (1985).
 - 17) M. Sournac, E. Beyssac, J.C. Maublant, J.M. Aiache, A. Veyre and J. Bougaret, Scintigraphic study of the gastro-intestinal transit of a sustained release theophylline tablet II. Administration in non-fasting state, *J. Controlled Release*, **15**, 113-120 (1991).
 - 18) C.K. Shin, C.S. Oh and B.C. Shin, Swelling and drug release characteristics of PVP hydrogel polymerized by γ -irradiation method, *Yakhak Hoeji*, **37**, (1993).
 - 19) K.A. Kelly, Motility of the stomach and gastroduodenal junction, physiology of the gastrointestinal tract, L.R. Johnson(Ed.), Raven Press, N.Y., pp.393-410 (1981).
 - 20) J.H. Meyer, Motility of the stomach and gastroduodenal junction, physiology of the gastrointestinal tract, 2nd., L.R. Johnson(Ed.), Raven Press, N.Y., pp.613-628 (1987).
 - 21) F. Haaf, A. Sanner and F. Straub, Polymers of N-Vinylpyrrolidone: Synthesis, characterization and uses, *Polymer J.*, **17**, 143-152 (1985).
 - 22) R.L. Davidson (Ed.), Handbook of water-soluble gums and resins, *Mcgraw-Hill Inc.*, Seattle, p.21/5 (1982).
 - 23) T.P. Davis, M.B. Huglin and D.C.F. Yip, Properties of poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) hydrogels crosslinked with ethyleneglycol dimethacrylate, *Polymer*, **29**, 701-706 (1988).
 - 24) S. Hosaka, H. Ozawa and H. Tanzawa, Controlled release of drugs from hydrogel matrices. *J. Appl. Polym. Sci.*, **23**, 2089-2098 (1979).
 - 25) K. Park, Enzyme-digestible swelling hydrogels as platforms for the long-term oral delivery: Synthesis and characterization, *Biomaterials*, **9**, 435-441 (1988).
 - 26) S.H. Gehrke and P.I. Lee, Hydrogels for drug delivery systems, Specialized drug delivery systems, P.Tyle(Ed.), *Marcel dekker, Inc.*, N.Y., pp.333-392 (1990).
 - 27) M.B. Huglin, M.A.M. Rehab and M.B. Zakaria, Therodynamic interactions on copolymeric hydrogels, *Macromolecules*, **19**, 2986-2991 (1986).
 - 28) M.B. Huglin and M.B. Zakaria, Swelling properties of copolymeric hydrogels prepared by gamma irradiation, *J. Appl. Polym. Sci.*, **31**, 457-475 (1986).
 - 29) J.D. Andrade(ed), Hydrogels for medical and related application, ACS Symp. Ser. 31, American Chemical Society, Washington, D.C., p.1 (1976).