

Chitosan-g-poly(vinyl alcohol) 공중합체를 이용한 약물 방출 조절

권 동 건·강 두 환*†·김 원 기**

단국대학교 화학공학과, *고분자공학과, **충주산업대학 고분자공학과
(1996년 2월 15일 접수)

Control of Drug Release Using the Chitosan-g-poly(vinyl alcohol) Copolymer

Dong Keon Kweon, Doo Whan Kang*†, and Won Ki Kim**

Dept. of Chemical Engineering and

*Polymer Science and Engineering, College of Engineering, Dankook University, Seoul 140-714, Korea

**Dept. of Polymer Science and Engineering, Chungju Industrial University

(Received February 15, 1996)

요약: 친수성 고분자이고 결정성의 조절이 용이한 폴리비닐알콜(PVA)을 chitosan에 그래프트시켜 chitosan-g-PVA 공중합체를 합성하였다. 이를 10%-아세트산에 녹인 후 prednisolone을 가하여 충분히 분산시킨 다음 캐스팅하여 상온에서 건조하여 고분자 매트릭스를 제조하였으며 여러 조건에 따른 약물방출거동을 조사하였다. Chitosan-g-PVA 공중합체를 약물 전달체로 사용하는 경우, glutaraldehyde에 의해 가교도가 증가될수록 prednisolone 약물방출속도가 지연되었으며 또한, 열처리에 의해 공중합체내의 결정화도가 증가되고, PVA의 그래프트율이 낮을수록 약물방출속도가 지연되었다. 따라서 약물전달체의 가교도와 열처리에 의한 결정화도의 조절에 의해 초기약물 방출량과 속도를 조절할 수 있었으며, 이는 pH의 변화에는 크게 영향받지 않음을 알 수 있었다.

ABSTRACT: Various chitosan-g-PVA copolymer of different degree of grafting percentage and crystallinity were prepared by grafting of water soluble poly(vinyl alcohol) (PVA) onto chitosan. The polymer matrix containing prednisolone was cast from the solution in 10% aqueous acetic acid. The drug release rate was studied under various condition. The drug release rate was decreased as the degree of crosslinking or the crystallinity of the matrix was increased. However the drug release rate was increased as the content of grafted PVA increased. The initial release amount and rate were controlled by changing the crosslinking density or the crystallinity of the copolymer matrix, while pH values did not bring an effect on.

Keywords: chitosan grafted poly(vinyl alcohol), prednisolone, polymer matrix, release rate of drug.

서 론

자연계에 대량으로 존재하는 chitin(poly(β -(1→4)-2-acetamido-2-deoxy-D-glucose))이나 이것의 탈아세틸화 유도체인 chitosan(poly(β -(1→4)-2-amino-2-deoxy-D-glucose))은 섬유와 식품산업 및 각종 폐수의 응집제로¹ 이용되고 있으며 chitosan의

유리히드록시기나 일차아미노기에 각종 중금속이온 흡착 리간드나 여러 기능성기를 도입시켜 각종 중금속이온의 흡착제로 이용되고 있으며,^{2~5} 그리고 chitosan 자체가 체산작용과 콜레스테롤 저하작용 및 중앙 억제작용 등의 약리작용을 가지고 있으므로 chitosan과 이의 변성, 유도체들을 직접 의료용 재료로 응용하거나 막으로 제조하여 혈액 투석막이나 인

공피부 등으로 응용하는 연구가 많이 진행되고 있다.⁶ 본 저자는 chitin과 chitosan에 여러 유기용매에 대한 용해도와 기계적 강도를 향상시켜 생체적합성의료용 고분자 재료로 이용하기 위하여 chitosan-g-PVA 공중합체를 합성하고 반응 조건에 따른 공중합체의 용해도 특성과 함수율 및 기계적 강도변화 등의 물성에 대하여 보고한 바 있다.^{7,8} 이 그래프트 반응은 PVA내의 head to head 결합에 의한 1,2-diol의 ceric ammonium nitrate (CAN)에 의한 산화반응으로 사슬이 끊어져 생성된 라디칼을 chitosan에 그래프트시킨 것이다.

한편, 약물전달시스템 (drug delivery system)에서 경구투여약제의 방출속도가 pH의 변화에 따른 제어가 어려우면 약효가 저하되어 불리한 것으로 보고된 바 있다.⁹

따라서 본 연구에서는 류마티스질환, 피부질환과 혈액질환 및 호흡기질환 등의 치료에 사용되고, 과량복용시에는 당뇨병과 소화성 궤양 등의 부작용을 일으키는 prednisolone를 모델약물로 하여 물에 의해 쉽게 팽윤될 수 있고 또한 생체적합성 및 생분해성들이 뛰어난 것으로 기대되는 chitosan-g-PVA 공중합체를 약물전달체로 하여 여러 조건에 따른 약물방출거동을 조사하였다.

실 험

시 약. Chitosan과 prednisolone은 일본 Tokyo Kasei Co. 제품을 그대로 사용하였다. PVA는 일본 Shinyo Pure Chem. Co. 제품을 90 °C에서 증류수에 녹인 후 아세톤에 가하고 침전시켜 정제하여 사용하였다. 이의 가수 분해율은 89.0%, 분해전과 후의 수평균 분자량은 각각 44000과 2200, polydispersity index 2.1이었다. 수용성 개시제인 CAN은 일본 Shimakyu's Pure Chem. Co. 특급시약을 그대로 사용하였으며 가교제인 glutaraldehyde는 Junsei Chem. Co. 제품으로 실험 바로 직전에 1.0 vol.% 수용액으로 희석하여 사용하였고, 기타 다른 시약은 일급시약을, 용매는 증류하여 사용하였다.

그래프트 공중합. 교반기, 환류냉각기, 온도계, 질소 유입구가 장치된 500 mL 4구 플라스크에 질소를 유입시켜 주면서 chitosan 1g과 5 wt.% 아세트산

100 mL를 가하고 40 °C에서 1시간 정도 충분히 팽윤시킨 후 전보의 방법⁷에 의해 1,2-diol함량이 1.9%로 확인된 PVA를 100 mL의 물에 녹인 용액과 일정량의 1N 질산 용액에 개시제 CAN을 녹인 용액을 가하여 40 °C에서 4시간 동안 교반 반응시켰다. 반응 완료 후 미반응 PVA를 제거하기 위하여 과량의 물에 반응물을 적가하여 상분리 시키고 NaOH 수용액으로 중화시켜 하루동안 방치하여 생성된 침전물을 여과하였다. 반응 생성물을 물로 여러번 세척한 후 50 °C, 진공하에서 건조하여 chitosan-g-PVA 공중합체를 얻었다.

고분자 매트릭스의 제조. 10% 아세트산에 24시간 동안 일정량의 chitosan-g-PVA 공중합체를 녹인 후 prednisolone 0.1 g을 가하여 24시간 동안 충분히 분산시킨 다음 이 고분자 용액을 캐스팅하여 상온하에서 2~3일 동안 건조하여 약물을 함유한 고분자 매트릭스를 제조하였다. 건조한 시편의 크기는 1.5 cm × 1.5 cm 정도의 직사각형이었으며 제조한 고분자 매트릭스의 조성은 Table 1과 같다.

가교 고분자 매트릭스의 제조. 앞에서 제조한 약물을 담지한 고분자 매트릭스를 1% glutaraldehyde 용액에 1분 동안 침지시킨 후 물로 세척한 다음 건조하여 표면이 가교된 고분자 매트릭스를 제조하였다.

고분자 매트릭스의 열처리. 앞에서 제조한 약물을 담지한 고분자 매트릭스의 결정화도를 높이기 위하여 질소 기류하 60~70 °C로 유지된 오븐속에서 3시간동안 열처리를 하였다.^{10,11}

약물방출속도 측정. 여러 고분자 매트릭스에 대한 prednisolone의 방출거동은 Fig. 1과 같은 약물방출 실험장치를 사용하여 37 ± 0.5 °C, pH 1.2, 7.4, 10의 완충용액 1000 mL의 조건하에서 측정하였다. 일

Table 1. Composition of Polymer Matrix

sample No.	chitosan-g-PVA		prednisolone (g)	thickness (mm)
	grafting percentage	g		
1	18.3	0.1	0.1	0.82
2	48.7	0.1	0.1	0.82
3	54.0	0.1	0.1	0.82
4		0.1	0.1	0.82
5	64.2	0.3	0.1	0.82
6		0.5	0.1	0.82
7	Chitosan	0.1	0.1	0.82

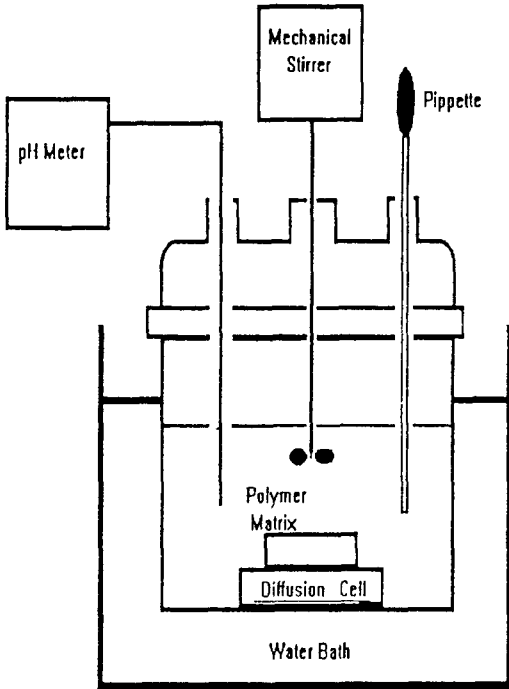


Figure 1. Experimental apparatus for measuring the released drug.

정 시간 간격으로 시료 용액 5 mL씩을 취하여 prednisolone의 농도를 측정하였으며 시료 용액을 꺼낸 직후에 같은 양의 완충용액을 보충하였다. 방출된 prednisolone의 농도는 UV spectrometer를 사용하여 파장 242 nm에서의 여러 농도에 대한 흡광도의 세기를 보정곡선으로 작성하여 측정하였다.

기기분석.

적외선 분광 분석: FT-IR은 Shimadzu사제 DR-8011을 사용하여 측정하였으며 시료는 Nujol과 혼합한 다음 KBr디스크를 이용하여 측정하였다.

핵자기공명장치: NMR은 solid state CP/MAS ¹³C-NMR로 Bruker사제 ARX-300을 사용하여 측정하였다.

UV 분석: UV spectrophotometer는 Shimadzu사제 2201를 사용하여 측정하였으며 석영 셀에 시료 용액 3~5 mL을 넣은 후 분석하였다.

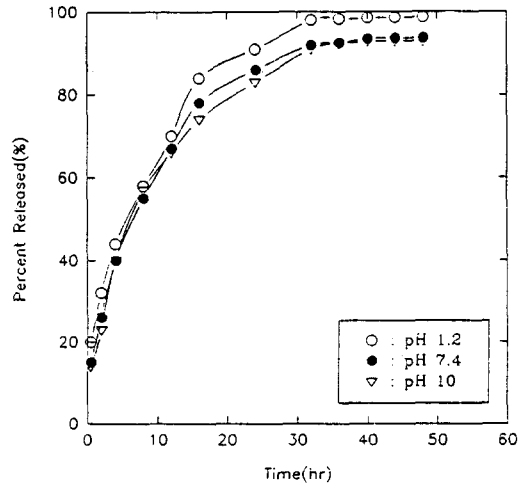


Figure 2. Percent released of prednisolone from copolymer matrix (grafting % : 64.2. Amount of drug : 0.1 g, 50% drug loading).

결과 및 고찰

그라프트 공중합체의 확인. Chitosan 1 g에 CAN 8.83×10^{-3} mol/L를 사용하여 PVA 1 g을 반응온도 40 °C에서 4시간 동안 그라프트 반응시켜 얻어진 공중합체의 구조 확인을 위하여 FT-IR과 ¹³C-NMR을 측정하였으며 그 결과는 전보의 결과와⁷ 동일하게 판측되고 있어 chitosan-g-PVA 공중합체가 잘 생성되었음을 확인할 수 있었다.

약물방출실험. 약물방출실험에서 모델 약물로 사용된 prednisolone의 함유량을 0.1 g으로 동일하게 하고 약물전달체인 chitosan-g-PVA 공중합체의 양을 0.1 g (약제의 함량: 50 wt.%)으로 제조한 시료에 대해 여러 pH에서의 약물방출거동을 측정하고 그 결과를 Fig. 2에 나타내었다. 그림에서 보면 pH 1.2, 7.4 및 10에서의 약물의 평균 방출속도는 0.0317~0.0298 (g/hr) 정도로서 pH에 무관함을 알 수 있었다. 그리고 약제의 함량을 50%에서 16.7% 정도로 낮추는 경우 방출속도가 지연됨을 알 수 있는데 이는 약제의 함량이 낮을수록 약물방출이 지연되는 것은 당연하다.

다음으로 glutaraldehyde에 의해 약물을 함유한 고분자 매트릭스의 표면을 가교시킨 경우(swollen ratio:

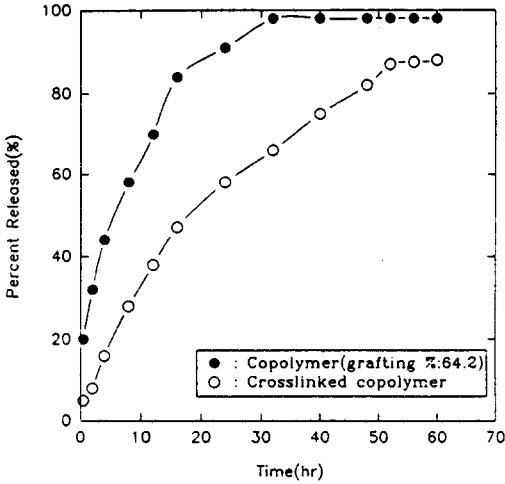


Figure 3. Percent released of prednisolone from matrix at pH 1.2. Amount of drug : 0.1 g, 50%, drug loading.

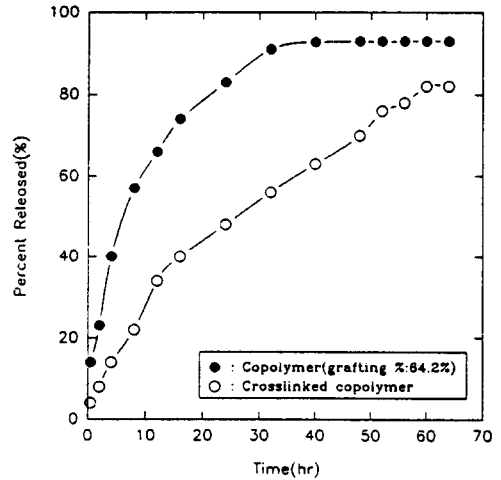


Figure 5. Percent released of prednisolone from matrix at pH 10. Amount of drug : 0.1 g, 50%, drug loading.

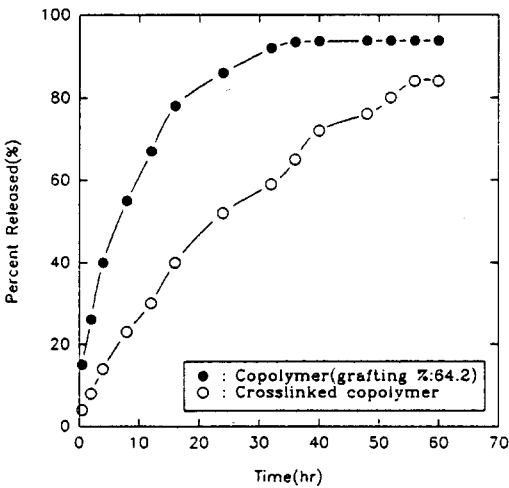


Figure 4. Percent released of prednisolone from matrix at pH 7.4. Amount of drug : 0.1 g, 50%, drug loading.

6.1)의⁵ pH에 따른 약물방출거동을 Fig. 3, 4 및 5에 나타내었다. 그림에서 보면 가교 고분자 매트릭스인 경우 미가교 고분자 매트릭스에 비해 초기약물방출량과 전체방출속도가 매우 억제됨을 알 수 있고 시간에 따른 약물방출량도 pH에 관계없이 거의 일정함

을 알 수 있었다. 이는 전보에서⁸ 알 수 있었듯이 가교제 glutaraldehyde에 의해 고분자 매트릭스의 표면이 가교되어 완충용액에 의해 함수율이 평형에 도달하는 시간이 2시간에서 6시간으로 지연되어 팽윤되는 속도가 둔화되기 때문이라 사료된다.

다음으로 약물을 담지한 고분자 매트릭스를 질소기류하 60~70 °C에서 3시간 동안 열처리를 한 경우의 pH에 따른 약물의 방출거동을 나타낸 Fig. 6, 7 및 8을 보면 pH가 1.2에서 10으로 증가함에 따라 공중합체에 비해 초기 약물방출량과 전체 방출속도가 지연됨을 알 수 있는데 이는 전보에서⁸ 설명한 것과 같이 열처리에 의해 약물전달체인 그라프트 공중합체 내의 PVA에 의한 결정화도가 0.54에서 0.62로 증가되어 완충용액에 의해 팽윤되는 속도가 지연되어 prednisolone의 방출속도가 느려지는 것이라 사료된다.

다음으로 PVA 그라프트율에 따른 약물방출거동을 나타낸 Fig. 9, 10 및 11을 보면 pH가 1.2인 경우 PVA의 그라프트율이 18.3에서 64.2%로 증가하더라도 약물의 전체 방출속도는 chitosan과 거의 같음을 알 수 있었으며 pH가 7.4와 10인 경우에는 그라프트율이 18.3에서 64.2%로 증가함에 따라 약물의 전체 방출속도가 chitosan에 비해 매우 향상됨을

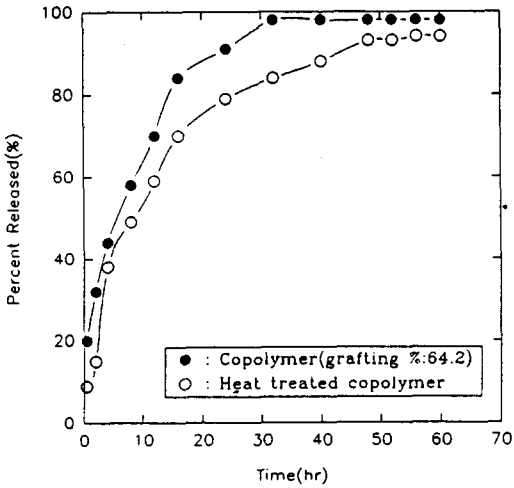


Figure 6. Percent released of prednisolone from matrix at pH 1.2. Amount of drug : 0.1 g, 50%, drug loading.

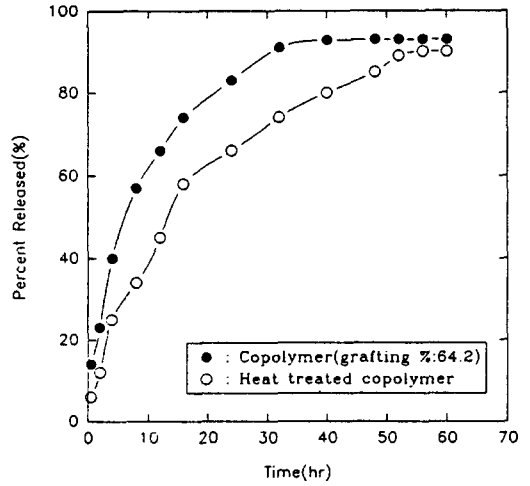


Figure 8. Percent released of prednisolone from matrix at pH 10. Amount of drug : 0.1 g, 50%, drug loading.

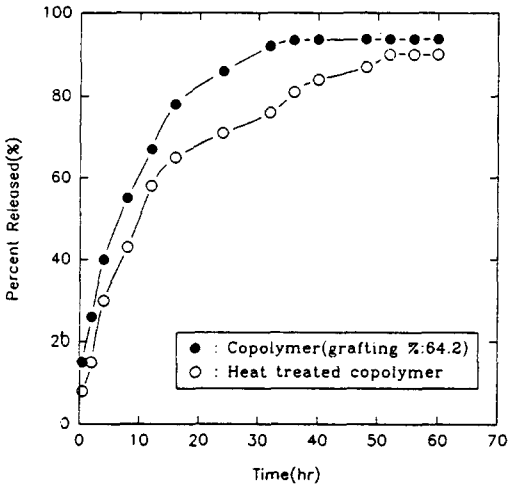


Figure 7. Percent released of prednisolone from matrix at pH 7.4. Amount of drug : 0.1 g, 50%, drug loading.

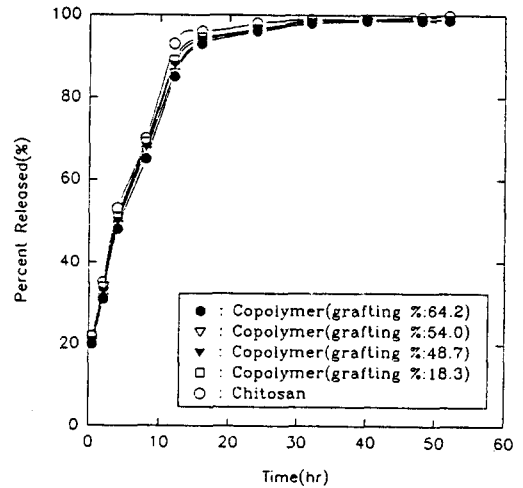


Figure 9. Percent released of prednisolone from matrix at pH 1.2. Amount of drug : 0.1 g, 50%, drug loading.

알 수 있는데, 이는 완충용액의 pH가 7이상의 알칼리성 영역내에서는 PVA그래프트율이 증가함에 따라 공중합체의 함수율이 증가되기 때문이라 사료된다. 다음으로 pH에 따른 약물방출시간까지의 평균 방출속도를 나타낸 Fig. 12를 보면 chitosan의 경우

pH가 1.2에서 10으로 증가함에 따라 평균 방출속도가 0.0354 (g/hr)에서 0.0245 (g/hr) 정도로 크게 변하는 반면에 그래프트 공중합체의 경우 pH가 1.2에서 10으로 증가함에 따라 평균 방출속도는 0.0317 (g/hr)에서 0.0298 (g/hr), 가교 공중합체의 경우에

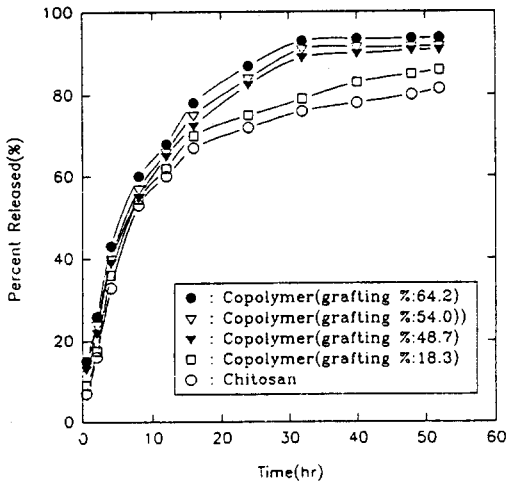


Figure 10. Percent released of prednisolone from matrix at pH 7.4. Amount of drug : 0.1 g, 50%, drug loading.

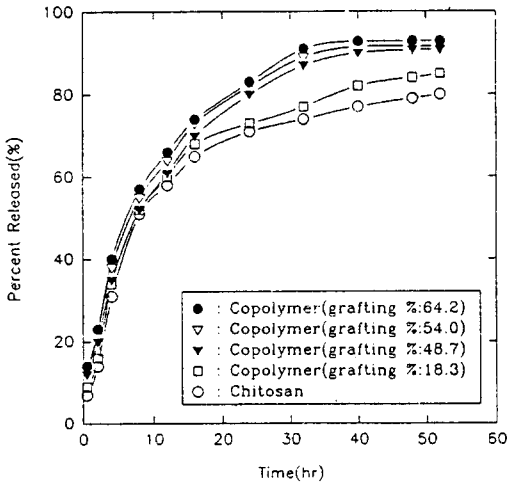


Figure 11. Percent released of prednisolone from matrix at pH 10. Amount of drug : 0.1 g, 50%, drug loading.

는 0.0180(g/hr)에서 0.0159 (g/hr), 열처리한 공중합체의 경우에는 0.0240(g/hr)에서 0.0215 (g/hr) 정도로서 pH에 크게 영향받지 않음을 알 수 있었다.

경구 투여 방법의 경우에 약물은 pH 1.2인 위를

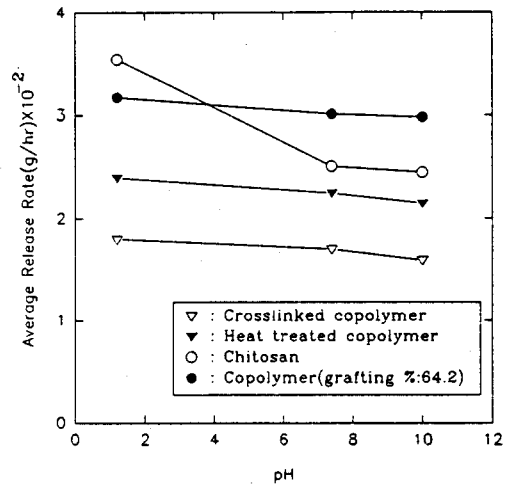


Figure 12. Average release rate of each polymer matrix at various pH.

지나 pH 7.4의 장을 지나게 되는데 약물전달체로서 chitosan을 사용하는 경우 약물방출시간이 pH 변화에 의존하는 반면에, 약물전달체로 그래프트 공중합체를 사용하는 경우, pH 변화에 의존하지 않으며, 또한 그래프트올과 가교 및 열처리에 의해 초기 약물 방출량의 억제와 방출속도의 조절이 용이하여 prednisolone의 과량의 방출로 인한 부작용을 상당히 감소시킬 수 있을 것이라 사료된다.

결론

Chitosan에 친수성 고분자인 PVA를 그래프트시켜 chitosan-g-PVA 공중합체를 합성한 다음 항류미티스 치료제인 prednisolone을 가하여 고분자 매트릭스를 제조하여 가교도, 열처리와 PVA 그래프트올 및 pH에 따른 약물의 방출거동을 측정된 결과 얻은 결론은 다음과 같다.

1. 10% 아세트산에 chitosan-g-PVA 공중합체를 녹인 다음 prednisolone을 가한 후 충분히 교반하여 캐스팅한 후 상온에서 건조하여 약물을 함유한 고분자 매트릭스를 제조하였다.

2. 약물을 함유한 고분자 매트릭스의 표면을 glutaraldehyde에 의해 가교시킨 경우, 초기 약물방출량이 억제되고 약물방출속도가 지연됨을 알 수 있었다.

3. 약물을 함유한 고분자 매트릭스를 60~70 °C에서 열처리한 경우, 공중합체내의 PVA에 의한 결정화도가 증가되어 초기 약물방출량이 억제되고 약물방출속도가 지연됨을 알 수 있었다.

4. 약물을 함유한 고분자 매트릭스내의 약물전달체인 공중합체의 PVA 그래프트율에 따른 약물방출거동을 살펴본 결과, pH 7이상의 알칼리성 영역내에서는 그래프트율이 증가함에 따라 약물방출속도가 증가됨을 알 수 있었다.

5. 약물을 함유한 고분자 매트릭스의 약물전달체로서 chitosan-g-PVA 공중합체를 사용하여 약물방출거동을 살펴본 결과, chitosan의 경우에는 pH의 변화에 민감하게 변화하나, 그래프트 공중합체의 경우에는 pH의 변화에 거의 영향받지 않음을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. R. A. A. Muzzarelli, "Chitin", p. 46, Pengamon, New York, 1977.
2. K. Kurada, T. Sannan, and Iwakura, *J. Appl. Polym. Sci.*, **23**, 511 (1979).
3. B. Makura, B. J. Suder, and J. P. Wightnan, *ibid.*, **27**, 4827 (1982).
4. S. Hirona, Y. Kondo, and Y. Nokazawa, *Carbohydrate Research*, **100**, 431 (1982).
5. H. J. Park, D. W. Kang, and K. S. Yeum, *Polymer (Korea)*, **19**, 18 (1995).
6. S. Hattori, J. D. Andrade, J. B. Hibbs, D. E. Gregonis, and R. H. King, *J. Colloid and Interface Sci.*, **104**, 72 (1985).
7. D. K. Kweon, D. W. Kang, and W. G. Kim, *Polymer (Korea)*, **19(2)**, 153 (1995).
8. D. K. Kweon, D. W. Kang, and N. J. Chung, *Polymer (Korea)*, **19(6)**, 827 (1995).
9. D. K. Noonan and L. Z. Bend, *Int. J. Pharm.*, **4~5**, **12**, 331 (1982).
10. N. A. Peppas and E. W. Merrill, *J. Biomed. Mater. Res.*, **11**, 423 (1977).
11. N. A. Peppas and P. J. Hansen, *J. Appl. Polym. Sci.*, **27**, 79 (1982).