

Poly(ethylene oxide)/poly(ϵ -caprolactone) 혼합 매트릭스로부터 Pseudo Zeroth Order Kinetic에 의한 약물 방출 조절

유 영 태[†] · 정 채 열

건국대학교 공과대학 공업화학과

(1993년 9월 24일 접수)

Controlled Drug Release from Poly(ethylene oxide)/Poly(ϵ -caprolactone) Blends via Pseudo-Zeroth Order Kinetics

Youngtai Yoo[†] and Chae-Yeol Chung

Department of Industrial Chemistry College of Engineering, Kon-Kuk University 93-1 Mojin-Dong, Sungdong-Gu,
Seoul, Korea 133-701

(Received September 24, 1993)

요 약 : 생분해성 지방족 폴리에스터인 poly(ϵ -caprolactone)(PCL)과 친수성 고분자인 poly(ethylene oxide)(PEO)의 혼합 매트릭스에서 PEO의 함량, 필름두께 및 모폴로지에 따른 모델 약물인 p-nitroaniline(p-NA)의 방출거동을 조사하였다. PCL로부터 p-NA의 방출거동은 비례 누적 방출량(%Q)이 시간의 제곱근에 비례하는데 비해 PEO와 상용화제(PEO-b-PCL)를 혼합할 경우 20 wt% PEO에서 시간의 0.72~0.80승에, 30 wt%에서는 0.78~0.82승에, 40 wt%에서는 0.82~0.85승에, 50 wt%에서는 0.91~0.94승에 비례하여 점차 zeroth-order kinetics로 접근하는 경향을 보였다. 이와같은 현상은 블렌드에서 PEO의 선택적인 침출로 다공성 구조를 형성하여 고/액 경계면이 지속적으로 증가하는데 기인한 것으로 전기회로 개념을 도입하여 설정한 총괄 방출속도모델을 유도하여 해석하였다.

Abstract : Release characteristics of model drug(p-nitroaniline)(p-NA) from poly(ethylene oxide)(PEO)/biodegradable poly(ϵ -caprolactone)(PCL) blends matrix was studied with respect to composition, thickness and morphology of the film. Fractional cumulative release(%Q) of the drug showed a linear relationship with (release time)^{0.5} for PCL matrix, whereas the exponent increased to 0.72~0.80, 0.78~0.82, 0.82~0.85, 0.91~0.94 on PEO(20)/PCL(80)/PEO-b-PCL(2), PEO(30)/PCL(70)/PEO-b-PCL(3), PEO(40)/PCL(60)/PEO-b-PCL(4) and PEO(50)/PCL(50)/PEO-b-PCL(5) blends, respectively, approaching a zeroth order kinetic. This fact may be attributed to the selective dissolution of PEO from the matrix, resulting in a porous structure with expanded solid/liquid interface. The system was analyzed by a drug release model derived by an analogy of an electric circuit.

서 론

생체 분해성 고분자 소재를 매트릭스로 사용하는 서방성 implant 제제는 빈번한 투약에 따른 독성효과를 배제하고 생체내 의약성분의 농도를 비교적 균일하게 유지할 수 있으며 사용후 외과적 시술 단계를 통해 제거가 불필요함으로 많은 관심의 대상이 되어왔다. 방출 조절성 의약은 형태에 따라 고분자 박막 안에 의약품이 함유된 reservoir, 매트릭스내에 약물이 분포되어 있는 monolith등이 있으며 방출메카니즘에 따라서는 확산, 생분해, 용매(수분)에 의한 용해, 삼투압등의 방법으로 분류된다.^{1~3}

여러 고분자 소재중 비분해성 hydrogel을 매트릭스로 사용하는 경우에는 누적 방출량이 $t^{1/2}$ 에 비례하여 증가하는 것으로 나타나고 있으며, 가수분해성이 매우 높은 poly(orthoester) 매트릭스는 누적 방출량이 방출시간에 비례하는 가장 바람직한 zeroth order kinetics를 따르고 있다.^{4~5}

Poly(ϵ -caprolactone)을 비롯한 poly(hydroxy butyrate), poly(lactic acid)등의 지방족 폴리에스터 소재는 lipase 등의 효소에 의해 가수분해되어 인체에서 대사(metabolize)되며, 분해산물의 독성이 적어서 인체내에 implant되어 지속적인 약물 공급의 기질로 사용될 수 있는 가능성을 가지고 있다.⁶ Poly(ϵ -caprolactone)은 분자량이 50,000 이상에서는 기계적인 강도가 우수하므로,⁷ 과립상뿐 아니라 film 등 여러가지 형태로 제조되어 사용될 수 있다. 그러나, 지방족 폴리에스터는 소수성이어서 유기성 약물의 분산을 위한 매트릭스로는 적합한 반면, 무기성 약물을 위한 매트릭스 소재로는 부적합하다.

지방족 polyester를 매트릭스로 사용하는 유기성 약물 조절 방출 실험은 여러 연구자에 의해 수행되었는데 특히 monolith 형태의 매트릭스의 경우 in-vitro에서의 가수분해 속도보다는 확산에 의한 방출 속도가 빠르게 나타나서 약물의 누적 방출량이 $t^{1/2}$ 에 비례하는 것으로 보고되고 있다.^{8~9}

본 연구에서는 poly(caprolactone) 매트릭스에 수용성이며 PCL과 부분적인 상분리 현상을 보이는

poly(ethylene oxide)를 혼합하여 유기성 모델약물인 p-nitroaniline의 방출 거동을 조사하였다. 고분자량 PCL과 poly(ethylene oxide) 올리고머의 혼합에는 PEO-b-PCL 블록 공중합체를 상용화제로 사용하였다. PEO는 수용성 고분자이므로 수분에 의해 선택적으로 용해되는 점을 이용하여 기존 지방족 폴리에스터 매트릭스에서의 누적방출량이 방출시간의 제곱근에 비례하는 비선형 방출거동을 개선하고자 하였다. 아울러 친수성/소수성 고분자 블렌드에서의 약물방출 특성을 전기회로의 개념을 도입하여 모델식을 유도하고 실험결과와 비교하였다.

실 험

재료. Poly(ϵ -caprolactone)은 Union Carbide사의 Tone-767[®]을 사용하였으며, poly(ethylene glycol)(PEG-6000; [Mn] by GPC=7800 g/mole), poly(ethylene glycol) methyl ether(normalinal[Mn]: 5000g/mole, GPC[Mn]=6500g/mole), p-nitroaniline은 Aldrich Chem. Co.의 제품을 사용하였다. PEO-b-PCL(5k-5k)블록공중합체는 아래와 같이 합성하여 사용하였으며, ϵ -caprolactone과 toluene은 분별 증류에 의한 정제 후 사용하였다. Stannous octoate는 Pfaltz & Bauer사에서 구입하였다.

PEO-b-PCL block copolymer(5000-b-5000 g/mole)의 제조. 정제된 ϵ -caprolactone과 poly(ethylene glycol) methyl ether로 합성되었다. 촉매로는 stannous octoate가 사용되었다. 250 ml three-neck round flask에 poly(ethylene glycol) methyl ether(20 g)를 넣고 진공을 이용하여 90°C에서 수분을 제거하고, toluene(100 ml)을 첨가한 다음 ϵ -caprolactone(20g)을 넣고, 최종적으로 stannous octoate(0.3 wt%)를 주입한 후 같은 온도에서 14~16시간동안 교반하였다. 중합은 질소 분위기하에서 수행되었으며, 반응용액을 과량의 ethyl ether에 침전시켜 공중합체를 회수하였다. 합성결과는 IR spectroscopy와 GPC에 의해서 분석되었는데, 측정된 분자량은 이론 분자량에 근접하였으며 분자량 분포는 1.3으로 나타

났다.

Polymer-drug matrix의 제조. 용융된 polycaprolactone에 p-nitroaniline을 용해시킨후 poly(ethylene oxide)와 상용화제(PEO의 10wt%, PEO-PCL block copolymer)를 용융혼합한 후 Laboratory Carver Press로 stainless steel금형을 사용하여 compression molding하여 두께별로 sample을 제조하였다. PCL에 용해된 p-NA의 PEO에 의한 추출을 최소화 하기 위하여 혼합시간을 짧게하고 프레스는 냉각상태에서 작동하였다. 여러 시편의 조성 및 치수는 Table 1에 요약하였다.

In-vitro Drug 방출 실험. 시편을 PBS buffer solution(pH : 7.4, 37°C)에 담지하여 일정한 시간 간격으로 3 ml 정도의 buffer 용액을 채취하여 UV/VIS spectrophotometer(Shimazu UV-240)로 λ_{max} (380 nm)에서 absorbance를 측정하여 겉정곡선을 기준으로 방출량을 결정하였다.

Morphology의 관찰. 주사 전자현미경(SEM, Alpha-25A, Akashi Co.)을 사용하여 PEO/PCL 블렌드 필름과 PCL 다공성 매트릭스의 미세구조를 관찰하였다.

결과 및 고찰

본 연구에서는 PEO의 GPC 분자량이 7800 g/mole (PEG-6000) 인것을 사용하였는데, 이는 endothelial barrier를 통해 체외로 대사되는 최대 분자량은 10,

Table 1. Composition and Thickness of PEO/PCL Blends Matrices

	PCL (g)	PEO (g)	PEO-b- PCL(g)	p-NA (g)	Thick- ness(mm)
Sample 1	10	0	0	0.3	1.4
Sample 2	8	2	0	0.3	1.4
Sample 3	8	2	0.2	0.3	1.4
Sample 4	7	3	0.3	0.3	1.4
Sample 5	6	4	0.4	0.3	1.4
Sample 6	6	4	0.4	0.3	1.8
Sample 7	5	5	0.5	0.3	1.4
Sample 8	5	5	0.5	0.3	1.8

000 g/mole로 알려져 있기 때문이다.¹¹ PCL과 PEO의 혼합을 용이하게하고 PEO/PCL 계면을 넓히기 위하여 PEO-b-PCL(5k-b-5k) block copolymer(compatibilizer, BCP)를 합성하여 PEO의 10 wt%를 첨가하였다.

Fig. 1은 PEO/PCL 블렌드에서 PEO의 침출로 형성된 다공성 PCL의 주사현미경 사진이다. PEO가 전체무게의 20% 첨가된 경우에는 open cell의 지름이 5~10 μ m인데 반해, 30%에서는 10~15 μ m, 40%에서는 30 μ m, 50%에서는 40 μ m의 직경을 가진 원통형의 공극이 방출방향으로 생성되는 것을 보여 PEO 함량에 따라 PEO/PCL블렌드에서 PEO domain의 크기가 점차 증가하는 것을 알 수 있다. 또한 PEO 20% 블렌드로 부터 생성된 다공성구조를 관찰하면 상용화제를 혼합함으로써 PEO의 분산이 개선됨을 볼수있다.

Fig. 2는 PCL, PEO/PCL(20/80) 그리고 PEO/PCL/BCP(20/80/2) 매트릭스에서의 p-NA의 방출거동을 %Q와 t의 관계로 나타낸 것인데, PEO의 첨가에 의한 초기 방출속도에는 큰 차이가 없으나 PEO 및 상용화제의 첨가에 따라 누적방출량이 방출시간에 대해 점차 선형적으로 변화하는 것은 PCL/water의 계면이 PEO의 선택적인 침출에 따라 확대되어 실질 방출 속도상수가 증가하기 때문이다. PEO의 함량이 20%인 경우 PEO의 35~40%는 PCL내에서 isolated domain을 형성하는 것으로 보이는데, 이는 PEO의 60% 정도만이 침출된다는 사실로부터 알 수 있었다. 따라서 PCL내 PEO의 연속상을 형성하기 위하여 PEO의 함량을 30%, 40%, 50%까지 증가시켰는데, 30%에서는 91%, 40%에서는 94%, 50%에서는 98%이상의 PEO가 침출되는 것을 관찰할 수 있어 PEO가 30%이상의 높은 조성영역에는 PEO도 완전한 연속상을 형성하는 것을 알 수 있다 (Table 2). PCL/PEO 블렌드의 모폴로지를 Fig. 3에서 도식적으로 간략히 묘사하였다.

Fig. 4는 매트릭스의 조성이 PEO/PCL(30/70), (40/60), (50/50)인 경우의 비례누적 방출량 %Q와 방출시간의 관계를 PCL(100%) 매트릭스와 비교 예

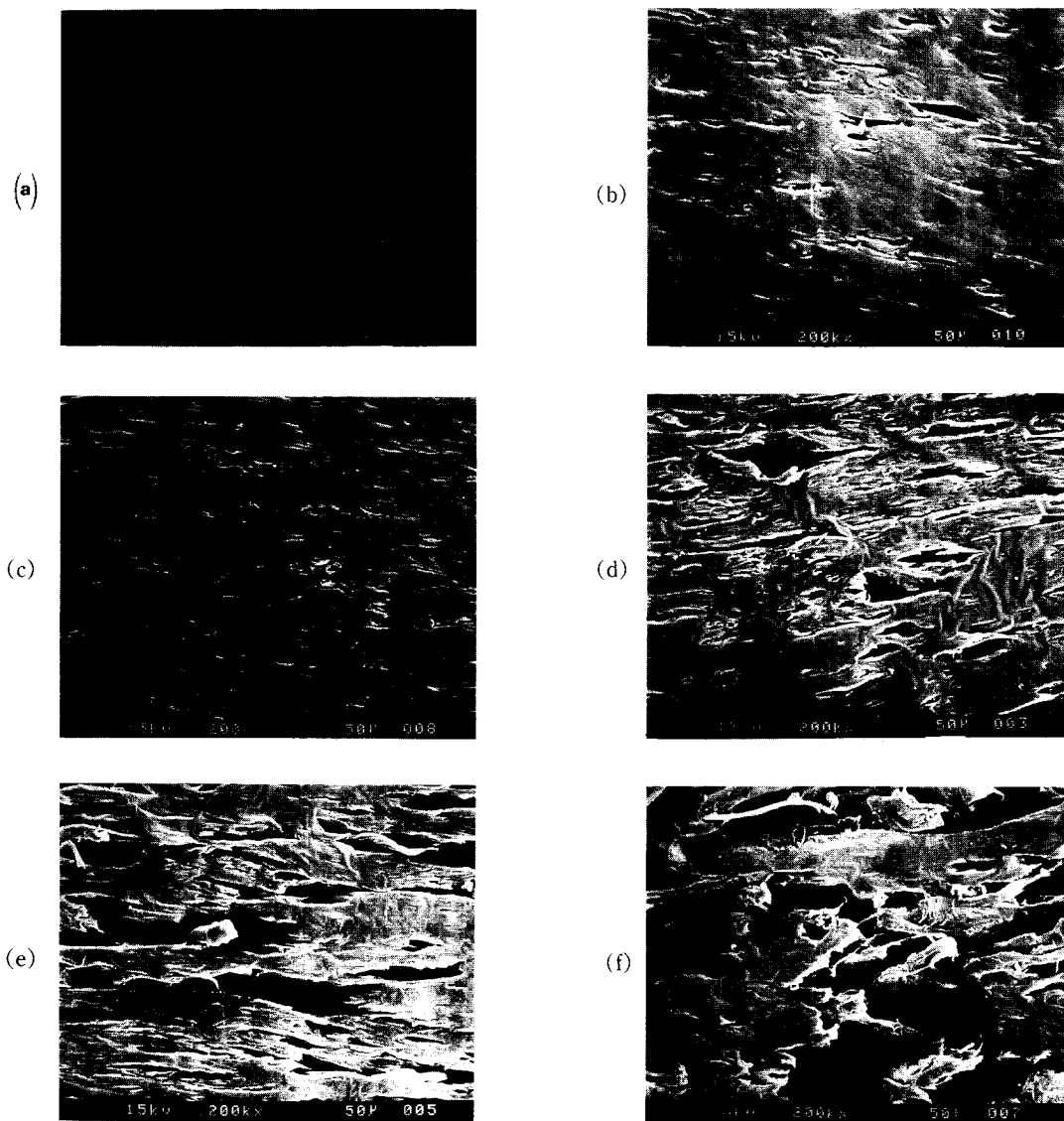


Fig. 1. Scanning electron micrographs of cross section of PEO extracted matrices ; (a) PCL(100), (b) PEO/PCL (20/80), (c) PEO/PCL/BCP(20/80/2), (d) PEO/PCL/BCP(30/70/3), (e) PEO/PCL/BCP(40/60/4), (f) PEO/PCL/BCP(50/50/5). BCP : blockcopolymer of PEO and PCL.

시한 것이다. 퍼센트 Q 와 $k \cdot t^n$ 의 지수 n 을 linear regression에 의해 계산하여 Table 3에 요약하였다. PEO의 함량이 40% 이상에서는 % Q 는 80%까지 $t^{0.82}$ 에 비례하여 방출거동이 zeroth order kinetic에 접근 하는 것을 보이고 있다. 매트릭스의 두께효과는 두께가 0.7 mm, 1.4 mm, 1.8 mm의 세 경우에 대

해서 측정한 결과 절대누적방출량은 일정하고 비례 누적방출량은 두께의 역수에 비례하는 것이 나타나 방출기간을 조절하는 변수로 사용할 수 있음을 알았다. 그러나 두께의 증가에 따라 방출거동의 시간에 대한 선형성은 다소 감소하였다.

PCL/PEO 블렌드로부터 약물 방출 모델링. 본

Poly(ethylene oxide)/poly(ϵ -caprolactone) 혼합 매트릭스로부터
Pseudo Zeroth Order Kinetic에 의한 약물 방출 조절

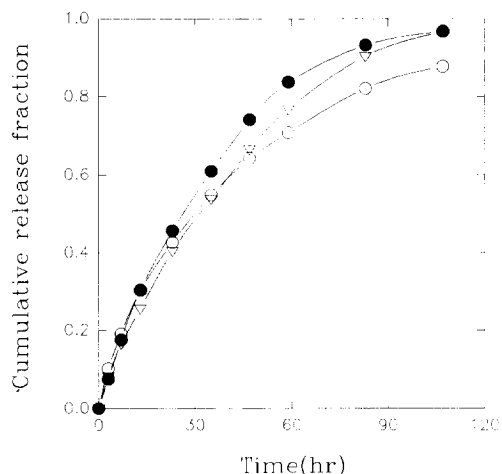


Fig. 2. Fractional cumulative release of p-nitroaniline from PCL/PEO matrices. $\circ$: PCL, ∇ : PEO/PCL/BCP(20/80/0), $\bullet$: PEO/PCL/BCP(20/80/2).

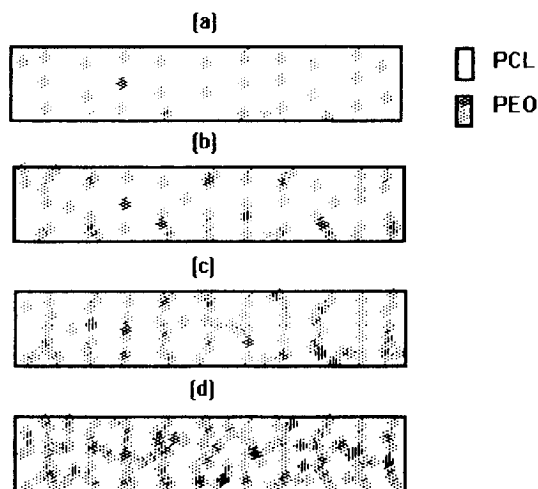


Fig. 3. Schematic diagram of PEO/PCL blends morphology ; (a) PEO < 10%, (b) PEO : 20%, (c) PEO : 30%, (d) PEO > 40%.

실험에서 사용된 매트릭스는 PCL과 PEO로 구성되어 있으며 두 상의 계면에는 PEO-PCL block copolymer가 존재한다. 유기성 약물인 p-NA는 PCL 상에 집중되도록 먼저 PCL melt에 혼합한후 PEO를 가하고 Cold Press에서 필름을 제조함과 동시에 냉각시켰다. PCL/PEO 블렌드로부터의 p-nitroaniline 및 PEO의 방출거동은 PCL상에서는 수분의 확산이 일

Table 2. Percent PEO Extracted from PEO/PCL Blends during Drug Release Period

Sample #	조성 PEO/PCL/BCP	두께(mm)	%PEO Extracted
3	20/80/2	1.4	66.6
4	30/70/3	1.4	91.4
5	40/60/4	1.4	96.6
6	40/60/4	1.8	94.9
7	50/50/5	1.4	100.0
8	50/50/5	1.8	98.9

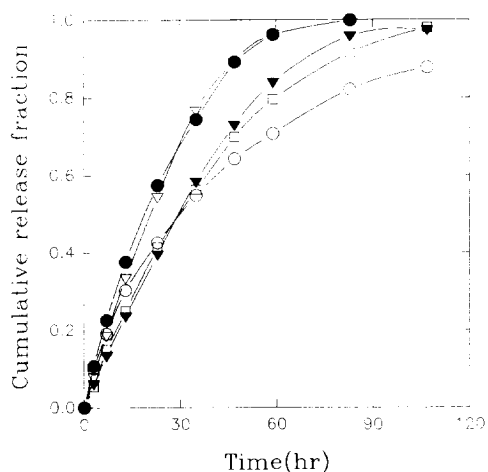


Fig. 4. Fractional cumulative release of p-NA from PCL/PEO matrices ; $\circ$: PCL, $d = 1.4$ mm, $\bullet$: PEO/PCL/BCP(30/70/3), 1.4 mm, ∇ : PEO/PCL/BCP(50/50/5), 1.4 mm, $\blacktriangledown$: PEO/PCL/BCP(40/60/4), 1.8 mm, $\square$: PEO/PCL/BCP(50/50/5), 1.8 mm.

어나고 이어서 수화된 매트릭스로부터 약물의 확산 과정을 통해 진행되며, 수용성인 PEO상에서는 고/액 계면에서 수분에 의해 PEO가 용해되고 용해된 PEO가 pore를 확산해 나오는 과정으로 연결된다. 이와같은 PEO상의 선택적인 침출 과정을 Fig. 5에서 나타내었는데 PCL과 bicontinuous domain을 형성한 PEO가 계속 침식되면서 PEO/water 계면은 매트릭스 내로 이동하여 다공성 구조를 형성하게 된다. 결과적으로 PCL/water 계면이 확대되어 PCL상의 약물은 기존의 PCL/water 계면과 PEO의 침출에 의해 생성된 PCL/water 계면을 통해 확산이 일어나므로 PEO의 침출이 계속되는 동안 누적 방출량

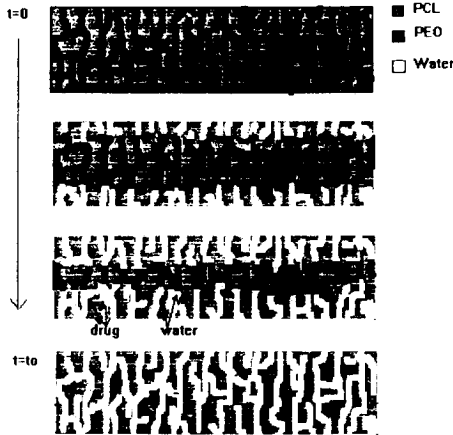


Fig. 5. Selective dissolution of PEO from the blends, showing an increase in matrix/water interface.

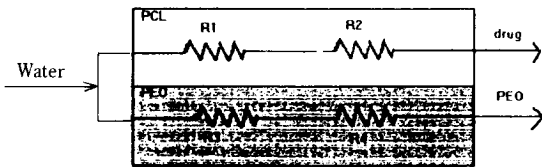


Fig. 6. Description of drug release process by an analogy of electric circuit ; R_1 ; resistance on water diffusion into PCL phase, R_2 ; resistance on drug from the wet PCL phase, R_3 ; resistance on PEO leaching by water, R_4 ; resistance on PEO diffusion through tortuous pore.

은 $t^{1/2}$ 보다 높은 차수에 비례하게 된다. PCL/PEO 블렌드 매트릭스에서 약물과 PEO가 방출될 때 받는 저항을 각 단계에서 R_i 라고 하면 방출과정은 Fig. 6과 같은 전기회로 모사로 나타낼 수 있다.

Fig. 6에서 R_1 은 PCL phase내로 수분확산에 대한 저항이며, R_2 는 수화된 PCL에서 약물이 방출되는 과정의 저항이다. R_3 는 PEO가 수분에 침출되는데 대한 저항이며, R_4 는 PEO가 새로운 PEO/water 계면에서 매트릭스 밖으로 확산되어 나오는데 대한 저항이다. PCL상에서 확산되어 나오는 약물이 PEO의 침출로 형성된 pore를 통과하는 저항은 약물의 분자량이 PEO에 비해 훨씬 작아 확산계수가 크고 수분이 PCL내로 확산되어 들어가는 저항과 PCL로부터 약물이 확산되어 나오는 저항에 비해 매우 작으므로

고려하지 않았다.

PCL 상으로부터 약물 방출에 대한 총저항 R_t 는 전과정이 serial process이므로 R_1 과 R_2 의 합이며 각각은 수분과 wet matrix로부터의 약물의 flux에 반 비례한다.

$$R_t = R_1 + R_2 \quad (1)$$

PCL상에서 수분과 약물의 flux를 구하기 위하여 편미분 방정식을 세우면 다음과 같다.

$$D_i \frac{\partial^2 C_i}{\partial y^2} = \frac{\partial C_i}{\partial t} + k_i C_i \quad (2)$$

수분에 대해서 다음과 같은 초기 조건 및 경계조건을 설정한다.

$$I. C. C_i(y, 0) = 0 \quad (3-1)$$

$$B. C. C_i(0, t) = C_w \quad (3-2)$$

$$C_i(\infty, t) = C_w \quad (3-3)$$

식 (2)의 해로부터 flux를 구하면

$$N_1(t) = C_w (D_w k_i)^{1/2} [\text{erf}(k_i t)^{1/2} + \exp(-k_i t / 2\pi) k_i t] \quad (4)$$

식 (4)에서 PCL내의 가수분해 속도가 느려서 수분의 소모가 없다고 가정하면 $k_i = 0$ 이 되므로 아래와 같다.

$$N_1(t) \cong C_w (D_w / \pi t)^{1/2} \quad (5)$$

약물에 대해서도 같은 방법으로 구하면

$$N_2(t) \cong C_D (D_D / \pi t)^{1/2} \quad (6)$$

C_w , C_D 는 수분과 약물의 초기 농도이며 D_w , D_D 는 각각 건조한 PCL 매트릭스 내로의 수분의 확산 계수와 수화된 PCL에서의 약물의 확산 계수이다.

그런데 앞서 언급한 바와 같이 식 (1)에서 R_1 은 $1/N_1$, R_2 는 $1/N_2$ 의 관계를 갖으므로

$$N_D = 1/R_t = \frac{1}{1/N_1 + 1/N_2} \quad (7)$$

식 (5)와 식 (6)을 식 (7)에 대입하여 간단히 하면

Poly(ethylene oxide)/poly(ϵ -caprolactone) 혼합 매트릭스로부터
Pseudo Zeroth Order Kinetic에 의한 약물 방출 조절

Table 3. Exponent of Release Time 'n' in %Q~k · tⁿ for Various Matrices

%Q	Sample 1	Sample 2	Sample 3	Sample 4	Sample 5	Sample 7
60 %	0.5	0.760	0.802	0.814	0.853	0.940
c. c*	0.997	0.998	0.997	0.993	0.989	0.993
70 %	0.5	0.753	0.764	0.798	0.831	0.934
c. c.	—	0.996	0.992	0.994	0.993	0.993
80 %	—	0.742	0.723	0.777	0.819	0.914
c. c.	—	0.994	0.992	0.997	0.992	0.998

c. c.* : Correlation Coefficient

식 (8)이 얻어진다.

$$N_D = \frac{C_D C_W D_D^{1/2} D_W^{1/2}}{\sqrt{\pi} (C_D D_D^{1/2} + C_W D_W^{1/2})} t^{-1/2} = k_1 t^{-1/2} \quad (8)$$

$$k_1 = C_D D_D^{1/2} / \sqrt{\pi} \text{ if } C_W D_W^{1/2} \gg C_D D_D^{1/2}$$

PEO/PCL 블랜드상에서 방출되는 PEO의 flux, N_{PEO} 는 다음과 같이 유도된다. 우선 PEO가 수분에 의해 침식되는 과정은 zeroth order kinetic에 따르게 된다.

$$N_3 = P(\text{constant}) \quad (9)$$

P는 PEO상에 대한 수분의 permeability이며, PEO가 PEO/water 경계에서 매트릭스 밖으로 전달되는 과정은 일반 확산과 같다고 볼 수 있다. 확산이 시작되는 점의 PEO의 농도를 C_{PEO} , pore에서의 확산 계수를 D_{PEO} 라고 하면, N_4 는 식 (6)에서 구한 것과 유사한 관계식을 얻을 수 있다.

$$N_4 \cong C_{PEO} (D_{PEO} / \pi t)^{1/2} \quad (10)$$

N_D 와 같은 방법으로 N_{PEO} 를 구하면

$$N_{PEO} = \frac{1}{1/N_3 + 1/N_4} \quad (11)$$

식 (9)와 (10)을 식 (11)에 대입하여 간단히 하면

$$N_{PEO} = \frac{C_{PEO} \sqrt{D_{PEO} P}}{(\sqrt{D_{PEO}} + P \sqrt{\pi t})} \quad (12)$$

$$Q_{PEO} = \int_0^t A_{PEO/W} N_{PEO} dt \quad (13)$$

PEO가 실린더 형태의 domain을 형성한다고 하면

$A_{PEO/W}$ 는 상수이므로 식 (12)를 식 (13)에 대입하여 적분하면,

$$Q_{PEO} = \alpha \sqrt{t} - \alpha / \beta (\ln \beta \sqrt{t} + 1) \quad (14)$$

$$\alpha = 2 C_{PEO} D^{1/2} A_{PEO/W} / \pi^{1/2}, \quad (15-1)$$

$$\alpha / \beta = 2 D_{PEO} / \pi P \approx 0, \text{ 왜냐하면 } P \gg D_{PEO} \quad (15-2)$$

PEO의 누적방출량은 간단하게 식 (16)과 같이 된다.

$$Q_{peo} \cong \alpha \sqrt{t} \quad (16)$$

$A_{m/w}$ 는 매트릭스가 초기에 수분과 접촉하고 있던 면적이고, $\Delta A_{m/w}(t)$ 는 PEO의 침출에 의해 생성되는 Matrix/Water 계면의 면적이므로 PEO의 누적침출량 Q_{PEO} 에 비례한다.

$$\Delta A_{m/w} \cong \alpha' \sqrt{t} \quad t < t_0 \quad (17-1)$$

$$\Delta A_{m/w} \cong \alpha' \sqrt{t_0} \quad t \geq t_0 \quad (17-2)$$

$$Q_D = \int N_D (A_{m/w} + \Delta A_{m/w}) dt \\ = \int_0^{t_0} \kappa_1 t^{-1/2} (A_{m/w} + \alpha' \sqrt{t}) dt = \kappa_1 \sqrt{t} (2 A_{m/w} + \alpha' \sqrt{t}) \quad t < t_0 \quad (18-1)$$

$$Q_D = Q_D(t_0) + Q_D(t - t_0) \\ = Q_D(t_0) + \int_{t_0}^t \kappa_1 t^{1/2} (A_{m/w} + \alpha' \sqrt{t_0}) dt \\ = \kappa_1 \sqrt{t_0} (2 A_{m/w} + \alpha' \sqrt{t_0}) + 2 \kappa_1 (\sqrt{t} - \sqrt{t_0}) (A_{m/w} + \alpha' \sqrt{t_0}) \quad t \geq t_0 \quad (18-2)$$

비례누적 방출량 %Q는 $Q / (0.5 A_{m/w} \cdot d \cdot C_D)$ 가 된다. $0.5 A_{m/w} \cdot d$ 는 매트릭스의 부피이다.

$$\% Q_D = \kappa_1' \sqrt{t} (1 + \alpha'' \sqrt{t}) \quad t < t_0 \quad (19-1)$$

$$\%Q_D = k_1' \sqrt{t_0} (1 + \alpha'' \sqrt{t_0}) + k_1' (\sqrt{t} - \sqrt{t_0}) (1 + \alpha'' \sqrt{t_0}) \quad t \geq t_0 \quad (19-2)$$

$$\alpha'' = 2\alpha' / A_{m/w}, \quad k_1' = 4k_1 / (d \cdot C_D) = 4D_D^{1/2} / (\sqrt{\pi} \cdot d)$$

여기서 α' 는 $A_{m/w}$ 에 비례하는 값이므로 α'' 는 실제로는 $A_{m/w}$ 에 무관하다. 따라서 비례누적방출속도에 영향을 주는 매트릭스의 치수인자는 두께가 된다.

식 (19)에서 $k_1' \sqrt{t}$ 항은 매트릭스로부터 약물방출량중 초기 계면으로의 분율이므로 순수한 PCL매트릭스의 방출거동으로부터 구할 수 있으며, α'' 는 매트릭스로부터 PEO의 침출에 의한 계면의 확장을 반영하는 상수로서 실험적으로 구한다. t_0 는 PEO의 방출이 지속되는 시간이므로 PEO/PCL 블렌드에서 PEO의 방출거동에서 구할 수 있다.

결국 PCL/PEO 블렌드에서 초기의 한시점의 방출량을 알면 시간에 따른 방출 거동을 예측할 수 있다. k_1' 을 PCL 매트릭스에서의 p-NA의 방출거동을 시간의 제곱근에 대해 plot한 Fig. 7에서 구하면, 0.126/d(d는 필름의 두께, mm)이며 유도시간(induction time)의 제곱근($t_1^{0.5}$)은 0.64였다. PEO의 방출거동은 Fig. 8에서 볼 수 있듯이 유도시간이 없이 $t^{1/2}$ 에 비례하는데 이는 약물의 pore내 확산계수 D_D' 보다 침식 속도상수 P가 매우 크기 때문이다. 그러나 시간이 경과함에 따라 방출 속도가 둔화되는 것은 매트릭스 내부에 접근할 수록 침식단계가 영향을 주는데 기인한다. 식 (19)에 유도시간을 고려하여 수정하면 아래와 같다.

$$\%Q_D = k_1' (\sqrt{t} - \sqrt{t_1}) (1 + \alpha'' \sqrt{t}) \quad t < t_0 \quad (20-1)$$

$$\%Q_D = \%Q_D(t_0) + k_1' (\sqrt{t} - \sqrt{t_0}) (1 + \alpha'' \sqrt{t_0}) \quad t \geq t_0 \quad (20-2)$$

$$\alpha'' = 2\alpha' / A_{m/w},$$

$$k_1' = 4k_1 / (d \cdot C_D) = 4D_D^{1/2} / (\sqrt{\pi} d)$$

누적 방출량과 방출 시간이 비교적 선형적인 관계를 갖기 위해서는 PEO 상의 침출로 인한 유효계면 확대가 PCL상에서의 약물 방출 기간중 지속되는 것

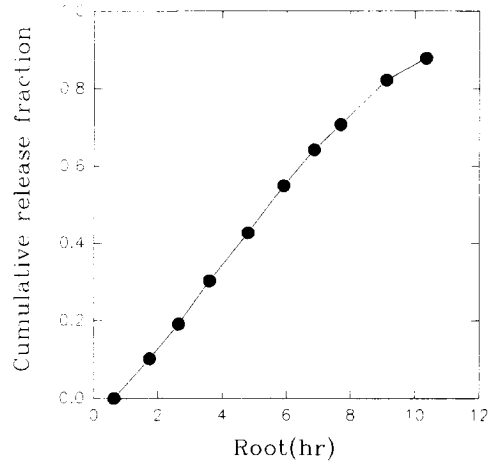


Fig. 7. Fractional cumulative release vs. square root of time from PCL(100%) matrix.

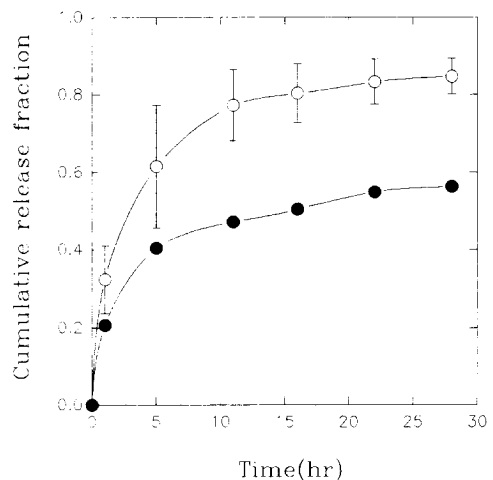


Fig. 8. Cumulative release of PEO from PCL/PEO blend matrices : ● : PEO/PCL/BCP(20/80/2), ○ : PEO/PCL/BCP(30/70/3), PEO/PCL/BCP(40/60/4), PEO/PCL/BCP(50/50/5).

이 바람직하다. PEO가 초기에 침출될 경우 유효 확산계면 확대에 의한 zeroth order kinetic 거동이 초기에만 얻어지며, 지나치게 느릴 경우에는 방출 거동에 영향을 주지 못하기 때문이다. 또한, 본 실험에서 사용한 혼합 매트릭스의 pseudo-zeroth order 방출거동을 가능하게하는 요소는 블렌드에서 PEO의 침출속도가 약물보다 빨라서 PEO의 방출이 끝난 이

Poly(ethylene oxide)/poly(ϵ -caprolactone) 혼합 매트릭스로부터
Pseudo Zeroth Order Kinetic에 의한 약물 방출 조절

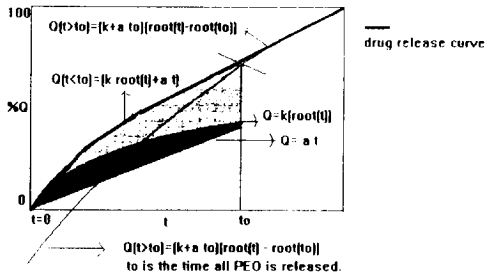


Fig. 9. Schematic diagram of pseudo-zeroth order release of model drug from PEO/PCL blend matrix.

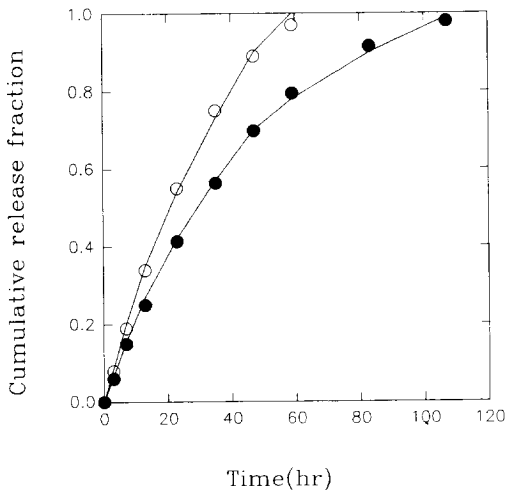


Fig. 10. Fractional cumulative release vs. time from PCL/PEO blends matrices. solid line : predicted for PEO/PCL/BCP(50/50/5)matrix, $\circ$: 1.4 mm thickness $\bullet$: 1.8 mm thickness ; observed.

후에는 다시 시간의 제곱근에 비례하게되나 이때는 비례상수가 초기보다 크게 증가하여 겉보기 방출거동은 zeroth-order에 근접하기 때문이다. 이를 Fig. 9에서 도식적으로 나타내었다.

Fig. 4에서 30~50% PEO 조성영역에서 방출속도가 PEO함량에 따라 크게 달라지지 않는 것은 PEO의 함량이 증가할 수록 주사현미경사진에서 볼 수 있듯이 PEO의 domain이 커지므로 유효계면의 면적이 비슷하기 때문인 것으로 보인다.

Fig. 10은 식 (20)에서 예측한 방출거동과 실제 방출량을 비교하였는데 대체로 근사한 것으로 나타났다. 또한 비례누적 방출량이 두께에 반비례하는

것으로 확인되어 방출기간을 결정할 수 있는 중요한 파라미터가 될 것이며 매트릭스내 약물의 농도에 따라 약물의 방출량을 조절할 수 있을 것이다.

결론

본 연구를 통하여 PEO/PCL 블렌드를 지효성 약물의 매트릭스로 사용할 경우 PEO의 선택적인 침출로 인해 생성된 공극의 형성은 PCL/water의 계면을 확대시킴으로 종전의 지방족 폴리에스터 매트릭스에서 확산에 의해 $\%Q \propto t^{1/2}$ 의 비례관계가 zeroth order kinetic인 $\%Q \propto t$ 에 근접할 수 있음이 실험과 방출식의 유도로 확인되었다.

위와같은 효과를 거두기 위해서는 PEO와 PCL이 서로 연속상을 이루어야하며 PEO의 분율이 30% 이상의 조성 영역을 가져야 한다. 실험에서 검토한 PEO/PCL(30/70~50/50)의 범위에서는 방출 속도의 큰변화는 발견할 수 없었다. 또한 방출기간을 결정하기 위해서는 매트릭스의 두께를, 방출량을 조절하기 위해서는 매트릭스내 약물의 조성을 결정하여야 한다.

감사의 글 : 본 연구는 한국과학재단 지원(과제번호 923-1000-001-2)에 의해 수행되었으며 polycaprolactone을 제공하여 주신 다리무역에 감사드립니다.

참고 문헌

1. W. J. Bailey in David A. Tirrell ed, "Macromolecules as Drug and as Carriers for Biologically active materials", pp. 42-49, The N. Y. Academy of Science, N. Y. (1985).
2. W. D. Rhine, D. S. T. Hsieh and R. Langer, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 265 (1980).
3. R. Langer, H. Brem and D. Tapper, *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 267 (1981).
4. J. Heller, *Biomater.*, **1**, 1 (1980).
5. J. Heller et. al., *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.*, **18**, 617 (1980).

6. C. V. Benedict, *J. Apply. Polym. Sci.*, **28**, 327 (1983).
7. S. Huang in H. Mark ed., "Encyclopedia of Polymer Science and Technology", Vol. 2, pp 237-257, Wiley-Interscience, New York (1989).
8. I. Tabushi et. al., *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed*, **13**, 447 (1975).
9. N. N. Greham, *Br. Polym. J.*, **10**, 260 (1978).
10. J. M. Vergnaud, "Liquid Transport Process in Polymeric Materials", pp 221-353, Prentice Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey (1991).
11. G. Liversidge, M. Nair and J. Tan, Research Proposal on "Parental Polymeric Nanoparticulate Drug Delivery" Presented to the Sterling Drug Company, March 17 (1988).