Journal of the Korean Crystal Growth and Crystal Technology
Vol. 21, No. 6 (2011) 240-245

Intercalation behavior study of ibuprofen/clay organic-inorganic nanocomposites as drug release system

Bong-Seok Choi, Dong-Hyun Kim, Tae-Wan Kim, Heoyng-Ho Jin, Hong-Chae Park and Seog-Young Yoon†
School of Materials Science Engineering, Pusan National University, Busan 609-735, Korea
(Received October 28, 2011)
(Revised November 15, 2011)
(Accepted November 18, 2011)

Abstract This research focused on the intercalation behavior of recrystallized ibuprofen into clay as a sustained release drug carrier. The intercalation behaviors of ibuprofen were determined by X-ray diffraction (XRD) and thermogravimetric analysis (TGA). The basal spacing (d_{001}) of clay increased from 1.2 nm to 1.5 nm by ibuprofen molecules. The segmental motion effect of ibuprofen into the clay interlayer spacing also increased the thermal stability of the ibuprofen/clay nanocomposites. The in vitro drug release results of nanocomposites showed that ibuprofen was released from clay steadily.
Key words Clay, Intercalation, Ibuprofen, Nanocomposites

약물 방출 시스템으로서 이부프로펜/클레이 유-무기 나노복합체의 층간삽입 거동 연구

최봉석, 김동현, 김태완, 진형호, 박홍채, 윤석영†
부산대학교 재료공학부, 부산, 609-735
(2011년 10월 28일 접수)
(2011년 11월 15일 심사완료)
(2011년 11월 18일 게재확정)

요 약 본 연구는 지속적 약물방출 전달체로서의 클레이 내의 재결정화 된 이부프로펜 층간삽입 거동에 대해 주안점을 두었다. 이부프로펜의 층간삽입 거동은 X-선 회절 및 열 중량 분석을 통해 확인하였다. 클레이의 기저 공간은 이부프로펜 분자에 의해 1.2 nm에서 1.5 nm까지 증가하였다. 또한 클레이 내부 공간 층에 존재하는 이부프로펜의 부분 운동은 이부프로펜/클레이 나노복합체의 열적 안정성을 증가시켰다. 나노복합체의 in vitro 약물방출 결과는 이부프로펜이 클레이로부터 일정하게 방출됨을 보였다.

1. 서 론

이부프로펜(ibuprofen, α-methyl-4-(2-methylpropyl)-benzene acetic acid)은 일반적으로 류마티즈 관절염을 치료하는데 사용되는 중요한 비스테로이드성 소염진통제이다. 그러나 이러한 약물의 부적절한 사용(예; 장기복용 및 과량복용)은 위장, 중추신경계, 궤양유발의 영향을 줄 수 있어 종종 제한이 되고 있다[1-3]. 이러한 문제를 해결하기 위해 약물 방출을 제어할 수 있는 약물제형 시스템 개발이 연구 중이며, 특히 약물제형 중 서방성 제제로서 더욱 진보된 제형인 SDRS(sustained drug release system)에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 일반적인 서방성제제로서 마이크로캡슐화, 매트릭스제형, 펠렛형 등이 응용 연구되고 있다[4, 5].

자연에 풍부하게 존재하는 클레이(clay)는 경제적 측면에서 매우 유용한 물질이며 우수한 기계적 성질 및 내화학성을 부여하기 때문에 다양한 용도로 응용되고 있다. 대표적인 클레이 중 하나인 몬모릴로라이트(MMT, montmorillonite)는 2개의 4면체 층 사이에 8면체 층이 연결되어 있어 하나의 단일층을 형성하고 있으며, 각 층들 간의 공간은 0.96 nm 크기의 간격을 가지고 있다. 이러한 공간을 소위 내부의 층(혹은 interlayer)라고 하며, 각각의 층 사이에는 약한 반데르발스인력으로 인하여 간격을 유지하고 있다. MMT의 구조는 4면체의 각 층에는

†Corresponding author
Tel: +82-51-510-2487
Fax: +82-51-512-0528
E-mail: syy3@pusan.ac.kr

www.kci.go.kr

Si^{4+} 이온이 존재하고 8면체의 층에는 동종치환(isomorphous substitution)으로 Al^{3+}, Mg^{2+} 또는 Fe^{2+}로 치환되어 음전하를 띄게 되는데 이것은 내부의 층에 존재하는 Na, Ca, Li, Mg과 같은 금속 양이온에 의해 상쇄됨으로써 전하의 균형을 이루고 있다[6].

최근 세라믹 및 금속으로 대변되는 무기재료와 저분자 유기 화합물, 천연 및 합성 고분자 등의 유기재료가 조합된 유무기 나노복합체 소재는 각각의 독립적인 소재에서는 기대하기 힘든 물성 및 기능을 발현할 수 있다는 점에서 바이오소재로 각광 받고 있다[7-10]. 특히 생체고분자와 같은 유기재료를 clay 층간에 삽입시켜 유기재료의 고유특성을 향상시킬 수 있는 유무기 나노복합체에 관한 연구가 진행되고 있는 가운데, 층상 나노복합체 구조를 응용하여 약물방출 조절을 하기 위한 다양한 시도가 이루어지고 있다[11-19]. 이러한 나노복합체 약물전달 시스템은 층상구조를 가지는 클레이에 약물을 층간 삽입시킴으로서 약물의 지속적인 방출 효과를 준다고 보고되고 있다[20].

본 연구에서는 소염진통제 약물인 이부프로펜을 클레이에 층간삽입 시켜 유무기 나노 나노복합체를 구현하였고, 이부프로펜 투입량을 조절하여 층간삽입 거동을 조절하였다. 제조된 이부프로펜/클레이 나노복합체는 최종적으로 약물방출 실험을 통해 지속적인 약물전달 시스템으로서의 효과를 확인하였다.

2. 실험방법

이부프로펜/클레이 유무기 나노복합체 합성방법을 Fig. 1에 나타내었다. 본 연구에 있어 이부프로펜/클레이 유무기 나노복합체를 제조하기 위해 출발물질로 이부프로펜(ibuprofen) 순수분말(Sigma-Aldrich)과 Na^+ MMT(Clay) 분말(Southern Clay Products)을 사용하였다. 먼저 0.1 M NaOH 수용액 40 m*l*에 다양한 첨가량(0.01 g, 0.03 g, 0.05 g, 0.07 g, 0.1 g, 0.2 g)의 이부프로펜 분말을 넣고 50°C에서 24시간 동안 유지 시켰고, 0.4 g의 클레이 분말을 이부프로펜 용액에 첨가하여 10초 간격으로 5회 초음파를 이용하여 분산시킨 후, 50°C에서 1~24시간 동안 magnetic stirrer를 이용하여 일정하게 교반하였다. 제조된 혼합물은 원심분리기를 이용하여 3500 rpm에서 30분 동안 원심분리 하여 침전물과 부유물을 따로 분리하였다. 분말형태를 구현하기 위해 침전물은 액체질소를 이용한 동결과정과 동결건조기를 이용하여 48시간 동안 충분히 건조하였다.

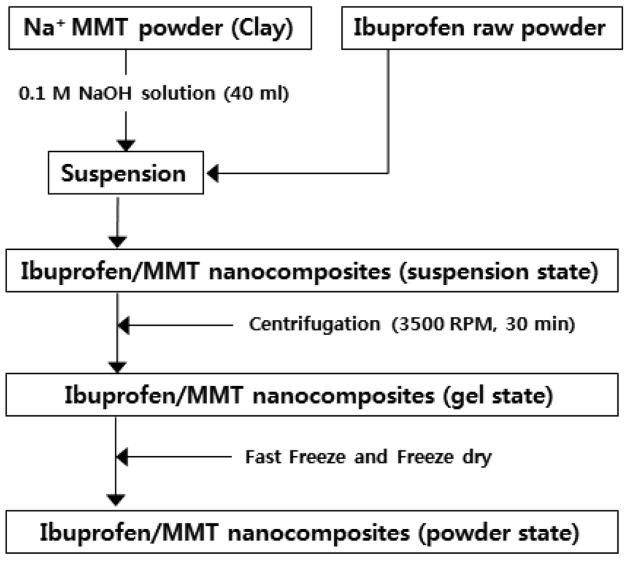

Fig. 1. The flowchart of experimental procedure.

얻어진 나노복합체 분말은 이부프로펜의 층간삽입을 확인하기위해 XRD(D/max-IIA, Rigaku), TGA(DTG-60H, SHIMADZU)로 특성 분석하였다. XRD 측정 조건은 30 kV, 25 mA의 Ni필터로 단색화한 CuK_α선이고 Sc 계수관을 이용하여 1°/min의 주사속도로 회절강도를 측정하였다[17]. TGA 측정 조건은 아르곤분위기 하에서 실온에서 1000°C까지 분당 10°C씩 올려 측정하였다. 나노복합체의 약물방출 특성은 자외선 흡수량을 측정하여 분석하였다. 이때, 이부프로펜의 고유 특정 파장 값(λ_{max} = 264 nm)을 고정하여 시간에 따른 약물 방출 거동을 확인하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 이부프로펜/클레이 유무기 나노복합체 합성 및 동결건조의 영향

이부프로펜/클레이 첨가량의 비율을 0.2로 고정하여 제조한 시편의 XRD 결과를 Fig. 2에 나타내었다. XRD 분석으로 시편의 결정구조의 변화를 관찰한 결과, 순수한 클레이의 X-선 회절된 (001)면 피크 위치가 이부프로펜과의 반응 후 저각으로 미약하게 이동함을 알 수 있었다. 또한 나노복합체의 클레이 (001)면 피크의 결정화도는 순수한 클레이보다 상대적으로 떨어짐을 알 수 있었다. 이러한 거동은 앞선 연구결과에서 일반적인 생체고분자/클레이 복합체[18]의 X-선 회절 패턴 결과와 달리 이부프로펜 단분자들이 클레이에 층간삽입 되어져 나타나는 현상이다[17]. 또한 나노복합체의 클레이 (001)면 피크의 결정화도 감소는 클레이 (001)면과 이부프로펜 분자들과의 불규칙한 결합에 의해 생긴 것이라 사료된다. 이부프로펜/클레이 유무기 나노복합체의 XRD 분석에 있어 특이한 점은 4.09° 부근에서 X-선 회절 된 피크의

www.kci.go.kr

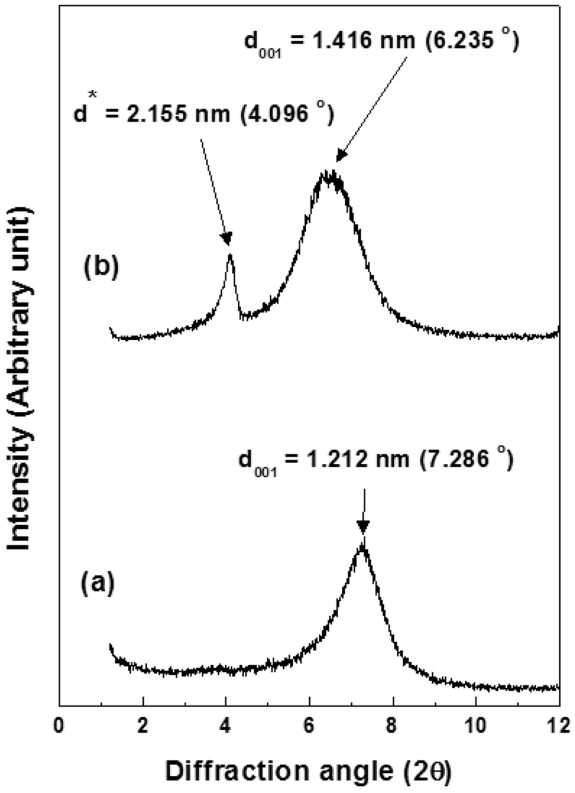

Fig. 2. XRD patterns of (a) pure clay and (b) ibuprofen/clay nanocomposites.

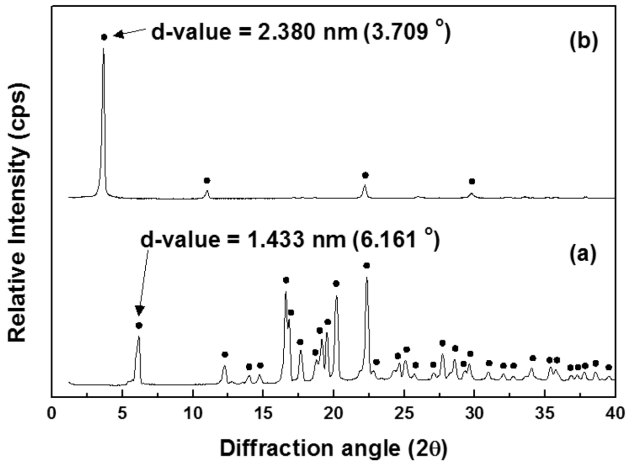

Fig. 3. XRD patterns of (a) ibuprofen raw powder and (b) recrystallized pure ibuprofen.

결정화도가 클레이 (001)면 피크보다 높은 새로운 피크가 관찰되었다. 이러한 회절 현상을 확인하기위해 출발물질인 이부프로펜 분말 및 이부프로펜 용액을 동결건조한 시편을 XRD 측정한 결과, 이부프로펜 용액이 동결과정에 의해 생성된 재결정화된 이부프로펜 피크로 확인되었다. 이러한 결과를 Fig. 3에 나타내었다.

이부프로펜/클레이 유무기 나노복합체의 형상을 관찰

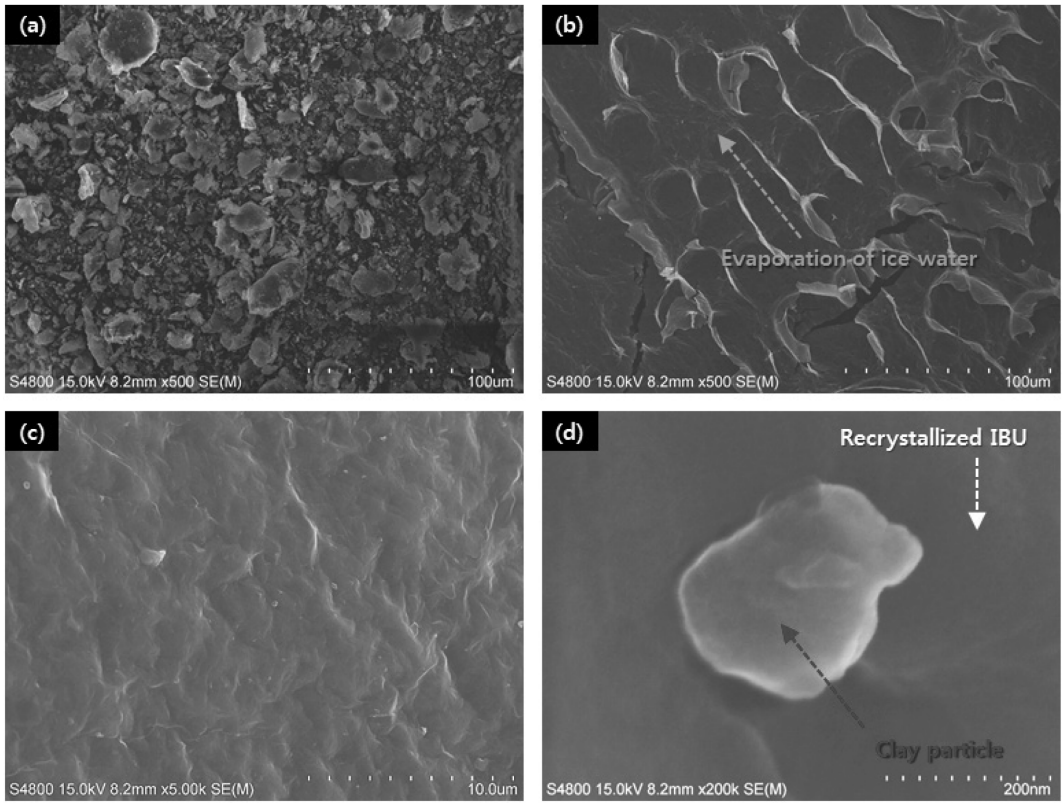

Fig. 4. SEM results of (a) pure clay and (b, c, and d) ibuprofen/clay nanocomposites.

www.kci.go.kr

한 결과를 Fig. 4에 나타내었다. Fig. 4(a)는 순수한 클레이 분말의 미세구조를 나타낸 결과이다. Fig. 4(b)는 동결건조 후 나노복합체 시편의 파단면을 나타낸 결과이며, 이부프로펜 용액의 동결 후 생성된 얼음결정이 승화되어 생긴 공간이 한쪽 방향으로 정렬되어 있음을 확인할 수 있었다. 또한 Fig. 4(c)와 (d)는 나노복합체의 표면을 확대하여 관찰한 결과이며, 0.5 μm 미만의 작은 클레이 입자들도 관찰 되었다.

3.2. 이부프로펜 첨가량 변화에 따른 클레이 (001)면의 층간거리 거동 및 이부프로펜의 재결정화

이부프로펜 첨가량 변화에 따른 이부프로펜/클레이 유무기 나노복합체의 클레이 (001)면의 층간거리 거동을 관찰한 결과를 Fig. 5에 나타내었다. 이때 첨가된 클레이의 양은 고정하였고, 반응시간은 12시간 유지 하였다. Fig. 5(b)에서와 같이 이부프로펜 첨가된 클레이 복합체의 이부프로펜/클레이의 비가 0.025에서 0.175 증가함에 따라 클레이의 (001)면의 층간거리는 증가하는 경향을 나타내었다. 이는 약물인 이부프로펜이 클레이의 층간에 삽입되어 나타나는 현상이다[17]. 이부프로펜/클레이의 비가 0.250, 0.500인 경우에 Fig. 5(a)의 결과에서 보여

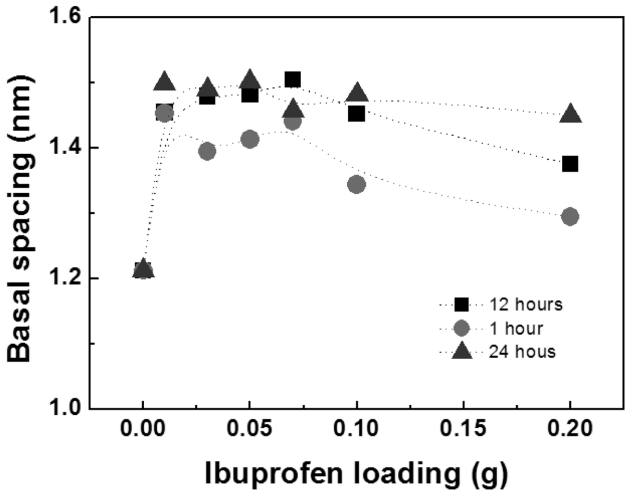

Fig. 6. Intercalation behaviors of ibuprofen/clay nanocomposites with different reaction time and contents of ibuprofen.

지듯이 이부프로펜의 과량 첨가는 동결 시 생성되는 이부프로펜의 재결정화로 인해 X-선 결정회절 피크강도가 증가한 것으로 판단되어진다. Fig. 5(b)의 결과에서 면간거리 또한 순수히 클레이 보다는 증가하였지만 과량의 약물이 첨가된 경우 적정량 약물 첨가에 비하여 감소하는 경향을 나타낸 것과 일치한다[21].

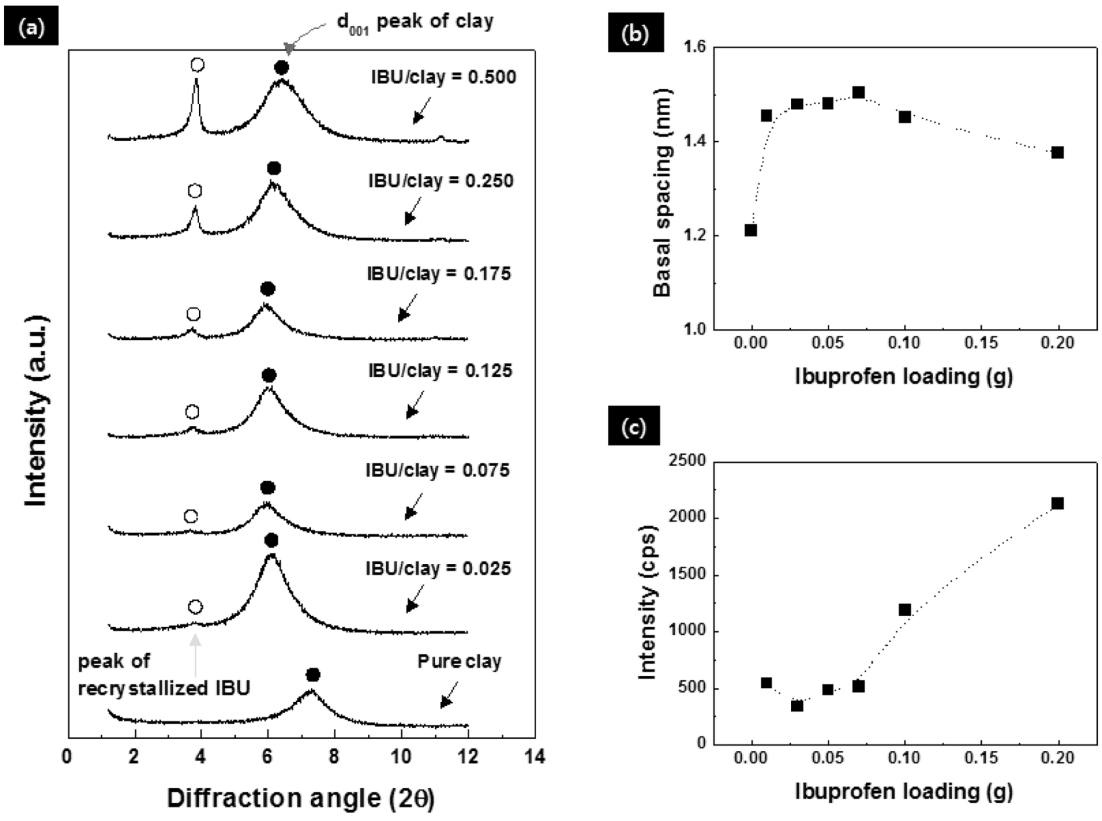

Fig. 5. (a) XRD patterns of ibuprofen/clay nanocomposites with different contents of ibuprofen, (b) d_{001} values of clay, and (c) peak intensity of recrystallized IBU.

www.kci.go.kr

3.3. 반응시간에 따른 클레이 (001)면의 층간거리 변화 거동

반응시간에 따른 이부프로펜/클레이 유무기 나노복합체의 클레이 (001)면의 층간거리 변화 거동을 관찰한 결과를 Fig. 6에 나타내었다. 이때 클레이의 첨가량 변화는 Fig. 5의 결과와 동일하게 실시하였다. 1시간 반응한 시편은 이부프로펜 첨가량이 증가함에 따라 클레이 (001)면 층간거리가 급격하게 증가하다가 다시 감소하였고, 24시간 반응한 시편은 Fig. 5(b)의 결과와 비슷하나 긴 반응시간으로 인하여 나노복합체의 클레이 (001)면 층간거리는 상대적으로 증가되었다. 이는 이부프로펜의 층간삽입 거동이 물 분자에 의한 클레이의 층간 팽윤(swelling) 거동과도 연계된다고 판단되어진다[22-24].

3.4. 층간 삽입된 이부프로펜의 열적 특성평가

제조된 이부프로펜/클레이 유무기 나노복합체의 열적 특성을 확인하기 위해 TGA 측정 결과를 Fig. 7에 나타내었다. 나노복합체의 열 중량 감소 거동은 450°C 부근에서부터 순수한 이부프로펜 열 중량 감소보다 현격히 저하됨을 알 수 있었다. 이러한 경향은 고분자/클레이 나노복합체의 열 중량 감소 거동과 비슷한 양상이며, 층간 삽입된 이부프로펜의 열적 부분 운동(thermal segment motion)으로 인한 현상이라 판단되어진다. 또한 순수한 클레이의 열 중량 감소 곡선은 2개의 뚜렷한 단계를 보여줬다. 첫 번째, 48~100°C에서 약 8 % 정도의 중량 감소는 클레이 층간에 위치한 물 분자의 증발로 인해 발생한 것이라 판단되며, 490~700°C에서의 두 번째 무게 감소는 구조상의 건조로 인해 발생한다고 사료된다[25].

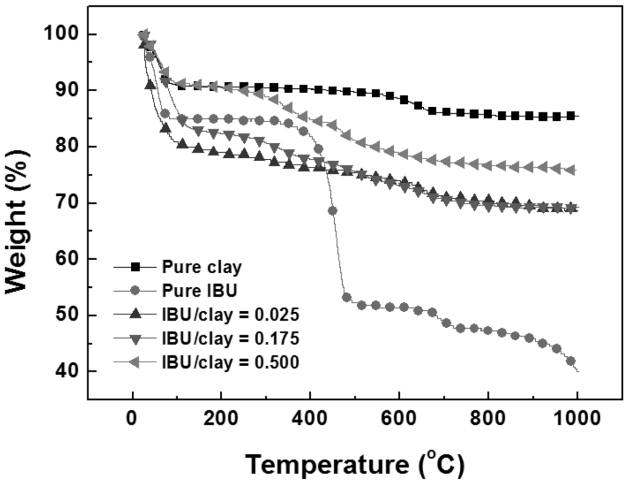

Fig. 7. TGA curves of clay, ibuprofen and ibuprofen/clay nanocomposites.

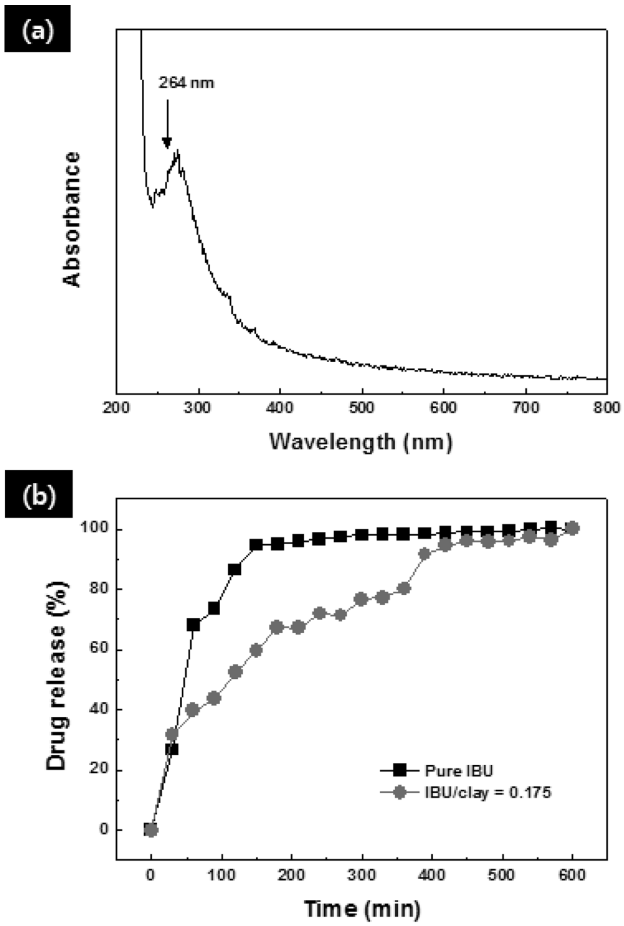

Fig. 8. (a) UV-vis spectra of ibuprofen and (b) release profiles of ibuprofen from ibuprofen/clay nanocomposites.

3.5. 이부프로펜/클레이 유무기 나노복합체의 약물방출 결과

이부프로펜/클레이 유무기 나노복합체에서 이부프로펜의 방출 거동을 Fig. 8에 나타내었다. 일반적으로 약물 방출 속도는 배지의 pH 및 온도에 의존하므로 인공장액 조건(pH = 7.4, 36.5°C)에서 in-situ 방식으로 30분 간격으로 측정하였다. UV-vis 측정을 통하여 Fig. 8(a)에서와 같이 이부프로펜의 흡광도가 264 nm임을 관찰하였다. 이 결과를 바탕으로 이부프로펜의 약물방출 거동을 Fig. 8(b)에 나타내었다. Fig. 8(b)의 결과에서 보여지듯이, 순수한 이부프로펜의 약물방출 거동은 측정이 시작됨과 동시에 높은 방출 속도를 보였으며, 측정시작 후 120분이 경과한 후 평형상태의 방출거동을 보였다. 이와 반면, 이부프로펜/클레이 유무기 나노복합체의 약물 방출 거동은 순수한 이부프로펜 약물보다 상대적으로 서서히 진행됨을 알 수 있었다. 이는 이부프로펜/클레이 유무기 나노복합체가 약물전달 시스템에서 있어서 지속적 약물 방출 능력을 가지는 것이라고 판단할 수 있다.

www.kci.go.kr

4. 결 론

본 연구에서는 이부프로펜/클레이 유무기 나노복합체를 용액법과 동결건조 방식을 이용하여 제조하였다. 이부프로펜 약물의 클레이 층간 삽입 거동은 X-선 회절 분석으로 측정한 결과, 출발물질의 첨가량 비율 및 반응시간에 따라 변화가 있음을 확인하였다. 이는 이부프로펜의 층간 삽입 정도에 따라 이부프로펜/클레이 유무기 나노복합체의 열적 특성이 달라짐을 의미한다. 이러한 결과는 이부프로펜의 약물 방출 속도 결과와도 일치 한다고 판단된다. 따라서 경구용 약물전달체로서의 클레이는 이부프로펜의 지속적 약물 운반체로 사용할 수 있다고 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2011년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 기초연구사업 지원을 받아 수행된 것임 (No. 2011004650). 또한 이 논문은 2011년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 20110027521).

참 고 문 헌

[1] M.M. Wolfe, “Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs”, New Engl. J. Med. 340 (1999) 1888.
[2] H. Schott, Rheology, A.R. Gennaro, Editor, Remington's Pharmaceutical Science, (18th edn), Mack, Easton, Pennsylvania (1990).
[3] A.I. Arida, B. Amoro, M. Jaghbir, M. Elalem, R. Sabri and R. Abuzeid, “Development of sustained-release ibuprofen microspheres using solvent evaporation technique”, Arch. Pharm. 332 (1999) 405.
[4] M. Adachi, H. Sakamoto, R. Kawamura, W. Wang, K. Lmai and Y. Nomura, “Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oxidative stress in cancer cells”, Histol Histopathol 4 (2007) 437.
[5] M.C. Branco and J.P. Schneider, “Self-assembling materials for therapeutic delivery”, Acta Biomaterialia 5 (2009) 817.
[6] S. Bourbogot, J.W. Gilman and C.A. Wilkie, “Kinetic analysis of the thermal degradation of polystyrene-montmorillonite nanocomposite”, Polym. Degrad. Stab. 84 (2004) 483.
[7] X. Wang, D. Yumin and J. Luo, “Biopolymer/montmorillonite nanocomposite: preparation, drug-controlled release property and cytotoxicity”, Nanotechnology 19 (2008) 065707.
[8] D. Depan, A.P. Kumar and R.P. Singh, “Design and evaluation of controlled drug delivery system of buspirone using”, Acta Biomater. 5 (2009) 93.
[9] L. Zheng-Rong, Y. Furong and V. Anagha, “Polymer platforms for drug delivery and biomedical imaging”, J. Control. Release 122 (2007) 269.
[10] S.S. Ray and B. Mosto, “Biodegradable polymers and their layered silicate nanocomposites: In greening the 21st century materials world”, Prog. Mater. Sci. 50 (2005) 962.
[11] V. Ambrogi, L. Perioli, M. Ricci, L. Pulcini, M. Nocchetti, S. Giovagnoli and C. Rossi, “Eudragit and hydrotalcite-like anionic clay composite system for diclofenac colonic delivery”, Micropor. Mesopor. Mater. 115 (2008) 405.
[12] L. Bingxin, H. Jing, D.G. Evans and X. Duan, “Enteric-coated layered double hydroxides as a controlled release drug delivery system”, Int. J. Pharm. 287 (2004) 89.
[13] C.D. Nunes, P.D. Vaz, A.C. Fernandes, P. Ferreira, C.C. Roma and M.J. Calhorda, “Loading and delivery of sertraline using inorganic micro and mesoporous materials”, Eur. J. Pharm. Biopharm. 66 (2007) 357.
[14] J.K. Park, Y.B. Choy, J.M. Oh, J.Y. Kim, S.J. Hwang and J.H. Choy, “Controlled release of donepezil intercalated in smectite clays”, Int. J. Pharm. 359 (2008) 198.
[15] J.M. Oh, T.T. Biswick and J.H. Choy, “Layered nanomaterials for green materials”, J. Mater. Chem. 19 (2009) 2553.
[16] H. Zhang, K. Zou, S. Guo and X. Duan, “Nanostructural drug-inorganic clay composites: Structure, thermal property and in vitro release of captopril-intercalated Mg-Al-layered double hydroxides”, J. Solid State Chem. 179 (2006) 1792.
[17] G.V. Joshi, B.D. Kevadiya, H.A. Patel, H.C. Bajaj and R.V. Jasra, “Montmorillonite as a drug delivery system: Intercalation and in vitro release of timolol maleate”, Int. J. Pharm. 374 (2009) 53.
[18] X. Wang, D. Yumin, J. Luo, B. Lin and J.F. Kennedy, “Chitosan/organic rectorite nanocomposite films: Structure, characteristic and drug delivery behaviour”, Carbohyd. Polym. 69 (2007) 41.
[19] S.R. Levis and P.B. Deasy, “Use of coated microtubular halloysite for the sustained release of diltiazem hydrochloride and propranolol hydrochloride”, Int. J. Pharm. 253 (2003) 145.
[20] A. Valeria, F. Giuseppe, G. Giuliano and P. Luana, “Intercalation compounds of hydrotalcite-like anionic clays with antiinflammatory agents-I Intercalation and in vitro release of ibuprofen”, Int. J. Pharm. 220 (2001) 23.
[21] T. Takahashi and M. Yamaguchi, “Host-guest interaction between swelling clay mineralsand poorly water-soluble drugs. 1: Complex formation between a swelling clay mineral and griseofulvin”, J. Incl. Phenom. Macro. 10 (1991) 283.
[22] S. Karaboni, B. Smith, W. Heidug, J. Urai and E. van Oort, “The swelling of clays: Molecular simulations of the hydration of montmorillonite”, Science 271 (1996) 1102.
[23] E.S. Boek, P.B. Convey and N.T. Skipper, “Monte carlo molecular modeling studies of hydrated Li-, Na-, and K-smectites: Understanding the role of potassium as a clay swelling inhibitor”, J. Am. Chem. Soc. 117 (1995) 12608.
[24] N.T. Skipper, K. Refson and J.D.C. McConnell, “Computer simulation of interlayer water in 2:1 clays”, J. Chem. Phys. 94 (1991) 7434.
[25] C.S. Hutchison, Laboratory Handbook of Petrographic Techniques, McGraw-Hill Book Co, New York (1973).

www.kci.go.kr