

# 체내 약물 전달을 예측하는 수학 모델

## : 투입 약물 Dependent mathematical model

5조

강유민 노희애 위은수 이지영

### 1. 활동 동기

필자들은 타 산업 분야에 수학적 모델이 적용되는 주제에 대해 깊이 탐구하고 싶었다. 제안되었던 주제들 중, 체내 약물 전달을 수학적 모델을 이용하여 예측하는 것에 관련된 주제가 흥미로워 해당 주제를 선택하였다.

### 2. 활동 내용

#### I. Intro

Drug delivery란 원하는 target tissue 나 cell 등에 원하는 기간만큼, 원하는 양의 약물을 투입 및 유지하는 biotechnology system 이다. Drug delivery system 의 효과를 예측하거나 물리량을 측정하기 위해선 quantitative analysis 가 이루어져야 한다. 이를 위해 dissolution, release rate 등을 변수로 mathematical model을 수립하였다. 필자들은 이 예측 model 중 dependent mathematical model, 그 중에서도 Higuchi, Koreemeyer-Peppas, Weibull model 에 대해 탐구를 진행하였다. 이 뿐 아니라 기본적인 Drug delivery 와 release kinetics 와 관련된 과학 이론들도 공부 후 아래 설명해놓았다.

#### II. Drug delivery & Release kinetics

##### i. Drug delivery

Drug delivery, 그 중 필자들이 탐구한 mathematical model이 주로 쓰이는 drug delivery 는 nanoparticle을 이용한 방식이다. 이는 Drug 와 capsule 이나 magnetic nanoparticle 과 같은 solid dosage form 이 융합된 (주로 drug 가 solid dosage form 내부에 저장된 형태이다.) 상태로 체내로 투입된다. 체내 투입 후 체액의 entry 가 dosage form 의 기존 charge를 변화시켜 dosage form 의 discharge 를 유도한다. 체액이 dosage form 의 inner layer 에 도달하면 drug particle 이 dosage form 의 surface 로 이동한 후 surface에서 target tissue 등으로 이동한다.(Figure(1) 참조.) Mathematical model 이 집중하는 단계는 마지막의 inner layer에서 surface, surface에서 target 지점으로 drug 의 이동이다.

##### ii. Release kinetics

Drug delivery mathematical model을 정립하기 위해선 release kinetics를 기반으로 해야한다. Drug delivery 에 사용되는 release mechanism 은 크게 3가지: dissolution, diffusion, solution flow control 이 있다. Dissolution 은 dosage form polymer 와 drug 가 함께 농도차를 기반으로 확산하는 형태, Diffusion 은 drug 만 확산하는 형태의 mechanism 이다. Flow control 은 외부의 체액의 진입의 영향으로 drug 이 역방향으로

이동하는 원리이다. Drug 의 종류나 그 외 요소들에 따라 다르겠지만 주로 사용하는 mechanism 은 diffusion 이다.

이때 diffusion 은 t에 대한 release exponent, 즉 dynamics 속도에 따라 Fickian, non Fickian diffusion, 그리고 Case 2, Super case 2 transport 으로 나눌 수 있다. (Table(1)참조.) Fickian diffusion 은 침투제가 simple gases, small diameter molecular solvents, 매우 저온과 침투제 활성에서 partial solvent 인 glassy system에서 주로 관찰되는 diffusion이고, Case 2 transport는 침투제 평형 농도에서 외부 swollen shell을 관통하지 않는 glassy core로부터 분리하는 날카로운 경계에서 발생하는 응력 유도 완화에 의해 완전히 제어될 때 발생한다. 이와 같이 초기 release 속도에 따라 transport 의 종류가 정해지고 어떤 function을 사용해야 하는지가 정해진다.

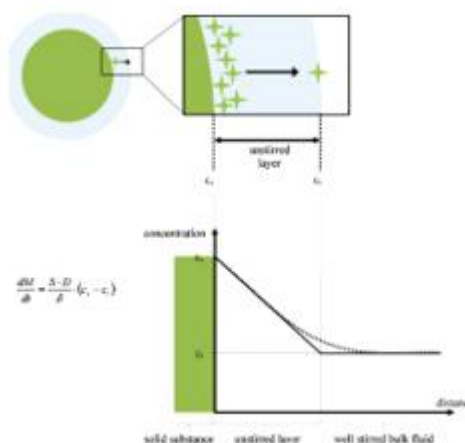
Release exponent (n)	Drug transport mechanism	Rate as a function of time
0.5	Fickian diffusion	$t^{-0.5}$
$0.45 < n < 0.89$	Non-Fickian transport	$t^{n-1}$
0.89	Case II transport	Zero order release
Higher than 0.89	Super case II transport	$t^{n-1}$

Table(1) diffusion 및 transport 의 구분

그 외에도 matrix composition, geometry, preparation method, particle size, drug solubility 등 다양한 요소가 release kinetics 에 부차 영향을 준다.

Release kinetics 의 주요 기본 formulas 로는 Noyes-Whitney rule 과 Nernst and Brunner Film Theory, Fick's law가 있다. 위에서 설명한 Release kinetics 중 drug 의 inner layer(drug bulk)에서 surface로의 이동을 설명하는 formula는 Noyes-Whitney rule, surface에서 target 지점으로 이동을 설명하는 formula는 Fick's law이다.

Noyes-Whitney rule :  $dM/dt = KS(C_s - C_t)$  에서 M은 drug mass, K는 constant, C는 농도를 의미하며, Surface S에서  $C_s - C_t$  농도차에 의해 dissolution 된 시간당 drug mass를 나타낸다. 이때 constant K 는 Fick's law를 모티브로한 Nernst and Brunner Film Theory :  $K = DS/h\gamma$  로 구할 수 있다. D는 diffusion coefficient,  $\gamma$ 는 solution volume, h 는 layer 의 두께를 의미한다. (Figure(1) 참조.)



Figure(1) Noyes-Whitney rule 과 Nernst and Brunner Film Theory

Fick's law :  $J_B = -D_B \frac{dC_B}{dx}$  . 이때 J는 단위시간당 단위 면적을 지나는 원자의 수를 나타내는 Flux, D는 원자의 diffusion coefficient, C는 농도, x는 방향이다. 유도 과정을 설명하자면, V를 rate of particle moving time dependantly 에 대한 압력 또는 농도변화에 대한 Area를 지나는 particle 들의 net rate 라 할 때  $V'(t) = \frac{(P1 - P2) * A * D}{T}$  가 정립된다. 이는  $\frac{V}{A} = \frac{(P1 - P2) * D}{T}$  로 나타낼 수 있고 이때 좌변은 flux, 우변 나누기 D는 Gradient 가 되는 것을 확인할 수 있다. 해당 수식은 시간에 대한 농도 변화율이 0 인 정상상태에만 적용 가능하고, 정상상태에서 flux는 일정히 유지된다는 점을 이용할 수 있겠다.

아래부터 이와 같은 release kinetics를 활용한 mathematical model 몇 가지에 대해 설명하겠다. Drug delivery mathematical model 은 크게 statistical, model dependent, model independent method 로 수립될 수 있다. 이 중 예측과 관련된 model 은 dependent method 로 위 release kinetics 과학식을 바탕으로 물리량 및 drug delivery를 예측하고, 그것을 기존의 신뢰 data 에 대해 회귀 분석해 사용할지 말지를 정하는 방식으로 진행된다. Model dependent methods 로는 zero order, first order, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixson Crowell, Baker-Lonsdale, Weibull model 등이 있다. 이 외에도 약물의 특성, particle 의 크기, bio response 등 여러 변수를 가진 다양한 model 이 있다. 이 중 필자들은 Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Weibull model 에 대해 탐구하였다.

### III. Higuchi model

Higuchi Model은 Higuchi의 논문 Mechanism of Sustained- Action Medication를 통해 공부했다. 이 논문에서는 homogeneous matrix와 granular matrix 두 가지의 geomtric system과 planar surface와 sphere 형태의 두 가지 release mechanism에 따라 총 4가지 구조에서의 약물 방출 모형을 다룬다. Planar system having a homogeneous matrix에서의 식은  $Q = \sqrt{Dt(2A - C_s)}C_s$ 이다. 이때 Q는 시간 t 이후의 단위 노출 영역 방출되는 약물의 총량, D는 homogeneous matrix에서 약물의 확산성, A는 단위 부피 당 잔존하는 약물의 양, 그리고  $C_s$ 는 약물의 용해도이다. Planar system having a granular matrix에서의 식은  $Q = \sqrt{\frac{D\epsilon}{\tau}(2A - \epsilon C_s)}C_s t$ 로 매트릭스의 다공성 인자  $\epsilon$ 와 모세관 시스템에서의 비틀림 계수  $\tau$ 가 추가된 것을 제외하면 homogeneous matrix에서의 식과 같다.

Higuchi Model에서는  $A \geq C_s$  or  $A \geq \epsilon C_s$ 라는 가정이 존재한다.  $A < C_s$  or  $A < \epsilon C_s$ 일 때는 약물이 고체형태로 존재하지 않기 때문에 Higuchi 방정식이 아닌 다른 방정식에 적용되어야 하기 때문이다.

$\epsilon$ 는 시간의 흐름과 약물의 부피에 영향을 받기 때문에  $\epsilon = \epsilon_0 + KA$ 로 표현될 수 있다. 하지만 이때  $\epsilon_0$ 는 너무 작은 값이거나,  $\epsilon_0$ 에 비해  $KA$ 가 매우 크기 때문에  $\epsilon$ 은  $KA$ 로 근

사된다.  $KA$ 로 근사된  $\epsilon$ 을  $Q = \sqrt{\frac{D\epsilon}{\tau}(2A - \epsilon C_s)C_s t}$ 에 대입하면  $Q = A\sqrt{DK/\tau(2 - KC_s)C_s t}$ 이 된다. 따라서 시간에 무관하게 방출되는 약물의 비율이  $A$ 와는 무관하다는 것을 알 수 있다. 또한 결론적으로 단위면적 당 확산된 약물의 양은 시간의 제곱근에 비례한다는 결론을 얻어낼 수 있다.

Sphere 형태에서는 위의 planar surface에서의 식과 Fick's law를 기반으로 구 형태의 구조적 효과는 적분을 통해 고려하여 식이 전개된다. 이를 통해 단위면적 당 확산된 약물의 양은 시간의 제곱근에 비례한다는 결론에 도달한다.

#### IV. Korsemeyer-Peppas model

이 모델은 일반적으로 방출 메커니즘이 잘 알려져 있지 않거나 둘 이상의 방출 현상이 수반될 수 있는 경우, 약물 고분자 용량 형태의 방출을 분석하는데 사용됩니다.

##### i. Korsemeyer-Peppas release model 약물 방출 관계

정확히는 고분자 시스템 방정식으로부터의 약물 방출 관계를 나타낸 것입니다.  $F$ 는 시간  $t$ 에서의 약물 방출 비율을 나타냅니다.  $M_t$ (엠티)는 시간  $t$ 에서의 약물 방출량이고,  $M$ (엠무한대)은 무한한 시간 동안 방출되는 양 즉 총 약물 양입니다.  $K$ 는 방출 속도 상수,  $n$ 은 방출 지수를 뜻하는 식입니다.

$$\frac{M_t}{M_\infty} < 0.6$$

$F$ =fraction of drug release at time  $t$

$M_t$ =amount of drug release at time  $t$

$M_\infty$ =total amount of drug in dosage form(amount released at infinite time)

$K$ =release rate constant

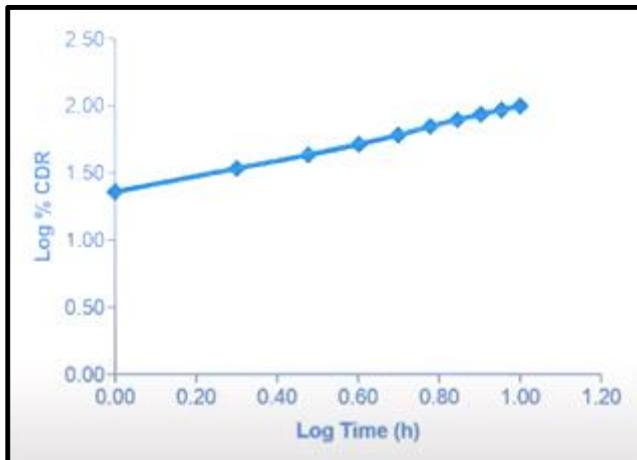
$n$ =release exponents

##### ii. Korsemeyer-Peppas release model의 특징

이 모델에서 처음 60%의 약물 방출 데이터가 약물 방출의 메커니즘을 알아내는데 가장 적합하다고 합니다. 또한 방출 곡선의 방출 지수를 구하기 위해서는 60% 아래 부분을 사용해서 구해야 하는 특징이 있습니다.

##### iii. Korsemeyer-Peppas release model의 그래프

이 모델의 그래프는 시험관 내 약물 방출에서 얻은 데이터를 옆의 사진과 같이 가로축에는 로그 시간이 들어가고 세로축에는 로그 누적 백분율이 들어가고 수치를 밑의 그래프와 같이 기록해 표현합니다. (Figure(2) 참조.)



Figure(2)

#### iv. 방출지수에 따른 release behavior

먼저  $n$ 이 0.45일 경우입니다. 0.45는 fickian diffusion (case1)이 되는데 diving force는 종속 시간의 제곱근이 되고 방출 속도는 처음에는 빠른 속도로 방출하지만, 시간이 지나면서 점점 속도가 줄어드는 상태가 됩니다. 여기서 방출 메커니즘은 확산이라고 할 수 있습니다.  $0.45 < n < 0.89$ 일 경우에는 release behavior가 non-fickian transport, first order 상태가 됩니다. 방출 메커니즘은 확산과 팽창이고 방출 속도는 처음에는 빠르지만, 속도가 점점 줄어들게 됩니다. 앞에 0.45와 똑같다고 생각이 들 수 있지만,  $n$ 이 0.45일 때 보다는 처음 속도부터 느리기 때문에 차이점이 있다고 볼 수 있습니다. 확산과 침식제어방출의 조합이라고 합니다. 다음은  $n$ 이 0.89일 경우인데 이때를 Case2 transport라고 하고 linear release 형태를 보입니다. 또한, 앞의 2개 경우에는는 시간에 따라 속도가 점점 줄어드는 것과 달리 이 경우에는는 약물 방출 속도가 시간과 무관하다는 큰 특징도 있습니다. 마지막으로  $n$ 이 0.89보다 클 경우입니다. 이 경우를 super case2하고 부르고 고분자 사슬의 침식을 보인다고 합니다. 이를 정리해보면 아래 표처럼 나타낼 수 있습니다. (Table(2) 참조.)

exponent 'n'	release behavior	diving force
0.5	fickian diffusion (Case 1)	square root of time dependent  release is rapid at first, then tailing off over time  diving force is chemical gradient  release mechanism : diffusion
$0.45 < n < 0.89$	non-fickian transport/	release is rapid at first,

	first order (anomalous relaxational)	slower than fickian release rate and again tails off over time  release mechanism : diffusion and swelling.  combination of both diffusion and erosion controlled release
0.89	zero order (Case 2 transport)	linear release drug release rate is independent of time
>0.89	super case 2	erosion of polymeric chain

Table(2)

#### V. Weibull model

Weibull Model은 parametric model 중 하나이며 parametric model은 생존 데이터를 분석하거나 위험율에 관한 연구를 할 때 사용된다. Weibull Model은 여러 지수 모델의 일반화된 모델인데 이는 특히 약물 용해 또는 약물 방출에 관한 데이터에서 사용된다. 이

때 사용되는 식은  $M = M_0 \left[ 1 - e^{-\frac{(t-T)^b}{a}} \right]$ 이다. 이 식에서  $M$ 은 시간  $t$ 의 함수로서 용해된 약의 양,  $M_0$ 는 방출되는 약물의 총량,  $T$ 는 용해 과정의 결과로 측정된 지연 시간,  $a$ 는 시간의존성을 설명하는 척도 매개변수를 의미하며  $b$ 는 용해 곡선의 모양을 결정한다.

$b=1$ 일 경우에는 앞에 제시된 식에서  $k = \frac{1}{a}$ 를 대입한 식과 동일한 식을 사용할 수 있다.

$b$ 가 1보다 클 경우에는 곡선의 모양이 전환점에 따라 sigmoidal의 S자형 모양으로 나타나고  $b$ 가 1보다 작을 경우에는  $b$ 가 1일 때 나오는 곡선의 모양보다 가파르게 증가하는 형태가 나타난다.

약물이 방출되는 시간을 구하기 위해서는 Weibull Model의 방정식의 역함수를 사용하여 계산한다.

$t_{(50\% \text{ resp. } 90\% \text{ dissolved})} = (-a \ln \frac{M_0 - M}{M_0})^{1/b} + T$  인 식을 사용하는데 이 식은

총량의 50%, 90%가 방출되었을 때의 시간을 구하기 위해 기존의 Weibull Model의 식에서 역함수를 취해  $t$ 를 구한 식이다. 이와 같이 Weibull Model을 응용하면 the release profiles of matrix type drug delivery를 비교하는 데에 있어서 더 유용하다.

#### VI. 참고문헌

M. PAARAKH(2018). 「Release kinetics-Concepts and applications」, 『International Journal of Pharmacy Research & Technology』, Volume8, 12-20

- S. DASH(2010). 「Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems」, 『Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research』, Volume67 No.3, 217-223
- T. HIGUCHI(1963). 「Mechanism of sustained-action medication」, 『j. pharm. sci.』, Volume52, 1145-1149