

抗癌劑 劑形 開發에 關한 研究 : Silicone Rubber- 水溶性 添加劑의 Device에서 5-Fluorouracil의 溶出

金成鎬 · 崔俊植 · 白來善 · 劉永鍾 · 李治榮

조선대학교 약학대학
(1986년 1월 9일 접수)

Studies on Dosage Form Design of Anticancer Drug: Release of 5-Fluorouracil from Silicone Devices Containing Water Soluble Additives

Sung Ho Kim, Jun Shik Choi, Chae Sun Back, Young Jong Yu and Chi Young Lee

College of Pharmacy, Chosun University

(Received January 9, 1986)

The influences of sodium chloride, polyethylene glycol 4000 and 20000 on 5-fluorouracil release from disk type silicone polymer devices were examined in isotonic phosphate buffer. These water soluble cosolvent and sodium chloride caused devices to swell in aqueous media. Sodium chloride exerted the greatest influence on drug release. The addition of water soluble cosolvent or sodium chloride to silicone polymeric devices permitted controlled release of 5-fluorouracil, presumably due to the change of the physical microstructure of silicone network, and the solubility and diffusivity of 5-fluorouracil. It seemed that the water soluble drug was released through the hydrophilic pores or pathways formed in the device by the incorporation of a water soluble cosolvent or sodium chloride.

5-fluorouracil (5-FU)은 위, 장관, 취장, 자궁 등의 악성종양의 치료제로 사용하고 있는 DNA 생합성 억제제로서 1957년 Heidelberg 등에 의해서 최초로 개발된 약물로서 체내에서 5-fluoro- α -deoxyuridylic acid로 변하여 DNA 생합성을 억제하며 thymidylate synthetase 억제제로서도 작용한다. 5-FU의 투여시, 약물의 독성 및 짧은 반감기 때문에 유효한 혈중농도를 유지시키는 데는 많은 문제점을 가지고 있음으로서 암조직에 직접 삽입하거나 피부에 부착시켜 최적치료농도를 지속할 수 있는 투여방법의 개발에 노력하고 있다. 즉 합성고분자막 또는 방출조절막을 이용하여 5-FU의 drug delivery

system에 관한 연구가 시도되고 있다⁽¹⁻⁶⁾.

polydimethylsiloxane은 자체분해 및 가수분해가 일어나지 않고, 유연성이 좋은 기계적성질과 인체에 독성이 없는 생체적합성등을 갖고 있는 소수성 생체중합체로서 의약품 재료로 널리 사용되고 있으며 controlled drug delivery system으로써 캡셀형, matrix형, 캡셀-matrix 복합형 등의 여러형으로 이용할 수 있다.

소수성 silicone rubber로부터의 약물의 용출은 비극성 또는 지용성인 약물로 제한되어 있다. 그러므로 수용성인 거대분자는 silicone rubber 막을 통하여 확산 또는 용출되지 않는 단점을 가지고 있어⁷⁾ 소수성 중합체인 silicone

rubber에서 수용성 약물의 용출율을 증가시키기 위해서 gelatin, sodium lauryl sulfate, lactose, sodium alginate를 첨가하여 morphine sulfate의 용출을 증가시켰으며⁸⁾ Colo등⁹⁾은 ethylene glycol, glycerol, polyethylene glycol 200 및 400, polysorbate 80, sodium chloride, sodium alginate를 첨가하여 sulfanilamide의 용출율을 증가시켰다. 김^{10,11)}은 polyethylene glycol 유도체를 첨가하여 heparin의 용출율을 증가시켰으며, glycerol, propylene glycol, polyethylene glycol 400을 첨가하여 5-FU의 용출율을 증가시켰다고 보고하였다.

저자 등은 sodium chloride와 water-carrier cosolvent인 polyethylene glycol 4000과 20000을 silicone rubber matrix-5-FU device에 첨가하여 5-FU의 용출과 함수분율의 관계를 연구하였다.

실험방법

재료 및 기기

silicone rubber (382 medical grade, Dow Corning Corp., U. S. A.), stannous octoate (Dow Corning Corp., U. S. A.), sodium chloride (Wako Pure Chem. Ind. Co., Japan), polyethylene glycol 4000, 20000 (Sigma co., U. S. A.)을 구입하여 정제하지 않고 본 실험에 사용하였으며 5-FU (code No. 420204, Roche Korea Ltd)과 sodium chloride는 200 mesh 체를 통과한 것만을 본 실험에 이용하였다.

기기로서는 double beam spectrophotometer (Shimazu UV 240 A), polarizing microscope (Leitz, orthoplanpol, Germany) 및 교반기 (Thermarrry protected L. U. S. A.)를 이용하였다.

시료의 제조

silicone rubber의 film은 실온에서 유리판 위에서 vulcanization하여 만들었으며 개시제로서는 전체량 5g에 대하여 stannous octoate 2 방울을 사용하였다. water carrier를 silicone rubber에 첨가한 다음 교반하여 균일한 혼합물을 만든 다음 5-FU를 균일하게 혼합하고 sta-

nous octoate을 가하여 분산한 즉시 진공 oven을 이용하여 완전하게 공기를 제거한 후에 유리판에서 24시간 동안 vulcanization하여 원반형 device (두께 : 0.20 cm, 지름 : 1.650 cm)를 만들었으며 다시 진공건조기에서 완전하게 건조한 다음 본 실험에 사용하였다.

방출시험

device의 5-FU 방출 및 물 흡수에 관한 실험은 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 에서 200 ml의 0.2M 인산염 완충액 (pH 7.4) 이 담겨진 500 ml의 비이커에서 진행하였으며 위의 모든 실험은 반복하여 시행하였다. 한편 boundary effect를 제거하기 위하여 1,600 rpm으로 용액을 계속 교반하였고 sink condition을 유지하기 위하여 신선한 인산염 완충액으로 일정한 시간마다 교환하였다. 용출된 5-FU의 양을 측정하기 위해서 용액 3ml을 취하여 spectrophotometer를 이용하여 파장 266 nm의 흡수극대파장에서 인산염완충액을 대조로 하여 흡광도를 측정하고 이 흡광도의 값을 가지고 5-FU의 검량선으로부터 용출된 5-FU의 양을 산출하였다.

device의 물 흡수를 알아보기 위해서 비이커 내에서 device를 꺼낸 다음 device의 표면에 묻어 있는 수분을 tissue로 제거한 후에 칭량하였다.

Table I - 5-FU Release and Water-Fraction Properties of Silicone Rubber Devices Containing Hydrophilic Additives in 5%(w/w)

Additive	F (Q/Q _∞) × 10 ^{-2 a)}	R (mg/cm ² /day) × 10 ^{-2 b)}	Wf × 10 ^{-3 c)}
None	2.612	0.658	5.784
Sodium chloride	12.578	3.030	995.700
PEG 4000	6.984	1.656	143.500
PEG 20000	3.187	0.752	111.600

^{a)} Fraction of 5-FU released (drug amount released per initial loading dose.). ^{b)} Release rate of 5-FU (drug amount released per initial surface area and time.). ^{c)} Water fraction ($\frac{W - W_0}{W_0}$), W: weight of water swollen device, W₀: weight of dry device. *The devices were soaked in phosphate buffer (pH 7.4) for 20 days.

실험결과 및 고찰

소수성 제이며 생체중합체인 silicone rubber 에 수용성 약물인 5-FU를 분산시킨 제에 친수성이며 물의 운반체인 sodium chloride, polyethylene glycol (PEG) 4000 및 20000을 균일하게 분산한 device에서 5-FU의 방출분율 및 물의 흡수분율을 Table I 및 Fig. 1에 도시하였다.

sodium chloride, PEG 4000 및 20000을 첨가하지 않은 대조 device로부터의 5-FU 방출율은 6.580×10^{-3} mg/cm²/day이며 물흡수분율은 5.784×10^{-3} 으로 매우 낮은 값을 나타내나 sodium chloride, PEG 4000 및 20000을 첨가한 device에서는 방출분율 및 물 흡수분율이 모두 증가하고 있음을 나타내고 있다.

Table I의 실험치에 의하면 대조 device로부터의 5-FU 방출은 device 표면에 분산되어 있는 5-FU가 용출되고 device 내에 분산된 5-FU는 silicone rubber에 함유되어 존재하므로 확산에 의한 방출로 생각된다.

한편 water-carrier cosolvent를 첨가한 device들은 water-carrier의 분자량이 증가하면

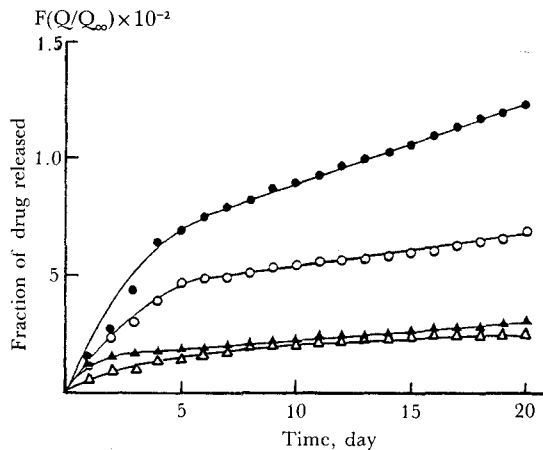
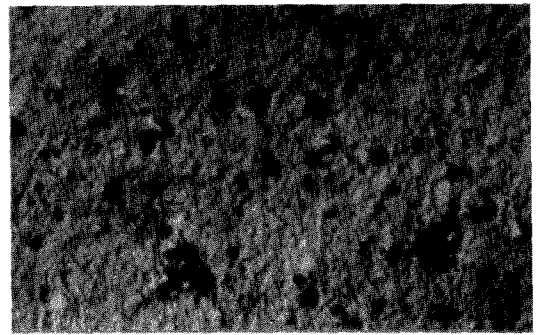
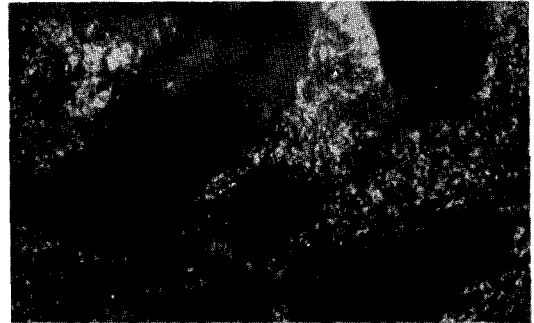


Figure 1 — Plots of fraction of drug released versus time from silicone rubber devices (0.21cm thickness, 1.70cm diameter) containing various water carriers in 5% (w/w). The initial 5-FU load was 5% (w/w). The device was soaked in 0.2M phosphate buffer (pH 7.4).

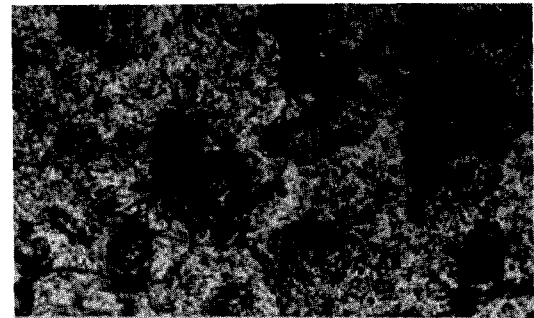
Key: ●, sodium chloride; ○, PEG 4000; ▲, PEG 20000; △, None



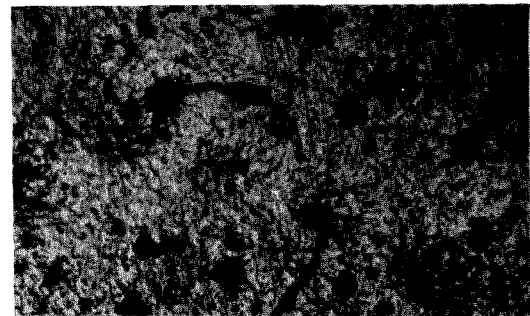
(A)



(B)



(C)



(D)

Figure 2 — Photographs of surface structures of silicone devices containing various additives by polarizing microscope.

Key: A, without additive; B, with sodium chloride; C, with PEG 4000; D, with PEG 20000.

방출분율, 방출율 및 물의 흡수분율은 감소하였다. silicone rubber에 분산된 5-FU의 방출분율은 수용성 첨가제의 용해율과 물 흡수율에 의해서 영향을 받는 것으로 생각된다. 즉 sodium chloride의 높은 용해도 (1gm/2.8 ml, H₂O) 때문에, 용매에 의한 빠른 용해속도에 의해서 device 표면에 분산된 sodium chloride 입자가 pore형성이 용이하며 결정상태로 device 내에 분산되어 있는 미세한 sodium chloride 입자는 삼투압적 활성을 가지게 되어 silicone rubber의 높은 응력과 변형에 영향을 주어 silicone rubber의 물리적 결합의 파괴 및 수용성 세공의 형성을 수반하게 되며 pore의 크기와 수는 sodium chloride의 osmotic power에 직접적 영향을 미치며⁹⁾ 5-FU의 방출에 밀접한 관계를 나타내게 된다. 그리고 device의 swelling pattern과 5-FU 방출은 sodium chloride의 삼투압과 sodium chloride의 용해에 의해서 생성된 pore에 의한 것이며 device의 deswelling rate와 방출율은 PEG 4000 및 20000을 함유한 device와 비교하여 빠른 것으로 보인다.

그러나 고분자중합체인 PEG 4000, 20000의 흡수분율이 sodium chloride와 비교하여 낮은 값을 나타내는 것은 PEG의 monomer가 물과 결합하는 능력이 낮은 것으로 보이며 PEG의 분자량이 증가함에 따라서 물과의 결합력이 증가하지 않기 때문으로 생각된다. Donbrow와 Friedman¹²⁾은 PEG와 같은 친수계 중합체를 ethylcellulose에 첨가하면 caffeine의 permea-

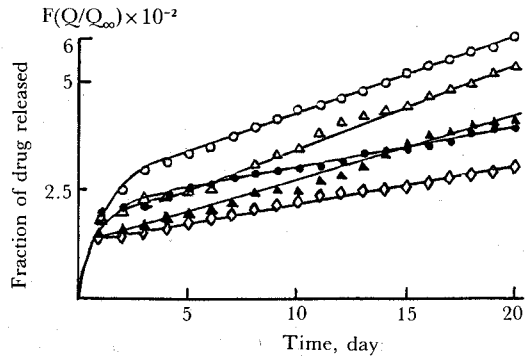


Figure 3 — Plots of fraction of drug released versus time from silicone rubber devices (0.21cm thickness, 1.70cm diameter) containing PEG 20000 and 5-FU. The device was soaked in 0.2M phosphate buffer (pH 7.4).

Key: ○ 15% w/w 5-FU—5% w/w PEG; ● 10% w/w 5-FU—5% w/w PEG; △ 5% w/w 5-FU—15% w/w PEG; ▲, 5% w/w 5-FU—10% w/w PEG; ◇, 5% w/w 5-FU—5% w/w PEG

bility를 증가시킬 수 있으며 PEG의 농도에 비례한다고 하였고, Groves 등¹³⁾은 PEG와 용매간의 상호작용은 helix 형성의 구조적 변화를 수반하게 되며 Hüttenrauch와 Frick¹⁴⁾는 무수물 상태의 PEG 분자는 zig-zag형으로 존재하나 물을 첨가하면 helix형으로 변하여 PEG 사슬에 관계한다고 하였다. 한편 Tilcock와 Fisher¹⁵⁾는 고분자 PEG의 monomer 단위당 많은 물분자가 결합되지 않으며 1500 이상의 분자량에서만 용액 중에서 folding과 random coil, 즉 globular 형태로 존재하므로써 물 분자를 entrap하여 존재하며 각각의 에틸성 산소에 2 : 1 (molar ratio)로 결합한다고 하였다. 그러나 본 실험에서 PEG 4000과 20000의 흡수분율은 각각 143.000×10^{-3} 와 111.600×10^{-3} 으로서 PEG 20000의 흡수분율의 값이 낮은 것은 5-FU와 silicone rubber 분자가 PEG 분자에 entrap되어 물의 흡수를 방해하기 때문인 것으로 생각된다. 이 device에 분산된 PEG는 용해율이 매우 낮기 때문에 수용성 pore 형성이 매우 느리게 형성하게 되며 PEG의 helix 형성으로 물의 흡수속도가 매우 느리기 때문에 osmotic pressure가 낮고 microdomine 즉 helix에 분산된 5-FU의 방출이 느린 것으로 생각된다. PEG 20000을 첨가한 device가 처음부터 zero-order

Table II—Effect of Loading Dose of Polyethylene Glycol 20000 on 5-FU release and Water-Fraction in 5% (w/w) 5-FU Silicone Rubber Device.

Loading dose of PEG 20000	F (Q/Q _∞) × 10 ^{-2(a)}	R (mg/cm ² /day) × 10 ^{-3(b)}	Wf × 10 ^{-3(c)}
None	2.612	6.587	5.784
5 %	3.187	7.528	111.600
10 %	4.160	9.787	263.200
15 %	4.863	11.670	380.900

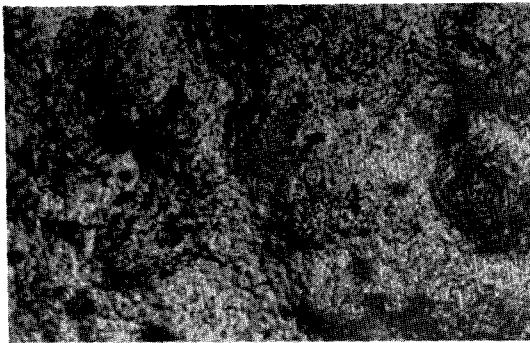
^{a)} Fraction of 5-FU released. ^{b)} Release rate of 5-FU. ^{c)} Water fraction. *The devices were soaked in phosphate buffer (pH 7.4) for 20 days.

kinetics을 나타내는 반면에 PEG 4000과 sodium chloride를 첨가한 device에서는 약 1주일 후부터 zero-order kinetics을 나타내고 있다 (Fig. 1). PEG 20000을 첨가한 device는 매우 느리게 5-FU를 방출하나 일정량씩 방출하고 있음을 알 수 있다.

PEG 20000이 5-FU의 방출에 미치는 영향

5-FU의 방출과 PEG 첨가량과의 관계를 관찰하기 위하여 5-FU의 첨가량을 5% (w/w)로 고정하여 실험하였던 바 Table II 및 Fig. 3과 같은 결과를 얻었다.

PEG 20000의 첨가량이 증가하면 5-FU의 방출분율, 방출율 및 device의 물 흡수분율이 증가하였다. 물의 운반체로 작용하는 PEG 20000 자체가 흡수하는 물의 양은 PEG의 양에 비례하지 않으며 PEG의 양과 silicone rubber의 양 사이에서 silicone rubber 구조에 물리적 변



(A)



(B)

Figure 4—Photographs of surface structures of silicone devices containing PEG 20000 by polarizing microscope (100 ×).

Key: A, with 10% PEG 20000; B, with 15% PEG 20000

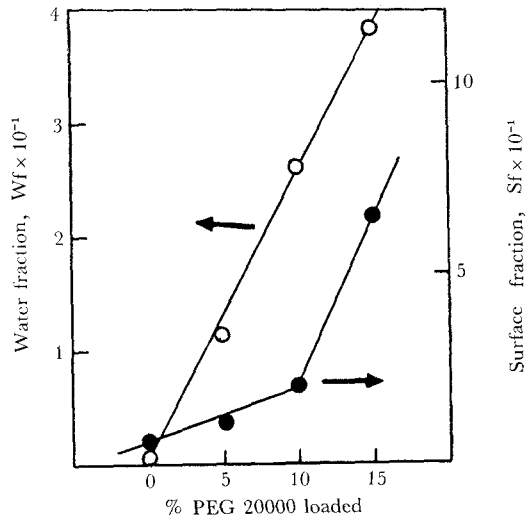


Figure 5—The water-fraction and surface-fraction with various concentrations of PEG 20000 in 5% (w/w) 5-FU—silicone rubber device.

$$Wf = \frac{\text{swelling weight} - \text{initial weight}}{\text{initial weight}}$$

$$Sf = \frac{\text{swelling surface area} - \text{initial surface area}}{\text{initial surface area}}$$

화가 일어나는 것으로 보인다 (Fig. 4).

액체상태의 PEG 400은 농도의 증가에 따라서 용매와 용액간의 상호작용이 증가하고 있다¹⁸. 그러나 고체상태인 PEG 20000에서는 용액중에서 folding되어 있어 물의 결합력이 낮고 수용성 pore의 생성속도가 느리기 때문에 물의 흡수가 낮다. 또 5-FU의 방출분율의 증가는 PEG 20000의 첨가량에 의존하는 것으로 생각된다

Water-carrier cosolvent인 PEG 20000의 첨가량에 따르는 device 표면적의 변화는 PEG

Table III—Effect of Loading Dose of 5-FU on Drug Release and water-Fraction in 5% (w/w) Polyethylene Glycol 20000 Silicone Rubber Device

Loading dose of 5-FU	F (Q/Q _∞) × 10 ^{-2 a)}	R (mg/cm ² /day) × 10 ^{-2 b)}	Wf × 10 ^{-1 c)}
5 %	3.187	0.753	1.116
10 %	4.076	1.920	1.447
15 %	6.052	4.385	1.553

^{a)} Fraction of 5-FU released. ^{b)} Release rate of 5-FU. ^{c)} Water fraction. *The devices were soaked in phosphate buffer (pH 7.4) for 20 days.

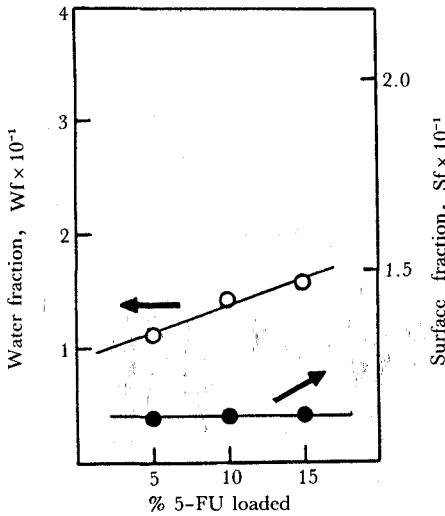


Figure 6—The water-fraction and surface-fraction with various concentrations of 5-FU in 5% (w/w) PEG 20000—silicone rubber device.

$$Wf = \frac{\text{swelling weight} - \text{initial weight}}{\text{initial weight}}$$

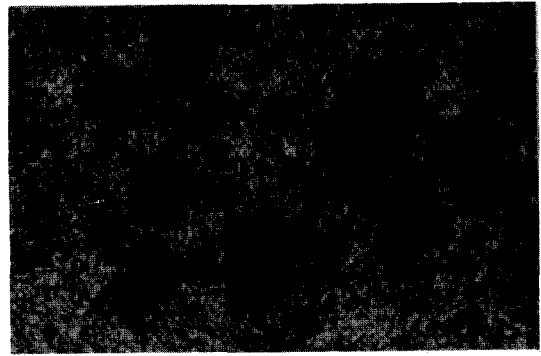
$$Sf = \frac{\text{swelling surface area} - \text{initial surface area}}{\text{initial surface area}}$$

20000 자체의 흡수분율에 따라서 변하나 Fig. 5에 나타난 바와 같이 PEG의 첨가량에 비례하여 흡수분율은 증가하나 표면적의 분율은 비례적으로 증가하고 있지 않음을 나타내고 있다. 이는 silicone rubber와 PEG 20000 사이의 분자구조에 어떠한 변형을 일으키고 있는 것으로 생각된다.

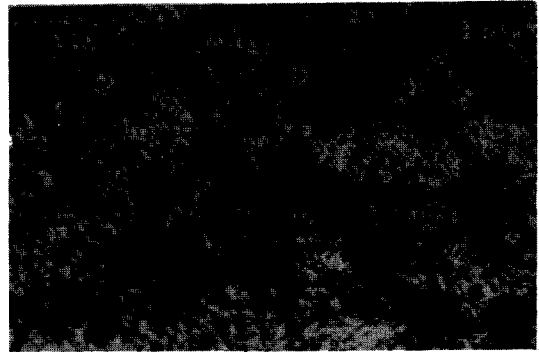
5-FU 첨가량이 방출에 미치는 영향

silicone rubber-PEG 20000의 device에서 PEG 20000의 첨가량을 5% (w/w)로 고정한 후에 5-FU의 첨가량과 방출과의 관계를 고찰하기 위하여 실험하였던 바 Table III 및 Fig. 3과 같은 결과를 얻었다.

이 device의 흡수분율은 5-FU의 첨가량에 따라서 증가하며 이에 따라서 5-FU의 방출율과 방출분율이 증가하고 있음을 나타내고 있다. 한편 이 device의 흡수분율은 5-FU의 첨가량에 따라서 변하고 있으나 이 device의 표면적은 일정한 값을 나타내고 있으므로 표면적은 주로 PEG 20000의 첨가량에 의한 것으로 생각된다 (Fig. 5, 6).



(A)



(B)

Figure 7—Photographs of surface structures of silicone devices by polarizing microscope (100 ×). Key: A, 10% 5-FU—5% PEG 20000; B, 15% 5-FU—5% PEG 20000

이 device에 분산된 5-FU 분자가 용매에 의해서 용출된 후에 생성된 수용성 pore 때문에 5-FU의 방출분율 및 방출율이 증가하는 것으로 보이며 pore의 크기는 약물과 water-carrier cosolvent의 첨가량에 따라서 다르게 나타난다 (Fig. 7).

약물의 용출분율과 흡수분율의 관계를 비교하여 고찰하면, water-carrier cosolvent 및 water-carrier의 분자량, PEG의 첨가량, 5-FU의 첨가량 사이에 밀접한 관계를 가지고 있으며 PEG 자체의 분자구조변형에 따라서 pore의 크기와 water-uptake가 다른 것으로 사료된다.

결 론

소수성 silicone rubber와 sodium chloride, polyethylene glycol 4000 및 20000을 이용한

device로부터 5-FU의 방출율은 silicone rubber의 물리적 구조의 변화 및 water-carrier cosolvent사이에서의 합수분율에 의한 것으로 생각된다.

water-carrier cosolvent와 5-FU를 silicone rubber에 균일하게 분산시켜 만든 device에서 water-carrier의 용해도와 물의 결합에 의한 water-carrier의 물리적 구조의 변화에 의한 device합수분율의 조절에 의해서 5-FU방출율을 조절할 수 있으므로써 항암제의 최적치료 혈중농도를 얻을 수 있는 항암제제형의 소재로서 응용 가능성이 있다.

1. water-carrier의 주작용은 device 내의 pore의 생성으로 약물을 방출시키며 device의 방출특성은 수용성 첨가제의 물리적 특성에 의존한다.

2. 약물방출은 water-carrier의 합수분율과 밀접한 관계를 가지고 있다.

3. 약물과 water-carrier의 첨가량에 의해서 약물방출을 조절할 수 있다.

감사의 말씀

본 연구를 수행함에 있어 silicone polymer 등을 제공하여 주신 미국 Utah 대학교 약학대학교수인 金成完 박사님과 5-fluourouracil을 제공하여 주신 한국로슈주식회사에 감사를 드립니다.

이 연구는 1985년도 문교부 연구비로 수행하였다.

문 헌

1) M. Itoh, M. Nakano, K. Juni and H.

Sekikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1051 (1980).

- 2) T. Kawaguchi, M. Nakano, K. Juni, S. Inoue and Y. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1517 (1982)
- 3) S. Miyazaki, K. Ishi, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, and M. Takada, *ibid.*, **30**, 3770 (1982)
- 4) S. Miyazaki, S. Takeuchi, M. Sakamoto, and M. Takada, *ibid.*, **31**, 3707, (1983)
- 5) S. Miyazaki, S. Takeuchi, M. Sugiyama, M. Takada, M. Hosokawa, Y. Koga, and H. Kobayashi, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 64 (1984)
- 6) M. Arlen, J.W. Scherrer, J. Cukierman, F. Nagin, and B.S. Levowitz, *Arch. Sug.*, **105**, 100 (1972).
- 7) J. Folkman and V.H. Mark, *Trans. N.Y. Academy of Science*, **30**, 1187, (1968)
- 8) J.W. McGinity, L.A. Hunke, and A. Combs, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 662, (1979)
- 9) G.D. Colo, V. Carelli, E. Nannipieri, M.F. Serafini, D. Vitale, and F. Bottari, *II. Farmaco*, **37**, 377 (1982)
- 10) 金成鎬, *藥學會誌*, **29**, 70 (1985)
- 11) 金永煥, 朝鮮大学 大学院 碩士學位論文 (1985)
- 12) M. Donbrow and M. Friedman, *J. Pharm. Pharmacol.*, **26**, 148 (1974).
- 13) M.J. Groves, B. Bassett and V. Sheth, *ibid.*, **36**, 799 (1984)