

폴리우레탄 디바이스로부터의 헤파린 방출

金 成 鎬

조선대학교 약학대학
(1987년 4 월 22일 접수)

Heparin Release from Polyurethane Devices

Sung Ho Kim

College of Pharmacy, Chosun University
(Received April 22, 1987)

The release rate of heparin from monolithic devices composed of raffinose, β -cyclodextrin, polyethylene oxide (Mw 20,000, PEO), and hydrophobic polyether urethane (biomer) was investigated. Water soluble raffinose, β -cyclodextrin, and PEO blended into the biomer provided a controlled release of heparin. The release rate of heparin could be controlled by the content of raffinose, β -cyclodextrin, and PEO in the devices. The mechanism of release rate increased by the raffinose, β -cyclodextrin, and PEO may result from the formation of channels and pores in the biomer matrices following the swelling and the change in the physical structure of polymer net work. Hydrophobic polyurethane containing raffinose, β -cyclodextrin, and PEO can provide a hydrophilic antithrombogenic material for prolonged release of heparin.

고분자 재료표면의 작용기와 혈액과의 반응에 대한 연구 결과, 혈액화학 및 혈류 속도등의 인자들이 고분자 재료표면의 화학적 물리적 성질에 큰 영향을 미치며 특히 혈장단백질인 섬유소원은 고분자 재료표면의 성질에 따라서 고분자 재료표면에 흡착하게 된다는 것을 알게 되었다. 즉 소수성 고분자 재료표면에서는 섬유소원의 응집이 신속 또는 완전하게 일어나는 반면에 친수성 재료표면에서는 섬유소원이 혈액응고 초기단계에 관여하는 응고인자 XII와 Kininogen과 쉽게 교환된다¹⁾. 한편 Kim²⁾ 과 Leyman 등³⁾은 고분자 재료표면에 혈액이 접촉하면 혈액중의 단백질 구조가 변화되어 혈전을 유도하게 되며 섬유소원과 γ -globulin을 흡착하는 고분자는 혈소판 흡착을 촉진하여 혈전을 나타낸다고 보고하였다. 그러나 습윤상태에서 물을 함유한 친수성 고분자인 hydrogel 표면은 항혈전성을 가지고 있으며⁴⁾ 다당류에 속하는

dextran을 결합시킨 silicone rubber는 항혈전성과 우수한 생체적응성을 가지고 있음을 확인하였다⁵⁾.

본 연구에서는 매트릭스의 표면을 친수성으로 처리한 「당류-헤파린-폴리우레탄」 또는 「당류-헤파린-polyethylene oxide-polyurethane」 매트릭스로부터 헤파린의 지속적 방출에 대하여 검토하였다.

실험방법

재료 및 기기

polyurethane (biomer, Ethicon Co., U.S.A.), raffinose (Sigma Chem. Co., U.S.A.), β -cyclodextrin (Sigma Chem. Co., U.S.A.), polyethylene oxide (PEO, MW 20,000, Sigma Chem. Co., U.S.A.), dimethylsulfoxide

(DMSO, Fisher Chem. Co., U.S.A.), dimethylacetamide (DMAc, Fisher Chem. Co., U.S.A.), 및 heparin-Na[porcine intestinal mucosal heparin (Diosynth Inc., U.S.A.)]을 사용하였으며 기기로서는 uv spectrophotometer (Shimadzu CO., Japan)를 사용하였다.

디바이스의 제조

본 실험에 사용한 매트릭스는 헤파린과 당류를 극소량의 증류수에 녹인 용액을 일정량의 DMSO에 혼합한 용액과 이를 PEO의 DMSO 용액에 혼합한 용액을 각각 DMAc에 녹인 biomer 용액과 혼합하여 잘 섞은 용액 즉 「헤파린-당류-biomer」의 혼합용액과 「헤파린-당류-PEO-biomer」의 혼합용액을 각각 polyethylene 판 위에 casting하여 제조하였다. 이때 온도는 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 하에서 실험하였다. 매트릭스를 polyethylene 판으로부터 분리한 후 24시간 동안 24°C 에서 진공 건조시켰다. 이 매트릭스로부터 원형 필름 (지름 $1.65\text{ cm} \times$ 두께 0.024 cm)을 제조하였다.

헤파린의 양은 사용된 약물, 당류, PEO 및 biomer의 중량비로 계산하였다.

헤파린 방출시험

모든 디바이스 표면에 부착된 이물질은 제거하기 위해서 탈이온수로 세척하고 헤파린 방출량을 측정하였다. 상온 ($24 \pm 1^\circ\text{C}$)에서 6 ml 의 탈이온수에 넣어 방출시킨 다음 일정한 간격으로 방출된 헤파린량을 Hurt 등의 방법에 따라서 측정하였다. 모든 실험은 반복하여 시행하였다.

함수율 계산

함수율은 건조 및 습윤된 상태의 필름을 칭량하여 산출하였다.

실험결과 및 고찰

5% 헤파린과 5% 당류 (raffinose 혹은 β -cyclodextrin)를 함유한 biomer monolithic devices (이하 BMD로 약함)의 실험결과를 Table I에 나타내었다.

당류를 함유하지 않는 헤파린-BMD는 매우 낮은 헤파린의 방출율과 함수율을 보이고 있으나 당류를 분산한 「헤파린-당류-BMD」를 「헤파린-BMD」

Table I—Effect of 5% Saccharide Loading on Polyurethane Matrices with 5% Heparin loading.

Saccharide	Water content ^{a)} (%)	Heparin fraction ^{b)} released (%)
—	5.100	1.000
Raffinose	28.817	41.114
β -cyclodextrin	29.807	41.818

$$a) \text{ Water content} = \frac{\text{wet weight} - \text{dry weight}}{\text{dry weight}} \times 100$$

$$b) \text{ Heparin fraction released} = \frac{\text{weight of released heparin}}{\text{initial loading dose}} \times 100$$

*All matrices were released for 7 days.

와 비교하면 당류를 분산한 디바이스가 높은 함수율과 방출율 (fractional release rate)을 나타내고 있다. 「raffinose-헤파린-BMD」와 「 β -cyclodextrin-헤파린-BMD」의 함수율과 방출율을 비교하면 β -cyclodextrin을 분산한 디바이스가 약간 높은 값을 보이고 있으며 당류의 분자량 차이에 따라서 함수율과 방출율의 차이를 나타내고 있음을 알 수 있다. 당류의 분산으로 인하여 방출율이 증가하는 것은 「raffinose-헤파린-BMD」와 「 β -cyclodextrin-헤파린-BMD」는 용매에 의해서 raffinose와 β -cyclodextrin이 방출되어 디바이스에 관 (channel) 및 세공을 형성하게 되며 용해된 헤파린은 관과 細孔으로 확산되어서 방출되며 casting 과정에서 헤파린 분자 또는 당류 분자 사이에서 관을 형성하지 못하고 고분자인 biomer에 의해서 둘러싸인 헤파린은 방출될 수 없으며 지속적인 방출을 할 수 없다. casting 과정에서 용액상태로 존재한 헤파린과 당류분자들이 device 표면에서 재결정화 되어 있다가 용매와 접촉하여 초기에 burst 효과를 나타내는 것은 (Fig. 1) 일반적인 monolithically dispersed matrices의 특성과 같다.

고분자에 용해된 약물이 확산할 수 있는 관 등은 고분자의 casting 과정에서 분산된 물질간의 연결에 의해서 형성된다⁷⁾. burst효과 이후, 헤파린 방출률이 낮은 것은 補溶媒로 사용한 당류들에 의해서 관의 형성이 낮은 것으로 생각된다.

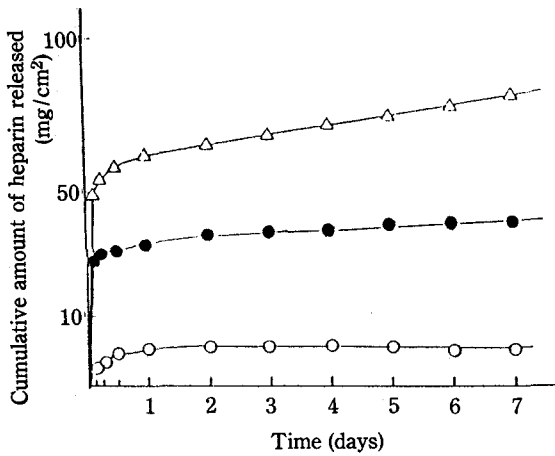


Figure 1—Cumulative amount of heparin released in from polyurethane matrices with raffinose, β -cyclodextrin, and PEO loading.
Key: \circ , 5% PEO; \bullet , 5% raffinose; \triangle , 5% β -cyclodextrin

관의 형성율을 증가시키기 위하여 「raffinose-헤파린-BMD」에 비이온성이며 친수성 성질을 가지고 있는 polyethylene oxide (분자량 20,000 이하 PEO라 함)을 첨가한 「raffinose-PEO-헤파린-BMD」의 실험 결과는 Table II와 같다.

PEO만을 분산한 「PEO-헤파린-BMD」의 함유율은 12.40%이며 방출율은 1.60%을 나타내고 있으나 raffinose와 PEO를 함께 분산한 「raffinose-PEO-헤파린-BMD」의 함유율은 15.78% 이고 방출율은 38.81%을 나타내고 있다. 그리고 「raffinose-헤파린-BMD」와 비교하면 함유율은 낮으나 방출율은 증가하고 있다. 이것은 PEO의 용해도가 낮을 뿐만 아니라 물과의 결합(interaction)이 느리게 일어나^{8,9)} raffinose을 함유한

Table II—Effect of PEO and Raffinose Loading on Polyurethane Matrices with 5% Heparin Loading.

Loading drug	Water content (%)	Heparin fraction released (%)
5% PEO	12.40	1.60
5% PEO- raffinose	15.78	38.81

*All matrices were released for 7 days.

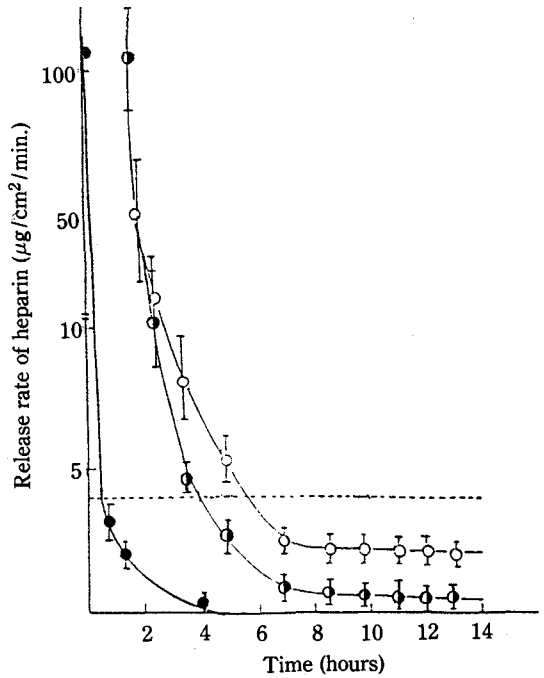


Figure 2—Release rate of heparin released from polyurethane matrices with raffinose, raffinose-PEO, and 5% heparin loading.
Key; \bullet , 5% heparin; \bullet , 5% heparin-5% raffinose; \circ , 5% heparin-5% raffinose-5% PEO

BMD보다 함유율이 낮은 것으로 보인다. 그러나 헤파린-PEO, raffinose-PEO, PEO-biomer, 헤파린-헤파린 분자 사이를 연결하는 관과 細孔의 형성이 증가하여 방출율이 증가하는 것으로 보인다.

임계항응고농도 ($0.04 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$)¹⁰⁾ 이상으로 방출되는 시간은 raffinose와 PEO의 첨가에 의해서 증가한다(Fig.2). 소수성 고분자에 PEO와 PEO의 loading dose 증가에 의해서 방출량과 함유율이 증가한다^{11,12)}. 당류에 의한 헤파린의 균일한 분산과 더불어 헤파린 분자간을 연결할 수 있는 관과 細孔의 형성에 필요한 PEO의 첨가에 의해서 지속적 헤파린 방출과 더불어 당류의 첨가로 소수성 고분자 매트릭스의 표면을 친수성으로 변화시킬 수 있으며 「헤파린-당류-PEO-biomer」을 생체내 항혈액응고 재료로 이용할 수 있을 것으로 기대된다.

문 헌

- 1) L. Voroman, Interaction of high molecular weight kininogen, factor XII and fibrinogen of interfaces, *Blood*, **55**, 156 (1980)
- 2) S.W. Kim, R.G. Lee, H. Oster, D. Coleman, J.D. Andrade, D.L. Lentz and D. Olsen, Platelet adhesion to polymer surfaces, *TASAIO*, **20**, 449 (1974)
- 3) D.J. Lyman, K. Knutson, B. McNeill and K. Shibatani, Effect of chemical structure and surface properties of synthetic polymers on the coagulation of blood. Relation between polymer morphology and protein absorption, *TASAIO*, **21**, 49 (1975)
- 4) A.S. Hoffman, T. Horbett and B.D. Ratner, Interaction of blood and blood components at hydrogel interfaces, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **283**, 372 (1977)
- 5) J.H. Elam and H. Nygren, Covalent coupling of polysaccharides to silicone and silicone rubber surfaces, *J. Biom. Mat. Res.*, **18**, 953 (1984)
- 6) R.E. Hurt and J.M. Settine, An accurate colorimetric method of measurement of sulfaminohexose in heparin sulfates, *Ann. Biochem.*, **115**, 88 (1981)
- 7) R.A. Siegel and R. Langer, Controlled release of polypeptides and other macromolecules, *Pharm. Res.*, **1**, 2 (1984)
- 8) M. Galin, Gas-liquid chromatographic study of polyethylene oxide solvent interaction: A molecular approach to solvation mechanism, *Polymer*, **25**, 1784 (1984)
- 9) E.W. Merrill and E.W. Solzman, Polyethylene oxide as a biomaterial, *ASIO*, **6**, 60 (1983)
- 10) H. Tanzawa, Y. Mori, N. Harumiya, H. Miyama, M. Hori, N. Ohshima and Y. Idezuki, Preparation and evaluation of a new nonthrombogenic heparinized hydrophilic polymer for use in cardiovascular systems, *TASAIO*, **14**, 188 (1973)
- 11) 金成鎬, 실리콘 segment device로부터의 헤파린放出에 미치는 폴리에틸렌글리콜의 影響, *藥學會誌*, **29**, 70 (1985)
- 12) 金成鎬, 폴리에틸렌옥사이드-실리콘 segment device에서 헤파린 용출, *藥學會誌*, **30**, 306 (1986)