

가교 폴록사머 하이드로겔 물성 및 약물 조절 방출

변은정 · 이승진 · 김길수[†]

이화여자대학교 약학대학

(1996년 7월 25일 접수)

Characteristics and Drug Release Control of Crosslinked Poloxamer Hydrogel

Eun-Jung Byun, Seung-Jin Lee and Kil-Soo Kim[†]

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

(Received July 25, 1996)

Poloxamer, block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide was crosslinked by diisocyanates and triisocyanates to form water-swellaable, physically strong, rubber-like elastic, high biocompatible polyurethanes. The isocyanate-hydroxyl stoichiometry was kept 1:1, but the crosslinking density was varied. The variations examined were the ratio of diisocyanate and triisocyanate. The delivery of two drugs of different water solubilities from hydrogel matrices was studied. It appeared that the drug nature greatly influenced its release kinetics possibly due to drug-polymer interactions. The release profiles, however, could be modified to a great extent by adjusting the polymer network structure. Generally, the high crosslinking density was required for prolonged drug delivery.

Keywords—Hydrogel, Crosslinked poloxamer, Drug release control, Swelling kinetics

친수성 고분자가 물리적 혹은 화학적 방법으로 결합하여 형성되는 3차원적 폴리머 network인 하이드로겔은 수팽윤성과 생체 적합성이 우수할 뿐 아니라 고분자의 조성, 가교도 등을 변화시켜 약물의 투과도를 조절할 수 있어서 약물 조절 방출성 제제로 그 연구가 활발히 진행되고 있다.¹⁾ 약물 방출에 적합한 하이드로겔은 물리적 강도가 우수하며 팽윤속도에 재현성이 있고 팽윤상태에서도 일정한 강도를 유지해야하는데 이런 관점에서 현재 활용되는 폴리머중 천연이나 반합성 폴리머보다는 합성 폴리머가 대량생산이 가능하고 생산 재현성이 우수하며 필요로 하는 시스템 설계가 가능하다는 점에서 단일 제제로 활용하기에 적합하다.²⁾ 지금까지 약물 조절방출에 사용된 폴리머는 주로 poly(hydroxy alkyl methacrylates)나 polyacrylamide, poly(vinyl alcohol) 등의 가교된 하이드로겔이었으며 poly(alkylene oxide)에 대한 관심은 상대적으로 낮았다. Isocyanate를 함유한 화합물로 가교된 poly(alkylene oxide)류는 polyurethanes류의 전형적 고무 탄력성을 나타내며, 물리적으로 강하고 생체 적합

성이 우수하므로 인공장기등의 의공학에의 응용 가능성이 높다고 보고되었다.³⁻⁷⁾

Gander 등⁸⁾은 poly(ethylene oxides)와 폴록사머를 diisocyanate와 polyol의 branching agent를 사용하여 가교시킨 뒤 prepolymer의 분자량, copolymer 조성, interlinking degree 등이 약물방출에 영향을 준다고 보고하였으며, Graham 등⁹⁾과 Embrey 등¹⁰⁾은 PEGs를 triol과 diisocyanate로 가교시켜 만든 투명한 단일 제제로 부터의 약물의 방출이 결정성에서 고무상태로 변화하면서 0차의 일정한 속도로 방출되며 또한 불안정한 prostaglandin E2에 대해 1년 이상의 안정화 효과가 있었다는 것을 보고하였다. Guise 등¹¹⁾은 poly-ε-caprolactone polyols(PCL)과 diisocyanates, triol의 가교제로 제조한 polyurethane의 탄성체의 성질이 PCL diols의 분자량과 조성 및 diisocyanate의 조성에 의해 조절될 수 있음을 보고한 바 있다.

본 연구에서는 poly(alkylene oxides)(이하 PAO)류인 폴록사머 prepolymer를 extender로 diisocyanate와 가교제로 triisocyanate를 사용하여 가교시

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

킨 하이드로겔을 합성하였다. 사용한 extender와 가교제의 비율에 따른 chain extended cr-PAO의 물성 변화, swelling kinetics에 관하여 조사하였고 약물의 조절방출과 약물의 성질에 따른 방출 양상의 차이 및 그 상관성을 체계적으로 조사하였다. 친수성 모델 약물로는 살리실산 나트륨, 소수성 모델약물로는 인도메타신을 선택하여 실험하였다.

실험방법

시약 및 기구

Prepolymer로는 폴록사머로서 Pluronic L42 m.w.1630 (BASF)을 사용하였고 extender로 hexamethylene 1,6-diisocyanate (HDI) (Aldrich Chemiemcal Co.), 가교제로 1,1,1-Tri[(N-4'-methyl-3'-isocyanato-phenyl) carbamoyloxy methyl] propane (Japan polyurethane Co. Ltd.)을 사용하였다.

모델약물로는 살리실산 나트륨(Hayashi Pure Chemical Industries, Ltd.)와 인도메타신(홍성약품 KP)을 사용하였다.

실험에 사용한 주요 기기로는 UV-spectrophotometer (Beckman Instruments, Inc.), 자석식 가열교반기(Lab-line instruments, Inc.), pH-meter (Orion), 기계식 교반기(Fisher Scientific Co.), 진공 건조기 (Fisher Scientific Co.), 진탕기(Fisher Scientific Co.) 등이다.

약물을 함유하는 고분자 매트릭스의 제조

Prepolymer로 분자량이 약 1630인 폴록사머에 extender인 hexamethylene 1,6-diisocyanate(이하 diisocyanate)와 가교제인 1,1,1-tris[(N-4'-methyl-3' isocyanato-phenyl)carbamoyloxymethyl] propane(이하 triisocyanate)을 각각 diisocyanate : triisocyanate=1:1, 2:1, 4:1의 비로 폴록사머의 -OH와 diisocyanate, triisocyanate의 -NCO 비율이 1:1(OH/NCO=1)이 되도록 가하였다. 이 혼합액을 완전히 섞은 뒤 잔존산소를 제거하기 위해 질소로 10분간 bubbling 시킨 후 15분간 sonication 하여 기포를 완전히 제거하였다. 이 액을 polymerization mold에 주입한 후 60°C 건조기에서 72시간 동안 neat polymerization하였다. 이 제조된 하이드로겔을 실린더형태의 매트릭스로 만든 후 향량이 될 때까지 진공건조 시킨 다음, 살리실산 나트륨과 인도메타신의

에탄올 용액에 매트릭스를 넣어 평형에 도달할 때까지 5일간 팽윤 붕입시켰다. 팽윤된 매트릭스를 에탄올로 포화된 수조에서 초기 48시간 동안 건조시킨 뒤 자연 건조 시키고 이후 향량이 될 때까지 진공 건조시켜 약물을 함유하는 고분자 매트릭스를 제조하였다.

팽윤실험

건조상태의 하이드로겔 매트릭스를 각각 10 ml의 용매에 넣고 예정된 시간 간격으로 팽윤도를 측정하였으며 향량이 될 때의 무게를 평형 팽윤도로 하였다.

약물을 함유한 겔의 시간에 따른 팽윤도 실험에서 팽윤도는 건조된 매트릭스의 무게에 대한 매트릭스가 함유한 물의 중량비로 표시 하였다.

용매로는 pH 7.4 인산 완충액을 사용하였으며 이온 강도는 0.2M로 일정하게 유지시켰다.

방출실험

모델 약물로는 친수성 약물로 살리실산 나트륨, 소수성 약물로 인도메타신을 선택하였으며 용매로 pH 7.4의 완충용액을 사용하여 방출기전을 조사하였다. 또한 방출된 약물에 의하여 형성되는 확산층의 제거를 위해 기계식 교반기를 이용해 50 rpm으로 교반하였고 또한 모든 실험을 37°C의 항온조에서 행하여 체온과 같은 조건을 유지하였다. 시간에 따른 약물 방출 곡선은 UV spectrophotometer를 사용하여 각 약물의 흡광도를 측정함으로써 작성하였다(살리실산 나트륨 : 296 nm, 인도메타신 : 319 nm).

결과 및 고찰

본 실험에서 합성된 가교 poly(alkylene oxides)(이하 cr-PAO)는 가교부위에 우레탄 결합을 가지고 있어 폴리우레탄 특유의 고무 탄력성을 나타내었으며 이 특성은 건조한 상태에서도 나타났다. Extender인 diisocyanate 와 가교제인 triisocyanate의 비율을 변화시켜 hard urethane segments의 extend 정도를 조절할 수 있었다.^{8,12-13)}

Fig. 1은 이 매트릭스로 부터 소수성 모델약물인 인도메타신의 방출실험 결과이다. 방출양상은 대체로 0차에 근접한데 이는 매트릭스가 점차적으로 수화됨에 따라 외부 팽윤층의 투과성이 증가하여 결과적으로 매트릭스 자체의 확산계수를 증가시키는 효과와 약물의 방출에 의한 매트릭스의 boundary releasing drug의 감소효과가 서로 상쇄되어 약물의 방출을 일정하게 유지시키기 때문으로 추측된다.^{9,14)} 또한 triisocyanate/

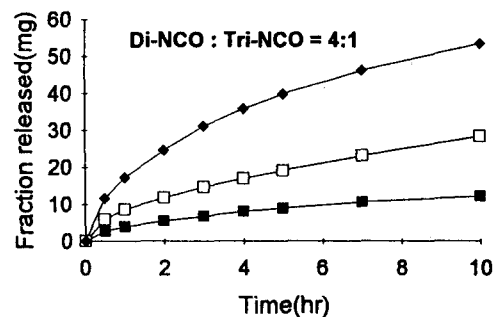
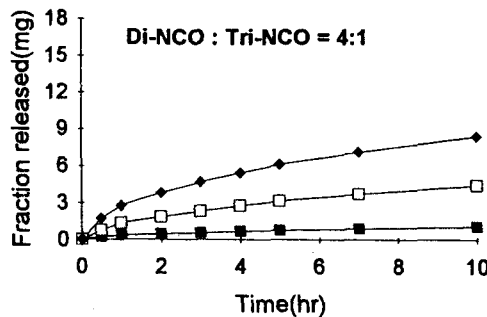
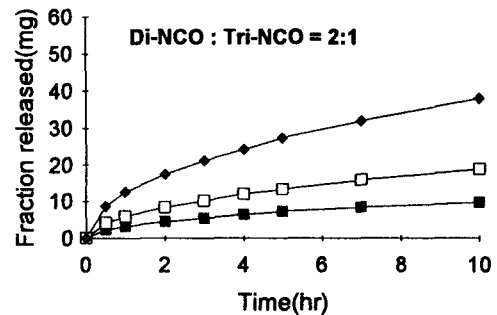
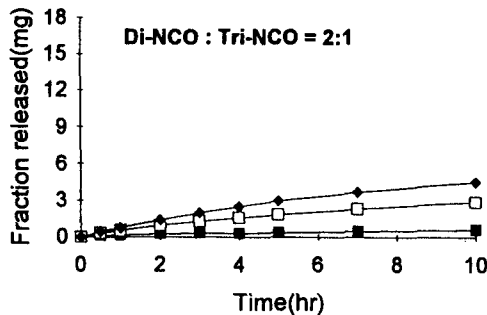
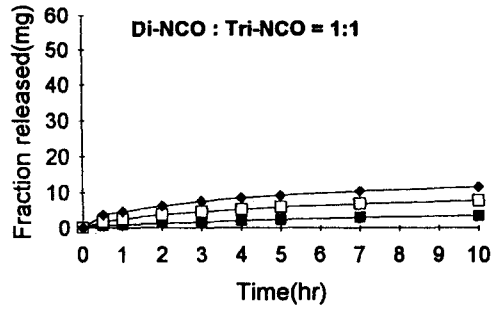
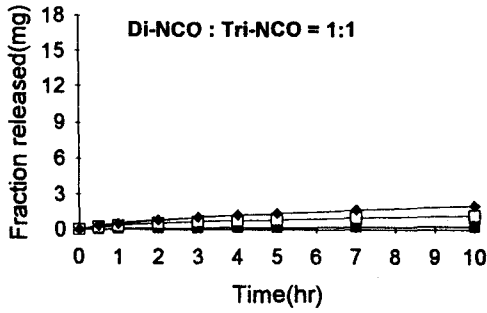


Figure 1—Indomethacin fractional release from cr-PAO matrices.
Key : —■—: 6 mg, —□—: 12 mg, —◆—: 18 mg

Figure 1—Indomethacin fractional release from cr-PAO matrices.
Key : —■—: 6 mg, —□—: 12 mg, —◆—: 18 mg

diisocyanate의 비율이 증가할수록 약물의 방출이 지연됨을 알 수 있는데 이것은 가교도가 증가함에 따라 폴리머 network 내의 urethane group content가 높아짐으로 chain mobility가 제한되고 그 결과 매트릭스의 팽윤도가 감소되어 약물의 확산공간이 상대적으로 줄어들기 때문으로 생각된다.⁸⁾ 그리고 약물의 방출이 봉입량에 비례하여 일정한 양상을 나타내었으므로 매트릭스 내 봉입하는 약물량과 가교도를 조절하여 목적하는 적절한 속도로 약물을 방출하는 약물 지연 방출 제제의 활용이 가능할 것으로 기대되었다.

Fig. 2는 상대적으로 친수성 모델약물인 살리실산 나트륨의 약물방출 실험결과이다. 역시 0차에 근접한 약

물방출 양상을 나타내며 가교도가 증가함에 따라 약물 방출이 지연됨을 알 수 있다. 소수성 모델약물인 인도메타신에 비하여 봉입량이 상당히 증가하였는데 이는 이 약물의 매트릭스에 대한 친화성이 인도메타신보다 크기 때문으로 추측되며 이 높은 친화성에 의해 증가된 확산 계수가 방출에도 영향을 주어 소수성 약물보다 상당히 빠른 방출속도를 나타내는 것으로 생각된다.^{8,14)}

Fig. 3와 Fig. 4은 약물을 함유한 매트릭스의 팽윤실험 결과이다. 매트릭스의 가교도 증가에 따른 팽윤도의 감소와 봉입된 약물에 따른 팽윤 양상의 변화를 볼 수 있다. 친수성 약물인 살리실산 나트륨을 함유한 매트릭스는 상대적으로 소수성 약물인 인도메타신을 함

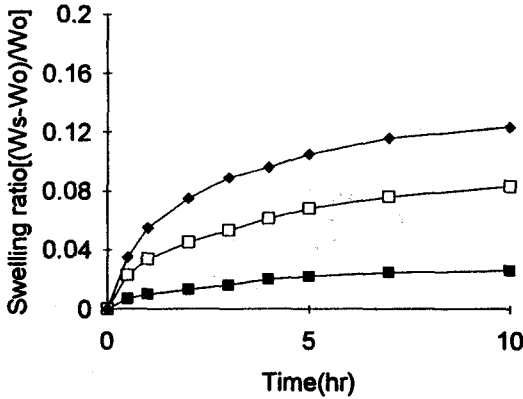


Figure 3—Swelling behaviors of indomethacin loaded cr-PAO matrices.
Key : —■—: Di-NCO:Tri-NCO=1:1, —□—: 2:1, —◆—: 4:1

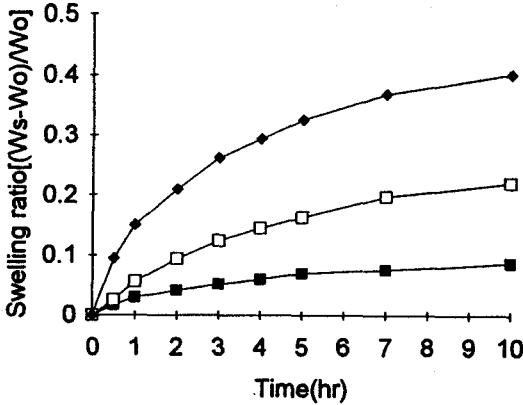


Figure 4—Swelling behaviors of sodium salicylate loaded cr-PAO matrices.
Key : —■—: Di-NCO:Tri-NCO=1:1, —□—: 2:1, —◆—: 4:1

유한 매트릭스에 대해 대체로 2.5~3.5배 정도로 팽윤도가 상승하였는데 이것도 역시 약물의 확산계수가 영향을 주어 상대적으로 확산계수가 큰 살리실산 나트륨이 봉입된 매트릭스의 팽윤을 증가시키는 것으로 추론된다.

이상의 결과로 가교된 poly(alkylene oxides)하이드로겔로부터의 약물방출은 가교도 조절에 따라 형성되는 networks 팽윤도에 의해, 또한 봉입하는 약물의 물성과 그 양에 의해 조절가능함을 알 수 있었다.

결 론

합성된 가교 폴록사머 하이드로겔은 건조상태에서도

고무와 같은 전연성을 나타내었으며 가교제와 extender의 비율을 조절하여 팽윤도와 약물 방출을 조절할 수 있었고, 봉입 약물이 매트릭스의 팽윤양상에 영향을 미쳐 약물의 성질에 따라 다양한 방출양상을 나타내었다.

감사의 글

이 연구는 이화여자대학교 약학연구소 연구비의 일부 지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사한다.

문 헌

- 1) N. A. Peppas and A. G. Mikos, *Hydrogels in medicine and pharmacy*, Vol 1, CRC press, Inc.
- 2) N. B. Graham and D. A. Wood, *Hydrogels and biodegradable polymers for the controlled delivery of drugs*, *Polymer News*, **8**, 230-236 (1982).
- 3) D. J. Lyman, W. J. Seare Jr., D. Albo Jr., S. Bergman, J. Lamb, L. C. Metcalf and K. Richards, *Polyurethane elastomers in surgery*, *Int. J. Polym. Mater.*, **5**, 211-229 (1977).
- 4) J. L. Brash, B. K. Fritzinger and S. D. Bruck, *Development of block copolyether-urethane intra-aortic balloons and other medical devices*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **7**, 313-324 (1973).
- 5) J. W. Boretos, *Past, present and future role of polyurethanes for surgical implants*, *Pure Appl. Chem.*, **52**, 1851-1855 (1980).
- 6) S. K. Brauman, G. D. Mayorga and J. Heller, *Light stability and discoloration of segmented polyether urethanes*, *Ann. Biomed. Eng.*, **9**, 45-58 (1981).
- 7) T. A. Speckhard, K. K. S. Hwang, C. B. Wang, M. Koshiba and S. L. Cooper, *New generation polyurethanes*, *Polym. News*, **9**, 354-358 (1984).
- 8) B. Gander, R. Gurny, E. Doelker and N. A. Peppas, *Crosslinked poly(alkylene oxides) for the preparation of controlled release micromatrices*, *J. Controlled Release*, **5**, 271-283 (1988).
- 9) N. B. Graham and M. E. McNeill, *Vaginal pessaries from crystalline/rubbery hydrogels for delivery of prostaglandin E₂*, *J. Controlled Release*, **1**, 99- (1984).

- 10) M. P. Embrey, New prostaglandin delivery systems, in *Voluntary Interruption of Pregnancy*, (Eds. M. Topozada, M. Byggeman and E. s. E. Haffez) M. T. P. Press, Lancaster, (1984).
- 11) G. Bruce Guise and Geoffrey C. Smith, Properties of some cast polyurethane rubbers prepared from poly- ϵ -caprolactone Polyols and diisocyanates, *J. Appl. Polym. Sci.*, **25**, 149-161 (1980).
- 12) Chang-Zheng Yang, Timothy G. Grasel, Jennifer L. Bell, Richard A. Register and Stuart L. Cooper, Carboxylate-containing chain-extended polyurethanes, *J. Polym. Sci.*, Part B. Polym. Phys. Ed., **29**, 581-588 (1991).
- 13) Olgun Guven, Murat Sen and Fatma Yigit, Contribution of associogenic end groups in the radiation crosslinking of extended chain samples of poly(ethylene glycol), *J. Polym. Sci.*, Part A : Polym. Chem. Ed., **30**, 2055-2057 (1992).
- 14) N. B. Graham and M. E. Mcneil, Hydrogels for controlled drug delivery, *Biomaterials*, **5**, 27, (1984).