

## 가교된 폴리 알킬렌 옥사이드 하이드로겔의 약물방출 특성

김신정 · 이승진<sup>†</sup>

이화여자대학교 약학대학  
(1991년 6월 10일 접수)

### Drug Release Characteristics of Crosslinked Poly(alkylene oxide) Hydrogels

Shin-Jeong Kim and Seung-Jin Lee

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

(Received June 10, 1991)

Polyethylene glycol, polypropylene glycol and block copolymer of ethylene glycol and propylene glycol were crosslinked by triisocyanate to form water swellable, rubbery polymer. The equilibrium swelling of the hydrogels ranged from 3% to 60% according to the hydrophobic-hydrophilic properties of the prepolymers. Model drugs, sodium salicylate and prednisolone were incorporated in the polymer matrices by swelling loading. Physical properties of the drugs affected the drug release mechanisms due to the change in the swelling behaviors of the polymeric devices. Zero order release was observed in the case of relatively hydrophobic polymer matrices.

**Keywords**—Poly(alkylene oxide), triisocyanate, rubbery hydrogel, swelling, drug release.

하이드로겔은 생체적합성이 우수하며 고분자의 조성, 가교도 등에 변화를 줌으로써 약물의 투과도를 조절할 수 있기 때문에 약물조절 방출성 제제에 활용되고 있다.<sup>1)</sup> 이제까지 약물조절 방출에 사용된 폴리머는 주로 poly(hydroxyalkyl methacrylates)나 poly(acrylamide), poly(vinyl alcohol) 등의 acrylate 계열이다.

가교된 poly(alkylene oxide)류는 생체 적합성이 높아 특히 인공장기 등의 생의용 소재에 이용될 가능성이 높음이 보고되고 있다.<sup>2-5)</sup> 또한 건조한 상태에서도 높은 고무같은 전연성(展延性)을 나타내며 물리적, 화학적 안정성이 우수하고 기계적 강도가 높은 장점을 나타낸다.<sup>6,7)</sup>

Graham 등은 poly(ethylene oxide) (이하 PEO)를 triol과 diisocyanate로 가교한 가교된 PEO 겔의

용해도 파라메타에 따른 팽윤도를 조사하여 겔과 용매와의 상호작용에 관해 보고하였고,<sup>8)</sup> prostaglandin E<sub>2</sub>를 함유한 가교 PEO 겔 질 펫사리의 방출 특성과 장기간 안정성에 관한 연구에서 이 시스템의 실제 임상실험에 관하여 언급한 바 있다.<sup>9)</sup> 또한 약물과 PEO 하이드로겔간 수소결합의 형성이나 소수성 상호작용 등의 상호작용이 겔의 팽윤도를 변화시키며 이에 약물방출 양상이 영향을 받는다고 하였다.<sup>10)</sup> Peppas 등은 가교된 poly(alkylene oxide) 겔의 약물조절 방출기구로서의 가능성에 관한 보고에서, initial PEO의 분자량, 공중합체의 조성과 가교 정도 등의 제조조건이 네트워크의 눈금크기를 조절하여 방출속도에 영향을 미친다고 하였다.<sup>11,12)</sup>

본 연구에서는 poly(alkylene oxide) (이하 PAO) 류의 prepolymer들을 triisocyanate로 가교시켜 가

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

교된 PAO 겔을 합성하였다. 합성에 사용한 prepolymer의 친수-소수성 정도에 따른 가교된 PAO의 물성, 팽윤특성에 관하여 조사하였고 약물의 조절 방출성, 약물의 친수성/소수성에 따른 방출 양상 및 그 상관성을 조사하였다.

## 실험 방법

### 시약

가교된 poly(alkene oxide)의 합성에 prepolymer로는 polyethylene glycol M.W.1000(Hayashi Pure Chem.), polypropylene glycol M.W.1025(Polysciences, Inc.) 그리고 poly(ethylene oxide-prepylene oxide 0.15 : 1) M.W.1100(Polysciences, Inc.)를 사용하였고 가교제로 1,1,1-tris[(N-4'-methyl-3'-isocyanate-phenyl) carbamoyloxy-methyl] propane (Japan Polyurethane Co.)를 사용하였으며 용매로는 dioxane(Shinyo Pure Chem.)를 사용하였고 시약급의 시약을 사용하였다.

모델 약물로는 sodium salicylate(Hayashi Pure Chem.)와 prednisolone(Sigma Chem.)를 사용하였다.

### 가교된 poly(alkylene oxide) 겔의 제조

Prepolymer로서 polyethylene glycol(이하 PEG), polypropylene glycol(이하 PPG), 그리고 poly(ethylene oxide-propylene oxide) (이하 PEG-PPG)를 1 g/ml의 농도로 dioxane에 용해시킨 후 가교제인 1,1,1-Tris[N-4'-methyl-3'-isocyanate-phenyl]carbamoyloxymethyl]-propane(이하 triisocyanate)를 PEG, PPG, PEG-PPG의 OH기와 triisocyanate의 NCO기의 비율이 1 : 1(OH/NCO=1)이 되도록 가하고 혼합시켰다. 잔존 산소를 제거하기 위해 질소를 20분간 통과시킨 후 폴리머 틀에 주입한 뒤 60°C의 오븐에서 48시간 동안 반응시켰다. 제조된 poly(alkylene oxide) (이하 cr-PAO) 겔들은 가교된 polyethylene glycol (이하 cr-PEG), 가교된 polypropylene glycol (이하 cr-PPG), crosslinked poly(ethylene oxide-propylene oxide) (이하 cr-PEG-PPG) 등이었다. 제조된 겔을 원주 형태로 만든 후 물 : 에탄올 비가 1 : 1인 용매를 사용해 7일간 세척하여 미반응 물질을 제거하였다. 세척된 디바이스를 에탄올로 포화된 수조에서 초기 48시간 동안 건조시킨

뒤 항량이 될 때까지 진공 건조시켰다. 다음, sodium salicylate와 프레드니솔론의 에탄올 용액에 디바이스를 넣어 평형에 도달할 때까지 5일간 팽윤시킨 후 앞서 행한 건조과정을 통하여 약물을 함유하는 고분자 매트릭스를 제조하였다.

### 팽윤 실험

고분자 매트릭스를 각각 10 ml의 용매에 가한 후 예정된 시간 간격으로 팽윤도를 측정하였으며 항량이 될 때의 무게를 평형 팽윤도로 하였다. 팽윤도 측정시 디바이스 표면의 수분을 제거한 후 그 무게를 신속히 측정하였다. 팽윤도는 팽윤된 매트릭스 중의 물의 중량 %로 표시하였다.

### 팽윤율(%)

$$= \frac{(\text{팽윤된 폴리머의 무게}) - (\text{건조된 폴리머의 무게})}{(\text{팽윤된 폴리머의 무게})} \times 100$$

### 방출 실험

삼구플라스크를 상온(25°C)의 수욕에 설치하고 플라스크 내에 용매를 1l 가한 후 한쪽 입구로는 매트릭스가 담겨진 holder를 고정시키고 중앙의 입구로는 boundary layer를 제거하기 위해 교반기를 이용해 1500 rpm으로 교반하였다. 예정된 시간 간격으로 2.0 ml의 시료를 취하였으며 동량의 용매로 보충하였다. 시료 중의 약물농도는 자외가시부 흡광도계를 사용하여 흡광도를 측정(sodium salicylate : 296 nm, prednisolone : 247 nm)하여 정량하였다.

## 실험결과 및 고찰

본 실험에서 합성된 가교된 poly(alkylene oxide) (이하 cr-PAO)의 구조에 있어서 가교 부위에 urethane bond를 가지고 있어, acrylate 계열의 유리과 같은 폴리머와는 달리 고무같은 탄성을 나타내었으며 가교된 polyethylene glycol(이하 cr-PEG)나 가교된 poly(ethylene oxide-propylene oxide) (이하 cr-PEG-PPG)의 경우는 건조한 상태에서도 탄성도가 높았다.

Fig. 1은 증류수에서의 cr-PAO의 팽윤을 나타낸다. cr-PEG의 경우 평형시 팽윤율이 60% 정도로 높게

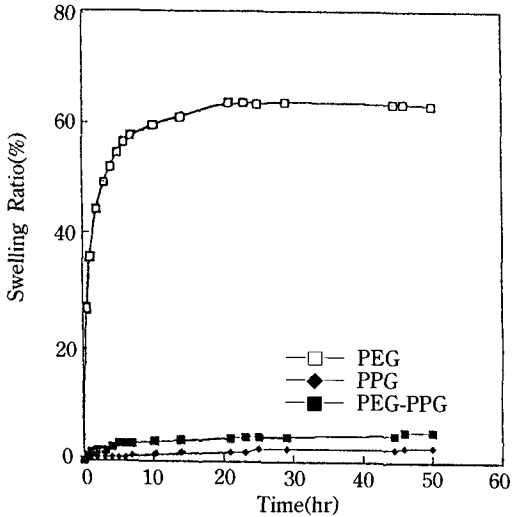


Figure 1—Swelling behaviors of cr-PAO hydrogels as a function of time in water.

□: PEG, ◆: PPG, ■: PEG-PPG

나타났으며, cr-PEG와 cr-PEG-PPG의 경우는 3%와 7%로 매우 낮게 나타났다. 이 결과는 prepolymer의 친수-소수성 차이로부터 기인되는 것으로, 상대적으로 친수성이 높은 PEG의 폴리머 겔이 평형상태에서 더 많은 양의 물을 함유할 수 있게 되며, 겔내의 물 분자로 인한 사슬의 움직임의 증가로 친수성이 높은 겔 일수록 팽윤평형에 도달하는 속도도 빨라지게 되며 그 팽윤도도 더 높게 됨을 알 수 있다.<sup>8)</sup> cr-PEG-PPG는 prepolymer 중 PEG의 조성이 13 w/w로서 전체적인 친수성은 낮으며 이에 따른 팽윤율은 cr-PPG보다 약간 높은 7% 정도를 나타내었다. 이로부터 PEG-PPG의 조성비에 의해 겔의 팽윤율을 조절할 수 있음을 시사해 준다.

cr-PAO 매트릭스로부터 친수성 모델약물인 sodium salicylate의 방출실험 결과와 약물이 방출되는 중의 매트릭스의 팽윤특성을 Fig. 2a, b에 각각 나타내었다. 상대적으로 친수성이 높은 cr-PEG의 경우는 일반적인 매트릭스에서의 방출양상과 유사하게 나타났으며 대체적으로 매트릭스의 팽윤특성에 의존함으로써 사료된다. 반면 상대적으로 소수성인 cr-PPG와 cr-PEG-PPG의 경우는 cr-PEG에 비해서 방출속도는 낮지만 0차에 근접한 방출양상이 관찰되었다.

우선 cr-PPG에서의 0차 방출은 팽윤조절에 의한

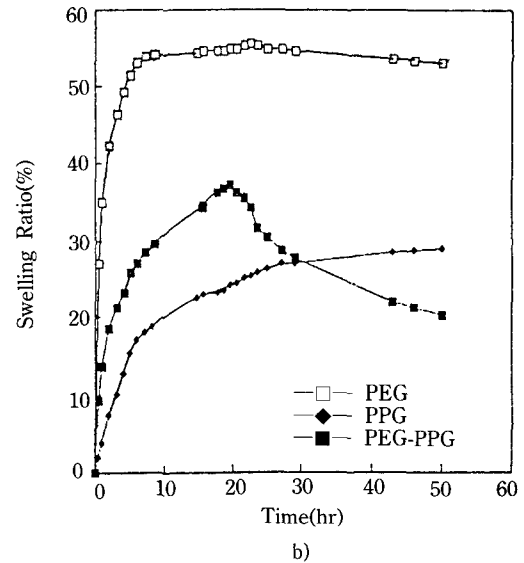
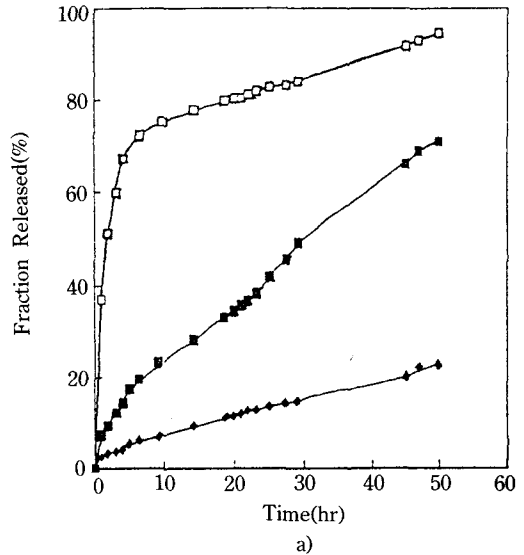
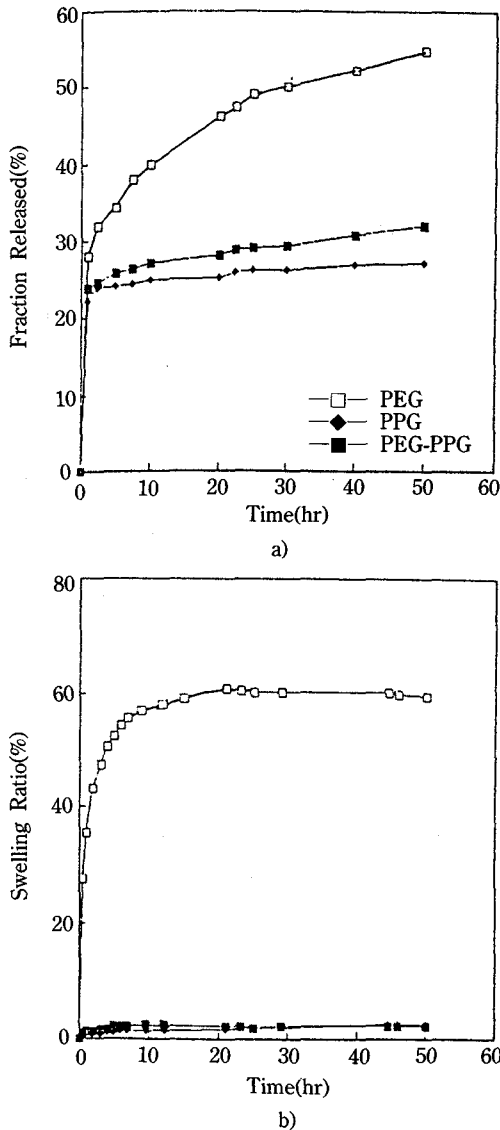


Figure 2—Release profiles and swelling behaviors of cr-PAO containing sodium salicylate.

□: PEG, ◆: PPG, ■: PEG-PPG

a) Sodium salicylate release from cr-PAO matrices in water, b) Swelling behaviors of sodium salicylate loaded matrices in water

Case II 확산기전에 주로 기인된 것으로 사료된다 (Fig. 2b 참조). 이 경우 cr-PPG의 팽윤은 주로 겔 내에 분산되어 있는 sodium salicylate의 물 흡입에 의한 현상으로, 고분자 매트릭스로부터의 약물방출은 고분자의 물성뿐 아니라 함유시킨 약물의 물성



**Figure 3**—Release profiles and swelling behavior of cr-PAO containing prednisolone.  
 □: PEG, ◆: PPG, ■: PEG-PPG  
 a) Prednisolone release from cr-PAO matrices in water,  
 b) Swelling behaviors of prednisolone loaded matrices in water

에도 크게 영향을 받음을 알 수 있다(Fig. 1, 2b 참조).<sup>9-12)</sup>

cr-PPG로부터의 약물방출과 비교하여 볼 때 cr-PEG-PPG에서는 특이적으로 함유시킨 약물의 70% 이상 방출될 때까지 0차에 근접한 방출양상을 보

였다. 이와 같은 결과는 일반적인 매트릭스형의 방출양상에서 벗어나며 Case II 확산기전으로 해석하기 어렵다고 사료된다. cr-PEG-PPG의 경우 함유시킨 약물에 의한 삼투압에 의한 물 흡입이 일어난 것으로 보이며 이 물 흡입에 의한 팽윤도의 증가가 약물방출량의 증가에 영향을 미친 것으로 생각된다. cr-PEG-PPG의 팽윤 실험결과에 의하면 팽윤이 어느 점까지 증가하다가 감소하는 현상이 나타났는데 이는 방출 초기에는 함유시킨 약물의 삼투압에 의해 팽윤이 급격히 증가하였다가 감소하는 것으로 사료되며, 이 감소 과정에서는 폴리머의 고무같은 전연성에 의한 복원력이 작용하여 약물방출을 짜내는 효과로 나타나 그 방출 양상을 0차로 유지하였을 것으로 추론된다. 이러한 특이적인 현상이 block 공중합체인 cr-PEG-PPG에서만 나타났는데 자세한 원인은 아직 규명하기 어려우며 폴리머 겔내의 친수성 PEG domain과 소수성 PPG domain의 상호 영향에 연관된다고 사료된다.

Fig. 3a, 3b는 소수성 모델약물인 프레드니솔론의 방출 실험결과와 약물이 방출되는 중의 매트릭스의 팽윤도 변화를 각각 나타낸 것이다. 전반적인 약물 방출과 팽윤 양상이 sodium salicylate의 경우와는 상이하게 나타나 매트릭스로부터의 약물방출은 약물의 친수-소수성에 영향을 받음을 알 수 있다. 세 종류의 겔 모두에서 burst-effect가 나타났는데 이는 표면에 노출되어 있던 약물이 신속하게 용해되어 나온 때문이라고 사료된다. 방출속도는 겔의 친수성이 큰 순서로 관찰되었으며 cr-PPG 및 cr-PEG-PPG에서 0차 방출 양상을 보였다.

Fig. 3b의 팽윤양상을 보면 cr-PEG는 여전히 높은 팽윤을 나타내고 있는데 이는 겔 자체의 물의 흡입량이 높기 때문이며 따라서 프레드니솔론의 용해가 용이하게 되어 방출속도가 높아진 것으로 사료된다. cr-PPG 및 cr-PEG-PPG의 경우는 겔 및 약물이 모두 소수성이므로 팽윤도가 2-3%로 매우 낮아졌으며 이로부터 약물방출 기전은 매트릭스의 팽윤도에 의한 영향보다는 용출조절에 의한 것으로 사료된다.

### 결론

가교된 poly(alkylene oxide) 겔은 우레탄 본드에

의해 건조한 상태에서도 고무같은 전연성을 보였고 prepolymer의 친수-소수성 및 조성에 따라 겔의 물성을 변조시킬 수 있으며 약물을 조절 방출할 수 있었다. 또한 사용된 약물의 물성, 즉 친수-소수성이 약물방출기전에 현저한 영향을 미쳤다. 특히 겔의 높은 고무같은 전연성에 의해 특이적으로 0차 약물방출이 가능하였다. Poly(alkylene oxide) 겔은 새로운 소재로서 조절방출성 제제료의 활용성이 기대되었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 1991년도 보건사회부 신약개발연구지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

### 문헌

- 1) E.H. Schacht, Hydrogel drug delivery systems: Physical and ionogenic drug carriers, in recent advances in drug delivery system, eds., J.M. Anderson and S.W. Kim, Plenum press, 1984.
- 2) N.B. Graham and D.A. Wood, Hydrogels and biodegradable polymers for the controlled delivery of drugs, *Polym. News*, **8**, 230 (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 (1977).
- 4) J.L. Brash, B.K. Fritzingler and S.D. Bruck, Development of block copolyether-urethane intra-aortic ballons and other medical devices, *J. Biomed. Mater. Res.*, **7**, 313 (1973).
- 5) J.W. Boretos, Past, present and future role of polyurethanes for surgical implants, *Pure Appl. Chem.*, **52**, 1851 (1980).
- 6) S.K. Brauman, G.D. Mayorga and J. Heller, Light stability and discoloration of segmented polyether urethanes, *Ann. Biomed. Eng.*, **9**, 45 (1981).
- 7) T.A. Speckhard, K.S. Hwang, C.B. Wang, M. Koshiha and S.L. Cooper, New generation polyurethanes, *Polym. News*, **9**, 354 (1984).
- 8) N.B. Graham, N.E. Nwachuku and D.J. Walsh, Interaction of poly(ethylene oxide) with solvents: 1. Preparation and swelling of a cross-linked poly(ethylene oxide) hydrogel, *Polymer*, **23**, 1345 (1982).
- 9) M.P. Embrey, N.B. Graham, M.E. McNeill and K. Hiller, In vitro release characteristics and long term stability of poly(ethylene oxide) hydrogel vaginal pessaries containing prostaglandin E<sub>2</sub>, *J. Controlled Release*, **3**, 39 (1986).
- 10) N.B. Graham, M. Zulficar, B.B. MacDonald and M.E. McNeill, Caffeine release from fully swollen poly(ethylene oxide) hydrogels, *J. Controlled Release*, **5**, 243 (1988).
- 11) B. Gander, R. Gurny, E. Doelker and N.A. Peppas, Crosslinked poly(alkylene oxide) for the preparation of controlled release micro-matrices, *J. Controlled Release*, **5**, 271 (1988).
- 12) N.A. Peppas, C.T. Reinhart, Solute diffusion in swollen membranes. Part 1. A new theory, *J. Membrane Science*, **15**, 275 (1983).