

다공성 폴리우레탄으로 피막된 Reservoir형 약물 조절 방출 시스템

김길수 · 이승진[†]

이화여자대학교 약학대학
(1993년 12월 4일 접수)

Controlled Release of Drugs from Reservoir Type Devices Coated with Porous Polyurethane Membranes

Kil Soo Kim and Seung Jin Lee[†]

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea
(Received December 4, 1993)

Reservoir type devices were designed for long-term implantable drug delivery system. The reservoir type device was prepared with the polymethacrylic acid gel coated with polyurethane membrane. Release controlling agent (RCA) were employed to control drug release from devices via generation of micropores in the membranes. The polyurethane membrane functioned as a rate controlling barrier. The drug release pattern of hydrogel demonstrated zero order kinetics. The release rate of drugs could be regulated by varying hydrophobicity/hydrophilicity and content of the RCA, as well as the thickness of the polyurethane membrane. The release of drugs from this system was governed by pore mechanism via simple diffusion and osmotic pressure.

Keywords—Reservoir type device, Releasing controlling agent, Polyurethane membrane, Zero-order kinetics

에텔 및 에스텔기를 함유하는 폴리우레탄은 혈액 적합성이 높으며^{1,2)} 물리화학적으로 안정하고³⁾ soft 및 hard segment의 조성비를 변조함으로써 친수성-소수성 정도가 조절될 수 있다. 또한 표면 수식이 가능한데 그 예로서 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 spacer로 하여 헤파린을 붙임으로써 혈소판 흡착을 감소시키는 연구결과가 보고되고 있다.^{5,6)} 이러한 특성에 의해 폴리우레탄은 상악 안면 보철, heart valve, 인공혈관 및 인공심장 제조에 유용하게 쓰인다.⁷⁻⁹⁾

한편 폴리우레탄의 소수성 및 우수한 물리화학적 특성을 이용하여 방출제어막으로 사용할 경우 급격한 약물 방출을 제어하여 장기간 이식형 약물전달 기구로서의 활용가치가 기대되어진다.¹⁰⁾ 반면 폴리우레탄은 소수성이 높아 대부분의 약물에 투과도가 낮아 약물 방출 속도의 원활한 조절이 어렵다. 이

러한 제한점을 개선하고자 폴리우레탄 내부에 pore를 생성시켜 약물확산을 유도하는 약물방출 조절제를 도입하였다. 지금까지 보고된 바에 의하면 수용성 물질을 분산시킨 방출제어막에 의해 방출속도가 조절되는 연구가 보고되고 있는데 그 예로서 폴리염화비닐에 백당을 분산시켜 사용하였는데 이러한 고분자로 피막된 정제는 방출제어막에 의해 생성된 pore를 통해 염화칼륨의 방출속도가 증가되었으며 zero order의 방출양상을 보였다.¹¹⁾ 또한 Baker 등¹⁰⁾에 의해 개발된 에스트라디올 조절방출용 intrauterine device는 cocoa 유지에 분산된 스테로이드를 폴리우레탄 막으로 코팅한 reservoir형 device로서 동물 및 인체에 적용되었을 때 1년 이상 일정속도로 에스트라디올이 방출되고 유효한 피임 효과를 나타내었다. 본 논문에서는 polymethacrylic acid 겔을 방출조절제가 분산된 폴리우레탄 막으로

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

코팅하여 약물 조절방출 시스템을 개발하고자 하였다. 또한 폴리우레탄의 높은 물리적, 화학적 안정성을 이용하여 장기간 생체이식형 약물송달시스템(DDS) 개발의 기초 연구를 수행하고자 하였다.

실험 방법

시약 및 기기

사용된 시약류는 polyurethane Biomer®(Ethicon Co.), methacrylic acid(Junsei Chemical Co), α, α' -azobis-isobutyronitrile(Junsei Chemical Co), ethylene glycol dimethacrylate(Fluka AGCH-9470 Buchs), 폴리에틸렌글리콜 4000(Junsei Chemicals Co), 클로로포름(TEDIA Company Inc.), polypropylene glycol M.W. 4000(Polyscience), N,N'-dimethylformamide(Junsei Chemical Co.) 등이며 1급 또는 특급을 사용하였다.

사용한 약물은 살리실산나트륨(Hayashi Pure Chemical Ind. Ltd.), 에스트라디올(Sigma Chem. Co.), 히드로코르티손(홍성약품, 약전품) 등이다.

실험에 사용한 주요 기기로는 자외분광광도계(Beckman Instruments, Inc.), 자석식교반기(Lab-Line Instruments, Inc.), 주사형 전자현미경(JEOL, JSM-35 CF), micrometer (Mitutoyo Mfg. Co.), refrigerating circulator (Brinkmann Inc.) 등이다.

폴리우레탄으로 코팅된 Polymethacrylic Acid 매트릭스의 제조

Methacrylic acid에 반응 개시제로서 α, α' -azobis-isobutyronitrile(7.84 mol/l), 가교제로서 ethylene glycol dimethacrylate(0.5 mol%)을 가하여 용존 산소를 제거하기 위해 20분간 질소를 용액속으로 주입시켰다. 단량체용액을 polyethylene terephthalate film 사이에 rubber ring spacer를 설치하여 제작한 mold에 주입한 후 60°C 오븐에서 48시간 동안 반응시켰다. 합성된 film 형태의 고분자를 die를 사용하여 원반모양으로 만든 후 50% 에탄올 수용액에서 미반응물이 제거되도록 7일간 세척하고 항량이 될 때까지 진공 건조시켰다. 건조된 polymethacrylic acid(이하 P(MAA)로 약함) 겔을 히드로코르티손을 용해시킨 50% 에탄올 수용액에 가하여 5일간 정치하여 평형에 도달시킨 후 에탄올 포화수조에서 2일간 상온 건조시키고 그 후 항량이 될 때까지 진

공건조시켜 약물을 포함하는 P(MAA)gel을 제조하였으며 고분자 겔의 약물 함량은 loading 전후의 중량차로 산출하였다.

약물 방출조절제가 분산된 폴리우레탄으로 코팅한 P(MAA) Device의 제조

폴리우레탄(6 W%)을 N,N'-dimethylformamide에 녹인 후 약물방출조절제로 PEG, polypropylene glycol(PPG)를 폴리우레탄의 0, 10, 20, 30 W%에 해당하도록 첨가하여 완전히 용해시켰다. 약물을 함유하는 P(MAA) gel을 방출조절제가 분산된 폴리우레탄액으로 수회에 걸쳐 dip 코팅시키고 항량이 될 때까지 진공건조시켰다. 폴리우레탄 막의 두께는 micrometer로 측정하였다.

팽윤 시험

건조상태의 고분자를 각각 100 ml의 증류수에 가한 후 예정된 시간 간격으로 팽윤도를 측정하여 팽윤된 device 중의 물의 중량 %로 팽윤도를 표시하였다.

약물 방출 실험

순환식 수욕을 사용하여 약물방출액을 25°C로 유지시킨 수욕에 500 ml의 증류수를 가한 후 매트릭스가 담겨진 지지체를 고정시키고 자석식교반기를 이용하여 1000 rpm으로 교반하였다. 단, 에스트라디올의 방출실험시에는 에스트라디올의 낮은 용해도에 의한 포화를 막기 위해 200 ml 집기병을 사용하여 예정된 시간 간격으로 방출액을 취한 뒤 방출액 전체는 새로운 200 ml의 증류수로 교환하여 방출실험을 하였다. 방출액 중의 약물농도는 분광광도계를 사용하여 살리실산나트륨의 경우 296 nm, 에스트라디올의 경우 280 nm, 그리고 히드로코르티손의 경우 247 nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다.

결과 및 고찰

Fig. 1은 폴리우레탄 막으로 코팅된 P(MAA) gel로부터의 약물방출을 실험한 결과이다. 코팅되지 않은 P(MAA) gel로부터의 방출은 초기 burst release 이후 level off되고 약물방출이 \sqrt{t} 에 비례하는 일반적인 매트릭스형 방출양상을 보였으며 이는 Fig. 2의 팽윤속도를 고려할 때 case I 확산 기전에 의한 것으로 사료된다. 그러나 폴리우레탄 막으로 코팅함으로써 방출속도가 현저하게 감소되었고 방출양

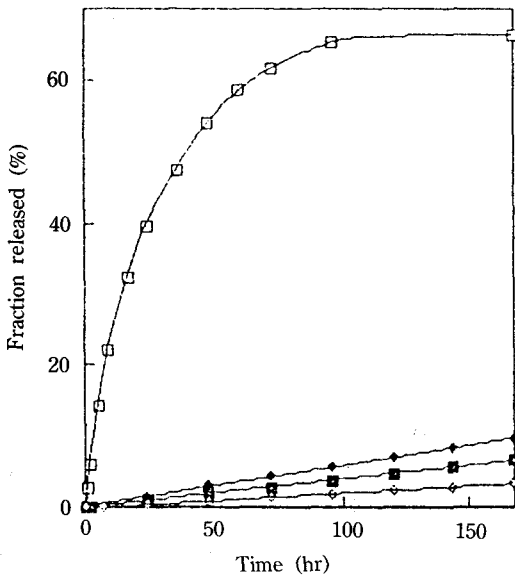


Figure 1—Fraction released of hydrocortisone from P(MAA) matrices coated with release controlling agent dispersed polyurethane membrane.
□, no coated; ◆, 10% PEG; ■, 10% PPG; ◇, no RCA.

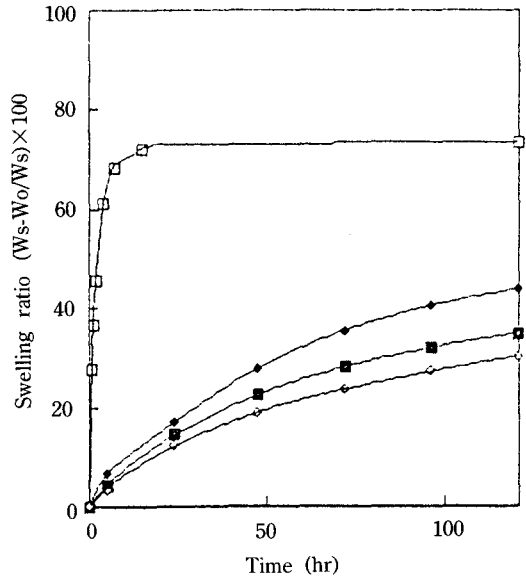


Figure 2—Swelling kinetics of P(MAA) matrices coated with release controlling agent dispersed polyurethane membrane.
□, no coated; ◆, 10% PEG; ■, 10% PPG; ◇, no RCA.

상은 zero order를 나타내었다. 이는 막을 통한 단순확산과 함께 확산 속도제어막으로서 작용하는 폴리우레탄 막을 경계로 형성되는 삼투압이 병행된 결과로 추론된다. 즉 방출 초기에는 삼투압으로 인해 물이 막을 통해 출입되어 zero order 팽윤이 일어나 나 곧 이어 수축되는 복원력이 작용하여 외부로 약물을 밀어냄으로써 팽윤속도가 zero order의 양상을 벗어나게 된다. 그러나 팽윤이 증가함에 따라 P(MAA) 겔내에서 약물의 확산속도가 증가하여 약물의 방출이 막에 의한 지배를 받게 되고 수축력에 의해 약물이 외부로 방출되어 zero order의 방출양상을 나타내는 것으로 사료된다. 이를 확인하기 위한 막두께 대비 방출속도(Fig. 3)가 직선성이 성립하는 것으로 보아 약물의 방출속도가 고분자막에 의해 조절됨을 알 수 있다.

또한 폴리우레탄 용액에 방출조절제를 분산시켜 코팅한 device의 방출실험 결과 폴리우레탄만으로 코팅한 경우에 비해 방출속도가 증대되었는데 상대적으로 친수성이 큰 PEG의 경우 소수성이 큰 PPG보다 방출속도가 크게 나타났다. 그리고 방출 조절제가 첨가됨으로서 lag time이 감소되었고 방

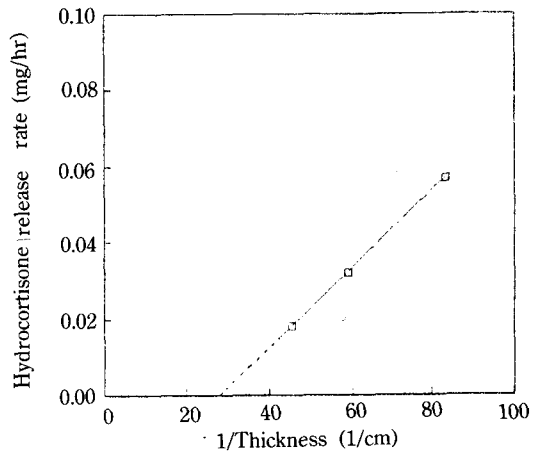


Figure 3—Hydrocortisone release rate from P(MAA) matrices coated with PEG dispersed 10% polyurethane membranes of various thickness.

출양상은 방출조절제가 분산되지 않았을 때와 마찬가지로 zero order에 근접하였다.

Fig. 4는 친수성 방출조절제인 PEG의 함량을 변화시킨 폴리우레탄 막으로 코팅된 P(MAA) 겔로부터

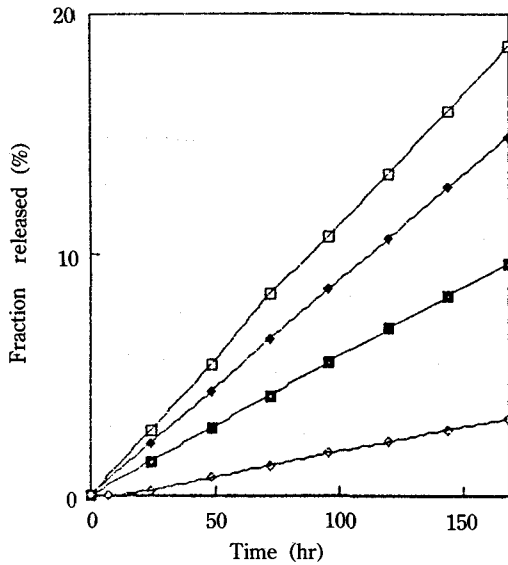


Figure 4—Fraction released of hydrocortisone from P(MAA) matrices coated with PEG dispersed polyurethane membrane.
□, 30% PEG; ◆, 20% PEG; ■, 10% PEG; ◇, no RCA.

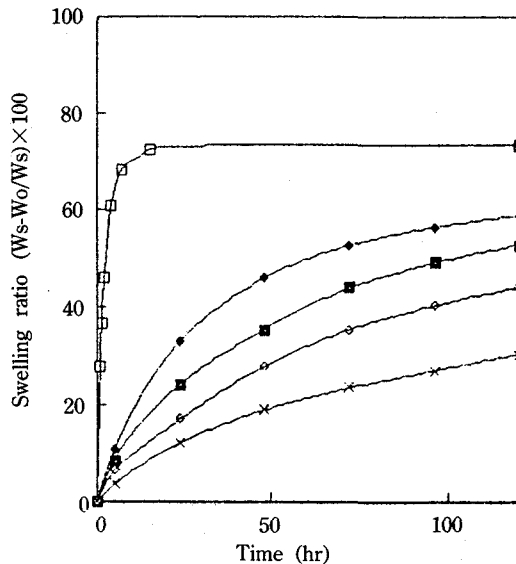


Figure 5—Swelling kinetics of P(MAA) matrices coated with PEG dispersed polyurethane membrane.
□, no coated; ◆, 30% PEG; ■, 20% PEG; ◇, 10% PEG; x no RCA.

터의 방출실험 결과이다. PEG 함량이 증가함에 따라 방출속도가 증가하였고 또한 lag time을 줄일 수

있었으며 방출양상은 모든 경우 zero order를 보였다. 같은 조건을 가진 시스템의 팽윤 실험 결과에서 (Fig. 5) PEG 함량이 증가함에 따라 팽윤 속도가 증가함을 알 수 있었다. 현재까지의 연구 결과를 고찰해 보면 폴리우레탄막을 방출제어막으로 하는 reservoir system으로부터의 약물조절 방출이 설계한 바와 같이 성공적으로 수행되어 장시간용 DDS로서의 개발가능성이 기대되었다.

결 론

P(MAA) 겔에 폴리우레탄 막으로 코팅함으로써 약물 방출이 조절될 수 있었으며 pore를 생성시키는 RCA를 분산시킴으로써 약물 방출을 정밀조절할 수 있었다. 폴리우레탄 막의 물리적, 화학적 안정성과 약물 방출능을 응용하여 장기간 생체 이식형 약물 방출시스템을 개발할 수 있는 가능성이 기대되었다.

감사의 말씀

이 논문은 이화여자대학교 약학연구소 지원에 의해 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) Vera Sa da Costa, S. Stoper and V. Viale, Polyurethanes as biomaterials-Assessment of blood compatibility, polymers in medicine (Biomedical and pharmacological application), E. Chiellini, Pleum Press, New York, 231 (1985).
- 2) M.D. Lelah and S.L. Cooper, Polyurethane-blood interaction, in polyurethanes in medicine, M.D. Lelah, CRC proces.
- 3) M.D. Lelah, L.K. Lambrecht, B.R. Young and S.L. Cooper, Physicochemical characterization and *in vivo* blood tolerability of cast and extruded biomer, *J. Biomed. Mater. Ref.* 17, 1 (1983).
- 4) S.W. Kim, R.V. Petersen and J. Feijen, Polymeric Drug Delivery System, in Drug Design, J. Feijen, Academic Press, 193 (1980).
- 5) D.K. Han, S.Y. Jeong and Y.H. Kim, Preparation and surfacecharacterization of PEO graf-

- ted and heparinimmobilized polyurethanes, *J. Biomed. Mater. Res. Appl. Biomater.*, **23**(A1), 87 (1989).
- 6) D.K. Han, S.Y. Jeong and Y.H. Kim, Evaluation of blood compatibility of PEO grafted and heparin immobilized polyurethanes, *ibid.* **23**, 231 (1989).
 - 7) J.B. Gomzales and N.-N. An, Physical and mechanical behavior of polyurethanes elastomer formulation used for facial prostheses, *J. Prosthetic Dentistry*, **39**, 307 (1978).
 - 8) J.W. Bretos, W.S. Pierce, R.E. Baier, A.F. Le-Roy and H.J. Donachy, Surface and bulk characteristics of a polyurethanes for artificial hearts, *J. Biomed. Mater. Res.*, **9**, 327 (1975).
 - 9) J. Koiff, G. Burkett and J. Feyen, Copolyetherurethanes as materials for artificial heart, *Biomater. Med. Device Artif. Organs*, **1**, 669 (1974).
 - 10) R.W. Baker and J.W. Ayres, Development of an estradiol-releasing intrauterine device, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 20 (1979).
 - 11) G. Kallstrand and B. Ekman, Membrane-coated tablets: A system for the controlled release of drugs, *ibid.*, **72**, 772 (1983).