

## 실리콘 segment device로 부터의 헤파린 放出에 미치는 폴리에틸렌글리콜의 影響

金 成 鎬

朝鮮大學校 藥學大學

(Received March 28, 1985)

Effect of Polyethylene Glycol on Release of Heparin from Silicone Segment Devices.

Sung Ho Kim

College of Pharmacy, Cho-sun University, Kwang Ju 500, Korea.

**Abstract**—The influence of polyethylene glycol derivatives on heparin release from cylindrical monolithic type silicone segment devices was examined in physical saline solution. This water-soluble carrier caused the devices to absorb the water in aqueous media. The release rate of heparin from the devices was increased as molecular weight of polyethylene glycol was increased. Water soluble carrier incorporated into silicone segment devices permits controlled release of heparin that otherwise would be released extremely slowly from the polymer. Heparin released from the silicone segment containing polyethylene glycol showed the first-order kinetics. Without changing the release pattern, the release rate of heparin could be controlled by varying molecular weight of polyethylene glycol, the water-soluble carrier and depleting polyethylene glycol on the outlayer of devices. The mechanism of release probably showed the creation of pore or microdomine through the devices secondary to the swelling.

실리콘 segment (polydimethylsiloxane)는 좋은 기계적 성질, 가수분해 및 자체분해가 일어나지 않은 생체適合成等 때문에 醫用재료로 응용되고 있다. 그러나, 생체내에서 臟器代用으로 이용하는 의용재료를 선택하는데 중요한 문제는 혈액適合成 즉, 항혈전성이다. 몇몇 연구자들은 고분자의 물리화학적 성질의 변화를 이용하여 항혈전성고분자재료 개발에 노력하고 있으며 이들을 요약하면 두 가지 방법으로 大別된다.<sup>1)</sup> 1) 고분자의 表面과 血液 間의 最少反應化 또는 非反應性 알부민을 우선적으로 흡착하는 고분자재료의 개발, 2) 항혈전성약물 (헤파린 등)을 고분자에 분산 또는 고분자 表面에 固定化(immobilization)시키는 방법이다. 실리콘 segment는 drug delivery system에 널리 이용되고 있으나 소수성 성질을 가지고 있는 실리콘 segment는 非極性 또는 脂溶性 약물에 응용이 제한되어 있는 단점을 가지고 있다.<sup>2)</sup> 즉 실리콘 segment에서 헤파린과 같은 多價음이온성 약물의 溶出이 잘 일어나지 않음으로써 항혈전성고분자재료로서 이용이 제한되어 있다. 그러나 실리콘 segment의 물리화학적 성질을 변화시켜 항혈전성고분자재료로 이용하려는 연구가 몇몇 연구자들에 의해서 시도되어지고 있으며 Gorde등<sup>3)</sup>은 실리콘 segment에 Cyanuric acid을 이용하여 헤파린을 재결합시켜 vitro에서 혈액응고시간을 연장시켰고 vivo에서는 약 6개월 정도 항혈전성 작용을 나타냈으며 White등<sup>4)</sup>과 Gorde등<sup>3)</sup>은 실리콘 segment에 헤파린을 이온결합시키고 Hufnagel등<sup>5)</sup>은 실리콘 segment에 헤파린을 융합시키면 vivo에서 혈전형성의 억제작용이 나타났다고 보고하였다. 일반적으로 擴散(diffusion)에 의한 약물용출은 고분자에 약

물을 분산시키는 방법을 이용하고 있으나 소수성고분자인 실리콘 segment에 친수성약물인 헤파린만을 분산시켜 헤파린 용출device (heparin release device)를 만드는 것은 어려운 문제이므로 친수성 약물을 용출시키기 위해서는 sod. alginate, sod. chloride, glycerol, ethylene glycol, polyethylene glycol (Mt 400 혹은 600)과 같은 물-運搬體(Water-Carrier)를 사용하여 약물의 용출량을 증가시켰다.<sup>6,7,8,9)</sup>

이 논문에서는 현재까지 완전한 항혈전성 고분자재료가 개발되어있지 않기 때문에 천연 항혈전성 약물이며 多價음이온인 헤파린을 실리콘 segment에 분산시켜 항혈전성 고분자재료를 개발하고자 하는 연구의 일환으로써 vitro에서 실리콘 segment에 첨가한 polyethylene glycol(PEG)의 分子量이 헤파린 용출에 미치는 영향 및 물의 흡수(water-uptake)와 헤파린 용출 간의 관계를 연구하였다.

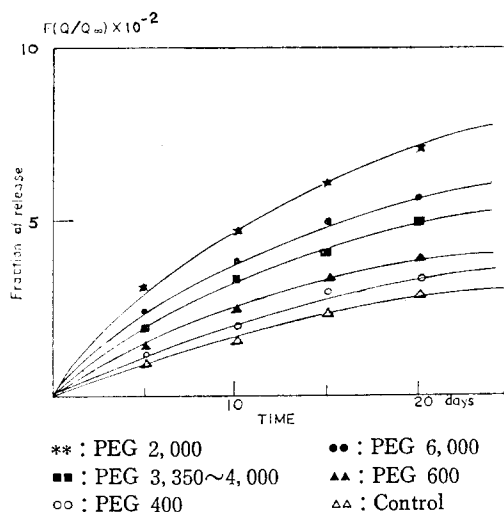
### 실 험 방 법

**실험재료 및 기기**—실리콘 segment (Dow Corning Corp.)와 stanous octoate (Dow Corning Corp.), polyethylene glycol (Sigma Chemical Co.), NaCl (Fisher Scientific Co.),  $\text{CHCl}_3$  (Fisher Scientific Co.), 200mesh 체만을 통과한 heparin-Na [porcine intestinal mucosal haparin (Diosynth, Inc. Chicago, IL. U.S.A)]을 사용하였으며 器材로서는 spectrophotometer (Shimazu, UV 210A)와 교반기(Thermarry protected L. U.S.A)를 사용하였다.

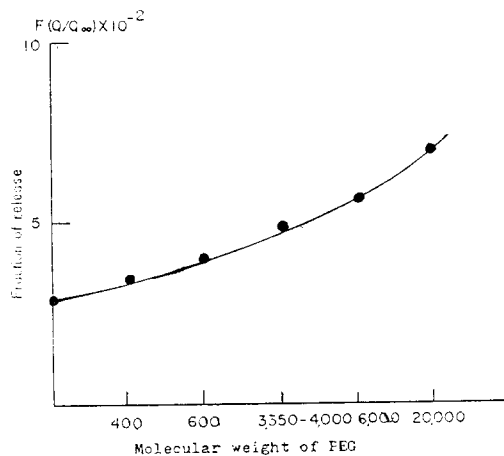
**실험방법**—실리콘 segment의 圓柱型 monolithic device는 실온에서 polyethylene으로 만든 틀(mold)에서 硬化(Vulcanization)하여 만들었으며 開始劑(initiator)로서는 stanous octoate를 전체량 5g (94%W/W 실리콘 segment—1%W/W PEG—5%W/W 헤파린)에 한방울을 사용하였다. 硬化하기에 앞서, 일정량의 PEG를 클로로포름에 용해한 다음, 일정량의 실리콘 segment를 가하고 교반하여 균일한 혼합물을 얻은 후에 진공건조기를 사용하여 클로로포름을 완전히 제거한 다음 PEG를 함유한 실리콘 segment에 헤파린을 균일하게 분산시킨 다음에 stanous octoate를 균일하게 분산시켜 즉시 高진공oven (20 $\mu$ m Hg)을 사용하여 시료 중의 공기를 완전하게 제거한 後에 硬化시켰다. 완전건조된 圓柱型 monolithic device의 지름은 5.0mm이고, 높이는 25~26mm이었다. 이 device의 헤파린용출 실험은 실온(20 $\pm$ 1°C)에서, 200ml의 생리식염수가 담겨진 500ml의 비이커 내에서 진행하였으며 위의 모든 실험들을 반복하여 시행하였다. 한편 境界效果(boundary effect)를 제거하기 위하여 용액을 1,600rpm으로 계속 교반하였고 신선한 생리식염수를 일정한 간격으로 교환하였다. 헤파린 용출량을 측정하기 위해서 시료 0.6ml씩 취한 다음 즉시 동량의 생리식염수를 추가하였다. 채취된 시료는 UV-spectrophotometer를 이용하여 Hurt등<sup>10)</sup>의 방법에 따라서 파장 655nm의 흡수극대파장에서 생리식염수를 대조로 하여 흡광도를 측정하고 건량선으로부터 용출된 헤파린량을 산출하였다. 그리고 device의 물-흡수(water-uptake)를 알아보기 위해서 비이커내에서 device를 꺼낸 다음 device 表面에 붙어있는 물을 tissue-paper로 제거한 후에 평량하였다.

### 실 험 결 과 및 고 찰

PEG 分子量이 헤파린 용출에 미치는 영향—항혈액응고작용과 多價음이온성질을 가지고 있는 헤파린을 분산시킨 실리콘 segment에 친수성 및 가용성 성질을 가지고 있는 PEG를 균일하게 분산시켰을 때의 헤파린 溶出率을 Table I과 Fig. 1에 표시하였다.



**Fig. 1**—Influence of various PEG on the fraction of heparin released versus time for the 1%W/W PEG—94% W/W silicone segment devices. The devices contained 5% W/W heparin.



**Fig. 2**—The fraction of heparin released versus molecular weight of 1% W/W PEG containing 94% W/W silicone segment devices. The devices contained 5% W/W heparin and released for 20 days.

물-運搬體(Water-Carrier) 즉 친수성 PEG가 첨가되어 있지 않은 對照 device의 헤파린 용출율 (amount heparin released after 20days)은  $1.050 \times 10^{-2} \text{mg/cm}^2/\text{day}$ 으로 매우 적은 反面에 PEG를 첨가하면 헤파린 용출율이 증가하며 對照 device와 같은 용출패턴을 나타내고 있으며 PEG 분자량이 증가하면 동시에 용출율도 증가되었다. (Fig. 2) 한편, 실리콘 segment에 헤파린 만을 분산시켜 만든 對照 device의 물吸收率(water-fraction)은  $6.828 \times 10^{-3}$ 이며 PEG를 첨가한 device에서는 PEG의 분자량의 증가와 더불어 물의 흡수율도 증가하고 있으며 Table I의 실험결과에 의하면 흡수율이 증가하면 헤파린의 용출량과 용출율이 증가한다. 실리콘 segment device內에 분산된

**Table I**—Water-fraction and drug release properties of heparin devices based on silicone segment containing hydrophilic additives (1% W/W).

| PEG         | $F(Q/Q_{\infty}) \times 10^{-2a)}$ | $R(\text{mg}/\text{day}/\text{cm}^2) \times 10^{-2b)}$ | $Wf \times 10^{-3c)}$ |
|-------------|------------------------------------|--|-----------------------|
| None        | 2.908                              | 1.050  | 6.828                 |
| 400         | 3.492                              | 1.225  | 9.660                 |
| 600         | 3.964                              | 1.400  | 66.620                |
| 3,350~4,000 | 4.943                              | 1.719  | 97.930                |
| 6,000       | 5.640                              | 1.974  | 99.390                |
| 20,000      | 6.977                              | 2.387  | 107.000               |

a) Fraction of heparin released. (amount drug released per initial loading dose.)

b) Release rate of drug. (amount drug released per initial surface area and time.)

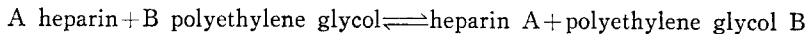
c) water-fraction.  $\left(\frac{W-W_0}{W_0}\right)$  W : weight of water swollen device.  $W_0$  : weight of dry device.

\* The devices released for 20 days.

PEG 自體가 형성하는 친수성의 미세한 重合體(microdomine)와 PEG가 용매에 의해 용출된 후에 생성된 細孔(pore)에 따라서 헤파린 용출량과 용출율이 다른것으로 생각할 수 있다. 순수한 실리콘segment로만 만든 device에서 물 흡수율과 헤파린 용출율이 PEG를 분산하여 만든 device와 비교하면 대단히 적다. 이것은 실리콘 segment 自體가 소수성고분자류에 屬하여 溶媒(물)가 接觸할 수 있는 場所 即 실리콘 segment device 表面에만 有—하게 분산되어 있는 헤파린만이 용출될 수 있고 실리콘 segment로 둘러싸여 있는 헤파린은 溶媒(물)에 용해되어 용출될 수 없는 것으로 해석할 수 있다. Table I의 실험결과에 의하면 device의 물-흡수율(water-fraction)의 차이는 분산된 PEG 분자량에 따라서 증가하며 헤파린 용출율에 밀접한 관계를 가지고 있음을 나타내고 있다.

5%W/W 헤파린—1% W/W PEG—94%W/W 실리콘 segment의 圓柱型 monolithic device는 5% W/W 헤파린—95% W/W 실리콘 segment의 圓柱型 monolithic device보다 높은 물의 흡수율과 헤파린 용출율을 나타내고 있으며 Fig. 1에 圖示한 바와 같이 이들의 溶出曲線은 溶出時間( $t$ )에 非直線(nonlinear)을 나타내고 溶出은  $\sqrt{t}$ 에 1차 속도과정에 따름을 나타낸다.

이러한 device內에서 헤파린과 PEG 사이에서 헤파린—PEG 分散系를 形成하여 실리콘 segment에 均—하게 分散되어 있으며 PEG를 monomer 또는 重合體(polymer)로 가정하면 다음과 같은 式을 얻을 수 있다.



$$K = \frac{[\text{heparin A}][\text{polyethylene glycol B}]}{[\text{heparin}]^A \cdot [\text{polyethylene glycol}]^B}$$

K는 形成定數(formation constant)이다.

이 device에서 헤파린 용출은 헤파린—PEG 複合體 形成率에 의존하며 PEG 1 分子當 헤파린 複合比는 分子量이 큰 PEG가 分子量이 작은 것보다 K의 값이 增加하기 때문에 PEG分子量 增加에 따라서 헤파린 용출율이 增加하는 것으로 생각할 수 있다. 실리콘 segment device內의 PEG 分子量을 조절함으로써 몇가지의 mechanism들을 조절할 수 있을 것으로 생각된다.

- i) 물—PEG—실리콘 segment 사이의 결합
- ii) PEG—헤파린 간의 분산
- iii) 실리콘 segment의 細孔(pore)과 미세한 重合體(microdomine)의 크기

즉, 실리콘 segment의 물리화학적 성질을 조절함으로써 헤파린 용출을 조절할 수 있을 것으로 보인다.

PEG 含量이 헤파린 溶出에 미치는 영향—헤파린 용출율과 PEG含量과의 관계를 고찰하기 위하여 실리콘 segment—PEG—헤파린 (94% W/W : 1% W/W : 5% W/W)으로 만든 圓柱型 monolithic device 를 클로로포름 內에 담그어(soaking) PEG를 溶出(depleting)시킨 후에 헤파린 溶出 實驗을 하여 Table II와 같은 실험치를 얻었다. 클로로포름에 담그지 않은 device와 같은 溶出을 가지고 있으나 용출율과 물-흡수율이 감소를 나타내고 있다. 이러한 현상은 물의 운반체로서 작용하는 PEG가 클로로포름에 의해서 제거되어 PEG—헤파린系 即, PEG에 분산되어 형성된 複合體가 溶出되어 제거되고, 실리콘 segment device의 물리적 變化 즉 膜의 障壁(membrane barrier)과 細孔(pore)이 생성되는 것으로 보이며 PEG 分子量에 따라서 device 表面에 생성된 얇은 膜의 障壁(membrane barrier)內 細孔(pore) 크기의 차이도 생기는 것으로 보인다. 담그는 시간(soaking time)에 따르는 헤파린 용출과의 관계를 관찰하기 위해서 PEG 20,000—헤파린—실리

큰 segment (1% W/W : 5% W/W : 94% W/W)로 만든 device를 클로로포름에 담그는 시간 (soaking time)에 따르는 헤파린 용출율과의 관계를 Fig. 3에 圖示하였으며 담그는 시간(soaking time)을 증가하면 헤파린 용출율의 감소를 나타내고 있다. 이는 클로로포름內에 담그는 시간(soaking time)에 따라서 device內의 헤파린-PEG 複合體 溶出이 增加되고 device 表面에 생성된 膜의 두께가 증가하기 때문이며 담그는 시간(soaking time)을 조절함으로써 헤파린 용출율도 조절할 수 있다. PEG를 균일하게 분산시킨 실리콘 segment device에서 헤파린 용출율의 理論的 分析을 充分하게 설명할 수는 없으나 실리콘 segment에 분산된 PEG 分子의 입자 크기가 실리콘 segment device의 應力(stress)와 應力變形(stress-strain), 細孔形成(pore formation) 特히 細孔의 크기(pore size)와 미세한 重合體(microdomine)에 밀접한 관계를 가지고 있음을 나타내고 있으며 特히 헤파린 용출은 溶媒(water)가 接觸할 수 있는 device 表面에 分散되어 있는 헤파린과 PEG-헤파린 複合體에 관계되어 있음을 알수 있다.

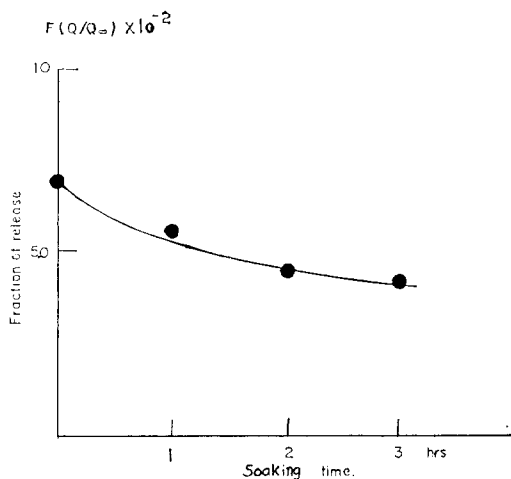
**Table II**—Release rate of heparin and water-fraction of cylindrical monolithic devices at 20 days. The devices<sup>a)</sup> were soaked in chloroform for 1 hour.

| PEG         | $F(Q/Q_{\infty}) \times 10^{-2b)}$ | $Wf \times 10^{-3c)}$ |
|-------------|------------------------------------|-----------------------|
| None        | 2.796                              | 6.933                 |
| 600         | 3.348                              | 65.610                |
| 3,350~4,000 | 4.348                              | 92.080                |
| 6,000       | 4.500                              | 95.980                |
| 20,000      | 5.627                              | 97.080                |

a) The devices contained 1% W/W PEG—5% W/W heparin—94% W/W silicone segment and released for 20 days.

b) Fraction of heparin released.

c) Water-fraction.



**Fig. 3**—The fraction of heparin released versus soaking time for 1% W/W PEG 20,000—94% W/W silicone segment devices. The devices contained 5% W/W heparin, were soaked in chloroform, and released for 20 days.

## 결 론

소수성 실리콘 segment와 친수성 PEG와의 헤파린 용출율은 실리콘 network의 물리적 구조의 변화에 의한 것으로 생각된다. 水-運搬體(Water-Carrier)인 PEG는 헤파린의 용해와 분산에 영향을 주며 헤파린용출율에 밀접한 관계를 가지고 있다. 이상의 결론에서 PEG와 헤파린을 실리콘 segment에 균일하게 분산하여 만든 圓柱型 monolithic device에서 PEG분자량의 조절과 device內에 균일하게 분산된 PEG量을 유기溶媒(클로로포름)로 조절하여 헤파린 용출율을 조절할 수 있으므로 항혈전성 임계파라미터인  $4 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$ 의 최소헤파린용출율<sup>11)</sup>을 얻을 수 있는 항혈전성고분자재료의 素材로서 PEG-실리콘 혼합체의 응용 가능성이 있다.

이 연구를 하는데 있어 助言 및 실험재료를 提供하여 주신 美國 Utah 대학교 약학대학 Sung Wan Kim 博士님께 감사드립니다.

## 문 헌

1. S.W. Kim, C.D. Ebert, J.Y. Lin and J.C. Mcerea, Nonthrombogenic polymer, *ASAIO*, **6**, 76-87 (1983).
2. R. Langer and J. Folkman, Sustained release of macromolecules from polymer, in: R.J. Kostelnik(Ed.) polymeric delivery systems, midland macromolecular monographs vol. 5, Gordon and Breach Science Pub., N.Y., pp.175-196 (1978).
3. G.A. Grode, R.D. Falb and J.P. Crowley, Biocompatible materials for use in the vascular system, *J. Biomed. Mater. Res. Symposium*, **No. 3**, 77-84 (1972).
4. R.A. White, E. Shors, R.M. Miranda, S.R. Klein, L. Goldberg, P. Basco and R.J. Nelson, Micro-porous flow surface variation add short term thrombogenicity in dogs, *Biomaterials*, **3**, 145-149 (1982).
5. C.A. Hufnagel, P.W. Conrad, J.F. Gillepise, R. Pifarre, A. Ilano and T. Yokoyama, Characteristics of materials for intravascular application, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **145**, 262-270 (1968).
6. J.W. McGinity, L.A. Hunke and A.B. Combs, Effect of water soluble carriers on morphine sulfate release from silicone rubber, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 662-664 (1979).
7. G. Di Colo, V. Carelli, E. Nannipieri, M.F. Serafini, D. Vitale and F. Bottari, Effect of different water-soluble additives on the sustained release of sulfanilamide from silicone rubber matrices, *IL. Farmaco*, **37**, 377-389 (1982).
8. V. Carelli and G. Di Colo, Effect of different water-soluble additives on water sorption into silicone rubber, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 316-317 (1983).
9. Dean S.T. Hsich, Kathy Mann and Y.W. Chien, Swellable silicone elastomer devices: Characteristics and drug release kinetics, 11th international symposium on controlled release of bioactive materials, at Ft. Lauderdale, Florida, P-86 July (1984).
10. R.E. Hurst and J.M. Settine, An accurate colometric method for measurement of sulfaminohexose in heparins and heparin sulfates, *Ann. Biochem.*, **115**, 88-92 (1981).
11. H. Tanzawa, Y. Mori, N. Harumiya, H. Miyama, M. Hori, N. Ohsima and Y. Idezuki, Preparation and evaluation of a new athrombogenic heparinized hydrophilic polymer for use in cardiovascular system, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **14**, 188-194 (1973).