

# 가교된 Poly(2-hydroxyethyl methacrylate)로 부터의 5-Fluorouracil의 방출성

조 증 수 · 정 숙 자 · 이 강 춘\*

## Controlled Release of 5-Fluorouracil from Crosslinked Poly(2-hydroxyethyl methacrylate)

Chong-Su Cho, Sook-Ja Chung and Kang-Choon Lee\*

약의 투여방법이 주사나 복용의 형태로 직접 사용할 경우에는 생체 내에서 약의 농도가 시간에 따라서 변하여 초기에는 독성을 나타내는 독성범위(toxic range)와 말기에는 약효가 떨어지는 subtherapeutic range 등의 문제가 발생하는데 이런 문제를 해결하기 위하여 1950년대부터 고분자의 matrix에 약을 물리적인이나 화학적으로 포함시켜 약물의放出을 통제하여 왔다. 만약 약물의 放出이 통제된다면 약의 농도가 시간에 따라서 변하지 않는점(zero order), 血中濃度를 一定하게 유지시키는 점(therapeutic range), 가능한 目的부위에만 투여되는 점, 약물의 부작용을 억제하고 사용상의 불편을 막는점등의 장점을 갖는다<sup>1)</sup>.

고분자를 이용한 藥物수송에 있어서 藥物放出 통제기구를 분류하면 물리적인 擴散통제계, 化學의 통제계, 팽윤에 의한 통제계, 磁場에 의한 통제계등으로 나누어진다.<sup>2)</sup> 이중 팽윤계를 이용한 약물통제계는 첫째 물리적인 擴散系에서 대두되는 burst effect가

제거되고 둘째는 律速段階가 약물의 확산이나 물리 화학적인 성질보다는 外部物質의 진입에 의하여 제한되어 운반체를 공식화함없이 여러가지의 약물에 따라서 약물통제가 용이함으로 팽윤에 의한 약물통제에 관한 연구가 더욱 증가추세에 있다<sup>3)</sup>. 팽윤에 의한 약물방출은 약물이 우선 고분자matrix안에 녹거나 분산되어 있을 때에는 방출되지 않지만 외부에서 액체가 matrix안에 스며들어가 일단 팽윤된 후 약물이 방출되는 것으로 방출속도는 고분자안에 있는 임의의 액체의 확산속도에 의하여 결정된다. 본 연구에서는 합성된 고분자에 약물을 분산시킨 경우와 monomer에 약물을 용해시켜 중합시킨 경우의 팽윤에 의한 약물의 방출거동을 비교하는 것이 본 연구의 목적이다.

2-hydroxyethyl methacrylate(2-HEMA)는 Fluka 사 제품을 질소를 주입하면서 감압증류한 후 cyclohexane으로 처리하였다. 여기에 NaCl이 포화될때까지 첨가하고 2-HEMA를 위층에서 분리하여 MgSO<sub>4</sub>를 사용하여 건조하였다. 가교된 P(2-HEMA)에 항암제의 일종인 5-Fluorouracil (5-Fu)의 loading은 우선 2-HEMA를 개시제인  $\alpha, \alpha'$ -azobisisobutyronitrile (AIBN)을 사용하여 80℃에서 6시간 중합시킨 후 가교제인 ethyleneglycol dimethacrylate (EGDMA) (1.5 wt.%)로 100℃에서 4시간 처리하고 72시간동안 가교된 P(2-HEMA)를 팽윤시키

< 접수: 1989년 6월19일 >

전남대학교 고분자공학과

\* 전남대학교 약학과

Department of Polymer Engineering, Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea.

\* Department of Pharmaceutics, Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea.

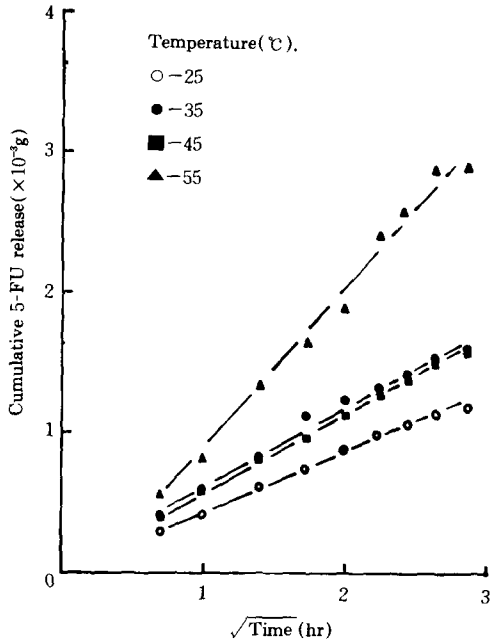


Fig. 1 Cumulative 5-Fu release from crosslinked [P(HEMA)+5-Fu] according to the  $t^{1/2}$ .

면서 5-Fu을 loading(loading양: 0.08 g)시켰다[P(HEMA)+FU]. 여기에서 사용한 5-Fu의 분자량은 130.08이며 열에 상당히 안정한 화합물이다( $T_m = 280^\circ\text{C}$ ).

다른 방법으로는 가교된 P(HEMA+Fu)는 HEMA에 전자 방법에서 loading된 양만큼의 5-Fu을 녹인 후 전자와 같은 방법으로 중합 가교처리를 하였다. 5-Fu의 방출실험은 shaker가 부착된 항온조에서 0.1M PBS buffer(pH 7.4)용액에서 행하였으며 방출된 약은 UV spectroscopy로 정량분석 하였다.

Fig. 1은 P(HEMA)에 5-Fu을 침투시킨 경우로 5-Fu방출량을 초기에 있어서 온도 대 시간( $t^{1/2}$ )으로 나타낸 것이다. 그림에 나타난 바와 같이 각 온도에서 시간( $t^{1/2}$ )에 대하여 방출량은 직선을 나타내는데 이것은 Higuchi 등<sup>4)</sup>이 제시한 식에 따른 방출을 보였고, 온도가 상승함에 따라서 기울기가 커져 방출량이 증가됨을 나타내었다. 또한 45°C까지는 방출량이 온도에 대한 영향이 적었으나 55°C에서 급격히 방출량이 증가함을 알수있었다. 이 방출초기

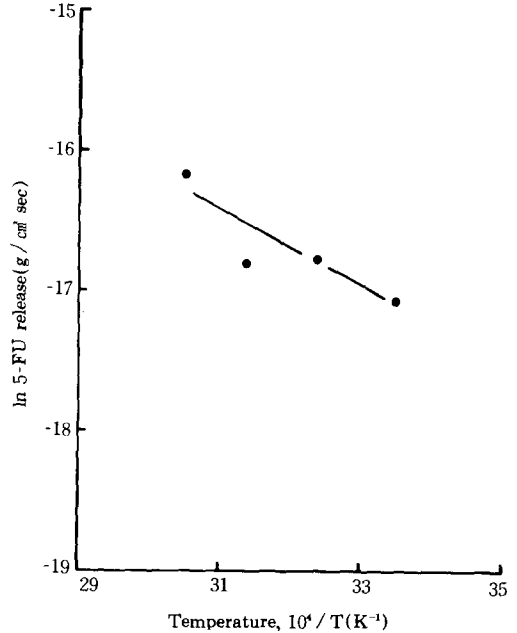


Fig. 2 Temperature dependence of the 5-Fu release rate from crosslinked P(HEMA).

의 5-Fu의 방출에 대한 활성화 에너지를 구하기 위하여 Arrhenius plot을 하면 Fig.2와 같다. Fig.2에서 나타난 바와 같이 온도와 방출속도 관계는 거의 linear 하였고 이때 활성화에너지 값은 5.2 kcal/mol 이었다.

Fig. 3은 HEMA에 5-Fu을 용해시켜 중합과 가교를 시킨후 5-Fu 방출량을 초기에 있어서 온도대 시간( $t^{1/2}$ )으로 나타낸 것이다. 그림에 나타난바와 같이 Fig. 1에서와 같은 경향으로 각 온도에서 시간( $t^{1/2}$ )에 대하여 방출량은 직선을 나타내고 있었고 온도가 상승함에 따라서 기울기는 커지고 있어 방출량이 증가됨을 알 수 있었다. 또한 Fig. 1과 같이 45°C까지는 방출량에 대한 온도의 영향이 적었으나 55°C부터 급격히 방출량이 증가함을 알수 있었다. 이것을 Arrhenius plot을 하면 Fig. 4와 같다. 그림에 나타난 바와 같이 온도와 방출속도는 Fig. 2보다 linear한 관계였으며 이때 활성화에너지값은 12.1kcal/mol이었다. Fig. 2와 Fig. 3에서 구한 활성화 에너지 값을 Table 1에 나타냈다.

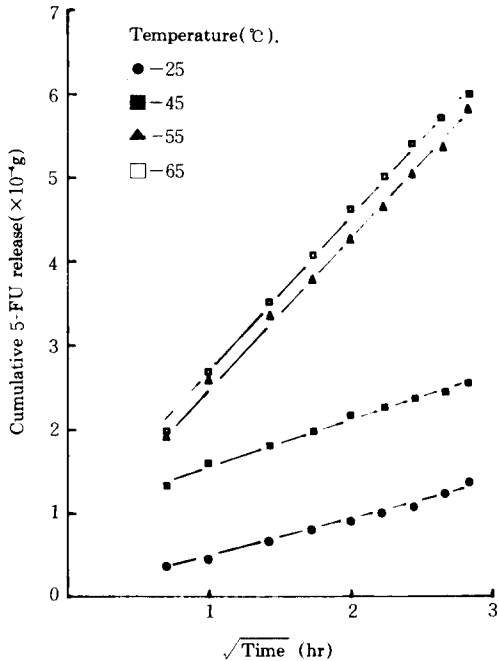


Fig. 3 Cumulative 5-Fu release from crosslinked P(HEMA+5-Fu) according to the  $t^{1/2}$ .

Table 1. Activation energies for 5-FU release from the crosslinked poly(2-hydroxyethyl methacrylate)

sample	activation energy(kcal / mol)
p(HEMA)+5-FU	5.2
p(HEMA+5-FU)	12.1

표에서 나타난 바와 같이 HEMA에 5-Fu를 분산한 경우가 P(HEMA)에 5-Fu를 분산한 경우보다 활성화에너지가 큼을 알수있는데 이것은 HEMA에 5-Fu를 분산한 경우가 약이 방출되는데 있어서 온도 의존성이 더 큼을 알수 있었고 또한 단량체인 HEMA에 약을 용해시켜 중합한 경우로 약이 고분자matrix의 내부까지 침투해 있어 약이 방출되는데 더욱 많은 에너지가 필요하기 때문이라고 생각된다. 약의 loading량은 P(HEMA)에 5-Fu를 침투시킨 경우와 HEMA에 5-Fu를 침투시켜 중합한 경우를 같게하였고 팽윤도는 [P(HEMA): 50wt.%, P(HE

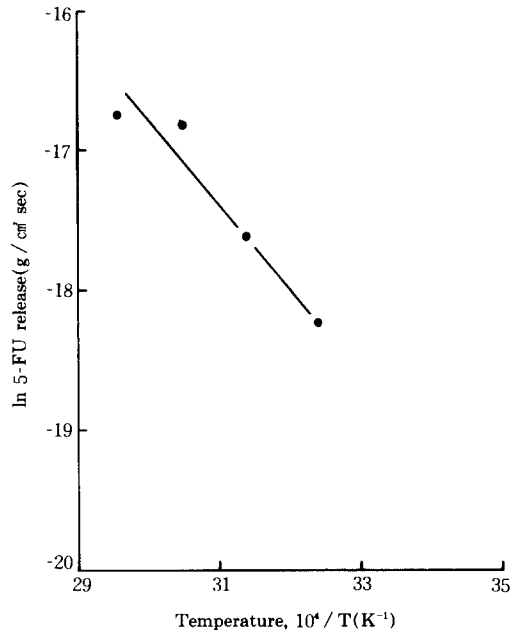


Fig. 4 Temperature dependence of the 5-Fu release rate from crosslinked P(HEMA+5-Fu).

+Fu): 53 wt. %] 유리전이온도 [P(HEMA): 400° K, P(HEMA+Fu): 387° K]에도 두가지 경우에 큰 차이는 없었지만<sup>5)</sup> 5-Fu의 방출에서의 활성화에너지는 단량체에 약물을 용해시켜 중합시킨 경우가 고분자에 약물을 침투시킨 경우보다 방출의 활성화에너지가 큰 흥미로운 결과를 얻었다. 이러한 결과는 활성화에너지가 클때 같은조건(온도 팽윤도및 약의 loading이 일정한 경우)에서 활성화에너지가 작을 때 보다 약의 방출기간이 길어짐을 알 수 있었다.

## 참 고 문 헌

- 1) *C & E News*, April 1, 30 (1985).
- 2) R. Langer, *Chem. Eng. Commun.* **6**, 1 (1980).
- 3) H. B. Hopfenberg and K.C.Hsu, *Polymer Engineering and Science*, **18**, 1186 (1978).
- 4) T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.* **50**, 824 (1961).
- 5) C. S. Cho, Private Communication.