

실리콘 매트릭스로부터의 약물조절 방출 : 약물 및 방출조절제의 물성이 방출기전에 미치는 영향

전소영 · 이승진[†]

이화여자대학교 약학대학
(1991년 10월 23일 접수)

Controlled Release of Drugs from Silicone Rubber Matrices: Effects of Physical Properties of Drugs and Release Controlling Agents on Drug Release Mechanisms

So-Young Jeon and Seung-Jin Lee

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

(Received October 23, 1991)

Matrix type silicone rubber devices were designed for long-term implantable drug delivery system. Release controlling agents (RCA), i.e., polypropylene glycol, polyethylene glycol, were employed to control drug release from the devices. The release rate of drug from RCA dispersed silicone matrices was mainly dependent on hydrophilicity-hydrophobicity of drug and RCA. In the case of hydrophilic drug, the release from the RCA dispersed matrix was regulated by swelling kinetics. Especially when the relatively hydrophobic polypropylene glycol was used, swelling control mechanism induced zero-order release kinetics. Whereas, the release of hydrophobic drug was resulted from partition mechanism. The effect of RCA was to increase drug diffusivity.

Keywords—Silicone matrix, polypropylene glycol, polyethylene glycol drug release, diffusion mechanism, zero order release.

약물전달시스템(Drug Delivery System : 이하 DDS로 약함)의 목표는 약물을 원하는 시간동안 원하는 속도로 인체에 투여하는 것이며 이에 따라 부작용을 최소화하고 유효성을 극대화시킴에 있다. 특히, 장시간 투여용 DDS의 경우 체내에서 일정한 혈중농도를 유지하기 위해서는 약물의 영차(zero order) 방출이 요구된다.¹⁾ 약물의 영차 방출을 위한 시스템의 개발에 있어 고분자의 활용이 필수적인데 현재까지 사용되어진 고분자들로서는 hydrogel,^{2,3)} polyethylene-vinylacetate(EVA),⁴⁾ cellulose acetate,⁵⁾ silicone rubber,⁶⁾ polyurethane류⁷⁾ 등이 있

다. 하이드로젤은 약물조절방출능, 생체적합성 등을 고려할 때 활용성이 높으나 상당한 수팽윤도로 인해 소수성 고분자에 비해 장시간 조절방출이 어려우며 기계적 강도가 낮은 특성을 보인다.²⁾

Silicone rubber(이하 silicone이라 칭함)는 기계적 강도, 물리적 화학적 안정성 및 생체적합성이 높아 현재 의료용 재료로 널리 활용되고 있다.^{8,9)} 반면, DDS용 재료로 사용할 경우, silicone은 조밀하고 소수성이 높으며 porous diffusion channel을 형성하기 어렵기 때문에 스테로이드류와 같은 투여량이 적고 소수성인 약물에 주로 적용되고 있

[†] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

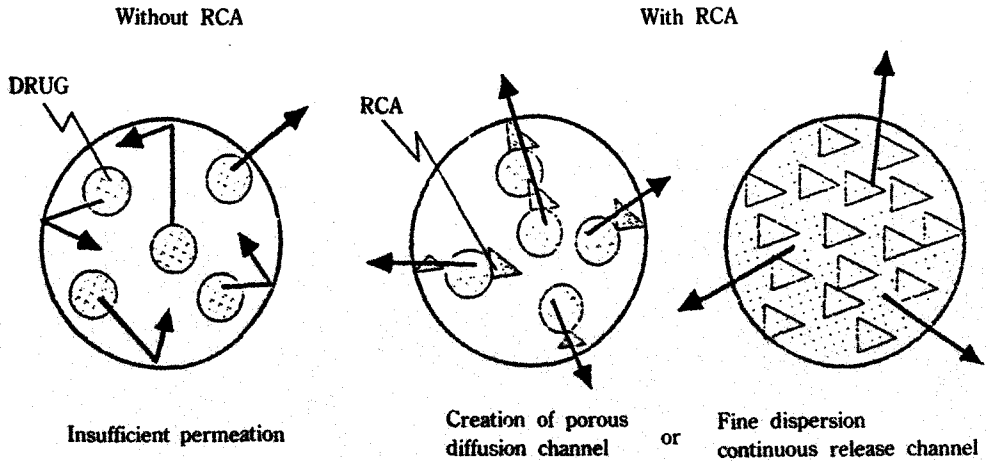


Figure 1—Schematic of effects of release controlling agents on drug release from silicone matrices.

다.¹⁰⁻¹³⁾ 친수성 약물을 silicone 내에 분산시켜 매트릭스를 제조하면 약물이 고분자내에서 상분리되어 고점적으로 응집된 상태로 존재하게 되어 조절방출이 어렵게 된다.¹⁴⁾

이러한 단점을 개선하기 위한 방법으로 방출조절막의 코팅,¹⁵⁾ silicone 유도체의 사용,¹⁶⁾ 그리고 분자량이 다른 silicone을 조합하거나 약물을 함유하지 않는 silicone으로 코팅¹⁷⁾하는 등의 기법들이 연구되고 있다. 또한, 보편적으로 사용되어지는 방법으로써 수용성 기제를 silicone 매트릭스내에 분산시키는 연구결과가 보고되었다. McGinity¹⁴⁾는 sodium alginate 등의 수용성물질을 사용하여 morphine sulfate를 함유하는 silicone 펠렛으로부터 약물의 방출을 증가시킨 바 있다.

Silicone의 근본적 장점을 유지하면서 DDS로의 활용도를 확대시킬 수 있는 방법으로써, 본 논문에서는 silicone의 약물에 대한 확산능을 변조시키며 적용대상약물의 범위를 확대할 목적으로 약물방출 조절제(Release controlling agent : 이하 RCA로 약함)를 도입하였다. 방출조절제는 친수-소수성 및 solubility parameter 등을 고려할 때 silicone 내의 약물의 분산력을 높이거나 약물의 확산경로를 제공하는 기능을 갖는다(Fig. 1 참조). 사용되어진 방출 조절제로는 상대적으로 친수성이 높은 polyethylene glycol(이하 PEG로 약함)과 소수성이 높은 polypropylene glycol(이하 PPG로 약함)이며, 모델약물로서 친수성인 sodium salicylate, 소수성인 estradiol을

사용하여 각각을 조합하여 4가지 경우로 대별하여 약물방출양상 및 방출기전을 조사하였다. 본 연구는 생체적합성이 우수한 고분자 소재를 사용하여 궁극적으로 인체이식형 장시간 투여용 DDS를 개발할 목표로써 수행되었다.

실험 방법

시약 및 재료

실험에 사용한 시약 및 재료는 Silastic MDX 4-4210 Medical Grade Elastomer(Dow Corning Co.), Silastic MDX 4-4210 Curing Agent(Dow Corning Co.) polyethylene glycol #4000(Junsei Chemical Co.), polypropylene glycol #4000(Polyscience), chloroform(Tedia Company Inc.), N,N'-dimethylformamide(Junsei Chemical Co.) 등이며, 특급시약을 사용하였다.

사용한 약물은 sodium salicylate(Hayashi Pure Chemical Industries, Ltd.), estradiol(Sigma) 등이다.

실험기기

실험에 사용한 주요기기로는 UV-spectrophotometer(Beckman Instruments, Inc.), magnetic stirrer(Lab-Line Instruments, Inc.), scanning electron microscope(JEOL, JSM-35CF), micrometer(Mitutoyo MFG, Co.), refrigerating circulator(Brinkmann Inc.) 등이다.

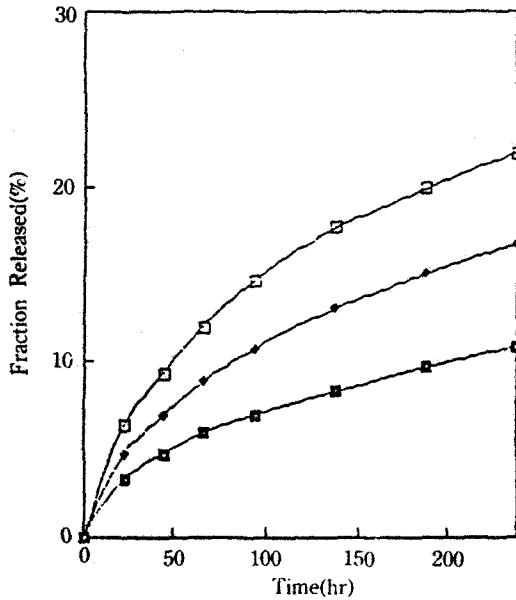


Figure 2—Fraction released of sodium salicylate from PEG dispersed silicone matrices. (PEG: □ 20, ◆ 10%, ■ 0%)

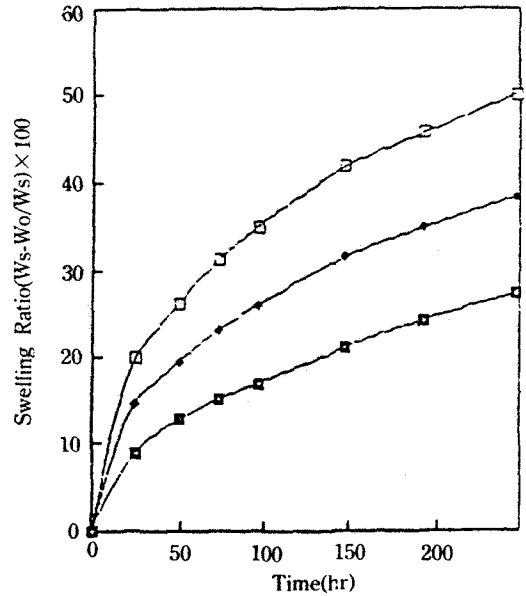


Figure 3—Swelling kinetics of PEG dispersed silicone matrices containing sodium salicylate. (PEG: □ 20, ◆ 10%, ■ 0%)

약물을 함유하는 Silicone 매트릭스의 제조

Silicone prepolymer와 가교제를 합한 0, 10, 20% 중량비율의 PEG 및 PPG를 chloroform에 녹여 silicone prepolymer에 가해 교반기를 사용하여 혼화한 후, sodium salicylate 또는 estradiol을 가해 분산시키고 chloroform이 완전히 제거될 때까지 진공건조시켰다. 약물과 PEG 또는 PPG가 분산된 silicone prepolymer에 가교제(10 W%)를 첨가하여 혼합하고 10분간 진공에서 deairing시킨 후 polystyrene plate에 rubber ring spacer를 설치한 mold에 옮겨 60°C oven에서 48시간 동안 vulcanization 시켰다. 제조된 silicone matrix를 die를 사용하여 디스크 형태로 제조한 후 항량이 될때까지 진공건조시켰다.

팽윤실험

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

약물방출 실험

순환식 항온조를 사용하여 약물방출액을 25°C로 유지시킨 수욕에 방출병을 설치하고 500 ml의 증류수를 가한 후, 매트릭스가 담겨진 지지체를 고정시

키고 magnetic stirrer를 이용하여 1000 rpm으로 교반하였다. 단, estradiol의 방출실험시는 estradiol의 낮은 용해도로 인한 포화를 방지하기 위해 200 ml 방출병을 사용하여 예정된 시간 간격으로 방출액을 취한 뒤 전체 방출액을 새로운 200 ml의 증류수로 교환하여 방출실험을 하였다. 방출액 중의 약물농도는 sodium salicylate의 경우 296 nm, estradiol의 경우 280 nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다.

Scanning electron microscope(SEM)

Silicone 매트릭스의 경우 방출실험 전후의 매트릭스를 건조시켜 cross-section한 후 SEM 촬영하여 매트릭스의 내부에 형성된 pore의 형태를 관찰하였다.

실험결과 및 고찰

Fig. 2-11은 친수성 및 소수성 약물, 그리고 친수성 및 소수성 약물방출조절제를 각각 교차조합하여 4가지 경우로 대별하여 실험한 약물방출결과와 방출기전 분석을 위한 팽윤실험결과 및 SEM 사진이다. 친수성 방출조절제인 PEG가 분산된 silicone 마

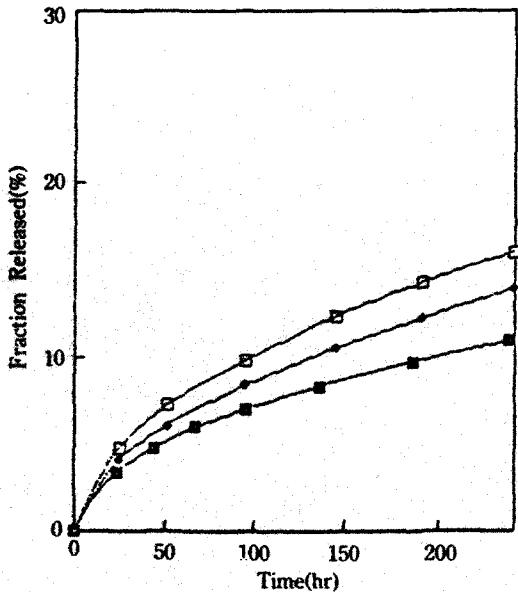


Figure 4—Fraction released of sodium salicylate from PPG dispersed silicone matrices. (PPG: □ 20, ◆ 10%, ■ 0%)

트릭스로부터 친수성 약물인 sodium salicylate의 방출

Fig. 2는 PEG가 분산된 silicone 매트릭스로부터 sodium salicylate의 방출실험결과이다. PEG 함량이 증가됨에 따라 약물방출속도가 증가하였고, 방출양상은 일차속도로서 일반적인 matrix형 device의 약물방출양상을 보이며 PEG가 함유되지 않은 control의 경우와 유사하게 나타났다. Fig. 3의 팽윤실험 결과에서 PEG 함량이 증가됨에 따라 팽윤속도가 증가하고 팽윤양상이 방출양상과 유사하므로 보아 이 시스템의 약물방출은 물의 흡입에 의한 pore mechanism이 관여함으로 사료된다.

소수성 방출조절제인 PPG가 분산된 silicone 매트릭스로부터 친수성 약물인 sodium salicylate의 방출

Fig. 4는 PPG가 분산된 silicone 매트릭스로부터 sodium salicylate의 방출실험결과이다. PPG 함량이 증가됨에 따라 방출속도가 증가하였으나 PEG에 비해 방출조절제의 효과가 작았고, 방출양상은 초기 burst effect 이후 영차속도에 접근하였다. PPG 함량이 증가됨에 따라 팽윤속도가 증가함을 보이는 Fig. 5의 팽윤실험결과로부터 이 시스템의 약물방출

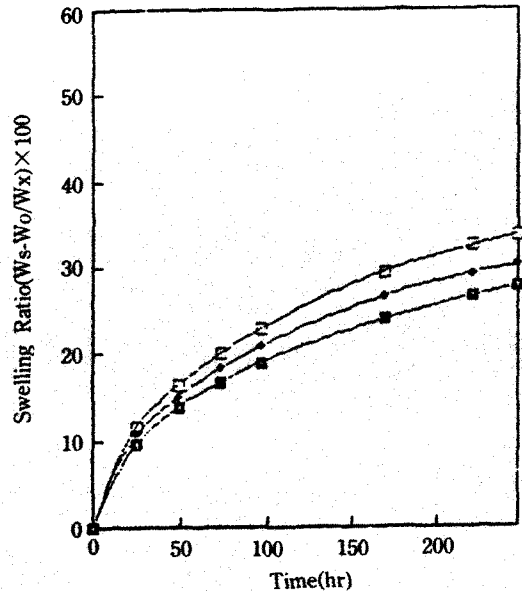


Figure 5—Swelling kinetics of PPG dispersed silicone matrices containing sodium salicylate. (PPG: □ 20, ◆ 10%, ■ 0%)

은 물의 흡입에 의한 pore mechanism이 관여한 것으로 추론되어진다. 반면 팽윤양상은 1차속도를 보였지만 PEG가 분산된 경우에는 달리 상대적으로 영차속도의 방출양상에 접근한 것은 PEG에 비해 상대적으로 소수성이 큰 PPG로 인한 팽윤속도의 감소로 인해 약물방출이 swelling control에 영향받았으며 case II 확산기전이 작용하였다고 사료된다.

Fig. 6은 친수성 약물이 함유된 silicone 매트릭스 내에서의 방출조절제의 역할을 알아보기 위한 SEM 사진이다. 약물방출조절제가 분산된 경우에 control에 비해 현저한 pore의 형성이 관찰되었고, PEG가 분산된 경우에 가장 크게 발달한 pore를 볼 수 있었다. 이는 소수성인 silicone matrix와 친수성인 PEG 사이의 solubility parameter 차가 커서 상분리되었기 때문이며, PEG에 비해 소수성이 큰 PPG는 silicone 매트릭스와 solubility parameter 차가 비교적 작으므로 분산력이 높아 PEG의 경우보다 작은 pore를 형성하였다고 사료된다. 그러므로, 방출조절제의 역할은 porous diffusion channel을 형성하여 약물의 방출을 용이하게 하는 것으로 추론된다.

친수성 방출조절제인 PEG가 분산된 silicone ma-

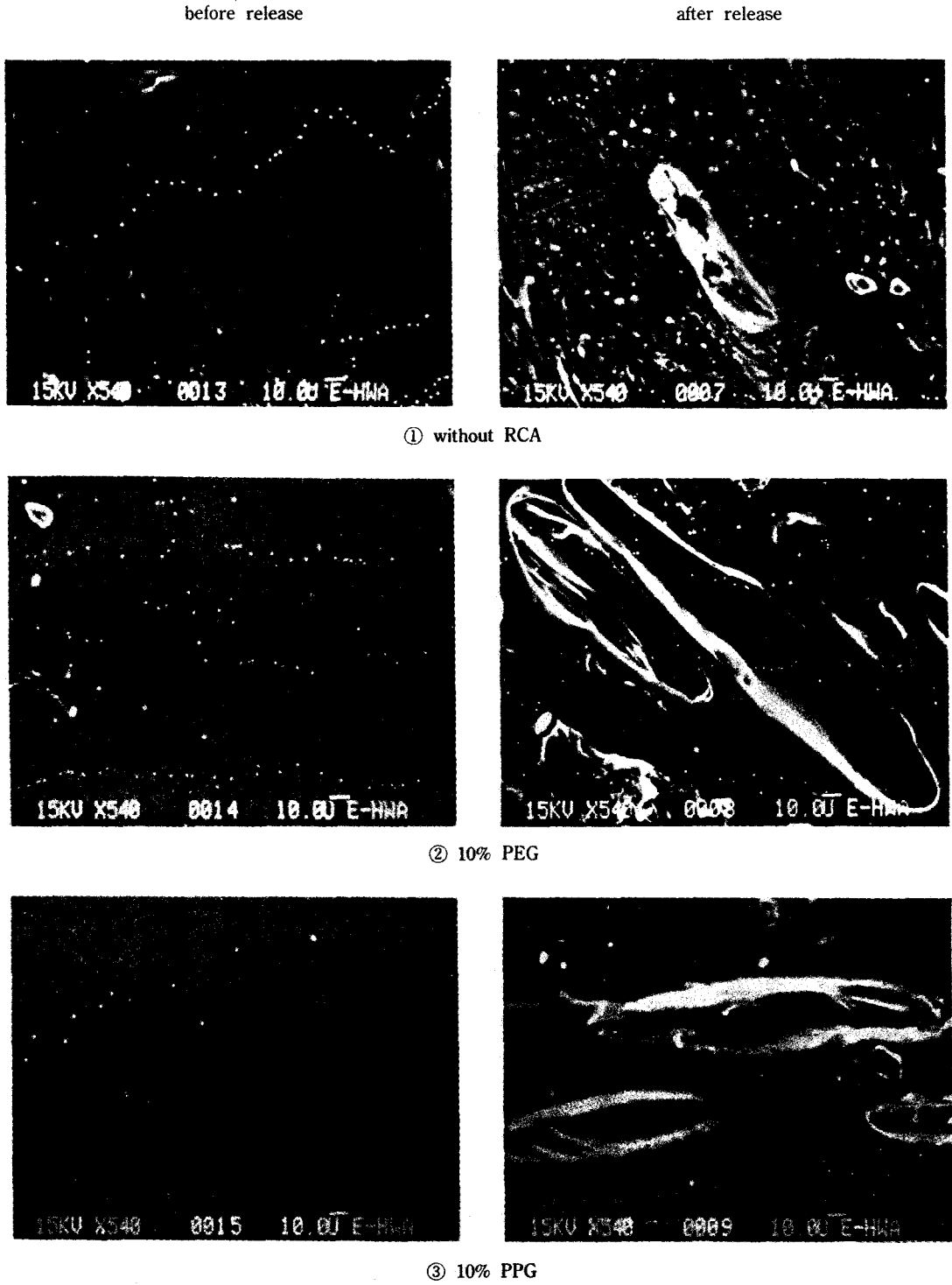


Figure 6—Scanning electron microscope of silicone matrices containing sodium salicylate.

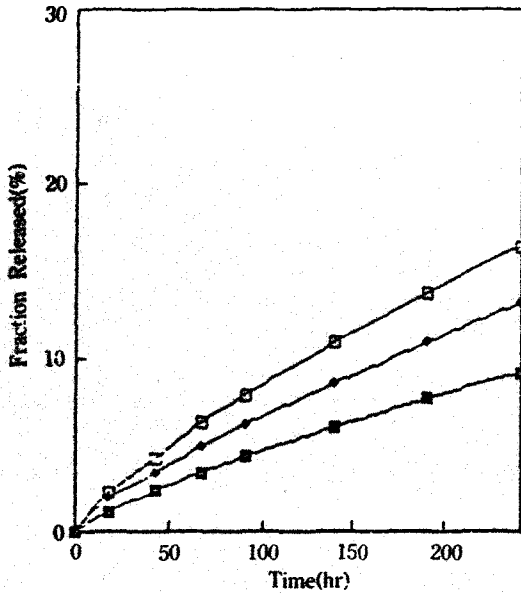


Figure 7—Fraction released of estradiol from PEG dispersed silicone matrices.
(PEG: □ 20, ◆ 10%, ■ 0%)

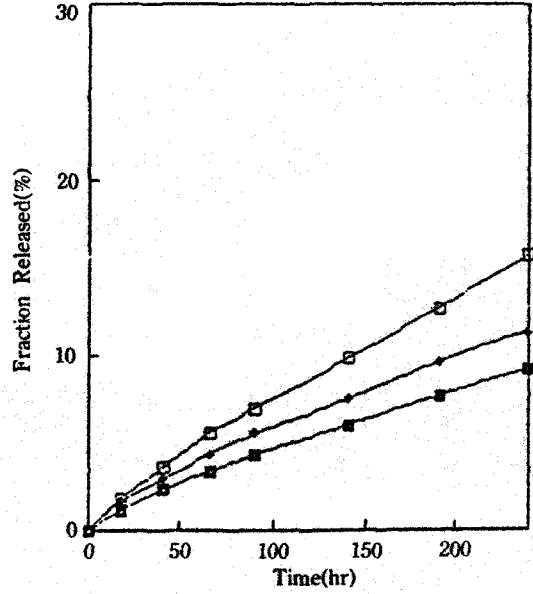


Figure 9—Fraction released of estradiol from PPG dispersed silicone matrices.
(PPG: □ 20, ◆ 10%, ■ 0%)

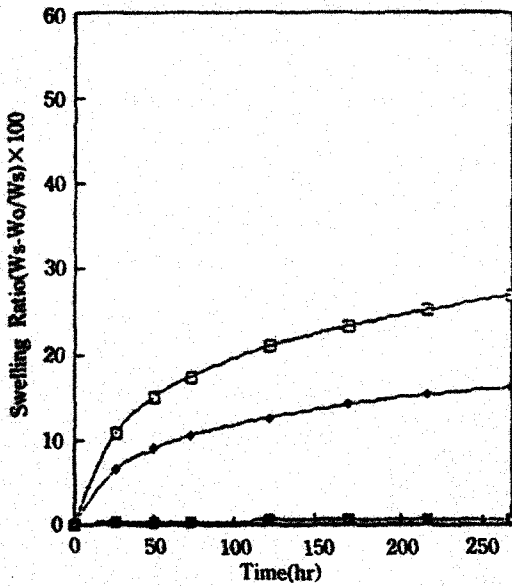


Figure 8—Swelling kinetics of PEG dispersed silicone matrices containing estradiol
(PEG: □ 20, ◆ 10%, ■ 0%)

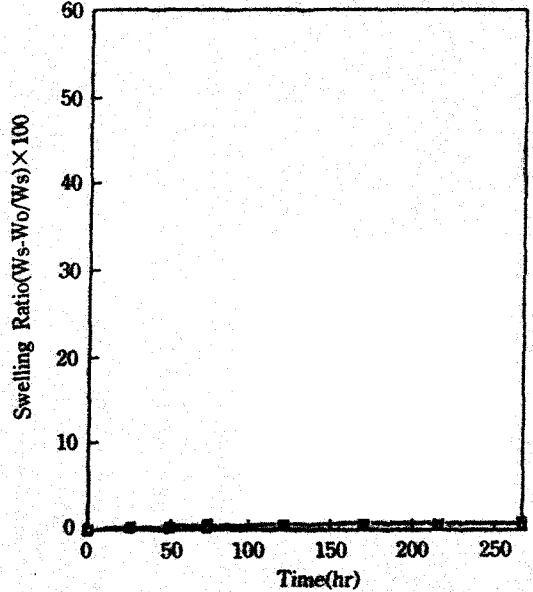


Figure 10—Swelling kinetics of PPG dispersed silicone matrices containing estradiol
(PPG: □ 20, ◆ 10%, ■ 0%)

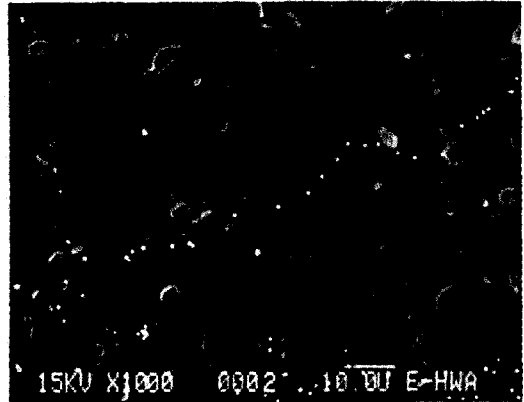
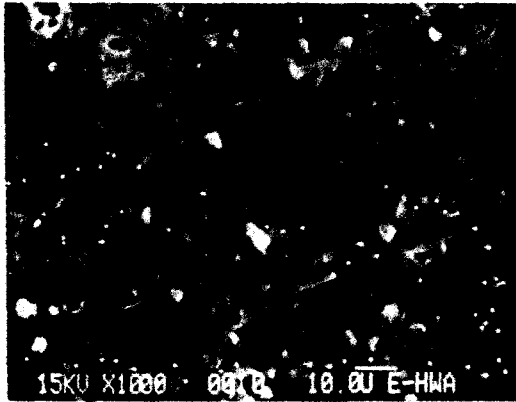
trix로부터 소수성 약물인 estradiol의 방출

Fig. 7은 PEG가 분산된 silicone 매트릭스로부터 estradiol의 방출실험결과이다. 친수성약물인 sodium

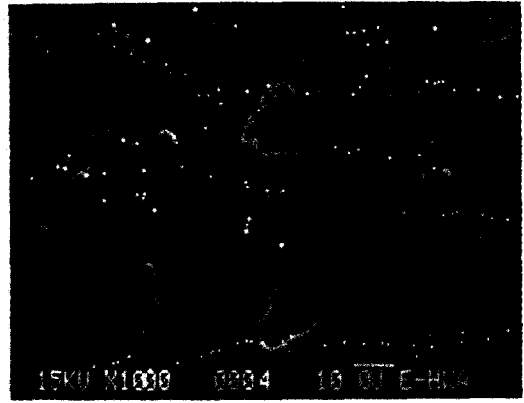
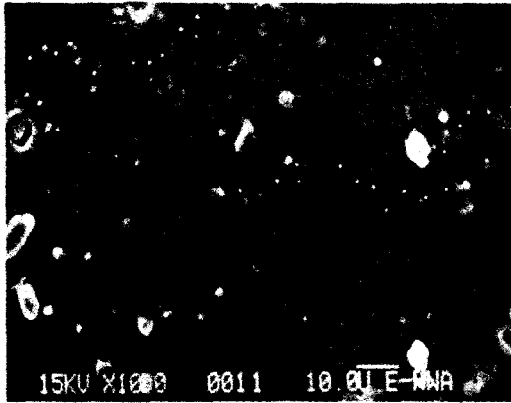
salicylate의 경우와 비교할 때 현저하게 다른 방출 양상이 관찰되었다. PEG 함량이 증가됨에 따라 약물방출속도가 증가하였고, 방출양상은 거의 영차속

before release

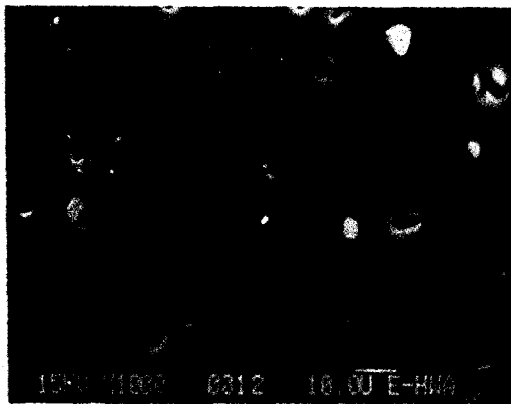
after release



① without RCA



② 10% PEG



③ 10% PPG

Figure 11—Scanning electron microscope of silicone matrices containing estradiol.

도에 근접하였다(Fig. 2 참조). Fig. 8의 팽윤실험결과에서 PEG가 함유되지 않은 control의 경우 거의 팽윤이 일어나지 않았으나 영차속도의 방출양상을 보이는 것으로 보아 이 시스템의 방출은 partition mechanism의 지배를 받음으로 추론된다. PEG가 분산된 경우에는 PEG 함량이 증가됨에 따라 팽윤속도가 증가하였고 팽윤양상은 일차속도에 근접하였으나 약물방출양상은 계속 영차속도를 유지하였다. 이에 대한 기전으로는 PEG의 분산으로 인해 물의 흡입이 증가함에 따라 estradiol의 용해도가 증가하였음이 추론되어지고, 이러한 용해조절에 의해 estradiol의 활성도가 일정하게 유지됨으로써 영차속도의 방출양상을 보인 것으로 사료된다. 즉, 친수성 방출조절제가 분산된 silicone 매트릭스로부터 소수성 약물의 방출은 partition mechanism과 dissolution control이 관여한 것으로 사료된다.

소수성 방출조절제인 PPG가 분산된 silicone 매트릭스로부터 estradiol의 방출

Fig. 9는 PPG가 분산된 silicone 매트릭스로부터 estradiol의 방출실험결과이다. PPG 함량이 증가됨에 따라 방출속도가 증가하였고 친수성 약물의 경우보다 소수성 약물에서 PPG의 효과가 큰 것을 알 수 있었으며(Fig. 4 참조), 방출양상은 영차속도에 근접하게 나타났다. 이 시스템의 약물방출은 팽윤이 거의 일어나지 않았는데도(Fig. 10) 영차속도의 방출양상을 보이는 것으로 보아 partition mechanism의 지배를 받는 것으로 사료된다.

Fig. 11은 소수성 약물이 함유된 silicone 매트릭스내에서의 방출조절제의 기능을 알아보기 위한 SEM 사진이다. control 및 PEG가 분산된 경우에 비해 PPG가 분산되었을 때 비교적 작고 규칙적인 pore가 형성됨을 볼 수 있었는데 이는 PPG가 소수성 silicone 매트릭스내에서 소수성 약물의 분산을 용이하게 하여 약물의 방출속도를 증가시키는 것으로 사료된다.

결 론

친수성 약물의 경우, 방출은 매트릭스의 팽윤속도에 의해 조절되었으며 특히, 방출조절제로 PPG가 분산되었을 때의 swelling control 기전에 의한 영차방출속도를 나타내었다. 소수성 약물의 경우, 방

출조절제로 PEG가 분산되었을 때, 방출조절은 dissolution control의 지배를 받으며 그 결과 영차방출속도가 유도되었다. 방출조절제로 PPG가 분산되었을 때는 약물방출이 partition mechanism의 지배를 받으며 이때, PPG는 약물의 확산능을 증가시키는 역할을 하였다.

고분자 매트릭스로부터의 약물방출은 고분자소재, 방출조절제, 약물의 물성에 상호 연관적인 영향을 받으므로 정밀한 DDS 설계를 위해서는 사용된 소재들의 종합적인 분석이 요구되었다. 연구결과 silicone 매트릭스형의 약물조절방출시스템은 인체 이식용 장시간 투여용 약제로서의 개발가능성이 기대되었다.

감사의 말씀

본 연구는 1990년도 수당장학회 연구지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) V.H.K. Li, J.R. Robinson and V.H.L. Lee, Influence of drug properties and routes of drug administration on the design of sustained and controlled release system, in *Controlled drug delivery*, J.R. Robinson, Dekker, New York, 3 (1987).
- 2) S.W. Kim, Hydrogels for controlled drug release, in *Bioactive polymeric system*, C.G. Gebelein, Plenum Press, New York, 143 (1985).
- 3) S.Z. Song, J.R. Cardinal, S.H. Kim and S.W. Kim, Progesterone permeation through polymer membrane V: Progesterone release from monolithic hydrogel devices, *J. Pharm. Sci.*, 70, 216 (1981).
- 4) R. Langer, D. Lund, K. Leong and J. Folkman, Controlled release of macromolecules: Biological studies, *J. Controlled Release*, 4, 331 (1985).
- 5) G.M. Zentner, G.S. Rork and K.J. Himmelsstein, Osmotic flow through controlled porosity film: An approach to delivery of water soluble compounds, *ibid.*, 4, 217 (1985).

- 6) K. Juni, K. Nomoto, M. Nakano and T. Arita, Drug release through a silicone capsular membrane from micellar solution, emulsion, and cosolvent systems and the correlation of release data in vivo with release profile in vitro, *J. Membr. Sci.*, **5**, 295 (1979).
- 7) K.L. Lee, H.K. Lonsdale, R.W. Baker, E. Drioli and P.A. Bresnahan, Transport of steroids in poly(etherurethane) and poly(ethylene vinylacetate) membranes, *ibid.*, **24**, 125 (1985).
- 8) G. Odian, Principles of polymerization, Wiley, New York, 1981.
- 9) F.W. Billmeyer, Textbook of polymer science, Wiley, New York, 194.
- 10) T.J. Roseman and W.I. Higuchi, Release of medroxyprogesterone acetate from a silicone polymer, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 353 (1970).
- 11) T.J. Roseman, Release of steroids from a silicone polymer, *ibid.*, **61**, 46 (1972).
- 12) J. Halebian, R. Runkel, L. Mueller, J. Christopherson and K. NG, Steroid release from silicone elastomer containing excess drug in suspension, *ibid.*, **60**, 541 (1971).
- 13) H.S. Ormsbee and C.F. Ryan, Production of hypertension with desoxycorticosterone acetate-impregnated silicone rubber implants, *ibid.*, **62**, 255 (1973).
- 14) J.W. McGinity, L.A. Hunke and A.B. Combs, Effect of water-soluble carriers on morphine sulfate release from a silicone polymer, *ibid.*, **68**, 662 (1979).
- 15) G. Golomb, M. Dixon, M.S. Smith, F.J. Schoen and R.J. Levy, Controlled release drug delivery of diphosphonates to inhibit bioprosthetic heart valve calcification: Release rate modulation with silicone matrices via drug solubility and membrane coating, *ibid.*, **76**, 271 (1987).
- 16) T.S. Gaginella, P.G. Welling and P. Bass, Nicotin base permeation through silicone elastomers: Comparison of dimethylpolysiloxane and trifluoropropylmethylpolysiloxane system, *ibid.*, **63**, 1849 (1974).
- 17) Dean S.T. Hsieh and R. Lucanie, Controlled release of bioactive macromolecules from silicone elastomers, in "10th International symposium of controlled release of bioactive materials" p.164, eds., A.F. Kydonieus and R. Langer, The Controlled Release Society, Inc.