

폴리프로필렌 글리콜 하이드로겔의 가교도 및 고분자사슬 길이조절에 의한 약물방출특성

이 승 진†

이화여자 대학교 약학대학

(1994년 9월 20일 접수)

Drug Release Characteristics from Chain-extended and Crosslinked Polypropylene Glycol Hydrogels

Seung-Jin Lee†

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

(Received September 20, 1994)

Polypropylene glycol (M.W. 4000) was crosslinked and chain-extended by using triisocyanate and diisocyanate to synthesize rubbery and water swellable hydrogels. Model drugs, i.e., sodium salicylate and indomethacin were incorporated in the polymer matrices by swelling loading. The drug release rates of drugs could be regulated by varying the degrees of crosslinking and chain-extension. Whereas, no correlation was observed between the drug release profiles and the swelling behaviours of the matrices. The release of drugs from the matrices was considered to be governed by the mobility and mesh size of the polymer chains in the matrices.

Keywords—Polypropylene glycol, Hydrogel, Triisocyanate, Diisocyanate, Drug release.

친수성 homopolymer 혹은 copolymer의 수팽윤성 네트워크 구조인 하이드로겔은 생체 적용 가능한 고분자로 주목 받아, 그 구조, 제법, 성질, 생체적합성 등이 여러 각도로 연구된 바 있다.¹⁾ 공유 혹은 이온 결합, van der waals forces 그리고 수소결합 등에 의해 가교되어 하이드로겔이 되며, 가교되지 않은 친수성 고분자에서도 미세결정이 물리적 가교로 작용하여 수팽윤성 하이드로겔을 이루는 경우도 있다.

약물 조절 방출에 적합한 하이드로겔은 물리적 강도가 우수하며, 재현성 있는 속도로 팽윤되며, 팽윤 상태에서도 어느 정도 강도를 유지해야 한다.

Isocyanate를 함유한 화합물로 가교된 polyalkylene oxides류는 polyurethanes류의 전형적인 고분자와 같은 전연성을 나타내며, 물리적으로 강하고, 우

수한 생체 적합성을 가지므로 그 활용도가 기대된다.²⁾

Polyurethanes 류는 생체 적합성이 우수하여 Biomer (Ethicone), Pellethane (Upjohn), Avcothane (AVCO), Estane (Goodrich) 등의 제제로 실제 활용되고 있으며,^{3,4)} 인공장기 등의 의용재료로의 가능성이 높다고 보고되었다.⁵⁻⁷⁾

Smith 등⁸⁾은 poly-ε-caprolactone (PCL) diol과 diisocyanates, triol 및 가교제로 제조한 polyurethane의 전연성이 PCL diol의 분자량과 조성에 의해 조절 될 수 있음을 보고하였고, Peppas 등⁹⁾은 polyethylene oxides와 ethylene oxide, propylene oxide의 block copolymer를 diisocyanate와 다가알코올을 사용하여 가교시킨 뒤 prepolymer의 분자량, copolymer의 조성이 약물 방출에 영향을 준다고

† 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

보고하였으며, Nathan 등¹⁰⁾은 polyethylene oxide의 bis (succinimidyl) carbonate 유도체를 L-lysine과 공중합반응하여 제조한 수용성 poly (ether urethanes)이 공업적, 임상적으로 유용함을 보고한 바 있다.

이에 본 연구에서는 polypropylene glycol (이하 PPG) prepolymer에 extender로 diisocyanate를, 가교제로 triisocyanate를 사용하여 고분자 사슬이 연장되고 가교된 PPG 하이드로겔 (이하 cr-PPG)을 합성하였다. 사용한 extender와 가교제의 비율에 따른 cr-PPG의 물성 변화, swelling kinetics에 관하여 조사하였고, 약물의 조절 방출과 약물의 성질에 따른 방출 양상의 차이 및 그 상관성을 검토하였다. 친수성 모델 약물로는 sodium salicylate, 소수성 모델 약물로는 indomethacin을 선택하여 실험 하였다.

본 연구는 생체 적합성, 약물 방출 조절 기능이 우수하며 물성이 특이하여 DDS 신제제에 광범위하게 활용될 수 있는 소프트하이드로겔의 개발을 목적으로 수행되었다. 소프트하이드로겔은 기존의 하이드로겔류와 달리 건조상태에서도 고무와 같은 전연성을 나타내며 물리적, 화학적 안정성 및 기계적 강도가 높아 제형별 적용대상이 넓은 장점이 기대된다.

실험방법

시약 및 기기

Prepolymer로 polypropylene glycol M.W.4000 (Polysciences, Inc.), extender로 toluene 2,4-diisocyanate (Junsei Chemical Co.), 가교제로 1,1,1-Tris [(N-4'-methyl-3'-isocyanate-phenyl) carbamoyloxy methyl] propane (Japan Polyurethane Co.)을 사용하였다.

약물로는 sodium salicylate (Hayashi Pure Chemical Ind.)와 indomethacin (홍성약품)을 사용하였다. 실험에 사용한 주기기로는 UV-spectrophotometer (Beckman DU-60, Beckman Instruments, Inc.), magnetic stirrer (Lab-Line stirrer Model No.107, Lab-line instruments, Inc.), pH meter (Orion, Model SA 720), laboratory stirrer (Model No.M-2932, Fisher Scientific Co.), vacuum oven

(IsotempR Vacuum oven Model 282A, Fisher Scientific Co.), IR - spectrophotometer (Perkin-Elmer 1420), deep freezer (Revco, 10-270B), freeze dry system (Labconco, Labconco No.77570) 등이다.

Polypropylene glycol 하이드로겔의 제조

Prepolymer로 PPG에 extender인 toluene 2,4-diisocyanate (이하 diisocyanate)와 가교제인 1,1,1-tris [(N-4'-methyl-3'-isocyanate-phenyl) carbamoyloxymethyl] propane (이하 triisocyanate)을 각각 diisocyanate : triisocyanate = 4:1, 8:1, 16:1의 중량비율로 가하고, 모델 약물인 sodium salicylate와 indomethacin을 가하여 혼합하였다.

이 때 PPG의 하이드록실기와 diisocyanate, triisocyanate의 이소시아네이트기의 비율이 1:1 당량 비율이 되도록 가하였다. 이 혼합액이 완전히 섞인 뒤 잔존 산소를 제거하기 위해 질소로 10분간 bubbling시켰다. 그리고 이 액을 polymerization mold에 주입한 후 60°C 오븐에서 72 시간 동안 반응시켰다. 제조된 하이드로겔을 die cutter를 사용하여 disc모양으로 만든 후 물:에탄올 비가 1:1인 용매를 사용하여 7일간 세척하여 미반응의 물질을 제거하였다. 세척된 하이드로겔을 에탄올로 포화된 수조에서 초기 48시간 동안 건조시킨 뒤 자연건조시켜 이후 항량이 될 때까지 진공건조시켰다. 하이드로겔의 크기는 직경 1.2 cm, 두께 1.5 mm의 disc로서 제조후 무게는 220 ± 5 mg이었다. 또한 제조된 하이드로겔을 sodium salicylate, indomethacin의 2% w/v 농도의 에탄올용액 100 ml에 넣어 평형에 도달할 때까지 5일간 swelling loading시킨 후 앞서 행한 건조과정을 통하여 약물을 함유하는 하이드로겔을 제조하였다. 하이드로겔 내의 약물함유량은 loading 전후의 중량차로서 산출하였으며 그 함유량은 20 w/w% 내외가 되도록 하였다.

팽윤실험

건조상태의 약물함유 하이드로겔 disc를 각각 500 ml의 용매에 가한 후 예정된 시간 간격으로 팽윤도를 측정하였으며 하이드로겔의 함유율로서 나타내었다. 용매로는 pH7.4 인산염 완충액을 사용하였다.

적외부흡수 스펙트럼 (IR) 측정

Cr-PPG 하이드로겔을 얇은 피막으로 제조한 후 barium fluoride cell에 피복시켜서 측정하였다.

Diisocyanate의 경우는 염화칼륨 disc로서 측정하였다.

약물 방출실험

순환기를 사용하여 온도를 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 유지시킨 수욕에 방출장치를 설치하고 용매로서 pH 7.4 인 산염 완충액 (이온강도; 0.2 M)을 500 ml 가하고 용매내에 약물을 함유하는 하이드로겔 disc를 holder에 고정시킨 다음 넣고 방출실험을 행하였으며 예정된 시간 간격으로 시료를 0.5 ml씩 취하였다.

또한 약물 방출중에 형성되는 boundary layer 제거를 위해서 기계식 교반기를 이용해 600 rpm으로 교반하였다.

시간에 따른 약물 방출은 sodium salicylate는 296 nm, indomethacin은 319 nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다.

결과 및 고찰

제조된 cr-PPG의 구조를 Fig. 1에 모식적으로 나타내었다. 이 하이드로겔은 PPG chain과 extender, 가교제 사이에 urethane bond가 형성되므로 고무와 같은 전연성을 나타내었으며, 특히 건조한 상태에서도 rubbery하였다. Polyurethane기를 갖는 고분자는 extender와 가교제의 비율을 변화시켜 고분자 사슬의 연장도를 조절할 수 있다.⁹⁻¹²⁾

제조된 소프트하이드로겔의 구조확인을 위해 diisocyanate와 제조된 cr-PPG의 IR 스펙트럼을 Fig. 2에 나타내었다. Diisocyanate의 경우 isocyanate기의 특징적 peak인 2270 cm^{-1} 에서의 흡수대를 볼 수 있다. 제조된 cr-PPG의 경우에는 urethane기가 특징적으로 나타나는 1732 cm^{-1} (urethane carbonyl), 3300 cm^{-1} (N-H), 1645 cm^{-1} (urethane amide I), 1540 cm^{-1} (urethane amide II)에서의 band가 관찰되고, 2270 cm^{-1} (free isocyanate) peak가 나타나지 않은 것으로 보아 PPG가 urethane linkage로 가교되어 있음을 확인할 수 있었다.¹³⁻¹⁵⁾

Fig. 3은 친수성 모델약물인 sodium salicylate가 함유된 cr-PPG 매트릭스로부터의 방출실험 결과이다. 매트릭스의 triisocyanate에 의한 가교도가 감소할수록, 동시에 diisocyanate에 의해 고분자 사슬 길이의 연장도가 증가할수록 약물의 방출속도가 증가하였으며 방출양상은 시간제곱근에 비례하였다.

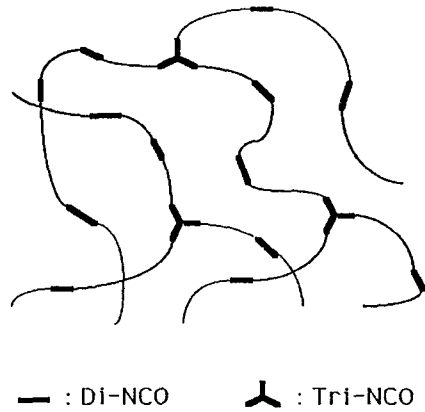


Figure 1 - Scheme of cr-PPG.

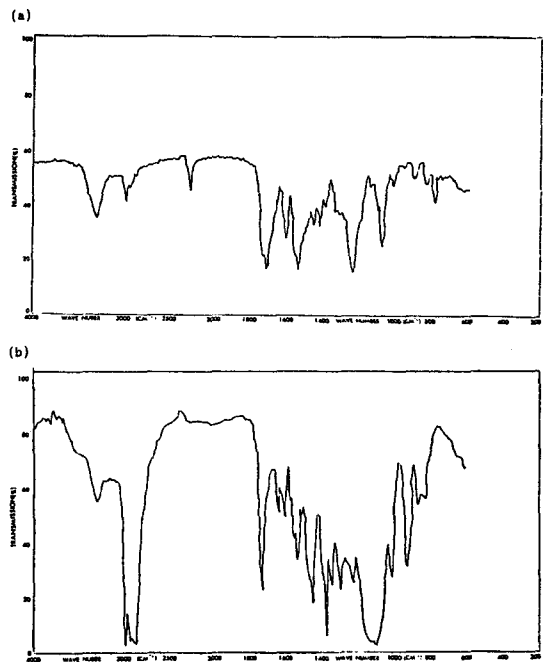


Figure 2 - IR spectra. (a) Toluene 2,4-diisocyanate, (b) Cr-PPG.

Cr-PPG의 prepolymer인 PPG는 물에 불용성이며 가교된 고분자매트릭스는 소수성을 띠게된다. 약물이 함유되지 않은 cr-PPG 매트릭스의 팽윤도는 4%로 낮게 나타났다. 친수성인 sodium salicylate는 cr-PPG 매트릭스에 용해되지 않고 분산되어 있으며 물의 유입에 의해 sodium salicylate가 용해되어 porous한 확산채널을 통해 매트릭스 외부로 확산되었다고 사료된다. 가교도 증가에 따라 확산속도가

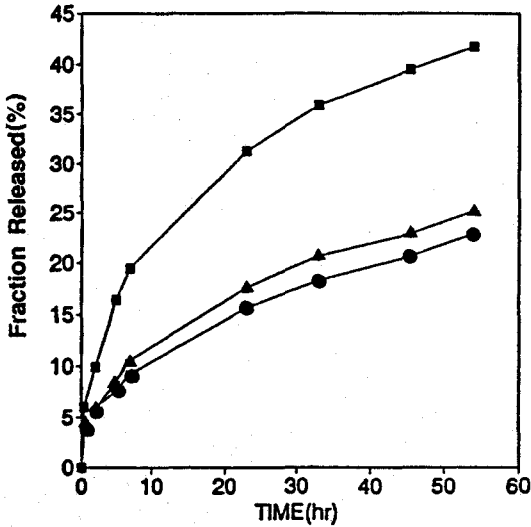


Figure 3—Fractional release of sodium salicylate from chain-extended cr-PPG matrices.

- Di-NCO : Tri-NCO= 16 : 1
- Di-NCO : Tri-NCO= 8 : 1
- ▲ Di-NCO : Tri-NCO= 4 : 1

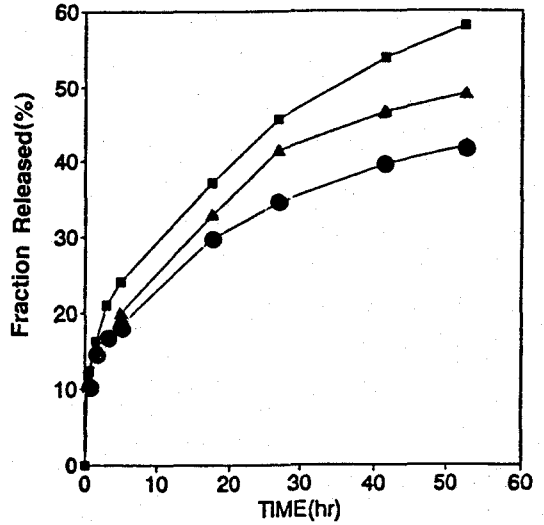


Figure 5—Fractional release of indomethacin from chain-extended cr-PPG matrices.

- Di-NCO : Tri-NCO= 16 : 1
- Di-NCO : Tri-NCO= 8 : 1
- ▲ Di-NCO : Tri-NCO= 4 : 1

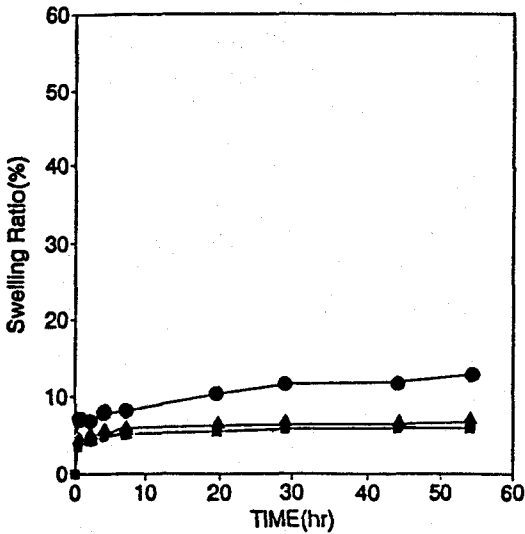


Figure 4—Swelling behaviors of sodium salicylate loaded chain-extended cr-PPG matrices.

- Di-NCO : Tri-NCO= 16 : 1
- Di-NCO : Tri-NCO= 8 : 1
- ▲ Di-NCO : Tri-NCO= 4 : 1

감소된 것은 네트워크의 mesh 크기 감소와 함께 교분자사슬의 유동성 저하에 기인한다고 추론된다. 이러한 해석을 확인하기 위한 목적으로 약물이 함유된

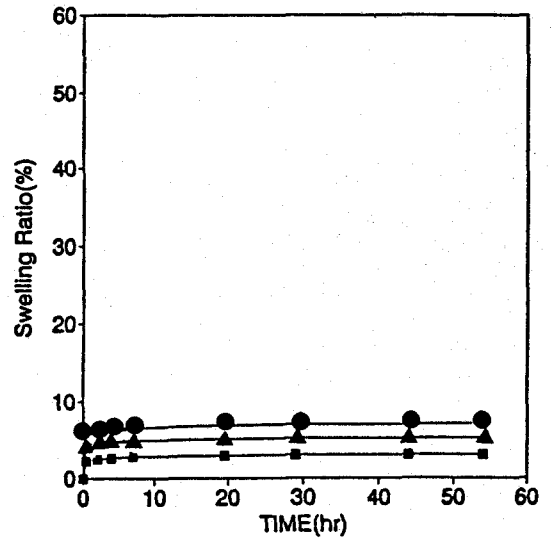


Figure 6—Swelling behaviors of indomethacin loaded chain-extended cr-PPG matrices.

- Di-NCO : Tri-NCO= 16 : 1
- Di-NCO : Tri-NCO= 8 : 1
- ▲ Di-NCO : Tri-NCO= 4 : 1

cr-PPG 매트릭스들의 시간에 따른 팽윤도 변화를 측정하여 Fig. 4에 나타내었다.

전반적으로 15% 이하의 낮은 팽윤도를 나타내

었으며 가교도 변화에 따른 팽윤도가 유의성있는 상관관계를 보이지 않았다. 따라서 sodium salicylate의 확산속도의 차이는 매트릭스 자체 팽윤에 의한 것보다는 전술한 바대로 고분자 사슬의 유동성과 mesh 크기차이에 의존한다고 볼 수 있었다.

Sodium salicylate의 경우에 대비하여 소수성 모델약물인 indomethacin의 cr-PPG 매트릭스로부터의 방출실험결과를 Fig. 5에 나타내었다. 초기에 표면에 노출되었던 약물에 의한 burst 방출에 이어 지속적으로 증가하는 방출양상을 보였으며 가교도가 감소하고 사슬연장도가 증가함에 따라 방출속도가 증가하여 sodium salicylate의 경우와 같은 경향이 관찰되었다. 반면 현저하게 대비되는 현상으로써, 우선 indomethacin의 방출량이 상대적으로 크게 증가하였다. Sodium salicylate의 경우, 방출이 상대적으로 낮게 나타난 이유로서는 친수성인 sodium salicylate는 소수성인 고분자 매트릭스에 대한 용해도가 낮아 결정상태로 분산되어 있으며 부분적으로 불연속적인 phase로 존재하여 물의 유입에 의한 신속한 용해가 어려워져 방출이 지연되었다고 사료된다. Indomethacin의 경우는 매트릭스에 대한 용해성이 높으므로 물의 유입에 의한 고분자 phase로의 확산이 용이하다고 사료된다. Indomethacin이 함유된 cr-PPG의 팽윤도는 대부분 약 5%이내로 낮게 나타났으며 팽윤도는 방출속도에 큰 영향을 미치지 않는 양상을 보였다. 팽윤도는 낮지만 확산속도는 높은 결과에 의해 추론할 때, indomethacin의 확산은 물의 유입에 의하여 생긴 porous한 채널을 통한 확산보다는 소수성인 고분자 phase내로 partition mechanism에 의한 확산이 주로 일어났으리라 사료된다. 이상의 결과로 볼 때, cr-PPG 하이드로겔 매트릭스는 가교도와 사슬연장도에 의해 약물을 조절방출함과 동시에 매트릭스의 크기가 안정성있게 유지하며 고무와 같은 전연성이 있는 장점을 살린 장시간 지속성 약물투여제제의 활용성이 기대되었다.

결 론

이 소프트하이드로겔은 기존의 하이드로겔류와 달리 건조상태에서도 고무와 같은 전연성을 나타내었으며, 가교도와 고분자 사슬길이를 조절함으로써

고분자 네트워크의 mesh 크기 조절이 가능하여 약물 방출을 조절할 수 있었다.

감사의 말씀

본 연구는 1992년도 보건사회부 신약개발 연구 지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) J. Kost and R. Langer, Dynamically swelling hydrogels in controlled release applications: In hydrogels in medicine and pharmacy, Vol. III, N.Peppas (Ed.), CRC Press, Florida, U.S.A., 109-136 (1986).
- 2) T.A. Speckhard, K.K.S. Hwang, C.B. Wang, M. Koshiha and S.L. Cooper, New Generation Polyurethanes, *Polymer News*, **9**, 354-358 (1984).
- 3) S.W. Kim, R.V. Petersen and J. Feijen, Drug Design, Vol. X, Academic Press, New York, U.S.A., 193-247 (1980).
- 4) 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. Res.*, **17**, 1-22 (1983).
- 5) T.G. Grasel and S.L. Cooper, Properties and biological interactions of polyurethane anionomers, *J. Biomed. Mater. Res.*, **23**, 311-338 (1980).
- 6) J.W. Boretos, W.S. Pierce, R.E. Baier, A.F. Leroy and H.J. Donachy, Surface and bulk characteristics of a polyether urethane for artificial hearts, *J. Biomed. Mater. Res.*, **9**, 327-340 (1975).
- 7) A. Takahara, A.Z. Okkema, H. Wabers and S.L. Cooper, Effect of hydrophilic soft segment side chains on the surface properties and blood compatibility of segmented poly(urethane ureas), *J. Biomed. Mater. Res.*, **25**, 1095-1118 (1991).
- 8) G. Bruceguise and G.C. Smith, Properties of some cast polyurethane rubbers prepared from poly-ε-caprolactone polyols and diisocyanates, *J. Appl. Polym. Sci.*, **25**, 149-161

- (1980).
- 9) B. Gander, R. Gurny, E. Doelker and N. A. Peppas, Crosslinked poly (alkylene oxides) for the preparation of controlled release micro-matrices, *J. Control. Rel.*, **5**, 271-283 (1988).
 - 10) A. Nathan, D. Bolikai, N. Vyavahare, S. Zalipsky and J. Kohn, Hydrogels based on water soluble poly (ether urethanes) derived from L-lysine and poly (ethylene glycol), *Macromolecules*, **25**, 4476-4484 (1992).
 - 11) C.Z. Yang, T.G. Grasel, J.L. Bell, R.A. Register and S.L. Cooper, Carboxylate-containing chain-extended polyurethanes, *J. Polym. Sci*, **29**, 581-588 (1991).
 - 12) O. Guven, M. Sen and F. Yigit, Contribution of associogenic end groups in the radiation crosslinking of extended chain samples of poly (ethylene glycol), *J. Polym. Sci*, **30**, 2055-2057 (1992).
 - 13) S.K. Phua, E. Castillo, J.M. Anderson and A. Hiltner, Biodegradation of a polyurethane in vitro, *J. Biomed. Mater. Res.*, **21**, 231-246 (1987).
 - 14) D.W. Grainger, S.W. Kim and J. Feijen, Poly (dimethylsiloxane)-poly (ethylene oxide)-heparin block copolymers. I. Synthesis and characterization, *J. Biomed. Mater. Res.*, **22**, 231-249 (1988).
 - 15) F. Papadimitrakopoulos, S.L. Hsu and W.J. Macknight, Investigation of a monotropic liquid crystal polyurethane based on biphenol, 2,6-tolyene diisocyanate and a six methylene containing flexible spacer. II. IR spectroscopic phase characterization, *Macromolecules*, **25**, 4682-4691 (1992).