

이식형 단백질 전달체로서 메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)/ 폴리카프로락톤 블록 공중합체의 합성 및 알부민의 방출 거동

서광수 · 전세강* · 김문석** · 조선행** · 이해방** · 강길선[†]

전북대학교 고분자 · 나노공학과, *전북대학교 유기신물질공학과

**한국화학연구원 나노생체재료연구팀

(2004년 2월 26일 접수, 2004년 5월 17일 채택)

Synthesis of Methoxy Poly(ethylene glycol)-*b*-poly(ϵ -caprolactone) Diblock Copolymers and Release Behavior of Albumin for Implantable Protein Carriers

Kwang Su Seo, Se Kang Chon*, Moon Suk Kim**,
Sun Hang Cho**, Hai Bang Lee**, and Gilson Khang[†]

Department of Polymer · Nano Science and Technology,

Chonbuk National University, 664-14, Duckjin Ku, Jeonju 561-756, Korea

*Department of Advanced Organic Materials Engineering, Chonbuk National University,
664-14, Duckjin Gu, Jeonju, 561-756, Korea

**Nanobiomaterials Laboratories, Korea Research Institute of Chemical Technology,
P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-506, Korea

[†]e-mail : gskhang@chonbuk.ac.kr

(Received February 26, 2004; accepted May 17, 2004)

초록 : 약물 전달체로서 메톡시 폴리(에틸렌 글리콜) (MPEG, methoxypolyethylene glycol)과 생분해성 폴리에스테르 계열의 카프로락톤 (ϵ -CL, ϵ -caprolactone)으로 구성된 MPEG-PCL 블록 공중합체를 개환중합을 통해 합성하였다. MPEG-PCL의 결정성과 열적특성은 X선 굴절계와 시사주차열량계를 통하여 분석하였다. 모델 단백질로서 알부민 (FITC-BSA, albumin bovine-fluorescein isothiocyanate)과 블록 공중합체를 동결 제분 후, 직접 압축 성형방법에 의해 웨이퍼를 제조하였다. 알부민의 방출은 pH 7.4 인산염완충액을 사용하여 37 °C에서 14일 동안 관찰하였다. 알부민의 방출양은 형광분광기를 통하여 FITC의 강도에 의해 결정되었다. 웨이퍼의 형태학적 관찰은 디지털 카메라와 전자주사현미경을 통하여 관찰하였다. 알부민의 방출 속도와 초기 burst는 MPEG-PCL 블록 공중합체의 분절 내에서 폴리(에틸렌 글리콜)의 분자량이 증가할수록 또한 폴리카프로락톤의 분자량이 감소할수록 많은 초기방출과 단축된 방출기간을 보였다.

ABSTRACT : MPEG-PCL diblock copolymers consisting of methoxy poly(ethylene glycol) (MPEG) and ϵ -caprolactone (CL) as drug carriers were synthesized by ring-opening polymerization. MPEG-PCL diblock copolymers were characterized by X-ray diffraction and differential scanning calorimetry. After freeze milling of block copolymers and albumin bovine-fluorescein isothiocyanate (FITC-BSA) as model protein, the wafers loaded FITC-BSA were fabricated by direct compression method. The release profiles of FITC-BSA were examined using pH 7.4 PBS for 14 days at 37 °C. The release amount was determined by fluorescence intensity by using the fluorescence spectrophotometer. The morphological change of wafers was observed by digital camera and scanning electron microscope. The release rate and initial burst of BSA increased with increasing PEG molecular weights and decreasing PCL molecular weights in the segments of MPEG-PCL diblock copolymers.

Keywords : implantable protein carrier, MPEG-PCL, FITC-BSA, long-term delivery, biodegradable.

1. 서론

최근 생분해성 고분자는 약물 전달 시스템을 위한 담

체로서 제약 산업에서 광범위하게 적용되고 있다. 생분해성 고분자는 요구된 기능을 제공한 후 인체 내에서 용해, 화학적 가수분해, 그리고 효소에 의한 분해 등을 통

하여 생물학적 대사산물로 분해가 되기 때문에 지난 20년간 다양한 분야에서의 응용 및 연구가 활발히 이루어지고 있다.¹⁴ 특히, 폴리락타이드 (PLA), 락타이드 글리콜라이드 공중합체 (PLGA)^{5,22} 그리고 폴리카프로락톤 (PCL)과²³⁻²⁵ 같이 합성된 생분해성 폴리에스터는 비교적 우수한 생체 적합성 물질로 약물전달용 등에 다양한 연구가 진행되고 있는데, 이러한 고분자로 약물의 확산을 조절하는 매트릭스로서 역할을 하고 인체 내에서 가수분해에 의해서 분해가 되어 약물의 방출 거동과 속도를 조절할 수 있기 때문에 많은 관심을 얻고 있다.²⁶⁻³⁰

폴리에스터 계열 중에서 PCL은 생분해성이면서 여러 고분자와 상용성을 가지며 쉽게 결정화하는 특징을 가지고 있다. 그러나 PCL의 높은 결정성은 조직과의 적합성을 감소시키고 장기간의 분해기간을 나타낸다.³¹ 이러한 단점은 다른 단량체와의 공중합을 통하여 극복할 수 있다. 그래서 비독성, 유연성, 친수성, 그리고 생체적합성을 갖고 있는 폴리에스터 계열의 고분자들이 도입되었다. 이 중에서 폴리에틸렌글리콜 (PEG)은 무독성이고 뛰어난 생체적합성을 나타내며 인체 내 사용에 있어서 미국 식품 의약품안전청에서 사용이 승인된 재료로서 제약 제제 산업에서 사용되고 있다.^{32,33} 또한 PEG는 친수성 고분자들 중에서 단백질 흡착 억제 효과가 가장 크고 혈액 접촉 물질의 생체적합성을 향상시키기 때문에 잠재적인 생체 재료로서 고려되고 있다.^{34,35}

제약분야에서 이러한 생분해성 고분자의 한 가지 중요한 사용은 펩티드와 단백질의 서방형 전달체로서의 사용이다. 펩티드나 단백질은 경구 투여시 낮은 생체이용률을 가지고 있기 때문에 비경구적인 경로를 통해 투여한다.³⁶ 이러한 서방형 제제로는 미립자,^{37,38} 하이드로젤,³⁹ 그리고 이식형제제가⁴⁰ 있는데, 그중에서 이식형제제는 치료부위에 국소적으로 약물을 전달할 수 있을 뿐만 아니라 제도가 용이하다. 또한 생분해성 고분자를 사용하여 이식 후에도 부차적인 제거 수술이 필요가 없다. 현재 이러한 이식형 제제는 항암 부위의 약물전달이나 성장인자의 전달체로서 많은 연구가 이루어지고 있다.

본 연구에서는 이식형 단백질 전달체로서의 가능성을 확인하고자 생체적합성인 PEG와 생분해성인 PCL을 각각의 물비를 다르게 하여 합성하였고, 그 특성을 X선굴절계 (XRD)와 시사추차열량계 (DSC)를 사용하여 분석하였다. 모델 약물로 소 혈장에서 추출한 알부민 (BSA)을 사용하여 웨이퍼를 제조 후 PEG와 PCL의 분자량 변화 및 초기 약물 함량에 따른 약물의 방출 거동과 형태 관찰을 통해 이식형 단백질 전달체로서의 가능성을 검토하였다.

2. 재료 및 방법

시약 및 재료. 개시제로서 $\bar{M}_n = 550, 2000,$ 및 5000 g/mole인 MPEG (Aldrich, Milwaukee, WI, USA)와 $\bar{M}_n = 134$ g/mole인 carbitol (TCI, Tokyo, Japan)을 사용하였고, 반응 단량체로서 CL (Aldrich, Milwaukee, WI, USA)은 칼슘하이드라이드 (CaH₂, Aldrich, Milwaukee, WI, USA)하에서 감압 정제하여 사용하였다. CL의 중합촉매로서 HCl · Et₂O (Aldrich, Milwaukee, WI, USA)는 정제과정 없이 사용하였고, MPEG-PCL의 반응용매로서 사용된 이염화탄소 (MC, Jin Chem. Pharm. Co. Ltd., Korea)는 연속적으로 염화칼슘 (CaCl₂, Aldrich, St. Louis, MO, USA)와 CaH₂에서 질소기류 하에서 정제하였다. 반응 후 고분자의 침전을 위하여 헥산 (hexane, Junsei chemical Co. Ltd., Japan)은 HPLC 등급을 사용하였다. 분자량과 분자량분포를 확인하기 위한 젤투과크로마토그래피 (GPC)분석은 이동상으로 클로로포름 (CHCl₃, Fisher Scientific Korea Ltd., Korea)을 사용하였고, 표준시료로서 폴리스티렌 (Showa Denko, Japan)을 사용하였다. 모델 약물로서 사용한 형광물질인 FITC가 결합된 소 혈청 알부민 (FITC-BSA, Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA)은 빛을 차단한 후 냉장 보관하였다.

MPEG-PCL의 합성. MPEG $\bar{M}_n = 2000$ g/mole을 개시제로 하여 분자량 8000 g/mole의 공중합체를 합성하기 위하여 단량체 활성화 메커니즘에⁴¹ 의해 HCl · Et₂O를 사용하여 다음과 같은 과정을 실시하였다. 개시제 MPEG 1.0194 g (0.51 mmol) 및 톨루엔 80 mL을 잘 건조된 100 mL two-neck 둥근 플라스크에 넣고 딥 스타 트랩을 사용하여 5시간 동안 130 °C에서 공비 증류를 실시하였다. 증류 후 톨루엔을 모두 제거하고 MPEG를 실온 (25 °C)으로 냉각시킨 후 미리 정제된 CL 3.058 g (26.83 mmol)를 주사기를 이용하여 넣은 후 반응용매로서 미리 정제된 MC 53 mL을 넣은 다음 중합 촉매로서 HCl · Et₂O를 1 mL 주입 후 24시간 동안 실온에서 교반시켜 주었다. 모든 과정은 고순도 질소 하에서 실시하였다. 반응 후 미반응 단량체나 개시제를 제거하기 위하여 400 mL 헥산에 반응물을 서서히 떨어트리면서 침전시켜주었다. 침전물은 거름종이를 통하여 거른 후 MC에 녹여 회전 증발기를 통하여 용매를 제거하고 감압 하에서 건조시켰다.

블록 공중합체의 특성분석. 개시제와 합성된 고분자의 분자량 분포와 분자량은 두 개의 칼럼 (Shodex K-802 and Shodex Asahipak GF-510, Japan)을 가진 Futecs GPC 시스템 (Shodex RI-71 detector, Japan)을 통하여 이동상으로 클로로포름을 이용하여 0.6 mL/min의 유속으로 측정하였다. 각각의 구성 고분자의 몰 비에 대한 분자량은 내부

기준시료인 0.05 wt%의 테트라메틸실란 (TMS)을 포함한 CDCl_3 (Merck, Germany)를 용매로 하여 $^1\text{H-NMR}$ (Bruker 300, 500 MHz, USA)를 통하여 분석하였다. PEG와 PCL에 분자량 변화에 따른 열적 특성을 관찰하기 위하여 DSC (TA Instrument DSC 3100, Dupont, USA)를 이용하여 시료 1~2 mg을 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$ 의 승온 속도로 -100~150 $^\circ\text{C}$ 의 범위에서 T_g 와 T_m 그리고 ΔH 값을 결정하였다. 또한, 결정 형태의 변화를 관찰하기 위하여 XRD (D/MAX-III B, Rigaku, Japan)를 사용하여 5 $^\circ/\text{min}$ 의 속도로 2θ 의 값 0~60 $^\circ$ 의 범위에서 결정성을 확인하였다.

FITC-BSA를 함유한 블록 공중합체 제형 성형. 본 연구에서는 MPEG-PCL 공중합체에 수용성 단백질인 FITC-BSA를 함유한 웨이퍼를 제조하기 위하여 직접 압축성 형법을 사용하였다. 고분자와 단백질의 균일 혼합을 위하여 동결분쇄기 (SPEX 6750, NJ, USA)을 사용하여 1%의 FITC-BSA를 함유한 공중합체를 미분말화 하였고, 10 mg의 혼합체를 직경이 3 mm인 몰드에 주입하고 Carver 프레스 (MH-50Y Cap, 50 tons, Japan)를 이용하여 상온에서 20 Kg/cm^2 의 압력에서 5초 동안 가압하여 3.0 mm \times 1.0 mm의 웨이퍼를 제조하였으며 특성 분석 및 생체 외 방출시험 전까지 빛을 차단하여 0 $^\circ\text{C}$ 에서 보관하였다.

생체 외 방출실험. 블록 공중합체 웨이퍼를 통한 FITC-BSA의 방출거동을 조사하기 위하여 동일한 웨이퍼를 3개씩 제조하여 각각의 웨이퍼를 10 mL의 인산완충용액 (PBS, pH 7.4)에 넣어 37 $^\circ\text{C}$ 에서 100 rpm의 속도로 교반시켜주면서 정해진 시간간격에 1 mL의 분석시료를 취하였고, 동일한 양의 용출액을 보충해 주었다. 분석시료는 분석시까지 빛을 차단하여 냉장보관 후 형광 분광기 (F-4500, Hitachi, Tokyo, Japan)를 이용하여 정량분석을 실시하였다.

제형의 형태관찰. 단백질의 약물 방출 동안의 형태를 관찰하기 위해서 PEG 분자량 변화에 따른 웨이퍼의 형태를 디지털 카메라와 SEM (scanning electron microscope, S-2250N, Hitachi, Japan)을 사용하여 관찰하였다. SEM 분석을 위해서 금속판에 양면테이프를 부착하고 그 위에 샘플을 고정시킨 후 플라즈마 스퍼터 (SC 500 K, Emscope, UK)를 이용하여 아르곤 분위기 하에서 90초 동안 백금으로 진공 증착하였다. 방출 실험전의 웨이퍼는 냉동 보관한 시료를 관찰하였고, 방출 실험후의 웨이퍼는 수분을 제거하고 동결건조기를 이용하여 건조한 후 관찰하였다.

3. 결과 및 토론

블록공중합체의 합성 및 특성 분석. 생체 적합성이며 생분해성인 이식형 단백질 전달체를 제조하고자 친수성

인 MPEG와 소수성이며 생분해 특성을 가진 PCL 블록 공중합체를 개환 중합을 통하여 합성하였다. 친수성과 소수성에 따른 약물 방출 경향을 확인하기 위해 기준 분자량을 8,000 g/mole으로 설계하고 개시제인 PEG와 PCL의 몰비 변화를 통하여 다양한 분자량의 공중합체를 Table 1과 같이 합성하였다. 합성된 블록 공중합체는 반응 전후의 무게 변화를 통하여 93-99%의 정량적인 수율로 합성되었음을 확인하였다. GPC 분석을 통하여 1.19~1.39의 분산도를 가지며 이론적 분자량과 유사한 분자량을 확인하였고, $^1\text{H-NMR}$ 을 통하여 중합된 MPEG-PCL 블록 공중합체의 특정 관능기에 대한 분자구조를 분석하였다. MPEG의 반복되는 CH_2 의 proton은 $\delta=3.65$ ppm에서 확인할 수 있었고, 말단의 methoxy proton은 $\delta=3.38$ ppm에서 확인하였다. PCL의 각각의 신호는 $\delta=2.31, 1.63, 1.39$, 그리고 4.07 ppm에서 확인하였다. 또한 PCL의 말단 OH proton은 $\delta=3.70$ ppm에서 관찰하였다.

DSC를 통한 고분자의 열적특성 분석에서 PEG 2000 g/mole을 기준으로 PCL의 분자량이 E2C3~E2C11로 증가할수록 T_m 이 46.0~59.0 $^\circ\text{C}$ 로 증가함을 확인할 수 있었고, 합성된 고분자의 전체 분자량을 8000 g/mole로 고정했을 때 친수성 부분의 분자량이 증가할수록 (134~5000 g/mole) T_m 의 값은 56.0~51.0 $^\circ\text{C}$ 으로 감소하는 경향을 보였다 (Table 2).

Table 1. Synthesis of MPEG-PCL diblock copolymers with different mole ratio

| No. | $[\epsilon\text{-CL}]/[\text{Initiator}]$ | \overline{M}_n calculated | Yield(%) ^b | \overline{M}_n NMR ^c | $\overline{M}_w/\overline{M}_n$ ^d |
|---------------------|---|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------------|--|
| CC8 ^{a1} | 69.0 | 134-7900 | 93 | 134-8400 | 1.24 |
| EC7 ^{a2} | 65.0 | 550-7500 | 97 | 550-7400 | 1.28 |
| E2C3 ^{a3} | 24.0 | 2000-2800 | 99 | 2000-3200 | 1.29 |
| E2C6 ^{a3} | 53.0 | 2000-6000 | 95 | 2000-6000 | 1.33 |
| E2C11 ^{a3} | 98.0 | 2000-11200 | 98 | 2000-11400 | 1.39 |
| E5C3 ^{a4} | 26.0 | 5000-3000 | 94 | 5000-2900 | 1.19 |

Condition; $[\text{HCl}]/[\text{initiator}]=2$, $[\epsilon\text{-CL}]/[\text{CH}_2\text{Cl}_2]=0.5$, room temperature, 24 h.^a initiator; ^{a1}carbitol, ^{a2}4MPEG=^{a2}550 ($\overline{M}_w/\overline{M}_n=1.10$), ^{a3}2000 ($\overline{M}_w/\overline{M}_n=1.17$), ^{a4}5000 ($\overline{M}_w/\overline{M}_n=1.12$). ^b n-hexane insoluble part. ^cDetermined by $^1\text{H-NMR}$. ^d Measured by GPC (based on standard polystyrene).

Table 2. DSC thermograms of MPEG-PCL diblock copolymers

| No. | T_m ($^\circ\text{C}$) | ΔH_m (J/g) | T_g ($^\circ\text{C}$) |
|-------|----------------------------|--------------------|----------------------------|
| CC8 | 56.0 | 94.0 | -61.0 |
| EC7 | 57.0 | 99.0 | -62.0 |
| E2C3 | 46.0 | 125.0 | - |
| E2C6 | 54.0 | 95.0 | -59.0 |
| E2C11 | 59.0 | 91.0 | -51.0 |
| E5C3 | 51.0 | 141.0 | -61.0 |

XRD를 통한 결정화 분석에 있어서 PCL 부분의 2θ 값은 21.4와 23.8°에서 특정 피크를 확인 할 수 있었고 MPEG 2000 g/mole의 특정 피크는 19.2와 23.1°에서 관찰할 수 있었다 (Figure 1). PCL의 분자량이 증가 할수록 21.4와 23.8° 피크는 점차 증가함을 보이나 MPEG부분의 2θ 값은 감소하는 경향을 보인다. 또한 전체 분자량 8000 g/mole에서도 마찬가지로 PCL의 분자량이 감소할수록 PEG부분의 2θ 값이 상대적으로 증가함을 확인 할 수 있었다 (Figure 2).

친수성 분자량 변화에 따른 방출 경향. Figure 3은 단백질 약물 전달체로 사용된 MPEG-PCL의 친수성 부분인 PEG의 분자량 변화에 따른 방출거동을 비교한 그림이다. 초기 함유량이 1%인 BSA가 전체 분자량이 8000 g/mole인 웨이퍼에 친수성 부분의 분자량이 각각 134, 550, 2000 및 5000 g/mole으로 증가했을 때 약 2 주간의 약물 방출량은 오차범위 2% 이내에서 각각 37, 49, 56 그리고 61%에 이르고 있다. 또한 약물의 1일 이내의 초

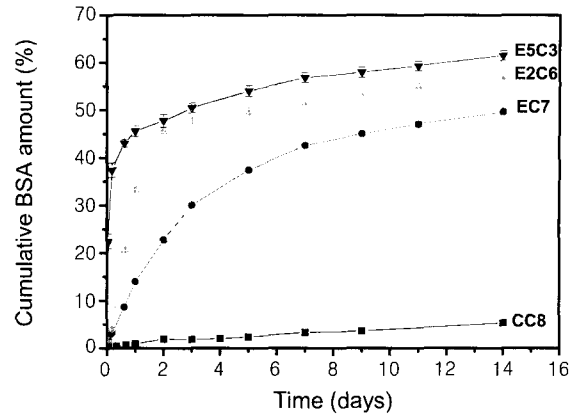


Figure 3. Effect of MPEG molecular weight on BSA release from diblock copolymer wafers.

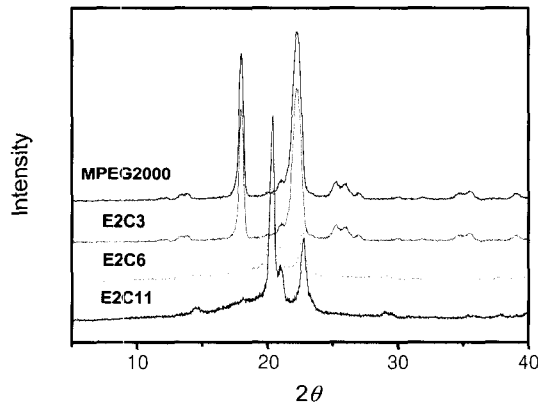


Figure 1. X-ray diffraction patterns of MPEG-PCL diblock copolymers with different molecular weight of PCL part.

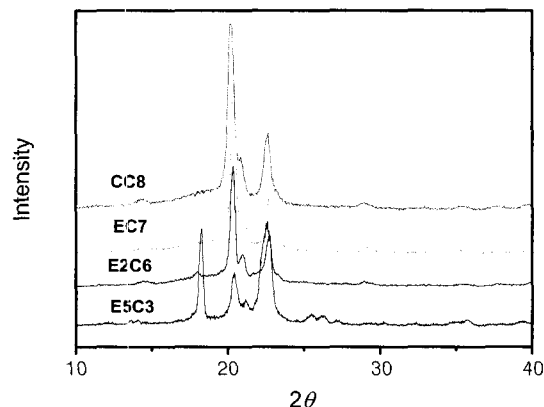


Figure 2. X-ray diffraction patterns of MPEG-PCL diblock copolymers with different molecular weight of MPEG part.

기 버스트도 PEG의 분자량이 550~5000 g/mole로 증가할수록 13~44%로 증가됨을 보였다. 이는 합성된 고분자의 친수성 부분인 PEG과 높은 친화력을 가지고 있기 때문에 웨이퍼가 용출액과 접촉시 용해가 일어나게 되고 팽윤되어 웨이퍼 내에 외부와 접촉할 수 있는 채널을 형성하기 쉽다. 이러한 미세채널은 매트릭스 내부로 침투하는 물의 양을 증가시켜 PCL의 분해를 촉진시키고 약물의 방출속도가 증가된다. 그래서 웨이퍼 내에 채널을 형성할 수 있는 친수기가 증가할수록 초기 방출량이 많고, 방출 속도는 빨라지게 되는 것으로 사료된다. 또한 고분자의 특성분석에 있어서 PEG의 분자량이 증가할수록 고분자의 결정성이 감소되는 현상이 약물의 방출이 빨라지는 경향과 연계하여 설명할 수 있다. 시료 EC7에서 보이는 것처럼 초기 급격한 방출이 거의 없으며 0차에 가까운 약물의 방출이 이루어짐을 보여주고 있다. 이는 소수성 매트릭스 내에 친수성의 적절한 분포에 의해 일정한 속도로 물의 흡수를 통하여 약물의 초기 버스트가 적고 0차 방출이 이루어짐을 관찰할 수 있다. 이러한 결과로부터 약물전달체로 사용하기 위한 웨이퍼 내에 친수성 고분자의 분자량을 조절함으로써 약물의 방출기간을 조절할 수 있음을 확인하였다.

소수성 분자량 변화에 따른 방출 경향. Figure 4는 PEG의 분자량이 2000 g/mole로 고정됐을 때 소수성 부분인 PCL의 분자량 변화에 따른 약물 방출 경향을 비교한 그래프이다. PCL 부분의 분자량이 3000, 6000 및 11300 g/mole로 증가할수록 BSA의 1일 이내 초기 방출량은 49~25%로 감소됨을 보이고, 14일까지 약물의 방출량은 각각 63, 56 그리고 33%를 보인다. 이는 웨이퍼 표면에 존재하는 단백질이 용출액에 용해되어 초기 버스트가 일어나게 되고 1일 이후에는 매트릭스 내에 존재하는 PEG

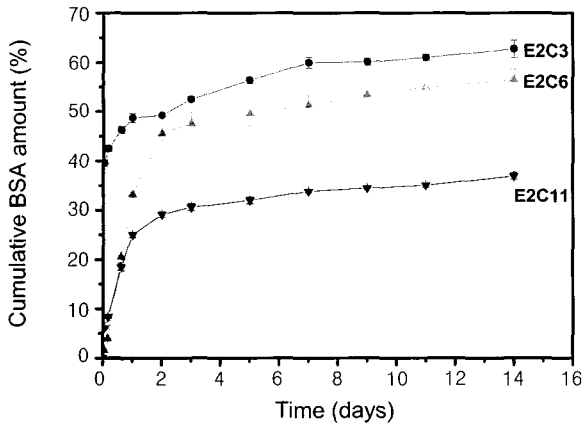


Figure 4. Effect of PCL molecular weight on BSA release from diblock copolymer wafers.

와 약물이 용해되면서 내부와의 채널을 형성하게 되고 이러한 채널 형성 속도에 따라서 약물의 방출이 순차적으로 이루어지게 된다. 또한 약물의 PCL 분자량 증가에 따른 약물의 방출 지연 현상은 매트릭스 내의 소수성인 PCL 부분이 상대적으로 증가하게 되어 용출액과의 접촉 지역이 감소되어 약물이 방출될 수 있는 채널이 줄어들어 약물의 방출속도가 지연되고 약물 방출기간이 연장된 것으로 사료된다. 이러한 결과를 바탕으로 생분해성 고분자인 PCL의 분자량 조절을 통해 약물의 단기 및 장기 방출을 조절할 수 있음을 확인하였다.

제형의 형태 관찰. Figure 5는 약물 방출 전후의 웨이퍼의 거시적 형태 변화를 관찰한 그림이다. 공중합체의 총 분자량 8000 g/mole에서 ①~③으로 PEG의 분자량이 증가함에 따라 웨이퍼의 팽창을 관찰할 수 있다. EC7과 E2C6은 크기의 변화가 거의 없으나 PEG의 분자량이 5000 g/mole로 증가했을 때는 초기 지름 3 mm에서 약물 방출 14일 후에는 약 5 mm로 팽창이 일어남을 확인할 수 있었다. 이는 물과 접촉할 수 있는 PEG의 양이 증가함에 따라 수화에 의해 팽윤이 일어나고 웨이퍼에서 약물의 방출이 용이하게 이루어 질 수 있는 채널이 형성되어 약물방출이 증가됨을 확인할 수 있다. 그러나 PEG의 물리적 혼합과 달리 합성된 고분자는 화학적 결합에 의해서 분자 사슬사이의 연결이 이루어지기 때문에 매트릭스 표면에 PEG와 물과의 상호작용에 의해 형성된 공간이 최종적으로 약물 방출시에 웨이퍼상의 균열을 일으키게 되어 약물의 확산에 의해 약물이 방출되는 것으로 사료된다. 이러한 결과는 SEM을 통해 관찰한 표면과 단면의 그림에서 확인할 수 있다. Figure 6에서 방출전의 웨이퍼는 매끄러운 표면과 균열 없이 잘 패킹된 단면을 관찰할 수 있다. 약물 방출 14일 후 PEG

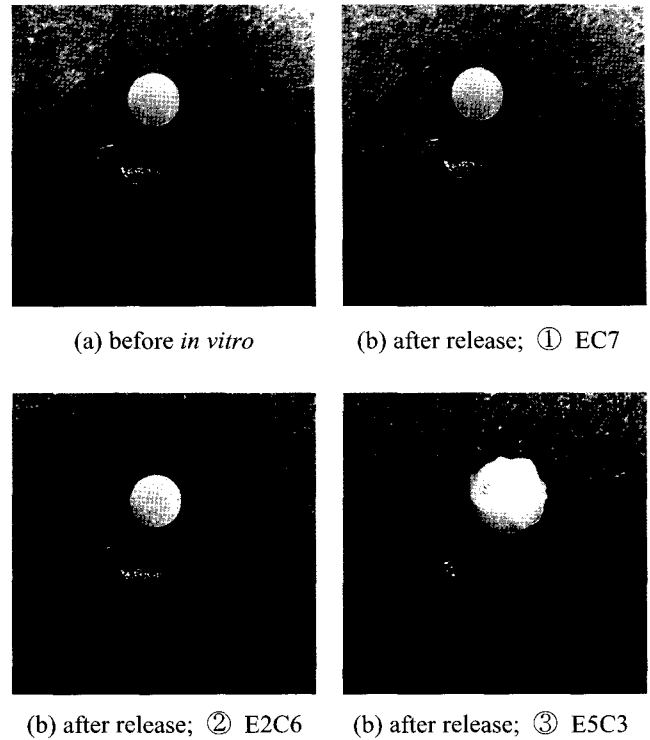


Figure 5. Photographs of wafers; (a) before *in vitro*, (b) after 14 days (① EC7, ② E2C6, ③ E5C3).

분자량 증가에 따른 웨이퍼의 형태변화에 있어서 PEG의 분자량이 550, 2000 및 5000 g/mole로 증가함에 따라 표면에 작은 기공이 형성되고 균열 현상이 증가됨을 확인할 수 있다. 또한 웨이퍼 내부의 형태변화에 있어서도 PEG 증가는 내부균열을 증가시킴을 관찰하였다. 이러한 붕괴현상은 물의 침투속도를 증가시켜 더욱 빠른 팽윤현상에 의해 약물의 방출을 촉진시키고 또한 PCL의 생분해 기간을 단축시킬 것으로 사료된다.

4. 결론

펩티드와 단백질의 서방형 전달체로서의 가능성을 확인하고자 본 연구에서는 이식형 약물 전달체로서 친수성인 PEG와 생분해성인 PCL를 사용하여 생체적합성 공중합체를 합성하였고, 모델 약물로 FITC-BSA를 사용하여 이식제형인 웨이퍼를 제조하여 고분자의 특성에 따른 BSA의 방출 경향을 확인하였다. 실험결과에서 언급한 바와 같이 매트릭스로 사용된 PEG-PCL에서 친수성 PEG가 물과의 접촉에 의해 팽윤이 일어나고 웨이퍼 내로의 채널을 형성하여 약물 방출을 용이하게 하기 때문에 PEG의 분자량 조절을 통해서 BSA의 초기 방출과 방출 속

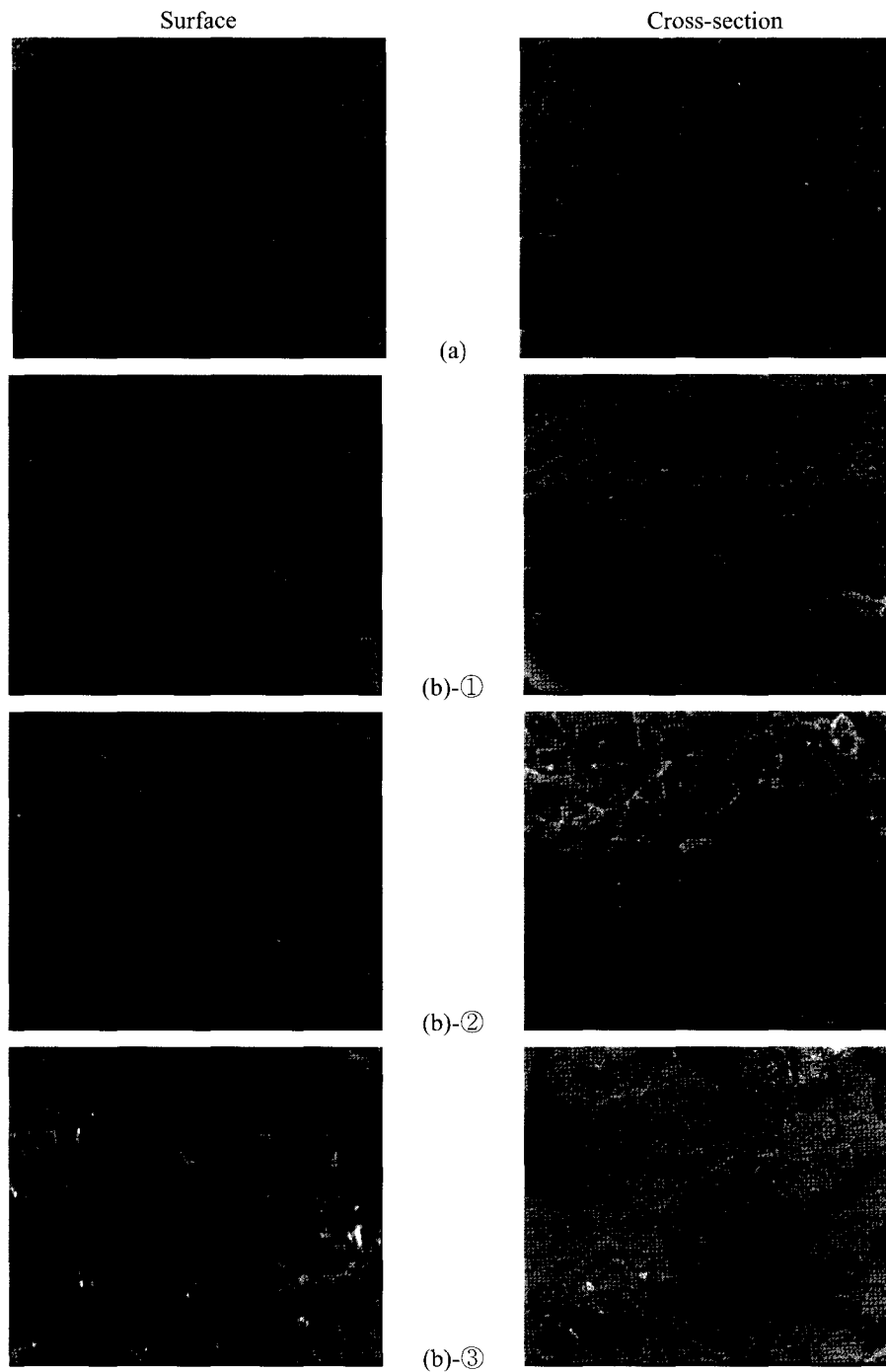


Figure 6. SEM microphotographs of BSA-loaded diblock copolymer wafers; (a) before *in vitro*, (b) after 14 days (① EC7, ② E2C6, ③ E5C3).

도를 조절할 수 있었다. 또한 생분해 특성인 PCL의 분자량 조절을 통해서 원하는 기간 동안 약물 방출을 이룰 수 있음을 확인하였다. 이러한 결과로부터 제조가 용이하고 치료부위에 국소적으로 약물을 전달할 수 있으며 또한 약물 방출기간을 조절할 수 있는 생분해성 고분자를

사용하여 투여 경로에 따른 생체이용율의 문제점을 가지고 있는 펩티드나 단백질의 이식형 전달체로서의 가능성을 확인하였다. 현재 초기 burst 없이 0차 방출을 이룰 수 있도록 PEG와 PCL의 적절한 분자량 설계와 관계되는 동물실험 등이 진행 중이다.

감사의 글 : 본 연구는 산업자원부 술-젤 차세대 신기술 개발 사업 (MOCIE, 10006921)에 의해 지원되었으며 이에 감사드립니다.

References

1. J. Panyam and V. Labhasetwar, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **55**, 329 (2002).
2. J. Panyam, W. Z. Zhou, S. Prabha, S. K. Sahoo, and V. Labhasetwar, *FASEB J.*, **16**, 1217 (2002).
3. M. Igartua, R. M. Hernandez, A. Esquisabel, A. R. Gascon, M. B. Calvo, and J. L. Pedraz, *J. Microencapsul.*, **14**, 349 (1997).
4. A. G. Coombes, M. K. Yeh, E. C. Lavelle, and S. S. Davis, *J. Control. Rel.*, **52**, 311 (1998).
5. J. C. Cho, G. Khang, J. M. Rhee, Y. S. Kim, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Korea Polymer J.*, **7**, 79 (1999).
6. G. Khang, J. C. Cho, J. W. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **9**, 49 (1999).
7. H. B. Lee, G. Khang, J. C. Cho, J. M. Rhee, and J. S. Lee, *Polymer Preprints*, **40**, 288 (1999).
8. G. Khang, J. H. Lee, J. W. Lee, J. C. Cho, and H. B. Lee, *Korea Polymer J.*, **8**, 80 (2000).
9. J. C. Cho, G. Khang, H. S. Choi, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **24**, 728 (2000).
10. G. Khang, H. S. Choi, J. M. Rhee, S. C. Yoon, J. C. Cho, and H. B. Lee, *Korea Polymer J.*, **8**, 253 (2000).
11. W. I. Son, D. I. Yun, G. Khang, B. S. Kim, and H. B. Lee, *Biomater. Res.*, **4**, 92 (2000).
12. H. S. Choi, S. W. Kim, D. I. Yun, G. Khang, J. M. Rhee, Y. S. Kim, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **25**, 334 (2001).
13. H. S. Seong, D. S. Moon, G. Khang, and H. B. Lee, *Macromol. Chem. Symp.*, **4**, 95 (2001).
14. S. A. Seo, H. S. Choi, D. H. Lee, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **25**, 884 (2001).
15. H. S. Choi, G. Khang, H. Shin, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Int. J. Pharm.*, **234**, 195 (2002).
16. H. S. Seong, D. S. Moon, G. Khang, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **26**, 128 (2002).
17. S. A. Seo, H. S. Choi, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Int. J. Pharm.*, **239**, 93 (2002).
18. T. K. An, H. J. Kang, D. S. Moon, J. S. Lee, H. S. Seong, J. K. Jeong, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **26**, 670 (2002).
19. J. Y. Yoo, S. W. Kim, G. Khang, H. S. Seong, J. K. Jeong, H. J. Kim, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **26**, 680 (2002).
20. G. Khang, and H. B. Lee, *Chap. 67, Cell-synthetic surface interaction : Physicochemical surface modification, Section II. Methods for Cell Delivery Vehicles, In Methods of Tissue Engineering*, A. Atala and R. Lanza Eds., Academic Press, pp 771-780 (2001).
21. S. J. Lee, G. Khang, Y. M. Lee, and H. B. Lee, *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.*, **13**, 197 (2002).
22. G. Khang, C. S. Park, J. M. Rhee, S. J. Lee, Y. M. Lee, I. Lee, M. K. Choi, and H. B. Lee, *Korea Polymer J.*, **9**, 267 (2001).
23. J. Mergaert, K. Ruffieux, C. Bourban, V. Storms, W. Wagemans, E. Wintermantel and J. Swings, *J. Polym. Environ.*, **8**, 17 (2000).
24. D. R. Chen, J. Z. Bei, and S. G. Wang, *Polym. Degrad. Stab.*, **67**, 455 (2000).
25. J. Jugar-Grodzinski, *React. Funct. Polym.*, **39**, 99 (1999).
26. O. Masahiko, *Prog. Polym. Sci.*, **27**, 87 (2002).
27. E. Chiellini and R. Solaro, *Adv. Mater.*, **8**, 305 (1996).
28. E. U. Kathryn, M. C. Scott, S. L. Robert, and M. S. Kevin, *Chem. Rev.*, **99**, 3181 (1999).
29. L. Robert, *Science*, **260**, 920 (1993).
30. B. M. Jeong, Y. H. Bae, D. S. Lee, and S. W. Kim, *Nature*, **388**, 860 (1997).
31. K. J. Lowery, K. R. Hamson, L. Bear, Y. B. Peng, R. Celaluce, M. L. Evans, O. J. Anglen, and W. C. Allen, *J. Biomed. Mater. Res.*, **36**, 536 (1997).
32. L. Zhang, C. C. Chu, and I. H. Loh, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 1425 (1993).
33. M. Strock, K. H. Orend, and T. Schmitzrixen, *Vasc. Surg.*, **27**, 413 (1993).
34. E. W. Merrill and E. W. Salzman, *J. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **6**, 60 (1983).
35. J. H. Lee, J. Kopecek, and J. D. Andrade, *J. Biomed. Mater. Res.*, **23**, 351 (1989).
36. D. Mallarde, F. Boutignon, F. Moine, E. Barre, S. David, H. Touchet, P. Ferruti, and R. Deghenghi, *Int. J. Pharm.*, **261**, 69 (2003).
37. J. L. Cleland, *Pharm. Biotechnol.*, **10**, 1 (1997).
38. R. Jain, C. T. Rhodes, A. M. Railkar, A. W. Malick, and N. H. Shah, *Eur. J. Pharm. BioPharm.*, **50**, 257 (2000).
39. R. Jain, N. H. Shah, A. W. Malick, and C. T. Rhodes, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, **24**, 703 (1998).
40. N. J. Medlicott and I. G. Tucker, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **38**, 139 (1999).
41. Y. Shibasaki, H. Sanada, M. Yokoi, F. Sanda, and T. Endo, *Macromolecules*, **33**, 4316 (2000).