

알부민을 함유한 메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)- 폴리(L-락타이드-co-글리콜라이드) 웨이퍼의 제조 및 방출거동

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

전북대학교 고분자 · 나노공학과, *한국화학연구원 나노생체재료연구팀, **요업(세라믹)기술원 나노연구본부
(2004년 6월 4일 접수, 2004년 7월 21일 채택)

Preparation and Release Behavior of Methoxy poly(ethylene glycol)- poly(L-lactide-co-glycolide) Wafer Containing Albumin

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

Department of Polymer · Nano Science and Technology,

Chonbuk National University, 664-14, Dukjin Ku, Chonju 561-756, Korea

*Nanobiomaterials Laboratories, Korea Research Institute of Chemical Technology,
P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-343, Korea

**Biomaterials Laboratories, Korea Institute of Ceramic Engineering & Technology,
233-5, Gassan-Dong, Seoul 153-801, Korea

[†]e-mail : gskhang@chonbuk.ac.kr

(Received June 4, 2004; accepted July 21, 2004)

초록 : 단백질 전달체로 이용하기 위한 폴리(에틸렌 글리콜)-폴리(락타이드-co-글리콜라이드) 공중합체는 카비톨 (134 g/mole)과 550, 2000 및 5000 g/mole의 각기 다른 분자량을 가진 메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)을 개시제로 하여 촉매인 Sn(Oct)₂를 사용하여 L-락타이드와 글리콜라이드의 개환중합에 의해 합성되었다. ¹H-NMR, GPC, 그리고 XRD를 이용하여 합성된 블록 공중합체의 특성을 결정하였다. 이식형 웨이퍼를 준비하기 위하여 동결분쇄기를 이용하여 형광이 결합된 1% 소 혈청 알부민과 고분자를 균일 혼합 후에 3 mm × 1 mm의 크기로 웨이퍼를 제조하였다. 형광 알부민의 방출 거동과 pH 변화는 pH 7.4의 인산염완충용액을 이용하여 37 °C, 100 rpm의 항온조에서 30일 동안 관찰하였다. 알부민의 방출양은 형광분광기를 통하여 FITC의 강도에 의해 결정되었다. 알부민의 방출 거동은 블록 공중합체내에서 MPEG의 분자량이 증가할수록 빠른 초기 방출을 보였고, PLGA의 분자량을 조절함으로써 약물의 방출기간을 결정할 수 있었다. 이러한 결과로 생분해성 PLGA에 친수성인 MPEG의 도입을 통해 약물의 방출거동을 조절할 수 있었다.

ABSTRACT : A series of methoxy poly(ethylene glycol) (MPEG)-poly(L-lactide-co-glycolide) (PLGA) diblock copolymers were synthesized by ring-opening polymerization of L-lactide and glycolide with carbitol (134 g/mole) or different molecular weights of MPEG (550, 2000, and 5000 g/mole) as an initiator in presence of Sn(Oct)₂. The properties of diblock copolymers were characterized by using ¹H-NMR, GPC, and XRD. After uniform mixing of block copolymers and 1% albumin bovine-fluorescein isothiocyanate (FITC-BSA) with a freeze miller, the wafers loaded FITC-BSA were fabricated by using a mold with a dimensions of 3 mm × 1 mm diameter. The release profiles of FITC-BSA and the pH changes of wafer were examined using pH 7.4 PBS for 30 days at 37 °C. The release profiles of albumin showed fast initial burst as the molecular weights of MPEG increased. As a result of this study, the release behavior of BSA was controlled with introducing MPEG in the block copolymers.

Keywords : block copolymer, MPEG-PLGA, albumin, protein carrier, wafer.

1. 서론

지용성 폴리에스터 계열의 고분자는 생체분해성 소재

로서 약물 전달을 위한 매트릭스나 조직공학을 위한 비영구적 대체물로서 널리 사용되어왔다.¹⁻¹⁶ 생분해성 고분자의 가장 큰 특징은 인체 내에서 용해, 화학적 가수분

해, 그리고 효소에 의한 분해 등을 통하여 생물학적 대사 산물로 분해가 되기 때문에 생체적합성이라는 점이다.¹⁷⁻¹⁹ 또한, 이러한 생분해성 고분자는 분자량과 화학적 구성 성분을 조절함으로써 분해기간을 조절할 수 있는 장점을 가지고 있다.²⁰

폴리에스터 계열 중에서 폴리(락타이드-co-글리콜라이드) 공중합체 (PLGA)는 생분해성이면서 여러 고분자와 상용성을 가지며 약물과 단백질의 서방형 전달을 위한 여러 가지 매개체로서 많은 응용이 이루어졌다. 소수성인 PLGA의 분해성의 개질을 위한 친수성 고분자로서 대표적으로 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG)이 사용되고 있는데, PEG는 물과 유기 용매에 높은 용해도를 가지며 비독성이고 면역 작용에 거부반응이 없다. 소수성인 PLGA와의 화학적 결합을 통한 PEG 도입은 약물이나 단백질 전달을 위한 매트릭스의 물의 유입을 증가시키고, PLGA의 분해 기간을 조절할 수 있다.²¹⁻²³ 또한 PEG는 친수성 고분자들 중에서 단백질 흡착 억제 효과가 가장 크고 혈액 접촉 물질의 생체적합성을 향상시키기 때문에 생체재료로서 많은 연구가 이루어지고 있다.^{24,25} 현재까지 본 연구실에서는 PLGA를 이용하여 국소 지향형 약물 전달체²⁶⁻²⁹ 조직 공학적 뼈와 연골 재생을 위한 지지체로서 많은 실험이 진행되어왔다.³⁰⁻³² 또한 다양한 첨가제나 천연재료의 혼합을 통하여 PLGA의 물리화학적 특성의 개질을 위한 연구가 활발히 이루어졌다.^{33,34}

이를 바탕으로 본 연구에서 단백질 전달체로서의 가능성을 확인하고자 8:2의 락타이드 (L-LA)와 글리콜라이드 (GA)의 몰 비를 가진 생분해성 고분자인 PLGA를 다양한 분자량을 가진 친수성 고분자인 PEG의 도입을 통해 이식용 블록 공중합체를 합성하였다. 합성된 고분자는 ¹H-NMR, 젤투과크로마토그래피 (GPC), 그리고 X선굴절계 (XRD)를 사용하여 특성을 결정하였다. 모델 약물로 형광이 결합된 소 혈청 알부민 (BSA)을 사용하여 웨이퍼를 제조 후 PEG와 PLGA의 분자량 변화에 따른 알부민의 방출거동을 확인하였고, 용출액의 pH 변화를 통해 PLGA의 분해거동을 확인하였다. 또한 PEG 분자량 변화에 따른 방출 후의 웨이퍼의 표면과 단면을 SEM을 통해 관찰함으로써 매트릭스 내의 PEG의 영향을 확인하였다.

2. 재료 및 방법

시약 및 재료. 개시제로서 $\bar{M}_n=550, 2000$, 및 5000 g/mole 인 MPEG (Aldrich, Milwaukee, WI, USA)와 $\bar{M}_n=134$ g/mole 인 Carbitol (TCI, Tokyo, Japan)을 사용하였고, 반응 단량체로서 L-LA (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co., KG, France)와 GA (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &

Co., KG, France)는 에틸아세테이트 (Merck, Germany)에서 2회 재결정하여 진공 건조하여 사용하였다. L-LA와 GA의 중합촉매로서 stannous octoate ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japan)는 24시간 동안 감압한 후 0.1 M의 농도로 정제된 톨루엔으로 희석하여 사용하였다. 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 (CHCl_3 , Fisher Scientific Korea Ltd., Korea)을 사용하였고, 표준시료로서 폴리스티렌 (Showa Denko, Japan)을 사용하였다. 모델 약물로서 사용한 형광물질인 FITC가 결합된 소혈청 알부민 (FITC-BSA, Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA)은 빛을 차단한 후 냉장 보관하였다.

MPEG-PLGA의 합성. carbitol을 개시제로 하여 분자량 8000 g/mole의 공중합체를 합성하기 위하여 다음과 같은 과정을 실시하였다. 개시제 carbitol 0.081 g (0.604 mmol) 및 톨루엔 80 mL을 잘 건조된 100 mL two-neck 둥근 플라스크에 넣고 던 스타 트랩을 사용하여 5시간 동안 30 °C에서 공비 증류를 실시하였다. 증류 후 톨루엔 40 mL을 제거하고 실온 (25 °C)으로 냉각시킨 후 미리 정제된 L-LA 3.96 g (27.48 mmol)와 GA 0.79 g (6.87 mmol)를 넣은 후 촉매인 0.1 M $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 0.3 mL를 넣은 다음 130 °C에서 24시간 동안 교반 시켰다. 모든 과정은 고순도 질소 하에서 실시하였다. 반응 후 미반응 단량체나 개시제를 제거하기 위하여 반응 후 헥산 320 mL와 에틸에테르 80 mL의 용매에 침전시킨 후 얻어진 고분자는 MC에 녹여 거름종이를 이용하여 거른 후 회전 증발기를 이용하여 용매를 제거하고 진공펌프를 통해 감압 하에서 건조시켰다.

블록 공중합체의 특성분석. 개시제와 합성된 고분자의 분자량분포와 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 표준시료 폴리스티렌을 이용하여 적정한 후 이동상으로 클로로포름을 이용하여 0.6 mL/min의 유속으로 40 °C에서 측정하였다. 각각의 구성 고분자의 몰 비에 대한 분자량은 내부 기준시료인 0.05 wt%의 테트라메틸실란 (TMS)을 포함한 CDCl_3 (Merck, Germany)을 용매로 하여 ¹H NMR (Bruker 300, 500 MHz, USA)을 통하여 분석하였다. PEG와 PLGA에 분자량 변화에 따른 결정 형태의 변화를 관찰하기 위하여 XRD (D/MAX-IIIB, Rigaku, Japan)를 사용하여 5 °/min의 속도로 2 θ의 값 5~60°의 범위에서 결정성을 확인하였다.

FITC-BSA를 함유한 블록 공중합체 웨이퍼 성형. 생분해성 단백질 전달체를 제조하기 위하여 MPEG-PLGA

공중합체에 수용성 단백질인 FITC-BSA를 함유한 웨이퍼를 제조하였다. 고분자와 FITC-BSA를 물리적 혼합 후 직접 압축성형법을 이용하여 이식형 제형을 다음과 같이 설계하였다. 고분자와 약물의 균일 혼합을 위하여 동결 분쇄기 (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/cm²의 압력에서 5초 동안 가압하여 3.0 mm×1.0 mm의 웨이퍼를 제조하였으며 특성 분석 및 생체 외 방출시험 전까지 빛을 차단하여 0 °C에서 보관하였다. 웨이퍼 제조 후 약물의 함량을 측정하기 위하여 제조된 웨이퍼를 아세트산 2 mL과 물 8 mL에 녹여 형광분석기로 측정하였고, 약 5% 이내의 오차범위 내에서 약물을 함유하고 있음을 확인할 수 있었다.

생체 외 방출실험. 블록 공중합체 웨이퍼를 통한 FITC-BSA의 방출거동을 조사하기 위하여 동일한 제형을 3개씩 제조하여 각각의 웨이퍼를 10 mL의 인산염완충용액 (PBS, pH 7.4)에 침지하고 37 °C로 유지되는 항온조에서 100 rpm의 속도로 교반시켜주면서 정해진 시간간격에 1 mL의 분석시료를 취하였고, 동일한 양의 용출액을 보충해 주었다. 또한, 방출 기간 동안 완충용액의 pH 변화를 관찰하였으며 약물의 방출량 결정을 위한 분석시료는 분석시까지 빛을 차단하여 냉장보관 후 형광 분광기 (F-4500, Hitachi, Tokyo, Japan)를 이용하여 여기 490 nm, 방출 520 nm의 조건에서 발산 강도를 통하여 정량분석을 실시하였다.

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

3. 결과 및 토론

블록공중합체의 합성 및 특성 분석. 생분해성 고분자인 PLGA에 친수성인 PEG의 도입을 통하여 약물 방출의 특성을 확인하고자 친수성인 MPEG와 소수성이며 생분해 특성을 가진 PLGA 블록 공중합체를 개환 중합을 통하여 합성하였다. 친수성과 소수성에 따른 약물 방출 경향을 확인하기 위해 PLGA 분질의 LA와 GA의 몰 비

를 8:2로 고정하고 개시제와 PLGA의 다양한 분자량 변화를 가지는 블록 공중합체를 Table 1과 같이 합성하였다. ¹H-NMR을 통하여 중합된 MPEG-PLGA 블록 공중합체의 특정 관능기에 대한 분자구조를 분석하였다. (Figure 1) Carbitol을 개시제로 한 CP8의 경우에 각각의 신호는 carbitol의 methyl proton (a)는 $\delta=1.22$ ppm에서 확인할 수 있었고, methylene protons (b, c, d, e, f)는 $\delta=3.51\sim3.82$ ppm에서 확인할 수 있었다. PLGA부분에서 L-LA의 methylene 및 methyl proton 신호 (g, h)는 $\delta=4.85, 1.58$ ppm에서 관찰하였고, GA의 methylene proton 신호 (i)는 $\delta=5.15$ ppm 부근에서 확인하였다. ¹H-NMR을 통한 분자량 계산은 PEG 부분은 신호 c, d, e, f에서 LA부분은 h에서 그리고 GA 부분은 g에서 proton의 면적비를 통하여 계산하였다. 분자량 분포를 확인하기 위한 GPC 분석을 통하여 1.19~1.35의 분산도를 가지며 이론적 분자량과 유사한 블록 공중합체를 합성할 수 있었다.

결정화 특성을 확인하기 위한 XRD 분석을 통하여 MPEG의 2 θ 값을 19.2와 23.1°에서 확인할 수 있었고,

Table 1. Synthesis of MPEG-PLGA diblock copolymers

Initiator[I]	No.	[M]/[I]	$\bar{M}_n$ calculated	Yield (%) ^b	$\bar{M}_n$ NMR ^c	$\bar{M}_w/\bar{M}_n$ ^d
carbitol	CP8 ^{a1}	56.8	134-7900	87	134-8400	1.24
MPEG 550	EP7 ^{a2}	53.8	550-7450	85	550-7800	1.32
	E2P3 ^{a3}	25.3	2000-3500	95	2000-3200	1.19
MPEG 2000	E2P6 ^{a3}	43.3	2000-6000	88	2000-6000	1.27
	E2P9 ^{a3}	68.6	2000-9500	90	2000-9800	1.35
MPEG 5000	E5P3 ^{a4}	23.7	5000-3000	85	5000-3100	1.30

condition; [Sn(Oct)₂]/[initiator]=0.06, [M]/[toluene]=0.5, 130 °C, 24 h.

^{a1}Initiator, ^{a1}carbitol, ^{a2-4}MPEG = ^{a2}550 ($\bar{M}_w/\bar{M}_n=1.10$), ^{a3}2000 ($\bar{M}_w/\bar{M}_n=1.17$),

^{a4}5000 ($\bar{M}_w/\bar{M}_n=1.12$). ^bn-hexane/diethyl ether (4/1) insoluble part.

^cDetermined by ¹H-NMR. ^dMeasured by GPC (based on standard polystyrene).

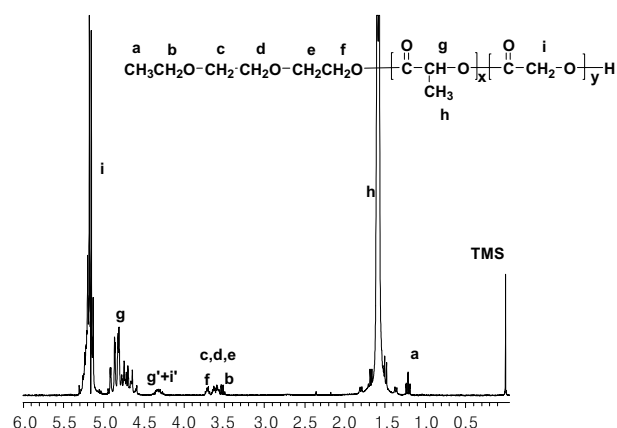


Figure 1. ¹H-NMR spectrum of MPEG-PLGA (CP8) diblock copolymer.

PLGA 부근의 결정 영역을 $14.9 \sim 17.2^\circ$ 에서 확인하였다. Figure 2에서처럼 MPEG-PLGA 블록 공중합체에서 PLGA의 분자량이 $3000 \sim 9000$ g/mole로 증가 할수록 MPEG의 결정영역은 PLGA와의 혼합에 의해 점차 상쇄되고 PLGA의 결정영역이 조금씩 나타남을 보이나 MPEG 부분의 2θ 값은 감소하는 경향을 보인다. 또한 Figure 3에 나타난 것과 같이 블록 공중합체의 전체 분자량 8000 g/mole로 유지한 경우에서도 마찬가지로 PLGA의 분자량이 감소할수록 PEG 부분의 2θ 값이 상대적으로 증가함을 확인 할 수 있었다.

소수성 분자량 변화에 따른 방출 경향. Figure 4에서는 친수성 부분의 분자량을 2000 g/mole로 고정하여 소수성 부분인 PLGA의 분자량의 변화를 통해 약물방출 경향을 확인하였다. PLGA의 분자량이 E2P3~E2P9로 증

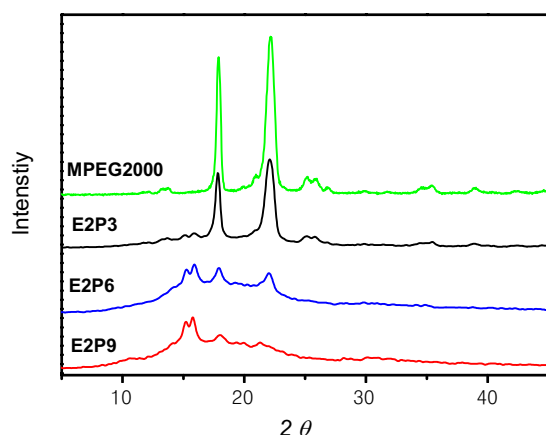


Figure 2. X-ray diffraction patterns of MPEG-PLGA diblock copolymers with different molecular weights of PLGA part and same MPEG part (2000 g/mole).

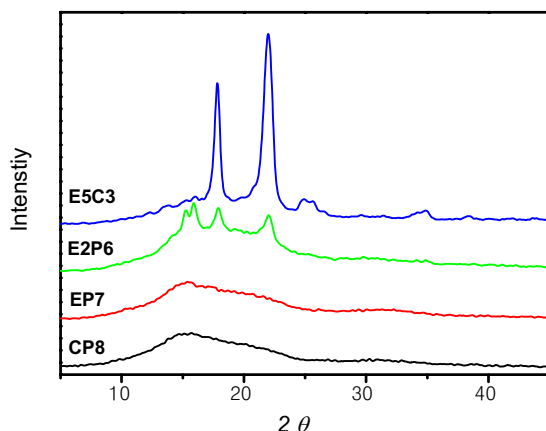


Figure 3. X-ray diffraction patterns of MPEG-PLGA diblock copolymers with different molecular weights of MPEG part.

가했을 때, 즉 MPEG-PLGA 블록 고분자내에서 소수성의 비율이 증가할수록 알부민의 초기 burst가 $42.8 \sim 8.9\%$ 로 감소하고, 30일 이후의 방출량 또한 E2P3의 61.6%에 비해 E2P9의 35.3%로 다소 큰 차이를 보임을 확인할 수 있었다. 이는 블록 공중합체의 소수성 부분의 증가를 통해 상대적으로 용출액과 접촉할 수 있는 PEG의 비율이 작아짐으로 인해 웨이퍼 내부로의 용출액의 유입이 적어져 보다 느린 방출 경향을 보인 것으로 사료된다.^{35,36}

친수성 분자량 변화에 따른 방출 경향. 소수성이며 생분해 특성을 가진 PLGA에 친수성 고분자인 PEG의 도입을 통하여 약물의 방출을 조절하기 위하여 전체 분자량 8000 g/mole 내에서 PEG의 분자량 증가에 따른 약물 경향을 확인하였다. Figure 5에서는 1%의 알부민을 함유한 MPEG-PLGA 웨이퍼에서 30일 간의 약물 방출 경향을 나타낸 것이다. 총 분자량 8000 g/mole인 MPEG-PLGA

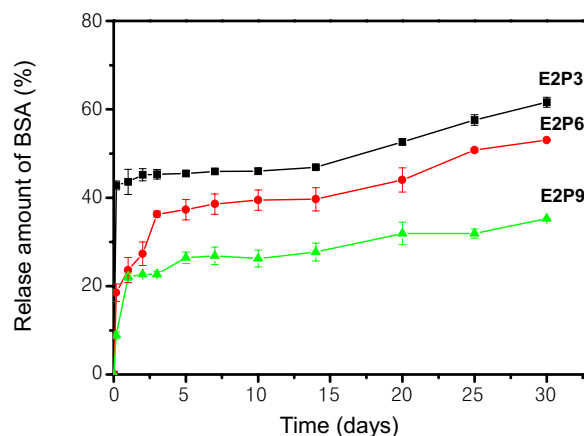


Figure 4. Effect of PLGA molecular weight on BSA release from diblock copolymer wafers.

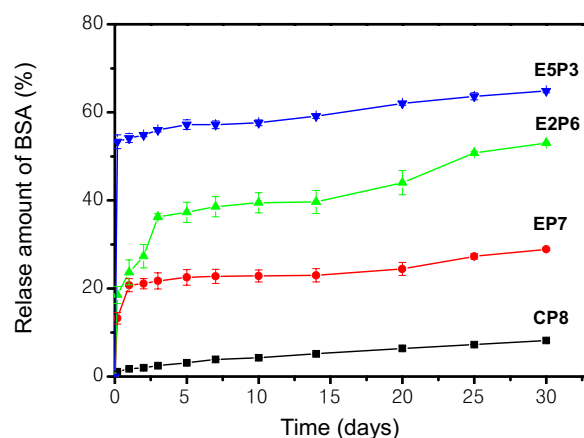


Figure 5. Effect of MPEG molecular weight on BSA release from diblock copolymer wafers.

공중합체에서 친수성 부분의 분자량이 134, 550, 2000 및 5000 g/mole으로 증가했을 때 4시간에서의 초기 방출량은 각각 1.1, 13.2, 18.5, 그리고 53.3%를 보였다. 이는 물리적 혼합을 통해 알부민과 섞여진 MPEG-PLGA 블록 공중합체 웨이퍼에서 인산염완충용액과 접촉시에 표면에 존재하는 수용성 단백질인 알부민이 방출되게 되고 또한, 블록 공중합체내에 결합되어 있는 친수성인 PEG부분에 존재하는 알부민이 웨이퍼 내부로의 물의 유입을 용이하게 해주는 유틸제 역할을 하게 된다. 그래서 블록 공중합체에서 PEG 부분의 분자량이 증가할수록 초기 burst가 증가하는 것이라 사료된다.³⁷⁻³⁹

30일 간의 알부민의 방출 실험에서 초기 burst 후에 각기 다른 분자량을 가진 고분자 모두 서방형의 방출 경향을 보이고 있다. 친수성 부분의 분자량 변화에 따른 30일 이후의 알부민은 8.2 (CP8), 29.0 (EP7), 53.0 (E2P6), 그리고 64.9% (E5P3)의 방출량을 보였다. 이러한 결과로 친수성 부분의 분자량 변화에 따른 약물의 방출은 MPEG-PLGA 블록 공중합체에서 친수성과 소수성 비율을 조절함으로써 초기 방출 및 기간을 조절할 수 있음을 확인하였다. 특히 E5P3 블록 고분자는 37 °C, PBS 상에서 하이드로젤 형태의 팽윤된 상태로 존재하였다. 이것은 웨이퍼의 매트릭스가 합성된 고분자로 존재하기 때문에 PEG가 물에 용해되어 나가지 못하고 물을 잡고 있으며 웨이퍼의 형태를 유지하는 바인더의 역할을 하고 있어서 웨이퍼의 붕괴 없이 지속적으로 약물을 방출하고 있는 것으로 사료된다.³⁸ 이러한 결과로부터 소수성인 PLGA를 합성을 통하여 친수성이 도입된 MPEG-PLGA 블록 고분자의 친수성 부분의 분자량 변화를 통하여 약물의 방출 기간을 조절할 수 있음을 확인하였다.

pH 변화 관찰. 알부민의 방출 기간 동안 PLGA 부분의 분해를 통한 PBS의 pH변화를 Figure 6에 나타내었다. (a)는 MPEG-PLGA 공중합체에서 MPEG의 분자량 변화에 따른 PBS의 pH변화를 관찰한 그림이다. 전체 분자량 8000 g/mole에서 친수성인 MPEG의 분자량이 134~5000 g/mole (CP8~E5P3)로 증가할수록 pH는 7.2~6.6의 감소폭을 보인다. 이는 MPEG의 분자량의 증가는 일정한 웨이퍼 영역 내에서의 친수성의 증가를 나타내므로 생분해성 부분인 PLGA의 물과의 접촉 면적을 증가시켜 가수분해의 촉진에 의해 용출액의 pH 감소 폭이 증가하는 것으로 사료된다. Figure (b)는 PLGA의 분자량 변화에 따른 용출액의 pH변화를 나타내었다. MPEG의 분자량이 2000 g/mole로 고정되었을 때 소수성인 PLGA의 분자량이 3000~9000 g/mole로 증가할수록 pH의 감소는 더 적게 나타남을 확인하였다. 이러한 결과로 웨이퍼의 생분해성은 약물을 함유한 매트릭스 내부로 물을 유도할 수

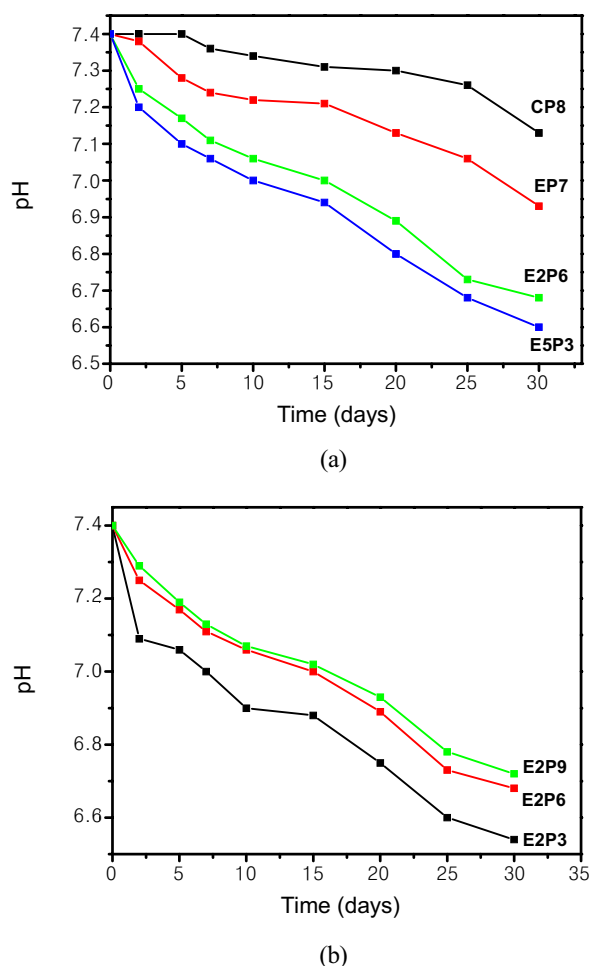


Figure 6. The change of pH value in MPEG-PLGA diblock copolymers; (a) the variation of MPEG part and (b) the variation of PLGA part.

있는 친수기 그룹의 증가에 의해 가수분해에 의한 PLGA의 분해 속도를 증가시킬 것으로 사료된다.³⁷

제형의 형태 관찰. 약물 방출 후의 친수성 부분의 분자량에 따른 웨이퍼의 형태변화를 관찰하기 위하여 SEM을 통해 30일 후의 웨이퍼의 표면과 단면을 관찰하였다. Figure 7에서 약물 방출 30일 후 친수성 부분의 분자량 증가에 따른 웨이퍼의 형태변화에 있어서 친수기의 분자량이 (a) 134, (b) 550 및 (c) 2000 g/mole로 증가함에 따라 표면의 균열 현상이 증가됨을 확인할 수 있다. 또한 웨이퍼 내부의 형태변화에 있어서도 공중합체 내의 친수기의 증가는 내부균열을 증가시킴을 관찰하였다. 친수기의 증가에 따른 웨이퍼의 균열의 증가는 블록 공중합체내의 친수기가 용출액의 유입을 증가시키는 가소제 역할을 수행함으로써 단단하게 패킹된 웨이퍼의 틈을 형성하게 되고, 이러한 틈을 통해 용출액이 웨이퍼 내부로 유

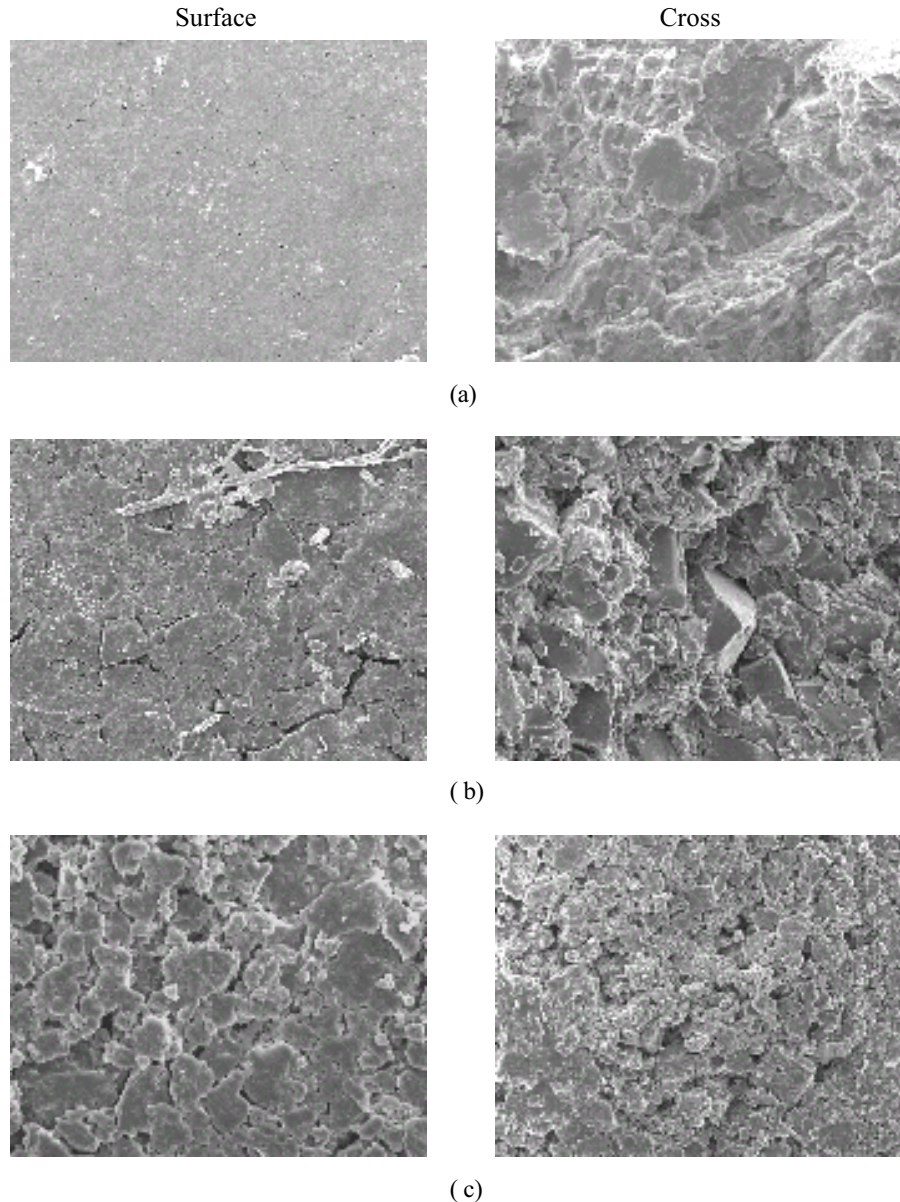


Figure 7. SEM microphotographs of BSA-loaded diblock copolymer wafers after release for 30 days; (a) CP8, (b) EP7, and (c) E2P6.

입에 의해 약물 방출을 증가시키는 현상을 보이게 된다. 그래서 웨이퍼의 친수성 부분이 증가할수록 약물 방출이 빨라지는 것으로 사료된다.^{37,40}

4. 결론

생분해성 고분자인 PLGA에 친수성이며 생체적합성 고분자인 PEG의 도입을 통해 펩티드와 단백질의 서방형 전달체로서의 가능성을 확인하고자 본 연구에서는 이식형 약물 전달체로서 MPEG-PLGA 블록 공중합체를 합성

하였고, 모델 약물로 형광이 결합된 소 혈청 알부민을 사용하여 이식제형인 웨이퍼를 제조하여 친수성과 소수성 분자량 변화에 따른 알부민의 방출 경향을 확인하였다. 위 결과에서 보여진 것처럼 웨이퍼의 매트릭스로 사용된 MPEG-PLGA 블록 공중합체에서 친수성 MPEG의 분자량이 증가할수록 물과 접촉할 수 있는 면적이 증가하게 되어 보다 큰 웨이퍼의 팽윤이 일어나 약물 방출을 용이하게 하기 때문에 PEG의 분자량 조절을 통해서 약물의 초기 방출량과 방출 기간을 조절할 수 있었다. 또한 소수성인 PLGA의 분자량 조절을 통해서도 약물 방출기

간의 조절이 가능함을 확인하였다. 알부민의 방출기간 동안의 pH 변화는 생분해 특성인 PLGA의 가수분해에 의한 용출액의 산성화에 의해서 pH의 감소가 일어나게 되고 친수성인 PEG의 함량을 조절함으로써 PLGA의 분해기간을 조절할 수 있음을 확인하였다. 이러한 결과로부터 PLGA에 친수성 고분자의 도입을 통해 펩티드나 단백질 전달체로서의 가능성을 확인하였다. 현재 MEG-PLGA의 분해기동 및 분해에 따른 pH의 변화의 관찰을 통하여 단백질 약물에 대한 방출의 영향 및 장기 안정성에 관한 실험이 검토중이다.

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

References

1. R. Langer, *Science*, **249**, 1527 (1990).
2. R. Langer, *Ann. Biomed. Eng.*, **23**, 101 (1995).
3. L. G. Cima and J. P. Vacanti, *J. Biomech. Eng.*, **113**, 143 (1991).
4. R. Langer and J. P. Vacanti, *Science*, **260**, 920 (1993).
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. K. S. Seo, S. K. Chon, M. S. Kim, S. H. Cho, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **28**, 232 (2004).
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. S. Lee, J. H. Shin, J. K. Jeong, J. M. Rhee, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **27**, 9 (2003).
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. J. S. Choi, S. J. Lee, J. W. Jang, G. Khang, Y. M. Lee, B. Lee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **27**, 397 (2003).
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. J. Panyam, W. Z. Zhou, S. Prabha, S. K. Sahoo, and V. Labhasetwar, *FASEB J.*, **16**, 1217 (2002).
14. G. Khang, J. H. Lee, J. W. Lee, J. C. Cho, and H. B. Lee, *Korea Polymer J.*, **8**, 80 (2000).
15. H. S. Seong, D. S. Moon, G. Khang, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **26**, 128 (2002).
16. J. Panyam, W. Z. Zhou, S. Prabha, S. K. Sahoo, and V. Labhasetwar, *FASEB J.*, **16**, 1217 (2002).
17. M. Igartua, R. M. Hernandez, A. Esquisabel, A. R. Gascon, M. B. Calvo, and J. L. Pedraz, *J. Microencapsul.*, **14**, 349 (1997).
18. A. A. Ignatius and L. E. Claes, *Biomaterials*, **260**, 920 (1993).
19. J. S. Hrkach, M. T. Peracchia, A. Domb, N. Lotan, and R. Langer, *Biomaterials*, **18**, 27 (1997).
20. M. Penco, S. Marchioni, P. Ferruti, S. D'antone, and P. Deghenghi, *Biomaterials*, **17**, 1583 (1996).
21. C. W. Lee and K. S. Bae, *Polymer(Korea)*, **26**, 582 (2002).
22. A. G. Coombes, M. K. Yeh, E. C. Lavelle, and S. S. Davis, *J. Control. Rel.*, **52**, 311 (1998).
23. K. S. Seo, J. S. Park, M. S. Kim, S. H. Cho, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **28**, 211 (2004).
24. M. Strock, K. H. Orend, and T. Schmitzrixen, *Vasc. Surg.*, **27**, 413 (1993).
25. E. W. Merrill and E. W. Salzman, *J. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **6**, 60 (1983).
26. G. Khang, S. A. Seo, H. S. Choi, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Macromol. Res.*, **10**, 246 (2002).
27. J. S. Lee, G. S. Chae, T. K. An, G. Khang, S. H. Cho, and H. B. Lee, *Macromol. Res.*, **11**, 183 (2003).
28. G. Khang, J. M. Rhee, J. K. Jeong, J. S. Lee, M. S. Kim, S. H. Cho, and H. B. Lee, *Macromol. Res.*, **11**, 207 (2003).
29. G. Khang, E. K. Jeon, J. M. Rhee, I. Lee, S. J. Lee, and H. B. Lee, *Macromol. Res.*, **11**, 334 (2003).
30. G. Khang, J. H. Jeon, J. C. Cho, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **23**, 861 (1999).
31. G. Khang, S. J. Lee, J. H. Jeon, J. H. Lee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **24**, 869 (2000).
32. G. Khang, J. M. Rhee, P. Shin, I. Y. Kim, B. Lee, S. J. Lee, Y. M. Lee, and H. B. Lee, *Macromol. Res.*, **10**, 158 (2002).
33. S. A. Seo, H. S. Choi, D. H. Lee, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **25**, 884 (2001).
34. T. K. Jeong, Y. M. Oh, and B. C. Shin, *Polymer(Korea)*, **27**, 370 (2003).
35. X. Deng, S. Zhou, X. Li, J. Zhao, and M. Yuan, *J. Control. Rel.*, **71**, 165 (2001).
36. D. Mallarde, F. Boutignon, F. Moine, E. Barre, S. David, H. Touchet, P. Ferruti, and R. Dehenghi, *Int. J. Pharm.*, **261**, 69 (2003).
37. B. Bittner, C. Witt, K. Mader, and T. Kissel, *J. Control. Rel.*, **60**, 297 (1999).
38. J. Wan, Y. Yang, T. Chung, D. Tan, S. Ng, and J. Heller, *J. Control. Rel.*, **75**, 129 (2001).
39. J. Kang and S. P. Schwendeman, *Biomaterials*, **23**, 239 (2002).
40. W. Jiang and S. P. Schwendeman, *Pharm. Res.*, **18**, 878 (2001).