

生體分解性 高分子를 利用한 藥의 徐放性

Controlled Release of Drugs from Biodegradable Polymers

조 증 수*

1. 序 言

生體內에서 藥의 濃度가 時間에 따라서 變 換 時 藥效가 떨어지거나(subtherapeutic range), 毒性을 나타내는 경우(toxic range)등이 발생 하기 때문에 이런 문제점을 해결하기 위하여 1950年代부터 高分子의 matrix에 藥을 物理的 또는 化學的으로 포함시켜 藥物의 放出 통제를 시도하여 왔다. 만약 藥物의 放出이 통제된 다면 약의 濃도가 時間에 따라서 변하지 않는 점(zero order), 血中濃度를 一定하게 유지 시키는점(therapeutic range), 가능한 目的의 부 위에만 투여되는 점, 약물의 부작용을 억제하 고 사용상의 불편을 막는 점등의 장점을 가지고 있다. 그러나 위에 열거한 장점에도 불구하고 장기간 지속적으로 藥物을 放出한다는지, 藥物 이 全部 放出된 후에 異物 高分子가 長時間에 걸쳐 體內에 存在하는 등의 바람직하지 못한 점이있어 最近에는 生體分解性 高分子를 利用 한 藥物의 放出통제가 이루어 지고 있는 바 본 글에서는 최근까지 다루어진 生體分解性 高 分子 論文에 대하여 高分子 측면에서 개략적으로 살펴보고자 한다. 지면관계상 구체적인 것은 다 음에 열거한 총설¹⁻⁶을 참고하기 바란다.

2. 高分子의 分解性에 영향을 주는 因子

2-1. alkyl group 크기의 영향

Fig. 1에 나타낸 바와같이 methyl vinyl

ether-maleic anhydride copolymer의 일부가 ester된 것중 ester group의 크기에 영향을 본 것으로 高分子의 분해성과는 linear한 관계가 있는 것이 알려졌다⁸.

이러한 관계는 alkyl기의 크기에 따라서 bulk 의 swelling 및 용해, 표면용해가 다르기 때문 이라 생각된다.

2-2. pH의 영향

生體分解性 高分子가 이온화되는 메카니즘으 로 分解된다면 구성하고 있는 高分子의 pK를 기준으로 高分子의 분해속도가 달라질 것이다. 그 예가

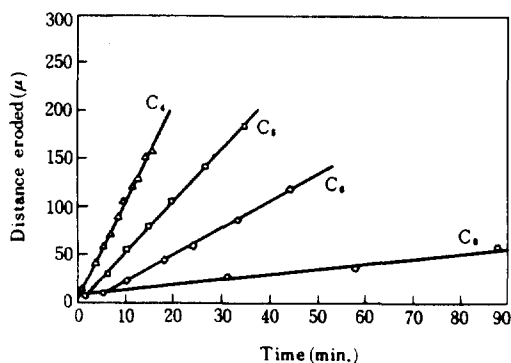
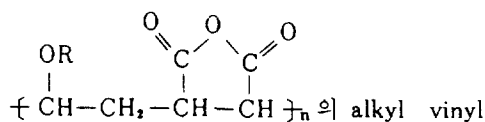


Fig. 1. Effect of size of ester group in half-esters of methyl vinyl ether-maleic anhydride copolymers on rate of erosion at pH 7.4.

*전남대학교 공과대학 고분자공학과 (Chong-Su Cho, Department of Polymer Eng., Chonnam National University, Kwangju, Korea)

ether-maleic anhydride copolymer에서 maleic anhydride의 pK 이하에서는 이온화되지 않으나 pK 이상에서는 표면층에서부터 이온화가 시작되어 분해가 빠르다고 보고되고 있다⁸ (Fig. 2 참조).

2-3. 高分子의 結晶性 (crystallinity)

Gilding등⁹에 의하면 원래 poly(L-lactic acid) (PLA)는 결정성의 성질을 나타내나 PLA / PGA의 공중합체에서, poly(L-glycolic acid) (PGA)의 量이 증가함에 따라 결정성이 감소함으로 평형된 물의 量이 증가하여 고분자의 분해 속도를 촉진한다고 보고한 바 있다. 그러나 이와는 상반된 것으로서 poly (caprolactone)의 경우에는 이 高分子가 물과 접촉하여 결정화를 일으켜 분해속도를 저해하는 경우도¹⁰ 발표된 바 있어 일률적으로 생각하기엔 어렵다고 본다.

2-4. 高分子의 친수성과 소수성

모든 생체분해성 高分子의 이용은 실제로 수용액 상에서 물과 직접 접촉하면서 일어나기 때문에 고분자의 친수성은 상당히 중요하지만 어떤 고분자 표면의 침식으로 약물의 방출이 통제될 경우 高分子는 소수성이어야 함으로 친수성과 소수성의 균형은 高分子에 있는 藥의 용해성과 투과성은 물론 고분자의 분해에도 상당히 중요한 역할을 한다. Choi등¹¹은 poly (ortho-ester)와 poly(orthocarbonate)에서 물의 함량의

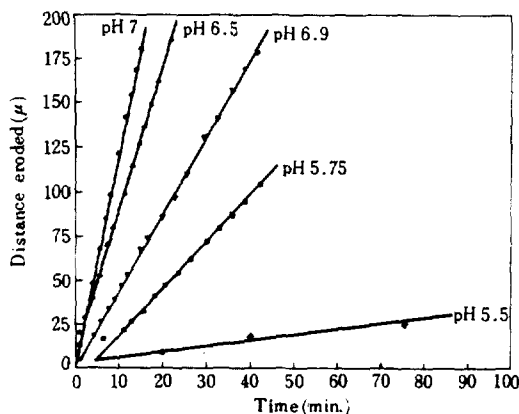


Fig. 2. Effect of pH of erosion medium on rate of erosion of half-esters of methyl vinyl ether-maleic anhydride copolymers.

관계를 5%로 제시하였고 Moiseev등¹²도 친수성 영역에서 염과 저분자 물질의 흡수로 PGA의 분해성이 소수성 영역보다 빠른것을 지적하였다.

2-5. 첨가제의 영향

시판되고 있는 高分子에는 개시제, 촉매, 충전제, 안정제, 가소제 등과 같은 첨가제가 들어있기 때문에 의료재료로서 사용하려면 이러한 첨가제는 제거되어야 한다. 또한 생체분해성 高分子에 첨가제가 들어 있을 경우에도 高分子 필름을 통한 藥物의 확산과 高分子의 분해도 영향을 미친다. Schwope등¹³에 의하면 PLA에 가소제가 들어있을 경우 가공상의 문제점을 들었고, Yolles등¹⁴과 Pitt등¹⁵에 의하면 가소제로서 tributyl citrate가 高分子에 5%만 첨가해도 poly(D,L-lactic acid)의 필름으로부터 progesterone의 투과 속도가 $7.69 \times 10^{-13} (\text{g} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1})$ 에서 1.10×10^{-14} 으로 바뀐다고 보고한 바 있다.

2-6. urea의 영향

약물의 방출을 통제하기 위해 잘 사용되는 재료로서 hydrogel이 있는데 hydrogel안에 urea, ammonium bicarbonate 그리고 ammonium hy-

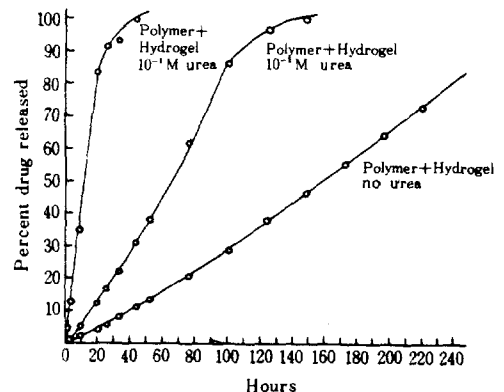


Fig. 3. Hydrocortisone release rate at 35° from a n-hexyl half-ester of a copolymer of methyl vinyl ether and maleic anhydride at pH 6.25 in the absence and presence of external urea. The stirring rate was $\sim 140 \text{ cm}^3/\text{min}$.

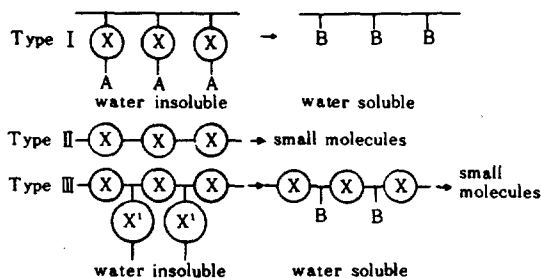


Fig. 4. Various solubilization mechanisms for hydrophobic polymers.
 ⊗ denotes hydrolytically unstable bond.

dioxide가 있을 때에는 고분자의 분해를 촉진하고 따라서 약물의 방출을 빠르게 한다는 것도 Heller 등¹⁶에 의하여 보고된 바 있다 (Fig. 3 참조).

3. 高分子分解性에 관한 기구

고분자분해에 관한 기구를 살펴보면 Fig. 4에 나타내는 바와 같이 크게 세가지로 나눌 수 있는데¹ 첫째는 수용성 고분자가 불안정한 가교에 의하여 불용성으로 된 것이 가수분해에 의하여 분해되는 것과, 둘째는 처음에 불용성이던 것이 pendant group의 가수분해, 이온화, 프로톤화에 의하여 분해되는 것과, 셋째는 소수성 고분자의 back bone이 절단되면서 수용성의 저분자 물질로 분해되는 것으로 분류된다.

첫번째 경우의 연구로서는 물에 용해도가 낮은 hydrocortisone acetate의 약이 formaldehyde로 가교된 gelatin에 분산되어 사용될 때¹⁷ 나, α -chymotrypsin의 효소가 N-vinyl pyrrolidone과 N,N'-methylene bisacryl amide로 만든 hydrogel에 고정되어 사용되는 경우로 약물의 방출이 zero-order kinetic가 아니어도 되는 경우에 적용된다. 두번째의 경우는 vinyl monomer와 maleic anhydride에서 만든 공중합체가 anhydride형으로는 물에 녹지 않던 것이 anhydride group의 가수분해에 의하여 물에 녹게 되는데 이때의 고분자의 분해에 영향을 주는 인자들이 Woodruff 등¹⁹에 의하여 알려졌다. 또한

Wagner 등²⁰에 cellulose acetate phthalate, Wilken 등²¹에 의하여 cellulose acetate succinate의 고분자가 연구되었다. 세번째 경우에 포함되는 고분자는 주로 catgut대신에 수술용 봉합사로 쓰기 위하여 개발된 것으로 PLA²²⁻²³나 PGA²⁴ 또는 이들의 공중합체¹³가 많이 사용되고 있다.

4. 生體分解性 高分子의 종류

4-1. polyesters

대표적인 것은 PGA와 그의 공중합체가 가장 많이 사용되고 있는데 PGA는 가장 친수성이 강하고 오래전부터 분해성 고분자로서 glycolide를 개환중합하여 만들고²⁵ 이와 비슷한 PLA는 lactide를 같은 방법으로 중합하여 사용한다. 또한 이들의 공중합체도 사용되고 있다²⁷.

최근에는 poly(caprolactone)의 polyester계와 poly(dioxanone)의 polyester계가 장기간 약물 방출 통제용¹⁰과 수술용 봉합사로서 각광을 받고 있다. 그러나 위에 열거한 고분자의 합성이 어려운 것이 단점이 되고 있다.

4-2. poly(α -amino acid)s

homopolymer나 copolymer로서 합성 poly(amino acid)s를 합성하여 분해성 고분자로서의 연구가 많이 진행되고 있다. 그중에서도 합성이 용이한 poly(glutamic acid)에 관한 연구가 Kovacs 등²⁹으로부터 시작하여 Miyama 등³⁰, Rowland 등³¹에 의하여 시도되었고, Anderson 등³²과 Feijen 등³³은 각각 poly(glutamic acid)와 leucine, poly(aspartic acid)와 leucine의 copolymer를 만들어 검토하였다. 그밖에 pendant에 -OH group을 갖는 poly(α -amino acid)의 일종인 poly-N-(3-hydroxy propyl)-L-glutamine³³⁻³⁴과 poly(2-hydroxy ethyl DL-aspartamide)^{35,36}에 약물을 결합시킨 뒤 약물의 방출성과 고분자의 분해성에 관한 연구도 검토되었다. 위에 열거한 고분자들은 항체문제에 논란이 있으나³⁷ 생체와의 접합성이 좋고 친수성과

소수성의 조절과 spacer group 도입의 장점을 가지고 있다.

4-3. poly(alkyl 2-cyanoacrylate)s

alkyl-2-cyanoacrylate의 단량체는 원래 순간 접착제와 생물조직의 접착에 널리 쓰여 오고 있는 물질로서 Leonard 등³⁸에 의하여 처음으로 poly(alkyl 2-cyanoacrylate)의 main chain의 C-C bond와 side chain의 ester bond가 가수분해에 의하여 분해된다는 것을 밝혔고, Vezin 등³⁹에 의하여 분해율은 pH, alkyl side chain의 길이, 표면적, 입자크기, 분자량 및 분자량분포에 의하여 영향을 받는다고 밝힌 바 있다. 또한 alkyl group이 methyl인 경우는 분해 후에 독성이 있다고 Mungiu 등⁴⁰이 보고 하였고 Florene 등⁴¹은 제면중합으로 필름을 만들어 약물방출에 적용하였다.

4-4. 多糖類

hydroxyethyl cellulose (HEC), hydroxypropyl cellulose (HPCL), carboxy methyl cellulose (CMC)와 같은 多糖類는 polypeptide보다는 抗體문제를 갖지 않고서 효소나 박테리아로 분해되는 고분자⁴²이나 생체내에서 분해 되려면 많은 물을 흡수할 수 있는 친수성이 강해야 한다.

4-5. 無機高分子

무기고분자인 poly(dichloro phosphazene)에 methyl amine을 반응시켜 만든 polyphosphazene은 수용성이면서 生體分解性 高分子로서 Allcock 등⁴³⁻⁴⁴은 여기에 amino기를 갖는 마취제와 carboxylic기를 갖는 약물을 결합시켜 약물의 투과실험과 고분자의 분해실험을 시도하였다.

4-6. 其他

위에 열거한 고분자 이외에도 지방족의 polyamide제⁴⁵, polyanhydride제⁴⁶, polyacetal제⁴⁷도 생체분해성 고분자로서 시도된 바 있다.

5. 結 言

生體分解性 高分子를 利用한다면 藥物 放出

의 통제에 많은 利點이 있기 때문에 이러한 高分子들을 개발하려고 약 20년 이상을 연구자들이 소비했지만 아직도 약물방출의 zero-order kinetics, 생체와의 적합성, drug loading, 살균의 문제점 등이 상당히 남아있어 앞으로 개발의 여지가 많으리라 믿는다. 또한 이 분야는 의학, 약학, 화학, 고분자등의 연구자들이 인접학문으로서 서로 협력한다면 안정하면서도 장기시간으로 target system용으로 사용될 수 있는 生體分解性 高分子도 머지않아 대량으로 만들어지리라 기대된다.

참 고 문 헌

1. J. Heller, *Biomaterials*, 1, 51 (1980).
2. D.A. Wood, *Int. J. Pharm.*, 7, 1 (1980).
3. D.F. Williams, CRC Series in Biocompatibility Vol. II, Williams, D.F. (Ed.), CRC Press, Florida, 129 (1981).
4. D.K. Gilding, CRC Series in Biocompatibility Vol. II, Williams, D.F. (Ed.), CRC Press, Florida, 209 (1981).
5. D.K. Gilding, CRC Series in Biocompatibility Vol. I, Williams, D.F. (Ed.), CRC Press, Florida, 43 (1981).
6. *C & E News*, April 1, 30 (1985).
7. R.S. Langer and N.A. Peppas, *Biomaterials*, 2, 20 (1981).
8. J. Heller, R.W. Baker, R.M. Gale, and J.O. Rodin, *J. Appl. Polym. Sci.*, 22, 1991 (1978).
9. D.K. Gilding and A.M. Reed, *Polymer*, 20, 1459 (1979).
10. C.G. Pitt, M.M. Gratzl, A.R. Jeffcoat, R. Zweidinger and A. Schindler, *J. Pharm. Sci.*, 68, 1534 (1979).
11. N.S. Choi and J. Heller, U.S. Patent. 4, 138, 344 (1979).
12. Y.V. Moiseev, T.T. Daurova, O.S. Voronkova, K.J. Gumargalieva, and L.G. Privalova, *J. Polym. Sci., Polym. Symp.*, 66, 269 (1979).
13. A.D. Schwoppe, D.L. Wise, and J.F. Howes, *Life Sci.*, 17, 1877 (1975).
14. S. Yolles, T. Leafe, J. Woodland, and F.J.

- Meyer, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 348 (1975).
15. C.G. Pitt, A.R. Jeffcoat, R.A. Zweidinger, and A. Schindler, *J. Biomed. Mater. Res.*, **13**, 497 (1979).
 16. J. Heller and P.V. Trescony, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 919 (1979).
 17. J. Heller and R.W. Baker, Symposium on Applications of Polymers in Dentistry and Medicine at the University of Southern California, November 1973.
 18. V.P. Torchilin, E.G. Tischenko, V.N. Smirnoy, and E.I. Chazov, *J. Biomed. Mater. Res.*, **11**, 223 (1977).
 19. C.W. Woodruff, G.C. Peck, and G.S. Benker, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1916 (1972).
 20. J.G. Wagner and S. Long, *J. Pharm. Sci.*, **49**, 121 (1960).
 21. L.O. Jr. Wilken, M.M. Kochhar, D.P. Bennett, and F.P. Cosgrove, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 484 (1962).
 22. R.K. Kulkarni, E.G. Moore, A.F. Hegyeli, and F. Leonard, *J. Biomed. Mater. Res.*, **5**, 169 (1971).
 23. R.K. Kulkarni, K.C. Pani, C. Neuman, and F. Leonard, *Arch. Surg.*, **93**, 839 (1966).
 24. E.J. Frazza and E.E. Schmitt, *J. Biomed. Mater. Res. Symp.*, **1**, 43 (1971).
 25. E.J. Frazza and E.E. Schmitt, *J. Biomed. Mater. Res.*, **1**, 43 (1971).
 26. J.H.R. Wooland, S. Yolles, D.A. Blake, M. Helrich, and F.J. Meyer, *J. Med. Chem.*, **16**, 897 (1973).
 27. D.L. Wise, T.D. Fellmann, J.E. Sanderson, and R.L. Wentworth In Gregoriadis G. (Ed.), 'Drug Carriers in Biology and Medicine', Academic Press, London, 237 (1979).
 28. N. Doddi, C.C. Versfelt, and D. Wasserman, U.S. Patent 4,052, 988 (1977).
 29. K. Kovacs, A. Kotai, and I. Szabo, *Nature* (London), **185**, 266 (1960).
 30. T. Miyama, S. Mori, and Y. Takeda, U.S. Patent, 3, 371, 069 (1968).
 31. G.F. Rowland, G.J. O'Neill, and D.A.L. Davies, *Nature* (London), **255**, 487 (1975).
 32. J.M. Anderson, D.F. Gibbons, R.L. Martin, A. Hiltner, and R. Woods, *J. Biomed. Mater. Res. Symp.*, **5**, 197 (1974).
 33. K.W. Marck, CH. R.H. Wildevuur, W.L. Sederel, A. Bantjes, and J. Feijen, *J. Biomed. Mater. Res.*, **11**, 405 (1977).
 34. D.V. Bennett, N. Negishi, C.S. Cho, S.Y. Jeong, and S.W. Kim, private communication.
 35. P. Neri, G. Antoni, F. Benvenuti, F. Cocola, and G. Gazzei, *J. Med. Chem.*, **16**, 893 (1973).
 36. J. Drobnik and F. Rypacek, *Advances in Polymer Science* **57**, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 26 (1984).
 37. M. Sela, *Science*, **166**, 1365 (1969).
 38. F. Leonard et al., *J. Appl. Poly. Sci.*, **10**, 259 (1966).
 39. W.R. Vezin and A.T. Florence, *J. Biomed. Mat. Res.*, **14**, 93 (1980).
 40. C. Mungiv, D. Gogalniceanu, M. Leibovici, and I. Negulescu, *J. Polym. Sci., Polym. Sym.*, **66**, 189 (1979).
 41. A.T. Florence, M.E. Hao, and J.R. Johnson, *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 539 (1976).
 42. M.G. Wirick, *J. Water Pollut. Control Fed.*, **46**, 512 (1974).
 43. H.R. Allcock, P.E. Austion, and T.X. Neenan, *Macromolecules*, **15**, 689 (1982).
 44. H.R. Allcock, T.X. Neenan, and W.C. Kossa, *Macromolecules*, **15**, 693 (1982).
 45. E. Roggendorf, *J. Biomed. Mater. Res.*, **10**, 123 (1976).
 46. H. Rosen, J. Chang, G. Wnek, R. Linhardt, and R. Langer, *Biomaterials*, **4**, 131 (1983).
 47. *C & E News*, April, **1**, 44 (1985).