

마약길항제의 방출 제어형 제제 (제1보) : 생체분해성 polyphosphazenes의 합성과 나록손 이식제제의 제조 및 용출특성

박주애 · 이승진 · 김형국* · 김길수†

이화여자대학교 약학대학, *국립보건원
(1995년 2월 3일 원고접수)

Controlled Release Dosage Form of Narcotic Antagonist(I): Synthesis of Biodegradable Polyphosphazenes and Preparation and Release Characteristics of Naloxone Implant

Joo-Ae Park, Seung-Jin Lee, Hyung-Kuk Kim* and Kil-Soo Kim†

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea
*National Institute of Health, Seoul 122-020, Korea

(Received February 3, 1995)

For the administration of narcotic antagonist with short half-life and low patient compliance, the sustained release system using biodegradable matrix is effective. Polyphosphazenes are of considerable interest as biodegradable matrix systems for controlled release of drugs. In this study, biodegradable polyphosphazenes available for the sustained release implantable device were synthesized, and their application was examined. Poly(dichlorophosphazene) was synthesized by solution polymerization method and confirmed with IR spectrum. Poly(bis(ethyl glycinate) phosphazene) and poly((diethyl glutamate)-co-(ethyl glycinate)phosphazene) were then produced by substitution of amino acid alkyl esters for chloride side groups. Using these polymers, the implantable devices of 1 mm thickness and 10×10 mm size containing naloxone hydrochloride were prepared and their release and degradation profiles were measured. In the case of poly(bis(ethyl glycinate)phosphazene) with swelling characteristics, degradation rate was slower than the release rate, showing that the release rate is partly dependent on the swelling rate. In contrast, the degradation rate of poly((diethyl glutamate)-co-(ethyl glycinate)phosphazene) matrix was identical with release rate of naloxone hydrochloride. On the basis of these results, it is expected that these polymers can be applied to sustained release implantable systems delivering narcotic antagonist.

Keywords—Narcotic antagonist, Biodegradable polymer, Polyphosphazene, Sustained release.

마약중독이 전 세계적으로 심각한 문제점이 되어 있는 요즘, 사회진보에 걸친 마약에 의한 피해의 심각성도 잘 알려진 바이다. 이러한 마약중독에 대해 상용되고 있는 치료법은 정신요법과 약물요법이 있는데, 마약중독시의 탐닉현상이 극심한 경우 정신요법만으로는 충분한 치료효과를 기대하기 어렵고, methadone과 같은 마약 대체약물의 사용시에는 투여조절이 어렵고 대체약물에 대한 새로운 탐닉현상의 유발 등의 문제점이 나타나게 된다.

현재 가장 많이 사용되고 있는 방법은 마약 길항제

의 투여이다. 길항제는 일반적으로 마약류와 유사한 화학구조를 갖는 물질로 체내의 opiate receptor에 상경적으로 결합하여 마약에 의한 euphoric effect를 차단한다. 그 결과 마약 사용시 불쾌감을 유발하여 계속적인 사용에 의한 중독증상을 제거할 수 있게 된다.¹⁾ 그러나 보통 마약길항제는 체내 반감기가 매우 짧아 주사제로 할 경우 잦은 투여간격으로 인한 불편함이 있고²⁾ 마약중독이라는 특수성을 고려할 때 장기적인 투여시 낮은 복약이행(compliance)이 가장 큰 문제가 되고 있다. 또한 길항제로는 약물에 대한 탐닉현상이 단

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

기간 내에 경감되는 것이 아니기 때문에³⁾ 복약이행이 더욱 어려워진다. 몇 달 또는 몇 년 이상이나 지속되는 치료에서 이러한 문제점을 극복하기 위해서 마약길항제의 서방성 제제 개발이 요구되어 진다. 그중에서도 마약중독환자의 복약불이행을 고려할 때 약물이 일정한 속도로 용출되는 생체분해성 고분자 등을 이용한 약물전달시스템이 바람직하다.⁴⁾ Polyphosphazene⁵⁾은 1970년대 이후로 많은 개발이 이루어진 고분자로서, 인과 질소가 주 사슬을 이루고 있는 semi-inorganic elastomer이다. 생체적합성이 좋으며⁶⁾ 측사슬의 구조변경을 통하여 쉽게 수분의 침투성, 팽윤성, 분해성, 친수성-소수성의 균형, glass transition temperature, 약물확산계수 등의 성질을 변화시켜 다양한 물성을 갖는 고분자를 얻을 수 있다는 장점이 있고, 또한 대부분의 유기 고분자들이 인체에 유해하거나 분해시 해로운 물질을 생성하는 반면, polyphosphazene은 주사슬이 분해되어 인산과 암모니아를 생성하므로⁷⁾ 의약품 고분자로서의 다양한 용도가 주목되고 있다. 특히 amino acid alkyl ester^{6, 8-12)}, imidazole¹³⁾등을 치환시킨 경우 체내에서 서서히 분해되기 때문에 장기간의 투약에 사용되는 이식용 제제의 매트릭스로 좋은 재료가 된다.

이에 본 연구에서는 약물방출속도 조절이 고분자 매트릭스의 분해에만 의존하는 제제를 위하여 poly(dichlorophosphazene)(PCP)에 amino acid alkyl ester류를 치환시킨 poly(bis(ethyl glycinate)phosphazene)(PGP)과 poly((diethyl glutamate)-co-(ethyl glycinate)phosphazene)(PGGP)을 합성하고 그 release-degradation profile을 비교함으로써 마약길항제인 나록손의 서방성 이식정에 응용하고자 하였다.

실험방법

시약

염산나록손은 삼진제약에서 제공받았으며, 주재료인 phosphonitrilic chloride trimer는 Aldrich Chemicals에서 구입하였다. 치환체인 glycine ethyl ester hydrochloride와 glutamic acid diethyl ester hydrochloride는 Sigma Chemical Co.로부터 구입하였다. 기타 시약은 특급 또는 1급을 사용하였다.

기기

고분자 분석에는 IR-spectrophotometer(Perkin-

Elmer 1420), differential scanning calorimeter (DuPont 2100), gel permeation chromatography(Spectra-Physics)를 사용하였으며, *in vitro* 용출시험에 shaking water bath(Chang Shin Co.), 분해속도 측정에는 freeze dry system(LABCONCO), 약물의 정량에는 UV-spectrophotometer(Beckman Instruments, Ins. DU-65)를 사용하였다.

Poly(dichlorophosphazene)(PCP)의 합성

Phosphonitrilic chloride trimer(12 g)을 1,2,4-trichlorobenzene 10 ml와 함께 three-neck round-bottom flask에 넣고 reflux condenser를 연결하였다. 촉매로서 sulfamic acid 25.4 mg 과 promoter로서 CaSO₄ · 2H₂O 22.5 mg을 넣고 stirring hot plate에서 교반하며 온도를 210℃로 유지시켰다. 또한 반응액 내로 건조 질소기체를 계속 bubbling하였다. 반응이 진행됨에 따라 반응액의 점성이 증가되므로 stirring을 위하여 넣은 magnetic bar가 더이상 회전하지 않는 지점을 반응의 종말점으로 하였다.

매우 점성이 높은 반응액을 200 ml의 n-heptane에 부어 침전시키고 다시 100 ml 씩의 n-heptane으로 반복하여 세척하였다. 이 과정은 반응되지 않고 남아있는 trimer를 n-heptane에 녹여 분리제거하기 위함이다. 얻어진 고분자 덩어리를 다시 tetrahydrofuran (THF)에 녹인 후 여과하여 THF에 불용성인 가교화된 고분자를 분리 제거하였다.

이 모든 과정은 습기와 접촉을 피하여 건조된 조건 하에서 실행하였고 얻어진 PCP의 THF용액은 바로 다음 반응으로 진행시켰다.

또한 합성된 PCP를 확인하기 위하여 IR 스펙트럼을 측정하였다. 방법은 BaF₂ cell에 합성된 고분자의 THF 용액을 도포한 후 건조하여 일정한 두께의 고분자막을 형성시켜 사용하였으며 4000~600 cm⁻¹의 범위로 스펙트럼을 얻었다.

Amino Acid Alkyl Esters의 치환

Poly(bis(ethyl glycinate)phosphazene)(PGP)—Glycine ethyl ester hydrochloride 20 g (0.14 mol)을 THF 250 ml와 triethylamine(이하 TEA) 19.53 ml(0.14 mol)을 넣은 500 ml three-neck round-bottom flask에 가하고 reflux condenser하에서 4시간동안 교반하였다. 그 혼합액을 냉각시켜 여과한 후 여액을 500 ml three-neck round-bottom flask에 넣고 건조 질소기체를 bubbling시키며 앞에

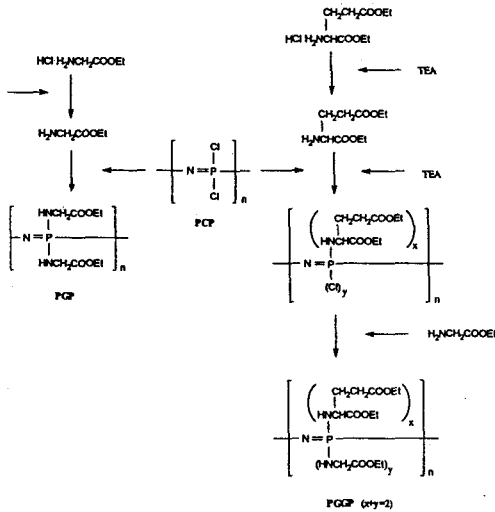


Figure 1—Substitution of amino acid alkyl esters for chloride.

서 합성한 PCP의 THF용액을 적가하고 0°C에서 6시간, 25°C에서 16시간 교반하였다. 여과로 불용성인 염산염을 제거한 후 용액을 30~35°C에서 vacuum rotary evaporator로 농축시켜 점성이 커진 농축액을 200 ml n-heptane에 가하여 흰색 고형의 고분자를 얻었다. 그 생성물은 THF와 n-heptane으로 정제한 후 진공 데시케이터에서 항량이 될때까지 건조하였다 (Fig. 1).

Poly[(diethyl glutamate)-co-(ethyl glycinate) phosphazene](PGGzP)—Glutamic acid diethyl ester hydrochloride 13 g (0.054 mol)을 앞의 과정과 같이 당량의 TEA을 넣어 HCl을 제거한 후 다시 당량의 TEA를 넣고 건조 질소기체를 bubbling하며 PCP의 용액을 적가하였다. 0°C에서 6시간, 25°C에서 16시간 반응시킨 후 여과하여 염산염을 제거하고 그 액을 다시 전과 같이 전처리한 glycine ethyl ester용액에 적가하여 동일한 과정으로 반응시켰다. 염산염을 여과하여 제거하고 vacuum rotary evaporator로 농축시킨 농축액을 n-heptane에 가하여 고형의 고분자를 얻은 후 THF와 n-heptane으로 정제하였다. 진공데시케이터에서 항량이 될 때까지 건조시켰다 (Fig. 1).

반응후에 여과되는 염산염의 양으로 glycine ethyl ester와 glutamic acid diethyl ester의 치환율을 계산하였다.

또한 Cl기의 amino acid alkyl ester로의 치환반

응을 확인하기 위하여 PCP와 동일한 방법으로 IR 스펙트럼을 측정하였다.

합성된 고분자의 물리적 성질

분자량의 측정(GPC분석)—합성된 polyphosphazene의 분자량 및 분자량 분포를 gel permeation chromatography를 이용하여 측정하였다. 사용된 펌프는 Spectra-Physics사의 SP-8810이고 칼럼은 TSK gel column(Tosoh) G4000H, G3000H, G2000H 3개의 칼럼을 연결하여 사용하였다. 검출기는 refractometer(SP-8430)를 사용하였고 데이터는 SP-4290 integrator를 사용하여 slice간격을 0.2분으로 분석하였다. 이동상 LiBr을 0.3% 함유한 HPLC grade dimethylformamide (DMF)를 사용하였으며, 분자량 2,200,000에서 510까지의 monodisperse polystyrene 표준품으로 검량선을 작성하였다. 시료는 이동상 동일한 용매에 0.5%로 녹이고 HPLC용 멤브레인으로 여과하여 50 μ씩 주입 하였으며 유속 0.5 ml/min, 최고압력 2000 psi로 설정하였다.

DSC 분석—건조된 고분자의 DSC thermogram을 DuPont 2100 differential scanning calorimeter를 사용하여 측정하였다. Scanning rate 10°C/min, scanning range -50°C~150°C로 하였으며 시료는 casting 전의 PGP, casting후의 PGP과 PGGP를 11.5 mg~12.5 mg 사용하여 측정하였다.

염산나록손을 함유한 이식정의 제조

100 mg의 device당 3 mg의 NLX을 함유한 device를 다음과 같이 제조하였다. NLX 120 mg을 메탄올 10 ml에 완전히 용해시킨 후 합성한 고분자 3.8 g을 넣어 녹였다. 이 용액을 교반하여 점성이 생길 때 테프론으로 코팅된 지름 6 cm의 평평한 몰드에 넣고 데시케이터에서 건조시켰다. 완전히 건조된 후 10×10 mm로 잘라 두께 1 mm, 무게 150±10 mg의 이식용 제제를 만들고 수분의 침투를 막기 위하여 완전히 밀폐된 용기에서 냉동보관하였다.

용출실험

제조된 이식정을 분자량 cutoff가 3,500 인 molecular porous membrane (SPECTRA/POR, 132720)에 넣고 NaN₃를 0.01% 포함하는 0.1 M 인산염 완충액(pH 7.4) 50 ml에 완전히 잠기도록 넣은 후 shaking water bath에서 37°C, 30 rpm을 유지시켰다. 일정 시간 간격으로 검액 100 μ씩을 취하여 280 nm에

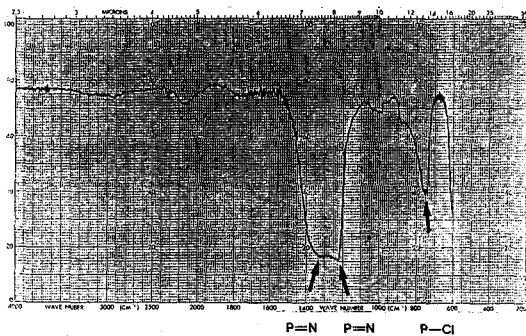


Figure 2—IR spectrum of PCP.

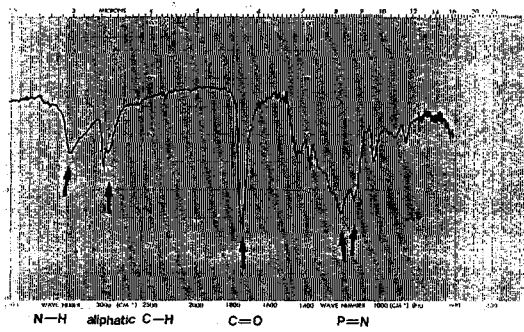


Figure 3—IR spectrum of PGGP.

서의 흡광도를 측정하고 NLX 표준용액으로 얻은 검량선으로부터 용출된 NLX의 량을 계산하였다.

분해속도의 측정

제조된 이식정을 20 ml 바이알에 위와 동일한 완충액 10 ml와 함께 넣고 용출실험에서의 동일한 조건을 유지하였다. 일정 시간간격마다 각 정을 꺼내어 -70℃에서 냉동하여 건조하였다. 완전히 건조된 후 각각의 무게를 측정하여 분해되어 소실된부분의 중량%를 다음 식으로부터 계산하였다.

$$\text{Percent of the degraded mass} = \frac{W_o - W_d}{W_o} \times 100 \quad (1)$$

여기에서 W_o 는 원래의 무게를, W_d 는 분해된 후의 무게를 각각 나타낸다.

팽윤실험

분해속도의 측정시와 같은 조건으로 조작하여 일정 시간간격마다 각 정을 꺼내어 여과지로 표면의 수분을 제거한 후 무게를 측정하였다. 팽윤도는 원래의 무게에 대한 흡수된 수분의 무게 비율로 계산하였다.

$$\text{Swelling ratio} = \frac{W_s - W_o}{W_o} \quad (2)$$

여기에서 W_o 는 원래의 무게를, W_s 는 분해된 후의 무게를 각각 나타낸다.

결과 및 고찰

Poly[(amino acid alkyl ester)phosphazene]의 합성

PCP의 합성법에는 열중합법,¹⁴⁾ 용액중합법,^{15,16)}

Plasma중합법¹⁷⁾ 등이 있는데, 그중 가장 많이 쓰이는 방법은 열중합법으로 phosphonitrilic chloride trimer를 유리튜브에 넣고 진공으로 한 후 250℃에서 48~72시간동안 반응시키는 방법이다. 그러나 이 방법은 진공과 고온의 어려운 조건하의 반응이고 또한 70시간 가까이되는 긴시간의 반응으로 분자량을 조절하기 어렵다는 단점이 있다. 이에 비해 본 실험에서 사용한 용액중합법은 촉매와 promoter를 사용하여 반응온도를 낮추었을 뿐 아니라, 반응시간을 조절함으로써 분자량의 조절이 가능하게 되었다.¹⁵⁾ 이식정용 고분자는 일정기간 후 체내 잔존물이 없이 모두 분해되어야 한다는 점에서 분자량의 조절은 필수적인 조건으로 고려되어야 한다.

본 용액중합법에서 촉매로 사용된 sulfamic acid는 산기와 아민기 두개의 기능 그룹을 가지고 있는데 Mujumdar 등¹⁵⁾은 반응에 영향을 주는것은 산 그룹임을 증명하고 있다. 즉 sulfamic acid와 유사한 구조이나 아민기가 없는 toluenesulfonic acid나 sulfobenzoic acid를 사용할 때에도 촉매활성이 있었고 sulfamic acid의 분해산물중 아민산 부분만을 분리하여 반응시켰을 때에도 촉매작용을 나타내었다. 그러므로 용점인 205℃까지는 안정한 sulfamic acid가 209℃에서 열분해를 일으켜 중합의 개시반응을 하는 것으로 생각된다. 그러므로 이 반응의 적정온도인 210℃는 촉매 sulfamic acid의 분해온도인 209℃와 용매 1,2,4-trichlorobenzene의 비점인 213℃ 사이로 조절해 주었다. 실제로 반응과정에서 210℃에 도달하기 전에는 본 용매에 용해되지 않는 촉매가 용액상에 고체로 남아있는 것이 보이나, 반응이 시작되는 온도에 도달하면 없어지는 것으로 보아 분해에 의한 촉매

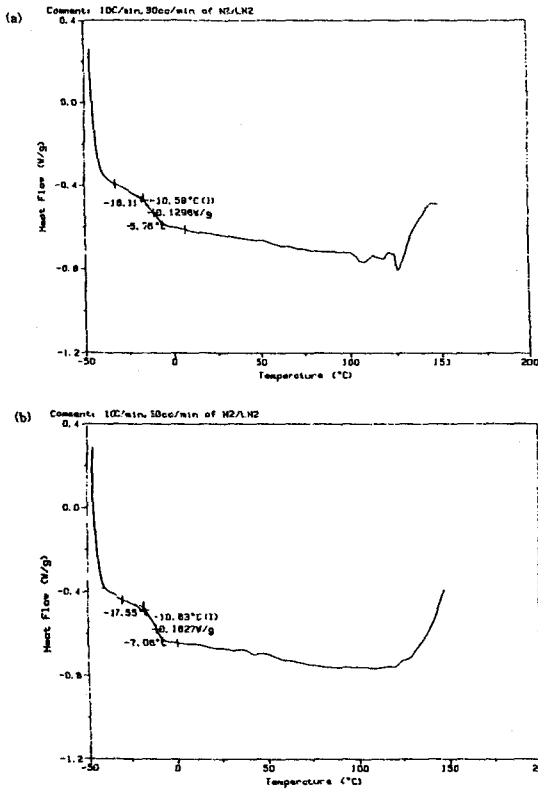


Figure 4—DSC thermograms of PGP. (a) before casting (b) after casting.

작용임을 확인할 수 있었다. 이러한 촉매는 고분자 사슬의 말단에 결합될 것으로 추정되는데 그러므로 촉매량이 증가될수록 분자량이 작아지는 결과를 얻을 수 있게 된다.¹⁴⁾

또한 promoter로 사용된 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 에서는 결합수로 인한 작용으로 생각된다. 그 자체만으로는 촉매작용이 없지만 trimer와 반응하여 생성된 HCl이 작용하는 것으로 설명해 주고 있다. 또한 Ca^{2+} 이온이 주사슬의 질소와 결합하여 반응에 영향을 줄 것으로 생각된다.

본 실험에서는 반응시간은 평균 1시간 30분~2시간 이었고 얻어진 PCP은 투명한 갈색의 점성이 강한 덩어리였다. 생성물의 확인을 위하여 IR 스펙트럼을 측정한 결과 열중합에 의하여 합성된 PCP의 IR 스펙트럼¹⁸⁾과 비교하면 1300 cm^{-1} (P=N), 1230 cm^{-1} (P=N), 745 cm^{-1} (P=Cl)에서 피크가 나타나므로 동일함을 확인하였다(Fig. 2).

계속해서 진행된 Cl의 amino acid alkyl ester로

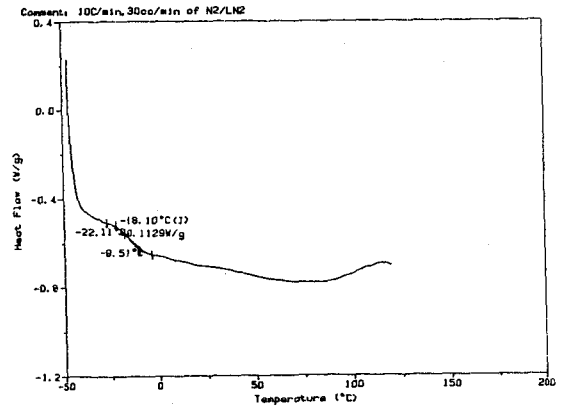


Figure 5—DSC thermogram of PGGP.

의 치환반응은 Cl-P의 결합이 매우 반응성이 높아서 쉽게 치환된다.¹⁹⁾ 아미노산의 alkyl ester형을 사용하는 이유는 $-\text{COOH}$ 기가 반응에 참여하여 분자가 가교화되는 것을 방지하기 위함이다. Ethyl glycinate는 분자의 크기가 작아 100% homopolymer로의 치환이 가능하나, diethyl glutamate는 steric effect 때문에 수득율에 따라 최고치환을 73%이고, 평균 64% 정도 치환하며 이 경우 분자중에 남아있는 반응성 높은 Cl기는 ethyl glycinate로 co-substitution을 행하였다.

PGGP의 IR 스펙트럼으로 부터 amino acid alkyl ester의 치환을 확인한 결과, PCP에서 있었던 P-Cl의 피크는 없어지고, 아미노산의 $-\text{NH}$, aliphatic CH , $-\text{C}=\text{O}$ 등의 기의 피크가 나타나므로 치환반응이 완전히 진행되었음을 알 수 있었다(Fig. 3).

생성된 PGP은 건조상태에서 흰색의 탄력성 있는 고체로 유리나 피부에 강한 점착성을 나타내었다. 메탄올을 용매로 하여 casting법으로 NLX을 함유한 device로 만든후에는 투명한 미백색으로 변화했으나 DSC thermogram상에서 비교하여 볼 때 casting 전후의 고분자 자체의 변화는 없는 것으로 생각된다 (Fig. 4, 5). 또한 완충액 중에 넣었을 때는 서서히 팽윤되며 흰색으로 변화하였다. THF, 메탄올, 아세톤, DMF등에 잘 녹으며 물에는 불용이다.

PGGP는 건조상태에서 황색이고 casting후나 완충액에서도 변화가 없었으며 팽윤현상은 보이지 않았다. 역시 THF, 메탄올, 아세톤, DMF등에는 잘 녹으며 물에는 불용이다.

Table I—Physical Properties of Two Polymers

	M_w	M_n	M_w/M_n	$T_g(^\circ C)$
PGP	5,935	5,326	1.114	-16.61
PGGP	31,081	3,359	9.250	-22.11

M_w : Weight-average molecular weight
 M_n : Number-average molecular weight
 M_w/M_n : Polydispersity
 $T_g(^\circ C)$: Glass transition temperature

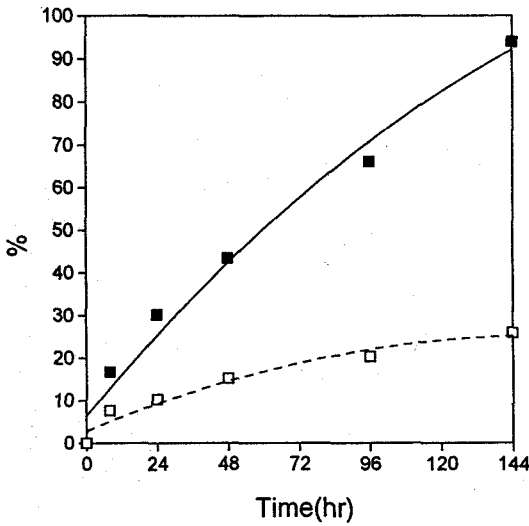


Figure 6—Comparison of release and degradation of NLX loaded PGP matrix. Key: —■—: cumulative release(%), —□—: degraded mass(%)

이 두 고분자의 GPC로 측정된 분자량과 DSC로부터 얻은 $T_g(^\circ C)$ 를 Table I 에 요약하였다. 분자량은 다소 작게 나타났는데 이것은 촉매량, 반응시간, 반응 온도 등의 제반 반응조건에 의한 영향인 것으로 생각된다. 또한 PGGP의 polydispersity가 PGP보다 큰 것을 볼 수 있는데 이는 합성 시기에 따라 diethyl glutamate의 치환율이 약간씩 변화하기 때문인 것으로 생각된다. 그러나 보통 합성된 고분자에서의 나타나는 polydispersity가 보통 치환율 98.5%에 대해 2%의 차이로 polydispersity 1.985~1.992의 차이를 나타냄을 고려할때 이는 타당한 값이다. $T_g(^\circ C)$ 는 열중합법으로 합성한 동일 물질과 같은 값을 나타내었다.⁸⁾

이상의 결과로부터 본 실험에서 용액중합법으로 합성한 고분자는 외관상, 물리적인 성질상 열중합법으로 합성한 것과 동일한 성상을 나타내는 것을 확인하였다. 단지, 분자량이 작아서 분해속도에 영향을 주는

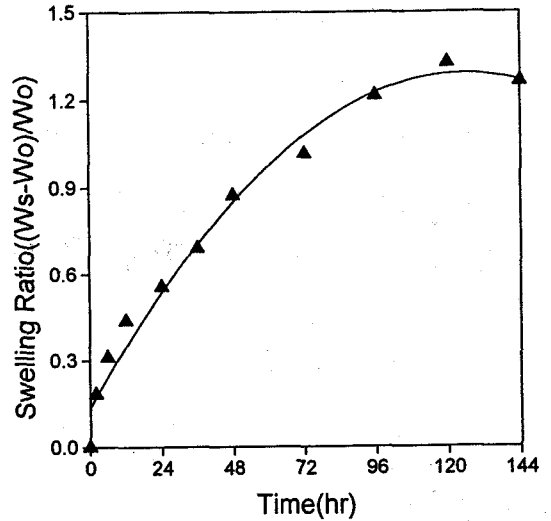


Figure 7—Swelling profile of NLX loaded PGP matrix.

요인이 된다.

PGP로부터의 NLX의 용출양상

Casting법으로 제조한 NLX 함유 PGP device로부터의 NLX 용출 양상과 분해속도를 Fig. 6에 나타내었다. 용출속도는 매트릭스 자체의 분해속도와 비교하여 볼 때 매우 빠른 경향을 보인다. 그 원인은 용출에 영향을 미치는 또 하나의 요인인 팽윤현상에 의한 것으로 생각된다. Fig. 7에서 보는 바와 같이 PGP 매트릭스는 최고 팽윤도 1.4정도가 될 때까지 계속 팽윤되다가 그 이상이 되면 함유된 수분량을 견디지 못하고 다시 무게가 감소되는 것을 알 수 있다. 이러한 이유로 20%밖에 분해되지 않은 매트릭스에서 약물은 거의 100% 가까이 용출되어 나온 것으로 생각된다. Goedemoed 등⁹⁾과 Crommen 등²⁰⁾이 보고한 바에 의하면 본 고분자의 분해속도가 매우 느린 것으로(분해 반감기 6.4년) 나타났는데 그에 비해 본 실험에서 훨씬 빠른 분해양상을 보인 것은 용액중합법에 의한 합성으로 분자량이 작아졌기 때문으로 생각된다. 약물이 용출된 후 체내 잔존 고분자 매트릭스가 분해되어 제거되어야 하는 이식성의 매트릭스로서 분해속도를 증가시킨 것은 바람직한 결과라 할 수 있다.

PGGP로부터의 NLX의 용출 양상

PGGP의 매트릭스는 매우 빠른 분해속도를 보여준다(Fig. 8). 이는 Fig. 9의 분해 메카니즘에서 보는 바와 같이 diethyl glutamate에는 phosphazene의

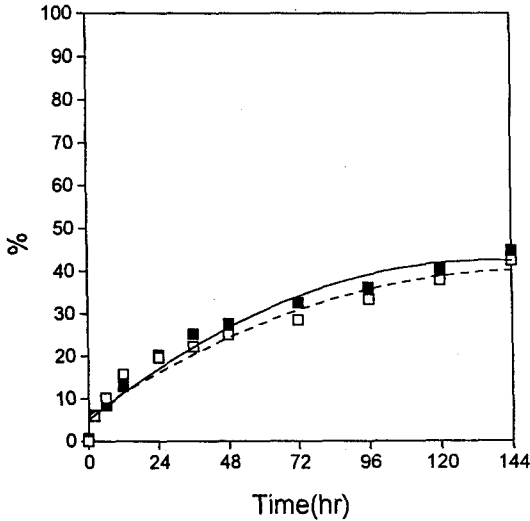


Figure 8—Comparison of release and degradation of NLX loaded PGGP matrix. Key: —■—: cumulative release(%), —□—: degraded mass(%)

분해반응에서 분해 촉진의 역할을 하는 -COOH기의 수가 많으므로 그만큼 분해 속도가 빨라진 것으로 생각된다. Crommen 등²⁰⁻²²⁾이 여러가지 치환기의 비율을 바꾸어 분해속도를 측정했을 때 -COOH기의 수가 많은 순으로 분해속도가 빨라진 것과 일치되는 결과라 할 수 있다.

PGGP의 경우는 팽윤현상이 일어나지 않으므로 매트릭스의 분해와 NLX의 용출이 일치된다. 즉 PGGP를 매트릭스로 하여 제조된 NLX 제제는 용출속도가 고분자 매트릭스의 분해에만 의존되며 내부에의 수분 침투가 없기 때문에 표면에서 매트릭스의 분해에 의해 완충액에 노출되는 부분만이 용출되는 것을 알 수 있다. 이는 이식정으로는 매우 바람직한 성질로 함유하는 약물량의 조절로 시간당 용출되는 약물의 절대량의 조절이 가능하고 더욱 나아가서는 고분자내 글루타민산의 함량의 조절로 분해속도를 조절할 수 있을 것이라는 가능성을 보여주고 있다. 본 실험에서 용출속도가 1차속도식으로 나타나는 것은 분해되는 과정에서 표면적이 감소되기 때문으로 device의 한 면만을 남기고 나머지 세 면을 분해속도가 더 느린 고분자로 코팅하는 등의 변형으로 0차 방출속도를 나타내는 제형으로 개선될 것으로 생각된다.

결 론

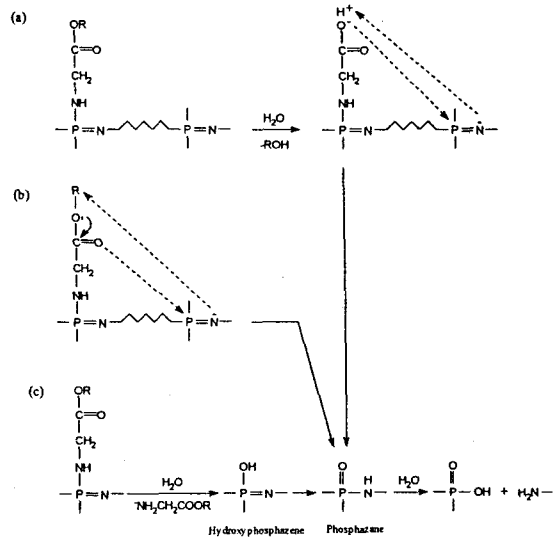


Figure 9—Degradation mechanisms of poly((amino acid alkyl ester)phosphazene).

용액중합법으로 합성된 생체분해성 고분자인 PGP와 PGGP를 마약길항제의 서방성 이식정의 매트릭스로 하여 제제화하여 *in vitro* 용출실험과 분해 실험한 결과, PGP는 분해성과 팽윤성을 가지나 분해 속도가 느린 것에 비해 용출속도가 빠르므로 이는 주로 팽윤에 의해서 결정됨을 알 수 있었고, PGGP는 NLX의 용출속도가 매트릭스의 분해에 의해서만 조절되므로 서방성 이식정의 응용이 가능함을 확인하였다.

감사의 글

이 논문은 1993년도 한국 학술진흥재단의 자유 공모 과제 연구비에 의하여 수행되었으며 이에 감사 드립니다.

문 헌

- 1) G.M. Milne, Jr. and J.R. Johnson, Narcotic antagonists and analgesia, *Ann. Rep. Med. Chem.*, **11**, 23-32 (1976).
- 2) M.S. Gold, C.A. Dackis, L.C. Pottash, H.H. Sternbach and W.J. Annitto, Naltrexone, opiate addiction and endorphins, *Med. Res. Rev.*, **2**, 211-246 (1982).
- 3) C.P. O'Brein, R. Greenstein, J. Ternes and G.E. Woody, Clinical pharmacology of narcotic antagonists, 232-240, In *Recent De-*

- velopments in *Chemotherapy of Narcotic Addiction*, ed. B.Kissin, J.H. Lowinson and R.B. Millman. Ann. N.Y. Acad. Sci. (1978).
- 4) S. Archer, Design consideration for long-acting antagonists, 549-553. In *Narcotic Antagonists* (Advanced in Biochemical Psychopharmacology, Vol.8), ed. M.C. Braude, L.S. Harris, E.L. May, J.P. Smith and J.E. Vilarreal Raven Press, New York (1973).
 - 5) H.R. Allcock, Polyphosphazenes: New polymers with inorganic backbone atoms, *Science*, **193**, 1214-1219 (1976).
 - 6) C.W.J. Grolleman, A.C. de Visser, J.G.C. Wolke, C.P.A.T. Klein, H. van der Goot and H. Timmerman, Studies on a bioerodible drug carrier system based on a polyphosphazene. Part III. EXPERIMENTS IN VIVO, *J. Controlled Release*, **4**, 133-142 (1986).
 - 7) H.R. Allcock, T.J. Fuller and K. Matsumura, Hydrolysis pathways for aminophosphazenes, *Inorg. Chem.*, **21**, 515 (1981).
 - 8) J.H. Goedemoed and K. de Groot, Development of implantable antitumor devices based on polyphosphazenes, *Makromol. Chem. Macromol. Symp.*, **19**, 341-365 (1988).
 - 9) J.H. Goedemoed, K. de Groot, A.M.E. Claessen and R.J. Scheper, Development of implantable antitumor devices based on polyphosphazenes II, *J. Controlled Release*, **17**, 235-244 (1991).
 - 10) J.H. Goedemoed, E.H.G. Mense, K. de Groot, A.M.E. Claessen and R.J. Scheper, Development of injectable antitumor microspheres based on polyphosphazene, *J. Controlled Release*, **17**, 245-258 (1991).
 - 11) C.W.J. Grolleman, A.C. de Visser, J.G.C. Wolke, H. van der Goot and H. Timmerman, Studies on a bioerodible drug carrier system based on polyphosphazene. Part I. Synthesis. *J. Controlled Release*, **3**, 143-154 (1986).
 - 12) C.W.J. Grolleman, A.C. de Visser, J.G.C. Wolke, H. van der Goot and H. Timmerman, Studies on a bioerodible drug carrier system based on a polyphosphazene. Part II. EXPERIMENTS IN VITRO, *J. Controlled Release*, **4**, 119-131 (1986).
 - 13) C.T. Laurencin, H.J. Koh, T.X. Neenan, H. R. Allcock and R. Langer, Controlled release using a new bioerodible polyphosphazene matrix system, *J. Biomed. Mater. Res.*, **21**, 1237-1246 (1987).
 - 14) H.R. Allcock, W.J. Cook and D.P. Mack, Phosphonitrilic compounds. High molecular weight poly[bis(amino)phosphazenes] and mixed substituent poly(amino-phosphazenes), *Inorg. Chem.*, **11**, 2584-2590 (1972).
 - 15) A.N. Mujumdar, S.G. Young, R.L. Merker and J.H. Magill, A study of solution polymerization of polyphosphazenes, *Macromolecules*, **23**, 14-21 (1990).
 - 16) D. Sicclair, Sulfamic acid as catalyst for the polymerization of chlorocyclo-phosphazenes, D.P.U.S.Patent **4**, 242-316 (1980).
 - 17) J.A. Klein, A.T. Bell and D.S. Soong, Plasma-initiated polymerization of hexachlorocyclotriphosphazene, *Macromolecules*, **20**, 782-789 (1987).
 - 18) H.R. Allcock, R.L. Kugel and K.J. Valan, Phosphonitrilic compounds VI. High molecular weight poly(alkoxy- and aryloxy-phosphazenes), *Inorg. Chem.*, **5**, 1709-1715 (1966).
 - 19) A.R. Allcock, T.J. Fuller, D.P. Mack, K. Matsumura and K.M. Smelz, Synthesis of poly[(amino acid alkyl ester)phosphazene], *Macromolecules*, **10**, 824-830 (1977).
 - 20) J.H.L. Crommen, E.H. Schacht and E.H.G. Mense, Biodegradable polymers I. Degradation characteristics of Hydrolysis-sensitive poly[(organo)phosphazenes], *Biomaterials*, **13**, 601-611 (1992).
 - 21) J.H.L. Crommen, E.H. Schacht and E.H.G. Mense, Biodegradable polymers I. Synthesis of Hydrolysis-sensitive poly[(organo)phosphazenes], *Biomaterials*, **13**, 511-520 (1992).
 - 22) J. Crommen, J. Vanclorpe and E.H. Schacht, Degradable polyphosphazenes for biomedical applications, *J. Controlled Release*, **24**, 167-180 (1993).