

## Poly(DL-lactide-co-glycolide) 공중합체의 합성과 그 응용 (I). Poly(DL-lactide-co-glycolide)(80:20) 공중합체를 이용한 Clonazepam의 방출특성

羅在雲\* · 李東禹<sup>1</sup> · 曹鍾守<sup>11</sup> · 丁映日<sup>11</sup> · 金成鎭<sup>111</sup> · 金城鉉<sup>#</sup>

순천대학교 공과대학 고분자공학과

<sup>1</sup>조선대학교 공과대학 화학공학과

<sup>11</sup>전남대학교 공과대학 고분자공학과

<sup>111</sup>조선대학교 약학대학

<sup>#</sup>광주·전남지방 중소기업청

(1997. 8. 26 접수)

## Synthesis of Poly(DL-lactide-co-glycolide) Copolymers and Its Application (I). Release Characteristics of Clonazepam Using Poly(DL-lactide-co-glycolide) (80:20) Copolymers

Jae-Woon Nah\*, Dong-Byung Lee<sup>1</sup>, Chong-Su Cho<sup>11</sup>, Young-Il Jeong<sup>11</sup>

Sung-Ho Kim<sup>111</sup>, and Sung-Hyun Kim<sup>#</sup>

Department of Polymer Science and Engineering, Sunchon Nat'l University, Chonnam 540-742, Korea

<sup>1</sup>Department of Chemistry Engineering, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

<sup>11</sup>Department of Polym. Engineering, Chonnam Nat'l University, Kwangju 500-757, Korea

<sup>111</sup>College of Pharmacy, Engineering, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

<sup>#</sup>Kwangju Chonnam Regional Small and Medium Business Office, Kwangju 502-200, Korea

(Received August 26, 1997)

**요 약.** DL-Lactide와 glycolide로부터 공중합체 poly(DL-lactide-co-glycolide)(80:20)를 합성하였다. 합성된 공중합체에 소수성 약물인 clonazepam을 함유하는 미소구체를 제조하여 약물전달시스템 제제로서 응용 가능성을 고찰하였다. 미소구체로부터 약물방출실험은 pH 7.4 phosphate buffer solution 37.0±0.05 °C에서 시행하였다. 미소구체로부터 약물이 선형적으로 방출된 시간범위는 고분자와 약물의 무게비가 20:40(mg)인 경우는 51일 이었고, 20:20과 40:20(mg)의 비율의 경우는 각각 41일, 29일로 미소구체 제조시 약물의 비율이 증가함에 따라 방출 시간 또 한 길어짐을 알 수 있다. 결론적으로 본 실험의 diafiltration법에 의해 균일한 크기의 미소구체를 제조할 수 있었으며, 약물은 조절 방출형 pattern을 보여 약물전달시스템 제제로의 응용 가능성을 알 수 있었다.

**ABSTRACT.** Poly (DL-lactide-co-glycolide) (80:20) was synthesized from DL-lactide and glycolide, and the copolymers was made to micelles containing clonazepam for drug delivery system. The release experiments of the drug from micelles were operated at pH 7.4 phosphate buffer solution 37.0±0.05 °C. The linearly-releasing time ranges of the drug from micelles prepared with the copolymer/drug weight ratio of 20:40, 20:20, and 40:20 (mg) were 50, 41, and 29 days, respectively. So the linearly-releasing time of drug showed the order of micelles 20/40 > micelles 20/20 > micelles 40/20. In short, the formulation allows polymeric micelles to suppress the burst effect of the drug release mechanism, which led to the controlled release pattern and the possibility of drug delivery system for veinous injection.

## 서 론

현재 상품화되어 있는 플라스틱은 대부분 분해되지 않는 반영구성이기 때문에 환경오염 문제가 심각한 사회문제로 대두되었다. 따라서 생분해성 고분자 연구가 활발히 진행되었다.<sup>1-3</sup> 생분해성 고분자가 범용 고분자 소재로 사용되는 경우 기계적 물성, 내구성, 생산 단가, 생산성 및 생분해성 효율 등의 해결해야 할 난점들이 있으나, 제약 및 의료분야에서 고부가가치를 창출할 수 있는 분야임이 입증되어 그 역할에 대한 기대를 갖게 하기에 충분하였다.<sup>4</sup>

제약산업이 고부가가치를 창조하는 첨단산업임에도 불구하고 국내에서는 매우 취약한 상태이며, 선진 국가들의 기술 보호주의와 시장 개발로 인해 매우 어려운 실정이다. 신약개발은 개발시 많은 이익을 보장하나, 재정적 투자의 부담이 크며, 오랜 시간을 요구한다. 불행하게도 국내 제약업계 및 연구기관들은 이러한 위험부담을 감수할 능력이 되지 못한다. 따라서 현재 우리의 경제성, 개발 시스템, 판매능력 등의 한계를 고려할 때, 약물전달시스템(drug delivery system, DDS)의 개발은 매우 그 전망이 밝다 하겠다. 왜냐하면 DDS를 이용한 제품개발은 일단 이미 안전성과 효력이 입증되거나 약물의 장단점이 파악된 약물을 사용하므로 독성으로 인하여 개발중도에 포기해야 할 확률이 적기 때문이다.<sup>5,6</sup>

항정신성 의약품인 benzodiazepam계 약물은 정신 및 자율신경발작, 불안증세 등에 사용되고 있으며, 치료에 요구되는 시간이 오래 걸릴 뿐만 아니라 장기복용으로 인한 약물의 과잉투여는 인체에 심각한 문제점들을 야기시키고 있다. 따라서 보건당국은 약물의 오용으로 인한 약물의 의존성을 막기 위해 법적인 대책을 강구하고 있다. 그러나, benzodiazepam계 약물이 통상적인 치료제로 사용되고 있는 실정에 있으며, 치료에 사용되는 약물은 짧은 체내 반감기 및 과잉 혈중농도로 인한 부작용으로 치료를 더욱 어렵게 하고 있다. 따라서 적당량의 투여와 장시간에 걸쳐 유효혈중농도를 유지시키는 DDS를 이용한 약물이 절실히 요구되고 있다.<sup>7</sup>

본 연구에서는 DL-lactic acid와 glycolic acid에 촉매  $Sb_2O_3$ 를 사용하여 환상(cyclic diester)의 DL-lactide와 glycolide를 합성하였다. 이들 monomer로부터 poly(DL-lactide-co-glycolide)(80:20)이하 DL-

PLG(80:20)라 칭함) 공중합체를 합성<sup>8</sup>하여 물리적 특성을 고찰하였다. 이렇게 합성된 공중합체에 소수성이 강한 약물인 clonazepam을 함유하는 미소구체를 제조하여 DDS 제제로의 그 응용 가능성을 고찰하였다.

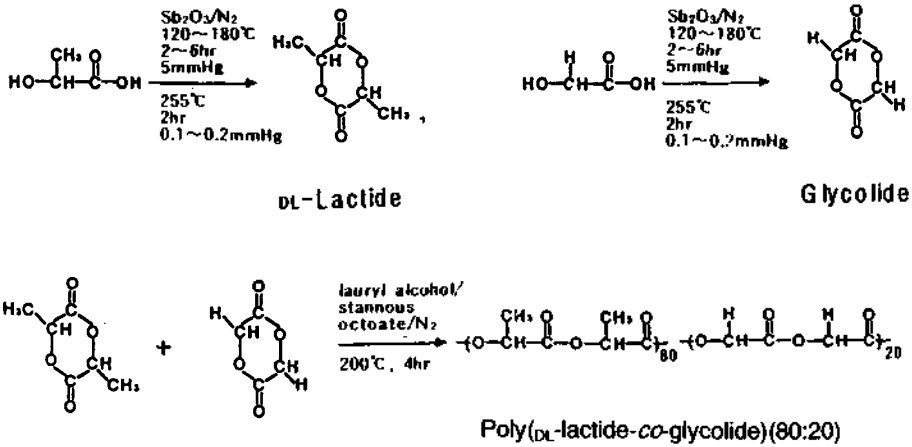
## 실 험

**시약 및 기기.** Glycolic acid(GA)(70 wt.%), DL-lactic acid(DL-LA)(85 wt.%), 등은 Aldrich Chem. Co.의 특급시약을, stannous octoate는 Sigma Chem. Co.의 특급시약을, antimony trioxide( $Sb_2O_3$ )은 Junsei Chem. Co.의 1급시약을 사용하였다. 사용기기로는 FT-NMR spectrophotometer(Bruker AC-300F, 300 MHz), differential scanning calorimeter(Mettler Co. DSC 30), GPC column(Shimazu GPC-800 series), surface interface tensiometer(Kyowa CBVP-A3), UV-spectrophotometer(Shimazu 2101 PC)등을 사용하였다.

**Glycolide 및 DL-lactide의 합성.**<sup>8</sup> GA 100 g과  $Sb_2O_3$  1.1 g을 삼구플라스크에 넣고 질소기류하에서 120 °C로 2시간동안 탈수반응시킨 후 온도를 180 °C까지 높이고 5 mmHg에서 6시간 반응시켰다. 그 다음 반응기내의 온도는 250-260 °C, 5 mmHg에서 반응시켜 연한 노란색의 부산물을 포함하고 있는 glycolide를 얻었다. 생성물을 chloroform과 ethyl acetate로 재결정한 다음 동결건조하여 순수한 백색의 glycolide를 얻었다. DL-Lactide의 합성도 glycolide와 동일한 방법으로 합성하여 순수한 백색의 DL-lactide를 얻었다.

**DL-PLG(80:20)의 합성.**<sup>8</sup> DL-Lactide 8.0 g, glycolide 2.0 g, lauryl alcohol 0.1 g 및 stannous octoate 0.3 g을 삼구플라스크에 넣고 질소기류하에서 200 °C로 하여 4시간 동안 반응시켰다. 얻어진 생성물을 ethyl acetate-petroleum ether 혼합용매에서 추출한 후 동결건조하여 DL-lactide와 glycolide가 80:20로 합성된 DL-PLG(80:20)를 얻었다(Scheme 1).

**미소구체의 제조.** DL-PLG(80:20) 20 mg과 소수성 약물인 clonazepam 40 mg을 실온에서 DMF 4 mL에 용해시켰다. 이 약물이 녹아 있는 고분자용액을 cellulose tube에서 증류수에 침지시켜 24시간 동안 투석한 후 동결건조하여 DL-PLG(80:20)와 약물의 무게비가 20:40(mg)인 미색의 미소구체 20/40을



Scheme 1. Synthetic route of poly (DL-lactide-co-glycolide)(80:20).

얻었다. 미소구체 20/20 및 40/20도 동일한 방법으로 DMF 4 mL에 녹여 제조하였다.

**약물방출실험.** 미소구체 4 mg을 37.0±0.05 °C의 조건으로 pH 7.4 phosphate buffer solution(PBS)에서 100 rpm의 속도로 교반시켜 방출실험을 하였다. 미소구체로부터 방출된 clonazepam을 포함하고 있는 PBS 방출액은 일정한 시간마다 취하고 즉시 새로운 동량의 pH 7.4 PBS를 넣어 동일한 조건으로 유지시켰다. 채취된 시료는 millipore filter(pore size 0.2 μm)를 통과시킨 후 UV-spectrophotometer를 이용하여 최대 흡수파장 306 nm에서 pH 7.4 PBS를 대조로 하여 그 흡광도를 측정하였으며, 미리 작성된 검량선으로부터 방출된 약물을 정량하였다. 방출량은 3회 이상 실험을 실시하여 얻은 평균치를 사용하였다.

**미소구체의 약물함유량 측정.** 미소구체 10 mg을 methylene chloride 5 mL에 용해시킨 후 과량의 메탄올에 넣은 다음 교반시켜 고분자를 침전시켰다. 침전된 고분자를 여과제거한 후 메탄올을 증발시켜 clonazepam이 용해되어 있는 용액 10 mL을 만들었다. 이 용액을 UV-spectrophotometer로 최대 흡수파장 306 nm에서 그 흡광도를 측정하여 미리 작성된 검량선으로부터 loading된 약물을 정량하여 약물의 loading양을 계산하였다.

**결과 및 고찰**

**Monomer와 공중합체의 구조확인.** DL-LA로부터 합성된 환상(cyclic diester)의 DL-lactide는 <sup>1</sup>H-NMR

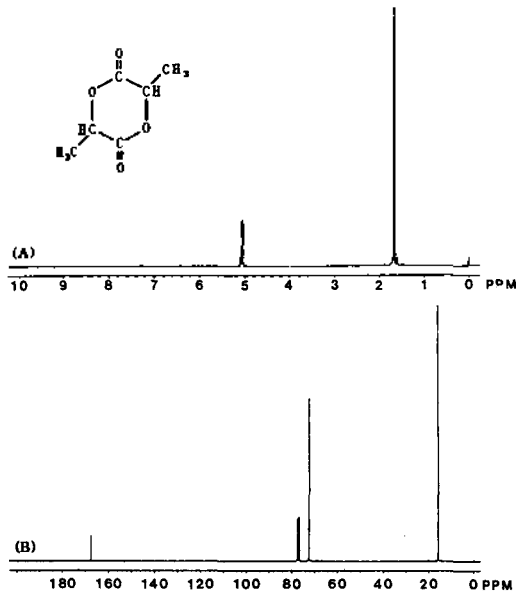


Fig. 1. <sup>1</sup>H-NMR(A) and <sup>13</sup>C-NMR(B) spectra of DL-lactide in CDCl<sub>3</sub>.

에서 methyl group(-CH<sub>3</sub>)내의 3개의 수소가 1.66-1.69 ppm부근에서, methenyl group(≡CH)내의 1개 수소가 5.03-5.10 ppm부근에서 흡수피크를 보였다. 또한 <sup>13</sup>C-NMR에서 -CH<sub>3</sub>내의 탄소가 15.80 ppm에서, ≡CH내의 탄소가 72.25 ppm에서, ester group(-C(=O)O-)내의 탄소가 167.75 ppm에서 흡수피크를 보여 DL-lactide의 monomer가 합성되었음을 확인할 수 있었다(Fig. 1). DL-Lactide의 수득율은 45.2%였으며, 녹는점은 98 °C(DSC peak temperature; 10 °C/min)로

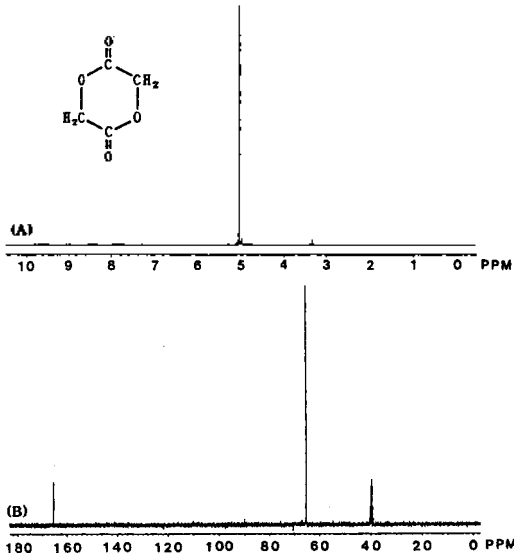


Fig. 2.  $^1\text{H-NMR}$ (A) and  $^{13}\text{C-NMR}$ (B) spectra of glycolide in  $\text{DMSO-d}_6$ .

문헌값<sup>8</sup>과 일치하였다.

GA로부터 합성된 환상의 glycolide는  $^1\text{H-NMR}$ 에서 methylene group( $=\text{CH}_2$ )내의 2개의 수소가 5.05 ppm에서 흡수피크를 보였다. 또한  $^{13}\text{C-NMR}$ 에서  $=\text{CH}_2$ 내의 탄소가 65.46 ppm부근에서,  $-(\text{C}=\text{O})\text{O}$ 내의 탄소가 165.48 ppm에서 흡수 peak를 보여 glycolide의 합성을 확인할 수 있었다(Fig. 2). Glycolide의 수득율은 45.0%였으며, 녹는점은  $83^\circ\text{C}$ (DSC peak temperature;  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ )로 문헌값<sup>8</sup>과 일치하였다.

DL-PLG(80:20) 공중합체는  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼 수소면적비가  $-\text{CH}_3$ 에 의해 1.55-1.61 ppm 부근에서 나타난 흡수피크와  $=\text{CH}_2$ 에 의해 4.72-4.87 ppm 부근에서 나타난 흡수피크가 monomer의 합성비율과 같이 적분면적비가 80:20의 비율이었고,  $^{13}\text{C-NMR}$ 에서  $-\text{CH}_3$ 내의 탄소가 16.67 ppm에서,  $=\text{CH}_2$ 내의 탄소가 60.80 ppm부근에서,  $\equiv\text{CH}$ 내의 탄소가 68.99-69.17 ppm부근에서 흡수피크를 보였다. 그리고 glycolide 단위에 의한  $-(\text{C}=\text{O})\text{O}$ 내의 탄소가 166.43 ppm에서, DL-lactide 단위에 의한  $-(\text{C}=\text{O})\text{O}$ 내의 탄소가 169.31 ppm에서 흡수피크를 보여 합성을 확인할 수 있었다. 또한 문헌값<sup>8</sup>에 의하면 chloroform, methylene chloride 등에 poly lactide는 녹으나 poly glycolide는 녹지 않는 것으로 되어 있어 용매 조사 결과 DL-PLG(80:20)가 녹는 것으로 나타나 합성되었음을 확인할

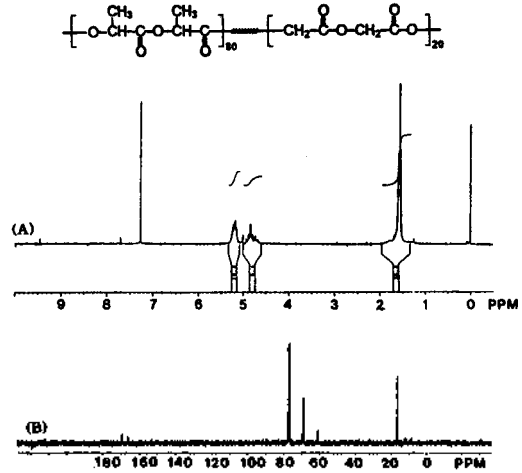


Fig. 3.  $^1\text{H-NMR}$ (A) and  $^{13}\text{C-NMR}$ (B) spectra of poly(DL-lactide-co-glycolide) (80:20) in  $\text{CDCl}_3$ .

수 있었다(Fig. 3).

**물리적 특성.** DSC를 이용한 DL-PLG(80:20)의 유리전이온도( $T_g$ )는  $48^\circ\text{C}$ 였으며, 고유점도  $[\eta]$ 는 용매 chloroform에 녹여 Ubbelohde 점도계로 측정된 결과  $1.095 \text{ dl/g}$ 였으며, 용매 THF에 녹여 GPC column에서 측정된 평균분자량( $\bar{M}_w$ )은  $1.12 \times 10^5$ 이었다.

약물전달체로 사용되는 DL-PLG(80:20)는 DL-lactide와 glycolide의 비율이 25~75%가 방출의약으로서 적당하다는 보고<sup>10</sup>가 있어 이에 근접한 비율을 갖는 중합체를 합성하였다. 또한 고분자 약물전달체가 분자량이 높을수록 약물 방출 지연 시간이 길어질 것으로 생각되어 가급적 높은 분자량을 갖는 고분자를 합성하고자 하였으나, 체내에서의 분해되는 시간과 일반적으로 약물전달체로 사용하는 고분자는 평균분자량이 100000에서 크게 넘지 않는 점을 고려해서 너무 분자량이 높지 않도록 합성하였다. Monomer와 촉매의 비를 1000/1(w/w)으로 일정하게 하고 온도를  $130^\circ\text{C}$ 와  $160^\circ\text{C}$ 로 24시간 반응시켰다. 전자는 수율이 97.3%이었고  $\bar{M}_w$ 는 135000 정도였으며, 후자는 수율이 94.6%이었고  $\bar{M}_w$ 는 244000 정도였다. 본 실험에서는 생체 내에서 분해 제거되는 시간을 고려해 100000 정도의 분자량을 갖는 고분자를 합성하고자 반응시간을 4시간으로 감소시키는 대신 monomer와 촉매의 비를 100/3(w/w)으로, 반응온도를  $200^\circ\text{C}$ 로 증가시킨 결과  $\bar{M}_w$ 는 112000 정도였으며,

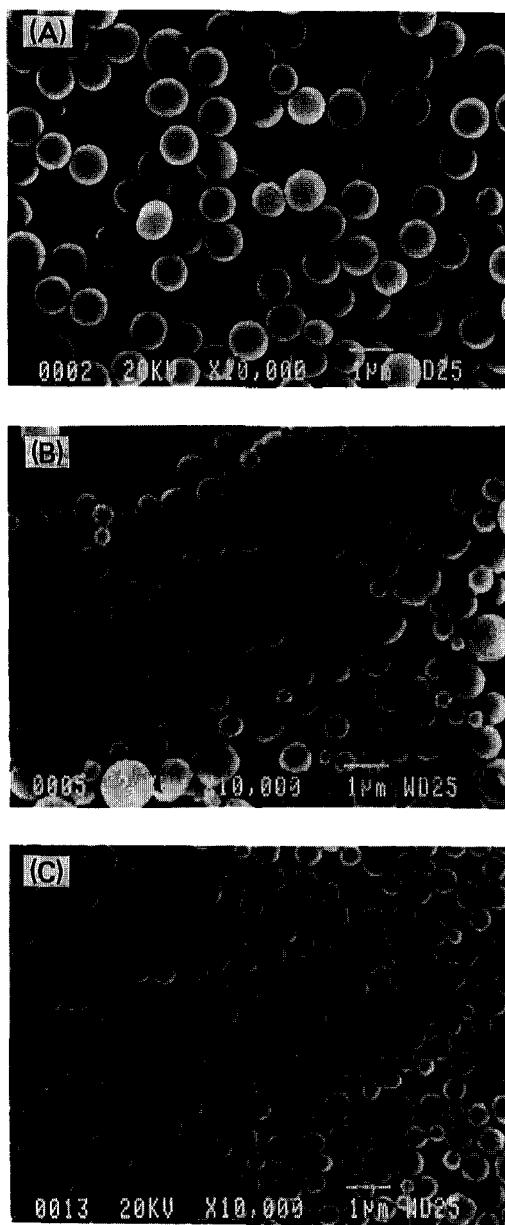


Fig. 4. Scanning electron micrographs of micelles prepared with the weight ratio 20:40(A), 20:20(B), and 40:20(mg)(C) of poly (DL-lactide-co-glycolide) (80:20) and clonazepam.

수율은 93.3%였다. 결과적으로 중합반응의 조건변화 즉, 분자량 분포감소, 분자량 증가 등의 효과를 가져오는 stannous octoate 촉매, 반응온도, 반응시간 등에 의해 원하는 분자량을 갖는 중합체를 얻을 수 있어 반응제어가 가능하였다.

Table 1. The linearly-releasing time ranges, size ranges, and loading dosages of micelles (20/40, 20/20, and 40/20)

Copolymer*/ Drug (mg)	Size ( $\mu\text{m}$ )	Loading dosage(%)	Linearly-releasing time range (day)
20/40	0.6~1.2	28.2	50
20/20	1.0~1.7	23.4	41
40/20	1.2~1.9	25.6	29

\* poly (DL-lactide-co-glycolide) (80:20).

**미소구체의 morphology 확인.** DL-PLG(80:20)로 제조된 미소구체의 형태를 관찰하기 위해서 scanning electron microscope(SEM)으로 확인한 결과를 Fig. 4와 Table 1에 나타내었다. DL-PLG(80:20)와 소수성 약물인 clonazepam의 혼합 무게비가 20/40(mg)인 미소구체 20/40은 0.6~1.0  $\mu\text{m}$ , 20/20(mg)인 미소구체 20/20은 1.0~1.7  $\mu\text{m}$ , 40/20(mg)인 미소구체 40/20은 1.2~1.9  $\mu\text{m}$  정도의 크기로 균일한 크기를 갖고 있다. 약물의 함량비가 많아짐에 따라 미소구체의 크기가 작아짐을 알 수 있는데 이러한 현상은 부식막 속의 고분자 주변의 약물의 농도증가가 보다 큰 size를 갖는 미소구체를 만드는데 방해를 하기 때문이며, 고분자의 함량비가 증가함에 따라 크기가 증가하는데 이는 고분자 용액의 농도 증가가 이웃하는 다른 고분자와 거리가 보다 가깝게 하고 약물의 농도는 낮아져 미소구체를 제조하는데 약물이 상대적으로 적은 영향을 주기 때문으로 사료된다.

DL-PLG(80:20)는 glycolide 단위가 고분자 주쇄에 불규칙하게 분포하여 PLA 자체보다 lactide의 methyl group이 적어지므로 PLA 보다 화학적으로 친수성을 띄게 된다. 그 소수성의 정도 차이에 의해 계면활성제와 같은 거동을 보여 미소구체를 형성하게 되는 것으로 사료된다.

DL-PLG(80:20)의 임계미셀농도(critical micelle concentration, CMC)값은 surface interface tensiometer로 실온에서 백금판을 사용하여 전보9와 같은 방법으로 측정하였다. 공중합체의 CMC 값은 여러가지 농도에서 chloroform과 물 사이의 접촉면에서의 표면장력에 의해서 얻어진 변곡점으로부터 산출하였다. Chloroform과 물 사이의 접촉면에서의 표면장력에 의해서 얻어진 변곡점으로부터 산출한 결과 0.046 mg/mL ( $4.10 \times 10^{-7}$  mole)이 었다(Fig. 5).

**약물방출 특성.** Fig. 6, 7, 8은 본 실험에서 제조

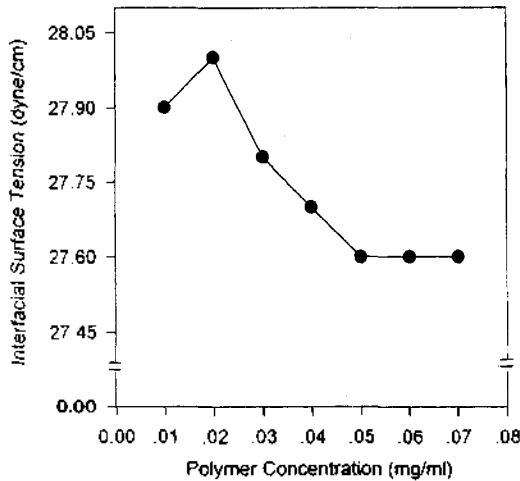


Fig. 5. Its interfacial surface tension against concentration of poly (DL-lactide-co-glycolide) (80:20) at the water/ $\text{CHCl}_3$  interface.

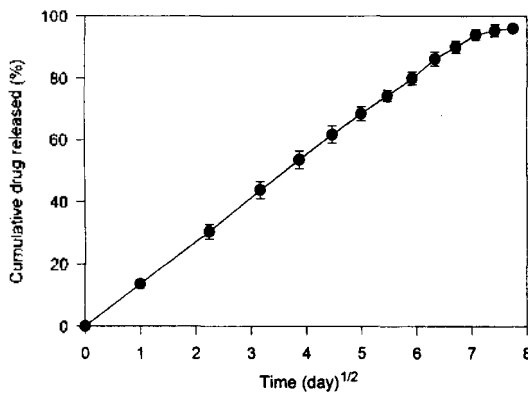


Fig. 6. *In vitro* release of drug versus square root time from micelles prepared in the ratio 20:40 of poly (DL-lactide-co-glycolide) (80:20) and clonazepam.

된 미소구체로부터의 약물방출거동을 약물방출량 대 시간의 제곱근( $t^{1/2}$ )에 대해 plot한 것이다. 미소구체 20/40인 경우에 약물의 무게 퍼센트는 28.20%였으며, 미소구체 20/20인 경우는 23.40%, 미소구체 40/20인 경우는 25.58%를 보였다(Table 1). 이 결과에 의하면 미소구체 20/40이 미소구체 20/20보다 많은 약물의 함유량을 보였다. 따라서 미소구체 제조 시 고분자에 대한 약물의 비율이 높아지면 미소구체에 함유된 약물의 함유량 증가하나 약물 손실량 또한 증가함을 알 수 있었으며, 투석막 속의 약물의 농도 증가로 인하여 약물 함유량이 증가하는 것으로

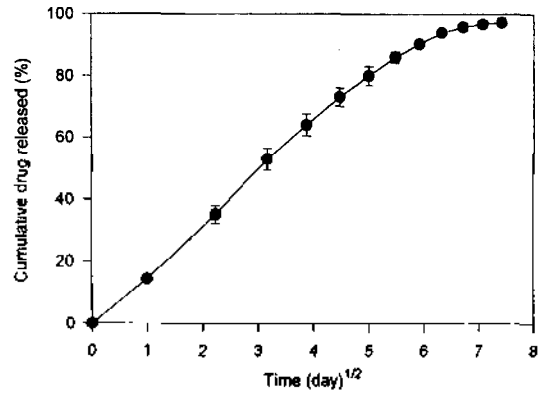


Fig. 7. *In vitro* release of drug versus square root time from micelles prepared in the ratio 20:20 of poly (DL-lactide-co-glycolide) (80:20) and clonazepam.

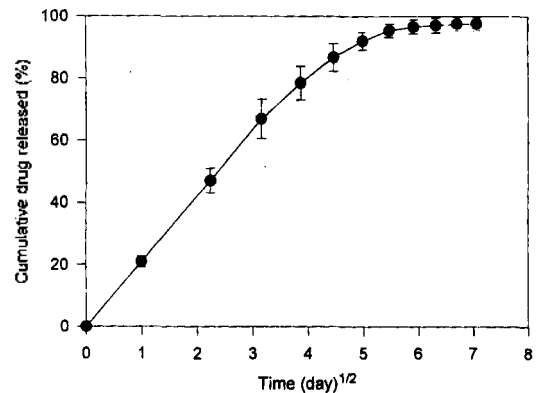


Fig. 8. *In vitro* release of drug versus square root time from micelles prepared in the ratio 40:20 of poly (DL-lactide-co-glycolide) (80:20) and clonazepam.

사료된다. 또한 미소구체 40/20이 20/20보다 많은 약물의 함유량을 보였다. 따라서 약물에 대한 고분자 비율이 높아지면 미소구체에 함유된 약물의 함유량이 증가하고 약물 손실량은 감소하는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 약물전달체인 DL-PLG(80:20)의 함량이 많아져 농도가 증가함에 따라 보다 장시간 동안 약물이 투석막 속에서 체류하는 시간이 길어지기 때문에 약물의 함유량이 증가하는 것으로 사료된다.

pH 7.4인 PBS를 이용한 *in vitro* 약물전달시스템에서 DL-PLG(80:20)는 균일분해가 일어난다. 즉 미소구체가 전체적으로 균일하게 수화, 팽윤, 절단의 단계를 진행한다. 따라서 약물은 표면침식보다는 확산에 의해 방출되는 거동을 보인다. 미소구체 20/40으로부터 소수성 약물이 선형적으로 방출이 지연

되는 시간범위는 50일이고 미소구체 20/20과 40/20인 경우는 각각 41일, 29일의 지연시간을 보였다. 따라서 미소구체 제조시에 고분자에 대한 약물의 비율이 증가함에 따라 방출 지연 시간이 길어짐을 알 수 있었다. 또한 미소구체 20/40에서 선형적으로 방출된 약물 퍼센트는 94%, 미소구체 20/20과 40/20인 경우는 각각 94%와 96%였다. 시간의 제곱근( $t^{1/2}$ )에 대한 약물방출량의 증가가 직선적 관계를 나타내는 것은 미소구체로부터의 약물방출이 조절된다는 것을 의미하며, 또한 조절 방출형에서 요구되는 sustained release pattern을 나타내었다.

결과적으로 본 실험에서 DL-PLG(80:20) 미소구체에 대한 diafiltration법의 시도는 기존의 방법과 비교하여 보다 용이하고, 비교적 균일한 크기의 미소구체를 제조할 수 있을 뿐만 아니라, 약물의 초기 과잉 방출을 억제하고 방출시간을 지연시키는 미소구체이므로 정맥주사용 DDS 제제로 그 응용 가능성을 예상할 수 있었다.

## 결 론

본 연구에서는 DL-lactic acid와 glycolic acid에 촉매  $Sb_2O_3$ 를 사용하여 환상의 DL-lactide와 glycolide를 합성하였다. 이들 monomer로부터 DL-PLG(80:20) 공중합체를 합성하여 물리적 특성을 조사하였다. 합성된 공중합체를 이용하여 소수성이 강한 clonazepam 약물을 함유하는 미소구체를 제조하여 DDS 제제로의 그 응용 가능성을 검토한 결과 다음

과 같은 결론을 얻었다.

미소구체로부터 약물이 선형적으로 방출지연된 시간범위는 미소구체 20/40인 경우가 50일이고, 미소구체 20/20과 40/20인 경우는 각각 41일, 29일로 미소구체 제조시 고분자에 대한 약물의 비율이 증가함에 따라 약물방출 제어시간이 증가함을 알 수 있었다.

결론적으로 diafiltration법에 의한 미소구체 제조의 새로운 시도는 기존의 방법보다 쉬울 뿐만 아니라, 균일한 크기를 갖은 미소구체의 제조가 가능해 정맥주사용 DDS 제제로 그 응용이 기대된다.

## 인 용 문 헌

1. Yeon, J. H. *Plastics Sci.* **1990**, 8, 8.
2. Jefferson, E. G. *Polymer(Korea)*, **1983**, 7, 211.
3. Hou, W. M.; Miayzaki, S.; Takada, M.; Komia, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 3986.
4. Artandi, C. *Chemtech.* **1981**, 8, 476.
5. Khosla, R.; Davis, S. S. *Int. J. Pharm.* **1989**, 52, 1.
6. Lee, H. K. *Biotech. News.* **1996**, 10, 37.
7. Fryer, R. I. In *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon Press: British, 1990; Vol. 3, p 539.
8. Reed, A. M.; Gilding, D. K. *Polymer* **1979**, 20, 1459.
9. Cho, C. S.; Nah, J. W.; Jeong, Y. I.; Kim, S. H.; Lee, Y. M.; Sung, Y. K. *Polymer(Korea)* **1995**, 19, 926.
10. Holland, S. J.; Tighe, B. J.; Gould, P. L. *J. Controlled Release* **1986**, 4, 155.