

폴리오르소에스터를 이용한 니페디핀의 반고형 이식제제의 제조 및 평가

이새별 · 박주애 · 이승진 · 김길수[†]

이화여자대학교 약학대학
(1999년 4월 29일 접수)

Preparation and Evaluation of Semi-Solid Nifedipine Implants of Poly(ortho esters)

Sae-Byul Lee, Joo-Ae Park, Seung-Jin Lee and Kil-Soo Kim[†]

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

(Received April 29, 1999)

ABSTRACT—Semi-solid poly(ortho esters) (POE) were prepared to provide bioerodible carriers for sustained drug delivery systems of nifedipine in the treatment of cardiovascular disease. As the POE has viscous behavior at room temperature, a significant advantage of this polymer is that it can be injected without any surgical intervention. The POE was synthesized by a transesterification reaction between 1,2,6-hexanetriol and trimethyl orthoacetate and the nifedipine release from POE was studied *in vitro*. The release rate of nifedipine decreased with increasing the amount of nifedipine and the diethanolamine dispersed in the polymer. But the excess amounts, above 3%, of diethanolamine retarded the release of nifedipine. *In vivo* biocompatibility studies were carried out in rats with nifedipine loaded POE. Histopathological analysis showed that nifedipine loaded POE implants were well-tolerated by rats when used subcutaneously. In case of the rats implanted POE containing diethanolamine, tissue necrosis and inflammation were occurred. Pharmacokinetic studies of nifedipine loaded POE implants were carried out in rabbits. In all cases, plasma concentrations of nifedipine were maintained over 15 ng/ml for at least 360 hours and biological half life($t_{1/2}$) and mean residence time(MRT) were increased by addition of diethanolamine.

Keywords—Nifedipine, Semi-solid poly(ortho esters), Biocompatibility, Pharmacokinetics

Poly(ortho esters)(POE)는 생분해성 고분자의 일종으로 가장 최근에 연구되기 시작한 새로운 계열의 POE¹⁻⁵⁾는 고분자 주쇄가 매우 flexible한 결합이고, 상당히 낮은 glass transition temperature를 가지므로 상온에서 hydrophobic한 반고형 성질을 갖는다. 그러므로 주사에 의한 이식이 가능하며 이식 수술에 의한 여러 부작용과 불편함을 피할 수 있으므로 이식제용 기재로서 다른 종류의 생분해성 고분자와 비교할 때 큰 장점이라 할 수 있다. 또한 반고형 POE도 고형 POE와 마찬가지로 산 또는 염기를 사용하여 약물방출속도의 조절이 가능하고⁶⁾ 유기용매를 사용하지 않고 물리적 혼합만으로도 약물을 봉입할 수 있으므로 다양한 응용이 가능하다.⁷⁾

순환기계질환에 사용되는 약물 중 calcium channel blocker류는 초회통과효과가 커서 경구 투여했을 때의 생체 이용률이 매우 낮다. 니페디핀도 생체이용률이 낮기 때문에 경구 투여 시에는 유효혈중농도를 유지하기 위하여 1일 용

량으로 180 mg/kg를 투여해야 한다.⁸⁾ 또한 낮은 용해도 때문에 주사제로도 사용되지 못하며, 생체이용률도 상황에 따라 일정하지 않게 나타나는 등⁹⁾ 제제화하는데 많은 문제점을 보인다.

따라서 본 연구는 모델 약물로서 니페디핀을 선택하여 초회통과효과를 방지하여 생체이용률을 향상시키고, 약물의 방출을 조절함으로써 유효혈중농도를 장시간 유지시킬 수 있으며, 또한 적용방법이 간편한 반고형 이식제제를 개발하고자 하였다.

실험방법

시약

니페디핀은 한국 Bayer(주)에서 제공받았으며 고분자의 주재료인 1,2,6-hexanetriol, trimethyl orthoacetate는 Aldrich Chemicals(U.S.A.)에서, diethanolamine(DEA)은 Shinyo Pure Chemicals(Japan)에서 구입하였다. 기타 생체적합성 시험 및 니페디핀의 정량에 필요한 시약들은 HPLC grade, 특급 또

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)3277-3026, E-mail : kskim@mm.ewha.ac.kr

는 일급을 사용하였다.

기기

In vitro 약물 방출시험에 용출시험기(DST-600A, 화인과학), UV-spectrophotometer (Hewlett Packard®, U.S.A.), 생체적합성 시험에 automatic tissue processor(SHANDON Hypercenter XP, U.S.A.), embedding center(Fisher Histo center™, Fisher Scientific Company, U.S.A.), histomatic™ slide stainer(model 172, Fisher Scientific, U.S.A.), microtome(Jung Histo cut 820, Leica.)등을 사용하였고, 약물속도론적 평가에는 HPLC(pump: Waters 501 HPLC pump, column: μ -Bondapak C₁₈(10 μ m, 3.9 mm \times 30 cm), recorder: Waters 745B data module, detector: Waters 484 tunable absorbance detector, U.S.A.) 등을 사용하였다.

실험동물

생체적합성 시험에는 40마리의 Sprague-Dawley 수컷 흰쥐(200-300 g)를, 생체이용률 시험에는 2 \pm 0.2 kg의 알바이노계 백색 토끼를 사용하여 온도 23 \pm 2°C, 12시간 명암 사이클 사육장에서 1주일 이상 사료(Purina Korea, 한국)와 수돗물을 자유로이 섭취할 수 있도록 하여 순화시켰다.

니페디핀 이식제의 제조

생분해성 고분자인 poly(ortho esters)를 Lim 등¹⁰⁾의 방법으로 합성하여 니페디핀을 함유한 이식제를 다음과 같은 방법으로 제조하였다. 니페디핀을 아세톤에 녹인 후 POE를 넣고 혼합하고 그 용액을 40°C 진공건조기에서 건조하여 니페디핀이 5%, 10% 함유된 반고형 POE 이식제를 제조하였다. 또한 니페디핀과 DEA를 동시에 녹이고 POE를 넣어 위와 같은 방법으로 제조하여 5% 니페디핀, 1, 2, 3, 4, 5% DEA가 함유된 POE 이식제를 제조하였다. 니페디핀은 광분해성이 있으므로 모든 조작시 차광용기를 사용하였다.

약물 방출 시험

지름 9 mm, 높이 4 mm의 원형 cell에 약물을 봉입한 POE 200 mg을 넣고 이 cell을 basket 바닥에 고정시킨 후 37°C, 50 rpm 회전검체통법으로 용출시험을 실시하였다. 용출 용매는 pH 7.4의 0.05 M 인산완충액 900 ml를 사용하였다. 일정시간 간격으로 검액 1 ml씩을 취하여 237 nm의 파장에서 흡광도를 측정하여 누적 용출량을 계산하였다.

Poly(ortho esters)의 분해속도 측정

방출시험과 같은 방법으로 실험하면서 일정시간마다 이식

용 POE가 들어있는 cell을 용출액에서 꺼내어 cell을 탈이온수에 30초간 담가서 cell내에 남아 있는 완충액을 제거한 후 동결 건조하였다. 건조후의 cell의 무게를 측정하여 분해되기 전의 cell의 무게와 비교하였다.

$$\text{Percent of the Residual Mass} = \frac{W_d}{W_o} \times 100$$

(W_o: 원래의 무게, W_d: 분해된 후의 무게)

흰쥐에 대한 생체적합성 시험

니페디핀을 5% 봉입한 POE(nfdp-POE)와 염기성 첨가제로 쓰인 DEA 3%과 니페디핀 5%를 봉입한 POE(nfdp-DEA-POE)에 대한 생체적합성 시험을 위하여 흰쥐의 피하에 이식한 후 조직반응을 관찰하였다. 생체적합성이 있는 대조물질로 순수한 sesame oil(Sigma®, U.S.A.)을 자비법으로 멸균하여 사용하였으며 이식 하루 전에 쥐의 등 부위를 제모하고 대조물질과 시료를 각각 0.15 ml씩 쥐의 등 부위 왼쪽과 오른쪽에 26G 및 16G 바늘을 사용하여 피하 주사하였다. 이식한 날로부터 1, 3, 7, 14, 21일째 되는 날 이식부위를 떼어내서 10% 중성 포르말린 완충용액으로 고정시킨 후 일반적인 조직처리과정으로 처리하였다. 세포의 종류와 수를 보기 위하여 헤마톡실린-에오신 염색을 한 후 광학현미경으로 이식부위에 유주된 염증세포들의 종류와 정도, 충혈, granulation tissue development와 foreign body giant cells의 출현, fibrous encapsulation의 정도 등을 관찰하였다.

토끼에 대한 약물동력학적 평가

이식 하루전날 토끼의 등*부위를 제모하고 무균조작으로 제조한 nfdp-POE, nfdp-DEA-POE를 0.15 g/kg(니페디핀에 대해 7.5 mg/kg)의 용량으로 16G 바늘을 사용하여 토끼의 피하에 이식하고, 이식 후 5, 15, 30, 45, 60, 75, 90분, 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 240, 264, 288, 312, 336, 360시간에 토끼의 귀 정맥에서 채혈하였다. 혈중 니페디핀의 정량은 Law 등¹¹⁾의 방법을 응용하였다. 혈액을 10000 rpm에서 5분간 원심분리하여 얻은 상층의 혈장 1 ml에 0.5 ml의 1 M 수산화나트륨을 넣고 30초간 vortex mixing하였다. 추출용매로 메칠렌 클로라이드 : n-헥산 (3 : 7) 혼합액을 4 ml 넣고 5분간 진탕한 후 2000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 일정량(3 ml)의 유기층을 차광 바이알에 취하고 질소가스로 상온에서 완전히 증발시킨 후 내부 표준물질로 propylparaben(5 μ g/ml) 100 μ l를 넣고 강하게 vortex mixing하였다. 이 액 10 μ l를 이동상 pH 6.1의 0.01 M KH₂PO₄-아세토니트릴(60 : 40), 유속 1.0 ml/min의 HPLC로

UV 검출기 ($\lambda_{max}=237\text{ nm}$)를 사용하여 정량하였다. 이와 같은 조건으로 분석하였을 때 혈장 중의 니페디핀 농도에 대한 피크 면적 비율은 직선성이 성립하며 그 검량선은 $Y=1506.173X-21891.111(\gamma=0.99917, X:\text{피크 면적의 비율} \times 10^6, Y:\text{농도})$ 이었다.

니페디핀을 피하 이식한 후 얻은 니페디핀의 혈중농도-시간 곡선으로부터 personal computer용 약물동력학적 파라미터 계산프로그램(nkinetic, 서울대학교)을 사용하여 생체내 소실반감기($t_{1/2}$), 혈중농도-시간 곡선하 면적(AUC), 평균 체류시간(MRT)을 구하고, 최고 혈중농도(C_{max})와 최고 혈중농도 도달 시간(T_{max})를 비교하여 평가하였다.

결과 및 고찰

약물 방출 시험

POE는 산성 촉매작용으로 그 주쇄의 ortho ester 결합의 가수분해가 가속화되고 또한 분해 산물인 카르복시산으로 인해 자가촉매가 일어나는 반면 염기성 조건에서는 안정하다.^{12,13)} 그러므로 고분자 매트릭스에 산 또는 염기성 물질을 첨가시킴으로 고분자의 분해 속도를 조절할 수 있다.⁶⁾ 특히 첨가되는 물질의 양과 그 pK_a 또는 pK_b , hydrophilicity에 따라서 약물 방출 속도가 더 빨라지거나 늦어진다. 이전의 실험 결과에서도 봉입된 약물의 성질에 따라 그 용출 속도 양상이 전혀 달라진 결과를 보였으며,¹⁰⁾ 또한 다양한 산 또는 염기 첨가제를 사용하여 그 변화 양상을 비교한 보고도 있었다.⁶⁾

이 논문에서 사용한 모델 약물인 니페디핀은 그 봉입량에 따른 용출 양상의 변화에서 니페디핀의 봉입량이 증가함에 따라 용출 속도가 감소하였다(Figure 1). 이는 니페디핀이 약

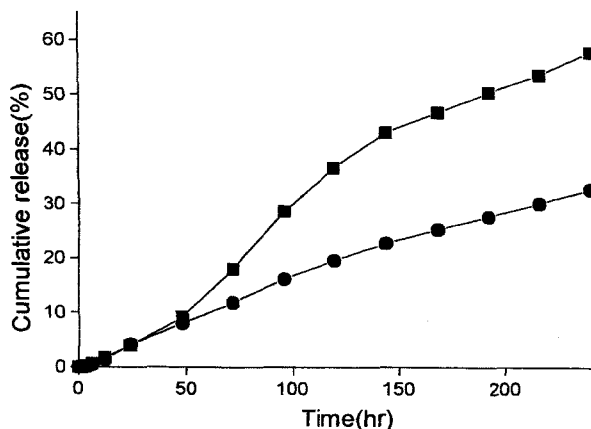


Figure 1—Release of nifedipine from POE in phosphate buffer pH 7.4 at 37°C(n=3). key : ■; 5% nifedipine-POE, ● ; 10% nifedipine-POE.

염기성으로 POE에 대한 안정화 효과가 있어서 그에 따라 POE의 가수분해 속도가 가속화되지 않고 오히려 감소하게 되고 약물의 방출 속도도 느려진 것으로 생각된다.

염기성 첨가제로 선택한 DEA($pK_a=8.88$, water solubility; 1 g/ml)의 봉입량에 따른 방출 양상에서 약물의 방출 속도는 DEA의 첨가에 의해 감소하였다(Figure 2). 이는 DEA의 첨가에 따라 고분자 주위 환경의 pH가 증가함에 따라 POE의 가수분해 속도가 감소한 것이다. 이는 DEA를 첨가하였을 때와 첨가하지 않았을 때의 POE의 분해 속도의 비교로 확실히 알 수 있다(Figure 3). 그러나 DEA의 농도가 1, 2, 3%로 증가함에 따라 약물 방출 속도가 감소하였으나 3, 4, 5%로 증가할 때는 약물 방출 속도가 다시 증가하였다. 이것으로 보아 POE내의 니페디핀의 방출을 DEA로 조절할 때는 가장 적절한 농도가 존재한다는 것을 알 수 있었다.

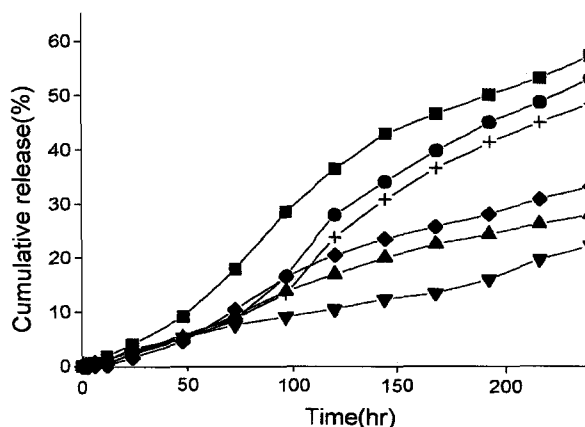


Figure 2—Release of 5% nifedipine from POE containing varying amounts of basic excipient, diethanolamine(DEA) in phosphate buffer pH 7.4 at 37°C(n=3). key : ■ ; 0% DEA, ● ; 1% DEA, ▲ ; 2% DEA, ▼ ; 3% DEA, ◆ ; 4% DEA, + ; 5% DEA.

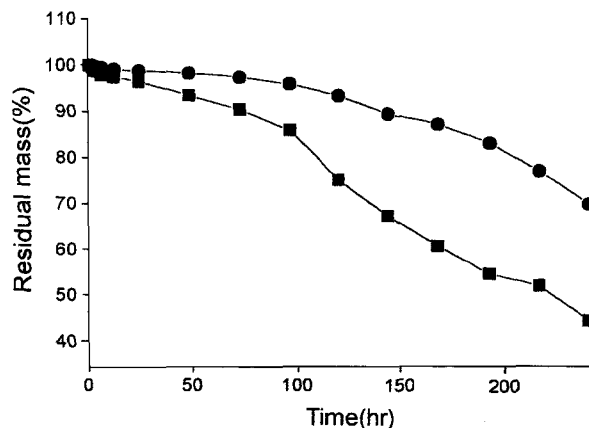


Figure 3—Influence of the basic excipient, diethanolamine(DEA) on the degradation of POE loaded 5% nifedipine in phosphate buffer pH 7.4 at 37°C(n=3). key : ■ ; 0% DEA, ● ; 3% DEA.

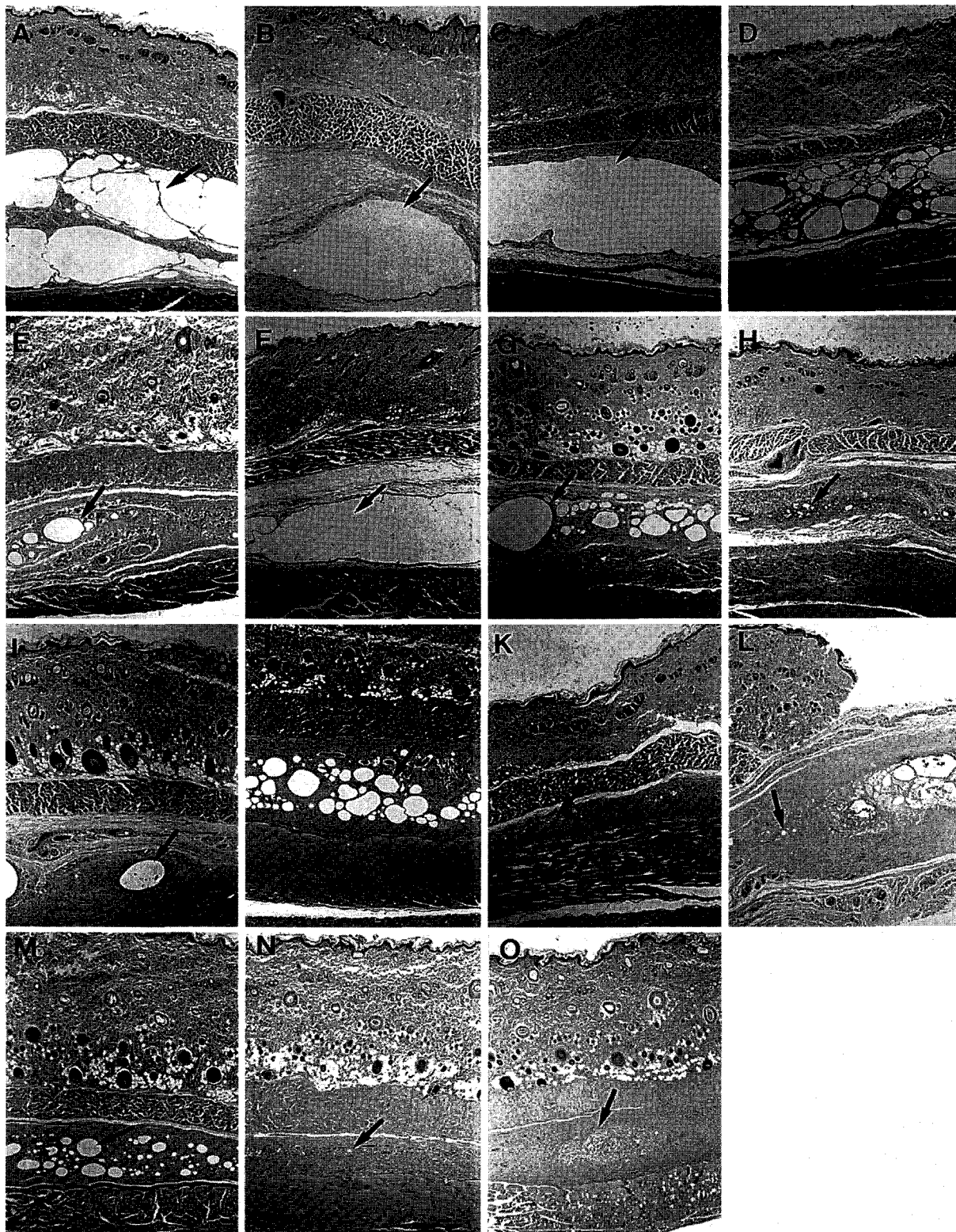


Figure 4—Subcutaneous implants sites in rats(A~F).

A ; control at 1st day, B ; nfdp-POE at 1st day, C ; nfdp-DEA-POE at 1st day, D ; control at 3rd day, E ; nfdp-POE at 3rd day, F ; nfdp-DEA-POE at 3rd day, G ; control at 7th day, H ; nfdp-POE at 7th day, I ; nfdp-DEA-POE at 7th day, J ; control at 14th day, K ; nfdp-POE at 14th day, L ; nfdp-DEA-POE at 14th day, M ; control at 21st day, N ; nfdp-POE at 21st day, O ; nfdp-DEA-POE at 21st day. Arrows, implantation sites.

생체적합성

대조물질로 사용한 sesame oil과 nfdp-POE, nfdp-DEA-POE를 이식하고 일정시간 간격으로 이식 부위의 조직을 관찰하여 생체적합성을 평가하였다(Figure 4).

제 1일 대조군에서는 투여한 sesame oil이 분산된 입자형태를 보이고 주변에 급성염증세포(호중구)의 침윤이 보이며 투여물질 주변에 수종성 변화를 보이고 있다. nfdp-POE 투여군은 급성염증세포(호중구)의 침윤이 이식제제 주변에 산만하게 관찰되고 수종성 변화가 관찰된다. 투여한 이식제제가 분산되지 않고 하나의 커다란 덩어리를 이루고 있다. nfdp-DEA-POE 투여군에서는 급성염증세포(호중구)가 많이 관찰되고 혈관의 충혈변화를 보이며 수종성 변화가 관찰되었다.

제 3일 대조군에서는 혈관의 충혈반응과 호중구의 출현 및 소수 대식세포의 출현이 관찰되었다. nfdp-POE 투여군에서도 염증세포의 침윤이 관찰되었고 이는 대조군보다 정도가 심한 양상을 보이는 것이지만 이식제제는 어느 정도 흡수되었다. nfdp-DEA-POE 투여군에서는 이식제제 주변으로 염증세포가 분산된 것으로 나타났다.

제 7일 대조군에서는 염증반응이 3일째에 비하여 감소하는 경향을 보이고 일부 섬유세포들이 출현하여 혈관재생의 변화가 뚜렷하였다. nfdp-DEA-POE 투여군에서는 이식제제가 상당히 흡수되었고 흡수된 주변에는 염증세포의 침윤이 전반적으로 관찰되었다. 또한 nfdp-DEA-POE 투여군에서는 다양한 염증세포가 많이 침윤되어 있고 혈관신생과 수종성 변화를 보였다.

제 14일 대조군에서는 급성염증세포가 거의 관찰되지 않고 sesame oil은 조금 흡수되었으며 소수의 대식세포의 출현이 관찰되었다. nfdp-POE 투여군에서는 염증세포의 침윤이 국소적으로 보이며 염증세포의 종류로 림프구, 대식세포, foreign body giant cell 등이 관찰되었다. nfdp-DEA-POE에서는 이식제제가 많이 흡수되었으나 염증반응이 왕성하며 이식한 중앙부위에는 괴사와 giant cell이 보이는 육아종성 염증이 관찰되었다.

제 21일 대조군은 국소적으로는 염증세포가 있고 대식세포와 foreign body giant cell이 관찰되었으며, nfdp-POE 투여군은 이식제제가 많이 흡수되었으나 염증반응이 심하고 일부 giant cell도 관찰되었다. nfdp-DEA-POE도 염증반응이 관찰되며 조직의 괴사도 보였다.

이상에서 볼 때, 대조물질인 sesame oil에 비해 nfdp-POE 이식제제가 주변조직의 염증반응은 강하였으나 생체내에서의 분해속도가 빠르고 정상조직으로 빠르게 치유되는 과정을 보였다. DEA가 첨가된 경우는 14일, 21일째 이식 부위에 fibrous encapsulation이 나타났는데 이것은 DEA의 첨

가로 인한 조직자극 때문인 것으로 생각된다. 그러므로 POE를 이용한 니페디핀의 이식제제는 랫트에 대하여 생체적합성이 있다고 보는데 니페디핀의 이식제제에 DEA를 첨가하고자 할 때에는 조직적합성 개선에 대한 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 생각되었다.

약물동력학적 평가

니페디핀을 봉입한 POE 이식제를 토끼에 이식했을 때의 니페디핀의 혈중농도를 Figure 5에 나타내었다. 적어도 360 시간동안 니페디핀의 혈중농도가 유효혈중농도인 15 ng/ml 이상으로 유지되었다. nfdp-POE와 nfdp-DEA-POE 이식제로부터의 약물방출을 비교해 보면 DEA의 첨가여부에 따라서 최고혈중농도 도달시간에 차이가 있을 수 있다. 이것은 *in vitro* 방출실험에서도 보았듯이 DEA가 첨가된 이식제는 첨가하지 않은 이식제에 비해 약물방출이 지연되므로, 그만큼 최고혈중농도에 도달하는데 걸리는 시간이 더 길어지기 때문이다. 그러나, *in vitro*에서는 볼 수 없었던 초기 burst effect가 나타났는데, 이는 표면적을 일정하게 유지시킨 *in vitro* 방출실험과는 달리, 이식할 때 상온보다 체내 온도가 더 높아지므로 고분자의 점도가 감소하여 제제가 피하에 넓게 분포되어 표면적이 증가하기 때문인 것으로 추정된다. DEA가 첨가된 이식제에서는 초기 burst가 약간은 감소되었지만 이 초기 burst에 대해서는 더 연구가 진행되어야 할 것이며 서방성 이식제제로 응용하기 위해서는 이러한 초기 burst를 반드시 개선하여야 한다.

토끼의 약물혈중농도를 분석하여 얻은 약물동력학적 파라미터를 Table I에 정리하였다. $t_{1/2}$ 와 MRT 값에서 nfdp-DEA-POE가 nfdp-POE보다 더 크게 나타났으며, 그 외의

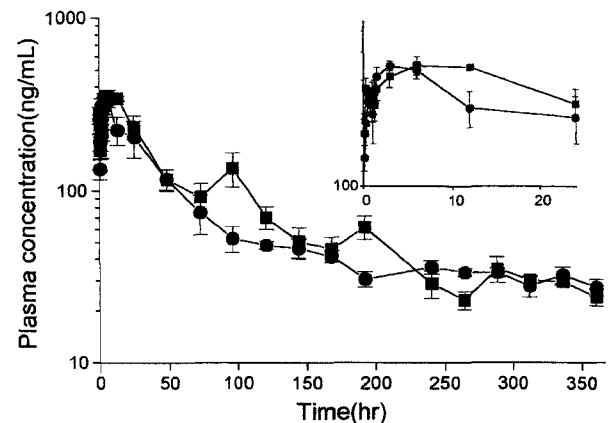


Figure 5—Plasma concentration of 5% nifedipine(nfdp-POE), 5% nifedipine containing 3% diethanolamine(nfdp-DEA-POE) after the s.c. implantation of POE implants in rabbits(n=4). The insert shows absorption phase. key : ■ ; nfdp-POE, ● ; nfdp-DEA-POE.

Table I—Pharmacokinetic parameters of nifedipine following implantation of 5% nifedipine loaded POE(nfdp-POE), 5% nifedipine with 3% diethanolamine loaded POE(nfdp-DEA-POE) in rabbits(n=4)

Pharmacokinetic parameters	Mean value \pm s.e. ^a	
	nfdp-POE	nfdp-DEA-POE
$t_{1/2}$ (hr)	104.97 \pm 1.78	125.57 \pm 8.75* ¹
AUC (ng-hr/ml)	31936.91 \pm 2789.91	28340.89 \pm 1190.16
MRT (hr)	150.21 \pm 4.49	189.83 \pm 22.60* ²

^a standard error of the means

*¹ significance level (prob>t) : 0.060

*² significance level (prob>t) : 0.136

값은 유의적인 차이는 없었으나 약간씩 향상된 경향이 있었다. DEA의 첨가로 인해 고분자의 분해속도를 조절함으로써 약물의 방출 속도가 조절되므로 체내에서 약물유지시간을 변화시켜 원하는 lifetime을 갖는 제제를 개발할 수 있음을 알 수 있었다.

결 론

염기성 약물인 니페디핀의 봉입양이 증가하면 POE의 가수분해 속도가 감소하고 따라서 약물의 방출 속도가 감소하였으며, 염기성 DEA를 첨가했을 때도 마찬가지로 POE로부터 약물 방출 속도가 감소하였는데 첨가된 양에 따라 그 감소된 정도가 달랐고 특히 DEA가 3% 농도로 첨가되었을 때 가장 감소하였다. 흰쥐에 대한 니페디핀을 봉입한 POE 이식제제의 생체적합성 시험 결과, 대조물질에 비해 이식제 주변조직의 염증반응이 강하였으나 정상조직으로 빠르게 치유되는 과정을 보였다. 이것은 POE의 빠른 분해때문인데, 생체분해성 고분자로 매우 바람직한 현상이다. 그러나 DEA이 첨가된 경우 고분자 주위의 fibrous encapsulation이 일어나 조직 괴사를 유발하였다. 토끼에 대한 약물속도론적 평가에서 적어도 360시간동안 니페디핀의 혈중농도가 15 ng/ml 이상으로 유지되었다. 또한 DEA를 가했을 때 $t_{1/2}$ 와 MRT가 유의적으로 증가하였다. 초기에 burst effect가 나타났는데, 이것은 이식시 상온보다 체내온도가 더 높으므로, 고분자의 점도가 감소하여 제제가 피하에 넓게 분포되어 표면적이 증가하기 때문인 것으로 추정된다. POE의 초기 burst를 개선한다면 서방성 이식제제로 응용이 가능할 것이다.

감사의 말씀

본 연구는 1996년도 한국학술진흥재단 대학부설연구소과

제 연구비에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) A. Merkli, J. Heller, C. Tabatabay and R. Gurny, Synthesis and characterization of a new biodegradable semi-solid poly(ortho ester) for drug delivery systems, *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.*, **4**, 505-516 (1993).
- 2) S.F. Bernatchez, A. Merkli, C. Tabatabay, R. Gurny, O.H. Zhao, J.M. Anderson and J. Heller, Biotolerance of a semisolid hydrophobic biodegradable poly(ortho ester) for controlled drug delivery, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 677-681 (1993).
- 3) Len W. Seymour, Ruth Duncan, Julie Duffy, S.Y. Ng and J. Heller, Poly(ortho ester) matrices for controlled release of the antitumour agent 5-fluorouracil, *J. Control. Rel.*, **31**, 201-206 (1994).
- 4) L.E. Appel, R. Balena, M. Cortese, E. Opas, G. Rodan, G. Seedor and G.M. Zentner, *In vitro* characterization and *in vivo* efficacy of a prostaglandin E₂/poly(ortho ester) implant for bone growth promotion, *J. Control. Rel.*, **26**, 77-85 (1993).
- 5) T.F. Vandamme and J. Heller, Poly(ortho esters) as bioerodible matrices for the controlled delivery of pyrimethamine in hemophrophylaxis of malaria, *J. Control. Rel.*, **36**, 209-213 (1995).
- 6) A. Merkli, J. Heller, C. Tabatabay and R. Gurny, The use of acidic and basic excipients in the release of 5-fluorouracil and mitomycin C from a semi-solid bioerodible poly(ortho ester), *J. Control. Rel.*, **33**, 415-421 (1995).
- 7) P. Wuthrich, S.Y. Ng, B.K. Fritzing, K.V. Roskos and J. Heller, Pulsatile and delayed release of lysozyme from ointment-like poly(ortho esters), *J. Control. Rel.*, **21**, 191-200 (1992).
- 8) *Handbook of Clinical Drug Data*, 6th Ed, Drug Intelligence Publications, Inc., Hamilton, IL (1988).
- 9) P.A. Soons, H.C. Schoemaker, A.F. Cohen and D.D. Breimer, Intraindividual variability in nifedipine pharmacokinetics and effects in healthy subjects, *J. Clin. Pharmacol.*, **32**, 324-331 (1992).
- 10) 임상희, Poly(ortho esters)를 이용한 naloxone의 반고형 이식제제의 방출, 생체적합성 및 약물속도론적 연구, 이화여자대학교 대학원 약학과 (1996).
- 11) S.L. Law, W.Y. Lo, F.M. Lin and C.H. Chaing, Dissolution and absorption of nifedipine in polyethylene glycol solid dispersion containing phosphatidylcholine, *Int. J. Pharm.*, **84**, 161-166 (1992).
- 12) Chung Shih, Calculation of hydrolytic rate constants of poly(ortho esters) from molecular weights determined by gel permeation chromatography, *Pharm. Res.*, **12**, 2041-2048 (1995).
- 13) C. Shin, T. Higuchi and K.J. Himmelstein, Drug delivery from catalysed erodible polymeric matrices of poly(ortho ester)s, *Biomaterials*, **5**, 237-240 (1984).