

폴리오르소에스텔을 이용한 나록손의 반고형 이식제제의 방출, 생체적합성 및 약물동력학적 연구

임상희 · 박주애 · 김길수[†]

이화여자대학교 약학대학
(1999년 1월 28일 접수)

Release, Biocompatibility and Pharmacokinetics of Semi-solid Naloxone Implants of Poly(ortho ester)

Sang-Hee Lim, Joo-Ae Park and Kil-Soo Kim[†]

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea
(Received January 28, 1999)

ABSTRACT—Semi-solid poly(ortho esters) (POE) were prepared to provide bioerodible carriers for sustained drug delivery systems of naloxone (NLX) in the treatment of narcotic addiction. As the POE have 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 structure of the polymer was confirmed by IR. The *in vitro* release of the drug from POE was studied. The release rate of NLX decreased with increasing intrinsic viscosities of the polymer. *In vivo* biocompatibility studies were carried out in rats with NLX loaded POE. Histopathological analysis showed that NLX implants are well-tolerated by rats when used subcutaneously. Pharmacokinetic studies of POE-NLX implants of two different viscosities were carried out in rabbits. In all cases, plasma concentrations of NLX were maintained over 1 ng/ml for at least 168 hours, but initial burst effect was observed. Mean residence time(MRT) was found to depend on the viscosity of the polymer.

Keywords—Poly(ortho ester), Naloxone, Semi-solid implant, Biocompatibility, Pharmacokinetics

나록손은 테바인으로부터 유도된 반합성 마약길항제로서, 중추신경계의 마약 수용기에 대한 상경적인 길항작용을 통해 약효를 발휘한다.¹⁾ 이 약물은 내성이나 신체적 또는 심리적 의존성을 일으키지 않고 강력한 길항효과를 가진다.¹⁾ 그러나, 체내 반감기가 짧아서(60-90분)¹⁾ 투여 간격이 짧고, 경구투여 시에 빠르게 불활성화되기 때문에 원하는 길항효과를 얻기 위해서는 과량을 복용해야만 하는 단점이 있으며, 이로 인한 환자들의 복약불이행으로 치료에 어려움이 있다. 따라서 마약 중독 치료 시에 나록손을 효과적으로 사용하기 위해서는 나록손의 조절방출제제의 개발이 필요하다.

마약길항제의 서방성 이식제는 피하에 이식하여 일정시간 동안 약물이 체내에서 계속 작용하게 함으로써, 환자 스스로 약물 복용을 중단하거나 오용 또는 남용할 수 없도록 하려는 데에 그 목적이 있다. 주로 사용된 생분해성 고분자로는 poly(lactic acid),²⁾ lactic/glycolic acid copolymer,^{3,4)} poly(α -amino acids),⁵⁾ poly(ϵ -caprolactone),⁶⁾ poly(ortho esters),⁷⁾

polyphosphazenes,^{8,9)} polyanhydride¹⁰⁾ 등이 있다.

Poly(ortho esters)(POE)도 생분해성 고분자의 일종으로, 특히 최근 소수성 반고형 POE가 합성되었다. 이 고분자는 주쇄가 매우 유동적으로 연결되어 있고 유리전이온도가 상당히 낮기 때문에 상온에서 점성이 있는 반고형이므로 외과적 수술 없이 주사를 통해서 제제를 이식할 수 있어서 수술에 의한 여러 부작용과 불편함을 피할 수 있다. 또한 용매를 사용하지 않고 단순하게 물리적 혼합만으로 고체 약물을 고분자 내로 봉입시킬 수 있기 때문에 매우 간편하며, 특히 펩티드와 같이 용매에 불안정하거나 가운시 분해되는 약물의 수송체로서 상당히 주목되고 있다.^{11,12)} POE는 분해시 산 촉매 작용을 받으므로 산 또는 염기를 사용하여 약물방출속도의 조절이 가능하며, 고분자의 분자량이나 알킬치환기를 변화시키면 그 분해속도가 달라진다고 보고되었다.¹¹⁾ 현재, 반고형 POE를 이용하여 녹내장 수술 후의 치료에 5-FU를 효과적으로 국소적용시키려는 연구가 Merkli 등^{13,14)}에 의해 진행되고 있으며, 리소질을 이용하여 단백질의 수송체로서의 유용성이 검토되고 있다.¹²⁾

이에 본 연구에서는 생분해성이고, 생체적합성이 있으며,

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

주사로 이식할 수 있는 나록손의 서방성 이식제를 개발하기 위하여, 반고형 POE를 고분자 매트릭스로 한 나록손의 이식제를 만들고, 나록손의 *in vitro* 방출, 나록손을 봉입한 제제의 생체적합성 및 약물동력학적 평가를 통해 마약중독치료를 위한 제제로 응용가능성을 검토하고자 하였다.

실험방법

재료

모델 약물인 염산 나록손은 삼진제약으로부터 얻었고, 고분자 합성 재료인 1,2,6-hexanetriol과 trimethyl orthoacetate는 Aldrich Chemical Co.로부터 구입하였다. 생체적합성 시험의 대조물질인 참기름은 Sigma Chemical Co.로부터 구입하였다. 기타 용매류와 염류는 HPLC 등급, 특급 또는 일급을 사용하였다.

실험 동물

생체적합성 실험에는 200~300 g의 Sprague-Dawley계 흰쥐(삼육실험동물)를 사용하였다. 온도 $23 \pm 5^\circ\text{C}$, 습도 $65 \pm 5\%$, 12시간 명암 사이클의 사육장에서 1주일 이상 동일한 사료(Purina Korea)와 수돗물을 자유로이 섭취할 수 있도록 하였다. 약물동력학적 평가에는 2.0 ± 0.5 kg의 토끼를 사용하였다. 흰쥐의 경우와 같은 조건으로 사육하여 순화시켰다.

Poly(ortho esters)의 합성 및 정제

반고형 poly(ortho esters)는 Merkli 등¹³⁾의 방법을 변형하여 합성하였다. 간단하게, 다음과 같이 조작하였다. 500 mL 삼구 둥근플라스크를 spinning band 칼럼에 연결시킨 후 장치 내부를 질소 가스로 치환시켰다. Trimethyl orthoacetate 18.022 g(150 mmol)과 1,2,6-hexanetriol 20.127 g(150 mmol)을 넣고 용매와 촉매로서 시클로헥산 200 mL와 파라톨루엔설폰산 20 mg을 넣은 후 자석교반기로 강하게 교반하면서 120°C 를 유지시키면, 처음 3시간 동안 메탄올-시클로헥산 공용혼합물이 54°C 에서 빠르게 증류되었다. 증류 속도가 느려지면서 칼럼의 증기 유출부의 온도가 54°C 보다 높아지기 시작하면, 비점인 81°C 에 도달한 후, 가열 시간을 조절하여 여러 분자량의 고분자를 합성하였다. 이 혼합액을 상온으로 식힌 후 트리에틸아민 10적을 가하여 산 촉매를 중화시키고, 고분자를 안정화시켰다. 과량의 용매를 가만히 따라낸 후 40°C 진공 하에서 건조하였다. 합성된 고분자를 정제하기 위해 건조된 고분자를 40 mL의 테트라히드로푸란에 용해시킨 후 10적의 트리에틸아민을 포함하는 500 mL의 메탄올에 부어서 침전시켰다. 이때 단량체와 올리고머는 침전되지 않는다. 용매를 제

거한 후 40°C 진공 하에서 다시 건조시켜서 점착성이 있는 반고형의 고분자를 얻었으며, 4°C 의 실리카겔 데시케이터에서 보관하였다. 고분자의 합성을 확인하기 위하여 IR 스펙트럼(IR spectrophotometer, Perkin-Elmer 1420)을 측정하였다.

합성된 고분자의 물리화학적 성질의 확인을 위하여 GPC(Waters, 510 pump, Styragel® HR 5E, HR 4E, HR 2 column, R 401 differential refractometer)로 polystyrene monodispersed standard(Sigma Chemical Co.)를 표준품으로 하여 분자량을 측정하였고 Ostwald-Cannon-Fenske 점도계를 사용하여 고분자의 극한점도를 측정하였다. 고분자의 유리전이온도(T_g)를 측정하기 위하여 시차주사열량계(Dupont 2100)를 사용하여 DSC thermogram을 얻었다.

고분자에의 약물 봉입 및 약물 방출 시험

나록손 60 mg을 아세톤에 완전히 녹인 후 1.94 g의 POE를 넣고 균질하게 혼합시켜서 그 용액을 40°C 진공 건조기에서 24시간동안 건조시켰다. 지름 9 mm, 높이 4 mm의 원형 틀에 약물이 함유된 POE 200 mg을 넣고 이 틀을 80 mL 바이알 바닥에 고정시킨 후, NaN_3 를 0.03% 포함하는 0.1 M 인산완충액(pH 7.4) 50 mL를 부어 shaking water bath(Chang-Shin Co.)에서 37°C , 30 rpm를 유지하였다. 일정시간 간격으로 검액 100 μL 씩을 취하여 자외선분광광도계(Beckman Instruments, Ins. DU-65)로 280 nm에서의 흡광도를 측정하였다. 나록손 표준용액으로 검량선을 작성하여 방출된 나록손의 양을 계산하였다. 이때 사용된 검량선은 $Y=12.687X-0.593$ (X: 흡광도, Y: 농도)였고 상관계수(γ)는 0.9998였다.

Poly(ortho esters) 이식제의 생체적합성 시험

이식에 사용한 이식제는 방출실험과 같은 방법으로 3% 나록손을 함유한 POE 이식제를 무균적으로 제조한 후 254 nm의 자외선을 조사하여 보관하면서 사용하였다. 대조물질로 사용하기 위하여 순수한 참기름을 자비법으로 멸균하였다.

흰쥐를 에틸로 마취한 후 대조물질과 시료를 각각 0.3 mL씩 등 부위의 왼쪽과 오른쪽에 피하주사하였다. 이때, 시료는 16게이지 및 18게이지 바늘을 사용하여 주사하였다. 이식한 날로부터 1, 3, 7, 14 및 21일째 되는 날 이식부위를 떼어내서 생리식염인산완충용액의 10% 포르말린 용액으로 고정시킨 후 에탄올의 농도를 높여가며 탈수시키고 키실렌을 침투시켜 파라핀에 봉매한 후 4 μm 로 절편화하였다. 헤마톡실린-에오신 염색을 하거나 매송 트리크롬으로 염색하여 광학현미경으로 이식부위에 유주된 염증세포들의 종류와 정도, 충혈,

육아조직 형성과 이들 대식 세포의 출현, 섬유성 캡슐화의 정도 등을 관찰하였다.

Poly(ortho esters) 이식제의 약물동력학적 시험

각 군당 토끼 4마리씩으로 하여 극한점도가 다른 두 가지의 고분자를 각 군에 이식하였다. 이식 하루 전날 토끼의 등 부위를 제모하였다. 2% 리도카인주사액으로 이식부위를 침윤 마취시키고 베타딘 소독액으로 소독한 후, 16계이지 및 18계이지 바늘을 사용하여 3% 나록손을 함유한 POE 이식제를 0.3 g/kg(나록손에 대해 9 mg/kg)의 용량으로 토끼의 등 부위 피하에 주입하였다. 이식후 일정 시간에 토끼의 귀정맥에서 채혈하고 즉시 3000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈장을 분리하였다.

혈장중의 나록손 농도는 Moon 등⁹⁾의 방법으로 정량하였다. 1.5 ml 튜브에 혈장 200 µl과 250 µl의 1 M 탄산나트륨 완충용액(1M 수산화나트륨을 사용하여 pH 9.1로 맞춘 것)을 넣고 혼화하였다. 내부표준액으로 염산 나트렉손(100 ng/ml) 30 µl를 넣고 클로로포름 : 2-프로판올(9 : 1) 혼합액 1 ml를 넣어서 30초간 진탕하였다. 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 수층을 제거하고 일정량(500 µl)의 유기층을 다른 튜브에 취하였다. 유기층을 질소 가스로 상온에서 완전히 증발시킨 후 이동상 40 µl에 용해시켰다. 이 액 20 µl를 HPLC에 주입하였다.

HPLC(pump: Waters 510 HPLC pump, integrator: Waters 745B Data Module)를 사용하였으며, 컬럼으로는 µ-Bondapak C₁₈(10 µm, 3.9 mm×30 cm, Waters)을, 이동상으로는 0.04 M KH₂PO₄와 아세트니트릴의 혼합액(88 : 12)에 1-pentane-sulfonic acid-Na(0.871 g/l)을 첨가한 액을 사용하여 1.0 ml/min의 유속으로 분리하였다. 검출기로는 전기화학검출기(ESA coulochem II, guard cell: Model 5020, analytical cell : Model 5011)를 사용하였다. E₁(clean-up cell)은 250 mV, E₂ (detection cell)는 450 mV의 전위로 행하였으며, guard cell의 전위는 700 mV로 고정하였다. 이와 같은 조건으로 분석하였을 때, 내부표준물질에 대한 나록손의 피크 높이의 비율은 1~100 ng/ml의 농도 범위에서 직선성이 성립하였고, 그 검량선은 Y=18.433X-0.036(X: 피크 높이의 비율, Y: 농도)이었으며 상관계수(γ)는 0.995이었다.

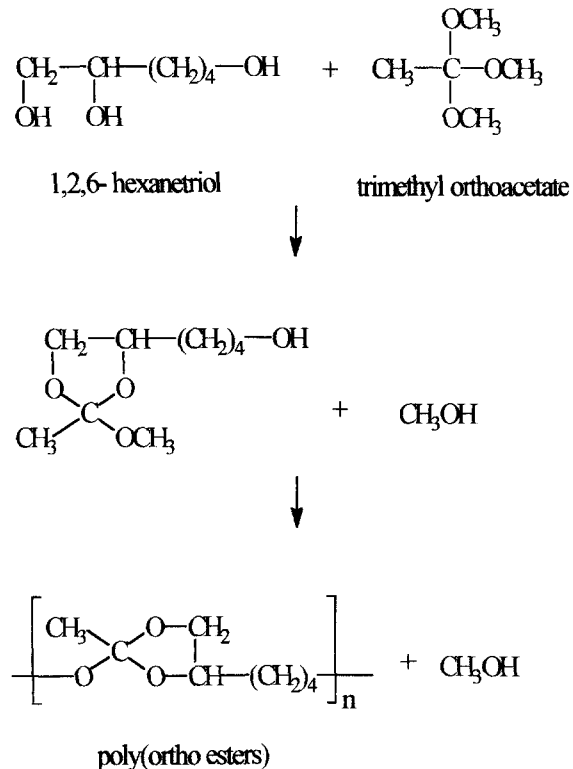
토끼에서의 나록손 혈장중농도로부터 personal computer용 약물동력학적 파라미터 계산 프로그램(서울대학교)를 사용하여 약물동력학적 파라미터를 계산하였다. 나록손을 피하 이식한 후 얻은 나록손의 혈장중농도-시간 곡선을 그리고 혈장중농도-시간 곡선하면적(AUC), 최종상의 반감기(t_{1/2}) 및 평균 체류 시간(MRT) 등을 구하였다.

결과 및 고찰

Poly(ortho esters)의 합성, 확인 및 물리적 성질

POE는 triol과 alkyl orthoacetate와의 transesterification반응으로 합성되는데(Scheme 1), 이때 사용되는 triol의 조건은 두개의 수산기는 vicinal로 위치해야 하고 나머지 한개의 수산기는 다른 두개의 vicinal 수산기와 적어도 세개의 methylene기를 사이에 두고 떨어져 있어야 한다. 이것은 초기 반응에서 vicinal 수산기만 반응에 참여하고 나머지 한개는 참여하지 않게 하기 위한 것이다. 중합되는 기전은 두 단계로 나뉘는데, 초기 단계에서 두 vicinal 수산기가 alkyl orthoacetate와 transesterification되어 중간체를 생성한다. 이때 ortho ester 결합의 alkoxy group은 쉽게 치환되기 때문에, 이 중간체는 분리가 되지 않으며 계속된 두번째 반응으로 자가촉합반응을 통해서 높은 분자량을 갖는 고분자가 합성된다. 만약 반응시간을 늘리게 되면 두번째 단계의 반응이 촉진되어 고분자 주쇄가 더 길어지게 되므로, 보다 높은 분자량의 고분자를 합성할 수 있다.

합성된 고분자는 투명하고 점착성이 있는 반고형 상태로, 메칠렌클로라이드, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드, 아세톤에 용해하고 알콜과 물에 불용인 소수성 고분자



Scheme 1—Synthesis of the semi-solid poly(ortho esters).

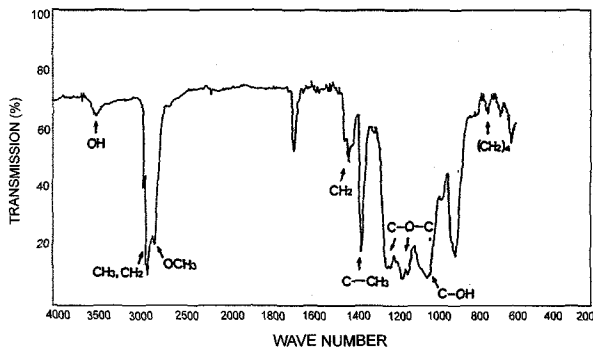


Figure 1-IR absorption spectrum of the semi-solid poly(ortho ester).

Table I- Physicochemical Characterization of The Various Poly(ortho esters) Synthesized

Sample	M _w	M _n	Poly-dispersity (M _w /M _n)	Intrinsic viscosity (ml/g)	T _g (°C)
Polymer 1	63128	14746	4.281113	17.1475	-26.32
Polymer 2	23637	12334	1.916369	11.4841	-38.55
Polymer 3	15707	8912	1.762346	10.9981	-40.32
Polymer 4	7368	3164	2.328457	9.2683	-47.02

M_w: Weight-average molecular weight

M_n: Number-average molecular weight

였다.

IR 스펙트럼으로 POE의 구조를 확인하고 고분자의 특징적인 피크를 표시하였다(Figure 1). 1750 cm⁻¹에서 나타난 작은 피크는 카르보닐기에서 특징적으로 나타나는 IR 흡수 밴드로, 이것은 IR측정시 완전한 무수상태에서 분석이 매우 어렵기 때문에 약간의 가수분해가 일어나서 그 분해산물이 흡수로 나타난 것으로 생각되었다.

합성된 고분자의 분자량과 극한점도, 유리전이온도(T_g)의 측정결과는 Table I에 요약하였다. T_g와 점도는 고분자의 분자량에 영향을 받는다. T_g는 분자내 결합력과 주쇄의 경도에 관련이 깊은데, POE와 같이 낮은 T_g를 갖는 고분자는 고분자 주쇄가 결합 주위로 자유롭게 회전할 수 있기 때문에 유동성이 높고 점성을 갖는다. DSC로 측정한 POE의 T_g는 -50~-20°C의 범위로, 분자량이 클수록 더 높은 T_g를 갖는다. 점도도 고분자의 분자량이 증가함에 따라 증가하였으므로 고분자의 분자량을 조절함으로써 POE의 점성도 조절할 수 있으며, 따라서 원하는 정도의 점성을 갖는 고분자를 합성할 수 있을 것으로 생각된다.

반고형 poly(ortho esters) 이식제로부터의 약물의 방출

생분해성 고분자 매트릭스로부터의 약물의 방출은 두가지 기전으로 일어나는데 약물의 확산에 의한 방출과 고분자의

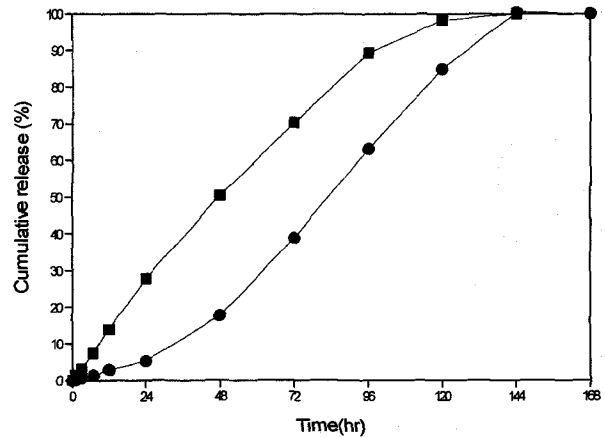


Figure 2-Release of NLX(3%) from POE with intrinsic viscosity of 5.21(-■-) and 8.19(-●-) in phosphate buffer pH 7.4 at 37°C(n=3).

분해에 의한 약물의 방출이다. 약물의 확산의 경우, 고분자 매트릭스와 용출 용매간의 분배계수에 의한 효과도 있지만, 고분자 내로 침투한 수분에 의해 약물이 용해되어 외부로 확산되는 경우가 더 큰 영향을 미친다. 또한 고분자의 분해 기전이 가수분해인 경우 분해속도가 수분의 침투 속도에 의존하게 되므로 제제 내로의 수분 투과도의 정도가 고분자로부터의 약물의 방출에 큰 영향을 미친다고 할 수 있다. 소수성 고분자의 수분 투과 속도는 고분자 내로 수분의 침투를 촉진하는 힘과 그것을 저지하는 점성력의 균형에 의해 결정되는데, 점도가 낮을 때에는 고분자 주쇄의 유동성이 커져서 수분이 빨리 침투하므로 초기에 빠른 분해가 일어난다. 그러므로 고분자로부터 약물의 방출 속도가 점도의 영향을 받게된다. POE의 점도에 따른 나록손의 용출 양상에서 점도가 높은 POE에서는 고분자 내로의 수분의 침투가 지연되므로 약물의 초기 방출이 지연되는 것으로 나타났다(Figure 2).

생체적합성

이식한 날로부터 일정시간 간격으로 이식부위의 조직을 관찰하였다. Figure 3에 조직의 현미경 사진들을 수록하였으며 이에 대한 조직학적 판정은 다음과 같다.

1일 : 대조군에서는 약하게 혈관충혈이 관찰되며, 이식물질 주위의 조직을 둘러싸고 염증세포가 분포하고 있었다. 호중구가 주로 관찰되며 임파구도 보였다. POE-나록손 이식제의 주위에도 혈관충혈이 관찰되며 염증반응의 정도는 대조군과 차이가 거의 없거나 더 약하였다.

3일 : 대조군과 이식제 투여군 모두 제 1일 보다 더 진행된 염증반응과 충혈이 관찰되었으며, 4번의 반복실험 중 각각 한 예에서 국소적으로 염증반응이 강하게 나타났다. 그러

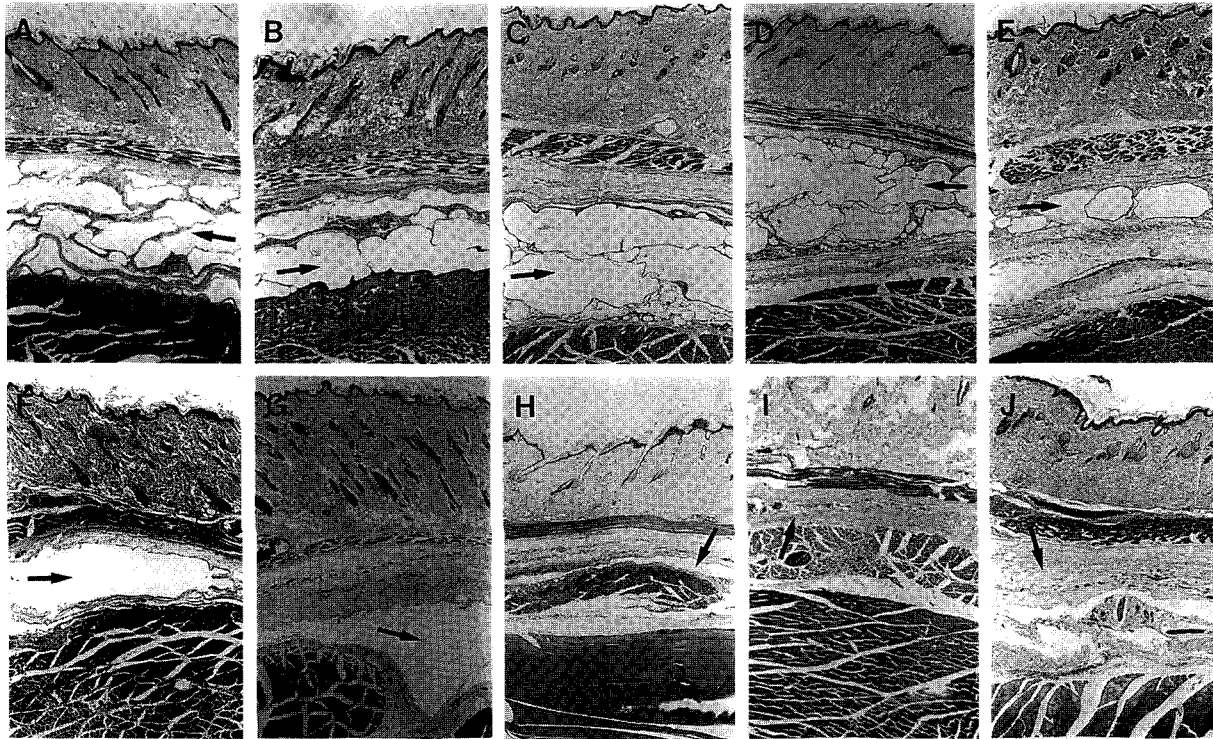


Figure 3 – Subcutaneous implant sites in rats : A ; control at 1st day, B ; 3rd day, C ; 7th day, D ; 14th day, E ; 21st day, F ; NLX implant at 1 day, G ; 3rd day, H ; 7th day, I ; 14th day, J ; 21st day, Arrows ; implantation site.

나 대조군과 비교하여, 이식제 부위의 염증반응이 약하고 더 국소적이었다.

7일 : 대조물질 부위에 육아조직이 형성되며 기질화가 일어나 조직이 두터워졌다. 염증반응은 거의 없었고 약하게 지속된 예도 있었다. 이식제의 주위에는 국소적으로 약한 염증반응이 남아 있었고, 한 예에서 근육층에 염증세포가 관찰되었다. 그러나 전반적으로 조직이 치유되고 있음을 알 수 있었다.

14일 : 대조물질 부위 조직은 육아조직으로 대체되어 기질화되었으며, 이것은 조직이 회복단계에 있음을 의미한다. 이식제 주위의 조직도 약간의 국소염증만이 남아있으며 회복되는 과정을 보여주었다.

21일 : 대조물질과 이식제 부위에 모두 염증반응은 거의 관찰되지 않았으며 정상조직으로 회복되었음을 알 수 있었다. 그외 다른 특이한 반응은 보이지 않았다.

전체적으로 대조물질과 POE 이식제 모두 주변조직의 염증반응이 약하였고, 정상조직으로 빠르게 치유되는 과정을 보였다. 그리고 대조물질에 비해서 POE 이식제가 염증반응이 더 약하고 국소적이었다. 이식제에서 전형적으로 나타나는 고분자 주위의 섬유성 캡슐화는 일어나지 않았다. 이것은 POE가 빠르게 분해되기 때문인데, 생체분해성 고분자로서 매우 바람직한 현상이다. 즉, 조직의 섬유증이 문제가 되는 경우에

는 약물의 방출기간과 고분자의 분해기간이 거의 일치하여 조직 내에 고분자가 오래 잔류하는 것을 막아야 하므로, POE와 같이 빠르게 분해되는 고분자가 적당하다. 그밖에 이식부위의 괴사, 괴저, 변성 등 비가역적인 반응은 일어나지 않았다. 이상의 결과로써 POE를 이용한 나록손의 이식제제는 흰쥐에 대해 생체적합성이 있다고 사료되었다.

약물동력학적 평가

나록손을 봉입한 POE 이식제를 토끼에 이식했을 때의 나록손의 혈장중농도를 Figure 4에 나타내었다. 적어도 168시간동안 나록손의 혈장중농도가 1 ng/ml 이상으로 유지되었다. 두가지 점도의 POE로부터의 약물방출을 비교해 보면, 고분자의 점도에 따라서 최고혈장중농도 도달 시간(T_{max})이 차이가 남을 알 수 있다. 이것은 *in vitro* 방출실험에서도 보았듯이 고점도의 고분자로부터는 저점도의 고분자에 비해 초기의 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 때문

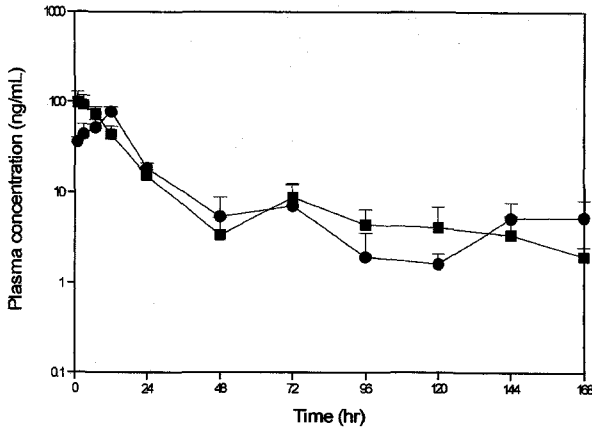


Figure 4—Plasma concentration of NLX after the s.c. implantation of POE-NLX implants in rabbits (n=4). Key : -■- ; intrinsic viscosity 5.21, -●- ; intrinsic viscosity 8.19.

Table II—Pharmacokinetic Parameters of NLX Following Implantation of POE-NLX Implant in Rabbits(n=4)

Pharmacokinetic parameter	Mean value ± S.E. ^a	
	[η]=5.21	[η]=8.19
t _{1/2} (hr)	39.502 ± 14.929	38.656 ± 6.563
AUC (ng · hr/ml)	1970.232 ± 516.400	2018.667 ± 231.909
MRT (hr)	49.912 ± 25.231	78.014 ± 29.681*

^aStandard error of the means

*Significantly different at significance level p<0.05

인 것으로 추정된다. 온도에 따른 POE의 점도를 측정할 결과¹⁴⁾를 보면, 실온에서의 점도가 15.33 kPa인 경우, 37°C가 되면 3.10 kPa로 급격히 점도가 떨어진다. 초기 burst에 대해서는 더 연구가 진행되어야 하겠으며 서방성 이식제제로 응용하기 위해서는 이러한 초기 burst의 개선이 필요하다.

이식제를 토끼에 투여한 후의 혈장중 약물농도를 분석하여 얻은 약물동력학적 파라미터를 Table II에 정리하였다. MRT 값에서 고점도의 POE가 저점도의 POE 보다 더 크게 나타났으며, 그 외의 값은 두가지 고분자가 유의적인 차이를 보이지 않았다. 고분자의 점도를 조절함으로써, 더 직접적으로는 고분자의 분자량을 조절함으로써 체내에서 약물유지시간을 조절하여 원하는 약효 유지 시간을 갖는 제제를 개발할 수 있음을 알 수 있었다.

결 론

1. Poly(ortho esters)를 합성하여 IR 스펙트럼으로 구조를 확인하고 분자량, 점도, T_g 등의 고분자의 물리화학적 성질을 규명하였다. 반응 시간에 따라 점도가 다른 고분자가 합성되

었고 POE-나록손 이식제를 제조하였을 때 높은 점도의 고분자를 사용한 이식제에서 방출이 더 지연되었다.

2. 흰쥐에 대한 POE-나록손 이식제제의 생체적합성 시험 결과, 대조물질에 비해 POE-나록손 이식제제가 주변조직의 염증반응이 약하였고 국소적이었다. 또한 빠르게 정상조직으로 치유되는 과정을 보였으며, 고분자주위의 섬유성 캡슐화는 일어나지 않았다. 이것은 POE의 빠른 분해 때문인데, 생체 분해성고분자로 매우 바람직한 현상이다.

3. 토끼에 대한 약물동력학적 실험에서 적어도 168시간동안 나록손의 혈중농도가 1 ng/ml 이상으로 유지되었다. 또한 고분자의 점도에 따라서 초기 혈중농도가 달라졌으며, 점도가 큰 고분자가 작은 것보다 더 큰 MRT값을 보였다. 초기에 burst 현상이 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 한국과학재단의 핵심전문연구(971-0713-107-2) 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) American Society of Hospital Pharmacists, 94 AHFS Drug Information ASHP, American Hospital Formulary Service, 1335-1344 (1994).
- 2) J.H.R. Woodland, S. Yolles, D.A. Blake, M. Helrich and F.J. Meyer, Long-acting delivery systems for narcotic antagonists I, *J. Med. Chem.*, **18**, 897-901 (1973).
- 3) D.L. Wise, A.D. Schwoppe, S.E. Harrigan, D.A. McCarthy and J.F. Howes, Sustained delivery of a narcotic antagonist from Lactic/Glycolic acid copolymer implants: In *Polymeric Delivery System*, R.J. Kostelnik(Eds.), Gordon and Breach, New York, 75-89 (1978).
- 4) C.N. Chiang, L.E. Hoollister, A. Kishimoto and G. Barnett, Kinetics of a naltrexone sustained release preparation, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **36**, 704-708 (1984).
- 5) D.B. Bennett, X. Li, N.W. Adams, S.W. Kim, C. J. T. Hoes and J. Feijen; Biodegradable polymeric prodrugs of naltrexone, *J. Control. Rel.*, **16**, 43-52 (1991).
- 6) C.G. Pitt, T.A. Marks and A. Schindler, Biodegradable drug delivery systems based on aliphatic polyesters, Application to contraceptives and narcotic antagonists: In *Controlled Release of Bioactive Materials*, R. Gaker (Ed.), Academic Press., pp.19-43 (1980).

- 7) Y.F. Maa and J. Heller, Controlled release of naltrexone pamoate from linear poly(ortho esters), *J. Control. Rel.*, **14**, 21-28 (1990).
- 8) J.A. Park, S.J. Lee, H.K. Kim and K.S. Kim, Controlled release dosage form of narcotic antagonist(I) : synthesis of biodegradable polyphosphazenes and preparation and release characteristics of naloxone implant, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **25**, 109-116 (1995).
- 9) M.R. Moon, J.A. Park, S.J. Lee, H.K. Kim and K.S. Kim, Controlled release dosage form of narcotic antagonist(II) : biocompatibility and pharmacokinetics of naloxone implant, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **25**, 117-123 (1995).
- 10) K.V. Roskos, J.A. Tefft, B.K. Fritzingler and J. Heller, Development of a morphine-triggered naltrexone delivery system, *J. Control. Rel.*, **19**, 145-160 (1992).
- 11) 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).
- 12) P. Wuthrich, S.Y. Ng, B.K. Fritzingler, 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).
- 13) 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).
- 14) A. Merkli, J. Heller, C. Tabatabay and R. Gurny, Semi-solid hydrophobic bioerodible poly(ortho ester) for potential application in glaucoma filtering surgery, *J. Control. Rel.*, **29**, 105-112 (1994).