

지속적인 국소마취를 위한 생분해성 PLGA 미립구의 제조와 생체외 방출 거동

조진철 · 강길선 · 최학수 · 이종문 · 이해방*†

전북대학교 고분자공학과, *한국화학연구소 생체고분자팀
(2000년 6월 2일 접수)

Preparation of Biodegradable PLGA Microspheres for Sustained Local Anesthesia and Their *in vitro* Release Behavior

Jin Cheol Cho, Gilson Khang, Hak-Soo Choi, John M. Rhee, and Hai Bang Lee*†

Department of Polymer Science and Technology, Chonbuk National University,

664-14, Dukjin Dong 1Ga, Dukjin Ku, Chonju 561-756, Korea

*Biomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology,

P. O. Box 107, Yusung, Taejeon 305-343, Korea

†e-mail : hblee@pado.kRICT.re.kr

(Received June 2, 2000)

요약: 지속적인 국소 마취의 가능성을 연구하기 위하여 펜타닐이 함유된 생분해성 poly(L-lactide-co-glycolide) (75 : 25 락타이드와 글리콜라이드의 몰 비, PLGA) 미립구를 제조하였다. 펜타닐 베이스가 함유된 PLGA 미립구는 일반적인 O/W 용매 증발법으로 제조하였으며 미립구의 크기는 10에서 150 μm 의 범위에 있었다. 미립구의 표면과 단면 형태를 전자현미경으로 관찰하였고 생체외 펜타닐 베이스 방출량은 HPLC로 분석하였다. 젤라틴 유화제의 사용으로 가장 낮은 다공성 단면의 형태와 가장 높은 포집율을 가질 수 있었다. 펜타닐의 방출 패턴은 유화제의 종류, PLGA의 분자량 및 농도, 초기 약물 loading 양 등과 같은 제조 조건들의 영향이 미치는 것으로 관찰되었다. 생체외에서 펜타닐 베이스의 방출은 제조 조건을 조절함으로써 거의 zero-order 형태로 25일 이상으로 지속적이었다. 또한 XRD와 DSC로 펜타닐이 함유된 PLGA 미립구의 물리화학적 성질을 조사하였다.

ABSTRACT: Fentanyl-loaded biodegradable poly(L-lactide-co-glycolide) (75:25 by mole ratio of lactide to glycolide, PLGA) microspheres (MSs) were prepared to study the possibility for long-acting local anesthesia. We developed the fentanyl base (FB, slightly water-soluble)-loaded PLGA MSs by means of conventional O/W solvent evaporation method. The size of MSs was in the range of 10~150 μm . The morphology of MSs was characterized by SEM, and the *in vitro* release amounts of FB were analyzed by HPLC. The lowest porous cross-sectional morphology and the highest encapsulation efficiency were obtained by using gelatin as an emulsifier. The influences of several preparation parameters, such as emulsifier types, molecular weights and concentrations of PLGA, and initial drug loading amount, etc., have been observed in the release patterns of FB. The release of FB in *in vitro* was more prolonged over 25 days, with close to zero-order pattern by controlling the preparation parameters. We also investigated the physicochemical properties of FB-loaded PLGA MSs by X-ray diffraction and differential scanning calorimeter.

Keywords: fentanyl base, PLGA microspheres, solvent evaporation method, encapsulation efficiency, physicochemical properties.

서 론

암 환자의 만성적인 고통과 수술 전 또는 후의 통증의 완화에 사용되고 있는 펜타닐은 물린보다는 80~300배의 높은 효능을 갖고 있으며 50~100 μg 정도의 양을 투여하여 주사제로 사용되고 있으며 고혈압, 저혈압, 불안정한 마취의 회복의 발생률이 적고 호흡기의 기능적 활력저하의 기간이 짧은 약물로 알려진 마약성 진통제이다.¹ 환부주위에 국소 또는 국부에 장기간 투여하기 위해서 임상적으로 주사를 통하여 일정한 시간 간격으로 투여가 이루어진다.^{2,3} 이러한 통증이 하루이상인 즉, 만성으로 계속될 때는 환약상태로 계속 경구투여 하거나 주사펌프(infusion pump)에 연결된 정맥유치 카테타를 이용하여 장기간 투여하기도 한다. 이러한 방법의 단점은 마취제 주입부분의 인체주위에 마취제의 국부적인 고농도와 투여농도의 심한 동요로 인하여 신경세포와 신체조직의 돌이킬 수 없는 손상을 입기 때문이다.⁴ 더구나, 이러한 마취제의 주입방법에 있어 최대 단점으로는 환부 및 통증부위를 마취시키기 위하여 부근 부위를 마취시켜야 되며, 마취약이 zero-order의 방출이 아닌 펄스형태로 주입되기 때문에 더욱 심각하다.^{5,6}

펜타닐에 구연산을 치환시켜 친수화된 구연산 펜타닐(fentanyl citrate, FC)의 투약 경로는 정맥주사이며 펜타닐 베이스(fentanyl base, FB)는 경피 흡수 제제인 펜타닐 패취 등에 사용되고 있으나 이들의 단점은 주사인 경우에는 약효가 대부분이 30분~2시간 이내에 사라지고 필요한 부분의 국소마취는 불가능하며 또한 패취 형태의 경우에는 각각 사람마다 피부에 대한 약물의 투과도 등이 틀리므로 정확한 양의 약물이 전달되기가 어려운 점이 있다.^{7,8} 약물이 포함된 미립구의 제조에 있어서 사용하고 있는 생분해성 고분자는 poly(α -hydroxy acid) 계열의 폴리락타이드(poly(lactide), PLA), 폴리글리콜라이드(polyglycolide, PGA) 및 이들의 공중합체 poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) 등인데 이 이유는 우선 생분해 속도에서 중요한 인자인 분자량과 락타이드의 공중합시에 이들의 분율을 조절하는데 용이하다는 장점이 있고⁹ 유일하게 미국의 식품 의약 안정청(FDA)에서 허가를 받았으며,¹⁰ 또한 비교적 좋은 생체적합성을 갖고 있기 때문이다.¹¹ 이들 고분자들은

인체 내에서 가수분해 반응에 의하여 최종적으로 이산화탄소와 물로 분해되어 체외로 배출되기 때문에 이물질이 체내에서 일으키는 여러 가지 부작용을 최소화시킨다.^{12,13} 이들은 흡수성 봉합사,¹⁴ 뼈 고정용판·볼트¹⁵ 및 서방성 의약 제제¹⁶⁻¹⁸ 등에서 널리 사용되고 있다. 이러한 생분해성 고분자를 이용한 서방성 제제에 있어서 제일 큰 장점은 의약품이 다 방출이 되어도 고분자 매트릭스는 환자의 몸 속에서 서서히 생분해되므로 재 시술이 필요없다는 점이다. 서방성 제제는 1980년도 중반부터 왕성하게 연구되어 왔는데 대표적으로는 고분자 매트릭스 리포솜과 마취제로 이루어져 있어 확산과 고분자 매트릭스의 분해에 의해서 약물의 방출을 조절하였다. 약물의 방출패턴은 고분자 매트릭스, 약물의 포접량, 제조방법, 최종형태, 예를 들면 미립구, 필름 등에 따라서 조절될 수 있다.¹⁹⁻²³

본 연구에서는 만성적인 암 환자를 위하여 서방성 미립구의 제제화에 있어서 국소 부위에서 초기 약물의 burst없이 서서히 약물이 zero-order로 방출할 수 있는 미립구를 제조하는데 이러한 생분해성 고분자를 합성하고 마취제인 펜타닐 베이스를 함유한 PLGA 미립구를 제조하고자 하였다. 중합된 PLGA 생분해성 고분자에 펜타닐 베이스를 함유한 미립구의 제조방법으로 O/W 유화 용매 증발법을 사용하였다. 유화제의 종류, 고분자의 농도, PLGA의 분자량, 약물의 초기 loading양 등의 제조 조건을 달리하였으며 생성된 미립구의 크기, 평균 크기, 크기 분포, 표면상태와 단면도 등을 관찰하기 위해 주사전자현미경(scanning electron microscope, SEM)을 이용하여 관찰하였다. 제조된 미립구의 생체외에서의 방출 거동을 조사하기 위하여 고성능 액체크로마토그래피(high performance liquid chromatography, HPLC)로 측정하였다. 또한 미립구의 물리화학적 성질을 X선 회절기(X-ray diffraction, XRD)와 시차주사열량계(differential scanning calorimeter, DSC)로 관찰하였다.

실 험

시 약. 단량체인 L-락타이드와 글리콜라이드는 Boehringer-Ingelheim (Germany)에서 구입하였으

며, 개시제로 사용된 stannous 2-ethylhexanoate는 Wako Chem. Co. (Japan)의 것을 정제하여 사용하였다. 펜타닐 베이스는 영국의 MacFarlan Smith Limited사의 제품을 사용하였다. 톨루엔 (Junsei Chem. Co., Japan), 메틸렌 클로라이드 (MC, Tedia Japan), 아세토니트릴 (석산화학), gelatin (Junsei Chem. Co.), 폴리비닐알콜 (PVA, Junsei Chem. Co.), Tween 40 (Junsei Chem. Co.), 및 glycerin (Showa Chem. Inc.)은 정제하지 않고 그대로 사용하였다.

PLGA의 합성 및 특성 결정. L-lactide와 glycolide의 몰비를 75:25로 하여 개한 중합으로 PLGA를 공중합하여 합성을 하였다. 혼합물 30 g을 Pyrex중합관 (ϕ : 50 mm, 길이: 50 cm)에 넣은 후, 촉매는 toluene에 용해된 stannous octoate를 150 ppm을 취하여 중합관에 가하고 분당 100회 회전으로 교반하였다. 진공 하에서 초기 1시간 동안 60 °C로 예열하면서 수분과 toluene을 제거하였다. 이후 질소로 치환시키고 중합온도는 165 °C에서 반응을 수행하였으며 중합시간으로 분자량을 조절하였다. 실리콘 oil bath를 사용하여 온도 조절하였다. PLGA 공중합체는 MC를 양용매로 과량의 메틸알콜을 난 용매로 2회 정제하였으며 진공 건조하여 사용 전까지 진공오븐에 보관하였다. 본 중합과정을 전보에 상세히 나타내었다.^{16,18} 중합된 PLGA의 분자량을 측정하기 위하여 겔 투과 크로마토그래피 (gel permeation chromatography, GPC)를 측정하였는데 사용한 기종은 Waters사의 200 series이었으며 6 μ m Styragel[®]이 충전된 컬럼의 다공도는 10^5 , 10^4 , 10^3 및 500 Å 이었다. 사용된 용매는 테트라하이드로퓨란 (THF)이었으며 온도, 유량 및 측정체적은 각각 30 °C, 1 mL/min 및 15 μ L이었다. 분자량을 보정하기 위하여 단분산성의 폴리스티렌 표준 물질을 사용하였다. 중합 정제된 PLGA의 분자량 및 분자량 분포는 20000~90000 g/mole 및 1.2~1.8의 범위에 있었으며, 재연성은 실험오차 범위 안에서 양호하였다. 펜타닐이 함유된 미립구를 제조하기 위하여 합성된 PLGA중에서 분자량이 27000, 55000, 그리고 87000 g/mole을 사용하였다.

펜타닐이 함유된 PLGA 미립구의 제조. 중합된 생분해성 PLGA공중합체는 락타이드와 글리콜라이드

의 비가 75:25인 것을 사용하였다. 초기 약물 loading양 (5, 10, 및 20%), PLGA의 분자량별, PLGA의 MC 내의 농도별 (5.7, 및 10%), 또한 유화제의 종류별 (gelatin, PVA, Tween 40)로 각각 변수를 주어 일반적인 O/W 용매 증발법을 이용하여 미립구를 제조하였으며 제조 방법은 다음과 같이 수행하였다.²⁴ 먼저 PLGA와 FB를 메틸렌클로라이드에 녹인 후에 유화제가 함유된 수용액 상에 천천히 떨어뜨린 후 5시간 동안 교반시키면서 용매를 증발시켰다. 원심분리기를 사용하여 3500 rpm으로 10분간 원심 분리하여 미립구를 아래로 가라앉힌 후 상등액을 버리고 0.2%의 유화 용액으로 3회씩 첨가하여 미립구를 세척하여 얻었다. 제조된 미립구는 동결건조기 (35 mtorr, -78 °C, 24시간)를 사용하여 건조시켰으며 사용 전까지 desiccator에 보관하였다.

미립구의 형태관찰. 제조한 미립구의 크기와 형태를 관찰하기 위하여 SEM (S-2250N, Hitachi, Japan)을 사용하여 관찰하였다. SEM 사진을 찍기 위하여 양면테이프를 붙인 금속판 위에 샘플을 고정시킨 후 플라즈마 스퍼터 (Emscope, Model SC 500K, UK)를 이용하여 아르곤 분위기 하에서 1분 30초 동안 코팅을 하였다. 또한 미립구의 단면도를 위한 샘플의 제조는 적당한 양의 미립구를 취해 5% 정도의 glycerin을 함유한 30% gelatin용액 속에 넣고 24시간 동안 진공 건조하여 수술용 칼날로 1 mm정도로 잘라서 관찰하였다.²⁵ 미립구의 크기 분포도는 기준 scale과 비교하여 결정하였다.

포집율 및 생체의 방출 분석. 미립구의 약물 함량 분석을 하기 위하여 먼저 일정량의 미립구를 메틸렌 클로라이드에 넣어 고분자를 녹이고 (0.04 g 미립구/3 mL MC) pH 7.4인 phosphate buffered saline (PBS) 용액을 10 mL를 첨가하여 약물을 추출하였다. 상등액에 있는 약물의 양은 HPLC (SD-200, Dynamax[®], USA)를 사용하여 측정하였다. 생성된 미립구로부터의 약물 방출을 관찰하기 위해서 PBS 용액에 미립구를 넣어 (0.2 g 미립구/10 mL PBS) 현탁하고 37 °C로 유지하면서 shake를 할 수 있는 항온조 속에 넣고 일정한 기간별로 샘플링하여 포집율 측정과 마찬가지로 분석하였으며 채취한 양만큼 새로운 PBS 용액을 넣었다. 본 실험은 측정시 각각 3번으로 하여 평균값을 본 실험의 데이터로 사용하였다. HPLC 분

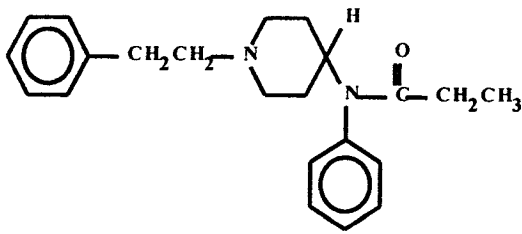


Figure 1. Chemical structure of FB.

석을 위해 사용되어진 조건은 다음과 같다:^{26,27} Column, Waters μ -Bondapak[®] C₁₈ (3.9×300 mm); detector, UV 205 nm; flow rate, 1 mL/min; mobile phase, 50% acetonitrile, 50% 0.05 M phosphate buffer solution.

결정화 거동 및 열분석. 미립구 제조시 약물의 입자의 결정 형태의 변화를 관찰하기 위해서 XRD (D/M α x-III B, Rigaku, Japan)를 사용하여 5°/min의 속도로 하여 2 θ 의 값을 0~80°의 범위에서 측정하였고 미립구의 열적성질의 변화를 DSC (TA Instrument DSC 3100, Dupont, USA)를 이용하여 10 °C/min의 속도로 승온하여 -20에서 150 °C 까지 측정하였다.

결과 및 고찰

펜타닐이 함유된 미립구의 특성. 본 연구에서 사용된 펜타닐 베이스의 화학적 구조는 Figure 1과 같으며 물에 약간 녹는 성질을 가지고 있다. 생분해성 PLGA 고분자를 매트릭스로 하여 FB가 함유한 미립구를 제조한 조건 및 고분자의 농도, 유화제의 종류, 초기 약물 loading 양, 그리고 고분자의 분자량을 달리하여 제조되어진 미립구의 크기, 포접율 등을 Table 1에 나타내었다. 약물의 포접율은 제조 조건에 따라서 5~60%의 범위로 나타났으며 고분자의 농도가 높은 미립구가 농도가 낮은 것보다 포접율이 약간 좋게 나타났는데 10%의 고분자 농도로 제조된 미립구는 5.7%로 제조된 것보다는 포접율이 다소 큼을 알 수 있었다 (FB-4와 FB-7, 그리고 FB-9와 FB-10). 이러한 경우는 고분자의 농도가 높을수록 분포상의 점도가 증가하여 분포상에 존재하는 약물이 액체상인 연속상으로 빠져나가려고 하는 것을 느리게

Table 1. The Preparation Conditions and Characteristics of FB/PLGA MSs

batch no.	PLGA MW (kg/mole)	initial drug loading (%)	polymer conc. (w/v %)	emulsifier types	load'g eff. (%)	MS's size (μ m)
FB-1	27	20	5.7	gelatin	60.3	12~93
FB-2	27	20	5.7	PVA	29.3	10~85
FB-3	27	20	5.7	Tween 40	49.6	9~107
FB-4	27	10	5.7	gelatin	40.2	28~101
FB-5	55	10	5.7	gelatin	17.9	24~118
FB-6	87	10	5.7	gelatin	16.1	29~135
FB-7	27	10	10	gelatin	54.8	22~123
FB-8	27	5	5.7	gelatin	39.2	17~85
FB-9	27	10	5.7	PVA	5.5	12~89
FB-10	27	10	10	PVA	11.6	15~112
FB-11	55	10	10	PVA	12.8	13~110
FB-12	87	10	10	PVA	18.9	18~127

함으로써 약물의 함량이 증가하는 것으로 사료된다. 연속상에 사용되어진 유화제의 종류를 달리하여 제조한 결과는 gelatin의 사용이 다른 유화제의 사용보다도 월등하게 좋게 나타났으며 다음으로 PVA, Tween 40의 순서로 나타났다 (FB-1, FB-2, 그리고 FB-3). 유화제를 gelatin으로 사용하여 제조되어진 경우에는 PLGA의 분자량이 증가함에 따라 포접율이 감소하는 반면에 PVA는 분자량이 증가할수록 증가하였다 (FB-4, 5, 6 그리고 FB-10, 11, 12).

미립구의 형태와 크기. Figure 2는 FB를 함유한 미립구의 형태와 단면도를 나타내고 있다. 유화제의 종류에 따라 미립구 형태의 변화와 단면내부의 공극의 크기가 다를 수 관찰할 수 있었다. 유화제의 농도를 일정하게 하고 유화제의 사용을 다양하게 하여 미립구를 제조한 결과 gelatin과 PVA로 제조된 경우에 매끈한 구형의 미립구를 얻을 수 있었고 미립구의 크기 분포도가 좁았으며 Tween 40으로 제조된 경우에는 미립구의 엉김 현상과 크기 분포의 범위가 다른 유화제의 사용보다는 큼을 알 수가 있었다.²⁸

생체외 방출 거동. 제조된 미립구로부터 생체외 실험으로 약물의 방출 거동을 알아보았는데 다음과 같은 그래프를 얻을 수 있었다. Figure 3은 제조시 유화제의 종류에 따른 방출 거동을 나타낸 그래프이다. 초기 20% 약물 함유, PLGA 분자량 27000 g/mole, PLGA 농도가 5.7%로 제조된 모든 미립구는 대략

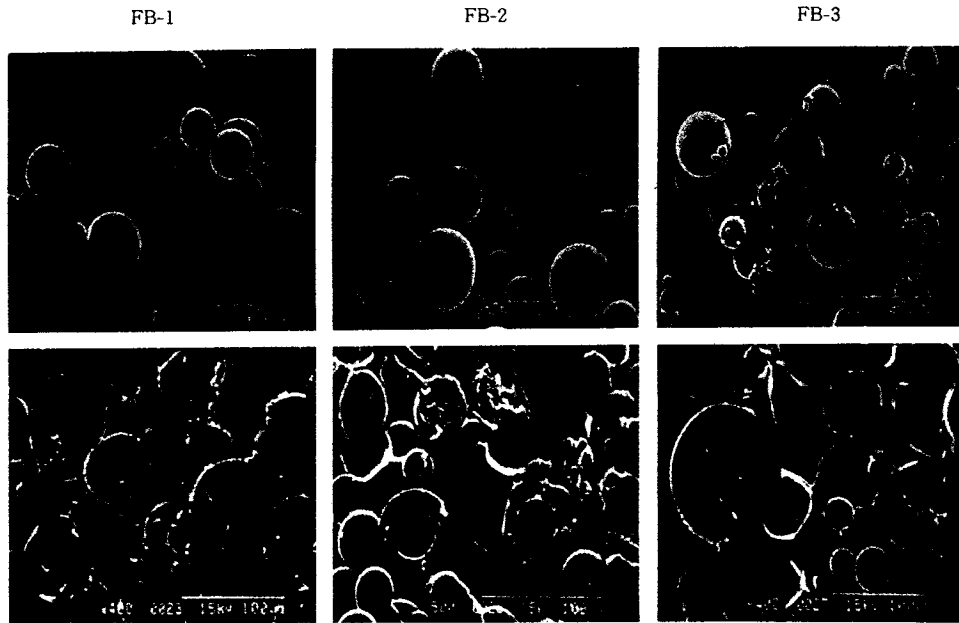


Figure 2. The surface morphology (upper) and cross sectional views (below) of FB/PLGA MSs with different emulsifiers (Left to right; FB-1: gelatin, FB-2: PVA, FB-3: Tween 40).

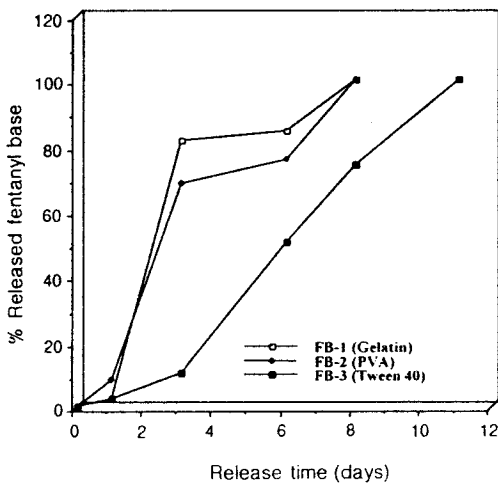


Figure 3. The effect of emulsifier types on FB release.

10일 정도까지 방출이 되었고 연속상에 유화제인 gelatin으로 제조된 미립구가 포접율이 가장 높아서 방출 속도는 다른 유화제의 사용보다는 빠르게 나타났다. Figure 4는 초기 약물 loading양에 따른 펜타

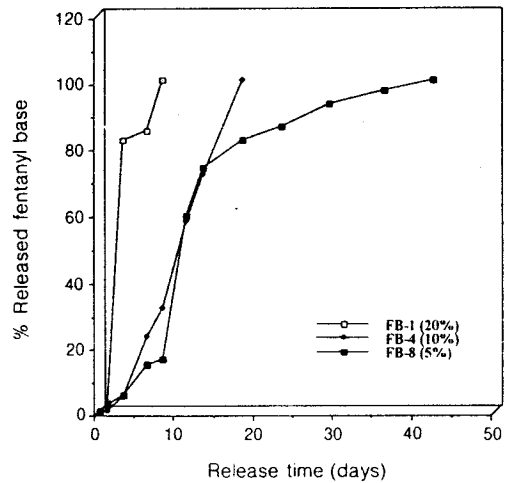


Figure 4. The effect of initial FB loading on FB release.

닐을 함유한 미립구의 방출 거동을 나타낸 것이다. 20% loading된 미립구는 상당히 빠른 속도로 방출이 되었고 방출 기간은 5% loading으로 하였을 때 오랫동안 방출이 되었다. 초기 약물의 loading양이

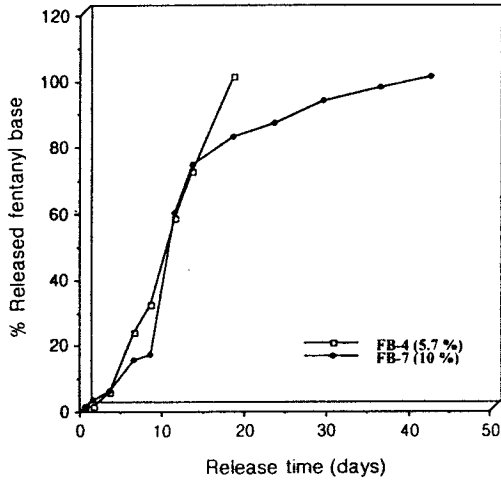


Figure 5. The effect of polymer concentrations using gelatin as an emulsifier on FB release.

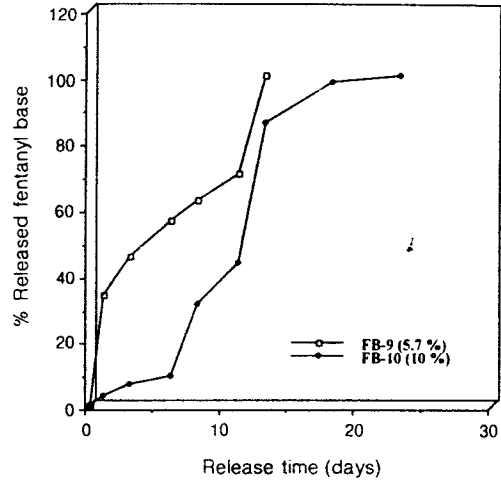


Figure 6. The effect of polymer concentrations using PVA as an emulsifier on FB release.

많은 경우에는 매트릭스인 PLGA에 약물이 과량으로 분포하게 되어 미립구의 표면에 약물이 더 존재할 확률이 많게 되고 또한 약물이 매트릭스에 많이 분포하고 있음으로 매트릭스로 물의 확산 속도가 빨라지고 channelling 현상이 일어나 약물의 방출 속도가 더욱이 빨라져 방출 기간이 짧아진다. 반면에 초기 약물 함량이 작은 경우에는 반대의 현상이 일어나 방출 기간이 길어짐을 알 수 있었다.

Figure 5, 6은 유화제를 gelatin이나 PVA로 제조시 고분자의 농도에 따른 생체외에서의 방출 거동을 나타내었다. 고분자의 농도가 5.7%로 제조된 미립구의 방출 속도가 10%로 제조된 미립구보다 더 빠름을 알 수 있었다. 용매의 사용감소로 인한 고분자의 농도 증가는 분포상의 점도의 증가로 인해 일정한 교반 속도로 행해질 때 미립구의 크기가 커짐으로, 미립구의 크기 증가는 비 표면적이 작아지기 때문에 방출 속도가 낮아짐을 알 수 있었다. Figure 7, 8은 고분자의 분자량을 달리하여 제조된 미립구의 방출 거동을 나타낸 그래프이다. 분자량이 큰 분자량으로 제조된 미립구의 방출 속도가 느림을 알 수 있었다. 분자량이 커짐에 따라 분자량이 낮은 것보다는 PLGA의 소수성이 증가하여 수용액이 미립구로의 젖음이나 확산되는 속도가 늦어져 방출 속도는 늦어지게 되는 것으로 생각된다.

미립구의 물리화학적 성질. Figure 9는 펜타닐,

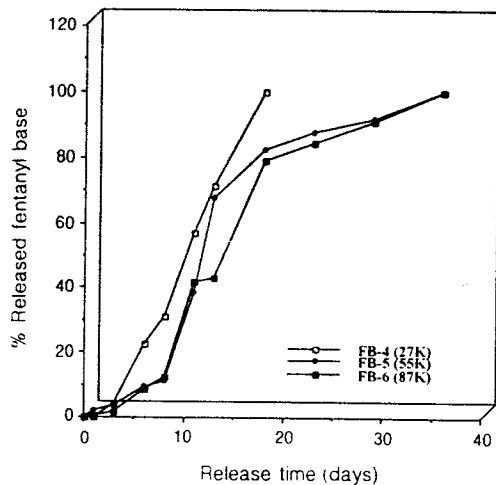


Figure 7. The effect of PLGA molecular weight using 1 wt% gelatin as an emulsifier on FB release.

PLGA, FB/PLGA의 물리적인 혼합물 (1:9), 그리고 미립구의 powder X-ray diffraction을 나타낸 그림이다. 그림에서 보는 바와 같이 FB는 상당한 결정을 가지고 있고 합성한 PLGA의 고분자는 약간의 결정성을 보이는 것으로 나타났다. 또한 물리적인 혼합물은 약물과 고분자가 같이 공존한 피크가 나왔지만 미립구의 경우에는 결정영역이 보이지 않았고 무정형 형태로 측정되었다. 물리적인 혼합물보다는 미립구의

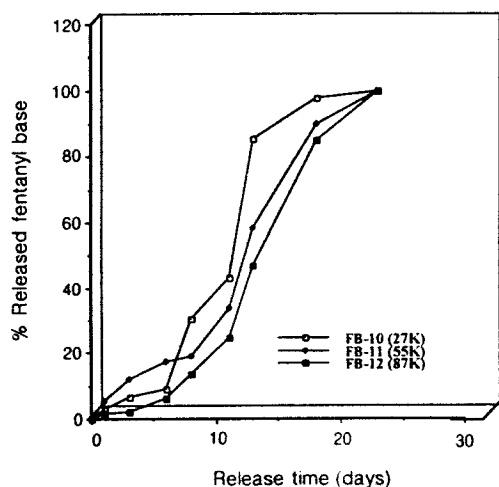


Figure 8. The effect of PLGA molecular weight using 1 wt% PVA as an emulsifier on FB release.

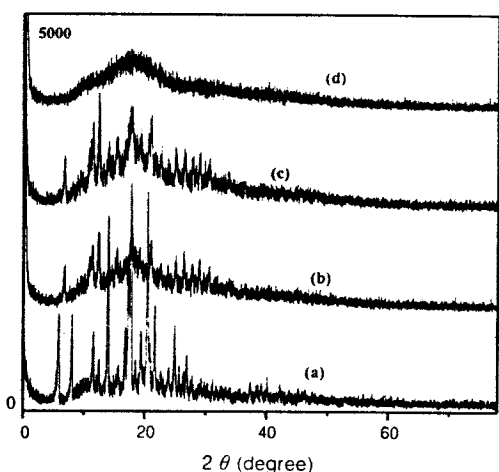


Figure 9. X-ray diffraction patterns of (a) fentanyl base, (b) PLGA, (c) PLGA FB physical mixture (9:1), and (d) PLGA microspheres containing 10% FB.

무정형성이 증가됨을 알 수가 있었다. Figure 10은 PLGA, FB, 그리고 미립구의 용융 온도를 나타낸 그림이다. 고분자와 약물의 중간부위에서 용융 온도의 전이가 일어남을 관찰할 수 있었다. XRD와 DSC의 결과로부터 미립구의 제조시 용매의 사용으로 인한 약물의 결정성 감소와 약물의 결정성이 매트릭스인 고분자의 무정형의 영역에 포함하고 있어서 결정성이 감소됨을 알 수가 있었다.²⁹

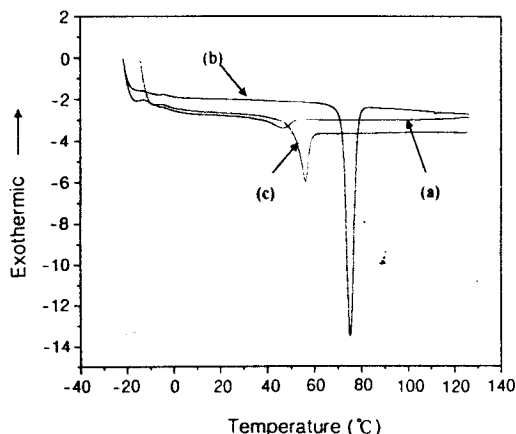


Figure 10. DSC scans of (a) PLGA, (b) fentanyl base, and (c) FB-loaded microspheres.

결론

합성 고분자중에서 유일하게 FDA의 승인을 받은 글리콜라이드와 락타이드를 선택하여 공중합하여 생분해성 고분자를 합성하였다. 이러한 생분해성 고분자인 PLGA를 매트릭스로 하여 펜타닐을 함유한 미립구를 제조하였는데 본 실험을 통하여 얻어진 PLGA의 중합과정, 미립구의 제조 기술, 미립구의 방출 거동의 기본 데이터 등은 본 실험에서 적용된 약물뿐만 아니라 타 약물에도 적용될 것으로 예상되며 그에 따른 결론은 다음과 같다.

1. PLGA (락타이드 : 글리콜라이드 = 75 : 25)를 합성하여 27000, 55000, 그리고 80000 g/mole인 분자량을 갖은 재현성이 있는 생분해성 고분자를 얻었다.

2. 제조공정을 달리하여 미립구의 특성결과는 다음과 같다. 제조 조건인 초기 약물 loading 양, 고분자의 분자량, 고분자의 농도, 유화제의 종류에 따른 포접율이 다른 미립구를 얻었다. 유화제인 gelatin의 사용이 약물의 포접율이 가장 좋음을 확인하였다. 미립구는 10~150 μm 의 크기 분포도를 갖고 있었으며 형태는 매끈하며 원형이었다. 또한 미립구의 단면도는 미립구 내에 다공성인 구조임을 알 수 있었다.

3. 생체의 방출실험에서는 여러 가지 다른 방출 거동과 방출 속도는 다음과 같다.

PLGA의 분자량이 증가함에 따라 생체의 방출 속도

를 줄일 수 있었으며 초기의 약물 loading이 적을수록 방출 속도는 낮았고 loading이 많을수록 방출 속도가 빠름을 알 수 있었다. 고분자의 농도가 증가할수록 방출 속도를 줄일 수 있었다.

4. XRD와 DSC의 결과로부터 미립구의 제조에 있어서 용매의 사용으로 인한 약물의 결정성 감소를 확인하였으며 약물이 매트릭스인 고분자의 무정형의 영역에 포함돼 있음을 확인할 수 있어 초기 방출 없이 일정 기간 동안 약물 방출을 할 수가 있었다.

현재 구현한 펜타닐의 미립구의 제조와 펜타닐 베이스 미립구의 동물실험이 연구중이다.

감사의 글: 본 연구는 보건복지부 (Grant No.; HMP-98-G-2-050-A)의 지원으로 이루어 졌음으로 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. A. Poklis, *Clinical Toxicology*, **33**(5), 439 (1995).
2. M. A. Southan, *Anti-Cancer Drugs*, **6** (Suppl. 3), 29 (1995).
3. R. Miguel, J. M. Kreitzer, D. Reinhart, P. S. Sebel, J. Bowie, G. Freedman, and J. B. Eisenkraft, *Anesthesiology*, **83**(3), 470 (1995).
4. W. M. Dewell, M. Khandaghabadi, M. J. D'Souza, and H. M. Solomon, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **12**, 243 (1994).
5. A. Gesztes and M. Mezei, *Anesth. Analg.*, **67**, 1079 (1988).
6. L. Langerman, E. Golomb, and S. Benita, *Anesthesiology*, **74**, 105 (1991).
7. H. Kwon, G. Khang, H. Y. Song, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **23**(3), 421 (1999).
8. H. B. Lee, G. Khang, J. C. Cho, J. M. Rhee, and J. S. Lee, "Controlled Drug Delivery", eds. by K. Park, and R. J. Mersny, ACS Symposium Series No. 752, p. 385, ACS, Washington, DC, 2000.
9. G. Khang, J. H. Jeon, J. W. Lee, S. C. Cho, and H. B. Lee, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **7**, 357 (1997).
10. S. J. Holland, B. J. Tighe, and P. L. Gould, *J. Control. Release*, **4**, 155 (1986).
11. G. Khang, J. H. Jeon, J. C. Cho, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **23**(6), 861 (1999).
12. D. F. Williams and E. Mort, *J. Bioeng.*, **1**, 231 (1997).
13. O. Bostaman, *J. Bone Joint Surg.*, **73A**(1), 148 (1991).
14. J. P. Singhal, H. Singh, and A. R. Ray, *Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **C28**, 475 (1988).
15. O. J. Hollinger and J. P. Schmitz, *J. Oral Maxillofac. Surg.*, **45**, 594 (1987).
16. J. C. Cho, G. Khang, J. M. Rhee, Y. S. Kim, and H. B. Lee, *Korea Polymer J.*, **7**(2), 79 (1999).
17. G. Khang, J. C. Cho, J. W. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **9**, 49 (1999).
18. G. Khang, J. H. Lee, J. W. Lee, J. C. Cho, and H. B. Lee, *Korea Polymer J.*, **8**(2), 82 (2000).
19. N. Wakiyama, K. Juni, and M. Nakano, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**(7), 2621 (1982).
20. T. Kosima, M. Nakano, K. Juni, S. Inoue, and Y. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**(7), 2795 (1984).
21. N. Wakiyama, K. Juni, and M. Nakano, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**(10), 3719 (1982).
22. M. Kolli, J. P. Montheard, and J. M. Vergnaud, *Int. J. Pharm.*, **81**, 103 (1992).
23. L. Bonhomme, D. Benhamou, and T. Bengre, *Int. J. Pharm.*, **84**, 33 (1992).
24. R. Jalil and J. R. Nixon, *J. Microencapsulation*, **7**(3), 297 (1990).
25. M. Iwata and J. W. McGinity, *Pharm. Research*, **10**(8), 1219 (1993).
26. K. Seilinger, C. Lanzo, and A. Sekut, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **12**, 243 (1994).
27. R. Bansal and J. V. Aranda, *J. Liq. Chrom. & Rel. Technol.*, **19**(3), 353 (1996).
28. H. Jeffery, S. S. Davis, and D. T. O'Hagan, *Int. J. Pharm.*, **77**, 169 (1991).
29. J. F. Fitzgerald and O. I. Corrigan, *J. Control. Release*, **42**, 125 (1996).