

생체 분해성 의료용 고분자의 합성 및 분해

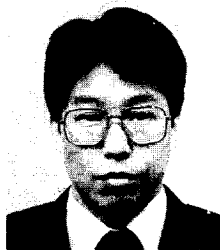
유 영 태 · 허 정 림

서 론

1970년대에 이르러 산업발전의 가속화로 인한 환경오염문제가 심각하게 대두되면서 그 이전까지 저조했던 생분해성 고분자의 연구가 활성화되었다. 그러나 범용고분자 소재의 경우 기계적 물성, 내구성, 경제성 및 생분해성효율 등에서 담보상태를 면하지 못하고 있으나 의료분야의 응용은 여러면에서 생분해성 고분자의 활로를 찾을 수 있을 것으로 기대되고 있다. 고분자소재의 생체 분해성은 의료행위의 두가지 요소인 진단(diagnosics)과 치료(therapeutics) 분야에 새로운 전기를 마련할 수 있다고 보여진다. 생체분해성고분자는 현재 수술용 봉합사, 골접합제, 인공피부이식제 등의 분야에서 이미 실용화되고 있으며 보다 나은 물성 및 가공성향상을 위한 연구가 진행되고 있다. 최근 관심을 모으고 있는 분야는 생체 분해성 고분자를 이용한 방출조절성 의약(controlled release drug carriers)으로 경구복용제제, 정맥주사제, 서방성 implant제제와 진단분야의 Magnetic Resonance Imaging(MRI) 제제의 효율적인 사용을 기대할 수 있다.^{1,2} 생체분해성 고분자가 의약품의 전달매체로 사용될 경우 우선 유기성 물질의 투여가 가능해지며 주기적이고 빈번한 복용에 따른 독성효과가 감소되며 의약품의 농도를 비교적 고르게 유리할 수 있다(Fig. 1). 정맥 주사제제의 경우 특정부위까지의 타게팅이 가능하며 사용후 외과적

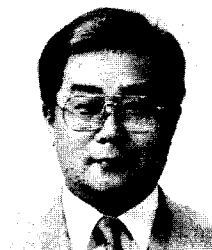
시술에 의한 전달매체의 제거가 불필요해진다.

그러나 고분자소재의 생체내 주입을 통한 치료방법은 여러가지 문제점을 가지고 있다. 이물질(foreign mass)의 생체내 도입은 생체의 자연적인 보호체계(reticuloendothelial system : RES)를 긴장시켜 여러형태의 거부반응을 수반하게 된다. 고분자소재는 이를 최소화하는 구조를 가져야 하는데 즉 생체 융화성(biocompatibility) ; blood compatibility, antigenicity)을 만족시켜야 한다. 또한 생체분해과정



유 영 태

1979 서울대 화공과(공학사)
1981 KAIST 화공과(공학석사)
1981~ 한국동력자원연구소
1984 (연구원)
1988 미국 Virginia Polytechnic Institute 대학(공학박사)
1988~ 미국 Eastman Kodak Co.
1991
1991~ 건국대 공업화학부 조교수
현재



허 정 림

1974 서울대 화공과(공학사)
1977 서울대 대학원 화공과
(공학석사)
1984~ 미국 Polytechnic Inst. of New York(공학박사)
1985~ 건국대 공업화학부
현재 부교수

Biodegradable Polymers for Medical Application-Syntheses and Degradation

Youngtai Yoo and Junggrim Haw, Kon-Kuk University Department of Industrial Chemistry 93-1 Mojin-dong, Sungdong-ku Seoul, 133-701, Korea)

에서 생성되는 부산물이 독성을 갖거나 세포나 효소들과의 반응에 의해 독소물질들을 만들어서는 안되며 신진대사(metabolism)에 의해 외부로 방출될 수 있어야 한다.^{3~5}

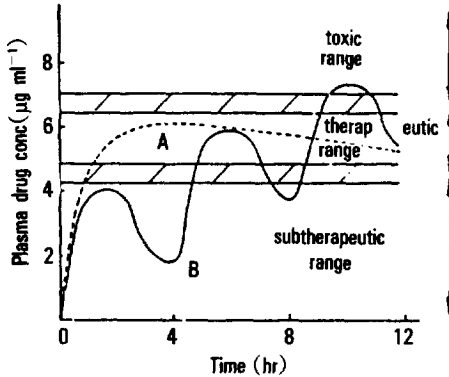


Fig. 1. Typical plasma drug concentration versus time profiles for an idealized sustained-release microencapsulated product(A) and a conventional dosage form (B) repeatedly given orally.

생체분해성고분자는 대체로 주쇄구조속에 탄소이외의 원소를 포함하는 heteroatom 고분자가 주종을 이루는데 지방족 폴리에스터, 폴리아마이드, 폴리우레탄 폴리오르소에스터등을 예로 들 수 있다. 이미 의료용 고분자소재에 대한 국내외에서 활발한 연구가 진행되어 많은 연구결과가 발표되었다. 본 총설에서는 생체분해성 합성고분자소재의 소개와 합성경로, 그 분해거동에 대해서 논의해 보고자 한다.

생체분해성 고분자의 구조와 분해특성

생분해 시험방법

의료용 생분해성 고분자의 분해정도는 in-vivo와 in-vitro 실험을 통해 측정된다.⁶ In-vitro 실험에서는 시료를 혈장(blood syrum), 세포, 미생물, 효소 등과 함께 incubation 시킨 후에 분해정도를 육안이나 광학현미경, pH의 변화, 분자량의 감소, 현탁도의 변화를 통해 측정한다. In-vitro 실험은 in-vivo의 복

Table 1. Examples of Biodegradable Polymeric Delivery Devices of Various Geometries

Polymer	Drug	Device Geometry
Poly(L-lactide)	Norgestrel(CS)	Film
Poly(DL-lactide)	Progesterone(CS)	Microcapsules
Poly(DL-lactide)	Progesterone(CS)	Film
Poly(ε-caprolactone)	Progesterone(CS)	Macrocapsule
Glutamic acid (35)/ethylglutamate(65) copolymer	Progesterone(CS)	Rod
Poly(orthoester)	Norethindrone(CS)	Film
Poly(L-lactide)	Cyclazocine(NA)	Film
Poly(DL-lactide)	Cyclazocine(NA)	Microcapsules
Poly(DL-lactide)	Naltrexone(NA)	Microcapsules
90 w/% L-lactide/10w/% glycolide copolymer	Naltrexone pamoate (NA)	Beads
DL-lactide(25)/ glycolide(75) copolymer	2,4-diamino-6- (2-naphthyl-sulfonyl)- quinazoline(AM)	Fine particles(spray dried)
95w/% poly(L-lactide)/ 5w/% tributylcitrate	Cyclophosphamide(AT)	Film

Keys : CS : contraceptive steroid, NA : narcotic antagonist, AM : antimalarial, AT : antitumoural, w/% : weight percent.

Table 2. Some Pharmaceutical and Biological Properties of the Ideal Drug Carrier

Biodegradable
Non-immunogenic
Non-toxic
Selective drug delivery
High carrier capacity
Controlled release of drug
Low production costs
Reproducible properties
Good shelf-life

합성 때문에 많이 시행되는데 신빙성있는 결과를 얻기 위해 몇가지 사항에 유의하여야 한다.⁷

첫째 시료물질을 살균처리(sterilization)하여 외부적요인을 제거하는데 이때 열에너지나 전자기파의 조사에 의한 고분자의 분해가 일어나서는 안된다. 저온 살균방법을 사용하면 이를 방지할 수 있는데 시료를 과산화수소나 β -propiolactone 등으로 처리하면 된다. 가수분해효소의 효과를 측정하기 위하여는 bactericide, fungicide 등을 가하여 불순물의 영향을 배제하여야 한다. 특히 효소의 생물성(biological activity)을 유지하기 위해 적절한 pH, 완충용액의 선택이 필요하다. 생분해성 고분자의 분해거동은 수화현상이 먼저 일어나고 효소나 미생물의 고분자 사슬로의 접근을 통해 분해가 일어난다. 초기단계의 수화작용은 분자간의 수소결합, Van der Waals 결합을 와해시키고 결국 효소등의 도움으로 가수분해에 의해 공유결합의 절단이 이루어진다.⁸

In-vivo 실험에서는 시료를 미립자, 필름, monolith 형태로 생체내에 주입 또는 이식시킨후에 일정한 분해기간을 거쳐 외과적 수술로 회수하거나 혈액등의 추출을 통해 회수하여 물리적, 화학적 변질상태를 확인한다. 간접적인 방법으로는 고분자를 labeling 하기도 한다. 즉, 방사성 동위원소인 I^{125} , C^{14} 나 pyrene, fluorescein, rhodamine 등의 형광체를 고분자시료에 내재시킨후 시간경과에 따른 label의 농도 및 소재 변화를 γ -ray검출기나 fluorescence spectrometry로 측정하여 분해정도를 예측한다(Fig. 2).

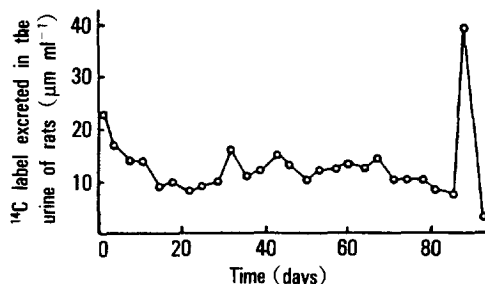


Fig. 2. ^{14}C label from norethindrone excreted in vivo in the urine of rats from 90 to 180 μm particles of poly-L(+)-lactic acid containing 20% by weight norethisterone.

고분자구조의 영향

고분자소재의 생체분해거동은 구조적 특성에 따라 분해속도, 메카니즘등이 달라진다. 지방족 폴리에스터의 경우 효소의 도움없이도 가수분해가 일어날 수 있으며 lipase등의 효소가 존재할 경우 분해속도는 훨씬 빨라진다. 천연고분자인 전분, 단백질, 셀룰로즈 등은 가수분해와 산화반응이 같이 일어나며 인조 합성고분자인 폴리아미드나 폴리우레탄은 가수분해효소의 도움이 필요하다. 효소에 의해 가수분해가 일어나기 위해서는 고분자사슬에 효소의 활성부위(active site)가 밀접하게 접근할 수 있도록 사슬이 유연성을 가져야 한다.⁹ 예로 방향족 폴리에스터인 PET는 생분해성이 거의 없는 반면, 지방족 폴리에스터는 생체가수분해가 쉽게 일어난다. 이는 방향족 고분자 사슬의 경직성 때문이다. Crosslinking 역시 같은 이유로 생분해성을 저하시킨다. 치환기의 역할은 경우에 따라 달라진다. 셀룰로스는 생분해성이나 셀룰로스아세테이트는 분해성이 매우 낮다. 그러나 폴리펩타이드의 경우 펩타이드쇄 옆의 탄소에 벤질기, 히드록시기, 카복실기등의 치환기가 있으면 오히려 단백질 가수분해효소의 효과가 증대된다. 같은 벤질치환기가 있는 경우에도 achiral 고분자인 poly(hexamethylene α -benzyl malonamide)는 키모트립신이라는 단백질 분해효소에 의해 분해되지만 poly(alkylene D, L- α -benzyl adipamide)는 거의 분해하지 못한다. 이는 효소의 키랄특이성 때문인 것으로

풀어진다.^{12, 13}

입체특이성효과는 D,L-lactide나 phenyl alanine의 라세미체로부터 합성된 폴리에스터가 순수한 L-이성질체로부터 유도된 고분자에 비해 분해도가 떨어지는 것을 예로 들 수 있다.

그밖에 morphology, 친수성, 표면성질, 분자량 등도 생분해성을 결정한다. 천연고분자로 결정성(crystallinity)이 높은 셀룰로스는 결가지가 많은 비결정성 물질인 전분(starch)보다 훨씬 느린 분해속도를 나타낸다. Poly(ϵ -caprolactone)을 살펴보면 결정체와 무정형(amorphous) 부분중 무정형쪽에 분해효소의 선택성이 높은 것을 관찰할 수 있다. 그것은 효소가 비교적 packing 밀도가 낮은 무정형 부분에 쉽게 접근할 수 있음을 의미한다. 그러나 결정체도 결국도 가수분해가 일어나는데 일단 결정형사이의 tie element인 무정형체가 분해되면 결정체의 말단부위에서 새로운 분해가 시작되기 때문이다.¹⁰ 결정체의 크기도 분해속도를 변화시키는데 PCL(poly(ϵ -caprolactone)) 필름을 drawing하게 되면 결정체의 횡방향쪽으로 크기가 작아져서 분해속도가 빨라지고 annealing하게 되면 결정의 크기가 커져 분해속도가 늦어진다.

두가지 이상의 단량체를 사용하여 random 중합을 하게 되면 규칙적인 반복구조가 상실되어 결정성이 저하되고 용점 강하가 수반된다. 이러한 공중합체는 각각의 homopolymer에 비해 가수분해효소의 공격을 쉽게 받아 분해가 가속된다. 고분자의 친수성/소수성 역시 분해속도에 영향을 미치는데 두가지를 다 갖는 amphiphilic polymer의 경우는 분해속도가 빠르다. 단량체의 영향은 탄소의 수가 6~8개인 단량체가 탄소수가 그보다 많거나 적은 단량체로부터 유도된 폴리에스터보다 분해속도가 높은 것을 보이고 있다.

분자량의 효과도 무시할 수 없다.¹⁰ 가수분해효소는 메카니즘에 따라 exo-enzyme과 endo-enzyme으로 나뉘어지는데 exo-enzyme은 사슬끝에서 분해가 시작되지만 endo-enzyme은 사슬중간에서 분해를 일으킨다. Exo-enzyme에 의한 분해에서는 고분자의

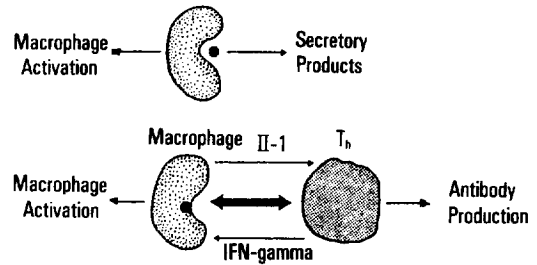


Fig. 3. Possible consequences of macrophage uptake of a foreign particle. Phagocytosis, Antigen presentation.

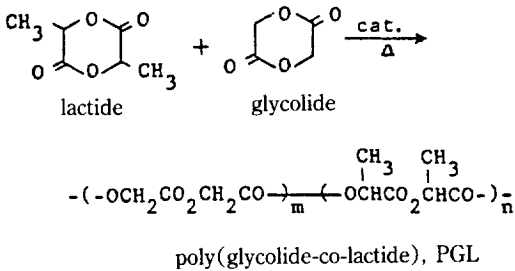
분자량감소가 완만하지만 endo-enzyme의 경우에는 급격한 분자량 감소가 측정된다. 분자량이 작은 고분자는 결국 사슬의 수가 많아지고 사슬 말단부의 농도가 증가하여 exo-enzyme에 의한 분해가 촉진된다. 일단 고분자의 분자량이 3,000 이하가 되면 분해메카니즘은 세포내(intracellular) 분해단계로 전환된다.¹¹ 세포내 분해는 macrophage와 거대세포의 phagosome에서 이루어진다(Fig. 3).

생체분해성 합성고분자

Poly(ester)

지방족 폴리에스터(poly(ester))는 heteroatom polymer중 가장 용이하게 가수분해가 일어난다. 분해속도는 생체내 가수분해효소인 lipase, elastase, proteinase이 도움을 받아 증가하며 대부분 중성보다는 알칼리성 용액에서 빨리 분해한다.^{14, 15} 폴리에스터중 가장 간단한 형태인 poly(α -hydroxy acid)는 α -hydroxy acetic acid나 α -hydroxy propionic acid 등의 단량체를 melt condensation시켜 합성하며 poly(glycolide)(PG)나 poly(L-lactide)(PLLA)는 이량체인 glycolide나 lactide를 Al(Et)₃, stannous octoate, dibutyl zinc 등의 촉매를 사용하여 개환 중합시켜 얻어진다. 후자의 개환 중합반응으로는 분자량이 높은 고분자를 제조할 수 있어 기계적인 강도가 요구되는 봉합사등에 사용되고 있다(poly(glycolide) : DexonTM).^{16~19} Glycolide와 L-lactide의 공중합체는 poly(glycolide)의 물성을 향상시키고 용해도를

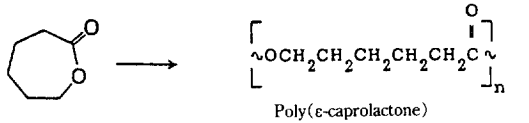
높이며 아울러 생체분해성을 개선하는 것이 증명되어 Vicryl 이름으로 상품화되었다.²⁰ 특히 glycolide와 L-lactide의 공중합체는 수용액의 pH에 의한 분해속도의 변화가 매우 적고 용점 또한 각각의 homopolymer보다 낮다.^{21,22}



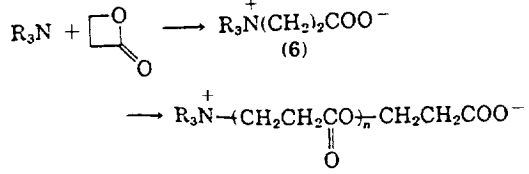
Poly(glycolide), poly(L-lactide) 및 공중합체인 poly(glycolide-co-L-lactide)는 균일분해가 일어난다. 즉 고분자 matrix가 전체적으로 균일하게 수화, 팽윤, 절단의 단계가 진행된다. 따라서 의약전달체로 사용될 경우 표면침식보다는 확산에 의해 내용물이 방출되는 거동을 보인다.

Poly(ϵ -caprolactone)(PCL)은 생체분해성고분자 중 집중적으로 연구의 대상이 되어왔다. 이는 다른 생분해성고분자에 비해 비교적 경제성이 좋고 용이하게 합성할 수 있는 소재이기 때문이다. PCL의 합성방법은 PG나 PLLA와 같이 개환중합에 의해 얻어진다. ϵ -Caprolactone을 아민기, 히드록시기 등의 작용기가 있는 분자를 개시제로, stannous octoate, $\text{Al}(\text{Et})_3$, $\text{Al}(\text{Et})_2\text{Cl}$ 등을 촉매로 하여 50~100°C에서 합성한다.²³ PCL은 semicrystalline 고분자로 60~65°C의 용점을 갖는다. 유리전이온도(T_g)는 매우 낮아 (-70~-60°C) 무정형체는 비교적 유연성을 갖고 있으며 lipase, elastase 등에 의해 가수분해되어 알콜과 카복시기를 갖는 저분자량물질로 분해되므로 분해산물에 의한 독성(toxicity)이 매우 낮아 의료용 방출조절성의약에 사용될 수 있다.^{24~26} 그러나 결정성으로 인한 낮은 인장강도 및 필름형성성은 PCL의 취약점으로 고분자량물질이나 가벼운 가교반응(light crosslinking)으로 기계적물성을 높일

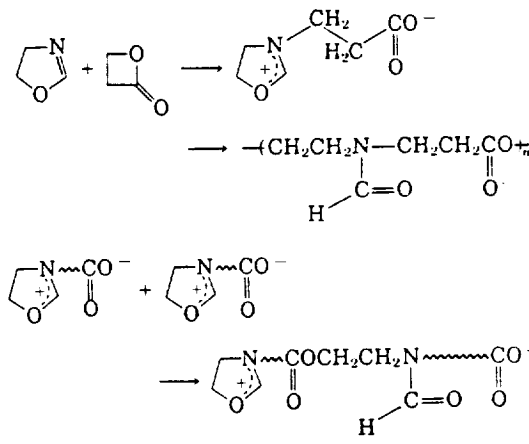
수 있다. PCL을 비롯한 폴리에스터의 가교반응은 우선 고분자사슬에 불포화기를 갖는 단량체를 공중합하고 후에 electron-beam이나 UV, 혹은 free radical initiator를 사용해 서로 연결시키는 방법을 사용한다. 가교구조는 기계적강도의 증가를 보이나 생체분해성은 감소한다.²⁷



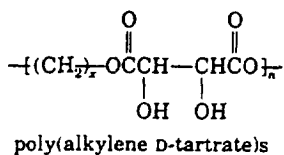
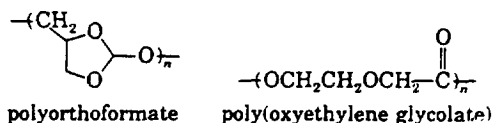
이밖에 4-member 고리구조인 β -propiolactone과 δ -valerolactone 등은 삼차아민에 의해 반응이 개시되고 zwitterionic 중합경로를 거쳐 고분자가 합성된다.²⁸



Saegusa 등²⁹은 β -propiolactone과 oxazoline을 상온에서 zwitterionic 중합을 통해 공중합체로 합성하였다. 두단량체가 zwitterion을 만든후에 oxazoline이 카복시음이온의 친핵체반응에 의해 개환되면서 진행된다. 또 β -propiolactone과 ethylene phenyl phosphonite와의 공중합도 역시 같은 경로를 통해 이루어진다.³⁰



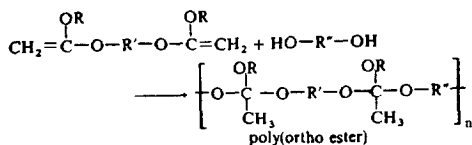
또 lactic acid와 β -phenyl lactic acid의 공중합체, poly(orthoformate), poly(oxyethylene glycolate), alkane diol과 D-tartaric acid로부터 중합된 poly(alkylene D-tartrate) 등도 합성되어 방출조절용 시약으로 사용되고 있다.^{31~33}



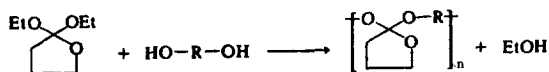
Poly(orthoester)

Poly(orthoester)는 특히 분산성 매체를 이용한 방출 조절용 시약의 carrier로서 이상적인 기능을 발휘한다. 그 이유는 강한 소수성 성질의 고분자 물질이 수분과 접촉할 경우 표면에서부터의 분해가 진행되므로 의약품의 방출이 점진적으로 고분자 matrix의 손실과 더불어 진행되기 때문이다.

Poly(orthoester)는 diketene acetal과 diol의 계단 중합반응에 의해 진행되며 그 반응식은 아래와 같다 (일반적인 합성방법).

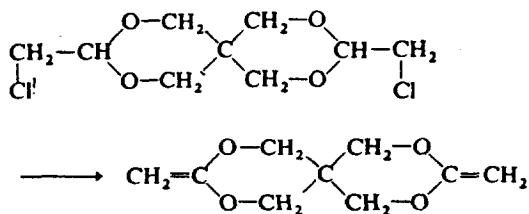


최초로 합성된 poly(orthoester)는 ALZA Corp.에 의해 개발된 것인데 이 때는 transesterification방법에 따라 합성되었다.



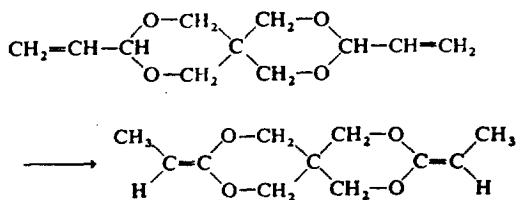
합성조건은 반응혼합물을 110°C~115°C에서 2시간 정도 가열하고 다시 180°C에서 진공상태로 24시간

가열함으로써 반응 부산물인 에탄올을 제거하여 반응 평형이 transesterification 방향으로 진행되도록 하였다. ALZA Corp.에서 'R' group의 변화로 series의 제품을 ALZAMER™라는 이름으로 시판하고 있다. 그러나 transesterification에 의한 합성 방법은 반응 조건이 까다롭고 진공 상태등의 조건이 요구되므로 반응 부산물이 존재하지 않는 poly(orthoester)의 합성 방법이 제안되었다. 즉 cyclic acetal ketene을 아래와 같이 탈염화수소반응을 통해 제조한 후 diol을 가하고 산촉매하에서 반응시키는 것이다.

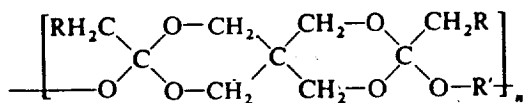


위의 단량체는 전자 제공체인 -O-기가 이중결합에 지극히 가까와 양이온중합에 의한 crosslinking 부반응이 가장 해결하기 어려운 문제점이다.

이 문제를 해결하기 위해 양이온 중합을 sterically 방해하기 위해 CH₂의 수소대신 메틸 group으로 치환된 monomer가 합성되었다. 상업적으로 나와있는 precursor의 base catalyzed rearrangement를 통해 보다 안정된 단량체를 아래와 같이 합성할 수 있었다.



위의 단량체 3,9-bis(ethylidene, 2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane)은 용이하게 정제할 수 있고 부반응을 억제할 수 있는 효과가 있으며 diol과 반응하여 poly(orthoester)가 생성된다.



Poly(orthoester)는 중성보다 산성용액에서 쉽게 분해하며 pH 5.0~5.5 정도에서 분해속도가 급격히 증가한다는 것이 실험에서 관찰되고 있다. 분해 산물로는 처음에 가수분해되어 pentaerythritol과 diester가 되며 이 diester는 더욱 분해되어 acetic acid, propionic acid와 alcohol로 된다.

분해과정은 앞서 지정한 바와 같이 수분과 고분자의 경계면에서 개시되어 전체적인 입자크기의 축소가 수반된다. Fig. 4는 poly(orthoester)를 이용한 의약품의 방출이 zeroth order kinetics를 따르는 것을 보이고 있다.

Poly(amide)

고분자량의 폴리아미드는 대개 미생물이나 가수분해효소에 의한 분해성이 매우 미약하다. Poly(ϵ -cap-

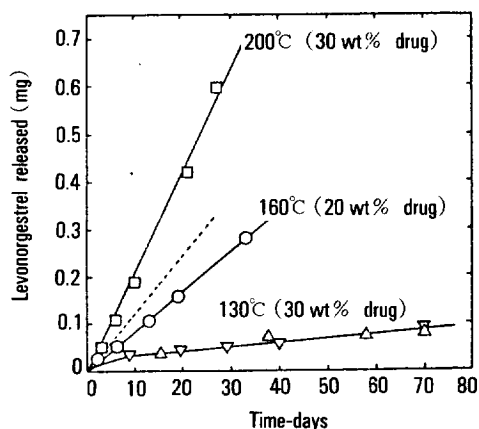


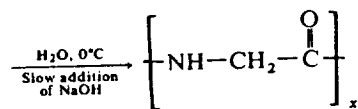
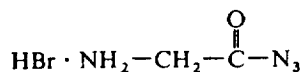
Fig. 4. Cumulative release of levonorgestrel from 6.3 mm poly(ortho ester) discs fabricated at different temperatures. Polymers prepared from 3,9-bis(ethylidene 2,4,8,10-tetraoxaspiro[5,5]undecane) and various diols: (Δ) 1,6-hexanediol at pH 7.4, (∇) 1,6-hexanediol at pH 7.0, ($\circ$) 70/30 t-cyclohexanedimethanol/1,6-hexanediol at pH 7.4, ($\square$) 70/30 t-cyclohexanedimethanol/1,6-hexanediol at pH 7.4, (---) polymer fabricated at 160°C corrected to 30 wt% drug.

rolactam, nylon 6), poly(hexamethylene adipamide, nylon 6,6)은 매우 내구성이 강한 물질이다.^{36,37}

그러나 분자량이 작은 oligomer나 메틸기, 히드록시기, 벤질기등의 치환기가 측쇄구조에 존재하면 생분해성이 크게 향상된다. Nylon의 경우에도 저분자량 oligomer는 in-vivo에서 인장강도가 저하되거나 표면에서 etching이 일어나는 등의 가수분해가 단백질 분해효소(proteolytic enzyme)에 의해 일어나는 것을 볼 수 있다.^{38~40} Amide쇄를 가진 고분자는 대체로 불용성이며 용점이 높고 가공성이 나빠 여러가지 점에서 불리하다. α -L-amino acid를 단량체로 하여 중합한 poly(amino acid)는 비교적 낮은 pharmacological activity를 나타내어서 방출조절용시약 전달체로 많이 사용된다. Poly(amino acid)는 amino acid를 계단중합하거나 N-cyclic anhydride 형태의 단량체를 개환중합하여 얻어진다.

공중합체의 경우 amino acid와 hydroxy acid(glycolic acid, 혹은 lactic acid)와의 공중합으로 얻어진 소재를 poly(depsipeptide)라고 부르는데 물성이 우수하여 수술용 봉합사로 사용할 수 있다.^{41~45} Poly(amide-co-ester)는 amide-ester 교환반응에 의해서도 생성된다. Poly(ϵ -caprolactone)과 nylon의 혼합물을 zinc acetate를 촉매로 하여 270°C에서 가열하면 얻어지는데 lipase에 의해 가수분해된다.⁴⁶

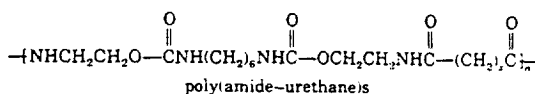
Bailey등^{47,48}은 amino acid azide hydrobromide를 단량체로 고분자량의 poly(glycine)을 합성하였다.



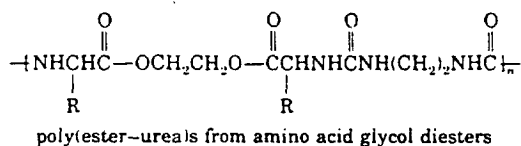
위와 같은 합성방법은 극성용매에서도 반응이 가능하며 합성도중 반응성이 강한 side group을 보호할 필요가 없다. 따라서 amino acid에 hydroxyl, phe-

Polymer Science and Technology Vol. 2, No. 5, September 1991

Acyl기의 분해가 단백질가수분해 효소 (proteolytic enzyme)에 의해 진행되며 주쇄구조에 벤질기나 에스터기가 존재할 경우 subtilisin이나 chymotrypsin 등의 효소에 의해서도 분해가 촉진되는 경향을 보이고 있다.⁵⁸ Poly(ester-co-urea)는 poly(peptide)보다 in-vivo에서 immunogenicity가 훨씬 적게 나타난다.



where x=2, 4, 8

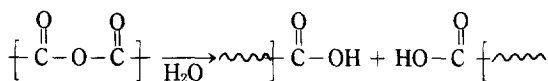


where R=H, CH₂C₆H₅

Poly(anhydride)

Poly(anhydride)는 쉽게 필라멘트 형태로 방사되는 성질 때문에 처음에는 textile업계에서 개발되었으나 쉽게 가수분해되는 약점을 가지고 있어서 섬유 원료로는 부적합한 것이 드러났다. 대신 이와같은 특성이 생분해성 방출조절용 의약 전달매체, implant 등으로 사용될 수 있다는 것이 알려졌다.^{60,61}

분해과정이나 속도는 pH등 주위환경에 크게 영향을 받는데 PCPM(poly[bis(p-carboxy phenoxy) methane]) 등의 소재는 표면 침식(surface erosion) 메카니즘에 의해 분해되어 의약 방출거동이 zeroth order 키네틱스를 따르고 있다.^{62,63} Poly(anhydride)의 anhydride쇄는 가수분해에 의해 카복실산으로 분해된다.⁶³



Langer^{64,65} 등은 fumaric acid를 단량체로 사용하여 poly(anhydride)에 불포화기를 삽입하여 가교반

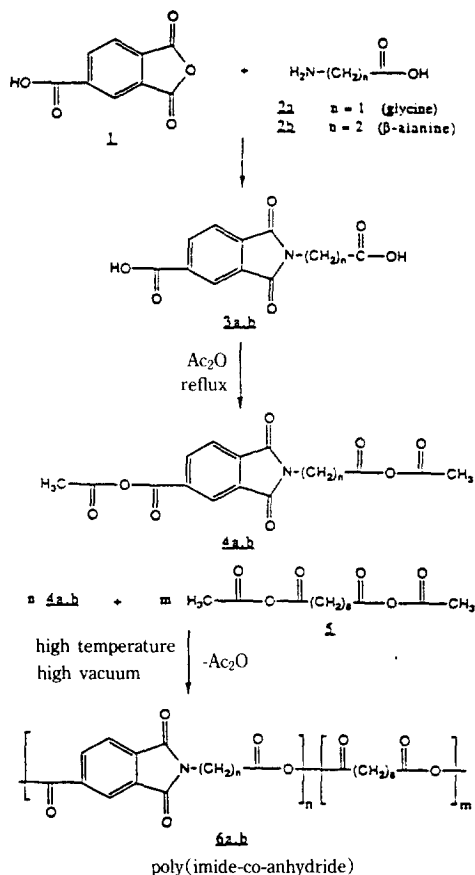
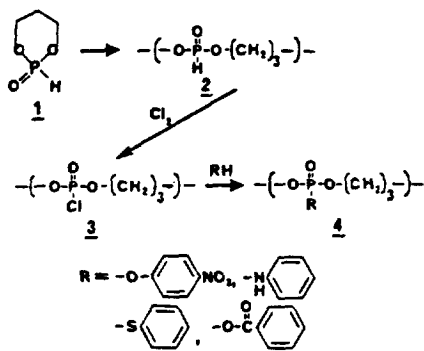


Fig. 5. Synthesis of poly(imide-co-anhydrides) via melt-polycondensation.

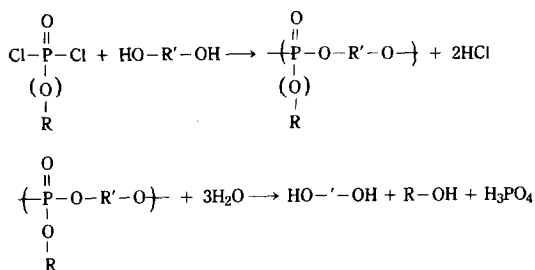
응(crosslinking)을 일으킬 수 있게 하였다. Poly(imide-co-anhydride) 공중합체는 anhydride와 α-amino acid를 1 : 1로 혼합하여 중합되며 방출조절용 의약제재로 사용될 수 있다(Fig. 5).

Poly(phosphate ester)

Leong등은^{66,67} 가수분해후 독성이 적은 방출조절용 전달매체로서 poly(phosphate ester)를 계단 중합과 개환중합 두 가지 경로를 통해 합성하였다. 특히 개환중합에서 얻어진 고분자는 측쇄구조에 drug 분자를 결합시킬 수 있는 P-Cl기가 있다. Poly(phosphate ester)는 가수분해될 경우 인산과 알콜 화합물을 생성한다. 합성 및 분해경로는 아래와 같다.



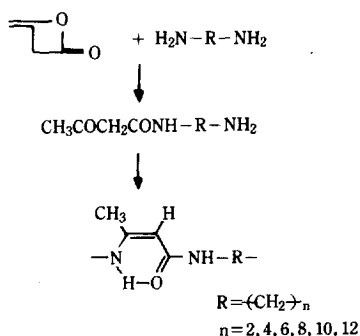
poly(phosphate ester)의 합성



poly(phosphate ester)의 분해

Poly(amide-enamine)

Poly(amide-co-enamine)은 poly(glycolic acid)나 poly(lactic-acid) 등의 폴리에스터에서 나타난 균일 분해현상을 방지하고 surface erosion 메카니즘에 의해 표면에서 부터 분해가 이루어지므로 zeroth order 키네틱스에 따라 약품이 방출된다. Huang 등에 의해 합성된 poly(amide-co-enamine)의 구조는 다음과 같다.^{68~70}



Poly(amide-enamines)

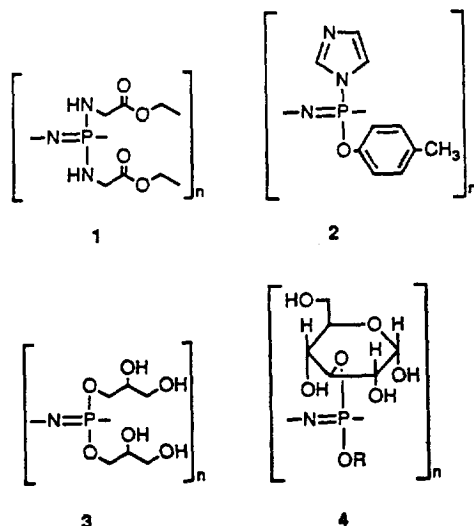
Poly(phosphazene)

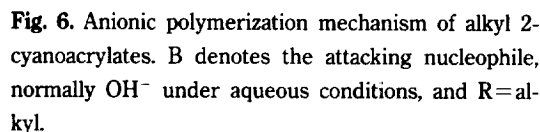
Poly(phosphazene)은 주쇄구조가 $-\text{P}=\text{N}-$ 으로 이루어진 무기질 고분자이며 새로운 생체분해성 고분자로서 주목받고 있다. 기본적인 물질은 poly(di-chlorophosphazene)인데 tri-dichlorophosphazene의 개환 반응에 의해 합성된다.

Poly(phosphazene)은 분해되어 인산과 암모니아 유도체를 생성한다.^{71~73} Allcock 등은 poly(phosphazene)의 chlorine기를 치환하여 여러 변형된 형태의 유도체를 합성하였다. Poly[di(ethyl glycinate)phosphazene] (1)은 무색의 고분자로 물에 녹지않으나 가수분해되어 ethanol, glycine, phosphate와 ammonia로 나누어진다.

치환기인 에스테르의 분해는 산을 제공하여 주쇄 구조의 분해를 촉진시킨다.

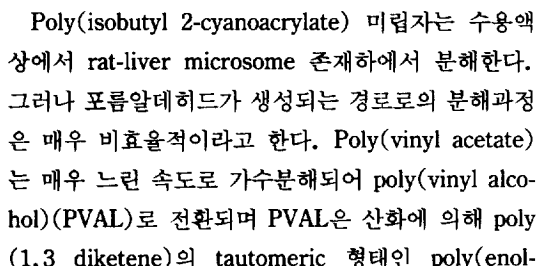
Poly[(imidazolyl)(p-methylphenoxy)phosphazene](2)는 섬유질의 비수용성 소재이나 쉽게 가수분해되므로 monolithic 형태의 방출조절매체로 사용되고 있다. Poly[di(glyceryl)]phosphazene(3)과 α -D-glucosyl poly(phosphazene)(4)는 수용성물질로 용이하게 가수분해된다. 특히 pendant 히드록시기는 여러 drug분자나 펩타이드제제를 결합할 수 있어 유용하다. 또 가교반응을 거쳐 기계적물성 및 분해속도를 변화시킬 수 있다.⁷²





탄소-탄소 결합만으로 이루어진 poly(alkyl acrylate), poly(ethylene), poly(styrene) 등은 분자량이 1000을 넘을 경우 거의 생분해성이 없는 것으로 알려져 있다. 단지 poly(isoprene)이나 vinyl 단량체와 일산화탄소의 공중합체가 약간의 광분해성을 보일 뿐이다.⁷⁹ 그 중 예외는 poly(alkyl 2-cyanoacrylate)계의 고분자들로 단량체는 수분존재하에 급격히 중합하고 접착효과를 가지고 있다.⁸⁰⁾

Poly(alkyl 2-cyanoacrylate)의 일반적인 분해과정은 다음과 같다.


$$\begin{array}{ccc} \text{---[CH}_2\text{---CH(OH)]}_n\text{---} & \xrightarrow{\text{OI}} & \text{---[CH}_2\text{---CH(OH)]}_m\text{---[CH=CH(C=O)]}_n\text{---} \\ \text{poly(vinyl alcohol) (PVA)} & & \text{poly(eno-ketone)} \end{array}$$

앞서 나열한 고분자소재들을 전자기파의 조사나 화학적인 반응을 통해 생분해성에 변화를 주는 방법이 제시되고 있다. 자외선이나 γ -ray와 같은 높은 에너지를 갖는 전자기파로 고분자 사슬을 절단하여 라디칼이나 이온을 발생시키고 산화반응을 촉진시키기도 한다. 이와 같은 과정은 결과적으로 고분자 사슬간에 가교구조를 형성하여 생체분해속도를 변화시키게 된다. 생분해 시험결과 초기단계에서는 전자기파 조사에 의한 분자량의 감소로 분해속도가 증가하나 가교밀도가 증가함에 따라 분해속도가 저하된다. Poly(alkylene)의 경우 에스터기나 카보닐기의 발생으로 약간의 분해성의 향상을 보이기도 한다.⁸⁸ Poly(glycolide)나 poly(glycolide-co-lactide)는 전자기파 조사(irradiation) 이후 분해거동이 sinusoidal 형태를 보이는 것이 발견되었다.^{89, 90}

맺음말

351

의 존재가 요구되며 효소분해를 위하여 효소의 활성 부위가 고분자사슬과 접근할 수 있기 위한 conformational 유동성이 보장되어야 한다. 고분자 소재의 의료분야의 응용은 경제적인 측면에서도 고도의 부가가치를 가지고 있다. 그러나 현재까지 연구된 고분자들은 몇가지의 경우 즉, 수술용 봉합사, 골접합체 등 제한된 분야에서만 실용화되고 대부분은 아직 연구단계에 그치고 있는 실정이다. 특히 고분자 물질의 응용 환경이 생체내라고 하는 특수한 상황때문에 해결하여야 할 문제가 산적해 있다. 우선 외부에서 주입 혹은 이식된 물질의 생체내의 다른 조직과의 거부반응은 여러가지 부작용을 낳고 있다. 이와같은 관점에서 고분자소재의 biocompatibility, blood compatibility 등의 문제가 선결되어야 한다. 자연적인 방어체제인 RES를 극복하고, 정상세포를 파괴하지 않는 고분자 소재의 발굴내지는 기존 물질의 소위 biotransformation 작업이 필요하다. 또 생분해 과정에서 발생되는 여러 분해 산물에 대한 독성검사가 기본적으로 선행되어야 한다. 생분해성 고분자의 의료분야의 응용은 이와같은 이유에서 매우 어렵다. 이 분야의 발전을 위해서는 고분자학, 생화학, 생물학, 의학, 효소학등 여러 분야의 적극적인 공동연구가 절실하다고 하겠다.

참 고 문 헌

1. R. Curgill et. al., *Pharm. Res.*, **6**(6), 506 (1989).
2. R. Khosla and S. S. Davis, *Int. J. Pharm.*, **52**, 1 (1989).
3. H. J. Rosen, et. al., *Biomaterials*, **4**, 131 (1983).
4. A. M. Kaplan and P. S. Moraham, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **276**, 134 (1976).
5. A. S. Moraham and A. M. Kaplan, *Int. J. Cancer*, **17**, 82 (1976).
6. A. F. Hegyeli, *J. Biomed. Mater. Res.*, **7**, 205 (1973).
7. P. M. Borick, *Biotechnol*, **7**, 435 (1965).
8. 안광덕, *폴리머*, **11**, 378 (1987).
9. Y. Tokiwa and T. Suzuki, *Agric. Biod. Chem.*, **41**, 265 (1977).
10. C. V. Benedict et. al., *J. Appl. Polym. Sci.*, **28**, 327 (1983).
11. S. C. Woodward et. al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **19**, 437 (1985).
12. S. J. Huang et. al., *J. Appl. Polym. Sci.*, **23**, 429 (1979).
13. S. J. Huang et. al. in W. L. Hawkins ed., *Adv. Chem. Ser.*, **169**, 205 (1978).
14. C. C. Chu, *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 795 (1981).
15. A. M. Reed and D. K. Gilding, *Polymer*, **22**, 494 (1981).
16. C. E. Lowe, U. S. Patent 2,668,162 (1954).
17. J. Kleine and H. H. Kleine, *Makromol. Chem.*, **30**, 23 (1959).
18. A. K. Schneider, U. S. Patent 3,636,956 (1972).
19. B. Eling et. al., *Polymer*, **23**, 1587 (1982).
20. D. Wasserman, U. S. Patent 3,375,008 (1981).
21. E. E. Schmitt, U. S. Patent 3,739,773 (1973).
22. R. K. Kulkarni et. al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **5**, 169 (1971).
23. J. E. Pott, U. S. Pat., 3,850,862 (1974).
24. C. V. Benedict et. al., *J. Appl. Polym. Sci.*, **28**, 327 (1983).
25. C. V. Benedict et. al., *ibid*, **28**, 335 (1983).
26. W. J. Cook et. al., *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.*, **19**, 159 (1981).
27. P. Janett et. al., 'Polymers as Biomaterials', Plenum Press, New York p 181, 1985.
28. V. Jaacks and N. Mathes, *Makromol Chem.*, **131**, 295 (1970).
29. T. Saegusa et. al., *Macromolecules*, **7**(6), 956 (1974).
30. T. Saegusa et. al., *ibid*, **9**(5), 724 (1976).
31. I. Tabushi et. al., *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.*, **13**, 447 (1975).
32. N. N. Greeham, *Br. Polym. J.*, **10**, 260 (1978).

33. J. Heller, *Biomater.*, **1**, 51 (1980).
34. J. Heller et. al., *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.*, **18**, 617 (1980).
35. J. Heller et. al., *Polym. Eng. Sci.*, **21**, 127 (1981).
36. R. D. Fields et. al., *J. Appl. Polym. Sci.*, **18**, 3571 (1974).
37. J. Kopecek and K. Ulbrich, *Prog. Polym. Sci.*, **9**, 1 (1983).
38. T. Fukumura, *J. Biochem.*, **59**, 537 (1966).
39. S. Kinoshita et. al., *Eur. J. Biochem.*, **116**, 547 (1981).
40. S. Kinoshita et. al., *ibid*, **80**, 489 (1977).
41. R. Katakai and M. Goodman, *Macromolecules*, **15**, 25 (1982).
42. H. R. Krichelderf and J. M. Jonte, *Polym. Bull.*, **9**, 276 (1983).
43. D. Nissel et. al., *Makromol. Chem. Suppl.*, **1**, 23 (1975).
44. R. T. Ingwall, C. Gilon, and M. Goodman, *Macromolecules*, **11**, 540 (1978).
45. *ibid*, **9**, 802 (1976).
46. Y. Tokiwa et. al., *J. Appl. Polym. Sci.*, **24**, 1701 (1979).
47. W. J. Bailey, *Polym. Prepr.*, **6**(1), 740 (1965).
48. W. J. Bailey in David A. Tirrell ed., 'Macromolecules as Drug and as Carriers for Biologically active materials', pp 42-49, The N. Y. Academy of Science, N. Y. (1985).
49. J. Kohn, *Polymer. Prepr.*, **31**(2), 178 (1990).
50. J. Kohn, et. al., U. S. Patent 4,638,045 (1987).
51. S. Huang et. al. in K. N. Edwards ed., *ACS Symp Ser.* **172**, 471 (1981).
52. R. T. Darby and A. M. Kaplan, *Appl. Microbiol.*, **18**, 81 (1968).
53. R. E. Marchant et. al., *Polymer*, **28**, 2032 (1987).
54. Q. Zhao et. al., *ibid*, **28**, 2040 (1987).
55. R. Smith, D. F. Williams and C. Oliver, *J. Biomed. Mater. Res.*, **21**, 1149 (1987).
56. F. Y. Shi, L. F. Wang and K. W. Leong, *Polym. Prepr.*, **31**(2), 177 (1990).
57. M. M. Brittritto et. al., *T. Appl. Polym. Sci. Appl. Polym. Symp.*, **35**, 405 (1979).
58. S. J. Huang, *J. Appl. Polym. Sci.*, **23**, 429 (1979).
59. S. J. Huang et. al. in W. L. Hawkins ed., *Adv. Chem. Ser.*, **169**, 205 (1978).
60. *Polym News*, **15**(11), 345 (1991).
61. H. B. Rosen et. al., *Biomaterials*, **4**, 131 (1983).
62. K. W. Leong, B. C. Brott, R. Langler, *J. Biomed. Mater. Res.*, **19**, 941 (1985).
63. A. J. Bomb and R. Langler, *J. Polym. Sci.*, **1**, 27 (1987).
64. A. J. Bomb, E. Ron, and R. Langer, *Macromolecules*, **21**, 1925.
65. A. Stranbli, E. Ron, and R. Langer, *Polym. Prepr.*, **30**(1), 451 (1989).
66. K. Leong et. al., *Polym. Prepr.*, **30**(1), 454 (1989).
67. T. Nishimura and I. Iwai, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 352 (1964).
68. J. Heller and R. W. Baker in R. Bakered., 'Controlled Release of Bioactive Mat'l', Academic Press, Inc. New York pp 1-17 (1980).
69. S. J. Huang et. al., *Polym. Prepr.*, **25**(1), 247 (1984).
70. S. J. Huang and O. Kitchen, *Polym. Prepr.*, **31**(2), 207 (1990).
71. H. R. Allcock, *Polym. Prepr.*, **25**(1), 247 (1984).
72. H. R. Allcock, *Makromol. Chem. Suppl.*, **4**, 3 (1981).
73. H. R. Allcock, *Science*, **193**, 1214 (1976).
74. C. W. J. Grolleman et. al., *J. Controlled Release*, **4**, 119 (1986).
75. C. W. J. Grolleman et. al., *ibid*, **4**, 132 (1986).
76. H. R. Allcock and T. J. Fuller, *J. Amer. Chem. Soc.*, **103**, 2250 (1981).
77. H. R. Allcock and A. G. Scopelianos, *Macromolecu-*

- les, **16**, 715 (1983).
78. H. R. Allcock and S. Kwon, *Macromolecules*, **21**, 1980 (1988).
 79. T. Kelen, 'Polymer Degradation', Chap. 1, Van Nostrand Reinhold Company, N. Y. (1983).
 80. J. E. Potts in M. Grayson. ed., 'Kirk-Othmer Encyclopedia of chemical Technology', Suppl. Vol., Wiley-Interscience, New York, p 626-668 (1984).
 81. F. Leonard et. al., *J. Appl. Polym.*, **10**, 259 (1960).
 82. S. Huang in Herman Mark ed. 'Encyclopedia of Polymer Science and Technology', Vol 2, p 237, Wiley-Interscience, New York, 1989.
 83. S. J. Douglas et. al., *J. of colloid and Interface Sci.*, **101**(1), 149 (1984).
 84. S. J. Douglas, L. Illum, and S. S. Davis, *ibid.*, **103** (1), 154 (1985).
 85. S. J. Haung et. al., *Appl. Polym. Sci.*, **46**, 345 (1982).
 86. F. W. Harris and L. K. Post, *J. Polym Sci. Polym. Lett. Ed.*, **13**, 225 (1975).
 87. F. W. Harris and L. K. Post, *Polym. Prepr.*, **16**, 622 (1975).
 88. A. C. Albertson et. al., *Polym. Degradation & Stabilization*, **18**, 73 (1987).
 89. D. F. Williams, C. C. Chu, and J. Dwyer, *J. Appl. Polym. Sci.*, **29**, 1865 (1983).
 90. C. C. Chu, *Polymer*, **26**, 591 (1985).
 91. W. S. W. Shalaby et. al., *Polym Prepr.*, **31**(2), 169 (1990).
 92. K. Park, *Biomaterials*, **9**(5), 435 (1989).
 93. M. A. Tucker, 'Absorbable Gelatin Sponges', Thomas, Springfield IL (1965).