

Poly(DL-lactide-co-glycolide)를 이용한 미소구체의 제조

나재운[†] · 이동병* · 조종수** · 정영일** · 박영훈

순천대학교 공과대학 고분자공학과

*조선대학교 공과대학 화학공학과

**전남대학교 공과대학 고분자공학과

(1996년 11월 14일 접수, 1997년 5월 12일 채택)

Preparation of Micelles Using Poly(DL-lactide-co-glycolide)

Jae-Woon Nah[†], Dong-Byung Lee*, Chong-Su Cho**, Young-il Jeong** and Yung-Hoon Park

Dept. of Polymer Sci. and Eng., Sunchun Nat'l Univ., Sunchun 540-742, Korea

*Dept. of Chem. Eng., Chosun Univ., Kwangju 501-759, Korea

**Dept. of Polymer Eng., Chonnam Nat'l Univ., Kwangju 500-757, Korea

(Received 14 November 1996; accepted 12 May 1997)

요 약

DL-Lactic acid와 glycolic acid를 촉매 Sb_2O_3 로 환상의 DL-lactide와 glycolide를 합성하였으며, 이들을 각각 70:30, 80:20 및 90:10의 비율로 용융중합하여 poly(DL-lactide-co-glycolide)(PLGA) 공중합체를 합성하고 물리·화학적 특성을 고찰하였다. 또한 PLGA core에 clonazepam을 함유하는 미소구체를 제조하여 약물전달시스템(Drug Delivery System: DDS) 제제로서의 그 응용 가능성을 검토하였다. PLGA 중합반응은 촉매, 온도, 시간, 용매선택 등의 조건변화에 의해서 점도, 분자량, 녹는점 등의 다양한 물성을 가진 중합체를 합성하였다. 또한 투석 방법에 의해 용이하고 균일한 크기의 PLGA 미소구체를 얻었으며, 약물의 loading량은 각각 25.4, 23.4 및 22.3%였다. 또한 PLGA의 임계미셀농도(critical micelle concentrations: CMC)값은 각각 0.049, 0.046 및 0.033 mg/ml로서 이는 각각 5.15×10^{-7} , 4.10×10^{-7} , 그리고 2.40×10^{-7} mole에 해당하는 값이다. *In-vitro*에서 약물방출실험을 한 결과, 약물방출이 지속되는 시간의 범위는 PLGA(70:30) > PLGA(80:20) > PLGA(90:10)의 순서였다. 따라서 생체분해성 고분자인 PLGA는 약물방출 지연성 및 나노파티클 크기를 갖는 미소구체로서의 응용이 기대된다.

Abstract—DL-Lactide and glycolide was synthesized from DL-lactic acid and glycolic acid with Sb_2O_3 . We investigated the physicochemical properties of poly(DL-lactide-co-glycolide)(PLGA) synthesized in the ratio of 70:30, 80:20, and 90:10 from these dimers, respectively. Micelles containing clonazepam in PLGA core were prepared easily and in uniform bulk by dialysis methods. We investigated its applications in the drug delivery system(DDS). PLGA properties could be obtained variably in viscosity, average molecular weight, and melting point by copolymerization methods under different conditions of catalysts, temperature, reaction time, and solvents. Micelles of PLGA were made easily and in uniform bulk by dialysis methods and its loaded drug percentages showed 25.4, 23.4, and 22.3%, respectively. Then the critical micelle concentrations(CMC) values of PLGA were $0.049(5.15 \times 10^{-7})$, $0.046(4.10 \times 10^{-7})$, and $0.033 \text{ mg/ml}(2.40 \times 10^{-7} \text{ mole})$. *In vitro* drug release experiment showed the release time of drug delayed in the order of PLGA(70:30) > PLGA(80:20) > PLGA(90:10). In short, biodegradable PLGA was prospected its applications probability in the micelles of delayed-action drug release and nanoparticle units.

Key words: Poly(DL-lactide-co-glycolide), Dialysis Methods, DDS, Clonazepam, CMC

1. 서 론

21세기 산업 사회에서 의식주뿐만 아니라 건강한 신체를 통한 풍요로운 삶을 추구하고자 하는 인간의 욕구는 그 어느때 보다도 의료 분야에 대한 관심을 고조시키고 있다. 현재 전 세계적으로 의료분야에서 고분자 재료의 영역이 날로 확대되고 있다. 이러한 고분자로는

polyester, polyamide, hydrogel, polyvinylchloride 등의 생체적합성, 생체분해성 고분자가 사용되며[1], 인공장기, 인공혈관, 수술용 봉합사, 인공 피부, 치과용 고분자, 고분자 의약 등의 여러 분야에서 많은 관심과 기대 속에 연구개발되고 있다[2,7].

생체분해성 고분자 중에서도 poly(DL-lactide)(PLA), polyglycolide(PGA), poly(ϵ -caprolactone), poly(β -hydroxybutyric acid) 등의 지방

죽 폴리에스터계의 고분자는 생체내에서 다른 헤테로 원자의 고분자에 비해 보다 용이하게 분해되는 특성으로 인하여 여타의 합성고분자에 비해 가장 빨리 실용화가 추진되고 있다. 분해거동은 일반적으로 결정고분자가 용해되는 현상과 달리 수화, 장력상실, 물성상실, 용해 등의 4단계로 진행된다[8]. 가수분해는 효소가 없어도 일어날 수 있으며, 분해속도는 가수분해 효소인 lipase, elastase, protease 등이 존재할 경우 훨씬 증가하고, 대부분 중성보다는 알칼리성 용액에서 증가한다. 이러한 특성을 좌우하는 인자로서는 화학구조, 결정화도, 녹는점, 사슬의 유연성, 분자량 분포 및 중합촉매의 영향 등이 있으며, 분해인자들을 조절하면 적용되는 용도에 따라 적당한 특성을 가지는 고분자를 만들 수 있다[9-11]. 특히 PLA와 PGA는 생체적합성, 생체내 반감기, 이식체와 분해생성물의 저독성, 가공성과 멸균성 등 생체분해성 고분자로서 요구되는 성질을 가지고 있을 뿐만 아니라 상호간에 보완적인 성질을 지니고 있어, 이들의 중합체는 반응조건에 따라 다양한 물리·화학적 특성을 나타낸다[12-14]. 이러한 장점들을 이용하여 약물전달시스템(Drug Delivery System: DDS), 수술용 봉합사, 수술용 봉대, 화상치료막, 보철재료 등 여러 의료분야에서 연구개발되고 있다. 그러나, 약물전달시스템에서는 합성법의 개발, 가격문제, 안정성, 재현성 등의 해결해야 할 난점으로 인하여 관련 연구자들의 많은 연구노력과 그 가능성에 비해 현재까지 실용화는 미미한 실적을 보이고 있다[15-17].

현재 항정신성 의약품인 clonazepam, lorazepam 등의 benzodiazepam계 약물은 정신발작, 자율신경발작, 불안증세 등에 사용되고 있으며, 환자는 전통적으로 치료에 요구되는 시간이 오래 걸리고 완치가 어려운 것으로 간주될 뿐만 아니라 장기간 복용으로 인한 약물의 과잉투여는 인체에 심각한 문제점들을 야기시키고 있다. 따라서 보건문제와 관련된 국가전략의 한 부분으로서 보건당국은 약물의 오용으로 인한 약물의 의존성을 막기 위해 엄격히 법적으로 사용량을 줄이기 위한 방법들이 꾸준히 논의되고 있다. 그러나, 여전히 benzodiazepam계 약물이 통상적인 치료제로 사용되고 있는 실정이다. 현재 치료에 사용되는 약물은 체내 반감기가 짧아 신체에 부작용을 일으키는 과잉 혈중농도에서 치료하고 있을 뿐만 아니라, 이러한 짧은 반감기 때문에 보다 빈번한 투여를 요구하고 있어 치료를 더욱 어렵게 하고 있다. 따라서 적당량의 투여와 장시간에 걸쳐 유효혈중농도를 유지시키는 DDS를 이용한 약물이 절실히 요구되고 있다.

본 실험에서는 기존의 poly(DL-lactide-co-glycolide)(PLGA) 합성법[11]을 개선하여 DL-lactic acid와 glycolic acid를 촉매 Sb_2O_3 로 환상의 DL-lactide와 glycolide를 합성하였다. 이들을 각각 70:30, 80:20 및 90:10의 비율로 용융중합하여 PLGA 공중합체를 합성하고 물리·화학적 특성을 고찰하였다. PLGA core에 clonazepam을 함유하는 미소구체를 제조하여 DDS 제제로의 그 응용 가능성을 검토하였다.

2. 실험

2-1. 시약 및 기기

2-1-1. 시약

Glycolic acid(70 wt%), DL-lactic acid(85 wt%), ethyl acetate 등은 Aldrich Chem. Co.의 특급시약을, stannous octoate($Sn[O_2CH(C_2H_5)_3]_2$)는 Sigma Chem. Co.의 특급시약을, antimony trioxide(Sb_2O_3), lauryl alcohol, tetrahydrofuran(THF)은 Junsei Chem. Co.의 1급시약을 사용하였다. Chloroform, ethyl acetate, petroleum ether는 Showa Chem. Inc.의 1급시약을 정제하여 사용하였다. 또한 모델 약물인 clonazepam은 Sigma Chem. Co. 제품을 사용하였다.

2-1-2. 기기

Scanning electron microscope(SEM, Jeol, Mod. 840A)는 PLGA(70:30, 80:20, 90:10) 미소구체의 morphology를 관찰하기 위해 각 시료를 금증착기에 놓고 진공도 0.15 Torr 및 6-7 mA의 조건에서 7분간 입자표면을 순금(99.99%)으로 피복하여 가속전압 20 KV에서 촬영하였다. Gel permeation chromatography(GPC, Shimadzu GPC-800 series)는 PLGA(70:30, 80:20, 90:10)를 2 mg/ml 농도로 THF에 녹여 20 μ l를 GPC에 주입, 이동상 THF의 흐름속도는 1 ml/min, 표준물질로는 polystyrene으로 하여 평균분자량(Mw)을 산출하였다. Nuclear magnetic resonance spectrophotometer(FT-NMR, Bruker AC-300F, 300 MHz)은 TMS를 내부표준물질로 하고 0.1 g/ml의 농도로 $CDCl_3$ 에 녹여 측정된 수소면적비로부터 각각 PLGA(70:30, 80:20, 90:10)의 합성비를 추정하였다. Differential scanning calorimetry (DSC, Mettler Co. DSC-30)는 유리전이온도(T_g)를 측정하기 위해 사용하였으며, -10~300 $^{\circ}C$ 의 온도범위에서 승온속도 10 $^{\circ}C/min$ 으로 질소 분위기 하에서 측정하였다. Surface interface tensiometer(Kyowa CBVP-A3)는 실온에서 백금판을 사용하여 Wilhelmy법[18]에 의해 공중합체를 여러 가지 농도에서 chloroform과 물사이의 접촉면에서의 표면장력에 의해서 얻어진 변곡점으로부터 임계미셀농도(critical micelle concentration; CMC)값을 산출하였다. UV-spectrophotometer(Shimadzu, 2101 PC)는 미소구체로부터 방출되는 약물의 양을 측정하기 위해 사용하였다.

2-2. 합성방법 및 약물방출실험

2-2-1. DL-lactide 및 glycolide의 합성

DL-lactic acid 100 g과 Sb_2O_3 1.3 g을 삼구플라스크에 넣고 질소기류하에서 120 $^{\circ}C$ 로 탈수반응시켰다. 탈수반응된 생성물의 온도를 180 $^{\circ}C$ 까지 올려 5 mmHg에서 6시간 반응시킨 후 다시 반응온도를 250-260 $^{\circ}C$ 로 올리고, 0.1-0.2 mmHg에서 dimerization시켜 거친 모양의 DL-lactide를 얻었다. 생성물을 chloroform과 ethyl acetate로 재결정한 다음 동결건조하여 순수한 백색의 DL-lactide(mp 98 $^{\circ}C$, DSC peak point)를 얻었다. 또한 DL-lactide와 동일한 방법으로 합성하여 glycolide(mp 83 $^{\circ}C$, DSC peak point)를 얻었다.

2-2-2. 공중합체 PLGA(70:30, 80:20, 90:10)의 합성

DL-lactide 7.0 g, glycolide 3.0 g, lauryl alcohol 0.1 g 및 stannous octoate 0.3 g을 삼구플라스크에 넣고 질소기류하에서 반응온도를 200 $^{\circ}C$ 로 하여 4시간 동안 반응시켰다. 얻어진 생성물을 ethyl acetate-petroleum ether 혼합용매로 추출한 후 동결건조하여 PLGA(70:30) 공중합체를 얻었다. 공중합체의 합성비가 80:20, 90:10인 경우도 위와 같은 방법으로 합성하여 각각 연한 갈색 결정체인 PLGA(80:20, 90:10) 공중합체를 얻었다(Fig. 1).

2-2-3. 공중합체(PLGA)로부터 미소구체의 제조

PLGA(70:30, 80:20, 90:10)와 clonazepam의 중량비를 2:2로 만든 다음 실온에서 DMF 4 ml에 용해시켰다. 이 소수성 약물이 녹아 있는 고분자용액을 cellulose 튜브에 넣은 후 증류수에 침지시켜 24 시간 동안 투석하였다. 이때 DMF와 미소구체에 함유되어 있지 않은 약물은 제거되었고, 이를 동결건조하여 미소구체를 얻었다.

2-2-4. 약물방출실험

미소구체 4 mg을 pH 7.4 phosphate buffer solution(PBS) 37.0 \pm 0.5 $^{\circ}C$ 에서 100 rpm의 교반속도를 유지하였으며 일정한 시간마다 sample 용액을 취하고 sink condition을 유지하기 위하여 곧바로 동량의 PBS를 첨가하였다. 채취된 시료는 millipore filter(pore size 0.2 μ m)를 통과시킨 후 UV-spectrophotometer로 파장 306 nm의 흡수극대과장에서 PBS를 대조로 하여 그 흡광도를 측정하였다. 각 실험은 이와 같은 동일한 방법으로 3회 실시하여 그 평균치로부터 약물방출량을 산출하였다.

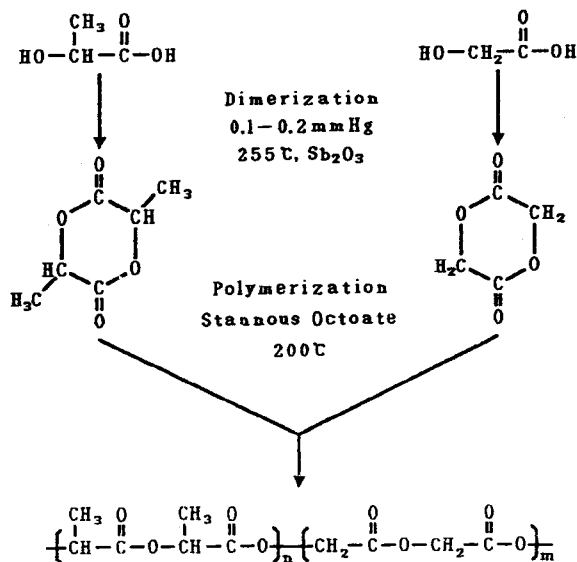


Fig. 1. Synthetic route of poly(DL-lactide-co-glycolide)(70:30, 80:20, 90:10).

3. 결과 및 고찰

3-1. FT ¹H-NMR 스펙트럼 분석

DL-lactide와 glycolide로부터 중합반응시켜 합성된 PLGA(70:30) 공중합체는 ¹H-NMR 스펙트럼 수소면적비에 의하면 1.55-1.89 ppm 부근에서 나타난 peak는 methyl group(-CH₃)내의 3H에 의해 형성된 것이며, 4.67-4.91 ppm 부근에서 나타난 peak는 methenyl group(-CH₂)내의 2H에 의해 형성된 것으로 보아 70:30의 비율로 합성되었음을 확인하였다(Fig. 2). PLGA(80:20)인 경우는 1.55-1.61 ppm 부근에서 -CH₃내의 3H가, 4.72-5.00 ppm 부근에서는 -CH₂내의 2H가 형성된 것으로 보아 80:20의 비율로, 또한 PLGA(90:10)인 경우도 -CH₃내의 3H가 1.55-1.60 ppm 부근에서, -CH₂내의 2H가 5.14-5.23 ppm 부근에서 90:10의 비율로 합성되었음을 확인할 수 있었다.

3-2. 물리·화학적 특성

고유점도[η]는 PLGA(70:30, 80:20, 90:10)를 chloroform에 각각 녹여 Ubbelohde 점도계로, 평균분자량(\bar{M}_w)은 THF 용매에 녹여 GPC column으로 측정하였다. 또한 유리전이온도(T_g)는 DSC를 사용하여 측정하였으며, 그 결과들은 Table 1과 같다.

일반적으로 고분자는 결정부분과 무정형부분으로 구성된 부분 결정성이며, 고분자의 결정성은 일차적으로 단량체의 구조 즉 화학구

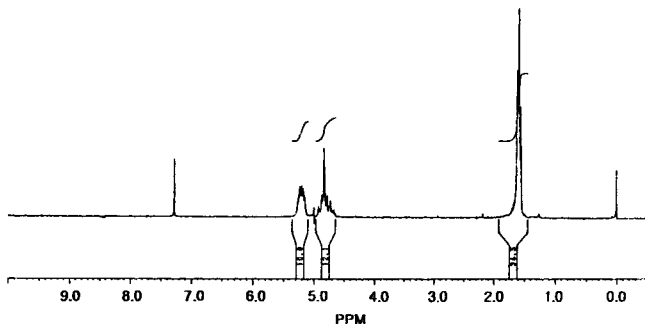


Fig. 2. FT ¹H-NMR spectrum of poly(DL-lactide-co-glycolide)(70:30) in CDCl₃.

Table 1. Properties of PLGA(70:30, 80:20, 90:10) in inherent viscosity, average molecular weight, and glass transition temperature

Copolymer	[η](dl/g) ^{a)}	\bar{M}_w ^{b)}	T_g (°C)
PLGA(70:30)	1.288	95,000	45
PLGA(80:20)	1.514	112,000	48
PLGA(90:10)	1.855	137,000	58

^{a)}Measured by Ubbelohde viscometer, solvent: CHCl₃, con.: 0.2 g/dl, temp.: 25 °C. ^{b)}Measured by GPC, solvent: THF, con.: 0.01 mg/ml. ^{c)}Measured by DSC, heating rate: 10 °C/min.

조에 의해 결정된다. 즉 단량체의 구조가 간단하고 대칭성이 크고 큰 치환기를 포함하지 않는 경우에 결정성이 크며, 반대로 같은 화학적 구조라도 곁가지가 많거나 용융후 냉각속도가 빠를수록 결정화도가 감소되며, 두 단량체로 구성된 공중합체도 역시 결정화도가 감소된다. 고분자의 결정화도가 클수록 강도, 밀도, 녹는점이 높아진다. 결정화도가 높은 고분자는 분자간 응집력이 크고 분자고리의 유동성이 작으므로 물의 투과성이 낮고 생체와 접촉성이 낮으므로 생분해되기 어렵다. 저분자량의 올리고머인 경우에는 쉽게 분해되지만 고분자량인 경우에는 쉽게 분해되지 않는데 이는 수소 결합과 같은 분자간 응집력이 크기 때문으로 설명된다. 또한 부분 결정성 고분자에 대한 생분해는 무정형부분부터 시작되어 결정부분으로 확산된다. 이러한 고분자는 결정성이 큰 고분자일수록 분해속도가 느리다. 따라서 PLGA는 random 공중합체로서 규칙적인 반복구조가 상실되고 녹는점 강하가 수반되며, 각각의 단량체인 PLA와 PGA에 비해 가수분해 속도가 빠르게 진행된다. PLGA 중합반응의 조건변화 즉 분자량 분배감소, 분자량 증가 등의 효과를 가져오는 stannous octoate 촉매, 분자량 조절제인 lauryl alcohol, 반응온도, 반응시간 등의 선택에 의해 점도, 분자량, T_g 등의 다양한 물성을 갖는 공중합체를 얻을 수 있어 그 반응제어가 가능하였다.

3-3. 약물방출실험

약물전달체 PLGA(70:30, 80:20, 90:10)와 약물의 중량비가 각각 2:2로 제조된 미소구체의 형태를 관찰하기 위해서 SEM으로 확인한 결과 직경이 1.2-2.2 μm 정도의 균일한 크기의 미소구체였으며, PLGA에서 PLA와 PGA의 함량비에 따른 미소구체의 크기는 차이를 보이지 않았다(Fig. 3).

PLGA(70:30, 80:20, 90:10)는 친수성과 소수성을 갖는 양친매성 공중합체로서 계면활성의 특성을 보인다. 이러한 특성은 적당한 조건하에서 미소구체가 만들어지는데 물속에서 제조된 미소구체는 물쪽으로 배향하는 수용성 구성기가 소수성 core를 둘러싸는 구조로 되어 있다. PLGA는 glycolide 단위가 고분자 주쇄에 임의로 분포하여 PLA 자체보다 낮은 결정화도 내지는 무정형 상태로 되며 또한 -CH₃가 적어지므로 화학적으로 친수성을 띠게 된다. 그 소수성의 정도 차이에 의해 계면활성제와 같은 거동을 보여 미소구체를 형성하게 되는 것으로 사료된다. PLGA(70:30, 80:20, 90:10)의 CMC 값은 chloroform과 물사이의 접촉면에서의 표면장력에 의해서 얻어진 변곡점으로부터 산출한 결과 Table 2와 같이 각각 0.049(5.15 × 10⁻⁷), 0.046(4.10 × 10⁻⁷) 및 0.033 mg/ml(2.40 × 10⁻⁷ mole)임을 알 수 있었다. Fig. 4는 미소구체를 여러 농도에서 plot한 PLGA(90:10) 공중합체의 CMC값이다.

약물전달체인 PLGA(70:30, 80:20, 90:10) 개체당 미소구체에 함유된 약물의 loading량은 각각 25.4, 23.4 및 22.3 % 였으며, polyglycolide의 함유량이 증가함에 따라 약물 loading량이 많았다. pH 7.4 PBS를 이용한 *in vitro* 약물방출실험에서 PLGA는 균일분해가 일어

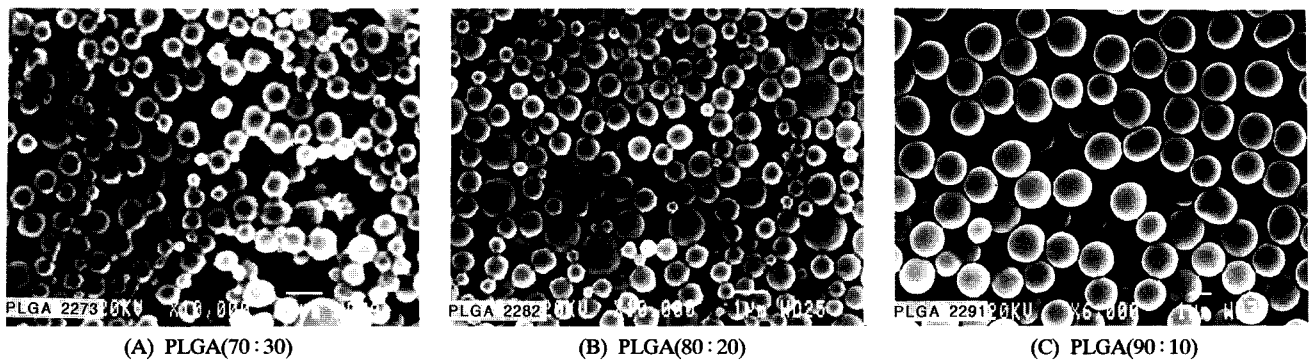


Fig. 3. Scanning electron microscope of micelles prepared in the ratio 2:2 of poly(DL-lactide-co-glycolide)(70:30, 80:20, 90:10) and clonazepam.

Table 2. The critical micelle concentrations(CMC) values for the co-polymer micelles

Sample	Critical micelle concentrations
	Surface tension(dyne/cm)
PLGA(70:30)	5.15×10^{-7}
PLGA(80:20)	4.10×10^{-7}
PLGA(90:10)	2.40×10^{-7}

난다. 즉 미소구체가 전체적으로 균일하게 수화, 팽윤, 절단의 단계가 진행된다. 따라서 약물은 표면침식보다는 확산에 의해 방출되는 거동을 보인다. PLGA와 약물의 중량비가 2:2로 제조된 미소구체로부터 약물방출이 지속되는 시간의 범위는 PLGA(70:30)인 경우가 45일, PLGA(80:20)인 경우 41일, PLGA(90:10)인 경우 34일을 보였으며, 약물방출량에 있어서도 PLGA(70:30)인 경우가 87%, PLGA(80:20)와 PLGA(90:10)는 각각 94, 96%를 보였다(Fig. 5-7).

Fig. 8은 본 실험에서 제조된 미소구체로부터의 약물방출 거동을 약물방출량 대 시간의 제곱근($t^{1/2}$)에 대해 plot한 것이다. 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.

이와 같은 결과는 소수성인 PLA와 상대적으로 친수성에 가까운

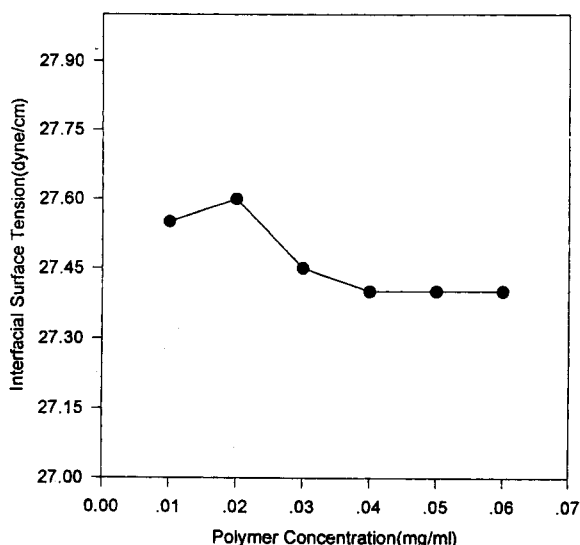


Fig. 4. Interfacial surface tension of PLGA(90:10) against concentration of PLGA(90:10) at the water/CHCl₃ interface.

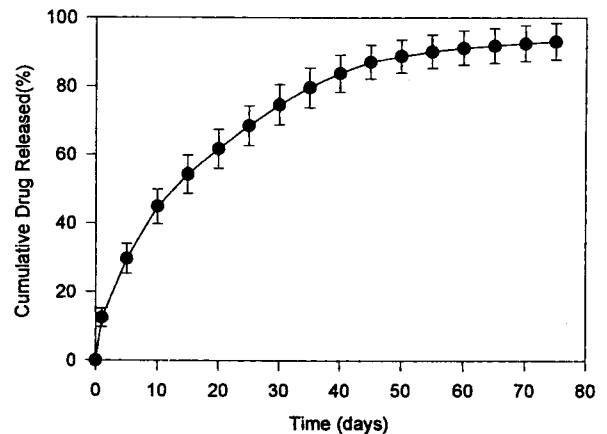


Fig. 5. *In vitro* release profiles of clonazepam from micelles prepared in the ratio 2:2 of poly(DL-lactide-co-glycolide)(70:30) and clonazepam.

PGA의 함유량의 변화가 미소구체의 형성에 미치는 영향 때문으로 생각된다. PLGA(70:30)의 경우가 소수성 core를 둘러싸고 있는 PGA가 PLGA(90:10)인 경우보다 많아 약물을 방출하는데 상대적으로 제어력이 높다고 하겠다. 따라서 미소구체 형태 및 약물 함유량의 차이를 가져오며, PGA를 가장 많이 가지고 있는 PLGA(70:30)가 약물방출을 지연시키는 시간이 가장 길게 되는 원인으로 생각된다.

특히 본 실험에서 PLGA 미소구체에 대한 새로운 시도는 제조하

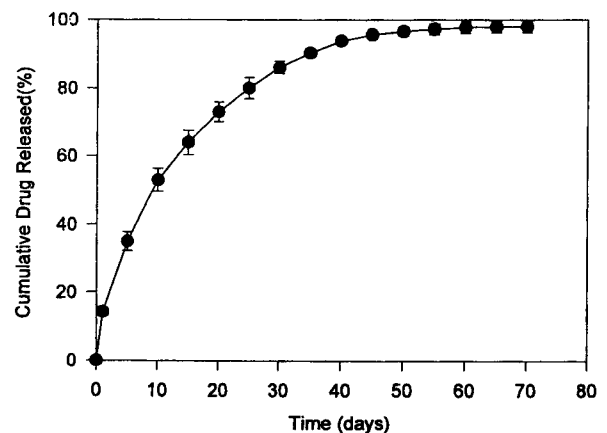


Fig. 6. *In vitro* release profiles of clonazepam from micelles prepared in the ratio 2:2 of poly(DL-lactide-co-glycolide)(80:20) and clonazepam.

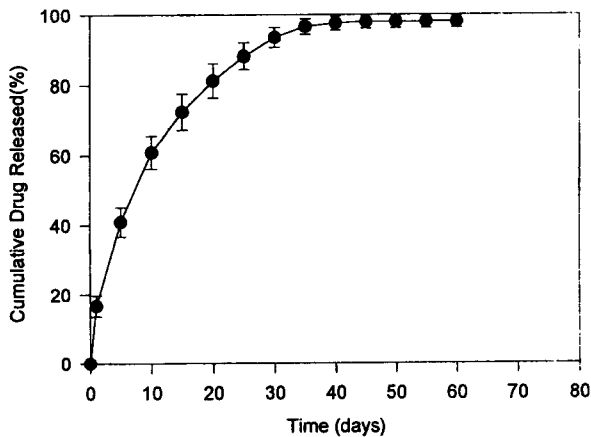


Fig. 7. *In vitro* release profiles of clonazepam from micelles prepared in the ratio 2:2 of poly(DL-lactide-co-glycolide)(90:10) and clonazepam.

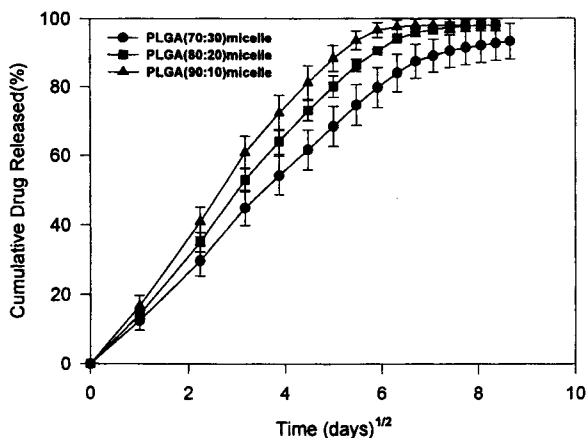


Fig. 8. *In vitro* release profiles of clonazepam versus square root time from micelles prepared in the ratio 2:2 of poly(DL-lactide-co-glycolide)(70:30, 80:20, 90:10) and clonazepam.

기가 기존의 방법과 비교하여 보다 용이하고, 균일한 크기로 제조할 수 있을 뿐만 아니라 약물의 초기 과잉방출을 억제하고 방출시간을 지연시키는 미소구체이므로 나노파티클 크기를 갖는 DDS 제제로 그 응용 가능성을 예상할 수 있었다.

4. 결 론

본 실험에서는 DL-lactide와 glycolide의 비율이 각각 70:30, 80:

20 및 90:10인 poly(DL-lactide-co-glycolide)(PLGA) 공중합체를 합성하고 물리·화학적 특성을 고찰하였다. 소수성 약물인 clonazepam을 함유하는 PLGA 미소구체를 제조하여 약물전달시스템(Drug Delivery System: DDS) 제제로의 그 응용 가능성을 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

PLGA 중합반응의 조건변화 즉 stannous octoate, lauryl alcohol, 반응온도, 반응시간 등의 선택에 의해서 점도, 분자량, 유리전이온도(T_g) 등의 다양한 물성을 가진 중합체를 얻을 수 있었다.

PLA가 PGA보다 더 강한 소수성인 특성을 갖고 있는 화학적 성질을 이용하여 약물을 core에 함유하는 미소구체를 제조하였으며, PLGA(70:30, 80:20, 90:10)의 임계미셀농도(CMC)값은 각각 0.049 (5.15×10^{-7}), 0.046 (4.10×10^{-7}) 및 0.033 mg/ml(2.40×10^{-7} mole)였다. 약물전달체인 PLGA와 약물의 중량비가 2:2로 제조된 미소구체의 약물 loading량은 PLGA(70:30)의 경우가 25.4%, PLGA(80:20)와 PLGA(90:10)은 각각 23.4, 22.3%였고, 약물방출이 지속되는 시간의 범위는 PLGA(70:30)>PLGA(80:20)>PLGA(90:10)의 순서였다.

참고문헌

1. Darby, R. T. and Koplan, A. M.: *Appl. Microbiol.*, **16**, 900(1968).
2. Gutch, C. F.: *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, **4**, 405(1975).
3. Kim, K. Y.: *Polymer(Korea)*, **5**, 222(1982).
4. Harrison, J. H.: *Am. J. Surg.*, **95**, 3(1985).
5. Eling, B.: *Polymer*, **23**, 1587(1982).
6. Vert, M., Li, S. M., Spenlehauer, G. and Guerin, P.: *J. Mater. Sci.: Mater. in Medicine*, **3**, 432(1992).
7. Ann, K. D.: *Polymer(Korea)*, **1**, 253(1977).
8. Kronenthal, R. L.: "Polymer Science and Technology", Plenum Press, New York(1974).
9. Chu, C. C.: *J. Biomed. Mater. Res.*, **19**, 437(1985).
10. Tokiwa, Y. and Suzuki, T.: *Agric. Biod. Chem.*, **41**, 265(1977).
11. Reed, A. M. and Gilding, D. K.: *Polymer*, **20**, 1459(1979).
12. Schneider, A. K.: U. S. Patent, 3, 636, 956(1972).
13. Wasserman, D.: U. S. Patent, 3, 375, 008(1981).
14. Reed, A. M. and Gilding, D. K.: *Polymer*, **22**, 494(1981).
15. Lundsted, L. G.: *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **28**, 294(1951).
16. Mark, H. F.: *Text. Res. J.*, **23**, 294(1953).
17. Brown, W., Schillen, K., Almgren, M., Hvidt, S. and Bahadur, P.: *J. Phys. Chem.*, **95**, 1850(1991).
18. Cho, C. S., Na, J. W., Jeong, Y. I., Kim, S. H., Lee, Y. M. and Sung, Y. K.: *Polymer(Korea)*, **19**, 926(1995).