

高 分 子 醫 藥

—藥 理 作 用 性 高 分 子—

Polymeric Drugs-Pharmacologically Active Polymers

趙 義 煥 · 安 光 德

1. 緒 言

高分子量の物質은 低分子量의 물질에 비하여 물리적 화학적으로 다른 特異한 特性을 보이며, 이러한 特性의 적절한 이용은 우리 人間생활에 많은 變革을 가져왔다. 근래에 들어 특히 高分子을 生醫學的(biomedical)으로 이용하려는 노력은 極力하여야 할 많은 難點이 있지만 좋은 결과를 기대할 수 있는 研究分野로 등장하고 있다.

高分子의 生醫學的 응용에 관한 연구는 生醫學工學(biomedical engineering)¹이라는 새로운 分野의 學問에서 많이 다뤄지고 있으며, 人工臟器 등에 새로운 용도가 개발되고 있는 生材料(biomaterial)²로서의 利用에 있어 좋은 결과를 가져오고 있다.

現今에 있어서 機能性高分子에 대한 研究는 高分子化學의 가장 새로운 分野로서, 그 基礎的인 연구와 應用은 알려진 一般적인 化學知識과의 連繫에서 잘 이루어진다. 高分子 主鎖에, 또 側鎖에 機能性基를 도입하여 機能性高分子을 만들어 그 效果를 보는 것이다³. 效果로서는 有機合成에의 利用, 觸媒作用, 支持體로서의 作用(例; 固體相 폴리펩티드 合成, 固定化酵素 等) 등을 기대할 수 있는 데, 固定化酵素는 현재 工業으로 利用되고 있다.

이러한 기능성 高分子을 生醫學的으로 이용하려는 일차적인 시도는 近代化學의 발달과 함께 많은 進보를 거듭한 醫藥의 設計(design of drugs)

에 寄與하여 보고자 하는 데 있다. 疾病의 治療에 좋은 效果를 줄 수 있는 醫藥의 主要한 “作用”은 다음의 세가지 特性을 구비하여야 한다.

- ㄱ) 作用의 特異性(specificity of drug action)
- ㄴ) 標的部位에 作用(compartmentalization at the target site)
- ㄷ) 持續性 作用과 時間調節性(increased duration and time control of action)

즉 願하는 部位에 一定時間 동안 적절한 作用을 하고 副作用이 전혀 없어야 理想的인 醫藥이라고 하겠다.

低分化量의 醫藥에서는 이상의 效果를 얻기가 어려움으로 高分子을 사용하여 보다 좋은 效果를 얻고자 하는 연구가 몇 곳에서 進行되고 있다. 미국 Alza 社의 Zeffaroni⁴, California 大의 Donaruma⁵, 서독 Mainz 大의 Ringsdorf⁶ 등과 체코의 국립과학 아카데미⁷, 소련 등의 여러 연구팀에 의하여 藥理作用性 高分子에 대한 연구에 進전을 가져오고 있다.

高分子 그 자체가 醫藥으로서의 活性을 나타내거나, 高分子이 一般적인 藥劑의 運搬體(carriers for normal pharmaceutical agents)로써 사용되는 경우에 “藥理的 活性을 갖는 高分子”라고 定義할 수 있겠는데 本稿에서는 作用基를 갖고 있는(여기서는 現在 醫藥으로 사용되는 合成醫藥에서부터 酵素, 抗體까지 포함) 高分子가 藥理作用을 나타내기 위하여는 어떤 構造의 特性 내지는 模型을 갖어야 하는가 또 어떤 메카니즘을 통하여 高分子 物質이 藥理的 作用을 하게 되는가 살펴 보고자 한다. 현재까지 合成된 藥

理作用性 高分子에 대하여는 Donaruma⁵의 總說 등에 集約되어 있으므로 간단히 그 種類만 記述 하겠고 중요한 藥理效果 중에서 ㄷ) 項, 즉 持續性 및 時間調節性 作用⁸에 대하여는 이미 널리 그 개념이 소개되었기에 本稿에서는 省略하기로 하겠다.

本總說의 題名을 “高分子 醫藥”(Polymeric drugs)이라고 하였는데, 이것은 高分子 物質의 藥理活性 내지 藥理作用(pharmacologically active)을 나타낸 말이지만, 本稿에서는 더욱 광범위하게 高分子가 어떤 生物學的인 活性(biological activity)을 보이는 現象도 포함하여 기술하고자 한다. 그러나 機能性 高分子에 대해 많은 興味를 갖고 있는 著者이지만 生物學과 藥學에는 門外漢이므로 여러 生物學 用語 등에 대하여 充分한 意味의 전달이 未洽한 점, 讀者 여러분의 諒解를 구하는 바이다.

2. 醫藥의 作用과 醫藥設計의 問題點

환자에게 投與된 醫藥은 人體內에서의 作用과 濃도에 의하여 여러 生理的 現象을 나타내게 된다. 알맞은 藥理效果를 보이기 위하여는 血液中에 어떤 水準으로 약의 濃도가 전달되고, 적정량의 의약이 作用部位(the site of action; the target area)에 정확히 도달하여야 하는데, 보통의 약은 이와 동시에 어떤 다른 處分過程을 통한 醫藥의 消失이 수반된다. 결과적으로 體內的 여러 部位

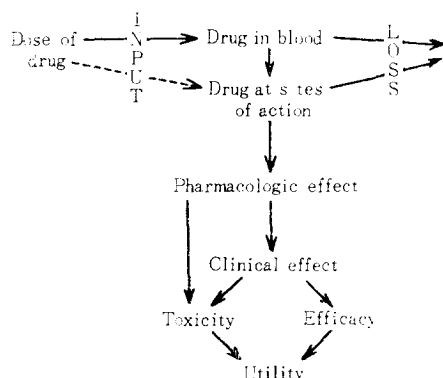


Figure 1. A schematic representation of the dose-efficacy relationship for a drug.

에 醫藥의 濃도가 충분히 높아져 다양한 藥理作用을 하게되어 기대하는 臨床效果和 함께 다른 副作用으로 有害作用이 일어날 수 있다. 어떤 藥의 投藥과 藥理效果의 關係를 도시하면 Figure 1과 같다⁹.

醫藥의 分子가 血液內로 吸收되면 移動蛋白質에 결합되거나 또는 유리된 상태로 존재하게 되는데 유리된 的약분자는 生物學的 轉換을 하거나 組織內에 축적된다. 결과적으로 的약이 作用部位에 도달하여 醫藥-受容部位(drug-receptor site)의 相互作用으로 生物學的 作用이 일어나게 된다. 生物學的 系內에서 醫藥의 進行路를 Figure 2에 도시하였다⁶.

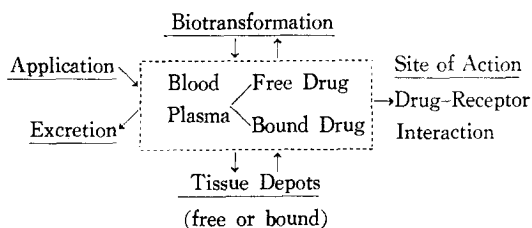


Figure 2. Drug pathways in biological systems.

이러한 여러가지의 新陳代謝의 方法 때문에 醫藥이 作用部位에서만 이 아니라 온 體內에 퍼지게 되어, 低分子量의 醫藥이 치료에 필요한 濃도 이상으로 과다해진다. 만약 作用部位에만 醫藥을 도달하게 할 수 있다면, 臨床效果를 달성 할만큼의 적은 量만을 投藥하여 다른 부위에서의 副作用이 일어나지 않게할 수 있을 것이다.

즉 現今에 있어서 醫藥研究의 方向은 治療의 개발과 함께, 더욱 중요한 것은 정확한 시간에 정확한 양의 的약을 標的器官(target organ)에 작용시키는 的약의 조작기술에 두고 있다.

이런 관점에서 보아 醫藥設計(design of drugs)의 몇가지 基本原則을 세울 수 있다⁹.

- 1) 患者에게 투여된 醫藥이 가능한 한 빠르게 그리고 완전하게 作用部位에 도달하여 持續的 作用을 하여야 한다.
- 2) 體內에서 消失되는 활성있는 醫藥의 處分過程을 알 수 있어야 하고 적절한 투약의 量이 알려져야 한다.

- 3) 醫藥이 生體膜을 통과하기 전에 먼저 그 膜이 잠겨있는 體液에 용해 되어야 한다.
- 4) 이온化 되지 않은 醫藥의 형태가 消化器官 (gastrointetstinal tract; GI tract)의 어떤 특별한 部位에서 이온化된 형태보다 빨리 흡수 된다.
- 5) 대부분의 醫藥이 작은 창자에서 흡수 되므로 胃를 비우는 작용이 느리게 되면 醫藥의 効用性이 감소 된다.

3. 藥理作用을 갖는 高分子의 模型⁶

생물학적 특성효과를 달성하기 위하여 고분자 사슬에 필요한 요구를 충족시키는 개별 영역을 주어서 高分子 醫藥을 考察할 수 있다.

Ringsdorf⁶는 고분자가 藥理的 活性을 갖자면 고분자 주쇄에 적어도 세가지 特別한 領域이 있어야 한다고 주장하고, 개략적인 고분자의 모형을 Figure 3과 같이 도식 하였다.

첫째 영역은 전체 고분자가 무독성으로 용해되게 하는 溶解劑(solubilizer)이고, 둘째 영역은 藥理素(pharmacon)가 부착되는 부분이고, 셋째 영역은 移動作用을 하는 부분(transport systems)으로 전체 고분자를 標的細胞에 도달하게 하는 매우 중요한 성질을 갖는다. 이런 세가지 영역의 분리는 통계적인 三共重合(terpolymerization)이나 블록공중합에 의해서 달성될 수 있다고 하였다.

醫藥作用의 세가지 相은 생물학적 활성을 갖는 고분자의 구조에 의하여 영향을 받게 된다 :

ㄱ) Pharmaceutical phase, 즉 投藥된 醫藥形相의 변화에 의한. ㄴ) Pharmacokinetic phase, 즉 新陳代謝 과정중에서 특별한 吸收, 分配, 變形이 일어나거나 지연되는 排泄에 의한. ㄷ) Pharmacodynamic phase, 즉 醫藥과 受容部位 상호작용의 변화와 가능한 細胞特異性 효과에 의한.

이상의 관점과 모형에서 보아 고분자 醫藥은 그에 해당하는 저분자량의 의약에 비해 다음과 같은 장점을 갖을 수 있다.

- (1) 지연된 흡수나 지연된 배설작용으로 인한 貯藏效果
 - (2) 有毒性和 溶解度에 대한 넓은 변화범위
 - (3) 藥理速度論的(pharmacokinetic) 변화
 - ㄱ) 活性因子의 다양한 放出
 - ㄴ) 多岐한 新陳代謝 경로
 - ㄷ) 고분자의 構造와 分子量 그리고 포함된 코모노머의 영향
 - (4) 가능성 있는 生體內 配分效果
 - ㄱ) 단백질과의 結合作用
 - ㄴ) 再吸收 作用
 - ㄷ) 세포 특이성 상호작용과 흡수작용
 - (5) 高分子 特異性效果
 - (6) 高分子 사슬에서 醫藥 組合의 效果
- 고분자 의약의 큰 효과로서 (1)項의 遲延效果도 있지만 보다 중요한 효과는 고분자라는 물질

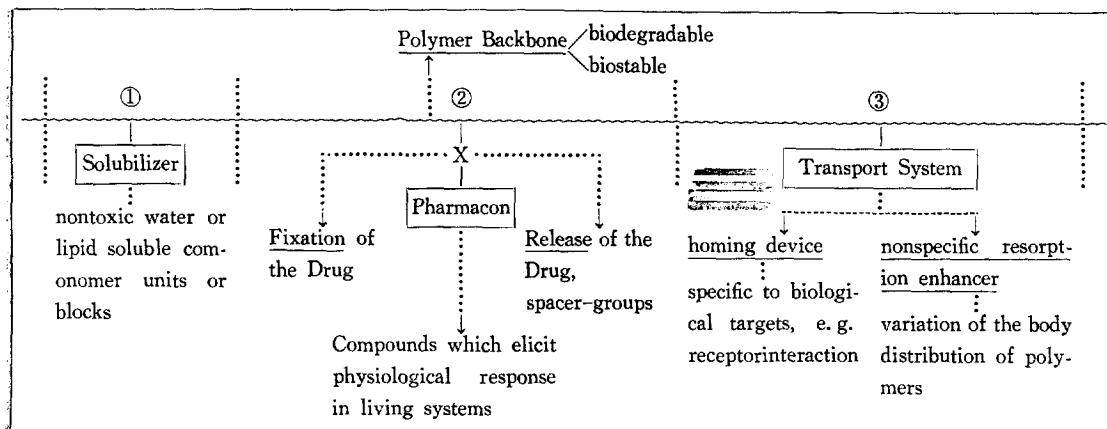


Figure 3. A schematic representation of model for pharmacologically active polymers.

의 사용에 따른 醫藥系의 藥理動力學(pharmacodynamic)에 변화의 가능성이 있다는 것이다. 즉 활성인자의 다양한 방출효과 외에 의약 毒性的 급격한 감소와 이에 더하여 전혀 다른 경로의 新陳代謝가 일어날 수 있다. 이로 인해 치료에 필요한 投藥의 量을 오랜시간 동안 적게 유지하여도 되는 利點이 있다. 또 다른 중요한 효과는 高分子 醫藥은 그에 해당하는 低分子量의 醫藥에 비하여 體內 配分이 달라질 가능성이 있다. 즉 고분자 醫藥과 단백질 사이의 결합이 달라져서 고분자 의약의 엔도사이토 속도(endocytotic rate)가 증가 되거나 標的細胞에 대한 엔도사이토 흡수(endocytotic uptake)가 높아져서 細胞特異性 效果가 달성될 수 있다. 또한 저분자량의 醫藥에서 보이지 않던 藥理作用이 高分子 醫藥에서 실현될 가능성이 보인다. 일 예로서 poly(vinylpyridine)-N-oxide는 silicosis 작용에 대하여 活性을 보이지만 이와 유사한 저분자량의 isopropylpyridine-N-oxide는 活性이 없다. 실리카 傷害에 대한 pyridine-N-oxide의 이러한 高分子 特異性效果는 아마도 고분자가 실리카입자를 코팅하여 이 입자들이 라이소좀膜과 작용하는 것을 금지시키는 데서 그 설명이 가능하다.

3.1. 溶解劑(solubilizer)

水溶性인 폴리머를 만들때 사용된 코모노머의 단위는 無毒性이고 非免疫性이어야한다. 無毒性이고 水溶性 단위를 갖는 폴리비닐 誘導體는 vinylpyridine 이나 β -hydroxyethylacrylate, ac-

rylamide, sulfoxide를 포함하는 acrylate로부터 合成한다. 脂溶性 高分子을 만들자면 긴 알킬 사슬을 갖는 코노머를 사용하여 脂肪相과 細胞膜에 대한 吸着을 증가 시켜줘야 한다. 溶解劑 영역에 대한 그림을 Figure 4에 보였다.

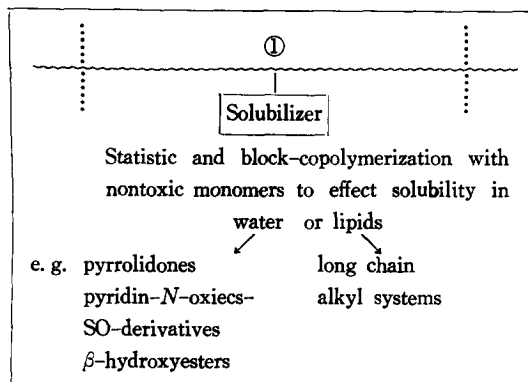


Figure 4. Solubility system for pharmacologically active polymers (see model in Fig. 3).

고분자에서 특이한 단위의 無毒性和 非抗原性 외에 중요한 점은 사용한 고분자의 分子量과 體內에서의 分配作用에 있다. 非分解性 高分子醫藥의 사용에서 그의 分子量과 總排泄의 관계는 매우 심각하다. 그러나 밝혀진 연구 결과는 한정 되어 있다.

3.2. 藥理素(pharmacon)

藥理素가 부착된 고분자 사슬의 영역은 세가지 관점에서 연관된다: 1) 생물학적 활성에 영향이 미치지 않을 온화한 조건에서 고분자사슬

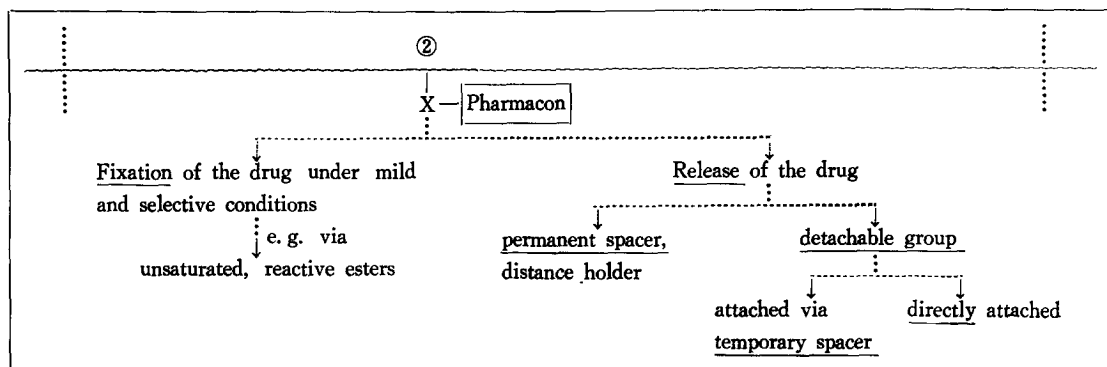


Figure 5. Area of drug fixation and drug release (see model in Figure 3).

에 藥理素를 부착시키는 문제, ㄴ) 고분자 사슬에 부착시키는데 사용한 作用基의 本性, ㄷ) 藥理素 자체의 本性. Figure 5에 藥理素의 부착과 그의 作用을 도시하였다.

약리소를 고분자 사슬에 부착시키기 위하여 여러가지의 화학적 커플링(coupling) 방법을 이용하고 있다. 藥理素의 부착과 함께 體內에서 醫藥의 放出(release)에 관한 문제는 역시 매우 중요하다. 고분자 사슬에 부착된 약리소는 平常的 體內條件에서 안정하여야하고 또 加水分解나 酵素作用에 의해 쉽게 體內에 방출되어야 한다는 二重性이 있다. 이런 목적으로 보아 고분자에 약리소를 연결하여 주는 永久的 또는 一時的 空間子(spacer or leash)가 필요하다. 이 空間子의 概念은 고분자 의약의 藥理作用이란 면에서 보아 상당히 중요하다.

永久空間子(permanent speacer group)는 고분자의 주쇄나 코일로부터 활성 의약을 분리하여 고분자 사슬이 부착된 藥理素의 生物學的 活性에 간섭하는 것을 방지한다. 이런 효과는 고분자 支持體에 결합된 固定化酵素의 作用에서도 관찰되는 현상이다. 최근에 Kaplan, Venter 등¹⁰

은 카테콜아민類(isoproterenol 과 epinephrine)를 유리구, 폴리스티렌, 용해성 코폴리펩티드 등에 영구공간자로서 부착시키고 저분자량의 카테콜아민類와 그 藥理作用을 比較하였다. 근육수축과 심장박동에 대한 動物實驗 결과 高분자에 共有結合된 의약이나 홀몬의 生物學적 活性이 저분자량의 물질과 동일함을 보고하였다. 그리고 그들의 연구결과 藥理素는 高分子 支持體에서 분리되지 않고 직접적으로 生體膜에서 作用한다고 결론지었다. 그들이 合成한 *l*-isoproterenol 이 부착된 용해성 코폴리펩티드의 화학구조를 Figure 6에 보였다.

一時空間子(temporary spacer group)로 藥理素를 고분자주쇄에 부착시키면 활성있는 물질이 쉽게 고분자로부터 방출될 수 있다. 메스칼린과 아크릴酸으로부터 생성된 amid와 *N*-비닐피롤리돈 共重合體의 藥理效果를 관찰하여 이런 일시공간자의 작용을 보고한 논문이 있다. 메스칼린이 직접 폴리머 주쇄에 연결되어 있으면, 나타나는 藥理效果가 전연 없었고, glycylleucine 다이펩티드의 말단 카르복실에 아미드기로서 결합되어 있으면 메스칼린의 放出期間이 17일 정도가 되

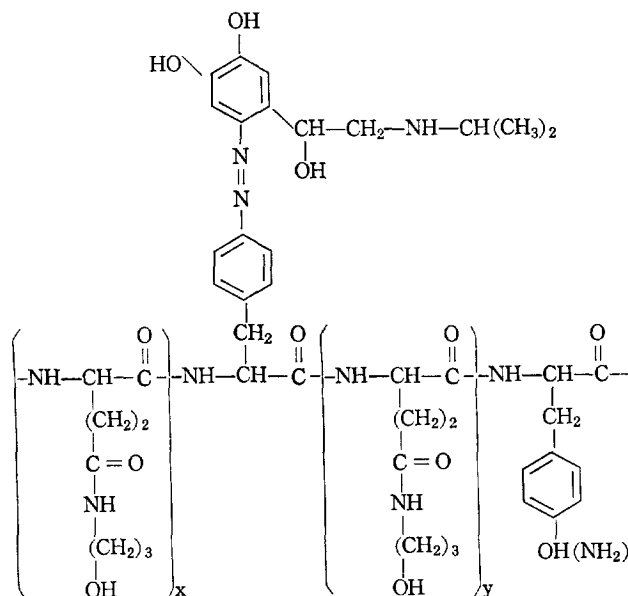


Figure 6. Proposed structure of polymeric azo-isoproterenol derivatives. The polymer is a random copolymer of hydroxylpropylglutamine and *p*-aminophenylalanine.

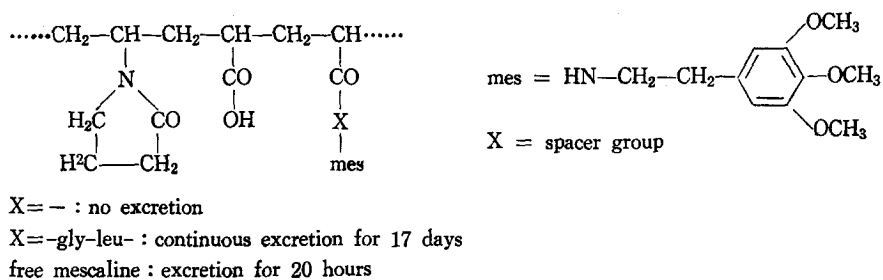


Figure 7. Influence of a temporary spacer group on the release of polymer-bound mescaline.

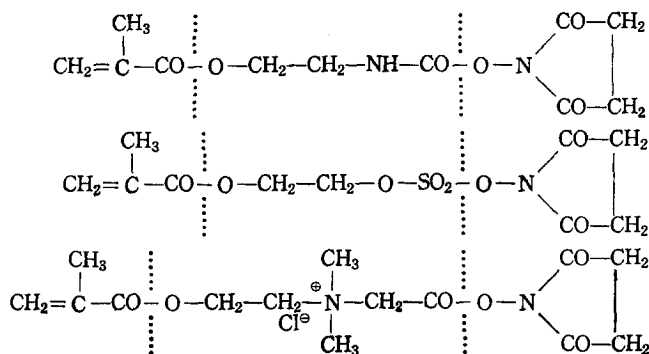
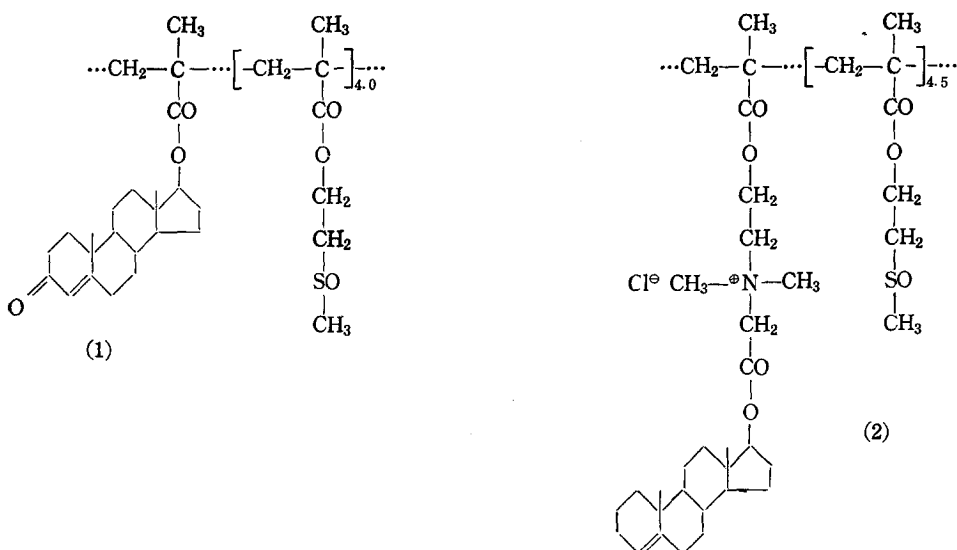


Figure 8. Polymerizable reactive esters bearing temporary spacer groups.



	polymer	levator ani muscle	prostate gland	sperm bladder
(1)	without spacer	—	—	—
(2)	with spacer	113%	91%	74%

Figure 9. Androgenic effects of testosterone-containing polymers on castrated rats: S.C.-application; equimolar doses of polymer-fixed testosterone and free testosterone in control experiments (Effect of free testosterone=100%).

었다. 메스칼린만이 투여된 경우에는 단지 20시간 정도에 모두 방출되었다. 이런 결과를 정리하여 도시하면 Figure 7과 같다.

중합가능한 활성 에스테르를 갖고 있는一時空間子의 예를 Figure 8에 보였다. 점선부분이 일시공간자를 표시한다.

Testosterone을 포함한 고분자의 androgenic effect를 보아서 空間子의 영향을 조사한 보고가 있다(Figure 9). Testosterone이 고분자 사슬에 직접 부착되어 있으면 (1) 아무런 효과도 관찰되지 않았고, 一時空間子에 의하여 부착된 경우에는 (2) 低分子량의 testosterone과 一致되는 효과가 나타났다.

3.3. 移動作用系(transport systems)

선택된移動作用系에 의하여 특異한 再吸收가 유도될 수 있고, 標的部位에 高分子醫藥이 결합되어 적절한 藥理作用을 할 수 있다. 이때는 酵素反應과 유사하게 高分子의 活性化 에스테르 側鎖가 親刻性 세포벽이나 組織要素인 아미노基 또는 실화이드릴基등과 作用하게 된다¹¹. 移動作用系의 役割을 Figure 10에 도시하였다.

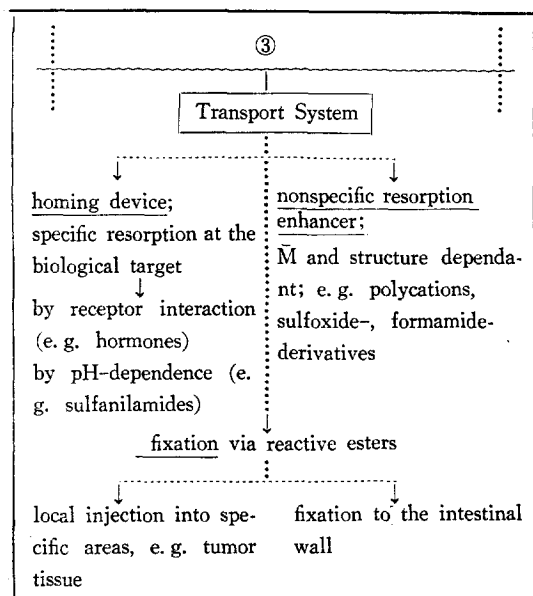


Figure 10. Transport system for pharmacologically active polymers (see model in Fig. 3).

藥理的 活性을 갖는 高分子은 高分子量의 物質이라는 特性때문에 다른 要因에 무관하게 細胞特異性 吸收가 일어날 수 있다는 매우 重要한 觀點이 있다. 다음에 論하겠지만 高분자가 세포 내부로 浸透하려면 엔도사이토 경로(endocytotic route)에만 局限되어 있다. 따라서 어떤 特定細胞에 대하여 엔도사이토 활성(endocytotic activity)이 큰 高분자를 사용하면 選擇的인 醫藥의 使用이 가능하다. 최근에는 이런 개념이 癌의 化學療法에 適用되어 腫瘍細胞에 엔도사이토 활성이 큰 高分子 醫藥을 사용하려는 연구가 활발하다.

標的細胞에 대한 溶解性 高分子의 더욱 특이한 移動作用을 위하여는 홈잉 디바이스(homing device)의 사용으로서만 가능하다. 一例로서 抗腫瘍劑인 *p*-phenylenediamine mustard 단위를 갖는 polyglutamic acid에 腫瘍特異性 抗體를 홈잉 디바이스로서 결합시켰다. 이렇게하여 만든 “터폴리머”(terpolymer)는 mustard 단위를 측쇄로 갖는 글루타민酸과 抗體(非結合된)의 混合物보다 활성이 컸다. 이런 증대된 활성은 보통의 약과 向체에선 藥理效果가 없음을 나타내 주었고 홈잉 메카니즘의 확실성을 말해 주고 있다.

放射性 C^{14} 가 라벨된 어떤 합성 絲狀 사이드 高분자는 분자량($\bar{M}_n=170,000$)이 매우 높아도 복용 72시간 후에 排泄된 量은 41%(소변 37%, 대변 4%)에 불과 하였다. 더욱 흥미로운 것은 72시간 후에 가장 높은 高분자의 농도가 肝에서 보다는 血清과 血液내에서 발견된 것이다. 이것은 피속의 移動 단백질과(transport protein) 아주 많은 結合을 한 때문이다. 간과 지라, 허파에 흡수된 高분자의 양은 正常적이었지만 筋肉腫瘍에는 定常的 筋肉組織에 28%에 比하여 무려 181%의 吸收가 일어 났다. 體內에서 高分子配分의 이런 다양함과 移動作用系의 特異性 또는 非特異性의 效果는(Figure 10) 앞에서 설명한 바처럼 哺乳動物細胞에 대한 高分子吸收의 特異성에 기인한다. 이런 特異한 細胞吸收는 다음 章에서 좀더 詳細히 論하겠다.

4. Piggyback endocytosis 와 lysosomotropic agents^{6,12}

라이소좀(lysosome)이란 高分子物質(脂肪, 蛋白質, 核酸) 등을 消化 가능한 低分子物質로 분해시켜주는 加水分解酵素(libonuclease, phosphatase, cathepsin)를 갖고 있는 細胞內의 한 液胞이다. "lysosomotropic"이란 어떤 물질의 화학구조나 흡수 메카니즘에 무관하게 라이소좀 내부로 선택적으로 흡수되는 모든 물질을 지칭하는 용어이다. 이런 특성은 많은 생물學的 活性이 있는 물질을 특징 지우는 데, 즉 그 물질의 藥理的, 治療學的, 毒性 또는 病原의 效果에 대하여 밀접한 연관이 있다. 근래에 와서야 이런 연관성이 다소 밝혀 지고 있다¹².

哺乳動物細胞에 의한 高分子物質의 吸收는 현재 많이 연구되는 분야로서, 現代藥理學의 가장 興味있는 分野이다. 合成高分子은 일반적으로

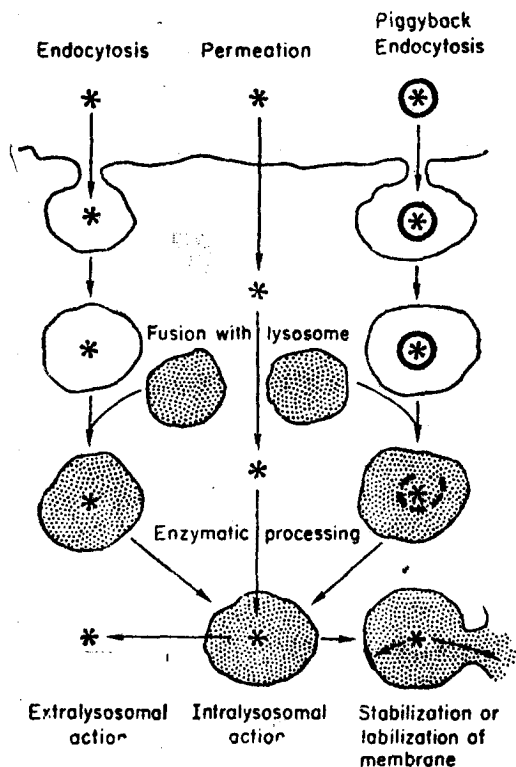


Figure 11. Mechanisms of entry and modes of action of lysosomotropic agents.

生體膜을 통하여 擴散 될 수 없고, 또 細胞膜蛋白質(membrane protein)을 통한 活性經路에 의하여도 細胞內로 吸收 될 수 없다. 따라서 이런 高分子物質의 細胞膜의 통과는 엔도사이토시스(endocytosis)라는 통상적인 과정을 통하여 이루어진다. Figure 11에 세가지 經路를 통한 lysosomotropic 작용을 도시 하였다¹². 그 세가지 經路는 擴散 또는 透過와 endocytosis 그리고 piggyback endocytosis 이다.

플라스마 膜이 접혀져서 細胞質空胞(cytoplasmic vacuole: phagosome)가 생겨나고 이어서 endocytosis가 일어난다. 그다음에 吸收 되어 酵素가 포함된 라이소좀에 의하여 分解된 후 消化性 空胞가 만들어 진다. endocytosis가 일어나는 물질은 아주 작은 分子에서 부터 高分子의 대부분 그리고 不溶性 粒子和 복합물질인 바이러스 박테리아, 다른 세포까지도 가능하다.

고분자의 엔도사이토시스는 細胞膜에 대한 吸着으로부터 시작된다. 이런 吸着作用은 큰 粒子가 細胞內部로 吸收되는 데 매우 중요한 데, 分子量이나 電荷등의 因子에 영향을 받는다. 分子量이 클수록 엔도사이토시스의 속도가 크다고 알려져 있다. 여기서 보아 라이소좀에 선택적으로 吸收되어 phagosome을 만드는 모든 물질을 lysosomotropic 이라고 다시 定義할 수 있다.

엔도사이토시스가 가능한 물질에 다른 불가능한 活性 物質을 複合시켜 이 복합물이 엔도사이토시스를 하여 라이소좀 내부로 吸入되고, 라이소좀 내부에서 이 활성 물질이 자유로운 형태로 방출되는 현상을 piggyback endocytosis라 한다. piggyback endocytosis로서 lysosomotropic agent의 重要性이 강조된다. 예를 들어 엔도사이토시스 가능한 運搬體에 醫藥을 실은 複合體를 만들면 piggyback endocytosis가 가능해진다. 이런 복합체는 세포내에서 라이소좀 효소에 의하여 운반체가 소화 되거나 분리 가능한 一時空間子(Figure 5)의 분리로 醫藥分子를 放出하게 된다. 그러므로 細胞內部에서 藥理作用이 가능하다. Figure 12에 이런 高分子醫藥의 세포내 吸入 經路를 도시하였다.

이상의 概念은 醫藥의 標的細胞에의 的中化 연

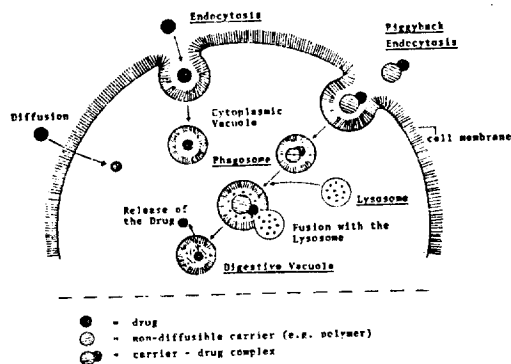


Figure 12. Mechanism of endocytosis and piggyback endocytosis.

구를 하는 데 큰 진전을 가져 왔다. 즉 물질에 따라서 세포에 따라서 엔도사이토시스의 상대적인 또는 절대적인 속도가 다르다는 특異性이 있으므로, 적당한 運搬體를 擇하면 作用部位에 選擇의 藥理作用을 하게 할 수 있다¹³. 다음章에서 醫藥의 中化(targeting of drugs)에 관하여 論하겠다. 운반체에 醫藥分子를 부착하면 엔도사이토 경로 외에는 세포내부로 확산하여 들어갈 수 없으므로 엔도사이토 活性化에 따라 그 세포에 대한 特異한 吸收가 일어 나게 된다. 移動作用系의 (Figure 10) 적절한 선택에 따라 최적의 엔도사이토 경로를 찾을 수 있고 이로써 標的細胞에 특이한 高分子 醫藥의 合成이 가능해진다. 고분자의 piggyback endocytosis의 效果를 보이는 몇가지 연구 결과가 보고되어 그 實質性을 立證해 주고 있다⁶.

5. 醫藥의 表的部位의 中化(targeting of drugs)^{4, 6, 7, 11~14}

앞에서도 언급하였지만 醫藥劑의 成功的 適用은 作用部位에서만 그 生理的 活性을 나타내는 特異性이 있어야 한다. 그렇지만 대부분의 醫藥이 作用부위 외에서도 마찬가지로 作用을 하고 있다. 標的部位에 대한 作用의 失敗로 醫藥의 選擇性이 나빠진다.

最適의 藥理作用을 追求하는 데 우리에게는 적어도 두가지 방법이 있다. 우선 關係적인 방

법적으로 直接的인 作用을 할 수 있는 特性화된 分子를 創造하면 되지만, 治療學上으로 보아 標的과 醫藥劑의 상호관계는 우리의 理想과는 乖離되어 있어 원하지 않는 副作用이 거의 항상 內在한다. 이에 대신하여 標的에 特性의 이 아닐 지라도 機能性 分子를 어떤 運搬體에 실어서 作用部位에 移動시키고 그곳에서 放出하여 作用을 하게 할 수 있다. 이는 앞에서 설명한 엔도사이토시스의 효과와 밀접한 관계가 있다.

移動作用은 適用部位(the site of application)와 作用部位(the site of drug action) 사이에 生物學的 空間이 있도록 단절시키는 效果를 갖어야 한다. 왜냐하면 藥劑가 非標的部位에서 有害하게 作用하거나 非活性化 되기 때문이다. 運搬體(carrier)는 無毒性, 生物分解性이고 적당한 크기와 모양을 갖어야 한다. 또한 運搬體는 다른 部位에 대하여는 全然 無關하여야 하고 標的部位에는 접근이 용이하도록 親和性이 높아야 한다. 作用部位 내에서는 運搬體로부터 藥劑를 放出하는 어떤 메카니즘이 있어서 그곳에서 알맞는 作用을 하여야 한다.

Table I에 運搬體와 거기에 실어서 移動실험을 한 醫藥에 대하여 분류하였다. 必要한 文獻은 Gregoridas¹³의 總說을 참고하기 바란다. 運搬體와 醫藥의 會合은(association) 共有結合, 疎水性結合, 水素結合등 여러 형태의 결합에 의한다.

理想的인 運搬體를 찾기위하여는 標的을 內在의 所以로 “認識”하는 어떤 系를 알아야 한다. 例로서 抗體에 複合화된 antitumor 醫藥은 immunoglobulin 運搬體에 해당하는 抗原을 갖고 있는 有害한 細胞에 대하여 細胞毒性(cytotoxicity)이 增進되었다는 보고가 있다. 生體膜에 immunological determinants가 結合함으로써 抗體에 결합된 醫藥의 作用이 lysosomotropic에 의하여 엔도사이토시스를 일으킨다고 믿어진다.

多目的用 運搬體로 쓰이는 리포솜(liposome)은 非溶解性 極性 phospholipid 같은 것이 물과 만나서 형성된다. 하나나 여러개의 同心圓的 脂肪에 의하여 二重層의 매우 높은 配列性의 集合을 이룬 것이 리포솜이다. 리포솜은 간단한 기

Table 1. Drug Carriers in Biology and Medicine

Carrier	Associated drugs
Macromolecules	Methorexate, daunomycin, adriamycin, chlorambucil, radioactive iodine, diphtheria toxin, glucose oxidase
Immunoglobulins	Lysozyme, albumin
Desialylated glycoproteins	Amanitin, phalloidin, deoxycholic acid
Albumin	Dichloroethylphosphoramidate
Fibrinogen	Daunomycin, adriamycin
Deoxyribonucleic acid	Insulin, noradrenaline, amphetamine, novocain, coenzyme B ₁₂
Dextran	
Cells	
Erythrocytes	β -glucosidase, β -galactosidase, glucuronidase, asparaginase, glucose oxidase, methotrexate, adriamycin
Leucocytes	Corrective enzyme
Hepatocytes	Uridine diphosphate glucuronyltransferase
Synthetic systems—non-biodegradable	
Nylon semi-permeable microcapsules	Carbonic anhydrase, uricase, asparaginase, urease, catalase
Polyacrylamide gel	Asparaginase
Liquid surfactant membranes.	Urease
Glass beads	Uricase
Synthetic systems—biodegradable	
Albumin microspheres	6-mercaptopurine, actinomycin D
Multiple oil emulsions	Naltrexone
Lactic acid polymers	Cyclazocine
Ufasomes (unsaturated fatty acid spheres)	
Liposomes	Lysozyme, amyloglucosidase, neuraminidase, α -mannosidase, glucocerebrosidase: β -glucosidase, hexosaminidase A, asparaginase, peroxidase, glucose oxidase, lectins, immunoglobulins, insulin, diphtheria toxoid, Poly (I): Poly(C), actinomycin D, 5-fluorouracil, methotrexate, bleomycin, cytosin arabinoside, 8-azaguanine, mechlorethamine, bichloroethyl nitrosourea, coichicine, penicillin G, steroids, cyclic AMI, pepstatin, glutamate, nitroblue tetrazolium, EDTA, DTPA, TcO ₄

술을 이용하여 여러가지의 수溶性 物質을 함유할 수 있다(Table 1). 또한 단백질같은 高分子의 疎水性 部分을 포함하는 脂溶性 物質은 二重層內 脂肪部分에 삽입 가능하다.

6. 藥理作用性 高分子의 構造와 性質의 가능한 相關 關係^{5,15}

一般的으로 보아 非高分子性 醫藥의 生物學的 活性 變化는 作用基, 置換體, 立體化學의 面에 깊이 연관된다. 이러한 構造와 活性度の 연관성은 고분자에도 역시 적용 가능하다. 그렇지만 高分子에 고유한 어떤 特殊한 構造의 特性-共

重合體의 모노머 區成比, 分子量, 사슬꼬임, 架橋結合, 立體性(tacticity), 특이한 二次結合 能力, polyelectrolyte의 電荷密度등은 構造와 活性度の 聯關性에 많은 影響을 미치게 된다.

따라서 새로운 醫藥設計의 方法으로서 合成高分子을 생물학적 활성에 관련지우는 것이 불합리할지도 모른다. 바꾸어 말하여 生理的 pH 범위내에서 溶解性과 生體內 細胞組織이나 流動液을 통하여 擴散되는 移動性, 또 酵素에 의한 分解性등 藥理學的 觀點에서 보아 高分子의 本性은 매우 不利할 것으로 생각된다.

만약 이런 主張이 全적으로 타당하다면 많은

합성분자에서 生物學的 活性을 기대할 수 없었지만, 지금까지 살펴본 理論과 다음 章에서 열거할 여러 藥理作用性 高分子의 例로 보아 앞의 主張이 옳지는 않다. 藥理作用性 高分子란 觀點에서 고려한 몇가지 간단한 高分子의 化學構造는 Figure 13과 같다⁵.

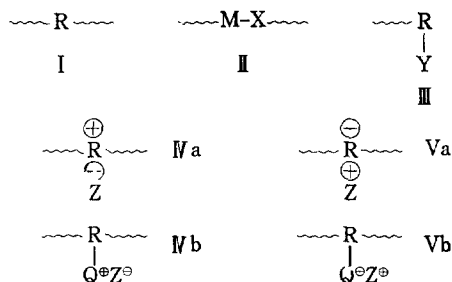


Figure 13. Simple chemical formulations of some biologically active polymers:

R=repeat units (mers),

MX=repeat unit with hydrolyzable moiety (X) in polymer backbone,

Y=pendant hydrolyzable moiety,

Z⁺ or Z⁻=ion associated with polymer backbone or apendant group (Q).

I은 폴리머 主鎖에 加水分解性結合이 없는 高分子를 표시한다. (例; poly(vinylalcohol), ethylene-maleic anhydride copolymer, polyacrylates, sulfonamide-formaldehyde copolymer). II는 주쇄에 加水分解性結合(X)을 갖고 있는 高分子로서 poly(lysine), sulfonamide-dimethyl urea copolymer, 셀룰로스, 단백질 등이 그 例가 되는 폴리머이다. III은 加水分解性 그룹(Y)이 주쇄에 매달려 있는 高分子로서 그 例로서는 polyacrylic ester나 poly(vinyl acetate) 등이 있다. IV와 V는 고분자 주쇄나 매달린 그룹(Q)에 會合된 이온을 갖고 있는 高分子를 나타낸다(例; 양이온 음이온 交換樹脂). I~V 형태의 高分子가 모두 生物學的 活性을 갖을 수 있다고 보고되어있다⁵. 또한 이들 형태의 고분자가 藥理的 新陳代謝의 作用과 함께 持續性 時間調節性 效果도 역시 갖게된다. 高分子의 여러 構造特性들이 藥理的 活性에 어떻게 영향을 미치는가 잘 알려지지 않았지만, 非高分子性 醫藥에서

不可能하였던 새로운 醫藥의 設計에 이들이 有用하게 이용될 수 있다.

앞으로 이들 生物學的 活性을 나타내는 高分子 特性에 관하여 概略의인 범주로 나누어서 기술하겠다. 여기서 언급할 것은 體流動液이나 組織, 膜을 통하여 이런 高分子系가 어떻게 움직여서 受容部位(receptor site)에 상호작용하는지 또는 어떻게 血液에 浸透하여 新陳代謝가 이루어지는지에 관하여 별로 알려진 사실이 없다는 점이다. 어떤 경우에 있어서 이런 특별한 점이 연구되고 밝혀지긴 하였지만 대개 자세하기 보다는 포괄적인 의미로서 설명되고 있다.

6.1. 分子 量

몇 경우에 한하여 分子量의 分布와 活性度의 相關性이 비교적 자세히 보고 되어 있다. 4,4'-diaminodiphenyl sulfone과 formaldehyde의 共重合體는 抗말라리아, 아데노신 triphosphatase의 抑制, xanthine oxidase의 抑制에 活性을 보이는 데, 이 공중합체는 세가지 범주로 분리된 분자량 중에서(4700, 7600, 10000) 중간정도 분자량일 때 가장 높은 활성을 나타냈다¹⁵. 血漿擴充劑로 쓰이는 폴리비닐 피롤리돈 역시 중간 분자량일 때 가장 높은 활성이 검지되었다. 高分子 醫藥의 設計에 있어서 최대의 유용한 活性度와 최소의 副作用을 갖기 위해서는 적당한 분자량 선택이 매우 중요한 변수가 된다.

6.2. 架橋 結合

고분자 의약의 가교결합의 효과에 대하여는 연구 결과가 별로 없지만, 어떤 경우에 體內에서 알맞는 膨潤特性을 주기 위한 가교결합이 活性度에 관계 있다는 보고가 있다.

6.3. 立體化學의 形態(stereochemical configuration)

고분자 사슬의 입체 화학적 형태가 生物學的 活性에 큰影響을 줄 것이라는 것은 自明한 추측이지만, 이에 대한 확실한 연구 결과는 별로 없다. 單一螺旋의 폴리뉴클레오티드가 複合螺旋으로 되면 活性度가 증가 된다는 보고에서 알 수

있는 바와같이 高分子의 立體化學의 現象은 고분자 의약의 活性에 많은 기여를 할 수 있다.

6. 4. Polyelectrolyte의 電荷分布

어떤 interferon inducer 나 heparinoid 는 polyelectrolyte의 성질을 갖고 있어서 이온 電荷의 크기, 밀도, 분포 등이 生物學的 活性을 주는 데 중요한 역할을 하게 된다.

6. 5. 共重合體의 組成과 모노머의 生物學的 活性¹⁵

共重合體에서 코모노머의 性質과 比率이 生物學的 活性度에 영향을 미친다는 사실이 발표되어 있다. 또한 활성이 없는 코모노머를 사용하여 공중합하여도 생물학적 활성을 갖는 고분자가 합성된다는 보고도 발표 되고 있다.

설펜아미드를 기본 모노머(sulfanilamide, sulfapyridine, sulfacetamide, sulfabenzamide)로 하는 공중합체는 抗말라리아 작용을 하는데 코모노머가 달라지면(formaldehyde나 dimethylolurea) 생물학적 활성도가 변화되었다. 投藥의 用量을 동일하게 하여 조사하여 보면 dimethylolurea의 공중합체는 치료작용을 하였지만 포름알데히드는 작용이 없었다. 또한 抗박테리아 作用에 있어서도 역시 dimethylolurea의 공중합체가 活性이 더 크게 나타났다. 이로보아 공중합체내에서 설펜아미드의 量만이 活性度를 규제한다고 볼 수는 없다. 왜냐하면 앞의 조사에서 同一한 量을 投藥하여 活性度를 관찰하면, 사실에 있어서 포름알데히드와의 공중합체인 경우가 더 많은 양의 설펜아미드를 포함하기 때문이다. 이러한 결과로 보아 藥理效果가 없는(non-drug) 코모노머의 성질 역시 매우 중요하다.

piperzine 과 수종의 이염기산(glutaric, pimelic, azelaic, suberic acids)으로부터 폴리아미드를 합성하여 여러가지의 活性도와 이에 따른 코모노머의 영향에 대하여 조사 하였다. 抗박테리아 조사에서 azelaic acid로 부터 합성된 폴리아미드의 活性이 가장 크게 나타났다. 아메바 驅除性과 驅虫性, 트리코모나시스症 치료의 조사에서는 각각 glutaric, pimelic, azelaic acid로부

터 만든 폴리아미드가 활성이 가장 큰 것으로 나타났다. 따라서 코모노머 성질의 적은 변화라도 매우 중요한 영향이 있음을 알 수 있다.

유독성인 모노머를 사용하여 중합 또는 공중합 하였을 때 독성이 없는 高分子가 합성되기도 하지만, 生物學的으로 不活性인 모노머를 고분자로 만들면 활성을 갖게 된다고 결론 짓기엔 여러 사실이 不充分하다. 따라서 중합이나 공중합을 통하여 1) 알려진 의약의 活性度增大가 가능하고, 2) 알려진 의약의 毒性이 減少 될 수 있고, 3) 不活性 모노머가 活性을 갖을 수 있다고 예비적 사실로서 말할 수 있다.

6. 6. 醫藥成分의 持續的 放出과 그 活性, 醫藥의 潛在效果

Figure 13에서 고분자 의약의 형태를 보면 고분자 주쇄(Ⅱ)나 매달린 그룹Y(Ⅲ)가 加水分解를 할 수 있고 Ⅳ와 Ⅴ의 고분자에서는 가수분해나 이온 교환에 의하여 이온이 분리되어 放出될 수 있다. 또한 Ⅰ의 형태에서도 新陳代謝 과정 중에 藥理活性이 있는 代謝分率(metabolic fragments)이 방출될 수 있다. 이런 분열이나 그룹이온의 放出速度가 느리다면 오랜시간을 통하여 의약의 방출이 가능하므로 持續的 活性이 가능하고 潛在效能이 나타나게 된다.

물리적이나 화학적인 方法으로 매트릭스에 醫藥을 결합하여 지속적인 醫藥活性을 갖게 하는 방법은 이미 알려져서 많이 사용하고 있다⁸. 長時間 의약의 방출을 통한 의약의 持續的 活性은 고분자의 다른 성질과도 관련 지을 수 있다. 水素結合이나 雙極子間的 相互作用 같이 고분자 사슬 사이에 作用하는 二次結合力도 고분자系에서 중요한 本性이다. 어떤 고분자계에서는 이런 二次結合力이 상당히 커서 이 結合을 파괴 하려면 많은 에너지가 필요하다. 따라서 生體組織에 이런 고분자가 투여 되었을때 장시간의 이차결합 상호작용이 존재하여 藥理作用이 지속적이 될 수 있다.

6. 7. 高分子醫藥의 毒性

合成高分子 醫藥의 有毒性에 관하여 일부 報

뜻이 있지만 일반적인 결과가 정리되어 있지 않다. 즉 대부분의 모노머는 독성이 있어도 고분자가 되면 無毒性이 된다고 하지만, 生物學的活性에 미치는 영향에 관하여는 高分子의 여러 構造의 特性을 考慮하여야 한다. 그렇지만 有毒性이란 性質 역시 高分子의 構造와 活性度の 聯關性으로 야기되는 원하지 않는 생물학적 활성이란 관점에서 다루어져야 한다.

7. 藥理作用이 있는 合成高分子^{5,14,15}

어떤 化合物이나 調劑물이 生命體 内部로 投與되거나 附加되어 生理的 效果를 주게되면 醫藥이라고 定義할 수 있겠다. 合成高分子에 대한 대부분의 업적은 근래에 와서 이뤄졌지만, 古代로부터 알게 모르게 生物學的 活性을 갖는 高分子을 醫藥으로 사용하여 왔다. Donaruma⁵는 生物學的 活性調查(biological activity screens)를 거쳐 藥理作用이 있는 特異한 合成高分子에 대하여 요약하여 발표하였다. 현재까지 보고된 藥理作用을 보이는 合成高分子은 우리가 생각하는 이상으로 多樣多種하다.

藥理效果에 따른 合成高分子 醫藥을 分類하면 다음과 같다. 여기서 合成된 高分子의 종류는 생략하였다.

- (1) Polymers with antibacterial and related properties.
- (2) Polymers with antifungal and related properties.
- (3) Polymers with interferon-inducing and antiviral properties.
- (4) Polymers with antiparasitic and related properties.
- (5) A polymeric anthelmintic.
- (6) Anti-tuberculosis polymer drugs.
- (7) Polymeric anticancer drugs¹⁶.
- (8) Polymeric gastrointestinal drugs.
- (9) Polymeric dermatological compositions.
- (10) Polymeric antiulcer compositions.
- (11) Polymers affecting the immune response.
- (12) Polymeric anti-inflammatory agents.
- (13) Polymers exhibiting narcotic, antitussive,

appetite-suppressing, hypotensive, antihistaminic, hypnotic, tranquilizing, analgesic, muscle relaxing, and antispasmodic properties.

- (14) Polymers with antineoplastic properties.
- (15) Polymer having activity related to various circulatory, cardiac, and blood problems.
- (16) 其他 生物學的 活性

以上の 生物學的 活性을 갖는 高分子은 대부분이 藥理效果가 있는 低分子量의 또는 高分子量의 物質을 高分子의 主鎖나 側鎖에 導入함으로써 合成되었다. 많은 경우에 이렇게 合成된 高分子 醫藥은 低分子量의 醫藥에 대하여 相對的으로 藥理效果가 增大되고 또 持續性, 時間調節性的 效果도 함께 갖는 것으로 나타났다.

8. 親和性 高分子 醫藥¹⁷ (polymeric affinity drug)

親和性 크로마토그래피, 固定相酵素 그리고 酵素缺乏症에 관한 研究의 발전적 결함으로 親和性 高分子醫藥(PAD)의 基本概念이 成立되었다. 同一性化(identification)의 고도한 발전과 다양한 화학적 커플링의 방법은 特定한 細胞나 組織에 標的된 PAD 設計를 가능하게 하였다.

Goldberg¹⁷는 親和性 結合에 의하여 生物學的 特異性을 나타내는 溶解性 高分子 醫藥을 合成하여 그 效果를 조사하는 연구를 하고 있다. 酵素와 같이 生理的 活性이 있는 親和性 結合 리간드는 細胞의 受容部位나 細胞代謝物에 特異한 結合을 가능하게 한다. 溶解性 PAD의 化學的 分子構造를 Figure 14 처럼 일반화할 수 있다.

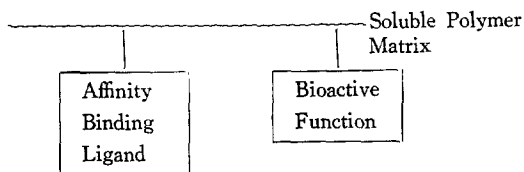


Figure 14. A general scheme of soluble affinity drug.

結合의 特異性은 다양한 親和性 리간드의 적당한 配列에 따라 증가되리라 생각된다. 生理的 活性을 갖는 어떤 活性部分을 도입하여 標的部

위에 홀몬作用, 細胞毒性, 免疫增加, 代謝禁止, 酵素活性化 등 生物學的 活性機能을 부여할 수 있다.

PAD의 概念은 사용하는 溶解性 高分子 매트릭스에 많이 관계한다. 즉 고분자 매트릭스는 1) 원하는 생물학적 활성기능의 저하가 없도록 결합을 안정화시키고, 2) 독성과 항원성을 최소화시키고, 3) 분자량選擇(안정한 매트릭스의 배설을 위한)이나 고분자의 불안정성(분해되거나 배설을 위한)으로 持續性, 時間調節性이 있고, 4) 강한 標的結合이 이루어지도록 다양한 附着機能이 있어야하며 또한 광범위한 生物學的 活性를 주어야 한다. 실제로 사용되는 溶解性 高分子 매트릭스로는 비교적 안정한 親水性 高分子인 polyvinylpyrrolidone, poly(2-hydroxyethylmethacrylate), poly(vinylpyridine-N-oxide)와 이들의 기능화된 共重合體, 그리고 溶解性 텍스트란, 폴리펩티드 등의 分解 가능한 고분자이다. 高分子量의 PAD-系는 엔도사이토시스에 의하여 어떤 特定細胞에 대하여 特異性을 갖게된다.

Goldberg¹⁷는 PAD를 이용하여 發病의 메카니즘 규명과 새로운 질병 治療法에 대하여 연구하고 있다. 그는 癌化學療法(cancer chemotherapy)과 心臟血管治料(cardiovascular therapy), urolithiasis(尿石除去) 등에 PAD-系의 사용을 조사하고 있다. 一例로서 癌腫瘍治療를 위한 PAD는 Figure 15와 같은 機能性 部分을 고분자 사슬에 附着함으로써 가능하게 된다.

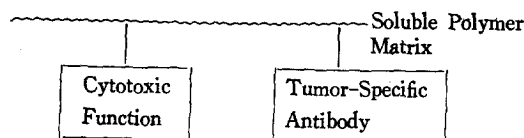


Figure 15. The concept of cancer chemotherapy based on polymeric affinity drug

9. 展 望

이상에서 藥理作用性 내지는 生物學的 活性를 갖는 高分子의 設計에 可能한 模型과 標的部位에 대한 中化를 검토하였고, 또 현재까지 연구되어 效果를 보인 合成高分子에 대하여 살펴

봤다. 現代의 高分子科學은 合成高分子에서 알맞는 用途를 찾는 것이 아니라, 用途와 特性에 알맞는 高分子을 合成하는 高分子裁斷(tailor-made)의 추세에 있다. 機能性 高分子 내지는 보통의 高分子로부터 特異한 活性作用을 모색하려는 試圖는 高分子 化學者의 끊임없는 연구로 그 結실이 이루어지고 있다. 現實으로 이런 fine polymer의 開發엔 많은 可能性이 기대되고 있다.

藥理作用을 갖는 高分子에서도 원하는 作用을 갖도록 그 機能을 부여하려는 研究가 이상에서 기술한 바와같이 進行되고 있는 것이다. 親和性 高分子 醫藥¹⁷에서 본 바와같이 한 고분자 사슬에 여러 가지의 親和性 리간드와 活性 있는 作用基를 도입하면 醫藥의 中化가 가능하고, 한 가지 的약으로 同時에 여러 效果를 나타낼 수 있게 된다.

高分子 醫藥에서 현재 가장 論難이 되고 있는 問題는 作用部位에서 受容體(receptor)와의 作用¹⁸이 어떤 형태로 일어나는가에 있다. 즉 고분자의 的약이 受容體와 高分子 全體가 작용하는가, 아니면 부착되었던 藥理活性 成分만이 분리되어 작용하는가의 問題는 여러 연구가들의 큰 관심사이다. Kálal 등⁷은 고분자에 放射性同位元素 라벨링法을 써서 이에 대한 연구를 하였던 데, 그들은 低分子量의 醫藥이 고분자 사슬에서 放出되어 작용한다고 보고하였다. 그러나 Venter 등¹⁰은 고분자에 부착된 카테콜아민類의 動物實驗에서 저분자량의 的약이 분리되지 않고 全體 高分子가 작용하여 藥理活性를 보인다고 발표하였다. 그리고 소련의 Kropachev¹⁸ 역시 고분자 전체가 的약으로서 작용한다는 몇가지 研究結果를 발표하였다.

분자량에 관한 문제도 역시 많은 討論의 대상이 되고 있다. 보통 고분자의 분자량이 10,000 정도이면 體內에서 吸收作用이 불가능하다고 말하고 있지만, 여러 相反되는 異論이 있다. 高分子量의 物質이 세포내에 吸入되어 藥理作用을 하기 위하여는 앞에서 설명한 바와같이 엔도사이토시스 작용에 의하는 데, 이때는 분자량이 클수록 엔도사이토시스가 잘 된다고 발표되어 있다.⁶ 따라서 분자량과 엔도사이토시스의 關係는

非吸收性 高分子의 연구에서도 더 많은 努力을 要求하고 있다. 실제로 美國 Dynapol의 Weins-
henker¹⁹ 등은 高分子 食品添加物에 대하여 연구
하고 있는 데, 非吸收性 高分子 食品色素는 開
發研究가 끝나고 商業化段階에 이르고 있다²⁰.

지금까지 살펴본 바와같이 藥理作用性 高分子
로부터 우리는 많은 좋은 效果를 기대하고 있지
만 그와 함께 밝혀져야 할 많은 難題를 포함하고
있다. 그러나 다른 諸科學의 問題와 마찬가지로
이런 難題가 解決되어 멀지 않은 將來에 지금보
다 더 많은 高分子 醫藥品을 사용하는 시대가
오리라고 믿으며 高分子科學이 人類의 日常生活
樣式에 가져온 變化와 貢獻에서 進一步하는 또
하나의 參與가 도래할 것을 기대하여 본다.

인 용 문 헌

1. 張虎男, 化學공학, **14**(6), 349 (1976).
2. a) K. Kammer, *Chem. Tech.*, 719 (Dec, 1971).
- b) S.D. Bruck, *ibid.*, 240 (April 1977).
- c) "Polymer Science and Technology"
Vol. 7, "Biochemical Application of Polymers",
Vol. 8, "Polymers in Medicine and Surgery", Plenum Press, New York and London, 1975.
3. a) 趙義煥, 安光德, 化學과 공업의 진보, **15**(5), 245 (1975).
- b) 大河原 信, 高分子, **24**, 669 (1975).
- c) D.C. Neckers, *J. Chem. Educ.*, **52**, 695 (1975).
- d) J.I. Crowley and H. Rapport, *Account Chem. Res.*, **9**, 135 (1976).
4. A. Zeffaroni, *Polymer Preprints*, **18**(1), 526 (1977).
5. L.G. Donaruma, 'Synthetic Biologically Active Polymers', A.D. Jenkins Ed., "Progress in Polymer Science", Vol. 4, P1, Pergamon Press, New York, 1974.
6. H. Ringsdorf, *J. Polym. Sci. Symposium* No. **51**, 135 (1975).
7. J. Kálal, J. Drobnik, J. Kopeček, and J. Exner, *Polymer Preprints*, **18**(1), 553 (1977).
8. a) "Drug Design", Vol. IV, Chap. 2 and Chap. 3, Ariëns Ed., "Medical Chemistry", Academic Press, New York and London, 1973.
- b) A.C. Tanquary and R.E. Lacey, "Controlled Release of Biologically Active Agents", Plenum Press, New York, 1974.
9. Chap. 1 of reference 8 a).
10. a) J.C. Venter, L.J. Arnold, Jr., and N. O. Kaplan, *Mol. Pharmacol.*, **11**, 1 (1975).
- b) M.C. Verlander, J.C. Venter, M. Goodman, N.O. Kaplan, and B. Saks, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **73**(4), 1009 (1976).
11. "Drug Discovery", *Adv. Chem. Ser.*, **108**, 141 (1971).
12. C.de Dube, T. de Barsy, B. Poole, A. Trouet, P. Tulkens, and F. van Hoof, *Biochem. Pharmacol.*, **23**, 2495 (1974).
13. G. Gregoridas, *Nature*, **265**, 407 (Feb. 1977).
14. C.M. Samour, *Polymer Preprints*, **18**(1), 559 (1977).
15. L.G. Donaruma, F.P. Chlanda, J.F. Cogan III, R.J. Cornell, J.R. Dombroski, S.A. Fellows, and D.R. Gentry, *ibid.*, **18**(1), 596 (1977).
16. G. Franzmann, H. Ringsdorf, and H. Ritter, *ibid.*, **17**(2), 236 (1976).
17. E.P. Goldberg, *ibid.*, **18**(1), 575 (1977).
18. V.A. Kropachev, *ibid.*, **18**(1), 557 (1977).
19. N.M. Weinshenker, *ibid.*, **18**(1), 531 (1977).
20. T.E. Furia, *Food. Tech.*, 34 (May 1977).