

# Controlled-Release Behavior of Chitosan Microparticle Coated with Artificial Lipids

노유경, 박수민

부산대학교 섬유공학과

## 1. 서론

최근 수년동안 고분자 microparticle을 사용한 약물제어 방출기술이 현저히 발전되어 왔다. 키토산((1→4)-2-amino-2-deoxyl-β-D-glucan)은 세포벽이나 갑각류, 곤충류의 외골격에 존재하는 천연고분자인 키틴((1→4)-2-acetoamido-2-deoxyl-β-D-glucose)의 유도체로서 자연계에서 널리 분포하고 있는 생체고분자이다.

키토산 microparticle에 지질을 코팅함으로써 thermo-sensitivity를 부여하여 새로운 서방방법을 모색하고자 했다. Fig. 1에 키토산 microparticle의 thermo-sensitive controlled release의 모식도를 나타내었고, 염료를 키토산에 균일하게 분산시켜 matrix형의 microparticle을 제조하였고, 그 표면을 인공지질로 코팅하였다. 이 코팅은 키토산의 1급 아미노기와 지질의 산성 관능기와의 polyion complex 형성을 기본으로 하기 때문에 간편, 신속하고 균일하게 코팅할 수 있다. 또한, 인공지질은 이온 해리성 친수기와 소수성 알킬기를 가지고 있기 때문에 polyion complex 형성에 의해 친수성과 소수성이 배열한 일종의 라멜라상을 만든다. 이렇게 배향시킨 지질은 낮은 온도에서 결정성을 이루지만 상전이 온도(이하  $T_c$ 로 표기)를 넘으면 알킬기 부분이 유동하여 배향구조가 움직이는 액정성 거동을 나타내기 때문에, 이 원리를 응용하여 염료의 제어방출이 일어난다.

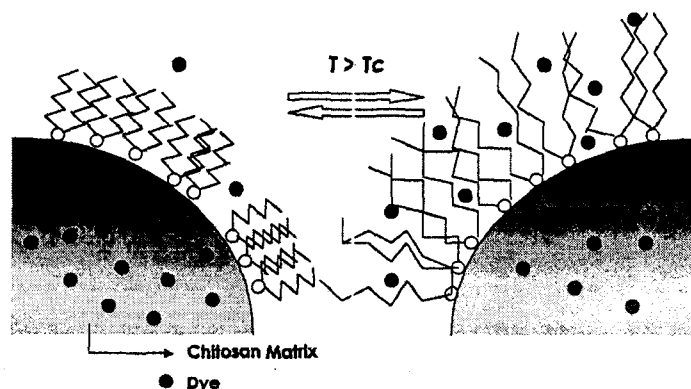


Fig. 1 Schematic drawing of thermo-sensitive controlled-release of dye from chitosan microparticle with artificial lipid

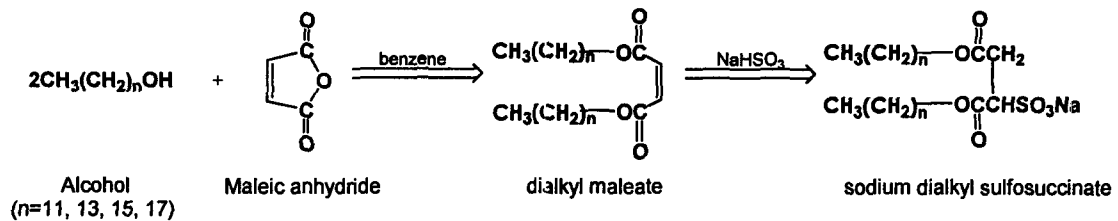
## 2. 실험

### 2. 1 시료 및 시약

키토산, Disperse Dye Red 60 (Mw=331), acetic acid, SPAN 80(sorbitan monooleate), liquid paraffin, toluene, glutaraldehyde(25%). 1-dodecanol, 1-tetradecanol, 1-hexadecanol, 1-octadecanol, maleic anhydride, benzene, hydrochloric acid, sodium sulfonate anhydrous, ethyl acetate, sodium hydrogen sulfite, isopropyl alcohol, methanol은 특급시약으로 정제없이 그대로 사용하였다.

### 2. 2 인공지질의 합성

인공지질은 다음과 같은 양식으로 합성된다.



이렇게 합성한 인공지질을 쇠장의 길이에 따라 간략하게 C-12, C-14, C-16, C-18이라 명명한다. 그리고 코팅하지 않은 것을 none로 명명한다.

### 2. 3 키토산 Microparticle의 제조

키토산을 acetic acid 용액에 넣어 충분히 녹인 후, 키토산 용액을 SPAN 80이 들어있는 liquid paraffin에 분산시킨다. 1000rpm에서 30분 후 glutaraldehyde saturated toluene을 첨가하여 3시간 동안 가교시킨다. 반응 후 microparticle은 filtering하여 여러 번 hexan을 사용하여 기름성분을 제거하고 증류수로 세척하여 50℃에서 건조한다.

### 2. 4 인공지질의 코팅

우선 인공지질(0.02 g)은 ethanol에 충분히 분산시킨 후 키토산 microparticle을 넣어 상온에서 24시간 동안 처리한다. 이 반응으로 lipid-chitosan polyion complex가 형성되며, 인공지질이 코팅된 키토산은 50℃에서 2시간동안 건조시킨 후 desiccator에서 보관한다.

### 2. 5 키토산 Microparticle의 서방성 측정

인공지질로 코팅된 0.05 g의 키토산 microparticle을 50 ml의 methanol에서 온도(15, 30, 45, 55℃)에 대한 방출거동을 알아본다. 이때 방출된 염료의 양은 UV-visible spectrophotometer(Shimadzu)를 사용하여 측정하였다.

### 3. 결과 및 고찰

#### 3. 1 DSC에 의한 Tc의 측정

합성된 인공지질의 DSC를 측정한 경우 peak의 위치가 16, 38.5, 50.5, 58.5 °C에서 나타나는 것을 알 수 있고, 합성한 인공지질의 쇠장이 길어질수록 소수성이 증가해 peak는 고온측으로 이동하는 것을 확인할 수 있었다.

#### 3. 2 SEM에 의한 표면분석

합성한 인공지질을 코팅한 키토산 microparticle의 표면을 SEM을 사용하여 분석하였다.(Fig. 3) 그 결과 코팅하지 않은 지질은 표면이 매끄러운 반면 코팅한 경우 거칠어져 있는 것을 확인할 수 있었고, 인공지질의 종류에 따른 차이는 거의 나타나지 않았다.

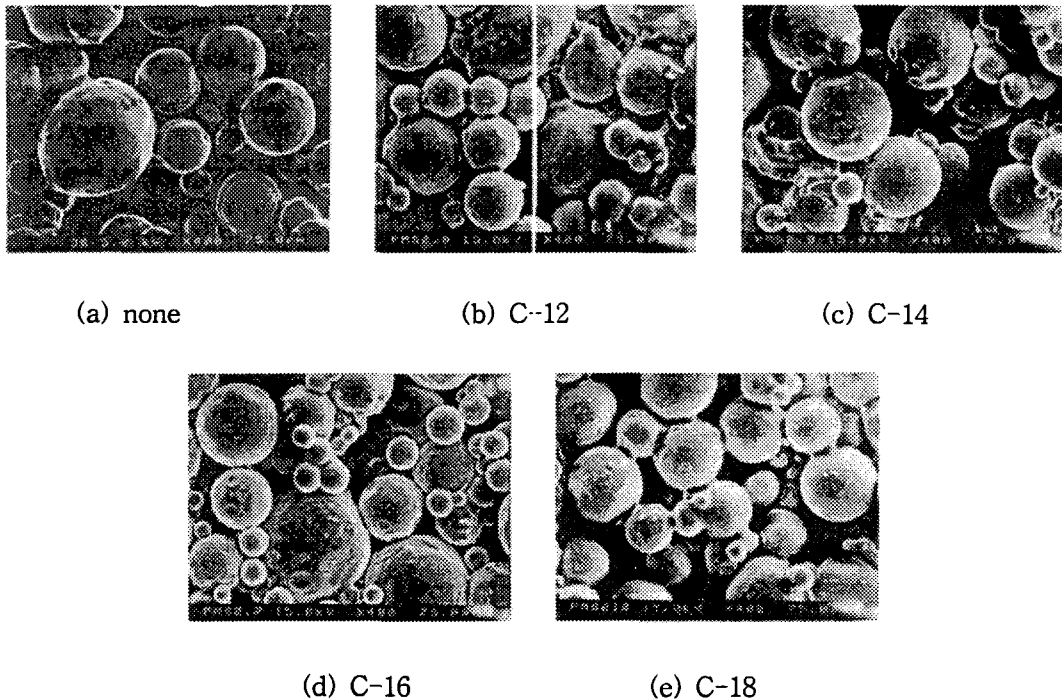


Fig. 2 SEM photographs of chitosan microparticles coated with artificial lipids; (a) none coating, (b) coated with artificial lipid, C-12, (c) C-14, (d) C-16, (e) C-18

#### 3. 3 인공지질을 코팅한 키토산 microparticle의 서방성 평가

시간이 지남에 따라 증가하는 경향을 나타내었고, 온도가 증가함에 의해서도 염료의 방출이 많아짐을 알 수 있었다.(Fig. 3) 각각의 인공지질에 대해서는 온도 범위에 따라 염료의 방출이 달라지는데, none의 경우는 인공지질을 코팅하지 않은 것으로 거의 별다른 경향성 없이 온도와 시간에 따라 증가했다.

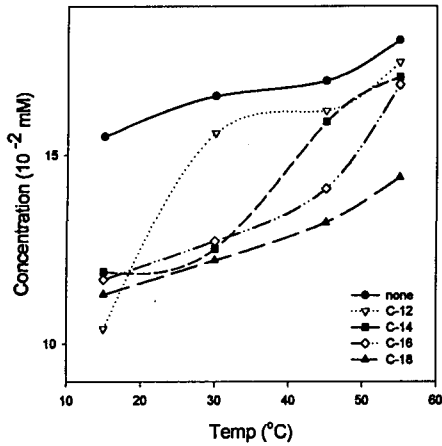


Fig. 3 Release behavior of chitosan micro-particle on temperature

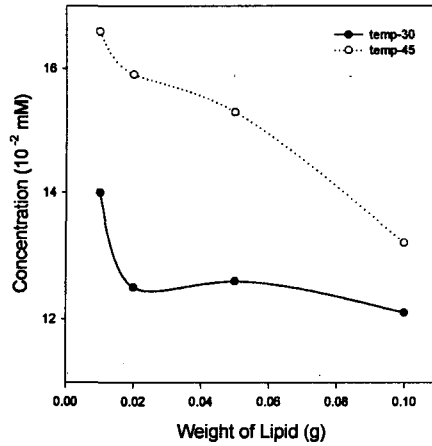


Fig. 4 Release behavior of chitosan micro-particle coated with different concentration of artificial lipid (C-14)

### 3. 4 지질의 농도에 따른 키토산 microparticle의 서방성 평가

키토산 microparticle에 코팅하는 인공지질의 농도를 달리한 경우, 서방성이 어떻게 달라지는가에 대하여 알아보았다. 그 결과는 Fig. 4에 나타나있으며, 인공지질의 농도가 0.02 g 인 경우가 가장 효과적임을 알 수 있었다. 이것은 인공지질이 단층으로 코팅된 것이 아니라 복층으로 구성되면서 염료의 방출을 제한했기 때문으로 생각된다.

## 4. 결론

1. 키토산 microparticle로부터 염료의 방출율은 코팅된 각각의 지질의 Tc 부근에서 변화하는 것을 관찰할 수 있었다.
2. 염료의 방출량이 변화하는 온도와 DSC 측정에서 얻어진 지질의 Tc와 비교한 경우 거의 일치함을 알 수 있었다.
3. 인공지질의 농도는 0.02 g 인 경우 키토산 microparticle의 thermosensitivity를 조절하는데 가장 효과적임을 알 수 있었다.

## 5. 참고문헌

1. H. Hayashi, K. Kono, T. Takagishi, *Biochimica et Biophysica Acta* 1280 (1996) 127
2. Alfred Blume, *Biochemistry* 22 (1983) 5436
3. Y. Okahata, H. J. Lim, G. Nakamura, S. Hachiya, *Journal of the American Chemical Society* 105, 15 (1983) 4855