

## Zinc Sulfadiazine 軟膏劑의 製劑學的 研究

李明然 · 智雄吉 · 金陽瑞

成均館大學校 藥學大學

### Pharmaceutical Study on Zinc Sulfadiazine Ointments

Myung Yuen Lee, Ung Kil Jee, and Yang Su Kim\*

(Received February 4, 1982)

Silver sulfadiazine has been introduced to replace silver nitrate in the topical treatment of extensive burns and this drug exerts a prominent antibacterial action against *Pseudomonas aeruginosa*. The compound is painless upon application and insufficient sulfadiazine is absorbed to cause crystalluria.

The primary purpose of the study was to clarify the antimicrobial action of zinc sulfadiazine ointment in comparison with silver sulfadiazine ointment as well as the pharmaceutical properties of the zinc sulfadiazine preparations.

The results are summerized as followings:

- 1) The optimum ratio of two substrate compounds for the synthesis of zinc sulfadiazine are 2 moles of sulfadiazine and 1 mole of zinc sulfate at pH 6.0.
- 2) The stability of zinc sulfadiazine ointment preparation by using polyethylene glycol base, Beeler's base or polyoxyl 40 stearate base was more stable than that of silver sulfadiazine preparations.
- 3) The antimicrobial action of zinc sulfadiazine exhibits a stronger antimicrobial activity than that of sulfadiazine against *Staphylococcus aureus* but the opposite is true against *Pseudomonas aeruginosa*.

화상치료에 silver sulfadiazine(AgSD)이 쓰이기 시작하면서 부터 많은 발전이 이루어졌다<sup>1,2)</sup>.

즉 AgSD는 Ag ion과 sulfadiazine이 각기 가지고 있는 항균작용을 합친 것보다 더 광범위한 항균작용을 가지고 있으며 특히 *Pseudomonas aeruginosa*에 유효하며 2도~3도 화상에서 부터 오는 패혈증의 예방과 치료에 주효하였다. 뿐만 아니라 AgSD는 다른 Ag염보다 불용성이므로 silver nitrate 등과 같이 화상부위의 삼출액에 접촉되어서 흡수됨으로써 일어나는 전

\* College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University

해질 장애를 방지할 수 있으며 화상부위의 痂皮膜에서 부터 잘 침투되었다.<sup>3,4,5,6,7)</sup>

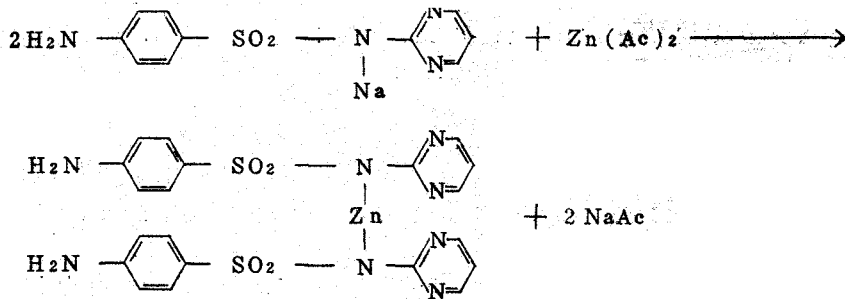
그러나 AgSD는 그 제제가 광선에 예민하여서 쉽게 변색되는 제제상의 문제점을 안고 있었다.

저자는 이번엔 이러한 점을 고려하여서 AgSD의 결점을 보완할 수 있으며 또한 새로운 제품을 개발하는 의미에서 아직 제제화되어 있지 아니한 신제품으로서 AgSD의 Ag ion을 Zn ion으로 치환시킨 zinc sulfadiazine(ZnSD)이 화상이나 화상부위에 적용하였을 때 용해·해리되어서 화상이나 다른 외상 후에 오는 체액중의 zinc의 손실을 보충시켜 줄 수 있는 이점이 있다는 점에 착안하여서 ZnSD를 새로 제조하여서 AgSD와 비교연구한 결과 새로운 지견을 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

## 實驗 方法

**Zinc Sulfadiazine의 제조 및 확인**—Sulfadiazine 30g을 반응 용기에 취하고 물 200ml를 넣어 현탁시킨 후 N-NaOH 115ml를 넣어 1시간동안 교반한 다음 과량의 sulfadiazine(SD)을 여과하여 제거하고 여액에 10% zinc acetate 용액을 한방울씩 서서히 적가 시키면 백색 침전이 생성되었다. pH 6.0일 때 zinc acetate 용액의 주입을 중지시키고 약 3시간 동안 교반을 계속한 다음, 침전을 여과하고 물로 세척한 후 100°C에서 건조시키면 zinc sulfadiazine의 백색분말을 얻는다. (m. p. 220°C dec)

Zinc acetate 용액대신 zinc nitrate, zinc chloride 및 zinc sulfate 용액을 사용하여 수득률 및 함량을 비교 검토하였다<sup>2,8)</sup>.



참고로 합성한 ZnSD중 sulfadiazine 성분은 IR spectrum으로 확인하였다.

Zn은 TLC법으로 확인하였다. 즉 ZnSD 100mg을 d-HCl에 녹여 여과하고 여액 10 $\mu$ l를 걸러낸 후 다음과 같은 조건으로 조작하였다.

전개용매—n-butanol : benzene : N-HNO<sub>3</sub> : C-HCl(50 : 46 : 2.7 : 1.3), 발색제—0.1% dithizone의 chloroform, 흡착제—Silica gel G.

**Zinc의 定量**—ZnSD 중 zinc의 정량은 적정법을 이용하였다<sup>9)</sup>.

**Sulfadiazine 定量**—ZnSD 및 AgSD 중 sulfadiazine 정량은 diazo 화법을 이용하였다.

즉 sulfadiazine 100mg에 해당하는 ZnSD 112.7mg 및 AgSD 142.7mg 또는 그에 해당하는 연고제량을 달아 묽은 염산 20ml를 넣고 전기한 방법으로 연고기제를 유기용매로 제거하였다. 잔류물인 시료성분 수용액 및 용매층을 세척 추출한 수용액을 합하여 여과하고 200ml로 한후 이 액 5ml를 취하여 물을 넣어 100ml로 한 다음 검액으로 하였다.

따로 sulfadiazine 표준품 100mg을 달아 묽은염산 20ml에 녹이고 물을 넣어 200ml로 한 후 이 액 5ml를 취하고 물을 넣어 100ml로 한 다음 표준액으로 하였다.

검액 (t), 표준액 (s), 대조액 (b)을 각각 2ml씩 25ml volumetric flask에 취하고 4N-HCl 0.5ml 및 0.1% NaNO<sub>2</sub> 1ml를 넣어 3분동안 방치시킨 후 0.5% ammonium sulfamate 1ml를 넣어 2분동안 방치시키고 0.1% N-(1-naphthyl) ethylenediamine dihydrochloride 1ml 및 물을 넣어 25ml로 하였다.

이 액을 10분 동안 방치시킨 후 spectrophotometer로서 물을 대조액으로 하여 540nm에서 검액, 표준액, 대조액의 흡광도 Et, Es 및 Eb를 측정하였다.

$$\text{sulfadiazine의 함량(\%)} = \frac{Et - Eb}{Es - Eb} \times 100$$

**Silver의 定量**—AgSD 중 silver 정량은 적정법을 이용하였다<sup>10)</sup>.

**연고제 조제**—연고기제로서는 다음과 같은 7종을 선정하여 ZnSD 및 AgSD의 각 1%를 함유한 연고제를 제조하였다.

**White ointment base 연고**: White wax를 수욕상에서 가온하여 녹이고 white petrolatum을 넣어 가운을 계속하고 75°C를 유지하면서 ZnSD 또는 AgSD를 넣고 교반 냉각시켰다.

**Polyethylene glycol base 연고**: Polyethylene glycol 4000을 75°C로 가온하여 녹이고 따로 polyethylene glycol 400을 70°C로 가온하면서 ZnSD 또는 AgSD를 균일하게 혼합한 후 polyethylene glycol 4000에 넣고 교반 냉각시켰다.

**Glyceryl monostearate base 연고**: Cetyl alcohol 50g, mineral oil 100g 및 white petrolatum 300g을 혼합하여 75°C로 가온하여 녹이고 따로 glyceryl monostearate 100g을 물 400g에 녹여 75°C로 가온하고 water phase를 oil phase에 교반하면서 가하여 주었다. ZnSD 또는 AgSD를 glycerine에 균일하게 혼합한 다음 기체에 가하고 교반 냉각시켰다.

**Silicone Gibson base 연고**: Cetyl alcohol 150g 및 dimethyl polysiloxane(350g)을 75°C로 가온하여 녹이고 따로 methyl paraben 3g 및 sodium lauryl sulfate 10g을 증류수 437g에 가온하여 녹인 후 oil phase에 가하여 주었다. ZnSD 또는 AgSD를 dimethyl polysiloxane (50g)과 균일하게 혼합한 다음 기체에 가하고 교반 냉각시켰다.

**Hydrophilic ointment base 연고**: Stearic alcohol과 white petrolatum을 75°C로 가온하여 녹였다. 따로 sodium lauryl sulfate를 증류수에 녹여 75°C를 유지하면서 oil phase에 가하여 주었다. methyl paraben, propyl paraben 및 ZnSD 또는 AgSD를 propylene glycol에 녹인 후 기체에 가하고 교반 냉각시켰다.

**Beeler's base 연고**: Cetyl alcohol 150g과 white wax 10g을 propylene glycol 10g에 65°C로 가온하여 녹였다. 따로 sodium lauryl sulfate 20g 및 ZnSD 또는 AgSD를 물에 녹이고 65°C로 유지시키면서 oil phase에 가하고 교반 냉각시켰다.

**Polyoxyl 40 stearate base 연고**: White petrolatum 290g, stearyl alcohol 120g, isopropyl myristate 80g, sorbitan monooleate 17g 및 polyoxyl 40 stearate 80g을 혼합하여 75°C로 가온하여 녹이고 75°C로 가온한 증류수 210g을 넣어 교반하여 주었다. 따로 methyl paraben 및 ZnSD 또는 AgSD를 propylene glycol에 녹이고 65°C를 유지시키면서 기체에 가하고 교반 냉각시켰다.

**기제별 주성분의 안정성 비교시험**—ZnSD 연고제 안전성 시험은 AgSD 연고제와 비교하여 실시 하였다.

즉 ZnSD 연고제 및 AgSD 연고제를 각각 50°C에서 10일, 20일, 30일동안 방치시킨 후 외관 및 기체의 분리현상을 관찰하고 경시 변화에 따르는 주성분의 잔존량을 측정 비교하였다.

따로 각각의 연고제를 무색의 vial에 충전하여 sun lamp(G. E. Co)로 33cm 거리에서 32±2°C로 조절하면서 방치한 후 외관의 변화를 관찰하였다.

각 연고제 주성분의 경시변화에 따르는 잔존량 측정은 각 연고제 10g씩을 평량하여 acetone 150ml를 넣어 진탕기로써 10분동안 흔들어서 주고 다시 acetone을 넣어 전량을 200ml로 한 후 여과한 다음 여액 5ml를 취하여 d-HCl 2ml 및 물을 넣어 수층을 100ml로 한 다음 검액으로 하였으며 이하 sulfadiazine의 diazo화 방법에 따라 유리된 sulfadiazine량을 측정한 후 최초의 sulfadiazine량에서 유지된 양을 빼줌으로서 잔존량을 산출하였다.

항균성 시험—원통법으로 ZnSD와 AgSD 및 sulfadiazine의 항균성을 비교 시험하였다<sup>11, 12, 13)</sup>.

균주: *Pseudomonas aeruginosa*(ATCC 10490), *Staphylococcus aureus*(ATCC 6538), *Escherichia coli*(ATCC 25922)

시료: 먼저 ZnSD 100mg을 달아 100ml measuring flask에 넣고 propylene glycol을 넣어 100ml로 한 다음 5분동안 흔들어서 균일한 현탁액으로 만들어 검액으로 한다. 다음 항균성 시험 배지위에 놓인 penicylinder에 검액 일정량을 주입하여 32~37°C에서 24시간 배양한 후 antibiotic zone reader를 사용하여 억제환의 지름을 0.5mm 이하까지 정확히 측정하므로써 그 항균성을 비교하였고 minimum inhibitory concentration을 산출하였다.

시험용 균액의 조제: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* 및 *Escherichia coli* 등 시험용균을 각각 경사지게한 시험균 이식용 한천배지에 32~37°C에서 24시간씩 적어도 3회계대 배양하였다. 이 균을 시험용균 부유용 액체배지 8~10ml에 이식하고 32~37°C에서 24시간 배양하여 균액을 만들었다. 이 균액은 15°C에서 저장하고 3일 이내에 사용하였다.

항균력 시험용 배지의 조제: 내경 90mm의 petri dish에 기층용 한천배지 20ml를 넣어 한천을 편편히 펴서 평판을 만들었다. 이 평판은 만든 그날에 쓰도록 하였다. 시험용 균액 2ml씩을 미리 녹여서 48°C로 식힌 중층용 한천배지 100ml에 넣어 충분히 흔들어서 준 다음 이 액 4ml씩을 취하여 각각 평판위에 분주하고 평판의 표면에 평평하게 폈다. 4개의 penicylinder를 반경 약 25mm의 동심원 상에 떨어뜨려 약 90도의 간격이 되도록 넣었다. penicylinder를 놓을 때는 평판상부 10~13mm의 높이에서 수직이 되게 떨어뜨렸다.

독성시험—ZnSD의 독성시험은 Behrens법<sup>14)</sup>을 응용하였으며 AgSD 및 sulfadiazine과 그 독성을 비교하였다. 실험동물로서는 150~250g의 rat와 20~30g의 mouse를 사용하였는데 먼저 ZnSD, AgSD 및 sulfadiazine 각각 1g씩을 달아 생리식염수 100ml에 균등하게 현탁시킨 후 실험동물의 복강 및 꼬리정맥에 1kg당 100mg, 200mg, 300mg...순으로 양을 늘리면서 주사하여 그 상태를 관찰하고 LD<sub>50</sub>치를 비교하였다.

## 實驗結果 및 考察

Zinc Sulfadiazine 제조법의 검토—N-NaOH 용액에 sulfadiazine을 넣어 녹인 후 10% zinc acetate 용액(method A)을 적가시키면 pH는 낮아져서 pH9.0부터 서서히 백색침전

이 생기기 시작하였고 pH 7.0에서 침전량은 최대로 증가하였다. 계속 zinc acetate를 넣어 주어도 침전량은 증가되지 않았으며 오히려 감소하였다(Table I).

Zinc acetate 대신 zinc nitrate(method B)를 사용하였을 때도 역시 pH 9.0부터 서서히 침전이 생성되기 시작하였고 pH 6.0에서 백색침전량은 최대로 증가하였다(Table I).

Zinc chloride(method C)는 물에 잘 녹지 않았으므로 포화수용액을 여과하여 사용하였는데 zinc acetate와 거의 동일한 양상을 나타내었다(Table I).

한편 zinc sulfate(method D)를 사용하였을 때 pH 9.5부터 백색침전이 생성되기 시작하여 pH 6.0에서 침전량은 최대로 증가하였다(Table I).

합성 방법별로 최대 수득율을 비교해 보면 zinc acetate는 pH 7에서 72.4%, zinc nitrate는 pH 6.0에서 92.7%로서 가장 높은 성적을 나타내었다(Table I).

한편 ZnSD의 IR spectrum(KBr법)은 sulfadiazine의 spectrum과 거의 일치하며 sulfadiazine의 존재를 확인할 수 있었으며 ZnSD의 TLC 실험에서는 Rf 0.60에서 zinc의 흥색반점이 확인되었다.

Table I—Yield(%) of Zinc Sulfadiazine at Various pH

pH	Method			
	A	B	C	D
3.0	34.4	50.5	22.1	41.2
4.0	39.8	51.7	42.5	50.7
5.0	53.6	56.0	65.4	73.6
6.0	63.9	80.4	73.5	92.7
7.0	72.4	56.9	75.0	80.1
8.0	51.1	32.6	54.3	62.6
9.0	0	0	0	39.1

분석조건의 검토—ZnSD의 합성원료에 d-HCl을 넣으면 sulfadiazine과  $ZnCl_2$ 로 쉽게 분리 용해되며 그중 sulfadiazine은 diazo화법에 의하여 쉽게 정량할 수 있다.

즉 sodium nitrite 시액, ammonium sulfamate 시액 및 N-(1-naphtyl) ethylenediamine dihydrochloride를 차례로 가했을 때 sulfadiazine diazonium salt가 생성되어 540nm에서 극대 파장을 나타내었다.

Sulfadiazine의 검량선도  $2.5\mu\text{g/ml}$ 까지 일직선을 나타내었으므로 이 범위 내에서 흡광도를 측정함으로써 ZnSD 중에 sulfadiazine의 함량을 구하였다.

한편 ZnSD 중에 zinc 분석 및 AgSD 중에 silver 분석은 각각 적정법을 사용하였는데 colorimetric determination은 액성 조절 및 추출 과정 등이 복잡하여 재현성이 회박하였다.

연고제에서의 zinc 분석 및 silver 분석은 기체의 영향을 제거하기 위하여 chloroform 및 ether로서 세척한 후 적정을 실시하였다.

Zinc 분석시 산으로서는 질산을 사용하였는데 glyceryl monostearate base, (GMSB) silicone gibson base(SGB) 및 Beeler's base(BLB)는 황산을 사용하는 것이 적합하였으며 base 및 Beeler's base는 chloroform을 넣었을 때 수층과 분리되지 않았으므로 ether로서 silicone gibson 또한 2회 세척하여 기체의 영향을 적게 하였다.

ZnSD 연고제에서 각 기제별로 분석에 의한 회수율을 비교하여 보면 polyoxyl 40 stearate base(POSB)에서 zinc와 sulfadiazine의 가장 높은 회수율을 나타내었고 white ointment base(WOB), polyethylene glycol base(PEGB) 및 hydrophilic ointment base(HOB)도 양호한 회수율을 보여 주었으나 silicone gibson base에서는 zinc와 sulfadiazine의 회수율이 아주 낮았고 glyceryl monostearate base 및 Beeler's base도 저조한 편이었다. 한편 AgSD 연고제에서는 white ointment base에서 silver와 sulfadiazine이 가장 좋은 회수율을 보여 주었고 40 stearate polyoxyl base 및 hydrophilic ointment base도 양호한 성질을 나타내었으나 Beeler's base에서는 silver와 sulfadiazine의 회수율이 아주 낮았고 silicone gibson base 및 glyceryl monostearate base도 저조하였다(Table II).

Table II—Recovering Test of Zinc Sulfadiazine and Silver Sulfadiazine under Various Ointment Bases

No	Bases	ZnSD		AgSD	
		Zn	SD	Ag	SD
1	WOB	96.6*	98.4*	97.4*	98.7*
2	PEGB	94.3	98.2	93.0	92.7
3	GMSB	91.9	97.2	83.7	93.0
4	SGB	92.1	92.0	82.1	89.7
5	HOB	95.2	98.7	95.4	94.8
6	BLB	93.4	95.7	79.4	87.1
7	POSB	97.5	99.4	96.3	96.3
8	Raw Material	100.1	99.6	100.0	99.8

\* recovering % of ZnSD and AgSD

연고제의 안전성—연고기제 조제시 WOB는 가온한 상태에서 주성분을 넣을 때 ZnSD 및 AgSD는 함께 빠른 교반 조건하에서도 균일하게 분포되지 않았으므로 실온으로 냉각시킨 후 다시 균등하게 혼합시키지 않으면 안되었다.

따라서 다른 6종류의 연고는 주성분을 물, glycerine 또는 propylene glycol에 균등하게 분포시킨 후 기제의 온도가 60°C 정도 되었을 때 기제에 가한 다음 실온까지 교반하였다.

연고의 稠度는 polyethylene glycol base, glyceryl monostearate base, Beller's base 및 polyoxyl 40 stearate base에서 부드러운 cream상을 나타내었으나 white ointment base, silicone Gibson base 및 hydrophilic ointment base는 약간 딱딱하고 거친 편이었다.

연고의 외관은 ZnSD 연고에서 모두 백색을 나타내었으나 AgSD 연고에서는 회백색 또는 황색을 나타내었다.

연고를 각 기제별로 50°C에서 보관하였을 때 1일 방치 후 glyceryl monostearate base가 분리되었으며 10일 방치후 polyoxyl 40 stearate base가 약간의 하층분리현상을 나타내었다.

잔존량측정시 ZnSD 및 AgSD는 acetone에 불용이었으나 유리된 sulfadiazine은 acetone에 녹음으로서 용이하게 주성분과 분리하여 정량할 수 있었다. ZnSD 연고를 50°C에서 30일 동안 보관한 다음 각기제별로 그 잔존율을 비교해보면 polyoxyl 40 stearate base에서 87.3%로 가장 높은 잔존율을 유지하였고 white ointment base에서는 86.4%, polyethylene glycol base에서는 85.2%로서 역시 양호한 성적을 나타내었으나 glyceryl monostearate

base에서는 79.7%로서 가장 잔존율이 낮았고 silicone Gibson base 및 Beeler's base도 저조하였다(Table III).

한편 AgSD 연고에서는 Beeler's base에서 77.6%, white ointment base : : 76.0%의 잔존율을 나타내었으며 glyceryl monostearate base는 잔존율이 71.3%에 불과하였다(Table IV).

각 기제별로 ZnSD 및 AgSD의 잔존율을 비교해보면 ZnSD가 AgSD에 비하여 비교적 높은 잔존율을 유지하였는데 특히 polyoxyl 40 stearate base에서는 ZnSD의 잔존율이 87.3%인데 비하여 AgSD는 73.1%로서 ZnSD의 잔존율이 AgSD에 비하여 무려 14.2%나 높게 나타났다. 한편 ZnSD 연고와 AgSD 연고를 각각 sun lamp(G. E. Co)로 33cm(5000 Lux) 거리에서 32±2°C로 조절하면서 방치시킨 것은 ZnSD 연고 7종이 모두 방치 후 5일동안 백색 그대로 유지하였으나 AgSD 연고는 7종 모두 회색 내지 흑갈색으로 변색되었다.

**Table III**—Remaining Proportion of Zinc Sulfadiazine under Various Ointment Bases at 50°C

No	Bases	Initial	10 Days	20 Days	30 Days
1	WOB	98.5*	95.0*	90.4*	85.1*
2	PEGB	97.5	92.8	86.9	83.1
3	GMSB	94.3	88.1	80.8	75.2
4	SGB	89.3	84.1	79.2	72.6
5	HOB	98.5	91.2	85.6	79.4
6	BLB	93.5	86.7	80.2	76.1
7	POSB	99.5	94.8	90.7	86.9

\*, % of remaining proportion

**Table IV**—Remaning Proportion of Silver Sulfadiazine under Various Ointment Bases at 50°C

No	Base	Initial	10 Days	20 Days	30 Days
1	WOB	98.3*	89.4*	80.9*	74.7*
2	PEGB	92.8	83.6	76.0	69.7
3	GMSB	90.2	81.0	72.1	64.3
4	SGB	87.4	79.5	72.7	66.1
5	HOB	95.0	85.7	77.9	71.6
6	BLB	84.8	76.2	70.0	65.8
7	POSB	96.3	87.1	78.7	70.4

\*, % of remaining proportion

**항균성**—*Pseudomonas aeruginosa*에 대한 저지환의 크기를 비교하여 보면 140µg/ml 농도에 있어서 ZnSD가 9.4mm, AgSD가 16.5mm이었고, 200µg/ml 농도에서는 ZnSD가 18.7mm, AgSD가 226.8mm로서 AgSD가 더 강한 항균성을 나타내었다(Table V).

*Staphylococcus aureus*에 대한 저지환의 크기는 50µg/ml 농도에 있어서 ZnSD가 14.8mm AgSD가 9.4mm이었고, 100µg/ml 농도에 있어서는 ZnSD가 25.1mm, AgSD는 18.2mm로서, ZnSD가 더 높은 항균력을 나타내었다(Table VI).

한편 *Escherichia coli*에 대한 저지환의 크기는 130 $\mu\text{g/ml}$  농도에서는 ZnSD가 18.8mm, AgSD가 19.5mm로서 AgSD가 약간 우수하였다(Table V).

이상의 결과로 미루어 보아 ZnSD는 *Staphylococcus aureus*에 대해서 AgSD 보다 현저하게 강한 항균성을 가지고 있음을 알 수 있었다.

세균에 대한 최소저지농도를 비교해 보면 *Pseudomonas aeruginosa*에 대해서는 ZnSD가 140 $\mu\text{g/ml}$ 이었고, AgSD가 60 $\mu\text{g/ml}$ 로서 AgSD가 ZnSD에 비하여 강한 항균성을 나타내었다. 그러나 *Staphylococcus aureus*에 대한 최소저지농도는 ZnSD가 30 $\mu\text{g/ml}$ 이고 AgSD가 45 $\mu\text{g/ml}$ 로서 ZnSD가 AgSD에 비하여 1.5배 강한 항균성을 나타내었다.

한편 *Escherichia coli*에 대한 최소저지농도는 ZnSD에서 130 $\mu\text{g/ml}$ 이고 AgSD는 125 $\mu\text{g/ml}$ 로서 별로 차이가 없었다(Table VI).

따라서 *Staphylococcus aureus*에 대해서는 ZnSD가 AgSD 보다 현저하게 강력한 항균성을 나타내었다.

**Table V**—Comparison of Inhibitory Zone of ZnSD and AgSD against *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 10490)

Concentration( $\mu\text{g/ml}$ )	ZnSD(mm)	AgSD(mm)
20	—	—
40	—	—
60	—	9.2
80	—	9.9
100	—	12.3
120	—	15.7
140	9.4	16.5
160	11.8	19.4
180	15.3	22.1
200	18.7	26.8

**Table VI**—Comparison of Inhibitory Zone of ZnSD and AgSD against *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538)

Concentration( $\mu\text{g/ml}$ )	ZnSD(mm)	AgSD(mm)
10	—	—
20	—	—
30	9.2	—
40	11.7	—
50	14.8	9.4
60	17.1	10.3
70	19.2	13.5
80	19.9	14.2
90	23.7	17.6
100	25.1	18.2



**Table VII**—Comparison of Inhibitory Zone of ZnSD and AgSD against *Escherichia coli* ATCC 25922

Concentration( $\mu\text{g/ml}$ )	ZnSD(mm)	AgSD(mm)
110	—	—
120	—	—
130	9.2	9.6
140	9.9	10.7
150	12.7	13.2
160	12.9	14.4
170	14.9	15.7
180	15.2	17.7
190	17.1	19.0
200	18.8	19.5

**Table VIII**—Minimum Inhibitory Concentration of ZnSD and AgSD against Various Organisms

Organisms	ZnSD( $\mu\text{g/ml}$ )	AgSD( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	140	60
<i>Staphylococcus aureus</i>	30	45
<i>Escherichia coli</i>	130	125

독성—ZnSD 및 AgSD의 독성시험은 원료를 200 mesh체로 통과시킨 것을 생리식염수에 녹여 mouse 및 rat에 복강내 주사 및 피하주사를 실시하여 비교하였다.

체중 25g의 mouse에 AgSD를 kg당 600mg씩 복강내 주사했을 때는 전부 사망하였으며 배 부분이 부식되어 있었다. 그러나 ZnSD는 kg당 1200mg까지 복강내 주사한 후에도 살아 있었으며 부식현상도 보이지 않았다. LD<sub>50</sub> 값을 비교해 보면 AgSD에서 330mg/kg인데 비하여 ZnSD는 1430mg/kg, SD는 1500mg/kg으로서 ZnSD가 AgSD에 비하여 4배 이상 안전역이 넓었으며 SD와도 큰 차이는 없었다.

그러나 ZnSD 및 AgSD를 mouse에 피하 주사했을 때 kg당 2400mg을 주사한 경우에도 모두 살아 있었으며 피하 주사에 대한 안전성은 ZnSD 및 AgSD에서 모두 높은 것으로 나타났다.

한편 체중 250g의 rat에 AgSD를 kg당 200mg을 복강내 주사했을 때 주사 10시간 후 사망하였으며 역시 배(腹) 부분이 부식되어 있었다. 그러나 ZnSD는 kg당 600mg까지 복강내 주사한 후에도 살아 있었으며 그 이상을 주사하는 것은 주사액의 용량이 많아서 난점이 있었다. LD<sub>50</sub> 값을 비교해 보면 AgSD에서 160mg/kg이었고 ZnSD 600mg/kg 이상, SD 600mg/kg 이상으로서 ZnSD가 AgSD에 비하여 훨씬 독성이 낮았다.

그러나 ZnSD 및 AgSD를 rat에 피하 주사했을 때 kg당 800mg까지 주사한 경우에는 모두 살아 있었으며 mouse에서와 마찬가지로 피하주사에 대한 안전성도 ZnSD 및 AgSD에서 모두 높은 것으로 나타났다.

## 結 論

ZnSD를 제조하여 AgSD와 비교하고 분석시험, 연고조제 및 안정성 시험, 항균성 시험 및 독성 시험을 실시한 결과 아래와 같은 결론을 얻었다.

1. ZnSD의 합성은 zinc 1mol과 sulfadiazine 2mol의 결합으로 이루어지며 zinc염으로는 zinc sulfate가 가장 적합하였고 외관도 양호하였으며 pH 6.0으로 조정했을 때 가장 높은 수득율을 나타내었다.

2. ZnSD 및 AgSD의 분석은 zinc와 sulfadiazine 또는 silver와 sulfadiazine으로 나누어 실시하였는데 zinc 및 silver 분석은 적정법이 적합하였고 sulfadiazine 분석은, diazo化에 의한 비색정량이 적합하였다. 연고제에서의 ZnSD 및 AgSD의 분석은 그 회수율이 각 기제 성분별로 차이를 나타내었으나 ether로서 기제의 영향을 제거함으로써 비교적 용이하게 주성분을 정량할 수 있었다.

3. 연고의 기제별 안정성은 ZnSD 연고에서는 polyoxyl 40 stearate base에서 가장 높은 잔존율을 유지하였고 AgSD 연고에서는 Beeler's base에서 가장 좋은 안정성을 유지하였다. 특히 광선을 조사시킬 경우 ZnSD 연고가 백색을 유지한데 비하여 AgSD 연고는 흑갈색으로 변색되었다.

4. ZnSD와 AgSD의 항균성을 비교한 결과 *Pseudomonas aeruginosa*에 대해서는 AgSD가 강한 항균성을 나타냈고, *Escherichia coli*에 대해서는 유사한 항균성을 나타냈으나 *Staphylococcus aureus*에 대해서는 ZnSD가 현저하게 강한 항균성을 나타냈다.

5. ZnSD와 AgSD를 mouse 및 rat의 복강내에 주사했을 때 ZnSD가 AgSD 보다 4배 이상 넓은 안전역을 보여 주었으며 피하 주사시에는 ZnSD 및 AgSD 모두 독성이 낮은 것으로 나타났다.

## 文 獻

- 1) L. F. Charles, United States Patent 3,761,590 (1973)
- 2) A. Bult, H. B. Klasen, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 284 (1978)
- 3) B. Jeffrey, *Aust. Hosp. Pharm.*, **3**, 147 (1973)
- 4) J. H. Seul, K. S. Lee, *J. Korean Surgical Sciences* **17**, 305 (1975)
- 5) F. R. Robert, *Pastgrad Medicine* **52**, 105 (1972)
- 6) L. F. Charles, *Arch. Surg.*, **96**, 185 (1968)
- 7) S. D. Jerome, *New York J. Medicine*, **73**, 2045 (1973)
- 8) L. F. Charles, United States Patent 449, 802 (1977)
- 9) Snell Etre, *Ency. Ind. Chem. Anal.*, **19**, 562 (1979)
- 10) Snell Etre, *Ency. Ind. Chem. Anal.*, **18**, 167 (1979)
- 11) P. N. Catania, J. C. King, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 457 (1975)
- 12) H. S. Rosenkranz, H. S. Carr, *Antimicrob. Agent. Chem.*, **2**, 367 (1972)
- 13) W. Stanford, B. W. Rapple, *J. Trauma*, **9**, 377 (1969)

- 14) B. Behrens, *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, **140**, 237 (1929)
- 15) F.D. Foley, J.M. Shuck, *J. Am. Med. Assoc.*, **203**, 596 (1968)
- 16) C.L. Fox, *Arch. Surg.*, **96**, 184 (1968)
- 17) R.B. Charles, *Contemp. Burn Manage* 217 (1971)
- 18) B.F. Granbowski, W.G. Haney, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1488 (1972)
- 19) J.C. Ballin, *J. Am. Med. Assoc.*, **230**, 1184 (1974)
- 20) J.E. Coward, H.S. Rosenkranz, *Chemotherapy* **21**, 231 (1975)
- 21) V. Das Gupta, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 299 (1978)
- 22) D.L. Parsons, J.J. Vallner, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 1345 (1978)
- 23) G.H. Konning, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 374 (1978)
- 24) R. J. Moleski, *Durg Intell. Clin. Pharm.*, **12**, 28 (1978)
- 25) Fusao Kaiho, Yoshiaki Goto, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2240 (1980)
- 26) 佐野: 熱傷 **5**, 146 (1980)