

키토산 매트릭스를 이용한 항균제 경피흡수제형의 제조와 평가

金瓊日* · 羅在靈

朝鮮大學校 工科學科 化學工學科

(1993. 1. 19 접수)

Preparation and Evaluation of Antibacterial Transdermal Device using Chitosan Matrices

Sun Il Kim* and Jae Woon Na

Department of Chemical Engineering, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

(Received January 19, 1993)

요 약. Chitin을 강알칼리로 탈아세틸화시켜 합성한 chitosan을 증류수에 팽윤시킨 다음 글리세린을 가하여 교반하였다. 이 고분자 용액에 약물인 silver sulfadiazine을 가하여 경피흡수용 고분자 matrix를 제조하였다. 이렇게 제조된 고분자 matrix로부터 약물의 방출거동과 고분자 matrix 변수와의 상관관계 등을 조사함으로써 지속적이고 조절된 경피흡수제형으로서의 사용 가능성과 특성을 조사하였다. 고분자 matrix 내의 약물의 함유량과 matrix의 두께가 증가할수록 약물의 방출시간은 더 지연되었다. 그러나 글리세린의 함유량이 증가함에 따라 약물의 방출시간은 오히려 감소하였다. 약물의 함유량, 글리세린의 함유량 및 matrix의 두께가 증가할수록 겔보기 방출속도상수(K)값도 증가하였다. 이상과 같이 chitosan은 의학의 방출조절형 제제로서 가능성을 나타냈으며, 약물로 사용된 silver sulfadiazine의 방출거동은 Higuchi model에 따른 확산으로 생각되었다.

ABSTRACT. The characteristics of the controlled drug release were studied for biodegradable transdermal drug delivery system. A biodegradable polymeric matrix was prepared from chitosan, silver sulfadiazine, and glycerine. The release behavior of silver sulfadiazine from chitosan matrix was consistent with the Higuchi's diffusion controlled model. The release time was delayed by increasing the content of silver sulfadiazine and thickness of the matrix, whereas decreased as glycerine concentration increased. The apparent constant (K) of release rate was proportional to the content of drug or glycerine and the thickness of chitosan matrix. These results indicated that chitosan matrix shows some potential as a drug delivery system for transdermal therapeutic application.

서 론

1811년 프랑스의 Braconot¹ 학자에 의해 발견된 chitin은 해양 무척추동물 특히 새우나 게와 같은 갑각류, 연체동물인 갑오징어의 뱀(cuttlefish), 거머, 그리고 육지에서 서식하는 곤충류 등의 겔 껍질 성분으로서 자연계에 cellulose 다음으로 많이 존재하고 있다. 그러나 새우나 게 등의 겔 껍질이나 갑오징어 뱀속에는 chitin 외에도 단백질, 탄산칼슘,

색소 등과 함께 착물을 이루면서 존재하고 있다. 또한 1850년에 Rouget²에 의해 보고된 chitosan [poly β -(1 \rightarrow 4)-2-amino-2-deoxy-D-glucan]은 chitin [poly β -(1 \rightarrow 4)-2-acetamide-2-deoxy-D-glucan]의 2번 탄소에 있는 아세트아미드기 중에 아세틸기를 제거시킴으로써 얻어지는 천연 polysaccharide이며, 모든 성질이 chitin과는 다르다. Chitin은 구조적으로 cellulose와 유사한 구조를 갖고 있으며(Fig. 1), cel-

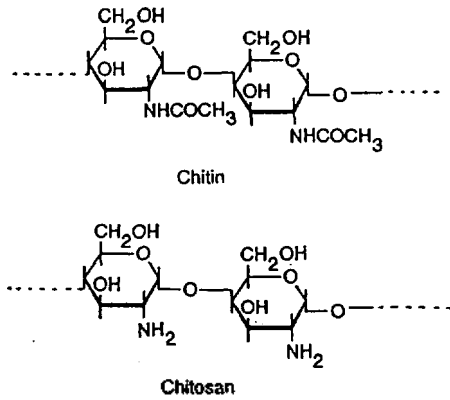


Fig. 1. Chemical structure of chitin and chitosan.

lulose의 glucopyranose C-2 위치의 히드록시기 대신에 N-아세트아미드기로 치환되어 있다³.

화학적으로 변형된 chitin 유도체는 유기용매에도 좋은 용해성을 가지며 chitin의 용도 개발에 유용하다. Chitin 분자에 소수성기를 결합시키면 유기용매에 대해서도 친화성이 좋다고하는 연구, 즉 chitin의 술폰화⁴, 카르복실에칠에테르화⁵, 지방족 아실기와의 반응⁶⁻⁸ 등이 보고되었다. Chitin 자체의 일반적인 연구로서는 Kurita 등이 연구한 용해도에 대한 탈아세틸화의 영향⁹, 탈아세틸화 할 때의 반응속도¹⁰ 등이 있다. 또한 chitin과 chitosan은 무독성, 무공해성, biodegradability 및 biocompatibility가 좋기 때문에 약물 전달체, 혈액 응고 방지제, 인공피부의 재료 및 식품 첨가제 등으로서의 응용물질로 유용하게 사용될 것으로 기대된다¹¹⁻¹³. 특히 약물 방출특성에 대한 연구로서는 Miyazaki 등^{14,15}은 건조된 chitosan gel에 indomethacin 및 papaverine hydrochloride를 분산시켜 chitosan 과립을 조제하여 방출 지속성 제제를 합성하였으며, Sawayanagi 등¹⁶⁻¹⁸은 약물을 tablet로 만들 때 chitosan이 mannitol, lactose 또는 potato starch와 혼합하여 부형제로 사용될 수 있음을 보고하였다. Yoshikawa 등²⁰은 chitosan 막이 적당한 투과성과 높은 장력이 있으므로 인공 신장막으로서의 이용 가능성을 제시하였다. 또한 chitosan이 제산력 및 항게양성, hypocholesterolemic activity 등 약물학적 활성을 가지고 있으며 cholesterol 및 지방산의 흡수를 억제시키는 것이 보고되어 있다²¹⁻²³. Kawashima 등²⁴은 chito-

san을 이용하여 aspirin의 tablet을 형성시킨 다음 이것으로부터의 방출 지속성을 관찰하였고, Sawayanagi 등²⁵은 난용성 약물인 griseofulvin을 chitosan과 ground mixture로 하여 방출속도를 증대시켰고, Koh 등^{26,27}은 ketoprofen piroxicam과 chitosan의 ground mixture를 조제하여 약물이 방출 지연성에 미치는 효과를 검토한 바 있다.

본 실험에서는 chitosan을 증류수에 팽윤시킨 다음 글리세린을 가하여 교반하고, 이 고분자 용액에 약물인 silver sulfadiazine을 가하여 경피흡수용 고분자 matrix를 제조하였다. 이렇게 제조된 matrix로부터 *in vitro*에서의 약물 방출기전을 고찰하기 위해 pH 7.4 인산염 완용용액 중에서 약물의 함유량, 글리세린의 농도 변화 및 matrix 두께 변화에 따른 약물 방출특성의 상관관계 등을 비교 검토함으로써 지속적이고 조절된 경피흡수 제형으로서의 가능성과 특성을 조사하였다.

실 험

시약 및 기기

Chitin은 수산계 폐기물인 계집질로부터 단리하여 제조하였고, chitosan은 chitin을 강알칼리로 탈아세틸화시켜 합성하였다. Acetic acid, hydrochloric acid, potassium hydroxide, hydrogen peroxide는 각각 Fisher Chematert Co.의 시약 1급을, ethanol, ether, silver sulfadiazine은 Aldrich Chemical Co.의 GR급 시약을 사용하였다. Sodium phosphate dibasic 12 hydrate와 sodium phosphate monobasic dihydrate는 일본 Junsei Chemical Co.의 제품을 사용하였다. 그리고 glycerine은 Polysciences, Warrington, PA.의 시약 1급을 그대로 사용하였다.

기기는 chitin 및 chitosan의 구조를 확인하기 위하여 IR spectrophotometer(Bruker, IFS 66)와 elemental analysis(Carlo-Erba, Mod. 1108)를 사용하였다. 그리고 electronic stirrer(Heidoiph, RZR 2000), dissolution tester(Cecil Instrument, ABMTM project 2329), autotemp water bath(Jeil Sci., Mol. C-BG), diffusion cell(Sibata Mod. 6031-02), pH meter(Corning, Mod. 150), hot plate(Corning, PC-520), digital technoterm(Mod. 7200, pt100), vacuum

pump (Sinku kiko, GVA-100A), vacuum dryer(Napco, Mod. 5831), digimatic micrometer(Mitutoyo, APB-1D), UV spectrophotometer(Hitachi, Mod. 210 A), millipore filter(Fisher, pore size 0.2 μm) 등을 약물 방출특성실험에 사용하였다.

Chitin의 제조방법²⁸

계집질에는 chitin 외에 단백질, 탄산칼슘, 색소 등이 존재하기 때문에 화학적 처리 방법에 따라 다음과 같이 chitin을 제조하였다.

계집질을 수집하여 실온에서 2 N-HCl 수용액에 12시간 동안 침적시켜 CaCO₃을 용출시키고 막서로 분쇄하였다. 이것을 2 N-HCl 수용액 중에서 24시간 동안 실온에서 처리하고 증류수로 충분히 세척한 후에 4%-NaOH 수용액으로 15°C 이하에서 탈아세틸화가 일어나지 않도록 24시간 동안 처리하여 단백질을 분해 제거하고 증류수로 충분히 씻었다. 이와 같은 산처리와 알칼리 처리를 회 반복한 후 3%-H₂O₂-1 N-HCl 수용액으로 실온에서 6시간 동안 잔존하고 있는 색소를 산화처리하고 마지막으로 알칼리 처리를 한 후에 증류수로 씻고 건조하여 순백색의 chitin chip을 얻었다. 이것을 불필로 분쇄하여 120 mesh의 chitin 분말을 증류수, 에탄올 및 에테르의 순으로 씻어 80°C에서 진공건조하였다.

Chitosan의 합성²⁹

Chitin 분말시료 60 g을 47%-NaOH 600 ml 수용액으로 110°C에서 1시간 동안 탈아세틸화 반응을 행하여 chitosan을 제조하였고, 탈아세틸화도를 향상시키기 위하여 위와 같은 반응을 4회 반복하였다. 반응 후에 chitosan은 증류수로 충분히 씻어서 알칼리를 제거하고 에탄올, 에테르 순으로 씻어 80°C에서 진공건조시켰다(Fig. 2).

Chitin과 chitosan의 구조확인

Infrared spectrophotometer(IR) 측정. Chitin을 무수 포름산에 0.7%로 용해하여 얇은 필름으로 만든 다음 필름 내부에 잔존하는 포름산을 제거하기 위하여 0.1 N-NaOH 수용액에 6시간 동안 담구었다가 증류수에 8일간 방치한 후 건조시켜 IR 스펙트럼으로 확인하였고, chitosan은 무수 초산에 0.7%로 용해하여 chitin과 같은 방법으로 필름을 제조하여 확인하였다.

Elemental analysis(EA) 측정. 원소 분석은 2~3

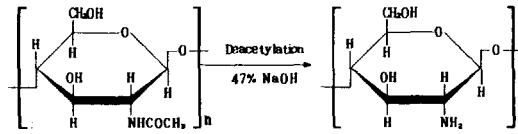


Fig. 2. Synthetic route of chitosan.

mg의 시료를 일정유량의 O₂를 함유하는 He기류 중에서 연소시키고 연소가스를 CuO, Through fix, Ag+CuO, Cu, CuO의 각 층을 통하게 한 후 과잉의 O₂와 S, 할로겐을 제거시키면 H₂O, CO₂ 및 N₂를 함유하고 H₂를 주성분으로 하는 혼합기체의 일정 용적을 혼합관내에 모아 일정온도로 정지한 다음 각 성분(C, H, N)의 함유율을 구하였다.

Chitin의 탈아세틸화도 결정. Chitosan은 알칼리 처리에 의해 chitin으로부터 얻어지는 독특한 특성을 가지고 있으므로 chitin의 탈아세틸화도의 정도에 따라서 용해도 특성이 다르다³⁰. Chitin의 탈아세틸화도를 결정하는 방법으로는 적정에 의한 방법³¹, IR에 의한 방법³², 열분석에 의한 방법³³, 등이 있으나, 본 연구에서는 IR에 의한 방법으로 탈아세틸화도를 다음과 같이 결정하였다. Chitosan을 0.7% 무수초산에 용해하여 얇은 필름으로 만든 다음 필름내부에 잔존하는 초산을 제거하기 위하여 0.1 N-NaOH 수용액에 6시간 동안 담구었다가 증류수에 8일간 방치한 후 건조시켜 IR 스펙트럼에 적용시켜서 1555 cm⁻¹의 amide I peak와 3450 cm⁻¹의 -OH기 결합을 측정하여 탈아세틸화도를 구하였다. 이때 다당류의 N 위치에 아세틸화가 상당히 높으면 A₁₅₅₅/A₃₄₅₀ 비율은 1.33이다. 만약 다당류의 N 위치의 아세틸기가 모두 탈아세틸화 되었다면 이 값은 0으로 수렴한다. 따라서 아세틸화된 아민기의 퍼센트(%)는 다음 식에 의해서 구하였다.

$$\%N_{acetyl} = (A_{1555}/A_{3450}) \times 100/1.33$$

점성도 및 중량평균분자량 측정

Chitin과 chitosan의 분자량을 측정하기 위하여 각각 포름산과 무수 초산에 용해시킨 후 Ubbelohde 점도계를 사용하여 37.0±0.5°C에서 고유점성도[η]를 측정하였으며, 다음 식³⁴에 의해서 중량평균분자량(M_w)을 구하였다.

$$[\eta] = 8.93 \times 10^{-5} \bar{M}_w^{0.72} \text{ (dl/g, } 37.0 \pm 0.5^\circ\text{C)}$$

고분자 matrix의 제조

고분자 matrix는 Fig. 3에 도시된 바와 같이 Gidwani³⁵와 Keith 등³⁶의 방법을 주로 참고하여 제조하였으며, 고분자 matrix의 제조에 사용된 고분자 용액의 조성은 Table 1에 표시한 것과 같다. Chitosan을 증류수에 팽윤시킨 다음 글리세린에 가하여 교반하고 물중탕에서 서서히 가열하여 70°C에 이르러 2시간 동안 유지시킨다. 그 다음 온도를 낮추면서 이 고분자 용액에 약물인 silver sulfadiazine을 가하여 50°C에서 1시간 동안 교반시킨 후 Fig. 4에

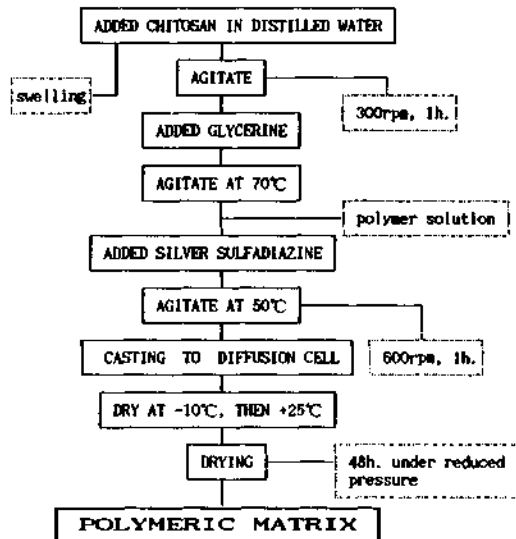


Fig. 3. Preparation of polymeric matrix.

Table 1. Composition of polymeric matrix forming solution (wt%)

Type	Chitosan	Silver sulfadiazine	Glycerine	Distilled water	Matrix thickness(mm)
A	Ⓐ 10	5	40	45	4.48 ± 0.02
	Ⓑ 10	10	40	40	4.48 ± 0.01
	Ⓒ 10	20	40	30	4.48 ± 0.02
B	Ⓓ 10	10	20	60	4.48 ± 0.01
	Ⓔ 10	10	40	40	4.48 ± 0.01
	Ⓕ 10	10	60	20	4.48 ± 0.02
C	Ⓖ 10	10	40	40	1.31 ± 0.01
	Ⓗ 10	10	40	40	2.24 ± 0.02
	Ⓙ 10	10	40	40	4.48 ± 0.01

도시한 diffusion cell에 성형하여 -10°C 에서 60분간 냉동시킨 후 상온에서 12시간 동안 방치시켜 제조하였다. 이때 노출된 matrix의 면적은 9.26 cm^2 이었다. 완성된 고분자 matrix의 두께는 중앙부분을 digimatic micrometer로 측정하여 두께 편차가 5% 이하인 matrix를 약물방출실험에 사용하였다. 이것을 48시간 동안 상온에서 감압 건조시킨 후 사용하기 전까지 P_2O_5 가 들어있는 데시케이터에 보관하였다.

약물의 흡광도 측정 및 검량선 작성

Silver sulfadiazine의 흡광도는 인산염 완충용액 (pH 7.4) 100 ml에 silver sulfadiazine을 과잉으로 가하고 더 이상 녹지 않을 때까지 용해시킨 후 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 에서 24시간 동안 교반하여 완전히 평형상태에 도달될 때 이 용액을 millipore filter(pore size $0.2 \mu\text{m}$)를 통과시킨 후 UV spectrophotometer로 파장 273 nm에서 그 흡광도를 측정하여 결정하였다. 검량곡선(calibration curve)은 silver sulfadiazine 일정량을 정밀히 달아 인산염 완충용액에 녹여 50, 100, 150, 200 mg/l의 농도로 희석하여 273 nm에서 흡광도를 측정하여 그 결과로부터 검량곡선을 작성하여 방출된 약물의 영향을 산출하였다.

약물방출 속도 측정

제조된 고분자 matrix로부터의 약물방출 속도는 Fig. 5의 장치를 사용하여 다음과 같이 측정하였다. 용기에 pH 7.4 인산염 완충용액 1000 ml를 사용하여 미리 온도를 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 조절한 다음 고분자 matrix면이 위를 향하도록 하여 용기 밑바닥에 잠기게 하였다. Boundary effect를 제거하기 위하여 교반

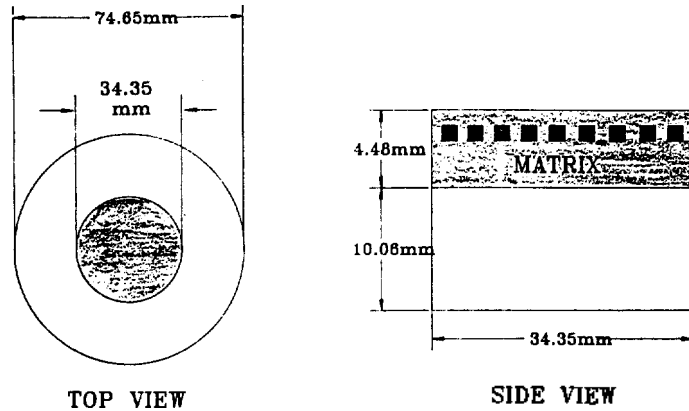


Fig. 4. Scheme of polymeric matrix diffusion cell.

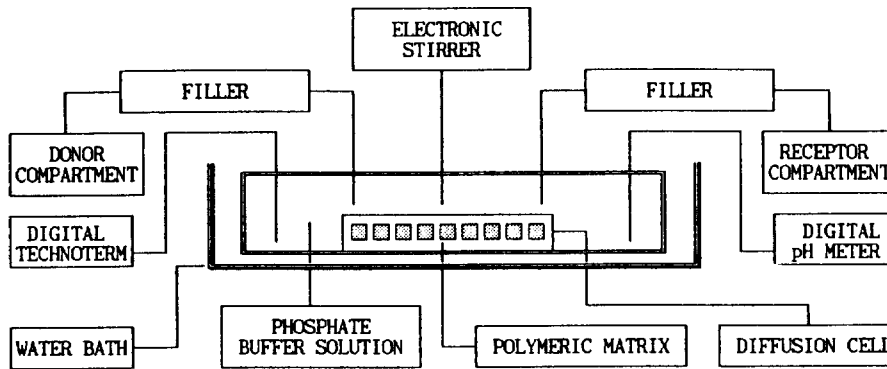


Fig. 5. Schematic diagram of the apparatus for determining release rate.

속도는 100 rpm을 유지하였으며 일정한 시간마다 5 ml의 sample 용액을 취하고 sink condition을 유지하기 위하여 곧바로 같은 부피의 인산염 완충용액을 첨가하였다. 채취된 시료는 millipore filter (pore size 0.2 μm)를 통과시킨 후 UV spectrophotometer를 이용하여 파장 273 nm의 흡수극대파장에서 인산염 완충용액을 대조로하여 그 흡광도를 측정하였다. 각 실험은 3회 실시하여 그 평균치를 사용하였다.

약물의 방출조절 메카니즘

고분자 matrix로부터 약물의 방출에 대한 일반적인 모델은 확산이 matrix 상을 통해 일어날 때 만들어진 것으로 matrix 경계층 모델은 Higuchi^{37,38}에 의해 소개되었다. Higuchi의 확산식은 여러 matrix system으로부터의 약물방출에 대해서도 적용되었다³⁹⁻⁴¹.

본 연구에서는 고분자 matrix를 통한 약물의 방출 조절 메카니즘을 다음과 같은 가정하에서 수식학적 모델을 구하였다.

- (a) 정상 상태 방출이다.
- (b) Matrix의 약물 농도는 matrix의 용해도보다 매우 크다($A \gg C_s$).
- (c) 확산계수는 일정하다.

고분자 matrix로부터의 약물방출 기전은 식 (1)과 같이 Higuchi의 확산식으로 나타낼 수 있다.

$$Q = \{D(2A - C_s)C_s t\}^{1/2} \quad (1)$$

Q는 t시간 후에 고분자 matrix 단위 표면적당 방출된 약물의 양(mg/cm²), D는 고분자 matrix에서 약물의 확산계수(cm²/sec), A는 고분자 matrix의 단위 용적에 존재하는 약물의 양(mg/cm³), C_s는 고분자 matrix에 대한 약물의 용해도(mg/cm³)이다.

한편 약물의 aqueous pore를 갖는 고분자 matrix로부터의 약물방출은 다음과 같은 식으로 표시된다.

$$Q = \{D(\epsilon/\tau)(2A - C_s)C_s t\}^{1/2} \quad (2)$$

ϵ 는 고분자 matrix의 다공도, τ 는 고분자 matrix의 폭로율이다.

식 (1)과 식 (2)를 변형하면 방출이 시간의 제곱근에 비례하는 식 (3)이 얻어진다.

$$Q = K \cdot t^{1/2} \quad (3)$$

여기에서 K 는 겔보기 방출속도상수(apparent release rate constant)라 불리우는데 식 (1)에 대해서는 $K = \{D(2A - C_s)C_s\}^{1/2}$ 이 되고 식 (2)에 대해서는 $K = \{D(\epsilon/\tau)(2A - C_s)C_s\}^{1/2}$ 로 표시된다.

따라서 상기 식에서 보는 바와 같이 고분자 matrix로부터의 Q 와 $t^{1/2}$ 간에는 직선관계가 성립되며 그 기울기 값으로부터 겔보기 방출속도상수(K)를 구할 수 있다.

결과 및 고찰

Chitin과 chitosan의 구조확인. 수산계 폐기자인 인 계점질로부터 단리한 chitin은 순백색의 무정형 물질로서 대다수의 무기, 유기용매에는 불용이며 진한 염산, 질산 등에는 용해하나 어느 정도 분해를 동반하였다. 분자구조가 유사한 cellulose와는 다르게 분자내에 존재하는 아세트아미드기의 강한 분자력에 의해 결정구조를 갖기 때문에 화학약품에 대하여서는 저항성이 크고 미세한 분말로 만들어서

물과 함께 교반하여 놓으면 겔 상태와 같이 되었다. Chitin을 진한 염산으로 처리하면 glucoside 결합이 절단되면서 탈아세틸화가 일어나기 때문에 본 연구에서는 알칼리용액을 사용하여 chitin을 분리하였다.

Chitin과 chitosan의 IR 스펙트럼은 Fig. 6과 7에 나타내었다. Chitin의 경우 3250 cm^{-1} 와 3090 cm^{-1} 에서 N-H 결합 신축진동에 의한 특성 흡수띠가 나타났으며, 탈아세틸화된 chitosan의 경우는 이러한 흡수띠가 약해졌다. 이러한 현상은 C=O와 N-H 결합 사이에 작용하는 수소 결합력이 chitosan과 chitin이 다르기 때문인 것으로 생각된다. 또한 일반적으로 amide I의 C=O 결합에 의한 신축진동은 보통 1639 cm^{-1} 부근에서 나타나는데 chitin의 경우에는 1657 cm^{-1} 에서 흡수띠를 보여주고 있다. Chitosan의 경우는 1655 cm^{-1} 에서의 C=O 결합의 신축진동 흡수띠는 약화되고 1552 cm^{-1} 의 amide II 흡수띠만 남아 있었다. 이 amide II 흡수띠는 N-H bending의 흡수띠이며, chitin의 경우에는 1316 cm^{-1} 에서 amide III 흡수띠가 나타났지만 chitosan의 경우는 축소되었기에 단지 CH_2 wagging에 의한 흡수띠라고 판단된다.

Chitin과 chitosan의 원소분석에 의한 탄소, 수소 및 질소들의 중량비는 Table 2에 표시한 바와 같이 계산치와 실측치가 실험오차 범위 이내에서 잘 일치하여 단리한 chitin[poly β -(1 \rightarrow 4)-2-acetamide-2-deoxy-D-glucan]이 순수한 poly N-acetyl-glucosamine임을 알 수 있었고, 이를 탈아세틸화시켜 합성한 chitosan의 탈아세틸화도는 IR에 의한 방법으로 행하여 84%임을 확인하였다. 그리고 chitin과 chitosan의 고유점성도값은 1.13 dl/g 과 1.21 dl/g 이

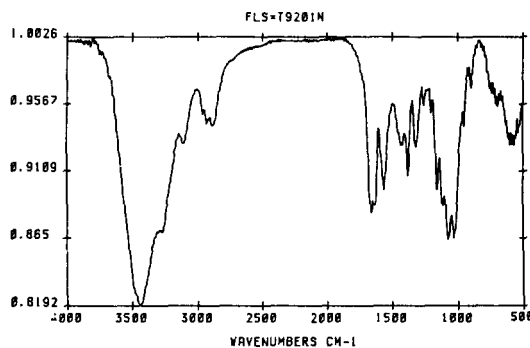


Fig. 6. FT-IR spectrum of chitin.

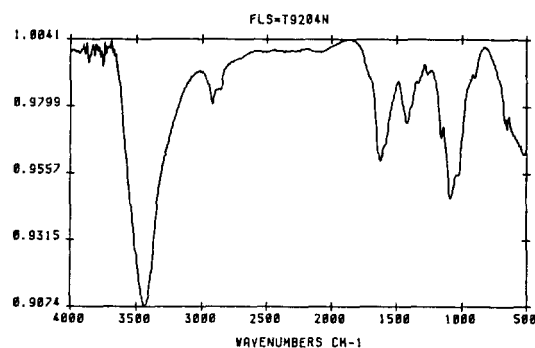


Fig. 7. FT-IR spectrum of chitosan.

Table 2. Elemental analysis of chitin and chitosan

Formula	C(%)		H(%)		N(%)	
	calcd	found	calcd	found	calcd	found
Chitin $[C_8H_{13}O_5N]_n$	47.29	47.40	6.40	6.37	6.90	6.93
Chitosan $[(C_2H_{13}O_5N)_{0.16}(C_6H_{11}O_4N)_{0.84}]_n$	44.72	45.14	6.83	6.76	8.70	8.40

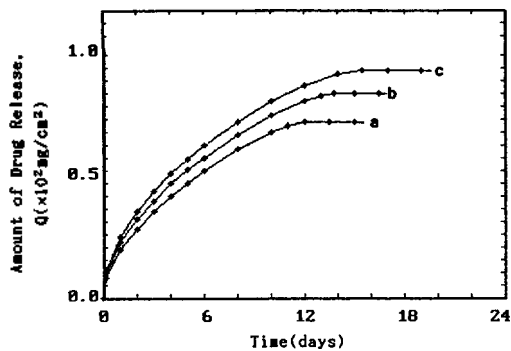


Fig. 8. Amount of drug release versus time for chitosan containing the different concentrations of silver sulfadiazine: [a] 5 wt%, [b] 10 wt%, [c] 20 wt%].

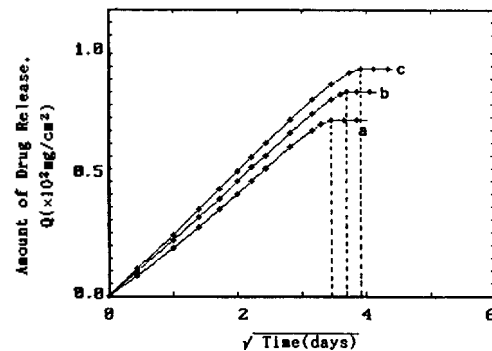


Fig. 9. Amount of drug release versus square root time for chitosan containing the different concentrations of silver sulfadiazine: [a] 5 wt%, [b] 10 wt%, [c] 20 wt%].

었으며, 이들의 중량 평균분자량은 각각 5.0×10^5 와 5.5×10^5 으로 추정되었다.

약물방출 특성. Table 1의 Type A는 인산염 완충용액(pH 7.4)에서 고분자 matrix로부터 약물 방출 특성을 고찰하였다. Fig. 8은 약물을 각각 5 wt%, 10 wt% 및 20 wt%로 변화시켰을 때 약물방출량(Q)을 시간에 대해 plot한 것이며, Fig. 9는 이를 다시 시간의 제곱근에 대해, 즉 Higuchi model에 따라 plot한 것이다.

Fig. 8과 9에서 보는 바와 같이 약물의 함유량 증가에 따라 12.0일, 13.8일 및 15.5일로 약물방출의 지속시간도 증가되었으며, 약물방출량(Q)에 있어서도 69.0 mg/cm^2 , 80.0 mg/cm^2 및 89.0 mg/cm^2 으로 증가함을 알 수 있다. Fig. 9의 그래프에서는 시간의 제곱근에 대한 약물방출량(Q)의 증가가 직선적 관계를 나타내는 것은 고분자 matrix로부터의 약물 방출이 조절된다는 것을 의미하며, 또한 제조된 고분자 matrix 내에서의 약물의 방출양식은 Higuchi 식에 잘 부합됨을 알 수 있었다.

글리세린의 농도를 5 wt%에서부터 시작하여 20 wt%, 40 wt% 및 60 wt%으로 변화시켜 고분자 mat-

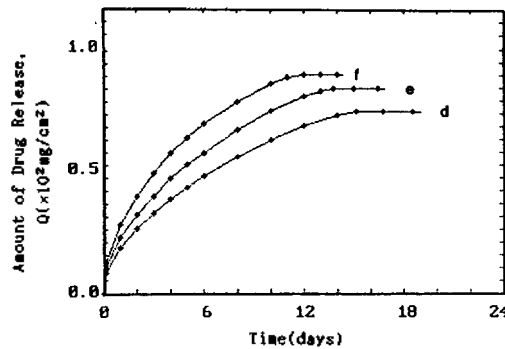


Fig. 10. Amount of drug release versus time for chitosan containing the different concentrations of glycerine: [a] 20 wt%, [b] 40 wt%, [c] 60 wt%].

rix를 제조하였다. 그러나 10 wt%의 글리세린이 들어갔을 때에는 고분자 matrix가 형성되지 않았으므로 약물방출 실험은 Table 1의 Type B와 같은 조성에서 시행하였다. Fig. 10은 글리세린의 함유량을 변화시켰을 때 고분자 matrix로부터의 약물방출 거동을 약물방출량(Q)대 시간에 대해 plot한 것이며, Fig. 11은 이를 다시 시간의 제곱근에 대해, 즉 Higuchi

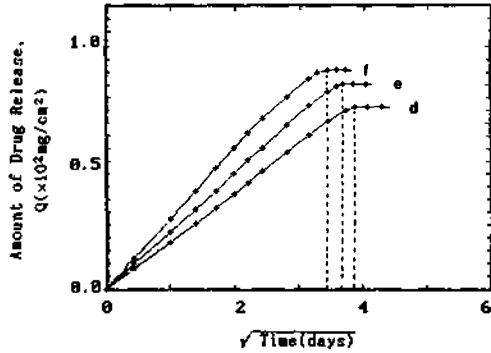


Fig. 11. Amount of drug release versus square root time for chitosan containing the different concentrations of glycerine: [Ⓐ 20 wt%, Ⓑ 40 wt%, Ⓒ 60 wt%].

chi model에 따라 plot한 것이다. Fig. 11에서 알 수 있는 바와 같이 글리세린의 함유량이 20, 40, 60 wt%로 증가함에 따라 직선적으로 약물이 방출되는 시간은 각각 15.2일, 13.8일 및 12.0일로 감소하였다. 그러나 약물방출량(Q)은 글리세린의 함유량이 증가함에 따라 71.0 mg/cm^2 , 80.0 mg/cm^2 및 85.5 mg/cm^2 로 증가하였다.

이러한 현상은 고분자 matrix내에서 글리세린이 lubricant^{42,43}로 작용하여, matrix내의 고분자 chain이 유연하게 되어 약물이 용이하게 통과하는 것으로 생각된다. 따라서 글리세린의 함유량을 변화시킴으로써 약물을 어느 일정한 시간동안 지속적으로 방출시킬 수 있는 경피흡수 제형을 설계할 수 있을 것으로 사료된다.

Fig. 12와 13은 silver sulfadiazine과 chitosan의 함유량을 각각 10 wt%로 글리세린과 증류수의 함유량을 각각 40 wt%로 동일하게 하고, matrix의 두께를 1.31 mm, 2.24 mm 및 4.48 mm으로 변화시켰을 때 고분자 matrix로부터의 약물방출 거동을 나타낸 것이다(Type C). 그 결과 고분자 matrix의 두께가 증가함에 따라 약물의 방출 속도 변화도 11.3일, 12.0일 및 13.8일로 방출시간이 길어져 조절 방출형에서 요구되는 sustained release pattern을 나타내었다. 또한 고분자 matrix의 두께 변화에 따른 약물방출량(Q)에 있어서도 58.0 mg/cm^2 , 68.0 mg/cm^2 및 80.0 mg/cm^2 로 Type C로 제조된 matrix의 두께가 증가함에 따라 약물방출량도 증가하였다.

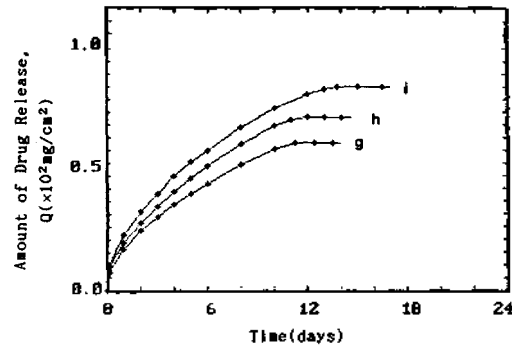


Fig. 12. Amount of drug release versus time for chitosan containing the different thickness: [Ⓐ $1.31 \pm 0.01 \text{ mm}$, Ⓑ $2.24 \pm 0.02 \text{ mm}$, Ⓒ $4.48 \pm 0.01 \text{ mm}$].

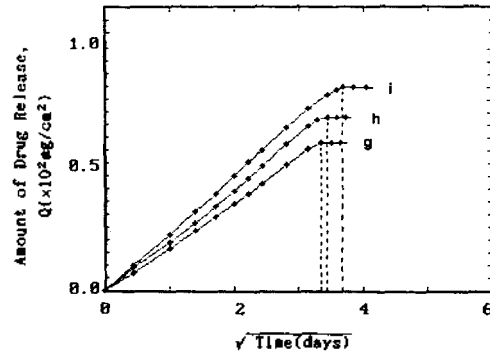


Fig. 13. Amount of drug release versus square root time for chitosan containing the different thickness: [Ⓐ $1.31 \pm 0.01 \text{ mm}$, Ⓑ $2.24 \pm 0.02 \text{ mm}$, Ⓒ $4.48 \pm 0.01 \text{ mm}$].

고분자 matrix내에서 약물의 함유량, 글리세린의 함유량 및 matrix의 두께를 변화시켰을 때 겔보기 방출속도상수(K)와의 상관관계를 검토하였다. 약물의 방출량 대 시간의 제곱근에 대한 그래프의 기울기로부터 겔보기 방출속도상수(K)를 산출하여 Table 3에 나타내었다. 약물의 함유량(Type A)과 글리세린의 함유량(Type B)이 증가함에 따라 겔보기 방출속도상수(K)값도 증가하였으며, 또한 이들의 상관계수를 보면 0.9974~0.9994로 매우 높은 값을 나타내었다. 그리고 고분자 matrix의 두께비(Type C)가 증가함에 따라 겔보기 방출속도상수(K)값도 역시 증가하였다. 이의 상관계수도 0.9993~0.9997로 매우 높은 값을 보이므로서 silver sulfadiazine의 방출거동은 Higuchi 식에 따르는 것으로 생각된다.

Table 3. Apparent release rate constant (K) and correlation coefficient (r) for polymeric matrix

Type	Apparent release rate constant, K (mg/cm ² ·days ^{1/2})	Correlation coefficient, r
A	Ⓐ	20.6191
	Ⓑ	22.0522
	Ⓒ	23.3562
B	Ⓓ	18.7502
	Ⓔ	22.0522
	Ⓕ	25.3620
C	Ⓖ	17.6255
	Ⓗ	20.2210
	Ⓖ	22.0522

Table 4. Linearly release time range from plotting the cumulative amount of drug release versus square root time

Type	Linearly release time range (days)		
A	Ⓐ 1~12.0	Ⓑ 1~13.8	Ⓒ 1~15.5
B	Ⓓ 1~15.2	Ⓔ 1~13.8	Ⓕ 1~12.0
C	Ⓖ 1~11.3	Ⓗ 1~12.0	Ⓖ 1~13.8

Table 4는 본 실험에서 제조된 고분자 matrix가 약물의 방출량(Q)과 시간의 제곱근($t^{1/2}$) 간에 직선 관계가 성립하는 시간의 범위로서 Higuchi model의 확산식에 따른 약물방출 실험의 세 가지 결과를 정리한 것이다.

Chitosan은 제산 효과, 궤양 치료 효과 및 인공 피부 재료로 사용되고 있다. 또한 silver sulfadiazine은 화상 치료제로서 약효가 뛰어나다. 따라서 본 실험에서 제조한 생체분해성 고분자 matrix에 항균제인 silver sulfadiazine을 담지시킬 경우 우수한 경피흡수용 제제로서 기대된다.

결론

수산계 폐기물인 계껍질로부터 단리한 chitin을 강알칼리로 탈아세틸화시켜 합성한 chitosan을 중류수에 팽윤시킨 다음 글리세린을 가하여 교반하였다. 이 고분자 용액에 약물인 silver sulfadiazin을 가하여 경피흡수용 고분자 matrix를 제조하였다.

이렇게 제조된 고분자 matrix로부터 약물의 방출양식을 규명하고, 또한 고분자 matrix 변수와의 상관관계 등을 조사함으로써 지속적이고 조절된 경피흡수제형으로서의 사용 가능성과 특성을 조사하였다.

고분자 matrix내의 약물의 함유량과 matrix의 두께가 증가할수록 약물의 방출시간은 더 지연되었다. 그러나 글리세린의 함유량이 증가함에 따라 약물의 방출시간은 오히려 감소하였다. 약물의 함유량, 글리세린의 함유량 및 matrix의 두께가 증가할수록 겔보기 방출속도상수(K)값도 증가하였다. 이상과 같이 chitosan은 의학의 방출조절형 제제로서 가능성을 나타냈으며, 약물로 사용된 silver sulfadiazine의 방출거동은 Higuchi model에 따른 확산으로 생각되었다.

인용문헌

1. H. Braconnot, *Ann. Chi. Phys.*, **30**, 265 (1811).
2. C. Rouget, *Comp. Rend.*, **48**, 792 (1859).
3. K. M. Rudall and W. Kenchington, *Biol. Rev.*, **48**, 594 (1973).
4. R. L. Whistler and M. Kosik, *Arch. Biochem. and Biophys.*, **142**, 106 (1971).
5. S. Tokura, I. Nishimura, and N. Nishi, *Polymer J.*, **11**, 27 (1971).
6. N. Nishi, J. Noguchi, S. Tokura, and H. Shiota, *Polymer J.*, **11**, 27 (1979).
7. K. Kaifu, N. Nishi, and T. Komai, *Polyme J.*, **13**, 214 (1981).
8. K. Kaifu, N. Nishi, and T. Komai, *J. Polymer Sci.*, **19**, 2361 (1981).
9. T. Sannan, K. Kurita, and Y. Iwakura, *Makromol. Chem.*, **177**, 3589 (1976).
10. T. Sannan, K. Kurita, and Y. Iwakura, *Polymer J.*, **9**, 649 (1977).
11. R. A. A. Muzzarelli, "Natural Chelating Polymer", Pergamon, New York, 1973, p. 33.
12. R. A. A. Muzzarelli, "Chitin", Pergamon, New York, 1977, pp. 54~57.
13. K. Kurida, *化學の領域*, **35**, 927 (1981).
14. W. M. Hou, S. Miyazaki, M. Takada, and T. Komai, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3986 (1985).
15. S. Miyazaki, K. Ishii, and Y. Nodai, *ibid.*, **29**, 3067 (1981).

16. Y. Sawayanagi, N. Nambu, and T. Nagi, *ibid.*, **30**, 4216 (1982).
17. Y. Sawayanagi, N. Nambu, and T. Nagi, *ibid.*, **31**, 2046 (1983).
18. Y. Sawayanagi, N. Nambu, and T. Nagi, *ibid.*, **31**, 2507 (1983).
19. Y. Sawayanagi, N. Nambu, and T. Nagi, *ibid.*, **30**, 2935 (1982).
20. S. Yoshikawa, S. Mima, and M. Miya, *Japan Patent*, 130, 870 (1975).
21. I. W. Hillyard, J. Doczi, and P. B. Kierman, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **115**, 1108 (1964).
22. M. Sugano, T. Fujikawa, and Y. Hasegawa, *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**, 787 (1980).
23. G. V. Vahoung, S. Satchithanadam, M. M. Cassidy, F. B. Lightfoot, and I. Furda, *ibid.*, **38**, 278 (1983).
24. Y. Kawashima, S. Y. Lin, A. Kasai, T. Handa, and H. Takenaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2107 (1985).
25. Y. Sawayanagi, N. Nambu, and Y. Nagi, *ibid.*, **30**, 4464 (1982).
26. I. B. Koh, S. C. Shin, and Y. B. Lee, *Arch. Pharm. Res.*, **9**, 55 (1986).
27. I. B. Koh, S. C. Shin, and Y. B. Lee, *J. Korean Pharm. Sci.*, **16**, 36 (1986).
28. R. H. Hackman, *Austr. J. Biol. Sci.*, **7**, 168 (1954).
29. G. W. Rigby, U.S. Patent, 2,072,771 (1936).
30. T. Sannan, K. Kurita, and Y. Iwakura, *Makromol. Chem.*, **177**, 3589 (1976).
31. R. A. A. Muzzarelli, "Proceedings of the First International Conference on Chitin/Chitosan", Held in Boston, Massachusetts on April 11 through 13, 1977, pp.406~414.
32. T. Sannan, K. Kurita, K. Ogura, and Y. Iwakura, *Polymer*, **19**, 458 (1978).
33. G. Alonso, and J. M. Nieto, *J. Thermal Analysis*, **28**, 189 (1983).
34. M. Baclanecky, Z. Tuzar, H. Stoll, and R. Chromeck, *Chem. Commun.*, **33**, 4104 (1964).
35. R. N. Gidwani, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 985 (1972).
36. A. D. Keith, Europ Patent, 0,13,606 (1972).
37. T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 874 (1961).
38. T. Higuchi, *ibid.*, **52**, 1145 (1963).
39. S. J. Desai, A. P. Simonelli, and W. I. Higuchi, *ibid.*, **54**, 1459 (1965).
40. H. Lapidus and N. G. Lordi, *ibid.*, **55**, 840 (1966).
41. S. J. Desai, P. Singh, A. P. Simonelli, and W. I. Higuchi, *ibid.*, **55**, 1224 (1966).
42. C. K. Kim and E. S. Jo, *Yakhak Hoeji*, **31**, 25 (1987).
43. A. Martin and J. Swarbrick, "Physical Pharmacy", Lea and Febiger, Philadelphia, 1984, pp.22~29.