

## 키토산 매트릭스를 이용한 Sulfadiazine의 방출 특성

\*문 일 식 · †나 재 운

\*순천대학교 공과대학 화학공학과, 순천대학교 공과대학 고분자공학과

### Release Characteristics of Sulfadiazine Using Chitosan Matrices

Il-Shik Moon\* and Jae-Woon Nah†

\*Dept. of Chem. Eng., Suncheon Nat'l Univ., Suncheon, Chonnam 540-742, Korea  
Dept. of Polym. Sci. and Eng., Suncheon Nat'l Univ., Suncheon, Chonnam 540-742, Korea

#### ABSTRACT

The characteristics of controlled drug release were studied for a biodegradable drug delivery system. A biodegradable chitosan matrix was prepared after swelling chitosan with 10%-acetic acid and adding sulfadiazine. The release behavior of sulfadiazine from the chitosan matrix was studied using the Higuchi's diffusion controlled model in phosphate buffer solutions of pH 7.4 and pH 1.2. The drug release time was delayed by increasing the content of sulfadiazine. The drug release at pH 7.4 was more delayed than that at pH 1.2. The reason is that chitosan has greater swelling abilities at low pH than at high pH. The apparent release rate constant( $K$ ) increased as the concentration of drug increased. In short, the formulation the biodegradable chitosan matrix to suppress the burst effect of drug release mechanism, which led to a sustained release pattern.

#### 서 론

키토산 [ $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-2-deoxy-D-glucose]은 자연계에서 셀룰로오스 다음으로 풍부한 천연 고분자 화합물로서 식물의 조직성분인 셀룰로오스와 고등동물의 조직성분인 단백질의 양쪽 성질을 다가지고 있다. 이러한 특성을 이용한다면 기존의 다른 고분자 물질에 비해 훨씬 용도의 폭을 넓힐 수 있고, 보다 고부가가치의 상품으로 개발할 수 있는 잠재력이 크다 하겠다(1, 2). 현재 키토산과 키토산 [(1 $\rightarrow$ 4)-2-amino-2-deoxy- $\beta$ -D-glucan]은 식품공업, 의약, 의료공업, 섬유, 농축산 및 폐수처리 등의 여러 응용분야에 이용되고 있다(3, 4). 특히 키토산

은 생체적합성, 생체분해성, 항혈전성, 중금속 흡착능 및 선택투과성 등의 의약 및 의료분야에서 요구되는 소재로서 좋은 조건(5, 6)들을 구비하고 있어 약물전달시스템(drug delivery system, DDS)에 그 이용 가능성을 예상할 수 있다. 약물전달시스템을 이용한 치료에서는 약물의 방출량이 조절되어 약물과다 투여로 인한 부작용을 감소시킬 수 있고 치료에 유효한 최소혈중농도를 보다 장시간 유지할 뿐만 아니라 치료가 요구되는 환부에 필요한 시간에 적당량의 약물을 투여하여 보다 효과적이고 안전한 치료를 할 수 있다. 치료효과를 높이기 위하여 Miyazaki(7) 등은 키토산 겔에 Indomethacine과 Papaverine Hydrochloride를 분산시켜 키토산 과립을 제조하여 방출 지속성 제제를 만들었으며, Kawashima(8) 등은 키토산을 이용하여 aspirin 정제에서

† Corresponding Author

의 방출 지속성을 관찰하여 좋은 성과를 보였다. 저자(9, 10) 등도 키토산 및 그 유도체를 약물전달체로서의 그 가능성을 보고한 바 있다.

본 연구에서는 키토산을 약물전달체로하여 여기에 모델약물로 sulfadiazine(이하 SD라 칭함)을 사용하여 키토산 매트릭스를 제조하였다. 이렇게 제조된 키토산 매트릭스로부터 약물방출 특성을 살펴보기 위하여 인산염 완충용액(phosphate buffer solution; 이하 PBS라 칭함)에서 약물의 함유량 변화와 pH의 변화에 따른 약물방출 거동을 비교 검토함으로써 위(胃)·장(腸)내에서 지속적이고 조절된 약물 방출형 제제로의 사용 가능성을 고찰하고자 하였다.

재료 및 방법

시약 및 기기

본 실험에서 사용한 chitosan(DAc 83.98%, CPS 6.3)은 (주) 충무산업에서 제공받아 사용하였다. Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12H<sub>2</sub>O, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, KCl 등의 시약은 Juncei Chem. Co. 제품을, sulfadiazine(SD)는 Sigma Chem. Co. 제품을 사용하였다. 방출된 약물 농도분석은 UV-spectrophotometer(Shimadzu, UV-2101pc)를 사용하였다.

키토산 매트릭스의 제조

키토산 1.0g을 10%-아세트산 10mL에 팽윤시킨 용액과 PBS pH 7.4와 pH 1.2 10mL에 SD 5, 15 및 25wt-%를 녹인 용액을 각각 혼합한 후 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 이렇게 제조된 용액을

Table 1. Composition of Chitosan Matrix Forming Solution.

Type	Chitosan (g)	Sulfadiazine <sup>1</sup> (wt%)	10%- Acetic acid (mL)	Matrix thickness <sup>2</sup> (mm)	
				pH 7.4	pH 1.2
①	1.0	5	10	2.65±0.01	2.65±0.01
②	1.0	15	10	2.65±0.01	2.65±0.01
③	1.0	25	10	2.65±0.01	2.65±0.01

<sup>1</sup> Drug weight % in 10mg of phosphate buffer solution(pH 7.4 and pH 1.2)

<sup>2</sup> Mean ± standard deviation(n=3)

60℃에서 72시간 건조하여 타정기에서 반지름이 6.5mm의 키토산 매트릭스를 제조하여 *in vitro* 방출 실험에 사용하였다. 키토산 매트릭스 제조에 사용된 용액의 조성 및 두께는 Table 1과 같다.

약물의 방출속도 측정

제조된 키토산 매트릭스로부터의 약물방출 속도는 Fig. 1의 장치를 사용하여 다음과 같이 측정하였다. 각각의 용기에 pH 7.4와 pH 1.2 PBS 1000mL를 사용하여 미리 온도를 37.0±0.5℃로 조절한 후 교반 속도를 100rpm으로 회전시키면서 일정한 시간마다 방출액 5mL을 취하고 즉시 동량의 PBS를 보충하여 전체의 부피를 일정하게 유지시켰다. 채취된 시료는 millipore filter(pore size 0.2µm)를 통과시킨 후 UV-spectrophotometer를 이용하여 파장 257nm의 흡수극대파장에서 PBS를 대조로 하여 그

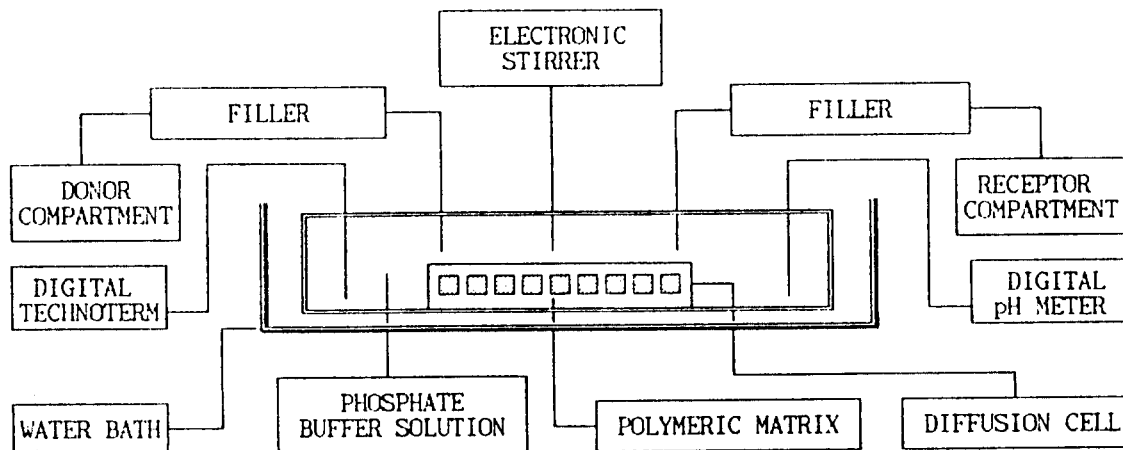


Fig. 1. Schematic diagram of the apparatus for determining drug release rate.

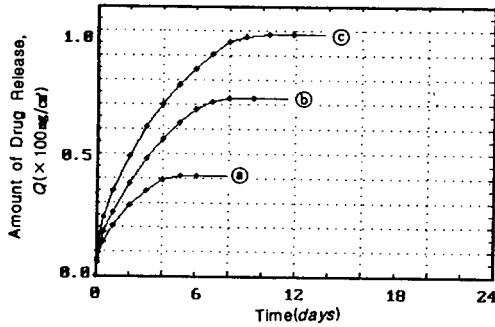


Fig. 2. Amount of drug release versus time for chitosan matrix containing the different concentrations of sulfadiazine [a) 5wt%, b) 15wt%, c) 25wt%] at pH 7.4.

흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량선으로부터 방출된 약물을 정량 하였다. 각 실험은 3회 실시하여 그 평균치를 사용하였다.

약물방출의 메커니즘

고분자 매트릭스로부터 약물의 방출에 대한 일반적인 모델은 확산이 매트릭스상을 통해 일어날 때 만들어진 것으로 매트릭스 경계층 모델은 Higuchi (11, 12)에 의해 소개되었다. Higuchi의 확산식은 여러 매트릭스 시스템으로부터의 약물방출에 대해서도 적용되었다(13).

고분자 매트릭스로부터의 약물방출 속도는 식(1)과 같이 Higuchi의 확산식으로 나타낼 수 있다.

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

Q = t시간 후에 고분자 매트릭스 단위 표면적당 방출된 약물의 양(mg/cm<sup>2</sup>)

D = 고분자 매트릭스에서 약물의 확산계수(cm<sup>2</sup>/s)

A = 고분자 매트릭스의 단위 용적에 존재하는 약물의 양(mg/cm<sup>3</sup>)

C<sub>s</sub> = 고분자 매트릭스에 대한 약물의 용해도(mg/cm<sup>3</sup>)

식(1)을 변형하면 약물방출이 시간의 제곱근에 비례하는 식(2)가 얻어진다.

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

여기에서 K는 겉보기 방출속도상수(apparent rate constant of drug release)라 불리는데 식(1)에 대해서는  $K = \{D(2A - C_s)C_s\}^{1/2}$ 로 표시된다.

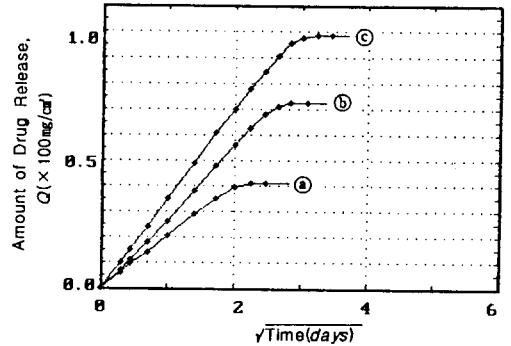


Fig. 3. Amount of drug release versus square root of time for chitosan matrix containing the different concentrations of sulfadiazine [a) 5wt%, b) 15wt%, c) 25wt%] at pH 7.4.

따라서 상기 식에서 보는 바와 같이 고분자 매트릭스로부터의 Q와 t<sup>1/2</sup>간에는 직선관계가 성립되며 그 기울기 값으로부터 겉보기 방출속도상수(K)를 구할 수 있다.

결과 및 고찰

약물방출 특성

약물방출 실험에서 키토산의 함유량을 1.0g으로 동일하게 하고 SD의 함유량을 각각 5, 15 및 25wt%로 변화시켜(Table 1) 제조한 키토산 매트릭스로부터 약물방출 거동은 다음과 같다. 경구 투여 방법의 경우에 약물은 pH 1.2인 위를 지나 pH 7.4인 장을 지나므로 PBS pH 7.4와 pH 1.2에 대하여 약물방출 실험을 하였다.

Fig. 2는 pH 7.4의 PBS에서 약물 함유량 증가에 따른 지속적인 약물의 누적방출량(Q)을 시간에 대해 plot한 것이며, Fig. 3은 이를 다시 시간의 제곱근(t<sup>1/2</sup>)에 대해, 즉 Higuchi 모델에 따라 plot한 것이다.

Fig. 2에서 보는 바와 같이 pH 7.4의 경우 약물의 함유량 증가에 따라 각각 5.1일, 8.0일 및 10.4일로 약물방출 시간이 지연되었다. 또한 약물의 방출량에 있어서도 각각 41.0, 72.5 및 98.5mg/cm<sup>2</sup>로 증가함을 알 수 있었다. Fig. 3의 그래프에서는 시간의 제곱근(t<sup>1/2</sup>)에 대한 plot로 약물방출량의 증가가 직선관계를 나타내고 있는 것은 키토산 매트릭스로부터의 약물방출이 제어방출형(controlled release)이라는 것을 의미한다.

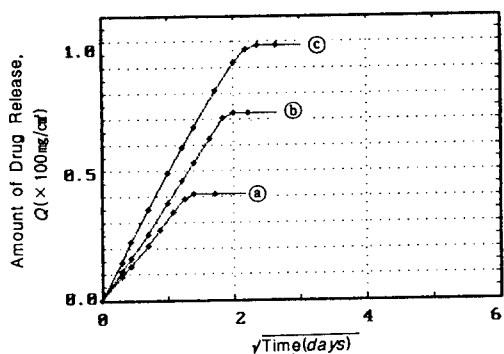


Fig. 4. Amount of drug release versus square root of time for chitosan matrix containing the different concentrations of sulfadiazine [a) 5wt%, b) 15wt%, c) 25wt%] at pH 1.2.

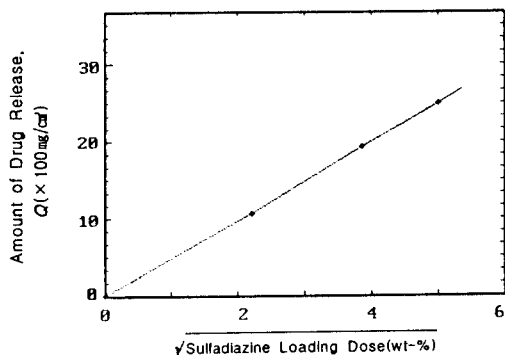


Fig. 5. Amount of drug release versus square root of sulfadiazine loading dose(wt%) at 12hrs (pH 7.4).

Fig. 4는 약물의 누적방출량(Q) 대 시간의 제곱근( $t^{1/2}$ )에 대해 plot한 pH 1.2인 경우도 약물의 함유량이 증가함에 따라 약물방출 시간이 각각 2.0일, 4.0일 및 5.6일로 지연되었으며, 본 실험에서 제조된 키토산 매트릭스내에서의 약물방출 양상은 Higuchi 식에 잘 부합됨을 알 수 있었다.

Fig. 5는 pH 7.4 PBS에서 lag effect나 burst effect가 없어지는 transition state(14)가 충분히 지난 12시간째의 약물 누적방출량을 plot한 것으로 누적방출량의 증가가 약물 함유량의 제곱근에 비례함을 알 수 있다. 이와 같은 결과는 Higuchi식에서의 A항의 증가에 기인한다고 볼 수 있다. 또한 약물 함유량의 증가는 누적방출량의 증가가 뿐만 아니라 직선적 약물방출의 지속시간도 증대시켰다. 이러한 현상은 증가한 약물량이 키토산 매트릭스의 망상 구

Table 2. Apparent Release Rate Constant(K) and Correlation Coefficient( $r$ ) for Chitosan Matrices.

PBS	Type	Apparent release rate constant, $K$ ( $\text{mg}/\text{cm}^2 \cdot \text{days}^{1/2}$ )	Correlation coefficient, $r$
pH 7.4	(a)	19.03	0.9964
	(b)	27.31	0.9979
	(c)	32.67	0.9959
pH 1.2	(a)	30.21	0.9984
	(b)	37.67	0.9991
	(c)	43.20	0.9957

Table 3. Linearly Release Time Range from Plotting the Cummulative Amount of Drug Release Versus Square Root Time.

PBS	Type	Linearly release time range(days)
pH 7.4	(a)	1~5.1
	(b)	1~8.0
	(c)	1~10.4
pH 1.2	(a)	1~2.0
	(b)	1~4.0
	(c)	1~5.6

조에 아무런 변화를 주지 않았음을 시사하고 있다.

상기와 같이 pH 7.4와 pH 1.2의 두 가지 pattern 모두 약물 함유량의 증가는 누적 방출량의 증가 뿐 아니라 직선적 약물방출량의 시간도 증대시켰다.

pH 변화에 따른 약물방출 거동에 있어서 pH 1.2의 경우가 pH 7.4의 경우보다 방출속도가 더 빠른 이유는 두 가지 관점에서 살펴 볼 수 있다. 하나는 약물전달체가 염기성 용액에서보다 산성 용액에서 팽윤도가 크기 때문이고, 또하나의 약물의 용해도인데 SD는 염기성 용액(0.180mole/L)서보다 산성 용액(0.240mole/L)에서 용해도가 더 크기 때문이라고 생각된다.

키토산 매트릭스내에서 약물의 함유량을 변화시켰을 때 겔보기 방출속도상수(K)와의 상관관계를 검토하고자 약물의 누적방출량(Q) 대 시간의 제곱근( $t^{1/2}$ )에 대한 그래프의 기울기로부터 겔보기 방출속도상수(K)를 산출하여 Table 2에 나타내었다. pH 7.4와 pH 1.2의 두 경우 모두 약물의 함유량이 증가함에 따라 겔보기 방출속도상수(K)값이 증가하였으며 상관계수값들도 0.9957~0.9991로 매우 높은 값을 보임으로써 SD의 방출거동은 Higuchi 식에 따르

는 것으로 생각된다. Table 3은 키토산 매트릭스가 약물의 누적방출량(Q)과 시간의 제곱근( $t^{1/2}$ )간에 profile은 모두 양호한 직선관계가 성립하는 시간의 범위로서 Higuchi 모델에 따른 약물방출 실험 pH 7.4와 pH 1.2의 결과를 정리한 것이다.

키토산은 제산 효과, 궤양 치료 효과 및 인공 피부 재료로 사용되고 있다. 또한 SD는 화상 치료제로서 약효가 뛰어나다. 따라서 본 실험에서 제조한 키토산 매트릭스에 항균제인 SD를 담지시켜 어느 일정한 시간 동안 지속적으로 방출시킬 수 있는 즉, 특정한 방출 속도 상수를 갖는 제어방출형 제제로서 개발이 기대된다.

### 요 약

키토산을 10%-아세트산에 팽윤시킨 용액과 SD를 인산염 완충용액에 녹인 용액을 혼합하여 키토산 매트릭스를 제조하였다. 키토산 매트릭스로부터 pH 7.4와 pH 1.2에서 약물방출 거동을 규명하고 지속적으로 조절된 약물방출형 제제로서의 사용 가능성을 고찰하였다.

키토산 매트릭스내의 약물 함유량이 증가함에 따라 약물 방출 시간이 늦어졌으며, pH 1.2에서보다 pH 7.4에서 약물 방출 시간이 더 지연되었다. 그 이유는 약물전달체가 염기성 용액에서보다 산성 용액에서 팽윤를 더 잘하기 때문이라고 생각된다. 약물 방출 속도에 있어서는 pH 7.4에서보다 pH 1.2에서 더 빨랐으며, 겔보기 방출속도상수(K)값도 역시 증가하였다. 결과적으로 본 실험에서 약물전달체로 사용된 키토산은 방출조절형 제제로서 그 가능성을 타

진할 수 있었다.

### 참 고 문 헌

1. F. G. Pearson, R. H. Marchessault, and C. Y. Liang(1960), *J. Polym. Sci.*, **43**, 101.
2. A. B. Foster and R. H. Hackman(1957), *Nature*, **180**, 40.
3. K. Kurida(1981), *化學の領域*, **35**, 927.
4. R. A. A. Muzzarelli(1977), *Chitin*, p.46, Pergamon, N. Y.
5. J. Blackwell(1969), *Biopolym.*, **7**, 281.
6. T. Takahiko and T. Yoshinori(1992), *Yonago Acta Medica*, **35**, 147.
7. S. Miyazaki, W. M. Hou, M. Talcada, and TKomai(1985), *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3986.
8. Y. Kawashima, S. Y. Lin, A. Kasai, T. Handa, and H. Takenaka(1995), *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2107.
9. W. S. Cha, S. I. Kim, J. W. Na, and D. B. Lee (1995), *J. Kor. Ind. & Eng. Chem.*, **6**, 8.
10. W. S. Cha, J. W. Na, and D. B. Lee(1995), *J. Kor. Biotechnol. Bioeng.*, **10**, 461.
11. T. Higuchi(1961), *J. Pharm. Sci.*, **50**, 874.
12. T. Higuchi(1962), *ibid*, **52**, 1145.
13. S. J. Desaim, P. Singh, A. P. Simonelli, and W. I. Higuchi(1965), *ibid*, **54**, 1459.
14. Y. W. Chien and H. J. Lambert(1974), *J. Pharm. Sci.*, **63**, 515.