

가교키토산 매트릭스를 통한 Silver Sulfadiazine의 투과

羅 在 雲

순천대학교 공과대학 고분자공학과
(1996. 3. 25 접수)

Permeability of Silver Sulfadiazine through Crosslinked Chitosan Matrices

Jae Woon Nah

Department of Polymer Science and Engineering, Suncheon Nat'l Univ., Suncheon 540-742, Korea

(Received March 25, 1996)

요 약. Chitin을 epichlorohydrin과 반응시켜 가교 chitin을 합성하고, C₂ 위치의 아세트아미드기를 탈아세틸화하여 가교 chitosan을 얻었다. 가교 chitosan을 증류수에 팽윤시킨 다음 글리세린과 silver sulfadiazine을 가하여 고분자 matrix를 제조하였다. 이렇게 제조된 matrix로부터 *in vitro*에서의 약물 방출 pattern을 고찰하기 위해 pH 7.4 인산염 완충용액 중에서 약물의 함유량, 글리세린의 농도 변화 및 matrix 두께변화에 미치는 인자들에 관하여 연구 검토하였다. 고분자 matrix내의 약물의 함유량과 matrix의 두께가 증가할 수록 약물 방출 지속 시간은 지연되었다. 그러나 글리세린의 함유량이 증가함에 따라 약물 방출 지속 시간은 오히려 감소하였다. 또한 약물의 함유량과 글리세린의 함유량이 증가할 수록 겔보기 방출속도상수(K) 값도 증가하였으나, matrix 두께가 증가함에 따라서는 겔보기 방출속도상수(K) 값이 일정하였다. 이상과 같이 가교 chitosan은 약물의 방출 조절형 제제로서 사용 가능성을 나타냈으며, 약물로 사용된 silver sulfadiazine의 방출 거동은 Higuchi model에 따른 확산으로 생각되었다.

ABSTRACT. Crosslinked chitosan was prepared from chitin after reaction with epichlorohydrin followed by deacetylation at C₂-position. Epidermal releasing polymeric matrix was prepared after swelling crosslinked chitosan with distilled water and adding silver sulfadiazine and glycerine as a plasticiser. The release behavior of silver sulfadiazine from polymeric matrix was studied in pH 7.4 phosphate buffer solution by varying the drug content, glycerine concentration, and the thickness of the matrix. The drug release time was delayed by increasing the content of silver sulfadiazine and the thickness of the matrix, whereas decreased as glycerine concentration increased. The apparent constant(K) of release rate was independent upon the matrix thickness, but was proportional to the content of drug or glycerine of crosslinked chitosan matrix. These results indicated that chitosan matrix showed 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 갯 오징어의 뱀(cuttlefish), 거미, 그리고 육지에서 서식하는 곤충류등의 겔 껍질 성분으로서 자연계에 cellulose 다음으로 많이 존재하고 있다. 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 C₂ 위치에 있는 아세트아미드기중에 아세틸기를 제거시킴으로써 얻어지는 천연 polysaccharide이며, 모든 성질이 chitin과는 다르다. Chitin은 구조적으로 cellulose와 유사한 구조를 갖고 있으며, cellulose의 glucopyranose C₂ 위치의 히드록시기

대신에 N-아세트아미드기로 치환되어 있다.³ Chitin과 chitosan은 무독성, 무공해성, biodegradability 및 biocompatibility가 좋기 때문에 약물 전달체, 혈액 응고 방지제 및 식품 첨가제 등으로서의 응용물질로 유용하게 사용될 것으로 기대된다.⁴⁻⁶ 특히 약물 방출 특성에 대한 연구로서는 Miyazaki 등^{7,8}은 건조된 chitosan gel에 indomethacin 및 papaverine hydrochloride를 분산시켜 chitosan 과립을 조제하여 방출 지속성 제제를 합성하였으며, Sawayanagi 등⁹⁻¹²은 약물을 tablet로 만들 때 chitosan이 mannitol, lactose 또는 potato starch와 혼합하여 부형제로 사용될 수 있음을 보고하였다. Yoshikawa 등¹³은 chitosan 막이 적당한 투과성과 높은 장력이 있으므로 인공 신장막으로서의 이용 가능성을 제시하였다. 보다 우수한 경피흡수체형을 개발할 목적으로 이미 저자 등¹⁴은 chitosan을 이용한 고분자 matrix를 제조하여 약물이 방출 지연성에 미치는 효과를 검토한 바 있다.

Chitin과 chitosan은 인공피부의 재료와 생산 효과나 궤양 치료 효과가 있으며,¹⁵⁻¹⁷ silver sulfadiazine은 화상에서 가장 문제가 되는 *Pseudomonas aeruginosa/maltophilia*에 강력한 살균력을 발휘할 뿐만 아니라 장기간 사용시에도 내성이 생기지 않는 특성을 갖고 있다는 점을 토대로 하여 본 연구에서는 화학적으로 안정하고 광범위한 pH영역에서 사용할 수 있는 가코 chitosan 고분자 매트릭스를 제조할 목적으로 생물계에 다량으로 존재하는 chitin을 epichlorohydrin으로 반응시켜 가코 chitin을 합성하고, C₂ 위치의 아세트아미드기를 탈아세틸화하여 가코 chitosan을 얻었다. 이로부터 약물 방출 지연성의 증가를 시도하고자, 가코 chitosan을 증류수에 팽윤시킨 다음 글리세린과 silver sulfadiazine을 가하여 고분자 matrix를 제조하였다. 이렇게 제조된 matrix로부터 *in vitro*에서의 약물 방출 pattern을 고찰하기 위해 pH 7.4 인산염 완충용액 중에서 약물의 함유량, 글리세린의 농도 변화 및 matrix 두께 변화에 미치는 인자들에 관하여 연구 검토하였다.

실 험

시약 및 기기. Chitin은 수산계 폐기물인 계집질로부터 단리하여 사용하였고, hydrogen peroxide와

epichlorohydrin은 Aldrich Chemical Co.의 GR급 제품을, sodium phosphate dibasic 12 hydrate와 sodium phosphate monobasic dihydrate는 Junsei Chemical Co.의 1급 시약을 그대로 사용하였다. 그리고 silver sulfadiazine은 Polysciences Inc. 제품이며, 기타의 시약들은 GR급 또는 1급을 사용하였다.

기기는 chitin, 가코 chitin 및 가코 chitosan의 구조를 확인하기 위하여 FT-IR spectrophotometer (Bruker, IFS 66)를, 가코도 및 탈아세틸화도는 elemental analysis(Carlo-Erba, Mod. 1108)를 사용하였다. 그리고 electronicstirrer(Heidolph, RZR 2000), diffusion cell (Sibata Mod. 6031-02), UV spectrophotometer(Hitachi, Mod. 210A), millipore filter (Fisher, pore size 0.2 μm) 등을 약물 방출 특성 실험에 사용하였다.

가코 chitosan의 합성. Chitin의 분리정제는 이미 알려진 방법^{18,19}을 이용하여 다음과 같이 처리하였다 (Fig. 1). 계집질에는 chitin외에 단백질, 탄산칼슘, 색소 등이 존재하기 때문에 화학적 처리 방법에 따라 계집질을 수집하여 실온에서 2N-HCl 수용액에 12 시간 동안 침적시켜 CaCO₃을 용출시키고 믹서로 분쇄하였다. 이것을 2N-HCl 수용액 중에서 24시간 동안 실온에서 처리하고 증류수로 충분히 세척한 후에 4%-NaOH 수용액으로 15℃ 이하에서 탈아세틸화가 일어나지 않도록 24시간 동안 처리하여 단백질을 분해 제거하고 증류수로 충분히 씻었다. 이와 같은 산처리와 알칼리처리를 3회 반복한 후 3%-

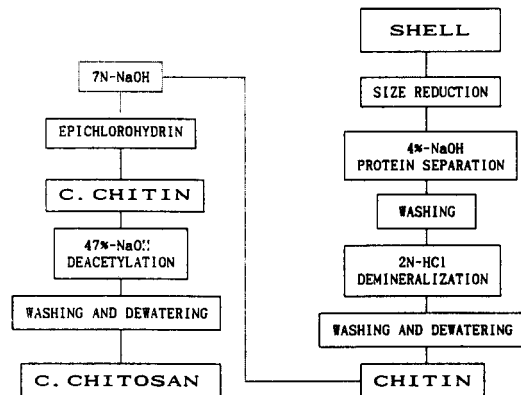


Fig. 1. Steps in the processing of crosslinked chitosan.

H₂O₂와 1N-HCl 수용액으로 실온에서 6시간 동안 잔존하고 있는 색소를 산화처리하고 마지막으로 알칼리처리를 한 후에 증류수로 씻고 건조하여 순백색의 chitin chip을 얻었다. 이것을 불밀로 분쇄하여 120 mesh의 chitin 분말을 증류수, 에탄올 및 에테르의 순으로 씻어 70°C에서 진공 건조시켜 얻은 chitin 분말시료 50g에 7N-NaOH 수용액 300 mL를 가하고 저온 항온조에서 5°C 이하로 유지하면서 24시간 동안 일정속도로 교반한 후 epichlorohydrin 9.63 mL를 가하고 같은 조건에서 48시간 동안 가교 반응을 행하였다. 반응 생성물은 증류수와 에탄올로 씻어서 알칼리와 미반응의 epichlorohydrin을 제거하고, 0.1N-NaOH 수용액으로 3회 교대로 반복처리하여 증류수, 에탄올 및 에테르의 순으로 씻은 후에 70°C에서 진공 건조시켜 가교 chitin(이하 c. chitin으로 칭함)을 제조하였다. Chitin의 가교상태는 가교 반응물중의 일부를 47%-NaOH 수용액중에서 150°C로 2시간 동안 가열하여 탈아세틸화한 시료의 10%-초산 수용액에 대한 용해성을 조사하여 검토하였다.

위와 같은 가교상태 시험에서 불용성인 c. chitin 분말시료 20g에 47%-NaOH 수용액 200 mL를 가하고 일정속도로 교반하면서 110°C에서 1시간 동안 탈아세틸화 반응을 행하고 생성물을 증류수로 씻은 후, 탈아세틸화 반응을 4회 반복하여 가교 chitosan(이하 c. chitosan으로 칭함)을 제조하였다. 반응 후에 생성물을 증류수로 충분히 씻고 0.1N-HCl과 0.1N-NaOH 수용액으로 3회 교대로 반복처리한 후에 증류수, 에탄올 및 무수 에테르의 순으로 씻어서 70°C에서 진공 건조(4 mmHg)시켜 c. chitosan을 얻었다.

구조분석. Chitin은 무수 포름산에 0.7%로 용해하여 얇은 필름으로 만든 다음 필름 내부에 잔존하는 포름산을 제거하기 위하여 0.1N-NaOH 수용액에 6시간 동안 담구었다가 증류수에 8일간 방치한 후 건조시켜 IR 스펙트럼으로, c. chitin과 c. chitosan은 KBr법으로 분석하였다.

가교도 및 탈아세틸화도 결정. C. chitin과 c. chitosan의 가교도 및 탈아세틸화도는 野口 등²⁰의 방법으로 원소분석기를 사용하여 C, H, N 원소의 함량을 조사하고 Kjeldahl 법에 의하여 질소분석치로

추정한 분자식으로부터 결정하였다.

고유점도 및 분자량 측정. Chitin의 점도 평균 분자량은 Mark-Houwink-Sakurada²¹식으로부터 구할 수 있으며, Terbojevich 등²²은 5%-LiCl/N,N-dimethylacetamide 용액을 chitin의 용매로 사용하여 다음의 (1)식을 제안하였다.

$$[\eta] = 2.4 \times 10^{-3} \bar{M}_v^{0.69} \quad (1)$$

여기서 $[\eta]$ 는 고유점도, \bar{M}_v 는 점도 평균 분자량을 나타내며 점도는 25°C에서 Cannon-Fenske형 모세관점도계(Kimax No. 100)를 사용하여 상대점도(η_r)를 측정하였다. 상대점도와 농도와의 관계로부터 환원점도($\eta_{sp/c}$)를 구하고 다음의 Huggins 식 (2)에 의하여 농도 0으로 외삽하여 고유점도를 구하였다.²⁰

$$\eta_{sp/c} = [\eta] + k'[\eta]^2 C \quad (2)$$

여기서 k' 는 Huggins 상수이며 C는 용질의 중량 농도(g/dL)이다.

팽윤도 측정. 건조된 일정무게(X_1)의 c. chitosan을 37.0°C의 증류수에 48시간 동안 침적시키고 난뒤 실온에서 glass filter(G-4)와 aspirator를 사용하여 동일한 시간동안 함께 감압건조하여 무게(X_2)를 측정하고 그 무게로부터 다음 식 (3)에 의하여 팽윤비(%)를 구하였다.

$$\text{팽윤비}(\%) = \frac{X_2 - X_1}{X_1} \times 100 \quad (3)$$

고분자 matrix의 제조. 고분자 matrix는 Fig. 2에 도시된 바와 같이 Gidwani²³와 Keith 등²⁴의 방법을 주로 참고하여 제조하였으며, 고분자 matrix의 제조에 사용된 고분자 용액의 조성은 Table 1에 표시한 것과 같다. C. chitosan을 증류수에 팽윤시킨 다음 글리세린을 가하여 교반하고 물중탕에서 서서히 가열하여 70°C에 이르러 2시간 동안 유지시킨다. 그 다음 온도를 낮추면서 이 고분자 용액에 silver sulfadiazine을 가하여 50°C에서 30분 동안 교반시켜 diffusion cell에 성형하여 -10°C에서 1시간 냉동시킨 후 상온에서 12시간 동안 방치시켜 제조하였다. 이때 노출된 matrix의 면적은 9.26 cm²이었다. 이것을 48시간 동안 실온에서 감압 건조(4 mmHg)시킨 후 사용하기 전까지 P₂O₅가 들어있는 데시케이터에 보관

하였다. 완성된 고분자 matrix의 두께는 중앙부분을 digimatic micrometer로 측정하여 두께편차가 5% 이하인 matrix를 약물 방출 실험에 사용하였다.

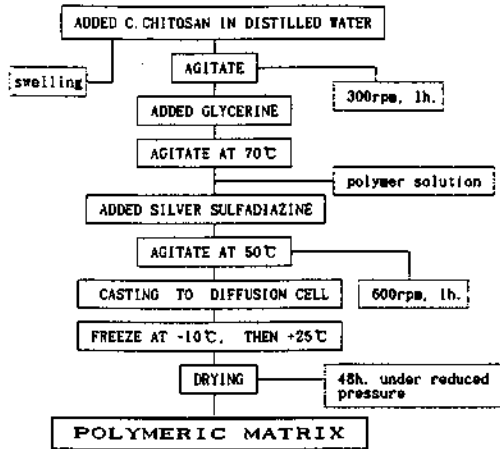


Fig. 2. Preparation of polymeric matrix.

약물 방출 속도 측정. 제조된 고분자 matrix로부터의 약물방출 속도는 Fig. 3의 장치를 사용하여 다음과 같이 측정하였다. 용기에 pH 7.4 인산염 완충용액 1000 mL를 사용하여 미리 온도를 37.0 ± 0.5 °C로 조절한 다음 matrix면이 위를 향하도록 하여 용기 밑바닥에 잠기게 하였다. 교반 속도를 100 rpm으로 회전시키면서 일정한 시간마다 방출액 5 mL를 취하고 즉시 동량의 인산염 완충용액을 보충하여 전체의 부피를 일정하게 유지시켰다. 채취된 시료는 millipore filter를 통과시킨 후 UV spectrophotometer를 이용하여 파장 273 nm의 흡수극대과장에서 인산염 완충용액을 대조로 하여 그 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량선으로부터 방출된 약물을 정량하였다. 방출량은 3회 이상 시험을 실시하여 얻은 평균치를 사용하였다.

약물의 방출조절 메카니즘. 고분자 matrix로부터 약물의 방출에 대한 일반적인 모델은 확산이 matrix

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

Type	Crosslinked 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 ± 0.02
	Ⓔ 10	10	40	40	4.48 ± 0.01
	Ⓕ 10	10	60	20	4.48 ± 0.02
C	Ⓖ 10	10	40	40	4.48 ± 0.01
	Ⓗ 10	10	40	40	2.24 ± 0.02
	Ⓙ 10	10	40	40	1.31 ± 0.01

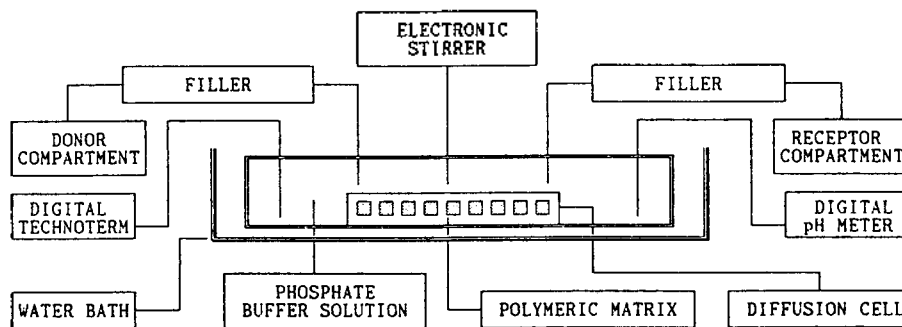


Fig. 3. Schematic diagram of the apparatus for determining release rate.

상을 통해 일어날 때 만들어진 것으로 matrix 경계층 모델은 Higuchi^{25,26}에 의해 소개되었다. Higuchi의 확산식은 여러 matrix system으로부터의 약물방출에 대해서도 적용되었다.²⁷⁻²⁹

고분자 matrix로부터의 약물 방출 속도는 식 (3)과 같이 Higuchi의 확산식으로 나타낼 수 있다.

$$Q = [D(2A - C_s)C_s t]^{1/2} \quad (3)$$

Q 는 t 시간 후에 고분자 matrix 단위 표면적당 방출된 약물의 량(mg/cm^2), D 는 고분자 matrix에서 약물의 확산계수(cm^2/sec), A 는 고분자 matrix의 단의 용적에 존재하는 약물의 량(mg/cm^3), C_s 는 고분자 matrix에 대한 약물의 용해도(mg/cm^3)이다.

한편 약물의 aqueous pore를 갖은 고분자 matrix로부터의 약물 방출은 다음과 같은 식 (4)으로 표시된다.

$$Q = [D(\epsilon/\tau)(2A - C_s)C_s t]^{1/2} \quad (4)$$

ϵ 는 고분자 matrix의 다공도(porosity), τ 는 고분자 matrix의 곡로율(tortuosity)이다. 식 (3)과 식 (4)를 변형하면 약물 방출이 시간의 제곱근에 비례하는 식 (5)이 얻어진다.

$$Q = K \cdot t^{1/2} \quad (5)$$

여기에서 K 는 겉보기 방출속도상수(apparent release rate constant)라 불리우는데 식 (3)에 대해서는 $K = [D(2A - C_s)C_s]^{1/2}$ 이 되고 식 (4)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 겉보기 방출속도상수(K)를 구할 수 있다.

결과 및 고찰

가교 chitosan의 구조확인. Chitin과 chitosan은 그 자체가 우수한 천연고분자이지만, chitosan은 pH 5 이하의 산성수용액에서는 용해하여 사용에 부적합하기 때문에 화학적으로 안정한 c. chitosan 고분자를 제조하였다. C. chitosan은 수산계 폐기자원인 제곱질로부터 순백색의 chitin chip을 얻었고, 이를 120 mesh로 분쇄한 분말 chitin을 epichlorohydrin

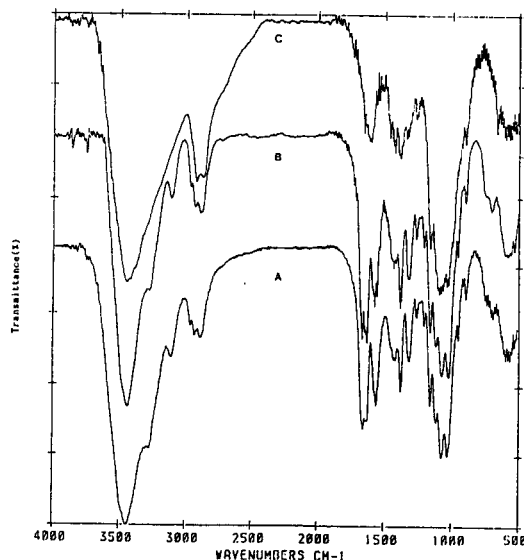


Fig. 4. FT-IR spectra of (A) chitosan, (B) crosslinked chitin, and (C) crosslinked chitosan.

으로 처리하여 3차원 망상구조의 c. chitin을 합성하고, 이것을 탈아세틸화하여 c. chitosan을 얻었다. 이들의 구조를 확인하기 위하여 Fig. 4에 chitin, c. chitin 및 c. chitosan의 IR 스펙트럼을 나타내었다. Chitin의 경우 3450 cm^{-1} 와 3250 cm^{-1} 부근에서 OH와 NH 결합 신축진동에 의한 흡수 peak가, 2950 cm^{-1} 부근에서는 CH_2 의 신축진동에 기인되는 흡수 peak가 강하게 나타났다. 또한 N-acetyl기에 귀속되는 흡수 peak가 1650 cm^{-1} 부근에서, N-H 굽힘진동에 의한 흡수 peak와 C-N 신축진동에 의한 흡수 peak가 1550 cm^{-1} 와 1310 cm^{-1} 에서 각각 관측되었다. Epichlorohydrin으로 가교된 c. chitin의 IR 스펙트럼은 chitin의 경우와 큰 차이는 없었으나, 2889 cm^{-1} 에서의 CH_2 신축진동에 기인되는 흡수가 더 강하고, 1024 cm^{-1} 에서의 1차 OH기에 귀속되는 흡수가 조금 약하게 관측되었다. C. chitosan의 경우는 3250 cm^{-1} 에서 N-H 결합 신축진동에 의한 특성 흡수 peak가 c. chitin 보다 매우 약해졌다. 이러한 현상은 C=O와 N-H 결합 사이에 작용하는 수소 결합력이 c. chitin과 다르기 때문인 것으로 생각된다. 또한 1650 cm^{-1} 에서 N-acetyl기의 C=O 신축진동에 귀속되는 흡수 peak가 약화되었고, 1550 cm^{-1} 의 amide II 흡수 peak만 남아 있었다. 이 흡수 peak는

Table 2. Presumed molecular formula and elemental analysis of crosslinked chitin and crosslinked chitosan

Formula		C (%)	H (%)	N (%)	N ^a C/N (%)	Degree of	Degree of	Degree of
						deacetylation	cross-linking ^b	swelling (%)
Chitosan ^c [(C ₈ H ₁₃ O ₅ N) _{0.16} (C ₆ H ₁₁ O ₄ N) _{0.84}] _n	Calc'd	45.22	6.80	8.35	5.416	0.84	-	35.7
	Found	45.14	6.76	8.40	5.374	8.358		
C.chitin [(C ₈ H ₁₃ O ₅ N) _{0.616} (C ₆ H ₁₂ O ₅ N) _{0.384} (C ₃ H ₆ O) _{0.161}] _n	Calc'd	45.65	6.74	6.90	6.616	-	0.161	-
	Found	45.63	6.74	6.90	6.613	6.908		
C.chitosan [(C ₈ H ₁₃ O ₅ N) _{0.284} (C ₆ H ₁₁ O ₄ N) _{0.426} (C ₈ H ₁₂ O ₅ N) _{0.116} (C ₆ H ₁₀ O ₄ N) _{0.174} (C ₃ H ₆ O) _{0.161}] _n	Calc'd	46.76	6.72	7.49	6.243	0.60	-	15.9
	Found	46.77	6.72	7.50	6.236	7.508		

^aDetermined by Kjeldahl method, ^bEpichlorohydrin units per N-acetylglucosamine residue, ^cThe values in the parentheses are chitosan matrix; reference 14

N-H 굽힘의 흡수 peak이며, c. chitin의 경우에는 1310 cm⁻¹에서 amide III 흡수 peak가 나타났지만 c. chitosan의 경우는 매우 약하게 축소되었기에 단지 CH₂ wagging에 의한 흡수 peak라고 생각된다.

Chitin과 epichlorohydrin의 가교반응은 chitin의 NH기에는 CH₃CO기가 결합되어 보호기로 작용하고 pyranose ring의 C₆ 위치의 OH기가 C₃ 위치의 OH기보다 반응성이 크므로, C₆ 위치의 OH기 중의 일부가 가교반응에 관여할 것으로 생각된다. 野口 등²⁰은 chitin과 동중량의 epichlorohydrin을 반응시킨 후 탈아세틸화하여 제조한 c. chitosan의 glucosamine 잔기 100개당 35개의 epichlorohydrin 분자가 결합된 구조임을 원소분석치로부터 추정하였다. 본 실험의 가교반응조건으로 합성된 c. chitin의 원소 분석치로부터 추정된 가교도는 0.161이었다. 전보¹⁴의 비가교 chitosan의 탈아세틸화도와 팽윤도는 각각 84.0%, 35.7%였으나, c. chitosan는 가교효과 등의 요인 때문에 탈아세틸화도와 팽윤도가 낮아 각각 60.0%, 15.9%이었다(Table 2). 그리고 chitin의 고유 점도[η]은 16.37 dL/g, 평균분자량(\bar{M}_n)은 약 3.6 × 10⁶이었다.

약물 방출 특성. Fig. 5은 약물을 각각 5 wt%, 10 wt% 및 20 wt%로 변화시켰을 때의 누적 방출량(Q)을 시간에 대해 plot한 것이며, Fig. 6은 이를 다시 시간의 제곱근에 대해, 즉 Higuchi model에 따라 plot한 것이다. Fig. 5와 6에서 보는 바와 같이 약물의 함유량이 증가함에 따라 약물 방출지속 시간이 각각 17.0일, 18.2일 및 19.0일로 증가함을 알 수 있다. 즉

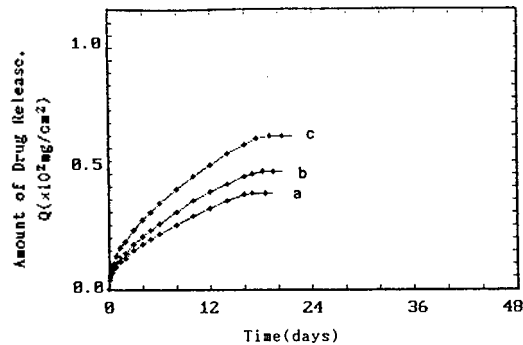


Fig. 5. Amount of drug release versus time for crosslinked chitosan containing different concentrations of silver sulfadiazine: [a] 5 wt%, [b] 10 wt%, [c] 20 wt%].

silver sulfadiazine의 함유량을 5 wt%로 변화시켰을 때 누적 방출량(Q)은 37.5 mg/cm², 10 wt%일 때 46.0 mg/cm², 20 wt%일 때 60.0 mg/cm²로서 Table 1의 formula A로 제조된 고분자 matrix의 종류에 따라 약물 방출 지속 시간이 지연되는 순서는 다음과 같다. a) type matrix($t^{1/2}=4.123$) < b) type matrix($t^{1/2}=4.266$) < c) type matrix($t^{1/2}=4.359$)($t^{1/2}=4.359$). Fig. 6의 그래프에서 시간의 제곱근($t^{1/2}$)에 대한 약물 누적 방출량(Q)의 증가가 양호한 직선성을 나타내는 것은 고분자 matrix로부터의 약물방출이 controlled release이라는 것을 의미하며, 또한 제조된 고분자 matrix내에서의 약물 방출 pattern은 Higuchi식에 잘 부합됨을 알 수 있었다.

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

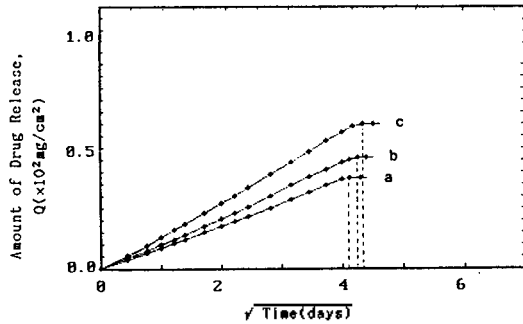


Fig. 6. Amount of drug release versus square root time for crosslinked chitosan containing different concentrations of silver sulfadiazine: [(a) 5 wt%, (b) 10 wt%, (c) 20 wt%].

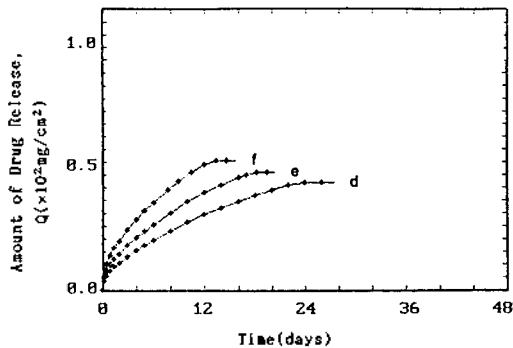


Fig. 7. Amount of drug release versus time for crosslinked chitosan containing different concentrations of glycerine: [(d) 20 wt%, (e) 40 wt%, (f) 60 wt%].

rix를 제조하였다. 그러나 10 wt% 이하의 글리세린이 들어갔을 때에는 matrix가 형성되지 않았으므로 약물 방출 실험은 formula B와 같은 조성에서 시행하였다. Fig. 7은 글리세린의 함유량을 변화시켰을 때 고분자 matrix로부터의 약물 방출 거동을 누적 방출량(Q)대 시간에 대해 plot한 것이며, Fig. 8은 이로부터 다시 시간의 제곱근에 대해, 즉 Higuchi model에 따라 plot한 것이다. Fig. 7에서 알 수 있는 바와 같이 글리세린의 함유량이 20, 40, 60 wt%로 증가함에 따라 직선적 약물 방출 지속 시간에 있어서 각각 24.0 일, 18.2일 및 13.5일로 감소하였다. 그러나 누적 방출량(Q)에 있어서는 글리세린의 함유량이 증가함에 따라 42.0 mg/cm², 46.0 mg/cm² 및 50.7 mg/cm²로 증가하였다. 글리세린의 농도를 변화시켜 제조된 matrix의 종류에 따라 약물 방출 지속 시간이 감소

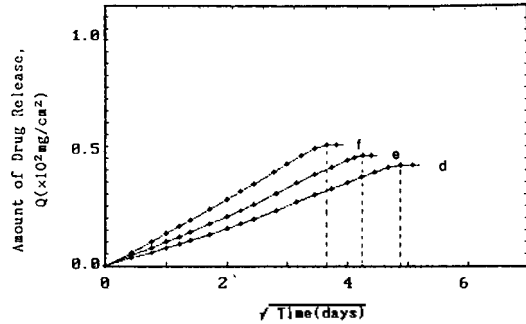


Fig. 8. Amount of drug release versus square root time for crosslinked chitosan containing different concentrations of glycerine: [(d) 20 wt%, (e) 40 wt%, (f) 60 wt%].

되어지는 순서는 다음과 같다. (d) type matrix($t^{1/2}=4.899$) > (e) type matrix($t^{1/2}=4.266$) > (f) type matrix($t^{1/2}=3.674$). 이러한 현상은 고분자 matrix내에서 글리세린이 lubricant^{30,31}로 작용하여 matrix내의 고분자 chain이 유연하게 되어 약물이 용이하게 통과 하는 것으로 생각된다.

방출속도에 미치는 matrix 두께의 영향을 고찰하기 위해 silver sulfadiazine과 c. chitosan의 함유량을 각각 10 wt%로, 증류수와 글리세린의 함유량을 각각 40 wt%로 동일하게 하고, matrix의 두께를 각각 1.31 mm, 2.24 mm 및 4.48 mm로 변화시켰을 때 약물 방출 거동은 약물의 방출 조절 메카니즘에서 (3)식과 (4)식을 간략화한 $Q=K \cdot t^{1/2}$ 으로부터 알 수 있는 바와 같이 matrix 두께와는 무관하다. 그러나 matrix 두께는 약물 방출 기간을 결정하므로 누적 방출량(Q) 대 시간의 제곱근($t^{1/2}$)에 대하여 Fig. 9에 plot하였다. 그 결과 고분자 matrix 두께가 증가함에 따라 각각 7.0일, 12.0일 및 18.2일로 약물 방출 지속 시간이 길어져 조절 방출형에서 요구되는 pattern을 나타 내었다.

고분자 matrix내에서 약물의 함유량, 글리세린의 함유량 및 matrix의 두께를 변화시켰을 때 겔보기 방출속도상수(K)와의 상관관계를 검토하였다. 약물의 누적 방출량(Q) 대 시간의 제곱근($t^{1/2}$)에 대한 그래프의 기울기로부터 겔보기 방출속도상수(K)를 산출하여 Table 3에 나타내었다. 약물의 함유량(formula A)과 글리세린의 함유량(formula B)이 증가함에 따라 겔보기 방출속도상수(K)값도 증가하였으

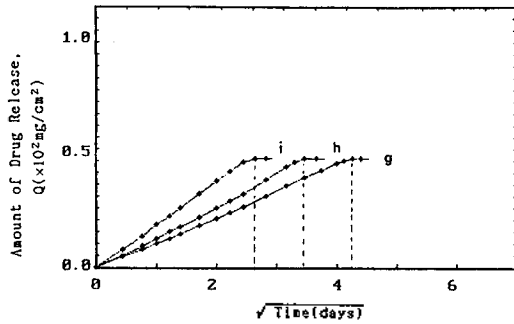


Fig. 9. Amount of drug release versus square root time for crosslinked chitosan with different thickness: [g) 4.48 ± 0.01 mm, h) 2.24 ± 0.02 mm, i) 1.31 ± 0.01 mm].

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 ①	9.2891	0.9995
A ②	11.1335	0.9992
A ③	14.2634	0.9996
B ④	8.9262	0.9987
B ⑤	11.1335	0.9992
B ⑥	14.2309	0.9996
C ⑦	11.1335	0.9992
C ⑧	11.3770	0.9986
C ⑨	11.0289	0.9992

며, 또한 이들의 상관계수를 보면 0.9987~0.9996로 매우 높은 값을 나타내었다. 그러나 고분자 matrix의 두께(formula C)가 증가함에 따라 겔보기 방출속도상수(K) 값은 거의 일정하였고, 이의 상관계수도 0.9986~0.9992로 높은 값을 나타내었다. 또한 본 실험에서 제조된 고분자 matrix의 약물 방출거동은 Higuchi식에 따르는 것으로 생각되었고, 비가교 chitosan으로 제조한 matrix¹⁴보다는 c. chitosan으로 제조한 matrix의 경우가 drug carrier로서 우수한 역할을 하고 있음을 알 수 있었다. Table 4은 고분자 matrix가 약물 누적방출량(Q)과 시간의 제곱근(t^{1/2}) 간에 profile은 모두 양호한 직선관계가 성립하는 시간의 범위로서 Higuchi model의 확산식에 따른 약물방출 실험의 세 가지 결과를 정리한 것이다.

따라서 본 실험에서 제조한 고분자 matrix에 항

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

Type	Linearly released time range(days)		
A	① 0.2~17.0 (0.2~12.0) ^a	② 0.2~18.2 (0.2~13.8)	③ 0.2~19.0 (0.2~15.5)
B	④ 0.2~24.0 (0.2~15.2)	⑤ 0.2~18.2 (0.2~13.8)	⑥ 0.2~13.5 (0.2~12.0)
C	⑦ 0.2~18.2	⑧ 0.2~12.0	⑨ 0.2~7.0

^aThe values in the parentheses are chitosan matrix; reference 14.

균제인 silver sulfadiazine을 담지시켜, 글리세린의 농도를 사용 용도에 따라 변화시킴으로서 약물을 어느 일정한 시간 동안 지속적으로 방출시킬 수 있는 고분자 matrix 제제로서 개발이 기대된다.

결론

수산계 폐기물인 계겔질로부터 단리한 chitin을 epichlorohydrin과 반응시켜 3차원 망상구조의 c. chitin을 합성하였고, 이것을 탈아세틸화하여 c. chitosan을 얻었다. C. chitosan을 중류수에 팽윤시킨 다음 글리세린과 silver sulfadiazine을 가하여 고분자 matrix를 제조하여 약물 방출 거동을 규명하고, matrix 변수와의 상관관계 등을 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

고분자 matrix내의 약물의 함유량과 matrix의 두께가 증가할수록 약물의 방출시간은 더 지연되었다. 그러나 글리세린의 함유량이 증가함에 따라 약물의 방출시간은 오히려 감소하였다. 또한 약물의 함유량과 글리세린의 함유량이 증가할수록 겔보기 방출속도상수(K) 값도 증가하였으나, matrix의 두께가 증가함에 따라서는 겔보기 방출속도상수(K) 값이 일정하였다. 이상과 같이 c. chitosan은 의학의 방출 조절형 carrier로 이용 가능성을 나타냈으며, 고분자 matrix의 약물 방출거동은 Higuchi model에 따른 확산으로 생각되었다.

안 용 문 헌

1. Braconnot, H. *Ann. Chi. Phys.* 1811, 30, 265.
2. Rouget, C. *Comp. Rend.* 1859, 48, 792.

3. Rudall, K. M.; Kenchington, W. *Biol. Rev.* **1973**, *48*, 594.
4. Muzzarelli, R. A. A. *Natural Chelating Polymer*; Pergamon Press: New York, U. S. A., 1973; p 33.
5. Muzzarelli, R. A. A. *Chitin*; Pergamon Press: New York, U. S. A., 1977; pp 54-57.
6. Kurida, K. 化學の領域, **1981**, *35*, 927.
7. Hou, W. M.; Miyazaki, S.; Takada, M.; Komai, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3986.
8. Miyazaki, S.; Ishii, K.; Nodai, T. *ibid.* **1981**, *29*, 3067.
9. Sawayanagi, Y.; Nambu, N.; Nagi, T. *ibid.* **1982**, *30*, 4216.
10. Sawayanagi, Y.; Nambu, N.; Nagi, T. *ibid.* **1983**, *31*, 2064.
11. Sawayanagi, Y.; Nambu, N.; Nagi, T. *ibid.* **1983**, *31*, 2507.
12. Sawayanagi, Y.; Nambu, N.; Nagi, T. *ibid.* **1982**, *30*, 2935.
13. Yoshikawa, S.; Mima, S.; Miya, M. Japan Patent 130,870, 1975.
14. Kim, S. I.; Na, J. W. *J. of the Kor. Chem. Soc.* **1993**, *37*, 527.
15. Hillyard, I. W.; Doczi, J.; Kierman, P. B. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1964**, *115*, 1108.
16. Sugano, M.; Fujikawa, T.; Hasegawa, Y. *Am. J. Clin. Nutr.* **1980**, *33*, 787.
17. Vahoung, G. V.; Satchithanadam, S.; Cassidy, M. M.; Lightfoot, F. B.; Furda, I. *ibid.* **1983**, *38*, 278.
18. Hackman, R. H. *J. Biol. Sci.* **1954**, *7*, 168.
19. Rigby, G. W. US Patent 2,072,771, 1936.
20. Noguchi, J.; Arato, K.; Komai, T. *工化*, **1969**, *72*, 796.
21. Rabek, J. F. *Experimental Methods in Polymer Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, U. S. A., 1980; pp 126-128.
22. Terbojevich, M.; Carrado, C.; Cosani, A. *Carbohydr. Res.* **1988**, *180*, 73.
23. Gidwani, R. N. *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 985.
24. Keith, A. D. Eur. Patent 0,013,606, 1972.
25. Higuchi, T. *J. Pharm. Sci.* **1961**, *50*, 874.
26. Higuchi, T. *ibid.* **1963**, *52*, 1145.
27. Desai, S. J.; Simonelli, A. P.; Higuchi, W. I. *ibid.* **1965**, *54*, 1459.
28. Lapidus, H.; Lordi, N. G. *ibid.* **1966**, *55*, 840.
29. Desai, S. J.; Singh, P.; Simonelli, A. P.; Higuchi, W. I. *ibid.* **1966**, *55*, 1224.
30. Kim, C. K.; Jo, E. S. *Yakhak Hoeji* **1987**, *31*, 25.
31. Martin, A.; Swarbrick, J. *Phys. Pharm.*; Lea & Febiger: Philadelphia, U. S. A., 1984; pp 22~29.