# 아크릴릭 레진에 혼합된 클로르헥시딘의 방출 :새로운 방법의 약물송달시스템을 위한 예비실험

경희대학교 치과대학 소아치과학교실, 미생물학교실*

최영철 · 이은영 · 이진용*

Abstract

## EVIDENCE OF SUSTAINED RELEASE OF CHLORHEXIDINE ADDED TO ACRYLIC RESIN:PRELIMINARY INVESTIGATION OF A POTENTIAL DRUG DELIVERY SYSTEM

Yeong Chul Choi*, Eun-Yeong Lee**, Jin-Yong Lee***

** : Professor, Dept of Pediatric Dent., School of Dent., Kyung Hee Univ.*
*** : Graduate Student, Dept of Pediatric Dent., School of Dent., Kyung Hee Univ.*
**** : Associate Professor, Dept of Oral Microbiology, School of Dent., Kyung Hee Univ.*

For more than two decades, many investigators have tried a variety of methods for delivering antimicrobial agents to the oral cavity with the objective of eliminating mutans streptococci. In the belief that the effectiveness of chemotherapy might be improved by a more effective delivery system, the intention of the present study was to exploit a new drug delivery system delivering chlorhexidine to the oral cavity. The vehicle delivering chlorhexidine tested in this study was self-curing acrylic resin(polymethyl methacrylate).

The powder of the acrylic resin was polymerized with the 5 different liquid preparations, in which Chlorzoin® was mixed with five different monomer/Chlorzoin ratios immediately prior to the polymerization, in a stainless steel mold (40㎜x40㎜x2㎜). A total of 50 cured resin specimens were divided into 5 groups according to the different monomer preparations. Every specimen was soaked in an airtight container filled with distilled water(100㎖) and then kept in an incubator at 37℃. The solutions(0.8㎖) were collected from the container at every 24 hours, and the amount of released chlorhexidine in the solutions was measured in an ultraviolet spectrophotometer at 250㎚. The container was refilled with distilled

water every after measurement. This procedure was repeated for 14 days. It was found that chlorhexidine was continuously released from all of the 50 specimens during the experimental period. And it was noted that the pattern of chlorhexidine release was a type of sustained-release preparation, that is, the amount of the released chlorhexidine at the first day in all 5 groups was high ($p<0.0001$), and then the release was decreased during the rest of the experimental period ($p<0.0001$).

Key Words: Sustained-release, Chlorhexidine, Acrylic resin, Antimicrobial agent

## I. 서 론

치아우식증이나 치은염의 예방 또는 조절을 위해서는 이를 유발시키는 원인균의 제거와 함께 치태의 형성 및 부착을 방지하거나 제거하여 주는 것이 바람직하다. 이를 위하여는 기계적인 방법, 즉 prophylaxis 및 올바른 칫솔질이 가장 효과적이지만 흔히 어린이들에서는 올바른 칫솔질이 되지 않거나 구강위생의 필요성에 대한 인식부족 등으로 주기적인 prophylaxis가 잘 이루어지지 않아 치아우식증 및 치은염이 호발된다. 특히 이런 어린이들이 교정장치를 장착하고 있는 경우에는 더욱 그러하다[1]. 따라서 교정장치로 치열을 교정하고자 할 때에는 장치로 인한 자정작용의 감소로 치태가 축적되어 발생될 수 있는 치아의 탈석회화, 치아우식증, 치은염 등에 의한 문제점들에 관하여 어린이에게 충분히 숙지시킬 필요가 있으며, 또 이를 예방하기 위한 최선의 처치를 하여 주는 것이 바람직하다.

치아우식증의 원인균과 치태의 형성을 화학적으로 억제할 수 있는 양이온 세정제, 불소 또는 항생제 등과 같은 항균제에 관하여 많은 연구가 있었다[2-5]. 특히 항균제는 구강 내에서 치태를 감소시키고 새로운 치태의 형성을 방지하며, 이 중 클로르헥시딘(chlorhexidine)은 광범위 항균제로서 치면세균막의 형성과 치태의 집락화를 감소시키고[6], 치아우식증의 원인균인 *Streptococcus mutans*에 선택적으로 작용하는 것으로 알려져 있다[7-9]. 임상적으로 흔히 구강양치용액이나 겔(gel) 유형의 클로르헥시딘을 사용하지만, 클로르헥시딘은 구강점막의 작열감이나 쓴 맛이 강해서 특히 어린이들이 사용하기에는 어려움이 있다.

Friedman등(1980)[10], Friedman과 Golomb(1982)[11] 등에 의해 구강 내에서 클로르헥시딘이 지속적으로 방출될 수 있는 방법이 제시된 후, 많은 학자들이 클로르헥시딘을 치면에 직접[12-14], 또는 국소의치나 교정장치에 이용하는 방법[15,16]등을 보고한 바 있다. 또한 Friedman등(1985)[17]은 레진으로 제작한 Hawley type의 유지장치에 3%의 클로르헥시딘을 도포하고 건조시켜 장착시킨 후 치태지수를 조사한 결과, 치태의 부착이 현저히 감소되었다고 하였다. 그러나 Balanyk와 Sandham(1985)[14], Friedman등(1985), 및 Sandham등(1991)[18]의 시도와 같이 치아의 법랑질면에 직접, 또는 보철물이나 교정장치에 도포된 클로르헥시딘은 쉽게 탈락되어 본래의 목적을 충분히 수행하지 못하는 단점이 있다.

이에 저자는 클로르헥시딘을 구강 내에서 지속적으로 방출시킬 수 있도록 하기 위하여 임상적으로 많이 사용되는 자가중합형 아크릴릭 레진(acrylic resin)에 클로르헥시딘을 혼합하여 중합시키고, 경화된 레진으로부터 클로르헥시딘이 방출될 수 있는 새로운 방법의 약물송달시스템(drug delivery system)을 찾고자 하였다. 그러나 이런 방법에는 몇가지 문제점들이 있을 것으로 생각된다. 첫째, 아크릴릭 레진과 클로르헥시딘의 혼합에 따른 레진의 중합 여부, 또 레진의 경화 후 클로르헥시딘의 방출 여부, 둘째, 첫 번째의 가설이 가능한 경우 클로르헥시딘의 방출량 및 방출의 지속성 여부, 셋째, 아크릴릭 레진과 클로르헥시딘의 혼합경화에

의한 레진의 물리적 성질의 변화 여부, 넷째, 클로르헥시딘이 혼합경화된 레진이 일정기간동안 공기중에서 건조된 후의 클로르헥시딘의 방출 여부 등이 밝혀져야 할 것이다. 따라서 이와 같은 일련의 과제 중에서 경화된 레진시편으로부터 클로르헥시딘의 방출 여부와, 만약 클로르헥시딘이 방출된다면 방출양상은 어떻게 이루어지며 또 클로르헥시딘의 혼합 정도에 따른 방출량의 차이는 어떻게 나타나는가를 확인하고자 이 연구를 수행하였다.

## II. 연구 재료 및 방법

### 1. 연구 재료

레진은 자가중합형인 Ortho-Jet Acrylic Resin (Lang Dental Mfg. Co. Inc., USA)을 이용하였고, 클로르헥시딘 제제로는 클로르조인 (Chlorzoin®, Knowell Therapeutic Technologies, Inc., Canada)을 사용하였다.

### 2. 연구 방법

1) 시편제작

40㎜x40㎜x2㎜ 크기의 stainless steel로 만든 주형을 이용하여 총 50개의 아크릴릭 레진시편을 제작하되, 아크릴릭 레진의 단량체(monomer)인 액(liquid)에 아래와 같이 클로르조인을 각기 다르게 혼합하여 각 군당 10개씩을 배정하였다.

제 1군 : 아크릴릭 레진의 중합체 3.8gm에 단량체 1.8㎖와 클로르조인 0.1㎖를 혼합하여 중합시킨 군

제 2군 : 아크릴릭 레진의 중합체 3.8gm에 단량체 1.7㎖와 클로르조인 0.2㎖를 혼합하여 중합시킨 군

제 3군 : 아크릴릭 레진의 중합체 3.8gm에 단량체 1.6㎖와 클로르조인 0.3㎖를 혼합하여 중합시킨 군

제 4군 : 아크릴릭 레진의 중합체 3.8gm에 단량체 1.5㎖와 클로르조인 0.4㎖를 혼합하여 중합시킨 군

제 5군 : 아크릴릭 레진의 중합체 3.8gm에 단량체 1.4㎖와 클로르조인 0.5㎖를 혼합하여 중합시킨 군

2) 클로르헥시딘의 방출량 측정

제작된 아크릴릭 레진시편을 100㎖의 증류수가 담긴 밀폐용기에 넣고 37℃의 배양기에 보관하였으며, 레진시편이 담긴 밀폐용기로부터 용액 0.8㎖를 매 24시간마다 채취하여 ultraviolet spectrophotometer(Ultrospec 2000, Pharmacia Biotech, England)에서 250㎚의 파장으로 용액 내에 방출된 클로르헥시딘의 양을 측정하였다[11]. 매번의 방출량 측정 후에는 증류수 100㎖를 새로 갈아 넣고 다시 배양기에 보관하였으며, 14일동안 동일한 방법으로 반복 측정하였다.

3) 통계적 검증

실험 기간동안 모든 레진시편으로부터 클로르헥시딘의 일별 방출량 및 총방출량에 관한 평균치와 표준편차 등을 산출하였다. 난괴법(Completely Randomized Block Design)을 이용하여 각 군별 방출량과 일별 방출량의 차이에 관한 통계학적 유의성을 검증하였으며, Duncan의 다중비교법(multiple comparision)으로 시간의 경과에 따른 방출량의 차이를 검증하였다.

## III. 결 과

모든 군에서 클로르헥시딘이 방출되었다(표 1). 시간 경과에 따른 각 군의 클로르헥시딘 방출량은 표 1과 같다. 각 군 모두에서 제 1일에서 14일까지 시간이 경과하면서 클로르헥시딘의 방출량은 현저히 감소하였으며($p<0.0001$), 각 군간의 차이는 $p<0.0001$로 매우 유의하였다. 클로르헥시딘의 일별 평균 방출량도 클로르조인의 첨가량이 많을수록 많았으나, 예외적으로 제 4군의 제 3일과 5일의 평균 방출량이 제 5군보다 다소 많았으며, 제 7일 이후의 방출량은 제 5군의 동일기간보다 많은 것으로 나타났다. 각 군 모두에서 제 1일에 클로르헥시딘의 방출량이 가장 많았고, 제 2일째부터는 현저히 감소하여 14일동안 지속적으로 방출되는 양상을 보였다(그림 1). 각 군 모두에서 클로르조인의 첨가량이 많을수록 클로르헥시딘의 총방출량도 많았다(표 1).

Table 1. Daily Amount of Released Chlorhexidine from the Acrylic Resin.

| Group / Day | Group 1 (mean±SD) | Group 2 (mean±SD) | Group 3 (mean±SD) | Group 4 (mean±SD) | Group 5 (mean±SD) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4.695±0.876 | 12.607±3.908 | 16.948±8.264 | 28.409±5.661 | 32.654±5.441 |
| 2 | 1.381±0.660 | 1.733±0.247 | 2.333±1.435 | 4.403±0.952 | 4.438±1.114 |
| 3 | 1.003±0.206 | 1.355±0.107 | 1.562±0.581 | 3.117±0.593 | 2.727±0.444 |
| 4 | 0.923±0.127 | 1.168±0.165 | 1.336±0.514 | 2.320±0.584 | 2.419±0.654 |
| 5 | 0.774±0.120 | 1.114±0.234 | 1.200±0.447 | 2.143±0.425 | 2.051±0.396 |
| 6 | 0.635±0.111 | 0.787±0.193 | 0.974±0.333 | 1.835±0.527 | 1.860±0.314 |
| 7 | 0.587±0.142 | 0.730±0.168 | 0.847±0.282 | 1.698±0.473 | 1.682±0.336 |
| 8 | 0.542±0.111 | 0.676±0.155 | 0.768±0.234 | 1.571±0.403 | 1.485±0.215 |
| 9 | 0.450±0.136 | 0.577±0.142 | 0.647±0.165 | 1.412±0.463 | 1.311±0.288 |
| 10 | 0.371±0.120 | 0.511±0.104 | 0.584±0.095 | 1.222±0.434 | 1.165±0.260 |
| 11 | 0.317±0.082 | 0.438±0.050 | 0.514±0.149 | 1.057±0.377 | 0.996±0.209 |
| 12 | 0.247±0.088 | 0.368±0.079 | 0.498±0.136 | 0.955±0.361 | 0.866±0.244 |
| 13 | 0.200±0.158 | 0.336±0.101 | 0.403±0.088 | 0.879±0.330 | 0.847±0.225 |
| 14 | 0.111±0.073 | 0.260±0.130 | 0.358±0.088 | 0.796±0.361 | 0.695±0.219 |
| Total | 12.236±1.155 | 226.52 ±3.244 | 289.66 ±4.695 | 518.14 ±7.105 | 552.02 ±8.175 |

(단위:ng/㎖)

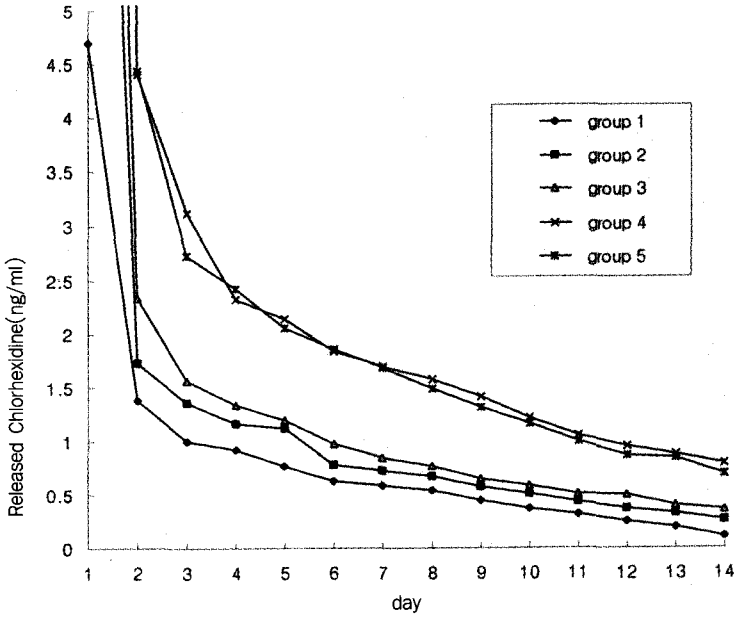


Fig. 1. Daily Amount of Released Chlorhexidine from the Acrylic Resin

## IV. 총괄 및 고안

치아우식증이 구강 내에 서식하는 세균에 의해 유발된다는 사실이 밝혀진 이래 항균제를 이용하여 치아우식증을 예방하기 위한 많은 연구가 있었다[2-5]. 이와 같이 치아우식증의 예방을 위한 약제 중 가장 많은 연구의 대상이 되어왔고 또 안정성이 인정되어 그 적용이나 용도가 매우 다양한 것

으로는 불소와 클로르헥시딘을 들 수 있다. 치아우식증을 유발시키는 세균에 대한 이 두가지 약제의 차이점으로 불소는 원인균에 대한 직접적인 작용보다는 치아의 경조직을 강화시키는 수동적인 방법이 더 크게 받아들여지는 반면, 클로르헥시딘은 원인균에 대하여 보다 적극적으로 대처하는 약제라 할 수 있다[19].

클로르헥시딘은 bis-biguanide[20]의 일종으로(그림 2), 1954년 Davies등[21]에 의해 소개되어 임상의학에서는 다양한 목적으로 많은 분야에서 사용되어온 광범위 항균제이다. 치의학 분야에서는 Löe와 Schiött(1970)[22]에 의해 클로르헥시딘이 구강 내에서 치태의 형성을 완벽히 억제시킨다는 사실이 최초로 알려졌고, 그 후 많은 학자들[23-25]이 클로르헥시딘의 항치태 능력과 살균성을 입증하였다. Rölla 등(1970)[23]은 클로르헥시딘이 타액의 점액(mucin)에 강한 친화력을 가지고 있다는 사실을 실험실적으로 밝혀내고 이것이 구강 내에서 클로르헥시딘의 효과가 발휘되도록 하는 중요한 기전이라 하였으며, Hjeljord등(1973)[24] 그리고 Rölla와 Melsen (1975)[25]은 클로르헥시딘이 세균과 구강구조물 사이에 칼슘교(calcium bridge)의 형성을 방해하여 치태의 집락화를 감소시키고 치아나 다른 구조물에 부착되지 못하도록 한다고 하였다. 또한 클로르헥시딘은 실험실적 연구[26] 및 임상연구[27]에 의해 치아우식증의 원인균으로 알려진 *Streptococcus mutans*에 대한 감수성이 확인된 바 있으며, Schaeken등 (1984)[28]에 의해 치아의 평활면 및 열구 내의 치태로부터 *S. mutans*의 제거에 매우 효과적이라는 것이 알려졌다.

이 연구의 근본적인 목적은 구강 내에서 항균능력이 우수한 클로르헥시딘을 장기간에 걸쳐 지속적으로 유지시킬 수 있는 새로운 방법의 약물송달시스템(drug delivery system)을 찾기 위한 것이었다. 선학들의 연구에서처럼 클로르헥시딘을 치아의 법랑질, 보철물 또는 교정장치에 도포하는 방법은 도포된 클로르헥시딘이 쉽게 탈락될 수 있어 본래의 목적을 이루지 못하는 단점이 있다. 따라서 이 연구에서는 임상적으로 많이 사용되는 자가중합형 아크릴릭 레진에 각기 다른 농도로 클로르조인을 혼합하여 중합시키고, 경화된 레진으로부터 클로르헥시딘의 방출 여부와 이에 따른 방출량의 차이, 방출 양상을 확인하고자 하였다.

그러나 이런 방법이 약물송달시스템으로서 가능할 수 있기 위해서는 몇가지 해결되어야 할 문제점들이 있을 것으로 생각된다. 즉, 아크릴릭 레진과 클로르헥시딘의 혼합에 따른 레진의 중합 여부가 첫 번째로 해결되어야 할 문제일 것이다. 이에 관한 문제는 본 연구의 전단계 실험으로 아크릴릭 레진과 클로르조인 (Chlorzoin®)의 혼합에 따른 레진의 자가중합 여부를 확인한 바, 레진의 단량체(monomer)에 소량 (0.5㎖이하)의 클로르조인을 혼합하면 자가중합을 방해하지 않지만, 과량을 혼합하면 중합시간의 증가와 함께 약간의 투명도 상실을 육안적으로 관찰할 수 있었다. 따라서 아크릴릭 레진의 중합체(polymer) 3.8gm을 단량체와 클로르조인을 혼합한 액으로 중합시키되 클로르조인의 최대 혼합량을 0.5㎖로 하였다.

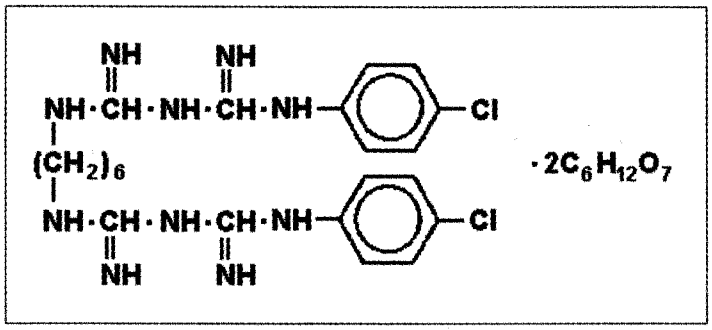


Fig. 2. 1,1′-hexamethylenebis [5-(4-chlorophenyl) biguanide] digluconate[20]. $C_{22}G_{30}Cl_2N_{10}2C_6H_{12}O_7$, M.W. 896.0

또한 클로르헥시딘을 혼합한 후의 레진의 굴곡강도(flexural strength), 흡수성(absorption) 및 중합수축(polymerization shrinkage) 등의 물리적 성질의 변화 여부와 클로르헥시딘이 혼합된 레진이 일정기간동안 공기 중에서 건조된 후의 방출 여부 그리고 다른 종류의 클로르헥시딘 제제의 사용 가능성 등도 밝혀져야 할 것이다. 이 연구에서 레진에 함유시킨 클로르헥시딘 제제로 클로르조인을 선택한 것은, Sandham등(1991)[18]의 연구에 보고된 것처럼 클로르조인에는 에탄올(ethanol)과 Sumatra benzoin이 함유되어 있어 레진의 단량체에 혼합시켜도 자가중합에 큰 지장이 없을 것이라는 가정과 함께, 클로르헥시딘 양치액을 혼합 시에는 양치액에는 알코올, 글라이세린, 향료 등의 다양한 성분이 혼합되어 있어 레진의 중합에는 불순물로 작용할 것이라는 판단이었다. 또한 레진시편의 크기는 임상적으로 흔히 사용되는 Hawley type의 상악용 가철성 교정장치와 비슷한 정도의 크기로 만들기 위하여, stainless steel로 제작된 주형 속에서 레진을 경화시켜 모든 시편이 40㎜×40㎜×2㎜의 동일한 크기가 되도록 하였다.

클로르헥시딘의 임상적 적용에 관하여, Yanover등(1988)[29]은 성인집단에게 0.2%의 클로르헥시딘으로 매일 양치시킨 결과 치태 및 mutans streptococci의 수가 유의하게 감소하였다고 보고한 바 있다. 또 Emilson등(1976)[30]과 Gisselsson등(1988)[31]은 클로르헥시딘 겔을 치면에 도포한 결과 치태 내에 존재하는 *Streptococcus mutans*와 *Streptococcus sanguis*의 수가 감소하고 치아우식증의 발생율이 감소하였다고 하였다. 그러나 이와 같은 화학적 항균제는 이런 약제의 항균능력 자체가 우수하다고 해서 항상 임상적으로 항치태 효과가 좋다고 할 수는 없다[19]. 사실상 이에 대해 Gjermo(1970)[32]는, 실험실적인 항균 효과와 임상적인 항치태 효과 사이에는 직접적인 연관성이 없다고 하였으며, Strålfors(1962)[33]도 실험실적으로 타액 내의 미생물(micro-organism)에 대한 항균기능이 우수하다고 해서 실제로 구강 내에서 치태의 형성을 현저히 감소시키는 것 같지는 않다고 하였다. 즉, 인간의 구강 내에서 치태형성의 증감은 세균의 급속한 증식이 어떻게 조절되는가에 더 크게 의존되어 있다는 것이다[19].

항균제가 구강 내에서 항치태 또는 항세균 효과를 발휘하기 위해서는 약제가 치태 및 세균과 일정 기간동안 접촉을 유지하고 있어야 한다[19]. Strålfors(1962)는, 구강 내에서 약제의 "제형상태의 유지정도(substantivity)"가 그 약제로 하여금 일정기간동안 효과적인 약효가 발휘될 수 있는 수준까지 유지되도록 하여 약제의 분자(molecule)가 지속적으로 방출되도록 하여주는 것이라 하였다. 또한 Balanyk와 Sandham(1985)[14]은 클로르조인으로부터 항균성분인 클로르헥시딘이 장기간에 걸쳐 서서히 방출되도록 하기 위하여 바니쉬를 이용하였으며, 이를 위해 레진의 일종인 Sumatra benzoin을 사용하였다. 이들이 사용한 클로르헥시딘 바니쉬로부터 클로르헥시딘의 방출 양상은 첫 24시간동안에 많은 양의 클로르헥시딘이 급격히 방출되고(initial burst), 그 이후로는 소량이 서서히 방출되는 서방형(sustained-release or slow-release)이었다. 이 연구에서 클로르헥시딘을 방출시키기 위한 매개체로 사용된 아크릴릭 레진에서 클로르헥시딘의 방출 양상도 Balanyk와 Sandham(1985)이 사용한 바니쉬로부터의 방출 양상과 동일한 서방형이었다(그림 1). 즉, 각 군 모두에서 제 1일에 가장 많은 양이 방출되고, 그 이후부터는 비교적 소량이 실험기간 내내 방출되었다.

클로르헥시딘의 방출 양상에 관한 Strålfors(1962)의 언급처럼 지속적인 약제의 방출이 얼마나 오래 동안 유지될 수 있는가가 임상적인 효과 면에서 중요하다는 주장과, 또 Yanover등(1988)의 연구에서 0.2%의 클로르헥시딘 양치액을 6개월간 사용하고 양치 중단후 6주동안 mutans streptococci의 수가 감소되었으며 클로르헥시딘 바니쉬 도포후 일정기간 동안 구강 내에 존재하는 전체의 미생물 중에서 mutans streptococci의 비율이 가장 낮았다는 보고에서 알 수 있듯이, 하루에 많은 양의 클로르헥시딘이 방출되는 것보다는 소량의 클로르헥시딘이 장기간에 걸쳐 서서히 방출되는 것이 더욱 효과적이라는 선학들의 보고에 미루어, 이 연구에서 나타난 아크릴릭 레진으로부터 클로르헥시딘의 방출 양상은 임상적으로 의미있는 서방형 제제의 약물송달시스템 (drug delivery system)에 준하는 것으로 생각된다.

클로르헥시딘이 함유된 양에 따른 방출량에 관하여 Schaeken등(1989)[9]은, 각기 다른 농도의 chlorhex-

idine diacetate를 함유하는 바니쉬를 치아우식증이 없는 교합면 열구에 도포한 후 *Streptococcus mutans*의 수치를 조사한 연구에서 바니쉬에 함유된 클로르헥시딘의 농도가 높을수록 *S. mutans*의 숫자가 현저히 낮아졌다고 보고한 바 있다. 즉, 40%의 클로르헥시딘 바니쉬를 1회 처치하고 22주 후의 *S. mutans*의 평균 수치는 대조군이나 10%의 클로르헥시딘 바니쉬를 도포한 군보다 10배가 낮았다는 것이다. 또한 Friedman과 Golomb(1982)[11]은 ethyl cellulose film에 5, 10 및 20%(w/w)의 chlorhexidine diacetate를 함유시키고 UV spectrophotometer로 클로르헥시딘의 방출량을 측정한 결과 함유된 클로르헥시딘의 농도가 높을수록 방출량도 증가되었다고 보고한 바 있으며, Hirschfeld등(1984)[16]도 ethyl cellulose film에 클로르헥시딘을 5, 10, 30%(w/w)로 함유시킨 *in vitro* 연구에서, film에 포함된 클로르헥시딘의 농도가 높을수록 클로르헥시딘의 방출량이 많았다고 하였다.

이처럼 선학들의 연구에서 시도된 방법들에서와 마찬가지로, 이 연구의 표 1에 나타난 것처럼 제 4군 및 5군의 제 1일 방출량이 각각 28.409±5.661ng/㎖과 32.654±5.441ng/㎖로 제 1군, 2군 및 3군보다 현저히 많아 ($p<0.0001$), 클로르조인의 첨가량이 많을수록 제 1일의 클로르헥시딘 방출량이 많았으며, 또 실험기간동안의 총방출량도 제 4군 및 5군이 나머지 군보다 현저히 많았다. 따라서 이 연구에서도 레진시편에 함유된 클로르조인의 양이 많을수록 클로르헥시딘의 방출량도 많은 것으로 나타나, Schaeken등(1989), Friedman과 Golomb(1982) 및 Hirschfeld등(1984)의 결과와 일치하는 것으로 보인다. 그러나 예외적으로, 제 4군의 제 3일과 5일 그리고 제 7일째부터 14일 사이의 일별 방출량은 제 5군의 동일기간보다 약간 많은 것으로 나타났으나(표 1), 통계학적 의미에서 판단하면 일별 평균치가 높다고 해서 총방출량이 많다고 할 수 없을 것이다. 즉, 평균량을 비교, 평가할 때에는 표준편차를 고려하여 분포의 정도를 판단하여야 하기 때문에, 제 4군의 제 7일 이후의 방출량이 제 5군의 동일기간보다 높게 나타난 것에 대한 통계학적 의미는 없다.

이 연구를 통하여, 아크릴릭 레진에 클로르조인을 혼합하여 중합, 경화시키면 경화된 아크릴릭 레진으로부터 클로르헥시딘이 지속적으로 방출되는 서방형제제(sustained-release preparation)의 양상을 나타낸다는 사실과 혼합된 클로르헥시딘의 양이 많으면 방출량도 많다는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 이 연구에서의 아쉬움은 실험기간을 14일로 짧게 관찰하였던 것이었다. 본래 이 연구의 주된 목적이 '경화된 레진으로부터 클로르헥시딘이 과연 방출될 수 있는가?' 또 '만약 클로르헥시딘이 방출된다면 클로르헥시딘의 혼합량에 따라 방출량이 얼마나 차이가 나는가?' 그리고 '방출의 양상이 어떻게 나타날 것인가?'에 관한 것이어서, 연구에 사용된 레진시편의 크기로부터 클로르헥시딘이 얼마나 오랫동안 방출될 수 있는가에 관하여는 확인할 수 없었다. 이 의문은 계속되는 연구에서 밝혀질 수 있을 것으로 기대한다. 또한 클로르조인에는 바니쉬로 사용된 레진의 일종인 Sumatra benzoin과 에탄올(ethanol) 등이 함유되어 있어 아크릴릭 레진의 물리적 성질을 약화시킬 수 있는 가능성을 배제할 수 없어, 이에 관한 연구를 준비 중에 있다.

## V. 결 론

구강 내에서 클로르헥시딘을 지속적으로 방출시킬 수 있는 새로운 방법의 약물송달시스템(drug delivery system)을 개발하기 위한 목적으로, 임상적으로 흔히 사용되는 자가중합형 아크릴릭 레진에 클로르조인(Chlorzoin®)을 혼합하여 중합시키고 경화된 레진시편으로부터 방출된 클로르헥시딘을 ultraviolet spectrophotometer로 14일간 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 아크릴릭 레진의 중합 시에 클로르조인을 혼합하여 중합시키면 경화된 레진시편으로부터 클로르헥시딘이 방출되었다.
2. 클로르조인이 가장 많이 혼합된 제 5군의 제 1일 방출량이 32.654±5.441ng/㎖, 총방출량은 552.02±8.175ng/㎖로 가장 많았다($p<0.0001$).
3. 클로르헥시딘의 방출량은 모든 군에서 제 1일에 가장 많았고 시간의 경과에 따라 감소하였으며($p<0.0001$), 지속적으로 소량의 클로르헥시딘이 방출되는 서방형제제(sustained-release

preparation)의 양상을 보였다.

이상에서, 아크릴릭 레진에 클로르조인을 혼합하여 중합시키면 경화된 레진으로부터 클로르헥시딘이 방출될 수 있다는 사실과 함께 제 1일에 다량 방출된 후 지속적으로 소량 방출되는 서방형 제제의 양상을 나타내는 것을 알 수 있었고, 혼합된 클로르조인의 양이 많을수록(0.5㎖) 제 1일 방출량(32,654±5,441ng/㎖), 일별 방출량 및 총방출량(552,02±8,175ng/㎖)이 많았던 것으로 미루어 아크릴릭 레진의 물리적 성질을 크게 손상시키지 않는 범위 내에서 클로르헥시딘을 최대한 혼합시키면 방출량도 최대한으로 많아진다는 것을 알 수 있었다.

## 참고문헌


1. Saloum FS, Sondhi A: Preventing enamel decalcification after orthodontic treatment. J Am Dent Assoc 115:257-261, 1987.
2. Persson RE, Trulove EL, LeResche L, et al: Therapeutic effects of daily or weekly chlorhexidine rinsing on oral health of a geriatric population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 72:184-191, 1991.
3. Tenovuo J, H kkinen P, Paunio P, et al: Effects of chlorhexidine-fluoride gel treatments in mothers on the establishment of mutans streptococci in primary teeth and the development of dental caries in children. Caries Res 26:275-280, 1992.
4. Ullsfoss BN, gaard B, Arends J, et al: Effect of a combined chlorhexidine and NaF mouthrinse: an in vivo human caries model study. Scand J Dent Res 102:109-112, 1994.
5. Lewis DW: Another update for Canadian dentists regarding chlorhexidine varnish therapy for the prevention of dental caries. J Can Dent Assoc 60:717-720, 1994.
6. Rölla G, Melsen B: On the mechanism of the plaque inhibition by chlorhexidine. J Dent Res(Spec Issue) 54B:57-62, 1975.
7. Zampatti O, Roques CH, Michel G: An in vitro mouth model to test antiplaque agents:preliminary studies using a toothpaste containing chlorhexidine. Caries Res 28:35-42, 1994.
8. Schaeken MJM, van der Hoeven JS, van den Kieboom CWA: Effect of chlorhexidine varnish on streptococci in dental plaque from occlusal fissures. Caries Res 28:262-266, 1994.
9. Schaeken MJM, van der Hoeven JS, Hendriks JCM: Effects of varnishes containing chlorhexidine on the human dental plaque flora. J Dent Res 68:1786-1789, 1989.
10. Schaeken MJM, van der Hoeven JS, Brayer L, et al: Sustained release of chlorhexidine preparations for topical use. J Dent Res(Spec Issue) 59B:-905, 1980.
11. Friedman M, Golomb G: New sustained release dosage form of chlorhexidine for dental use. J Periodont Res 17:323-328, 1982.
12. Schaeken MJM, de Haan P: Effects of sustained-release chlorhexidine acetate of the human dental plaque flora. J Dent Res 68:119-123, 1989.
13. Balanyk TE, Sandham HJ, Chan D: Dental varnish for slow intraoral release of antimicrobial agents. IADR(Abs) 205:672, 1983.
14. Balanyk TE, Sandham HJ: Development of sustained-release antimicrobial dental varnishes effective against *Streptococcus mutans* in vitro. J Dent Res 64:1356-1360, 1985.
15. Zyskind D, Steinberg D, Stabholz A, et al: The effect of sustained release application of chlorhexidine on salivary levels of *Streptococcus mutans* in partial denture wearers. J Oral Rehabilitation 17:61-66, 1990.
16. Hirshfeld Z, Friedman M, Golomb G, et al: New sustained release dosage form of chlorhexidine for dental use;use for plaque control in partial denture wearers. J Oral Rehabilitation 11:477-482, 1984.
17. Friedman M, Harari D, Raz H, et al: Plaque inhibition by sustained release of chlorhexidine from removable appliance. J Dent Res 64:1319-

1321, 1985.
18. Sandham HJ, Brown J, Chan KH, et al: Clinical trial in adults of an antimicrobial varnish for reducing mutans streptococci. J Dent Res 70:1401-1408, 1991.
19. Choi YC: Effects and Modes of Action of Chemical Anti-plaque Agents. Seoul:Jee Sung Publishing Co, pp1-168, 1997.
20. Council on Dental Therapeutice of the American Dental Association: Topical antiseptics. In: Accepted Dental Therapeutics, 40th ed, Chicago:Council on Dental Therapeutics of the American Dental Association, pp 311-333, 1984.
21. Davies GE, Francis J, Martin AR, et al: 1:6-di 4′-chlorophenyl-diguanidohexane ("Hibitane"). Laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency. Br J Pharmacol 9:192-196, 1954.
22. Löe H, Schi tt CR: The effect of suppression of the oral microflora upon the development of dental plaque and gingivitis. In:Dental Plaque, WDMchugh, Eds., Edinburgh:E & S Livingstone, pp247-255, 1970.
23. Rölla G, L e H, Schi tt CR: The affinity of chlorhexidine for hydroxyapatite and salivary mucins. J Periodont Res 5:90-95, 1970.
24. Hjeljord LG, R lla G, Bonesvoll P: Chlorhexidine-protein interactions. J Periodont Res 8(Suppl 12):11-16, 1973.
25. Rölla G, Melsen, B: On the mechanism of the plaque inhibition of chlorhexidine. J Dent Res 54 (sp Iss B):57-62, 1975.
26. McDermid AS, Mckee AS, Marsh PD: A mixed-cultured chemostat system to predict the effect of antimicrobial agents on the oral flora:preliminary studies using chlorhexidine. J Dent Res 66:1315-1320, 1987.
27. Shern RJ, Monell-Torrens E, Klingman A: Effects of two recently developed antiseptics on dental plaque and caries in rats. Caries Res 19:458-465, 1985.
28. Schaeken MJM, van der Hoeven JS, van den Kieboom CWA, et al: Effects of chlorhexidine, iodine, and 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline on the bacterial composition of rat plaque in vivo. Caries Res 18:440-446, 1984.
29. Yanover L, Banting D, Grainger R, et al: Effect of a daily 0.2% chlorhexidine rinse. J Can Dent Assoc 54:595-598, 1988.
30. Emilson CG, Krasse B, Westergren G: Effect of a fluoride-containing chlorhexidine gel on bacteria in human plaque. Scand J Dent Res 84:56-62, 1976.
31. Gisselsson H, Birkhed D, Bj rn AL: Effect of professional flossing with chlorhexidine gel on approximal caries in 12- to 15-year-old school children. Caries Res 22:187-192, 1988.
32. Gjermo P, Baastad KL, R lla G: The plaque-inhibiting capacity of 11 antibacterial compounds. J Periodont Res 5:102-109, 1970.
33. Strålfors A: Disinfection of dental plaque in man. Odont Tidskr 70:182-203, 1962.