약제학회지(2001), 제 31 권 제 4 호
J. Kor. Pharm. Sci., Vol. 31, No. 4, 233-239 (2001)

독시사이클린 나노입자가 함유된 치주용 키토산 스트립의 제조 및 특성

송경숙 · 양재헌† · 김영일* · 정규호
*우석대학교 약학과, *건양대학교 제약공학과*
(2001년 9월 18일 접수)

Preparation and Characterization of Periodontal Chitosan Strip Containing Doxycycline Nanoparticle

Kyung-Suk Song, Jae-Heon Yang†, Young-Il Kim and Kyu-Ho Chung
College of Pharmacy, Woosuk University, Wanju, Junbuk 565-701, Korea
**Pharmaceutical engineering department, Konyang University, Nonsan, Chungnam 320-711, Korea*
(Received September 18, 2001)

ABSTRACT–Local drug delivery by using biocompatible polymers has been developed in the treatment of periodontitis for many years. In the field of dental therapy, doxycycline is usually a first choice because of its broad-spectrum antibiotic activity. The strip releases antibiotics for a week, and the polymer should be degradable after a week. In this study, we prepared and evaluated the chitosan strips and nanoparticle strips containing doxycycline hydrochloride, and studied their antiacterial activity, dissoultion, and degrability *in vitro*. The weight of cast strip containing a 5 mg of doxycycline hydrochloride and a 45 mg of chitosan polymer was 57.67±0.17 mg. The release rate of doxycycline hydrochloride from the strip was measured by HPLC. The drug released from chitosan strip and nanoparticle strip was shown to be 50 μg/mL in first 24 hours. In antibacterial test showed growth inhibitory activity after 24 hrs anaerobic incubation. *In vitro* degradability showed demolished weight of 93.74±0.08% chitosan strip, 82.48±1.29% chitosan nanoparticle strip, 2.47±1.99% polycarprolactione strip (control). These results showed that, with this doxycycline hydrochloride strip, it is feasible to obtain a sustained release of the drug within the periodontal pocket for seven days which may be improve for local drug delivery system for treatment of periodontal disease.

Keywords–Doxycycline-HCl, Periodontal strip, Chitosan, Nanoparticle

세균감염에 의한 치주질환의 연구가 시작된 이래 치주질환의 원인을 밝히는 과정에서 치은 열구내의 치태 중 세균이 질병의 원인이라는 것이 알려져 왔으며 최근의 연구에 의하면 치주질환의 형태가 특정한 세균과 관련되어 있음이 보고되었다.[1,2] 그 후 항생제가 치주질환의 예방과 치료에 주로 사용되었으며, 투여 방법은 전신투여, 구강양치 같은 항박테리아 약물의 국소도포, 치주낭 세척 등을 이용하였다.[3] 항생제를 경구 투여할 경우에는 구강 주위 혈관 전체로 약물농도가 유지되나 전신투여시 발생되는 위장관의 부작용, 항생제 분해로 인한 효능감소, 2차적인 내성균의 발달 등 많은 문제점이 내포되어 있다.[4] 그리고 구강양치와 치주낭 세척은 그 살균효과가 일정하지 못하고, 지속 시간이 짧아 치주질환 원인 균의 완전한 제거가 어렵다는 문제가 있기 때문에 질환의 원인으로 의심되는 세균을 선택적으로 억제할 수 있는 항생제와 방출조절시스템(controlled release system)을 이용한 국소약물송달(local drug delivery system)의 연구가 활발히 진행되었으며, 이러한 방법은 약물을 질환부위에 직접 적용할 수 있고, 질환 부위에 최소한의 양으로 필요한 시간만큼 유지할 수 있는 장점이 있다.[5,6]

지금까지 치주염의 치료에 사용되는 국소 약물송달 방법으로서 항생제의 이용은 치주낭 내에 직접 삽입하는 hollow fiber,[7] ethyl cellulose polymer,[8] acrylic strip, dialysis tube,[9] minocycline 함유 polycaprolactone film 등[10]의 strip 제제와 hydroxyethyl cellulose gel,[11] metronidazol 함유 gel[12]등의 연고제가 있으나, 연고제는 타액으로 약물이 신속히 소실되며, 투여량이 정확하지 않는 단점이 있다.[13] 합성 polymer인 polycaprolactone(PCL), polylactic acid glycolic acid copolymer(PGA)를 사용하여 제조한 제제는 생분해성 polymer지만 strip으로 제조할 경우 분해시간이 장시간 소요됨으로써 신속한 약효발현이 어려운 것으로 알려져 있다.[14]

구강에 적용하여 분해될 수 있는 polymer는 monolithic

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 063)290-1570, E-mail : jhyang@core.woosuk.ac.kr

matrix, hydrogel nanoparticle, laminated film, sponge 등을 응용한 국소 약물송달제제의 연구가 진행되고 있는 chitosan, sodium alginate 등의 천연 polymer 등이 적합한 것으로 보고되어 있다.[15,16]

특히 chitosan은 화상부위를 보호하면서 새로운 조직의 재생을 촉진시키는 목적으로서 인공피부로 사용되며 기계적 강도가 우수하고 물질의 투과조절이 용이하므로 생체흡수성 봉합사 및 인공신장용막 재료로도 이용되며 생체내 lysozyme에 의해 분해되는 특징이 있고, 용출제어, 조절방출능도 가지고 있다.[17,18]

Chitosan의 치주인대 재생 및 치조골 재생 효과는 acetyl glucosamine 잔기에 기인하는데, 구조적으로 glucosaminoglycan과 유사하며 세포내 fibroblast growth factor와 같은 성장인자와 결합하여 osteoblast 등의 조골세포에 대해 증식력을 증가시켜 주기 때문에 치주질환의 치료 및 치주인대재생의 역할도 기대할 수 있다.[19]

Doxycycline HCl(이하 DOX-HCl)는 옥시 테트라사이클린의 합성유도체로 그람양성 및 음성 세균에 광범위하게 항균효과를 나타내는 항생제이며, 치은열구내의 항 세균효과가 있으며 콜라겐 분해효소의 활성을 방해하여 질환의 확산을 억제한다.[20] 특히 다른 tetracycline 계열의 약물과는 달리 혈청반감기가 길고, 구강점막에 흡수되는 능력이 양호하며 구강영역에 많이 사용되는 항생제이다.[21]

Garrett 등[22]은 DOX-HCl 함유 생분해가 가능한 polymer를 치주염 치료에 사용했을 때 효과가 있었다고 보고하였고, Robert 등[23]은 성인 치주염환자에게 doxycycline과 scaling 및 root planing을 병행 치료했을 때, scaling 및 root planing 만을 시행했을 때보다 pocket depth를 감소시켰다고 보고하였다.

따라서 본 연구의 목적은 치주질환의 치료를 위해 사용되어 온 기존의 PGA, PCL 등과 같은 고분자가 strip으로 제조될 경우 나타나는 여러 가지의 단점을 천연 생분해성 고분자를 사용함으로서 개선하고 이를 국소에 적용시켜 서방성 제제로 개발하기 위한 것이다. 약물의 지속적인 용출효과를 위해 DOX-HCl가 함유된 nanoparticle의 chitosan strip을 제조하였으며, 이는 nanoparticle이 콜로이드 형태로서 약물을 nanoparticle의 내부에 matrix 또는 입자표면에 부착된 상태로 약물의 지속적인 용출효과를 기대할 수 있기 때문이다.[24] 제조된 약물함유 chitosan strip에 대한 물리적 성질, 함유된 약물의 양 등을 측정하고, strip으로부터 약물의 방출 및 고분자의 분해를 확인하였으며, *in vitro*에서 strip의 항균력을 측정함으로써 치과영역에서 치주질환의 치료에 대한 개선된 제제 개발을 위한 연구를 수행하였다.

실험방법

재료

Polycarprolactone(이하 PCL)은 Aldrich Chemical사 제품을 사용하였고, chitosan은 분자량 20,000, 60,000, 100,000 200,000으로 한국키토산에서 제공받았으며, 계면활성제로서 Pluronic F68은 BASF사 제품을 사용하였다. 기타시약은 특급 및 일급시약을 사용하였다.

기기

HPLC System(Absorbance detector M720, Solvent delivery pump M930, Young Lin, Korea), pH meter (420A, Orion, Korea), Zeta Master(Malvern Instrument), CO_2 Incubator(VS-9108, Vision scientific Co., Korea), Dry Oven(Vision Scientific Co., Korea) 등을 사용하였다.

균주

본 실험에 사용한 균주는 *Haemophillus actinomycetemcomitans*(ATCC 33384)를 생명공학연구소유전자 센터로 부터 분양 받아 사용하기 전 3회 계대배양 하였으며 NIH thioglycollate broth를 사용하여 CO_2 배양기에서 24시간 배양하였다.

Chitosan strip의 제조 실험

Chitosan strip은 Table I의 조성에 따라 제조하였다. 먼저 각각의 분자량을 가진 chitosan 45.0 mg을 acetic acid 0.1 mL에 녹인 후 정제수 3.0 mL을 가하여 교반하였다. 여

Table I–*Formulation of Strip Containing Drug*

Form	Polymer (mg)					Nanoparticle suspension
	Chitosan (M. W.)				PCL	
	20,000	60,000	100,000	200,000		
Rx. *C1	45.0	-	-	-	-	-
Rx. C2	-	45.0		-	-	-
Rx. C3	-	-	45.0	-	-	-
Rx. C4	-	-	-	45.0	-	-
Control	-	-	-	-	45.0	-
Rx.**N1	45.0	-	-	-	(45.0)	3.0
Rx. N2	-	45.0	-	-	(45.0)	3.0
Rx. N3	-	-	45.0	-	(45.0)	3.0
Rx. N4	-	-	-	45.0	(45.0)	3.0

( ) ; content into nanoparticles
Drug content ; 5.0 mg of DOX-HCl
*C; chitosan
**N; nanoparticle

기에 DOX-HCl 5.0 mg을 넣고 다시 교반 한 후 혼합용액 3.1 mL을 petri-dish(직경 25 mm)에 취하여 dry oven에서 24시간 건조하였다. 대조시험용 PCL strip은 PCL 45.0 mg을 에탄올 4.0 mL에 녹여 DOX-HCl 5 mg을 넣고 chitosan strip과 같은 방법으로 제조하였다.

Nanoparticle은 Fessi 등[25]의 방법에 따라 PCL 125 mg을 에탄올 20 mL에 녹여 DOX-HCl 25 mg을 넣고 녹인 용액을 정제수 50 mL에 Pluronic F68® 300 mg을 녹인 용액에 교반하면서 점적하여 15 mL로 감압·농축하여 제조하였다. Nanoparticle의 평균입자경은 제조한 nanoparticle을 정제수로 희석하여 Zeta Master를 이용하여 측정하였으며,[26] nanoparticle에 봉입된 DOX-HCl의 농도는 gel filtration법[27]으로 측정하였다.

제조된 nanoparticle 3.0 mL 취하여 acetic acid 0.1 mL을 넣고 각각의 chitosan 분자량 20,000, 60,000, 100,000, 200,000 45.0 mg을 넣어 녹인 후 chitosan strip의 제조방법과 같은 nanoparticle 함유 chitosan strip을 제조하였다.

DOX-HCl의 정량실험

DOX-HCl의 분리는 HPLC로 하였으며, 고정상으로는 μ-Bondapak C_{18}(3.9×300 mm)를 사용하였으며, 이동상은 0.01 M-oxalic acid:acetonitrile:methanol(10:5:1)로 구성되었으며 검출기의 파장은 350 nm, 유속은 1.0 mL/min이었다.

DOX-HCl의 용출실험

용출실험은 pH 6.8 인산염 완충액(이하 용출액) 50 mL를 넣고 37°C 진탕항온수조에 유지시킨 후 strip을 각각 1개씩 넣어 용출액에 완전히 잠기게 하여 100 rpm으로 진탕하였다.

실험시작 5, 10, 20, 40, 60, 120, 180 및 240분 후 용출액 0.5 mL을 취하여 HPLC로 분석하였으며, 동량의 용출액을 보충하였다. 용출을 계속하여 용출시작 24시간 후 용출액 0.5 mL을 취하여 분석한 후 잔여 용출액을 제거하고 신선한 용출액 50 mL을 가하여 용출을 계속하였다. 24시간마다 같은 방법으로 용출액을 교체하면서 7일까지 실험하였다.

Strip의 분해율 측정

In vitro 상에서 DOX-HCl가 함유된 strip의 분해정도를 실험하기 위하여 제조된 strip을 용출실험과 같은 조건으로 실험후 잔여 용출액을 제거하고 남은 strip을 dry oven에서 건조 후 중량을 구하였다. 이때 사용된 여지는 미리 정제수를 여러번 통과시켜 dry oven에서 건조 후 무게를 정확히 측정하였다. strip을 여지로 여과시켜 다시 정제수 30 mL로 3회 세척한 다음 dry oven에서 건조하였으며, 용출 전후의 strip 중량의 차를 백분율로 하여 분해율을 구하였다.[28]

항균력 측정

용출실험과 동일한 조건으로 실험후 1, 3, 5, 7일 후 용출이 진행된 nanoparticle 함유 chitosan strip(m.w. 200,000)을 취하여 일정한 모양의 disk로 만든 후 *H. actinomycetemcomitans*(ATCC 33384)가 배양된 broth를 일정량 취하여 nutrient agar에 도말 한 다음 세균이 도말 된 한천배지 위에 strip을 놓고 다시 CO_2 배양기에서 24시간 배양하여 세균성장억제 부위의 지름을 측정하였으며, 대조군으로는 약물을 포함하지 않은 nanoparticle 함유 chitosan strip(m.w. 200,000)을 이용하였다.

결 과

Chitosan strip의 제조

Chitosan의 분자량에 따라 제조된 chitosan strip과 PCL strip은 반투명의 원형으로, 표면은 매끄러우며, 두께는 300±10 μm였다. Zeta Master를 이용하여 측정한 nanoparticle의 평균입자경은 178±7 nm로 나타났으며, dispersion index는 0.1~0.2였다. Gel filtration method에 의한 nanoparticle 내 DOX-HCl의 봉입율은 42.5±2.9%였으며, nanoparticle을 함유한 chitosan strip은 반투명의 원형으로 두께는 400±15 μm였다.

DOX-HCl의 정량

DOX-HCl의 HPLC chromatogram의 양상은 Figure 1과 같이 나타났으며, retention time은 4.74분이었으며, 회귀직선식은 y=21797.83x-26533.32(r=0.9999)였다.

DOX-HCl의 용출

용출액 pH 6.8 인산염 완충액을 사용하여 *in vitro*에서

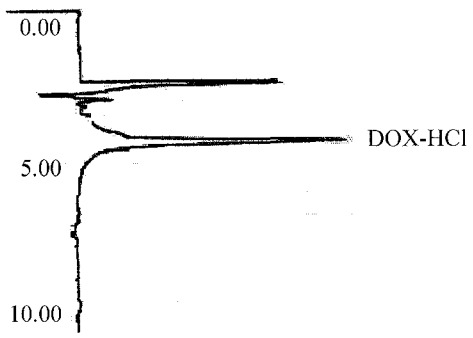

Figure 1–Representative chromatograms of doxycycline-HCl.

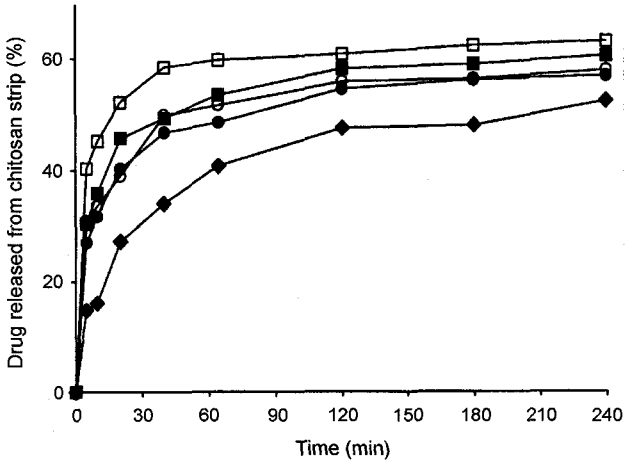

Figure 2–Dissolution rate of doxycycline-HCl from control and chitosan strips (-◆-, control; -□-, chitosan 20,000; -■-, chitosan 60,000; -●-, chitosan 100,000; -○-, chitosan 200,000).

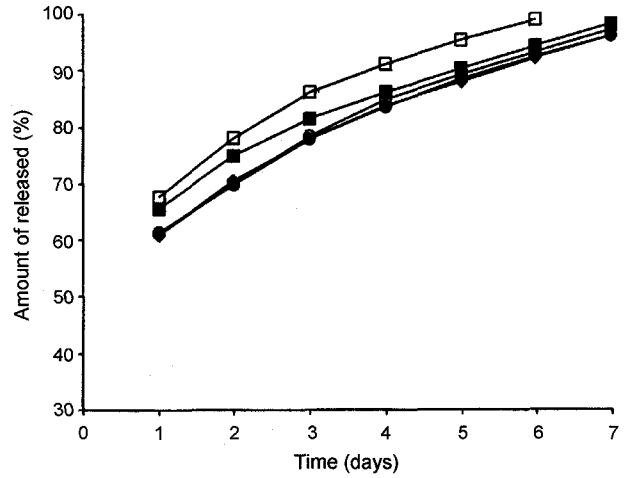

Figure 3–Mean release profiles of doxycycline-HCl from control and chitosan strips (-◆-, control; -□-, chitosan 20,000; -■-, chitosan 60,000; -●-, chitosan 100,000; -○-, chitosan 200,000).

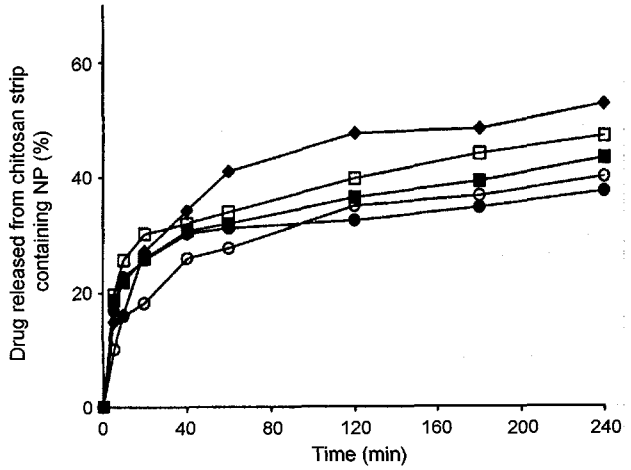

Figure 4–Dissolution rate of doxycycline-HCl from control and chitosan strip containing nanoparticles (-◆-, control; -□-, chitosan 20,000; -■-, chitosan 60,000; -●-, chitosan 100,000; -○-, chitosan 200,000).

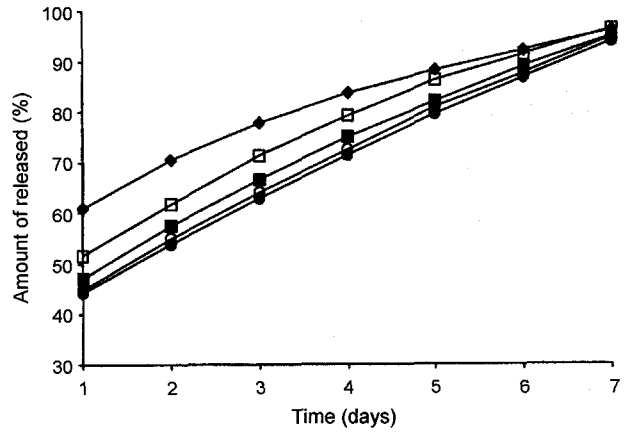

Figure 5–Mean release profiles of doxycycline-HCl from chitosan strips containing nanoparticles (-◆-, PCL; -□-, chitosan 20,000; -■-, chitosan 60,000; -●-, chitosan 100,000; -○-, chitosan 200,000).

control과 분자량에 따른 chitosan strip의 용출양상을 Figure 2에 나타냈으며, DOX-HCl은 모든 처방에서 용출시작 60분까지는 급격한 용출율을 보였으며, 그 이후에는 용출이 극히 적었다. 7일 동안의 용출에서는 용출 1일째 모든 처방에서 60% 이상의 용출율을 나타냈으며, 6일째에는 Rx. C1에서 97%의 용출율을 보여 7일째에서는 약물이 용출되지 않았고, 7일째 Rx. C2, C3 및 C4에서 95% 이상의 용출율을 나타냈다(Figure 3). 7일 동안의 용출결과 DOX-HCl의 농도는 control 3.97 μg/mL, Rx. C1은 0, Rx. C2는 3.79 μg/mL, Rx. C3는 3.87 μg/mL, Rx. C4에서는 3.84 μg/mL였다.

Control과 nanoparticle 함유 chitosan strip으로 부터 DOX-HCl의 용출율을 Figure 4에 나타냈다. Control에 비해 모든 처방에서 용출이 지연되었으며, 용출시작 60분까지의 용출이 control 40.92%인 것에 비해 Rx. C4에서는 27.82%를 나타냈으며, 7일간의 용출율에서는 용출시작 1일째 control에서는 60.88%로 가장 높았으며 Rx. N3에서 44.47%로 가장 낮은 용출율을 보였다. 7일째에는 모든 처방에서 90% 이상의 용출율을 보였고, Rx. N3에서 93.75%의 용출율을 나타냈으며, Rx. N3, N4, N2, N1, Control 순으로 용출이 지연되었다(Figure 5). 7일동안의 용출결과 DOX-HCl의 잔존 농도는 control 3.97 μg/mL, Rx. N1은 4.98 μg/mL, Rx. N2는 6.07 μg/mL, Rx. N3는 7.04 μg/mL, Rx. N4에서는 6.84 μg/mL였다.

Table. II–*In vitro Degradation Rates (%) in Chitosan Strips*

Control	Rx.C1	Rx.C2	Rx.C3	Rx.C4
2.47±1.99	95.3±80.42*	94.89±0.20*	94.84±0.13*	93.74±0.08*

The data represent the mean±S.D.
*different significantly from control ($p<0.001$)

Table III–*In vitro Degradation Rates (%) of Chitosan Strips Containing Nanoparticles*

Control	Rx. N1	Rx. N2	Rx. N3	Rx. N4
2.47±1.99	82.48±1.13*	81.41±0.12*	78.16±0.09*	65.87±1.05*

The data represent the mean±S.D.
*different significantly from control ($p<0.001$)

Table IV–*Diameter of Inhibition (mm) Produced by Chitosan Strips Containing Nanoparticles*

Time (days)	1	3	5	7
Rx. N4*	30.0±0.5	27.5±1.8	25.4±1.1	22.5±0.8
Chitosan strip**	-	-	-	-

The data represent the mean±S.D.
Haemophillus actinomycetemcomitans (ATCC 33384)
N4 *chitosan (m.w. 200,000) strip containing nanoparticles
**without DOX-HCl

Strip의 분해율

Control, chitosan strip 및 nanoparticle 함유 chitosan strip을 용출과 동일한 조건으로 하여 7일동안 약물의 방출이 끝난 strip을 꺼내 oven에서 건조 후 중량을 표시하여 분해율(%)로 나타냈다.

Table II와 III에 나타낸 바와 같이 control에 비해 chitosan strip의 분해는 90% 이상의 우수한 분해를 나타냈으며 control은 2.47±1.99%의 분해율을 나타냈다. Chitosan strip의 모든 처방에서 control에 비해 매우 유의성 있게 나타났다. 그러나 chitosan의 분자량의 차이에 따른 분해성의 결과는 현저한 차이를 발견할 수 없었다.

Nanoparticle 함유 chitosan strip의 분해율은 Rx. N1에서 82.48±1.13%의 분해를 나타냈으며, 분해율은 Rx. N1, N2, N3, N4 순으로 나타났고, control에 유의성 있는 차이를 보였다.

항균력

날짜별로 용출실험이 된 DOX-HCl nanoparticle을 함유한 chitosan strip의 잔여 항균효과를 연구한 결과 *H. actinomycetemcomitans*(ATCC 33384)의 균주에 대한 세균성장을 억제하는 정도는 7일까지도 강한 항균효과를 보이고 있었다 (Table IV).

고 찰

시판 strip제제에 이용된 PCL이나 PGA의 *in vivo* 적용시 분해가 느린 단점을 극복하기 위하여 천연 polymer를 사용하여 실험한 결과 우수한 분해능을 보였으나 용출이 너무 빨랐고 지속적이지 못한 단점이 있었으므로 이를 보완하기 위하여 chitosan strip내부에 분해가 느린 약물의 nanoparticle을 포함시켜 빠른 분해와 약물의 지속성을 추구하였다.

Percipitation method에 의한 nanoparticle의 제조시 장점은 고른 입자 분포를 들 수 있는데 dispersion index는 모두 0.1과 0.2를 나타내 제조된 particle size가 평균 diameter 근처에 집중되어 있음을 알 수 있었으며, 이러한 결과는 Benita 등[29]의 연구와 유사하였다.

PCL strip과 chitosan strip의 용출실험 에서는 chitosan strip(m.w. 20,000)에서 가장 빠른 용출율을 나타내었으며, 모든 처방군에서 짧은 시간에 빠른 용출을 보였고, PCL strip의 용출은 Gooson 등[30]의 연구에서 polycaprolactone polymer를 이용한 약물의 초기농도가 지나치게 빠르다는 실험결과와 유사했다. Chitosan의 분자량에 따른 다소의 용출차이를 나타냈는데 이유는 chitosan polymer의 분자량에 따른 결과로 보여지며, 분자량이 증가함으로써 용출양상도 지연된다고 사료되었다.

PCL strip과 nanoparticle 함유 chitosan strip의 용출실험에서는 PCL strip에 비해 용출이 지연되는 양상을 나타냈고, chitosan strip 처방군에 비해 초기농도가 15-20%정도 지연된 양상을 보였으며, PCL strip에 비해서는 10%가 지연되었다.

Strip의 분해를 알아보기 위한 실험에서는 chitosan strip의 경우 모든 분자량에서 약 95%의 높은 분해정도를 나타내 chitosan의 분자량의 차이에 따른 분해성의 현저한 차이는 없었으나, nanoparticle 함유 chitosan strip의 경우는 chitosan의 분자량에 따른 분해력의 차이가 관찰되었다. 즉, 분자량 20,000인 chitosan strip의 경우 7일 후 분해정도가 약 82%를 나타냈으나 분자량 200,000인 경우 약 66% 분해정도를 보임으로 분해성이 낮아졌다.

PCL strip에서는 2.47±1.99%를 나타내 7일 동안 strip이 거의 분해가 되지 않은 것으로 나타났는데, 이것은 PCL이 생분해성이 약하여 치료기간이 경과한 다음 제거해 주어야 한다는 단점이 본 실험에서도 동일한 결과를 나타냈다.

DOX-HCl 함유 PCL nanoparticle chitosan strip은 최소 7일간 지속적인 약물방출을 보였으며, 7일이 지난 후에도 비교적 고농도의 약물이 존재하므로 치주질환치료 및 구강질환치료에 효과적으로 이용될 수 있음을 나타냈으며, 기존의 strip제제가 약물 방출 후 제거해야 다는 단점을 해결하여 한

번 삽입 후 제거하지 않고 치료에 필요한 기간만큼 지속적인 약물이 방출되고 chitosan polymer가 분해가 이루어짐으로 단기간에 높은 치료효과를 거둘 수 있을 것으로 기대하였다. 또한 chitosan이 치주인대재생 및 치조골 재생에 기인하는점을 고려한다면 생분해성방출조절의 역할과 함께 생분해성충진재료로서의 역할을 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

DOX-HCl를 함유한 PCL strip (control), chitosan strip, nanoparticle 함유 chitosan strip을 제조하여 strip의 용출, 분해 및 항균력을 실험한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

Nanoparticle의 평균입자경은 178±7 nm로 나타났으며, dispersion index는 0.1~0.2였고 nanoparticle내 DOX-HCl의 봉입율은 42.5±2.9%이었으며, nanoparticle 함유 chitosan strip의 두께는 400±10 μm였다.

일주일간의 용출양상에서는 nanoparticle 함유 chitosan strip과 PCL strip(control) 모두 지속적인 경향을 나타냈으나, 일주일 후 남아있는 약물의 농도는 nanoparticle 함유 chitosan strip이 비교적 고농도로 남아 있었다. 7일 동안의 strip의 분해실험에서 control은 2.47±1.99%의 분해율을 나타내 거의 분해가 되지 않은 반면, chitosan strip은 90% 이상의 높은 분해율을 나타냈고, nanoparticle 함유 chitosan strip의 경우 75%의 분해를 나타내 control에 비해 유의성 있는 차이를 보였다. Nanoparticle 함유 chitosan strip 제제의 Rx. N4의 항균실험에서는 실험에 사용된 치주병원인균 *Haemophillus actinomycetemcomitans*(ATCC 33384)에 대해 강한 항균효과를 나타냈으며, 7일 후까지 항균효과를 유지하였다.

이상의 실험을 통하여 DOX-HCl을 함유한 PCL nanoparticle을 제조하고 이를 함유하는 chitosan strip을 제조하였을 경우 일주일 이상 약물을 지속적으로 방출시키며 분해가 빨라 기존 제제의 단점을 개선할 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 말씀

이 논문은 우석대학교의 학술연구비에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

1) M. A. Listqarten, J. Lind, L. Hellden, Effect of tetracycline and or scaling on human periodontal disease-clinical, Microbiolo gical and histological observation, *J. clin. periodontol.*, **5**, 246-271 (1978).
2) M. Minabe, K. Takeychi, E. Tomomastsu, T. Hori and T. Umemoto, Clinical effects of local application of collaqentiln-immobilized tetracycline. *J. Clin. periodontolol.*, **16**, 291-298 (1989)
3) C. B. Wallcer, J. M. Gordon, H. A. Cornwall, Gingival cericular fluid levels of clindamycin with its minimal inhibitory concentration for periodontal bacteria Antimicrob, *Aagents chemether.*, **19**, 867-871 (1981).
4) H. S. Shin, K. Y. Han, J. P. chung, Evaluation of efficacy and safety of minocycline strip on chronic marginal periodontitis, *J. Kor. Academy of periodontology*, **24**, 25-34 (1994).
5) J. M. Grodson, S. offenbacher, D. H. Farr, P. E. Hogan, Periodontal disease treatment by local drug delivery. *J. periodontol.*, **56**, 256-272 (1985).
6) J. Lindhe. L. Heiji, J. M. Goodson, S. S. Socransky, Local tetracycline delivery using hollow fiber devices in periodontal therapy, *J. Clin. periodontol.*, **6**, 141-149 (1979).
7) J. M. Goodson, D. Hoiborow, R. L. Dunn, P. Hozen, S. Duntam, Monolithic tetracycline-containing fibers for contralled delivery to periodontal pocket, *J. periodontol.*, **54**, 575-579 (1993).
8) G. Golomb, M. Friedman, A. Soslcolne, A. Stabholz and M. N. Sela, Substained release device containing metronidazole for periondoltal use, *J. Dent Res.*, **63**, 1149-1159 (1984).
9) M. Addy, L. Rawle, R. Handley, H. N. Newman and J. F. Coventry, Development and *in vitro* evaluation of acrylic strip and dialysis tubing for local drug delivery, *J. periodontol.*, **53**, 639-699 (1982).
10) D. K. Kim, S. Y. Kim, S. Y. Jeong, C. P. Chung, S. H. Son, Development of minocycline containing polycaprolactore film as a local drug delivery, *J. Kor. K.*, **28**, 117-127 (1990).
11) K. Kurimoto, O. Isoshima, Y. Naceya, T. Anada, Y. Kobayashi et., Periodontal theraphy by local delivery of minocycline, clinical study on optimum concentration of LS-007, *J. Jpn. Assoc., periodontol.*, **29**, 930-936 (1987).
12) T. Narling, P. Lading, S. Engstrom, K. Larsson, N. Krog and S. S. Nissen, Formulation of a drug delivery system based on a mixture of monoglycerides and triglycerides for use in the treatment of periodontal disease, *J. Clin periodontol.*, **63**, 2-6 (1992).
13) G. J. Lee, D. K. Lee, K. H. Shin, C. B. Park, Formulation and pharmaceutical properties of mucoadhesive film containing dipotassium glycyrrhezate, *J. Kor, pharm. sci.*, **29**, 127-136 (1999).
14) E. Allemann, J. C. Leroux, Garny and E. Doelker, *In vitro* extended-release properties of drug-loaded-poly(DL-lactic acid) nanoparticle produced by a salting-out procedure, *Pharm. Res.*, **10**, 1732-1739 (1993b).
15) P. A. Sanoford, J. Bair, Industrial utilization of polysaccharides in the polysaccharides, Volume I, Aspinell (Ed.), *Academic press,* pp. 412-481 (1988).
16) Y. J. Park, H. R. Yeom and S. C. Lee, Drug Release Kinetics,

biodegradability, Antimicrobial Activity and Cytotoxicity of 2% Minocycline Loaded polysaccharide microcapsules, *J. Kor. Clin pharm.* Ther., **73**, 2-9 (1995).
17) S. Tokura, N, Nishi, New utility of natural polysaccharide, *Chemistry and Biology*, **15**, 766-771 (1977).
18) C. Sawayanagi, N. Nambu, T. Nagai, Enhancement of dissolution properties of prednisolone from ground mixture with chitin or chitosan, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2507-2509 (1983).
19) S. J. Rhee, Y. J. Park, S. J. Lee, C.P. Chung, Fabrication and characterization of flurbiprofen loaded chitosan beads for periodontal prqeneration, *J. Kor. pharm. Sci.*, **27**, 71-77 (1997).
20) R. J. Genco, Antibiotics in the treatment of periodontal disease, *J. periodontol.*, **21**, 107-112 (1994).
21) D. Pascale, J. Gordon, I. Lamster, P. Mann, M. Seiqer and W. Arndt, Concentration of doxycycline in human gingival fluid, *J. Clin periodontol.*, **13**, 841-844 (1986).
22) S. Garrett, L. Johnson, C. H. Drisko, D. F. Adams, C. Bandt, B. Beiswanger et., Two multi-center studies evaluation locally delivered doxycycline Hyclate, placebo control, oral hygiene, and scaling and root planing in the treatment of periodontitis, *J. Periodontol.*, **70**, 490-503 (1999).
23) S. ciancio, Robert Ashley, Safety and efficacy of sub-antimicrobial-dose doxycycline theraphy in patients with adult periodontitis, *Adve. Dent. Res.*, **12**, 27-31 (1998).
24) E. Allemann, R. gurny and E. Doelker, Drug loaded nano-particles preparation methods and drug targeting issues, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **39**, 173-191 (1993).
25) H. Fessi, J. P. Devissaguet, F. Puisieux and C. Thies, Procede depreparation de systemes colloidaux dispersibles d'une substance, sous forme noparticles, *French Patent*, **2**, **608**, 988 (1986).
26) L. Marchal-Heussler, H. Fessi, J. P. devissaguet, M. Hoffman and P. Maincent, Colloidal drug delivery systems for the eye. A comparison of the efficacy of three different polymer (polyisobutylcyanoacrylate), polylactic-co-glycolic acid, poly-epsiloncaprolacton, *S. T. P. pharma. Sci.*, **2**, 98-104 (1992).
27) P. Beck, D. Scherer and J. Kreuter, Separation of drug-loaded nanoparticles from free drug by gel filteration, *J. Microencapsulation*, **7**, 491-496 (1990).
28) L. tryggve, B. Georg and E. Olav, Effect of topical metronidazole and tetracycline and 4-epidoxycycline in tissue depletion study of doxycycline in turkeys, *J. of Chromatography B*, **708**, 145-152 (1998).
29) S. Benita, M. Y. Levy, Submicron emulations as colloidal drug carries for intravenous administration; comprehensive physicochemical characterization, *J. Pharm. Sci.*, **82**, 1069-1079 (1993).
30) J. M. Goodson, A. Haffajee and S. S. Socransky, Character of monolithic tetracycline containing fibers for periodontal theraphy, *Abs.*, **860**, 274-282 (1982).