

Dithiocarbamate Chitosan을 Matrix로 이용한 고분자 약물의 개발: Dithiocarbamate Chitosan-Ca(II)-Tetracycline Complex의 생성 및 항균성

김윤택 · 김영미* · 한석규 · 정연진 · 유종호*
부산대학교 약학대학, *동화약품 중앙연구소

(Received November 18, 1994)

Development of Polymeric Drugs Utilizing Dithiocarbamate Chitosan: Formation and Antimicrobial Activities of Dithiocarbamate Chitosan-Ca(II)-Tetracycline Complex

Youn Taeg Kim, Young Mi Kim*, Suk Kyu Han, Yun Jin Jung and Jong Ho Yu*

College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea
*Central Research Institute of Dong Hwa Pharm. Co., Anyang, 430-010, Korea

Abstract—Coupling of tetracycline(Tc) to dithiocarbamate chitosan(DTCC) via chelate bond was investigated varying reaction time, concentration, temperature, pH, and Ca(II)/Tc ratio. The amount of Tc bound to matrix increased to give a maximum and decreased as the reaction proceeded. The degree and rate of dissociation of Tc complex were affected by the reaction temperature, and pH. By running the reaction at low temperature and pH, the degree of dissociation was greatly diminished. Properties of drug-release from DTCC-Ca(II)-Tc complex were studied by batch- and flow-method and release of Tc and Ca(II) by flow method followed nearly zero-order. DTCC-Ca(II)-Tc showed very prolonged antimicrobial activity compared to that of free Tc.

Keywords □ Dithiocarbamate chitosan-Ca(II)-Tetracycline complex, Antimicrobial activity

고분자약물은 기존의 저분자약물에 비해 흡수, 분배, 대사 및 배설에 관한 성질이 달라지므로, 약물작용의 지속성, 효능증대 및 부작용의 감소 등을 목적으로 한 고분자약물의 개발에 관한 연구가 크게 늘어나고 있는 추세이다.¹⁻³⁾ 고분자지지체와 약물의 결합은 현재까지 주로 공유결합을 통한 화학반응에 의해 행해졌으나, 반응과정이 까다롭다는 단점이 있다. 일반적으로, chelate 결합은 반응이 용이하며,⁴⁾ 금속과 배위자의 종류에 따라서 안정도상수가 크게 달라지는 특성을 가지고 있다.⁵⁻⁷⁾ 본 연구에서는, 배위자를 가진 고분자지지체와 약물간에 금속이온과의 chelate 결합을 통한 ternary complex의 생성반응 및 그 특성을 연구하고자, chitosan을 알칼리성에서 CS₂로 처리하여 얻어지는 dithiocarbamate chitosan(DTCC)

을 고분자지지체로 하여 tetracycline(Tc) 및 Ca(II)과의 DTCC-Ca(II)-Tc ternary complex의 생성에 관하여, 결합방식, 반응시간, 농도, 온도, pH 및 Ca(II)/Tc의 비율을 변화시켰을 때 이들의 약물의 결합에 미치는 영향을 조사하였고, 결합된 약물의 방출특성 및 항균력의 지속성을 조사하였다.

실험방법

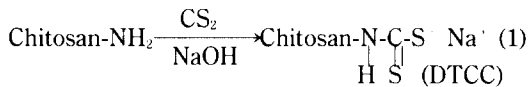
시약 및 기기—실험에 사용된 chitosan은 동경화성공업주식회사 제품을, tetracycline HCl은 Sigma 제품을, Ca(II)은 염산염의 특급시약을, 기타용매는 일급시약을 사용하였다. 미생물 실험에 사용된 배지는 DIFCO 제품을 사용하였고, 균주는 *Escherichia coli* TG-1, *Bacillus subtilis* NA-1을 사용하였다.

자외선 흡광광도계는 UVICON 930을 사용하였고,

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Inductively Coupled Plasma Quantorecoder는 Shimadzu ICPQ-1000을, 적외선 흡광도계는 Bomem MB-100 FT-IR을, 원소분석기는 CARLO ERBA STRUM DP200을, pH측정기는 CORNING 150을 사용하였다.

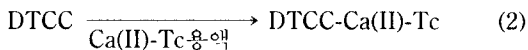
Dithiocarbamate Chitosam(DTCC)의 합성—Chitosan 7 g, 1N-NaOH 100 ml, 이황화탄소 5 ml를 반응조에 넣고, 15°C에서 5시간동안 교반하였다. 생성된 DTCC를 여과하여 분리하고 냉증류수, 냉에탄올, 냉아세톤으로 세척하고 실온에서 수일간 건조시킨 후, 분쇄하여 18~35 mesh사이의 시료만을 사용하였다. 그 과정은 반응식(1)에 나타내었다. Dithiocarbamate Chitosan(DTCC)은 원소분석 결과 황의 함량이 7.28%였고, IR spectrum에서 dithiocarbamate group(1480 cm⁻¹)이 확인되었다.



Dithiocarbamate Chitosan-Ca(II)-Tetracycline의 합성

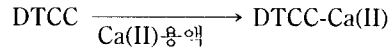
한단계 방식

20°C에서 2.3 mM Tc-Ca(II) (1 : 1)용액 100 ml를 일정 pH로 조절한 후, DTCC 1g을 가하고 교반시키면서 일정한 시간마다 상등액 500 μl를 취해 시간에 따른 Tc의 결합량 및 반응액의 pH를 조사하였다. 반응용액의 초기 pH, 온도, 농도 및 Ca(II)/Tc의 비를 변화시키면서 동일한 조작을 행하였다. Tc의 결합량이 최대일 때 여과하여 냉증류수, 냉아세톤으로 세척하고 여과한 후, 저온에서 건조시켰다. 그 과정은 반응식 (2)에 나타내었다.



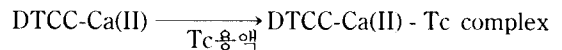
두단계 방식

Dithiocarbamate Chitosan-Ca(II)[DTCC-Ca(II)]의 제조—10°C에서 염화칼슘용액 100 ml를 일정 pH로 조절한 후, DTCC 1g을 가하고 교반시키면서 일정한 시간마다 상등액 500 μl를 취해 시간에 따른 Ca(II)의 결합량을 조사하였다. 반응용액의 초기 pH 및 농도를 변화시키면서 동일한 조작을 행하였다. 30분에서 여과하여 냉증류수, 냉아세톤으로 세척하고 저온에서 건조시켰다.



Dithiocarbamate Chitosan-Ca(II)-Tetracycline

[DTCC-Ca(II)-Tc]의 제조—10°C에서 일정 pH로 조절한 Tc용액 100 ml에 DTCC-Ca(II) complex 1g을 넣고 교반시키면서 일정시간마다 상등액 500 μl를 취해 시간에 따른 Tc의 결합량을 조사하였다. 반응용액의 초기 pH를 변화시키면서 동일한 조작을 행하였다. Tc의 결합량이 최대일 때 여과하여 냉증류수, 냉아세톤으로 세척하고 저온에서 건조시켰다.



DTCC-Ca(II)-Tc의 IR spectrum에서 dithiocarbamate group이, 1480 cm⁻¹에서 α, β-unsaturated carbonyl stretching band가 1618 cm⁻¹에서, aromatic C=C band가 1540과 1450 cm⁻¹에서 aromatic C-H bending band가 850과 690 cm⁻¹에서 각각 확인되었다. 결합된 Tc와 Ca이온의 양은 반응액 중에 남아있는 Tc와 Ca이온의 양을 원래 양에서 뺀값으로 각각 추정하였다. Tc의 양은 355 nm에서 흡광도를 측정하고, Ca이온의 양은 ICPQ를 사용하여 정량하였다.

Tc 및 Ca(II)의 방출

Batch방식—물은 염산과 수산화나트륨용액으로써 pH를 3과 7로 조절한 용액 500 ml에 시료 각 1g을 가하고 10°C에서 교반하였다. 시간에 따라 상등액 500 μl를 취하여 방출된 Tc와 Ca(II)의 양을 정량하였다. 30°C에서도 동일한 조작을 행했다.

Flow방식—내경 6 mm, 높이 150 mm인 column에 DTCC-Ca(II)-Tc 1g을 충전시킨 후, 10°C에서 pH 3 또는 pH 7액을 정량펌프를 사용하여(유속 : 1 ml/분) 용출되어 나오는 Ca(II) 및 Tc의 양을 10분 간격으로 정량하였다. 30°C에서도 동일한 조작을 행했다.

항균력 실험

30 ml의 접종물을 배양접시에 넣고, 고화되기 전에 stainless steel cylinder(내경: 9 mm, 외경: 11 mm)를 넣고 고화시킨 후, cylinder와 내용물을 모두 제거하여 두개의 ditch를 만들었다. 각 ditch에 Tc로 2mg에 해당하는 시료를 넣고, 수적의 agar용액을 떨어뜨려 시료를 고정시켰다. 이것을 37°C에서 24시간 배양시킨 후 생성된 inhibition zone의 길이를 측정

하였다. 각 시료의 항균력에 대한 지속성을 조사하기 위하여, 각 ditch내의 내용물을 같은 방법으로 새로 만든 배양접시의 ditch에 옮긴 후, 37°C에서 24시간 배양시키는 실험을 inhibition zone이 생기지 않을 때까지 계속하여 반복하였다. 각 시료에 대한 비교 물로써 Tc 2 mg을 사용하여 위와 같은 조작을 행하였다.

결과 및 고찰

약물의 결합

Tetracycline은 전자를 줄 수 있는 hydroxyl기와 3급 amino기를 가지고 있으며, DTCC는 분자내에 dithiocarbamate, amino 및 hydroxyl기를 가지고 있어서 이들이 금속이온에 대한 효과적인 배위자로 작용할 수 있다. 서로 다른 종류의 배위자 존재하에서 형성되는 ternary complex의 특성은 두가지 요인의 지배를 받을 것으로 예상되는데 그 하나는 각각의 배위자에 대한 금속이온의 친화력이며, 또 다른 요인은 ternary complex의 용해도이다. Ternary complex의 용해도가 낮으면 그러한 complex의 형성이 촉진될 것이다. 본 실험조건에서 DTCC나 Tc의 배위자 뿐만 아니라 중성 물분자 또는 chloride와 같은 음이온도 배위자로 작용할 수 있으나, Ca(II)이 중성 물분자 또는 음이온 보다도 DTCC나 Tc의 배위자와 친화력이 크면 이들과의 결합이 형성될 것이다. DTCC나 Tc의 배위자에 대한 Ca(II)의 친화력이 비슷하면 DTCC-Ca(II)-Tc형의 혼합 complex가 DTCC-Ca(II)-DTCC 또는 Tc-Ca(II)-Tc형의 complex보다 확률적으로 약 2배 정도 우세하게 일어날 것이다. 만약 Ca(II)이 Tc의 배위자와 친화력이 더 커서 안정한 1 : 2 complex(Tc-금속-Tc)를 형성하면 Tc와 DTCC간의 결합은 잘 일어나지 않을 것이며, 그 정도는 Ca(II)과 Tc용액을 먼저 작용시키는 한단계 방식에서 두드러지게 나타날 것이다. 이 경우 Tc의 결합은 Ca(II)이 DTCC에 결합된 상태에서 Tc와 작용하게 되는 두 단계방식을 적용하는 것이 유리할 것이다. 만약 Ca(II)이 DTCC의 배위자와 친화력이 커서 안정한 inter- 혹은 intramolecular complex(DTCC-Ca(II)-DTCC)를 형성하는 경우에도 Tc와 DTCC간의 결합은 잘 일어나지 않을 것이며 그 정도는 Ca(II)과 DTCC를 먼저 작용시키는 두 단계방식에서 두드러

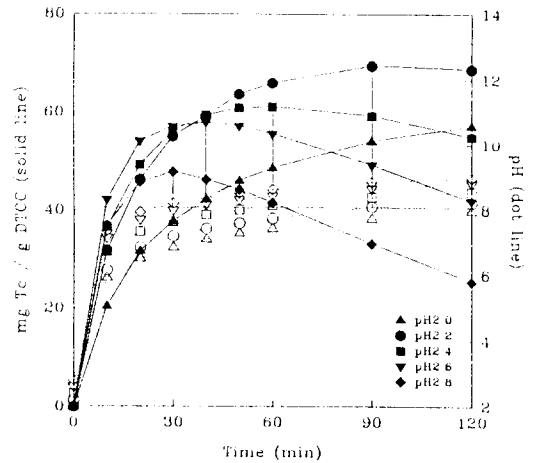


Fig. 1—Binding of Ca(II)-Tc on DTCC and pH of the solution as a function of time in one-bath process at different initial pH at 10°C. DTCC, 1 gm, was treated with 100 ml of 2.3 mM Ca(II)-Tc(1 : 1) complex solution.

지게 나타날 것이다. 이 경우 Tc의 결합은 DTCC를 과량의 Ca(II)-Tc용액과 작용시키는 한단계방식을 적용하는 것이 유리할 것이다. 본 실험에서는 불용성 고분자지체체를 사용했으므로 특히 반응초기에는 DTCC-Ca(II)-Tc의 생성반응이 잘 일어날 것이다. Tc와 DTCC간의 결합은 주로 배위결합에 기인할 것으로 생각되나 결합에너지가 낮은 이온결합도 관계할 것으로 생각하며, 반응시간이 경과하면서 약한 결합은 DTCC-Ca(II)-Tc로부터 Tc 또는 Ca(II)과 Tc가 해리되는 현상을 나타낼 것으로 생각된다.

Tc의 결합은 한단계방식과 두단계방식으로 행하여 그 결과를 비교 검토하였다. 한단계 방식에서는 DTCC를 과량의 Ca(II)-Tc complex용액에 가하여 반응시켰다. 두단계 방식에서는 DTCC를 먼저 Ca(II)용액에 가하여 DTCC-Ca(II) complex를 형성시켜 이것을 과량의 Tc용액과 반응시켰다.

한단계방식—DTCC 1g을 2.3 mM Ca(II)-Tc용액 100 ml와 10°C와 30°C에서 초기 pH를 변화시키면서 반응시켰을 때, 시간에 따른 Tc의 결합정도를 각각 Fig. 1과 2에 나타내었다. Tc의 결합량은 온도 및 반응용액의 초기 pH에 따라 차이를 나타내었으며, 10°C, 초기 pH가 2.2였을 때의 결합량이 가장 크게 나타났다. pH나 온도가 높아지면 최대결합량에 도달하는

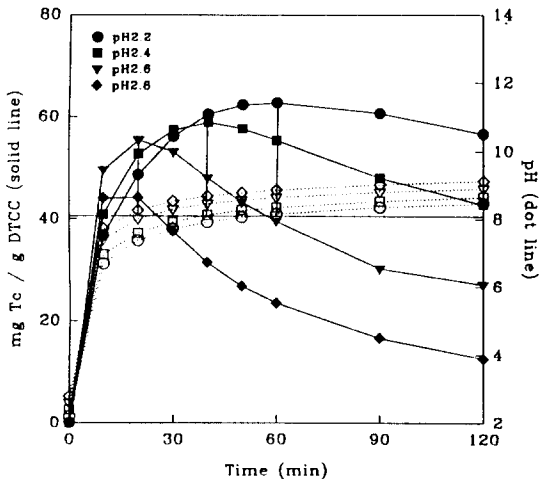


Fig. 2—Binding of Ca(II)-Tc on DTCC and pH of the solution as a function of time in one-bath process at different initial pH at 30°C. DTCC, 1 gm, was treated with 100 ml/ of 2.3 mM Ca(II)-Tc (1 : 1) complex solution.

시간이 짧아졌으며, 반응시간이 경과함에 따라 Tc의 결합량은 증가하였다가 감소하였다.

반응온도가 높아지면, 초기에 빠른 속도로 불용성 지지체에 결합했던 Tc분자들이 시간이 경과함에 따라 평형에 도달하면서 약한 결합이 해리되어 결합량이 감소되는 현상을 나타내는 것으로 생각된다.

DTCC와 Tc간에 Ca(II)을 통한 배위결합 이외에 이온결합 또는 van der Waals결합 등에 의한 Tc의 결합여부를 조사하기 위하여 Ca(II)을 가하지 않은 상태에서 DTCC와 Tc와의 결합에 관하여 조사하였다. 초기용액의 pH가 2.2였을 때 DTCC 1g당 24 mg의 Tc가 결합하였고 초기용액의 pH를 4.0으로 높였을 때는 Tc의 결합이 일어나지 않았다. 이것은 pH 2.2에서는 protonated Tc와 DTCC의 dithiocarbamate 음이온기와의 이온성 결합에 기인하는 것으로 생각된다.

반응시간에 따라 용액의 pH를 측정된 결과, 초기 10분 이내에 급히 증가한 후 서서히 증가하며, Fig. 1에서 나타난 것처럼 결합량이 최고에 이른 시점에서 반응용액의 pH는 모두 일정한 값(8.1)을 나타내었다. 이후 반응시간의 경과에 따라 더 이상 pH가 증가하면 결합된 Tc가 다시 해리되는 현상을 나타내었고, 이때 산을 첨가하면 Tc의 결합량이 다시 증가하였으나 최고결합량에는 미치지 못하였다. 이러한 사실은 반응

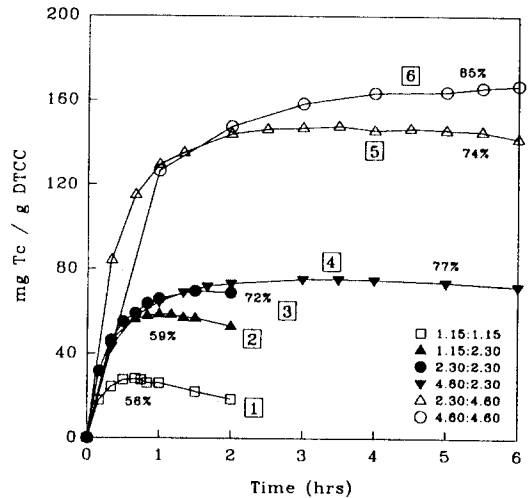


Fig. 3—Effect of concentration on binding on DTCC as a function of time in one-bath process when initial pH of the solution is 2.2 at 10°C. DTCC, 1 gm, was treated with 100 ml/ of Ca(II)-Tc complex solution.

용액의 pH가 8.1 이상이 되면 Ca(II)에 대한 hydroxy이온의 친화력이 Tc보다 크기 때문으로 생각된다. 초기용액의 pH가 높아질수록 최대결합량을 나타내는 시간이 빨라지며 결합된 Tc가 해리되는 정도나 속도가 크게 나타났다. 이러한 현상은 초기용액의 pH가 높아지면 Tc의 결합속도가 빨라지지만 빠른 시간내에 용액의 pH가 8.1을 초과하게 되므로 결합된 Tc가 해리되면서 오히려 Tc의 결합량이 줄어드는 것으로 생각된다. 초기용액의 pH가 너무 낮으면 Ca(II)과 배위자 간의 결합이 잘 일어날 수 없을 것이다.

초기농도를 변화시켰을 때, 시간에 따른 Tc의 결합정도를 Fig. 3에 나타내었다. 농도를 1.15, 2.30, 4.60 mM로 증가시키면 최대결합량에 도달하는 시간이 길어졌고, 결합량 뿐만 아니라 결합%도 50, 72, 85%로 증가하였으며, (곡선 1, 3, 6 비교) 낮은 농도에서 결합된 Tc시간이 경과함에 따라 다소 해리되는 경향을 나타내었으나, 높은 농도에서 결합된 Tc는 안정하였다. 이것은 초기에 빠른 속도로 불용성 지지체에 결합했던 Tc분자들이 용액중의 Tc농도가 낮으면 평형에 도달하면서 약한 결합은 해리되는 것으로 볼 수 있다.

Tc의 농도를 일정하게 하고 Ca(II)/Tc 농도비를 변화시켰을 때, Ca(II)의 양이 많으면 최대결합량에 도달하는 시간이 길어졌고, Tc의 결합량도 증가하였

Table I—Calcium ion uptake of DTCC after 10 min at different initial pH of the solution at 20°C. (DTCC, 1 gm, was treated with 100 ml of 9.2 mM calcium chloride solution.)

initial pH	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0
mmole bound	0.503	0.624	0.658	0.669	0.654
% bound	54.7	67.8	71.5	72.8	71.1

Table II—Calcium ion uptake capacity of DTCC when initial pH of the solution was 3.5 after 30 min at 10°C. (DTCC, 1 gm, was treated with 100 ml of calcium chloride solution.)

mM	1.15	2.30	4.60	9.20
mmole bound	0.115	0.229	0.435	0.747
% bound	99.7	99.7	94.6	81.2

으며, 결합된 Tc가 해리되는 정도나 속도도 감소하였다(곡선 2, 3, 4 또는 5, 6간의 비교) Ca(II)과 Tc의 1:2 complex를 형성하려하기 때문에 초기에 빠른 속도로 불용성 지지체에 결합했던 Tc가 해리되어 안정한 1:2 complex를 이루면서 결합량이 감소되는 경향을 나타낼 것이다. Ca(II)이 과잉이면 확률적으로 1:2보다는 1:1 complex를 이룰 것이므로 해리되는 정도가 억제될 것으로 생각된다. Ca(II)/Tc의 비가 0.5인 곡선 2과 5의 경우, 결합된 Tc의 양이 사용한 Ca(II)의 총량보다 큰 값으로 나타나는 데, 이것은 Ca(II)을 통한 배위결합 이외에도 DTCC의 dithiocarbamate 음이온과 protonated Tc 양이온과의 이온성 결합이 일어나기 때문으로 생각된다.¹¹⁾ 곡선 2와 동일한 조건에서 Ca(II)이 없을 때의 결과를 비교하면, Ca(II)의 존재하에서의 결합량이 3배정도 크게 나타났다.

두단계방식—20°C에서 pH를 변화시켰을 때 DTCC와 결합하는 Ca(II)의 양을 측정하여 그 결과를 Table I에 나타내었다. 10분 경과했을 때 평형에 도달하였고, 초기 pH가 2.5 이상에서는 pH변화에 따른 Ca(II)의 결합량에는 큰 차이가 없었다. 10°C에서 농도에 대한 영향을 Table II에 나타내었다. 2.3 mM 이하에서는 거의 100% 결합하였으나, 9.2 mM에서는 81.23%의 결합을 나타내었다.

DTCC-Ca(II) complex와 Tc의 결합은 한단계방식의 경우와 달리 반응용액의 초기 pH를 2.4에서 3.4까지 변화시켰을 때 결합량에는 커다란 차이를 나타내지 않았으며, 결합된 Tc가 다시 해리하는 현상도

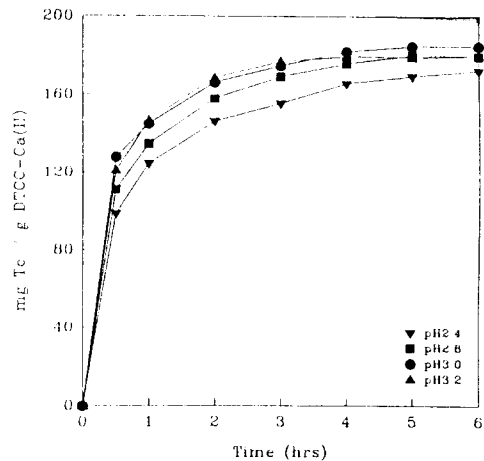


Fig. 4—Binding of Tc on DTCC-Ca(II) and pH of the solution as a function of time in two-bath process at different initial pH at 10°C. DTCC-Ca(II), 1 gm, was treated with 100 ml of 4.6 mM Tc solution.

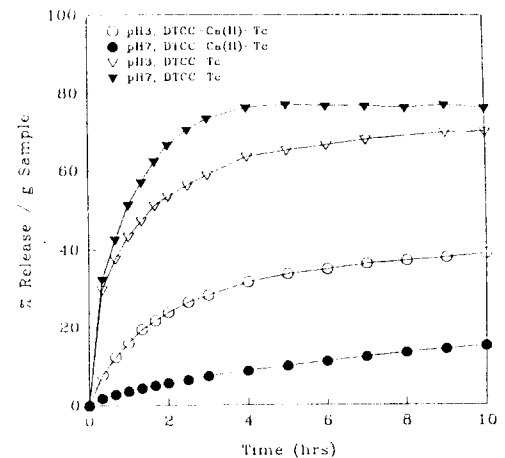


Fig. 5—Release of Tc as a function of time from DTCC-Ca(II)-Tc and DTCC-Tc at pH 3 and 7 at 10°C by batch method. 100 ml of bath solution was allowed to contact with 1 gm of sample.

나타내지 않았다(Fig. 4).

Tc 및 Ca(II)의 방출

Batch방식—10°C에서 DTCC-Ca(II)-Tc와 DTCC-Tc로부터 시간에 따른 Tc의 방출정도를 pH 3, 7에서

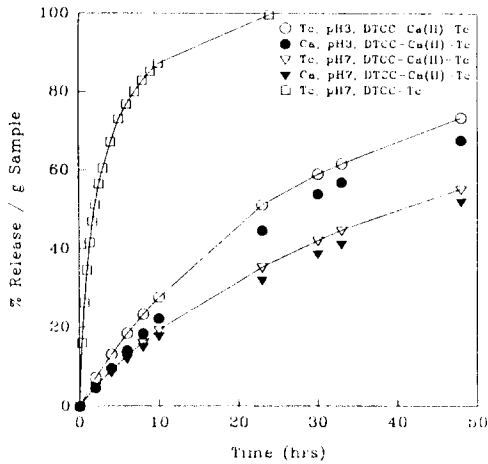


Fig. 6—Release of Tc and Ca(II) as a function of time from 1 gm of sample at pH 3 and 7 at 10°C by flow method(flow rate; 1 ml/min). Incorporated amount of Tc and Ca(II) in DTCC-Ca(II)-Tc was 0.403, 0.747 mmole; incorporated amount of Tc in DTCC-Tc was 0.054 mmole.

측정했을 때의 결과를 그림 5에 나타내었다. DTCC-Ca(II)-Tc의 경우 Tc의 방출은 서서히 일어나서 시간에 따른 Tc의 방출%는 거의 직선에 가깝게 나타났다. 10시간 정도 경과했을 때 10°C에서 Tc의 방출 정도는 각각 pH 3, 7에서 39, 15%였고, 30°C에서 44, 26%였다. pH 3에서 방출량이 더 큰 것은 불용성 지지체에 결합했던 Tc가 산성용액에서 용출됨을 나타내며, 그 영향은 낮은 온도에서 더 크게 나타났다. DTCC-Tc의 경우, 10°C에서 Tc의 방출은 초기에 빠른 속도로 일어나서 1시간 경과했을 때, pH 3과 7에서

각각 44, 51%정도 방출되었으며 4시간 정도 경과하면 거의 평형에 도달하였고, 이때 각각 64, 76%정도 방출되었다. DTCC-Ca(II)-Tc의 경우와 달리 pH가 높은 쪽에서의 Tc의 방출량이 크게 나타나는데 이것은 DTCC-Tc간의 결합이 이온성 결합이기 때문에, pH가 높으면 DTCC의 dithiocarbamate 음이온기와 결합한 protonated tetracycline이 용액중으로 방출되는 것으로 생각된다.

Flow방식—10°C, pH 3과 7에서 시간에 따른 Tc 및 Ca(II)의 방출정도를 Fig. 6에 나타내었다. DTCC-Ca(II)-Tc로부터 시간에 따른 Tc 및 Ca(II)의 방출량은 거의 직선으로 나타났다. Tc의 방출정도는 10°C, pH 3, 7에서 10시간에 경과했을 때 각각 28, 19% 방출되었으며, 48시간 경과했을 때 각각 73, 55%로 나타났다. DTCC-Tc로부터 시간에 따른 Tc의 방출정도는 10°C, pH 7에서 10시간에 87%, 24시간에는 거의 100% 방출되었으나, 같은 조건에서 DTCC-Ca(II)-Tc로부터는 19, 36%로 나타났다.

항균력 실험

Ditch Plate방법으로 G(+)*Bacillus subtilis*와 G(-)*E. coli*에 대한 각 sample의 항균력의 지속 시간을 각각 Table III에 나타내었다.

*Bacillus subtilis*를 사용한 경우 free Tc가 7일동안, DTCC-Tc는 11일동안 inhibition zone을 나타내고 있는데 비해, DTCC-Ca(II)-Tc는 28~29일 동안 inhibition zone을 나타내었다.

*E. coli*를 사용한 경우에는 free Tc와 DTCC-Tc는 각각 10일, 11일 동안 inhibition zone을 나타내었고

Table III—Antimicrobial Activity

strains	drugs	days															inhibition zone: diameter(mm)														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	//	31	32	33	34	//	43	44	45									
<i>B. subtilis</i>	Free(2.0 mg)	33	25	22	19	15	17	18	-																						
	Free(0.8 mg)	28	22	18	16	15	-																								
	DTCC-Ca(II)-Tc	24	23	21	18	18	19	17	17	18	18	18	17	//	17	15	-														
	DTCC-Tc(a)	26	25	22	19	18	18	16	17	16	17	16	-																		
<i>E. coli</i>	Free(2.0 mg)	45	37	32	32	30	32	31	29	29	28	-																			
	Free(0.8 mg)	36	31	30	31	27	-																								
	DTCC-Ca(II)-Tc	36	34	32	32	32	32	32	32	33	31	29	30	//	23	23	23	22	//	21	20	-									
	DTCC-Tc(a)	38	34	31	30	30	28	28	28	29	27	-																			

The amount of sample used for the test was equivalent to 2.0 mg of free drug.

“ The amount of sample used for the test was equivalent to 0.8 mg of free drug.

//Data omitted for printing.

DTCC-Ca(II)-Tc는 44일까지 지속적으로 inhibition zone을 나타내었다.

결 론

Ca(II) 존재하에서 DTCC와 Tc의 결합은 Ca(II)을 통한 배위결합 뿐만 아니라 결합에너지가 낮은 이온 결합도 관계되는 것으로 나타났다. Tc의 결합량은 반응용액의 초기 pH에 따라 차이를 나타내었으며, 최적 pH는 2.2였고, 초기용액의 pH를 변화시켜도 최대결합량을 나타낼 때 용액의 pH는 일정한 값(pH 8.1)을 나타내었다. 한 단계방식에서 Tc분자들은 초기에 빠른 속도로 DTCC에 결합했다가 에너지가 낮은 결합은 반응조건에 따라서 시간이 경과함에 따라 해리되며, 해리되는 정도는 pH나 온도가 높거나, Ca(II)/Tc의 비율이나 농도가 낮을 때 더 크게 나타났다. 두 단계반응에서는 결합량이 증가하여 평형에 도달하였다. Tc의 결합량은 두 단계방식에서 약간 크게 나타났다.

방출실험은 batch방식과 flow방식으로 pH 및 온도에 대한 영향을 조사하였다. Batch방식에서는 pH에 대한 영향이, Flow 방식에서는 온도에 대한 영향이 크게 나타났다. 시간에 따른 Ca(II) 및 Tc의 방출량은 거의 직선에 가깝게 나타났다.

항균력 실험은 G(-)균인 *Escherichia Coli* NA-1와 G(+)균인 *Bacillus Subtilis* TG-1을 대상으로 하여 "Ditch Plate"방법으로 행했다. 당량의 free tetracycline과 비교하였을 때 항균력은 상당한 기간동안 지속성을 나타내었고 tetracycline의 matrix에 대한 결합 및 방출경향은 항균력실험의 결과와 거의 일치하였다.

감사의 말씀

본 연구는 1992년도 한국과학재단 일반기초 연구과제(921-1600-073-1) 연구비 지원에 의해 수행된 것 중의 하나이기에 이에 감사드리는 바입니다.

문 헌

- 1) Gebelein, C. G., and Carraher, C. E., eds "Bioactive Polymeric Systems", Plenum (1985).
- 2) Donamura, L. G., Ottenbreite, R. M., and Vogl, O., eds., "Anionic Polymeric Drugs", Wiley (1980).
- 3) Kim, S. W., Peterson, R. V., and Fejica, J., Polymeric Drug Delevery System, Ariens, E. L., ed., "Drug Design" Vol X, Academic Press (1980).
- 4) Morris, C. M., and Welch, C. M., Use of Aluminum or Titanium Compounds to Bind Antimicrobial Agent to Cotton Fabrics, *Text. Res. J.*, **53**(3), 143 (1983).
- 5) Morris, C. M., Antimicrobial Finishing of Cotton with Zinc Pyrithione, *Text. Res. J.*, **53**(12), 725 (1983).
- 6) Kim, Y. M., Han, S. K., Lee, K. J., and Kim, Y. T., Development of Cotton Fabrics with Prolonged Antimicrobial Action, *Arch. Pharm. Res.*, **12**(2), 119 (1989).
- 7) Jung, Y. J., "Synthesis and Properties of Cellulose Xanthate-Metal Chelate of Antimicrobial Agent", Thesis for M. Sc., College of Pharmacy, Pusan National University, (1989).
- 8) Perrin, D., "Stability Constants of Metal-Ion Complexes", Compiled for IUPAC, Oxford: Pergamon Press, (1979).
- 9) Sillen, L. and Martell, A., "Stability Constants of Metal-Ion Complexes", Compiled for IUPAC, London: The Chemical Society, (1964).
- 10) Bell, C., "Principle and Applications of Metal Chelation", Oxford: University Press. (1977).
- 11) B. Jansen, G. Peters, S. Schareina, H. Steinhauser, F. Schumacher-Perdreau, and G. Pluverer, Development of Polymers with Anti-infectious Properties, "Applied Bioactive Polymeric Materials", Charles G. Gebelein, Charles E. Carraher, Jr., and Van R. Foster, eds., Plenum Press (1987), 109pp.