

Dextran을 기초로 한 고분자 Matrix로 부터의 Silver Sulfadiazine의 방출 특성

나 재 운 · 박 영 훈 · 김 성 현* · 김 선 일**

순천대학교 공과대학 고분자공학과, *국립기술품질원 종합물성과, **조선대학교 공과대학 화학공학과
(1996년 3월 27일 접수, 1996년 7월 8일 채택)

Release Characteristics of Silver Sulfadiazine from Dextran-based Polymeric Matrices

Jae-Woon Na, Yung-Hoon Park, Sung-Hyun Kim*, and Sun-Il Kim**

Dept. of Polymer Science and Eng., Sunchon Nat'l Univ., Sunchon 540-742, Korea

*Material Physics Division, Nat'l Industrial Technology Institute, Kwachon 427-010, Korea

**Dept. of Chemical Eng., Chosun Univ., Kwangju 501-759, Korea

(Received March 27, 1996, Accepted July 8, 1996)

요 약 : 장시간에 걸쳐 약물의 흡수가 일어날 수 있는 고분자 matrix을 개발하고자, 글리세린과 증류수를 혼합 교반시킨 후, 분자량이 서로 다른 세 종류의 dextran을 각각 첨가하여 용해시켰다. 이 용액에 silver sulfadiazine을 분산시켜 matrix를 제조하였다. 이렇게 제조된 고분자 matrix로부터 약물 방출 양상을 규명하기 위해 인산염 완충용액 중에서 약물의 함유량 변화, dextran의 분자량 변화 및 글리세린의 농도 변화에 영향을 미치는 인자들에 관하여 연구 검토한 바 다음과 같은 결론을 얻었다. 고분자 matrix내의 silver sulfadiazine의 함유량이 증가할수록 약물 방출 지속 시간은 11.2일, 14.0일 및 15.8일로 지연되었다. Dextran의 분자량 변화에 대해서는 약 14.0일로 거의 같은 약물 방출 pattern을 보임으로써 겉보기 방출속도상수 (K)값과의 관계와 일치하는 결과를 얻었다. 그러나 글리세린의 함유량이 증가함에 따라 약물 방출 지속 시간은 각각 18.0일, 17.0일, 14.0일, 13.0일 및 10.0일로 감소하였다.

Abstract: Polymeric matrices were prepared with dextran and silver sulfadiazine by adding glycerine as a plasticiser. Namely, the release rate of the drug from the polymeric matrix formulations in dissolved phases was determined in a phosphate buffer solution. The results were as follows : The drug release time was delayed as drug loading contents increased, whereas it decreased as the glycerine concentration increased. The drug release time was not changed with varying the molecular weight of the dextran. The apparent release rate constant (k) increased as the composition of silver sulfadiazine and glycerine was increased. But the apparent release rate constant (k) was not changed with increasing molecular weight of the dextran.

1. 서 론

Dextran은 sucrose를 함유한 media가 성장할 때

exocellularly bacteria에 의해 합성되어지는 물질로써, 1861년 Pasteur에 의하여 연구되었으며[1, 2], 1874년 Scheubler는 그 실험식을 결정하고 그것을

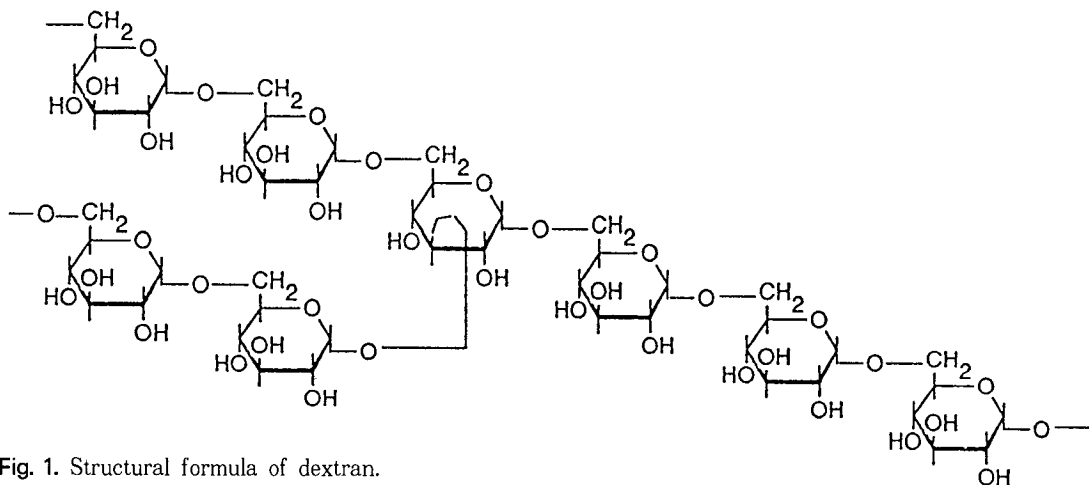


Fig. 1. Structural formula of dextran.

dextran이라고 명명하였다[3]. Dextran은 α -D-glucose 분자의 선형 고분자로서 박테리아의 종류와 생성 과정에 따라 구조와 성질이 다르나[4], 일반적으로 95%의 α -(1,6) 결합의 주사슬과 5%의 α -(1,3) 결합의 곁사슬을 가진 homopolysaccharide이다(Fig. 1).

천연 dextran은 5×10^8 정도의 분자량을 가지고 있으나 blood-plasma 대용품으로는 부적당하고, 상업제품인 clinical dextran의 최적 분자량은 40,000~110,000이며 선형 중합체가 drug carrier로서 널리 사용되는데, 그 중 분자량이 70,000 이상인 것은 혈장 증량제로서 사용되고, 혈액 속에서는 cholesterol을 환원시키는 효과가 있음이 밝혀졌다. 또한 분자량이 40,000 이하의 것은 모세혈관의 혈류를 증진시키고, 인공체외의 혈류로도 사용되고 있다[5]. 최근 암세포에 효율적으로 도달되는 drug delivery system(DDS)을 이용한 국소투여에 의한 targeting 방법으로 항암성 항생물질인 mitomycin C를 dextran에 공유결합시킨 고분자 prodrug인 mitomycin C-dextran 복합체는 국소투여 후 주입부위에 장기간 체류하여 서서히 mitomycin을 방출하여 정상조직에 상해를 나타내지 않고 우수한 항종양 효과가 있음이 보고되었다[6]. 한편 피부를 통한 약물의 투과 기제로 사용하고자 Donbrow 등[7]은 친수성 가소제 polyethylene glycol 4,000을 불활성 고분자인 ethylcellulose에 첨가해 제조한 matrix로부터 살리실산, 펜토바르비탈 나트륨, 카페인 등의 약물 방출에 미치는 영향에 대하여 보고하였다.

본 연구에서는 약물을 함유한 matrix를 피부에 적용하여 피부의 수분증산을 억제하고 피부의 온도를

높여 약물의 흡수가 용이한 새로운 약물 carrier를 개발하기 위하여 피부 자극성이 없는 생체분해성 고분자인 dextran를 사용하였다. 모델 약물로는 화상 치료제인 silver sulfadiazine을 선택하여 약물이 분산된 고분자 matrix를 제조하고 이로부터의 약물 방출 양식을 규명하기 위해 약물의 함유량 변화, dextran의 분자량 변화, 가소제의 농도 변화에 영향을 미치는 몇 가지 인자들에 관하여 연구 검토하였다.

2. 실험

2.1. 시약 및 기기

Dextran(\bar{M}_w 40,000, 70,000, 110,000)과 silver sulfadiazine은 각각 미국 Sigma Chemical Co.와 Polysciences Ins.의 GR급 제품을 사용하였다. Sodium phosphate dibasic 12 hydrate와 sodium phosphate monobasic dihydrate로 조성된 pH 7.4 인산염 완충용액은 일본 Junsei Chemical Co. 제품 등이며, 기타의 시약들은 특급 또는 일급시약을 사용하였다.

실험에 사용한 기기는 electronic stirrer(Heidoiph, RZR 2000), micro high speed centrifuge(Vision Sci. Co. Mod. VS-1500CF), UV spectrophotometer(Hitachi, Mod. 210A)를 사용하였다. 그 밖에 pH meter(Corning, Mod. 150), digimatic micrometer(Mitutoyo, APB-1D), millipore filter(Fisher, pore size 0.2 μ m) 등을 약물 방출 실험에 사용하였다.

2.2. Dextran의 정제

분자량 40,000, 70,000, 110,000의 dextran을 각각

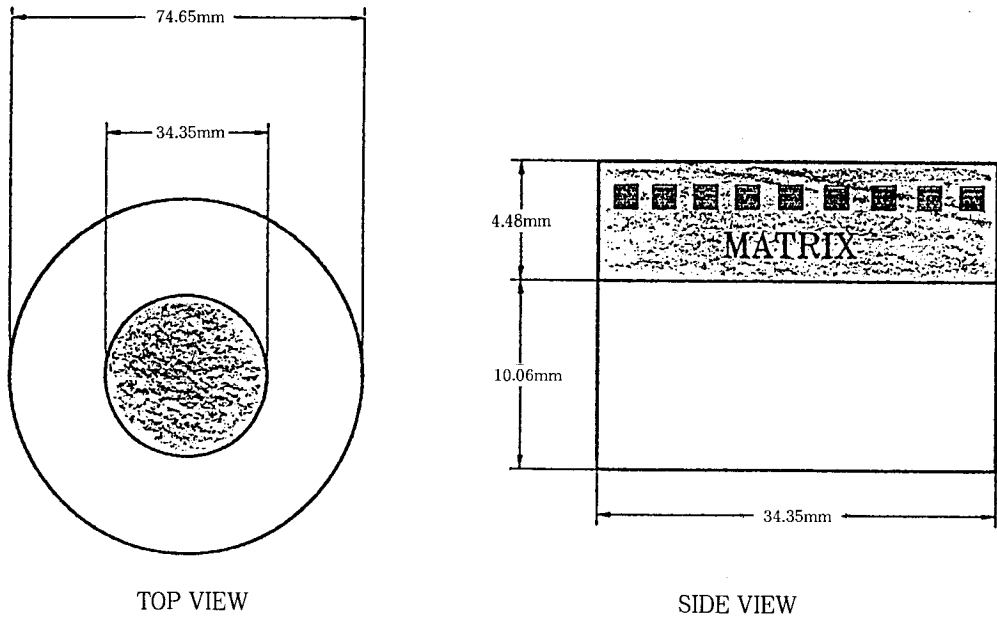


Fig. 2. Scheme of casting mold for polymeric matrix.

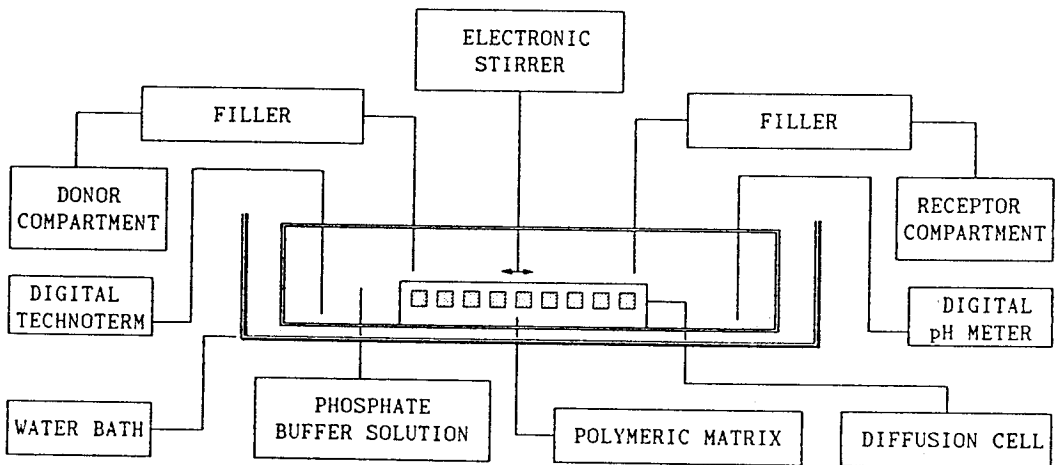


Fig. 3. Schematic diagram of the apparatus for determining release rate.

15g씩 취해서 3차 증류수 1000ml에 용해시킨 후 실온에서 5시간 동안 교반시켰다. 이 용액에 absolute methanol 2000ml를 넣고 36시간 방치한 후 gel상의 dextran을 얻었다. 이 gel상의 dextran을 2N-NaOH에 용해시킨 후 cellulose 막을 통하여 3일 동안 투석시킨 다음 냉동 건조시켜 사용하였다.

2. 3. 고분자 matrix의 제조

고분자 matrix는 Gidwani[8]와 Keith[9] 등의 방법을 참고하여 제조하였으며, 고분자 matrix의 제조에 사용된 고분자 용액의 조성은 Table 1에 표시한 것과 같다. 글리세린과 증류수를 혼합시킨 다음, 분자량이 서로 다른 세 종류의 dextran을 가하여 용해시킨 후 물중탕에서 서서히 가열하여 60℃에 이르러 2시간 동안 교반시켰다. 그 다음 온도를 낮추면서 silver sulfadiazine을 가하여 45℃에서 90분 동안 교

Table 1. Composition of Polymeric Matrix forming Solution(wt%)

Type	Dextran (\bar{M}_w)	Silver sulfadiazine	Glycerine	Distilled water	Matrix thickness(mm)
A	① 10	5	40	45	4.48±0.01
	70,000 ② 10	10	40	40	4.48±0.01
	③ 10	20	40	30	4.48±0.02
B	40,000 ④ 10	10	40	40	4.48±0.01
	70,000 ⑤ 10	10	40	40	4.48±0.01
	110,000 ⑥ 10	10	40	40	4.48±0.01
C	⑦ 10	10	20	60	4.48±0.02
	⑧ 10	10	30	50	4.48±0.01
	70,000 ⑨ 10	10	40	40	4.48±0.01
	⑩ 10	10	50	30	4.48±0.02
	⑪ 10	10	60	20	4.48±0.01
	⑫ 10	10	10	60	4.48±0.01

반시켰다. 이 고분자 용액을 Fig. 2에 도시한 casting mold[10, 11]에 성형하여 -5°C 에서 70분간 냉동시킨 후 상온에서 10시간 동안 방치시켜 제조하였다. 이때 노출된 matrix의 면적은 9.26cm^2 이었다. 이것을 48시간 동안 실온에서 감압 건조시킨 후 사용하기 전까지 P_2O_5 가 들어있는 데시케이터에 보관하였다.

2. 4. 약물 방출 속도 측정

제조된 고분자 matrix로부터의 약물방출 속도는 Fig. 3의 장치를 사용하여 다음과 같이 측정하였다. 용기에 pH 7.4 인산염 완충용액 1000ml를 사용하여 미리 온도를 $37.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 로 조절한 다음 matrix면이 위를 향하도록 하여 용기 밑바닥에 잠기게 하였다. 교반 속도를 100rpm으로 회전시키면서 일정한 시간마다 방출액 5ml를 취하고 즉시 동량의 인산염 완충용액을 보충하여 전체의 부피를 일정하게 유지시켰다. 채취된 시료는 millipore filter를 통과시킨 후 UV spectrophotometer를 이용하여 파장 273nm의 흡수극대파장에서 인산염 완충용액을 대조로 하여 그 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량선으로부터 방출된 약물을 정량하였다. 방출량은 3회 이상 시험을 실시하여 얻은 평균치를 사용하였다.

2. 5. 약물의 방출조절 메카니즘

고분자 matrix로부터 약물의 방출에 대한 일반적인 모델은 확산이 matrix 상을 통해 일어날 때 만들어진 것으로 matrix 경계층 모델은 Higuchi[12, 13]에 의해 소개되었다. Higuchi의 확산식은 여러 ma-

trix system으로부터의 약물방출에 대해서도 적용되었다[14-21].

고분자 matrix로부터의 약물 방출 속도는 식(1)과 같이 Higuchi의 확산식으로 나타낼 수 있다.

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

Q = t 시간 후에 고분자 matrix 단위 표면적당 방출된 약물의 량(mg/cm^2)

D = 고분자 matrix에서 약물의 확산계수(cm^2/sec)

A = 고분자 matrix의 단위 용적에 존재하는 약물의 량(mg/cm^3)

C_s = 고분자 matrix에 대한 약물의 용해도(mg/cm^3)

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

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

여기에서 K 는 겉보기 방출속도상수(apparent release rate constant)라 불리우는데 식(1)에 대해서는 $K = \{D(2A - C_s)C_s\}^{1/2}$ 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.

3. 결과 및 고찰

3. 1. Silver Sulfadiazine의 함유량을 변화시킨 약물 방출 특성

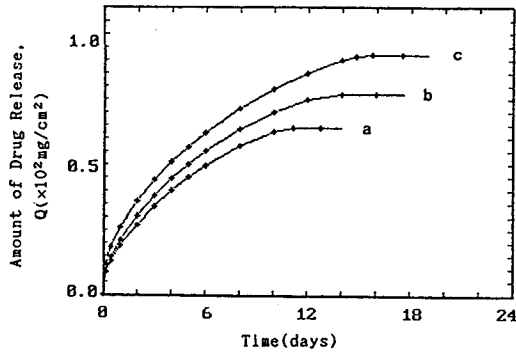


Fig. 4. Amount of drug release versus time for polymeric matrix containing the different concentrations of silver sulfadiazine: [5wt%, 10wt%, 20wt%].

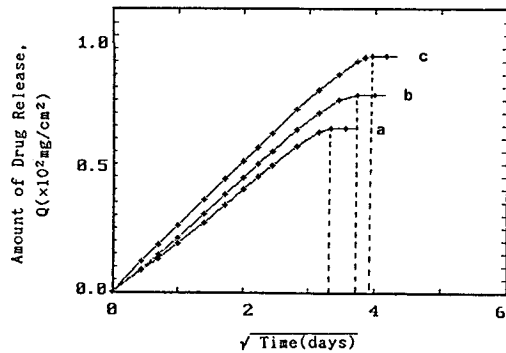


Fig. 5. Amount of drug release versus square root time for polymeric matrix containing the different concentrations of silver sulfadiazine: [5wt%, 10wt%, 20wt%].

Table 1의 Type A는 인산염 완충용액(pH 7.4)에서 고분자 matrix로부터 약물방출 거동을 고찰하였다. Fig. 4는 약물을 각각 5wt%, 10wt% 및 20wt%로 변화시켰을 때의 누적 방출량을 시간에 대해 plot한 것이며, Fig. 5는 이를 다시 시간의 제곱근에 대해, 즉 Higuchi model에 따라 plot한 것이다. Fig. 4와 5에서 보는 바와 같이 약물의 함유량이 증가함에 따라 약물 방출 지속 시간이 각각 11.2일, 14.0일 및 15.8일로 지속됨을 알 수 있었다. 누적 방출량(Q)에 있어서는 약물의 함유량이 5wt%인 경우 64.0 mg/cm^2 , 10wt%와 20wt%인 경우 각각 77.0 mg/cm^2 , 92.0 mg/cm^2 로서 그 순서는 다음과 같다.

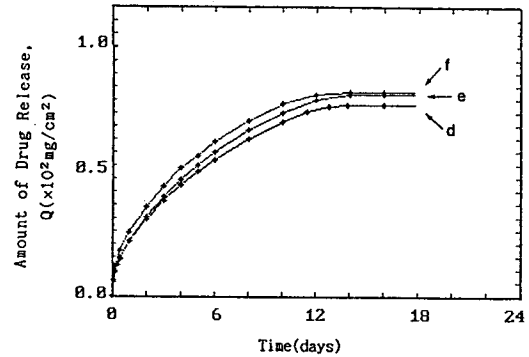


Fig. 6. Amount of drug release versus time for polymeric matrix containing the different molecular weight of dextran: [\overline{M}_w 40,000 (10wt%), \overline{M}_w 70,000(10wt%), \overline{M}_w 110,000 (10wt%)].

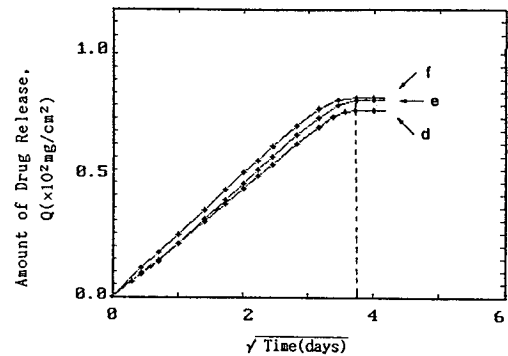


Fig. 7. Amount of drug release versus square root time for polymeric matrix containing the different molecular weight of dextran: [\overline{M}_w 40,000(10wt%), \overline{M}_w 70,000(10wt%), \overline{M}_w 110,000(10wt%)].

Ⓐ type matrix ($t^{1/2} = 3.347$) < Ⓑ type matrix ($t^{1/2} = 3.742$) < Ⓒ type matrix ($t^{1/2} = 3.975$)

또한 약물 함유량의 증가는 누적 방출량의 증가뿐 아니라, Fig. 5의 그래프에서 보는 바와 같이 직선적 약물 방출의 지속 시간도 증대시켰다. 이러한 현상은 고분자 matrix로부터의 약물 방출 양상이 Higuchi model에 잘 부합됨을 알 수 있다.

3. 2. Dextran의 분자량을 변화시킨 약물 방출 특성

Dextran의 분자량이 약물 방출에 미치는 영향을

검토하기 위하여 분자량 40,000, 70,000, 110,000를 각각 사용하여 고분자 matrix로부터 약물 방출 거동을 고찰하였다. Fig. 6은 dextran과 silver sulfadiazine을 각각 10wt%로 하였을 때 누적 방출량을 시간에 대해 plot한 것이다. Fig. 7은 이를 다시 시간의 제곱근에 대해, 즉 Higuchi model에 따라 plot한 것이다 (Type B). Fig. 6과 Fig. 7에 도시하는 바와 같이 최적 조건에 대한 결과는 dextran의 분자량 변화에 따라 세 가지 pattern 모두 Higuchi model이 적용되어지는 약물 방출 지속 시간의 범위가 약 14.0일로 거의 같은 방출거동을 보여주었다. 그리고 누적 방출량(Q)에 대해서는 각각 $73.0\text{mg}/\text{cm}^2$, $77.0\text{mg}/\text{cm}^2$, $78.0\text{mg}/\text{cm}^2$ 로서 세 가지 pattern 모두 약물 방출 지속 시간이 다음과 같이 동일하였다.

$$\textcircled{a}\text{type matrix}(t=3.738) = \textcircled{e}\text{type matrix}(t=3.742) = \textcircled{f}\text{type matrix}(t=3.742)$$

이러한 방출거동은 Fig. 7에서와 같이 dextran의 분자량이 각각 다른 세 가지 경우 모두 같은 pattern을 나타냄으로서 고분자의 분자량 변화가 약물 방출에 크게 영향을 미치지 않음을 시사하고 있다.

3. 3. 글리세린의 함유량을 변화시킨 약물 방출 특성

고분자 matrix의 약물 방출 특성의 변화를 주는 방법으로 글리세린의 농도를 5wt%에서부터 시작하여 20wt%, 30wt%, 40wt%, 50wt% 및 60wt%으로 변화시켜 matrix를 제조하였다. 그러나 10wt%의 글리세린이 들어갔을 때에는 matrix가 형성되지 않았으며, 65wt% 이상에서도 유동성이 증대되어 고분자 matrix가 형성되지 않았다. 본 실험에서 사용된 matrix의 약물 방출 실험은 20wt% 이상에서 시행하였다. Fig. 8에서 보는 바와 같이 글리세린의 함유량을 변화시켰을 때 고분자 matrix로부터의 약물 방출거동을 나타낸 것이다 (Type C). Fig. 9는 글리세린의 함유량 증가가 직선적 약물 방출의 지속 시간에 있어서는 18.0일, 17.0일, 14.0일, 13.0일, 10.0일로 감소하였다. 그리고 글리세린농도가 20wt%일 때 누적 방출량(Q)은 $64.0\text{mg}/\text{cm}^2$, 30wt%일 때 $70.0\text{mg}/\text{cm}^2$, 40wt%일 때 $77.0\text{mg}/\text{cm}^2$, 50wt%와 60wt%일 때 각각 $79.5\text{mg}/\text{cm}^2$, $80.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 로서 Type C로 제조된 고분자 matrix의 종류에 따라 약물 방출 지속 시간이 감소되어지는 순서는 다음과 같다.

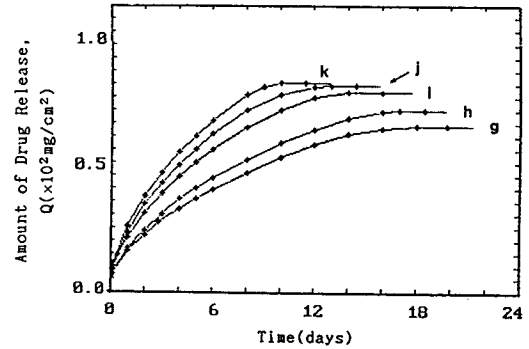


Fig. 8. Amount of drug release versus time for polymeric matrix containing the different concentrations of glycerine: [20wt%, 30wt%, 40wt%, 50wt%, 60wt%].

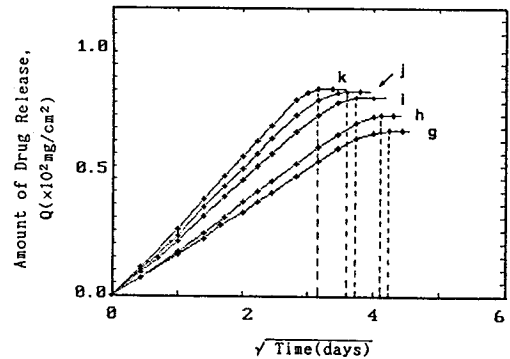


Fig. 9. Amount of drug release versus square root time for polymeric matrix containing the different concentrations of glycerine: [20wt%, 30wt%, 40wt%, 50wt%, 60wt%].

$$\textcircled{g}\text{type matrix}(t^{1/2}=4.243) > \textcircled{h}\text{type matrix}(t^{1/2}=4.123) > \textcircled{i}\text{type matrix}(t^{1/2}=3.742) > \textcircled{j}\text{type matrix}(t^{1/2}=3.606) > \textcircled{k}\text{type matrix}(t^{1/2}=3.162)$$

이러한 결과는 글리세린의 함유량이 증가할수록 고분자 matrix내의 permeability coefficient가 증가 [22]한다는 보고와 일치하는 것이다. 또한 글리세린의 역할은 처음 고분자 matrix가 제조는 단계에서 고분자 chain들의 무질서와 엉김을 어느 정도 방지하여 질서있고 규칙적인 구조를 가질 수 있게 해주고, 고분자 chain들간의 lubricant [23, 24]로 작용하여 형성된 matrix내에서 고분자 chain 사이로 약물이

Table 2. Apparent Release Rate Constant(K) and Correlation Coefficient(γ) for Polymeric Matrix

Type	Apparent release rate constant, $K(\text{mg}/\text{cm}^2 \cdot \text{days}^{1/2})$	Correlation coefficient, γ
A	Ⓐ	19.8749
	Ⓑ	21.7024
	Ⓒ	23.6086
B	Ⓓ	21.5025
	Ⓔ	21.7024
	Ⓕ	21.8392
	Ⓖ	21.8392
C	Ⓗ	15.8377
	Ⓙ	17.7101
	Ⓚ	21.7024
	Ⓛ	23.2092
	Ⓜ	26.4477
	Ⓝ	26.4477

통과하는 것을 유연하게 해주는 것으로 생각된다. Fig. 9에서와 같이 시간의 제곱근에 대한 직선적 관계가 글리세린의 함유량 증가에 따라 20~40wt%의 농도범위에서는 약물 방출량의 속도가 증대되었으며, 50wt% 이상에서는 약물 방출량의 차이가 적으므로 글리세린의 농도 변화는 50~60wt%의 범위내에서 사용하는 것이 타당하였다.

3. 4. 겔보기 방출속도상수(K)값과 고분자 matrix 변수와의 상관관계 검토

고분자 matrix내에서 약물의 함유량, dextran의 분자량 변화 및 글리세린의 함유량을 변화시켰을 때의 겔보기 방출속도상수(K)값과의 상관관계를 검토하고자 각 실험 결과에 대하여, 누적 방출량 대 시간의 제곱근에 대한 그래프의 기울기로부터 겔보기 방출속도상수(K)값을 산출하여 Table 2에 나타내었다. 약물의 함유량(Type A)과 글리세린의 함유량(Type C)이 증가함에 따라 겔보기 방출속도상수(K)값은 증가하였으나, dextran의 분자량 변화(Type B)에 대해서는 겔보기 방출속도상수(K)값의 차이는 보이지 않았다. 이러한 약물 방출 pattern으로부터 Higuchi model이 적용되어지는 확산식에 근접함을 알 수 있었으며, $Q-t^{1/2}$ profile이 모두 양호한 직선성을 보여주는 약물 방출 실험의 결과를 얻었다.

4. 결 론

생체분해성 고분자인 dextran를 약물 carrier로 사용하고 글리세린을 첨가하여 silver sulfadiazine이 분산된 고분자 matrix를 제조하였다. 이로부터 약물 방출 특성을 고찰한 결과는 다음과 같다.

고분자 matrix내의 약물의 함유량이 증가할수록 약물 방출 지속 시간은 11.2일, 14.0일 및 15.8일로 더 지연되었으나, dextran의 분자량 변화에 대해서는 약 14.0일로 거의 같은 약물 방출 지속 시간을 보임으로써 앞에서 언급되었던 겔보기 방출 속도 상수(K)값과의 관계와 일치하는 결과를 얻었다. 그러나 글리세린의 함유량이 증가함에 따라 약물 방출 지속 시간은 각각 18.0일, 17.0일, 14.0일, 13.0일 및 10.0일로 감소하였다.

결론적으로 약물의 함유량과 글리세린 함유량의 상관관계를 조절하므로써 특정한 약물의 방출 pattern을 얻을 수 있는 고분자 matrix로서의 개발 가능성을 보였다.

참고 문헌

1. R. L. Sidebotham, *Dextrans, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **30**, 371(1984).
2. L. Pasteur, *Bull. Soc. Chem. (Paris)*, 30(1961).
3. C. Scheubler, *Z. Ver. Dtsch. Zucker-Lnd.*, **24** (1874).
4. E. J. Hehre, F. R. Senti, and N. N. Hellonan, *J. Biol. Chem.*, **222**, 759(1956).
5. J. A. Moore, "Polymer Science and Technology", **21**, 752-755, Plenum(1984).
6. Y. Takakura, S. Matsumoto, M. Hashida, and H. Sezaki, *Cancer Res.*, **44**, 2505(1984).
7. M. Donbrow and M. Friedman, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 76(1975).
8. R. N. Gidwani, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 985(1972).
9. A. D. Keith, *Europ Patent* 0,013,606(1972).
10. N. B. Shah and B. B. Sheth, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 412(1972).
11. J. Cohen, R. A. Siegal, and R. Langer, *ibid.*, **73**, 1034(1984).
12. T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 874(1961).
13. T. Higuchi, *ibid.*, **52**, 1145(1963).

14. S. J. Desai, A. P. Simonelli, and W. I. Higuchi, *ibid.*, **54**, 1459(1965).
15. H. Lapidus and N. G. Lordi, *ibid.*, **55**, 840 (1966).
16. S. J. Desai, P. Singh, A. P. Simonelli, and W. I. Higuchi, *ibid.*, **55**, 1224(1966).
17. P. Singh, S. J. Desai, A. P. Simonelli, and W. I. Higuchi, *ibid.*, **56**, 1542(1967).
18. H. Lapidus and N. G. Lordi, *ibid.*, **57**, 1292 (1968).
19. B. Farhadieth, S. Borodkin, and J. D. Buddenhagen, *ibid.*, **60**, 209(1971).
20. J. Crank and G. S. Park, "Diffusion in Polymers", Academic Press, New York, 309-335 (1968).
21. R. W. Richards, "The Permeability of Polymers to Gases, Vapors, and Liquids", ERDE Tech. Report 135, Washington, D. C.(1973).
22. C. A. Flinch, "Chemistry and Technology of Water-Soluble Polymer", Chap. 17, Plenum (1983).
23. C. K. Kim and E. S. Jo, *Yakhak Hoeji*, **31**, 25 (1987).
24. A. Martin and J. Swarbrick, "Physical Pharmacy", 22-29, Lea and Febiger, Philadelphia (1984).