

## 서방출성 리오겔 연고의 물리적성질과 방출특성

김미옥 · 신영희<sup>†</sup> · 김대덕\* · 이치호\*

경성대학교 약학대학, \*부산대학교 약학대학

(1998년 2월 25일 접수)

### Physical Properties and Release Characterization of Sustained Release Lyogel Ointment

Mi-ok Kim, Young-hee Shin<sup>†</sup>, Dae-duk Kim\* and Chi-ho Lee\*

College of Pharmacy, Kyungshung University, Pusan 608-736

\*College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan 609-735

(Received February 25, 1998)

Tetracycline lyogel ointment consisting of hydroxy ethyl cellulose(HEC) in glycerin and Eudragit RS 100 in triacetin were prepared and then release characteristic were investigated. The physical properties of lyogel ointment such as viscosity, particle size and microscopic structures were also evaluated. The microscopic structures showed that lyogel particles containing drug were dispersed in the triacetin solution. The release rate of drug from lyogel ointment as a function of HEC was not changed. However the release rate was significantly decreased when the amount of Eudragit RS 100 and triacetin in lyogel ointment was increased. The viscosity and weight fraction in external phase of lyogel ointment influenced the release rate. The current studies suggest that the release rate of drug can be controlled by changing of lyogel ointment compositions.

**Keywords**—Lyogel ointment, Tetracycline HCl, Microscopic structures, Sustained release

만성 치주염 질환에서 치주낭의 형성은 bacteria의 증식에 좋은 환경을 제공하여 준다.<sup>1-7)</sup> Bacteria의 증식을 억제하고 증상을 개선하기 위하여 많은 항생 물질들이 경구, 또는 국소로 적용 되고 있다.<sup>8-18)</sup> 그러나 전신투여를 위한 경구용제제는 국소에서의 유효농도 유지의 어려움과 전신흡수에 의한 부작용등의 문제점이 있으며, 국소투여제는 치주낭내로의 주입, 치육에 도달하는 치과용 연고, 소염과 창상 부위의 피복보호를 목적으로하는 구강용 연고등이 제제화 되어 있지만 약물의 체류성과 부착성 등 불충분한 점이 많다. 이러한 문제점들을 개선하기 위하여 항생물질을 치주낭내에 직접 투여하는 local drug delivery system에 관하여 많은 연구가 진행되고 있으며,<sup>18-22)</sup> 항생물질을 고분자 물질에 적용 시켜 film, strip, 및 fiber등의 polymer matrix 형태의 국소 투여 제제가 개발되고 있다.<sup>23-27)</sup> Noguchi 등은<sup>21)</sup> hydroxy propyl cellulose strip을

치주낭내에 주입하는 방법으로 세균에 의한 치주낭의 local drug delivery effect의 평가와 증상의 완화 등에 대하여 발표하였으며, Goodson 등은<sup>26)</sup> ethylene vinyl acetate 등의 polymer를 사용하여 만든 monolithic fiber를 치주낭내에 주입하여 임상 실험한 결과 지속성 효과가 있음을 보고하였다.

이와 같이 많은 연구진에 의하여 strip, fiber 등을 이용한 local drug delivery system이 치과 질환의 치료에 매우 효과 적인 방법임을 입증해 주고 있으나, 이들 역시 투여방법에 있어 기술상의 어려움이 있다. 이를 개선하기 위하여 적당한 유통성을 갖는 gel type 의 제형을 root-canal syringe를 이용하여 치주낭내에 용이하게 주입하고, 주입된 제형으로부터 약물이 서서히 방출되어 지속적인 효과를 발휘할 수 있도록 하는 연구가 진행되고 있다. Satomi 등<sup>22)</sup>과 Kita 등<sup>23)</sup>은 여러 종류의 수용성 polymer를 이용한 hydrogel 및 lyogel을 제조하여 그 지속성 효과에 대하여 보고한 바 있다.

지속성을 유지하기 위한 방법으로 최근에는 po-

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

lymer의 수용액인 hydrogel과 polymer를 유기용매에 용해하여 조제한 lyogel의 두 type의 제형에 대해 연구가 진행되고 있다. Polymer의 수용액을 chemical cross-linking, radiation, 및 freezing method 등의 방법으로 제조되는 hydrogel은 polymer내부에서 결합의 재배치가 일어나 망목상의 구조가 형성된다. 그러므로 이 망목상의 구조를 이용하여 약물의 방출 속도 조절에 관한 제제학적 검토가 최근 활발히 진행되고 있다.<sup>24)</sup> Tsukagoshi<sup>28)</sup>에 의해 한천을 glycerin에 용해하여 조제한 lyogel이 보고되었으며, 이후 Sakai<sup>29)</sup> 등에 의해 poly(vinyl alcohol)의 lyogel에 관한 특허 등이 있다.

본 실험에서는 국소적용이 용이하고, 또 유효농도가 장기간 지속되는 지속성 제제 즉, local drug delivery system 의 일환으로서 lyogel ointment를 제조하였다. 모델 약물로서는 치조농루증에 우수한 치료 효과를 나타내는 염산테트라사이클린을 사용하였으며, in vitro 에서 약물의 방출속도에 미치는 lyogel ointment 의 구성성분과 그 제제학적 특성에 관해 연구하였다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

Hydroxy ethyl cellulose(HEC)는 B. F. Gold rich (U.S.A)에서 구입 하였고, triacetin 과 염산테트라사이클린은 Sigma Chem Co.(U.S.A)에서 Eudragit RS 100은 Rohm. Pharma.(Germany)에서 각각 구입하였다. 그의 시약은 특급시약을 사용하였다. Lyogel ointment 의 용출실험은 Dissolution Tester(Toyama Dissolution tester, Japan)를 사용하였으며, 용출된 염산테트라사이클린의 농도측정은 Spectrophotometer(Shimadzu 1602, Japan)를 이용하였다. Lyogel ointment 의 구조는 Microscope(Olympus model VANOX-S, Japan), Fluorescence Microscope(Olympus model AHB-LB-2, Japan), Scanning Electron Microscope(SEM, Model P-300, JEOL, Japan)를 이용하였으며, viscosity의 측정에는 Viscometer(Haake Model M 10, Sensor SV2, Germany), particle size는 Image Analyzer(Cambridge Instrument, Quantimet 520, England)를 사용하여 측정하였다.

### Lyogel ointment의 조제

HEC를 glycerin에 가하고 100°C 에서 15분간 가온

용해한 후, 염산테트라사이클린을 가하여 교반 용해하여 lyogel을 제조하였고, 따로 pH 비의존성인 Eudragit RS 100을 triacetin에 용해하여 일정농도가 되도록 조제한 후 미리 조제한 lyogel에 따로 조제한 triacetin 용액을 가하여 잘 교반한 다음 homogenizer로 10분간 혼합 분산시켜 실험에 필요한 각종의 lyogel ointment 를 Table I의 조성에 따라 조제하였다.

### Lyogel ointment로 부터 염산테트라사이클린의 용출실험

대한 약전 제 6개정 용출시험법 제2법에 준하여 실험하였으며 용출액으로는 정제수 500 ml를, 그리고 sinker 대신 깊이 1 cm, 직경 2.5 cm인 acryl cell(면적 4.9 cm<sup>2</sup>)을 사용하였다. Cell에 lyogel ointment 3 g을 칭량한 후 이를 용출 시험액중에 조용히 침강시킨 다음 37±0.5°C, 100 rpm의 조건에서 lyogel ointment로 부터의 염산테트라사이클린 용출시험을 행하였다. 일정시간 간격으로 시험액 5 ml를 채취하였으며 즉시 정제수로 보충하였다. 채취한 시험액은 0.45 μm microporus filter로 여과한 후 365 nm에서 약물의 흡광도를 측정하였으며, 미리 작성한 검량선으로 부터 염산테트라사이클린의 농도를 산출하였다.

### Viscosity 측정

Table I의 처방에 따라 각각 조제한 lyogel ointment를 viscometer(Haake Model M10, sensor SV2)를 이용하여 25°C에서 shear rate를 400으로 하여 viscosity를 측정하였다.

### 현미경 관찰

**위상차 현미경**—Lyogel ointment의 구조를 살펴 보기 위하여 400배의 위상차 현미경으로 관찰하였다.

**형광 현미경**—염산테트라사이클린 대신 형광색소 acridin orange를 glycine에 용해한 다음 lyogel ointment 조제법에 따라 조제한 후, 형광색소가 존재하는 부위를 확인하기 위하여 first filter-V, second filter-B를 사용하여 형광 현미경으로 관찰 하였다.

**주사 전자 현미경(SEM)**—서방출성 목적으로 조제한 lyogel ointment의 서방출성 기전을 규명하기 위하여 lyogel ointment를 물 또는 2% uranyl acetate 수용액으로 처리한 다음, 그 표면을 gold coating 하여 주사 전자 현미경으로 관찰하였다.

**Particle size 측정**—Lyogel ointment의 내상으로 존재하는 lyogel의 particle size 및 size distribution 을 측정하기 위하여 각 처방의 lyogel ointment를 triacetin으로 희석한 후 image analyzer로 측정하였다.

**결과 및 고찰**

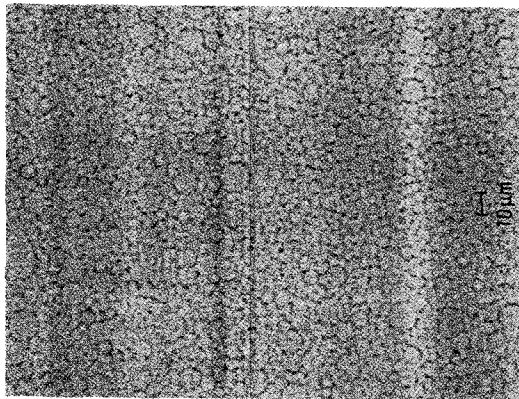
**Lyogel ointment의 구조**

Table I의 처방에 따라 조제한 lyogel을 함유하는 lyogel ointment의 구조를 광학 현미경, 형광 현미경으로 살펴보았다. Figure 1은 400배율로 측정된 현미경 사진으로  $\mu\text{m}$ 단위의 작은 입자가 최밀 충전되어 존재하고 있는 것을 보여주고 있다. Figure 2는 glycerin 가용성 형광색소인 acridine orange를 염산테트라

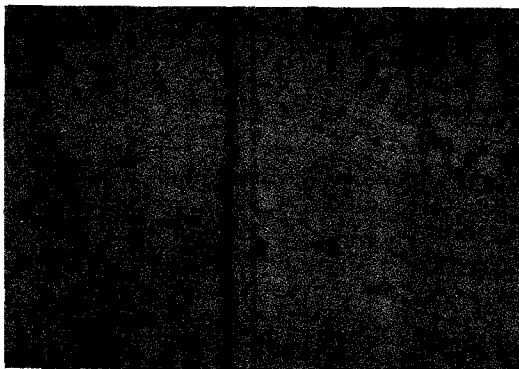
싸이클린 대신 사용하여 조제한 lyogel로 lyogel-ointment를 조제한 다음 triacetin으로 희석하여 측정된 형광현미경 사진으로 입자내부에 형광 물질이 존재하고 있음을 보여주고 있다. 이것은 glycerin에 용해된 염산테트라싸이클린이 lyogel내부에 존재한다는 것을 의미한다. 이상의 현미경 관찰로 lyogel ointment는 염산테트라싸이클린과 HEC를 함유하는 glycerin으로 구성된 lyogel 입자가 Eudragit RS 100을 함유하는 triacetin 용액에 최밀 분산 되어 존재하는 구조임을 알 수 있다. 서방출성의 목적으로 사용한 pH 비의존성 Eudragit RS 100을 함유하는 lyogel ointment가 물과 접촉하였을때의 상태를 알아보기 위해 주사 전자현미경의 sample mount에 lyogel ointment를 얇게 바르고 그 표면을 물로써 반복 처리한 다음 데시케이터에서 수분을 완전히 제거한 후 그 표면을 gold coating하여 주사전자현미경으로 관찰한 것을 Figure 3에 나타내었다. 사진에서 검게 보이는 둥근 부분은 lyogel ointment의 내상으로 존재하는 lyogel이 물을 반복 처리하였을 때 용해되어 제거된 것이며, 망목상 구조는 수불용성인 Eudragit RS 100이 석출되어 형성

**Table I—Compositions of Lyogel Ointment**

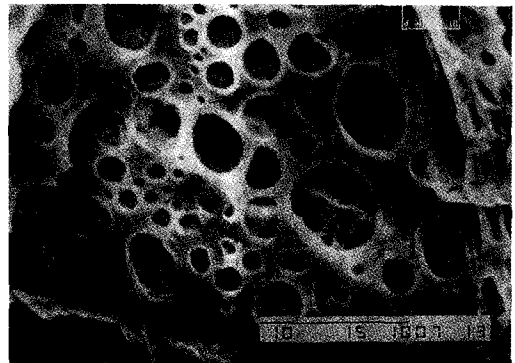
Component	Amount in 100 g
HEC	2~4 g
Glycerin	q.s.
Tetracycline HCl	1 g
Triacetin	20~4- g
Eudragit RS 100	1~3 g



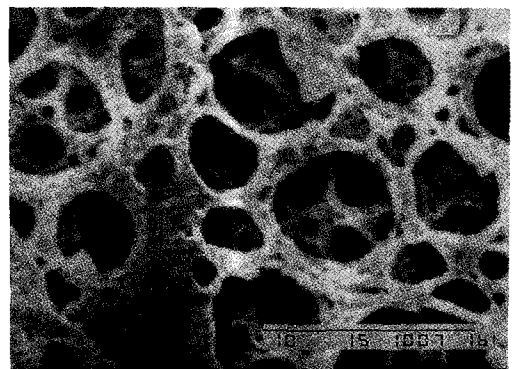
**Figure 1—Optical micrograph of sustained release lyogel ointment.**



**Figure 2—Fluorescent micrograph of sustained release lyogel ointment.**



**Figure 3—Scanning electron micrographs of sustained release lyogel ointment.**



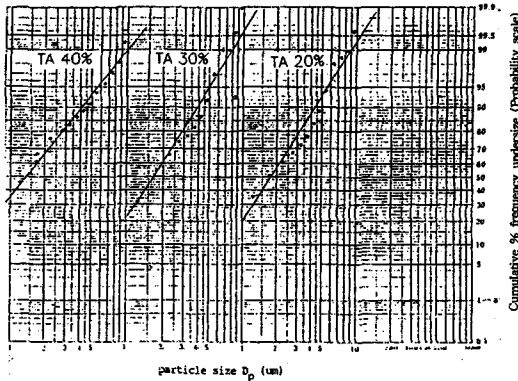


Figure 4—Log probability plot of particle size of lyogel ointment with various triacetin concentrations.

된 것으로 사료된다. Figure 4는 외상의 농도비에 따라 조제한 lyogel ointment의 particle size를 대수확률지에 나타낸 것으로 triacetin농도 변화에 따른 particle size의 변화는 거의 없다.

**약물 방출 속도와 구성 성분과의 관계**

치과용 질환에 이용되는 대부분의 연고 기재로부터의 약물 방출기전은 두가지로 분류할 수 있다. 하나는 함유되어 있는 약물이 단시간내에 방출되어 투여 직후에는 높은 농도를 나타내나 시간이 경과할수록 적당한 유효농도를 유지하기 어려운 것이며, 또 다른 하나는 약물과 기재사이의 친화력이 커서 일정량이 방출된 후에는 더이상 약물이 방출되지 않으므로 생체내 이용률이 낮다. 이를 보완하기 위하여 치주낭내에 주입되었

을때 오래동안 체류하여야 하며, 지속적으로 약물을 방출하기 위하여서는 부착성이 좋아야한다. 뿐만 아니라 root-canal syringe 로 주입가능할 정도의 유동성을 갖는 제형이어야 한다. 본 실험에서는 적당한 정도의 점성을 가지기 위하여 수용성 polymer인 HEC로 조도를 조정하였다. 그리고 지속적으로 유효농도를 유지하기위하여 서방출성기전이 필요하므로 pH 비의존성 polymer인 Eudragit RS 100을 사용하였으며, 용제로서는 체내에 투여할 경우 유해작용을 나타내지 않는 triacetin을 사용하였다. Lyogel ointment로부터의 약물의 방출속도와 lyogel 제조시 사용한 HEC의 농도변화와의 상관성은 Figure 5에 나타내었다. Lyogel ointment로 부터의 약물의 방출속도는 시간의 평방근에 비례하나, HEC의 농도에는 거의 영향을 나타내지 않았다. 또한 서방출성의 목적으로 사용한 Eudragit RS 100의 농도 변화에 따른 약물의 방출속도와의 상관성은 Figure 6에 나타내었다. Eudragit RS 100의 농도 증가에 따라 lyogel ointment로 부터의 약물방출속도는 현저히 감소되는 경향을 보여주고 있다. 서방출성목적으로 조제한 lyogel ointment는 lyogel phase와 Eudragit RS 100을 함유하는 triacetin phase로 구성되어 있다. 이들 two phase의 비율을 변화시킴으로써 약물방출에 미치는 영향은 Figure 7에 나타난 바와 같이 triacetin phase의 농도가 증가할수록 방출속도가 늦어짐을 알 수 있다.

이상의 결과로 부터 lyogel ointment로 부터의 약물

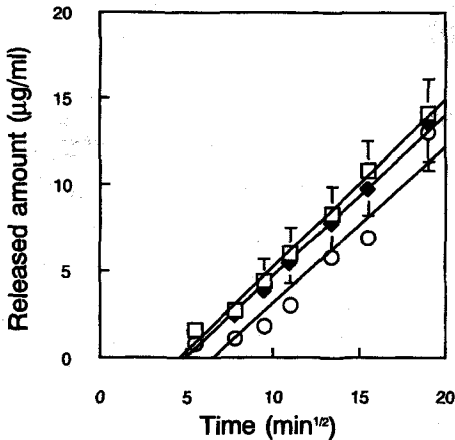


Figure 5—Release profiles of tetracycline HCl from lyogel ointment containing various concentrations of hydroxy ethyl cellulose. Key, ○; 2%, □; 3%, ◆; 4%. Data represent mean±SD, n=3.

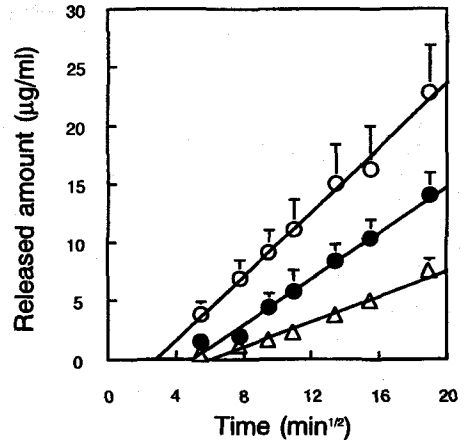
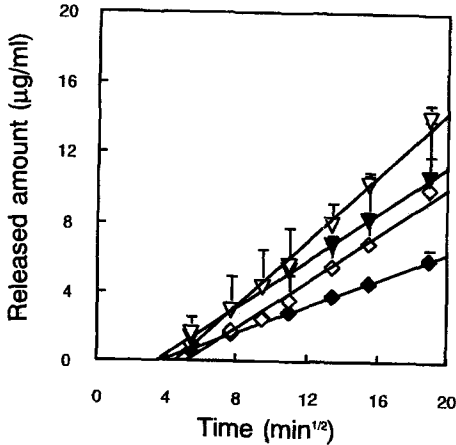


Figure 6—Release profiles of tetracycline HCl from lyogel ointment containing various concentrations of Eudragit RS 100. Key, ○; 1%, ●; 2%, △; 3%. Data represent mean ± SD, n=3.



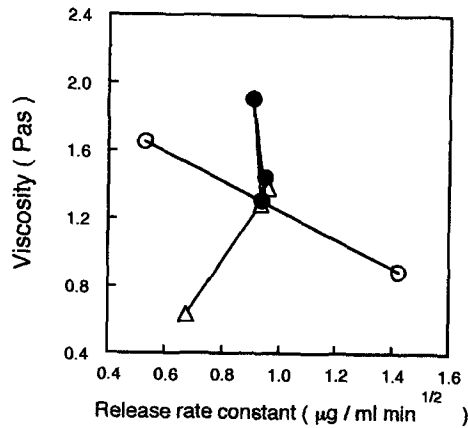
**Figure 7**—Release profiles of tetracycline HCl from lyogel ointment containing various triacetin concentrations. Key,  $\nabla$ : 20 %,  $\blacktriangledown$ : 30 %,  $\diamond$ : 35 %,  $\blacklozenge$ : 40 %. Data represent mean  $\pm$  SD, n=3.

의 방출은 triacetin이 물에 용해됨으로서 함유되어 있던 Eudragit RS 100의 석출에 의해 형성된 망목구조가 polymer matrix로서 작용하여 서방출성 기전을 나타내는 것으로 사료된다.

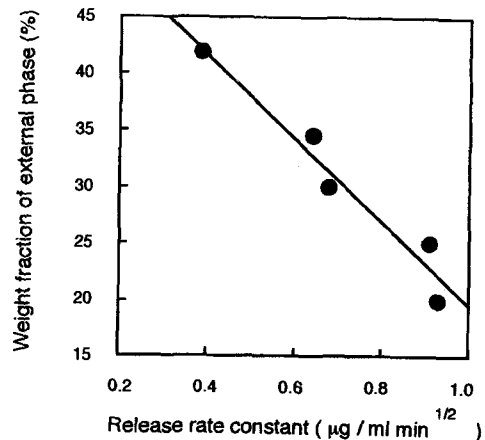
**약물방출속도와 viscosity와의 관계**

대부분의 유제는 비뉴턴유동특성을 나타내며 이들 유동특성은 biological behavior에는 거의 영향이 없으나 pourability 또는 spreadability를 결정하는 중요한 성질로만 간주되어 왔다. Sherman<sup>30)</sup>은 유제의 viscosity에 영향을 미치는 요인들을 내상, 외상, 유화제 및 첨가제에 따라 분류하고 그 각각의 특성에 관해 발표하였다. 본 실험에 사용한 lyogel ointment는 치주염에 의해 형성된 치주낭에 syringe로서 투여 가능한 제형이어야 하며 또한 지속성제제 개발이 목적이므로 어느정도 점성을 가지면서 동시에 유동성을 가져야 할 필요가 있다. Lyogel ointment에서 Eudragit RS 100의 농도, lyogel 형성에 사용된 HEC의 농도, 그리고 외상으로 사용한 triacetin의 농도변화에 따른 약물의 방출속도와 viscosity와의 상관성을 조사한 결과를 Figure 8에 나타내었다. 이를 살펴보면 첫째, 내상으로 사용한 lyogel의 구성성분인 HEC의 농도변화에 따라 viscosity는 현저한 차이를 보여주고 있으나 약물의 방출속도에는 거의 영향을 나타내지 못하고 있다. 이것은 Eudragit RS 100으로 구성된 polymer matrix 내부로의 물의 침입 속도가 율속단계로 작용함으로써 내상의 viscosity는 약물의 방출속도에 크게 영향을 미치지 못하는 것으로 사료된다. 둘째, 외상의 구

성성분으로 사용한 Eudragit RS 100의 농도에 따른 lyogel ointment의 viscosity의 증가와 방출속도는 좋은 직선의 상관관계를 보여줌으로 HEC의 농도와 triacetin의 농도를 일정하게 하고 Eudragit RS 100의 각 농도에 따라 조제한 lyogel ointment의 viscosity를 측정함으로써 약물의 방출속도를 예측할 수 있는 지표가 되리라 사료된다. 셋째, HEC와 Eudragit RS 100의 농도를 일정하게 고정하였을때 외상으로 사용한 triacetin의 농도 증가에 따라 viscosity는 감소하였다. 그러나 Figure 8에서 보는 바와 같이 viscosity



**Figure 8**—Relationship between viscosity and release rate constant of lyogel ointment containing various concentrations of components. Key,  $\bullet$ : hydroxy ethyl cellulose 4%, 3%, and 2% (from top),  $\circ$ : Eudragit RS 100 3%, 2%, and 1% (from left),  $\triangle$ : triacetin 20%, 30%, and 40% (from top).



**Figure 9**—Relationship between weight fraction of external phase and release rate constant of lyogel ointment.

가 증가함에도 불구하고 약물의 방출속도는 감소되지 않고 오히려 증가하는 경향을 나타내었다. 이것은 일반적으로 viscosity가 증가할수록 약물의 확산속도가 늦어지므로 약물의 방출속도가 지연된다<sup>30)</sup>고 알려져 있는 것과는 상반되는 결과를 보여주고 있다. Triacetin의 농도 증가에 따른 lyogel ointment의 viscosity의 감소는 내상에 비하여 상대적으로 낮은 viscosity를 가진 외상의 비율 증가에 따른 것이므로 viscosity와 방출속도와의 상관성을 설명하기 위하여 내상으로 존재하는 lyogel의 particle size와 외상의 weight fraction과의 관계를 살펴보았다. 외상의 weight fraction과 방출 속도와의 상관관계를 살펴 본 결과 Figure 9에서 보여지는 바와 같이 좋은 직선의 상관관계를 나타내었다. 결과적으로 외상의 weight fraction이 클수록 lyogel ointment의 viscosity는 감소되며 또한 Figure 4에서 본 바와 같이 내상으로 존재하는 lyogel의 particle size가 동일하다면 내상의 표면적이 감소되므로 약물의 방출속도가 감소된 것으로 사료된다.

## 결 론

본 실험에서는 치주낭내 직접 적용이 용이하고 또한 유효농도가 장시간 지속되는 지속성제제 즉, local drug delivery system 의 일환으로서 lyogel ointment를 제조하여 아래의 결과를 얻었다.

1. 수용성 고분자 HEC를 glycerin에 용해한 후 염산 테트라사이클린을 용해하여 lyogel을 제조한 다음, 이를 pH 비의존성 Eudragit RS 100을 함유하는 triacetin 용액과 혼합하여 lyogel ointment를 조제하였다.

2. Lyogel ointment를 현미경, 형광 현미경 및 주사 전자 현미경으로 관찰한 결과 lyogel 입자가 분산상인 triacetin 용액에 최밀 분산되어 존재하는 구조로 되어 있다.

3. Lyogel ointment로 부터 염산테트라사이클린의 방출량은 시간의 평방근에 직선의 상관관계를 나타내었다. 이것은 lyogel ointment가 물과 접촉하여 분산상으로 존재하는 triacetin이 용해된 후 Eudragit RS 100의 석출로 형성된 망목상 구조에 기인하는 것으로 사료된다.

4. Lyogel ointment로 부터 약물 방출속도는 Eudragit RS 100 및 triacetin의 농도 증가에 따라 감소하는 경향을 나타내나 HEC의 농도에는 거의 영향을

받지 않았다.

5. Lyogel ointment로 부터 약물 방출속도는 외상의 viscosity 및 weight fraction과 유의성 있는 관계를 나타내었다.

이상의 결과로 부터 lyogel ointment 기제의 구성성분을 변경함으로써 치주낭에 직접 적용하는 제제의 약물방출속도를 조절할 수 있는 국소 적용 제제 개발이 가능하리라 사료된다.

## 감사의 말씀

이 연구는 1996년도 경성대학교 학술지원 연구비로 연구되었으며 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) M. A. Linsgarten, and L. Hellden, Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased site in human, *J. Clin. Periodontol.*, **5**, 115-132 (1978).
- 2) J. Waerhang, Effect of toothbrushing on subgingival plaque formation, *J. Periodontol.*, **52**, 30-34 (1981).
- 3) A. C. R. Tanner, C. Haffer, G. T. Bratthall, R. A. Visconti, and S. S. Socransky, A study of the bacteria associated with advancing periodontitis in man, *J. Clin. Periodontol.*, **6**, 278-307 (1979).
- 4) J. Slots, Subgingival microflora and periodontal disease, *J. Clin. Periodontol.*, **6**, 351-382 (1979).
- 5) J. W. Knowles, F. G. Burgett, R. R. Nissle, R. A. Shick, E. C. Morrison, and S. P. Ramfjord, Results of Periodontal treatment related to pocket depth and attachment level, *J. Periodontol.*, **50**, 225-233 (1979).
- 6) S. A. Syed, M. Svanberg and G. Svanverg, Predominant cultivable dental plaque flora of beagle dogs with gingivitis, *J. Periodont. Res.*, **15**, 123-136 (1980).
- 7) E. D. Savitt, and S. S. Socransky, Distribution of certain subgingival microbial species in selected periodontol conditions, *J. Periodont. Res.*, **19**, 111-123 (1984).
- 8) L. L. Soh, H. N. Newman, and J. D. Strahan, Effect of subgingival chlorhexidine irrigation on periodontal inflammation, *J. Clin. Periodontol.*, **9**, 66-74 (1982).
- 9) J. H. Hardy, H. N. Newman, and J. D. Strahan, Direct irrigation and subgingival plaque, *J. Clin. Periodontol.*, **9**, 57-65 (1982).

- 10) R. J. Genco, Antibiotics in the treatment of human periodontal disease, *J. Periodontol.*, **52**, 545-558 (1981).
- 11) C. B. Walker, J. D. Pappas, K. Z. Tyler, S. Cohen, and J. M. Gorden, Antibiotic susceptibilities to eight antimicrobial agents, *J. Periodontol.*, Special issue, 67-74 (1985).
- 12) S. G. Ciancio, M. L. Marther, and J. A. McMullen, An evaluation of minocycline in patients with Periodontal disease, *J. Periodontol.*, **51**, 530-534 (1980).
- 13) S. P. Ciancio, J. Slots, H. S. Reynold, J. J. Zambon, and J. D. McKenna, The effect of short-term administration of minocycline HCl on gingival inflammation and subgingival microflora, *J. Periodontol.*, **53**, 557-561 (1982).
- 14) L. Heiji, and J. Lindhe, The effects of metronidazole on the development of plaque and gingivitis in the beagle dog, *J. Clin. Periodontol.*, **6**, 197-209 (1979).
- 15) W. A. Soskolne, M. Griedman, G. Golomb, and M. Sela, Sustained release reservoirs of chlorhexidine in periodontal pockets, *J. Dent. Res.*, **61**, 273 (1982).
- 16) J. M. Goodson, P. E. Hogan, and S. L. Dunham, Clinical responses following periodontal treatment by local drug delivery, *J. Periodontol.*, Special issue, 81-87 (1985).
- 17) W. J. Loesche, S. A. Syed, E. C. Morrison, B. Laughon, and N. S. Grossman, Treatment of periodontal infections due to anaerobic bacteria with short-term treatment with metronidazole, *J. Clin. Periodontol.*, **8**, 29-44 (1981).
- 18) J. M. Goodson, A. Haffajee, and S. S. Socransky, Periodontal therapy by local delivery of tetracycline, *J. Clin. Periodontol.*, **6**, 83-92 (1979).
- 19) A. Soskolne, G. Colomb, M. Friedman, and M. N. Sela, New sustained release dosage form of chlorhexidine for dental use in periodontal therapy, *J. Periodont. Res.*, **18**, 330-336 (1983).
- 20) J. M. Goodson, S. Offenbacher, D. H. Farr and P. E. Jogan, Periodontal disease treatment by local drug delivery, *J. Periodontol.*, **56**, 265-272 (1985).
- 21) T. Noguchi, M. Fukuda, S. Kitamura, M. Kobayashi, M. Umeda, I. Ishikawa, and Y. Suzuki Effect of local drug delivery on the microbial composition in the pocket and the clinical symptoms, *日齒周誌*, **28**(2), 737-743 (1985).
- 22) A. Satomi, R. Uruguchi, T. Noguchi, I. Ishikawa, H. Tamaru, and M. Kitamura, Minocycline HCl concentration in periodontal pocket after administration of LS-007, *日齒周誌*, **28**(2), 737-743 (1985).
- 23) K. Kita, T. Asai, M. Ota, C. Morikawa, K. Hasegawa, S. Iida, N. Sasaki, H. Tamaru, T. Miyaji, M. Kitamaru, and I. Kishi, Pharmaceutical characteristics of sustained-release gel-ointment for periodontal pockets, *Yakuzaikaku.*, **50**(3), 239-245 (1990).
- 24) A. P. Nikolas, *Hydrogels in medicine and pharmacy.*, Volume 1-3. CRC Press, Inc (1987).
- 25) J. Lindhe, L. Heijil, J. M. Goodson, and S. S. Socransky, Local tetracycline delivery using hollow fiber devices in periodontal therapy, *J. Clin. Periodontol.*, **6**, 141-149 (1979).
- 26) J. M. Goodson, D. Holborow, R. L. Dunn, P. Hogan, and S. Dunham, Monolithic tetracycline-containing fibers for controlled delivery to periodontal pockets, *J. Periodontol.*, **54**, 10, 575-579 (1983).
- 27) M. Addy, M. Langeroudi, Comparison of the immediate effects on the subgingival microflora of acrylic strips containing 40% chlorhexidine, metronidazole or tetracycline, *J. Clin. Periodontol.*, **11**, 379-386 (1986).
- 28) Japan Patent, 昭 61-249902.
- 29) Japan Patent, 昭 54-51984.
- 30) P. Sherman, *Emulsion Science*, Academic Press USA (1968).
- 31) W. I. Higuchi, Analysis of data on the medication release from ointments, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 802-804 (1962).