

## 세파드록실의 방출에 미치는 폴리우레탄 매트릭스 제조방법의 영향

김승렬 · 이선희 · 김대덕 · 이치호<sup>†</sup>

부산대학교 약학대학  
(2000년 2월 3일 접수)

### The Effect of Fabrication Methods on the Release of Cefadroxil from a Polyurethane Matrix

Seung-Ryul Kim, Sun-Hee Lee, Dae-Duk Kim and Chi-Ho Lee<sup>†</sup>

College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea

(Received February 3, 2000)

**ABSTRACT**—In order to evaluate the effect of fabrication methods on the controlled release of an antibiotic from a polymeric device, two types of polyurethane-cefadroxil matrix were prepared by the solvent casting method or the freeze drying method, using bovine serum albumin as a pore former. The amount of cefadroxil released from various formulations at 37°C was measured by HPLC. The duration of antimicrobial activity of matrices against *S. aureus* was evaluated by measuring the diameters of the inhibition zone. The morphology of the matrices was investigated by scanning electron microscopy (SEM). Changing the fabrication method could alter the release rate of cefadroxil from the matrix. The matrix fabricated by the freeze drying method had more porous inner structure and showed higher release rate than that prepared by the solvent casting method. However, the duration of antimicrobial activity was shorter when the matrix was fabricated by the freeze drying method.

**Keywords**—Cefadroxil, Pore former, Fabrication method, Polyurethane, Controlled release

합성고분자물질을 생체재료물질(biomaterial)로 사용하기 위해서는 생체적합성(biocompatibility)이 가장 큰 문제점으로 대두되고 있는데, 생체재료물질을 인체에 적용시켰을 때 생체재료물질의 표면에 인체내의 여러 단백질이나 혈액 성분들이 흡착 함으로서 생체거부반응이 일어나는 원인이 된다.<sup>1)</sup> 따라서 고분자재료를 인체 내 조직 세포들과 친화성을 갖도록 표면을 처리한다든지, 혹은 고분자 물질 내에 hirudin과 같은 항 혈액응고 성분을 분산시킨 후 일정한 속도로 표면에 방출시켜 혈액응고를 방지하는 연구가 진행되고 있다.<sup>2)</sup> 생체재료물질로서 이용되는 합성고분자 물질의 또 하나의 문제점은 생체이식 후 생기는 각종 균에 의한 감염이다.<sup>3,4)</sup> 생체재료물질의 표면에 균이 부착, 번식하고 그 결과 생기는 감염의 부작용은 심혈관계 implant, catheter 등의 의료용 기구나 implant 등의 수술, 체내 이식 등의 과정에서 빈번히 발생하여 생체고분자 물질에 대한 체내거부반응을 일으키는 커다란 원인 중의 하나가 된다.<sup>5,6)</sup> 이러한 균들이 생체고분자의 표면에 흡착하여 성장하는 것을 방지하기 위하여 항생제를 고분자물질의 내부로부터 일정한 속도로 장시간 동안

표면에 유리시킬 수 있다면 생체고분자 물질의 생체적합성을 획기적으로 향상시킬 수 있을 것이다.<sup>7,8,9)</sup>

따라서, 합성고분자물질에 항생제를 봉입하여 방출을 조절하는 기술은 생체고분자물질의 생체적합성을 높이는 수단으로 응용할 수 있을 뿐만 아니라, 항생제의 제어 방출성 DDS의 개발에 응용하거나 의료용 봉합사 개발 등에도 응용할 수 있을 것으로 여겨진다. 저자 등은 catheter나 각종 인공 장기의 재료로 폭 넓게 사용되고 있는 대표적인 생체고분자 물질인 polyurethane에 항생물질인 세파드록실을 함께 넣은 matrix를 제조한 후, 표면으로 cefadroxil을 장시간 방출시켜 bacteria의 흡착과 성장을 억제함으로써 생체고분자물질의 생체적합성을 증가시켜서 더욱 우수한 생체고분자물질을 개발하고 또한, 이러한 기술을 응용하여 다른 종류의 다양한 약물의 제어방출 송달체(DDS)를 제조하는 연구를 진행하고 있다.<sup>2,10)</sup> 특히, "pore former"를 사용하여 polymer matrix로부터 항생제의 방출속도를 조절할 수 있는 특성을 조사하였는데, pore former란 생물학적으로 비교적 낮은 활성을 가지고 있으면서 수용성이 매우 높아서 polymer 안에 쉽게 channel을 형성하여 약물의 방출을 용이하게 할 수 있는 물질을 말한다.<sup>10)</sup> 본 연구자 등의 이전 연구에서는 bovine serum albumin, d-mannitol, PEG1450 등을 pore for-

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 051) 510-2810, E-mail : chiho@hyowon.pusan.ac.kr

mer로 선택하였고, 이들의 입자경과 조성을 달리함으로써 세파드록실의 방출속도를 조절할 수 있었다.<sup>10)</sup> 그러한 결과에 미루어 이들 matrix의 제조 방법에 따라 표면의 cefadroxil의 방출속도, 방출시간을 조절할 수 있을 것으로 여겨져 solvent casting method와 freezing dry method로 matrix를 제조한 후, 세파드록실의 방출특성의 차이를 검토하고, 아울러 SEM을 이용하여 표면과 종단면의 경시적인 변화를 연구하였다.

## 실험방법

### 시약 및 재료

Cefadroxil은 조아제약(Pusan, Korea)으로부터 제공 받았으며 폴리우레탄 수지(Lot No. 6193)는 동성화학(Suwon, Korea)으로부터 제공 받았다. D-mannitol, bovine serum albumin (BSA), polyethylene glycol (PEG) 1450, tetrahydrofuran (THF), dimethylsulfoxide (DMSO)등은 Sigma사(St. Louis, MO, USA)에서 구입하였고 그 외 다른 시약들은 특급시약을 구입하여 사용하였다. *Staphylococcus aureus* (ATCC25923)는 동의의료원(Pusan, Korea)의 미생물실험실에서 제공하였고, Muller-Hinton II agar와 trypticase-Soy broth, blood agar plate는 유민 메디칼(Seoul, Korea)로부터 구입하여 사용하였다.

### Polymer matrix의 제조

합성고분자물질로부터 일정속도로 약물을 방출하게 하기 위하여 약물을 고분자물질에 봉입하는 다양한 방법들이 알려져 있는데, 본 연구에서는 대표적인 solvent casting method와 freeze drying method를 사용하여 matrix를 제조하였다.

**Solvent casting method**—Cefadroxil 2g과 pore former(BSA) 2g을 150mL의 멸균증류수에 완전히 녹인 후 12시간동안 동결건조(-80°C, 50 mTorr) 시켰다. 건조된 혼합분말을 체(micro sieve)를 통과시켜 일정 크기의 입자별로 분류하였다 (<62, 62-88, 88-125, 125-177 μm). Pore former를 섞지 않는 control matrix를 만들기 위하여 4g의 cefadroxil을 150 mL의 멸균증류수에 녹인 후 동일한 방법으로 powder를 제조하였다. Polyurethane수지(동성화학)를 5-7%(w/w)의 농도로 THF에 넣고 60 °C의 항온수조에서 천천히 교반하면서 녹였다. Polyurethane 수지를 완전히 녹인 후, 동결 건조 시킨 cefadroxil 분말을 각각 30, 40, 50% (w/w, 각각 pore former의 15, 20, 25% 해당량의 분율이 되도록 넣고 상온에서 계속 교반하여 잘 섞었다. 초음파

를 이용하여 기포를 제거한 후, Teflon mold에 붓고 상온에서 약12시간 이상 동안 건조하였다. 완전히 건조한 matrix를 다시 상온의 진공건조기 내에서 48시간 이상 건조시킨 후, 일정한 크기(0.4-0.5 mm의 두께, 1.0 cm<sup>2</sup>의 면적)로 잘라서 사용할 때까지 4°C에서 보관하였다.

**Freezing dry method**—Solvent casting법과 동일한 방법으로 일정 크기의 입자경을 가진 cefadroxil-pore former 분말을 동결건조 시켜서 얻은 후, polyurethane을 DMSO에 녹인 용액에 넣고 혼합하여 잘 섞어주었다. 초음파를 이용하여 기포를 제거한 후, 이 혼합액을 Teflon mold에 붓고 -80 °C deep freezer에 넣어 급속히 냉동 시킨 후 48시간 동안 동결건조(-80°C, 50 mTorr) 하였다. 완전히 건조한 matrix를 다시 상온의 진공건조기 내에서 48시간 이상 건조시킨 후, 같은 크기로 잘라서 사용할 때까지 4°C에서 보관하였다.

### 세파드록실 방출 실험

두 가지 방법으로 제조된 다양한 조성의 polyurethane matrix를 20 mL의 3차 증류수가 담긴 vial에 넣고, 37°C의 진탕항온수조에 넣었다. 일정 시간 간격으로 5 mL의 용액을 취하고 동량의 새로운 증류수를 채워주었다. Sample은 -20 °C에서 냉동보관 후 HPLC로 분석하였다. Matrix 내의 총 cefadroxil양에 대한 방출된 양의 백분율을 시간에 대한 함수로 표시하였다. 각 실험은 최소한 3회 이상 반복하여 평균치를 구하였다.

### Recovery test

Recovery test는 제조된 matrix의 cefadroxil 봉입량과 함량 균일성을 확인하고 방출 후에도 matrix내에 고립되어 남아있는 cefadroxil의 존재를 확인하기 위한 것으로 방출 전 matrix와 12시간 방출시키고 난 후 건조시킨 matrix로부터 cefadroxil을 추출하여 조사하였다. Solvent casting method 및 freeze drying method로 제조한 각각의 matrix에 조제시 사용했던 용매인 THF와 DMSO를 각각 2 mL씩 가하고 완전히 녹을 때까지 진탕하였다. 여기에 3차 증류수 8 mL을 가하고 다시 진탕한 후 disposable sterile syringe filter (45 μm nylon membrane, Corning, USA)를 통과시킨 후 HPLC로 정량 하였다.

### Cefadroxil의 분석

Sample 중의 Cefadroxil의 양은 문헌에 나온 방법을 약간 변형하여 binary pump system (Gilson Model 305 and 306) HPLC와 automatic injector (Gilson Model 234)를 사용하여 분석하였다.<sup>11,12)</sup> Ultraviolet detector (Gilson Mo-

del 118, 240 nm)와 C<sub>18</sub> LiChroCART<sup>®</sup> 125-4 column (5 μm, 125×4 mm, Merck, Darmstadt, Germany)을 사용하였고 mobile phase는 methanol과 acetate buffer (10 mM, pH 4.8)의 혼합액 (5:95)을 사용하였으며, flow rate는 1.0 mL/min 이었고 injection 용량은 20 μL로 하였다. 이러한 조건에서 세파드록실은 별다른 방해물질 없이 분리가 잘 되었으며 검량선도 100 μg/mL까지 좋은 직선성을 보였고 검출감도도 1.0 μg/mL 이하였다.

**SEM 관찰**

제조된 matrix의 형태를 관찰하기 위하여 Scanning Electron Microscopy(SEM)를 사용하여 표면과 내부절단면을 관찰하였다. SEM 촬영 전에 Au-sputter(Hitachi, Japan)을 이용하여 coating 한 후 Hitachi S-4200 SEM(Tokyo, Japan)을 사용하여 matrix 제조방법과 조성의 변화에 의한 내부 구조의 변화를 관찰하였다.

**항균력의 지속성 시험**

제조된 polymer matrix에서 방출된 cefadroxil이 실제로 항균력이 있는지의 여부와 또 어느 정도 지속적으로 항균력을 유지하는지를 시험하기 위해, 감염반응의 주요원인균인 S. aureus를 대상으로 Ditch plate method<sup>13)</sup>를 변형하여 사용하였다. 이 방법은 면섬유, cellulose 및 chitosan을 지지체로 이용하여 지속적 항균력을 가진 고분자 prodrug의 개발 과정에서 사용한 실험방법으로서 이미 여러 차례 보고된 바 있다.<sup>14,15)</sup> 간단히 요약하면, 30 mL Muller-Hinton II agar를 petri dish에 부어서 culture plate를 만들어두고 blood agar plate에 도말되어 있는 균을 trypticase-soy broth에 분산시켜 37°C에서 12시간 배양시킨다. 이것을 면봉에 적셔서 culture plate에 골고루 도말한다. 준비된 polymer disc(1.0 cm<sup>2</sup>)를 plate의 중앙에 놓고 37°C에서 24시간 배양시키면 inhibition zone이 형성되며 그 직경을 측정하였다. Polyurethane matrix의 항균력이 어느 정도 지속되는지를 관찰하기 위해 24시간 배양시킨 matrix를 새로운 plate에 옮겨서 다시 24시간 배양한 후 inhibition zone을 측정하였다. 이러한 과정을 계속 반복하여 inhibition zone이 형성되지 않을 때까지의 시간을 측정하였다. Control군으로서 세파드록실을 넣지않은 blank matrix를 사용하였다.

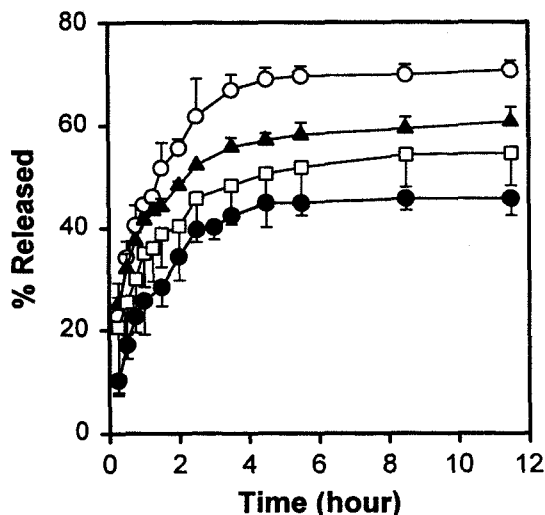
**결과 및 고찰**

**In vitro 세파드록실 방출 실험**

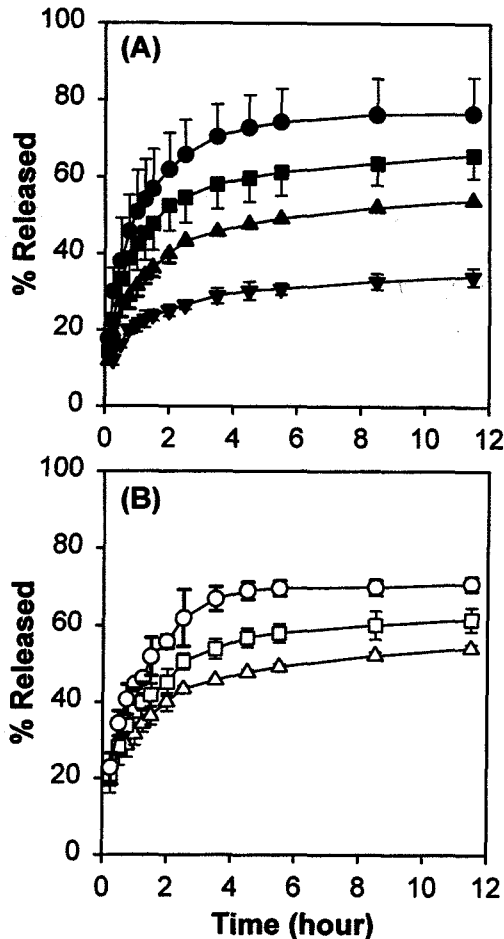
이전의 보고에 의하면, 다양한 종류의 pore former와 세

파드록실의 혼합물(1:1)을 동결건조한 분말을 50%(w/w) 함유한 polyurethane matrix로부터 Cefadroxil의 방출pattern은 Figure 1과 같았다.<sup>10)</sup> Pore former를 함유하지 않고 50% (w/w) Cefadroxil 분말만을 봉입한 matrix와 비교할 때, Cefadroxil의 방출속도 및 총방출량이 PEG1450<d-mannitol<BSA의 순서로 증가하는 양상을 보여주었다. 이는 수용성이 높은 pore former의 첨가로 인하여 matrix 내부로 물의 이동속도가 커지고 이에 따라 세파드록실이 pore former와 함께 쉽게 가용화 되어 방출이 용이해 졌기 때문인 것으로 추측된다.

또한, 가장 좋은 방출결과를 나타낸 BSA를 pore former로 사용하여 제조한 polyurethane matrix로부터 Cefadroxil의 방출에 미치는 particle size와 loading dose의 영향은 Figure 2와 같았다.<sup>10)</sup> BSA와 Cefadroxil의 혼합분말의 입자경이 클수록 또한 loading양이 30%에서 50% (BSA로서는 15%에서 25%)로 증가할수록 Cefadroxil의 방출속도와 총방출량은 증가하는 것으로 나타났다. Recovery test에서도 방출 실험이 끝난 후 matrix에 남아있는 Cefadroxil의 양은 pore former의 loading 양이 증가할수록 감소하였다.(Table I) 이는 봉입한 분말의 입자경이 커질수록 matrix내의 channel 또는 pore가 커져서 약물의 방출을 용이하게 하고, loading 양이 늘어날수록 matrix내에 분산된 약물 입자간의 거리가 상대적으로 가까워져서 matrix내의 channel형성을 쉽게 하여 약물의 방출을 증진시킨 것으로 추측되며 이전의 보고들과 잘 일치하는 것이다.<sup>2,16)</sup> 이상의 결과로부터, solvent casting



**Figure 1**—The effect of different pore formers on the release of cefadroxil from the polyurethane matrix: (○) BSA; (▲) d-mannitol; (□) PEG1450; (●) no pore former. Matrices contain 50% lyophilized powder (particle size=62-88 μm, pore former: cefadroxil=1:1), equivalent to 25%(w/w) pore former. Data cited from reference.[10]



**Figure 2**—The effect of (A) particle size and (B) loading dose of lyophilized BSA/cefadroxil (1:1) powder on the release of cefadroxil from the polyurethane matrix. (A) Matrices contain 30% lyophilized powder, equivalent to 15%(w/w) pore former: (■) 125-177  $\mu\text{m}$ ; (▲) 88-125  $\mu\text{m}$ ; (▼) 62-88  $\mu\text{m}$ ; (▽) <62  $\mu\text{m}$ . (B) Matrices contain lyophilized powder with particle size of 62-88  $\mu\text{m}$ : (○) 50%; (□) 40%; (△) 30% (pore former: cefadroxil=1:1). Data cited from reference.[10]

**Table I**—The Effect of Loading Dose of Pore Former on The Recovery of Cefadroxil from the Polymer Matrix Before and After 12 Hours Release Study

Loading dose of lyophilized powder	Recovery percent (%)	
	Before release	After release
30%	94.6 $\pm$ 4.6	28.6 $\pm$ 2.5
40%	96.3 $\pm$ 2.8	11.6 $\pm$ 1.8
50%	95.2 $\pm$ 4.8	5.6 $\pm$ 1.5

Polymer matrices were fabricated by the solvent casting method and contained 30, 40, or 50% of lyophilized powder (equivalent to 15, 20, and 25% BAS, respectively) with the particle size of 62-88  $\mu\text{m}$  (mean  $\pm$  SD, n=3).

법을 이용하여 Cefadroxil/BSA 혼합 분말의 입자경과 loading 양을 변화시킴으로써 polyurethane matrix부터 Cefadroxil의 방출속도를 조절하는 것이 가능함을 알 수 있었다.

또한 이 방법은 수용성 pore former를 난용성 약물과 함께 고분자물질에 봉입함으로써 난용성 약물의 방출속도를 증진 시키는데도 응용할 수 있을 것으로 기대된다.

Matrix의 제조시 pore/channel의 형성이 보다 용이한 것으로 알려진 freeze drying method로 matrix를 제조한 후 solvent casting method로 제조한 matrix와 Cefadroxil의 방출을 비교한 결과는 Figure 3과 같다. Freeze drying method를 이용할 경우에 제조방법의 특성상 공극이 상대적으로 큰 matrix의 제조가 가능하여 방출속도와 방출량이 증대할 것으로 기대하였으나 solvent casting method에 의한 경우 보다 방출속도는 크게 증가하는 경향을 보였으나 총 방출량은 기대만큼의 유의성 있는 변화가 없었다.

또한, Cefadroxil은 37°C의 증류수에서 12시간 동안 분해가 거의 일어나지 않는 것으로 나타났으며(data not shown), recovery test 결과 방출실험 후에 두 matrix에 잔류하는 Cefadroxil의 양도 변화가 없었다.(Table II) 따라서 약 20-30%의 Cefadroxil의 양이 소실된 것으로 계산되었으며 이는 제조과정 혹은 recovery test 과정에서 분해된 것으로 추측되며 이에 대한 확인 실험이 추가적으로 필요함을 알 수 있었다.

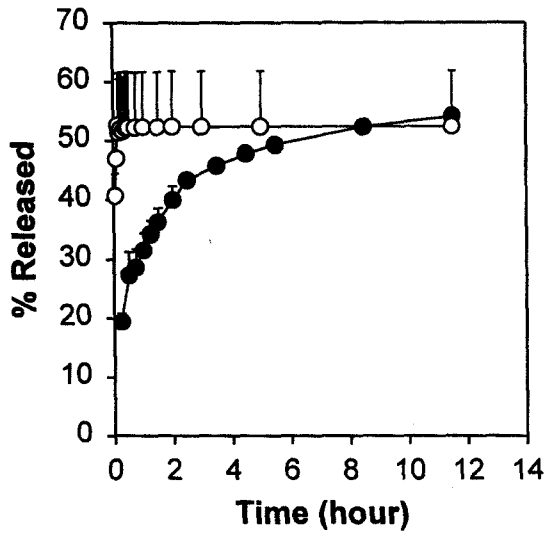
이상의 결과로 볼 때, freeze drying method는 합성 고분자물질로부터 약물을 신속히 방출하고자 할 때 이용이 가능한 방법이며 또한 이 방법으로 제조된 matrix에 coating기술을 이용하게 되면 freeze drying method로 제조된 matrix로부터 신속히 방출된 약물을 coating막을 통하여 0차 속도로 방출시킬 수 있는 새로운 방출 제어재료의 개발 가능성을 시사하였다.

#### 항균력의 지속성 시험

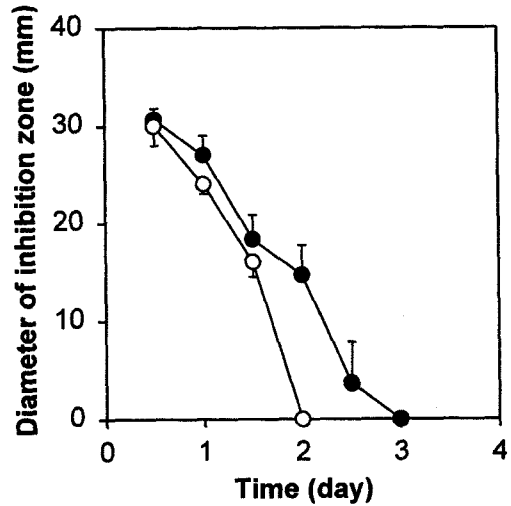
Figure 4는 *S. aureus*에 대한 polyurethane matrix의 항균력을 나타낸 것이다. 같은 조성의 polyurethane matrix를 비교하였을 때, solvent casting method로 제조한 경우가 freeze drying method로 제조한 경우보다 약간 더 지속적으로 항균력을 나타내었다. 이는 *in vitro* 방출실험에서의 결과와 잘 일치하는 것으로서 freeze drying method로 제조된 matrix로부터 Cefadroxil이 보다 빨리 방출되기 때문인 것으로 생각된다.

#### SEM 관찰

두 가지 방법으로 제조된 matrix의 내부구조를 SEM으로 촬영한 결과는 Figure 5와 같다. Solvent casting method로 제조된 matrix (Figure 5A, 500배율)보다 freeze drying



**Figure 3**—The effect of fabrication method of polyurethane matrix on the release of cefadroxil from the polyurethane matrix: (○) freeze drying method; (●) solvent casting method. Matrices contain 30% lyophilized powder (equivalent to 15% BSA) with the particle size of 62-88 μm.



**Figure 4**—Antibacterial activity of cefadroxil released from the polyurethane matrix fabricated by (○) freeze drying method; (●) solvent casting method. Matrices contain 30% lyophilized powder (equivalent to 15% BSA) with the particle size of 62-88 μm.

**Table II**—The Effect of the Fabrication Method on the Recovery of Cefadroxil from the Polymer Matrix before and after 12 Hours Release Study

Fabrication method	Recovery percent (%)	
	Before release	After release
Solvent casting	94.6 ± 4.6	28.6 ± 2.5
Freeze drying	93.8 ± 6.5	24.9 ± 2.9

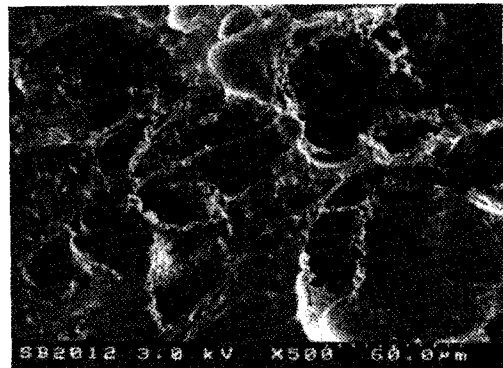
Polymer matrices contain 30% lyophilized powder (equivalent to 15% BSA) with the particle size of 62-88 μm (mean ± D, n=3).

method로 제조하였을 경우(Figure 5B, 50배율)에 훨씬 더 다공성 내부구조를 볼 수 있었다. 이는 freeze drying method의 경우, 용매(DMSO)와 polyurethane수지를 섞은 후 바로 냉동건조하기 때문에 그 모양을 그대로 유지하면서 용매만 빠져 나오는 과정을 거치기 때문인 것으로 생각된다. 이러한 다공성의 내부구조 때문에 solvent casting method로 제조한 matrix 보다 Cefadroxil의 방출속도가 현저히 빠르게 나타난 것으로 생각되며(Figure 3), 항균력의 지속시간도 짧은 것으로 생각된다.(Figure 4)

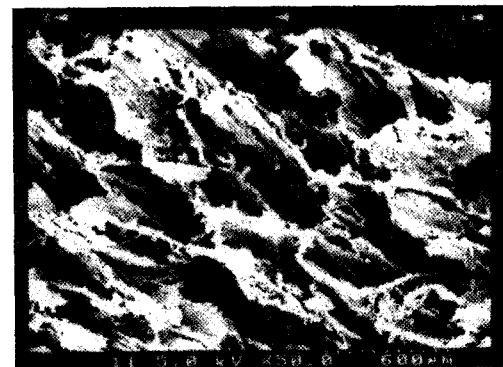
**결 론**

Polyurethane matrix로부터 Cefadroxil의 방출속도와 총방출량은 봉입시킨 Cefadroxil/BSA 혼합분말의 입자경이나 loading dose, 제조방법 등을 변화시킴으로써 조절할 수 있었다. Freeze drying method에 의해 제조된 matrix는 solvent casting method에 의한 경우보다 다공성 내부구조를 형

(A)



(B)



**Figure 5**—Cross-sectional view of polyurethane matrix fabricated by (A) solvent casting method (×500) and (B) freeze drying method (×50) using SEM. Matrices contain 30% lyophilized powder (equivalent to 15% BSA) with the particle size of 62-88 μm.

성하여 방출속도가 증가하고 항균력의 지속시간도 짧아짐을 알 수 있었다. 따라서, 단시간 내에 많은 양의 항생제를 방

출하고자 하는 경우 혹은 약물의 방출속도 조절을 외부의 코팅 막으로 하고자 하는 경우에는 freeze drying method로 matrix를 제조하는 것이 적합할 것으로 생각된다. 또한, 이와 같이 항생제를 봉입 시킨 polymeric device로부터 다양한 속도로 표면에 항생제를 방출함으로써 표면에 생성되는 균의 감염을 막아 생체재료물질의 생체적합성을 증진시킬 수 있을 것으로 생각된다.

### 감사의 말씀

본 연구는 부산대학교 학술연구조성비의 지원을 받아 수행되었으며 이에 감사드립니다.

### 문헌

- 1) R. E. Baier, The role of surface energy in thrombogenesis, *Bull. NY Acad. Med.*, **48**, 257-272 (1972).
- 2) D. D. Kim, M. M. Takeno, B. D. Ratner and T. A. Horbett, Glow discharge plasma deposition (GDPD) technique for the local controlled delivery of hirudin from biomaterials, *Pharm. Res.*, **15**, 783-786 (1998).
- 3) S. Sugarman and E. J. Young, *Infections associated with prosthetic devices*, CRS Press, Boca Raton (1984).
- 4) C.G. Gebelein, C.E. Carraher and V.R. Foster, *Applied bioactive polymeric materials*, Plenum Press, New York (1988).
- 5) A.G. Gristina, C.D. Hobgood, L.X. Webb and Q.M. Myrvik, Adhesive colonization of biomaterials and antibiotic resistances, *Biomaterials*, **8**, 423-426 (1987).
- 6) A.G. Gristina, P.T. Naylor, Q.M. Myrvik and W.D. Wagner, Microbial adhesion to biomaterials, In: *High performance biomaterials*, Szycher M. (Ed), Technomics Publishing Company, pp. 143-154 (1991).
- 7) G. Golomb and A. Shipigelman, Prevention of bacterial colonization on polyurethane *in vitro* by incorporated antibacterial agent, *J. Biomed. Mater. Res.*, **25**, 937-952 (1991).
- 8) L.A. Sampath, N. Chowdhury, L. Caraos and S.M. Modak, Infection resistance of surface modified catheters with either short-lived or prolonged activity, *J. Hosp. Infect.*, **30**, 201-210 (1995).
- 9) J.M. Schierholz, H. Steinhauser, A.F.E. Rump, R. Berkels and G. Pulverer, Controlled release of antibiotics from biomedical polyurethane: Morphological and structural features, *Biomaterials*, **18**, 839-844 (1997).
- 10) J. E. Kim, S. R. Kim, S. H. Lee, C. H. Lee and D. D. Kim, The effect of pore formers on the controlled release of cefadroxil from a polyurethane matrix, *Int. J. Pharm.*, in press.
- 11) Z. Yuan, H. Q. Russlie and D. M. Canafax, Sensitive assay for measuring amoxicillin in human plasma and middle ear fluid using solid-phase extraction and reversed-phase high-performance liquid chromatography, *J. Chromatog. B. Biomed. Appl.*, **674**, 93-99 (1995).
- 12) P. Muth, R. Metz, H. Beck, W. W. Bolton and H. Vergin, Improved high-performance liquid chromatographic determination of amoxicillin in human plasma by means of column switching, *J. Chromatogr. A*, **729**, 259-266 (1996).
- 13) J.F. Kennedy, S.A. Barker and A. Zamir, Active insolubilized antibiotics based on cellulose-metal chelates, *Antimicro. Agents Ch.*, **6**, 777-782 (1974)
- 14) Y. T. Kim, Y. M. Kim, Y. J. Jung and J. S. Lee, Formation and antimicrobial activities of chitosan-Cu(II)-tetracycline complex, *Pusan Bulletin of Pharmaceutical Sciences*, **28**, 29-34 (1994).
- 15) Y. T. Kim, Y. M. Kim, S. K. Han, Y. J. Jung and J. H. Yu, Development of polymeric drugs utilizing dithiocarbamate chitosan: formation and antimicrobial activities of dithiocarbamate chitosan-Ca(II)-tetracycline complex, *Yakhak Hoeji*, **39**, 48-54(1995).
- 16) W. D. Rhine, D. S. T. Hsieh and R. Langer, Polymers for sustained macromolecule release: Procedures to fabricate reproducible delivery systems and control release kinetics, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 265-270 (1980).