

키토산 과립으로부터 아스피린의 방출 지속성

이 영 찬 · 유 영 미 · 김 공 수* · 신 재 섭
충북대학교 자연과학대학 화학과 · *충북대학교 공과대학 공업화학과
(1990년 1월 10일 접수)

Sustained Release of Aspirin from Chitosan Granules

Young-Chan Lee, Young-Mi Yoo, Kong-Soo Kim,* and Jae-Sup Shin

Department of Chemistry, Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 360-763, Korea

**Department of Industrial Chemistry, Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 360-763, Korea*

(Received January 10, 1990)

요 약 : 키토산을 의약의 방출 조절형 제제로서 이용하였으며 의약으로는 아스피린을 선택하였다. 과립속의 키토산의 함량이 증가할수록 방출 속도가 늦어졌다. 또한 낮은 pH에서 보다 높은 pH에서 방출속도가 더 느렸다. 이것은 키토산이 산성에서 swelling을 더 잘하기 때문이다. 가교결합에 의한 방출 효과를 측정하기 위하여 glutaraldehyde를 이용하여 키토산을 가교결합시킨 결과, 가교결합이 된 키토산 과립을 이용하였을 경우가 가교결합을 하지않은 경우보다 의약을 완전히 방출하는데 3 배이상 더 많은 시간이 걸렸다. 이것은 가교결합이 방출 지연성에 큰 효과가 있음을 보여준다.

Abstract : Chitosan was used as a controlled drug delivery device and aspirin was selected as a drug. Release rate was delayed with an increasing proportion of chitosan. And release rate at high pH was more delayed than at low pH. The reason is that chitosan granules have greater swelling abilities at low pH than at high pH. Chitosan was crosslinked with glutaraldehyde. And the release rate of aspirin from the crosslinked chitosan granules was compared with that from the non-crosslinked chitosan granules. Sustained release was obtained from the crosslinked chitosan granules with that release rate was delayed more than 3 times.

서 론

키토산은 키틴을 deacetylation해서 얻어지는데, 최근에 의학적으로 이용하려는 연구가 매우 활발히 진행되고있다. 이것은 키토산을 생물체 내에 응용하였을 경우에 생물학적인 피해가 매우 적기 때문이다.¹ 방출 지속성 제제에 관한 연구는 약물의 방출 속도를 조절함으로서 약물 치료의 효능이 기존의 제

형보다 개선 될 수 있기 때문에 많은 연구가 진행되고있다.²

Miyazaki등은 키토산 젤을 이용하여 indomethacin과 papaverine hydrochloride의 방출 지속성 제제를 합성하였으며³ Sawayanagi등은 키토산을 의약의 혼합물이나 tablet을 제조하는 제제로서의 이용을 시도하였다.^{4~6} 또한 Hou등은 키토산 과립으로부터의 indomethacin의 방출 지속성에 대한 연구 결과를

발표하였으며,⁷ Kawashima등은 키토산을 이용하여 아스피린의 tablet을 형성시킨 다음 이것으로 부터의 방출 지속성을 관찰하였다.⁸ 또한 저자들은 *p*-aminosalicylic acid(PAS)를 포함하는 chitin 및 chitosan의 physical mixture와 ground mixture 및 microsphere에 있어서 PAS의 용출 특성을 비교 검토한 바있다.^{9,10}

본 연구에서는 해열, 진통제로 널리 쓰이는 아스피린을 선택하여 키토산을 이용한 방출 지속성 제제의 합성을 시도하였다. 그리고 키토산의 아민기를 glutaraldehyde를 이용하여 가교반응을 시킴으로써 방출 지속성의 큰 증가를 시도하였다.

실 험

키토산은 이미 보고된 방법을 이용하여 얻었으며,¹¹ 키토산은 앞에서 얻어진 키토산 NaOH 용액 (50 wt%)을 이용하여 deacetylation시켜 합성하였다. 본 실험에 쓰여진 미세 결정 구조의 아스피린은 아스피린을 propylene glycol에 녹인 용액을 찬물에 잘 저어주면서 부어넣어 형성시켰다. glutaraldehyde는 25% 수용액을 사용하였다.

키토산 과립의 형성

아주 미세한 결정구조를 갖는 아스피린을 함유한 키토산 과립은 다음과 같은 과정으로부터 형성된다. 아스피린 0.5g과 키토산 0.5g을 8ml의 10% 아세트산에 녹인다. 이와같은 젤 형태의 키토산과 아스피린의 혼합물을 주사기를 사용해 5cm×4cm 크기로 경계를 지은 유리판 위에 놓는다. 이것을 상온에서 24 시간 동안 건조시킨다음 여러 조각으로 자른후 50℃의 진공하에서 8 시간동안 건조시켰다. 이렇게해서 얻어진 키토산 과립의 크기는 0.5cm×0.5cm이다.

가교결합을 갖는 키토산 과립의 형성

키토산과 아스피린의 혼합물을 위에서와 같은 방법으로 형성시켜 유리판위에 놓은 후, 24 시간동안 건조시킨다음, 여기에 4.8% glutaraldehyde 용액 3ml를 더한다. 상온에서 8 시간동안 놓아 둔 후에 남아있는 glutaraldehyde를 증류수를 이용해서 제거

한다. 이것을 50℃의 진공 하에서 8 시간동안 건조시킨다. 이렇게해서 얻어진 가교 결합을 갖는 키토산 과립의 크기도 0.5×0.5cm이다.

방출 속도측정

방출 속도 측정은 dissolution tester (Cecil Instrument, ABMTM project 2329)를 이용하였으며, 37℃에서 1000ml 용액에 대한 방출 속도를 측정하였다. 교반 속도는 100 rpm을 유지하였으며 일정한 시간마다 5ml의 sample 용액을 꺼내어 아스피린의 농도를 측정하였으며 sample 용액을 꺼낸 후에는 곧바로 같은 부피의 용액을 첨가하였다. 아스피린의 농도는 uv spectrophotometer (285 nm)를 이용하여 측정하였다.

결과 및 고찰

pH 7.5에서 키토산 과립으로부터의 아스피린의 방출 속도를 측정해 본 결과가 Fig. 1에 나타나있다. 아스피린을 0.2g으로하고 키토산의 양을 0.4g, 0.5g, 0.6g으로 증가시켜가며 3가지 경우에 대하여 측정하였다. Fig. 1에서보듯이 5~6 시간이면 방출

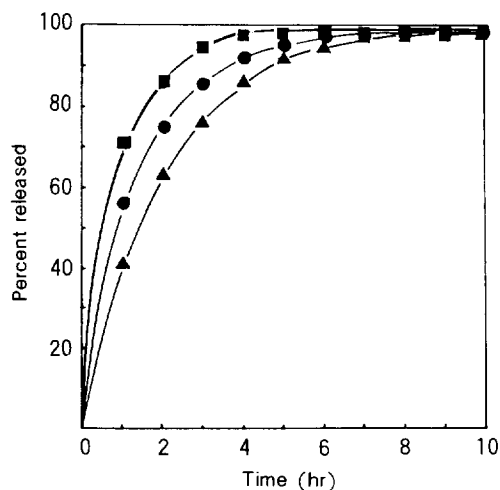


Fig. 1. Effects of chitosan content on the dissolution of aspirin from chitosan granules at pH 7.5 : (■) aspirin (0.2g), chitosan (0.4g), (●) aspirin (0.2g), chitosan (0.5g), (▲) aspirin (0.2g), chitosan (0.6g).

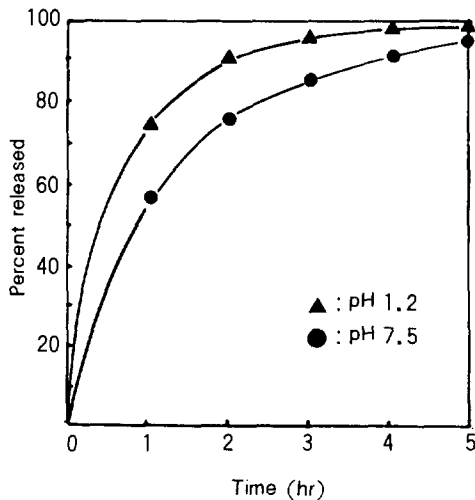


Fig. 2. Effects of pH on the dissolution of aspirin from chitosan granules : aspirin (0.2g), chitosan (0.5g).

이 거의 완료되었고 키토산의 양이 증가함에 따라 방출 속도가 더 늦어졌다. 이 결과는 키토산의 양이 아스피린에 비해 상대적으로 많아짐에 따라 아스피린의 함량 %가 낮아짐으로 인해 방출속도가 떨어졌음을 보여준다.

키토산 과립으로부터의 아스피린 방출에 대한 pH의 영향을 살펴보기 위하여 pH 1.2와 pH 7.5에 대해서 방출 속도를 측정하였다. 그 결과가 Fig. 2에 나타나있다. Fig. 2에서 보듯이 pH 1.2의 경우가 pH 7.5의 경우보다 방출 속도가 더 빨랐다. pH의 방출 속도에 대한 영향은 두가지 관점에서 살펴볼 수가 있다. 첫째로 아스피린의 용해도인데 아스피린의 용해도는 염기성 용액에서가 산성 용액에서 보다 훨씬 크다. 두번째로 키토산의 swelling의 정도인데 키토산은 산성 용액에서가 염기성 용액에서보다 더 잘 swelling한다. Fig. 2에 나타난 실험 결과는 키토산의 swelling이 아스피린의 용해도보다 방출 속도에 더 큰 영향이 있음을 보여준다.

가교 결합에 의한 방출 속도의 영향을 살펴보기 위하여 glutaraldehyde를 이용해 키토산의 아민기들을 가교 결합시켰다. pH 7.5에서 가교결합을 한 키토산 과립과 가교결합을 하지않은 키토산 과립으로

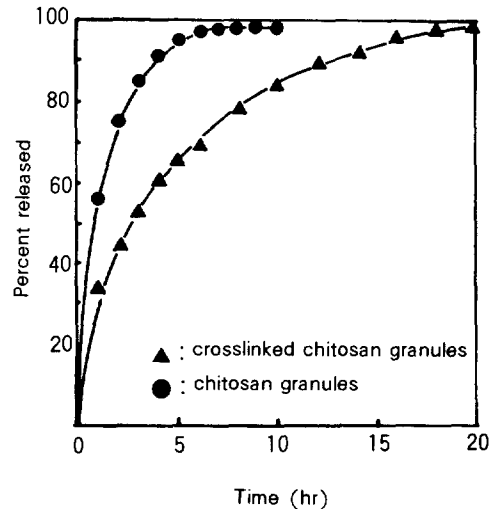


Fig. 3. Effects of crosslinking on the dissolution of aspirin from chitosan granules at pH 7.5 : aspirin (0.2g), chitosan (0.5g).

부터의 아스피린의 방출 속도를 측정하여 비교해 본 결과가 Fig. 3에 나타나있다. Fig. 3에서 보듯이 가교결합을 하지않은 키토산 과립은 5 시간정도에 거의 방출이 끝났지만 가교 결합을 한 키토산 과립은 15 시간정도가 지나야 방출이 끝났다. 이 결과는 가교결합이 아스피린의 방출을 지연시키는데 아주 훌륭한 역할을 하고있음을 보여준다. swelling의 정도도 가교 결합을 한 키토산 과립은 가교 결합을 하지않은 키토산 과립보다 훨씬 적었으며 실제로 용액 내에서의 부피도 눈으로 식별할 수 있을 정도로 큰 차이가 있었다.

위의 모든 결과를 종합해 볼 때 키토산은 의약의 방출 조절형 제제로서 훌륭한 역할을 할 수 있음을 알 수 있었다. 또한 키토산이 제산 효과나 궤양 치료 효과가 있음¹²을 고려해 볼 때 아스피린의 부작용을 상당히 감소시켜줄 수 있을 것으로 생각된다.

이 논문은 1989년도 문교부 지원 한국학술진흥재단의 자유공모과제 학술조성비에 의하여 연구되었음을 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. R. A. A. Muzzarelli, "Chitin", Pergamon Press, Oxford, 1977.
2. 정서영, 화학과 공업의 진보, **27**, 680 (1987).
3. S. Miyazaki, K. Ishii, and T. Nadai, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3067 (1981).
4. Y. Sawayanagi, N. Nambu, and T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 4216 (1982).
5. Y. Sawayanagi, N. Nambu, and T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2064 (1983).
6. Y. Sawayanagi, N. Nambu, and T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2507 (1983).
7. W. M. Hou, S. Miyazaki, M. Takada, and T. Komai, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3986 (1985).
8. Y. Kawashima, S. Y. Lin, A. Kasai, T. Handa, and H. Takenaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2107 (1985).
9. 김경호, 김공수, 임정수, 신재섭, 정기현, *Polymer (Korea)*, **12**, 56 (1988).
10. 임정수, 김공수, 신재섭, 김경호, 의공학회지, **10**, 59 (1989).
11. 이영찬, 김공수, 신재섭, *Polymer (Korea)*, **13**, 442 (1989).
12. I. W. Hillyard, J. Doczi, and P. B. Kiernan, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **115**, 1108 (1964).