

## 키토산-셀룰로오스 마이크로스피어로부터 5-플루오르우라실의 방출 특성

구창규<sup>1</sup>, 류화원

전남대학교 화학공학부, 화학공학과<sup>1</sup>

전화 (062) 530-1842, 팩스 (062) 530-1849

### Abstract

5-fluorouracil loaded chitosan-cellulose microspheres was prepared by W/O/W multiple emulsions solvent evaporation technique which is appropriate to oral drug delivery. The influences of process parameters on the physical characteristics of microspheres and on in vitro drug release were investigated.

### 서 론

구강 투여시 키토산을 이용한 약물 전달체의 가장 큰 약점은 산성인 위에서 키토산의 용해도가 너무 크다는 것이다. 이러한 결점을 극복하기 위해서 용해도가 낮은 고분자로 키토산을 코팅하는 방법이 강구되고 있다. Lorenzo-Lamosa 등(1998)은 장용성 고분자인 Eudregit으로 키토산 마이크로코어를 코팅함으로써 산성 pH에서 chitosan의 용해를 방지하고 결장 영역에서 약물이 방출되는 결장 약물 전달을 위한 제제를 개발하였다. Remunan-Lopez 등(1998)은 키토산을 에틸셀룰로오스 마이크로스피어에 키토산 입자를 분산시킨 약물 전달체를 개발하였다. 그러나 이러한 약물 전달체는 구강을 통한 약물 전달에 적합하다. 본 연구에서는 pyrimidine 유사체이며, anti-metabolic 약물로서 장관내 암치료에 널리 쓰이지만, 반감기가 짧고, 구강 투여시 흡수성이 낮아 microencapsulation에 적당한 5-플루오르우라실을 봉입한 키토산-셀룰로오스 마이크로스피어를 제조하여 물리적인 특성과 몇 가지 제조 변수에 따른 방출 경향을 조사하였다.

### 재료 및 방법

5-플루오르우라실을 봉입한 키토산-셀룰로오스 마이크로스피어를 W/O/W multiple emulsions evaporation technique으로 제조하였다. 제조된 마이크로스피어를 ion sputter(JEOL, JFC-1100)를 이용하여 gold/palladium으로 코팅(20mA, 4min)시킨 후, SEM(Scanning electron microscope) 사진을 찍어 그 표면을 관찰하였다. 마이크로스피어에 적재된 약물의 양 측정하기 위해 5mg의 마이크로스피어를 100ml Ethanol/Water(3:2)에 용해한 다음 5ml를 취하여 UV-spectrophotometer(UV-VIS spectrophotometer, Shimadzu UV-1201, Japan)를 사용하여 266nm에서 흡광도를 측정하였다. 약물 방출 실험은 10mg의 마이크로스피어를 1ml의 PBS buffer(pH 7.4)와 함께 투석막(molecular weight cut off. 12,000)에 담아 20ml 들이 vial에 넣고 PBS buffer를 10ml 채운 다음 37.5±2°C, 100rpm의 shaking incubator에서 적재된 약물의 방출 실험을 하였다. 일정 시간 후 약물이 방출된 배지 전량을 취하고 새로운 동량의 배지를 첨가하여 방출 실험을 진행시켰다. 약물이 방출된량은 UV-spectrophotometer를 사용하여 240nm에서 흡광도를 측정하였다.

## 결과 및 고찰

SEM을 통해 관찰한 결과 5-플루오르우라실을 봉입한 키토산-셀룰로오스 마이크로스피어는 다공성이었으며, 키토산을 사용하지 않은 마이크로스피어의 경우 보다 거칠고 불규칙하였다. 그러나 에틸셀룰로오스에 대한 키토산의 비율이 낮아질수록 마이크로스피어의 표면은 상대적으로 매끈해졌다. 40°C에서 건조한 것은 표면이 훨씬 거칠고 심하게 찌그러졌으며, 깊은 주름이 선명하게 관찰되었다. X-ray diffraction pattern 분석 결과 5-플루오르우라실을 봉입한 키토산-셀룰로오스 마이크로스피어는 분자 상태에서 약물과 고분자인 키토산 그리고 에틸셀룰로오스가 고르게 분산되어 약물의 결정형이 사라지고 무정형 상태로 고정화한 것으로 나타났다. 약물의 방출은 24시간 동안 거의 100% 방출되었고 키토산의 농도가 높을수록 방출 속도가 증가했으나, 4%의 경우에는 2%의 경우와 방출 속도가 비슷하게 나타났다. 점도와 PVA농도가 증가할수록 약물의 방출 속도는 감소하였다.

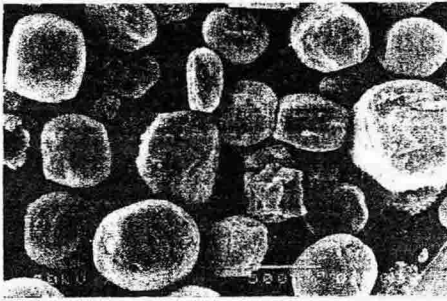


Fig. 1 Morphological observation of chitosan-cellulose microspheres

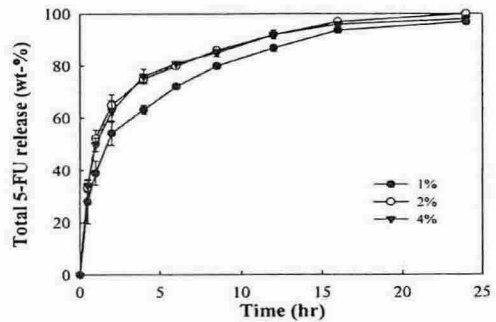


Fig. 2 Effect of chitosan concentration on drug release from chitosan-cellulose microspheres.

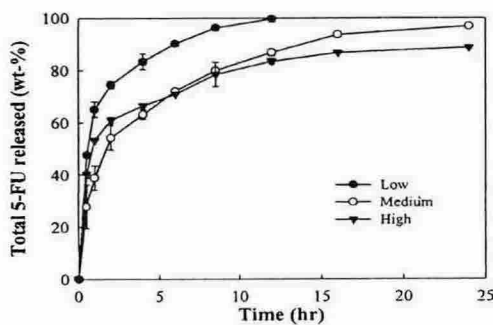


Fig. 3 Effect of viscosity grade of chitosan on drug release from chitosan-cellulose microspheres.

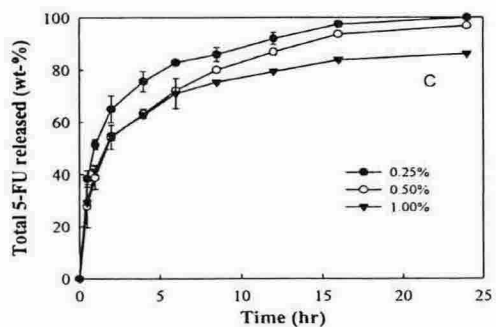


Fig. 4 Effect of PVA concentration on drug release from chitosan-cellulose microspheres.