

경피전달시스템 개발에 있어서 고분자소재의 중요성

홍금덕 · 안용산 · 장우영 · 김문석 · 조선행 · 이한구 · 이해방 · 강길선

1. 서론

피부는 여러 층으로 이루어진 불균질한 막이며 그 중 가장 외부층인 표피각질층은 흡수를 조절하는 층이다. 표피각질층은 20~25 μm 의 두께이고 병원균 및 외부물질들의 침투에 대한 효과적인 방어벽 역할을 하여 몸을 보호하지만 역으로 피부를 통한 약물전달에 있어서는 약물들의 효과적인 침투가 어려워 이에 문제점으로 대두되었다. 이러한 피부 방어벽 기능에 대한 연구가 수년간 이루어져 왔고 최근 생리학적 측면에서 분자적 수준에서 일어나는 흡수 메커니즘들의 기초 응용 연구에 있어서 많은 발전이 있었다.¹⁻³

약물의 피부 침투에 이용되는 운반체(vehicle)는 여러 형태의 생체막에 영향력이 미쳐야 된다. 운반체라는 용어는 복합체 형성에서 쓰이는 일반적인 단어이며 능동전달과 수동전달 사이를 구분하는 용어로도 쓰인다. 운반체의 도움으로 활성을 띠는 약물 구조는 능동전달 메커니즘에 의하여 적용부위나 목표장기로 각각 전달된다.

운반체 및 운반 증진제로 사용되는 고분자의 종류가 많다. 이는 젤 시스템의 젤 유도제로서 그리고 유화제와 크림에서는 고착 첨가제로서 이용된다. 고분자는 또한 패치와 창상 드레싱의 기질로 사용될 수 있으며 경피 시스템의 피부 접착층으로도 사용될 수 있

다. 또한 여러 고분자를 적절히 사용함으로써 과포화의 고농도로 약물이 유지될 수 있고 침투증진제로서도 사용될 수 있는 이점이 있다. **그림 1**에 이러한 합성 및 천연 고분자 소재의 화학구조식을 나타내었다.⁴

2. 유화제와 크림

유화제와 크림의 주요 성분은 지질과 물인데 이 섞이지 않는 두 상은 계면활성제로 인하여 안정화된다. 계면활성제가 없는 상태 즉, 고분자, 물 및 기름만으로 구성된 배합처방이 개발되었는데, 일례로 몇몇 화장품과 크림제제에 있어 국부 경피투여를 위해 보조 계면활성제 또는 계면활성제를 오일상에 분산시키기 위하여 소듐 폴리아크릴레이트와 같은 고분자 재료를 이용하였다. 이러한 처방은 계면활성제가 없거나 적어서 계면활성제가 갖고 있는 독성이 줄어들어 피부에의 적합성이 뛰어나다. 이런 O/W 유화방식은 피부에 부드럽고 끈적임이 적어서 크림 형태의 젤을 만드는데 유용하다.⁵

소수성으로 개질된 Pemulen®은 아크릴산 공중합체(아크릴레이트/C₁₀₋₃₀ 알킬아크릴레이트 가교 고분자)로서 O/W 에멀전상을 형성하여 고분자의 지방

Importance of Polymeric Biomaterials for Transdermal Delivery

전북대학교 고분자·나노 공학과 (Keum Duck Hong, Yong San Ahn, Woo Young Jang, and Gilson Khang, Department of Polymer Nano·Science and Technology, Chonbuk National University, 664-14 Dukjin, Jeonju 561-756, Korea)

한국화학연구원 생체의료고분자팀 (Moon Suk Kim, Sun Hang Cho, and Hai Bang Lee, Nanobiomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-600, Korea)

대신제약 (Han Gu Lee, Daeshin Pharm. Co. Ltd., 1056 Namhyun, Kwanak, Seoul 151-080, Korea)
e-mail: gskhang@chonbuk.ac.kr

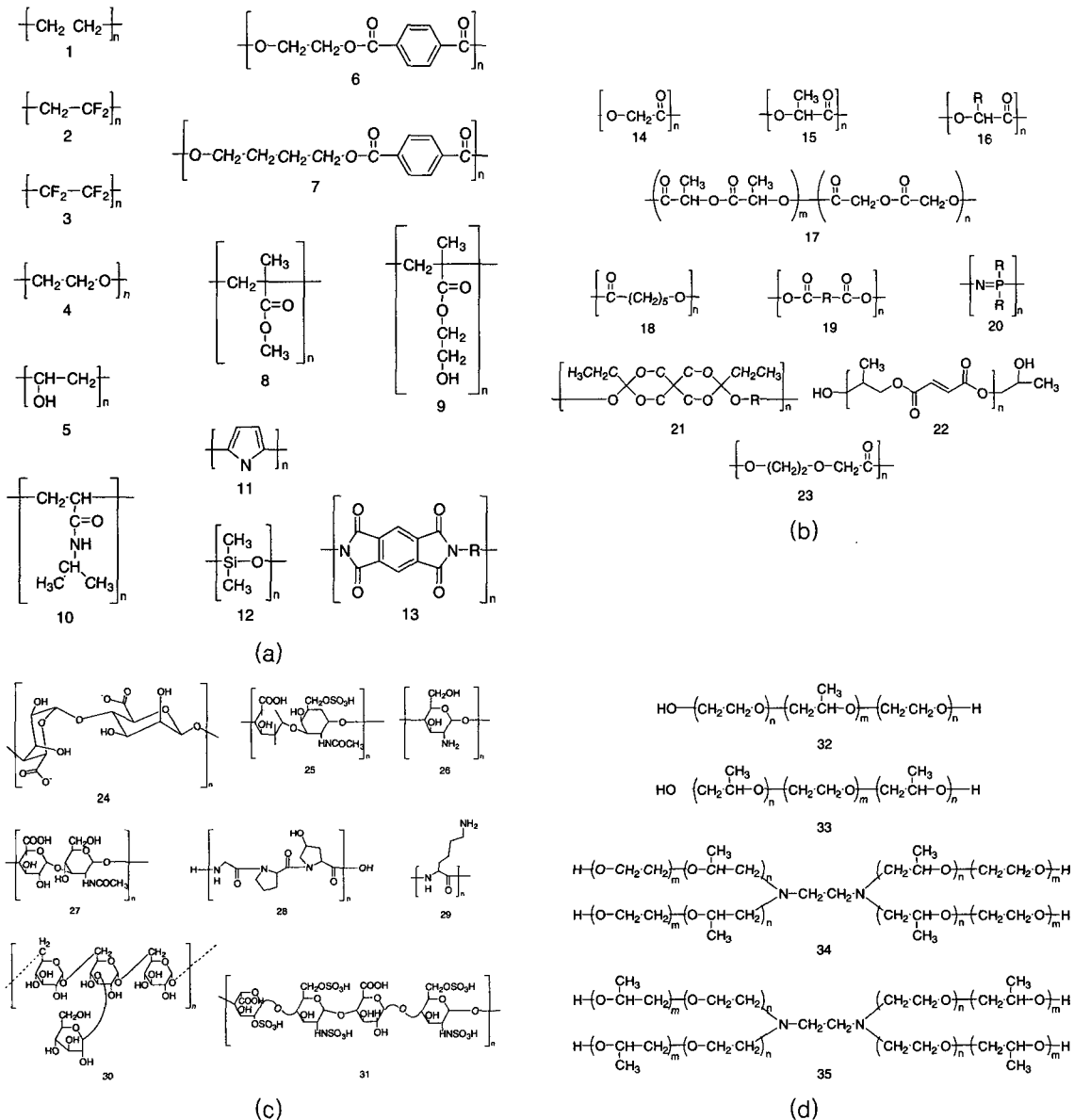


그림 1. Chemical structures of some commonly used biodegradable and nondegradable polymers for transdermal delivery system. (a) Synthetic nondegradable polymers: 1. polyethylene, 2. poly(vinylidene fluoride), 3. polytetrafluoroethylene, 4. poly(ethylene oxide), 5. poly(vinyl alcohol), 6. poly(ethyleneterephthalate), 7. poly(butylene terephthalate), 8. poly(methylmethacrylate), 9. poly(hydroxyethylmethacrylate), 10. poly(N-isopropylacrylamide), 11. polypyrrole, 12. poly(dimethyl siloxane), and 13. polyimides. (b) Synthetic biodegradable: 14. poly(glycolic acid), 15. poly(lactic acid), 16. poly(hydroxyalkanoate), 17. poly(lactide-co-glycolide), 18. poly(ϵ -caprolactone), 19. polyanhydride, 20. polyphosphazene, 21. poly(orthoester), 22. poly(propylene fumarate), and 23. poly(dioxanone). (c) Natural polymers: 24. alginate, 25. chondroitin-6-sulfate, 26. chitosan, 27. hyarunonan, 28. collagen, 29. polylysine, 30. dextran and 31. heparin. (d) PEO-based hydrogel: 32. Pluronic, 33. Pluronic R, 34. Tetronic, and 35. Tetronic R.

친화성 부분은 유상-수상 간의 계면쪽으로 배향하고 친수성 부분은 수상으로 용해된다. 기름상 방울 주위의 젤 망상구조는 여러 종류의 오일에 대해 뛰어난

유화 안정성을 유지한다. Pemulen®은 일차 유화제와 점도증진제의 역할을 한다. Pemulen®으로부터 형성된 에멀전의 크기는 50~100 μm 로 형성되는

장점이 있다. 또, HLB(친수성/지용성 발란스비) 8~12의 비이온성 유화제와 같이 사용하여야 한다. 온도 변화는 방울 크기와 에멀전의 다분산성에 영향을 미치지 않고 흐름 곡선의 변화에도 영향을 미치지 않는다. 그러나, 낮은 농도의 Pemulen® 고분자 유화제를 배합처방하면 물리화학적으로 가장 안전한 저점도의 O/W 유화상태를 생성한다.

이러한 고분자가 포함된 여러 가지 배합처방에 따른 약물방출과 피부 자극성이 연구되었다. 코직산을 약물로 사용한 항멜라닌제는 카프릴릭 카프릭 트리글리세라이드와 미네랄 오일의 크림 형태(MultiCream), 키토산(ChitoGel), Carbopol®, 플록사머(Pluronic®) 등과 병용되었다. Pluronic®을 기재로 한 젤(PluGel)과 Carbopol®을 기재로 한 젤(CarboGel)은 약물의 동역학적 방출제어에 이용되어 제곱근 방출 형태의 메커니즘을 나타냄을 보였다. ChitoGel과 Multi Cream은 토끼를 이용한 피부염증 실험에서 유사한 결과를 보였다.⁷

3. 젤 제제

3.1 개요

젤은 에멀전이 양쪽성을 갖는 유화제에 의하여 섞이지 않는 두 상을 혼합하는 것과 달라서 혼합된 물질의 용해 특성은 하이드로젤에서는 친수성이고 리포젤(lipogel)에서는 친유성이 된다. 젤의 물리화학적 특성은 주로 사용된 고분자 종류뿐만 아니라 가교제인 젤 형성제의 영향을 받는다. 이 때 사용되는 가교제로 인하여 3차원적 망상 구조를 이루게 된다. 망상 구조 때문에 전체적으로 이 고분자의 유동성이 감소되고 따라서 이렇게 생성된 분자간력은 가교된 고분자의 삼차원 구조 사이에 용매분자를 가두어 두게 되고 점탄성을 나타내게 된다. 최근, 고분자 젤뿐만 아니라 신기능성·고기능성 젤 형태가 왕성하게 연구되고 있다.⁸

약물이 피부를 통과하여 효과를 발현하는데에는 주로 약물의 물리화학적 특성에 달려 있다. 젤에서 혼합된 약물의 대다수는 피부를 통과하지 못하지만 특정 피부의 일부분 그리고 국소적인 위치나 상피 전부분에서는 통과할 수 있다.

3.2 하이드로젤에 사용되는 고분자의 종류

하이드로젤의 응용에 있어서 중요하고 이미 잘 알려진 고분자에는 Carbomers®와 같은 폴리아크릴산

유도체, 하이드록시에틸 셀룰로오스 (HEC), 하이드록시프로필 셀룰로오스 (HPMC)와 크로스카멜로스-소듐과 같은 여러 종류의 셀룰로오스 유도체들이 있다. 최근 새로운 합성 고분자가 소개되었는데 대부분이 기존의 고분자를 간단한 반응으로 유도체를 합성하여 이들의 기능적인 특성을 향상시키는 것에 초점이 맞춰졌다. 예를 들면, 글루코스아민과 *N*-아세틸글루코스아민으로 이루어진 천연 다가 양이온 공중합체인 키토산을 사용할 때 음이온 고분자 (키토산-EDTA)는 EDTA가 키토산에 공유 결합을 하면서 생성된다.⁹ 이 키토산-EDTA는 0.5% 농도에서 안정하고, 무색투명한 하이드로젤을 얻을 수 있다. 또한 에탄올과 같은 다가 양이온에는 가장 낮은 상용성을 보였고 HPMC, 소듐 카복시메틸셀룰로오스 (NaCMC), Carbopol®과 폴리카보필과 같은 여러 가지 고분자와 비교하여 제일 나은 팽윤 특성이 나타났다. 키토산-EDTA의 장점은 다른 하이드로젤과 비교해서 높은 항균성을 나타내는데 이것은 키토산-EDTA가 마그네슘에 높은 친화성을 보이고 그람 음성 박테리아의 외막을 안정화시키기 때문이다.

또 다른 연구 예들에서 우수한 투명성과 젤의 기계적 물성을 보이는 천연 고분자로서 카라기난이 소개되었다.¹⁰ 이는 피부의 건조함과 피부의 수분 함량을 증가시키고 재직조화가 더욱 잘 일어나게 하여 결론적으로 매끄러움도 증가하게 된다. 또한, 전체적인 피부 상태의 양호해짐과 함께 피부주름이 조절되고 피부에서 자유라디칼이 감소하였다.^{11,12}

젤라틴에 기반을 둔 항염증 약물이 충전된 새로운 이식형 하이드로젤 시스템이 여러 경화제에 대하여 연구되고 있다. 상호침투 가교 고분자를 형성하기 위해 젤라틴을 글루타알데하이드에 의해 화학적으로 가교시키기도 하고 폴리에틸렌글리콜 디아크릴레이트를 이용하여 젤라틴을 광중합 가교시켰다. 항염증제인 텍사메타손을 담지시킨 가교화된 젤라틴의 동물실험에 있어서 중량 손실은 세포의 염증반응 정도와 직접적으로 관련은 없지만, 이식 시간이 길면 증가하고 약물 포집율이 증가할수록 감소됨이 보고되었다.¹³ 쥐에서 이부프로펜과 케토프로펜의 생체이용률은 플록사머 (Pluronic® F127) 젤과 비교해서 자일로글루칸 젤에서 방출될 때가 더 증가됨이 보고되었다.¹⁴

3.3 이온영동 전달시스템에 사용되는 젤용 고분자

젤은 이온영동 전달시스템과 적절하게 하이브리드화될 수 있고 피부 외형 및 윤곽에도 접합이 용이하게 이루어지기 때문에 이온영동을 위한 가장 적절한

운반체로 간주된다. 폴록사머를 이용하여 형성된 젤에 인슐린을 포접시키고 이를 피부투과 증진제와 결합하여 *ex vivo* 및 *in vivo* 피부 투과 연구를 실행하였다. *ex vivo* 실험에서 이온영동 전달시스템을 이용한 리놀릭산과 멘톤은 인슐린 투과의 상승작용을 강화시키는 것으로 나타났다. 플라즈마 인슐린 농도는 리놀릭산을 전처리 하였을 때 가장 높았다. 그러나, 이온영동 전달시스템 자체 또는 리놀릭산과 결합한 이온영동 전달시스템은 36~40%의 글루코스 수준으로 감소하였다. 화학적 투과증진제와 이온영동 전달시스템의 결합은 젤만으로 이루어졌을 때보다 피부 자극을 더욱 야기시켰다.¹⁵

3.4 단백질 약물전달용 젤 고분자

펩타이드에 관한 약물치료를 위한 약물담지체로서 하이드로젤형 이온영동 치료장치(iontotherapeutic device)가 세 가지 펩타이드인 인슐린, 칼시토닌, 바소프레신의 경피 전달체의 가능성으로서 연구되었다. 폴리아크릴아마이드 타입의 하이드로젤의 팽윤거동이 연구되었고 최소 팽윤 특성을 갖는 하이드로젤이 합성되었다. Hairless 쥐의 피부에서 이들 펩타이드의 투과계수는 폴리아크릴아마이드, *p*-하이드록시에틸 메타크릴레이트와 Carbopol®로 제조된 하이드로젤을 사용하여 측정되었다. 투과계수는 막을 통한 단순확산계수이며 분할계수와 확산계수에 비례하고 막의 두께에 반비례하였다. 바소프레신 > 칼시토닌 > 인슐린의 순으로 투과계수가 얻어졌는데 이는 이들 분자의 분자크기와 동일하게 나타내었다.¹⁶

라우릴산, 미리스틱산, 팔미틱산 및 스테아린산에 의해 물리적으로 가교된 하이드로젤이 동결건조방법에 의해 얻어지고 제조되었다. 소수성 모델 약물로 프로파놀롤염산이 연구되었다. 돼지 피부를 통과하는 약물 침투에 대한 가교제의 영향과 투과계수가 조사되었는데 프로파놀롤염산을 모델 약물로 하여 여러 키토산 하이드로젤에 적용하였는데 약물의 용액 상태에서보다 경피 제제화하였을 때가 약물투과가 더 많은 것으로 분석되었다. 여러 키토산 젤 중에서 키토산-라우릴산과 키토산-미리스틱산 하이드로젤은 키토산-팔미틱산과 키토산-스테아린산 하이드로젤에 비해 피부를 통해 지방친화성 약물의 확산을 증가시켰다. 이것은 피부에서 약물의 용해성을 증가시키는 각질층과 하이드로젤 사이의 상호작용으로 증가된 것으로 설명되었다.¹⁷

이미 시판된 상품은 Testogel®로서 이것은 테스토스테론을 함유하고 카보머 폴리아크릴레이트를 소

재로 한 제품이다. 이 제품의 적응증은 간혹 18세 이상의 남자에게 있어서 안드로젠 결핍이 일어나 성기능 저하증이 생기는데 이의 치료에 응용되었다. 1회용 봉지를 개봉한 후에 바로 어깨, 팔이나 복부 같은 피부에 세척, 건조 후 젤을 매일 얇게 펴주면 된다. 약물의 높은 활성이 단점이므로 바르고 난 후에 비누와 물로 손을 씻고 샤워와 목욕은 최소한 6시간 동안은 피해야만 한다. 따라서, 한정된 양의 약물을 포함하는 약물 포접형 패치의 개발은 사용자의 편리성을 증가시킬 것이다.

4. 경피투과용 패치

경피를 통한 약물 전달은 전술한 바와 같이 피부가 훌륭한 약물 흡수 장벽으로 작용하기 때문에 거의 이용되지 못하였다. 단지 8 종류의 약물만이 이 경로를 통해 투여되었는데 스테로이드 호르몬, 니코틴, 니트로글리세린 등이 그것이다. 경피투과용 패치는 피부를 통과하여 혈관계로 약물을 이송하는데 목적이 있으며 이 방식의 장점은 오랫동안 일정하게 약물을 투여할 수 있다는 것이다.

패치는 크게 반투막 형태의 막 형태와 매트릭스 형태의 플라스틱으로 크게 대별된다. 산업화단계 초기에 소개되었던 매트릭스 형태는 별도의 접착층이 있었으나 현재에는 접착제와 약물이 혼합되어 있는 것으로 진화하였다. 반면, 막 형태의 약물투여 조절막으로는 주로 폴리에틸렌 또는 폴리에틸렌비닐아세테이트 공중합체가 많이 쓰이고 있다. 매트릭스 형태에는 약물이 접착제에 용해되어 있거나 혹은 현탁 상태로 형성되어 있다. Transtec® 같은 경우에는 서방형 매트릭스에 약물과 접착제를 혼합한 형태의 것이다. 이러한 패치의 상업적인 성공으로 말미암아 약물 전달률과 안정적인 혈중 약물 농도를 얻을 수 있었다. 이 밖에도 다양한 고기능성 제품에 대한 접근이 시도되었으며 그 중 하나가 고분자 유도체 혹은 다른 고분자를 이용한 접착 효능의 향상에 대한 일련의 연구개발이다. 폴리메틸메타크릴레이트(PMMA), 폴리-N-비닐피롤리돈(PVP) 등이 이용되었으며 PVP를 첨가하였을 때 크리이프 탄성 물성이 무려 40배나 향상되었는데 PVP의 아마이드 작용기와 PMMA의 카복실기의 상호작용에 기인한 것으로 판단된다. 이러한 점을 이용하여 패치의 제거 시, 피부 통증을 감소시킬 수 있었으며 동일한 부위의 재부착 시에도 부착

용이 줄어들게 되었다.

이러한 패치는 가축 등의 동물의 치료에도 응용된다. 이버멕틴을 실리콘과 혼합하여 방출제어에 응용하여 이버멕틴의 선형 방출이 가능하게 되었다. PEG 4000을 추가하면 이버멕틴의 방출이 증가하였다. 이러한 패치를 부착하였을 때 쥐를 이용한 *in vivo* 실험에서 이버멕틴의 혈중농도는 3개월간 유효 농도를 유지하였다.

버라과피염산 약물의 패치제제를 사용하여 경피 전달용으로 Eudragit® RL, Eudragit® RS 100, HPMC와 에틸셀룰로오스 등의 친수성/소수성기를 적절히 조절하여 최적의 약물 침투속도를 측정하였는데 Eudragit® RL과 HPMC가 8 : 2로 혼합되었을 때 일정한 혈중농도를 유지시키는 방출능이 가장 우수함이 보고되었다.

또 다른 매트릭스 분산형 피부투과 약물전달 실험은 프로프라노롤을 모델 약물로 이용하여 Eudragit®의 종류와 비율을 달리하면서 수행하였다. *in vitro* 용출 실험 후에, 9명의 지원자의 혈액과 소변을 분석하여 *in vivo* 평가를 수행하였다. 불행스럽게도 이런 시스템은 상업적으로 유용한 다른 형태와 비교할 수 없다.²⁶ 프로프라노롤-염산염을 이용한 가장 유망한 *in vitro* 결과는 아크릴 공중합체(Ucecryl MC808)와 프로펠렌 글리콜의 현탁 수용액으로 코팅된 HPMC 매트릭스로부터 얻어졌다.²⁷

항히스타민제인 트리프로리딘의 경구투여는 입을 건조하게 하거나 진정작용 또는 현기증과 같은 많은 부작용이 있어서 경피약물 전달의 응용으로 시도되었다. 우수한 기계적 강도를 나타내는 폴리(4-메틸-1-펜텐) 막이 트리프로리딘의 흡수량을 조절하는 막으로 쓰였다. 처음 *in vitro* 실험에서 여러 배합이 평가되고 최적화되었고²⁸ 쥐의 피부를 통한 트리프로리딘의 투과 실험이 침투증진제와 조합하여 수행되었다. 폴리 옥시에틸렌-2-올레일 에테르가 가장 우수한 효과를 보였다.²⁹

테르펜이 함유된 폴리우레탄 매트릭스에 대한 *in vitro* 연구가 수행되었다. 분리된 인간표피 그리고 진피뿐만 아니라 수용액으로의 직접 방출되는 테르펜 방출 실험이 연구되었다. 표피에 다른 고분자로 수행한 실험과 차이점은 없으나 테르펜의 침투 증진은 표피층에 의해서만 제한됨을 알아내었다.³⁰

부분적으로 황화된 고분자인 폴리카보필-시스템인(PCP-Cys) 결합체는 고분자 필름 안에서 좋은 접착력을 보이는 장점 때문에 경피전달을 위한 매트

릭스로 응용되었다. 피부에 대하여 우수한 접착력을 나타내어 추가의 첨가제가 필요없다. 돼지 피부를 이용한 실험에서 PVP/HPMC와 PVP/폴리비닐알코올(PVA)의 경우와 비교하여 볼 때 PCP-Cys의 경우에 더 많은 프로게스테론이 투과됨이 증명되었다. 친수성 황화 고분자가 경피전달 시스템에서의 전달체로 유망한 것은 틀림없다.³¹

친수성 고분자와 반대로, 예를 들어 실리콘과 같은 친유성 고분자 또한 경피전달 패치에 사용될 수 있다. 한 가지 흥미로운 실험은 쿠마린으로 충전된 실리콘 고분자에 대한 것이다. 이들은 첨가제의 양을 변화시키면서 *in vivo* 실험을 통해 평가되었다. 모든 배합처방에서 프로펠렌글리콜을 포함한 시스템의 혈중농도-시간 커브의 아래면적(AUC)이 프로펠렌글리콜이 없는 시스템의 두 배임을 보였다.³² 글리세롤, 에틸렌글리콜 또는 폴리에틸렌글리콜(PEG) 400들 역시 실리콘 매트릭스의 특성에 상당히 영향을 미칠 수 있다.³³

경피 시스템에 대한 새로운 연구들의 문헌을 살펴 보면 실제 사용되는 패치와 이전 연구 사이에서 차이점을 발견해 내는 것은 매우 어렵다. 일반적으로 생체 이용률은 상대적인 관점으로 평가된다. 실험군으로부터의 약물 흡수능은 같은 약물을 포함하는 대조군의 흡수능과 비교된다. 일반적인 실험으로 혈중 농도를 측정하여 약물의 흡수정도를 측정한다. *in vivo* 데이터가 얻어지더라도 시장에 유통된 경구 제제를 통한 *in vivo* 데이터의 부족으로 생체 이용률을 여러 제제와 비교 평가하기는 매우 어렵다.

5. 창상 드레싱

창상부위로의 약물투여는 치료역사를 살펴볼 때 가장 오래된 분야중의 하나이다.³⁴ 약물뿐만 아니라 상처보호 및 약물의 운반체로 사용된 고분자도 큰 관심거리이다. 스폰지 형태와 하이드로젤 형태의 창상 드레싱이 주로 사용되고 있다. 창상 드레싱은 화상, 외상, 당뇨병 및 정맥혈류정지병과 같은 상처치료를 위해 계속 개발 중에 있다. 이러한 재료는 창상부위를 덮고 손상된 부위를 보호하며 최근에는 세포 증식을 활성화시키고 치유과정을 촉진시킬 수 있는 신기능성·고기능성 소재 및 디바이스들의 연구개발이 활발하다.

5.1 스폰지 형태

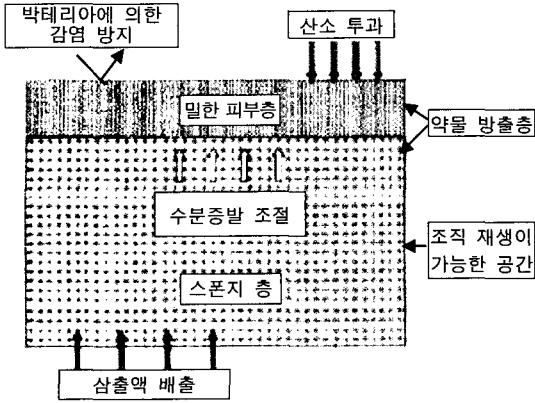


그림 2. Sponge type wound dressing: a polymeric bilayer with a sponge like layer and a layer like a dense skin.

창상치유에서의 전형적인 스폰지 형태는 그림 2와 같다. 스폰지 형태로 이루어진 층과 산소와 수분이 통과할 수 있는 조밀한 피부 형태의 또 다른 한 층의 두 층으로 이루어져 있다. 창상치유를 위한 일반적인 필요충분 조건은 창상의 탈수를 막고 박테리아 등의 세균침투를 막는 것이며 수포형성을 막기 위해 창상의 삼출액을 흡수하는 것이다.

아래층에 있는 스폰지는 콜라겐 등의 여러 형태의 고분자로 응용할 수 있다.³⁵ 이러한 경우에 스폰지 내에서의 세포의 성장은 다공도와 섬유상 구조의 여하에 따라 의존한다. 최근 콜라겐의 중요성이 다시 강조되었는데 콜라겐의 세포접착성, 세포성장과 분화, 세포의 증식에 다른 어느 생체고분자 재료보다도 뛰어나기 때문이다. 최근 세포와 세포를 포함하는 제품의 피부 창상치유에 있어서 콜라겐 매트릭스의 효과에 대한 검토가 상세히 진행중이다.³⁶

다른 흡수성 스폰지에는 젤라틴과 알지네이트가 있다. 이들 스폰지의 응용으로는 실버 설파디아진 또는 젠타마이신 설페이트 등의 항생제가 충전되어 4일 동안 약물이 천천히 방출되는 서방성 기질로 연구되고 있다.³⁷

다른 다공성 담체 형태로는 젤라틴과 β -글루칸인데 사람 피부의 섬유아세포와 각질세포를 모방하기 위해 젤라틴/ β -글루칸 담체에서 배양되었다. 이들 세포를 포함하고 있는 담체의 *in vivo* 연구에서 파종이 되지 않은 담체와 비교했을 때 피부의 재생피화가 잘 일어남이 보고되었다.³⁸

복합체에 대한 항생제와 표피성장인자와 같은 약물과 혼합된 외부층을 구성하는 젤라틴과 폴리우레탄의 복합체에 대한 몇몇 *in vitro* 실험이 실행되었다.³⁹⁻⁴¹

유사하게 키토산을 이용하여 실버 설파디아진을 함유한 서방성 제제의 연구도 보고되어 이들의 응용에 있어서 몇몇 장점이 있음을 확인하였다.⁴²⁻⁴⁴

또한 창상 드레싱에 응용을 위하여 하이아루론산과 콘드로이틴 설페이트의 유도체도 연구가 진행되어 그 한 예로 이들로 제조된 창상 드레싱에 항생제가 충전된 폴리락타이드(PLA) 생분해성 미립구가 혼합되었다.⁴⁵⁻⁴⁸

또 다른 예로는 세 층으로 이루어진 공중합체 시스템으로써 이와 같은 시스템은 A-B-A 형태의 공중합체로 구성된다. 예를 들면, A 성분은 폴리-L-류신, B 성분은 PEG인 경우이다. 이 같은 경우에도 고분자에 실버 설파디아진이 봉입되었다. 세포독성 실험에서 세포손상은 스폰지 매트릭스에서 방출되는 실버 설파디아진 때문에 발생하는 것이 아닌 것으로 밝혀졌으며 *in vivo* 상에서 대조군보다 실버 설파디아진이 봉입된 창상 드레싱의 경우 전분립질 조직형성과 창상 수축이 더 빨랐다.⁴⁹

세 층의 창상 드레싱의 또 다른 예로서 콘드로이틴-6-설페이트로 구성된 것으로 이와 같은 창상 드레싱으로 창상 부위는 4주 후에 모두 회복되었고 이것은 다른 고분자보다도 빠른 것으로 나타났다.⁵⁰

5.2 하이드로젤 시스템

스폰지와는 반대로 하이드로젤 창상 드레싱은 직경 3 mm 이상의 매우 조밀하게 응축된 젤로 구성되었다. 이러한 하이드로젤로 이용되는 고분자 중의 하나가 하이아루론산이다. 하이드로젤 층의 두께를 적당한 두께로 조절하기 위해서 여러가지 가교제가 사용되었다.⁵¹⁻⁵³

하이드로젤로 이용되는 다른 고분자에는 PVA를 들 수 있다. 화상을 입은 실험동물의 등에 하이드로젤의 *in vivo* 연구를 실행하였다. 거즈 드레싱에 비교한 하이드로젤의 이점은 창상부위에서의 균일한 흡착이 일어나고, 재생된 피부에서 재손상 없이 쉽게 제거되고 상처가 난 피부의 재조직화 속도가 빠르다는 것이다.⁵⁴

다른 합성 고분자 PVP는 피부연고제, 파프제제 등에 사용되며 원하는 두께를 얻기 위해 아가 또는 PEG와 같은 첨가물이 사용된다. 그렇게 얻어진 하이드로젤은 탄력성을 띠고 투명하며 유연하고 박테리아의 침투를 막아줄 수 있으며 제거가 쉽다. PVP의 낮은 투습성 때문에 열대성 환경에서 사용하기에 적합하다.⁵⁵ 하이드로젤로 사용되는 다른 고분자는 칼슘 알지네이트이다. 반코마이신과 같은 항생제와의

복합체는 창상치유를 촉진시킨다.⁵⁶

창상 드레싱용 하이드로젤의 장점은 고점도와 비교적 두꺼운 두께의 제품을 만들 수 있다는 것이다. 많은 제품이 시판되었으며 Acticoat®, DuoDerm E® 과 SureSkin®이 그 예이다.

화상용 드레싱으로 응용되는 Acticoat®는 은-항균 장벽의 기능을 하며 고밀도의 은이 코팅된 폴리에틸렌망이 양쪽층을 이루고 그 사이에 레이온/폴리에스터의 코어층으로 구성된다. 은으로 코팅된 폴리에틸렌 망층은 창상의 세균성 감염에 대해 방어 역할을 한다.⁵⁷ DuoDerm E®와 SureSkin®은 친수콜로이드 드레싱으로써 임상적으로 치료시간을 비교하였고 대조군으로는 Jelonet®/거즈 드레싱이 사용되었다. DuoDerm E®와 SureSkin®은 대조군보다 빠른 치료 효과를 보였으며 조직학적 분석에서도 동일한 결과를 확인할 수 있었다.⁵⁸ 하이드로젤이나 스폰지 대신에 폐쇄성의 키턴 필름이나 반투과성 필름형 창상 드레싱도 응용되었다.⁵⁹

5.3 흉터 치료에의 응용

상처치료제인 창상 드레싱류에는 분류가 되지는 않지만 피부치료 후의 결손부위 즉 흉터치료제도 많은 고분자 재료가 쓰이고 있다. 대표적인 것으로 비대성과 켈로이드 흉터치료제인데 비대성과 켈로이드 반흔의 형성 두 가지 모두 일반적인 상처 치료 과정에서 결점으로 되어 있다. 이 이유는 과도한 피부아세포 활동과 콜라겐 침착의 결과이다. 그러나 국부적으로 투여된 콜라겐은 흉터가 형성되지 않고 치유를 촉진하는 것으로 알려져 있다.³⁶

비대성 반흔은 원래 상처지역의 부위 및 주위에서 자라나는 흉반과 부풀어 오른 조직이 특징이다.³⁴ 비대성 반흔과 켈로이드를 치료하는 많은 기술들은 광범위한 사용을 통해 알려져 왔으나 유용한 결과로 입증된 것은 거의 없다. 몇몇 새롭게 제안된 치료법들은 초기 단계의 실험에서는 좋은 결과를 보였지만, 충분한 기간을 필요로 하는 전문적인 임상 실험에서는 아직 입증되지 않았다. 실리콘 젤 슈트는 몇몇 전문가들에 의해 추천되는 한 가지 치료법이다.⁶⁰ 1980년대 초반부터 비대성 반흔과 켈로이드의 치료에 광범위하게 사용되어 왔다. 초기에 회의론에도 불구하고 지금은 그 효능이 우수하다고 판단되어⁶¹ 동물 및 사람에 대한 실험의 결과는 실리콘 젤 슈트의 안전하고 효과적인 비대성 반흔과 켈로이드의 치료법으로서 입증하고 있다.⁶²⁻⁶⁷ 실리콘 젤 슈트는 특히 소아 피부병과 다른 치료 과정에서 통증을 호소하는 환자

들에게 특히 유용한 것으로 알려져 있다.⁶⁵

현재 상업적으로 널리 쓰이고 있는 두 제품인 Silastic Gel Sheeting®과 Cica-Care®에 대한 비대성 반흔의 임상 비교 결과 큰 유의성은 없지만 Cica-Care®가 점착성 면에서 우수하여 환자들이 선호하는 것으로 나타나고 있다.⁶⁸

또 다른 연구로는 실리콘 슈트에 예로 비타민 E와 같은 생체활성분자들을 담지하였는데 실리콘 슈트 단독으로 사용한 것보다 상당히 더 빠른 반흔 개선의 결과를 보고하고 있다.⁶⁹

비대성 반흔과 켈로이드 위에 20%의 실리콘 오일을 함유한 실리콘 크림 형태로 발라주어 치료하였을 때가 효과가 가장 우수하였다.⁷⁰ 켈로이드를 무작위로 선택하고 실리콘 크림을 폐쇄적으로 드레싱하여 치료했다. 이 효과를 조직 손상의 정도, 흉반, 굳어짐, 발진 및 유연함 등을 점수화한 시스템을 사용하여 평가하였다. 6개월 동안 이 실리콘 크림의 폐쇄적인 드레싱의 사용 결과 80% 이상의 상당한 개선이 확인되었고 더불어 켈로이드로의 발전은 진행되지 않았다.⁷¹

최근 상처치료 중의 켈로이드 형성 방지를 위한 새로운 플라스틱 제품이 개발되었는데 이는 유연성이 있는 원단층과 릴리스층 사이에 실리콘 젤층이 적층된 형태의 것이다. 백킹 층은 수증기가 투과되며 흡수력이 있는 첨가제가 혼합되어 점착성이 있는 막으로 사용될 수 있는 장점이 있다.⁷²

새로운 제품인 Dermatrix®은 젤이 형성된 투명한 반흔 치료제로써 반흔에 적용된 후에 젤이 건조되면 탄력있는 필름이 형성된다. 이러한 방식은 얼굴이나 목 같은 실리콘 슈트가 씌워지기 어려운 부위에 반흔 치료에 효과적이며 화상한 부위에도 건조된 실리콘 필름을 덮기에도 적용 가능하여 상품으로써 잠재력이 우수하다. 이와 같이 실리콘 고분자 재료의 반흔 치료법은 많은 유용한 데이터에 힘입어 전망이 밝다.⁷³⁻⁷⁵

6. 침투증진제로서의 고분자

일반적인 흡수증진제와 그 메커니즘이 표 1에 요약되었다. 키토산염과 트리메틸키토산은 세포 사이의 견고한 접합 부위를 일시적으로 확대시켜 장이나 비강, 구강의 상피세포의 투과성을 증진시킨다. 따라서 친수성이면서 거대분자 약물이 세포를 통해 흡수가

표 1. Classes of Absorption Enhancers and Their Mechanisms of Action

분류	예	메커니즘	전달방법
계면활성제	나트륨-라우릴설페이트 폴리옥시에틸렌-9-라우릴이써 담즙염 : 나트륨-디옥시콜레이트 나트륨-글리코콜레이트 나트륨-타우로콜레이트	인산지질 아크릴 사슬 접동 점액 점도 감소 펩티다아제 억제	세포간 전달 ↑ 세포주위를 통한 전달 ↑
지방산	올레산 단(短)지방산	인산지질 아크릴 사슬 접동	세포간 전달 ↑ 세포주위를 통한 전달 ↑
사이클로덱스트린	α - β - 및 γ -사이클로덱스트린 메틸화된 β -사이클로덱스트린	막 화합물의 산입	세포간 전달 ↑ 세포주위를 통한 전달 ↑
킬레이터	EDTA 폴리아크릴레이트	Ca^{2+} 복합화 단단한 세포결합부위 확대	세포간 전달 ↑ 세포주위를 통한 전달 ↑
양전하 고분자	키토산염 트리메틸 키토산	음으로 하전된 글리코칼릭스의 이온 간의 상호작용	세포주위를 통한 전달 ↑

증가된다. 접합부위는 **그림 2**에 설명되었으며⁷⁶ 이러한 견고한 접합부위가 피부에도 있음이 밝혀졌다. 그런 부위는 최근 사람 피부의 과립세포층에서 특징적으로 확인되며 이러한 접합부위의 역할은 현재 계속 연구되고 있다.⁷⁷ 이러한 메커니즘의 정확한 규명에 따라서 여러 고분자들이 경피 투과 증진에 있어서 아주 유용하게 응용된다.

사용된 두 가지 다른 고분자 중의 하나는 폴리(4-비닐피리딘)과 헥사데실의 반응으로 합성되고 다른 하나는 양이온 계면활성제 단량체인 긴사슬 알킬 그룹이 있는 *p*-비닐 벤질 다이메틸 알킬 염화암모늄의 라디칼 중합으로 합성된다. 이들 고분자가 응용된 피부와 각질층 피부 투과도의 관계를 시차 주사 열량 측정에서 단백질 및 지질과의 양호한 상호작용이 분석되어 피부투과 증진제로서 가능성이 밝혀졌다.^{78,79}

7. 과포화

많은 연구에서 약물전달 향상을 위해 과포화의 역할을 규명하였다. 과포화는 마이크로에멀전과 같은 공용매 혼합물이나⁸⁰ 지질인산같은 첨가물을 사용하거나⁸¹ 온도 변화를 통해서 제조된다.⁸²

과포화 상태는 본래 열역학적으로 불안정하기 때문에 시간이 경과할수록 약물의 재결정이 생성된다. 그럼에도 불구하고, 안정화시키기 위한 고분자의 첨가로 약물의 재결정을 지연시킬 수 있다. HPMC, HPC, PVA, PVP, PEG 및 Eudragit® 등이 재결정

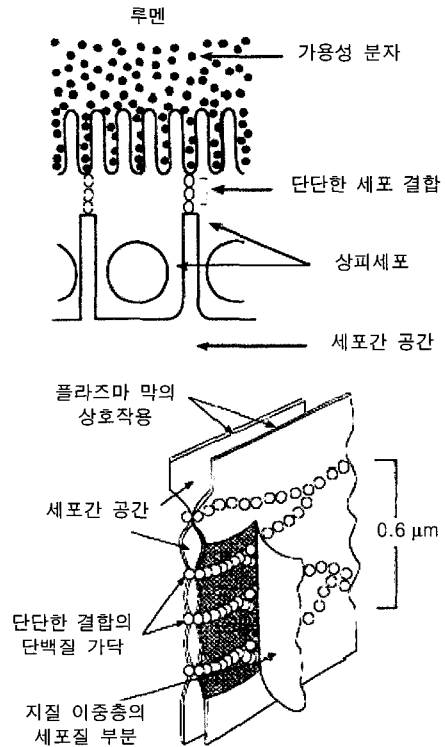


그림 3. Tight junctions are intercellular connections that hold epithelial cells together at their apical end (up). An enlargement of a tight junction is also presented (down).

방지 고분자로 주로 사용되었다.⁸³⁻⁸⁷ 과포화의 생성 여부는 약물의 특성과 고분자와 약물분자 사이의 물리화학적 상호작용에 의존된다.

그림 3에서 나타내었듯이, 초산하이드로코티손의 피부투과도는 고분자 농도가 증가할 때 증가하여 적정한 농도에서 최대에 이르나, 고분자 함량이 높아질수록 감소한다. 더구나 아주 미량의 HPMC의 첨가에 의해서 초산하이드로코티손의 재결정 형성이 억제될 수 있음이 밝혀졌다. 이 이유는 약물과 고분자의 -OH 관능기 간의 수소 결합에 의한 것임이 적외선 분광법에 의하여 밝혀졌다.^{85,88}

이러한 결과와는 상반되는 예로서 라벤더스틴과 포화 용액에 NaCMC를 첨가하였을 때 포화 용액의 안정도는 제한적인 것으로 보고되었고 이는 사용하기 전에 완전히 교반하면 이 효과가 지속되는 것으로 나타나고 있다.⁸⁹

8. 피부 자극성

경피제에 사용되는 고분자의 대다수는 피부에 자극이 없지만 사용된 투과증진제가 때때로 발진 등을 일으키는 것으로 보고되고 있다. 폴리아크릴레이트와 키토산 유도체들은 급성독성이 나타나지 않으며 흡수되지 않는 것으로 나타났다. 이러한 특성은 고분자의 형태가 친수성 약물의 점막투과 전달을 위한 침투증진제로 안전하고 약학적 응용을 위해 기대되는 특성을 제공할 수 있다는 데 필요한 특성이다. 또한 몇몇 고분자들이 경피침투 증진 시스템이 안전하다고 평가되어 계속 개발되고 있다. 각질층 막의 지질과 단백질이 고분자와의 상호작용이 있음에도 불구하고 고분자는 피부 기저층 안으로 침투하기가 어렵다. 고분자가 피부에 자극을 일으키는지의 여부는 Draize 시험법으로 확인된다.⁷⁹

HPMC와 Carbopol® 매트릭스의 피부자극성에 대하여 측정 결과 피부자극이 없는 것으로 알려졌다.⁹⁰

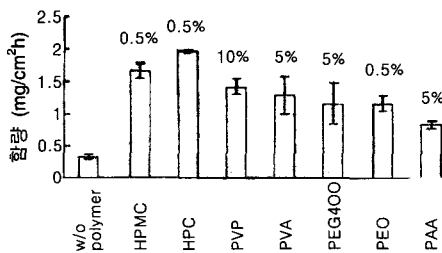


그림 4. Percentage of polymer needed to achieve maximum enhancement for the different polymers.

피부자극 측정은 HPMC, NaCMC, 셀룰로오스 아세테이트, 에틸셀룰로오스로 만들어진 경피형 필름으로 지원자에게 적용하여 측정하였다. 지원자의 피부는 홍진이나 부종과 같은 어떤 징후도 나타나지 않았다.⁹¹ 키토산을 기반으로 한 젤은 자극이 없는 것으로 조사되었으며⁷ Poloxamer® 407 젤은 약물 전달체로서 낮은 독성을 보였다.⁹²

수용성 젤을 함유한 폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드) (PLGA)의 미립구는 토끼 피부 자극성 테스트에서 자극이 없었기 때문에 지원자의 팔에 적용해 보았고 안전하다는 것이 밝혀졌다. 국소약물전달에서 여포성 생체 검사에 의해서도 확인되었다.⁹³

폴리에스터와 아크릴 섬유상이 인간 피부와 접촉을 증가시키는데 사용되어 정확한 독성을 시험하였고 기니피그 피부에서의 항원 잠재력이 시험되었다. 그 후에 사람 피부에 대한 자극성과 민감성 측정을 하였으며 부작용은 없었다.⁹⁴

이상과 같은 생체의료용 고분자에 대한 심각한 자극성 문제는 없을 것으로 기대되나, 증진제 등의 첨가제와 약물을 혼합한 경우에는 자극성에 대한 정확한 예측은 불가능하다.

9. 향후 전망

9.1 유전자 전달체

최근에 이르러 피부세포로의 유전자 전달시스템은 리포솜이나 고분자를 이용하여 비바이러스 전달체로의 많은 발전이 있었는데 그와 같은 형태는 바이러스 전달시스템의 문제점을 해결해 줄 대안으로 피부의 유전자 치료의 장을 열어주었다. 동물 실험에서 리포솜과 고분자 시스템을 이용한 β -갈락토시다아제와 루시페라아제 전달 유전자의 피부세포로의 전달이 시험되었다. 리포솜을 이용한 시스템이 PINC 고분자(protective, interactive, noncondensing polymers)를 사용하였을 때보다 더 효과적으로 나타났고 다른 고분자와의 비교 실험이 진행 중에 있다.⁹⁵

최근 합성 고분자를 이용한 대부분의 pDNA 전달시스템은 생분해성이 아니고 또한 서방화 시스템에 적합하지도 않다. 이를 개선하기 위하여 수용액 상에서 온도자극성을 가지고 있으며 생분해성이고 생체 적합한 PEG-PLGA-PEG의 삼중블록 고분자를 합성하고 *in vitro*와 *in vivo* 상에서 pDNA 전달체로서의 적합성에 대한 기초 연구가 진행 중이다. 0.1

mol/L 인산나트륨 완충용액 (pH 7.4)에서 PEG-PLGA-PEG의 수용액에 분산되어 있는 ³²P-labelled pDNA의 방출이 37 °C에서 측정되었다. 유전자의 전달 효율은 CD-1 마우스의 피부 창상 모델에서 관찰되었다. PEG-PLGA-PEG의 수용액의 졸 형태는 37 °C 인체 온도에서 젤을 형성하였으며 *in vitro*에서 PEG-PLGA-PEG의 분해는 30일 이상 동안 지속되었다. HEK 293 세포에서의 PEG-PLGA-PEG의 세포독성 정도는 폴리-L-라이신 HCl을 비교하여 볼 때 낮게 관찰되었다. 고분자로부터 pDNA의 방출 거동은 12일까지 0차 방출로 측정되었다. CD-1 마우스의 창상에서 발광효소의 유전자 발현의 최대점은 24시간에 나타나며, 72시간에 94% 정도까지 발현효율이 감소하였다. PEG-PLGA-PEG로 형성된 하이드로젤은 창상치료에서 pDNA의 항바이러스성의 전달을 위한 비바이러스 유전자 치료 벡터로서 유용하게 사용됨이 나타나 크나 큰 잠재성을 가지고 있다.⁹⁶

9.2 조직 공학

최근 세포배양과 표피 재생법의 발전에 따라 조직 공학을 이용하여 몇몇 바이오피부가 소개되었다. 손실된 조직의 치료속도를 높이기 위해 적절한 생체활성기질을 사용하는 것은 피부 재형성에 대표 기술로 꼽히고 있다. 창상치료의 새로운 세포성장자에 있어서 여러 가지 세포원은 현재 왕성하게 연구 중이다.^{97,98} 이런 의미에서 볼 때 줄기세포는 성장인자의 국소적인 응용과 유전자 치료에 있어서 중요한 타겟이 될 것이며 상처 치유 중에 재조직과 재건축 중에 일어나는 자연 치유 과정에서 중요한 역할을 하게 될 것이다.^{99,100}

피부 조직 공학을 위한 새로운 생체활성기질로 실코나노섬유가 있다. 이들 혼합형 나노섬유는 새로운 전기 방사법으로 직조되고 인간의 표피세포와 섬유아세포를 배양하기 위한 담체로서 사용된다.¹⁰¹

10. 결론

생체 의료용 고분자의 종류는 다양하며 약제학 기술의 대부분의 분야에서 중요한 역할을 하고 있다. 또한 경피를 통한 치료에 많은 부분에서 사용되며 농도조절제 등의 단순한 첨가제에서부터 유전자 전달 시스템 같은 매우 복잡한 부분에 이르기까지 많은 분야에 사용되고 있다. 이들 중에서 많은 고분자들

이 키토산과 그 유도체와 같은 천연유래 다당류 등의 천연고분자이다. 오늘날 천연화합물의 분석법과 정제법의 발전으로 인해 많은 고분자가 규격화되어 사용되고 있으므로, 미래에는 더욱 광범위하게 사용될 것이라 기대된다.

따라서 본 연구의 특성상 기존의 경구 및 여러 경로를 통하여 투약할 때 부작용과 독성이 있는 기존 약물을 경피전달 시스템이라고 하는 새로운 약물전달 경로로 이용하는 이른바 개량신약이라고 하는 측면에서 우리나라의 실정이 가장 적합하다. 또한 이렇게 개발된 경피 시스템을 여러 약물에 적용할 수 있는 플랫폼 기술이 되어 제네릭 약물로서의 효용가치 또한 잠재력이 크다할 수 있다. 따라서 의사-공학자-약학자간의 다학제적인 공동연구는 물론 국가적 차원에서 지원을 아끼지 말아야 할 것이다. 그렇게 되면 머지않은 장래에 보건의료기술의 선진대열에 진입하여 결과적으로 국가경제에 이바지하게 되고 국민보건증진에 기여하게 될 것이다.

감사의 글: 본 연구는 산업자원부의 차세대 성장동력 사업에 의하여 지원되었으므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. G. Khang and H. B. Lee, *Biomedical Polymers*, Korean Chemical Society Press, Munundang, Seoul, 2001.
2. H. B. Lee, *High Efficiency Anticancer Drug Using Polymeric Biomaterials*, Munundang Pub. Co., Seoul, 2004.
3. C. Valenta and B. G. Auner, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **58**, 279 (2004).
4. G. Khang, S. J. Lee, M. S. Kim, and H. B. Lee, "Scaffolds : Tissue engineering," *Webster's Biomedical Engineering Handbook*, S. Webster, Editor John & Wiley Press, New York, in press, 2004.
5. A. Anon, *Res. Disclosure.*, **464**, 2280 (2002).
6. S. Savic, J. Milic, G. Vuleta, and M. Primorac, *S.T.P. Pharma Sci.*, **12**, 321 (2002).
7. S. U. Yu, E. W. Park, and Y. W. Choi, *J. Korea Pharm. Sci.*, **28**, 87 (1998).
8. R. Daniels, *Pharm. Zeit.*, **147**, 16 (2002).
9. C. Valenta, B. Christen, and A. Bernkop-Schnuerch, *J. Pharm. Pharmacol.*, **50**, 1 (1998).

10. JP Patent 2002-76746 20020319 (2003).
11. US Patent 2000- 620543 20000725 (2003).
12. C. Valenta and K. Schultz, *J. Contr. Rel.*, **95**, 257 (2004).
13. K. R. Stevens, N. J. Einerson, J. A. Burmania, and W. J. Kao, *J. Biomat. Sci.*, **13**, 1353 (2002).
14. A. Takahashi, S. Suzuki, N. Kawasaki, W. Kubo, S. Miyazaki, R. Loebenberg, J. Bachynsky, and D. Attwood, *Int. J. Pharm.*, **246**, 179 (2002).
15. O. Pillai and R. Panchagnula, *J. Contr. Rel.*, **89**, 127 (2003).
16. A. K. Banga and Y. W. Chien, *Pharm. Res.*, **10**, 697 (1993).
17. T. Cerchiara, B. Luppi, F. Bigucci, I. Orienti, and V. Zecchi, *J. Pharm. Pharmacol.*, **54**, 1453 (2002).
18. M. Schiller and P. C. Schmidt, *Pharm. Zeit.*, 147, 18 (2002).
19. M. Dittgen, *Med. Monatsschr. Pharm.*, **21**, 365 (1998).
20. S. Venkatraman and R. Gale, *Biomaterials*, **19**, 1119 (1998).
21. T. M. Tzschentke, *Psychopharmacology*, **161**, 1 (2002).
22. K. Budd, *Int. J. Clin. Pract. Suppl.*, **133**, 9 (2003).
23. Y. Minghetti, F. Cilurzo, L. Tosi, A. Casiraghi, and L. Montanari, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **4**, E8 (2003).
24. H. Maeda, M. Brandon, and A. Sano, *Int. J. Pharm.*, **261**, 9 (2003).
25. D. V. Kusum, S. Saisivam, G. R. Maria, and P.U. Deepti, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **29**, 495 (2003).
26. P. R. Verma and S. S. Iyer, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26**, 471 (2000).
27. M. Guyot and F. Fawaz, *Int. J. Pharm.*, **204**, 171 (2000).
28. S. C. Shin and M. K. Yoon, *Int. J. Pharm.*, **232**, 131 (2002).
29. S. C. Shin and H. J. Lee, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **54**, 325 (2002).
30. K. Cal, S. Janicki, and M. Sznitowska, *Int. J. Pharm.*, **224**, 81 (2001).
31. C. Valenta, A. Walzer, A. E. Clausen, and A. Bernkop-Schnuerch, *Pharm. Res.*, **18**, 211 (2001).
32. W. A. Ritschel and P. M. Nayak, *Arzneimittelforschung.*, **37**, 302 (1987).
33. O. Wagner, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **24**, 243 (1998).
34. S. E. Cross, "Topical Therapeutic Agents Used in Wound care," *Dermal absorption and toxicity assessment*, Marcel Dekker, New York, 1998.
35. C. J. Doillon, C. F. Whyne, S. Brandwein, and F. H. Silver, *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 1219 (1986).
36. Z. Ruszczak, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **55**, 1595 (2003).
37. Y. S. Choi, S. R. Hong, Y. M. Lee, K. W. Song, M. H. Park, and Y. S. Nam, *Biomaterials.*, **20**, 409 (1999).
38. S. B. Lee, H. W. Jeon, Y. W. Lee, Y. M. Lee, K. W. Song, M. H. Park, Y. S. Nam, and H. C. Ahn, *Biomaterials.*, **24**, 2503 (2003).
39. S. R. Hong, S. J. Lee, J. W. Shim, Y. S. Choi, Y. M. Lee, K. W. Song, M. H. Park, Y. S. Nam, and S. I. Lee, *Biomaterials.*, **22**, 2777 (2001).
40. K. Ulubayram, N. A. Cakar, P. Korkusuz, C. Ertan, and N. Hasirci, *Biomaterials.*, **22**, 1345 (2001).
41. W. L. Hinrichs, E. J. Lommen, C. R. Wildevuur, and J. Feijen, *J. Appl. Biomater.*, **3**, 297 (1992).
42. F. L. Mi, S. S. Shyu, Y. B. Wu, S. T. Lee, J. Y. Shyong, and R. N. Huang, *Biomaterials*, **22**, 165 (2001).
43. F. L. Mi, Y. B. Wu, S. S. Shyu, J. Y. Schoung, Y. B. Huang, Y. H. Tsai and J. Y. Hao, *J. Biomed. Mater. Res.*, **59**, 438 (2002).
44. F. L. Mi, Y. B. Wu, S. S. Shyu, A. C. Chao, J. Y. Lai, and C.C. Su, *J. Membr. Sci.*, **212**, 237 (2003).
45. S. Suzuki, K. Matsuda, N. Isshiki, Y. Tamada and Y. Ikada, *Biomaterials*, **11**, 356 (1990).
46. K. Matsuda, S. Suzuki, N. Isshiki, K. Yoshioka, T. Okada, and Y. Ikada, *Biomaterials*, **11**, 351 (1990).
47. K. Matsuda, S. Suzuki, N. Isshiki, K. Yoshioka, R. Wada, S. H. Hyon, and Y. Ikada, *Biomaterials.*, **13**, 119 (1992).
48. K. Matsuda, S. Suzuki, N. Isshiki, and Y. Ikada, *Biomaterials*, **14**, 1030 (1993).
49. H. J. Kim, E. Y. Choi, J. S. Oh, H. C. Lee, S. S. Park, and C. S. Cho, *Biomaterials*, **21**, 131 (2000).
50. F. H. Lin, T. M. Chen, K. S. Chen, T. H. Wu, and C. C. Chen, *Mater. Chem. Phys.*, **64**, 189 (2000).
51. X. B. Zhao, J. E. Fraser, C. Alexander, C. Lockett, and B. J. White, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **13**, 11 (2002).
52. T. J. Brown, D. Alcorn, and J. R. E. Fraser, *J. Invest. Dermatol.*, **113**, 740 (1999).
53. L. Ruiz-Cardona, Y. D. Sanzgiri, L. M. Benedetti, V. J. Stella, and E. M. Topp, *Biomaterials*, **17**, 1639 (1996).
54. F. Yoshii, K. Makuuchi, D. Darwis, T. Iriawan, M. T. Razzak, and J. M. Rosiak, *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 169 (1995).
55. N. Himly, D. Darwis, and L. Hardiningsih, *Radiat. Phys. Chem.*, **43**, 911 (1993).
56. S. S. Lin, S. W. Ueng, S. S. Lee, E. C. Chan, K. T. Chen, C. Y. Yang, C. Y. Chen, and Y. S. Chan, *J. Trauma.*, **47**, 136 (1999).
57. I. A. Holder, P. Durkee, A. P. Supp, and S. T. Boyce, *Burns.*, **29**, 445 (2003).

58. H. Steenfoss, S. Partoft, S. Timshel, and E. Balslev, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, **8**, 18 (1997).
59. N. L. B. M. Yusof, A. Wee, L. Y. Lim, and E. Khor, *J. Biomed. Mater. Res.*, **66A**, 224 (2003).
60. T. A. Mustoe, R. D. Cooter, M. H. Gold, F. D. R. Hobbs, A. A. Ramelet, P. G. Shakespeare, M. Stella, L. Teot, F. M. Wood, and U. E. Ziegler, *Plast. Reconstr. Surg.*, **110**, 560 (2002).
61. K. Perkins, R. B. Davey, and K. A. Wallis, *Burns Incl. Therm. Inj.*, **9**, 201 (1983).
62. B. E. Katz, *Cutis.*, **56**, 65 (1995).
63. S. T. Ahn, W. W. Monafo, and T. A. Mustoe, *Surgery.*, **106**, 781 (1989).
64. S. T. Ahn, W. W. Monafo, and T. A. Mustoe, *Arch. Surg.*, **126**, 499 (1991).
65. R. F. Vazquez, M. J. Ayala, L. J. M. Ocana, and P. Servicio de Cirugia, *Cirugia Pediatr.*, **5**, 209 (1992).
66. G. L. Dockery and R. Z. Nilson, *J. Foot Ankle Surg.*, **33**, 110 (1994).
67. J. E. Sproat, A. Dalcin, N. Weitauer, and R. S. Roberts, *Plast. Reconstr. Surg.*, **90**, 988 (1992).
68. S. A. Carney, C. G. Cason, J. P. Gowar, J. H. Stevenson, J. McNee, A. R. Groves, S. S. Thomas, N. B. Hart, and P. Auclair, *Burns*, **20**, 163 (1994).
69. B. Palmieri, G. Gozzi, and G. Palmieri, *Int. J. Dermatol.*, **34**, 506 (1995).
70. Y. Sawada and K. Sone, *Br. J. Plast. Surg.*, **43**, 683 (1990).
71. T. W. Wong, H. C. Chiu, C. H. Chang, L. J. Lin, C. C. Liu, and J. S. Chen, *Dermatology*, **192**, 329 (1996).
72. EU Patent, 19829712 20000105 (2000).
73. G. V. de Oliveira, T. A. Nunes, L. A. Magna, M. L. Cintra, G. T. Kitten, S. Zarpellon, and C. M. Raposo Do Amaral, *Dermatol. Surg.*, **27**, 721 (2001).
74. M. Gibbons, R. Zuker, M. Brown, S. Candlish, L. Snider, and P. Zimmer, *J. Burn Care Rehabil.*, **15**, 69 (1994).
75. E. Tan, S. H. Chua, and J. T. E. Lim, *J. Dermatol. Treat.*, **10**, 251 (1999).
76. H. E. Junginger and J. C. Verhoef, *PSTT*, **1**, 370 (1998).
77. M. Malminen, V. Koivukangas, J. Peltonen, S.L. Karvonen, A. Oikarinen, and S. Peltonen, *Br. J. Dermatol.*, **149**, 255 (2003).
78. T. Aoyagi, O. Terashima, N. Suzuki, K. Matsui, and Y. Nagase, *J. Con. Rel.*, **13**, 63 (1990).
79. T. Aoyagi, O. Terashima, Y. Nagase, and K. Matsui, *Polymer*, **32**, 2106 (1991).
80. A. Davis and J. Hadgraft, *Int. J. Pharm.*, **76**, 1 (1991).
81. C. Valenta, M. Wanka, and J. Heidlas, *J. Contr. Rel.*, **63**, 165 (2000).
82. T. Henmi, M. Fujii, K. Kikuchi, N. Yamanobe, and M. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 651 (1994).
83. N. A. Megrab, A. C. Williams, and B. W. Barry, *J. Contr. Rel.*, **36**, 277 (1995).
84. S. L. Raghavan, A. Trividic, A. F. Davis, and J. Hadgraft, *Int. J. Pharm.*, **193**, 231 (2000).
85. S. L. Raghavan, B. Kiepfer, A. F. Davis, S. G. Kazarian, and J. Hadgraft, *Int. J. Pharm.*, **221**, 95 (2001).
86. J. Y. Fang, C. T. Kuo, Y. B. Huang, P. C. Wu, and Y. H. Tsai, *Int. J. Pharm.*, **176**, 157 (1999).
87. P. N. Kotiyan and P. R. Vavia, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **52**, 173 (2001).
88. S. L. Raghavan, K. Schuessel, A. Davis, and J. Hadgraft, *Int. J. Pharm.*, **261**, 153 (2003).
89. K. Moser, K. Kriwet, Y. N. Kalia, and R. H. Guy, *Int. J. Pharm.*, **224**, 169 (2001).
90. D. S. Uma, M. Ganesan, G. P. Mohanta, and R. Manavalan, *Indian Drugs*, **39**, 552 (2002).
91. S. N. Murthy, M. Sateesh, and V. Hamsa, *Indian J. Pharm. Sci.*, **59**, 75 (1997).
92. E. W. Park, S. W. Cho, D.S. Kim, K. H. Choi and, Y. W. Choi, *Yakche Hakhoechi*, **28**, 177 (1998).
93. A. Rolland, N. Wagner, A. Chatelus, B. Shroot and H. Schaefer, *Pharm. Res.*, **10**, 1738 (1993).
94. G. Robatto, G. Malinverno, and J. Bootman, *Reg. Toxicol. Pharm.*, **17**, 193 (1993).
95. N. Raghavachari and W. E. Fahl, *J. Pharm. Sci.*, **91**, 615 (2002).
96. Z. Li, W. Ning, J. Wang, A. Choi, P.-Y. Lee, P. Tyagi, and L. Huang, *Pharm. Res.*, **20**, 884 (2003).
97. Y. N. Bello, A. F. Falabella, and W. H. L. Egelstein, *Am. J. Clin. Dermatol.*, **2**, 305 (2001).
98. J. Mansbridge, *Expert Opin. Biol. Ther.*, **2**, 25 (2002).
99. J. M. Davidson, J. S. Whitsitt, B. Pennington, C. B. Ballas, S. Eming, and S. J. Benn, *Curr. Top. Patol.*, **93**, 111 (1999).
100. A. J. van den Bogaert, P. P. M. van Zuijlen, M. van Galen, E. N. Lame, and E. Middelkoop, *Arch. Dermatol. Res.*, **294**, 135 (2002).
101. B. M. Min, G. Lee, S. H. Kim, Y. S. Nam, T. S. Lee, and W. H. Park, *in vitro, Biomaterials*, **25**, 1289 (2004).