

키토산 기반 분자 각인 고분자 필름의 숄린닥 흡착 및 방출 특성

윤연흠* · 윤순도**,[†] · 나재운*** · 심왕근***,[†]

*전남대학교 공과대학 에너지자원공학과, **전남대학교 공과대학 화학생명공학과, ***순천대학교 공과대학 고분자공학과
(2019년 1월 4일 접수, 2019년 1월 21일 심사, 2019년 2월 21일 채택)

Adsorption and Release Characteristics of Sulindac on Chitosan-based Molecularly Imprinted Functional Polymer Films

Yeon-Hum Yoon*, Soon-Do Yoon**,[†], Jae Woon Nah***, and Wang Geun Shim***,[†]

*Department of Energy and Resources Engineering, Chonnam National University, Gwangju 61186, Republic of Korea

**Department of Chemical and Biomolecular Engineering, Chonnam National University, Yeosu 59626, Republic of Korea

***Department of Polymer Science and Engineering, Suncheon National University, Suncheon, Jeollanam-do 57922, Republic of Korea

(Received January 4, 2019; Revised January 21, 2019; Accepted February 21, 2019)

초 록

분자인식기술은 특정 분자를 고분자 매트릭스에 각인시켜 특정 분자의 선택성을 높이는 기술로 관심을 받아왔다. 이 연구에서는 Sulindac (SLD)을 각인시킨 키토산 기반 약물 전달용 필름의 흡착 및 방출 특성을 가소제, 온도, pH를 변화시켜 실험하고 그 결과를 관련 모델식으로 해석하였다. SLD 각인 고분자 필름의 약물 흡착은 Freundlich와 Sips식이 Langmuir식보다 더 잘 설명되었고 binding site 에너지 분포 함수는 SLD와 고분자 필름 간의 흡착 특성관계를 이해하는데 유용하였다. 그리고 SLD 각인 고분자 필름의 약물 방출은 Fickian 확산 거동을 보인 반면, 인공피부조건에서는 non-Fickian 확산 거동을 따랐다.

Abstract

Molecular recognition technology has attracted considerable attention for improving the selectivity of a specific molecule by imprinting it on a polymer matrix. In this study, adsorption and release characteristics of chitosan based drug delivery films imprinted with sulindac (SLD) were investigated in terms of the plasticizer, temperature and pH and the results were also interpreted by the related mathematical models. The adsorption characteristics of target molecules on SLD-imprinted polymer films were better explained by the Freundlich and Sips equation than that of the Langmuir equation. The binding site energy distribution function was also useful for understanding the adsorption relationship between target molecules and polymer films. The drug release of SLD-imprinted polymer films followed the Fickian diffusion mechanism, whereas the drug release using artificial skin followed the non-Fickian diffusion behavior.

Keywords: Adsorption, Modelling, Molecularly imprinted polymer, Release, Sulindac

1. 서 론

경피 약물전달 시스템(transdermal drug delivery system; TDDS)은 기존의 약물 투여 방법인 경구 및 주사 투여와는 달리 피부를 통한 약물 전달 방법으로, 다양한 약물들을 각질층의 약물 전달학적 한계를 극복하여 효과적으로 치료 약물을 전달하는 시스템으로 최근 많은 연구가 진행 중이다[1,2]. 주사 투여는 일회 투여되는 독성이 심한 약

물, 세포독성을 지닌 불안한 약물, 쉽게 불활성화 되는 약물 및 국소 적용이 요구되는 약물들은 특별하게 설계된 제형에 담겨서 투여되며, 고통 및 피부 상처를 초래하며, 구강 투여에 이용되는 약물은 실제 치료에 작용되는 약물의 체내 흡수가 비교적 낮다는 단점이 있다[3,4]. TDDS는 간 초회통화효과를 거치지 않아 생체 이용률이 높으며 장시간 서서히 약물의 전달이 가능하고 경구 투여가 곤란한 환자에게도 투여가 가능하며, 주사에 비해 환자의 고통이 적고, 부담이 없으며 경구 투여에 비해 흡수에 영향을 주는 인자가 적고 제어 및 혈중 농도를 장시간 필요 수준으로 유지하기 쉬우며, 필요에 따라 흡수를 용이하게 조절할 수 있다는 장점이 있다[5-10].

TDDS에 사용되는 패치는 poly(2-hydroxyethyl methacrylate), poly-vinylpyrrolidone, poly(methyl methacrylate), poly(vinyl alcohol), poly(acrylic acid), polyacrylamide, poly(ethylene-co-vinylacetate), poly-ethylene glycol, poly(methacrylic acid), polylactides (PLA), poly-

[†] Corresponding Author: S. D. Yoon, Chonnam National University, Department of Chemical and Biomolecular Engineering, Yeosu 59626, Republic of Korea / W. G. Shim, Suncheon National University, Department of Polymer Science and Engineering, Suncheon, Jeollanam-do 57922, Republic of Korea
Tel: +82-61-659-7297, +82-61-750-3568
e-mail: yunsd03@chonnam.ac.kr, wgshim@suncheon.ac.kr

Table 1. Tensile Strength (TS) and Elongation at Break (%E) of Prepared Chitosan-based Biomaterials Patches

Sample name	Tensile strength (TS) (MPa)	Elongation at break (%E) (%)
MCHS without plasticizers	57.0 ± 1.40	34.7 ± 1.1
SLD imprinted MCHS without plasticizers	58.0 ± 1.30	32.5 ± 1.3
MCHS added 40 wt% GL	34.8 ± 1.30	106.5 ± 1.3
SLD imprinted MCHS added 40 wt% GL	32.2 ± 1.30	104.1 ± 1.2
MCHS added 40 wt% CA	41.1 ± 1.26	76.6 ± 1.3
SLD imprinted MCHS added 40 wt% CA	43.7 ± 1.3	75.1 ± 1.3

glycolides (PGA), poly(lactide-co-glycolides) (PLGA), polyanhydrides, polyorthoesters, proteins (silk, collagen, gelatin, β -casein, zein, and albumin), carbohydrates (chitosan, alginate, pullulan, starch, and heparin) 등 많은 생체적합 고분자 소재가 이용되고 있다[11]. 그러나 탄수화물 계열인 키토산이나 전분을 이용한 경피 약물전달용 패치는 생체적합성은 뛰어나고 저가이나 물리적 특성이 기존의 생분해성 석유계 및 합성 고분자보다 낮다는 단점이 있다. 그러므로 비교적 저가이며, 천연고분자인 키토산이나 전분을 물리·화학적으로 특성을 향상시켜 경피 약물전달용 패치 제조가 필수적이라 판단된다. 또한, 키토산 기반 경피 약물전달용 패치에 대한 연구는 아직 미비한 상황이다. 이러한 천연고분자의 사용은 최근 환경적으로 문제가 되는 석유를 기초로 하는 고분자의 대체 물질로 최근 많은 연구가 진행 중에 있다[12,13]. 비록 앞에서 언급한 생체적합 고분자 물질은 자연계에서 미생물로 인해 분해된다 할지라도 분해 속도가 비교적 느리며, 응용에 있어서 한계가 있다. 그러므로 분해 속도가 빠른 천연고분자사용은 석유계 고분자 물질의 대체 소재로 최적의 소재라 할 수 있다[14,15]. 키토산은 D-글루코사민과 N-아세틸글루코사민으로 이루어져 있으며, 물에 불용성이나 산성의 조건에서 물에 용해된다. 생물에 의해 생산되는 키토산의 양은 연간 약 14억 톤으로 추정되며 천연물에서는 양이온성 고분자 물질이며, 무독성, 생분해성, 생체적합성을 가지고 있어 의학, 화장품, 농업, 식품 등의 여러 분야에서 다양하게 응용되고 있다[16-19].

본 연구에서는 키토산 기반 경피 약물전달용 패치를 UV 경화 공정을 이용하여 제조하고 분자인식기술(molecular imprinting technique; MIT)을 이용하여 목적약물인 sulindac (SLD)을 각인하여 약물 방출 및 흡착 모델을 조사하였다. MIT는 목적분자를 고분자 매트릭스에 각인하여 목적분자에 대한 선택성을 높여 분리하기 어려운 물질들의 정량 분석 및 방출에 유용하게 사용할 수 있으며, 이를 이용하여 흡착제, 고정상 추출, 임상분석, 막 분리, 모세관 전기영동 등에 사용되어왔으며 촉매나 센서 코팅용제, 의료용 패치 등에 응용이 가능하다는 장점이 있다[20,21]. SLD는 노란색을 가진 튜머티즘성 관절염, 골 관절염에 사용하는 비스테로이드성 소염제이나, 위장이나 중추 신경계, 피부 발진 등 부작용이 있다[22]. UV 경화 공정은 저비용·고효율 가공 공정으로 매우 간단하고 유용한 경화 공정이다. 또한, 친환경 공정이며, 경화 속도, 전력 소비량이 적고, 낮은 온도에서 가공을 진행한다는 장점을 가지고 있다[23]. 본 연구의 최종 목적은 UV 경화 SLD 각인 키토산 기반 경피 약물전달용 패치를 제조하여 각인 특성에 대해 흡착 및 방출 특성 모델을 이용하여 약물 방출 특성을 이해하고 약물 방출에 대한 최적화를 하는데 있다.

2. 실험

2.1. 실험 시약 및 재료

Medium molecular weight chitosan (MCHS) (Mw: 190,00~310,000 and the degree of deacetylation (DD): 75~85%), polyvinyl alcohol (PVA) (Mw: 89,000~98,000 and the degree of hydrolysis (DH): 99%), sulindac (SLD), glycerol (GL), citric acid (CA), sulfosuccinic acid (SSA)는 Sigma-Aldrich Co. (Louis, USA)에서 구입하였다. Lactic acid (LA)와 ethanol은 Duksan (Pharmaceutical Co., Ltd., Korea)에서 구입하였다. 본 실험에 사용된 물(DW)은 탈이온화 후 재증류한 것을 사용하였다.

2.2. UV 경화 SLD 각인 키토산 기반 패치 제조

UV 경화 SLD 각인 MCHS 기반 패치는 캐스팅 방법을 이용하여 제조하였다. MCHS 2.0 g과 LA 2 mL, SSA 0.84 g을 DW 130 g에 혼합하여 MCHS 용액을 제조한 후, 95 °C 물 30 g에 PVA 용액을 제조하였다. MCHS 용액과 PVA 용액을 kitchenaid mixer를 이용하여 15 min 동안 혼합 후, 실온에서 기계식 교반기(400 rpm)를 이용하여 60 min 동안 브랜딩 공정을 수행하였다. 목적분자로 사용된 SLD (0.2 g)를 ethanol (20 mL)에 용해시킨 후, 브랜딩 공정 중 MCHS/PVA/SSA 겔화용액에 SLD가 균일한 각인을 위해 20 min 동안 dropwise 시켜 SLD 각인 MCHS/PVA/SSA 겔화용액을 제조하였다. 가소제로 사용된 GL과 CA는 MCHS과 PVA의 무게 기준으로 40% 첨가하여 위와 같은 방법으로 제조하였다. 이후 겔화용액의 기포를 아스피레이터를 이용하여 제거한 후 55 °C에서 미리 가열된 유리주형(200 × 200 × 1 mm)에 붓고, 50 °C에서 12 h 동안 건조시켰다. 건조된 바이오 소재에 대한 가교는 UV 경화 공정을 이용하여 가교하였다. 제조된 MCHS 기반 패치에 대한 인장강도(tensile strength (MPa)) 및 신축률(elongation properties (%E))은 Instron 6012 시험기(USA)를 사용하였으며, 22 °C, 상대습도 52%에서 일주일 동안 보관 후 측정하였다. 각각의 시료는 ASTM D-421 규격으로 사용하였다. 두께는 mechanical scanner (digital thickness gauge “Mitutoyo” Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였는데, 시료 주변의 12지점의 두께를 측정하여 평균값을 사용하였다. 시료의 평균 두께는 약 0.118 mm였다. 건본의 폭은 1.5 mm, 두께는 약 0.15 mm이고 계기 길이와 그립 거리는 53.0 mm이었다. 또한 crosshead는 20 mm/min, load cell은 250 kgf 사용하였다. 이 연구에서 최적 UV 경화 시간은 약 15 min이었으며, 각각의 TS와 %E의 결과는 Table 1에 나타내었다.

2.3. SLD 각인 키토산 기반 패치에 대한 각인 특성

SLD 각인 MCHS 기반 경피 전달 패치에 대한 각인 특성은 목적분자인 SLD의 흡착실험을 수행한 후, binding 등온선을 이용하여 조사하였다. 먼저 목적분자 각인 특성을 평가하기 위해 SLD 추출 실험을 수

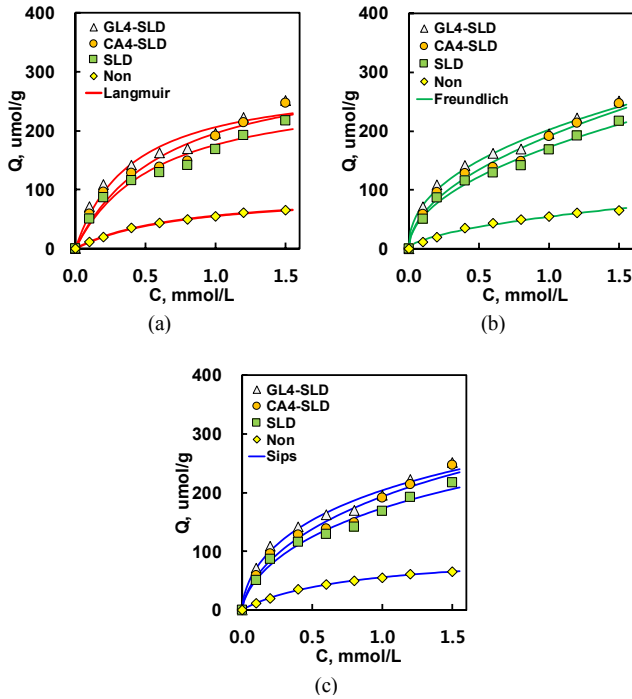


Figure 1. Experimental adsorption isotherms (symbols) on four different polymer films at 310 K and their corresponding fitting to Langmuir (a), Freundlich (b) and Sips (c) isotherm equations (lines).

행하였다. Ethanol과 DW를 1 : 1 비율로 혼합한 공용매를 사용하여 SLD를 추출한 뒤, 50 °C에서 12 h 동안 건조하였다. SLD의 추출은 UV-vis 분광광도측정기(Optizen 2120UV, Neogen, Co., Ltd, Korea)를 사용하여 추출 시간에 따른 제거 정도를 확인하였으며, 20 h 후 거의 99.0% 이상 제거되었음을 확인하였다. 흡착실험은 45 mL vial에 목적 분자가 제조된 키토산 기반 바이오 소재와 0.10~1.50 mmol/L 농도로 제조된 SLD 용액을 30 mL씩 첨가하여 진탕배양기에 넣고 25 °C, 200 rpm으로 24 h 동안 흡착 실험을 수행하였다. 흡착 평형 도달 후, UV-vis 분광광도측정기를 이용하여 용액의 농도에 따른 흡착량을 이용하여 binding 등온선을 조사하였다. 또한, SLD가 각인된 소재와 각인되지 않은 소재의 흡착 전과 후의 농도를 측정하여 각인 특성을 확인하였다. 흡착량은 다음 식 (1)을 통해 구하였다.

$$Q = \frac{(C_i - C_e)V}{W} \quad (1)$$

여기서, C_i 는 흡착 전 제조된 초기 농도, C_e 는 흡착 후 측정된 용액의 농도이다. V 는 흡착 시 첨가한 용액의 부피이며 W 는 목적분자가 추출된 바이오 소재의 무게를 나타낸다.

2.4. SLD 약물 방출 특성

SLD 각인 MCHS 기반 경피 전달 패치에서 SLD의 방출 특성은 pH와 온도에 따른 *in vitro* 방출 실험을 통해 측정하였다. 제조한 SLD가 각인 MCHS 기반 경피 전달 패치 (0.1 g)을 100 mL의 pH 4.0, 7.0, 10.0 용액에 담근 후 진탕배양기(VS-8480SF, Vision, Scientific Co., Korea)에 80 rpm으로 25, 37, 45 °C에서 일정한 시간 간격으로 상등액 2 mL을 취하여 UV-vis 분광광도측정기를 이용하여 방출된 SLD의 농도를

측정하였다. 또한, 인공피부(Neoderm®-ED, Tego Science, Inc., Korea)를 이용하여 37 °C, 60% RH에서 방출 실험을 수행하여 경피전달용 패치로서 가능성을 확인하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. SLD 각인 필름의 흡착 평형 특성

SLD 각인 키토산 필름의 binding 특성을 살펴보기 위해 각인하지 않은 필름과 서로 다른 가소제를 넣어 제조한 필름에 대해 SLD 물질을 이용하여 흡착 실험을 실시하고 그 결과를 Figure 1 (symbol)에 비교하였다. 먼저 대상 물질에 대한 흡착특성을 살펴보면 흡착용액의 농도가 증가함에 따라 제조한 패치에 흡착 되는 흡착량이 증가하는 경향을 보였다. 그리고 SLD로 각인 제조한 필름(SLD)은 그렇지 않은 샘플(Non)과 비교해볼 때, 흡착 평형량이 농도 1.5 mmol/L에서 약 3.3~3.8배 더 큰 것으로 나타나 SLD 각인이 키토산 필름에 효과적으로 이루어졌음을 확인하였다. 가소제 유무에 따른 흡착 특성에서는 가소제를 넣어 각인한 필름이 그렇지 않은 필름에 비해 SLD 흡착량이 조금 더 큰 것으로 나타났다. 그러나 이 연구에서 실험한 영역에서는 그 차이가 미미하였으며, 가소제 가운데에서는 citric acid (CA4-SLD) 보다는 glycerol (GL4-SLD)을 넣어 제조한 경우가 SLD 흡착량이 조금 더 큰 것으로 나타났다.

보다 체계적으로 SLD 각인 키토산 필름의 흡착 평형 특성을 살펴보고자 이 연구에서는 널리 사용되고 있는 흡착등온식 가운데 Langmuir, Freundlich, Sips식을 이용하였다[24-26]. Langmuir 흡착 등온식은 흡착제 표면의 흡착 site가 균일한 에너지를 갖는 단층 흡착이 일어나며, 흡착된 분자는 일정한 국지점에 잡혀 있고, 흡착된 분자들 간에는 상호작용이 없다는 가정 하에 유도된 식으로 다음과 같이 쓸 수 있다.

$$Q = \frac{Q_m b_L C}{1 + b_L C} \quad (2)$$

Freundlich 흡착 등온식은 반경험식으로 흡착된 다분자층을 형성하며 흡착 site의 에너지가 지수함수적으로 감소하고, 흡착된 분자는 회합과 해리가 없다는 가정에서 유도되었으며 다음과 같이 쓸 수 있다.

$$Q = K_F C^{1/n_F} \quad (3)$$

마지막으로 Sips 흡착 등온식은 Langmuir식과 Freundlich식을 결합한 형태의 식으로 매개변수 값이 3개인 식이다. 이 식은 흡착 site와 대상 분자 사이의 상호작용을 가우스형의 통계함수로 설명할 수 있고, 흡착 site 사이의 상호작용이 없는 국부 흡착이라는 가정에서 유도되었으며 다음과 같이 쓸 수 있다.

$$Q = \frac{Q_m b_S C^{1/n_S}}{1 + b_S C^{1/n_S}} \quad (4)$$

여기서 q_m 는 최대 흡착량을 의미하고, b_L , K_F , b_S , n_F , n_S 는 각각 Langmuir, Freundlich, Sips식의 매개변수를 나타낸다. 이 연구에서 사용한 흡착 등온식의 매개변수값들은 Nelder-Mead법을 이용하여 구하였으며, 실험값과 계산값의 오차는 회귀분석 값으로 비교하였다. 흡착 등온식을 이용하여 fitting한 흡착실험결과는 Figure 1(a)~(c)와 Table

Table 2. Adsorption Isotherm Parameters

	Langmuir			Freundlich			Sips			
	Q _m	b _L	R ²	K _F	n _F	R ²	Q _m	b _s	n _s	R ²
NON	98.2	1.334	0.999	54.8	1.809	0.986	103.7	1.174	1.047	0.999
SLD	279.3	1.700	0.986	184.4	2.008	0.996	557.1	0.452	1.543	0.994
GL4-SLD	289.4	2.463	0.930	202.6	2.300	0.981	611.9	0.498	1.723	0.973
CA4-SLD	323.3	1.537	0.917	182.9	1.957	0.967	684.4	0.392	1.516	0.956

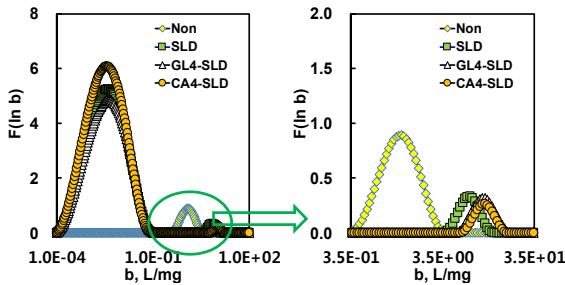


Figure 2. Binding site energy distribution curves of SLD on four different polymer films.

2에 정리하였다. Table 2에 비교한 것처럼, SLD 각인 고분자 필름의 최대 흡착량(Q_m) 값은 사용한 흡착등온식에 관계없이 각인하지 않은 (Non) 고분자 필름에 비해 더 큰 것으로 나타났다. 이로부터 고분자 필름에 SLD를 각인한 후에 흡착 site 수가 크게 증가함을 알 수 있었다. 한편, SLD를 각인하지 않은 필름의 흡착실험데이터는 Langmuir 등온식으로 잘 fitting 되었는데 이는 Sips 등온식의 결과와 유사한 것이었다. Langmuir 등온식은 흡착제 표면이 에너지적으로 균일하다고 가정하는데 Sips 등온식의 매개변수 n_s 값이 1.047로 1.0에 근접하는 것으로 보아 각인하지 않은 필름(NON)의 표면은 에너지적으로 균일한 것으로 볼 수 있는 결과이었다. 그리고 Freundlich식의 경우 Langmuir와 Sips식에 비해 실험 데이터 예측이 떨어지는 것으로 나타났다. 그러나 SLD 각인한 고분자 필름의 데이터(SLD, GL4-SLD, CA4-SLD)는 Freundlich와 Sips 등온식이 Langmuir식에 비해 fitting 능력이 더 우수하였다. 또한 흡착에너지의 불균일 정도를 나타내는 매개변수 (n_F, n_s)값이 1.0에서 크게 벗어나는 것으로 보아 SLD 각인 고분자 필름의 표면은 각인하지 않은 고분자 필름(NON)의 표면에 비해 에너지적으로 더 불균일함을 확인할 수 있다.

3.2. Binding site energy 분포 함수

고분자 필름과 대상 목적 물질인 SLD 사이에 존재하는 흡착에너지 (친화도) 관계를 결합에너지분포 함수를 이용하여 보다 더 자세히 살펴 보았다[25,26].

$$\theta_t(c) = \int_0^{x_{max}} \theta_t(c,x)f(x)dx \tag{5}$$

여기서 θ_t 는 실험으로 관측된 표면 점유율, θ_t 는 국부적인 흡착 등온식, x 는 흡착 친화도, $f(x)$ 는 친화도 분포 함수를 나타낸다. 이 연구에서는 국부적인 흡착등온식으로 Langmuir식을 사용하였고, binding site 에너지 분포는 Generalized Regularization법을 이용하여 구하였다[27-30]. Figure 2에 비교하여 나타낸 것처럼 분자각인을 수행한

고분자 필름과 그렇지 않은 고분자 필름 사이에는 목적 물질인 SLD와 의 상호관계에 있어 뚜렷한 차이가 있음이 확인된다. SLD 각인을 하지 않은 고분자 필름(NON)은 binding 에너지 값이 1.24 L/mg에서 최대 피크를 갖는 하나의 분포 곡선을 나타냈다. 이 결과는 각인을 하지 않은 고분자 필름의 경우에는 SLD에 대해 주요한 binding site가 1개 존재함을 의미하는 것이다. 반면에 SLD 각인을 한 고분자 필름(SLD, GL4-SLD, CA4-SLD)은 binding 에너지 값이 크게 2개로 나타났다. 이 결과는 이들 필름이 binding 친화도가 서로 다른 2개의 binding site 분포를 가지고 있음을 의미한다. 또한 binding 에너지가 낮은 영역에서는 최대 피크 위치가 동일하지만 에너지가 높은 영역에서는 각인 조건에 따라 차이가 있다. 즉 높은 영역에서 최대 피크 위치 순서는 CA4-SLD (10.1 L/mg) > GL4-SLD (9.5 L/mg) > SLD (7.0 L/mg)으로 나타났다. 이러한 결과는 흡착 등온식 계산 결과와 동일한 것으로 CA4-SLD가 다른 고분자 필름에 비해 가장 강하고 많은 흡착 site를 지니고 있음을 보이는 것이다. 또한 Figure 2에 나타낸 것처럼 binding site 분포 곡선의 면적은 최대 흡착량과 관련이 있고 분포곡선 면적의 넓이 크기 순서와 최대 흡착량 크기 순서는 동일하였다.

3.3. 분자각인 고분자 필름의 SLD 방출 특성

목적 약물에 대한 약물 방출특성을 속도론적 관점으로 살펴보는 것은 고분자 필름의 특성을 이해하는데 도움을 줄 뿐 아니라 최적의 약물 전달 시스템을 설계하는데도 큰 기본 정보를 제공해준다. 따라서 이 연구에서는 고분자 필름에 대한 약물 방출 메커니즘을 보다 체계적으로 규명하기 위해 Fickian 확산 방정식과 empirical식을 이용하였다[30-33]. 먼저, 얇은 고분자 판상에서 Fick's 확산 방정식은 다음과 같이 쓸 수 있다.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \tag{6}$$

여기서 C는 시간 t에서 농도를 의미하고 D는 확산계수를 나타낸다. 이 방정식의 해는 trigonometrical 시리즈 형태로 나타나는데 이를 Fickian 모델이라고 부른다.

$$\frac{Q_t}{Q_{\infty}} = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{8}{(2n+1)^2 \pi^2} \exp \left[- \frac{D_e (2n+1)^2 \pi^2}{l^2} t \right] \tag{7}$$

여기서 q_t는 시간 t에서 방출되는 약물의 양이며, q_∞는 무한대 시간에서 방출되는 약물의 양을 말한다. l은 판상 두께의 절반을 의미하고, D_e는 확산계수를 나타낸다. 그리고 방출되는 약물에 대한 확산 분포 함수를 구하기 위해 다음과 같은 관계식을 이용하였다.

Table 3. Fickian Diffusion and Empirical Model Parameters of SLD Release from Different Polymeric Films

Fickian Diffusion Model			
	SLD	GL4-SLD	CA4-SLD
Q_{∞}	98.02	99.05	98.19
D_e	4.081E-13	4.601E-13	2.898E-13
R^2	0.914	0.993	0.967
Empirical Model			
	SLD	GL4-SLD	CA4-SLD
Q_{∞}	37.37	46.22	25.88
k	2.131	1.460	1.517
n	0.084	0.069	0.119
R^2	0.861	0.967	0.852

$$Q_t = Q_{\infty} \int_{D_{e-min}}^{D_{e-max}} \left[1 - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{8}{(2n+1)^2 \pi^2} \exp \left[- \frac{D_e (2n+1)^2 \pi^2}{l^2} t \right] \right] \cdot f(D_e) dD_e \quad (8)$$

한편 empirical 모델 식은 다음과 같이 나타낸다.

$$\frac{Q_t}{Q_{\infty}} = kt^n \quad (9)$$

여기서 k는 각인 고분자 필름과 약물간의 특성을 나타내는 상수이며, n은 확산지수로 약물 전달 메커니즘을 의미한다. 지수 n 값이 0.5 이면 Fickian 메커니즘임을 의미하고 0.5보다 크면 Non-Fickian 메커니즘임을 나타낸다.

Figure 3(a)와 (b)는 분자인식 고분자 필름의 SLD 방출 특성을 모델링식으로 예측한 결과와 함께 나타낸 것이다. 사용한 식의 매개변수 값은 Nelder-Mead법으로 구하였으며, 최적 매개 변수 값은 실험에 대한 오차값과 함께 Table 3에 정리하였다. 그림에 비교한 것처럼, 분자인식 고분자 필름의 SLD 방출 특성은 흡착특성과는 다른 경향을 보였다. 모든 필름이 실험 실시 후 약 10 h이 지나면 100% 방출이 이루어졌고, 첨가제의 특성에 따라서도 약물 방출 속도에 차이가 났다. 즉, 목적 약물에 대한 SLD 각인 키토산 필름의 겉보기 방출 속도는 GL4-SLD > SLD > CA4-SLD의 순으로 나타났다. 이 결과는 SLD의 최대 흡착량값 크기 순서와 상관관계가 없었으나 고분자 필름과 약물간의 특성을 나타내는 흡착 친화도값과 시스템 에너지 불균일도를 나타내는 지표인 n 값과는 상관관계가 있었다. 즉, 흡착친화도 값이 크고 에너지 불균일도가 높을수록 방출 속도가 빠른 경향을 보였다. 또한 Figure 3(a)와 (b) 그리고 Table 3에 나타낸 것처럼, 분자인식 고분자 필름의 경우 전반적으로 empirical 모델(Figure 3(b) 참조)보다는 Fickian 확산 모델(Figure 3(a) 참조)식이 약물 방출 특성을 더 만족스럽게 예측하였다. Fickian 확산 모델로 구한 SLD 방출 속도는 GL4-SLD (4.60E-13 m²/s) > SLD (4.08E-13 m²/s) > CA4-SLD (2.90E-13 m²/s) 순이었다.

또한 SLD 방출 특성을 보다 체계적으로 살펴보기 위해 약물 방출 확산 분포도를 Generalized Regularization법으로 계산한 후 그 결과를 Figure 3(c)에 나타내었다. 그림에 나타낸 것처럼, SLD의 방출 확산 분포 특성은 첨가제에 따라 조금 다른 양상을 보였다. 약물 방출 속도 분포 곡선의 형태는 SLD가 가장 넓고 완만한 형태를 보였으며 CA4-SLD

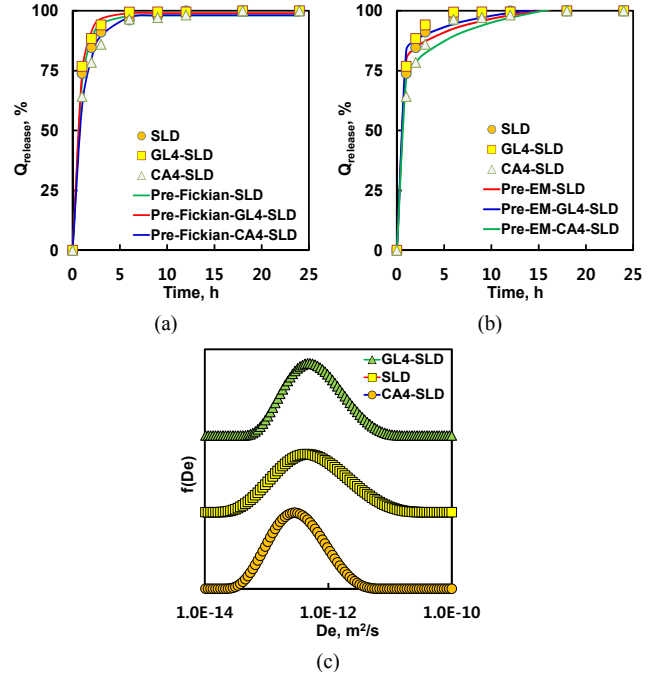


Figure 3. Experimental and predicted data for SLD from different polymer films at pH 6.5 and 37 °C (Fickian diffusion model, (a) and Empirical model, (b)) and their Fickian effective diffusion distribution curves (c).

가 가장 좁은 형태의 속도 분포를 나타냈다. 보다 구체적으로 GL4-SLD의 약물 방출 확산 속도 분포 범위는 4.55E-14 m²/s~1.57E-11 m²/s이었고 5.07E-13 m²/s에서 최대 피크를 보였다. 반면에 SLD의 약물 방출 확산 속도 분포 범위는 1.64E-14 m²/s~3.29E-11 m²/s이었고 4.62E-13 m²/s에서 최대 피크를 보였다. 그리고 CA4-SLD는 2.38E-14 m²/s~6.19E-12 m²/s의 확산속도 분포 범위를 나타내고 2.90E-13 m²/s에서 최대 피크를 보였다. 최대 약물 방출 속도는 hydroxyl 그룹만 가지고 있는 GL4-SLD가 SLD에 비해 1.1배 빠르지만 hydroxyl 그룹과 carboxyl 그룹을 지닌 CA4-SLD는 SLD에 비해 0.63배 느린 특성을 보였다. 이러한 결과는 SLD 결합 정도가 MCHS와의 결합에 관계가 되나 첨가된 가스제와 관계가 더 밀접하다고 할 수 있다. 즉, MCHS와 결합과 가스제의 관능기의 결합이 SLD 방출에 더 큰 영향을 미친다고 할 수 있다. Hydroxyl 그룹만 지닌 GL를 첨가한 경우의 SLD 방출속도가 carboxyl을 지니고 있는 CA를 첨가한 고분자 필름에서 보다 빠르다.

Figure 4(a)~(c)는 SLD 키토산 필름 가운데 SLD의 약물 방출 특성을 서로 다른 온도와 pH에서 비교하여 나타낸 것이며, Figure 4(d)는 310 K 조건에서 SLD 각인 키토산 필름의 약물 방출 특성을 서로 다른 pH에서 비교하여 나타낸 것이다. 키토산 필름으로부터 SLD의 방출은 실험을 수행한 조건에 상관없이 온도가 올라갈수록, pH 값은 산성에서 알칼리성으로 갈수록 더 빠르게 방출됨을 확인할 수 있었다. 예를 들어 SLD 약물 방출%는 실험 약 3 h 후 pH 4에서 76~85%, pH 7은 91~95%, pH 10은 96~98%를 나타내었고, 약 10 h이 지나면 모든 조건에서 100% 방출이 이루어졌다. 그리고 Figure 4(a)~(d)와 Table 4에 정리한 것처럼, SLD 약물 방출 특성은 Fickian 확산 모델로 만족스럽게 모사할 수 있었으며, 구하여진 확산 계수 값은 실험결과와 동일하게 온도와 pH 값이 커질수록 더 크게 나타났다. 예를 들어 pH 7에서 Fickian 확산 모델로 구한 D_e 값은 각각 3.87E-13 (298 K), 4.63E-13

Table 4. Fickian Diffusion Model Parameters of SLD Release from SLD Imprinted Polymer Films at Different pHs

Temp	pH 4			pH 7			pH 10		
	Q_{∞}	D_e	R^2	Q_{∞}	D_e	R^2	Q_{∞}	D_e	R^2
298	98.1	1.76E-13	0.992	98.1	3.87E-13	0.957	98.3	5.80E-13	0.910
310	98.9	2.41E-13	0.983	98.7	4.63E-13	0.992	98.5	7.48E-13	0.989
318	99.3	2.63E-13	0.987	99.3	5.45E-13	0.956	98.9	7.71E-13	0.924

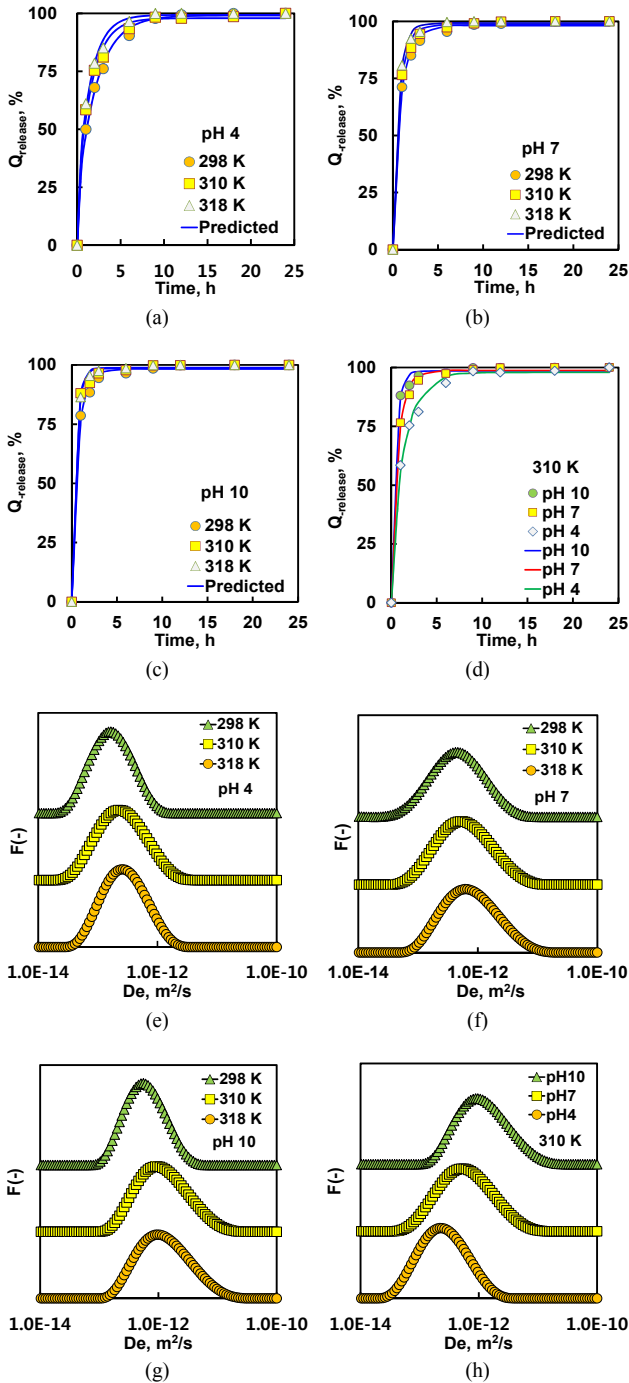


Figure 4. Experimental and Fickian model fits of SLD release from SLD imprinted polymer films at different pHs and temperatures (a~d) and their Fickian effective diffusion distribution curves (e~h).

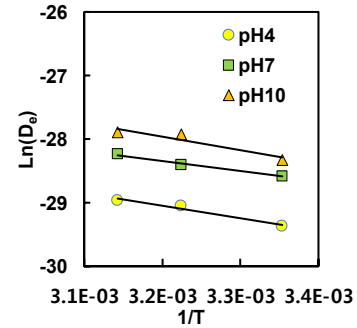


Figure 5. Arrhenius type relationships for the effective diffusion of SLD release from SLD imprinted polymer films at different pHs.

(308 K), $5.45\text{E}-13$ (318 K) m^2/s 로 온도가 올라갈수록 확산계수 값도 커졌다. 그리고 310 K에서 구한 D_e 값은 각각 $2.41\text{E}-13$ (pH 4), $4.63\text{E}-13$ (pH 7), $7.48\text{E}-13$ (pH 10) m^2/s 으로 알칼리 영역의 D_e 값이 산성 영역에 비해 약 3.10배 더 컸다.

Figure 4(e)~(h)에 정리한 SLD 확산 분포 함수는 모든 실험 조건에서 unimodal 분포곡선을 나타내었고, 온도와 pH가 올라갈수록 분포도 값은 더 높은 D_e 값으로 이동하고 분포도의 폭 또한 더 넓고 완만한 형태로 나타났다. 이러한 결과는 시스템의 온도와 pH가 고분자 필름에서 확산하는 약물의 움직임, 용해도 및 계면상에서 약물과 필름상의 접착력에 영향을 주기 때문으로 판단된다. 이 연구에서 사용한 MCHS 기반 패치는 pH 4에서 pH 10 사이에서 구조적인 변화는 없으나 SLD 약물은 산성 영역에서는 안정하지만 염기성 영역에서는 분해되어 방출이 더 빠르다고 할 수 있었다.

활성화 에너지(E_a)는 약물이 키토산 필름에 형성된 사슬 사이를 이동할 수 있게 해주는데 필요한 에너지라고 할 수 있다. 물질의 확산 특성이 온도와 관계가 있음을 나타내는 Arrhenius 관계식을 이용하여 pH에 따른 SLD 각인 키토산 필름의 활성화에너지 특성이 어떻게 되는지 살펴보았다[31].

$$D_e = D_0 \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad (10)$$

여기서 D_e 는 확산 계수, D_0 는 확산에 대한 앞지수 인자, E_a 는 활성화 에너지, R 은 기체상수, T 는 실험을 수행한 절대 온도를 나타낸다. Figure 5는 SLD 각인 키토산 필름 가운데 GL-SLD의 약물 방출 확산 관계를 Arrhenius 관계로 나타낸 것이다. 확산 계수 값은 온도에 따라 선형적으로 변화하는 특성을 보였으며, Arrhenius 관계식으로 구한 활성화 에너지(E_a) 값은 16.3 (pH 4), 13.3 (pH 7), 11.7 (pH 10) kJ/mol로 나타나 알칼리성 영역의 활성화 에너지 값이 산성이나 중성 영역에 비해 작았다. 이는 앞 절에서 설명한 SLD 약물이 알칼리성 영역에서

Table 5. Fickian Diffusion and Empirical Model Parameters of SLD Release from Artificial Skin

Fickian Diffusion Model			
	SLD	GL4-SLD	CA4-SLD
Q_{∞}	173.4	185.2	183.4
D_e	3.34E-16	3.44E-16	3.50E-16
R^2	0.754	0.820	0.803
Empirical Model			
	SLD	GL4-SLD	CA4-SLD
Q_{∞}	0.039	0.013	0.003
k	4.95E-04	5.88E-03	1.86E-02
n	1.166	0.975	1.012
R^2	0.991	0.991	0.989

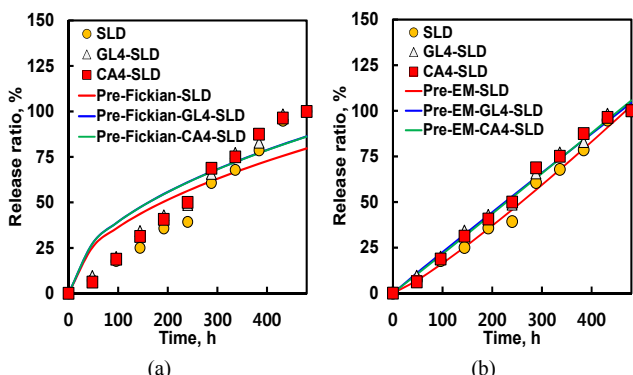


Figure 6. SLD release ratio (%) at pH 6.5 and 310 K from artificial skin. The symbols represent experimental data and the solid line depicts model prediction: Fickian (a) and Empirical (b) models.

더 분해가 잘 이루어지는 것으로 설명이 가능하다.

3.4. 인공피부를 이용한 약물 방출 특성 평가

SLD 각인 키토산 필름의 약물 방출 특성을 실제 사람이 갖는 피부 조건에 응용하는 것은 의미가 크다. Figure 6 (symbol)에 비교하여 나타낸 그 결과를 살펴보면 약물이 방출되는 특성은 일반 실험 결과와는 다르게 시간에 따라 선형 및 비선형적으로 방출되는 특성을 보인다. 실험 시작 후 약 500 h이 지나면 100% 방출이 이루어졌으며, 약물이 방출되는 순서는 CA4-SLD > GL4-SLD > SLD로 나타나 가스제 종류에 따라 그 특성이 달라졌다. 또한 SLD 각인 키토산 필름의 약물 방출 특성과는 다르게 Figure 6 (line)으로 비교하여 나타낸 것처럼 인공피부조건에서는 empirical 모델식이 Fickian 확산 모델식보다 더 만족스럽게 약물 방출 특성을 묘사하였다. 그리고 Table 5에 정리한 것처럼 empirical 모델로 구한 SLD 각인 고분자 필름의 지수 n 값은 고분자 필름의 종류에 관계없이 0.5보다 큰 것으로 나타나 인공피부에서의 약물 방출 특성은 non-Fickian 메커니즘을 따르는 것으로 나타났다.

4. 결 론

이 연구에서는 UV 경화 sulindac (SLD) 각인 키토산 기반 패치에 대해 목적대상물질의 흡착 및 방출 특성을 실험과 다양한 모델을 이

용하여 고찰하였다. SLD 각인 고분자 필름은 그렇지 않은 필름에 비해 목적 물질인 SLD의 흡착량이 약 3.3~3.8배 정도 컸다. 연구에 사용한 가스제 가운데서는 glycerol을 넣어 제조한 필름의 흡착량이 다른 필름에 비해 더 컸으나 흡착량 차이는 미미하였다. SLD 각인 고분자 필름의 흡착실험 데이터는 Freundlich와 Sips식으로 만족스럽게 설명이 가능하였는데 이는 각인 고분자 필름의 표면이 목적분자에 대해 에너지적으로 불균일함을 의미하는 것이었다. 그리고 binding site 에너지 분포 함수 결과로부터 약물 각인 고분자 필름의 경우에는 목적대상물질과 관련한 2개의 주요한 에너지 site가 존재하고, 그렇지 않은 고분자 필름은 1개의 에너지 site가 존재함을 확인하였다. 또한 binding site 에너지 분포 함수의 피크 높이, 피크 넓이 및 피크 위치는 목적대상물질과 고분자 필름 간의 흡착 특성과 상관관계가 있었다. SLD 각인 고분자 필름의 약물 방출 특성은 흡착 특성과는 달랐다. SLD 방출 속도는 MCHS 결합 및 가스제의 관능기와 밀접한 관계가 있었으며, 특히 MCHS의 흡착친화도와 에너지 불균일도가 클수록 방출속도가 빨랐다. 약물 방출은 온도가 높아질수록, pH 값이 알칼리성으로 갈수록 더 빠르게 방출되는 특성을 보였다. 그리고 이러한 약물 방출 특성은 Fickian 확산식과 이의 확산 분포 함수식 및 Arrhenius 관계식으로 만족스럽게 설명할 수 있었다. 반면에 인공피부를 이용한 SLD의 방출은 선형 또는 비선형적 거동이었으며, 약물 방출 실험 결과는 empirical 관계식으로 잘 설명할 수 있었으며, 이로부터 인공피부 조건에서의 약물 방출 메커니즘은 non-Fickian임을 확인하였다.

감 사

이 논문은 2017년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업(No. NRF-2017R1D1A3B0304385)과 2017년 순천대학교 학술연구비 공모과제로 연구되었음.

References

1. M. R. Prausnitz1 and R. Langer, Transdermal drug delivery, *Nat. Biotechnol.*, **26**, 1261-1268 (2008).
2. P. L. Lam and R. Gambari, Advanced progress of microencapsulation technologies: *In vivo* and *in vitro* models for studying oral and transdermal drug deliveries, *J. Control. Release*, **178**, 25-45 (2014).
3. Y. Nir, A. Paz, A. Sabo, and I. Potasman, Fear of injections in young adults, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **68**, 341-344 (2003).
4. M. Kermode, Unsafe injections in low-income country health settings: Need for injection safety promotion to prevent the spread of blood-borne viruses, *Health Promot. Int.*, **19**, 95-103 (2004).
5. H. Rosen and T. Aribat, The rise and rise of drug delivery, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **4**, 381-385 (2005).
6. D. J. Vigerust, Neuroinflammation: A precursor and promoter of oncogenesis. *Future Neurol.*, **11**, 113-117 (2016).
7. A. Zahoor, S. Sharma, and G. K. Khuller, Inhalable alginate nanoparticles as antitubercular drug carriers against experimental tuberculosis, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **26**, 298-303 (2005).
8. D. A. LaVan, T. McGuire, and R. Langer, Small-scale systems for *in vivo* drug delivery, *Nat. Biotechnol.*, **21**, 1184-1191 (2003).
9. S. L. Tao and T. A. Desai, Microfabricated drug delivery systems: From particles to pores, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **55**, 315-328 (2003).
10. P. Gupta, K. Vermani, and S. Garg, Hydrogels: From controlled release to pH-responsive drug delivery, *Drug Discov. Today*, **7**,

- 569-579 (2002).
11. S. Banerjee, P. Chattopadhyay, A. Ghosh, P. Datta, and V. Veer, Aspect of adhesives in transdermal drug delivery systems, *Int. J. Adhes. Adhes.*, **50**, 70-84 (2014).
 12. K. E. Ryu and Y. B. Kim, Biodegradation of polymers, *Polym. Sci. Technol.*, **9**, 464-472 (1998).
 13. L. S. Nair and C. T. Laurencin, Biodegradable polymers as bio-materials, *Prog. Polym. Sci.*, **32**, 762-798 (2007).
 14. H. Tian, J. Yan, A. V. Rajulu, A. Xiang, and X. Luo, Fabrication and properties of polyvinyl alcohol/starch blend films: Effect of composition and humidity, *Int. J. Biol. Macromol.*, **96**, 518-523 (2017).
 15. Y. H. Wu, X. G. Luo, W. Li, R. Song, J. Li, Y. Li, B. Li, and S. L. Liu, Green and biodegradable composite films with novel antimicrobial performance based on cellulose, *Food Chem.*, **197**, 250-256 (2016).
 16. M. J. John and S. Thomas, Biofibres and biocomposites, *Carbohydr. Polym.*, **71**, 343-364 (2008).
 17. D. Altıok, E. Altıok, and F. Tihminlioglu, Physical, antibacterial and antioxidant properties of chitosan films incorporated with thyme oil for potential wound healing applications, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **21**, 2227-2236 (2010).
 18. G. Raju and M. R. H. M. Haris, Preparation and characterization of acidified chitosan immobilized in epoxidized natural rubber, *Polym. Test.*, **53**, 1-6 (2016).
 19. H. Chen, X. Hu, E. Chen, S. Wu, D. J. McClements, S. Liu, B. Li, and Y. Li, Preparation, characterization, and properties of chitosan films with cinnamaldehyde nanoemulsions, *Food Hydrocoll.*, **61**, 662-671 (2016).
 20. Y. Yang, H. Niu, and H. Zhang, Direct and highly selective drug optosensing in real, undiluted biological samples with quantum-dot-labeled hydrophilic molecularly imprinted polymer micro-particles, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **8**, 15741-15749 (2016).
 21. X. Zhao, L. Chen, and B. Li, Magnetic molecular imprinting polymers based on three-dimensional (3D) graphene-carbon nanotube hybrid composites for analysis of melamine in milk powder, *Food Chem.*, **255**, 226-234 (2018).
 22. M. Maciążek-Jurczyk and A. Sułkowska, Spectroscopic analysis of the impact of oxidative stress on the structure of human serum albumin (HSA) in terms of its binding properties, *Spectrochim. Acta A*, **136**, 265-282 (2015).
 23. Y. H. Yun, C. M. Lee, Y. S. Kim, and S. D. Yoon, Preparation of chitosan/polyvinyl alcohol blended films containing sulfosuccinic acid as the crosslinking agent using UV curing process, *Food Res. Int.*, **100**, 377-386 (2017).
 24. D. D. Do, *Adsorption Analysis: Equilibria and Kinetics*, 11-148, Imperial College Press, London, UK (1998).
 25. M. Jaroniec and R. Madey, *Physical Adsorption on Heterogeneous Solids*, 1-143, Elsevier, Amsterdam, Netherlands (1988).
 26. W. Rudzinski and D. Everett, *Adsorption of Gases on Heterogeneous Solid Surfaces*, 1-111, Academic Press, London, UK (1991).
 27. S. W. Nahm, W. G. Shim, Y. K. Park, and S. C. Kim, Thermal and chemical regeneration of spent activated carbon and its adsorption property for toluene, *Chem. Eng. J.*, **210**, 500-509 (2012).
 28. K. J. Hwang, C. Im, D. W. Cho, S. J. Yoo, J. W. Lee, and W. G. Shim, Enhanced photovoltaic properties of TiO₂ film prepared by polycondensation in sol reaction, *RSC Adv.*, **2**, 3034-3038 (2012).
 29. K. J. Hwang, J. Y. Park, Y. J. Kim, G. Kim, C. Choi, S. Jin, N. Kim, J. W. Lee, and W. G. Shim, Adsorption behavior of dyestuffs on hollow activated carbon fiber from biomass, *Sep. Sci. Technol.*, **50**, 1757-1767 (2015).
 30. K. J. Hwang, W. G. Shim, Y. Kim, G. Kim, C. Choi, S. O. Kang, and D. W. Cho, Dye adsorption mechanisms in TiO₂ films, and their effects on the photodynamic and photovoltaic properties in dye-sensitized solar cells, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **17**, 21974-21981 (2015).
 31. J. F. Rubilar, R. M. S. Cruz, R. N. Zuniga, I. Khmelinskii, and M. C. Vieira, Mathematical modeling of gallic acid release from chitosan films with grape seed extract and carvacrol, *Int. J. Biol. Macromol.*, **104**, 197-203 (2017).
 32. P. L. Ritger and N. A. Peppas, A simple equation for description of soluble release II. Fickian and anomalous release from swellable devices, *J. Control. Release*, **5**, 37-42 (1987).
 33. A. E. Ivanov, O. P. Kozynchenko, L. I. Mikhalovska, S. R. Tennison, H. Jungvid, V. M. Gun'ko, and S. V. Mikhalovsky, Activated carbons and carbon-containing poly(vinyl alcohol) cryogels: Characterization, protein adsorption and possibility of myoglobin clearance, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **14**, 16267-16278 (2012).