

## 키토산과 알긴을 이용한 생분해성 필름의 제조와 생체분해

오세영 · 윤철훈 · 이기창 · 박종주\* · 황성희\*\*

명지대학교 화학공학과, 명지대학교 화학과\*, 서울대학교 보건대학원\*\*

### Preparation and Biodegradation of Biodegradable Film Using Chitosan and Algin

Se-young, Oh · Cheol-Hun, Yoon · Ki-Chang, Lee · Jong-Joo, Park\* · Seong-Hee Hwang\*\*

Dept. of Chemical Engineering, Myong Ji Univ., \*Dept. of chemistry, Myong Ji Univ.

\*\*School of Public Health, Seoul National Univ.

**ABSTRACT** : Chitosan and Algin are known as a natural polymers. Biodegradable films were prepared by solution blend method in the weight ratio of natural polymer(low, medium, high-Chitosan, Algin) for the purpose of useful bioimplants. The possibility of bioimplants, which were prepared from natural polymers as a skin substitute and food wrapping materials were evaluated by measuring biodegradability. This biodegradable films were inserted in the back of rats and their biodegradability was investigated by hematological change evaluation as a function of time to biotransformation. It was found that these values of biodegradable films give some good results with short period test.

### I. 서 론

생분해성 고분자재료는 생체 기능재료로서 주목되기 시작하여 생물, 의학영역으로 새로이 전개되고 있다. 그 중 일부 생분해성 고분자재료는 약물 방출조절용 매트릭스, 봉합사와 외과용 이식재료로 개발되어 사용되어져 왔다<sup>1,2)</sup>. 손상 부위를 치료하기 위해 생체 이물반응이 없는 생분해성 고분자재료를 사용하면 만성적인 항체반응이 감소하여 치료 중에 발생하는 합병증이 줄어들 것이며 조직의 재생을 돕는 장점이 있다. 의료 및 의약품 재료로서 고분자를 사용할 경우 큰 장애가 되는 것은 생체가 자기 방어를 위하여 일으키는 생체 이물반응이다. 특히 체내에 삽입된 경우 재료가 이물질로서 체내에 잔존하면 큰 문제를 발생한다<sup>3,4)</sup>. 이와 같은 부작용을 최소화하기 위하여 삽입 재료가 목적달성 후 신속히 분해되어 생체내 완전 흡수되는 것이 바람직하다. 현재까지 개발된 생체내 분해흡수성 고

분자로는 폴리- $\alpha$ -시아노아크릴레이트, 폴리락톤, 폴리글리콜산 등의 합성고분자와 콜라겐, 일부 다당류 같은 천연고분자가 있다<sup>5)</sup>. 고분자재료의 생체내 분해성에 영향을 주는 인자로는 분자량, 친수성, 측쇄의 길이, 결정화도, 표면적과  $T_g$ (유리전이온도) 등이 있으며 이식된 재료는 혈액응고와 독성 등의 부작용을 일으키지 않는 생체적합성, 혈액적합성과 안전성 등을 지녀야 한다. 현재 이용되는 생분해성 의료용 고분자로는 흡수성 봉합사, 인공혈관, 인공근육 등의 이식용 장기 또는 방출조절용 재료, 인공피부와 분해성 거즈 등이 있으며 생분해성 플라스틱과 함께 상업화 및 연구가 활발하다<sup>6)</sup>. 이식재료는 치료기간동안 생체 내에서 기계적, 화학적 안전성을 유지해야 하나 조직의 치료속도와 생분해성 재료의 분해속도가 일치하지 않아 이러한 문제점을 개선하려는 연구가 진행되고 있다<sup>7,8)</sup>.

본 연구에서는 많은 주목을 받고 있는 천연고분자의 일종인 알긴과 키토산을 사용하여 일정

한 배합비율과 두께로 생체분해성 필름을 제조하고 이를 시험동물인 rat의 피부조직에 이식하여 생체분해에 대한 기초자료를 연구하여 천연 고분자를 이용한 생체적합성을 연구하였다.

## II. 실험 방법

### 1. 재료 및 기기

실험에 사용한 재료로서 알긴[Algin]은 Aldrich사의 특급시약을 사용하였으며 키토산[chitosan]은 Sigma사의 chitin(from Crab shells)을 그대로 사용하였다. 그 밖의 초산, 가성소다 등의 무기시약과 에탄올 등의 용매는 덕산화학 제품을 정제하여 사용하였다. Film을 제조하는데 사용한 용매는 Milli-Q reagent water system[MILLIPORE사]을 사용하여 처리한 3차 증류수(초증류수)를 사용하였다. chitin의 실험 조건에 따른 탈아세틸화 반응으로 제조한 키토산의 확인을 위하여 KBr pellet법을 이용하여 Bio-RAD FTS형 FT-IR을 사용하여 분석하였으며, DSC(열시차분석)는 각각의 시료 양을 2.0 mg을 취하여 N<sub>2</sub>기류하에서 승온 속도를 30°C/min으로 하여 Shimadzu사의 DSC-50을 이용하여 측정하였다.

### 2. 점도에 따른 키토산 제조

각기 다른 점도(평균 분자량)를 가진 키토산을 제조하기 위하여 서로 다른 알칼리농도에서 반응시간, 온도를 달리하여 반응을 진행하였다. 즉, 키틴 5.0g을 40~50%가성소다수용액 200ml와 반응온도는 90~120°C, 반응시간은 1~4시간으로 조절하여 탈아세틸화 반응<sup>9)</sup>을 실시하고 이 반응물이 중성이 될 때까지 증류수로 세척하고, 50°C에서 감압건조하였다. 반응물의 점도를 측정하기 위하여 1.0wt% 초산수용액에 각각의 제조한 키토산 1.0g을 넣고 완전히 용해시킨 후, Brookfield점도계 LVF형을 이용하여 spindle No. 3, 12rpm에서의 겔보기 점도를 측정하였으며 점도에 차이가 있는 3종류[low(120cp), medium(570cp), high(1280cp)]의 키토산을 본 실험에 이용하였다.

### 2. 생분해성 필름의 제조

Film 제조시 용매에 알긴과 제조한 3종의 키토산의 양을 일정하게 취하여 기계식 교반기를 사용하여 균일하게 용해되도록 하였다. 그러나

키토산은 증류수만에는 용해성이 나타나지 않으므로 키토산 2.0g을 취하여 1.0wt%의 초산수용액 50ml에 완전 용해시켜서 겔형의 용액을 제조하여 사용하였다. 이때 초음파에 의한 분자량 감소를 최소화 시키려고 가끔씩 초음파기[Branson1200]를 이용하여 기포생성을 최소화 시켰다. 이와 같이 얻은 겔형의 알긴과 키토산을 film형으로 제조하기 위하여 일정 두께와 높이의 원통형 유리관 내에 일정 높이로 적하한 후 30°C에서 감압건조하여 두께 0.2mm인 생분해성 film을 제조한 후<sup>10)</sup> 이를 다시 에탄올에 침지시키고 재건조하여 사용할 때까지 데시케이터에 보관하였다.

### 3. 실험조건 및 방법

본 실험은 천연 고분자를 이용한 생분해성 고분자재료로서의 가능성을 확인하고자 rat에 대한 피부조직 삽입실험을 수행하였으며 삽입시킨 필름의 생체내 이물반응을 증량변화와 혈액학적 소견으로 분석하였다.

#### (1) 시험동물 사육조건

(주)대한실험동물센터에서 특정 병원체무제(specific pathogene free) 슛컷 S/D계 rat를 분양받아 1주일간 순화시킨 후 환경조건(온도23±3°C, 습도50±5%, 배기10~15회/hr, 명암12hr cycle, 조도150~300Lux)에서 폴리카보네이트 사육상자(280W×400L×1700H, mm)에 넣어 실험하였으며, 깔짚으로는 펠프깔짚을 사용하였다<sup>11,12)</sup>. 물 섭취는 수도수를 시험동물에 자유로이 공급하였다.

시험군	삽입기간(hour)	시험수(마리)
대조군	24	7
	48	7
Chitosan low삽입군	24	7
	48	7
Chitosan medium삽입군	24	7
	48	7
Chitosan high삽입군	24	7
	48	7
Algin 삽입군	24	7
	48	7
계		70

(2) 균 분리

순화 사육기간 동안 일반증상 관찰 등을 시행하여 정상적인 동물을 선별하고, 무작위 추출법에 따라 시험동물의 균분리를 시행하였다. 각 군당 7마리의 rat를 사용하였고 각 군의 평균체중에 대한 군간 차이는 최소화하여 실험하였다. 대조군과 알긴삽입군, 점도에 따른 키토산삽입군으로 구분하였다.

(3) Rat에 대한 필름의 삽입 및 제거

제조한 film은 실험에 사용하기 위해 가로, 세로 각각 5.0mm×5.0mm로 절단하였으며, 생체내 삽입전 소독을 위하여 최소 24시간동안 자외선이 조사되는 무균상자에 보관하였다. Rat는 pentobarbital-Na로 마취하였으며, 가로, 세로 2.0cm가량의 털을 제거하고 소독하여 멸균된 수술용 칼로 표피를 절개하였으며, 각 시험군에 생분해성 필름을 삽입하고 멸균된 오토클립으로 봉합하였다. 수술이 종료된 rat는 사육상자에서 회복하도록 하였으며, 시험물질 제거시에 체중을 측정하였다. 24, 48시간 후 생분해성 필름을 제거하기 전에 혈액학적 변화를 관찰하기 위하여 혈액을 채취하였다. 제거한 생분해성 필름은 멸균된 접시에 옮겨 가능한 혈액을 제거하고 24시간 건조시킨 후 건조중량을 측정하였다.

(4) 관찰 및 검사항목

매일 일정시간에 rat를 관찰하여 일반상태의 변화, 증독증상 및 사망 유무 등의 일반증상 관찰을 실시하였으며 시험에 사용된 rat의 시작과 종료 체중을 측정하였다. 또한 부검전 오전부터 금식시킨 후 경추탈구하여 심장채혈 하였다. 혈액은 EDTA-Na로 항응고처리하고 자동혈구계산기[Technicon사 H1 system]를 이용하여 백혈구수(WBC), 적혈구수(RBC), 혈색소량(HGB), 적혈구용적(PCV), 평균적혈구용적(MCV), 평균적혈구혈색소량(MCH), 평균적혈구혈색소농도(MCHC), 혈소판수(PLT), 임파구(Lymphocyte), 호중구(Neutrophil), 단구(Monocyte), 호산구(Eosinophil), 호염기구(Basophil) 등의 혈액학적 검사를 실시하였다.

III. 결과 및 고찰

1. Chitosan의 제조 확인

Chitin의 C<sub>2</sub> 위치의 아세틸아미드기를 알칼리를 이용, 탈아세틸화하여 키토산(b)을 제조하였다. Fig. 1의 탈아세틸화된 키토산(b)의 IR 스펙

트럼에서는 2850cm<sup>-1</sup>부근에서 C-H stretching이 나타나며 3260, 3100cm<sup>-1</sup>부근에서 N-H bending에 의한 특성흡수대가 키틴에서 보다 감소하였다. 이는 C=O와 N-H bending 사이에 작용하는 수소 결합력이 키틴(a)과 키토산(b)이 서로 다르기 때문이다. 또한 1660cm<sup>-1</sup>부근에서 C=O vibration 흡수대가 감소하고 1550cm<sup>-1</sup>부근에서 amide의 vibration 흡수대만이 약간 남아있다. 이는 키토산(b)의 탈아세틸화 정도에 따라 약간의 차이가 나타나는 것으로 생각된다. Fig. 2는 키틴(a)과 키토산(b)의 DSC thermogram을 나타낸 것인데 키틴(a)은 313.3℃에서 발열 피크로써 T<sub>m</sub>(최종분해온도)값을 나타내었으나 키토산(b)은 58.9℃에서 T<sub>g</sub>(유리전이온도)를 형성한 후, 284.3℃에서 분해되기 시작하여 313.1℃에서 T<sub>m</sub>값을 나타내고 있다. 이와 같이 키틴과 키토산의 열시차 분석에서 차이가 나타나는 경향은 분자사슬과 분자내 수소 결합력의 감소로 인하여 열적 안정성이 저하되는 것으로 설명할 수 있다.

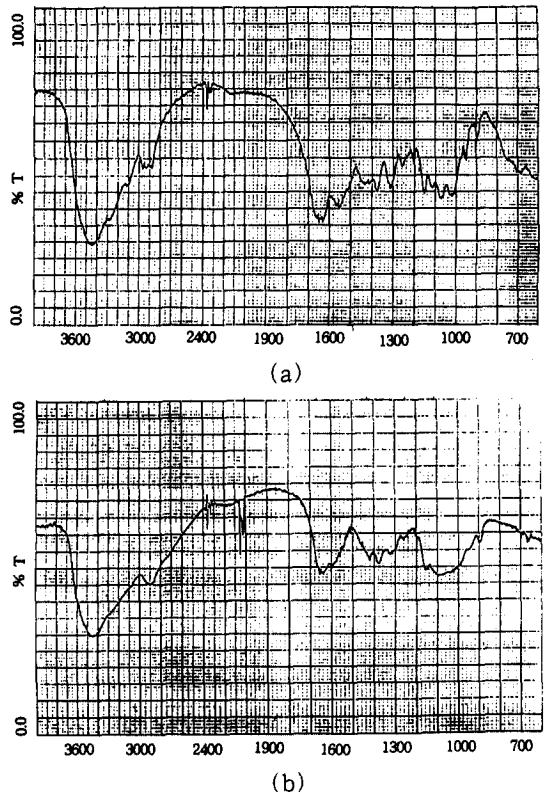


Fig. 1. IR spectrum of chitosan(b) from chitin(a).

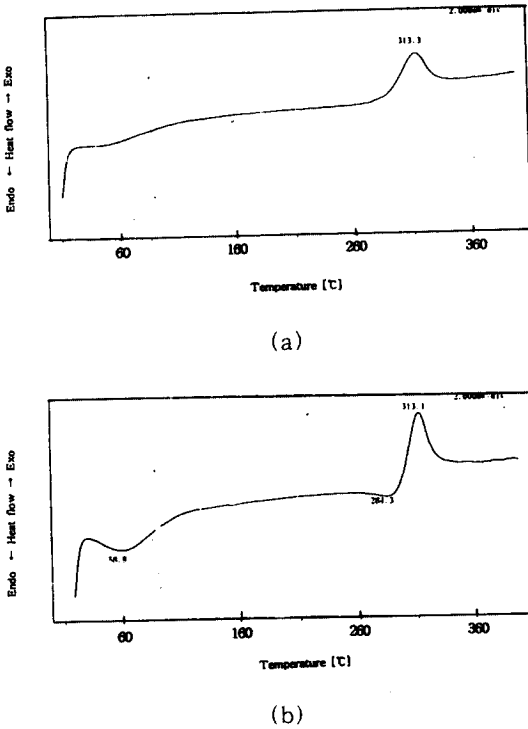


Fig. 2. DSC thermogram of chitosan(b) from chitin(a).

2. 생분해성 Film의 구조적 변화와 증량변화

Table 1과 2에 나타난 것과 같이 생분해성 Film을 제거하였을 때 키토산 low의 경우 48시간, 72시간 경과 후에 필름의 증량이 각각 80.4%, 78.6%가 감소하였으며, 키토산 med.은

Table 1. Dry Weight Change during Experimental Periods in Biodegradation(unit:mg)

	Con- trols	Chitosan low start final	Chitosan med. start final	Chitosan high start final	Algin* start final
48 hours		9.2±3.7	12.6±11.8	7.4±5.8	9.5±3.4
	-	7.4±2.6 (80.4%)	12.4±14.5 (98.4%)	6.7±2.1 (90.5%)	4.2±1.7 (44.2%)
72 hours		9.8±4.1	11.7±3.9	14.8±5.2	14.7±5.8
	-	7.7±2.5 (78.6%)	10.4±3.1 (88.9%)	8.9±3.6 (60.1%)	12.0±5.2 (81.6%)

\* Algin : Samples evaluated at 24 and 48 hours

( ) : Represents ratio of weights final versus start

각각 98.4%, 88.9%가 감소하였고, 키토산 high는 90.5%, 60.1%로 72시간 후의 증량이 많이 감소하였다. 알긴은 24시간에 44.2% 증량이 잔하였으며, 48시간의 표본은 모두 섬유화 조직으로 둘러싸여 있는 형태로 관찰되었으며, 이 조직을 표본과 분리하는 것이 불가능하였으며 이로 인하여 증량감소가 둔화된 것으로 보인다. 표본을 삽입한 동물의 체중에서는 키토산 low, med.군의 24시간 체중만이 약간 감소하였으며, 나머지 실험군에서는 대조군과 유사한 체중변화를 보였다.

Table 2. Body Weight Change during Experimental Periods in Biodegradation(unit:g)

	Control	Chitosan low start final	Chitosan med. start final	Chitosan high start final	Algin* start final	
48 hours		253±27.0	251±20.3	228±17.3	248±21.4	251±21.0
	-	256±31.0	252±23.8	224±18.1	254±23.6	255±23.4
72 hours		258±25.2	252±22.0	223±17.6	246±20.5	250±21.7
	-	265±32.8	248±22.2	225±21.4	253±22.6	255±23.4

\*Algin : Samples evaluated at 24 and 48 hours

3. 생분해성 Film 삽입, 시험동물의 혈액학적 소견

의료 및 의약품 고분자 재료를 사용할 경우 장애가 되는 것은 생체가 자기방어를 위하여 일으키는 생체내 이물반응이다. 체내에 삽입된 경우에는 비분해성 고분자가 이물질로서 체내에 잔존하므로 문제를 일으킨다. 이와 같은 생체 이물반응을 피하기 위해서는 삽입된 고분자재료가 목적 달성 후 신속히 분해되어 생체내 흡수되는 것이 바람직하다<sup>1)</sup>. 의료 및 의약품 생분해성 고분자 재료로서의 가장 중요한 조건은 분해 생성물이 생체 내에서 발암성, 염증 같은 독성을 나타내지 않는 것이다. 이 조건을 만족하고 pH 7.4, 37°C라는 생체환경 내에서 분해될 수 있는 고분자 재료는 그다지 많지 않다. 시험 rat군에 삽입한 생분해성 필름의 혈액학적 소견을 Table 3과 4에 나타내었다. Table 3에서 백혈구(WBC)는 6.60~12.6×10<sup>3</sup>/μl의 정상범위로 볼 경우<sup>13,14)</sup>, 키토산 low삽입군에서는 48시간, 72시간에서 정상범위를 나타내었다. 그러나 좀더 세부적인 키토산 low삽입군의 백혈구 소견을 Table 4에서 자세히 살펴보면 단구(monocyte)와 호염기구(basophil)가

**Table 3.** The Effects of Inserted Biodegradable Film into The Rats for Hematological Components

Time	Group	WBC ( $\times 10^3/\mu\ell$ )	RBC ( $\times 10^6/\mu\ell$ )	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT ( $\times 10^3/\mu\ell$ )
after 48 hrs	controls	7.0 $\pm$ 2.32	7.33 $\pm$ 2.35	15.3 $\pm$ 3.4	49.7 $\pm$ 8.5	67.8 $\pm$ 12.4	20.9 $\pm$ 6.3	30.8 $\pm$ 5.7	915 $\pm$ 112
	Chitosan low	6.9 $\pm$ 3.24	8.04 $\pm$ 1.91	17.5 $\pm$ 3.8	49.0 $\pm$ 6.3	61.0 $\pm$ 11.4	18.6 $\pm$ 5.6	30.4 $\pm$ 5.7	649 $\pm$ 147
	Chitosan medium	6.7 $\pm$ 3.21	8.71 $\pm$ 2.04	17.8 $\pm$ 4.1	61.0 $\pm$ 7.7	70.0 $\pm$ 13.7	20.4 $\pm$ 6.2	29.2 $\pm$ 6.8	750 $\pm$ 139
	Chitosan high	8.2 $\pm$ 4.25	8.66 $\pm$ 1.87	18.1 $\pm$ 4.7	63.0 $\pm$ 6.9	72.7 $\pm$ 14.6	20.8 $\pm$ 5.7	28.6 $\pm$ 5.5	779 $\pm$ 153
	Algin*	10.4 $\pm$ 2.04	6.94 $\pm$ 2.72	13.8 $\pm$ 3.6	46.3 $\pm$ 6.1	66.6 $\pm$ 13.8	19.9 $\pm$ 6.3	29.9 $\pm$ 6.2	792 $\pm$ 231
after 72 hrs	controls	7.0 $\pm$ 2.32	7.33 $\pm$ 2.35	15.3 $\pm$ 3.4	49.7 $\pm$ 8.5	67.8 $\pm$ 12.4	20.9 $\pm$ 6.3	30.8 $\pm$ 5.7	915 $\pm$ 112
	Chitosan low	12.0 $\pm$ 4.45	7.86 $\pm$ 2.10	16.2 $\pm$ 4.2	55.0 $\pm$ 9	70.0 $\pm$ 9.2	20.6 $\pm$ 4.6	29.4 $\pm$ 4.3	959 $\pm$ 121
	Chitosan medium	9.8 $\pm$ 3.76	7.56 $\pm$ 2.23	15.8 $\pm$ 3.1	50.1 $\pm$ 11	68.5 $\pm$ 11.2	19.5 $\pm$ 4.4	30.4 $\pm$ 4.3	889 $\pm$ 124
	Chitosan high	8.4 $\pm$ 2.87	7.64 $\pm$ 2.54	14.8 $\pm$ 3.4	49.1 $\pm$ 8	64.2 $\pm$ 7.8	19.4 $\pm$ 3.8	30.1 $\pm$ 3.6	852 $\pm$ 135
	Algin*	9.7 $\pm$ 2.65	8.68 $\pm$ 1.98	17.3 $\pm$ 4.2	55.8 $\pm$ 11	64.3 $\pm$ 8.2	19.9 $\pm$ 4.6	31.0 $\pm$ 6.4	986 $\pm$ 184

\* Algin : Samples evaluated at 24 and 48 hours

**Table 4.** The Effects of Inserted Biodegradable Films into The Rats for WBC Components.

Time	Group	neutrophil		lymphocyte		monocyte		eosinophil		basophil	
		%	( $\times 10^3/\mu\ell$ )	%	( $\times 10^3/\mu\ell$ )	%	( $\times 10^3/\mu\ell$ )	%	( $\times 10^3/\mu\ell$ )	%	( $\times 10^3/\mu\ell$ )
after 48 hrs	control	21 $\pm$ 0.5	1.5 $\pm$ 0.3	68 $\pm$ 12	4.7 $\pm$ 0.5	5.6 $\pm$ 1.6	0.4 $\pm$ 0.11	0.5 $\pm$ 0.05	0.04 $\pm$ 0.01	0.3 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01
	Chitosan low	17 $\pm$ 1.2	1.2 $\pm$ 0.3	71 $\pm$ 17	4.9 $\pm$ 1.2	7.6 $\pm$ 2.5	0.5 $\pm$ 0.03	0.7 $\pm$ 0.05	0.05 $\pm$ 0.02	0.4 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.02
	Chitosan medium	4 $\pm$ 2.4	0.3 $\pm$ 0.2	93 $\pm$ 16	6.2 $\pm$ 1.7	1.8 $\pm$ 0.3	0.1 $\pm$ 0.10	0.2 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.01	0.3 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01
	Chitosan high	24 $\pm$ 3.6	4.4 $\pm$ 1.1	69 $\pm$ 15	13 $\pm$ 2.4	1.7 $\pm$ 0.5	0.3 $\pm$ 0.02	1.0 $\pm$ 0.03	0.19 $\pm$ 0.02	0.6 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.02
	Algin*	17 $\pm$ 1.4	1.8 $\pm$ 0.3	78 $\pm$ 17	8.1 $\pm$ 0.3	1.5 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.06	0.7 $\pm$ 0.07	0.08 $\pm$ 0.02	0.4 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01
after 72 hrs	control	21 $\pm$ 0.5	1.5 $\pm$ 0.3	68 $\pm$ 12	4.7 $\pm$ 0.5	5.6 $\pm$ 1.6	0.4 $\pm$ 0.11	0.5 $\pm$ 0.05	0.04 $\pm$ 0.01	0.3 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01
	Chitosan low	9 $\pm$ 1.8	1.1 $\pm$ 0.3	79 $\pm$ 12	9.4 $\pm$ 1.6	7.1 $\pm$ 1.8	0.9 $\pm$ 0.05	0.6 $\pm$ 0.03	0.07 $\pm$ 0.01	0.4 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.02
	Chitosan medium	18 $\pm$ 2.2	1.8 $\pm$ 20.4	71 $\pm$ 21	7.0 $\pm$ 1.8	6.3 $\pm$ 1.8	0.6 $\pm$ 0.04	0.5 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.01	0.5 $\pm$ 0.03	0.05 $\pm$ 0.02
	Chitosan high	24 $\pm$ 6.3	1.9 $\pm$ 0.6	65 $\pm$ 21	5.5 $\pm$ 1.2	5.5 $\pm$ 1.2	0.5 $\pm$ 0.02	0.4 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01	0.6 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.01
	Algin*	36 $\pm$ 7.9	3.5 $\pm$ 0.4	59 $\pm$ 15	5.7 $\pm$ 2.4	2.3 $\pm$ 1.3	0.2 $\pm$ 0.01	1.0 $\pm$ 0.02	0.10 $\pm$ 0.01	0.4 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.01

\* Algin : Samples evaluated at 24 and 48 hours

정상범위를 벗어난 증가를 보이고 있다. 키토산 medium삽입군에서는 48시간, 72시간에는 정상범위를 보였으나, 이때의 백혈구 분포는 호중구(neutrophile)가 급격히 감소하고, 임파구(lymphocyte)가 증가한 것으로 나타나 있다. 키토산 high삽입군에서는 48시간, 72시간 후의 백혈구가 정상범위였다. 그러나 전반적으로 점도(평균분자량)가 큰 키토산 삽입군에서는 rat의 피부조직에 대한 적합성이 없는 것으로 판단된다. 그러나 적혈구(RBC)에서는 정상범위가  $6.76 \sim 9.75 \times 10^6 / \mu\text{L}$ 임을 감안하면<sup>17,18)</sup>, 각 시험물질 삽입군의 범위는 정상범위내에 있는 것으로 판단되었다. 혈색소량(HGB)은 정상범위를 13.8~15.8g/dL로 보면<sup>13,14)</sup>, 키토산 삽입군의 48시간 후에 혈색소의 함량이 정상에 비하여 증가한 것을 알 수 있었으며, 72시간 후에도 키토산 low, 키토산 medium삽입군에서 혈색소의 함량이 증가하였다. 혈구용적(HCT)은 정상범위를 44.4~50.4%로 보면<sup>13,14)</sup>, 키토산 medium, 키토산 high삽입군의 48시간 후에 혈구용적이 정상보다 높은 결과를 나타내었으며, 72시간 후에는 키토산 low와 Algin 삽입군에서 혈구용적이 정상보다 높은 결과를 보였다. 평균적혈구용적(MCV)은 정상범위가 49.8~69.0fL임을 감안하면<sup>13,14)</sup>, 대조군을 포함한 모든 군에서 약간 높은 결과를 보이고 있으나 비교적 정상범위에 속하는 것으로 볼 수 있다. 평균적혈구혈색소량(MCH)은 정상범위를 14.3~21.0pg임을 감안하면<sup>13,14)</sup>, 대조군을 포함한 각 삽입군에서 높은 수치를 보였으나, 정상범위 내에 포함되었다. 평균적혈구혈색소농도(MCHC)는 26.2~35.4 g/dL를 정상범위로 보면 대조군 및 각 시험물질 투여군에서 모두 정상범위 내에 포함됨을 알 수 있었다. 혈소판수(PLT)는  $150 \sim 450 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 를 정상범위로 보았을 때<sup>13,14)</sup>, 대조군을 포함한 각 삽입군에서 모두 증가하였다. 호중구는 정상범위가 6.20~42.6%,  $1.95 \sim 2.88 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 로<sup>13,14)</sup> 대조군을 포함한 각 시험군에서 모두 정상범위 내에서 변동하고 있었으나 48시간 후의 키토산 high삽입군은 낮은 정상범위 보다 증가하였으며, 72시간 후의 Algin 삽입군도 증가하였다. 그러나, 이 두군의 변동은 정상적인 백혈구내의 호중구 변동범위에 포함되었다. 임파구는 정상범위가 57.6~83.2%,  $6.03 \sim 8.90 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 로서<sup>13,14)</sup> 대조군을 포함한 각 시험군에서 정상범위 내에 들어있었으나, 키토산 medium삽입군의 48시간의 수치는 정상범위의 높은 쪽에 편중되어 있어 약간의 임파구 증가가 있었음을 알 수 있었다. 단구는 정상

범위가 0.00~0.65 %,  $0.01 \sim 0.04 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 로 보고되고 있으나<sup>13,14)</sup>, 본 실험의 결과는 대조군을 포함한 모든 군에서 정상범위를 훨씬 상회하고 있는 것으로 나타났다. 호산구는 정상범위가 0.09~0.63 %,  $0.03 \sim 0.04 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , 호염기구는 0.00~0.60%,  $0.01 \sim 0.03 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 으로 보고되고 있으나<sup>13,14)</sup>, 본 실험에서는 대조군을 포함한 모든 시험군에서 정상범위보다 높은 수치를 보였다.

#### IV. 결 론

천연고분자의 일종으로 활용분야가 다양한 키토산과 알긴을 이용하여 생분해성 필름을 제조하고 시험동물인 rat의 피부조직에 이식하여 생체 분해도에 대한 기초자료를 연구하여 생체 적합성을 연구하였다.

(1) 48, 72시간 경과 후 rat에 삽입한 film의 중량을 측정해보니 film의 중량이 생체내 분해 작용에 의해 현저히 감소하였으며, rat의 체중변화는 대조군과 유사한 체중변화를 보였다.

(2) 시험 rat군의 혈액학적 소견으로 적혈구(RBC)는 삽입군에서 비교적 정상범위 내에 있었으나 백혈구(WBC)는 일부 삽입군에서 단구, 호산구, 호염기구의 증가로 염증반응 가능성을 나타내었다. 전반적으로 점도(평균분자량)가 큰 키토산 삽입군은 rat의 피부조직에 대한 적합성이 없는 것으로 판단된다.

#### 참 고 문 헌

- 1) 土肥義治, 이기영, 조중수, 생분해성 고분자, 전남대학교 출판부, 281(1998).
- 2) H. Sezaki, 심창구, 정연복, 강영숙, 약물송달학, 한림원, 185(1993).
- 3) 筏 義人, 高分子加工, 30, 208(1981).
- 4) 瀬崎 仁編, "Drug Delivery System", 南江堂, 61(1986).
- 5) 玄 丞然, 生體內分解吸收性 醫用材料, 高分子 & 醫療, 竹本喜一他編, 三田出版會, 21(1989).
- 6) 岡 李之, 木村良晴, 山根秀樹, 北尾敏男, 工藤治義, Polymer Preprints, Japan, 39, 279(1990)
- 7) Hutchinson, F. G. & Furr, B. J. A., In Delivery System for Peptide Drugs (Davis,

- S. S., Illum, L. & Tomlinson, E. eds.), Plenum Press, New York, 115(1986)
- 8) 塩崎滋弘, 阪上賢一, 松岡順治, 内田晋, 宮崎雅史, 折田薫三. In Drug Delivery System 2, 101(1987)
  - 9) 이기창, 황성규, 한국식품위생안전성학회지, **13(1)**, 34(1998)
  - 10) 황성규, 한국유화학회지, **15(4)**, 71(1998)
  - 11) 의약품 등의 독성시험 기준, 국립보건안전연구원 고시 제94-3호, 보건복지부, (1994)
  - 12) 白須泰彦, 吐山豊秋, 新毒性試験法, -方法과 評價-, Realize Inc, Tokyo, (1988)
  - 13) 堀内茂友 외 9인, 實驗動物의 生物學的特性 Data, Soft Science Co., Tokyo, (1989)
  - 14) Baker H.J., J. R. Lindsey and S. H. Weisbroth, The Laboratory Rat, Academic press, New York(1979).
  - 15) 이용현, 고분자 과학과 기술, **2(5)**, 319 (1991)