

5% NaF를 함유한 이중 고분자 접착필름의 물리·화학적 특성

조선대학교 치과대학 소아치과학교실
지명관, 이상호, 이난영

ORCID ID

Myeong-Kwan Jih,  <https://orcid.org/0000-0001-9579-076X>

Sang-Ho Lee,  <https://orcid.org/0000-0003-2513-6871>

Nan-Young Lee,  <https://orcid.org/0000-0002-4738-9389>

ABSTRACT

Physical and chemical properties of double-layers adhesive polymer film supplemented with 5% NaF

Department of Pediatric Dentistry, College of Dentistry, Chosun University

Myeong-Kwan Jih, Sang-Ho Lee, Nan-Young Lee

Objective : To improve the remineralization effect of fluoride adhesion film, we developed a double-layers adhesive film, and then evaluate its physical properties and fluoride-releasing ability.

Methods : The tensile strength, elongation, dissolution rate and fluoride-releasing capacity characteristics of the adhesive films were analyzed.

Results : There was no variation in thickness among the adhesive films. The tensile strength was highest in the polyvinyl alcohol (PVA) adhesive film and lowest in the pullulan adhesive film. The elongation rate was highest in pullulan film, followed by PVA-pullulan film and PVA film. Compared with the PVA adhesive film, the double-layer adhesive film exhibited higher fluoride ion emission for up to 60 minutes. Adhesive films had greater fluoride ion emission than fluoride varnish after 6 hours of application.

Conclusion : The tensile strength and elongation characteristics of double-layer adhesive films were superior to those of single-layer adhesive films. PVA-pullulan double-layer adhesive film had very high initial fluoride ion emission compared with PVA adhesive film and fluoride varnish. This increased fluoride ion emission may compensate for the disadvantages of fluoride varnish and PVA adhesive film. The above results indicate that the PVA-pullulan double-layer adhesive film has improved physical properties and fluoride-releasing capacity compared with conventional PVA adhesive film.

Key words: fluorides, polyvinyl alcohol, pullulan,

Corresponding Author

Sang-Ho Lee

Department of Pediatric Dentistry, College of Dentistry, Chosun University, 375 Seosuk-Dong, Dong-Gu, Gwangju, 501-759, Republic of Korea

Tel : +82-62-220-3865 / Fax : +82-62-225-8240 / E-mail : shlee@chosun.ac.kr

ACKNOWLEDGEMENT This study was supported by research fund from Chosun University Dental Hospital, 2021.

I. 서론

치아우식증을 예방하기 위한 여러 가지 불소 적용 방법 중 전문가 불소 도포법은 저농도의 불소를 함유한 불소치약이나 불소양치액과는 달리 5% 불화나트륨을 함유한 고농도의 불소(22,600 ppm)를 치질에 침착시켜 불소의 저장고 역할을 하는 불화칼슘을 형성함으로써 지속적인 불소이온을 방출한다. 따라서 고농도의 불소를 치아에 도포하는 방법은 다른 불소 적용법에 비해 치아우식증 예방효과가 비교적 크고 신뢰도가 높은 치아우식증 예방법으로 알려져 있다¹⁾. 이 중에서도 불소바니쉬는 근래에 가장 많이 사용하는 도포용 불소 제제로 주로 5% 불화나트륨을 함유하고 있는데, 1.23% acidulated phosphate fluoride gel 등 다른 도포용 제제보다 사용방법이 간단하고 삼킬 위험이 적어 안전하다는 장점이 있다²⁾. 그러나 불소바니쉬 역시 도포 후 타액에 의해 쉽게 씻겨져 내려가고 천연 송진을 기저재로 사용함으로써 치아의 일시적인 착색, 불쾌한 맛, 끈적끈적한 질감 등으로 인한 불편감이 존재한다는 문제점이 있다^{3,4)}.

이와 같은 문제를 해결하기 위하여 최근에 생체친화적인 고분자 소재에 불소를 첨가하여 얇은 접착필름 형 운 반체제로 제조한 새로운 불소제제가 개발되었는데, 이런 접착필름형 불소제제의 치아우식 예방효과 혹은 탈회 억제 효과는 몇몇 문헌에서 기존의 불화나트륨 바니쉬와 비슷하다고 보고되고 있다^{5~7)}. 최근에 Kim 등⁸⁾은 5% 불화나트륨이 함유된 고분자 접착필름형 불소제제의 치아 법랑질에서의 재광화 효과는 5% 불화나트륨이 함유된 바니쉬와 비슷하나 치질에서의 침투력이 좋은 액상형 바니쉬 제제인 silver diamine fluoride 보다는 낮다고 하였다. 접착필름형 불소제제가 타액에 의해 쉽게 씻겨 내려가지 않고, 맛이 나쁘지 않다는 장점이 있으나 기존의 불소바니쉬의 재광화 혹은 탈회 억제 효과를 증가하지 못하고 있는데, 그 이유는 접착필름형 불소제제 역시 치질에

대한 접착력이 한계가 있고 초기 용해도가 낮아 부착 초기에 불소 이온을 적정량 방출하지 못하기 때문으로 알려져 있다^{5,6)}. 따라서 접착필름형 불소제제가 사용화되기 위해서는 기존의 바니쉬형 불소제제의 재광화 효과를 증가해야 하며, 이를 위해서는 구강 내 타액환경에서의 내구력이나 불소 유리 능력 등의 물리화학적 특성을 더욱 개선할 필요가 있다.

이에 이번 연구에서는 불소접착필름의 재광화 효능을 개선하고자 서로 다른 용해 특성을 갖는 고분자를 두 개의 층으로 접착시킨 이중(double layers) 접착필름을 개발하고 이들의 물리적 특성 및 불소 유리 특성을 평가, 분석하고자 하였다.

II. 연구재료 및 방법

1. 고분자 접착필름의 물리화학적 특성 시험

1) 염색제를 함유한 접착필름의 제조

(1) Polyvinyl alcohol (PVA) 접착필름 제조
1,000 mg/l 농도로 맞춘 methylene blue (MB, Muto Pure Chemicals Co., Tokyo, Japan) 염색 용액에 PVA 분말(F-17a, Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, MO, USA)을 10wt%로 첨가한 후 중탕기를 이용하여 85°C에서 300 rpm으로 약 2시간 동안 교반하고 다시 꺼내어 상온까지 방냉하였다. 상온의 PVA 용액을 표면이 고른 유리판(400 mm × 400 mm × 5 mm)에 도포한 후 어플리케이션을 이용하여 40 µm 두께의 필름을 형성하였다. 다음 40°C에서 24시간 동안 건조시켜 필름을 완성하였다.

(2) Pullulan 접착필름 제조

1,000mg/l의 농도로 제조한 reactive red (RR, Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, MO, USA) 염색 용액에 pullulan

분말(Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, MO, USA) 10wt% 을 첨가한 후 중탕기를 이용하여 상온에서 300rpm으로 약 2시간 동안 교반하였다. 여기에 가소제인 polyethylene glycol (Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, MO, USA) 2wt%를 추가하고 다시 2시간 동안 교반하였다. 이후 필름 제조과정은 PVA 접착필름 제조법과 동일하게 시행하였다.

(3) 이중 접착필름의 제조

건조된 40 μm 두께의 PVA 접착 필름 위에 상기 방법으로 제조된 pullulan 접착필름 용액을 일정량 도포한 뒤 어플리케이터를 이용하여 40 μm 두께로 밀어 전체 두께가 80 μm가 되게 하였다. 이를 40℃의 드라이 오븐에서 24시간 동안 건조하여 필름의 수분을 완전히 제거하였다.

2) 접착필름의 인장강도 및 신장률 측정

규격번호 KSM3054 플라스틱 필름 및 시트의 인장 시험방법에 의해 인장강도와 신장률을 측정하였다. 제조된 접착필름의 두께 측정은 2.5 μm의 정밀도를 지닌 다이얼 캘리퍼스(Mitutoyo, Japan)를 사용하여 필름의 상·중·하 단부의 3곳에서 취해진 시편을 각각 5회 측정 후 평균 값을 구하였다.

(1) 인장강도 측정

실험실의 온도를 20~25℃, 상대습도를 50 ± 5%로 설정하였다. 각 접착필름 시편은 너비 20 mm, 길이 200 mm, 그립 거리는 10 mm로 절단하여 규격화하였으며, 200N load cell이 장착된 universal testing machine (EZ Test™, Shimadzu Co., Japan)을 이용하여 100 ± 20 mm/min의 속도를 적용하였고 인장강도 값은 N/mm²으로 표시하였다.

(2) 신장률의 측정

인장강도 시험 전 규정 하중 시 적용할 표점거리(gauze

length, L₀)를 시편에 표시하였다. 다음 인장강도 시험이 끝난 후 절단된 두 개의 시편 조각을 다시 붙여 늘어난 표점거리(L_x)를 측정하여 다음과 같은 식에 의해 신장률을 구하였다.

$$* \text{신장률}(\%) = L_x - L_0 / L_0 \times 100$$

3) 접착필름의 용해속도 평가

(1) 시편 제작

PVA (MB 함유)와 pullulan (RR 함유) 접착필름을 5 × 5 cm로 자른 후 100 ml의 증류수가 들어있는 삼각플라스크에 투입하고 100 rpm으로 지속적으로 교반하며 5 분, 15분, 30분마다 25 ml씩 분취하여 MB와 RR의 용출 실험을 진행하고 증류수 25 ml을 다시 채워주어 일정한 체적을 유지하였다. 이후 1시간 ~ 8시간은 50 ml씩 분취하여 용출 실험을 시행하였고 분취한 양 만큼 증류수를 채워주었다.

(2) MB와 RR의 용출량 측정

UV-vis spectroscopy(Varian Cary 300™, LabX Co., Midland, Canada)를 이용하여 흡광도(absorbance)를 측정함으로써 시간 경과에 따른 MB와 RR의 용출량을 측정하였다. MB와 RR의 용출량을 통해 PVA와 pullulan 고분자 접착필름에 대한 수용액에서의 용해 속도를 간접적으로 비교, 분석하였다. 파장의 측정 범위는 200 ~ 900 nm으로 설정하였다. 흡광도는 물질 x (MB)와 물질 y (RR)의 두 성분으로 이루어진 혼합물에 대해 아래와 같은 Lambert-Beer's law를 적용한 방정식을 사용하여 측정하였다.

$$A_{x+y}(\lambda_1) = A_x(\lambda_1) + A_y(\lambda_1) = \epsilon_x(\lambda_1) \times b \times c_x + \epsilon_y(\lambda_1) \times b \times c_y$$

$$A_{x+y}(\lambda_2) = A_x(\lambda_2) + A_y(\lambda_2) = \epsilon_x(\lambda_2) \times b \times c_x + \epsilon_y(\lambda_2) \times b \times c_y$$

• A_{x+y}(λ₁) / A_{x+y}(λ₂) : 파장 λ₁ / λ₂에서의 x, y 혼합물

의 흡광도

- $A_x(\lambda_1) / A_x(\lambda_2)$: 파장 λ_1 / λ_2 에서의 x의 흡광도
- $A_y(\lambda_1) / A_y(\lambda_2)$: 파장 λ_1 / λ_2 에서의 y의 흡광도
- $\epsilon_x(\lambda_1) / \epsilon_x(\lambda_2)$: 파장 λ_1 / λ_2 에서의 x의 몰 흡광계수
- $\epsilon_y(\lambda_1) / \epsilon_y(\lambda_2)$: 파장 λ_1 / λ_2 에서의 y의 몰 흡광계수
- b: 빛의 통관 길이
- C: 농도

2. 불소접착필름의 불소이온 용출 특성 분석

1) 시편제작 및 불소제제 도포

대조군으로 일회 용량으로 포장된 5% 불화나트륨 불소 바니쉬(Vericom[®], Aanyang-Si, Kyunggi-Do, Korea)를 사용하였으며 이와 비교하고자 하는 불소접착필름은 실험실에서 직접 제조하였다. 각 제제 별로 20개씩 사용하였으며 각 제제는 실험 24시간 전에 상온에 보관한 뒤 도포 직전에 개봉하여 사용하였다.

불소접착필름은 80 μm 두께의 PVA 접착필름과 각각 40 μm 두께로 접합한 PVA-pullulan의 이중 접착필름을 사용하였다. 불소를 함유한 접착필름의 제조는 먼저 증류수에 PVA나 pullulan 같은 고분자 기저제를 넣고 85°C 증탕기에서 2시간 동안 300rpm으로 저어 용해시킨 후 여기에 가소제(polyethylene glycol, Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, MO, USA)와 5% NaF (Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, MO, USA)를 첨가하고 다시 2시간 동안 저어서 용해시킨다. 이후의 접착필름의 사출 및 건조과정은 위에서 기술한 바와 같다.

불소바니쉬는 5 × 5 mm로 절단한 소의 치아 표면에 마이크로 브러쉬를 이용하여 얇게 도포하였다. 불소접착필름은 먼저 마이크로브러쉬에 증류수를 묻혀 치아 표면을 닦아 습윤한 상태로 만든 후 접착 필름을 위치시키고 cotton roll을 이용하여 가볍게 두드려 접착시켰다. 불소바니쉬와 불소접착필름을 도포한 시편은 20 ml의 인

공타액(증류수 + 1.5 mM $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ + 0.9 mM $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 150 mM KCl + 0.1 mM Tris buffer + 0.03 ppm F, pH 7.0, 37°C)에 침적시킨 후 37°C 항온기에 보관하였다.

인공타액에 유리된 불소이온의 농도는 10분, 20분, 30분, 60분, 120분, 240분, 300분, 360분, 420분, 480분 등 총 11회 측정하였으며 인공타액은 매 10분마다 총량의 1/2이 새로 교환되도록 하였다. 이를 위해 시편이 위치된 비커 하방에 직경 1 mm의 구멍을 형성하고 상부에서는 IV kit를 이용하여 인공타액이 20 ml를 유지하도록 속도를 조절하여 떨어뜨렸다. 매 측정 시간마다 불소바니쉬와 불소접착필름을 도포한 시편이 보관된 인공타액 20 ml에서 0.5 ml를 채취하여 불소이온 농도를 측정하였다.

2) 불소이온농도 측정

불소이온전극 (Orion[™] 9609, Thermo Scientific Co., Swedesboro, NJ, U.S.A.)의 보정을 위해 10 ppm, 1 ppm, 0.1 ppm, 0.01 ppm의 불소표준용액을 사용했다. 준비된 불소표준용액 5 ml와 TISAB III (total Ionic Strength Buffer III) 0.5 ml를 10:1의 부피 비로 혼합하였다. 불소이온전극을 불소이온측정기 (Orion[™] 4-star, Thermo Scientific Co., Swedesboro, NJ, U.S.A.)에 연결하고 낮은 농도의 표준용액부터 순서대로 보정하여 기준값을 불소이온측정기에 입력하였다. 불소농도는 불소이온측정기에 제조사의 지시에 따라 불소이온전극을 부착하고 불소표준용액으로 기기의 표준화를 시행한 다음 측정하였다. 전극의 전위가 온도에 의해 변화되는 것을 방지하기 위하여 수집한 모든 인공타액표본과 표준용액을 25°C의 동일한 온도에서 측정했다. 10개의 시편을 측정할 때 마다 기기의 표준화를 시행하였으며 모든 측정은 세 번 측정하고 표준정량을 위해 세 번째값을 선택하였다.

III. 실험결과

1. 고분자 접착필름의 인장강도 및 신장률

각 필름의 두께를 측정한 결과 PVA 접착필름은 0.079 mm, pullulan 접착필름은 0.076 mm, 그리고 PVA-pullulan 이중 접착필름은 0.078 mm로 시편 두께의 편차가 없었다($P = 0.730$). 접착필름의 인장강도는 PVA 접착필름이 71.67 N/mm^2 로 가장 컸으며 pullulan 접착필름이 20.92 N/mm^2 로 가장 낮았다($P = 0.002$). 접착필름의 신장률은 PVA 접착필름이 40.25 %, pullulan 접착필름이 46.31%, PVA-pullulan 이중 접착필름이 43.98%였다 (Table 1).

2. 고분자 접착필름의 용해속도 평가

MB와 RR의 용출량을 측정하여 PVA와 pullulan의 두 고분자 접착필름에 대한 증류수에서의 용해 속도를 간접적으로 비교, 분석하였다. 증류수에 접착필름을 담근 직후부터 60분까지는 pullulan 접착필름에서의 MB 용출량이 많았으며 30분 이후부터는 PVA 접착필름에 함유된 RR가 더 많이 용출되었다. RR는 10 ~ 30분에서 가장 농도가 높게 나타났으며 MB는 60 ~ 300분에서 높았다. MB와 RR 두 시약의 합한 농도는 30 ~ 60분에서 가장 크게

나타났다(Fig. 1).

3. 불소접착필름의 불소이온 용출 특성 분석

도포 직후부터 60분 경과 시까지는 불소바니쉬의 불소이온 용출량이 가장 많았으며 PVA 접착필름은 가장 적었다($P < 0.05$). PVA-pullulan 이중 접착필름은 PVA 접착필름에 비해 도포 직후부터 60분 경과시까지의 초기 불소 용출량이 많게 나타났으며 2시간 이후는 PVA 접착필름과 PVA-pullulan 이중 접착필름의 불소이온 용출량은 차이가 없었다($P > 0.05$). PVA 접착필름과 PVA-pullulan 접착필름은 도포 6시간 이후부터는 불소바니쉬보다 불소이온 용출량이 많았다($P < 0.05$, Fig. 2).

IV. 고찰

전문가 국소도포용으로 많이 사용되고 있는 제제인 불소바니쉬는 그 효율성과 안정성이 입증되었으나 도포시 치아의 일시적 착색과 불쾌한 맛, 끈적거림 등으로 인하여 어린이 및 청소년에게 거부감을 갖게 한다. 또한 불소바니쉬는 타액에 의해 쉽게 씻겨 내려가므로 구강 내에서 적절한 불소농도를 오랫동안 유지해 주기 어렵다⁹⁾.

근래에 이런 문제점들을 해결하기 위한 방법으로 생체

Table 1. Physical properties of polymer adhesive films

	PVA AF	Pullulan AF	PVA-Pullulan AF	P-value
Tensile strength (N/mm ²)	71.67 ± 6.12	20.92 ± 2.45	52.70 ± 4.77	0.002
Elongation (%)	40.25	46.31	43.98	0.021
Thickness (mm)	0.079 ± 0.013	0.076 ± 0.021	0.078 ± 0.018	0.730

PVA : Polyvinyl alcohol, AF : Adhesive film

P-value from One-way ANOVA

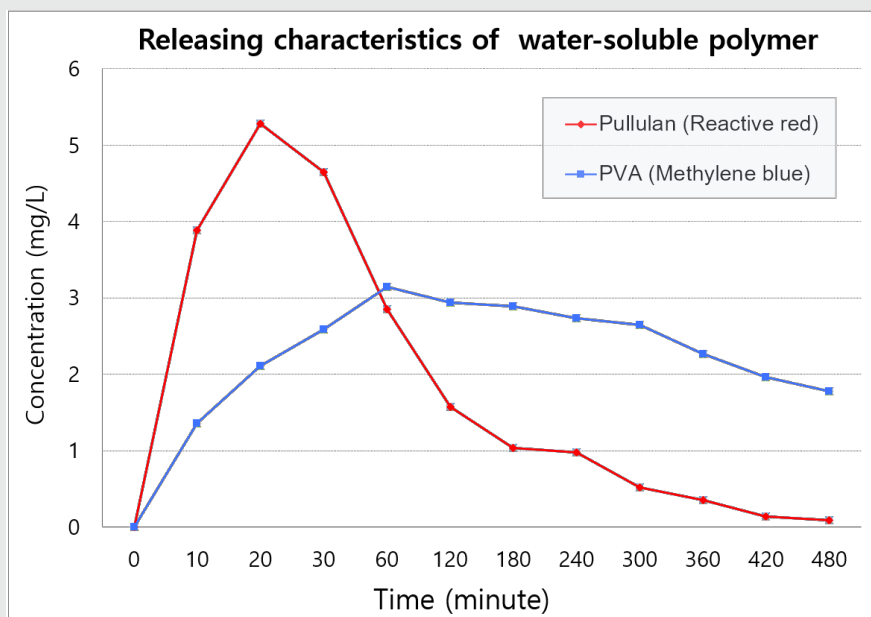


Figure. 1. Dissolution of methylene blue and reactive red in polymer adhesive film according to time elapsed.

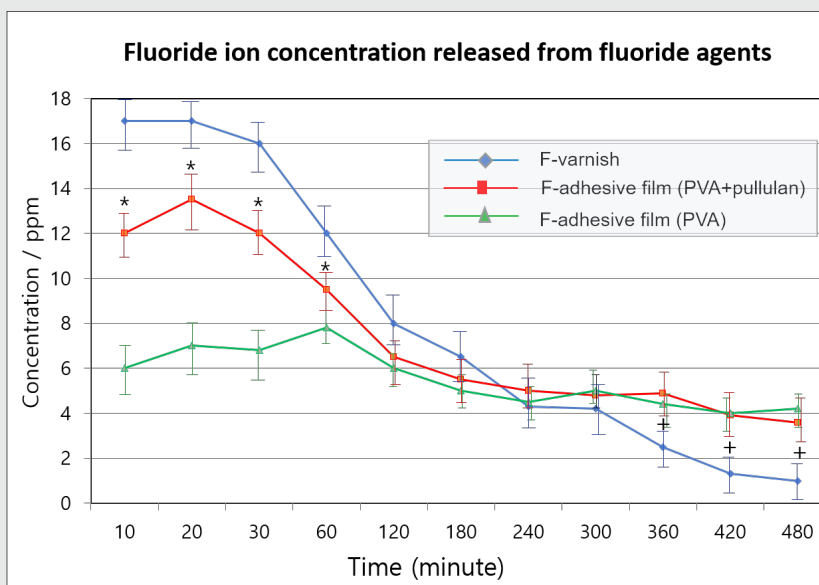


Figure. 2. Dissolution of fluoride ion in polymer adhesive film according to time elapsed.
 * : Statistically difference ($P < 0.05$) among 3 groups.
 + : Statistically difference ($P < 0.05$) between F-varnish group and F-adhesive film groups.
 P-value from Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney test by Bonferroni's method.

친화적인 고분자 소재에 불소를 첨가한 필름형 불소제제들이 소개되고 있는데, 필름형 제제는 착색과 쓴맛, 끈적거림 등 불쾌감은 줄었으나 기존의 불소바니쉬의 법랑질 재광화 효과를 능가하지는 못한다고 보고되고 있다^{5,8)}.

이번 연구는 이와 같은 필름형 불소제제의 치면에서의 재광화 효과를 높이기 위한 목적으로 서로 다른 용해 특성을 갖는 생체친화적 고분자인 PVA와 pullulan을 접합시킨 이중 접착필름을 개발하여 과거의 단일층의 PVA 접착필름과 용해 특성 및 불소이온 방출 특성을 비교, 분석하였다.

PVA 접착필름은 치면보다는 구강점막에 더 잘 부착되어 결과적으로 치면에서 쉽게 분리됨으로써 치아에서의 접착력에 한계가 있고 또한 타액에서의 용해도가 낮아 불소바니쉬에 비해 부착 초기에 불소이온 방출량이 충분하지 못함으로써 기존의 불소바니쉬의 재광화 효과를 능가하지는 못한 것으로 알려지고 있다.

저자들이 개발한 이중 접착필름은 물에 잘 용해되고 접착력이 우수한 pullulan을 치면에 접촉하도록 설계하고 외층에 용해 속도가 느린 PVA를 접착시켜 필름을 장시간 유지하고 타액에 의해 씻겨 내려가는 것을 방지함으로써 불소이온의 방출 속도와 양, 그리고 접착력을 개선할 수 있도록 설계하였다. Pullulan은 무색, 무취, 무독성의 수용성 고분자로 성형이 쉬어 필름화할 수 있으며, 이 경우 습윤 접착능력이 우수하고 산소차단 효과, 항진균 특성을 가지고 있어 포장이나 구내 필름으로 활용되고 있다⁹⁾. 그러나 물리적으로 탄성이 적어 쉽게 부서지는 문제점으로 인하여 제작 시 가소화 과정을 거쳐 탄성도를 높여야 한다. 한 연구에서 pullulan이 구내 필름으로 활용되기 위해서는 20~50%의 신장률을 가져야 한다고 하였으며 이를 위해서는 glycol 20wt%를 첨가하는 것이 적절하다고 하였다¹¹⁾. 따라서 이번 연구에서는 이와 같은 선행연구를 참고하여 polyethylene glycol을 pullulan의 20wt%로 첨가하여 가소화하여 인장강도와 신장률을 측정하였다.

이번 실험에서 접착필름의 물리적 특성을 비교하기

위해 PVA 접착필름과 pullulan 접착필름, 그리고 PVA-pullulan 이중 접착필름의 두께를 80 μm 로 통일하여 제작하였는데, 필름을 건조할 때 수분이 증발됨으로써 최종 두께는 각각 79 μm , 76 μm , 78 μm 로 측정되었으나 이들 사이에 통계적인 유의성은 없었다. 인장강도는 pullulan 접착필름이 가장 낮았으나($P < 0.05$) PVA-pullulan의 이중 접착필름은 PVA의 첨가에 의해 2배 이상 증가되었고 반대로 신장률은 PVA 접착필름이 가장 낮았으나($P < 0.05$) PVA-pullulan 이중 접착필름은 pullulan이 첨가됨으로써 유의하게 증가되었다. 이와 같이 치면에서의 접착필름의 접착력과 내구성에 영향을 줄 수 있는 인장강도와 신장력이 이중 접착필름에서 PVA 및 pullulan 단일층 접착필름보다 개선되었다는 것을 알 수 있다. 이번 연구에서는 치면에 대한 부착력 시험은 직접 시행하지는 않았지만 이중 접착필름에 사용한 pullulan 고분자는 조직과 공유 결합력이 강하고 젖음성과 정전기력이 크며 조직의 요철에 침투하여 발생하는 기계적 결합력이 커서 PVA 접착필름에 비해 치질에서의 접착력이 더 우수할 것으로 생각된다¹²⁾.

PVA와 pullulan의 타액에서의 용해 속도를 비교, 분석하기 위해 PVA에는 MB 염료를, pullulan에는 RR 염료를 각각 첨가하고 이들이 타액에서 용해되어 나오는 양을 UV-vis spectroscopy로 측정하였다. PVA는 용해량이 60분 후에 최고점에 도달하였으며 이때까지의 누적 용해량은 pullulan의 1/2 수준이었다. 이후 480분까지 서서히 용해되는 양상을 보였다. 반면 pullulan은 용해 속도가 빨라 20분 후에 최고점에 도달하였으며 이때 용해량은 PVA의 2배 이상을 보였다. 그러나 이후 급격히 감소하여 480분 이내에 거의 다 용해되는 양상을 보였다. 이상의 용해 특성으로 볼 때 구강 내에서 PVA-pullulan 이중 접착필름에 불소 등의 약제를 탑재할 경우 적용 초기부터 480분까지 일정한 방출량을 유지함으로써 약물의 효능을 높일 수 있을 것으로 생각된다.

불소이온 용출 실험에서 불소바니쉬는 60분까지 가장

많은 불소이온을 방출하였으나 이후 불소 방출량이 급격히 감소하여 480분에는 거의 방출하지 못하였다. 반면 PVA 접착필름은 적용 초기에는 불소이온 방출량이 많지 않았지만 480분까지 지속적으로 불소이온을 방출하였다. 이는 불소바니쉬의 경우 타액에 의한 씻김 현상으로 인하여 오랫동안 불소이온을 방출하지 못하였으며 PVA 접착필름은 타액에 의해 쉽게 녹지 않기 때문에 꾸준하게 불소이온을 방출한 것으로 생각된다. PVA 접착필름은 초기 불소이온 방출량이 적다는 점이 문제점으로 지적된다. PVA-pullulan 이중 접착필름은 적용 초기에 PVA 접착필름에 비해 불소이온 방출량이 매우 높고 이후 480분까지는 불소바니쉬에 비해 불소이온 방출량이 많아 불소바니쉬와 PVA 접착필름의 단점을 보완해 줄 수 있을 것으로 생각된다. Zhang 등¹³⁾은 불소바니쉬 도포 후 타액 내 불소농도는 약 6시간 정도 유지되며 불소 양치액보다 더 오랫동안 유지된다고 하였으며 박 등¹⁴⁾, Zero 등¹⁵⁾은 겔형 불소제제를 도포하였을 때 불소이온의 잔류가 6시간 동안 유지된다고 하였다. 이 등¹⁶⁾은 5% NaF-PVA 접착테잎, 1.23% acidulated phosphate fluoride gel, 5% 불화나트륨 불소바니쉬를 도포하고 구강내 타액을 채취하여 불소이온 농도를 측정된 결과 3가지 불소제제 모두 적용 초기에 14~16 ppm의 높은 농도를 보이다가 1.23% acidulated phosphate fluoride gel과 5% NaF 불소바니쉬의 경우 3시간 후에는 2~3 ppm, 그리고 6시간 이후에는 불소제제 도포전 불소이온 수준으로 감소되었다고 하였다. 이번 실험에서는 NaF-PVA 접착테잎의 경우 3시간 후에는 4~5 ppm을 보였으며 6시간 후에는 1 ppm, 그리고 8시간 후에는 불소제제 도포전 수준으로 감소되었다. PVA-pullulan 이중접착필름은 초기 불소이온농도가 14 ppm 전후로 PVA 접착필름에 비해 매우 높고 불소바니쉬와 비슷한 수준이며 8시간 후에도 4 ppm 전후로 불소바니쉬의 1 ppm보다 높아 PVA 접착필름과 불소바니쉬의 불소이온 방출량을 능가한 것으로 나타났다. 그러

나 PVA-pullulan 이중 접착필름의 불소이온 방출 능력이 좀 더 확실히 입증되기 위해서는 향후 사람의 구강내 타액에서의 불소이온 측정실험과 치아 법랑질에서의 재광화 효과에 대한 연구가 계속적으로 이루어져야 한다.

Pullulan 필름은 유연성과 탄성이 낮아 두꺼워지면 다소 뻣뻣하게 된다는 문제점이 있는데, 이를 해결하기 위해 수용성이며 무독, 무취, 무미의 생체친화적 고분자인 hydroxypropyl methylcellulose 등을 혼합하거나 glycerol 등 가소제를 첨가하면 유연성과 탄성이 증가하여 구강 내에서 필요한 성형성과 접착력을 유지할 수 있다¹⁷⁾. 또한 pullulan의 중량비를 조절하거나 다른 고분자와 혼합, 그리고 알코올 성분 등을 추가하여 용해 속도를 조절할 수 있으며 이번 연구에서와 같이 PVA를 첨가하면 인장강도를 증가시킬 수가 있다^{18,19)}. 현재 고분자 필름을 구강 내에서 불소제제나 창상피복제 등 약물 전달제제로 사용하기 위해 필름의 물리적 특성과 용해 속도, 치아나 점막에 대한 접착력 등을 최적화하는 여러 연구가 이루어지고 있다^{20,21)}. 그러나 이들 대부분의 연구가 단일층 접착필름에 관한 연구이며 이번 연구처럼 이중 접착필름에 관한 연구는 거의 없다.

이번 연구에서 개발하고자 한 PVA-pullulan 이중 접착필름의 용해 특성을 활용한다면 현재 연고형이나 젤형으로 되어 있는 구강 내 창상피복용 제제는 물론 피부 도포용 제제를 이중으로 필름화함으로써 그동안 문제점으로 지적되어 오던 빠른 씻김에 의한 약효 감소, 끈적거림, 착색에 의한 불편감 등을 개선할 수 있다. 또한 본 기술을 활용하면 내층에 잘 용해되어 약물의 방출속도가 빠르고 접착력이 좋은 pullulan 고분자층에 진통소염제를 첨가하여 우선적으로 통증을 조절하고, 분해속도가 느리고 물리적 내구성이 좋은 외층의 PVA 고분자층에 항생제, 항진균제, 면역증강제 등을 첨가하여 성분이 서서히 유리되게 하는 기능성 창상피복제의 제조에 응용해 볼 수 있다.

V. 결론

불소 접착필름의 재광화 효능을 개선하기 위해 서로 다른 용해 특성을 갖는 pullulan과 PVA를 접착시킨 이중 접착필름을 개발하고 이들의 물리적 특성 및 불소 유리 특성을 평가하였다.

PVA-pullulan 이중 접착필름은 PVA 접착필름에 비해 신장률이 증가되었으며 pullulan 접착필름에 비해서는 인장강도가 증가되었다.

PVA 접착필름과 pullulan 접착필름은 용해 속도가 달라 탑재된 시약들이 시간에 따라 차등적으로 용해되었는

데, pullulan 접착필름은 20 ~ 30분에 용해량이 최대치에 도달하였으며 PVA 접착필름은 60 ~ 300분 사이에 용해량이 크게 나타났다. 따라서 PVA와 pullulan의 이중접착 필름은 위와 같은 차등 용해 특성을 가짐으로써 약물들의 용출 속도를 조절할 수 있을 것으로 평가된다.

PVA-pullulan 이중 접착필름은 PVA 접착필름에 비해 도포 직후부터 60분 경과시까지의 초기 불소이온 용출량이 크게 나타났다.

이상의 결과를 볼 때 PVA-pullulan 이중 접착필름은 기존의 PVA 단일 접착필름에 비해 물리적 특성과 불소이온 용출특성이 개선되었다.

참 고 문 헌

1. Chu CH, Lo E. Uses of sodium fluoride varnish in dental practice. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 2008;19:58-61.
2. Milgrom P, Taves DM, Kim AS, Watson GE, Horst JA. Pharmacokinetics of fluoride in toddlers after application of 5% sodium fluoride dental varnish. *Pediatrics* 2014;134(3):870-874.
3. Berg J, Riedy CA, Tercero A. Patient and parental perception of a new fluoride varnish. *Compend Contin Educ Dent*. 2006;27(11):614-618.
4. Eakle WS, Featherstone JD, Weintraub JA, Shain SG, Gansky SA. Salivary fluoride levels following application of fluoride varnish or fluoride rinse. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2004;32(6):462-469.
5. Kim MJ, Lee SH, Lee NY, Lee IH. Evaluation of the effect of PVA tape supplemented with 2.26% fluoride on enamel demineralization using microhardness assessment and scanning electron microscopy: In vitro study. *Arch Oral Biol* 2013;58:160-166.
6. Lee SH, Lee NY, Lee IH. Clinical evaluation of the efficacy of fluoride adhesive tape (F-PVA) in reducing dentin hypersensitivity. *Am J Dent* 2013;26:143-148.
7. Kim MR, Lee NY, Jih MK, Kim JW, Choi WS, Lee SH. Comparison of the re-mineralization effect of newly-developed fluoride agents according to the depth of early carious lesions. *Oral Biology Research* 2020;44(3):1-9.
8. 김소영, 이상호, 이난영, 지명관. Silver diamine fluoride와 sodium fluoride (NaF) 바니쉬의 법랑질 인공우식병소 재광화 효과. *대한소아치과학회지* 2020;47(3):266-276.
9. Al Dehailan L, Lippert F, González-Cabezas C, Eckert GJ, Martínez-Mier EA. Fluoride concentration in saliva and biofilm fluid following the application of three fluoride varnishes. *J Dent* 2017;60:87-93.
10. Farris S, Unalan IU, Introzzi L, Fuentes-Alventosa JM, Cozzolino CA. Pullulan-based films and coatings for food packaging: Present applications, emerging opportunities, and future challenges. *Appl Polym Sci* 2014;131(13):1-12.
11. Vuddanda PR, Montenegro-Nicolini M, Morales JO, Velaga S. Effect of plasticizers on the physico-mechanical properties of pullulan based pharmaceutical oral films. *Eur J Pharm Sci* 2017;96:290-298.
12. Vila MM, Tardelli ER, Chaud MV, Tubino M, Balcão VM. Development of a buccal mucoadhesive film for fast dissolution: mathematical rationale, production and physicochemical characterization. *Drug Deliv* 2014;21(7):530-539.
13. Zhang XF, Chen X, Pan L. Fluoride concentration in saliva after use of fluoride varnish. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 2003;12:241-243.
14. 박승호, 이상호, 이난영. 불소 테이프 적용 후 시간변화에 따른 타액 내 불소농도. *대한소아치과학회지* 2009;36:377-383.
15. Zero DT, Raubertas RF, Pedersen AM, Fu J, Hayes AL, Featherstone JD. Studies of fluoride retention by oral soft tissues after the application of home-use topical fluorides. *J Dent Res* 1992;71:1546-1552.
16. 이기영, 이상호, 이난영. 폴리비닐알코올 기반 고분자 불소 함유 테이프의 구강 내 불소 유리 성능 평가. *대한소아치과학회지* 2013;40(2):89-97.
17. Ghadermazi R, Hamdipour S, Sadeghi K, Ghadermazi R, Khosrowshahi Asl A. Effect of various additives on the properties of the films and coatings derived from hydroxypropyl methylcellulose-A review. *Food Sci Nutr* 2019;13:7(11):3363-3377.
18. Prajapati VD, Chaudhari AM, Gandhi AK, Maheriya P. Pullulan based oral thin film formulation of zolmitriptan: Development and optimization using factorial design. *Int J Biol Macromol* 2018;107:2075-2085.
19. Morales JO, McConville JT. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *Eur J Pharm Biopharm* 2011;77(2):187-199.
20. Sharma R, Kamboj S, Singh G, Rana V. Development of aprepitant loaded orally disintegrating films for enhanced pharmacokinetic performance. *Eur J Pharm Sci* 2016;84:55-69.
21. Krull SM, Ma Z, Li M, Davé RN, Bilgili E. Preparation and characterization of fast dissolving pullulan films containing BCS class II drug nanoparticles for bioavailability enhancement. *Drug Dev Ind Pharm* 2016;42(7):1073-1085.