

경피약물전달을 위한 아세트아미노펜 각인 기능성 전분 기반 바이오 소재 제조 및 방출 특성

김한성 · 김경중 · 이시연 · 조은비 · 강현욱*[†] · 윤순도[†]

전남대학교 화공생명공학과, *전남대학교 기계공학부
(2021년 4월 5일 접수, 2021년 4월 22일 수정, 2021년 4월 26일 채택)

Preparation and Release Properties of Acetaminophen Imprinted Functional Starch based Biomaterials for Transdermal Drug Delivery

Han-Seong Kim, Kyeong-Jung Kim, Si-Yeon Lee, Eun-Bi Cho, Hyun-Wook Kang*[†] and Soon-Do Yoon[†]

Department of Biomolecular and Chemical Engineering, Chonnam National University, Jeonnam 59626, South Korea

*Department of Mechanical Engineering, Chonnam National University, Gwangju 61186, South Korea

(Received April 5, 2021; Revised April 22, 2021; Accepted April 26, 2021)

초 록

본 연구에서는 mung bean starch (MBS), polyvinyl alcohol (PVA), sodium benzoate (S), glycerol (GL), melanin (MEL)을 이용하여 광열 효과가 있는 기능성 acetaminophen (AP) 각인 MBS 기반 바이오 소재를 제조하고 약물 방출 특성을 조사하였다. 제조된 AP 각인 바이오 소재의 물리화학적 특성은 FE-SEM과 FT-IR을 통해 분석하였다. 또한, NIR (near infrared) laser (1.5 W/cm²) 조사에 따른 기능성 바이오 소재의 광열 효과 및 AP 방출 특성을 조사하였다. 바이오 소재에 NIR laser를 조사하였을 때, MEL이 첨가 바이오 소재는 첨가하지 않은 바이오 소재보다 2배 이상 높은 온도상승을 보였다. 표준 버퍼 용액과 인공 피부를 사용하여 기능성 AP 각인 바이오 소재의 AP 방출 특성 조사결과, NIR laser를 조사하였을 때, MEL 첨가 바이오 소재는 첨가하지 않은 바이오 소재보다 AP 방출율이 1.2배 높은 것을 확인하였다. 이 결과로부터, 기능성 바이오 소재는 급성 진통 치료를 위한 바이오 소재로 활용될 수 있을 것으로 판단된다.

Abstract

This study focuses on the preparation of acetaminophen (AP) imprinted functional biomaterials for a transdermal drug delivery using mung bean starch (MBS), polyvinyl alcohol (PVA), sodium benzoate (S) as a crosslinking agent, glycerol (GL) as a plasticizer, and melanin (MEL) as a photothermal agent. The prepared AP imprinted biomaterials were characterized using FE-SEM and their physical properties were evaluated. The photothermal effect and AP release property for functional biomaterials were examined with the irradiation of near infrared (NIR) laser (1.5 W/cm²). When the NIR laser was irradiated on functional biomaterials with/without the addition of MEL, the temperature of MEL added biomaterial increased from 25 °C to 41 °C, whereas the biomaterial without MEL increased from 25 °C to 28 °C. Results indicate that there is the photothermal effect of prepared biomaterial with the addition of MEL. Based on the results, AP release properties were evaluated using standard buffer solutions and artificial skin. It was found that AP release rates of MEL added AP loaded biomaterials were 1.2 times faster than those of MEL non-added AP loaded biomaterials when irradiating with NIR laser. We envision that the developed functional biomaterials can be utilized for an acute pain-killing treatment.

Keywords: Transdermal drug delivery, Melanin, Photothermal effect, Acetaminophen, Release properties

1. 서 론

생분해성 고분자는 미생물에 의해 빠르게 분해되는 특징을 갖는 고분자로써 화학적 및 미생물의 합성에 의해 생성된 합성고분자와 천연 고분자가 있다. 천연 생분해성 고분자의 종류로는 전분, 키토산, 알지네이트, 젤라틴, 셀룰로오스 등이 있고, 이들은 고유한 생분해성, 재생 가능한 자원, 무독성, 저렴한 비용과 같은 특징을 갖고 있다[1-4]. 이러한 특징들과 우수한 생체 적합성으로 인해 생분해성 고분자는 약물

[†] Corresponding Author: H.-W. Kang: Chonnam National University, Department of Biomolecular and Chemical Engineering, Jeonnam 59626, South Korea; S.-D. Yoon: Chonnam National University, Department of Mechanical Engineering, Gwangju 61186, South Korea
Tel: H.-W. Kang: +82-62-530-1662; S.-D. Yoon: +82-61-659-7297
e-mail: H.-W. Kang: kanghw@chonnam.ac.kr; S.-D. Yoon: yunsd03@chonnam.ac.kr

Table 1. The Composition for Preparation of Functional AP Imprinted Starch based Biomaterials

Sample name	MBS (g)	PVA (g)	MEL (mg)	GL (wt %)	S (wt %)	AP (g)	DW (g)
MPS	5.0	5.0	-	-	3.0	-	100
MPS-AP	5.0	5.0	-	-	3.0	0.5	100
MPSMEL1	5.0	5.0	1.0	-	3.0	-	100
MPSMEL2	5.0	5.0	2.0	-	3.0	-	100
MPSMEL3	5.0	5.0	3.0	-	3.0	-	100
MPSMEL4	5.0	5.0	4.0	-	3.0	-	100
MPSMEL5	5.0	5.0	5.0	-	3.0	-	100
MPSMEL5-AP	5.0	5.0	5.0	-	3.0	0.5	100
MPSMEL5GL	5.0	5.0	5.0	40	3.0	-	100
MPSMEL5GL-AP	5.0	5.0	5.0	40	3.0	0.5	100

전달 시스템 등과 같은 의공학 분야에서 많은 관심을 받고 있다[5-7]. 그 중에서 전분은 선형 아미로오스(poly- α -1,4-D-glucopyranoside)와 분지형 아미로펙틴(poly- α -1,4-D-glucopyranoside and α -1,6-D-glucopyranoside)으로 구성된 반 결정 구조를 갖는 다당류이다. 또한, 전분의 경우 생분해성과 생체 적합성, 응용성이 우수하고, 값이 저렴한 특징을 갖고 있어 생체재료 및 의공학 분야에서 다양하게 연구되고 있다. 따라서 본 연구에서는 다양한 장점을 가진 전분을 이용하여 경피약물전달 패치로 응용하고자 한다[8-10].

경피 약물전달시스템(transdermal drug delivery system, TDDS)은 국소 부위에 직접적으로 약물을 전달함으로써 경구 투여의 부작용인 간독성 전신 독성의 부작용, 신장을 통한 약물의 배출을 최소화할 수 있는 장점이 있다. 하지만, TDDS의 경우 피부 각질층의 보호 작용으로 인해 약물의 피부 침투 효과가 저하되고, 일부 약물이 제한되는 한계가 존재한다[11-14].

본 연구에서는 해열제진통제로 알려진 acetaminophen (paracetamol, N-acetyl-p-aminophenol, AP)을 TDDS에 적용하고자 한다. AP는 해열제, 비스테로이드성 항염증제이나 과다 복용 시 대사 과정에서 간독성 물질이 생성되어 간 및 신장의 손상을 유발할 수 있다고 알려져 있다[15-17]. 본 연구에서는 광열 전환 물질인 Melanin (MEL)을 첨가하여 바이오 소재에 기능성을 부여하고자 한다. MEL은 거의 모든 살아있는 유기체에 분포하고 있으며 자외선 손상, 항생제 기능, 체온 조절 등 다양한 기능을 하는 바이오 폴리머이다. 또한, MEL은 자외선에서 근적외선(near infrared, NIR) 파장까지 넓은 범위의 빛을 흡수하고 우수한 광열 변환 효율을 갖는 물질이다[18-20].

본 연구의 최종 목적은 MEL의 첨가를 통해 전분 기반 바이오 소재에 광열 효과를 부여하고, NIR laser 조사를 통해 기능성 바이오 소재의 온도상승을 유도하여 약물의 피부 투과율을 향상시켜 약물 방출을 용이하게 하여 의료용 기능성 바이오 소재로서 특성을 평가하려 한다.

2. 실험

2.1. 실험 시약 및 재료

청포묵 전분(mungbean starch, MBS)는 Chungwon Food (Incheon, South Korea)에서 구입하였고, polyvinyl alcohol (PVA) [Mw: 89,000~98,000 and degree of hydrolysis (DH): 99%], sodium benzoate (S), 가소제인 glycerol (GL), 광열전환물질로 사용된 melanin (MEL)은 Sigma-Aldrich Co. (Louis, USA)에서 구입하였다. 약물로 사용된 acet-

aminophen (AP)은 TCI Co. Ltd (Chuo-ku, Japan)에서 구입하였다. 본 실험에서 사용된 물(DW)은 탈 이온화 후 재증류한 것을 사용하였다.

2.2. 기능성 AP 각인 전분 기반 바이오 소재 제조

AP 각인 기능성 MBS 기반 바이오 소재는 casting 방법과 UV 경화 방법을 이용하여 제조하였다. 90 °C의 DW에 용해시킨 PVA 용액을 제조한 후, MBS 5.0 g과 S 0.3 g을 DW에 혼합한 전분 용액과 Kitchenaid mixer를 이용하여 15 min 동안 혼합 후, mechanical stirrer (500 rpm)를 이용하여 60 min 동안 블렌딩 공정을 수행하였다. AP (0.5 g)과 MEL (5 mg)을 1M KOH (10 mL)에 용해시킨 후, 블렌딩 중인 MBS/PVA 혼합 용액에 10 min 동안 dropwise시켜 겔화 용액을 제조하였다. 가소제로 사용된 GL은 전분과 PVA 무게 기준 40%를 첨가하였고, 제조된 전분 기반 바이오 소재의 성분을 Table 1에 나타내었다. Aspirator를 이용하여 겔화 용액의 기포를 제거한 후, 50 °C로 미리 가열된 teflon mold (200 × 200 × 1 mm)에 붓고, 40 °C에서 12 h 동안 건조시키고, UV 조사를 통해 가교하였다.

2.3. 기능성 AP 각인 전분 기반 바이오 소재의 물리적 특성

ASTM D-421 규격으로 제조된 바이오 소재의 시편을 제조하고, 물리적 특성인 인장강도(tensile strength, TS)와 신축율(elongation at break, %E)은 Instron 6012 testing machine (Norwood, MA, USA)를 이용하여 분석하였다. 바이오 소재의 두께는 mechanical scanner (digital thickness gauge “Mitutoyo” Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였고, 주변 10지점의 두께를 측정하여 평균값을 사용하였다. 소재들의 평균 두께는 약 0.110 mm이었다. 시편의 폭은 1.50 mm이며 gauge length와 grip distance는 모두 50.0 mm이었다. Crosshead는 20 mm/min, load cell은 250 kg이었다. 모든 물리적 특성은 25 °C, 상대습도 50%에서 측정하였다.

2.4. 기능성 바이오 소재의 물에 대한 저항 특성

제조된 바이오 소재의 물에 대한 저항 특성은 swelling behavior 및 solubility분석을 이용하여 조사하였다. Swelling behavior는 바이오 소재를 물에 넣기 전, 후의 질량 차이를 이용해 물을 흡수하는 정도를 나타낸 것으로 다음 식 (1)을 통해 계산하였다.

$$\text{Swelling behavior} = \frac{W_e - W_0}{W_0} \quad (1)$$

여기에서 W_e 는 물이 흡수된 바이오 소재의 중량(24 h 경과 후)이고, W_0 는 물을 흡수하기 전 바이오 소재의 중량이다.

물을 흡수한 바이오 소재를 다시 50 °C에서 24 h 건조시키고, solubility를 (2)식을 통해 계산하였다.

$$\text{Solubility} = \frac{W_0 - W_d}{W_0} \quad (2)$$

여기에서 W_d 는 바이오 소재의 건조 후 중량이다.

2.5. 기능성 전분 기반 바이오 소재의 특성 평가

AP의 첨가 유무에 따라서 제조된 전분 기반 바이오 소재에 대한 작용기 분석을 위해 FT-IR 분광 광도계(fourier transform infrared spectrophotometry, vertex-70, Bruker, Germany)를 이용하여 분석하였다. 또한, 제조된 바이오 소재의 표면을 5 kV의 가속 전압에서 전계 방사 주사현미경(field emission scanning electron microscope, S-4700, Hitachi, Tokyo, Japan, FE-SEM)을 이용하여 표면 특성을 분석하였다.

2.6. MEL이 함유된 기능성 바이오 소재의 광열 효과 평가

제조된 바이오 소재에 기능성을 부여하기 위해 광열 전환 물질인 MEL을 첨가하였고, NIR laser (808 nm) 조사를 통해 기능성 바이오 소재에서 광열 효과가 나타나는지 확인하였다. 제조한 바이오 소재(0.1 g)을 MEL 첨가 유무에 따라 808 nm NIR laser (1.5 W/cm²)를 21 min 동안 조사하고, 적외선 열화상 카메라(FLIR system, Estonia)를 이용하여 3 min마다 기능성 바이오 소재의 온도변화를 측정하였다.

2.7. Acetaminophen 방출 특성 평가

기능성 AP 각인 전분 기반 바이오 소재를 의료용 TDDS 패치로서 응용하기 위해 808 nm NIR laser (1.5 W/cm²) 조사 시간에 따른 약물 방출 실험을 수행하였다. 제조한 바이오 소재 0.1 g을 25 °C, 30 mL의 용액에 담근 후, 808 nm NIR laser (1.5 W/cm²)를 조사하고, 일정한 시간 간격으로 상등액을 취하여 UV-vis spectrophotometer (Optizen 2120UV, Neogen, Co., Ltd, Korea)를 이용하여 방출된 AP의 농도를 측정하였다. 또한, 인공피부(Neoderm-ED, Tego Science, Inc, Korea)를 이용하여 pH 6.5, 36 °C, RH 60%에서 NIR laser 조사에 따른 방출 실험을 수행하여 TDDS 패치로 응용 가능성을 확인하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 기능성 AP 각인 전분 기반 바이오 소재의 물리적 특성

생분해성 고분자 기반 바이오 소재는 합성 고분자보다 상대적으로 물리적 특성이 약한 단점이 존재한다. 따라서 TDDS 패치로써 사용하기 위해 제조된 기능성 AP 각인 전분 기반 바이오 소재의 물리적 특성 분석은 중요하다. Figure 1은 첨가된 MEL의 함량에 따른 물에 대한 저항성과 물리적 특성 분석 결과이다. Figure 1a의 결과에서 MEL의 함량이 증가할수록 solubility, swelling behavior 모두 감소하는 경향을 보였다. 이는 MEL이 물에 불용성을 나타내기 때문에 물에 대한 저항성이 다소 증가한 것으로 설명할 수 있다. Figure 1b의 결과는 MEL의 함량이 증가할수록 tensile strength (TS)는 소폭 감소하는 경향이 있었으며, elongation at break (%E)는 증가하는 경향을 보였다. 이는 MEL의 hydroxyl group에 의해 바이오 소재 내부의 수소결합에 의한 상호작용이 증가하고, 그로 인해 바이오 소재의 유연성이 향상

Table 2. Tensile Strength (MPa) and Elongation at Break (%E) of Prepared Functional Starch based Biomaterials

Sample name	Tensile strength (MPa)	Elongation at break (%)
MPS	56.51 ± 2.07	40.62 ± 1.24
MPS-AP	55.57 ± 2.16	41.51 ± 1.19
MPSMEL5	57.92 ± 2.02	38.44 ± 1.30
MPSMEL5-AP	56.77 ± 2.21	39.82 ± 1.08
MPSMEL5GL	25.76 ± 1.08	101.71 ± 3.28
MPSMEL5GL-AP	24.18 ± 1.15	99.57 ± 2.87

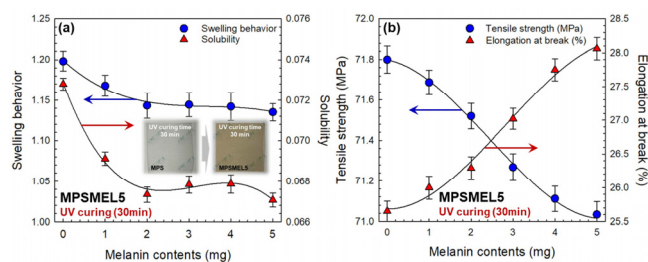


Figure 1. Physical properties of functional AP imprinted starch based biomaterials. (a) swelling behavior and solubility. (b) Tensile strength and elongation at break.

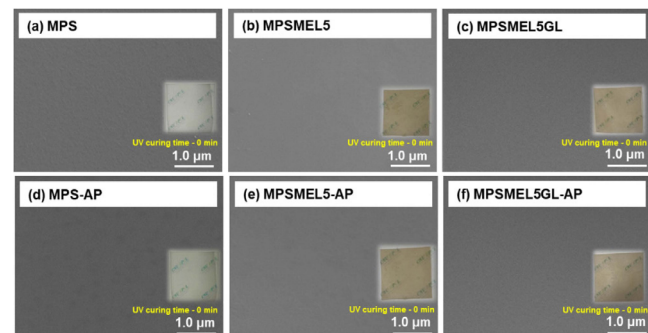


Figure 2. FE-SEM image of the surface of prepared starch based biomaterials. (a) Non-imprinted biomaterials. (b) Functional non-imprinted biomaterials. (c) Functional non-imprinted GL-added biomaterials. (d) AP imprinted biomaterials. (e) Functional AP imprinted biomaterials. (f) Functional AP imprinted GL-added biomaterials.

되었다고 설명할 수 있다. 또한, MEL, GL, AP의 첨가 유무에 따른 바이오 소재의 물리적 특성 분석결과를 Table 2에 나타내었다. MEL과 AP의 첨가에 따른 바이오 소재에 대한 물리적 특성은 큰 변화가 없었으며, GL이 첨가된 경우 TS가 감소하고, %E이 증가함을 알 수 있었다. 이는 가소제의 hydroxyl group에 의한 바이오 소재 구성 성분의 수소결합의 증가로 인해 내부 상호 작용이 증가하여 유연성이 향상되었다고 할 수 있다.

3.2. 기능성 AP 각인 전분 기반 바이오 소재의 특성화

제조된 바이오 소재의 MEL과 AP 첨가에 따른 표면 특성 분석 결과를 Figure 2에 나타내었다. 결과를 통해 제조된 바이오 소재의 표면은 균열, 응집 등이 없이 균일하게 형성되었음을 확인할 수 있었다. 또한, MEL이 첨가된 바이오 소재도 균열, 응집 등이 발견되지 않았음

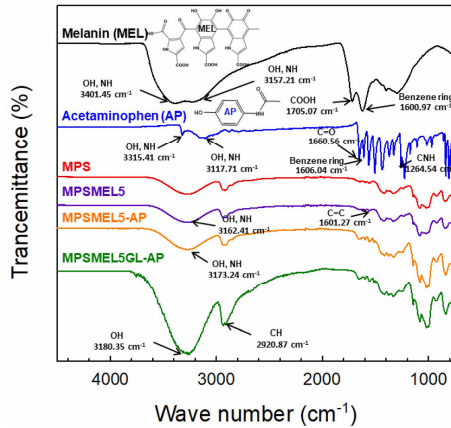


Figure 3. FT-IR spectra of functional AP imprinted starch based biomaterials with/without the addition AP.

으로 확인되었다.

Figure 3은 제조된 바이오 소재의 MEL과 AP 첨가 유무에 따른 FT-IR 분석 결과를 나타낸다. 전분 기반 바이오 소재는 전분의 무수 포도당 고리의 흡수 파장인 1120.5와 1030.5 cm⁻¹의 피크가 관찰되었으며[21], MEL이 첨가된 기능성 바이오 소재는 MEL의 주요 흡수 파장인 3401.45와 3157.21 cm⁻¹ (carboxylic/ phenolic -OH and -NH stretching)의 피크와 1705.7 cm⁻¹ (-COOH stretching)의 피크가 관찰되었다[22,23]. 또한, AP 각인 바이오 소재는 AP의 주요 흡수 파장인 1660.56와 1606.04 cm⁻¹ (C=O, benzene ring stretching)의 피크가 관찰되는 것을 확인하였다[24,25]. 이를 통해 제조된 바이오 소재에 MEL과 AP가 첨가된 기능성 바이오 소재가 제조되었다는 것을 확인하였다.

3.3. 기능성 AP 각인 전분 기반 바이오 소재의 광열 효과

기능성 AP 각인 전분 기반 바이오 소재의 광열 효과를 확인하기 위해 808 nm NIR laser (1.5 W/cm²)를 조사한 후, 적외선 열화상 카메라 (FLIR system, Estonia)를 이용하여 측정한 결과를 Figure 4a에 나타내었고, Figure 4b는 NIR laser 조사에 따른 기능성 바이오 소재에 대한 온도 변화를 나타내었다. MEL이 첨가되지 않은 바이오 소재의 경우 초기 온도 25.0 °C에서 28.0 °C로 약 3.0 °C 온도 상승을 나타내었고, MEL이 첨가된 바이오 소재의 경우 초기 온도 25.0 °C에서 37.0 °C로 약 12.0 °C 온도 상승을 나타내었다. 이 결과를 통해 기능성 바이오 소재는 MEL에 의한 광열 효과를 나타내는 것을 확인하였으며, 가소제 GL이 첨가된 기능성 바이오 소재의 경우 25.0 °C에서 41.0 °C로 약 16.0 °C 온도 상승을 나타내었다. 이는 첨가된 GL의 hydroxyl group에 의해 기능성 바이오 소재 내부에 H₂O를 흡수할 수 있는 free volume이 증가되고, 그로 인해 분자간의 상호 작용에 의해 더 높은 광열 효과를 나타내어 높은 온도 상승을 나타낸다고 설명할 수 있다.

3.4. 기능성 AP 각인 전분 기반 바이오 소재의 약물 방출 특성

기능성 AP 각인 전분 기반 바이오 소재의 광열 효과에 의해 약물 방출 속도를 평가하기 위해 NIR laser 조사 유무에 따른 AP 방출 실험을 수행하였다. Figure 5는 NIR laser 조사 유무에 따른 약물 방출율(%), 비피 용액 속에서 바이오 소재의 광열 효과 결과를 나타낸다. Figure 5a 결과를 통해 NIR laser를 조사하지 않은 바이오 소재는 21 min에 약 60% AP 방출율을 나타냈고, NIR laser를 조사한 바이오 소재는 21 min에 약 80%의 AP 방출율을 나타냈다. 또한, Figure 5b 결

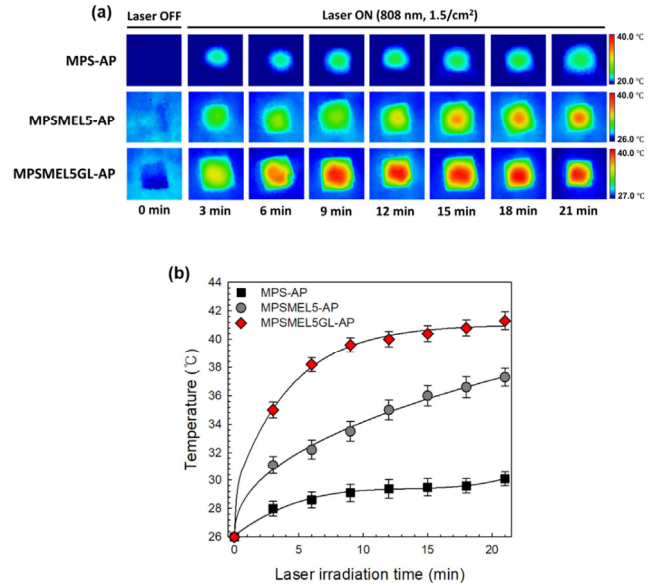


Figure 4. (a) Photothermal effect image of prepared functional biomaterials with/without the addition of MEL and GL. (b) Temperature change of prepared functional AP imprinted biomaterials with NIR laser irradiation.

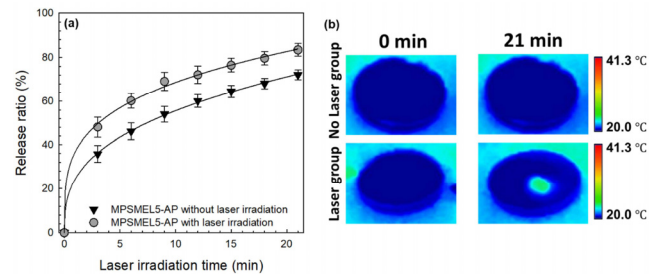


Figure 5. (a) AP release ratio (%) of prepared functional AP imprinted biomaterials with/without near-infrared irradiation. (b) Temperature change of prepared functional biomaterials in buffer solution with NIR laser irradiation.

과를 통해 NIR laser를 21 min 동안 조사하였을 때, 비피 용액 속에서 바이오 소재의 광열 효과로 인한 약 4.0 °C의 온도상승이 나타나는 것을 확인하였다. 이를 통해 MEL의 광열 효과로 인해 AP의 방출 속도가 향상된 것을 확인하였다. Figure 6은 기능성 AP 각인 전분 기반 바이오 소재를 의료용 TDDS 패치로 적용하기 위해 피부 조건인 pH 6.5, 36.5 °C에서 인공 피부를 이용하여 약물 방출 특성을 나타낸다. Figure 6 결과를 통해 인공피부 조건에서 AP 방출 속도는 MPSMEL5GL-AP > MPSMEL5-AP > MPS-AP 순으로 나타났다. MEL이 첨가된 바이오 소재는 높은 약물 방출 효율을 나타내었고, 이는 MEL의 광열 효과로 인한 것으로 설명된다. 또한, GL이 첨가된 바이오 소재는 가장 높은 약물 방출 효율을 나타내었고, 이는 가소제인 GL이 첨가된 바이오 소재의 광열 효과가 가장 높기 때문인 것으로 설명된다. 이러한 결과를 통해, MEL의 광열 효과를 이용하여 TDDS의 피부 투과 한계를 극복하였고, 이를 통한 TDDS 패치로 응용 가능할 수 있다고 판단된다.

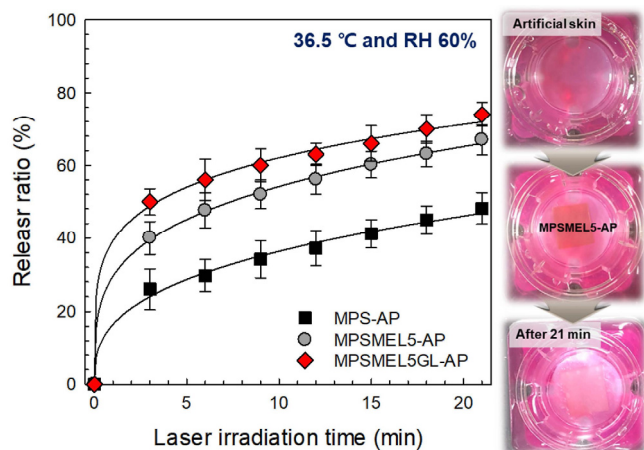


Figure 6. AP release (%) of prepared functional AP imprinted biomaterials in artificial skin at 36.5 °C.

4. 결 론

본 연구에서는 MBS, PVA, S, GL, MEL을 이용하여 해열진통제인 acetaminophen (AP) 각인 기능성 전분 기반 바이오 소재를 성공적으로 제조하였다. MEL 함량에 따른 물리적 특성 및 물에 대한 저항성을 분석하였으며, FE-SEM 분석을 통해 제조된 기능성 바이오 소재의 표면을 분석한 결과 응집이나 균열 없이 균일하게 제조된 것을 확인하였다. 또한, FT-IR 분석을 통해 제조한 기능성 바이오 소재에 AP와 MEL의 존재 여부를 확인하였다. 광열 전환 물질인 MEL의 첨가에 의한 바이오 소재의 광열 효과를 확인하기 위해 808 nm NIR laser 조사에 따른 기능성 바이오 소재의 온도 변화를 확인한 결과, MEL이 첨가되지 않은 바이오 소재는 약 3.0 °C, MEL이 첨가된 바이오 소재는 약 12.0 °C의 온도상승이 나타났고, 이를 통해 바이오 소재는 MEL에 의한 광열 전환 효과를 나타내는 것을 확인하였다. 의료용 TDDS 패치로 응용 가능성을 확인하기 위해 AP 각인 기능성 바이오 소재를 NIR laser 조사 유무에 따른 AP 방출 실험을 수행한 결과 NIR laser 를 조사한 바이오 소재의 AP 방출율이 약 20% 향상된 것을 확인하였고, 이를 통해 광열효과로 인한 약물 방출이 향상된 것을 확인하였다. 또한, 인공 피부를 이용한 NIR laser 조사 유무에 따른 AP 방출 실험 결과 우수한 광열 효과를 나타내는 바이오 소재가 높은 약물 방출 효율을 나타내는 것을 확인하였다.

감 사

이 논문은 2019년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업(Grant No. NRF- 2019R111A3A01061508)에 의해 수행하였음.

References

1. F. F. Azhar, A. Olad, and A. Mirmohseni, Development of novel hybrid nanocomposites based on natural biodegradable polymer-montmorillonite/polyaniline: Preparation and characterization, *Polym. Bull.*, **71**(7), 1591-1610 (2014).
2. H. Y. Tak, Y. H. Yun, C. M. Lee, and S. D. Yoon, Sulindac imprinted mungbean starch/PVA biomaterial films as a transdermal

- drug delivery patch, *Carbohydr. Polym.*, **208**, 261-268 (2019).
3. S. H. Hsu, K. C. Hung, and C. E. Chen, Biodegradable polymer scaffolds, *J. Mater. Chem. B*, **4**(47), 7493-7505 (2016).
4. 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).
5. B. V. Bochove and D. W. Grijpma, Photo-crosslinked synthetic biodegradable polymer networks for biomedical applications, *J. Biomater. Sci-Polym. Ed.*, **30**(2), 77-106 (2019).
6. K. Hamad, M. Kaseem, Y. G. Ko, and F. Deri, Biodegradable polymer blends and composites: An overview, *Polym. Sci. Ser. A*, **56**(6), 812-829 (2014).
7. L. S. Nair and C. T. Laurencin, Biodegradable polymers as biomaterials, *Prog. Polym. Sci.*, **32**(8-9), 762-798 (2007).
8. H. Almasi, B. Ghanbarzadeh, and A. A. Entezami, Physicochemical properties of starch-CMC-nanoclay biodegradable films, *Int. J. Biol. Macromol.*, **46**(1), 1-5 (2010).
9. D. R. Lu, C. M. Xiao, and S. J. Xu, Starch-based completely biodegradable polymer materials, *Express Polym. Lett.*, **3**(6), 366-375 (2009).
10. N. Reddy and Y. Yang, Citric acid cross-linking of starch films, *Food Chem.*, **118**(3), 702-711 (2010).
11. C. Wu, P. Jiang, W. Li, H. Guo, J. Wang, J. Chen, M. R. Prausnitz, and Z. L. Wang, Self-powered iontophoretic transdermal drug delivery system driven and regulated by biomechanical motions, *Adv. Funct. Mater.*, **30**(3), 1907378 (2020).
12. M. Azmana, S. Mahmood, A. R. Hilles, U. K. Mandal, K. A. S. Al-Japairai, and S. Raman, Transdermal drug delivery system through polymeric microneedle: A recent update, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 101877 (2020).
13. X. Zhou, Y. Hao, L. Yuan, S. Pradhan, K. Shrestha, O. Pradhan, H. Liu, and W. Li, Nano-formulations for transdermal drug delivery: A review, *Chin. Chem. Lett.*, **29**(12), 1713-1724 (2018).
14. H. S. Kim, K. J. Kim, M. W. Lee, S. Y. Lee, Y. H. Yun, W. G. Shim, and S. D. Yoon, Preparation and release properties of arbutin imprinted inulin/polyvinyl alcohol biomaterials, *Int. J. Biol. Macromol.*, **161**, 763-770 (2020).
15. Y. Li and S. M. Chen, The electrochemical properties of acetaminophen on bare glassy carbon electrode, *Int. J. Electrochem. Sci.*, **7**(3), 2175-2187 (2012).
16. E. B. Lim, T. A. Vy, and S. W. Lee, Comparative release kinetics of small drugs (ibuprofen and acetaminophen) from multifunctional mesoporous silica nanoparticles, *J. Mater. Chem. B*, **8**(10), 2096-2106 (2020).
17. S. Abid, T. Hussain, A. Nazir, A. Zahir, and N. Khenoussi, Acetaminophen loaded nanofibers as a potential contact layer for pain management in Burn wounds, *Mater. Res. Express*, **5**(8), 085017 (2018).
18. M. Kim, H. S. Kim, M. A. Kim, H. Ryu, H. J. Jeong, and C. M. Lee, Thermohydrogel containing melanin for photothermal cancer therapy, *Macromol. Biosci.*, **17**(5), (2017).
19. Y. Liu, K. Ai, J. Liu, M. Deng, Y. He, and L. Lu, Dopamine-melanin colloidal nanospheres: An efficient near-infrared photothermal therapeutic agent for *in vivo* cancer therapy, *Adv. Mater.*, **25**(9), 1353-1359 (2013).
20. S. Roy and J. W. Rhim, Preparation of carrageenan-based functional nanocomposite films incorporated with melanin nanoparticles, *Colloid Surf. B-Biointerfaces*, **176**, 317-324 (2019).

21. H. S. Kim, Y. H. Yun, W. G. Shim, and S. D. Yoon, Preparation and evaluation of functional allopurinol imprinted starch based biomaterials for transdermal drug delivery, *Int. J. Biol. Macromol.*, **175**, 217-228 (2021).
22. S. Sajjan, G. Kulkarni, V. Yaligara, K. Lee, and T. B. Karegoudar, Purification and physicochemical characterization of melanin pigment from *Klebsiella* sp. GSK, *J. Microbiol. Biotechnol.*, **20**(11), 1513-1520 (2010).
23. J. Stainsack, A. S. Mangrich, C. M. Maia, V. G. Machado, J. C. dos Santos, and S. Nakagaki, Spectroscopic investigation of hard and soft metal binding sites in synthetic melanin, *Inorg. Chim. Acta*, **356**, 243-248 (2003).
24. A. S. El-Shahawy, S. M. Ahmed, and N. K. Sayed, INDO/SCF-CI calculations and structural spectroscopic studies of some complexes of 4-hydroxyacetanilide, *Spectrochim. Acta A-Mol. Biomol. Spectrosc.*, **66**(1), 143-152 (2007).
25. I. G. Binev, P. Vassileva-Boyadjieva, and Y. I. Binev, Experimental and ab initio MO studies on the IR spectra and structure of 4-hydroxyacetanilide (paracetamol), its oxyanion and dianion, *J. Mol. Struct.*, **447**(3), 235-246 (1998).

Authors

- Han-Seong Kim; M.Sc., Researcher, Department of Biomolecular and Chemical Engineering, Chonnam National University, Jeonnam 59626, South Korea; power4518@naver.com
- Kyeong-Jung Kim; B.Sc., Researcher, Department of Biomolecular and Chemical Engineering, Chonnam National University, Jeonnam 59626, South Korea; tjrtpl@naver.com
- Si-Yeon Lee; B.Sc., Researcher, Department of Biomolecular and Chemical Engineering, Chonnam National University, Jeonnam 59626, South Korea; totolo2009@nate.com
- Eun-Bi Cho; Department of Biomolecular and Chemical Engineering, Chonnam National University, Jeonnam 59626, South Korea; eunbijo9889@naver.com
- Hyun-Wook Kang; Ph.D., Professor, Department of Mechanical Engineering, Chonnam National University, Gwangju 61186, South Korea; kanghw@chonnam.ac.kr
- Soon-Do Yoon; Ph.D. Professor, Department of Biomolecular and Chemical Engineering, Chonnam National University, Jeonnam 59626, South Korea; yunsd03@chonnam.ac.kr