



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0095445
(43) 공개일자 2011년08월25일

(51) Int. Cl.

A61K 9/06 (2006.01) A61K 9/22 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01) A61M 31/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-0014915

(22) 출원일자 2010년02월19일

심사청구일자 2010년02월19일

(71) 출원인

충남대학교산학협력단

대전 유성구 궁동 220 충남대학교

(72) 발명자

허강무

대전광역시 유성구 궁동 220 충남대학교 고분자공학과

백은정

대전광역시 유성구 궁동 220 충남대학교 고분자공학과

육균영

대전광역시 유성구 궁동 220 충남대학교 고분자공학과

(74) 대리인

박창희, 김종관, 권오식

전체 청구항 수 : 총 10 항

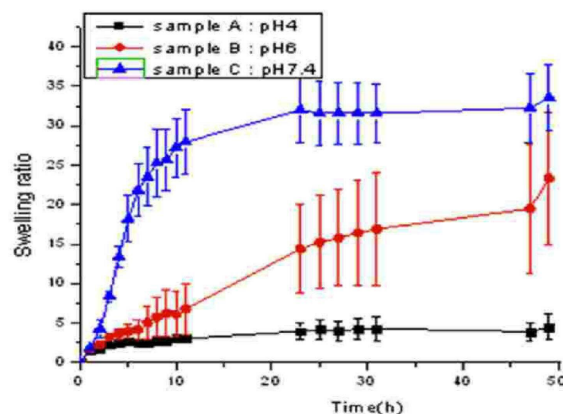
(54) pH 감응형 하이드로젤의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 pH 감응형 하이드로젤의 제조방법에 관한 것으로, a) 반응용매에 고분자 하이드로젤과 나트륨 화합물을 넣고 교반하여 공극이 형성된 다공성 하이드로젤을 제조하는 단계; b) 상기 다공성 하이드로젤을 팽윤시키는 단계; 및 c) 상기 팽윤된 다공성 하이드로젤을 장타겟용 코팅액으로 코팅하여 pH 감응형 하이드로젤을 제조하는 단계;를 포함하는 제조방법에 의해 기계적 물성뿐만 아니라 탄성까지 부여하여 팽윤된 상태에서 압축, 구부림, 비틀림과 같은 물리적 환경에서도 잘 견디어 복원력이나 강한 물성이 필요로 하는 곳에 다양하게 사용 가능한 pH 감응형 하이드로젤의 제조방법에 관한 것이다.

또한 본 발명에 따른 pH 감응형 하이드로젤은 다공성 하이드로젤로서 장타겟용 코팅액으로 하이드로젤을 코팅함으로써 위에서는 영향을 받지 않고, 소장이나 대장에 도달하면 붕해 및 용출되어 함유한 치료적 활성 성분을 전달하는 약물전달제의 약물담체로서 유용하다.

대표도 - 도4



특허청구의 범위

청구항 1

- a) 반응용매에 고분자 하이드로젤과 나트륨 화합물을 넣고 교반하여 공극이 형성된 다공성 하이드로젤을 제조하는 단계;
 - b) 상기 다공성 하이드로젤을 팽윤시키는 단계; 및
 - c) 상기 팽윤된 다공성 하이드로젤을 장타겟용 코팅액으로 코팅하여 pH 감응형 하이드로젤을 제조하는 단계;
- 를 포함하는 pH 감응형 하이드로젤의 제조방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 고분자 하이드로젤은 글리콜 키토산-글리시딜 (메타)아크릴레이트 하이드로젤인 것을 특징으로 하는 pH 감응형 하이드로젤의 제조방법.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 나트륨 화합물은 염화 나트륨 또는 중탄산 나트륨인 pH 감응형 하이드로젤의 제조방법.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 다공성 하이드로젤의 공극은 10 ~ 300 μ m인 pH 감응형 하이드로젤의 제조방법.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 b)단계는 알긴산나트륨 용액에 다공성 하이드로젤을 넣어 팽윤시키는 것인 pH 감응형 하이드로젤의 제조방법.

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 장타겟용 코팅액은 메타크릴산 공중합체, 셀락, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트에서 선택되는 1종 또는 2종 이상의 혼합물인 것을 특징으로 하는 pH 감응형 하이드로젤의 제조방법.

청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 장타겟용 코팅액은 pH 5 ~ 8에서 붕해되는 것을 특징으로 하는 pH 감응형 하이드로젤의 제조방법.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항에서 선택되는 어느 한 항의 제조방법으로 제조된 pH 감응형 하이드로젤.

청구항 9

제 1항 내지 제 7항에서 선택되는 어느 한 항의 제조방법으로 제조된 pH 감응형 하이드로젤을 약물 담체로 사용한 약물전달제.

청구항 10

제 1항 내지 제 7항에서 선택되는 어느 한 항의 제조방법으로 제조된 pH 감응형 하이드로젤을 이용한 의료기기.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 pH 감응형 하이드로젤의 제조방법에 관한 것으로, 기계적 물성뿐만 아니라 팽윤된 상태에서 압축, 구부림, 비틀림과 같은 물리적 환경에서도 잘 견딜 수 있도록 탄성을 부여하여 복원력이나 강한 물성이 필요로 하는 곳에 다양하게 사용 가능한 pH 감응형 하이드로젤의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 하이드로젤(hydrogel)은 물에 팽윤할 수 있는 친수성 고분자가 3차원 망상구조를 가지며, 물리적 또는 화학적으로 가교된 것으로서 가교구조에 의해 수용액 및 수성환경 하에서 용해되지는 않으나 구성하는 물질이 가진 고유한 친수성으로 인해 많은 양의 물을 흡수하며 팽윤한다. 하이드로젤의 3차원적인 망상구조는 공유결합, 수소결합, 반데르발스(Van der Waals)결합 또는 물리적 응집 등 여러 요인에 의해 형성될 수 있다. 또한, 여러 가지 고분자 하이드로젤은 온도, pH, 용매의 조성, 이온의 농도, 전기장, 광도, 화학물질 등과 같은 외부 자극에 대하여 민감하게 반응하여 연속적 또는 불연속적으로 흡수율 등의 물성변화를 나타내게 된다.

[0003] 한편 의학 분야에서는 약물 혹은 세포 전달담체(drug or cell delivery carriers)와 인공피부, 인공 연골, 인공 골 등과 같은 인체조직 재생에 필요한 지지체(scaffolds for tissue engineering) 및 의약, 환경, 화장품 산업 등 전산업분야에서 용도가 매우 다양한 하이드로젤에 대한 연구가 상당히 진행되었음에도 불구하고, 하이드로젤의 기계적 성질과 합성시간조절 및 하이드로젤에 고정된 생리활성 물질의 수율, 활성 및 효율이 높은 하이드로젤의 개발에 대한 요구가 계속 있는 실정이다.

[0004] 종래의 생체 내로의 서방성 약물 전달을 위한 방법으로 예를 들면, 한국공개특허 제1995-0000033호에는 γ -조사에 의해서 제조된 팽윤성 하이드로젤을 이용한 위내 체류형 장기 지속성 경구투여 정제의 제조방법이 개시되어 있다.

[0005] 그러나, 종래에 개발된 하이드로젤 제형은 생분해성 또는 생체적합성이 낮거나 없으며, γ -조사 등을 사용하기 때문에 제조가 용이하지 않고, 약물의 서방성 방출 및 하이드로젤의 체류를 위해 요구되는 산성-의존성 팽윤이 가능하지 않거나, 그 팽윤비 및 팽윤 거동이 실제 적용에 사용할 정도로 만족스럽지 못하고, 물성이 약하며, 경우에 따라서는 목적하는 약물 방출 속도를 나타내지 못하는 단점을 갖는다.

[0006] 한편 최근 약물의 경구투여가 유효한 치료 수단일 수 있는 궤양성 대장염 등과 같은 대장의 각종 질병이 증가하는 추세에 있어서, 약물을 경구투여하였을 때 단지 대장에서만 활성 성분을 방출할 수 있는 하이드로젤에 대한 요구가 증대되고 있다. 그러나 이때까지의 경구 제제는 십이지장 흡수를 상정(想定)한 것은 많으나, 아직까지 십이지장에서 뒤의 대장에 까지 유효하게 흡수되는 방법은 발견되지 않고 있다. 소화관을 통한 약물의 흡수도는 위장에 가까운 상부소화관에서 보다 왕성하며, 아래로 내려 갈수록 흡수도는 떨어진다. 또한 위장관에서 약물이 흡수되기 전에 분해되는 문제도 크다. 종래의 경구형 제제는 위장 내에서 가수분해되거나 위장관 내에서 소화효소에 의해 분해되어 약물의 효과를 보기 어려운 문제가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 상기와 같은 종래 기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로, a) 반응용매에 고분자 하이드로젤과 나트륨 화합물을 넣고 교반하여 공극이 형성된 다공성 하이드로젤을 제조하는 단계; b) 상기 다공성 하이드로젤을 팽윤시키는 단계를 포함하는 제조방법으로 IPN 하이드로젤을 제조할 수 있으며, 이를 통하여 기계적 물성뿐만 아니라 탄성까지 부여하여 팽윤된 상태에서 압축, 구부림, 비틀림과 같은 물리적 환경에서도 잘 견딜 수 있어 복원력이나 강한 물성이 필요로 하는 곳에 다양하게 사용 가능한 pH 감응형 하이드로젤의 제조방법을 제공하는 데 목적이 있다.

[0008] 또한 본 발명은 c) 상기 팽윤된 다공성 하이드로젤을 장타겟용 코팅액으로 코팅하는 단계를 포함함으로써 경구 투여하였을 때 체내의 pH에 민감하여 위에서는 영향을 받지 않고 그대로 통과하지만, 소장이나 대장에 도달하면 선택적으로 코팅층이 붕해되어 장내 체류 성질을 변화시키거나 함유한 치료적 활성 성분을 방출하는 pH 감응형 하이드로젤의 제조방법을 제공하는데 목적이 있다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명은 상기 목적을 달성하기 위하여 안출된 것으로, 공극이 형성된 다공성 하이드로젤을 장타겟용 코팅액으로 코팅함으로써 기계적 물성뿐만 아니라 탄성까지 부여하여 팽윤된 상태에서 압축, 구부림, 비틀림과 같은 물리적 환경에서도 잘 견딜 수 있어 복원력이나 강한 물성이 필요로 하는 곳에 다양하게 사용 가능하며, 소장이나 대장에 도달하면 선택적으로 코팅층이 붕해되어 장내 체류 성질을 변화시키거나 함유한 치료적 활성 성분을 방출하는 pH 감응형 하이드로젤의 제조방법을 제공한다.

[0010] 이하 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

[0011] 이때, 본 발명에서 사용되는 기술 용어에 있어서 다른 정의가 없다면, 이 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 통상적으로 이해하고 있는 의미를 가지며, 하기의 설명에서 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 공지 기능 및 구성에 대한 설명은 생략한다.

[0012] 본 발명은 pH 감응형 하이드로젤의 제조방법에 관한 것으로,

[0013] a) 반응용매에 고분자 하이드로젤과 나트륨 화합물을 넣고 교반하여 공극이 형성된 다공성 하이드로젤을 제조하는 단계;

[0014] b) 상기 다공성 하이드로젤을 팽윤시키는 단계; 및

[0015] c) 상기 팽윤된 다공성 하이드로젤을 장타겟용 코팅액으로 코팅하여 pH 감응형 하이드로젤을 제조하는 단계;를 포함한다.

[0016] 본 발명에 있어서, pH 감응형 하이드로젤의 제조방법은 먼저 a) 반응용매에 고분자 하이드로젤과 나트륨 화합물을 넣고 교반하여 공극이 형성된 다공성 하이드로젤을 제조하는 단계;를 진행한다.

[0017] 상기 a)단계에서 사용가능한 반응용매로는 포화탄화수소계(헥산, 펜탄, 석유에테르 등), 방향족 탄화수소계(벤젠, 톨루엔, 자일렌 등), 알코올계(메탄올, 에탄올, 벤질알콜 등), 케톤계(아세톤, 메틸에틸케톤, 메틸부틸케톤, 시클로헥산 등), 에스테르계(초산메틸, 초산에틸 등), 에테르계(디에틸에테르, 이소프로필에테르, THF, 디옥산 등), 아마이드계(디메틸포름아미드, 디에틸포름아미드 등), 설폭사이드계(디메틸설폭사이드, 설포레인 등), 유기산(개미산, 초산, 프로피온산 등), 아세트나이트라일 또는 테트라린 등이 사용가능하나 이에 한정되는 것은 아니다.

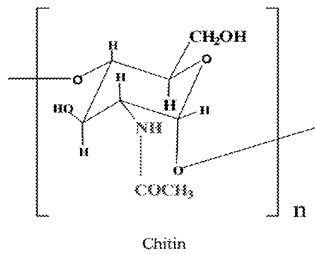
[0018] 상기 a)단계에서 사용가능한 고분자 하이드로젤은 친수성 고분자가 사용가능하며, 고분자 하이드로젤로 사용가능한 친수성 고분자는 천연고분자와 합성고분자로 나눌 수 있다.

[0019] 대표적인 천연고분자의 예로는 콜라겐, 젤라틴, 피브린, 알긴산, 히알루론산 또는 키토산 등이 있으며, 합성고분자의 예로는 폴리아크릴산계, 폴리에틸렌옥사이드계, 폴리비닐알코올계 또는 폴리포스파젠계 등이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0020] 본 발명에 있어서 고분자 하이드로젤로 가장 바람직하게는 글리콜 키토산-글리시딜 (메타)아크릴레이트 하이드로젤이 사용가능하다.

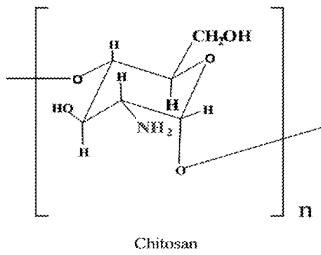
[0021] 키토산은 2가 알코올인 글리콜과의 화학적 개질을 통해 물이나 유기용매에 잘 녹는 성질을 갖는다. 글리콜 키토산(glycol chitosan)은 키토의 탈아세틸화 반응과 글리콜과의 합성을 통해 얻어지는 대표적인 천연고분자로 아민기가 있어 화학적 개질이 용이하고, 생체 적합성이 우수하며 낮은 면역원성을 가진다. 또한 저농도에서도 단단한 하이드로젤을 형성할 만큼 기계적 물성이 좋다. 상기 키토산과 그 유도체들의 구조식은 하기 화학식 1 내지 화학식 3과 같다.

[0022] [화학식 1]



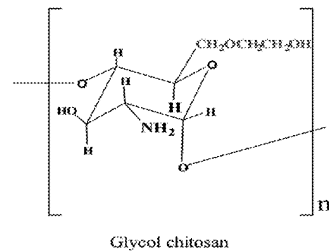
[0023]

[0024] [화학식 2]



[0025]

[0026] [화학식 3]



[0027]

[0028] 또한 상기 키틴과 그 유도체들은 다른 합성고분자와의 블랜드를 통해 기계적 물성을 높일 수 있으며, 함께 사용 가능한 합성고분자로는 분자 내 비닐기와 에폭시기를 공유하고 있는 글리시딜 (메타)아크릴레이트 (glycidylmethacrylate, GMA)를 바람직하게 사용할 수 있다. 상기 GMA는 반응성 고분자 합성에 매우 유용한 단량체 중 하나로, 비닐계 고분자는 기존 중합체의 개질로서 다양한 가능성을 부여할 수 있다. 또한 GMA는 키토산에 비닐기를 도입시키게 하여 가교제로서 역할을 하게 만든다.

[0029] 또한 상기 a)단계에서는 하이드로젤 내부의 공극 형성을 위해 나트륨 화합물이 사용되며, 상기 나트륨 화합물로는 염화 나트륨 또는 중탄산 나트륨이 사용가능하다.

[0030] 이 후 b) 상기 다공성 하이드로젤을 팽윤시키는 단계;를 진행한다.

[0031] 상기 b)단계는 알긴산나트륨 용액에 다공성 하이드로젤을 넣어 팽윤시키는 것을 특징으로 하며, 상기 b)단계를 통하여 10 ~ 300 μ m의 공극이 형성된 다공성 하이드로젤을 제조할 수 있다.

[0032] 상기 b)단계를 통한 다공성 하이드로젤은 상호침투하는 고분자 망목(Interpenetrating Polymer Network, IPN) 구조를 가지며, 상기 IPN 구조는 분자규모에서 적어도 부분적으로 교차되나 공유결합이 아니며, 화학결합이 깨지기 전까지는 분리되지 않는 2개 이상의 그물구조를 말한다.

[0033] 마지막으로 c) 상기 팽윤된 다공성 하이드로젤을 장타겟용 코팅액으로 코팅하여 pH 감응형 하이드로젤을 제조하는 단계;를 진행한다.

[0034] 상기 장타겟용 코팅액의 구체적인 예로는 메타크릴산 공중합체(EUDRAGIT), 셀락(shellac), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(cellulose acetate phthalate, CAP), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(polyvinyl acetate phthalate, PVAP), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트(hydroxypropyl methylcellulose phthalate, HPMCP)에서 선택되는 1종 또는 2종 이상의 혼합물이 사용가능하나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0035] 그 중 EUDRAGIT은 가수분해에 대해 매우 안정하기 때문에 우수한 저장성을 가지며, 이에 이용되는 다양한 acrylic acid copolymer들은 흡수 또는 분해되지 않아 독성을 띄지 않는다는 특성이 있다. EUDRAGIT RL과 RS는 전 위장관을 통해 녹지는 않고 투과성만 있기 때문에 지속적으로 방출이 요구되는 조건의 코팅제로 사용되며, EUDRAGIT E는 위에서 용해되는 코팅제로 사용된다. 그 중에서도 장타겟용 코팅액으로 가장 바람직하게는 EUDRAGIT L과 S 그리고 L 30D가 사용가능하다. EUDRAGIT L 30D는 pH 5.5에서부터 용해되기 시작하는 물질이며, EUDRAGIT L은 pH 6보다 약간 높을 때 녹고, EUDRAGIT S는 위액에 대한 저항성이 크고 용해되지 않지만 pH 7 이상의 장에서는 polymeric salt를 형성하면서 녹는 등 pH에 따라 민감한 반응성을 보이기 때문에 약물을 인체에 주입한 후 장에서 약물을 방출시키고자 하는 민감한 pH 의존성을 요구하는 지능형 하이드로젤 분야에 많이 이용될 수 있다.

[0036] 상기 장타겟용 코팅액은 선택적으로 pH 5 ~ 8에서 분해되는 것을 특징으로 한다.

[0037] 이하 본 발명의 pH 감응형 하이드로젤의 제조방법에 대해 보다 구체적으로 설명한다.

[0038] 본 발명에 따른 pH 감응형 하이드로젤의 제조방법은

[0039] a) 글리콜 키토산-글리시딜기 (메타)아크릴레이트를 IPN 반응에 의해 침전물을 수득하는 단계;

[0040] b) 반응용매에 상기 침전물 및 첨가제를 넣고 용해시키는 단계;

[0041] c) 몰드에 상기 b)단계의 혼합용액과 나트륨 화합물을 넣고 교반하여 겔화시키는 단계;

[0042] d) 상기 겔을 몰드에서 탈착한 후 나트륨 화합물을 제거하여 10 ~ 300 μ m의 공극을 형성하는 단계;

[0043] e) 알긴산나트륨 용액에 상기 d)단계의 겔을 넣어 팽윤시킨 후 동결건조하여 다공성 하이드로젤을 제조하는 단계; 및

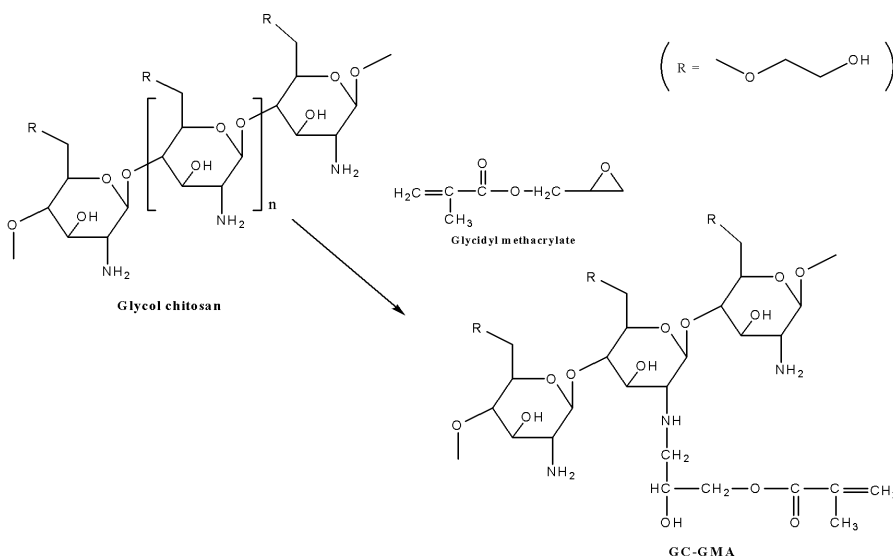
[0044] f) 상기 e)단계의 다공성 하이드로젤을 장타겟용 코팅액으로 코팅하여 pH 감응형 하이드로젤을 제조하는 단계를 포함한다.

[0045] 먼저, a) 글리콜 키토산-글리시딜기 (메타)아크릴레이트를 IPN 반응에 의해 침전물을 수득하는 단계;를 진행한다.

[0046] 상기 a)단계는 글리콜 키토산과 글리시딜 (메타)아크릴레이트를 1:0.073 ~ 0.44의 중량비로 혼합하여 IPN 반응에 의해 침전물을 수득할 수 있다.

[0047] 상기 a)단계의 반응식은 하기 반응식 1과 같다.

[0048] [반응식 1]



[0049]

- [0050] 이 후 b) 반응용매에 상기 침전물 및 첨가제를 넣고 용해시키는 단계;를 진행한다.
- [0051] 상기 b)단계에서 사용가능한 반응용매로는 포화탄화수소계(헥산, 펜탄, 석유에테르 등), 방향족 탄화수소계(벤젠, 톨루엔, 자일렌 등), 알코올계(메탄올, 에탄올, 벤질알콜 등), 케톤계(아세톤, 메틸에틸케톤, 메틸부틸케톤, 시클로헥산 등), 에스테르계(초산메틸, 초산에틸 등), 에테르계(디에틸에테르, 이소프로필에테르, THF, 디옥산 등), 아마이드계(디메틸포름아미드, 디에틸포름아미드 등), 설폭사이드계(디메틸설폭사이드, 설포레인 등), 유기산(개미산, 초산, 프로피온산 등), 아세트나이트라일 또는 테트라린 등이 사용가능하나 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에서 가장 바람직하게는 디메틸설폭사이드(dimethylsulfoxide, DMSO)를 사용할 수 있다.
- [0052] 또한 상기 b)단계의 첨가제로는 가교제, 단량체, 개시제 등이 사용될 수 있다.
- [0053] 본 발명에 사용되는 가교제로는 글루타르알데하이드(glutaraldehyde), N,N'-메틸렌-비스-아크릴아미드(N,N'-methylene-bis-acrylamide, BIS), N,N,N',N'-테트라메틸 에틸렌디아민(N,N,N',N'-tetramethyl ethylene diamine), 에틸렌글리콜디메타크릴레이트(ethylene glycol dimethacrylate)에서 선택되는 1종 또는 2종 이상의 혼합물이 사용가능하나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0054] 또한 단량체로는 아크릴산(acrylic acid, AA), HA, 알긴산(alginic acid), 펙틴(pectin), 캐라지난(carrageenan), 황산콘드로이친(chondroitin sulfate), 텍스트란설페이트(dextran sulfate), 키토산(chitosan), 폴리라이신(polylysine), 콜라겐(collagen), 카르복시에틸 키틴(carboxyethyl chitin), 피브린(fibrin), 텍스트란(dextran), 아가로스(agarose), 풀루란(pullulan), PEG-PLA-PEG, PEG-PLGA-PEG, PEG-PCL-PEG, PLA-PEG-PLA, PHB, P(PEG/PBO) terephthalate, PEG-bis-(PLA-acrylate), PEG-g-P(AAm-co-Vamine), PAAm, P(NIPAAm-co-AAc), P(NIPAAm-co-EMA), PVAc/PVA, PNVP, P(MMA-co-HEMA), P(AN-co-ally sulfate), P(bis(carboxy-phenoxy-phosphazene)), P(GEMA-sulfate), P(PEG-co-peptides), alginate-g-(PEO-PPO-PEO), P(PLGA-co-serine), collagen-acrylate, P(HPMA-g-peptide), P(HEMA/Materigel), HA-g-NIPAAm 등이 사용가능하나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0055] 또한 상기 개시제로는 과산화아세틸, 과산화벤조일, 과산화디아실, 쿠멘하이드로페록시드, 알킬페록시드, 페록소류산칼리움, 페록류산암모니움, 과산화수소, 아조비스이소부티로니트릴(azobisisobutyronitrile, AIBN), 아조비스시클로헥산카르보닐, 테트라메틸티우라미디술피드, 디벤조일디술피드, P-톨루올술피산, 알칸술피산에서 선택되는 1종 또는 2종 이상의 혼합물이 사용가능하나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0056] 상기 c) 몰드에 상기 b)단계의 혼합용액과 나트륨 화합물을 넣고 교반하여 겔화시키는 단계;를 진행한다.
- [0057] 상기 나트륨 화합물은 고분자 하이드로젤 내부에 공극을 형성하기 위하여 사용되며, 염화 나트륨 또는 중탄산 나트륨이 사용가능하나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0058] d) 상기 겔을 몰드에서 탈착한 후 나트륨 화합물을 제거하여 10 ~ 300 μ m의 공극을 형성하는 단계;를 진행한다.
- [0059] 본 발명에서는 상기 c)단계 및 d)단계를 통하여 공극이 형성된 다공성 하이드로젤을 제조할 수 있다.
- [0060] 다공성 하이드로젤은 일반적으로 하이드로젤의 내부에 공극을 부여함으로써 비표면적을 최대화할 수 있다. 하이드로젤은 제조방법에 따라 다양한 공극구조를 형성할 수가 있는데 공극의 유무, 크기, 형태에 따라 팽윤속도와 흡수성이 달라진다.
- [0061] 종래의 다공성 하이드로젤(porous hydrogels)은 빠른 속도로 수분을 흡수하여 자기 무게보다 몇 십 배까지 팽윤되는 특성이 있어 매우 유용하게 사용되나 팽윤된 상태에서의 기계적 물성은 매우 취약하여 높은 강도가 요구되는 분야에서는 사용할 수 없었다.
- [0062] 반면, 본 발명에 따른 하이드로젤은 10 ~ 300 μ m의 공극을 갖는 다공성 하이드로젤로 모든 공극들이 서로 연결된 열린 채널을 형성함으로써 모세관 현상에 의한 흡수효과를 보인다.
- [0063] 상기 다공성 하이드로젤을 합성하기 위한 방법으로는 porosigen technique, phase separation technique, salt leaching method, freeze-dry method, gas blowing method 등이 있으며, 본 발명에서는 상기 c) 및 d)단계에서 salt leaching method를 이용하여 10 ~ 300 μ m의 공극을 갖는 다공성 하이드로젤을 형성할 수 있다.
- [0064] 본 발명에서 이용한 salt leaching method는 상기 b)단계의 혼합용액에 나트륨 화합물을 넣고 중합을 거친 후 세척하여 염과 반응용매를 제거함으로써 고분자 하이드로젤 내부에 기공을 형성하는 것이다. salt leaching method는 염의 크기에 따라 공극의 크기를 쉽게 조절가능하며 상기와 같은 원리로 하이드로젤 내부에 공극을 형

성할 수 있다.

[0065] 이 후 e) 알긴산나트륨 용액에 상기 d)단계의 겔을 넣어 팽윤시킨 후 동결건조하여 다공성 하이드로젤을 제조하는 단계; 및 f) 상기 e)단계의 하이드로젤을 장타겟용 코팅액으로 코팅하여 pH 감응형 하이드로젤을 제조하는 단계;를 진행한다.

[0066] 인체는 각 장기마다 특이적인 pH를 가지므로 특정 pH 범위에서 이온화할 수 있는 작용기를 가진 고분자를 사용하면 특정 장기에서 감응할 수 있는 pH 감응형 하이드로젤을 제조할 수 있다. 대표적인 예가 장용성 약물을 봉입한 하이드로젤로서 위액에서 봉해와 용출되지 않고, 장액에서 봉해와 용출이 이루어지도록 하는 것이다. 이는 약물로부터 위를 보호하고 동시에 약물을 항생제, 효소, 호르몬으로부터 보호하며 흡수부위 또는 활동 부위인 장으로의 이행을 증가시켜 장에서 고농도의 약물이 방출되도록 한다. 또한 약물이 pepsin이나 peptone과 반응하여 위 소화를 방해하는 작용을 방지하게 한다. 신체 내 위장의 pH는 1 ~ 3.5로 다양하며, 이는 음식물의 존재와 위장 내용물에 따라 다양하다. 그리고 소장 pH는 3.8 ~ 6.6이며, 대장의 pH는 7 ~ 8이다. pH가 낮은 위에서는 하이드로젤이 봉해되거나 용출되지 않다가 소장을 거쳐 약염기성인 대장에서 반응하는 장타겟용 코팅액으로 코팅된 하이드로젤은 약물 효과로부터 위를 보호하며, 위 내용물의 영향으로부터 약물을 보호한다. 장타겟용 코팅은 위에서의 봉해를 피해야 하기 때문에 pH 4 이하에서는 녹지 않고, pH 5 이상에서 녹기 시작하여 pH 7에서는 거의 녹아야 하며, 기타 조건으로 위액에 대한 저항성, 장액에 대한 감수성 및 침투성이 있어야 하고 대부분의 코팅액 성분과 약물 기질과의 배합이 가능해야 하며 코팅액으로서의 안정성이 있어야 한다.

[0067] 상기 장타겟용 코팅액의 구체적인 예로는 메타크릴산 공중합체(EUDRAGIT), 셀락(shellac), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(cellulose acetate phthalate, CAP), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(polyvinyl acetate phthalate, PVAP), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트(hydroxypropyl methylcellulose phthalate, HPMCP)에서 선택되는 1종 또는 2종 이상의 혼합물인 것을 특징으로 한다.

[0068] 본 발명에 사용된 장타겟용 코팅액은 선택적으로 pH 5 ~ 8에서 봉해되는 것을 특징으로 한다.

[0069] 본 발명에 따른 제조방법으로 제조된 pH 감응형 하이드로젤은 약물 담체로 사용되어 인슐린, 카르시토닌 등과 같은 펩타이드계의 약제, 5-아미노살리실산, 프리도니솔론 등과 같은 항염증제를 경구 투여할 수 있는 약물전달체로 사용가능하며, 이밖에도 의료기기에 사용가능하다.

발명의 효과

[0070] 본 발명은 pH 감응형 하이드로젤의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 pH 감응형 하이드로젤은 a) 반응용매에 고분자 하이드로젤과 나트륨 화합물을 넣고 교반하여 공극이 형성된 다공성 하이드로젤을 제조하는 단계; b) 상기 다공성 하이드로젤을 팽윤시키는 단계; 및 c) 상기 팽윤된 다공성 하이드로젤을 장타겟용 코팅액으로 코팅하여 pH 감응형 하이드로젤을 제조하는 단계;를 포함하는 제조방법으로 기계적 물성뿐만 아니라 탄성까지 부여하여 팽윤된 상태에서 압축, 구부림, 비틀림과 같은 물리적 환경에서도 잘 견딜 수 있어 복원력이나 강한 물성이 필요로 하는 곳에 다양하게 사용 가능한 효과가 있다.

[0071] 또한 본 발명에 따른 pH 감응형 하이드로젤은 10 ~ 300 μ m의 공극을 갖는 IPN 구조의 속팽윤성(빠르게 수팽윤하는) 다공성 하이드로젤로서, 장타겟용 코팅액으로 하이드로젤을 코팅함으로써 경구 투여하였을 때 체내의 pH에 민감하여 위에서는 영향을 받지 않고 그대로 통과하지만, 소장이나 대장에 도달하면 코팅층이 봉해되어 함유한 치료적 활성 성분을 선택적으로 방출하는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0072] 도 1은 salt leaching method를 이용한 SPHs의 제조과정을 나타낸 것이고, 도 2는 SPHs에 IPN을 형성하는 과정을 나타낸 것이며, 도 3은 실시예 1에 따른 pH 감응형 하이드로젤의 NMR 분석 결과를 나타낸 것이고, 도 4는 실시예 1에서 제조된 pH 감응형 하이드로젤의 pH 및 시간에 따른 팽윤비(swelling ratio)를 나타낸 것이며, 도 5는 실시예 1에서 제조된 pH 감응형 하이드로젤의 pH 및 시간에 따른 하이드로젤의 팽윤정도를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0073] 이하, 본 발명은 하기의 실시예에 의하여 보다 더 잘 이해될 수 있으며, 하기의 실시예는 본 발명의 예시 목적을 위한 것으로서 본 발명의 보호 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

- [0074] [시약]
- [0075] 글리콜 키토산, 글리시딜 메타크릴레이트(97%), 아크릴산(AA, 99%), N,N'-메틸렌-비스-아크릴아미드(BIS, 99%), 무수 디메틸설폭사이드(DMSO, 99.94%), 알긴산나트륨 염[alginic acid sodium salt(viscosity of 2% solution)] 및 염화나트륨은 Sigma-Aldrich에서 구입하였다. 아조비스이소부티로니트릴(AIBN) 및 염화칼슘은 Junsei chemical사에서 구입하였으며, 메타크릴산 공중합체(EUDRAGIT S 100)는 Degussa에서 구입하였다. 염화나트륨은 입자크기가 250 이상인 것만 걸러 사용하였고, AIBN은 한번 걸러 사용하였으며, 이 외의 다른 시약들은 별도의 정제 과정 없이 사용하였다.
- [0076] [시험예]
- [0077] **하이드로젤의 특성 분석**
- [0078] 실시예 1에서 제조된 pH 감응형 하이드로젤의 표면 및 내부 공극구조는 SEM(S-2460N, Hitachi, Tokyo, Japan)으로 관찰하였다.
- [0079] **팽윤도**
- [0080] 실시예 1에서 제조된 하이드로젤 샘플을 pH 3, 6, 7.4의 PBS 용액에 각각 넣어 팽윤도를 측정하였다. 먼저 PBS 용액에 샘플 첨가 전의 건조된 샘플무게를 재고, 첨가 후에는 주기적인 시간 간격을 두고 무게를 측정하였다. 측정은 체온인 37℃로 맞춰진 온도 하에서 진행되었으며, 팽윤비는 하기 식 1 및 식 2로 계산하였다.
- [0081] [식 1]
- [0082]
$$\text{Swelling ratio} = (W_s - W_d) / (W_d)$$
- [0083] W_s : 팽윤된 pH 감응형 하이드로젤의 무게
- [0084] W_d : 건조된 pH 감응형 하이드로젤의 무게
- [0085] [식 2]
- [0086]
$$\% \text{Swelling} = (S_t / S_{eq}) \times 100$$
- [0087] S_t : 특정시간에서의 팽윤비(swelling ratio)
- [0088] S_{eq} : 평형상태에서의 팽윤비(swelling ratio)
- [0089] 무게를 잴 때는 팽윤된 하이드로젤 표면과 내부에 과잉으로 축적되어 건져 올렸을 때 흘러내리는 물은 제거하고 측정하였다. 샘플은 각각 3개를 사용하여 평균을 구하였다.
- [0090] (각 실시예는 한 포인트로 기재되어야 하며, 함량 단위 확인 부탁드립니다.)
- [0091] [실시예 1]
- [0092] **글리콜 키토산-글리시딜 메타크릴레이트(GC-GMA)의 합성**
- [0093] 비커에 물 100mL를 넣고, 글리콜 키토산 1g을 녹을 때까지 1시간 정도 교반시켰다. 완전히 녹았는지 확인한 후 글리시딜 (메타)아크릴레이트 0.44g을 넣고 48시간 동안 교반시켰다. 아세톤에 5분 동안 교반 시키고, 침전물을 다 가라앉힌 후 거름종이로 걸러내었다. 이와 같은 과정을 2번 반복 후 거름종이에 걸러진 침전물을 -50℃의 진공오븐에서 하루 동안 건조하였다.
- [0094] **salt leaching method를 이용한 SPHS 제조**
- [0095] vial병에 DMSO 6mL를 넣고, 제조예 1에서 제조한 GC-GMA 0.12g을 넣은 후 교반하면서 녹였다. 가교제 BIS 0.012g, 단량체 AA 2.823mL, 개시제 AIBN 0.084g를 넣고 완전히 녹인 후, 몰드에 상기 혼합용액 0.23mL를 넣고, NaCl 0.60g을 첨가하였다. NaCl이 잘 녹도록 syringe 침을 사용하여 평평하고 기포가 생기지 않도록 천천히 교반한 다음 65℃로 예열한 진공오븐에서 16시간 동안 반응시켰다.
- [0096] 반응 종료 후 실온에서 충분히 식힌 후 몰드에서 겔을 탈착하고, 겔에 남아 있는 용매, NaCl 제거 및 DMSO 냄새가 나지 않을 때까지 pH 3인 PBS(phosphate buffered saline) 용액으로 세척하는 과정을 3번 ~ 5번

반복하였다. 이 과정은 도 1에 나타내었다.

[0097] **SPHs에 IPN 형성**

[0098] 간단한 기계적 물성을 갖는 동시에 상대적으로 잘 깨지지 않도록 하기 위해 상기 제조예 2에서 제조된 SPHs를 알긴산나트륨 3wt% 용액에 3시간 30분 동안 팽윤시키고, 20wt%의 염화칼슘 용액에 1시간 동안 충분히 가교하여 겔화시켰다. 이 후 증류수로 30분 동안 3번 세척 후 동결건조 시켰다. 이 과정은 도 2에 나타내었다.

[0099] **SPHs에 pH 감응성 부여**

[0100] EUDRAGIT S(EVONIK사) 9g을 에탄올 100mL에 12시간 정도 녹여 9wt%의 장타겟용 코팅액을 제조하였다. 상기 장타겟용 코팅액에 하이드로젤 샘플을 핀셋을 이용하여 5초 내외로 담갔다 꺼낸다. 이 과정을 2번 반복 후 30℃ 진공오븐에 건조시켜 pH 감응형 하이드로젤을 제조하였다.

[0101] [비교예 1]

[0102] 상기 실시예 1에서 글리콜 키토산 대신 N,N'-메틸렌-비스-아크릴아미드 1g를 넣고, 글리시딜 메타크릴레이트 대신 아크릴산 10g을 넣은 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 실시하여 pH 감응형 하이드로젤을 제조하였다.

[0103] 상기 비교예 1에서 제조된 하이드로젤은 물성이 약하고 점성이 높아 몰드의 모양대로 겔이 잘 형성되지 못하였으나, 본 발명에서는 글리콜 키토산에 글리시딜 (메타)아크릴레이트기를 도입하여 하이드로젤의 약한 물성을 보완하고, 몰드의 모양대로 하이드로젤을 합성할 수 있었다.

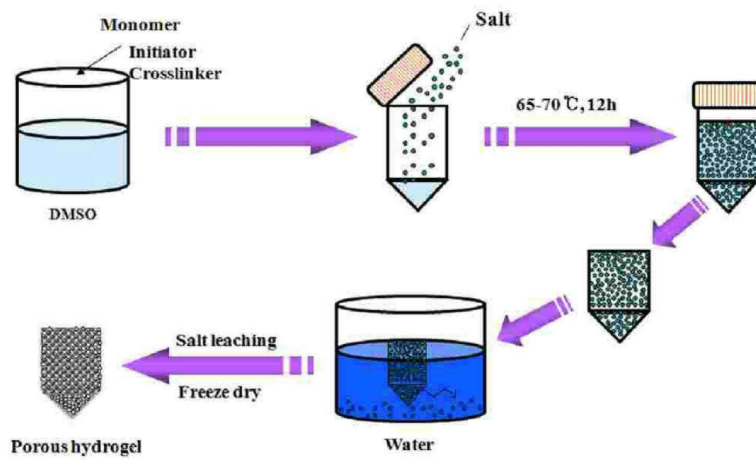
[0104] 하기 도 3은 실시예 1에 따른 pH 감응형 하이드로젤의 NMR 분석 결과를 나타낸 것으로, NMR분석 결과 6.048ppm, 5.629ppm, 3.6ppm 부근의 피크로 보아 glucose unit 100개 당 12개의 vinyl group이 존재함을 확인할 수 있었다.

[0105] 본 발명에서 장타겟용 코팅액으로 사용된 EUDRAGIT S는 위액에서는 산성에 대한 저항성이 커서 용해되지 않으나 pH가 7 이상인 장에서는 polymeric salt를 형성하면서 녹는 pH에 따라 민감한 의존성을 보이게 된다. 팽윤도는 체온인 37℃ 하에서 장의 pH인 7.4에서 관찰하였고, 소장과 위에서의 팽윤도를 함께 알아보기 위해 pH 6과 4에서도 같은 온도 조건으로 각각 진행하였다. 각 pH 조건 하에서 3개의 하이드로젤의 팽윤 거동을 평균 낸 값으로 계산하였으며, EUDRAGIT S로 코팅 한 하이드로젤을 pH가 다른 PBS 용액에 주기적인 시간간격을 두고 측정한 무게로 팽윤도를 계산하였다. 도 4에 나타낸 바와 같이 pH 4에서의 샘플 A는 매우 서서히 팽윤되다가 53시간 뒤 팽윤 평형상태가 되었을 때 팽윤도는 4.3026이었다. 이는 하이드로젤을 코팅하고 있는 EUDRAGIT S가 거의 용해되지 않았음을 의미한다. pH 6의 조건 하에서 팽윤시킨 샘플 B는 팽윤 평형 상태가 되었을 때 팽윤도는 23.195였다. pH 7.4인 PBS에서는 팽윤시키기 시작한 시점부터 11시간이 지난 사이에서 급격하게 팽윤하는 거동을 보였으며, 그 후 서서히 팽윤하다가 평형이 되었을 때의 최종 팽윤도 값이 33.3209으로 pH 7 이상의 조건에서 EUDRAGIT S는 초기에 급격히 용해된 후 어느 시간까지 완전히 용해되어 그에 따라 하이드로젤은 큰 팽윤도 값을 가짐을 확인할 수 있었다.

[0106] 또한 도 5는 실시예 1에서 제조된 pH 감응형 하이드로젤의 pH 및 시간에 따른 하이드로젤의 팽윤정도를 나타낸 것으로, EUDRAGIT S로 코팅된 약물을 봉입하고 있는 초다공성 하이드로젤은 인체에 주입하였을 때 pH가 1 ~ 3.5인 위에서는 낮은 팽윤도로 하이드로젤 안에 봉입된 약물을 봉해시키지 않게 하여 약물로부터 위를 보호하고 동시에 약물을 항생제, 효소, 호르몬 등으로부터 보호한다. pH가 3.6 ~ 6.6인 소장을 통과하게 되면서 소장 말단 부분에서 EUDRAGIT S는 조금씩 녹아서 봉해와 용출되기 시작하며, pH 7 ~ 8인 대장에서는 코팅제가 완전히 녹아 하이드로젤은 급격히 팽윤하게 되고 약물이 봉해 및 용출되어 하이드로젤 안에 봉입되어 있던 고농도의 약물이 방출될 수 있게 된다. 이와 같이 pH의 변화에 민감하게 반응하는 EUDRAGIT S로 하이드로젤을 코팅하는 방법을 이용하여 pH 감응성 지능형 하이드로젤을 만들 수 있으며 이는 의료 분야에 충분히 응용 가능성이 크다는 것을 확인하였다.

도면

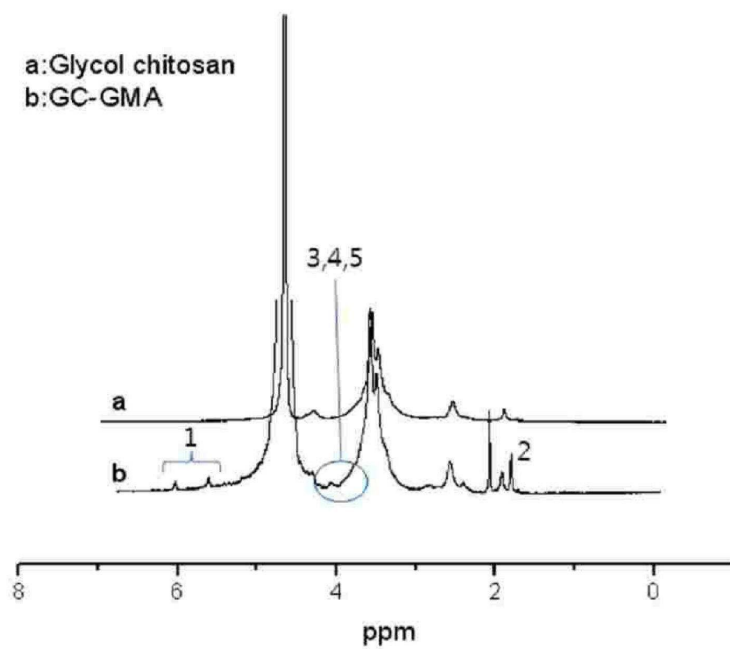
도면1



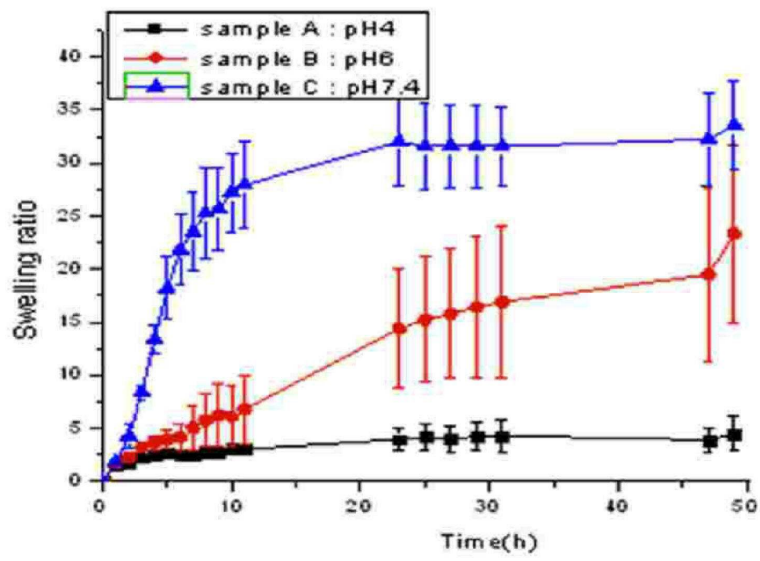
도면2



도면3



도면4



도면5

