



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0058733
(43) 공개일자 2010년06월04일

(51) Int. Cl.

B82B 3/00 (2006.01) B82B 1/00 (2006.01)

D01D 5/00 (2006.01) D01F 1/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0117238

(22) 출원일자 2008년11월25일

심사청구일자 2008년11월25일

(71) 출원인

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 궁동 220번지 충남대학교

(72) 발명자

이영석

대전광역시 유성구 전민동 464-1 엑스포 아파트
503동 1101호

임지선

대전광역시 대덕구 중리동 243-49번지

임재원

대전광역시 동구 효동 132-3번지

(74) 대리인

이동희

전체 청구항 수 : 총 12 항

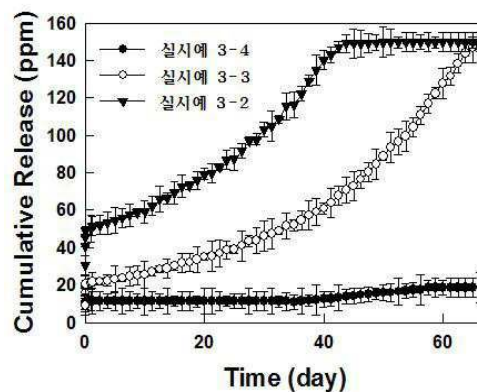
(54) 불소처리에 의하여 약물 전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유 및 그 제조방법

(57) 요약

본 발명은 약물전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유 및 그 제조방법에 관한 것으로서, 본 발명에 따른 약물 전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유의 제조방법은, (1) 폴리머 전구체, 수용성 약물 및 용매를 혼합하는 단계; (2) 상기 '단계 (1)'에서 얻어진 혼합물을 전기방사하여 나노섬유를 얻는 단계; (3) 상기 '단계 (2)'의 과정을 통하여 얻어진 나노섬유에 방사선 처리를 하여 나노섬유를 가교시키는 단계; 및 (4) 상기 '단계 (3)'의 과정을 통하여 얻어진 가교된 나노섬유에 불소처리를 하여 가교된 나노섬유의 표면을 개질시키는 단계;를 포함하여 이루어진다.

본 발명에 의할 경우, 불소처리에 의하여 소수성 관능기가 전기방사 및 방사선 처리에 의하여 형성된 나노섬유의 표면에 도입되어, 생분해성 고분자의 분해속도를 억제시키게 된다. 따라서 나노섬유 내에 포함되어 있는 약물의 방출속도가 억제됨으로서 약물의 방출 속도를 조절할 수 있게 된다.

대표도 - 도6



특허청구의 범위

청구항 1

- (1) 폴리머 전구체, 수용성 약물 및 용매를 혼합하는 단계;
- (2) 상기 '단계 (1)'에서 얻어진 혼합물을 전기방사하여 나노섬유를 얻는 단계;
- (3) 상기 '단계 (2)'의 과정을 통하여 얻어진 나노섬유에 방사선 처리를 하여 나노섬유를 가교시키는 단계; 및
- (4) 상기 '단계 (3)'의 과정을 통하여 얻어진 가교된 나노섬유에 불소처리를 하여 가교된 나노섬유의 표면을 개질시키는 단계;를 포함하여 이루어지는 불소처리에 의하여 약물 전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 폴리머 전구체는 생분해성 고분자인 것을 특징으로 하는 불소처리에 의하여 약물전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유의 제조방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 생분해성 고분자는

Poly caprolactone (PCL), Poly Lactic acid (PLA), Polyester, Poly Glycolic acid (PGA), Poly vinylalcohol (PVA) 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 불소처리에 의하여 약물전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 폴리머 전구체와 약물의 혼합비율은 99 내지 20 : 1 내지 80 wt%인 것을 특징으로 하는 불소처리에 의하여 약물전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유의 제조방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 폴리머 전구체와 약물의 혼합비율은 90 내지 70 : 10 내지 30 wt%인 것을 특징으로 하는 불소처리에 의하여 약물전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 '단계 (3)'의 나노섬유를 가교시키는 단계에서는, 방사선 조사량을 100 내지 200 kGy, 방사선 조사시간을 0.5 내지 2시간으로 하는 것을 특징으로 하는 불소처리에 의하여 약물전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유의 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 '단계 (4)'의 불소처리를 하여 표면을 개질시키는 단계에서는, 반응기 내에서 가교된 나노섬유에 불소가스 또는 불소가스와 비활성가스의 혼합가스가 직접 접촉하도록 하여 가교된 나노섬유의 표면을 개질시키는 것을 특징으로 하는 불소처리에 의하여 약물전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유의 제조방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 불소가스는 나노섬유의 표면에 불소화 반응을 일으키는 불소(F_2), 삼불화질소(NF_3), CF_4 (사불화탄소), CHF_3 (삼불화탄소), C_3F_8 (팔분화삼탄소), C_4F_8 (팔불화사탄소) 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 불소처리에 의하여 약물전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유의 제조방법.

청구항 9

제7항에 있어서,

가교된 나노섬유에 불소가스를 직접 접촉하도록 하여 가교된 나노섬유의 표면을 개질시키는 경우에 있어서, 상기 불소가스의 압력은 0.01 내지 0.2 bar 인 것을 특징으로 하는 불소처리에 의하여 약물전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유의 제조방법.

청구항 10

제7항에 있어서,

가교된 나노섬유에 불소가스와 비활성가스의 혼합가스가 직접 접촉하도록 하여 가교된 나노섬유의 표면을 개질시키는 경우에 있어서, 상기 불소가스의 부분압은 0.01 내지 0.2 bar 인 것을 특징으로 하는 불소처리에 의하여 약물전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유의 제조방법.

청구항 11

제7항에 있어서,

상기 가교된 나노섬유와 불소가스 또는 불소가스와 비활성가스의 혼합가스가 직접 접촉하는 시간은 1 내지 60분 인 것을 특징으로 하는 약물전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유의 제조방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항의 어느 한 항의 방법에 의하여 제조된 약물전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 불소처리에 의하여 국소 이식형 약물 전달 서방성이 증진된 전기방사 나노섬유 및 그 제조방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 전기방사법과 방사선처리를 통하여 가교된 나노섬유를 형성하고, 여기에 직접 불소처리를 하여 표면에 소수성 관능기를 도입하여, 약물 전달 서방성이 향상된 약물 전달 기구용 전기방사 나노

섭유 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배정 기술

[0002] 일반적으로 인체의 질병이나 손상된 부위를 치료하기 위하여 특정한 의약품을 사용하게 되는데, 이때 의약품에 의한 치료 효과를 극대화시키고 인체의 부작용을 최소화하기 위한 목적으로 약물전달 시스템 (Drug delivery system; DDS)이 이용되어지고 있다. 약물전달 시스템은 의약품의 단순한 배합에서부터 고도의 기능성을 갖는 제형까지 통칭하는 것으로 경피 전달 (Transdermal delivery), 경구 전달 (Oral delivery), 점막전달 (Mucosal delivery), 이식 전달 (Implant delivery) 그리고 주사제 (Parenteral delivery) 등 매우 다양한 방법으로 개발되어져 인체의 다양한 경로를 통하여 환자에게 적용되고 있다. 이러한 방법들 중 이식 전달 방법은 환자의 몸에 약물을 함유한 약물 전달 시스템을 직접 이식하여 약물 전달이 필요 부위에 직접 전달되는 효과적인 방법으로 많이 이용되고 있다. 최근 들어 이에 대한 발전적인 연구로써, 약물 전달 시스템이 몸속에서 생분해되어 약물 전달 후 시스템을 제거할 필요가 없어, 2차 수술이 불필요한 재료의 연구가 진행 중에 있다. 이러한 연구는 주로 생분해성 재료를 기본으로 하여 진행되고 있으나, 생분해성 재료가 친수성 용액에서 분해속도가 빠르기 때문에 약물 전달 속도를 조절해야하는 문제점이 실용화에 앞서 해결해야 할 과제로 남아있다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0003] 본 발명은 상기한 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로서, 전기방사법과 방사선처리를 통하여 가교된 약물 전달용 나노섬유를 형성하고, 여기에 불소처리를 하여 표면에 소수성 관능기를 도입하여, 최종적으로 서방성이 증진된 약물 전달 기구 및 그 제조방법을 제공하고자 하는 것에 그 목적이 있다.

과제 해결수단

[0004] 본 발명은 약물전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유의 제조방법을 제공하는데, 본 발명에 따른 약물전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유의 제조방법은,

[0005] (1) 폴리머 전구체, 수용성 약물 및 용매를 혼합하는 단계;

[0006] (2) 상기 '단계 (1)'에서 얻어진 혼합물을 전기방사하여 나노섬유를 얻는 단계;

[0007] (3) 상기 '단계 (2)'의 과정을 통하여 얻어진 나노섬유에 방사선 처리를 하여 나노섬유를 가교시키는 단계; 및

[0008] (4) 상기 '단계 (3)'의 과정을 통하여 얻어진 가교된 나노섬유에 불소처리를 하여 가교된 나노섬유의 표면을 개질시키는 단계;를 포함하여 이루어진다.

[0009] 상기 폴리머 전구체는 생분해성 고분자로서, Poly caprolactone (PCL), Poly Lactic acid (PLA), Polyester, Poly Glycolic acid (PGA), Poly vinylalcohol (PVA) 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것이 바람직하다.

[0010] 상기 폴리머 전구체와 약물의 혼합비율은 99 내지 20 : 1 내지 80 wt%인 것이 바람직하며, 90 내지 70 : 10 내지 30 wt%인 것이 보다 바람직하다.

[0011] 상기 '단계 (3)'의 나노섬유를 가교시키는 단계에서는, 방사선 조사량을 100 내지 200 kGy, 방사선 조사시간을 0.5 내지 2시간으로 하는 것이 바람직하다.

[0012] 상기 '단계 (4)'의 불소처리를 하여 표면을 개질시키는 단계에서는, 반응기 내에서 가교된 나노섬유에 불소가스 또는 불소가스와 비활성가스의 혼합가스가 직접 접촉하도록 하여 가교된 나노섬유의 표면을 개질시키게 되는데, 상기 불소가스는 나노섬유의 표면에 불소화 반응을 일으키는 불소(F_2), 삼불화질소(NF_3), CF_4 (사불화탄소), CHF_3 (삼불화탄소), C_3F_8 (팔불화삼탄소), C_4F_8 (팔불화사탄소) 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것이 바람직하다.

- [0013] 상기 가교된 나노섬유에 불소가스를 직접 접촉하도록 하여 가교된 나노섬유의 표면을 개질시키는 경우에 있어서, 상기 불소가스의 압력은 0.01 내지 0.2 bar 인 것이 바람직하며, 상기 가교된 나노섬유에 불소가스와 비활성가스의 혼합가스가 직접 접촉하도록 하여 가교된 나노섬유의 표면을 개질시키는 경우에 있어서, 상기 불소가스의 부분압은 0.01 내지 0.2 bar 인 것이 바람직하다.
- [0014] 상기 가교된 나노섬유와 불소가스 또는 불소가스와 비활성가스의 혼합가스가 직접 접촉하는 시간은 1 내지 60분 인 것이 바람직하다.
- [0015] 또한 본 발명은 불소처리에 의하여 소수성 관능기가 전기방사 및 방사선 처리에 의하여 형성된 나노섬유의 표면에 도입되어 약물전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유를 제공한다.

효 과

- [0016] 본 발명에 의한 경우, 불소처리에 의하여 소수성 관능기가 전기방사 및 방사선 처리에 의하여 형성된 나노섬유의 표면에 도입되어, 생분해성 고분자의 분해속도를 억제시키게 된다. 따라서 나노섬유 내에 포함되어 있는 약물의 방출속도가 억제됨으로서 약물의 방출 속도를 조절할 수 있게 된다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- [0017] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0018] 본 발명은 약물전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유의 제조방법을 제공하는데, 본 발명에 따른 약물전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유의 제조방법은 다음의 과정을 포함하여 이루어진다. 즉,
- [0019] (1) 폴리머 전구체, 수용성 약물 및 용매를 혼합하는 단계;
- [0020] (2) 상기 '단계 (1)'에서 얻어진 혼합물을 전기방사하여 나노섬유를 얻는 단계;
- [0021] (3) 상기 '단계 (2)'의 과정을 통하여 얻어진 나노섬유에 방사선 처리를 하여 나노섬유를 가교시키는 단계; 및
- [0022] (4) 상기 '단계 (3)'의 과정을 통하여 얻어진 가교된 나노섬유에 불소처리를 하여 가교된 나노섬유의 표면을 개질시키는 단계;를 포함하여 이루어진다.
- [0023] 상기 '단계 (1)'에서 사용되는 폴리머 전구체는 인체에 무해한 것으로 검증이 된 생분해성 고분자를 이용한다. 즉, 상기 폴리머 전구체는 인체에 무해한 것으로 검증이 된 생분해성 고분자라면 어느 것을 이용하여도 무방하며, 이를 구체적으로 살펴보면 Poly caprolactone (PCL), Poly Lactic acid (PLA), Polyester, Poly Glycolic acid (PGA), Poly vinylalcohol (PVA) 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0024] 상기 '단계 (1)'에서 혼합되는 약물은 수용성 약물이다. 본 발명이 약물 전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유에 관한 것이므로 사용되는 약물은 반드시 수용성이어야 한다. 상기 약물은 수용성 약물이라면 어느 것을 사용하여도 무방하며, 예를 들어보면, Ambisome, Doxil, Atenolol, Gleevec, Paclitaxel, Macugen, Lupron Depot, Nutropin, Depot, Declage, OctoDex, Metformine, Fluticasone, Cyclosporine, Venalfaxin, Sumatriptan, Nifedipine, Leuprolide, Salmeterol, Divalproex, Diclofenac, Gosereline, Dudesonide, Bupropion, Fentanyl, Ipratropium, Metoprolol, Albuterol, Calcitonin, Ipratropium, Nifedipine, Glipizide, Progesterone, Diltiazem, Verapamil, AmphoterecineE, Nitroglycerine 및 이들의 혼합물이 사용될 수 있다.
- [0025] 상기 '단계 (1)'에서 사용되는 용매는 생분해성 고분자 및 수용성 약물을 용해시키면서, 인체에 무해한 용매라면 어떠한 것을 사용하여도 무방하며, 예를 들면, 디메틸포름알데하이드, N-메틸피롤리돈테트라하이드로퓨란, 클로로포름 등의 유기용매 또는 물이 사용될 수 있다.
- [0026] 상기 폴리머 전구체와 약물의 혼합비율은 99 내지 20 : 1 내지 80 wt%인 것이 바람직하며, 90 내지 70 : 10 내지 30 wt%인 것이 보다 바람직하다. 약물의 혼합비율이 1 wt% 보다 작을 경우에는 약물의 양이 너무 적어, 달성하고자 하는 치료 효과를 얻지 못할 수 있으며, 약물의 혼합비율이 80 wt% 보다 클 경우에는 나노섬유의 형성이 제대로 이루어지지 않는다는 문제점이 있다. 또한 약물에 의한 치료 효과와 원활한 섬유 형성을 감안하면

폴리머 전구체와 약물의 혼합비율은 90 내지 70 : 10 내지 30 wt% 범위내에 있는 것이 보다 바람직하다.

- [0027] 상기 '단계 (2)'의 나노섬유를 얻는 단계에서는 통상적인 전기방사법을 이용하여 나노섬유를 제조하므로 이의 자세한 설명은 생략한다. 본 발명의 완성과정 중에 전기방사법에 의하여 나노섬유를 제조하는 조건을 조금 더 설명하면, 적용 전압을 10,000 내지 20,000 V로 고정시키고, 주사기 팁과 컬렉터 사이의 거리 [TCD (tip to collector distance)]를 10 내지 15 cm, 컬렉터의 회전 속도를 100 내지 200 rpm으로 하여 제조하였다. 상기의 조건은 전기방사장치의 규모나 조건 등에 따라 상이할 것이나, 한가지 분명한 것은 고전압, 컬렉터의 빠른 회전 속도, 짧은 TCD에서 얻어지는 섬유는 더욱 가는 직경을 갖게 된다.
- [0028] 상기 '단계 (3)'의 나노섬유를 가교시키는 단계에서는, 방사선 조사량을 100 내지 200 kGy, 방사선 조사시간을 0.5 내지 2시간으로 하는 것이 바람직하다. 방사선 조사량이 100 kGy 미만, 조사시간이 0.5 시간 미만인 경우에는 고분자의 충분한 가교가 이루어지지 않으며, 방사선 조사량이 200 kGy 보다 크며, 조사시간이 2시간을 초과하는 경우에는 이미 원하는 정도의 가교가 이루어졌으므로 불필요한 에너지를 낭비하게 되기 때문이다.
- [0029] 상기 '단계 (4)'의 불소처리를 하여 표면을 개질시키는 단계에서는, 반응기 내에서 가교된 나노섬유에 불소가스 또는 불소가스와 비활성가스의 혼합가스가 직접 접촉하도록 하여 가교된 나노섬유의 표면을 개질시키게 된다. 즉, 불소가스 단독 또는 불소가스와 비활성가스의 혼합가스가 가교된 나노섬유와 반응기 내에서 직접 접촉함으로써 가교된 나노섬유의 표면이 개질된다.
- [0030] 상기 불소가스는 나노섬유의 표면에 불소화 반응을 일으키는 불소가스라면 어느 것을 사용하여도 무방하며, 예를 들면, 불소(F_2), 삼불화질소(NF_3), CF_4 (사불화탄소), CHF_3 (삼불화탄소), C_3F_8 (팔분화삼탄소), C_4F_8 (팔불화사탄소) 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0031] 상기 가교된 나노섬유에 불소가스를 직접 접촉하도록 하여 가교된 나노섬유의 표면을 개질시키는 경우에 있어서, 상기 불소가스의 압력은 0.01 내지 0.2 bar 인 것이 바람직하다. 불소가스의 압력이 0.01 bar 보다 낮은 경우에는 원하는 만큼의 불소처리, 즉 소수성 관능기가 가교된 나노섬유의 표면에 충분히 도입되지 못하는 문제점이 있게 된다. 또한 불소가스의 압력이 0.2 bar 보다 높은 경우에는 가교된 나노섬유의 표면에 소수성 관능기가 지나치게 도입되어 생분해성 고분자의 분해작용을 잃어버리게 할 우려가 있다.
- [0032] 또한 상기 가교된 나노섬유에 불소가스와 비활성가스의 혼합가스가 직접 접촉하도록 하여 가교된 나노섬유의 표면을 개질시키는 경우에 있어서도, 상기 불소가스의 부분압은 0.01 내지 0.2 bar 인 것이 바람직하며, 이의 구체적인 이유는 불소가스가 단독으로 사용되는 경우와 동일하다.
- [0033] 또한 상기 가교된 나노섬유와 불소가스 또는 불소가스와 비활성가스의 혼합가스가 직접 접촉하는 시간은 1 내지 60분인 것이 바람직하다. 접촉하는 시간이 1분보다 작을 경우에는 원하는 만큼의 불소처리, 즉 소수성 관능기가 가교된 나노섬유의 표면에 충분히 도입되지 못하는 문제점이 있게 된다. 또한 접촉하는 시간이 60분 보다 큰 경우에는 가교된 나노섬유의 표면에 소수성 관능기가 지나치게 도입되어 생분해성 고분자의 분해작용을 잃어버리게 할 우려가 있기 때문이다.
- [0034] 즉, 낮은 불소압과 짧은 반응시간에서는 가교된 나노섬유의 표면에 소수성 관능기가 충분히 도입되지 못할 우려가 있으며, 높은 불소압과 긴 반응시간에서는 과불소화를 유발하여 생분해성 고분자의 분해 작용을 잃어버리게 할 우려가 있다. 따라서 적정 불소압과 반응시간에서 불소화 반응을 진행하여 가교된 나노섬유 표면에 C-F₂가 아닌 충분한 C-F 관능기를 도입시키는 것이 중요하다. 지닌 C-F₂ 관능기의 도입은 생분해성 고분자의 분해 작용을 잃어버리게 한다.
- [0035] 또한 본 발명은 불소처리에 의하여 소수성 관능기가 전기방사 및 방사선 처리에 의하여 형성된 나노섬유의 표면에 도입되어 약물전달 서방성이 증진된 생분해성 나노섬유를 제공한다.
- [0036] 이하, 실시예에 및 시험예에 의거하여 본 발명을 보다 상세히 설명한다.

[0037] 실 시 예

[0038] 다양한 조건을 부여하여 나노섬유를 제조하였다.

[0039] 실시예 1

[0040] 먼저, 불소처리 전·후의 나노섬유의 화학조성의 변화를 알기 위하여 약물을 혼합하지 않은 상태에서의 나노섬유를 제조하였다. 그 구체적인 과정을 살펴보면 폴리비닐알코올을 증류수에 용해하여 혼합물을 제조하고, 이를 전기방사(Electro spinning) 하여 나노섬유를 제조하였다. 전기방사의 조건은 전압 20 kV, 집속기와 방사기 방사돌기 팁과의 거리(TCD) 10 cm, 실린지 펌프 유속 1.0 ml/h, 집속기 속도 110 rpm이었다. 얻어진 나노섬유의 직경은 200 내지 250nm로 측정되었다. 상기 전기방사된 나노섬유를 가교시키기 위하여 150 kGy에서 1시간 동안 방사선을 조사시켰다. 다음으로 도 1에 개략도가 도시된 불소처리 장비를 이용하고, 불소(F₂) 가스와 비활성가스의 혼합가스를 이용하여 불소처리를 하였다. 불소가스의 압력(부분압)은 0 bar (불소 미처리), 0.01 bar, 0.1 bar, 0.25 bar 이었고, 불소처리 시간은 10분이었다. 구체적인 제조 조건을 표 1에 나타내었다.

[0041] 실시예 2

[0042] 상기 실시예 1과 동일한 조건하에서 나노섬유를 제조하였다. 다만, 최초의 혼합물을 형성하는 단계에서 폴리비닐알코올에 수용성 약물인 Ambisome을 무게비로 1 : 1로 혼합하고, 이를 증류수에 용해하여 혼합물을 제조하였다. 이를 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 과정을 통하여 나노섬유를 제조하였으며, 구체적인 조건을 표 1에 나타내었다.

[0043] 실시예 3

[0044] 약물의 변형 여부 및 약물 방출 속도 등을 알아보기 위하여 나노섬유를 제조하였다. 이를 명확하게 파악하기 위하여, 폴리비닐알코올에 프루션블루를 무게비 1 : 1로 혼합하고, 이를 증류수에 용해하여 혼합물을 제조하였다. 이를 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 과정을 통하여 나노섬유를 제조하였으며, 구체적인 조건을 하기 표 1에 나타내었다.

[0045] 실시예 4

[0046] 나노섬유의 직경에 따른 영향 및 약물 방출 속도 등을 알아보기 위하여 나노섬유를 제조하였다. 상기 실시예 3과 동일한 과정을 통하여 나노섬유를 제조하였다. 다만, 전기방사의 조건을 전압 15 kV, 집속기와 방사기 방사돌기 팁과의 거리(TCD) 15 cm, 실린지 펌프 유속 1.5 ml/h, 집속기 속도 90 rpm으로 하였다. 얻어진 나노섬유의 직경은 400 내지 500nm로 측정되었다.

구 분	약물충전여부	불소처리여부	불소가스압력
실시예 1-1	×	×	-
실시예 1-2	×	○	0.01 bar
실시예 1-3	×	○	0.10 bar
실시예 1-4	×	○	0.25 bar
실시예 2-1	○	×	-
실시예 2-2	○	○	0.01 bar
실시예 2-3	○	○	0.10 bar
실시예 2-4	○	○	0.25 bar
실시예 3-1	○	×	-
실시예 3-2	○	○	0.01 bar
실시예 3-3	○	○	0.10 bar
실시예 3-4	○	○	0.25 bar
실시예 4-1	○	×	-
실시예 4-3	○	○	0.10 bar

[0047]

[0048]

[표 1] 실시예에 따른 제조조건

[0049]

시 험 예

[0050]

실시예 1을 대상으로 불소화 처리 전·후의 나노섬유 표면의 화학조성의 변화를 알아보기 위하여 X선-광전자분광기(X-ray Photoelectron Spectroscopy; XPS) 피크를 분리해석(deconvolution)하여 이를 도 2에 나타내었다. 도식된 바와 같이 불소처리를 하지 않은 실시예 1-1에서는 C-F 결합이 형성되지 않았으며, 0.01 bar로 불소처리를 한 실시예 1-2와 0.1 bar로 불소처리를 한 실시예 1-3에서는 C-F 결합이 형성되었고, 0.25 bar로 불소처리를 한 실시예 1-4에서는 과불소화로 인하여 C-F 및 C-F₂ 결합이 형성되었음을 확인할 수 있었다.

[0051]

실시예 2에 따라 제조된 샘플의 SEM 사진을 도 3에 나타내었다. 도면에서 확인되는 바와 같이 높은 불소가스압력(0.25 bar) 하에서 불소처리를 한 실시예 2-4에서는 과불소화에 의해 섬유상을 잃어버리고 판판하게 형태가 변하는 것을 확인할 수 있었다.

[0052]

다음으로 불소처리 압력에 따라 나노섬유 표면위에 도입된 불소량의 변화를 조사하기 위하여 실시예 2에 따라 제조된 샘플에 XPS를 이용한 원소분석을 하였고, 이를 도 4에 나타내었다. 도면에서 확인되는 바와 같이 불소가스의 압력이 높은 조건에서 불소처리를 한 경우일수록 불소의 함량이 증가하는 것을 확인할 수 있었다.

[0053]

도 5는 불소처리 과정에서 약물의 변형 여부를 확인하기 위한 실험결과를 도시한 것이다. 즉, 실시예 3에 따라 제조된 샘플을 대상으로 방출 실험을 하고, 실험 시작 5일 후 방출된 용액의 적외선 분광기(IR Spectrometer) 데이터를 이용하여 샘플을 분석하였다. 방출된 용액이 프루션블루 용액인 것을 확인하였으며, 이에 따라 약물이 불소처리 과정에서 변형되지 않음을 알 수 있었다. 또한 이로 인하여 약물이 섬유 안쪽에 보다 많이 존재

하다는 것을 알 수 있었다.

[0054] 도 6은 불소처리 압력이 방출 속도에 미치는 영향을 확인하기 위한 실험결과를 도시한 것이다. 즉, 도 6은 실시예 3에 따라 제조된 샘플을 대상으로 방출 실험을 하고, 이를 도시한 것이다. 도면에서 확인되는 바와 같이, 불소가스 압력이 0.01 bar인 실시예 3-2에 비하여 불소가스 압력이 0.1 bar인 실시예 3-3의 경우에 보다 많은 소수성 관능기의 도입으로 인하여 서방성 효과가 증대되었음을 알 수 있다. 반면, 높은 불소가스 압력(0.25bar)에서 불소처리를 한 실시예 4-4의 경우에는 과불소화로 인하여 약물의 방출이 거의 이루어지지 않음을 확인할 수 있었다. 따라서 불소처리 과정에서 적절한 불소가스의 압력을 유지하는 것이 중요하다는 것을 확인할 수 있었다.

[0055] 도 7 및 도 8은 나노섬유의 직경이 약물의 방출에 미치는 영향을 실험하고, 이를 도시한 것이다. 도 7은 실시예 3-1과 실시예 4-1에 대하여, 즉 불소처리를 하지 않은 상태에서 나노섬유의 직경이 서로 다른 경우의 약물 방출 결과를 나타낸 것이다. 도면에서 확인되는 바와 같이, 불소처리를 하지 않은 경우에 있어서는 섬유의 직경이 가는 실시예 3-1이 약물의 방출이 빠르게 됨을 알 수 있다. 이는 섬유의 직경이 가늘 경우, 방출될 수 있는 비표면적이 넓어 방출 속도가 상대적으로 빠르기 때문이다.

[0056] 도 8은 똑같이 0.1 bar의 불소가스 압력으로 불소처리를 한 경우에 있어서, 나노섬유의 직경이 서로 다른 경우의 약물 방출 결과를 나타낸 것이다. 도면에서 확인되는 바와 같이, 불소처리를 한 경우에 있어서는 섬유의 직경이 가는 실시예 3-3이 섬유의 직경이 두꺼운 실시예 4-3에 비하여 약물의 방출이 상대적으로 느림을 알 수 있다. 이는 섬유의 직경이 가는 경우가 불소처리시 소수성 관능기를 도입할 수 있는 표면적을 더욱 효과적으로 제공하기 때문이다.

[0057] 본 발명은 상기한 실시예와 첨부한 도면을 참조하여 설명되었지만, 본 발명의 개념 및 범위 내에서 상이한 실시예를 구성할 수도 있다. 따라서 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위 및 이와 균등한 것들에 의해 정해지며, 본 명세서에 기재된 특정 실시예에 의해 한정되지는 않는다.

도면의 간단한 설명

[0058] 도 1은 본 발명에 따른 불소 처리된 약물 전달 기구용 나노섬유를 제조하기 위한 불소 처리 장치를 나타낸 개략도이다.

[0059] <부호의 설명>

- | | |
|------------------------|-----------------|
| [0060] 1. . . 불소가스 용기 | 2. . . 질소가스 용기 |
| [0061] 3. . . 산소가스 용기 | 4. . . 임시저장 용기 |
| [0062] 5. . . 불화나트륨 펠렛 | 6. . . 반응기 |
| [0063] 7. . . 압력 게이지 | 8. . . 삼산화이알루미늄 |
| [0064] 9. . . 유리 밸브 | 10. . . 액화 질소 |
| [0065] 11. . . 진공펌프 | |

[0066] 도 2는 불소처리 전·후의 나노섬유 표면의 화학조성의 변화를 알아보기 위하여 X선-광전자분광기(X-ray Photoelectron Spectroscopy; XPS) 피크를 분리해석(deconvolution)하여 도시한 것이다.

[0067] 도 3은 본 발명의 실시예에 의하여 제조된 샘플들의 SEM 사진을 나타낸 것이다.

[0068] 도 4는 불소처리 압력에 따른 섬유 표면에서의 불소량의 변화를 조사하기 위하여 XPS를 이용한 원소분석 그래프이다.

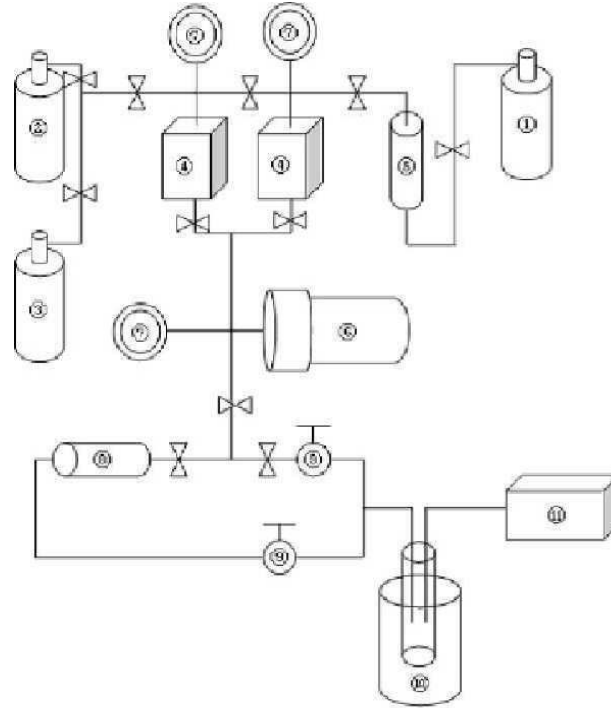
[0069] 도 5는 방출 실험 시작 5일 후 방출된 용액의 IR테이터를 도시한 것이다.

[0070] 도 6은 불소처리 압력이 방출 속도에 미치는 영향을 확인하기 위한 실험결과를 도시한 것이다.

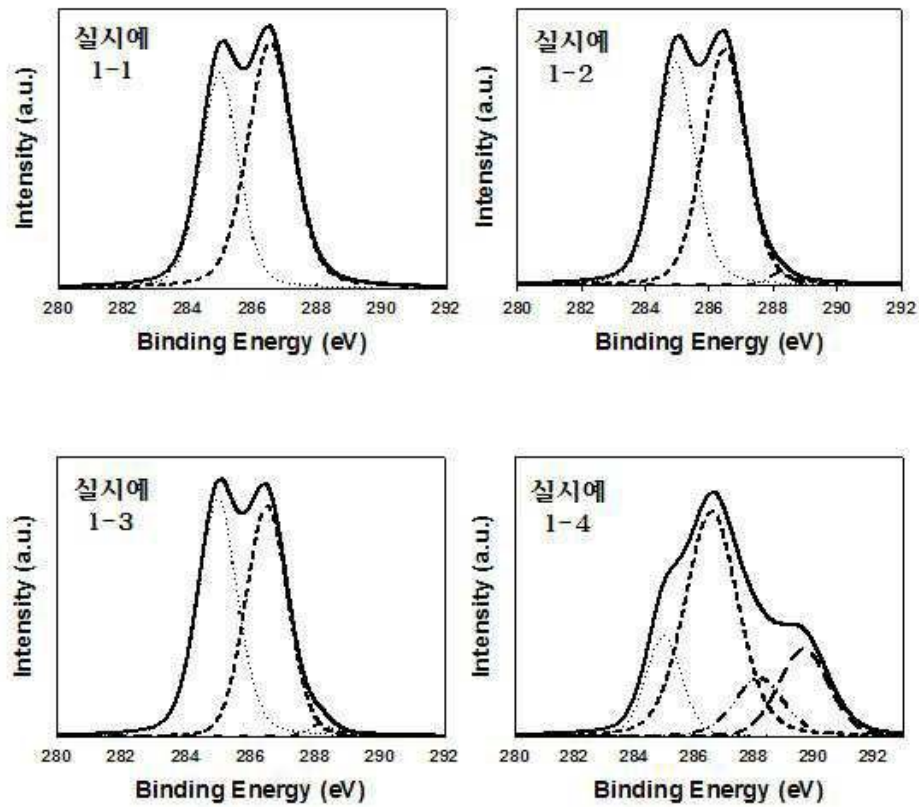
[0071] 도 7 및 도 8은 나노섬유의 직경이 약물의 방출에 미치는 영향을 실험하고, 이를 도시한 것이다. 도 7은 실시예 3-1과 실시예 4-1에 대하여, 도 8은 실시예 3-3과 실시예 4-3에 대하여 도시한 것이다.

도면

도면1



도면2

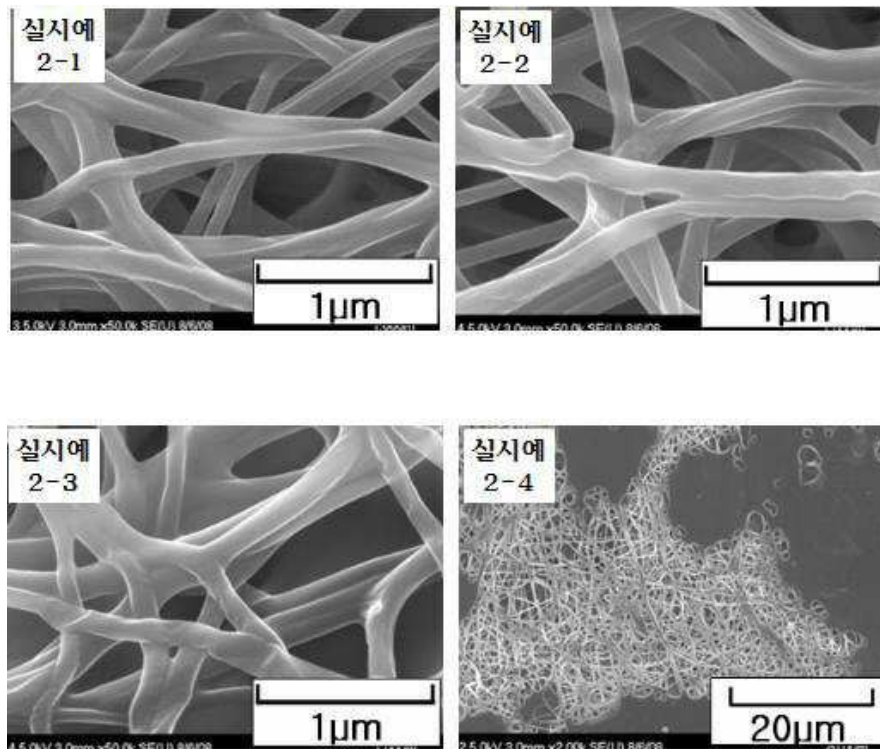


¹ C	실시예 1-1			실시예 1-2			실시예 1-3			실시예 1-4		
	² P	³ F	⁴ C	² P	³ F	⁴ C	² P	³ F	⁴ C	² P	³ F	⁴ C
³ C(1)	285.00	1.40	42.7	285.00	1.41	51.5	285.00	1.43	50.4	285	1.40	15.7
⁶ C(2)	286.58	1.64	57.3	286.53	1.57	47.1	286.53	1.53	47.9	286.62	2.10	52.3
⁷ C(3)				288.21	0.92	1.4	288.21	0.93	1.7	288.19	1.95	13.3
⁸ C(4)										289.70	1.99	18.7

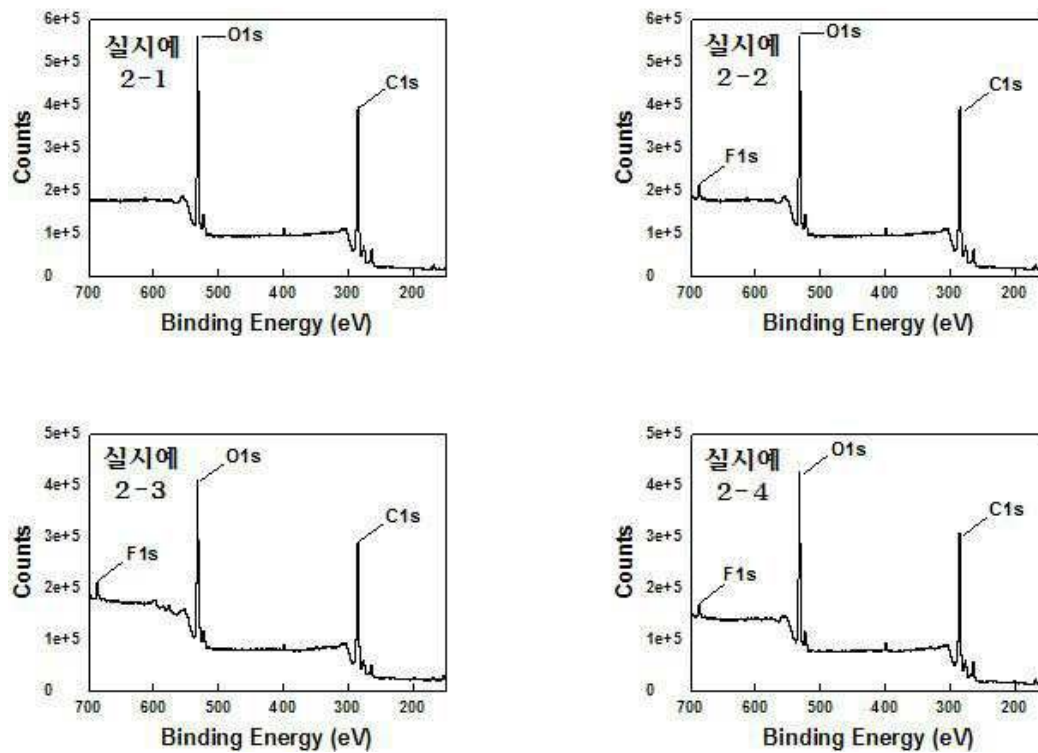
¹C: Component, ²P: Peak position (eV), ³F: FWHM (eV), ⁴C: Concentration (%).

⁵C(1): C-C, ⁶C(2): C-OH, ⁷C(3): C-F, ⁸C(4): C-F₂

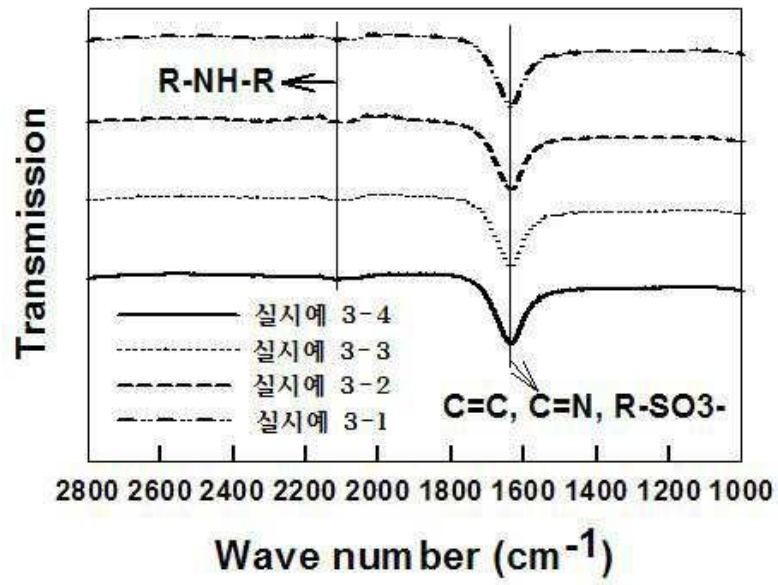
도면3



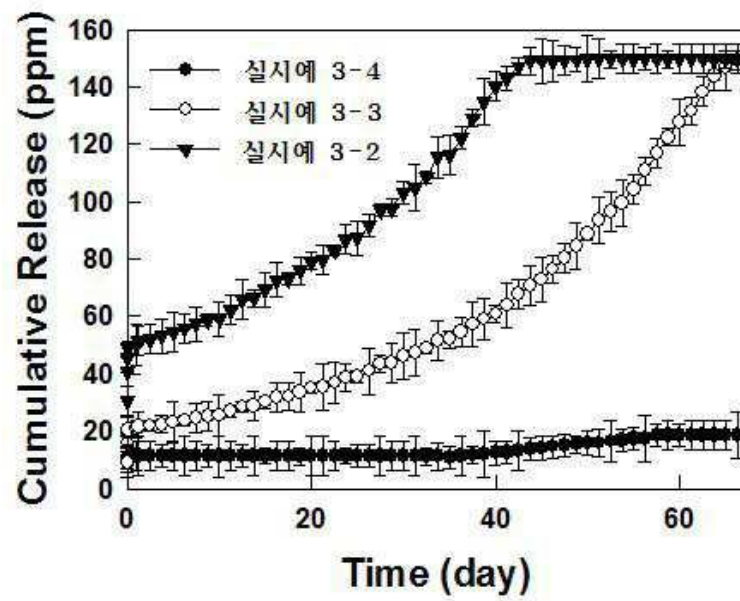
도면4



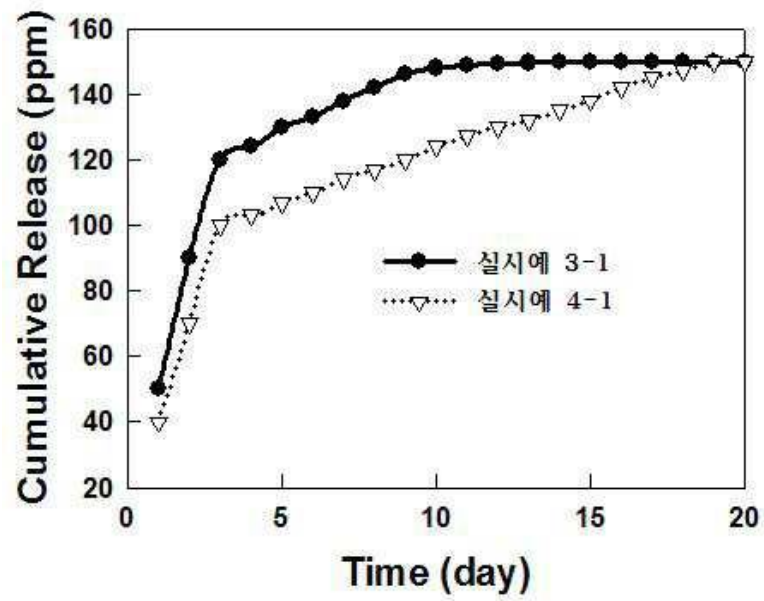
도면5



도면6



도면7



도면8

