



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0086325
(43) 공개일자 2010년07월30일

(51) Int. Cl.

A61K 47/48 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-0005628

(22) 출원일자 2009년01월22일

심사청구일자 2009년01월22일

(71) 출원인

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 궁동 220번지 충남대학교

(72) 발명자

김형일

대전광역시 유성구 어은동 한빛아파트 132동 1304호

이영석

대전광역시 유성구 전민동 464-1 엑스포아파트 503동 1101호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

권오식, 박창희, 김종관

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) pH감응형 하이드로겔의 물성강화와 약물수용체로서의 활성탄소섬유의 응용

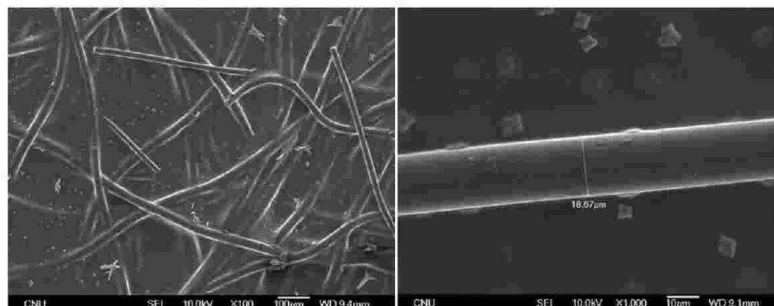
(57) 요약

본 발명은 a)수용성약물용액에 활성탄소섬유를 침지 및 건조하여 수용성약물이 흡착된 활성탄소섬유를 제조하는 단계; b)폴리비닐알콜, 비닐계단량체, 가교제 및 용제를 혼합하여 하이드로겔전구체를 제조하는 단계; 및 c)상기 a)에서 제조된 수용성약물이 흡착된 활성탄소섬유에 하이드로겔전구체를 혼합하여 중합, 가교하는 단계;를 포함하는 활성탄소섬유를 포함한 pH감응형 하이드로겔제조방법에 관한 것이다.

본 발명에 의한 활성탄소섬유를 포함하는 pH감응형하이드로겔은 비표면적이 넓어 종래의 하이드로겔에 비하여 많은 약물을 흡착할 수 있는 장점이 있다.

또한 활성탄소섬유를 포함함으로써 기계적 강도를 강화시키고, pH감응을 나타낼 수 있는 비닐계 단량체를 사용함으로써 pH에 따른 약물방출속도조절이 가능한 장점이 있을 뿐 아니라 본 발명에 의한 활성탄을 포함하는 pH감응형 하이드로겔은 수용액상에서 팽윤된 후에 열역학적으로 안정하게 존재하여 상기 pH감응형 하이드로겔의 기능을 효과적으로 나타낼 수 있다.

대표도 - 도1a



(72) 발명자

윤주미

대전광역시 서구 만년동 강변아파트 101동 1004호

임지선

대전광역시 대덕구 중리동 243-49번지

오애리

경상남도 통영시 정량동 한창마운트 1301호

진동휘

경상북도 포항시 북구 학잠동 동아아파트 102동
1804호

특허청구의 범위

청구항 1

- a)수용성약물용액에 활성탄소섬유를 침지 및 건조하여 수용성약물이 흡착된 활성탄소섬유를 제조하는 단계;
b)폴리비닐알콜, 비닐계단량체, 가교제 및 용제를 혼합하여 하이드로겔전구체를 제조하는 단계; 및
c)상기 a)에서 제조된 수용성약물이 흡착된 활성탄소섬유에 하이드로겔전구체를 혼합하여 중합, 가교하는 단계;
를 포함하는 활성탄소섬유를 포함한 pH감응형 하이드로겔제조방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 a)단계에서 수용성약물은 쿠마시브릴리언트블루(coomassiebrilliant blue) 인 활성탄소섬유를 포함한 pH감응형 하이드로겔제조방법.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 b)단계에서 폴리비닐알콜은 분자량이 25000 ~ 55000 인 활성탄소섬유를 포함한 pH감응형 하이드로겔제조방법.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 b)단계에서 비닐계단량체는 아크릴산인 활성탄소섬유를 포함한 pH감응형 하이드로겔제조방법.

청구항 5

제 4항에 있어서,

상기 b)단계에서 가교제는 글루타르알데히드(glutaraldehyde;GA) 및 에틸렌글리콜디메타크릴레이트(ethhtleneglycoldimethacrylate;EGDMA) 혼합물인 활성탄소섬유를 포함한 pH감응형 하이드로겔제조방법.

청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 b)단계에서 폴리비닐알콜 100중량부에 대하여 비닐계단량체100 ~ 900중량부, 가교제10 ~ 100중량부 및 용제500 ~ 2000중량부를 혼합하는 활성탄소섬유를 포함한 pH감응형 하이드로겔제조방법.

청구항 7

제 6항에 있어서,

상기 c)단계에서 중합은 40 ~ 100℃에서 20 ~ 50분동안 반응하는 활성탄소섬유를 포함한 pH감응형 하이드로겔제조방법.

청구항 8

제 7항에 있어서,

상기 c)단계에서 활성탄소섬유는 하이드로겔전구체 100중량부에 대하여0.5~ 10중량부를 혼합하여 중합, 가교하는 활성탄소섬유를 포함한 pH감응형 하이드로겔제조방법.

청구항 9

제 1항내지 제 8항에서 선택되는 어느 한 항에 따라 제조되는 pH감응형 하이드로겔.

청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 pH감응형 하이드로겔은 pH 6 ~ 14인 용매에 침지 하였을 때 팽윤도가 100 ~ 700% 까지 증가하는 것을 특징으로 하는 pH감응형 하이드로겔.

청구항 11

제 1항내지 제 8항에서 선택되는 어느 한 항에 따라 제조되고, pH감응형 하이드로겔을 약물 담체로 사용한 약물 전달기구.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 활성탄소섬유가 포함된 pH감응형 하이드로겔 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 하이드로겔은 고분자 네트워크 구조에 존재하는 기능성그룹의 종류에 따라 다양한 기능을 보여주는데, 이러한 기능성그룹을 하이드로겔에 도입함으로써 외부의 자극에 상당히 뚜렷하고 빠르게 반응하는 자극감응형 및 지능형 고분자하이드로겔에 관한 많은 연구가 진행되어 왔다. 온도, 전기, 용매, 빛, 압력 및 자기력 등과 같은 물리적 자극과 이온, 특정 분자인식 등과 같은 화학적 자극 등에 반응하는 하이드로겔을 이용한 서방형 약물전달을 이용한 다양한 연구가 진행되고 있다. 이들 전달 시스템에 사용되는 고분자 겔 내지 입자는 생체 내의 각 원하는 표적위치에서 적절한 때에 방출할 수 있는 것은 매우 중요하다. 유효성분을 전달시스템에 사용하기 위한 고분자의 방출속도의 조절방법에 대한 다양한 종류의 방법이 연구되고 있다.

[0003] 하이드로겔 제제는 여러 가지 방법으로 상용화되어지고 있다. 하지만 하이드로겔은 약한 기계적 강도 때문에 응용분야가 제한적이다.(Gutowska A, Bark JS, Kwon IC, Bae YH, Cha Y, Kim SW. Squeezing hydrogels for controlled oral drug delivery. J Control Rel 1997;48:1418., Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A. Reversible adsorption by a pH and temperature-sensitive acrylic hydrogel. J Control Rel 2002;80:24757. and Zhang XZ, Zhuo RX, Cui JZ, Zhang JT. A novel thermoresponsive drug delivery system with positive controlled release. Inter J Pharm 2002;235:4350.) 따라서 가교제를 첨가하는 방법 또는 물리적 방법으로 하이드로겔의 기계적 강도를 강화시키는 방법이 연구되어져 왔다.(N.A. Peppas, in: B.D. Ratner, A.S. Hoffman, F.J. Schoen, J.E. Lemons (Eds.), Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine, Academic, Toronto, 1996, p. 62. and L.G. Wu, Y.T. Zhang, L.S. Cai, S.H. Hu, New Chem. Mater. 29 (2001)1821.) 하지만 가교제를 첨가하는 방법은 많은 양의 가교제는 기계적 강도를 강화시켜주기는 하지만 팽윤도가 크게 감소하는 결과를 낳았다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0004] 본 발명은 상기한 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로서, pH에 감응하는 하이드로겔에 활성탄소섬유를 첨가하여 하이드로겔의 약한 기계적 강도의 문제점을 해결하면서 팽윤도가 향상되고, 약물 방출속도를 조절할 수 있는 활성탄소섬유를 포함한 pH감응형 하이드로겔 및 이의제조방법을 제공한다.

과제 해결수단

[0005] 본 발명은 활성탄소섬유가 포함된 pH감응형 하이드로겔 및 그 제조방법에 관한 것이다. 또한 본 발명은 서방성이 조절된 pH감응형 하이드로겔을 약물 담체로 사용한 약물전달기구에 관한 것이다. 본 발명에 의한 활성탄소섬유가 포함된 pH감응형 하이드로겔은 IPN(interpenetrating polymer network) 하이드로겔일 수 있고, 기계적 강도가 뛰어날 뿐 아니라 팽윤도가 향상되고 약물방출속도를 조절할 수 있는 장점이 있다.

- [0006] 본 발명은 ,
- [0007] a)수용성약물용액에 활성탄소섬유를 침지 및 건조하여 수용성약물이 흡착된 활성탄소섬유를 제조하는 단계;
- [0008] b)폴리비닐알콜, 비닐계단량체, 가교제 및 용제를 혼합하여 하이드로겔전구체를 제조하는 단계; 및
- [0009] c)상기 a)에서 제조된 수용성약물이 흡착된 활성탄소섬유에 하이드로겔전구체를 혼합하여 중합, 가교하는 단계;
- [0010] 를 포함하는 활성탄소섬유를 포함한 pH감응형 하이드로겔 제조방법에 관한 것이다.
- [0011] 본 발명에서 pH감응형 하이드로겔은 pH에 따른 약물방출속도를 조절할 수 있는 하이드로겔을 의미한다.
- [0012] 하이드로겔은 일반적으로 다량의 수분을 함유할 수 있는 삼차원의 친수성 고분자 망상구조를 가진 물질을 의미한다. 하이드로겔은 적어도 전체 중량의 20%이상의 수분을 흡수할 수 있으며, 95%이상의 물을 흡수하는 것을 고흡수성 하이드로겔이라고 부른다. 하이드로겔은 단일중합체 또는 공중합체로 이루어지며, 외부 이력에 의한 유동성이 거의 없는 구조적으로 안정한 삼차원 네트워크 구조를 형성하는데 이러한 구조는 공유결합, 수소결합, 반데르발스결합 또는 물리적인 응집 등의 여러 요인에 의해 형성될 수 있다.
- [0013] 상기 a)단계에서 수용성약물은 수용성이라면 크게 제한 받지 않으며 , 예시로 쿠마시브릴리언트블루(coomassie brilliant blue)를 들 수 있다. 본 발명에서 사용하는 수용성약물은 pH감응형 하이드로겔 및 활성탄소섬유의 서방성 증진을 위하여 수용성이 바람직하다. 본 발명에서 사용되는 용제의 구체적인 예시로 증류수를 들 수 있다.
- [0014] 상기 b)단계에서 폴리비닐알콜은 분자량이 25000 ~ 55000 인 것이 생체에 적합하고, 반응성이 좋으며 기계적 강도를 높이는데 좋다. 상기 b)단계에서 비닐계단량체는 pH 감응을 나타낼 수 있는 단량체로써 구체적으로 pKa가 3 ~ 6이 바람직하며 보다 구체적인 예시로 pKa가 4.7인 아크릴산을 들 수 있다.
- [0015] 상기 b)단계에서 가교제는 글루타르알데히드(glutaraldehyde;GA) 및 에틸렌글리콜디메타크릴레이트(ethyleneglycoldimethacrylate;EGDMA) 혼합물일 수 있다.
- [0016] 본 발명은 폴리비닐알콜과 아크릴산의 IPN(interpenetrating polymer network)형태를 만들어 주기 위하여 수용성가교제로써 폴리비닐알콜의 가교제는 글루타르알데히드(glutaraldehyde;GA), 아크릴산의 가교제로써 에틸렌글리콜디메타크릴레이트(ethyleneglycoldimethacrylate;EGDMA)를 쓰는 것이 바람직하다. 본 발명에서 IPN(interpenetrating polymer network)이라 하면, 분자규모에서는 적어도 부분적으로 교차되지만 공유결합이 아니고 화학결합이 깨지기 전까지는 분리되지 않는 2개 이상의 그물구조를 갖는 고분자를 의미한다.
- [0017] 상기 b)단계에서 폴리비닐알콜 100중량부에 대하여 비닐계단량체 100 ~ 900중량부, 가교제 10 ~ 100중량부 및 용제 500 ~ 2000중량부를 혼합하는 것이 기계적 강도를 높이면서 팽윤도를 증가시킬 수 있기에 바람직한 범위이다. 보다 구체적으로 상기 비닐계단량체가 900중량부를 초과할 경우 기계적 강도가 약해질 수 있으며, 또한 점성이 커져서 제형형성이 힘들 수 있다. 본 발명에 의한 활성탄소섬유를 포함하는 pH감응형 하이드로겔은 수용액상에서 팽윤된 후에 열역학적으로 안정하게 존재하며, 액체와 고체의 중간 형태에 해당하는 기계적 물리화학적 특성을 지닐 수 있다. 그리고 본 발명에 의한 pH감응형 하이드로겔의 팽윤도는 하이드로겔전구체의 화학구조, 친수성, 고분자사슬간의 가교도에 따라 조절이 가능하다.
- [0018] 본 발명에서, 상기 c)단계에서 중합은 40 ~ 100℃에서 20 ~ 50분 동안 반응시키는 것이 본 발명의 물성을 효과적으로 나타낼 수 있다. 상기 중합은 자유라디칼중합방법을 이용하며, 상기 약물이 흡착된 활성탄소섬유와 하이드로겔전구체를 혼합한 후 열 개시제를 넣고 상온에서 20 ~ 50분 동안 교반한 후 질소기체를 통해 산소를 제거시킨 뒤 중합할 수 있다. 상기 열 개시제의 구체적인 예시로 포타슘퍼설페이트(potassium persulfate) 등을 사용할 수 있다.
- [0019] 활성탄소섬유(Activated Carbon Fiber-ACF)는 활성탄의 흡착 성능을 좀 더 끌어올리기 위해 섬유형태로 가공한 것이다. 먼저 활성탄에서의 흡착과정을 보면 피흡착 물질은 활성탄 표면의 매크로 포어(Macro pore-수 마이크로에서 1마이크로 정도)라고 하는 구멍 속으로 확산을 통해 이동하여 내부의 메조포어(Meso-pore 20nm이하의 크기)에서 흡착이 일어난다. 활성탄소섬유는 표면에 매크로 포어가 없이 메조포어가 바로 위치하고 있기 때문에 피흡착물질의 확산 과정 없이 훨씬 빠른 흡착 속도를 보이며, 흡착 물질의 제거에 있어서도 섬유 형태가 열전도율이 좋기 때문에 활성탄에 비해 쉽고 빠르게 탈착이 가능하다.
- [0020] 그리고 표면적 또한 일반 활성탄에 비하여 약 1.4배 정도 넓기 때문에 같은 무게에서 흡착량이 더 커질 수 있는 장점을 가진다. 넓은 표면적 때문에 많은 약물을 흡착할 수 있는 장점을 가진 반면 흡착된 약물이 너무 빠른 시

간 내에 방출될 수 있다. 이에 본 발명에서는 pH감응형 하이드로겔 내에 활성탄소섬유를 포함시킴으로써 기계적 강도가 약한 것을 보완하면서, 흡착된 약물의 방출속도를 조절할 수 있는 장점이 있다. 본 발명에 의한 활성탄소섬유가 포함된 pH감응형 하이드로겔에서 활성탄소섬유는 pH 6 내지 pH10에서 약물이 24시간 지속적으로 방출될 수 있는데 이는 본 발명에 의한 하이드로겔의 고분자 사슬간의 카르복실 그룹의 이온반발력에 의해 pH가 높아질수록 고분자 사슬간 간격이 넓어질 수 있기 때문이다.

[0021] 상기 c)단계에서 활성탄소섬유는 하이드로겔전구체 100중량부에 대하여 0.5~ 10중량부 혼합하여 중합, 가교하는 것이 기계적 강도를 높이면서도 약물 방출속도를 효과적으로 조절할 수 있다.

[0022] 본 발명 제조되는 pH감응형 하이드로겔은 pH 6 ~ 14인 용매에 침지 하였을 때 팽윤도가 100 ~ 700% 까지 증가하는 것을 특징으로 한다.

[0023] 본 발명은 또한 본 발명에 의해 제조된 pH감응형 하이드로겔을 약물 담체로 사용한 약물전달기구에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명에 의한 pH감응형 하이드로겔은 pH감응에 의한 약물방출속도를 조절할 수 있는 약물전달용제제를 만들 수 있다.

효 과

[0024] 본 발명에 의한 활성탄소섬유를 포함하는 pH감응형하이드로겔은 비표면적이 넓어 종래의 하이드로겔에 비하여 많은 약물을 흡착할 수 있는 장점이 있다.

[0025] 또한 활성탄소섬유를 포함함으로써 기계적 강도를 강화시키고, pH감응을 나타낼 수 있는 비닐계 단량체를 사용함으로써 pH에 따른 약물방출속도조절이 가능한 장점이 있을 뿐 아니라 본 발명에 의한 활성탄을 포함하는 pH감응형 하이드로겔은 수용액상에서 팽윤된 후에 열역학적으로 안정하게 존재하여 상기 pH감응형 하이드로겔의 기능을 효과적으로 나타낼 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0026] 이하, 실시예를 들어 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하고자 한다. 그러나, 본 발명의 실시예는 여러 가지 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 아래에서 상술하는 실시예들로 인하여 한정되는 식으로 해석되어서는 안된다.

[0027] [실시예1] **약물이 흡착된 활성탄소섬유를 포함한 pH감응형 하이드로겔제조**

[0028] 3000ppm 쿠마시브릴리언트블루용액(Bio-rad)100ml에 비표면적 $1000\text{m}^2/\text{g}$ 의 활성탄소섬유(Activated carbon fiber(ACF), Osaka co.,Japan) 2g을 상온에서 2일 동안 침지시켰다. 상기 약물이 흡착된 활성탄소섬유를 증류수로 3번 세척한 후, 진공오븐에서 50℃에서 하루 동안 건조시켰다.

[0029] 평균분자량 42000인 폴리비닐알콜(PVA(poly vinyl alcohol),aldrich chemical co.): 증류수의 무게비가 1 : 9가 되도록 혼합하여 폴리비닐알콜수용액을 제조하였다. 상기에서 제조된 폴리비닐알콜수용액 100g에 아크릴산수용액(acrylic acid, 99%, aldrich chemical co.) 20g을 혼합한 후 글루타르알데하이드수용액(glutaraldehyde(GA), 25wt% solution in water , aldrich chemical co.) 2g,에틸렌글리콜디메타크릴레이트수용액(ethyleneglycoldimethacrylate(EGDMA), 98%, aldrich chemical co.) 2g을 혼합하여 하이드로겔 전구체를 제조하였다.

[0030] 상기 하이드로겔 전구체 100g에 약물이 흡착된 활성탄소섬유 2g을 혼합한 후 개시제인 포타슘퍼설페이트(potassium persulfate, sigma chemical co.) 2.5wt% 수용액 20g를 활성탄소섬유를 포함하는 하이드로겔 전구체에 혼합 후 상온에서 30분 동안 교반하였다. 질소기체로 20분 동안 퍼지 하여 산소를 제거한 후 2시간동안 70℃교반하여 반응시켜 pH감응형 하이드로겔을 제조하였다. 제조 되어진 하이드로겔은 한 번의 길이가 0.5cm인 정육면체 형태로 자른 후 수용액으로 충분히 세척한 뒤 진공오븐 60℃에서 24시간동안 충분히 건조시켰다.

[0031] [실시예 2]

[0032] 상기 실시예1과 동일하게 실시하되, 비표면적 $1500\text{m}^2/\text{g}$ 의 활성탄소섬유(Activated carbon fiber(ACF), Osaka co.,Japan)를 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일하게 실시하였다.

[0033] [실시예 3]

- [0034] 상기 실시예 1과 동일하게 실시하되, 비표면적 $2000 \text{ m}^2/\text{g}$ 의 활성탄소섬유(Activated carbon fiber(ACF), Osaka co., Japan)를 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일하게 실시하였다.
- [0035] [비교예 1]
- [0036] 상기 실시예 1과 동일하게 실시하되, 활성탄소섬유를 넣지 않은 것을 제외하고 실시예1과 동일하게 실시하였다.
- [0037] [시험예]
- [0038] **표면관찰**
- [0039] 상기 실시예 1내지 3을 FE-SEM apparatus (JEOL, JSM-7000F)으로 관찰하여 하기 도 1에 나타내었다. 도 1 a)는 실시예1의 사진도이고 도 1b)는 실시예 2의 사진도이며, 도 1c)는 실시예 3의 사진도이다. 도 1에서 볼 수 있듯이 하이드로겔 표면에 활성탄소섬유가 잘 분산되어 있음을 알 수 있었다.
- [0040] **표면적측정**
- [0041] 실시예 1내지 실시예3의 표면적을 측정하기 위해, BET 비표면적분석기(ASAP 2020)로 표면적을 측정하여 하기 표 1에 나타내었다. 마이크로포어 부피와 총세공부피는 HK (HorvathKawazoe)방법으로 측정하여 나타내었다
- [0042] **세공구조측정**
- [0043] 실시예 1내지 실시예3에서 사용된 활성탄소섬유의 세공구조를 알아보기 위하여, 질소기체의 압력에 따른 기체의 흡수도(adsorbed quantity(cc/g))를 측정하였다. 하기 도 2는 실시예 1내지 실시예 3에서 사용된 활성탄소섬유의 질소기체의 압력에 따른 흡수도를 나타낸 것이다. 상기 실시예1 내지 실시예3에서 사용된 활성탄소섬유는 기체 압력이(P/P₀)0.1bar이상에서 곡선의 변화가 없으므로 메소포어(meso-pore)와 매크로포어(macro-pore)를 가지고 있지 않음을 알 수 있었다.
- [0044] **압축계수측정**
- [0045] 하기 도 3은 본 발명에 따른 실시예1내지 3과 비교예1의 압축계수(compression modulus)를 나타낸 것이다. 상기 실시예와 비교예를 통해 제조된 하이드로겔을 각각 실온에서 증류수에 2일 동안 침지시켜 팽윤된 상태로 만든 후 지름 10mm, 두께 5mm의 원모양의 크기로 잘라 사용하였다. 측정은 인스트론테스터(Instron tester model 1122 (Instron Corporation))를 사용하였다. 상대습도50%, 25℃에서 측정을 하였으며, 전체크기가 2.0 KN의 로드셀을 가지고 측정하였다. 하기 도 3을 통해 본 발명에 의한 실시예 1내지 3의 하이드로겔의 기계적강도가 비교예1에 비해 우수함을 알 수 있었다.
- [0046] **팽윤도측정**
- [0047] 하기 도 4는 실시예 3과 비교예1의 팽윤도를 측정하여 나타낸 것이다.
- [0048] 상기 팽윤도를 측정하기 위하여 상기 실시예 3과 비교예 1을 각각 지름 10mm, 두께 5mm크기로 잘라서 샘플을 만들었다. pH10버퍼용액에 담그기 전 무게(팽윤전 샘플의 무게)를 각각 측정한 뒤, 상기 제조된 샘플을 pH 10버퍼 용액에 담그고 시간에 따라 샘플의 무게를 측정하였다. 팽윤도(%)는 하기 식1에 의해 측정할 수 있다.
- [0049] 식1
- [0050]
$$\text{팽윤도}(\%) = (\text{팽윤된 샘플의 무게(g)} - \text{팽윤전 샘플의 무게(g)}) / \text{팽윤전 샘플의 무게(g)} \times 100$$
- [0051] 하기 도 5는 실시예 1에 의해 제조된 하이드로겔의 pH에 따른 팽윤도를 나타낸 그래프이다. 샘플과 측정방법은 상기에 제시된 것과 동일한 방법으로 측정하였다.
- [0052] **방출된약물의 누적농도Cumulative amount released (%)측정**
- [0053] 하기 도 6은 pH가 다른 버퍼용액을 사용하여, pH 따른 실시예 3에 의해 제조된 하이드로겔의 방출된 약물의 누적농도를 나타낸 그래프이다.
- [0054] 상기 약물은 쿠마시브릴리언트블루를 말한다.
- [0055] 상기 실시예3을 지름 10mm, 두께 5mm 크기로 잘라서 각각 pH2버퍼용액, pH7버퍼용액, pH10버퍼용액에 담그고 한 시간마다 2ml씩 취하여 583nm에서 UV스펙트로미터로[Optizen 2120 UV, Mecasys, Korea]측정을 하여 농도를 측정하였다.

[0056] 방출된약물의 누적농도Cumulative amount released (%)는 하기 식2와 같이 나타낼 수 있다.

[0057] 식2

[0058] 방출된약물의 누적농도Cumulative amount released (%)=(Mt/M)× 100

[0059] Mt는 시간에 따른 실시예 3의 방출된 쿠마시브릴리언트블루의 양(g)을 나타낸 것이고 M은 쿠마시브릴리언트블루의 전체 양(g)을 나타낸 것이다.

[0060] 상기 실시예3에 의해 제조된 하이드로겔은 pH경향성에 따라서 24시간 이상 지속되는 것을 확인할 수 있었다. 또한 pH2보다 pH10에서 더 많은 약물이 오랫동안 지속적으로 방출되는 것을 확인할 수 있는데 이는 하이드로겔의 고분자 사슬간의 카르복실 그룹의 이온반발력에 의해 pH가 높아질수록 고분자 사슬간 간격이 넓어졌기 때문이다.

[0061] 도 7의 왼쪽 그림은 실시예1에 의해 제조된 하이드로겔을 pH2버퍼용액에 24시간 침지한 후 동결건조한 후 표면을 SEM으로 촬영한 사진도이고, 오른쪽 그림은 실시예 1에 의해 제조된 하이드로겔을 pH10버퍼용액에 24시간 침지한 후 동결건조하여 표면을 SEM 으로 촬영한 사진도이다.pH가 10일때 세공크기가 팽창되어 있는 것을 알 수 있었다.

[0062] 표1

	실시예1	실시예2	실시예3
S.S.A. ¹⁾ (m ² /g)	926	1626	1920
T.P. ²⁾ (cm ³ /g)	4.37 * 10 ⁻¹	8.23 * 10 ⁻¹	8.74 * 10 ⁻¹
M.P. ³⁾ (cm ³ /g)	4.26 * 10 ⁻¹	7.46 * 10 ⁻¹	8.48 * 10 ⁻¹

[0063]

[0064] S.S.A. 1):specific surface area, T.P.2):Total pore volume,M.P.3):Micropore volume

도면의 간단한 설명

[0065] 도 1은 실시예1내지 3을 FE-SEM apparatus (JEOL, JSM-7000F)로 관찰하여 나타낸 사진도이다. 도 1a)는 실시예 1의 사진도이고 도 1b)는 실시예 2의 사진도이며, 도 1 c)는 실시예 3의 사진도이다.

[0066] 도 2는 실시예 1내지 실시예 3에서 사용된 활성탄소섬유의 질소기체의 압력에 따른 흡수도(adsorbed quantity(cc/g))를 나타낸 것이다.

[0067] 도 3은 본 발명에 따른 실시예1내지 3과 비교예1의 압축계수(compression modulus)를 나타낸 것이다.

[0068] 도 4는 실시예 3과 비교예1의 팽윤도를 측정하여 나타낸 것이다.

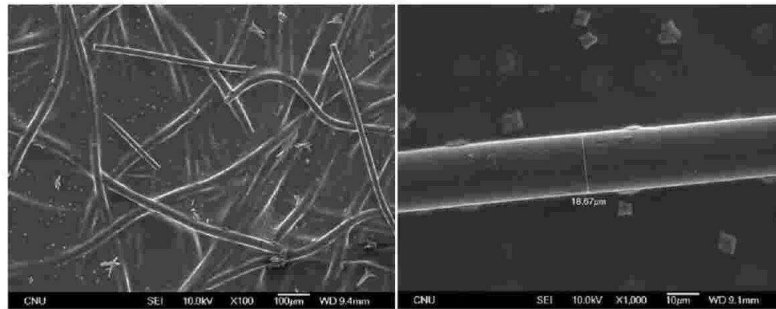
[0069] 도 5는 실시예 1에 의해 제조된 하이드로겔의 pH에 따른 팽윤도를 나타낸 그래프이다

[0070] 도 6은 pH가 다른 버퍼용액에 따른 실시예 3의 방출된 약물의 누적농도를 나타낸 그래프이다.

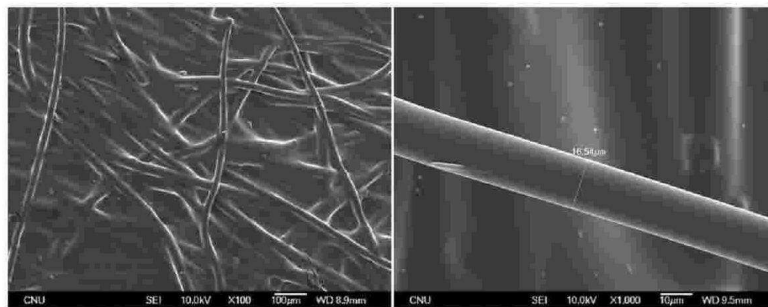
[0071] 도 7의 왼쪽 그림은 실시예1에 의해 제조된 하이드로겔을 pH2버퍼용액에 24시간 침지한 후 동결건조한 후 표면을 SEM으로 촬영한 사진도이고, 오른쪽 그림은 실시예 1에 의해 제조된 하이드로겔을 pH10버퍼용액에 24시간 침지한 후 동결건조하여 표면을 SEM 으로 촬영한 사진도이다.

도면

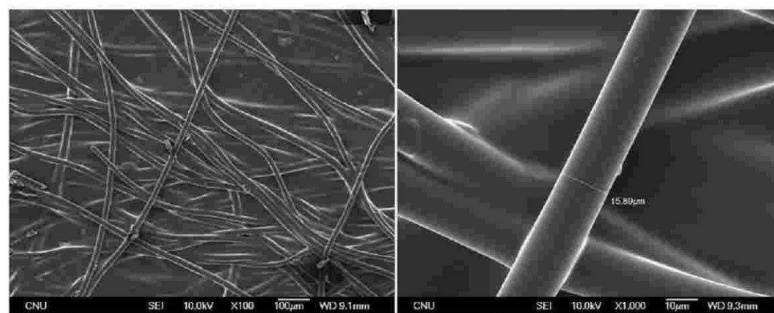
도면1a



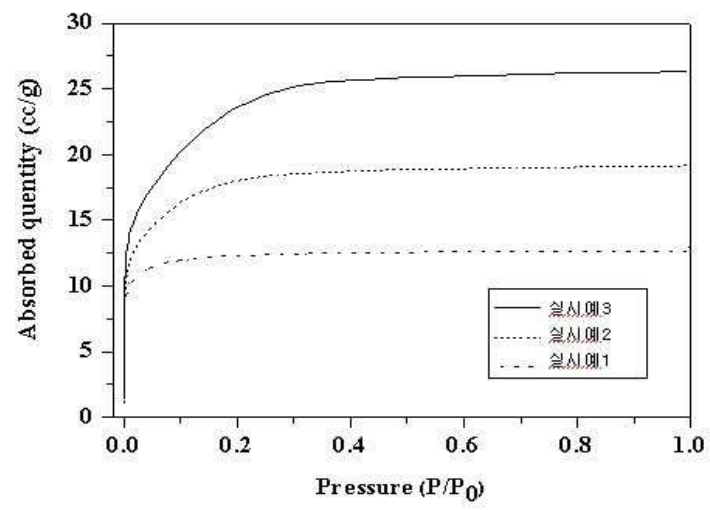
도면1b



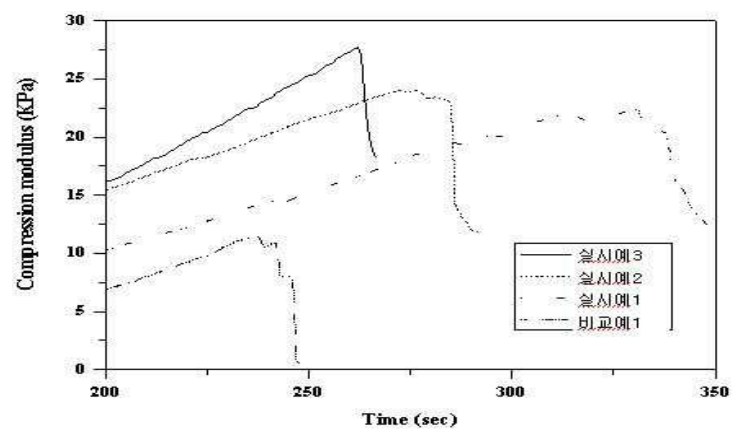
도면1c



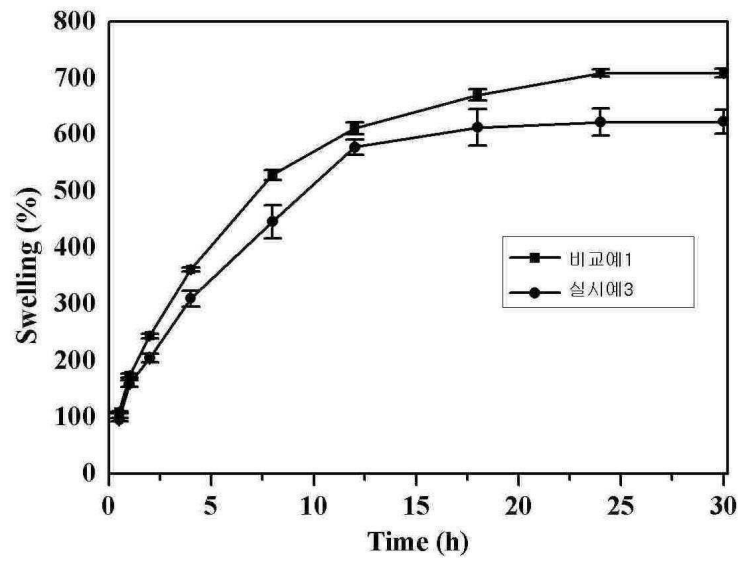
도면2



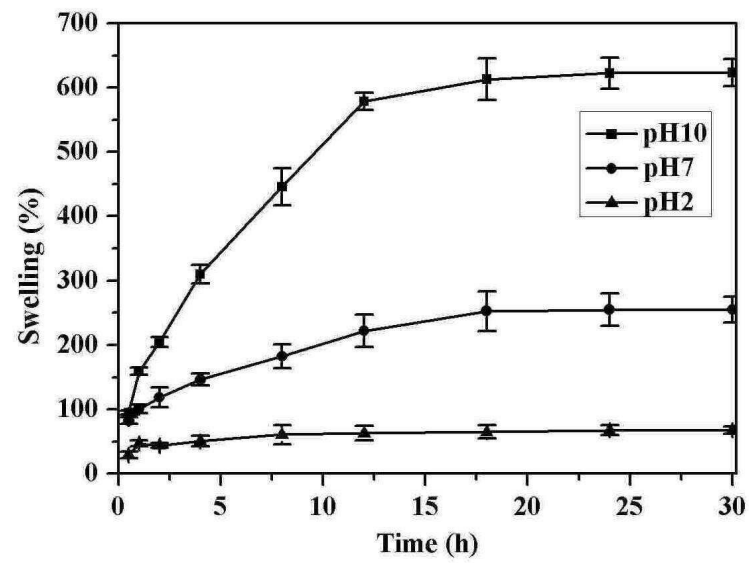
도면3



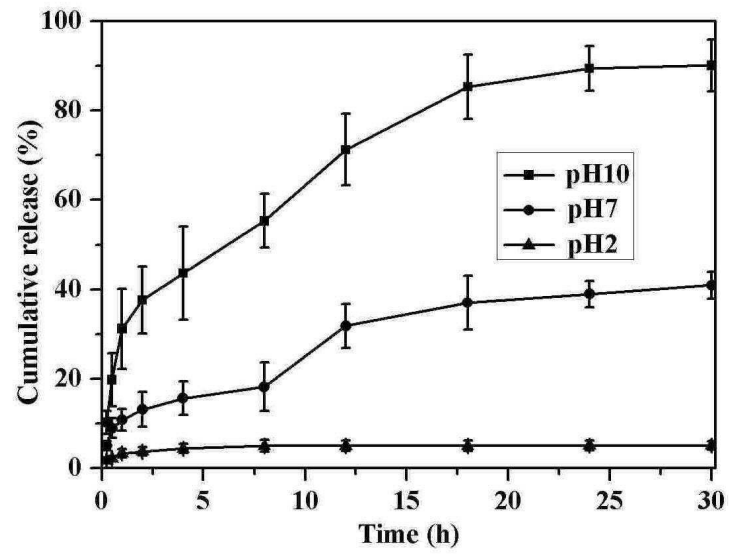
도면4



도면5



도면6



도면7

