



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0117433
(43) 공개일자 2010년11월03일

(51) Int. Cl.

A61K 47/02 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-0036193

(22) 출원일자 2009년04월24일

심사청구일자 2009년04월24일

(71) 출원인

조선대학교산학협력단

광주광역시 동구 서석동 375 조선대학교 내

(72) 발명자

손홍래

광주 서구 풍암동 중흥아파트3차 301동 1902호

고영대

광주광역시 동구 계림2동 518-62번지

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

신동준

전체 청구항 수 : 총 8 항

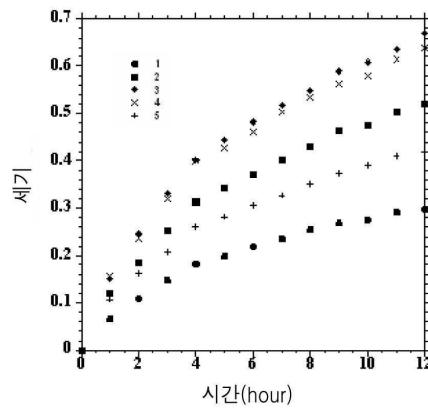
(54) 다공성 실리콘 입자를 이용한 영상진단 약물전달체 및 그의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 다공성 실리콘 입자를 이용한 영상진단 약물전달체 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명의 영상진단 약물전달체는 생체적합한 실리콘 소재를 사용하며, 전기화학적 식각방법으로 제조된 다층 다공성 실리콘 필름의 표면을 열적 산화시켜, 그 표면에 약물을 용이하게 고착시킨 후, 초음파 분쇄한 다공성 실리콘 입자로서, 분쇄된 입자는 다공성 실리콘의 광학적인 특성을 유지하고, 입자형태로 제공됨에 따라, 미세분자에 대한 선택성을 증가시킬 수 있다. 나아가, 본 발명의 영상진단 약물전달체는 완충용액의 pH에 따라 약물의 가수분해로 인한 방출속도가 제어가능하며, 신호의 증폭과정을 통해 다공성 실리콘 입자에서 약물이 방출되는 정도를 실시간 모니터링할 수 있고, 약물의 방출량을 예측할 수 있으므로, 특히 약물전달체계에 있어서 영상진단 약물전달체로서 유용하다.

대표도 - 도9



(72) 발명자

박철영

광주광역시 북구 풍향동 582-57번지

김병희

전북 익산시 송학동 138-24번지 영무예다음 1309호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2008-0704045045

부처명 교육과학기술부, 한국산업기술재단

연구관리전문기관

연구사업명 지역혁신 인력양성사업

연구과제명 기능성 실리콘 화합물을 이용한 바이오센서의 개발

기여율

주관기관 조선대학교 산학협력단

연구기간 2008년08월01일~2010년04월30일

특허청구의 범위

청구항 1

전기화학적 식각방법으로 제조된 다층 다공성 실리콘 필름이 열적 산화되고, 산화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 필름 표면에 타겟약물이 고착된 후 분쇄되어, 약물로 표면 유도화된 다공성 실리콘 다이옥사이드 입자를 특징으로 하는 영상진단 약물전달체.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 약물로 표면 유도화된 다공성 실리콘 다이옥사이드 입자가 완충용액의 pH 4 내지 9 조건 하에서 가수분해되어 약물의 방출속도가 제어되는 것을 특징으로 하는 상기 영상진단 약물전달체.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 필름이 300~1200℃ 온도조건에서 1~3시간 동안 처리되어 그 표면이 -Si-OH로 열적 산화된 것을 특징으로 하는 상기 영상진단 약물전달체.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 타겟약물이 캄토테신인 것을 특징으로 하는 상기 영상진단 약물전달체.

청구항 5

- 1) 실리콘웨이퍼를 전기화학방법으로 식각하여 다층 다공성 실리콘을 준비하는 공정,
- 2) 상기 다층 다공성 실리콘을 상기 실리콘웨이퍼에서 다공성 실리콘 필름으로 분리하는 공정,
- 3) 상기 다공성 실리콘 필름을 300~1200℃ 온도조건에서 1~3시간 동안 가열하여 표면이 산화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 필름을 형성하는 공정 및
- 4) 상기 산화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 필름의 표면에, 타겟약물로 유도화시킨 후, 분쇄하는 공정을 포함하는 영상진단 약물전달체의 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 단계 1)의 다층 다공성 실리콘이 중심전류 값을 120~200 mA/cm²로 하고, 2 내지 30개의 사인파형의 혼합된 전류를 이용하여 전기식각되어, 400~2000nm에서 2 내지 30개의 다중 반사 피크(Rugate Multiple Peak)를 가지는 것을 특징으로 하는 상기 영상진단 약물전달체의 제조방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 단계 1)의 다층 다공성 실리콘이 중심전류 값을 1~50 mA/cm²로 하고, 1~200 초, 10~500 mA/cm²의 전류를 1~30 초를 교대로 하는 직각파의 조건에서 전류를 2배 이상으로 실시하여, 400~2000nm에서 2개 내지 30개의 다중 반사 피크(DBR Multiple Peak)를 가지는 것을 특징으로 하는 상기 영상진단 약물전달체의 제조방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 단계 4)의 분쇄된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 입자가 초음파 분쇄된 것을 특징으로 하는 상기 영상진단 약물전달체의 제조방법.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기술 분야

본 발명은 본 발명은 다공성 실리콘 입자를 이용한 영상진단 약물전달체 및 그의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 전기화학적 식각방법으로 제조된 다층 다공성 실리콘 필름의 표면을 열적 산화시켜, 그 표면에

약물을 용이하게 고착시킨 후, 초음파 분쇄한 다공성 실리콘 입자를 이용한 영상진단 약물전달체 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 약물전달체계(이하, "DDS"라 한다) 기술이란 기존 의약품의 부작용을 최소화하고 효능 및 효과를 극대화시켜 필요한 양의 약물을 효율적으로 전달할 수 있도록 하는 의학 기술을 말한다.
- [0003] 신약 개발에 들어가는 비용과 시간을 절감해 주는 이 기술은 최근 나노기술과 결합하면서 의학계에서 새로운 부가가치를 창출하는 첨단기술의 한 분야로 자리 잡고 있으며, 미국과 일본 등 기술선진국은 지난 80년대 후반부터 제약회사 등 기업을 중심으로 신약 개발과 함께 약물전달체계기술 개발에 전력을 쏟아 왔다.
- [0004] 우리나라도 지난 87년 물질특허 도입이후, 세계시장 진출과 함께 제약분야의 새로운 부가가치 창출을 위해 제약회사, 학계, 연구소 등에서 종합적인 연구체계를 갖추면서 DDS 기술 개발에 나서 일정한 성과를 거두고 있다.
- [0005] 최근에는 한번 투여로 약효를 오랫동안 유지할 수 있는 약물전달 마이크로 칩을 개발하여, 항암제와 호르몬제 등 기존 투약 관행에 일대 혁신을 초래할 수 있는 연구결과가 발표되고 있다. 이처럼 DDS 기술 개발에서 환자 와 소비자의 수요에 맞춰 필요한 양을, 필요한 시기에, 필요한 위치에 투여할 수 있는 맞춤형 약물전달재료의 개발이 필요하다.
- [0006] 이에, 본 발명자들은 신규한 약물전달재료 소재를 탐색한 결과, 생체에 가장 안정한 실리콘 소재를 설정하고, 종래 실리콘 소재 합성 시, 그 방법이 극히 제한적이고 어려운 문제점을 해소하기 위하여 노력한 결과, 전기화학 적 식각방법으로 다층 다공성 실리콘 필름을 제조하고, 그 표면을 열적 산화시켜 생체적합한 다공성 실리콘 소재로 확보하고, 그 표면에 약물을 고착시킨 후, 분쇄한 다공성 실리콘 입자에 대하여, 영상진단 약물전달체로서의 응용 가능성을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- [0007] 본 발명의 목적은 생체적합한 실리콘 소재를 이용한 영상진단 약물전달체를 제공하는 것이다.
- [0008] 본 발명의 다른 목적은 전기화학적으로 식각된 다공성 실리콘을 광학적인 특성을 유지하고, 다공성 실리콘 입자의 산화된 표면에 약물을 고착시킨 후, 분쇄한 다공성 실리콘 입자로 이루어진 영상진단 약물전달체의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제 해결수단

- [0009] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 전기화학적 식각방법으로 제조된 다층 다공성 실리콘 필름이 열적 산화되고, 산화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(이하, "PSD"라 한다.) 필름 표면에 타겟약물이 고착된 후 분쇄되어, 약물로 표면 유도화된 다공성 실리콘 다이옥사이드 입자를 특징으로 하는 영상진단 약물전달체를 제공한다.
- [0010] 본 발명의 약물로 표면 유도화된 다공성 실리콘 다이옥사이드 입자는 pH 4 내지 9 조건 하에서 가수분해되어 약물의 방출속도가 제어되는 것이다.
- [0011] 이때, 본 발명의 약물로 표면 유도화된 다공성 실리콘 다이옥사이드 입자크기는 수 마이크로론에서 수나노크기 입자크기로 분쇄된다.
- [0012] 본 발명에서, 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 필름은 300~1200℃ 온도조건에서 1~3시간 동안 처리되어 그 표면이 -Si-OH로 열적 산화되며, 본 발명의 약물전달체에 사용되는 타겟약물은 상기 산화된 표면에 결합할 수 있는 약물이라면 특별한 제한없이 적용가능하나, 본 발명에서는 캄토테신(camptothecin, 이하, "CPT"라 한다)을 사용한다.
- [0013] 본 발명은 영상진단 약물전달체의 제조방법을 제공한다. 더욱 구체적으로는,
- [0014] 1) 실리콘웨이퍼를 전기화학방법으로 식각하여 다층 다공성 실리콘을 준비하는 공정, 2) 상기 다층 다공성 실리콘을 상기 실리콘웨이퍼에서 다공성 실리콘 필름으로 분리하는 공정, 3) 상기 다공성 실리콘 필름을 300~1200℃ 온도조건에서 1~3시간 동안 가열하여 표면이 산화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 필름을 형성하는 공

정 및 4) 상기 산화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 필름의 표면에, 타겟약물로 유도화시킨 후, 분쇄하는 공정으로 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 입자를 제조한다.

[0015] 본 발명의 제조방법 중, 단계 1)의 다층 다공성 실리콘은 중심전류 값을 $120 \sim 200 \text{ mA/cm}^2$ 로 하고, 2 내지 30개의 사인파형의 혼합된 전류를 이용하여 전기식각되어, $400 \sim 2000\text{nm}$ 에서 2 내지 30개의 다중 반사 피크(Rugate Multiple Peak)를 가지는 것이다.

[0016] 또한, 단계 1)의 다층 다공성 실리콘은 $1 \sim 50 \text{ mA/cm}^2$ 의 전류를 1~200 초, $10 \sim 500 \text{ mA/cm}^2$ 의 전류를 1~30 초를 교대로 하는 직각파의 조건에서 전류를 2배 이상으로 실시하여, $400 \sim 2000\text{nm}$ 에서 2개 내지 30개의 다중 반사 피크(DBR Multiple Peak)를 가지는 것을 사용한다.

[0017] 또한, 단계 4)의 분쇄된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 입자는 초음파 분쇄되는 것이 바람직하다.

효 과

[0018] 본 발명에 따라 생체적합한 실리콘 소재를 이용한 영상진단 약물전달체를 제공할 수 있다.

[0019] 본 발명의 영상진단 약물전달체는 전기화학적 식각방법으로 다층 다공성 실리콘 필름을 제조하고, 그 표면을 열적 산화시켜 생체적합한 다공성 실리콘 소재로 확보하고, 그 표면에 약물을 고착시킨 후, 분쇄한 다공성 실리콘 입자이며, 다공성 실리콘의 광학적인 특성을 유지하고, 분쇄된 입자형태로 제공한다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0020] 이하, 본 발명을 상세히 설명하고자 한다.

[0021] 본 발명은 전기화학적 식각방법으로 제조된 다층 다공성 실리콘 필름이 열적 산화되고, 산화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 필름 표면에 타겟약물이 고착된 후 분쇄되어, 약물로 표면 유도화된 다공성 실리콘 다이옥사이드 입자를 특징으로 하는 약물전달체를 제공한다.

[0022] 본 발명의 영상진단 약물전달체 재료로 사용되는 실리콘 소재는 사인(sine)파 형태의 전류로 전기화학적인 식각을 통하여 제조된 광학적으로 암호화된 다공성 실리콘으로서, 하기 수학적 1에 의해 형성할 수 있다.

수학적 1

$$Y = A \times \sin(kt) + B$$

[0024] (상기에서, A는 진폭, k는 진동수(Hz), t는 시간, B는 파형의 중앙값이 된다.)

[0025] 본 발명의 다층 다공성 실리콘(PSi)은 중심전류 값을 $120 \sim 200 \text{ mA/cm}^2$ 로 하고, 2 내지 30개의 사인파형의 혼합된 전류를 이용하여 전기화학적으로 식각되어, $400 \sim 2000\text{nm}$ 에서 2 내지 30개의 다중 반사 피크(Rugate Multiple Peak)를 가지는 다층 다공성 실리콘을 이용한다.

[0026] 사인(sine)파의 파형과 식각조건을 조절하여 다층 다공성 실리콘(PSi)을 제작할 수 있는데, 다층 다공성 실리콘의 장점은 사인(sine)파를 이용하여 파형에 대한 푸리에 변환하면, 다공성 실리콘에서 반사되어 나오는 빛의 상쇄와 보강간섭으로 인한 반사피크를 미리 예측할 수 있다는 점이다. 더 나아가, 여러 개의 반사피크들이 원하는 파장들에서 상대적인 세기를 조절할 수 있도록 광학 인코딩(optical encoding)할 수 있다.

[0027] 더욱 상세하게는 본 발명의 다층 다공성 실리콘(PSi)은 $0.1 \sim 10 \text{ m}\Omega\text{cm}$ 의 저항을 갖는 p-type 실리콘 웨이퍼를 불산(HF)과 에탄올 혼합용액을 이용하여 전기화학적 식각을 통해, 기공크기(micropores)가 $2 \sim 50\text{nm}$ 크기의 메조포어(mesopore) 기공을 가지며, 기공크기가 2nm 미만의 마이크로포어(micropores) 또는 50nm 를 초과하는 매크로포어(macropores) 기공을 가진 구조로 제조된다. 이때, 다공성 실리콘의 기공 모양, 크기 및 방향은 표면의 저항과 결정 실리콘의 불순물 정도, 흘려주는 전류, 온도, 식각시 사용하는 불산(HF) 용액의 농도에 따라 결정된다. 상세하게는, 불순물의 양을 늘리고 불산(HF) 용액의 농도를 희석시키면, p-type 다공성 실리콘의 기공크기는 증가된다. 즉, 불순물 양이 많고 저항값 $10^{-3} \text{ m}\Omega\text{cm}$ 인 p-type 다공성 실리콘의 25% 알코올함유 불산(HF) 용액에서 전기화학적 식각을 하게 되면, $25 \sim 100\text{nm}$ 크기를 갖는 매크로포어(macropores)의 다공성 실리콘이 제작된다.

[0028] 도 1에 도시된 바와 같이, 본 발명의 다층 다공성 실리콘은 평균 12 nm 의 반축 너비(full-width at half-

maximum, FWHM)을 가지고, 575, 613, 658, 714, 781 nm의 특정한 파장에서 반사스펙트럼을 보임으로써, 매우 좁고 강한 반사스펙트럼을 갖는다. 이러한 반사스펙트럼은 식각시 흘러주는 전류형태에 따라, 가시광선에서부터 근 자외선 영역에 이르기까지 다양하게 만들 수 있다.

- [0029] 이후, 상기 전기화학적 식각과정을 통해 얻은 다공성 실리콘은 Si-H의 표면을 가지게 된다. 이에, 공기 중이나 수용액상에서 불안정한 다공성 실리콘의 표면을 열적 산화를 통해, 그 표면이 Si-OH 작용기를 갖는 산화된 다공성 실리콘(PSi)으로 변형시킴에 따라, 본 발명의 영상진단 약물전달체는 열적 산화를 통해 제조된 광학적으로 암호화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD)로 변환시켜, 생체적합한 물질로 제조되고, 동시에 약물의 유도화를 용이하게 할 수 있다.
- [0030] 이어, 본 발명은 상기 산화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 필름 표면에, 타겟약물을 고착시킨 후 분쇄하여, 약물로 표면 유도화된 다공성 실리콘 다이옥사이드 입자로 제조하고, 이를 약물전달체로 사용한다.
- [0031] 본 발명의 영상진단 약물전달체에서, 전기화학적으로 식각된 다공성 실리콘은 광학적인 특성을 유지하고, 기공에 손상하지 않도록 분쇄된 PSD 입자를 이용함으로써, 미세분자에 대한 선택성을 증가시킬 수 있다.
- [0032] 본 발명의 영상진단 약물전달체에 적용되는 타겟약물은 상기 산화된 표면에 결합할 수 있는 약물이라면 특별한 제한 없이 적용가능하나, 본 발명에서는 캠포테신(camptothecin, CPT)을 사용한다.
- [0033] 도 2는 본 발명의 약물로 표면 유도화된 PSD 입자의 약물전달시스템을 도시한 것으로서, 본 발명의 약물유도체는 완충용액의 pH에 따라, 고착된 타겟약물이 가수분해되어 방출된다.
- [0034] 특히, 도 6에 도시한 바와 같이, 본 발명의 약물로 표면 유도화된 PSD 입자에서 완충용액의 pH에 따라, 약물의 방출속도를 측정한 결과로부터, 완충용액의 pH 4 내지 9 조건 하에서 가수분해되어 약물의 방출속도를 측정함으로써, 약물이 방출되는 정도를 실시간 모니터링할 수 있으며 약물의 방출량을 예측할 수 있다.
- [0035] 또한, 본 발명의 약물로 표면 유도화된 PSD 입자는 완충용액의 pH에 따라 약물의 가수분해로 인한 방출속도가 제어되며, 신호의 증폭과정을 통해 다공성 실리콘 입자에서 약물이 방출되는 정도를 실시간 모니터링할 수 있고 [도 8a, 도 8b 및 도 9], 약물의 방출량을 예측할 수 있으므로, 약물전달체계에 있어서 약물전달체로서 유용하다.
- [0036] 나아가, 본 발명은
- [0037] 1) 실리콘웨이퍼를 전기화학방법으로 식각하여 다층 다공성 실리콘을 준비하는 공정,
- [0038] 2) 상기 다층 다공성 실리콘을 상기 실리콘웨이퍼에서 다공성 실리콘 필름으로 분리하는 공정,
- [0039] 3) 상기 다공성 실리콘 필름을 300~1200℃ 온도조건에서 1~3시간 동안 가열하여 표면이 산화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 필름을 형성하는 공정 및
- [0040] 4) 상기 산화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 필름의 표면에, 타겟약물로 유도화시킨 후, 분쇄하는 공정으로 PSD 입자를 제조하는 영상진단 약물전달체의 제조방법을 제공한다.
- [0041] 도 3은 본 발명의 약물로 표면 유도화된 PSD 입자의 제조공정을 도시한 것이고, 이하, 본 발명의 영상진단 약물전달체의 제조방법을 단계별로 설명하고자 한다.
- [0042] 본 발명의 제조방법 중, 단계 1)의 다공성 실리콘은 사인(sine)파 전류를 이용하여 전기화학적으로 식각된 다층 다공성 실리콘이며, 400~2000nm에서 단일 반사 피크를 가지는 다공성 실리콘 또는 400~2000nm에서 2 내지 30개의 다중 반사 피크를 가지는 다층 다공성 실리콘을 포함한다.
- [0043] 더욱 상세하게는, 다층 다공성 실리콘의 바람직한 실시예로는, 중심전류 값을 120~200 mA/cm²로 하고, 2 내지 30개의 사인파형의 혼합된 전류를 이용하여 전기식각되어, 400~2000nm에서 2 내지 30개의 다중 반사 피크(Rugate Multiple Peak)를 사용하는 것이다.
- [0044] 또한, 다층 다공성 실리콘의 바람직한 다른 실시예로는, 1~50 mA/cm²의 전류를 1~200 초, 10~500 mA/cm²의 전류를 1~30 초를 교대로 하는 직각파의 조건에서 전류를 2배 이상으로 실시하여, 400~2000nm에서 2개 내지 30개의 다중 반사 피크(DBR Multiple Peak)를 가지는 것을 사용하는 것이다.
- [0045] 더욱 바람직하게는 본 발명의 실시예에는 루게이트 구조의 다층 다공성 실리콘은 평균 12 nm의 반층 두께를

가지고, 575, 613, 658, 714, 781 nm의 특정한 파장에서 반사스펙트럼을 보인다[도 1].

- [0046] 본 발명의 제조방법 중, 단계 2)는 단계 1)에서 제조된 다층 다공성 실리콘을 실리콘웨이퍼 상에서 분리하여 다공성 실리콘 필름으로 제조하는 공정으로서, 분리방법은 필름이 손상되지 않도록, 다공성 실리콘웨이퍼를 핀셋으로 잡아 유리판 위에서 에탄올을 흘려주어 실리콘웨이퍼로부터 다공성 실리콘을 분리시킨다.
- [0047] 이후, 본 발명의 제조방법 중, 단계 3)은 상기 전기화학적 식각과정에서 얻은 다공성 실리콘의 표면(Si-H)이 공기 중이나 수용액상에서 불안정하므로, 다공성 실리콘의 표면을 열적 산화시켜, 그 표면이 Si-OH 작용기를 갖는 산화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD)로 변형시키는 공정이다.
- [0048] 도 4의 FT-IR 스펙트럼 결과로부터, 단계 3)의 열적산화공정을 통해, Si-H의 신축 진동과 굽힘 진동 영역이 줄고, Si-O-Si의 진동흡수피크를 확인함으로써, 표면의 산화를 확인할 수 있다.
- [0049] 단계 3)의 공정을 통해 제조된 광학적으로 암호화된 PSD는 생체적합한 물질로 변환되는 동시에 그 표면상에 타겟약물의 유도화를 용이하게 할 수 있다.
- [0050] 이때, 단계 3)의 열적 산화방법은 가열로(furnace)에서 수행하는 것이 바람직하며, 가열온도가 300℃ 미만이면, 산화반응이 서서히 진행하여 바람직하지 않고, 1200℃를 초과하면, 산화된 다공성 실리콘이 불안정하여 깨지는 문제가 발생한다.
- [0051] 본 발명의 제조방법 중, 단계 4)는 상기 산화된 PSD 필름의 표면상에, 타겟약물로 유도화시킨 후, 분쇄하여 PSD 입자를 제조하는 공정이다.
- [0052] 본 발명에서는 타겟약물로서, 항암제로 사용되는 캠프토테신(camptothecin, CPT)을 일례로 설명하고 있으나, 산화된 표면(Si-OH)에 결합할 수 있다면, 타겟약물로서 다른 공지약물을 적용할 수 있음을 당연히 이해될 것이다.
- [0053] 도 2 및 도 3에 도시된 바와 같이, 산화된 PSD 필름의 Si-OH와 본 발명의 타겟약물인 캠프토테신(CPT)의 OH가 탈수 반응하여, Si-O-C 결합이 형성된다. 이후, CPT와 결합된 PSD 입자는 수 마이크로에서 수 나노크기 입자크기로 분쇄된다.
- [0054] 이때, 분쇄된 입자들이 광학적인 특성을 유지하기 위해서는 생성된 기공에 손상이 가면 되지 않아야 하므로 물리적인 충격에 의한 방법도 가능하나, 더욱 바람직하게는 초음파를 이용한 분쇄방법으로 수행하는 것이다.
- [0055] 또한, 본 발명의 CPT와 결합된 PSD 필름은 매우 얇기(∼수 마이크로) 때문에 쉽게 초음파분쇄를 통하여 입자를 얻을 수 있는 장점이 있고, 초음파로 분쇄되기 때문에 분쇄된 입자들이 광학적인 특성을 유지하고[도 7a 및 도 7b], 생성된 기공에 손상 없이 제조할 수 있다. 이렇게 얻어진 약한 나노네트워크 구조는 쉽게 부스러지면서 다양한 크기의 개별적 입자로 얻을 수 있다.
- [0056] 이에, 본 발명의 제조방법 중 단계 4)에서, 초음파 분쇄방법으로 분쇄된 입자들이 광학적인 특성을 유지하고, 기공에 손상하지 않도록 분쇄된 입자형태로 이용함으로써, 미세분자에 대한 선택성을 증가시킬 수 있다.
- [0057] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 한다.
- [0058] 본 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것이며, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0059] <실시예 1> 루게이트 다공성 실리콘 스마트 입자를 이용한 영상진단 약물전달체 제작
- [0060] 단계 1: 광학 인코딩된 다층 다공성 실리콘의 제조
- [0061] 순수한 p^{++} -타입의 실리콘 웨이퍼(B doped, <100 , $0.8 \sim 1.2 \text{ m}\Omega\text{cm}$)에 백금전극을 이용하고 정전류기(Galvanostat, Keithley 2420)을 통하여 전류의 세기를 $5.3 \sim 120.8 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$ 에 0.30, 0.33, 0.36, 0.39, 0.42Hz의 혼성된 5가지 사인파형을 2000초 동안 흘려주면 전기화학적 식각과정을 거쳐, 일정한 패턴의 기공(pore)과 깊이(depth)를 가지는 광학 인코딩된 루게이트 구조의 다층 다공성 실리콘을 제조하였다.
- [0062] 이때, 일정한 패턴의 기공(pore)과 깊이(depth)를 갖는 다공성 실리콘을 합성하기 위한 식각 용매로는 불산(HF, 48중량%, 알드리치 케미칼사)과 에탄올(알드리치 케미칼사)을 3:1의 부피비로 혼합하여 사용하였으며, 모든 공정은 테프론 셀에서 수행하였다. 식각 후에는 에탄올과 아르곤 가스를 이용하여 세척 및 건조하였다.

[0063] 단계 2: 다공성 실리콘 필름의 분리

[0064] 상기 단계 1에서 제조된 다층 다공성 실리콘은 전자연마작업(electropolishing)을 통하여, 실리콘 기판으로부터 필름 형태로 분리시켰다. 이때, 전자연마작업 역시 다층 다공성 실리콘의 제조와 같이 테프론 셀에서 수행하였다.

[0065] 정전압기(Potentiostat)/정전류기(Galvanostat) 363모델 (EG & E Instrument)을 이용하여, $460 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$ 의 정전류를 1분 30초 동안 흘려주었다. 이때, 사용한 용매는 HF:에탄올 = 3:1의 부피비로 제조된 용매를 사용하였다. 이후, 다시 HF:에탄올 = 3:1의 부피비로 제조된 용매를 사용하여 $29 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$ 의 정전류를 1분 30초 동안 흘려주었다. 다공성 실리콘 기판을 핀셋으로 잡아 유리판 위에서 필름이 손상되지 않도록 에탄올을 흘려주어 실리콘 기판으로부터 다층 다공성 실리콘 필름을 분리시켰다.

[0066] 단계 3: 열적 산화-다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD)의 제조

[0067] 단계 2에서 분리된 다층 다공성 실리콘 필름을 전기로(Thermolyne F6270-26 furnace equipped with controller)내 300°C 온도에서 6시간 동안 열적산화 처리하였다. 상기 열적 산화를 통하여, Si-H로 종결된 다층 다공성 실리콘 필름을 Si-OH 작용기를 갖는 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD)로 변형시켰다.

[0068] 단계 4: PSD 필름의 유도체화 및 PSD 입자의 제조

[0069] 상기 단계에서 제조된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 필름을 유방암 항암제로 알려진 CPT(0.05 mmol , ~95%, 알드리치 케미칼사) 13.8 mg 과 촉매로 디메틸아미노피리딘(dimethylaminopyridine, 0.1 mmol 알드리치 케미칼사) 13 mg 을 다이클로로메탄(dichloromethane) 10ml 에 녹여 실온에서 3일간 교반 반응시켰다. 반응 종료 후, 에탄올, 다이클로로메탄, 아세톤 순으로 세척한 다음, 아르곤 가스로 건조시켰다.

[0070] 이후, CPT로 표면 유도된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 필름을 초음파 분쇄기를 이용하여 약 5~10분 정도 분쇄시키면 광학적 특성을 지니면서 약물로 유도화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 입자를 제조하였다.

[0071] **<실시예 2> DBR 다공성 실리콘 스마트 입자를 이용한 영상진단 약물전달체 제작**

[0072] 단계 1: DBR 다층 다공성 실리콘의 제조

[0073] 낮은 저항값을 갖는 p^{++} -타입의 실리콘 단결정 웨이퍼(B doped, $<100>$, $0.8\sim 1.2 \text{ m}\Omega \cdot \text{cm}$)를 전류공급기(Keithley 2420)를 이용하여 직각과 전류를 흘려주어 전기 화학적 식각하여, DBR 다층 다공성 실리콘을 제조하였다. 식각용매로는 HF 용액 (48중량% 알드리치사 제품)과 순수한 에탄올 (알드리치사 제품)을 사용하였으며 HF:에탄올 = 3:1의 부피비로 식각하였다. 전기화학적 식각은 두개의 전극을 사용하여 테프론 셀 내에서 수행하였다. 이때, 흘려준 전류는 주기적으로 변하는 서로 다른 다공성(porosity)을 생성하기 위해 낮은 전류에 해당하는 $30 \text{ mA}/\text{cm}^2$ 를 11초, 높은 전류에 해당하는 $300 \text{ mA}/\text{cm}^2$ 를 1.5초 동안 교대로 흘려주어 30회 수행하였다. 상기 조건으로 합성된 DBR 다공성 실리콘 샘플은 식각 후 에탄올로 여러 번 씻어주고 사용하기 전에 아르곤 가스로 건조시켰다.

[0074] 이하, 단계 2 내지 단계 4는 상기 실시예 1과 동일하게 수행하여 영상진단 약물전달체를 제작하였다.

[0075] **<실험예 1> FT-IR 스펙트럼 측정**

[0076] 상기 실시예 1에서 광학 인코딩된 다층 다공성 실리콘과 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 입자 제조의 각 단계 별 반응을 FT-IR(Nicolet model 5700)을 이용하여 확인하였다. 상기 FT-IR 스펙트라는 확산반사(Spectra-Tech diffuse reflectance attachment)방식을 이용하여 측정하였다.

[0077] 그 결과, 도 4에서 도시된 바와 같이, 식각된 다공성 실리콘(A)의 FT-IR 스펙트럼은 2119cm^{-1} 과 914cm^{-1} 에서 Si-H의 신축 진동과 굽힘 진동을 확인하였고, 열적산화된 다공성 실리콘 필름(B)의 경우, Si-H의 신축 진동 영역인 $2085\sim 2150\text{cm}^{-1}$ 의 피크가 줄어들고, OSi-H의 신축 진동과 굽힘 진동이 각각 $2200\sim 2250\text{cm}^{-1}$ 과 877cm^{-1} 에서 나타나고, $1000\sim 1200\text{cm}^{-1}$ 에서 Si-O-Si의 강한 진동흡수피크를 확인하였다. 따라서, 식각된 다공성 실리콘(A)을 300°C 의 로에 6시간 동안 가열한 결과, 다공성 실리콘 필름 표면의 산화를 확인하였다.

[0078] 또한, 도 5에서 도시한 FT-IR 스펙트럼 결과, CPT로 표면 유도화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 필름(C)은 Si-O-C결합의 신축진동에 해당되는 3300cm^{-1} 에서 흡수피크를 확인하고, 상기 Si-O-C결합의 굽힘진동에 해당되는

1650cm⁻¹에서 피크를 확인함으로써, 표면이 Si-OH를 가지는 PSD 필름 표면에, CPT와 함께 반응시켜, 표면이 CPT로 유도화된 것을 확인하였다.

[0079] 이후, CPT로 표면 유도화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 필름(C)에서, CPT가 가수분해 반응 후, CPT가 방출된 PSD 필름(D)의 경우, CPT 영역에서 흡광도가 줄어들었음을 확인할 수 있다.

[0080] <실험예 2> CPT의 방출정도 측정

[0081] 상기 실시예 1에서 표면 유도화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 입자에서부터 CPT의 방출정도의 양을 결정하기 위하여, 자외선 분광광도계(UV-vis spectrometer, UV-2401 PC, Shimadzu)를 이용하여 측정하였다. 이때, CPT의 최대 흡수파장인 368nm로 고정하여 12시간동안 실시간 흡광도의 변화를 측정하였다.

[0082] 도 6에 도시된 바와 같이, PSD 입자와 결합된 CPT가 완충용액의 pH에 따라, 가수분해되어 방출되는 속도가 달라지는데, pH 9에 가장 빠르고, pH 4에서 가장 느린 방출속도를 확인하였다.

[0083] 그 결과, 본 발명의 표면 유도화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 입자는 pH에 따라, 약물의 방출속도를 제어할 수 있다.

[0084] <실험예 3> 광 반사스펙트럼 측정

[0085] 1. 열적 산화된 PSD 입자의 반사스펙트럼

[0086] 상기 실시예 1에서 제조된 광학 인코딩된 다층 다공성 실리콘과 열적산화처리된 제조된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 입자에 대하여, LS-1(텅스텐-할로겐램프)과 광학 현미경이 장착된 분광학기기(Ocean Optics, USB-2000) CCD(charge coupled device)를 이용하여 반사되는 광학적 반사스펙트럼을 측정하였다. 이때, 모든 스펙트럼들은 입사광을 수직으로 투사하여 투사광선과 반사광선이 동일 축에 있게 하여 얻었다. 광원은 다공성 실리콘의 표면에 거의 1~2mm의 점으로 초점을 주었고, 스펙트라는 CCD 검출기를 통하여, 400~1200nm 파장영역을 기록하였다.

[0087] 도 7a는 광학 인코딩된 다층 다공성 실리콘, 도 7b는 열적산화처리된 제조된 PSD 입자에 대한 실시간 광학적 신호변화를 측정한 결과로서, 상기 PSD 입자는 열적산화에 의해 화학적 성질이 바뀌었을 뿐, 다공성 실리콘이 가지고 있는 광학적 성질은 그대로 유지하고 있음을 확인하였다.

[0088] 2. 약물방출 시, PSD 입자의 반사스펙트럼

[0089] PSD 입자 표면에 결합된 CPT의 결합이 끊어짐으로서, 발생하는 굴절률의 변화로 인해 반사피크는 단파장으로 변위를 하게 되는데, CPT가 방출되기 시작하는 지점이나 방출되어져 나오는 지점의 변위 폭이 미미하여, 변위의 변화를 증폭시키는 방법으로 단파장으로 이동한 변위의 차이를 신호로 변형하면, 미미한 변화 또한 신호를 증폭시킬 수 있다.

[0090] CPT 방출시, PSD 입자로부터 실시간으로 측정된 반사스펙트럼을 미분 시그널(differential signal)을 이용한 신호증폭방법으로 나타내었다.

[0091] 이에, 도 8a는 약물이 방출되기 시작하는 지점의 반사스펙트럼을 나타낸 것으로서, 약물이 방출시점의 변위를 식별하기 쉽지 않았으나, 도 8b는 미분 시그널을 통한 신호의 증폭으로 PSD 입자로부터 CPT가 방출되기 시작하는 변위점을 쉽게 확인하였다.

[0092] 또한 자외선 분광광도계에서 방출된 CPT의 흡광도를 식별할 수 있는 지점이 대략 0.1 abs로서, 몰농도로 계산하면 1.2×10^{-5} M정도이다.

[0093] 그러나 신호 증폭으로 나타낸 미분 시그널에서는 CPT가 가수분해반응 하여 방출되는 10분 후의 지점에서의 몰농도는 4.9×10^{-9} M을 알 수 있다. 이것은 자외선 분광광도계보다 광학적 신호를 감지할 수 있는 PSD 입자에서 CPT 방출량의 감지가 약 100배 우수함을 증명할 수 있다.

[0094] 그 결과, PSD 입자는 CPT의 방출 정도와 광학적 정보 사이의 관계를 모니터링할 수 있어 정보를 직접 읽을 수 있고 생체적합한 새로운 약물전달재료로 이용할 수 있다.

[0095] 도 9는 신호의 세기를 시간대별로 측정한 결과로서, 도 6에 도시된 약물로 표면 유도화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 입자에서 pH에 따라 약물의 방출속도를 측정한 결과와 유사한 경향을 확인하였다. 즉, PSD 입자에서 방출되는 CPT의 흡수피크와 유사하게 증가되어지는 것을 확인함으로써, PSD 입자는 약물의 방출 정도와 광학

적 정보 사이의 관계를 모니터링 할 수 있어 정보를 직접 읽을 수 있는 약물전달체 재료로 활용할 수 있다.

산업이용 가능성

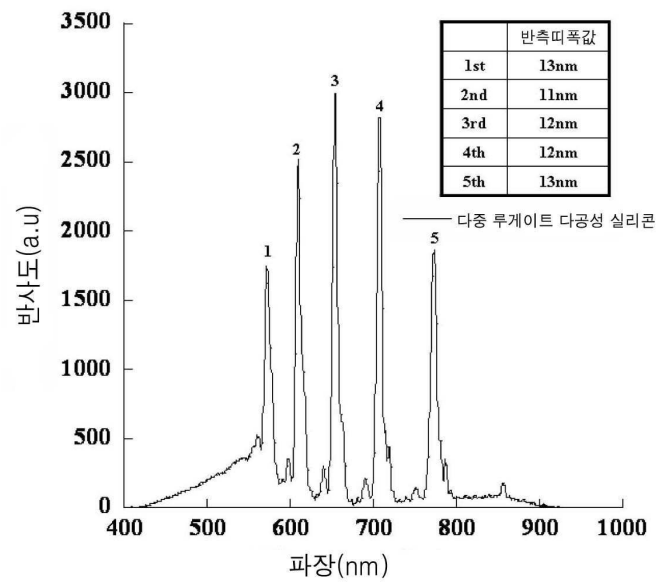
- [0096] 상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명은
- [0097] 첫째, 생체적합한 실리콘 소재를 이용한 영상진단 약물전달체를 제공하였다.
- [0098] 둘째, 전기화학적 식각방법으로 다층 다공성 실리콘 필름을 제조하고, 그 표면을 열적 산화시켜 생체적합한 다공성 실리콘 소재를 확보하였으며, 산화된 다공성 실리콘 표면에 약물을 고착시킨 후, 분쇄한 다공성 실리콘 입자를 제공함으로써, 약물전달체계에 있어서 신규한 영상진단 약물전달체로서 적용될 수 있다.
- [0099] 셋째, 본 발명의 영상진단 약물전달체는 완충용액의 pH에 따라 약물의 가수분해로 인한 방출속도가 제어되며, 신호의 증폭과정을 통해 다공성 실리콘 입자에서 약물이 방출되는 정도를 실시간 모니터링할 수 있고, 약물의 방출량을 예측할 수 있다.
- [0100] 이상에서 본 발명은 기재된 구체예에 대해서만 상세히 설명되었지만 본 발명의 기술사상 범위내에서 다양한 변형 및 수정이 가능함은 당업자에게 있어서 명백한 것이며, 이러한 변형 및 수정이 첨부된 특허청구범위에 속함은 당연한 것이다.

도면의 간단한 설명

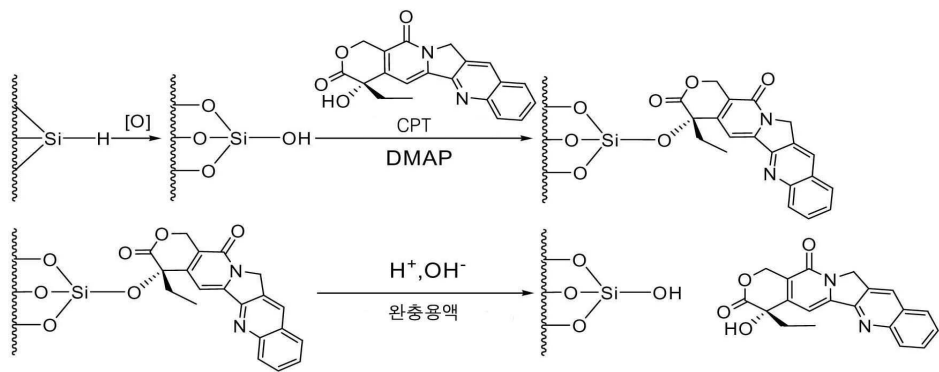
- [0101] 도 1은 본 발명의 다층 다공성 실리콘(PSi)의 광 반사스펙트럼이고,
- [0102] 도 2는 본 발명의 약물로 표면 유도화된 다공성 실리콘 다이옥사이드(PSD) 입자의 약물전달시스템을 도시한 것이고,
- [0103] 도 3은 본 발명의 약물로 표면 유도화된 PSD 입자의 제조공정을 도시한 것이고,
- [0104] 도 4는 본 발명의 식각된 다공성 실리콘(A) 및 열적산화된 다공성 실리콘 필름(B)에 대한 FT-IR 스펙트럼 결과이고,
- [0105] 도 5는 본 발명의 CPT로 표면 유도화된 PSD 필름(C) 및 CPT가 방출된 PSD 필름(D)에 대한 FT-IR 스펙트럼 결과이고,
- [0106] 도 6은 본 발명의 약물로 표면 유도화된 PSD 입자에서 완충용액의 pH에 따라 약물의 방출속도를 측정한 결과이고,
- [0107] 도 7a는 본 발명의 광학 인코딩된 다층 다공성 실리콘에 대한 실시간 광학적 신호변화를 측정한 결과이고,
- [0108] 도 7b는 본 발명의 열적산화된 PSD 입자에 대한 실시간 광학적 신호변화를 측정한 결과이고,
- [0109] 도 8a는 본 발명의 영상진단 약물전달체에서, 약물이 방출 시점의 반사스펙트럼을 나타낸 것이고,
- [0110] 도 8b는 도 8a의 반사스펙트럼을 미분 시그널로 변환한 스펙트럼이고,
- [0111] 도 9는 본 발명의 약물로 표면 유도화된 PSD 입자의 신호의 세기를 시간대별로 측정한 결과이다.

도면

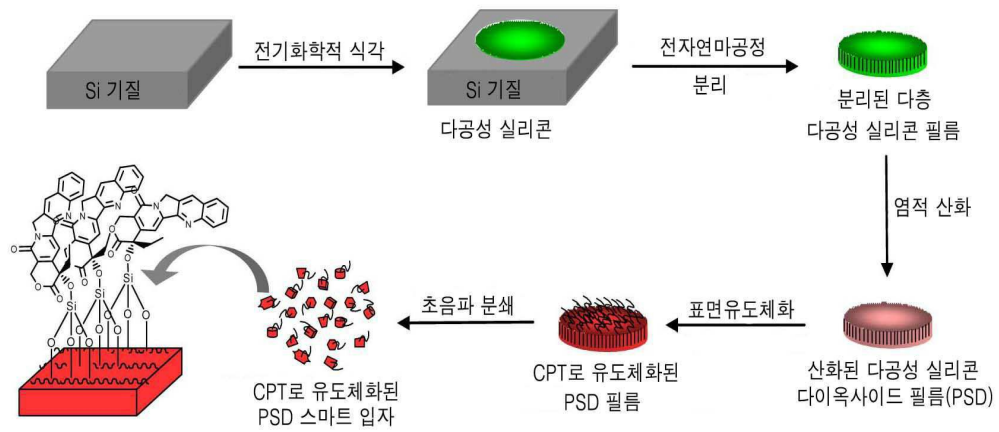
도면1



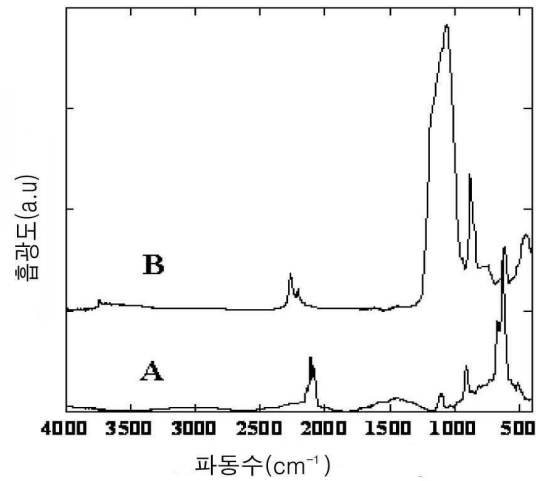
도면2



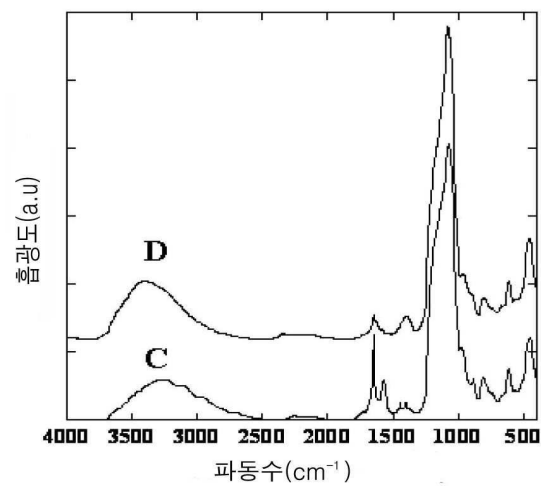
도면3



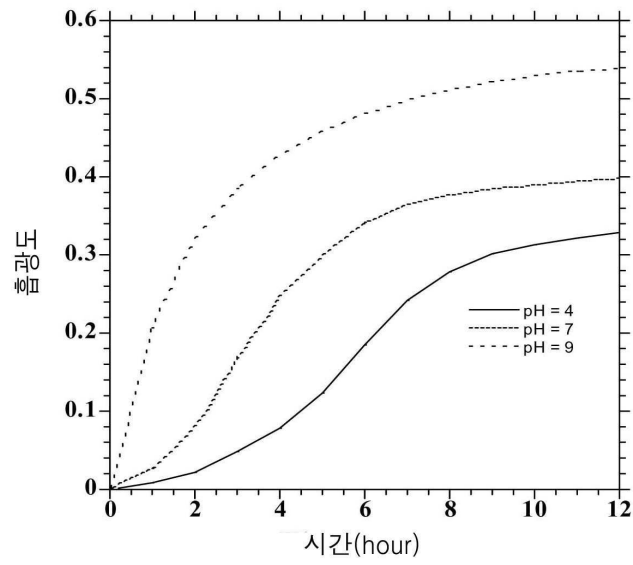
도면4



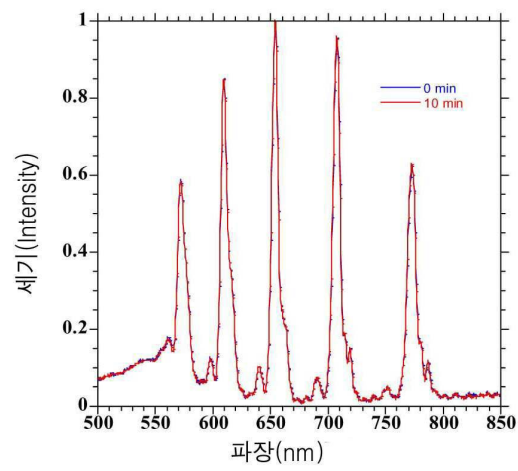
도면5



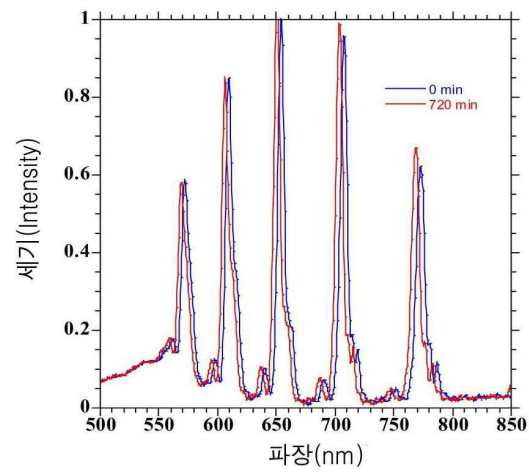
도면6



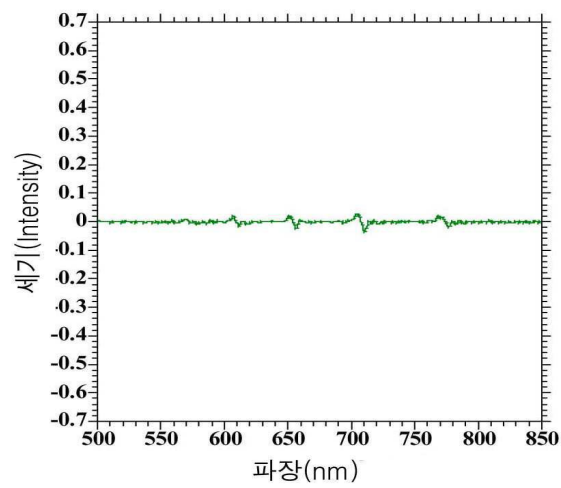
도면7a



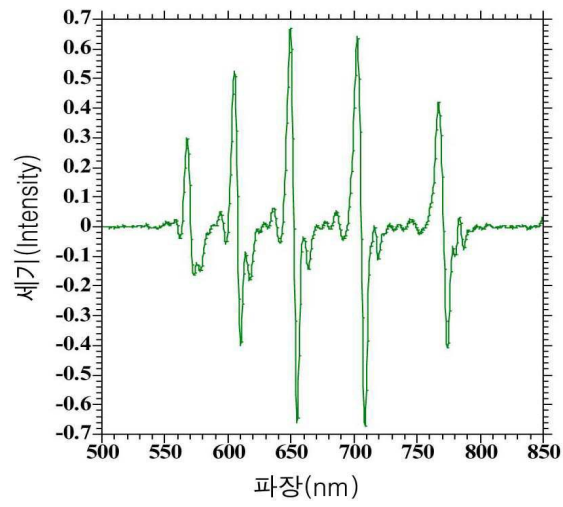
도면7b



도면8a



도면8b



도면9

