



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0013330
(43) 공개일자 2014년02월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/06 (2006.01) A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0080013
(22) 출원일자 2012년07월23일
심사청구일자 2012년07월23일

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
김형일
대전 유성구 어은로 57, 132동 1304호 (어은동, 한빛아파트)
정고운
서울 관악구 신림로58가길 61-5, 201호 (신림동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인세원

전체 청구항 수 : 총 10 항

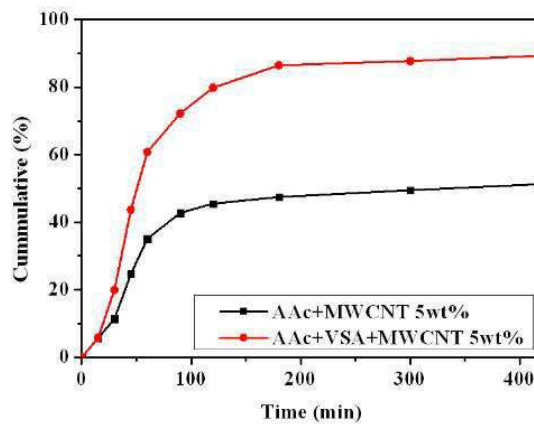
(54) 발명의 명칭 전기장 감응성 하이드로겔, 그를 이용한 약물전달체 및 그의 제조방법

(57) 요약

본 발명에서는 IPN 형태의 고분자 하이드로겔에 탄소재료가 분산된 전기장 감응성 하이드로겔, 그를 이용한 약물 전달체 및 그의 제조방법을 제공한다.

본 발명의 전기장 감응성 하이드로겔은 압축강도가 높아 패치형태로 제작되는 경우 파손에 강하며, 특히, 고전압 하에서의 전기장 감응성이 높다.

대표도 - 도5



(72) 발명자

문영이

경기 군포시 곡란로 26, 1404동 905호 (산본동, 매
화2차아파트)

윤주미

대전 서구 만년로 25, 101동 1004호 (만년동, 강변
아파트)

특허청구의 범위

청구항 1

탄소재료가 분산된 IPN 형태의 전기장 감응성 고분자 하이드로겔에 있어서, 상기 하이드로겔은, 폴리비닐알코올과;

올레핀계 카르복시산 단량체 및 올레핀계 술폰산 단량체의 공중합체인 음이온성 비닐 중합체로 구성된 것을 특징으로 전기장 감응성 고분자 하이드로겔.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 폴리비닐알코올은 중량평균분자량이 30,000 내지 50,000인 것을 특징으로 하는 상기 전기장 감응성 하이드로겔.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 올레핀계 술폰산 단량체는 비닐 술폰산, 알릴 술폰산, 비닐 톨루엔 술폰산 및 스티렌 술폰산, 술포에틸 아크릴레이트, 술포에틸 메타크릴레이트, 술포프로필 아크릴레이트, 술포프로필 메타크릴레이트, 2-하이드록시-3-메타크릴옥시프로필 술폰산 및 2-아크릴아미도-2-메틸프로판 술폰산으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 상기 전기장 감응성 하이드로겔.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 폴리비닐알코올과 음이온성 비닐 중합체의 중량비는 50:50 ~ 25:75인 것을 특징으로 하는 상기 전기장 감응성 하이드로겔.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 음이온성 비닐 중합체의 올레핀계 카르복시산:올레핀계 술폰산의 중량비는 80:20 ~ 50:50인 것을 특징으로 하는 상기 전기장 감응성 하이드로겔.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 탄소재료는 단일벽탄소나노튜브, 이중벽탄소나노튜브, 다중벽탄소나노튜브, 그래파이트, 그래핀 및 활성탄소로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 상기 전기장 감응성 하이드로겔.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 탄소재료는 탄소나노튜브인 것을 특징으로 하는 상기 전기장 감응성 하이드로겔.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 탄소재료의 함량은 고형분을 기준으로 1 내지 20 중량%인 것을 특징으로 하는 상기 전기장 감응성 하이드로겔.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따르는 전기장 감응성 하이드로겔을 약물담체로 사용하는 약물전달체.

청구항 10

폴리비닐알코올 수용액에 음이온성 비닐 단량체를 혼합하는 제1단계;

상기 혼합물에 탄소재료를 혼합한 다음 분산시키는 하는 제2단계;

상기 음이온성 비닐 단량체를 중합하는 제3단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 전기장 감응성 하이드로겔의 제조방법.

명세서

기술분야

- [0001] 본 발명은 전기장 감응성 하이드로겔, 그를 이용한 약물전달체 및 그의 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 폴리비닐알코올/폴리(비닐 카르복시산-비닐 설포산) 공중합체로 이루어진 IPN 형태의 고분자형 전기장 감응성 하이드로겔에 탄소재료를 분산시켜, 기계적 강도가 높으면서도 전기장 감응성이 향상된 전기장 감응성 하이드로겔, 그를 이용한 약물전달체 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

- [0002] 약물전달 시스템(drug delivery system : DDS)은 기존 의약품의 부작용을 최소화하고 효능 및 효과를 극대화 시켜 필요한 양의 약물을 효율적으로 전달할 수 있도록 설계한 제형을 말한다. 약물 전달 시스템을 이용하여 약물의 방출속도를 조절하여 치료효과를 극대화하려는 연구가 많이 진행되어왔으나 담지된 약물이 고분자 지지체로부터 시간에 따라 일정량씩 방출되어야 하지만, 초기에 약물이 급격히 방출되는 문제점이 있어, 이를 해결하기 위한 연구가 많이 진행되고 있다. 특히, 하이드로겔을 이용하여 약물이 일정한 속도로 피부를 투과하여 약효가 지속적으로 발현될 수 있도록 하는 많은 연구가 진행되고 있는데 하이드로겔을 약물전달시스템에 적용함으로써 약물의 효과를 증가시키고, 부작용을 감소시킬 뿐만 아니라, 여러 번 투여하는 번거로움을 없애기 위한 약물의 새로운 제형을 제공할 수 있는 장점이 있다.
- [0003] 하이드로겔은 일반적으로 다량의 수분을 함유할 수 있는 삼차원의 친수성 고분자 망상구조를 가진 물질을 의미한다. 고분자 네트워크 구조에 존재하는 기능성 그룹의 종류에 따라 다양한 기능을 보여주는데, 이러한 기능성 그룹을 하이드로겔에 도입함으로써 온도, pH, 용매, 자기장 및 전기장 등과 같은 자극 등에 상당히 뚜렷하고 빠르게 반응하는 자극 감응형 및 지능형 고분자 하이드로겔에 관한 많은 연구가 진행되어 왔다.
- [0004] 그 중 하나로 전기자극형 하이드로겔은 전기장에 의해 팽윤과 수축이 가능한 하이드로겔로써 전류가 하이드로겔의 감응을 유발할 수 있는 외부 자극으로 사용된다. 전류에 의해 생성된 전기장은 하이드로겔의 수축과 팽윤, 굽힘 등의 다양한 형태의 변화를 나타나게 하고, 이러한 고분자 하이드로겔은 약물전달시스템, 생체근육과 유사한 인공근육 등 여러 가지 신호들을 감지할 수 있는 바이오센서로 응용하기 위한 연구개발이 이루어지고 있다.
- [0005] 특히 전기장 감응 고분자를 약물 전달 체계에 이용하는 방법은 전해질 겔의 전기 동력학적 현상과 전도성 고분자의 전기적 특성을 이용하고 있다.
- [0006] 예를 들어, 비특허문헌 1에는 아크릴산-비닐 술포산 공중합체를 이용한 전기장 감응성 하이드로겔이 개시되어 있다.
- [0007] 그리고 비특허문헌 2에는 전을 이용하여 전기 감응성 아크릴산-비닐술포산 하이드로겔의 제조방법에 대해 명시되어 있다.
- [0008] 또한, 특허문헌 1에는 폴리비닐알코올에 아크릴산계 단량체를 투입시키고 라디칼 중합방법으로 중합하여 형성시킨 IPN 형태의 온도 및 pH 감응형 하이드로겔이 개시되어 있다.
- [0009] 그러나, 상술한 고분자를 약물 전달 체계에 이용하는 방법들은 고분자 자체의 강도가 약하고, 전기장에 반응하는 감성 역시 충분치 않아 그 용도확장에 제한이 되고 있어서, 이를 개선할 필요성이 여전히 계속되고 있다.
- [0010] 이에 본 발명자들은 폴리비닐알코올에 아크릴산계 단량체를 투입시키고 라디칼 중합방법으로 중합하여 형성시킨 IPN 형태의 하이드로겔에 있어서, 아크릴산계 단량체에 비닐 술포산계 단량체를 추가하고, 탄소재료를 첨가하는 경우 강도를 보강하면서도 전기장 감응성을 동시에 향상시킬 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0011] (특허문헌 0001) 대한민국특허 제1,068,499호

비특허문헌

- [0012] (비특허문헌 0001) Seon Jeong Kim et al., Smart Mater. Struct. 14 (2005) 511-514.
(비특허문헌 0002) A. El-Hag Ali et al, Radiation Physical and Chemistry. 75 (2006) 1041-1046.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0013] 본 발명의 목적은 강도가 높으면서도 전기장 감응성이 향상된 IPN 형태의 고분자형 전기장 감응성 하이드로겔을 제공하는 것이다.
[0014] 본 발명의 다른 목적은 상기 전기장 감응성 하이드로겔을 이용한 약물전달체를 제공하는 것이다.
[0015] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 전기장 감응성 하이드로겔의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0016] 본 발명의 전기장 감응성 고분자 하이드로겔은, 탄소재료가 분산된 IPN 형태의 전기장 감응성 고분자 하이드로겔에 있어서, 상기 하이드로겔이 폴리비닐알코올과; 올레핀계 카르복시산 단량체 및 올레핀계 술폰산 단량체의 공중합체인 음이온성 비닐 중합체로 구성된 것을 특징으로 한다..
[0017] 상기 폴리비닐알코올은 중량평균분자량이 30,000 내지 50,000인 것이 바람직하다.
[0018] 상기 올레핀계 술폰산 단량체는 비닐 술폰산, 알릴 술폰산, 비닐 톨루엔 술폰산 및 스티렌 술폰산, 술포에틸 아크릴레이트, 술포에틸 메타크릴레이트, 술포프로필 아크릴레이트, 술포프로필 메타크릴레이트, 2-하이드록시-3-메타크릴옥시프로필 술폰산 및 2-아크릴아미도-2-메틸프로판 술폰산으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것이 바람직하며, 보다 바람직하게는 비닐 술폰산이다.
[0019] 상기 폴리비닐알코올과 음이온성 비닐 중합체의 중량비는 50:50 ~ 25:75인 것이 바람직하다.
[0020] 상기 음이온성 비닐 중합체의 올레핀계 카르복시산:올레핀계 술폰산의 중량비는 80:20 ~ 50:50인 것이 바람직하다.
[0021] 상기 탄소재료는 단일벽탄소나노튜브, 이중벽탄소나노튜브, 다중벽탄소나노튜브, 그래파이트, 그래핀 및 활성탄소로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것이 적하며, 보다 바람직하게는 탄소나노튜브이다.
[0022] 상기 탄소재료의 함량은 고형분을 기준으로 1 내지 20 중량%인 것이 바람직하다.
[0023] 본 발명의 약물전달체는 상기 전기장 감응성 하이드로겔을 약물담체로 사용하는 것이다.
[0024] 본 발명의 전기장 감응성 하이드로겔의 제조방법은 폴리비닐알코올 수용액에 음이온성 비닐 단량체를 혼합하는 제1단계; 상기 혼합물에 탄소재료를 혼합한 다음 분산시키는 하는 제2단계; 및 상기 음이온성 비닐 단량체를 중합하는 제3단계;를 포함한다.

발명의 효과

- [0025] 본 발명의 약물전달용 하이드로겔은 압축강도가 높아 패치형태로 제작되는 경우 파손에 강하다.
[0026] 또한, 본 발명의 약물전달용 하이드로겔은 특히, 고전압하에서의 전기장 감응성이 높다.

도면의 간단한 설명

- [0027] 도 1a 및 도 1b는 실시예 1(a)과 비교예 (b)에서 제조된 하이드로겔 표면에 대한 주사전자현미경 사진이다.
도 2a 및 도 2b는 실시예 1과 비교예 1에서 제조된 하이드로겔의 압축강도를 도시한 그래프이다.
도 3a 및 도 3b는 본 발명에서 수행한 약물반응 거동 평가방법에 대한 개략도이다.
도 4a, 4b 및 4c는 실시예 1과 비교예 1에서 제조된 하이드로겔의 시편들에 대하여, 각각 0, 15 및 30V의 전압을 가해준 상태에서 매 시간마다 방출된 약물의 방출 누적농도를 측정한 그래프이다.
도 5는 실시예 1과 비교예 2에서 제조된 하이드로겔의 시편에 대해 30V의 전압을 가해준 상태에서 매시간 방출

된 약물의 방출 누적농도를 측정한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 본 발명의 약물전달용 하이드로겔은 IPN 형태의 고분자 하이드로겔에 탄소재료가 균일하게 분산된 것이다. 상기 IPN 형태의 하이드로겔은 폴리비닐알코올과; 불포화 이중결합을 포함하는 음이온성 비닐 단량체의 중합체;로 형성된 것임을 특징으로 한다.
- [0029] 본 발명에서 고분자 하이드로겔이라 함은 친수성 고분자가 상호침투성 망상 고분자(interpenetrating polymer network, IPN) 형태의 구조를 가지며, 팽윤된 상태에서 100 내지 300 중량%의 물을 포함하는 수화된 가교결합 중합체를 말한다. 전형적으로 산소투과성이며 생체 상용성을 보인다.
- [0030] 한편, `IPN`이라는 용어는 분자수준에서 고분자 사슬이 얹혀있는 구조를 말하는 것으로서 본 발명에서는 학술적으로 엄밀한 의미인 IPN 뿐만이 아니라, IPN 유사구조인 세미-IPN(semi-IPN) 또는 유사-IPN (pseudo-IPN) 형태의 구조를 포함하는 의미이다. 상기 IPN 구조에서, 폴리비닐알코올 단위 사슬과 음이온성 비닐 중합체의 단위 사슬은 분자수준에서 사슬모양으로 물리적으로 얹혀져 있다. 따라서, 팽윤시 화학적 결합이 없이도 서로 떨어져 나가지 않는 구조로 연결되어 있다. 뿐만 아니라, 상기 IPN 구조는 상기 하이드로겔을 용매에 대하여 실질적으로 불용성이 되도록 한다. 한편, 본 발명의 하이드로겔은 수용성 용매에 침지 하였을 때 팽윤도가 100 ~ 700% 까지 증가하는 것을 특징으로 한다.
- [0031] [폴리비닐알코올]
- [0032] 본 발명의 IPN 형태의 약물전달용 하이드로겔에서, 폴리비닐알코올은 우수한 생체 적합성, 생분해성, 무독성 그리고 높은 기계적 강도에 인해 여러가지 학문적 및 산업적으로 큰 관심을 끌고 있다. 특히 하이드로겔 내에서는 우수한 기계적 강도 특성에 의해 지지대 역할을 할 수 있다.
- [0033] 상기 폴리비닐알코올은 중량평균분자량이 5,000 내지 150,000인 것으로, 바람직하게는 31,000 내지 50,000인 것을 특징으로 한다. 상기 폴리비닐알코올의 분자량이 31,000에 이르지 못하는 경우에는 작은 분자량으로 인해 기계적 강도가 감소하게 되고 50,000을 초과하는 경우에는 점도의 증가에 의해 분산이 어려워지는 문제점이 있다. 또한 31,000 내지 50,000를 사용하는 것이 반응성을 향상시키고 기계적 강도를 높이는데 좋다.
- [0034] 상기 폴리비닐알코올은 적절한 가교제를 이용하여 가교된 것일 수 있다. 폴리비닐알코올의 가교에 관하여는 공지된 가교제를 사용할 수 있는바, 이 목적으로 사용하는 가교제로서는 예를 들어, 글루타르알데하이드(glutaraldehyde), N,N'-메틸렌-비스-아크릴아미드(N,N'-methylene-bisacrylamide), N,N,N',N'-테트라메틸 에틸렌디아민(N,N,N',N'-tetramethyl ethylene diamine) 및 에틸렌글리콜다이메타크릴레이트(ethylene glycol dimethacrylate)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상이 사용될 수 있다.
- [0035] [음이온성 비닐 중합체]
- [0036] 본 발명의 전기장 감응성 하이드로겔은 상기 폴리비닐알코올과; 불포화 이중결합을 포함하는 음이온성 비닐 단량체의 중합체;가 분자 수준에서 IPN (interpenetrating polymer network) 구조로 얹혀져 결합된 것이다.
- [0037] 상기 음이온성 비닐 중합체는 음이온성 비닐 단량체를 중합하여 제조된다. 제조된 음이온성 비닐 중합체는 고분자 내에 음이온성 관능기를 포함하고 있어 이온화하여 음이온그룹을 생성하며 이온화의 정도는 전압의 세기, 전기장의 세기 등에 따라 변화하므로 자극감응에 의한 약물방출에 이용할 수 있다.
- [0038] 본 발명에서 상기 음이온성 비닐 단량체라 함은 하나의 분자 내에 중합 가능한 비닐기를 포함하고, 동시에 음이온성 관능기, 예를 들어 카르복실산($-COOH$), 술폰산($-SO_3H$), 인산($-PO_3H_2$) 등을 가지는 단량체를 말한다. 이러한 단량체로는 탄소-탄소 올레핀계 이중 결합을 하나 이상 갖는 올레핀계 불포화된 산 및 무수물이 포함된다. 구체적으로는, 이러한 단량체는 올레핀계 카복실산 및 그 무수물, 올레핀계 불포화된 술폰산 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.
- [0039] 본 발명의 전기장 감응형 하이드로겔 내에서 폴리비닐알코올과 음이온성 비닐 중합체의 중량비는 50:50 ~ 25:75인 것이 바람직하다. 폴리비닐알코올의 함량이 50중량%를 초과하면 하이드로겔의 이온화도 감소에 의해 전기장 감응 정도가 작아지는 문제점이 있고, 음이온성 비닐 중합체의 함량이 75%를 초과하면 하이드로겔의 기계적강도

가 감소하는 문제점이 있다.

- [0040] 상기 음이온성 비닐 단량체의 예로서 올레핀계 카복실산 단량체는 올레핀계 카복실산 무수물 단량체를 포함한다. 예를 들어, 아크릴산, 메타크릴산, 에타크릴산(2-에틸아크릴산), 2-프로필아크릴산, α -클로로아크릴산, α -브로모아크릴산, α -시아노아크릴산, β -메틸아크릴산(크로톤산), α -페닐아크릴산, β -아크릴옥시프로피온산, 소르브산, α -클로로소르브산, 안젤산, 신남산, p-클로로신남산, β -스테릴아크릴산, 이타콘산, 시트로콘산, 메사콘산, 글루타콘산, 아코니트산, 말레산, 푸마르산, 트리카복시에틸렌 및 말레산 무수물로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 단량체가 본 발명의 비닐계 중합체의 제조에 사용될 수 있다.
- [0041] 올레핀계 술폰산 단량체로는 지방족 또는 방향족 비닐 술폰산, 예컨대 비닐 술폰산, 알릴 술폰산, 비닐 톨루엔 술폰산 및 스티렌 술폰산; 아크릴 및 메타크릴 술폰산, 예컨대 술포에틸 아크릴레이트, 술포에틸 메타크릴레이트, 술포프로필 아크릴레이트, 술포프로필 메타크릴레이트, 2-하이드록시-3-메타크릴옥시프로필 술폰산 및 2-아크릴아미도-2-메틸프로판 술폰산으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 단량체가 본 발명의 비닐계 중합체의 제조에 사용될 수 있다.
- [0042] 상기 음이온성 비닐 중합체는 관능기가 산인 경우에는, 필요한 범위 내에서 업계의 공지 방법에 따라 중화된 것일 수 있다. 예를 들어, 중화된 단량체를 이용하여 중화된 중합체일 수 있으며, 산 형태의 단량체를 중합한 후 염기처리 또는 이온교환의 형태로 중화시킨 것일 수 있다.
- [0043] 상기 음이온성 비닐 단량체는 2 이상의 혼합물로 사용되어, 제조되는 음이온성 비닐 중합체가 공중합체일 수 있다. 예를 들어, 음이온성 비닐 중합체를 제조하기 위하여 올레핀계 카르복시산 단량체, 구체적인 예로서, 아크릴 단량체만을 단독으로 사용하는 경우 기계적 강도는 좋으나 전기장 감응도가 떨어진다는 문제점이 있다. 따라서, 본 발명의 일 실시형태에서는 음이온성 비닐 중합체를 제조함에 있어 다른 음이온성 비닐 단량체로서 올레핀계 술폰산을, 올레핀계 카르복시산:올레핀계 술폰산의 중량비 80:20 ~ 50:50의 비율로 혼합하여 중합한 공중합체를 사용한다. 공중합체를 제조함에 있어 올레핀계 술폰산 단량체의 함량이 20중량% 미만인 경우에는 전기장 감응성 향상의 효과가 미미하고, 50중량%를 초과하는 경우에는 친수성이 매우 큰 술폰산 관능기에 의한 과도한 친수성증가로 인해 기계적 강도감소, 특히 압축강도가 감소하는 문제점이 발생한다.
- [0044] 한편, 음이온성 공중합체를 올레핀계 불포화된 술폰산 단량체와 올레핀계 불포화된 카복실산을 함께 중합하여 사용하는 경우에는 중량비로 1:0.5 내지 1:4의 비율인 것이 바람직하다. 이들의 중량비가 1:0.5에 이르지 못하면 술폰산 그룹의 과다에 의한 과도한 친수성증가에 의해 기계적 강도 감소를 초래하고, 1:4를 초과하면 불포화된 술폰산 그룹의 감소로 인해 전기장 감응을 오히려 떨어뜨리는 문제점이 있다.
- [0045] 상기 음이온성 비닐 중합체는 가교된 것이 바람직하다. 비닐 중합체의 가교에 관하여는 공지의 가교제를 사용할 수 있다. 음이온성 비닐 중합체를 가교시키기 위한 가교제는 상기 음이온성 공중합체와 동시에 중합될 수 있는 관능기를 하나의 분자내에 2 이상 가지는 화합물이면 제한 없이 사용할 수 있다. 예를 들어, N,N'-메틸렌비스아크릴아마이드와 같은 비스(메타)아크릴아마이드류; 디비닐벤젠, 디비닐톨루엔, 디비닐 자일렌, 디비닐 에테르 등과 같은 폴리비닐 화합물류; 트리메틸올 프로판 디(메트)아크릴레이트, 펜타에리트리톨 디(메트)아크릴레이트 등과 같은 폴리올의 (메타)아크릴 에스테르류; 폴리이소시아네이트와 아크릴산 등을 반응시켜 얻어지는 카바밀 에스테르류; 등이 있다.
- [0046] [탄소재료]
- [0047] 상기 탄소재료로서는 도전성을 가지며 하이드로겔에 분산되어 강도를 향상시킬 수 있는 것이면 제한 없이 사용될 수 있다. 바람직하게는 상기 탄소재료는 단일벽탄소나노튜브, 이중벽탄소나노튜브, 다중벽탄소나노튜브, 그래파이트, 그래핀 및 활성탄소로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상을 사용할 수 있다. 더욱 바람직하게는 탄소나노튜브를 사용한다.
- [0048] 상기 하이드로겔에 분산된 탄소재료는 하이드로겔의 강도를 향상시킨다. 본 발명에서 강도라 함은 압축강도를 말한다. 통상 약물전달용 하이드로겔이 패치형태로 사용되는 경우 주로 받는 압력은 압축력이다. 탄소재료를 포함하지 않는 하이드로겔을 패치형태로 제작하는 경우에는 압축력에 약하여 패치를 착용하고 활동하는 중에 발생하는 압축력에 의하여 쉽게 파손된다는 문제점이 있었다. 그러나, 본 발명의 탄소재료가 포함된 하이드로겔은 압축력에 의한 파단강도가 향상되어 이러한 문제점을 해결할 수 있다.
- [0049] 또한, 하이드로겔에 분산된 탄소재료는 하이드로겔의 전기장 감응성을 향상시킨다. 특정 이론과 결부시킬 의도

는 아니지만, 분산된 탄소재료는 하이드로겔 자신의 도전성을 향상시켜 하이드로겔에 전압이 가해지는 경우 흐르는 전류의 양을 증가시키며, 결과적으로, 하이드로겔의 전기장 감응도를 향상시키는 것으로 이해된다. 본 발명에 따르는 전기장 감응성 하이드로겔에 투입된 탄소재료는 특히 고전압에서의 전기장 감응도를 향상시킨다.

[0050] 상기 탄소재료의 함량은 하이드로겔을 형성하는 고분자 재료의 고형분을 기준으로 1 내지 20 중량%인 것이 바람직하다. 탄소재료의 중량이 1 중량%에 이르지 못하는 경우에는 기계적 강도 및 전기장 감응성 향상에 크게 기여하지 못하며, 20 중량%를 초과하는 경우에는 탄소재료의 뭉침현상이 발생하여 분산성이 나빠진다.

[0051] [약물]

[0052] 본 발명의 전기장 감응성 하이드로겔에 첨가될 수 있는 약물에 관하여 이하의 실시예에서는 쿠마시브릴리언트 블루 R-250(coomassi brilliant blue R-250)를 예시하였으나 이에 한정되는 것은 아니며, 수용성 약물이면 제한 없이 본 발명의 전기장 감응성 하이드로겔에 의하여 투약될 수 있다. 본 발명에 적용이 가능한 수용성 약물의 예로서, 앞서 언급한 쿠마시브릴리언트 블루 R-250외에도, 케토프로펜, 살리실릭엑시드, 아스피린, 인도메타신, 아세클로페낙, 이부프로펜, 아세메탄, 클렉코스비, 니프록센 등이 있다.

[0053] [제조방법]

[0054] 본 발명의 약물전달용 하이드로겔은 다음의 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0055] 먼저, 폴리비닐알코올 용액에 음이온성 비닐 단량체를 혼합하여 용해시킨다(제1단계). 용매는 물 또는 알코올이 사용될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0056] 다음으로, 용매에 넣어 60분 동안 분산시킨 탄소재료를 상기 혼합물에 혼합한다(제2단계). 상기 혼합물 용액 내에 탄소재료를 균일하게 분산하기 위해 탄소재료를 상기 혼합물에 혼합한 후 40분정도 섞어서 분산시킨다. 용매는 물 또는 알코올이 사용될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0057] 마지막으로, 상기 음이온성 비닐 단량체를 적당한 반응개시제를 첨가하여 중합시킨다. 이때, 음이온성 비닐 단량체의 중합은 대체로 라디칼 중합이다. 따라서, 반응개시제는 라디칼 생성 개시제를 사용하는 것이 보통이다, 이 목적으로 사용되는 반응 개시제에 대하여는 특별한 제한이 없으며, 예를 들어, 과황산 암모늄(ammonium persulfate), 과황산 칼륨, 과산화수소 및 2,2'-아조비스(2-아미노디노프로판) 하이드로클로라이드 등이 사용될 수 있다. 상기 중합 개시제는 아황산수소나트륨, L-아스코르브산 및 철(II) 염과 같은 환원제와 조합되어 수득되는 산화환원형개시제로 사용될 수도 있다.

[0058] 음이온성 비닐 단량체의 중합반응은 가온조건에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 아크릴산과 비닐 술폰산 경우에는 50 내지 100, 더욱 바람직하게는 60 내지 80의 온도에서 30분 내지 2시간 동안 반응시키는 방법으로 음이온성 비닐 공중합체를 중합할 수 있다.

[0059] 한편, 폴리비닐알코올 및/또는 음이온성 중합체의 가교는 가교제에 투입에 의해 진행된다. 가교제의 투입은, 투입된 가교제의 분산성 향상을 위하여, 음이온성 단량체의 투입과 동시에 또는 탄소재료의 분산 중에 행하는 것이 바람직하다. 사용 가능한 가교제에 관하여는 상술한 바와 같다. 상기 가교반응 중 개시제의 투입에 의해 중합반응이 진행된다. 이러한 중합반응은 가교와 동시에 수행 될 수 있다.

[0060] 한편, 가교/중합 반응이 끝난 하이드로겔은 필요에 따라 미 반응물 등과 같은 불순물을 제거하기 위하여 세척하는 과정을 추가로 거칠 수 있다. 상기 세척과정은 제조된 하이드로겔의 불순물 및 미 반응물을 제거하기 위해 실시된다. 세척과정은 찬 증류수에 하이드로겔을 넣어주는 방법으로 실시되는데, 일정 시간마다 깨끗한 증류수로 교체해 줌으로써 불순물 및 미 반응물의 제거가 가능하다.

[0061] 하이드로겔에 투입되는 약물은 상기 제1단계 또는 제2단계 중 어느 때나 투입하는 것이 가능하다. 경우에 따라, 음이온성 단량체의 중합이 완료된 후에 또는 가교가 완료된 후에 투입될 수도 있다. 세척과정에서의 약물은 제조된 하이드로겔을 건조 후 약물이 포함된 용매 속에서 상기 하이드로겔을 팽윤시키는 방법으로 투입될 수도 있다. 세척과정에 약물의 보존을 위해 세척과정은 하이드로겔의 상한임계온도 이하의 온도의 찬 증류수에서 실시하게 되고 이를 통해 약물 이외의 불순물 및 미 반응물을 제거할 수 있다.

[0062] 상기 방법으로 제조된 본 발명의 하이드로겔의 분자단위에서의 구조에서는, 미리 형성된 폴리비닐알코올 단위

사슬 사이로 탄소재료와 함께 투입된 음이온성 단량체가 침투되어 중합됨으로써, 음이온성 비닐 중합체의 단위 사슬은 폴리비닐알코올 단위 사슬과 분자수준에서 사슬모양으로 물리적으로 얹히게 되고, 동시에 또는 순차적으로 각 단위 사슬들이 가교결합(cross-linking)되어, 결과적으로 양 사슬이 상호 침투되고 얹힌 IPN-형태의 구조를 갖게 된다.

[0063] 이하 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 구체적으로 설명하기 위한 예로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0064] [실시예 1] 약물전달용 하이드로겔의 제조

[0065] 하이드로겔 전구체 용액을 제조하기 위해 중량평균분자량이 31,000 내지 50,000인 폴리비닐알코올(poly(vinyl alcohol, Aldrich, 363073)과 증류수의 중량비(wt%)가 1:9가 되도록 혼합하여 폴리비닐알코올 수용액을 제조하였다. 상기에서 제조된 폴리비닐알코올 수용액 30ml에 아크릴산(acrylic acid, Aldrich, 147230) 3ml와 비닐술폰산(vinyl sulfonic acid sodium salt, 25wt%)(Aldrich, 278416) 수용액 6ml를 혼합하였다.

[0066] 상기 혼합물에, 에탄올 용매에 분산시킨 다중벽탄소나노튜브(Aldrich, 659258, >90% carbon basis D x L : 110-170nm x 5-9 μ m)를 고분자와 단량체들의 중량 100 중량부에 대하여 중량비 5wt% 첨가한 후 모델약물인 쿠마시브릴리언트 블루 R-250 (coomassie brilliant blue R-250)(Bio-rad, 161-0400)를 상기 혼합물에 5wt% 비율이 되도록 첨가한다. 그 후 가교반응을 위해서 폴리비닐알코올의 가교제인 글루타르알데하이드(glutaraldehyde, 25wt%)(Acros organics, 119980010) 수용액 1ml와 아크릴산과 비닐술폰산의 가교제인 메틸렌비스아크릴아마이드(N,N-methylenebisacrylamide, 5wt%: Fluka, 66670) 수용액을 1ml 첨가해 혼합하였다.

[0067] 상기 혼합물에 열 개시제인 암모늄퍼설파이트(ammonium persulfate)를 1.5ml 첨가하고 산소를 제거한 후 60로 40분 교반하여 중합반응을 진행하였다. 혼합물의 교반과정중 점도가 상승하기 시작하면 혼합 용액 중 15ml를 채취하여 유리판 위에 캐스팅을 하고 반응을 완결시켜 IPN형태의 하이드로겔 필름을 제조하였다. 상기방법으로 제조된 하이드로겔의 불순물 및 미반응 물질을 제거하기 위해 찬 증류수에 넣는 방법으로 세척을 실시하였다.

[0068] [비교예 1]

[0069] 상기 실시예에서 카본나노튜브를 첨가하지 않은 것을 제외하고는 상기 실시예와 동일한 방법으로 하이드로겔을 제조하였다.

[0070] [비교예 2]

[0071] 상기 실시예에서 비닐술폰산을 첨가하지 않은 것을 제외하고는 상기 실시예와 동일한 방법으로 하이드로겔을 제조하였다.

[0072] [평가]

[0073] 1. 표면 모폴로지

[0074] 도 1은 상기 실시예 1(a)과 비교예 1(b)에서 제조된 하이드로겔 표면에 대한 주사전자현미경(SEM, scanning electron microscope; Hitachi S-5500) 사진이다.

[0075] 도 1에서, 본 발명의 실시예에서 제조된 하이드로 겔은 다중벽탄소나노튜브가 하이드로겔 표면에 분산되어 있음을 확인할 수 있다.

[0076] 2. 기계적 강도

[0077] 상기 실시예 1과 비교예 1에서 제조된 하이드로겔의 기계적 강도를 측정하였다. 2 x 1 x 1cm의 직육면체 모양으로 잘라 시편을 만든 후 기계적 강도를 측정하였다. 측정기기는 UTM(universal testing machine, TOPTAC 2000, yeonjin corporation)를 사용하였으며, 측정조건은 10초 동안 1.0mm/sec의 속도로 측정하였다.

[0078] 도 2는 상기 측정결과를 도시한 그래프이다. 그래프에서, 다중벽탄소나노튜브를 5중량% 첨가한 실시예의 하이드

로겔이 비교예의 하이드로겔에 비하여 압축강도가 100% 이상 향상되었음을 확인할 수 있다.

[0079] 3. 약물방출 거동

[0080] 도 3은 본 발명에서 수행한 약물반응 거동 평가방법에 대한 개략도로서, 이중, (a)는 디퓨전 셀(diffusion cell)에 대한 모식도이고, (b)는 상기 디퓨전 셀의 상부에 장착된 테스트 시편에 전원이 연결된 상태를 설명하는 모식도이다. 도 3을 참조하여 본 발명에서 수행한 약물반응 거동 평가방법을 설명한다.

[0081] 먼저, 실시예 1과 비교예 1에서 제조된 하이드로겔을 2 x 2 x 0.5cm로 절단하여 테스트 시편을 준비하였다. 상기 준비된 시편이 올려진 나일론 넷(nylon net)을 디퓨전 셀의 입구에 배치한 다음, 셀 캡(cell cap)을 닫는다. 디퓨전 셀 안에는 다른 자극에 의한 감응을 최소화하기 위해 pH=7의 버퍼용액을 채웠다. 상기 디퓨전 셀의 온도는 워터자켓을 이용하여 37 ± 1℃로 유지하였다.

[0082] 이 상태에서 전기장이 생성되는 기관을 이용하여 직류 전압기(DC power supply, ITECH, IT6721)로부터 전압을 공급받아 시편에 전압을 가해주었다. 공급받는 전압의 범위는 0 내지 30V의 범위에서 시험하였다. 전압을 가해주면서 매 시간마다 방출된 약물의 방출 누적농도(cumulative amount released)를 측정하였다. 농도는 분광광도계(Optizen 2120 UV, Mecasys, Korea)를 이용하여 750nm에서 측정하였다.

[0083] 상기 평가 결과를 도 4에 정리하였다. 도 4에서, 실시예 및 비교예에서 제조된 시편 모두의 경우 가해지는 전압이 고전압일 수록, 즉, 전기장의 세기가 증가할수록 약물방출의 누적농도가 증가함을 관찰할 수 있다. 특히, 다중벽탄소나노튜브의 도입으로 인해 고전압이 가하여 질때, 약물방출 정도가 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 이는 다중벽 탄소 나노튜브에 의해 전도성이 향상되므로 전기장의 세기가 커질수록 약물방출 누적농도가 증가한 것에 기인한 것으로 판단된다.

[0084] 이러한 현상, 즉, 저전압에서는 전기장 감응도가 낮거나/또는 향상효과가 작은 반면, 고전압에서는 전기장 감응도가 현저하게 향상되는 결과는, 저전압에서는 강도향상의 효과가 전기장 감응도 향상의 효과를 상쇄하지만, 고전압에서는 전기장 감응도 향상의 효과가 우세하여 강도향상에 의한 전기장 감응도의 저하를 극복하는 때문인 것으로 보인다.

[0085] 도 5는 실시예 1과 비교예 2에서 제조된 하이드로겔의 시편에 대해 전기장 감응효과가 가장 컸던 30V의 전압을 가해준 상태에서 매시간 방출된 약물의 방출 누적농도를 측정한 그래프이다. 도5를 참조할 때, 전기장 감응형 하이드로겔을 구성하는 고분자 재료로서 폴리비닐알콜/폴리아크릴산을 사용하는 경우보다 폴리비닐알코올/폴리(비닐 카르복시산-비닐 설펜산) 공중합체를 사용하는 경우 전기장 감응성이 현저하게 향상되는 것을 확인할 수 있었다.

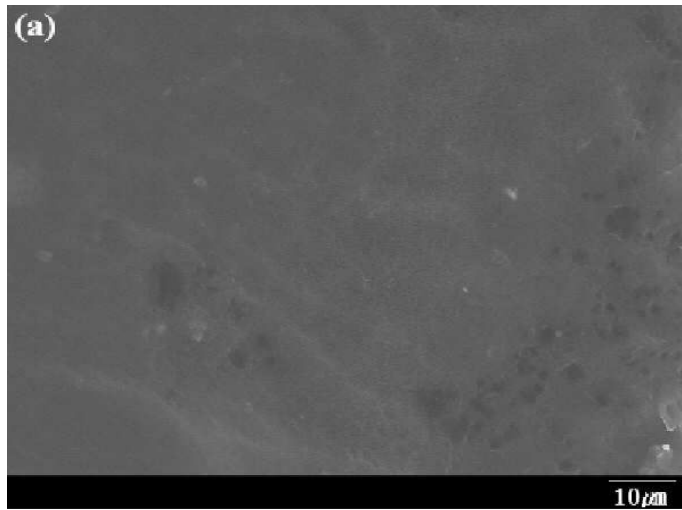
[0086] 이상에서는 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 상술하였지만, 본 발명은 이에 한정되는 것이 아니고 본 발명의 기술 사상 범위 내에서 다양한 형태로의 변형 및 수정이 가능함은 당업자에게는 명백한 것이며, 이러한 변형 및 수정은 첨부된 특허청구범위에 속함은 자명한 것이다.

산업상 이용가능성

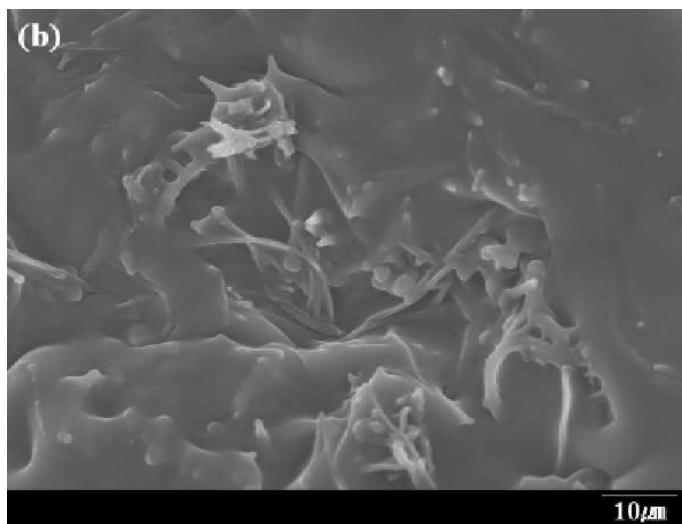
[0087] 본 발명의 전기장 감응형 하이드로겔은 패치형태로 제작된 약물전달체로 사용될 수 있다.

도면

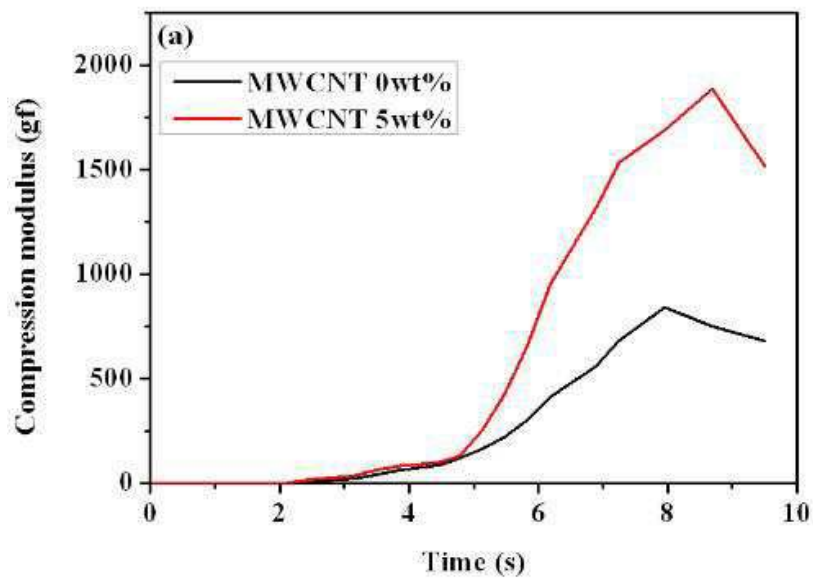
도면1a



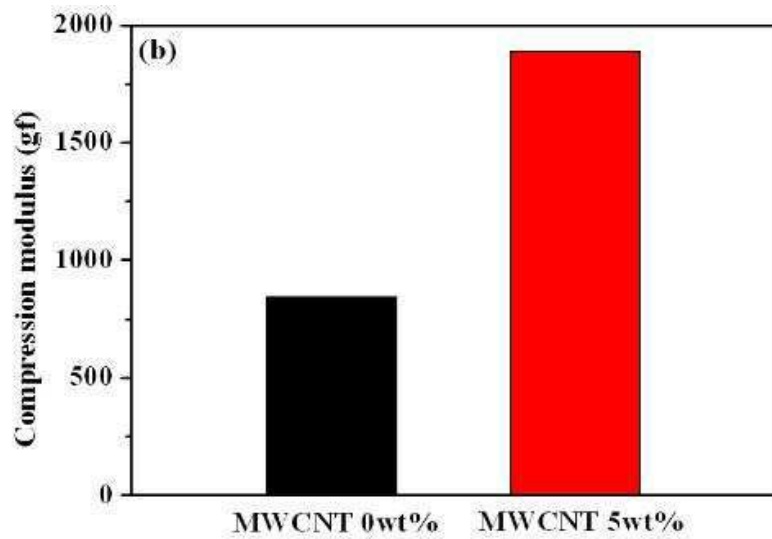
도면1b



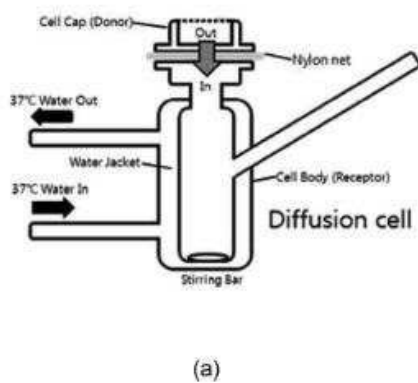
도면2a



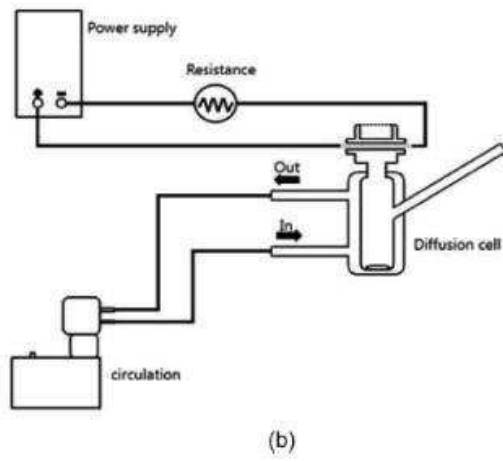
도면2b



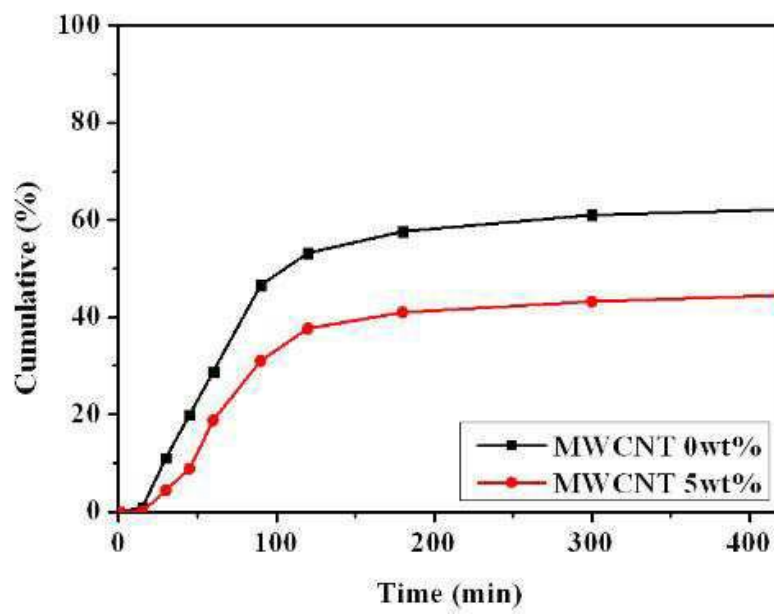
도면3a



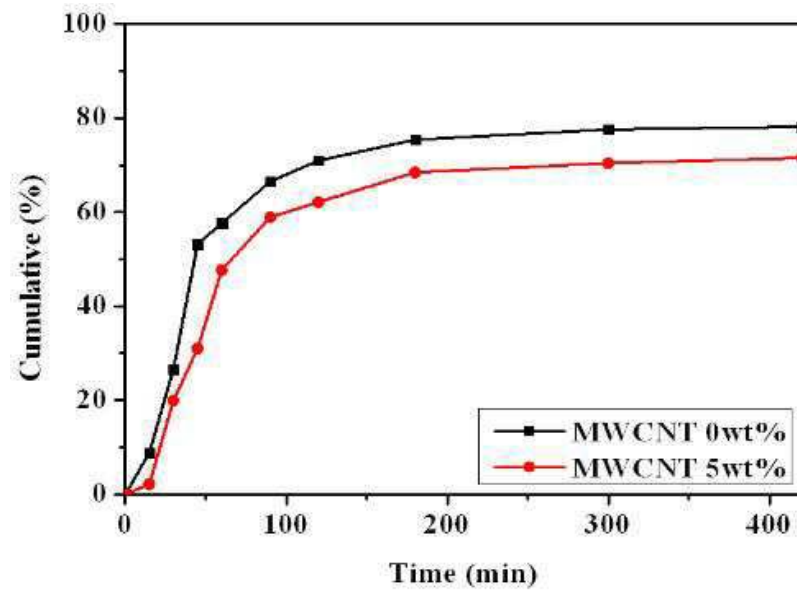
도면3b



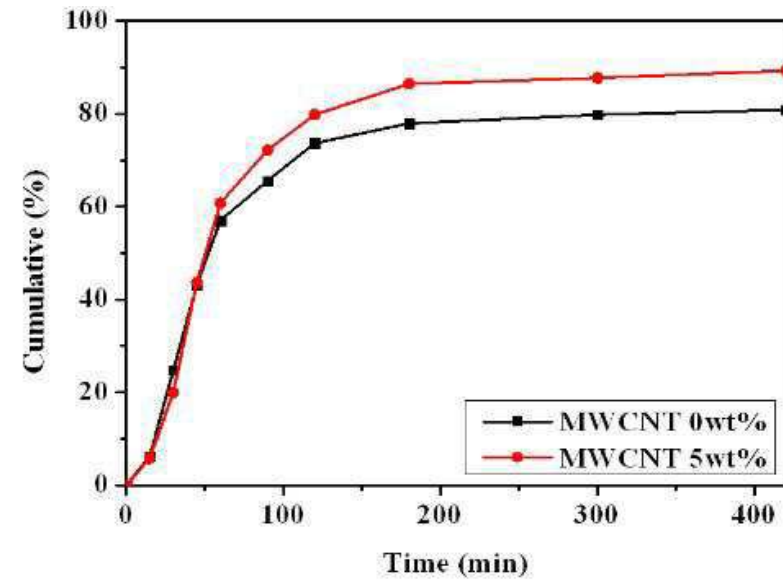
도면4a



도면4b



도면4c



도면5

