(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0090235
(43) 공개일자 2013년08월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/48 (2006.01) *C08K 3/36* (2006.01)
C08L 67/04 (2006.01) *C08J 5/18* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0011397
(22) 출원일자 2012년02월03일
심사청구일자 2012년02월03일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울 성북구 안암동5가 1
(72) 발명자
고영학
서울특별시 성북구 길음동 1280-1 길음뉴타운 222동 1603호
신관하
서울특별시 성북구 정릉3동 716-43 솔샘빌라 201호
(74) 대리인
특허법인다나

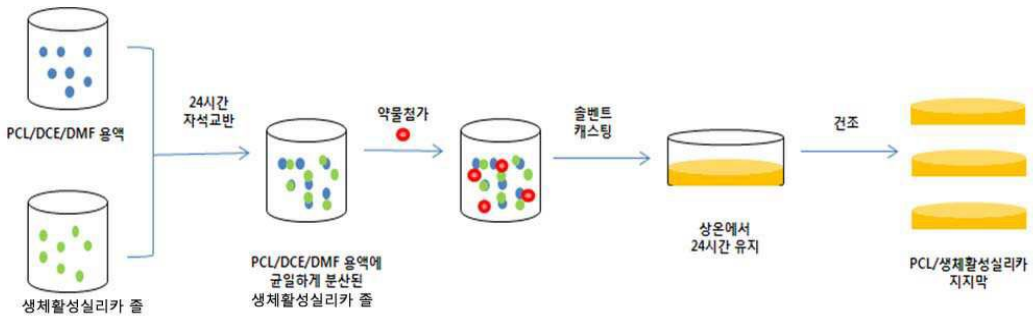
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조방법 및 이에 의해 제조된 다공성 생분해성 합성 고분자 /생체활성 실리카 복합 지지막**

(57) 요 약

본 발명은 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조방법 및 이에 의해 제조된 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 나노 크기의 생체활성 실리카가 생분해성 합성 고분자 기반 안에 균일하게 분포하고 메조포로스한 생체활성 실리카만의 특성을 유지함으로써 순수한 생분해성 합성 고분자 보다 우수한 기계적 물성과 생물학적 특성을 가진 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조방법 및 이에 의해 제조된 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 K00041294_15097
부처명 지식경제부
연구사업명 지식경제 기술혁신사업
연구과제명 약물/성장인자가 탑재된 나노하이브리드 코팅 소재 개발
주관기관 서울대학교 산학협력단
연구기간 2011.07.01 ~ 2012.06.30

특허청구의 범위

청구항 1

생분해성 합성 고분자를 용매와 비용매의 혼합액에 녹여 생분해성 합성 고분자 용액을 제조하는 단계;

상기 생분해성 합성 고분자 용액과 생체활성 실리카 졸을 혼합 후, 약물을 첨가하여 복합 용액을 제조하는 단계; 및

상기 복합 용액에서 용매를 제거하는 단계;

를 포함하는 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 생분해성 합성 고분자는 폴리카프로락톤(Polycaprolactone, PCL), 폴리락타이드(Polylactide, PLA), 폴리락타이드글리콜라이드 랜덤 공중합체(Polylactide glycolide, PLGA), 폴리글리콜라이드(Polyglycolide, PGA) 또는 이들의 혼합물인 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 용매는 다이클로로에탄(Dichloroethane, DCE), 클로로포름(Chloroform) 및 테트라하이드로퓨란(Tetrahydrofuran, THF)로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 비용매는 다이메틸폼아마이드(Dimethylformamice, DMF)인 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

용매와 비용매를 5 ~ 2 : 1의 부피비로 혼합하는 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 생분해성 합성 고분자는 용매와 비용매의 혼합액 100 부피부에 대하여 5 내지 30 부피부를 사용하는 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 생체활성 실리카 졸은 생분해성 합성 고분자 용액 부피 대비 10 내지 30 vol%인 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 약물은 항생제인 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조방법.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중에서 선택된 어느 한 항에 따른 방법으로 제조된 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

기공율이 20 ~ 35%이고, 기공 평균 크기가 5 ~ 15 ㎛인 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 다공성 생분해성 합성 고분자 /생체활성 실리카 복합 지지막의 제조방법 및 이에 의해 제조된 다공성 생분해성 합성 고분자 /생체활성 실리카 복합 지지막에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 생분해성 합성 고분자는 우수한 생체적합성과 생분해성 등의 특성으로 현재 조직 공학 분야에서 지지체를 만드는데 다양하게 사용되는 소재로서, 다양한 의료분야와 조직 공학 분야에서 광범위하게 사용되고 있다. 생분해성 합성 고분자는 우수한 생체적합성, 우수한 기계적 물성, 그리고 생분해성을 제어할 수 있다는 장점을 가지고 있지만, 분해 과정에서 염증을 유발하는 등 생체활성도가 그리 좋지 못하다는 점과 낮은 강성도를 갖는 한계를 가지고 있다. 따라서 조직 공학 분야에서 이러한 한계점을 해결하기 위하여 많은 연구들이 개발되었다.

[0003] 최근, 생분해성 합성 고분자의 단점을 보완하기 위해 생체무기물을 첨가하여 각 물질의 장점을 부각시키고 단점을 보완해주는 유기물/무기물 복합체를 제조하는 방법이 계속적으로 연구되고 있다 [비특허문헌 1~6]. 이 유기물/무기물 복합체는 생분해성 합성 고분자가 가지고 있는 낮은 강성도(Stiffness), 제한된 생체활성도(limited bioactivity), 소수성(hydrophobic nature) 등의 단점을 보완하기 위해 생분해성 합성 고분자에 생체활성도가 높은 생체무기물을 합성하는 방법이며, 유기물/무기물 복합체 구조는 유기물의 우수한 신축성(flexibility)에 기인하여 다양한 형태로 제조가 가능하므로 조직 공학 분야에서 조직 재생에 유용할 것을 기대하고, 다양하게 연구하고 있다.

[0004] 유기물/무기물 복합체는 유기물에 해당하는 폴리카프롤락톤((Poly(ε-carprolactone); PCL), 폴리락틱에시드(Polylactic-acid; PLA), 폴리락틱글리코릭에시드(Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid); PLGA), 폴리이써이써케톤(Polyetheretherketone; PEEK)의 다양한 생체흡수 고분자들과 생체활성유리(bioglass), 콜라겐(Collagen), 수산화인회석(Hydroxyapatite), 생체활성 실리카 등의 무기물이 혼합되어있는 복합체로, 나노 단위에서 유기물 기반 내에 무기물이 일정하게 구조화 및 배열, 또한 균일하게 분포되어 있음으로써 우수한 물성을 얻을 수

있다. 특히, 유기물/무기물 복합체의 기계적 물성과 생물학적 특성은 복합체 내의 무기물 입자 함량뿐만 아니라, 유기물/무기물 복합체의 화학적 조성이나 형태와 같은 무기물 입자의 고유한 특성에 크게 영향을 받는다.

[0005] 본 발명에서 무기물로 사용되는 생체활성 실리카는 우수한 생체활성도(bioactivity)와 생분해성(biodegradability)을 가지고 있어 다양한 의료분야에서 사용되고 있다[비특허문헌 7~9]. 또한, 졸겔법을 활용하여 제조하는 생체활성 실리카는 균일한 크기의 입자 분포, 복합체 제조과정에서의 화학적 성분 조절의 가능성, 제조의 용이함에서 다른 생체활성 실리카 제조방법에 비해 널리 활용되고 있다. 이러한 방법으로 제조된 생체활성 실리카는 우수한 생체활성도, 생분해성, 골전도성 등의 장점을 가지고 있기 때문에, 인체 내에서 골 형성반응을 유리하게 하고, 골 형성을 유도, 전도할 뿐만 아니라 생체적합도의 증가를 가능하게 한다. 이러한 생체활성 실리카를 고분자를 기반으로 하는 유기물/무기물 복합체에 활용하는 경우, 생물학적 특성의 향상과 함께 기계적 물성의 증대까지 기대할 수 있다.

[0006] 따라서, 순수한 생분해성 합성 고분자의 기계적 물성 및 생물학적 특성을 향상시키기 위한 신기술의 개발이 필요하다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0007] (비특허문헌 0001) Wang, Z. B., H. L. Tang, et al. (2011). "Morphology Change of Biaxially Oriented Polytetrafluoroethylene Membranes Caused by Solvent Soakage." Journal of Applied Polymer Science 121(3): 1464-1468

(비특허문헌 0002) Kawase, T., T. Tanaka, et al. (2011). "Improved adhesion of human cultured periosteal heets to a porous poly(L-lactic acid) membrane scaffold without the aid of exogenous adhesion biomolecules." Journal of Biomedical Materials Research Part A 98A(1): 100-113.

(비특허문헌 0003) Yang, Q., N. Adrus, et al. (2011). "Composites of functional polymeric hydrogels and porous membranes." Journal of Materials Chemistry 21(9): 2783-2811.

(비특허문헌 0004) Kim, H., E. Lee, et al. (2005). "Effect of fluoridation of hydroxyapatite in hydroxyapatite-polycaprolactone composites on osteoblast activity." Biomaterials 26(21): 4395-4404.

(비특허문헌 0005) Tonda-Turo, C., C. Audisio, et al. (2011). "Porous Poly(epsilon-caprolactone) Nerve Guide Filled with Porous Gelatin Matrix for Nerve Tissue Engineering." Advanced Engineering Materials 13(5): B151-B164.

(비특허문헌 0006) Jang, J.-H., O. Castano, et al. (2009). "Electrospun materials as potential platforms for bone tissue engineering☆." Advanced Drug Delivery Reviews 61(12): 1065-1083.

(비특허문헌 0007) Miyamoto, M., K. Nagata, et al. (2008). "Highly permeable mesoporous silica membranes synthesized by vapor infiltration of tetraethoxysilane into non-ionic alkyl poly(oxyethylene) surfactant films." Journal of Membrane Science 325(2): 698-703.

(비특허문헌 0008) Kotoky, T., B. C. Ray, et al. (2003). "Synthesis and characterization of hybrid organic-inorganic composites derived from polystyrene/copolymers of styrene and methylvinyldichlorosilane with silica through the sol-gel method." Journal of Polymer Materials 20(3): 257-265.

(비특허문헌 0009) Mishra, A. K. and A. S. Luyt (2008). "Effect of sol-gel derived nano-silica and organic peroxide on the thermal and mechanical properties of low-density polyethylene/wood flour composites." Polymer Degradation and Stability 93(1): 1-8

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 이에, 본 발명자들은 졸-겔법을 활용하여 제조한 생체활성 실리카의 메조포로스한 특성을 활용하고, 생분해성 합성 고분자를 용매/비용매 용액에 녹임으로써 기공을 확보함과 동시에, 생분해성 합성 고분자 용액과 생체활성 실리카 졸을 in situ로 교반하여 생분해성 합성 고분자 기반에 생체활성 실리카를 균일하게 분포시킴으로써, 순수한 생분해성 합성 고분자 보다 향상된 기계적 물성 및 생물학적 특성을 갖는 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막을 제조하였다.

[0009] 따라서, 본 발명은 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조방법 및 이로부터 제조된 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막을 제공하는데 그 목적이 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 과제를 해결하기 위한 수단으로서, 본 발명은

[0011] 생분해성 합성 고분자를 용매와 비용매의 혼합액에 녹여 생분해성 합성 고분자 용액을 제조하는 단계;

[0012] 상기 생분해성 합성 고분자 용액과 생체활성 실리카 졸을 혼합 후, 약물을 첨가하여 복합 용액을 제조하는 단계; 및

[0013] 상기 복합 용액에서 용매를 제거하는 단계;

[0014] 를 포함하는 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조방법을 제공한다.

[0015] 또한, 상기 과제를 해결하기 위한 다른 수단으로서, 본 발명은

[0016] 상기 방법으로 제조된 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막을 제공한다.

발명의 효과

[0017] 본 발명은 생체활성 실리카 졸에 생분해성 합성 고분자 용매/비용매 용액에 in situ로 섞어줌으로써 각각의 물질을 균일하게 분포하도록 유도하고, 솔벤트 캐스팅 방법을 이용하여 생분해성 합성 고분자의 기계적 물성뿐만 아니라 생물학적 특성이 향상된 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막을 제조할 수 있는 신기술이다.

[0018] 또한, 본 발명에서 따른 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 지지막 및 이의 제조법은 약물 또는 성장인자를 담지하는 생체지지막 등의 조직 공학 분야에 매우 유용되리라 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 PCL/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조과정 개략도이다.

도 2는 실시예 1에서 제조된 PCL/생체활성 실리카 복합 지지막의 표면을 주사전자 현미경{Scanning Electron Microscopy, SEM}으로 확인한 사진이다[(A) 0 vol%, (B) 10 vol%, (C) 20 vol%, (D) 30 vol%].

도 3은 PCL/생체활성 실리카 복합 지지막의 파단면의 마이크로 구조를 SEM으로 확인한 것이다[(A) 0, (B) 10, (C) 20, (D) 30 vol%].

도 4는 PCL/생체활성 실리카 복합 지지막의 친수성을 평가하는 물과의 접촉각을 나타낸 그래프이다.

도 5는 PCL/생체활성 실리카 복합 지지막의 화학적 구조를 확인하는 FT-IR 스펙트라이다.

도 6은 PCL/생체활성 실리카 복합 지지막의 최대인장강도, 탄성계수, 파괴 변형도를 나타내는 그래프들이다.

도 7은 PCL/생체활성 실리카 복합 지지막의 생체활성도를 나타내는 그래프들이다.

도 8은 PCL/생체활성 실리카 복합 지지막의 약물 방출 거동을 나타낸 그래프이다.

도 9는 PCL/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조 과정에서 용매인 DCE만 사용된 경우의 표면사진(A)과 파단면 사진(B)이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 본 발명은

[0021] 생분해성 합성 고분자를 용매와 비용매의 혼합액에 녹여 생분해성 합성 고분자 용액을 제조하는 단계;

[0022] 상기 생분해성 합성 고분자 용액과 생체활성 실리카 졸을 혼합 후, 약물을 첨가하여 복합 용액을 제조하는 단계; 및

[0023] 상기 복합 용액에서 용매를 제거하는 단계;

[0024] 를 포함하는 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조방법에 관한 것이다.

[0025] 상기 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조방법을 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

[0026] 먼저, 생분해성 합성 고분자를 용매와 비용매의 혼합액에 녹여 PCL 용액을 제조한다.

[0027] 상기 생분해성 합성 고분자는 폴리카프로락톤(Polycaprolactone, PCL), 폴리락타이드(Polylactide, PLA), 폴리락타이드글리콜라이드 랜덤 공중합체(Polylactide glycolide, PLGA), 폴리글리콜라이드(Polyglycolide, PGA) 또는 이들의 혼합물인 것이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다.

[0028] 상기 용매는 다이클로로에탄(Dichloroethane DCE), 클로로포름(Chloroform) 및 테트라하이드로퓨란(Tetrahydrofuran, THF) 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다.

[0029] 상기 비용매는 다이메틸폼아마이드(Dimethylformamice, DMF)이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다.

[0030] 상기 용매와 비용매를 5 ~ 2 : 1의 부피비로 혼합하고 생분해성 합성 고분자를 녹여 생분해성 합성 고분자 용액을 제조한다. 이때, 용매 사용량이 너무 과량 사용되면 점성이 낮은 용액이 제조되어 지지막의 두께 조절에 한계가 있으며, 너무 적으면 반대로 점성이 높아서 용매 제거 과정에서 용매가 선별적으로 증발되는 문제가 있어 바람직하지 못하다.

[0031] 또한, 생분해성 합성 고분자는 용매와 비용매의 혼합액 100 부피부에 대하여 5 내지 30 부피부를 사용하는 것이 용액의 점성 조절과 매트릭스를 이루는 생분해성 합성 고분자의 형태 조절의 이유로 바람직하다.

[0032] 본 발명에서는 생분해성 합성 고분자 용액 제조 시 자석 교반법을 사용하였으며, 이외 에도 기계적 교반법, 보어텍싱(vortex)법 등이 가능하다.

[0033] 다음은 상기 생분해성 합성 고분자 용액과 생체활성 실리카 졸을 혼합 후, 약물을 첨가하여 복합 용액을 제조한다.

[0034] 상기 생체활성 실리카 졸은 수 나노 크기의 기공을 가지는 유리물질로 실리콘 기반의 알코옥사이드(alkoxide)의 가수분해(hydrolysis), 응축작용(condensation)의 과정을 거쳐 형성된 규산염(SiO2) 구조의 무기재료를 지칭한다. 해당 생체활성 실리카 졸은 상온에서 원료 시약들을 혼합하여 졸-겔법으로 제조 시, 에탄올, 메탄올, 물, 염산 등의 반응 부산물들을 건조 및 세척 과정을 통해 용이하게 제거할 수 있고, 간단하게 제조할 수 있다는 장점을 가진다. 또한, 생체활성 실리카 졸의 다공성 구조를 제어하기 위하여 가수분해 시 알코옥사이드 물질과 용매의 비율, 촉매 물질 등을 조절할 수 있으며, 이는 당 업계의 통상적인 범위 내에서 적절히 조절할 수 있다. 촉매는 산성 촉매가 바람직하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0035] 상기 생분해성 합성 고분자 용액과 생체활성 실리카 졸을 혼합은 생분해성 합성 고분자 용액과 생체활성 실리카 졸을 균질하게 교반하되, 특히 상기 생분해성 합성 고분자 용액과 생체활성 실리카 졸을 100 : 10 ~ 30의 부피비로 혼합 사용함으로써 원하는 기공율과 기공크기를 가지는 다공성 지지막을 달성할 수 있다.

[0036] 상기 약물은 항생제가 바람직하나, 이에 제한되지 않는다. 상기 항생제로는 구체적으로 베타락탐계 항생물질(페니실린류, 세팔로스포린류), 테트라사이클린류 항생물질(테트라사이클린, 메타사이클린, 미노 사이클린 등), 아미노글리코사이드계 항생물질(카나마이신, 젠타마이신, 리보스타마이신, 토브라마이신, 네오마이신 등), 린코사이드계 항생물질(린코마이신, 클린다마이신), 반코마이신, 세파렉신, 세파클러, 세파만돌 등의 항생물질 등이

있다.

[0037] 바람직하게, 상기 약물을 생분해성 합성 고분자 용액과 생체활성 실리카 졸의 혼합 용액 1 ml에 대하여 0.05 ~ 1 mg를 첨가한다. 약물이 과량 첨가되면 침전물이 형성되는 문제가 있고, 소량 첨가되면 방출 거동 분석 시 미세하게 검출되는 문제가 있기 때문이다.

[0038] 마지막으로, 상기 복합 용액에서 용매 캐스팅 방법으로 용매를 제거한다.

[0039] 본 발명은, 또한 상기 방법으로 제조된 다공성 생분해성 합성 고분자/ 생체활성 실리카 복합 지지막에 관한 것이다.

[0040] 본 발명에 따른 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막은 기공율이 20 내지 35%이고, 기공 평균 크기가 5 내지 15 ㎛인 것을 특징으로 한다.

[0041] 이러한 다공성 생분해성 합성 고분자/생체활성 실리카 복합 지지막은 다양한 활성인자를 담지한 조직재생용 지지막, 복합체 등으로 활용 가능하다.

[0042] 이하, 본 발명에 따르는 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하나, 본 발명의 범위가 하기 제시된 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0043] **실시예 1: 다공성 폴리카프로락톤/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조**

[0044] 생분해성 합성 고분자로 PCL을 사용하여 PCL/실리카 복합 지지막 제조를 위해 먼저 PCL 용액을 준비하였다. PCL 용액은 DCE 30ml와 DMF 10ml를 섞은 용액에 PCL 8 g (6.99 ml)을 녹여 만들었다. 이후 생체활성 실리카의 원료 시약인 TMOS(tetramethyl orthosilicate), 11.15ml, 증류수 1.3ml, 촉매제(1N HCl) 0.05ml, 에탄올 2.9ml을 먼저 섞고 1시간 동안 교반한 후, 추가로 상온에서 120분간 자석 교반시켜 가수분해를 유도하였다(생체활성 실리카 졸 제조). 교반을 통해 얻어진 생체활성 실리카 졸과 준비해 둔 PCL 용액을 특정 부피비로 혼합하고, PCL 용액과 실리카 졸의 혼합 용액 13.2ml에 대하여 약물(tetracycline hydrate) 1.32 mg을 첨가 후 자석교반을 통해 균일한 분산을 유도하여 PCL/생체활성 실리카 복합 액상 합성물을 제조하였다. 준비된 액상 혼합물을 유리 페트리 디쉬에 옮겨 상온에서 24시간 이상 건조하여 PCL의 용매/비용매로 사용된 DCE DMF와 생체활성 실리카 졸의 화학적 부산물인 물을 제거하였다.

[0045] 도 2에서는 생체활성 실리카 졸의 함량[PCL 용액 부피 대비 (A) 0, (B) 10 vol%, (C) 20 vol%, (D) 30 vol%]에 따라 표면의 기공률 및 기공의 크기가 변함을 확인할 수 있고, 도 3의 (A)는 생체활성 실리카가 포함되지 않은 PCL 고분자 지지막의 파단면 마이크로 구조로서 상대적으로 기공이 적고 무작위 기공들이 존재하는 반면에, 도 3의 (B)-(D)는 PCL에 각각 10,20,30 vol%의 비율로 생체활성 실리카가 첨가되어 있는 PCL/생체활성 실리카 지지막의 파단면 마이크로 구조로서 기공율이 20 에서 35%로 점차 증가하며 평균 10 ㎛의 기공 크기의 분포도 상대적으로 균일해짐이 확인되었다.

[0046] **비교예 1**

[0047] 상기 실시예 1과 동일하게 실시하되, 비용매를 사용하지 않고, 폴리카프로락톤/생체활성 실리카 복합 지지막의 제조하였다[도 9].

[0048] 도 9에 나타낸 바와 같이, 비용매를 사용하지 않은 경우에는 지지막 내 기공이 형성되지 않음을 확인할 수 있다.

[0049] **실험예 1: 친수성 확인**

[0050] 상기 실시예 1의 PCL/생체활성 실리카 복합 지지막의 친수성을 평가하기 위해 SEO사의 PHX300을 이용하여 시편

위에 소량의 물을 주사기에서 일정한 속도로 떨어뜨려 방울 형태를 얻은 후, 시편과 물방울 표면의 접촉각을 관측하였다. 도 4에서, PCL 고분자의 접촉각에 반해, PCL/생체활성 실리카 복합 지지막의 접촉각은 보다 낮아지는 경향을 보였다. 또한, 소수성의 PCL 고분자에 친수성의 생체활성 실리카를 첨가함으로써 친수성이 증가하였다.

[0051] **실험예 2: 화학 구조 확인**

[0052] 상기 실시예 1의 PCL/생체활성 실리카 복합 지지막의 화학적 구조를 분석하기 위해 FT-IR(Fourier Transform Infrared spectroscopy)을 이용하여 지지막을 이루는 물질들의 성분을 관찰한다. 그래프의 피크 분석을 통해 성분들의 화학적 결합을 분석하여 물질을 이루는 성분을 고찰해낸다.

[0053] 도 5에 나타난 바와 같이, PCL/생체활성 실리카 복합 지지막의 화학적 구조를 분석하기 위한 스펙트라, PCL 고분자와 생체활성 실리카의 전형적인 밴드는 관찰되었으나, 약물 테트라사이클린의 첨가로 인한 특이한 밴드는 발견되지 않았다. 즉, 본 발명의PCL/생체활성 실리카 복합 지지막에 약물을 첨가해도 기존의 화학적 구조를 유지하는 것을 확인하였다.

[0054] **실험예 3: 물성 확인**

[0055] 상기 실시예 1의 PCL/생체활성 실리카 복합 지지막의 기계적 물성을 평가하기 위해 Oriental testing machine를 사용하여 시편을 ~ 0.06 x 10 x 20 mm으로 준비하여 screw driven load frame을 활용하여 5 mm/min의 속도로 인장 실험을 진행하였다

[0056] 도 6에서는 상기 실시예 1의 PCL/생체활성 실리카 지지막의 기계적 물성, 지지막에 신장력(elongation)을 가하였을 때 PCL 고분자 지지막에 비해 높은 탄성계수(영률)을 보여주고 있다. 또한, PCL/생체활성 실리카 복합 지지막에서 생체활성 실리카의 함량이 증가하면 응력(tensile strength)와 파괴 변형도(strain at failure)의 감소가 나타났다.

[0057] **실험예 4: 생체활성도 평가**

[0058] 상기 실시예 1의 PCL/생체활성 실리카 복합 지지막의 생체활성도를 평가하기 위하여, MC3T3(조골세포)를 복합 지지막 표면에 14일간 배양하고 이를 단백질 측정키트를 활용하여 세포의 분화도를 측정하였다.

[0059] 그 결과, 생체활성 실리카를 첨가하여 향상된 세포의 분화를 확인하였고, 특히 PCL/생체활성 실리카 복합 지지막의 우수한 생체활성도를 확인하였다[도 7].

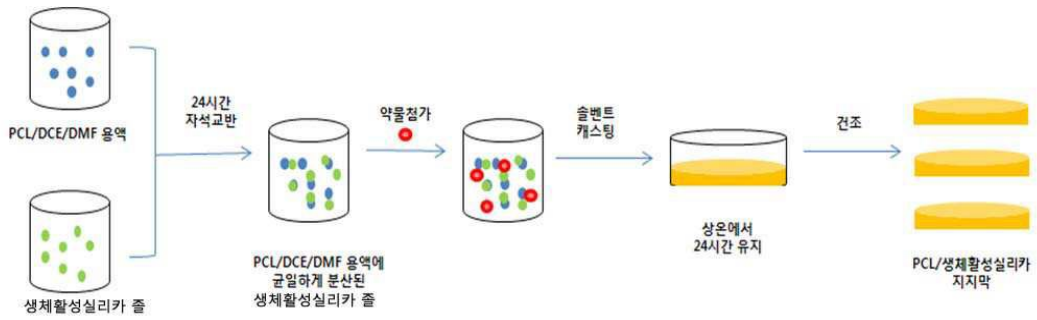
[0060] **실험예 5: 약물 방출 거동 확인**

[0061] 상기 실시예 1의 PCL/생체활성 실리카 복합 지지막의 약물방출거동을 확인하기 위하여, 상기 실시예 1의 PCL/생체활성 실리카 복합 지지막의 생체활성 실리카 졸을 PCL 용액 부피 대비 10, 20, 30 vol% 각각 혼합하여 PBS 용액에 넣어 37℃에서 유지한 후, 약물방출거동을 UV-spectrometer로 평가하였다.

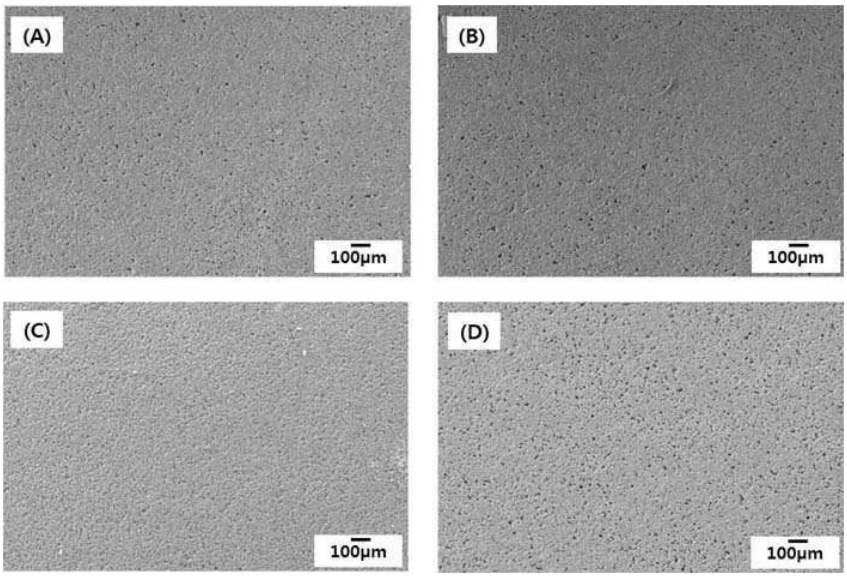
[0062] 생체활성 실리카가 지지막 내에 존재함으로써 지지막의 친수성을 높여줌과 동시에 기공율이 증가하여, 약물인 테트라사이클린의 방출을 조절하는 역할을 수하는 것을 확인하였다[도 8].

도면

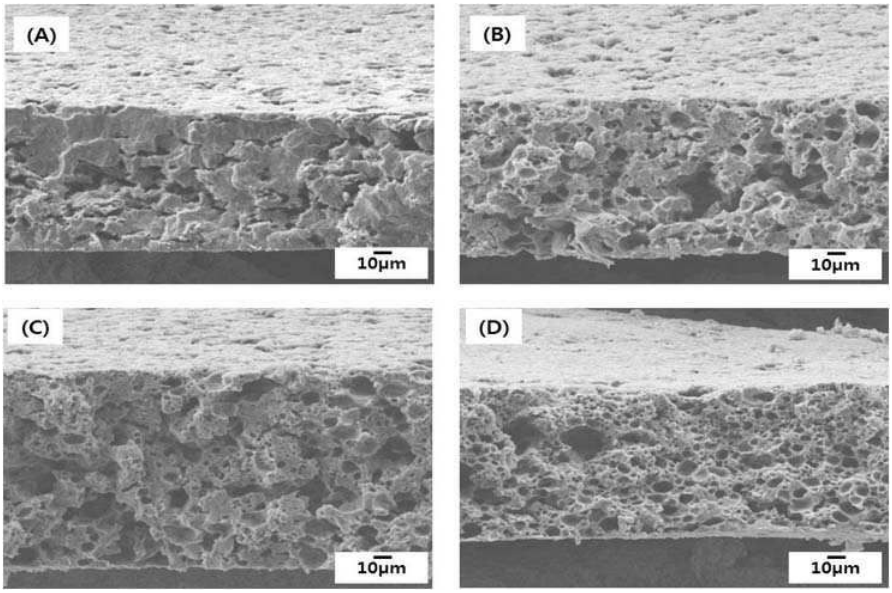
도면1


PCL/DCE/DMF 용액
생체활성실리카 졸
24시간
자석교반
PCL/DCE/DMF 용액에
균일하게 분산된
생체활성실리카 졸
약물첨가
슬랜트
캐스팅
상온에서
24시간 유지
건조
PCL/생체활성실리카
지지막

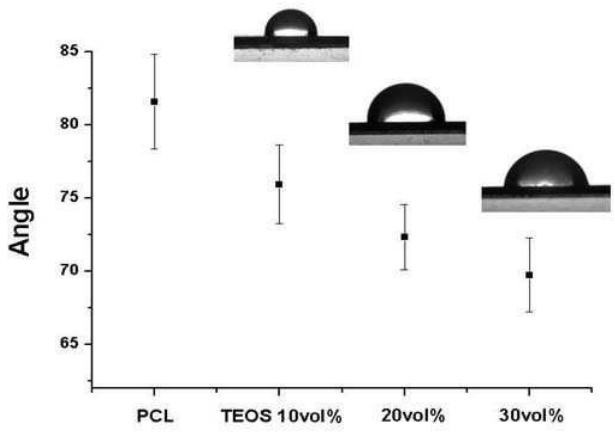
도면2


(A)
100μm
(B)
100μm
(C)
100μm
(D)
100μm

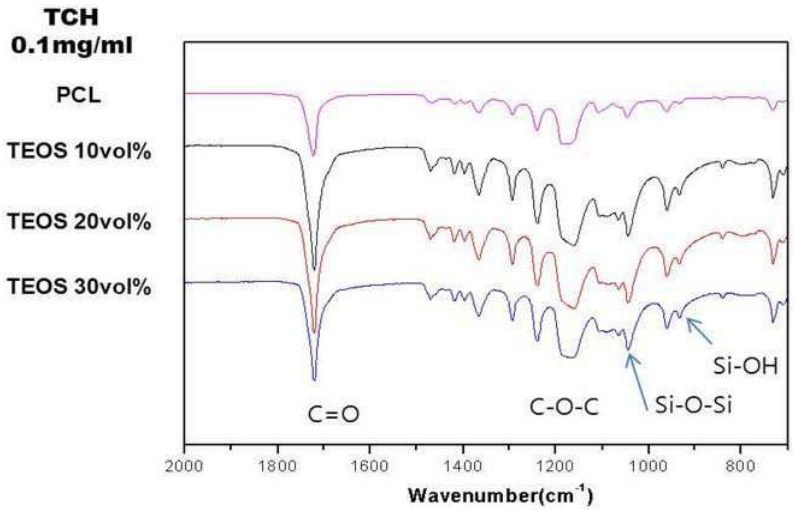
도면3


(A)
10μm
(B)
10μm
(C)
10μm
(D)
10μm

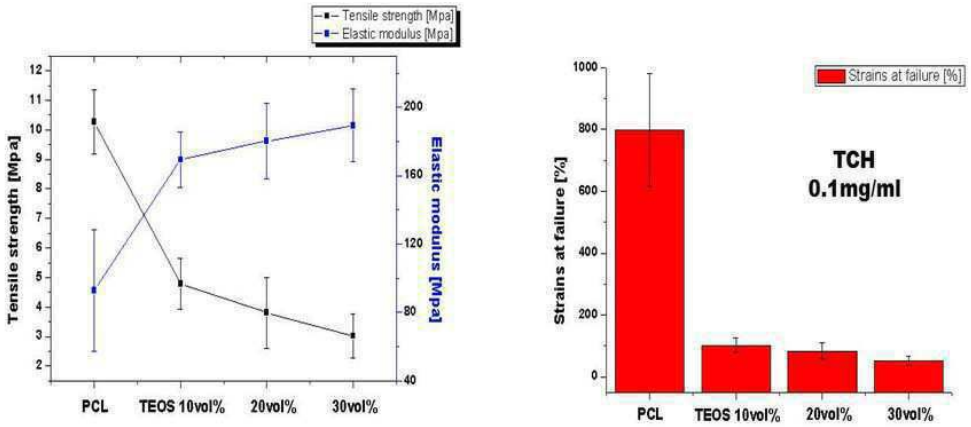
도면4


Angle
85
80
75
70
65
PCL
TEOS 10vol%
20vol%
30vol%

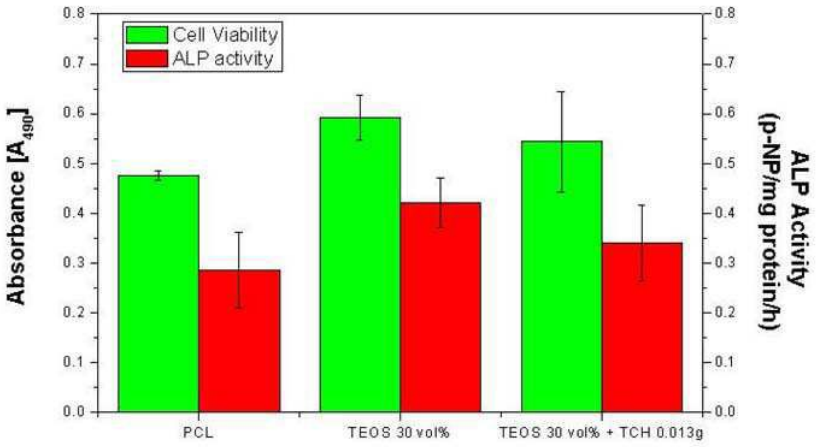
도면5


TCH
0.1mg/ml
PCL
TEOS 10vol%
TEOS 20vol%
TEOS 30vol%
C=O
C-O-C
Si-O-Si
Si-OH
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
Wavenumber(cm-1)

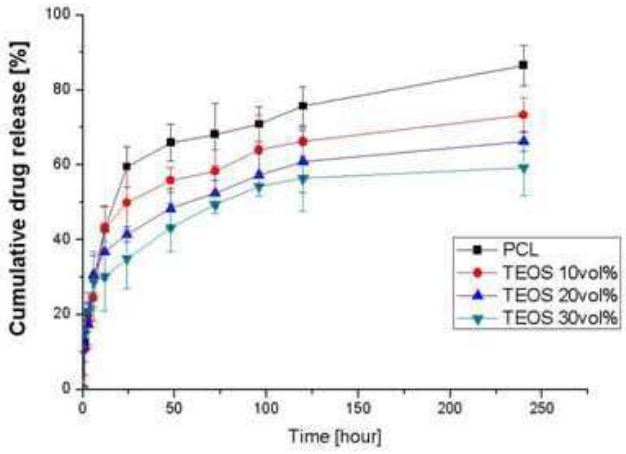
도면6


Tensile strength [Mpa]
Elastic modulus [Mpa]
Tensile strength [Mpa]
Elastic modulus [Mpa]
PCL
TEOS 10vol%
20vol%
30vol%
Strains at failure [%]
Strains at failure [%]
TCH
0.1mg/ml
PCL
TEOS 10vol%
20vol%
30vol%

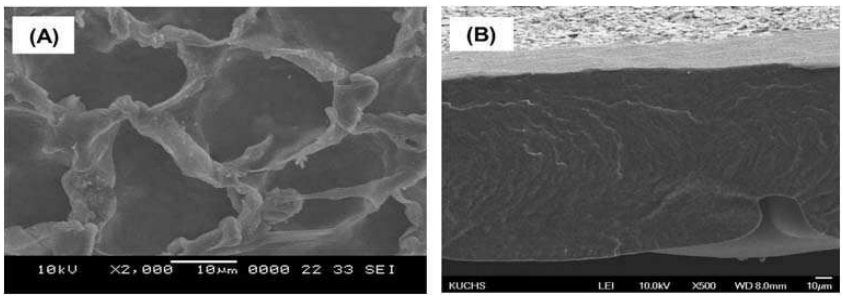
도면7


Cell Viability
ALP activity
Absorbance [A490]
ALP Activity
(p-NP/mg protein/h)
PCL
TEOS 30 vol%
TEOS 30 vol% + TCH 0.013g

도면8


Cumulative drug release [%]
Time [hour]
PCL
TEOS 10vol%
TEOS 20vol%
TEOS 30vol%

도면9


(A)
(B)