(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0009415
(43) 공개일자 2011년01월28일

(51) Int. Cl.
A61K 9/06 (2006.01) *A61K 47/04* (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-0066803
(22) 출원일자 2009년07월22일
심사청구일자 2009년07월22일

(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
박창희, 김종관, 권오식

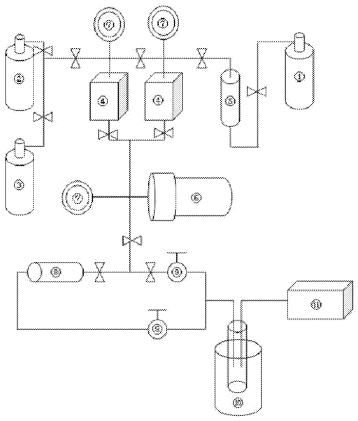
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 불소화/함산소불소화에 의하여 약물전달 속도가 조절된 pH 감응형 하이드로겔 및 그 제조방법

(57) 요 약

본 발명은 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법에 관한 것으로 보다 상세하게는 불소화/함산소불소화법을 이용하여 약물 전달 속도가 조절된 pH 감응형 하이드로겔 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 pH 감응형 하이드로겔은 불소화/함산소불소화에 의한 소수/친수성 관능기의 표면개질로 하이드로겔 내의 약물 방출속도를 pH 뿐만 아니라 수용성 약물, 지용성 약물에 따라 조절을 할 수 있을 뿐만 아니라, 불소화/함산소불소화에 의한 소수/친수성 관능기 도입량에 따라 약물방출 속도를 획기적으로 조절할 수 있는 효과가 있다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

오애리

경상남도 통영시 정량동 한창마운트 1301호

윤주미

대전광역시 서구 만년동 강변아파트 101동 1004호

임지선

대전광역시 대덕구 중리동 243-49번지

진동휘

경상북도 포항시 북구 학잠동 동아아파트 102동 1804호

김재정

충청북도 청주시 흥덕구 복대동 2606 벽산아파트 105-503

특허청구의 범위

청구항 1

a) 폴리비닐알콜, pH 감응성인 비닐계단량체, 가교제 및 수용성 약물을 혼합하여 하이드로겔 전구체 용액을 제조하는 단계;

b) 상기 하이드로겔 전구체 용액을 중합 및 가교 후 건조하여 pH 감응형 하이드로겔을 제조하는 단계; 및

c) 상기 pH 감응형 하이드로겔을 불소화(fluorination) 또는 함산소불소화(oxyfluorination)하여 표면을 개질화하는 단계;

를 포함하는 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 a) 단계는 폴리비닐알콜 100중량부에 대하여 비닐계단량체 10 내지 50중량부, 가교제 1 내지 20중량부 및 수용성 약물 50 내지 200중량부를 혼합하는 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 폴리비닐알콜은 분자량이 25000 내지 55000인 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법.

청구항 4

제 2항에 있어서,

상기 비닐계 단량체는 아크릴산(acrylic acid), 메타크릴산(methacrylic acid), 메타크릴아미드(methacryl amide), 하이드록시에틸메타크릴레이트(hydroxyethyl methacrylate), 그리시딜아크릴레이트(glycidyl acrylate), 시나믹 산(cinnamic acid), 비닐피롤리돈(vinylpyrrolidone) 및 메틸메타크릴레이트(methyl meta acrylate)에서 선택되는 1종 이상인 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법.

청구항 5

제 2항에 있어서,

상기 가교제는 글루타르알데히드(glutaraldehyde;GA) 및 에틸렌글리콜디메타크릴레이트(ethtyleneglycoldimethacrylate;EGDMA) 혼합물인 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법.

청구항 6

제 2항에 있어서,

상기 수용성약물은 쿠마시브릴리언트블루(coomassie brilliant blue)인 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법.

청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 b) 단계의 중합 및 가교 반응 조건은 상온에서 10분 내지 1시간 교반 후, 산소를 제거한 후, 상온 내지 100℃로 30분 내지 3시간 동안 반응하여 제조되는 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법.

청구항 8

제 1항에 있어서,

상기 c) 단계의 불소화(fluorination)는 불소(F_2) 가스 또는 비활성 가스의 혼합가스를 이용하여 반응기내 불소화 총압이 0.01 내지 1.0 bar에서 1 내지 30분 동안 처리하는 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법.

청구항 9

제 8항에 있어서,

상기 불소 가스는 삼불화질소(NF_3), 사불화탄소(CF_4), 삼불화탄소(CHF_3), (팔분화삼탄소(C_3F_8) 및 팔불화사탄소(C_4F_8)에서 선택되는 하나 이상인 것이고, 상기 비활성 가스는 질소 및 아르곤에서 선택되는 하나 이상인 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법.

청구항 10

제 8항에 있어서,

상기 비활성 가스의 혼합가스는 불소와 비활성 가스의 혼합비율이 5 내지 95 : 95 내지 5 부피비인 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법.

청구항 11

제 8항 내지 제 10항에서 선택되는 어느 한 항에 있어서,

상기 불소화는 상기 b) 단계에서 제조된 pH 감응형 하이드로겔의 표면을 소수성으로 개질화하는 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법.

청구항 12

제 1항에 있어서,

상기 c) 단계의 함산소불소화(oxyfluorination)는 불소 가스 및 산소 가스의 혼합가스를 이용하여 반응기내 불소화 총압이 0.01 내지 1.0 bar에서 1 내지 30분 동안 처리하는 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법.

청구항 13

제 12항에 있어서,

상기 불소 가스는 삼불화질소(NF_3), 사불화탄소(CF_4), 삼불화탄소(CHF_3), 팔불화삼탄소(C_3F_8) 및 팔불화사탄소(C_4F_8)에서 선택되는 하나 이상인 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법.

청구항 14

제 12항에 있어서,

상기 불소 가스 및 산소 가스의 혼합가스는 불소와 산소 가스의 혼합비율이 5 내지 95 : 95 내지 5 부피비인 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법.

청구항 15

제 12항 내지 제 14항에서 선택되는 어느 한 항에 있어서,

상기 함산소불소화는 상기 b) 단계에서 제조된 pH 감응형 하이드로겔의 표면을 친수성으로 개질화하는 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법.

청구항 16

제 1항에 따른 제조방법으로 제조되는 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔.

청구항 17

제 16항에 있어서,

상기 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔은 하이드로겔 표면에 C-F 또는 C-OOH 관능기가 존재하는 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔.

청구항 18

제 1항에 따른 제조방법으로 제조되고, 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔을 약물 담체로 사용한 약물전달기구.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법에 관한 것으로 보다 상세하게는 불소화/함산소불소화법을 이용하여 약물 전달 속도가 조절된 pH 감응형 하이드로겔 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 하이드로겔은 일반적으로 다량의 수분을 함유할 수 있는 삼차원의 친수성 고분자 망상구조를 가진 물질을 의미하며, 적어도 전체 중량의 20% 이상의 수분을 흡수할 수 있으며, 95% 이상의 물을 흡수하는 것을 고흡수성 하이드로겔이라고 부른다.

[0003] 상기 하이드로겔은 단일중합체 또는 공중합체로 이루어지며, 외력에 의한 유동성이 거의 없는 구조적으로 안정한 삼차원 네트워크 구조를 형성하는데, 이러한 구조는 공유결합, 수소결합, 반데르발스결합 또는 물리적인 응집 등 여러 요인에 의해 형성된다. 수용액상에서 팽윤된 후에 열역학적으로 안정하게 존재하여 액체와 고체의 중간 형태에 해당하는 기계적 · 물리화학적 특성을 지닌다.

[0004] 또한, 하이드로겔의 팽윤도는 고분자의 화학구조와 친수성, 고분자사슬간의 가교도에 따라 조절이 가능하므로 구성성분과 제조방법에 따라 다양한 형태와 성질을 가진 하이드로겔의 제조가 가능하다. 상기 하이드로겔은 고분자 네트워크 구조에 존재하는 기능성그룹의 종류에 따라 다양한 기능을 보여주는데, 이러한 기능성그룹을 하이드로겔에 도입함으로써 외부의 자극에 상당히 뚜렷하고 빠르게 반응하는 자극 감응형 및 지능형 고분자 하이드로겔에 관한 많은 연구가 진행되어 왔다. 대표적인 예로, 온도, 전기, 용매, 빛, 압력 및 자기력 등과 같은 물리적 자극과 이온, 특정 분자인식 등과 같은 화학적 자극 등에 반응하는 하이드로겔을 이용한 서방형 약물전달 등의 다양한 연구가 진행되고 있다.

[0005] 상기 전달 시스템에 사용되는 고분자 겔 내지 입자는 생체 내의 각 원하는 표적위치에서 적절한 때에 방출할 수 있는 것은 매우 중요하며, 유효성분을 전달시스템에 사용하기 위한 고분자의 방출속도의 조절방법에 대한 다양한 종류의 방법이 연구되고 있다.

[0006] 최근에는 폴리비닐알콜(poly vinyl alcohol, PVA)과 폴리아크릴산(poly acrylic acid, PAAc)으로 된 침투성 폴리머 네트워크(interpenetrating polymer network, IPN)형태의 pH 민감성 하이드로겔 및 이온성 관능기에 의한 pH 감응형 하이드로겔을 이용한 약물의 방출 속도를 조절하는 연구가 활발하게 진행되어 오고 있으나, 아직 이온성 관능기에 의한 pH 감응형 하이드로겔의 작용기를 치환하거나 여러 가지 복잡한 방법을 도입한 하이드로겔의 표면개질 방법이 해결해야 할 과제로 남아있다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0007] 본 발명은 상기한 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로서, 본 발명의 목적은 라디칼중합법을 통하여 pH 감응형 하이드로겔을 형성하고, 상기 형성된 하이드로겔에 불소화 또는 함산소불소화처리를 하여 표면을 소수 또는 친수성으로 개질된 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법을 제공하고자 한다.

[0008] 본 발명의 목적은 상기 제조방법에 따라 제조된 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔을 약물 담체로 사용하여 서방성을 조절할 수 있는 약물전달기구를 제공하고자 한다.

과제 해결수단

[0009] 본 발명은 상기 목적을 달성하기 위하여, 불소화 또는 함산소불소화처리를 하여 표면을 소수 또는 친수성으로 개질된 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법을 제공한다.

[0010] 본 발명은 상기 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법에 따라 제조된 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔 및 상기 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔을 약물 담체로 사용한 약물전달기구를 제공한다.

[0011] 이하, 첨부된 도면을 참조하면서 본 발명의 구성을 구체적으로 설명한다.

[0012] 본 발명은

[0013] a) 폴리비닐알콜, pH 감응성인 비닐계단량체, 가교제 및 수용성 약물을 혼합하여 하이드로겔 전구체 용액을 제조하는 단계;

[0014] b) 상기 하이드로겔 전구체 용액을 중합 및 가교 후 건조하여 pH 감응형 하이드로겔을 제조하는 단계; 및

[0015] c) 상기 pH 감응형 하이드로겔을 불소화(fluorination) 또는 함산소불소화(oxyfluorination)하여 표면을 개질화하는 단계;

[0016] 를 포함하는 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조방법을 제공한다.

[0017] 본 발명에 사용되는 “하이드로겔”은 일반적으로 다량의 수분을 함유할 수 있는 삼차원의 친수성 고분자 망상구조를 가진 물질을 의미한다. 상기 하이드로겔은 단일중합체 또는 공중합체로 이루어지며, 외력에 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.

[0018] 본 발명에 있어서, 상기 a) 단계는 폴리비닐알콜 100중량부에 대하여 비닐계단량체 10 내지 50중량부, 가교제 1 내지 20중량부 및 수용성 약물 50 내지 200중량부를 혼합하는 하이드로겔 전구체 용액을 제조한다.

[0019] 상기 폴리비닐알콜 100중량부에 대하여 비닐계단량체 10 내지 50중량부, 가교제 1 내지 20중량부 및 수용성 약물 50 내지 200중량부를 혼합하는 것이 기계적 강도를 높이면서 팽윤도를 증가시킬 수 있기에 바람직한 범위이다. 보다 구체적으로 상기 비닐계단량체가 50중량부 초과할 경우 기계적 강도가 약해질 수 있으며, 또한 점성이 커져서 제제형성이 힘들 수 있다.

[0020] 상기 폴리비닐알콜은 분자량이 25000 내지 55000인 것이 생체에 적합하고, 반응성이 좋으며 기계적 강도를 높이는데 좋다. 또한, 상기 비닐계 단량체는 비닐계단량체는 pH 감응을 나타낼 수 있는 단량체로써 아크릴산(acrylic acid), 메타크릴산(methacrylic acid), 메타크릴아미드(methacryl amide), 하이드록시에틸메타크릴레이트(hydroxyethyl methacrylate), 그리시딜아크릴레이트(glycidyl acrylate), 시나믹 산(cinnamic acid), 비닐피롤리돈(vinylpyrrolidone) 및 메틸메타크릴레이트(methyl meta acrylate)에서 선택되는 1종 이상인 것을 사용하며, 바람직하게는 pKa가 3 내지 6이 바람직하며 보다 구체적인 예시로 pKa가 4.7인 아크릴산을 사용한다.

[0021] 본 발명은 폴리비닐알콜과 아크릴산의 침투성 폴리머 네트워크(interpenetrating polymer network, IPN)형태를 만들어 주기 위하여 가교제는 글루타르알데히드 및 에틸렌글리콜디메타크릴레이트 혼합물인 것을 사용한다. 상기 수용성가교제로써 폴리비닐알콜의 가교제는 글루타르알데히드(glutaraldehyde, GA), 아크릴산의 가교제로써 에틸렌글리콜디메타크릴레이트(ethyleneglycoldimethacrylate, EGDMA)를 쓰는 것이 바람직하다.

[0022] 본 발명에서 침투성 폴리머 네트워크(interpenetrating polymer network, IPN)이라 하면, 분자규모에서는 적어도 부분적으로 교차되지만 공유결합이 아니고 화학결합이 깨지기 전까지는 분리되지 않는 2개 이상의 그물구조를 갖는 고분자를 의미한다.

[0023] 본 발명에 따른 불소화 및 함산소불소화로 제조된 pH 감응형 하이드로겔은 폴리비닐알콜에 해당하는 폴리머전구체와 아크릴산에 해당하는 pH 감응성 전구체를 침투성 폴리머 네트워크(interpenetrating polymer network, IPN)형태로 제조되는 것을 특징하고, 수용액상에서 팽윤된 후에 열역학적으로 안정하게 존재하며, 액체와 고체의 중간 형태에 해당하는 기계적 물리화학적 특성을 지닐 수 있다. 그리고 본 발명에 의한 pH 감응형 하이드로겔의 팽윤도는 하이드로겔전구체의 화학구조, 친수성, 고분자사슬간의 가교도에 따라 조절이 가능하다.

[0024] 본 발명에 있어서, 수용성약물은 불소화 및 함산소불소화로 제조된 pH 감응형 하이드로겔에서의 약물방출을 위하여 수용성이 바람직하며, 보다 구체적으로는 수용성약물인 쿠마시브릴리언트블루(coomasiebrilliant blue)을 사용한다. 본 발명에서 수용액에 사용되는 용매의 구체적인 예시로 증류수를 들 수 있다.

[0025] 본 발명에 있어서, 상기 b) 단계의 중합 및 가교 반응 조건은 상온에서 10분 내지 1시간 교반 후, 산소를 제거한 후, 상온 내지 100℃로 30분 내지 3시간 동안 반응하여 pH 감응형 하이드로겔을 제조한다. 상기 중합은 자유라디칼중합방법을 이용하며, 40 내지 100℃에서 20 내지 60분 동안 반응시키는 것이 본 발명의 물성을 효과적으로 나타낼 수 있다.

[0026] 본 발명은 불소화로 pH 감응형 하이드로겔의 표면을 소수성으로 개질화하는 것을 특징으로 한다.

[0027] 본 발명에서 사용되는 불소화는 불소(F_2)가 상온에서도 반응성이 매우 커서 대부분의 원소나 무기-유기재료를 쉽게 불소화하기 때문에 불소 가스를 재료의 표면에 직접 흘려 표면에 불소원소를 삽입 또는 수소화 치환시켜서 표면성질을 변화 시키는 방법으로 건식 화학적 표면처리법의 일종이다.

[0028] 불소 가스의 확산에 의해 표면처리가 가능 하므로 필름 및 섬유 혹은 어떠한 형태라도 표면처리가 가능하고 상온 이하의 저진공 하(10^{-1} Torr)에서 장치를 운전하므로 표면처리 장치가 비교적 간단하며, 불소 가스와 고분자 표면의 탄화수소기가 자발적으로 반응함으로써 표면처리 반응의 개시를 위한 개시제 및 촉매가 필요하지 않다는 장점을 가지고 있다. 이때 불소화학적 처리는 무기, 유기 및 고분자 소재에 관계없이 처리 조건에 따라 친수, 발수성 등의 화학적 활성기의 도입 등과 같이 특성이 부여된다.

[0029] 본 발명에 있어서, 상기 c) 단계의 불소화(fluorination)는 불소(F_2) 가스 또는 비활성 가스의 혼합가스를 이용하여 반응기내 불소화 총압이 0.01 내지 1.0 bar에서 1 내지 30분 동안 처리하며, 보다 바람직하게는 1 내지 10분 동안 이루어지게 반응한다.

[0030] 상기의 범위를 벗어난 높은 불소압과 긴 반응시간은 pH 감응형 하이드로겔에 과불소화를 야기하여 C-F_2 결합을 생성시킴으로써 지나친 소수성 처리로 인하여 pH 감응형 고분자의 정전기적 이온화 작용을 잃어버리게 할 수 있으며, 따라서 상기 범위의 총 반응 압력, 불소부분압 및 반응시간은 pH 감응형 하이드로겔 표면에 C-F_2가 아닌 C-F 관능기를 도입시키는 반응이 중요하다.

[0031] 상기 불소 가스는 삼불화질소(NF_3), 사불화탄소(CF_4), 삼불화탄소(CHF_3), 팔불화삼탄소(C_3F_8) 및 팔불화사탄소(C_4F_8)에서 선택되는 하나 이상인 것이고, 상기 비활성 가스는 질소 및 아르곤에서 선택되는 하나 이상인 것을 사용하며, 상기 비활성 가스의 혼합가스는 불소와 비활성 가스의 혼합비율이 5 내지 95 : 95 내지 5 부피비인 것으로 바람직하게는 10 내지 20 : 90 내지 80 부피비로 혼합하여 사용한다.

[0032] 본 발명은 상기의 불소화로 pH 감응형 하이드로겔 표면에 생성된 소수성 관능기로 표면이 개질되기 때문에 기존의 약물전달기구가 갖는 약물조절성능이 향상된 효과를 갖는다.

[0033] 본 발명은 함산소불소화로 pH 감응형 하이드로겔의 표면을 친수성으로 개질화하는 것을 특징으로 한다.

[0034] 본 발명에 있어서, 상기 c) 단계의 함산소불소화(oxyfluorination)는 불소 가스 및 산소 가스의 혼합가스를 이용하여 반응기내 불소화 총압이 0.01 내지 1.0 bar에서 1 내지 30분 동안 처리하며, 보다 바람직하게는 1 내지 10분 동안 이루어지게 반응한다.

[0035] 상기의 범위를 벗어난 높은 산소압의 긴 반응시간은 pH 감응형 하이드로겔에 과산소화를 야기하여 C=O 결합을 생성시킴으로써 지나친 친수성 처리로 인하여 pH 감응형 고분자의 정전기적 이온화 작용을 잃어버리게 할 수 있으며, 따라서 상기 범위의 총 반응 압력, 산소부분압 및 반응시간은 pH 감응형 하이드로겔 표면에 C=O가 아닌 C-OOH 관능기를 도입시키는 반응이 중요하다.

[0036] 상기 불소 가스는 삼불화질소(NF_3), 사불화탄소(CF_4), 삼불화탄소(CHF_3), 팔불화삼탄소(C_3F_8) 및 팔불화사탄소(C_4F_8)에서 선택되는 하나 이상인 것이고, 상기 불소 가스 및 산소 가스의 혼합가스는 불소와 산소 가스의 혼합비율이 5 내지 95 : 95 내지 5 부피비로 혼합하여 사용한다.

[0037] 본 발명은 상기의 함산소불소화로 pH 감응형 하이드로겔 표면에 생성된 친수성 관능기로 표면이 개질되기 때문에 기존의 약물전달기구가 갖는 약물조절성능이 향상된 효과를 갖는다.

[0038] 본 발명은 상기 제조방법에 따라 제조된 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔을 제공한다.

[0039] 본 발명은 상기 제조방법에 따라 제조된 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔을 약물 담체로 사용한 약물전달기구를 제공한다.

[0040] 상기 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔은 하이드로겔 표면에 C-F 또는 C-OOH 관능기가 존재하는 것을 특징으로 하며, 또한 상기 관능의 도입량에 따라 약물 방출속도를 조절할 수 있는 특징이 있다.

효 과

[0041] 본 발명에 따른 불소화/함산소불소화는 도입된 F와 O와의 결합에 의하여 생성된 소수/친수성 관능기가 하이드로

겔 표면에 존재하여, pH에 감응하는 하이드로겔의 감응속도를 조절시켜 줌으로써 하이드로겔 내의 약물 방출속도를 pH 뿐만 아니라 수용성 약물 지용성 약물에 따라 조절을 할 수 있는 장점이 있다.

[0042] 본 발명에 따른 불소화/함산소불소화는 하이드로겔 표면에 생성된 소수/친수성 관능기 도입량을 조절할 수 있어, 상기 소수/친수성 관능기 도입량에 따른 약물방출 속도를 획기적으로 조절할 수 있는 장점이 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0043] 이하, 본 발명을 구체적인 실시 예에 의해 보다 상세히 설명하고자 한다. 하지만, 본 발명은 하기 실시 예에 의해 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 아이디어와 범위 내에서 여러 가지 변형 또는 수정할 수 있음은 이 분야에 종사하는 업자에게는 명백한 것이다.

[0044] 이 때, 사용되는 기술용어 및 과학용어에 있어 다른 정의가 없다면, 이 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 일반적으로 이해하는 의미를 지닌다.

[0045] 또한, 종래와 동일한 기술적 구성 및 작용에 대한 반복되는 설명은 생략하기로 한다.

[0046] **[실시예 1] 불소화법을 이용하여 표면에 소수성 관능기가 도입된 약물 전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조**

[0047] 평균분자량 42,000의 폴리비닐알콜(89%) : 증류수의 무게비가 1 : 9 비율로 혼합하여 10 중량%의 폴리비닐알콜 수용액을 제조하였다. 상기에서 제조된 폴리비닐알콜 수용액 100 ml에 pKa 4.7인 아크릴산(acrylic acid) 20 ml을 혼합한 후, 가교제로 글루타르알데하이드 수용액(glutaraldehyde, 25 중량% solution in water) 2 ml, 에틸렌글리콜디메타크릴레이트(ethyleneglycoldimethacrylate) 2 ml을 혼합하여 하이드로겔 전구체 용액을 제조하였다.

[0048] 상기 하이드로겔 전구체 용액에 수용성 약물인 3000 ppm 쿠마시브릴리언트블루 R-250(coomassie brilliant blue R-250) 용액(Bio-rad) 100 ml에 열 개시제인 과황산칼륨(potassium persulfate, KPS) 2.5 중량% 수용액 20 ml를 혼합 후, 상온에서 30분 동안 교반하였다. 질소 기체를 20분 동안 흘려주어 산소를 제거한 후, 1시간 동안 70℃로 교반하여 자유라디칼 중합방법으로, pH 감응형 하이드로겔을 제조하였다.

[0049] 상기 쿠마시브릴리언트블루용액 함유된 pH 감응형 하이드로겔은 한 변의 길이가 5 mm인 정육면체 형태로 자른 후, 수용액으로 충분히 세척한 뒤, 진공오븐 60℃에서 24시간 이상 충분히 건조시켰다.

[0050] 상기와 같이 자유라디칼 중합방법을 통하여 형성된 pH 감응형 하이드로겔에 도 1의 불소화장비를 사용하여 표면처리를 하였다. 불소화 반응의 불순물을 제거하기 위한 전처리 단계로 상온, 10^{-6} torr에서 30분 동안 처리하였다. 불소화 처리는 불소화 총압 1.0 bar로, 0.5 bar의 불소 압력에서 5분간 실시하였다.

[0051] 상기와 같은 과정을 통하여 불소화법에 의하여 C-F 소수성 관능기가 pH 감응형 하이드로겔 표면에 도입되어 고분자 간의 정전기적 이온화 정도를 조절함으로써 pH 감응형 하이드로겔내의 약물 방출속도를 조절할 수 있는 약물 전달용 pH 감응형 하이드로겔을 얻을 수 있었다.

[0052] **[실시예 2] 함산소불소화법을 이용하여 표면에 친수성 관능기가 도입된 약물 전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조**

[0053] 상기 실시예 1과 동일하게 실시하되, 불소화처리과정 대신 함불소화처리과정을 거치는 것을 제외하고 실시예 1과 동일하게 실시하였다.

[0054] 실시예 1에 따라서 자유라디칼 중합방법을 통하여 형성된 pH 감응형 하이드로겔에 불소화장비를 사용하여 표면처리를 하였다. 함산소불소화 반응의 불순물을 제거하기 위한 전처리 단계로 상온, 10^{-6} torr에서 30분 동안 처리하였다. 함산소불소화 처리는 불소 가스와 산소 가스를 10 : 90 부피비로 혼합한 혼합가스를 이용하고, 상기 혼합가스의 함산소불소화 총압이 0.5 bar로, 불소 압력은 0.1 bar, 산소 압력은 0.4 bar에서 5분간 실시하였다.

[0055] 상기와 같은 과정을 통하여 함산소불소화법에 의하여 C-OOH의 친수성 관능기가 pH 감응형 하이드로겔 표면에 도입되어 고분자 간의 정전기적 이온화 정도를 조절함으로써 pH 감응형 하이드로겔내의 약물 방출속도를 조절할 수 있는 약물 전달용 pH 감응형 하이드로겔을 얻을 수 있었다.

[0056] **[비교예 1] 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조 및 성능시험**

[0057] 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조는 상기 실시예에서 불소화 및 함산소불소화 처리 과정만을 생략한 방식으로 제조하였다. 상기 비교예 1 ,실시예 1 및 실시예 2에서 제조된 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제

조 조건과 명명을 하기 표 1에 나타내었다.

표 1. 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 제조 조건과 명명

		pH 감응형 하이드로겔의 불소화 및 함산소불소화 조건		
		비교예 1	실시예 1	실시예 2
반응가스압력 (bar)	F_2	-	0.5	0.1
	O_2	-	-	0.4
	N_2	-	0.5	-
반응가스 총 압력 (bar)		-	1	0.5
시간 (min)		-	5	5

[0058]

[0059] **[시험예]**

[0060] **(1) 표면관찰**

[0061] 상기 실시예 1 및 실시예 2와 비교예 1에서 제조된 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔의 표면을 FE-SEM apparatus(JEOL, JSM-7000F)로 관찰하였다.

[0062] 그 결과, 하기 도 2에서도 확인 할 수 있듯이, 불소화 및 함산소불소화에 의해 하이드로겔 표면이 개질되어 있음을 확인할 수 있었다.

[0063] **(2) 원소분석**

[0064] 상기 실시예 1 및 실시예 2와 비교예 1에서 제조된 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔에서, 불소화/함산소불소화 처리에 따른 하이드로겔 표면위의 화학조성변화를 조사하였다. 상기 화학조성변화는 불소량 및 산소량의 변화를 조사하였고, XPS를 이용한 원소분석 결과를 하기 표 2 및 도 3에 나타내었다.

[0065] 그 결과, 도 3에서도 확인할 수 있듯이, 불소화를 처리했을 경우 하이드로겔 표면위에 불소함량이 증가하였으며, 함산소불소화를 처리했을 경우 하이드로겔 표면위에 산소함량이 증가했음을 확인할 수 있었다.

표 2. XPS를 이용하여 원소분석

성분		△(i) - C(1) (eV)	Assignment
C(1)	284.5	-	Non-functionalized sp^2 and sp^3 C atoms, not affected by fluorination
C(2)		1.0	Aliphatic non-functionalized sp^3C in a non-fluorinated environment
C(3)		1.8	Non-functionalized sp^2 C in β position to one F atom Non-functionalized sp^2 C or sp^3 C in β position to one or two F atom(s), respectively sp^2 C bound to an oxygen atom (phenol, phenyl ether)
C(4)		2.6	Non-functionalized sp^2 C or sp^3 C in β position to two or three F atoms, respectively Oxygenated sp^3 C in a non-functionalized environment (CH_x -OH, or C-O-C)
C(5)		3.3 ± 0.1	Oxygenated sp^3 C in β position to a F atom Non-functionalized sp^3 C in β position to at least three F atoms sp^2 C 'semi-ionic', bound to intercalated F atom
C(6)		4.2 ± 0.2	sp^2 C covalently linked to an F atom in Type I structure
C(7)		5.4 ± 0.3	CF groups of Type I structure in β position of CF_2 groups
C(8)		6.3 ± 0.4	CF_2 groups of Type I structure CF groups of Type II structure

[0066]

[0067] **(3) 접촉각 측정**

[0068] 상기 실시예 1 및 실시예 2와 비교예 1에서 제조된 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔에서, 접촉각의 변화를 조사하였다.

[0069] 상기 접촉각을 측정하기 위하여 상기 실시예 1 및 실시예 2, 그리고 비교예 1에서 제조된 하이드로겔을 각각 가로 5 ㎜, 세로 5 ㎜, 두께 5 ㎜ 크기의 정육면체 형태로 잘라서 건조하여 샘플을 만들었다. 상기 잘라서 만든 각 샘플들의 표면의 표면개질 정도를 확인하기 위하여 샘플위에 임의의 용액으로 사용된 친수성을 알기위해서 정제수(water)와 소수성을 알기 위한 척도로 사용하기 위해서 메틸렌 아이어다이드(diiodomethane)를 떨어뜨린 후, 즉시 샘플의 고체와 액체간의 계면 접촉각을 잰다.

[0070] 상기 액체와 고체 계면사이의 접촉각은 각폭측정기(Phoenix 300, Surface Electro Optics, Korea)를 사용하여 측정하였으며, 각 제조된 샘플들의 접촉각 Contact angle(°)은 도 4에 나타내었다.

[0071] 상기 실시예 1에 의해 제조된 하이드로겔은 비교예 1에 의해 제조된 하이드로겔 보다 소수성으로 표면 개질된 것을 확인하였고, 이는 직접 불소화법으로 인해서 pH에 따라서 변하는 하이드로겔의 고분자 작용기가 C-F로 치환되어서 친수성이 줄어들었다는 것을 확인 할 수 있었다.

[0072] 또한 상기 실시예 2에 의해 제조된 하이드로겔은 비교예 1에 의해 제조된 하이드로겔 보다 친수성으로 표면 개질된 것을 확인하였고, 이는 함산소불소화법으로 인해서 pH에 따라서 변하는 하이드로겔의 고분자 작용기가 C-O-H 등으로 치환되어서 친수성이 늘어났다는 것을 확인 할 수 있었다.

[0073] **(4) 팽윤도측정**

[0074] 상기 실시예 1 및 실시예 2와 비교예 1에서 제조된 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔에서, 팽윤도를 측정하였다.

[0075] 상기 팽윤도를 측정하기 위하여 상기 실시예 1, 실시예 2 및 비교예 1에서 제조된 하이드로겔을 각각 가로 5 mm, 세로 5 mm, 두께 5 mm 크기로 잘라서 샘플을 만들었다. 상기 샘플을 pH 2, pH 7 및 pH 10 의 버퍼용액에 담구기전 무게(팽윤 전 샘플의 무게)를 각각 측정한 후, 상기 제조된 샘플을 pH 2, pH 7 및 pH 10의 버퍼용액에 담구어 시간의 흐름에 따라 샘플의 무게를 측정하였다. 팽윤도(%)는 하기 식1에 의해 측정할 수 있다.

[식 1]

[0076] 팽윤도(%)= (팽윤 후 샘플의 무게(g)-팽윤 전 샘플의 무게(g))/팽윤 전 샘플의 무게(g)× 100

[0077] 도 5의 결과에서도 확인 할 수 있듯이, pH가 증가함에 따라 팽윤도가 증가하는 것을 확인하였으며, 이는 하이드로겔이 pH 변화에 따라 감응함을 확인할 수 있다.

[0078] **(5) 방출된 약물의 누적농도(%) 측정**

[0079] 상기 실시예 1 및 실시예 2와 비교예 1에서 제조된 약물전달용 pH 감응형 하이드로겔에서, pH 따른 하이드로겔의 방출된 약물(쿠마시브릴리언트블루)의 누적농도를 확인하였다.

[0080] pH 따른 하이드로겔의 방출된 약물의 누적농도를 측정하기 위하여, 실시예 1, 실시예 2 및 비교예 1에서 제조된 하이드로겔을 가로 5 mm, 세로 5 mm, 두께 5 mm 크기로 잘라서 각각 pH 2, pH 7 및 pH 10의 버퍼용액에 담그고 시간마다 2 ml씩 취하여 583 nm에서 UV측정을 하였다.

[0081] 상기 방출된 약물의 누적농도는 UV 스펙트로미터(Optizen 2120 UV, Mecasys, Korea)를 사용하여 측정하였다. 방출된 약물의 누적농도(Cumulative amount released)는 하기 식 2에 나타내었다.

[식 2]

[0082] 방출된 약물의 누적농도(%)=(Mt/M)× 100

[0083] 상기 Mt는 시간에 따른 실시예 1의 방출된 약물의 양을 나타낸 것이고, M은 쿠마시브릴리언트블루의 전체 양을 나타낸 것이다.

[0084] 그 결과 도 6에서도 확인 할 수 있듯이, 실시예 1에 의해 제조된 하이드로겔은 pH 경향성에 따라서 약물이 24시간 이상 지속적으로 방출되는 것을 확인할 수 있었으며, 또한 pH 2보다 pH 10에서 더 많은 약물이 오랫동안 방출되는 것을 확인하였다. 이는 하이드로겔의 고분자 사슬간의 카르복실 그룹의 이온반발력에 의해 pH가 높아질수록 고분자 사슬 간의 간격이 넓어졌기 때문인 것을 확인할 수 있었다.

도면의 간단한 설명

[0085] 도 1은 본 발명에 따른 불소화로 표면이 개질된 pH 감응형 하이드로겔을 제조하기 위한 불소 처리 장치를 나타낸 개략도이고,

[0086] 도 2는 본 발명에 따른 표면이 개질된 pH 감응형 하이드로겔의 표면을 FE-SEM apparatus(JEOL, JSM-7000F)로 관찰하여 나타낸 사진도와 EDX 분석이고,

[0087] (a: 비교예 1, b: 실시예 1, c: 실시예 2)

[0088] 도 3은 본 발명에 따른 표면이 개질된 pH 감응형 하이드로겔 표면위의 화학조성변화를 XPS를 통해 분석한 결과이고,

[0089] (A: 비교예 1, B: 실시예 1, C: 실시예 2)

[0090] 도 4는 본 발명에 따른 표면이 개질된 pH 감응형 하이드로겔의 접촉각변화를 측정한 결과이고,

[0091] 도 5는 pH에 따른 본 발명에 따른 표면이 개질된 pH 감응형 하이드로겔의 팽윤도를 측정한 결과이고,

[0092] 도 6은 pH가 다른 버퍼용액에 표면이 개질된 pH 감응형 하이드로겔의의 방출된 약물의 누적농도를 나타낸 그래프이다.

[0093] <부호의 설명>

[0094] 1. 불소가스 용기 2. 질소가스 용기

[0095] 3. 산소가스 용기 4. 임시저장 용기

[0096] 5. 불화나트륨 펠렛 6. 반응기

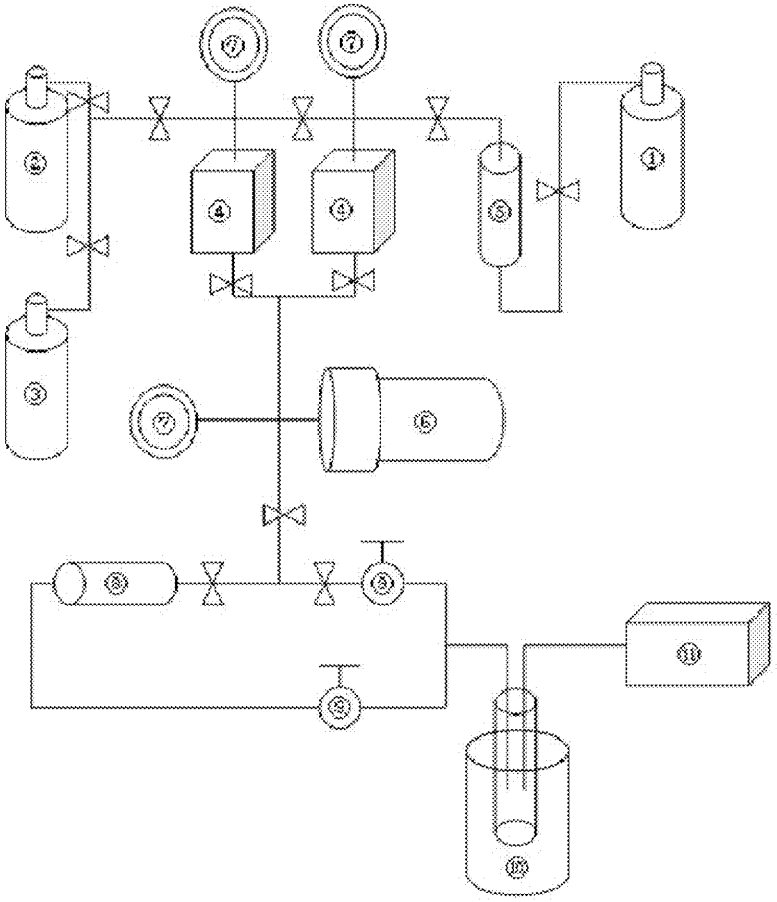
[0097] 7. 압력 게이지 8. 삼산화이알루니늄

[0098] 9. 유리 밸브 10. 액화 질소

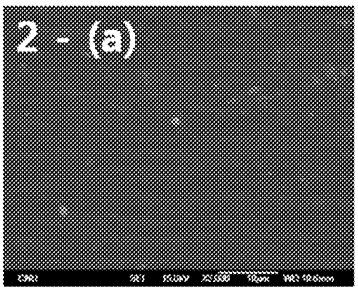
[0099] 11. 진공펌프

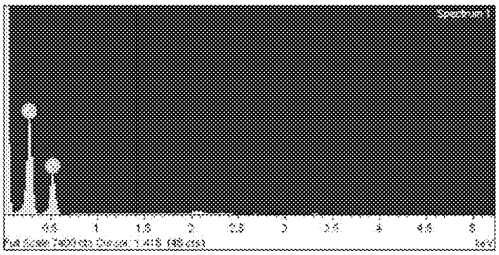
도면

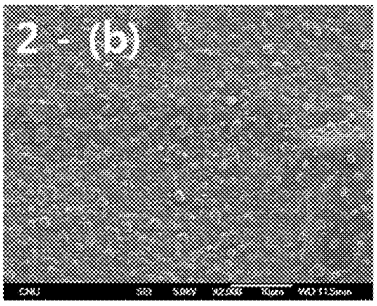
도면1

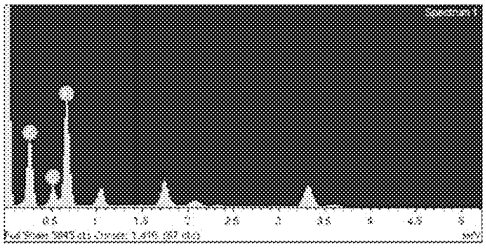


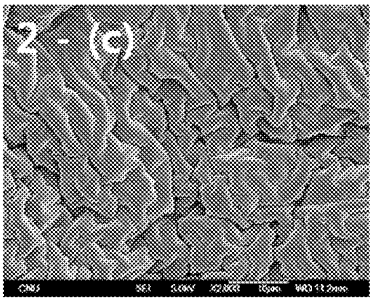
도면2

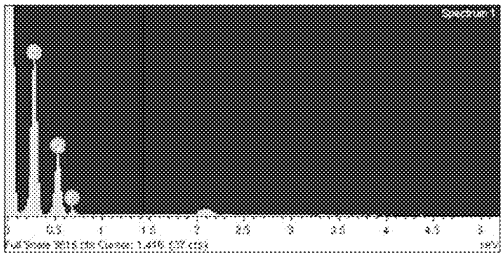






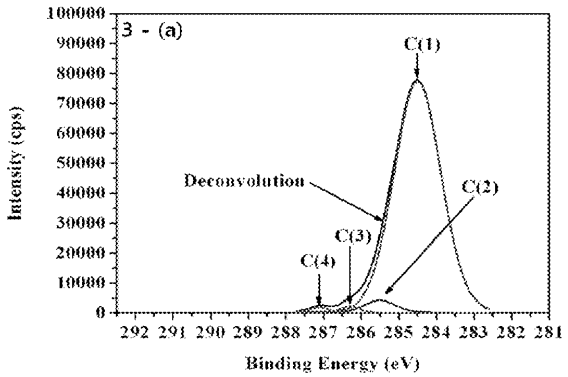




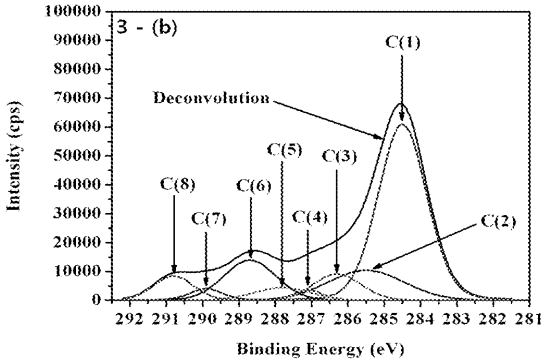


도면3

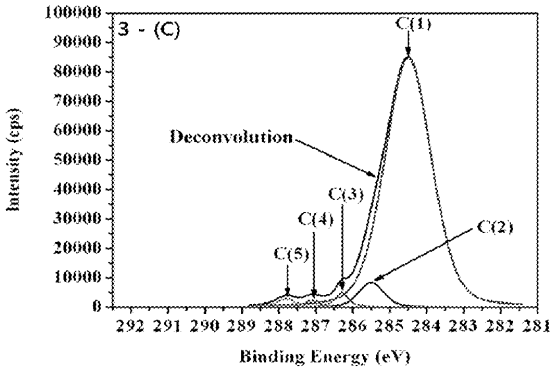
A


3 - (a)
C(1)
Deconvolution
C(2)
C(3)
C(4)
Intensity (cps)
Binding Energy (eV)

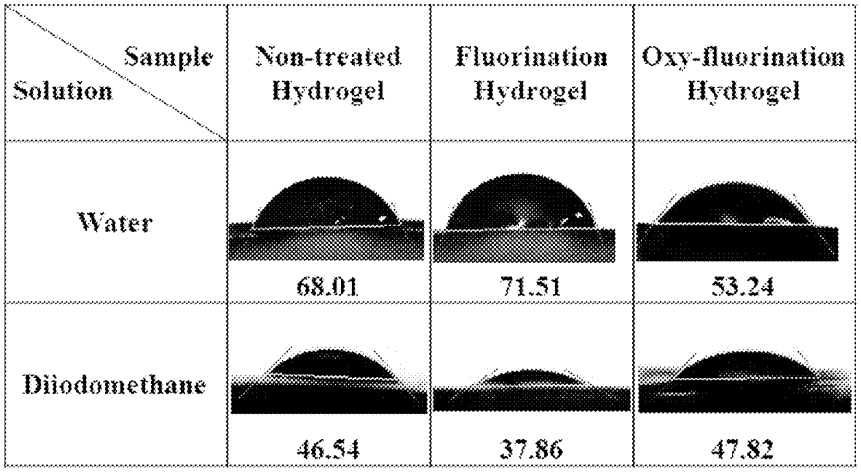
B


3 - (b)
C(1)
Deconvolution
C(5)
C(3)
C(8)
C(6)
C(7)
C(4)
C(2)
Intensity (cps)
Binding Energy (eV)

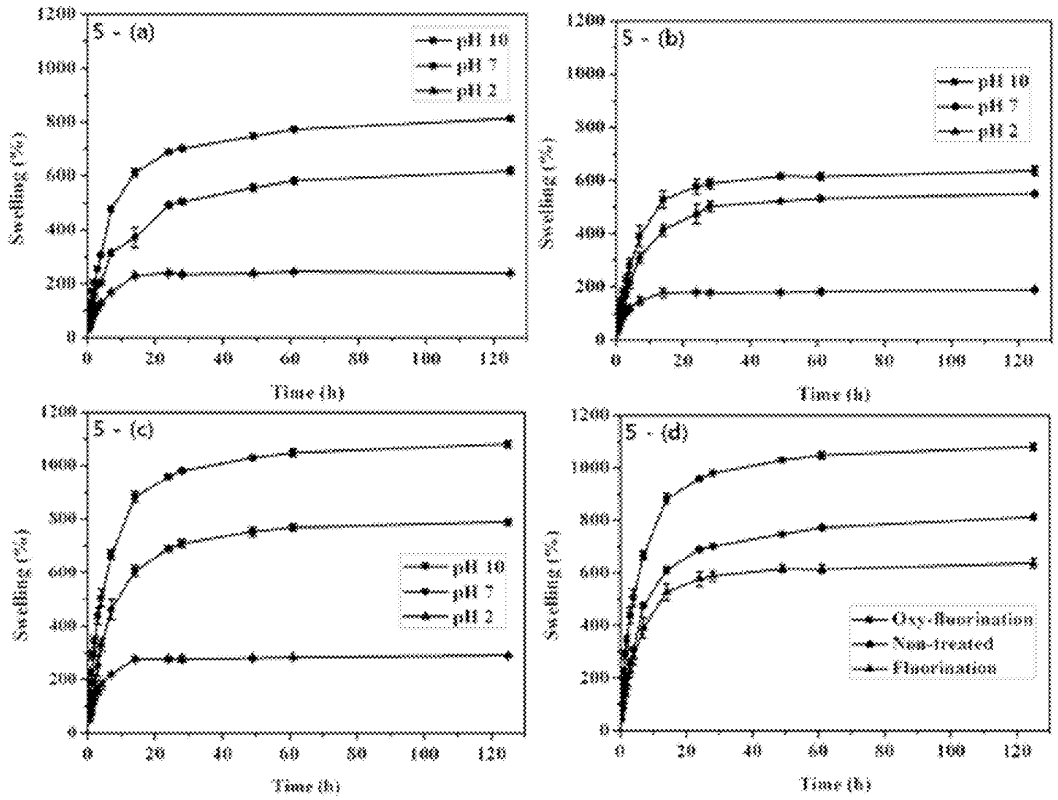
C


3 - (C)
C(1)
Deconvolution
C(3)
C(4)
C(2)
C(5)
Intensity (cps)
Binding Energy (eV)

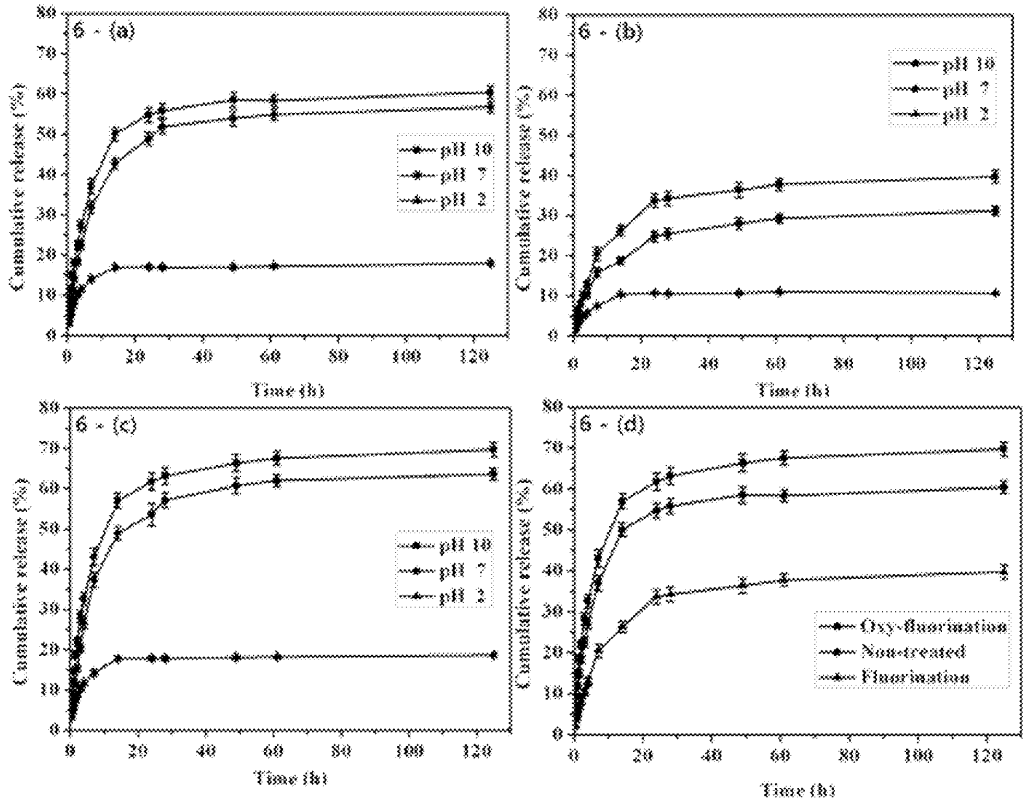
도면4


Sample
Solution
Non-treated Hydrogel
Fluorination Hydrogel
Oxy-fluorination Hydrogel
Water
68.01
71.51
53.24
Diiodomethane
46.54
37.86
47.82

도면5


5 - (a)
5 - (b)
5 - (c)
5 - (d)
pH 10
pH 7
pH 2
Oxy-fluorination
Non-treated
Fluorination
Swelling (%)
Time (h)

도면6


6 - (a)
pH 10
pH 7
pH 2
Cumulative release (%)
Time (h)
6 - (b)
pH 10
pH 7
pH 2
Cumulative release (%)
Time (h)
6 - (c)
pH 10
pH 7
pH 2
Cumulative release (%)
Time (h)
6 - (d)
Oxy-fluorination
Non-treated
Fluorination
Cumulative release (%)
Time (h)