Polymer(Korea), Vol. 39, No. 6, pp. 925-933 (2015)
http://dx.doi.org/10.7317/pk.2015.39.6.925

ISSN 0379-153X(Print)
ISSN 2234-8077(Online)

약물반응 조절에 미치는 탄소나노튜브가 첨가된 하이드로젤의 불소화 영향

김지현 · 배태성* · 이영석†

충남대학교 바이오응용화학과, *한국기초과학지원연구원

(2015년 6월 17일 접수, 2015년 6월 26일 수정, 2015년 6월 30일 채택)

Effect of Fluorination of Hydrogels Containing CNTs on Controlled Drug Reactivity

Ji-Hyun Kim, Tae-Sung Bae*, and Young-Seak Lee†

Department of Applied Chemistry and Biological Engineering, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea
**Korea Basic Science Institute (KBSI), Jeonju Center, Jeonju 561-756, Korea*

(Received June 17, 2015; Revised June 26, 2015; Accepted June 30, 2015)

초록: 탄소나노튜브(carbon nanotubes, CNTs)가 첨가된 하이드로젤의 약물방출속도를 용이하게 조절하기 위하여 소수성 관능기를 가지는 불소화 처리를 실시하였다. 이때 약물방출속도를 조사하기 위한 모델 약물로서 지용성물질인 비타민 D_3를 사용하였다. 하이드로젤의 불소화 반응이 CNT 첨가로 인하여 훨씬 용이하였으며, 이는 CNTs가 첨가되지 않은 하이드로젤과 비교하여 반응성이 1.6배 높았다. 비타민 D_3가 첨가된 하이드로젤의 불소화 반응은 약물방출조절 효과를 크게 증가시켰다. 또한 CNTs가 첨가된 하이드로젤 표면에 증가된 불소함량은 초기약물방출속도의 조절에 영향을 주었다. 하이드로젤 표면 불소화가 증가할수록 비타민 D_3와의 표면 반응으로 인하여 약물방출효율이 크게 증가하였다.

Abstract: Hydrogels containing carbon nanotubes (CNTs) were fluorinated with hydrophobic functional groups to control the drug releasing rate. Vitamin D_3, a fat-soluble material, was used as the model drug to investigate the drug deliver rate. The hydrogel containing CNTs was fluorinated well due to the CNTs, and fluorinated hydrogels had 1.6 times greater reactivity than those of the hydrogels lacking CNTs. The fluorination of hydrogels containing vitamin D_3 substantially increased the effect of drug releasing efficiency. Additionally, the increased fluorine contents of hydrogels containing CNTs had affected on controlling the initial drug releasing rate. The drug releasing efficiency was remarkably increased by more fluorination due to the reactivity of vitamin D_3 with fluorinated hydrogel surface.

Keywords: hydrogels, CNTs, fluorination, functional groups, vitamin D_3, drug releasing rate.

서 론

약물전달시스템(drug delivery systems, DDSs)은 흡수와 방출 조절작용에 의해 약물이 효율적으로 전달되고 부작용이 감소하면서 신체의 특이적 부분에 약물 효율을 최대화하기 위해 필요하다. 약물전달시스템은 약물의 종류가 다양해짐에 따라 그 중요성이 증가하였다. 또한 약물전달시스템은 크게 고분자와 시스템기반의 전달시스템으로 나뉘어진다.[1-6] 고분자기반의 약물전달시스템은 고분자-약물의 결합에 따라서 방출제어형 제제 약물전달시스템으로 사용되며 나노/마이크로 입자는 서방형 제제로 약물이 장시간 방출하는 약물전달시스템으로 사용된다. 약물전달장치는 다양한 형태의 시스템으로 개발되어 왔다. 이에는 패치/필름(patches/films), 반도체 칩(semiconductor chips), 화학요법 웨이퍼(chemotherapy wafers), 그리고 마이크로 니들(micro-needles) 등이 있다.[4-8]

약물전달시스템에 있어서 약물의 조절속도는 신체에 과량의 약물이 노출되면 독소로 작용하며 약물의 양이 불충분할 경우 치료효과가 없기 때문에 매우 중요하다.[6-10] 최근에 다양한 형태의 하이드로젤이 약물방출을 조절하기 위하여 개발되어 오고 있는데, 이는 하이드로젤을 통한 약물전달 속도가 외부환경 및 여러 자극에 의해서 조절될 수 있기 때문이다. 이 하이드로젤 기반의 약물전달시스템에 작용하는 여러 자극에는 작용기 그룹, 용매의 pH, 온도, 이온강도, 전기장 그리고 농도차이 등이 있다.[11-17] 이러한 하이드로젤은 다양한 약물의 방출속도를 조절하기 위해 약물전달시스템 중에서 주로 패치

†To whom correspondence should be addressed.
E-mail: youngslee@cnu.ac.kr
©2015 The Polymer Society of Korea. All rights reserved.

형태로 사용되고 있다. 이때, 가장 유용한 약물은 비타민 D로 알려져 있는데, 이는 신체 중에서 피부에서 형성되어 몸 속으로 흡수되기 때문이다. 비타민 D는 지용성이며 결장과 신장에서 뼈의 형성에 필요한 칼슘의 흡수를 도와준다. 또한 비타민 D의 또 다른 역할은 칼슘을 뼈의 골수에 전달하는 역할에 참여한다. 이러한 비타민 D는 태양의 노출을 통해 피부에서 주로 형성된다. 따라서 비타민 D는 뼈를 형성하는데 필수적인 요소이며, 불충분한 태양의 노출은 비타민 D 결핍을 이끌 수 있다. 현대사람들은 실내에서 주로 활동을 하기 때문에 충분한 태양의 노출이 쉽지 않다. 그러므로 비타민 D는 약물로서 섭취가 필수적이라고 할 수 있다.[18]

한편, 하이드로젤의 기계적 특성을 향상하기 위하여 탄소나노튜브(carbon nanotubes, CNTs)를 첨가하는 연구가 많이 이루어지고 있다. 탄소나노튜브는 기계적 특성을 조절할 수 있는 하이드로젤을 제조하는데 강화재로 사용된다. Shin 등은 하이드로젤에 CNTs가 첨가됨에 따라 그 첨가량에 따라 하이드로젤의 탄성계수가 증가되고, 이에 따라서 생물학적 세포외 기질에도 영향을 미친다는 것을 보고하였다.[19] 또한 Chen 등은 CNTs가 높은 기계적 강도, 침상형태의 구조, 무독성, 생체친화성 그리고 높은 전기 전도성과 같은 다양한 특성을 가지고 있어서, 여러 가지 다양한 생물학적 응용에도 사용되며, 이에 따라 약물전달시스템에서의 사용도 매우 적합하다고 보고하였다.[20]

또한 하이드로젤은 표면처리 방법을 통해 약물전달속도를 쉽게 조절할 수 있다. 이러한 표면처리 방법에는 플라즈마 처리, 작용기 처리, 고분자 가교결합 그리고 화학 증기 증착법 등이 알려져 있다.[21-25] 약물전달시스템은 빠른 초기약물방출 속도의 제어가 어렵고, 제한된 약물방출시간에 대한 문제점을 가지고 있다. 이에 따라, 친수성 작용기(-COOH, -NH_2, -OH) 또는 소수성 작용기(-CF_2)를 약물전달시스템 기반 물질에 표면처리하여 약물방출속도를 제어할 수 있다. 특히, Im 등은 불소작용기에 의하여 소수성을 가짐에 따라 초기약물방출속도를 제어하는데 매우 뛰어난 성능을 가지고 있다고 보고하였다.[24]

본 논문에서는, 다양한 함량의 CNTs가 첨가된 하이드로젤의 초기약물방출속도 그리고 약물방출시간을 조절하고자 불소화 반응을 실시하였으며, CNTs가 첨가된 하이드로젤의 증가된 표면 불소화가 비타민 D_3와의 약물 반응성 및 약물 전달속도 조절에 미치는 영향을 고찰하였다.

실 험

재료. 탄소나노튜브(CNTs, CM-350, Hanhwa Chemical, Korea)는 직경이 나노크기를 갖는 다발형 튜브로 그 표면 물성이 소수성을 갖으며, 하이드로젤의 기계적 강도 증가에 따라 팽윤율(Swelling ratio)을 조절하기 위하여 첨가제로 사용하였다. 폴리비닐알코올(polyvinyl alcohol, PVA, 98-99%, M.W. 30000-50000, Aldrich, USA) 그리고 아크릴산(acrylic acid, AAc, 99%, Aldrich, USA)은 하이드로젤의 합성을 위하여 사용되었다. 아크릴산 결합가교제로는 ethylene glycol dimethacrylate(EGDMA, 98%, Aldrich, USA)를 준비하였고, 고분자 결합의 열개시제로는 potassium persulfate(KPS, 99%, Aldrich, USA)를 사용하였다. 소수성을 가지는 약물로는 colecalciferol(비타민 D_3, 98%, TCI, Japan)을 사용하였으며, 약물방출용액으로는 에탄올(ethanol, 99.5%, Samchun, Korea)을 사용하였다.

비타민 D_3가 첨가된 하이드로젤 제조. PVA(3 g) 그리고 1 M NaOH 용액(26 mL)을 삼각플라스크(250 mL)에 넣은 다음 PVA가 NaOH에 완전히 녹을 때까지 140°C에서 10분 동안 교반하였다. 이렇게 제조된 용액에 AAc(7.5 mL), EGDMA (0.75 mL), KPS(0.5 mL, 2% in water), 및 탄소나노튜브(0.1, 0.5 및 0.9 phr)를 넣고, 3분 동안 교반하였다. 또한 약물로 사용된 비타민 D_3(1.5 mg)는 제조된 PVA-AAc 혼합용액에 넣고 3분 동안 교반하였다. 비타민 D_3가 포함된 고분자 혼합물을 15 칸으로 이루어진 사각형 형태의 플라스틱 몰드(1칸의 크기: 22×22 mm^2, 두께: 2 mm)에 넣었다. 이 고분자용액을 60 °C에서 3시간 동안 열처리를 통해 경화하였다. 이후 얻어진 하이드로젤을 실온에서 12시간 건조시켰다. 이렇게 얻어진 CNTs는 각각 C(0.1)HG, C(0.5)HG, C(0.9)HG로 명명하여 나타내었다.

하이드로젤 표면에 불소화 반응. 제조된 하이드로젤은 100 °C에서 3분 동안 오븐에서 시료표면의 수분을 건조하여 불소화 반응성을 높이고자 하였다. 하이드로젤 표면의 불소화 반응은 불소화 장치를 통해 실시하였는데, 이때 사용된 불소화 장치는 반응기, 진공 펌프, 가스 실린더와 연결된 완충탱크로 이루어져 있다. 제조된 하이드로젤(크기: 22×22 mm^2, 두께: 2 mm)을 3개씩 니켈보트에 담은 후, 이를 불소화 반응기에 넣었다. 반응전 반응기의 내부가스는 실온에서 질소가스를 사용하여 진공 펌프를 통하여 2회 제거하였다. 그 후 하이드로젤을 다양한 불소가스 부분압(N_2:F_2 가스분압=0.99:0.01, 0.95:0.05, 0.9:0.1)에서 불소화 반응을 3분 동안 수행하였다.[24]

CNTs 그리고 비타민 D_3가 첨가된 하이드로젤의 약물방출 속도 분석. 비타민 D_3(0.1 mg)가 포함된 하이드로젤을 약물방출 속도 분석을 위하여 에탄올 용액(10 mL)에 담근 후 실온에서 교반하였다. 추출된 약물 용액에서 3 mL를 큐벳에 담은 후 UV 분광기를 통해서 290 nm에서 분석하였다. 이 때 분석은 10분마다 실시하였으며, 2시간 이후에는 30분마다 실시하였다. 측정에 사용되었던 용액은 추출된 약물의 전체 양을 계산하기 위하여 원래의 시료용액에 다시 첨가하였다.

불소화된 하이드로젤의 분석. 시료의 표면형상을 field-emission scanning electron microscopy(FE-SEM, Hitachi, S-4700) 그리고 ultra-high resolution scanning electron

microscope(UHR-FESEM, Hitachi, S-5500)를 통해서 분석하였다. 열중량 분석(TGA, Shimadzu, TGA-50H)은 열 안정성을 확인하기 위해서 온도범위 25~1000 ℃에서 승온 속도 10 ℃/min으로 질소분위기에서 분석하였다. Attenuated total reflectance-Fourier transform infrared spectroscopy(ATR-FTIR, ALPHA-P, Bruker Optic GmbH)는 불소화 후에 하이드로젤 표면에 형성된 작용기 그룹을 관찰하기 위하여 분석하였다. 또한 X-ray photoelectron spectroscopy(XPS, MultiLab 2000 spectrometer, thermo electron corporation, UK)는 불소화 후에 시료의 탄소, 산소, 및 불소 작용기 그룹의 변화를 관찰하기 위하여 사용하였다. 또한 ultraviolet/visible(UV/Vis) spectrophotometer(Optizen 2120 UV, Mecasys)는 추출된 약물의 농도를 결정하기 위해 사용하였다.

결과 및 토론

CNTs가 첨가된 하이드로젤의 불소화에 따른 비타민 D_3의 약물방출 메커니즘을 Figure 1에 나타내었다.

Figure 1에서 보여준 것처럼 표면 친수성 물질인 하이드로젤에 불소화 반응을 수행하면 그 표면에 주로 불완전한 semi-covalent C-F 결합이 형성되는 반면에, CNTs가 첨가된 하이드로젤은 불소화 반응 후 표면에 노출된 CNT에 의해 소수성 C-F 결합이 주로 형성된다. 이에 따라 지용성을 가지는 비타민 D_3약물이 CNTs가 첨가 후 불소화 반응 된 하이드로젤과 더 많은 생체친화성 반응을 하게 되어, 그 약물 방출 속도조절에 영향을 줄 것으로 생각된다.

CNTs가 첨가 된 하이드로젤의 표면형상 및 열안정성 평가. CNTs가 포함된 고분자용액의 열처리를 통해 CNTs가 첨가 된 하이드로젤을 제조하였다. 이때, CNTs는 하이드로젤 표면에 주로 첨가가 이루어 졌는데, 하이드로젤 표면 위에 CNTs의 표면형상을 확인하기 위하여 시료를 동결건조 처리한 후, 이를 SEM을 통해 분석하여 Figure 2에 나타내었다.

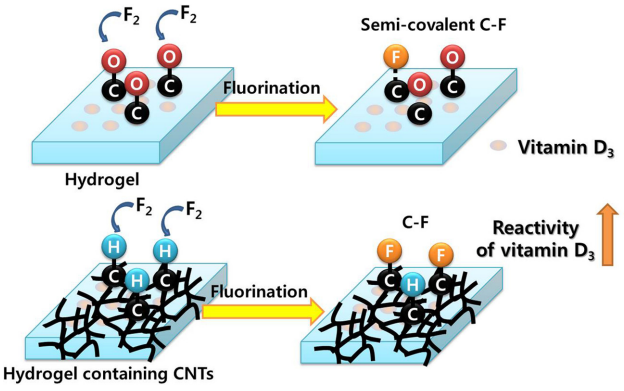

Figure 1. Proposed mechanism of drug release of the prepared fluorinated hydrogel containing CNTs.

SEM 분석을 통해 PVA-PAAc 기반의 하이드로젤 표면에 혼합된 형태의 나노 입자가 엉긴 형태를 가지는 것으로 확인되었으며, 이를 Figure 2(a)에 나타내었다. 이와는 다르게, CNTs가 첨가된 하이드로젤 표면은 나노 입자 사이의 결합세기가 증가함에 따라 거칠기가 크게 감소하여 나타나는 것을 관찰하였다(Figure 2(b)). 그러나 CNTs는 소수성을 가지는 탄소물질이므로 친수성 기반의 하이드로젤 표면에 엉긴 표면형상이 나타났다. 또한 CNTs가 첨가된 표면형상을 더욱 자세히 확인하기 위해 분해능이 좋은 UHR-FESEM을 통해 CNTs가 첨

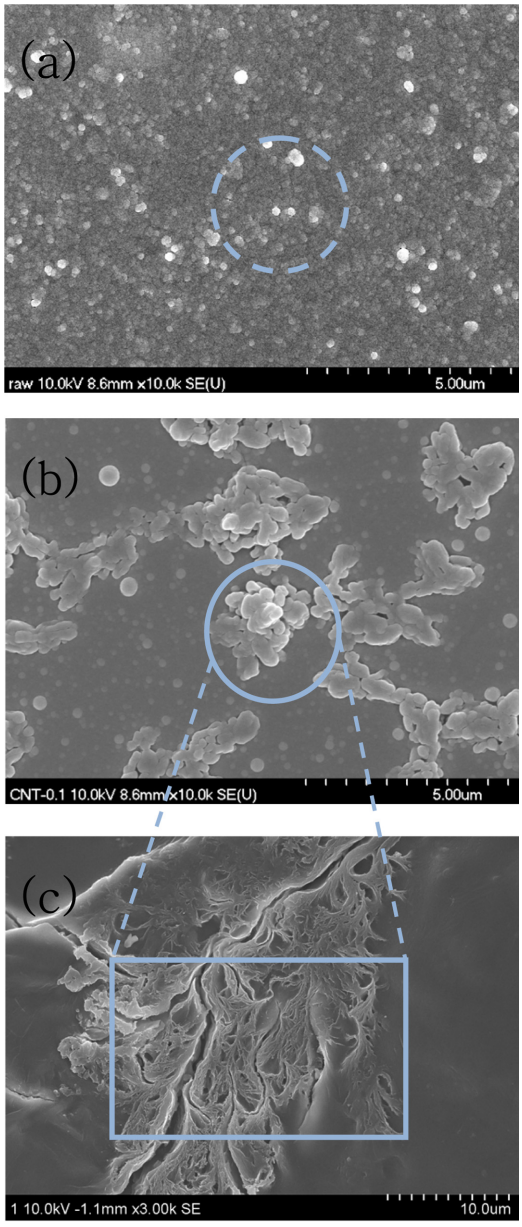

Figure 2. SEM morphology of a hydrogel based on PVA/PAAc (a); SEM morphology of hydrogels containing CNTs (b); UHR-FESEM morphology of CNTs (c).

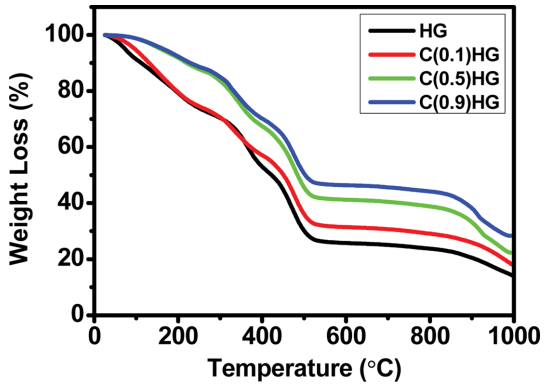

Figure 3. TGA of hydrogels containing various ratios of CNTs.

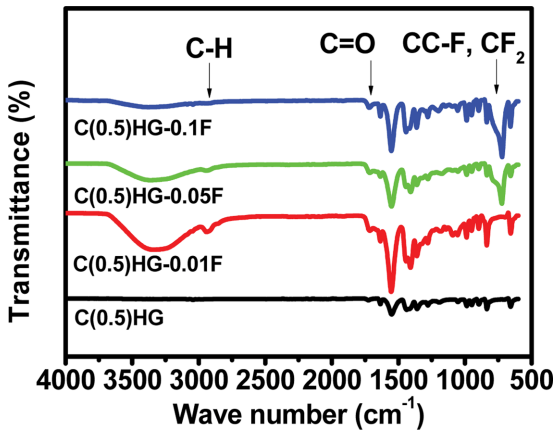

Figure 4. ATR-FTIR of the fluorinated hydrogel containing CNTs.

가된 하이드로젤의 표면 형상을 확대하여 분석하였다(Figure 2(c)). CNTs가 첨가되지 않은 하이드로젤에서는 나노입자가 엉긴 형태만 확인될 수 있는 반면에 CNTs가 첨가된 하이드로젤에서는 직선상을 가지는 CNTs가 엉긴 형태의 표면형상을 가지는 것이 확인될 수 있다.

또한 다양한 CNTs의 함량을 하이드로젤에 첨가하였으며, 각각의 CNTs가 첨가된 하이드로젤의 열 안정성을 TGA 분석을 통해 관찰하였다(Figure 3).

TGA 분석은 온도범위 25~1000 ℃에서 승온속도 10 ℃/min의 질소분위기에서 분석하였다. 이때 제조된 시료의 열 중량은 크게 세 단계의 질량감소를 통해 관찰되었다. 첫 번째 단계는 270 ℃까지 수분감소에 의해 10~25 wt%의 질량감소가 발생되었으며, 두 번째 단계는 270~380 ℃에서 PAAc의 분해를 통해 15~20 wt%의 질량감소가 발생하였다. 세 번째 단계는 380~540 ℃에서 PVA의 분해를 통해 25~30 wt%의 질량감소가 발생되는 것을 관찰하였다.[26] 첫 번째 단계까지의 초기 열분해 온도는 CNTs가 0.5 phr 이상이 첨가되었을 때인 C(0.5)HG와 C(0.9)HG에서 증가되는 것을 확인하였다. 이러한 변화는 하이드로젤과 CNTs 사이의 강한 상호작용과, 이에 따라 형성된 강한 결합에 의해 고온에서 고분자의 열분해를 지연시킴에 따라 나타날 수 있다고 보고되고 있다.[27] 본 연구에서도 하이드로젤의 열분해온도는 첨가된 CNTs의 함량이 증가함에 따라 증가되는 것을 확인하였다. 결과적으로, HG, C(0.1)HG, C(0.5)HG 및 C(0.9)HG의 질량손실은 540 ℃ 이상에서 73, 68, 58, 53 wt%로 질량감소가 나타났으며, 이에 따라, CNTs의 함량이 증가함에 따라 CNTs가 첨가된 하이드로젤의 질량손실이 감소되는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 CNTs가 하이드로젤에 첨가될 경우 고분자와의 결합력이 증가하여 그 열안정성이 증가하는 것을 확인하였다.

CNTs가 첨가된 하이드로젤의 불소화에 따른 작용기 변화. CNTs가 첨가된 하이드로젤의 표면을 다양한 불소가스의 부분압으로 처리하였으며, ATR-FTIR을 통해 처리된 하이드로젤의 작용기 변화를 분석하였다(Figure 4).

CNTs의 O-H, C-H, C=O 및 C=C의 흡수피크는 각각 2950~3650, 2900, 1640, 1532~1560 cm^{-1}에서 나타나고 있다.[28] 열안정성이 우수한 하이드로젤 C(0.5)HG를 다양한 불소가스 부분압 0.01, 0.05, 0.1 bar로 처리하였으며, 이를 각각 C(0.5)HG-0.01F, C(0.5)HG-0.05F 및 C(0.5)HG-0.1F로 명명하였다. 불소화 반응으로 얻어진 시료는 O-H의 넓은 흡수피크(2950~3650 cm^{-1}), C-H 흡수피크(2850~2950 cm^{-1})가 관찰되었다. 또한 C=O 흡수피크는 1700 cm^{-1}, C=C 흡수피크는 1560 cm^{-1} 및 C-C-F, CF_2의 흡수피크들은 723 cm^{-1}에서 나타나는 것을 관찰하였다.[29] C-F 피크는 불소가스가 C-H, C=O 및 C=C 작용기 그룹과 반응하여 얻어졌다. 따라서 C-F 흡수피크는 C-H, C=O 및 C=C 작용기 그룹이 감소함에 따라 증가하였으며, 또한 불소가스 부분압이 증가함에 따라 증가하는 것으로 관찰되었다.

CNTs가 첨가된 하이드로젤의 불소화에 따른 표면 조성 분석. CNTs가 첨가된 하이드로젤의 표면을 다양한 불소가스 부분압으로 처리하였으며, 이때 생성된 원소를 XPS를 통해 분석하였다. 불소처리된 C(0.5)HG에는 C-, O-, F-원소가 분

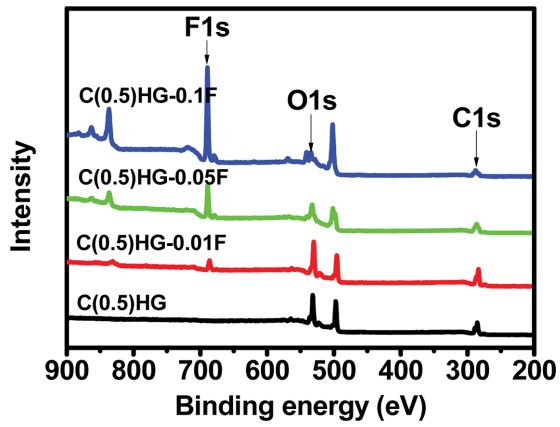

Figure 5. XPS data of the fluorinated hydrogel containing CNTs.

Table 1. Elemental Surface Analysis of the Samples

Samples	Elemental content (at. %)			O/C (%)	F/C (%)
	C1s	O1s	F1s		
C(0.5)HG	56.07	43.93	-	78.35	-
C(0.5)HG-0.01F	57.24	35.96	6.8	62.82	11.88
C(0.5)HG-0.05F	51.32	24.57	24.11	47.88	46.98
C(0.5)HG-0.1F	27.91	12.56	59.53	45.00	213.29

석되었으며, 이는 각각 284.5, 531.5, 681.9 eV에서 관찰되었다(Figure 5).

불소화된 하이드로젤 표면의 각각의 원소 비율을 Table 1에 나타내었다. 불소처리하지 않은 C(0.5)HG를 기준물질로 사용하였고, C(0.5)HG에 다양한 불소가스 부분압을 처리함에 따라 얻어진 시료는 C(0.5)HG-0.01F, C(0.5)HG-0.05F 및 C(0.5)HG-0.1F로 나타내었다. 각 조건에서 얻어진 불소원소의 함량은 각각 6.80, 24.11, 59.53%로 나타나는 것을 확인하였다.

CNTs가 첨가된 하이드로젤을 불소가스로 처리한 경우(C(0.5)HG-0.01F), CNTs가 첨가되지 않은 하이드로젤을 불소처리한 경우(HG-0.01F)와 표면에 결합된 불소함량을 비교하여 불소화 반응성이 1.6배 증가된 것을 확인하였다.

이러한 현상은 CNTs가 하이드로젤 표면부분에 엉김 형상으로 나타나고, 이 하이드로젤 표면에 첨가된 CNTs의 C-H 결합에 불소가스가 반응하여 그 반응이 더욱 쉽게 일어나게 하기 때문에 하이드로젤 표면에서 C-F 결합의 형성이 더욱 용이한 것으로 확인되었다.[27] 이러한 불소작용기는 하이드로젤 표면의 C-H, C-O 및 C=O 작용기 그룹과 불소가스의 반응을 통해서 형성되어 불소화 부분압에 따라 F/C(%)가 11.88에서 213.29%로 증가되었다. 이에 반하여, O/C(%)는 78.35에서 45.00%로 감소되는 것을 확인하였다. CNTs가 첨가된 하이드로젤을 불소화한 후 불소작용기를 C1s 피크를 통해 분석하였으며, 이를 Figure 6과 Table 2에 나타냈다.

C(0.5)HG의 C1s는 4개의 피크인 C-C(sp^2), C-C(sp^3), C-O 및 C=O로 구성되며, 이를 Figure 6(a)에 나타내었고, 이후, 불소처리된 C(0.5)HG-F 시료 등은 7개의 피크인 C-C(sp^3), C-O, semi-covalent C-F, C=O, C-F, C-F_2 및 C-F_3로 구성되며, 이를 Figure 6(b)~(d)에 나타내었다. CNTs의 C-C(sp^2) 작용기 그룹은 불소화 가스와 쉽게 반응함에 따라 감소가 크게

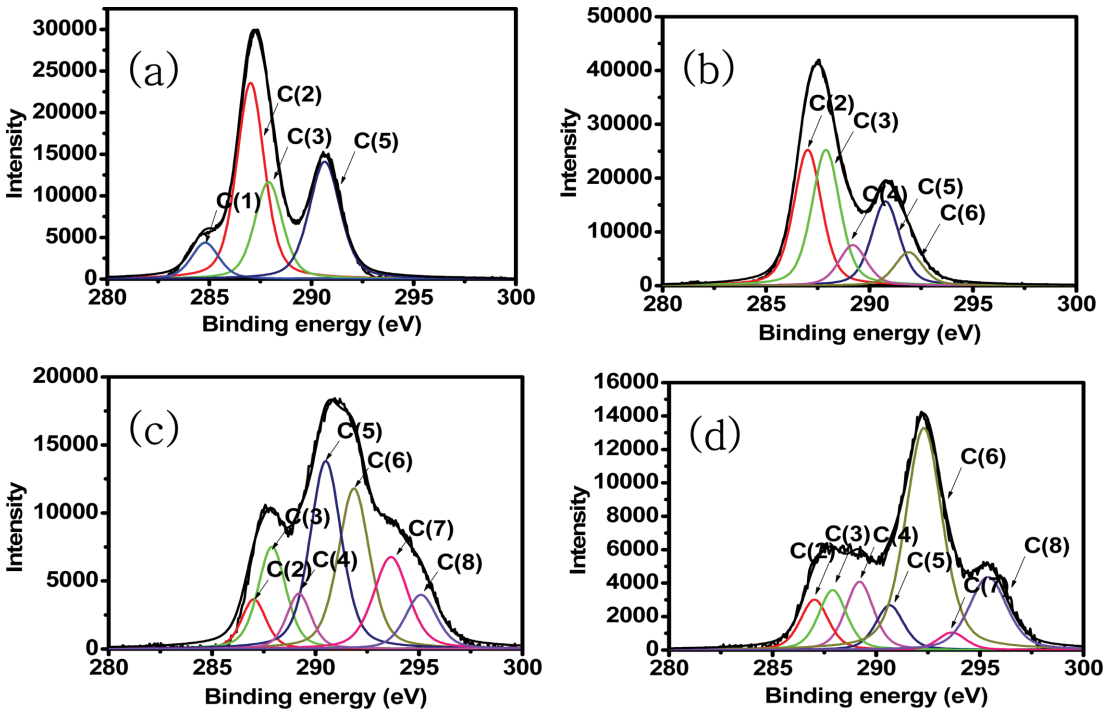

Figure 6. C1s spectra of C(0.5)HG (a); C(0.5)HG-0.01F (b); C(0.5)HG-0.05F (c); C(0.5)HG-0.1F (d).

Table 2. C1s Peak Positions and Peak Assignments of the Fluorinated Hydrogel containing CNTs

Component	Assignment	Binding energy (eV)	Concentration (%) of each sample			
			C(0.5)HG	C(0.5)HG-0.01F	C(0.5)HG-0.05F	C(0.5)HG-0.1F
C(1)	C-C(sp^2)	284.8	7.87	-	-	-
C(2)	C-C(sp^3)	287.02	42.50	31.60	5.70	8.00
C(3)	C-O	287.9	21.04	31.59	13.41	9.52
C(4)	Semi-covalent C–F	289.2	-	9.43	6.36	10.82
C(5)	C=O	290.65	28.59	19.59	27.74	7.10
C(6)	C–F	292.3	-	7.79	23.70	46.24
C(7)	C-F_2	293.65	-	-	15.08	2.77
C(8)	C-F_3	295.4	-	-	8.00	15.55

일어나게 되는 것이 확인되었다. CNTs가 첨가되지 않은 하이드로젤은 불소가스 부분압 0.1 bar의 처리조건에서 26.27% semi-covalent C-F 결합과 10.00% C-F 결합을 가지는 것으로 관찰되었다. 한편, CNTs가 첨가된 하이드로젤은 불소가스 부분압 0.1 bar의 처리조건에서 낮은 함량(10.82%)의 semi-covalent C-F 결합과 높은 함량(46.24%)의 C-F 결합을 가지게 되는 것을 확인하였다. 이것은 CNTs 결합 중에서 C-C(sp^2)의 소수성 작용기가 하이드로젤에 존재하는 C-O 친수성 작용기와 비교하여 불소가스와 강한 결합을 가지게 되기 때문이다. 또한 CNTs가 첨가된 하이드로젤은 불소화 반응이 잘 일어나게 됨에 따라 높은 불소 부분압 조건에서 과불소화 반응이 일어나게 되며, 이에 따라, C(0.5)HG-0.05F에서 2.77% C-F_2와 15.55% C-F_3 결합을 가지게 되는 것을 확인하였다. 이는 CNTs를 첨가하지 않은 하이드로젤에서는 전혀 관찰되지 않은 현상이다. 이렇게 하이드로젤의 표면에 증가된 소수성 작용기의 효과는 약물방출속도의 조절이 용이하게 될 것으로 예상되었다.

CNTs가 첨가된 하이드로젤의 불소화에 따른 약물방출 특성. 약물방출속도는 다양한 함량의 CNTs 및 10 ppm 농도의 비타민 D_3 약물이 첨가된 하이드로젤을 통하여 관찰되었으며, 이를 Figure 7에 나타내었다. CNTs는 소수성 물질이기에, 지용성 물질인 비타민 D_3와 높은 생체친화성을 가지게 된다. 또한 CNTs는 기계적 강도가 높아 하이드로젤에 포함되게 되면 약물방출속도의 팽윤율을 조절하는데 매우 유용하게 된다.

따라서 CNTs가 첨가되지 않은 HG는 CNTs가 첨가된 C(0.1)HG, C(0.5)HG, C(0.9)HG와 비교하여 약물방출속도가 조절되는데 어려움이 있는 것으로 나타났다. 그러나 HG의 약물방출 효율은 최종적으로 75.13%를 나타내는 반면, 과량의 CNTs를 함유한 C(0.9)HG의 약물방출 효율은 60.42%까지 감소되었다(Figure 7(a)). 이에 따라 CNTs가 하이드로젤에 많은 함량이 첨가될 경우 오히려 약물방출 효율이 크게 감소되는 것이 확인되었다.

한편, 하이드로젤은 주로 부피팽창을 통하여 기공이 형성

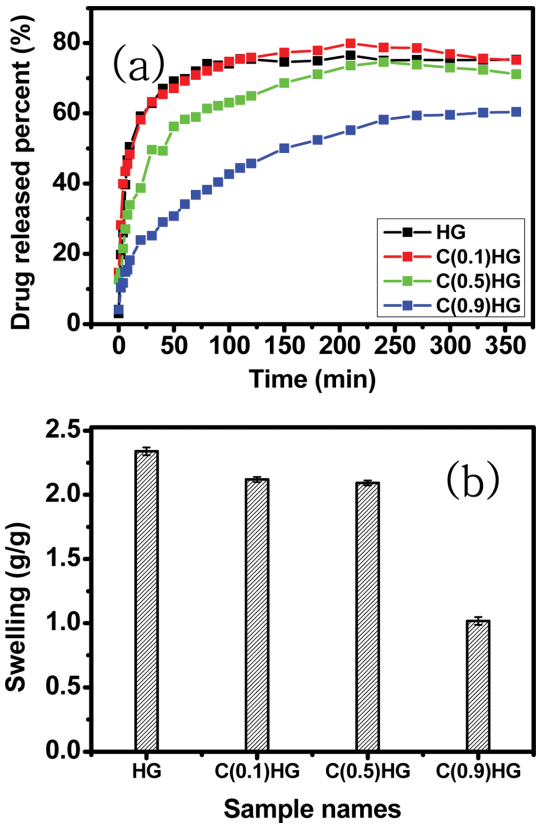

Figure 7. Drug release behavior (a); swelling (b) of hydrogels containing CNTs.

됨에 따라 약물방출이 이루어지는데, 이 때 약물방출에 따른 질량 변화인 팽윤율을 식 (1)로 계산하였다.[30]

$$\text{Swelling (g/g)} = (W_s - W_g)/W_g \quad (1)$$

W_s는 약물 추출 전 질량 값이며, W_g는 약물 추출 후 건조 질량 값을 나타내었다. HG, C(0.1)HG, C(0.5)HG 및 C(0.9)HG의 팽윤율은 각각 2.34, 2.12, 2.09, 1.02 (g/g)를 가지며

(Figure 7(b)), 하이드로젤에 첨가된 CNTs의 함량이 증가함에 따라 팽윤율이 감소되어 약물방출속도도 감소되는 것이 확인되었다. Figure 8에 CNTs가 첨가되지 않은 하이드로젤에 불소화 반응을 수행한 시료에 대한 약물방출속도 및 팽윤율을 나타내었다.

하이드로젤의 표면에 처리된 불소함량은 반응하는 불소 부분압이 증가함에 따라 증가되었으며, 다양한 불소작용기 그룹에는 높은 함량의 semi-covalent C-F 결합과 낮은 함량의 C-F 결합을 가지는 것을 확인되었다.[31] Semi-covalent C-F 결합은 불완전한 결합으로 이 불완전성으로 인하여 지용성을 가지는 비타민 D_3와 낮은 반응성을 가지게 된다. 그러나 적은 양의 C-F 결합은 하이드로젤의 용액의 침투를 억제하는데 영향을 주게 된다. 따라서 약물방출속도는 반응하는 불소 부분압이 증가함에 따라 감소되었다. 이러한 효과는 하이드로젤의 팽윤율의 조절을 통하여 약물방출속도를 조절하는데 사용될 수 있다. Figure 8(a)에서 보여준 것처럼, 약물방출효율은 HG, HG-0.01F, HG-0.05F 및 HG-0.1F에서 각각 75.31, 71.99, 62.60, 58.39%가 얻어졌다. 특히, 하이드로젤의 불소화 시료와 CNTs가 첨가된 하이드로젤과 비교하면 불소화 시료의 초기 약물방출속도 조절이 더욱 용이한 것으로 확인되었다. 이러한 결과로부터 불소작용기 중에서 C-F 결합이 하이드로젤에 용매의 침투를 억제하게 함으로써 약물전달 속도를 조절하는데 효과가 큰 것으로 관찰되었다. 또한 HG, HG-0.01F, HG-0.05F 및 HG-0.1F에서 팽윤율이 각각 2.34, 1.68, 0.99, 0.86 (g/g)을 값을 가지게 되는 것이 확인되었다(Figure 8(b)). 불소처리된 하이드로젤의 팽윤율은 표면에 반응된 불소함량이 증가함에 따라 조절이 용이하게 되는 것으로 확인되었다.

CNTs 및 약물이 첨가된 하이드로젤의 표면에 불소화 반응

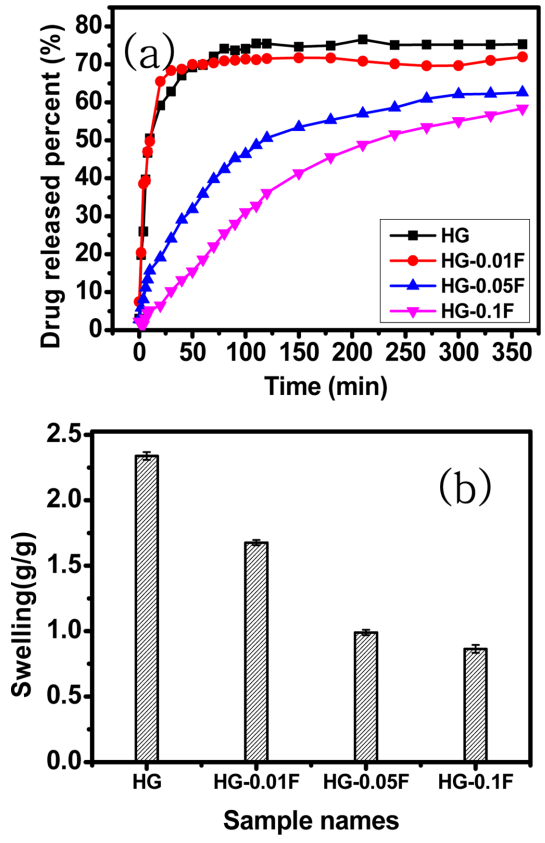

Figure 8. Drug release behavior (a); swelling (b) of the fluorinated hydrogels.

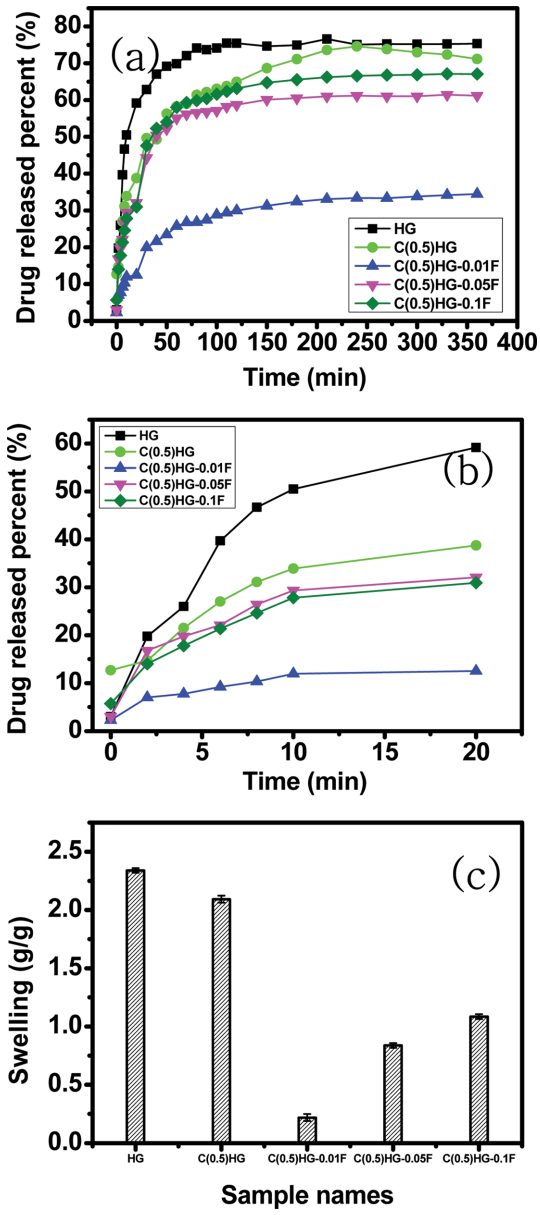

Figure 9. Total drug release behavior (a); initial drug release behavior up to 20 min (b); swelling (c) of the fluorinated hydrogel containing CNTs.

을 수행하였고, 이에 대한 약물방출속도를 Figure 9에 나타내었다. Figure 9에서 알 수 있듯이, CNTs 첨가없이 하이드로젤에 불소화만 한 시료들의 결과와는 다르게 불소 부분압이 높을수록 약물 전달 효율이 오히려 증가하게 되었다. 이는 CNTs 첨가로 인하여 하이드로젤 표면에 반응된 높은 불소함량이 비타민 D_3와의 표면반응을 증가시켰기 때문으로 생각된다. 결과적으로, 약물방출효율은 HG, C(0.5)HG, C(0.5)HG-0.01F, C(0.5)HG-0.05F 및 C(0.5)HG-0.1F에서 각각 75.31, 71.17, 34.47, 61.2, 67.08%을 가지게 되는 것으로 관찰되었다(Figure 9(a)). 또한 C(0.5)HG-0.01F의 약물방출효율이 불소처리된 시료 중에서 가장 낮은 것이 확인되었다. Figure 9(b)는 초기 약물방출속도를 비교하기 위하여 각 조건에서 20분동안에 방출된 약물전달속도 값을 나타낸 것이다. 이 결과로부터 불소화 반응을 통하여 초기 약물방출속도를 조절하는 것이 용이함을 알 수 있다. 초기 20분에서 비타민 D_3가 빠르게 방출이 일어나게 되는데 CNTs 첨가 및 불소화가 처리되지 않은 HG는 20분에서 최대 60%의 약물방출이 일어나게 되는 반면에 CNTs 첨가 및 불소화가 처리된 C(0.5)HG-F 시료들에서는 20분에서 최대 35%의 약물방출이 일어나게 되는 것으로부터 초기 약물방출속도의 조절이 크게 작용되는 것이 확인되었다. 또한 불소가스 부분압 조건 0.1과 0.05 bar에서는 초기 약물방출속도 차이가 그다지 크지 않음을 확인하였다. 이는 약물 반응성에 영향을 주는 불소화 반응 정도는 반응조건 0.05 bar 이상이며, 이에 따라 0.05 bar 이상에서 불소화된 C(0.5)HG-0.05F와 C(0.5)HG-0.1F에서 약물방출속도 및 효율이 차이가 거의 없는 것으로 확인되었다. 또한 CNTs가 첨가된 하이드로젤에 불소화의 팽윤율은 HG, C(0.5)HG, C(0.5)HG-0.01F, C(0.5)HG-0.05F 및 C(0.5)HG-0.1F에서 각각 2.34, 2.09, 0.21, 0.83, 1.09 (g/g)을 가지게 되는 것으로 관찰되었다(Figure 9(c)).

결과적으로, CNTs가 첨가된 하이드로젤에 높은 함량의 불소화는 비타민 D_3와 반응성의 증가와 하이드로젤 안으로 용매의 침투 억제를 통해 약물방출시스템의 조절이 가능하게 되는 것이 확인되었다.

결 론

CNTs 및 비타민 D_3가 첨가된 하이드로젤에 불소화 반응이 수행되었으며, 이를 통해 얻어진 하이드로젤을 통해 약물방출속도를 조절하였다. CNTs가 첨가된 하이드로젤은 그 CNTs 첨가량에 따라 고분자와의 결합세기 증대를 통하여 약물방출속도를 용이하게 조절하는데 영향을 주게 되었다. CNTs가 첨가되지 않은 하이드로젤의 불소처리에 대한 약물방출 효율은 표면 불소화 반응으로 인하여 하이드로젤 안으로 용매의 침투가 억제되기 때문에 감소되었다. 이와 달리, CNTs가 첨가된 하이드로젤의 표면에 불소화 반응성이 매우 크게 증가하면서, 비타민 D_3와 하이드로젤 표면반응이 크게 증가되었다. 따라서 CNTs가 첨가된 하이드로젤에 불소화 반응을 수행하였을 경우, 불소처리된 표면과 비타민 D_3와의 반응 및 하이드로젤 안으로 용매의 침투 억제 등을 통해 약물방출시스템의 조절이 가능하게 되며, 특히 초기 약물방출속도 조절이 용이하였다.

감사의 글: 본 연구는 한국기초과학지원연구소에서 지원하는 Grant no. T33618의 연구수행으로 인한 결과물임을 밝힙니다.

참 고 문 헌

1. M. Hamidi, A. Azadi, and P. Rafiei, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**, 1638 (2008).
2. A. C. Anselmo and S. Mitragotri, *J. Control. Release*, **190**, 15 (2014).
3. A. Kumari, S. K. Yadav, and S. C. Yadav, *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, **75**, 1 (2010).
4. S. Jiang, S. Liu, and W. Feng, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, **4**, 1228 (2011).
5. C. A. García-González, J. J. Uy, M. Alnaief, and I. Smirnov, *Carbohydr. Polym.*, **88**, 1378 (2012).
6. J. S. Hwang, K. Y. Yuk, and K. M. Huh, *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, **5**, 147 (2008).
7. M. Constantin, S. Bucatariu, V. Harabagiu, I. Popescu, P. Ascenzi, and G. Fundueanu, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **62**, 86 (2014).
8. E. Josef and H. Bianco-Peled, *Int. J. Pharm.*, **458**, 208 (2013).
9. N. A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, and H. Ichikawa, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50**, 27 (2000).
10. K. C. Ashara, J. S. Paun, M. M. Soniwala, J. R. Chavada, and N. M. Mori, *Asian Pac. J. Trop. Dis.*, **4**, S27 (2014).
11. J. S. Im, S. K. Lee, B. C. Bai, and Y. S. Lee, *J. Ind. Eng. Chem.*, **18**, 325 (2012).
12. A. Bertz, S. Wohl-Bruhn, S. Miethe, B. Tiersch, J. Koetz, M. Hust, H. Bunjes, and H. Menzel, *J. Biotechnol.*, **163**, 243 (2013).
13. M. Ganesh, P. Hemalatha, P. M. Mei, K. Rajasekar, and H. T. Jang, *J. Ind. Eng. Chem.*, **18**, 684 (2012).
14. M. A. Rub, N. Azum, D. Kumar, F. Khan, and A. M. Asiri, *J. Ind. Eng. Chem.*, **21**, 1119 (2015).
15. X. Zou, X. Zhao, L. Ye, Q. Wang, and H. Li, *J. Ind. Eng. Chem.*, **21**, 1389 (2015).
16. A. Pourjavadi, Z. M. Tehrani, and S. Jokar, *J. Ind. Eng. Chem.*, **28**, 45 (2015).
17. C. Samart, P. Prawingwong, S. Amnuaypanich, H. Zhang, K. Kajiyoshi, and P. Reubroycharoen, *J. Ind. Eng. Chem.*, **20**, 2153 (2015).
18. X. Gao, L. Chen, J. Xie, Y. Yin, T. Chang, Y. Duan, and N. Jiang, *Mater. Sci. Eng. C*, **39**, 56 (2014).
19. S. R. Shin, H. Bae, J. M. Cha, J. Y. Mun, Y. C. Chen, H. Tekin, H. Shin, S. Farshchi, M. R. Dokmeci, S. Tang, and A.

Khademhosseini, *ACS Nano*, **6**, 362 (2012).
20. Y. S. Chen, P. C. Tsou, J. M. Lo, H. C. Tsai, Y. Z. Wang, and G. H. Hsiue, *Biomaterials*, **34**, 7328 (2013).
21. A. Nandakumar, Z. T. Birgani, D. Santos, A. Mentink, N. Auffermann, K. van derWerf, M. Bennink, L. Moroni, C. van Blitterswijk, and P. Habibovic, *Biofabrication*, **5**, 015006 (2013).
22. Z. An, C. Liu, X. Chen, F. Zheng, and Y. Zhang, *J. Phys. D: Appl. Phys*., **45**, 035302 (2012).
23. M. Hiramatsu and M. Hori, *Materials*, **3**, 1559 (2010).
24. J. S. Im, J. Yun, Y. M. Lim, H. I. Kim, and Y. S. Lee, *Acta Biomater*., **6**, 102 (2010).
25. G. Horvát, B. Gyarmati, S. Berkó, P. Szabó-Révész, B. Á. Szilágyi, A. Szilágyi, J. Soós, G. Sandri, M. C. Bonferoni, S. Rossi, F. Ferrari, C. Caramella, E. Csányi, and M. Budai-Szucs, *Eur. J. Pharm. Sci*., **67**, 1 (2015).
26. P. K. Pandey, P. Smitha, and N. S. Gajbhiye, *J. Polym. Res*., **15**, 397 (2008).
27. R. M. Sankar, K. M. S. Meera, D. Samanta, A. Murali, P. Jithendra, A. B. Mandal, and S. N. Jaisankar, *RSC Advances*, **2**, 12424 (2012).
28. R. Yudianti, H. Onggo, Surirman, Y. Saito, T. Iwata, and J. Azuma, *Open Mater. Sci. J*., **5**, 242 (2011).
29. K. F. Arndt, A. Richter, S. Ludwig, J. Zimmermann, J. Kressler, D. Kuckling, and H. J. Adler, *Acta Polym*., **50**, 383 (1999).
30. H. L. A. El-Mohdy and T. B. Mostafa, *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem*., **50**, 6 (2013).
31. Y. S. Lee, B. K. Lee, and J. S. Rho, *Korean J. Chem. Eng*., **20**, 151 (2003).