

온도 감응성 고분자를 이용한 하이드로 겔 명 치료 패치 제조 및 성능평가

최재환*, 이현준*, 장세윤*, 이경태*, 홍영기*

*건양대학교 의료신소재학과

e-mail:yhmhong@konyang.ac.kr

Manufacture and Performance Evaluation of Hydrogel Bruise Treatment Patch Using Temperature Sensitive Polymer.

Jae-Hwan Choi*, Hyun-Jun Lee*, Se-Youn Jang*, Gyeong-Tae Lee*, Young-Ki Hong*

*Dept. of Biomedical Materials, Konyang University

요약

현재 의료용 패치에는 접착과 같은 문제와 한계가 있습니다. 이를 해결하기 위해 약물 전달 시스템으로 주목 받고 있는 하이드로 겔을 사용하여 제작할 예정이다. 온도에 민감한 고분자 인 NIPAAm과 PVA의 혼합 하이드로 겔을 준비하고, 의료용 패치로서의 유용성을 파악하기 위해 DSC, FT-IR로 물성을 측정 하였다. PVA의 농도를 높이면 물리적 강도를 높이면서 다공성 구조를 형성했다. NIPAAm을 사용하여 만든 하이드로 겔은 피부 온도에 반응하는 것으로 확인되었으며, 약물 캡슐화시 다양한 치료 용 패치로 활용 될 가능성이 높은 것으로 확인되었다.

1. 서론

하이드로 겔이란 다량의 수분을 함유할 수 있는 물질로, 신체 조직과 비슷한 유연함, 흡수성, 생체 적합성 등의 특징으로 생체재료로의 사용에 관한 관심이 증가하였다[1].

대표적인 온도 감응성 하이드로 겔 고분자인 poly(N-isopropyl-acrylamide)(PNIPAAm)은 가장 낮은 상전이 온도인 하한 임계 용액 온도(Lower critical solution temperature, LCST) 이하의 온도에서 팽윤 된 상태이며, 32~34°C에서는 LCST를 나타내 겔의 부피가 수축하는 원리로 체온 부근에서 약물 방출 거동을 조절할 수 있다. 허나 PNIPAAm 하이드로 겔의 높은 수분 함량과 다공성 구조로 목표 지점에서 빠르게 분해되며 약물을 적재하기 어려운 단점이 있다[2-4].

폴리비닐알코올(poly(vinyl alcohol), PVA)은 우수한 기계적 특성, 높은 접착 강도, 생체 적합성 및 무독성을 가져 분자량이 높을수록 물성이 극대화되는 특성이 있다[5].

따라서 본 연구에서는 PNIPAAm를 사용한 하이드로 겔의 단점을 보완하기 위해 우수한 기계적 특성을 가지는 PVA를 첨가하여 농도에 따른 물성을 확인하고, 피부 부착 시 약물을 전달하며 물성을 유지하는 온도 감응성 하이드로 겔 제조에 연구 목적을 두고 있다.

2. 실험 및 방법

2.1 시약 및 재료

본 연구에서는 하이드로 겔 제조를 위해 온도 감응성 고분자로 N-isopropylacrylamide(Mw: 113.16g/mol, Sigma Aldrich, USA)(NIPAAm)와 하이드로 겔의 물리적 강도를 증진 시키기 위해 Poly(vinylalcohol)(Mw:30,000~70,000g/mol, 146,000~186,000g/mol, 87~90%, 99+%, Sigma Aldrich, USA)(PVA)을 사용하였으며, 가교제로 N,N'-Methylenebisacrylamide(Mw:116.21g/mol, 98.0%, TCI, JAPAN)(BIS) 산화, 환원제 개시제인 Ammonium Persulfate(Mw:228.19g/mol, 99.0%, TCI, JAPAN)(APS)와 속도 증진을 위한 촉진제로 N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamine(Mw: 116.21g/mol, 98%, TCI, JAPAN)(TEMED)를 사용하며 용매는 증류수(DI water)를 사용하였다.

2.2 약물 봉입 온도 감응성 하이드로 겔 제조

8 wt% NIPAAm과 4wt% PVA를 혼합한 후 BIS와 10wt% APS 및 TEMED를 첨가하였다. 중합 및 가교는 16°C에서 17 시간 동안 교반하였다. 그 후 제조된 겔 샘플을 증류수에 4일간 침지 하여 물을 반복적으로 교체하여 미 반응 모노머 및

기타 불순물을 제거했다. Buise 치료를 위해 필요한 약물을 혼합 후 하이드로 겔에 48시간 동안 상온에서 침지하여 약물 봉입 하이드로 겔을 제조하였다. NIPAAm-PVA 하이드로 겔을 제조하기 위해 조성표는 표 1.에 나타내었고 Buise 치료를 위해 필요한 봉입약물의 비율은 표 2.에 나타내었다.

[표 1] 하이드로 겔 조성 및 제조 조건

Comp ositions	Sample codes						
	PVA-0	PVA-1-1	PVA-1-2	PVA-1-3	PVA-2-1	PVA-2-2	PVA-2-3
NIPAAm (ml)	10	8.5	6.5	5	8.5	6.5	5
BIS (mg)	16	16	16	16	16	16	16
PVA1 (ml)	0	1.5	3.5	5	0	0	0
PVA2 (ml)	0	0	0	0	1.5	3.5	5
APS (μ l)	125	125	125	125	125	125	125
TEMED (μ l)	150	150	150	150	150	150	150

[표 2] 봉입 약물의 비율

Composition			
EDTA [mg/g]	Glycol Salicyate [mg/g]	Amorphous aescine [mg/g]	Mednthal [mg/g]
1.5	20	10	3

2.3 하이드로 겔 가교도 확인

제조한 하이드로 겔의 가교도를 확인하기 위해 Fourier Transform Infrared(FT-IR, Cary 630, Agilent Technologies)를 사용하여 동결 건조 시킨 상태에서 Attenuated total reflectance(ATR) 방식으로 $4000\text{cm}^{-1} \sim 400\text{cm}^{-1}$ 을 파동 범위에서 측정하였다.

2.4 LCST 측정

Differential Scanning Calorimeter(DSC, N-650, Scinco)를 사용하여 제조한 하이드로 겔의 LCST를 측정하였다. 실온에서 48시간 동안 증류수에 침지 시켜 팽윤 평형에 도달시킨 후, DSC 용 liquid pan에 하이드로 겔을 넣고 봉합하여 25°C 에서 40°C 까지 $2^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 의 가열 속도로 측정한다. 하이드로 겔의 흡열 시작점 피크는 LCST로 간주 된다.

2.6 하이드로 겔의 약물 방출 거동 확인

제조한 하이드로 겔의 약물 방출 거동을 확인하기 위해 상

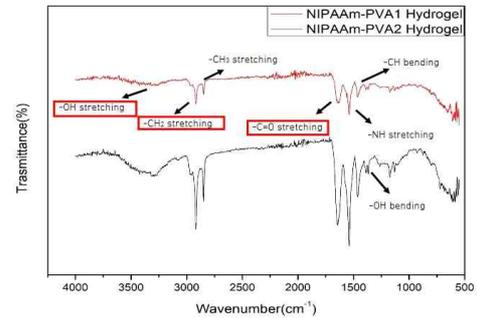
온에서 증류수에 48시간 침지 시켜 팽윤 평형에 도달시킨 후 피부 온도인 36.5°C 에서 시간에 따른 방출된 약물을 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay(ELISA, Spectramax ABS Plus, MOLECULAR DEVICES)를 이용하여 265nm^{-1} 파장에서 농도를 측정하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1 화학적 및 형태학적 측정

[그림1]는 PNIPAAm과 PVA의 합성을 확인하기 위하여 측정한 FT-IR spectrum을 나타낸 것이다. 측정 결과 $3600\text{-}3100\text{cm}^{-1}$ 에서 O-H stretching에 의한 넓은 피크가 관찰되었고, 1650cm^{-1} 에서 C = O stretching, 2900cm^{-1} 에서 -CH₂ stretching이 관찰되었다.

따라서 두 스펙트럼을 비교해본 결과 PVA 분자량에 따른 피크 값은 변동이 없다는 것을 확인하였는데, 이는 PVA의 분자량은 가교도에 영향을 미치지 않는다는 것을 확인할 수 있었다.

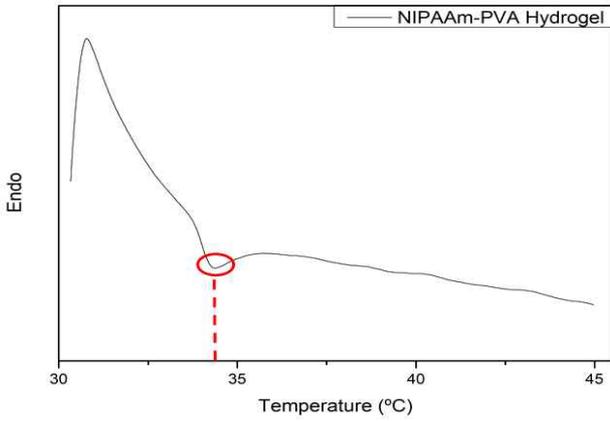


[그림1] NIPAAm-PVA 하이드로 겔의 FT-IR.

3.2 온도 감응성 하이드로 겔의 열적 특성

온도 감응성 하이드로 겔의 열적 특성을 알아보기 위해 제조된 하이드로 겔을 25°C 에서 45°C 까지 $2^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 의 속도로 변화시켜 DSC를 통해 조사하였고, 그 결과를 [그림2]에 나타내었다. DSC의 결과로부터 제조된 하이드로 겔은 모두 34°C 부근에서 흡열 시작점 피크가 나타나 상전이를 일으킴을 통해 34°C 는 제조된 하이드로 겔의 LCST로 추정할 수 있었다.

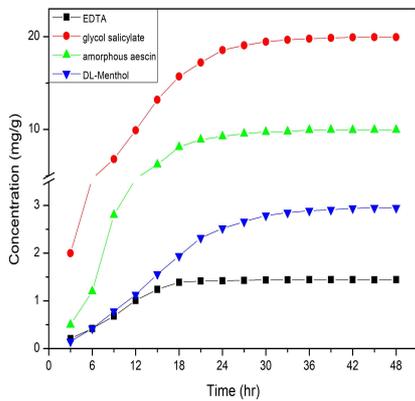
따라서 제조된 하이드로 겔은 PNIPAAm 고분자에 의해 체온과 유사한 온도의 LCST를 가지므로 LCST 이하 온도에서는 수용액 상에서 팽창된 상태로 존재하다가 LCST 온도 이상에서는 부피 상전이가 일어나 응축된 형태로 바뀌게 되면서 하이드로 겔 내 물질이 외부로 방출되므로 약물 방출 거동을 조절할 수 있음을 확인하였다.



[그림2] NIPAAm-PVA 하이드로 겔의 DSC.

3.3 하이드로 겔의 약물 방출 거동 측정

하이드로 겔의 약물 방출 거동을 확인하기 위해 36.5°C에서 ELISA를 이용하여 시간에 따른 농도를 측정하여 [그림3]에 나타내었다. 약물 조성비에 따른 약물 대부분이 24시간 이후에 방출되는 것을 확인하였다.



[그림3] 하이드로 겔 약물 방출 거동.

4. 결론

본 연구에서는 온도 감응성 고분자를 이용한 하이드로 겔을 제조하여 피부 온도에서 반응해 봉입된 약물을 방출하는 치료용 패치 제작을 목적에 두었다.

1. 시간에 따른 하이드로 겔의 변성을 관찰한 결과 PVA의 분자량이 크고 농도가 높을수록 우수한 형태 안정성을 확인하였다.
2. FT-IR과 DSC를 통해 가교도 및 LCST는 PVA의 분자량과 농도에 영향이 없다는 것을 확인하였다.
3. ELSA를 통해 피부 온도에 반응하여 봉입된 약물이 방출되는 것을 확인하였다.

본 연구를 통해 하이드로 겔 속 약물을 명 치료에 국한되지 않고 다양하게 사용하여 화상, 찰과상, 여드름 등 다양한 치료에 사용이 가능한 치료 패치로 활용이 가능하다.

참고문헌

- [1] Caló, E., & Khutoryanskiy, V. V. (2015). Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European Polymer Journal*, 65, 252-267.
- [2] 김선아, 한영아, 손성옥, & 지병철. (2002). Poly (ethylene glycol) diacrylate 로 가교된 Poly (N-isopropylacrylamide) Hydrogel 의 부피 상전이 특성. *Polymer (Korea)*, 26(5), 653-660.
- [3] Xu, X. D., Wei, H., Zhang, X. Z., Cheng, S. X., & Zhuo, R. X. (2007). Fabrication and characterization of a novel composite PNIPAAm hydrogel for controlled drug release. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 81(2), 418-426.
- [4] Fathi, M., Entezami, A. A., & Pashaei-Asl, R. (2013). Swelling/deswelling, thermal, and rheological behavior of PVA-g-NIPAAm nanohydrogels prepared by a facile free-radical polymerization method. *Journal of Polymer Research*, 20(5), 125.
- [5] Zhang, J. T., Bhat, R., & Jandt, K. D. (2009). Temperature-sensitive PVA/PNIPAAm semi-IPN hydrogels with enhanced responsive properties. *Acta biomaterialia*, 5(1), 488-497.