

지능형 약물전달시스템을 위한 pH 감응형 P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자의 탑재거동

신영찬 · 김규식* · 김범상†

홍익대학교 화학공학과, *네비온(주)

(2008년 4월 2일 접수, 2008년 6월 4일 수정, 2008년 6월 9일 채택)

Loading Behavior of pH-Responsive P(MAA-co-EGMA) Hydrogel Microparticles for Intelligent Drug Delivery Applications

Youngchan Shin, Kyu Sik Kim *, and Bumsang Kim †

Department of Chemical Engineering, Hongik University,

Mapo-gu, Sangsu-dong, Seoul 121-791, Korea

*Nabion Co., Ltd, Sangdaewon-dong,

Sungnam-si, Gyunggi-do 462-714, Korea

(Received April 2, 2008; Revised June 4, 2008; Accepted June 9, 2008)

초록: pH 감응형 P(MAA-co-EGMA) 수화젤을 분산 광중합을 이용하여 마이크로 크기의 미세입자로 합성하고 화장품 제형으로서의 응용 가능성을 평가하기 위하여 모델 탑재물질인 Rh-B와 화장품 분야에서 기능성 물질로 사용되는 ascorbic acid, adenosine, EGCG, arbutin을 이용하여 탑재 및 방출 거동을 조사하였다. Rh-B 탑재의 경우, pH 6.5인 수용액에서 이온화에 의한 P(MAA-co-EGMA) 수화젤의 음전하와 Rh-B의 양전하 사이의 정전기적 인력으로 인하여 가장 높은 탑재효율을 나타내었다. 그러나 화장품 기능성 물질들의 경우, pH 6.5 수용액에서 이온화된 P(MAA-co-EGMA) 수화젤의 음전하와 기능성 물질들이 나타내는 음전하 사이의 정전기적 반발력 때문에 상대적으로 낮은 탑재효율을 나타내었다. Rh-B를 사용한 방출실험 결과, P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자는 높은 pH에서는 다량의 Rh-B를 그리고 낮은 pH에서는 소량의 Rh-B를 방출하는 pH 감응성 방출거동을 나타내었다.

Abstract: pH-responsive P(MAA-co-EGMA) hydrogel microparticles were synthesized via dispersion photopolymerization and the feasibility of the particles as the cosmetic formulation was investigated. Rh-B and the functional materials for the cosmetic application such as ascorbic acid, adenosine, EGCG, and arbutin were loaded in the P(MAA-co-EGMA) hydrogel microparticles in order to examine the interaction between the hydrogel and the loaded materials. In the loading experiments, Rh-B showed the highest loading efficiency to the P(MAA-co-EGMA) hydrogels due to the electrostatic attraction between the negative charge of the hydrogels and the positive charge of Rh-B at the ionized states. However, the functional materials showed relatively low loading efficiencies because of the electrostatic repulsions between the negative charges of both the hydrogels and the materials at the ionized states. In addition, P(MAA-co-EGMA) hydrogel microparticles showed pH-responsive release behavior of Rh-B according to the external pH changes.

Keywords: pH-responsive, hydrogel microparticles, pK_a of hydrogel, cosmetic materials, loading efficiency.

서 론

고분자 수화젤은 공유결합, 수소결합, Van der Waals 결합 또는 물리적 결합 등에 의하여 가교된 친수성 고분자로서, 수용액상에서 다량의 물을 내부에 함유하여 팽윤할 수 있는 3차원 고분자 네트워크 구조를 갖는 물질이다. 그리고 다량의 물을 함유한 상태의 수화젤은

생체의 조직(tissue)과 유사한 거동을 보이므로 인체에 사용 시, 주변 세포 또는 조직에 미치는 영향을 최소화하여 우수한 생체적합성을 보유할 수 있다.¹⁻⁴ 수화젤 중, 특정한 수화젤은 포함하고 있는 기능성 그룹의 종류에 따라서 pH, 온도, 전자기장, 이온강도 및 용매 조성 등의 외부 자극에 따라서 가역적 혹은 비가역적으로 수화젤 네트워크의 구조적 변화를 일으킬 수 있는데, 이러한 수화젤을 자극 감응형 수화젤이라고 한다. 자극 감응형 수화젤은 우수한 생체적합성과 외부 환경에 대한 감응성 등의 특징 때문에 약물의 부작용을 최소화할 수 있는 고효율 및 지능형 약물 전달시스템 분야에서 오래전부터 다양하

†To whom correspondence should be addressed.
E-mail: bskim@hongik.ac.kr

게 응용되고 있다.⁵⁻⁷

화장품 분야에서 많이 사용되는 기능성 물질로는 비타민 C라 불리는 ascorbic acid, adenosine, EGCG(epigallocatechin gallate), 그리고 arbutin 등이 있다. Ascorbic acid의 경우 강력한 미백 효과뿐만 아니라 항산화 작용, 콜라겐 재합성 등 종합적인 노화 방지 효과를 갖고 있는 것으로 알려져 있으며,⁸ adenosine은 피부 탄력 및 주름 예방에 우수하고,⁹ EGCG는 항산화 효과 및 노화 억제 효과가 있으며,¹⁰ arbutin의 경우 주근깨와 기미의 원인인 멜라닌 색소를 만들어내는 효소인 타이로시나제에 대한 저해효과 등 미백효과가 있는 것으로 알려져 있다.¹¹ 그러나 이러한 물질들은 화장품 소재로의 우수한 효능에도 불구하고 대부분 외부 환경요인에 민감하게 반응하여 산화에 의한 역가 하락, 열에 의한 취약성, 그리고 고농도로 첨가될 때에는 색소형성, 색조변화 등 화장품 제형으로서 사용할 때 불안정성이 문제가 되고 있다. 따라서 이러한 기능성 물질들을 화장품 원료로 사용하기 위해서는 기능성 물질들의 안정화 및 피부 흡수를 향상시키기 위한 제형 기술의 개발이 필수적이다.

본 연구에서는 화장품 소재로 사용되는 여러 가지 기능성 물질들의 불안정성을 해결하고, 안정적인 탑재효율과 경피 흡수율을 향상시키기 위하여 pH 감응형 수화젤 미세입자를 기능성 물질의 전달체로 사용하는 지능형 약물전달 시스템을 화장품 제형에 적용하고 그 기능성을 살펴보았다. pH 감응형 수화젤은 주변 환경의 pH 변화에 따라서 수화젤의 구조적 변화를 일으켜 선별적으로 약물의 방출을 조절할 수 있다.¹²⁻¹⁶ 일반적으로 pH 감응형 수화젤을 이용하면 탑재된 물질의 보호를 필요로 하는 환경에서는 수화젤의 pK_a 보다 낮은 pH를 유지하여 수화젤 네트워크의 팽윤도를 낮게함으로써 수화젤 내부에 탑재된 물질의 방출을 막아서 주변 환경으로부터 탑재된 물질을 보호한다. 그러나 탑재물질의 방출이 요구되는 환경에서는 주변의 pH를 수화젤의 pK_a 이상으로 증가시켜서 네트워크를 팽윤시키기 때문에 탑재된 물질이 급속하게 방출될 수 있다. 이러한 pH 감응형 수화젤의 특성을 이용하면 화장품을 사용하기 이전에는 낮은 pH 환경에서 기능성 물질이 탑재된 수화젤 미세입자를 보관하여 기능성 물질의 변성을 최소화하고, 피부에 적용 시 주변의 pH가 상승함에 따라 탑재된 기능성 물질이 방출되어 피부로의 흡수가 진행될 것이다.

본 연구에서는 화장품 제형에서의 pH 감응형 수화젤 미세입자의 응용 가능성을 확인하기 위한 첫 단계로, 전달체로 사용될 pH 감응형 P(MAA-co-EGMA) 수화젤을 미세입자의 형태로 합성하는 방법을 개발하고, 모델 탑재물질인 Rh-B(rhodamine-B)와 ascorbic acid, adenosine, EGCG, arbutin과 같은 여러 가지 기능성 물질의 탑재실험을 통하여 최대의 탑재효율을 얻을 수 있도록 탑재환경에 따른 수화젤과 탑재물질 사이의 상호작용에 대하여 알아보았다. 그리고 탑재된 Rh-B의 방출 실험을 통하여 합성된 P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자의 pH 변화에 따른 선택적인 방출거동을 관찰하였다.

실 험

재료. 실험에 사용된 methacrylic acid(MAA), poly(ethylene glycol) methacrylate(MW=526, PEGMA), poly(ethylene glycol) dimethacrylate(MW=330, PEGDMA), silicon oil, Span®20은 Sigma-Aldrich사(USA)로부터, 광중합 개시제인 Irgacure® 184

는 Ciba사(USA)로부터, 모델 탑재물질인 Rh-B는 Junsei사(Japan)로부터, 화장품 기능성 물질 중 99+ % L-ascorbic acid, 99% adenosine, 80% EGCG는 Sigma-Aldrich사(USA)사로부터, 그리고 arbutin은 네비온 주식회사로부터 구입하여 사용하였다.

P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자의 합성. MAA와 PEGMA의 공중합 수화젤(이후부터는 P(MAA-co-EGMA) 수화젤이라고 명명) 미세입자는 단량체인 MAA와 PEGMA를 1:1 mol비, 가교제인 PEGDMA를 단량체 대비 1.0 mol%, 그리고 개시제인 Irgacure®184를 단량체 대비 2.0 wt%로 혼합한 후 분산 광중합을 이용하여 합성하였다. Silicon oil 50 mL에 분산안정제인 Span®20 10 wt%와 앞서 준비한 단량체 혼합물을 넣고 용액 내 산소를 제거하기 위하여 질소를 2분간 주입한 후, 호모지나이저(T18, IKA)를 이용하여 2분 동안 10000 rpm에서 교반하여 단량체 혼합물을 오일 상에 분산시켰다. 분산이 완료된 후, 300초간 UV를 조사하여 합성된 수화젤 입자는 초순수를 사용하여 여러 차례 원심분리를 이용한 반복적인 세척을 통하여 silicon oil로부터 분리하였다. 세척이 완료된 수화젤 입자는 동결건조장치(Ecospin 3180c, Bio Tron)를 이용하여 완전 건조시킨 후, 실험에 사용하였다. 합성된 수화젤 미세입자의 형태와 크기는 Olympus사의 BX51 광학현미경을 사용하여 관찰하였다.

팽윤실험. 외부 pH에 따른 P(MAA-co-EGMA) 수화젤의 팽윤 거동을 살펴보기 위하여 건조한 수화젤의 질량을 측정된 후, pH 2.0에서 pH 8.0 사이의 완충용액에서 수화젤을 팽윤시켰다. 24시간이 지난 후, 팽윤상태의 수화젤을 꺼내 membrane filter(pore size 0.2 µm, ADVANTEC)를 이용하여 외부의 완충용액을 제거한 후, 질량을 측정하였다. 수화젤의 평형 질량팽윤비는 식 (1)을 이용하여 계산하였다. 여기서 q 는 질량팽윤비, $W_s(g)$ 는 팽윤 후의 수화젤의 질량, $W_d(g)$ 는 건조된 수화젤의 질량을 각각 나타낸다.

$$q = \frac{W_s}{W_d} \quad (1)$$

Rh-B 및 화장품 기능성 물질들의 탑재 및 방출실험. 모델 탑재물질인 Rh-B의 탑재는 0.01 mg/mL의 Rh-B 용액에 건조된 수화젤 입자를 넣고 24 시간 경과 후, 입자를 용액에서 꺼내 감압 필터링 장치에서 증류수로 표면세척을 하고 동결건조를 통하여 완료하였다. 수화젤 내부에 탑재된 Rh-B의 양은 실험 과정에서 일정한 시간 간격으로 Rh-B 용액의 흡광도를 측정하여, 미리 준비한 Rh-B 용액 농도와 흡광도의 보정곡선을 이용하여 계산하였다. Rh-B 용액의 흡광도는 UV-visible spectrophotometer(8453, Agilent)를 이용하여 554 nm에서 측정하였다. 화장품 기능성 물질들의 탑재실험은 각각 1 mg/mL의 기능성 물질 수용액들을 제조하여 Rh-B 탑재와 동일한 방법으로 수행하였다. 단, 기능성 물질의 경우 탑재실험 용액의 농도는 HPLC를 이용하여 측정하였다. 측정에 사용된 HPLC는 Waters사(USA)의 600 s Controller, 616 Pump, 717 plus Autosampler 996 Photodiode array detector로 구성되었으며, HPLC column은 Varian사(USA)의 Polaris C18-A(300 mm×4.6 mm, 5 µm)를 사용하였다. 각 기능성 물질들에 대한 분석 조건은 ascorbic acid의 경우, 이동상 A로 water에 0.1% trifluoroacetic acid(TFA), 이

동상 B로 acetonitrile(ACN)에 0.1% TFA를 사용하였으며, 유속 1.4 mL/min, 흐름의 구배는 분석시작 5분 뒤 이동상 A가 85%, 이동상 B가 15%가 되도록 하였다. Adenosine과 EGCG의 경우, 단일이동상으로 80% water와 20% ACN에 0.1% TFA를 사용하였고 유속은 1.0 mL/min이었다. Arbutin의 경우, 단일이동상으로 97.5% water와 2.5% ACN에 0.1% TFA를 사용하였고 유속은 1.0 mL/min이었다. 각 기능성 물질들의 측정 파장은 ascorbic acid, adenosine, EGCG는 254 nm, arbutin은 280 nm을 사용하였다. Rh-B의 방출 실험은 탑재가 완료된 건조 수화젤 입자를 pH 4.0과 pH 6.0 완충용액에 각각 넣고 일정한 시간 간격으로 용액의 흡광도를 측정하여 방출된 Rh-B의 양을 계산하였다.

결과 및 토론

P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자의 합성. Figure 1은 분산 광중합으로 합성된 P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자를 광학 현미경으로 관찰한 사진이다. 미세입자의 평균 크기는 약 5 μm 이었

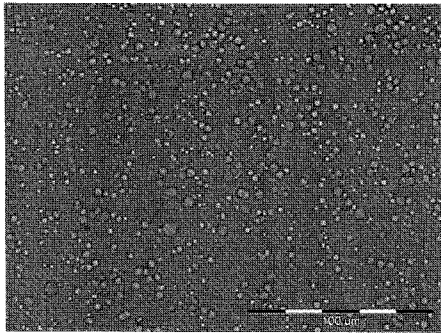


Figure 1. Optical micrograph of P(MAA-co-EGMA) hydrogel microparticles.

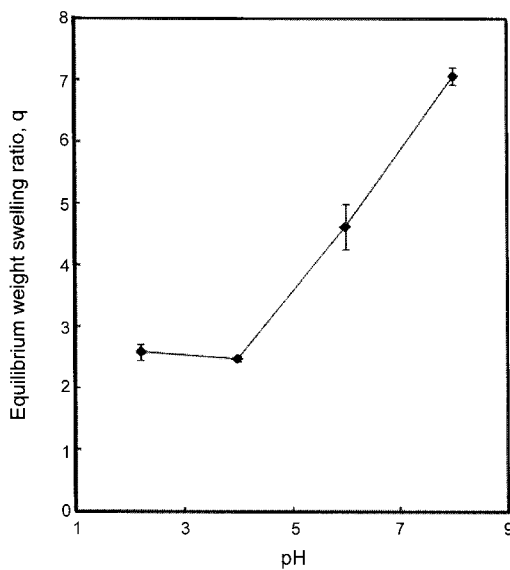


Figure 2. Equilibrium weight swelling ratio of P(MAA-co-EGMA) hydrogel microparticles as a function of pH (average \pm SD, $n=3\sim5$).

으며 그림에서 보이는 바와 같이 모두 균일한 구형의 모양을 하고 있었다.

P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자의 pH감응성. Figure 2는 P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자의 pH에 따른 평형 질량팽윤비를 나타낸 것이다. 수화젤 입자를 pH 2.0, 4.0, 6.0, 그리고 8.0의 완충용액에 투입하고 24시간 후, 입자의 팽윤거동을 관찰하였다. 그림에서 볼 수 있듯이 pH 5를 전후하여 급격한 팽윤비의 차이를 볼 수 있는데, 이것은 P(MAA-co-EGMA) 수화젤에 포함되어 있는 MAA 성분에 의한 것으로 설명할 수 있다. pH 5는 MAA의 pK_a 에 해당하는 것으로 MAA의 pK_a 이상의 pH에서는 MAA의 카르복시기이 이온화되어 전기적으로 음전하를 띠게 된다. 따라서 P(MAA-co-EGMA) 수화젤의 경우, pH 5 이상의 pH 환경에서는 이온화에 의한 음전하를 띠는 그룹들 사이의 정전기적 반발력 때문에 수화젤이 급격하게 팽창하게 되는 것이다. 주변 pH 환경에 따른 MAA에 존재하는 카르복시기의 이온화에 의한 P(MAA-co-EGMA) 수화젤의 pH 감응성은 향후 본 연구에서 구현하고자 하는 pH 변화에 따른 선택적 약물방출에 적합한 것으로 생각한다.

P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자에 대한 Rh-B의 탑재. Rh-B는 형광, 레이저 염료, 형광 분석시약으로 많이 사용되는 형광물질 중 하나이다. Rh-B가 가지고 있는 분석의 용이성을 이용하여 본 연구에서 Rh-B를 화장품 기능성 물질의 탑재 및 방출실험 이전에 P(MAA-co-EGMA) 수화젤의 탑재 및 방출거동을 평가하기 위한 모델 물질로 사용하였다. Figure 3은 시간에 따른 P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자에 대한 Rh-B의 탑재량을 나타낸 것이다. P(MAA-co-EGMA) 수화젤 입자를 Rh-B 용액에 24시간 침지한 후, 수화젤 내부에 탑재된 Rh-B의 질량은 4.55 mg/g(Rh-B의 질량/수화젤의 질량)이었고, 탑재효율로 계산하면 약 97.6%이다. 이러한 높은 Rh-B 탑재효율은 수화젤과 Rh-B 사이의 상호작용에 의한 것으로 설명할 수 있다. Rh-B의 일반적인 구조는 Figure 4의

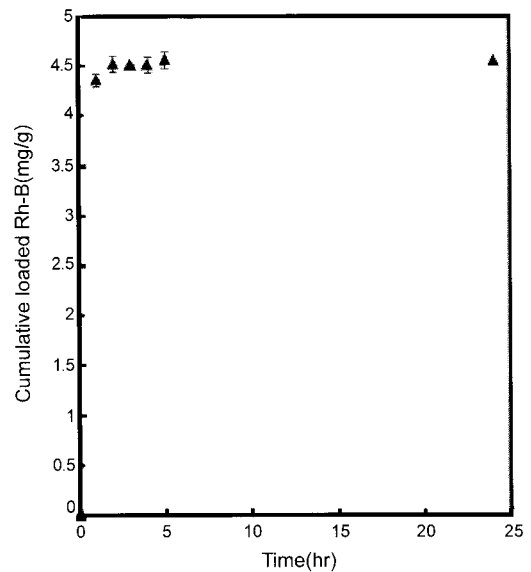


Figure 3. Cumulative amount of loaded Rh-B in P(MAA-co-EGMA) hydrogel microparticles as a function of time (average \pm SD, $n=3\sim5$).

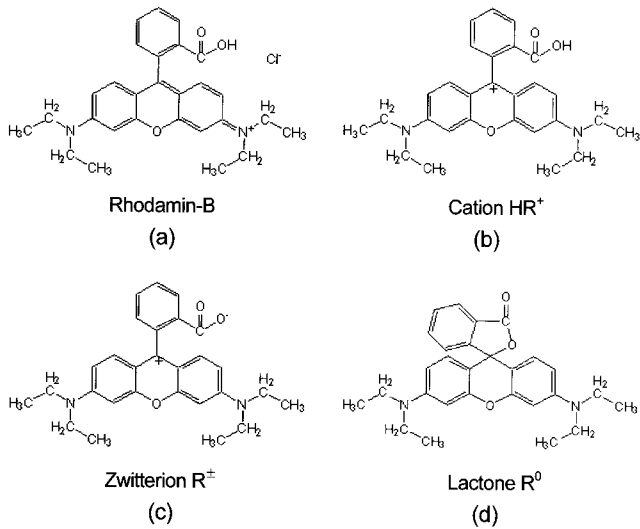


Figure 4. Rh-B structures. (a) unionized structure, (b) cation structure, (c) zwitterion structure, and (d) lactone structure.

(a)와 같으며 수용액 속에서 용해된 상태의 Rh-B는 (b)와 같은 양이온 형태의 HR⁺와 중성의 R 형태를 갖는다. 이 외에 평형 상태의 혼합물로서 (c)와 같은 양성이온 형태의 R[±]와 물이 아닌 특정 용매에서 락톤 구조의 R⁰가 존재한다.^{17,18} 실험에서 사용한 초순수는 pH가 6.5로서, 이 pH에서 P(MAA-co-EGMA) 수화젤은 약간의 팽윤이 발생하는데, 이것은 수화젤이 포함하고 있는 MAA의 카르복시기들이 이온화되어 정전기적 반발력이 생성되기 때문이다. 그리고 초순수에 용해된 Rh-B의 구조는 대부분 양이온 형태를 갖는 HR⁺ 형태가 되므로 이온화된 수화젤 카르복시기들의 음전하와 용해된 Rh-B에서 피란 그룹이 갖는 양전하 사이의 정전기적 인력이 발생하게 되어 97%의 높은 Rh-B 탑재효율이 나타나게 된다.

P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자에 대한 Ascorbic Acid와 Adenosine의 탑재. Table 1은 실험에서 사용한 화장품 기능성 물질들의 P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자에 대한 탑재 24시간 경과 후 탑재효율을 정리한 것이다. 24시간의 탑재 후, ascorbic acid는 수화젤에 전혀 탑재되지 않았으며, adenosine의 경우도 평균 2% 미만이 탑재된 것으로 나타났다. 이러한 낮은 탑재효율은 수용액 상태의 ascorbic acid 및 adenosine과 수화젤의 상호작용으로 설명할 수 있다. Figure 5에서 나타낸 바와 같이 ascorbic acid는 에놀 그룹의 3번 탄소에 있는 히드록시기에 의하여 pK_{a1}이 4.04 그리고 2번 탄소에 있는 히드록시기에 의하여 pK_{a2}이 11.3을 갖는 이염기성 산이다.^{19,20} 이러한 구조 때문에 ascorbic acid는 pH 6.5인 초순수에 용해된 상태에서는 음전하를 갖게 된다. 그리고 Figure 6에 나타낸 바와 같이 adenosine의 구조 또한 ascorbic acid와 유사하게 에놀 그룹의 히드록시기에 의하여 3.5에서 pK_a를 갖고, 역시 pH 6.5에서 용해된 상태에서는 음전하를 띠게 된다.²¹ 이러한 히드록시기의 음전하와 정전기적 반발을 일으켜서 물질들이 수화젤로 탑재되는 것을 방해하고 결과적으로 낮은 탑재효율을 나타내게 된다.

P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자에 대한 EGCG와 Arbutin의 탑재. P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자에 대한 EGCG와

Table 1. Loading Efficiency of Functional Materials for the Cosmetic Application in P(MAA-co-EGMA) Hydrogel Microparticles after 24 hours (Average ± SD, n = 3 ~ 5)

Loading efficiency (%)			
Ascorbic acid	Adenosine	EGCG	Arbutin
0(±0)	1.9(±0.8)	18.3(±0.7)	4.8(±0.6)

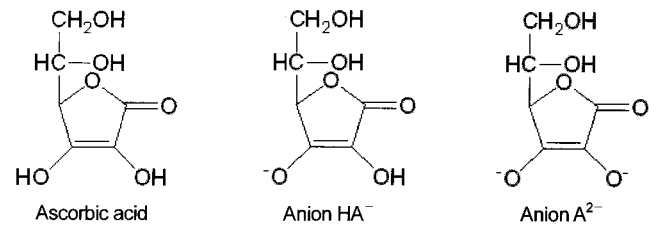


Figure 5. Ascorbic acid structures. (a) unionized structure, (b) one anion structure, and (c) two anion structure.

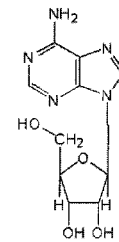


Figure 6. Adenosine structure.

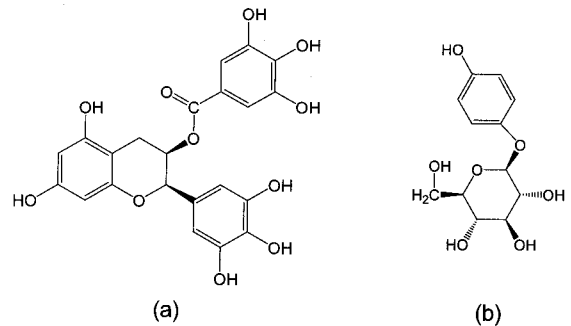


Figure 7. Structures of (a) EGCG and (b) arbutin.

arbutin의 탑재효율은 Table 1에 나타낸 바와 같이, EGCG의 경우 18.3%, arbutin의 경우 약간 낮은 4.8%이었다. EGCG와 arbutin이 ascorbic acid와 adenosine에 비하여 높은 탑재효율을 나타내는 이유는 그들이 갖고 있는 pK_a 값의 차이에 의한 것이다. Figure 7(a)에 나타낸 것과 같이 EGCG는 폴리 페놀에 히드록시기들이 붙어있는 형태이며,²² arbutin은 Figure 7(b)에 나타낸 바와 같이 5개의 히드록시기를 갖고 있다.²³ EGCG와 arbutin 또한 용해된 상태에서 히드록시기의 이온화에 의해 음전하를 갖게 되지만, EGCG와 arbutin의 경우 ascorbic acid와 adenosine에 비하여 상대적으로 높은 pK_a 값을 갖는다. pK_a는 산해리상수(acid dissociation constant, K_a)의 -log 값으로 산해리상수는 산의 세기를 나타내며 이 값이 클수록 이온화 경향이 크며 K_a가 크거나 pK_a가 작을 때 강산이 되고 물에서 더 쉽게 이온화된다. 따라서 ascorbic acid와 adenosine의 pK_a가 각

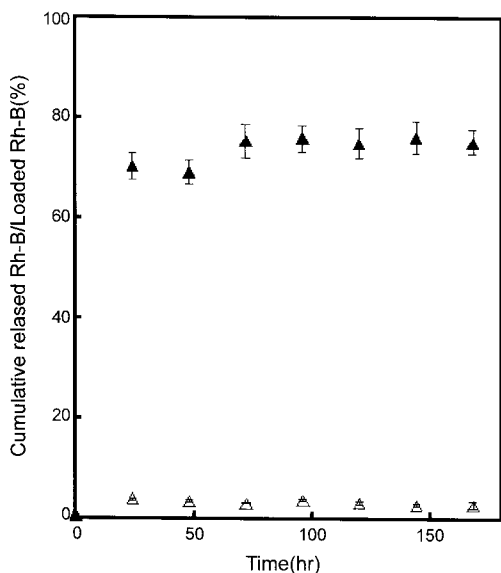


Figure 8. Effect of the environmental pH on the release of Rh-B from the Rh-B-loaded P(MAA-co-EGMA) hydrogel micro-particles as a function of time in pH 4.0(△) and 6.0(▲) buffer solutions (average \pm SD, $n=3\sim5$).

각 4.04와 3.5인데 비해 EGCG와 arbutin은 상대적으로 높은 pK_a 인 7.75와 9.95이므로 수용액상에서 상대적으로 적은 양의 히드록시기가 이온화되게 된다. 이러한 이유 때문에, 이온화된 히드록시기가 적은 EGCG와 arbutin이 ascorbic acid와 adenosine에 비하여 더 적은 음전하를 갖게 되므로 이온화된 수화젤과의 정전기적 반발력이 약하게 되고 따라서 더 높은 탑재효율을 나타내게 된다. 그리고 EGCG가 arbutin보다 더 낮은 pK_a 를 갖고 있음에도 불구하고 더 높은 탑재효율을 나타낸 이유는 EGCG가 arbutin 보다 상대적으로 많은 갯수의 히드록시기를 갖고 있으므로 상대적으로 친수성이 높기 때문에 친수성인 수화젤과의 친수성에 인한 인력의 결과로 더 많은 양이 수화젤에 탑재되는 것으로 설명할 수 있다.

P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자로부터 Rh-B의 방출. Figure 8은 pH 4.0과 6.0에서 P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자로부터 시간에 따른 Rh-B의 방출율을 나타낸 것이다. 방출율은 방출실험 전 P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자에 탑재된 Rh-B의 양에 대한 일정시간 동안 수화젤 미세입자로부터 방출된 Rh-B의 누적량의 비율로 계산하였다. 방출실험 7일 경과 후 Rh-B의 방출율은 pH 4.0과 pH 6.0에서 각각 2.8과 75.3%이었다. P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자는 주변의 pH에 따라서 큰 방출량의 차이를 보여주었는데, pH 4.0에서는 매우 소량의 Rh-B가, pH 6.0에서 초기부터 다량의 Rh-B가 방출되는 것을 관찰할 수 있었다. P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자의 pH에 따른 방출거동은 pH에 따른 수화젤 네트워크 구조의 팽윤 차이에 의한 것으로 설명할 수 있다. 앞서 언급한 팽윤실험의 결과에서 볼 수 있듯이 pH 4.0에서는 MAA의 카르복시기가 이온화되지 않으므로 카르복시기들 사이에 수소결합이 유지되어 수화젤이 팽윤하지 않아서 내부에 탑재된 Rh-B가 수화젤 외부로 거의 방출되지 않지만, pH 6.0에서는 MAA의 카르복시기가 이온화되면서 정전기적 반발력이 나타나 수화젤의 네트

워크 구조가 크게 팽창되면서 탑재된 Rh-B가 빠르게 방출된 것이다.

결론

본 연구에서는 분산 광중합을 이용하여 평균 입자크기 약 5 μm 의 pH 감응형 P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자를 구형으로 합성하였다. P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자는 MAA의 pK_a 인 pH 5를 전후하여 급격한 팽윤비의 변화를 보여 주었고 이러한 pH에 따른 팽윤거동은 앞으로 본 연구에서 의도하는 pH 변화에 따른 약물의 선택적 방출을 가능하게 해줄 것으로 예상된다. Rh-B의 탑재실험에서 pH 6.5에서 P(MAA-co-EGMA) 수화젤의 이온화된 카르복시기에 의한 음전하와 용해된 Rh-B의 피란그룹이 갖는 양전하 사이의 정전기적 인력으로 높은 탑재효율을 나타내었다. 그러나 ascorbic acid와 adenosine은 초순수의 pH인 6.5보다 낮은 pK_a 를 갖고 있기 때문에 수용액에서 쉽게 이온화되어 수화젤의 이온화된 카르복시기가 갖는 음전하와 정전기적 반발력을 일으켜 매우 낮은 탑재효율을 나타내었다. 또한 ascorbic acid와 adenosine에 비해 상대적으로 높은 pK_a 를 갖는 EGCG와 arbutin은 수용액에서 상대적으로 적은 음전하를 갖기 때문에 수화젤과의 정전기적 반발력이 약하게 나타나서 상대적으로 높은 탑재효율을 나타내었다. Rh-B의 방출실험에서 P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자는 외부 환경의 pH 변화에 따라서 매우 큰 방출량의 차이를 나타내었다. 즉, pH 4.0에서는 소량의 Rh-B가, pH 6.0에서는 다량의 Rh-B가 방출되는 pH 감응성 방출거동을 보여주었다. 이러한 결과들을 종합하여 볼 때, 본 연구에서 합성한 pH 감응형 P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자는 외부 환경의 pH 변화에 따라서 선택적으로 약물을 방출할 수 있는 지능형 전달시스템에 사용할 수 있는 가능성이 있다는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 화장품 기능성 물질의 탑재에 있어서는 수화젤이 보여주는 낮은 탑재효율을 극복하여야만 P(MAA-co-EGMA) 수화젤 미세입자의 화장품 제형으로서의 응용성을 높일 수 있으므로, 향후 수화젤 조성 중 MAA 감소에 의한 수용액 상에서 발생하는 음전하의 감소, 수화젤과 탑재물질 사이에 최소한의 정전기적 반발력을 갖는 pH에서 기능성 물질의 탑재, 또는 정전기적 반발력을 최소화할 수 있는 기능성 물질의 선정 등에 관한 연구를 통하여 낮은 탑재효율을 극복하고자 한다.

감사의 글: 본 연구는 2006학년도 홍익대학교 학술연구진흥비와 산업자원부 단기핵심기술개발사업(10029539)에 의하여 지원되었으며, 이에 진심으로 감사드립니다.

참고 문헌

1. D. Kanjickal, S. Lopina, M. M. Evancho-Chapman, S. Schmidt, D. Donovan, and S. Springhetti, *J. Biomed. Mater. Res.*, **68A**, 489 (2003).
2. J. Heller, *J. Control. Release*, **8**, 111 (125).
3. G. W. Creasy and M. E. Jaffe, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **6**, 51 (1991).
4. I. C. Kwon, *J. Korean Fiber Society*, **33**, 912 (1996).
5. G. S. Khang, M. S. Kim, S. H. Cho, H. B. Lee, J. H. Chang,

- and K. J. Kim, *Polym. Sci. Technol.*, **14**, 431 (2003).
6. Y. Qiu and K. N. Park, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **53**, 321 (2001).
 7. B. Kim, *NICE*, **24**, 612 (2006).
 8. Y. W. Lee, Y. I. Hwang, and S. C. Lee, *Koeran J. Food Sci. Technol.*, **31**, 280 (1999).
 9. G. W. Muth, L. Ortoleva-Donnelly, and S. A. Strobel, *Science*, **289**, 947 (2000).
 10. A. E. Hagerman, R. T. Dean, and M. J. Davies, *Arch. Biochem. Biophys.*, **414**, 115 (2003).
 11. S. J. Bian, M. K. Choi, H. X. Lin, S. J. Chung, C. K. Shim, D. D. Kim, and J. M. Zheng, *J. Kor. Pharm.Sci.*, **36**, 299 (2006).
 12. B. Kim and N. A. Peppas, *Int. J. Pharm.*, **266**, 29 (2003).
 13. B. Kim and N. A. Peppas, *Polymer*, **44**, 3701 (2003).
 14. B. Kim and N. A. Peppas, *Macromolecules*, **35**, 9545 (2002).
 15. P. Beyer and E. Nordmeier, *Eur. Polym. J.*, **35**, 1351 (1999).
 16. K. C. Kim and S. J. Lee, *Yakhak Hoehi*, **33**, 372 (1989).
 17. N. O. Mchedlov-Petrossyan, N. A. Vodolazkaya, and A. O. Doroshenko, *J. Fluorescence*, **13**, 235 (2003).
 18. Merck 13th Edition, 8266.
 19. A. A. Holder, R. F. G. Brown¹, S. C. Marshall¹, V. C. R. Payne, M. D. Cozier, W. A. Alleyne, and C. O. Bovell, *Transit. Met. Chem.*, **25**, 605 (2000).
 20. Merck 13th Edition, 837.
 21. Merck 13th Edition, 154.
 22. Merck 13th Edition, 3557.
 23. Merck 13th Edition, 778.