

劉 銀 娥 教 授 指 導

博 士 學 位 請 求 論 文

메조 다공성 $\text{SiO}_2\text{-TiO}_2$ 복합 산화물의 합성
과 기능성 물질의 포집에 관한 연구

2006

誠 信 女 子 大 學 校 大 學 院

化 學 科

李 英 蘭

메조 다공성 $\text{SiO}_2\text{-TiO}_2$ 복합 산화물의 합성
과 기능성 물질의 포집에 관한 연구

劉銀娥 教授指導

이 論文을 博士學位 論文으로 提出함

2006년 4월

誠信女子大學校 大學院

化 學 科

李 英 蘭

認 准 書

李英蘭의 博士學位 論文으로 認准함

審査委員 _____ 印

審査委員 _____ 印

審査委員 _____ 印

審査委員 _____ 印

審査委員 _____ 印

誠信女子大學校 大學院

논문 개요

근래에 나노 기술을 이용한 신소재의 개발 추세는 새로운 신소재를 개발하는 연구와 더불어 기존에 알려진 소재의 성질을 변화, 발전시켜 새로운 기능성 소재를 연구, 응용하는 방향으로 활발히 진행되고 있다. 이러한 연구 분야 중에서 무기 소재의 기능성과 응용성을 높이는 한 방법이 메조 크기의 동공을 갖는 물질에 대한 연구이다. 최근에는 메조 다공성 물질을 물리적으로나 화학적으로 불안정한 생화학적 활성 물질이나 나노 금속, 그리고 기능성 나노 물질들을 동공에 포집하여 운반하는 운반체로 사용하고 있다. 이러한 메조 다공성 물질에 기능성 물질을 포집하는 연구는 의약품, 화장품, 농약 등 각 산업 분야에서 현재 활발히 진행되고 있다.

본 연구에서는 메조 다공성 물질의 포집 대상으로 기능성 물질인 coenzyme Q 10과 니코틴 아미드를 선택하였다. Ubiquinone 10으로도 알려져 있는 coenzyme Q 10은 보조 효소로 미토콘드리아의 필수적인 구성성분이며 강력한 항산화제이다. 에너지 대사를 향상시키는 능력과 항산화 능력이 뛰어나기 때문에 심장 질환 뿐 만 아니라 노화 방지 및 파킨슨 병, 당뇨병 등에 관한 연구에도 많이 대두되고 있으며 외국에서는 물론 국내에서도 기능성 화장품, 피로 회복제, 영양보조제 등으로 개발되어 애용되고 있다.

비타민 B₃의 일종인 니코틴 아미드는 니아신 아미드라고도 불리우며 수소전달계에서 중요한 보조 효소 성분이다. 표피를 통한 수분 손실 방지 및 각질층의 수분함량 개선과 같은 표피 방어기능 때문에 피부 노화, 피부 색소 침착 및 여드름 등을 개선하는 기능성 화장품 원료로써 현재 각광받고 있으며 펠라그라병, 설사, 피부염, 치매에도 좋은 효능을 보인다고 알려져 있다.

산업계에서 이산화티탄이 무기 자외선 차단제로 사용되는 것을 착안하여 본 연구에서는 일반적으로 포집체로 이용되는 메조 다공성 실리카가 아닌 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 포집체로 합성하였다. 기능성 물질인

coenzyme Q 10과 니코틴 아미드가 쉽게 분산되고 포집될 수 있도록 각각 나노 에멀션 용액으로 만들어 Self-Nano Emulsified Drug Delivery System (SNEDDS) 기술을 이용하여 이들을 포집하였다. 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물의 형상과 구조를 살펴보기 위해 TEM과 FT-IR 및 XRD를 이용하여 분석하였다. 포집의 정도를 확인하기 위해 UV-detector가 연결된 HPLC를 이용하여 표준물 첨가법으로 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물에 포집된 기능성 물질들의 함량을 측정해서 계산하였다.

본 연구 결과, 기능성 화장품 원료로도 사용되고 있는 이산화티탄을 함유한 새로운 메조 다공성 포집체를 합성하여 포집체가 자외선 차단 기능을 갖도록 하였다. 또한 기능성 물질을 전형적인 포집 방법인 나노 에멀션 방법으로만 포집하지 않고, 나노 에멀션화 시킨 후 메조 다공성 포집체로 다시 포집하여 불안정한 기능성 물질을 에멀션 방법으로만 포집한 경우보다 훨씬 안정하게 하였다. 이러한 방법은 본 연구에서 사용된 coenzyme Q 10과 니코틴 아미드 뿐 만 아니라 물리적으로나 화학적으로 불안정한 물질 및 기타 나노 물질들을 안정하게 사용할 수 있는 새로운 포집 방법으로 산업계에서 실제 적용하여 사용할 수 있을 것으로 기대된다.

목 차

논문개요

List of Figures

List of Scheme

List of Tables

I. 서론	1
II. 이론적 배경	5
III. 실험	
1. 시약	22
2. 분석기기 및 장치	23
3. 실험과정	24
3-1. 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물의 합성	24
1) 양쪽성 올리고머의 합성	24
2) 비이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 합성	26
3) 양이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 합성(I)	27
4) 양이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 합성(II)	28
5) 양쪽성 올리고머와 비이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 합성	29
6) 양쪽성 올리고머와 양이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 합성(I)	30
7) 양쪽성 올리고머와 양이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 합성(II)	31

3-2. SNEDDS 방법을 이용한 coenzyme Q 10의 포집	33
1) Coenzyme Q 10의 나노 에멀션 용액의 제조	33
2) 비이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 coenzyme Q 10 포집	34
3) 양이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 coenzyme Q 10 포집	35
4) 양쪽성 올리고머와 비이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화 물의 coenzyme Q 10 포집	36
5) 양쪽성 올리고머와 양이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화 물의 coenzyme Q 10 포집	37
3-3. SNEDDS 방법을 이용한 니코틴 아미드의 포집	39
1) 니코틴 아미드의 나노 에멀션 용액의 제조	39
2) 비이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 니코틴 아미드 포집	40
3) 양이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 니코틴 아미드 포집	41
3-4. 메조 다공성 물질의 분석	42
3-5. 포집된 coenzyme Q 10의 정량분석	43
3-6. 포집된 니코틴 아미드의 정량분석	44

IV. 결과 및 고찰

1. 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물의 합성	45
1) 합성한 양쪽성 올리고머의 형태 확인	45
2) 합성한 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물의 확인	49
2. SNEDDS 방법으로 coenzyme Q 10을 포집한 메조 다공성 실리카/ 티타니아 복합 산화물	53

1) Coenzyme Q 10의 구조 확인	53
2) Coenzyme Q 10을 포집한 복합 산화물의 확인	58
3) 비이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물에 포집된 coenzyme Q 10의 정량	61
4) 양쪽성 올리고머와 비이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화 물에 포집된 coenzyme Q 10의 정량	67
3. SNEDDS 방법으로 니코틴 아미드를 포집한 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물	73
1) 니코틴 아미드의 구조 확인	73
2) 니코틴 아미드를 포집한 복합 산화물의 확인	75
3) 비이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물에 포집된 니코틴 아미드의 정량	78
 V. 결 론	 83

참고문헌

Abstract in English

List of Figures

Figure 1. Structure of porous silica according to pore size (A. Microporous silica, B. Mesoporous silica, C. Macroporous silica)	5
Figure 2. Liquid crystal templating mechanism	6
Figure 3. Representation of the structure of micelles and liquid crystalline phases	7
Figure 4. Neutral S ^o I ^o templating mechanism to mesoporous molecular sieves	8
Figure 5. Schematic representation of the four complementary electrostatic templation pathways to ordered mesostructures	9
Figure 6. Various pore structures in mesoporous materials	10
Figure 7. Overview of the sol-gel process	12
Figure 8. Process of sol-gel method (M; metal) (A. Hydrolysis, B. Water condensation, C. Alcohol condensation)	13
Figure 9. Formation of the mesoporous materials under alkaline and acidic conditions	14
Figure 10. Schematic representation of variation of interfacial tension with temperature	17
Figure 11. Various porous materials	19
Figure 12. Porous material's synthesis process by DDS method	20
Figure 13. Idealized structure of the amphiphilic oligomer synthesized	45
Figure 14. FT-IR spectra of amphiphilic oligomer	46
Figure 15. GPC data of amphiphilic oligomer	47
Figure 16. Differential Mw distribution of amphiphilic oligomer in GPC	47
Figure 17. TG/DTA curves of mesoporous silica/titania material	50

Figure 18. XRD spectrum of mesoporous silica/titania material synthesized with non-ionic surfactant, P-64	52
Figure 19. XRD spectrum of mesoporous silica/titania material calcined at 450 °C	52
Figure 20. Structure of coenzyme Q 10 (Ubiquinone 10)	53
Figure 21. FT-IR spectrum of coenzyme Q 10	54
Figure 22. DSC thermogram of coenzyme Q 10	54
Figure 23. HPLC spectrum of oxidized coenzyme Q 10 (Co Q 10) and reduced coenzyme Q 10 (Co Q 10 • H ₂)	55
Figure 24. Structures of oxidized coenzyme Q 10 (Co Q 10) and reduced coenzyme Q 10 (Co Q 10 • H ₂)	56
Figure 25. UV spectra of coenzyme Q 10 (I)	56
Figure 26. UV spectrum of coenzyme Q 10 on 8th day (II)	57
Figure 27. FT-IR spectra of mesoporous silica/titania material trapping coenzyme Q 10 (A: Co Q 10, B: Co-28, C: Co-35)	59
Figure 28. TEM of mesoporous silica/titania material trapping coenzyme Q 10	60
Figure 29. Amounts of coenzyme Q 10 extracted according to time (I) ...	63
Figure 30. HPLC spectra of coenzyme Q 10 extracted (sample name : Co-28)	64
Figure 31. The maximum amounts of coenzyme Q 10 extracted	65
Figure 32. Amounts of coenzyme Q 10 extracted according to time (II) ..	69
Figure 33. Comparison to the amounts of coenzyme Q 10 extracted according to time by using amphiphilic oligomer (I)	71
Figure 34. Comparison to the amounts of coenzyme Q 10 extracted according to time by using amphiphilic oligomer (II)	72

Figure 35. Structure of nicotinamide	73
Figure 36. FT-IR spectrum of nicotinamide	74
Figure 37. FT-IR spectra of mesoporous silica/titania material trapping nicotinamide (A: Nicotinamide, B: N-12)	76
Figure 38. TEM of mesoporous silica/titania material trapping nicotinamide	77
Figure 39. Amounts of nicotinamide extracted according to time	80
Figure 40. The maximum amounts of nicotinamide extracted	81

List of Tables

Table 1. Relationship between particle sizes and optical properties of colloid	15
Table 2. The analysis condition of GPC	42
Table 3. The analysis condition of HPLC for extracted coenzyme Q 10	43
Table 4. The analysis condition of HPLC for extracted nicotinamide	44
Table 5. Peak areas measured by HPLC after extraction (I)	62
Table 6. Amounts of coenzyme Q 10 extracted in accordance with the standard addition method (I)	63
Table 7. The maximum amounts of coenzyme Q 10 extracted in 1 g of mesoporous silica/titania material (I)	66
Table 8. Peak areas measured by HPLC after extraction (II)	68
Table 9. Amounts of coenzyme Q 10 extracted in accordance with the standard addition method (II)	69
Table 10. The maximum amounts of coenzyme Q 10 extracted in 1 g of mesoporous silica/titania material (II)	72
Table 11. Peak areas measured by HPLC after extraction (nicotinamide) ·	79
Table 12. Amounts of nicotinamide extracted in accordance with the standard addition method	80
Table 13. The maximum amounts of nicotinamide extracted in 1 g of mesoporous silica/titania material	82

List of Scheme

Scheme 1. Synthesis of amphiphilic oligomer	25
Scheme 2. Synthesis of mesoporous silica/titania material	32
Scheme 3. Synthesis of mesoporous silica/titania material trapping functional materials by SNEDDS method	38

I. 서 론

나노 기술은 나노 미터 크기의 원자, 분자 수준에서 물질의 현상을 규명하고, 그 구조 및 구성 요소를 조작하고 제어하는 기술을 말한다. 이러한 나노 기술은 오늘날 단순히 작은 물질의 세계에 대한 과학적 발전만을 의미하는 것이 아니라 전기전자, 기계, 화학, 생명, 환경 등 전 산업의 발전과 함께 엄청난 부가가치와 파급효과를 몰아오고 있다.

최근 이러한 나노 기술을 이용한 신소재의 개발 추세는 물리적, 화학적 성질이 완전히 새로운 신소재를 개발하는 연구와 더불어 기존에 알려진 소재의 물리적, 화학적 성질을 변화, 발전시켜 새로운 기능성 소재를 연구, 응용하는 방향으로 활발히 진행되고 있다. 이러한 연구 분야 중에서 무기 소재의 기능성과 응용성을 높이는 한 방법이 메조 크기의 동공을 갖는 물질에 대한 연구이다.¹⁻⁴⁾

1992년 Mobil사에 의해 최초로 2 ~ 10 nm 크기의 메조 동공을 갖는 완전한 다공성 분자체 MCM-41과 MCM-48이 합성되었다.^{5,6)} 이후로 실로 많은 종류의 메조 동공 물질의 합성방법이 출현하였으나 대부분 응용에 이용되고 있는 물질은 MCM-41 형태의 메조 다공성 물질이 그 주종을 이루고 있다. MCM-41은 제올라이트의 작은 기공 크기로 발생하는 적용 범위의 한계를 극복할 수 있을 것으로 기대되어 촉매 담체나 흡착제로서의 이용에 많은 관심을 끌고 있다. 또한 이러한 다공성 물질들의 연구가 촉매,⁷⁻¹²⁾ 바이오 센서와 바이오 칩,¹³⁾ 광학 소재,¹⁴⁾ 나노-복합 소재(세라믹 소재),¹⁵⁾ 고분자 복합 소재¹⁶⁾ 등 매우 광범위한 분야에서 진행되고 있다.

메조 다공성 물질의 수많은 응용 분야들 중에서 최근에는 물리적으로나 화학적으로 불안정한 생화학적 활성 물질이나 나노 금속, 그리고 기능성 나노 물질들을 동공에 포집하여 운반하는 운반체(Drug Delivery System)로 사용하는 생화학적 운반체가 크게 각광을 받고 있다.¹⁷⁾ 기존 의약품의 부작용을 최소화하고 효

능 및 효과를 극대화 시켜 필요한 양의 약물을 효율적으로 전달할 수 있도록 하기 위해 주로 의약품계에서 연구 개발되었던 약물전달체계(DDS) 기술은 최근 나노 기술과 결합하면서 의약품 뿐 만 아니라 화장품 및 기타 산업계에서 새로운 부가가치를 창출하는 첨단기술의 한 분야로 자리 잡았다. 본 연구에서도 현재 산업계에서 많이 연구되고 이용되고 있는 DDS 기술과 기능성 물질의 나노 에멀션화 기술을 접목시킨 새로운 SNEDDS 방법을 이용하였다.

기능성 화합물을 안정화시키는데 사용되는 전형적인 방법으로는 에멀션 방법이나 리포솜 방법이 있다. 에멀션 방법은 계면활성제를 이용하여 용액 상에서 단분자 층의 계면활성제 마이셀 내부에 기능성 물질을 포집하여 분산, 안정화시키는 방법으로서 용액의 산도나 온도와 같은 조건에 따라 쉽게 응집되거나 침전되어 안정성이 떨어지는 단점이 있다. 리포솜은 친지질성 부분을 2개 이상 가지고 있는 이중구조의 유기 분자를 이용하여 기능성 화합물을 안정화시키는 방법이다. 지질 구성 성분들은 양친매성 성질을 자체 내에 갖고 있는데, 극성인 친수성 부분과 비극성(친지질성)을 나타내는 방향족이나 지방족의 유기 작용기의 구조를 갖는다. 양쪽 친매성을 갖는 화합물들 중에서 생화학 분야에서는 천연적인 지질 성분을 주로 사용하고 있으며, 이 지질 성분은 다중막 구조의 안정한 리포솜을 이루게 된다. 이 지질은 친지질성 부분이 2개 있어서, 이것을 용액에 분산시켰을 때 다중 분자막의 마이셀을 형성하고, 이러한 폐쇄 소포체 내부에 기능성 화합물을 포집하는 리포솜을 형성한다. 이 방법은 에멀션 방법보다는 비교적 안정하지만 역시 보조 계면활성제를 사용해야 하며, 용액의 조건에 따라 안정성에는 한계가 있다. 또한 이 방법들은 용액 상으로만 합성해야 하는 단점이 있다. 본 연구에서는 이러한 문제점들을 보완하고자 나노 에멀션화 시킨 기능성 물질을 메조다공성 무기물에 포집하여 유기/무기 혼성 물질을 합성하였다. 이러한 유기/무기 혼성 다공성 물질은 물리적으로나 화학적으로나 더욱 안정화될 뿐 만 아니라 메조 동공에 포집된 기능성 물질이 모세관 응축 현상에 의해 용매에서의 용해도를 적절히 조절할 수 있어서 다양한 용도로 응용할 수 있다.

Coenzyme Q 10은 ubiquinone 10으로도 알려져 있으며 1957년 위스콘신 대학의 연구자들에 의해 발견된 강력한 항산화제이다. 또한 보조효소로서 인체세포의 에너지 생산 단위인 미토콘드리아의 필수적인 구성성분이기도 하다. 현재 coenzyme Q 10의 에너지 대사 능력의 향상 효과 및 항산화 효과 때문에 심장 질환 뿐 만 아니라 노화방지 및 파킨슨 병, 당뇨병, 간 질환 등에 관한 연구에도 많이 대두되고 있으며¹⁸⁻²⁷⁾ 외국에서는 물론 국내에서도 기능성 화장품, 피로 회복제, 영양 보조제 등으로 개발되어 애용되고 있다.

니아신 아미드라고도 불리는 니코틴 아미드는 수용성 비타민인 비타민 B₃의 일종으로 1937년 위스콘신 대학의 엘베험과 그의 동료들에 의해 간장에서 분리, 발견되었다. 체내에서 Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD)와 Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADP)라는 조효소로 전환되어 생체 내 50여 가지의 서로 다른 화학 반응, 산화·환원반응에 관여하며 탄수화물 대사, 지방산 대사, 세포 호흡, 스테로이드 합성대사과정에 참여한다. 표피를 통한 수분 손실 방지 및 각질층의 수분함량 개선과 같은 표피 방어기능 때문에 피부 노화, 피부 색소 침착 및 여드름 등을 개선하는 기능성 화장품 원료로써 현재 각광받고 있으며 펠라그라, 설사, 피부염, 치매에도 좋은 효능을 보인다고 알려져 있다.²⁸⁻³⁰⁾

현재 coenzyme Q 10은 화장품에서 노화 방지나 주름 제거의 원료인 항산화제로, 니코틴 아미드는 미백 제품의 원료로 많이 사용되고 있지만, 이산화티탄 또한 무기 자외선 차단제로 사용되고 있다. 따라서 본 연구에서는 기능성 물질을 포집하고 있는 유기/무기 혼성의 메조 다공성 물질로 단순한 실리카만을 무기 물질로 사용하지 않고 자외선 차단제로도 활용되는 이산화티탄의 효능까지 함유할 수 있는 실리카/티타니아 복합 산화물을 메조 다공성 무기 물질로 사용하였다.

니코틴 아미드가 친수성 물질인 반면 coenzyme Q 10은 소수성이 큰 유기 화합물이기 때문에 단순하게 물 용매에 계면활성제를 분산시키면 균일한 나노 크

기의 마이셀이 형성되지 않는다. 따라서 실리카나 티타니아의 전구체로 유/무기 혼성의 다공성 물질을 합성하면 메조 동공 구조나 크기 분포가 균일하게 형성되지 않는다. 이러한 경우에는 메조 동공에 포집된 기능성 물질인 coenzyme Q 10이 용매에서 용해되는 속도를 적절히 조절할 수 없게 된다. 본 연구에서는 먼저 계면활성제를 사용하여 에멀션화 시키고 1000 psi 이상의 고압으로 유화기 (microfluidizer)를 통과시켜 나노 에멀션 용액을 만들었다. 이 용액을 이용하여 실리카/티타니아 복합 전구체를 가수 분해 시켜서 coenzyme Q 10이 포집된 메조 다공성 물질을 합성하였다. 니코틴 아미드 역시 균일한 나노 입자로 만들기 위해 coenzyme Q 10과 같은 방법으로 나노 에멀션 용액으로 만든 후 이를 포집한 메조 다공성 물질을 합성하였다.

본 연구에서는 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 포집체로 사용하기 위하여 양이온 계면활성제, 비이온성 계면활성제를 주형으로 하는 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 합성하였다. 또한 소수성과 친수성을 모두 가지며 양쪽 끝단에 이중결합을 포함하는 양쪽성 올리고머 계면활성제를 합성하여 보조 계면활성제로 사용하였다. XRD를 사용하여 복합 산화물의 동공 구조나 형태를 측정, 분석하였고 메조 다공성 복합 산화물의 형상과 구조를 TEM과 FT-IR로 측정, 확인하였다. 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물의 동공에 coenzyme Q 10과 니코틴 아미드가 포집된 정도를 파악하기 위해서 HPLC로 표준물 첨가법을 이용하여 정량 분석하였다.

II. 이론적 배경

1. 나노 다공성 물질

나노 다공성 물질은 동공의 크기가 1 ~ 100 nm 사이인 물질로 동공의 크기에 따라 미세 다공성 물질(0 ~ 2 nm), 메조 다공성 물질(2 ~ 50 nm) 및 거대 다공성 물질(50 nm 이상)로 구분된다.³⁰⁾ 또한 나노 다공성 물질을 구성하는 물질 성분에 따라 무기 산화물(실리카, 티타니아 및 지르코니아 나노 다공성 물질), 탄소(활성탄 및 메조 탄소 물질), 다원소(메조 실리콘과 같이 주로 금속으로 이루어진 나노 다공성 물질) 및 2종 화합물(binary compound : AlPO_4 , sulfides 및 nitrides 로 이루어진 나노 다공성 물질)로 분류되기도 한다.

1992년 Mobil사에 의해 최초로 2 ~ 10 nm 크기의 메조 동공을 갖는 완전한 다공성 분자체 MCM-41과 MCM-48이 합성된 이후로 많은 종류의 메조 동공 물질의 합성방법이 출현하였으나 대부분 응용에 이용되고 있는 물질은 MCM-41 형

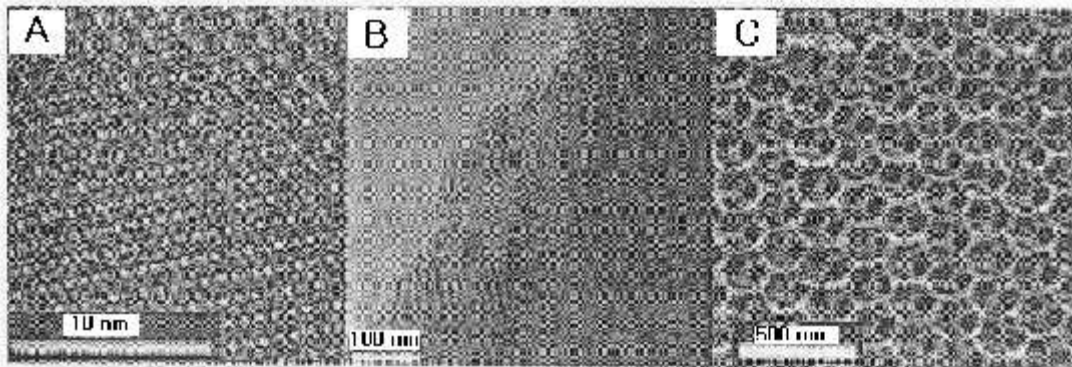


Figure 1. Structure of porous silica according to pore size

(A. Microporous silica, B. Mesoporous silica, C. Macroporous silica)

태의 메조 다공성 물질이 그 주종을 이루고 있다. MCM-41은 제올라이트의 작은 동공 크기로 인하여 발생하는 적용 범위의 한계를 극복할 수 있을 것으로 기대되어 촉매 담체나 흡착제로서의 이용에 많은 관심을 끌고 있다. 또한 이러한 다공성 물질들의 연구가 촉매, 바이오 센서와 바이오 칩, 광학 소재, 나노-복합 소재(세라믹 소재), 고분자 복합 소재 등 매우 광범위한 분야에서 진행되고 있다.

메조 동공 물질들을 합성하는 방법 중에서 가장 보편적인 방법은 계면활성제를 주형으로 사용하여 매우 규칙적인 메조 동공 구조를 미립자에 형성시키는 방법이다. 계면활성제는 용액에서 조성과 구조가 균일한 마이셀을 형성하고 이는 열역학적으로 평형을 이루기 때문에 동공의 크기가 규칙적인 동공 구조를 갖는 메조 다공성 물질을 제조할 수 있고, 또한 계면활성제 종류에 따라 다양한 주형 특성을 나타내기도 한다.

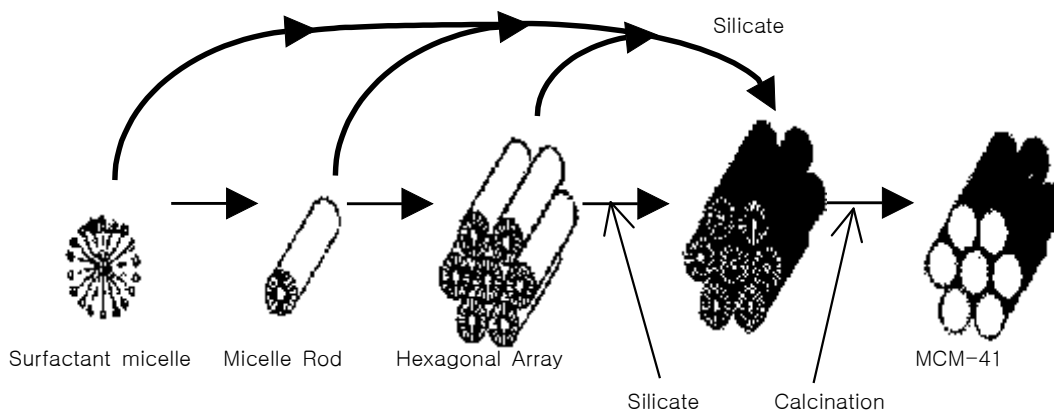


Figure 2. Liquid crystal templating mechanism

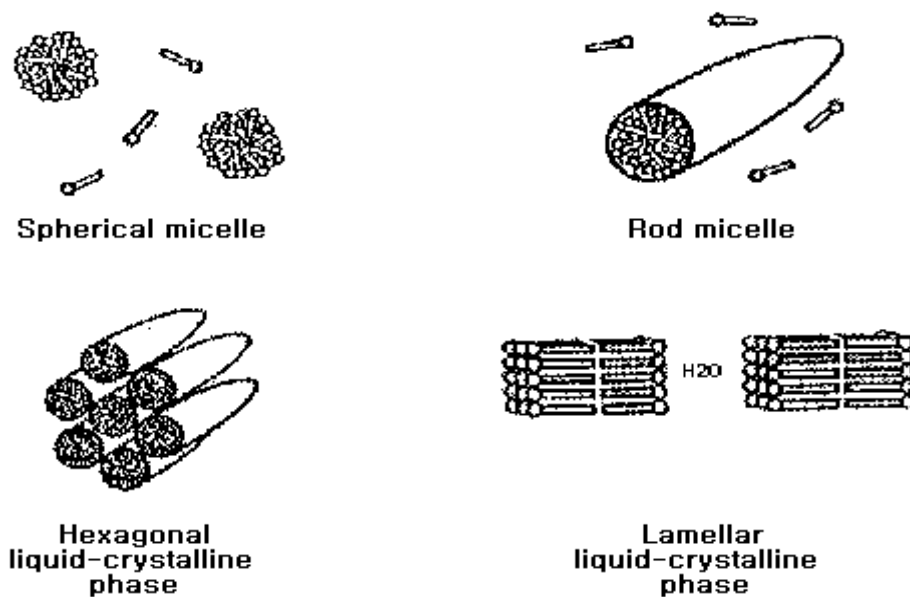


Figure 3. Representation of the structure of micelles and liquid crystalline phases

계면활성제는 극성 부분에 따라 양이온, 음이온, 비이온성, 그리고 양쪽성 계면활성제로 구분되며, 메조 동공 물질을 합성하는 주형으로 거의 모든 계면활성제가 사용되고 있다³²⁻³⁸⁾ (Figure 4). 특히 Yanagisawa 등³⁹⁾과 Kresge 등⁴⁰⁾은 양이온 계면활성제인 헥사데실트리메틸암모늄을 주형으로 하여 메조 동공 물질을 합성하여, 이러한 4차 암모늄 이온의 계면활성제 이용이 메조 다공성 물질을 합성하는데 전형적인 방법이 되었다. 그 후에 알킬 아민^{41,42)}이나 poly(oxy-ethylene)⁴³⁾과 같은 다른 형태의 계면활성제를 가지고도 메조 동공 물질의 구조나 성질 등을 조절할 수 있게 되었다. 최근에는 수십 나노 크기까지 동공의 크기를 확장시키기 위해 triblockcopolymer인 poly(ethylene oxide - propylene oxide - ethylene oxide), (PEO- PPO- PEO)⁴⁴⁻⁴⁶⁾ 와 같은 양쪽성 고분자 계면활성제가 주형으로 널리 사용되고 있다. 이들 계면활성제들 및 block copolymer를 주형물질로 이용하여 무기 전구체의 선택과 합성 조건에 따라 다양한 금속 산화물, 황

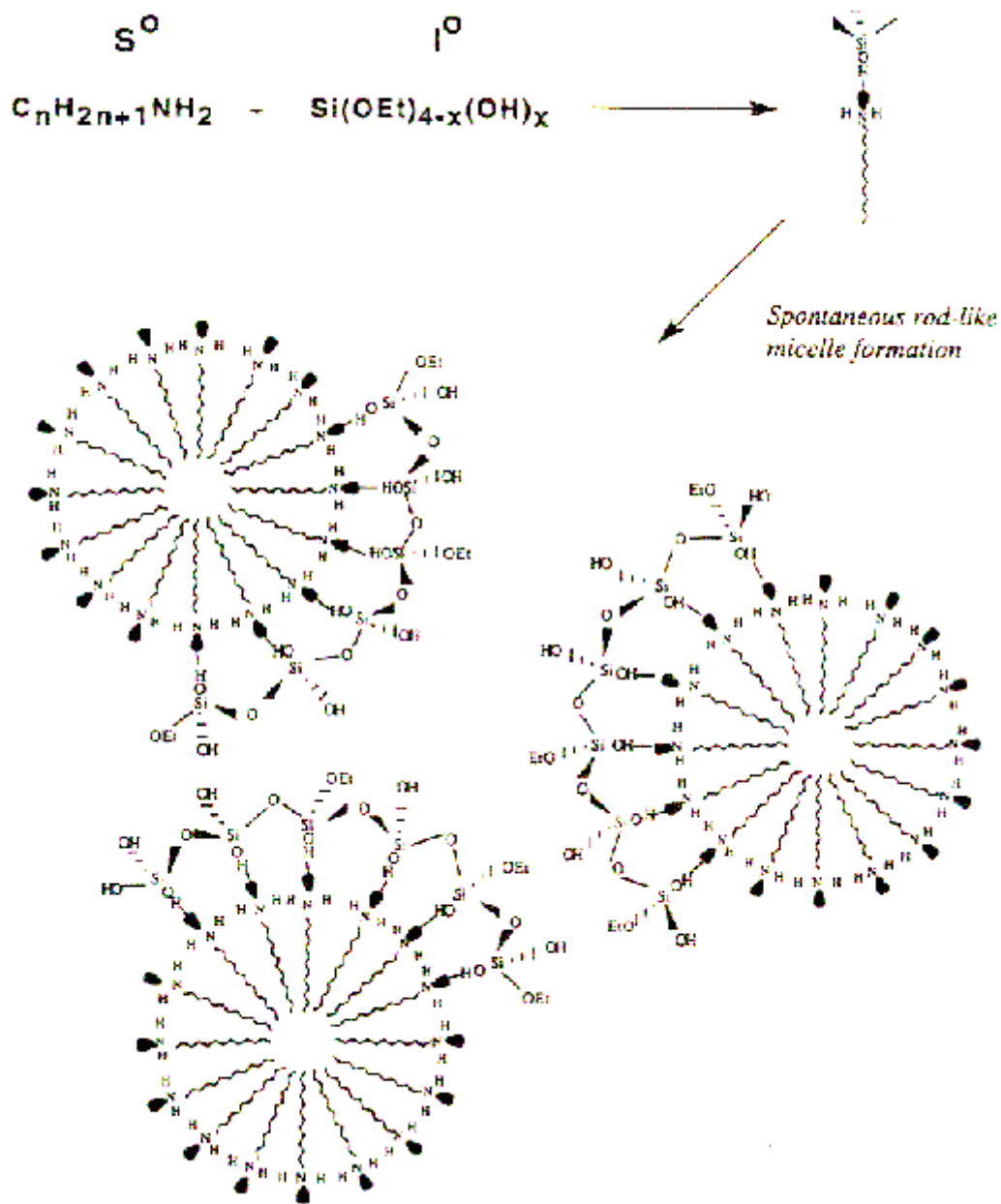


Figure 4. Neutral S^0 templating mechanism to mesoporous molecular sieves

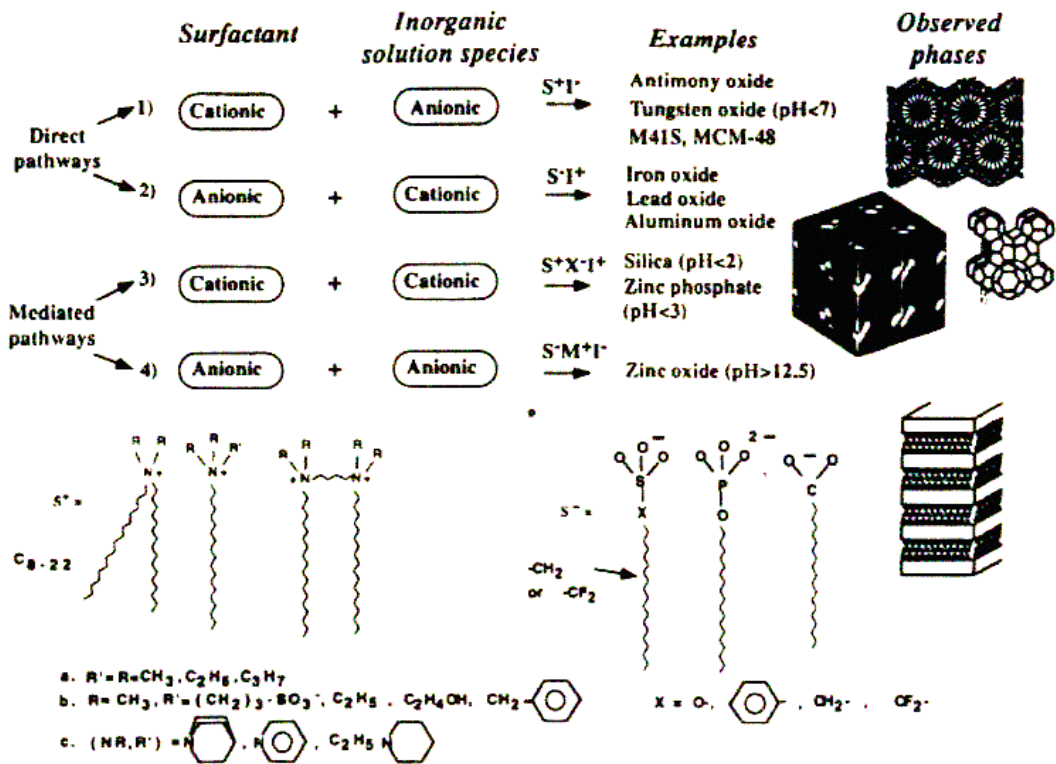


Figure 5. Schematic representation of the four complementary electrostatic templation pathways to ordered mesostructures.

화물, 인 산화물, 및 금속의 무기 메조 동공 분자체의 합성이 가능하다(Figure 5).

계면활성제가 주형으로서 역할을 하게 되는 과정을 살펴보면, 계면활성제를 임계 마이셀 농도(CMC, critical micelle concentration) 이상으로 용액에 첨가시키면 구형의 마이셀이 막대형의 마이셀을 형성하고, 이 막대형 마이셀은 용액에서 육각 조밀 구조를 형성한다. 이 막대형 마이셀이 메조 동공의 주형이 되어 다공성 물질이 만들어지게 된다. 특히 계면활성제의 용매 분산성이나 용해성, 즉 마

이셀의 안정성과 구조는 용매와 계면활성제 사이의 상호작용에 의존하므로, 계면활성제의 임계 마이셀 농도는 용액의 온도 뿐 만 아니라 용매의 극성-비극성 특성에도 크게 의존한다.

계면활성제를 주형으로 하여 유기금속-전구체를 졸-겔 방법으로 가수분해시켜 메조 다공성 금속산화물을 합성하는 것이 가장 보편적인 방법이다.^{47,48)} 이미 잘 알려진 바와 같이, 졸-겔 반응은 초기의 가수 분해 반응 과정, 가수 분해된 졸의 고분자화에 의한 겔화 과정, 그리고 미립자의 성장과정으로 구분된다. 이 때 극성의 중간체 졸이 막대형의 마이셀을 형성하고 있는 계면활성제의 극성 부분과 반응하여 유기/무기 복합 화합물을 형성한다. 따라서 막대형 마이셀의 크기와 구조가 동공의 크기와 구조를 결정하게 된다. 동공의 크기, 즉 막대형 마이셀의 크기는 계면활성제의 비극성 부분의 분자 형태와 길이에 의존하게 된다. 또한 동공의 구조나 안정성은 계면활성제의 분자 구조, 계면활성제의 극성 부분과 실리카 고분자체 사이의 상호작용, 계면활성제의 비극성 부분 사이의 상호작용, 그리고 용매의 특성에 따라 달라진다.⁴⁹⁾ 이러한 상호작용에 의해 계면활성제의 종류와 농도에 따라 막대 형태의 육각 조밀 구조,^{51),53)} 판상,⁵¹⁻⁵³⁾ 그리고 입방 형태^{54,55)} 등 다양한 동공 구조를 나타내게 된다.

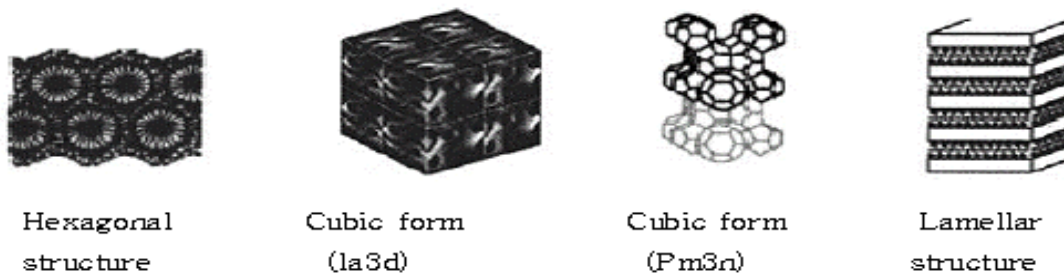


Figure 6. Various pore structures in mesoporous materials

나노 크기의 메조 동공을 갖는 물질은 동공의 모세관 응축 현상에 의해 다양한 기체나 액체를 흡착, 응축시킬 수 있다. 또한, 비표면적이 매우 크기 때문에 촉매 반응 뿐만 아니라, 메조 동공 물질의 경우에는 분자 크기에 의해 제한되었던 큰 분자들에 대한 촉매 전환 반응과 분리 흡착체로도 사용하고 있다. Braos-Garcia⁵⁶⁾ 등은 지르코늄이 첨가된 메조 동공 물질에 니켈 촉매를 혼입시켜 아세토니트릴의 기체상 수소화에 대한 연구를 발표하였다. 또한 동공 속의 나노 공간을 유기화학 반응기로 이용하는 등의 다양한 응용 연구가 진행되고 있다.

메조 다공성 물질에 관한 근래의 연구는 기존의 무기소재를 유기성분과 공유 결합시킨 유기/무기 복합체에 관한 연구로 진행되고 있다. 메조 다공성 물질의 표면에 아민이나 황화수소 또는 유기 작용기를 후처리 방법으로 부착시키거나 합성과정에서 실리카 전구체인 테트라에틸 오르소실리케이트(TEOS)와 유기실란 전구체를 직접 혼합하여 비닐, 페닐, 황화수소 또는 아민 작용기가 도입된 메조 다공성 복합체 물질을 합성하였다⁵⁷⁻⁵⁹⁾. 이렇게 유기 작용기를 갖는 물질은 자체로서 촉매나 흡착매체로 사용되던가 이들을 담체로 이용하여 활성성분의 유기 리간드나 금속 착화합물을 추가로 부착시켜서 키랄합성촉매 및 센서 등으로 사용한다. 다만 고온에서는 유기/무기 구조 내 기능성 유기성분이 파괴되므로 주형으로 사용되는 계면활성제는 용매추출 방법으로 제거해야만 하는 제한이 따른다. 일반적으로 유기 기능화 시킨 모든 메조 다공성 물질에 대해서는 이러한 한계가 있다.

메조 다공성 물질의 응용 분야들 중에서 최근에는 물리적으로나 화학적으로 불안정한 생화학적 활성 물질이나 나노 금속, 그리고 기능성 나노 물질들을 동공에 포집하여 운반하는 운반체(Drug Delivery System)로 사용하는 생화학적 운반체가 크게 각광을 받고 있다.⁴³⁾ 이러한 DDS 기술은 1970년대부터 선진국들이 활발히 연구하고 있는 분야로 현재 국내에서도 부가가치가 높은 연구 분야로 인식되어 산업계에서 많은 연구가 진행되고 있다.

2. 졸-겔 법

졸-겔 반응은 콜로이드 부유 상태인 졸을 만들고 액체상의 망상조직인 겔로 변화시켜 무기질 망상 조직(network)을 만드는 방법이다. 금속이나 준금속 원소가 다양한 반응성 리간드로 둘러싸여 있는 금속 알콕사이드들이 콜로이드를 합성하기 위한 전구체로 사용되며 현재 테트라메틸 오르소실리케이트(TMOS)와 테트라에틸 오르소실리케이트(TEOS)가 주로 이용되고 있다.

졸-겔 망상조직의 특성은 pH, 온도와 시간, 시약의 농도, 촉매의 성질과 농도, 물/금속원소의 몰 비(R), 숙성 온도와 시간, 건조 등과 같은 다양한 요소들과 연관되어 가수분해 및 응축 반응율에 의해 영향을 받는데, 이들 중 특히, pH, 촉매의 성질과 농도, 물/금속원소의 몰 비(R) 그리고 온도가 가장 중요한 요인으로 작용한다고 밝혀졌다. 따라서 이러한 요소들을 제어함으로써 졸-겔 망상조직의 구조와 성질을 변화시킬 수 있다.

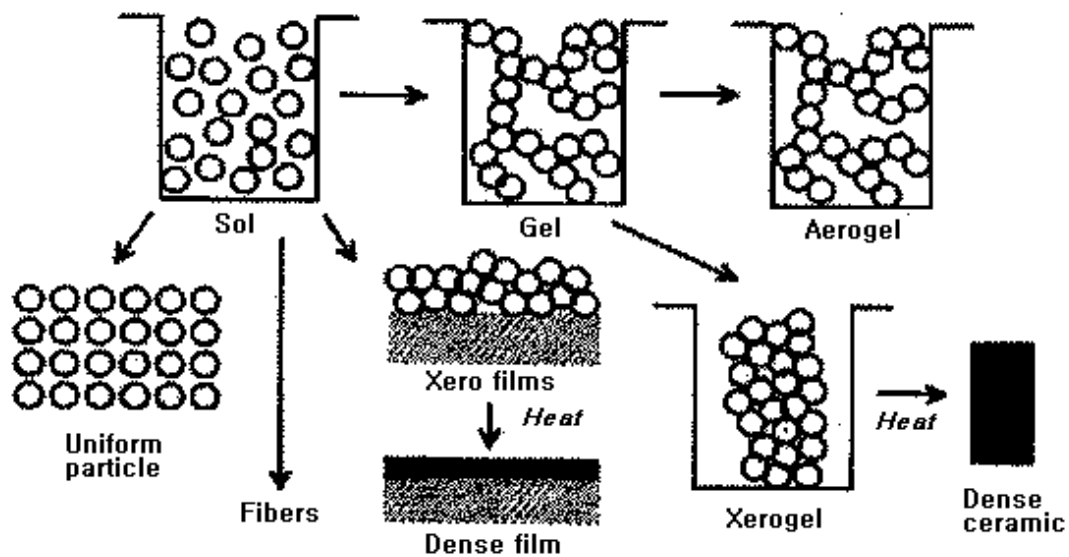


Figure 7. Overview of the sol-gel process

졸-겔 과정은 일반적으로 3가지 반응인 가수분해, 알코올 응축, 물 응축으로 구분되며 이러한 반응과정을 Figure 8에 나타내었다.

가수 분해 과정은 물을 첨가함으로써 알콕사이드기(-OR)를 수산화기(-OH)로 치환하는 과정이다. 이어지는 응축과정은 M-OH 그룹들이 M-O-M 결합을 만들면서 부산물로 물과 알코올을 만드는 과정이다. 대부분의 조건하에서 응축 과정은 가수 분해 과정이 끝나기 전에 시작된다. 그러나 pH나 물/금속원소의 몰 비(R) 그리고 촉매 등으로 응축이 시작되기 전에 가수분해 과정이 끝나도록 조건을 맞출 수 있다. 또한 물은 알콕사이드와 섞이지 않기 때문에 이들을

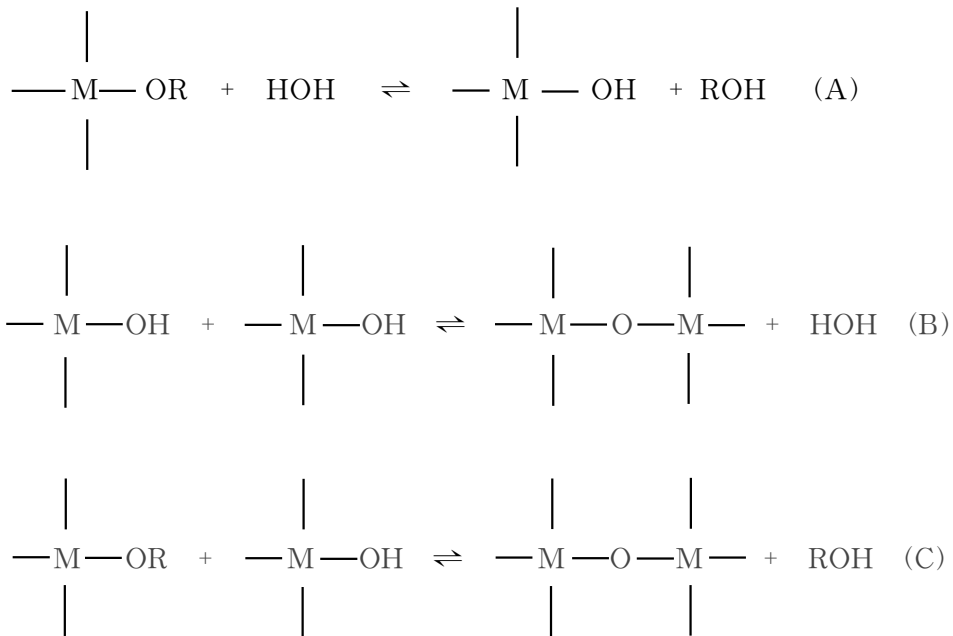


Figure 8. Process of sol-gel method (M; metal atom)

(A. Hydrolysis, B. Water condensation C. Alcohol condensation)

모두 용해시킬 수 있는 알코올과 같은 용매를 쓴다. 이렇게 용액을 균질하게 하는 알코올과 같은 물질이 있을 경우에는 물과 알콕사이드가 서로 섞여 가수분해가 일어난다. M-O-M 결합의 수가 증가하면 각각의 분자들은 브리지를 형성하여 젤 내에서 응집하게 된다. 겔을 건조하면 망상구조에 갇혀 있던 물이나 알코올이 빠져 나오면서 망상구조가 쪼그라들게 되므로 응축과정이 진행되기 수월하게 된다.

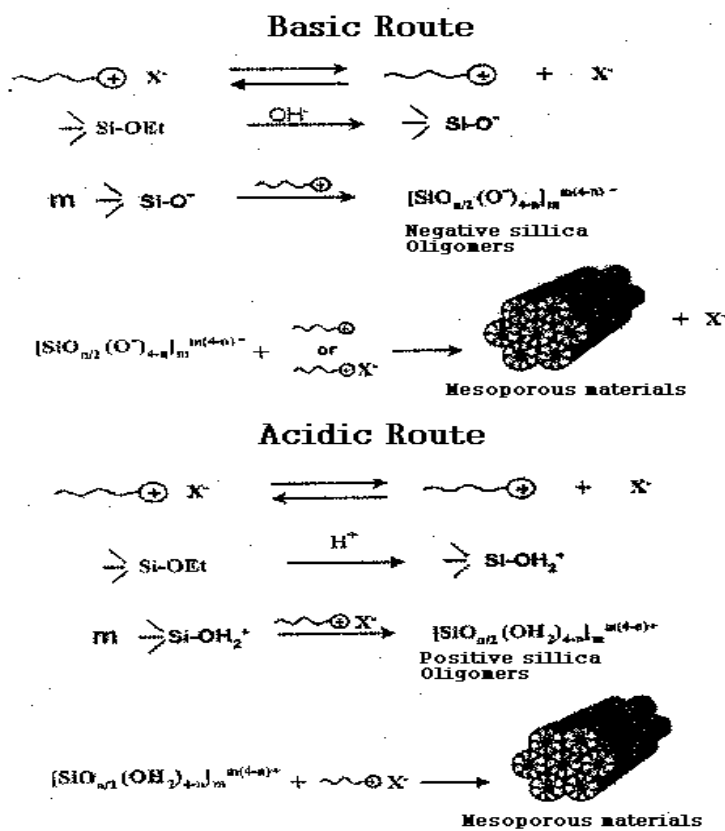


Figure 9. Formation process of the mesoporous materials under alkaline and acidic conditions

3. 나노 에멀션

1) 에멀션

서로 섞이지 않는 두 상의 액체가 계면활성제의 도움으로 한쪽의 액체 중에 다른 액체가 작은 입자 상태로 분산된 계를 분산계라고 하며 분산상의 입자 크기 및 열역학적 안정성에 따라 유화(emulsion), 마이크로 에멀션(microemulsion) 및 가용화(solubilization)로 나뉘어 진다. 에멀션은 서로 섞이지 않는 두 상의 액체가 일정한 비로 작은 액적의 형태로 다른 액체에 분산되어 있는 상태를 말한다. 이러한 에멀션은 분산상에 따라 O/W 에멀션(oil-in-water emulsion)과 W/O(water-in oil emulsion)으로 나뉘며, 기타 oil-in-oil이나 다중 에멀션(예; W/O/W 또는 O/W/O) 도 있다.

에멀션은 두 액체 이외의 제 3의 성분인 유화제를 포함하는 경우가 많은데 대표적으로 계면활성제를 들 수 있다. 계면활성제 분자는 계면에 흡착하는 성질이 있으며 한 방향으로 배향하여 막을 형성하거나 용액 중에 마이셀을 만들고 표면장력을 저하시키거나 전기 이중층을 형성함으로써 유화의 안정성에 기여하기도 한다. 유화제는 기름의 종류 및 첨가상 등에 상관없이 기름/물 간의 표면장력을 저하시키고 유화시킨다. 이러한 작용은 계면활성제에 따라 다르지

Table 1. Relationship between particle sizes and optical properties of colloid

Classification		Particle size (nm)	Appearance	Tyndall effect		Thermodynamic stability
				Reflected light	Scattering light	
Emulsion	Macroemulsion	1000-10000	Opaque like milk	No	No	Unstable
	Miniemulsion	100-1000	Bluish white	Weak blue	Weak red	(Un)stable
Microemulsion		50-100	Translucency	Blue	Red	Stable
		20-50	Transparency			
Solubilization		5-20			No	

만 계면장력이 저하하는 것을 이용하여 작은 에너지로 기름 또는 물을 미세 입자화 할 수 있다.

2) 나노 에멀션

나노 에멀션은 보통 에멀션 영역 중 계의 크기가 10 ~ 200 nm 범위인 경우를 일컫는다. 나노 단위로 입자가 작아지면, 입자가 받는 중력이 작아지고, 큰 입자인 일반유화입자에 비해 잘 변형되지 않으며, 표면에서의 응집이 최소화되어 안정도가 증가된다. 나노 에멀션은 표면적이 큰 작은 입자들이 효과적으로 활성성분을 전달한다는 장점을 갖기 때문에 화장품, 도료 등의 산업계에서 리포솜 기술과 함께 현재 많이 이용되고 있다.

나노 입자를 제조하기 위한 계면화학적 방법으로 유화제의 HLB 조절, 반전유화법, 전상온도 유화법, D상 유화법, 액정 유화법 등이 있으며, 기계적인 방법으로는 고전단력, 고압을 걸어 줄 수 있는 고압유화기를 사용하는 방법이 있다. 이 중 전상 온도 유화법은 Shinhoda와 Frieburg가 제안한 PIT(phase inversion temperature)를 이용하는 것으로 PIT에 가까워지면, 계면의 장력이 10^{-4} mN/m 정도로 매우 낮은 값이 될 수 있고 PIT 보다 2 ~ 4 °C 가량 낮은

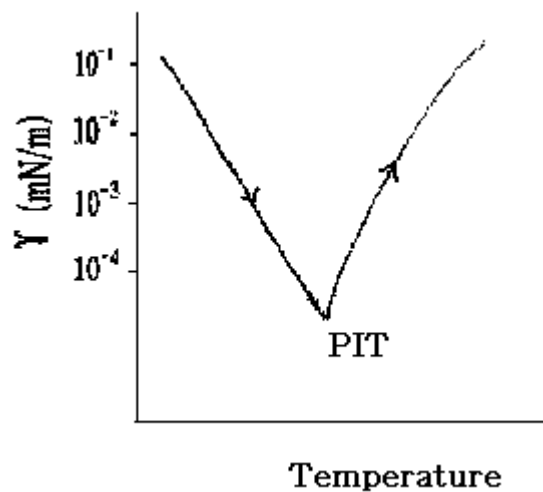


Figure 10. Schematic representation of variation of interfacial tension with temperature

온도에서 유화가 이루어지게 한 후 빠르게 냉각시켜 나노 에멀션을 제조한다는 것이다⁵⁸⁾. PIT 에 인접한 온도에서 유화가 시작되면 낮은 계면 장력에 의해 유합이 촉진되어 입자의 직경이 매우 빠르게 증가하므로 나노 에멀션을 만들기 위해서는 PIT 보다 2 ~ 4 °C 가량 낮은 온도에서 에멀션을 제조하는 것이 중요하다. 빠른 냉각으로 O/W 계에서 W/O가 형성되기 때문에 PIT 이상의 온도에서 유화작용으로 작은 입자들이 형성되지 않는다. 따라서 아주 작은 입자를 만든다는 것은 일반적으로 매우 어렵기 때문에 많은 양의 에너지나 계면활성제를 사용해야 한다는 단점이 있다. 그러므로 현재 나노 에멀션을 만드는 데 고압 유화기를 이용하는 고압유화기술이 주로 이용되는데 이것은 최소량의 유화제를 사용하면서도 안정한 나노 입자를 제조할 수 있는 장점을 갖고 있어 신제형을 개발하는 연구에 많이 활용되고 있다.

4. SNEDDS 기술

약물전달체계(DDS) 기술이란 기존 의약품의 부작용을 최소화하고 효능 및 효과를 극대화 시켜 필요한 양의 약물을 효율적으로 전달할 수 있도록 하는 의학 기술로서 최근 나노 기술과 결합하면서 의약품 뿐 만 아니라 화장품 및 기타 산업계에서 새로운 부가가치를 창출하는 첨단기술의 한 분야로 자리 잡았다.

DDS 기술은 속이 빈 공 모양의 고분자 재료에 기능성 물질이나 약물을 넣은 초소형 미립구를 제조하는 것으로 3 - 4 가지로 개념이 구분될 수 있다. 기능성 물질이나 약물의 방출 속도를 늦추도록 설계된 지속성 약물 방출 시스템, 표적 부위의 기능성 물질이나 약물의 농도를 제어해 그 효과를 조절할 수 있도록 설계된 제어 방출 시스템, 다른 부위를 보호하면서 표적 부위로만 기능성

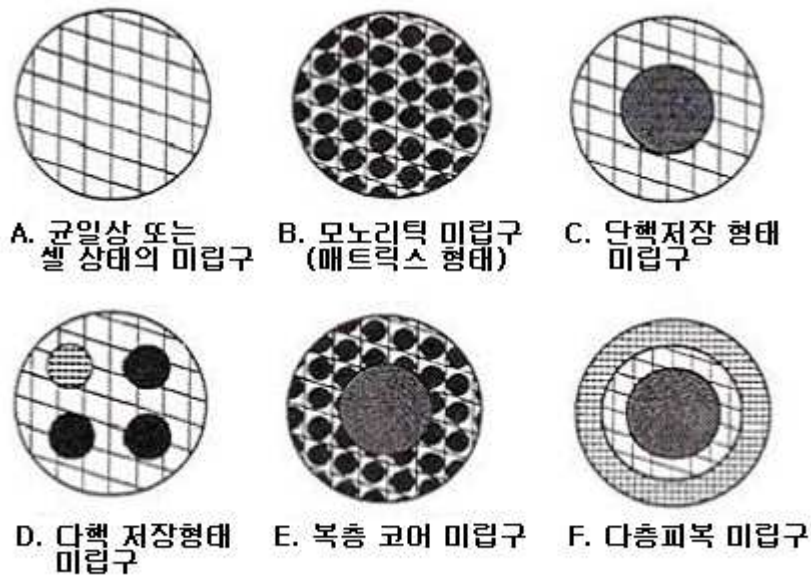


Figure 11. Various porous materials

물질이나 약물을 전달하는 표적 지향적 약물 전달 시스템이 있다. 최근에는 고전적인 DDS 기술 체계를 벗어나 나노 기술을 응용한 SNEDDS 기술 개발이 활기를 띠고 있다. 최근 관심을 갖는 분야 중 하나인 약물 전달용 나노 입자의 경우 그 응용 범위는 입자 자체의 크기 뿐 만 아니라 입자의 고기능화에 연구의 초점이 맞추어 지고 있다. 대표적인 약물 전달용 나노 입자의 제조 방법으로는 자가 유화 확산법을 이용한 고분자성 나노 입자, 이온성 고분자의 complex 반응을 이용한 고분자 나노 입자, 친수 및 친유성 그룹을 갖는 block copolymer 등을 이용한 마이셀 형성을 통한 나노 입자, 덴드리머를 이용한 Star-like polymer의 합성, 그리고 인지질을 이용한 친수성 캡슐 형태의 나노리포솜(nanosome) 등이 있다. 이러한 나노 입자가 의약 전달 시스템으로 활용되는 예로는 백신, 면역 조절체로 사용되는 virus-like particles, 난용성 물질의 나노 입자화를 통한 가용화 기술, 기능성 화장품의 전달 시스템, 경구나 점막 전달용 제제, 유전체 (DNA) 전달용 나노 입자, 그리고 특이한 부위에만 전달되어야 하는 항암제의 전달 시스템 등이 있다.

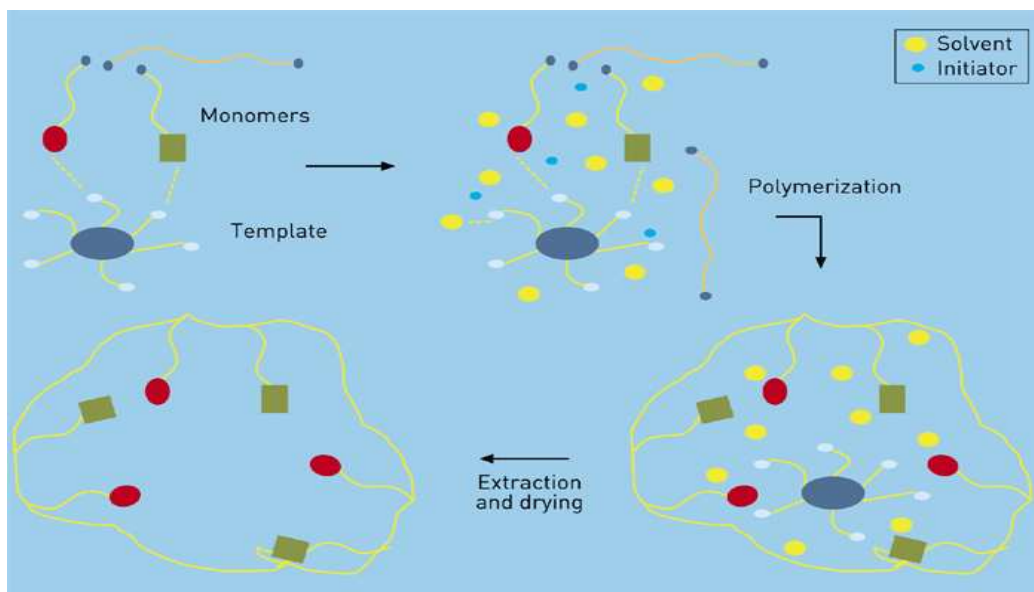


Figure 12. Porous material's synthesis process by DDS method

산업계에서는 물에 잘 녹지 않는 활성 물질을 경구 복용할 수 있도록 하기 위해 여러 가지 방법을 개발 및 연구하여 왔다. Coenzyme Q 10 또한 물에 잘 용해되지 않기 때문에 의약계에서 경구 복용을 위한 제제를 개발하기 위해 1990년대 부터 많은 방법들이 시도되어 왔었다. Lutka와 Pawlaczyk는 cyclodextrin과의 complexation을 이용하였고⁵⁹⁾, Chopra와 그의 동료들은 polysorbate 80과 중간 정도의 사슬 길이를 갖는 트리글리세라이드를 사용하였다⁶⁰⁾. Takeuchi와 그의 동료들은 재분산 될 수 있는 건조 에멀션을 이용하였고⁶¹⁾, Nazzari와 그의 동료들은 고체 분산을 이용하였다⁶²⁾. 최근에는 Kommuru와 그의 동료들에 의해 SNEDDS 방법이 처음 개발되었다^{63),64)}.

Charman과 그의 동료들은 SNEDDS를 수용액에서 O/W 에멀션을 형성하는 오일, 계면활성제, 보조 계면활성제 및 약물을 잔잔히 교반하여 제조한 등방성 혼합물이라고 하였으며⁶⁵⁾, Craig와 그의 동료들도 이에 동의 하였다⁶⁶⁾. 전형적인 SNEDDS 제조 방법에서는 활성 성분들을 오일이나 트리글리세라이드에 녹여 적절한 가용화제와 블렌딩 시키는 방법을 이용했었다. 그러나 오일에 대한 한정된 용해도로 인하여 소량만 포집되었고⁶⁷⁾, 시간이 지남에 따라 첨가제나 활성 성분이 비가역적인 침전을 형성하게 되었다⁶⁴⁾. 따라서 현재 가역적으로 재결정화 된 반고형 타입(semisolid type)의 SNEDDS를 제조하기 위한 연구에 관심이 모이고 있다.

Ⅲ. 실험

1. 시약

합성을 위한 양이온 계면활성제로 CTAC(cetyltrimethylammonium chloride)는 미원 상사 주식회사에서 구입하였고, TEOS(tetraethyl orthosilicate)와 HMDS(hexamethyl disilazone)은 Degussa로부터, 그리고 공중합체 고분자 계면활성제 poly(ethylene oxide - propylene oxide (PEO-PPO))계인 P-64는 그린소프트컴에서 구입하여 사용하였다. 염산, 에탄올, 트리에틸아민, 트리에탄올아민은 Junsei사 것을 사용하였고, 2,4-pentanedione은 Acros organics 사에서, titanium isopropoxide 는 Sigma-Aldrich사에서 구입하여 사용하였다. Hydrogenated lecithin, carprylic/capric triglyceraide, sodium ascorbyl phosphate 및 disodium EDTA는 Sigma사의 제품을 구해서 사용하였다. 기능성 물질로 사용된 coenzyme Q 10과 니코틴 아미드는 주식회사 대웅 화학에서 구해서 사용하였다. HPLC 분석을 위한 이동상 원료인 1-Propanol과 메탄올은 J.T. Baker사에서 HPLC용으로 구입하였고, Dipotassium hydrogen phosphate 완충용액 (pH 7.00)을 제조하기 위해 사용된 고체 분말인 dipotassium hydrogen phosphate 와 potassium dihydrogen phosphate 는 Kanto Chemical 사에서 구입하였다. 실험에 사용된 물은 모두 3차로 여과된 초순수 증류수를 사용하였다.

구입된 모든 시약은 더 이상 정제하지 않고 사용하였다.

2. 분석기기 및 장치

고성능 액체크로마토그래피-자외선 분광기(HPLC/UV-detector)는 autosampler가 부착된 Agilent사의 HP series 1100 을 사용하였다. X선 회절분석기(XRD)는 Rigaku사의 D/MAX 2200 모델을 사용하였다. GPC(gel permeation chromatography)는 Waters사의 제품을 사용하였고 detector는 Waters사의 Waters 2410 Differential Diffractometer를 사용하였다. FT-IR은 JASCO사의 4100 whit MIRacle 제품을 이용하였다. Shaker는 Eyelar사의 FMS-1000을 사용하였고, 진공펌프는 A.O.Smith사의 제품을 이용하였다. 원심분리는 한일사의 HA500를 사용하였고 건조기는 JEIO TECH사의 것을 이용하였다. pH meter 는 Orion사의 model 230A를 이용하였다. Auto Homomixer는 Tokushukika사의 제품을 사용하였고 microfluidizer는 Microfluidics사의 M110F 모델을 사용하였다.

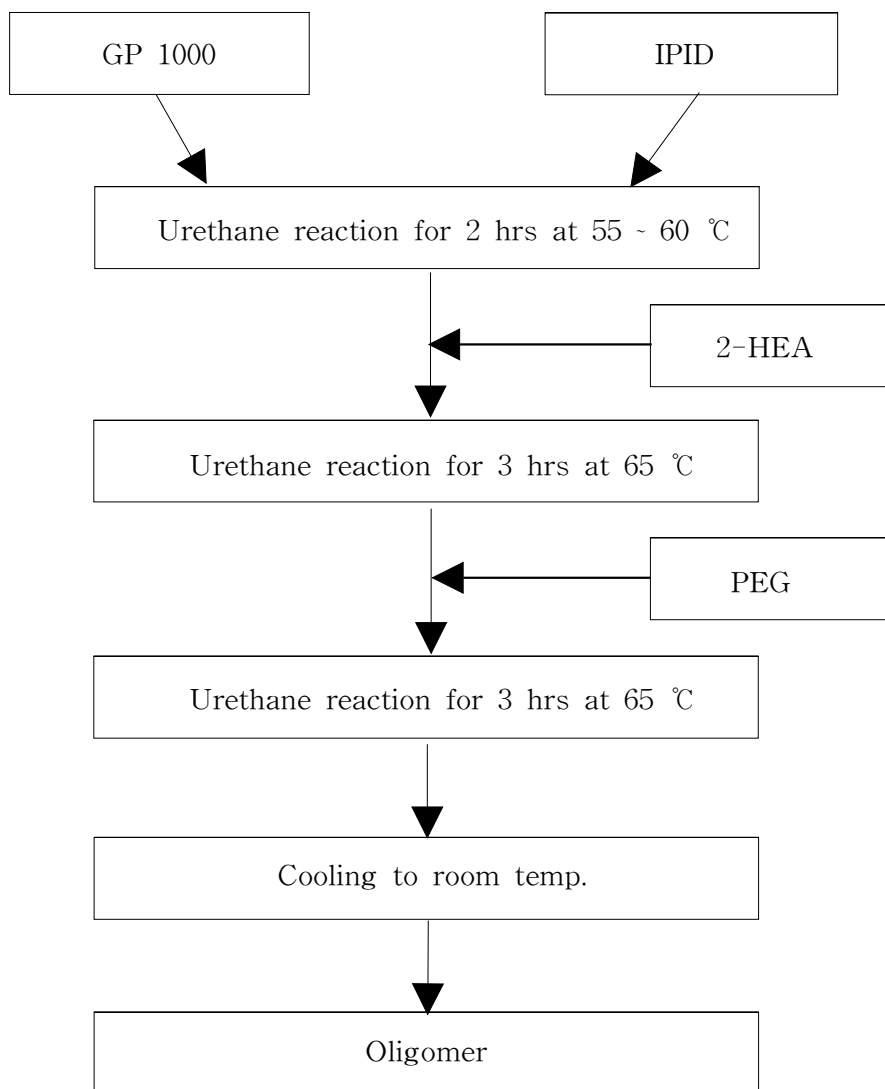
UV spectrophotometer는 Hewlett packard사의 HP 8453 모델을, TEM (Transmittance Electron Micrometer)은 Philips사의 CM 12 제품을, 열 분석기(TG/DTA)는 SDT 2960을 사용하였다.

3. 실험과정

3-1. 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물의 합성

1) 양쪽성 올리고머의 합성

메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물 합성에 계면활성제로 사용한 양쪽성 고분자 올리고머의 합성 과정을 Scheme 1에 나타내었다. GP 1000 (Polypropylene glycol) 195.21 g을 isophorone diisocyanate (IPDI) 130.19 g과 주석 화합물 촉매 0.02 g을 함께 첨가하고 55 ~ 60 °C에서 2 시간 반응시켰다. 이 반응물에 연속적으로 2-hydroxyethylacrylate (2-HEA) 45.34 g과 주석 화합물 촉매 0.02 g를 첨가하여 65 °C에서 3 시간 동안 교반하여 반응시켰다. 이 온도에서 PEG 600 (polyethylene glycol) 128.84 g을 다시 첨가하여 반응을 3 시간 지속했다. 반응은 적외선 분광기를 이용하여 잔여-NCO(isocyanate)가 없음을 확인한 후 반응을 종결하였다.



Scheme 1. Synthesis of amphiphilic oligomer

2) 비이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 합성

반응기에 P-64 2 g, 에탄올 2 ml, TEOS 12 g, titanium isopropoxide 2 g, HMDS 1 g을 넣고 1 시간 가량 교반하였다. 물 5 ml를 첨가한 후 진한 염산을 적가하여 용액의 pH가 2 ~ 3 이 되도록 산성으로 맞추었다. 다시 물 100 ml를 첨가한 후 40 ~ 50 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 다공성 소결 유리 깔때기로 여과하고 물과 에탄올로 2회 이상 세척한 후 상온과 70 °C에서 단계적으로 건조시켰다. 이와 같은 방법으로 계면활성제의 양을 0.5 ~ 10 g 으로 변화시켜가며 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 합성하였다.

동일한 방법으로 triethylamine을 이용하여 용액을 염기성 조건(약 pH 8)으로 맞추어 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 합성하였다. 수득율은 대체로 80 ~ 86 % 였다.

3) 양이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 합성(I)

반응기에 양이온성 계면활성제인 CTAC 10 g, 물 200 ml를 넣고 30 분 가량 교반하였다. 다른 비이커에 TEOS 12 g, titanium isopropoxide 2 g, 에탄올 2 ml, HMDS 1 g을 넣고 30 분 가량 교반시켜 이 용액을 반응기에 첨가하였다. 진한 염산을 적가하여 용액의 pH가 2 ~ 3 이 되도록 산성으로 맞춘 후, 40 ~ 50 °C 에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 다공성 소결 유리 깔때기로 여과하고 물과 에탄올로 2회 이상 세척한 후 상온과 70 °C에서 단계적으로 건조시켰다. 이와 같은 방법으로 계면활성제의 양을 0.5 ~ 40 g 으로 변화시켜가며 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 합성하였다.

동일한 방법으로 triethylamine을 이용하여 용액을 염기성 조건(약 pH 8)으로 맞추어 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 합성하였다.

4) 양이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 합성(II)

반응기에 CTAC 10 g, 물 75 ml를 넣고 1 시간 가량 교반하였다. 다른 비이커에 TEOS 12 g, titanium isopropoxide 2 g, 에탄올 6 ml, 2,4-pentanedione 6 g, 트리에탄올아민 0.2 g, 염산 0.6 ml 을 넣고 30 분 가량 교반하였다. 이 용액을 반응기에 첨가한 후 40 ~ 50 °C에서 약 3 일간 교반하였다. 다공성 소결 유리 깔때기로 여과하고 물과 에탄올로 2회 이상 세척한 후 70 °C에서 건조시켰다. 동일한 방법으로 계면활성제의 양을 0.5 ~ 40 g 으로 변화시켜가며 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 합성하였다.

5) 양쪽성 올리고머와 비이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 합성

반응기에 각각 P-64 2 g, 에탄올 2 ml, 양쪽성 올리고머 2 g, TEOS 12 g, titanium isopropoxide 2 g, HMDS 1 g 을 넣고 1 시간 가량 교반하였다. 물 5 ml를 첨가하고 진한 염산을 적가하여 용액의 pH가 2 ~ 3 이 되도록 산성으로 맞춘 후, 물을 100 ml 첨가하여 40 ~ 50 °C에서 16 시간 동안 교반시켰다. 다공성 소결 유리 깔때기로 여과하고 물과 에탄올로 2회 이상 세척한 후 상온과 70 °C에서 단계적으로 건조시켰다. 같은 방법으로 양쪽성 올리고머 양을 0.5 ~ 10 g으로, 계면활성제의 양을 0.5 ~ 40 g으로 각각 변화시켜 가며 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 합성하였다.

동일한 방법으로 triethylamine을 이용하여 용액을 염기성 조건(약 pH 8)으로 맞추어 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 합성하였다. 수득율은 대체로 60 ~ 80 % 였다.

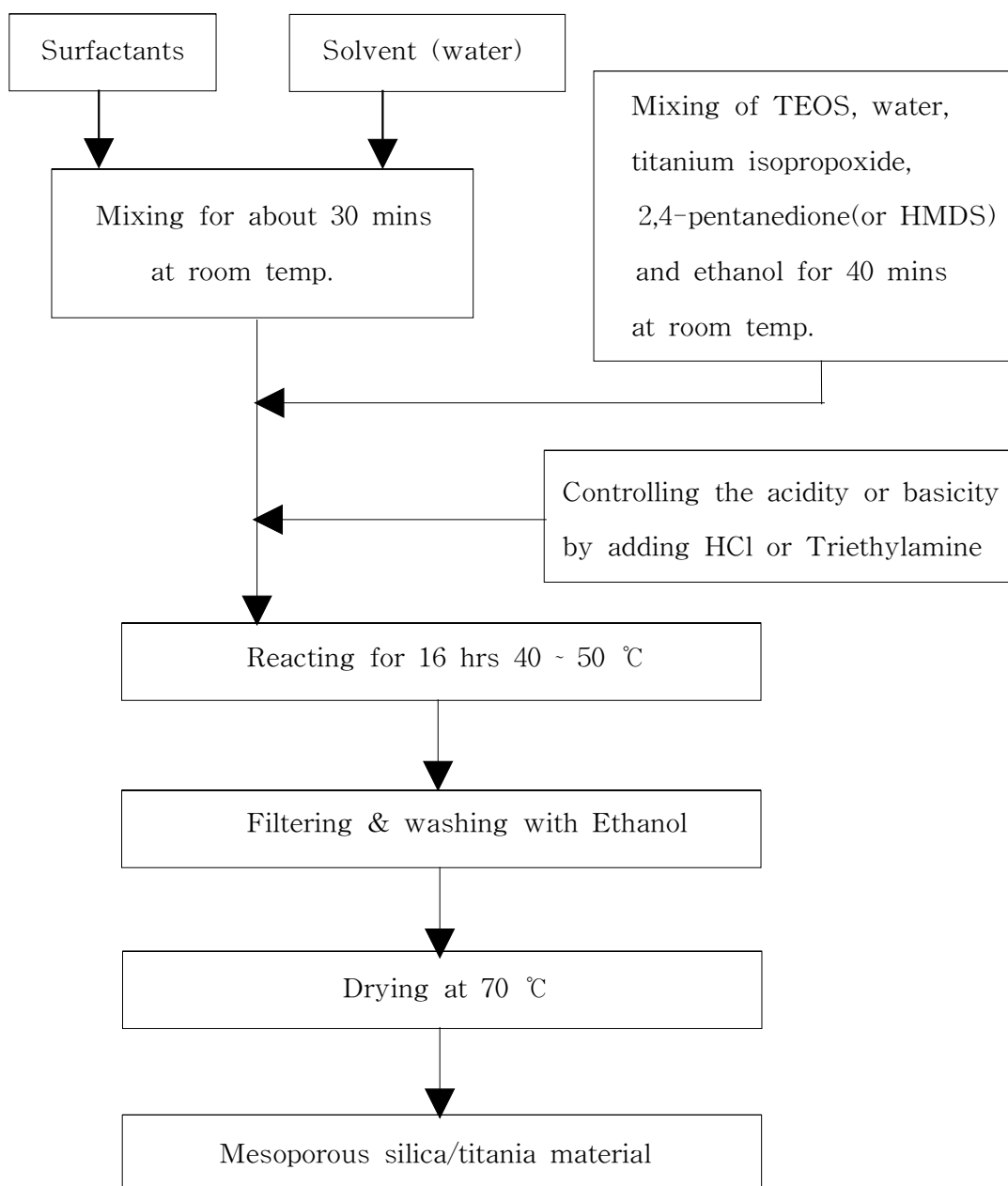
6) 양쪽성 올리고머와 양이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 합성(I)

반응기에 각각 CTAC 10 g, 양쪽성 올리고머 2 g, 물 200 ml를 넣고 30 분 가량 교반시켰다. 별도의 다른 비이커에 TEOS 12 g, titanium isopropoxide 2 g, 에탄올 2 ml, HMDS 1 g 을 각각 넣고 30 분 가량 교반시켜 이 용액을 반응기에 첨가하였다. 진한 염산을 적가하여 용액의 pH가 2 ~ 3 이 되도록 산성으로 맞춘 후, 40 ~ 50 °C에서 약 16 시간 동안 교반시켰다. 다공성 소결 유리 깔때기로 여과하고 물과 에탄올로 2회 이상 세척한 후 상온과 70 °C에서 단계적으로 건조시켰다. 위와 동일한 방법으로 양쪽성 올리고머 양과 계면활성제의 양을 각각 0.5 ~ 10 g과 0.5 ~ 40 g 으로 변화시켜 가며 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 합성하였다.

동일한 방법으로 triethylamine을 이용하여 용액을 염기성 조건(약 pH 8)으로 맞추어 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 합성하였다.

7) 양쪽성 올리고머와 양이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 합성(II)

반응기에 CTAC 10 g, 양쪽성 올리고머 2 g, 물 75 ml를 넣고 1 시간 가량 교반시켰다. 별도의 다른 비이커에 TEOS 12 g, titanium isopropoxide 2 g, 에탄올 6 ml, 2,4-pentanedione 6 g, 트리에탄올아민 0.2 g, 염산 0.6 ml 을 넣고 30 분 가량 교반시켰다. 이 용액을 반응기에 첨가한 후 40 ~ 50 °C에서 약 3 일간 교반시켰다. 다공성 소결 유리 깔때기로 여과하고 물과 에탄올로 2회 이상 세척한 후 70 °C에서 건조시켰다. 같은 방법으로 양쪽성 올리고머와 계면활성제의 양을 각각 0.5 ~ 10 g과 0.5 ~ 40 g 으로 변화시켜가며 메조 다공성 복합 산화물 시료를 합성하였다.



Scheme 2. Synthesis of mesoporous silica/titania material

3-2. SNEDDS 방법을 이용한 coenzyme Q 10의 포집

1) Coenzyme Q 10의 나노 에멀션 용액의 제조

Coenzyme Q 10의 나노 크기로 분산된 에멀션 용액을 제조하기 위해 먼저 소수성의 유상 용액과 친수성의 수상 용액을 각각 제조한 후, 두 용액을 혼합하여 다음과 같이 제조하였다.

① 유상 용액의 제조

에탄올 100 g에 수소화된 포화탄소 레시틴 30 g, caprylic/capric triglyceride 200 g, 그리고 10 g의 coenzyme Q 10을 첨가해서 약 70 °C로 가열하여 녹인 후 상온으로 냉각시켰다.

② 수상 용액의 제조

물 650 g에 킬레이팅제인 disodium EDTA 0.5 g와 sodium ascorbyl phosphate 1 g을 녹였다.

③ 유상 용액을 수상 용액에 첨가하고 호모 믹서로 5 분 이상 충분히 교반하여 균일하게 혼합시켰다.

④ 이 용액을 Microfluidizer로 1000 psi 이상의 압력에서 1회 이상 통과시켜 나노 에멀션 용액을 제조하였다.

2) 비이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 coenzyme Q 10

포집

반응기에 coenzyme Q 10 나노 에멀션 용액 10 g, P-64 5 g, 물 400 ml를 넣고 30 분간 교반시켰다. 별도의 다른 비이커에 각각 TEOS 35 g, titanium isopropoxide 5.8 g, 에탄올 2 g, 2,4-pentanedion 1.5 g 과 물 10 ml를 넣고 10 분간 교반시킨 후 염산 2 ml를 첨가하고 다시 10 분간 반응시켰다. 이 용액을 반응기에 첨가하여 교반하였다. 진한 염산을 적가하여 용액의 pH가 2 ~ 3 이 되도록 산성으로 맞춘 후, 40 ~ 50 °C에서 약 16 시간 동안 교반시켰다. 다공성 소결 유리 깔때기로 여과하고 물로 2회 이상 세척한 다음 진공 건조시켰다. 위와 동일한 방법으로 계면활성제의 양을 10 ~ 40 g 으로 변화시켜가며 시험하였다. 수득율은 대체로 66 ~ 80 % 였다.

3) 양이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 coenzyme Q 10

포집

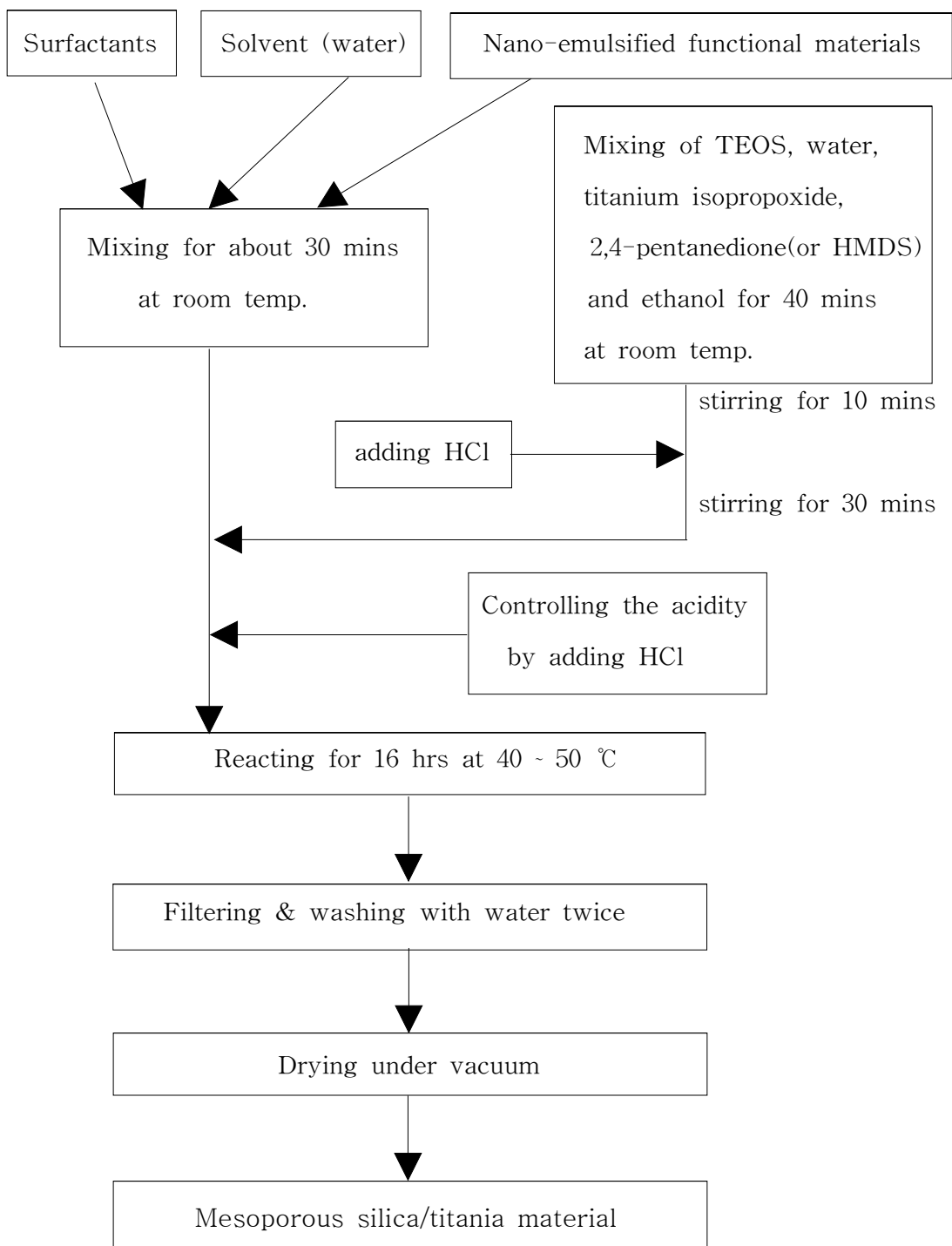
반응기에 coenzyme Q 10 나노 에멀션 용액 10 g, CTAC 12 g, 물 400 ml를 넣고 30 분간 교반시켰다. 별도의 다른 비이커에 각각 TEOS 35 g, titanium isopropoxide 5.8 g, 에탄올 2 g, 2,4-pentanedion 1.5 g 과 물 10 ml를 넣고 10 분간 교반시킨 후 염산 2 ml를 첨가하고 다시 10 분간 반응시켰다. 이 용액을 반응기에 첨가하여 교반하였다. 진한 염산을 적가하여 용액의 pH가 2 ~ 3 이 되도록 산성으로 맞춘 후, 40 ~ 50 °C에서 약 16 시간 동안 교반시켰다. 다공성 소결 유리 깔때기로 여과하고 물로 2회 이상 세척하고 진공 건조시켰다. 위와 동일한 방법으로 계면활성제의 양을 15 ~ 50 g 으로 변화시켜가며 시험하였다.

4) 양쪽성 올리고머와 양이온 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 coenzyme Q 10 포집

반응기에 각각 CTAC 12 g, 양쪽성 올리고머 2.4 g, 물 400 ml를 넣고 교반하다 coenzyme Q 10 나노 에멀션 용액 10 g을 넣고 30 분간 교반시켰다. 별도의 다른 비이커에 각각 TEOS 35 g, titanium isopropoxide 5.8 g, 에탄올 2 g, 2,4-pentanedion 1.5 g 과 물 10 ml를 넣고 10 분간 교반시킨 후 염산 2 ml를 첨가하고 다시 10 분간 반응시켰다. 이 용액을 반응기에 첨가하여 교반하였다. 진한 염산을 적가하여 용액의 pH가 2 ~ 3 이 되도록 산성으로 맞춘 후, 40 ~ 50 °C 에서 약 16 시간 동안 교반시켰다. 다공성 소결 유리 깔때기로 여과하고 물로 2 회 세척한 후 진공 건조시켰다. 위와 동일한 방법으로 계면활성제의 양을 15 ~ 50 g 으로 변화시켜가며 시험하였다.

5) 양쪽성 올리고머와 비이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 coenzyme Q 10 포집

반응기에 각각 P-64 5 g, 양쪽성 올리고머 5 g, 물 400 ml를 넣고 교반하다 coenzyme Q 10 나노 에멀션 용액 10 g을 넣고 30 분간 교반시켰다. 별도의 다른 비이커에 각각 TEOS 35 g, titanium isopropoxide 5.8 g, 에탄올 2 g, 2,4-pentanedion 1.5 g 과 물 10 ml를 넣고 10 분간 교반시킨 후 염산 2 ml를 첨가하고 다시 10 분간 반응시켰다. 이 용액을 반응기에 첨가하여 교반하였다. 진한 염산을 적가하여 용액의 pH가 2 ~ 3 이 되도록 산성으로 맞춘 후, 40 ~ 50 °C 에서 약 16 시간 동안 교반시켰다. 다공성 소결 유리 깔때기로 여과하고 물로 2 회 세척하고 진공 건조시켰다. 위와 동일한 방법으로 계면활성제의 양을 10 ~ 40 g 으로 변화시켜가며 시험하였다. 수득율은 대체로 61 ~ 87 % 였다.



Scheme 3. Synthesis of mesoporous silica/titania material trapping functional materials by SNEDDS method

3-3. SNEDDS 방법을 이용한 니코틴 아미드의 포집

1) 니코틴 아미드의 나노 에멀션 용액의 제조

니코틴 아미드의 나노 크기로 분산된 에멀션 용액을 제조하기 위해 먼저 소수성의 유상 용액과 친수성의 수상 용액을 각각 제조한 후, 두 용액을 혼합하여 다음과 같이 제조하였다.

① 유상 용액의 제조

에탄올 100 g에 수소화된 포화탄소 레시틴 10 g과 caprylic/capric triglyceride 150 g을 첨가하고 약 80 °C로 가열하여 녹인 후 상온으로 냉각시켰다.

② 수상 용액의 제조

물 690 g에 킬레이팅제인 disodium EDTA 0.2 g과 sodium ascorbyl phosphate 0.3 g, 그리고 니코틴 아미드 50 g을 첨가하여 약 80 °C로 가열하여 녹인 후 상온으로 냉각시켰다.

③ 유상 용액에 수상 용액을 첨가하고 호모 믹서로 5 분 이상 충분히 교반하여 균일하게 혼합시켰다.

④ 이 용액을 microfluidizer로 1000 psi 이상의 압력에서 연속 3회 통과시켜 나노 에멀션 용액을 제조하였다.

2) 비이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 니코틴 아미드 포집

반응기에 니코틴 아미드 나노 에멀션 용액 10 g, P-64 5 g, 물 400 ml를 넣고 30 분간 교반시켰다. 별도의 다른 비이커에 각각 TEOS 35 g, titanium isopropoxide 5.8 g, 에탄올 2 g, 2,4-pentanedion 1.5 g 과 물 10 ml를 넣고 10 분간 교반시킨 후 염산 2 ml를 첨가하고 다시 10 분간 반응시켰다. 이 용액을 반응기에 첨가하여 교반하였다. 진한 염산을 적가하여 용액의 pH가 2 ~ 3 이 되도록 산성으로 맞춘 후, 40 ~ 50 °C에서 약 16 시간 동안 교반시켰다. 다공성 소결 유리 깔때기로 여과하고 물로 2회 이상 세척한 후 진공 건조시켰다. 위와 동일한 방법으로 계면활성제의 양을 10 ~ 40 g 으로 변화시켜가며 시험하였다. 수득율은 대체로 55 ~ 63 % 였다.

3) 양이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물의 니코틴 아미드 포집

반응기에 니코틴 아미드 나노 에멀션 용액 10 g, CTAC 12 g, 물 400 ml를 넣고 30 분간 교반시켰다. 별도의 다른 비이커에 각각 TEOS 35 g, titanium isopropoxide 5.8 g, 에탄올 2 g, 2,4-pentanedion 1.5 g 과 물 10 ml를 넣고 10 분간 교반시킨 후 염산 2 ml를 첨가하고 다시 10 분간 반응시켰다. 이 용액을 반응기에 첨가하여 교반하였다. 진한 염산을 적가하여 용액의 pH가 2 ~ 3 이 되도록 산성으로 맞춘 후, 40 ~ 50 °C에서 약 16 시간 동안 교반시켰다. 다공성 소결 유리 깔때기로 여과하고 물로 2회 이상 세척하고 진공 건조시켰다. 위와 동일한 방법으로 계면활성제의 양을 15 ~ 50 g 으로 변화시켜가며 시험하였다.

3-4. 메조 다공성 물질의 분석

소수성과 친수성을 모두 갖는 양쪽성 올리고머 계면활성제의 분자량 분포를 측정하기 위해 GPC(Gel permeation chromatography) 기기를 사용하였다. Table 2는 GPC 분석 조건을 나타낸 것이며, 적외선 분광법(FT-IR)을 이용하여 양쪽성 올리고머의 구조를 확인하였다.

합성한 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물의 형상과 구조는 TEM을 이용하여 관측하였다. 동공의 크기는 X선 회절 분석기를 이용하여 계산되는데, Bragg식 $2d\sin\theta = n\lambda$ 를 이용하여 계산하였다. X-선 회절 분석 조건은 1°의 low angle, 분당 0.1°의 scanning rate, 그리고 1-7°의 2θ 영역에서 측정하였다. X-선 광원은 Cu Ka 선으로 파장은 1.45Å이다.

Table 2. The analysis condition of GPC

-
- * Column : PLgel Mixed-E × 2 300 × 75 mm
 - * Solvent : THF (Tetrahydrofuran) for HPLC
 - * Injection volume : 100 μ l
 - * Flow rate : 1.0 ml/min
 - * Temp. : 35 °C
 - * Detector : RI-detector
-

3-5. 포집된 coenzyme Q 10의 정량 분석

메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물에 포집된 coenzyme Q 10을 HPLC를 이용하여 표준물 첨가법으로 정량하기 위해 1-propanol:methanol (1:1) 혼합용액을 용매로 하여 coenzyme Q 10 표준물질로 각각 10 ppm, 50 ppm, 100 ppm, 150 ppm 표준 용액을 만들었다.

용매 20 ml에 coenzyme Q 10이 포집된 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물 1 g을 넣고 교반기에서 교반하여 15 분, 40 분, 90 분, 180 분, 270 분 별로 동공 속에 있는 coenzyme Q 10 을 추출하였다. 시간별로 추출한 용액에 각각 10 ppm, 50 ppm, 100 ppm, 150 ppm 표준용액을 첨가하여 UV detector 가 연결된 HPLC로 추출된 coenzyme Q 10 양을 측정하였다. 이동상으로 1-propanol:methanol (1:1) 혼합용액을 1 시간 가량 sonication 시킨 후 사용하였다. HPLC 조건은 Table 3과 같으며 UV detector의 파장은 coenzyme Q 10의 주요 피크를 나타내는 275 nm로 고정시켰다.

Table 3. The analysis condition of HPLC for extracted coenzyme Q 10

-
- * Column : LUNA C18 250 × 4.60 mm
 - * Solvent : 1-Propanol : Methanol (1:1)
 - * Injection volume : 10 μ l
 - * Run time : 30 min
 - * Flow rate : 1.0 ml/min
 - * Temp. : room temp.
 - * Detector : UV-detector (275 nm)
-

3-6. 포집된 니코틴 아미드의 정량 분석

니코틴 아미드의 포집된 양을 정량적으로 측정하기 위해 50 mM K₂HPO₄ 완충용액(pH 7.00) 으로 15 분, 40 분, 90 분, 180 분, 270 분 별로 추출하여 UV detector가 연결된 HPLC로 포집된 니코틴 아미드의 양을 측정하였다. HPLC 조건은 Table 4와 같으며 UV detector의 파장은 220 nm로 고정시켰다.

Table 4. The analysis condition of HPLC for extracted nicotinamide

-
- * Column : LUNA C18 250 × 4.60 mm
 - * Mobile phase : 50 mM K₂HPO₄ buffer solution (pH 7.00)
 - * Injection volume : 10 μ l
 - * Run time : 20 min
 - * Flow rate : 1.0 ml/min
 - * Temp. : room temp.
 - * Detector : UV-detector (220 nm)
-

IV. 결과 및 고찰

1. 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물의 합성

1) 합성한 양쪽성 올리고머의 형태 확인

메조 다공성 물질의 주형으로 사용될 양쪽성 올리고머를 합성하여 구조와 분자량을 확인하기 위해 FT-IR 과 GPC를 사용하여 측정하였다.

Figure 14는 양쪽성 올리고머를 FT-IR로 측정하여 잔여 -NCO(isocyanate)기가 없음을 확인한 것으로 IPDI(isophorone diisocyanate)의 -NCO기와 2-HEA(2-hydroxy ethylacrylate)의 -OH기 반응으로 양쪽성 올리고머의 합성 여부를 판단할 수 있다. N=C=O의 stretching 피크는 2260 cm^{-1} 부근에서 나타난다. IPDI를 적외선분광기로 분석한 Figure 14-A에서 -NCO의 stretching 진동 운동 2260 cm^{-1} 은 합성한 올리고머의 FT-IR 측정 결과인 Figure 14-C에서 거의 나타나지 않으며, 이러한 결과로부터 우레탄 반응이 완결되었음을 확인할 수 있었다.

분자량 분포를 확인하기 위해 THF를 용매로 사용하여 GPC 실험의 chromatogram을 얻었고 이것을 Figure 15에 나타내었다. Figure 16은 양쪽성 올리고머의 분자량을 미분하여 나타낸 분자량 미분 분포도이다. GPC 측정 결과 수평균 분자량(M_n)은 2062, 평균 분자량(M_w)은 7087 으로 확인되

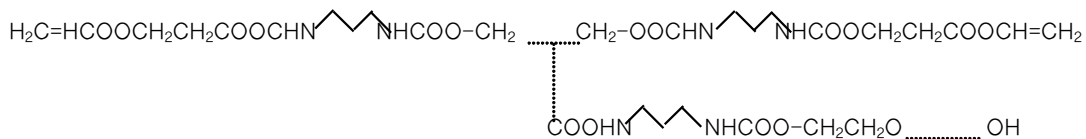


Figure 13. Idealized structure of the amphiphilic oligomer synthesized

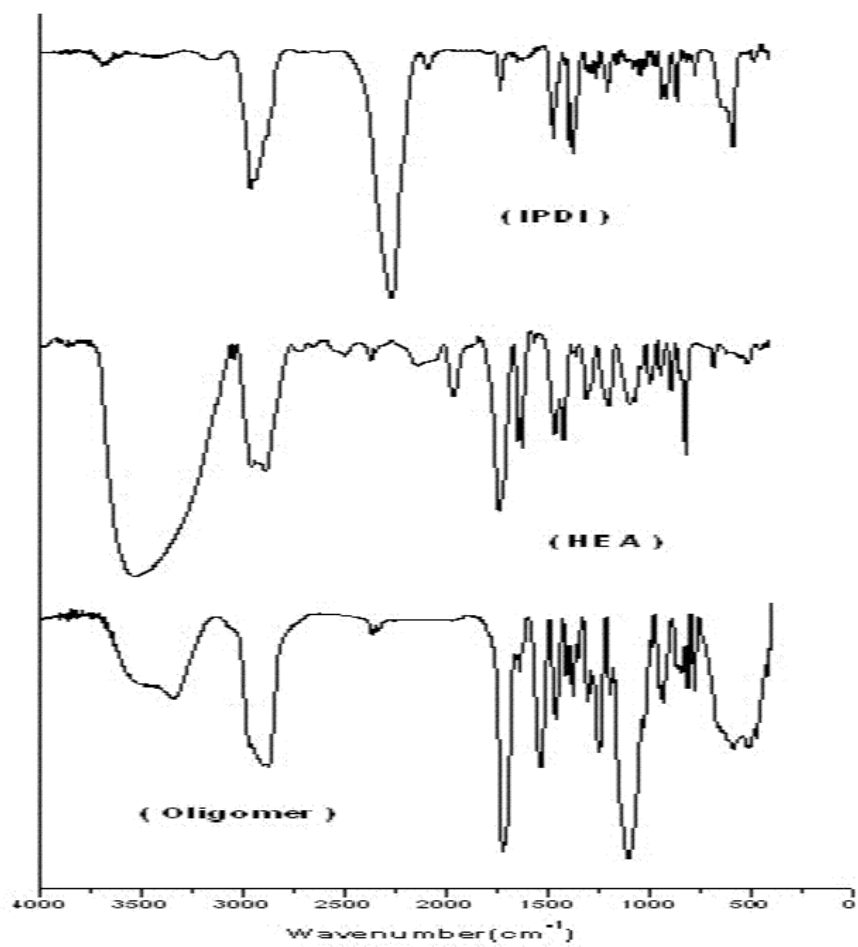


Figure 14. FT-IR spectra of amphiphilic oligomer
(A: IPDI, B: HEA, C: Amphiphilic oligomer)

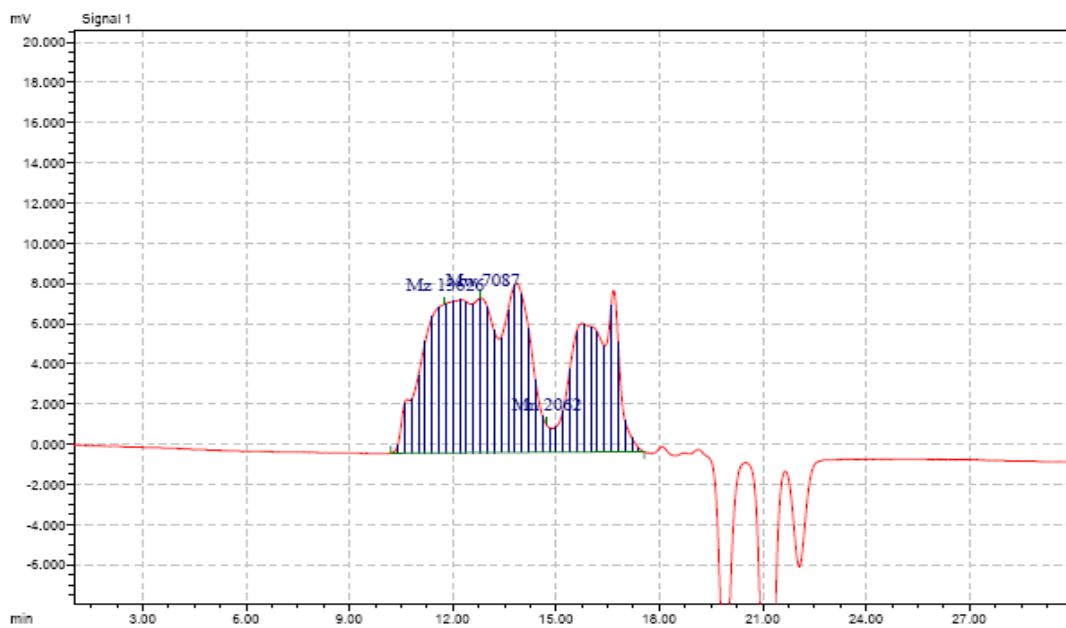


Figure 15. GPC data of amphiphilic oligomer

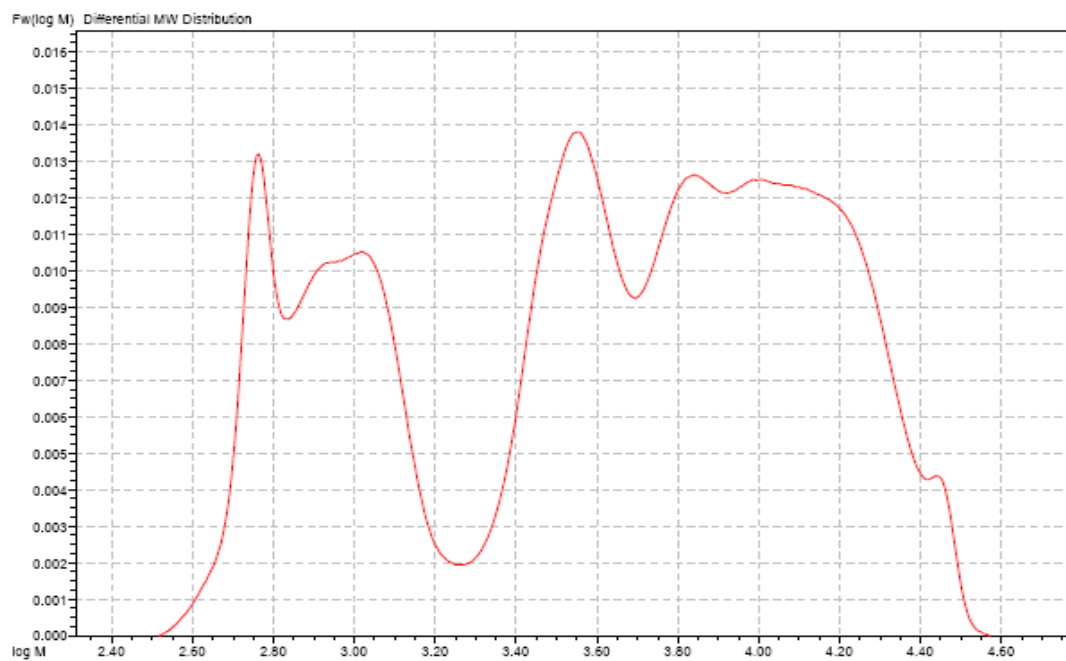


Figure 16. Differential Mw distribution of amphiphilic oligomer in GPC

었다. 저분자량 위치에서 나타나는 봉우리는 평균 분자량(M_w) 1000 이하의 잔류 반응물의 피크이고 분자량 1000 이하의 잔류 물질은 약 19 %를 보였다.

분자량 500 이하의 단량체는 1 % 미만으로 확인되었다. 이는 반응 과정에서 반응성이 큰 IPDI와 다른 반응물을 정량적 당량비로 첨가하면 거대 분자량을 갖는 고분자가 생성될 수 있기 때문에 대체로 IPDI의 당량값에 비해서 2-HEA나 PEG를 약 0.5 ~ 1 %정도 과량으로 첨가하는데, 이 과량으로 첨가된 반응 단량체들과 부반응에 의한 저분자량의 잔류물들이 저분자량 잔류 피크로 나타나는 것으로 사려된다.

2) 합성한 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물의 확인

메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 포집체로 사용할 경우 실리카/티타니아 표면이 소수성이나 친수성 중 어느 것을 나타내는 지가 매우 중요하다. 대체로 물을 용매로 사용할 경우 표면이 친수성을 나타내고, 알코올을 용매로 사용할 경우에는 소수성을 나타낸다. 예비실험으로 물과 알코올 용매에서 각각 메조 다공성 실리카를 합성해 보았을 때 물 용매에서 산성 조건으로 합성한 것이 균일한 크기의 분말 형태로 합성되었고, 염기성 조건에서는 젤 형태로 합성되어서 포집체로 사용하기가 적절하지 못하였다. 반면에 용매가 에탄올인 경우에는 염기성 조건에서 합성한 것이 산성조건에서 보다 분말형태로 균일하게 합성되었다. 졸-겔 반응에서 산과 염기는 가수분해 과정의 촉매로 작용한다. 대체로 산을 촉매로 사용하는 경우보다 염기를 촉매로 사용하는 경우가 가수분해 반응 속도가 빠르고, 염기 중에서 아민계 염기는 물보다 더 강한 염기성일 뿐만 아니라 실리콘-전구체와 혼합체를 형성하기 때문에 가수 분해되어 실리콘 산화물을 형성한다. 따라서 물을 용매로 사용하는 경우에 염기성 조건에서는 가수분해 속도가 너무 빠르기 때문에 입자형성이 잘 일어나지 않고 분산되어 있는 상태가 젤이 되므로 산성조건에서 실리카를 합성하는 것이 효과적이다. 반면에 알코올 용매의 경우에는 염기나 산, 모든 촉매를 사용해도 좋으나 염기를 촉매로 사용하면 가수분해 속도가 빠르게 진행되기 때문에 염기의 농도에 따라 입자의 크기나 모양을 적절히 조절할 수 있는 장점이 있다. 따라서 본 연구에서는 메조 다공성 실리카를 합성한 예비 실험 결과를 근거로 하여 물을 용매로 사용하여 산성 조건에서 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 합성하였다.

Figure 17는 물 용매에서 비이온성 계면활성제인 P-64를 주형으로 합성한 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물의 TG/DTA 측정 결과이다. 100 °C 부근에서 나타나는 무게 감소는 잔류 용매의 증발 때문이라 생각되며, 150 °C 부근에서 나타나는 발열 반응은 실리카 및 티타늄과 결합하고 있지 않은 계면활성제가 열분해 되어 공기 중에서 산화되는 반응과 메조 동공에 포집된 계면활성제의 고

분자화 반응에 기인된 것으로 여겨진다. 또한 주형인 계면활성제는 350 °C 이상에서 완전히 분해되는 것으로 나타났으며 이러한 결과를 토대로 450 °C에서 합성된 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 소성하였다.

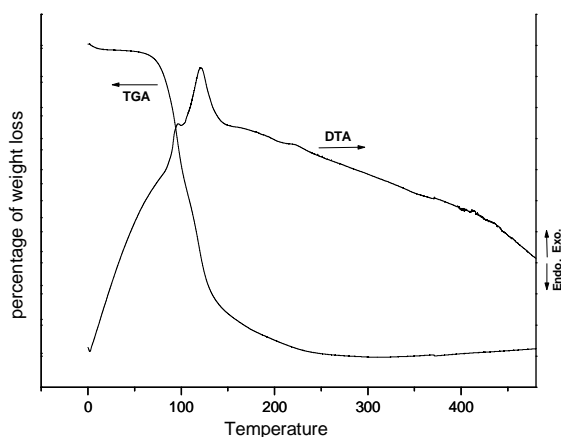


Figure 17. TG/DTA curves of mesoporous silica/titania material

Figure 18과 19는 합성된 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 450 °C에서 3 시간 열처리 한 후 X-선 회절을 측정된 결과이다. 그림에서 보듯이 물용매에서 소성전보다 더 규칙적인 구조로 분포되어 있음을 나타낸다. 이것은 주형으로 사용된 비이온성 계면활성제가 열적으로 안정하여 메조 다공성 물질의 형태와 배열을 균일하게 하는 역할을 한다고 볼 수 있다.

동공의 크기는 Bragg 식 $2d \sin\theta = n\lambda$ (d ; 동공의 직경)로부터 계산할 수 있으며 동공의 직경이 커질수록 2θ 값이 작아진다. Figure 19로 부터 2θ 값이 1로 측정되었으며, 이로부터 동공의 직경이 약 7 nm가 되는 것으로 계산되었다. Figure 18과 19의 XRD spectra 자료는 계면활성제의 양이 가장 적게 사용된 시료의 자료이다. 실제 계면활성제의 양을 늘려 기능성 물질을 포집할 때 이용되었

던 실험조건으로 합성한 실리카/티타니아 복합 산화물의 경우 2θ 값이 1보다 훨씬 작은 범위에서 측정되거나 심지어는 측정되지 않아 XRD spectra를 이용하여 동공의 직경을 구할 수 없었다. 따라서 기능성 물질을 포집한 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물의 동공의 직경은 7 nm 이상일 것으로 예측할 수 있었다.

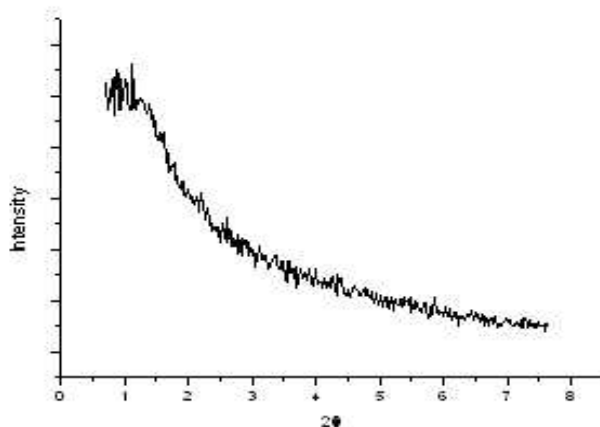


Figure 18. XRD spectrum of mesoporous silica/titania material synthesized with non-ionic surfactant, P-64

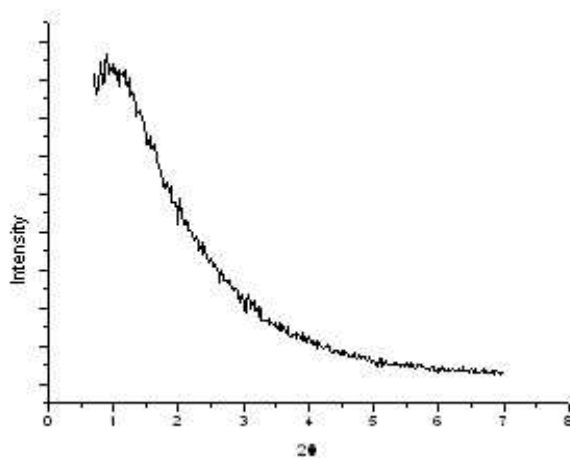


Figure 19. XRD spectrum of mesoporous silica/titania material calcined at 450°C

2. SNEDDS방법으로 coenzyme Q 10을 포집한 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물

1) Coenzyme Q 10의 구조 확인

본 연구에서 포집대상으로 선정된 기능성 물질, coenzyme Q 10 은 ubiquinone 10 으로서도 잘 알려져 있는 퀴논형태의 항산화제로서 Figure 20과 같은 구조식을 갖는다.

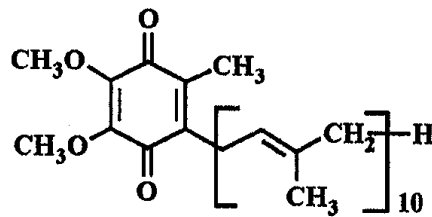


Figure 20. Structure of Coenzyme Q 10 (Ubiquinone 10)

Figure 21은 coenzyme Q 10 의 FT-IR 자료이다. 1700 cm^{-1} 부근의 피크는 전형적인 카르보닐기의 피크로 방향족 고리에 존재하는 2개의 카르보닐기의 피크임을 예측할 수 있다. 또한 1600 cm^{-1} 에 나타나는 피크는 방향족 알켄의 이중 결합을 나타내며 1650 cm^{-1} 부근의 지방족 알켄의 이중 결합을 나타냄을 알 수 있다. 2800 cm^{-1} 과 1400 cm^{-1} 부근에서 나타나는 피크는 전형적인 알칸의 C-H 결합을 나타낸다.

Figure 22는 coenzyme Q 10의 DSC 자료로서 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 부근에서 열변이가 일어나므로 반응을 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 이하에서 수행해야 함을 알 수 있다.

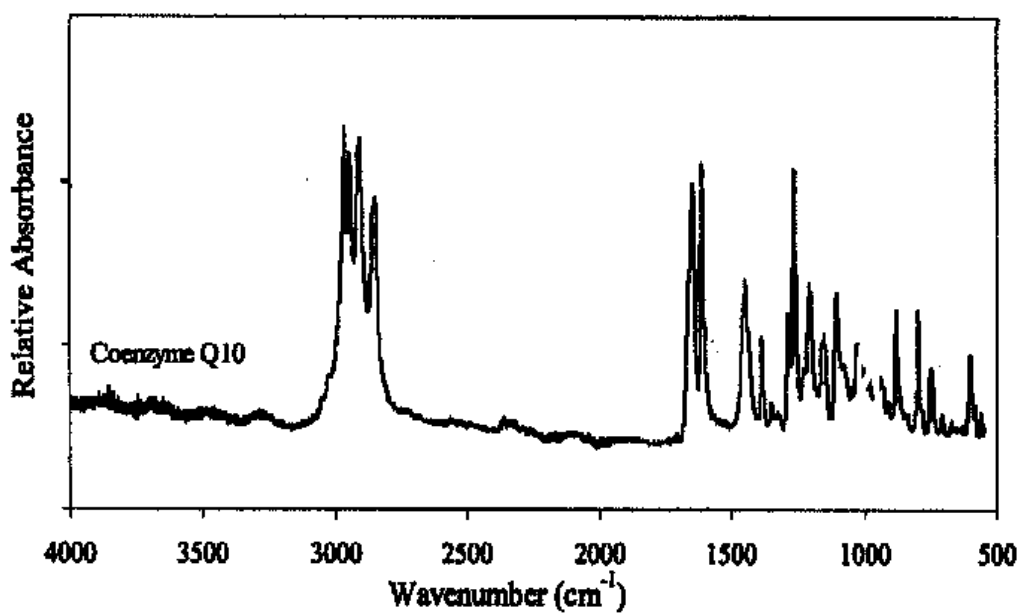


Figure 21. FT-IR spectrum of coenzyme Q 10

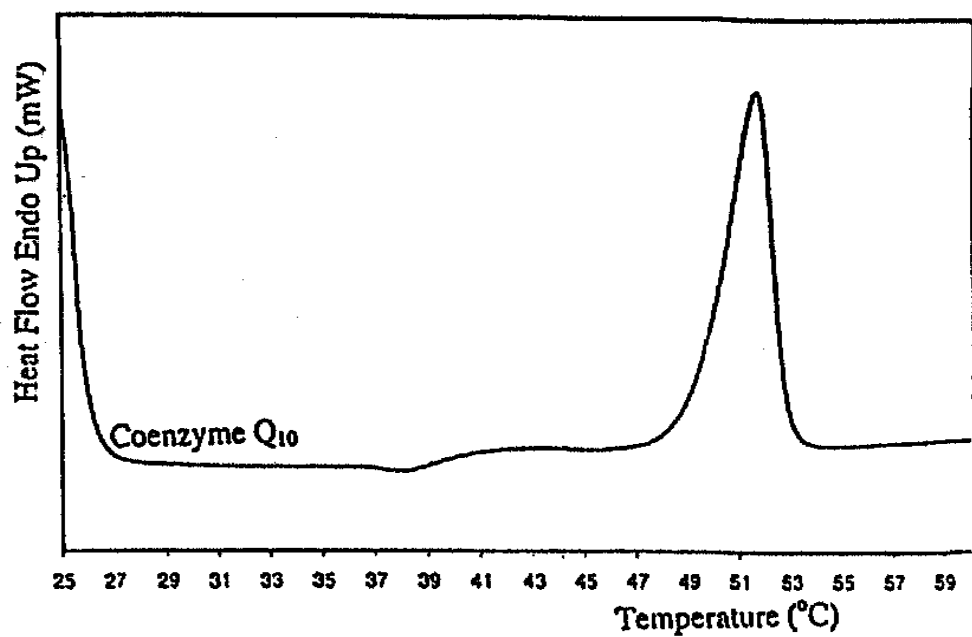


Figure 22. DSC thermogram of coenzyme Q 10

Coenzyme Q 10 의 뛰어난 항산화 능력을 연구하기 위한 한 방법으로 UV 나 HPLC 를 이용한 방법이 대부분 채택되어 왔다. Figure 23은 coenzyme Q 10 의 산화형과 환원형에 대한 HPLC 자료이다. 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물에 포집된 coenzyme Q 10을 추출하여 정량할 때 3시간 이후에 포집량이 약간의 감소를 보이는데 이는 추출된 coenzyme Q 10이 환원되는 양이 증가하므로 나타나는 현상으로 사려된다. 8일 동안 측정된 UV spectra 에서도 275 nm에서 최대특성피크가 점차 감소됨을 보여 coenzyme Q 10이 시간이 지날수록 환원됨을 알 수 있게 해주었다.

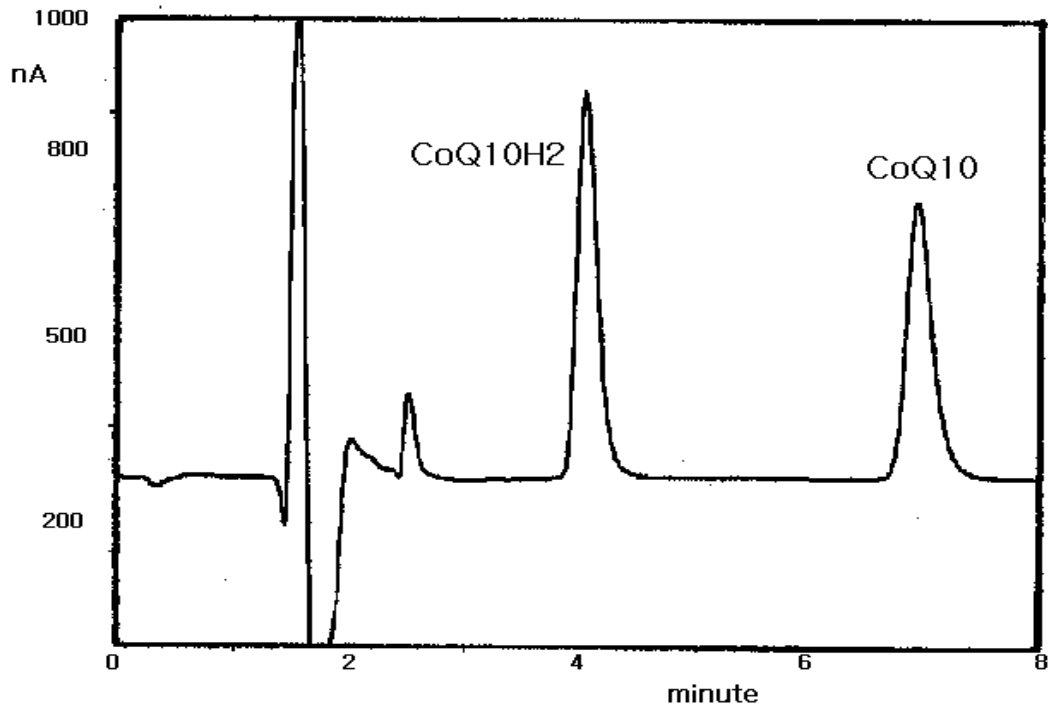
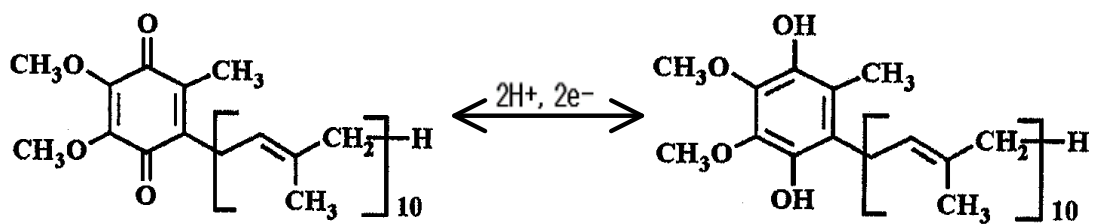


Figure 23. HPLC spectrum of oxidized coenzyme Q 10 (Co Q 10) and reduced coenzyme Q 10 (Co Q 10 • H₂)



Oxidized coenzyme Q 10 (Co Q 10)

Reduced coenzyme Q 10 (Co Q 10•H₂)

Figure 24. Structures of oxidized coenzyme Q 10 (Co Q 10) and reduced coenzyme Q 10 (Co Q 10•H₂)

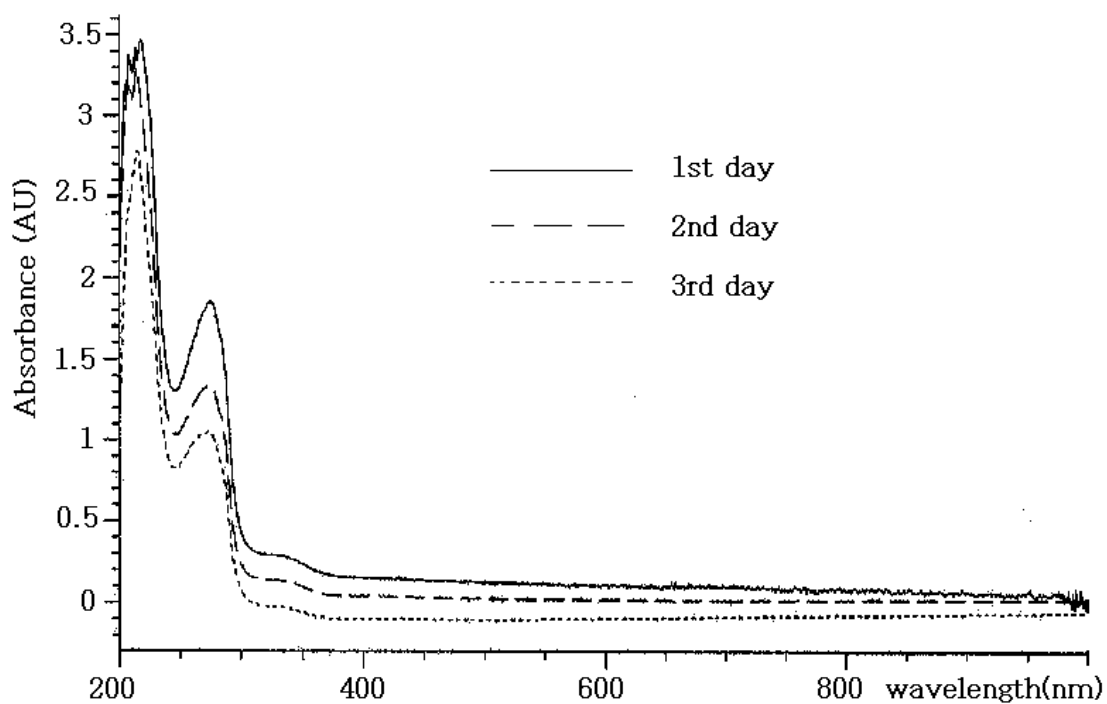


Figure 25. UV spectra of coenzyme Q 10 (I)

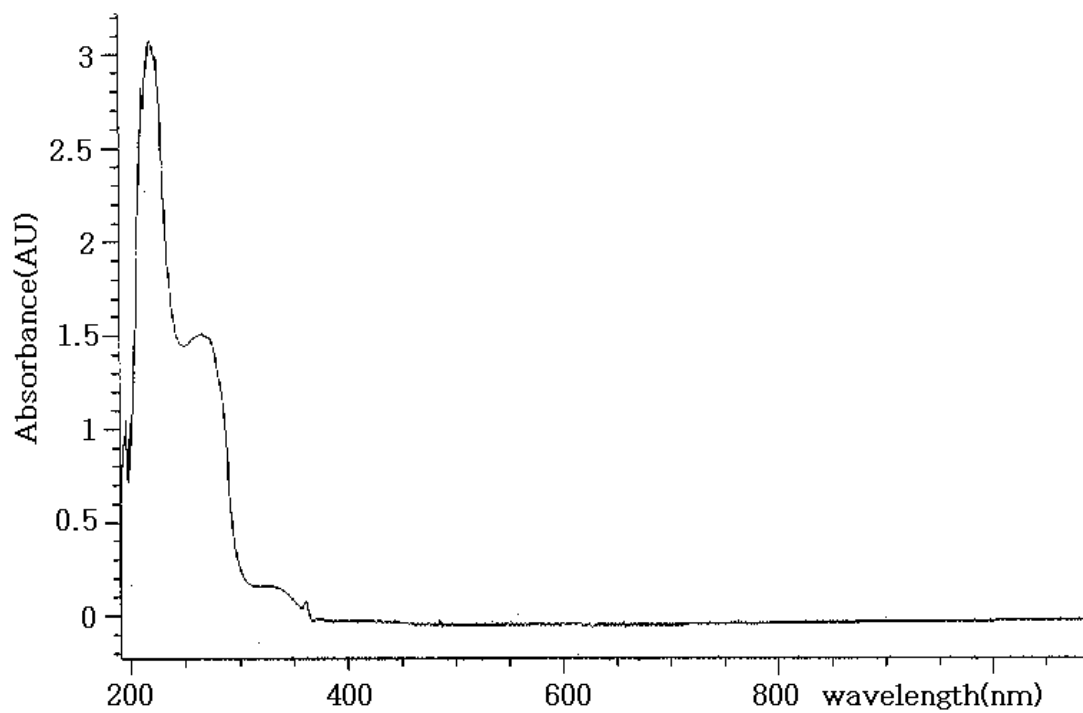


Figure 26. UV spectrum of coenzyme Q 10 on 8th day (II)

2) Coenzyme Q 10을 포집한 복합 산화물의 확인

Coenzyme Q 10을 포집한 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물 중 양이온성 계면활성제인 CTAC를 주형으로 이용한 경우 입자크기가 미세하고 마치 젤과 같은 형상을 보였다. 이것은 음이온 계면활성제로 기능성 물질을 나노에멀션화 시킨 음전하를 띤 에멀션과 주형으로 사용될 양이온성 계면활성제 사이에 정전기적 인력이 크게 작용하여 적절히 주형을 형성하지 못해 입자 또한 형성되지 못하였을 것으로 사려된다. 따라서 SNEDDS 방법으로는 양이온성 계면활성제를 주형으로 이용하여 메조 다공성 물질이 합성되어 기능성 물질을 포집하였다고 보기 어려워 비이온성 계면활성제인 P-64를 주형으로 이용한 경우의 자료들을 사용하였다. Figure 27은 coenzyme Q 10 과 coenzyme Q 10을 포집한 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물의 FT-IR 자료이다. Figure 27-A는 순수한 coenzyme Q 10의 자료이다. Figure 27-B는 비이온성 계면활성제를 주형으로 하여 coenzyme Q 10을 포집한 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물의 자료이고, Figure 27-C는 양쪽성 올리고머와 비이온성 계면활성제를 주형으로 하여 coenzyme Q 10을 포집한 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물의 자료이다. Figure 27-B 와 27-C의 그래프에서 3500 cm^{-1} 부근과 1600 cm^{-1} 이하의 넓게 퍼진 피크들은 포집체인 메조 다공성 실리카/티타니아의 피크와 coenzyme Q 10의 피크들이 겹쳐져서 나타난 형상이다.

Figure 27-A에서 1700 cm^{-1} 부근의 카르보닐 그룹의 피크와 1600 cm^{-1} 에 나타나는 방향족 알켄의 이중 결합 피크들은 Figure 27-B 와 27-C 그래프들에서도 비록 작긴 하나 그 모습을 보인다. 이것은 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물에 포집된 coenzyme Q 10의 양이 매우 소량이기 때문에 피크의 크기도 작게 나타난 것이다. Figure 27로 부터 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물에 coenzyme Q 10이 포집되었음을 확인 할 수 있었다.

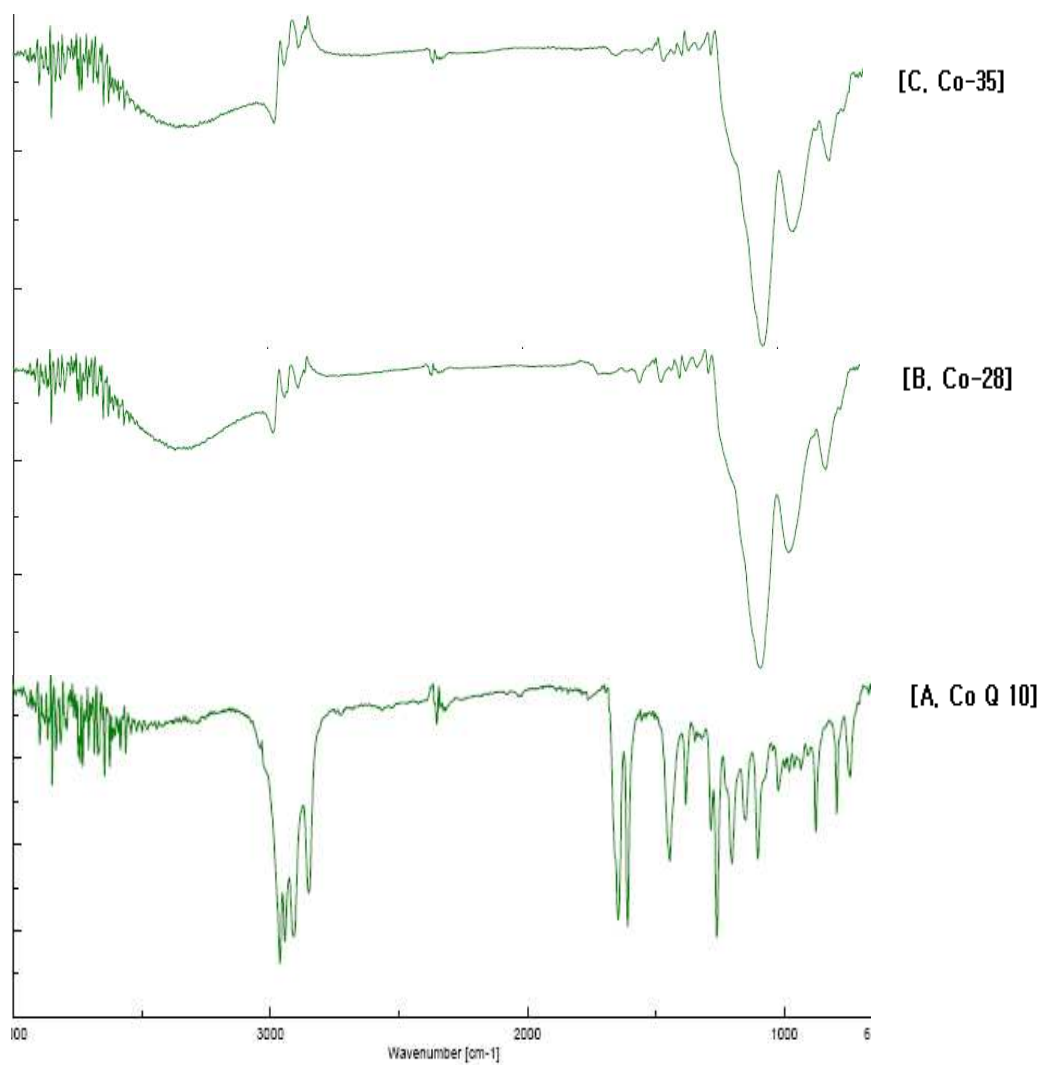


Figure 27. FT-IR spectra of mesoporous silica/titania material trapping coenzyme Q 10 (A: Co Q 10, B: Co-28, C: Co-35)

Figure 28 은 coenzyme Q 10을 포집한 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 TEM으로 확대한 것으로 coenzyme Q 10이 구형의 동공 속에 포집되어 있을 것으로 예측할 수 있다.

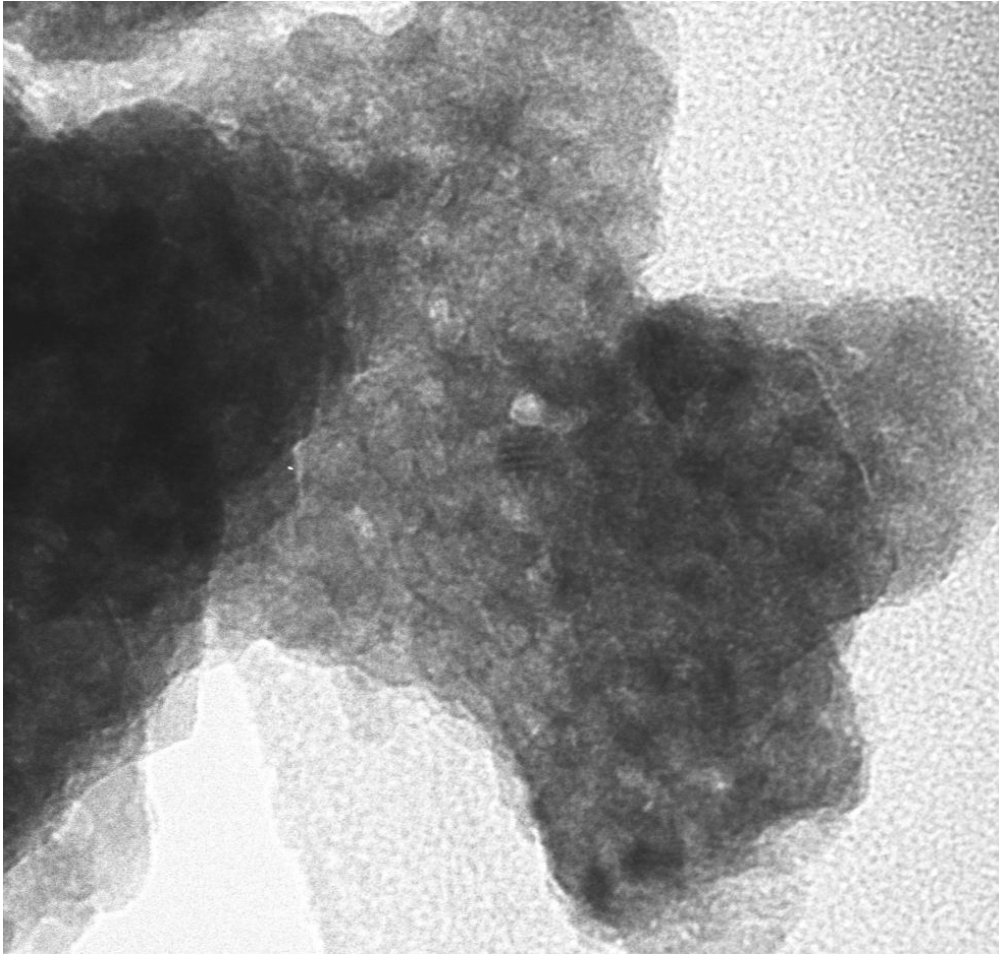


Figure 28. TEM of mesoporous silica/titania material trapping coenzyme Q 10

3) 비이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물에 포집된

coenzyme Q 10의 정량

비이온성 계면활성제인 P-64를 주형으로 하는 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물에 포집된 coenzyme Q 10을 표준물 첨가법을 이용하여 정량하기 위해 1-propanol:methanol (1:1) 혼합용액을 용매로 하여 coenzyme Q 10 표준물질로 각각 10 ppm, 50 ppm, 100 ppm, 150 ppm 표준용액을 만들었다.

용매 20 ml에 coenzyme Q 10이 포집된 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물 1 g을 넣고 교반기에서 교반하여 15 분, 40 분, 90 분, 180 분, 270 분 별로 동공 속에 있는 coenzyme Q 10 을 추출하였다. 시간별로 추출한 용액에 각각 10 ppm, 50 ppm, 100 ppm, 150 ppm 표준용액을 첨가하여 UV detector 가 부착된 HPLC로 측정하였다.

각 시간별 그리고 각각 첨가된 coenzyme Q 10 표준용액에 따른 HPLC 피크의 면적값은 Table 5와 같다. Table 5를 살펴보면 대체로 교반 시간이 길어질수록 coenzyme Q 10의 피크 면적값이 증가되었음을 알 수 있다.

Table 5의 자료로부터 각 시료별, 시간별로 부가된 coenzyme Q 10의 표준용액의 농도에 따른 HPLC 측정값을 이용해 검정곡선을 그렸다. 각 검정곡선들의 상관계수는 거의 대부분 0.99 이상의 양호한 직선성을 보였다.

검정곡선들을 각각 외삽하여 coenzyme Q 10의 농도 축과 만나는 교점을 찾아 이로부터 각 시간별로 추출된 coenzyme Q 10의 양을 계산하여 Table 6 과 Figure 29에 나타내었다. Table 6과 Figure 29를 살펴보면 시간당 추출된 coenzyme Q 10의 양이 180 분에서 최대량을 보이고 그 이후에는 비슷하거나 약간 감소되었음을 알 수 있다.

Table 5. Peak areas measured by HPLC after extraction (I)

Sample name	Conc. of the standard solution (ppm)	Extraction time (min.)				
		15	40	90	180	270
Co-25	0	49.40	90.50	350.85	463.15	462.85
	10	103.60	157.50	488.50	644.50	650.40
	50	318.20	384.80	710.30	921.80	928.00
	100	584.70	669.80	998.30	1184.3	1187.90
	150	859.00	961.60	1228.20	1570.3	1571.60
Co-26	0	119.90	120.90	417.05	470.90	470.20
	10	172.08	283.09	495.40	603.41	605.32
	50	386.90	483.10	671.44	780.20	805.00
	100	647.12	735.91	874.89	1043.69	1063.28
	150	957.70	1080.7	1133.05	1315.00	1389.70
Co-27	0	173.20	212.85	480.95	620.40	621.10
	10	239.41	270.88	598.41	721.02	729.48
	50	373.10	476.33	832.10	983.10	990.20
	100	653.09	728.75	1078.39	1247.58	1246.91
	150	984.80	1014.23	1273.00	1499.64	1512.10
Co-28	0	211.17	386.75	943.41	1108.20	1108.69
	10	278.30	604.69	1119.96	1149.82	1134.49
	50	581.98	865.70	1427.58	1549.37	1453.23
	100	1000.22	1200.41	1828.60	1889.40	1879.70
	150	1326.10	1472.20	2197.89	2287.27	2286.42
Co-29	0	221.45	397.10	610.11	699.85	698.94
	10	287.01	446.01	695.02	801.96	799.42
	50	560.92	713.60	926.74	1013.69	1012.76
	100	923.78	955.49	1134.47	1234.74	1235.00
	150	1139.77	1237.70	1355.09	1472.20	1470.00

Table 6. Amounts of coenzyme Q 10 extracted in accordance with the standard addition method (I)

(Unit : ppm)

Sample name Time (min.)	Co-25	Co-26	Co-27	Co-28	Co-29
15	9.1 (± 0.3)	21 (± 2)	30 (± 8)	28 (± 3)	37 (± 7)
40	16.5 (± 0.6)	28 (± 7)	40 (± 2)	70 (± 9)	72 (± 4)
90	71 (± 9)	94 (± 5)	103 (± 9)	123 (± 8)	132 (± 9)
180	76 (± 9)	95 (± 8)	114 (± 9)	139 (± 7)	147 (± 9)
270	77 (± 9)	87 (± 8)	114 (± 9)	134 (± 6)	150 (± 10)

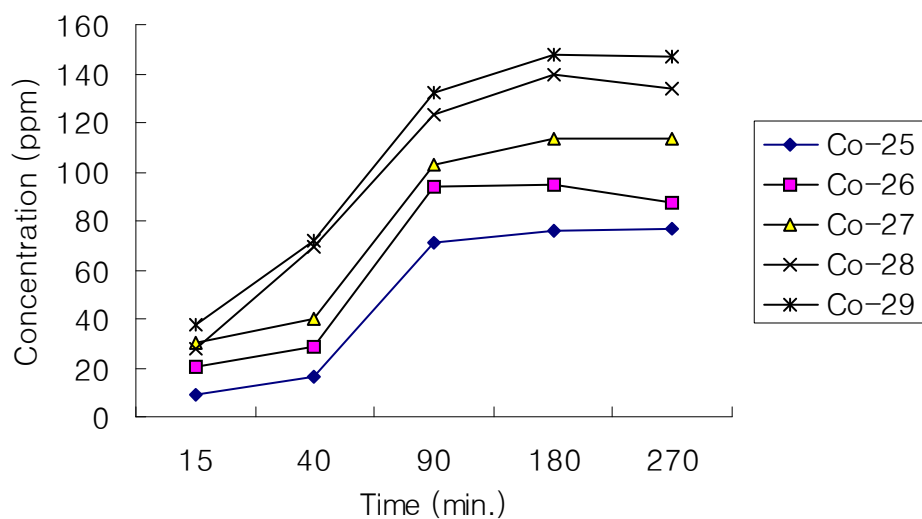


Figure 29. Amounts of coenzyme Q 10 extracted according to time (I)

Figure 30 은 시료 Co-28을 시간 별로 추출하여 HPLC로 측정한 예비 시험 결과로, 약 7 분 정도에서 coenzyme Q 10의 특성 피크가 나타났으며, 추출을 위한 교반 시간이 증가함에 따라 피크가 점점 커짐을 알 수 있다. 3 시간 교반하여 추출하였을 때 최대 피크를 나타내었고, 그 후 5 시간 교반하여 추출하였을 때는 오히려 감소함을 보였다. 예비 실험을 근거로 실제 본 실험에서는 최초 추출시간을 5 분이 아닌 15 분으로 하였으며 최종 시간도 5 시간이 아닌 4 시간 30 분(270 분)으로 단축시켜 보았다. 모든 시료에서 예비 실험결과와 마찬가지로 3 시간(180 분) 교반하였을 때 최대 추출을 보였고 그 이상인 4 시간 30 분 동안 교반하여 추출한 경우에는 피크가 약간 감소하거나 비슷한 크기를 나타내었다. 이것은 포집된 coenzyme Q 10이 일정시간이 지남에 따라 추출되는 양과 환원되는 양이 많아져 퀴논의 특성 피크가 점차 감소되는 것으로 예측된다. 확인을 위해 같은 시료 Co-28로 8일간 UV spectrum을 측정한 결과 coenzyme Q 10의 특성 피크가 시간이 지날수록 점차 줄어들어 8일이 지난 이후에는 거의 찾아볼 수 없었다.(Figure 25, 26 참조)

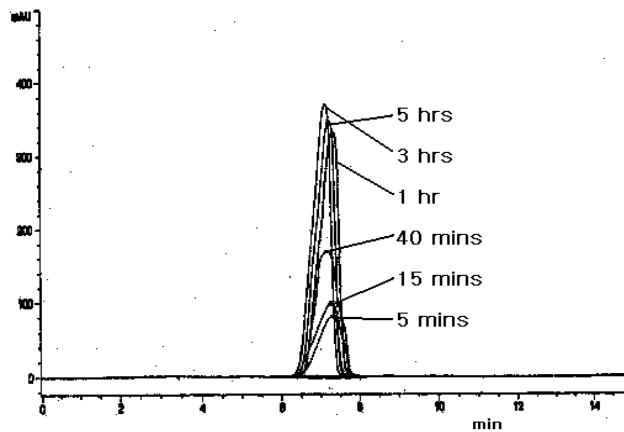


Figure 30. HPLC spectra of coenzyme Q 10 extracted (sample name : Co-28)

HPLC 실험 자료 중 최대량을 나타낸 180 분 교반하여 추출한 coenzyme Q 10의 추출량을 최대 포집량으로 하여 그 결과를 Figure 31과 같이 나타내었다.

Figure 31을 살펴보면 시료번호가 증가할수록 추출된 coenzyme Q 10의 양이 증가하였음을 알 수 있다. 시료의 번호가 증가 할수록 주형으로 사용된 계면활성제 양이 증가되는데, 이로부터 계면활성제 양이 증가할수록 포집된 coenzyme Q 10의 양이 증가했음을 알 수 있다.

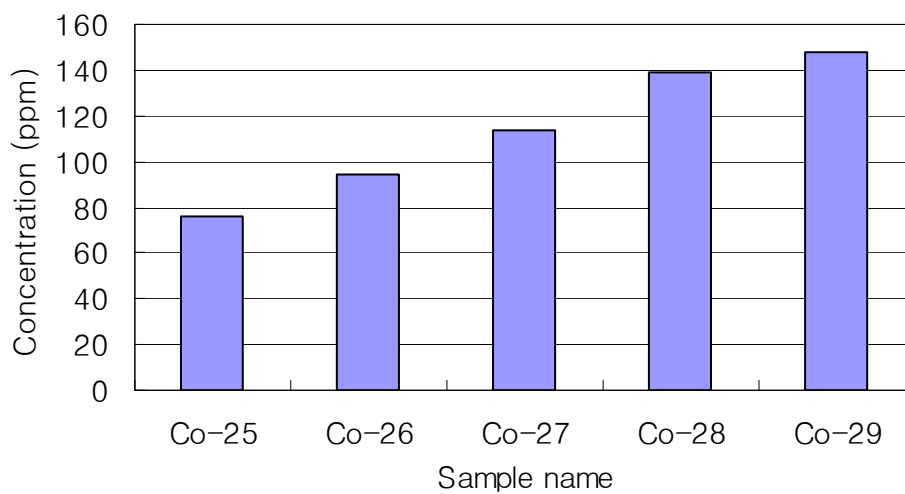


Figure 31. The maximum amounts of coenzyme Q 10 extracted

180 분 교반한 후의 coenzyme Q 10의 추출량을 최대 포집량으로 하여 실리카/티타니아 복합 산화물 1 g에 포집된 coenzyme Q 10의 최대량을 계산하여 Table 7에 나타내었다. 이로부터 실리카/티타니아 복합 산화물 1 g에 0.08 (± 0.01) ~ 0.15 (± 0.01) mg 이 포집되어 있음을 알 수 있었다.

Table 7. The maximum amounts of coenzyme Q 10 extracted in 1 g of mesoporous silica/titania material (I)

(Unit : mg)

Sample name	Co-25	Co-26	Co-27	Co-28	Co-29
The amounts of coenzyme Q 10 extracted	0.08 (± 0.01)	0.10 (± 0.08)	0.11 (± 0.01)	0.14 (±0.01)	0.15 (±0.01)

4) 양쪽성 올리고머와 비이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물에 포집된 coenzyme Q 10의 정량

비이온성 계면활성제인 P-64와 양쪽성 올리고머를 주형으로 하는 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물에 포집된 coenzyme Q 10을 앞에서와 같은 표준물 첨가법을 이용하여 정량하였다.

각 시간별 그리고 각각 첨가된 coenzyme Q 10 표준용액에 따른 HPLC 피크의 면적값은 Table 8과 같으며 대체로 교반 시간이 길어질수록 coenzyme Q 10의 피크 면적값이 증가되었음을 알 수 있다.

Table 8의 자료로 부터 각 시료별, 시간별로 부가된 coenzyme Q 10의 표준용액의 농도에 따른 HPLC 측정값을 이용해 검정곡선을 그렸다. 각 검정곡선들의 상관계수는 거의 대부분 0.99 이상의 양호한 직선성을 보였다.

검정곡선들을 외삽하여 coenzyme Q 10의 농도 축과 만나는 교점을 찾아 이로부터 각 시간별로 추출된 coenzyme Q 10의 양을 계산하여 Table 9 과 Figure 32에 나타내었다. Table 9와 Figure 32 를 살펴보면 시간당 추출된 coenzyme Q 10의 양이 180분에서 최대량을 보이고 그 이후에는 비슷하거나 약간 감소되었음을 알 수 있다.

Table 8. Peak areas measured by HPLC after extraction (II)

Sample name	Conc. of Standard solution (ppm)	extraction time (min.)				
		15	40	90	180	270
Co-35	0	398.31	418.64	823.82	1269.07	1278.13
	10	453.99	571.00	993.46	1371.70	1447.02
	50	649.28	780.20	1323.87	1747.64	1782.34
	100	931.40	1003.99	1645.09	2028.66	2142.04
	150	1171.22	1271.80	2029.04	2414.12	2491.38
Co-36	0	268.60	483.92	1504.20	1687.50	1700.02
	10	315.10	559.58	1562.42	1743.49	1747.85
	50	515.60	745.26	1769.70	1929.20	1931.00
	100	809.30	956.03	1982.28	2241.21	2242.00
	150	1206.90	1302.37	2312.80	2475.40	2479.40
Co-37	0	164.70	442.80	905.12	1322.50	1337.21
	10	184.82	443.91	978.24	1342.31	1341.89
	50	384.80	639.50	1302.22	1633.50	1700.30
	100	546.38	865.49	1597.81	1988.79	2009.46
	150	710.90	1107.50	890.19	2503.10	2511.00
Co-38	0	46.40	266.32	907.8	1246.20	1266.00
	10	81.21	283.10	917.9	1330.11	1373.18
	50	237.10	501.70	1165.4	1526.20	1532.90
	100	443.49	745.40	1301.8	1785.19	1782.12
	150	567.00	971.50	1532.4	2084.00	2100.00
Co-39	0	86.00	200.70	671.10	1225.20	1217.00
	10	130.91	270.78	707.09	1269.53	1264.91
	50	272.90	475.20	880.50	1482.80	1517.00
	100	474.69	729.52	1062.01	1746.92	1823.39
	150	604.20	979.50	1271.30	1974.60	2012.40

Table 9. Amounts of coenzyme Q 10 extracted in accordance with the standard addition method (II)

(Unit : ppm)

Sample name Time (min.)	Co-35	Co-36	Co-37	Co-38	Co-39
15	77 (± 2)	39 (± 7)	45 (± 6)	15 (± 6)	27 (± 5)
40	89 (± 9)	93 (± 9)	92 (± 6)	53 (± 3)	41 (± 2)
90	120 (± 10)	290 (± 15)	141 (± 9)	220 (± 19)	168 (± 4)
180	175 (± 1)	320 (± 11)	160 (± 14)	231 (± 7)	242 (± 6)
270	170 (± 12)	320 (± 11)	170 (± 14)	230 (± 8)	230 (± 16)

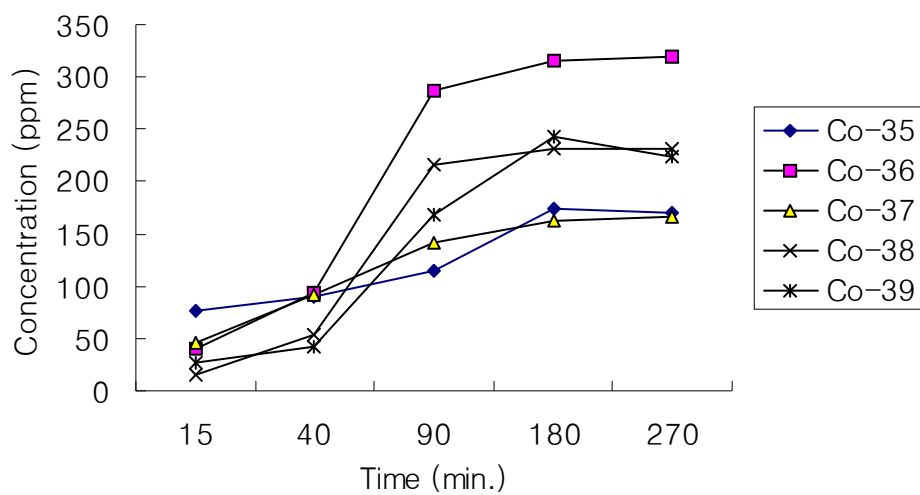


Figure 32. Amounts of coenzyme Q 10 extracted according to time (II)

180 분 교반한 후의 coenzyme Q 10의 추출량을 최대 포집량으로 하여 실리카/티타니아 복합 산화물 1 g에 포집된 coenzyme Q 10의 최대량을 계산하여 Table 10 에 나타내었다. 이로부터 실리카/티타니아 복합 산화물 1 g에 0.16 (± 0.01) ~ 0.32 (± 0.01) mg 이 포집되어 있었음을 알 수 있었다.

Table 10. The maximum amounts of coenzyme Q 10 extracted in 1 g of mesoporous silica/titania material (II)

(Unit : mg)

Sample name	Co-35	Co-26	Co-27	Co-28	Co-29
The amounts of coenzyme Q 10 extracted	0.18 (± 0.01)	0.32 (± 0.01)	0.16 (± 0.01)	0.23 (± 0.01)	0.24 (± 0.01)

Figure 33은 같은 양의 계면활성제를 비이온성 계면활성제만을 주형으로 사용한 경우와 비이온성 계면활성제와 양쪽성 계면활성제를 일정한 비로 섞어 사용한 경우를 비교한 자료이다. Co-37 은 비이온성 계면활성제와 양쪽성 계면활성제를 일정한 비로 섞어 사용하였고 Co-26은 비이온성 계면활성제만을 사용하였다. 추출된 coenzyme Q 10 의 양은 양쪽성 올리고머를 일부 사용한 경우가 훨씬 많았다. 최대 추출량을 보이는 180 분의 경우 약 50 ppm의 차이를 보였다.

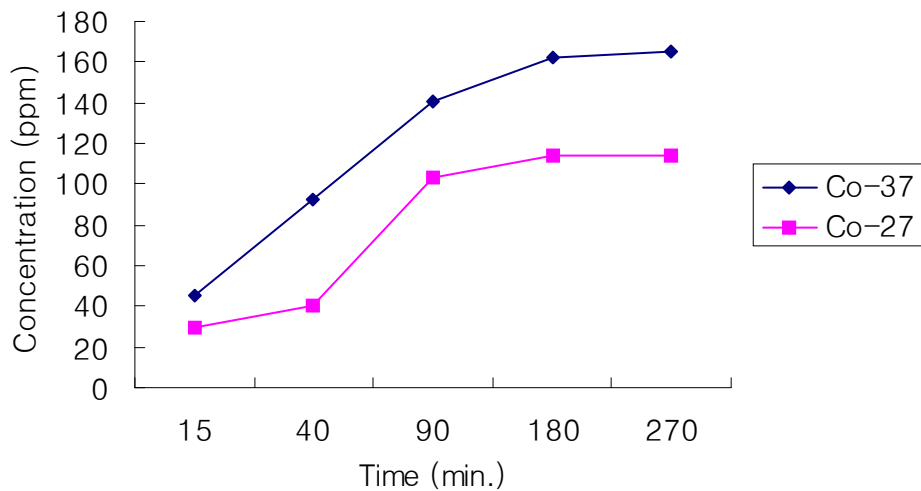


Figure 33. Comparison to the amounts of coenzyme Q 10 extracted according to time by using amphiphilic oligomer (I)

양쪽성 올리고머의 포집능력을 확인하기 위해 비이온성 계면활성제를 사용한 경우와 같은 양의 비이온성 계면활성제와 양쪽성 올리고머를 일부 추가하여 사용한 경우를 Figure 34에 나타내었다. Co-26은 주형으로 비이온성 계면활성제만을 사용하였고 Co-36 은 Co-26과 같은 양의 비이온성 계면활성제에 양쪽성 올리고머를 일부 추가하여 사용하였다. Figure 34를 살펴보면 양쪽성 올리고머를

추가한 Co-36의 포집 농도가 월등히 높고, 최대 포집농도를 보이는 180 분에서 두 시료의 포집한 농도 차이는 약 220ppm에 해당한다. 비이온성 계면활성제의 사용량이 같으므로 이 값은 순수한 양쪽성 올리고머의 포집 능력을 나타낸다고 할 수 있다.

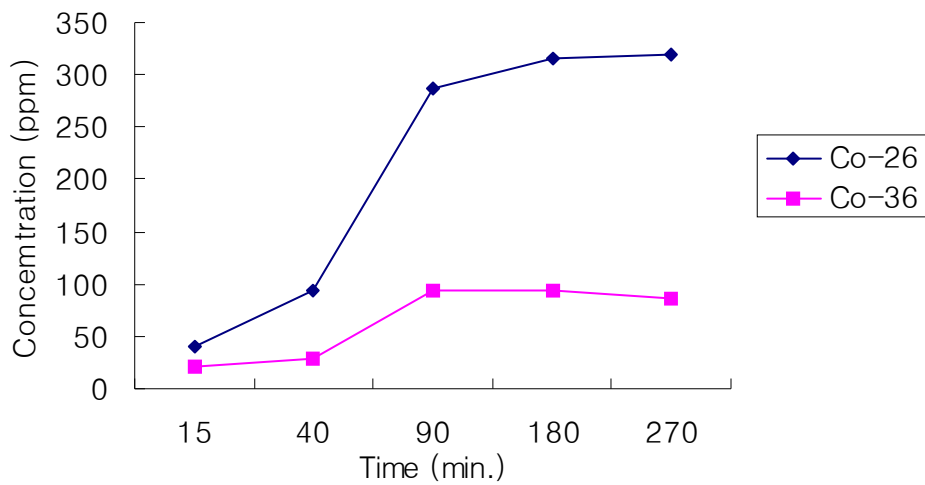


Figure 34. Comparison to the amounts of coenzyme Q 10 extracted according to time by using amphiphilic oligomer (II)

3. SNEDDS방법으로 니코틴 아미드를 포집한 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물

1) 니코틴 아미드의 구조 확인

비타민 B3의 일종으로 니아신 아미드라고도 불리우는 니코틴 아미드는 화학물 질명이 3-Pyridinecarboxamide (CAS NO. 98-92-0) 이며 coenzyme Q 10 에 비해 비교적 안정성이 높다. Figure 35는 니코틴 아미드의 구조식이다.

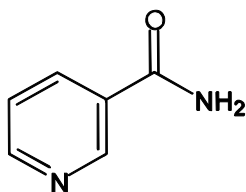


Figure 35. Structure of nicotinamide

Figure 36은 니코틴 아미드의 FT-IR 자료이다. 1400 cm^{-1} 과 1600 cm^{-1} 사이의 피크는 방향족 알켄의 이중 결합을 나타낸다. 1700 cm^{-1} 약간 못미쳐 나타나는 피크는 1700 cm^{-1} 영역에 나타나는 기존의 카르보닐기의 피크에서 약간 단파장으로 이동된 컨쥬게이션 카르보닐기(-C=O) 피크와 $3000\text{ - }3500\text{ cm}^{-1}$ 사이에 1차 아민(-NH_2)을 나타내는 2개의 stretching 피크, 그리고 $1000\text{ - }3500\text{ cm}^{-1}$ 사이에 아민의 C-N 피크로부터 아미드 물질(-CO-NH_2)임을 확인하였다. 3000 cm^{-1} 부근에서 나타나는 피크는 전형적인 방향족 알켄의 C-H 결합을 나타낸다.

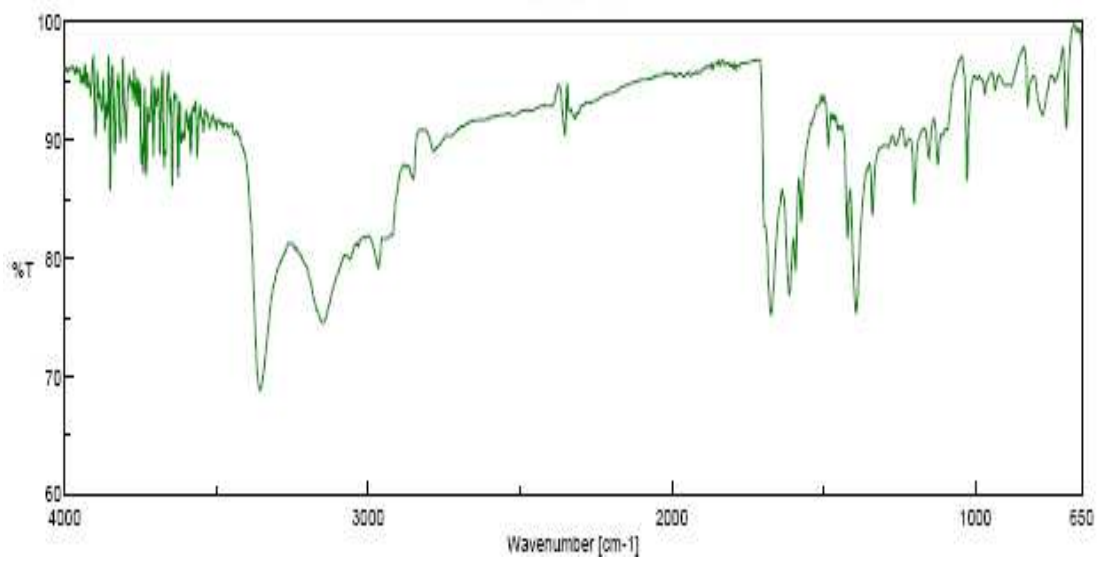


Figure 36. FT-IR spectrum of nicotinamide

2) 니코틴 아미드를 포집한 복합 산화물의 확인

Coenzyme Q 10의 경우와 마찬가지로 양이온 계면활성제인 CTAC를 주형으로 이용한 경우 입자크기가 미세하고 마치 젤과 같은 형상을 보여 SNEDDS 방법으로는 메조 다공성 물질이 합성되어 니코틴 아미드를 포집하였다고 보기 어려워 비이온성 계면활성제인 P-64를 주형으로 하여 시험하였다. Figure 37은 니코틴 아미드와 니코틴 아미드를 포집한 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물의 FT-IR 자료이다. Figure 37-A는 순수한 니코틴 아미드의 자료이고 Figure 37-B는 비이온성 계면활성제를 주형으로 하여 니코틴 아미드를 포집한 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물의 자료 FT-IR 자료이다. Figure 37-B의 그래프에서 3500 cm^{-1} 부근과 1600 cm^{-1} 이하의 넓게 퍼진 피크들은 포집체인 메조 다공성 실리카/티타니아의 피크와 니코틴 아미드의 피크들이 겹쳐져서 나타난 형상이다.

Figure 37-A에서 3000 cm^{-1} 부근에 알칸의 C-H 결합을 나타내는 stretching 피크는 Figure 37-B에서 같은 파장에서 작은 피크로 찾을 수 있고, Figure 37-A에서 1700 cm^{-1} 부근의 카르보닐기의 피크와 1600 cm^{-1} 에 나타나는 방향족 알켄의 이중 결합 피크들은 Figure 37-B 그래프에서도 비록 작긴 하나 그 모습을 보인다. 이것은 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물에 포집된 니코틴 아미드의 양이 매우 소량이기 때문에 피크의 크기도 작게 나타난 것이다. Figure 37로부터 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물에 니코틴 아미드가 소량으로 포집되었음을 확인할 수 있었다.

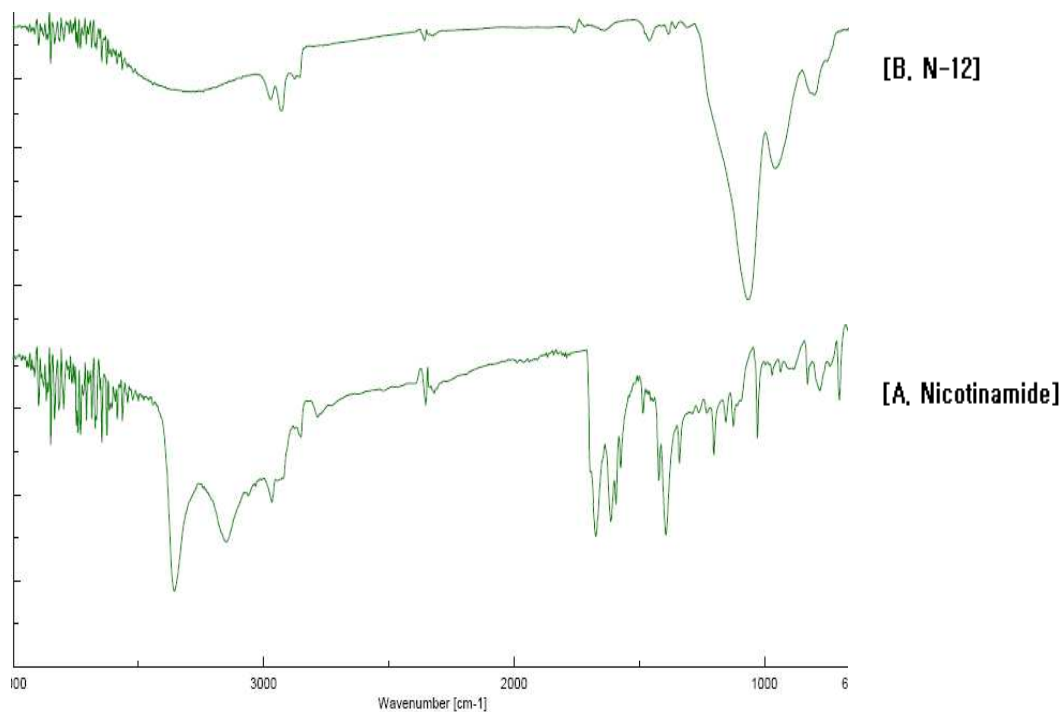


Figure 37. FT-IR spectra of mesoporous silica/titania material trapping nicotinamide (A: Nicotinamide, B: N-12)

Figure 38은 coenzyme Q 10을 포집한 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 TEM으로 확대한 것으로 동공이 균일한 배열을 이루고 있음을 관찰할 수 있다.

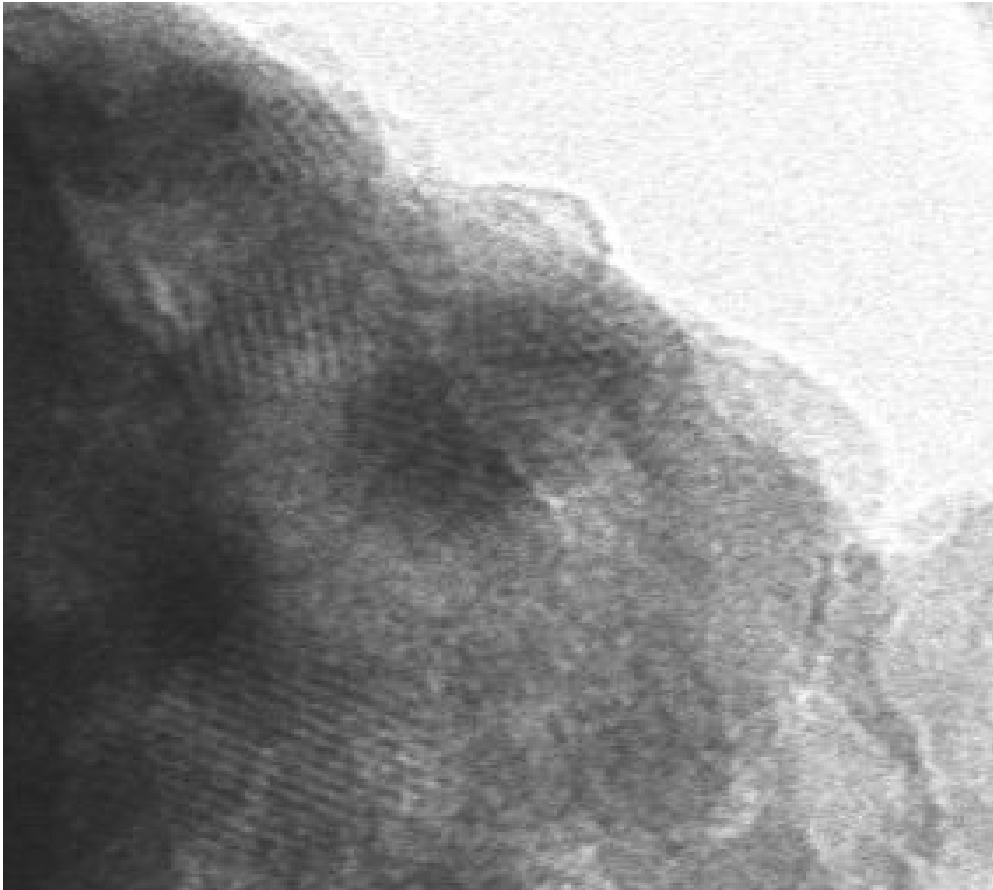


Figure 38. TEM of mesoporous silica/titania material trapping nicotinamide

3) 비이온성 계면활성제를 주형으로 하는 복합 산화물에 포집된 니코틴

아미드의 정량

비이온성 계면활성제인 P-64를 주형으로 하는 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물에 포집된 니코틴 아미드를 표준물 첨가법을 이용하여 정량하기 위해 50 mM K_2HPO_4 완충 용액 (pH 7.00)을 용매로 하여 니코틴 아미드 표준물질로 각각 10 ppm, 50 ppm, 100 ppm, 150 ppm 표준용액을 만들었다.

용매 20 ml에 니코틴 아미드가 포집된 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물 1 g을 넣고 교반기에서 교반하여 15 분, 40 분, 90 분, 180 분, 270 분 별로 동공 속에 있는 니코틴 아미드를 추출하였다. 시간별로 추출한 용액에 각각 10 ppm, 50 ppm, 100 ppm, 150 ppm 표준 용액을 첨가하여 UV detector 가 부착된 HPLC로 측정하였다.

각 시간별 그리고 각각 첨가된 니코틴 아미드 표준용액에 따른 HPLC 피크의 면적값은 Table 11과 같다. HPLC를 측정하기 위한 초기 추출시간을 coenzyme Q 10 의 경우보다 오래 잡았는데 그 이유는 표준 용액을 첨가하지 않은 시료의 경우 15 분 이내에 추출하여 HPLC를 측정한 값이 거의 0에 가깝게 나왔기 때문이다. 이것은 메조 동공에 포집된 니코틴 아미드의 아민들이 복합 산화물과 결합해서 안정한 상태로 존재하기 때문에 15 분 이내의 짧은 시간에 결합을 깨고 동공 밖으로 추출되어 나오는 것이 어렵기 때문인 것으로 예측된다. 따라서 15 분 동안 교반해서 추출한 자료는 표준물 첨가법에 적용하지 않았다.

Table 11의 자료로부터 각 시료별, 시간별로 부가된 니코틴 아미드의 표준용액의 농도에 따른 HPLC 측정값을 이용해 검정 곡선을 그렸다. 각 검정곡선들의 상관계수는 거의 대부분 0.99 이상의 양호한 직선성을 보였다.

검정 곡선들을 각각 외삽하여 니코틴 아미드의 농도 축과 만나는 교점을 찾아 이로부터 각 시간별로 추출된 니코틴 아미드의 양을 계산하여 Table 12 과 Figure 39에 나타내었다. Table 12을 살펴보면 시간에 따라 추출된 니코틴 아미드의 양은 180 분 교반했을 때 최대량을 보이며 이를 Figure 39 에 나타내었다.

Table 11. Peak areas measured by HPLC after extraction (nicotinamide)

Sample name	Conc. of Standard solution (ppm)	Extraction time (min.)				
		15	40	90	180	270
N 11	0	3.40	9.90	30.30	87.99	90.30
	10	5.00	15.67	38.80	103.10	102.30
	50	7.70	46.80	69.97	136.98	138.64
	100	13.00	88.77	101.72	210.30	216.30
	150	21.80	125.80	148.19	255.80	256.58
N 12	0	10.50	15.01	253.34	690.29	699.32
	10	13.80	16.67	300.11	901.78	901.17
	50	14.40	24.89	450.60	1120.73	1114.30
	100	16.50	46.30	699.78	1636.01	1618.94
	150	17.00	58.50	878.12	1980.80	1978.80
N 13	0	5.90	173.92	540.35	1242.77	1268.30
	10	7.10	200.31	660.11	1494.14	1544.30
	50	8.30	347.68	937.00	1977.00	1977.17
	100	8.50	540.19	1190.89	2422.33	2452.15
	150	12.20	702.21	1572.61	3028.96	3058.20
N 14	0	5.10	320.30	797.82	1172.00	1235.11
	10	5.60	343.61	988.12	1458.20	1457.13
	50	6.20	604.60	1279.02	1877.27	1898.39
	100	9.00	905.07	1605.08	2232.96	2247.66
	150	10.70	1252.00	1878.52	2669.98	2736.54

Table 12. Amounts of nicotinamide extracted in accordance with the standard addition method

(Unit : ppm)

Sample name Time (min.)	N-11	N-12	N-13	N-14
40	11 (± 2)	45 (± 9)	48 (± 2)	47 (± 4)
90	40 (± 5)	60 (± 5)	87 (± 7)	130 (± 15)
180	78 (± 8)	89 (± 9)	120 (± 10)	139 (± 9)
270	78 (± 9)	90 (± 9)	120 (± 10)	139 (± 9)

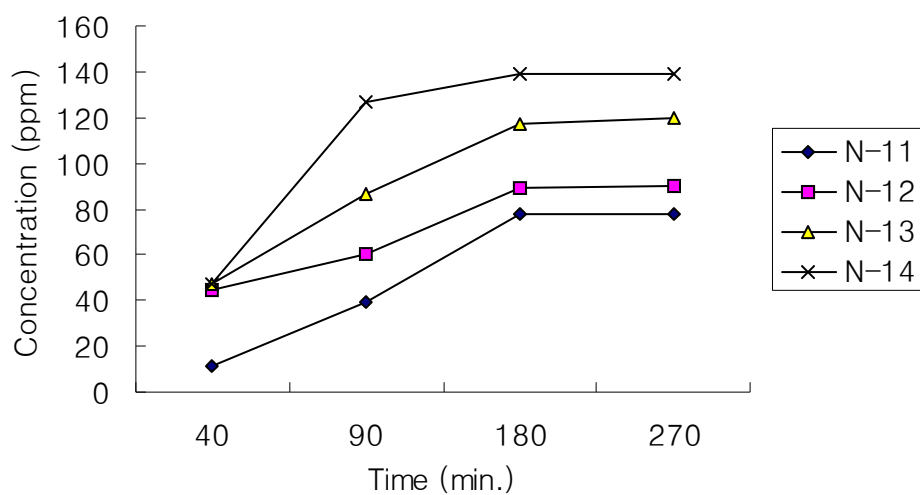


Figure 39. Amounts of nicotinamide extracted according to time

HPLC 실험 자료 중 최대량을 나타낸 180 분 교반하여 추출한 니코틴 아미드의 추출량을 최대 포집량으로 하여 그 결과를 Figure 40과 같이 나타내었다. Figure 40을 살펴보면 시료번호가 증가할수록 니코틴 아미드의 양이 증가하는 것을 알 수 있다. 시료의 번호순으로 주형으로 사용될 계면활성제 양을 증가되는데, 이로부터 계면활성제 양이 증가할수록 포집된 니코틴 아미드의 양이 증가했음을 알 수 있다.

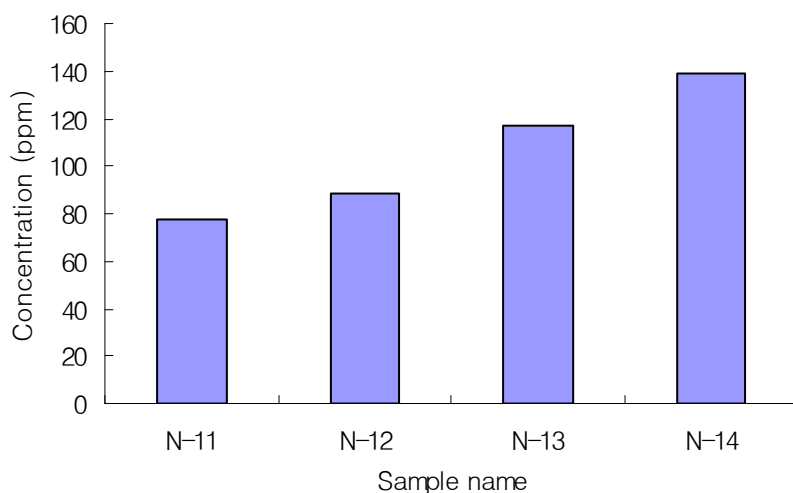


Figure 40. The maximum amounts of nicotinamide extracted

180 분 교반한 후의 니코틴 아미드의 추출량을 최대 포집량으로 하여 실리카/티타니아 복합 산화물 1 g에 포집된 니코틴 아미드의 최대량을 계산하여 Table 11에 나타내었다. 이로부터 실리카/티타니아 복합 산화물 1 g에 약 0.08 (± 0.01) ~ 0.14 (± 0.02) mg 이 포집되어 있었음을 알 수 있었다.

Table 13. The maximum amounts of nicotinamide extracted
in 1 g of mesoporous silica/titania material

(Unit ; mg)

Sample name	N-11	N-12	N-13	N-14
The amounts of nicotinamide extracted	0.08 (\pm 0.01)	0.09 (\pm 0.01)	0.12 (\pm 0.01)	0.14 (\pm 0.02)

V. 결 론

본 연구에서는 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 포집체로 사용하기 위하여 양이온 계면활성제인 CTAC와 비이온성 계면활성제인 P-64 주형으로 하는 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 합성하였다. 또한 소수성과 친수성을 모두 갖으며 양쪽 끝단에 이중결합을 포함하는 양쪽성 올리고머 계면활성제 또한 합성하여 이를 보조 계면활성제로 하여 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 합성하였다. 합성된 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물들을 분석 확인한 후 기능성 물질인 coenzyme Q 10 과 니코틴 아미드를 나노 에멀션 용액으로 제조하고 SNEDDS 를 이용하여 두 기능성 물질들을 포집하였다. 포집의 정도를 확인하기 위해 UV detector 가 장착된 HPLC를 이용하여 기능성 물질들의 포집된 함량을 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 비이온성 계면활성제인 P-64와 양이온 계면활성제인 CTAC를 주형으로 하는 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 합성하는 과정에서 물 용매를 사용할 경우 염기성 조건보다 산성 조건으로 합성한 것이 균일한 크기의 분말형태로 합성되었다.

2. 수평균 분자량이 2062 인 수용성 양쪽성 고분자 올리고머를 합성하여 보조 계면활성제로 사용하였다. 수용성 양쪽성 고분자 올리고머를 보조 계면활성제로 사용한 경우 사용하지 않은 경우 보다 포집량이 월등히 많았다. 이는 올리고머가 소수성 부분과 친수성 부분을 모두 갖고 있어 분자량이 큰 비극성 물질들을 포집하는 데 큰 역할을 할 뿐만 아니라 부풀림 효과(swelling effect)로 인해 메조 다공성 포집체의 동공 크기에도 지대한 영향을 주기 때문이다.

3. 수용성 양쪽성 고분자 올리고머, 비이온성 계면활성제(P-64) 및 양이온성 계면활성제를 주형으로 하여 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물을 합성하였고 XRD spectra 자료와 Bragg 식을 이용하여 동공의 직경이 7 nm 이상이 됨을 예측할 수 있었다.

4. 포집할 기능성 물질로 coenzyme Q 10과 니코틴 아미드를 선정한 후 비이온성 계면활성제 P-64와 양이온성 계면활성제인 CTAC를 이용해 SNEDDS 방법으로 기능성 물질들을 포집한 결과 양이온 계면활성제인 CTAC를 이용한 경우보다 비이온성 계면활성제 P-64를 이용한 경우가 훨씬 효과적이었다.

3. 비이온성 계면활성제 P-64를 주형으로 하여 SNEDDS 방법으로 coenzyme Q 10과 니코틴 아미드를 메조 다공성 복합 산화물에 포집하여 포집된 최대량을 계산한 결과 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물 1 g에 coenzyme Q 10과 니코틴 아미드가 $0.08 (\pm 0.01) \sim 0.15 (\pm 0.01)$ mg 과 $0.07 (\pm 0.01) \sim 0.14 (\pm 0.02)$ mg 이 포집되어 있음을 알 수 있었다. 비이온성 계면활성제와 양쪽성 고분자를 모두 주형으로 사용했을 경우 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물 1 g에 coenzyme Q 10 이 $0.16 (\pm 0.01) \sim 0.32 (\pm 0.01)$ mg 이 포집되어 있음을 알 수 있었다.

본 연구 결과 기능성 물질을 효과적으로 포집할 수 있는 새로운 메조 다공성 실리카/티타니아 복합 산화물 포집체를 합성하였고, 본 실험에서 포집대상으로 사용된 기능성 물질인 coenzyme Q 10과 니코틴 아미드 뿐 만 아니라 다른 기능성 물질들의 포집 방법으로도 실제 적용하여 사용할 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Stein A., Melde B. J., Schroden R. C., *Adv. Mater.*, 12, 1403. (2000)
2. Moller K., Bein T., *Chem. Mater.*, 10, 2950. (1998)
3. Ciesla U., Schüth F., *Micropor. Mesopor. Mater.*, 27, 131. (1999)
4. Scott B. J., Wirnsberger G., Stucky G. D., *Chem. Mater.*, 13, 3140. (2001)
5. Kresge C. T., Leonowicz M. E., Roth W. J., Vartuli J. C., Beck J. S., *Nature*, 359, 710. (1992)
6. Beck J. S., Vartuli J. C., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 10834. (1992)
7. Ying J. Y., Mehnert C. P., Wong M. S., *Angew. Chem., Int Ed*38, 56 - 77. (1999)
8. Raimondi E. M., Seddon J. M., *Liq. Cryst.*, 26, 1 - 35. (1999)
9. Ciesla U., Schüth F., *Microp. Mesop. Mater.*, 27, 131 - 149. (1999)
10. Bonneviot L., Giasson S., Kaliaguine S., Stücker M., *Microp. Mesop. Mater.* (Editorial), 44 - 45. (2001)
11. Tuel A., *Microp. Mesop. Mater.*, 27, 151 - 169. (1999)
12. Trong D., Dahunac C., *Appl Catal. A*222, 1 - 2, 299 - 357. (2000)
13. Siiman O., Burshteyn A., *J. Phys. Chem., B* 104, 9795. (2000)
14. Itoh A., Kodama T., Inagaki S., Masaki Y., *Org. Lett.(Communication)*, 2(16), 2455-2457. (2000)
15. Ulrich R., Toombes G., Gruner E. S., S. M., Wiesner U., *J. Am.Chem. Soc.*, 125(43), 13084-13093. (2003)

16. Lachlan M. J., Ginzburg M., Coombs N., et al., *J. Am.Chem.Soc.*, 122(16), 3878-3891. (2000)
17. Abraham Lieberman, Kelly Lyons, Jay Levine, Robert Myerburg, *Parkinsonism & Related Disorders* 11, 81-84 (2005)
18. Lucas Actis-Goretta, Fernando Carrasquedo, Cesar G. Fraga, *Clinica Chimica Acta* 349, 97-103. (2004)
19. Wan-Liang Lu, Qiang Zhang, How-Sung Lee, Tian-Yan Zhou, Hua-Dong Sun, Da-Wei Zhang, Li Zheng, Lichaell Lee, Sai-Ming Wong, *Biol. Pharm. Bull.* 26(1) 52-55, (2003)
20. Maria del Carmen Córdoba-pedregosa, José M. Villalba, Francisco J. Alcaín, *Analytical Biochemistry* 336, 60-63 (2005)
21. Johanna K. Lang, Lester Packer, *J. Chromatography*, 385, 109-117. (1987)
22. P. Kaplan, N. Sebastianova, J. Turiakova, I. Kucera, *Physiological Research* 45(1), 39-45, (1996)
23. Tang PH, Miles MV, Degrauw A, Hershey A, Pesce A, *Clinical Chemistry*, 47(2) 256-265. Feb. (2001)
24. Rafael Artuch, Joan Moreno, Montserrat Quintana, Rosa M. Puig, M. Antónia Vilaseca, *Clinical Chemistry*, 44, 2378-2379, (1999)
25. G. Rousseau, F. Varin, *J. Chromatographic Science*, Vol. 36, No. 5, 247-252. May. (1998)
26. M. Ducci, A. Gazzano, D. Tedeschi, C. Sighieri, F. Martelli, *Asian J. Andro.*, 4(1), 73-76. March. (2002)
27. S.Nazzal, I.I. Smalyukh, O.D.Lavrentovich, Mansor A. Khan, *Int. J. Pharm.* 235, 247-265. (2002)
28. Khor Swan-Choo, Tee E-Siong, *Mal. J. Nutr.* 2, 49-65, (1996)

29. Revankar S.N., Desai N.D., Vaidya A.B., Bhatt A.D., Anjaneyulu B.,
J. Postgraduate medicine, Vol. 40, 7-9, (1994)
30. P. Pfuhl, U. Kärcher, N. Häring, A. Baumeister, Mona Abdel Tawab, M.
Schubert-Zsilavec, *J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis* 36,
1045-1052. (2005)
31. H. Dislich, *Glastech. Ber.*, 57, 229. (1984)
32. Lin H. P., Mou C. Y., *Acc. Chem. Res.*, 35(11), 927-935. (2002)
33. Meziani M. J., Zajac J., Partyka S., *Langmuir*, 16(22), 8410-8418. (2000)
34. Smarsly B., Polarz S., Antonietti M., *Phys J. Chem. B.*, 105, 10473-10483.
(2001)
35. Attard G. S., Leclerc S. A. A., et al., *Chem. Mater*, 13(5), 1444-1446.
(2001)
36. Yokoi T., Yoshitake H., Tatsumi T., *Chem. Mater*, 15(24), 4536-4538.
(2003)
37. Yanagisawa T., Shimizu T., Kuroda K., Kato C., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*,
63, 988. (1990)
38. Kresge C. T., Leonowicz M. E., et al., *Science*, 257, 1230. (1992)
39. Tanev P.T., Pinnavaia T., *J. Science*, 267, 865. (1995)
40. Tanev P. T., Pinnavaia T., *J. Chem. Mater.*, 8, 2068. (1996)
41. Bagshaw S. A., Prouzet E., Pinnavaia T. J., *Science*, 269, 1242. (1995)
42. Templin M., Franck A., Chesne A. D., et al., *Science*, 278, 1795. (1997)
43. Zhao D., Feng J., et al., *Science*, 279, 548. (1998)
44. Zhao D., Huo Q., Feng J., Chmelka B. F., Stucky G. D., *J. Am. Chem.
Soc.*, 120, 6024. (1998)

45. Klein (Ed.) L., C. Kluwer, *Boston*, (1993)
46. Dunn B., Zink J. I., *J. Mater. Chem.*, 1, 903. (1991)
47. Huo Q., Margolese D., Feng P., et al., *Chem. Mater.*, 6, 1176. (1994)
48. Kresge C. T., Leonowicz M. E., Roth W. J., Vartuli J. C., Beck J. S., *Nature*, 359, 710. (1992)
49. Beck S., Vartuli J. C., Roth W. J., Leonowicz M. E., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 10834. (1992)
50. Alfredsson V., Andersson M. W., *Chem. Mater.*, 8, 1141. (1996)
51. Alfredsson V., Andersson M. W., Ohsuna T., Terasaki O., Jacob M., Bojrup M., *Chem. Mater.*, 9, 2066. (1997)
52. Tanev P. T., Pinnavaia T. J., *Science*, 271 1267. (1996)
53. Tanev P. T., Liang Y., Pinnavaia T. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 8616. (1997)
54. Braos-Garcia P., Maireles-Torres P., Rodron E., Jimenez-opes A., *Journal of molecular catalysis A, chemical*, v.168 no.1/2,279-287. (2001)
55. M.H. Lim, C.F. Blanford, A. Stein, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 4090-4091. (1997)
56. S.L. Burkett, S.D. Sims, S. Mann, *Chem. Commun.*, 1367-1368. (1996)
57. D.J. Macquarrie, *Chem. Commun.*, 1961-1962. (1996)
58. K. Shinoda, S. Friberg, "Emulsions and Solubilization", Wiley, N.Y., (1986)
59. Lutka A., Pawlaczyk J., *Acta Polon. Pharm.*, 52(5) 379-386. (1995)
60. Chopra R.K., Goldman R., Sinatra S.T., Bhagavan H.N., *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 68, 109-113. (1998)

61. Takeuchi H., Sasaki H., Niwa T., Hino T., Hawashima Y., Uesugi K., Ozawa H., *Int. J. Pharm.*, 86, 25-33. (1992)
62. Nazzal S., Guven N., Reddy I.K., Khan M.A., *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 28(1), 49-57. (2002)
63. Kommuru T.R., Ashraf M., Khan M.A., Reddy I.K., *Chem. Pharm. Bull.*, 47 (7), 1024-1028. (1999)
64. Kommuru T.R., Ashraf M., Khan M.A., Reddy I.K., *Int. J. Pharm.*, 212, 233-246. (2001)
65. Charman S.A., Charman W.N., Rogge M.C., Wilson T.D., DuTko F.J., Pouton C.W., *Pharm. Res.*, 9(1), 87-93. (1992)
66. Craig D.Q.M., Lievens H.S.R., Pitt K.G., Storey D.E., *Int. J. Pharm.*, 96, 147-155. (1993)
67. Kang L., Jun H.W., McCall J.W., *Int. J. Pharm.*, 206, 35-42. (2000)
68. Y. Liu, W. Zhang, T.J. Pinnavaia, *Angrew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 40, 1255-1258. (2001)
69. F.S. Xiao, Y. Han, Y. Yu, X.G. Meng, M. Yang, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 888-889. (2002)
70. Mancini A, Conte G, De Marinis L, Hallgass ME, Pozza D, Oradei A, et al., *Molec Aspects Med.*, 5, 249-55. (1994)

ABSTRACT

Study on the synthesis of mesoporous silica/titania materials and trapping functional materials

by SNEDDS

Young-ran Lee

Department of Chemistry

Graduated School of

Sungshin Women's University

Drug delivery system(DDS) technique has been developed for delivering the amount of drug required with high efficiency and recently SNEDDS technique combined DDS with Nano technology has gained much interest and studied in the academic and industrial fields. Specially, SNEDDS technique using of nano hybrid mesoporous materials has been great highlighted because of the possibility of tailoring the pore structure, framework composition, effective trapping and delivering ingredients with non-polarity or enormous molecular structure, controlling the trapping concentration for appreciate efficacy and emission rate of ingredients, etc.

In this study, mesoporous silica/titania hybrid materials were synthesized in water solvent by sol-gel process using a cationic surfactant, cetyltrimethylammonium chloride(CTAC) and a non-ionic surfactant, P-64 as templates under acidic condition. An amphiphilic oligomer whose number

average molecular weight is 2062 was synthesized for using a co-surfactant and it showed wonderful effectiveness to trap non-polar coenzyme Q 10. It was considered that its amphiphilic property played a great role to trap non-polar material and cavities of mesoporous material would be expanded by its swelling effect.

Coenzyme Q 10, also known as ubiquinone 10, is an strong antioxidant and a physiologically important compound acting as an electron shuttle in mitochondrial respiratory chain and as a stabilizing agent in cellular membranes. It is used for anti-aging, anti-wrinkles and used as products for recovery of fatigue and products for Parkinson's disease in cosmetics and pharmaceutical. Nicotinamide a series of vitamin B₃ is used as a ingredient for protection of moisture loss from skin, deposition of pigments and has a good effectiveness to dermatitis, diarrhea and pellagra.

At first, above two functional materials were nano-emulsified for good dispersion and trapping and then trapped into cavities of mesoporous silica/titania hybrid materials by SNEDDS technique. The case a non-ionic surfactant, P-64 was used as a template was better than the case a cationic surfactant, CTAC.

The amounts of functional materials trapped were measured and calculated by standard addition method using UV-detected HPLC at 275nm(coenzyme Q 10) and 220 nm(nicotinamide) after extraction. Extraction after shaking for 3 hours showed maximum value in HPLC data. From this data, the amounts of coenzyme Q 10 trapped was 0.08 (\pm 0.01) ~ 0.15 (\pm 0.01) mgs in 1 g of mesoporous silica/titania hybrid material using P-64 as a template, and 0.16 (\pm 0.02) ~ 0.32 (\pm 0.01) mgs in 1 g of mesoporous silica/titania hybrid material using P-64 and synthesized amphiphilic oligomer

as templates. The amounts of nicotinamide trapped was 0.07 (\pm 0.01) ~ 0.14 (\pm 0.02) mgs in 1 g of mesoporous silica/titania hybrid material using P-64 as a template.