creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

[UCI]I804:24011-200000278219

2020년 2월

석사학위논문

수용성 실리콘 양자점에 접목된 아목시실린의 약물전달 시스템

조 선 대 학 교 대 학 원

화 학 과

기 도 우

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

수용성 실리콘 양자점에 접목된 아목시실린의 약물전달 시스템

Water Soluble Silicon Quantum Dots Grafted with Amoxicillin as a Drug delivery system

2020년 02월 25일

조 선 대 학 교 대 학 원

화 학 과

기 도 우

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

수용성 실리콘 양자점에 접목된 아목시실린의 약물전달 시스템

지도교수 손 홍 래

이 논문을 이학석사학위신청 논문으로 제출함.

2019년 11월

조 선 대 학 교 대 학 원

화 학 과

기 도 우

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

기도우의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 임 종 국 (인)

위 원 조선대학교 교수 손 홍 래 (인)

위 원 조선대학교 교수 김 호 중 (인)

2019년 11월

조 선 대 학 교 대 학 원

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

CONTENTS

LIST i

LIST OF FIGURES ii

ABSTRACT iii

1. INTRODUCTION 1

1.1 Silicon Quantum Dot(Si QD) 1

2. Materials and Methods 2

2.1 Materials 2

2.2 수용성 Si QDs의 합성 2

2.3 Amoxi-Si QDs의 준비와 Amoxicillin의 정량화 3

2.4 Amoxi-Si QDs/하이드로겔 구성요소의 준비 3

2.5 Instruments and Data Acquisitions 3

3. Results and discussion 4

3.1 Amoxicillin and Amoxi-Si QDs 4

3.2 FT-IR 4

3.3 Photo Luminescence spectra and Quantum yield 4

3.4 Drug release UV-Vis spectrum 5

3.5 Drug release profile 5

4. Conclusion 6

5. References 7

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

LIST OF FIGURES

Figure 1 AMoxi-Si QDs 의 합성하기 위한 모식도

Figure 2 Amoxicillin standard curve

Figure 3 Amine-Si QDs 와 Amoxi-Si QDs 의 FT-IR 스펙트럼.

Figure 4 실리콘 양자점, amine-SI QDs, Amoxi-Si QDs의 UV-Vis 흡수와 발광

Figure 5 Amoxicillin 하이드로겔(a)과 Amoxi-Si QDs 하이드로겔(b) 에서 Amoxicillin 이 방출될 때 흡수 스펙트럼

Figure 6 5시간(a)과 15일(b) 동안 PBS안에서 Amoxi-Si QDs 하이드로겔 합성물과 아목시실린이 갇혀있는 하이드로겔에 대한 약물 방출 프로파일

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

ABSTRACT

Water soluble Silicon Quantum Dots Grafted with Amoxicillin as a Drug Delivery System

Ki Dowoo
Advisor : Prof. Sohn, Honglae, Ph.D,
Department of Chemistry,
Graduate School of Chosun University

Water soluble silicon quantum dots (Si QDs) are prepared and used for the measurement of the efficiency for the controlled release drug delivery. Amoxicillin, antibiotics, is covalently grafted with Si QDs through a surface derivatization reaction. Si QDs are embedded in hydrogel polymer. The release of amoxicillin has been measured by using Ultra violet-visible (UV-vis) absorption spectrometer. Amoxicillin-embedded hydrogels exhibit a burst release for 1 h, however covalently loaded Amoxi-Si QDs hydrogel composite exhibited very slow release. Absorption analysis reveals that the Si QDs exhibits a great potential candidate for controlled release of drug. The controlled drug-release profiles depend on the hydrolysis of amoxicillin from the surface of Si QDs..

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

1. INTRODUCTION

1.1 Silicon Quantum Dot (Si QD)

양자점(QD)은 광블링에 대한 뛰어난 안정성으로 인해 생물학적 형광 염료 대체 제품으로 인기를 끌고 있다. 현재까지, CdSe QD에 대한 상당한 재조정은 상대적으로 단조로운 QD,[1] QDs 어레이,[2] 발광 다이오드[3] 및 형광 프로브의 대규모 준비로 이어진다[4]. 그러나 생물학적 시스템에서 카드뮴을 사용하는 독성학적 문제에 대한 우려가 제기되었다.

CdSe QD는 자외선에 노출된 후 간세포에 독성이 있었다[5]. 이 문제를 해결하기 위해 실리콘 양자점(Si QDs)은 생물학적 사용을 위한 실리콘의 생체적합성으로 인해 이상적인 후보다. 실리콘의 비독성과 풍부함으로 인해 Si QD의 습윤 합성이 상당히 바람직하지만, 합성 방법의 한계 때문에 연구는 CdSe QD만큼 공격적이지는 않았다.

Si QD의 크기 2-10 nm에서의 양자 구속은 직접적인 밴드 갭 전환을 통해 복사 재조합을 증가시키고, 음소거 간접 밴드 갭 전환을 감소시키며, 높은 양자 수율을 나타낸다[6,7]. Si QD용 솔루션 신드롬의 큰 성공은 실리콘 염의 용액 단계 감소에 의해 이루어졌다[8-10]. 산화 방지 알킬 말단 Si QD의 안정성도 보고되었다[11]. 우리는 최근 합성 후 치료 없이 강력한 녹색 광채광 Si QD의 합성을 보고했다[12].

최근 틸리와 동료들에 의해 수용성 Si QD의 용액 단계 합성이 보고되었다. Si QD는 약물 전달 시스템과 같은 생물의학 용도를 위해 가시광선 영역에서 상당한 광발광성(PL) 양자 수율을 가진 수용성 및 소수성인 것이 필수적이다. 본 연구에서는 하이드로겔 매트릭스에 있는 Si QDs과 공유결합을한 아목시실린(Amoxi-Si QDs)의 가수분해법을 활용하여 아목시실린의 약물전달 애플리케이션에 관한 연구를 수행하였다.

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

2. Materials and Methods

2.1 Materials

Magnesium silicide (99%), dodecylammonium chloride (99.5%), platinum(0)-1,3-divinyl-1,1,3,3-tetramethyldisiloxane, N-hydroxysuccinimide (NHS), allylamine, 1-ethyl-3-(3-dimethylamonipropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC), amoxicillin, 2-hydroxyethylmethacrylate, ethyleneglycol dimethacrylate, and azobisisobutyronitrile (Sigma Aldrich Inc.) were used without further purification. Toluene (Thermo-Fisher scientific, ≥99.9%) was dried and distilled from anhydrous calcium chloride under argon gas. Manipulations of these chemicals were handled via standard Schlenk line techniques.

2.2 수용성 Si QDs의 합성

마그네슘 실리사이드(Mg2Si) 460mg 과 도데실암모늄 클로라이드(CHNH4Cl) 800mg 응 40ml의 무수 톨루엔 40ml에 슈랭크 플라스크를 안에서 스터링 하지 않고 24시간 환류시킨다. Si QD가 함유된 용액은 침전물을 제거하기 위해 9,600 rpm에서 15분간 원심분리하여 얻었다. 이때 입자의 표면은 수소로 종결될 것으로 예상된다. 수용성 Si QD는 자일렌 및 알릴아민(1mL,10mmol)의 백금(0)-1,3-diviny-1,3,3-tetramethyldisiloxane
(20μL, Pt-2%)과 반응하여 24시간 동안 아르곤 대기에 환류하여 표면 실리콘-수소 결합을 치환하여 합성하였다. 표면을 치환 후, 누런 점성 용액은 감소된 압력하에서 휘발성 용액을 제거함으로써 얻어졌다. 100 mL 증류수의 투석 튜빙 셀룰로오스 막을 통해 주입된 결과 아민 탈착된 Si QD(Amine-Si QDs)가 물에 녹았지만 나머지 도데실 암모늄은 녹지 않았다.

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

2.3 Amoxi-Si QDs의 준비와 Amoxicillin의 정량화

아목시실린(40mg, 0.1mmol), NHS(10mg, 0.09mmol), EDC(17mg, 0.09mmol)를 Amine-Si QD를 함유한 준비 용액에 첨가하여 24시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 후, 혼합 용액은 rotary evaporation을 사용하여 10 mL로 감소되었다. 100 mL 증류수의 투석 튜빙 셀룰로오스 막을 통한 주입으로 과도한 전구체가 용해되었지만 Amoxi-Si QD는 그렇지 않았다. 아목시실린 흡수 스펙트럼의 표준 곡선에서 아목시실린 정량 및 방출량을 구했다. 증류수의 아목시실린 농도는 2.74μM이었다.

2.4 Amoxi-Si QDs/하이드로겔 구성요소의 준비

1 mL Amoxi-Si QDs 용액, 2-hydroxyethylmethacrylate와 Ethylene glycol Dimethacrylate 99.6:0.4의 부피 혼합물, azobisisobutyronitrile 0.1 wt를 혼합하여 금형에 떨어뜨려 6시간 동안 가열하여 치료하였다. 경화된 하이드로겔은 수화를 위해 DI수에 담그고 약물 방출 측정을 위해 100 mL 인산염-버퍼 식염수(PBS) 용액으로 비커에 이송하였다

2.5 Instruments and Data Acquisitions

형광 방출 스펙트럼은 퍼킨-엘머 발광 스펙트럼계 LS 50B로 기록되었다. 용제는 사용하기 전에 불순물을 배출하지 않는 것으로 결정되었다. 절대 PL 양자 수율은 150 W 제논 단색 광원 다채널 Czerny-Turner형 스펙트럼 분석기와 3.3 인치 스펙트럼을 사용하여 퀀타우루스-QY 절대 PL 양자 수율계 C11347-11 (일본 하마마츠)를 사용하여 구 통합하였다. 푸리에 변환 적외선(FT-IR) 스펙트럼이 니코렛 5700에 기록되었다. UV-vis 흡수 스펙트럼은 히타치 UH5300으로 기록되었다.

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

3. RESULT AND DISCUSSION

3.1 Amoxicillin and Amoxi-Si QDs

아목시실린은 박테리아에 의한 특정 감염을 치료하는데 사용되는 항생제다. 그것은 또한 감염을 예방하기 위해 어떤 수술 전에 사용된다. [Figure 1]은 Amoxi-Si QD의 합성을 위한 도식도를 보여준다. 이전에 우리는 2 ~ 3 nm.[12] 크기의 청색 광채광 Si QD의 특성화는 10.3%라고 보고했다.

3.2 FT-IR

아민시실린과 아민시 QD의 결합은 FTIR 분광법에 의해 확인되었다(그림 3). Amine-Si QD의 경우, Si-CH2의 진동 스트레칭 피크인 1460 cm-1에서 관측되었으며,[13] 1650 cm-1에서의 흡광도는 Si QDs에 화학적 결합을 나타내는 allyamine에 기인한다[14]. 1650 및 3200-3600 cm-1의 강한 흡수량은 Amoxicillin의 아미드와 히드록실 그룹에 기인한다[15]. 거의 검출되지 않는다.1100 cm-1에서 brational peak가 관찰되었으며, 준비된 Si QD는 물 속 산화로부터 상당히 안정적이다[16].

3.3 Photo Luminescence spectra and Quantum yield

수소 종단 Si QD에 대한 UV-Vis 흡수 스펙트럼은 362nm에서 들뜬 흡수 피크를 나타낸다 그림 3. 수소가 종료된 Si QD은 370nm의 발광 시 429nm의 배출 피크를 보여주었다. 입자 표면에 알릴아민과의 수화 작용 후 발광 피크는 8 nm만큼 적색 이동한다. 아목시실린에 대한 추가적인 파괴는 20 nm의 적색 이동을 나타낸다. 유사한 결과가 보고되었다. 더 많은 극성 또는 충전된 엔드 그룹을 가진 표면 분자가 입자 표면에 부착되어 있기 때문에 방출 피크가 더 적색 이동한다.[17] 8.2%로 측정된 알릴아민 결합 Si QD의 절대 양자 수율인 Si QD의 광도 효율에 미치는 표면 그룹의 영향을 자세히 조사하기 위해. 아목시실린 유도체가 있는 절대 양자수율은

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

감소하고 2.1%에 불과하다. 양자 수율을 낮출 수 있는 부지의 형성은 알릴아민으로 둘러쌓인 Si QD를 가진 아목시실린의 분해 반응에서 비롯될 수 있다.[18]

3.4 Drug release UV-Vis spectrum

그림 5 (a)와 (b)는 각각 하이드로겔에서 아목시실린을 방출하기 위한 흡수 스펙트럼과 아목시-시 QDs/hydrogel 합성물을 보여준다. 아목시실린 분자는 흡수성이 강하기 때문에 하이드로겔 합성물의 아목시실린 방출량은 흡수 측정 표준 곡선을 사용하여 pH 7 수용 완충 용액에서 시간 척도로 270 nm의 고정 파장에서 측정한다. 아목시실린의 방출은 두 가지 다른 방법으로 연구되었다. Amoxi-Si QDs 하이드로겔 복합체와 물리적으로 내장된 아목시실린 하이드로겔. 아목시실린 방출 일수가 아목시실린-임베디드 하이드로겔에서 증가하면 PBS 용액에서 흡수 피크 강도가 증가한다. 그림 5 (a)에 표시된 아목시실린-임베디드 하이드로겔에서 아목시실린이 빠르게 방출되는 것은 공유결합이 부족하기 때문에 1일 이내에 관찰된다.19 그림 6 (b)에 나타난 아목시실린 화합물은 아목시실린과 아민으로 치환된 실리콘 양자점 사이의 공유결합으로 인해 아목시실린이 천천히 방출되는 것을 나타낸다.

3.5 Drug release profile

그림 5 (a)와 (b)는 하이드로겔과 Amoxi-Si QDs/hydrogel 복합체에서 아목시실린이 누적 방출되는 것을 보여준다. 아목시실린 방출 프로파일에는 그림 5(a)에 표시된 아목시실린 임베디드 하이드로겔이 1시간 동안 높은 누적 누출이 나타났으나,Amoxi-Si QDs/hydrogel은 매우 느리고 낮은 누적 누출이 나타났다. 연구가 끝날 무렵(15일)에는 부하 아목시실린이 PBS에 방출되는 비율이 18%에도 미치지 못했다. 그림 5(b)는 아목시시-시 QDs 하이드로겔 합성물의 아목시실린 방출량이 15일 동안 180μg(1일 12μg)으로 물리적으로 내장된 아목시실린 하이드로겔보다 훨씬 느리다는 것을 보여준다.

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

4. CONCLUSION

요약하자면, 이러한 연구는 수용성 Si QD를 사용한 아목시실린 전달 시스템의 프로토타입과 공유 약물 로딩 전략을 입증했다. 이 Si QD 전달 시스템은 약동학, 독성 및 유효성을 포함하여 추가 평가가 필요하지만, 본 연구는 Si QD가 유효 약물 전달 물질 및 연장 약물 방출을 위한 시스템의 타당성 역할을 한다는 것을 입증한다. 아목시실린이 나오는 Si QD는 이후 아마이드의 가수 분해로 인한 지속적인 약물 방출을 허용한다.

합성한 물질이 인체의 안구에 미치는 영향이 가능한지, 독성이 강한 만큼 외부로부터 침투되어오는 세균에 영향을 주는지에 대하여 추가적인 실험을 통하여 확인이 필요할 것으로 보인다.

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

5. References

[1] C. B. Murray, D. Norris, and M. G. Bawendi, J. Am. Chem. Soc.115, 8706 (1993).

[2] C. P. Collier, Science 277, 1978 (1997).

[3] V. L. Colvin, M. C. Schlamp, and A. P. Alivisatos, Nature 370, 354 (1994).

[4] W. C. W. Chan, and S. Nie, Science 281, 2016 (1998).

[5] A. M. Derfus, W. C.W. Chan, and S. N. Bhatia, Nano Lett. 4, 11 (2004).

[6] J. D. Holmes, K. J. Ziegler, C. Doty, L. E. Pell, K. P. Johnson, and B. A. Korgel, J. Am. Chem. Soc. 123, 3748 (2001).

[7] J. P. Wilcoxon, P. P. Provencio, and G. A. Samara, Phys. Rev. B 60, 2704 (1999).

[8] C. S. Yang, R. A. Bley, S. M. Kauzlarich, H. W. H. Lee, and G. R. Delgado, J. Am. Chem. Soc. 121, 5191 (1999).

[9] D. Neiner, H. W. Chiu, and S. M. Kauzlarich, J. Am. Chem. Soc. 128, 11016 (2006).

[10] R. K. Baldwin, K. A. Pettigrew, J. C. Garno, P. P. Power, G. Y. Liu, and S. M. Kauzlarich, J. Am. Chem. Soc. 124, 1150 (2002).

[11] J.-K. Choi, S. Jang, H. Sohn, and H.-D. Jeong, J. Am. Chem. Soc. 131, 17894 (2009).

[12] J. S. Kim, B. Cho, S. G. Cho, and H. Sohn, Chem. Commun. 52, 8207 (2016).

[13] J. H. Warner, A. Hoshino, K. Yamamoto, and R. D. Tilley, Angew. Chem. Int. Ed. 44, 4550 (2005).

[14] J. Chhablani, A. Nieto, H. Hou, E. C. Wu, W. R. Freeman, M. J. Sailor,

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

L. Cheng, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 54, 1268 (2013).

[15] A. Bebu, L. Szabó, N. Leopold, C. Berindean, L. David, J. Mol. Struct. 993, 52 (2011).

[16] A. Gupta, M. T. Swihart, H. Wiggers, Adv. Funct. Mater. 19, 696 (2009).

[17] X. Cheng, R. Gondosiswanto, S. Ciampi, P. J. Reece, and J. J. Gooding, Chem. Commun. 48, 11874 (2012).

[18] D. A. V. Bout, W. T. Yip, D. Hu, D. K Fu, T. M. Swager, P. F. Barbara, Science 227, 1074 (1997).

[19] G. Fundueanu, M. Constantin, S. Bucatariu, G. Mocanu, J. Nanosci. Nanotechnol. 17, 4643 (2017).

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

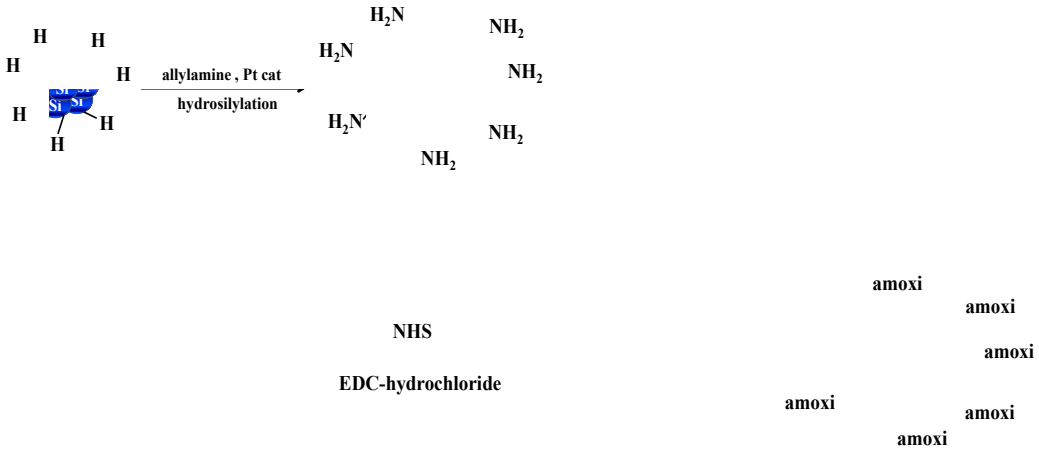


Figure. 1. AMoxi-Si QDs 의 합성하기 위한 모식도

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

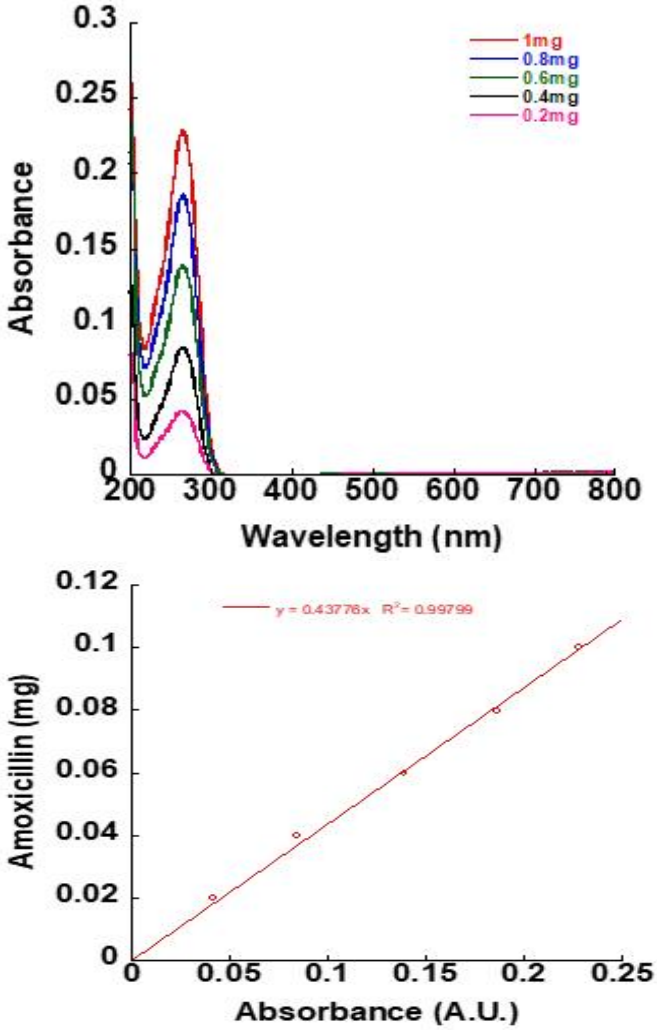


Figure. 2. Amoxicillin standard curve

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

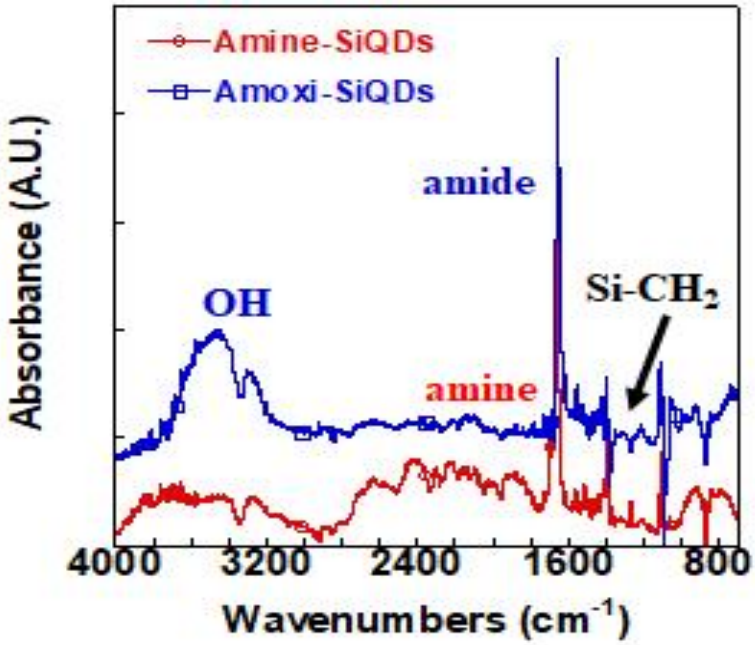


Figure. 3. Amine-Si QDs 와 Amoxi-Si QDs 의 FT-IR 스펙트럼

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

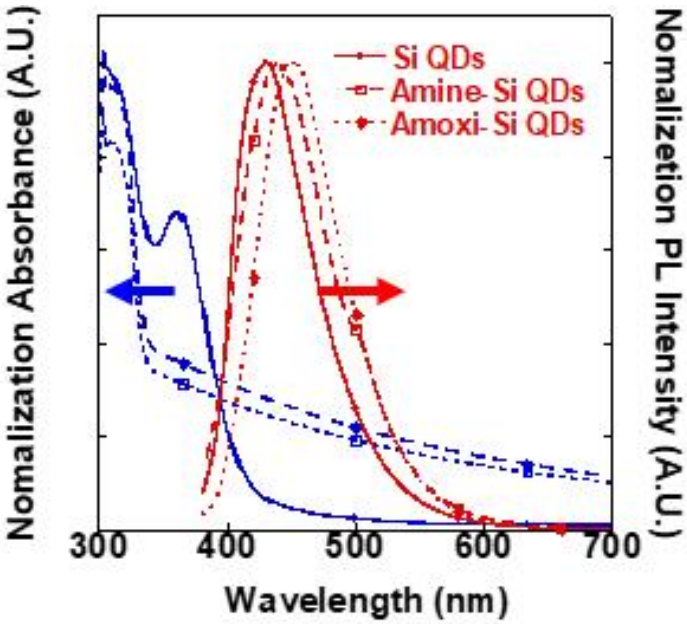


Figure. 4. 실리콘 양자점, amine-SI QDs, Amoxi-Si QDs의 UV-Vis 흡수와 발광

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

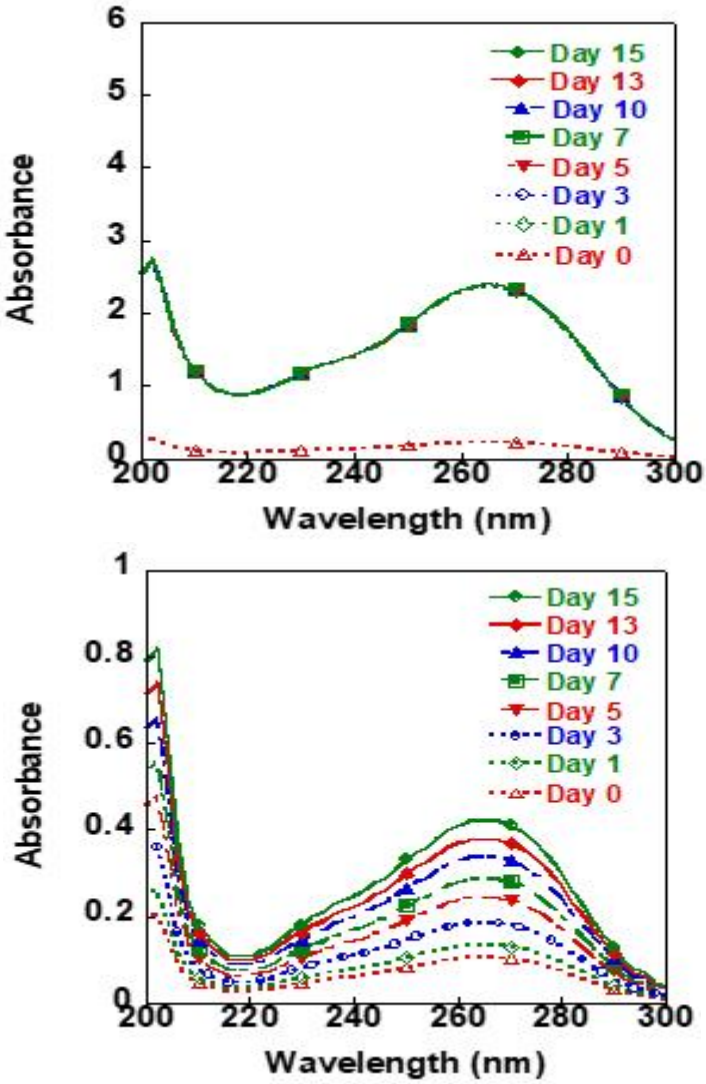
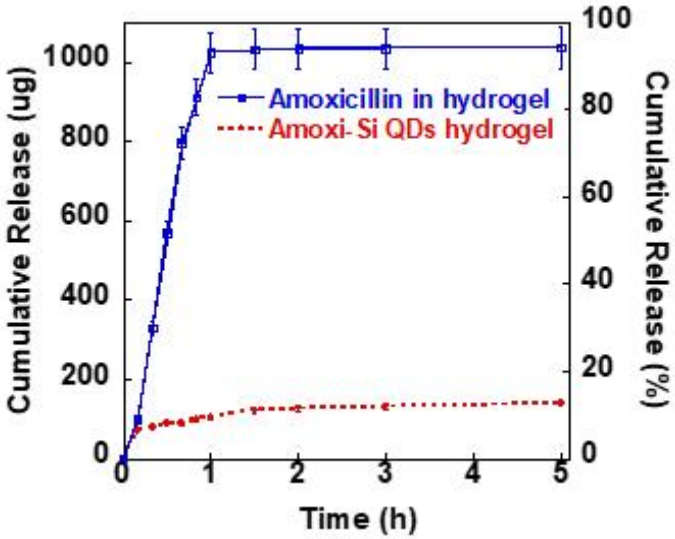
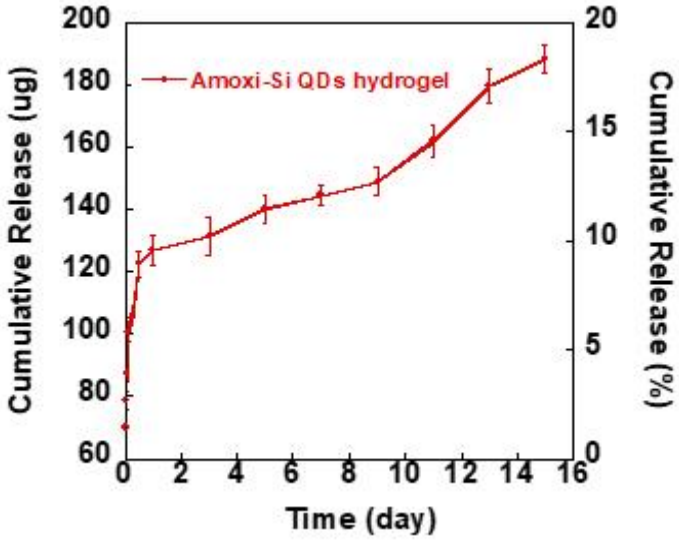


Figure. 5. Amoxicillin 하이드로겔(a)과 Amoxi-Si QDs 하이드로겔(b)에서 Amoxicillin이 방출될 때 흡수 스펙트럼

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY



(a)



(b)

Figure. 6. 5시간(a)과 15일(b) 동안 PBS안에서 Amoxi-Si QDs 하이드로겔 합성물과 아목시실린이 갇혀있는 하이드로겔에 대한 약물 방출 프로파일.

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

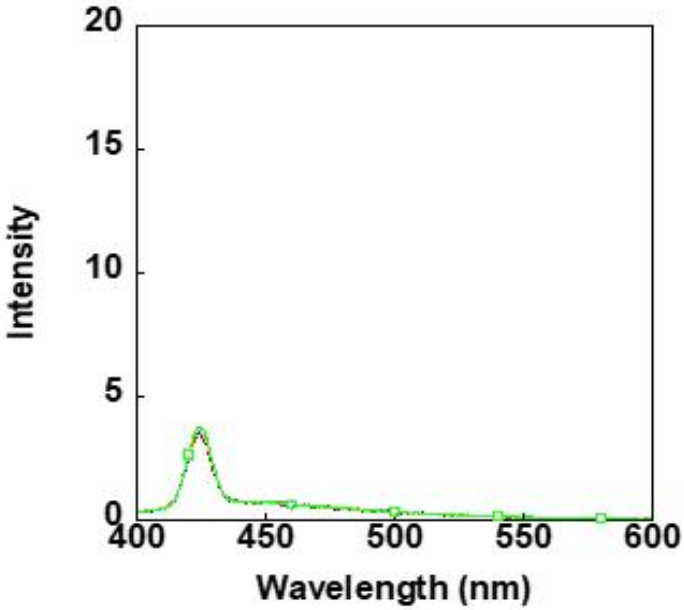


Figure. 7. 약물 방출되 용액의 PL DATA

조선대학교
CHOSUN UNIVERSITY

감사의 말

지난 시간 동안 대학원 석사과정을 마무리 하면서 많은 도움을 주신 분들께 감사의 말씀을 전하고자 합니다. 2018 년도에 처음 실험실에 들어와 지금까지 부족한 점 투성인 저를 받아주시고, 항상 저에게 많은 가르침과 도움을 주신 저의 지도교수님이신 손홍래 교수님께 진심으로 감사드립니다. 또한 저의 논문 심사를 맡아 주시고, 많은 조언과 도움을 주신 임종국 교수님, 김호중 교수님께 감사드립니다.

항상 곁에서 묵묵히 챙겨주시던 사랑하는 부모님께도 감사드립니다. 마지막으로 감사의 글을 통해 언급하지 못했지만 항상 저의 주변에서 함께 해주시던 모든 분들에게 진심으로 감사드립니다. 항상 감사하는 마음으로 살며 많이 부족하지만 더욱 잘 할 수 있도록 노력하도록 하겠습니다. 감사합니다.