



### 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 원 저작자를 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 권리와 책임은 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)



의류학석사 학위논문

ZIF-8 기반 pH 반응형  
약물 전달 창상피복재 개발

2023년 2월

서울대학교 대학원

의류학과

정서진

ZIF-8 기반 pH 반응형  
약물 전달 창상피복재 개발

지도 교수 김 주 연

이 논문을 의류학석사 학위논문으로 제출함  
2022년 12월

서울대학교 대학원  
의류학과  
정서진

정서진의 석사 학위논문을 인준함  
2023년 1월

위 원장 \_\_\_\_\_ (인)

부위원장 \_\_\_\_\_ (인)

위 원 \_\_\_\_\_ (인)

## 초 록

상처 또는 창상은 치유 단계에 따라 가변적인 pH 환경을 가지며 산성 환경 조성이 치유속도 개선에 유의한 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 따라서, 본 논문에서는 천연유래 활성물질인 커큐민의 항염 효과와 아연 이온( $Zn^{2+}$ )의 항균 효과를 활용하여, pH 조절 및 pH-반응성 유효성분 용출의 동시적 작용이 가능한 이중층 창상피복재를 제조하였다. 외층의 경우, pH 반응성 금속 유기 구조체인 ZIF-8 기반 커큐민 전달 시스템(CCMZIF)을 부직포 섬유에 도입하였다. 내층에는 pH 조절 특성을 부여하기 위하여 아세트산을 함유한 폴리비닐피롤리돈(PVP) 전기방사 섬유를 제조하였다.

ZIF-8의 약물 함침 및 선택적 용출 메커니즘을 분석한 결과, 커큐민은  $Zn^{2+}$ 와의 수소결합에 의해 ZIF-8 내에 함침되며, 산성 환경 노출 시 ZIF-8 내 유기리간드의 양성자화에 따른 배위결합 끊김에 의해 커큐민 및  $Zn^{2+}$ 가 용출되는 것으로 추정하였다.

생체외 커큐민 또는  $Zn^{2+}$  용출성 평가 결과, 제작된 CCMZIF가 pH에 따른 선택적인 커큐민 용출성(pH 5.0; 약 80%, pH 7.4; 약 45%)을 가지며 이를 섬유에 도입하여도 pH 반응성이 유지됨을 확인하였다. 이에 산성 레이어를 결합하자 용출 매질의 pH가 즉각적으로 7.4에서 6.5로 조절 및 유지되었으며, CCMZIF의 pH 반응성이 향상되어 커큐민 및  $Zn^{2+}$ 의 용출성이 증가함을 확인하였다. 이는 제작된 드레싱이 표적 부위의 pH를 효과적으로 조절하고, 조절된 산성 조건에서 유효성분을 선택적으로 전달하여 궁극적으로 상처치유 효과를 극대화할 수 있음을 의미한다.

제작 드레싱의 수분 특성, 항균성 및 세포 독성을 분석하여 창상피복재로서의 요구특성을 평가하였다. CCMZIF 코팅 시 순수한

레이온 부직포 대비 높은 흡수성 및 낮은 투습성을 가져, 상처부위의 적절한 습도환경을 조성하기 유리하게 개질되었음을 확인하였다. 산성 레이어를 결합한 CCMZIF 도입 섬유는 CCMZIF 분해에 따른 Zn<sup>2+</sup>의 용출이 촉진됨에 따라 *Escherichia coli*에 대한 항균성을 보였다. 주요 작용 물질인 CCMZIF는 인간진피 섬유아세포에 대하여 유의한 독성을 갖지 않는 것으로 나타나, 제작 피복재의 생체적합성이 문제되지 않음을 확인하였다.

본 연구는 pH 조절과 pH 반응성 약물 전달이 동시에 구현할 수 있는 금속유기골격체 도입 섬유형 창상피복재를 개발함으로써 향상된 항염 및 항균 효과를 통한 상처치유 속도 개선을 구현하고자 하였다. ZIF-8의 약물 함침 및 용출 메커니즘을 제시하고 선행연구에서 거의 시도된 바 없는 새로운 전략을 바탕으로 기능성 드레싱을 제작하여, 상처 드레싱 개발에 있어 실제적인 정보를 제공하는 학문적 기여가 가능할 것으로 기대된다. 또한, 제작 드레싱의 항균성 및 생체적합성을 평가함으로써 실제 산업으로의 적용 가능성을 시사하였다.

주요어 : 창상피복재, pH 반응성, pH 조절, 금속유기구조체, 커큐민, 용출

학 번 : 2021-28212

# 목 차

<b>제 1 장 서 론 .....</b>	<b>1</b>
제 1 절 연구의 필요성 및 목표.....	1
제 2 절 이론적 배경 .....	5
2.1 상처치유 과정 .....	5
2.1.1 pH 환경의 상처치유 속도에의 영향.....	5
2.1.2 수분환경의 상처치유 속도에의 영향.....	7
2.1.3 창상피복재.....	8
2.2 약물 전달 시스템 .....	11
2.3 금속 유기 구조체(Metal-organic frameworks, MOFs) .....	12
2.3.1 금속 유기 구조체의 특징 .....	12
2.3.2 약물전달 매개체로서의 ZIF-8.....	14
<b>제 2 장 실 험 .....</b>	<b>16</b>
제 1 절 시료 및 시약.....	16
제 2 절 CCMZIF 및 CCMZIF/Acid 드레싱 제작 .....	17
2.1 CCMZIF 제작 .....	17
2.2 CCMZIF-Zn@R 제작 .....	19
2.3 CCMZIF-Zn@R과 산성 레이어 결합 이중층 제작.	22
2.4 제작 시료의 특성 평가.....	23
제 3 절 커큐민 및 아연 이온 용출성 평가 .....	25
3.1 CCMZIF 파우더의 커큐민 용출성 평가.....	25
3.2 CCMZIF-Zn@R의 커큐민 및 Zn <sup>2+</sup> 용출성 평가....	26
3.3 CCMZIF/Acid 이중층에서의 커큐민 및 Zn <sup>2+</sup> 용출성 평가.....	26
제 4 절 창상피복재로서의 요구특성 평가 .....	28
4.1 항균성 평가.....	28
4.2 물리적 특성 평가 .....	30
4.3 생체적합성 평가 .....	31
<b>제 3 장 결과 및 고찰 .....</b>	<b>32</b>
제 1 절 CCMZIF 및 CCMZIF/Acid 드레싱 구현 .....	32
1.1 제작 시료의 형태적 특성 .....	32
1.2 제작 시료의 물리적 및 열적 특성 .....	37
제 2 절 CCMZIF의 약물 함침 및 용출 특성.....	43
2.1 CCMZIF의 CCM 함침 및 용출 메커니즘.....	43
2.2 드레싱 형태에 따른 CCM 및 Zn <sup>2+</sup> 용출 거동.....	47
제 3 절 창상피복재로서의 요구특성 구현 .....	52
3.1 CCMZIF 및 CCMZIF/Acid의 항균성 .....	52
3.2 CCMZIF-Zn@R의 물리적 특성 평가 .....	54

3.3 CCMZIF의 생체적 합성 평가.....	57
제 4 장 결 론 .....	59
참고문헌 .....	61
Abstract .....	71

## 표 목차

Table 1. Various types of commercial wound dressing .....	10
Table 2. Structural properties of substrates .....	20
Table 3. BET analysis of ZIF-8 and CCMZIF showing the specific surface area ( $S_{BET}$ ), total pore volume ( $V_{total}$ ), and average pore diameter .....	40
Table 4. Minimum inhibitory concentration (MIC) of fabricated powders and substrates.....	53

## 그림 목차

Figure 1. Schematic illustration of pH-responsive and modulating ZIF-8-loaded nonwoven for CCM and $Zn^{2+}$ delivery as the smart therapy for wound dressing.....	4
Figure 2. Wound healing process and pH value of (a) acute wounds and (b) chronic wounds.....	6
Figure 3. The characteristics of MOFs as drug delivery system.	13
Figure 4. The structure of ZIF-8. ....	15
Figure 5. The mechanism of pH-responsive drug release of ZIF-8.....	15
Figure 6. Schematic illustration for Zn-doped polydopamine coated rayon nonwoven (Zn@R) fabrication .....	20
Figure 7. (a) Self-polymerization process of polydopamine and (b) chemical structure of zinc (Zn)-doped polydopamine layer... Figure 8. Schematic illustration for CCM encapsulated ZIF-8 (CCMZIF) and CCMZIF-Zn@R fabrication. ....	21
Figure 9. Standard curves for (a) CCM and (b) $Zn^{2+}$ ion	

concentration.....	27
Figure 10. Schematic illustration for <i>in vitro</i> release test .....	27
Figure 11. Schematic illustration of macrodillution method for MIC determination .....	29
Figure 12. (a) SEM image and (b) EDS mapping of CCMZIF powder. (c) The size distribution of the diameter of CCZIF particles. (d) The chemical structure of CCM .....	33
Figure 13. SEM images of (a) Zn@R, (b) CCMZIF@R, and (c) CCMZIF–Zn@R .....	34
Figure 14. (a) SEM image and (b) EDS mapping of CCMZIF–Zn@ R fibers. (c) The size distribution of the diameter of CCZIF particles on CCMZIF–Zn@R .....	35
Figure 15. SEM image of (a) Acid@PVP layer and (b) lateral of CCMZIF/Acid .....	36
Figure 16. XRD spectra of (a) ZIF–8, CCM, CCMZIF and (b) CCMZIF, R, Zn@R, CCMZIF–Zn@R .....	38
Figure 17. XRD spectra of PVP and Acid@PVP .....	39
Figure 18. Nitrogen sorption–desorption isotherms of ZIF–8 and CCMZIF .....	39
Figure 19. Thermogravimetric analysis (TGA) for (a) ZIF–8, CCM, CCMZIF and (b) CCMZIF, Zn@R, CCMZIF–Zn@R .....	42
Figure 20. UV/Vis absorption spectra of CCM, ZIF–8, and CCMZIF .....	44
Figure 21. FT–IR graphs of CCM, ZIF–8, and CCMZIF (a) before and (b) after the exposure to an acidic condition.....	45
Figure 22. Suggested chemical reaction between CCM and ZIF–8 in CCMZIF fabrication and CCM release in an acidic condition .....	46
Figure 23. Time and pH–dependent cumulative CCM release of CCMZIF particles .....	48
Figure 24. Time and pH–dependent cumulative (a) CCM and (b) $Zn^{2+}$ ions release of CCMZIF–Zn@R. (c) FE–SEM image of inner layer for CCMZIF–Zn@R after release test in pH 5.0 .....	49
Figure 25. (a) Time–dependent modulated pH and cumulative release of (b) CCM and (c) $Zn^{2+}$ of CCMZIF/Acid.....	51
Figure 26. Photographs for turbidity alteration of fabricated powders and substrates after treating <i>E. coli</i> for 18 hrs .....	53
Figure 27. Stress–strain curves of R, Zn@R, and CCMZIF–Zn@R .....	55
Figure 28. (a) Water vapor transmission rate (WVTR) and swelling ratio and (b) water contact angle of fabricated substrates	56

Figure 29. Cytotoxicity of ZIF-8, CCMZIF and CCM on HDF after  
24 hr treatment.....58

# 제 1 장 서 론

## 제 1 절 연구의 필요성 및 목표

상처치유 과정 중 상처의 만성화를 방지하기 위해서는 적절한 환경을 조성하는 것이 중요하다. 일반적으로 상처치유는 지혈-염증-증식-성숙의 과정을 거치는데, 평균 치유 기간 내에 4단계를 거쳐 정상상태로 돌아오는 급성 상처와 달리 만성 상처는 염증 단계 이후 정상적인 회복 단계를 거치지 못하고 염증 및 감염 상태가 지속된다[1]. 만성 상처는 피부 괴사, 2차 감염을 통한 합병증 유발 등 심각한 질병으로 이어질 수 있으므로 이를 방지하는 것은 상처치유에 있어 반드시 해결되어야 하는 과제라 할 수 있다.

상처는 치유 과정에 따라 pH가 민감하게 변화하는 특징을 갖는데, 일반적으로 염증 단계에서 감소 후 증식 및 성숙 단계를 거치며 약 pH 8.5까지 증가하였다가 약산성의 정상상태로 회복된다. pH 환경은 치유에 관여하는 인자들의 활성화 및 박테리아 감염을 결정짓는 중요한 변수로, 예를 들어 만성 상처의 pH가 염기성 환경에 머무르는 것은 세포조직 재생의 불균형과 미생물막 형성을 초래할 수 있다[2]. 따라서, 상처부위의 가변적인 pH 환경을 활용하고 이를 산성으로 조절하는 것은 상처 치유의 가속화를 위한 효과적인 전략이 될 수 있다.

현대의 범용적인 창상피복재 또는 상처 드레싱은 필름, 하이드로겔, 폼 등의 다양한 형태로 제작되어 습윤환경 조성을 주된 기능으로 하고 있다[3]. 하지만, 단순히 상처부위의 수분 상태를 조절하는 것은 능동적인 항균이 불가능해 세균 증식을 억제할 수 없다는 문제점이 있으며 상처 회복의 주요인자인 pH는 아직까지 고려되지 않고 있다.

최근에는 드레싱에 능동적인 치유 효과를 부여하기 위하여 항균 혹은 항염성 약물을 직접적으로 도입하려는 시도가 활발히 이루어지고 있다. 특히, 천연유래 약물 중 하나인 커큐민(curcumin)은 종양괴사인자- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 인터루킨-1(IL-1), NF- $\kappa$ B 등 염증 유발 효소들의 활성을 억제하여 우수한 항염성 구현을 가능케 한다[4,5]. 하지만, 커큐민은 pH, 온도, 빛 등 외부환경 조건에 따른 변형이 쉽게 발생하며 높은 생체분해성을 가진다는 한계가 있다. 따라서, 커큐민을 타겟하는 부위에 안정적으로 전달하기 위하여 나노입자와 커큐민을 결합시키는 약물 전달 기술 개발이 주목받고 있다[6-8].

Metal-organic frameworks(MOFs)는 금속 이온과 유기 리간드가 배위결합을 이루며 형성된 다공성 입체 구조체로, 넓은 비표면적, 큰 기공 부피뿐만 아니라 pH, 빛, 열 등 외부자극에 의한 선택적 약물 전달이 가능하여 차세대 약물 전달 시스템으로 각광받고 있다[9-11]. ZIF-8은 대표적인 pH 반응성 MOF 중 하나로, 산성 환경에서 구조적 분해가 일어나 낮은 pH 값을 갖는 염증성 상처부위에 대한 약물전달 매개체로서 그 활용성이 높다[6,12-14]. 또한, 구조 분해 시 방출되는 아연 이온( $Zn^{2+}$ )은 박테리아의 세포막을 파괴시키는 항균성을 구현할 수 있다[15]. 즉, 커큐민을 도입한 ZIF-8을 드레싱에 적용할 경우, 별도의 조작없이 pH 변화에 따른 즉각적인 항염 및 항균 효과를 구현할 수 있을 것으로 기대된다.

이처럼 상처부위의 pH 상승을 억제하거나 염증 단계에서의 pH 감소를 활용하는 드레싱에 대한 연구는 진행되고 있으나, 아직까지 pH 조절과 pH 반응성을 한 드레싱에 동시에 구현하고자 하는 시도는 미흡한 실정이다. 상처의 pH를 산성으로 조절할 수 있는 물질은 환부의 pH 안정화뿐만 아니라 pH 반응성 물질의 활성화를 유도할 수 있으므로, 각 물질을 단독으로 처리하는 경우보다 더욱 향상된 치유효과를 기대할 수 있다. 따라서 본 연구는 아세트산을 pH 조절 물질로 활용하였다.

본 연구는 항염작용을 하는 커큐민과 항균작용을 하는  $Zn^{2+}$ 에 의해 치료효과를 발현할 수 있는 드레싱을 개발해, 궁극적으로 상처치유 속도 개선에 유의한 도움을 주는 것을 목적으로 한다. 이를 위해 1) 용해성 고분자를 사용한 산성 레이어(Acid@PVP)를 제작하여 즉각적인 pH 조절을 목표하였으며 2) 커큐민과 결합한 ZIF-8(CCMZIF)을 부직포 섬유 표면에 코팅(CCMZIF-Zn@R)하여 산성 조건에서 ZIF-8의 분해를 유도함으로써 항염제인 커큐민과 항균제로 작용하는  $Zn^{2+}$ 의 용출을 유도하고자 하였다(Figure 1). 최종적으로 두 레이어를 결합시킨 이중 레이어 형태의 창상피복재(CCMZIF/Acid)을 제작하여 pH 조절과 반응성의 동시적 작용을 확인하였다.

CCMZIF의 약물 함침 및 용출 메커니즘을 화학적 구조 분석을 통해 추정하였으며, 제작된 CCMZIF 입자와 섬유 드레싱을 대상으로 생체외 커큐민 및  $Zn^{2+}$  용출성 평가를 진행하여 pH 반응성을 조사하였다. 특히, 이중 레이어 드레싱의 경우 용출성 평가 중 pH 변화를 동시에 추적하여 pH 조절이 활성성분 용출성에 미치는 영향을 분석하였다. 제작 드레싱의 응용성을 평가하기 위해 항균성, 수분 특성, 물리적 강성 및 생체적합성을 분석하였다. 본 연구는 기존의 섬유형 상처 드레싱 선행연구에서 거의 다루어지지 않던 pH 조절을 새로운 기능으로 도입하고, MOF 기반의 pH-반응형 약물전달시스템을 결합함으로써 상처치유에 있어 유효성분의 효율을 극대화할 수 있는 새로운 드레싱 개발에 기초적인 아이디어를 제공할 것으로 기대된다.

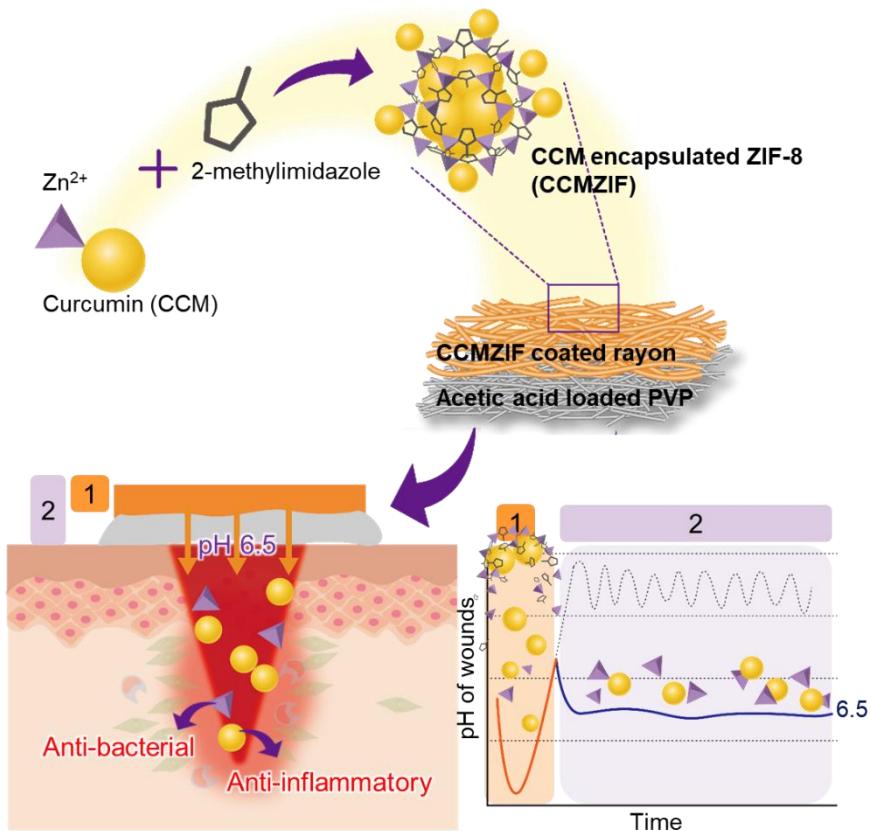


Figure 1. Schematic illustration of pH–responsive and modulating ZIF–8–loaded nonwoven for CCM and  $Zn^{2+}$  delivery as the smart therapy for wound dressing.

## 제 2 절 이론적 배경

### 2.1 상처치유 과정

상처치유는 환부가 재생(regeneration) 또는 수복(repair)의 상태에 도달하기까지의 생물학적 과정을 의미한다[16]. 일반적으로 지혈-염증-증식-성숙의 4단계를 거쳐 2주 이내에 완료되는데, 각 과정을 주도하는 세포들의 활성 정도는 환부의 pH, 수분 환경, 항생 물질의 작용 등의 환경적 요인에 영향을 받는다. 따라서 창상피복재에 해당 인자들을 제어하는 기능을 부여하는 것은 상처치유 속도 개선에 있어서 효과적인 전략이라고 할 수 있다.

#### 2.1.1 pH 환경의 상처치유 속도에의 영향

피부의 pH는 박테리아의 활동, 기질금속단백질 분해효소(MMPs)의 활성도, 세포 이동성 등에 직접적인 영향을 미치는 인자로, 상처 환경 내의 pH 값은 치유 과정에서 발생하는 모든 생화학적 반응과 직간접적으로 높은 상관성을 갖는다[2]. 피부는 구조층에 따라 pH가 상이한데, 일반적으로 외부환경에 노출된 각질층은 약 pH 6.0에 가까운 산성을 띠며 진피층으로 갈수록 pH 8.5에 가까운 알칼리성을 띤다[17]. 상처 발생 시, 초기의 염증 단계까지는 형성된 고름에 의해 피부 표면의 pH가 감소하나, 염증 단계 이후 노출된 피부 내부층에 의해 알칼리성 환경이 조성된다(Figure 2).

산성 환경일수록 박테리아의 집락 형성 및 MMPs의 활성화가 저해되며 세포 이동 및 DNA 합성이 활발히 발생함을 고려하여[2], 현대에는 환부의 pH를 산성으로 유지시키는 약물 처리법 혹은 드레싱

조건에 대한 연구가 지속적으로 이루어지고 있다[18–20].

실제로 아세트산, 구연산 등의 산 수용액을 환부에 직접 도포하여 산성 환경을 조성하였을 때 상처치유 속도가 개선됨이 확인되었다[18]. Tyeb et al.(2022) [19]은 한천 하이드로겔에 구연산 7% w/w를 처리해 pH 8.5의 모사 체액의 pH를 약 6.5까지 감소시키는 상처 드레싱을 개발하여, 피부의 콜라겐 형성 및 세포 증식의 활성도가 증가함을 보였다. 드레싱의 경우, 비투과성 드레싱이 투과성 드레싱에 비하여 산성 환경 유지에 더 효과적임이 밝혀진 바 있다[20]. 단, 아직까지 산 수용액을 직접적으로 처리한 드레싱에 대한 개발 및 연구는 미흡한 실정이다.

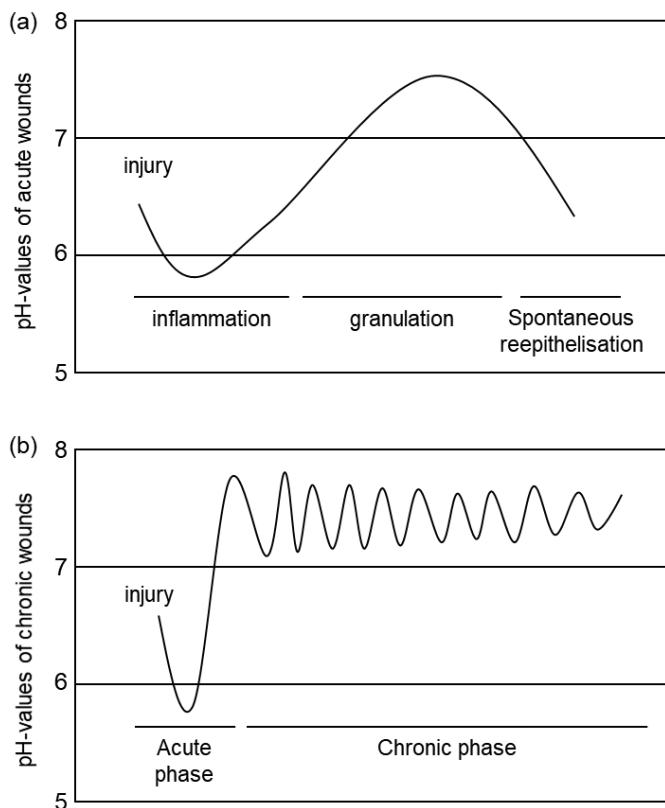


Figure 2. Wound healing process and pH value of (a) acute wounds and (b) chronic wounds [2].

## 2.1.2 수분환경의 상처치유 속도에의 영향

상처의 수분환경은 pH와 더불어 상처치유 속도에 유의한 영향을 미치는 또다른 환경인자라 볼 수 있다. 일반적으로 환부의 수분은 삼출물에 의해 공급되는데, 삼출물이 제거되지 못하고 누적될 경우 피부 짓무름 및 2차감염이 발생할 수 있으며, 반대로 삼출물이 완전히 제거될 경우 건조한 환경으로 인해 세포 이동성이 감소하여 상처치유가 지연될 수 있다[21–23]. 이러한 상처의 수분환경은 상처 드레싱을 통해 조절 가능하며, 이는 드레싱의 흡수성에 의해 결정된다. 높은 흡수성으로 삼출물을 흡수하되, 이의 증발은 방지하여 상처부위의 적절한 습도를 유지하는 것이 중요하다[22]. 섬유형 드레싱 중 친수성 섬유로 이루어진 부직포의 경우, 기공도가 높은 다층구조와 우수한 젖음성을 바탕으로 높은 흡수성을 구현할 수 있어 드레싱제로서 적합성이 높다. 단, 투과성 구조로 인해 수분 증발이 쉽게 발생할 수 있으므로, 이를 극복하기 위한 특성 개질이 요구된다.

### 2.1.3 창상피복재

창상피복재 또는 상처 드레싱은 상처치유에 있어 가장 기본적으로 처치되는 의료기기라 할 수 있다. 이상적인 창상피복재는 상처부위의 습윤환경 유지, 가스의 확산 허용, 과도한 삼출액 흡수 및 보존, 미생물로부터의 환부 보호, 일정한 온도 및 pH 환경 유지, 우수한 생체적합성의 특성이 요구된다[24,25].

드레싱(피복재)의 종류는 크게 전통적인 건식 드레싱과 현대식의 습식 드레싱으로 분류할 수 있다. 거즈, 멸균흡수성 면포와 같은 건식 드레싱은 경제적이지만 물리적 보호만 제공할 수 있으며, 드레싱을 제거하는 과정에서 표피에 2차 손상을 가할 수 있다는 한계가 있다(Table 1). 따라서, 현대의 습식 드레싱은 습윤 환경 이론을 기반으로 다양한 형태로 발전하여 환부의 적절한 습도 유지, 괴사조직 제거, 지혈, 세균 침투 억제 등을 통해 상처치유에 있어서 보다 기능적인 역할을 수행하고 있다[26,27].

특히, 부직포(non-woven), 전기방사 나노섬유와 같은 섬유형 드레싱의 경우 피부의 세포외 기질과 유사한 구조적 특징을 기반으로 세포 활동에 있어서 이상적인 미세환경을 제공할 수 있다[28]. 다공성 구조 및 다층 구조에 의한 높은 삼출물 흡수력, 우수한 기계적 강도 및 유연성, 넓은 비표면적 등의 특성은 이상적인 드레싱의 요구 특성을 다수 충족시킨다. 하지만, 여전히 구조적 특성으로 세균 침투를 방지하는 것은 한계가 있으며 보존된 수분에 의해 세균 침투 시 세균이 오히려 잘 증식할 수 있어, 상처 드레싱의 또 다른 발전이 요구되었다[3].

따라서, 최근에는 드레싱에 생물학적 유효성분을 도입하려는 시도가 이루어지고 있다[1]. 능동적인 치유 능력을 드레싱에 부여함으로써 별도의 약물 처치 없이도 상처치유 효과를 극대화하는 것이다. 많이 사용되는 물질로 은 나노입자(Ag NPs), 테트라사이클린과 같은 항생

물질, TGF- $\beta$ 1과 같은 성장인자, 비타민 등이 있는데, 이들은 생체 내 분산성이 낮거나 쉽게 분해되어 그 효과가 저감된다는 문제가 발생할 수 있다. 따라서, 나노입자, 나노섬유 등을 기반으로 한 약물전달시스템을 도입하여 유효성분의 작용 효율을 높이고자 하는 연구가 주목받고 있다[14,27,29–31]. 특히, 나노입자 기반 약물전달시스템은 섬유상 드레싱과 결합 시 드레싱에 요구되는 기본 특성이 보장되면서도 보다 안정적으로 약물을 상처부위에 허치할 수 있다는 장점이 있다.

Table 1. Various types of commercial wound dressing [26,27].

Variety	Appearance	Performances	Limitations
Gauzes	Woven tissue	–High exudate absorption	–Causing loss of granulation tissue –Dehydration –Vulnerable to microbial infection
Hydrogel	Three-dimensional network consist of crosslinked hydrophilic polymer	–Hydrating dry wounds –Removal of necrotic tissues –Non-irritation	–Relatively weak mechanical stability –Needs for secondary dressing
Hydrocolloid	Hydrogel combined with sticky layer	–High exudate absorption	–Only for exudative wound –Can be irritant
Alginate	Woven or fibrous membrane consists of polysaccharides	–High exudate absorption –Hemostasis	–Restrained for dry wounds
Foam	Soft pad consists of polyurethane or silicone-base	–Semi-permeability –Antibacterial activity –Comfortable and non-irritant	–Needs for secondary dressing –Unsuitable for infected wounds

## 2.2 약물 전달 시스템

약물 전달 시스템(Drug Delivery System, DDS)은 원하는 치료 효과를 달성하기 위하여 약제학적 화합물을 표적 부위로 운반하는 데에 관련된 접근법, 제형, 제조 기술 등을 통칭한다[32]. 현재 가장 상용화된 캡슐형 시스템은 약물을 타겟 부위에 선택적으로 작용시킬 수 없어, 치료 대상이 아닌 부위에서 발생하는 부작용 문제가 지속적으로 대두되었다.

약물에 의한 부작용을 최소화하고 그 효과를 극대화하기 위하여, 타겟 환경에 선택적으로 도달할 수 있는 나노입자 형태의 시스템이 활발히 연구되었다[33]. 전통적인 나노입자 기반의 DDS는 크게 고분자 기반, 무기질 기반 및 지질 기반의 입자로 분류된다. 고분자 기반 입자는 폴리머솜, 덴드리머, 등이 있으며 이는 표면 개질이 쉽다는 장점이 있으나 높은 응집력 및 세포독성의 한계를 갖는다. 무기질 기반 입자는 실리카 입자, 퀸텀닷, 금/은 나노입자 등이 대표적으로, 적정량의 약물을 적절한 시기에 전달할 수 있는 치료진단학적 응용이 가능하나, 낮은 용해성 및 세포 독성으로 인해 상용화가 어렵다. 지질 기반 입자는 리포솜, 에멀젼 형태를 통해 친유성의 내부와 친수성 표면을 구현하여 용해성이 낮은 약물의 생물학적 가용능(bioavailability)을 높일 수 있다. 하지만, 약물 로딩 효율이 낮으며 친유성 약물에만 한정적으로 적용할 수 있다는 한계가 존재한다. 따라서 이러한 전통적인 나노입자의 한계를 보완할 수 있는 새로운 형태의 나노입자에 대한 필요성이 대두되었다.

## 2.3 금속 유기 구조체(Metal-organic frameworks, MOFs)

### 2.3.1 금속 유기 구조체의 특징

금속 유기 구조체(Metal-organic frameworks, MOFs)는 유기 리간드와 금속 이온 혹은 클러스터의 배위결합에 의해 형성된 다공성 입체 결정체로, 높은 비표면적, 넓은 기공, 높은 반응성, 촉매 활성 등의 특성을 기반으로 오염물 흡착, 광분해, 에너지 하베스팅 등 다방면에서 활발히 적용되고 있다[34]. 그 중 약물 전달 역시 지속적으로 주목받는 MOFs의 활용 분야 중 하나이다(Figure 3).

MOFs는 기존의 나노입자 DDS 대비 높은 비표면적 및 기공도를 기반으로 우수한 약물 로딩 효율을 가지며, 다양한 기능기를 갖는 유기 리간드를 활용해 약물과의 배위결합을 유도하여 기공 내부에 약물을 안정적으로 함침시킬 수 있다. 약물 전달에 활용되는 MOFs의 경우 ZIF-n, UiO-n, MIL-n이 대표적으로, 주로 인체에 무해한 아연(Zn), 지르코늄(Zr), 철(Fe) 이온이 사용되어 생체적합성 역시 높은 것으로 평가된다. 실제로, UiO-66, UiO-67, MIL-100(Fe)는 안구조직 및 인간섬유아세포에 대하여 8% 미만의 세포 독성을 갖는 것으로 확인되었으며[35,36], Wang et al.(2022)[14]은 생체 내·외 평가를 통해 커큐민을 함침시킨 ZIF-8이 용혈을 발생시키지 않고 유의한 혈액 독성을 갖지 않음을 보였다. 이 중 특정 종류의 MOF의 경우 pH, 글루코스, ATP, 이온, 빛, 열 등의 외부자극에 의해 결정 구조를 변형시키는 것이 가능하여, 자극반응을 통해 내부의 함침된 약물을 선택적으로 용출시키는 연구에 활발히 활용되고 있다[37,38].

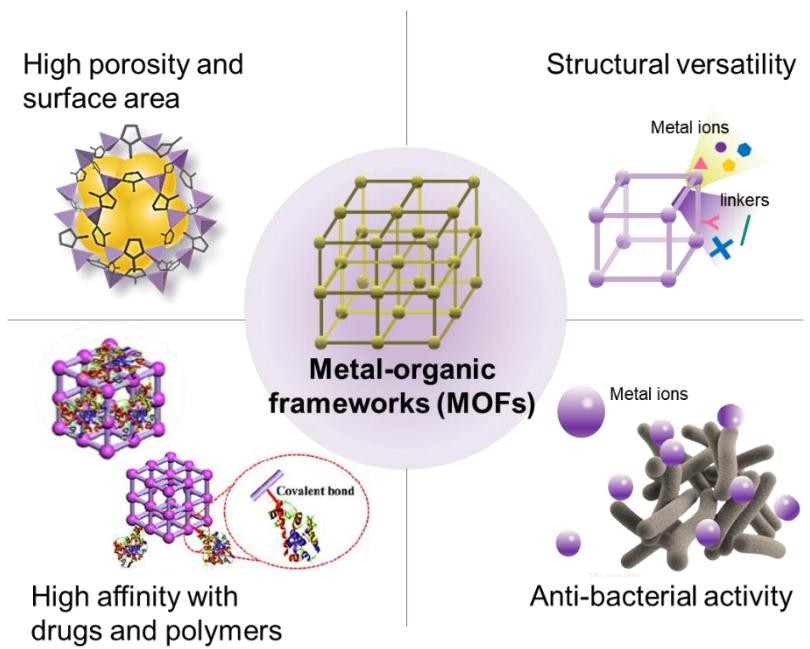


Figure 3. The characteristics of MOFs as drug delivery system.

### 2.3.2 약물전달 매개체로서의 ZIF-8

본 연구에서 약물전달 매개체로 선택한 ZIF-8은 zeolite imidazole frameworks(ZIF-n family)의 한 종류로, 알칼리성 또는 중성 환경에서 유기리간드인 2-메틸이미다졸(2-mIm) 내 이미다졸릴의 질소(N) 원자가 탈양성자화에 의해 음으로 하전되고 양전하의 아연이온( $Zn^{2+}$ )과 배위결합을 형성해 ZIF-8 구조체를 형성한다(Figure 4).

ZIF-8은 높은 산 민감도, 낮은 독성, 높은 비표면적, 넓은 기공 크기( $11.6 \text{ \AA}$ ) 등의 특성으로 인해 많은 약물 전달 연구자들에 의해 선호되어 왔다. 특히, 넓은 기공 크기 대비 좁은 기공 입구 ( $3.4 \text{ \AA}$ )를 가진 pH 7.4와 같은 중성 조건에서는 내부 함침 물질의 조기 방출을 방지하는 반면, 높은 산 민감도로 인해 pH 5.4–6.0(염증성 환부의 산성 강도와 일치)에서 선택적 방출이 가능함이 입증되었다[39,40]. 이는 산성환경에서 이미다졸의 질소(N)가 양성자화됨에 따라  $Zn^{2+}$ 과 N 사이의 배위 결합의 끊김에 기인한다(Figure 5).

ZIF-8의 pH 반응성은 창상피복재 개발에 적극적으로 활용될 수 있다. Wang et al.(2022)[14]는 히알루론산 개질을 통해 산 민감도를 향상시킨 ZIF-8에 커큐민을 도입하여 화상에 적용할 수 있는 드레싱제를 개발하였다. 이는 상처부위의 가변적인 pH 환경을 활용해 ZIF-8의 커큐민 용출성을 조절하는 것이 가능함을 보였다. 하지만, 나노입자 형태는 삼출물 노출 시 입자의 뭉침이 발생할 수 있으며 환부에 균일하게 처리하는 것이 까다롭다는 한계가 있다.

따라서 최근에는 ZIF-8을 섬유에 도입하여 상처부위에 보다 안정적으로 적용시키고자 하는 연구가 이루어지고 있다[28,31,41]. ZIF-8을 폴리카프로락톤(polycaprolactone, PCL) 전기방사 섬유에 도입할 경우, 체액 노출 시 팽창된 PCL 섬유를 통해 ZIF-8의 방출을 유도할 수 있다[31]. 하지만, PCL 섬유의 swelling ratio는 약 12%에

그쳐 실질적으로 섬유 내부에 분산된 ZIF-8이 완전히 활용될 수 없다.

ZIF-8의 안정성과 작용 효율을 동시에 충족시키기 위해서는 입자를 섬유 표면에 성장 혹은 코팅시키는 방법이 있다. 섬유 고분자에 적절한 기능기가 존재할 경우 섬유 표면에  $Zn^{2+}$ 과 2-mIm 레이어를 차례로 처리하여 ZIF-8의 성장을 유도할 수 있다[10,42]. 하지만, 이러한 방법은 ZIF-8 합성 후에 post-encapsulation 방법으로만 약물을 함침시킬 수 있는데, 이는 약물 로딩 효율이 현저히 떨어진다는 단점이 있다[43].

따라서 본 연구에서는 약물이 함침된 ZIF-8을 도파민이라는 천연물질 유래 접착 성분을 활용하여 섬유 표면에 코팅시키는 방법을 도입하여, ZIF-8의 약물 로딩 효율과 용출 효율을 모두 고려한 드레싱제를 개발하고자 하였다.

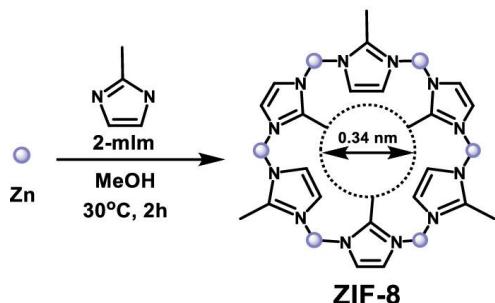


Figure 4. The structure of ZIF-8 [44].

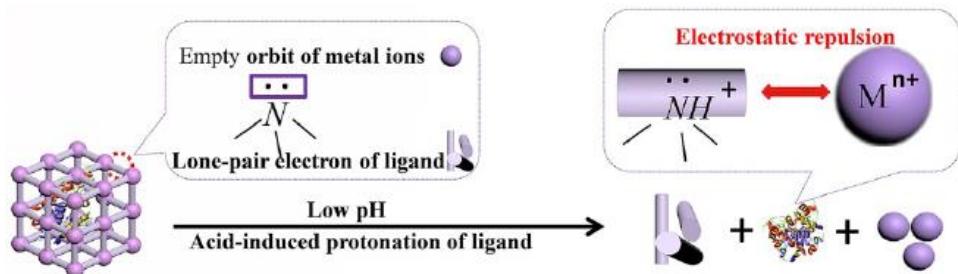


Figure 5. The mechanism of pH-responsive drug release of ZIF-8 [37].

## 제 2 장 실 험

### 제 1 절 시료 및 시약

커큐민이 함침된 ZIF-8(CCMZIF)를 제조하기 위해 curcumin(순도; ≥ 65%, 평균 분자량 368 g · mol<sup>-1</sup>) (Shanghai Aladdin Biochemical Technology, China), 금속이온인 zinc nitrate hexahydrate ( $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ ) (Daejung Chemicals, Korea), 유기리간드인 2-methylimidazole (2-mIm) (Daejung Chemicals, Korea)을 사용했다. CCMZIF를 처리할 기질로써 viscose rayon 80%, polyester 20%로 이루어진 평량 100 g/m<sup>2</sup>의 needle-punching 부직포(NamYang Nonwoven Fabric Co.,Ltd, Korea)를 사용했다. 레이온 부직포에의 Zn-도핑 폴리도파민 레이어 코팅 시, 탄산나트륨(sodium carbonate, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (Dawon Science, Korea), Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O, 도파민(dopamine) (ThermoFisher Scientific, U.S.A.) 및 2-mIm를 사용했다. 이때 2-mIm 처리 시, 에탄올(ethyl alcohol anhydrous, EtOH) (Daejung Chemicals, Korea)을 용매로 사용하였다. 산성 레이어 제작 시 아세트산(acetic acid, CH<sub>3</sub>COOH) (Daejung Chemicals, Korea)과 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone, PVP)(평균 분자량 1,300,000 g · mol<sup>-1</sup>) (Sigma-Aldrich, U.S.A.)를 사용했다. 용출성 평가 시에는 phosphate-buffered saline(PBS, pH 7.4) (Daejung Chemicals, Korea)와 Tween 20(polyoxyethylene sorbitan monolaurate, hydrophile-lipophile balance of 16.7) (Showa Chemical Industry, Japan)을 용출 매질로 사용하였다.

## 제 2 절 CCMZIF 및 CCMZIF/Acid 드레싱 제작

### 2.1 CCMZIF 제작

CCM이 함침된 ZIF-8(CCMZIF)는 one-pot 합성 방법을 통해 제작하였다[12]. 이는 MOF 합성 과정에서 금속이온과 유효성분 간에 화학적 결합 형성을 유도하여 구조체 내에 유효성분을 안정적으로 함침시킬 수 있는 방법이다. 일반적으로, MOF 합성 후 유효성분 용액에 MOF 입자를 분산시켜 물리적 함침을 유도하는 post-encapsulation 방법보다 로딩 효율이 우수한 것으로 알려져 있다[43].

에탄올을 용매로 8 mg/mL 농도의 CCM 농축액을 준비하고, 0.84 mol/L 농도의  $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  용액과 0.76 mol/L 농도의 2-mIm 용액을 중류수를 사용하여 제조하였다.  $Zn(NO_3)_2$  용액 7.5 mL에 CCM 농축액 30 mL를 먼저 첨가한 후 실온에서 교반하였다. 이후 2-mIm 용액 63.75 mL를 적가한 뒤, 혼합물을 상온에서 24시간 동안 교반하여 금속 이온과 리간드 간의 배위 결합을 유도하였다. 이때 최종적인  $Zn^{2+}:2\text{-mIm}$  몰비율은 1:9에 해당한다. 합성된 CCMZIF 분산액을 실온에서 7798 g 속도로 원심분리(Sorvall Biofuge Primo Centrifuge, ThermoFisher Scientific)한 후, 상등액을 제거하고 남은 CCMZIF를 50% 에탄올 수용액에 3회 이상 수세하였다. 얻어진 슬러리는 23 °C에서 진공 건조처리 후 40 °C 오븐에서 건조시킴에 따라 최종적으로 파우더 형태의 CCMZIF를 얻어냈다. 순수한 ZIF-8은 동일한 프로토콜에 따라 합성되었으며, 30 mL CCM 농축액을 15 mL 100% 에탄올로 대체하였다.

CCMZIF의 CCM 로딩 용량/loading capacity, LC)은 아래의 식(1)을 통해 계산되었다. CCMZIF로부터 ZIF-8의 완전한 분해를 유도하기 위해 소량의 CCMZIF를 황산(70%) 100  $\mu L$ 에 용해시킨 후

100% 에탄올 2 mL로 희석하였다. 도출된 CCM의 농도는 425 nm에서 UV/Vis 흡광도(Synergy H1 multimode reader, BioTek)를 측정하여 추정하였다.

$$LC \ (\%) = \frac{Weight \ of \ loaded \ CCM \ in \ CCMZIF}{Weight \ of \ ZIF-8 \ in \ CCMZIF} \times 100 \ (\%) \quad (1)$$

## 2.2 CCMZIF-Zn@R 제작

시료 제작에 사용된 레이온 부직포(R)는 비스코스 레이온 80%, 폴리에스터 20%로 이루어진 needle-punching으로, 이는 범용적으로 사용되는 반창고의 드레싱제와 가장 유사한 구조적 특성을 가져 대상 기질로 선정하였다(Table 2).

ZIF-8의 우수한 CCM 로딩 효율을 유지하기 위하여, CCMZIF의 합성을 먼저 유도한 뒤 섬유 표면에 CCMZIF를 부착시키는 방법을 채택하였다. 또한, 섬유에는 Zn-도핑 폴리도파민 레이어를 선처리하여 CCMZIF가 쉽게 결합할 수 있는 seeding site를 형성하였다(Figure 6).

Zn-도핑 폴리도파민 레이어 형성을 위해 우선 중류수 100 mL에 탄산나트륨 0.0390 g을 용해시켜 pH 값을 8.5로 조절하였다. 도파민은 pH 8.5 이상의 알칼리성 환경에서 자가중합하여 폴리도파민을 형성하는 것으로 알려져 있다[45]. 이후 도파민 0.200 g,  $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  0.174 g을 동시에 넣어 완전히 용해시킨 용액에 10 cm × 10 cm 크기의 부직포 시료를 침지하였다. 침지 용액은 150 rpm의 속도로 37 °C의 항온기(SI-64, Hanyang Science Lab)에서 24시간 동안 교반하였다. 교반 완료 후, 시료의 물기를 짜낸 뒤 1.0 mol/L 농도의 2-mIm/에탄올 용액에 시료를 다시 침지하여 50 °C에서 3시간 동안 교반해 2-mIm 활성화를 유도한다. 이후 중류수에 수세한 뒤 40 °C 오븐에서 하루 이상 건조한 시료를 Zn@R로 명명하였으며, 코팅된 Zn-도핑 폴리도파민 레이어의 화학적 구조를 Figure 7에 나타내었다.

Zn@R에 CCMZIF를 부착시키기 위하여, 2.1에서와 동일한 방법으로 CCMZIF 합성 용액을 제작한 뒤 이에 Zn@R을 침지시키는 방법을 채택하였다. 시료 침지 후 25 °C에서 250 rpm 속도 하에 24시간 동안 교반해 CCMZIF와 Zn-도핑 폴리도파민 레이어 간의 화학적 결합 반응을 유도하였다. 중류수에 3회 이상 수세하여 완전한

결합을 이루지 못한 CCMZIF를 제거한 후 40 °C 오븐에서 하루 이상 건조하여 CCMZIF-Zn@R을 구현하였다(Figure 8).

Table 2. Structural properties of substrates.

Materials	Thickness (mm)	Basis weight (g/m <sup>2</sup> )	Porosity (%)
R	0.97 ( $\pm$ 0.05)	101 ( $\pm$ 5)	85 ( $\pm$ 1)
CCMZIF-Zn@R	0.98 ( $\pm$ 0.12)	118 ( $\pm$ 6)	80 ( $\pm$ 1)
Nonwoven in band-aid	0.58 ( $\pm$ 0.03)	68 ( $\pm$ 7)	71 ( $\pm$ 3)

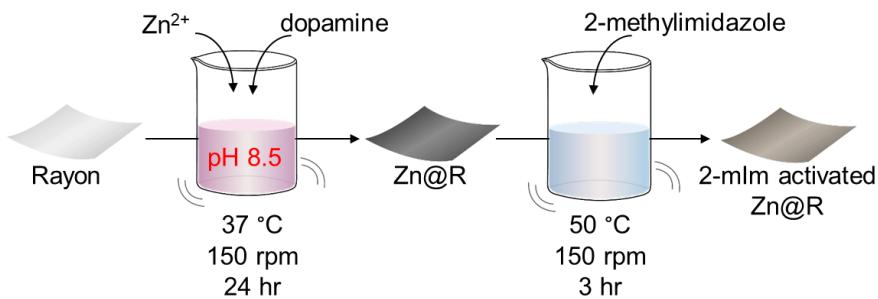


Figure 6. Schematic illustration for Zn-doped polydopamine coated rayon nonwoven (Zn@R) fabrication.

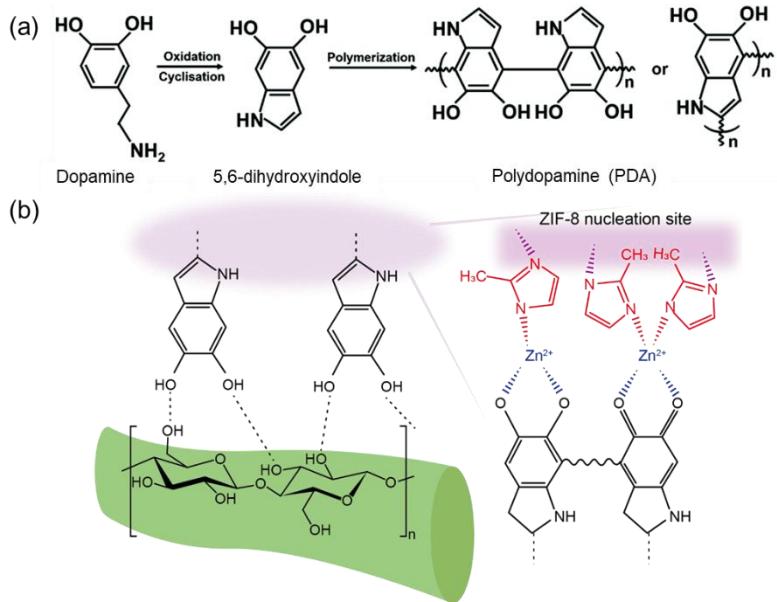


Figure 7 (a) Self–polymerization process of polydopamine [46] and (b) chemical structure of zinc (Zn)–doped polydopamine layer.

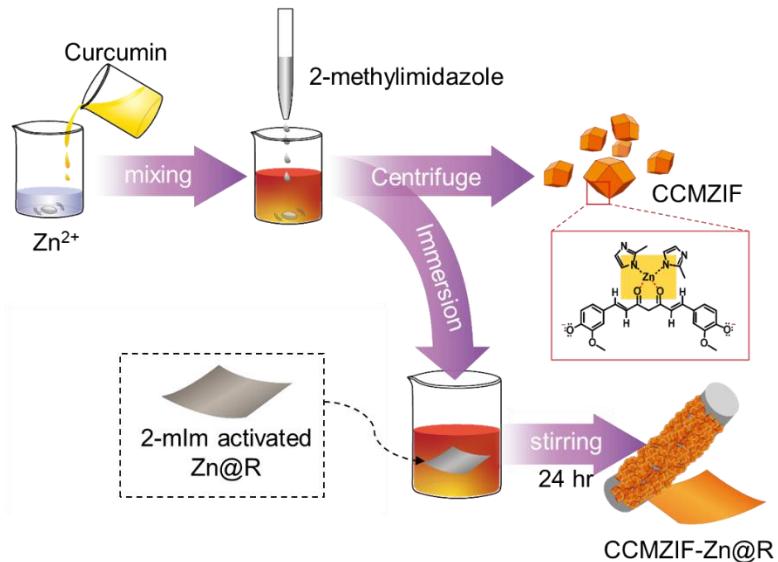


Figure 8. Schematic illustration for CCM encapsulated ZIF-8 (CCMZIF) and CCMZIF–Zn@R fabrication.

## 2.3 CCMZIF-Zn@R과 산성 레이어 결합 이중층 제작

pH 조절 성능 구현을 위하여 아세트산과 용해성 고분자인 폴리비닐피롤리돈(PVP)를 사용한 전기방사 레이어(Acid@PVP)를 제작하였다. PVP는 수중 용해성이 매우 높은 생체적합성 고분자 중 하나로, 수분에 노출되면 즉각적으로 용해됨을 활용하여 상처 부위의 수분에 접촉 시 아세트산이 바로 용출되어 pH를 조절하도록 설계하였다.

전기방사 용액은 총 에탄올 12 mL, PVP 2.0 g, 아세트산 1.44 mL을 10시간 이상 상온에서 용해시켜 제조하였다. 미리 제조된 전기방사 용액은 전기방사 장비(ESR200D, NanoNC, Korea)를 이용하여 21 gauge의 금속 노즐을 통해 온도  $25 \pm 3$  °C, 상대습도  $50 \pm 5\%$  조건에서 방사되었다. 방사 조건은 전압 18 kV, 용액 토출량 5 mL/hr, 노즐과 콜렉터 거리 6 cm, 콜렉터 회전속도 150 rpm을 유지하여 종이호일로 감싼 콜렉터 위에 총 20 mL를 방사하였다. 방사 후 40 °C 오븐에서 24시간 동안 건조하여 Acid@PVP 레이어를 구현하였다.

최종적으로 CCMZIF-Zn@R과 Acid@PVP를 접합시키기 위하여, Acid@PVP 표면에 중류수를 소량 처리하여 표면 용해를 유도한 뒤 녹은 고분자의 접착성을 이용해 CCMZIF-Zn@R를 부착시켰다. 이후 40 °C 오븐에서 24시간 동안 건조시켜 CCMZIF/Acid 드레싱을 구현하였다.

## 2.4 제작 시료의 특성 평가

제작한 시료의 표면 특성은 전계방사 주사전자현미경(FE-SEM, JSM-7800F Prime, JEOL Ltd.)을 통해 분석하였다. 모든 시료는 FE-SEM 분석 전에 스퍼터링 증착장치(108 Auto Sputter Coater, Ted Pella)를 이용해 20 mA, 200초 조건 하에 백금(platinum) 박막을 처리하였다. FE-SEM 이미지로부터 이미지 분석 소프트웨어(Image J, U.S. National Institute of Health)를 이용하여 입자 및 섬유 직경을 측정하였다. 표면 원소 조성은 energy dispersive spectroscopy(EDS, NORAN system 7, Thermo Scientific)에 의해 분석되었다.

제작된 섬유 시료의 두께는 다이얼 인디케이터(2046F, Mitutoyo)로 측정하였으며, 측정된 두께 및 중량값을 활용하여 식(2)를 통해 섬유 시료의 기공도(Porosity)를 계산하였다.

$$\text{Porosity}(\%) = \left(1 - \frac{m}{A \cdot T \cdot d}\right) \times 100 \% \quad (2)$$

m은 건조된 섬유 시료의 무게(g), A는 시료의 면적( $\text{cm}^2$ ), T는 시료의 두께(mm), 그리고 d는 고분자 밀도( $\text{g}/\text{cm}^3$ )를 나타낸다. 레이온, PET, PVP의 고분자 밀도는 각각  $1.53 \text{ g}/\text{cm}^3$ ,  $1.38 \text{ g}/\text{cm}^3$ ,  $1.19 \text{ g}/\text{cm}^3$ 에 해당한다.

파우더 및 섬유상 시료 모두 결정 상 분석 시 구리(Cu)-표적 X선 발생기를 사용하는 powder X-ray diffraction(PXRD, SmartLab, Rigaku Corp.)을 활용하였다. Brunuer-Emmett-Teller(BET) 흡착 분석은 질소( $\text{N}_2$ )의 흡착-탈착 등온선(BELSORP-mini II, MicrotracBEL)에 의해 ZIF-8 및 CCMZIF를 대상으로 수행되었다. 파우더 형태의 샘플을 진공 하에 373 K에서 24시간 동안 탈기한 다음 77 K에서  $\text{N}_2$  가스(99.999%)를 펴지하여 분석을 진행하였다. BET

표면적은 0.0 ~ 1.0 bar의 상대 압력 범위에서 아래의 식(3)을 통해 계산되었으며 기공 직경은 측정 시 제공된 값을 사용하였다. 총 기공 부피는  $P/P_0 = 0.99$ 인 지점에서 분석되었다.

$$\frac{1}{V[\left(\frac{P_0}{P}\right)-1]} = \frac{1}{V_m C} + \frac{C-1}{V_m C} \left(\frac{P}{P_0}\right) \quad (3)$$

$V$ 는 상대압력에서 흡착된 가스의 부피,  $P/P_0$ 는 상대압력,  $V_m$ 은 전체 표면적에 단층흡착된  $N_2$  가스의 부피,  $C$ 는 흡착질과 흡착제 사이의 흡착력을 나타내는 BET 상수에 해당한다. 위의 식에서 얻어진  $V_m$ 값을 활용하여 식(4)에 대입하면 최종적인 비표면적 값을 구할 수 있다.

$$S_{BET} = \frac{V_m \times N \times A_m}{M \times W} \quad (4)$$

여기서  $N$ 은  $6.02 \times 10^{23}$ ,  $A_m$ 은  $N_2$ 의 유효 단면적 ( $0.162 \text{ nm}^2$ ),  $M$ 은 22.414 L,  $W$ 는 입자의 질량(g)을 나타낸다.

물질의 열적 특성 및 로딩 용량은 열중량 분석(TGA, Discovery TGA, TA Instruments)를 통해 확인되었다. 유속 25 mL/min의  $N_2$  가스를 사용하여 700 °C 도달 시까지 10 °C/min의 승온 속도로 승온하여 물질의 중량손실(%) 정도를 측정하였다. 물질의 화학적 조성은 Fourier transform infrared–attenuated total reflectance spectroscopy(FTIR–ATR, Tensor27, Bruker Corp.)를 이용하여 400 ~ 4000  $\text{cm}^{-1}$ 의 범위 내 스펙트럼으로 분석되었다. CCM, CCMZIF 및 ZIF–8의 UV/Vis 흡수 스펙트럼은 흡광도 분석기(Synergy H1 multimode reader)를 사용하여 분석되었다.

### 제 3 절 커큐민 및 아연 이온 용출성 평가

커큐민(CCM) 및 아연 이온( $Zn^{2+}$ )의 용출성은 선행연구의 실험 절차를 반영하여 측정하였다[47]. 1) CCMZIF 파우더 2) CCMZIF-Zn@R 레이어 3) CCMZIF/Acid 레이어를 대상으로 생체 외 용출 실험을 진행하였다(Figure 10). 섬유형 기질은 일반적인 반창고에 부착된 흡수제의 크기인 2.2 cm × 1.3 cm 크기로 잘라 처리하였으며, 이의 CCMZIF 로딩량(약 2 mg)을 계산하여 CCMZIF 파우더는 이와 동량으로 처리하였다. 체액과 유사한 환경 조성을 위해 PBS를 사용하였으며 매질 내 CCM의 분산 안정성을 향상시키고자 세면활성제인 Tween 20 0.5 wt%를 추가하였다. PBS의 양은 15 mL로 고정하였는데, 이는 생성되는 삼출물 및 드레싱제의 처리 면적을 복합적으로 고려하였다. 모든 실험은 3회 반복 수행되었다.

CCMZIF 파우더 및 CCMZIF-Zn@R에 대한 실험 진행 시 PBS의 pH 조건을 pH 5.0, 6.5, 7.4 및 8.5로 설정하였는데, 5.0은 일반적인 상처부위의 평균적인 최저 pH, 6.5는 본 연구에서 목표하는 pH 조절 기준치, 7.4은 미생물막이 생성되기 시작하는 기준치이자 진피층의 정상상태 pH, 8.5는 상처부위의 평균적인 최고 pH를 대변한다.

#### 3.1 CCMZIF 파우더의 커큐민 용출성 평가

CCMZIF 파우더 2 mg을 15 mL의 PBS/Tween20 용액에 분산시킨 후 37 °C의 항온기 내에서 150 rpm의 속도로 교반하였다. 정해진 시간마다 7798 g에서 5분간 원심분리한 뒤 총 500  $\mu$ L의 상등액을 추출하여 이에 분산된 CCM의 용출량을 계산하였다. 추출 후에는 동량의 순수한 PBS 용액을 추가하였으며, 동일한 과정을 t = 24시간 도달 시까지 반복하였다.

용출된 CCM을 구하기 위하여, 추출된 상등액의 UV/Vis 흡광도를 425 nm에서 측정한 후 Figure 9a의 표준곡선을 바탕으로 용액 내 CCM의 농도를 구하였다. 최종적으로 시간에 따른 CCM의 누적 용출량을 계산하였다.

### 3.2 CCMZIF-Zn@R의 커큐민 및 Zn<sup>2+</sup> 용출성 평가

정해진 크기로 자른 CCMZIF-Zn@R 레이어를 15mL의 PBS/Tween 20 용액에 침지시킨 후 3.1의 CCMZIF 파우더와 동일한 과정으로 실험을 진행하였다. 단, CCMZIF-Zn@R은 CCM과 함께 Zn<sup>2+</sup>의 용출성 역시 측정하였으며, Zn<sup>2+</sup> 전용 농도측정 키트(Zinc Assay Kit, Sigma-Aldrich)를 이용해 추출한 상등액에 Zinc Reagent Mix를 섞어 Zn<sup>2+</sup> 농도에 따른 색 변화를 유도하였다. 이후 560 nm에서 UV/Vis 흡광도를 측정하여 Figure 9b의 표준곡선을 바탕으로 시간에 따른 Zn<sup>2+</sup> 누적 용출량을 계산하였다.

### 3.3 CCMZIF/Acid 이중층에서의 커큐민 및 Zn<sup>2+</sup> 용출성 평가

CCMZIF/Acid의 경우 정해진 크기로 자른 레이어를 pH 7.4의 PBS/Tween 20 용액 15 mL에 침지시킨 후, 앞선 실험과 동일한 과정 하에 용출성 평가를 진행하였으며 시간에 따른 CCM 및 Zn<sup>2+</sup>의 누적 용출량을 계산하였다. 단, Acid@PVP 레이어의 pH 조절성을 동시에 확인하기 위하여, 정해진 시간 t마다 pH meter(HandyLab 100 portable pH meter, SI Analytics)를 사용해 pH 7.4로부터 pH 변화를 추적하였다.

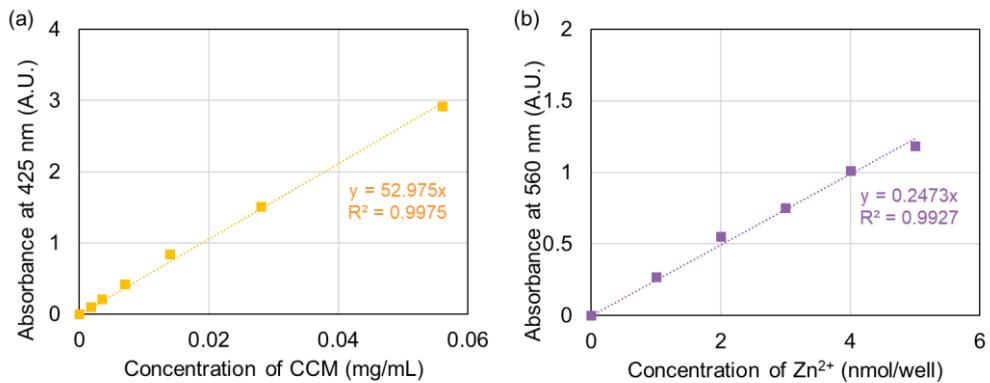


Figure 9. Standard curves for (a) CCM and (b) Zn<sup>2+</sup> ion concentration.

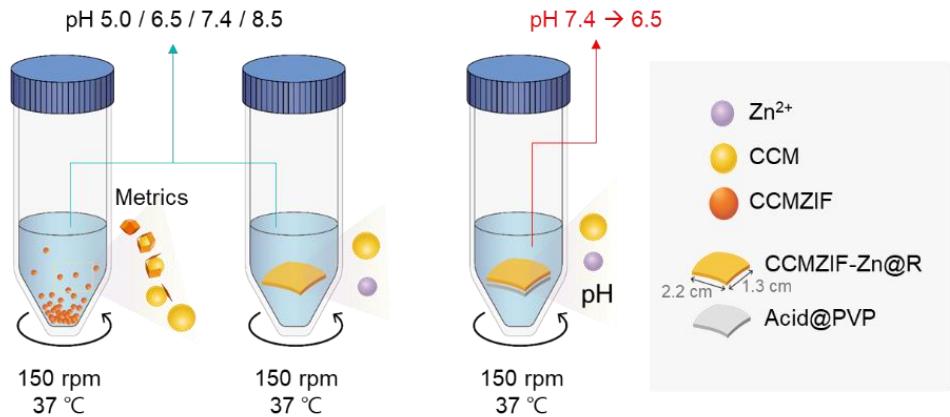


Figure 10. Schematic illustration for *in vitro* release test.

## 제 4 절 창상피복재로서의 요구특성 평가

이상적인 창상피복재는 상처부위의 과도한 삼출액을 흡수 및 보유하여 적절한 습도 환경을 조성하고, 미생물로부터 상처를 보호할 수 있으며, 생물학적으로 안전해야 한다[24]. 따라서, 제작 시료에 대하여 대표적으로 항균성, 물리적 특성, 인체적합성 평가를 진행하여 창상피복재로서의 응용 가능성을 조사하였다.

### 4.1 항균성 평가

제작한 드레싱의 항균성을 확인하기 위하여 CCM, ZIF-8, CCMZIF, Acid@PVP, CCMZIF-Zn@R 및 CCMZIF/Acid를 대상으로 대장균(*Escherichia coli*, *E. coli*)에서 시험관 희석법(macrodilution method)을 통한 최소저지농도(Minimum inhibitory concentration, MIC) 평가를 수행하였다(Figure 11). MIC는 미생물학에서 박테리아의 가시적인 성장을 방지하는 약물의 가장 낮은 농도를 의미하며, 시험관 희석법은 통상적으로 사용되는 원판 확산법과 달리 MIC 측정이 가능하다는 점에서 약물에 대한 세균의 감수성을 보다 정량적으로 평가할 수 있다[48]. *E. coli*는 피부 상처에서 진단되는 미생물 감염 중 가장 흔하게 발견되는 그람음성균 중 하나이다[49].

파우더 시료의 경우 최고 농도 2.5 mg/mL가 되도록 LB broth(0.02 g/mL)를 이용해 분산액 2 mL을 제작하였으며, 액체배지 희석법을 기반으로 고압멸균 처리한 유리관에 각각 1.25, 0.625, 0.32, 0.16 mg/mL의 희석액을 제작하였다. 섬유상 시료는 파우더 시료와 동일한 양의 CCMZIF가 로딩될 수 있도록 12 cm<sup>2</sup>(CCMZIF; 1.25 mg/mL와 동일), 6 cm<sup>2</sup>, 3 cm<sup>2</sup>, 1cm<sup>2</sup> 면적의 샘플을 LB broth 2 mL에 침지하여 준비하였다.

충분히 성장이 이루어진 균주를 LB broth를 이용해 희석하여 최종적으로  $1.9 \times 10^6$  CFU/mL 농도로 맞춘 후, 시료가 처리된 유리관에 각각 100  $\mu\text{L}$ 씩 도말하여 18시간 동안 배양하였다. 양성 대조군으로는 약물 없이 *E. coli*만 처리된 LB broth를, 음성 대조군으로는 100% LB broth를 사용했다. MIC는 용액의 탁도(turbidity) 변화를 기준으로, 용액의 탁도가 변화하지 않은 최저 농도로 판단하였다.

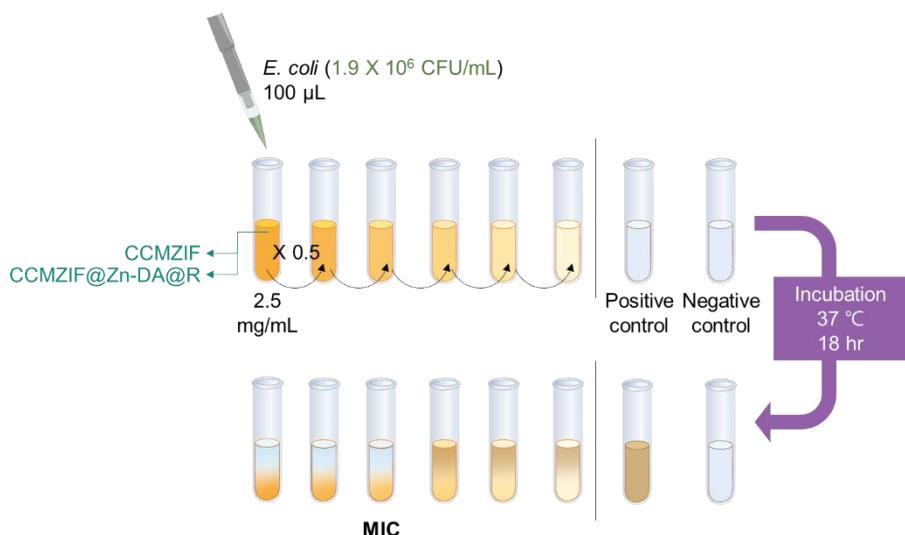


Figure 11. Schematic illustration of macrodilution method for MIC determination.

## 4.2 물리적 특성 평가

물리적 특성 평가는 R, Zn@R, CCMZIF-Zn@R를 주요 대상으로 하였다. 제작된 섬유형 시료의 기계적 물성을 측정하기 위하여 인장강신도 기기(5ST, Tinius Olsen)를 이용하여 인장강도 및 인장신도를 측정하였다. 1 kN 로드셀을 이용하였으며, ASTM D3574를 바탕으로 3 cm × 10 cm 크기의 시료에 대하여 gauge length 7 cm, cross head speed 500 mm/min의 조건 하에 각 시료 당 3회 이상 반복측정을 진행하였다.

흡수도(Swelling ratio)는 삼출물을 흡수할 수 있는 정도를 나타내는 측정항목으로, 흡수도가 높을수록 드레싱제 내부에 삼출물 혹은 수분을 저장할 수 있는 능력이 우수함을 의미한다[22]. ASTM D570의 기준을 기반으로, 대상 시료(1 cm × 1 cm)를 40 °C 오븐에서 3일 이상 건조시켜 함유한 수분을 최대한 제거한 후 무게( $W_0$ )를 측정하였다. 이후 37 °C 중류수에 시료를 침지하여 24시간 동안 방치한 뒤 겉면의 여분의 물기를 제거하여 무게( $W_1$ )를 측정하였으며, 아래의 식(5)을 통해 흡수도를 계산하였다.

$$\text{Swelling ratio (\%)} = \frac{W_1 - W_0}{W_0} \times 100 (\%) \quad (5)$$

드레싱이 삼출물 혹은 수분 흡수 후 적절한 습윤환경을 유지하기 위해서는 적정한 투습성이 요구된다[22]. 투습도 평가는 KS K 0594:2021에 기준하여 측정하였다. 시료에서 직경 약 70 mm인 시험편을 3매 채취한 후 건조용 염화칼슘 33 g이 담긴 투습컵에 시편의 표면이 흡수제 쪽을 향하도록 위치시켜 고정하였다. 시료가 처리된 투습컵을 온도 40 ± 2 °C, 상대습도 90 ± 5%의 공기가 순환하는 항온항습 장치(JP/PL-3KPH, Espec)에 넣은 후 1시간 후에 꺼내어

곧바로 질량  $a_1$ 을 측정하였다. 투습컵을 다시 항온항습 장치에 넣고 24시간 후에 꺼내어 투습 후 질량인  $a_2$ 를 측정하였다. 최종적인 투습도는 식(6)를 통해 구하였다. S는 투습 면적( $m^2$ )을 나타낸다.

$$\text{WVTR } (\text{g}/(\text{m}^2 \times 24\text{hr})) = \frac{a_2 - a_1}{S} \quad (6)$$

제작 시료의 표면 젖음성을 분석하기 위하여 정적 접촉각(static contact angle, CA)을 접촉각 분석기(SmartDrop Lab, Femtobiomed Inc.)로 측정하였다.  $3.0 \pm 0.3 \mu\text{L}$ 의 증류수를 시료 표면에 떨어뜨린 후 1초 후 물방울과 시료 표면 사이에 형성되는 접촉각을 측정하였다. 서로 다른 위치에서 총 10회 이상 측정하여 평균을 계산하였다.

### 4.3 생체적합성 평가

생체적합성 평가는 CCM, ZIF-8, CCMZIF 파우더를 대상으로 인간 진피 섬유아세포(human dermal fibroblast, HDF)에 대하여 진행하였다. HDF 세포를 10% 태아 소 혈청(FBS) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 Dulbecco 변형 배지(DMEM, Hyclone)에 배양한 후, 세포를 1:2.5의 희석 비율로 96-웰 플레이트에 도말하여  $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$ 에서 36시간 동안 배양하였다.

파종 36시간 후, HDF 세포를 1, 10, 20 및  $50 \mu\text{g/mL}$  농도의 ZIF-8 또는 CCMZIF로 처리하거나 0.311, 3.11, 6.22 및 15.55  $\mu\text{g/mL}$  농도의 CCM으로  $37^\circ\text{C}$ 에서 24시간 동안 처리하였다. 처리 용액의 용매로는 100% DMSO를 사용하였다. CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay(PromegaTM Corporation)를 사용하여 지침에 따라 입자의 세포독성을 분석했으며, 100% DMSO를 음성 대조군으로 사용했다. 테스트는 총 3회 독립 시행하였다.

## 제 3 장 결과 및 고찰

### 제 1 절 CCMZIF 및 CCMZIF/Acid 드레싱 구현

본 연구에서는 ZIF-8의 pH 반응성과 아세트산의 pH 조절성을 활용하여 상처부위에 항염 기능의 커큐민(CCM)과 항균 기능의 아연 이온( $Zn^{2+}$ )을 효과적으로 전달할 수 있는 드레싱 개발을 목표하였다. 제작 드레싱의 기능성을 평가하기에 앞서 제작 시료의 거시적인 형태적 특성, 비표면적, 결정 구조 및 열적 특성을 분석하였다.

#### 1.1 제작 시료의 형태적 특성

ZIF-8의 다공성 구조 및 커큐민(CCM)과의 친화성을 이용하여 ZIF-8에 CCM을 함침시킨 CCMZIF를 제작하였다. One-pot 합성 방법을 바탕으로  $Zn^{2+}$ 와 2-mIm의 비율, CCM의 농도, 제작 온도 등 공정 조건을 달리한 결과,  $Zn^{2+}$ :2-mIm이 1:9, CCM 농도 8 mg/mL, 25 °C의 조건에서 CCMZIF의 로딩용량(LC)이 약 30%로 나타났으며 전계방사 주사전자현미경(FE-SEM) 분석 시 가장 안정적인 형태를 갖는 것으로 나타났다(Figure 12a). 합성된 CCMZIF의 평균 직경은  $406 \pm 47$  nm로 유사한 합성 조건에서 제작된 순수한 ZIF-8 ( $343 \pm 25$  nm)에 비하여 입자 크기가 소폭 증가하였다(Figure 12c). SEM-EDS 분석 결과, CCMZIF에 산소 원소(O)가 고르게 분포되어 있음이 확인되었다. 순수한 ZIF-8의 화학적 구조 내에 O가 존재하지 않음을 고려하였을 때, O의 분포는 ZIF-8 내 CCM의 존재 가능성을 나타낸다.

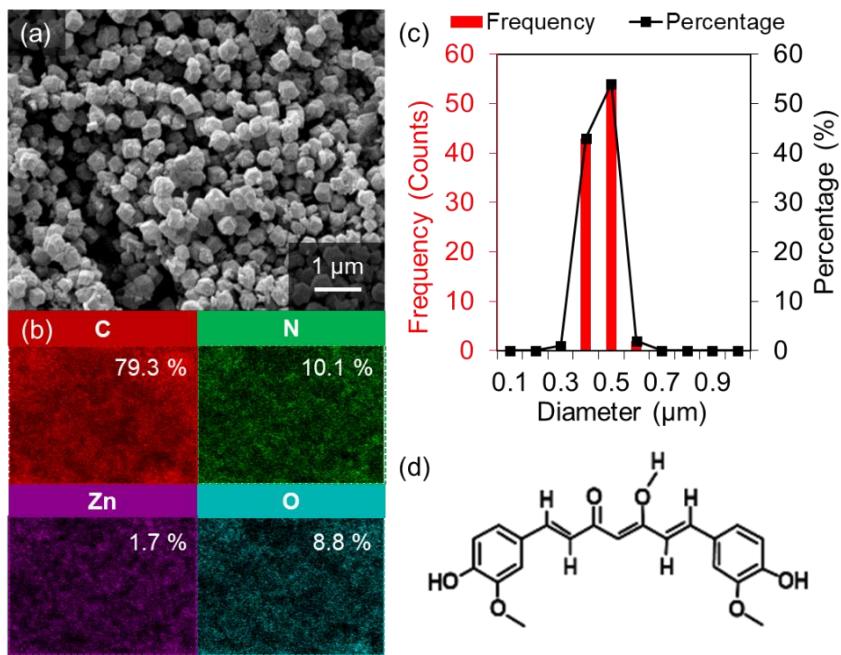


Figure 12. (a) SEM image and (b) EDS mapping of CCMZIF powder.  
 (c) The size distribution of the diameter of CCZIF particles. (d)  
 The chemical structure of CCM.

섬유형 드레싱은 1) CCMZIF가 코팅된 레이온 부직포(CCMZIF-Zn@R)와 2) 아세트산이 로딩된 PVP 전기방사(Acid@PVP)를 각각 제작한 뒤 계면을 부착시켜 최종적으로 CCMZIF/Acid를 구현하였다.

레이온 부직포의 CCMZIF 부착성을 높이기 위해 Zn-도핑 폴리도파민 레이어를 코팅(Zn@R)하여 seeding site를 형성하였다(Figure 13). FE-SEM 이미지 분석 결과, 폴리도파민 레이어를 코팅하지 않은 CCMZIF@R 대비 CCMZIF-Zn@R의 CCMZIF 코팅 효율이 현저히 증가한 것이 확인되었다.

CCMZIF-Zn@R의 SEM-EDS 분석 결과, 아연(Zn)과 질소(N) 원소가 고르게 분포된 것을 통해 코팅된 입자가 ZIF 결정에 해당함을 확인하였으며, 코팅된 CCMZIF의 평균 직경은 약  $368 \pm 42$  nm, 섬유의 평균 직경은  $17.7 \pm 2.4$   $\mu\text{m}$ 로 측정되었다(Figure 14).

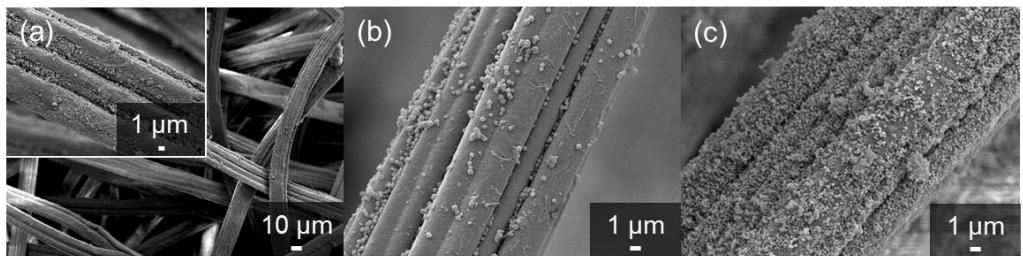


Figure 13. SEM images of (a) Zn@R, (b) CCMZIF@R, and (c) CCMZIF-Zn@R.

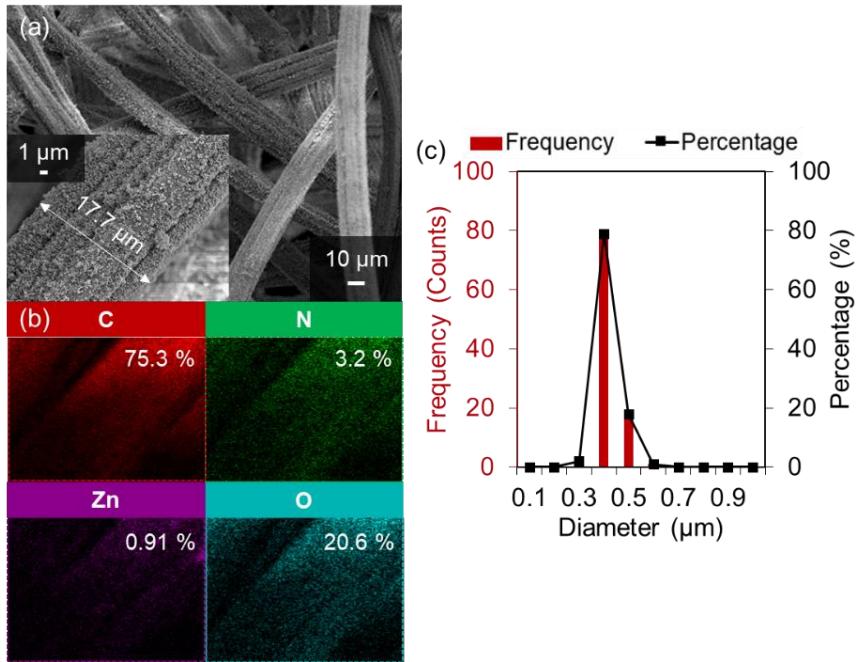


Figure 14. (a) SEM image and (b) EDS mapping of CCMZIF–Zn@R fibers. (c) The size distribution of the diameter of CCZIF particles on CCMZIF–Zn@R.

아세트산을 로딩한 PVP 전기방사 레이어(Acid@PVP)의 경우 섬유 평균 직경이  $4.56 \pm 1.03 \mu\text{m}$ 로 나타났으며(Figure 15a), 반창고의 흡수제와 유사한 크기( $2.2 \text{ cm} \times 1.3 \text{ cm}$ )의 레이어를  $37^\circ\text{C}$ 의 pH 7.4 PBS 용액에 침지 시, 즉각적으로 용해가 시작되어 2분 이내에 완전히 용해되었다.

최종적인 드레싱인 CCMZIF/Acid는 PVP의 수분용해성을 활용하여 CCMZIF-Zn@R 레이어와 Acid@PVP 레이어의 계면을 접착시켜 제작하였다. FE-SEM 분석 결과, 두 레이어가 분리되지 않고 안정적으로 접합되었음을 확인하였다(Figure 15b).

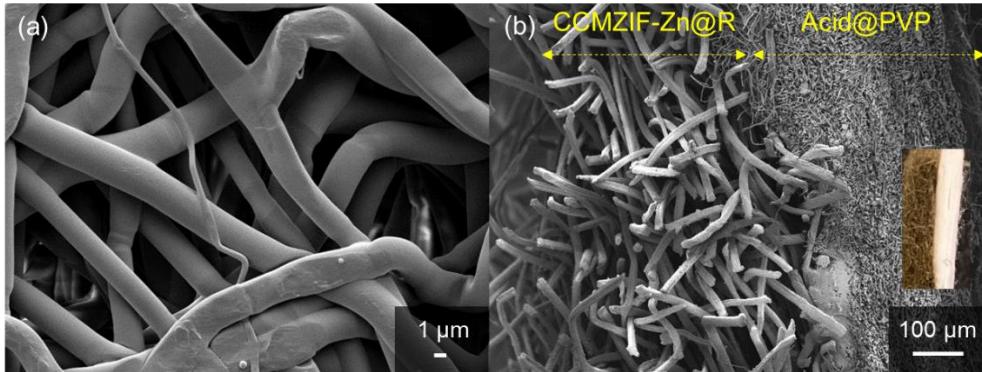


Figure 15. SEM images of (a) Acid@PVP layer and (b) lateral of CCMZIF/Acid.

## 1.2 제작 시료의 물리적 및 열적 특성

제조된 시료의 X선 회절법(XRD) 패턴을 조사하여 결정 구조를 확인하였다. Figure 16a에서 보이는 바와 같이, CCMZIF가  $12.1^\circ$ ,  $8.5^\circ$ ,  $6.9^\circ$  및  $4.9^\circ$ 에서 특성 피크를 나타냈다. 이는 순수한 ZIF-8의 (110), (002), (112) 및 (222) 결정면을 나타내는 회절 피크와 일치하는 피크로, CCM 함침 후에도 ZIF-8의 결정 구조가 안정적으로 유지됨을 의미한다. CCMZIF-Zn@R의 회절 피크에서도 순수한 레이온(R)과 비교 시  $12.2^\circ$ ,  $8.4^\circ$ ,  $6.9^\circ$  및  $4.9^\circ$ 에서 특성 피크가 생성된 것이 확인되었으며, 이는 Zn@R에 CCMZIF가 성공적으로 코팅되었음을 나타낸다(Figure 16b). Acid@PVP 레이어의 경우, 순수한 PVP 대비 피크 변화가 관찰되지 않았으며, 이를 통해 아세트산이 PVP와 화학적 결합을 이루지 않고 물리적으로 분산되어 있음을 확인하였다(Figure 17).

CCMZIF의 표면적은 질소 가스( $N_2$  gas)를 사용한 BET(Brunauer, Emmett, Teller)방법을 통해 측정하였다(Figure 18). 본 연구에서 제작한 CCMZIF는  $N_2$  흡착-탈착 등온선의 유형 중 I형과 유사한 IV형에 해당하는 히스테리시스를 보였으며, 이는 제작된 ZIF-8에 메조포어(2~5 nm)와 마이크로포어(2 nm 이하)가 공존함을 의미한다[50]. 이때, 유사 조건 하에 합성된 순수한 ZIF-8과 비교한 결과(Table 3), ZIF-8 대비 CCMZIF의 비표면적과 기공 부피가 각각 약 58%와 33% 가량 감소하였다. 이는 ZIF-8 기공 내부에 CCM이 결합됨에 기인한다.

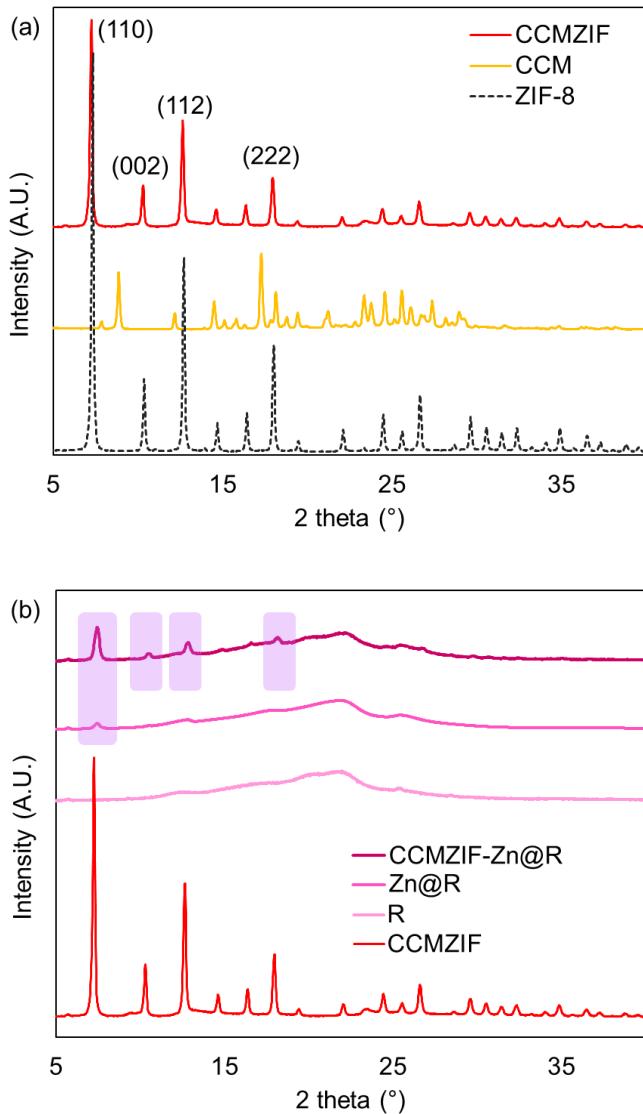


Figure 16. XRD spectra of (a) ZIF-8, CCM, CCMZIF and (b) CCMZIF, R, Zn@R, CCMZIF-Zn@R.

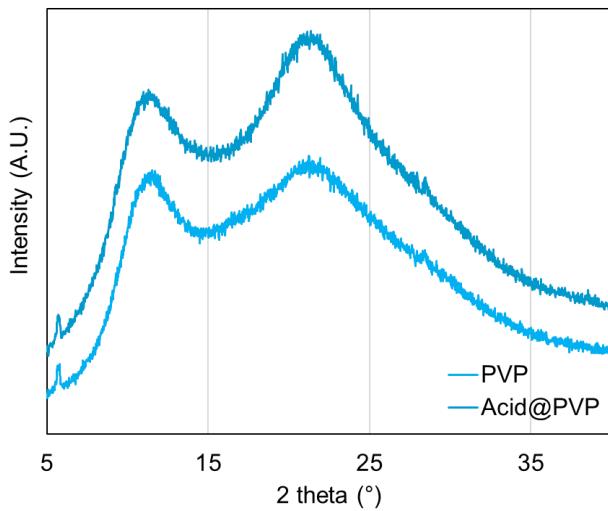


Figure 17. XRD spectra of PVP and Acid@PVP.

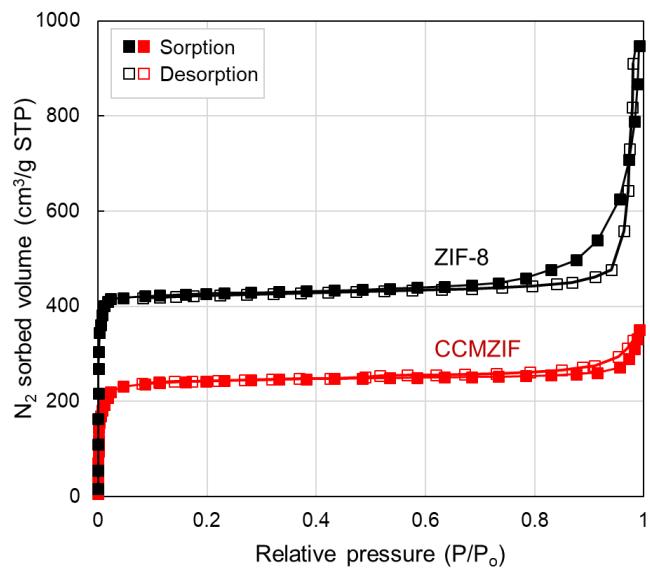


Figure 18. Nitrogen sorption–desorption isotherms of ZIF–8 and CCMZIF.

Table 3. BET analysis of ZIF-8 and CCMZIF showing the specific surface area ( $S_{\text{BET}}$ ), total pore volume ( $V_{\text{total}}$ ), and average pore diameter.

Materials	$S_{\text{BET}}$ ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	$V_{\text{total}}$ ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	Average pore size (nm)
ZIF-8	1722	1.588	3.69
CCMZIF	1006	0.527	2.09

CCMZIF와 CCMZIF-Zn@R의 열적 안정성 및 중량 백분율(로딩 용량)을 TGA 데이터를 통해 분석하였다(Figure 19). ZIF-8은 약 450 °C까지 안정한 반면 순수한 CCM은 200 °C부터 중량 감소를 보였다. 450 °C에서의 중량 감소는 MOF의 유기 리간드가 분해되는 것에 기인한다. CCMZIF의 경우 약 350 °C와 450 °C 부근에서 두차례에 걸친 중량 감소가 나타났는데, 이는 차례로 CCM과 ZIF-8의 분해에 의한 것으로 CCMZIF 제작에 따라 CCM의 열적 안정성이 향상되었다고 볼 수 있다. CCMZIF-Zn@R의 경우 미처리 시료(R)와 비교 시 중량 감소 경향에 유의한 차이가 나타나지 않았다.

CCMZIF와 CCMZIF-Zn@R의 CCM 및 CCMZIF 중량 백분율은 각각 식 (7), (8)에 의해 계산되었다.

$$(1 - X) \cdot 0.3440 + 0.0036 \cdot X = 0.2676 \quad (7)$$

$$(1 - Y) \cdot 0.0024 + 0.3676 \cdot Y = 0.0145 \quad (8)$$

X는 CCMZIF에서의 CCM의 중량비율을, Y는 CCMZIF-Zn@R에서의 CCMZIF의 중량비율에 해당한다. ZIF-8, CCM, CCMZIF의 700 °C에서의 잔여중량은 각각 34.40%, 0.36%, 26.76%이며, Zn@R, CCMZIF-Zn@R의 잔여중량은 각각 0.24%, 1.45%이다. 식에 따라 CCMZIF의 CCM 로딩 용량은 약 28.9%, CCMZIF-Zn@R의 CCMZIF 로딩 용량은 약 4.6%로 추정되었다.

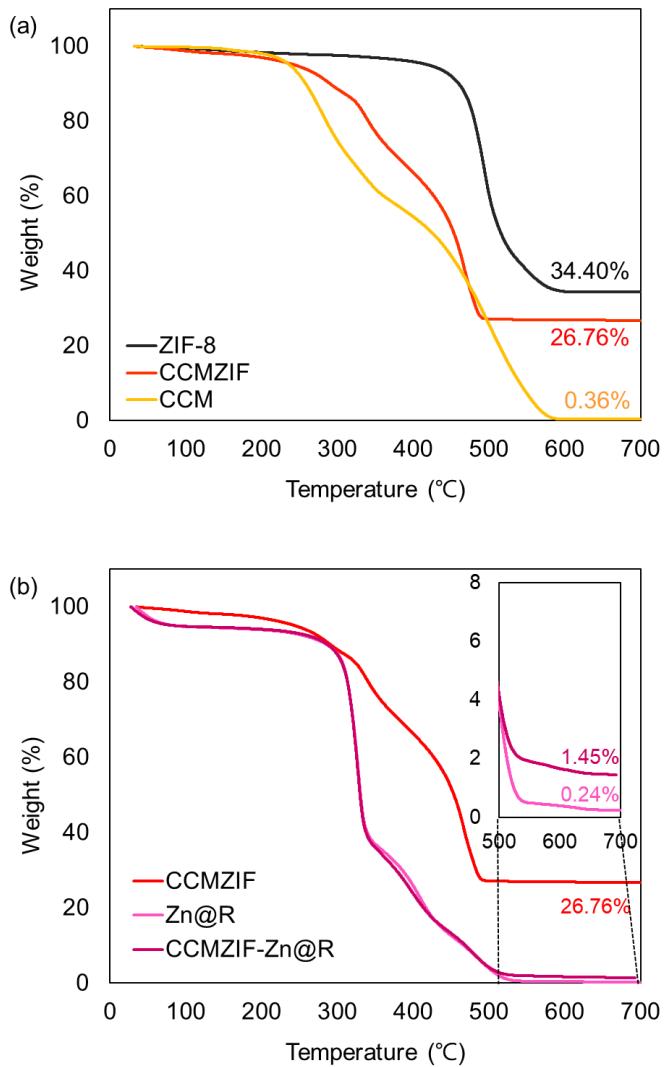


Figure 19. Thermogravimetric analysis (TGA) for (a) ZIF-8, CCM, CCMZIF and (b) CCMZIF, Zn@R, CCMZIF-Zn@R.

## 제 2 절 CCMZIF의 약물 함침 및 용출 특성

### 2.1 CCMZIF의 CCM 함침 및 용출 메커니즘

CCMZIF의 약물 함침 및 pH에 따른 선택적 용출 메커니즘을 분석하기 위하여 UV/Vis 흡광 스펙트럼 및 FTIR-ATR 스펙트럼을 이용해 화학적 구조를 조사하였다.

UV/Vis 스펙트럼에서 CCM과 ZIF-8은 각각 425 nm와 213 nm에서 뚜렷한 피크를 보였다(Figure 20). CCMZIF의 경우 CCM과 ZIF-8의 두 피크가 모두 나타났으나, CCM의  $\pi - \pi^*$  전이를 나타내는 피크가 425 nm에서 약 500 nm로 적색편이 되었다. 이는 CCMZIF 합성 과정에서 CCM이 ZIF-8과 화학적으로 상호작용함에 따라 CCM의 공액계가 변화하였음을 의미한다[12].

ZIF-8 내 함침에 따른 CCM의 화학적 구조 변화를 조사하기 위하여 FTIR-ATR 분석을 수행한 결과(Figure 21a), CCMZIF에서 각각 CCM의 폐놀 수산기와 에놀 수산기에 해당하는  $3508\text{ cm}^{-1}$ 과  $1626\text{ cm}^{-1}$  피크의 세기가 크게 감소하였다. 반면, ZIF-8의 Zn-N 결합에 해당하는  $420\text{ cm}^{-1}$ 과 CCM과 ZIF-8 간의 화학적 반응에 의한 Zn-O 결합에 해당하는  $470\text{ cm}^{-1}$ 의 피크가 생성되었다. 즉, CCMZIF 제조 과정에서  $Zn^{2+}$ 가 CCM의  $\beta$ -diketone과 배위결합을 형성하여 CCM이 화학적으로 함침됨을 발견하였다. 단, CCM의 제타 전위는  $-15\sim-45\text{ mV}$ [12,51], ZIF-8의 제타 전위는  $+7\sim+31\text{ mV}$ [52,53]에 해당하므로, 정전기적 상호작용에 의한 물리적 흡착 역시 발생할 수 있다.

용출에 따른 CCM 및 ZIF-8의 화학적 구조 변화 역시 FTIR-ATR을 통해 분석되었다(Figure 21b). CCMZIF 입자를 pH 5.0의 PBS에 분산시켜 CCM의 용출을 유도한 후 CCM 용액 및 ZIF-8

잔여물의 FT-IR 스펙트럼을 측정하였다. CCMZIF에서 용출된 CCM의 경우 소실되었던 폐놀 수산기에 해당하는 피크( $3665\text{ cm}^{-1}$ )가 다시 관찰되었으며, 이는 ZIF-8과의 결합으로 인해 화학적 구조가 변화했던 CCM이 용출 시에는 자연 상태의 구조로 회복됨을 의미한다. 용출이 완료된 ZIF-8에서는 Zn-N 결합에 해당하는  $420\text{ cm}^{-1}$  피크 소실이 관찰되었는데, 이는 산성 환경에서 ZIF-8의 구조적 분해가 발생했음을 보인다.

산성 조건에서 ZIF-8의 구조적 분해는 이미다졸레이트 이온의 양성자화에 의해 촉발된다[37].  $\text{Zn}^{2+}$ 과 양성자화된 이미다졸레이트 이온 사이의 정전기적 반발이 발생하여 배위 결합의 파괴가 유도되는데, 이에 따라 CCMZIF 분해 시 CCM뿐만 아니라  $\text{Zn}^{2+}$  역시 용출된다(Figure 22). 용출된 CCM은 폐놀의 수산기가 회복됨에 따라 염증환경에 H 원자를 내어주어 자유라디칼을 제거해, 궁극적으로 항산화를 통한 항염의 역할을 적극적으로 수행할 수 있다[54].  $\text{Zn}^{2+}$ 의 경우, 음전하를 띠는 박테리아 표면과 정전기적 인력을 형성하여 세포막에 부착됨에 따라, 세포막의 공동(cavity) 및 완전성(integrity) 파괴를 유도하는 항균 효과를 구현할 수 있다[15].

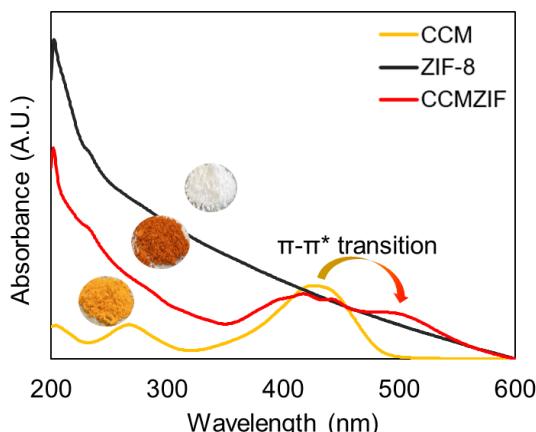


Figure 20. UV/Vis absorption spectra of CCM, ZIF-8, and CCMZIF.

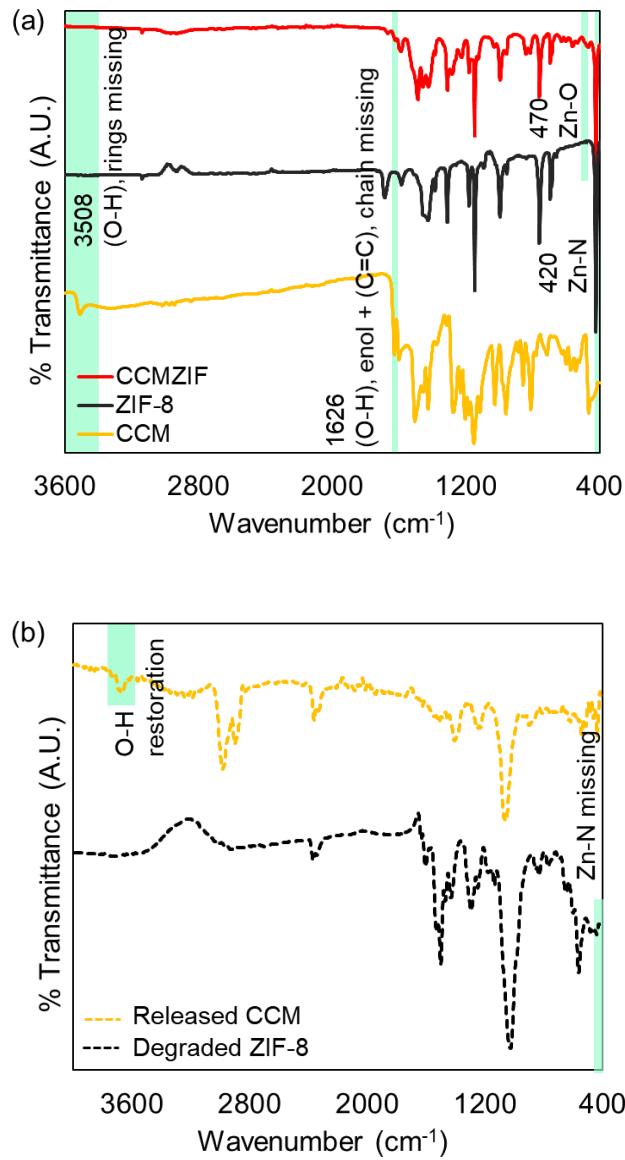


Figure 21. FT-IR graphs of CCM, ZIF-8, and CCMZIF (a) before and (b) after the exposure to an acidic condition.

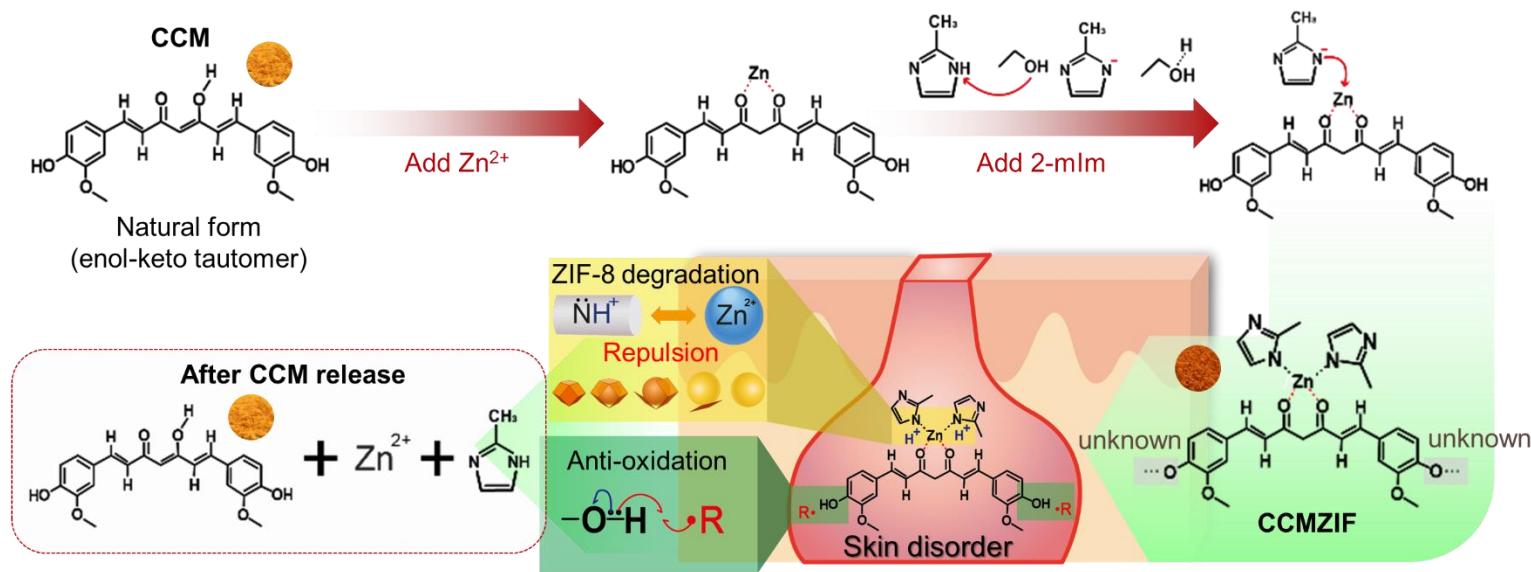


Figure 22. Suggested chemical reaction between CCM and ZIF-8 in CCMZIF fabrication and CCM release in an acidic condition.

## 2.2 드레싱 형태에 따른 CCM 및 Zn<sup>2+</sup> 용출 거동

제작 드레싱의 유효성분 전달 가능성은 세 가지의 다른 실험적 접근법에 의해 조사되었다. 먼저, CCMZIF의 pH 반응성 CCM 용출을 조사하였다(Figure 23). CCMZIF 파우더를 다양한 pH 조건(pH 5.0, 6.5, 7.4 및 8.5)의 PBS에 분산시킨 결과, 산성 조건(pH 5.0 및 6.5)의 경우 6시간 이내에 CCM의 80% 이상이 용출된 반면, pH 7.4에서는 누적 용출량이 약 45%에 그쳤다. 이는 산성 조건에서 ZIF-8의 분해 및 CCM 용출이 촉진됨을 보인다. pH 8.5의 알칼리성 환경의 경우 ZIF-8의 분해가 더욱 저해됨에 따라 CCM의 용출량이 약 20%에 그쳤다. 단, 모든 pH 조건에서 용출 초기에 급속 방출(burst release)이 관찰되었는데, 이는 ZIF-8 표면에 물리적으로 흡착된 CCM이 상대적으로 약하게 결합되어 초기에 빠르게 탈착되는 것으로 추정된다.

드레싱 도입에 따른 CCMZIF의 pH 반응성 유지 여부를 확인하기 위하여 CCMZIF-Zn@R을 대상으로 동일한 조건 하에 실험을 진행하였으며, CCMZIF의 분해 정도를 직접적으로 확인하고자 시간에 따른 Zn<sup>2+</sup>의 농도 변화를 역시 측정하였다. 실험 결과, 섬유 표면에 코팅된 상태에서도 CCMZIF의 pH 반응성이 유지되는 것으로 확인되었다(Figure 24). 산성 조건인 pH 5.0 및 6.5에서 6시간 이내에 약 50 ~ 55%에 달하는 CCM이 용출된 반면 pH 7.4와 pH 8.5의 경우 CCM 용출량이 각각 약 40%와 25%에 그친 것으로 나타났다. 단, 파우더 상태에 비하여 섬유에 로딩된 상태에서 전체적인 누적 용출량이 감소하였는데, 이는 화학적 결합에 의한 ZIF-8과 CCM 간의 강한 결합력과 더불어, 부직포의 다층구조로 인해 섬유층 내부에 위치한 입자들의 용출성 감소에 기인하는 것으로 추정된다(Figure 24c).

Zn<sup>2+</sup> 역시 pH에 따른 용출성 차이가 관찰되었는데, pH 5.0 환경에서 유의하게 높은 용출성을 보였으며, 알칼리성 환경에

노출될수록 pH 반응성이 감소하였다(Figure 24b).  $Zn^{2+}$ 은 PBS 내 존재하는 인산염( $PO_4^{3-}$ )과 반응하여 인산아연( $Zn_3(PO_4)_2$ )을 형성할 수 있다[55,56]. ZIF-8이 PBS 혹은 체액에 노출될 경우, 결정 내  $Zn^{2+}$ 과 인산염이 결합되어 ZIF-8 구조에 변형이 발생함에 따라 결정 내 유효성분이 일시적으로 용출될 수 있다. 이때  $Zn^{2+}$ 의 결합성은 pH 환경에 따라 변화하는데, pH 6.5 이상의 알칼리성 환경에서는 인산염과 같은 음이온에의 결합력이 증가하는 것으로 알려져 있다[57]. 한편, 인산아연은 용해되지 않아 ZIF-8 표면의 인산아연 레이어가 증가할수록 ZIF-8 내 물질 용출은 점차 감소하게 된다[55]. 즉, 산성 환경에서는  $H_3O^+$ 에 의한 ZIF-8의 구조적 분해가 우선적으로 촉진됨에 따라 CCM과  $Zn^{2+}$ 의 용출이 증가하나, 알칼리성 환경일수록 구조적 분해 대신 인산아연 결합이 증가하여  $Zn^{2+}$  및 CCM의 용출이 감소하는 것으로 사료된다.

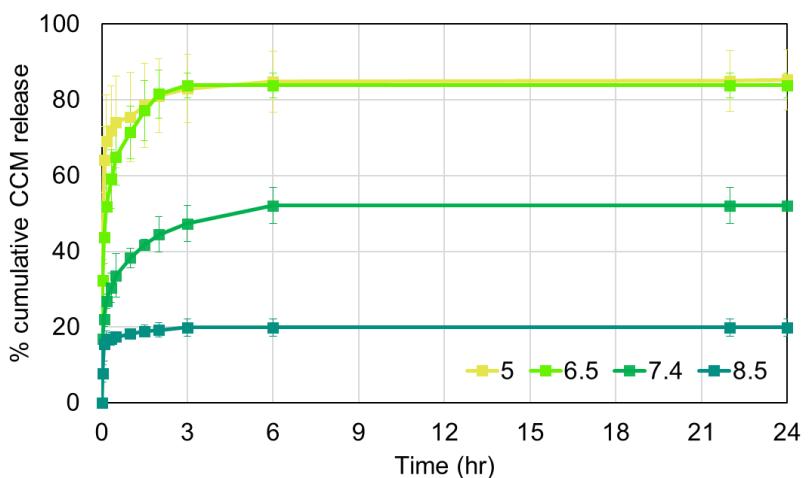


Figure 23. Time and pH-dependent cumulative CCM release of CCMZIF particles.

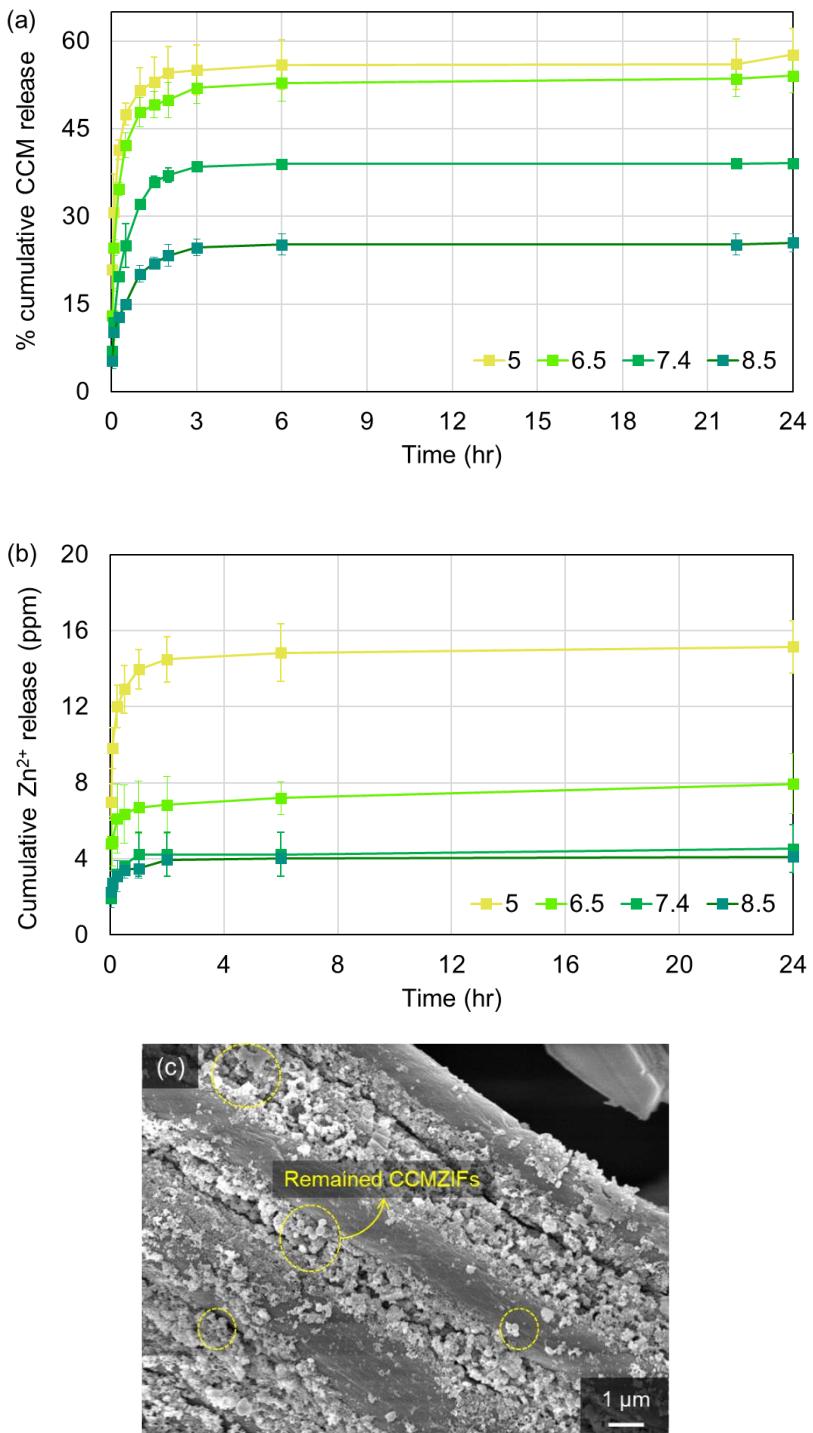


Figure 24. Time and pH-dependent cumulative (a) CCM and (b)  $Zn^{2+}$  ions release of CCMZIF-Zn@R. (c) FE-SEM image of inner layer for CCMZIF-Zn@R after release test in pH 5.0.

궁극적으로 상처부위의 산성화를 유도하고 동시에 이를 자극인자로 활용하여 CCMZIF의 활성 효율을 향상시키기 위해 CCMZIF-Zn@R에 산성 레이어를 도입(CCMZIF/Acid)하였다. 따라서 CCMZIF/Acid의 시간에 따른 CCM 및 Zn<sup>2+</sup> 용출성, pH 변화를 측정함으로써 pH 조절 및 반응성의 동시적 구현을 확인하였다(Figure 25). CCMZIF/Acid 레이어를 pH 7.4의 PBS 용액에 침지하여 pH 변화를 24시간 동안 추적한 결과, PVP의 즉각적인 용해에 따라 2분 이내에 pH 값이 6.5로 조정되고 그 값이 유지됨을 확인하였다(Figure 25a).

CCMZIF/Acid 처리 시, CCM 및 Zn<sup>2+</sup> 모두 CCMZIF-Zn@R 레이어를 pH 7.4에 단독으로 처리하였을 때보다 높은 용출 속도 및 용출성을 보였으며, pH 6.5에의 단독 처리시보다도 용출성이 소폭 상승하였다. 아세트산이 로딩되지 않은 CCMZIF/PVP의 용출성은 향상되지 않았음을 토대로, 아세트산 처리가 CCMZIF-Zn@R의 pH 반응성을 더욱 향상시킨 것으로 사료된다. Acid@PVP와 CCMZIF-Zn@R 레이어가 접착된 상태에서 PVP 용해에 따라 용출된 아세트산이 CCMZIF에 침투하여 ZIF-8의 분해를 촉진한 것으로 추정된다. 유사 선행연구(약 60 ~ 75%) [14,41] 대비 본 연구의 최종 드레싱은 대등한 누적 용출성(62%)을 보였으나 약 4시간 가량 빠르게 60% 이상을 용출시킴에 따라 치유 과정에 보다 신속하게 관여할 것으로 기대된다.

상처부위의 pH가 7.4 이상으로 증가하면 미생물막 형성이 유리해지며 MMPs의 활성이 증가하여 상처치유에 불리한 환경이 조성된다. 상처부위의 pH를 낮추는 것은 상처치유 속도 개선의 효과를 기대할 수 있으나, pH 6.5 미만으로 떨어질 경우 상처치유 과정에서 콜라겐 형성 및 세포 증식 활동이 오히려 저해될 수 있다[19]. 따라서 본 연구에서는 환부의 pH를 7.4에서 6.5로 낮추는 것을 목표하였으며, 제작한 Acid@PVP 레이어는 이에 적합한 성능을 갖는 것으로 나타났다. 또한, Acid@PVP에 의해 형성된 산성 환경은 CCMZIF의 pH 반응성을

높임이 확인됨에 따라, CCMZIF-Zn@R 단독 처리 대비

CCMZIF/Acid의 향상된 항염 및 항균 효과를 기대할 수 있다.

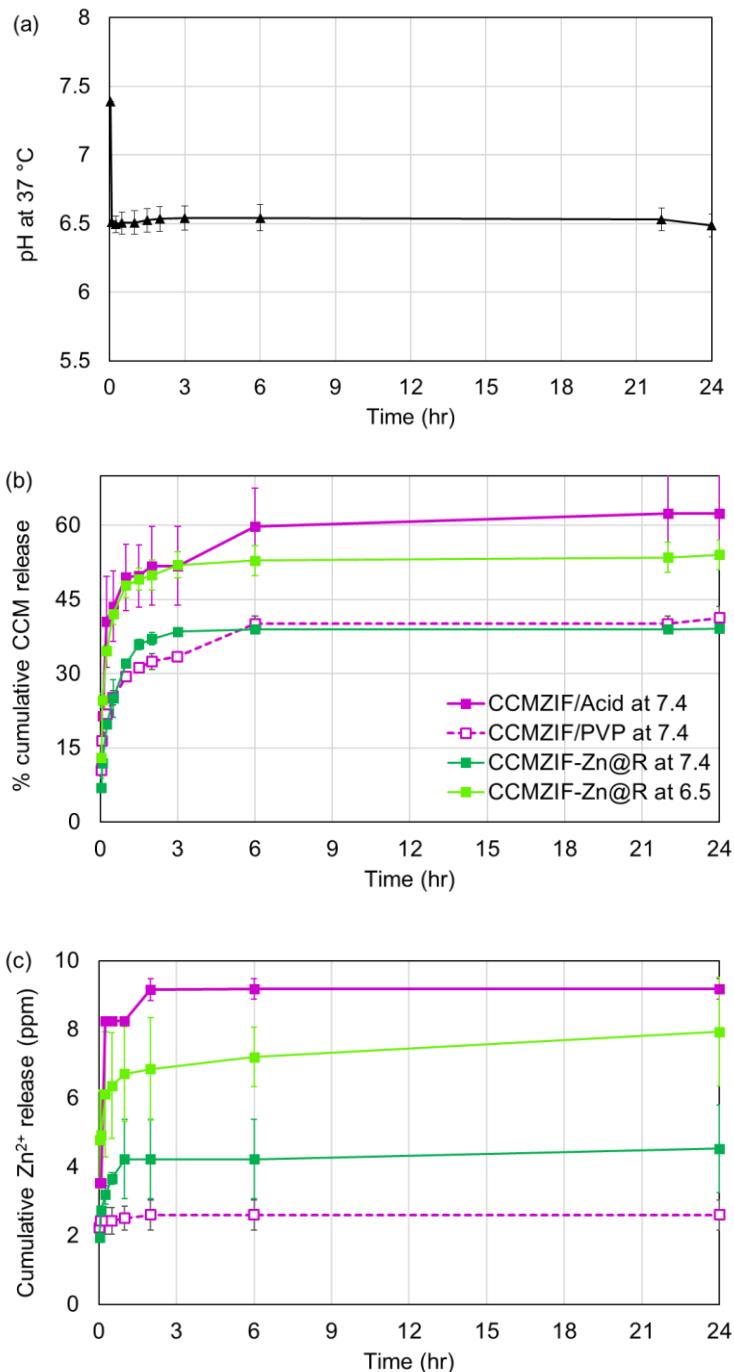


Figure 25. (a) Time-dependent modulated pH and cumulative release of (b) CCM and (c)  $Zn^{2+}$  of CCMZIF/Acid.

## 제 3 절 창상피복재로서의 요구특성 구현

### 3.1 CCMZIF 및 CCMZIF/Acid의 항균성

제작 드레싱의 항균성을 평가하기 위해 대상 박테리아인 대장균 (*Escherichia coli*, *E. coli*)에 대하여 시험관 희석법을 통한 최소 억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC) 평가를 진행하였다(Figure 26 and Table 4). MIC는 박테리아의 가시적인 성장을 억제하는 약물의 최소 농도로[48], MIC 값이 낮을수록 소량의 약물 혹은 유효성분으로도 항균성을 구현할 수 있음을 의미한다.

MIC 평가 결과, ZIF-8과 CCMZIF를 파우더 형태로 처리할 시 각각 0.625 mg/mL, 1.25 mg/mL가 MIC인 것으로 확인되었다. 2.2 cm × 1.3 cm 면적 내 상처의 삼출물이 평균적으로 약 1.5 mL 가량 생성되므로[58], CCMZIF의 경우 약 1.875 mg 만큼 처리하여야 환부 내 *E. coli*의 성장을 억제할 수 있는 것이다. CCM의 독립적인 항균 효과는 거의 유효하지 않음을 고려하였을 때(Table 4), 항균성은 ZIF-8의 작용에 의해 구현되며 CCMZIF 내 ZIF-8의 중량비율이 77.6%에 그침에 따라 100% ZIF-8 대비 항균성이 감소한 것으로 사료된다.

섬유상 시료는 파우더 시료와 동일한 양의 CCMZIF가 작용할 수 있도록 12 cm<sup>2</sup>(CCMZIF; 1.25 mg/mL와 동일), 6 cm<sup>2</sup>, 3 cm<sup>2</sup>, 1cm<sup>2</sup> 면적으로 처리하였다. CCMZIF-Zn@R 단독 처리 시에는 시험 범위 내에서 MIC가 나타나지 않았으나, CCMZIF/Acsid 처리 시 0.625 mg/mL가 MIC인 것으로 나타났다. 섬유상 시료는 다층 구조로 인해 시료 내부에 위치한 CCMZIF가 항균 작용에 제대로 참여하지 못하는 것으로 추정된다. 하지만, CCMZIF/Acid의 경우 Acid@PVP 자체의 항균성은 유의하지 않으나(Table 4), 산성 레이어에 의한 CCMZIF의 분해가 촉진되어 Zn<sup>2+</sup> 용출성이 증가해 항균성이 개선된 것으로 보인다.

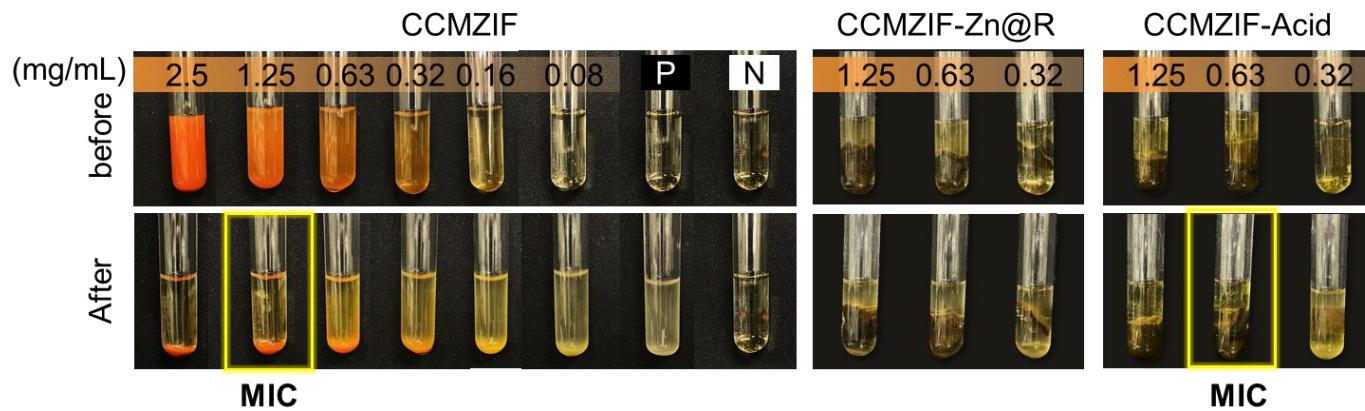


Figure 26. Photographs for turbidity alteration of fabricated powders and substrates after treating *E. coli* for 18 hrs.

Table 4. Minimum inhibitory concentration (MIC) of fabricated powders and substrates.

Bacterial strain	CCM	ZIF-8	CCMZIF	CCMZIF-Zn@R	Acid@PVP	CCMZIF/Acid
<i>E. coli</i>	–	0.625	1.25	–	–	0.625

\* Note. The unit of results is mg/mL.

### 3.2 CCMZIF-Zn@R의 물리적 특성 평가

제조한 CCMZIF-Zn@R 레이어의 인장강신도 측정 결과를 Figure 27에 나타내었다. 미처리 R 대비 Zn@R의 인장강도는 약 1.7배 증가하였으나 신장율은 약 50%까지 감소하였다. CCMZIF-Zn@R는 CCMZIF 코팅 후에도 Zn@R의 향상된 인장강도가 그대로 유지되는 것으로 나타났다. 금속이온이 함유된 폴리도파민 레이어 혹은 결정으로 이루어진 CCMZIF 레이어가 섬유 표면에 화학적 결합을 형성함에 따라 강도는 증가한 반면, 코팅 과정에서 레이온의 수축이 발생해 신도는 감소한 것으로 사료된다. 일반적으로 상용화된 폼 형태의 드레싱의 인장강도가  $4 \text{ kg/cm}^2$  이하인 점을 고려하였을 때[59], 제작 시료의 내구성은 매우 우수하다고 볼 수 있다.

흡수력(swelling ratio) 및 투습도(WVTR) 측정 결과(Figure 28a), 미처리 레이온 부직포인 R 대비 Zn@R과 CCMZIF-Zn@R의 투습도는 각각  $4530 \text{ g/m}^2 \cdot 24\text{hr}$ ,  $4679 \text{ g/m}^2 \cdot 24\text{hr}$ 로 약 20% 가량 감소하였으나 swelling ratio는 각각 3.3배, 2.6배 가량 증가하였다. 이는 각 시료의 표면 코팅에 따른 표면 젖음성 변화에 기인한다. 물에 대한 접촉각(CA) 측정 결과(Figure 28b), 일반적인 폴리도파민 처리 시료(DA@R) 와 달리 Zn@R은 초친수한 표면(CA;  $0^\circ$ )을 가지며 이에 CCMZIF 코팅 시 소수한 표면(CA;  $169 \pm 6^\circ$ )으로 개질됨이 확인되었다.

Zn를 도핑하여 폴리도파민을 코팅할 경우 표면에 2-메틸이미다졸층이 활성화됨에 따라 N-H기가 노출되어 섬유 표면의 젖음성을 증가시키는 것으로 추정된다. 표면 젖음성 증가 시 섬유가 함유하는 수분량이 증가하므로 수분이 시료를 통해 이동하지 않고 섬유에 흡착됨에 따라 투습도는 감소하고 흡수력은 증가한다[60]. 이 위에 CCMZIF 코팅 시에도 Zn@R의 수분 특성은 유지되는 것으로

나타났다.

부직포와 같은 투과성 드레싱제의 경우 삼출물 흡수성은 우수하나 외부의 수분은 쉽게 침투하고 내부의 수분은 잘 빠져나간다는 문제가 존재한다. 외부 수분 침투 시 이를 매개로 감염원이 침투해 교차감염을 유발할 수 있으며, 상처부위의 습도가 낮을 경우 재생된 상피세포의 생존력 및 기능이 저해되고 딱지가 형성되어 상처치유 속도가 지연될 수 있다[22]. 따라서 CCMZIF 코팅을 통한 소수성 표면 개질과 Zn-도핑 폴리도파민 코팅을 통한 투습도 감소 및 흡수력 증가는 액적 형태의 외부 오염원으로부터 상처를 보호하고 환부에 적절한 습도 환경을 제공할 것으로 기대된다.

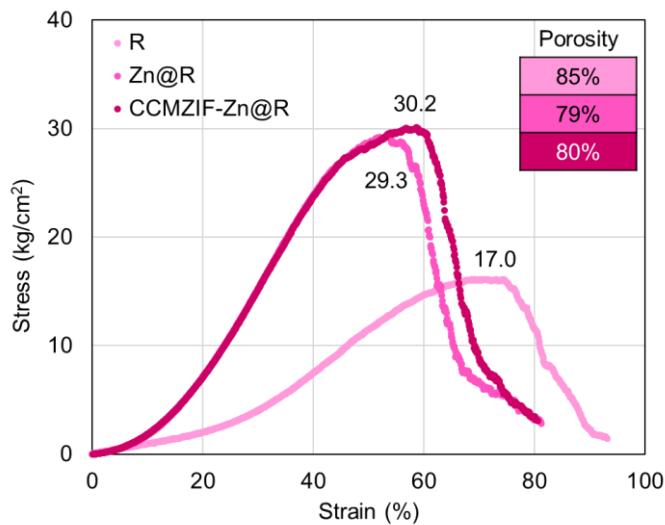


Figure 27. Stress-strain curves of R, Zn@R, and CCMZIF-Zn@R.

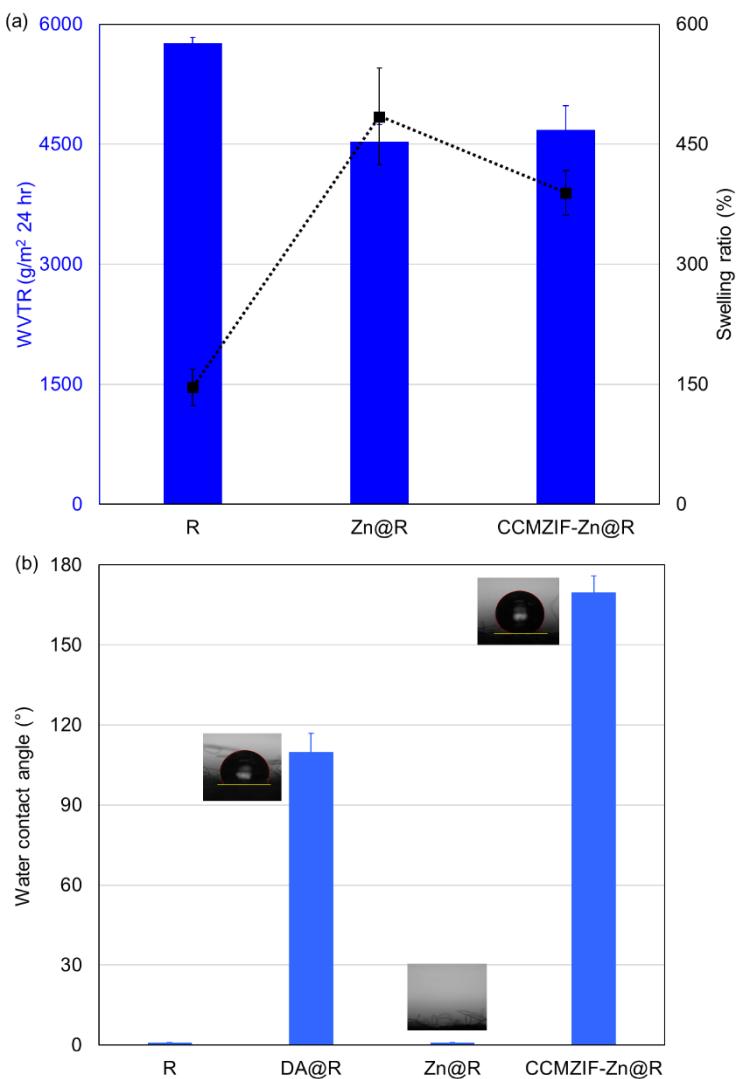


Figure 28. (a) Water vapor transmission rate (WVTR) and swelling ratio and (b) water contact angle of fabricated substrates.

### 3.3 CCMZIF의 생체적합성 평가

제작된 드레싱이 실제로 인체에 적용 가능함을 확인하기 위하여 세포독성 평가를 진행하였다(Figure 29). 대상 세포인 인간 진피 섬유아세포(human dermal fibroblast, HDF)는 인체 피부층 중 진피층에 대표적으로 존재하는 세포로, 엘라스틴과 콜라겐을 생성하여 상처 치유 과정에서 신생 조직을 형성하는 데에 주요한 역할을 한다[61]. 세포독성 데이터는 3회의 독립시험 결과를 나타내며, DMSO만 처리한 세포의 값이 100%의 통제 조건으로 설정되었다. P-value값은 독립표본 양측 t-검정에 의해 결정되었다.

ZIF-8 및 CCMZIF와의 비교를 위해 CCM의 세포 독성 역시 평가하였으나, CCM은 미국 FDA의 승인을 받았으며 이미 범용적으로 여러 분야에 사용되고 있어 안전성이 입증된 유효성분에 해당한다[62]. HDF에 CCM을 3.11  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 6.22  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 씩 24시간 동안 처리하였을 때 세포 생존력은 각각 약 20%, 50% 가량 감소하였다. 이에 비하여 ZIF-8은 상대적으로 더 많은 양(10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )을 처리하였음에도 불구하고, 모두 80% 이상의 세포 생존력을 나타냈다. CCMZIF 또한 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 씩 처리하였을 때 세포 생존력이 80% 이상 유지되어 유의한 세포 독성을 갖지 않음을 확인하였다. 이러한 결과는 CCMZIF를 도입한 드레싱이 실제 응용에 있어서 생체적합성이 문제되지 않을음을 의미한다. 단, CCMZIF의  $\text{Zn}^{2+}$ 가 체액 내 인산염과의 결합 시 생성되는 인산아연의 생체적합성은 아직까지 분명히 밝혀지지 않았으므로, 이에 대한 추후 연구가 요구된다.

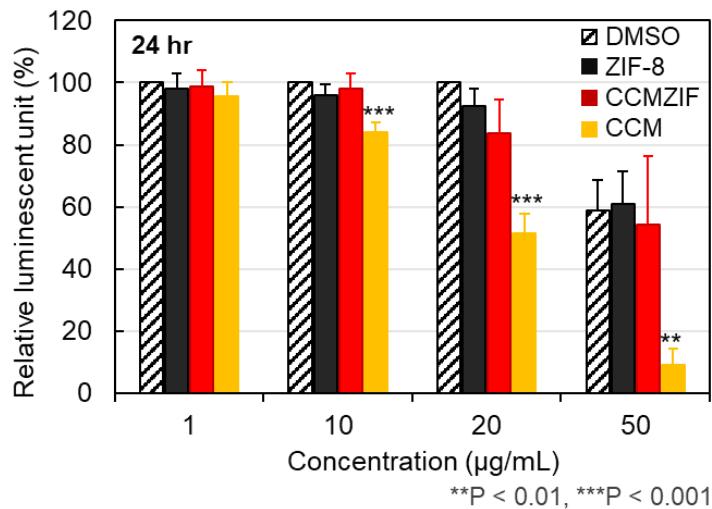


Figure 29. Cytotoxicity of ZIF-8, CCMZIF and CCM on HDF after 24 hr treatment. HDF cells were treated with different concentrations of ZIF-8 or CCMZIF (1, 10, 20 and 50  $\mu\text{g/mL}$ ) or CCM (0.311, 3.11, 6.22 and 15.55  $\mu\text{g/mL}$ ). The test and data were provided by the department of life science in Gachon university.

## 제 4 장 결 론

본 연구에서는 상처치유 속도 개선을 목표하여, ZIF-8의 pH 반응성과 아세트산의 pH 조절성을 활용해 상처부위에 항염제인 커큐민과 항균제인 아연 이온( $Zn^{2+}$ )을 효과적으로 전달할 수 있는 이중층 창상피복재를 개발하였다. 커큐민을 함침시킨 ZIF-8(CCMZIF)을 도입한 레이온 부직포 섬유를 외층으로, 아세트산을 로딩한 PVP 전기방사 섬유를 내층으로 구성하였다. 생체외 커큐민 및  $Zn^{2+}$  용출성 평가를 통해 제작된 CCMZIF가 pH에 따른 선택적 용출성(pH 5.0; 약 80%, pH 7.4; 약 45%)을 가지며, 섬유에의 도입 후에도 pH 반응성을 유지함을 확인하였다. ZIF-8의 pH 반응성은 CCMZIF의 화학적 구조 분석을 통해 결정체 내 배위결합 해리에 의거함을 밝혔다. 제작된 이중층 드레싱은 PBS의 pH를 7.4에서 6.5로 즉각적으로 조절하였으며, 아세트산의 작용으로 CCMZIF의 pH 반응성을 높여 궁극적으로 향상된 커큐민 및  $Zn^{2+}$  용출성을 보였다. 이는 개발 드레싱이 상처부위의 pH를 효과적으로 조절할 수 있으며, 조절된 산성 환경을 다시 자극인자로 활용하여 유효성분을 보다 효과적으로 전달할 수 있음을 의미한다. 제작 드레싱의 응용 가능성을 평가하고자 수분특성, 항균성 및 세포독성을 분석하였다. CCMZIF를 도입한 부직포 레이어는 미처리 부직포 대비 수분흡수율이 증가하고 투습도는 감소하는 특성을 보여, 상처의 적절한 습도 환경 조성에 유리하게 개질되었음을 확인하였다. 제작된 이중층 드레싱은 *Escherichia coli*에 대한 항균 활성을 보였으며, 본 연구의 주요 유효성분인 CCMZIF는 인체 피부 섬유아세포에 유의한 독성이 없는 것으로 확인되었다.

단, 본 연구는 생체외 시험에 국한하여 유효성분의 활성 가능성을 간접적으로 살펴보았다는 한계점이 있다. 상처치유라고 하는 생물학적

기전은 염증 유발 및 억제 세포, 섬유질 세포, 성장 인자, 단백질 분해효소 등이 복합적으로 관여하므로, 실제 피부에 제작 드레싱을 직접 처리할 경우 생체외 시험으로는 예측할 수 없는 상호작용이 발생할 수 있다. 따라서, 향후 연구에서는 생체 내 창상치유 실험을 진행하여 제작 드레싱의 실질적인 치료 효과를 분석하는 것을 제안한다.

본 연구의 핵심 목표는 상처 치유 속도 개선을 위한 창상피복재 개발이며, 상처치유의 주요 영향인자인 pH를 변수로 활용하여 능동적인 pH 조절과 pH 반응성 약물 용출의 시너지 효과를 유도하는 독창적 제작 전략을 제시하였다. 본 연구는 pH-반응성 금속 유기 골격체의 약물 로딩 및 방출 메커니즘을 분석하고 이를 효과적으로 활용할 수 있는 접근법을 제안함으로써 새로운 형태의 기능성 상처 드레싱 개발에 실용적인 정보를 제공하는 학문적, 산업적 의의를 갖는다.

## 참고 문헌

- [1] Boateng, J. S., Matthews, K. H., Stevens, H. N. E., & Eccleston, G. M. (2008) Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(8), 2892–2923.
- [2] Schneider, L. A., Korber, A., Grabbe, S., & Dissemond, J. (2007) Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? *Archives of Dermatological Research*, 298(9), 413–420.
- [3] 김원일, 고영광, 박미란, 정경혜, & 권오형 (2018) 천연 항균물질을 함유한 창상치료용 폴리우레탄 폼 드레싱재의 제조 및 특성연구. *풀리머*, 42(5), 806–812.
- [4] Fereydouni, N., Darroudi, M., Movaffagh, J., Shahroodi, A., Butler, A. E., Ganjali, S., & Sahebkar, A. (2019) Curcumin nanofibers for the purpose of wound healing. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 5537–5554.
- [5] Priyadarshini, K. I. (2014) The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules*, 19(2), 20091–20112.
- [6] Jung, S., Chang, S., Kim, N.-E., Choi, S.-O., Song, Y.-J., Yuan, Y., & Kim, J. (2022) Curcumin/zeolitic imidazolate framework-8 nanoparticle-integrated microneedles for pH-responsive treatment of skin disorders. *ACS Applied Nano Materials*, 5(9), 13671–13679.
- [7] Abdelghany, S., Tekko, I. A., Vora, L., Larrañeta, E., Permana, A. D., & Donnelly, R. F. (2019) Nanosuspension-based

- dissolving microneedle arrays for intradermal delivery of curcumin. *Pharmaceutics*, 11(7), 308.
- [8] Pathan, I. B., Jaware, B. P., Shelke, S., & Ambekar, W. (2018) Curcumin loaded ethosomes for transdermal application: Formulation, optimization, in-vitro and in-vivo study. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 44, 49–57.
- [9] Chen, X., Tong, R., Shi, Z., Yang, B., Liu, H., Ding, S., Wang, X., Lei, Q., Wu, J., & Fang, W. (2018) MOF nanoparticles with encapsulated autophagy inhibitor in controlled drug delivery system for antitumor. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 10(3), 2328–2337.
- [10] Lee, J., Jung, S., Park, H., & Kim, J. (2021) Bifunctional ZIF-8 grown webs for advanced filtration of particulate and gaseous matters: Effect of charging process on the electrostatic capture of nanoparticles and sulfur dioxide. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 13(42), 50401–50410.
- [11] Maranescu, B., & Visa, A. (2022) Applications of metal-organic frameworks as drug delivery systems. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4458.
- [12] Zheng, H., Zhang, Y., Liu, L., Wan, W., Guo, P., Nyström, A. M., & Zou, X. (2016) One-pot synthesis of metal-organic frameworks with encapsulated target molecules and their applications for controlled drug delivery. *Journal of the American Chemical Society*, 138(3), 962–968.
- [13] Meng, X., Guan, J., Lai, S., Fang, L., & Su, J. (2022) pH-responsive curcumin-based nanoscale ZIF-8 combining chemophotodynamic therapy for excellent antibacterial

- activity. *RSC Advances*, 12, 10005–10013.
- [14] Wang, X., Fan, G., Guan, Q., Zhao, L., Sun, F., Yang, H., Zhao, J., Zhang, J., Wang, H., Zhang, W., & Ma, J. (2022) Hyaluronic acid-modified ZIF-8 nano-vehicle for self-adaption release of curcumin for the treatment of burns. *ACS Applied Nano Materials*, 5(11), 16094–16107.
  - [15] Happy, A., Soumya, M., Venkat Kumar, S., & Rajeshkumar, S. (2018) Mechanistic study on antibacterial action of zinc oxide nanoparticles synthesized using green route. *Chemico-Biological Interactions*, 286, 60–70.
  - [16] Eming, S. A., Martin, P., & Tomic-Canic, M. (2014) Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Science Translational Medicine*, 6(265), 265sr6.
  - [17] Wagner, H., Kostka, K. H., Lehr, C. M., & Schaefer, U. F. (2003) pH profiles in human skin: influence of two in vitro test systems for drug delivery testing. *European Journal of Pharmaceutics Biopharmaceutics*, 55(1), 57–65.
  - [18] Weissman, O., Goldman, N., Stavrou, D., Barzilai, L., Grabov Nardini, G., Farber, N., Zilinsky, I., Winkler, E., & Haik, J. (2015) Adhesive skin closure technique for closure of fasciotomy wounds in pediatric patients: a case series. *Wounds*, 27(5), 118–222.
  - [19] Tyeb, S., Kumar, N., B, G., Kumar, A., & Verma, V. (2022) pH modulating agar dressing for chronic wounds. *Soft Materials*, 20(4), 379–393.
  - [20] Roberts, G., Hammad, L., Collins, C., Shearman, C., & Mani, R. (2002) Some effects of sustained compression on ulcerated

- tissues. *Angiology*, 53(4), 451–456.
- [21] Winter, G. D. (1962) Formation of the scab and the rate of epithelialization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature*, 193, 293–294.
  - [22] Xu, R., Xia, H., He, W., Li, Z., Zhao, J., Liu, B., Wang, Y., Lei, Q., Kong, Y., Bai, Y., Yao, Z., Yan, R., Li, H., Zhan, R., Yang, S., Luo, G., & Wu, J. (2016) Controlled water vapor transmission rate promotes wound-healing via wound re-epithelialization and contraction enhancement. *Scientific Reports*, 6, 24596.
  - [23] Atiyeh, B. S., Ioannovich, J., Al-Amm, C. A., & El-Musa, K. A. (2002) Management of acute and chronic open wounds: the importance of moist environment in optimal wound healing. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 3(3), 179–195.
  - [24] Dhivya, S., Padma, V. V., & Santhini, E. (2015) Wound dressings – a review. *Biomedicine (Taipei)*, 5(4), 22.
  - [25] Sarabahi, S. (2012) Recent advances in topical wound care. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 45(2), 379–387.
  - [26] Shi, C., Wang, C., Liu, H., Li, Q., Li, R., Zhang, Y., Liu, Y., Shao, Y., & Wang, J. (2020) Selection of appropriate wound dressing for various wounds. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 182.
  - [27] Zeng, Q., Qi, X., Shi, G., Zhang, M., & Haick, H. (2022) Wound dressing: From nanomaterials to diagnostic dressings and healing evaluations. *ACS Nano*, 16(2), 1708–1733.
  - [28] Ambekar, R. S., & Kandasubramanian, B. (2019) Advancements in nanofibers for wound dressing: A review. *European Polymer Journal*, 117, 304–336.

- [29] Liu, X., Yan, Z., Zhang, Y., Liu, Z., Sun, Y., Ren, J., & Qu, X. (2019) Two-dimensional metal-organic framework/enzyme hybrid nanocatalyst as a benign and self-activated cascade reagent for in vivo wound healing. *ACS Nano*, 13(5), 5222–5230.
- [30] Yu, S., Li, G., Zhao, P., Cheng, Q., He, Q., Ma, D., & Xue, W. (2019) NIR-laser-controlled hydrogen-releasing PdH nanohydride for synergistic hydrogen-photothermal antibacterial and wound-healing therapies. *Advanced Functional Materials*, 29(50), 1905697.
- [31] Bai, X.-H., Zhang, J., Cheng, G.-T., Liu, X.-F., Sun, T.-C., Yang, J., Cao, Z.-K., Ramakrishna, S., & Long, Y.-Z. (2022) Dual antibacterial polypeptide-coated PCL@ZIF-8 nanofiber reduces infection and inflammation in burn wounds. *Journal of Materials Science*, 57(5), 3678–3687.
- [32] Vargason, A. M., Anselmo, A. C., & Mitragotri, S. (2021) The evolution of commercial drug delivery technologies. *Nature Biomedical Engineering*, 5, 951–967.
- [33] Mitchell, M. J., Billingsley, M. M., Haley, R. M., Wechsler, M. E., Peppas, N. A., & Langer, R. (2021) Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20, 101–124.
- [34] Zhou, H.-C. J., & Kitagawa, S. (2014) Metal-organic frameworks (MOFs). *Chemical Society Reviews*, 43, 5415–5418.
- [35] Farboudi, A., Mahboobnia, K., Chogan, F., Karimi, M., Askari, A., Banihashem, S., Davaran, S., & Irani, M. (2020) UiO-66

metal organic framework nanoparticles loaded carboxymethyl chitosan/poly ethylene oxide/polyurethane core–shell nanofibers for controlled release of doxorubicin and folic acid. *International Journal of Biological Macromolecules*, 150, 178–188.

- [36] Gandara–Loe, J., Ortuño–Lizarán, I., Fernández–Sanchez, L., Alió, J. L., Cuenca, N., Vega–Estrada, A., & Silvestre–Albero, (2019) J. Metal–organic frameworks as drug delivery platforms for ocular therapeutics. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 11(2), 1924–1931.
- [37] Wang, Y., Yan, J., Wen, N., Xiong, H., Cai, S., He, Q., Hu, Y., Peng, D., Liu, Z., & Liu, Y. (2020) Metal–organic frameworks for stimuli–responsive drug delivery. *Biomaterials*, 230, 119619.
- [38] Sun, Y., Zheng, L., Yang, Y., Qian, X., Fu, T., Li, X., Yang, Z., Yan, H., Cui, C., & Tan, W. (2020) Metal–organic framework nanocarriers for drug delivery in biomedical applications. *Nano–Micro Letters*, 12, 103.
- [39] Sun, C.–Y., Qin, C., Wang, X.–L., Yang, G.–S., Shao, K.–Z., Lan, Y.–Q., Su, Z.–M., Huang, P., Wang, C.–G., & Wang, E.–B. (2012) Zeolitic imidazolate framework–8 as efficient pH–sensitive drug delivery vehicle. *Dalton Transactions*, 41(23), 6906–6909.
- [40] Zheng, C., Wang, Y., Phua, S. Z. F., Lim, W. Q., & Zhao, Y. (2017) ZnO–DOX@ZIF–8 core–shell nanoparticles for pH–responsive drug delivery. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 3(10), 2223–2229.

- [41] Zou, Y., Wang, P., Zhang, A., Qin, Z., Li, Y., Xianyu, Y., & Zhang, H. (2022) Covalent organic framework–incorporated nanofibrous membrane as an intelligent platform for wound dressing. *ACS Applied Materials & Interfaces*, *14*(7), 8680–8692.
- [42] Ruan, X., Zhang, X., Zhou, Z., Jiang, X., Dai, Y., Yan, X., & He, G. (2019) ZIF–8 heterogeneous nucleation and growth mechanism on Zn(II)–doped polydopamine for composite membrane fabrication. *Separation and Purification Technology*, *214*, 95–103.
- [43] Liédana, N., Galve, A., Rubio, C., Téllez, C., & Coronas, J. (2012) CAF@ZIF–8: One–step encapsulation of caffeine in MOF. *ACS Applied Materials & Interfaces*, *4*(9), 5016–5021.
- [44] Lee, Y. R., Do, X. H., Cho, K. Y., Jeong, K., & Baek, K.–Y. (2020) Amine–functionalized zeolithic imidazolate framework–8 (ZIF–8) nanocrystals for adsorption of radioactive iodine. *ACS Applied Nano Materials*, *3*(10), 9852–9861.
- [45] Lee, H., Dellatore, S. M., Miller, W. M., & Messersmith, P. B. (2007) Mussel–inspired surface chemistry for multifunctional coatings. *Science*, *318*(5849), 426–430.
- [46] Zhang, J., Zhang, L., & Gong, X. (2021) Design and fabrication of polydopamine based superhydrophobic fabrics for efficient oil–water separation. *Soft Matter*, *17*(27), 6542–6551.
- [47] Liu, Z., Wu, Q., He, J., Vriesekoop, F., & Liang, H. (2019) Crystal–seeded growth of pH–responsive metal–organic frameworks for enhancing encapsulation, stability, and bioactivity of hydrophobicity compounds. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, *5*(1), 10–18.

*Science & Engineering*, 5(12), 6581–6589.

- [48] Kowalska-Krochmal, B., & Dudek-Wicher, R. (2021) The minimum inhibitory concentration of antibiotics: Methods, interpretation, clinical relevance. *Pathogens*, 10(2), 165.
- [49] Alharbi, N. S., Khaled, J. M., Kadaikunnan, S., Alobaidi, A. S., Sharafaddin, A. H., Alyahya, S. A., Almanaa, T. N., Alsughayier, M. A., & Shehu, M. R. (2019) Prevalence of Escherichia coli strains resistance to antibiotics in wound infections and raw milk. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(7), 1557–1562.
- [50] Schneider, P. (1995) Adsorption isotherms of microporous–mesoporous solids revisited. *Applied Catalysis A: General*, 129(2), 157–165.
- [51] Makvandi, P., Kirkby, M., Hutton, A. R. J., Shabani, M., Yiu, C. K. Y., Baghbantaraghbari, Z., Jamaledin, R., Carlotti, M., Mazzolai, B., Mattoli, V., & Donnelly, R. F. (2021) Engineering microneedle patches for improved penetration: analysis, skin models and factors affecting needle insertion. *Nano-Micro Letters*, 13, 93.
- [52] Singh, P. K., Wani, K., Kaul-Ghanekar, R., Prabhune, A., & Ogale, S. (2014) From micron to nano-curcumin by sophorolipid co-processing: highly enhanced bioavailability, fluorescence, and anti-cancer efficacy. *RSC Advances*, 4(104), 60334–60341.
- [53] Marković, Z. M., Kepić, D. P., Matijašević, D. M., Pavlović, V. B., Jovanović, S. P., Stanković, N. K., Milivojević, D. D., Spitalsky, Z., Holclajtner-Antunović, I. D., Bajuk-Bogdanović, D. V., Nikšić, M. P., & Todorović Marković, B. M. (2017)

- Ambient light induced antibacterial action of curcumin/graphene nanomesh hybrids. *RSC Advances*, 7(57), 36081–36092.
- [54] Barzegar, A., & Moosavi-Movahedi, A. A. (2011) Intracellular ROS protection efficiency and free radical-scavenging activity of curcumin. *PLoS One*, 6(10), e26012.
- [55] Butonova, S. A., Ikonnikova, E. V., Sharsheeva, A., Chernyshov, I. Y., Kuchur, O. A., Mukhin, I. S., Hey-Hawkins, E., Vinogradov, A. V., & Morozov, M. I. (2021) Degradation kinetic study of ZIF-8 microcrystals with and without the presence of lactic acid. *RSC Advances*, 11(62), 39169–39176.
- [56] Velásquez-Hernández, M. D. J., Ricco, R., Carraro, F., Limpoco, F. T., Linares-Moreau, M., Leitner, E., Wiltsche, H., Rattenberger, J., Schrottner, H., Frühwirt, P., Stadler, E. M., Gescheidt, G., Amenitsch, H., Doonan, C. J., & Falcaro, P. (2019) Degradation of ZIF-8 in phosphate buffered saline media. *CrystEngComm*, 21(31), 4538–4544.
- [57] Adams, T. M., & Sanders, J. R. (1984) The effects of pH on the release to solution of zinc, copper and nickel from metal-loaded sewage sludges. *Environmental Pollution Series B, Chemical and Physical*, 8(2), 85–99.
- [58] Harding, K., Carville, K., Chadwick, P., Moore, Z., Nicodème, M., Percival, S., Romanelli, M., Schultz, G., & Tariq, G., Feburary 01, 2019. “Wound exudate: effective assessment and management,” distributed by World Union Wound Healing Societies,  
<https://www.woundsinternational.com/resources/details/wuw>

hs-consensus-document-wound-exudate-effective-assessment-and-management.

- [59] Lee, S. M., Park, I. K., Kim, Y. S., Kim, H. J., Moon, H., Mueller, S., Arumugam, H., & Jeong, Y.-I. (2016) Superior absorption and retention properties of foam-film silver dressing versus other commercially available silver dressing. *Biomaterials Research*, 20, 22.
- [60] Jung, S., Yi, J., & Kim, J. (2022) Nonwoven characteristics effective for blood-resistant particulate filtration for healthcare application. *Journal of Industrial Textiles*, 51(45), 63775–64025.
- [61] Stunova, A., & Vistejnova, L. (2018) Dermal fibroblasts—A heterogeneous population with regulatory function in wound healing. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 39, 137–150.
- [62] DolCas Biotech., April 01, 2017. “Summary of safety data and food usage conditions for conclusion of general recognition of safety of BCM-95® (Curcumin),” distributed by U.S. Food and Drug Administration, <https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-notice-inventory>.

## Abstract

# ZIF-8-based pH-responsive drug delivery dressing

Seojin Jung

Department of Textiles, Merchandising  
and Fashion design  
The Graduate School  
Seoul National University

A wound exhibits a variable pH environment depending on the healing stage, and is known to show accelerated healing rate under an acidic environment. Herein, a bilayer fibrous dressing was fabricated to simultaneously implement pH-modulation and pH-responsive release of active ingredients at the wound site. For outer layer, a pH-responsive metal-organic framework, ZIF-8-based curcumin delivery system (CCMZIF) was introduced into nonwoven fabric fibers. For inner layer, polyvinylpyrrolidone (PVP) electrospun loaded with acetic acid was fabricated to endow the pH modulating property.

Stable CCMZIF was synthesized via the one-pot synthesis method, and the exposure of CCMZIF to the environment was maximized by coating the surface of cellulose fibers rather than impregnating CCMZIF inside the fibers. The coating efficiency of CCMZIF was increased through the Zn-doped polydopamine treatment. It was confirmed that the acetic acid-loaded PVP electrospun was capable of immediate pH control in PBS solution. For

drug loading and release mechanisms of ZIF-8, it was assumed that curcumin is impregnated into ZIF-8 at the hands of hydrogen bonding with  $Zn^{2+}$ , while released from ZIF-8 as the coordination bond between organic ligands and metal ions of ZIF-8 is broken under the acidic environment.

*In vitro* curcumin and  $Zn^{2+}$  release test confirmed that the fabricated CCMZIF has selective curcumin release behavior according to pH and maintains its pH-responsive property even in fiber. When the acidic PVP electrospun layer was combined, pH of the medium was immediately adjusted from 7.4 to 6.5 and sustained while the pH-responsive release behavior of CCMZIF was heightened. This means that the manufactured dressing can effectively modulate the pH of targeted area and selectively deliver the active ingredients under the modulated acidic condition, maximizing the therapeutic effects.

Applicability as a wound dressing was evaluated by analyzing the moisture characteristics, antibacterial property and cytotoxicity of the fabricated dressings. After coated with CCMZIF, the fabricated dressing showed the increase in water absorption and decrease in moisture permeability compared to the pure rayon nonwoven. This modification is considered to be profitable to create an appropriate humidity environment of wound. The bilayer of CCMZIF-coated nonwoven and acidic PVP electrospun showed an antibacterial activity against *Escherichia coli* as the elution of  $Zn^{2+}$  was promoted by the accelerated CCMZIF decomposition. CCMZIF, a major active compound in this study, was found to have no significant toxicity to human dermal fibroblasts, approving the biocompatibility.

This study aimed to improve the wound healing rate by developing a fibrous dressing with a metal-organic framework and

acetic acid that can simultaneously achieve pH modulation and pH-responsive drug delivery. The emphasis of the study lies in presenting the analytical mechanism of drug loading and release of ZIF-8 and providing the insight for the development of wound dressings, fabricating a functional dressing based on the novel strategy that have hardly been tried in previous studies.

**Keywords :** wound dressing, pH-responsive, pH-modulation, metal-organic frameworks, curcumin, release

**Student Number :** 2021-28212