

전기방사에 의한 다공성 나노섬유 멤브레인의 제조 및 의료분야에의 응용

김광석 · 최형진 · 진인주

1. 서론

전기방사(electrospinning)란 고분자 용액(또는 melt)에 고전압(>10 kV)을 가해 마이크로(μm) 크기 이하의 미세 나노섬유(nano-fiber)를 제조하는 방법이다. 1934년 Formulas에¹ 의해 전기방사(electrospinning) 장치가 고안되었고, 1990년대부터 Akron 대학의 Reneker 그룹과²⁻⁴ MIT의 Rutledge 그룹을⁵ 주축으로 다양한 고분자들의 전기방사 관련 연구들이 수행되어져 왔다. **그림 1**에 대략적인 전기방사 장치를 나타내었는데 먼저 고분자 용액은 syringe pump를 통해 일정한 속도로 capillary tube로 공급되며 튜브 끝(spinneret)에서 droplet을 형성하게 된다. 이때, droplet의 표면장력을 극복할 수 있을 정도의 전압을 droplet 표면에 가해주면 droplet의 모양이 깔때기 모양(Taylor cone)으로 바뀌면서 그 끝에서 미세한 고분자 jet이 발생된다. 전하(positive charge)를 띤 고분자 jet은 용매가 빠른 속도로 휘발됨에 따라 고체화되고 이에 따라 고분자 사슬 내 전하 간의

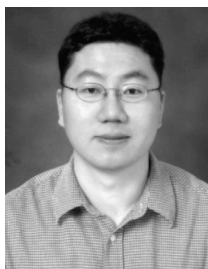
반발력 또한 심해져 고분자 jet이 collector로 직접 내려가지 못하고 공간상에서 꺾이면서(bending 또는 whipping) 연신된다. 이런 현상으로 인해 결과적으로 수십에서 수백 nm 굵기의 나노섬유가 멤브레인 형태로 얻어진다.

전기방사를 통해 얻어지는 고분자 나노섬유 멤브레인은 직경이 수십에서 수백 nm로 매우 작은 나노섬유들이 서로 무질서하게 연결된 거미줄 구조(non-woven webs)를 나타내는데 가볍고 유연성이 좋으며 표면적이 큰 다공성(porosity>80%) 구조체로 의



최형진

1980 서울대학교 공업화학과(학사)
1987 Carnegie Mellon University (박사)
1993 University of Pittsburgh 물리학과 연구교수
1994~ Taipei Academia Sinica 물리학부 방문교수
1988~ 현재 인하대학교 고분자공학과 교수



김광석

1992 인하대학교 고분자공학과(학사)
1999 인하대학교 고분자공학과(박사)
1999~ 2000 뉴욕주립대(Stonybrook) 재료과 (Post-Doc.)
2000~ 뉴욕주립대(Stonybrook) 화학과 연구원
2004~ 현재 인하대학교 대학원 특성화사업단 연구교수



진인주

1976 서울대학교 화학공학과(학사)
1978 한국과학기술원 화학 및 화학공학과 (석사)
1983 미국 MIT 재료공학과(고분자) (박사)
1985~ 1986 미국 IBM East Fishkill 연구소
1986~ 현재 인하대학교 고분자공학과 교수

Electrospinning of Porous Nanofibrous Membranes for Biomedical Applications

인하대학교 고분자공학과(Kwangsook Kim, Hyoung Jin Choi, and In-Joo Chin, Department of Polymer Science & Engineering, Inha University, #253, Yonghyun-dong, Nam-ku, Incheon 402-751, Korea)
e-mail: kskim@inha.ac.kr

료,⁶⁻¹¹ 센서,^{12,13} 필터¹⁴ 및 복합재료^{15,16} 등 다양한 분야에서 응용될 수 있다. 한편, spinneret를 개조하거나 collector에 전극을 도입하여 중공형 나노섬유(그림 2(A))나¹⁷ 방향성을 갖게 배향된 나노섬유(그림 2(B))들도¹⁸ 제조하였다. 또한 휘발속도가 빠른 용매를 사용하여 전기방사를 함으로써 그림 2(C)와 같이 섬유 표면에 미세한 기공들을 가진 특수한 나노섬유들도¹⁹ 소개되었다.

이렇듯 다양한 구조와 특성을 갖는 전기방사 나노섬유들을 이용한 여러 응용 분야들 중 본 총설에서는 생분해성 고분자들을 전기방사하여 얻어진 생분해성 나노섬유 멤브레인을 약물, DNA, 세포들의 전달을

위한 carrier로 응용한 예들과 실질적으로 전기방사 나노섬유 멤브레인을 수술 후 흔히 발생하는 장기(organs)들 간의 유착(postsurgical adhesion)을 막아주는 anti-adhesion 멤브레인으로 적용한 사례들을 본인의 연구결과들을 중심으로 소개하려 한다.

2. 생분해성 고분자들의 전기방사

고분자 용액을 이용한 전기방사는 무엇보다 먼저 올바른 용매의 선택이 매우 중요한데 고분자 시료를 완전히 녹일 수 있는 좋은 용매들(good solvents) 중 용매의 b.p.와 전기적 특성(conductivity)을 고려하여 결정한다. 일반적으로, 용매들은 고분자 jet이 형성되면서 빠른 속도로 휘발되는데 용매의 b.p.가 너무 낮으면 미처 고분자 jet이 형성되기도 전에 용매가 휘발되어 spinneret의 clogging 현상이 발생하고 그 반대의 경우에는 나노섬유 내 용매의 함량이 너무 많아 결과적으로 고체 형태의 나노섬유가 얻어지질 않는다. 현재까지 알려진 전기방사를 위한 여러 유기용매들 중 N,N-dimethyl formamide (DMF)는 적절한 온도의 b.p.(153 °C)와 우수한 전기적 특성(conductivity = 10.90 $\mu\text{S/cm}$, dipole moment = 3.82 Debye)으

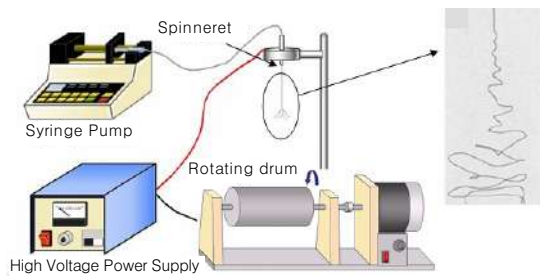


그림 1. 전기방사 장치 및 고분자 jet.⁵

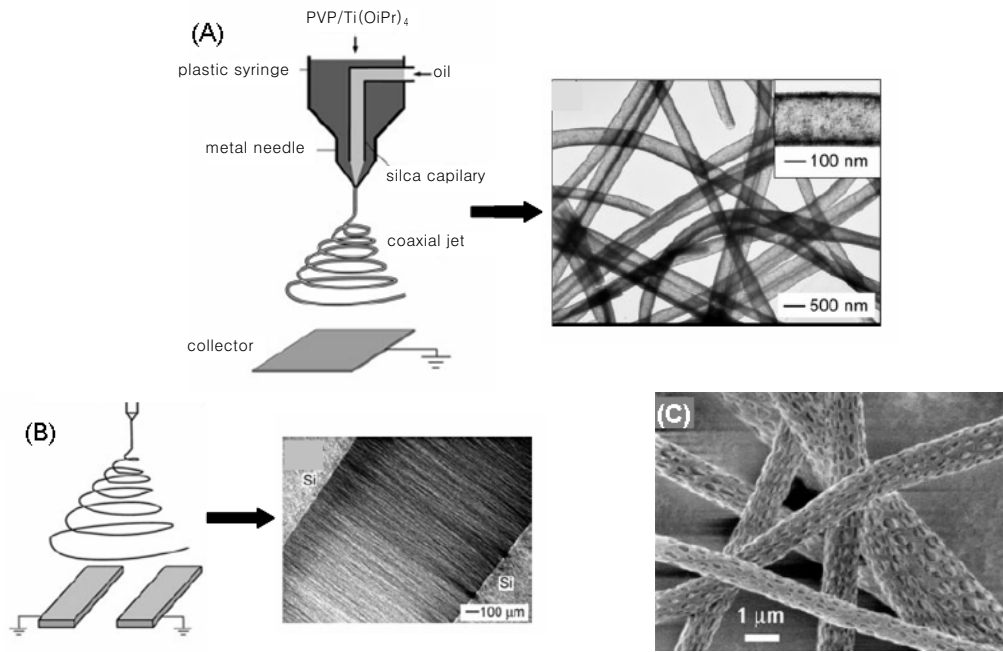


그림 2. 다양한 형태의 전기방사 나노섬유들: (A) 중공형 나노섬유,¹⁷ (B) 배향된 나노섬유,¹⁸ (C) 표면에 기공들을 갖는 나노섬유.¹⁹

로 인해 전기방사를 위한 최적의 용매로 손꼽히고 있다.²⁰ 특히, DMF는 여러 생분해성 고분자들 중 poly(D,L-lactide) (D,L-PLA), poly(lactide-co-glycolide) (PLGA, LA content > 50%) 등과 같이 비결정성을 나타내는 생분해성 폴리에스터들에 대해 좋은 용매로, 비교적 손쉽게 이들 폴리에스터들의 전기방사가 가능하다. 먼저, D,L-PLA의 전기방사를 살펴보면, 고분자 용액에 가해주는 전압의 세기, 고분자 용액의 flow rate, spinneret과 collector간 거리 등의 공정 인자들(processing parameters)에 우선해서 고분자 용액 자체의 농도 조절이 성공적인 나노섬유 제조를 위해 매우 중요하다. 고분자 jet이 형성되기 위해서는 전기장 하에서 고분자 droplet이 연신되면서 Taylor cone 형태로 전환되어야 한다. 이때, 고분자 용액의 농도가 특정 농도 이하가 되어 점도가 너무 낮으면 고분자 방울이 연신되지 못하고 그대로 collector에 떨어져 그림 3(a)에서 나타나듯이 섬유형태가 아닌 알갱이(granules)형태의 구조체가 얻어진다. 하지만 고분자 용액의 농도를 점차 증가시키면 beaded string 구조(그림 3(b), (c))를 거쳐 최종적으로 나노섬유들만의 구조체가 얻어진다.

한편, 그림 3(c)와 같이 전기방사를 하면 beaded string 구조를 나타내는 30 wt%의 D,L-PLA 용액도 소량(1 wt%)의 염(ionic salt)을 물에 녹여 고분자 용액에 첨가하여 전기방사를 시키면 군데군데 보이던 구슬들이 사라지면서 완전한 나노섬유들만으로 이루어진 멤브레인이 얻어진다. 이는 첨가된 염들에 의해 고분자 jet의 charge density 값이 증가되어 고분자 사슬들이 보다 많이 연신됨으로 인해 생기는 현상

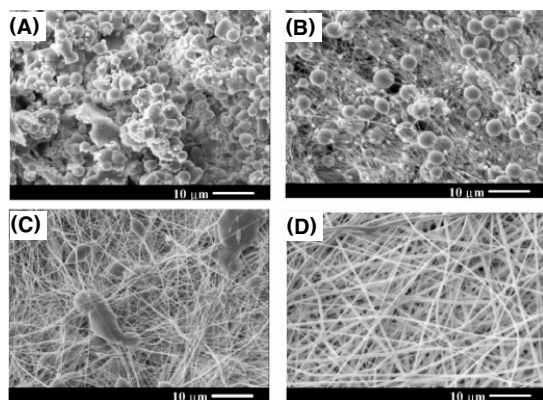


그림 3. D,L-PLA 용액(용매: DMF)의 농도에 따른 전기방사 나노섬유의 구조변화: (A) 20, (B) 25, (C) 30, and (D) 35 wt%.²¹

으로 생각된다. 이때, 사용하는 염의 종류에 따라 이온화 정도가 달라지므로 그림 4에서 볼 수 있듯이 동일한 조건하에서 전기 방사를 해도 최종적으로 얻어지는 나노섬유의 굵기가 다르게 된다.

일반적으로 D,L-PLA는 소수성(hydrophobicity)을 나타내며 생분해 속도 또한 매우 느려, 의료용 분야에는 그 응용이 제한적이다. 따라서 D,L-PLA 나노섬유의 물성을 개질시키기 위하여 고분자 블렌드 용액을 전기방사 하였다. 즉, D,L-PLA에 친수성을 부여하기 위하여 poly(ethylene glycol) (PEG)이 포함된 양쪽성 PLA-*b*-PEG-*b*-PLA 블록공중합체를, 가수분해 속도를 향상시키기 위해서는 저분자량 PLGA(LA/GA=50/50, M. W.=10,000 g/mol)와 락티드(lactide)를 각각 블렌딩 하였다.²² 락티드는 물에 의해 환이 붕괴되어 락트산(lactic acid)으로 바뀌고 D,L-PLA의 가수분해 속도를 촉진하는 촉매 역할을 하게 된다. 그러나 친수성을 나타내는 저분자 물질인 락트산은 소수성 고분자인 D,L-PLA와 물리적으로 블렌딩되어 있을 경우 가수분해 과정 중 순간적으로 전량 방출되어 촉매 역할을 수행하지 못하게 된다. 따라서 락트산의 빠른 방출속도를 지연시키기 위하여 고분자인 D,L-PLA와 잘 섞이면서 락트산 또한 그 내부에 함유할 수 있는 물질이 요구된다. 이를 위해 PLA-*b*-PEG-*b*-PLA 블록공중합체와 저분자량의 PLGA가 도입되었다. 친수성 PEG 블록을 갖는 블록공중합체는 락트산을 내부에 함유할 수 있으면서도 고분자인 D,L-PLA와 잘 섞인다. 그러나 블록공중합체 자체가 물에 어느 정도 녹게 되므로 락트산의 방출속도를 블록공중합체만으로는 제어할 수 없다. 따라서 블록공중합체보다는 상대적으로 소수성을 갖는

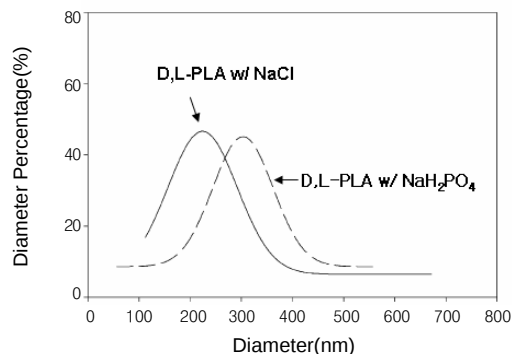


그림 4. 동일한 전기방사 조건(20 kV, 20 μ L/min)하에서 염(ionic salt)의 종류에 따른 D,L-PLA 나노섬유의 직경변화.

PLGA를 함께 섞어 사용하였다. 고분자 나노섬유로부터 락트산의 방출 속도는 블록공중합체와 PLGA의 농도와 함량비에 따라 제어되었는데 **그림 5**에 최적의 블렌드 조성을 갖는 나노섬유의 가수분해 특성을 표시하였다. 전기방사된 D,L-PLA/PLGA/PLA-*b*-PEG-*b*-PLA/lactide 40/25/20/15 블렌드 나노섬유는 37 °C phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.0)에서 가수분해시켰을 때 7주 만에 전체질량의 약

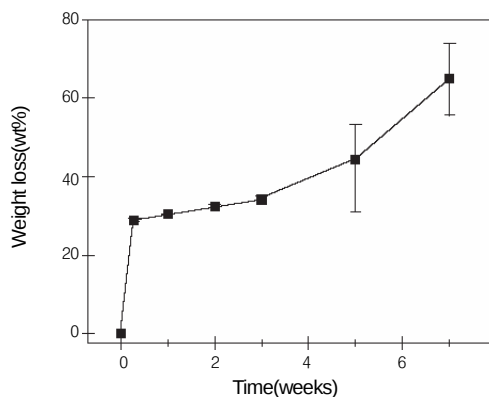


그림 5. D,L-PLA/PLGA/PLA-PEG-PLA/lactide 40/25/20/15 블렌드 나노섬유의 가수분해 특성.

65%가 감소되었다. 이는 동일한 조건에서 7주까지 거의 질량 감소가 나타나지 않는 D,L-PLA 나노섬유와 비교할 때 현저히 빠른 속도의 가수분해 경향(질량 감소)이다. 또한 나노섬유 멤브레인 표면에서 구한 접촉각(contact angle)도 D,L-PLA (130°)에 비해 월등히 작은 값(50°)을 보여주었다.

이렇듯, 필요에 따라 서로 다른 성분들을 공통용매(co-solvent)를 이용하여 블렌딩한 후, 전기방사함으로써 원하는 특성을 갖는 나노섬유를 자유자재로 제조할 수 있다. 공통 용매하에서 고분자 혼합용액(mixed solution)이 단일상을 가지면 전기방사과정 중 용매의 급격한 휘발현상이 일어나면서 고분자 혼합물의 상분리 현상이 미처 진행되지 못하게 되어 결과적으로 균일상을 갖는 나노섬유가 얻어진다. 이러한 현상은 결정성을 갖는 PLGA (LA/GA=10/90)나 poly(L-lactide) (PLLA)의 전기방사 섬유의 경우에서도 확인할 수 있다. **그림 6**에서 전기방사된 PLGA와 PLLA 멤브레인들은 용매의 급격한 휘발로 인해 결정화 현상이 미처 일어나지 못해 X-ray 회절 패턴에서 결정에 의한 특성 peak들이 보이지 않는다.

한편, PLGA 나노섬유 멤브레인을 상온보다 높은 온도(37 °C)의 물속에서 가수 분해시키면 가수분해 온도가 PLGA의 유리전이온도 근처이므로 전기방사 과

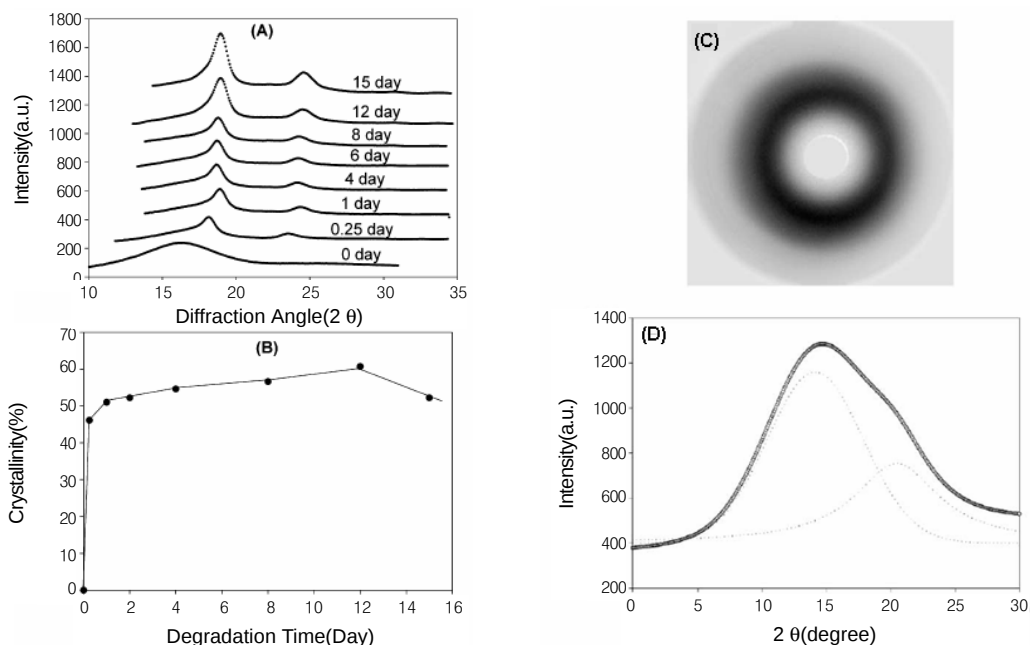


그림 6. 전기방사 PLGA(LA/GA=10/90) membrane의 가수분해에 따른 X-ray 회절 패턴 (A)과 결정화도(B)의 변화²³ 및 전기방사 후 건조된 PLLA membrane의 X-ray 회절 패턴(C, D).²¹

정 중에 연신되었던 고분자 사슬들이 이완(relaxation)되면서 결정화가 일어나게 된다(그림 3(A,B)). Li 등은²⁴ 전기방사 나노섬유의 기계적 성질을 살펴보았는데, PLGA(LA/GA=85/15)를 DMF와 tetrahydrofuran(THF)가 1:1로 섞인 혼합용매(mixed solvent)에 녹여 전기방사한 경우, 인장강도와 인장 탄성율이 각각 23 MPa와 323 MPa이며 연신율이 95.8%로서 피부나 연골을 대체할 정도의 기계적 특성을 나타내었다. 또한 수율을 이용한 porosity 측정결과 PLGA 나노섬유 멤브레인은 가볍고 유연할 뿐만 아니라 91.6%의 매우 높은 porosity를 갖는 다공성 구조체임이 증명되었다.

생분해성 폴리에스테리외에 hyaluronic acid (HA),²⁵ cellulose acetate 등과²⁶ 같은 생분해성 polysaccharide와 silk의²⁷ 전기방사 또한 보고되었다. Silk와 같은 단백질의 경우 그 자체로는 전기방사가 어려우므로 poly(ethylene oxide) (PEO)와 블렌딩하여 전기방사가 가능하였으며, HA의 경우는 별도로 디자인된 spinneret이 요구되었다. HA는 생체적합성이 매우 우수하여 의료분야에 응용가능성이 높으나 분자 간 강한 수소결합을 가진 고분자(self-associated polymer)로 산성 조건하에서만 물에 소량 녹으며 수용액의 점도 또한 매우 크다. 보통 1.3~1.5 w/v % 범위에서 전기방사가 가능하나 수용액내 HA의 농도가 매우 작아 전기방사 과정 중 충분한 연신이 일어나지 못하며 용매인 과량의 물의 제거 또한 여의치 못해 나노섬유 형태의 멤브레인을 얻기가 힘들다. 따라서 이를 해결하고자 그림 7과 같이 spinneret 부분에 더운 공기를 불어넣을 수 있는 air-blowing 장치를 부착하여 전기방사(air-blowing electrospinning) 하였

다. 즉, 더운 공기가 HA 용액의 점도를 감소시키므로 보다 높은 농도(2.5 w/v %)의 HA 수용액을 사용할 수 있으며 동시에 방사과정 중 용매인 물의 휘발 속도를 높여 직경이 50~70 nm 정도로 매우 작은 미세한 HA 나노섬유의 제조가 가능하였다.

3. 생분해성 고분자 나노섬유의 의료분야 응용

전기방사된 생분해성 나노섬유 멤브레인들은 주로 생체공학용 scaffold나 약물, gene 등의 전달을 위한 전달체(carrier), 또는 바이오 센서나 의료용품(wound dressing/anti-adhesion barrier) 등으로 응용 가능하다. 먼저, scaffold로의 응용을 위해 전기방사 나노섬유 멤브레인의 표면에 다양한 종류의 세포들을 배양하는 연구들이 진행되어져 왔다.^{8,24,28} 전기방사 나노섬유 멤브레인은 표면적이 넓어 세포의 부착이 용이하고 다공성 폼보다 유연하면서도 porosity 또한 커서 산소 및 기타 영양분들의 전달능력이 뛰어나다. 더욱이 나노섬유의 구성 성분, 직경, 구조, 방향성 등을 자유자재로 조절할 수 있어 다양한 크기와 특성을 갖는 세포들에 적절히 응용가능하다. 일례로 심장세포인 cardiac myocytes를 PLLA 나노섬유에 배양한 결과를 그림 8에 나타내었다.²⁸ PLLA scaffold는 소수성을 나타내므로 어느 정도의 친수성 기질을 선호하는 세포들을 seeding할 경우 세포들의 초기 표면 부착률이 떨어지는 경향을 보인다. 그러나 심장세포의 경우에는 다른 세포와 달리 전기방사된 PLLA 나노섬유 멤브레인 표면에서 비교적 초기 부착률도 높고 세포들의 성장도 우수하였다. 특히, 전기방사된 PLLA 나노섬유를 유리전이 온도 이상에서 연신하여 나노섬유들을 배향시키면 그 표면에서 세포들의 성장이 더욱 촉진되었다(그림 8(B)). 이는 세포들이 기질(substrate)에 부착되어 성장할 경우 모양이

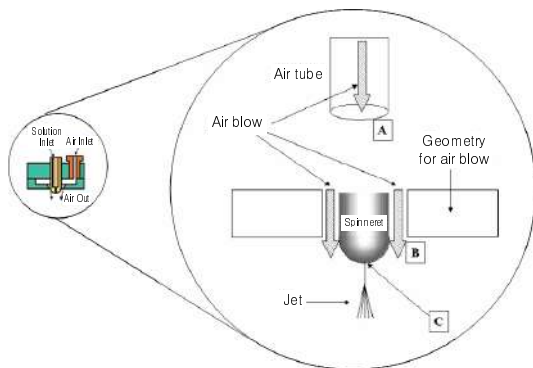


그림 7. Electro-blowing 장치: air tube(A), spinneret 주변의 gap(B), spinneret hole(C).

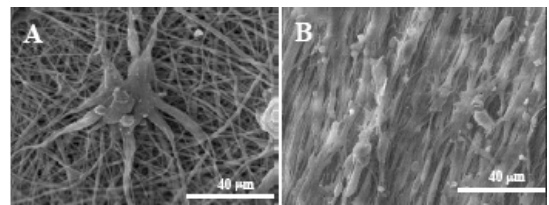


그림 8. PLLA 나노섬유표면에서 심장세포(cardiac myocytes)들의 성장: (A) PLLA 나노섬유 web, (B) 일축연신된 PLLA 나노섬유.

길쭉하게 바뀌게 되므로 나노섬유들이 거미줄 형태로 존재하는 것보다는 방향성을 갖고 있는 것이 더 유리하기 때문인 것으로 생각된다.

한편, Yang 등은⁸ 전기방사 과정 중 collector인 회전드럼의 회전속도를 1000 rpm 정도로 매우 빠르게 하여 별도의 연신과정 없이 배향된(aligned) PLLA 나노섬유 멤브레인을 얻었다. 또, PLLA 용액의 농도를 변화시킴으로써 전기방사 섬유의 직경을 150~500 nm에서 최대 8 μm 까지 자유롭게 조절하였다. 얻어진 전기방사 섬유 멤브레인 위에 신경세포(neural stem cell)들을 배양한 결과 세포들의 분화(differentiation) 속도가 섬유의 직경이 작을수록, 배향이 잘 되어 있을수록 증가하였다. 한편, 기질위에 세포를 배양시켜 이를 scaffold로 이용하는 방법 외에 살아있는 섬유아세포(fibroblast)들을 직접 전기방사과정 중에 나노섬유 멤브레인에 도입하여 결과적으로 세포들이 포함된 생분해성 고분자 scaffold를 제조하여 이를 세포전달(cell delivery)에 응용하는 연구도 진행되었다.⁷

생분해성 고분자 나노섬유를 유전자(DNA)의 수송을 위한 전달체로 이용하기 위해서는 먼저 유전자 치료(gene therapy)에 대한 이해가 필요하다. 유전자 치료란 신체의 손상된 장기나 기관 등을 구성하고 있는 세포들의 내부로 특정 DNA를 침투(transfection)시켜 세포들의 활성화 및 증식을 촉진시킴으로써 결과적으로 손상부위를 복원시키는 것으로 현재 줄기세포(stem cell) 이식술과 더불어 다양한 질병 치료를 위한 무한한 가능성을 갖는다. 그러나 DNA는 체내 효소들에 의해 쉽게 분해(degradation)가 일어나므로 carrier(또는 delivery vehicle) 없이 DNA 자체만을 원하는 부위에 전달하기가 거의 불가능하다. 현재까지 알려진 연구결과들에 의하면 바이러스를 이용한 DNA 전달체(viral-vector mediated system)가 가장 효과적인 DNA의 세포내 침투율(transfection efficiency)을 보인다고 알려져 있다. 그러나 이러한 바이러스를 이용한 유전자 치료는 환자들의 면역시스템을 바이러스에 노출시키는 위험성이 있으며 가격 또한 비싸 현재는 인체에 무해한 새로운 DNA 전달체(nonviral vector-mediated system)의 개발 쪽으로 선회하고 있다.²⁹ Langer와³⁰ Mooney³¹ 그룹에서는 생분해성 고분자인 PLGA를 나노입자나 폼 형태로 제조하여 이들을 DNA 전달을 위한 carrier들로 사용하였다. 비록 DNA를 이러한 형태의 carrier 속에 포함시키고 방출속도를 어느 정도 조절하는 등의 연구 성과는 있

었으나 실질적으로 carrier로부터 방출된 DNA의 세포내 침투는 거의 전무하였다. 한편, 생분해성 나노섬유를 DNA의 carrier로 사용하고 나노섬유로부터 방출된 DNA의 세포내 침투율까지 보고한 연구논문이 발표되었다.⁹

DNA(plasmid DNA, base pair=7,200) 수용액에 PLA-PEG 블록공중합체를 녹여 이를 고분자(PLGA (LA/GA=85/15))가 녹아 있는 DMF 용액과 섞어 혼합용액을 제조한다. 이때, 용매들인 DMF와 물은 서로 잘 섞이나 PLGA와 DNA는 각각 물과 DMF에서 침전을 형성하므로 블록공중합체의 농도를 적절히 조절하고 DNA 수용액을 고분자 용액에 천천히 적정시킴으로서 혼합용액이 침전물 없이 투명한 상태로 유지되게 한다. 준비된 고분자/DNA 혼합용액은 전기방사를 하여 나노섬유 속에 일정량의 DNA들이 포함되어 있는 나노섬유 멤브레인을 제조한다. 블록공중합체의 농도에 따라 나노섬유내 DNA의 함유량이 변화할 뿐 아니라 최종적으로 얻어지는 전기방사 나노섬유의 모폴로지 또한 영향을 받게 된다. 저분자량을 갖는 블록공중합체의 농도가 증가할수록 고분자 용액의 충분한 연신이 불가능해져 전기방사 나노섬유의 직경이 증가하였고 블록공중합체의 유리전이 온도가 낮아 나노섬유 멤브레인 자체가 매우 유연해졌다.

그림 9에서 볼 수 있듯이 DNA의 방출량(*in-vitro* 조건) 또한 블록공중합체의 농도가 10에서 15 wt%까지 변화됨에 따라 차이가 있었다. 즉, 블록공중합체의 농도가 증가할수록 침전 없이 고분자와 섞이는 DNA의 함량이 증가하게 된다. 그러나 DNA의 방출속도를 보면 블록공중합체의 농도에 관계없이 매우 빠른 시간 안(30분 이내)에 DNA의 대량방출이 일어나는데 이는 사용된 블록공중합체가 PEG 블록이 PLA 블록에 비해 긴 수용성 고분자로 블록공중합체가 물에 용해되면서 그 속에 포함되어 있던 대부분의 DNA들이 방출되는 것으로 생각된다. 나노섬유로부터 방출된 DNA는 transfection 실험 전에 전기방사과정에 의해 그 구조가 바뀌거나 분해가 일어나지 않았는지 gel electrophoresis를 이용하여 확인하였다. 겔 크로마토그래피 상에서 고분자량 DNA 특성 band가 선명하게 나타나므로 고분자용액에 섞여 전기방사된 DNA는 전기방사 과정 중에 어떠한 구조적 손상도 입지 않았음을 알 수 있었다. 한편, 골세포(pre-osteoblastic cell) 배양접시에 carrier가 없는 bare DNA와 DNA가 함유된 나노섬유 멤브레인을 넣고 세포내 투과율을 살펴보면 bare DNA의 경우, 효소들에 의해 DNA가 분해

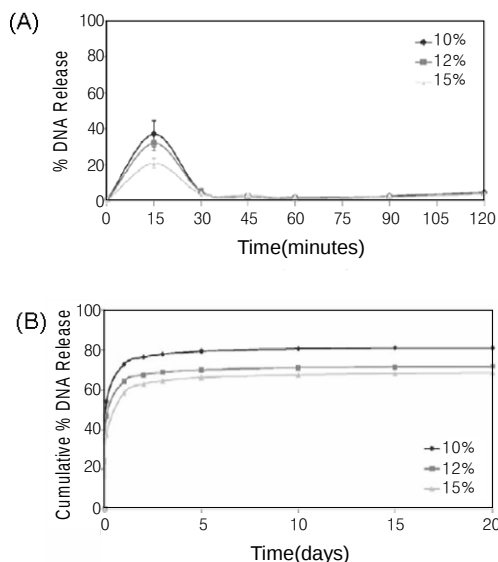


그림 9. 전기방사 나노섬유 내 DNA의 방출거동((A):시간에 따른 DNA의 방출량(%), (B):방출된 DNA의 전체량(%))과 bare DNA(C)와 방출된 DNA(D)의 세포내 침투(transfection) 결과.

되어 세포내로 침투해 들어간 DNA들이 전무하였다. 그러나 나노섬유 멤브레인을 carrier로 사용한 경우에는 **그림 9(D)**의 화살표 부분과 같이 세포내로 침투해 들어간 DNA에 의해 생긴 단백질로 인해 녹색으로 염색된 부분들이 보인다. 비록 세포내 침투율이 높진 않지만 DNA의 수송 및 침투를 위한 나노섬유 carrier의 가능성을 보여준 점에서 그 의미가 크다.

약물전달의 경우를 살펴보면 sol-gel 전이가 가능한 고분자(hydrogel)나 고분자 micelle, 마이크로 또는 나노입자들을 약물전달의 carrier로 이용하여 왔다. 그러나 hydrogel의 경우 간편하게 주사제 형태로 약물을 체내로 전송시킬 수 있는 장점이 있는 반면 사람의 체온부근에서 정확한 sol-gel 전이현상을 일으키는 고분자의 합성이 어려운 단점이 있다. 대부분 수용액상에서 micelle을 형성하는 고분자 micelle의 경우는 소수성 약물(hydrophobic drug)의 micelle 내 함유는 용이하나 친수성 약물(hydrophilic drug)의 경우 micelle 내부로 약물의 유입이 어렵다. 마이크로/나노 입자를 이용하여 약물을 전달하면 다른 방법에 비해 약물이 함유된 입자들의 제조 공정이 간편하지만 입자의 표면적이 넓어 약물 방출속도를 제어하기가 어렵다. 마지막으로 약물이 함유된 나노섬유 멤브레인의 경우, 외과적 방법에 의해 멤브레인을 체내에 투입시켜야 하는 단점이 있지만 원하는 부위에 직접 약물을 공급할 수 있으며 약물의 방출속도 또한 나

노섬유의 조성과 모폴로지 변화를 통해 적절히 조절할 수 있는 장점이 있다. 수술시 세균감염을 방지하기 위한 항생제(antibiotic)로 널리 사용되는 cefoxitin sodium(Mefoxin®)은 일반적으로 정맥주사를 통해 수술 전·후 2~3회에 걸쳐 70 kg 몸무게를 갖는 성인의 경우 약 2 g 정도를 투여하게 된다. 그러나 이 항생제의 MIC(minimal inhibitory concentration) 값은 대부분의 박테리아들에 대해 16~32 µg/mL로 매우 작다. 따라서 cefoxitin sodium을 기존 방법으로 정맥주사제로 사용할 경우, 실제 필요한 양보다 월등히 많은 양을 여러 번에 걸쳐 투여해야 하는 단점이 있다. 따라서 어차피 외과적인 수술이 필요하므로 나노섬유 멤브레인을 약물전달을 위한 carrier로 이용할 수 있다.¹⁰ Cefoxitin sodium을 PLGA (LA/GA=85/15)에 섞어 전기방사하여 약물이 함유된 나노섬유 멤브레인을 제조할 수 있다. 이때, 친수성을 가지며 분자량이 작은 cefoxitin sodium은 소수성 고분자와 물리적으로 블렌딩하여 전기방사하게 되면 나노섬유의 넓은 표면적을 이용하여 짧은 시간내에 거의 대부분 빠져나오게 되어 약물의 방출속도 조절이 어렵게 된다. 이를 해결하기 위하여 양쪽성 고분자인 PEG-PLA 블록공중합체를 도입, 약물의 방출속도를 지연시켰다(**그림 10**). PEG-PLA 블록공중합체의 친수성 PEG 블록은 약물에 대해 소수성 PLA 블록은 PLGA에 대해 친화성을 가지므로 결과적으로 블록공중합체가 소

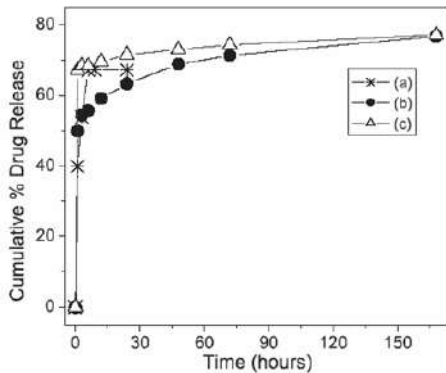
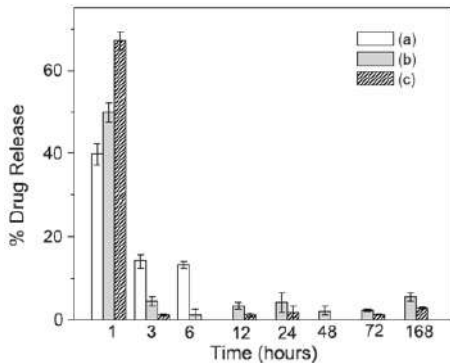


그림 10. 전기방사 나노섬유 내 약물의 방출거동: (A)시간에 따른 약물의 방출률(%), (B) 방출된 약물의 전체량(%) ((a)1 wt%의 약물을 함유하는 PLGA 나노섬유, (b) 5wt%의 약물을 함유하는 PLGA/PLA-PEG 블렌드 나노섬유, (c) 5 wt%의 약물을 함유하고 있는 PLGA 나노섬유).

수성 고분자와 친수성인 약물 사이에서 바인더 역할을 함으로써 고분자 속으로 약물을 효율적으로 함유시키고 약물의 방출속도 또한 지연시키게 된다.

약물 함유(drug incorporated) 나노섬유 멤브레인은 수술 후에 흔히 발생하는 장기 간의 유착(post-surgical adhesion)을 막는 멤브레인으로 그 응용분야를 넓힐 수 있다. 복강(abdominal), 부인과(gynecologic), 정형외과(orthopedic), 심장(cardiac) 수술 후에 약 70% 이상의 환자들에게서 발생하는 postsurgical adhesion을 방지하기 위하여 바이오 젤이나 개질된 셀룰로오스 필름(Interceed®(TC7), Ethicon/Seprafilm®, Genzyme) 등의 상업화 된 제품들을 사용하게 된다. 그러나 바이오 젤의 경우 사용법이 간단하나 체액에 의해 장기에 바른 젤이 씻겨 나가게 되는 현상이 발생하게 되어 그 효율이 떨어지며, 개질된 셀룰로오스 필름은 가격이 매우 비싸고 약간의 수분만 있어도 필름이 녹기 시작하면서 의사의 손에 들러

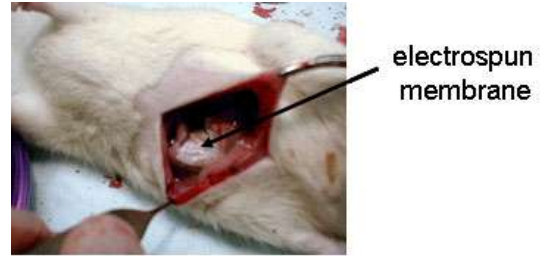


그림 11. 전기방사 나노섬유의(쥐의 복강벽(abdominal wall)과 위(cecum) 사이) 유착 방지용 barrier로의 응용 예.

붙기 때문에 시술이 어렵다. 또, 한번 부착이 된 후에는 다시 떼어내 다른 부위에 부착할 수가 없어 원하는 부위에 정확히 부착시키지 못하고 잘못해서 다른 부위에 부착한 경우 폐기 처분해야 하는 단점이 있다. 전기방사 나노섬유의 경우는 가볍고 유연하며 다공성을 나타내므로 post-surgical adhesion을 막는 anti-adhesion barrier로 응용 가능하다. 또한 친수성 성분의 함량을 조절함으로써 손쉽게 원하는 부위에 부착시킬 수 있으며 나노섬유 내에 세균 감염을 막기 위한 항생제 처리 또한 가능하다. **그림 11**에 약물이 함유된 나노섬유 멤브레인을 쥐의 복강벽과 위 사이의 유착현상을 막는 용도로 사용한 예를 나타내었다.¹¹

쥐의 복강벽과 위에 상처를 내고 아무런 처리 없이 그대로 놔두게 되면(control) 상처가 아물면서 약 78%의 쥐에서 위가 복강벽에 붙는 adhesion score 2 이상의 강한 유착이 일어났다. 그러나 복강벽과 위 사이에 전기방사 나노섬유 멤브레인을 삽입하면 유착현상과 유착정도가 급격히 감소하게 된다. 그리고 최종적으로 약물이 함유된 PLGA/PLA-PEG 블렌드 나노섬유 멤브레인을 적용하면 유착현상을 100% 방지할 수 있었다. 이는 1) 나노섬유 멤브레인의 physical barrier로의 역할, 2) 항생제 효과,³² 3) PEG-PLA 블록공중합체 내 PEG 블록에 의한 단백질 흡착방지³³ 등의 복합적인 결과에 기인한 것으로 생각된다(**표 1**).

이밖에도 유연한 생분해성 전기방사 나노섬유 멤브레인은 표면적이 넓고 다공성을 가지므로 상처나 화상 등으로 인해 손상된 피부조직을 박테리아로부터 보호하고 수분의 증발을 막을 수 있는 wound dressing용으로도 개발 가능하다(**그림 12**). 현재 사용되고 있는 제품의 경우 매번 새 것으로 교환을 해 주어야 하며 교환시 상처부위에 달라붙은 거즈를 떼어내야 하므로 환자들에게 많은 고통을 주고 있다. 따라서 생분해성 고

표 1. 쥐를 이용한 복강벽과 위사이의 유착실험 결과

	Adhesion score*	Total% with adhesion
Control**	2.3	78
Electrospun PLGA membrane	1.2	45
Drug incorporated electrospun PLGA membrane	0.7	25
Drug incorporated electrospun PLGA/PLA-PEG membrane	0	0

*0=no adhesion, 1 = thin and filmy, 2 = significant and filmy, 3 = severe with fibrosis. **No treatment (with a physical barrier or drugs).



그림 12. 전기방사 나노섬유를 이용한 wound dressing.

분자와 흡습성 고분자를 블렌딩하고 여기에 적절한 치료용 약물까지 도입할 경우 획기적인 상처치료용 생분해성 거즈의 개발이 가능하게 된다.

4. 결론

전기방사 나노섬유는 제조공정이 간단하고 고분자 등의 유기물을 비롯하여 세라믹, 금속 등과 같은 무기물과의 hybrid 형태로도 나노섬유를 제조할 수 있으며 자유자재로 나노섬유의 구조 및 특성을 바꿀 수 있어 그 응용분야가 매우 넓다. 의약품이나 생체공학용 각종 보철물 등의 의료용 분야뿐만 아니라 전자과 차폐, 액정, 배터리 등의 전기, 전자 분야를 비롯해서 전기방사 나노섬유의 다공성과 넓은 표면적을 이용할 수 있는 각종 분리막(separation filter)과 센서 분야, 나노섬유 템플레이트를 이용하는 복합재료 분야, 전투복, 방탄복, 총상 지혈 거즈 등의 군사 분야 등에서도 연구가 활발히 진행되고 있다. 그림 13에 보면 최근 10년 사이에 나노섬유 관련 연구결과들이 급속히 증

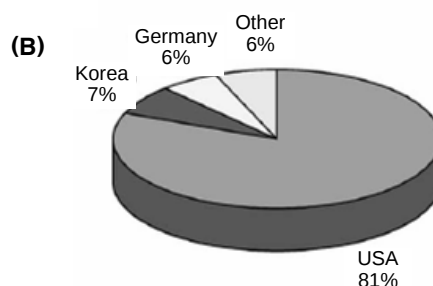
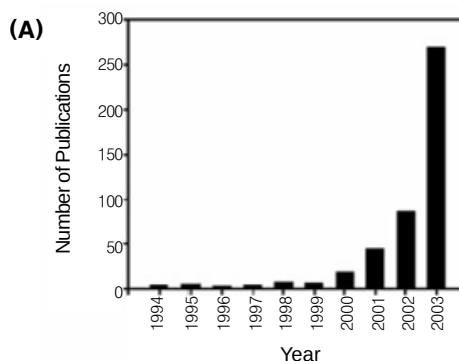


그림 13. 전기방사를 주제로 하는 논문들의 연간 발표 편수 변화(A)와 논문의 국가별 분포(B).

가하고 있으며 한국에서도 많은 연구들이 수행되고 있음을 보여준다. 하지만 국내 전기방사 관련 연구들의 경우, 상대적으로 그 응용범위가 한정되어 있으며 학제간 공동연구들을 통한 연구분야의 확장 노력이 다소 미흡하였다. 따라서 이제는 단순히 고분자 물질의 전기방사 및 그 현상 고찰에서 끝나는 것이 아니라 뚜렷한 연구 목적을 가지고 타 분야와의 융합 연구 쪽으로 발전해 나가야 하며 이를 위해 국가차원의 폭넓은 연구 지원 또한 이루어져야 한다고 생각된다.

감사의 글 : 인하대학교 ‘대학원 특성화 사업(전기방사 및 유변학을 이용한 고분자·나노·바이오 융합기술 연구)의 연구비 지원에 감사드립니다.

참고문헌

1. A. Formulas, US Patent, 1,975,504 (1934).
2. J. Doshi and D. H. Reneker, *J. Electro.*, **35**, 151 (1995).
3. H. Fong, I. Chun, and D. H. Reneker, *Polymer*,

- 40, 4585 (1999).
4. D. H. Reneker, A. L. Yarin, H. Fong, and S. Koombhongse, *J. Appl. Phys.*, **87**, 4531 (2000).
5. Y. M. Shin, M. M. Hohman, M. P. Brenner, and G. C. Rutledge, *Polymer*, **42**, 9955 (2001).
6. E. R. Kenawy, G. L. Bowlin, K. Mansfield, J. Layman, D. G. Simpson, E. H. Sanders, and G. E. Wnek, *J. Control. Release*, **81**, 57 (2002).
7. B. Chu, B. S. Hsiao, M. Hadjiargyrou, D. Fang, X. Zong, and K. S. Kim, US Patent, 6,790,455 (2004).
8. F. Yang, R. Murugan, S. Wang, and S. Ramakrishna, *Biomaterials*, **26**, 2603 (2005).
9. Y. K. Luu, K. S. Kim, B. S. Hsiao, B. Chu, and M. Hadjiargyrou, *J. Control. Release*, **89**, 341 (2003).
10. K. S. Kim, C. Chang, Y. K. Luu, D. Fang, B. S. Hsiao, B. Chu, and M. Hadjiargyrou, *J. Control. Release*, **98**, 47 (2004).
11. X. Zong, S. Li, E. Chen, B. Garlick, K. S. Kim, D. Fang, J. Chiu, T. Zimmerman, C. Brathwaite, B. S. Hsiao, and B. Chu, *Annals of Surgery*, **240**, 910 (2004).
12. X. Wang, S. H. Lee, C. Drew, K. J. Senecal, J. Kumar, and L. A. Samuelson, *Nano Lett.*, **2**, 1273 (2002).
13. X. Wang, Y. G. Kim, C. Drew, B. C. Ku, J. Kumar, and L. A. Samuelson, *Nano Lett.*, **4**, 331 (2004).
14. P. Gibson, H. Schreuder-Gibson, and D. Rivin, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **187-188**, 469 (2001).
15. J. S. Kim and D. H. Reneker, *Polymer Composites*, **20**, 124 (1999).
16. M. M. Bergshoeff and G. J. Vancso, *Adv. Mater.*, **11**, 1362 (1999).
17. D. Li and Y. Xia, *Nano Lett.*, **4**, 933 (2004).
18. D. Li, Y. Wang, and Y. Xia, *Nano Lett.*, **3**, 1167 (2003).
19. M. Bognitzki, T. Frese, M. Steinhart, A. Greiner, J. H. Wendorff, A. Schaper, and M. Hellwig, *Polym. Eng. Sci.*, **41**, 982 (2001).
20. T. Jarusuwannapoom, W. Hongrojjanawiwat, S. Jitjaicham, L. Wannatong, M. Nithitanakul, C. Pattamaprom, P. Koombhongse, R. Rangkupan, and P. Supahol, *Euro. Polym. J.*, **41**, 409 (2005).
21. X. Zong, K. S. Kim, D. Fang, S. Ran, B. S. Hsiao, and B. Chu, *Polymer*, **43**, 4403 (2002).
22. K. S. Kim, M. Yu, X. Zong, J. Chiu, D. Fang, Y. S. Seo, B. S. Hsiao, B. Chu, and M. Hadjiargyrou, *Biomaterials*, **24**, 4977 (2003).
23. X. Zong, S. Ran, K. S. Kim, D. Fang, B. S. Hsiao, and B. Chu, *Biomacromolecules*, **4**, 416 (2003).
24. W-J Li, C. T. Laurencin, E. J. Caterson, R. S. Tuan, and F. K. Ko, *J. Biomed. Mater. Res.*, **60**, 613 (2002).
25. I. Um, D. Fang, B. S. Hsiao, A. Okamoto, and B. Chu, *Biomacromolecules*, **5**, 1428 (2004).
26. H. Liu and Y. L. Hsieh, *J. Polym. Sci., Part B Polym. Phys.*, **40**, 2119 (2002).
27. H. J. Jin, S. V. Fridrikh, G. C. Rutledge, and D. L. Kaplan, *Biomacromolecules*, **3**, 1233 (2002).
28. X. Zong, H. Bien, C. Y. Chung, L. Yin, D. Fang, B. S. Hsiao, B. Chu, and E. Entcheva, *Biomaterials*, **26**, 5330 (2005).
29. D. Luo and W. M. Saltzman, *Nature Biotech.*, **18**, 33 (2000).
30. S. Hirose, B. G. Muller, R. C. Mulligan, and R. Langer, *J. Control. Release*, **70**, 231 (2001).
31. L. D. Shea, E. Smiley, J. Bonadio, and D. J. Mooney, *Nature Biotech.*, **17**, 551 (1999).
32. C. Bothin and T. Midvedt, *Eur. Surg. Res.*, **24**, 309 (1992).
33. J. M. Harris, "Introduction to biotechnical and biomedical application of poly(ethylene glycol)", in Poly(ethylene glycol) chemistry—Biotechnical and biomedical applications, J. M. Harris, Editor, Plenum, New York, pp. 1–4, 1992.