

주입형 수화젤의 연구동향

고동현 · 배진우 · 박기동

1. 서론

1960년대 PHEMA (Poly(2-hydroxyethyl methacrylate)) 수화젤이 개발된 이래 수화젤은 그 친수성과 생체적합성으로 인하여 생체재료분야에서 꾸준한 관심을 받아왔다. 1980년대의 세포담지를 위한 칼슘알지네이트 수화젤이 성공적으로 응용되었고, 1980년대 이후 화상치료제로 사용하기 위해 수화젤에 콜라겐과 같은 천연고분자를 도입하기 시작하였다. 그리고 최근에는 다양한 조직과 기관을 재생하기 위한 조직공학의 새로운 장으로 부각되기에 이르렀다.¹⁻⁴

수화젤이라 함은 일반적으로 다량의 수분 혹은 생물학적 체액을 함유할 수 있는 삼차원의 친수성 고분자 망상구조를 가리킨다. 이러한 수화젤의 네트워크 망상구조는 호모폴리머 혹은 코폴리머로 이루어지며 화학 결합 또는 물리적 응집 등 여러 요인에 의해 형성되어 수용액상에서 팽윤된 후에 열역학적으로 안정하게 존재한다. 수화젤은 유연한 강도 및 높은 함유율을 가지므로 살아있는 조직과 유사하여 의학 혹은 약학분야에 널리 이용되고 있다. 특히 수화젤을 이용한 주입형 시스템은 이식을 위한 특별한 수술과정이 필요없을 뿐만 아니라, 원하는 물질을 첨가하는데 있어 간단한 혼합만으로도 고효율의 전달시스템을 설계하는 것이 가능하다. 또한 그 유동성은 결손된 부위를 채우는 데 사용되기에 적당하다.^{5,6}

수화젤이 주입형으로 이용되기 위해서는 기본적으로 체외에서는 보통의 유체와 같이 유동성을 가지고 있을 것을 요구하며, 이를 통해 주입 후에는 여타의 화학적 혹은 물리적 자극에 의해 젤화되는 것을 필요로 한다. 분자의 얽힘에 의하거나 이온결합, 수소결합, 소수성 상호작용을 포함한 이차결합에 의해 수화젤을 형성하는 경우 가역적 혹은 물리적 수화젤이라고 부른다. 물리적 수화젤은 일반적

으로 균일하지 못하며, 사슬의 중간부 혹은 말단이 일시적으로 결합하는 형태이다. 이러한 물리적 수화젤을 유지하는 상호작용은 가역적이며 물리적 조건(온도, pH, 농도, 첨가물, 이온강도 등)이 변하면 붕괴될 수 있다. 공유결합에 의해 가교된 수화젤의 경우 화학적 수화젤이라고 부른다.⁶

수화젤이 형성하기 위한 구조로는 여러 가지가 있는데 첫째로 극성기가 도입되어 수화젤을 형성하는 방법이 있다. 소수성의 고분자에 hydrolysis, oxidation 혹은 sulfonation 등을 가하여 극성기를 도입하거나 친수성 블록과 소수성 블록의 공중합체는 고분자 사슬 내에 친수성 그룹과 소수성 그룹을 동시에 갖게 되며 이는 소수성 상호작용에 의하여 물리적 수화젤을 형성하는 것이 가능하다. 또는 상황에 따라 가교반응을 통해 화학적 수화젤을 형성하는 것 또한 가능하다. 둘째로는 이온결합을 이용하여 수화젤을 형성하는 방법인데, 음이온기를 다량 함유한 고분자에 양이온을 도입하면 수화젤이 형성되며, 대표적인 것이 알긴산을 이용한 수화젤로서 알긴산 수용액에 염화칼슘 수용액을 첨가하면 빠른 속도로 수화젤을 형성한다. 음이온성 고분자와 양이온성 고분자를 동시에 적용하면 고분자 전



배진우
 2001 아주대학교 응용화학(학사)
 2003 아주대학교 분자과학기술학과(석사)
 2003~ 아주대학교 분자과학기술학과 박사과정
 현재



고동현
 2003 아주대학교 응용화학(학사)
 2005 아주대학교 분자과학기술학과(석사)
 2005~ 아주대학교 분자과학기술학과 박사과정
 현재



박기동
 1981 한양대학교 공업화학(학사)
 1983 한양대학교 공업화학(석사)
 1990 미국 유타대학교 약제/약제화학(박사)
 1990~ CCD 연구소, 미국 유타대학교 (Post-Doc.)
 1991~ 한국과학기술연구원 생체재료연구센터 책임연구원
 2000~ 2002 아주대학교 분자과학기술학과 교수
 현재

Research Trends on Injectable Hydrogel Development

아주대학교 분자과학기술학과 (Dong Hyun Go, Jin Woo Bae, and Ki Dong Park, Molecular Science and Technology, Ajou university, 5 Wonchon, Youngtong, Suwon 443-749, Korea) e-mail: kdp@ajou.ac.kr

해질 복합체를 형성하여 수화젤로 응용이 가능하다. 그 외에 화학적 공유결합을 이용하여 수화젤을 형성하는 방법은 이중결합을 혹은 작용기를 포함하고 있는 단량체와 수용성 고분자를 이용하여 다관능성의 가교제를 첨가함으로써 수화젤을 형성하는 방법이다. 수화젤을 제조하는 다양한 방법들을 표 1에 나타내었다.

폭넓고 다양한 고분자들이 수화젤을 제조하는데 이용되어져 왔다. 그 혼합물들은 천연고분자 수화젤, 합성고분자 수화젤, 그리고 그 둘의 복합체로 나눌 수 있다.

표 1. 물리적/화학적 수화젤의 제조방법

<p>물리적 수화젤 고분자 용액의 온도를 높여 젤을 형성(예, PEO-PPO-PEO 공중합체의 수용액) 고분자 용액의 온도를 낮추어 젤을 형성(예, 아가로스나 젤라틴 수용액) 고분자 수용액을 냉동과 해동과정을 거쳐 미세결정구조를 만들어 젤을 형성(예, PVA수용액) 낮은 pH에서 서로 다른 두 고분자가 수소 결합을 하여 젤을 형성(예, PEO와 PAAC) 양이온성 고분자와 음이온성 고분자의 이온 결합을 통해 젤을 형성(예, 알긴산에 폴리라이신 첨가) 다가양이온을 고분자 전해질에 첨가하여 젤을 형성(예, 나트륨/알긴산+칼륨+염소)</p> <p>화학적 수화젤 고분자의 가교를 통한 수화젤 형성 방사선 조사(예, UV가 조사된 PEO 수용액) 화학적 가교제(예, 콜라겐에 글루타르알데하이드나 비스-에폭사이드를 가교제로 첨가) 다관능기를 갖는 물질(예, PEG+다이아시사이아네이트=폴리 우레탄 수화젤) 가교제를 사용한 모노머의 공중합(예, HEMA+EGDMA) 모노머와 다관능기를 갖는 고분자의 공중합(예, 말단이 메타크릴레이트로 치환된 PLA-PEO-PLA+광개시제+가시광선) 모노머와 고체상 고분자를 공중합하여 IPN 수화젤을 형성(예, AN+전분) 소수성 고분자를 수화젤로 화학적 변화(예, Partially hydrolysed PVA 을 PVA로 변화, PAN을 PNA/PAAm/PAAC로 변화)</p>
--

2. 주입형 수화젤

서론에서 언급한 바와 같이 주입형 수화젤로 이용되기 위해서는 기본적으로 체외에서는 보통의 유체와 같이 유동성을 가지고 있을 것을 요구하며, 이를 통해 주입 후에는 여타의 화학적 혹은 물리적 자극에 의해 젤화되는 것을 필요로 한다. 그 목적에 따라 온도감응성 고분자, pH 감응성 고분자 등의 자극감응성 고분자가 많이 이용되고 있으며, 따로 존재하는 경우 용액의 특성을 가지면서 접촉하면 1차 및 2차 결합에 의해 수화젤이 생성되는 두 물질을 각각 주입하는 방식 또한 많이 연구되고 있다. 예로써 광중합형 고분자 및 전해질 복합체 등이 있다(그림 1).

사슬 내에 친수성 부분과 소수성 부분을 동시에 가지고 있는 고분자는 저임계용액온도(LCST)를 가지게 되며 LCST 이상으로 온도가 증가하면 응축하여 수화젤이 된다. 낮은 온도에서는 고분자의 친수기와 물분자 사이의 수소결합이 우세하지만, 온도가 높아짐에 따라 소수성 상호작용이 수소결합을 능가하게 되면서 소수성 부분이 응집하게 되는 현상이다. 일반적으로 가교되어 있는 수화젤은 팽윤-수축 거동을 보이지만, 이렇게 가교되어 있지 않은 고분자는 솔-젤 상전이 거동을 보인다. 이러한 온도감응성 고분자는 유동성을 가지고 있는 상태에서 약물 혹은 세포를 단순 혼합하여 주입하면 체내에서 젤화되어 지지체의 특성을 가진다.⁷

광중합형 수화젤은 이중결합을 가지고 있는 고분자를 광개시제와 UV를 이용하여 비교적 쉽게 만들 수 있고 복잡한 구조의 조직과 쉽게 만들 수 있고 복잡한 구조의 조직과 쉽게 흡착하는 장점을 가지고 있다(그림 2).⁸ 광중합 수화젤의 여러 가지 응용분야에서 주입형 광중합 수화젤은 특히 약물 전달체와 세포 이식 담체, 그리고 지지체 재료로서 장점을 가지고 있다. 물을 포함하고 있는 정도와 가교 정도, 생분해성을 이용하여 약물의 방출을 조절할 수 있기 때문에 단백질이나 올리고 뉴클레오티드를 일정한 조직에 전달하는 전달체로서 매우 유용하고 면역 거부반응을 막아주는 반면 산소와 영양분,

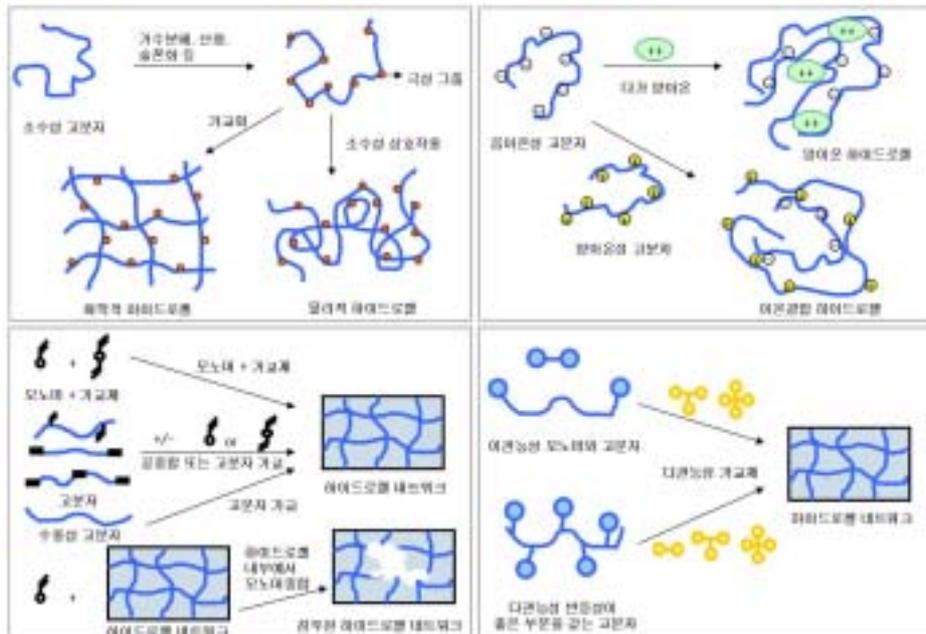


그림 1. 일반적 수화젤의 제조 방법.

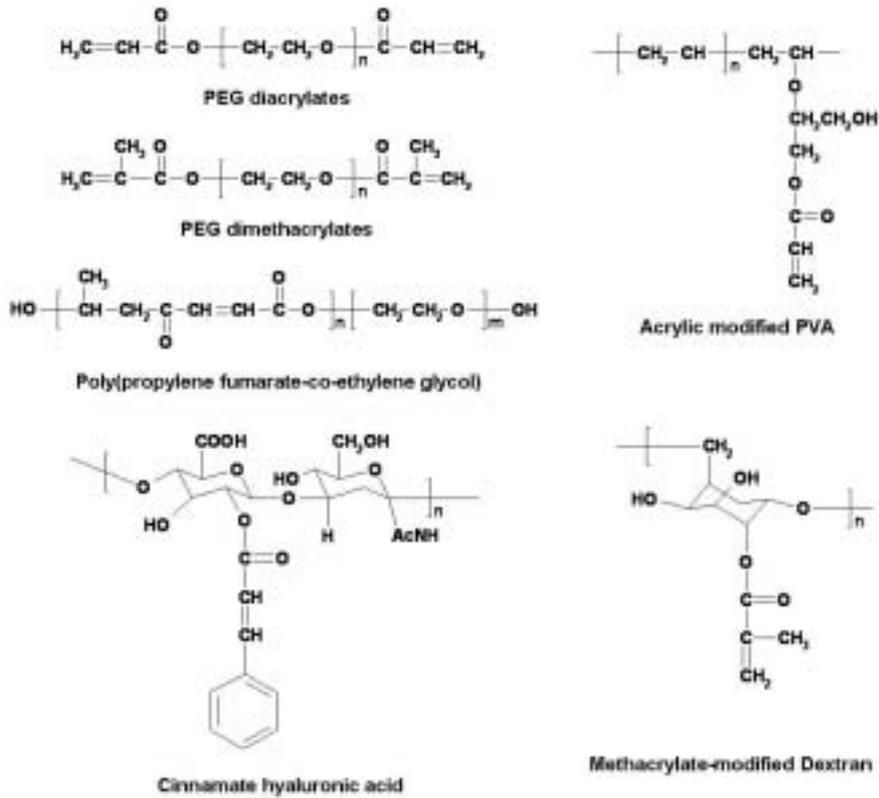


그림 2. 광중합형 고분자의 예.

그리고 신진대사 물질의 이동을 허용하는 장점을 가지고 있기 때문에 세포 이식에 도움을 주는 담체로서 활발한 연구가 되고 있다.⁹ 또한, 연조직과 유사한 기계적 강도를 가지고 있어 연골과 같은 연조직을 재생시키는 지지체로서 많이 이용되고 있다.¹⁰

2.1 주입형 수화젤의 종류

2.1.1 천연고분자 및 유도체

수화젤로 응용이 가능한 천연고분자는 그 성질에 따라 음이온성, 양이온성, 양친매성, 중성 고분자로 분류가 가능하다. 대표적인 음이온성 고분자로는 hyaluronic acid, alginic acid, pectin, carrageenan, chondroitin sulfate, dextran sulfate, dextran sulfate 등이 있으며 대표적인 양이온성 고분자로는 chitosan, poly(lysine) 등이 있다. 양친매성 고분자로서 collagen (and gelatin), carboxymethyl chitin, fibrin 등이 있고 그 외 중성 고분자로서 dextran, agarose, pullulan 등이 존재한다.

2.1.2 합성고분자 및 유도체

합성고분자를 이용한 수화젤을 제조하기 위하여 사용되는 대표적인 방법은 친수성의 폴리에틸렌옥사이드에 소수성의 다른 고분자를 블록 공중합시키는 방법이다. PEO-PPO-PEO, PEO-Polyester (PLA, PCL, PLGA 등) 유도체 등이 그 대표적인 예이다. 또한 폴리(*N*-이소프로필아크릴아미드) 계열 유도체 또한 온도감응성 수화젤로써 많이 연구가 진행되고 있다. 그 외에도 P(MMA-co-HEMA), P(AN-arylsulfonate), P(GEMA-sulfate) 등도 개발되어 있다.

2.1.3 천연고분자와 합성고분자의 복합체

위에서 나열한 천연고분자 유도체 및 합성고분자 유도체를 이용하여 원하는 물질 및 활성을 얻어내기 위해 복합화가 시도되고 있다. 또한 합성고분자 사슬에 생리활성물질을 도입하여 추가적인 효

과를 얻는 연구 또한 다양하게 진행되고 있다. 예로, P(EO-co-peptide), alginic acid-*g*-Pluronic, chitosan-*g*-Pluronic, P(LGA-co-serin), collagen acrylate, alginate acrylate, P(HA-NIPAAm), P(HEMA/matrigel), Tetronic-PLA-heparin 등이 보고되고 있다.

2.2 주입형 수화젤의 용도

주입형 수화젤은 의료분야에서 다양한 기능을 발휘하고 있는데 의료용 충전제로부터 생리활성물질의 방출 시스템, 그리고 삼차원 구조를 이용한 기관/조직 재생에 이르기까지 폭넓게 이용된다.

의료용 충전제로서의 수화젤은 조직공학용 지지체를 둘러싸서 공간을 채우거나, 유착의 방지 혹은 반대로 생리적 유착이 가능하게 하는 기능을 한다. 이 경우의 수화젤은 기본적으로 원하는 부피를 유지하고 원하는 시간동안 구조를 유지할 수 있어야 하는 기본 조건을 충족시켜야 한다. 충전제로써 이러한 주입형 수화젤 시스템은 요실금, 방광요관 역류 등에서 효과를 나타내고 있음이 보고되어 있으며, 이것들은 조직의 유착을 방지하고 스스로 생물학적 점착성을 발휘한다.

수화젤의 또다른 응용분야는 약물전달분야이다. 약물전달시스템은 기존 약물의 부작용을 최소화하고 약물의 효능 및 효과를 최적화 시켜 질병 치유에 필요한 최소의 약물을 효과적으로 전달하기 위한 시스템이다. 주입형 약물전달시스템에는 대표적으로 생분해성 고분자 미립구를 이용한 방법과 수화젤을 이용한 방출시스템을 들 수 있다. 수화젤의 경우 생리활성 물질을 안정화할 수 있으며 다량의 약물을 포접할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 모든 서방형 약물 전달 시스템이 그러하듯이, 수화젤을 이용한 약물전달 시스템을 이용하면 비용을 절감할 수 있을 뿐만 아니라 부반응의 억제효과 또

한 매우 뛰어나다.

수화젤은 높은 수화율을 가진 삼차원 망상구조를 가지고 있으므로 세포가 부착하고 성장하며 분화할 수 있는 충분한 공간을 제공한다. 이는 이미 조직공학으로의 응용가능성을 내포하고 있는 것이며, 실제로 조직공학 분야에서 세포지지체로써의 수화젤은 넓은 부분을 차지하고 있다. 약물전달시스템과 유사하게 생리활성물질을 동시에 포집한 수화젤은 세포의 성장에 도움을 줄 수 있다. 또한 줄기세포는 여러 가지 사이토카인류의 작용 및 기능조절에 의해 여러 조직으로 분화가 가능하므로 수화젤을 통한 줄기세포와의 복합화는 조직공학 분야에서 각광을 받고 있다.¹¹

3. 천연고분자 유도체

3.1 Cellulose Derivatives

대부분의 천연고분자 용액은 수화젤 구조를 형성하는 것이 가능하다. 예를 들어, gelatin, carrageenan, methylcellulose 그리고 hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) 등이 이에 속한다(그림 3). Gelatin과 carrageenan은 일정 온도에서 구조적 변화를 일으켜, 즉 부분적으로 헬릭스 구조를 형성하며 수화젤이 된다.^{12,13} 또한 methylcellulose나 HPMC는 소수성 상호작용을 통해 수화젤이 된다.¹⁴ 이러한 천연 고분자들은 생체적합성이 뛰어난 장점을 가지고 있기 때문에 조직공학뿐만 아닌 다양한 의료분야에 응용되고 있다. 1980년대 말, 온도감응성을 갖는 ethyl(hydroxyethyl) cellulose (EHEC)에 관한 연구가 발표되었다. 또한 이러한 수화젤의 물성에 대한 연구가 계속 진행되고 있는데, 이는 수화젤의 기계적 강도가 임상에 응용하는데 있어 중요한 요소로 작용하기 때문이다.¹⁵

3.2 Xyloglucan

Xyloglucan은 타마린드 씨에서 추출되는 다당류로써 온도감응성 수화젤로써 이용되고 있다. Xyloglucan은(1,4)- β -D-glucan (GLU)로 이루어지며, heptasaccharide, octosaccharide, nonasaccharide를 가지는 세가지 xyloglucan oligomer로 구성되어 있다. 농도에 따라 상전이 온도를 조절할 수 있다(그림 4).¹⁶ Xyloglucan 수화젤을 이용하여 토끼의 직장에 항소염제인 indome-

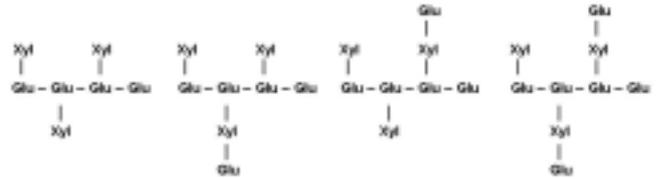


그림 4. 크실로글루칸의 구조.

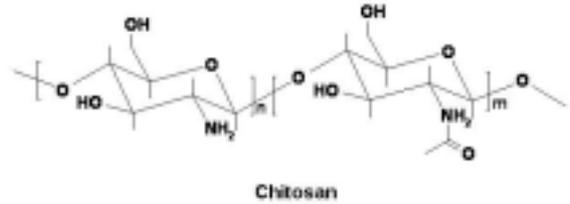


그림 5. 키토산의 구조.

thacin을 방출하는 연구가 진행되었으며, 최근에는 비스테로이드 계열 항소염제를 경피투여하는 연구도 진행되었다.¹⁷

3.3 Chitosan/Glycerophosphate

키토산은 조개나 게 껍질에서 얻어지는 키틴을 화학적 개질을 통해 얻어지는 대표전인 천연고분자이다(그림 5). 키토산은 생체적합성이 우수하며, pH에 따라 물성이 변화하는 양이온성 고분자이다. 키토산과 다가알콜을 이용한 온도감응성 소재 연구가 진행되었고, 다른 천연고분자처럼 낮은 온도에서 수화젤을 형성시킬 수 있으며, 안정성 또한 우수하다.^{18,19} 온도가 올라가면 키토산 사슬에 있던 물이 탈수되고 그로 인해 사슬간의 상호작용이 커져 결국 수화젤을 형성한다. 수화젤 형성의 주요 인자로는 키토산과 키토산끼리의 소수성 상호작용, 수소결합, 키토산에 있는 아민그룹의 정전기적 인력을 들 수 있다. 이를 이용하여 분자량 12,000에서 148,000까지의 거대 분자를 전달하는 연구도 진행되었으며,²⁰ 그 밖에 조직공학 분야에서 또한 많이 이용되고 있다. 최근에는 온도감응성을 갖는 키토산 수화젤을 이용하여 항암제인 파클리탁솔(water insoluble drug)을 전달하는 연구가 진행되었다.²¹ 조직공학으로 연골재생분야에 이용하려는 연구들도 보고되고 있다.

3.4 Fibrin Glue

Fibrin glue는 천연고분자 접착제로써 응용되고 있으며 생체적합성 및 생분해성을 가진다. Fibrin은 몇 일 또는 몇 주 내에 일반적인 상처치유 과정에 의해 흡수되며, 염증반응, 면역반응, 조직괴사 혹은 섬유비대증 등의 부작용이 없다. 그리하여 이를 약물전달 혹은 세포전달체로써 응용하려는 시도들이 이루어지고 있다. VEGF의 전달체형, 그리고 dexamethasone과 methotrexate 등의 약물전달 시스템 등이 보고되어 있다.²²

3.5 Alginate Gel

식품 및 음료산업에 널리 이용되던 알긴산염은 칼슘이온과 같은 2가 양이온에 의해 연결되어 수화젤을 형성하므로 약물 및 세포전달체로써 일찍이 제안되었다. 알긴산 수화젤을 응용하는 경우 특별한 전처리 과정이 필요하지 않으면서도 기계적 강도가 좋은 수화젤을 만들 수 있으나 약물전달체형에 응용시 초기 burst 효과가 나타나는 문제점이 있어 이러한 문제점을 극복하려는 연구들이 많이 진행되고 있다.^{23,24}

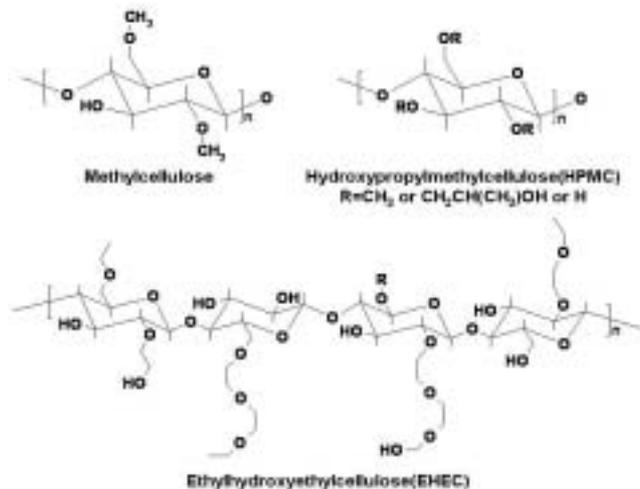


그림 3. 셀룰로오스 유도체.

4. 합성고분자 유도체

4.1 Poloxamer

PEO-PPO-PEO 형태의 triblock 공중합체인 Pluronic은 FDA 승인을 받은 대표적인 고분자로써 PEO와 PPO의 함량에 따라 여러 가지 종류가 있다(그림 6). 그 중 Poloxamer(Pluronic F127)은 20 wt%, 25 °C에서 LCST를 갖는 수화젤을 형성하여 의료, 의약, 화장품 분야등 다양하게 응용되고 있다. 초기에는 화상치료, 항암제 전달체, 정맥주사를 통한 약물전달에 관련된 연구가 많이 진행되었으며,^{25,26} 최근에는 보다 다양한 약물을 이용한 연구가 진행되고 있다. 주사투여 후 수화젤에서 약물이 서서히 방출되지만 그 방출 속도가 수일에 지나지 않아 그 특성을 이용하여 통증 치유와 같은 단기 치료, 염증 치료에 관해 많은 연구가 진행되었다.²⁷⁻³¹ 또한 주입형 재료로써 직장, 질, 경피투여 그리고 안과 치료에 주입하여 이용하는 연구도 많이 진행되었다. 그러나 Pluronic은 수화젤의 기계적 강도가 낮고, 쉽게 풀어지며, 비분해성이라는 단점을 가지고 있어 응용하는데 있어 문제가 되고 있다. 이러한 문제점을 보완하기 위해 hexamethylene diisocyanate를 가교제로 사용하거나, phosgene을 사용하는 연구를 진행되었다.³² 또한 poly(acrylic acid)를 도입하여 bioadhesive polymer로써 세포지지체로 사용하는 연구 또한 진행되고 있다.^{33,34}

4.2 Poly(ethylene oxide)/poly(D,L-lactic acid-co-glycolic acid)
초기에는 PEO-PLA 형태로 많이 이용되었지만³⁵ 상전이 온도

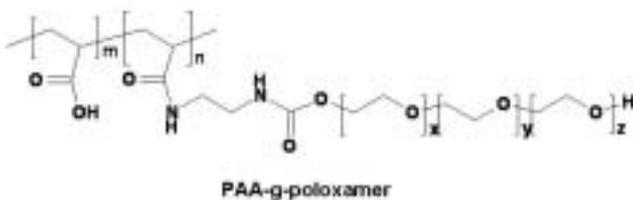
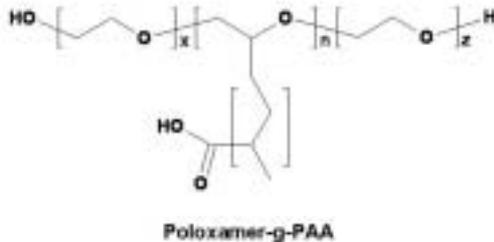


그림 6. 플루로닉 유도체.



그림 7. PEO/PLGA 유도체.

가 높아 약물이 변성되는 등의 문제점이 지적되어 사용에 제한이 있었지만 이 후 PEO-PLGA-PEO 형태의 온도감응성 고분자로 설계되어 ketoprene 전달체로 사용하는 연구가 진행되었으며,^{36,37} PLGA-PEO-PLGA의 형태로도 제조되어 다양한 분야에 응용되고 있다(그림 7).³⁸ 최근에는 항암제 이외의 다양한 약물전달체로 많이 사용되고 있다.³⁹ 또한 poloxamer에 비해 향상된 젤안정성을 보여 세포지지체로써도 많은 연구가 진행되고 있다.

4.3 N-isopropylacrylamide(PNIPAAm) Copolymers

Poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAM)은 32 °C 정도의 LCST를 갖는 비분해성이면서 온도감응성을 갖는 고분자이다(그림 8). LCST는 다른 고분자와 공중합하여 조절이 가능하지만, 이미 LCST가 체온 이하이며 의료용으로 사용되기에 적합하다. 많은 유도체들이 개발되어 있으며 일례로 1990년대 acrylic acid와의 공중합체를 만드는 연구가 보고 되었다.⁴⁰ 합성된 고분자는 수용성으로 LCST 32 °C에서 상전이를 나타내었으며 그 후 이 재료를 이용하여 인공 체장에 사용하는 연구가 보고되었고, 그 밖에도 ECM 성분을 도입하여 세포 지지체로 사용되는 등 많은 연구가 진행되었다.⁴¹⁻⁴³ 그러나 여전히 비분해성이라는 한계는 여전히 남아있는 상태이다.

4.4 Poly(organo-phosphazene) Derivatives

최근에 폴리유기포스파젠 유도체들이 온도감응성을 보이며 많은 연구가 진행이 되고 있다(그림 9).⁴⁴ 폴리포스파젠계 고분자는 온도



그림 8. 폴리나아미프 유도체.

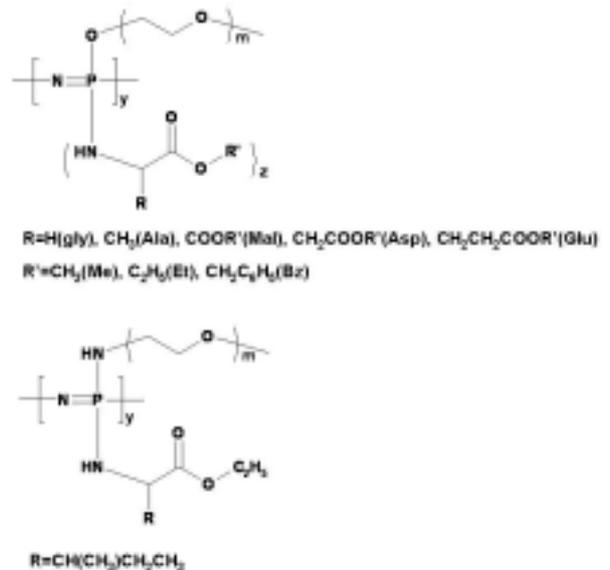


그림 9. 폴리포스파젠 유도체.

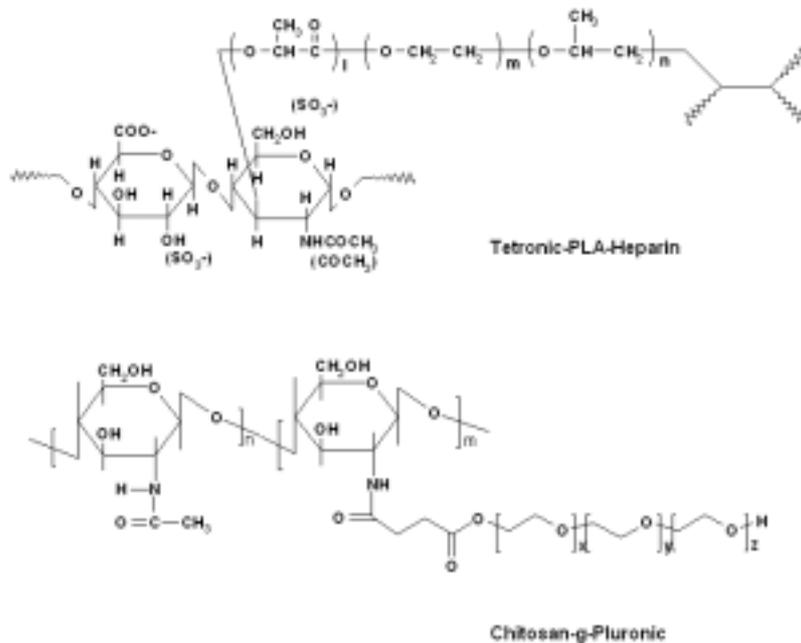


그림 10. 천연고분자 및 합성고분자의 복합화 예.

감응성과 생분해성을 동시에 가지므로 다양한 분야에서 응용이 가능하며, 분자 내 메톡시폴리에틸렌 및 아미노산 에스테르의 조성, 분자량, 종류에 따라 LCST와 분해속도를 응용 목적에 맞게 조절할 수 있다. 일반적인 폴리포스파젠 유도체는 LCST가 25.2~98.5 °C로 넓은 폭으로 나타나며, 다른 고분자와 공중합체를 만드는 방법으로도 LCST 조절이 가능하여 온도감응성을 갖는 수화젤로써 응용되고 있다(그림 10).^{45,46}

5. 천연고분자와 합성고분자의 복합체

천연고분자와 합성고분자의 복합체는 일반적으로 물성의 개선 및 생리활성 부여 등의 목적으로 이용되고 있다. 합성고분자와 천연고분자를 공중합하여 천연고분자의 기계적 강도 향상을 피하거나 합성고분자에 천연고분자의 생리활성을 부여하여 생체적합성 향상을 목표로 하는 연구가 진행 중이다. 또한 천연고분자의 기능기를 개질하여 온도감응성을 부여하거나, 가교가 가능한 기능기를 결합시킴으로써 광중합등으로 가교를 유도하기도 한다.

생체적합성이 뛰어난 것으로 알려져 있는 헤파린과 키토산, 히알루론산 등에 소수성 합성 고분자를 결합시키거나, 온도감응성을 갖는 Pluronic, Tetronic 혹은 NIPAAm 등을 공중합시키는 방법이 연구되고 있다. 그 효과는 약물전달 혹은 세포치료의 목적에 따라 젤안정성의 향상 및 목표 세포와의 친화성 향상 등 다양하게 보고되어 있다. 세포외 기질을 이루고 있는 콜라젠과 접착성 단백질인 파이브로넥틴, RGD를 poly(vinyl alcohol)과 함께 수화젤을 만들어 혈관내피세포를 고정화한 연구에서는 접착성 단백질이 도입되지 않은 수화젤에 비하여 증진된 세포 접착과 증식을 관찰하였다.⁴⁷ 천연고분자를 기반으로 이중결합을 도입하여 광개시제 혹은 michael-type 부가반응을 이용하여 체내 가교시키는 방법 또한 복합화의 한 방법으로 많이 이용되고 있다. 앞 절에서 열거한 다양한

천연고분자 및 합성고분자들이 그 용도에 맞게 공유결합 혹은 이온결합 등으로 복합화가 가능하므로 다양한 연구가 진행 중이다.⁴⁸⁻⁵¹

6. 결론

현재 주입형 수화젤은 수술부위의 최소화라는 주입형 시스템의 장점과 친수성, 생체적합성, 고효율 담지 등으로 대변되는 수화젤의 장점을 최대한 살려 의료용 충전제, 약물전달시스템 및 조직공학 분야에서 다양하게 연구가 진행되고 있다. 그 적용 목적에 따라 차이는 있지만 아직도 체내 주입후의 독성 문제, 안정성 문제 혹은 비분해성 재료의 잔류 문제 등이 지적되고 있어 최적화된 구조를 결정하기란 어렵다. 그러나 전술한 다양한 천연 및 합성 재료의 후보 고분자군이 체내 및 체외 실험 결과 긍정적인 효과를 발휘하고 있음이 보고되고 있으며, 많은 연구자들이 그들의 복합화를 통해 부작용을 최소화하고 물성 최적화 및 생리활성 부여라는 주제로 연구를 진행 중이다. 주입형 수화젤의 완성은 기존의 지지체들이 가지지 못했던 다양한 장점을 바탕으로 질환치료 및 조직공학분야에 새로운 혁신을 가져올 것으로 기대된다.

감사의 글 : 본 총설은 경기도에서 지원하는 경기도지역협력연구센터사업의 지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사를 드립니다.

참고문헌

1. O. Wichterle and D. Lim, *Nature*, **185**, 117 (1960).
2. F. Lim and A. Sun, *Science*, **210**, 908 (1980).
3. M. Shively, B. Coonts, W. Renner, J. Southard, and A. Bennett, *J. Control. Release*, **33**, 237 (1995).
4. B. Haglund, R. Joshi, and K. Himmelstein, *J. Control. Release*,

- 41, 229 (1996).
5. D. Campoccia, P. Doherty, M. Radice, P. Brun, G. Abatangelo, and D. Williams, *Biomaterials*, **19**, 2101 (1998).
 6. P. Drumheller and J. Hubbell, *J. Biomed. Mater. Res.*, **29**, 201 (1995).
 7. B. Jeong, S. Kim, and Y. Bae, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **54**, 37 (2002).
 8. K. Nguyen and J. West, *Biomaterials*, **23**, 4307 (2002).
 9. A. Sawhney and C. Pathak, *Biomaterials*, **14**, 1008 (1993).
 10. J. Elisseeff and W. McIntosh, *J. Biomed. Mater. Res.*, **51**, 164 (2000).
 11. J. Drury and D. Mooney, *Biomaterials*, **24**, 4327 (2003).
 12. W. Harrington and P. Hippel, *Adv. Protein Chem*, **16**, 1 (1961).
 13. N. Anderson, J. Campbell, M. Harding, D. Rees, and J. Samuel, *J. Mol. Biol.*, **45**, 846 (1969).
 14. N. Sarkar, *J. Appl. Polym. Sci.*, **24**, 1073 (1979).
 15. B. Nystrom, H. Walderhaug, and F. Hansen, *Langmuir*, **11**, 750 (1995).
 16. S. Miyazaki, F. Suisha, N. Kawasaki, M. Shirakawa, K. Yamatoya, and D. Attwood, *J. Control. Release*, **56**, 75 (1998).
 17. A. Takahashi, S. Suzuki, N. Kawasaki, W. Kubo, S. Miyazaki, R. Loebenberg, J. Bachynsky, and D. Attwood, *Int. J. Pharm.*, **246**, 179 (2002).
 18. A. Chenite, C. Chaput, D. Wang, C. Combes, M. Buschmann, C. Hoemann, J. Leroux, B. Atkinson, F. Binette, and A. Selmani, *Biomaterials*, **21**, 2155 (2000).
 19. A. Chenite, M. Buschmann, D. Wang, C. Chaput, and N. Kandani, *Carbohydr. Polym.*, **46**, 39 (2001).
 20. E. Ruel, A. Chenite, C. Chaput, S. Guirguis, and J. Leroux, *Int. J. Pharm.*, **203**, 89 (2000).
 21. E. Ruel, M. Shive, A. Bichara, M. Berrada, D. Garrec, A. Chenite, and J. Leroux, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **57**, 53 (2004).
 22. A. Jozkowica, *Int. J. Artif. Organs*, **26**, 161 (2003).
 23. H. Cui and P. B. Messermith, "Thermally triggered gelation of alginate for controlled release", I. McCulloch and S.W. Shalaby, Editors, *Tailored Polymeric Materials For Controlled Delivery Systems*, American Chemical Society, Washington, DC, pp. 203-211 (1998).
 24. J. Raymond, *AJNR AM. J. Neuroradiol*, **24**, 11214 (2003).
 25. S. Miyazaki, S. Takeuchi, C. Yokouchi, and M. Takada, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4205 (1984).
 26. T. Johnston and S. Miller, *J. Parent. Sci. Technol.*, **43**, 279 (1989).
 27. M. Katakam, W. Ravis, and A. Banga, *J. Control. Release*, **49**, 21 (1997).
 28. M. Veyries, G. Couarraze, S. Geiger, F. Agnely, L. Masias, B. Kunzli, F. Faurisson, and B. Rouveix, *Int. J. Pharm.*, **192**, 183 (1999).
 29. A. Paavola, I. Kilpelainen, J. Yliruusi, and P. Rosenberg, *Int. J. Pharm.*, **199**, 85 (2000).
 30. J. Wenzel, K. Balaji, K. Koushik, C. Navarre, S. Duran, C. Rahe, and U. Kompella, *J. Control. Release*, **85**, 51 (2002).
 31. L. Zhang, D. Parsons, C. Navarre, and U. Kompella, *J. Control. Release*, **85**, 73 (2002).
 32. D. Cohn, A. Sosnik, and A. Levy, *Biomaterials*, **24**, 3707 (2003).
 33. L. Bromberg and E. Ron, *Adv. Drug Del. Rev.*, **31**, 197 (1998).
 34. L. Bromberg, M. Orkisz, and E. Ron, *Polym. Prepr.*, **38**, 626 (1997).
 35. B. Jeong, Y. Bae, D. Lee, and S. W. Kim, *Nature*, **388**, 860 (1997).
 36. B. Jeong, Y. Bae, and S. W. Kim, *Macromolecules*, **32**, 7064 (1999).
 37. B. Jeong, Y. Bae, and S. W. Kim, *J. Control. Release*, **63**, 155 (2000).
 38. R. Rathi and G. Zentner, U.S. Patent, 6,004,573 (1999).
 39. G. Zentner, R. Rathi, C. Shih, J. McRea, M. Seo, H. Oh, B. Rhee, J. Mestecky, Z. Moldoveanu, M. Morgan, and S. Weitman, *J. Control. Release*, **72**, 203 (2001).
 40. C. Han and Y. Bae, *Polymer*, **39**, 2809 (1998).
 41. Y. Bae, B. Vernon, C. Han, and S. Kim, *J. Control. Release*, **53**, 249 (1998).
 42. B. Vernon, S. Kim, and Y. Bae, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **10**, 183 (1999).
 43. S. Chae, S.W. Kim, and Y. Bae, *Tissue Eng.*, **8**, 379 (2002).
 44. S. Song, S. Lee, J. Jin, and Y. Sohn, *Macromolecules*, **32**, 2188 (1999).
 45. S. Lee, S. Song, J. Jin, and Y. Sohn, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 8315 (2000).
 46. B. Lee, Y. Lee, Y. Sohn, and S. Song, *Macromolecules*, **35**, 3876 (2002).
 47. H. Kobayashi and Y. Ikada, *Curr. Eye Res.*, **10**, 899 (1991).
 48. J. W. Lee, M. C. Jung, H. D. Park, K. D. Park, and G. H. Ryu, *J. Biomat. Sci. Polym. Edn.*, **15**, 1065 (2004).
 49. J. H. Cho, S. H. Kim, K. D. Park, M. C. Jung, W. I. Uang, S. W. Han, J. Y. Noh, and J. W. Lee, *Biomaterials*, **25**, 5743 (2004).
 50. H. J. Chung, D. H. Go, J. W. Bae, I. K. Jung, J. W. Lee, and K. D. Park, *Curr. App. Phy.*, **5**, 485 (2005).
 51. D. H. Go, J. W. Lee, and K. D. Park, *Biomaterials*, submitted.