

나노기술을 이용한 수화젤 개발기술 동향

박재형 · 최유미 · 박경란 · 오주영 · 허강무

1. 서론

차세대 성장산업으로 부각되고 있는 21세기 미래기술은 나노기술(NT), 바이오기술(BT), 정보기술(IT) 등이 있으며, 과거에는 각 기술이 독립적으로 발전했던 반면 최근에는 서로간의 영역이 겹치면서 새로운 융합기술이 등장하고 있다. 대표적인 예로 BT와 NT가 융합된 나노바이오기술(BNT)을 들수 있으며, 현재 이러한 기술을 이용한 인공장기, 약물전달시스템, 분자영상용 조영제 등이 활발히 개발되고 있다. 선진국들은 이미 이러한 융합기술들을 한

발 앞서 집중적으로 육성하고 있으며, 우리나라도 새로운 기술개발 흐름에 발맞추어 융합기술에 근거한 블루오션(blue ocean)을 창출해야 한다는 공감대가 형성되고 있다. 수화젤(hydrogel)도 이러한 기술발전의 흐름에서 예외가 될 수 없으며 최근 나노기술을 이용한 새로운 기능성 수화젤이 계속해서 개발되고 있다.

수화젤은 화학적 또는 물리적 결합을 통해 3차원적 망상구조를 이루는 친수성 고분자로 구성되어 있으며, 수성 환경에서 녹지 않고 다량의 물을 흡수하는 특징을 가지고 있다. 수화젤의 수팽윤도는 고분자의 화학구조와 친수성, 고분자 사슬간의 가교도에 따라

박재형

1996 성균관대학교 고분자공학과(학사)
 1998 광주과학기술원 신소재공학과(석사)
 2002 광주과학기술원 신소재공학과(박사)
 2004 KIST 의과학연구소(Post-Doc)
 2004~2005 Purdue Univ., School of Pharmacy (Post-Doc)
 2005~현재 경희대학교 환경·응용화학대학, 전임강사
 2006~현재 경희대학교 약학대학, BK21 참여교수

최유미

2005 충남대학교 고분자공학과(학사)
 2005~현재 충남대학교 고분자공학과(석사)

박경란

2000 충남대학교 정밀공업화학(학사)
 2002 충남대학교 공업화학(석사)
 2002~2005 한국원자력연구소 연구원
 2005~현재 LG생활건강기술연구원 연구원

오주영

1994 충남대학교 고분자공학과(학사)
 1996 충남대학교 고분자공학과(석사)
 1996~현재 LG생활건강기술연구원 선임연구원

허강무

1996 충남대학교 고분자공학과(학사)
 1998 광주과학기술원 신소재공학과(석사)
 2002 일본과학기술원 재료공학과(박사)
 2003 KIST 의과학연구소 (Post-Doc)
 2003 Akina, Inc. (USA) (Principle Scientist)
 2003~2004 Purdue Univ. School of Pharmacy (Research Associate)
 2004~현재 충남대학교 바이오응용화학부, 전임강사

박재형



최유미



박경란



오주영



허강무



R&D Trend in Hydrogels Based on Nanotechnology

경희대학교 환경·응용화학대학 (Jae Hyung Park, Department of Advanced Polymer and Fiber Materials, Kyung Hee University, 1, Seocheon-dong, Giheung-gu, Yongin-si, Gyeonggi-do 446-701, Korea)

LG 생활건강기술연구원 (Kyoung Ran Park, and Joo Young Oh, LG Household & Health Care Ltd. Research Park, 84, Jang-dong, Yuseang-gu, Daejeon 305-343, Korea)

충남대학교 바이오응용화학부 (Yoo Mee Choi and Kang Moo Huh, Department of Polymer Science and Engineering, Chungnam National University, 220, Gung-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-764, Korea) e-mail: khuh@cnu.ac.kr

다르게 나타난다. 일반적으로 수화젤은 수용액에 노출될 경우 적어도 무게 비로 10% 이상의 물을 흡수하는 것으로 알려져 있으며, 95% 이상을 물을 흡수하는 수화젤은 고흡수성 고분자(superabsorbent polymer)로 불린다. 이와 같이 수화젤은 고분자 내에 다량의 물을 함유하고 있으며, 표면의 친수성이 우수하고, 부드럽고 매끄러운 표면을 가지고 있는 등 생체 내 세포 및 조직의 성질과 매우 유사하여 인체 내에 삽입하여도 부작용이 거의 없으므로 생체의료용 재료로 많이 응용이 되고 있다. 최근에는 온도, pH, 빛, 자력 등의 외부자극에 능동적으로 반응하여 물성이 변화하는 지능형 수화젤(smart hydrogel)이 실용화 단계에 진입하고 있으며 응용범위가 점차 확대되는 추세에 있다.¹⁻³ 예를 들어, 지능형 수화젤은 외부자극에 노출 될 경우 수팽윤 거동이 달라지거나, 솔-젤(sol-gel) 상전이 거동을 보이는 특징이 있어, 약물전달시스템(drug delivery system), 조직공학(tissue engineering), 센서(sensor) 등의 개발에 핵심 소재로 떠오르고 있다. 한편, 21세기에 접어들면서 나노기술(nanotechnology)의 급속한 발전과 더불어 수화젤은 새로운 전환점을 맞이하고 있으며, 새로운 기능성 수화젤이 등장하고 있다. 이에 본 총설에서는 나노기술을 이용한 수화젤의 개발에 관한 최근 연구 동향을 소개하고자 한다.

2. 본론

수화젤을 구성하는 친수성 고분자는 물리적 혹은 화학적으로 가교가 되어 있으며, 이로 인해 다량의 물을 흡수함에도 불구하고 수용액 상에서 녹지 않는 특징을 가지고 있다. 수화젤은 친수성 고분자가 가교된 형태에 따라 크게 두 가지로 나뉘어 진다. 친수성 고분자가 상호 간에 공유결합으로 연결된 수화젤을 화학적 젤(chemical gel)이라고 하며, 수성환경에 노출될 경우 평형상태에 도달할 때까지 수팽윤이 지속적으로 일어난다. 반면, 친수성 고분자들이 화학적 결합인 아닌 물리적 결합 즉, 정전기적 상호작용(electrostatic interaction), 수소 결합(hydrogen bonding), 소수성 상호작용(hydrophobic interaction) 등에 의해 가교된 고분자를 물리적 젤(physical gel)이라고 한다. 물리적 젤은 화학적 젤과 달리 온도, pH, 이온강도, 응력등과 같은 외부 자극에 의해 수화젤의 망상구조가 풀릴 수 있다. **그림 1**에 수화젤이 형성되는 기작을 나타내었다. 가교의 방법 및 고분자의 화학구조에 따라 수많은 종류의 수화젤이 형성될 수 있으며, 이들은 응용하고자 하는 목적에 따라 생체조건에서 생분해될 수도 있고, 외부자극에 신속히 반응하여 화학구조가 바뀌거나 물리적 성질이 변화할 수도 있다.

물리적 젤과 화학적 젤은 제조방법 및 물리화학적 성질이 틀리기 때문에 나노기술을 도입하여 새로운 소재나 장치를 제작하는데 있어서 어떤 형태의 젤을 사용해야 할지 신중히 고려해야 한다. 물리적 젤은 특성상 영구적으로 사용하기 힘들기 때문에, 일정 기간 동안 필요한 부위에 존재하면서 맡은 바 임무를 수행하고 자연스럽게 분해되거나 물에 녹아서 없어져야 하는 응용분야에 유용하게 사용될 수 있다. 그 대표적인 예가 약물전달시스템이며 최근에는 질병 부위에 선택적으로 약물을 전달할 수 있는 나노 크기의 고분자 교질입자 혹은 자기집합체의 형태로 개발되고 있다. 이때, 형성되는 나노입자는 정맥주사, 복강주사 등을 통해 인체 내에 주입하여 사

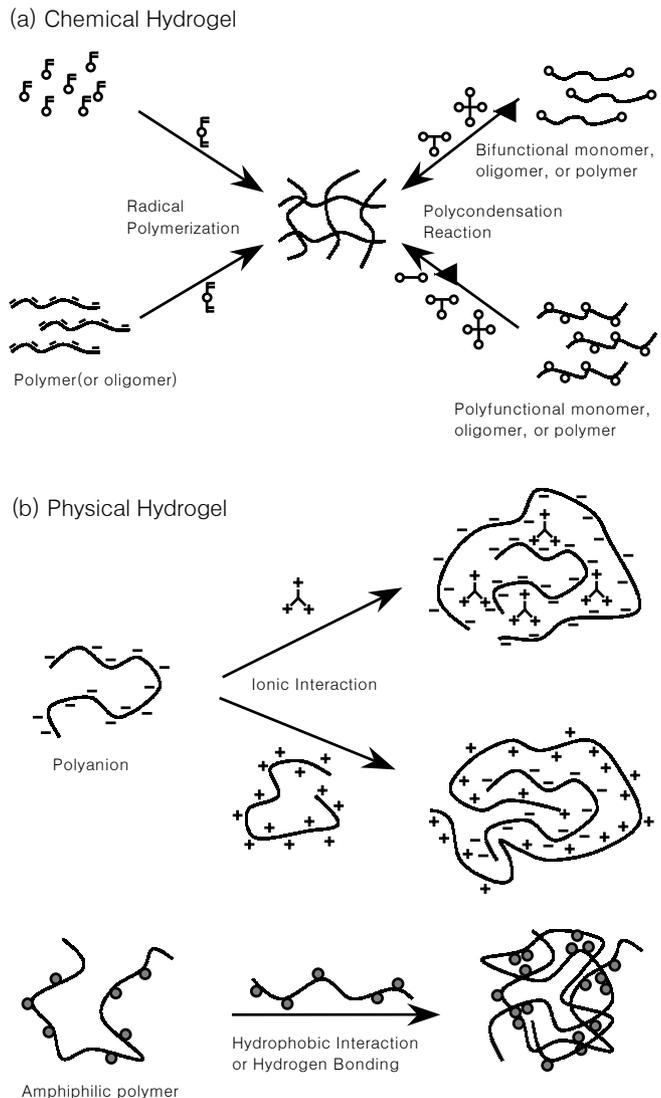


그림 1. Representative methods of hydrogel formation. (a) chemically crosslinked hydrogels are prepared from monomers, oligomers, or polymers in the presence of crosslinking agents. The chemical crosslinking proceeds via radical polymerization or polycondensation reaction. (b) physically crosslinked hydrogels can be formed by ionic interactions, hydrophobic interaction, or hydrogen bonding.

용하므로 약물을 모두 방출한 이후에는 저분자량 물질로 분해되어 신장을 통해 배출될 수 있는 생분해성 고분자를 주로 이용하고 있다. 화학적 젤은 물리적 젤과 달리 고온, 강산/강염기, 강한 응력 등의 가혹한 환경에서도 안정하기 때문에 약물전달시스템이외에도 진단소재, 전자제품, 광학기기 등의 분야에 응용이 가능하다.⁴⁻⁶ 한편, 화학적 젤은 제조과정에서 독성이 강한 유기용매, 개시제, 촉매, 단량체, 가교제등을 이용하여 제조하므로 의약학적 응용을 위해서는 엄격한 정제과정을 거쳐 적용해야만 한다.

2.1 나노입자 함유 수화젤

수화젤 내에 기능성 나노입자를 봉입할 경우 기존의 유무기 소재에서 발견할 수 없는 독특한 성질을 보이게 된다. 이때, 기능성 나노입자는 자극 감응성 수화젤 내에 물리적 상호작용 또는 화학적 결합을 통해 봉입이 이루어 질 수 있다. Asher 등은 결정교질배열



그림 2. The chemically crosslinked PNIPAM nanoparticles, showing different colors depending on the particle size and concentrations.⁸

(crystalline colloidal array, CCA)을 형성하는 polystyrene 나노입자를 지능형 수화젤 내에 봉입할 경우, 외부자극에 의해 다양한 색을 발현하는 소재가 되는 것을 발견하였다.^{4,7} CCA 현탁액 내에 수화젤 단량체를 첨가한 후 광중합을 통해 제조할 수 있으며, 이때 CCA 격자의 간격에 의해 굴절되는 빛의 파장과 색깔이 결정되게 된다. 예를 들어, 온도에 따라 수팽윤 정도가 변하는 지능형 수화젤 내에 CCA 형성 고분자를 봉입하게 되면, 수화젤에 적용되는 온도에 따라 CCA 격자 간격이 바뀌게 되며 이에 상응하는 다양한 색깔을 나타내게 된다. 여러 가지 친수성 고분자 중에서도 poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAM)가 CCA 함유 화학적 젤을 제조하기 위해 가장 많이 사용되었는데, 그 이유는 PNIPAM이 자극에 대한 반응속도가 매우 빠르고 가교제를 첨가시켜 손쉽게 제조할 수 있기 때문이다. 최근에는 단분산 수화젤 나노입자(monodispersed hydrogel nanoparticle)를 분산시킨 후 화학적으로 가교시켜서 교질 결정 젤(colloidal crystal gel, CCG)을 제조하는 방법이 소개되었으며,⁸ 이때 CCG의 색깔은 제조할 당시 나노입자의 크기 및 농도를 달리하여 조절이 가능하다(그림 2).

수화젤에 금 나노껍질(gold nanoshell)을 도입하면 새로운 기능성 소재로 응용이 가능할 것으로 기대되고 있다. 금 나노껍질은 유전체 핵(dielectric core)과 얇은 금 박막으로 구성되어 있으며 독특한 광학적 성질을 가지고 있어 질병의 진단 및 치료용 소재로 개발되고 있다.⁹⁻¹² 금 나노껍질은 특정파장의 빛을 굴절시키거나 흡수시키는 성질을 가지고 있으며, 이러한 광학적 성질은 핵의 크기와 금 박막의 두께를 달리하여 조절이 가능하다. 최근에 West 등에 의해 근적외선(near-infrared) 영역의 파장을 흡수하여 열로 변환시키는 금 나노껍질을 온도 민감성 수화젤에 봉입하여 빛에 의해 반응하는 새로운 지능형 재료가 개발되었다.¹³ 근적외선은 다른 파장대의 빛과 달리 인체 내 조직을 투과 할 수 있어 금 나노껍질 함유 수화젤은 저분자량 약물, 단백질, 유전자 등의 전달시스템, 바이오 센서 및 조직공학용 소재로서 활발히 연구 개발되고 있다.

2.2 수화젤 나노입자

수화젤은 생체적합성이 우수하고 표면의 친수성이 높아서 의료용 재료로 널리 사용 되어 왔다. 과거에는 수화젤을 인체의 손상된 조직을 대체하거나 장기간 약물을 전달하기 위한 디바이스의 구성성분으로 사용이 제한되었으나, 최근에는 수화젤을 나노입자로 제조하여 선택적 약물전달, 바이오센서 등의 분야에 응용하고 있다. 과거에 약물전달용 고분자 나노입자는 주로 poly(lactic-co-glycolic acid)와 같은 생분해성 소수성 고분자를 이용하여 제조하였으나, 표면의 소수성으로 인해 세망내피계(reticuloendothelial system)에 의해 쉽게 제거되고, 따라서 혈액 내에서의 체류시간이 짧아서 약효의 지속성 및 선택성에 제한이 따랐다. 또한 대부분의 생분해성 소수성 고분자는 분해되는 과정에서 산성물질을 배출하므로 주변세

포를 자극하여 염증반응을 일으키는 것으로 알려져 있다.

수화젤 나노입자는 수화젤의 장점(친수성, 생체적합성 등)과 나노입자의 특성을 동시에 가지고 있는 소재이다. 수화젤 나노입자는 물의 확산길이 짧고 표면적이 넓기 때문에 수팽윤 속도가 매우 빠른 특징이 있다. 따라서, 지능형 수화젤 나노입자를 사용하면 외부 자극에 매우 빠르게 반응하는 기능성 소재를 개발 할 수 있다. 또한, 표면에 반응기를 도입하여 표적인자, 생리활성 물질 등을 결합시켜 다양한 기능성을 부여할 수 있다. 물리적 젤 형태의 나노입자는 이온함유 고분자들 간에 정전기적 상호작용을 이용하거나, 소수성 물질로 개질된 친수성 고분자를 수용액에 분산하여 소수성 상호작용에 의한 자기집합체(self-assembly)를 형성시켜 제조할 수 있다. 화학적 젤 형태의 나노입자는 친수성 단량체, 가교제 및 유화제를 이용하여 제조가 가능하다. 기술이 발전하면서 서로 다른 물리적 특성을 가지는 친수성 고분자들을 이용하여 핵-막(core-shell) 구조로 이루어진 다기능성 나노입자의 제조가 가능하게 되었다.¹⁴ 초기에 연구된 핵-막 구조의 나노입자는 핵을 구성하는 나노입자의 표면 성질을 개선하거나 새로운 기능성을 부여하기 위하여 제조되었다. 최근에 Lyon 등은 PNIPAM과 poly(acrylic acid) 유도체로 구성된 핵-막 구조의 수화젤 나노입자를 제조하여 온도 및 pH에 반응하여 수팽윤 거동을 달리하는 다기능성 수화젤을 개발하였다.^{14,15} 핵-막 구조 나노입자는 친수성 고분자를 반응을 통해 가교시켜 화학적 젤 형태로 제조하거나¹⁵ 정전기적 상호작용을 이용해 물리적 젤 형태로 제조할 수 있다.¹⁶ 그림 3에 나타난 바와 같이 Prokop 등은 음전하를 가지는 고분자 수용액을 양이온 고분자 수용액에 분사시켜 다양한 크기의 나노입자 제조법을 개발하였다.¹⁷ 정전기적 상호작용을 이용하면 수화젤 나노입자 내에 고분자 약물의 봉입이 용이하고, 안정성을 높일 수 있어 단백질, 유전자 등의 약물전달체로 응용이 가능하다.

소수성 물질로 개질되어진 다당류는 생체적합성이 우수하고 수용

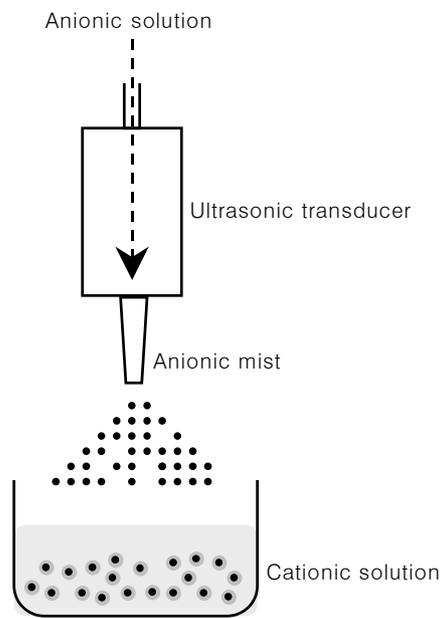


그림 3. Formation of the core-shell type hydrogel nanoparticles by electrostatic interactions. The anionic solution which contains core polymer is introduced as a mist into a cationic solution of shell polymer.

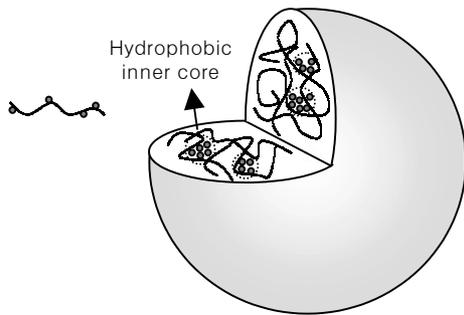


그림 4. Self-assembled hydrogel nanoparticles of hydrophobically modified polysaccharides. Note that nanoparticles have multiple inner cores which physically crosslink the hydrophilic polysaccharide chain.

액 내에서 자기집합(self-assembly)에 의한 나노입자를 형성하는 특징이 있어 약물 전달체로의 연구가 활발히 진행되고 있다. 양친성 블록 공중합체가 수용액에 노출될 경우 소수성 블록 간의 상호작용에 의해 고분자 교질입자(polymeric micelle)를 형성하는 것은 잘 알려진 사실이다. 마찬가지로, 소수화된 다당류도 수성환경에서 소수성 그룹간의 상호작용으로 인해 핵-막 구조의 수화젤 나노입자를 구성하게 된다(그림 4). 이때 나노입자의 크기는 소수성기의 치환도를 달리하여 조절할 수 있으며, 일반적으로 소수성기의 치환도가 높을수록 입자의 크기가 작아지는 것으로 알려져 있다. 고분자 교질입자와 달리 소수화된 다당류로 생성된 나노입자는 여러 개의 핵이 존재하며, 이들은 물리적 가교제의 역할을 하게 된다.

수화젤 나노입자의 제조를 위해 dextran,¹⁸ glycol chitosan,¹⁹ pullulan,²⁰ curdlan²¹ 등 여러 가지 다당류가 연구되었다. 이러한 다당류들은 친수성 천연고분자이면서 생체적합성이 우수하고 생분해성 고분자라는 공통점을 가지고 있다. 소수성 물질은 cholesterol, alkyl chain, bile acid 등과 같은 저분자량 물질부터 고분자 물질까지 다양하게 사용할 수 있다. 또한, 기능성을 부여하기 위해 자극민감형 소수성 물질을 도입할 수도 있다. 소수화된 다당류로 제조된 나노입자는 내부에 여러 개의 소수성 핵(그림 4 참조)을 포함하고 있어, 소수성 및 난용성 약물과 소수성 상호작용을 할 수 있는 면적이 넓기 때문에 양친성 고분자로 제조된 고분자 교질입자에 비해 약물을 효율적으로 봉입시킬 수 있다. 최근 Bae 등은 pH 민감형 수화젤 나노입자를 제조하여 암 치료용 약물 전달체로서의 응용가능성을 확인 하였다.^{22,23} 그들이 제조한 수화젤 나노입자에 봉입된 항암제는 인체 내 정상조직의 pH인 7.4에서는 방출되지 않는 반면, 암 조직의 pH (< 7.0)에서는 약물이 방출되는 특징을 보였다. 이렇게 제조된 수화젤 나노입자 제제를 정맥 주사한 결과 약물이 선택적으로 암 조직에만 축적되어 효과적인 암 치료가 가능함을 확인하였다.

2.3 수화젤 코팅을 통한 표면개질

소수성 표면을 가지는 소재는 의료용으로 응용하기 위해 생체 내에 삽입 할 경우 단백질 및 세포흡착이 발생하면서 여러 가지 부작용을 수반하므로 친수성 고분자로 표면성질을 개선하려는 연구들이 진행되었다. 결과적으로 친수성 고분자로 표면을 개질하면 혈액 단백질, 세포 및 조직과의 비특이성 상호작용을 억제되는 것이 밝혀졌다. 표면개질을 위해 많이 사용되고 있는 친수성 고분자는 poly(ethylene glycol) (PEG), 다당류, poly(vinyl alcohol) 등이 있다. 이러한 친수성 고분자들은 소수성 표면 위에 화학결합 또는 물리적 상호작용을 통해 흡착시킬 수 있다. Poly(D,L-lactide), poly

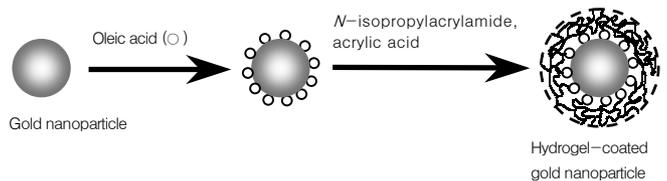


그림 5. Hydrogel-coated gold nanoparticles prepared by surfactant-free emulsion polymerization. After coating oleic acids on the gold nanoparticle, polymerization was carried out in the presence of *N*-isopropylacrylamide, acrylic acid, and ammonium persulfate (initiator). The size of resulting nanoparticles was in the range of 100–230 nm.

(lactic-co-glycolic acid), polyphosphazene 등의 다양한 생분해성 나노입자의 표면을 친수성 고분자로 개질한 후 정맥주사를 통해 주입하면 혈액 내 체류시간이 길어지고, 약물을 원하는 부위에 전달하는 능력이 뛰어난 것으로 밝혀졌다.²⁴⁻²⁶

고분자 나노입자는 약물전달시스템의 주요 구성성분으로 사용되고 있는 반면, 금속이나 반도체 같은 무기소재로 구성된 나노입자는 광학적 성질이 우수하여 진단용 소재로 각광받고 있다. 하지만 생체 내에 환경에서 입자들끼리 응집되는 경향이 강하고, 생체적합성이 우수하지 않아 응용에 제한이 따른다. 전술한 바와 같이, 수화젤은 생체적합성이 매우 우수하고 친수성 표면을 가지고 있으므로, 무기소재의 표면을 수화젤로 코팅하면 이러한 문제가 해결될 수 있다. 한가지 예로, 그림 5에 금 나노입자에 PNIPAM 수화젤로 도포하는 과정을 나타내었다. 이때, 수화젤의 코팅두께는 단량체와 개시제의 양 및 반응 시간을 달리하여 조절이 가능하다.²⁷

고분자 교질입자를 소수성 표면에 코팅하는 기술도 최근에 소개되었다.²⁸⁻³⁰ 고분자 교질입자를 표면에 도포하면 친수성 고분자의 밀도가 높아져서 생체적합성이 매우 우수하며, 교질입자의 소수성 내부에 약물을 봉입하여 약물전달체로도 활용이 가능하다. 단, 고분자 교질입자는 표면의 친수성으로 인해 물리적 상호작용을 통해 소수성 표면에 흡착시키는 것이 불가능하며, 따라서 코팅하고자 하는 표면과 화학적으로 가교를 시켜야 한다. Kataoka 등은 이러한 문제를 해결하기 위하여 양친성 고분자의 양 말단에 관능기를 도입시켜 교질입자를 형성시킨 후 화학적으로 가교시키는 방법으로 소수성 표면 위에 고분자 교질입자로 구성된 수화젤 코팅층을 형성시키는 방법을 보고하였다.^{29,30} 그림 6에 고분자 교질입자로 구성된 수화젤의 코팅방법에 대하여 구체적으로 나타내었다. 수화젤로 코팅된 표면은 단백질이나 세포의 흡착을 효과적으로 억제시킬 수 있었으며, 약 10 nm의 소수성 핵을 가지고 있는 각각의 교질입자 내부에 약물을 봉입하여, 생체적합성이 우수하면서도 약물을 지속적으로 방출할 수 있는 디바이스의 제작에 응용이 가능할 것으로 기대된다.³⁰

2.4 초다공성 수화젤(Superporous Hydrogel: SPH)

일반적으로 수화젤은 건조 상태(dried state, zero-gel 상태)에서 물을 흡수하기 시작하여 완전한 팽윤 상태에 이르기까지 짧게는 수 시간에서 길게는 수 일 이상의 긴 팽윤 시간이 필요하다. 이러한 느린 팽윤 거동이 유용한 성질로 이용되는 한편, 빠른 팽윤성이 요구되는 많은 응용분야에서는 그 사용이 크게 제한 받고 있다. 따라서 고흡수성 고분자의 경우처럼 비표면적이 큰 작은 입자형태로 가공함으로써 빠른 흡수능(또는 팽윤성)을 요하는 곳에 응용되기도 한

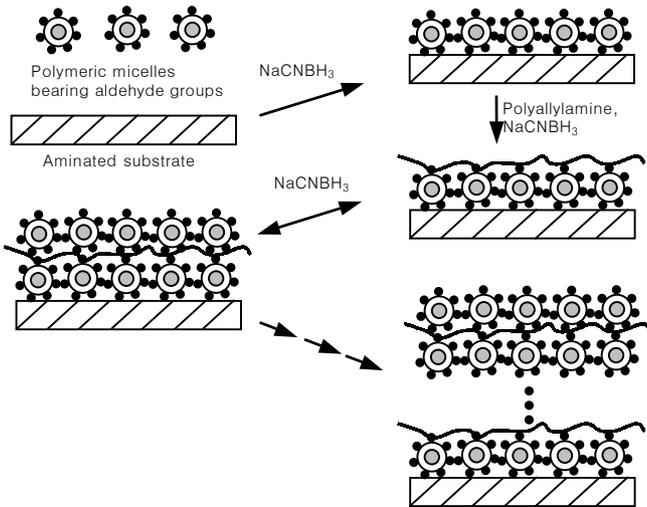


그림 6. Schematic illustration of the multilayered micellar coating on the surface. Polymeric micelles to be coated were first stabilized by polymerization of the hydrophobic inner core. The stable micelles were then immobilized on the aminated substrate by the reaction with aldehyde groups on the surface of polymeric micelle.

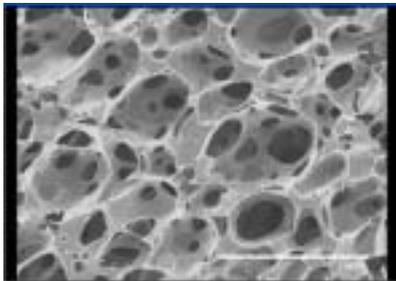


그림 7. 초다공성 하이드로젤의 내부단면의 SEM사진.³¹

다. 하지만 빠른 흡수능을 유지하기 위해서는 입자의 크기와 형태에 제약이 따른다. 초다공성 수화젤(SPH)이란 **그림 7**에서와 같이 수백 μm 에서 수천 μm 에 이르는 다양한 크기의 공극들이 3차원적으로 서로 연결되어 open-channel 구조를 갖는 수화젤을 말한다. 이러한 구조적 특성에 기인하여 모세관 현상에 의한 빠른 흡수과정으로 평형상태까지 팽윤되는 시간이 매우 짧고 수백 배 이상까지 팽윤될 수 있다.^{31,32} 즉 형태와 크기에 관계없이 속팽윤성과 고흡수성을 동시에 갖는다는 것이 특징이다.

수화젤의 제조 및 가공 방법에 따라 다양한 공극구조를 형성할 수 있는데 공극의 크기 및 형태에 따라 팽윤속도 역시 크게 달라질 수 있다. **표 1**에 수화젤의 공극 크기와 형태에 따른 분류와 특성을 정리하였다. 초다공성 수화젤의 경우 **그림 8**에서처럼 수십 초에서 수 분 안에 팽윤이 완료될 정도로 빠른 흡수능을 보이는 것이 특징이다.

초다공성 수화젤의 제조방법 중 가장 많이 이용되는 방법은 고분자의 합성 및 가교반응 중에 발포제의 첨가에 의한 가스 분출을 이용하여 수화젤 내부에 수많은 연결된 공극들을 생성하는 것이다. 이러한 공극들이 서로 연결되어 형성된 모세관을 통한 빠른 흡수과정으로 속팽윤성을 요구하는 분야에서 매우 유용할 것으로 기대된다.

2.4.1 고흡수성 고분자(SAP) vs 초다공성 수화젤(SPH)

표 1. 하이드로젤의 공극크기에 따른 분류표

Classification	Conventional Hydrogels	Macroporous Hydrogels	Superporous Hydrogels
Pore size	Nonporous	<10 μm	>100 μm
Pore connection	Nonporous	Lack of interconnected channels	Rich in interconnected Channels
Swelling Kinetics	Very slow	Fast (minutes to hours)	Extremely fast (< 2min)
Preparation	<ul style="list-style-type: none"> Conventional crosslinking method Physical interaction 	<ul style="list-style-type: none"> Crosslinking in the phase-separated state Freeze drying of nonporous hydrogels 	<ul style="list-style-type: none"> Crosslinking polymerization in the presence of gas bubble



그림 8. 초다공성 하이드로젤의 팽윤거동.³¹

표 2. SAPs와 SPHs의 비교표³³

	SAPs	SPHs
Commonly used monomers	Acrylamide, acrylic acid, salts of acrylic acid including sodium and potassium acrylates	Acrylamide, acrylic acid, salts and esters of acrylic acid including sodium and sulfopropyl acrylates, 2-hydroxyethyl methacrylate
Method of synthesis	Bulk, solution, inverse suspension	Mostly aqueous solution
Initiating system	Thermal, redox	Mostly redox
Porous structure	Random closed to semiopen cells	Interconnected open cells
Final product	Particle	Any shape including particle, sheet, film, rod
Water absorption mechanisms	Diffusion (high), Capillary (low)	Diffusion (low), Capillary (high)
Swelling dependence on size	Size-dependent	Size-independent
Type of absorbed water ^a	Mostly bound	Mostly free
Free swelling capacity	Very high	Very high
Retained water Under pressure	High	Low
Applications	Where high swelling, fast-medium rate of swelling is required	Where size-independent high and very fast swelling are required
Service environment	Water, saline, blood, urine	Simulated gastric fluid, simulated intestinal fluid

^aWater in the hydrogel structure can be classified into bound, semibound and free water. While bound water is tightly attached to the hydrogel structure, the free type of water can easily be removed from the gel even under low pressures.

고흡수성 고분자(superabsorbent polymers; SAP)와 초다공성 수화젤(SPH)은 많은 양의 물을 흡수 할 수 있다는 공통점을 가

지면서도 각각 다른 성질들을 보인다. 표 2에 SAP와 SPH의 여러 가지 특성 및 성질들을 비교 정리하였다.

SAP는 SPH와 마찬가지로 친수성 고분자가 가교되어 있는 구조를 지닌다. SAP는 많은 양의 물 또는 액체를 자신의 원래 무게 또는 부피의 10~1000배 가량 흡수할 수 있으며, 가공 방법이나 원재료에 따라 이러한 흡수능의 조절이 가능하다.³⁴ SAP의 팽윤 속도는 입자크기에 의존하므로 입자의 크기가 작을수록 비표면적이 높아 확산에 유리하여 빠른 팽윤속도를 보인다. 한편 SPH는 열린 공극 구조로 인해 확산에 의한 흡수과정에 앞서 모세관 현상에 의한 흡수과정이 이루어지므로 보다 빠른 팽윤거동을 보이며 이러한 속팽윤성은 모양이나 크기에 관계없이 유지될 수 있다.

2.4.2 초다공성 수화젤의 제조방법

다공성 수화젤은 freeze-drying, gas blowing technique, microemulsion, phase separation 등과 같은 여러 가지 방법들을 통해 만들어 질 수 있다. 초다공성 수화젤은 친수성 비닐 모노머의 라디칼 중합에 의해 합성되는데 일반적으로 공정이 단순하고 크기가 큰 공극의 생성이 쉬운 발포제(foaming agent)를 이용한 gas blowing technique을 사용한다.³⁵ 발포반응으로 생성된 기포들은 계면활성제 류의 발포안정제를 사용하여 가교반응이 완성될 때까지 안정하게 유지되어 결과적으로 균일한 초다공성 구조를 제조할 수 있다. 균일한 구조의 초다공성 수화젤을 제조하기 위해서는 가교반응과 발포반응의 개시시간을 적절히 맞추는 것이 중요하다. 발포반응은 sodium bicarbonate와 같은 발포제를 첨가함으로써 이루어 지는데 이러한 발포제는 반응기 내에서 크게 두 가지 역할을 담당하게 된다. 첫째로는 반응기 내의 산성요소와 반응하여 CO₂ 가스를 분출시킴으로써 서로 연결된 공극들을 생성하며 open 채널 구조를 형성시킨다. 둘째로는 산 성분과 반응하면서 반응기내의 pH를 높여 개시제의 개시반응을 촉진시킨다. 따라서 발포제와 다른 조건들을 적절히 조절하여 개시반응과 발포반응의 조화를 이루도록 하는 것이 균일한 초다공성 구조를 만드는 핵심이다. 그림 9는 일반적인 SPH 합성에 있어서 시간에 따른 가교반응과 발포반응의 진행을 나타낸 것이다.

그림에서와 같이 발포가 종결되는 점(F)이 젤화가 최대로 진행되는 시점(C) 바로 이후에 있어야 균일한 크기의 공극구조를 형성할 수 있다. 만일 발포시점이 너무 이르거나 젤화 시점이 너무 느리게 되면 거품은 젤화가 시작되기 전에 가라앉게 되고 공극구조가 매우 적거나 불완전한 수화젤이 합성된다. 이와 반대로 발포시점이 너무 느리게 되면, 반응용액은 점성을 띠게 되어 공극이 균일한 분포를 할 수가 없게 된다. D 시점에서 발포제가 첨가됨으로써 반응액내 pH의 상승으로 젤화반응이 가속화된다. E에서 발포반응 최고조에 이르며 젤화가 완료되는 C 시점까지 반응이 유지되어야 한

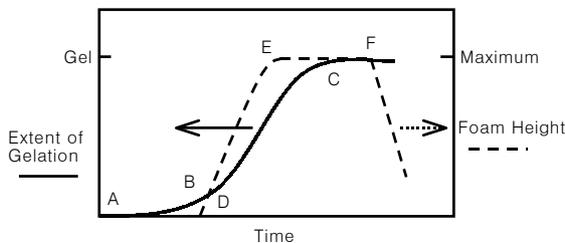


그림 9. 젤 형성반응에 있어서 시간에 따른 가교반응과 발포반응.³⁵

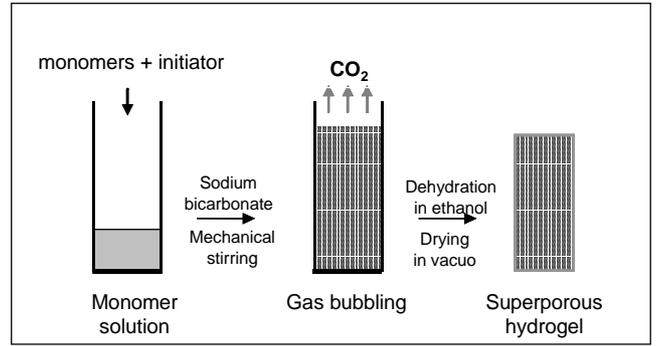


그림 10. 초다공성 하이드로젤의 일반적인 제조과정.

다.³⁵ 초다공성 수화젤을 합성하기 위한 redox 개시제는 수용액상에서 낮은 온도에서도 쉽게 분리되어 반응을 개시할 수 있다는 장점이 있어 상온의 수용액 상태에서 합성이 이루어질 수 있으며 단량체에 따라 적당한 개시제를 선택하여 사용할 수 있다. 개시제의 반응속도는 반응용액의 pH 환경에 많이 의존하는데 pH가 낮을수록 반응 시작속도와 진행속도가 느리고 pH가 상승 될수록 반응이 가속화됨으로 반응용액의 pH 조절도 수화젤의 제조과정에 주요인자로 작용한다. 합성된 수화젤의 공극구조를 건조과정 동안 유지하기 위하여 에탄올과 같은 유기용매에 탈수하는 과정을 수 차례 반복하는 과정 또한 중요하다. 합성된 SPH가 건조 과정에서 수분들의 표면장력에 의해 공극들이 붕괴되거나 수축되는 문제점이 생기는데 이러한 문제점을 해결하기 위해 표면장력이 낮은 알코올로 탈수처리 후 건조한다. 그림 10은 초다공성 수화젤의 제조과정을 보여준다. 모노머 용액을 약한 산성 조건인 pH 4~5로 맞춘 다음 개시제를 넣고 적당한 시간이 흐른 후 발포제를 넣어 CO₂ 가스를 발생시킨다. 생성된 공극은 에탄올에 수 차례 탈수해서 건조과정 동안 유지하도록 한다. 2~3일 진공상태에서 건조한 뒤 흰색의 합성물을 얻을 수 있다. SPH의 흡수성이나 팽윤도는 기본 모노머의 종류나 공중합 비율에 따라 조절 가능하며 또한 가교제의 양에 따라서도 조절 가능하다.

2.4.3 초다공성 수화젤의 개질

건조된 상태의 초다공성 수화젤은 매우 단단하며 부서지기 쉽고, 물을 함유하여 팽윤된 상태에서도 기계적 성질이 취약해 외부의 압력에 의해 쉽게 붕괴되는 단점이 있다. 이러한 기계적 물성의 취약성을 보완하기 위해서 다양한 복합재료형 또는 하이브리드형 구조가 도입되었다. 높은 기계적 물성과 신축성을 갖는 고분자를 중합시 넣어줌으로써 해서 IPN 혹은 semi-IPN 구조의 수화젤을 합성함으로써 낮은 기계적 물성과 신축성이 향상된다. 따라서 팽윤된 상태에서도 잡아 늘리거나 구부림에도 쉽게 부서지지 않고 또한 압축, 구부림, 비틀과 같은 물리적 환경에서도 잘 견딜 수 있다(그림 11). 이러한 특성으로 인하여 초다공성 수화젤 hybrids는 복원력이나 강한 물성이 필요로 하는 곳에 다양하게 적용되어 사용될 수 있다.³³

최근 초다공성 수화젤의 팽윤성을 보다 가속화 시켜 수십초 안에 팽윤이 완료되어 평형에 도달할 수 있는 속팽윤성 수화젤의 개발이 보고되었다.³⁶ 친수성이 좋은 poly(ethylene oxide)를 수화젤에 그래프팅시켜 수화젤의 전체적인 친수성을 높여줌으로써 모세관 현상에 의한 흡수과정을 가속화시킨 것이다. 또한 키토산과 같은 생

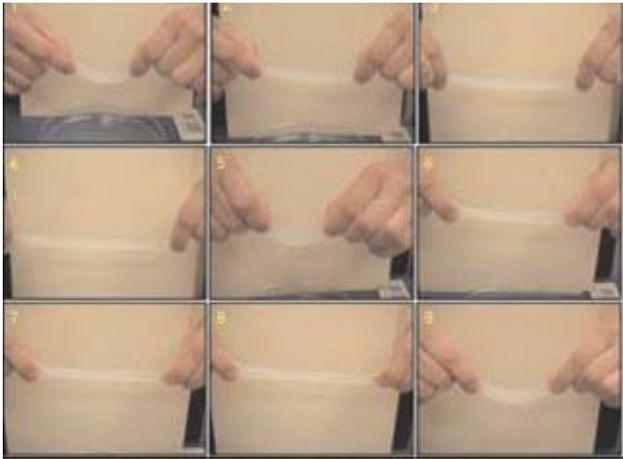


그림 11. 초다공성 하이드로젤의 탄성.³¹

표 3. 초다공성 하이드로젤의 응용

의약품 응용분야	농업 및 산업용 응용분야	기타 응용분야
위장 체류기구의 개발	농업용 보습제	다이어트용 보조재료
약물전달 시스템	고흡수성 재료	식품용 센서 및 지시계
센서용 재료	오염물 처리 재료	화장품 소재
지혈제	전기케이블 방수제	기타 생활용품 소재

분해성 천연고분자나 생분해성 가교제를 이용하여 생분해능을 갖는 SPH의 제조에 관한 연구도 보고되었다.³⁷

2.4.4 SPH의 응용

SPH는 초다공성 구조를 이용하여 기존 수화젤의 팽윤성이 획기적으로 향상된 수화젤로, 의약품 분야뿐 아니라 농업용과 같은 비의약품 분야에 이르기까지 다양한 분야에서 응용 될 수 있다. 표 3에 SPH의 다양한 잠재적 응용분야를 정리하였다.

현재 초다공성 수화젤의 속팽윤성을 이용하여 경구용 약물전달 시스템의 하나인 위장관 체류 제제의 개발에 관한 연구가 활발히 진행되고 있으며 의학학적 응용분야 외에도 기존의 고흡수성 수지나 수화젤이 이용되는 분야에도 광범위하게 적용 가능하므로 응용 잠재력이 큰 재료로 기대될 수 있다.

2.5 수화젤의 미세 구조 및 기타 응용

앞에서도 언급된 것처럼 수화젤은 공유 결합 외에 이온 결합, 수소 결합, 반데르발스힘, 소수성 결합(hydrophobic interaction)에 의하여 망상구조를 이루며 젤을 형성하게 된다. 그림 12는 화장품 및 구강 수화젤 패치 제품에 많이 사용되는 polyacrylic acid(PAA)의 일종인 카보머(carbomer)를 고분자 농도, 중화여부에 따라 미세 구조(cryo-SEM)와 유변물성(amplitude sweep)에 의한 G' 측정)을 연관하여 나타낸 것이다. 고분자의 농도가 낮고 중화되지 않은 경우, 섬유상(fiber)의 구조로써 수소결합이 주 추진력(driving force)이고 shear에 의해 쉽게 파괴되어 수화젤 제품으로의 가치는 적지만, 화장품의 유희에 응용되어 유희입자의 크리밍(creaming), 응집, 합일을 지연시켜 유희안정화에 큰 도움을 줄 수 있다.³⁸ 또한, 그림에는 나타나지 않았지만 고분자의 미세구조와 점탄성 성질을 이용하여 낮은 농도의 고분자를 크림, 로션 등 화장품 유체에 적용시킴으로써 흐름 성질을 조절함으로써 심미적 충족 및 사용용

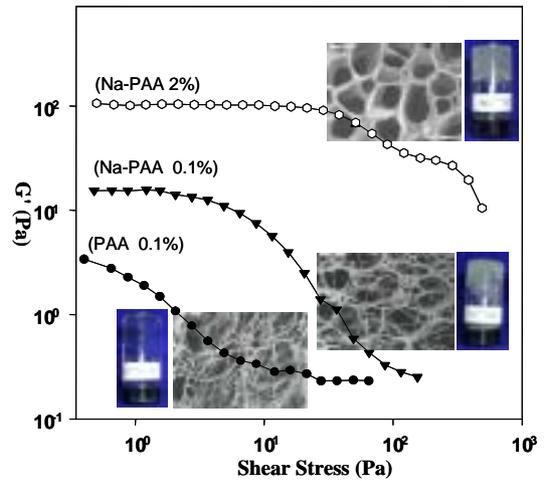


그림 12. 카보머의 유변학, 형태학적 변화.

기에 적합한 흐름특성을 선택할 수 있다. 차례로, 산성인 카보머를 중화시켜 pH를 중성으로 하거나 고분자 농도를 증가시킴으로써 고분자 매트릭스(matrix)의 벽 두께가 두꺼워지고, 결과적으로 탄성 모듈러스가 증가되는 벌집(honeycomb) 모양의 구조를 갖게 된다. 탄성도가 매우 높은 수화젤은 일회용 기저귀에 사용되는 고흡수성 고분자에 응용되어 고분자 매트릭스에 수분 및 소변, 땀, 혈액 등 체액을 흡수하고 방출되지 않도록 보관할 수 있으며, 피부 접촉 후 외부압력에 견뎌야 하는 꿈치용 제품, 빛과 열에 의해 서서히 향 방출이 필요한 방향제 등으로의 응용도 기대할 수 있다.

3. 결론

나노기술의 발달과 더불어 기능성 수화젤을 나노수준에서 설계가 가능한 시대가 도래하였다. 최근 기능성 나노입자 함유 수화젤 및 물리적/화학적 가교 형태의 수화젤 나노입자 등이 활발히 연구되고 있으며, 향후 이들을 이용한 새로운 약물전달체를 비롯해 지능형 센서와 같은 다양한 기능성 나노시스템의 개발이 기대된다. 또한 수화젤 내의 나노 또는 미세구조 단위의 조작을 통해 기존의 수화젤의 성질을 향상시키거나 응용성을 크게 높임으로서 점차 그 응용이 확대되어 다양한 분야에서 중요한 소재로 사용될 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Y. Qui and K. Park, *Adv. Drug Del. Rev.*, **53**, 321 (2001).
2. S. Sershen and J. West, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 1225 (2002).
3. E. S. Gil and S. M. Hudson, *Prog. Polym. Sci.*, **29**, 1173 (2004).
4. J. M. Weissman, H. B. Sunkara, A. S. Tse, and S. A. Asher, *Science*, **274**, 959 (1996).
5. Z. Hu, X. Lu, J. Gao, and C. Wang, *Adv. Mater.*, **12**, 1173 (2000).
6. C. D. Jones and L. A. Lyon, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 460 (2003).
7. J. H. Holtz and S. A. Asher, *Nature*, **389**, 829 (1997).

8. Z. Hu, X. Lu, and J. Gao, *Adv. Mater.*, **13**, 1708 (2001).
9. R. D. Averitt, S. L. Westcott, and N. J. Halas, *J. Opt. Soc. Am. B*, **16**, 1824 (1999).
10. S. R. Sershen, S. L. Westcott, N. J. Halas, and J. L. West, *Appl. Phys. B*, **73**, 1 (2001).
11. C. Loo, A. Lowery, N. Halas, J. West, and R. Drezek, *Nano Lett.*, **5**, 709 (2005).
12. J. B. Jackson and N. J. Halas, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 17930 (2004).
13. S. R. Sershen, S. L. Westcott, N. J. Halas, and J. L. West, *J. Biomed. Mater. Res.*, **51**, 293 (2000).
14. C. D. Jones and L. A. Lyon, *Macromolecules*, **33**, 8301 (2000).
15. D. Gan and L. A. Lyon, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 7511 (2001).
16. A. Prokop, C. A. Holland, E. Kozlov, B. Moore, and R. D. Tanner, *Biotechnol. Bioeng.*, **75**, 228 (2001).
17. A. Prokop, E. Kozlov, G. W. Newman, and M. J. Newman, *Biotechnol. Bioeng.*, **78**, 459 (2002).
18. K. Akiyoshi, S. Deguchi, H. Tajima, T. Nishikawa, and J. Sunamoto, *Macromolecules*, **30**, 857 (1997).
19. J. H. Park, S. Kwon, J. O. Nam, R. W. Park, H. Chung, S. B. Seo, I. S. Kim, I. C. Kwon, and S. Y. Jeong, *J. Control. Release*, **95**, 579 (2004).
20. M. Gupta and A. K. Gupta, *J. Control. Release*, **99**, 157 (2004).
21. K. Na, K. H. Park, S. W. Kim, and Y. H. Bae, *J. Control. Release*, **69**, 225 (2000).
22. K. Na, K. H. Lee, and Y. H. Bae, *J. Control. Release*, **97**, 513 (2004).
23. K. Na and Y. H. Bae, *Pharm. Res.*, **19**, 681 (2002).
24. F. Landry, D. Bazile, G. Spenlehauer, M. Veillard, and J. Kreuter, *J. Control. Rel.*, **44**, 227 (1997).
25. J. Vondorpe, E. Schacht, S. Dunn, A. Hawley, S. Stolnik, S. S. Savis, M. C. Garnett, M. C. Davies, and L. Illum, *Biomaterials*, **18**, 1147 (1997).
26. K. Y. Win and S. S. Feng, *Biomaterials*, **26**, 2713 (2005).
27. J. H. Kim and T. R. Lee, *Chem. Mater.*, **16**, 3647 (2004).
28. K. Emoto, Y. Nagasaki, and K. Kataoka, *Langmuir*, **16**, 5738 (2000).
29. K. Emoto, M. Iijima, Y. Nagasaki, and K. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2653 (2000).
30. H. Otsuka, Y. Nagasaki, and K. Kataoka, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **55**, 403 (2003).
31. K. Park, *Drug Delivery Technology*, **2**, 9 (2002).
32. J. Chen and K. Park, *J. Control. Rel.*, **65**, 73 (2000).
33. H. Omidian, J. G. Rocca, and K. Park, *J. Control. Rel.*, **102**, 3 (2005).
34. A. S. Hoffman, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **43**, 3 (2002).
35. J. Chen, H. Park, and K. Park, *J. Biomed. Mater. Res.*, **44**, 53 (1999).
36. K. M. Huh, N. J. Baek, and K. Park, *J. Bioactive and Compatible Polymers*, **20**, 231 (2005).
37. H. Park, K. Park, and D. Kim, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **76A**, 144 (2006).
38. S. Ban, *Fragrance J.*, **19**, 26 (2005).