

碩士學位論文

Poly(vinyl alcohol)-Poly(acrylic acid)
하이드로젤 제조 및 특성에 관한연구

Studies on the preparation and charcaterization of
Poly(vinylalcohol)-Poly(acrylicacid) hydrogel.

2004年 2月

韓 南 大 學 校 大 學 院

化學工學科

鄭 善 英

Poly(vinyl alcohol)-Poly(acrylic acid)
하이드로젤 제조 및 특성에 관한연구

指導教授 林 志 原

이 論文을 碩士 學位論文으로 提出함

2004年 2月

韓 南 大 學 校 大 學 院

化學化學科

鄭 善 英

鄭善英의 碩士 學位論文을 認准함

심사위원장 강 환 구 (인)

심사위원 임 지 원 (인)

심사위원 정 성 일 (인)

심사위원 _____ (인)

심사위원 _____ (인)

2003년 12월

韓 南 大 學 校 大 學 院

감사의 글

2년이라는 짧고도 긴 대학원생활을 마감하면서 그 결실로 이렇게 한편의 논문이 완성되었습니다. 언제나 누구나 그렇듯 시간이 지나고 돌아보면 항상 아쉬움이 남기 마련인가 봅니다. 왜 더 열심히 노력하며 살지 못했는지 후회가 되지만 이러한 아쉬움을 계기로 한발 더 앞설수 있는 사람이 되리라 다짐해 봅니다.

보잘 것 없는 작은 논문이지만, 한편의 논문이 완결되기까지 소중한 도움을 주신 분들에게 이 작은 공간을 빌려 사랑과 감사의 말을 전하고자 합니다. 부족한 저를 이끌어 주시고 항상 힘이 되어주신 임지원교수님께 진심으로 감사드립니다. 짧은 시간 동안 많은 학업적 가르침과 교수님의 따뜻한 사랑을 배웠습니다. 또한 바쁘신 와중에도 논문지도와 심사를 기꺼이 맡아주시고 지도해주신 강환구교수님, 정성일 교수님, 그리고 김극태교수님, 최정길교수님, 이병철교수님께 감사드립니다.

항상 큰딸을 믿어주시던 부모님, 당신은 힘드시지만 자식들 위하여 늘 고생하시는 그 한없는 사랑에 감사드리며 꼭 그 믿음 저버리지 않겠다는 약속을 드리겠습니다. 그리고 힘들 때마다 옆에서 조언해주던 오빠와 쌍둥이 동생들에게도 감사의 말을 전합니다.

그동안 논문이 완성될 때까지 따뜻한 격려로 힘이 되어준 실험실 식구들, 호상오빠, 세원오빠, 경수오빠와 늘 친구처럼 편안하게 대해주었던 세진오빠, 성혁오빠, 순환이 그리고 지금은 졸업을 하였지만, 매일 괴롭히면서도 힘들 때마다 옆에서 많은 충고를 해주던 충섭오빠, 언제나 내 말을 잘들어주었던 지현언니, 만능 박사 현수오빠... 이 모두에게 고맙다는 말을 하고 싶습니다. 그리고 생물방 정일오빠, 범창오빠, 공정방 승훈오빠 이외 대학원 식구들에게도 고마움을 표시하며 1년 동안 같이 논문을 쓰면서 너무나 고생을 많이 했던 기호오빠, 윤주오빠, 선덕오빠에게도 고생 많았다는 말과 고맙단 말을 함께 전하고 싶습니다. 그리고 새롭게 시작하는 모든 일들이 다 잘되길 바랍니다.

늘 옆에서 챙겨주고 힘이 되어주었던 소중한 친구들 유정이와 남정이, 경우, 용원이, 이석, 수호...등 98학번 동기들과 99학번 후배들과 가까이 있으면

서도 자주 만나지 못했지만 마음으로 늘 걱정해주고 힘이 되어준던 고향친구
들 정래, 상미, 경희에게 고마운 마음을 전합니다.

이 외 이름을 나열하지는 않았지만 저에게 많은 도움을 주신 많은 이들에게
감사의 말씀을 드립니다.

마지막으로 힘들때마다 언제나 옆에 있어주고 나를 웃게 해 준 준경오빠에게
도 진심으로 고맙다는 말을 하고 싶습니다.

2003년 12월 논문을 마감하며...

정 선 영

CONTENTS

I. 서론	1
II. 이론	4
1. 하이드로젤	4
2. 하이드로젤의 응용분야	7
3. 외부 자극 감응형 하이드로젤	13
3.1 온도 자극 감응형 하이드로젤	13
3.2 pH자극 감응형 하이드로젤	15
3.3 그 밖의 외부 자극 감응형 하이드로젤	18
3.4 복합화한 자극 감응형 하이드로젤	18
4. 수용액상에서 하이드로젤의 성질	18
5. PVA 하이드로젤	22
5.1 PVA 하이드로젤의 특성	22
5.2 PVA 하이드로젤의 제조	22
III. 실험	24
1. 실험재료(Materials)	24
2. 하이드로젤의 제조(Hydrogel preparation)	24
3. 물성연구	26
3.1. Characterization	26
3.2. 함수율(Water content)	26
3.3. 투과실험(Permeation measurement)	27

3.4 약물의 탑재와 방출실험(Drug loading and Release measurement)	29
3.4.1 Indomethacin 탑재	29
3.4.2 약물방출실험	29
IV. 결과 및 토의	30
1. 기기분석 결과	30
2. 함수율특성	32
3. 약물 투과도	36
4. 약물의 탑재와 방출	40
V. 결론	44

Table list

Table 1. The species of hydrogel.	6
Table 2. Potential as well as Actual Biomedical Applications of Synthetic Hydrogels.	11
Table 3. Biomedical Application of each hydrogels.	12
Table 4. Water content of PVA/PAA hydrogel with various conditions. (pH, Temperature, PAA contents)	34

Figure list

Fig 1. Change of hydrogel at LCST	14
Fig 2. Schematic diagram of swelling behaviors of PVA/PAA hydrogel dependent on pH change.	17
Fig 3. Phase diagramme of temperature-sensitive polymer poly(isopropylacrylamide) polymer /gel- water systems.	21
Fig 4. The shape of sol-gel.	23
Fig 5. Preparation of PVA/PAA hydrogel	25
Fig 6. diffusion cell for drug permeability	28
Fig 7. FTIR spectrum	31
Fig 8. Water content of PVA/PAA hydrogel with various PAA contents. (pH 7, 37°C)	34
Fig 9. Water content of PVA/PAA hydrogel with various pH values contents at 37°C.	35
Fig 10. Water content of 5% PVA/PAA hydrogel with different temperature at pH7.	35
Fig 11. Amount of indomethacin permeated through PVA/PAA hydrogel with pH7, 37°C.	38
Fig 12. Amount of indomethacin permeated through 5% PVA/PAA hydrogel with pH7.	38
Fig 13. Indomethacin permeability coefficient with various pH values and temperatures.	39
Fig 14. Release of indomethacin from PVA/PAA hydrogel with	

various PAA contents. (pH7, 37°C)	42
Fig 15. Release of indomethacin from 5% PVA/PAA hydrogel with different temperature(pH7).	42
Fig 16. Release of indomethacin from 5% PVA/PAA hydrogel with various pH values(37°C).	43

I. 서 론

고분자에 대한 연구와 그 적용은 인간생활의 실용적인 면에 상당한 영향을 미쳐왔다. 제 2차 세계대전 이전에는 인간생활에 필요한 물건이나 도구, 기계 등을 제조하는 데에 돌, 철, 나무, 벽돌, 콘크리트, 천연섬유 등이 이용되었지만, 그 이후 사회가 급속도로 발전하고 제품의 범위가 빨리 증가하게 되어 새로운 섬유, 플라스틱, 고무, 접착제 등의 광범위한 재료들이 발달되게 되었다. 이들 새로운 재료들은 대부분 고분자를 원료로 만들어졌으며, 현대를 사는 인류에게 많은 생활의 편리와 풍요를 제공하고 있다. 이러한 수많은 고분자들 중 오늘날 가장 주목받는 것으로 하이드로젤(hydrogel)이 있다.

하이드로젤은 고분자물질 중에서 고체와 액체의 중간형태를 갖는 3차원적 망상구조를 가지는 가교된(cross-linked) 고분자로서, 이 물질이 갖는 독특한 열역학적, 생체의학적 특성 때문에 최근 관심이 높아져 그 응용 기술의 연구와 개발이 폭 넓게 진행되고 있다.

1960년 폴리 하이드록시 에틸메타아크릴레이트(PHEMA)를 이용한 하이드로젤을 처음 선보인 이후로 지속적으로 하이드로젤을 이용한 다양한 연구가 진행되고 있으며[1], 1980년경 칼슘 알지네이트를 이용한 하이드로젤의 제조는 생체재료 분야에 큰 전기가 되었다. 그 후 천연 또는 합성 고분자를 이용한 생체재료용 하이드로젤의 합성은 비약적인 발전을 이루었다[2]. 이 분야의 대표적인 연구자인 Tanaka는 polyacrylamide (PAAM), poly(N-isopropylacrylamide), 공중합된 고분자(copolymers) 등 여러 종류의 하이드로젤의 주위 환경 변화에 따른 복잡한 상변화를 연구하였다[3-11]. 예로서 그는 주변의 pH가 증가함에 따라서, 또는 이온 농도가 감소함에 따라서 겔의 부피가 증가하는 것을 관찰하였다. 또한, Tanaka는 Flory의 팽윤(swelling) 이론[12]을 이용하여 하이드로젤의 복잡한 팽윤-수축(swelling-shrinking) 현상을

설명하고자 시도하였다. 이와 같은 하이드로젤의 팽윤-수축 특성으로 인하여 Tanaka는 하이드로젤이 소규모 엔진, 인공 근육, 인공 망막 등의 많은 분야에 응용될 수 있음을 제시하였다[3-11]. 하이드로젤의 대표적인 특성은 물에 팽윤할 수 있는 친수기 고분자의 망상구조로서 많은 양의 물을 함유할 수 있다는 것이다. 하이드로젤의 3차원적 망상구조는 공유결합 수소결합, Van der Waals 결합 또는 물리적 응집 등 여러 요인에 의해 형성될 수 있다. 하이드로젤은 장에서의 효소 또는 pH 등으로부터 약물의 변성을 방지할 수 있고 또한 여러 인체 내의 자극에 의해 약을 방출하는 특징적 성질을 부여할 수 있다.

이와 같이 자극 반응 가능 센서적 특성을 포함하는 하이드로젤은 가역적 부피 변화 또는 솔-젤 변화를 인체 내의 자극에 의해 단지 수분 이내에 만들 수 있다. 외부 자극 원으로는 온도, 전기, 용매변화, 빛 압력, 소리 및 자기력 등과 같은 물리적 자극과 이온, 특정 분자인식 등과 같은 화학적 자극으로 크게 구분 할 수 있으며, 이러한 자극원을 이용한 자극 감응형 하이드로젤의 개발은 약물의 부작용을 최소화할 수 있는 고효율 및 서방형 약물전달 시스템에 응용 가능할 것으로 전망된다.

그러나 일반적으로 자극에 민감한 고분자 젤을 사용하는 경우 습윤 상태에서 기계적 물성이 좋지 않으므로 막의 파열에 따라 과량의 약물이 동시에 방출됨에 따라 환자를 위험한 상태에 이르게 할 수 있다.[13] 그러므로 습윤 상태에서 하이드로젤의 기계적 물성은 drug deliverly system에 적용한 경우 매우 중요한 성질이 된다.

따라서, 본 연구에서는 의료용 재료로 널리 사용되는 생체적합성 고분자인 poly(vinyl alcohol)과 하이드로젤의 특성을 높여주기 위해 친수성기를 포함하고 있는 poly(acrylic acid)를 가교제로 사용하여 하이드로젤을 제조하였다. 그러나 블렌드막은 수용액에서 기계적 물성이 좋지 않아 이러한 단점을 보완하기 위해 열처리를 통해 가교하였다.

그리고 제조된 hydrogel이 온도, pH, PAA 함량등에 민감한지 알아보기 위해 여러 조건에서 PVA/PAA hydrogel의 흡수율과 약물 투과와 방출 특성에 대해 연구하였다.

II. 이론

1. 하이드로젤

어떤 물질을 보다 많은 양의 수분에 놓았을 때, 그 물질은 빠르게 팽윤(swelling)할 수 있고, 팽윤된 구조 내에 많은 양의 물을 유지할 수 있다. 그 물질은 수분에 녹는다고 보다 삼차원적인 구조를 유지한다. 수용액상에서 이러한 구조를 이룬 겔을 하이드로젤이라 한다[14]. 하이드로젤은 보통 화학적 결합이나 이온간의 상호작용, 수소결합 또는 소수성 작용과 같은 다른 결합력에 의해 가교된 친수성 고분자로 만들어진다. 원래 하이드로젤은 그 시스템이 오랜 시간동안 형태를 잃어버린 후에도 다시 원상 복귀 될 수 있는 성질은 지닌 탄성체를 의미한다 [15].

하이드로젤 이라는 용어는 물질이 수분에 이미 팽윤되었을 때 적용한다. 건조된 겔은 'xerogel' 혹은 'dry gel'이라 부른다. 건조하는 과정에서 수분은 겔로부터 증발하고, 표면장력은 겔자체의 으스러짐을 야기한다. 따라서 겔은 아주 작은 분율의 팽윤된 크기로 수축한다. 수분이 동결건조나 유기용매를 이용한 추출에 의해 고분자 구조가 흐트러짐 없이 제거된다면, 그때 남아있는 물질은 98%의 높은 다공성을 지닌 극히 가벼운 무게를 갖는다. 그렇게 탈수소화된 하이드로젤은 'aerogel' [16] 혹은 'sponge' [17,18]라 부른다. Aerogel은 주위 조건에서 다른 열적 단열재보다 낮은 열적 전도도를 갖는다고 알려져 왔다 [19]. Xerogel은 물에 팽윤할 수 있는 능력을 전혀 내포하지 않는다. 또한 졸-겔 공정으로 제조된 세라믹을 xerogel이라 한다[20]. 실리카 겔과 같은 xerogel은 다시 팽윤되지 않는다. 어떤 물질이 하이드로젤이라 불리어지기 위해 최소한 얼마만큼의 수분을 흡수해야 하는지는 정의되어 있지 않다. 그러나 일반적으로 하이드로젤은 적어도 자기 무게의 10~20%의 수분을 흡수할 수 있어야 한다고 여겨지고 있다

[21, 22]. 건조된 하이드로젤이 원래의 모양을 유지하는 동안 수용액상의 유체에서 자기 무게의 20배 이상의 수분을 흡수한다면, 그 물질은 'superabsorbent' [23]라 부른다. 하이드로젤은 수분함량이 많기 때문에 기계적 강도가 매우 낮다[24]. 표1은 다양한 구조를 가지는 대표적인 하이드로젤에 대하여 정리하였다. [25]

하이드로젤은 특이한 벌크와 표면성질 때문에 광범위한 분야에서 주제가 되어 왔고, 그것에 대한 연구가 30년보다 더 오래 진행되었을지라도 그것에 대한 관심은 아직까지 증가하고 있다. 생체의료용으로 poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogel [26]의 사용에 대한 연구가 처음으로 보고된 이래로, 다양한 성질을 갖는 하이드로젤이 제조되고 있다. 하이드로젤은 주위 환경 조건의 변화에 따라 반응(즉, 수축 또는 팽창)할 수 있고, 반응범위는 조절될 수 있다. 때때로 환경변화에 따라 반응하는 부피 변화가 너무 급격해서 이러한 현상은 부피붕괴(volume collapse) 혹은 상전이(phase transition) [27-29]라 부른다. 환경변화라 함은 pH [30-32], 온도 [32-36], 이온강도 [37], 용매 [38-39], 외부압력 [40-41], 빛 [42-44] 그리고 이런 것들의 복합형을 포함한다. 이러한 특이한 성질로 하이드로젤은 농업, 제약, 생체의료용 등의 다양한 부분에 응용될 수 있다.

Table 1. The species of hydrogel.

전연 고분자 및 유도체	음이온 고분자	하이루론산, 알긴산, 펙틴, 카라기난, 황산 콘드로이틴, 황산 덱스트란
	양이온 고분자	키토산, 폴리라이신
	양쪽성 고분자	콜라겐, 젤라틴, 카르복시메틸키토인, 피브린
	중성 고분자	덱스트란, 아가로스, 플루란
합성 고분자 및 유도체	PEG 골격	PEG, PEG-PLA, PEG-PLGA-PEG, PEG-PCL-PEG, PLA-PEG-PLA, P(PF-co-EG), P(PEG/PBO 테레 프탈레이트), PEO-PPO-PEO
	Acrylamide 골격	Polyacrylamide, PNIPAAm, P(NIPAAm-co-AAc), P(NIAAm-co-EMA)
	Acrylate	P(MMA-co-HEMA), P(AN-co-아릴설포네이트), P(GEMA-sulfate)
전연 고분자 및 합성 고분자 복합체	P(PEG-co-peptide), 알긴산-g(PEO-PPO-PEO P(PLGA-co-serin), 콜라겐-아크릴레이트, 알지네이트-아크릴레이트, P(HA-g-NIPAAm), P(HEMA/Matrigel)	

2. 하이드로젤의 응용분야

하이드로젤의 높은 흡수성이나 특별한 표면의 특성 때문에, 자연생물 조직에 대한 모사적 능력이 생체 적합성(biocompatibility)으로 인정되면서 의학학계에서 하이드로젤이 유용하게 응용되고 있다.

하이드로젤은 그것이 생체 적합성을 나타내는 몇몇 특이한 성질을 내포하는데 다음과 같다. 첫째로, 하이드로젤은 생리학적이 유체와 조직 주위에 대해 낮은 표면장력을 갖고 있으며, 단백질 흡수와 세포점착을 최소화한다[12, 45]. 또한 많은 양의 수분을 함유하고 있기 때문에 하이드로젤의 표면은 친수성 확산 표면(superhydrophilic diffuse surface)이라 불리고, 그러한 표면은 생체적합성이 매우 높다고 알려져 있다[46-48]. 둘째로, 하이드로젤은 여러 가지 방법을 이용해 자연적인 생리학적 겔과 세포조직의 몇몇의 유체역학적인 성질을 모의한다[11, 34, 49]. 하이드로젤 표면에서의 고분자 사슬의 높은 유동성은 단백질 흡수와 세포점착을 막는다[50]. 이것은 고분자 사슬에 의해 작용된 입체적 반발 때문이다. 단백질 흡수와 세포점착은 고분자 사슬과 단백질 혹은 세포막 사이의 엔트로피와 혼합 작용으로부터 빚어진 비특성 반발로 막을 수 있다[51]. 이러한 현상은 단백질 분자와 콜로이드의 입체안정성을 잘 알려져 있다. 셋째로, 하이드로젤의 연하고 고무적 성질은 조직 주위에 있어 강도와 마찰로 인한 자극을 최소화시킨다. 표면의 낮은 마찰력은 고동맥이 없고, 점막과 혈관내막이 손상되지 않게 하고, 따라서 감염이나 혈전 형성을 막아준다.

하지만, 하이드로젤을 사용하는데 있어 주된 단점은 낮은 기계적 강도와 팽윤된 후의 인성(toughness)이다. 이러한 부분은 생체재료에 좋은 기계적 성질을 갖는 하이드로젤을 접목시킴으로써 해결될 수 있다. 이렇게 생체재료의 표면에 하이드로젤을 접목(graft)시키는 것은 벌크 성질은 변하지 않고 남아있게 하면서 단지 표면성질을 변화시킨다.

하이드로젤이 현재 응용되고 있는 분야는 다음에 소개되는 바와 같다

[52]. (Table 2, 3.)

Blood contact

- 혈관, 혈액운반체, 두석막, 혈장 단백질의 분리에 응용되고 있다.

Heparinized hydrogels

- Heparin의 항응혈성과 하이드로젤의 생체적합성을 조합하여 응용하고 있다.

Contact lens materials

- 하이드로젤의 질감, 광학적 특성, 물리화학적 비활성, 프로세싱의 용이성, 높은 함수성 및 생체적합성을 이용하여 contact lens 재료로 응용된다.

Artificial tendons

- 손상된 건(tendon)을 위해 합성된 인공건 재료로 응용된다. 현재 PET 가 이용되고 있으나 생체적합성을 가진 하이드로젤이 주목되고 있다.

Controlled release of drugs

- 일회 투약후의 연장된 시간동안 toxic level과 minimum effective level 사이의 약 농도가 조절되는 system에 응용된다. 구체적인 응용 분야로는 diffusion- controlled systems, chemical- controlled systems, solvent- controlled systems, release induced by external forces 등이 있다.

Bioerodible hydrogels

- 천연 고분자를 기초로 하는 생분해성 고분자에 응용된다.

Bioadhesive hydrogels

- 생물학적 물질들 사이 또는 생물학적 물질과 비생물학적 물질 사이의 생체접합 물질로 응용된다.

Membranes for biomacromolecular separations

- 하이드로젤 내 망상구조의 pore를 이용하여 membrane 물질로 응용된다. 그 대표적인 예로써, artificial kidney(인공신장), membranes for plasmapheresis(혈장반출법), systems for artificial liver(인공간), artificial pancreas(인공췌장)등이 있다.

Mechanical heart systems

- 인공심장의 재료로 대표적인 polyurethane보다 우수한 물성과 생체 적합성을 가진 하이드로젤이 새롭게 응용되고 있다.

Artificial skin

- 인공피부 재료로 poly(vinyl alcohol)과 같은 하이드로젤이 응용되고 있다.

Bulks space fillers

- 인체 내의 space-filling polymer로 응용된다. 그 예로, mammoplasty(유방성형법), maxillofacial reconstruction(악골안면 복원), reconstruction of vocal cords(성대 복원), reconstruction of sexual organs(생식기관 복원) 등이 있다.

Ophthalmic applications

- Artificial corneas(인공각막), artificial vitreous(인공유리체) 등과 같은 안구용 재료로 응용된다.

Replacement of articular cartilage

- 관절연골을 대체할 수 있는 재료로 하이드로젤이 연구되고 있다.

Other applications

- Filling materials in dentistry, denture liners, ureter prostheses(수뇨관 보철), sutures 등 다양한 의학 분야의 응용한 재료로 응용되고 있다.

Table 2. Potential as well as Actual Biomedical Applications of Synthetic Hydrogels.

Coatings	"Homogeneous" Materials	Devices
Sutures	Electrophoresis gels	Enzyme Therapeutic Systems
Catheters	Contact Lenses	Artificial Organs
IUD's	Artificial Corneas	Drug Delivery Systems
Blood Detoxicants	Vitreous Humor Replacements	
Sensors (electrodes)	Estrous-Inducers	
Vascular grafts	Breast or other Soft Tissue Substitutes	
Electrophoresis cells	Burn Dressings	
Cell Culture substrates	Bone Ingrowth Sponges	
	Dentures	
	Ear Drum Plugs	
	Synthetic Cartilages	
	Hemodialysis Membranes	
	Particulate Carriers of Tumor Antibodies	

Table 3. Biomedical Application of each hydrogels.

Hydrogel	applications
Poly(hydroxyalkyl methacrylates)	antibiotic delivery anti-tumor DDS Corneal surgery soft contact lens ureter prosthesis
Poly(Acrylamide), Poly(Methacrylamide) its derivatives	non-thrombogenic plastic surface
Poly(N-Vinyl-2-Pyrrolidone)	plasma expander preservation of blood and blood components hemodialysis membrane
Polyelectrolyte Complexes	coatings, fabrics
Poly(vinyl alcohol)	hemodialysis membrane synthetic cartilage of synovial joints
Anionic & cationic hydrogels	synthetic articular cartilage material

3. 외부 자극 감응형 하이드로젤

3.1 온도 자극 감응형 하이드로젤

온도 자극 감응형 하이드로젤은 약물 전달 시스템에서 가장 널리 연구되고 있다. [7] 많은 고분자들이 온도에 대응성 전이 특성을 나타내고 있기 때문이다. 일반적 고분자에 물에 용해 또는 팽윤할 수 있는 친수기 그룹을 도입하게 되면 그 고분자는 물에 의해 용해 또는 팽윤될 수 있다. 이렇게 제조된 고분자는 일반적으로 온도의 증가에 따라 물에 대한 용해성은 증가하나, 친수성과 메틸 에틸 및 프로필 등과 같은 소수성 부분으로 구성된 고분자는 온도 증가에 따라 물 용해성이 감소하는 저임계 용액 온도(LCST)를 갖게 된다. Fig 1.에서 나타낸 것처럼 LCST를 갖는 고분자로 만들어진 하이드로젤은 LCST 이상으로 온도가 증가할 때 응축하여 젤이 되며 이러한 부류를 승온 하이드로젤이라 한다. 친수성과 소수성 부분으로 구성된 고분자는 낮은 온도에서 고분자의 친수기와 물분자 사이의 수소 결합력이 우세하여 물에 용해되나, 온도를 증가시키면 고분자의 소수기 부분의 결합력이 수소 결합력보다 우세하게 되므로 고분자의 소수기 부분의 응집 즉 하이드로젤의 젤이 발생된다. 그러므로 고분자에서 소수기 부분의 증가는 LCST를 낮추게 되므로 친수기와 소수기의 분자쇄의 조절을 통해 LCST는 변화되어질 수 있다.

고분자 용액이 일반적인 온도에서 유체와 같이 흐르는 경우 약물의 포집은 단순한 혼합으로 가능하며 인체온도 이상의 열이 가해질 경우 고분자 하이드로젤은 젤이 되고 이 경우 약물은 젤로부터 서방형 방출 거동을 보이게 된다. 고분자가 가교되어져 있을 경우는 팽윤과 수축의 거동을 보이거나 가교되어져 있지 않는 경우는 솔-젤의 상전이 거동을 나타낸다. 폴리(N-이소프로필아크릴아마이드)(PNIPAM)는 체온부근의 LCST를 갖고 있기 때문에 가장 널리 사용되고 있으며, 부틸메타아크릴

레이트, 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜 등과 공중합 고분자는 다양한 온도 범위에서 솔-겔 변화를 통해 인체내에서 사용되고 있다. 폴리에틸렌옥사이드-폴리프로필렌옥사이드(PEO-PPO)의 공중합체 또한 졸-겔의 변화를 보이는 고분자로서 많은 공중합체가 Pluronic, Poloxamers, Tetronic 등의 상품명으로 사용되고 있다. 한편 위의 솔-겔 고분자는 인체내에서 사용되어진 후 인체의 신진 대사에 의해 체외로 방출되어야 한다는 단점이 있어 소수기의 부분에 생분해 고분자를 도입한 솔-겔 고분자 또한 많이 연구 보고되고 있다[8].

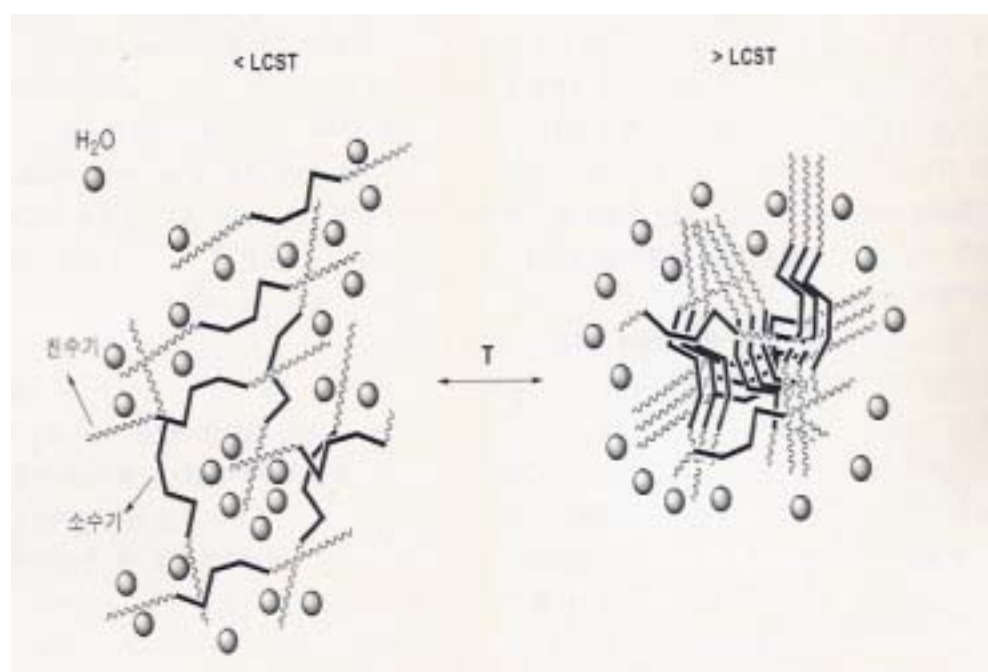


Fig 1. Change of hydrogel at LCST

3.2 pH자극 감응형 하이드로젤

산성 또는 염기적 대응 그룹을 갖는 고분자는 pH 변화에 의해 프로톤의 이동을 통해 하이드로젤을 형성할 수 있다. Fig 2.에서 나타낸 바와 같이 폴리아크릴산은 높은 pH에서 이온화 되는 반면, 폴리(N,N'-디에틸아미노에틸 메타아크릴레이트)(PDEAEM)는 낮은 pH에서 이온화된다. 이온화 그룹의 이온화는 정전기적 반발을 유도하여 하이드로젤을 팽윤시킨다. 팽윤은 pH, 이온강도 및 대응이온의 형태 등에 의하여 조절 가능하고, 또한 다양한 형태 즉, 폴리메틸메타아크릴레이트(PMMA), PHEMA, 말레인산, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 등과의 공중합에 의해 조절 가능하다[12].

pH 3이하인 위와 중성인 장과 같이 서로 다른 pH를 나타내는 곳에 pH 자극형 하이드로젤이 이용 가능하다. 예를 들면 PMMA와 PDMAEM로 구성된 하이드로젤에 카페인을 포접시킨 경우 이 시스템은 중성에서는 전혀 변화가 발생하지 않는 반면 pH 3-5에서는 PDMAEM의 이온화에 기인한 0차 방출 거동을 보인다[13]. 또한 키토산과 PEO의 가교된 고분자는 장과 같은 산성 조건에서 팽윤하게 된다. 이와 같은 특성을 이용하여 장 등의 헬리코박터의 치료 목적으로 아목시실린과 메크로니다졸 등과 같은 항생제의 pH 자극형 서방성 약물 전달용 하이드로젤도 연구 보고되었다[14].

한편 폴리아크릴산(PAA) 또는 폴리메타아크릴산(PMA) 등으로 제조된 하이드로젤은 중성 조건에서 약물을 방출할 수 있다. PAA와 PEO가 실리콘 매트릭스내에서 하이드로젤을 형성할 경우 pH 6.8에서 그 구조는 이온화되고 높은 팽윤에 의해 약물의 빠른 방출을 보인다. 또한 폴리비닐아세탈디에틸아미 노아세테이드(PVD)로 만들어진 하이드로젤의 경우도 pH 7.4에서 모델 약물인 클로로페닐아민 말레이트의 빠른 방출을 보였다[15].

이상과 같이 pH 자극형 하이드로젤은 서방형 약물 전달 시스템 이

외에 바이오 센서 및 투과 스위치 등과 같은 여러 분야에도 많이 응용
될 것이다.

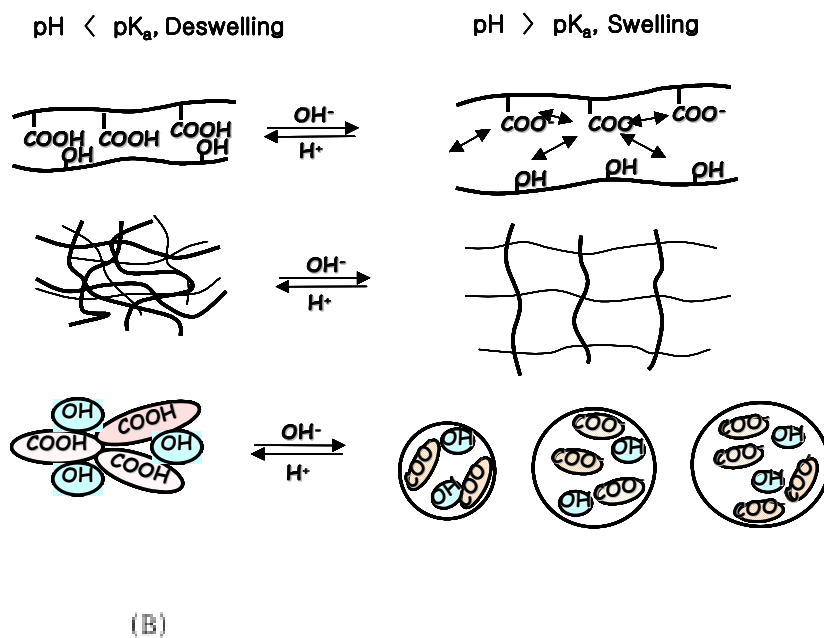
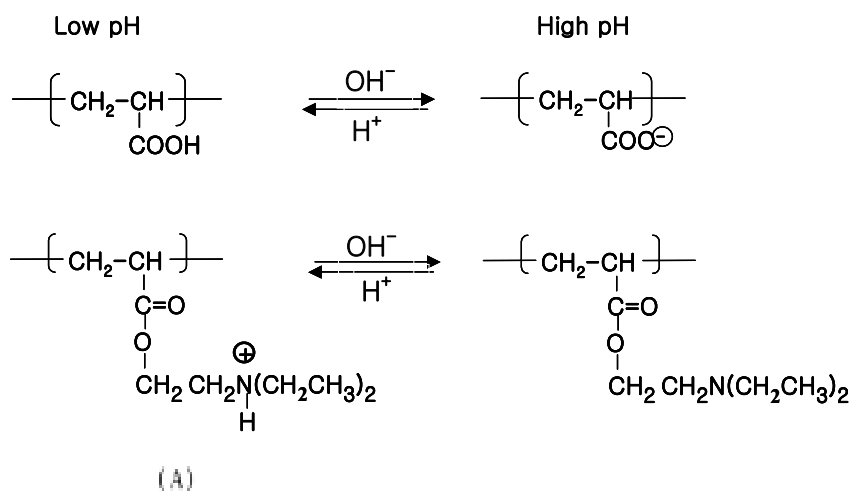


Fig 2. Schematic diagram of swelling behaviors of PVA/PAA hydrogel dependent on pH change.

3.3 그 밖의 외부 자극 감응형 하이드로젤

하이드로젤은 온도와 압력 이외에도 다른 외부 환경에 민감한 반응을 보인다. 전기장에 의해 팽윤과 수축할 수 있는 전기 자극형 하이드로젤이 있는데 이렇게 전류에 민감한 하이드로젤은 고전해질로 구성되어 있다.

온도 자극성 하이드로젤은 열의 확산, pH 자극성 하이드로젤은 수소이온 확산이라는 제약을 갖는 반면에 빛 자극형 하이드로젤은 짧은 순간에 정확한 속도로 정확한 양을 전달할 수 있다는 장점을 갖고 있기에 많은 생체 공학 분야에서 큰 잠재력을 갖고 있다. 빛 자극 감응형 하이드로젤은 인공 근육, 메모리 분야 장치 등에 폭넓게 응용 가능하다.

이 외에도 글루코스 자극 감응형 하이드로젤[23], 압력 자극 감응형 하이드로젤[24,25], 이온 인식 하이드로젤[26-27], 항원 인식 하이드로젤[28] 등 이 있다.

3.4 복합화한 자극 감응형 하이드로젤

최근에는 다양한 자극원을 혼합한 하이드로젤에 관해서도 많은 연구가 진행되고 있다. 예를 들면 온도와 pH 자극성기를 동시에 갖는 하이드로젤[30], 전기 자극성 하이드로젤이 pH 자극에 의해서도 변화되는 것에 착안하여 제조된 하이드로젤 등 다양한 연구가 현재 진행중이다. 또한 이러한 하이드로젤의 특징을 바탕으로 인체내의 화학적 에너지를 이용해 기계적 에너지를 창출하는 근육 운동시스템 즉 인공 근육 등에 관한 연구도 수행중에 있으며[31,32], 합성 단백질을 이용한 하이드로젤의 합성에 대한 연구도 많이 이루어지고 있다[33].

4. 수용액상에서 하이드로젤의 성질

젤이 수용액 중에 있을 때 젤을 팽창시키려는 힘은 젤과 물간의 작

용력과 물 속의 수소이온의 힘에 기인한다. 또한 젤의 팽창을 방해하는 방향으로 고분자간의 힘과 고분자의 탄성력이 작용한다. 이 두개의 서로 반대되는 힘은 결국 그 합이 젤을 팽창시키는 방향으로 작용한다. 그러나 젤은 단순한 고분자 물질과는 달리 용매 중에 완전히 용해되지 않고 그 모양을 유지하는데, 그 이유는 고분자 chain 사이를 연결하는 화학적 결합(cross-linking) 때문이다. 임계온도 근처에서 하이드로젤의 부피가 급격히 그리고 불연속적으로 변화하는 것은 그 젤을 구성하는 고분자가 상평형도에서 consolute point 근처에 있기 때문이다. 예를 들어 이성분계, poly(N-isopropylacrylamide)- 물의 경우를 보면(Fig 3.) 그림에서 사각형 기호는 uncross-linked 고분자, 삼각형 기호는 젤을 나타낸다. 사각형 데이터의 윗부분은 고분자-rich-phase와 물-rich-phase가 서로 평형을 이루고 있는 two phase 지역이다. 304K 이하에서는 조성에 관계없이 고분자와 물이 완전히 섞이며, 온도가 그 이상이 되면 부분적으로 섞이는 것이다. 이 곡선상의 최저점을 lower consolute point 또는 lower critical solution temperature라 한다. 삼각형으로 표시된 젤의 경우 306K 이상에서는 사각형 부호보다 약간 상부에 위치하기는 했으나 사각형으로 표시된 데이터와 유사한 패턴을 보이고 있다.

즉, 물-rich-phase와 젤-rich-phase의 이성분계가 평형을 이루고 있는 것이다. 다만 이때 물-rich-phase에는 젤이 전혀 포함되지 않고 100% 물로 구성되게 되는 데 그것은 cross-linked 때문에 젤이 해체되지 않기 때문이다. 그러나 306K 이하의 온도에서 젤 데이터는 고분자 용액과 전혀 다른 패턴을 보임을 알 수 있다. 즉 젤은 아주 팽창된 상태(즉, 젤 내에 젤 분율이 아주 작은 상태)에서 잉여분의 물과 평형을 이루고 있다.

젤 내의 가교(cross-linked)의 정도에 따라 젤 부피가 연속적으로 변화할 것인가, 불연속적으로 변할 것인가가 결정된다. 가교밀도를 높

이면 젤이 늘어날 수 있는 최대 부피는 감소할 것이다. 가교밀도를 더욱 높이면 궁극적으로는 Fig3.에서 보는 젤 데이터의 불연속성이 사라질 것이다. 가교밀도는 또한 젤의 pore size에 영향을 주기도 한다.

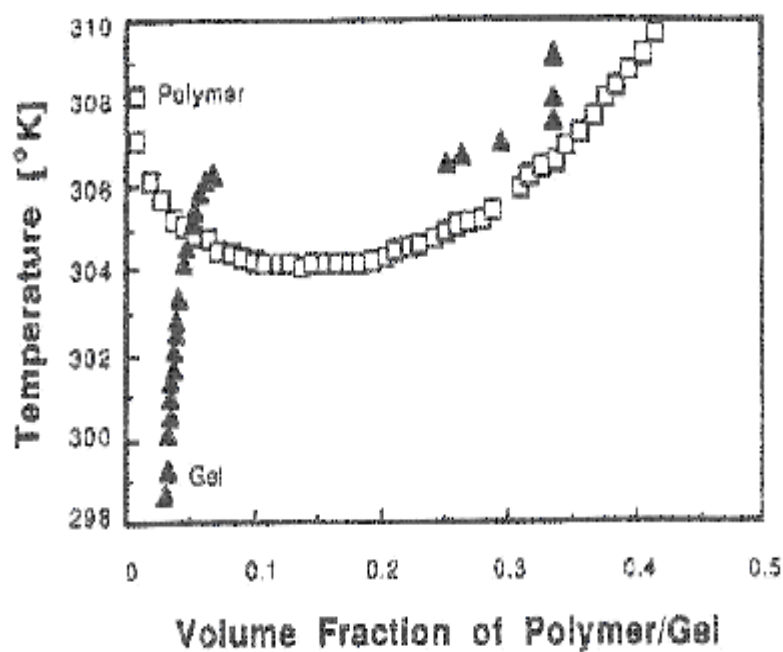


Fig 3. Phase diagramme of temperature-sensitive polymer poly(isopropylacrylamide) polymer /gel- water systems[34].

5. PVA 하이드로젤

5.1 PVA 하이드로젤의 특성

고분자 하이드로젤은 의학, 제약 및 그들의 높은 함수율 특성과 관련된 분야에서 독특한 위치를 차지하고 있다. 그 중 PVA 하이드로젤은 높은 팽윤도와 고유한 특성인 무독성, 우수한 생체적합성 그리고 우수한 기계적 특성으로 인해 학문적 및 산업적으로 큰 관심을 끌고 있다. PVA 하이드로젤은 혈액, 체액 및 생체조직에 대하여 친화성을 갖고 있어서 상처드레싱, 콘택트렌즈, 약물전달매체로 이미 사용되어 왔으며, 폐수처리제로도 사용 되고 있다. 아주 최근에는, 실리콘재료를 대체할 수 있는 새로운 보형물로 기대를 모으고 있다.

5.2 PVA 하이드로젤의 제조

Fig 4. 고분자의 sol-gel의 상태 모형도이다. 그림에서 'sol'은 액체상의 고분자입자가 콜로이드상으로 분산되어 있는 상태이며, 특히 고분자입자의 크기는 매우 작아, 중력의 영향을 거의 받지 않으면서 브라운 운동을 할 수 있는 상태를 의미하며, 'gel'은 sol의 구성성분들이 특정의 화학적 또는 물리적 결합에 의해 서로 연결되어 그물구조 또는 가교고분자 사슬을 형성하여 유동성을 잃게된 상태를 의미한다. 젤 상태에서는 보통 고체상(고분자)이 그물구조를 형성하고 액상(용매)이 그물구조 내에 고착되어 있다.

PVA는 다음과 같은 여러 가지 물리적 또는 화학적 가교방법에 의해서 하이드로젤이 될 수 있다.

물리적 방법

물리적 방법은 어떠한 첨가제도 사용하지 않고 높은 흡습성을 가지는 하이드로젤을 제조하는 방법으로써 그 방법들에는 다음과 같다.

- 1) 고농도 PVA 수용액의 동결(freezing)
- 2) 진공 하에서 PVA 수용액의 부분 동결건조(partial freeze-drying)
- 3) PVA 수용액의 동결 및 해빙(freezing and thawing)의 반복

- 4) PVA 수용액의 낮은 온도에서의 결정화
- 5) PVA 수용액의 동결 및 해빙 후 방사선을 조사하여 하이드로젤을 제조

여기서 방사선 이용법은 화학적 방법과 비교해서 유해한 화학 가교제나 개시제를 사용하지 않기 때문에 가교 후 잔류 가교제나 개시제를 제거할 필요가 없고, 가교와 멸균을 동시에 행할 수 있는 장점이 있다. 또한 가교과정에서 열을 가하지 않아도 되고, 냉각상태에서도 가교가 가능한 특징이 있다. 그리고 방사선 조사량만 조절하면 조성물을 변화시킬 필요 없이 물리적 특성을 자유롭게 조절할 수 있는 장점이 있다.

화학적 방법

PVA 하이드로젤을 제조하는 화학적 방법으로는 boric acid, dialdehydes, dicarboxylic acids, dianhydrides, acid chlorides, epichlorohydrin과 같은 이관능성(bifunctional) 가교제를 사용하여 겔을 형성시키는 것들이 주로 알려져 있다.

이러한 방법들이 비록 하이드로젤의 제조에는 유용하지만, 대부분의 가교제들이 생체에 대해 부작용을 가지고 있고, 가교반응을 일으키기 위한 매체가 중성이 아닌 산성이나 알칼리성이라는 문제점도 있으며, 또한 몇몇의 가교제는 PVA 매트릭스에 결합되는 과정에서 단백질이나 효소와 같은 생체활성제(biactive agent)에 영향을 미치는 문제점을 가지고 있다.

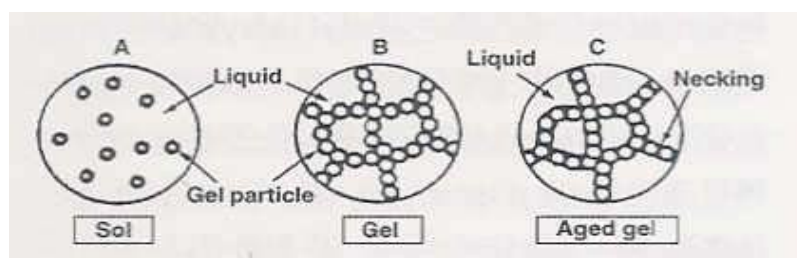


Fig 4. The shape of sol-gel.

III. 실험

1. 실험재료(Materials)

Poly(vinyl alcohol)(PVA)은 Aldrich(99+% hydrolyzed, Avg. Mw. 89,000-98,000)의 제품을 사용하였고 가교제로 사용된 Poly(acrylic acid)(PAA)는 Aldrich(Avg. Mw. 2,000)를 사용하였다. 약물 방출실험에 사용된 Indomethacin은 Sigma-Aldrich(Fw 357.8)사에서 구입한 제품으로 분말상태로 되어 있는 것을 사용하였다. Ethyl Alcohol(99.9%)은 약물을 용액상태로 제조하기 위해서 Hayman사에서 구입하여 사용하였고, buffer solution(pH3~pH7)을 제조하기 위해서 Hydrochloric Acid(HCl)(DUKSAN, M.W 36.46, 35~37%)와 Sodium Hydroxide(NaOH)(Aldrich, M.W 40, 97%)를 사용하였다.

2. 하이드로젤의 제조(Hydrogel preparation)

PVA/PAA hydrogel은 solvent casting 방법에 의해 제조된다. 일정량의 폴리비닐알코올을 초순수에 10 wt.%로 넣어 90℃에서 6hr이상 교반하면서 녹여 10 wt.% PVA수용액을 제조한다. 가교제로 사용되는 PAA 역시 일정량을 녹여 10wt%로 제조하여 앞에서 미리 준비해놓은 용액에 PVA에 대해 5~9%의 다양한 농도로 첨가한다. 이때 균일한 용액을 제조하기 위해서 상온에서 하루이상 교반하여 준다.

제조된 PVA/PAA solution은 Gardner knife를 이용하여 균일한 두께로 casting한 후 상온에서 하루이상 건조한다. 건조된 필름은 150℃ 오븐에서 1시간 동안 반응을 진행시켜 열처리에 의해 가교시킨다. 이렇게 제조된 hydrogel을 하루이상 초순수에 침적하여 실험에 사용하였다.

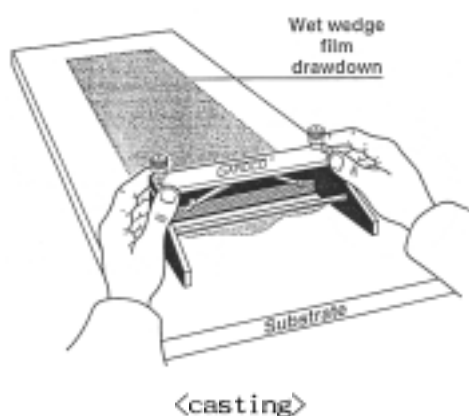
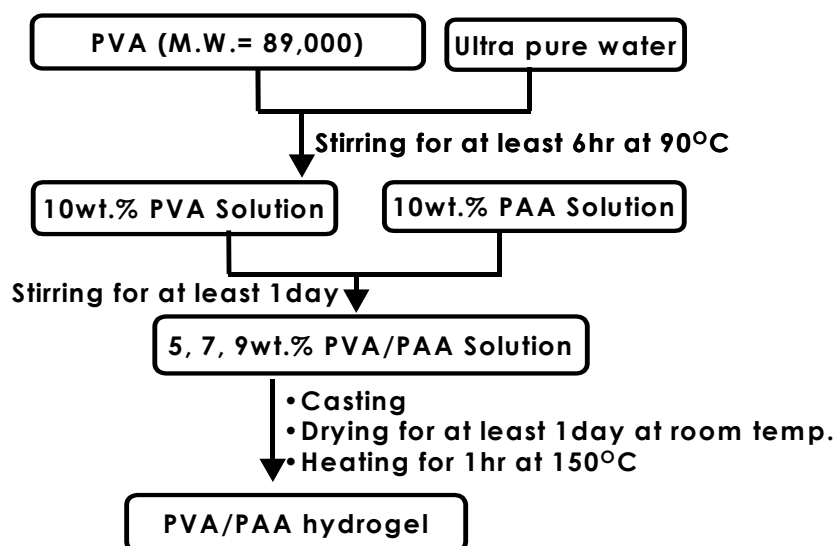


Fig 5. Preparation of PVA/PAA hydrogel

3. 물성연구

3.1. Characterization

제조된 hydrogel의 구조와 각기 다른 wt%비의 PAA첨가 변화를 확인하기 위하여 Fourier transform infrared(FTIR) spectroscopy(Nicolet Model Magna IR550)를 사용하여 기본적인 관능기를 확인하였고, 측정하여 나온 결과를 curve fitting을 통하여 면적을 계산하여 기능기에 대하여 보다 세밀하게 분석하였다. 측정 시 막 속을 물은 vaccum oven에서 충분히 건조시켜 제거하였다.

3.2. 함수율(Water content)

Water content는 hydrogel을 과량의 초순수에 침적시킨 후의 무게를 측정함으로써 구할수 있다. 일정한 크기로 자른 hydrogel을 원하는 온도와 pH 조건의 물에 침적시킨 후 일정한 시간마다 막을 꺼내어 표면의 물을 filter paper를 사용하여 제거한 다음 무게를 측정한다. 이때 무게는 막이 평형에 이를때까지 측정한다. 필름이 젖었을때 무게를 측정한 sample은 진공건조기에 넣어 수분을 완전히 제거한후 건조막무게를 측정한다. 각 샘플에 대한 water content는 다음 식에 의해 결정된다.

$$\begin{aligned} \text{Water content}(\%) &= \frac{g H_2O}{g \text{ dry membrane}} \\ &= \frac{(W_s - W_d)}{W_d} \end{aligned}$$

여기서, W_s 는 젖었을때 막의 무게이며, W_d 는 건조 막의 무게이다.

3.3. 투과실험(Permeation measurement)

약물 투과 실험은 Fig. 6과 같이 Diffusion cell을 이용하여 측정하였다. A chamber에는 Indomethacin용액을 채우고 B chamber에는 원하는 pH buffer solution을 채운다. 두 chamber 사이에 PVA/PAA hydrogel 막을 클램프를 이용하여 고정하고 증발을 막기위해서 밀봉한다. 이때 사용된 막의 유효면적은 7.06cm^2 이며 두께는 $150\sim 180\mu\text{m}$ 정도이다. 실험시 농도구배를 최소화하기 위하여 교반 시켜주었으며 일정한 온도를 유지시켜주기 위해 항온조에서 실행하였다. 투과도는 receiver chamber에서 일정한 시간마다 시료를 채취하여 wave length 270nm 에서 분광광도계(UV spectrophotometer) (SMART PLUS SP-1900PC)를 사용하여 농도를 측정하고 이를 이용하여 결정하였다.

투과계수는 다음 식에 의해 구했다[53].

$$P = \frac{-d}{A(1/V_A + 1/V_B)t} \ln \left[\left(1 + \frac{V_A}{V_B} \right) \frac{C_t}{C_0} - \frac{V_A}{V_B} \right]$$

여기서, P: 투과계수(cm^2/s)

V_A : A chamber의 부피(ml)

V_B : B chamber의 부피(reservoir chamber)

C_0 : 초기용액의 indomethacin농도(mg/l)

C_t : 시간 t에서의 indomethacin농도(mg/l)

d : 막의 두께(μm)

A : 막의 유효면적(cm^2)

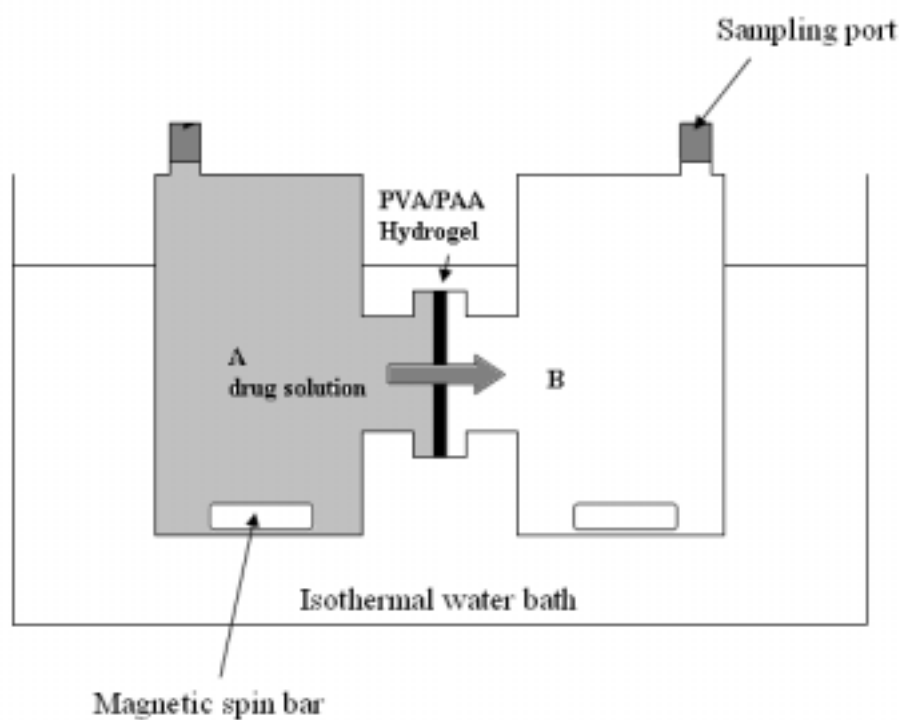


Fig 6. diffusion cell for drug permeability

3.4 약물의 탑재와 방출실험(Drug loading and Release measurement)

3.4.1 Indomethacin 탑재

Indomethacin은 문헌[54]에 많이 보고되어진 solvent sorption 방법을 사용하여 PVA/PAA hydrogel안에 주입하였다. 일정한 크기로 자른 막을 포화된 indomethacin/ethanol solution에 침적시킨다. 이때 주입량을 높게 하기 위해서 평형에 이를때까지 3~4일 정도 swelling 시킨다. 충분히 팽윤된 막을 약물용액에서 꺼내어 표면의 물을 filter paper로 제거하고 vacuum oven에서 3일이상 건조한다.

3.4.2 약물방출실험

약물방출실험은 약물이 주입된 막을 50ml의 buffer 용액이 들어있는 삼각플라스크에 넣어 일정한 시간마다 시료를 채취하여 UV-spectrometer로 270nm에서 방출량을 측정하였다. 방출실험은 여러 조건의 온도(25℃, 37℃)와 pH(3~7)에서 실행하였으며, 농도구배를 최소화하기위해 항상 교반시켜 주었다.

IV. 결과 및 토의

1. 기기분석 결과

Fig 6. 은 PVA와 각각의 PVA/PAA hydrogel의 FTIR spectra에 대해 보여주고 있다. 분석 결과 $3000\sim3500\text{ cm}^{-1}$ 사이에서 hydroxyl stretching band를 확인할 수 있었고, $1710\sim1750\text{ cm}^{-1}$ 에서 PAA의 첨가에 의한 carboxyl group를 확인할 수 있었으며, 첨가한 PAA양이 증가할 수록 peak가 조금씩 이동하였음을 확인할 수 있었다. 하지만 FTIR 분석 결과로 열처리에 의한 가교를 확인할 수 있는 PVA와 PAA 사이의 hydrogen bond는 정확하게 확인할 수는 없었다.

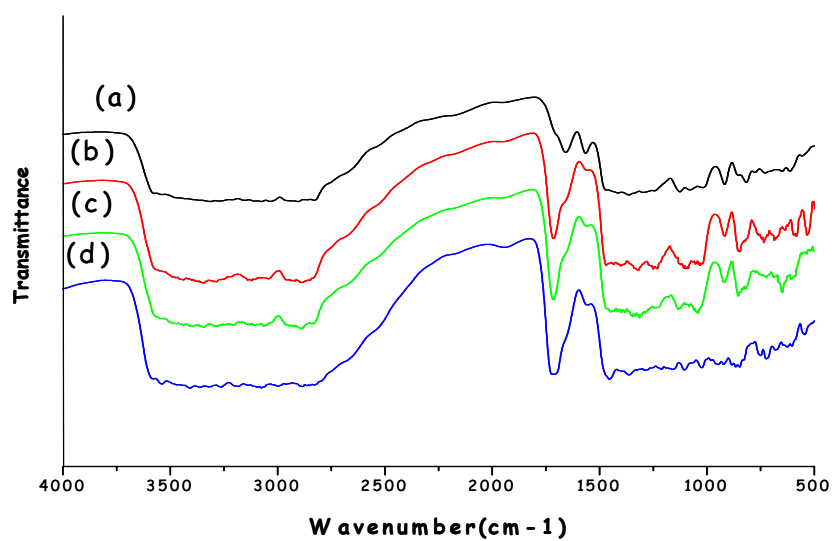


Fig 7. FTIR spectrum of PVA(a), 5% PVA/PAA(b), 7% PVA/PAA(c), 9% PVA/PAA(d)

2. 함수율특성

젤의 함수율은 젤의 팽윤-수축 메커니즘과 관련이 있다. 젤의 팽윤-수축 메커니즘은 젤을 팽윤시키거나 수축시키려는 힘인 고분자의 고무탄성력(rubber elasticity), 고분자 - 고분자간 친화력(polymer-polymer affinity), 그리고 수소-이온의 압력(hydrogel-ion pressure)의 합력 방향으로 타나나는 것으로 문헌에 보고되어 있다. 즉, 하이드로젤이 수용액 중에 있을 때 젤을 팽창시키려는 힘과 수축시키려는 힘이 동시에 작용한다. 젤을 팽창시키려는 힘은 젤과 물간의 작용력과 물 속의 수소이온의 힘에 기인한다. 또한 젤의 팽창을 방해하는 방향으로 고분자간의 힘과 고분자의 탄성력이 작용한다. 이 두 개의 서로 반대되는 힘의 합력의 방향에 따라 젤은 팽창 또는 수축한다.

PVA/PAA hydrogel을 각기 다른 온도, pH와 PAA 함량에서 함수율의 변화를 측정한 결과를 Table 4.에 나타내었다. Fig 7.은 가교제로 사용된 PAA의 함량을 달리해가면서 제조된 여러 종류의 하이드로젤을 pH7, 37℃에서 시간마다 측정한 함수율 결과에 대해 보여주고있다. 모든 막들의 함수율은 시간이 지날수록 조금씩 증가하다가 20~24시간이 지난후에 평형상태에 이들을 확인할 수 있다. 그리고 PAA의 함량이 증가할수록 함수율은 감소하였다. 이는 PAA가 가교제 역할을 하여 PVA와 PAA 각각의 수산기와 카르복실기가 가교반응을 함으로써 물과 수소결합 할 수 있는 정도가 감소될 뿐만 아니라 가교효과에 의한 막내의 free volume(자유 부피)의 감소로 인하여 생겨난 결과라고 생각되어진다.

Fig 8.는 37℃에서 5% PVA/PAA hydrogel의 pH에 따른 함수율 변화를 보여주고 있다. 완충용액의 pH가 증가함에 따라 함수율은 증가하는 경향을 보인다. 이는 PAA의 카르복실기에 의한 영향이라고 사료되어진다. pH가 증가함에 따라 COOH group의 이온화에 의하여 COO⁻ 형태로

존재하므로 이온간의 정전기적 상호반발력에 의해 분자 사슬간의 거리가 멀어지게 된다. 따라서 분자간의 거리가 증가되면 물분자가 이들 빈 공간을 통해서 채워짐으로써 막내의 불함량이 증가될 것이다.

또한 Fig 9.에서는 온도에 대한 함수율변화를 나타내고 있다. 5% PVA/PAA hydrogel은 pH7에서 25℃ 보다 37℃에서 더 높은 함수율을 보였다. 이러한 결과는 고분자 사이의 수소 결합과 온도가 증가하면서 생기는 수소 결합의 분열에 의한 이온 반발력(ionic repulsion)과 관계가 있다.

Table 4. Water content of PVA/PAA hydrogel with various conditions. (pH, Temperature, PAA contents)

Membranes	Water content(%) at 25℃				
	pH3	pH4	pH5	pH6	pH7
5% PVA/PAA	37.91	39.42	41.17	44.23	47.39
7% PVA/PAA	36.69	38.35	40.03	42.18	44.08
9% PVA/PAA	35.75	37.47	38.96	41.09	42.08
Membranes	Water content(%) at 37℃				
	pH3	pH4	pH5	pH6	pH7
5% PVA/PAA	42.03	43.55	47.56	53.82	73.6
7% PVA/PAA	40.3	42.43	46.16	49.03	62.75
9% PVA/PAA	39.89	41.46	44.92	48.13	50.38

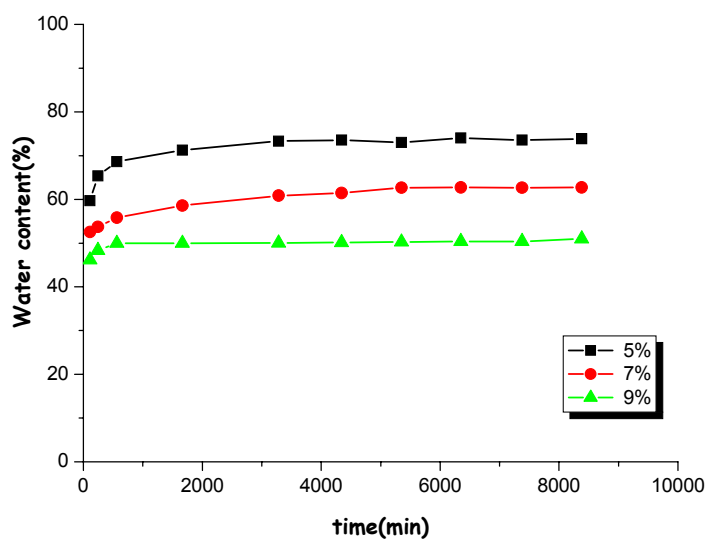


Fig 8. Water content of PVA/PAA hydrogel with various PAA contents. (pH 7, 37℃)

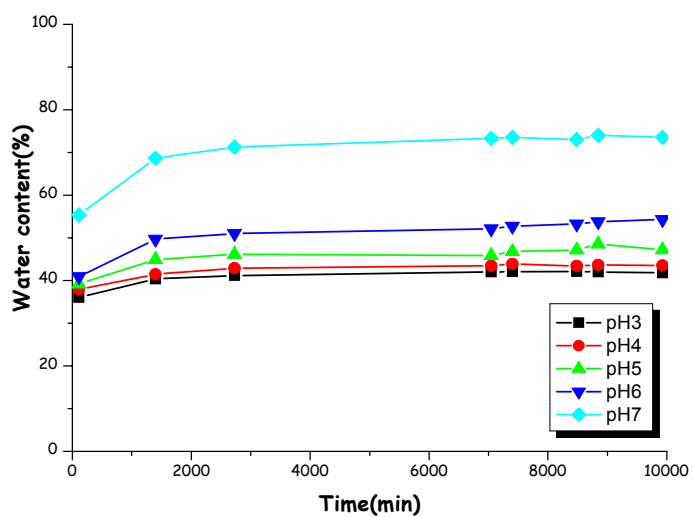


Fig 9. Water content of PVA/PAA hydrogel with various pH values contents at 37°C.

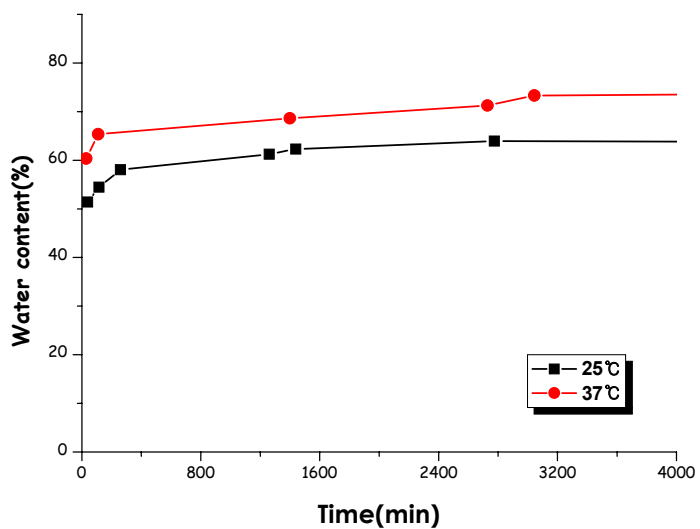


Fig 10. Water content of 5% PVA/PAA hydrogel with different temperature at pH7.

3. 약물 투과도

약물의 투과는 Diffusion cell을 사용하여 측정하였으며, 사용된 약물은 indomethacin이다. 투과 실험 역시 여러 다른 조건(온도, pH, PAA 함량)에서의 투과 계수를 측정하였다.

Fig 10.는 PAA 함량을 다르게 하여 제조된 PVA/PAA hydrogel의 투과 특성에 대하여 보여주고 있다. 모든 하이드로겔의 indomethacin의 투과는 측정 시간마다 일정하게 증가함을 알 수 있다. 특히, 9% PVA/PAA hydrogel 보다 5% PVA/PAA hydrogel이 더 많은 투과량을 보였는데 이는 PAA가 가교제로 작용하여 두 고분자간의 가교에 의해 PAA 함량이 높아질수록 free volume의 감소하여 이러한 경향을 나타내었다고 생각되어진다. Fig 11.에서는 indomethacin 투과에 온도가 어떠한 영향을 미치는지에 대해서 나타내었는데 온도가 높을수록 더 많은 투과량을 확인할 수 있다. Fig 12.은 각기 다른 pH 조건에서 투과 특성에 대해서 보여주고 있다. PVA/PAA hydrogel은 낮은 pH보다 높은 pH에서 더 높은 투과계수를 보였다. 즉 산성용액보다 염기성 용액에서 투과가 더 잘 이루어짐을 확인하였다. 환경의 변화 특히 pH의 변화에 따라 함수율 및 방출속도가 변화하는 고분자 재료는 산성 및 염기성 작용기를 가지는 고분자 겔으로써 pH의 변화에 따라 함수율이 변화하며 염기성 작용기를 가지는 고분자 겔은 pH가 감소하면 즉 산성용액 일수록 함수율은 증가하며 약물의 방출속도는 증가하게 된다고 알려져 있다. 이와 반대로 PVA/PAA hydrogel은 산성작용기를 가지는 고분자으로써 pH가 증가할수록 약산성 작용기 즉 COOH group의 해리에 의해 투과 계수가 증가하였다.

이러한 현상은 함수율과 동일한 경향을 보였다. 따라서, PVA/PAA hydrogel의 indomethacin 투과는 막내에 형성된 물영역을 통해서 일어난다고 사료되어 진다. 이와 같이 pH의 변화에 의해서 약물의 투과변

화하므로 PVA/PAA hydrogel은 pH에 민감한 약물방출조절시스템에 이용할 수 있을것으로 생각된다.

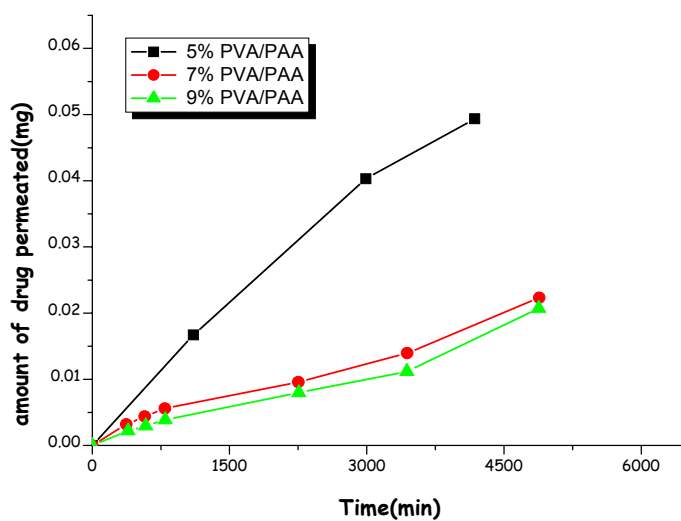


Fig 11. Amount of indomethacin permeated through PVA/PAA hydrogel with pH7, 37°C.

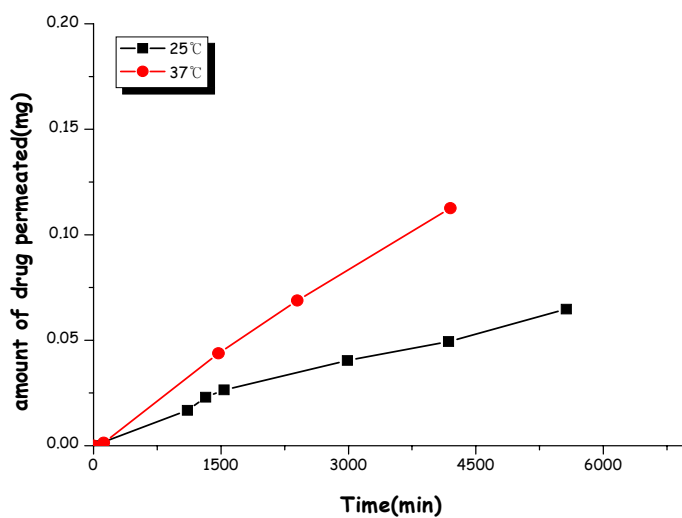


Fig 12. Amount of indomethacin permeated through 5% PVA/PAA hydrogel with pH7.

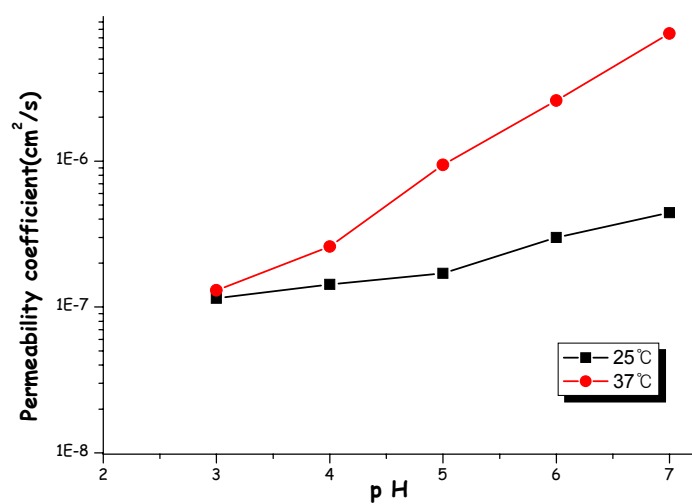


Fig 13. Indomethacin permeability coefficient with various pH values and temperatures.

4. 약물의 탑재와 방출

보통 약물의 loading법은 크게 2가지 방법이 있다. 고분자 합성시 반응액에 직접 약물을 가하여 균일한 혼화하여 합성하는 방법과 hydrogel을 제조하여 건조시킨 다음 약물 용액에 3~4일 동안 soaking 하여 충분히 swelling 시켜서 약물을 loading하는 방법이 있다.

두 가지 방법 모두 장단점은 있다. 전자는 약물을 loading하는 방법이 간편하기는 하나 고분자 합성시 약물이 분해될 우려가 있다. 후자는 약물이 분해될 우려는 없으나 swelling loading 후 hydrogel의 외관이 일정하지 않아 좋지 않다. 하지만 이 방법은 약물을 loading하기 전에 막의 불순물을 제거할 수 있다는 장점이 있다.

PVA/PAA Hydrogel의 indomethacin loading은 후자의 solvent sorption method를 사용하였다. drug loading 효율은 약물 용액의 온도가 높을수록 더 높았으며, soaking 시간이 길수록 더 좋은 loading 효율을 얻을 수 있었다.

Fig 13. PAA 하이드로젤의 PAA 함량에 대한 영향에 대해 보여주고 있다. 함수율 및 투과도와 마찬가지로 모든 막들은 서서히 방출량이 증가하다 일정시간 후에는 평형상태에 이르는 것을 확인할 수 있었다. 그리고 PAA 함량이 높아질수록 방출량이 줄었으며, 평형상태에 도달하는 시간은 짧아짐을 확인할 수 있었다. Fig 14.에서는 온도에 대한 영향을 나타내었는데, 25℃보다 37℃에서 방출량이 증가하였다. Fig 15.는 각각의 pH buffer solution에서 약물의 방출현상을 측정한 결과이다. 5% PVA/PAA hydrogel은 37℃에서 pH가 증가할수록 방출량이 증가하였다. 특히, pH4에서 보다 pH7에서의 방출량은 급격하게 증가하였다. 이는 PAA의 pK_a 가 4.28이므로 $pH < pK_a$ 인 용액에서는 약물의 방출량이 작았지만, $pH > pK_a$ 인 용액에서는 방출량이 약 3배정도 증가하였다.

이러한 약물의 방출 현상은 투과도 및 함수율과 같은 경향을 보였다.

따라서 약물의 방출 역시 hydrogel 안의 free volume에 형성된 불영역을 통해서 일어난다고 고찰된다.

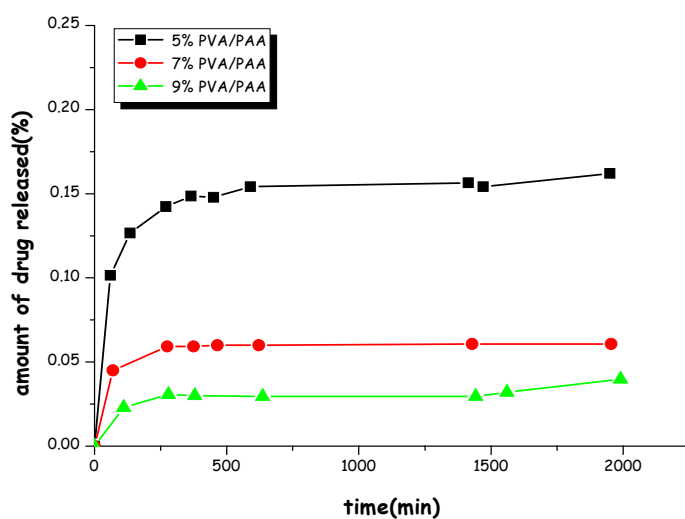


Fig 14. Release of indomethacin from PVA/PAA hydrogel with various PAA contents.(pH7, 37°C)

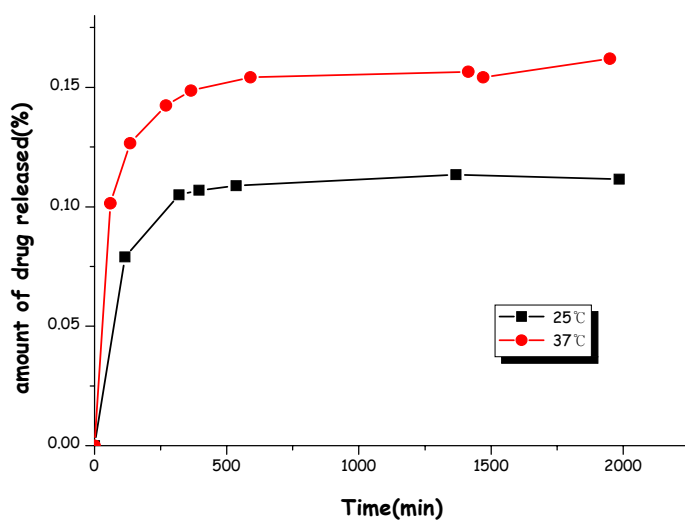


Fig 15. Release of indomethacin from 5% PVA/PAA hydrogel with different temperature(pH7).

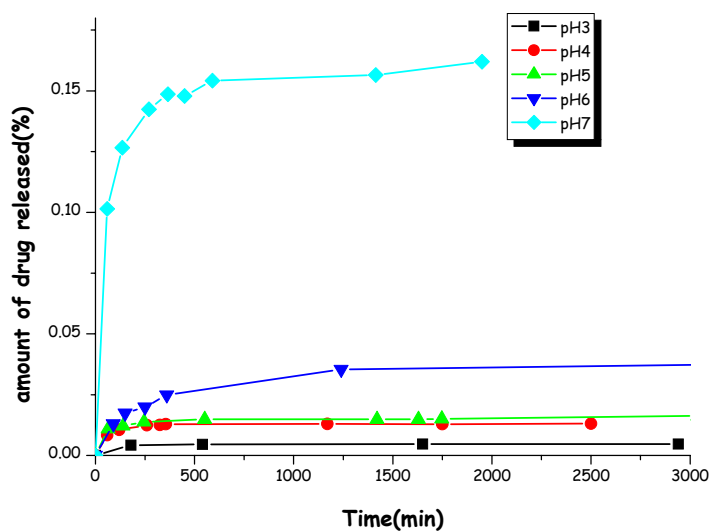


Fig 16. Release of indomethacin from 5% PVA/PAA hydrogel with various pH values(37°C).

V. 결론

생체적합성(biocompatibility)고분자로 잘 알려진 poly(vinyl alcohol)과 친수성 고분자인 poly(acrylic acid)를 이용하여 PVA/PAA hydrogel을 열처리를 통해 제조하였다. 그리고 hydrogel이 온도, pH와 PAA content 함량에 대해 어떠한 변화를 보이는지에 알아보기 위해 hydrogel의 물성, 흡수율 및 약물의 투과·방출 실험을 통해 특성을 조사하고 온도와 pH에 민감한 약물방출시스템에 대해 적용한지에 대해 연구해 보았는데 결과는 다음과 같다.

1. 하이드로젤의 구조를 알아보기 위해 Fourier transform infrared(FTIR) spectroscopy로 분석한 결과 PAA의 첨가로 인한 COOH group은 확인할 수 있었지만, PVA와 PAA 사이의 hydrogen bonding의 정확한 확인은 어려웠다.

2. 흡수율을 측정한 결과를 통해서 PAA 함량이 증가할수록 흡수율의 감소 경향을 확인할 수 있었는데, 이는 PAA가 가교제로 작용하여 PVA와 PAA의 수산기와 카르복실기가 가교반응을 함으로써 물과 수소 결합할 수 있는 정도가 감소될 뿐만 아니라 가교효과에 의한 막 내의 자유부피(free volume)의 감소로 인하여 생겨난 결과라고 생각되어진다. 이러한 결과는 약물의 투과 및 방출 실험에서도 확인할 수 있었다.

3. 온도에 대한 영향을 조사한 결과 흡수율 및 투과도가 25℃보다 37℃에서 더 좋은 결과를 얻을수 있었는데, 이는 온도가 증가하면서 생기는 수소 결합의 분열에 의한 이온 반발력(ionic repulsion)과 고분자 사이의 수소 결합과 관계가 있다.

4. pH가 증가할수록 흡수율 및 약물의 투과·방출량이 증가하였다. pH7 완충용액에서는 pH4 에서 보다 약 3배정도 그 양이 증가하였는데 이러한 급격한 증가는 PAA의 pK_a 가 4.28이 기 때문이다. $pH < pK_a$ 인 용액 즉, pH4에서는 carboxylic acid 형태로 존재하지만, $pH > pK_a$ 인 용액, pH7에서는 이온화에 의해 carboxylate ion 형태로 존재하므로 이온간의 정전기적 상호반발력에 의해 분자 사슬간의 거리가 멀어지게 된다. 따라서 분자간의 거리가 증가되면 물분자가 이들 빈 공간을 통해서 채워짐으로써 막내의 물 함량이 증가되어 이러한 경향을 보였다고 사료되어 진다.

5. 흡수율과 약물의 투과 및 방출 실험 결과는 동일한 경향을 보였는데, 이는 약물의 투과와 방출이 hydrogel안의 free volume에 형성된 물영역을 통해서 일어나기 때문에 흡수율에 영향을 받는다고 생각되어 진다.

이러한 결과들로 인해 PVA/PAA hydrogel은 pH의 변화에 의해서 약물의 투과 및 방출량이 변화하므로 PAA의 생체적합성을 확인한다면 pH에 민감한 약물방출조절시스템에 이용할 수 있을것으로 생각된다.

참고문헌

1. O. Wichterle and D.Lim, *Nature*, 185, 117 (1960)
2. F. Lim and A. M. Sun, *Science*, 210, 908 (1980)
3. Freitas, R. F. S. and E. L. Cussler, *Chem. Eng. Sci.*, 42, 97-103. (1987)
4. Kondo, A. and H. Fukuda, *J. of Fermentation & Bioeng.*, 84, 337- 341. (1997)
5. Huglin, M. B., Y. Liu, and J. L. Velada, *Polymer*, 38, 5785-5791. (1997)
6. Tanaka, T., *Scientific American*, January, 124- 138. (1981)
7. Carelli, V., G. Dicilo, M. Gesi, F. Martini, and E. Nannipieri, *International J. of Pharmaceutics*, 153, 105- 114. (1997)
8. Bilia, A., V. Carelli, G. Dicolo, and E. Nannipieri, *International J. of Pharmaceutics*, 130, 83- 92. (1996)
9. Ravichandr an, P., K. L. Shantha, and K. P. Rao, *International J. of Pharmaceutics*, 154, 8994. (1997)
10. Ende, M. T. A. and N. A. Peppas), *Pharmaceutical Research*, 12, 2030- 2035. (1997)
11. Tanaka, T., I. Nishio, S. T. Sun, and S. Ueno- Nishio, *Science*, 218, 467- 469. (1982)
12. Lee, K. K., M. Marchetti, E. L. Cussler, and M. A. McHugh, *Chem. Eng. Sci.*, 45, 766- 767. (1990)
13. J.H. Kim, J.Y. Kim, Y.M. Lee, K.Y. Kim, *Polyner(Korea)*, 15, 695, (1991)
14. Kinam Park, Waleed S.W., Shalaby, 1993, Haesun Park, Biodegradable hydrogels for drug delivery
15. Silbergerrg, A. 1989. 'Network Deformation in Flow', in Molecular Basis of Polymer Netwoiks, A. Baumagartner and C.

- E. Picot, eds., Berlin: Springer-Verlag, 147-151
16. Fricke, *Sci. Amer.*, 258, 92 (1998)
 17. Gorham, S.D., "collagen", NY: Stocketon Press, 55-122
 18. Chvapil, M., *J. Biomed. Mater. Res.*, 11, 721 (1977)
 19. Lu, D., *Science*, 255, 971(1992)
 20. ellerby, L.M., C.R. Nishida, F. Nishida, S.A. yamanaka,
Science, 255,1113 (1992)
 21. Ratner, b. D., A.S. Hofman., ACS Symposium Ser, 31, 1 (1976)
 22. Piirma, I., NY: Marcel Dekker, Inc., Chapter 10 (1992)
 23. Gross, J.R, NY: Elsevier, 3-22(1990)
 24. Hoffman, A.S., in *Polymers in Medicine and Surgery*, NY: Plenum Press, 33-44 (1975)
 25. 강길선, 김문석, 조선행, 이해방, 장정호, 김경자, 2003, 고분자와
 학과 기술, 14, 431
 26. Wichterle, O., D. Lim., *Nature*, 185, 117 (1960)
 27. Tanaka, *Sci. Amer.*, 244, 124(1981)
 28. Tanka, ACS Symp. ser., 480, 1 (1992)
 29. Grosberg, A.Y. and Nechaev, S. K., *Macromolecules*, 24, 2789
 (1991)
 30. Siegel, R. A., M. Falamarxian, B. A. firestone and B. C>
 Moxley, *J. Controlled Rel.*, 8, 179 (1988)
 31. Pradny, M. and J. kpoecek, *Makromol. Chem.*, 191, 1887 (1990)
 32. Branno-Peppas, F. and N.A. Peppas, *J. Controlled Rel.*, 16,
 319 (1991)
 33. Taylor, D.D. and L.D. Cerankowski., *J. Polym. sci.*, 13, 2551
 (1975)
 34. Hirose, y., T. Amiyq, Y. Hirokawa and Y. Tanaka.,
Macromolecules, 20, 1342 (1987)
 35. Otake, K.,H.Inomata, M. Konno and S. Saito., *Macromolecules*,
 23, 283 (1990)
 36. Hoffman, A.S., *J. controlled Rel.*, 6, 297 (1987)

37. B.Y. ., T. Okano, S.W. Kim, *Pharm. Res.*, 8, 624 (1991)
38. Hooper, H.H., J.P. Baker, H.W. Blanch, J.M. Prausnitz.,
Macromolecules, 23, 1096 (1990)
39. Ilavsky, M., *Macromolecules*, 15, 782, (1982)
40. Amaya, T., T. Tanaka., *Macromolecules*, 15, 782 (1987)
41. Sawahata, K., M. Hara, *J. Controlled Rel.*, 14, 253 (1990)
42. Dusek, K., D. Patterson, *J. Polymer Sci.*, Part A-2, 6, 1209
(1968)
43. Suzuki, A., T.Tanaka, *Nature*, 346, 345 (1990)
44. Van der Veen, G and W. Prins, E. Selegny, ed., Dordrecht,
Holland: , Reidel Publishing Co., 483-505
45. Jhon. M.S, J.D. Andrade. *J. Biomed. Mater. Res.*, 7, 509
(1973)
46. Ikada, Y., *Adv. Polymer Sci.*, 57, 104 (1984)
47. Ikada, Y., *Polymer J.*, 23, 551 (1991)
48. Van blitterwijk, C.A., D. Bakker, S.C. Hesseling, H.K.
Kerten, *Biomaterials*, 12, 187 (1991)
49. Andrade, J.D., ed, DC: *American Chemical Society*, ppxi-xiii
50. Ratner, B.D, " Hydrogel Surfaces", Chapter 4 in Hydrogels in
Medicine and Pharmacy, Vol I, N. A. Peppas, ed., Boca Raton,
FL:CRC Press
51. Horbett, T. A., "Protein Adsorption to Hydrogels", in
Hydrogels in Medicine and Pharmacy, Vol I, N. A. Peppas, ed.,
Boca Raton, FL:CRC Press
52. B.Garder, V. Bettrami, R. Garnyl, E. Doelker, *J. Pharm.*, 58,
63 (1990)
53. J.H. Kim, J.Y. Kim, Y.M. Lee, K.Y. Kim, *Polymer(Korea)*, 15,
6, 695 (1991)
54. Y.M. Lee, S.H. Kim, C.S. Cho, *J. Appl. Polym. Sci.*, 62, 301
(1996)

국문 요약

Poly(vinylalcohol)-Poly(acrylicacid)하이드로겔 제조 및 특성에 관한연구

고분자 하이드로겔은 의학, 제약 및 그들의 높은 함수율과 관련된 분야에서 독특한 위치를 차지하고 있다. 그중 PVA 하이드로겔은 높은 팽윤도와 고유한 특성인 무독성, 우수한 생체적합성 그리고 우수한 기계적 특성으로 인해 약물전달시스템에 대한 많은 관심을 끌어왔다. 생체적합성 고분자 Poly(vinyl alcohol)과 수용성고분자인 Poly(acrylic acid)를 solvent casting방법을 이용하여 블렌드막을 제조하고 열처리를 통해 가교하여 hydrogel을 제조하였다.

가교된 PVA/PAA hydrogel은 온도와 pH 변화, 그리고 PAA의 함량에 따라서 함수율이 변화하였다. 또한 이 hydrogel을 통한 indomethacin의 투과실험과 방출실험을 행하였다. PVA/PAA hydrogel의 통한 indomethacin의 투과계수 역시 온도와 pH 및 PAA의 함량에 따라 변화하였다. 또한 pH의 변화에 따른 투과도의 변화와 가교된 PVA hydrogel의 함수율의 상관관계에 대해 검토하였다. 함수율과 투과도의 변화는 비슷한 경향을 나타내며 변화하였다. 이로인해 Indomethacin의 투과는 팽윤된 hydrogel의 물 영역을 통해서 일어남을 알 수 있었다. 또한 산성용액에 비해서 중성용액에서 투과속도가 증가하였는데 이는 PAA의 pKa 값이 4.28이므로 PVA의 hydroxyl group과 hydrogen bonding을 형성하는 PAA가 중성용액에서는 carboxylic acid 형태로 존재하는 반면, 산성용액에서는 PAA가 carboxylate ions 형태로 존재하여 막내의 함수율의 증가와 막내의 물영역의 증가로 의해 이러한 특성이 나타났음을 알 수 있다. 그리고 이러한 특성은 막안에 loading된 indomethacin의 방출실험을 통하여 확인할 수 있었다. 또한 물리적인 방법(freezing-thrawing method)을 통하여 hydrogel을 가교하여 물리적인 가교방법과 화학적인 가교방법을 비교하여 보았으며 분자량에 따른 특성에 대하여 알아보았다.

이러한 결과들로 인해 PVA/PAA hydrogel은 pH의 변화에 의해서 약물의
투과 및 방출량이 변화하므로 pH에 민감한 약물방출조절시스템에 이
용할 수 있을것으로 생각된다.

Poly(vinylalcohol)-Poly(acrylicacid)하이드로젤

제조 및 특성에 관한연구

지도교수명 : 임지원

학 위 명 :공학석사

학 과 : 화학공학과

제 출 자 : 정선영

졸업년월일 : 2003년 2월 13일

고분자 하이드로젤은 의학, 제약 및 그들의 높은 함수율과 관련된 분야에서 독특한 위치를 차지하고 있다. 그중 PVA 하이드로젤은 높은 팽윤도와 고유한 특성인 무독성, 우수한 생체적합성 그리고 우수한 기계적 특성으로 인해 약물 전달시스템에 대한 많은 관심을 끌어들였다. 생체적합성 고분자 Poly(vinyl alcohol)과 수용성고분자인 Poly(acrylic acid)를 solvent casting방법을 이용하여 블렌드막을 제조하고 열처리를 통해 가교하여 hydrogel을 제조하였다.

가교된 PVA/PAA hydrogel은 온도와 pH 변화, 그리고 PAA의 함량에 따라서 함수율이 변화하였다. 또한 이 hydrogel을 통한 indomethacin의 투과실험과 방출실험을 행하였다. PVA/PAA hydrogel의 통한 indomethacin의 투과계수 역시 온도와 pH 및 PAA의 함량에 따라 변화하였다. 또한 pH의 변화에 따른 투과도의 변화와 가교된 PVA hydrogel의 함수율의 상관관계에 대해 검토하였다. Indomethacin의 투과는 팽윤된 hydrogel의 물 영역을 통해서 일어나고, 산성 용액에 비해서 중성용액에서 투과속도가 증가하였다. 이는 PAA의 pKa 값이 4.28이므로 PVA의 hydroxyl group과 hydrogen bonding을 형성하는 PAA가 중성 용액에서는 carboxylic acid 형태로 존재하는 반면, 산성용액에서는 PAA가 carboxylate ions 형태로 존재하여 막내의 함수율의 증가와 막내의 물영역의 증가로 의해 이러한 특성이 나타났음을 알 수 있다. 그리고 이러한 특성은 막 안에 loading된 indomethacin의 방출실험을 통하여 확인할 수 있었다.

이러한 결과들로 인해 PVA/PAA hydrogel은 pH의 변화에 의해서 약물의 투과 및 방출량이 변화하므로 pH에 민감한 약물방출조절시스템에 이용할 수 있을것으로 생각된다.