

자극감응성 PHEMA 하이브리드 젤의 제조와 팽윤거동

안중현 · 전영실 · 정동준* · 김지홍†

성균관대학교 화학공학부 고분자기술연구소,

*성균관대학교 고분자공학과

(2010년 8월 31일 접수, 2010년 10월 17일 수정, 2010년 10월 18일 채택)

Preparation and Swelling Behavior of Stimuli-responsive PHEMA Hybrid Gels

Jung Hyun Ahn, Young Sil Jeon,
Dong June Chung*, and Ji-Heung Kim†

School of Chemical Engineering, Polymer Technology Institute,
Sungkyunkwan University, 300 Chunchun, Suwon,
Gyeonggi 440-746, Korea

*Department of Polymer Science and Engineering,
Sungkyunkwan University, 300 Chunchun, Suwon,
Gyeonggi 440-746, Korea

(Received August 31, 2010; Revised October 17, 2010;

Accepted October 18, 2010)

초록: 생체 적합하고 온도 및 pH에 대한 민감성을 갖는 하이드로젤로서 Pluronic과 acrylic acid(AAc) 공단량체를 도입한 개질 PHEMA 가교젤을 광중합법을 사용하여 제조하고 그 팽윤거동을 조사하였다. 하이드로젤에 도입된 온도민감성 Pluronic의 영향 때문에 낮은 온도에서는 높은 팽윤거동을 보이다가 졸-젤 전이 이상의 온도에서 젤 수축이 일어나고 팽윤비의 감소가 나타났다. 한편 이온성의 AAc 공단량체의 도입과 함량 증가에 따라 하이브리드 젤의 팽윤비는 증가하였으며, 이들 구조가 갖는 일정 pH 영역에서 이온화 영향으로 pH에 민감한 팽윤거동을 나타내었다. 한편 SEM을 통해 하이드로젤의 다공성 모폴로지 변화를 관찰하였다.

Abstract: Poly(2-hydroxyethyl methacrylate), PHEMA, hybrid gels containing Pluronic and acrylic acid (AAc) were prepared as new biocompatible and stimuli-responsive hydrogels by photo-polymerization technique. The prepared hybrid gel showed reversible, temperature-responsive swelling behavior due to the presence of Pluronic component, which underwent sol-gel transition at an elevated temperature to cause gel shrinkage. The hydrogel also exhibited increased swelling degrees and pH-sensitivity due to the AAc component with ionizable carboxylic acid groups. The microporous gel morphology and its changes upon stimuli was observed by scanning electron microscopy.

Keywords: PHEMA hydrogel, stimuli-responsive, swelling behavior, Pluronic.

하이드로젤(hydrogel)은 공유결합이나 수소결합, 이온결합 등 물리적 결합력으로 만들어진 3차원 망상구조의 친수성 물질로서 다량의 물을 흡수하여 팽윤되나 물에 녹지 않고 그 형태를 유지할 수 있다. 일반적으로 하이드로젤은 우수한 생체적합성을 갖고 있어 약물전달시스템, 조직공학 지지체(scaffold), 바이오센서 등 생체의료 분야에 광범위하게 응용 개발되어 왔다. 가장 널리 연구되어온 poly(2-hydroxyethyl methacrylate), (PHEMA), 하이드로젤은 화학적으로 안정하며 산 및 알칼리 가수분해에 저항성을 갖고 생체적합하여 소프트 콘택트 렌즈, 상처치료용 인공피부, 인공관절, 보철재료, 약물전달체제 등 많은 분야에 이용되고 있다. 또한 그 기계적인 물성, 수팽윤성 및 생물학적 감응성 등을 개질하고자 하는 목적으로 수많은 연구들이 진행되어 왔다.¹⁻³

한편 고분자 네트워크에 다양한 작용기를 수식하여 하이드로젤의 특성을 변화시킬 수 있는데, 특히 도입되는 작용기의 종류에 따라 온도, pH, 이온강도, 빛, 전기장 또는 자기장 등과 같은 외부의 환경적 자극에 따라 감응하여 상당한 팽윤도의 변화를 나타내는 소위 ‘smart’ 하이드로젤의 제조도 가능하다.⁴⁻⁶ 이러한 특성들을 이용하여 인공장기를 비롯하여 의료용 제품, 화장품, 콘택트 렌즈, 약물조절방출 체제 등 여러 분야에 활용하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다.

Pluronic은 poly(ethylene oxide)-*b*-poly(propylene oxide)-*b*-poly(ethylene oxide), PEO-PPO-PEO, 삼중블록 공중합체로서 poly(*N*-isopropyl acrylamide) (PNIPAAm)과 함께 가장 잘 알려진 온도감응성 고분자의 하나이다.⁷ 20% 이상의 고농도 Pluronic PF-127 수용액은 온도를 4 °C에서 37 °C의 체온으로 증가시켰을 때 졸-젤(sol-gel) 전이를 나타내는 소위 reverse thermal gelation (RTG) 현상을 보이며, 이런 젤화 거동은 온도에 대해 가역적이다. 이와 같은 하이드로젤은 주입형 젤(injectable gel) 시스템 개발의 대표적인 모델로서 단백질이나 펩타이드 등 약물전달이나 조직공학을 포함한 다양한 생체응용에 이용되고 있다.^{8,9}

최근 본 연구실에서 진행하여 온 개질 PHEMA 하이드로젤의 제조와 물성에 관한 계속 연구의^{10,11} 일환으로 본 연구에서는 PHEMA를 근간으로 온도 및 pH에 동시에 감응하는 새로운 자극감응성 젤 물질을 규명하고자, Pluronic 함유 PHEMA 가교젤 시스템에 이온성의 아크릴산(acrylic acid) 단량체 성분을 도입한 복합 하이드로젤을 제조하고, 온도와 pH에 대한 이중감응성 하이드로젤(dual-responsive hydrogel)로서 그 팽윤특성을 조사하였다.

실 험

시약. Pluronic F127 ((PEO)₉₉(PPO)₆₇(PEO)₉₉, Aldrich)는 상온에서 48시간 이상 진공오븐에서 건조하여 사용하였고, methacrylic anhydride(MA, 94%, Aldrich)와 클로로포름 (99%, Aldrich)은 정제 없이 사용하였다. 트리에틸아민은 보고된 방법으로 정제하였고, 침전 용매인 디에틸에테르(99%, DAEJUNG)는 정제 없이 사용하였다. 2-Hydroxyethyl methacrylate(HEMA, 97%, Aldrich)는 상온에서 aluminum oxide column을 통과시켜 정제하여 사용하였고, 아크릴산(AAc 99%, Aldrich), 광개시제(photo-initiator)로 사용된 2,2-dimethoxy-2-phenylacetophenone (DMPAP 99%, Aldrich) 역시

†To whom correspondence should be addressed.
E-mail: kimjh@skku.edu

Table 1. Preparation of P(HEMA-co-AAc)/Pluronic Hybrid Gels

Sample code	HEMA	Pluronic	AAc
PHEMA	100%	-	-
P(HEMA-co-AAc1)/Pluronic5	94%	5%	1%
P(HEMA-co-AAc2)/Pluronic5	93%	5%	2%
P(HEMA-co-AAc3)/Pluronic5	92%	5%	3%
P(HEMA-co-AAc1)/Pluronic10	89%	10%	1%
P(HEMA-co-AAc2)/Pluronic10	88%	10%	2%
P(HEMA-co-AAc3)/Pluronic10	87%	10%	3%

정제 없이 사용하였다.

광중합을 이용한 PHEMA 하이브리드 젤의 제조. Pluronic F127 사슬 양 말단에 methacrylate group을 도입한 Pluronic-dimethacrylate(Pluronic-DMA) macromer는 이전 보고된 방법을 사용해서 합성하였으며 ¹H NMR로 그 구조를 확인하였다.¹² Pluronic-DMA와 HEMA 그리고 pH 감응성을 부여하기 위한 공단량체로서 AAc를 포함한 단량체 혼합물을 광조사하여 PHEMA 하이브리드 젤(hybrid gel)을 제조하였다. 이들 하이브리드 젤의 제조방법을 다음에 서술하였다: 미리 계산된 중량비에 따라 HEMA와 Pluronic-DMA, AAc, 그리고 광개시제로서 DMPAP를 바이알에 넣고 용해시킨다. 30분 정도 교반을 통해 반응물이 모두 용해되었음을 확인한 후 마이크로 피펫을 이용하여 제작된 실리콘 틀(mold)에 붓는다. 365 nm 파장의 UV(UVP model UVGL-58, Upland, CA)를 상온, 질소 상태에서 20분간 조사하여 가교젤을 얻었다. 미반응물을 제거하기 위해 제조된 젤 시료는 증류수에서 3일간 세척하고 2일 동안 동결건조하여 건조된 젤을 얻는다. 본 연구에서 제조한 젤의 조성을 Table 1에 나타내었다.

팽윤 특성 측정. 광중합을 이용하여 각기 서로 다른 조성비로 제조된 가교젤의 수 팽윤거동을 조사하였다. pH와 온도에 따른 젤의 팽윤거동을 살펴보기 위하여 각기 다른 환경조건(pH, 온도) 하의 수용액상에서 팽윤도를 측정하였다. 일정한 시간 간격을 두고 팽윤된 하이드로젤의 표면에 있는 물을 제거한 뒤 그 무게를 측정하여 건조된 젤의 무게(W_{dry})에 대한 팽윤된 하이드로젤의 무게(W_{swell})로부터 다음의 수식으로 팽윤비(swelling ratio)를 계산하였다.

$$\text{팽윤비}(\%) = (W_{swell} - W_{dry}) / W_{dry} \times 100$$

SEM 모폴로지. 제조된 하이드로젤의 모폴로지(morphology)를 관찰하기 위해 평형상태로 팽윤된 젤을 액체질소로 급냉시킨 후 동결 건조된 젤 시편을 얻어, 그 일부를 plasma sputter를 이용하여 60초 동안 백금 코팅한 후 scanning electron microscope energy dispersive spectroscopy(JSM-6360A, JEOL, Japan)를 사용하여 젤 내부의 다공성 구조와 기공크기(pore size)를 관찰하였다.

결과 및 토론

PHEMA 하이브리드 젤의 제조. 앞서 기술한 바와 같이 PHEMA 하이브리드 젤을 광중합법으로 실리콘 틀에서 제조하였으며 각각 단단하고 투명한 젤 블록(block)을 조성에 따라 얻을 수 있었다. Figure 1에 대표적인 PHEMA-Pluronic과 PHEMA-Pluronic-AAc 젤 시편의 IR 스펙트럼을 나타내었다. AAc의 함량이 높지 않고 특성밴드가

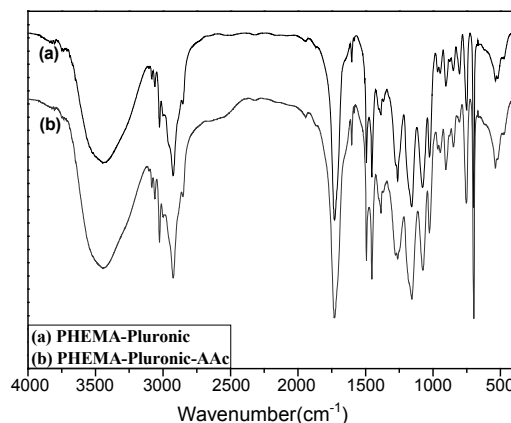


Figure 1. Typical FTIR spectra of PHEMA hybrid gels.

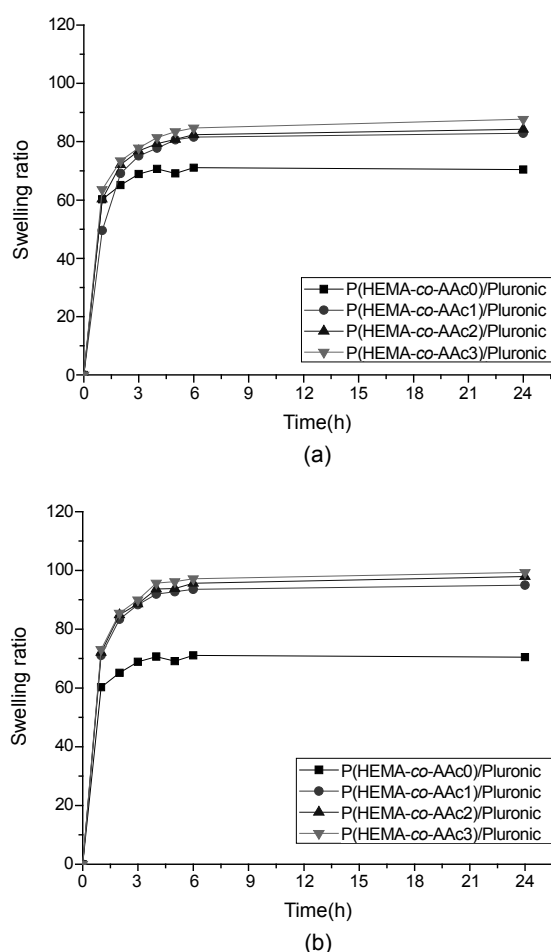


Figure 2. Swelling curves of P(HEMA-co-AAc)/Pluronic hybrid gels: (a) Pluronic 5%; (b) Pluronic 10%. (■) P(HEMA-co-AAc0)/Pluronic, (●) P(HEMA-co-AAc1)/Pluronic, (▲) P(HEMA-co-AAc2)/Pluronic, (▼) P(HEMA-co-AAc3)/Pluronic.

서로 겹치게 되어 스펙트럼 상의 큰 차이를 관찰하기 어렵지만, 1670 cm^{-1} 부근에서 -COOH의 카르보닐 흡수밴드가 미약하게 나타남을 확인할 수 있었다.

PHEMA 하이브리드 젤의 팽윤물성. Figure 2는 Pluronic과 AAc를

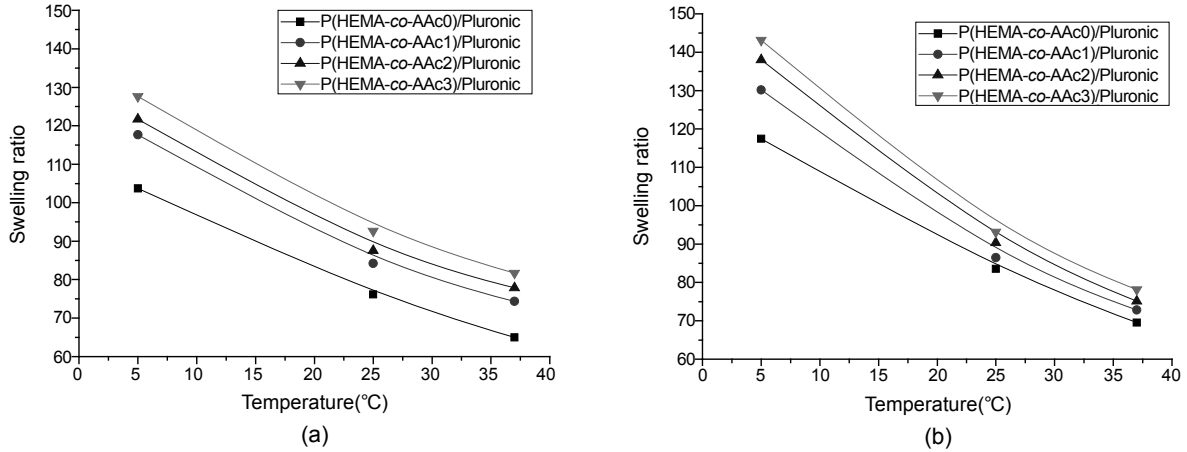


Figure 3. Temperature-dependent swelling curves of P(HEMA-co-AAc)/Pluronic gel: (a) Pluronic 5%; (b) Pluronic 10%. (■) P(HEMA-co-AAc0)/Pluronic, (●) P(HEMA-co-AAc1)/Pluronic, (▲) P(HEMA-co-AAc2)/Pluronic, (▼) P(HEMA-co-AAc3)/Pluronic.

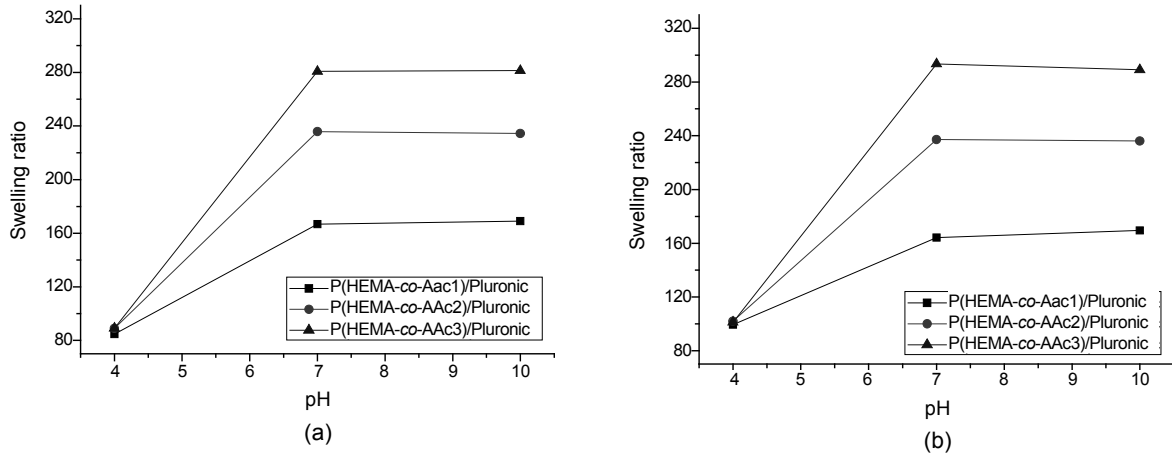


Figure 4. pH-dependent swelling curves of P(HEMA-co-AAc)/Pluronic gel: (a) Pluronic 5%; (b) Pluronic 10%. (■) P(HEMA-co-AAc1)/Pluronic; (●) P(HEMA-co-AAc2)/Pluronic, (▲) P(HEMA-co-AAc3)/Pluronic.

함유한 PHEMA 하이브리드 젤의 팽윤도를 증류수에서 측정된 결과 그래프이다. 모든 젤 시료가 초기에는 빠른 팽윤을 보이다가 약 6시간 이내에 평형에 도달하였다. 젤 조성에서 AAc의 도입량이 증가할수록 최종 팽윤비 값은 다소 증가하였는데 이는 젤에 도입된 AAc 사슬구조의 비교적 높은 친수성에 기인하는 결과로 해석된다. 한편 AAc의 경우 함량에 따른 팽윤 정도의 차이는 미미하였다. Pluronic의 함량 5%와 10%를 비교했을 때는 10% 함유 하이브리드 젤의 팽윤도가 높게 관찰되었는데 이는 상대적으로 높은 함량의 Pluronic 성분이 도입됨에 따라 하이드로젤의 다공성이 커짐에 기인하는 결과로 유추할 수 있는데 이에 관련한 결과 고찰은 이전 논문에서 보고한 바 있다.¹¹ Table 1에 본 연구에서 제조된 하이드로젤의 조성 성분비를 나타내었다.

Figure 3에 온도에 따른 하이브리드 젤의 팽윤거동을 나타내었다. 다양한 단량체 성분비에 따라 제조한 젤 시료를 각각 5, 25, 37 °C의 증류수 내에서 팽윤도를 측정하였다. 온도가 증가됨에 따라 Pluronic을 함유하고 있는 하이드로젤의 팽윤비 값이 현저하게 감소하는 경향을 보여주는데, 이는 온도가 상승함에 따라 Pluronic이 함유하고 있는 PPO segment의 소수성 상호작용이 증가하여 내부적으로 줄-젤 전이 발생하며 이에 따른 젤 수축으로 인해 하이드로젤 망상구조 내부

에 존재하던 물 분자가 젤 외부로 빠져나가는 현상이다. 이와 같은 열응답성(thermo-responsive) 팽윤거동은 이전 보고된 결과와 유사한 정도로 관찰되었다.^{13,14}

Figure 4는 1~3% 함량의 AAc가 도입된 하이브리드 젤을 각각 pH 4, 7, 그리고 10의 수용액에서 팽윤비를 측정된 결과이다. 결과 그래프에서 알 수 있듯이 산성의 pH 4에서 낮은 팽윤도를 보이다가 중성의 pH 7 이상에서는 높은 팽윤도를 보이는데, 이는 AAc 성분이 함유한 카르복시산의 이온화에 기인할 것이다. pH 4 이하에서는 AAc의 -COOH 그룹 대부분이 이온화되지 않은 -COOH 형태로 유지된다. 한편 pH 7 이상에서는 -COOH 그룹이 이온화되고 대부분의 -COOH 그룹은 -COO⁻ 형태로 전환되어 하이드로젤 망상구조가 전체적으로 (-) 전하를 띠게 되며 이들의 정전기적 반발에 의해 고분자 네트워크를 팽창시켜 높은 팽윤도를 나타내게 된다.¹⁵

PHEMA 하이브리드 젤의 가역적 팽윤거동. Figure 5는 AAc와 Pluronic이 함유된 하이브리드 젤의 pH에 따른 가역적 팽윤거동을 관찰한 결과 그래프이다. 초기에 pH 7 완충(buffer) 용액에서 24시간을 두어 팽윤된 하이드로젤로부터 주기적으로 pH를 변화시키면서 팽윤거동을 관찰하였다. 젤은 pH 7에서 약 230% 정도의 평형 팽윤비를 나

타내었다. 용액의 pH를 pH 7에서 pH 4로 변화시켰을 때 초기에 급격한 감소를 보이다가 점차 평형에 도달하였으며 대략 10시간 정도가 소요되었다. 그리고 다시 pH가 pH 4에서 pH 7로 변경되면 팽윤비가 서서히 증가하는 경향을 관찰할 수 있었다. 즉, 본 하이브리드 젤 시스템에서 주기적인 pH 변화를 통하여 AAc를 함유하고 있는 젤에서 pH에 따른 가역적 팽윤과 수축이 일어나는 것을 확인할 수 있었다.

마지막으로 Pluronic과 AAc를 함유하고 있는 하이브리드 젤 시편을 사용하여 두 종류의 자극, 즉 pH와 온도에 동시에 가역적으로 응답하는 젤의 팽윤거동을 실험한 결과를 Figure 6에 나타내었다. 실험은 5 °C, pH 7 완충용액에서 24시간 팽윤된 가장 높은 팽윤도를 갖는 젤 상태에서 출발하여 그림에 나타낸 바와 같은 순서대로 다른 조건하의 수용액에 담겨 가면서 시간에 따른 팽윤비의 변화를 조사하였다. 첫번째 단계로 젤을 꺼내어 미리 준비해둔 37 °C, pH 7 완충용액으로 옮겼다. 초기에 급격한 수축현상이 관찰되었고 팽윤비가 감소하면서 약 2시간 이내에 일정한 값에 도달하였다. 이는 Pluronic의 열적전이에 기인한 거동이다. 다음으로 동일한 37 °C 온도 조건에서 pH를 pH 7에서 pH 4로 바꾸었다. 이 단계에서도 마찬가지로 비교

적 급격한 젤 수축이 일어나고 약 6시간 이내에 가장 낮은 팽윤상태의 평형에 도달하였다. 이는 AAc의 $-COO^-$ 그룹이 $COOH$ 로 전환됨으로써 팽윤비가 감소하는 단계이다. 다음으로 pH는 유지하고 온도를 37 °C에서 5 °C로 변화시키면 점차 팽윤비가 증가하고 약 6시간 만에 평형에 도달하였다. 마지막 단계는 5 °C에서 pH를 4에서 7로 변화시켜 주면 다시 젤의 팽창이 일어나면서 팽윤도가 급격히 증가하고 약 5시간 이후에 서서히 최초의 팽윤수준에 도달하는 것을 관찰할 수 있었다. 상기의 실험조건에서는 온도에 비해 pH에 대한 팽윤도의 증감 폭이 크게 관찰됨을 알 수 있다. 결과적으로 본 연구에서 제조된 감응성 PHEMA 하이브리드 젤은 그 성분비를 조절하여 그 팽윤도를 일정 범위 내에서 조절 가능하고 온도와 pH 변화에 동시에 감응하여 가역적으로 팽창 또는 수축하는 이중감응성 팽윤거동을 잘 보여주었다. 또한 젤의 다공성 구조 내에 이온화할 수 있는 카르복실산 그룹이 도입됨에 따라 다양한 분자들과의 분자간 상호작용을 유도할 수 있으므로 이를 이용하여 약물 또는 생활성 물질의 방출을 조절하거나 또는 분리에 활용 가능할 것으로 기대된다.

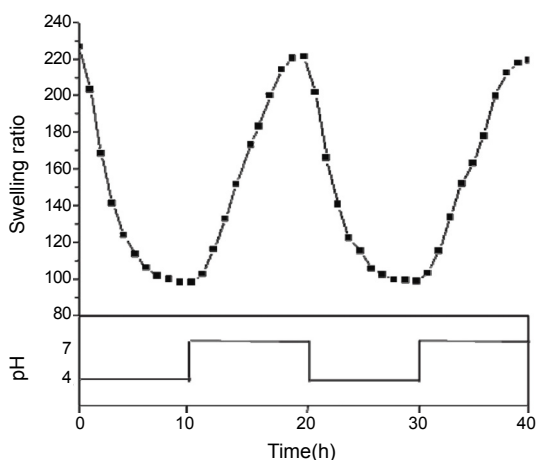


Figure 5. Reversible swelling/deswelling behavior as a function of pH of the P(HEMA-co-AAc2)/Pluronic10.

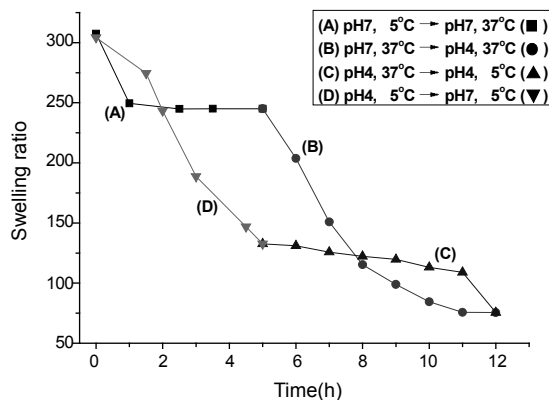
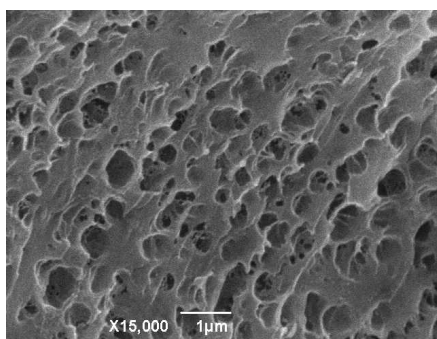
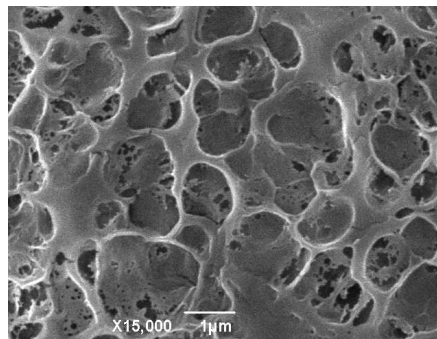


Figure 6. Dual responsive swelling behavior of the P(HEMA-co-AAc2)/Pluronic10 hybrid gel.



(a) pH4



(b) pH7

Figure 7. SEM images of freeze-dried P(HEMA-co-AAc)/Pluronic hydrogel.

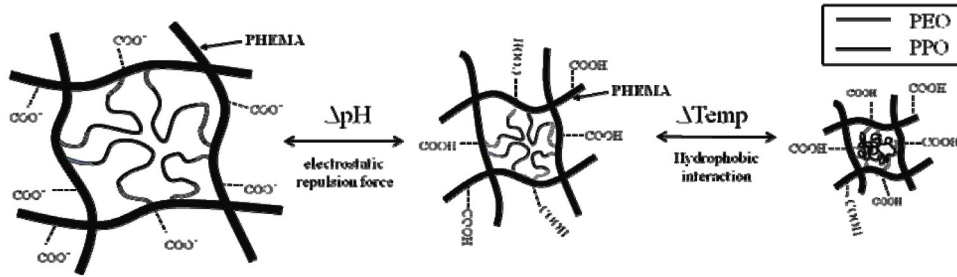


Figure 8. Schematic diagram of P(HEMA-co-AAc)/Pluronic hybrid gel indicating structural transitions by changing temperature and pH.

하이브리드 젤의 모폴로지. 온도와 pH 감응하여 수축 또는 팽윤하는 성질을 갖는 하이드로젤로서 젤의 다공성 모폴로지를 SEM을 통하여 관찰하였다. Figure 7은 AAc가 함유된 하이브리드 젤의 SEM 사진으로서 좌측 사진 (a)는 pH 4의 완충용액에서 팽윤된 젤의 단면이고, 우측 (b)는 pH 7의 완충용액에서 팽윤된 젤의 단면을 나타낸다. 먼저 pH 4에서는 비교적 작은 마이크로미터 이하의 기공들이 균일하게 분포되어 있는 반면, pH 7에서는 이들 기공보다 더 큰 수 마이크로미터 크기의 기공들이 분포하고 있다는 사실을 관찰하였다. 결론적으로 앞서 기술한 온도와 pH의 변화에 따른 젤 망상구조를 나타내는 간략한 모식도를 Figure 8에 나타내었다.

결론

광중합 및 가교반응을 이용하여 Pluronic과 AAc를 일정 양 함유한 자극감응성 PHEMA 하이브리드 젤을 제조하였다. Pluronic과 AAc의 함량이 증가할수록 제조된 하이브리드 젤의 팽윤비가 증가하는 것을 알 수 있었다. 또한 제조된 하이브리드 젤로부터 가역적으로 온도와 pH에 동시에 감응하는 팽윤거동을 확인하였다. 온도 감응성 Pluronic의 영향으로 상온 이하의 온도에서 상대적으로 높은 팽윤거동을 나타내다가 열적전이 온도 이상인 37 °C에서 하이드로젤의 수축으로 인해 팽윤비가 감소하였다. 한편 이온성 그룹인 AAc 구조의 영향으로 용액의 pH에 따른 젤의 팽윤비가 가역적으로 변화하는 것을 확인하였다. 또한 이들 젤 지지체의 다공성 구조와 온도 또는 pH에 따른 SEM 모폴로지 변화를 관찰하였다. 제조된 PHEMA계 하이브리드 젤은 생체적합성 자극감응성 젤로서 DDS나 젤 분리막(gel membrane) 등으로 응용될 것으로 기대된다.

참고 문헌

1. F. Lim and A. M. Sun, *Science*, **201**, 908 (1980).
2. O. Wichterle and D. Lim, *Nature*, **185**, 117 (1960).
3. S. J. Kim, S. I. Shin, I. Y. Kim, and S. I. Kim, *J. Appl. Polym. Sci.*, **96**, 86 (2005).
4. J. S. Calna, J. J. Pflug, A. S. Chhabra, and N. Raghupati, *Br. J. Plast. Surg.*, **24**, 113 (1971).
5. J. L. Drury and D. J. Mooney, *Biomaterials*, **24**, 4337 (2003).
6. B. S. Kim, *News & Information for Chemical Engineers*, **24**, 612 (2006).
7. H. He, X. Cao, and L. J. Lee, *J. Control. Release*, **95**, 391 (2004).
8. D. A. Chiappetta and A. Sosnik, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **66**, 303 (2007).
9. J. L. Drury and D. J. Mooney, *Biomaterials*, **24**, 4337 (2003).
10. Y. P. Jung, J. H. Kim, D. S. Lee, and Y. H. Kim, *J. Appl. Polym. Sci.*, **104**, 2484 (2007).
11. K. H. Hong, Y. S. Jeon, and J. H. Kim, *Macromol. Res.*, **17**, 26 (2009).
12. A. S. Sosnik, D. Cohn, J. S. Roman, and G. A. Abraham, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn*, **14**, 227 (2003).
13. S. H. Yuk, S. H. Cho, and Y. H. Bae, *Polym. Sci. Tech.*, **12**, 29 (2001).
14. L. E. Bromberg and J. E. Guillet, *J. Macromol. Sci. Chem.*, **A2**, 1441 (1968).
15. W. F. Lee and C. H. Shieh, *J. Appl. Polym. Sci.*, **73**, 1955 (1999).