



저작자표시-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2014年 2月
碩士學位論文

광감응형 스마트 수화젤의
제조 및 특성 연구

朝鮮大學校大學院

신 재생 에너지 융합 학과

庾 鍾 洙

광감응형 스마트 수화젤의
제조 및 특성 연구

Preparation and characterization of photo-responsive
smart hydrogels

2014 年 2 月 24 日

朝鮮大學校大學院

신재생에너지융합학과

庾鍾洙

광감응형 스마트 수화젤의
제조 및 특성 연구

指導教授 金 炫 暻

이 論文을 工學碩士學位 申請論文으로 提出함.

2013 年 10 月

朝鮮大學校大學院

신재생에너지융합학과

庾 鍾 洙

庾 鍾 洙의 碩士學位論文을 認准함

委員長 朝鮮大學校 教授 柳 志 江 印

委 員 朝鮮大學校 教授 洪 鎭 厚 印

委 員 朝鮮大學校 教授 金 炫 暻 印

2013 年 11 月

朝 鮮 大 學 校 大 學 院

목 차

LIST OF TABLES	iv
LIST OF FIGURES	v
ABSTRACT	vii

제 1 장. 광감응형 스마트 수화젤의 제조 및 특성 연구

제 1 절. 서론	1
1. 연구 배경	1
2. 연구의 목적	2
제 2 절. 이론	3
1. 광응답 수화젤의 역사	3
2. 광응답 수화젤의 구동 원리	3
3. 수화젤의 종류	6
가. 화학적 수화젤	8
나. 물리적 수화젤	8
4. 광 응답성 고분자	10

제 3 절. 실험	13
1. 비닐 이서 관능기를 갖는 아조벤젠(Azo-VE) 합성	13
2. UV-Visible Spectroscopy	15
3. 수화젤 제작	15
4. 광중합 거동 측정	18
5. 수화젤의 Swelling & Release 관찰	18
6. Scanning electron microscope	19
7. Thermo-mechanical analysis	19
제 4 절. 결과 및 고찰	21
1. 비닐 이서 모노머를 함유하는 아조벤젠(Azo-VE) 합성	21
2. Azo-VE의 광이성화 특성	22
3. Azo-VE가 수화젤의 광중합 특성에 미치는 영향 분석	24
4. Azo-VE를 함유한 수화젤의 swelling and release 특성 연구	28
5. 수화젤의 형태학	32
6. 수화젤의 약물 방출 특성 분석	34
가. 리바비린 약물을 함유한 수화젤의 방출 거동 연구	34
나. 커큐민 약물을 함유한 수화젤의 광량별 방출 거동 연구	39
다. 인도메타신 약물을 함유한 수화젤의 광량별 방출 거동 연구	42
7. TMA를 통한 수화젤의 strain 변화 특성 연구	45
제 5 절. 결론	49

LIST OF TABLES

Table 1.	Hydrogel classification based on preparation methods.	7
Table 2.	Formulation of the UV-curable systems with varying amounts of Azo-VE	17

LIST OF FIGURES

Figure 1.	Release behavior of stimuli-sensitive hydrogel.	5
Figure 2.	Photoisomerization of azobenzene compound.	12
Figure 3.	Photoisomerization of spirobenzopyran compound.	12
Figure 4.	Synthesis of vinyl ether-type monomer Azo-VE.	14
Figure 5.	The production process of hydrogels.	16
Figure 6.	TMA measurement mimetic diagram of hydrogel.	20
Figure 7.	UV-visible absorption spectra of Azo-VE in ethanol at room temperature : (a)Trans-to-Cis by 365 nm irradiation, (b) Cis-to-Trans by visible 400~500 nm.	23
Figure 8.	Photo-DSC exotherms for the photo-polymerization of without azobenzene and with azobenzene mixture. Isothermal curing temperature : 25°C, Cure lamp : UV-LED 405 nm, Cure time : 5min, light intensity : 30mW/cm ² , in nitrogen.	26
Figure 9.	Percentage conversion profiles for the photopolymerization of without azobenzene and with azobenzene mixture.	27
Figure 10.	Swelling kinetics of various compositions hydrogel with HPC: Swelling & Release behavior. Swelling and Release temperature; 25°C, in oxygen.	29

Figure 11. Swelling kinetics of various compositions hydrogel with HPC: Release behavior. Release temperature; 25°C, in oxygen.	30
Figure 12. Appearance of the hydrogel after repeated experiments: (A) azo 0%, (B) azo 0.1%, (C) azo 0.2%.	31
Figure 13. SEM images of the facet of various compositions hydrogel (A) azo 0%, (B) azo 0.1%, (C) azo 0.2%.	33
Figure 14. Structural formula of ribavirin.	36
Figure 15. Drug release of various compositions hydrogel before irradiation. Release temperature; 25°C, in oxygen, about ribavirin.	37
Figure 16. Drug release of various compositions hydrogel after irradiation, Irradiation intensity : 60mW/cm ² , Irradiation time : 30sec, Release temperature; 25°C, in oxygen, about ribavirin.	38
Figure 17. Structural formula of curcumin.	40
Figure 18. Drug release of various for different light intensity of UV-LED 365 nm, about curcumin.	41
Figure 19. Structural formula of indomethacin.	43
Figure 20. Drug release of various for different light intensity of UV-LED 365 nm, about indomethacin.	44

Figure 21. Thermo mechanical analysis by UV irradiation with heat
absorption filter: Sample A; Azo 0%. 47

Figure 22. Thermo mechanical analysis by UV irradiation with heat
absorption filter: Sample C; Azo 0.2%. 48

ABSTRACT

Preparation and characterization of photo-responsive smart hydrogels

Yu Jong Su

Advisor : Prof. Kim Hyun Kyung, Ph.D.

Dept. of renewable energy fusion

Graduate School of Chosun University

In recent years, the environment sensitive hydrogel had attracted extensive interest for their application to the biomedical areas such as drug deliverers. The hydrogel was able to undergo large chain conformational changes with respond to stimuli such as temperature, pH, light, electric signal, pressure. As a result, a number of stimuli-responsive smart materials have been developed and extensively investigated. Among these materials, the photo-responsive materials containing photochromic compounds such as azobenzene, stilbene, and spiropyran have been widely studied over the past couple of decades because of their unique optical properties. This class of materials has potential for applications in the fields such as optical storage, sensors and actuators. In this study, we report on new photo-cured hydrogel containing stimuli-responsive smart materials such as azobenzene. In addition, we investigated the compositional effects of drugs on the photomechanical properties of these smart hydrogel. When the smart hydrogel was irradiated with UV, Drug emission was controlled by the light.

제 1 장. 광감응형 스마트 수화젤의 제조 및 특성 연구

제 1 절. 서론

1. 연구 배경

고분자 수화젤은 인류역사의 시작과 함께 현대에 이르기까지 항상 인간과 함께해 온 고분자 소재로써 인체 장기를 비롯한 모든 생명체의 생명활동에 관련되어 있을 뿐만 아니라, 식품류 및 의료제품, 화장품, 콘택트렌즈, 2차 전지 등 일상생활에서도 쉽게 접할 수 있는 소재이다.[1] 또한 적어도 전체 중량의 20%이상의 수분을 흡수할 수 있으며, 95%이상의 물을 흡수하는 것을 고흡수성 수화젤이라 부른다.[2-4] 수화젤은 단일 중합체 또는 공중합체로 이루어지며, 외부 이력에 의한 유동성이 거의 없는 구조적으로 안정한 삼차원 네트워크 구조를 형성하는데, 이러한 구조는 공유결합, 수소결합, 반데르 발스 결합 또는 물리적인 응집 등 여러 요인에 의해 형성된다.[5-8] 이러한 수화젤은 다량의 수분 혹은 생물학적 체액을 함유할 수 있는 삼차원의 네트워크 구조로 인해 유연한 강도와 높은 함수율을 가져 살아있는 조직과 유사한 물성을 나타내기 때문에 조직재생용 지지체로서 많은 관심을 받고 있다. 최근에는 수화젤 지지체 내에 다양한 생리활성물질을 첨가함으로써 더 효과적인 조직재생을 유도하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 따라서, 수화젤은 세포지지체 뿐만 아니라 세포전달체 또는 TGF- β , bFGF, VEGF 및 신경성장인자(NGF) 등의 사이토카인류의 단백질 약물전달시스템의 특성 연구로 인하여 의학과 약물학적인 응용에 있어서 상당히 매력적인 물질 중 하나로 주목 받게 되었으며 특히, 수화젤의 물리적 구조는 약물전달 분야에서 특별한 관심을 불러 일으켰다.[9] 쉽게 조절이 가능한 수화젤의 구조는 젤에 약물 탑재를 가능하게 하며, 약물의 확산계수에 의존하여 약물이 서서히 방출되게 한다. 약물전달 분야에서 수화젤로부터 얻을 수 있는 주된 이점은 주변 조직에 특정 약물 농도를 장시간에 걸쳐 지속적으로 유지시켜 줄 수 있다는 것이다.

이와 같이 최근 각광을 받고 있는 수화젤이 최근에는 온도, pH, 빛, 자력 등의 외부 자극에 능동적으로 반응하여 물성이 변화하는 지능형 수화젤(smart hydrogel)이 실용화 단계에 진입하고 있으며 응용범위가 점차 확대되는 추세에 있다. 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.[10-12] 이러한 지능형 수화젤에서 특히 다루고자 할 부분은 광감응형 수화젤로서 그 목적은 아래의 연구 목적에서 다루도록 하겠다.

2. 연구의 목적

최근, 수화젤에 대한 관심과 연구에서 비롯된 많은 장점에도 불구하고, 실제적인 응용을 제한하는 몇 가지 단점들이 있다. 먼저, 수화젤의 특징적인 기계적 물성에서 비롯된 낮은 인장강도[9] 와 더불어 수동적이며 늦은 반응속도는 방대한 연구 가능성에도 불구하고 수화젤의 실제적인 응용을 제한하고 있다.

본 연구의 목적은 앞서 언급한 수화젤의 단점을 보완하고자, 수화젤의 제작 과정 중 트랜스 상태의 아조 화합물을 함유시켜 광감응에 의한 지능형 수화젤을 제작하고 이것은 제어를 통한 능동적인 수화젤의 제어를 방출 특성으로 확인하고자 하였다. 이러한 광감응에 의한 지능형 수화젤은 선택적 약물 방출이 가능할 뿐만 아니라 제어를 통한 센서나 액추에이터로의 활용 등, 보다 폭넓은 응용의 가능성을 제시하고자 한다.

제 2 절. 이론

1. 광응답 수화젤의 역사

1960년대 Wichterle와 Lim에 의해 poly(2-hydroxyethyl methacrylate) 수화젤의 의학적 사용에 대한 첫 번째 보고 이후로, 과거 수십 년 동안 Hydrogel에 대한 연구가 진행되어 왔으며, 최근 Kros 그룹은 trans-아조벤젠과 photo-switchable crosslinker로서 CD의 inclusion complex를 사용하여 빛에 의해 단백질 약물을 제어방출 할 수 있는 광 응답형 수화젤(light-responsive hydrogel)을 개발하는 등 관련 분야에서 각광 받고 있는 소재이다.[13]

2. 광응답 수화젤의 구동 원리

지능형 수화젤은 원하는 시간과 부위에서 자극(pH, 온도, 빛, 글루코스, 엔자임 등)에 의하여 약물 방출을 유도하기 때문에 효율적으로 약물을 전달할 수 있다. 이러한 자극들 중 광 조사(light irradiation)는 대부분의 단백질의 활성에 영향을 주지 않으며 공간적으로 쉽고 편리하게 조절할 수 있어 초분자 물질을 제조하는데 이용되며 수화젤이란, 수용성 고분자가 물리적(수소결합, 반데르 발스 힘, 소수성 상호작용, 혹은 고분자의 결정) 혹은 화학적(공유결합) 결합에 의해 3차원의 가교를 형성하고 있는 망상구조로서, 수상환경에 용해되지 않고 상당한 양의 물을 함유할 수 있는 물질을 말한다. 이러한 수화젤은 많은 고분자가 사슬중의 어떤 특정부위의 결합에 의하여 서로 부분적으로 연결되어 3차원적인 망상구조를 형성한 구조물로서 일반적으로 용매인 저분자 물질을 내부에 포함하고 있는 것이 보통이며, 조성상으로도 액체부분이 많은 것이 보통이나 역학적 성질은 3차원적인 가교에 의하여 탄성을 보이는 고체의 성질을 나타낸다. 이와같은 수화젤은 외부 이력에 대한 유동성이 거의 없는 구조적으로 안정한 3차원적

구조를 형성하며 일반적으로 다량의 수분을 함유할 수 있는 삼차원의 친수성 고분자 망상구조를 가진 물질을 의미한다. 수용액상에서 팽윤된 후에 열역학적으로 안정하게 존재하여 액체와 고체의 중간 형태에 해당하는 기계적·물리화학적 특성을 지닌다. 또한, 수화젤의 팽윤도는 고분자의 화학구조와 친수성, 고분자사슬간의 가교도에 따라 조절이 가능하므로 구성성분과 제조방법에 따라 다양한 형태와 성질을 가진 수화젤의 제조가 가능하다. 이러한 지능형 수화젤, 특히 광감응형 수화수젤의 방출 원리는 다음의 Figure 1과 같다.[5-9]

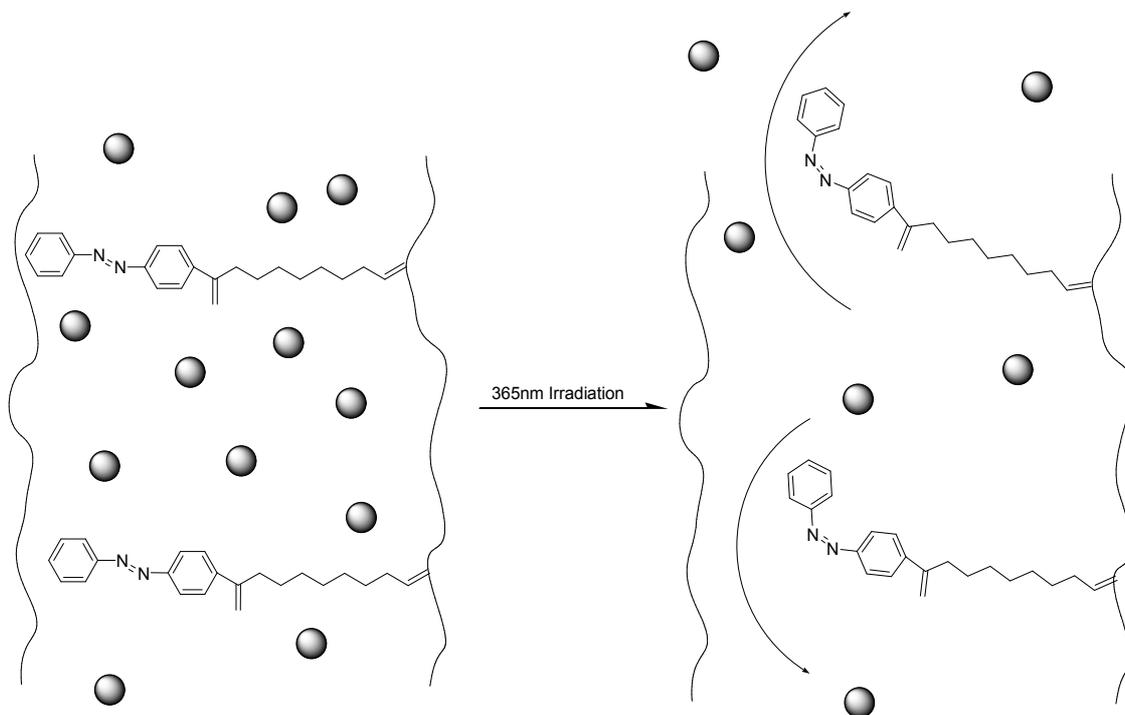


Figure 1. Release behavior of stimuli-sensitive hydrogel.

3. 수화젤의 종류

수화젤을 구성하는 친수성 단일중합체 혹은 공중합체 등은 가교된 형태에 따라 아래 Table 1에 구분해놓았듯, 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 친수성 고분자가 공유결합에 의해 네트워크 구조를 이루는 것을 화학적 수화젤이라고 하며, 수소결합, 이온결합, 소수성상호작용, 정전기적상호작용 등을 포함한 이차결합에 의해 형성되는 경우 가역적 혹은 물리적 수화젤 이라고 한다.[3-5]

Table 1. Hydrogel classification based on preparation methods.[9]

Classification	Method of preparation	Examples
Chemical hydrogels	Polymerization	Vinyl monomers
	Chemical Reaction	Reactions used to crosslink natural or synthetic polymers, or polymer networks
Physical hydrogels	Ionic interaction	Alginate, chitosan, hyaluronan
	Hydrophobic interactions	poly(N-isopropylacrylamide), hydroxylpropylmethyl cellulose, PEO-b-PPO-b-PEO, PPO-b-PEO-b-PPO, PLGA-PEG-PLGA, PEG-PLGA-PEG
		Hydrogen bond interaction
	Protein interactions	Synthetic polymer-graft-proteins, synthetic polymers-graft-coiled coils, biotin-avidin cross-linked networks, antigen-antibody cros-linked networks
	Crystallization	PVA, gelatin-silk fibroin, isotactic PVA, isotactic poly(methacrylic acid)
	Self-assembly in a supramolecular structure	Pluronic, PEO-b-PPO-b-PEO, PPO-b-PEO-b-PPO, PLGA-PEG-PLGA, PEG-PLGA-PEG
	Micellar packing	Pluronic, PEO-b-PPO-b-PEO, PPO-b-PEO-b-PPO, PLGA-PEG-PLGA, PEG-PLGA-PEG

가. 화학적 수화젤

화학적 공유결합을 이용하여 수화젤을 형성하는 방법은 이중결합 혹은 작용기를 포함하고 있는 단량체 및 수용성 고분자를 이용하여 다관능성의 가교제를 첨가함으로써 수화젤을 형성하는 방법이다. 즉, 화학적 수화젤은 단량체 혹은 매크로단량체의 중합 및 가교반응, 고분자의 가교반응, 다관능성 (매크로)단량체의 중합, (매크로)단량체의 가교제를 사용한 공중합, 다관능성 (매크로)단량체와 다른 (매크로)단량체의 공중합, 다른 고분자내에서 (매크로)단량체중합에 의한 IPN의 형성 등의 반응에 의해 제조할 수 있으며 대표적인 방법으로는 가교제의 존재 하에서 저분량의 단량체를 라디칼 중합시킴으로써 화학적으로 가교된 수화젤을 제조할 수 있는 라디칼 중합에 의한 가교가 있다. 한편, 수용성 고분자들은 기능성 그룹 (주로 OH, COOH, NH₂)의 존재에 의해 용해성을 가지게 되며 이를 수화젤의 형성을 위해 사용할 수 있는 화학반응에 의한 가교가 있다.

화학적으로 가교된 수화젤은 제조과정에서 독성이 강한 유기용매 및 개시제, 촉매, 단량체, 가교제 등을 사용하여 제조하므로 생체조직공학적 응용을 위해서는 미반응물 및 유해물질들을 제거하기 위한 철저한 정제과정 후에 적용해야만 한다.[3, 4]

나. 물리적 수화젤

물리적 수화젤은 화학반응에 의해 제조되는 것이 아니기 때문에 세포나 쉽게 파괴될 수 있는 물질(사이토카인 등)의 캡슐화에 적합하고, 화학적인 가교반응을 위해 사용되는 독성이나 반응성이 높은 물질의 사용을 피할 수 있다는 장점 때문에 최근 많은 관심을 받고 있다.[4] 다음에 나타낸 바와 같이 물리적 수화젤을 제조하기 위한 여러 가지 다양한 방법들이 개발되어 왔다.

물리적 수화젤을 형성하는 대표적인 방법으로, 알지네이트는 이온결합에 의해 가교가 가능한 대표적인 고분자이며 이러한 알지네이트는 만뉴론산과 글루코닉산의 잔기를 가진 다당류로서 Ca 이온에 의해 가교가 가능한 부분을 이용한 이온결합에 의한 가교, 고분자사슬의 부분적인 결정화로 인한 네트워크 내의 가교점과 같은 작용을 해서 물리적 수화젤이 형성될 수 있는 결정화에 의한 가교, 친수성 및 소수성 부분으로 이루어

진 양쪽성 블록공중합체 및 그래프트 공중합체는 고분자의 소수성부분이 결집되어 고분자 마이셀과 수화젤과 같은 유기적인 구조를 형성할 수 있는 자기회합 능력을 가지고 있는[3, 4, 14] 양쪽성 블록 공중합체 및 그래프트 공중합체의 자기회합을 통한 가교, 양자주개(카르복실, 수산기, 아민, 아마이드등)와 양자받개(산소, 질소, 할로겐 원소 등) 사이에 형성 될 수 있는 수소결합에 의한 가교와 단백질구조를 인위적으로 바꾸어 새롭고 유용한 단백질을 만드는 단백질 상호작용에 의한 가교 등이 있다.

4. 광 응답성 고분자

광 응답성 고분자란, 빛에 의하여 광이성화(光異性化) 반응을 일으킬 수 있는 분자를 고분자에 도입하여, 광조사(光照射)로 물성 및 기능이 가역적으로 변화되는 고분자이다. 하나의 고분자 재료에 빛을 감지할 수 있는 센서부(sensor 部)와 이에 의하여 제어되어 작동할 수 있는 기능부(機能部)를 분자 수준에서 함께 함유하고 있는 일종의 장치(device)라고 할 수 있다. 예컨대 스피로벤조피란 또는 아조벤젠으로 수식된 크라운 화합물을 갖고 있는 염화비닐고분자막(膜)의 막전위(膜電位)가 광조사에 의하여 가역적으로 변화한다. 전자의 막은 광조사에 따라 깊이 방향으로 불균일성이 발생하여 막으로 격리된 두 개의 셀(cell)의 염농도(鹽濃度)가 같은 경우에도 막전위가 발생한다. 2분자를 아조벤젠기에 연결한 화합물을 막 속에 포함하는 후자의 경우는 막전위의 광응답 거동이 사용한 이온의 종류에 따라 달라져 광이온 센서로서의 응용가능성이 있다. 아조벤젠을 주 사슬에 포함하는 광응답성고분자의 예는 Figure 2 와 같다. 아조벤젠은 광이성화에 의하여 2개의 페닐고리(phenyl ring)의 거리 및 각도가 가역적으로 변화한다. 또 아조벤젠은 빛에 의하여 입체구조가 변화하는 것을 보인다. 아조 화합물의 가장 단순한 예로서, 아조벤젠은 N=N 이중 결합에 의해 연결된 2 페닐환으로 구성된 화합물이다. ‘아조벤젠’ 또는 간단하게 ‘Azo’는 다양한 화학 작용기가 페닐환으로부터 연장되면서, 코어 아조벤젠 구조를 공유한 분자의 넓은 클래스에 관해 언급하는데 종종 사용된다. 이러한 아조 화합물류는 디아젠 (다이미드)의 유도체로 간주되고, 그리고 가끔 ‘디아젠’으로서 언급된다. 디아젠은 강하게 광을 흡수하며 이같은 특성에 의해 다양한 산업에서 염료로서 이용된다.[16] 아조벤젠(그리고 유도체) 의 그 가장 흥미로운 속성 중 하나는 트랜스-시스 이성질체화이다. 2개의 이성질체는 광의 특별한 파장에 의해서 스위칭 될 수 있다: 트랜스-시스 변환을 위한 $\pi-\pi^*$ (S2 상태) 전이의 에너지 갭에 해당되는 자외선 광, 그리고 시스-트랜스 변환을 위한 $n-\pi^*$ (S1 상태) 전이의 에너지 갭에 해당되는 청색광을 필요로 한다.[17, 18] 여러 가지 이유로 시스 이성질체는 트랜스보다 덜 안정적이다(이를 테면, 시스 이성질체는 왜곡된 형태를 가지고 있고, 트랜스 배열보다 덜 국부화 된다). 그러므로, 시스-아조벤젠은 열적으로 시스-트랜스를 통해 트랜스로 돌아가서 이완될 것이다. 트랜스 이성질체는 대략 50 kJ/mol에 의해 더 안정

적이고 광 이성화 반응의 배리어는 대략 200 kJ/mol이다.[19]

Figure 3에 나타낸 스피로벤조피란의 특성으로는 다음과 같다. 자외선 조사에 의해 파란색 혹은 자주색의 개환형 merocyanine(MC) 구조로 변했다가, 가시광 혹은 열에 의해 spiropyran(SP) 구조로 돌아가는 스피로피란(spiropyran)계 화합물은 뛰어난 안정성, 빠른 응답속도, 강한 색변화 등으로 인해 광변색 재료 연구의 주류로 되었고 관련된 연구보고 및 특허 출원이 가장 많은 광변색 재료이다.[20] 스피로피란계유도체는 소거형 고밀도 기록재료, 고밀도 마이크로필름 재료, 고밀도가변 광서터 등에의 연구가 진행되어 왔으며, 이밖에도 스피로피란은 광에 의한 굴절률의 제어(opto-controlled waveguiding)나[21] 광 기록매체, 광 표시장치, 비선형 광학재료 및 홀로그램 기록에의 응용이 가능하다고 알려졌다.[22-27] 더불어 기타 광학센서 재료용, 에너지 변환용, 의료진단용, 복사용, 광학조절용 등에의 응용 연구가 진행되고 있으며 광변색 플라스틱 선글라스는 오래 전부터 상업화되고 있다.[28, 29] 이와 같은 이유로 그 동안 수많은 스피로피란계 화합물이 합성되었지만, 현재까지 알려진 스피로피란계분자들은 열안정성, 흡수 파장, 내구성 등에서 아직도 개선되어야 할 점이 많다.

이와 같은 광응답성기가 주 사슬에 포함되면 고분자사슬을 구성하고 있는 단량체(單量體) 단위의 길이가 빛에 의하여 가역변화하게 되며, 이에 따라 고분자의 사슬 형태는 크게 영향을 받게 된다. 광 응답성 고분자의 응용가능성이 있는 분야로는 고분자의 점성변화, 용해성 부여, 착체형성능(錯體形成能) 부여 등 용액물성에 변화를 줄 수 있다. 또한 고분자 고체물성 분야에서도 표면에 극성을 부여하여 젖음성(wetting 性)을 변화시킬 수 있으며, 젤-졸 전이온도, Tg(유리전이온도) 변화 및 고분자 블렌드(blend)의 상용성 부여 등에 이용할 수 있다.

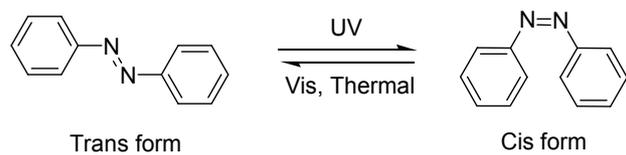


Figure 2. Photoisomerization of azobenzene compound.

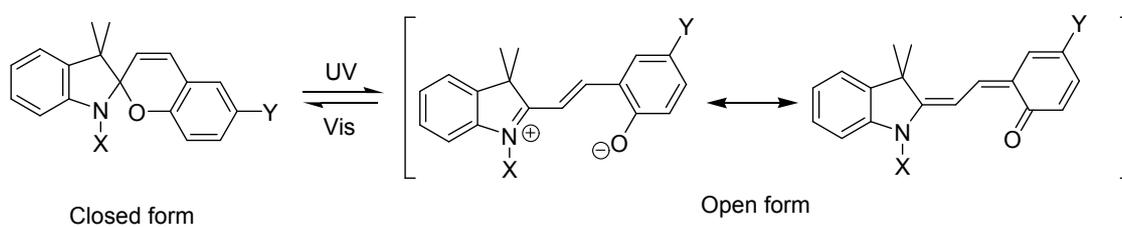


Figure 3. Photoisomerization of spirobenzopyran compound.

제 3 절. 실험

1. 비닐 이서 관능기를 갖는 아조벤젠(Azo-VE) 합성

Monovinyl ether 관능기를 갖는 아조벤젠의 합성은 아조벤젠의 말단에 vinyl ether 를 결합하는 것으로써, 50ml의 드로핑핀넬에 아조벤젠-4-carbonyl chloride(1g, 4mmol), Tetrahydrofuran(20ml) (이하 THF)를 넣어 녹인 아조벤젠을 준비한다. 또한 100ml의 둥근 삼구 플라스크에 4-(dimethylamino) pyridine(0.049g, 0.4mmol), Diethylene glycol monovinyl ether(0.81g, 6.13mmol), Triethylamine(1.01g, 10mmol)과 THF (30ml)를 넣은 후 교반으로 녹여 준비한다.

교반중인 준비된 둥근 삼구 플라스크에 드로핑핀넬의 아조벤젠을 0℃를 유지시켜주면서 한 시간에 걸쳐 천천히 한 방울씩 적하시킨다. 적하가 완료되면 추가로 0℃에서 한 시간 동안 교반시켜 반응률을 높이고 추가로 24시간에 걸쳐 25℃상온에서 교반시킨다. 둥근 플라스크에서 반응이 완료된 혼합물에 대해 필터링을 통하여 합성 중 부차적으로 발생한 by-product인 HCl 및 미반응물인 salt를 제거한 후 Rotary vacuum Evaporator를 거쳐 용매를 최대한 휘발시킨다. 이 공정이 완결되면 Thin layer chromatography를 통하여 이동상 비율인 Hexane : Ethyl acetate = 4:1을 적용한 column을 진행하며 마지막으로 Vacuum과정으로 합성은 완료된다. 이와 같은 합성에서 추출한 합성물의 수득률은 약 93% 였다.

합성된 Azo-vinylether의 구조 확인은 ¹H-NMR(FT-NMR Spectrometer, JEOL사 JNM-LA300)로 분석하였다. 주파수는 300MHz, 용매는 Aldrich사의 chloroform-d (CDCl₃)를 사용하였으며, 다음의 Figure 4에 아조벤젠-monovinyl ether(이하 Azo-VE)의 합성 메커니즘을 나타내었다.

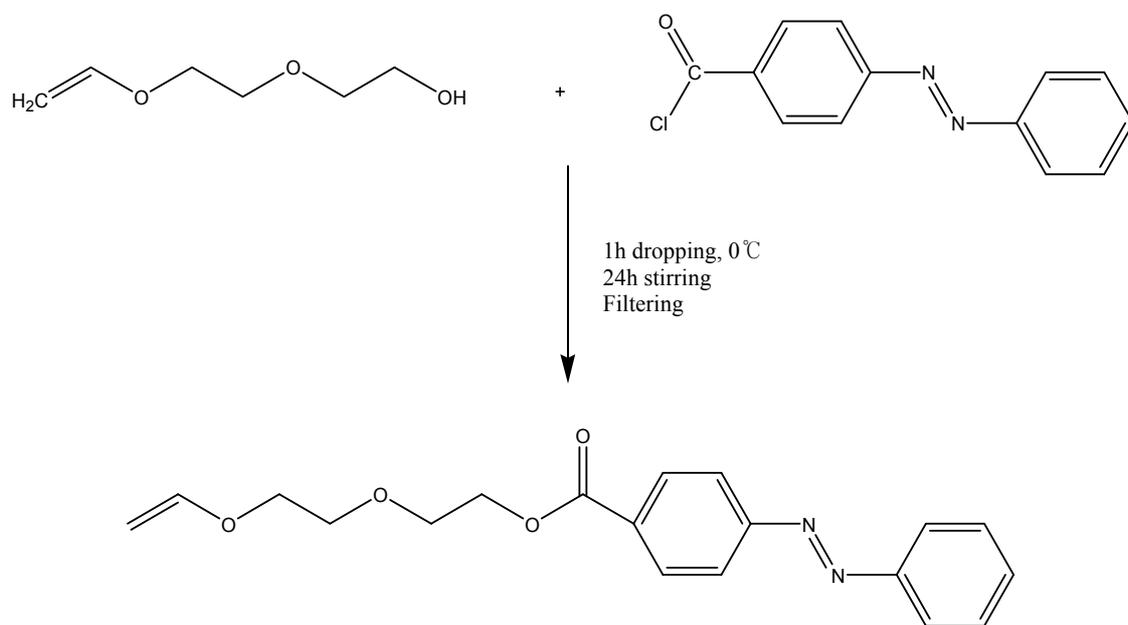


Figure 4. Synthesis of vinyl ether-type monomer Azo-VE.

2. UV-Visible Spectroscopy

흡광도 측정은 0.01wt% 비율의 THF에 용액상태로 희석시킨 Azo-VE를 석영 셀에 담아 UV-Vis Spectrophotometer (OPTIZEN 2120UV) 장비를 사용하여 흡광도를 측정하였다. 이 때 Azo-VE의 경우 ~35초 동안 5초 간격으로 광 조사 환경에서 200~600nm 범위에서 흡광도를 측정하였다. 또한 Azo-VE를 함유한 수화젤의 약물방출 특성 측정에는 증류수에 희석한 시편을 석영 셀에 담아 ~40분 동안 5분 간격으로 Heat absorption filter를 적용한 광 조사 환경에서 190~250nm 범위에서 흡광도를 측정하였다.

3. 수화젤 제작

수화젤은 테프론 몰드에 준비된 졸 상태의 배합물을 도포 한 후, 산소저해효과를 줄여 경화도를 높이기 위해 PP film을 덮은 뒤 405nm LED 램프로 2시간에 걸쳐 경화시킨다. 이 때 너무 적은양을 도포하면 수화젤의 중앙부와 테두리부분의 두께가 달라지게 되므로 두께가 허용되는 범위내에서 최대한 도포하며, 시편의 경화도가 최대한 일치되도록 시편의 위치를 지속적으로 조작하여준다. 경화 완료시 만들어진 샘플은 암흑 상태에서 실온에 보관한다. 본 연구에서 진행한 자외선을 통한 화학적 가교로 매트릭스 내의 사슬의 결합을 이용하여 경화시켜 만들어진 수화젤은 안정하여 시간에 따른 구조의 변화가 거의 없으며, 시편 제작 모식도와 사용된 재료 및 배합표는 다음의 Figure 5와 Figure 6 및 table 2를 통하여 나타낸 바와 같다.

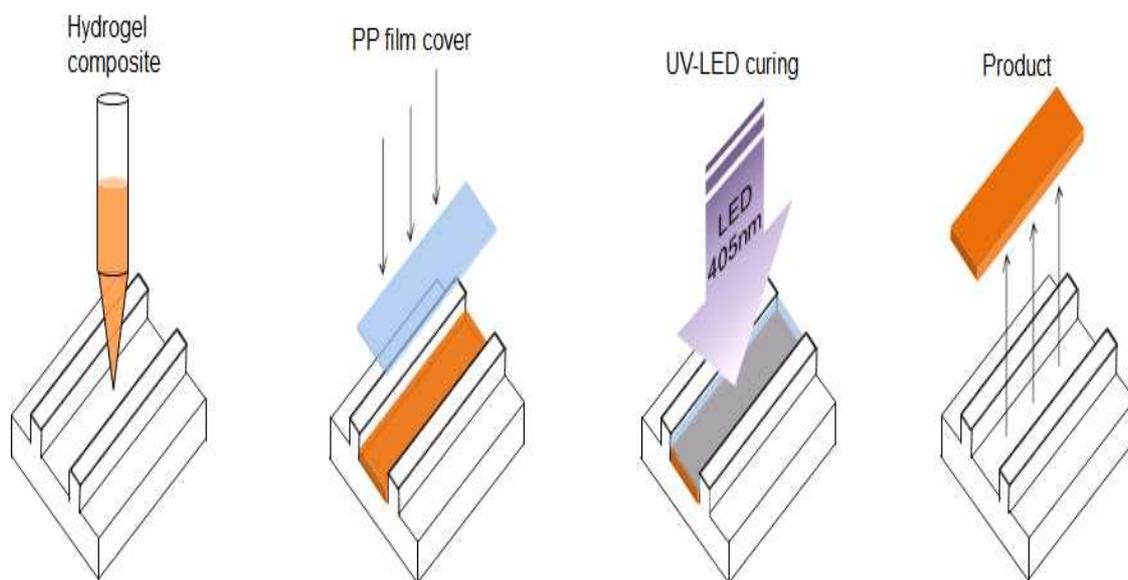


Figure 5. The production process of hydrogels.

Table 2. Formulation of the UV-curable systems with varying amounts of Azo-VE.
data values are weight percentage.

(Content of initiator (%) = Matrix × wt%)

(Content of Azo-compound(%) = Main × wt%)

		A	B	C
Main	HEA(wt%) ¹	11	11	11
	Matrix PEGDA(wt%) ²	13	13	13
	MBAA(wt%) ³	1	1	1
	Methanol(wt%)	45	45	45
	H ₂ O(wt%)	30	30	30
Additives	TPO(%) ⁴	1	1	1
	HPC(%)	4	4	4
	Azo(%)	0	0.1	0.2

¹ Hydroxyethyl acrylate (Aldrich)

² Polyethylene glycol diacrylate(PEGDA) (Aldrich)

³ N,N'-methylene bisacrylamide(MBAA) (Aldrich)

⁴ 2,4,6-trimethyl benzoyldiphenyl oxide(TPO) (BASF)

4. 광중합 거동 측정

Photo-DSC 실험은 TA Instruments사의 TA 5000/DPC System 기기를 이용하여 진행하였다. 광원은 405nm UV-LED 램프를 사용하였다. 각 시료는 약 3.0 mg 정도로 질소 분위기 하에서 경화되었다. Photo-DSC 실험결과는 TA Instruments Software를 이용하여 분석하였다.

시간에 따른 Heat Flow(W/g)값을 적분하면 실험적인 ΔH_t (J/g) 즉 총 반응열을 얻을 수 있고, 이론적인 반응열을 ΔH_r 을 구하여 전환율(경화도)를 구할 수 있다.

5. 수화젤의 Swelling & Release 관찰

준비된 수화젤 시편은 자외선에 의해 경화되었으며 테플론 몰드에서 분리하여 증류수로 세척 및 함침하여 미반응물의 제거 후 40°C 오븐에서 건조하여 건조된 상태의 수화젤을 준비하였다. Swelling ratio는 건조된 상태의 수화젤에 완충 용액(pH7.6)에 일정 주기로 함침 후 꺼내 측정하여, 함침 시간에 따라 변화하는 수화젤의 무게변화를 통해 확인하였으며 Release 거동은 마찬가지로 건조된 수화젤을 완충 용액(pH7.6)에 함침 후 일정시간이 지나 함침 완료된 수화젤에 UV/Visible의 빛에 의해 충전되어 있던 완충용액이 빠져나간 무게를 측정하였다. 수화젤의 무게 측정 시 표면에 묻어 있는 완충용액을 Filter paper로 규칙적으로 닦은 후 측정하였으며, 5분 간격으로 400분까지 무게 변화를 측정하였다. 측정된 수화젤의 Swelling Ratio (SR)은 다음의 식에 대입하여 구하였다. 여기서 W_0 는 초기무게, W_t 는 시간에 따른 무게이다.[22]

$$\text{Swelling Ratio}(SR) = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100$$

6. Scanning electron microscope (SEM)

수화젤 시편은 40℃ 조건의 진공 오븐에서 2일 동안 건조 후 암흑 상태의 실온에서 하루의 안정화 시간을 추가로 가졌다. 이렇게 준비된 수화젤은 액체질소에 넣은 후 부러뜨려 단면 관찰을 준비하였다. 사용된 기기는 Hitachi사의 Hitachi S-4800 주사전자현미경(SEM)을 사용하여 준비된 수화젤 시료의 단면 형태학을 관찰하였다.

7. Thermo-mechanical analysis (TMA)

Thermo-mechanical analysis(이하 TMA)는 본래 측정하고자 하는 시편에 열적 자극을 주어 시편의 변화 양상을 측정하는 기기으로써, 주된 사용 용도는 열에 의한 반응 측정이지만 이와같은 열적 요소를 임의로 제거 및 광 요소로 제한함으로써 광 조사에 의한 시편의 반응측정을 도모하였다. 수화젤 내의 Azo-VE의 광에 의한 기계적 변화를 실온에서 측정하였다. 실험에 사용된 TMA는 광 조사 시 수화젤 시료의 팽창 및 수축 정도를 측정할 수 있으며, Azo-VE의 스위칭에 따른 수화젤의 길이 변화 양상을 관찰하기 위해 측정하기 위해 furnace를 제거 후 실온 상태에서 빛을 조사 하였다. 측정 시 광조사 시 부차적으로 따라오는 열적 요인을 배제하기 위하여 열 흡수 필터를 적용하였으며 수화젤 시료에 대하여 1mN의 지속적인 하중조건 하에서 측정하였다. 사용된 장비는 TA사의 Q400를 이용하였다.

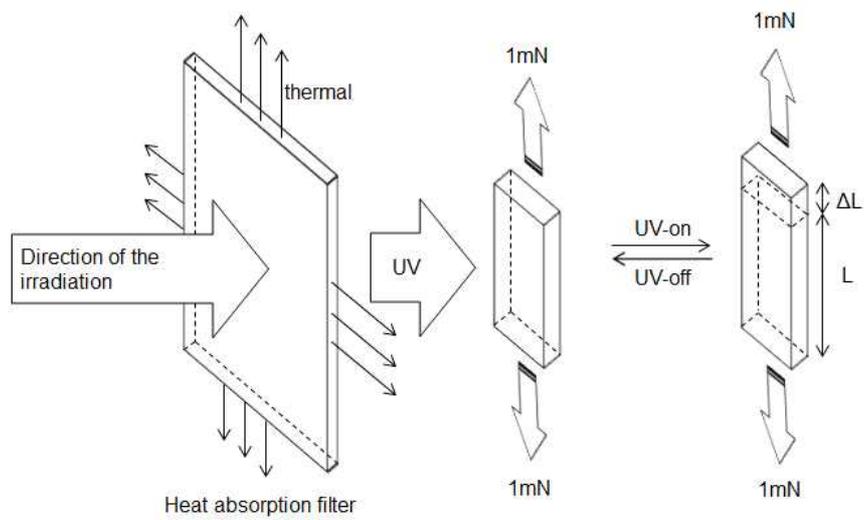


Figure 6. TMA measurement mimetic diagram of hydrogel.

제 4 절. 결과 및 고찰

1. 비닐 이서 모노머를 함유하는 아조벤젠(Azo-VE) 합성

화학적 결합으로 합성된 Azo-vinylether의 구조를 $^1\text{H-NMR}$ (FT-NMR Spectrometer, JEOL사 JNM-LA300), 용매는 Aldrich사의 Chloroform-d (CDCl_3)를 이용하여 다음과 같이 확인하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 1.8-2.0 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.77 (2H, t, $^3J = 5.96$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}=\text{C}$), 4.01 (1H, d-d, $^2J_{\text{geminal}} = 2.02$ and $^3J_{\text{cis}} = 6.79$ Hz, CHH=), 4.20 (1H, d-d, $^2J_{\text{geminal}} = 1.84$ and $^3J_{\text{trans}} = 14.31$ Hz, CHH=), 4.40 (2H, t, $^3J = 6.15$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{O}(\text{C}=\text{O})$), 6.49 (1H, d-d, $^3J_{\text{cis}} = 6.88$ and $^3J_{\text{trans}} = 14.40$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}=\text{C}$), 7.51-7.58(3H, m, aromatic H meta and para to C-N=N), 7.94-7.97 (4H, aromatic H ortho to C-N=N), 8.18-8.21 (2H, aromatic H ortho to C(=O)-O); UV: $\lambda_{\text{max, trans}} = 326$ nm, $\lambda_{\text{max, cis}} = 457$ nm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 25.45, 25.75, 64.89, 67.23, 86.48, 122.61, 123.12, 129.15, 130.56, 131.68, 131.94, 151.75, 152.50, 155.07, 165.98; HR-EIMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$ ($m/z = 324.3794$).에서 확인이 되었다. 각각의 Chemical shift의 면적비가 이론치와 잘 일치하여 Azo-vinylether가 합성되었음을 확인 할 수 있었다.

2. Azo-VE의 광이성화 특성

합성된 아조화합물인 Azo-VE의 광 이성질화 특성을 확인하기 위해 UV-visible spectroscopy를 사용하여 분석하였다.

Figure 7에서 볼 수 있듯이, 아조 그룹의 $-N=N-$ 결합에서 이중결합의 $\pi-\pi^*$ 전이에 의한 자외선 흡수 파장 범위는 240~380 nm에서 관찰되었으며 특히 290 nm와 370 nm 사이에서의 흡수피크가 두드러지게 나타났으며 450 nm에서도 약한 흡광도 피크를 확인할 수 있었다. 이는 아조벤젠 분자 내 두 개의 벤젠 고리가 두 개의 질소를 통하여 연결되어 있는 구조를 가지고 있고, 특히 두 질소 원자들은 이중결합을 이루고 있으며 이 분자는 빛에 의하여 광 여기 과정을 거치는 경우 트랜스 상태에서 시스 상태로 이성화 하여 두형태의 구조를 가질 때 이 구조상에서 구조 변환이 일어나는 것으로써 이는 기저 상태의 트랜스 아조벤젠 분자에 365 nm의 빛을 조사하는 경우 여기 상태로 전이 하고 질소가 이중결합으로 연결된 부분이 반전이나 회전을 하며, 시스 아조벤젠 상태로 이성화 하는 것이다. 이것은 아조벤젠 분자를 임계 에너지보다 높은 에너지의 전자가 분자를 통하여 지나가게 하는 경우, 전자에 의하여 구조적 변화를 유도할 수 있다는 것이다. 반대로 시스 상태의 Azo-VE에 400~500 nm의 빛을 조사하는 경우 트랜스 상태로 이성화 된다.

합성된 Azo-VE는 365 nm의 광 조사 시 35초 후 흡광도 피크는 초기 상태의 Azo-VE에서 나타난 흡광도 피크와 비교하였을 때 뚜렷한 흡광도 차이를 보여주며 반대로 400~500 nm의 광 조사 시 10초 후 시스 형태의 Azo-VE가 트랜스형태의 초기 상태로 돌아오는 것을 볼 수 있다. 안정적인 트랜스 상태에서 불안정한 시스 상태로 변환되기 위해서 상대적으로 많은 양의 에너지가, 반대로 시스에서 트랜스로 되돌릴 때는 적은 양의 에너지만 필요한 것을 알 수 있으며 이는 모든 물질들은 안정적으로 존재하려는 성질 때문이라 볼 수 있다.

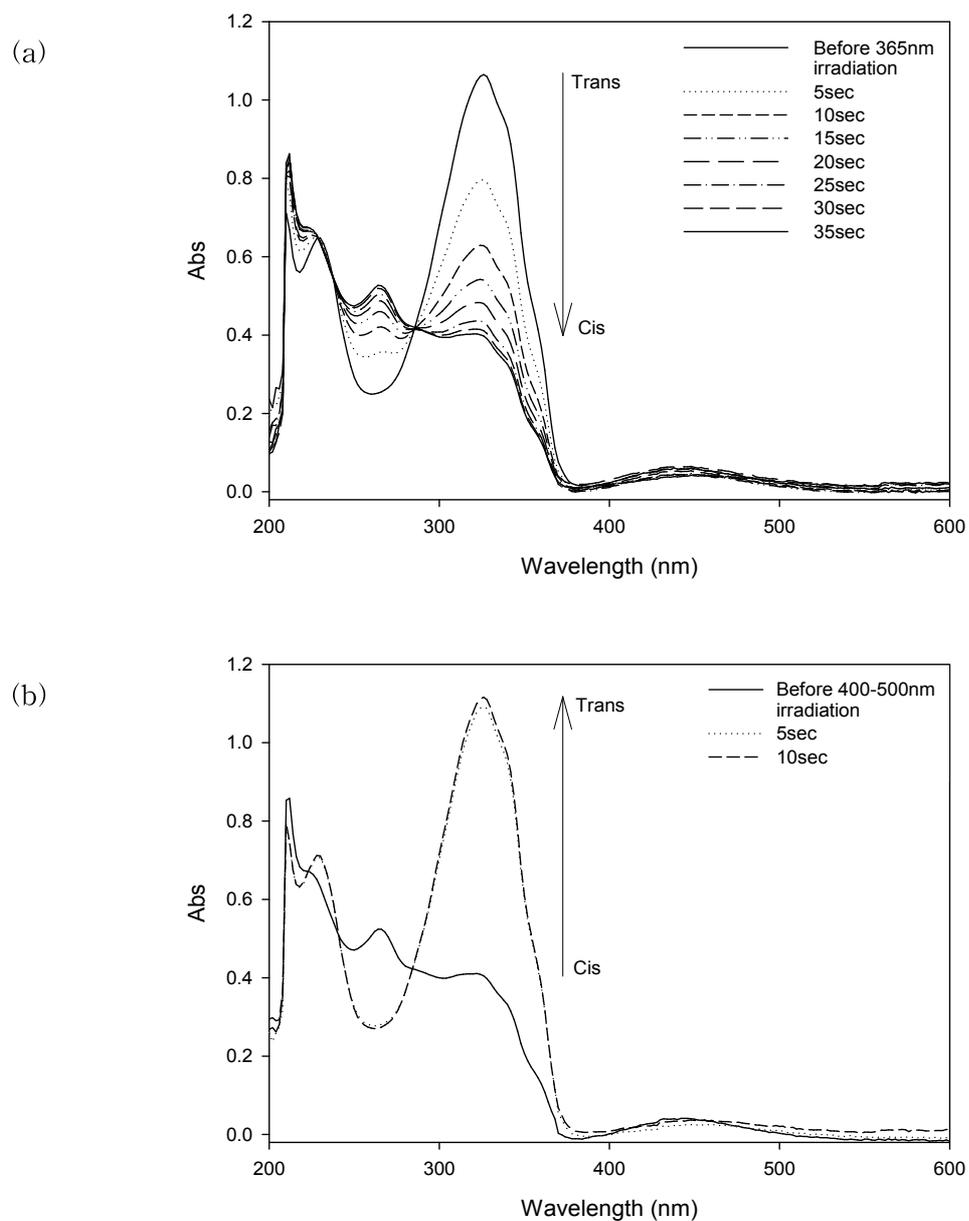


Figure 7. UV-visible absorption spectra of Azo-VE in ethanol at room temperature : (a) Trans-to-Cis by 365 nm irradiation, (b) Cis-to-Trans by visible 400~500 nm.

3. Azo-VE가 수화젤의 광중합 특성에 미치는 영향 분석

Figure 8 은 배합물의 Photo-DSC thermogram을 나타낸 것이다. 수화젤에 아조 화합물이 첨가됨에 따른 경화도의 변화를 관찰하기 위한 것으로서, 실험은 다음과 같은 환경에서 진행하였다. 측정 시 PP film으로 산소저해 효과를 배제하였으며, 광원은 기존의 수화젤 경화시 광원과 동일한 LED-405 nm 경화기, 광량은 30 mW/cm², 광 조사 시간은 5분간 지속하였다.

Photo-DSC thermogram을 통해 수화젤 내의 광중합 반응 거동을 비교하였으며, Figure 8 에서 볼 수 있듯, 아조벤젠의 함량에 따른 경화율에 대한 상관관계를 살펴볼 수 있는데, 아조 화합물이 첨가되지 않은 수화젤에 비해 아조 화합물이 0.1% 첨가된 수화젤은 Heat Flow가 소폭 차이이며 아조 화합물이 0.2% 첨가된 수화젤의 경우 차이가 대폭 늘어난 것으로 보아 아조 화합물이 0.2% 첨가된 수화젤은 수화젤의 경화도에 영향을 미칠 정도로 아조 화합물이 과량 첨가되었다 볼 수 있다. 이것은 수화젤의 매트릭스 내의 아조벤젠 존재 유무에 따른 가교도의 차이로 생각된다. 경화율의 기준은 아조벤젠이 포함되지 않았으며 솔벤트의 영향을 배제한 sample A를 1기준으로 책정하였다.

Figure 9는 시간에 대한 전환율(Conversion)변화를 나타내었다. 아조 화합물이 첨가되지 않은 sample A에 비하여 아조 화합물이 0.2% 첨가된 sample C의 경우 초기 경화속도에서 차이가 발생하지만 시간이 흐름에 따라 지속적으로 경화가 진행되고 있음을 알 수 있다. 이것은 수화젤에 첨가되어있는 아조 화합물에 의해 표면 경화율의 차이가 발생했으며 표면에서 먼저 경화가 완료된 수화젤 sample A는 내부에서의 경화가 원활히 진행되지 않았으며, 반대로 표면에서 경화가 비교적 완료되지 않은 sample A는 수화젤 내부에서도 지속적으로 경화가 진행되었다고 볼 수 있다. 아조 화합물을 함유한 수화젤의 경우 아조 화합물이 LED 405 nm의 빛을 흡수함으로써 30 mW가 아닌 더 낮은 광량에서 중합 반응이 일어나며, 중합 과정에서 수화젤 매트릭스에서 아조 화합물과의 상분리가 충분히 일어나는 시간을 주며, 수화젤 내에서 가소제 역할을 하기 때문에 젤화 되는 것을 지연 시켜 초기 전환속도에 비해 더 높은 전환율에 도달한 것으로 판단된다.

또한, 경화과정 중 무게 변화는 동일하게 나타났으며 이는 무게 측정 및 샘플링 중 발생하는 산소상태에서의 솔벤트 증발로 인한 요소이지만 솔벤트 만큼의 큰 무게 변화가 없는 까닭은 산소차단을 위해 덮은 PP_film에 의한 효과로 볼 수 있다. 특히 무게 변화가 동일한 점으로 미루어 보아, 이와 같은 결과는 수화젤의 경화과정 중 나타나는 Heat Flow에 수화젤 내의 solvent 증발 등, 외부 인자 개입은 거의 없으며 샘플간 경화전환율의 차이는 Azo화합물의 함량비에 따른 결과로 판단된다.

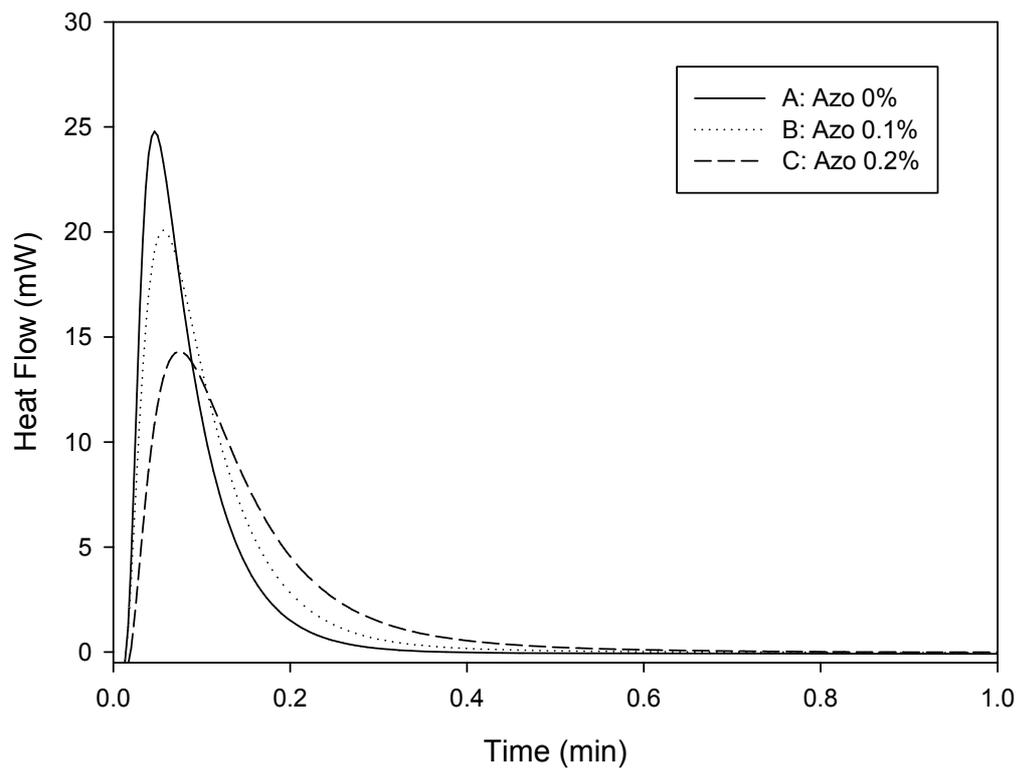


Figure 8. Photo-DSC exotherms for the photo-polymerization of without azobenzene and with azobenzene mixture. Isothermal curing temperature : 25°C, Cure lamp : UV-LED 405 nm, Cure time : 5min, light intensity : 30mW/cm², in nitrogen.

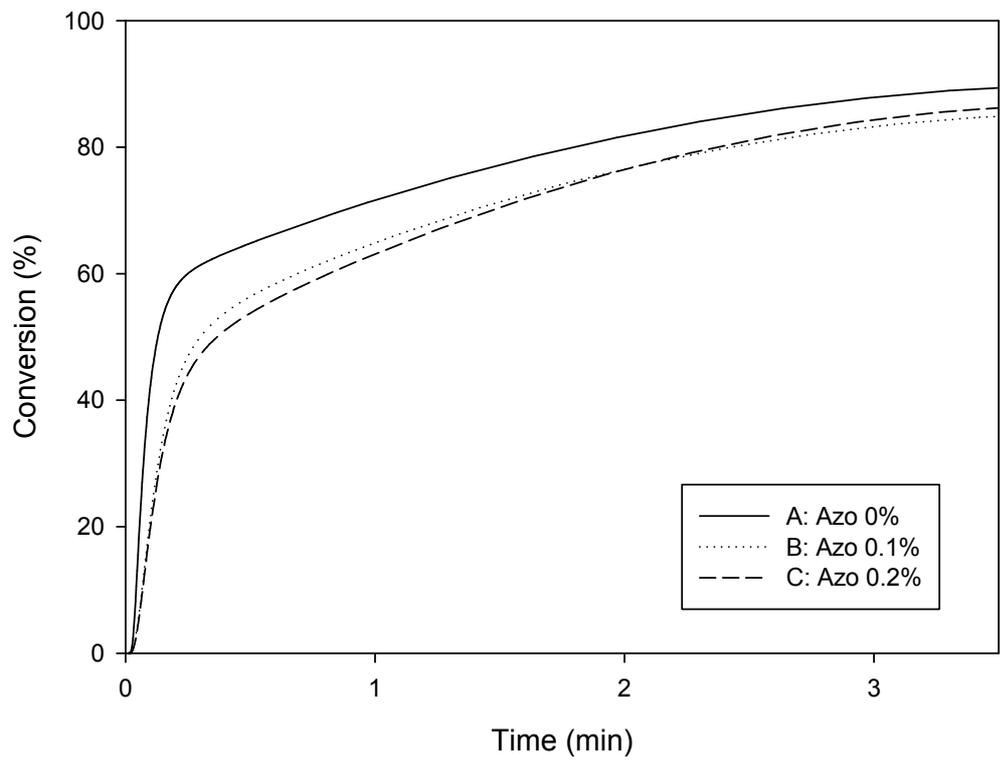


Figure 9. Percentage conversion profiles for the photopolymerization of without azobenzene and with azobenzene mixture.

4. Azo-VE를 함유한 수화젤의 swelling and release 특성 연구

수화젤에 Azo-VE를 첨가함으로써 시간에 따른 흡수율과 방출률의 영향을 관찰하였다. Azo-VE가 0.2% 첨가된 건조된 수화젤은 25°C 실온에서 측정되었으며 자연 증발효과를 억제하기 위하여 다소 습한 분위기에서 실험, 안정된 실험결과를 위하여 반복실험 후 결과값의 평균을 산출 하였다.

Figure 10은 Azo-VE의 함량별 시료에 대하여 측정된 시간에 따른 Swelling/Release 거동에 대한 영향을 관측한 그래프이다. 중앙의 점선을 기준으로 왼쪽이 swelling, 점선의 오른쪽이 release 구간이다.

Azo-VE의 함량이 늘어날수록 최대 함침 도달 속도가 증가하며 최종 방출 도달 속도 및 광 감응성이 다소 향상되는 것을 볼 수 있다. 이것은 시편간 방출률을 비교하기 쉽게 하기 위해 방출량만을 그래프화 한 Figure 11을 통하여 더욱 쉽게 비교할 수 있다.

한편, 시편 A, B 및 C의 비교로 Azo-VE의 함유율에 따른 수화젤의 방출 차이가 확연히 다른 것을 볼 수 있다. Azo-VE가 함유된 시편 B, C의 경우 광 조사 유/무에 따른 방출량이 확실히 반응 하는데 반해, Azo-VE가 함유되지 않은 시편 A의 경우 광 조사에 관계없이 일률적인 방출률을 보여준다. 특히 Azo-VE의 함유율이 더 낮은 시편 B의 최대 방출 도달 속도가 빠른 것을 확인할 수 있는데, 이는 수화젤의 매트릭스 내 아조화합물의 존재에 따른 수화젤의 구조 변화가 이같은 결과를 얻은 것으로 볼 수 있다. 광감응형 재료에 의한 수화젤의 구조 변화와 그로 인한 최대 함침량 및 최대 방출량의 차이는 추가실험이 필요한 부분이다.

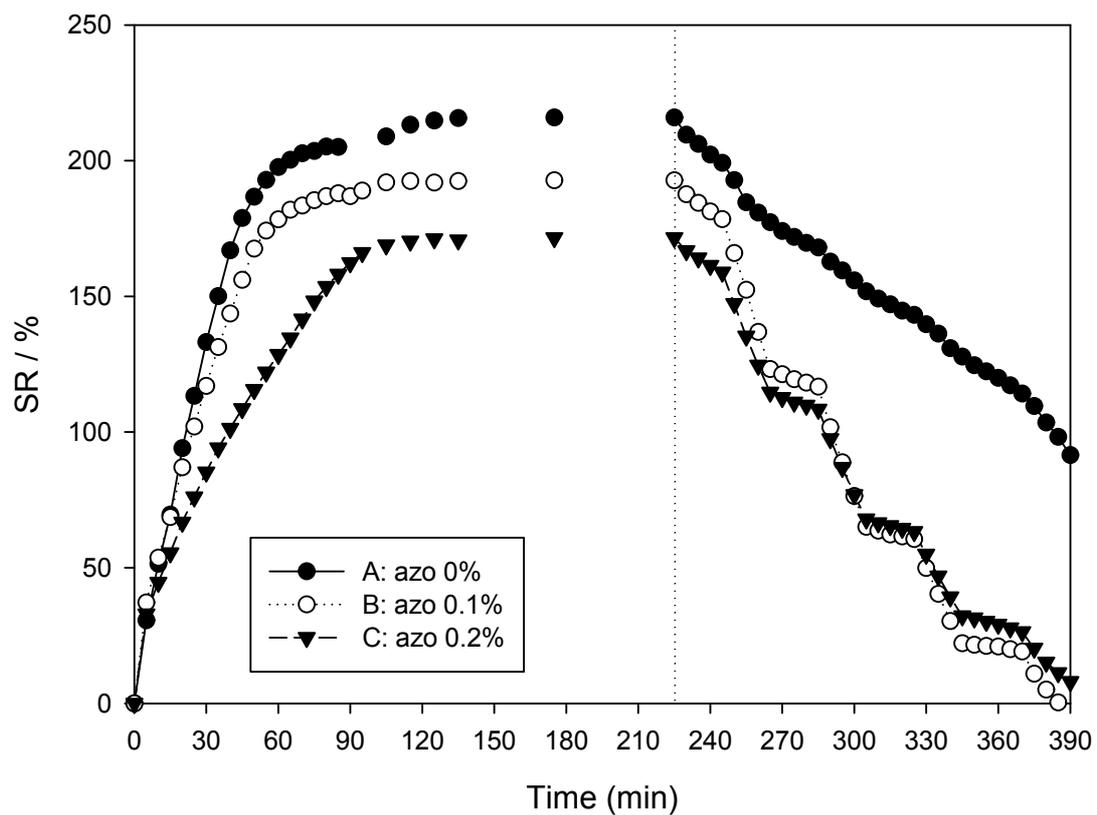


Figure 10. Swelling kinetics of various compositions hydrogel with HPC:
Swelling & Release behavior. Swelling and Release temperature:
25°C, in oxygen.

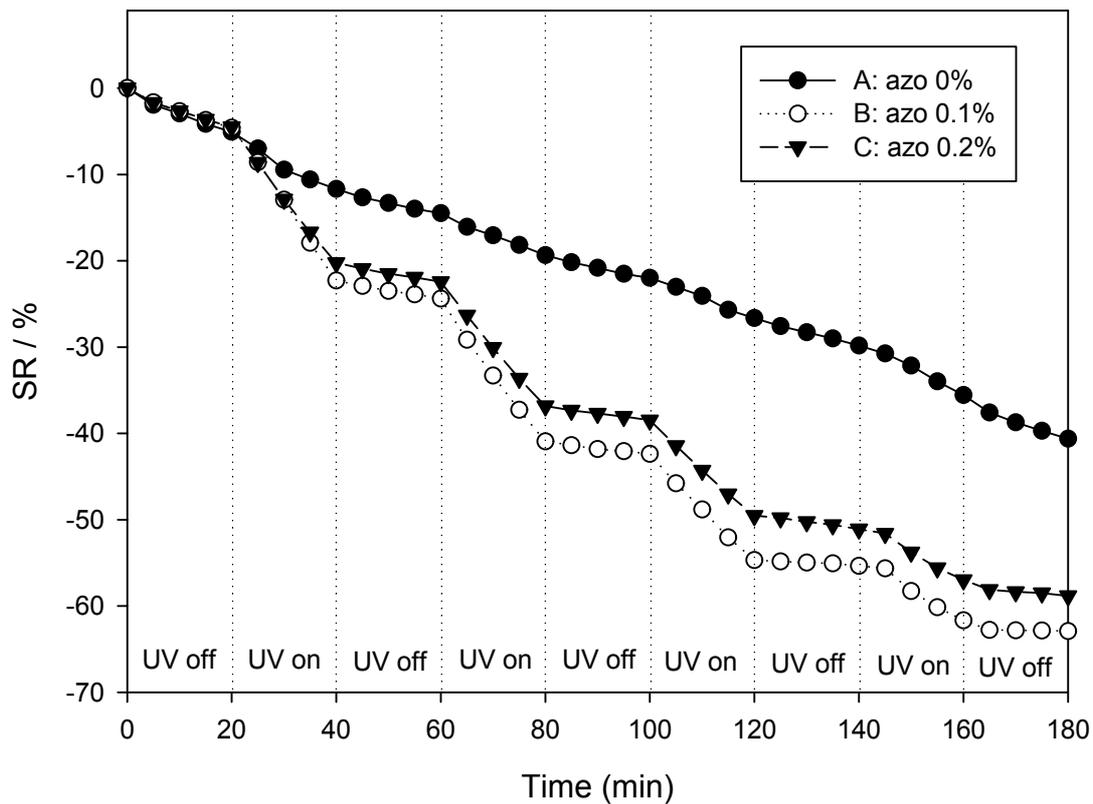


Figure 11. Swelling kinetics of various compositions hydrogel with HPC:
Release behavior. Release temperature; 25°C, in oxygen.

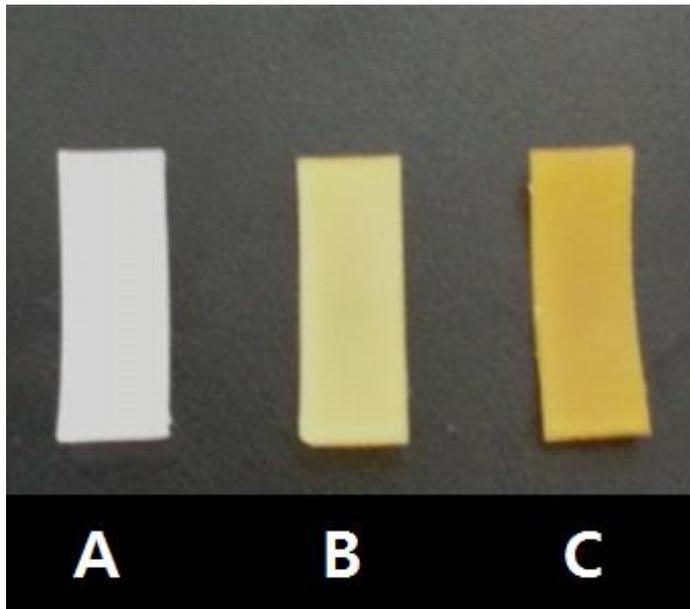


Figure 12. Appearance of the hydrogel after repeated experiments:
(A) azo 0%, (B) azo 0.1%, (C) azo 0.2%.

5. 수화젤의 형태학

수화젤을 제작완료 후 건조 시킨 다음 액체질소에 순간적으로 동결시켜 Scanning electron microscope (SEM)으로 수화젤의 단면을 살펴봄으로서 내부 형태학을 확인하였다. 전체적으로 아조벤젠의 포함 여부와 관계없이 다소 복잡하긴 하나 어떠한 Pore나 용철은 형성되어 있지 않은 모습을 보이며 이는 비다공성 수화젤임을 의미한다. 비다공성 수화젤의 경우 다공성 수화젤과는 달리, 수화젤 내에 포함된 액체의 많은 부분을 고분자사슬들 사이의 거리와 사슬의 유연도가 결정한다. 특히 포함된 물분자의 유동성과 팽윤된 수화젤 매트릭스 내 물분자의 확산속도를 결정하는데, 이러한 결과는 젤의 가교도, 젤의 제조에 사용된 단량체의 화학구조 및 외부의 자극에 주로 영향을 받게 되지만 수화젤의 매트릭스의 기본적인 구조에 가장 큰 영향을 받게 되며 이러한 영향은 종합적으로 기계적 강도, 분해성, 방출되는 분자의 확산속도를 포함한 수화젤의 물리적 특성을 결정하는 중요한 인자가 된다.[9]

다만, 아조 화합물의 함유됨에 따라 미세하게 단면의 굴곡에 의한 선명도가 달라짐을 확인할 수 있으며 아조화합물의 함유량이 증가할수록 단면은 매끄러워 보이게 된다. 이는 표면이 아닌 단면이므로 액체질소에 의해 동결된 수화젤을 순간적으로 분할하였을 때, 아조 화합물이 함유될수록 단면이 매끄럽게 절단되었음을 의미하며 이는 sample A 및 C의 절단된 절벽 부분의 음영을 통한 높낮이 차이로 유추해볼 수 있다. A의 경우 아조화합물의 방해받지 않고 결합되어 상호간의 결합이 보다 우수해지며 절단시 매끄럽지 않은 단면을 보이게 되는 부분이다. 아조 화합물 함유량에 관련된 수화젤의 결합력 차이와 그에 따른 수화젤의 물성변화에 대해서는 보다 세심한 분석이 필요할 것으로 생각된다. 그럼에도 불구하고 결과적으로 샘플 사진상에서 아조화합물의 함유에 의한 형태학 관점에서의 큰 차이는 발견할 수 없었으므로 아조 화합물의 첨가로 인해 수화젤의 기계적 물성이 크게 변한다고는 볼 수 없다.

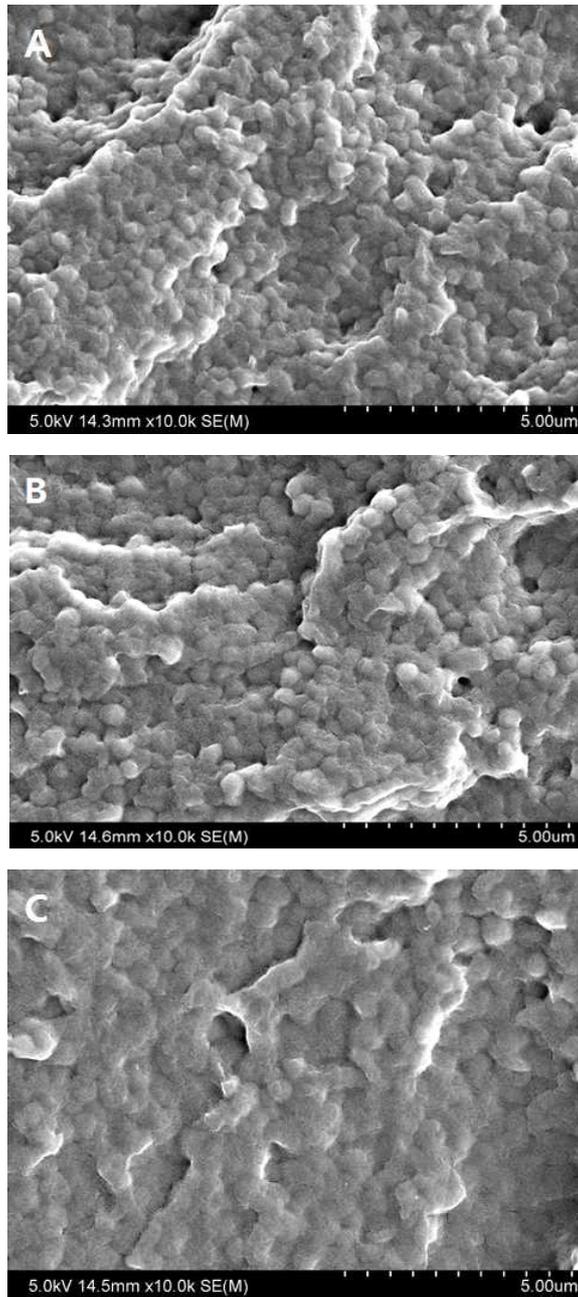


Figure 13. SEM images of the facet of various compositions hydrogel:
(A) azo 0%, (B) azo 0.1%, (C) azo 0.2%.

6. 수화젤의 약물 방출 특성 분석

가. 리바비린 약물을 함유한 수화젤의 방출 거동 연구

Figure 14에 나타낸 것은 리바비린 (Ribavirin) 으로서, 리바비린은 C형 간염을 치료하는 대표적 항 바이러스제로써 항바이러스 작용을 하는 합성 뉴클레오시드 (nucleoside) 제제로서 다양한 DNA와 RNA 바이러스에 작용하여 증식을 억제하는 기능이 있다.

수화젤에 약물로서 리바비린을 함침시키고 그 방출량을 측정함으로써 수화젤의 아조화합물 함유량에 따른 특성을 보다 자세히 알아보았다. 완충용액(pH7.6)에 리바비린을 5wt% 첨가한 후, 이틀 동안 함침한 샘플에 대하여 UV 조사 후 석영 셀 내부에 용액과 잘 섞어준 뒤 방출되는 리바비린을 UV-Vis Spectroscopy로 측정하였다. Figure 15는 광조사 전, Figure 16은 시료들에 대하여 동일 조건의 광 조사시 시간에 따른 리바비린의 방출량을 나타내었다. 사용된 램프는 열에 의한 리바비린 용액의 증발 및 수화젤의 열 수축에 의한 요인을 배제하기 위하여 365 nm LED의 사용과 더불어 Heat absorption filter를 장착하였다. Azo-VE가 함유되지 않은 수화젤의 경우 자연 상태에서의 방출량이 가장 높은 것을 알 수 있는데, 이는 수화젤 내의 구조 변화가 가장 큰 약물의 자연방출을 막을 수 없고, 이에 따라 선택적 조절이 불가능한 부분이다. 또한 시료 A 보다 시료 B 및 C 즉, Azo-VE가 함유된 수화젤의 방출량이 높은 것은 시료 제작 및 준비과정에서의 자연광 노출에 의한 아조화합물의 광 이성화 반응에 의한 영향이라고 볼 수 있다.

Figure 16의 UV-on 조건에서의 그래프 간의 방출량을 비교해보면, Azo-VE가 포함되지 않은 시료의 경우 UV-off의 방출량과 큰 차이 없이 지속적 방출이 되는 것을 알 수 있으며 반대로 Azo-VE가 포함된 수화젤의 경우 방출량의 증가폭이 큰 것을 확인할 수 있다. 이것은 수화젤 내에 함유되어 있는 Azo-VE가 UV-on상태에 따른 빛에 반응하여 수화젤 내부에서의 구조적 변화를 유도하여 수화젤의 약물 방출량의 결과가

달라졌다고 판단 할 수 있다.

한편, 그래프상에서 Azo-VE가 함유되지 않은 수화젤의 경우 타 시료에 비하여 방출량이 꽤 높은 것을 알 수 있는데, 이는 기본적으로 propagating chains 확산 운동성이 저하되는 것이 원인으로 작용하여 방출량의 변화가 발생된 것으로 생각되며, 이 역시 UV-on에 따른 방출량의 차이가 크지 않은 것으로 보아 빛에 의한 방출이 아닌, 앞서 언급한 이유로 인한 자연방출이라 짐작 할 수 있다.

이 실험의 결과로 Azo-VE의 함유에 따른 수화젤의 광 반응성 및 그로인한 선택적 방출 거동을 확인할 수 있으며, 수화젤 내부의 완충용액에 대한 자연 방출율이 감소하는 것을 확인할 수 있다. 수화젤 내에 함유되어있는 광감응형 재료인 아조 화합물에 의해 수화젤 내의 완충용액과 리바비린이 누수 되는 현상을 방지해주기 때문이다.

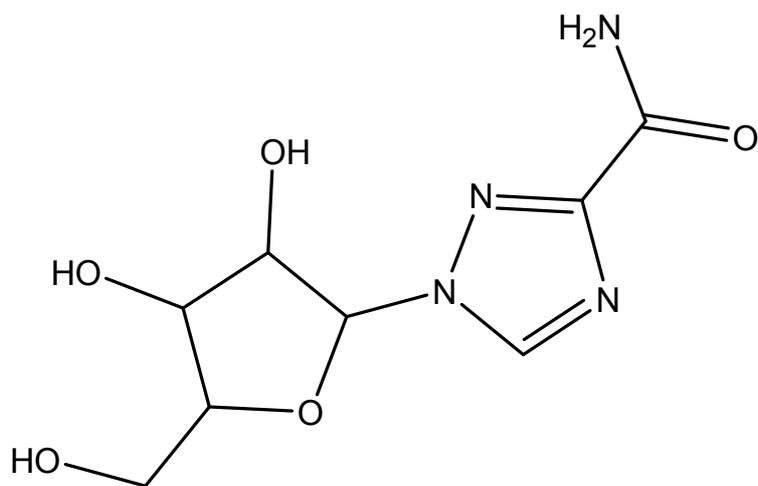


Figure 14. Structural formula of ribavirin.

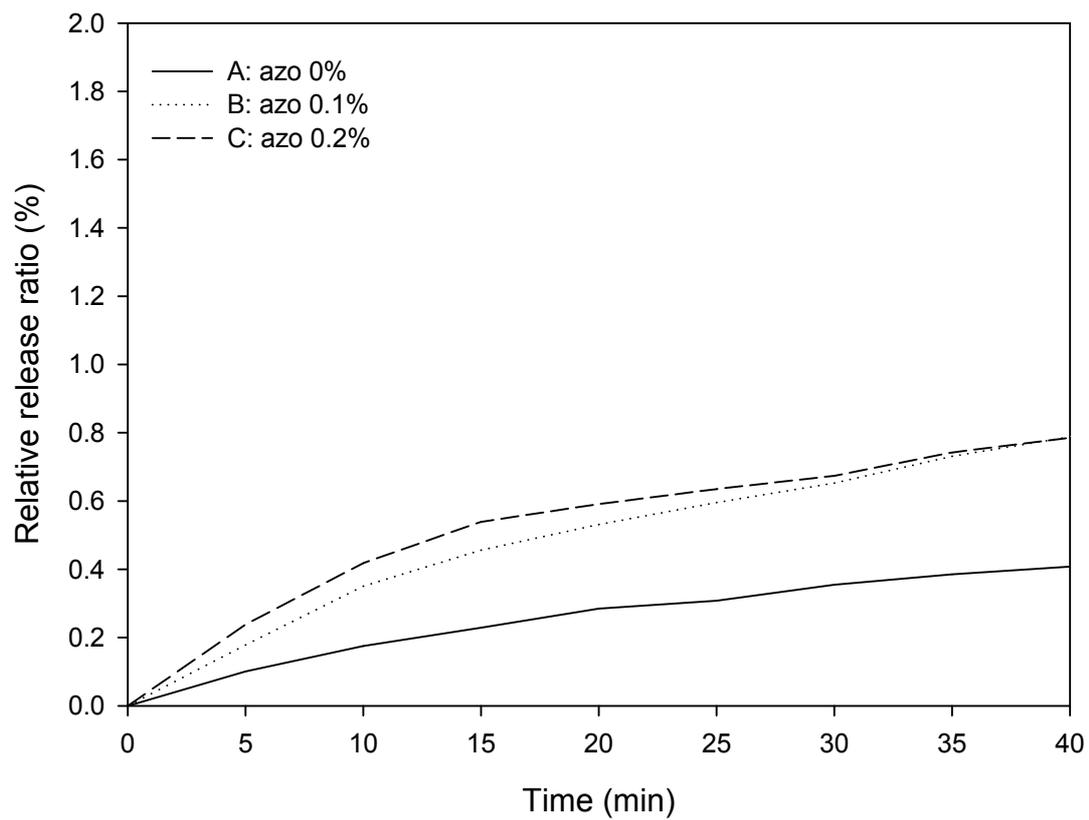


Figure 15. Drug release of various compositions hydrogel before irradiation.

Release temperature; 25°C, in oxygen, about ribavirin.

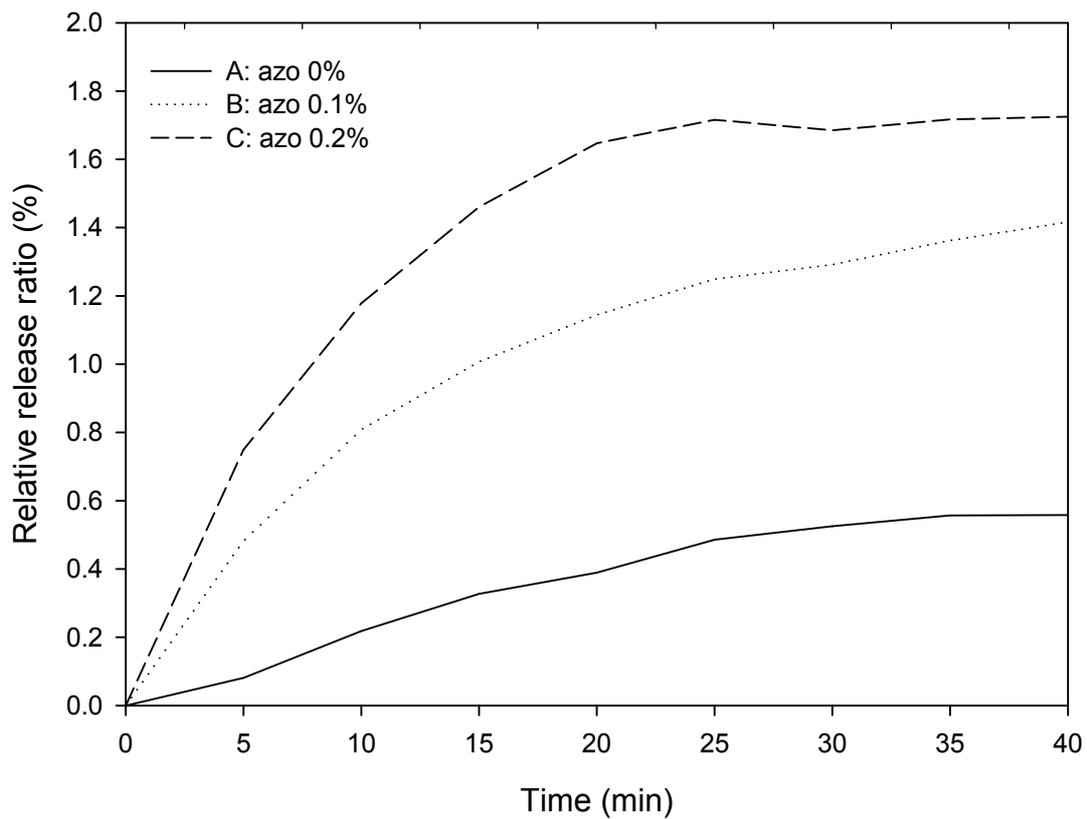


Figure 16. Drug release of various compositions hydrogel after irradiation.
Irradiation intensity : $60\text{mW}/\text{cm}^2$, Irradiation time : 30sec,
Release temperature; 25°C , in oxygen, about ribavirin.

나. 커큐민 약물을 함유한 수화젤의 광량별 방출 거동 연구

Figure 17의 커큐민 (Curcumin)은 강황의 성분으로 간기능 강화, 담즙 분비 촉진, 위궤양 원인균 (피로리균) 살균이담작용, 이뇨작용, 암 예방,항암, 멜라닌 색소의 침착을 방지한다. 체중감량에 효과적이며, 위장이나 장기능 약화에 효과적이며, 간 해독 기능이 탁월하다.[31]

아조 화합물의 함유에 의한 수화젤의 특성에 대하여, 약물의 차이에 의한 특성을 관찰하였다. Figure 18에 나타난 바와 같이, 소수성 약물은 베이스 용액인 pH 7.6 의 물에서 광량이 없을 때 방출거동은 거의 확인되지 않으며 광 조사에 의한 광량비 방출 거동의 관계가 순차적으로 나타남을 확인할 수 있다. 이는 스마트 수화젤에 대하여 특별하거나 적극적인 자극 없이는 약물이 방출되지 않고, 더불어 실험상 조사할 수 있는 최소광원인 $10\text{mW}/\text{cm}^2$ 에서의 약물 방출량과 최대 광원인 $40\text{mW}/\text{cm}^2$ 에서의 약물 방출량은 분명한 차이가 있으며 특히 광원의 증가에 따른 순차적이고 상대적으로 규칙적인 방출량 증가 거동은 이러한 외부작용으로 인한 스마트 수화젤의 약물 방출 컨트롤이 확실히 가능한 부분이라 생각할 수 있다.

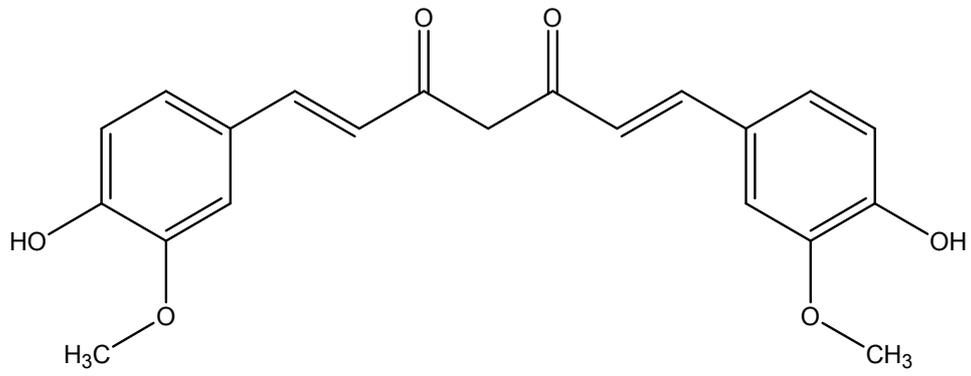


Figure 17. Structural formula of curcumin.

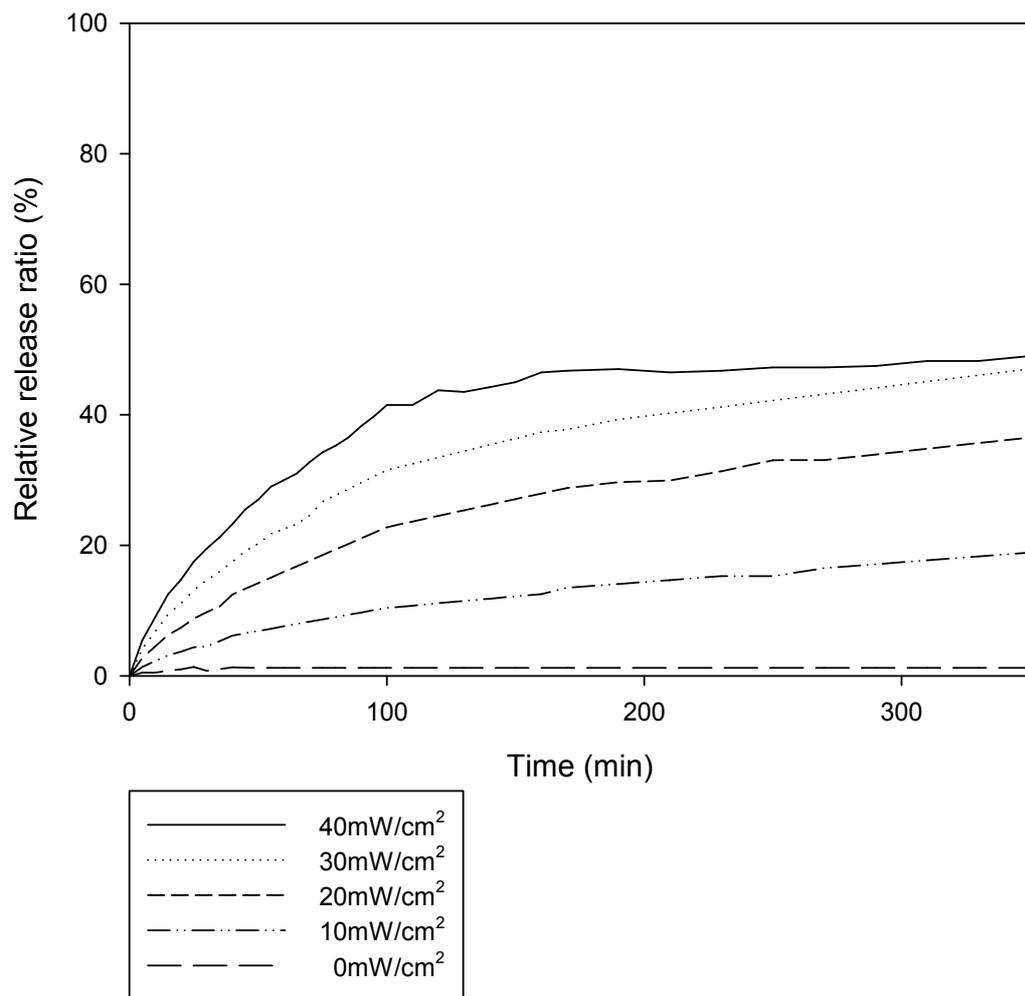


Figure 18. Drug release of various for different light intensity of UV-LED 365 nm, about curcumin.

다. 인도메타신 약물을 함유한 수화젤의 광량별 방출 거동 연구

Figure 19는 모델약물로서 사용되는 인도메타신 (Indomethacin) 으로서, 비스테로이드계 소염진통약물로서 진통효과가 있으며 만성 류마티스성 관절염, 통풍 발작 등에 사용한다.[30]

Figure 20에 나타난 바와 같이, 친수성 약물인 인도메타신을 함유한 수화젤의 광량별 방출 거동에서는 앞선 소수성 약물이 함유된 수화젤 거동과 달리 광원이 없는 상태인 $0\text{mW}/\text{cm}^2$ 에서 외부 자극 없이도 시간이 지남에 따라 서서히 방출되고 있는 강향을 보이며 이는 베이스 용매인 pH7.6의 물에 친수성 약물이 절제수단 없이 수화젤로부터 자연방출로서 빠져나가는 부분이다. 더불어 친수성 약물인 인도메타신을 함유한 수화젤의 경우, 소수성 약물과 달리 최대광량과 최소광량과의 차이가 비교적 불분명한 양상 또한 확인 가능하다.

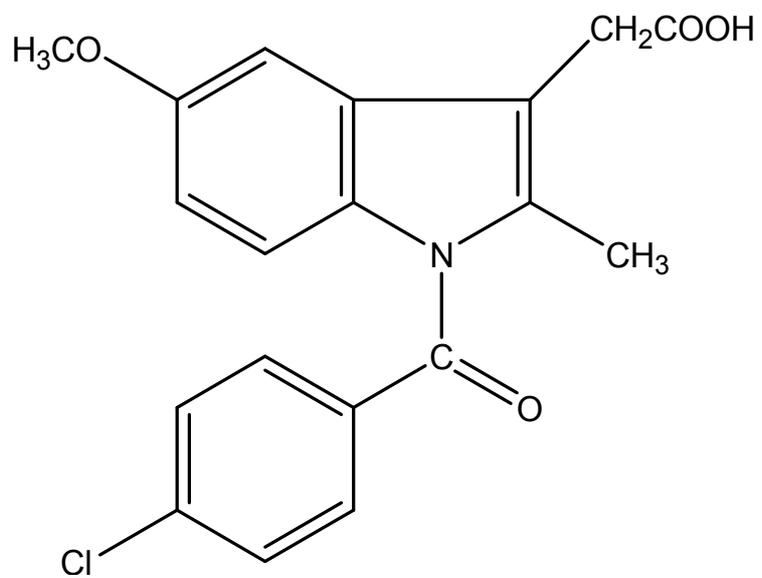


Figure 19. Structural formula of indomethacin.

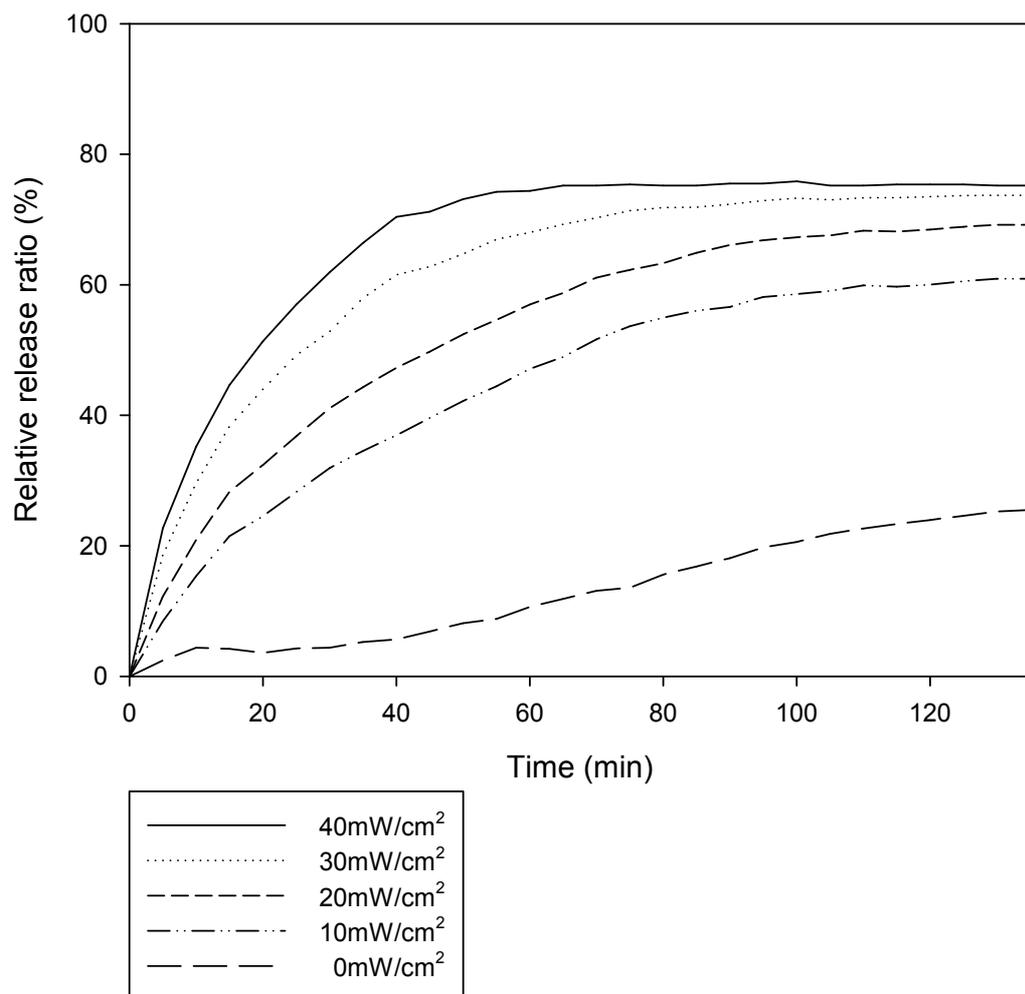


Figure 20. Drug release of various for different light intensity of UV-LED 365 nm, about indomethacin.

7. TMA를 통한 수화젤의 가역적 변화 특성 연구

Thermomechanical Analysis(이하 TMA)는 시료의 dimension에서 나타나는 선형적 또는 부피 변화를 시간, 온도 그리고 힘(Force)에 대한 함수로 측정하는 기기이다. 즉 시료가 열을 받게 되면 그 시료는 선형적 또는 부피의 변화를 일으키게 되는데 이러한 변화가 그 시료의 사용목적에 적합한 값을 갖는지 알기 위해 사용한다. 시료의 열팽창 계수(Coefficient of Thermal Expansion, CTE), 점성(viscosity), 겔 시간(gel time)과 온도, resin의 연화(softening)와 flow, delamination 온도, 유리전이 온도, modulus, 그리고 creep/stress relaxation 등과 같은 정보를 얻고자 할 경우 주로 사용되고, 이러한 기술은 고분자물질(polymeric material)의 특성을 밝히는 연구에 많이 사용되어지고 있다. 특히 시료의 팽창과 수축에 의한 크기변화(dimension changes)를 측정하는 기기로써 딜라토미터(dilatometer)를 대체할 수 있다. Dilatometry 측정법은 시료에 대한 하중(load)과 기계적 stress가 매우 작지만 TMA 측정법은 zero에 가까운 하중에서부터 수 Newton의 하중을 가하여 시료의 팽창(expansion)과 수축(shrinkage)을 측정한다. 측정시그널은 변위측정자기센서(LVDT; Linear Variable Differential Transformer)를 사용하여 샘플의 팽창과정에 대해 데이터를 측정 하는 장점이 있다.

본 연구의 실험은 TMA의 Furnace를 제거 하여 열에 의한 hydrogel의 팽창 수축을 측정하지 않고 빛에 의한 hydrogel의 스위칭현상을 보기위한 실험이다. 제작된 수화젤 샘플은 AVMH를 사용하였으며 3mm × 7mm의 사이즈로 절단하여 필름 전용 셀에 장착하였고, furnace를 제거한 후 hydrogel의 시간에 따른 팽창, 수축률을 측정하여 Figure 22에 나타냈다. hydrogel 샘플은 등변형도 조건(isostrain condition)을 이용하여 측정하였다. 등변형도 조건(Iostrain condition)이란 필름이나 섬유 같은 시료를 연구할 때 유용하게 사용할 수 있다. 시료의 초기 길이에 대해 일정 비율만큼 늘린 상태를 계속 유지하면서 UV 램프를 온, 오프하면서 변화시킨다. 이때 시료가 팽창 또는 수축함에 따라 초기의 변형을 계속 유지하는데 필요한 힘의 변화를 측정하였다. 아조 화합물이 포함된 수화젤중 HPC가 첨가되어 기계적 강도와 빛을 받았을 때 반응성이 뛰어났던 AVMH를 이용하여 실험하였다. 실험된 조건은 200nm~ 600nm의 파장이 나오는 Spotcure를 필터 없이 사용하였고 0.003N의 하중을 걸어준 후 20초간 빛을 조사 후 30초간 안정화 시키는 방법을 반복하여 실험하였다. 실험측정 공정은 Figure 6에 나타

넨 바와 같다. 수화젤은 1mN으로 2분정도 안정화를 시켜준 뒤 샘플과의 거리를 5cm 정도 떨어뜨린 후 20초간 빛을 조사하고, 30초간 안정화 시킨 후 20초간 빛을 반복하여 조사 하여 안정화 되었다. 빛을 받은 아조 화합물이 포함된 hydrogel은 광여기 현상으로 인해 이 구조상에서 구조 변환이 일어나게 되어 팽윤과 수축을 4.5um로 일정하게 반복하면서 나타났고, 이러한 현상으로 인해 완충용액과 리바비린이 함침이 된 아조 화합물이 포함된 수화젤에 빛을 조사하게 되면 이러한 팽윤 수축 현상으로 인해 방출이 된 것이다.

한편, Figure 21을 살펴보면, 재료외의 모든 조건이 Figure 22와 같으며, 초기를 제외한 전역에서 광 조사 유무에 관계없는 거동을 보인다. 초기에는 광조사에 미약하나마 거동을 보이는 듯 하지만 이는 실험 전 충분히 하중을 걸어주어 시료의 안정화를 갖게 되는데, 이 때 충분한 안정화가 되지 못하였거나 실험 외적 요인이 작용했던 것으로 생각된다. 아조 화합물이 함유된 시료의 경우, 광조사 유무에 따라 시료의 거동 차이가 크게 변하여 안정화까지 걸리는 시간이 짧은 반면, 광조사에 반응이 없는 시료의 경우 안정화 까지 걸리는 시간은 비약적으로 늘어날 수 있는 부분이다. 이는 결과적으로 재료안에 광감응형 재료가 함유되어있지 않은 결과 광조사에 반응을 보이지 않는 것으로 판단된다.

TMA로 아조 화합물의 스위칭 현상으로 인한 차이는 아조벤젠사슬의 Side chain에 따라 각기 다른 양상이 보여 질것으로 예상된다. 그리고 수화젤 내의 아조 화합물로 인한 스위칭 현상으로 인공근육으로의 적용이 가능할 것이다. 기존의 인공근육 시스템은 전압을 이용하여 변형이 일어나는 가역적 반응을 통한 개발이 진행되었지만, 빛에 반응하는 수화젤을 이용하여 적용이 가능할 것이다.

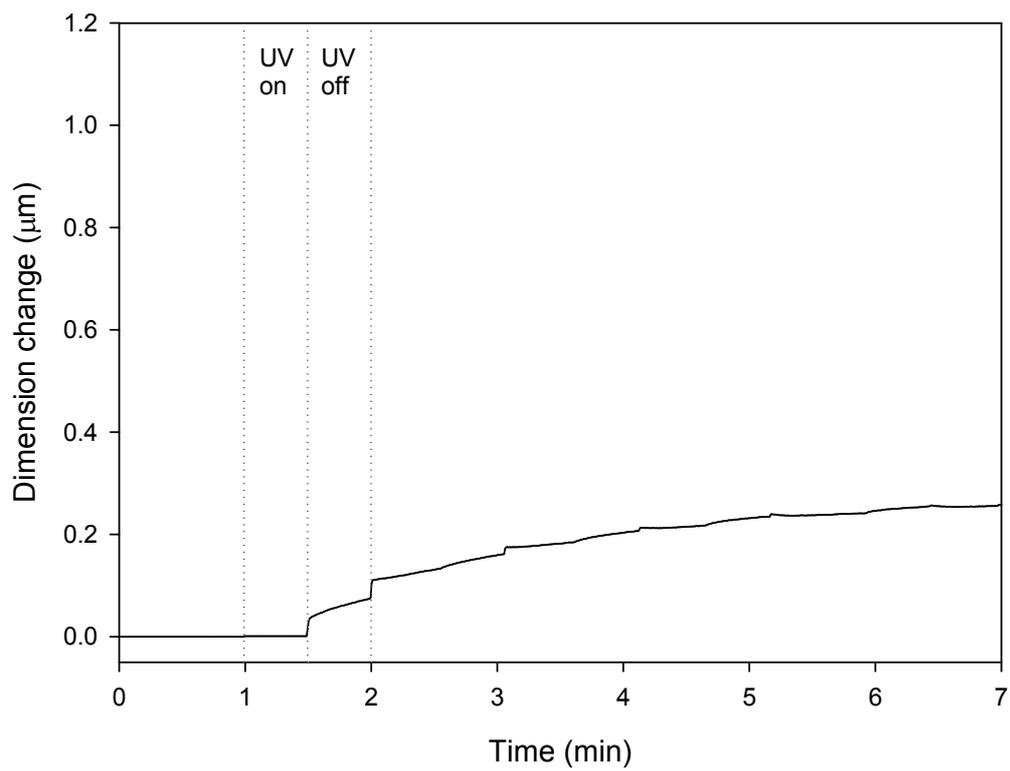


Figure 21. Thermo mechanical analysis by UV irradiation with heat absorption filter: Sample A; Azo 0%.

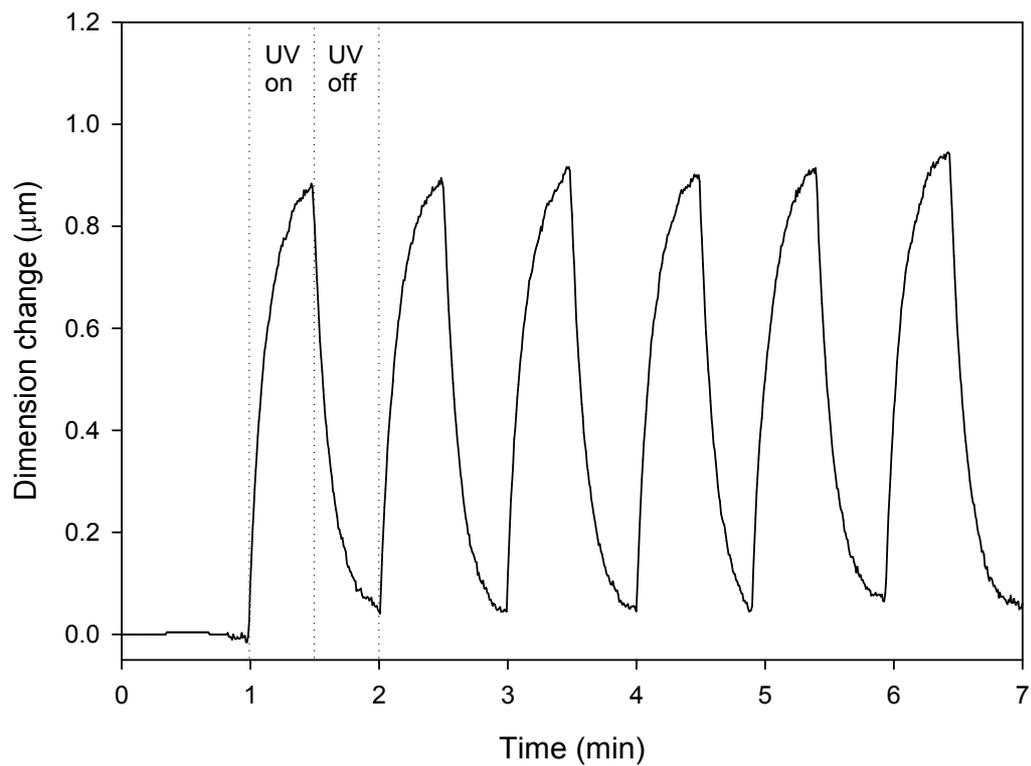


Figure 22. Thermo mechanical analysis by UV irradiation with heat absorption filter: Sample C; Azo 0.2%.

제 5 절. 결론

본 연구를 통해 수화젤에 광 응답성 고분자인 아조벤젠을 첨가시켜 광 감응형 스마트 수화젤을 제조하고 그 특성을 알아보았다.

광 감응형 재료인 아조 화합물의 첨가로 인해 수화젤은 빛에 의해 release 거동에 대한 조작이 가능하였으며 이러한 수화젤의 경화에 있어 소량의 아조벤젠 함유량은 큰 차이를 보이지 않으며 이는 수화젤의 형태학에서도 확인 되었다. 이와 같은 결과로 하여금 수화젤에 대한 아조 화합물의 첨가는 광감응에 의한 요인을 제외한 순수 수화젤의 기계적 물성에는 큰 영향으로 작용하지 않음을 확인하였다.

또한, 아조 화합물이 첨가된 수화젤에 실제 약물을 함유시켜 보다 자세한 거동을 살펴본 결과 기존의 친수성 약물에 대해서 지속적인 서방출을 확인하였으며, 이 때 아조 화합물의 광 이성화에 따른 거동 외의 외부 작용은 발견하지 못하였고 광 조사에 따른 방출속도 증가를 확인하였다. 더불어 광량 조절 시, 약물의 방출 속도는 광량에 의해 영향을 받는 것을 확인하였으며 특히 소수성 약물을 함침시켜 광량을 비교해본 결과, 광 조사 없이는 약물의 방출이 없었으며 광조사량에 따라 약물방출량 또한 조절 되었음을 확인하였다. 마지막으로 TMA 실험을 통하여 본 연구에서 제작한 광 감응형 스마트 수화젤에 대하여 광조사 유무에 따른 반응성을 확인하였다.

광 응답형 재료인 아조벤젠의 첨가로 인하여 수화젤의 선택적인 흡수/방출 거동을 확인하는 등 가역적 변화 특성을 위와 같이 확인 하였으며, 이를 실제 약물을 함유하는 수화젤에 적용, 수화젤의 빛에 의한 약물 방출 조절이 가능함을 확인하였다. 더불어 친수성 약물과 소수성 약물의 비교를 통하여 기존의 친수성 약물만 사용 가능하였던 수화젤에 소수성 약물로의 응용 가능성을 제시하였고 자연방출을 배제하고 선택적 서방출을 유도하여 보다 효과적인 약물 전달 시스템으로의 응용 및 센서나 액츄에이터 등 보다 실제적이고 효율적인 응용을 제안한다.

참고문헌

1. 이세근, Preparation and Application of Functional Hydrogel Particle, 과학기술 학회, 2000
2. J Kopecek, J Yang, Hydrogels as smart biomaterials, *Polymer International*, 56, 1078 (2007).
3. WE Hennink, CF van Nostrum, Novel crosslinking methods to design hydrogels, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 54, 13 (2002).
4. G Khang, MS Kim, BH Min, *et al.*, Scaffolds for tissue engineering, *Tissue Eng. Regen. Med.*, 3(4), 376 (2006).
5. AS Hoffman, Hydrogels for biomedical applications, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 43, 3 (2002).
6. R Langer, NA Peppas, Advances in biomaterials, drug delivery, and bionanotechnology, *AIChE Journal*, 49, 2990 (2003).
7. NA Peppas, JZ Hilt, A Khademhosseini, R Langer, Hydrogels in biology and medicine: from molecular principles to bionanotechnology, *Adv. Mater.*, 18, 1345 (2006).
8. S Chaterji, IK Kwon, K Park, Smart polymeric gels: redefining the limits of biomedical devices, *Prog. Polym. Sci.*, 32, 1083 (2007).
9. So Yeon Kim, Research Trends on Polymeric Hydrogels for Tissue Engineering Applications, TERMI, 2008
10. Bigelow, H. E.; Robinson, D. B. (1955), "아조벤젠", *Org. Synth.* 22: 28; Coll. Vol. 3: 103
11. Yager, K. G.; Barrett, C. J. (2008). "Chapter 17 - 아조벤젠 Polymers as Photomechanical and Multifunctional Smart Materials". In Shahinpoor, M.; Schneider, H.-J. *Intelligent Materials*. Cambridge: Royal Society of Chemistry. pp. 426 - 427.
12. L. Jianwei, N. Jun, Z. Yufei, H. Yong, Preparation and properties of different

photoresponsive hydrogels modulated with UV and visible light irradiation,
ELSEVIER, 2010, 20-25

13. T. Miyata, T. Uragami, and K. Nakamae, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 54, 79 (2002).
14. A Gutowska, B Jeong, M Jasionowski, Injectable gels for tissue engineering,
Anatomical Record, 263, 342 (2001).
15. C Lin, AT Metters, Hydrogels in controlled release formulations: network
design and mathematical modeling, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 58, 1379 (2006).
16. IUPAC, Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book")
(1997). Online corrected version: (2009) "azo compounds".
17. Mitscherlich, E. (1834), "Ueber das Stickstoffbenzid". *Ann. Pharm.*, 12: 311 - 314.
18. "Control over molecular motion using the cis - trans photoisomerization of the
azo group" Estíbaliz Merino and María Ribagorda Beilstein *J. Org. Chem.* 2012,
8, 1071 - 1090.
19. Noble, Alfred (1856). "III. Zur Geschichte des Azobenzols und des Benzidins".
Annalen der Chemie und Pharmacie 98 (2): 253 - 256.
20. T. Ikemori and M. Tsumitani, "Special Functional Dyes". SCMC. Tokyo, p5
(1986)
21. E. Kim, D. S. Han, and T. J. Kang, *J. Kor. Soc. Imaging Sci. & Tech.*, 5, 20
(1999).
22. S. Dvornikov and P. M. Rentzepis, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 246, 379 (1994)
23. M Eich and J. H. Wendorff, *Macromol. Chem. Rapid Commun.*, 8, 59 (1987)
24. Cabrera and V. Krongauz, *Macromolecules*, 20, 2713 (1987).
25. S. Yitzchaik, I. Cabreta, F. Buchholtz, and V. Krongauz, *Macromolecules*, 23.
707 (1990).
26. Cabrera, V. Krongauz, and H. Ringsdorf, *Ang. Chem. Int. Ed. Eng.*, 26. 1178
(1987).
27. M. Dumon, G. Froc, and S. Hosotte, *Nonlinear Opt.*, 9, 327 (1995).
28. V. Weiss, A. A. Friesem, and V. A. Krongauz, *Opt. Lett.*, 18, 1089 (1993).

29. C. Crano and R. J. Guglielmetti, "Organic Photochromic and Thermochromic Compounds", In Main Photochromic Families, New York, p65 (1999).
30. H. G. Nam, C. H. Lee and Y. H. Shin, J. Kor. Pharm. Sci., 2002
31. A. Altunbas et al., Biomaterials 32 (2011) 5906-5914

감사의 글

지난 2년 동안의 대학원 생활은 저에게 많은 가르침을 주었고, 부족한 면을 일깨워준 소중한 시간이었습니다. 지금의 제가 있기까지 관심과 격려로 저에게 큰 힘이 되어 주신 모든 분들께 감사의 마음을 전합니다.

먼저 이 논문이 완성되기까지 학술적인 지도는 물론 인성 교육의 중요성을 일깨워 주시고 제가 많은 방황에서 이 자리까지 올수 있게 물심양면으로 도와주신 김현경 교수님께 진심으로 감사를 드립니다. 또한 많은 격려와 애정 어린 질책으로 긴장의 끈을 놓지 않도록 도와주신 홍진후 교수님께도 깊은 감사를 드립니다. 그리고 지금도 후배님들과 선배님들에게 양질의 교육과 바른 가르침을 주기 위해 불철주야 노력하시는 최재곤 교수님, 김준섭 교수님, 유지강 교수님, 조훈 교수님 그리고 이창훈 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 더불어 본 연구에 있어 많은 도움을 주신 큐시스의 김양배 박사님, 조정대 박사님, 박수철 박사님, 이상섭 선배님, 김권석 선배님, 김 철 선배님과 관심과 배려를 아끼지 않으신 큐시스 임직원 분들께도 감사 드립니다.

대학원 과정 동안 실험실에서 고락(苦樂)을 함께 했던 아람누나, 성윤형, 희영과 수경, 그리고 옆에서 많은 도움과 힘이 되어준 상진형, 동훈형, 찬호형, 희주형, 진우, 경민형에게 진심으로 감사합니다. 그리고 힘들고 지칠 때 큰 힘이 되어준 진석형, 대홍형, 소연, 은재, 규용, 광환형, 구환형, 대호, 심철, 종희 그리고 말로 다 표현하지 못한 소중한 인연들에게 감사의 말을 전하고 싶습니다.

마지막으로 지금의 제가 있기까지 여러 어려움 속에서도 아낌없는 사랑과 정성으로 배움을 허락해 주신 아버지와 어머니, 형, 형수와 염려와 관심으로 지켜봐 준 은혜에게 이 논문을 바치며 그 분들이 주신 큰사랑에 깊은 존경과 감사를 드립니다.

2013年 12月

庾 鍾 洙