creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 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

dCollection

[UCI]I804:24011-200000256810

2012年 2月

碩士學位論文

아조 화합물을 함유한 광감응형 스마트 하이드로겔의 제조 및 특성

朝 鮮 大 學 校 大 學 院

尖端部品素材工學科 (素材工學專攻)

金 熙 周

아조 화합물을 함유한 광감응형 스마트 하이드로겔의 제조 및 특성

Preparation and properties of photoresponsive smart hydrogel

2012 年 2 月 24 日

朝 鮮 大 學 校 大 學 院

尖端部品素材工學科 (素材工學專攻)

金 熙 周

아조 화합물을 함유한 광감응형 스마트 하이드로겔의 제조및 특성

指導敎授　洪　鎭　厚

이 論文을 工學碩士學位 申請論文으로 提出함.

2011 年 10 月

朝 鮮 大 學 校 大 學 院

尖端部品素材工學科 (素材工學專攻)

金　熙　周

金 熙 周의 碩士學位論文을 認准함

委員長 朝鮮大學校 敎 授 崔 載 坤 印

委 員 朝鮮大學校 敎 授 洪 鎭 厚 印

委 員 朝鮮大學校 敎 授 金 炫 暻 印

2011 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 아조 화합물을 함유한 광감응형 스마트 하이드로겔의 제조 및 특성

제 1절. 서론 ····· 1

제 2 절 연구 배경 ····· 3
2.1. 연구의 목적 ····· 3
2.2. Azobenzene의 광 이성질 현상 메커니즘 ····· 7

제 3 절 실험 ····· 9
3.1. 실험재료 ····· 9
3.2. 배합 및 경화 조건 ····· 9
3.3. Azo - compound의 합성 및 구조 분석 ····· 9
3.4. Hydrogel의 제조 방법 ····· 10
3.5. UV-Visible Spectroscopy ····· 11

3.6. Hydrogel의 Swelling/Release측정 ····· 11
3.7. Scanning electron microscope (SEM) ····· 12

제 4 절 결과 및 고찰 ····· 16
4.1. Azo-Salt와 Azo-Vinylether 합성 ····· 16
4.2. UV-Visible Spectroscopy 특성 연구 ····· 18
4.3. Interior morphology of Hydrogel ····· 21
4.4. Hydrogel의 Swelling / Release 특성 연구 ····· 24
4.5. UV-Vis Spectroscopy를 통한 Rivavirin의 방출특성 연구 27
4.6. Intensity에 따른 Hydrogel의 방출특성 연구 ····· 31

제 5절. 결론 ····· 35

제 2 장 Hydroxypropyl Cellulose가 함유된 광감응형 스마트 Hydrogel의 제조 및 특성

제 1절. 서론 ····· 36

제 2 절 실험 ····· 39
2.1. 실험재료 ····· 39
2.2. 배합 및 경화 조건 ····· 39

2.3. Hydrogel의 제조 방법 ····· 39
2.4. Hydrogel의 Swelling/Release측정 ····· 40
2.5. Scanning electron microscope (SEM) ····· 40
2.6. TMA 측정 ····· 41

제 3 절 결과 및 고찰 ····· 43
3.1. Interior morphology of Hydrogel ····· 43
3.2. Hydrogel의 Swelling / Release 특성 연구 ····· 46
3.3. UV-Vis Spectroscopy를 통한 Rivavirin의 방출특성 연구 48
3.4. Intensity에 따른 Hydrogel의 Rivavirin 방출특성 연구 ····· 50
3.5. Thermal Analysis (TMA)를 통한 Hydrogel의 switching 특성 연구 ····· 53

4. 결론 및 고찰 ····· 56

LIST OF TABLES

Table 1. Classification of Stimuli-Sensitive Hydrogels. ····· 6
Table 2. Formulation of the UV-curable systems with varying amounts of Azo-Salt and Azo-Vinylether. Data values are weight percentage. ··· 15
Table 3. Kinetic analysis result for the Drug release of various Hydrogel. under condition described in the legend of Figure 15. ····· 30
Table 4. Kinetic analysis result for the Drug release of various intensity. under condition described in the legend of Figure 16. ····· 34
Table 5. Formulation of the UV-curable systems with varying amounts of Azo-Salt and Azo-Vinylether. Data values are weight percentage. ··· 42
Table 6. Kinetic analysis result for the Drug release of various Hydrogel. under condition described in the legend of Figure 22. ····· 49
Table 7. Kinetic analysis result for the Drug release of various intensity. under condition described in the legend of Figure 23. ····· 52

LIST OF FIGURES

Figure 1. Synthesis of Azobenzene-salt ····· 14
Figure 2. Synthesis of Azobenzene-vinylether ····· 14
Figure 3. H-NMR spectra of the Azo-vinylether ····· 17
Figure 4. UV-visible absorption spectra of Azobenzene-salt in THF at room temperature : trans-to-cis by UV Irradiation 365nm. ····· 19
Figure 5. UV-visible absorption spectra of Azobenzene-salt in THF at room temperature : cis-to-trans by visible 400~500nm. ····· 19
Figure 6. UV-visible absorption spectra of Azobenzene-vinylether in THF at room temperature : trans-to-cis by UV Irradiation 365nm. ····· 20
Figure 7. UV-visible absorption spectra of Azobenzene-vinylether in THF at room temperature : cis-to-trans by visible 400~500nm. ····· 20
Figure 8. SEM of the facet of the Hydrogel not including the azo compound. ····· 22
Figure 9. SEM of the facet of the Hydrogel including the azo compound. ····· 22
Figure 10. SEM of the facet of the Hydrogel not including the azo compound. ····· 23
Figure 11. SEM of the facet of the Hydrogel including the azo compound. ····· 23
Figure 12. Swelling kinetics of various compositions Hydrogel. ····· 26
Figure 13. Photoisomerization of Rivavirin in PH 7.6 buffer solution. ···· 29
Figure 14. Drug release of various compositions Hydrogel after

irradiation. ····· 30
Figure 15. Drug release of various intensity after UV irradiation. (A) Monomer (B) ASM (C) AVM ····· 34
Figure 16. The SEM of the Hydrogel in which Azo-compound is not contained HPC ····· 44
Figure 17. The SEM of the Hydrogel in which Azo-Salt is contained HPC. ····· 44
Figure 18. SEM of the facet of the Hydrogel not including the azo compound contained HPC. ····· 45
Figure 19. SEM of the facet of the Hydrogel including the azo compound contained HPC. (A) ASM (B) AVM ····· 45
Figure 20. Swelling kinetics of various compositions. (A) ASM Hydrogel with HPC (B) AVM Hydrogel with HPC ····· 47
Figure 21. Drug release of various intensity after UV irradiation. ····· 49
Figure 22. Drug release of various intensity after UV irradiation. ····· 52
Figure 23. Dimension for photo-cured gel films under switching of UV light. ····· 55

ABSTRACT

Preparation and properties of photoresponsive smart hydrogel

Hee Ju Kim
Advisor : Prof. Hong Jin Who, Ph.D.
Department of advanced parts and materials & Engineering,
Graduate School of Chosun University

On this study, we synthesized photo responsive smart hydrogel using method of photopolymerization. Photoisomerization of synthesized azo-compound was detected by UV-vis spectroscopy. Effect of azo-compound was converted trans into cis and cis into trans by way of dose of 365nm or 400~500nm respectively, and these transformations were showed. We studied that when using hydrogel to disperse drug, drug dispersion was showed differently according to physical of chemical bonding of azo-compound which is inside of hydrogel. And added hydrogel in azo-vinylether has excellent properties. The difference in switching phenomenon of azo-compound has showed different aspect because of side chain in azobenzene. Switching phenomenon of azo-compound in hydrogel was possibly applied to not only DDS (drug delivery system) but also artificial muscle. Existing artificial muscle system was progressed using a reversible reaction changes by voltage. but we expect there is potential possibility of photo responsive hydrogel is reacted by light.

제 1 장 아조 화합물을 포함한 광감응형 hydrogel의 특성연구

제 1절. 서론

자외선 경화 형 재료들에 대한 연구는 환경 친화적 특성, 수초 내의 빠른 반응성 및 코팅제, 잉크재료, 치과용 재료, 광학소재, 전자재료 등과 같은 다양한 분야에 응용가능하기 때문에 세계적으로 많은 각광을 받고 있다.

특히, 최근 들어 우수한 기계적 성능을 가진 hydrogel의 발견으로 산업적으로 폭넓은 응용을 가능하게 만들고 있다. 주된 분야로는 연료전지 멤브레인, 분리 멤브레인, 고성능 흡수 체, 인쇄 산업, 광학장치, 저 마찰 겔 머신 및 생체 기계적 분야가 있다.

그중, 생체 기계적 분야로는 인공연골, 뼈 , 힘줄, 혈관 및 생체 조직 등이 있는데 생의학 용도로 사용되기 위해서는 세포 유전자 및 줄기세포와 우수한 자극 반응형 하이드로 겔을 부합시켜 생체에 적용시켜야 한다. 지난 20여년에 걸쳐 많은 연구자 들이 외부환경 변화에 의해 부피가 변하는 많은 종류의 자극 반응성 고분자 겔을 개발하였다. 외부 자극으로는 용매의 조성, pH[1-4], 온도[4-7], 빛[8,9], 글루코오스[10], 전기장 및 자기장[11], 압력[12] 등이[13] 주로 사용되었으며, 이러한 자극 반응형 hydrogel은 센서, 인공근육, 약품조절 전달 시스템(DDS), 배양기 및 정제시스템 등과 같은 다양한 생명 분야로 적용 가능성이 시도되었다. Hydrogel은 수소결합, 공유결합, van der waals 결합 또는 물리적 결합 등에 의해 가교된 친수성 고분자로 수용액 상에서 물에 팽윤할 수 있는 친수적인 3차원 고분자 네트워크 구조를 가짐으로써 많은 양의 물을 함유할 수 있다는 것이다[14]. 즉, 친수성 고분자의 삼차원 망상구조는 물에는 녹지 않으면서 많은 양의 물을 흡수할 수 있다. 이러한 특성으로 인해 hydrogel은 액체와 고체의 중간 물성을 지니며 의약학적인 응용뿐만 아니라 농업, 공업적으로 많은 응용이 되어 왔다. 대부분의 hydrogel은 확산에 의해 팽윤이 진행되기 때문에 완전한 팽윤 상태에 도달하기 까지는 수 시간에서 수일에 이르기까지 긴 팽윤 시간을 필요로 한다.

이와 같은 성질은 조절된 약물 방출등과 같은 응용분야에 있어서는 유용하게 쓰이지만 빠른 팽윤을 요구하는 분야에서는 사용이 제한적이다. hydrogel 은 수백 ㎛ 크기의 공극들이 서로 연결되어 열린 채널 구조를 형성하고 있으며 이런 구조적 현상에 기인한 모세관 현상으로 인하여 수 분 내에 완전한 팽윤 상태에 도달하게 된다. hydrogel은 온도, pH, 전기, 응력, 압력, 이온강도, 소리 및 용매조성 등의 외부자극을 받음으로 가역적 혹은 비가역적으로 자체 내부에서 네트워크의 구조적 변화를 일으킬 수 있는데 이러한 hydrogel을 자극 감응 형 hydrogel이라고 한다. 그중 빛 자극 감응 형 hydrogel은 아조벤젠의 분자에 두 개의 벤젠 고리가 두 개의 질소를 통하여 연결되어 있는 구조를 가지고 있고, 특히 두 질소 원자들은 이중결합을 이루고 있다. 이분자는 여러 액체 내에 존재할 때 빛에 의하여 광 여기 과정을 거치는 경우 trans state에서 cis 상태로 isomerization 하여 두형태의 구조를 가질 때 이 구조상에서 구조 변환이 일어난다. 이는 기저 상태의 trans 상태의 Azobenzene 분자에 365nm의 빛을 조사하는 경우 여기 상태로 천이 하고 질소 이중 더블본드 부분이 반전이나 회전을 하며, cis Azobenzene 상태로 isomerization 변환을 한다. 반대로 cis 상태의 Azobenzene에 400 ~500nm의 빛을 조사하는 경우 trans 상태로 isomerization 변환도 할 수 있는 가역적 반응이다. 이러한 광 자극 감응 형 hydrogel의 개발은 우수한 생체적합성과 외부 환경에 대한 감응성 등의 특징 때문에 약물의 부작용을 최소화할 수 있고, 고효율 및 서방형 약물 전달 시스템과 인공 근육 등으로 응용이 가능하여 현재까지도 다양한 연구가 진행되고 있다[15,16]. 또한, 생체적합성이 높은 물질로 다량의 물을 흡수한 상태에서는 생체의 조직과 유사한 거동이 보인다.

본 연구는 Azobenzene이라는 분자를 임계 에너지 보다 높은 에너지의 전자가 분자를 통하여 지나가게 되는 경우, 전자에 의하여 구조적 변화를 유도해 분자 스위칭을 이용 하여 Azobenzene을 포함한 광 자극 반응형 hydrogel 의 합성과 응용에 대한 연구 및, 분석을 해 보고자 한다.

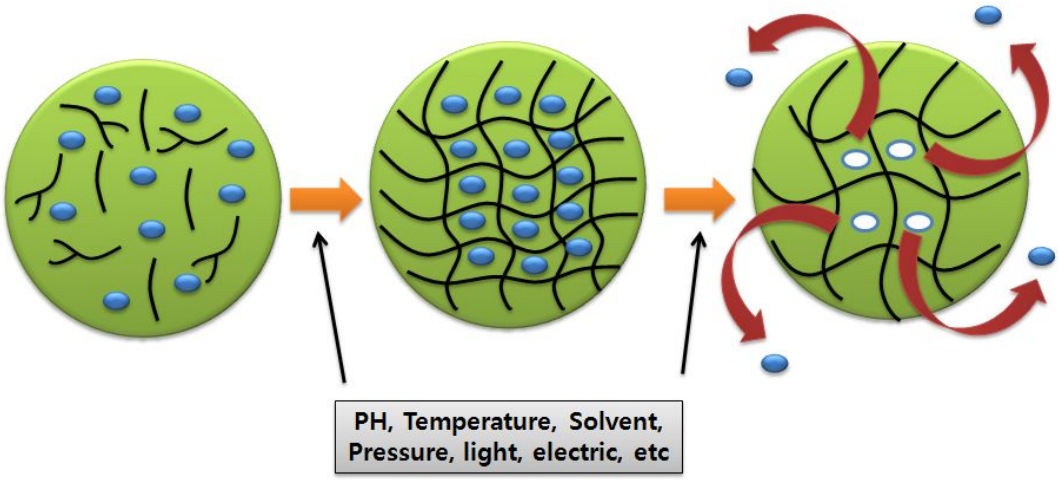
제 2 절 연구 배경

2.1. 연구의 목적

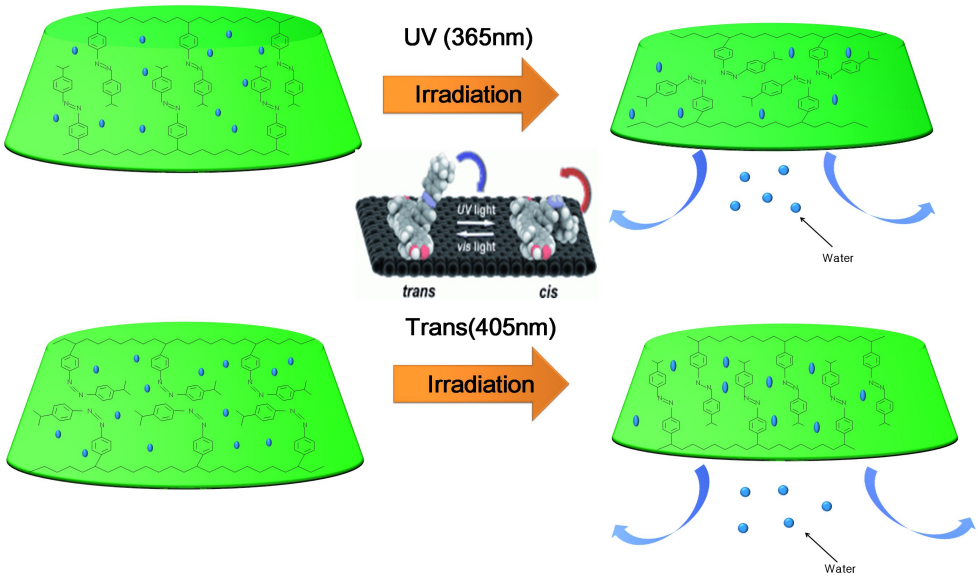
최근 Yong HE 그룹에서는 Azobenzene의 광 이성질화 반응을 이용하여 온도, pH, 전기, 압력 등이 필요 없는 자외선, 가시광선을 이용한 광 응답성 hydrogel을 제작하여 광 이성질 특성을 이용한 hydrogel을 보고하였다[14]. 이들 그룹에서 발표된 두 타입의 hydrogel은 광 경화를 이용하여 각각 trans와 cis로 제작하여 광응답성 hydrogel의 변화를 관찰하였다. UV와 vis 타입의 hydrogel을 완충용액(pH 7.6)이 충진된 두 타입의 hydrogel을 uv로 제작된 샘플은 visible을, 그리고 visible로 제작된 샘플은 uv로 조사하게 되면 hydrogel 내부의 Azobenzenz-salt는 365nm의 빛을 조사하는 경우 여기 상태로 천이 하고 질소 더블본드 부분이 반전이나 회전을 하며, cis Azobenzene 상태로 isomerization 변환이 된다. 반대로 cis 상태의 Azobenzene에 400~500nm의 빛을 조사하는 경우 trans 상태로 isomerization 변환도 할 수 있다. 그래서 pH 7.6의 완충용액은 uv로 제작된 hydrogel은 visible를 조사하게 되면 cis → trans로 visible로 제작된 hydrogel은 uv를 조사하게 되면 trans → cis로 바뀌면서 pH 7.6의 완충용액을 방출하게 된다. Yong HE 그룹에서 발표한 hydrogel의 메커니즘을 scheme 2.에 나타내었다. 이러한 hydrogel은 적용 가능한 분야에 따라 재료의 선택을 다양하게 사용할 수 있으며 약물 전달용도로의 응용이 가능한 반응형 hydrogel의 종류도 다양하다. 이들의 물리적 자극원과 화학적 자극원으로 구분할 수 있는데, scheme 1에 나타내었고, 이를 약물 전달로서의 응용이 가능한 자극반응형 hydrogel의 종류를 table 1에 나타내었다. 이러한 자극원을 이용한 자극 반응형 hydrogel의 개발은 약물의 부작용을 최소화할 수 있는 고효율 및 서방형 약물전달시스템에 응용 가능할 것으로 전망된다[17-19]. 왜냐하면 체내의 호르몬 분비의 기전을 닮은 약물전달시스템의 개발에서 필요에 따라 약물을 인체 내로 전달함으로써 생리적인 조건과 일치하여야 하는데 자극 반응형 hydrogel의 경우 필요에 따라 적절히 약물을 방출 할 수 있기 때문이다.

본 연구는 Azo-compound이 갖는 광 이성질화 반응을 이용하여 salt type의 Azobenzene과 vinylether type의 Azo-compound가 합성된 물질에 따라 다양한 인자

들에 의한 hydrogel의 방출 특성을 알아보고자 한다.



Scheme 1. Drug release behavior of stimuli-sensitive hydrogel



Scheme 2. The buffer solution translation mechanism of the inside of the hydrogel.

Table 1. Classification of Stimuli-Sensitive hydrogels.

(a) Stimulation type

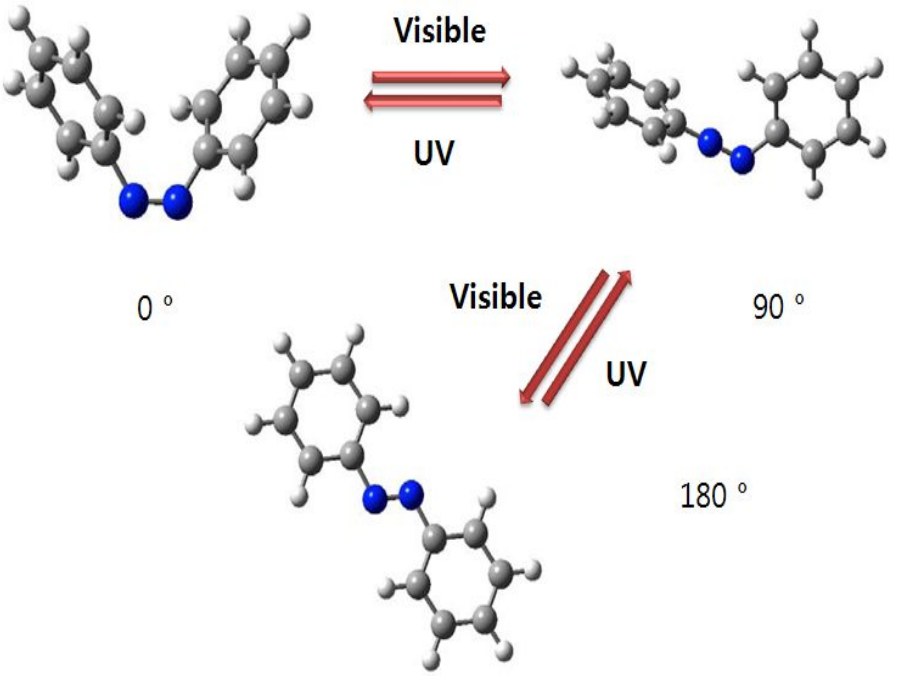
Type	Example
Chemical sensitive	pH, Ionic strength, Solvent, Specific molecular
pHysical sensitive	Temperature, Electric, light, Sound, Pressure, Magnetic force

(b) Stimuli-sensitive hydrogel as drug Carriers

Classification	Polymer	Drug
Magnetic	Ethylene-co-vinyl acetate	Insulin
Ultrasonic radiation	Ethylene-co-vinyl acetate Ethylene-co-vinyl alcohol	Zine bovine insulin, insulin
Electric field	Poly(2-hydroxyethyl methacrylate	Propranil hydrochlorode
Antibody	Poly(ethylene-co-vinyl acetate	Naltrexone, Ethinyl estradiol
pH	Chitosan-poly(ehtylene oxide)	Amoxicillin metronidAzole
	Poly(acrylic acid) - PEO	Salicyamide Hydrochloride nicotinamide
	Gelatin-PEO	Riboflavin
	Poly(2-hydroxyethyl methacrylate)	Salicylic acid
Temperature	Poly(N-isopropyl acrylamide	Heparin
pH and temperature	Poly(N-isopropylacrylamide-co-butylmethacrylate-co-acrylic acid)	Calcitonin

2.2. Azobenzene의 광이성질화 현상 메커니즘

Azobenzene 유도체는 현재 가장 많이 사용되고 있는 염료인 아조 염료의 일종으로 질소-질소 이중결합 (-N=N-)을 중심으로 양쪽에 치환된 페닐기의 위치에 따라 cis, trans의 기하 이성질체를 가진다. 이때 입체 장애에 의해서 trans형의 이성질체가 더 안정하게 된다. 이 분자는 여러 액체 내에 존재할 때, 빛에 의한 광 여기 과정을 거치는 경우, trans 상태에서 cis 상태로 기하학적인 두 형태의 구조를 가지고 변환이 이루어진다. 이는 기저 상태의 trans 아조벤젠 분자에 365nm의 빛을 조사하게 되면 s1, s2라는 여기 상태로 천이하고, 질소 더블 본드 부분이 반전이나 회전을 하며 cis 아조벤젠 상태로 변환되어진다. 반대로 cis상태의 아조벤젠에 400~500 nm의 파장을 조사하는 경우 trans로 변환할 수 있는 가역적 반응인데 이는 아조벤젠이라는 분자를 임계 에너지보다 높은 에너지의 전자에 분자를 통하여 지나가게 하는 경우, 전자에 의하여 구조적 변화를 유도할 수 있다는 것이다. 이를 scheme 3 에 나타내었다.



Scheme 3. Three isomers of Azobenzene carbon is represented by grey color, nitrogen by blue color and hydrogen by white color.

제 3 절 실험

3.1. 실험재료

본 실험에서는 monomer로 SKcytec사의 Hydroxyethyl acrylate (HEA), Aldrich사의 Polyethylene glycol diacrylate(PEGDA), 가교제로 Aldrich 사의 N,N-methylene bisacrylamide(MBAA), 광개시제로 2,4,6-Trimethyl benzoydipHenyl oxide(TPO), Aldrich사의 Methanol과 정제된 증류수를 사용하였다. 합성된 Azo-salt는 Tokyo Chemical 사의 Azobenzene-4,4′dicarboxylic acid, N-octylamine를 Azo-vinylether는 4-(dimethylamino)pyridine,4-Vinyloxy-1-butanol, Triethylamine, Azobenzene -4-carbonyl chloride를 정제 없이 사용하였고, 위의 재료들의 구조를 scheme 5 에 간략하게 나타내었다.

3.2. 배합 및 경화 조건

본 실험에서 사용된 자외선 경화형 hydrogel의 배합은 Table 2.과 같이 두 타입의 Azobenzene-salt와 Azobenzene- vinylether를 첨가하였다. 경화 조건은 기재로서 테플론 몰드를 사용하였으며 두께는 약 1mm로 제작하였으며, LED lamp는 405nm로 경화하였고, PP Film을 덮어 산소 저해효과를 없애었고 경화도를 높이기 위해 20mw/cm^2 로 2시간 동안 경화를 하였다. 제작된 hydrogel은 진공 오븐을 이용하여 실온 (25℃)조건하에 건조하였으며 암흑상태 로 보관되었다.

3.3. Azo - compound의 합성 및 구조 분석

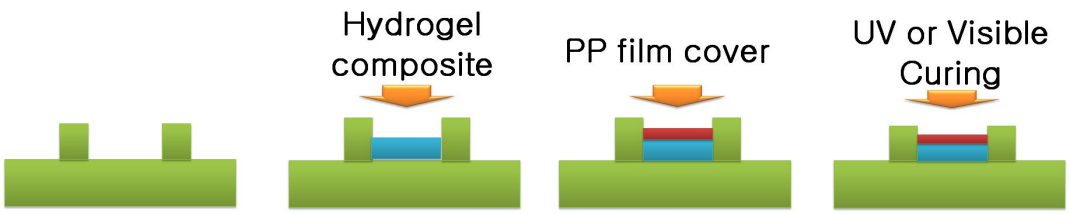
합성은 100ml의 둥근 플라스크에 마그네틱 바를 넣은 뒤 1mol Azobenzene-4,4′dicarboxylic acid, 0.018g, 2.5mol n-octylamine 0.096g 과 THF 20ml를 넣은 후 초음파 교반기에 30분 동안 교반시키고, 전자식 교반기에 실온에서 12시간

동안 반응시켰다. 반응이 시작되면 salt가 생성되어 주황색 침전물이 생기게 되는 것을 볼 수 있으며, 수득률은 약 70%였다. Azo-vinylether는 Azobenzene의 말단에 vinyl ether를 합성하는 실험으로, 4-(dimethylamino)pyridine(122.17,0.4mmol,0.049g,0.1eq), 4-vinyloxy-1-butanol(116.16,6 mmol,07g, 1.5eq), Triethylamine (101.19, 10mmol, 1.01g, 2.5eq), THF 30mL 을 삼구플라스크에 교반후 Azobenzene-4-carbonyl chloride (244.68, 1g, 4mmol, 1eq)을 THF 20mL 에 녹인 후 드로핑펀넬을 이용하여 교반되어지고 있는 삼구플라스크로 0℃에서 1h 동안 떨어트린다. 드롭이 완료되면 상온에서 24h 교반시킨 후 필터링을 통하여 salt를 제거한 후 Rotary vacuum Evaporator과 컬럼을 통하여 추출되고 수득률은 약 87%였다.

합성된 Azo-vinylether의 구조 확인은 H′-NMR(FT-NMR Spectrometer, JEOL사 JNM-LA300)로 분석하였으며, 주파수는 300㎒, 용매는 Aldrich사의 chloroform-d ($CDCl_3$)를 사용하였다. Figure 1, 2 에 Azobenzene-salt와 Azobenzene-vinylether 합성 메커니즘을 나타내었다.

3.4. Hydrogel의 제조 방법

Azobenzene-salt가 함유된 hydrogel을 UV와 Visible LED Lamp로 경화하여 두 가지 타입의 hydrogel로 만들어진다. 테플론 몰드에 각각 0.25ml정도로 도포하여 산소저해효과를 줄이기 위해 PP film을 덮은 뒤 405nm LED 램프로 경화시킨 후 만들어진 샘플은 암흑 상태에서 실온에 보관한다. 자외선을 통한 화학적 가교로 매트릭스 내의 사슬의 결합을 이용하여 경화시켜 만들어진 hydrogel은 열적으로 안정하여 시간에 따른 구조의 변화가 거의 없다. 본 연구에서는 자외선을 이용하여 화학적 가교에 의해 hydrogel을 제조하였으며, 이를 Scheme 4 에 나타내었다.



Scheme 4. Hydrogel의 제작 공정

3.5. UV-Visible Spectroscopy

합성된 Azobenzene-salt의 UV 흡광도는 UV-Visible spectropHotometer(OPTIZEN 2120UV)를 사용하여 분석하였다. 합성한 Azobenzene-salt를 석영 셀에 용매 THF와 용액상태로 만든 후 0~35sec 동안 자외선에 노출시켜주면서 double beam 방식으로 측정하였다.

3.6. Hydrogel의 Swelling/Release측정

자외선에 의해 경화된 hydrogel을 테플론 몰드에서 분리하여 건조, 완충 용액(pH7.6)에 함침 후 꺼내어 일정시간이 지난 후 충진 되어 있던 완충용액이 UV/Visible의 빛에 의해 빠져나간 무게를 측정하였다. 자외선에 의해 경화된 고분자 겔 전해질의 초기 무게는 테플론 몰드에서 분리 후 표면의 묻어 있는 완충용액을 Filter paper로 닦은 후 측정하였으며, 5min 간격으로 300min 까지 무게 변화를 측정하였다. 측정된 hydrogel의 Swelling / Release (SR)은 다음과 같은 식(1.1)에 대입하여 SR을 구하였다

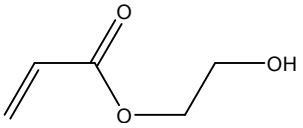
$$Swelling\,ratio(SR) = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100 \quad \text{.....(1.1)}$$

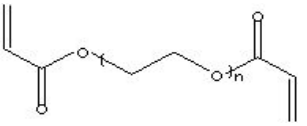
W_0 = 초기무게

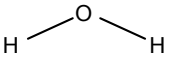
W_t = 시간에 따른 무게

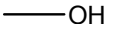
3.7. Scanning electron microscope (SEM)

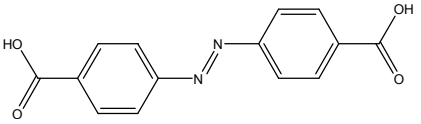
자외선에 의해 경화된 hydrogel 샘플은 진공 오븐에 2일 동안 실온에서 건조하였다. 이렇게 준비된 hydrogel은 액체질소에 넣어 표면 모폴로지를 확인하였고 Hitachi사의 Hitachi S-4800을 사용하였다.

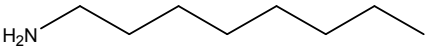
(a) 

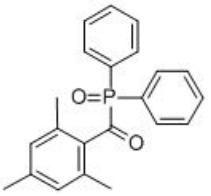
(b) 

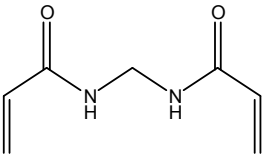
(c) 

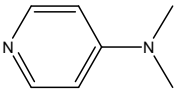
(d) 

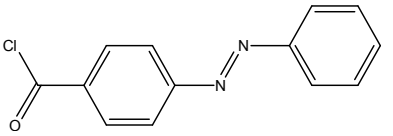
(e) 

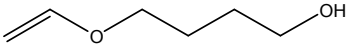
(f) 

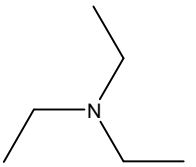
(g) 

(h) 

(i) 

(j) 

(k) 

(l) 

Scheme 5. Chemical structure of (a)Hydroxyethyl acrylate (b) Polyethylene glycol diacrylate (c) H_2O (d) Methanol (e) Methanol (f) N-Octylamine
(g) 2,4,6-trimethyl benzyl pHenyl oxide (h) N,N-methylene bisacrylamide
(i) 4-(dimethylamino)pyridine (j) Azobenzene-4-carbonyl chloride
(k) 4-vinyloxy-1-butanol (l) Triethylamine

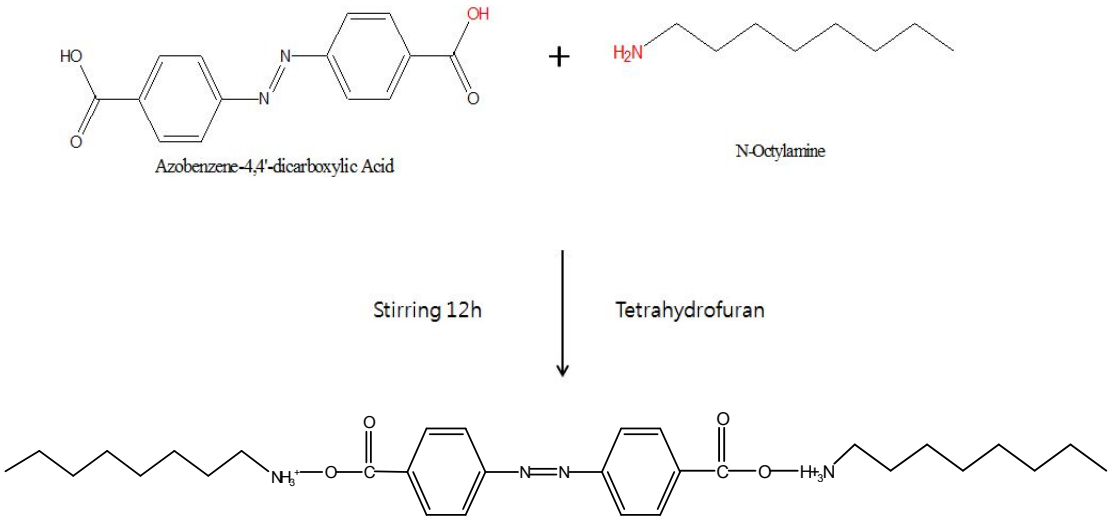


Figure 1. Synthesis of Azobenzene-salt

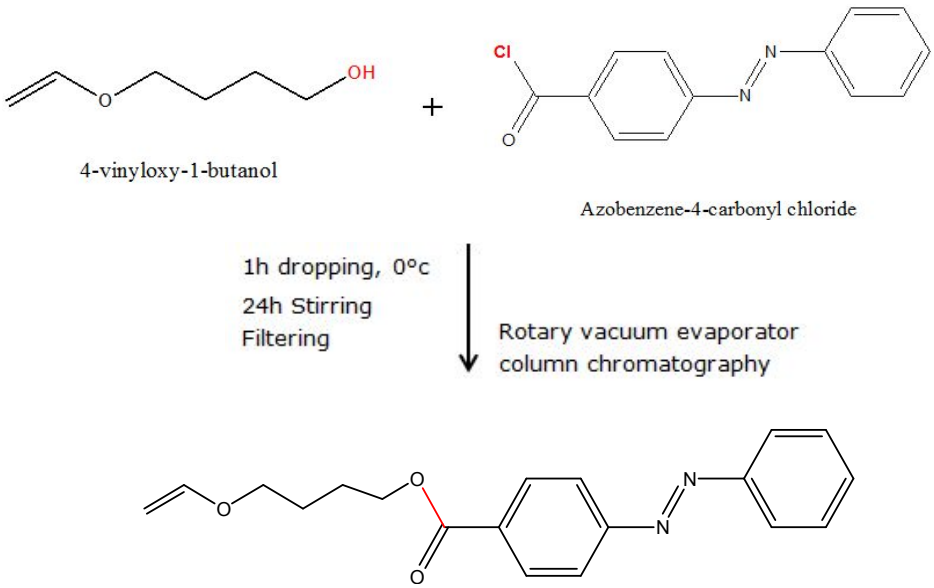


Figure 2. Synthesis of Azobenzene-vinylether

Table 2. Formulation of the UV-curable systems with varying amounts of Azo-salt and Azo-vinylether. data values are weight percentage.
(Content of initiator (%) = HEA + PEGDA×1wt%)
(Content of Azo-compound(%) = 100 × 0.4%)

	A	B	C
HEA[1)]	11	11	11
PEGDA[2)]	13	13	13
MBAA[3)]	1	1	1
Darocur TPO[4)]	1	1	1
Methanol	45	45	45
H_2O	30	30	30
Azo-salt	-	0.4	-
Azo-vinylether	-	-	0.4

1) Hydroxyethyl acrylate (Aldrich)
2) Polyethylene glycol diacrylate(PEGDA) (Aldrich)
3) N,N-methylene bisacrylamide(MBAA) (Aldrich)
4) 2,4,6-trimethyl benzoydipHenyl oxide(TPO) (BASF)

제 4 절 결과 및 고찰

4.1. Azo-salt와 Azo-vinylether 합성

Azo-salt는 dicarboxylacid와 amine을 이용하여 합성하였고 Figure 3과 같은 구조의 단량체를 합성하였다. 물리적 이온결합으로 만들어진 Azo-salt는 salt의 생성 유무를 확인하기 위해 Methanol에 녹여 확인하였다. 그리고 화학적 결합으로 합성된 Azo-vinylether의 구조를 H-NMR(FT-NMR Spectrometer, JEOL사 JNM-LA300)을 이용하여 확인하였고 Figure 3와 같이 δ 1.66~1.75 ppm H_a (2H,d), δ 3.96~4.04 ppm H_b (2H,s), δ 4.18~4.25 ppm H_c (2H,s), δ 6.47 ppm H_d (1H,s), δ 7.46 ppm H_e (3H,m), δ 7.93~8.04 ppm H_f (4H,d) , δ 8.17 ppm H_g (2H,s)에서 확인이 되었다. 각각의 Chemical shift의 면적비가 이론치와 잘 일치하여 Azo-vinylether가 합성되었음을 확인 할 수 있었다.

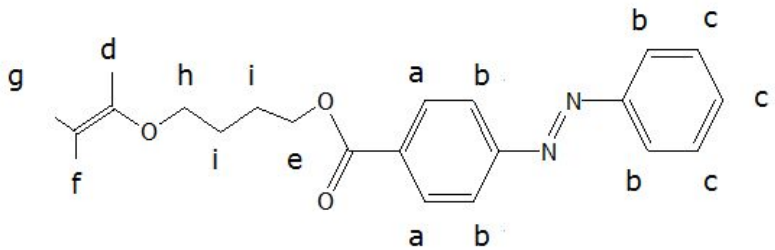


Figure 3. H-NMR spectrum of the Azo-vinylether

4.2. UV-Visible Spectroscopy 특성 연구

UV-Visible Spectroscopy은 분자마다 빛을 최대로 흡수하는 파장이 다르다는 것이 기본개념이며 넓은 범위의 파장의 빛을 투과시키면서 흡광도를 측정하여 흡광도가 특히 높은 파장을 찾아 물질의 정성적인 분석을 하는 장비이다. Azobenzene의 광이성질화 현상은 합성된 Azo-salt와 Azo-vinylether THF 용매에 녹여 UV-Vis Spectroscopy를 이용하여 측정하였다. 용매에 녹인 Azo-salt 용액에 365nm의 UV 빛을 5초 간격으로 조사하여 Trans상태에서 Cis상태로 변환시킨 그래프를 Figure 4. Figure 6 에 나타냈었다. 400~500nm의 Visible 영역의 빛을 조사하여 cis상태에서 trans상태로 변화되는 것을 확인할 수 있었다 Figure 5 ,7. 아조벤젠 분자는 두 개의 벤젠 고리가 두 개의 질소를 통하여 연결되어 있는 구조를 가지고 있고, 특히 두 질소 원자들은 이중결합을 이루고 있다. 이 분자는 여러 액체 내에 존재할 때 빛에 의하여 광 여기 과정을 거치는 경우 Trans state에서 Cis 상태로 Isomerization 하여 두형태의 구조를 가질 때 이 구조상에서 구조 변환이 일어난다. 이는 기저 상태의 Trans 상태의 Azobenzene 분자에 365nm의 빛을 조사하는 경우 여기 상태로 천이 하고 질소가 이중결합으로 연결된 부분이 반전이나 회전을 하며, cis Azobenzene 상태로 isomerization 변환을 한다. 반대로 cis 상태의 Azobenzene에 400~500nm의 빛을 조사하는 경우 trans 상태로 isomerization 변환도 할 수 있다. 합성된 Azo-vinylether는 trans에서 cis로 변형될 때 Azo-compound 말단에 ether결합으로 인해 반응성이 이온결합으로 합성된 Azo-salt보다 반응성이 우수하여 cis로 변형이 빠르다는 것을 알 수 있었다. Azobenzene-salt와 Azo-vinylether의 자외선 흡수 파장 범위는 240~380nm에서 관찰되었으며 특히 290nm와 380nm에서 흡수피크가 두드러지게 나타났고 안정적인 trans 상태에서 불안정한 cis상태로 변환되기 위해서 많은 양의 에너지가 필요하지만, 모든 물질들은 안정적으로 있으려는 성질 때문에 cis에서 trans로 되돌릴 때는 많은 에너지가 필요하지 않는다는 것을 확인할 수 있었다. 이는 아조벤젠 분자를 임계 에너지보다 높은 에너지의 전자가 분자를 통하여 지나가게 하는 경우, 전자에 의하여 구조적 변화를 유도할 수 있다는 것이다.

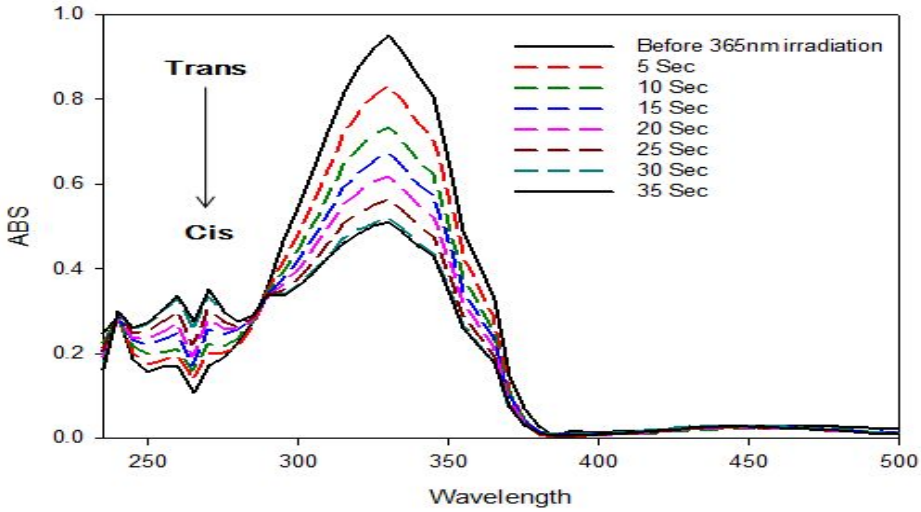


Figure 4. UV-visible absorption spectra of Azobenzene-salt in THF at room temperature : trans-to-cis by UV Irradiation 365nm.

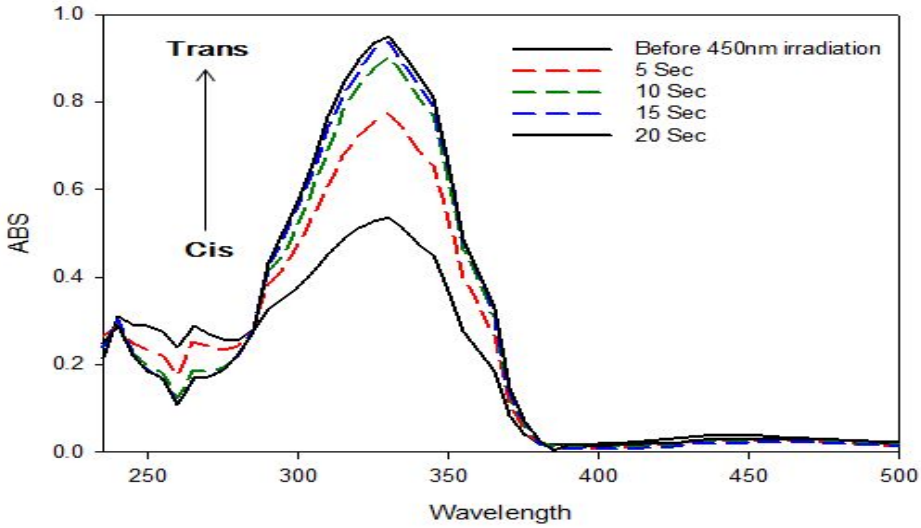


Figure 5. UV-visible absorption spectra of Azobenzene-salt in THF at room temperature : cis-to-trans by visible 400~500nm.

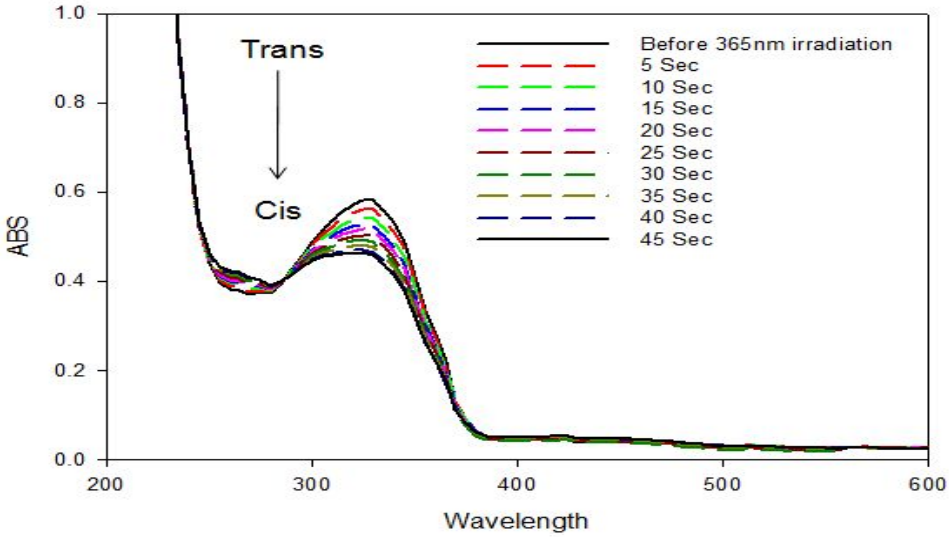


Figure 6. UV-visible absorption spectra of Azobenzene-vinylether in THF at room temperature : trans-to-cis by UV Irradiation 365nm.

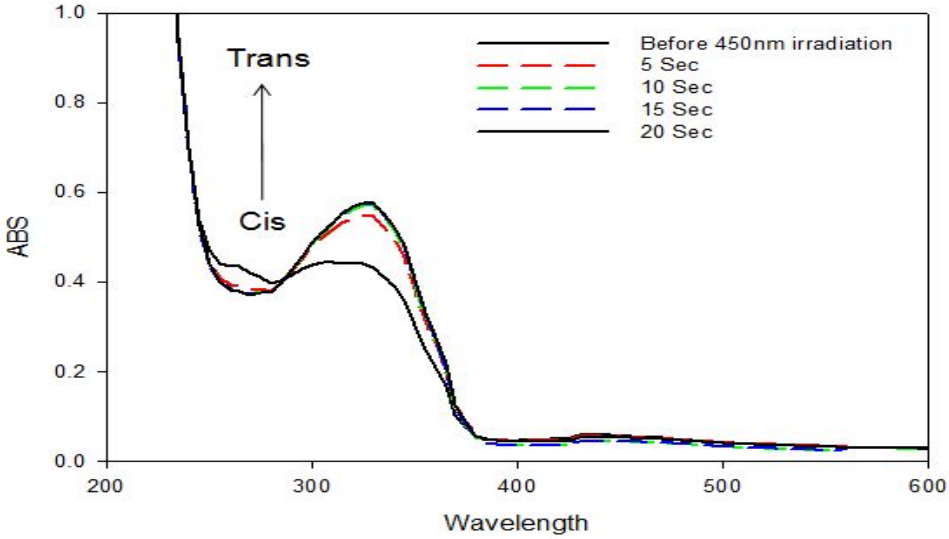


Figure 7. UV-visible absorption spectra of Azobenzene-vinylether in THF at room temperature : cis-to-trans by visible 400~500nm.

4.3. morphology of hydrogel

Hydrogel은 405nm의 LED 램프로 광중합을 시켜 hydrogel로 제작되었다. Hydrogel에 Azo-compound의 종류에 따라 Azo-salt와 Azo-vinylether를 첨가함으로써 hydrogel 내부에 미세 구조를 바꿔 광 응답성 hydrogel을 제작할 수 있다. 20mw/cm^{2}으로 120분 동안 낮은 Intensity에서 천천히 405nm의 Lamp로 광중합에 의해 제작된 hydrogel에 합성된 Azo-salt와 Azo-vinylether를 0.4%첨가한 후 제작하여 건조 시킨 다음 액체질소에 순간적으로 동결시켜 Scanning electron microscope (SEM)으로 내부 모폴로지를 확인하였다. Azo-compound이 포함 되지 않은 Figure 8의 hydrogel은 Azo-compound이 포함된 Figure 9의 hydrogel과 비교 하였을 때 어떠한 Pore나 융철이 형성되어 있지 않은 반듯한 표면을 형성하고 있다. 반면, Azo-compound이 포함된 Figure 9 에 나타난 hydrogel의 경우 광이성질화 반응에 의해 골짜기 같은 형태의 융철이 형성되는 것을 되었다. Figure 10,11 은 hydrogel의 단면을 나타낸 것으로 Figure 10의 경우 Azo-compound이 포함되지 않아 단면이 매끄럽고 밋밋하게 나온 반면 Figure 11의 경우 Azo-compound이 첨가됨으로 인해 pore 형성 사이의 직접적인 관계가 있었다는 것을 확인할 수 있었다. 그리고 광중합 과정에서 경화시간과 LED의 광량에 따라 연관이 있는 것을 알 수 있었는데 이것은 높은 광량으로 hydrogel을 경화시키게 되면 매트릭스 간의 결합이 급속도로 빠르게 진행이 되어져 단단하고, 미 반응된 개시제의 영향으로 인한 문제점들이 야기 되지만, 낮은 광량으로 오랜 시간 동안 경화시키게 되면 상대적으로 매트릭스간의 결합 속도가 낮아지게 됨으로써 기계적 물성이 향상되고, hydrogel 내부의 개시제로 인한 영향이 낮아지게 되어 우수한 광 응답성 hydrogel을 만들 수 있는 것이다. 그리고 두 가지의 ASM과 AVM을 비교 하였을 때 각기 다른 양상이 나타났다. 반응성 성질을 가진 Azo-vinylether에 비해 Azo-salt는 hydrogel 표면에 석출되는 문제점이 발견된 것이다. 이것은 Azo-salt에 비해 Azo-vinylether의 분자 구조는 더 작고, 수소결합을 할 수 있는 ether의 분포로 hydrogel 내부와 표면에 골고루 분산 될 수 있어서 표면에 석출 되지 않고, hydrogel 내부에 골고루 분포할 수 있었다.

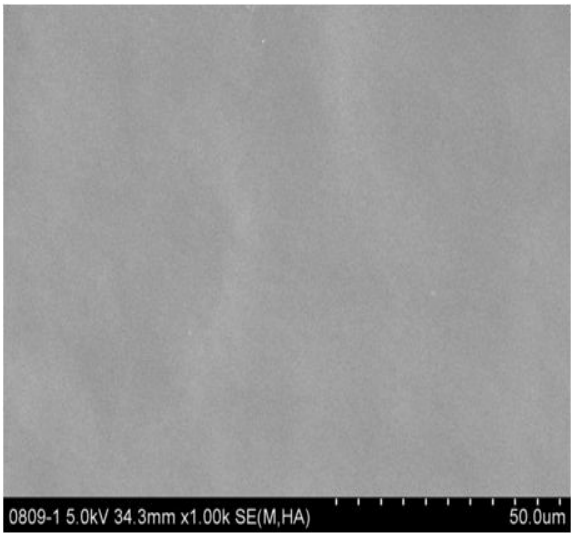
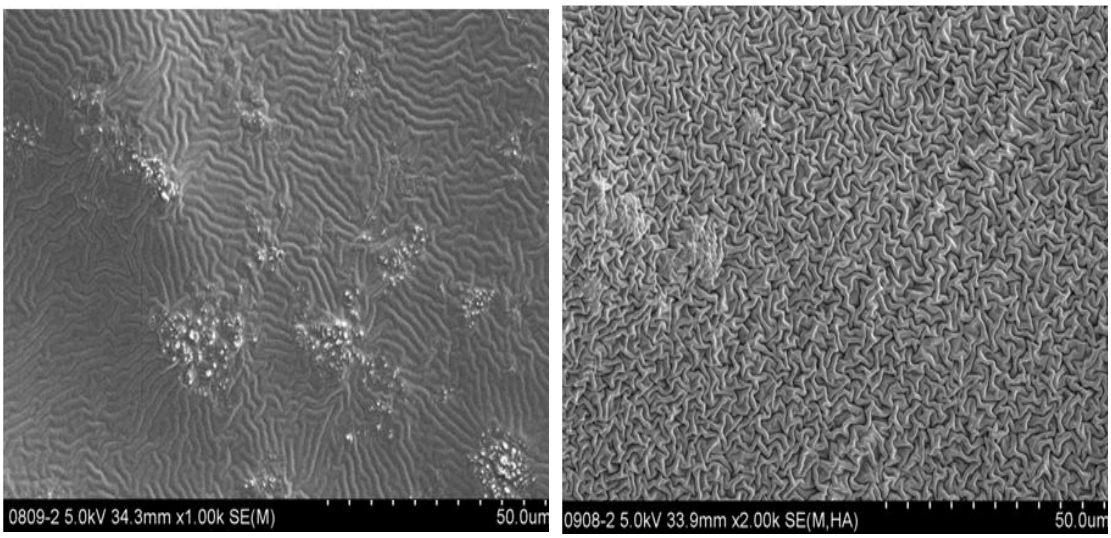


Figure 8. The SEM of the hydrogel without Azo-compound



(A) (B)

Figure 9. The SEM of the hydrogel with Azo-compound (A) ASM (B) AVM

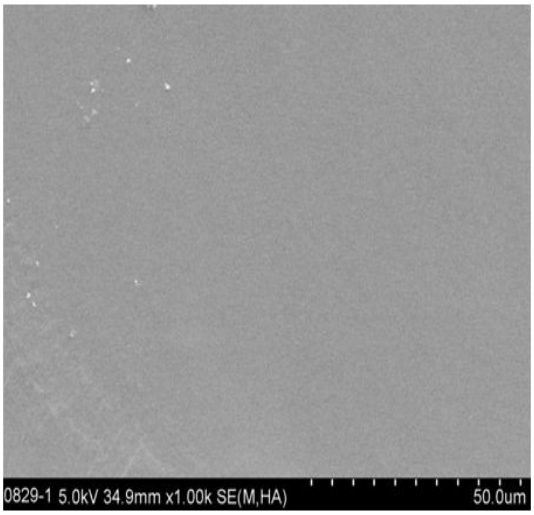
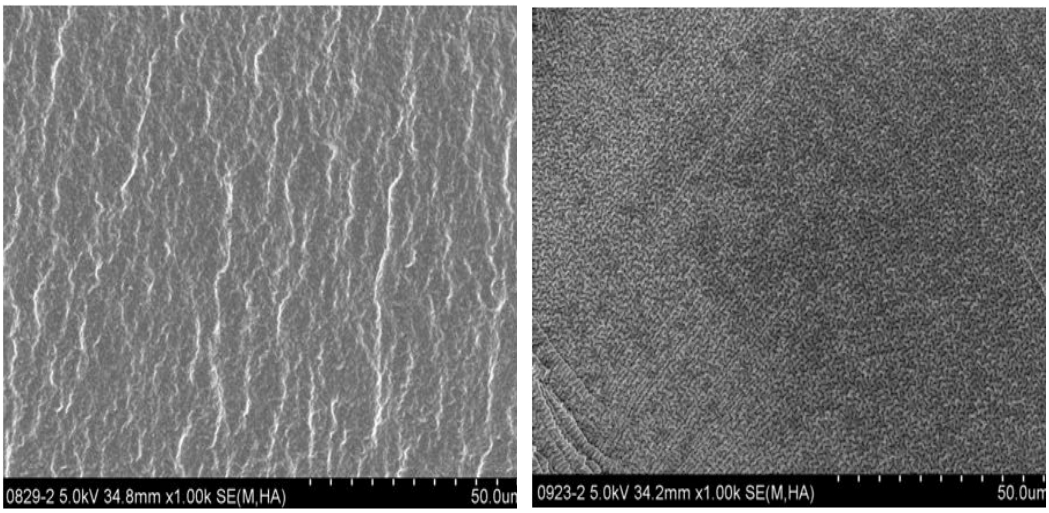


Figure 10. SEM of the facet of the hydrogel without Azo compound.



(B) (C)

Figure 11. SEM of the facet of the hydrogel with Azo compound.
(A) ASM (B) AVM

4.4. Hydrogel의 Swelling / Release 특성 연구

다양한 구성으로 만들어져 건조된 hydrogel은 25℃실온에서 측정되었으며 hydrogel 제작에 사용된 램프는 LED 405nm로 샘플에 조사되었다. Hydrogel은 pH 7.6의 완충용액에 함침을 시킨 후 팽창된 비율이 일정하게 도달하게 되면 hydrogel에 365nm의 UV를 조사하여 충진 되어 있던 완충용액이 방출된다. 이것은 hydrogel내부에 첨가된 Azo-compound의 특성을 이용한 것이다. 405nm로 조사하게 되면 Azobenzene은 Trans상태로 hydrogel내부에 들어있게 된다. 이를 365nm의 LED 램프로 조사하여 Cis 상태로 바꿔주게 되면서 내부에 충진 되어있는 완충용액을 방출하는 원리이다. 이것은 중국의 Yong HE 그룹에서는 Azobenzene의 광이성질화 반응을 이용하여 자외선, 가시광선으로 광 응답성 hydrogel을 trans와 cis로 두 타입으로 제작하여 Azobenzene의 광 이성질 특성을 적용하여 연구한 것으로 UV와 vis 타입의 hydrogel을 완충용액(pH 7.6)이 충진 된 두 타입의 hydrogel을 UV로 제작된 샘플은 Visible을, 그리고 visible로 제작된 샘플은 UV로 조사하게 되면 hydrogel 내부의 Azo-salt는 365nm의 빛을 조사하는 경우 여기 상태로 천이 하고 질소 이중 더블본드 부분이 반전이나 회전을 하며, cis Azobenzene 상태로 isomerization 변환을 한다. 반대로 cis 상태의 Azobenzene에 400~500nm의 빛을 조사하는 경우 trans 상태로 isomerization 변환도 할 수 있다. 그래서 pH 7.6의 완충용액은 UV로 제작된 hydrogel은 visible를 조사하게 되면 cis → trans로 visible로 제작된 hydrogel은 UV를 조사하게 되면 trans → cis로 바뀌면서 pH 7.6의 완충용액 방출하게 되는 원리를 이용하여 실험을 하였다. Hydrogel은 Azo-compound이 함유되지 않은 M, Azo-salt가 포함된 ASM, Azo-vinylether가 포함된 AVM을 pH 7.6의 완충용액에 함침을 시킨 후 팽창된 비율이 일정하게 도달하게 되면 두 종류의 hydrogel에 UV를 조사하여 충진 되어있던 완충 용액이 방출하게 된다. Figure 12.에서 나타난 것처럼 ASM과 AVM의 완충용액이 충진되어 평형 되는 시간을 보면 AVM이 ASM에 비해 충진 되는 속도가 빠른 것을 알 수 있다 이것은 Figure 8과 Figure 9을 보며 이해할 수 있다. 반응성의 차이에 의해 hydrogel의 모폴로지가 다르게 형성되었고, 그래서 완충되는 속도가 다르게 나타나는 것을 알 수 있다. 그리고 Figure 11는 hydrogel의 단면이다. 표면에 나타난 양상과 비

슷한 양상을 보였다. 모든 hydrogel의 함침 율은 50분 뒤에 평형에 도달하였고, Azo-compound이 함유되지 않은 hydrogel을 제외하고 분명히 감소하는 것을 알 수 있었다. 그리고 AVM은 ASM보다 UV를 조사 하였을 때 급격히 감소하는 것을 관찰할 수 있었는데 이는 AVM의 side-chain에 달려있는 vinylether에 의한 광응답성이 AVS에 비해 우수한 것을 확인할 수 있었다. 그리고 Azo-compound이 첨가되지 않은 hydrogel의 경우 소량이지만 점차 감소하는 것을 관찰할 수 있었는데 이는 낮은 intensity로 광 경화를 시킴으로 인해 hydrogel 내부의 매트릭스가 느슨하게 만들어 지고, 배합 시에 첨가된 methanol으로 인해 샘플을 건조 시킬 때 빠져나가면서 샘플에 약간의 영향을 끼친 것으로 예상된다.

측정된 hydrogel의 swelling / release (SR)은 다음과 같은 식에 대입하여 SR을 구하였다

$$Swelling\,ratio(SR) = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100 \quad .....(1.1)$$

W_0 = 초기무게

W_t = 시간에 따른 나중 무게

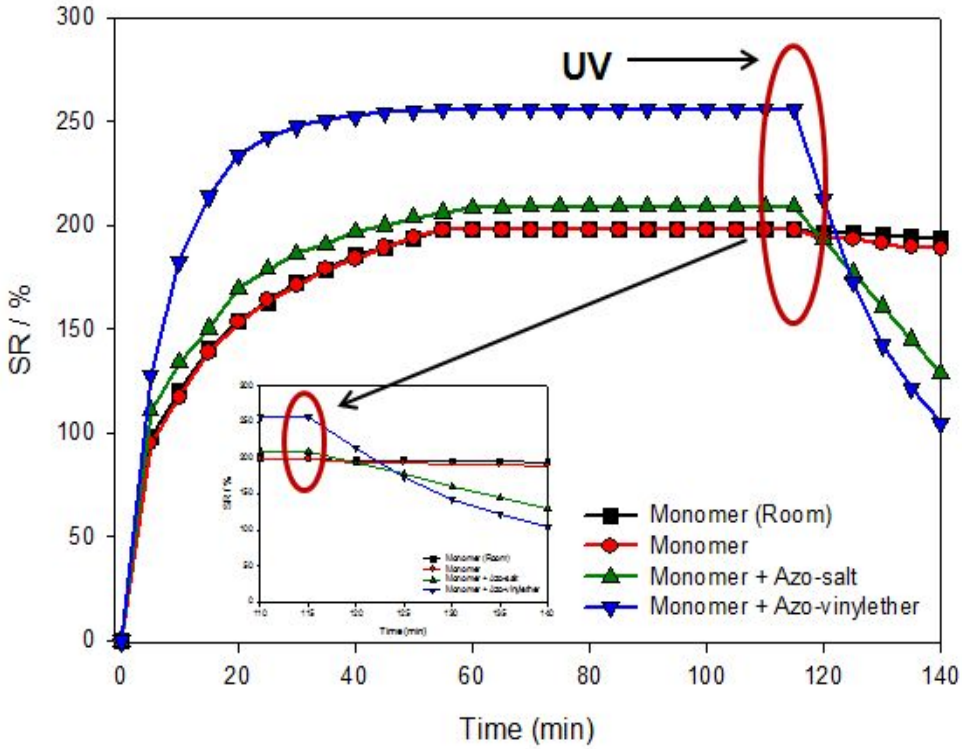
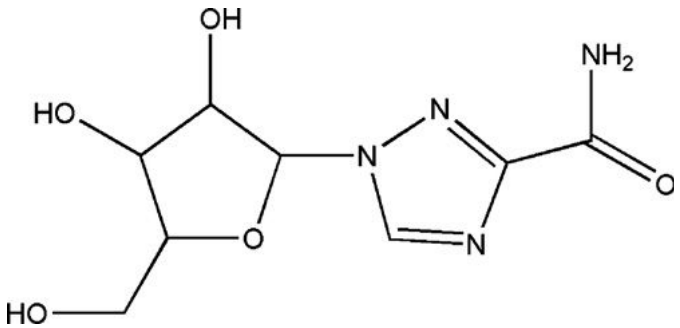


Figure 12. Swelling kinetics of various compositions hydrogel.

4.5. UV-Vis Spectroscopy를 통한 Rivavirin의 방출특성 연구

빛에 의해 방출되는 hydrogel의 특성을 연구하고자 rivavirin이라는 약물을 사용하였다. Rivavirin은 유행성 출혈, 대상포진 등에 다양하게 쓰였지만 특히, C형 간염 치료제로 쓰이는 대표적인 항(抗)바이러스제로 항바이러스 작용을 하는 합성 뉴클레오시드(nucleoside) 제제로서 다양한 DNA와 RNA 바이러스에 작용하여 증식을 억제하여 다양한 방면으로 연구 중인 약물이다. Scheme 6은 rivavirin의 구조를 나타내었다. Rivavirin의 구조는 말단에 친수기인 OH기를 갖는 수용성으로 hydropHilic한 hydrogel과 상용성이 좋기 때문에 완충용액(pH7.6)에 rivavirin을 5% 첨가한 뒤 샘플을 이틀 동안 함침을 한 뒤 UV 조사 후 석영 셀 내부에 용액과 잘 섞어준 뒤 방출되는 rivavirin을 UV-vis spectroscopy로 측정하였다. Rivavirin은 220nm에서 관측이 되었고, 이것을 Figure 13. 에 나타냈다. 그리고 intensity에 따른 rivavirin의 방출량을 보기 위하여 사용된 램프는 열에 의한 hydrogel의 수축률을 줄이기 위해 365nm의 LED를 사용하였다. 365nm의 UV를 조사 후 결과를 Figure 14. 에 나타내었다. Azo-compound이 포함되지 않은 hydrogel의 경우 거의 변화가 없었지만 ASM과 AVM은 매트릭스 내부의 Azo-compound으로 인하여 수축이 일어나는 것을 확인할 수 있었다. 이것은 405nm로 경화된 hydrogel 내부의 Azo-compound들이 trans상태로 경화되어 있는 상태에서 cis 상태로 움직이면서 일어나는 가역적 반응이다. Table 3.에 나타난 데이터를 보게 되면 UV 조사 후 10분후 방출량을 보았을 때 AVM의 경우 ASM에 비해 약 12%, 차츰 시간이 흘러감으로써 20분때 약10% 정도 방출량이 많음을 알 수 있는데 이는 AVM에 포함된 반응성이 좋은 ether결합, 즉 화학적결합으로 인한 원인 때문에 ASM보다 많은 방출 양을 나타나는 것으로 확인되었다.



Scheme 6. Molecule structure of rivavirin

Figure 13. Photoisomerization of rivavirin in pH 7.6 buffer solution.

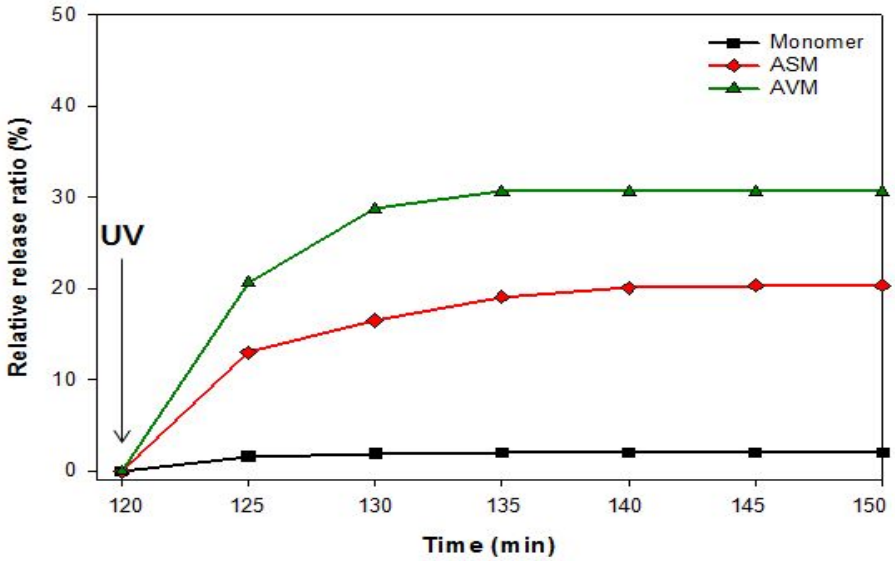


Figure 14. Drug release of various compositions hydrogel after irradiation.

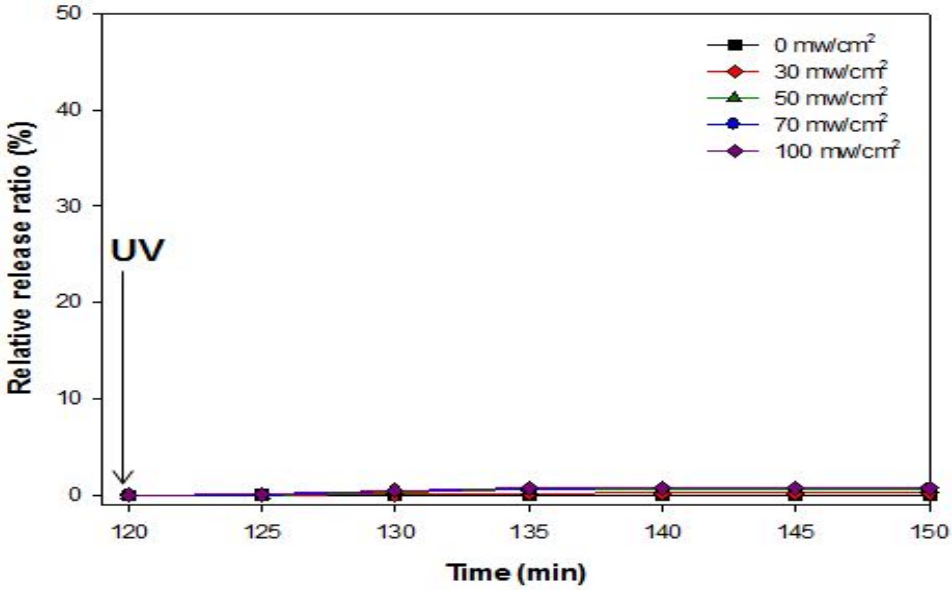
Table 3. Kinetic analysis result for the drug release of various hydrogel. under condition described in the legend of Figure 14.

	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
Hydrogel	0.04 %	0.07 %	0.1 %	0.1 %	0.1 %	0.1 %
ASM	13 %	16.5 %	19 %	20 %	20 %	20 %
AVM	20.6 %	28.8 %	30.6 %	30.6 %	30.6 %	30.6 %

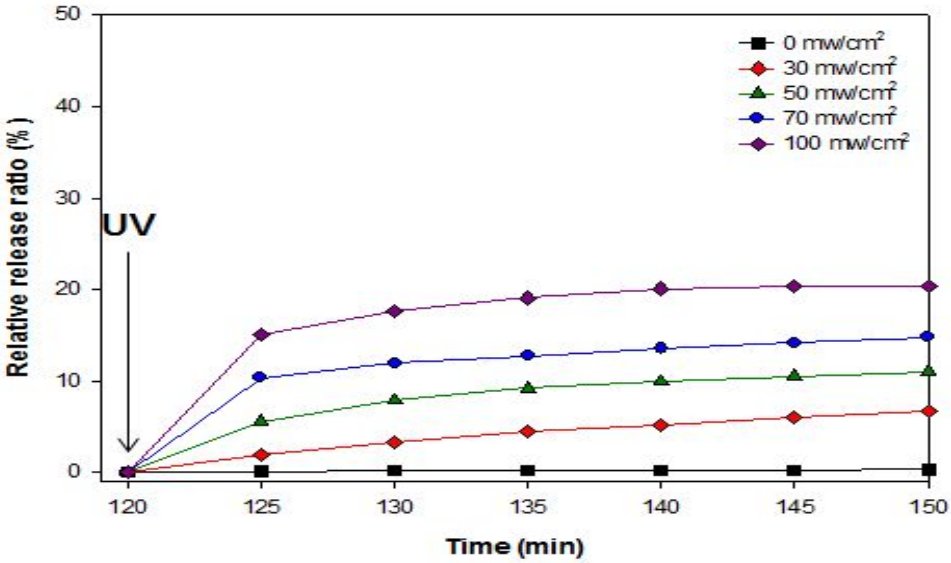
4.6. Intensity에 따른 hydrogel의 방출특성 연구

UV를 조사하여 rivavirin의 방출되는 것을 Figure 14.을 통해 확인할 수 있었다. 그래서 더욱 효과적인 광응답성 hydrogel의 특성을 연구하기 위하여 intensity에 따른 방출 특성을 알아보고자 한다. 365nm의 LED 램프의 intensity를 0 mw/cm^2 , 30 mw/cm^2 ,50 mw/cm^2 ,70 mw/cm^2 ,100 mw/cm^2 로 각각 조사하여 관측하였다. 이를 Figure 15와 Table 4에 intensity에 따라 rivavirin의 방출량을 나타냈다. Azo-compound이 포함된 hydrogel ASM과 AVM은 Azo-compound이 함유되지 않은 hydrogel과 비교해보았을 때 방출량은 크게는 약 30%정도 차이가 있었다. 이것은 Azo-compound이 함유됨으로써 방출량이 증가했던 Figure 10, Figure 13과 함께 비슷한 경향성이 증명되었다. 광량에 따라 측정하였던 Figure 15 (A)의 그래프를 보았을 때 monomer로만으로 제작된 hydrogel의 경우, 방출이 거의 일어나지 않는 현상을 확인할 수 있었다. 0 mw/cm^2 , 30 mw/cm^2 ,50 mw/cm^2 ,70 mw/cm^2 ,100 mw/cm^2 일 때 각각 0.01%, 0.3%, 0.71%, 0.72%, 0.75%정도로 극소량만 검출되었다. 하지만 Figure 15의 (B)와 (C)를 비교해 보았을 때, 광량에 따라 다르게 방출되는 것을 확인할 수 있었다. (B)의 경우 Azo-salt로 만들어진 hydrogel인 ASM인데 100 mw/cm^{2}로 조사하였을 때 가장 급격히 방출되는 것을 볼 수 있다. 광량을 점차 낮추어 가면서 UV에 의한 방출량은 감소하는 것으로 보여 진다. 이것은 단순히 trans에서 cis로 광 여기 현상을 이용하여 약물전달시스템에 적용시킬 뿐만 아니라 UV의 광량에 따라 방출 양을 조절할 수 있는 스마트 재료다. Azo-compound이 포함되지 않은 hydrogel과 ASM, AVM에 UV를 조사하지 않고 방출 양을 확인해 보았을 때, Azo-compound이 포함하지 않은 hydrogel은 0.01%, ASM은 0.43%, AVM은 1%로 소량이 검출이 되었다. Trans상태에 있던 Azo-compound이 cis상태로 바뀌게 되면서 방출되는 것을 관찰할 수 있었다. 하지만 Azo-vinylether가 포함된 AVM보다 방출량이 현저히 낮은 것을 알 수 있었다. 이것은 합성하여 만들어진 Azo-vinylether의 반응성으로 인한 차이 때문에 나타난 것으로 SEM을 통해 관측된 Figure 8,9,10,11 에 나타난 모폴로지의 영향 때문인 것으로 예상할 수 있다. 이번 실험을 통해 intensity에 따라 rivavirin의 방출 양을 조절할 수 있었다. 하지만 Azo-salt의 경우 rivavirin 용액에 함침 시킬 때 용액의 색깔이

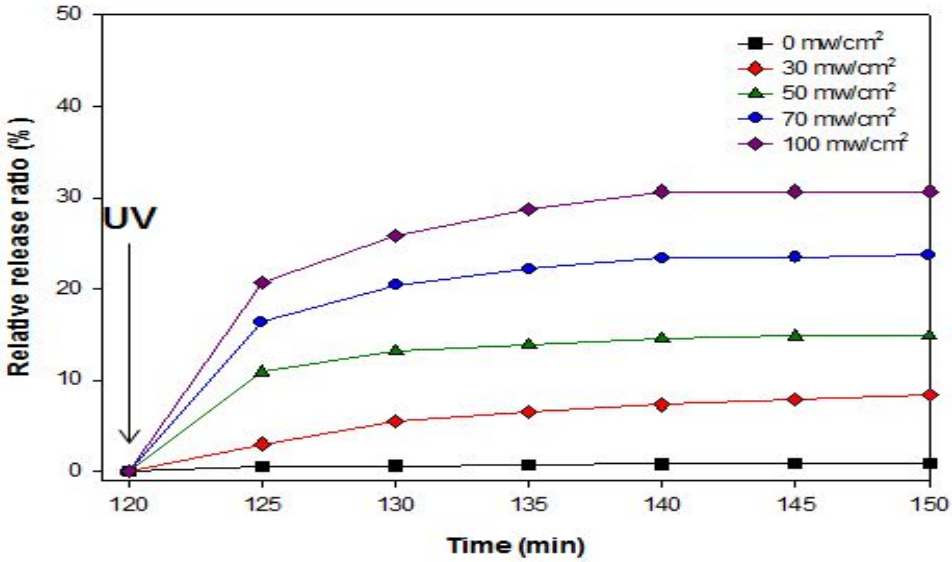
주황색으로 변하면서 ASM내부의 미 반응된 Azo-salt가 rivavirin 용액에 빠져 나오는 것을 관찰할 수 있었다. 이는 hydrogel 매트릭스와 상용성이 좋지 않아 발생한 것으로 Figure 9 는 이를 뒷받침 해줄 수 있다. Figure 9의 (A),(B)를 비교 하였을 때 hydrogel의 매트릭스와 상용성이 좋은 Azo-vinylether에 비해 Azo-salt는 표면에 석출되는 것을 확인할 수 있었는데 약물전달시스템에 적용할 광 응답성 hydrogel로의 사용은 부적합 한 것으로 알 수 있다.


Relative release ratio (%)
Time (min)
UV
0 mw/cm²
30 mw/cm²
50 mw/cm²
70 mw/cm²
100 mw/cm²
0
10
20
30
40
50
120
125
130
135
140
145
150

(A)


Relative release ratio (%)
Time (min)
UV
0 mw/cm²
30 mw/cm²
50 mw/cm²
70 mw/cm²
100 mw/cm²
0
10
20
30
40
50
120
125
130
135
140
145
150

(B)



(C)

Figure 15 . Drug release of various intensity after UV irradiation. (A) Hydrogel (B) ASM (C) AVM

Table 4. Kinetic analysis result for the drug release of various intensity. under condition described in the legend of Figure 15.

	0 mw/cm^2	30 mw/cm^2	50 mw/cm^2	70 mw/cm^2	100 mw/cm^2
H	0.01 %	0.03 %	0.07 %	0.1 %	0.1 %
ASM	0.43 %	7.9 %	11.7 %	15.5 %	20.3 %
AVM	1 %	9.3 %	15 %	23.7 %	30.6 %

제 5절. 결론

본 연구는 Azo-compound이 갖는 광 이성질화 반응을 이용하여 salt type의 Azobenzene과 vinylether type의 Azo-compound가 합성된 물질에 따라 다양한 인자들에 의한 hydrogel의 방출 특성을 알아보고자 하였다.

UV-vis spectroscopy을 이용하여 합성된 Azo-salt의 광이성질화 현상을 확인한 결과 자외선 흡수 파장 범위는 240~380nm에서 관찰되었으며 특히 290nm와 380nm에서는 그 흡수피크가 두드러지게 나타났고, Azo-compound로 인한 영향을 365nm의 UV 빛을 조사하여 trans상태에서 cis상태로 변환시켰고, 400~500nm의 visible 영역의 빛을 조사하여 cis상태에서 trans상태로 변화되는 것을 확인할 수 있었다.

합성된 Azo-compound의 첨가에 따라 반응성 차이에 의해 hydrogel 매트릭스의 구조를 바꿀 수 있었고, Azo-salt와 Azo-vinylether 각각 두 종류를 hydrogel에 4% 첨가하여 만들어졌다. Azo-compound가 첨가되지 않은 hydrogel과 Azobenzene의 side-chain에 따라 각기 다른 특성을 나타냈고, 화학적 결합으로 만들어진 hydrogel에 용해성과 반응성이 우수하여 표면에 석출되는 문제점을 해결할 수 있었다.

Hydrogel 샘플 중 Azo-compound이 함유되지 않은 샘플의 경우 방출량 측정을 할 때 다소 많은 양은 아니었지만, 100 mw/cm^2 때 약 1~2%정도 까지 방출하는 것을 볼 수 있었는데 높은 intensity로 경화된 매트릭스 사이의 Acrylate monomer의 사슬들의 구조가 낮은 intensity로 만들어진 hydrogel 보다 사슬의 얽힘이 낮아 pore, 굴곡 같은 융철 형성이 아주 미세하게 생겨 수축된 것으로 예상된다. 이에 대해서는 체계적인 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다.

Hydrogel의 구조적 특성으로 인해 함침율과 방출량의 한계를 Azo-compound의 첨가만으로 향상 시킬 수 없는 문제점이 있어, cellulose 계열을 사용함으로써, 우수한 기계적 특성을 이용하여 광 응답성 hydrogel의 잠재적인 가능성이 있음을 예상된다.

제 2 장 Hydroxypropyl Cellulose가 함유된 광자극반응형 hydrogel의 특성연구

제 1절. 서론

를 Hydrogel은 생체적합성이 좋으며 고분자의 조성, 모폴로지, 가교도등을 변화시킴으로써 약물의 투과도를 조절할 수 있기 때문에 약물의 조절 방출을 위한 제제에 널리 활용되고 있다. 이러한 제제를 이용하기 위해 약물의 zero order release가 필요하다. zero order release란 약제를 복용, 사용하였을 경우 시간이 지남에 따라 적절한 양을 몸에 전달하는 것을 의미한다. 즉 의약품을 복용 시 인체 내에서 약물의 농도가 바람직 속도로 약물을 전달하는 능력을 뜻한다. zero order release는 약물의 지속하는 농도를 최대화 하면서 부작용을 최소화 시키고, 친수성을 가진 폴리머 매트릭스를 적용하는 것이 중요하다. 약물의 zero order release을 위한 시스템으로 reservoir type, osmotic device, 생분해성 device등이 연구되고 있으나 대부분 제작 상 어려움이 있어 상대적으로 설계가 용이한 매트릭스형 device를 이용하여 zero order로 약물을 방출시키는 기법이 요구되고 있다[20]. 현재까지 보고된 매트릭스형 device로 부터의 zero order release를 위한 방법으로는 다공성 고분자의 사용, swelling control에 의한 방법 등이 있다. 이중에서도 특히 약물의 방출이 매트릭스의 이완 작용에 의해 조절되는 swelling control 시스템이 활발히 연구되고 있다. 특히 매트릭스의 이완작용에 사용되는 광 응답성 물질을 개발하기에 앞서 전달체의 설계 및 선택이 가장 중요시되고 있다. 우선 우리가 흔히 알고 있는 고분자에는 천연고분자와 합성고분자로 나눌 수 있다. 천연고분자는 천연물에서 추출해낸 고분자의 일종으로 키토산(chitosan), 덱스트란(dextran), 셀룰로오스(cellulose), 히알루론산(hyaluronic acid) 등이 있으며 생분해성이고 생체적합성이 우수하다. 합성고분자는 첨가중합이나 축합중합으로 매우 작은 단위체를 반복적으로 결합시켜 사슬 모양이나 그물 모양으로 만든 물질로 분자량이 매우 큰 것을 말한다. 대표적으로 폴리에스터(polyester)가 있으며, poly(lactic acid)(PLA), poly(glycolic acid)(PGA), poly(lacticco-glycolic acid) (PLGA)가 이에 속한다. 이들은

천연고분자와 생체적합성이 유사하며 합성비율에 따라 생분해성을 조절할 수 있다는 장점이 있다. 소수성의 광 응답성물질을 친수성의 고분자를 이용하여 만들게 되면 병변부위로의 축적률이 월등히 뛰어나게 된다. 그리고 고분자-약물 결합 전달체는 친수성의 고분자와 약물의 작용기와의 화학적 결합을 이용하여 나노입자를 형성하는 결합체로 결합방법이나 친소수성 정도를 조절하여 사이즈를 조절할 수 있는 장점이 있다.[21-23]이런 장점들을 이용하여 앞서 1장에서 소개된 Azo-compound이 포함된 hydrogel에 cellulose계열의 hydroxypropyl cellulose를 이용하여 광응답성 hydrogel에 접목 시킬 것이다. Hydroxypropyl cellulose(HPC)는 프로필렌옥사이드를 사용하여 하이드록시프로필렌화하여 O CH_2 CH(OH) CH_3 그룹을 형성하는 글루코오스 반복 단위 안에 몇몇의 하이드록실 그룹이 있어 물에 대한 좋은 용해성이 좋을 뿐만 아니라, 기계적 강도와 함침율의 증가를 통해 hydrogel의 물성 향상을 기대할 수 있다. 이렇게 기계적 강도가 향상된 광 응답성 hydrogel은 Azobenzene이 갖는 광이성질화 현상을 이용하여 약물전달시스템(DDS)뿐만 아니라 인공근육으로의 적용이 가능하다. 인공근육(artificial muscle)은 인공적인 합성 재료를 이용하여 인간의 근육을 모방하고 이를 이용하여 기계적 동작을 하는 소자를 통칭하여 부르는 용어이다. 현대 사회에서 로봇(robot)은 다양한 분야에서 활용된다. 일부 외제차의 제작에서만 사용되던 100% 로봇공정이 기아자동차의 광주공장에서 이미 적용되고 있고 위험하고 복잡한 난치병의 수술 또한 로봇을 이용하여 정교하게 수행된다. 인간이 발자국을 남길 수 없는 곳은 하나도 없다고 여겨졌지만 21세기에 들어선 지금도 수천 미터 이하의 심해와 달 이외의 행성 탐험에는 아직도 다양한 로봇이 인간을 대신하여 그 역할을 다해주고 있다. 이와 같은 다양한 로봇에는 다양한 기계적 장치들이 부착되어 있다. 최근 각종 첨단 센서와 인공지능으로 무장된 휴머노이드 로봇 들이 등장하여 사람들을 즐겁게 해주고 있고 로봇의 발전은 끝이 보이지 않을 정도로 하루하루 다르게 진행되고 있는 상태이다. 하지만 그 근원적 면모에서 로봇은 인간이나 다른 동물이 가지고 있는 근육 자체와는 작동 방식이 틀리다. 통상적으로 로봇은 모터의 회전력이나 압축공기의 압축/팽창력을 이용하여 동력을 여러 가지 부품에 전달하고 다양한 동작을 수행하게 된다. 하지만 현재에도 로봇 춤이 그러하듯 로봇의 움직임은 무엇인가 부자연스럽고 인간의 움직임과는 많은 차이점을 가지고 있는 것이 현실이다. 이는 인간의 근육이 매우 섬세하

고 정밀한 다양한 근육 운동을 할 수 있는 것에 반하여 로봇의 움직임이 단순한 회전과 수축/팽창을 다양한 기어를 사용하여 수행하는 것이기 때문이다. 따라서 최근에는 더욱더 정교하고 인간과 유사한 로봇을 제작하기 위하여 생체 근육을 모방한 다양한 인공 근육 시스템이 개발되고 있는데 전압을 이용하여 변형이 일어나는 가역적 반응을 이용하여 전압이 가해졌을 때 길이나 부피에서 많은 변위를 나타내는 방식 이였다.

본 연구는 Azo-compound를 포함한 광 응답성 hydrogel의 기계적 물성과 함침성을 증가시키기 위해 cellulose 계열의 hydroxypropyl cellulose를 사용하였다. Cellulose는 자연계에 풍부하게 존재하며, 우수한 기계적 특성을 나타나고 생분해가 가능하며, 재사용이 가능하기 때문에 Azo-compound이 갖는 광이성질화현상을 이용하여 hydrogel의 응용및 연구 분석을 해보고자 한다.

제 2 절 실험

2.1. 실험재료

본 실험에서는 Monomer로 SKcytec사의 Hydroxyethyl acrylate (HEA), Aldrich사의 Polyethylene glycol diacrylate(PEGDA), 가교제로 Aldrich 사의 N,N-methylene bisacrylamide(MBAA), Aldrich사의 HPC(Hydroxypropyl Cellulose), 광개시제로 2,4,6-trimethyl benzoydipHenyl oxide(TPO), 합성된 Azo-salt와 Azo-vinylether, Aldrich사의 Methanol과 정제된 증류수를 사용하였다. 사용하여 배합하였다.

2.2. 배합 및 경화 조건

본 실험에서 사용된 자외선 경화형 hydrogel의 배합은 Table 4.과 같이 Azo-salt와 Azo-vinylether을 0.4% 첨가하였다. hydrogel제작에 사용된 기재는 테플론 몰드를 사용하였으며 두께는 약 1mm로 제작하였으며, LED lamp는 405nm로 경화하였고, PP Film을 덮어 산소 저해효과를 없애었고 경화 도를 높이기 위해 20mw/cm^2 로 2시간 동안 경화를 하였다. 제작된 hydrogel은 진공 오븐을 이용하여 실온 (25℃)조건하에 건조하였으며 암흑상태 로 보관되었다.

2.3. Hydrogel의 제조 방법

Azobenzene-salt가 함유된 hydrogel을 UV와 visible LED Lamp로 경화하여 두 가지 타입의 hydrogel을 만들어진다. 테플론 몰드에 각각 0.25ml 정도로 도포하여 산소 저해효과를 줄이기 위해 PP film을 덮은 뒤 405nm LED 램프로 20mw/cm^{2}의 광량으로 경화시킨 후 만들어진 샘플은 암흑 상태에서 실온에 보관한다. 자외선을 통한 화학적 가교로 매트릭스 내의 사슬의 결합을 이용하여 경화시켜 만들어졌다. 본 연구에서

는 자외선을 이용하여 화학적 가교에 의해 hydrogel을 제조하였으며, 이를 Scheme 5에 나타내었다.

2.4. Hydrogel의 Swelling/Release측정

자외선에 의해 경화된 hydrogel을 테플론 몰드에서 분리하여 건조, 완충 용액(pH7.6)에 함침 후 꺼내어 일정시간이 지난 후 충진 되어 있던 완충용액이 UV/visible의 빛에 의해 빠져나간 무게를 측정하였다. 자외선에 의해 경화된 고분자 겔 전해질의 초기 무게는 테플론 몰드에서 분리 후 표면의 묻어 있는 완충용액을 Filter paper로 닦은 후 측정하였으며, 5min 간격으로 300min 까지의 무게 변화를 측정하였다. 측정된 hydrogel의 Swelling / Release (SR)은 다음과 같은 식(1.2)에 대입하여 SR을 구하였다

$$Swelling ratio(SR) = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100 \quad \text{.....(1.2)}$$

W_0 = 초기무게

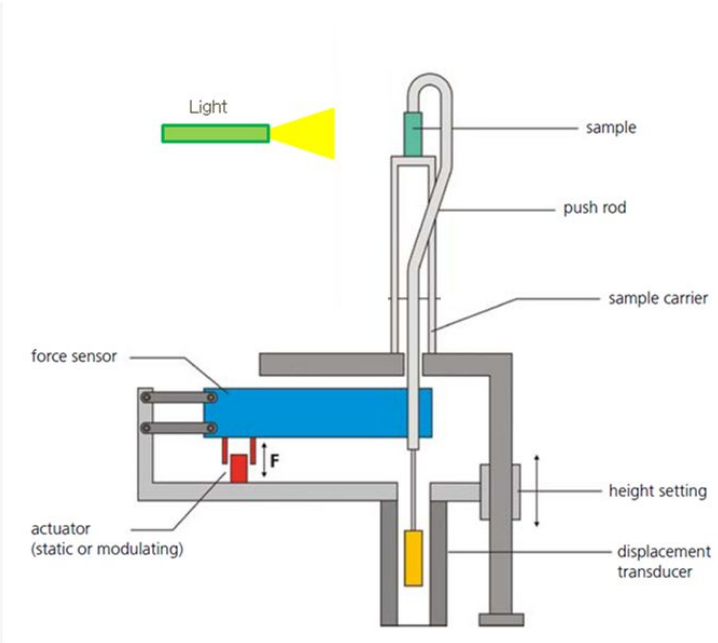
W_t = 시간에 따른 무게

2.5. Scanning electron microscope (SEM)

자외선에 의해 경화된 hydrogel 샘플은 진공 오븐에 2일 동안 실온에서 건조하였다. 이렇게 준비된 hydrogel은 액체질소에 넣어 표면 모폴 로지를 확인하였고 Hitachi사의 Hitachi S-4800을 사용하였다.

2.6. TMA 측정

Azo-compound으로 인한 광기계적 변화를 실온에서 측정하였다. TMA는 미지의 샘플이 어떤 온도에서 얼마나 열팽창하고 수축 하는지를 측정하는 장비지만, Azo-compound이 스위칭 하면서 움직이는 현상을 열에 의해 움직이는 것이 아닌 빛으로만 움직이는 현상을 관찰하기 위해 측정하기 위해 furnace를 제거 후 실온 상태에서 빛을 조사 하였고 0.003N의 하중을 주면서 측정하였다. 사용된 장비는 TA사의 Q400를 이용하였고 측정 방법및 공정은 Scheme 6 에 나타내었다.



Scheme 6. Hydrogel의 TMA 측정 공정

Table 5. Formulation of the UV-curable systems with varying amounts of Azo-salt and Azo-vinylether. Data values are weight percentage.
(Content of initiator (%) = HEA + PEGDA×1wt%)
(Content of Azo-compound(%) = 100 × 0.4%)

	A	B	C
HEA[1)]	11	11	11
PEGDA[2)]	13	13	13
MBAA[3)]	1	1	1
HPC[4)]	5	5	5
Darocur TPO[5)]	1	1	1
Methanol	45	45	45
H_2O	30	30	30
Azo-salt	-	0.4	-
Azo-vinylether	-	-	0.4

1) Hydroxyethyl acrylate (Aldrich)
2) Polyethylene glycol diacrylate(PEGDA) (Aldrich)
3) N,N-methylene bisacrylamide(MBAA) (Aldrich)
4) Hydroxypropyl Cellulose (HPC) (Aldrich)
5) 2,4,6-trimethyl benzoydipHenyl oxide(TPO) (BASF)

제 3 절 결과 및 고찰

3.1. Morphology of hydrogel

Hydrogel은 Azo-salt와 Azo-vinylether을 0.4%, Hydroxypropyl Cellulose (HPC)5% 405nm의 LED 램프로 20mw/cm^{2}의 광량으로 광중합을 시켜 경화되어 제작된 hydrogel을 진공 건조기에 건조 후 액체 질소에 넣어 동결 시켜 Scanning electron microscope (SEM)으로 모폴로지를 조사하였다. Azo-compound과 HPC가 첨가됨으로 인한 Pore 형성이 직접적인 관계가 있다는 것을 Figure 8,9,10 을 통해 확인하였었다. Figure 16,17 을 통해 Azo-compound이 포함되지 않은 monomer만으로 경화시켜 만들어진 hydrogel의 경우 밋밋한 표면과 단면을 보인데 비해 HPC가 첨가함에 따라 약간의 굴곡이 생긴 것을 확인할 수 있었다. 이것은 HPC가 들어감에 따라 완충용액과 Rivavirin 약물의 흡습성에 대한 물성을 기대 할 수 있었다. Azo-salt와 Azo-vinyether에 HPC를 첨가한 SEM을 관찰하면 융철 모양으로 형성되고, 표면에 Pore가 형성하는 것을 확인할 수 있었다. ASMH의 경우 전체 면적에 Pore가 형성되는 부분은 일부 나타나는 것을 볼수 있었고, AVMH의 경우 전체 면적에 골고루 Pore가 형성하는 것을 확인할 수 있었다. 이루 미루어 볼 때 흡수율이 증가할 수 있다는 것을 예상 할 수 있었다. 그리고 Figure 18,19 는 hydrogel 단면인데 SEM을 통해 비교해 보았을 때 Azo-salt가 함유된 hydrogel은 표면에 비해 단면은 단조롭게 형성된 반면, Azo-vinylether가 함유된 hydrogel은 단면에도 Pore가 골고루 형성됨을 확인할 수 있었는데, Hydroxypropyl Cellulose와 Azo-vinylether의 hydrogel 매트릭스 안에서의 상용성이 좋기 때문이라 판단된다.

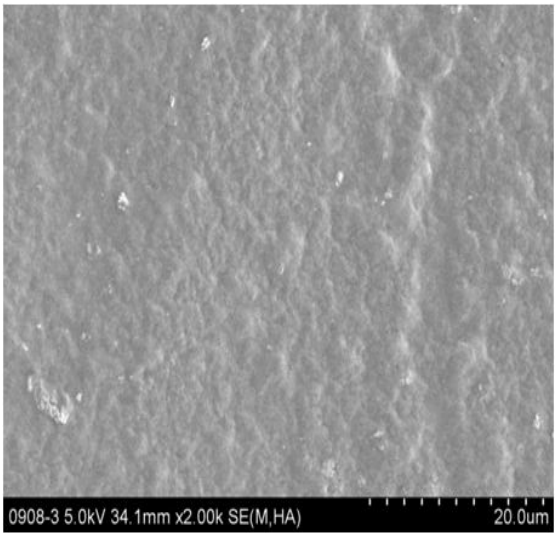
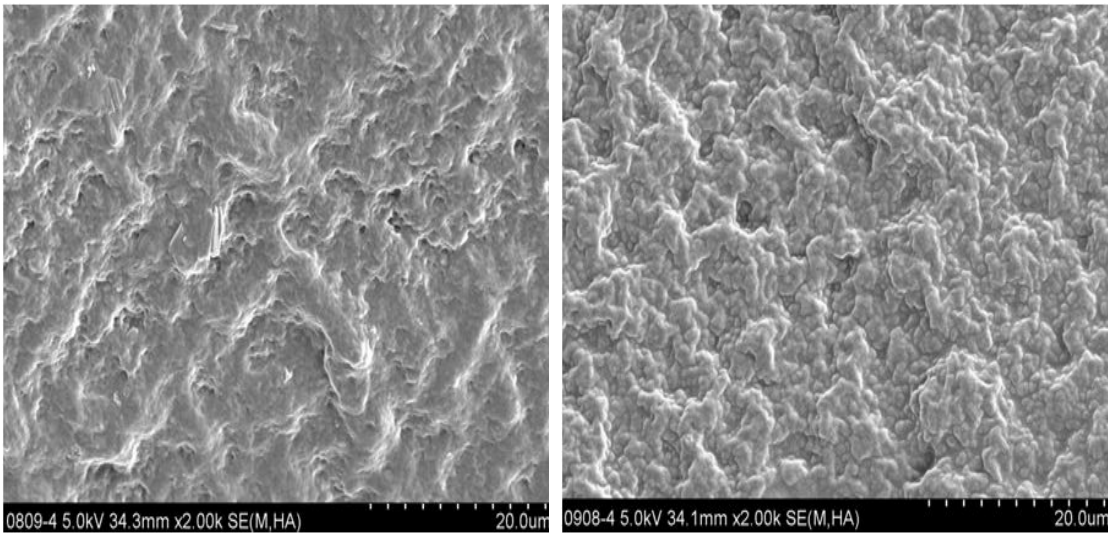


Figure 16. The SEM of the hydrogel without Azo-compound and HPC



(A) (B)

Figure 17. The SEM of the hydrogel in which Azo-compound and HPC.
(A) ASMH (B) AVMH

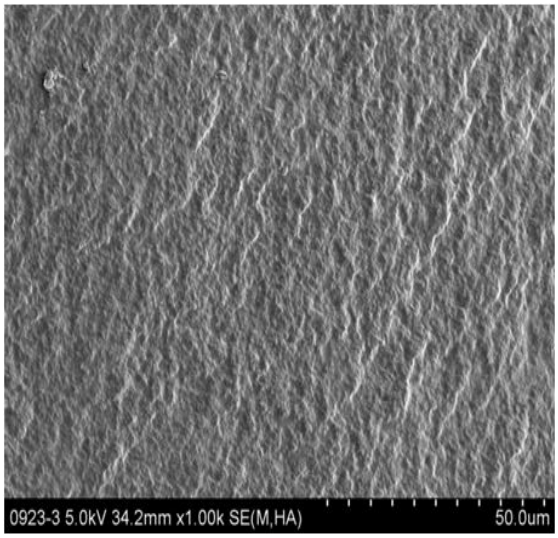
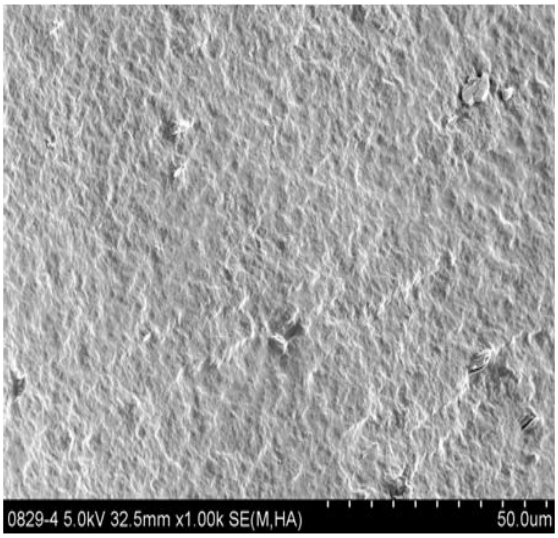
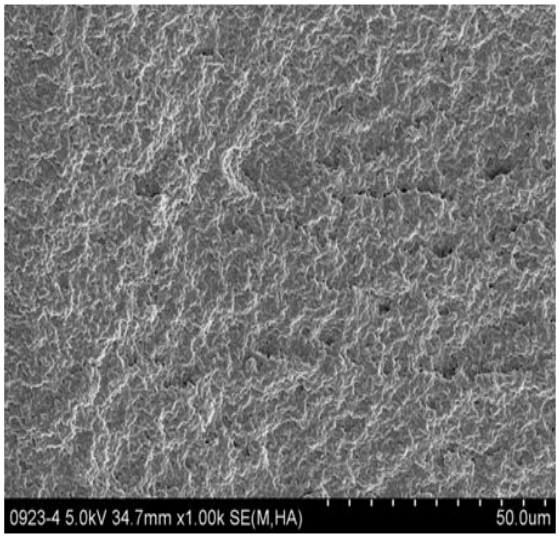


Figure 18. SEM of the facet of the hydrogel without Azo-compound and HPC



(A)



(B)

Figure 19. SEM of the facet of the hydrogel without Azo-compound and HPC.
(A) ASM (B) AVM

3.2. Hydrogel의 Swelling / Release 특성 연구

Hydroxypropyl Cellulose를 첨가함으로써 hydrogel의 흡수율과 방출량의 영향을 관찰하였다. Azo-salt, Azo-vinylether가 04%, HPC가 5% 첨가된 건조된 Hyrogel은 25℃실온에서 측정되었고, 실험 방법은 기존과 동일하게 진행하였다.

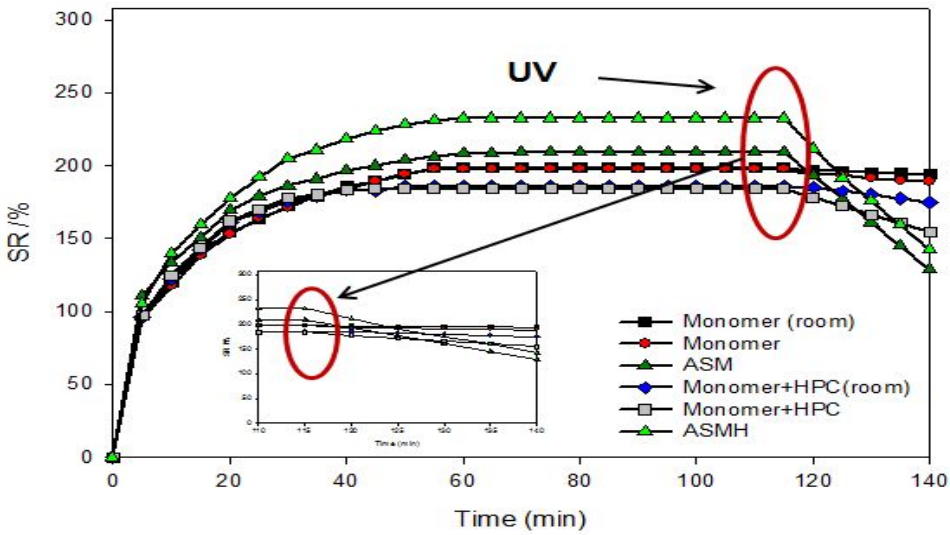
Figure 20 은 HPC의 유무에 따라 측정된 시간에 따른 Swelling/Release영향을 조사하였다. HPC가 첨가함으로써 함침율이 Azo-vinylether가 들어간 hydrogel이 AVM보다 AVMH가 2배정도 향상하는 것을 Figure 20 를 통해 관찰할 수 있었다. 이것은 반응성이 좋은Azo-vinylether의 영향으로 Pore가 형성되었고, HPC가 첨가됨으로써 흡수력이 향상된 것을 확인할 수 있었는데, Hydroxypropyl Cellulose는 높은 극성기를 지니고 있으며, hydrogel 매트릭스와의 상용성이 좋아 hydrogel내부의 Pore 형성에 영향을 끼친 것을 알 수 있었다. 하지만 Figure 18를 보면 ASM과 ASMH는 Azo-salt와 HPC의 상용성이 좋지 않아 pore가 형성이 되지만 완충용액을 흡수하는 함침율이 낮게 측정이 되었다.

측정된 hydrogel의 Swelling / Release (SR)은 다음과 같은 식에 대입하여 SR을 구하였다

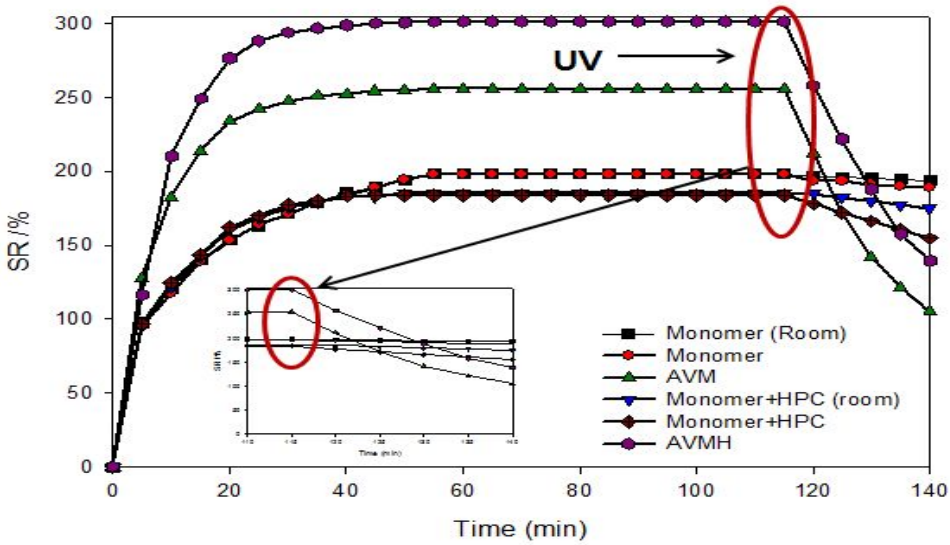
$$Swelling ratio(SR) = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100 \quad .....(1.2)$$

W_0 = 초기무게

W_t = 시간에 따른 나중 무게



(A)



(B)

Figure 20. Swelling kinetics of various compositions. (A) ASM hydrogel with HPC (B) AVM hydrogel with HPC

3.3. UV-Vis Spectroscopy를 통한 Rivavirin의 방출특성 연구

완충용액(pH7.6)에 Rivavirin을 5% 첨가한 뒤 샘플을 이틀 동안 함침을 한 뒤 UV 조사 후 석영 셀 내부에 용액과 잘 섞어준 뒤 방출되는 Rivavirin을 UV-Vis Spectroscopy로 측정하였다. Figure 21은 Intensity에 따른 Rivavirin의 방출량을 보기 위하여 사용된 램프는 열에 의한 Rivavirin 용액의 증발에 의한 영향과 hydrogel이 열에 의한 수축률을 줄이기 위해 365nm의 LED를 사용하였다. Azo-compound이 포함되지 않은 MH의 경우 HPC의 영향에 의해 약 2.5%정도 미세하게 검출되었고, Azo-compound이 포함된 샘플의 경우 AVMH는 ASMH보다 두 배정도 방출되는게 검출되었다. HPC가 함유된 ASMH와 AVMH을 시간에 따라 방출되는 양을 UV-Vis Spectroscopy 측정하였는데 AVMH의 경우 hydrogel 매트릭스와의 상용성이 우수하여 Pore의 형성이 잘되었고, HPC의 첨가에 의해 조성물의 점도의 증가로 인해 propagating chains 확산 운동성이 저하되어 고분자 겔 전해질의 경화반응이 더 적게 진행됨으로 생기는 Pore의 형성을 쉽게 만들어 주기 때문이다. HPC를 첨가 하지 않았던 ASM과 AVM을 비교 하였을 때 HPC에 의해 방출되는 양이 증가 된 것을 확인할 수 있었다. Hydroxypropyl Cellulose가 함유되면 시간이 경과하여도 hydrogel내부의 완충용액의 누수가 감소하고 높은 극성기를 지니고 있으며, 높은 유전상수로 인해 hydrogel 내의 완충용액과 Rivavirin이 누수 되는 현상을 방지해주기 때문이다. 이것은 완충용액으로 SR(%)측정을 하였을 때 예상할 수 있었다. 그리고 SEM 데이터에 의해 HPC가 첨가됨에 따라 hydrogel의 기계적 뒷받침할 수 있는 근거가 되었다.

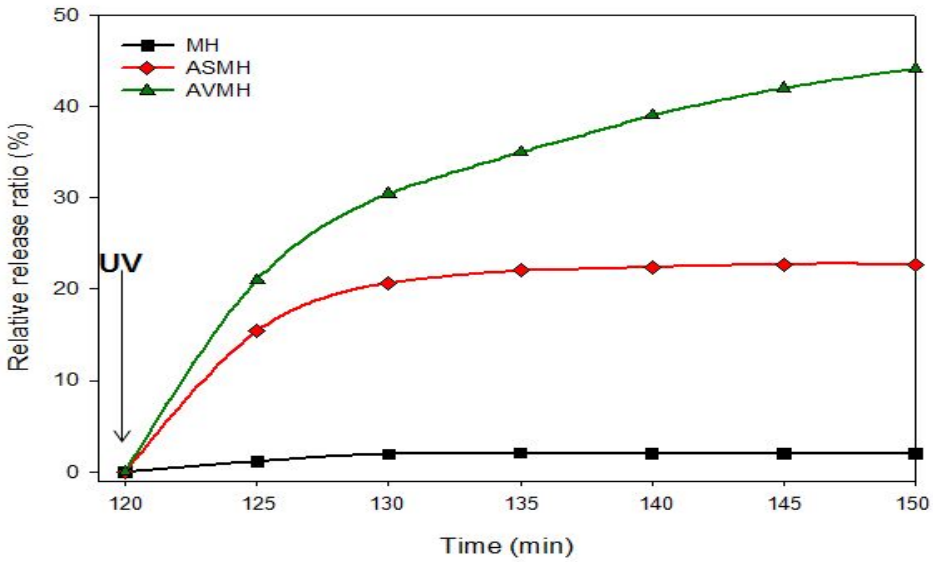


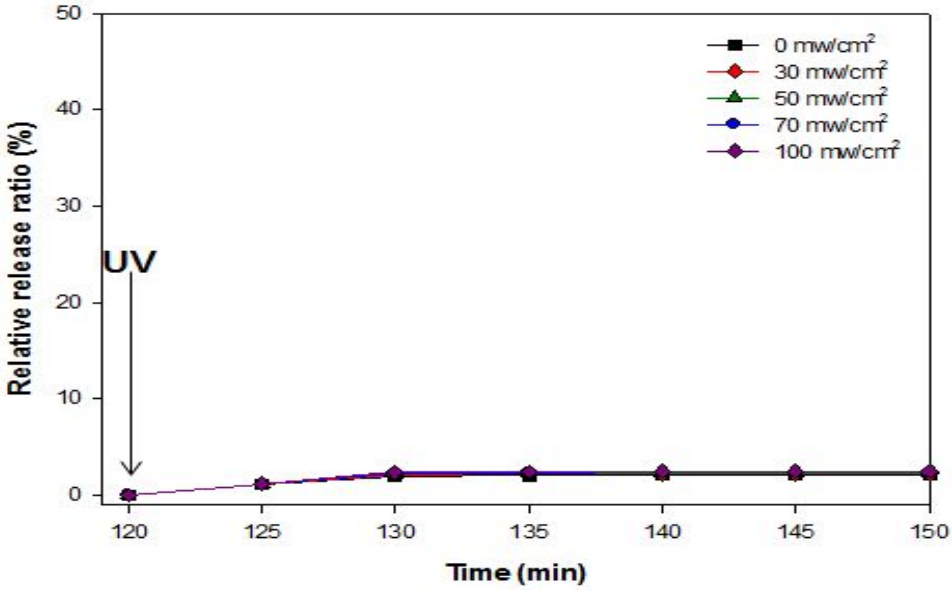
Figure 21 . Drug release of various compositions hydrogel after irradiation.

Table 6. Kinetic analysis result for the Drug release of various hydrogel. under condition described in the legend of Figure 21.

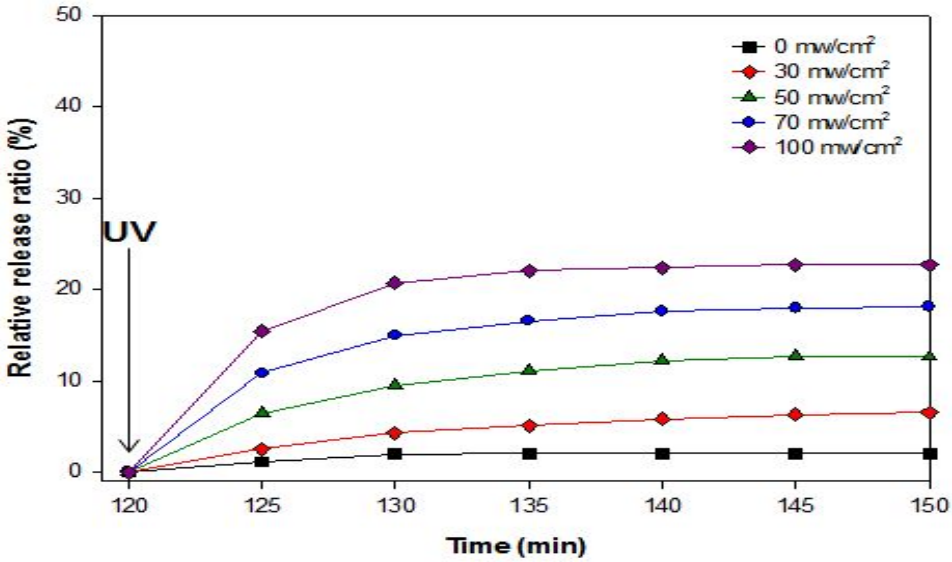
	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
HH	1.2 %	2.4 %	2.4 %	2.5 %	2.5 %	2.5 %
ASM	15 %	20 %	22 %	22.4 %	22.7 %	22.7 %
AVM	21 %	30.5 %	35 %	39 %	42 %	45 %

3.4. Intensity에 따른 hydrogel의 Rivavirin 방출특성 연구

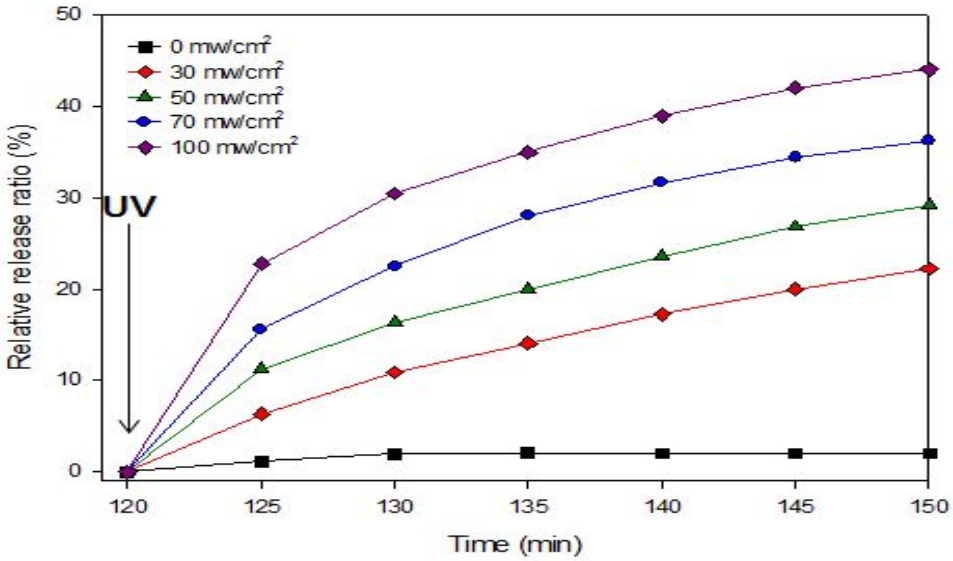
365nm의 LED 램프의 Intensity를 0mw/cm^2 , 30mw/cm^2 ,50mw/cm^2 ,70mw/cm^2 ,100mw/cm^2 로 각각 조사하여 관측하였다. 먼저 Azo-compound이 포함되지 않은 hydrogel의 경우 내부에 충진 되어있던 Rivavirin이 HPC의 영향으로 2.1% ~ 2.5% 까지 시간이 지남에 따라 미량 방출되는 것을 확인할 수 있었다. 하지만 이렇게 측정된 Rivavirin은 LED 램프에 의해 방출된 것은 아니다. HPC가 첨가되지 않았던 hydrogel의 경우 밋밋하게 표면이 만들어져 방출량의 0.75%까진 측정이 되지 않았지만 HPC가 첨가된 경우 초기 1.1%에서 30분이 경과 되었을 때 2.5% 까지 검출이 되었다. 이것은 SEM을 통해 증명할 수 있는 내용이다. Azo-compound이 포함된 hydrogel ASMH와 AVMH를 비교하여 보면, ASMH의 경우 비교적 단순하게 광량에 따라 방출이 되는 반면, AVMH의 경우 빛을 조사하는 초기부터 급격하게 방출이 되는 것을 측정 할수 있다. UV를 조사 후 약 5분 뒤의 방출량을 비교해 보면, 100mw/cm^{2}일 때 ASMH는 약 17%가 방출이 된 반면 AVMH의 경우 약 23%의 방출이 되어 측정 되었고 시간이 30분이 지난 후 ASMH는 46% 방출된 것을 확인할 수 있었다. 앞서 설명되었던 Figure 15와 Figure 22을 비교해 보았을 때 비슷한 경향을 보였다. 이는 hydrogel내부의 Azo-compound의 반응성과 HPC와의 상용성에 의해 이런 차이가 생겨 각기 다르게 측정되었다.


Relative release ratio (%)
Time (min)
UV
0 mw/cm²
30 mw/cm²
50 mw/cm²
70 mw/cm²
100 mw/cm²
0
10
20
30
40
50
120
125
130
135
140
145
150

(A)


Relative release ratio (%)
Time (min)
UV
0 mw/cm²
30 mw/cm²
50 mw/cm²
70 mw/cm²
100 mw/cm²
0
10
20
30
40
50
120
125
130
135
140
145
150

(B)



(C)

Figure 22 . Drug release of various intensity after UV irradiation.
(A) Hydrogel + HPC (B) ASM + HPC (C) AVM + HPC

Table 7. Kinetic analysis result for the Drug release of various intensity. under condition described in the legend of Figure 22.

	0 mw/cm^2	30 mw/cm^2	50 mw/cm^2	70 mw/cm^2	100 mw/cm^2
HH	1.1 %	2.2 %	2.3 %	2.4 %	2.5 %
ASMH	2 %	8.4 %	12.9 %	18.1 %	22.7 %
AVMH	2.1 %	31.2 %	36.4 %	40.1 %	45.9 %

3.5. Thermal Analysis (TMA)를 통한 hydrogel의 switching 특성 연구

TMA(Thermomechanical Analysis)은 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 열팽창계수(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 하중에서 부터 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 hydrogel 샘플은 AVMH를 사용하였으며 3mm × 7mm의 사이즈로 절단하여 필름 전용 셀에 장착하였고, furnace를 제거한 후 hydrogel의 시간에 따른 팽창, 수축률을 측정하여 Figure 23에 나타냈다. hydrogel 샘플은 등변형도 조건(isostrain condition)를 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. Azo-compound이 포함된 hydrogel중 HPC가 첨가되어 기계적 강도와 빛을 받았을 때 반응성이 뛰어났던 AVMH을 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 Scheme 6에 나타내었다. hydrogel은 0.003N으로 2분정도 안정화를 시켜준 뒤 샘플과의 거리를 5cm정도 떨어뜨린 후 20초간 빛을 조사하고, 30초간 안정화 시킨 후 20초간 빛을 반복하여 조사 하여 안정화 되었다. 빛을 받은 Azo-compound이 포함된 hydrogel은 광여기 현상으로 인해 이 구조상에서 구조 변환이 일어나게 되어 팽윤과 수축을 4.5um로 일정하게 반복하면서 나타났고, 이러한 현상으로 인해 완충용액과 Rivavirin이 함침이 된 Azo-compound이 포함된 hydrogel에 빛을 조사하게 되면 이러한 팽윤 수축 현상으로 인해 방출이 된 것이다.

TMA로 Azo-compound의 스위칭 현상으로 인한 차이는 Azobenzene사슬의 Side chain에 따라 각기 다른 양상이 보여 질것으로 예상된다. 그리고 hydrogel 내의 Azo-compound로 인한 스위칭 현상으로 인공근육으로의 적용이 가능할 것이다. 기존의 인공근육 시스템은 전압을 이용하여 변형이 일어나는 가역적 반응을 통한 개발이 진행되었지만, 빛에 반응하는 hydrogel을 이용하여 적용이 가능할 것이다.

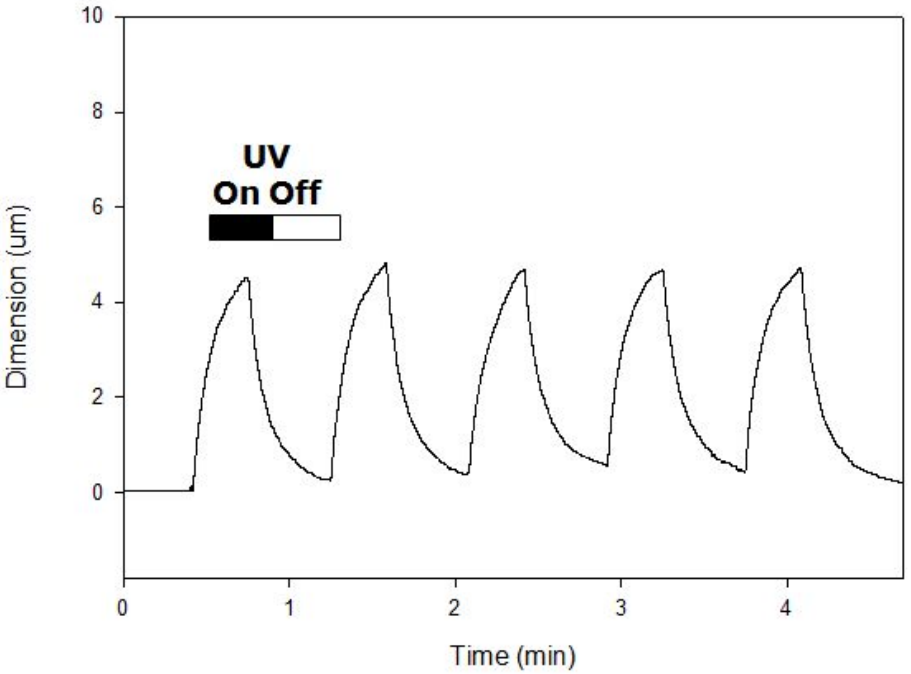


Figure 23 . Dimension for pHoto-cured gel films under switching of UV light.

4. 결론 및 고찰

본 연구는 Azo-compound이 갖는 광이성질화 반응을 이용하여 salt type, vinylether type의 Azo-compound이 합성된 물질에 HPC를 첨가함에 따라 다양한 인자들에 의한 hydrogel의 방출 특성을 알아보고자 하였다.

Hydrogel을 이용하여 약물을 방출시키는 경우, hydrogel의 내부에 첨가된 Azo-compound의 구조에 따라 약물 확산이 다르게 나타나게 된다.

Hydrogel의 구조적 특성으로 인해 함침율과 방출량의 한계를 생분해성이 가능하고 재사용이 가능한 Cellulose 계열을 사용함으로써, 우수한 기계적 특성을 이용하여 광응답성 hydrogel의 문제점을 보완할 수 있었다.

Azo-compound의 스위칭 현상으로 인한 차이는 azobenzene사슬의 Side chain에 따라 각기 다른 양상으로 나타났다. 그리고 hydrogel 내의 Azo-compound로 인한 스위칭 현상은 DDS(약물전달시스템)뿐이 아닌 인공근육으로의 적용이 가능할 것이다. 기존의 인공근육 시스템은 전압을 이용하여 변형이 일어나는 가역적 반응을 통한 개발이 진행되었지만, 빛에 반응하는 hydrogel을 이용하여 광 응답성 hydrogel의 잠재적인 가능성이 있음을 예상된다.

5. 참고문헌

1. Y. Zhou, D. Yang, G. Ma, H. Tan, Y. Jin, J. Nie, Polym. Adv. Technol. 19 (2008) 1133 - .1141.

2. V. Kozlovskaya, E. Kharlampieva, S. Chang, R. Muhlbauer, V.V. Tsukruk, Chem. Mater.21 (2009) 2158 - .2167.

3. S. Lee, H. Chen, C.M. Dettmer, T.V. O'Halloran, S.T. Nguyen, J. Am. Chem. Soc. 129 (2007) 15096 - 5097.

4. W.C. Jao, H.C. Chen, C.H. Lin, M.C. Yang, Polym. Adv. Technol. 20 (2009) 680 - .688.

5. J. Han, K.W.D. Yang, J. Nie, Int. J. Biol. Macromol. 44 (2009) 229 - .235.

6. D. Christova, R. Velichkova, W. Loos, E.J. Goethals, F.D. Prez, Polymer 44 (2003) 2255 - .2261.

7. G. David, B.C. Simionescu, A.C. Albertsson, Biomacromolecules 9 (2008) 1678 - .1683.

8. K. Sumaru, K. Ohi, T. Takagi, T. Kanamori, T. Shinbo, Langmuir 22 (2006) 4353 - 356.

9. I. Tomatsu, A. Hashidzume, A. Harada, Macromolecules 38 (2005) 5223 - 227.

10. Y.J. Lee, S.A. Pruzinsky, P.V. Braun, Langmuir 20 (2004) 3096 - 106.

11. H. Li, Z. Yuan, K.Y. Lam, H.P. Lee, J. Chen, J. Hanes, J. Fu, Biosens. Bioelectron. 19 (2004) 1097 - 107.

12. X. Zhong, Y.X. Wang, S.C. Wang, Chem. Eng. Sci. 51 (1996) 3235 - 239.

13. A.A. Roos, U. Edlund, J. Sjoberg, A.C. Albertsson, H. Stalbrand, Biomacromolecules 9 (2008) 2104 - 2110.

14. A. K. Bajpai, *Prog. Polym. Sci.*, 33, 1088 (2008).

15. X. Z. Zhang, Y. Y. Yang, and T. S. Chung, *et al., Langmuir*, 17,

6094 (2001).

16. C. M. Schilli, M. Zhang, and E. Rizzardo, *et al., Macromolecules*,37, 7861 (2004).

17. J. M. Harris and R. B. Chess, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2, 215 (2003).

18. J. D. Kretlow, L. Kloudas, and A. G. Mikos, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59, 263 (2007).

19. S. N. Lakshmi and T. L. Cato, *Prog. Polym. Sci.,* 32, 762 (2007).

20. Charalambos G. Varelas, David G. Dixon, Carol A. Steiner, Journal of Controlled Release 34 (1995) 185-192

21. J. M. Harris and R. B. Chess, *Nat. Rev. Drug Discov*., 2, 215 (2003).

22. J. D. Kretlow, L. Kloudas, and A. G. Mikos, *Adv. Drug Deliv. Rev.,* 59, 263 (2007).

23. S. N. Lakshmi and T. L. Cato, *Prog. Polym. Sci.,* 32, 762 (2007).

감사의 글

지난 2년 동안의 대학원 생활은 저에게 많은 가르침을 주었고, 부족한 면을 일깨워 준 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 홍진후 교수님께 진심으로 감사를 드립니다. 또한 많은 격려와 애정 어린 질책으로 긴장의 끈을 놓지 않도록 도와주신 김현경 교수님께도 깊은 감사를 드립니다. 그리고 지금도 후배님들과 선배님들에게 양질의 교육과 바른 가르침을 주기 위해 불철주야 노력해주시는 최재곤 교수님, 김준섭 교수님, 유지강 교수님, 조훈 교수님 그리고 이창훈 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 더불어 UV 기초 연구에 있어 많은 도움을 주신 큐시스의 조정배 박사님, 김양배 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 한아람이 누나, 찬호, 종수와 성윤, 그리고 옆에서 많은 도움과 힘이 되어준 문종원이형, 신춘희누나, 이동훈이형, 신상진이형, 변대흥이형, 염진석이형, 위두영이, 송아람이 에게 진심으로 감사합니다. 그리고 힘들고 지칠 때 큰 힘이 되어준 형제형, 동현이형, 정환, 상남, 재화, 홍석, 형윤, 수화 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, 동생과 염려와 관심으로 지켜봐 주신 친지 분들에게 이 논문을 바치며 그 분들이 주신 큰사랑에 깊은 존경과 감사를 드립니다.

2011年 12月

金 熙 周

본 논문은 교육 과학 기술부와 한국 연구재단의 지역 혁신 인력 양성의 연구결과임