

초임계 이산화탄소를 이용한 pH 감응성 하이드로젤 입자의 합성

양주승 · 류원선 · 이상민* · 김규식* · 최문재** · 이영무** · 김범상†

홍익대학교 화학공학과
121-791 서울시 마포구 상수동 72-1
*네비온(주)
462-714 경기도 성남시 중원구 상대원동 223-12
**한양대학교 화학공학과
133-791 서울시 성동구 행당동 17
(2009년 4월 3일 접수, 2009년 7월 6일 채택)

Synthesis of pH-Sensitive Hydrogel Nanoparticles in Supercritical Carbon Dioxide

Juseung Yang, Won Ryu, Sangmin Lee*, Kyusik Kim*, Moonjae Choi**, Youngmoo Lee** and Bumsang Kim†

Department of Chemical Engineering, Hongik University, 72-1 Sangsu-dong, Mapo-gu, Seoul 121-791, Korea

*Nabion Co., Ltd, 223-12 Sangdaewon-dong, Seongnam-si, Gyeonggi 462-714, Korea

**Department of Chemical Engineering, Hanyang University, 17 Haengdang-dong, Seongdong-gu, Seoul 133-791, Korea

(Received 3 April 2009; accepted 6 July 2009)

요 약

최근 환경문제가 크게 대두됨에 따라 고분자 합성과 가공 공정에서도 유기용매를 사용하지 않는 새로운 친환경적 공정의 개발이 요구되고 있다. 초임계 이산화탄소는 고분자 합성에서 용매로 사용될 경우, 기존의 유기용매와 비교하여 불연성이고 독성이 없으며 생성물과의 분리가 용이하다는 장점을 가지고 있다. 본 연구에서는 초임계 이산화탄소를 이용하여 의약품 및 화장품 분야에서 지능형 약물전달체로 사용할 수 있는 pH 감응성 하이드로젤인 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤을 수 백 nm 수준의 입자 형태로 합성하는 방법을 개발하였다. 그리고 중합과정에서 사용하는 분산안정제인 PtBuMA-PEO와 중합개시제인 AIBN이 하이드로젤 입자의 합성에 미치는 영향을 살펴보았다. 입자의 합성에서 PtBuMA-PEO의 함량이 증가할수록 입자 크기는 감소하였으나 AIBN의 함량에 따른 입자 크기의 변화는 관찰할 수 없었다. 합성된 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자의 pH에 따른 팽윤 실험결과, PMAA의 pK_a 인 pH 5를 전후하여 급격한 하이드로젤의 평형 질량팽윤비의 변화를 관찰할 수 있었다. 즉, pH 5보다 낮은 pH에서는 낮은 팽윤비를, 반면에 pH 5보다 높은 pH에서는 매우 높은 팽윤비를 나타내었다. 그리고 Rh-B를 이용한 방출실험에서는 높은 pH에서는 다량의 Rh-B가 하이드로젤 입자로부터 방출되었으나 낮은 pH에서는 Rh-B가 거의 방출되지 않는 pH에 따른 선택적 방출 특성을 나타내었다.

Abstract – Recently, new methods to synthesize and process polymers without toxic organic solvents are needed in order to solve environmental problems. The use of supercritical carbon dioxide as a solvent for the polymer synthesis is attractive since it is non-toxic, non-flammable, naturally abundant, and the product may be easily separated from the solvent. In this study, we developed the method using super critical CO₂ to prepare P(MAA-co-EGMA) hydrogel nanoparticles as an intelligent drug delivery carrier. The effects of concentrations of PtBuMA-PEO as a dispersion stabilizer and AIBN as an initiator on the particle synthesis were investigated. When PtBuMA-PEO concentration increased, the particle size decreased. However, there was no significant difference in the particle size according to the AIBN concentration. There was a drastic change of the equilibrium weight swelling ratio of P(MAA-co-EGMA) hydrogel nanoparticles at a pH of around 5, which is the pK_a of PMAA. At a pH below 5, the hydrogels were in a relatively collapsed state but at a pH higher than 5, the hydrogels swelled to a high degree. In release experiments using Rh-B as a model solute, the P(MAA-co-EGMA) hydrogel nanoparticles showed a pH-sensitive release behavior. At low pH (pH 4.0) a small amount of Rh-B was released while at high pH (pH 6.0) a relatively large amount of Rh-B was released from the hydrogels.

Key words: Supercritical CO₂, Hydrogel Nanoparticles, pH-Responsive, Intelligent Drug Delivery System

† To whom correspondence should be addressed.
E-mail: bskim@hongik.ac.kr

1. 서 론

초임계 유체, 그 중에서도 초임계 이산화탄소(CO_2)를 이용한 고분자의 중합은 기존의 고분자 합성에서 사용하던 휘발성 유기용매 또는 chlorofluorocarbon(CFC)의 사용을 대체할 수 있는 친환경적 합성방법으로 크게 주목을 받아 왔다[1,2]. 물론 물을 용매로 사용할 경우, 유기용매와 CFC의 사용을 감소할 수는 있지만 다량의 폐수를 처리해야 하는 문제점이 대두된다. 이에 비하여 초임계 이산화탄소를 용매로 사용하여 고분자를 합성할 경우 얻을 수 있는 장점들은 다음과 같다. 첫째, 이산화탄소는 비교적 쉽게 임계점($T_c=31^\circ\text{C}$, $P_c=1,073\text{ psi}$)에 도달하여 초임계 상태로 만들 수 있다. 둘째, 물이나 기타 유기용매가 물질에 대하여 보이는 용해성은 계가 결정됨에 따라 고정되나 초임계 이산화탄소의 경우 온도, 압력을 변화시켜 다양한 물질을 용해시킬 수 있다. 셋째, 초임계 이산화탄소를 중합 용매로 사용할 경우, 이산화탄소가 상온에서 기체 상태이기 때문에 중합이 완료된 후 단순한 압력강하만으로 용매로부터 고분자를 분리하여 건조된 고분자 생성물을 얻을 수 있다. 이것은 초임계 이산화탄소를 사용하는 공정에서는 용매를 제거하기 위한 부가적인 과정이 필요치 않기 때문에 설비 및 에너지 비용을 줄일 수 있다. 넷째, 초임계 이산화탄소가 가지고 있는 고분자 가스화 특징은 고분자로부터 잔류 단량체의 제거, 첨가제의 혼합, foam의 형성 등에 중요한 역할을 한다. 고분자의 높은 가스화 상태는 성장하는 고분자에 단량체의 확산을 향상시켜 중합 속도를 증가시킨다[3-7]. 이밖에 이산화탄소는 무독성이며, 경제적이고, 비폭발성이라는 많은 장점을 가지고 있기 때문에 초임계 이산화탄소는 광범위한 고분자 중합에서 용매로서 관심을 받고 있다.

고분자 하이드로젤은 공유 결합, 수소결합, Van der Waals 결합 또는 물리적 결합 등에 의하여 가교된 친수성 고분자로서, 수용액 상에서 다량의 물을 내부에 함유하여 팽윤할 수 있는 3차원 고분자 네트워크 구조를 갖는 물질이다. 그리고 다량의 물을 함유한 상태의 하이드로젤은 생체의 조직(tissue)과 유사한 거동을 보이므로 인체에 사용 시, 주변의 세포 또는 조직에 미치는 영향을 최소화하여 우수한 생체적합성을 보유할 수 있다[8-11]. 하이드로젤 중, 특정한 하이드로젤은 포함하고 있는 기능성 그룹의 종류에 따라서 pH, 온도, 전자기장, 이온강도 및 용매 조성 등의 외부 자극에 따라서 가역적 혹은 비가역적으로 하이드로젤 네트워크의 구조적 변화를 일으킬 수 있는데, 이러한 하이드로젤을 자극 감응형 하이드로젤이라고 한다. 자극 감응형 하이드로젤은 우수한 생체적합성과 외부 환경에 대한 감응성 등의 특징 때문에 생명소재, 조직공학(tissue engineering), 약물전달시스템(DDS) 등과 같은 바이오메디칼 분야에서 널리 활용되고 있으며[12-15], 특히 methacrylic acid 또는 acrylic acid를 주성분으로 하는 pH 감응형 하이드로젤을 단백질 약물의 경우 투여 전달시스템으로 개발하는 연구가 활발히 진행되고 있다[16-20]. 본 연구에서는 초임계 이산화탄소를 이용하여 유기용매를 사용하지 않고 환경친화적으로 pH 감응형 하이드로젤 입자를 합성하는 방법을 개발하고 분산안정제와 개시제가 최종 입자에 미치는 영향을 살펴보고 있다. 그리고 합성된 하이드로젤 입자를 가지고 pH 변화에 따른 팽윤 실험과 rhodamine B를 이용한 방출 실험을 수행하여 합성된 하이드로젤 입자의 pH 감응성을 확인하고 pH에 따른 선택적 방출 거동을 관찰하였다.

2. 실험

2-1. 재료 및 장치

실험에 사용된 methacrylic acid(MAA), poly(ethylene glycol) methacrylate(MW=360, PEGMA), poly(ethylene glycol) dimethacrylate(MW=330, PEGDMA), isopropylalcohol(IPA)은 Aldrich Chemical Co.(미국)로부터, 99.99% 이산화탄소는 덕양사로부터, 2,2'-azobisisobutyronitrile(AIBN)은 대정화금으로부터, poly(t-butyl methacrylate-b-ethylene oxide)(PtBuMA-PEO)는 Polymer Source Inc.(캐나다)로부터, rhodamine B(Rh-B)는 Junsei(일본)로부터 구입하여 사용하였다. 초임계 유체를 이용한 중합장치를 Fig. 1에 나타냈다. 중합반응기는 피스톤이 달린 스테인레스 고압반응기로서 피스톤의 전면에 반응물질을 넣고 밀폐한 후, 피스톤의 후면에 압력을 걸어 반응이 진행되는 동안 일정한 압력을 유지할 수 있게 하였다. 반응의 진행상황은 반응기에 부착된 창을 통하여 관찰할 수 있다. 반응 압력은 ISCO 시린지 펌프(Model 100DX)를 사용하여 일정하게 유지하였고 고압 상태의 반응기에 물을 비롯한 용매를 투입할 수 있도록 펌프(Waters 510)를 장착하였다.

2-2. 초임계 이산화탄소를 이용한 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자의 합성

초임계 이산화탄소를 이용하여 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자를 합성하기 위하여 35 ml 고압반응기에 단량체인 MAA와 PEGMA 중 EG를 1:1 몰비, 가교제인 PEGDMA를 단량체 대비 1.0 mol%, co-surfactant로 IPA를 이산화탄소 대비 10 wt%, 그리고 중합개시제인 AIBN과 분산안정제인 PtBuMA-PEO를 투입하였다. IPA를 사용한 이유는 분산안정제인 PtBuMA-PEO를 과량 사용할 경우 이산화탄소에 일부만 용해되기 때문에 co-surfactant로 IPA를 사용하여 PtBuMA-PEO의 이산화탄소에 대한 용해도를 증가시켰다. 분산안정제와 개시제의 농도가 입자의 합성에 미치는 영향을 조사하기 위하여 PtBuMA-PEO의 투입량을 단량체 대비 1, 2, 4 wt% 그리고 AIBN의 투입량을 단량체 대비 2, 4, 6 wt%로 변화시키면서 입자를 합성하였다. 반응이 진행되는 동안 반응온도와 압력은 60°C 와 5000 psi를 각각 유지하였고, 반응이 12시간 경과한 후 반응기를 실온으로 냉각시켜서 반응을 종료하였다. 반응이 끝나고 일차적으로 미반응물들을 제거하기 위하여 20 ml/min 속도로 이산화탄소를 흘려주었고 합성된 입자들의 분산성 향상을 위하여 초순수 15 ml를 반응기 내부로 투입하였다. 이상의 과정이 모두 끝난 후, 반응기

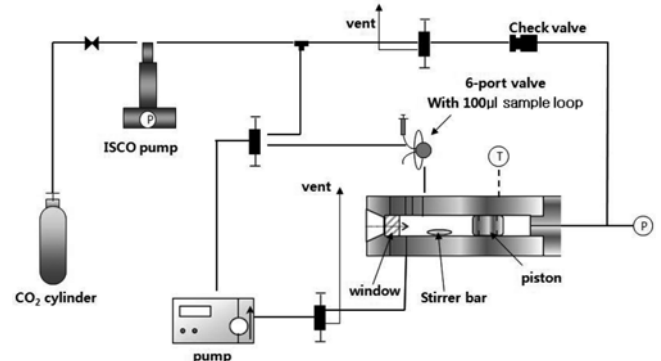


Fig. 1. Schematic diagram of experimental apparatus.

내부의 압력을 제거하여 하이드로젤 입자를 회수하고 회수된 입자는 dialysis membrane(MWCO=100000 dalton)을 이용하여 초순수에서 이차적으로 세척해 주었다. 세척이 완료된 하이드로젤 입자들은 동결건조장치(Ecospin 3180c, Bio Tron)를 사용하여 건조시킨 후 다음 실험에 사용하였다. 합성된 하이드로젤 입자의 형태는 SEM(Hitachi model S-4200)을 사용하여 관찰하였고, 입자의 크기는 입도 분석기(Malvern Instrument, Nano ZS zetasizer)를 사용하여 측정하였다.

2-3. P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자의 팽윤

외부 pH에 따른 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자의 팽윤거동을 관찰하기 위하여 건조한 하이드로젤 입자의 질량을 측정 후, pH 2.0에서 pH 8.0 사이의 완충용액에서 팽윤시켰다. 24시간이 경과한 후, 팽윤상태의 하이드로젤 입자를 꺼내서 membrane filter(pore size 0.2 μm, ADVANTEC)를 이용하여 외부의 완충 용액을 제거한 후, 질량을 측정하였다. 하이드로젤 입자의 평형 질량팽윤비는 식 (1)을 이용하여 계산하였다. 여기서 q는 질량팽윤비, W_s(g)는 팽윤 후의 하이드로젤 입자의 질량, W_d(g)는 건조된 하이드로젤 입자의 질량을 각각 나타낸다.

$$q = \frac{W_s}{W_d} \tag{1}$$

2-4. P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자에 대한 Rh-B 탑재 및 방출

모델 탑재물질인 Rh-B의 탑재는 0.01 mg/ml의 Rh-B 수용액 50 ml에 건조된 하이드로젤 입자를 넣고 24시간 경과 후, 입자를 감압 여과장치에서 증류수로 표면세척을 하고 동결건조를 통하여 완료하였다. 이 때 탑재에 사용된 Rh-B 수용액의 pH는 6.5이었다. Rh-B의 방출실험은 탑재가 완료된 건조 하이드로젤 입자를 pH 4.0과 pH 6.0 완충용액에 각각 넣고 일정한 시간 간격으로 용액의 흡광도를 측정하여 방출된 Rh-B의 양을 계산하였다. 하이드로젤 내부에 탑재된 Rh-B의 양 및 방출된 Rh-B의 양은 실험 과정에서 일정한 시간 간격으로 Rh-B 용액의 흡광도를 측정하여, 미리 준비한 Rh-B 용액 농도와 흡광도의 보정곡선을 이용하여 계산하였다. Rh-B 용액의 흡광도는 UV-visible spectrophotometer(8453, Agilent)를 이용하여 554 nm에서 측정하였다.

3. 결과 및 토의

3-1. 초임계 이산화탄소를 이용한 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자의 합성

초임계 이산화탄소를 이용하여 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자를 합성할 수 있었으나, 분산안정제를 사용하지 않은 경우 입자들 사이에 응집이 심하게 발생하여 입자의 형태를 얻을 수 없었다. 중합 과정에서 입자들 사이에 발생하는 응집현상을 해결하기 위하여 본 연구에서는 PtBuMA-PEO를 분산안정제로 사용하였다. PtBuMA-PEO는 알킬기 말단이 tert-butyl로 치환되어 있어서 이산화탄소와의 친화성이 우수하며 반응 후 고압 하에서 반응기 내부로 물을 투입하게 되면 고분자입자의 표면에 흡착되어 있던 PtBuMA-PEO의 tert-butyl기가 떨어져 나가며 음이온을 형성하게 되고 이에 따른 정전기적 반발력으로 입자들 사이에 분산성 향상을 가져올 수

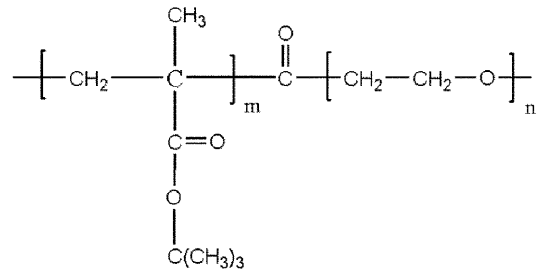


Fig. 2. Structure of PtBuMA-PEO(poly(t-butyl methacrylate-b-ethylene oxide)).

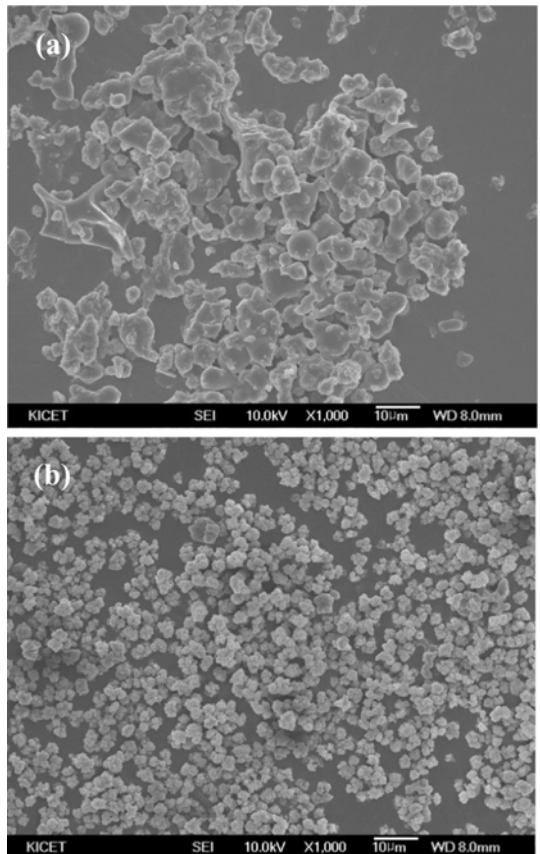


Fig. 3. SEM images of P(MAA-co-EGMA) hydrogel nanoparticles; (a) without PtBuMA-PEO and (b) PtBuMA-PEO 4 wt%.

있다. Fig. 2에 PtBuMA-PEO의 구조를 나타내었다. Fig. 3은 초임계 이산화탄소를 이용하여 합성한 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자의 SEM 사진이다. 분산안정제를 사용하지 않고 합성한 입자의 경우, 입자들 사이에 심한 응집이 발생하여 입자의 형태를 거의 형성하지 못한 것을 볼 수 있다(Fig. 3(a)). 그러나 분산안정제로 PtBuMA-PEO를 4 wt% 첨가하여 합성한 입자들의 경우, 입자 간 응집이 거의 발생하지 않았으며 비교적 작고 균일한 입자의 형태를 볼 수 있었다(Fig. 3(b)).

초임계 이산화탄소를 이용한 중합이 제대로 수행되었는지를 확인하기 위하여 반응물인 단량체(MAA와 PEGMA)와 생성물인 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자를 FTIR spectrophotometer(Thermo scientific, Nicolet 6700)를 이용하여 분석하였다. Fig. 4는 단량체와 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자의 FTIR 스펙트럼이다. 단량체에서는 1,630 cm⁻¹에서 C=C 이중결합의 피크가 관찰되었다. 그러나

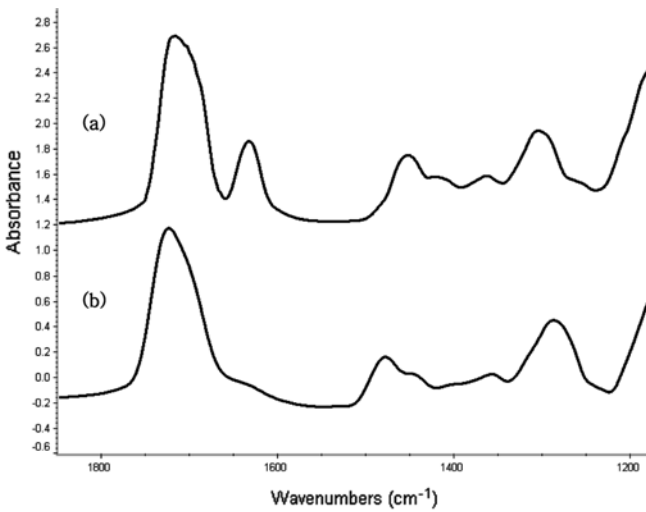


Fig. 4. FTIR spectra of (a) monomers (MAA and PEGMA) and (b) synthesized P(MAA-co-EGMA) hydrogel nanoparticles.

중합 반응 후의 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤에서는 C=C 이중결합의 피크를 볼 수 없었다. 이것은 단량체인 MAA와 PEGDMA가 가지고 있는 methacrylate 그룹의 C=C 이중결합이 중합 개시제인 AIBN의 열개시에 의한 라디칼 중합에 의하여 고분자를 형성하는데 모두 소모되었기 때문이다. 결론적으로 단량체의 스펙트럼에서 보이던 C=C 이중결합 피크가 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자의 스펙트럼에서는 보이지 않는 것으로 중합 반응이 잘 수행되었다고 말할 수 있다.

분산안정제의 농도가 하이드로젤 입자의 합성에 미치는 영향을 알아보기 위하여 PtBuMA-PEO의 함량을 변화시키면서 합성된 하

이드로젤 입자의 크기를 조사하였다. 실험결과 Fig. 5에 나타난 바와 같이 투입한 PtBuMA-PEO의 함량이 증가할수록 입자의 크기가 작아지는 것을 볼 수 있었다. 예를 들어, 개시제인 AIBN의 투입량을 단량체 대비 6 wt%로 고정하고 PtBuMA-PEO의 투입량을 1, 2, 그리고 4 wt%로 증가시키에 따라서 입자의 크기가 각각 602, 514, 그리고 385 nm로 감소하는 것을 볼 수 있었다. 분산안정제의 함량이 적으면 중합 과정에서 생성되는 입자의 표면을 분산안정제가 충분히 에워싸지 못하기 때문에 입자 사이에 응집이 발생하여 최종적으로 생성된 입자의 크기가 커지게 된다. 그러나 분산안정제의 함량이 증가할수록 생성되는 입자의 표면을 분산안정제가 완전히 에워쌀 수 있기 때문에 응집 발생이 적은 작은 크기의 입자를 얻을 수 있었던 것이다. 그러나 중합 개시제인 AIBN의 농도가 하이드로젤 입자의 합성에 미치는 영향을 알아본 결과, 개시제의 함량과 합성된 입자의 크기 사이에는 큰 관계가 없는 것을 알 수 있었다(Fig. 5).

3-2. P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자의 pH 감응성

초임계 이산화탄소를 이용하여 합성한 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자의 pH 감응성을 조사하기 위하여 하이드로젤 입자를 다양한 pH의 완충용액에 투입하고 24시간 경과 후, 입자의 팽윤비를 조사하였다. Fig. 6은 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자의 pH에 따른 평형 질량 팽윤비를 나타낸 것이다. 그림에서 볼 수 있듯이 pH 5를 전후하여 급격한 팽윤비의 차이를 볼 수 있는데, 이것은 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤에 포함되어 있는 MAA에 의한 것으로 설명할 수 있다. pH 5는 MAA의 pKa에 해당하는 것으로 MAA의 pKa 이상의 pH에서는 MAA의 카르복시기이 이온화되어 전기적으로 음전하를 띠게 된다. 따라서 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤의 경우, pH 5 이상의 pH 환경에서는 이온화에 의한 음전하를 띠는 그룹들 사이의 정전기적 반발력 때문에 하이드로젤이 급격하게 팽윤하게

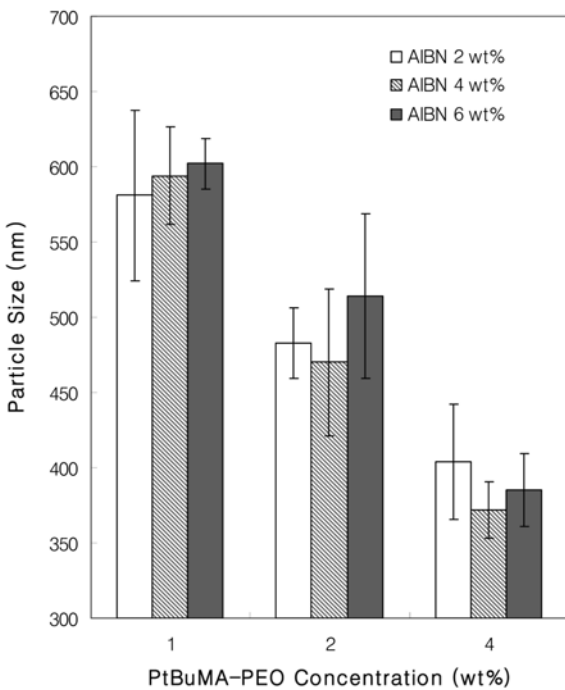


Fig. 5. Effects of concentrations of PtBuMA-PEO and AIBN on the size of P(MAA-co-EGMA) hydrogel nanoparticles (average ± SD, n=3).

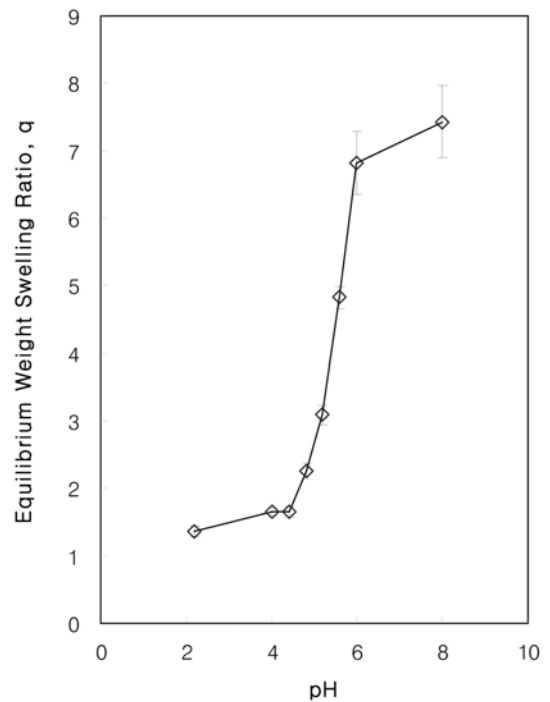


Fig. 6. Equilibrium weight swelling ratio of P(MAA-co-EGMA) hydrogel nanoparticles as a function of pH(average ± SD, n=3).

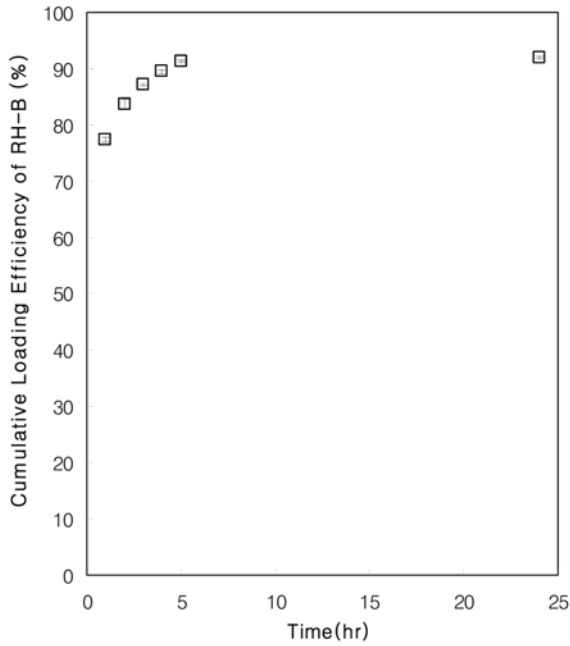


Fig. 7. Cumulative loading efficiency of loaded Rh-B in P(MAA-co-EGMA) hydrogel nanoparticles as a function of time (average \pm SD, $n=3$). The pH of Rh-B solution in the loading experiments was 6.5.

되는 것이다. 반면에 pH 5보다 낮은 pH 환경에서는 MAA의 카르복시기가 이온화되지 않고 따라서 정전기적 반발력이 발생하지 않으므로 낮은 팽윤비를 나타낸다.

3-3. P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자에 대한 Rh-B 탑재 및 방출

Rh-B는 레이저 염료, 형광 분석시약으로 많이 사용되는 형광물질로서 Rh-B가 가지고 있는 분석의 용이성을 이용하여 본 연구에서 Rh-B를 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자의 탑재 및 방출거동을 평가하기 위한 모델 물질로 사용하였다. Fig. 7은 시간에 따른 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자에 대한 Rh-B의 탑재효율을 나타낸 것이다. P(MAA-co-EGMA) 입자를 Rh-B 용액에 24시간 침지한 후, 하이드로젤 내부에 탑재된 Rh-B의 탑재효율을 계산한 결과는 약 91.9%이다. 이와 같이 높은 Rh-B 탑재효율은 탑재환경에서 하이드로젤과 Rh-B 사이의 상호작용에 의한 것으로 설명할 수 있다. 탑재실험에서 사용한 Rh-B 수용액의 pH는 6.5로서, 이 pH에서 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤은 앞에서 설명한 바와 같이 포함하고 있는 MAA의 카르복시기가 이온화되어 전기적으로 음전하를 띠게 된다. 그리고 수용액에 용해된 Rh-B의 구조는 대부분 양이온 형태를 가지게 되므로[21] 이온화된 하이드로젤 카르복시기의 음전하와 용해된 Rh-B의 양전하 사이의 정전기적 인력으로 인하여 하이드로젤에 대한 Rh-B의 탑재효율이 높아지게 된다.

Fig. 8은 pH 4.0과 6.0에서 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자로부터 시간에 따른 Rh-B의 방출효율을 나타낸 것이다. 방출효율은 방출실험 전 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자에 탑재된 Rh-B의 양에 대한 일정시간 동안 하이드로젤 입자로부터 방출된 Rh-B의 누적 방출량의 비로 계산하였다. 방출실험 48시간 경과 후, Rh-B의 방출효율은 pH 4.0과 6.0에서 각각 7.7과 89.1%이었다. 이와 같이

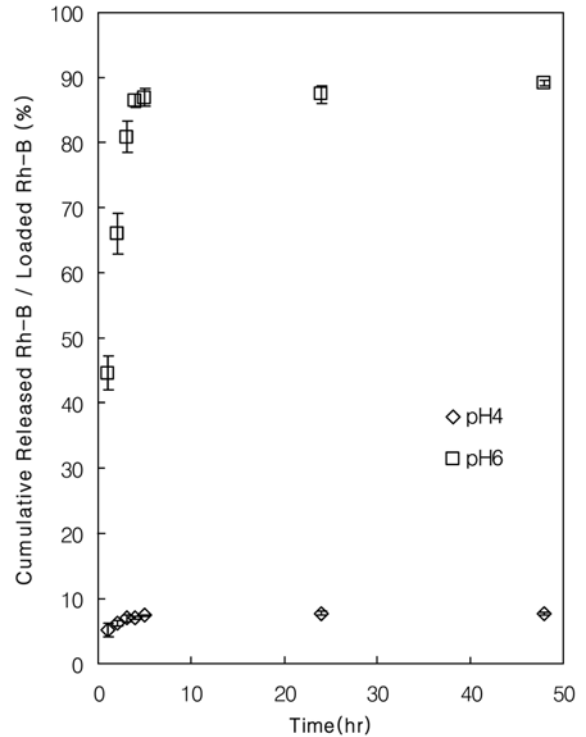


Fig. 8. Effect of the environmental pH on the release of Rh-B from the Rh-B loaded P(MAA-co-EGMA) hydrogel nanoparticles as a function of time in pH 4.0(\diamond) and 6.0(\square) buffer solutions (average \pm SD, $n=3$).

P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자는 주변의 pH에 따라서 큰 방출량의 차이를 보여주었는데, pH 4.0에서는 매우 소량의 Rh-B가, pH 6.0에서 초기부터 다량의 Rh-B가 방출되었다. P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자의 pH에 따른 방출거동은 pH에 따른 하이드로젤 네트워크 구조의 팽윤 차이에 의한 것으로 설명할 수 있다. 앞서 언급한 팽윤실험의 결과에서 볼 수 있듯이 pH 4.0에서는 MAA의 카르복시기가 이온화되지 않으므로 카르복시기들 사이에 수소결합이 유지되어 하이드로젤이 팽윤하지 않아서 내부에 탑재된 Rh-B가 하이드로젤 외부로 거의 방출되지 않지만, pH 6.0에서는 MAA의 카르복시기가 이온화되면서 정전기적 반발력이 나타나 하이드로젤의 네트워크 구조가 크게 팽창되면서 다량의 Rh-B가 방출된 것이다.

4. 결 론

초임계 이산화탄소를 이용하여 pH 감응형 하이드로젤인 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자를 수백 nm 크기로 합성할 수 있었다. 분산안정제로 PtBuMA-PEO를 첨가한 경우 분산성이 우수한 입자를 얻을 수 있었으며, PtBuMA-PEO의 함량이 증가할수록 입자의 크기가 감소하였다. 그러나 중합 개시제인 AIBN의 함량에 따른 입자의 크기 사이에는 커다란 관계를 관찰할 수 없었다. 팽윤실험 결과, 합성된 중합한 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자는 pH 5를 전후로 pH 감응성을 나타내었다. P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자는 수용액에서의 하이드로젤과 Rh-B 사이의 정전기적 인력에 의해 약 90%의 높은 탑재효율을 보여주었다. Rh-B의 pH에 따른 방출실험에서는 48시간 경과 후 pH 6.0에서는 89.1%의 Rh-B가 방출

되었으며, pH 4.0에서는 7.7%의 Rh-B가 방출되었다. 이러한 결과들을 통하여 본 연구에서 초임계 이산화탄소를 이용하여 합성한 P(MAA-co-EGMA) 하이드로젤 입자는 향후 외부의 pH 변화에 감응하여 내부에 탑재된 물질의 방출을 조절할 수 있는 지능형 약물 전달시스템의 전달체로 응용 가능성을 알 수 있었다.

감 사

본 연구는 2008학년도 홍익대학교 학술연구진흥비와 지식경제부 산업기술개발사업(10029539)에 의하여 지원되었으며, 이에 진심으로 감사드립니다.

참고문헌

1. Clifford, T., *Fundamentals of Supercritical Fluids*, Oxford University Press, Oxford(1999).
2. Lee, Y. W., "Design of Particles using Supercritical Fluids," *HWAHAK KONGHAK*, **41**(6), 679-688(2003).
3. Shiho, H. and DeSimone, J. M., "Preparation of Micron-size Polystyrene Particles in Supercritical Carbon Dioxide," *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.*, **37**, 2429-2437(1999).
4. Kendall, J. L., Canelas, D. A., Young, J. L. and DeSimone, J. M., "Polymerizations in Supercritical Carbon Dioxide," *Chem. Rev.*, **99**, 543-563(1999).
5. Watkins, J. J. and McCarthy, T. J., "Polymerization in Supercritical Fluid-swollen Polymers: A New Route to Polymer Blends," *Macromolecules*, **27**, 4845-4847(1994).
6. Watkins, J. J. and McCarthy, T. J., "Polymerization of Styrene in Supercritical CO₂-swollen Poly(chlorotrifluoroethylene)," *Macromolecules*, **28**, 4067-4074(1995).
7. Kang, S. R. and Ju, C. S., "Preparation of Porous Polymer Monoliths in Supercritical Carbon Dioxide," *Korean Chem. Eng. Res.*, **43**(1), 21-26(2005).
8. Kanjickal, D., Lopina, S., Evancho-Chapman, M. M., Schmidt, S., Donovan, D. and Springhetti, S., "Polymeric Sustained Local Drug Delivery System for The Prevention of Vascular Intimal Hyperplasia," *J. Biomed. Mater. Res.*, **68A**(3), 489-495(2003).
9. Korsmeyer, R. W., Lustig, S. R. and Peppas, N. A., "Solute and Penetrant Diffusion in Swellable Polymers. I. Mathematical Modeling," *J. Polym. Sci. B: Polym. Phys.*, **24**, 395-408(1986).
10. Brazel, C. S. and Peppas, N. A., "Mechanisms of Solute and Drug Transport in Relaxing, Swellable, Hydrophilic Glassy Polymers," *Polymer*, **40**(12), 3383-3398(1999).
11. Byun, Y. R., Chang, H. N. and Kim, Y. H., "Controlled Drug Release by Polymeric Matrix Formulation by Coating and Swelling," *HWAHAK KONGHAK*, **27**(4), 561-567(1989).
12. Qiu, Y. and Park, K., "Environment-sensitive Hydrogels for Drug Delivery," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **53**, 321-339(2001).
13. Lowman, A. M., Peppas, N. A. and Mathiowitz, E., *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Vol.1, Wiley, New York, 397-418(1999).
14. Brazel, C. S. and Peppas, N. A., "Dimensionless Analysis of Swelling of Hydrophilic Glassy Polymers with Subsequent Drug Release from Relaxing Structures," *Biomaterials*, **20**(8), 721-732(1999).
15. You, J. O., Park, S. B., Park, H. Y., Haam, S. J., Kim, J. H. and Kim, W. S., "Drug Release Characterization and Preparation of Ca-alginate Microparticle Drug Carrier using Membrane Emulsification Method," *HWAHAK KONGHAK*, **37**(5), 789-794(1999).
16. Foss, A. C., Goto, T., Morishita, M. and Peppas, N. A., "Development of Acrylic-Based Copolymers for Oral Insulin Delivery," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **57**(2), 163-169(2004).
17. Kim, B., "pH-Sensitive Dynamic Swelling Behavior of Glucose-containing Anionic Hydrogels," *Korean Chem. Eng. Res.*, **43**(2), 299-304(2005).
18. Peppas, N. A., Keys, K. B., Torres-Lugo, M. and Lowman, A. M., "Poly(ethylene glycol)-containing Hydrogels in Drug Delivery," *J. Control. Release*, **62**(1-2), 81-87(1999).
19. Torres-Lugo, M. and Peppas, N. A., "Molecular Design and in vitro Studies of Novel pH-Sensitive Hydrogels for the Oral Delivery of Calcitonin," *Macromolecules*, **32**(20), 6646-6651(1999).
20. Kim, B. and Peppas, N. A., "In vitro Release Behavior and Stability of Insulin in Complexation Hydrogels as Oral Drug Delivery Carriers," *Int. J. Pharm.*, **266**, 29-27(2003).
21. Shin, Y., Kim, K. S. and Kim, B., "Loading Behavior of pH-Responsive P(MAA-co-EGMA) Hydrogel Microparticles for Intelligent Drug Delivery Applications," *Polym.(Korea)*, **32**(5), 421-426(2008).