J. of Korean Oil Chemists' Soc.,
Vol. 29, No. 1. March, 2012. 19~32

고분자 가교반응 시스템

고종성†

한국과학기술 정보연구원
(2011년 12월 20일 접수 ; 2012년 3월 20일 수정 ; 2012년 3월 20일 채택)

Crosslinking reaction system of polymers

Jong-Sung Ko†

†*Korea Institute of Science and Technology Information*
Seoul, 130-741, Korea
(Received December 20, 2011 ; Revised March 20, 2012 ; Accepted March 20, 2012)

요 약 : 가교에 관한 리뷰논문으로 특허의 다수는 의료용이다. 조직공학용 지지체나 약물전달용 매체로 쓰이는 고분자의 가교는 세포 무독성, 제 자리 겔 형성성이 있는 가교반응을 중시하고 있다. 가교를 탄성률, 내약품성, 내열성의 증대 목적 외에 가교부위에 금속 흡착성, 방오성, 항균성, 이온교환성 등의 기능을 부여하고 있다. 환경의 자극에 응답하는 스마트 가교, 환경을 고려한 광 가교, 물리적 가교, 효소가교, 천연물 가교, 수성가교가 연구되고 있다.

120세 수명을 목표로 의용재료의 발전에 고분자 소재의 개발도 필수적이다. 가교를 통한 고분자의 기능성 부여 및 물성 강화도 더욱 섬세하게 될 것이다. 고분자 가교물 중의 중요한 분야를 점하는 히드로젤은 주사용 제자리 겔 형성성의 개선 방향으로 전개될 것이다. 코팅용 고분자 가교제는 작업자, 작업환경을 고려하여 저독성~무독성의 가교제, 낮은 에너지에서 가교되는 에너지 절약형 가교제가 개발될 것이다.

Abstract : Pharmaceutical use accounts for a great part of articles and papers on crosslinking of polymers. Crosslinking of polymers used for tissue engineering and drug delivery respects non-cytotoxicity and in situ gelling. The crosslinking of polymers is aimed not only at the improvement of modulus, chemical resistance, and thermal resistance, but also at endowing them with such functions as metal adsorption, antifouling, and ion exchange via crosslinked segments. Smart polymers responding to environmental change, and cosslinking mediated by light, enzyme, natural compound and in aqueous medium in consideration of environment are being studied. Developing new polymeric materials is essential along with the pharmaceutics aiming at the longevity of 120 years old. Functionalization and property adjustment of polymers through crosslinking will be done more delicately. Hydrogels will be focused on injectable and in situ gel forming. In the coating industry crosslinking system with low non-toxicity and low energy consumption will be developed in consideration of workers and environment.

Keywords : crosslinking, hydrogel, click chemistry, in situ, drug delivery.

†주저자 (E-mail: jsko1@reseat.re.kr)

1. 서 론

가교는 고분자 사슬 사이에 다리를 놓아 그물구조를 만드는 것이다. 고분자는 가교로 더욱 거대한 분자가 되며 이에 따라 탄성률, 내열성 등 각종 물성이 변화한다. 고분자의 가교는 분자간의 결합에 따라 화학가교와 물리가교가 있고 가교제는 천연물 및 합성물이 있다.

폴리이소프렌을 황으로 가교하면 탄성변형하는 타이어가 된다. 반도체 미세회로용 네거티브 포토레지스트는 고분자의 가교반응을 이용한 것이다. 옻나무 수액 중에 함유된 우루시올은 라카아제라는 효소에 의해 산화중합 및 가교가 되어 흑색 피막의 옻칠이 된다. 고분자의 작용기별 가교기법은 Shinzo Yamashita의 정리가 있다.(1) 근래 더욱 진화한 가교기술을 분류하여 일목요연하게 파악함으로서 고성능, 고감성의 제품 개발전략을 세울 필요가 있다.

2. 천연물 가교

2.1. 효소 가교제

트랜스글루타미나아제는 단백질 중의 글루탐산의 γ-카르복사미드기와 단백질 중의 라이신의 ε-아민의 이소펩티드 결합에 의한 가교를 일으키는 효소이다.(2) 젤라틴-히드록시페닐프로피온산 접합체(Gtn-HPA)의 페놀부위는 Fig. 1과 같이 H_2O_2와 HRP 효소를 이용하여 산화 커플링으로 의료용 히드로젤이 된다.[3]

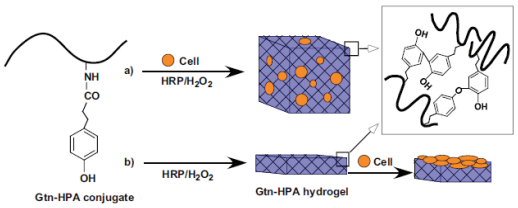

Fig. 1. Formation of Gtn-HPA hydrogels by enzyme-catalyzed oxidation for a) 3D and b) 2D cell growth/differentiation(3)

2.2. 천연 추출물 가교제

치자나무 열매에서 미생물법으로 추출한 수용성 가교제인 게니핀은 키토산, 카세인의 아민기와 반응, 아미드기와 삼차아민기가 형성된다.[4] 게니핀 가교 카세인 히드로젤은 장내 단백질 약물의 고분자 캐리어로 유망하다.[5] 젤라틴은 식물성 페놀화합물인 커피산으로 가교한다. 젤라틴 수용액은 물리적 가교 외에 커피산으로 60°C, pH 9, 20분에 공유결합으로 가교한다.[6-7]

2.3. 금나노입자 관여가교

$HAuCl_4 \cdot 3H_2O$를 $HS-(CH_2)_{10}-COOH$ 존재 하 $NaBH_4$로 환원하여 얻은 카르복시산 표면 존재의 금 나노입자는 PVA와 80℃에서 에스테르 결합으로 가교한 히드로젤을 만든다.[8]

2.4. 붕소 관여 가교

붕산염 이온은 히드록실기 사이에서 시스-디올과 착체 형성으로 가교한다. PVA-붕산염 착체는 잘 알려져 있다. 붕사의 해리로 형성된 $B(OH)_4^-$은 곤약 글루코만난(KGM)의 시스-디올과 Fig. 2처럼 가교하여 열가역적 히드로젤을 만든다.[9]

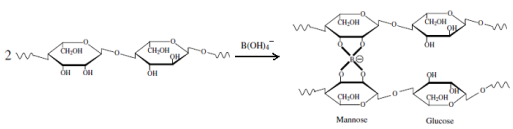

Fig. 2. Complexation between KGM and borax ions.[9]

2.5. POSS 관여 가교

생분해성의 폴리(프로필렌 푸마레이트)(PPF), 메타크릴-폴리헤드랄 올리고머 실세스키옥산(mPOSS)의 주사형, 자외선 가교 유기-무기 하이브리드 복합재료를 뼈 조직 공학용으로 개발하였다. 광 개시제 존재 하 PPF/mPOSS를 자외선 가교 시 PPF는 mPOSS 15%까지의 가교에서 복합재료의 인장탄성률이 증가한다.[10]

2.6. Fe_3O_4 관여 가교

3-(trimethoxysilyl)propylmethacrylate로 Fe_3O_4 나노입자의 표면을 개질 후 IPAm과 중합하여 Fe_3O_4 나노입자가 가교 기능을 한 열응답성 PNIPAm-Fe_3O_4 마이크로젤은 온도 의존적으로 부풀음과 수축을 가역적으로 나타내며 실온에서 초상자성을 나타낸다.[11]

2.7. Fe 관여 가교

홍합은 단백질 접착제로 바위에 붙는다. DOPA(3,4-dihydroxyphenylalanine)가 접착단백질 전구체에 함유된다. Fig. 3의 철이 DOPA와 $Fe(DOPA)_3$로 착화하고 DOPA와 Fe^{+3}의 산화환원에 의한 단백질 분자끼리 가교로 단백질과 바위표면이 접착한다.[12]

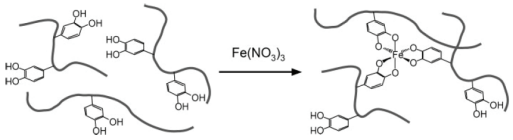

Fig. 3. The iron dependent cross linking of proteins in the formation of marine mussel adhesives[12]

2.8. Ag 및 Ti 관여 가교

3,3',4,4'-benzophenonetetracarboxylic acid/4,4'-oxidianiline 계통의 PAA는 은 이온과 이온교환 시 Ag가 가교제 역할을 한다.(13) 폴리비닐알코올의 히드록실기는 티타늄 알콕시드의 Ti을 통한 가교를 한다.[1]

2.9. 덴드리머 가교제

치과용 기본소재인 PMMA 의치의 기계적 물성은 여전히 부족하다. 수지는 구강환경의 여러 힘에 저항하는 강도를 가져야 한다. 의치 기본재료는 PMMA 분말과 MMA 모노머 액체, 가교제인 ethyleneglycol dimethacrylate(EGDMA)이다. MMA의 가교에 EGDMA 대신에 덴드리머를 사용하여 굴곡탄성률과 경도를 개선하였다.[14]

2.10. 알부민 가교제

소 혈청 알부민(BSA)에 결합된 비닐기와 아크릴아미드와 가교, 중합한 히드로젤은 트립신에 용해된다. 본 히드로젤에 살리실산을 충전시 히드로젤 중 BSA 함량이 증가할수록 부풀음은 감소하지만 살리실산의 방출량은 증가하였다.[15]

2.11. 실리카 가교제

한 말단은 -NCO기이고 반대쪽 말단은 알콕시실란인 수분산 폴리우레탄을 DETA와 반응시킨 프리폴리머의 실란올은 실리카 미립자(Aerosil 200) 표면의 실란올기와 실록산 결합으로 가교하여 폴리우레탄/실리카 나노복합재료가 되며 열적, 기계적 특성이 우수하다.[16]

2.12. 블록공중합체 가교제

콜라겐을 Pluronic®(PEG-PPG-PEG 블록공중합체)을 가교제로 하여 Fig. 4와 같이 가교한 콜라겐 히드로젤은 탄성률이 가교 전에 비하여 3~9배 증가하였다.[17]

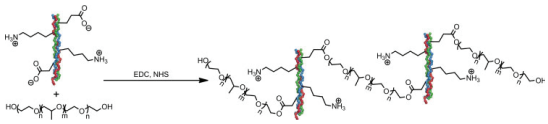

Fig. 4. Synthesis of crosslinked collagen hydrogels utilizing Pluronics as crosslinker.[17]

3. 특정반응 가교

3.1. 클릭화학

클릭화학은 효율이 크고 부산물을 수반하지 않고 입체특이성이며 독성 용매를 쓰지 않고 정제법이 단순한 모듈방식의 반응이다. 널리 쓰이는 클릭반응은 구리를 촉매로 쓰는 아지드-알킨 고리화 반응이다. 티올-엔 클릭 반응에서는 자외선, 광 개시제를 써서 클릭 반응 중에 라디칼을 공급할 수 있으며 염기촉매를 쓰거나 친핵성을 이용하여 실온에서 반응한다.[18] 1,3 이극자 고리 부가에 근거하는 클릭 화학은 Huisgen이 개척하였다. Fig. 5와 같이 클릭화학은 촉매 존재 하 아자이드 기와 삼중결합 사이의 축합반응으로 설명된다. 이 방법은 반응이 100℃ 이하의 낮은 온도에서 일어나고 수율이 높고 산소나 물 존재 하에 반응이 일어날 정도로 반응매체에 둔감하다. 반응은 Cu(1)/펜타메틸디에틸렌 트리아민이나 Cu(2)/아스코르브산과 같은 촉매를 필요로 한다.[19]

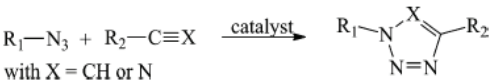

Fig. 5. Generalized click reaction[19]

Fig. 6의 히알루론산의 화학개질에 의한 아지드기, 알키닐기 사이의 클릭반응으로 가교한 히드로젤은 열화 안정성이 커서 DDS, 조직공학 지지체로 유망하다.[20]

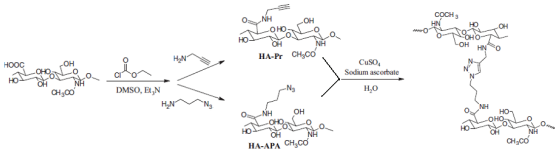

Fig. 6. Crosslinking reaction between HA-Pr and HA-APA leading to gel formation.[20]

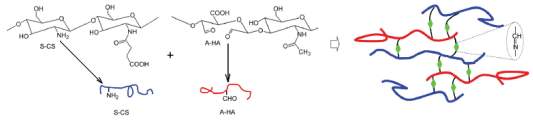

Fig. 7. S-CS and A-HA composite hydrogel via Schiff's base crosslinking reaction.[21]

3.2. Schiff 염기

수용성 키토산과 산화히알루론산을 혼합하여 형성된 히드로젤은 조직공학용 세포 캐리어로서 제자리 형성 생체친화성, 생분해성이다. Fig. 7과 같이 겔화는 N-석시닐키토산(S-CS)과 산화히알루론산의 알데히드(A-HA) 사이의 Schiff 염기 반응에 의한 가교로 일어난다. 히드로젤은 연골 및 연조직의 재생에 쓰인다.[21]

3.3. 하이드라존 결합

하이드라존은 $R_1R_2C=NNH_2$의 구조를 말한다. 하이드라존은 Fig. 8과 같이 히드라진이 케톤이나 알데히드의 산소와 반응하여 탈수하여 형성된다.[22]

알데히드기를 도입한 히알루론산과 히드라지드 개질 히알루론산을 혼합하면 30초 내에 체액 pH에서 안정한 하이드라존 결합을 한 히드로젤이 되며 세포독성이 없고 활성 뼈 모르포겐 단백질-2(BMP-2)의 고리화를 갖는다. 체내 실험에서 BMP-2 충전 양에 따라 8주 내에 뼈를 형성한다.[21]

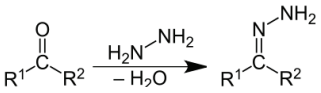

Fig. 8. Formation of hydrazone linkage by the action of hydrazine on ketones or aldehydes[22]

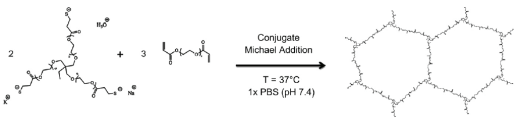

Fig. 9. Crosslinked network by Michael addition under physiological conditions.[22]

3.4. Michael 부가 가교

Michael 부가반응은 염기 촉매를 써서 엔올산 염 음이온과 같은 친핵체(Michael 공여체)를 활성화 α, β-불포화 탄화수소 함유 화합물(Michael 수용체)에 부가하는 반응이다. Michael 부가반응은 엔올산 염 친핵체가 활성화 올레핀에 부가하는 것이다. 아민, 티올, 포스핀과 같은 엔올산 염이 아닌 친핵체를 포함하는 반응은 Michael 타입 부가반응이라 한다.[23] Fig. 9처럼 37℃, 5분에 티올과 아크릴레이트의 Michael 부가로 겔화하는 시스템이 개발되었다. 겔의 탄성률이 높아 인간의 연조직과 유사한 기계적 물성을 갖고 친수성 메틸프레드니솔론 호박산나트륨을 함유한 히드로젤은 서방성을 나타내었다.[24]

3.5. Diels Alder 반응

N-vinyl-2-pyrrolidone와 Diels-Alder 반응에 의한 가교 반응 사이트를 갖는 furfuryl methacrylate(FM)의 공중합체를 친디엔체인 N-alanyl maleimide와 poly(ethylene glycol)의 반응물로 수중에서 Figure 10과 같이 Diels-Alder 반응으로 가교하여 겔이 된다. 37~77℃ 사이에서 온도가 높을수록 겔화시간은 짧다.[25]

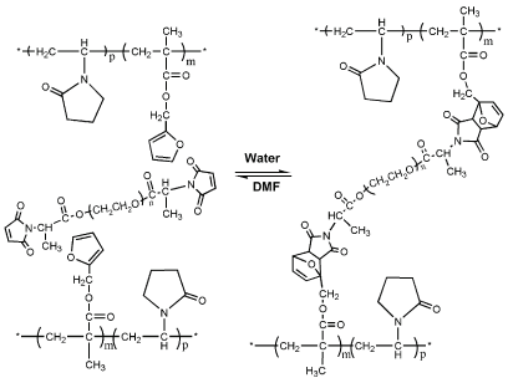

Fig. 10. Chemical structure of hydrogels formed by DA reaction.[26]

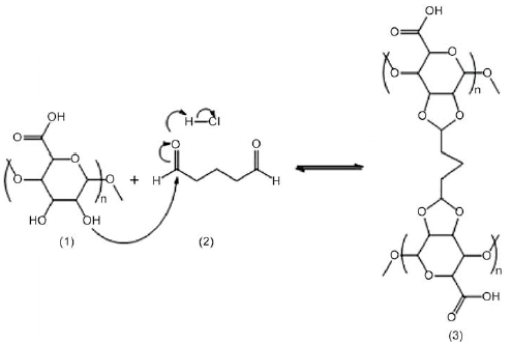

Fig. 11. Alginate crosslinked by glutaraldehyde[26]

3.6. 아세탈 가교

Fig. 11과 같이 알긴산나트륨을 염산 촉매 하 40℃, 8~20 시간에 디알데히드를 가교제로 써서 아세탈화한 그물구조의 알긴산염 히드로젤 비드는 단백질 요법 및 활성 생체 성분의 구강 전달제제, 재생 의약용 조직 지지체로 가능성이 있다.[26]

3.7 카르복시산 관여 가교 반응

카보디이미드는 카르복시산과 반응하여 Fig. 12처럼 촉매 없이 가교한다. 습기가 있으면 다른 반응이 일어난다. 적합한 촉매와 반응조건으로 N-아실 우레아가 형성된다. 다작용기의 카보디이미드는 에멀션의 저온 가교제로 좋다. 아크릴산과 다작용기의 카보디이미드 함유 에멀션 페인트 피막은 인장강도, 내용매성이 우수하다. 카르복시산은 실온에서 아지리딘과 Fig. 27처럼 반응하여 아미노에스테르가 된다.[19]

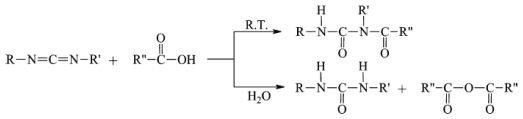

Fig. 12. Formation of acetyl urea compounds by condensation of a carbodiimide with a carboxylic acid and the side reaction in presence of water.[19]

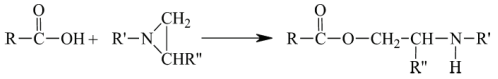

Fig. 13. Reaction between an aziridine and a carboxylic acid leading to an amino ester.[19]

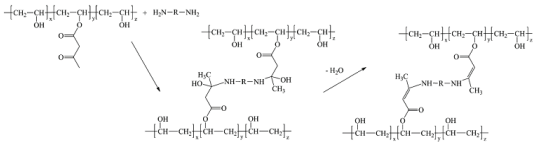

Fig. 14. Crosslinking of PVA bearing aceto acetylated groups with a diamine.[19]

3.8. 아세토아세틸-아민 반응

아세토아세틸화 폴리비닐알코올 도포부분과 디아민 도포부분이 Figure 14와 같이 가교반응하는 목재용 “허니문 타입” 접착제가 개발되었다. Fig.15의 Acetoacetoxyethyl methacrylate 모노머가 제품화 되어 아크릴 라텍스와 같은 분야에서 쓰인다.[19]

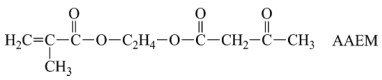

Fig. 15. Acetoacetoxyethyl methacrylate (AAEM) monomer bearing acetylacetonate group.[19]

3.9. 케톤-아민 반응

아민은 친핵성이 강하여 실온에서 반응한다. Fig. 16과 같이 아민은 아세틸아세토네이트, 알데히드, 케톤과 반응하여 이민을 형성한다. 이 반응은 산 촉매를 쓰며 카르보닐기가 두 개 있는 폴리우레탄의 가교에 5일이 소요된다. 아민

중의 일부 히드라진 유도체는Fig. 17처럼 케톤과 반응한다. 이 반응은 수성 아크릴 분산물의 가교화학에 주로 이용되었다.[19]

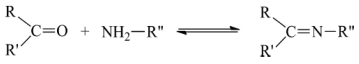

Fig. 16. Synthesis of imines by reaction between an amine and a carboxylic group.[28]

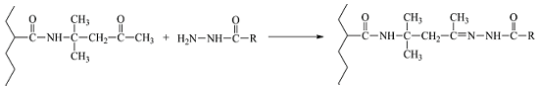

Fig. 17. Reaction of a hydrazine derivative with a polymer bearing ketone groups.[19]

3.10. 에폭시-아민 반응

Fig. 18은 아민 말단/폴리실록산과 에폭시 말단/폴리실록산의 반응이다. 라텍스용 에폭시/아민 시스템에서 glycidyl methacrylate(GMA) 모노머를 이용하면 아크릴 고분자에 에폭시기를 도입할 수 있으나 GMA는 수 분산매에서 조기가교 등 불안정하여 라텍스 중합에 사용하기에 제한이 있다. Fig. 19와 같이 에폭사이드와 같은 작용을 하는 에피설파이드는 물에 안정성이 더 좋아 조기가교가 잘 일어나지 않는다.[19]

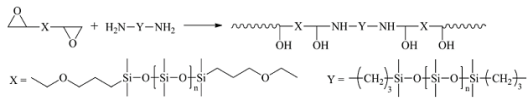

Fig. 18. Reaction between an epoxy and an amine often used to crosslink epoxy resins.[19]

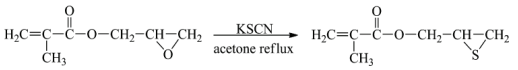

Fig. 19. Synthesis of thiirane from an epoxy.[19]

3.11. 카르복시산-옥사졸린 반응

Fig. 20의 옥사졸린과 카르복시산의 반응은 Dow Chemical Company가 개발한 반응이다. 이 반응에서 산은 아미노산염으로 보호된다. 가열하면 아미노산염은 분해하여 산이 재생하여 산/옥사졸린 반응이 일어난다. 이 반응은 폴리에스테르의 가교에 쓰여 왔다.[19]

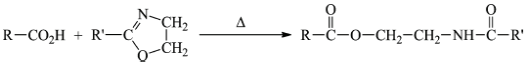

Fig. 20. Reaction of an oxazoline with a carboxylic acid.[19]

3.12. 이온가교

양이온성 고분자 전해질인 키토산을 초산 수용액에 용해하여 음이온 고분자 전해질인 γ-poly(glutamic aicd)(PGA)과의 이온결합에 의한 가교로 히드로젤을 만들었다. PGA-키토산 히드로젤은 Escherichia coli 등에 대한 항균성을 나타낸다. 세포배양에서는 3T3 섬유아세포의 체외세포배양에서 세포증식 촉진작용을 한다.[27]

3.13. 실록산 결합 가교

실란 가교는 과산화물과 비닐알콕시실란을 이용하여 실란이 PE에 그래프트 되고알콕시기가 습기에 의해 가수분해 되어 생긴 실란올기끼리 축합하여 실록산 결합을 이룬다. 가교밀도에 따라 탄성률, 내열성이 증가한다.[28]

3.14. 고분자 간의 에스테르 결합

금형 중에서 PVA 수용액을 반복 가열, 냉각하여 물리적 가교를 한 다공성 PVA 성형품을 NMP 용매 중 poly(amic acid)(PAA)와 DCC, DMAP 존재 하 37℃, 48시간 반응하면 에스테르 결합에 의한 가교를 한다. PVA의 세포적합성은 PAA의 결합으로 강화된다.[29]

3.15. 디설파이드 결합 가교

다수의 티올기를 갖는 PEG를 PBS 중에서 H_2O_2를 이용하여 실온 산화 가교하면 -S-S- 결합의 제자리 히드로젤이 된다. 본 히드로젤의 doxycycline 방출은 체외실험에서 10일간 지속된다.[30]

4. 기능성 가교

4.1. 금속흡착성 가교

아크릴산과 크라운에테르 유사물 함유 모노머와의 공중합체는 중금속 이온(Pb^{2+}, Cu^{2+}, Cr^{3+}, Cd^{2+}, Mn^{2+}, Zn^{2+}, Ni^{2+})에 대해서 중금속이온농도와 수성매체의 pH가 증가하면 공중합체에 의한 금속이온 흡수가 커지며 산성에서는 이탈한다. 이 공중합체는 중금속 제거로 여러 생태폐수, 산업폐수 문제 해결에 이용할 수 있다.[31]

4.2. 방오성 가교

양쪽성 이온 고분자는 그 표면에 단백질의 부착성이 없으나 히드로젤로 사용하기 위해 N,N′-methylenebis(acrylamide)와 같은 비이온성 가교제로 가교하면 이 부위에 단백질이 부착하므로 부착이 안 되는 가교방법이 필요하다. 양쪽성 이온 모노머인 carboxybetaine methacrylate와 양쪽성 이온 가교제인 carboxybetaine dimethacrylate를 공중합 하여 가교된 양쪽 이온성 가교 히드로젤은 비이온성 가교제로 가교한 히드로젤에 비하여 생체친화성, 항균성, 비오염성의 효과가 있으며 탄성률이 크다.[32]

4.3. 항균성 가교

PAA를 항균성 가교제로 가교한 고흡수성 고분자는 기저귀, 위생대에 쓰면 피부염과 균에 의한 악취를 줄일 수 있다. 가교 고분자 중에 항균성 금속인 은이나 아연을 충전하여 항균성 히드로젤을 만들 수 있다. 아연은 생체 내의 원핵세포와 진핵세포 내의 구조제어에 관계하며 항균작용을 한다. 아연이온에 배위한 mono-2-(Methacryloyloxy) ethyl succinate(MMOES)와 2,2'-bipyridyl(Bipy)의 배위착물은 항균성 가교제이다. 아크릴산 모노머와 가교제인 Zn(Bipy-(MMOES)$_2$를 공중합 하여 형성된 히드로젤은 그람양성균인 staphylococcus aureus, 그람음성균인 Pseudomonas aeruginosa에 항균성이다.[33]

4.4. 생분해성 가교

MAA와 NIPAAm의 자외선 공중합에서 가교제로 생분해성 거대분자 가교제인 양 말단 메타크릴 이중결합을 갖는 PCL-PEG-PCL 블록 공중합체를 이용한 가교물은 PNIPAAm 부위의 열 응답성, MAA 부위의 pH응답성, 지방족 폴리에스테르 부위의 생분해성을 갖는다. 본 히드로젤은 스마트 약물전달 시스템으로 쓸 수 있다.[34]

4.5. 이온교환성 가교

4차 암모늄 부위를 갖는 양이온성 셀룰로오스 유도체를 디요오드부탄으로 가교하여 고농도의 양이온 부위를 갖는 고분자는 고분자전해질 연료전지용 음이온 교환막으로 사용할 수 있다.[35]

4.6. 자외선 차단성 가교

자외선은 피부를 침투하여 피부노화를 일으킨다. Azobenzene Schiff base는 자외선을 흡수하여 시스-트랜스 이성화나 분자 간 양성자 이동으로 유해성이 적은 에너지로 전환시킨다. 셀룰로오스 섬유를 Figure 21처럼 가교 하면 자외선 차단성 셀룰로오스 섬유가 된다.[36]

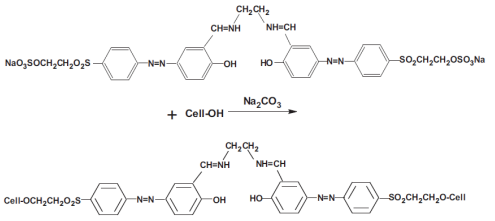

Fig. 21. Mechanism of cellulose reacting with BSPEA.[36]

4.7. 염료흡착성 가교

키토산을 Fe(III)염으로 킬레이트화에 의한 가교와 글루타르알데히드에 의한 Schiff 반응 가교로 형성된 키토산-Fe(III) 착체의 히드로젤은 C. I. Acid Red 73 염료의 술폰산기와 pH=12에서 Fe(III)와 신속하게 킬레이트를 형성하며 10분 내로 평형에 도달한다. 이 흡착제는 재생하여 재흡착 할 수 있다.[37]

4.8. 양성자 전도성 가교

PVA를 일차로 sulfosuccinic acid로 가교 후 이차로 글루타르알데히드로 가교한 막은 물에 대한 용해 저항성이 강하며 양성자 전도성이 실온에서 $5.3\times10^{-2}Scm^{-1}$, 메탄올 투과도가 $1\times10^{-7}cm^2S^{-1}$로 Nafion® 막보다 우수하다.[38]

4.9. 가교점 이동성 가교

Kohzo Ito는 초분자 구조의 일종인 폴리로탁산을 이용하여 Fig. 22와 같이 가교점이 자유로이 움직이는 고분자재료(slide ring material)를 개발하였다. 가교점이 자유로이 움직이는 슬라이드 링 재료는 선상고분자가 가교점을 자유로이 빠져나갈 수 있으므로 고분자 사슬의 장력이 균등하게 되도록 평형위치에 가교점이 이동하여 겔 전체의 구조 및 응력의 불균일성을 분산하는 것이 가능하다.

슬라이드 링 재료는 특이한 점탄성, 내상성, 생체적합성의 특징을 살려 방진재, 충격완충재, 도료, 정밀화학, 의료제품으로 응용이 추진되고 있다.

α-시클로덱스트린(CD)을 긴 사슬의 PEG의 고농도 수용액에 혼합하면 고분자 사슬에 α-시클로덱스트린이 다수 걸리고 이것을 부피가 큰 아다만탄으로 캡핑 하면 폴리로탁산이 된다.[39-40]

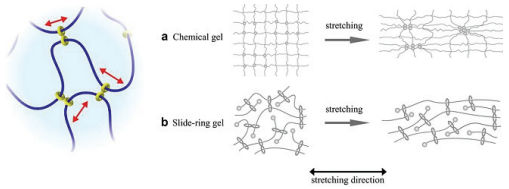

Fig. 22. slide-ring materials with freely movable cross-links acting like pulleys(left).[45] Deformation mechanism for chemical and slide-ring gels.(right)[40]

4.10. 광응답성 가교

Fig. 23의 안트라센은 365nm의 자외선에 이량화 가교, 254/248nm에서 탈이량화 한다. 안트라센 접합 폴리에틸렌글리콜디아민을 알긴산에 아미드 결합한 광 응답성 겔은 광가교로 히드로젤 내의 약물이 탈이량화로 약물을 방출한다.[41]

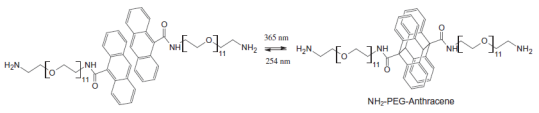

Fig. 23. PEG-anthracene photoreversible dimerization[41]

4.11. pH 응답성 가교

공중합체에 매달린 페닐붕산과 1,3 디올의 에스테르공유결합은 pH에 따라 가역적이다. 이 고분자는 약물전달 시스템으로 유망하다.[42]

4.12. 온도 응답성 가교

폴리올레핀은 유기과산화물, 실란, 방사선 가교를 하면 열경화성이 되어 추가 가공이 불가하다. 4-Hydroxy-TEMPO와 디이소시아네이트(HMDI, MDI)를 반응시킨 우레탄-TEMPO 부가물을 Figure 24처럼 PE의 가교제로 사용한 가교부위는 TEMPO 부가물의 타입에 따라 120~250℃에서 열가역적이다.[43]

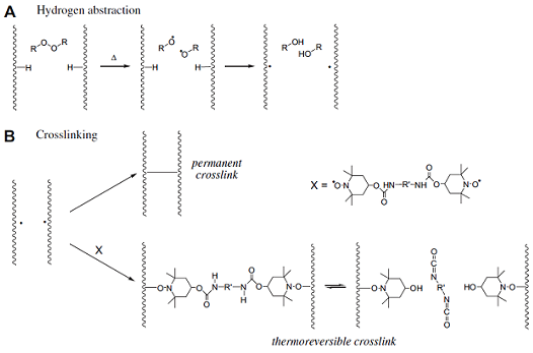

Fig. 24. Thermoreversible crosslinking.[43]

4.13. 복합응답성 가교 시스템

올리고(에틸렌글리콜) 사슬을 갖는 나노겔은 소수성 약물이 나노겔의 상전이 온도 이상에서 방출되게 한다. 오르토에스테르는 약산성에서 분해하여 부풀어 약물을 부위 특이성 방출을 한다. 이황화물은 환원제에 의해 끊어져 티올이 된다. 올리고에티렌글리콜아크릴레이트와 2-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yloxy) ethyl acrylate, 가교제로 bis(2-acryloyloxyethyl) disulfide를 미니에멀션 공중합하여 온도/pH/산화환원의 3종의 자극응답성 나노겔이 개발되었다.[44]

4.14. 레독스 응답성 가교

이황화 결합은 환원제에 의해 티올로 변화하며 산화제로 역반응이 일어난다. 이황화 결합은 다른 티올이 존재하면 이황화물 교환이 일어난다. 이러한 특성을 이용한 산화환원 자극응답성

가교를 약물방출에 이용할 수 있다.[45] caspase 3(CP-3)를 중합액 중 분산하여 APMAAm, N,N'-bis(acryloyl)cystamine으로 공중합한 나노캡슐은 세포 속으로 들어가 글루타치온에 의해 급속히 디설파이드 결합이 분해되고 CP-3가 방출되어 인체 암세포의 세포자살을 유인할 수 있다. 레독스 응답 캡슐기법은 세포 내 단백질 전달에 유용하다.[46]

4.15. 제 자리 가교

제 자리 가교는 필요한 위치에서 겔화 대상의 고분자 수용액이 신속하게 겔화하여 주사용으로 쓰이는 가교방법이다. 대표적 제 자리 화학 가교는 Fig. 25와 같다.[47]

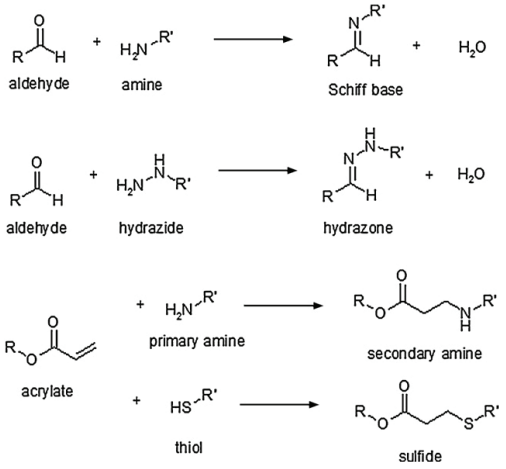

Fig. 25. Typical in situ-cross-linking chemistries.[47]

4.16. 자외선 가교

α-cyano-4-hydroxycinnamic acid(ACHCA)를 키토산의 아민기에 아미드 결합시킨 Figure 26의 키토산-ACHCA는 광활성 발색단인 -CH=CH-가 254/365 nm의 자외선으로 2π+2π 전자고리부가반응으로 가교한다. 이 가교물은 아민기와 페놀성 -OH기의 존재로 pH 의존성 부풀음을 나타내는 히드로젤이다.[48]

4.17. 가시광선 가교

Poly(ethylene glycol fumarate)를 광개시제인 camphorquinone, 광중합촉진제, 가교제인 NVP의 혼합물에 가시광선을 조사하여 300초 동안에 가교하였다. PEGF/NVP 가교물은 섬유아세포 배양에서 세포 무독성이다.[49]

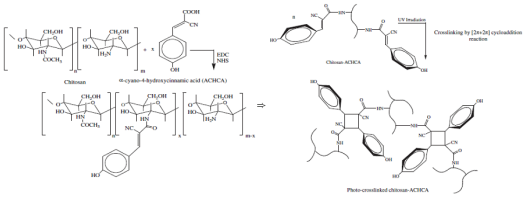

Fig. 26. The synthesis of chitosan-ACHCA[48]

5. 물리적 가교

5.1. 소수성 도메인 응집 가교

소수성 세그먼트를 친수성 고분자에 그래프트, 또는 친수성 블록과 블록 공중합으로 겔화제가 된다. 양친매성 고분자는 저온에서는 물에 녹고 온도가 상승하면 소수성 표면을 최소화하여 물과의 접촉을 최소화하여 소수성 도메인이 응집하여 소수성 도메인을 둘러 싼 구조수의 양을 감소시켜 겔화한다. LCST 기를 블록이나 곁사슬에 갖는 고분자의 수용액을 가열하면 용해도의 감소로 소수성기가 서로 응집하여 점도가 상승한다.[50]

5.2. 전하상호작용 가교

전하상호작용 가교는 고분자의 전화와 반대전하의 저분자나 고분자와의 작용으로 결합한다. 가교 또는 풀림은 pH 변화로 이온화나 양성자화로 이루어진다.[50]

5.3. 수소결합 가교

PVA는 수용액의 동결융해 기법에서 수소결합으로 히드로젤이 된다. 천연고분자의 혼합물은 상승효과로 겔 점탄성 특성이 각각의 성분 고분자보다 더 크다. 고분자 사슬 간의 기하학적 친화성에 의한 배열로 수소결합하고 주사할 때의 전단력으로 약한 수소결합이 풀어져 주사가 가능하다.[50]

5.4. 입체착화 가교

입체 착화가교는 화학적 조성이 같으나 입체화학이 다른 고분자 사이나 작은 분자 사이에 일어나는 상승적 상호작용이다. Fig. 27과 같이

폴리락티드의 L블록과 D 블록 사이의 강한 상호작용으로 높은 탄성률의 제자리 히드로젤이 형성된다.[50]

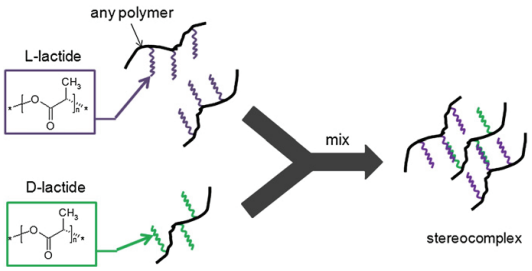

Fig. 27. Mechanism of in situ physical gelation via stereocomplexation between L- and D- lactide polymer chains.[52]

5.5. 초분자 화학 가교

초분자 화학가교로 잘 알려진 것은 폴리(알킬렌 옥사이드)와 시클로덱스트린과의 사이에 내포착체를 형성하는 것이다. 시클로덱스트린은 표면은 친수성이고 내부는 폴리(알킬렌 옥사이드)와 기하학적 상용성이 있는 소수성 공동이 있는 분자이다. PEO 계 고분자는 α-시클로덱스트린을 이용하여 주사할 수 있는 가역 히드로젤이 된다.[50]

5.6. 복합 가교

알긴산나트륨과 PVA의 혼합 수용액을 Ca^{2+}으로 가교 후 PVA의 동결-융해 사이클로 물리가교를 하여 비드가 형성된다. diclofenac의 캡슐화 효율이 개선되고 동결융해 사이클로 약물 트랩, 부풀음을 개선하여 Ca^{2+}만의 가교알긴산 비드에 비해 이중 가교 비드의 약물 서방 속도를 늦추었다.[51]

5.7. 결정화 가교

PVA 수용액을 동결융해를 반복하여 형성된 PVA의 미세결정은 고분자 사이에 가교점 역할로 탄성이 있는 겔이 된다. 동결건조 겔은 37℃, 6개월간 안정하다.[52]

5.8. 수분산 폴리우레탄 가교

폴리우레탄 사슬 중에 이온성 기와 아크릴 이중결합을 도입, 수분산성, UV 경화성을 준다.[53] PU의 사슬 중에 dimethylol propionic acid을 결합하여 생긴 카르복시산을 트리에틸아민으로 사차암모늄으로 만들면 수분산성이 된다. 이 도료를 도포, 건조한 후 자외선을 조사하면 경화한다.[54]

5.9. 가교제의 분자량 증대/블로킹

폴리이소시아네이트로 초기에 쓰이던 TDI, MDI는 흡입 시 독성과 코팅막의 일광 황변문제로 광 안정성과 저독성의 지방족 및 고리형의 분자량을 확장한 HDI 트라이머, HDI 뷰렛, IPDI 트라이머가 있다. 독성 가교제의 휘발성 억제 및 특정 온도 이상에서만 해리, 반응성을 갖고 상온에서는 반응성이 억제된 블로킹 가교제가 있다.[55]

5.10. 히알루론산 및 키토산 가교

β-1,4-D-glucuronic acid-β-1,3-*N*-acetyl-D-glucosamine의 이당류가 반복된 다당류인 히알루론산의 가교는 글루쿠론산의 카르복시산이나 N-아세틸글루코사민의 C-6 히드록실기를 이용하여 반응성 작용기를 도입, 가교한다. 화학적으로 개질한 히알루론산은 점탄성 용액, 연질/경질 히드로젤, 전기방사 섬유, 부직포 메시, 다공성 섬유 스펀지, 유연 시트의 형태로 의료용에 쓰인다.[56] Miqin Zhang은 키토산의 각종 가교법을 요약하였다.[57]

5.11. 전자선 가교에 의한 물성 강화 및 겔 특성 조절

전자선 가교로 많이 쓰이는 수지는 PE 파이프이다. 전자선은 가속기에서 연속 또는 펄스로 발생하는 전자선의 흐름으로 PE에 흡수된 에너지는 PE 사슬의 수소원자를 빼내어 생긴 탄소라디칼끼리 결합하여 가교 PE가 된다.[58] 폴리아크릴산(PAA) 수용액을 농도별로 전자선 가교하면 전자선 조사량이 클수록 히드로젤의 겔함량은 커지고 평형 부풀음 비율은 작아진다.[59]

6. 결 론

가교에 관한 논문, 특허의 다수는 의료용이다. 조직공학용 지지체나 약물전달용 매체로 쓰

이는 고분자의 가교는 세포 무독성, 제 자리 겔 형성성이 있는 가교반응을 중시하고 있다. 가교는 탄성률, 내약품성, 내열성의 증대 목적만이 아니고 가교부위에 금속 흡착성, 방오성, 항균성, 이온교환성 등의 기능을 부여하고 있다. 환경의 자극에 응답하는 스마트 가교가 많이 연구되고 있다. 환경을 고려하여 광 가교, 물리적 가교, 효소가교, 천연물 가교, 수성가교가 연구되고 있다.

120세 수명을 목표로 의용재료의 발전에 고분자 소재의 개발도 필수적이다. 고분자 소재의 개질도 중요하지만 가교를 통한 고분자의 기능성 부여 및 물성 강화도 더욱 섬세하게 될 것이다. 고분자 가교물 중의 중요한 분야를 점하는 히드로젤은 주사용 제자리 겔 형성성의 개선 방향으로 전개될 것이다. 코팅용 고분자 가교제는 작업자, 작업환경을 고려하여 저독성~무독성의 가교제, 낮은 에너지에서 가교되는 에너지 절약형 가교제가 개발될 것이다.

참고문헌

1. Shinzo Yamashita et al., “Handbook of crosslinking agents”, Taiseisha Inc., 703 (1981).
2. C.V.L. Giosafatto et al., “Microbial transglutaminase-mediated modification of ovalbumin”, *Food Hydrocolloids,* **26,** 261 (2012) .
3. Motoichi Kurisawa, “The role of stiffness of gelatine-hydroxyphenylpropionic acid hydrogels formed by enzyme-mediated crosslinking on the differentiation of human, *Biomaterials* **31**, 8608 (2010).
4. Riccardo A.A. Muzzarelli, “Genipin-crosslinked chitosan hydrogels as biomedical and pharmaceutical aids”, *Carbohydrate Polymers* **77,** 1 (2009).
5. Ahmed O. Elzoghby, Wael S. Abo El-Fotoh, Nazik A. Elgindy, “Casein-based formulations as promising controlled release drug delivery systems”, *Journal of Controlled Release* **153**, 206(2011).
6. Xiaoqing Zhang et al., “Chemical Cross-Linking Gelatin with Natural Phenolic Compounds as Studied by High-Resolution NMR Spectroscopy”, *Biomacromolecules*, **11(4)**, 1125 (2010).
7. Shantha Lakshmi Kosaraju et al., “Naturally crosslinked gelatin gels with modified material properties“ *Food Research International* **43,** 2385 (2010).
8. Daniel Lopez, “Crosslinking of poly(vinyl alcohol) using functionalized gold nanoparticles”, *European Polymer Journal* **46**, 2099 (2010).
9. Shanjun Gao, Jinming Guo, Katsuyoshi Nishinari, “Thermoreversible konjac glucomannan gel crosslinked by borax”, *Carbohydrate Polymers* **72**, 315 (2008).
10. Shanfeng Wang et al., “Methacryl-polyhedral oligomeric silsesquioxane as a crosslinker for expediting photo-crosslinking of Poly(propylene fumarate): Material properties and bone cell behavior”, *Polymer* **52,** 2827 (2011).
11. Binyang Du et al., “Preparation and characterization of thermosensitive organiceinorganic hybrid microgels with functional Fe3O4 nanoparticles as crosslinker”, *Polymer* **52,** 172 (2011).
12. Elena Loizou et al., “Structural Effects of Crosslinking a Biopolymer Hydrogel Derived from Marine Mussel Adhesive Protein”, *Macromol. Biosci.* **6,** 711 (2006).
13. Dezhen Wu et al., “The chemistry involved in the loading of silver(I) into poly(amic acid) via ion exchange: A metal-ion-induced crosslinking behavior”, *Polymer* **50,** 845 (2009).
14. Tomohiro Kawaguchi et al., “Mechanical properties of denture base resin cross-linked with methacrylated dendrimer”, *dental materials* **27,** 755 (2011).
15. Kiyoshi Yamauchi et al., “Drug Release from Hydrogel Containing Albumin as Crosslinker”, *Journal of Bioscience and Bioengineering* , **100(5),** 551 (2005).
16. Byung Kyu Kim et al., “Synthesis and characterizations of waterborne

polyurethane-silica hybrids using sol-gel process", *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **302(1-3)**, 559 (2007).
17. Alex Adronov et al., "Pluronics as crosslinking agents for collagen: novel amphiphilic hydrogels", *Polym Int,* **60**, 458 (2011).
18. Remzi Becer et al., "Synthesis of glycopolymers via click reactions", *European Polymer Journal* **47,** 435 (2011).
19. Guillaume Tillet et al., "Chemical reactions of polymer crosslinking and post-crosslinking at room and medium temperature", *Progress in Polymer Science* **36**, 191 (2011).
20. Gloria Huerta-Angeles et al., "Synthesis of highly substituted amide hyaluronan derivatives with tailored degree of substitution and their crosslinking via click chemistry", *Carbohydrate Polymers* **84,** 1293 (2011).
21. Oommen P. Varghese et al., "Bone reservoir: Injectable hyaluronic acid hydrogel for minimal invasive bone augmentation", *Journal of Controlled Release*, **152**, 232 (2011).
22. http://en.wikipedia.org/wiki/Hydrazone.
23. Timothy E. Long et al., "Michael addition reactions in macromolecular design for emerging technologies", *Prog. Polym. Sci.* **31,** .487, (2006).
24. Christopher D. Pritchard, "An injectable thiol-acrylate poly(ethylene glycol) hydrogel for sustained release of methylprednisolone sodium succinate", *Biomaterials* **32**, 587 (2011).
25. Hong-Liang Wei et al., "Characterisation of N-vinyl-2-pyrrolidone-based hydrogels prepared by a Diels-Alder click reaction in water", *European Polymer Journal*, **46,** 1032 (2010).
26. Ariel W. Chan, Ronald J. Neufeld, "Modeling the controllable pH-responsive swelling and pore size of networked alginate based biomaterials", *Biomaterials* **30,** 6119 (2009).
27. Kuo Huang Hsieh ET AL., "Antibacterial activity and biocompatibility of a chitosan -ɣ-poly(glutamic acid) polyelectrolyte complex hydrogel", *Carbohydrate Research* **345**, 1774 (2010).
28. Kalyanee Sirisinha et al., "Comparison of techniques for determining crosslinking in silane-water crosslinked materials", *Polymer Testing* **25,** 518 (2006).
29. Wankei Wan et al., "Synthesis, characterization and in vitro cell compatibility study of a poly(amic acid) graft/cross-linked poly(vinyl alcohol) hydrogel", *Acta Biomaterialia* **7**, 258 (2011).
30. Sivanaga S. Anumolu, Anupa R. Menjoge, Manjeet Deshmukh, Donald Gerecke, Stanley Stein, Jeffrey Laskin, Patrick J. Sinko, "Doxycycline hydrogels with reversible disulfide crosslinks for dermal wound healing of mustard injuries", *Biomaterials* **32**, 1204 (2011).
31. Sevil Savaskan Yımaz et al., "Synthesis of a novel crosslinked superabsorbent copolymer with diazacyclooctadecane crown ether and its sorption capability", *European Polymer Journal* **43,** 1923 (2007).
32. Shaoyi Jiang et. al., "Functionalizable and nonfouling zwitter ionic carboxybetaine hydrogels with a carboxybetaine dimeth-acrylate crosslinker", *Biomaterials* **32**, 961 (2011).
33. Charlotte James, Thomas Pugh, Andrew L. Johnson, A. Tobias A. Jenkins, "An antimicrobial zinc based molecule for cross linking poly-acrylic acid", *European Polymer Journal* **47,** .1338, (2011).
34. San Ping Zhao, Meng Jie Cao, Li Yan Li, Wei Lin Xu, "Synthesis and properties of biodegradable thermo and pH-sensitive poly[(N-isopropylacrylamide)-co-(methacr ylic acid)] hydrogels", *Polymer Degradation and Stability* **95,** 719 (2010).

35. Pierre Krausz, “Synthesis of anion exchange membranes from cellulose: Crosslinking with diiodobutane”, *Carbohydrate Polymers* **86, .**362, (2011).
36. Aiqin Hou et al., “Preparation and UV-protective properties of functional cellulose fabrics based on reactive azobenzene Schiff base derivative”, *Carbohydrate Polymers*, **87**, 84 (2012).
37. Yuezhong Wen et al., “Fast and highly efficient removal of dyes under alkaline conditions using magnetic chitosan-Fe(III) hydrogel”, *Water Research* **45**, 5200 (2011).
38. Bing-Joe Hwanga et al., “A novel crosslinking strategy for preparing poly(vinyl alcohol)-based proton-conducting membranes with high sulfonation”, *Journal of Power Sources*, **195,** 2166 (2010).
39. Kohzo Ito, “Slide-ring materials using topological supramolecular architecture”, *Current Opinion in Solid State and Materials Science* **14,** 28 (2010) .
40. Koichi Mayumi et al., “Structure and dynamics of polyrotaxane and slide-ring materials”, *Polymer* **51,** 959 (2010).
41. L.A. Wells, H. Sheardown, “Photosensitive controlled release with polyethylene glycol –anthracene modified alginate”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **79(2),** 304 (2011).
42. Huaming Li et al., “Phenylboronate-diol crosslinked polymer gels with reversible sol-gel transition”, *Polymer* **52,** 4268 (2011).
43. Bharat Indu Chaudhary et al., “Thermoreversible crosslinking of polyethylene enabled by free radical initiated functionalization with urethane nitroxyls”, *Polymer* **51,** 153 (2010).
44. Zeng-Ying Qiao et al., “Multi-responsive nanogels containing motifs of ortho ester, oligo(ethylene glycol) and disulfide linkage as carriers of hydrophobic anti-cancer drugs”, *Journal of Controlled Release* **152,** 57 (2011).
45. Brent S. Sumerlin et al., “Future perspectives and recent advances in stimuli-responsive materials”, *Progress in Polymer Science*, **35**, .278, (2010).
46. Muxun Zhao et al., “Redox-responsive nanocapsules for intracellular protein delivery”, *Biomaterials* **32**, 5223 (2011).
47. Daniel S. Kohane et al., “Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges”, *Polymer*, **49**, 1993 (2008).
48. M. Monier et al., “Synthesis and characterization of photo-crosslinkable hydrogel membranes based on modified chitosan”, *Polymer*, **51,** 1002 (2010).
49. Mohammad Imani et al., “Synthesis and preparation of biodegradable and visible light crosslinkable unsaturated fumarate-based networks for biomedical applications”, *Polym. Adv. Technol.*, **19(9)**, 1199 (2008).
50. A.A. Broekhuis., “Polymers for enhanced oil recovery: A paradigm for structure-property relationship in aqueous solution”, *Progress in Polymer Science*, **36,** 1558 (2011).
51. Shuibo Hua, Haizhen Mac, Xun Li, Huixia Yang, Aiqin Wanga,“ pH-sensitive sodium alginate/poly(vinyl alcohol) hydrogel beads prepared by combined Ca^{2+} crosslinking and freeze-thawing cycles for controlled release of diclofenac sodium”, *International Journal of Biological Macromolecules*, **46,** 517 (2010).
52. Daniel S. Kohane et al., “Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges”, *Polymer*, **49,** 1993 (2008).
53. Fengxian Qiu et al., “UV-curable waterborne polyurethane-acrylate: preparation, characterization and properties”, *Progress in Organic Coatings* **73,** 47 (2012).
54. Hyun-Joong Kim et al., “UV-curable low surface energy fluorinated polycarbonate-based polyurethane dispersion”, *Journal of Colloid and Interface Science*, **362,** 274

(2011).
55. Augustin T. Chen et al., Polyurethane coatings for metal and plastic substrates, Olin Corp.
56. Jason A. Burdick et al., “Hyaluronic Acid Hydrogels for Biomedical Applications”, *Adv. Mater.* **23**, 41 (2011).
57. Miqin Zhang et al., Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews* **62**, 83 (2010).
58. http://www.pexassociation.net
59. N. Sheikh et al., A study on the swelling behavior of poly(acrylic acid) hydrogels obtained by electron beam crosslinking, *Radiation Physics and Chemistry* **79**, 735 (2010).