

분자수준 화학의 응용기술 개발사업  
Studies on Molecular Level Chemistry

분자 인식형 생체 친화성 소재연구  
Studies on Biomaterials for Molecular Recognition

연 구 기 관  
한 국 화 학 연 구 소

과 학 기 술 부

## 제 출 문

과학기술부장관 귀하

본 보고서를 “분자수준 화학의 응용기술 개발사업 (세부과제 ; 분자 인식형 생체 친화성 소재연구)”의 보고서로 제출 합니다.

1998 . 12 .

주관연구기관명 : 한국화학연구소  
총괄연구책임자 : 최 길 영  
세부과제책임자 : 육 순 홍  
책임 연구원 : 이 해 방  
선임 연구원 : 강 길 선  
선임 연구원 : 신 병 철  
선임 연구원 : 조 선 행  
연구원 : 이 상 훈  
연구원 : 권 현  
연구원 : 조 진 철  
연구원 : 이 상 진  
연구원 : 서 중 기  
연구원 : 구 정  
연구원 : 유 영 미  
연구원 : 김 재 홍  
연구원 : 고 재 경  
연구원 : 이 지 나  
연구원 : 송 석 범  
연구원 : Liu Longxiao

여 백

# 요 약 문

## I. 제 목

분자 인식형 생체 친화성 소재연구

## II. 연구개발목표

### 가. 연구개발목표

1. Poly(N,N-dimethylaminoethyl methacryamide-co-alkylacrylamide)는 고분자-고분자와 고분자-물의 상호인력에 의해 LCST가 낮은 온도(4-50°C)에서 나타나는 열 민감성 공중합체이다. 이를 근거로 하여 poly DMAEMA-co-acrylamide 또는 poly DMAEMA-co-ethyl acrylamide로 이루어진 polymer gel이 온도에 의해 어떠한 상전이 거동을 나타내는지 고분자 용액 성질과 비교하여 연구.
2. 본 실험을 통하여 얻어진 PLGA의 중합과정, 구슬의 제조, 약물 방출 거동의 기본 데이터 등은 본 실험에서 적용된 수용성 약물 뿐만 아니라 타 약물에도 적용 가능하며 국내의 PLGA를 이용한 약물의 제제화에 있어서의 활성화를 도모할 것이라 사료된다.
3. 본 연구에서는 온도 민감성이 있는 NIPAAm과 이온화기를 갖고 있는 AAc를 전류가 흐르는 상태에서 중합시킨 후 온도에 따라 기울기 형태로 서로 다른 상 변화를 일으키는 poly(NIPAAm-co-AAc)겔을 합성했다. 또한 전류를 가하지 않고 중합한 poly(NIPAAm-co-AAc)겔과 중합 후 전류를 가한 겔과도 비교 실험했다. 공중합 수화겔의 팽윤 특성을 알기 위해 온도를 변화시키면서 일정한 온도에서 평형에 도달한 수화겔의 무게를 측정했다. 이러한 팽윤 변화는 DSC로 측정한 흡열 피크의 전이 현상을

통하여 확인했다. 또한 이들의 상전이 변화는 photograph를 통해 관찰.

4.본 연구는 음의 포아손비(negative Poisson's ratio)를 갖는 셀 구조물에 관한 것으로서, 고분자, 금속, 요업재료등 일반적으로 사용되고 있는 재료의 셀 구조를  $-50 \sim -70$  사이의 포아손비를 갖는 새로운 미세구조로 개선함으로써, 인공 장기재료나 구조재료로서 폭 넓게 활용할 수 있게 한 셀 구조물에 관한 것이다.

이러한 여러가지 분자 인식형 생체 친화성 소재 연구에 따라 여러가지의 현상규명, 기초연구분야의 특허출원과 국내외 저명 학술지에 투고 및 게재.

나. 상기평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

관목할 연구성과 달성함. 일부 연구결과 실용화에 접근, 국내외에 연구결과 다수 발표 및 국내외 저명학술지에 투고 및 게재

다. 본 연구의 내용

다음과 같이 총 3 part로 구분되어 있다.

Part 1. Poly(N,N-dimethylaminoethyl methacrylate) 와 Poly(alkyl-acrylamide) 공중합체로 이루어진 고분자 겔의 온도에 의한 상전이 거동 연구

Part 2. 겐타마이신 설페이트를 함유한 생분해성 Poly(L-lactide-co-glycolide) bead의 제조와 방출거동

Part 3. 온도에 따라 수팽윤 구배를 갖는 poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid)겔

Part 4.  $-60 \sim -70$  사이의 음의 포아손비를 갖는 zig-zag형태의 셀 구조물

### III. 연구수행 내용 및 결과

Part I : 1. Poly(DMAEMA-co-alkyl acrylamide) 수용액에 온도를 가했을 때 상 전이가 나타났다. 이러한 현상을 FT-IR로 확인한 결과 alkylacrylamide가 증가할수록 수소 결합이 증가하고 특히 ethylacrylamide는 amide group에 결합되어 있는 소수성기인 ethyl 기에 의해 hydrophobic interaction이 더욱 강해 AAm 보다 EAAm 가 더 낮은 온도에서 LCST가 나타난 것으로 사료된다.

2. Poly(DMAEMA-co-AAm) 또는 poly(DMAEMA-co-EAAm)로 이루어진 polymer gel이 온도에 의해 나타난 상 전이는 polymer-polymer 와 polymer-water interaction에 의해 일어난 것이다. Gel network의 주변 환경에 따라 polymer-polymer interaction은 swelling에 의존하는 온도에 의해 친수성과 소수성의 기여도에 따라 수소결합 혹은 수소결합이 일어나지 않을 수가 있다.

Part II : 합성 고분자중에서 유일하게 FDA의 승인을 받은 글리콜라이드와 락타이드를 선택하여 분자량이 재연성이 있게 공중합을 시도하였다. 이러한 생분해성 고분자인 PLGA를 matrix로 하여 수용성 약물인 gentamicin sulfate를 함유한 구슬을 제조를 하였고 그에 따른 생체외를 실험을 통해 서방성 제제화를 이룰 수 있다는 확신을 줄 수 있었다. 이상과 같이 본 실험으로 인해 다음과 같은 결론을 내릴 수 있었다.

1. PLGA (락타이드: 글리콜라이드= 75: 25)를 합성하여 분자량이 재현성이 있는 18000, 41000, 60000 g/mole의 분자량을 얻었다.

2. GS을 함유한 구슬을 제조함에 있어서 초기 약물 loading양,



고분자의 분자량을 달리하여 생체외 실험에서의 여러 가지 다른 방출 거동과 방출속도를 얻은 결과는 다음과 같다.

- 가) PLGA의 분자량이 증가함에 따라 고분자의 친유성 (hydrophobicity)가 증가하여 방출 패턴을 줄일 수 있었다.
- 나) GS를 함유한 미립구에서는 초기의 약물의 loading이 적을 수록 방출 속도를 낮출 수 있었다.

Part III :본 연구에서는 온도에 민감한 NIPAAm과 친수성인 AAc 모노머에 전류를 가하면서 산화-환원 반응으로 중합시켜 온도변화에 따라 상전이가 기울기 형태로 변화는 겔을 합성하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) PNIPAAm의 LCST 보다 낮은 온도인 25 °C에서는 상전이가 이루어지지 않아 투명하였지만 PNIPAAm의 LCST보다 높은 온도인 40 °C에서는 겔이 왼쪽부터 불투명해져서 오른쪽으로 갈수록 투명한 상태를 나타냄으로써 기울기형태의 상변화가 일어났다.
- 2) 이 겔의 팽윤율을 측정하여 상전이 거동을 조사했을 때 겔 각 부분이 서로 다른 팽윤율과 상전이 온도를 보였다.
- 3) 이 겔의 정확한 상전이 온도를 알 수 있도록 DSC를 측정한 결과 팽윤율 관찰결과와 마찬가지로 겔 각 부분의 LCST가 차이를 나타냈다. 즉 소수화 특성이 강한 겔 A부분이 가장 낮은 LCST를 나타내기 때문에 온도에 따라 기울기형 상전이 겔임을 알 수 있었고, AAc양이 증가 할수록 더 높은 LCST를 보였다.

4) 전류의 세기가 증가할 수록 양극 부분의 겔은 LCST가 감소했지만 반대부분의 겔은 전류에 의해서 큰 변화를 나타내지 않았다.

Part IV : 본 연구의 주 목적이었던 zig-zag형태의 음의 포아손비의 값을 갖는 모델을 제조하고 그의 값을 실측한 결과는 다음과 같다.

가. 본 연구에 의해 제조 되어진 zig-zag형태의 셀 구조물은 다음과 같은 구조로 되어 있다.

(1) 소정의 길이를 갖는 여러개의 띠편형 가로대(2)를 폭 방향으로 일정 간격으로 일정 기간이 유지 되게 하는 동시에 길이 방향으로 일정길이 어긋나게 하면서 폭방향을 따라 나란하게 배치하고, 각각의 가로대(2) 사이에는 모두 어느 한 쪽으로 기울어진 다수의 연결대(4)를 균등 간격으로 배치하여 각 가로대(2)가 일체로 연결되게 하되, 상기 가로대(2)의 양쪽 끝단에 배치되는 연결대(4) 중에서 어느 1개는 동일한 수직선 상에서 이웃한 가로대(2)의 끝단에서 연장되는 연결대(4)와 직접 붙도록 한 구조로 이루어진 것을 특징으로 한다.

(2) 위의 구조에 있어서, 어느 한 층에 배치되는 연결대(4)와 이 층과 이웃하는 층에 배치되는 연결대(4)는 대칭되는 자세를 갖도록 서로 반대방향으로 기울어져 있으면서 각 끝단을 맞대고 있어 각각의 연결대(4)가 지그재그형태로 연결된 구조로 이루어진 것을 특징으로 한다.

나. 본 연구에 의해 제조 되어진 zig-zag형태의 셀 구조물의 포아손비는 -50~-70의 값인 것을 특징으로 한다.



#### IV. 연구성과

지금까지의 연구개발 실적 (1998 연도 연구 수행 결과)

##### 1) 계량적 성과

전문학술지(편수)				학회발표(초록)		특 허(건수)				기타
국 외		국 내		국 외	국 내	국 외		국 내		
게제	투고중	게제	투고중			출원완 료	출원 중	출원 완료	출원 중	
5				6	8			1	2	기관고유 연구결과를 이용하여 농림부 과제 수탁

##### 1) 전문학술지

###### A. 국 외

- (1) 신 병철, 전 무식, 육 순홍, 이해방, "Temperature-induced phase transition of semi-interpenetrating polymer networks composed of poly(N-isopropylacrylamide) and hydrophilic polymers," *European Polymer Journal*, 34, 171 (1998).
- (2) 육 순홍, 조 선행, 이해방, "Composite membrane for high ethanol permeation," *European Polymer Journal*, 34, 499 (1998).
- (3) 육 순홍, 조 선행, 이 해방, 전 무식, "Temperature-sensitive polymer system constructed with sodium alginate and poly(N, N-dimethylaminoethyl methacrylate-co-acrylamide), *American Chemical Society Symposium Series*, 1998.
- (4) M. Grassi, 육 순홍, 조선행, "Modelling of solute transport across a temperature-sensitive polymer membrane" *J. Membrane Science*, in press.

- (5) 조 선행, 전 무식, 육 순홍, "Temperature-sensitive swelling behavior of polymer gel composed of poly(N, N-dimethylaminoethyl methacrylate) and its copolymer" European Polymer Journal, in press.

2) 학회발표(초록)

A. 국 외

- 1) 강 길선, 전 주형, 이 상진, 이 진호, 김 용식, 우 영균, 이 해방, "Cell interactions onto physicochemically treated PLGA surfaces," 1988 Keystone Symposia Conferences on Molecular and Cellular Biology, Jan. 10~15, 1998. Copper Mt., Co. USA.
- 2) 강 길선, 전 주형, 이 상진, 이 진호, 김 용식, 우 영균, 이 해방, "Adhesion and growth behaviors of fibroblast cell onto physicochemically modified PLGAs surfaces," 24th Annual Meeting of the Society for Biomaterials, April. 22-26, 1998, San Diego, CA, USA.
- 3) 강 길선, 전 주형, 이 해방, "Cell migration on PE surface with chemogradient," IUPAC World Polymer Congress MACRO '98, 12-17, July 1998, Gold Coast, Australia
- 4) 강 길선, 조 소영, 전 주형, 이 종문, 이 해방, "Interactions of fibroblast, Osteoblast, hepatome, and endothelial cells on PLGA surface with chemogradient," IUPAC World Polymer Congress MACRO '98, 12-17, July 1998, Gold Coast, Australia
- 5) 강 길선, 조 소영, 전 주형, 이 종문, 이 해방, "Fibroblast, osteoblast, hepatoma and endothelial, cell interactions on physicochemically modified PLGA surfaces," IUPAC world Polymer Congress MACRO '98, 12-17, July 1998. Gold Coast, Australia

- 6) 육 순홍, 조 선행, 이상훈, "pH/Temperature-sensitive polymers for glucose-sensitive insulin delivery," American Chemical Society Meeting, 1998, Boston, USA.

## B. 국내

- 1) 강 길선, 전 주형, 김 용식, "Adhesion and growth of fibroblast cells on PLGA surfaces with wettability gradient".
- 2) 강 길선, 전 주형, 조 진철, 이 해방, "Preparation of PLGA Scaffolds by modified emulsion freeze-drying and improvement of wetting property by chemical treatment," '98 한국생체재료학회 춘계대회, March, 27, 1998, 서울 한국.
- 3) 강 길선, 조 소영, 전 주형, 이 종문, 이 해방, "Interaction of osteoblast, hepatoma and endothelial cell on PLGA surface with chemogradient," '98 한국 생체재료학회 춘계대회, March 27, 1998. 서울 한국.
- 4) 강 길선, 이 진호, 이 해방, "Processing techniques of polymeric scaffolds for tissue engineering," '98 한국고분자학회 춘계대회, April 10-11, 1998. 서울 한국.
- 5) 강 길선, 조 소영, 전 주형, 이 종문, 이 해방, "Osteoblast, Hepatoma, and endothelial cell interactions on physico-chemically modified PLGA surfaces," '98 한국고분자학회 춘계대회, April 10-11, 1998, 서울 한국.
- 6) 강 길선, 전 주형, 이 상진, 이 진호, 이 해방, "Fibroblast cells behavior onto fibers with different diameters," '98 한국고분자학회 춘계대회, April 10-11, 1998. 서울 한국.
- 7) 조 선행, 육 순홍, "Temperature-sensitive polymer composed of poly(N, N-dimethylaminoethyl methacrylate)," '98 한국고분자학회 춘계대회, April 10-11, 1998. 서울 한국.

- 8) 조 선행, 육 순홍, "Temperature-sensitive polymer for insulin delivery," '98 한국고분자학회 춘계대회, October 10-11, 1998. 구미 한국.

3) 특허

A. 국내

- 1) 이 해방, 강 길선 이 진환, 전 주형, 조 진철, "다공성 생분해성 인공장기와 이의 제조방법," 한국특허출원 97-14,691
- 2) 이 해방, 강 길선, "감염방지용 다공성지지체의 제조방법", 한국특허 출원중
- 3) 이 해방, 강 길선, 이 일우, "골분이 첨가된 다공성 지지체의 제조방법", 한국특허 출원중

4) 새로운 과제 도출

그 동안 수행하여왔던 표면 개질에 관한 연구결과를 토대로 1998년도 부터 수행하는 농림부 과제에 응모하여 "비닐하우스의 투광량을 높이는 수막제배 시스템" 개발을 위한 과제를 수탁받아 (연구 책임자: 이해방) 연구진행 중

여 백



# 총 목 차

## Part 1. Poly(N,N-dimethylaminoethyl methacrylate) 와 Poly(alkyl-acrylamide) 공중합체로 이루어진 고분자 겔의 온도에 의한 상전이 거동 연구

Abstract .....	21
I. 서론 .....	23
II. 실험 .....	32
1. 시료 및 시약 .....	32
1-1. Poly (DMAEMA-co-acrylamide) 제조시 사용한 시약 .....	32
1-2. Ethyl acrylamide의 제조에 사용된 시약 .....	32
1-3. Poly (DMAEMA-co-ethyl acrylamide) 제조시 사용한 시약 .....	32
1-4. Polymer gel 제조시 사용한 시약 .....	33
1-5. 분석 기기 .....	33
2. Ethylacrylamide monomer의 제조 .....	33
3. Poly(DMAEMA-co-alkyl acrylamide) 의 제조 .....	34
4. Gel의 제조방법 .....	38
5. Gel의 swelling 측정 .....	41
6. FT-IR Measurement .....	41
III. 결과 및 고찰 .....	42
1. Poly(DMAEMA-co-AAm)의 제조 .....	42
2. Poly(DMAEMA-co-EAAm)의 제조 .....	49
3. Polymer gel의 제조 .....	52
IV. 결    론 .....	63



V. 참 고 문 헌 ..... 64

**Part 2. 겐타마이신 설페이트를 함유한 생분해성 Poly(L-lactide-co-glycolide) bead의 제조와 방출거동**

I. 서 론 ..... 71

II. 본 연구의 이론적 배경 ..... 74

III. 실험 ..... 83

1. 재료 및 시약 ..... 83

2. PLGA의 합성 ..... 83

3. PLGA 분자량 측정 ..... 83

4. PLGA의 freezer-mill를 이용한 분쇄 및 Bead의 제조 ..... 86

5. 생체외 방출거동 분석 ..... 86

IV. 실험결과 및 고찰 ..... 90

1. 생체외 방출실험 ..... 90

1.1 PLGA 분자량 및 약물 loading양의 영향 ..... 90

V. 결론 ..... 97

VI. 참고 문헌 ..... 98

**Part 3. 온도에 따라 수팽윤 구배를 갖는 poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid)겔**

제 1 장 서론 .....	105
제 2 장 실험 .....	113
2. 1 시약 .....	113
2. 2 실험 장치 .....	113
2. 3 겔의 합성 .....	113
2. 4 가교 공중합체의 온도에 따른 팽윤성 측정 .....	117
2. 5 시차 주사 열량계법에 의한 열적 성질 측정 .....	117
2. 6 적정 .....	118
제 3 장 결과 및 고찰 .....	119
3. 1 가교겔의 온도에 따른 상전이 현상. ....	119
3. 2 물에 팽윤된 가교 공중합체의 열적 성질 .....	122
3. 3 가교 공중합체의 온도에 따른 팽윤성 .....	128
3. 4 가교 공중합체의 AAc양에 따른 LCST 변화 .....	133
3. 5 전류의 세기에 따른 각 공중합체의 LCST 변화 .....	136
3. 6 공중합체의 pKa측정 .....	139
제 4 장 결론 .....	141
참고 문헌 .....	142

Part 4. -60 ~ -70 사이의 음의 포아손비를 갖는 zig-zag형태의 셀 구조물

1. 서론 ..... 151

2. 실험 ..... 153

3. 결론 ..... 162

## PART I

Poly(N,N-dimethylaminoethyl methacrylate) 와  
Poly(alkyl acrylamide) 공중합체로 이루어진 고분자  
겔의 온도에 의한 상전이 거동 연구

Temperature-Induced Phase Transition of Polymer  
Gel Composed of Poly(N,N-dimethylaminoethyl  
methacrylate) and Its Copolymer

육 순홍  
조 선행

여 백

Abstract .....	21
I. 서론 .....	23
II. 실험 .....	32
1. 시료 및 시약 .....	32
1-1. Poly (DMAEMA-co-acrylamide) 제조시 사용한 시약 .....	32
1-2. Ethyl acrylamide의 제조에 사용된 시약 .....	32
1-3. Poly (DMAEMA-co-ethyl acrylamide) 제조시 사용한 시약 .....	32
1-4. Polymer gel 제조시 사용한 시약 .....	33
1-5. 분석 기기 .....	33
2. Ethylacrylamide monomer의 제조 .....	33
3. Poly(DMAEMA-co-alkyl acrylamide) 의 제조 .....	34
4. Gel의 제조방법 .....	38
5. Gel의 swelling 측정 .....	41
6. FT-IR Measurement .....	41
III. 결과 및 고찰 .....	42
1. Poly(DMAEMA-co-AAm)의 제조 .....	42
2. Poly(DMAEMA-co-EAAm)의 제조 .....	49
3. Polymer gel의 제조 .....	52
IV. 결    론 .....	63
V. 참    고    문    헌 .....	64



여 백

## Abstract

The polymer gels composed of N,N-dimethylaminoethyl methacrylate (DMAEMA) and acrylamide (AAm) ( or Ethyl acrylamide(EAAm)) were prepared to demonstrate a temperature-induced phase transition. The temperature dependence of equilibrium swelling of poly (DMAEMA-co-AAm) gel was in accordance with the change of the lower critical solution temperature (LCST) of poly (DMAEMA-co-AAm) aqueous solution as a function of chemical composition . However, poly (DMAEMA-co-EAAm)gel did not show the similar trend with poly (DMAEMA-co-AAm) gel. In the case of poly( DMAEMA-co-AAm), the hydrogen bond , which played an important role to control the LCST, was maintained with the formation of gel network. however, the hydrogen bond in poly (DMAEMA-co-EAAm) was disrupted significantly with the formation of gel network. This led to the difference in swelling behavior with poly(DMAEMA-co-AAm) gel in response to temperature.

여 백

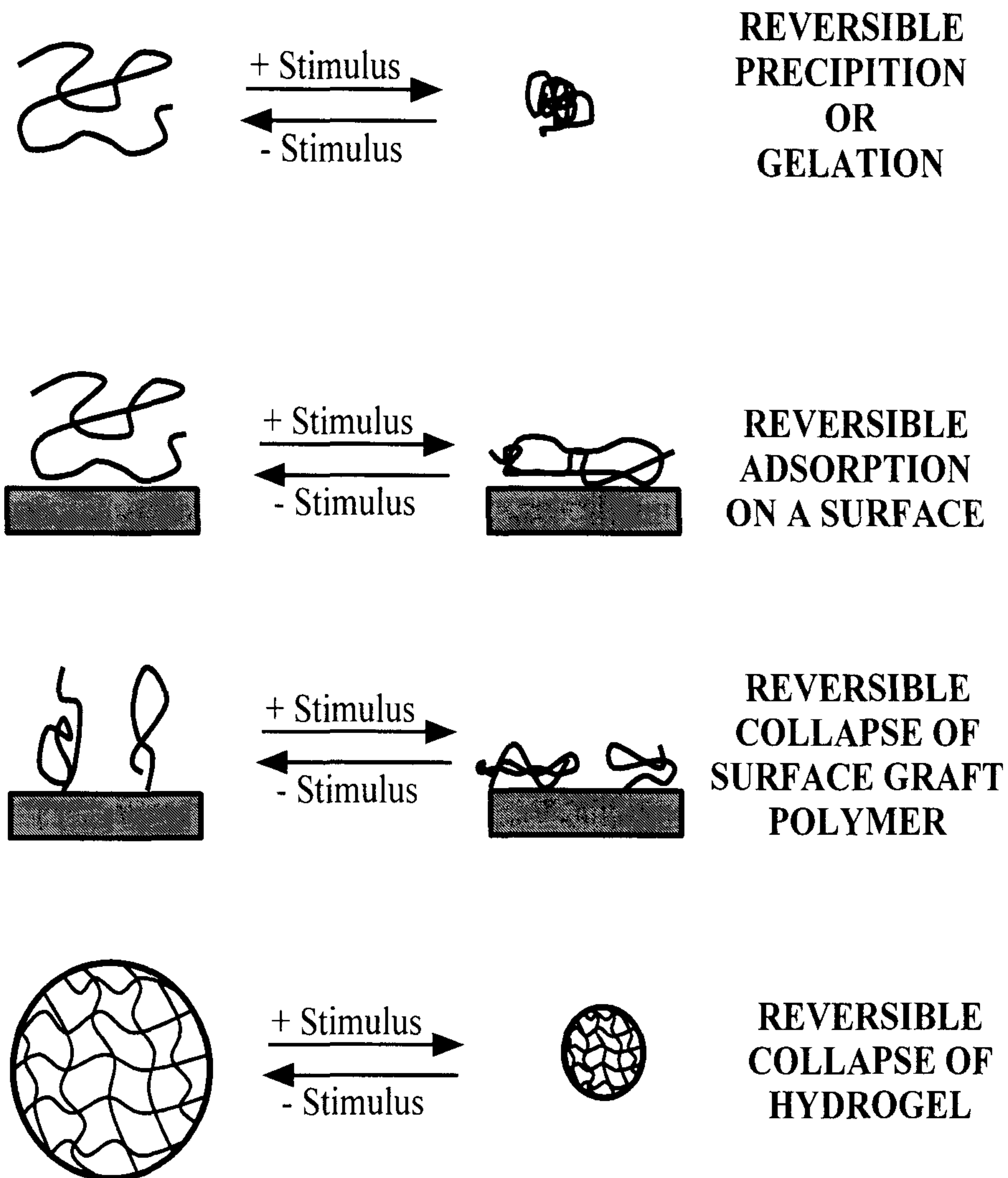
## I. 서론

Intelligent 고분자란 작은 물리적, 화학적 자극에 의해서 상당히 크고 빠른 물리적, 화학적 변화가 나타나는 것으로 용해되어 있는 고분자체계, 표면에 도포된 고분자체계 또는 가교된 고분자체계로 언급된다. 또한 Intelligent 고분자는 때때로 자극 감응성 또는 환경에 민감한 고분자로 불려지고 있다. Figure 1인 용액 내에서 표면 위에서 hydrogel로서 수용액 내에 있는 고분자를 도식화한 것이다. 이와 같은 고분자가 어떤 자극에 의해 감응을 하는지 알아보기로 하자. 자극의 예는 다음과 같다.

물리적 자극	화학적 또는 생화학적 자극
1) temperature	1) reactants
2) electric field	2) pH
3) solvent	3) ion
4) light	4) recognition
5) stree	
6) sound	
7) magnetic field	

그리고 위와 같은 자극에 의해 다음과 같은 감응이 나타난다.

- 1) phase
- 2) shape and volume
- 3) optical transmission
- 4) mechanics
- 5) electrical signals



**Figure 1.** Schematic examples of intelligent polymer system in solution, on surfaces, and as hydrogels

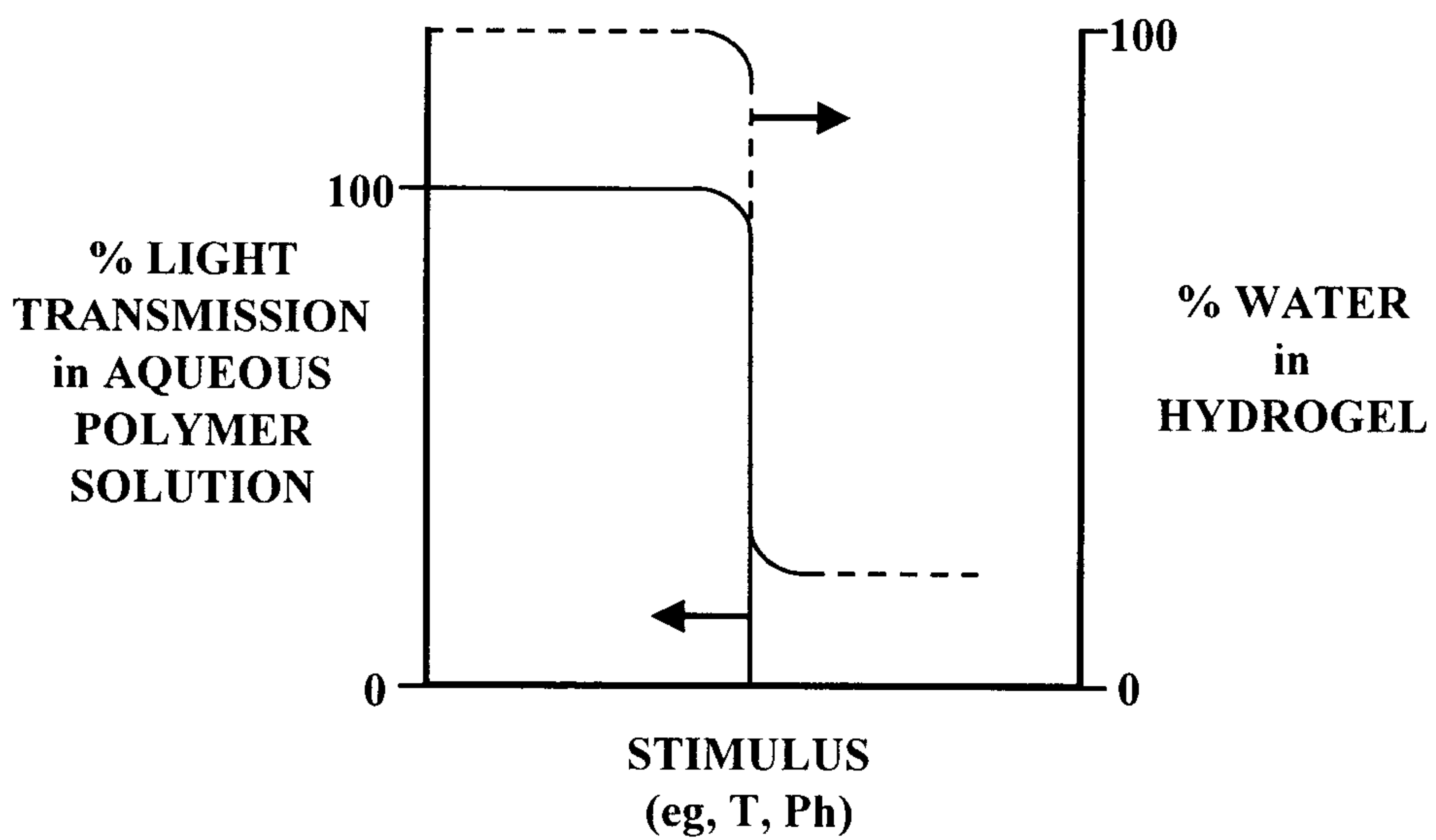
- 6) surface energies
- 7) reactions rates
- 8) permeation rate
- 9) recognition processes

Figure 2는 용해되어 있는 고분자 또는 hydrogel의 대표적인 빠른 감응 변화를 보여주고 있다. 고분자체계의 다른 성질들은 자극에 의해 빠른 감응을 보이므로 서 변화할 것이다. 예를 들면 용해되어 있는 고분자를 자극하며 고분자가 침전되고 침전에 의해서 용액으로부터 고분자를 제거할 수 있다. 이와 같은 고분자가 고체표면에 도포 되면, 도포된 고분자 내에 자극을 가하면 물 흡수변화가 가역적으로 변화된다. 또한 hydrogel의 경우 자극에 의해 collapse될 때 hydrogel은 squeezing에 의해 물이 빠져나와 불투명하게 변하고 단단해지며 크기가 작아진다. 이러한 변화를 보이는 자극 중에서 특히 온도에 민감한 반응을 보이는 고분자에 대해서 지난 5-10년 동안 광범위하게 연구되고 있다. 많은 고분자들은 수용액에서 cloud point 또는 lower critical solution temperature (LCST)가 나타난다. 열에 의해 민감한 반응을 보이는 고분자 중 ether group를 가지고 있는 예는 다음과 같다.

- 1) poly(ethylene oxide) (PEO)
- 2) poly[EO-propylene oxide (PO)]random copolymer
- 3) PEO-PPO-PEO triblock surfactants
- 4) alkyl-PEO block surfactant
- 5) poly(vinyl methyl ether)

또한 알콜기를 가지고 수용액상태에서 열에 의해 LCST 성질이 나타나는 고분자의 예는 다음과 같다.





**Figure 2.** Typical responses to a stimulus for aqueous-based intelligent polymers in solution and as a hydrogel. The transition shown for the solution is called the cloud point (CP) or the lower critical solution temperature (LCST)

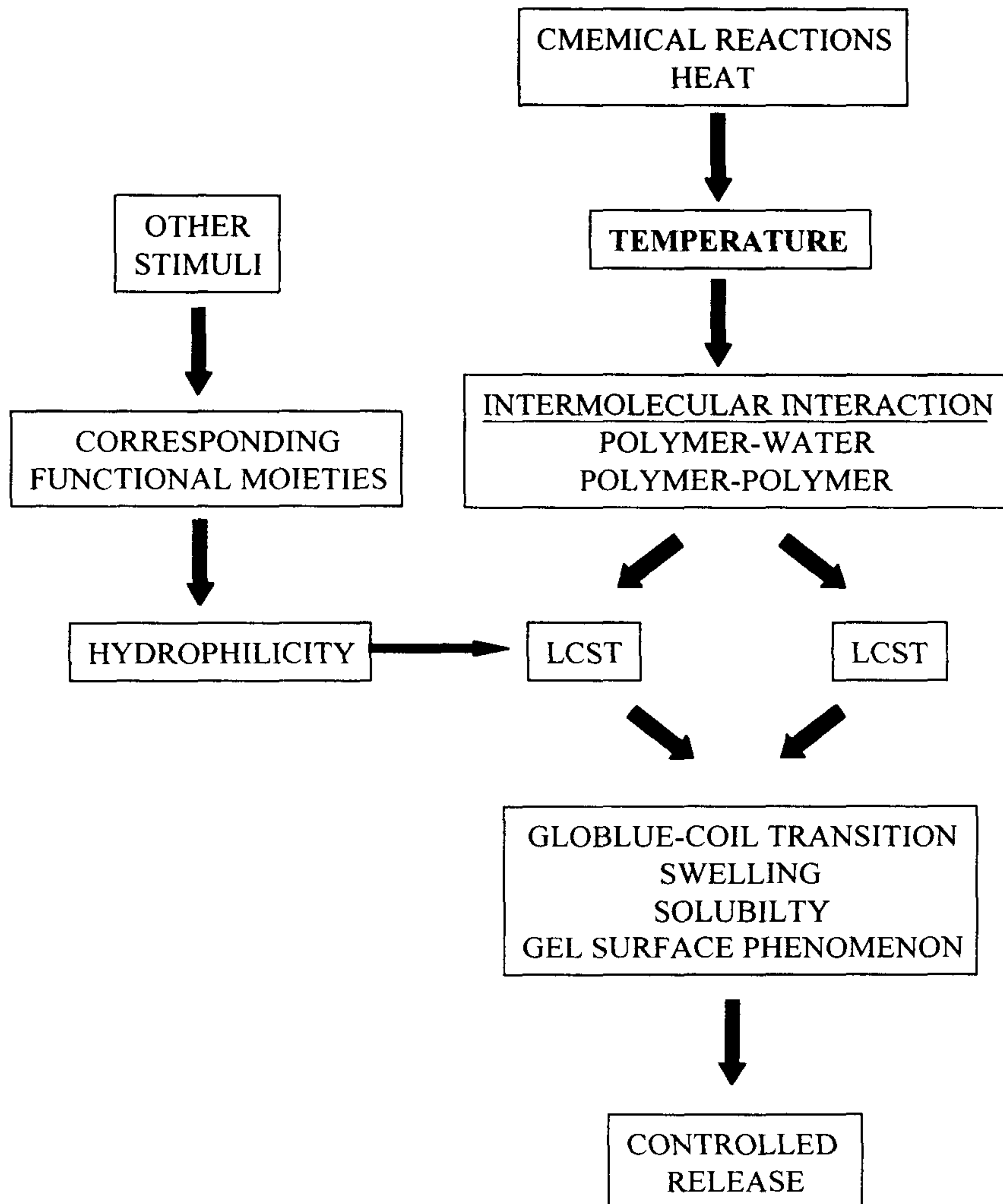
- 1) hydroxypropyl acrylate
- 2) hydroxypropyl methylcellulose
- 3) hydroxypropyl cellulose
- 4) hydroxyethyl cellulose
- 5) methylcellulose
- 6) poly(vinyl alcohol) derivatives

그리고 N-치환된 amide 기를 가지고 수용액상태에서 열에 의해 LCST 성질이 나타나는 고분자의 예는 다음과 같다.

- 1) poly(N-substituted acrylamide)
- 2) poly(N-acryloyl pyrrolidine)
- 3) poly(N-acryloyl piperidine)
- 4) poly(acry-L-amino acid amides)
- 5) poly(ethyl oxazoline)

이와 같이 물에 가용성 혹은 비 가용성인 고분자에서 나타나는 일반적인 성질은 친수성기와 소수성기가 균형을 이루고 있다. 열에 의한 상분리 현상이 일어나는 중요한 mechanism은 소수성기에 결합되어 있는 물이 방출하여 나타나는 것이다.

Figure 3은 온도에 의해 고분자 성질이 변화하여 약물방출에 영향을 주는 방법에 대해 기술하고 있다. 주위 온도는 고분자 사슬 내 혹은 고분자와 용매분자사이의 분자 interation에 영향을 준다. 이러한 interation이 수용액에서 일어날 경우 LCST와 UCST(upper critical solution temperature)가 동반된다. 특히 온도가 LCST 주위에서 반복적으로 변화할 때 swelling이나 용해도에 있어서 고분자의 성질은 온도에 의해 상당히 영향을 받는다.

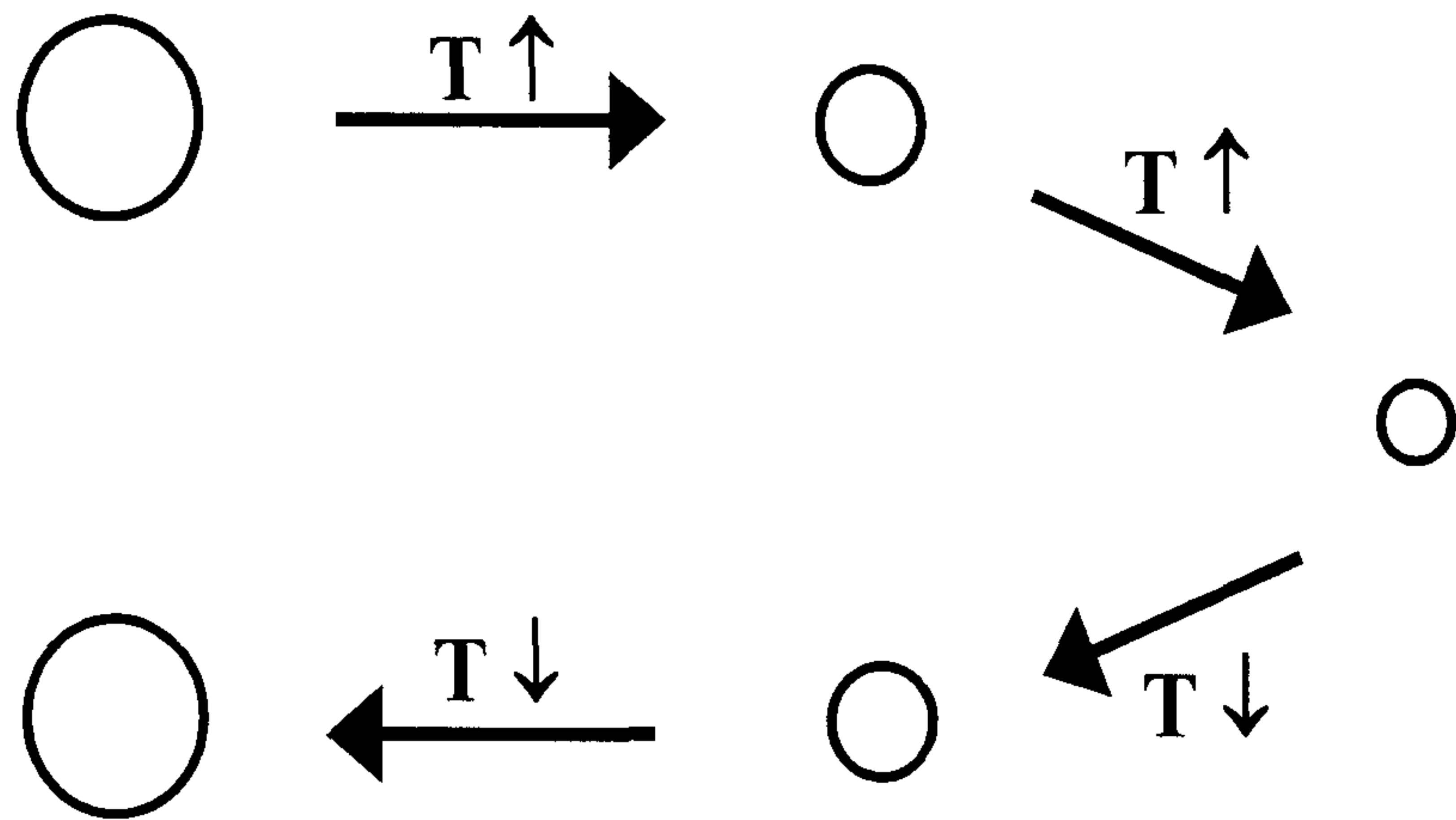


**Figure 3.** Temperature and other stimuli that influence a polymeric drug delivery system by means of temperature-induced polymer property changes

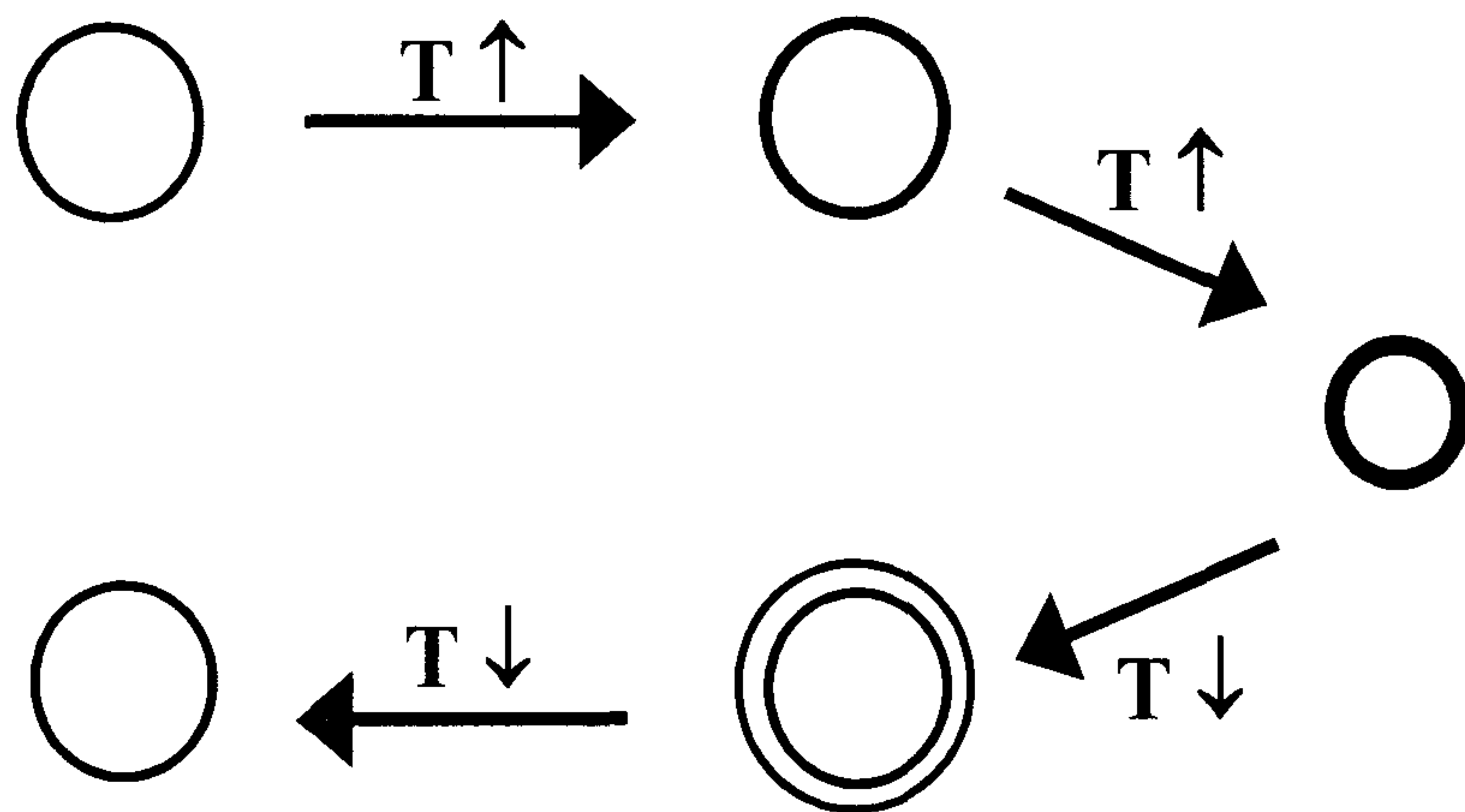
온도에 민감한 고분자막으로 용매의 투과성은 열 적 효과보다는 온도에 의한 swelling 변화에 더욱더 영향을 받는다고 입증되었다. 또한 LCST이하 또는 이상으로 온도를 변화하는 것은 용매의 투과를 억제하는데 중요하다.

Poly(NiPAAM)과 poly(NiPAAM)의 공중합체는 온도변화에 의해 bulk squeezing 과 surface regulation의 pattern으로 약물이 방출된다.(Figure 4) 현재 진행되어지고 있는 몇 가지의 연구를 살펴보면 다음과 같다. 김성환박사와 Okano 등은 poly(N-isopropylacrylamide) gel에 n-butylmethacrylate (BMA), poly tetramethylene ether glycol (PTMEG), 그리고 R-alkyl methacrylate (RMA)의 copolymer gel에 대한 swelling 거동과 약물 방출 특성에 대해 연구하였고, polymer-polymer 와 polymer-water interaction에 의해 상전이 가 일어나는 새로운 타입의 물질들이 알려지게 되었다. Tanaka는 수소 결합, hydrophobic interaction, van der waals force, ionic interaction에 의한 polymer의 shrinkage와 그에 따른 volume phase transition을 연구 발표하였고, Okano는 hydrogen bonding에 의한 polyacrylic acid 와 polydimethylacrylamide로 구성된 polymer network 구조의 temperature-induced phase transition을 논증하였다. 이들 연구들은 polymer의 온도를 높이면 polymer-polymer 와 polymer-water 의 interaction에 의해 phase transition이 일어나고 이 phase transition이 일어나는 온도 전후에서의 polymer의 거동과 약물의 방출 거동을 연구한 것이다. 일반적으로 phase transition이 나타나는 온도인 Lower Critical Solution Temperature (LCST)는 대부분의 polymer에서는 볼 수가 없다. 주로 Upper Critical Solution Temperature (UCST) 만이 관찰되어질 뿐 LCST는 잘 나타나지 않

BULK MATRIX SQUEEZING



SURFACE REGULATION



**Figure 4.** Two patterns of temperature-modulated drug release from NiPAAm copolymer gels.



는다. 이는 대부분의 polymer들의 LCST가 그 polymer 의 녹는점 (melting point) 보다 높은 온도에서 나타나기 때문이다. 하지만 몇몇 종류의 polymer들이 녹는점 보다 낮은 온도에서 나타나는 경우가 있는데 이것은 바로 수소 결합(hydrogen bond), hydrophobic interaction 등과 같은 분자들의 상호작용에 의해 나타나는 것이다. Hydrogen bond는 수용액 내에서 chain들간의 결합을 통하여 소수성을 증가시켜 주위에 있는 물들을 밀어내고 분자들끼리 서로 뭉치게는 현상을 나타내어 polymer가 빠른 상 전이를 보이는데 기여를 한다. 예를 들면 LCST를 보이는 고분자중 Poly(N-isopropyl acrylamide)와 친수성 고분자들의 copolymer들은 온도 증가에 따른 빠른 상전이 현상으로 수용액 속에서 분자 사슬간의 complex의 형성이 hydrogen bonding acceptor 와 hydrogen bonding donor 간의 zipper 형태의 상호 침전에 기인한다는 것이 밝혀졌다. 또한 hydrophobic interaction 역시 수용액 내에서 LCST를 낮추는 중요한 역할을 한다. 또한 소수성을 가진 부분의 비율에 따라 LCST의 온도차가 많이 나는 것을 볼 수 있다. 수용액 내에서 LCST 현상은 수소 결합과 hydrophobic effects 간의 균형에 의한 결과인 것이다. 더구나 이러한 특성을 가진 poly(N-isopropylacrylamide)와 소수성 고분자와의 semi-interpenetrating networks은 수용액 내에서 서로 독립적으로 존재하다.

본 연구의 목적은 poly DMAEMA-co-acrylamide 또는 poly DMAEMA-co-ethyl acrylamide로 이루어진 polymer gel이 온도에 의해 어떠한 상 전이 거동을 나타내는지 고분자용액 성질과 비교하여 연구하였다.



## II. 실험

### 1. 시료 및 시약

#### 1-1. Poly (DMAEMA-co-acrylamide) 제조시 사용한 시약

AAm monomer은 Junsei 화학주식회사 제품을 구입하여 정제를 거치지 않고 사용하였다. N,N-(dimethylamino ethyl) methacrylate (DMAEMA) monomer, ammonium persulfate(APS), 그리고 tetramethylethylene diamine(TEMED)은 Aldrich Chemical 사의 제품을 구입하였다. 이 중 DMAEMA monomer은 증류하여 냉장 보관하였다.

미 반응물을 제거를 위하여 cellulose dialysis 튜브 (Spectra/Por, molecular weight cut off ;  $3.5 \times 10^3$  ) 는 Spectrum Medical Industries, Inc, USA에서 구입하였고, freeze dry를 통하여 물을 제거하였다.

#### 1-2. Ethyl acrylamide의 제조에 사용된 시약

Ethyl acrylamide (EAAM)는 acryloyl chloride ( Aldrich Chemical Company, USA), ethylamine (Aldrich Chemical Company), triethylamine (Aldrich Chemical Company)을 구입하여 합성하였다. Free radical polymerization의 개시제(initiator)로 Azobisisobutyronitrile (AIBN: Aldrich Chemical Company)을 사용하였다.

#### 1-3. Poly (DMAEMA-co-ethyl acrylamide) 제조시 사용한 시약

EAAM 공중합체는 AAm 공중합체를 중합할 때 사용된 시약 그대로 이용하였다.

#### 1-4. Polymer gel 제조시 사용한 시약

Polymer gel 제조시 사용된 시약으로는 공중합체 제조시 사용된 시약을 이용하였으며 단지 가교제로 N, N-methylenebisacrylamide를 Sigma Chemical Company. USA 제품을 사용하였다.

#### 1-5. 분석 기기

측정 기구로는 미국의 Nicolet사의 Magna-IR Spectrometer 550을 사용하였고, Spectrophotometer (Beckman Model DU-7, USA)을 사용하여 500nm에서 고분자 수용액의 optical density를 측정하였다.

### 2. Ethylacrylamide monomer의 제조

4구 둥근 플라스크에 환류계, 온도계, dropping funnel을 장치하고 질소로 purging 시킨 후 ice bath와 NaCl을 사용하여 반응기를 냉각시켰다. 4구 둥근 플라스크에 ethylamine (0.11mol), triethylamine (0.12mol), tetrahydrofuran (100ml)을 넣은 후 교반시켰다. 반응기의 용액이 온도가 0°C 될 때까지 냉각 시킨 후, dropping funnel에 acryloyl chloride와 tetrahydrofuran (100ml)을 넣고 2.5시간에 걸쳐 천천히 dropping 시킨다. 이 반응은 발열 반응이므로 반응기의 내부 온도가 5°C가 넘지 않도록 온도 조절에 유의하여야 한다. 이때 acryloyl chloride의 경우 공기와 접촉 시 공기 중의 물과 반응하며 HCl 가스가 방출되므로 주의 하여야 한다.

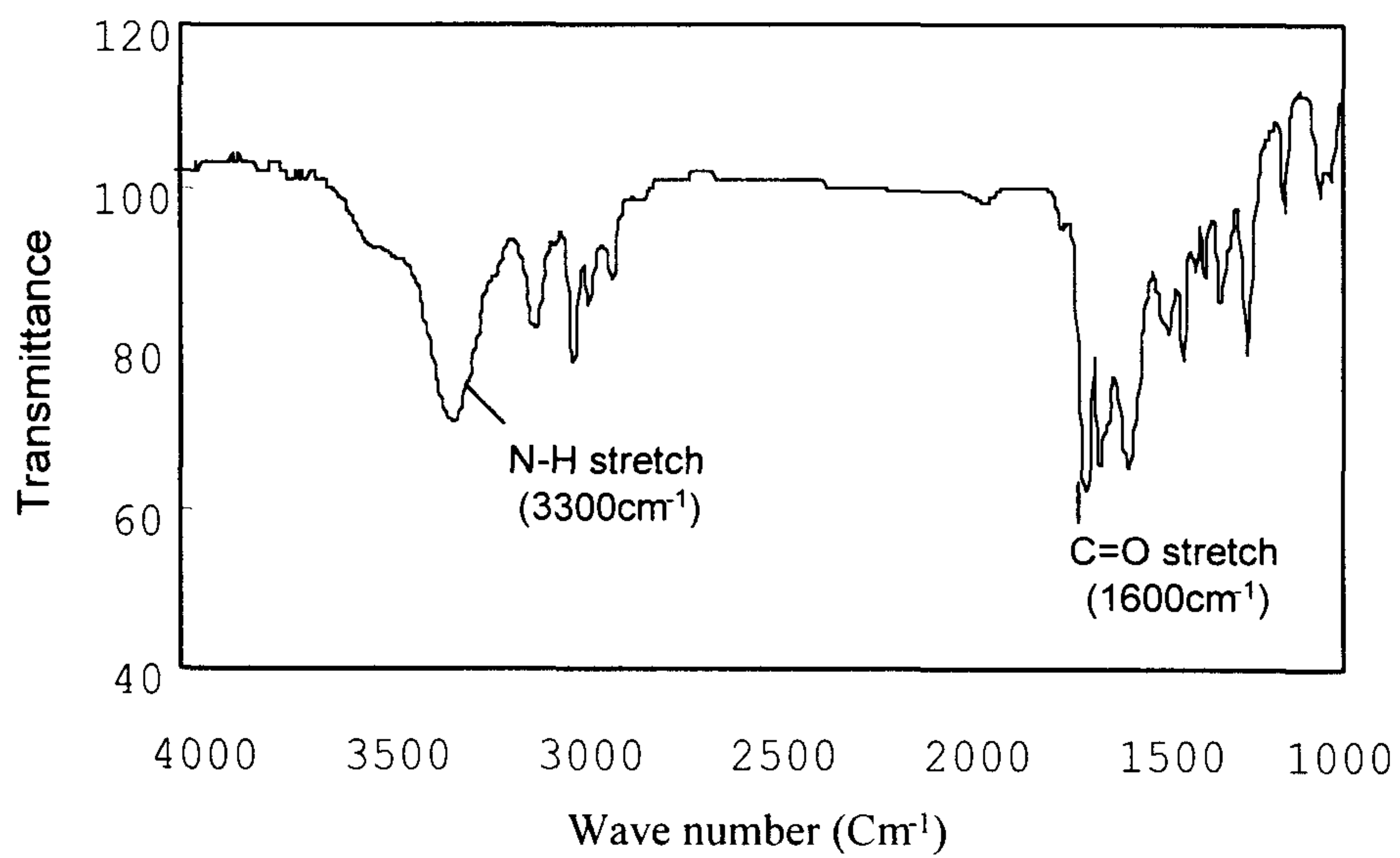
반응 후 얻어진 혼합물을 다시 10°C를 유지하면서 24시간동안 교반시키면서 방치하였다. 다음으로 염인 triethylamine hydrochloride을 여과시켜 걸러낸 후 남은 용액에서 THF을 증발시켰다. 마지막으로

로 1mmHg, 80°C에서 microdistillation 시켜 최종 생성물인 ethylacrylamide를 얻었다. 이것을 물에 녹여 cloud point를 측정하였다. Ethylacrylamide의 구조 확인은 FT-IR (미국의 Nicolet사의 Magna-IR Spectrometer 550)으로 amide group 의 N-H stretch (3300cm<sup>-1</sup>근처)의 peak와 C=O stretch (1600cm<sup>-1</sup>근처)의 peak를 확인할수 있었고 이 결과는 Figure 5 에 나타내었다.

### 3. Poly(DMAEMA-co-alkyl acrylamide) 의 제조

N,N-(dimethylamino) ethyl methacrylate-co-acrylamide Poly(DMAEMA-co-AAm) 의 공중합방법은 다음과 같다. 증류수에 DMAEMA 와 AAm을 넣고 완전히 용해시킨 다음 개시제로서 APS 와 가속제로서 TEMED을 첨가하여 실온에서 공중합하였다. 공중합체의 조성비는 Table 1에 나타낸 바와 같다. 여기서 사용된 개시제와 가속제의 농도는 0.2g과 240 μL이다. 모든 공중합체들은 24 시간동안 dialysis 시켜 미 반응물들을 제거했다. 이때 물은 30min 마다 교체하였으며 Dialysis를 끝낸 후 동결 건조하여 물을 모두 제거하다.

N,N-(dimethylamino)ethyl methacrylate-co-ethylacrylamide와 Poly(DMAEMA-co-EAAm)의 공중합방법은 다음과 같다. 외부와의 차단이 가능한 용기에 water 와 ethanol 을 6:4로 혼합한 후 initiator 인 AIBN (1.7X10<sup>-3</sup> mol)을 넣었다. 여기에 DMAEMA와 EAAm을 20wt% 정도의 solution이 되도록 첨가하였다. 이 공중합체의 조성비는 Table 2에 나타내었다. 이 반응에서 산소는 반응의 진행을 방해하므로 이를 제거하기 위하여 고분자 수용액을 질소 가스로 10min 동안 bubbling 시켜 용액 속에 녹아있는 산소를 없애주었다. Bubbling을 시킨 후 용기의 입구를 막아 외부와의 접촉을 차단시킨 후 60°C를 유



**Figure 5.** Infrared spectra of Ethyl acrylamide

**Table 1.** Feed composition for poly(DMAEMA-co-AAm)*(unit: mol %)*

Code	DMAEMA	AAm	$M_w \times 10^5$
Poly DMAEMA	100	-	2.8
Copolymer I	80	20	3.2
Copolymer II	67	33	3.8
Copolymer III	50	50	3.5
Copolymer IV	40	60	3.0
Poly AAm	-	100	

**Table 2.** Feed composition for poly(DMAEMA-co-EAAm)

*(unit: mol %)*

Code	DMAEMA	EAAm	$M_w \times 10^5$
Poly DMAEMA	100	-	2.8
Copolymer 1	80	20	1.3
Copolymer 2	60	40	2.4
Copolymer 3	50	50	2.9



지시킴으로써 약 2hr동안 중합하였다. 반응의 진행정도는 고분자 수용액의 점도에 의해 감지된다. 반응 완료 후 만들어진 copolymer와 섞여 있는 ethanol 및 미 반응한 monomer 그리고 불순물들을 제거하기 위하여 cellulose dialysis 튜브(molecular weight cut off;  $3.5 \times 10^3$ )를 사용하여 24 시간동안 dialysis 시켜 미 반응물들을 제거했다. 이로써 분자량  $3.5 \times 10^3$  이하의 것들은 제거되는 것이다. 이때 물은 30min 마다 갈아준다. Dialysis를 끝낸 후 동결건조하여 물을 모두 제거하면 흰색의 아주 soluble한 Poly(DMAEMA-co-EAAM)가 얻어진다.

#### 4. Gel의 제조방법

DMAEMA 와 AAm (또는 EAAM)로 이루어진 polymer gel의 제조방법은 free radical polymerization에 의해 다음과 같이 중합되었다. 정제된 단량체 DMAEMA 와 AAm (또는 EAAM) 7.8g과 개시제로서 AIBN 0.02g을 water 와 ethanol(6:4)의 혼합물에 첨가하여 완전히 용해시킨 다음 가교제로서 MBAAM을 넣어 중합하였다. Polymer gel의 조성비는 Table 3과 Table 4에 나타냈다. 이 용액을 ampoule에 넣고 일반적인 방법으로 sealing한 후 75°C를 유지시키면서 약 15시간 동안 반응하였다. 반응이 끝난 후 polymer gel내에 있는 미 반응 물질을 제거하기 위하여 100% ethanol에 함침시킨 다음 에탄올과 증류수 비를 75/25, 50/50으로 변화시키면서 각각 하루씩 함침시켰다. 그리고 마지막으로 polymer gel은 다시 한번 100% 증류수에 첨가하였다.



**Table 3.** Feed composition for poly(DMAEMA-co-AAm)gel

Code	DMAEMA		AAm	
	g	mol %	g	mol %
Poly DMAEMA	7.80	100	-	-
Copolymer I	6.91	80	0.87	20
Copolymer II	6.27	67	1.57	33
Copolymer III	5.16	50	2.64	50
Copolymer IV	4.44	40	3.36	60

**Table 4.** Feed composition for poly(DMAEMA-co-EAAm)gel

Code	DMAEMA		EAAm	
	g	mol %	g	mol %
Poly DMAEMA	7.80	100	-	-
Copolymer 1	7.55	95	0.25	5
Copolymer 2	7.28	90	0.52	10
Copolymer 3	6.68	80	1.12	20
Copolymer 4	4.65	50	3.15	50

## 5. Gel의 swelling 측정

Polymer gel을 원하는 온도에 함침시킨 후 일정한 시간이 경과한 다음 증류수에 있는 polymer gel을 조심스럽게 여과지에 옮겨 polymer gel의 표면에 남아 있는 증류수를 제거하였다. 증류수가 제거된 polymer gel의 무게를 측정한 후 다시 증류수에 함침시켜 일정한 온도에서 일정한 무게가 될 때까지 반복하여 polymer gel의 swelling을 측정하였다. 측정방법은 다음과 같다.

$$\text{Swelling(g/g)} = \frac{W_s - W_d}{W_d}$$

$W_s$  = the weight of swollen gel

$W_d$  = the weight of dried gel

## 6. FT-IR Measurement

만들어진 copolymer의 구조와 mol%비의 변화를 확인하기 위하여 FT-IR을 사용하여 측정하였다. FT-IR의 측정을 위해 우선 copolymer 필름들을  $\text{CaF}_2$  plates에 0.5w% distilled-deionized water로 상온에서 casting 시켰다. 필름 속의 대부분의 물은 vacuum oven에서 50°C에서 24시간 동안 evaporation시켜 제거 하였다. 물을 제거한 copolymer의 FT-IR spectra는 Magna IR spectro-photometer을 사용하였고 4 $\text{cm}^{-1}$ 의 resolution으로 scan은 64로 하여 측정하였다. 결과는 Fourier self-deconvolution (FDS) program이 내장되어 있는 Omnic FT-IR software로 분석하였다.

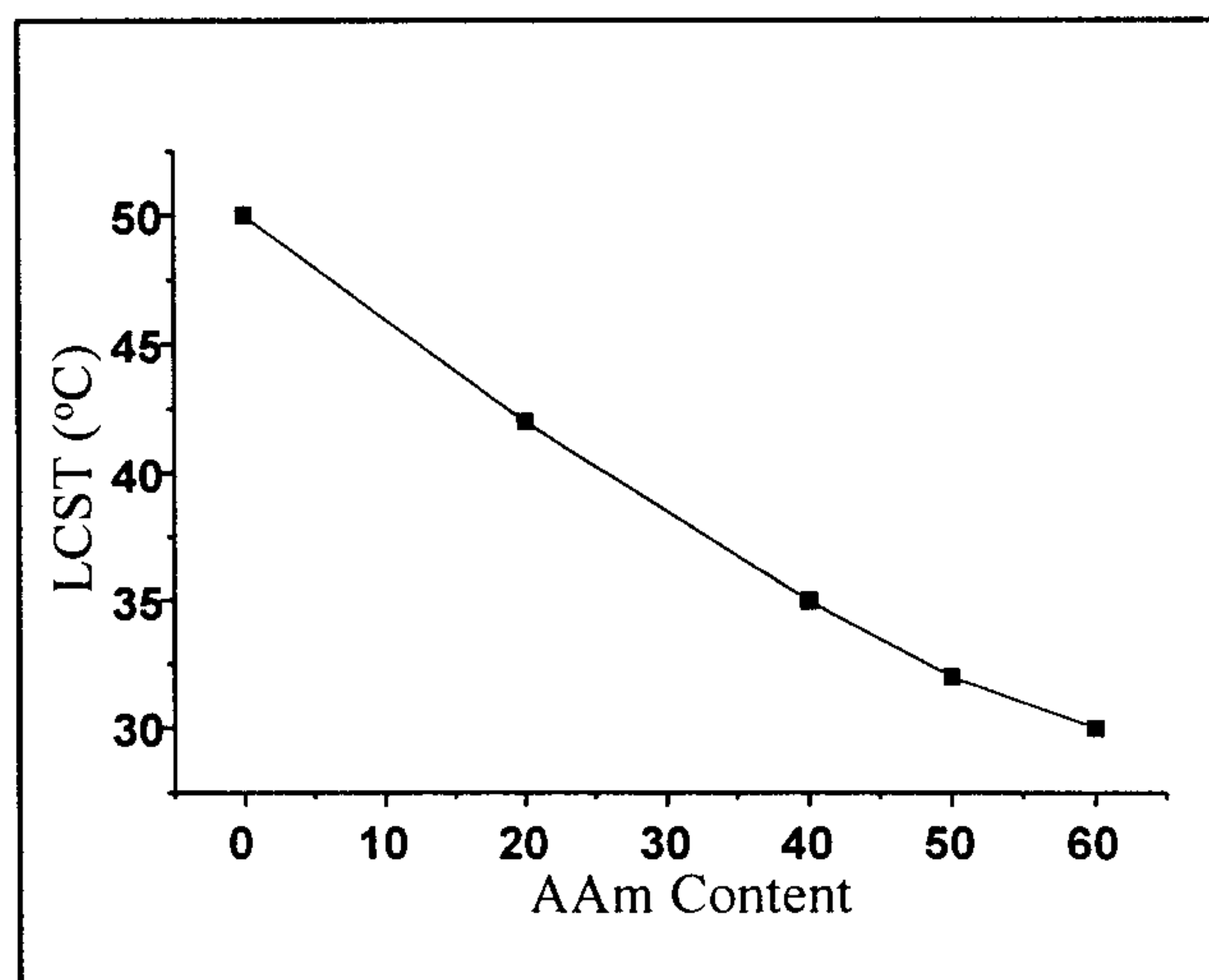
### III. 결과 및 고찰

#### 1. Poly(DMAEMA-co-AAm)의 제조

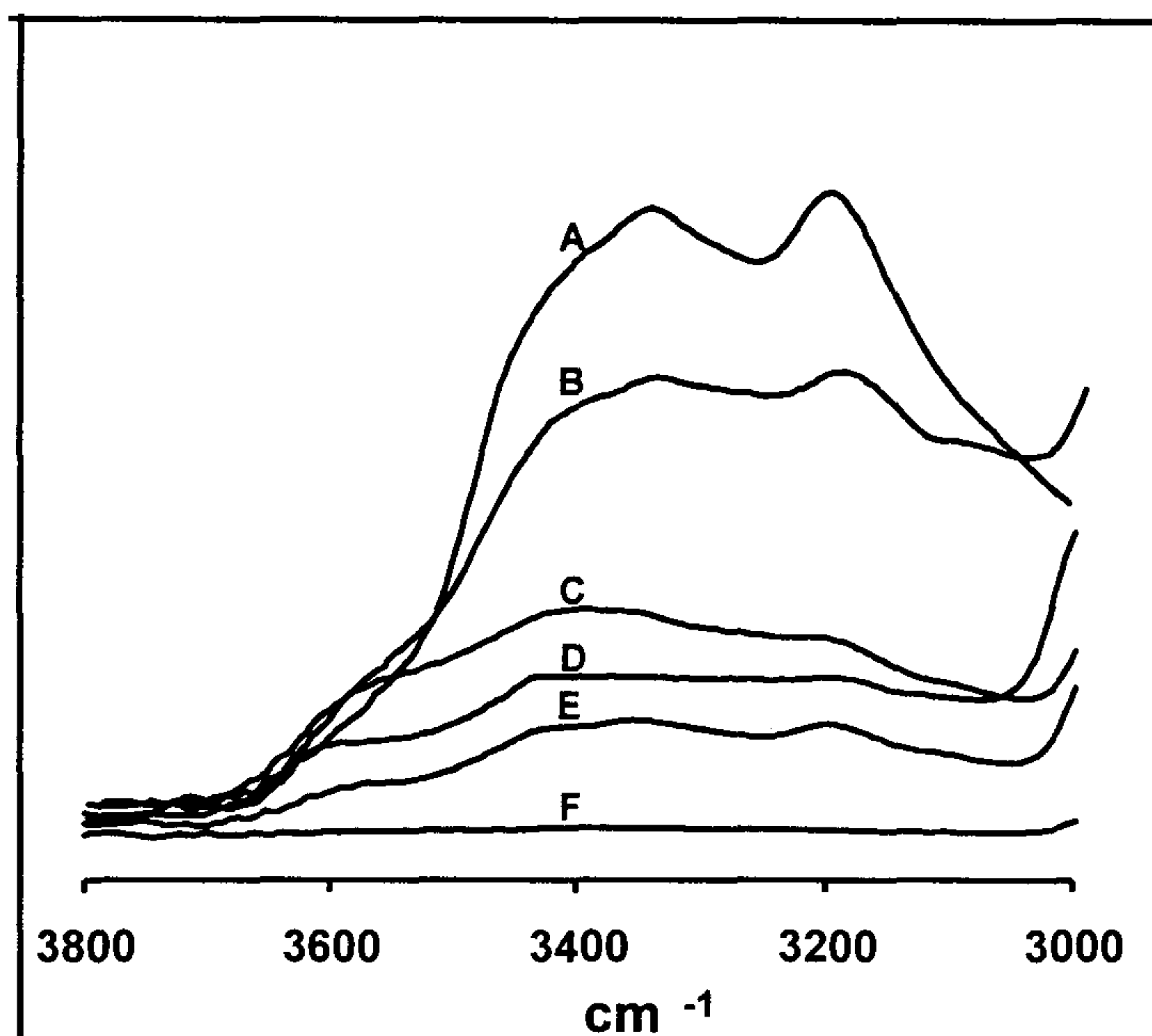
Acrylamide 양에 따른 lower critical solution concentration(LCST)의 변화를 Figure 6에 나타냈다. 여기서 보면 polyDMAEMA 수용액을 50°C 이상 올리게 되면 동중중합체는 수용액 내에서 침전이 생긴다. 침전이 일어나는 현상은 LCST 이상에서 N,N-dimethylaminoethyl group 사이의 hydrophobic interaction 때문으로 볼 수 있다. 그리고 공중합체에 AAm 양을 증가시키면 LCST가 더 낮은 온도에서 나타난다. 이러한 현상은 N,N-dimethylaminoethyl group 사이의 intra/intermolecular interaction으로 상 전이가 일어나는데 이 때 상 전이가 일어나는 charge의 성질을 살펴보았다.

고분자 용액에 염산을 첨가하여 pH4로 산성화시키면 모든 고분자에서는 LCST가 나타나지 않았다. 고분자를 pH4로 낮추게 되면 DMAEMA의 N,N-dimethylaminoethyl group이 완전히 이온화되고 이때 DMAEMA의 charge에는 electrostatic 반발력이 증가하며 이로 인하여 LCST 이상에서 나타나는 DMAEMA의 N,N-dimethylaminoethyl group의 hydrophobic interaction을 방해하기 때문이다.

공중합체의 intra/intermolecular interaction을 살펴보기 위해 FT-IR 로 확인하여 보았다. Figure 7은 N-H stretching 범위에 있는 polyAAm의 특징적인 흡수 band를 보여 주고 있다. Coleman등에 따르면 polyAAm의 spectrum은 대략  $3340\text{cm}^{-1}$ 의 중앙에서 넓은 band가 나타나는데 이것은 C=O group과 N-H group 사이의 수소결합에 의한 것으로 볼 수가 있다. 또한 nonhydrogen-bonded N-H stretching 은  $3440\text{cm}^{-1}$ 에서 거의 알아볼 수 없는 약한 band가 나타났다. 그러나 DMAEMA와 AAm의 공중합체에서 보면  $3340\text{cm}^{-1}$ 의 중앙에서 넓은



**Figure 6.** LCST of copolymer solution as a function of AAm content



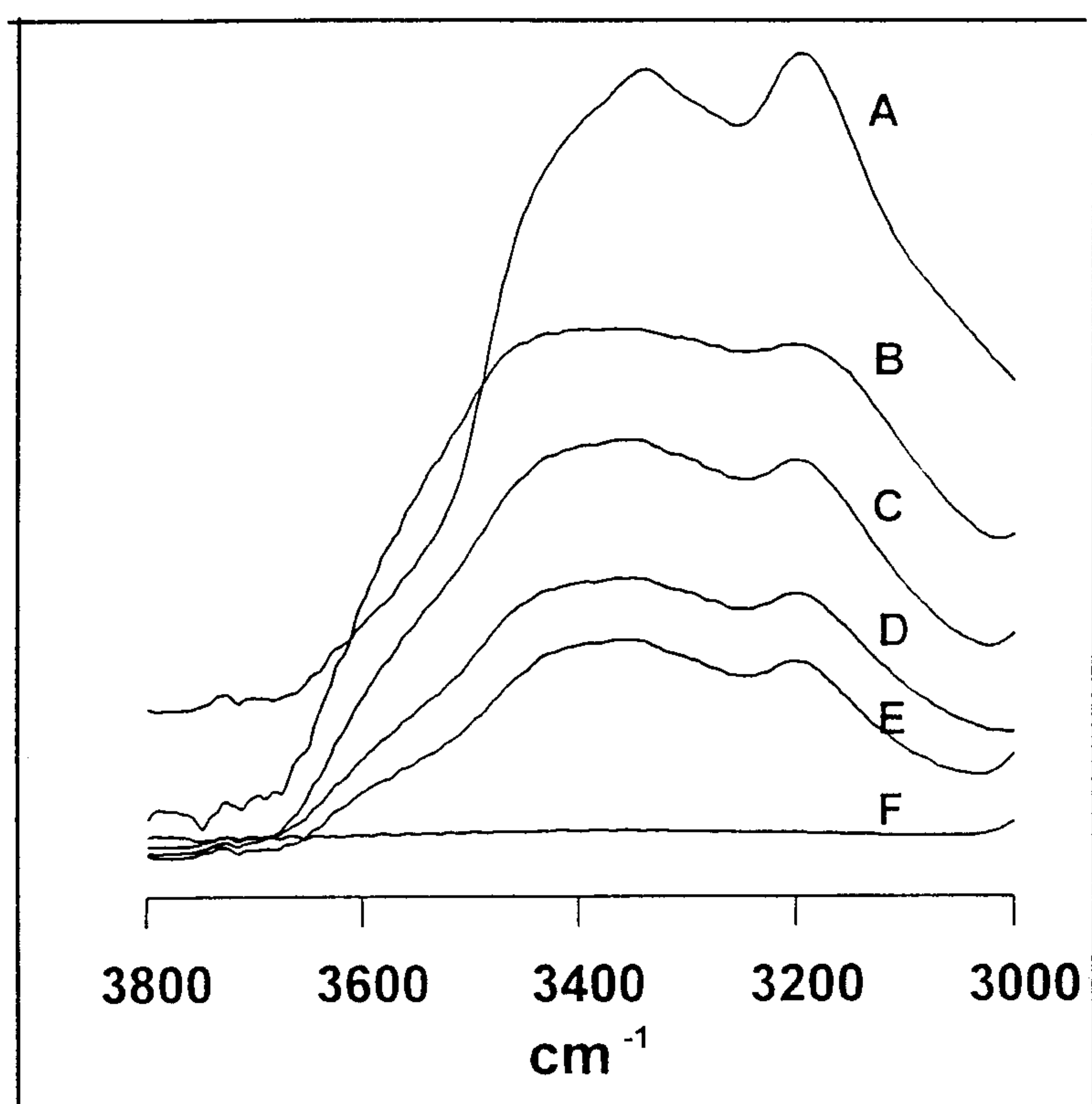
**Figure 7.** The N-H stretching region of the infrared spectrum of poly AAm ( A ); copolymer IV ( B ); copolymer III ( C ); copolymer II ( D ); copolymer II ( E ); poly DMAEMA ( F ).



band가 나타나는데 이것은 DMAEMA과 amide group 사이의 수소결합에 의한 것으로 또한 공중합체에 AAm의 양이 증가할수록 흡수도가 증가하였다. 이러한 현상은 AAm의 amide가 수소결합 donor이면서 acceptor로 그리고 DMAEMA내에 있는 N,N-dimethylaminoethyl group이 강력한 수소결합 acceptor로서 알려졌기 때문에 amide와 N,N-dimethylaminoethyl group 사이의 수소결합이 존재함을 제시할수 있다.

더욱 상세하게 intra/intermolecular interaction을 이해하기 위해서, 본 연구에서는 Figure 8에서 나타낸 바와 같이 공중합체와 같은 비율로 polyAAm와 polyDMAEMA를 혼합하여 IR로 비교하였다. PolyAAm 와 polyDMAEMA의 조성비는 Table 5에 나타냈다. PolyDMAEMA은  $3000-3800\text{cm}^{-1}$ 의 범위에서 IR band가 나타나지 않았지만 혼합물에 polyAAm의 양이 증가할수록 수소결합된 N-H stretching mode인  $3340\text{cm}^{-1}$ 에서 IR band나타났고 흡수도도 증가하였다.

또한 본 연구에서는 N-H stretching 범위내에서 존재하는 성분들을 알아보기 위하여 curve fitting을 실시하였다. 구성성분은 3가지로 Nonhydrogen-bonded, hydrogen-bonded N-H stretching mode과 amide B mode로 나누어진다. Table 6 은 Non-hydrogen-bonded과 hydrogen-bonded bands의 curve fitting결과이다. 여기서 보면 hydrogen-bonded N-H stretching의 면적은 상당히 증가하였으며 반면에 hydrogen-bonded N-H stretching band는 여전히 일정하게 존재를 하고 있다. 이와 같은 결과는 amide와 N,N-dimethylamino group 사이의 수소결합이 존재하고 있는 것으로 제시할수 있다.



**Figure 8.** The N-H stretching region of the infrared spectrum of poly AAm ( A ); mixture IV ( B ); mixture III ( C ); mixture II ( D ); mixture II ( E ); poly DMAEMA ( F ).

**Table 5.** Feed composition for mixtrue of polyDMAEMA and polyEAAM

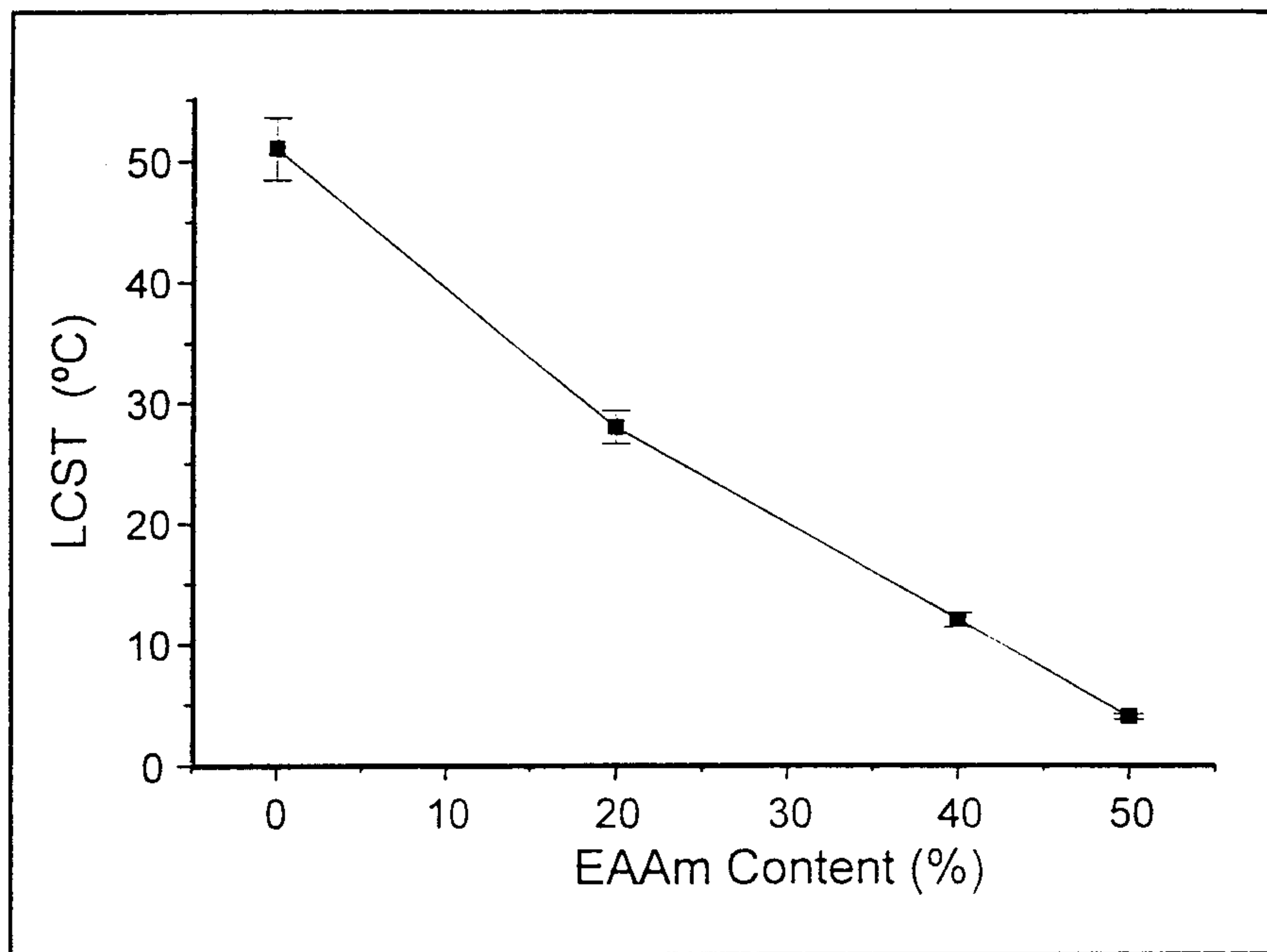
Code	poly DMAEMA		poly EAAM	
	g	mol %	g	mol %
Poly DMAEMA	14.2	100	-	-
Copolymer I	11.4	80	1.46	20
Copolymer II	9.58	67	2.40	33
Copolymer III	7.15	50	3.65	50
Copolymer IV	5.72	40	4.38	60
Poly AAm	-	-	7.20	100

Table 6. Curve-Fitting Results of the N-H Stretching

	<i>non-hydrogen bonded N-H</i>			<i>hydrogen-bonded NH</i>		
	$\nu_{\text{cm}^{-1}}$	$W_{1/2\text{cm}^{-1}}$	Area	$\nu_{\text{cm}^{-1}}$	$W_{1/2\text{cm}^{-1}}$	Area
Poly DMAEMA	3408.6	144.8	0.7	3311.2	246.9	2.7
Copolymer I	3428.8	182.9	20.8	3332.4	123.5	6.7
Copolymer II	3437.1	182.4	22.0	3334.1	226.5	25.8
Copolymer III	3428.3	90.6	28.1	3334.6	197.2	120.8
Copolymer III	3439.6	90.4	22.8	3342.7	206.3	163.9
Poly AAm	3448.0	90.2	15.0	3349.7	291.3	187.5

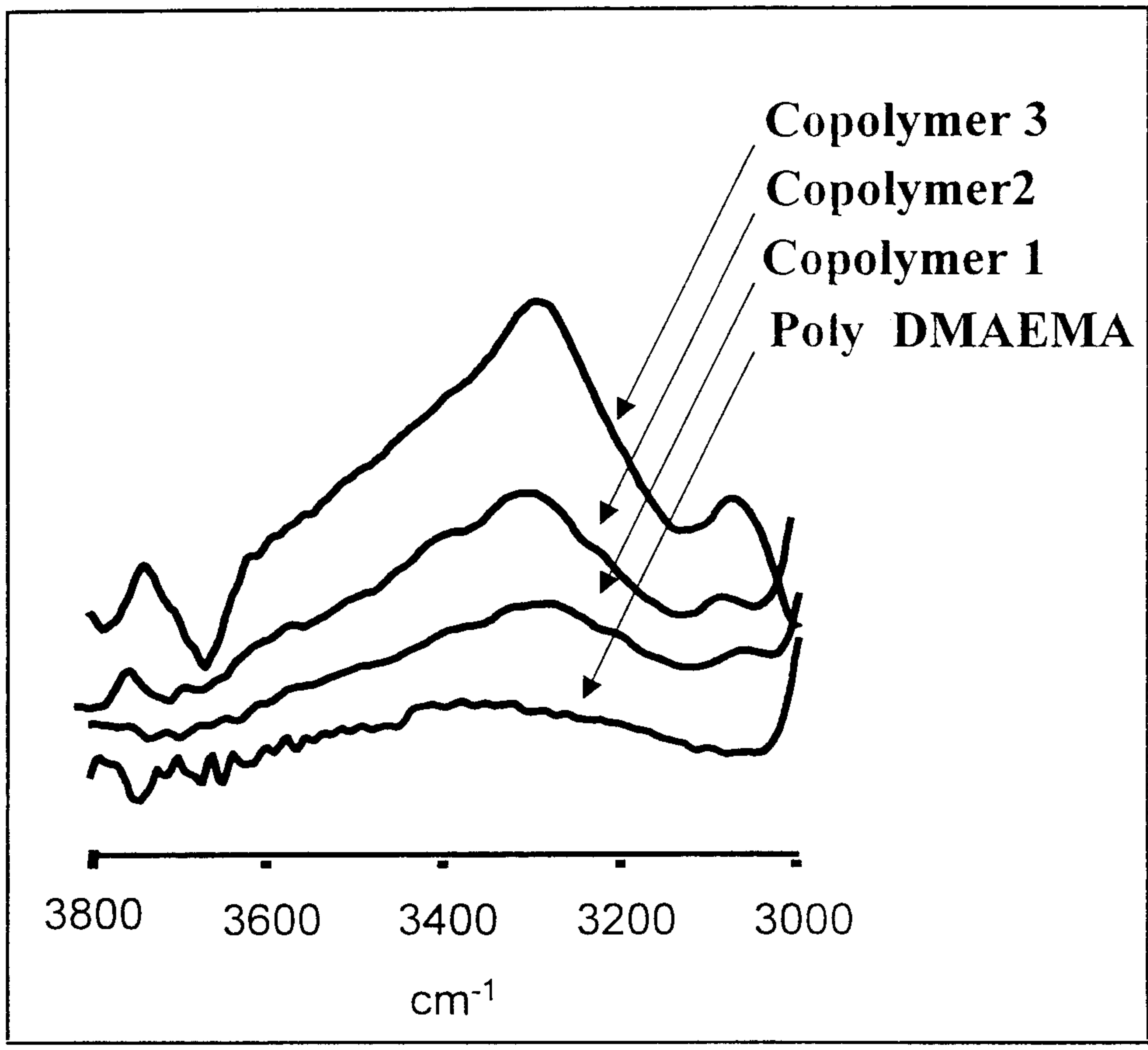
## 2. Poly(DMAEMA-co-EAAm)의 제조

Poly(N,N-dimethylaminoethyl methacrylate-co-ethyl acrylamide) 을 3가지 조성으로 제조하였다. 그 조성비는 Table 2에 나타내었다. 이 3가지의 copolymer들이 온도의 증가에 따라 과연 어떠한 변화를 일으키는지를 보기 위하여 각각 3w/v% 고분자 수용액으로 만들어 LCST를 측정한 결과를 Figure 9에 나타내었다. 각각의 homopolymer의 경우에는 N, N-(dimethylamino) ethyl methacrylate의 LCST는 50°C 부근에서 나타나고 ethyl acrylamide의 경우는 80°C 부근에 주로 나타난다. 하지만 이 결과를 보면 두 가지의 monomer로 제조되어진 3가지 조성비의 copolymer들은 모두 homopolymer 인 경우보다 열에 더욱 민감하여 보다 빨리 상전이가 일어난다. 또한 DMAEMA-co-EAAm solution에서 ethyl acrylamide의 mol%비가 증가할수록 상전이 온도는 급격히 감소하는 것을 보여주고 있다. 이것은 이 copolymer 수용액의 상전이 현상이 일어나는데 도움을 주는 어떠한 요소가 있다는 것을 의미한다. 과연 어떠한 영향에 의하여 변화가 일어났는지 알아보기 위하여 첫번째로 구조 파악을 해보았다. 과연 copolymerization이 진행되는 동안 다른 변화가 없이 원하는 조성비로 중합되었는지 알기 위하여 IR 로 확인하여 보았다. 결과는 Figure 10에 나타내었다. Spectra 상에서 copolymer의 ethyl acrylamide의 mol% 비가 증가할수록 IR에서의 N-H stretching 의 peak가 증가하는 것을 보여준다. 이것은 바로 Ethyl acrylamide의 N-H의 peak가 나타나는 것으로써 반응 시 다른 부 반응이 없이 반응이 진행된 것을 보여준다. 그렇다면 화학적인 면이 아닌 물리적, 구조적인 면을 한번 알아보자. 이것을 위하여 N-H stretching 의 curve-fitting을 하였다. FT-IR은 고분자간의 작용과 관련된 수소결



**Figure 9.** LCST of copolymer solutions as a function of EAm content





**Figure 10.** The N-H stretching region of the infrared spectra of poly(DMAEMA-co-EAAm)

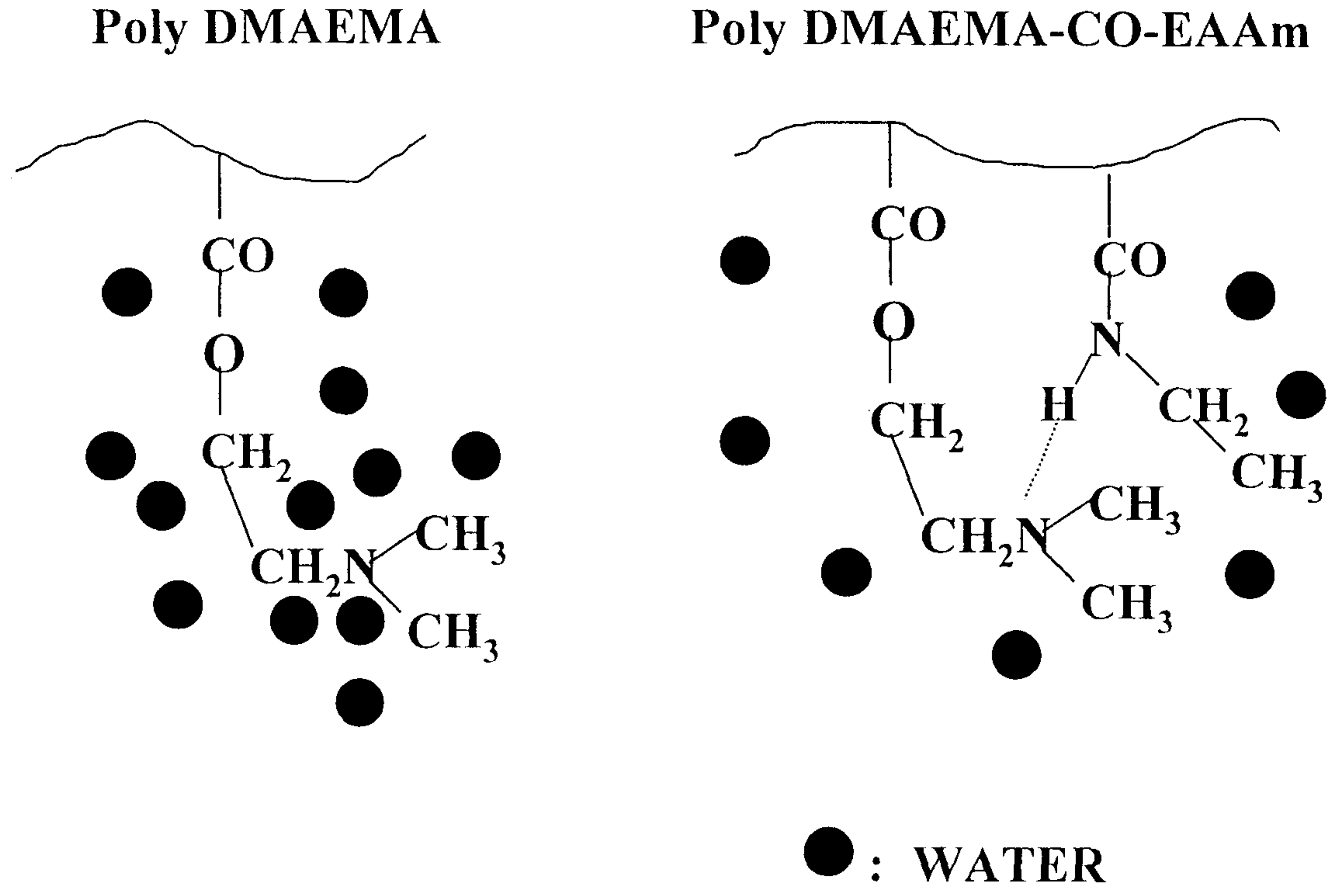
합을 증명하기 위하여 사용했다. 이 결과는 Table 7에 나타냈다. copolymerⅢ로 갈수록 면적이 증가하였다. 이는 EAAm의 양이 증가할수록 상대적으로 N-H가 수소 결합을 점점 더 많이 하고 있다는 것을 보여준다. 즉 LCST의 감소와 수소 결합의 증가와 관련이 있다는 것을 보여주고 있다. 하지만 이것만으로 완전히 설명되지는 않는다. N,N-dimethylaminoethyl methacrylate와 acrylamide의 copolymerization 시킨 경우를 보면, 그 경우도 역시 hydrogen bonding의 증가를 보여준다. 하지만 어느 정도의 한계선(약 20℃)을 보여준다. 이와 비교해볼 때 수소 결합 외에도 다른 요소가 있는 것이다. 이것에 대한 설명을 Figure 11과 같이 copolymer의 구조로써 설명하였다. 그림에서 보는 것과 같이 amide 와 N,N-dimethylamino group 사이의 수소 결합에 인해 copolymer가 모여지고 이것 외에도 heating으로 인해 수용액의 점도가 감소하여 chain의 mobility가 증가함으로써 소수성을 띤 분자들이 모여 서로 영향을 주는 hydrophobic interaction을 일으킨다. 이런 요소들이 chain 주위의 물을 밀어내고 상전이를 일으키는 주된 요인인 것이다. 이러한 polymer-polymer 와 polymer-water interaction 가 copolymer에 LCST가 나타나기 위한 enthalpy를 낮춰주어 보다 빨리, 쉽게 phase transition이 일어나게 된 것이다.

### 3. Polymer gel의 제조

온도 변화에 따른 copolymer gel의 swelling 변화를 살펴보기 전에 우선 가교제의 양에 따른 poly DMAEMA gel을 이용하여 온도와 swelling 변화를 관찰하였다. 앞에서 살펴본 바와 같이 poly DMAEMA 수용액을 50℃ 이상 올리면 LCST가 나타나지만 polymer

**Table 7.** Curve-Fitting Results of the N-H Stretching

	<i>non-hydrogen bonded N-H</i>			<i>hydrogen-bonded NH</i>		
	$\nu_{\text{cm}^{-1}}$	$W_{1/2\text{cm}^{-1}}$	Area	$\nu_{\text{cm}^{-1}}$	$W_{1/2\text{cm}^{-1}}$	Area
Poly DMAEMA	3408.6	144.8	0.7	3311.2	246.9	2.7
Copolymer 1	3390.3	114.5	0.4	3325.4	60.7	0.1
Copolymer 2	3393.8	124.4	1.2	3334.1	104.2	1.1
Copolymer 3	3393.8	159.0	1.6	3334.6	165.7	4.1



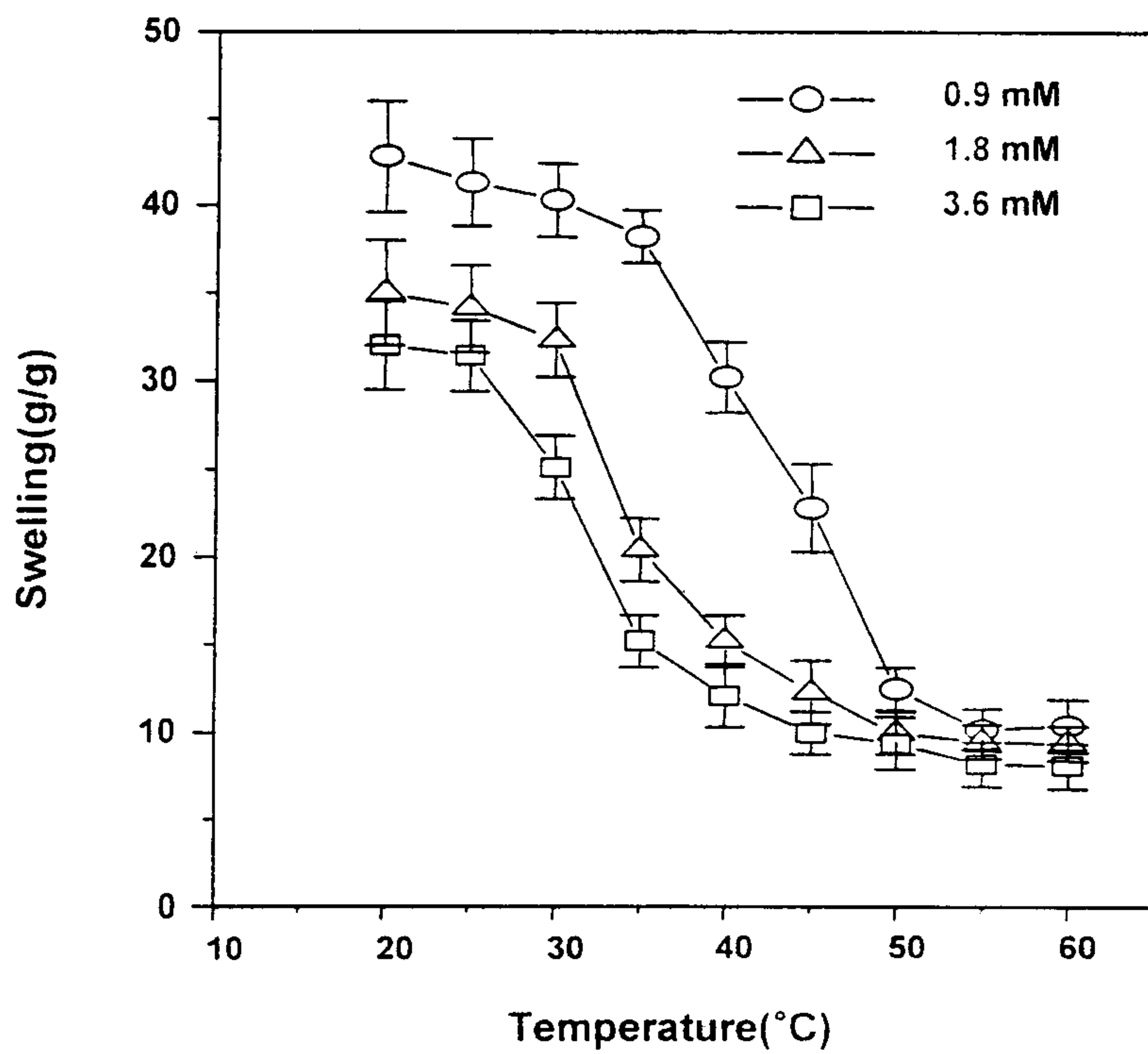
**Figure 11.** Hydrophobic contribution to the LCST via Hydrogen Bond

gel은 40°C에서 관찰되었다. 또한 가교제인 MBAAm의 양이 증가할수록 Figure 12와 같이 더 낮은 온도에서 일어났다. 이것은 polymer gel내에 hydrophobicity가 증가하기 때문에 LCST가 더 낮은 온도에서 나타난 것으로 볼 수 있다. 그리고 MBAAm의 양이 증가할수록 polymer gel network의 hydrophobicity가 증가함으로써 polymer gel의 swelling은 감소하였고 이로써 MBAAm의 양이 증가할수록 polymer gel의 전이 온도는 더 낮은 온도에서 관찰되었다.

Figure 13은 poly(DMAEMA-co-AAm)로 이루어진 copolymer gel에 따른 온도와 swelling 변화를 나타낸 것으로 전이 온도는 gel network내에 AAm양이 증가할수록 더 낮은 온도에서 관찰되었다. 이것은 AAm의 양이 증가할수록 amide과 N,N-dimethylamino기 사이의 수소 결합이 점점 더 많이 하고 있다는 것을 보여준다. 즉 LCST의 감소와 수소 결합의 증가와 관련이 있다는 것을 보여주고 있다.

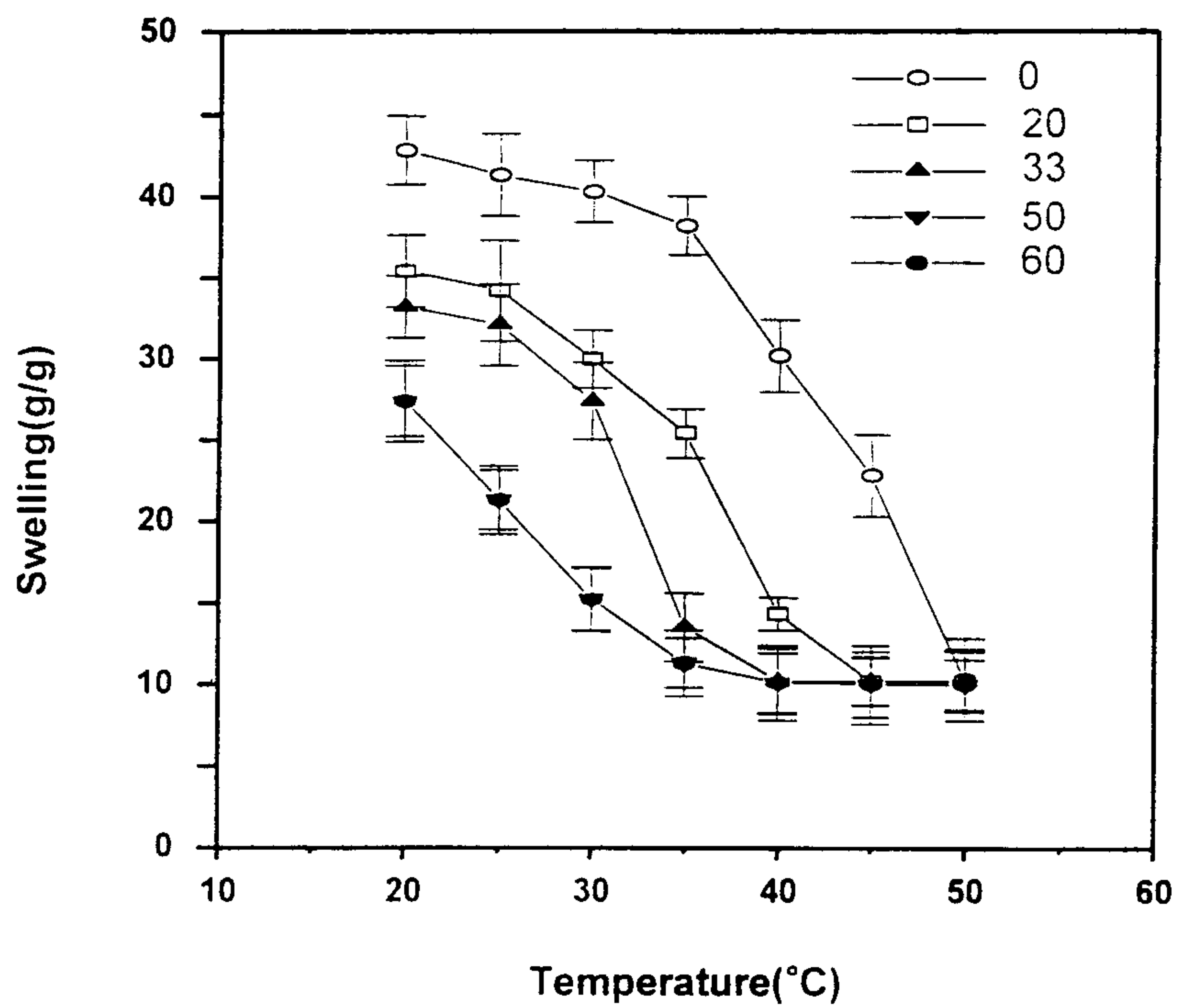
Figure 14는 poly(DMAEMA-co-EAAm)로 이루어진 copolymer gel에 따른 온도와 swelling 변화를 나타낸 것으로 전이 온도는 gel network내에 EAAm양이 증가할수록 더 높은 온도에서 관찰되었고 심지어 copolymer 4 gel은 20°C에서부터 90°C까지의 온도변화에도 swelling 변화가 나타나지 않았다. 이것은 poly(DMAEMA-co-AAm) gel의 전이온도와 poly(DMAEMA-co-EAAm)의 수용액에서 나타난 LCST와 반대되는 결과를 보였다.

이러한 현상을 알아보기 위해 gel network내의 수소결합유무를 IR로 조사하였다. Figure 15는 poly(DMAEMA-co-AAm)의 N-H stretching 범위에 따른 IR spectra로서 가교되지 않은 poly(DMAEMA-co-AAm)의 경우 DMAEMA와 amide사이의 수소결

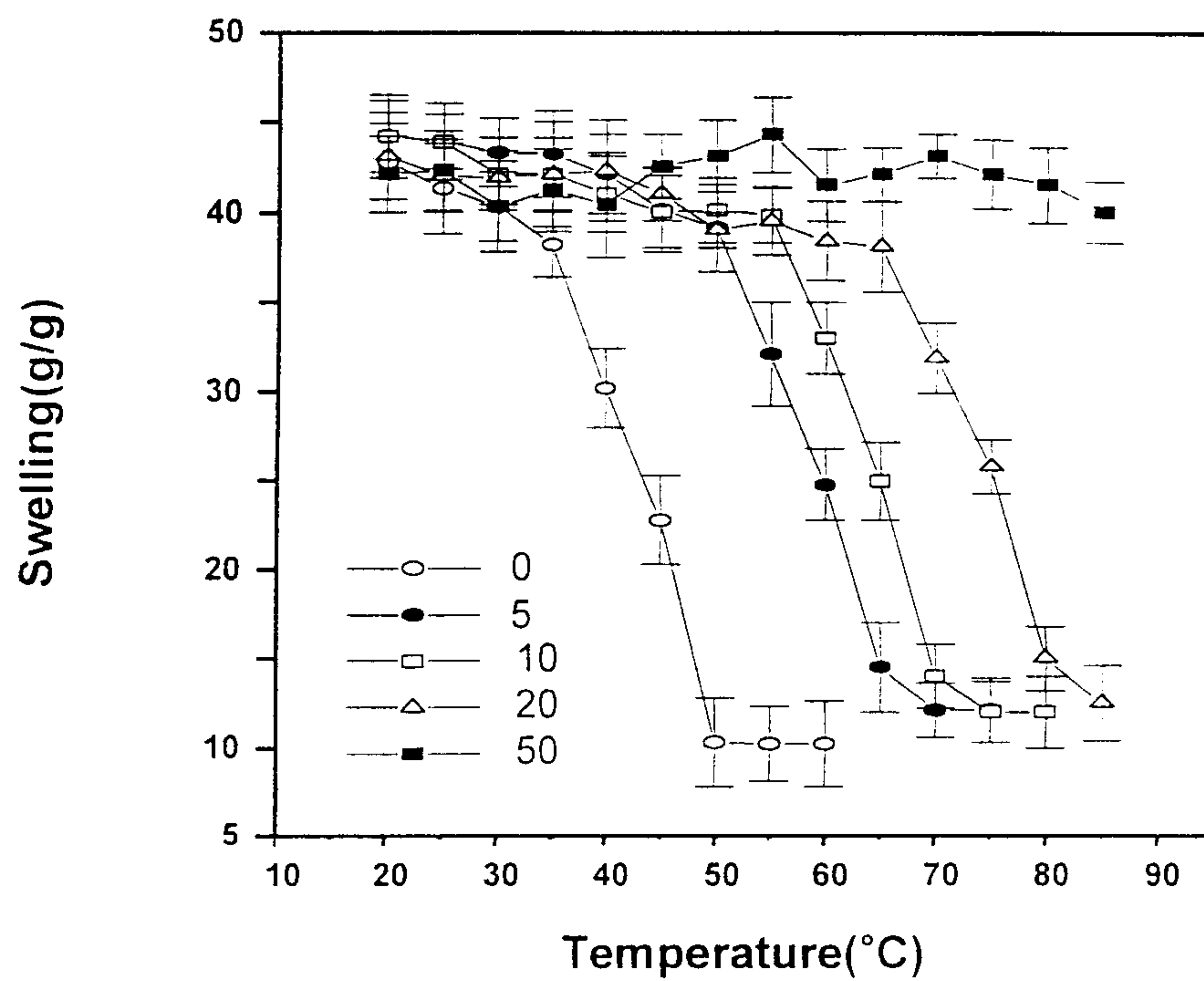


**Figure 12.** Temperature dependence for the equilibrium swelling of poly DMAEMA gel as a function of MBAAm content.

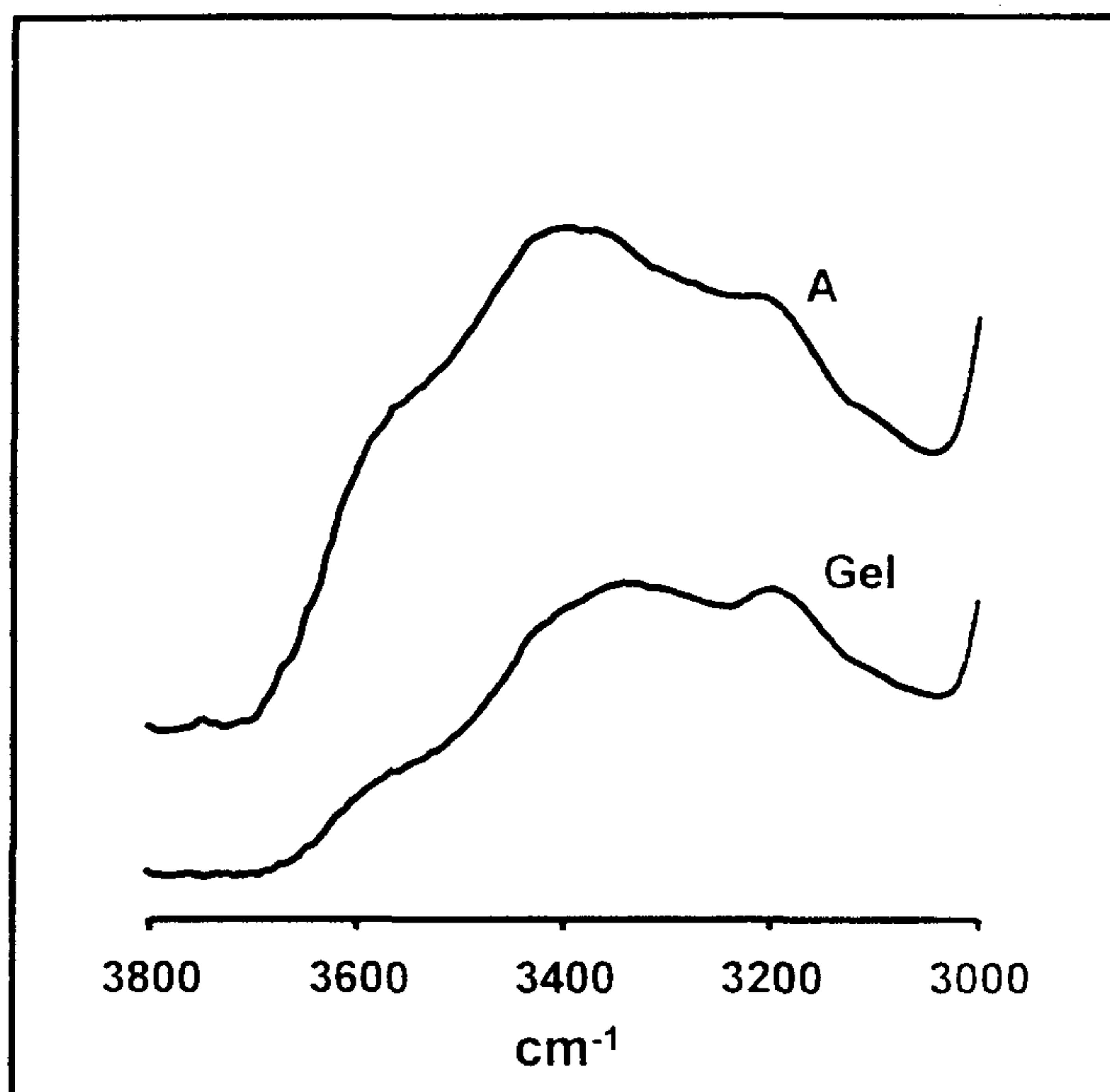




**Figure 13.** Temperature dependence for the equilibrium swelling of poly (DMAEMA-co-AAm) gel as a function of AAm content. ( MBAAm content : 0.9 mM )



**Figure 14.** Temperature dependence for the equilibrium swelling of poly (DMAEMA-co-EAAM) gel as a function of EAAM content. ( MBAAM content : 0.9 mM )



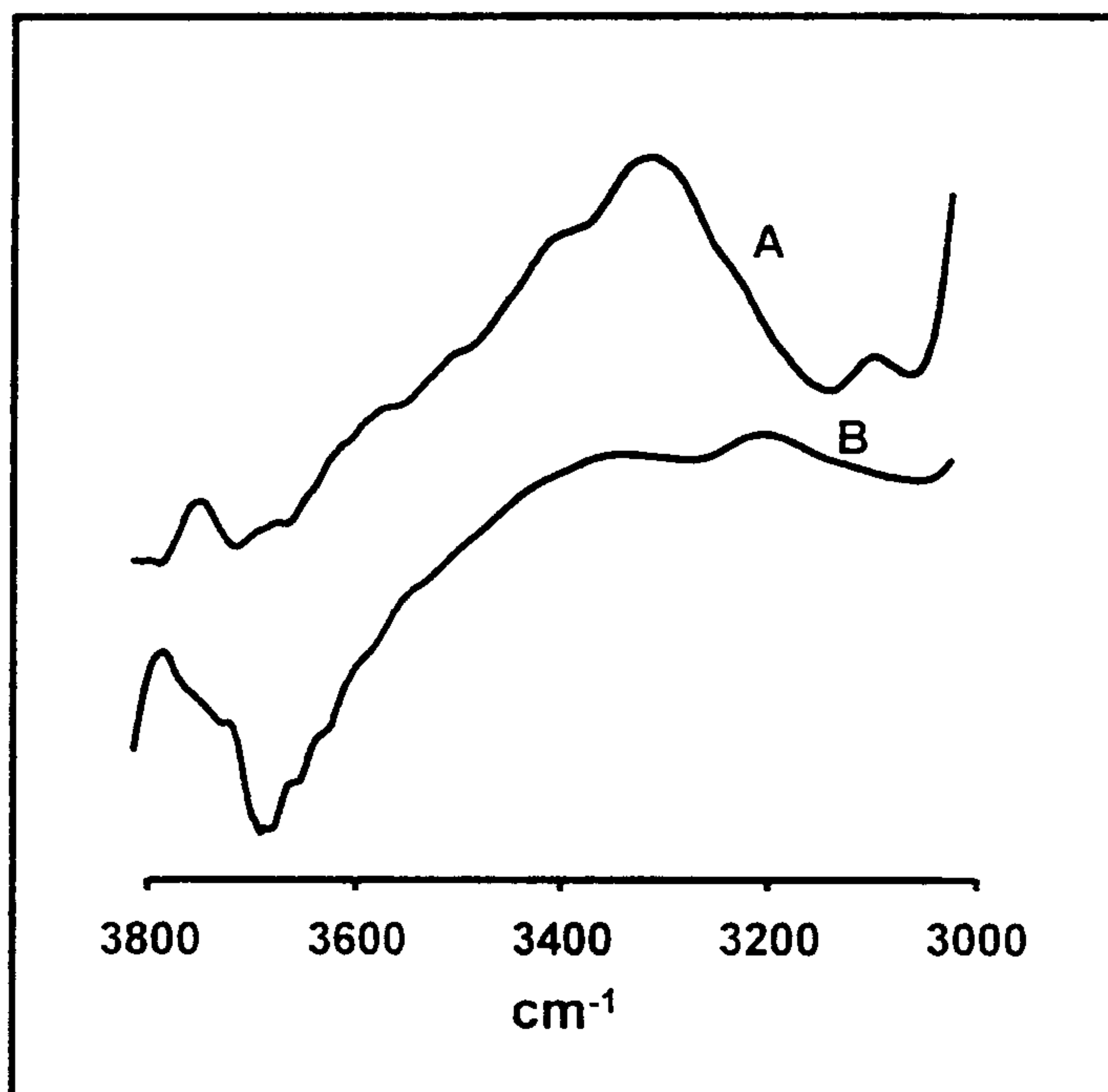
**Figure 15.** The N-H stretching region of the infrared spectra of poly (DMAEMA-co-AAm);A, poly (DMAEMA-co-AAm)gel;B.

합 spectra가  $3340\text{cm}^{-1}$  의 중앙에서 넓은 band가 나타나고 역시 gel network내에서도 이상과 같은 band가 관찰되었다.

Figure 16은 poly(DMAEMA-co-EAAm)의 N-H stretching 범위에 따른 IR spectra로서 가교되지 않은 poly(DMAEMA-co-AAm)의 경우 DMAEMA와 ethylamide사이의 수소결합 spectra가  $3300\text{cm}^{-1}$ 의 중앙에서 넓은 band가 나타났다. 그러나 gel network내에서는 이상과 같은 band가 관찰되지 않았다.

본 연구에서는 N-H stretching 범위 내에서 존재하는 성분들을 알아보기 위하여 curve fitting을 실시하였다. 구성성분은 3가지로 Non-hydrogen-bonded, hydrogen-bonded N-H stretching mode과 amide B mode로 나누어진다. Table 8는 Non-hydrogen-bonded과 hydrogen-bonded bands의 curve fitting결과이다. 여기서 보면 hydrogen-bonded NH은 gel network 형성에 의해 감소되지만 poly(DMAEMA-co-AAm)의 경우에는 hydrogen-bonded NH가 상당히 기여를 했다. 그러나 poly(DMAEMA-co-EAAm)의 경우에는 hydrogen-bonded N-H stretching band가 사라졌고 non-hydrogen-bonded N-H stretching band만 남아 있다. 이 결과는 ethylamide와 N,N-dimethylamino group 사이의 수소결합이 gel network 형성에 의해 붕괴되는 것으로 볼 수 있다.

이와 같은 결과로부터, gel network 형성에 의해 ethylamide와 N,N-dimethylamino group 사이의 수소결합이 붕괴되는 것으로 볼 수 있다. 수소결합에 의한 LCST의 hydrophobic 기여는 poly(DMAEMA-co-EAAm) gel의 경우에는 억제될 받았다. 따라서 전이온도가 더 높은 온도에서 일어나는 것은 LCST에 대한 non-hydrogen-bonded EAAm의 hydrophilic 기여로 제시 할 수 있다.



**Figure 16.** The N-H stretching region of the infrared spectra of poly (DMAEMA-co-EAAm);A, poly (DMAEMA-co-EAAm)gel;B.

**Table 8.** Curve-Fitting Results of the N-H Stretching

	<i>non-hydrogen bonded N-H</i>			<i>hydrogen-bonded NH</i>		
	$\nu_{\text{cm}^{-1}}$	$W_{1/2\text{cm}^{-1}}$	Area	$\nu_{\text{cm}^{-1}}$	$W_{1/2\text{cm}^{-1}}$	Area
Copolymer III	3432.3	90.6	28.1	3334.6	197.2	120.8
Copolymer III ( gel )	3430.2	138.3	6.5	3354.7	139.2	6.7
Copolymer 3	3393.8	159.0	1.6	3287.9	165.6	4.1
Copolymer 3 ( gel )	3384.0	264.4	59.6	-	-	-



#### IV. 결 론

1. Poly(DMAEMA-co-alkyl acrylamide) 수용액에 온도를 가했을 때 상 전이가 나타났다. 이러한 현상을 FT-IR로 확인한 결과 alkylacrylamide가 증가할수록 수소 결합이 증가하고 ethylacrylamide은 amide group에 결합되어 있는 소수성기인 ethyl 기에 의해 hydrophobic interaction이 더욱 강해 AAm 보다 EAAm가 더 낮은 온도에서 LCST가 나타난 것으로 사료된다.

2. Poly(DMAEMA-co-AAm) 또는 poly(DMAEMA-co-EAAm)로 이루어진 polymer gel이 온도에 의해 나타난 상 전이는 polymer-polymer 와 polymer-water interaction에 의해 일어난 것이다. Gel network의 주변 환경에 따라 polymer-polymer interaction은 swelling에 의존하는 온도에 의해 친수성과 소수성의 기여도로 수소 결합 혹은 수소결합이 일어나지 않을 수가 있다.

## V. 참고 문헌

1. T. Tanaka, *Sci. Am.* 1981, 224, 124-138.
2. E. L. Cussler, ; M. R. Stokar, ; J. E. Vaarberg, *AIChE*. 1984, 30, 578-582
3. E. L. Cussler, U.S. Patent 4,555,344, 1985.
4. K. Ishihara, M. Kobayashi, N. Ishimaru, and I. Shinohara, *Polym. J.* 1984, 16, 625-631.
5. J. Heller, *Med. Device Diagn. Ind.* 1985, 7, 32-37.
6. A. S. J. Hoffman, *Controlled Release* 1987, 6, 297-305.
7. N. A. Peppas, and R. W. Korsmeyer, *Hydregles in Medicine and Pharmacology*; CRC Press :Boca Raton, FL, 1987 ; Vols. 1-3. 8.
8. A. S. Hoffman, and N. Monji, U.S.Patent 4,912,032, 1990.
9. *Pulsed and Self-Regulated Drug Delivery*; J. Kost, Ed. CRC Press: Boca Raton, FL, 1990.
10. R. W. Barker, *Controlled Release of Biologically Active Agents* John Wiley, New York (1987)
11. S. Hirotsu, *J. Chem. Phys.*, 88, 427 (1988)
12. F. Ilmain, T.Tanaka, and E. Kokufuta, *Nature*, 349, 400 (1991)
13. Y. H. Bae, T. Okano, and S. W. Kim, *Pharm. Res.*, 8, 624 (1991)
14. Y. H Bae, T. Okano, S. W. Kim, *Pharm. Res.* , 8, 531 (1991)

15. R. Yoshida, K. Sakai, T. Okano, Y. Sakurai, *Polym. J.*, 23, 1111 (1991)
16. T. Aoki, M. Kawashima, H. Katono, K. Sanui, N. Ogata, T. Okano, Y. Sakurai, *Macromolecules*, 27, 947 (1994)
17. A. Ben-Naim, *Hydrophobic Interaction*, Plenum Press, New York (1980)
18. L. D. Taylor and L. D. Cerenkowski, *J. Polym. Sci.*, 13, 2551 (1975)
19. M. M. Coleman, D. J. Skrovanek, J. Hu, and P. C. Painter, *Macromolecules*, 21, 59(1988)
20. k. F. Mueller, *Polymer*, 33, 3470 (1992)
21. S. H. Cho, M. S. Jhon, S. H. Yuk, and H. B. Lee, *J. Polym. Sci. B; Polym Phys*, 35, 595 (1997)
22. S. H. Yuk, S. H. Cho, B. C. Shin and H. B. Lee, *Eur. Polym. J.* 32, 101 (1996)
23. S. R. Kim, S. H. Yuk, and M. S. Jhon, *Eur. Polym. J.*, in press (1997)

여 백

## PART II

겐타마이신 설페이트를 함유한  
생분해성 Poly(L-lactide-co-glycolide) bead의  
제조와 방출거동

Preparation and Characterization of  
Gentamicin Sulfate Loaded Biodegradable  
Poly(L-lactide-co-glycolide) Bead for Implant Drug Delivery  
System

이 해방  
강 길선

여 백



## 목 차

I. 서 론 .....	71
II. 본 연구의 이론적 배경 .....	74
III. 실험 .....	83
1. 재료 및 시약 .....	83
2. PLGA의 합성 .....	83
3. PLGA 분자량 측정 .....	83
4. PLGA의 freezer-mill를 이용한 분쇄 및 Bead의 제조 .....	86
5. 생체의 방출거동 분석 .....	86
IV. 실험결과 및 고찰 .....	90
1. 생체의 방출실험 .....	90
1.1 PLGA 분자량 및 약물 loading양의 영향 .....	90
V. 결론 .....	97
VI. 참고 문헌 .....	98

여 백

## I. 서 론

항생제인 gentamicin sulfate (GS)는 뼈의 골수강내에 있는 골수에서 염증으로 인해서 발병되는 골수염 치료에 사용되어 지는 약물이다. 수술 후에 이 약물로 주사제나 경구 복용으로는 보통 4주에서 6주 동안의 치료를 요한다는 보고가 있다. 이러한 정맥주사나 근육주사를 통해 오래동안 지속적으로 치료함에 있어서 치료에 쓰이는 치료비용이 많이 들고 약물의 과다 복용으로 인한 부작용이 발생 할 수도 있으며 환자의 불편함을 들 수 있다. 또한 장기간의 경구 복용으로 생기는 환자의 불편함과 순응도라는 면을 들 수 있다.

더구나, GS의 약물 치료에 따른 구토, 현기증, 두통, 피부 발진, 신장 장애, 및 청각장애라는 심각한 부작용이 있는 것으로 잘 알려진 약물이다. 그래서 수술후의 경구 및 비경구의 투여로 인한 문제점을 해결하고자 수술하는 동안에 감염된 부위의 염증을 제거 한 후에 바로 그 부위에 투여 할 수 있는 국부적 치료를 하고자 이 약물로 제제화를 시도해왔으며 이러한 국부적 치료로 인해 혈중에서의 과량의 약물농도로 인해 생기는 부작용을 줄일 수 있고 반복적인 투여가 아닌 계속적으로 약물을 전달할 수 있도록 많은 연구가 진행되어 왔다. 지난 30여 년 동안 골수염을 치료하기 위한 방법의 하나로 국부적 치료가 큰 관심이 되었다.

1970년대 이후로부터 골수염 치료와 예방을 하기 위해서 polymethyl methacrylate를 이용하여 구슬 형태로 제제화를 시도하였다. 그러나

PMMA는 생분해성이 아닌 고분자이기 때문에 약물 방출이 완료된 후에 재수술을 수행하여 제거해야만 하는 단점이 있다. 생분해성이고 생체 적합성인 PLGA로 매트릭스로 하여 약물을 함유한 다양한 형태로 제조하여 국부적으로 약을 투여할 수 있도록 하여 약물의 방출이 다 된 후에 이러한 device의 제거하는 단점을 피하고 혈중에 치료 영역보다 높은 약물의 농도로 인해 약물의 심각한 부작용을 줄이려는 목적으로 연구가 되고 있다. 약물을 포함하는 생분해성 고분자를 이용하여 제조한 구슬의 서방성 제제화의 연구에 있어서 사용되는 대부분의 생분해성 고분자는 합성 고분자로서 PLA와 PLGA가 주로 사용되어지는데 그 이유는 우선 생분해 속도에서 중요한 인자인 분자량과 락타이드의 공중합시에 이들의 분율을 조정하는데 용이한 점이고 합성 고분자로서 생분해성이 있는 것으로 유일하게 FDA의 승인을 받았기 때문이다. 따라서 본 연구에서는 서방성 구슬형태의 제제화에 있어서 국소부위에서 zero-order로 방출할 수 있는 device를 제조하는데 이러한 생분해성 고분자를 합성하여 항생제인 GS를 함유한 PLGA bead를 제조하여 골수염 치료를 할 수 있는 implant용으로 서방성 제제를 하고자 하였다. 중합된 PLGA 생분해성 고분자에 수용성인 GS를 함유한 구슬을 제조하기 위하여 용융압축 성형방법을 사용하였다. 생분해성 고분자인 PLGA의 조성은 75:25 (락타이드:글리콜라이드)의 것을 주로 사용하였다. GS를 함유한 생분해성 고분자인 PLGA 구슬제조 공정중 PLGA의 분자량, 약물의 초기 loading양 등을 달리하여 제조하였다. 제조된 구슬의 생체외에서의 방출 거동을 측정하기 위하여 PBS buffer용액내, 37°C에

서 일정한 시간의 간격을 두어 용출된 약물의 농도를 HPLC (High Performance Liquid Chromatography)로 측정하였다. 본 실험을 통하여 얻어진 PLGA의 중합과정, 구슬의 제조, 약물 방출 거동의 기본 데이터 등은 본 실험에서 적용된 수용성 약물뿐 만 아니라 타 약물에도 적용 가능하며 국내의 PLGA를 이용한 약물의 제제화에 있어서의 활성화를 도모할 것이라 사료된다.



## II. 본 연구의 이론적 배경

기존의 약물 전달 체계에서 투여되는 약물은 선택적이고 지속적으로 작용하지 않기 때문에 충분한 치료 효과를 얻기 위해서 과하게 약물이 투여되고 있고 이로 인하여 야기되는 극심한 부작용의 발생이 빈번히 보고되고 있는데 이러한 문제점을 해결하기 위하여 물리화학적인 체내 전달로 약효를 최대화시키는 약물 전달 체계 (Drug Delivery System)의 개발 연구가 전 세계적으로 급격히 진행되고 있다. 약물 전달 체계의 개발 연구에서는 기존에 개발되어 있는 의약을 이용하여 최적화된 치료를 제공하기 때문에 연구 개발시에 신의약의 개발의 효과를 얻게 되며 하나의 우수한 약물 전달 체계는 여러 의학에 응용되는 핵심 기술이므로 이에 대한 기술 축적이 시급하다. 또한 신의약의 개발처럼 막대한 시간과 인력의 투입이 요구되지 않고 참신한 아이디어를 이용하여 적당한 시간과 비용을 투자함으로써 연구 개발이 가능하기 때문에 국내 제약회사의 여건에도 부합된다. 국내의 제약 업계는 기술 수준 낙후로 초보적인 치료제의 생산 수출에 주력하고 있으며 고부가가치를 가지는 고기술 치료제의 경우 전량을 수입에 의존하고 있다. 또한 WTO체계가 출범함에 따라 외국의 거대한 제약 회사들이 독자적인 판매망을 구축하여 국내에 진출하고 있기 때문에 앞으로의 상황은 더욱 더 어려워지는 추세에 있다.

최근 상업화를 목표로한 신약의 합성에 있어서 초창기의 투자 비용은 약 24억에서 700억원 (300-1000만불)에 이르고 있는 것으로 알려지고



있으나 이들 대부분의 비용이 공장화 또는 파이롯트 건설 등의 제 비용이 아니라 R & D에 해당하는 것으로 나타나고 있다.

우선, 생리학적이거나 약제학적으로 활성인 화합물인 것이 밝혀지면 이들 구조와 유사한 수천 종에서 수백 종에 이르는 유도체나 유사 화합물 등이 합성되고 이들의 약리 활성이 어느 정도인지 시험된다. 이들 중에서 가장 잠재력이 있는 아주 적은 수만이 다시 선택이 되고, 최종적으로 임상 단계에 적용되는 약물의 수는 수중에 불과하게 된다. 이렇듯 새로운 신약의 개발이라고 하는 것에 있어서 대단히 어렵고, 천문학적인 비용에 투자가 된다는 것은 이미 주지의 사실이다. 약물의 체내 전달 시에 전달된 약물은 각종 대사 작용으로 상당 부분이 분해되기 때문에 일정한 약효를 얻기 위하여 과다한 양의 약물 투여가 이루어지게 된다. 이와 같은 이유로 약물의 혈중농도가 시간에 따라 증가하였다가 감소하게되며 최소 유효 농도 (minimum effect level)아래로 떨어지게 되면 약효를 유효 시키기 위해 반복적인 약물 투여를 요하게 되며 특히 이 두 level의 농도 차이가 적을 때는 치료 유효 농도 범위 안에 혈중 농도를 유지하기 어렵게 되어 아무리 좋은 약물이라도 사용이 실질적으로 사용 불가능한 경우가 발생하기 때문에 이와 같은 문제의 해결이 요구되어지고 있다.

상기한 단점에도 불구하고 종래의 제형은 적절한 제형이나 투여 시간의 조절에 의해 원하는 약물 농도 및 효과를 얻을 수 있었고 큰 부작용이 없이 치료 효과를 거둘 수 있었다. 그러나 치료 효과의 극대화, 안정성의 확보를 고려해 볼 때 종래의 경구 제형은 종종 적합치 못할

때가 있고 치료 효과의 극대화를 이루지 못하고 있다. 그러므로 새로운 제형 즉 환자의 편리성, 최소량의 약물 투여, 부반응의 최소화 등을 제형의 설계부터 고려한 새로운 약물 전달 체계의 개발이 요구되고 있다.

이들 대부분의 개발되는 신약에 있어서 고려되는 투여 방법은 첫째로, 가장 높은 활성력을 갖는 경구 투여용이 권장이 되는데 이유는 자기 자신이 투여할 수 있는 자기 투여법 (self-administration)이 시장성에 있어서 유리하기 때문이다. 두 번째로는 비경구 투여법 즉 주사법에도 적용이 되는데 이를 약의 metabolic half-life가 실제 dose와 관계되는 독성부반응은 시장성이 있는 제품의 요건에 부합되는 치료 영역 내에서 분석되는 순으로 개발된 신약이 최종적으로 효과가 있는지의 여부를 판단하게 된다.

최근 이러한 신약 개발의 패턴이 임의의 약물이 loading된 생분해성 고분자로 제조되어진 미립구를 이용한 DDS의 출현으로 변화되고 있는 가장 큰 특징은 미립구가 단 한번의 복용이나, 주사로써 수일에서 또는 수주, 수개월 동안에 걸쳐서 임의의 프로그램화된 약물 방출을 가질 수 있다는 점이며 따라서 미세구의 물성에 따라서 약의 반감기가 아주 짧거나 반대로 아주 길거나 하는 약물도 사용 가능하게 되었다. 이러한 높은 구강 활성력 (oral activity)과 장시간의 metabolic half-life 등의 장애물이 제거됨으로 인하여, 신약 개발에 있어서, 초기 R&D투자 비용을 본질적으로 줄일 수 있게 되었다. 이러한 경제적인 면과 함께 다음과 같은 기술의 진보를 동반할 수 있게 되었다.

첫째로 약물 투여 dose의 양을 원하는 기간에 임의의 양으로 가능하

게 프로그래밍화 할 수 있다. 두 번째로 인체 내에 투여되는 약물의 양이 과다하게 방출이 되는 것을 방지할 수 있어 독성으로 인한 부작용 (toxic side effects)을 감소시킬 수 있으며, 셋째로는 주사용 미립구 DDS약물 투여법은 경구 투여법의 근본적인 문제인 first-pass 등의 문제를 감소시킬 수 있으며, 넷째로는 이러한 생분해성 미립구는 궁극적으로 target화된 chemotherapy의 가능성을 제공한다. 또한, 이러한 생분해성 고분자를 이용한 미립구 DDS는 신약 개발의 비용을 감소시킬 뿐만 아니라 현존하는 약물의 전달에도 효과적으로 대체할 수 있어 신약 개발에 버금가는 효과를 창출할 수도 있다. 이러한 생분해성 고분자를 이용한 미립구 DDS는 지난 30여 년 동안 많은 연구가 진행되어 왔다.

이 중에서도 생분해성이고 생체 적합성인 PLGA로 매트릭스로 하여 약물을 함유한 다양한 형태로 제조하여 국부적으로 약을 투여할 수 있는 미립구나 구슬이 특별히 이상적인 방출 형태로 제안이 되었는데 이 이유는 예를 들면 국부적으로 삽입한 뒤에 약물의 방출이 다 된 후에 이러한 device의 제거하는 단점을 피하고 혈중에 치료 영역보다 높은 약물의 농도로 인해 약물의 심각한 부작용을 줄이는 목적으로 시도한 바 있다.

분석 기술과 pharmacokinetics/pharmacodynamics의 발전에 따라 약물의 생체내 거동 및 약효에 따라 보다 정확한 예측을 하게 되었다. 이에 따라 종래 약물 투여 방법에 대한 안정성, 투여방법 등에 대한 재고를 하게 되었으며 DDS라는 약물 치료 효과의 최적화를 목표로 하는



좀더 과학적인 투여 수단이 개발되기 시작하였다. 이들 제형은 종래의 제형과 비교해볼 때에 겉모양은 비슷하게 보일 수도 있으나 제형의 설계시부터 약물의 방출방법 등을 총괄적으로 고려하여 치료 효과를 극대화시켜 종래 제형과 크게 다르다. 선진국에서는 지난 60년대부터 이러한 DDS에 대한 연구가 시작되어 이미 여러 가지 첨단 제품이 시판되고 있다. 현재 국내 제약 협회의 상황을 살펴보면 그간 외국에서 개발 사용하였던 제제화의 방법을 그대로 수입 사용하여 자체 개발된 축적 기술이 미미한 상태이다. 특히 1987년도 미국 특허 도입과 우르과이라운드의 영향으로 국내 제약 업계는 의약품 원료 물질의 확보와 같은 기본적인 문제부터 큰 어려움에 처해있는 실정이다. 이 같은 상황에서 신약 개발과 같은 장기적 안목의 대처 방안과 물질 특허가 풀린 기존의 우수한 generic drug을 이용한 고부가가치의 DDS의 개발과 같은 장·단기적인 대처 방안이 있을 수 있다. 새로운 제형의 DDS개발은 기존의 사용되는 약물의 제형에 고부가가치를 부여하게 되어 신약 개발과 맞먹는 효과를 얻을 수 있고 막대한 수입 대체효과를 얻게 된다.

약물의 체내 투여는 경구, 경피, 직장, 코, 눈, 질 등으로의 투여 등 여러 가지 방법이 있으나 그 중 가장 편리하고 보편적인 방법은 경구 투여 방법이라고 할 수 있다. 그러나 경구 투여 제형은 각 약물의 성질에 따라 위장관에서의 안정성, 독성 발현, 흡수 등 제형 설계시 고려해야 할 많은 factor들이 있다. 특히 biotechnology의 발달에 따라 많은 종류의 hormone 및 peptides들이 약물로 이용 가능하게 되었는데 경구 투여시 이들 약물의 위장관 내에서의 분해, 흡수 등이 큰 문제로 대두

되고 있다. 그러므로 이러한 문제점을 인식하고 안전성 및 치료 효과가 극대화 된 경구 투여용 제형의 소재 및 제형 개발에 대한 연구가 심도 있게 이루어지고 있다.

D. Higuchi박사에 의해 고분자로부터의 약물의 방출이 서서히 이루어지며 시간의 0.5승에 비례하여 직선성으로 방출됨이 보고되면서 서방성 약물 전달이 도입된 60년대 이후 지난 30여 년간 보다 안전하고 최적화된 치료 효과를 얻을 수 있는 새로운 제형의 개발에 대한 연구가 매우 활발히 진행되어 왔다. 약물의 투여법으로 경구, 경피 투여법이 매우 광범위하게 연구되었고 비강, 눈, 직장, 질 등을 통한 약물 전달 방법도 연구되고 있다. 이들 중 경구 투여 제형은 투여 방법이 가장 간편하여 연구가 가장 활발히 진행되고 있다. 그러나 경구 투여 제형은 약물의 위장관 내에서 방출 및 흡수에 영향을 미치는 여러 인자들, 예를 들면 위장관 이동속도, pH, 음식, 효소 등이 있어 제형의 개발이 매우 까다로운 단점이 있다.

기존의 경구 투여용 제형에는 캡셀제, 정제, 액제 등이 있으며 고분자 코팅, 하이드로젤, 자극 감응성 고분자, gastro intestinal therapeutic system (GITS, osmotic pump system) 등을 이용한 경구용 제형이 연구되어져 왔다. 이러한 기존의 경구 투여 제형은 개선되어야 할 여러 제제학적 문제점을 갖고 있는데 그 예로서 위장관 내의 pH나 효소 등에 의한 약물의 불안정성, 제한된 약물 방출 및 위장관에서의 불완전한 흡수에 의한 약물 낭비, 약물의 위장관 내에서의 독성, 흡수 후 first-pass effect에 의한 약물의 분해 등을 들 수 있다. 종래의 제형은

물리화학이나 화학공학 관련 분야 등의 기술을 이용하여 그 제제화를 꾀하였다. 즉 제형의 물리적 화학적 측면만을 주 고려 대상으로 하였을 뿐 생체 내의 약물의 거동, 즉 흡수, 분포, 대사, 배설 (pharmacokinetics)이나 이에 따른 약효 또는 독성의 발현 (pharmacodynamics) 등에 대해서는 연구가 미흡한 편이었다.

1970년경에는 주로 장시간 동안 조절된 방출에 관하여 연구가 진행되었는데 약의 활성력과 반복되는 주사의 번거로움을 제거하는데 주력되었다. 응용된 약물로는 피임약, 마약, 질항제 국부 마취제, 항말라리아 약물, 항암제 등이었다. 1980년대 중반에는 이들의 연구 방향을 세포 조직 배양 공학과 유전 공학의 발달에 힘입어 치료용 peptides와 protein(예로서 호르몬, 사이토킨, monoclonal항체 및 성장인자 등) 등의 연속적이며 대량생산이 가능하게 되었다. 최근에는 생분해성 고분자를 이용한 DDS에 이러한 peptides나 proteins를 응용하는 연구가 만족할 만한 효율에 이르고 다양해지는 환자들의 요구에 유연하게 대처하기 위하여 심도 있게 연구되고 있는 중이다. 이 중에서는 생분해성이고 경구 또는 주사로 약을 투여할 수 있는 미립구가 특별히 이상적인 방출 형태로 제안이 되었는데 이 이유는 예를 들면 국부 마취제가 함유된 상대적으로 크기가 큰 삼입물을 삼입해야 하는 폐단을 없애고 약의 공급이 소진되고 난 후에 이러한 device의 제거하는 단점을 피하기 위함이었다.

국내에서도 서방성 제형에 대해 많은 연구가 되어져 왔으나 아직 독창적이며 응용성이 다양한 시스템이 개발되고 있지 않으며 선진국에



비해 매우 낙후되어있는 실정이다. 국내에서 사용되고 있는 경구투여 DDS제품은 현재 약 60여종에 이르고 있다. Table 1에 외국에서 최근에 상품화된 제품의 몇 가지 예를 나타낸 것이다.

Table 1. Commercialized products of using biodegradable PLGA.

상품명	약물	제제형태	회사
Lupron Depot	leuprolide acetate	Microspheres	Takeda
Zoladex	Goserelin acetate	Rod	Zoneca
Decapeptyl	D-trip-6-LHRH	Microspheres	Ipsen Biotech
Parlodel lar	Bromocriptine	Microspheres	Sandoz

### III. 실험

#### 1. 재료 및 시약

GS는 동신 제약으로부터 제공받았고 다이머인 L-lactide와 glycolide는 독일의 Boeringer Ingelheime사 제품을 구입하여 사용하였다. 촉매인 stannous-2-ethyl hexanoate (stannous octoate)는 일본의 Waco pure chemical사 제품을 정제하여 사용하였다.

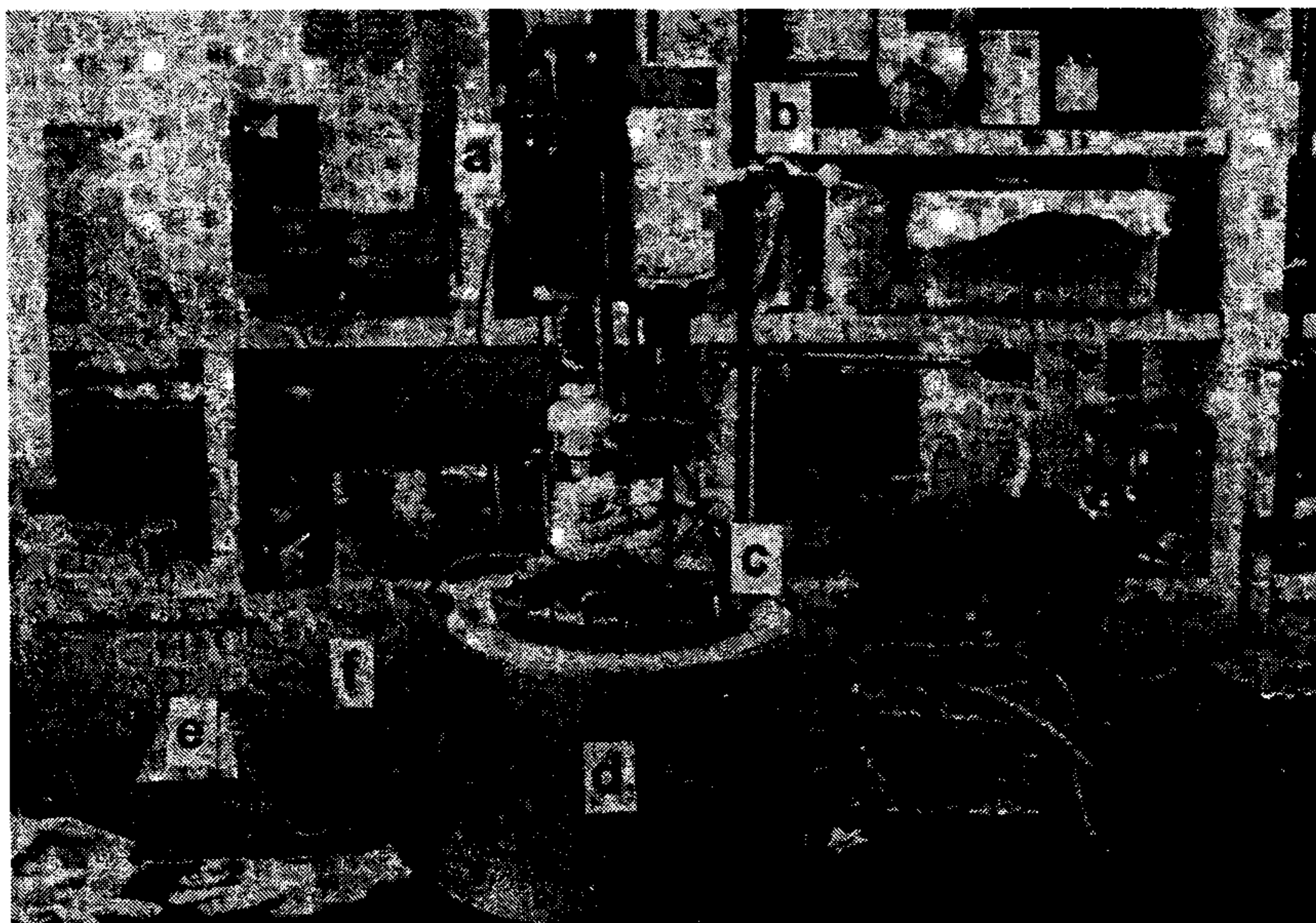
#### 2. PLGA의 합성

본 연구에서 함량에 따른 PLGA공중합체를 합성하기 위한 장치는 그림 1에 나타내었다. L-lactide와 glycolide의 무게비를 75:25하여 개환중합으로 하였는데 중합온도는 165°C에서 반응시켰고 실리콘 oil bath를 이용하였다. 중합은 30g base로 L-lactide 22.5g와 glycolide 7.5g를 Pyrex 중합관 ( $\Phi$ : 50mm, 길이: 50cm)에 넣은 후, 초기 1시간 동안 60°C로 예열하여 dimer에 함유된 수분을 제거하고 반응성을 높이기 위해 degassing을 해주었다. 이후 질소를 치환시키면서 원하는 시간 동안 중합 반응을 수행했으며 촉매로는 toluene속에 녹아있는 stannous octoate를 150 ppm를 사용하여 반응을 시켰다.

#### 3. PLGA 분자량 측정

합성된 PLGA는 methylene chloride (MC)에 녹이고 methyl alcohol로 재결정을 하여 정제된 고분자를 얻었으며 bead를 제조하는데 사용하였다. 이들의 분자량을 측정하기 위하여 gel permeation chromatography (GPC)를 측정하였는데 사용한 기종은 Water사의 200 series를 사용하였고 용매는 THF, flow rate는 1ml/min, injection

volume은  $15\mu\text{l}$ 로 하였으며 standard molecular weight는 polystyrene  
으로 하였다.



**Figure 1.** Experimental set-up for polymerization of PLGA copolymers

- a. mechanical stirrer for polymerization reactor;
- b. mechanical stirrer for oil bath; c. silicon oil bath;
- d. heating mantle; e. temp. controller; f. N<sub>2</sub> inlet



#### 4. PLGA의 freezer-mill를 이용한 분쇄 및 Bead의 제조

고분자를 미세한 가루형태로 분쇄하기 위해서 바이얼에 PLGA를 넣고 액체질소로 동결된 camber에 넣어 10분 동안 grinding하였다 (Spex 6700, USA). 분쇄된 PLGA와 GS를 균일하게 혼합하여 0.7g base로 직경이 1 cm로 제작된 mold에 넣어 heating이 가능한 pressure로 온도를 70°C로 setting하고 압력을 20 kgf/cm<sup>2</sup>에서 15분간 유지하고 20분간 냉각시켜 mold에서 구슬제제를 얻었다. 그림 2는 GS를 함유한 PLGA의 구슬형태로 제조하기 위한 mould를 나타낸 사진이다.

#### 5. 생체의 방출거동 분석

우선 본 연구에서는 제조된 구슬의 방출 거동을 관찰하기 위해서 PBS buffer용액에 구슬(0.7g bead/50ml PBS)을 넣어 현탁하고 37°C로 유지하면서 shake를 할 수 있는 항온조에 넣고 4시간, 1, 3, 5, 8, 11, 16일 별로 sampling하여 채취한 양만큼 새로운 PBS buffer를 넣었다. GS의 경우에는 o-phthaldehyde로 유도한 후 HPLC를 이용하여 분석하였다 (SD-200, Dynamax<sup>®</sup>, UV detector). HPLC 분석방법과 OPA유도는 USP약전에 따라 행하였다. 표준용액의 농도에서 나온 면적과 비교하여 상대적인 양을 측정하여 방출 거동을 분석하였는데 그림 3은 HPLC 분석으로 얻은 1mg/ml, 0.1mg/ml, 0.01mg/ml의 농도별 피크면적을 식으로 구한 표준검정 그래프이다.



@ Gentamicin sulfate의 HPLC 조건과 OPA 유도

Column: Waters  $\mu$ Bondapak TU C18 (3.9 $\times$ 300mm)

Mobile phase: methanol, water, glacial acetic acid mixture (70:25:5)  
sodium 1-heptanesulfonate

Detection range: 330nm

OPA solution: o-phthalaldehyde, methanol, boric acid, potassium  
hydroxide

Pumping rate: 1ml/min

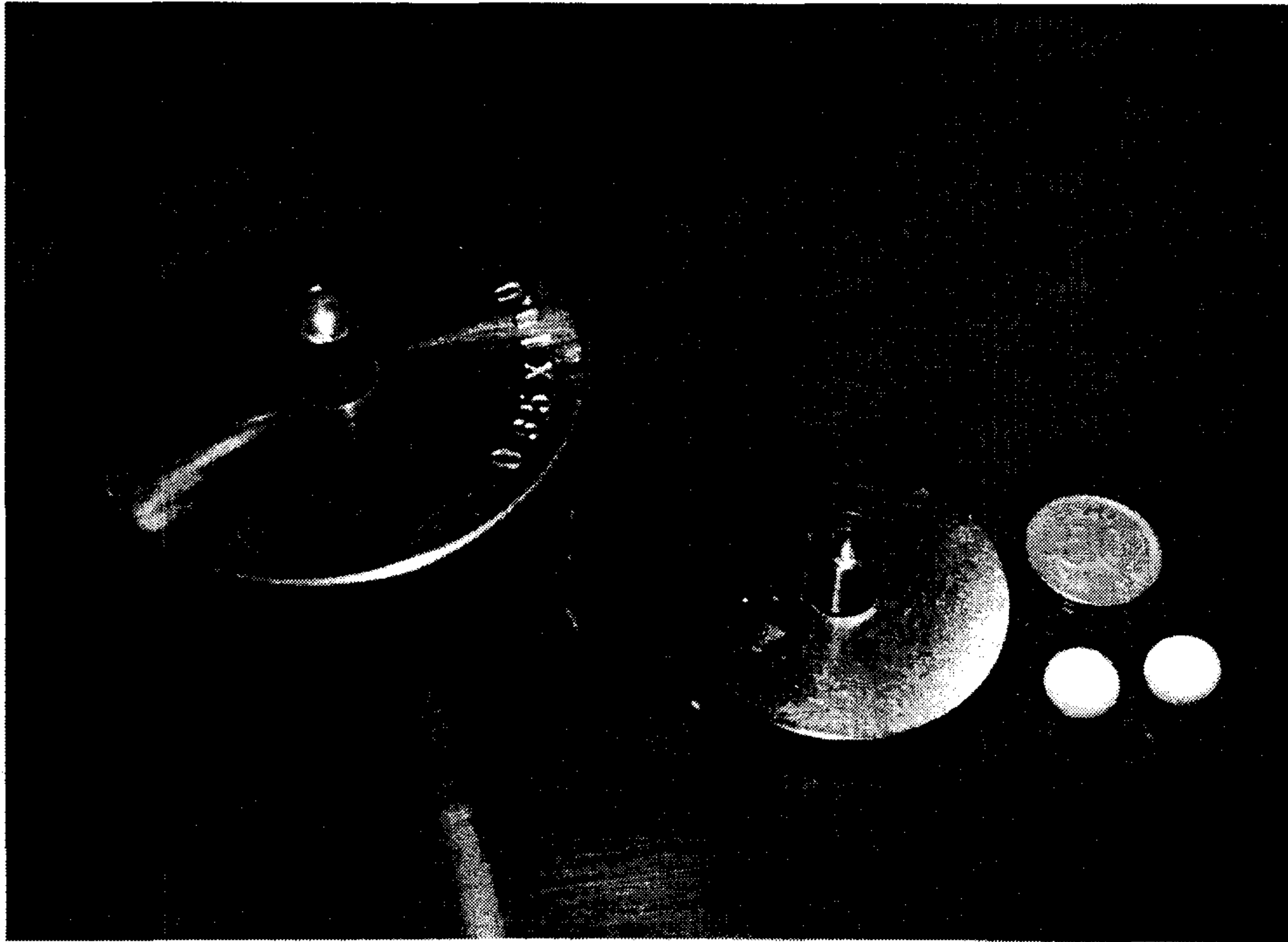


Figure 2. Photograph of mould and GS loaded PLGA bead.

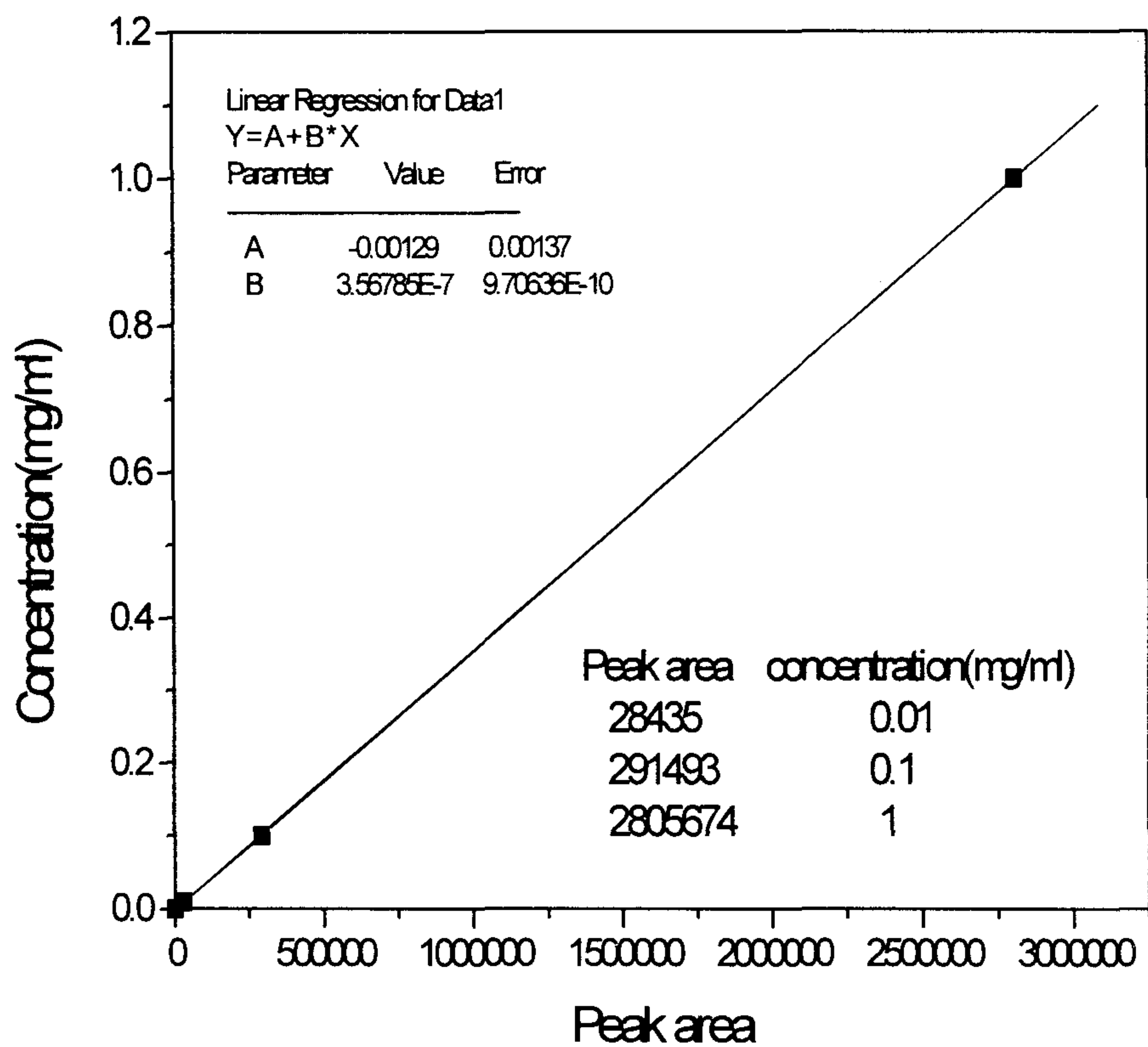


Figure 3. Standard calibration of GS solution.

## IV. 실험결과 및 고찰

### 1. 생체의 방출실험

#### 1.1 PLGA 분자량 및 약물 loading양의 영향

그림 4, 5는 고분자 분자량의 영향에 의한 GS를 함유한 미립구의 방출거동을 나타낸 것이다. 높은 분자량으로 제조된 미립구의 방출속도가 느림을 알 수 있었다. PLGA의 분자량을 높일수록 고분자의 친유성 (hydrophobicity)가 증가하여 구슬제제의 PBS buffer의 젖음성 (wetting)과 팽윤 (swelling)의 감소로 초기의 방출속도를 줄일 수 있었다. 그림 6, 7, 8는 제조시 GS의 초기 loading의 영향으로 인한 in vitro에서의 방출 형태를 나타낸 것인데 분자량별로 나타내었다. 같은 조건에서 초기 10%의 loading으로 제조된 구슬은 20%보다는 방출 속도가 느림을 알 수 있었다. 초기 loading양을 적게 할 경우에는 약물의 입자가 고분자내에 많이 할 경우보다 서로 연결될 확률이 적어 매트릭스형태로 제조되어 지고 많은 경우에는 약물의 입자가 연결되어 마치 부분적으로 고분자내에 덩어리로 뭉쳐서 저장형으로 생성되어 물의 유입에 의해 약물의 유출이 더 증가되는 것으로 생각된다.

그래프에서 보는바와 같이 분자량이 6만인 10% loading으로 제조된 구슬제제는 4시간 후에 2.9%, 하루 후에는 16%가 방출이 되 초기 burst 효과가 나타나지 않았고 zero-order로 16일 동안 지속적으로 방출이 되었다. 또한 분자량이 1만 8천인 20% loading으로 제조된 구슬제제는 하루 후에 80%가 거의 방출이 완료되었고 그 이후로부터는 서서히 방출

되었다. 이와같이 제조조건을 달리하여 여러 가지 형태의 방출패턴을 얻을 수가 있었다. 구슬제제의 제조과정에서 용융압축성형의 고분자의 용융에 있어서 고분자와 약물을 균일하게 분산시킬 수 있는적합한 온도를 설정하여 원하는 방출조절기간을 확립할 수 있는 연구와 실험동물을 통한 생체내의 방출거동을 살펴보고 있는 중이다.

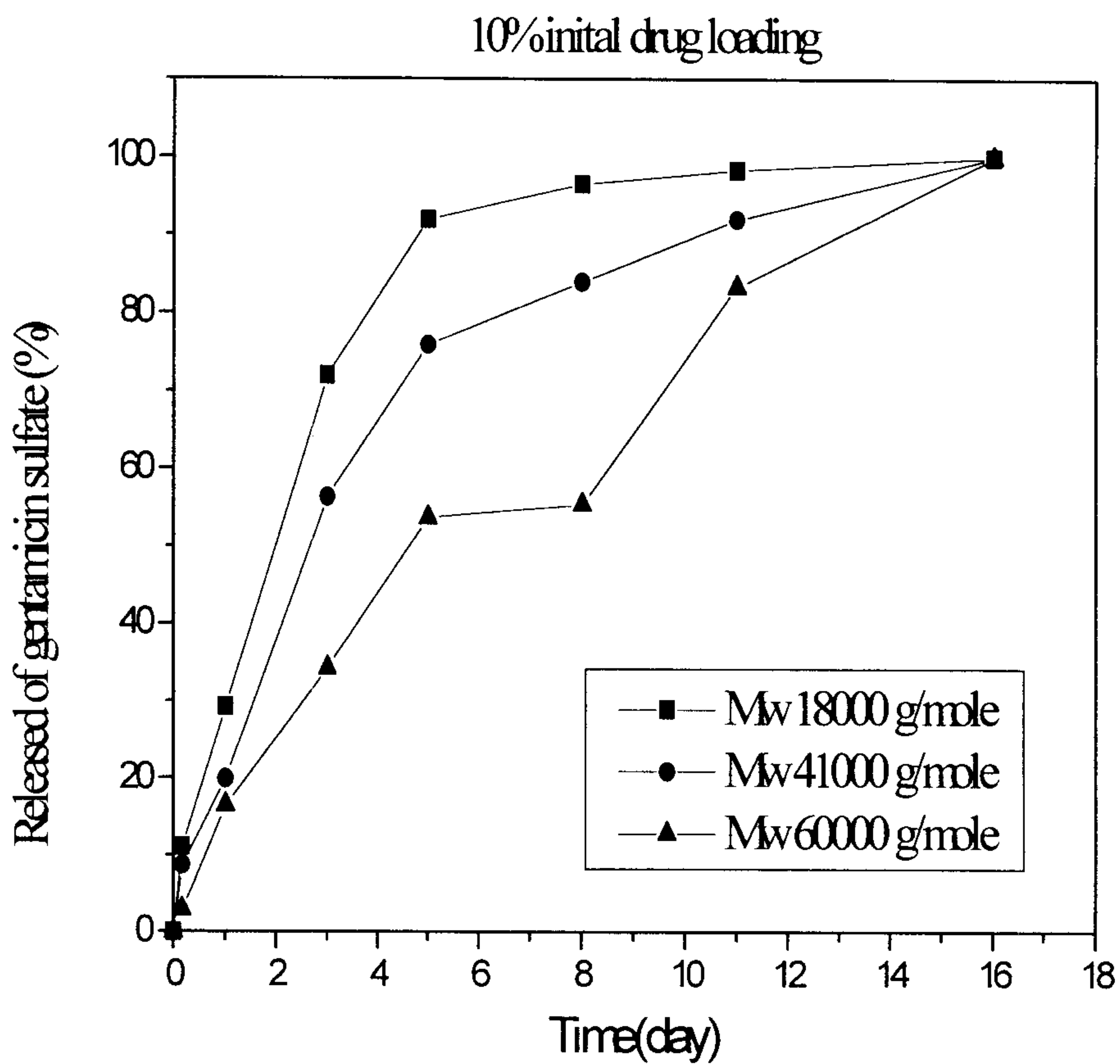


Figure 4. GS released from PLGA bead of different polymer molecular weight in 10% initial drug loading.



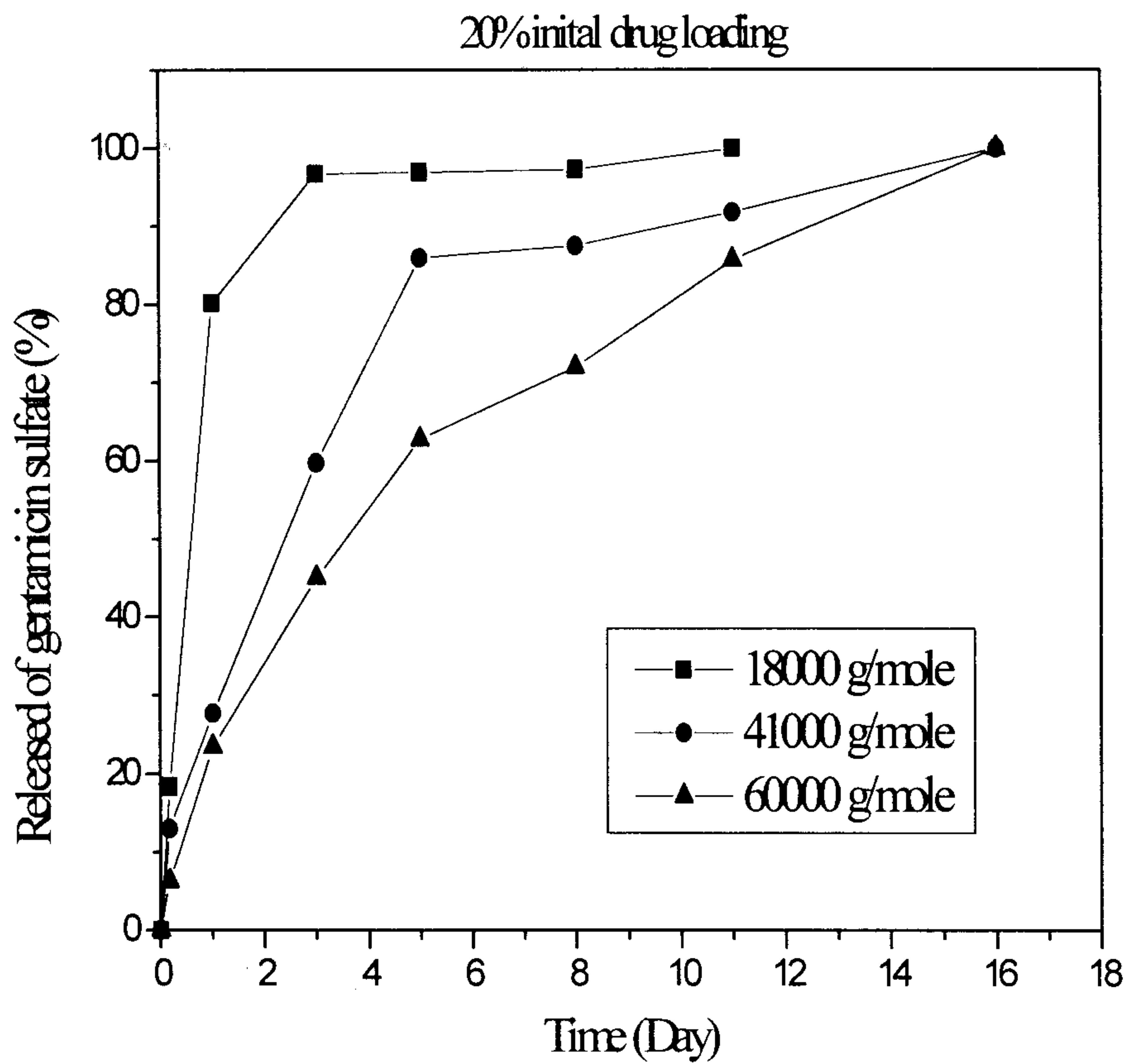


Figure 5. GS released from PLGA bead of different polymer molecular weight in 20% initial drug loading.

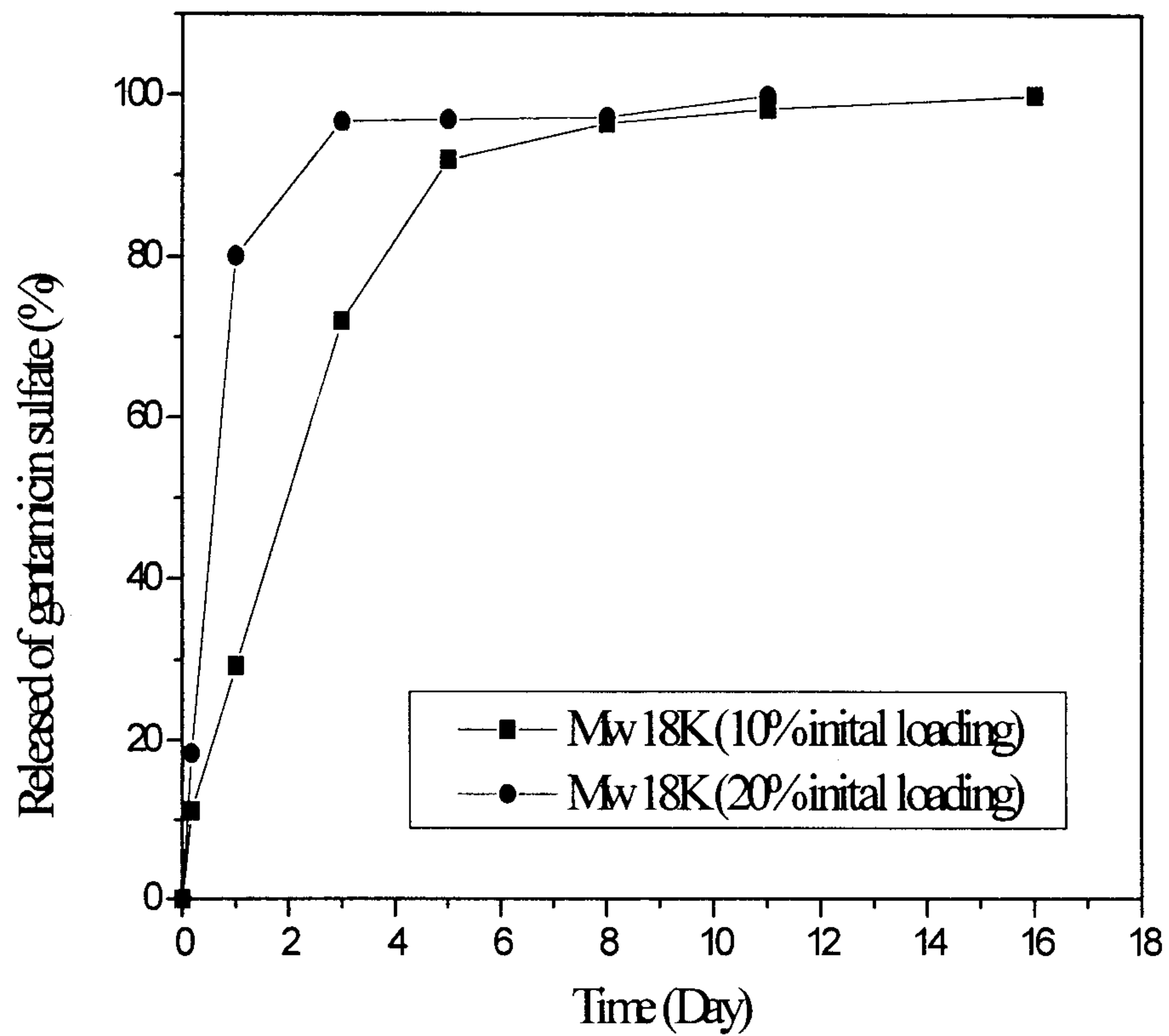


Figure 6. GS released from PLGA bead of different initial drug loading in the molecular weight of 18K.

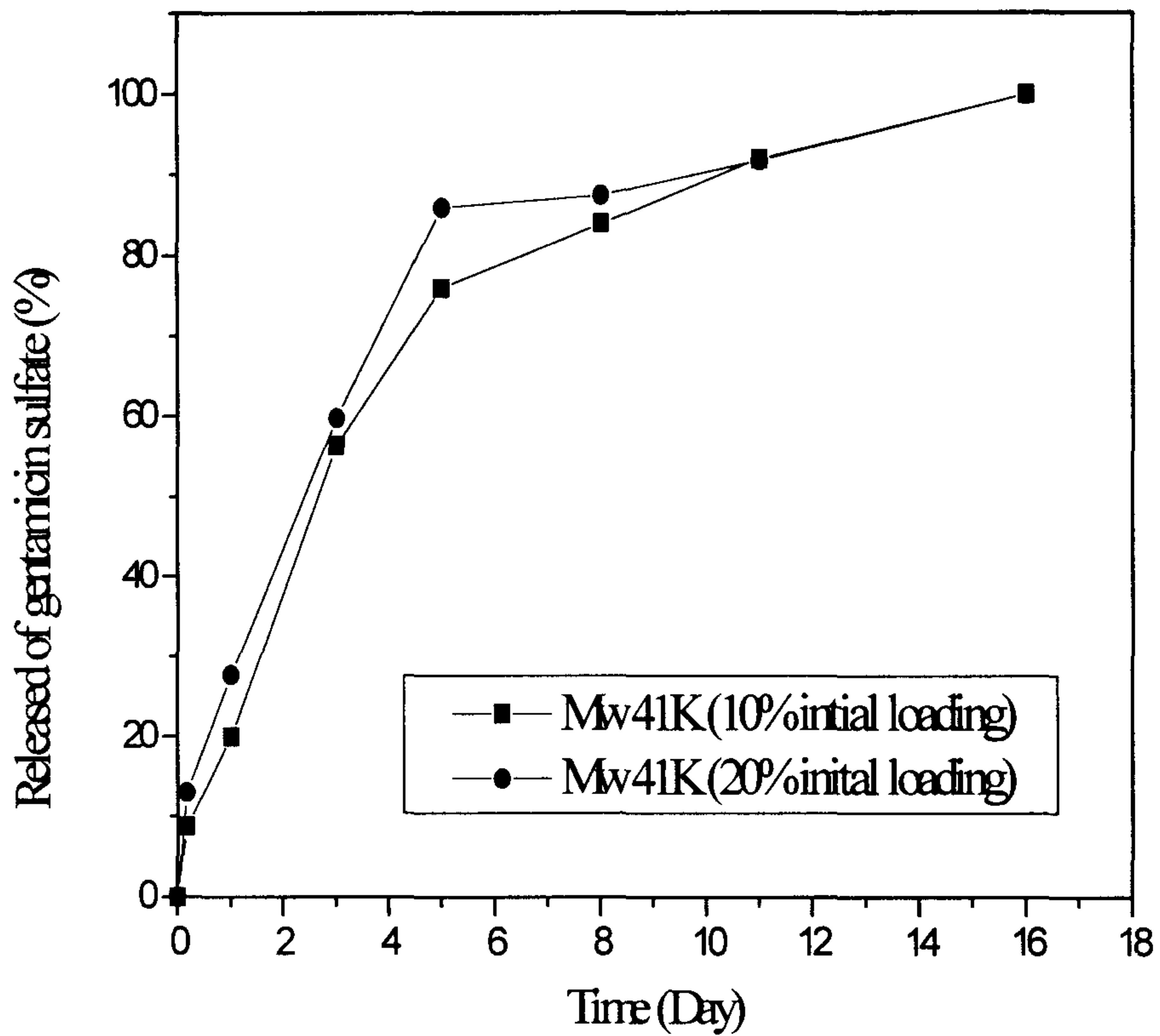


Figure 7. GS released from PLGA bead of different initial drug loading in the molecular weight of 41K.

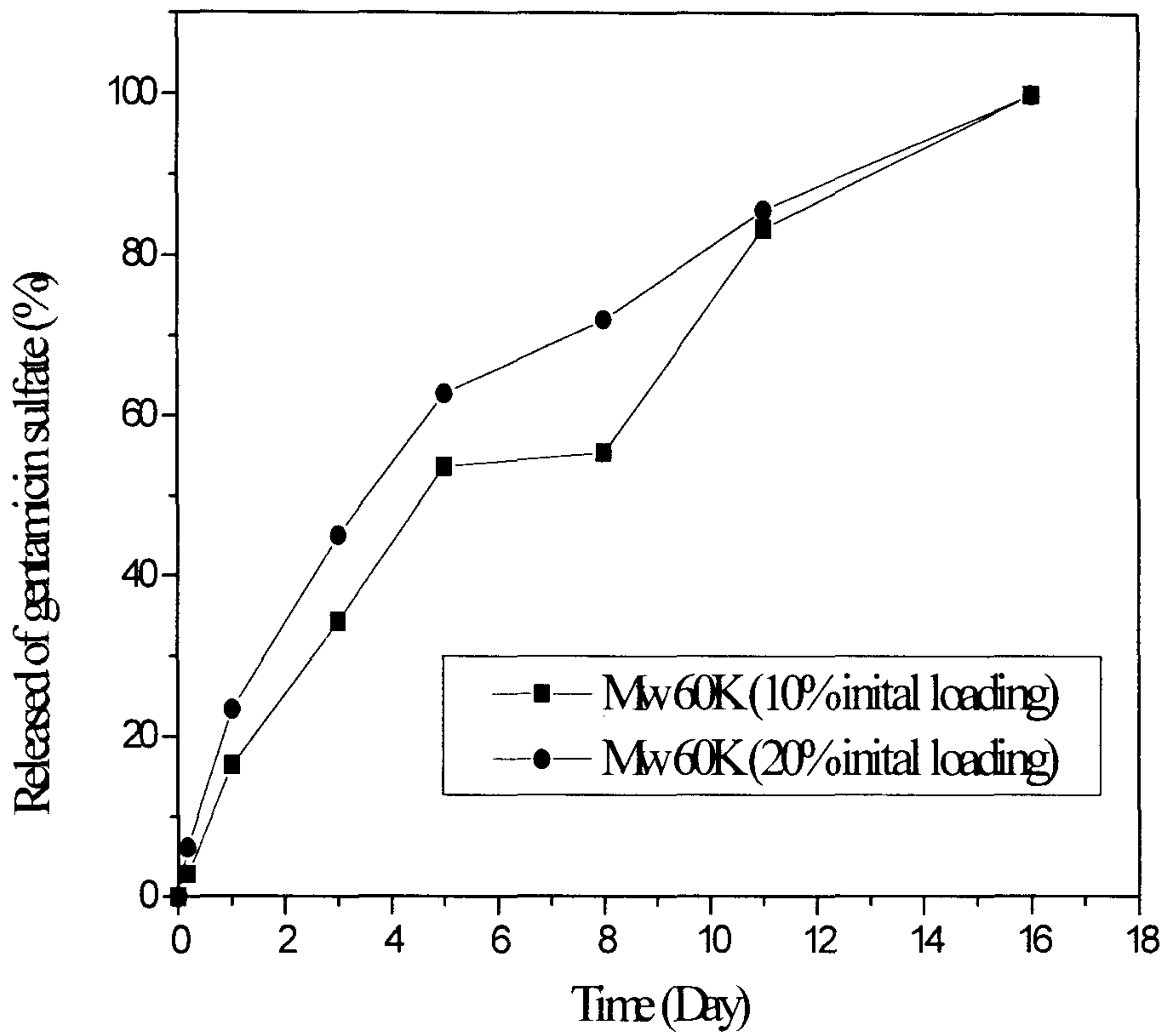


Figure 8. GS released from PLGA bead of different initial drug loading in the molecular weight of 60K.

## V. 결론

합성 고분자중에서 유일하게 FDA의 승인을 받은 글리콜라이드와 락타이드를 선택하여 분자량이 재연성이 있게 공중합을 시도하였다. 이러한 생분해성 고분자인 PLGA를 matrix로 하여 수용성 약물인 gentamicin sulfate를 함유한 구슬을 제조를 하였고 그에 따른 생체외를 실험을 통해 서방성 제제화를 이룰 수 있다는 확신을 줄 수 있었다. 이상과 같이 본 실험으로 인해 다음과 같은 결론을 내릴 수 있었다.

1. PLGA (락타이드: 글리콜라이드= 75: 25)를 합성하여 분자량이 재현성이 있는 18000, 41000, 60000 g/mole의 분자량을 얻었다.

2. GS을 함유한 구슬을 제조함에 있어서 초기 약물 loading양, 고분자의 분자량을 달리하여 생체외 실험에서의 여러 가지 다른 방출 거동과 방출속도를 얻은 결과는 다음과 같다.

가) PLGA의 분자량이 증가함에 따라 고분자의 친유성(hydrophobicity)가 증가하여 방출 패턴을 줄일 수 있었다.

나) GS를 함유한 미립구에서는 초기의 약물의 loading이 적을수록 방출 속도를 낮출 수 있었다.

## VI. 참고 문헌

1. K. Avgoustakis, and J. R. Nixon, *J. Pharm*, **70**, 77-85(1991)
2. J. P. Kitchell, D. L. Wise, *Int Methods Enzymol.*, **112**, 436-448(1985)
3. F. A. Waldvogel, H. Vasey, *J. Med.* **303**, 360-369(1980)
4. D. S. Kahn, K. P. H. Pritzker, *Clin. Prthop.* **96**, 12-19(1981)
5. A. A. Frisov, D. N. Alexey and P. F. Inessa, *Drug. dev. Ind. Pharm.* **13**, 1651-1674(1987)
6. K. Thoma, R. Alex and J. Randzio, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **38**, 107-112(1970)
7. T. N. Gerhart, R. D. Roux, G. Forowitz, R. L. Miller, P. Hanff and W. C. Hayes, *J. Orth. Res.* **6**, 585-592(1988)
8. X. Zhang, U. P. Wyss, D. Pichora and M. F. A. Goosen, *J. Pharm. Pharmacol.* **46**, 718-724(1994)
9. F. A. Goosen and X. Zhang, *J. Contol. Release*, **31**, 129-134(1994)
10. G. Wei, Y. Kotoura, M. Oka and Y. Ikada, *J. Bone Joint Surg*, **73**, 246-252(1993)
11. R. Jalil, and J. R Nixon, *J. Microencapsulation*, **6**, 473(1989)
12. N. Leelarasamee, S. A. Howard, C. J. Malanga, and J. K. H. Ma, *J. Microencapsulation*, **5**, 147(1988)
13. R. Wada, S. H. Hyon, and Y. Ikawa, *J. Pharm Sci*, **79**,



919(1990)

14. M. Iwata, and J. W. McGinity, *Pharm. Res*, **10**, 1219(1993)
15. J. Mauduit, N. Bukh, and M. Vert, *J. Contr Rel*, **23**, 22(1993)
16. R. Bodmeier, and J. W. McGinity, *J. Microencapsulation*, **4**, 279(1987).
17. M. Iwata, and J. W. McGinity, *J. Microencapsulation*, **9**, 201(1992)
18. C. P. West, J. Williamson, M. A. Lumsden, D. T. Braid, and S Lawson, *Fertil Steril*, **48**, 45(1987)
19. R. H. Asch, F. J. Rojas, A. Bartke, A. V Schally, T. R Tice, H. G. Klemcke, T. M. Khodr, R. E. Bray, and M. P. Hogan, *J. Androl*, **6**, 83(1985)
20. J. R. Zorn, A. M. Comaru-Schally, J. Mathieson, A. V. Schally, and F. Risquez, *Fertil Steril.*, **53**, 401(1990)
21. Y. Ogata, M. Yamamoto, H. Okara, T. Yasiki, and T. Shimamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1095(1988)
22. S. S. Sampath, K. Garvin, and D. H. Robinsan, *Inter J. Pharm.*, **78**, 165(1992)
23. C. Schmidt, R. Wenz, B. Nies, and F. Moll, *J. Control, Rel.*, **37**, 83(1995)
24. P. Sansdrap, and A. J.Moes, *Inter, J. Pharm.*, **98**, 157(1993)
25. N. Wakiyama, K. Juni, and M. Nakano, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**,

3363(1981)

26. T. K. Mandal, and S. Tenjarla, *Inter. J. Pharm.*, **137**, 187(1996)
27. R. Jalil, and J. R. Nixon, *J. Microencapsulation*, **7**, 25(1990)
28. R. Jalil, and J. R. Nixon, *J. Microencapsulation*, **7**, 41(1990)
29. T. K. Mandal, *J. Pharmaceutical. Sci.*, **2**, 99(1996)
30. R. Jalil, and J. R. Nixon, *J. Microencapsulation.*, **7**, 53(1990)
31. T. K. Mandal, M. Shekleton, E. Onyebueke, L. Washington, and T. Penson, *J. Microencapsulation.*, **13**, 545(1996)
32. K. Suzuki, and J. C. Price, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 21(1985)
33. M. K. Yeh, A. G. A. Coombes, P. G. Jenkins, and S. S. Davis, *J. Control. Rel.*, **33**, 437(1995)
34. C. Yan, J. H. Resau, J. Heweton, M. West, W. L. Rill, and M. Kende, *J. Control. Rel.*, **32**, 231(1994)
35. R. Wada, S. H. Hyon, and Y. Ikada, *J. Pharm., Sci.*, **79**(10), 919(1990)
36. M. Kyo, S. H. Hyon, and Y. Ikada, *J. Control. Rel.*, **35**, 73(1995)
37. C. Sturesson, J. Carlfors, K. Edsman, and M. Andersson, *Inter. J. Pharm.*, **89**, 235(1993)

## PART III

온도에 따라 수팽윤 구배를 갖는  
poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid)겔

Gradient swelling properties of  
poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid)gel induced by  
temperature

신 병철

여 백

## 목 차

제 1 장 서 론 .....	105
제 2 장 실험 .....	113
2. 1 시약 .....	113
2. 2 실험 장치 .....	113
2. 3 겔의 합성 .....	113
2. 4 가교 공중합체의 온도에 따른 팽윤성 측정 .....	117
2. 5 시차 주사 열량계법에 의한 열적 성질 측정 .....	117
2. 6 적정 .....	118
제 3 장 결과 및 고찰 .....	119
3. 1 가교겔의 온도에 따른 상전이 현상. ....	119
3. 2 물에 팽윤된 가교 공중합체의 열적 성질 .....	122
3. 3 가교 공중합체의 온도에 따른 팽윤성 .....	128
3. 4 가교 공중합체의 AAc양에 따른 LCST 변화 .....	133
3. 5 전류의 세기에 따른 각 공중합체의 LCST 변화 .....	136
3. 6 공중합체의 pKa측정 .....	139
제 4 장 결 론 .....	141
참 고 문 헌 .....	142

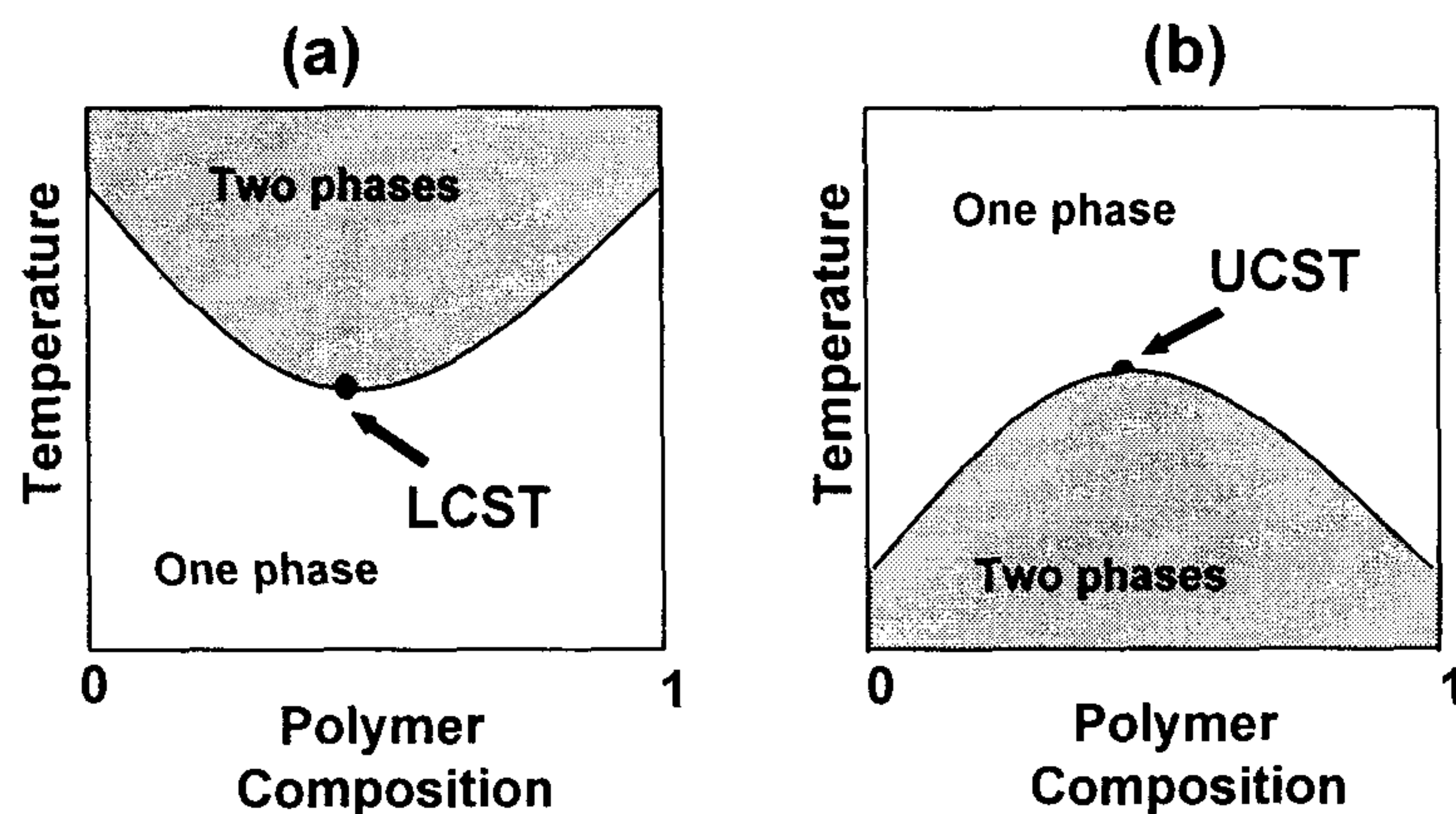
여 백



## 제 1 장 서 론

pH<sup>1</sup>, 전기장<sup>2</sup>, 온도<sup>3-6</sup> 등과 같은 외부 요소에 대해 상이나 물성 변화를 나타내는 재료들을 외부 인자를 인식하는 “지능성 재료(intelligent material)”라고 부른다. 이러한 지능성 재료들은 단분자 또는 축적된 형태로 화학적 반응기, 스위치 그리고 약물전달 시스템 등에 응용하기 위해서 많은 연구가 행해지고 있다. 또한 이러한 재료들을 이용한 약물전달 시스템은 다양한 양의 약물을 알맞게 조절하여 방출할 수 있을 뿐만 아니라 약물의 부작용을 억제할 수 있기 때문에 새로운 치료법에도 응용 할 수 있다.

지능성 재료 중 특히 온도에 대해 민감하게 감응하는 고분자를 “온도 민감성 고분자”라 일컫는데 이 고분자는 외부 자극 약물전달 체계에 가장 많이 응용되고 있으며 온도 민감성 고분자의 팽윤 거동은 Tanaka<sup>3</sup>가 온도 변화에 따른 팽윤이론을 제시한 이래 계속 연구되어 오고 있다<sup>3-6</sup>. 이러한 온도 민감성 고분자로 이루어진 수화겔과 수용액은 음성 온도 감응 체계 (negative temperature - sensitive system)나 양성 온도 감응 체계 (positive temperature - sensitive system)의 두 가지 양상을 보인다. 음성 온도 민감성 체계에서는 낮은 온도에서 겔의 상분리와 수축이 일어나며(low critical solution temperture), 양성 온도 민감성 체계에서는 이와 반대의 특성을 보인다. 위와 같은 온도 민감성 거동을 Fig. 1에 나타냈다.

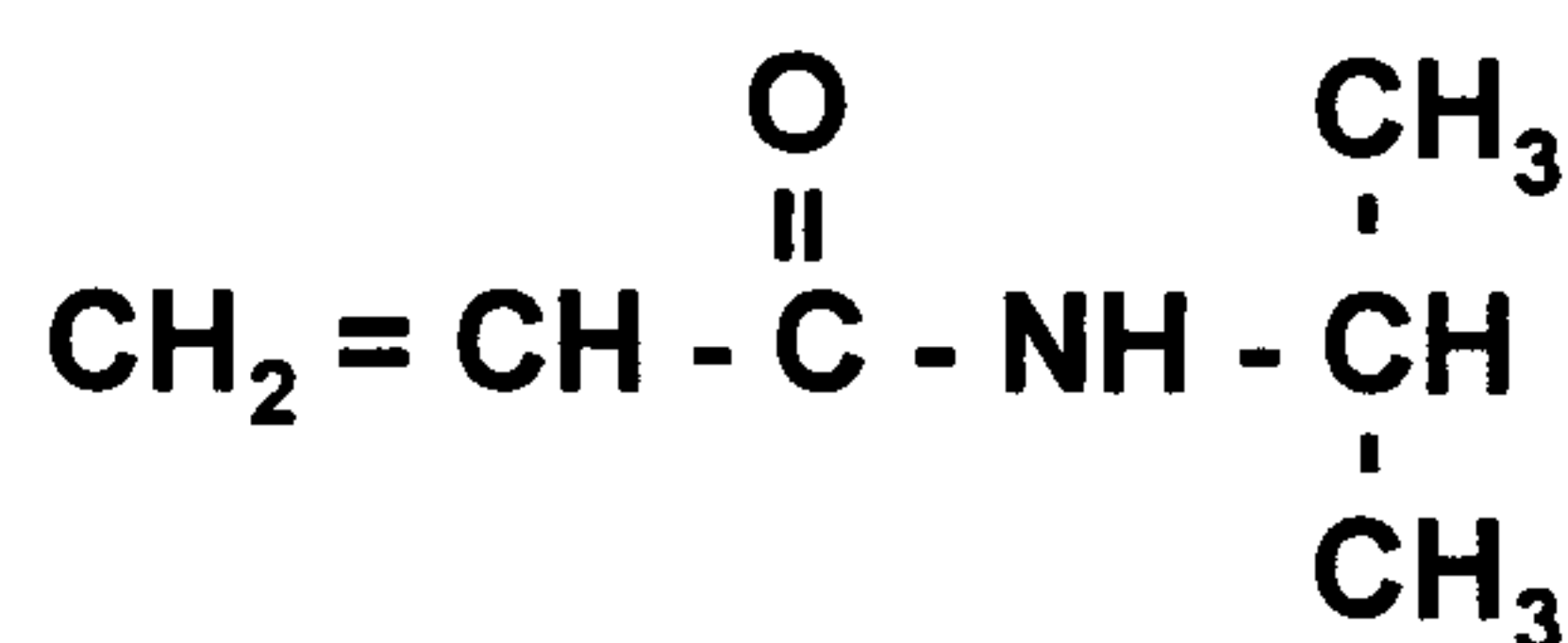


**Figure 1. Temperature dependent behaviors of polymeric solutions on LCST(a) and UCST(b).**

Fig. 1 (a)는 특정 온도 이하일 때 높은 용해도를 보이다가 특정온도 이상이 되면 낮은 용해도를 나타내서 상분리가 일어나는 저임계 용해 온도(lower critical solution temperature ; LCST)의 양상을 나타낸 것이고, Fig. 1 (b)는 특정온도 아래에서 낮은 용해도와 수축을 보이다가 온도가 올라갈 수록 높은 용해도와 팽윤성을 보이는 고임계 용해온도 (upper critical solution temperature ; UCST)의 양상을 나타낸 것이다<sup>7,8,9,10</sup>. 이렇게 LCST와 UCST 거동을 보여주는 이유란

다음과 같다. 먼저 LCST 거동을 보이는 주된 원인은 낮은 온도에서는 고분자 - 용매간의 소수성/친수성 상호작용이 우세하여 큰 용해성과 팽윤성을 나타내지만 온도가 증가함에 따라 고분자 - 고분자간의 소수성/소수성 상호작용이 증가하여 상분리가 일어난다고 보고되어 있다<sup>8,11,12,13</sup>. 또한 UCST 거동의 원인은 고분자 사슬에 존재하는 카르복실기나 아미드기와 같은 특성기가 강한 수소결합을 이루고 있어 상분리를 보이다가 온도가 증가함에 따라 수소결합이 약해지면서 고분자간의 결합이 약해지고 고분자 - 수용액과의 상호작용이 증가하여 높은 용해도를 나타내게 된다고 생각한다.<sup>14-10</sup>

이렇게 온도 변화에 반응하여 팽윤과 수축을 반복하는 온도 민감성 고분자 수화겔 중에서 LCST를 보여주는 고분자란 polyethylene oxide (PEO), hydroxypropyl cellulose (HPC), poly-(vinyl alcohol), poly(N-substituted acrylamide)등이 있는데, 이중 N-substituted acrylamide의 일종인 N-isopropylacrylamide는 amide 그룹에 수소대신 isopropyl 그룹이 치환된 형태로 34°C 부근에서 낮은 임계용해온도(LCST)를 갖는 물질이라고 알려져 있다<sup>17,18</sup>.



### NIPAAM

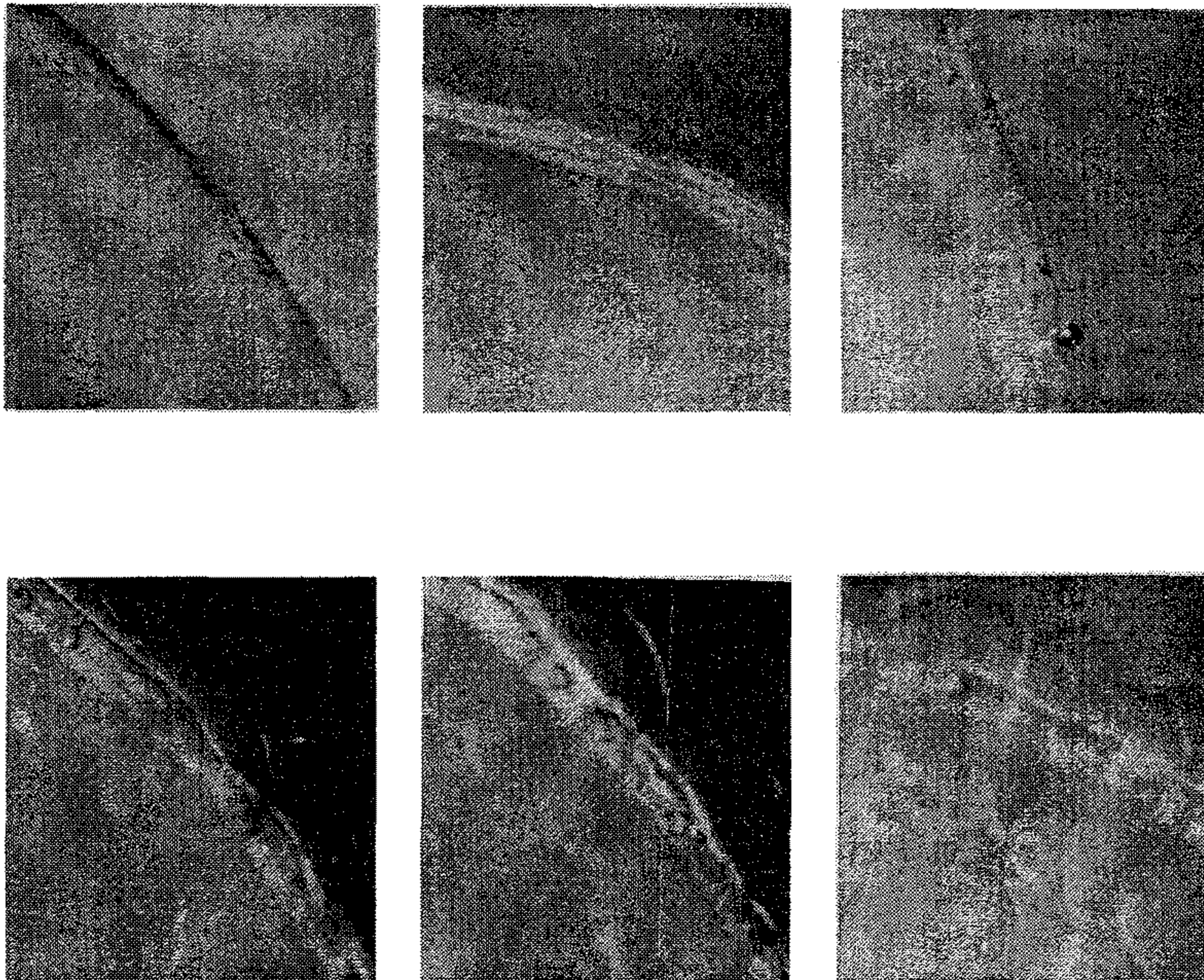
위와 같은 구조의 NIPAAm 으로 만들어진 수화겔은 LCST 이하일

때 매우 투명하고 팽윤성이 있지만 LCST 이상이 되면 흰색을 띠고 불투명해지며 수축된다고 보고되어있다<sup>19</sup>. 이렇게 독특한 특성은 LCST가 고분자내의 친수성 및 소수성기의 균형에 기인하는 것으로 알려져 있다<sup>17,18</sup>. 또한 NIPAAm 수화겔이 LCST 이상으로 가열될 때 NIPAAm 수화겔의 원래 부피에 대해서 30 % 이상 수축된다고 한다<sup>19-20</sup>.

이러한 NIPAAm의 수축거동에 대하여 많은 연구가 이루어 지고 있다.

Tanaka<sup>20</sup>와 Okano<sup>21</sup>는 팽윤된 수화겔이 온도의 상승과 더불어 수축하는 거동에 대하여 연구했다. NIPAAm 수화겔의 수축거동을 살펴볼 때 낮은 온도에서 팽윤된 겔이 LCST 온도 이상으로 증가하면 따뜻한 물에 노출된 겔의 외곽 표면이 수화된 내부의 겔보다 더 불투명한 표면층을 형성하며 수축된다. 이렇게 표면에 형성된 층은 수화됐던 겔 내부의 물이 밖으로 빠져 나오는 현상을 일정시간 지연시킨다. 그러나 온도가 점점 올라갈 수록 겔은 불규칙적으로 수축하게 되고 버블을 형성하면서 겔의 표면층을 파괴한다. 결국 수화된 겔 속의 물은 이 버블을 통해 빠져 나오게 되고 겔은 천천히 수축되어 평형에 이르게 된다. 다음 Fig. 2는 위와 같은 NIPAAm 겔의 수축거동을 광학 현미경으로 관찰한 것이다<sup>22,23</sup>





**Figure 2. Photographs of skin formation and diminishing by temperature change.**



최근 이렇게 heterogeneous한 표면구조를 갖는 NIPAAm 겔의 구조와 응용분야에 대해서 많은 연구를 행하고 있다. Okano<sup>24</sup>, Hoffman<sup>25</sup>과 Kim<sup>26</sup> 등은 이러한 구조의 PNIPAAm 겔로부터 온도에 따른 약물방출과 수용액상의 팽윤에 관해서 연구했다. 또한 이들은 IPNS<sup>27</sup>(Interpenetrating polymer networks)와 공중합 겔(random, graft, block)과 같은 다양한 변화를 통해서 온도나 pH에 반응하는 수화겔의 약물방출 거동에 관하여 연구했다.

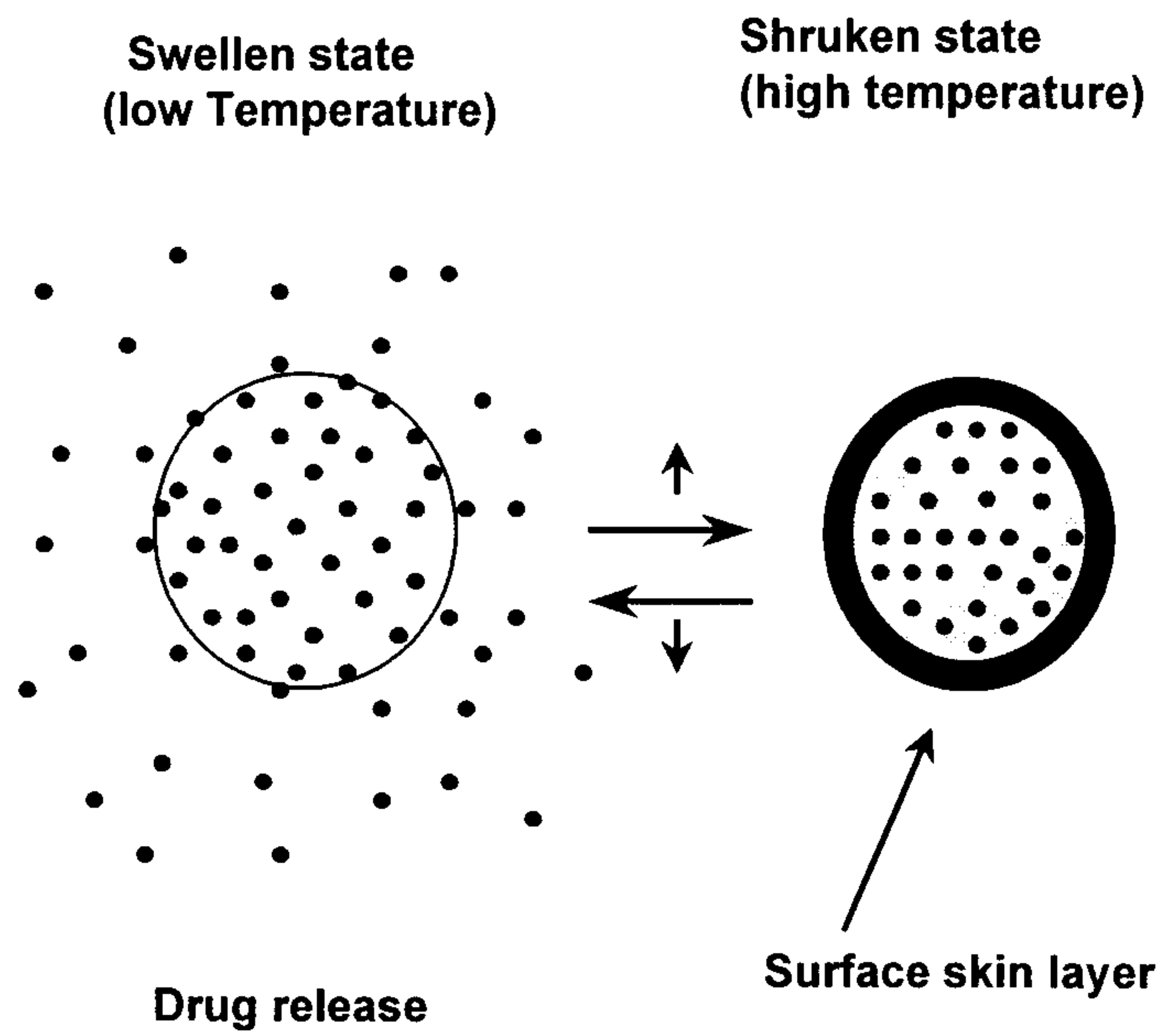
Fig. 3는 Okano<sup>24</sup> 가 만든 poly(NIPAAm-co-RMA)겔의 약물 방출 시스템이다. 또한 Iwata<sup>28</sup> 등은 다공성 poly(vinylidene fluoride)의 멤브레인 안에 PNIPAAm을 그래프팅 시킨 후 온도에 반응하여 약물을 방출하는 수화겔의 거동에 관하여 연구하였다.

그리고 Bae<sup>3,4,5,26</sup> 등이 34 °C에서 뚜렷한 상전이를 나타내는 NIPAAm에 AAm를 공중합 시킨 수화겔을 제조하여 공중합된 단량체가 친수성이면 LCST가 높은 온도로 이동되고 소수성기를 갖는 단량체가 도입되면 LCST가 낮은 온도쪽으로 이동된다는 결과를 얻음으로써 수화겔의 LCST 조절을 가능하게 했다.

그러나 대부분의 온도 민감성 수화겔은 일정 임계 온도에서 전체적으로 겔의 상변화가 일어나거나 약물방출 이용시 겔 전체가 on-off 시스템으로만 작용한다.



**Poly(NIPAAm-co-RMA)**



**Figure 3. On-off switching mechanism of drug release.**

따라서 본 연구에서는 온도 민감성이 있는 NIPAAm과 이온화기를 갖고 있는 AAc를 전류가 흐르는 상태에서 중합시킨 후 온도에 따라 기울기 형태로 서로 다른 상변화를 일으키는 poly(NIPAAm-co-AAc)겔을 합성했다. 또한 전류를 가하지 않고 중합한 poly(NIPAAm-co-AAc)겔과 중합 후 전류를 가한 겔과도 비교 실험했다. 공중합 수화겔의 팽윤 특성을 알기위해 온도를 변화시키면서 일정한 온도에서 평형에 도달한 수화겔의 무게를 측정했다. 이러한 팽윤 변화는 DSC로 측정한 흡열피크의 전이 현상을 통하여 확인했다. 또한 이들의 상전이 변화는 photograph를 통해 관찰하였다.

이러한 특성들을 통해 하나의 겔로부터 서로 다른 상전이를 관찰함으로써 좀 더 효율적인 화학적 센서나 약물전달 시스템 등에 응용할 수 있다고 기대한다.

## 제 2 장 실 험

### 2. 1 시약

N-isopropylacrylamide (Eastman Kodak. U. S. A)는 70 : 30의 hexane과 benzene에서 재결정한 후, acrylic acid (Wako Pure Chemical Industries)는 60°C의 감압하에 증류한 후 사용했다. 개시제인 ammonium persulfate, 가교제인 methylenebisacrylamide, 그리고 반응 촉진제인 N, N, N, N'-tetraethylmethylenediamine (TMEDA)는 Aldrich chemical사 제품을, 증류수는 3차 증류수를 사용했다.

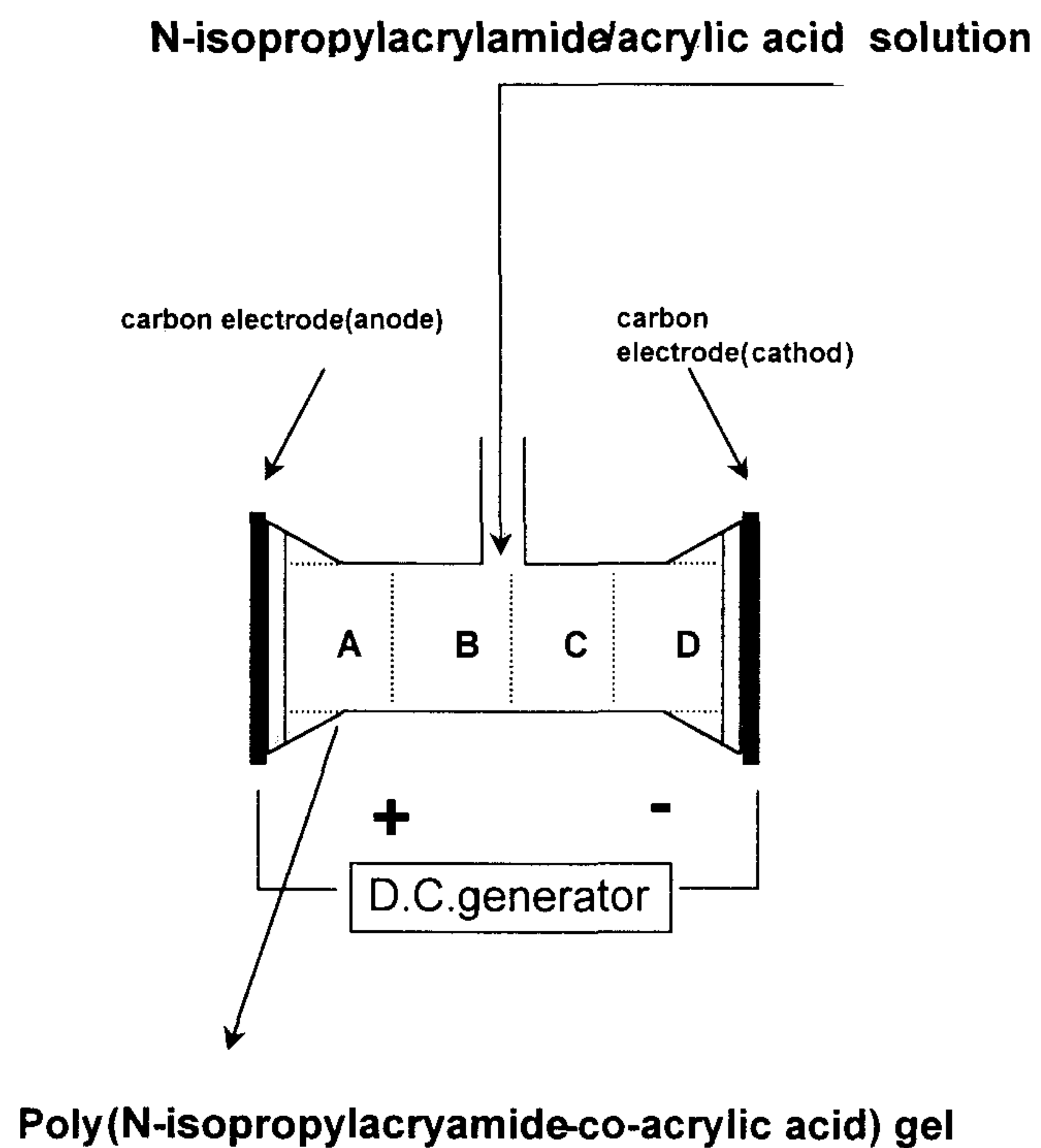
### 2. 2 실험 장치

본 실험에 이용한 전류 조절 장치 POWER SUPPLY 는 모델명 PT 70-10 MPC (Power Tech. Co. Ltd)로서 단상 220 VAC 60 Hz를 입력 전원으로 하여 직류로 변환시킨 후 power amp를 통해 양질의 안정된 직류 전원을 출력시키는 직류 전원 장치이다. 이 장치의 최대 출력 전압은 70 볼트이며 출력 전류 범위는 0-10 mA이며 임의로 전류의 세기를 조절할 수 있다.

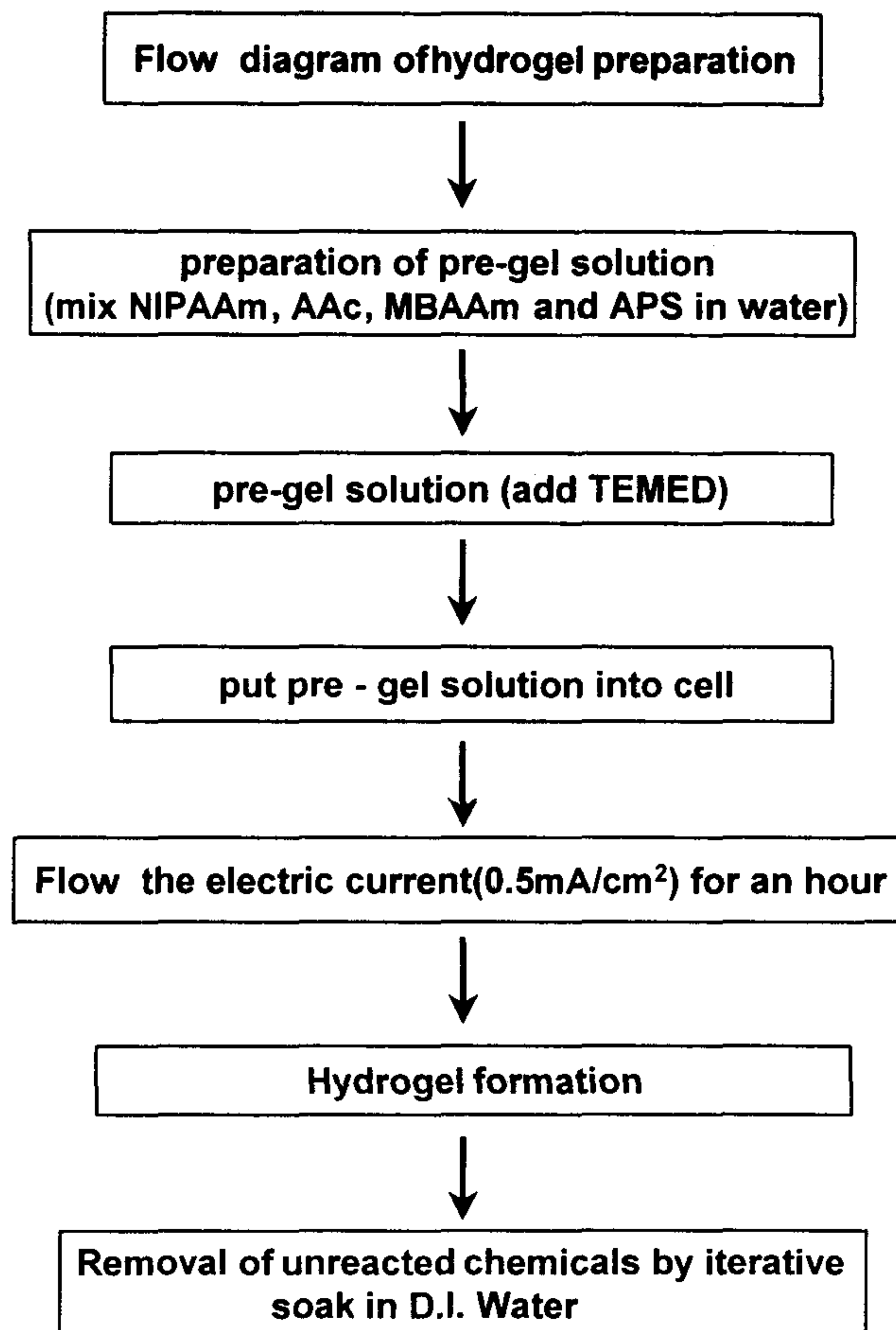
### 2. 3 겔의 합성

Poly(NIPAAm-co-AAc)겔은 자유 라디칼 중합에 의해서 합성했다.  $4.5 \times 10^{-2}$  몰의 NIPAAm과  $7.6 \times 10^{-4}$  몰의 AAc에  $6.5 \times 10^{-4}$  몰의 MBAA를 100 ml의 물 속에서 용해시키고  $4.4 \times 10^{-4}$  몰의 APS를 첨가

하여 상온에서 교반시킨 후 질소 가스로 2시간 동안 처리했다. 그 후 혼합 용액 10 ml를 취해 셀에 넣은 후 1시간 동안  $0.5 \text{ mA/cm}^2$ 의 전류를 흐르게 하면서 중합했다. 중합에 앞서 반응 촉진제인 TMEDA  $1.7 \times 10^{-4}$  몰을 첨가하였다. 실험실에서 제작한 셀의 모형은 Fig. 4에 나타낸 바와 같은데, 셀 (길이 6 cm, 단면적  $0.715 \text{ cm}^2$ )은 양쪽에 탄소 전극판을 고정 시킬 수 있고 전류 조절 장치가 연결되어 있다. 중합이 끝난  $60^\circ\text{C}$ 로 온도를 올려 수축된 겔을 셀로부터 분리해 낸 다음 미반응 단량체 및 첨가제를 제거하기 위하여 일주일 동안 신선한 증류수로 바꾸어 주면서 정제시켰다. (scheme 1). 그 후 겔을 4등분하여 실험했다. Fig. 4의 A번은 양극(+)에 접한 겔이고 B, C, D로 갈수록 음극(-)에 접한 겔이다. 또한 비교 시료로써 아래와 같은 조건하에서 4개의 겔을 준비했다. 첫째, 위와 같은 조건의 혼합 용액을 셀에 넣어 전류를 가하지 않고 실온에서 중합한 poly(NIPAAm-co-AAc)겔. 둘째, 중합된 Poly(NIPAAm - co-AAc)겔에  $0.5 \text{ mA/cm}^2$ 의 전류를 가한 겔. 셋째, 같은 조건의 혼합 용액에 소량의 가성소다를 첨가하여 AAc를 이온화 시킨 후 셀에 넣어  $0.5 \text{ mA/cm}^2$ 의 전류 하에서 중합한 겔. 넷째, NIPAAm 모노머를 자유 라디칼 중합에 의해 합성한 PNIPAAm 겔을 시료로 준비했다. 그 후 각 겔들의 상태 변화를 비교했다. 전류가 겔에 미치는 영향을 알아보기 위하여 전류의 세기를 0, 0.5, 1, 3 mA로 변화 시켜 중합하고, AAc양을 0, 0.86, 1.7, 2.8 mol %로 증가시키면서 중합한 겔의 LCST 변화도 관찰했다.



**Figure 4. Schematic diagram of apparatus for polymerization of poly(NIPAAm-co-AAc) gels.**



**Scheme 1. Flow diagrams of hydrogel preparation.**



## 2. 4 가교 공중합체의 온도에 따른 팽윤성 측정

가교된 poly(NIPAAm-co-AAc)겔의 물에 대한 팽윤도를 측정하기 위해 일정 시간동안 증류수 속에서 팽윤 시킨 후 20 ~ 60 °C까지 온도를 증가시켜 일정한 온도의 평형에 도달한 수화겔의 무게를 측정했다. 고분자 겔들은 4등분 (양극 부분부터 A, B, C, D) 하여 실험에 사용했고, 측정시 겔 표면의 과량의 물을 여과지로 제거 한 후 측정했다. 그 후 물속에서 팽윤된 겔들을 꺼낸 다음 진공 오븐속에서 일주일 동안 건조시켰다. 이 때 팽윤율을 다음과 같은 방법으로 구했다.

$$\text{팽윤율}(swellingratio) = \frac{W_s}{W_d}$$

여기에서  $W_s$ 는 팽윤된 수화겔의,  $W_d$ 는 건조된 수화겔의 무게이다.

## 2. 5 시차 주사 열량계법에 의한 열적 성질 측정

모든 시료의 열적 성질은 시차주사열분석기(DSC, General V4.1C Dupont 2100)를 이용하여 측정했으며 물 속에서 평형 상태에 이른 겔을 10 ± 3 mg 정도 취해 샘플 튜브에 넣고 질소 기류 하에 0 °C부터 100 °C까지 10 °C/min 으로 온도를 상승시키면서 상전이시 수반되는 흡열 피크를 측정했다. 측정된 DSC 흡열 피크의 최저 점 온도를 시료의 LCST로 나타냈다.

## 2. 6 적정

poly(NIPAAm-co-AAc)겔을 적정하기 위해서, 준비된 겔을 완전하게 건조시켜 파우더로 만든 다음 100 mg씩 취해 증류수로 용해 시켰다. 그 후 고분자의 카르복실 그룹을 이온화 시키기 위해 0.1 N NaOH를 첨가했다. 0.1 N HCl을 사용한 역적정은 autoburet과 pH meter를 이용해서 실험하였다. 실험 중 항온조로 일정 온도를 유지하면서( $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ ) 실험했다.

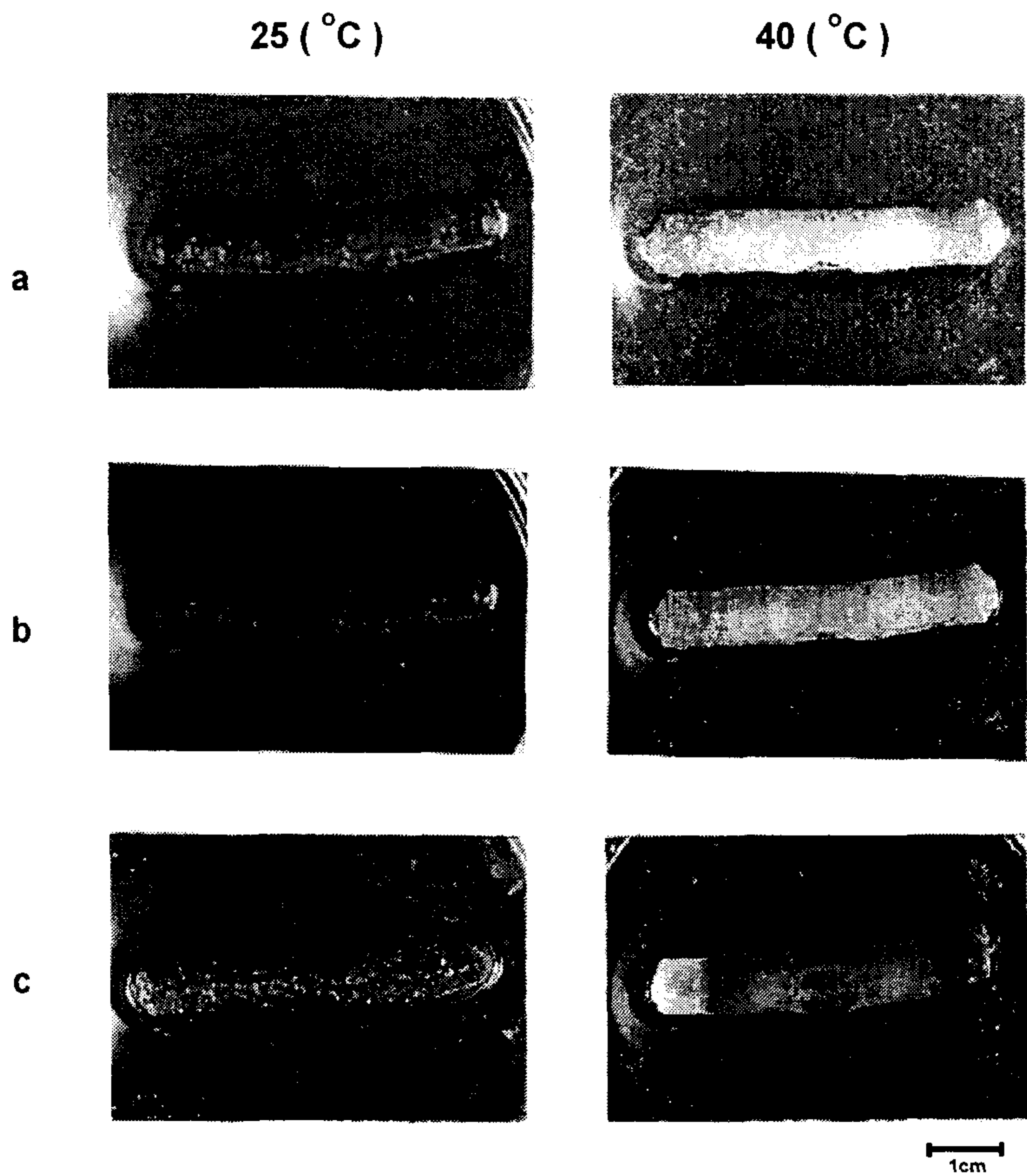
### 제 3 장 결 과 및 고 찰

#### 3. 1 가교겔의 온도에 따른 상전이 현상.

각 공중합체의 상전이 현상을 관찰하기 위하여 물속에서 온도를 증가시키면서 각 겔들의 변화를 관찰했다.

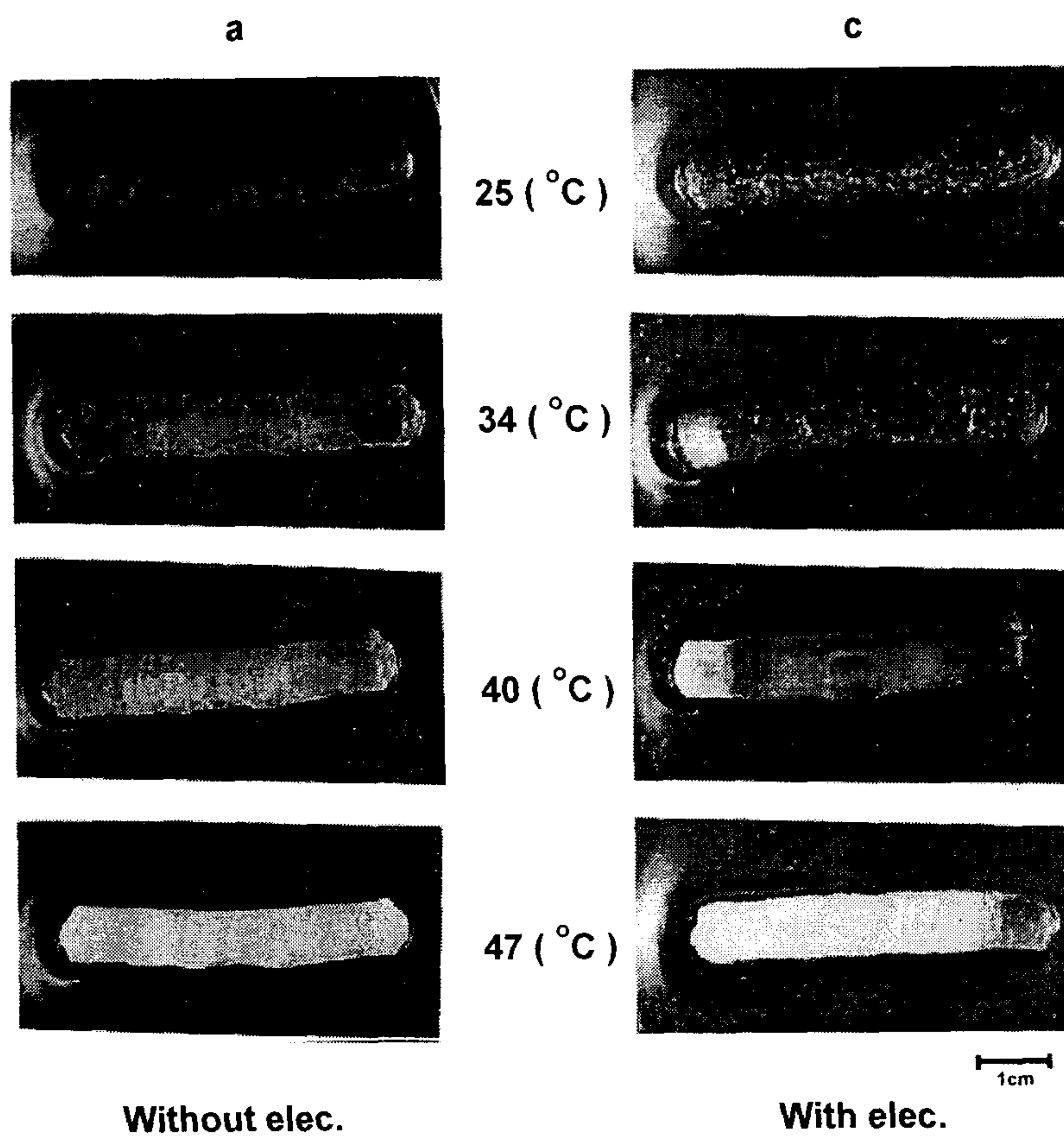
Fig. 5는 poly(NIPAAm-co-AAc)겔의 온도변화에 따른 상전이 현상을 나타낸 것이다. 그림에서 a는 NIPAAm과 AAc를 전류를 가하지 않고 산화-환원 중합으로 만든 공중합 겔이며, 비교 시료인 b는 a와 같은 방법으로 겔을 중합한 후 이 겔에  $0.5 \text{ mA/cm}^2$ 의 전류를 가한 공중합 겔이다. c는 본 연구에서 의도한 시료로서  $0.5 \text{ mA/cm}^2$ 의 전류를 가한 상태에서 산화-환원 방법으로 중합한 겔이다. 이렇게 만든 각 겔에 대하여 온도에 따른 상전이 변화를 관찰했다. 이 때 a, b, c 겔 모두 PNIPAAm의 LCST ( $34^\circ\text{C}$ ) 보다 낮은 온도인  $25^\circ\text{C}$ 에서는 상전이가 이루어지지 않았지만 PNIPAAm의 LCST보다 높은 온도인  $40^\circ\text{C}$ 에서는 c 겔이 a, b 겔과는 다른 양상을 보였다. 이 온도에서 a 및 b 겔은 겔 전체가 불투명해졌지만, 전류를 가하면서 중합한 겔 c는 왼쪽부터 불투명해져서 오른쪽으로 갈수록 투명한 상태를 보여주었다.

Fig. 6는 온도를 증가시켰을 때 본 연구가 의도한 시료의 상변화를 좀더 관찰해 보기 위하여 온도를  $25 - 47^\circ\text{C}$ 로 올리면서 그 변화를 관찰한 것이다. 낮은 온도일 때는 전류를 가하지 않은 상태에서 중합한 겔 (a)과 전류하에서 중합한 겔 (c) 모두 투명한 상태를 보여 주었다. 그러나 온도가  $25^\circ\text{C}$ 로부터  $34, 40, 47^\circ\text{C}$ 로 점점 올라갈수록 a 겔은 전체적으로 불투명해졌지만 c겔은 온도 증가에 따라 단계적으로 상전이가 일어남을 사진으로 확인할 수 있었다.



**Figure 5. The photography of the phase transition of gels induced by the change of the temperature between 25 and 40°C .The bar represents 1 cm**





**Figure 6. The photography of the phase transition of gels induced by the gradient change of the temperature. The bar represents 1 cm.**

### 3. 2 물에 팽윤된 가교 공중합체의 열적 성질

PNIPAAm 수화겔의 부피가 수축하고 겔이 불투명해질 때 흡열반응 ( $H > 0$ ) 즉, 에너지 소비를 동반한다. 따라서 PNIPAAm 수화겔이 상전이를 일으킬 때 수화겔의 내부에너지 변화를 측정하므로써 정확한 상전이 온도 및 상전이에 따른 열량을 알 수 있으며, 수화겔과 용액간의 친수성/소수성 상호작용, 용액의 이온력에 따른 상전이 특성의 변화 등을 관찰할 수 있다<sup>17-19</sup>.

Fig. 7은 PNIPAAm 만으로 중합한 겔 (E)와 전류를 가하지 않고 중합한 poly(NIPAAm-co-AAc)겔 (F)의 열분석 결과를 나타낸 그림이다. 열분석 연구에 사용한 각 시료들은 실온의 증류수에서 평형에 도달할 때까지 팽윤시킨 후 측정했다. DSC 곡선을 보면 PNIPAAm만으로 중합한 겔 (E)는 35 °C 부근에서, 전류를 가하지 않고 중합한 poly(NIPAAm-co-AAc) 겔 (F)는 37.1 °C 부근에서 흡열피크를 나타냈다. 이렇게 수화겔이 흡열 피크를 나타내는 것은 가교 공중합체 내부의 급격한 탈수 현상을 의미하여 이 온도에서 수화겔의 LCST를 확인할 수 있었다<sup>32</sup>. 또한 공중합 겔 (F)는 PNIPAAm (E) 겔보다 높은 온도에서 흡열 피크가 나타남을 확인 했다. 이것은 일반적으로 NIPAAm과 친수성 단량체의 공중합체가 높은 LCST를 나타낸다는 내용과 일치된 결과이다<sup>33-37</sup>.

Fig. 8은 본 실험에서 의도적으로 0.5 mA/cm<sup>2</sup>의 전류하에서 중합한 poly(NIPAA m-co-AAc) 겔을 4 등분하여 평형에 도달시킨 후 각 부분 A, B, C, D의 열분석 결과를 나타낸 그림이다.

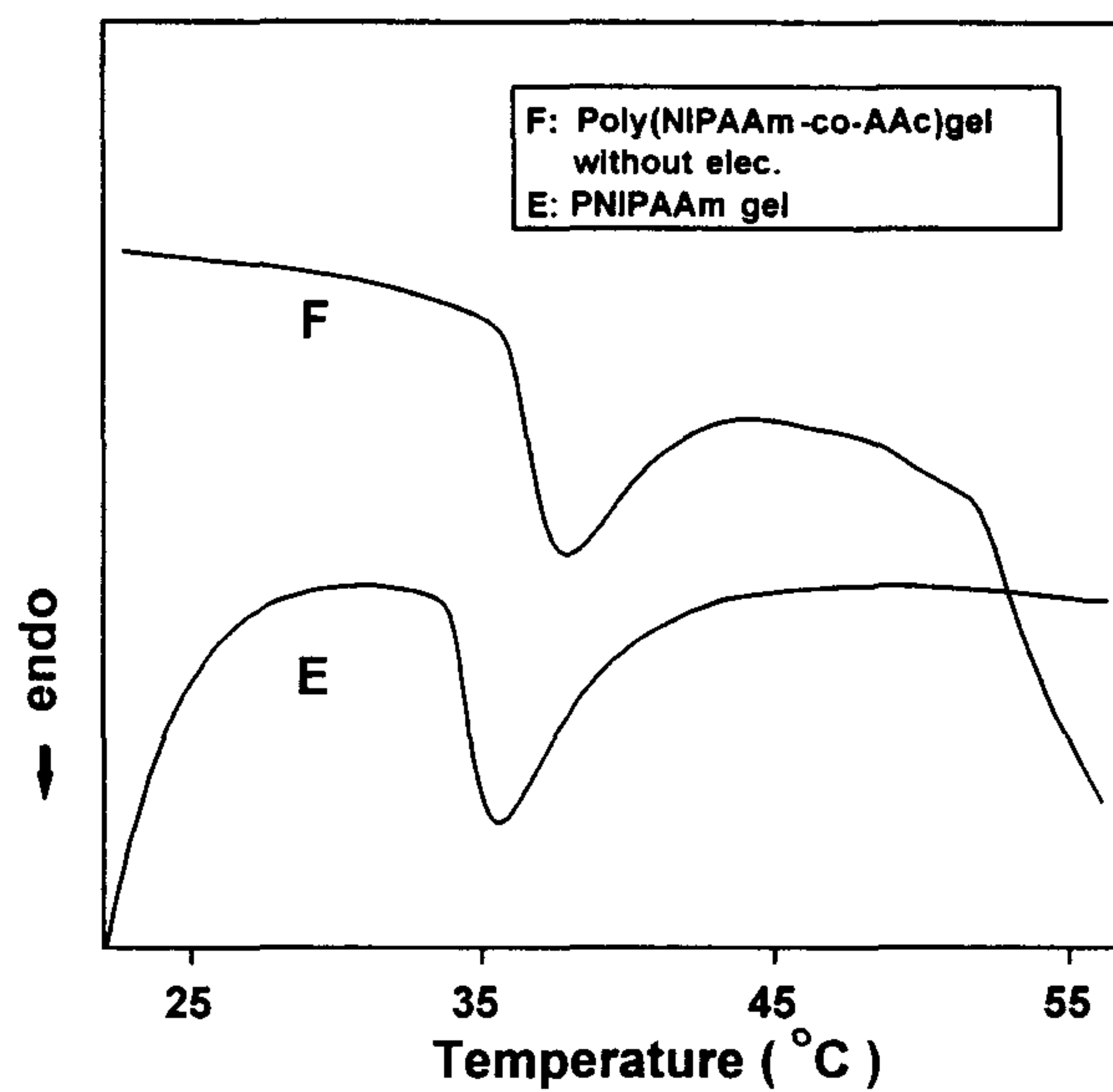
그림에서 볼 수 있는 바와 같이 0.5 mA/cm<sup>2</sup>의 전류를 가하면서 중



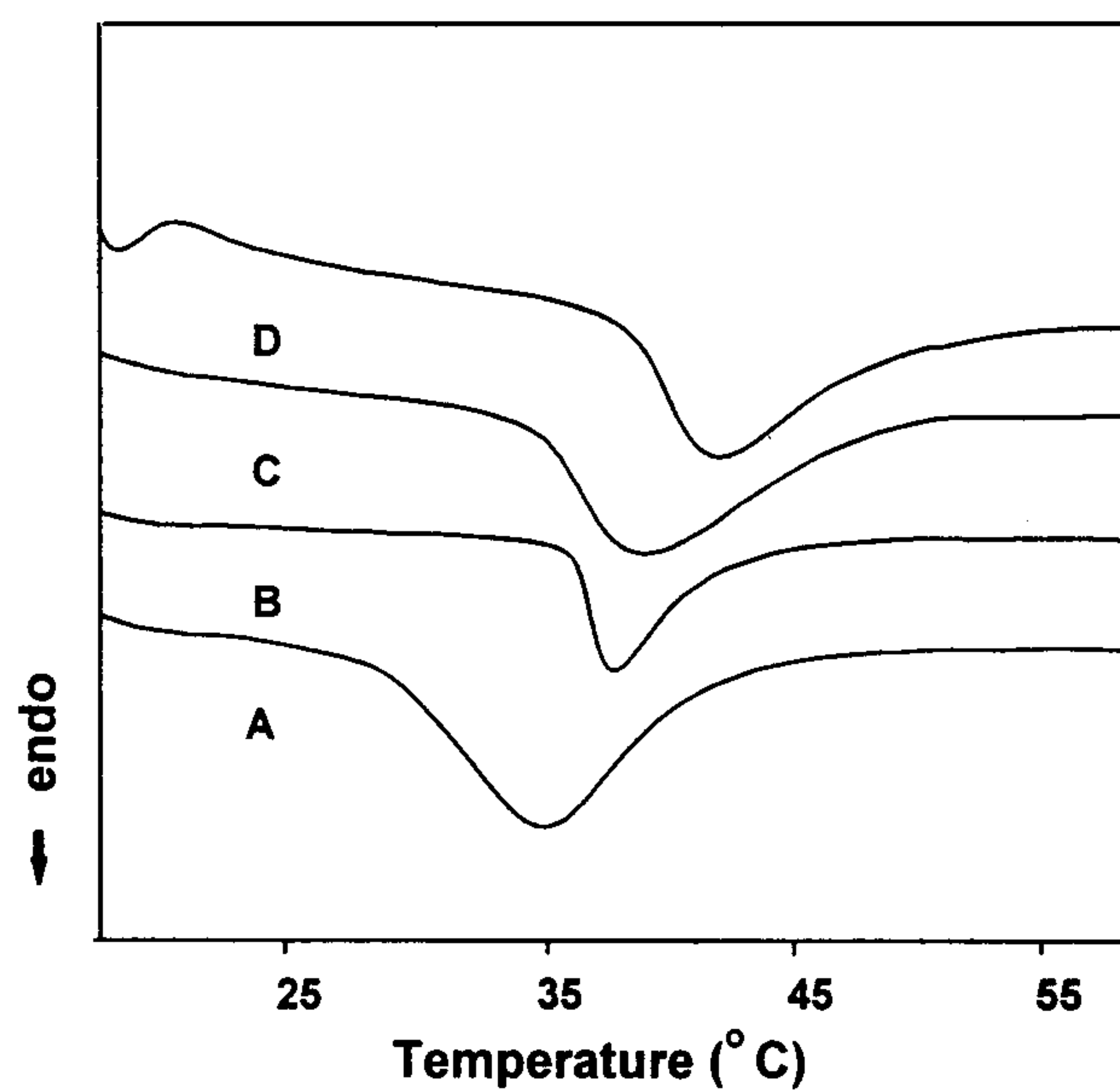
합한 겔 A, B, C, D 의 상전이 온도는 각각 36.2, 39.2, 40, 및 41 °C 로서 각 겔들의 흡열피크가 관찰되었다. 이것은 겔 A로부터 겔 D 쪽으로 이동할 수록 - 즉, 음극에 가까워질수록 흡열피크가 높은 온도에서 나타났다. 이렇게 전류를 가해 중합한 겔 각 부분이 단계적으로 다른 LCST를 보여주는 이유란 NIPAAm 과 AAc를 중합할 때 전류의 영향으로 인해 극성을 갖는 모노머(AAc)들이 양극을 향해 이동하면서 중합이 완료되어 AAc 모노머가 겔에 기울기형으로 구성되었기 때문이라 생각한다.

Fig. 9는 poly(NIPAAm-co-AAc)겔의 중합 과정에서 전류가 미치는 영향을 알아보기 위하여 전류를 가하지 않고 공중합한 겔 (Fig. 3 : F)에 0.5 mA/cm<sup>2</sup>의 전류를 1시간 동안 가한 후 이 겔을 A, B, C로 3등분하여 DSC를 측정한 결과이다. 그림에서 볼 수 있는 바 3등분한 겔은 각 부분에 대하여 LCST의 차이를 보이지 않았다. Fig.9의 poly(NIPAAm-co-AAc)겔에 대한 LCST가 전류를 가하여 중합한 poly(NIPAAm-co-AAc)겔의 LCST 변화와 다르게 겔의 위치와 상관없이 일정한 LCST를 나타내는 것은 겔의 공중합 조성면에서 중합이 완료된 후라면 전류의 영향을 받지 않아 LCST 변화가 없었다고 생각된다. 즉, 기울기형으로 LCST의 변화를 보여주는 겔은 중합 과정에서 전류에 의해 공중합체의 조성이 균일하지 않은 상태로 중합이 완료되었기 때문이라고 생각된다.

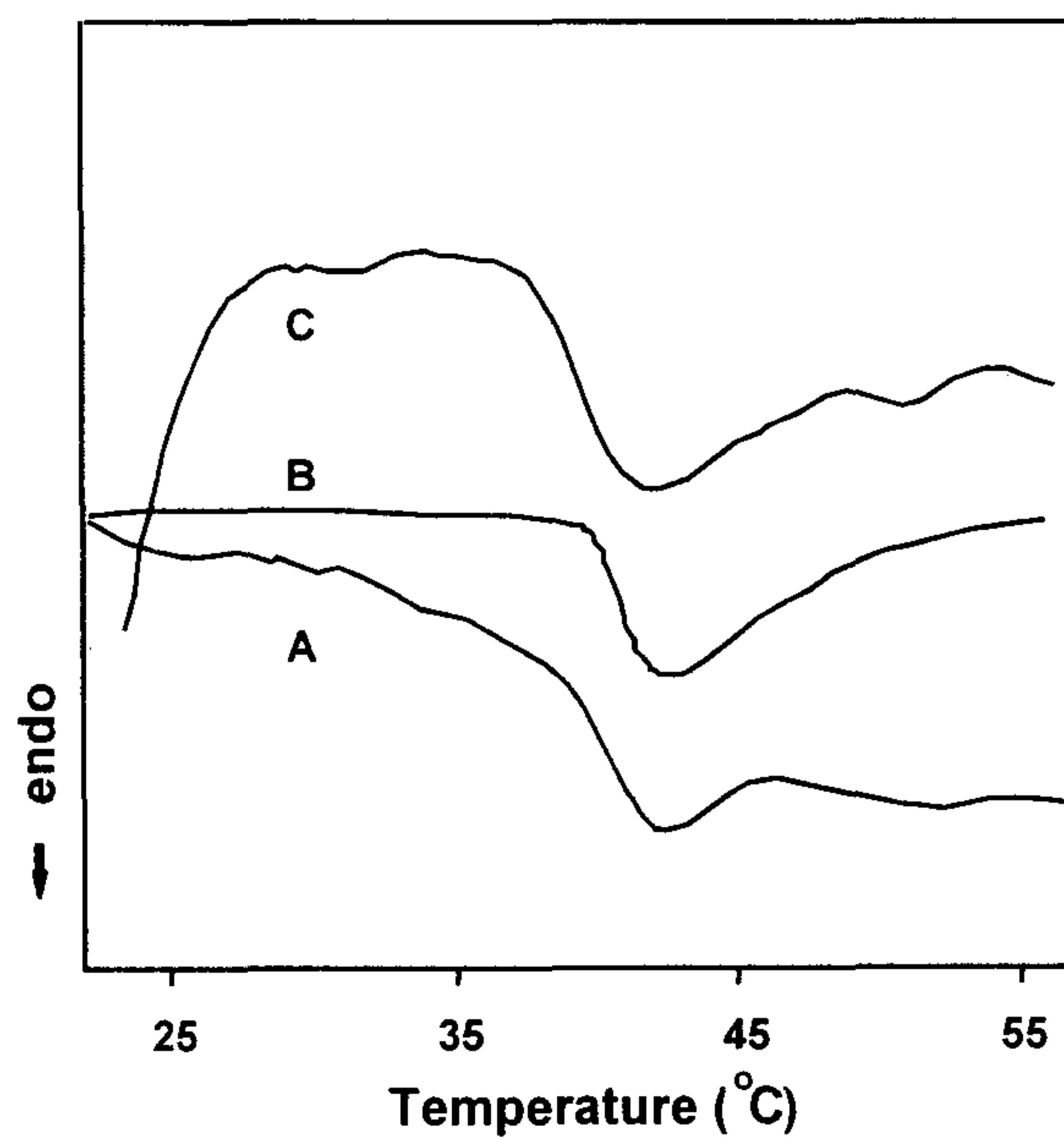
Table 1은 물속에서 팽윤시킨 각 겔들의 DSC결과를 요약한 표이다.



**Figure 7. DSC thermograms for PNIPAAm gel (E) and poly(NIPAAm-co-AAc)gel (F) polymerized without electric current.**



**Figure 8. DSC thermograms for each section of poly(NIPAAm-co-AAc)gels polymerized with electric current ( 0.5mA/cm<sup>2</sup> ).**



**Figure 9. DSC thermograms for each section of poly(NIPAAm- co- AAc) gels which was applied electric current density.**

**Table 1. Thermal properties for four sections (A, B, C) of the poly(NIPAAm-co-AAc)gels synthesized with/without electric current**

	A(LCST)	B	C
Only NIPAAm	36.66 (°C)	36.66 (°C)	36.66 (°C)
Copolymer	37.14 (°C)	37.14 (°C)	37.14 (°C)
nonion copolymer	36.32 (°C)	39.18 (°C)	41 (°C)
ion copolymer	39.84 (°C)	41.13 °C)	41.11 (°C)

### 3. 3 가교 공중합체의 온도에 따른 팽윤성

가교 공중합체의 온도 변화에 따른 영향을 고찰하기 위해서 수화겔의 팽윤도를 측정했다.

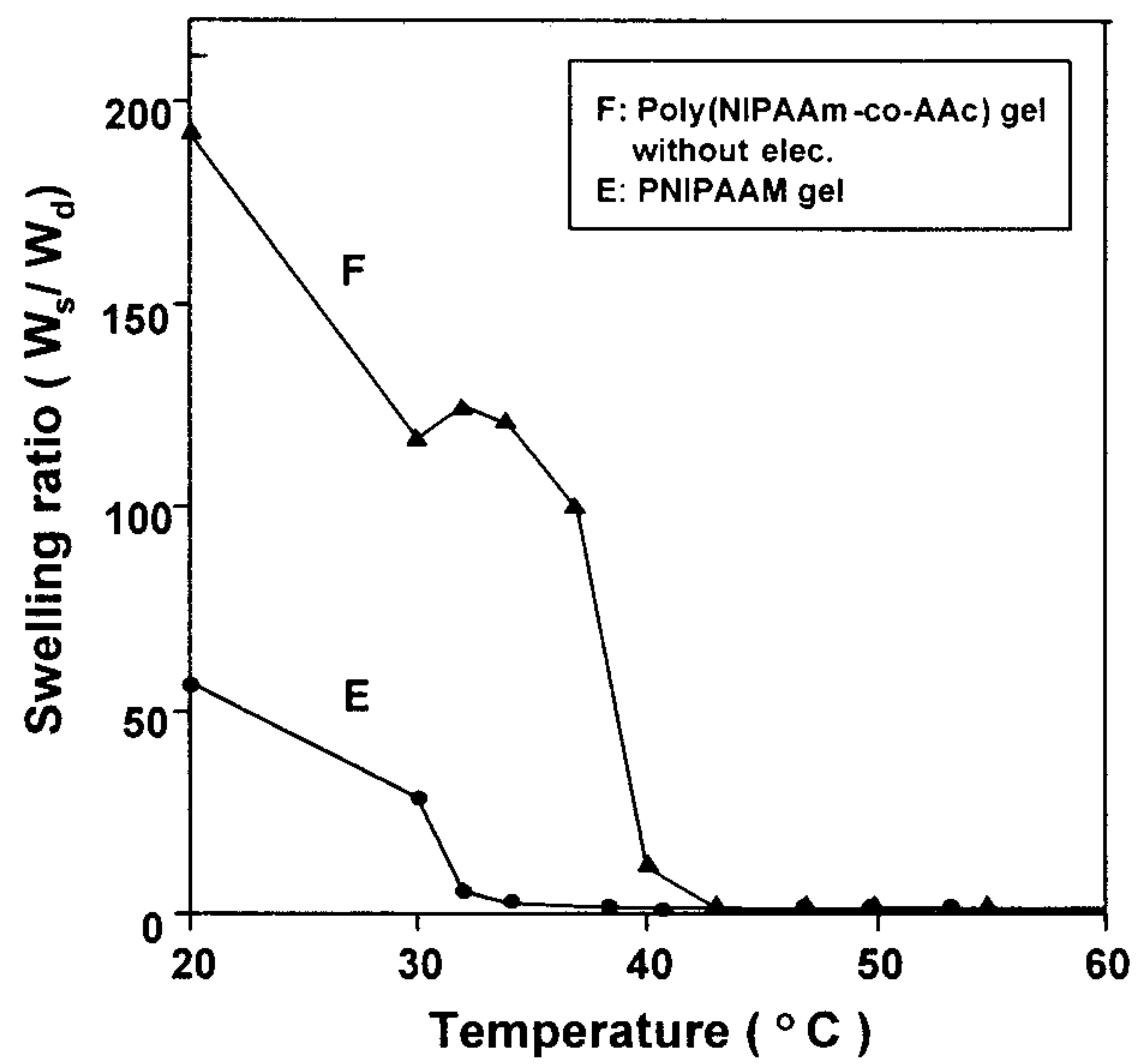
Fig. 10은 PNIPAAm만으로 이루어진 겔(E)와 전류를 가하지 않고 실온에서 공중합한 poly(NIPAAm-co-AAc)겔의 팽윤율과 상전이 거동을 비교한 것이다. 공중합한 겔 (F)은 PNIPAAm (E)겔보다 팽윤율이 컸으며 상전이 온도 또한 높았다. 이와 같은 결과는 NIPAAm이 친수성 강한 AAc와 공중합함으로써 폴리머 전체적으로 친수화 특성이 강해 LCST가 증가된 것이라 생각된다<sup>10,15</sup>.

Fig. 11은 0.5 mA/cm<sup>2</sup>의 전류 하에서 겔을 중합한 후 4등분한 겔 A, B, C, D의 온도에 따른 팽윤율 곡선을 나타낸 그림이다. 이들 모두 낮은 온도에서 높게 팽윤되었지만 온도가 올라 갈수록 팽윤도가 감소하고 상전이 온도는 각각 37, 40, 41 및 41.5 °C로 차이를 나타냈다. 겔 A의 팽윤율이 가장 낮았으며 LCST 또한 낮은 온도에서 일어남을 확인할 수 있기 때문에 DSC 결과와 일치됨을 알 수 있었다. 이러한 이유는 NIPAAm과 AAc 공중합시 전류에 의해 양극 주위에 수소(H<sup>+</sup>) 이온과 같은 양이온들이 많이 발생되어 poly(NIPAA- m-co-AAc) 사슬의 카르복실 그룹이 음극 주위의 카르복실 그룹보다 양성화가 더 잘 진행된다. 따라서 양극 부분의 고분자 주위에 수화되어 있는 물 속에는 많은 양이온들이 포함되어 있다. 결과적으로 겔 A는 소수화 환경을 지니게 되어 낮은 상전이 온도를 갖게 되고, B, C, D 겔 부분으로 갈수록 양극으로부터 멀어져서 양성자는 줄어들고 점차적으로 겔은 소수화에서 친수화로 변하게 되어 기울기형으로 상전이를 나타낸



다고 생각된다. 그러나 A 부분의 겔에 비해 친수화 특성이 강한 B, C, D 부분의 겔에 대한 상전이는 그다지 큰 차이를 보이지 않고 있다.

Fig. 12는 중합하기 전 NIPAAm과 AAc의 혼합용액속에 소량의 가성소다를 첨가하여 AAc를 이온화 시킨 다음 전류를 가하면서 공중합한 poly(NIPAAm-co-AAc)겔을 4등분한 후 온도에 따른 팽윤율과 상전이 거동을 조사해서 나타낸 그림이다. 이 겔의 각 부분 A, B, C와 D 역시 다른 팽윤율 곡선을 나타냈으며 A로부터 B, C, D 로 이동할 수록 상전이 온도가 각각 40, 42, 42.5 및 43 °C로 증가했다. 또한 Fig. 5와 비교하면 각 겔들의 상전이 온도가 더 높은 곳에서 일어남을 알 수 있었다. 이러한 결과는 이온화된 AAc가 양극에서 발생하는 양성자에 의해서 쉽게 양성화되지 못하였기 때문에 좀더 높은 온도에서 상전이 온도가 관찰된다고 생각한다.



**Figure 10. Swelling curves for PNIPAAm gels (E) and poly(NIPAAm-co-AAc)gel (F) polymerized without electric current density ( $0.5 \text{ mA/cm}^2$ ).**

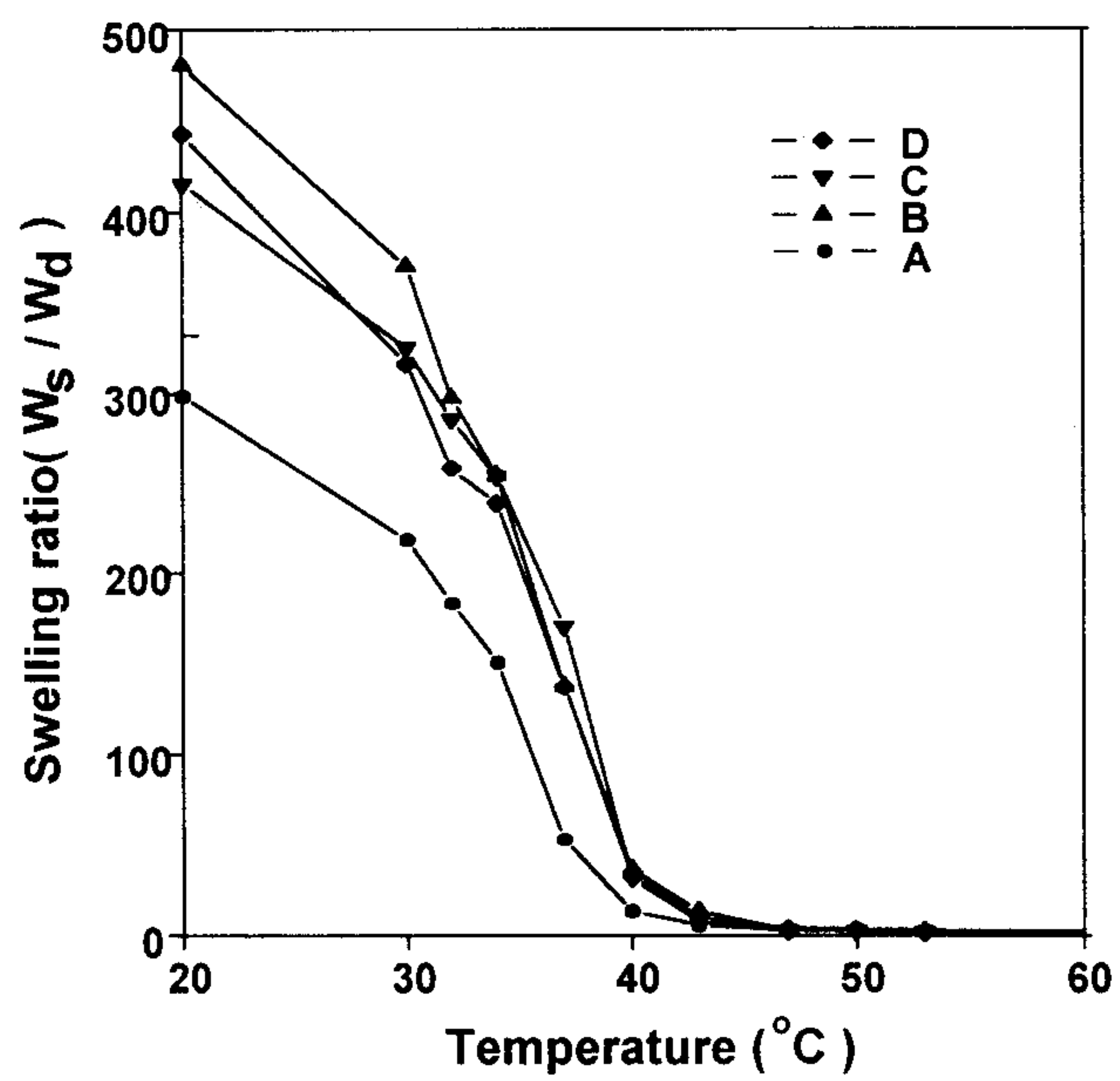
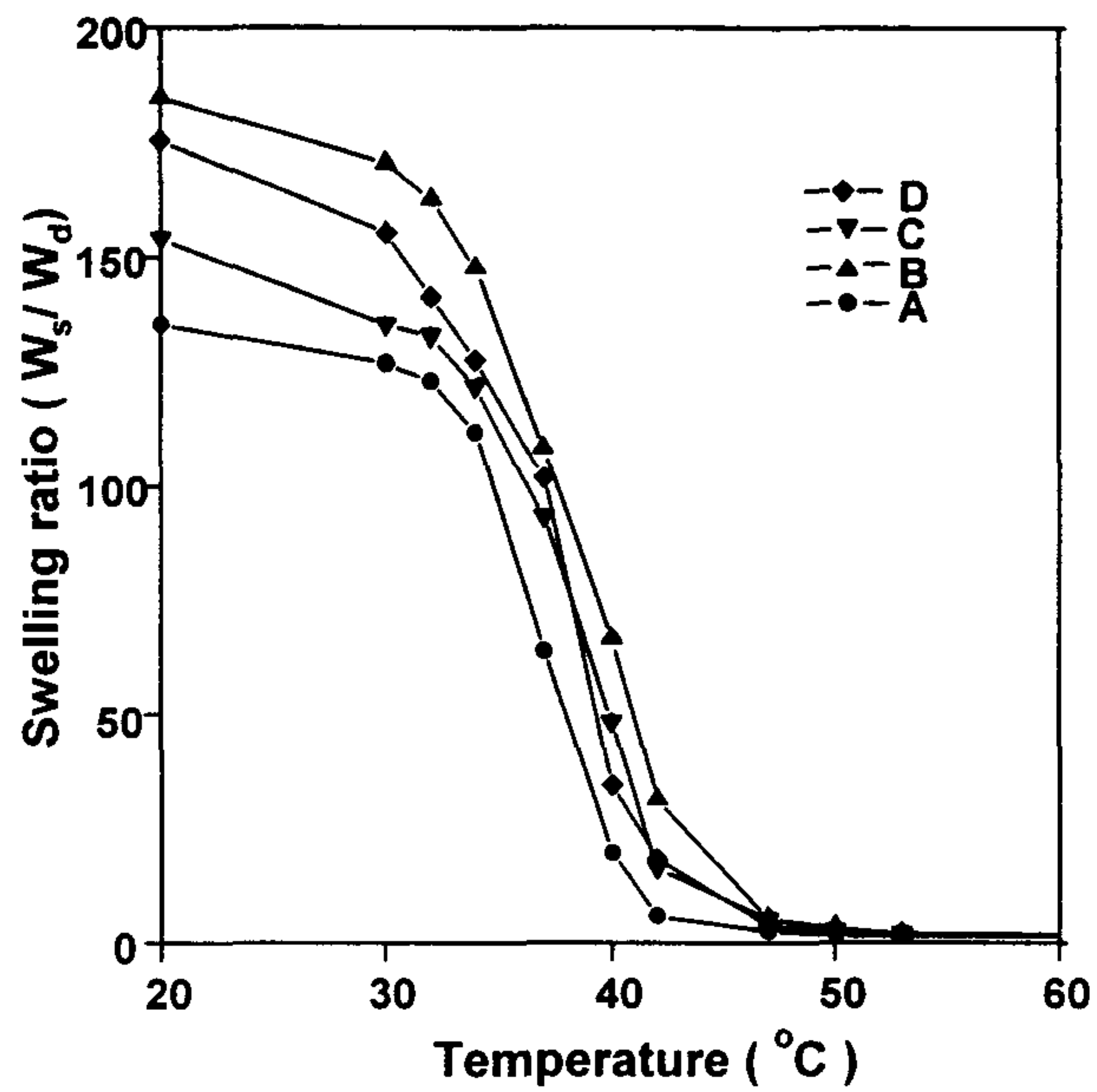


Figure 11. Swelling curves in each section of poly(NIPAAm-co-AAc)gels polymerized with electric current density ( $0.5 \text{ mA/cm}^2$ ).

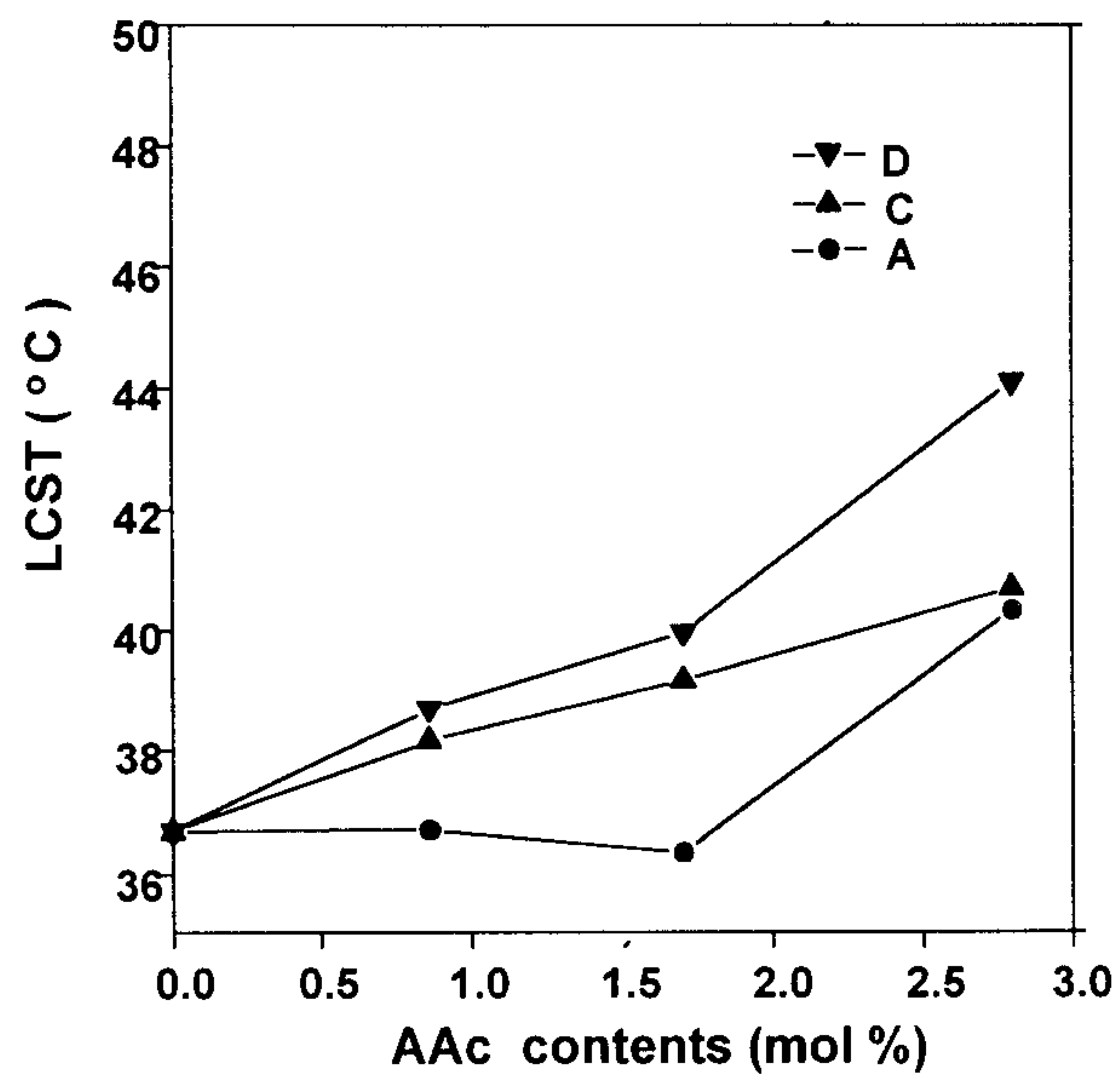


**Figure 12. Swelling curves in each section of ionized poly(NIPAAm-co-AAc)gels polymerized under electric current density ( $0.5 \text{ mA/cm}^2$ )**

### 3. 4 가교 공중합체의 AAc양에 따른 LCST 변화

Fig. 13은 AAc양을 0, 0.86, 1.7, 2.8 mol%로 증가시키면서 전류하에 공중합한 poly(NIPAAm-co-AAc)겔 각부분의 LCST변화를 나타낸 그림이다. 팽윤곡선에서 볼 수 있는 것처럼 1.7 mol%의 AAc를 공중합한 겔 A부분의 감소를 제외하면 AAc 양이 증가할 수록 LCST도 점차 증가함을 알 수 있었다. 이것은 NIPAAm 모노머에 친수성 단량체를 공중합해 주면 높은 LCST를 나타낸다는 사실과 일치되는 결과이다<sup>33-37</sup>. 또한 AAc 양이 각각 다른 공중합 겔에서 양극 주위에 있는 겔 A의 LCST가 겔 C와 D보다 낮음을 확인 할 수 있었다. 이러한 차이는 양극 주위에서 일어나는 전기 분해와 이것에 영향받을 수 있는 겔 내부의 거리 때문이라고 생각된다.

Table 2에 AAc 양에 따른 공중합 겔 각부분의 LCST를 요약해 놓았다.



**Figure 13.** The change of LCSTs for the each section of poly(NIPAAm-co-AAc)gels with the increase of AAc contents. The electric current density was applied 0.5 mA/cm<sup>2</sup> during the polymerization.



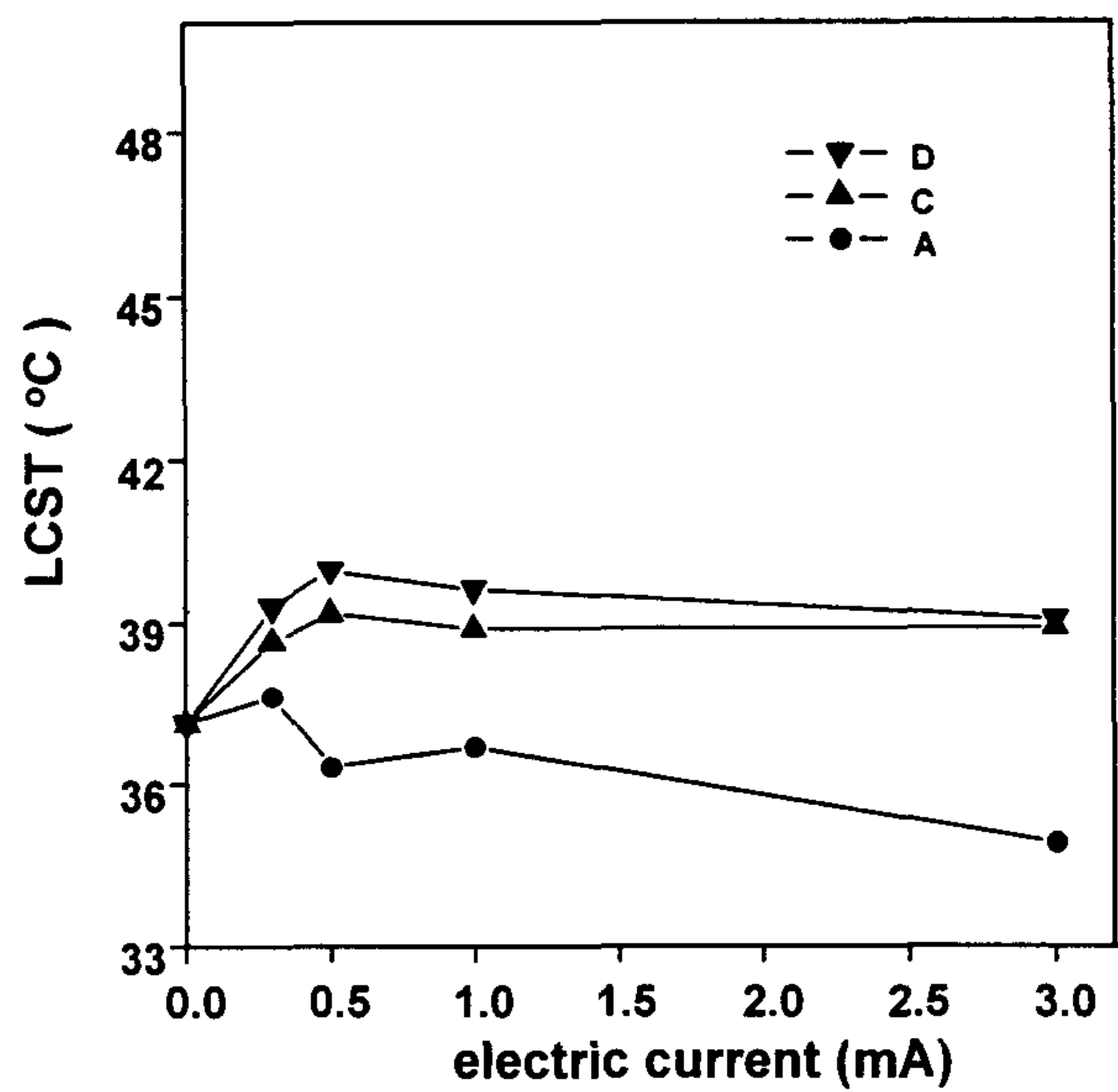
**Table 2. The change of LCSTs for the each section of the poly(NIPAAm-co-AAc)gels with the increase of AAc contents**

AAc 양(mol %)	A	C	D
0	36.66	36.66	36.66
0.86	36.69	38.17	38.72
1.7	36.32	39.18	39.98
2.8	40.34	40.71	44.11

### 3. 5 전류의 세기에 따른 각 공중합체의 LCST 변화

Fig. 14는 poly(NIPAAm-co-AAc)겔 중합시 전류의 세기에 따른 영향을 관찰하기 위해 전류의 세기를 각각 0, 0.5, 1, 3 mA/cm<sup>2</sup>로 변화시킨 겔을 준비하여 각 겔들의 LCST 변화를 관찰한 그림이다. 전류의 세기를 변화시키면서 중합한 겔들의 각 부분 중에서 음극 부분에 접한 C, D부분은 전류의 세기에 의해서 큰 영향을 나타내지 않지만 양극 부분에 접한 A 부분은 전류의 세기가 증가할 수록 감소하는 경향을 나타냈다. 이는 수용액에서 전류의 작용에 따라 물이 전기 분해되어 양극과 음극주위에서 다른 양상을 보이는 AAc 때문이라고 생각된다. 전류에 의해 수용액이 전해될 때 양극부분은 산화반응이 일어나서 하이드로늄이온 (H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>)과 산소 기체를 발생하여 낮은 pH가 되고, 음극부분은 환원반응으로 수소기체가 발생되어 높은 pH가 된다<sup>38</sup>. 그 결과 양극 주위의 AAc는 이온화된 AAc보다 양성화가 더욱 잘 진행되고 소수화 환경을 갖기 때문에 양극 주위의 폴리머 사슬 주위에는 물분자의 접근을 방해한다. 결과적으로 양극주위의 AAc는 음극주위의 AAc보다 덜 이온화되어 더 낮은 LCST를 나타낸다고 생각한다.

Table 3은 중합 과정에서 전류의 세기를 증가시킨 공중합 겔의 각 부분에 대한 LCST를 요약한 것이다.



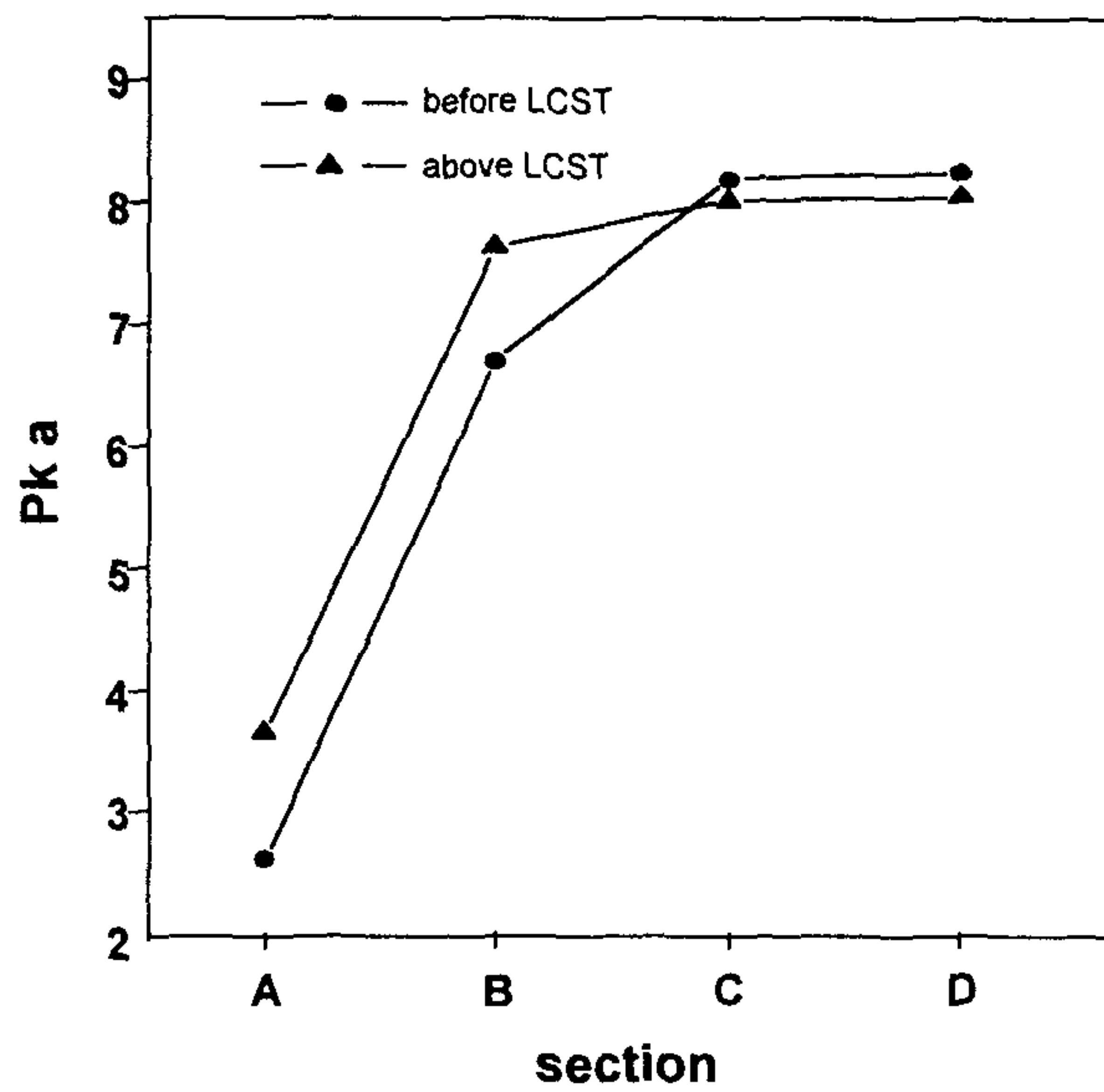
**Figure 14.** The change of LCSTs for the each section of poly(NIPAAm-co-AAc )gels with the increase of electric current density during polymerization . The gel was contained 1.7mol% of AAc.

**Table 3. The change of LCSTs for the each section of the poly(NIPAAm-co-AAc)gels with the increase of electric density during the polymerization**

electric current density (mA/cm <sup>2</sup> )	A	C	D
0	37.14	37.14	37.14
0.3	37.64	38.64	39.29
0.5	36.32	39.18	41
1	36.7	38.89	39.62
3	34.92	38.92	39.07

### 3. 6 공중합체의 pKa 측정

Fig. 15은 본 연구에서 실험한 poly(NIPAAm-co-AAc)겔의 LCST 변화에 양성화된 AAc가 미치는 영향을 알아보기 위하여 각부분 A, B, C, D 에서 AAc의 pKa 를 측정한 것이다. 양극부분에 근접해 있는 A, B 겔에 대한 AAc의 Pka는 직선적으로 증가했지만 양극에서 먼 C, D 겔의 경우 AAc의 pKa가 감소하거나 거의 일정함을 확인 할 수 있었다. 따라서 본 실험에서 합성한 양극 주위의 겔들은 전류로 인해 AAc의 이온화가 감소되어 NIPAAm의 소수화를 증가시켜 겔의 상변화를 일으킨 것이며, 결국 NIPAAm의 소수성 차이로 인해 겔 A, B, C, D는 다른 LCST를 갖게 된 것이다.



**Figure 15.  $Pk_a$  of AAc as a function of gel position in the poly(NIPAAm-co- AAc) gel, containing 1.7 mol % AAc.**



## 제 4 장 결 론

본 연구에서는 온도에 민감한 NIPAAm과 친수성인 AAc 모노머에 전류를 가하면서 산화-환원 반응으로 중합시켜 온도변화에 따라 상전이가 기울기 형태로 변화는 겔을 합성하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) PNIPAAm의 LCST 보다 낮은 온도인 25 °C에서는 상전이가 이루어지지 않아 투명하였지만 PNIPAAm의 LCST보다 높은 온도인 40 °C에서는 겔이 왼쪽부터 불투명해져서 오른쪽으로 갈수록 투명한 상태를 나타냄으로써 기울기형태의 상변화가 일어났다.

2) 이 겔의 팽윤율을 측정하여 상전이 거동을 조사했을 때 겔 각 부분이 서로 다른 팽윤율과 상전이 온도를 보였다.

3) 이 겔의 정확한 상전이 온도를 알 수 있도록 DSC를 측정한 결과 팽윤율 관찰결과와 마찬가지로 겔 각 부분의 LCST가 차이를 나타냈다. 즉 소수화 특성이 강한 겔 A부분이 가장 낮은 LCST를 나타내기 때문에 온도에 따라 기울기형 상전이 겔임을 알 수 있었고, AAc양이 증가 할수록 더 높은 LCST를 보였다.

4) 전류의 세기가 증가할 수록 양극 부분의 겔은 LCST가 감소했지만 반대부분의 겔은 전류에 의해서 큰 변화를 나타내지 않았다.

## 참 고 문 헌

1. R. A. Siegel and B. A. Firestone, *Macromolecules*, **21**, 3254 (1988).
2. T. Tanaka, I. Nishio, S. T. Sung, and S. U. Nisho, *Science*, **218**, 467(1982).
3. Y. H. Bae, T. Okano, R. Hsu, and S. W. Kim, *Macromol, Chem. Rapid Commun.*, **8**, 481(1987).
4. Y. H. Bae, T. Okano, and S. W. Kim, *Macromol. Chem, Rapid Commun.*, **9**, 185(1988).
5. Y. H. Bae, T. Okano, and S. W. Kim, *J. Controlles Release*, **9**, 271(1989).
6. R. Yoshida, K. sakai, T. Okano, Y. Sacurai, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.*, **3**, 155(1991)
7. Y. H. Bae, T. Okano, and S. W. Kim, *J. Polym. Sci. Polym. Phys*, **28**, 923(1990).
8. H. Fail, Y. H. Bae, Y. Feijen and S. W. Kim, *Macromolecules*, **25**, 5528(1992).
9. A. Stroeks, R. Paguaij, and E. Nies, *Polymer*, **32(14)**, 2653 (1991).
10. S. Akiyama, K. kawashima, and H. Fujishi, *Polymer*, **32(9)**, 1637(1991).
11. T. G. park and D. Patterson, *J. Polym. Sci. A2*, **6**,

- 1209(1968).
12. G. Rollason, J. E. Davies, and M. Sefton, *Biomaterials*, **14**, 153(1993).
  13. R. A. Siegel and B. A. Friestone, *Macromolecules*, **21**, 3253(1988).
  14. T. Aoki, H. Katano, T. Okano, and N. Ogata, *Macromolecules*, **27**, 947(1994).
  15. H. Sasase, T. okano, N. Ogata, and R. Ohata, *Macromol, Chem. rapid commun.*, **13**, 577(1992).
  16. H. Katono, ph. D. Thesis, Sophia Univ., 1991.
  17. De Rossi et.al, Polymer gels. Eds, plenum, New York, 1991
  18. K. Ed. Dusek, Advence in polymer science, 110 (Responsive gels) Spin ger-vewlag. Berin,(1993).
  19. M. Heskins and J. E. Guillet, *J. Macromol. Sci. Chem.*, **A2(8)**, 1441(1986).
  20. E. Sato Matsuo and T. Tanaka, *J. Chem. Phys*, **89**, 1695(1988).
  21. T. Okano, Y. H. Bae, H. Jacobs and S. W. Kim., *J. Control- led Release*, **11**, 255(1990).
  22. T. Tanaka, E. Sato, Y. Hirokawa and J. Peetermans, *Phys. Rev. Lett.*, **55**, 2455(1985).
  23. H. Iwata, M. Oodate, Y. Uyama, H. Amemiya and Y. Ikada, Preparation of Temperature - Sensitive Membrane by Graft

- Polymerization onto a Porous Membrane, *J. Membr. Sci.* 55, 119-130(1991).
24. R. F. S. Freitas, and E. L. Cussler, *Chem. Eng. Sci.*, **42**, 97 (1987).
25. A. S. Hoffman, A. Afrassiabi, and S. W. Kim, *Macromolecules*, **25**, 5528(1992).
27. A. Gutowska, Y. H. Bae, H. Jacobs, J. Feijen and S. W. Kim, *Macromolecules*, **27**, 4167(1994).
28. L. D. Taylor, and L. D. Cerenkowski, *J. Polym. Sci.*, **13**, 2551(1975).
29. Y. H. Bae, T. Okano, and S. W. Kim, *J. Polym. Sci., Phys. Ed.*, **28**, 923(1990).
30. R. Yoshida, K. Sakai, T. Okano, and Y. Sakurai, *J. Polymer*, **23**, 1111(1991).
31. H. Feil, Y. H. Bae, J. Feijen, and S. W. Kim, *Macromolecules*, **25**, 5528(1992).
32. A. S. Hoffman, A. Afrassiabi, and L. C. Dong, *J. Controlled Release*, **4**, 213(1986).
33. Y. H. Bae, T. Okano, and S. W. Kim, *Pharmaceut. Res.*, **8**, 531(1991).
34. M. Vadhvani, G. Amidon, S. L. Lindenbaum, and J. L. Haslam, *J. Pharm.*, **22**, 207(1984).
35. M. Heskins, and J. E. Guillet, *J. Macromol. Sci. Chem.*,

**A2(8)**, 1441(1968).

36. C. H. Luan, R. D. Harris, K. U. Prasad, and D. W. Urry, *Biopolymers*, **29**, 1699(1990).

37. H. Fail, Y. H. Bae, J. Feijen and S. W. Kim, *Macromolecules*, **26**, 2496(1993).

38. M. havsi, J. Hrouz, and I. Havlicek, *Polymer*, **26**, 1514(1985).

39. Phipps, J. B., Electrode and Reservoir Design for Optimal Transdermal Delivery by Iontophoresis, Transdermal administration, Iontophoresis, APGI and CRS Symp. pp.30-39(1997).

40. M. Prodný and J. Kopeček, *Macromol. chem.*, **191**, 1887(1990).

41. H. Feil, Y. H. Bae, J. Feijen and S. W. Kim, *Macromolecules*, **25**, 5528(1992).

여 백



## PART IV

-60 ~ -70 사이의 음의 포아손비를 갖는  
zig-zag형태의 셀 구조물

Innovative Zig-Zag Cell Structure Having Negative  
Poisson's Ratio with -60 ~ -70

이 해방  
강 길선

여 백

## 목 차

1. 서 론 .....	151
2. 실 험 .....	153
3. 결 론 .....	162

여 백

## 1. 서 론

본 연구는 음의 포아손비(negative Poisson's ratio)를 갖는 셀 구조물에 관한 것으로서, 고분자, 금속, 요업재료등 일반적으로 사용되고 있는 재료의 셀 구조를 -50 ~ -70 사이의 포아손비를 갖는 새로운 미세구조로 개선함으로써, 인공 장기재료나 구조재료로서 폭 넓게 활용할 수 있게 한 셀 구조물에 관한 것이다.

포아손비(Poisson's ratio)라 함은 재료의 인장 또는 압축시에 늘어나는 비를 나타내는 척도이다. 예를 들면, 단순응력 상태에서 x축 방향에  $\sigma_x$ 가 작용하는 경우, x축 방향에 비틀어짐  $\epsilon_x$ 가 생김과 동시에, x축과 직각의 y축 및 z축 방향으로도 비틀어짐  $\epsilon_y$  및  $\epsilon_z$ 가 발생한다. 동일 재료에 한하여  $\epsilon_x$ 에 대한  $\epsilon_y$  및  $\epsilon_z$ 의 크기의 비율은 일정하고, 그 절대치 비 혹은 비례의 정수를 포아손비( $\nu$ )라 한다.

즉,  $\epsilon_y = \epsilon_z = -\nu \epsilon_x$  이다.

일반적으로 쓰이는 모든 재료는 양의 포아손비를 가지는데, 잡아당기면 측면이 줄어들고, 또 압축력을 가하면 측면이 늘어나게 된다.

양의 포아손비를 가지는 재료에 있어서, 폴리에틸렌은 0.2 ~ 0.3 이고, 고무는 0.499이고, 알루미늄은 0.33 이고, 납은 0.40이고, 유리는 0.23이고, 코르크는 0으로써 대부분이 0 ~ 0.5사이의 포아손비 값을

갖는다.

그러나, 이론적으로는 이들 포아손비의 값은  $-1 \sim 0.5$  사이의 값으로 유도된다. 여기서, 음의 포아손비란 양의 포아손비와 반대되는 개념으로써 즉, 잡아당기면 측면은 팽창하게되고 압축력을 가하면 측면이 줄어들어 물성을 지닌 재료를 일컫는데 이러한 성질을 갖는 재료는 자연계에 존재하지 않는 것으로 알려져왔다.

그러나 최근에는 이러한 음의 포아손비를 갖는 재료들이 발명되었는데, 이는 물질자체의 성질에 기인하는 것이 아니고 이들의 미세구조에 의하여 이러한 성질이 발현된다고 보고되고 있다.

미국 특허 제 4,668,557호에서는 고분자 발포체를 이용하여 이러한 음의 포아손비를 갖는 물질을 제조하였는데, 이는 일반적인 스폰지의 구조를 갖는 발포체를 적당히 가열 압축하여 단위 발포체의 모양을 요각의 다각형(reentrant polyhedron)형태로 영구 변형시켜 놓은 것이다.

이렇게 완성된 발포체의 포아손비는  $-0.7 \sim -0.8$  내외로 측정되었다.

상기와 다른 형태의 음의 포아손비를 갖는 물체는 불소수지(Teflon)로 제조되어진 다공성 인공혈관인데, 이들이  $0 \sim -0.1$ 사이의 음의 포아손비를 가질 수 있었던 것은 불소수지와 이들을 서로 이어주는 불소수지 섬유소간의 복잡한 구조때문이라고 해석되고 있다. [유럽 특허 제 267,719호, 제 313,263호, 제 253,513호; 미국특허 제 4,279,245호]

또한, 국제특허공개 제 91/01210호에서는 초고분자량 폴리에틸렌



(ultra high molecular weight polyethylene, UHMWPE)을 이용하여 -0.2 ~ -2.0 사이의 음의 포아손비를 가지는 미세구조를 발명하였는데, 이 미세구조는 마디(node)와 피브릴(fibril)로 구성되어 있다.

이들의 제법은 분말상으로된 UHMWPE를 밀집화하고 또한 이 밀집화된 물체를 적절한 사출에 의해서 변형하는 것으로 되어있다.

위에서 설명한 바와 같이 종래의 방법에 의한 경우 포아손비는 0 ~ -2.0사이로 유도시킬 수 있으나, 이보다 더 큰 음의 포아손비를 가지는 재료가 절실히 요구된다.

즉, 작은 힘으로 재료를 x축으로 잡아당길 때 이의 수직 방향으로 재료가 커다랗게 부풀어 오르거나, 또는 작은 힘으로 x축을 압축시키면 이의 수직방향으로 재료가 크게 수축되는 성질을 가지는 재료가 필요하다.

본 연구의 일차적인 목적은 고분자, 금속, 요업재료등의 일반적인 재료가 보다 큰 음의 포아손비를 갖도록 그 셀 구조를 변형시킨 것이며, 구체적으로 한 방향으로 (anisotropically) -50 ~ -70사이의 포아손비를 갖는 셀 구조로된 재료를 제조하는 것이다.

## 2. 실험

본 연구의 주내용을 그림 1을 참조하여 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 연구는 소정의 길이를 갖는 여러개의 띠편형 가로대(2)를 폭 방향으로 일정간격이 유지되게 하는 동시에 길이 방향으로 일정길이 어긋나게 하면서 폭방향을 따라 나란하게 배치하고, 각각의 가로대(2)

사이에는 모두 어느 한 쪽으로 기울어진 다수의 연결대(4)를 균등간격으로 배치하여 각 가로대(2)가 일체로 연결되게 하되, 상기 가로대(2)의 양쪽 끝단에서 연장되는 연결대(4) 중에서 어느 1개는 동일한 수직선 상에서 이웃한 가로대(2)의 끝단에서 연장되는 연결대(4)와 직접 붙도록 한 구조로 이루어진 것을 특징으로 한다.

특히, 어느 한 층에 배치되는 연결대(4)와 이 층과 이웃하는 층에 배치되는 연결대(4)는 대칭되는 자세를 갖도록 서로 반대방향으로 기울어져 있으면서 각 끝 단을 맞대고 있어 각각의 연결대(4)가 지그재그형태로 연결된 구조로 이루어진 것을 특징으로 한다.

이와 같은 본 연구의 셀 구조를 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 제안의 셀 구조물은 기본 몸체를 구성하는 여러개의 가로대(2)와, 각각의 가로대(2)를 이어주는 많은 수의 연결대(4)로 이루어져 있다.

상기 가로대(2)는 소정의 길이를 갖는 얇은 띠편 형태로 되어 있으며, 상기 연결대(4)는 가로대(2)에 비해 그 길이가 아주 짧아 마치 작은 사각편으로 보여질 수 있다.

이러한 가로대(2)와 연결대(4)가 일체형으로 조합되어 본 제안의 단위 셀 구조물을 구성하게 된다.

즉, 눕혀진 상태로 있는 각각의 가로대(2)를 상하 폭방향으로 나란하게 배치하되, 서로 간에는 일정간격이 유지되게 하는 동시에 좌우 길이방향으로는 서로 이웃하는 것끼리 일정길이를 어긋나도록 배치함에 따라 전체적으로 볼 때 각각의 가로대(2)들이 폭방향을 따라 가면서 1개씩 좌우측으로 엇배열된 배치구조를 나타낼 수 있게 된다.

이러한 배치구조를 갖는 각 가로대(2)사이에 이것과 마찬가지로 놓혀진 상태로 있는 다수의 연결대(4)를 좌우 길이방향을 따라 균등간격으로 배치하되, 각 연결대(4)를 모두 어느 한방향으로 비스듬히 경사지도록 배치하면서 연결대(4)의 각 끝단을 이것과 연결되는 위아래 각 가로대(2)의 일면에 연결함에 따라 각각의 가로대(2)들이 연결대(4)를 매개로 하여 일체형으로 조합될 수 있게 된다.

특히, 이렇게 배치되는 연결대(4)중에서 어느 한 쪽의 가장 바깥쪽에 배치되는 연결대(4)는 이 연결대(4)를 포함하는 가로대(2)와 이웃하고 있는 가로대(2) 즉, 각 끝단을 동일 수직선 상에 같이 놓고 있는 가로대(2)로부터 연장된 연결대(4)와 직접 맞붙게 되고, 나머지 한쪽의 가장 바깥쪽에 배치되는 연결대(4)는 바로 이웃해 있는 가로대(2)의 일면에 붙게 되므로써, 위아래 2개의 가로대(2)와 그 사이에 위치되는 가로대(2)는 서로 간에 간섭을 주지않고 각각 반대방향으로 유동될 수 있게 된다.

또한, 각 가로대(2) 사이에 배치되는 여러층의 연결대(4)들은 일정한 규칙에 따라 배치된다.

즉, 한 층에 배치되는 모든 연결대(4)들은 같은 기울기로 경사진 자세를 유지하게 되는 한편, 어느 한 층의 연결대(4)들과 이것과 이웃하는 다른 한층의 연결대(4)들은 서로 대칭구조를 갖도록 반대방향으로 경사진 자세를 갖게되고, 각층의 연결대(4)를 볼 때 최상단에서 최하단까지 지그재그형태로 연결되어 있는 모습을 볼 수 있게 된다.

따라서, 이와 같이 구성된 셀 구조물에 대한 작용효과를 살펴보면, 첨부한 도1b에 도시한 바와 같이 부풀리게 되는 결과를 가져오게

된다.

이때, 이러한 셀 구조물에서 얻어지는 포아손비는  $-50 \sim -70$  사이에 있는 것으로 실측되는데 이러한 수치의 뜻은 일반적인 음의 포아손비를 갖는 재료에 비하여 조그마한 방향의 인장에도 상대방  $y$ 축에서는 상당히 많이 부풀려 진다는 것을 의미한다.

본 연구에서 사용될 수 있는 재료로는 고분자, 금속, 요업재료등 자연계에 존재하는 물질이라면 모두 적용될 수 있다.

예를들면, 고분자재료로서는 폴리프로필렌, 이축연신 폴리프로필렌, 저밀도 폴리프로필렌, 고밀도 폴리프로필렌, 폴리스티렌, 폴리메틸메타아크릴레이트, 폴리아미드-6, 폴리에틸렌테레프탈레이트, 폴리-4-메틸-1 펜텐, 폴리뷰틸렌, 폴리페타디엔, 폴리염화비닐, 폴리카보네이트, 폴리뷰틸렌테레프탈레이트, 에틸렌-프로필렌 공중합체, 폴리테트라프루오르에틸렌 및 초고분자량 폴리에틸렌 등 중에서 선택된 1종 이상의 것이 사용될 수 있다.

또한, 금속재료로서는 알루미늄, 구리, 금, 은, 니켈, 티타늄, 코발트, 인듐, 규소 또는 이들 중에서 선택된 2종 이상의 혼합물이 사용될 수 있다.

상기에서 예시한 재료들의 셀 구조를 그림 1과 같이 변화시키기 위해서는 이미 잘 알려진 방법을 모두 적용시킬 수 있다

예를 들면, 고분자 재료의 경우는 그림 1과 같은 미세구조를 갖는 몰드에 사출 또는 압출성형 등 그리고 각 고분자 미립자 또는 가루를 소결하는 방법등으로 제조할 수 있고, 금속류의 경우는 직접적인 용접이나, 각 금속의 미립자 또는 가루를 적당히 소결하는 방법등으로



제조할 수 있다.

이상의 방법에서 제조된 음의 포아손비를 가지는 재료는 생체의료, 실란트 (sealant), 고착제 (fastener), 쿠션 (cushion), 흡수제 (absorbant)등 그 용도는 매우 다양하다.

일반적인 재료를 사용하여 제조한 인공혈관을 인체내에 이식하면 인공혈관과 인체내의 혈관 사이에 계면이 생기고, 이로 인한 스트레스 (stress)에 의해 생체조직과 결합되지 않는 등의 문제가 발생한다.

그러나, 본 연구에 따른 재료를 사용하여 제조된 인공혈관을 사용한 경우 압력을 받으면 음의 포아손비에 따라서 안으로 줄어드는 경향으로 인해 계면에 발생하는 스트레스를 감소시키게 되며 이로써 인공혈관에서 필수적으로 요구되는 복원력 (resilience)이 인체내의 혈관과 비슷하게 된다.

이밖에도 어떠한 계면을 봉인하는 씬링재, 틈을 메꾸는 페이스트 (paste)등으로 응용하거나 또는 충격흡수가 요구되는 부위에 적용시켜도 우수한 효과를 얻을 수 있다.

다음 표1은 본 연구에 따른 셀 구조물에 대한 포아손비를 나타낸 것으로서, 포아손비가 -50 ~ -70 범위의 값을 갖음을 보여주고 있다.

이와 같이 본 연구에 따라 제조되어진 -70 ~ -50 사이의 포아손비 값을 갖는 셀 구조의 고분자 및 금속재료는 여러 가지 가능성을 부여하여 산업용으로도 광범위하게 이용할 수 있다.

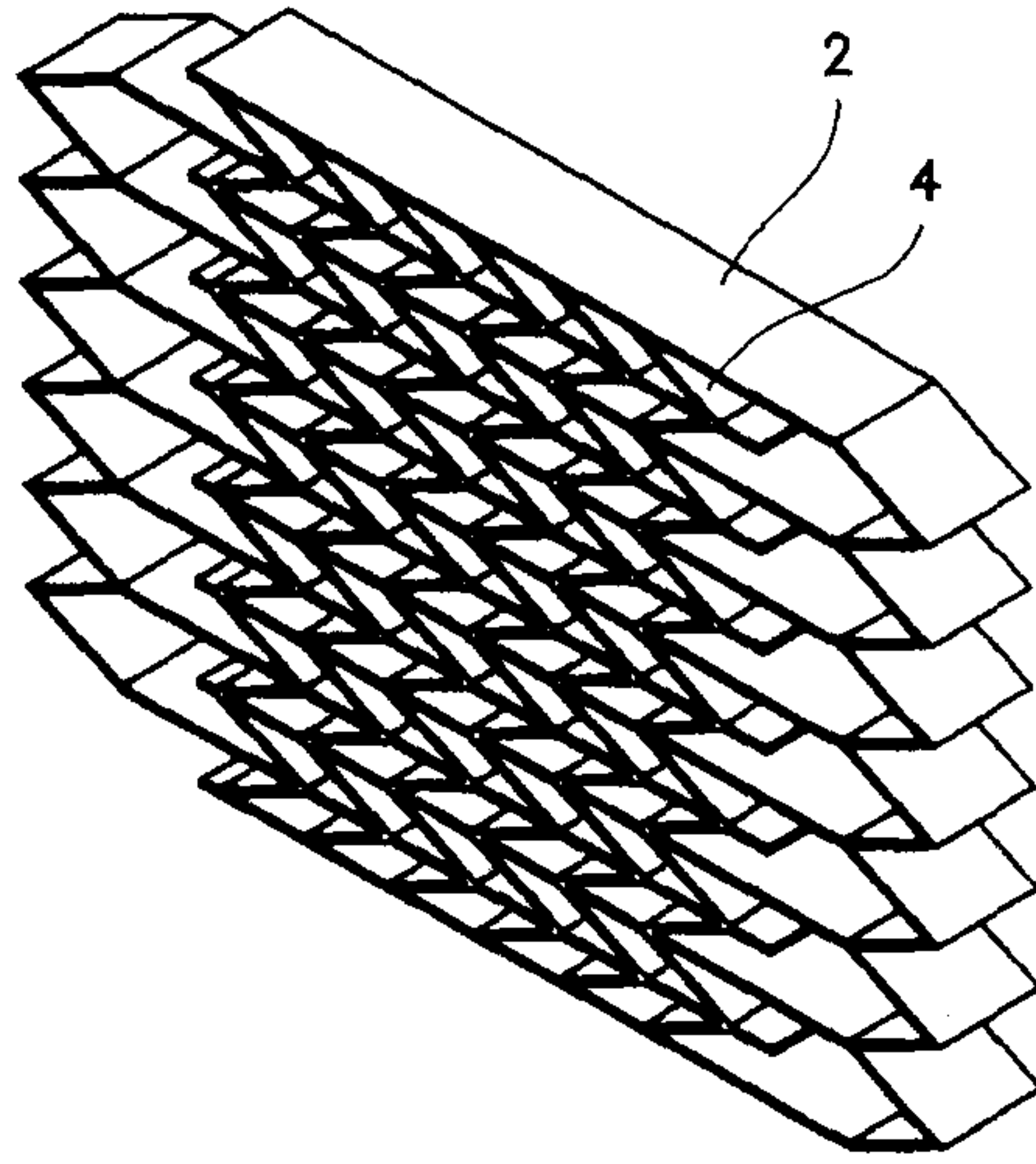


그림 1a. 본 연구에 의해 제작된 셀 구조물의 인장전의 모형



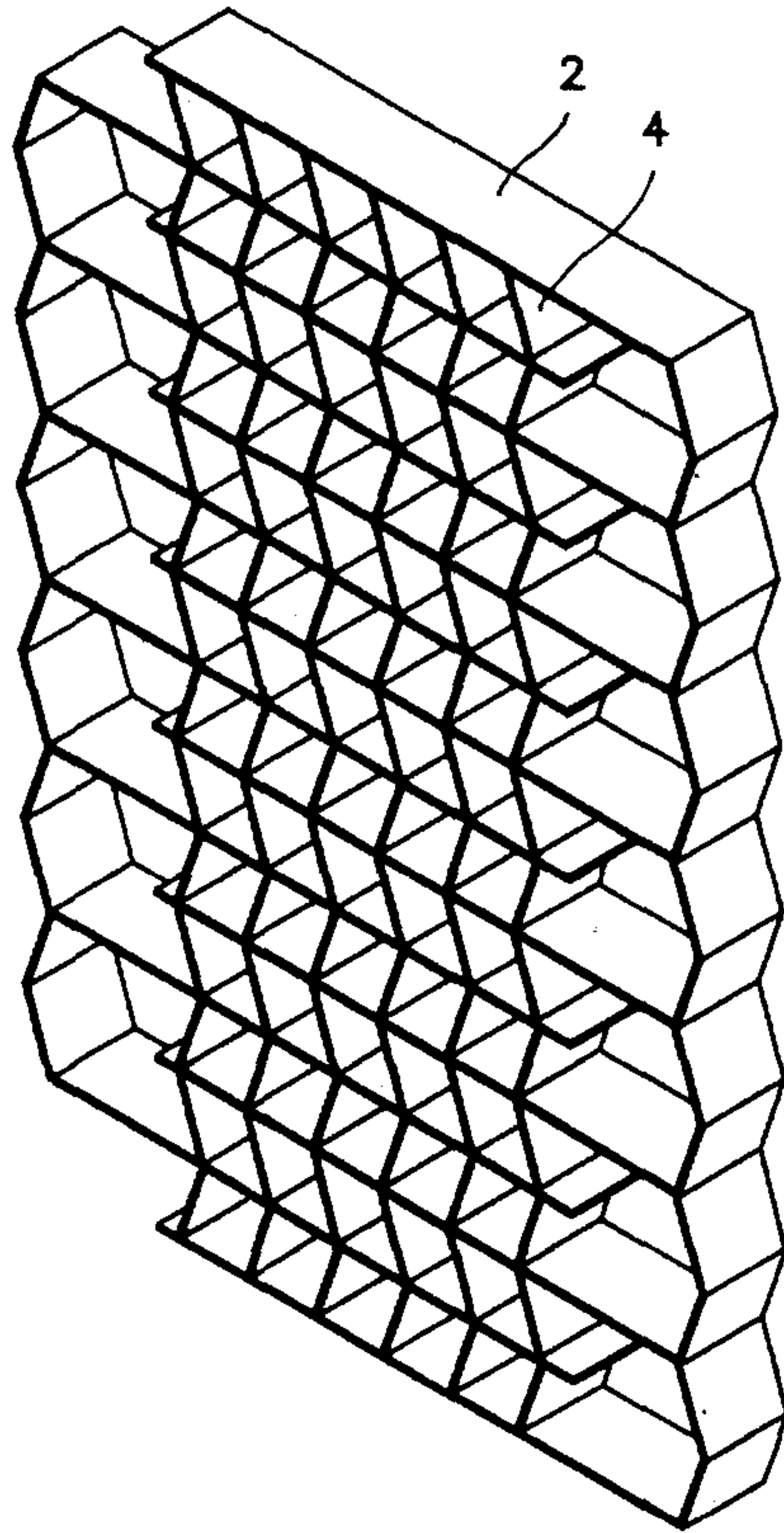


그림 1b. 본 연구에 의해 제작된 셀 구조물의 인장후의 모형

표 1. 본 연구에 의하여 제조된 zig-zag 모형의 실측된  $\epsilon_x$ ,  $\epsilon_y$  및 포아손비

$\epsilon_x$	$\epsilon_y$	포아손비
0	0	0
$0.35 \times 10^{-2}$	0.225	-63
$0.71 \times 10^{-2}$	0.425	-59
$1.07 \times 10^{-2}$	0.65	-60
$1.42 \times 10^{-2}$	0.85	-59
$1.78 \times 10^{-2}$	1.10	-61
$2.14 \times 10^{-2}$	1.33	-62
$2.50 \times 10^{-2}$	1.52	-61
$2.85 \times 10^{-2}$	1.73	-60
$3.21 \times 10^{-2}$	1.95	-60
$3.57 \times 10^{-2}$	2.15	-60

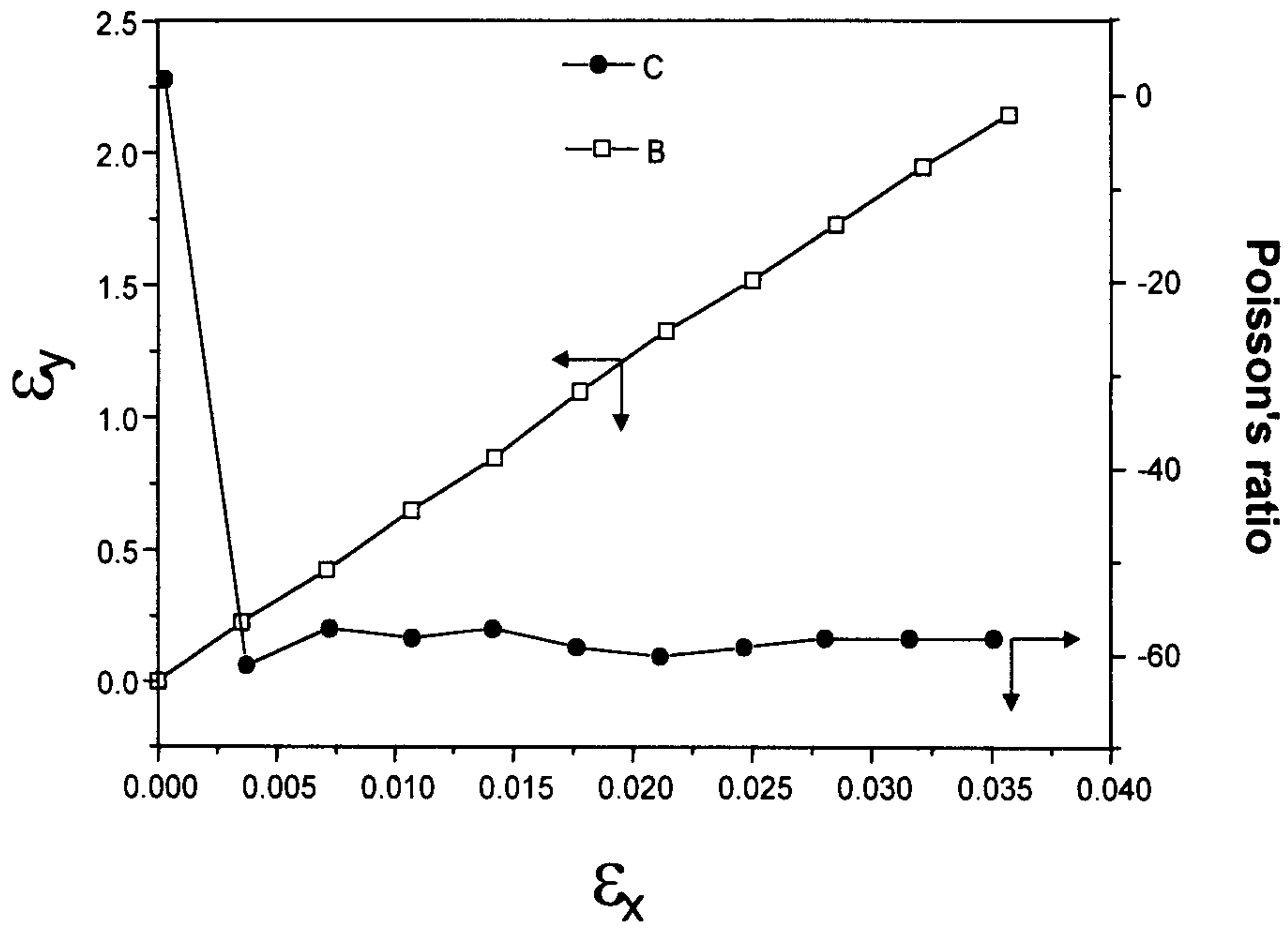


그림 2. 본 연구에 의하여 제조된 zig-zag모형의  $\epsilon_x$ ,  $\epsilon_y$ , 및 포아송비와의 상관 관계.

### 3. 결 론

본 연구의 주 목적이었던 zig-zag형태의 음의 포아손비의 값을 갖는 모델을 제조하고 그의 값을 실측한 결과는 다음과 같다.

가. 본 연구에 의해 제조 되어진 zig-zag형태의 셀 구조물은 다음과 같은 구조로 되어 있다.

(1) 소정의 길이를 갖는 여러개의 띠편형 가로대(2)를 폭 방향으로 일정 간격으로 일정 기간이 유지 되게 하는 동시에 길이 방향으로 일정길이 어긋나게 하면서 폭방향을 따라 나란하게 배치하고, 각각의 가로대(2) 사이에는 모두 어느 한 쪽으로 기울어진 다수의 연결대(4)를 균등간격으로 배치하여 각 가로대(2)가 일체로 연결되게 하되, 상기 가로대(2)의 양쪽 끝단에 배치되는 연결대(4) 중에서 어느 1개는 동일한 수직선 상에서 이룩한 가로대(2)의 끝단에서 연장되는 연결대(4)와 직접 붙도록 한 구조로 이루어진 것을 특징으로 한다.

(2) 위의 구조에 있어서, 어느 한 층에 배치되는 연결대(4)와 이 층과 이웃하는 층에 배치되는 연결대(4)는 대칭되는 자세를 갖도록 서로 반대방향으로 기울어져 있으면서 각 끝단을 맞대고 있어 각각의 연결대(4)가 지그재그형태로 연결된 구조로 이루어진 것을 특징으로 한다.

나. 본 연구에 의해 제조 되어진 zig-zag형태의 셀 구조물의 포아손비는 -50~-70의 값인 것을 특징으로 한다.