

바이오 응용을 위한 그래핀/자극 감응형 폴리머 복합체 연구 동향

성균관대학교 나노소재기반 휴먼인터페이스
융합 연구센터 선임 연구원
윤 옥자

1. 서론

- 자극 감응형 고분자인 하이드로젤은 온도, pH, 전기, 응력, 압력, 이온강도, 소리 및 농도 등의 외부자극에 의한 가역적 또는 비가역적으로 하이드로젤 네트워크의 구조적 변화를 일으키고 수용액 상에서 물에 팽윤 할 수 있는 친수성 고분자이다¹⁻³.
- 생물 의학분야에서의 자극 감응형 하이드로젤 고분자는 우수한 생체적합성, 외부 환경에 대한 감응성 등에 의하여 생물계에 내재된 자극반응 능력과 특이성, 약물 전달 시스템으로 적용이 가능하여 다양한 응용 연구가 진행되고 있다⁴.
- 최근, 자극 감응형 하이드로젤은 기능성 약물전달, 조직공학 재생, 바이오 센서 등의 소재로서 각광을 받고 있다⁵.
- 따라서, in vitro 상에 온도, PH, 약물전달 시스템등에 적용된 그래핀과 자극 감응형 폴리머 복합체의 바이오 응용 연구가 최근 보고되고 있다.
- 본 정보는 그래핀과 자극 감응형 고분자 복합체 바이오 응용에 대한 최근 동향에 대해 기술하고자 한다

2. 바이오 응용하기 위한 온도, PH 감응형 그래핀 산화물/ 자극 감응형 폴리머 복합체 제조 및 물성 연구

- A one-step strategy for thermal- and pH-responsive graphene oxide interpenetrating polymer hydrogel networks⁶
 - Sun *et al.* 은 GO/PNIPAM IPN (Graphene oxide/ poly(N-isopropylacrylamide) 하이드로 젤 네트워크를 간단한 제조 방법에 의하여 수용 상태에서 GO sheets와 PNIPAM-co- AA microgels의 공유결합에 의하여 형성하였음.
 - GO/PNIPAM IPN 하이드로 젤 네트워크는 온도와 PH의 두 가지 감응의 가역성이 좋아짐을 입증함.
 - GO sheets는 하이드로젤 네트워크안에 균일하게 잘 분산되었고 높은 cross-linking reaction의 결과로 mechanical strength가 향상되었으며, 이러한 향상된 물성은 약물 전달과 같은 바이오 응용 가능성을 보임.
 - 이와 같은 간단한 제조 방법은 다른 자극 감응형 나노복합 하이드로젤에 응용이 가능함을 보여주고 물성 향상을 증명함.

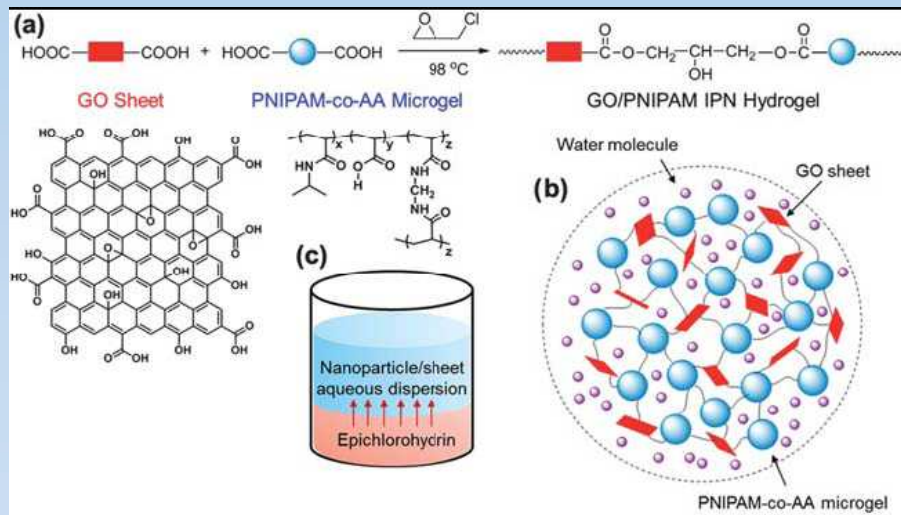


Fig. 1 (a) Formation of GO/PNIPAM interpenetrating hydrogel networks via the reaction between ECH and carboxyl groups in GO sheets and PNIPAM-co-AA microgels

(b) Structural sketch of GO/PNIPAM IPN hydrogel

(c) The sealed reaction tube was placed at 98 C for incubation while ECH would permeate into the aqueous phase to induce the cross-linking reaction

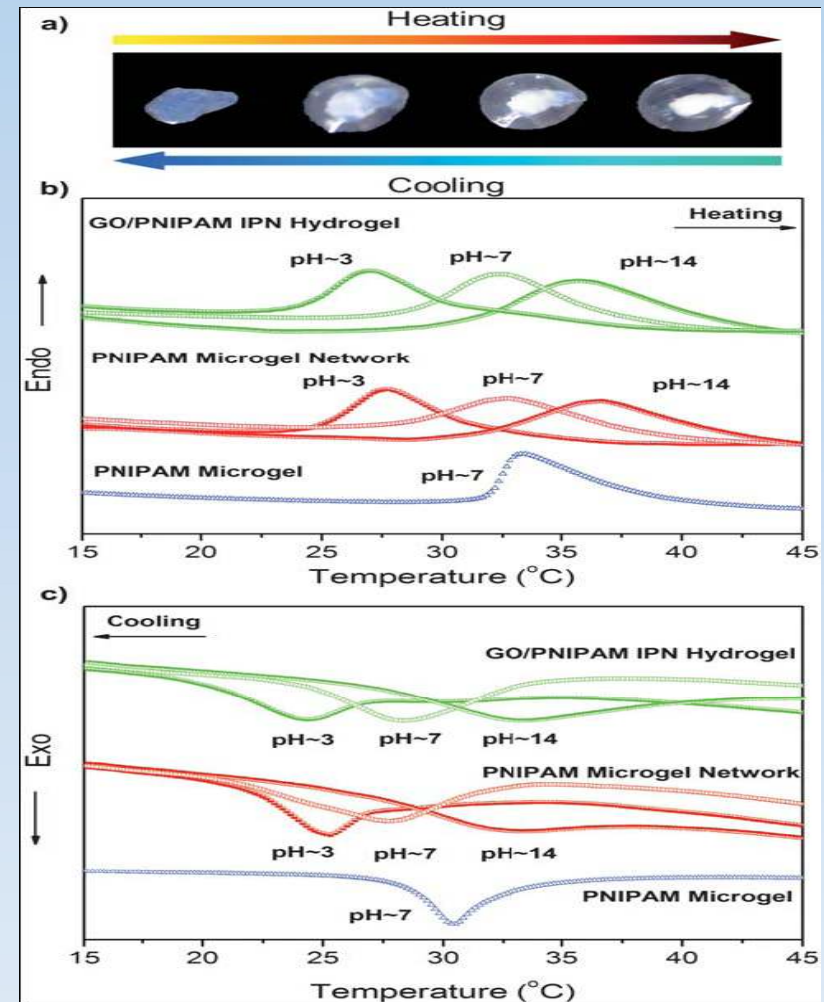


Fig. 2 Top: (a) Photographs of swollen PNIPAM microgel network in water at different temperatures from 20 C to 50 C during heating and cooling. The volume and color changes are completely reversible. Bottom: DSC

(b) heating and (c) cooling curves (10 C min⁻¹) of GO/ PNIPAM IPN hydrogel and PNIPAM microgel network at different pHs compared to PNIPAM microgel aqueous dispersion (3.7wt%)

➤ Stimuli-responsive polymer covalent functionalization of graphene oxide by Ce(IV)-Induced redox polymerization⁷

- 자극 감응형 폴리머인 poly(acrylic acid)와 poly(N-isopropylacrylamide)는 간단한 Ce(IV)-induced redox polymerization에 의하여 그래핀 산화물 표면에 공유결합으로 기능화함.
- GO-PAAAs와 GO-PNIPAMs의 성분 분석과 열 무게 분석에 의하면 폴리머에 의하여 기능화된 밀도는 monomers의 양이 많을 수록 증가되고 제어 가능함을 보임.
- 수용액 상태에서 GO-PAAAs와 GO-PNIPAMs의 assemble-disassemble behaviors는 다양한 온도와 PH의하여 제어 가능성을 입증.
- 이러한 방법은 water-soluble vinyl monomers 활용에 따른 그래핀 산화물의 기능화하기 위한 간단한 방법을 제시함.

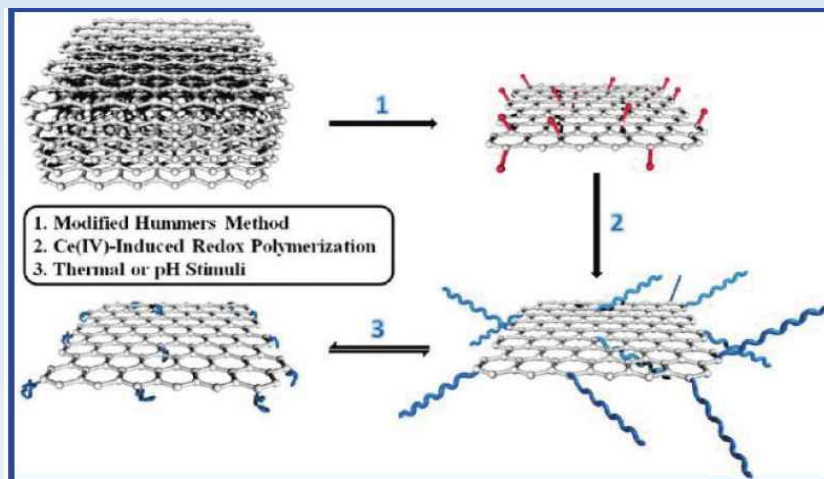


Fig. 3 Schematic synthetic route of polymer-grafted GO

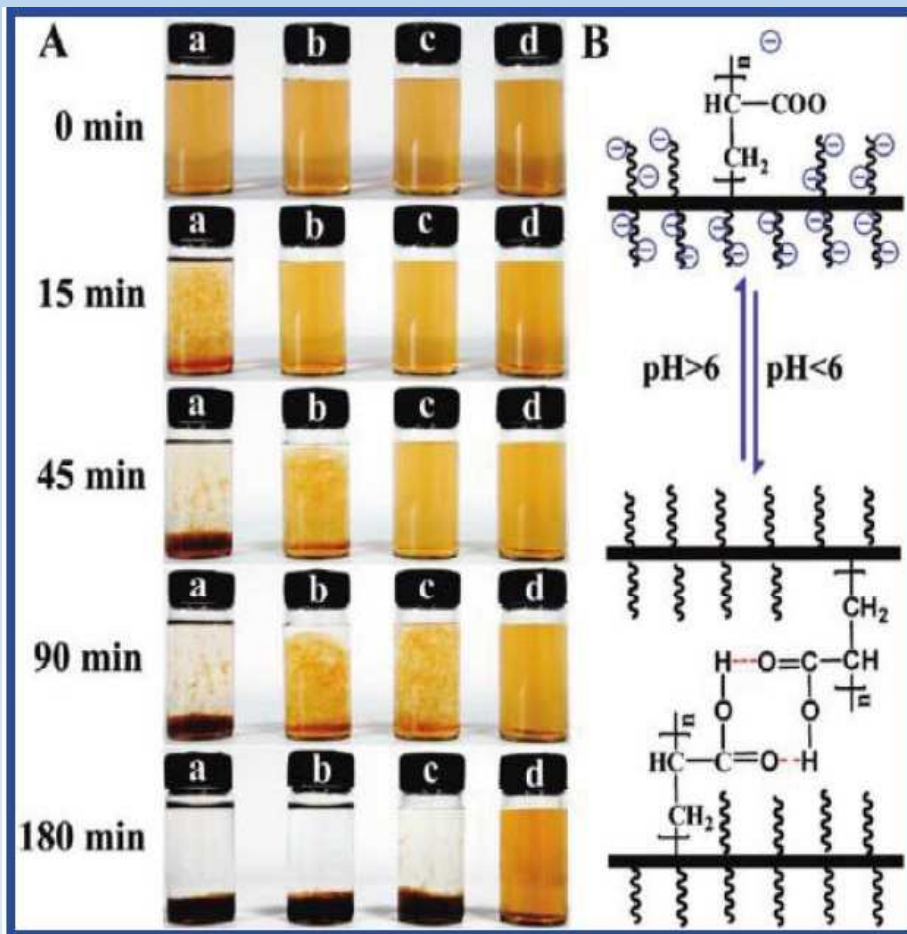


Fig. 4 (A) Photographs of aqueous solutions of GO-PAA-3 upon standing for 3 h at different pH values: (a) pH= 3 (b) pH= 4, (c) pH= 5, and (d) pH = 6 (B) Schematic illustration of pH responsibility of GO-PAA

sample code	nitrogen content (wt %)	graft ratio of PNIPAM (wt %)
GO	0.67	
GO-PNIPAM-1	3.90	26.05
GO-PNIPAM-2	4.89	34.03
GO-PNIPAM-3	5.81	41.45

Table 1 Graft ratio of PNIPAM evaluated by elemental analysis

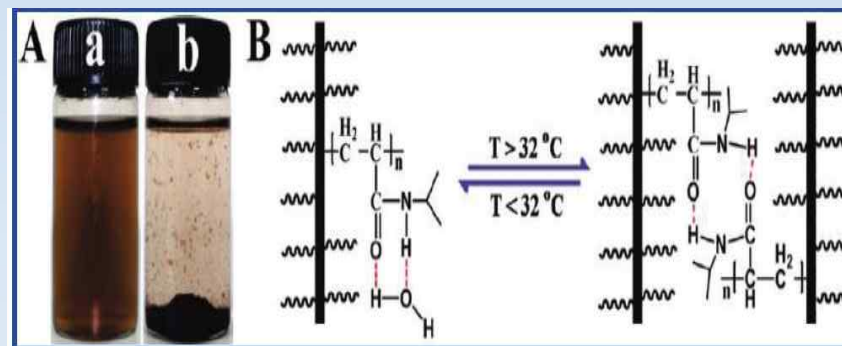


Fig. 5 (A) Photographs of aqueous solution of GO-PNIPAM-3 at (a) 25 C for 3 h and (b) 35 C for 10 min (B) Schematic illustration of thermal responsibility of GO-PNIPAM

3. 인공 근육 장치로 응용하기 위한 자극 감응형 부피 변화를 가지는 그래핀/자극 감응형 폴리머 복합체

➤ Graphene-polymer hydrogels with stimulus-sensitive volume changes⁸

- 가역적인 부피 변화를 가지는 그래핀 / poly(*N-isopropylacrylamide*) 하이드 젤 3D 네트워크 구조는 hydrothermal 방법에 의하여 준비하였고 PNIPAAm 체인은 그래핀을 따라 다공벽을 형성함.
- 물성은 높은 역학적 강도, 전기적 전도도, 가역적인 부피 변화, swelling/shrinking 성질 등을 나타냄.
- 전기적 자극에 따라 가역적인 부피 변화를 나타냄으로써 인공 근육과 같은 바이오 자극 분야의 응용성을 제시하고 있음.

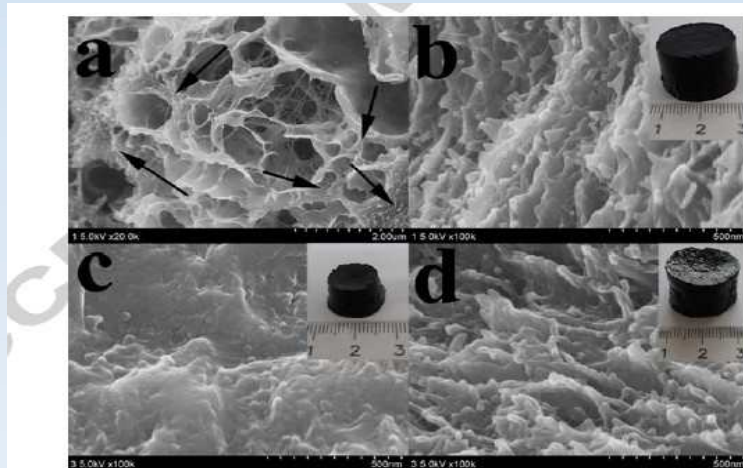


Fig. 6 FESEM images for the freeze-dried P@G gels, and photographs (inset) of the hydrogels. (a) and (b) the as-prepared sample; (c) the shrunk sample and (d) the swelled sample

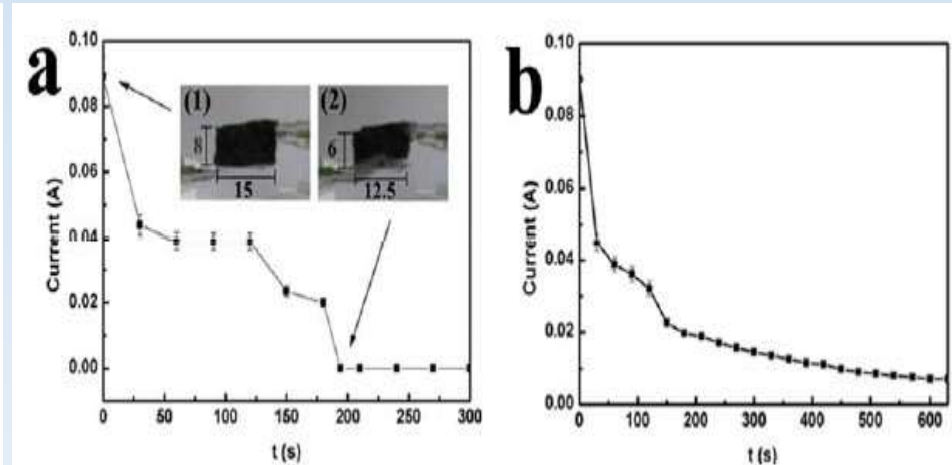


Fig. 7 (a) Electrical conductivity and volume changes (inset) for the P@G hydrogel (25:2 mg/mL PNIPAAm/GO) at 21V; length in mm; (b) the extended electrical conductivity change experiment

4. 약물전달에 응용하기 위한 그래핀/자극 감응형 폴리머 복합체

➤ Water-Soluble Poly(N -isopropylacrylamide)–Graphene Sheets Synthesized via Click Chemistry for Drug Delivery⁹

- 50% 폴리머로 되어있는 PNIPAM-GS(PNIPAM-grafted graphene sheets)에서 그래핀은 높은 용해성과 안정성, amphiphilicity 을 보이며 33 °C에서 소수성이었던 상태전이(hydrophobic phase transition)가 친수성(hydrophilic)으로 바뀜.
- 이는 그래핀과 grafted PNIPAM 의 상호 작용에 의하여 PNIPAM homopolymer의 상태 전이 온도 37.8 °C 보다 낮아졌음을 보여 주고 있음.
- PNIPAM-GS 와 aromatic drug 의 $\pi - \pi$ stacking과 hydrophobic interaction에 의하여, CPT (camptothecin)라는 항암제를 탑재한 PNIPAM-GS-CPT complex 합성함.
- PNIPAM-GS는 세포 독성이 발현하지 않았으나 PNIPAM-GS-CPT complex 는 in vitro에서 암세포 (skin tumor cells A-5RT3)를 죽이는 효과를 입증하였음.
- 결과적으로, 폭 넓은 바이오메디컬 응용이 가능한 나노물질로서 PNIPAM-GS는 항암제 약물전달과 방출 제어의 수단으로 사용하기에 높은 효과를 증명함.

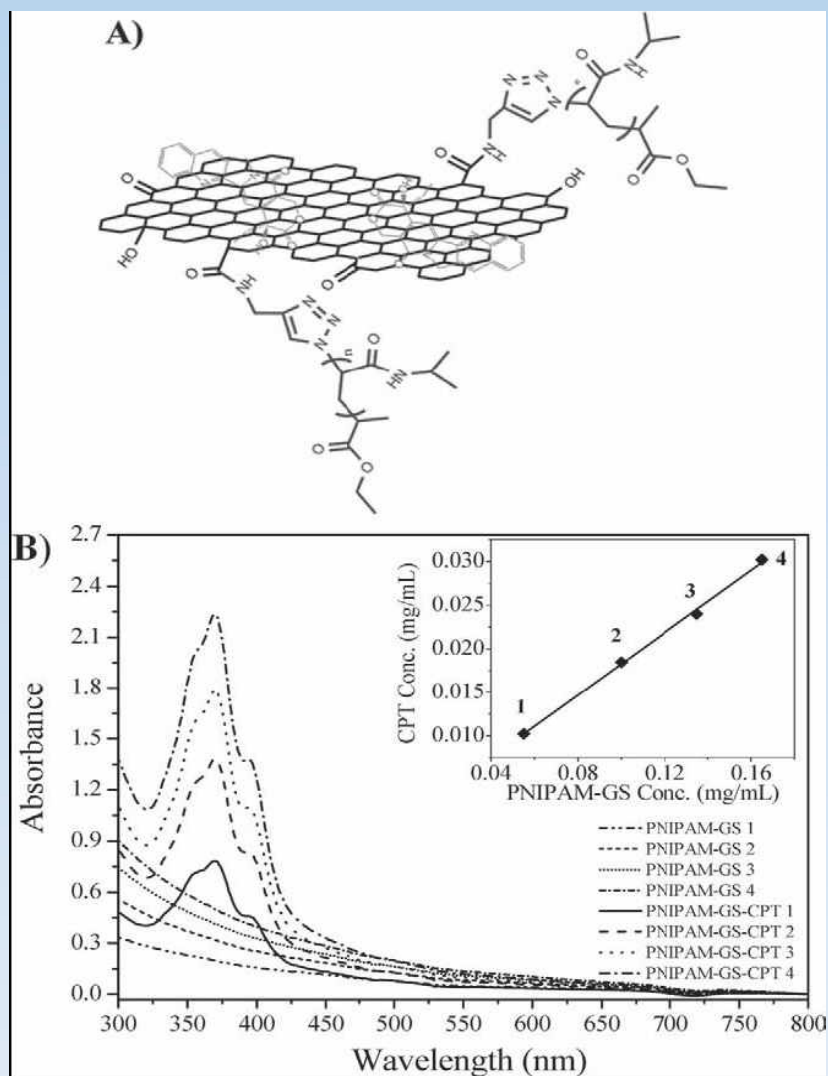


Fig. 8 A) Schematic drawing for the CPT loaded PNIPAM-GS, and, B) UV-vis absorption spectra of PNIPAM-GS and PNIPAM-GS-CPT with different concentrations. The inset represents the linear relationship between drug and carrier's concentration for samples 1-4

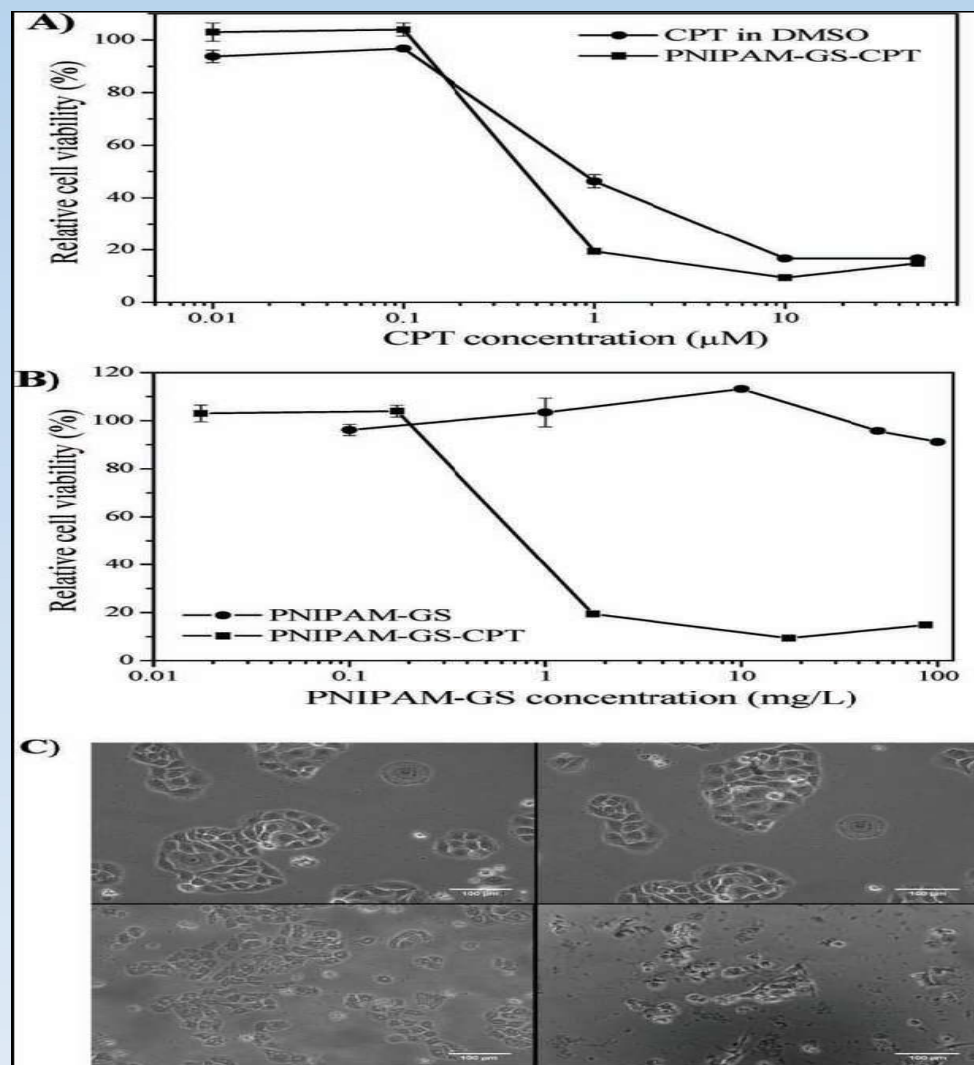


Fig. 9 (A) Relative cell viability of A-5RT3 cells treated with PNIPAMGS-CPT and free CPT versus CPT concentration.

(B) Relative cell viability of A-5RT3 cells treated with PNIPAM-GS and PNIPAM-GS-CPT at various concentrations.

(C) Optical microscopic images of A-5RT3 cells before and after incubated with free CPT and PNIPAM-GS-CPT

4. 결론

- ▶ 그래핀/ 자극 감응형 폴리머 복합체의 바이오 응용은 아직 그래핀과의 복합에 따른 물성 향상 개발 및 측정이나 *in vitro*상에서의 약물 전달 정도에 적용되어 보고 되어 있고 *in vivo*에서의 응용에 대한 보고는 발표되지 않았다. 이러한 복합체 개발 제조 방법이나 물성 향상은 다양한 분야에 중요한 소재로 응용이 확대 될 것이다.
- ▶ 그래핀/ 자극 감응형 폴리머 복합체 개발은 바이오 응용 이외에 센서 소자의 전기적 적용¹⁰ 이나 magnetic graphene/ PNIPAAm microgels hybrids는 microreactors에서 switch materials로의 응용을 시도 했고¹¹, 그래핀 산화물/ infrared-light 감응형 PNIPAAm 하이드로 젤 나노복합체는 microfluidic actuators¹²등 다양한 분야의 소재와 소자로의 응용이 보고되고 있다.
- ▶ 이러한 결과는 *in vitro*에서의 바이오 응용뿐만 아니라 *in vivo*에서 적용 또한 매우 흥미로운 결과를 기대할 수 있으며 이외에도 바이오 센서나 조직공학적인 적용에 따른 결과를 기대해 본다.

5. 참고문헌

1. S. P. Zhao, M. J. Cao, L. Y. Li, W. L. Xu, "Synthesis and properties of biodegradable thermo- and pH-sensitive poly[(N-isopropylacrylamide)-co-(methacrylic acid)] hydrogels", *Poly. Degrad. Stab.* 95 (2010) 719-724
2. K. Katalin, W. Erzsebet, G. Erik, L. Krisztina, "Distribution of phenols in thermoresponsive hydrogels." *Macromolecules* 40 (2007) 2141-7.
3. K. Wang, S. Z. Fu, Y. C. Gu, X. Xu, P. W. Dong, G. Guo, X. Zhao, Y. Q. Wei, Z. Y. Qian, "Synthesis and characterization of biodegradable pH-sensitive hydrogels based on poly(3-caprolactone),methacrylic acid, and poly(ethylene glycol)." *Polym. Degrad. Stab.* 94 (2009) 730-7.
3. Y. Akiyama, A. Kikuchi, M. Yamato, T. Okano, "Ultrathin Poly(N-isopropylacrylamide) Grafted Layer on Polystyrene Surfaces for Cell Adhesion/Detachment Control" *Langmuir* 20 (2004) 5506-11
4. 강윤미, 김이슬, 이상효, 손진수, 이 봉, 김재호, 김문석, *고분자과학과 기술* 제 20 권 3 호 2009년 6월
5. 이상효, 손진수, 강윤미, 김이슬, 이해방, 민병현, 김재호, 김문석, *재료마당* 제22권 제2호, 2009년 4월
6. S. Sun, P. Wu, "A one-step strategy for thermal- and pH-responsive graphene oxide interpenetrating polymer hydrogel networks" *J. Mater. Chem.* 21 (2011) 4095-97
7. B. Wang, D. Yang, J. Z. Zhang, C. Xi, J. Hu, "Stimuli-responsive polymer covalent functionalization of graphene oxide by Ce(IV)-induced redox polymerization" *J. Phys. Chem. C* 115 (2011) 24636-41
8. C. Hou, Q. Zhang, Y. Li, H. Wang, "Graphene-polymer hydrogels with stimulus-sensitive volume changes" *carbon in press*
9. Y. Pan, H. Bao, N. G. Sahoo, T. Wu, L. Li, " Water-Soluble Poly(N -isopropylacrylamide)-Graphene Sheets Synthesized via Click Chemistry for Drug Delivery " *Adv. Funct. Mater.* XX (2011) 1-10
10. P. Mukhopadhyay, R. K. Gupta, "Trends and Frontiers in Graphene-Based Polymer Nanocomposites", *PLASTICS ENGINEERING* (2011) 33-42 www.4spe.org
11. C. Hou, Q. Zhang, H. Wang, Y. Li, "Functionalization of PNIPAAm microgels using magnetic graphene and their application in microreactors as switch materials", *J. Mater. Chem.*, 21 (2011) 10512-10517
12. C. - W. Lo, D. Zhu, H. jiang, " Microfluidic actuators based on infrared-light responsive PNIPAAm hydrogel nanocomposite incorporating graphene-oxide " *Transducers'11, Beijing, China, June 5-9* (2011) 2430-33