



[요약문]

고분자의 자기조립화 구조를 주형 (template)으로 이용하여 합성되는 메조다공성 물질은 고분자 주형 제거 후 나노크기의 규칙 기공구조가 이루어내는 거대한 비표면적을 제공한다. 이 거대 비표면적을 이루는 나노기공은 광학, 에너지, 환경 및 생체 등 여러 가지 소재분야에서 높은 활용가능성을 가진다. 종래의 연구는 메조다공성 물질의 다양한 응용가능성을 제안하기 위한 재료합성 및 설계에 초점이 맞추어져 있었으나 최근에는 기능부여를 통한 실질적 활용법 제안으로 그 패러다임이 전환되고 있다. 특히, 메조다공성 물질의 에너지 저장 및 발현소재로서의 가능성과 생체활성물질 전달 및 생체골 형성능이 확인되면서 에너지와 바이오 분야에서 특히 높은 관심이 주목되고 있다. 본고에서는 이 중 생체소재로서의 메조다공성 물질 설계 및 응용과 관련된 연구 현황을 정리하였다.

1. 서론

1992년 Mobil사 연구팀에 의해 최초로 보고된 메조다공성 물질은 나노크기 영역(메조: 2~50 나노미터 영역의 기공크기로 정의됨) 에서 호스트-게스트(host-guest) 시스템 물질로 활용이 기대되어 다양한 응용분야에서 많은 연구들이 활발히 진행되고 있다^[1]. 그림1은 메조다공성 물질의 주요 응용분야와 2005년부터 5년을 주기로 기초, 응용, 실용연구로 분류된 응용 기술 로드맵이다^[2]. 중요한 응용분야로 촉매, 멤브레인, 가스저장, 단열, 광결정, 전극, DNA 분석, 조직공학 혹은 바이오 임플란트, 약물전달, 센서 등이 제안되고 있으며 이중 최근 가장 주목 받고 있는 분야는 에너지소재 분야와 바이오소재 분야이다. 본고에서는 메조다공성 물질에 관한 간단한 소개와 더불어 바이오소재 분야에서의 연구현황에 관하여 정리해보고자 한다.

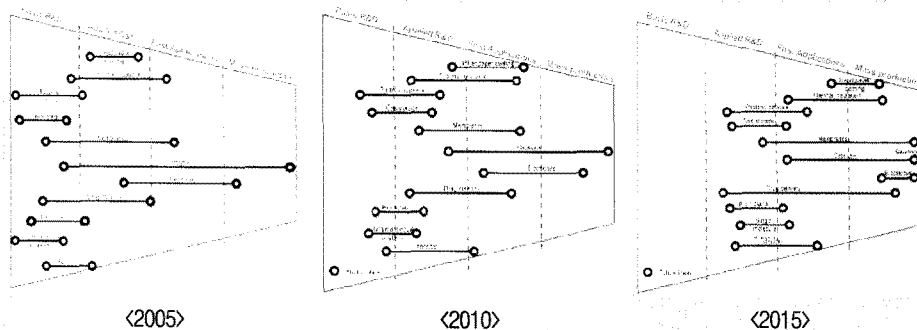


그림 1. 메조다공성 물질의 응용

(출처 : Roadmaps at 2015 on Nano-technology application in the sector of materials, health & medical systems, energy : Roadmap report on Nanoporous materials ; <http://www.tech.nedo.go.jp/index.htm>)

2. 바이오소재용 메조다공성 물질

2.1 합성

대표적인 메조다공성 물질 합성법에는 자기조립화 고분자를 주형(template)으로 하고, 졸-겔(sol-gel) 법을 이용하여 고분자 구조를 무기질 재료에 전사(copy)한 후 주형을 제거하는 고분자주형법이 있다. 주형으로 이용되는 고분자의 종류 및 합성경로 제어를 통하여 메조크기 영역에서 활용 목적에 따른 기공의 크기 및 구조제어가 용이하다. 또한 여러 가지 기능기로 표면수식 가능한 거대 비표면적 ($<1500 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)을 제공한다. 대표적인 물질인 메조다공성 실리카의 합성 예를 그림 2에 정리하였다^[9].

Mesoporous Materials	Silica source	Template	Description	Pore diameter	Ref
MCM41	TEOS, sodium silicate	C ₁₂ TMA ⁺ (n = 12-18)	2D hex, channels	2-10 nm	[1]
MCM48	TEOS, sodium silicate	CTAB C ₁₈ H ₃₇ (C ₂ H ₄₉) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ C ₉ H ₁₉ Gemini C _{6,12-n}	Bicontinuous	2-4 nm	[4]
FSM16	Polysilicate Kanemite	C ₁₂ TMA ⁺ (n = 12-18)	2D hex, channels	~4 nm	[5]
SBA1	TEOS	C ₁₂ H ₂₅ N(C ₂ H ₄₉) ₂ X (n = 12-18), 18B ₁₂ , C ₁₂ (n = 12-18)	3D cubic mesostructure	2-3 nm	[6]
SBA15	TEOS, sodium Silicate	F127, P65, P65, B50-1500 (B0 ₂ , EO ₆), B697 (C ₁₂ H ₂₅ EO ₂₃)	2D hex, channels	5-30 nm	[7]
SBA16	TEOS TMOS	F127, F108, or F98	Spherical cages	5-30 nm	[8]
MCF	TEOS	F127 (EO ₂₀ PO ₂ EO ₂₀) with TMB	Cellular foam	10-50 nm	[9]
HMS	TEOS	C ₁₂ H ₂₅ NH ₂ (n = 8-22)	Disordered mesostructure	2-10 nm	[10]
MSC-X	TEOS, TMOS	C ₁₂ EO ₈ (n = 11-15), C ₁₂ PhEO ₈ , EO ₁₀ PO ₂ EO ₁₀	Disordered mesostructure	2-15 nm	[11]
IBM-X	TEOS	F108, F127, P65, P123 with FC-4 and TMB	Nanoparticle	5-20 nm	[12]
PMOs	(RO) ₃ Si-R ₁ -Si(OR) ₃	CTAB, OTAB, CPB, P123, F127, Bmj 56, Bmj 76	2D of 3D hex	2-20 nm	[13]

그림 2. 메조다공성 실리카 물질의 합성 예

2.2 입자크기 및 형상 제어

메조다공성 물질의 바이오소재 분야 응용이 주목되기 시작한 것은 나노크기영역에서 균일하게 입자의 크기 및 형상의 제어가 가능한 기술이 제안된 2000년대 초반부터이다. 입자의 형상과 크기는 물질의 체내 이동과 침투 및 확산 거동, 독성발현 등과 깊은 관계가 있기 때문이다. Iowa 주립대학의 V. Lin교수 그룹에서는 이러한 점에 주목하여 약물 혹은 유전자 전달체로 적합한 메조다공성 실리카 나노입자의 합성법을 제안하였다^[14]. 즉 대표적인 메조다공성 실리카인 MCM-41의 합성법의 장점을 살려서 실리카 출발물질과 고분자 주형으로 각각 tetraethoxysilane (TEOS)과 양이온 계면활성제인 cetyltrimethyl ammonium bromide (CTAB)을 사용하고 용매와 형상 촉매로써 각각 물과 수산화나트륨을 채택하여 반응시킨 후 용매추출법으로 CTAB을 제거하는 보편적인 합성법에 몇 가지 경로를 추가하여 아래와 같은 특성을 가지는 메조다공성 실리카 나노입자 합성을 보고하였다^[15].

- 입자크기 제어 : 동식물의 세포독성을 유발하지 않고 용이하게 세포취입작용 (endocytosis)을 유도할 수 있는 입자크기 (50~300 nm)로 제어가능.
- 안정하고 튼튼한 골조 (framework) : 일반적 약물전달체인 고분자에 비하여 열, pH, 기계적 변형 및 생분해 등에 안정적임.
- 기공크기 제어 : 2~6 nm 크기영역에서 면밀한 기공크기 제어가 가능하며 선택적 약물흡착 및 약물방출 속도제거가 가능.
- 두 가지 기능성 표면 : 원통형의 메조다공성 실리카의 경우 원통 내부 기공표면과 외부 기공표면을 각각 가지며 내외부의 표면수식을 달리하여 우수한 선택적 기능성 제공이 가능.
- 기공구조 제어 : 상호 잘 연결된 기공 입구의 봉쇄를 통한 불필요한 부분에서 약물의 조기방출 방지.
- 입자형상 제어 : 입자의 형상은 입자의 체내 응집 및 순환거동과 밀접한 관계가 있으며 주형 고분자의 알킬 체인 길이 제어, 중축합 반응 제어, 반응물질 비 제어 등으로 구형, 타원, 튜브 및 막대 형 등으로 형상제어 가능.

2.3 표면수식을 통한 기능화

메조다공성 물질의 표면 수식은

- 정전하 반응을 통한 생체활성 물질 흡착 유도를 위하여 표면전하 제어
- 목표하는 생체활성 물질과 메조다공성 물질의 화학적 결합 유도
- 기공 채널 내에 도입된 생체활성 물질의 방출제어를 위한 기공크기 축소

등의 효과를 유도하여 약물 및 유전자 전달체 및 바이오센서 등으로써의 응용가능성을 제공한다(그림 3). 대표적 표면수식 법에는 다음의 세가지 방법이 있다.

- 그래프팅(grafting; post-synthesis modification) 법^[16] : 표면 실라놀(Si-OH) 그룹의 밀도감소를 방지하기 위하여 용매추출법으로 고분자 주형을 제거하는 것이 바람직하며 제거 후 trichloro- 혹은 trialkoxy-organosilanes을 환류분위기에서 이용하여 실라놀 표면에 유기실란(organosilanes)을 접목시킨다. Amine, thiol, chloride, cyano, ester, epoxy, aldehyde, anhydride, isocyanato, phosphor, imidazole, ammonium, acryl 및 phenyl 등의 그래프팅이 가능하며 목적에 따라 기공채널의 내외부를 달리하여 수식할 수도 있다.
- 공축합(co-condensation; one-pot synthesis) 법^[17] : 공축합법에서는 유기실란을 직접 실리카 출발원이 포함되어 있는 겔용액에 직접 첨가하여 합성하며 고분자 주형은 산, 염, 유기용매 분위기에서 용매추출법으로 제거한다. 높은 밀도의 유기실란의 추가가 가능하며 균일한 기능그룹의 분포유도가 가능하다.
- 계면활성제 변위(surfactant displacement) 법^[18] : 표면 실릴화 (surface silylation)와 동시에 소성과정 없이 고분자제거를 실시하는 방법이다. 이 방법은 표면에 많은 양의 기능화된 유기실란 단분자층의 균일 분포유도가 가능하다.

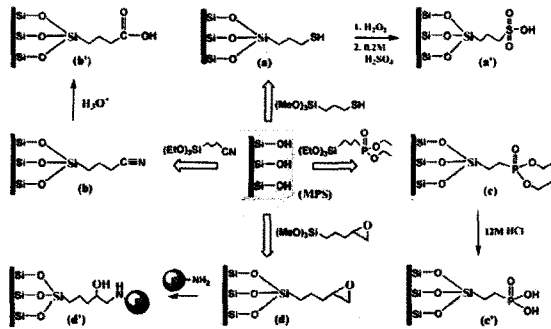


그림 3. 여러 가지 기능성 그룹을 이용한 메조다공성 실리카의 표면수식 (1) mercapto 그룹의 post-oxidation을 통한 술폰산 수식 (a, a'), (2) cyano group의 가수분해를 통한 카르복실기 수식 (b, b'), (3) diethylestersilanes의 가수분해를 통한 인산그룹 수식 (c, c'), (4) 개환반응에 의한 효소분자의 아민그룹과 에폭사이드 그룹과의 반응 (d, d')¹⁵

2.4 고정화

메조다공성 물질의 기공 내에 효소(enzymes)의 담지 및 고정화는 메조다공성 물질의 바이오센서 및 유전자전달체를 비롯한 다양한 나노-바이오 응용분야에서의 활용을 가능하게 한다. 나노공간에 효소를 고정함에 있어서 가장 중요한 것은 3차원 구조의 완전성을 유지하는 것이다. 대표적 고정화법을 소개한다^[15].

- 물리적 흡착(physical adsorption) : 가장 간단한 방법으로 활성부위에 직접적으로 영향을 미치지 않는다. 수소 결합, van der Waals 작용 등과 같은 약한 결합을 수반하지만 거대 단백질의 고정화에 많이 이용된다. 또한 서브유닛의 붕괴 없이 복합단백질의 다중유닛의 고정화를 가능하게 한다. 하지만 매우 약한 결합으로 인하여 반응 매체내의 용출 제어가 어렵다.
- 이온성 인력(ionic attraction) : 실리카 제타전위와 반대되는 전하를 가지는 효소의 고정화에 용이하게 적용되

는 방법이다. 알루미늄 원자를 실리카 골조에 부가하여 음전하를 띤 메조다공성 실리카를 만들수 있으며 이는 정전하를 띤 효소 담지에 효율적이다.

- 공유결합(covalent binding) : 일반적으로 친핵성(amine, thiol) 및 친전자성(active carboxylic acid, alkyl chloride) 그룹으로 수식된 실라놀그룹 표면 고정화에 이용된다. 공유결합 기술은 반응매체 내 용출에 대한 안정성이 우수하며 장기간의 필터링/세정 과정의 반복에 대한 안정성이 높다. 하지만 고체 표면에 고정된 효소의 심각한 변성을 초래할 수 있으며 효소활성 저하를 초래하기도 한다.
- 금속친화성(metal affinity) : 금속친화성에 의한 His6-tag 효소의 고정화는 높은 안정성과 높은 효소활성을 특징으로 한다. 또한 고정화 과정에서 효소분자의 unfolding을 방지할 수 있다
- 교차결합(cross-linking) : 교차결합은 효소의 용출방지와 안정화 향상으로 메조다공성 실리카 표면에 효소를 고정할 수 있는 간단하고 효과적인 방법이다. 이 방법의 단점은 응집 크기 제어가 쉽지 않은 것과 교차결합된 효소에 기질의 확산이 어렵다는 것이다.

2.5 게이트키퍼(gatekeeper)를 이용한 선택적 생체활성물질 전달

메조다공성 물질의 부작용을 동반하지 않는 약물 혹은 유전자 전달체로서의 활용을 위해서는 원하는 장소에서 원하는 때에 필요한 농도의 약물 혹은 유전자의 방출이 가능하여야 한다. 이를 위하여 Lin그룹을 비롯한 몇몇 연구그룹에 의하여 게이트키퍼라는 자극반응성 시스템이 제안되었다. Lin그룹은 메조기공의 크기에 맞게 크기가 제어되고 화학적으로 제거 가능한 CdS나노입자를 메조다공성 실리카 기공의 입구에 수식, 메조다공성 실리카 용기의 두껍 역할을 하게하여 약물방출 제어가 가능함을 확인하였다. 이 연구에서는 100nm 이하의 메조다공성 실리카 나노입자가 사용되었으며 CdS입자를 포함한 실리카 입자는 세포실험에 있어서 생체 적합성과 안정성이 인정되었다^[3, 19]. CdS와 Fe₃O₄ 및 Au 등 나노입자로 사용될 수 있다^[20-21]. Fujiwara그룹에서는 장파장 자외선(310nm 이상) 조사에 의해서 이량화하고 단파장 자외선(250~260nm) 조사에 의하여 형성된 결합이 끊어져 모노머가 되는 특성을 가지는 쿠마린(coumarin)을 이용하여 빛의 자극에 응답성을 가지는 메조다공성 실리카의 개발에 성공하였다^[22]. 이의 온도응답성을 가지는 폴리이소프로필아크릴아미드를 그래프트 시켜 온도 응답성을 가지는 메조다공성 실리카 재료를 비롯하여 주변의 이온과 pH의 환경 변화에 따라 개폐가 가능한 분자 게이트, 초분자를 나노밸브로 이용하여 응답 제어를 부여한 메조다공성 실리카 등이 보고되고 있다^[23-26]. 메조포러스 재료에 각종 응답성을 부여하는 것은 신규 DDS재료로서의 가능성뿐만이 아니라 바이오 센서 등 새로운 기능을 지니는 나노재료, 나노 시스템으로서의 활용 가치가 높다. 그 대표적 이미지와 연구 예를 그림 4에 정리하였다.

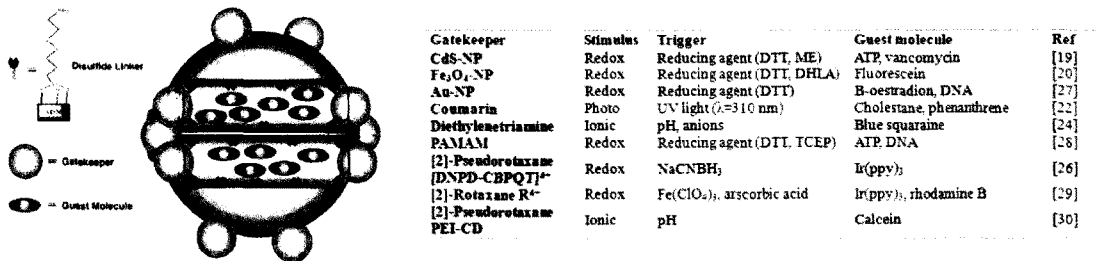


그림 4. 여러 가지 물질방출 제어를 위한 게이트키퍼 시스템 이미지 (좌)와 연구 예(우)^[15]

2.6 세포 내 흡수

물질이 비포식세포 내로 효율적으로 흡수되기 위해서는 입자의 크기가 서브마이크로 크기로 제어되어야 한다^[31]. 세포 내 약물이나 유전자의 효율적 전달에 가장 적합한 입자크기 및 형상 제어와 관련된 많은 연구가 진행되어 왔

며 이와 더불어 표면물성의 제어도 이루어지고 있다. 물질의 세포 내 흡수는 물질과 세포막 수용체와의 특정한 결합을 통하여 가능하게 된다. 실리카 입자는 다양한 인지질의 머리그룹과 높은 친화성을 가지는 것이 잘 알려져 있으며, 이 세포 표면에 흡착되는 높은 친화성은 내포작용(세포취입작용, endocytosis)을 동반한다^[32]. 메조다공성 실리카 입자의 여러 가지 포유류 세포 즉, 암세포(HeLa, CHO, lung, PANC-1), 비암세포(nueral glia, liver, endothelial), 대식세포 및 줄기세포(3T3, 간엽) 등에 대한 내포작용이 확인되었다^[15]. 그림 5에 메조다공성 실리카의 HeLa 세포 내 내포작용을 관찰한 결과를 나타낸다^[28]. 메조다공성 실리카 입자의 흡수는 빠르면 30분 이내에 세포 내부로의 도입이 종종 확인된다^[33]. 메조다공성 실리카의 외부표면을 수식하여 세포 내 흡수 효율과 내포낭 배출 조절이 가능함이 보고되고 있다. 또한 높은 표면전하를 띤 이온성 메조다공성 실리카 입자는 내포낭 봉입(endosomal entrapment)으로 쉽게 배출될 수 있으며 이것은 높은 전하를 띤 입자주위의 높은 이온밀도에 의한 삼투압 현상으로 설명된다. 한편 메조다공성 실리카 입자의 생체적합성에 관한 연구는 아직 초기단계이며 구형의 나노입자의 경우 크기와 관계없이 안전하다는 결과들이 대부분이다. 하지만 생체안전성 평가는 체내, 체외 실험에 따라 그 결과의 큰 차이가 있을 수 있으며 실험군, 실험기간 및 평가방법 등에 따라 안전성과 관련된 견해의 차이가 있을 수 있다. 실제 본 그룹에서는 현재까지 안전하다고 보고되어 온 샘플조건을 가지고 in vitro와 in vivo 면역독성 평가를 실시한 결과 기존의 보고와 큰 차이가 있음을 확인하고 있으며 그 원인을 규명 중에 있다. 안전성 평가와 관련된 면밀한 가이드라인 설정이 필요한 시점이다. 메조다공성 실리카를 포함한 여러 가지 나노물질은 물질의 크기, 형상과 더불어 공급량, 결정구조, 표면전하, 용해도, 비표면적, 이물질 잔류량 및 오폐소닌작용(opsonization) 등 여러 가지 요인들이 독성발현과 연결되어 있으며 재료설계 단계에서부터 물질의 안전성이 고려되어야 할 것이다^[34].



그림 5. 메조다공성 실리카 입자를 내포한 HeLa 세포의 투과전자현미경 이미지^[28]

3. 생체활성물질 전달 매체

화학물질을 캡슐상 화합물에 채우거나 담체 재료와 결합시켜 외부환경으로의 확산과 방출을 제어하는 기술을 일반적으로 controlled release라고 부른다. 이 기술을 의약품 등의 약물 운반에 사용하는 것을 약물전달시스템(drug delivery system; DDS)이라고 한다. 한편 메조다공성 물질의 기공 내부에는 앞에서 소개한 여러 원리를 이용하여 다양한 물질을 도입하는 것이 가능하다. 메조다공성 물질은 균일용액으로부터 합성되기 때문에 원료용액에 각종 생체활성물질을 혼입하는 것도 가능하다. 수용성 물질뿐만 아니라 난용성의 화합물도 유기용액을 출발용액으로 하는 졸-겔법에 의하여 매트릭스 내에 도입하는 것이 가능하다. 이 졸-겔법은 저온, 중성영역의 온화한 조건 하에서의 실시가 가능하므로 무기질 기공 내에 여러 가지 저분자량 약물의 내포와 단백질 등의 복잡한 생체관련 물질을 내포하는 것을 가능하게 한다(그림 6)^[35].

Adsorbate	Adsorbent
<i>Small biological molecules</i>	
Lysine, Phenylalanine, Histidine, Asparagine, etc.	MCM-41
Chlorophyll a	FSM-16
Vitamin E	CMK-1, CMK-3
Vitamin B2	MCM-41, MCM-48
<i>Purified proteins</i>	
Catalase	SBA-15
Conalbumin	SBA-15, thiol-functionalized SBA-15
Conalbumin	APTS-modified MCF
Cytochrome c	MCM-41, 48, SBA-15, Nb-TMS-1,4
Cytochrome c	MCM-41, SBA-15
Cytochrome c	SBA-15, thiol-functionalized SBA-15
Cytochrome c	MCM-41, SBA-15, ADMCM-41, AISBA-15
Cytochrome c	CMK-3
HRP	FSM-16, MCM-41, SBA-15
β -lactoglobulin	SBA-15, thiol-functionalized SBA-15
Lysozyme	MCM-41, SBA-15
Lysozyme	Modified SBA-15
Lysozyme	MCM-41, SBA-15, ADMCM-41, AISBA-15
Lysozyme	CMK-1, CMK-3
Myoglobin	SBA-15, thiol-functionalized SBA-15
Ovalbumin	SBA-15, thiol-functionalized SBA-15
Papain	MCM-41
Penicillin acylase	MCM-41
RNase A	MCM-48
Trypsin	MCM-41, SBA-15
Trypsin	SBA-15, thiol-functionalized SBA-15
Trypsin	MCM-41
Trypsin	MCM-41, MCF
Subtilisin Carlsberg	FSM-16, MCM-41, SBA-15
Bovine serum albumin	SBA-15, thiol-functionalized SBA-15
Bovine serum albumin	ADMCM-41

그림 6. 메조다공성 실리카를 이용한 생체활성물질 전달체 개발 관련 연구 예^[35]

3.1 약물전달시스템 매체

약물의 기공 내 담지를 위하여 가장 흔하게 사용되는 방법은 함침법이다. 메조다공성 물질의 분말상 혹은 압분체를 필요한 농도로 제어된 약물 용액 속에 넣고 pH, 온도, 약물 용해도, 극성 등의 조건을 제어하여 기공 내 담지를 시도한다. 용매는 약물의 용해도를 고려하여 선택하여야 한다. 예를 들어 amoxicillin과 gentamicin 같은 극성 약물의 경우 물과 같은 극성 용매가 사용되어야 하며, sodium alendronate와 같은 수용성 염의 경우 pH4.8로 조절된 NaCl 수용액이 용매로 사용되는 것이 바람직하다^[36-38]. 또한 ibuprofen과 같은 비극성 약물 담지에는 hexane과 같은 비극성 용매가 사용되어야 한다. 한편 erythromycin과 같은 중간적 성질을 가진 약물의 경우에는 acetonitrile이 용매로 적합하다. 방출시험의 경우 약물이 담지된 메조다공성 물질을 생리식염수 혹은 유사체액 내에 두고 시간경과에 따른 약물방출 농도를 측정하는 방법이 일반적으로 시행된다.

메조다공성 물질 내 약물의 담지와 전달은 다음의 세가지 주요 인자로 제어된다^[38].

- 기공 벽의 화학적 성질 : 실리카계 메조다공성 물질의 경우 표면에 높은 농도의 실리놀 그룹을 보유하고 있으므로 약물의 기능기와 상호작용을 유도할 수 있다. 예를 들어 ibuprofen의 경우 carboxyl그룹을 가지고 있으며 표면의 실리놀 그룹과 수소결합으로 기공표면에 고정될 수 있다. 2-2 ~ 2-4에서 설명한 유사방법들로 표면의 기능화를 통한 선택적 약물 담지 및 controlled release를 유도할 수 있다. M. Vallet-Regí 교수 그룹은 파골세포의 활성을 억제시켜 골다공증 진행을 억제하는 골다공증 치료제인 sodium alendronate를 이용하여 기공 벽의 화학적 성질 제어에 따른 약물흡착능을 비교하였다^[39]. alendronate의 경우 두 개의 인산 그룹(O₃P-C-PO₃)으로 구성되어 있기 때문에 실리놀 그룹보다 아민 그룹과의 결합력이 강하다. 따라서 메조다공성 실리카의 표면을 aminopropyl 그룹으로 수식한 전후의 alendronate 흡착량을 비교한 결과 14w%에서 37w%까지 증진시킬 수 있음이 확인되었다.
- 표면적 : 보다 큰 유효 비표면적을 가지는 다공성 물질이 보다 많은 양의 약물을 담지할 수 있다. 같은 기공구조(2차원 육방구조), 다른 표면적을 가지는 MCM41(표면적=1157m² · g⁻¹)과 SBA-15(표면적=719m² · g⁻¹) 두 가지 메조다공성 실리카를 이용하여 alendronate의 담지량을 비교한 결과 MCM-41에 더 많은 양의 약물이 담지됨이 확인되었다^[39].
- 담질 물질에 대한 기공의 크기 : 기공의 크기는 약물의 흡착시 기공크기에 따른 선택적 흡착이 가능하며 더불어

방출속도의 제어에도 크게 기여한다. 예를 들어, 기공의 크기가 다른 MCM-41을 합성하기 위하여 주형으로 alkyl chain의 카본 범위를 8~16으로 제어하여 합성하고 ibuprofen을 담지하여 방출거동을 평가한 결과 보다 큰 기공이 작은 기공의 MCM-41에 비해 보다 빠른 방출거동을 나타냄이 확인되었다^[40].

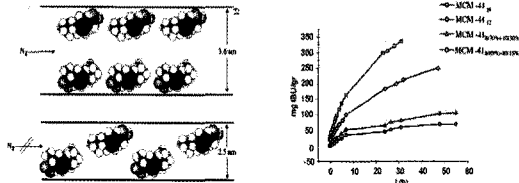


그림 7. 메조기공 사이즈 제어에 의한 약물(ibuprofen)방출 속도제어

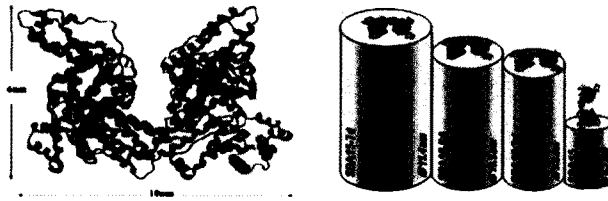


그림 8. 기공크기에 따른 bovine serum albumin (BSA)의 흡착효율 비교

3.2 효소담체용 매체^[3]

효소 혹은 생체모방 촉매분자를 메조다공성 물질 내에 담지하는 것은 안정성, 촉매활성 및 선택성 등을 향상시킬 수 있으므로 화학합성에서의 생체 촉매, 바이오센서 및 생물의학에서의 활용이 기대된다. 메조다공성 실리카를 운반체로 사용하는 경우, 실리카는 미생물의 공격을 받지 않고 pH 등의 환경변화에 의하여 기공구조가 변화하지 않으므로 효소 등 생체물질의 활성을 유지한 채로 내포하는 것이 가능하다. 2장에서 설명한 표면수식 등으로 메조다공성 물질은 효소의 메조기공 내 반응제어가 가능할 뿐만 아니라 갇혀있는 효소 표면의 3차원적 물 분포 제어도 가능하다. 또한 열적 안정성, 용해성 및 물질전달 특성의 향상은 유기용매 혹은 고온과 같은 비중성 조건에서도 효소의 촉매작용을 가능하게 한다. 다양한 기공구조는 활성 사이트의 배향성을 조절 가능함으로 위치 선택성 및 방향 선택성 등을 제공한다. 다양한 기능기의 수식으로 원하는 방향에 다종의 효소를 수식하는 것도 가능하다. 효소의 경우 일반적 메조기공 크기에 비해 분자크기가 큰 경우가 많다. 따라서 기공크기의 제어가 필요하며 팽창제 첨가 및 수열반응

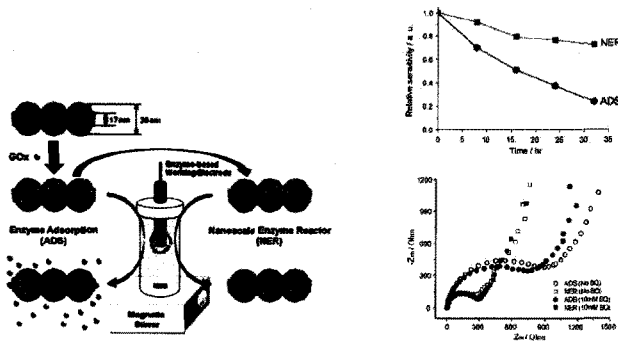


그림 9. 메조다공성 카본을 이용한 효소흡착 (좌)과 바이오센서 (우-상) 및 바이오 연료전지 (우-하) 응용 예^[42]

제어 등을 이용하여 기공크기를 확장시켜 효소의 담지 효율을 향상시킬 수 있음이 보고되었다(그림 8)^[41]. 메조다공성 실리카에 각종 단백질 등의 생체활성물질을 내포한 후 단백질을 천천히 방출(서방) 시키는 연구도 진행되고 있다. 예를 들면 트립신 조해제(trypsin inhibitor)와 같은 단백질을 공존시키고 테트라메톡시실란을 산촉매로 가수분해하는 방법으로 트립신 조해제를 내포한 실리카 합성이 보고 되었다. 이 트립신의 방출기간은 1~2개월로 높은 서방능이 확인되었다. 효소담체용 매체로써의 메조다공성 실리카에 대한 연구는 빠르게 발전하고 있다. 이와 더불어 약물전달 매체, 바이오센서 및 나노바이오 리액터 등으로의 활용가능성에 관한 많은 연구가 진행되고 있다(그림 9)^[42].

4. 조직재생용 소재

4.1 메조다공성 생체활성유리

메조다공성 실리카 표면에 존재하는 높은 밀도의 실라놀 그룹은 생체골 유사성분인 수산화 아파타이트의 생성을 촉진시켜 높은 생체활성을 유도할 수 있다. Vallet-Regí 그룹은 기공구조와 생체활성과의 관계를 조사하기 위하여 각각의 조건이 다른 세가지 메조다공성 실리카(SBA-15, MCM-48, MCM-41)를 이용해 생체유사체액(SBF) 내에서 생체활성평가를 실시하였다^[43]. 그 결과 SBA-15는 SBF침적 30일 경과 후에 수산화 아파타이트 생성이 관찰되었으며, MCM-48는 60일 경과 후에 그리고 MCM-41는 평가기간 중 수산화 아파타이트의 생성이 관찰되지 않았다. 이러한 차이는 기공크기와 실라놀 그룹 농도 차이에 의한 것으로 추정되었다. SBA-15, MCM-48, MCM-41는 각각 8.8nm, 3.3nm, 3.3nm의 기공크기와 $12.71 \times 10^{-3} \text{mmol SiOH/m}^2$, $12.86 \times 10^{-3} \text{mmol SiOH/m}^2$, $2.16 \times 10^{-3} \text{mmol SiOH/m}^2$ 의 실라놀 그룹 농도를 가진다. 즉 이온확산이 용이한 기공크기의 확보와 큰 실라놀 그룹 농도가 보다 높은 생체활성 확보에 필요함을 알 수 있다. 하지만 일반적인 졸-겔법으로 합성된 생체활성유리($\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$)가 수산화 아파타이트 생성에 3일 정도가 소요되는 것에 비하면 메조다공성 실리카는 생체활성이 매우 낮다. 즉 우수한 기공구조 특성이 생체활성을 나타내기 위한 필요충분조건이 될 수 없으며 적당한 조성의 제어가 필요함을 예상할 수 있다. 이를 위하여 Zhao그룹은 일반적 졸-겔법으로 합성되는 생체활성유리 공정에 삼블럭공중합체 (poly(ethylene oxide)_m-poly(propylene oxide)_n-poly(ethylene oxide)_m, EO_mPO_nEO_m)를 고분자 주형으로 이용하여 종래의 생체활성유리와 같은 조성($\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$)을 가지면서 우수한 기공구조 특성(비표면적 : $351 \text{m}^2/\text{g}$, 기공체적 : 0.5cc/g , 기공크기 : 4.6nm)을 나타내는 메조다공성 생체활성유리의 합성에 성공하였다^[44]. 그 결과 SBF 침적 4시간 경과 후에 수산화 아파타이트 나노입자가 관찰되었으며 8시간 경과 후에는 생체골과 유사한 형상과 크기의 수산화 아파타이트 결정 생성이 관찰되었다. 즉 나노 크기영역에서 생체활성유리의 기공구조를 제어함으로 인하여 매우 우수한 생체활성을 유도할 수 있음을 확인하였다. 한편 일반적인 생체활성유리의 생체활성은 CaO 함량이 높을수록 높으나 메조다공성 생체활성유리의 경우 $80\text{SiO}_2\text{-}15\text{CaO}\text{-}5\text{P}_2\text{O}_5 > 70\text{SiO}_2\text{-}25\text{CaO}\text{-}5\text{P}_2\text{O}_5 > 60\text{SiO}_2\text{-}35\text{CaO}\text{-}5\text{P}_2\text{O}_5 > 100\text{SiO}_2$ 로 다른 경향을 보였으며 이것은 CaO함량이 높을수록 메조구조의 붕괴로 인한 기공구조 특성이 나빠지는 것이 원인으로 추정된다. 즉 실리카계 메조다공성 재료가 생체활성을 나타내기 위하여 CaO의 함유가 필요하나, 함유된 CaO의 양보다는 기공구조특성이 생체활성 발현에 더 큰 영향을 미치는 것을 알 수 있다. 한편 메조기공구조를 2차원 구조에서 3차원 구조로 제어함으로 효율적 이온확산 경로의 확보를 통한 생체활성 특성의 개선을 기대할 수 있다. 이를 위하여 본 연구그룹에서는 여러 가지 삼블럭공중합체의 자기조립화 구조를 이용하여 메조다공성 생체활성물질의 구조제어가 가능함을 확인하였다^[45-46]. 한편 Vallet-Regí 그룹은 종래 연구와 같이 일반적으로 2차원 hexagonal구조를 유도하는 P123($m=20, n=70$)를 주형으로 이용하나 CaO 함량비를 제어함으로 2차원 hexagonal 구조에서 3차원 cubic구조로 기공구조 제어가 가능함을 확인하였다(그림 10)^[47]. 즉 실리카 축합 시 생체활성유리 내의 Ca이온은 네트워크 수식재로 작용하므로 네트워크의 연결성을 저하시키는 역할을 한다. 따라서 무기/유기질 체적비는 Ca이온의 증가에 따라 증가하게 되며 고분자 마이셀의 곡률증가는 입방형의 기공구조보다는 육방형의 기

공구조를 선호하게 된다. 두 그룹 모두 기공구조를 3차원 cubic구조로 제어함으로 SBF 내 침적 1시간 경과 후에 수산화 아파타이트 나노입자의 형성을 확인하였다. 즉 메조다공성 생체활성유리는 일반적 생체활성유리에 비해 매우 우수한 생체활성특성을 나타내며, 화학적 조성보다 비표면적, 기공체적, 3차원 기공구조 등 나노영역에서의 기공구조 특성이 생체활성에 더 크게 영향을 미치는 것이 증명되었다.

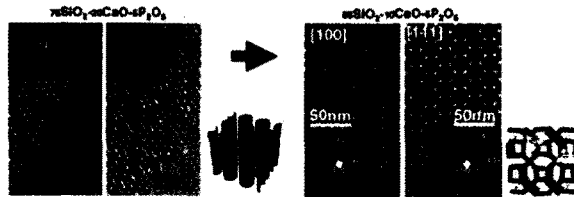


그림 10. 메조다공성 생체활성유리 합성 예^[47]

4.2 조직재생용 지지체

인체골은 나노-마이크로 크기영역에서 계층적 기공구조로 구성되며 특히 세포성장과 혈관생성 등을 통한 골조직 재생을 위하여서는 10-1000 μ m 크기 영역에서 3차원으로 상호연결 된 기공구조가 필요하다(그림11)^[48]. 일반적으로 인체골은 해면골과 피질골로 구성되어 있으며 특히 해면골은 200-400 μ m의 기공으로 이루어져 있는 다공체(50-95%)이다. 나노 크기영역에서 기공구조를 가지는 메조다공성 생체활성유리는 골재생에 유리한 높은 생체활성을 나타내지만 그 자체만으로는 경조직 재생용 지지체로 사용될 수 없다. 따라서 메조다공성 생체활성유리를 원료로 사용한 3차원 지지체의 디자인이 필요하며 본 연구그룹을 시작으로 지지체 개발 관련 연구가 현재 활발히 진행되고 있다^[49-53].

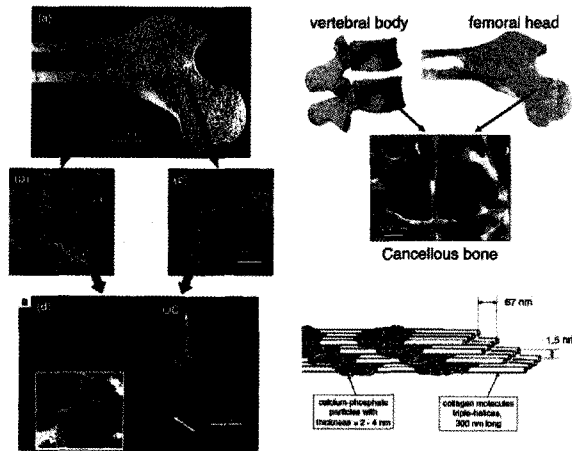


그림 11. 계층적 구조로 형성된 인체 골 구조^[48]

우선 본 그룹에서는 컴퓨터 제어를 통하여 환자 맞춤형 3차원 지지체 제조가 가능한 고속조형법을 수백 마이크로 크기 영역의 기공제어 기술로 주목하였다. 이 중 특히 주사기를 이용하여 충전 물질을 한 줄씩 압출시켜 차례로 쌓아가는 단순한 공정이 특징인 적층조형법에 주목하였다. 주사기 내에 충전, 압출되는 겔 상의 물질은 3차원 형상을 유지하기 적합한 점도와 유동성을 가지면서 적층 후 형상이 유지될 수 있도록 경화속도의 제어가 가능하여야 한다. 본

연구그룹에서는 메조다공성 생체활성유리의 전구체 용액에 거대 고분자인 메틸셀룰로오스(MC) 첨가를 통해 압출에 적합한 점도로 조절 가능함을 확인하였고, 이를 컴퓨터 프로그램에 의하여 원하는 형상과 기공크기로 적층조형 후, 소성을 통하여 메조기공구조의 주형인 삼블럭공중합체와 함께 메틸셀룰로오스가 제거된 다공성 생체활성유리 3차원 지지체의 합성에 최초로 성공하였다^[49]. 또한 기계적 특성과 생분해성 등의 제어를 위하여 메조다공성 생체활성유리 분말을 생분해성 고분자인 poly ϵ -caprolactone (PCL)과 혼합하여 압출용 겔을 준비하고 이를 적층조형법을 이용하여 메조다공성 생체활성유리를 포함한 3차원 유무기 지지체를 제조하였다. 개발된 유무기 3차원 지지체는 생체활성이 매우 우수한 메조다공성 생체활성유리를 포함하고 있어 우수한 생체활성을 나타내었으며 기공구조 등의 제어를 통하여 기계적 물성제어가 가능함이 확인되었다^[50-51]. 본 그룹이 메조다공성 생체활성유리의 경조직 재생용 지지체 제작에 활용가능 함을 제시한 것을 계기로 폴리우레탄과 같은 스폰지를 주형으로 이용하거나 염침출법 등과의 조합으로 다양한 경조직 재생용 3차원 지지체 제조법이 제안되고 있다(그림 12)^[52-53]. 또한 메조다공성 생체활성유리에 약물을 담지한 기능성 경조직 재생용 지지체의 개발도 보고되었다. Kastel그룹에서는 PU에 일반 생체활성유리와 메조다공성 생체활성유리를 각각 코팅한 후 gentamicin의 흡착·방출거동을 조사하였으며 그 결과, 일반 생체활성유리에 비해 메조다공성 생체활성유리를 코팅한 지지체가 약 2배량의 약물을 흡착한 반면 방출속도는 훨씬 낮은 경향을 확인하여 메조다공성 생체활성유리의 약물방출기능성을 가진 신규 지지체 소재로써의 활용 가능성을 시사하였다^[53]. 한편 최근 본 그룹에서는 생체모방구조를 지지체표면에 형성시켜 메조다공성 생체활성유리를 포함하는 경조직 재생용 지지체의 골형성능을 크게 증진시킬 수 있음을 확인하였다(그림13). 즉 메조다공성 생체활성유리의 높은 생체활성을 이용하면 생체골의 무기질 주요 성분인 수산화 아파타이트와 더불어 유기질 주요 성분인 콜라겐을 지지체 표면에 균일하게 코팅할 수 있음을 확인하였다. 이러한 골재생능 향상을 포함하여 본 그룹에서 제안된 3차원 지지체는 메조다공성 물질의 새로운 활용가능성을 보여준다. 본 연구에서 개발된 지지체는 경조직 재생용 지지체에 요구되는 여러 조건들을 잘 만족시키고 있으며 생체활성물질 담체로써의 기능과의 접목을 통하여 보다 우수한 기능성을 가지는 새로운 개념의 지지체로써 크게 활용될 것으로 기대된다.



그림 12. 메조다공성 생체활성유리를 포함한 3차원 세라믹(좌, 중), 유무기 복합(우) 지지체

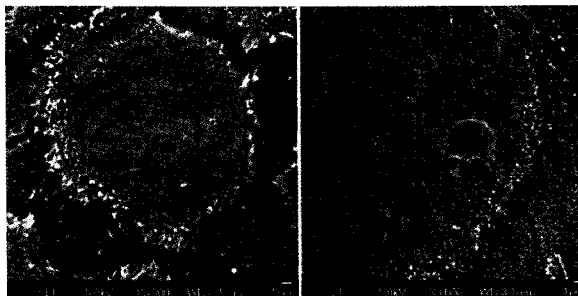


그림 13. 골기질 성분 코팅 전(좌), 후(우)의 초기 세포부착거동 비교

5. 결 론

나노크기 영역에서 기공구조가 제어된 메조다공성 물질의 우수한 구조적 특성을 이용한 바이오 소재분야 연구동향을 정리해보았다. 현재까지 제안된 바이오 소재로서의 메조다공성 물질은 크게 메조다공성 물질의 거대 표면적과 기공을 호스트-게스트 시스템으로 활용하는 방법과 새로운 물질형성을 유도, 촉진하는 장소로 활용하는 방법을 제 공하고 있다고 할 수 있다. 즉 전자의 호스트-게스트 시스템으로 활용되는 경우, 약물전달 매체로서의 역할을 비롯 하여 바이오센서, 바이오리액터, 바이오매스 및 바이오연료전지 등 폭넓은 나노-바이오 소재분야에서의 활용이 기 대된다. 후자의 신규물질 형성을 촉진시키는 장소로 활용되는 경우, 생체골 형성을 촉진시키는 역할이 기대되므로 골충진제, 골시멘트 및 골재생용 지지체 등 조직공학분야의 새로운 이슈가 될 것으로 기대된다. 특히 경조직 재생분 야에서 활용하기 위한 노력이 최근 시작되었다. 현재까지의 연구는 대부분 메조다공성 생체활성유리의 합성법 개발 과 그 기초 특성평가와 같은 기초분야이다. 하지만 메조다공성 물질을 경조직 재생용 소재로서의 유의성을 높이기 위해서는 지지체 혹은 충진제 등으로 활용 가능한 부가적인 기술과의 접목이 요구되며 본 그룹을 중심으로 관련 연 구가 시작되고 있다. 또한 메조다공성 생체세라믹 소재는 앞서 설명한 두가지 주요 역할을 잘 조합하여 활용함으로 써 바이오소재 특히, 경조직재생용 소재분야의 큰 기술적 발전이 기대된다. 즉 메조기공에 항생제, 항염제, 골형성 유 도물질 등 약물 및 단백질을 담지하여 치료 및 골형성을 돕는 담체 역할을 하는 등 경조직 재생에 있어 단독 혹은 복 합적인 기능발현이 기대된다. 또한 메조다공성 재료를 이용한 controlled release와 관련된 기존 기술과의 접목으로 주변환경에 따라 약물을 방출하는 자가치유능력을 가진 신개념의 경조직 지지체의 실현도 기대된다. 이를 위하여서 는 재료학 전문가만의 노력으로는 성공할 수 없으며 재료공학-화학-생물학-면역학-약학-의공학-의학 등 다분 야간의 협동연구가 반드시 필요하다. 이러한 이분야간의 경계를 낮춘 협동연구로 새로운 개념의 생체재료 개발이 기 대되며 이러한 노력으로 현실화된 고령화 사회의 밝은 미래가 약속될 것이다.

❁ 참고 문헌

- [1] C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, and J. S. Beck, *Nature* 359 (1992) 710
- [2] NEDO 해외리포트 990호 (<http://www.tech.nedo.go.jp/index.htm>)
- [3] C. H., Lee, T. S. Lin, C. Y. Mou, *Nano Today* 4 (2009) 165
- [4] A. Monnier, F. Schuth, Q. Huo, D. Kumar, D. Margolese, R.S.Maxwell et al., *Science* 261 (1993) 1299
- [5] S. Inagaki, Y. Fukushima, K. Kuroda, *Chem. Commun.* (1993) 680
- [6] Q.S. Huo, D.I. Margolese, U. Ciesla, P.Y. Feng, T.E. Gier, P.Sieger et al., *Nature* 368 (1994) 317
- [7] D. Zhao, J. Feng, Q. Huo, N. Melosh, G.H. Fredrickson, B.F. Chmelka et al., *Science* 279 (1998) 548
- [8] D. Zhao, Q. Huo, J. Feng, B.F. Chmelka, G.D. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998) 6024
- [9] P. Schmidt-Winkel, W.W.J. Lukens, D. Zhao, P. Yang, B.F.Chmelka, G.D. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 254
- [10] P.T. Tanev, T.J. Pinnavaia, *Science* 267 (1995) 865
- [11] C.Y. Chen, H.X. Li, M.E. Davis, *Micropor. Mesopor. Mater.* 2 (1993) 17
- [12] Y. Han, J.Y. Ying, *Angew. Chem., Int. Ed.* 44 (2005) 288
- [13] F. Hoffmann, M. Corneliuss, J. Morell, M. Froba, *Angew. Chem., Int. Ed.* 45 (2006) 3216
- [14] S. Huh, J.W. Wiench, J.-C. Yoo, M. Pruski, V.S.Y. Lin, *Chem. Mater.* 15 (2003) 4247
- [15] I.I. Slowing, J.L. Vivero-Escoto, C.W. Wu, V.S.Y. Lin, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 60 (2008) 1278
- [16] A.P. Wight, M.E. Davis, *Chem. Rev.* 102 (2002) 3589



- [17] S.L. Burkett, S.D. Sims, S. Mann, *Chem. Commun.* (1996) 1367
- [18] V. Antochshuk, M. Jaroniec, *Chem. Mater.* 12 (2000) 2496
- [19] C.Y. Lai, B.G. Trewyn, D.M. Jęftinija, K. Jęftinija, S. Xu, S. Jęftinija, V.S.Y. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003) 4451
- [20] S. Giri, B.G. Trewyn, M.P. Stellmaker, V.S.Y. Lin, *Angew. Chem., Int. Ed.* 44 (2005) 5038
- [21] M.-C. Daniel, D. Astruc, *Chem. Rev.* 104 (2004) 293
- [22] N. K. Mal, M. Fujiwara, and Y. Tanaka, *Nature*, 421 (2003) 350
- [23] J. H. Chang, C. H. Shim, B. J. Kim, Y. Shin, G. J. Exarhos, K. J. Kim, *Adv. Mater.* 17, 5 (2005) 634
- [24] R. Casasús, M. D. Marcos, R. Martínez-Mañé, J. V. Ros-Lis, J. Soto, L. A. Villaescusa, P. Amorós, D. Beltrán, C. Guillem, and J. Latorre, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 8612
- [25] Q. Yang, S. Wang, P. Fang, L. Wang, Y. Di, K. Lin, and F. S. Xiao, *Chem. Mater.* 17 (2005) 5999
- [26] R. Hernandez, H. R. Tseng, J. W. Wong, J. F. Stoddart, and J. I. Zink, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 3370
- [27] F. Torney, B.G. Trewyn, V.S.Y. Lin, K. Wang, *Nat. Nanotech.* 2 (2007) 295
- [28] D.R. Radu, C.-Y. Lai, K. Jęftinija, E.W. Rowe, S. Jęftinija, V.S.Y. Lin, *J. Amer. Chem. Soc.* 126 (2004) 13216
- [29] C. Park, K. Oh, S.C. Lee, C. Kim, *Angew. Chem., Int. Ed.* 46 (2007) 1455
- [30] M. Gruen, I. Lauer, K.K. Unger, *Adv. Mater.* 9 (1997) 254
- [31] S. Mayor, R.E. Pagano, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 8 (2007) 603
- [32] S. Mornet, O. Lambert, E. Duguet, A. Brisson, *Nano Lett.* 5 (2005) 281
- [33] I. Slowing, B.G. Trewyn, V.S.Y. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 14792
- [34] B. Fadeel, A.E. Garcia-Bennett, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 62 (2010) 362
- [35] M. Hartmann, *Chem. Mater.* 17 (2005) 4577
- [36] M. Vallet-Regí, J.C. Doadrio, A.L. Doadrio, I. Izquierdo-Barba, J. Pérez-Pariente, *Solid State Ionics* 172 (2004) 435
- [37] A.L. Doadrio, E.M.B. Sousa, J. C. Doadrio, J. Pérez-Pariente, I. Izquierdo-Barba, M. Vallet-Regí, *J. Controlled Release*, 97 (2004) 125
- [38] M. Vallet-Regí, F. Balas, M. Colilla, M. Manzano, *Prog. Solid State Chem.* 36 (2008) 163
- [39] F. Balas, M. Manzano, P. Horcajada, M. Vallet-Regí, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 8116
- [40] P. Horcajada, A. Rámila, J. Pérez-Pariente, M. Vallet-Regí, *Micropor. Mesopor. Mater.* 68 (2004) 105
- [41] J. L. Blin, C. Otyjacques, G. Herrier, S. Bao-Lian, *Langmuir* 16 (2000) 4229
- [42] K.Y. Kwon, J. Youn, J.H. Kim, Y. Park, C. Jeon et al., *Biosensors and Bioelectronics*, 26 (2010) 655
- [43] I. Izquierdo-Barba, L. Ruiz-González, J. C. Doadrio, J. M. González-Calbet, M. Vallet-Regí, *Solid State Sci.* 7 (2005) 983
- [44] X. Yan, C. Yu, X. Zhou, J. Tang, D. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* 43 (2004) 5980
- [45] H. S. Yun, S. E. Kim, Y. T. Hyun, *Mater. Lett.* 6145 (2007) 4572
- [46] H. S. Yun, S. E. Kim, Y. T. Hyun, *Solid State Sci.* 10 (2008) 1083
- [47] A. Garcí, M. Cicuendez, I. Izquierdo-Barba, D. Arcos, M. Vallet-Regí, *Chem. Mater.* 21 (2009) 5474
- [48] P. Fratzl, R. Weinkamer, *Prog. Mater. Sci.* 52 (2007) 1263
- [49] H. S. Yun, S. E. Kim, Y. T. Hyun, *Chem. Commun.* (2007) 2139
- [50] H. S. Yun, S. E. Kim, Y. T. Hyun, S. J. Heo, J. W. Shin, *Chem. Mater.* 19 (2007) 6363
- [51] H. S. Yun, S. E. Kim, Y. T. Hyun, *Mater. Sci. Eng. C* (2010) in print

[52] X. Li, X. Wang, H. Chen, P. Jing, X. Dong, J. Shi, Chem. Mater. 19 (2007) 4322

[53] Y. Zhu, S. Kastel, Micropor. Mesopor. Mater. 118 (2009) 176



윤 희 숙

· 재료연구소 기능재료연구본부 엔지니어링세라믹 연구그룹 선임연구원
· 관심분야 : 나노바이오, 나노에너지 소재
· E-mail : yuni@kims.re.kr



송 인 혁

· 재료연구소 기능재료연구본부 엔지니어링세라믹 연구그룹 책임연구원
· 관심분야 : 다공질 재료, 세라믹 분말 공정
· E-mail : sh1654@kims.re.kr



박 영 조

· 재료연구소 기능재료연구본부 엔지니어링세라믹 연구그룹 책임연구원
· 관심분야 : 구조세라믹스, 반응소결, 세라믹스필터
· E-mail : yjpark87@kims.re.kr