

# 기능성 수화젤 입자의 제조 및 응용

이세근 · 이성준 · 김호영 · 류원석

## 1. 서론

수화젤 입자(hydrogel particle)는 물에 의해 팽윤 가능한 구조의 입자로서 평균 직경이 나노미터에서 서브 마이크로미터인 나노입자(nanoparticle) 또는 나노스피어(nanosphere) 및 마이크로미터에서 수천 마이크로미터에 이르는 마이크로스피어(microsphere)를 포함한다. 마이크로스피어에 있어 직경이 수백 마이크로 이상인 경우 고분자 비드(polymer bead)라 정의되기도 한다. 다양한 고분자 소재의 수화젤 입자는 물 그리고 온도, pH, 이온강도 등 외부 자극에 의해 형태가 변하는 특징을 가지고 있으며 구조적으로 생체조직과 유사하여 생체재료로서 관심을 받고 있다.

1980년대 후반에서 1990년대 까지 수화젤 입자에 관한 연구는 고분자 재료를 마이크로 크기로 입자화하고 표면 및 내부를 화학적으로 개질함으로써 색전술(塞栓術, embolization),<sup>1-4</sup> 효소고정화(enzyme immobilization),<sup>5,6</sup> 약물전달(drug delivery) 등의<sup>7</sup> 분

야에 응용되어 왔다. 2000년대에 진입하면서 나노기술의 발달과 더불어 수용성 고분자를 이용한 나노크기의 입자 제조 및 응용에 관한 연구가<sup>8-10</sup> 진행되고 있으며 외부 자극에 감응하는 고분자를 사용한 수화젤 입자에 관한 연구가 활기를 띠기 시작했다. 특히 poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAM),<sup>8,10-15</sup> poly(*N*-vinyl carrolactam),<sup>9</sup> poly(acrylamide) 등의<sup>16,17</sup> 고분자는 온도가 증가함에 따라 특정 온도 즉 임계하한용해온도(臨界下限溶解溫度, lower critical solution temperature, LCST) 이상에서 부피의 변화를 동반하고 일정 농도 범위에서 수화젤을 형성하는데 이러한 기능을 활용한 열응답성 입자에 대한 관심이 급격히 증가하고 있다. 또한 고분자 전해질(polyelectrolyte)을 사용하여 pH의 변화에 따라 팽윤거동이 상이한 입자를 제조하고 이를 약물전달에 이용하는 결과도<sup>18</sup> 발표되었다.

현재까지 수화젤 입자에 관한 대부분의 연구는 바이오신약 및 바이오장기 분야에 응용을 목적으로 하여 생분해성 고분자를 사용



**이세근**  
1994 서울대학교 섬유고분자공학과(학사)  
1996 서울대학교 섬유고분자공학과(석사)  
2005 서울대학교 재료공학부(박사)  
2006~ 대구경북과학기술연구원  
현재 나노·신소재연구팀 선임연구원



**김호영**  
1983 서울대학교 기계설계학과(학사)  
1985 서울대학교 기계설계학과(석사)  
1995 미국 오하이오주립대학 기계공학과(박사)  
2005~ 대구경북과학기술연구원  
현재 나노·신소재연구팀 팀장



**이성준**  
2001 영남대학교 섬유공학과(학사)  
2004 영남대학교 섬유공학과(석사)  
2005~ 대구경북과학기술연구원  
현재 나노·신소재연구팀 연구원



**류원석**  
1987 서울대학교 섬유공학과(학사)  
1989 서울대학교 섬유고분자공학과(석사)  
1994 서울대학교 섬유고분자공학과(박사)  
1996~ 미국 Case Western Reserve University  
1997 Department of Macromolecular Science(Post. doc)  
1999~ 영남대학교 섬유패션학부(부교수)  
현재  
2004~ 경북 융합첨단 유기 젤 신소재  
연구개발 클러스터 구축사업(단장)  
현재

### Preparation and Application of Functional Hydrogel Particle

대구경북과학기술연구원 나노·신소재연구팀 (Se Geun Lee, Sung Jun Lee, and Hoyoung Kim, Advanced Nanomaterials Research Team, Department of Nano Technology, Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology, 711, Hosan-dong, Dalseo-gu, Daegu 704-230, Korea)

영남대학교 섬유패션학부 (Won Seok Lyoo, Division of Advanced Organic Materials, School of Textiles, Yeungnam University, 214-1, Dae-dong, Kyongsan 712-749, Korea) e-mail: wslyoo@yu.ac.kr

하며 비침습적(非侵襲的, non-invasive) 시술을 위해 주입가능형(注入可能, injectable) 구조로 제조하는 것에 집중되고 있다. 상기 분야는 약물전달시스템, 색전술, 조직공학용 스캐폴드, bulking agent, 및 임플란트(implant) 등을 포함한다. 이밖에 단백질의 분리 및 농축 그리고 안정화, 면역검정(immunoassay), 바이오리액터(bioactor), 센서, biospecific 크로마토그래피 그리고 화장품 충전제(cosmetic filler) 등의 분야에도 폭넓게 사용되고 있다.

본 고에서는 수화젤에 관하여 간단히 설명하고 수화젤 입자의 일반적인 특징과 제조방법, 그리고 구체적인 응용 예에 대하여 소개하고자 한다.

## 2. 고분자 수화젤

고분자 수화젤은 인류역사의 시작과 함께 현대에 이르기까지 항상 인간과 함께해 온 고분자 소재로써 인체 장기를 비롯한 모든 생명체의 생명활동에 관련되어 있을 뿐만 아니라, 식품류 및 의료제품, 화장품, 콘택트렌즈, 2차 전지 등 일상생활에서도 쉽게 접할 수 있는 소재이다.

이러한 수화젤은 많은 고분자가 사슬중의 어떤 특정부위의 결합에 의하여 서로 부분적으로 연결되어 3차원적인 망상구조를 형성한 구조물로서(그림 1) 일반적으로 용매인 저분자물질을 내부에 포함하고 있는 것이 보통이며, 조성상으로도 액체부분이 많은 것이 보통이나 역학적 성질은 3차원적인 가교에 의하여 탄성을 보이는 고체의 성질을 나타낸다.

이러한 수화젤은 외부 이력에 대한 유동성이 거의 없는 구조적

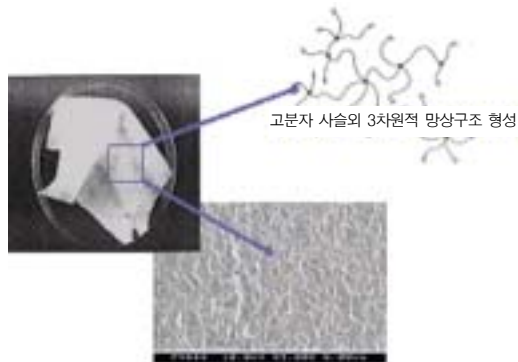


그림 1. 고분자 수화젤 및 3차원적 망상구조 형성의 모식도.

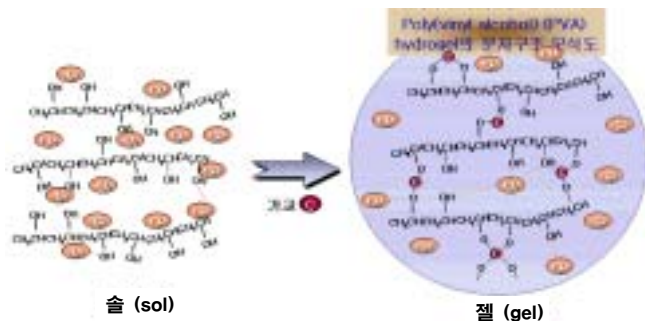


그림 2. 폴리비닐알코올(poly(vinyl alcohol)) 수용액의 화학적 가교에 의한 수화젤 형성.

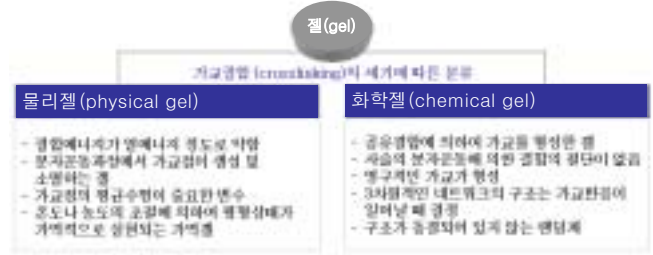


그림 3. 가교결합의 세기에 따른 수화젤의 분류 및 특성.

으로 안정한 3차원 구조를 형성하는데 고분자 사슬을 연결하는 가교결합의 세기에 따라 물리젤과 화학젤로 분류될 수 있다. 그림 2는 가교제를 사용하여 폴리비닐알코올 수화젤이 생성되는 모식도이다.

화학적 겔과는 달리 물리적 겔은 공유결합에 의해 가교점이 형성되는 것이 아니라 구조 내 미세결정(microcrystal), 정전기적 상호작용 및 소수성 상호작용 등이 가교점 역할을 하여 겔을 형성하는 것으로 생체에 유해한 가교제를 사용하지 않으며 솔-겔 전이가 일정 정도 가능하다는 특징으로 많은 연구자들에 의해 연구가 진행되고 있다(그림 3). 이러한 수화젤은 겔 내의 모세관 및 삼투압에 의한 수분/액상물질의 함유하며 투명성, 산소투과성, 적절한 부착력, 흡윤성, 우수한 기계적 물성, 형태 안정성, 유연성 등의 우수한 특성을 보유하고 있다.

## 3. 수화젤 입자의 특징

### 3.1 작은 크기 및 부피

일반적으로 고분자는 그 분자량이 10,000 이상이다. 따라서 입자가 하나의 고분자로 구성되어 있다하더라도 이론적으로 입자의 크기는 5 nm 보다 작아질 수 없다. 10,000의 분자량을 갖는 1,000개의 고분자는 30 nm의 크기가 되나 수화젤 입자의 경우 물 분자들에 의해 수화·팽윤되므로 수계에 있어 hydrodynamic volume은 이보다 훨씬 크게 된다. 수화젤 입자는 그 크기가 작기 때문에 외부 자극에 의해 빠르게 반응하며 부피 변화의 완화시간은 입자의 반지름의 제곱에 비례하기 때문에 빠른 반응 속도를 갖는 미세반응기(microreactor)로 사용될 수 있다.<sup>19</sup>

### 3.2 넓은 비표면적(Specific Surface Area)

지름이 0.1 μm인 1g의 미세구의 전체 표면적은 대략 60 m<sup>2</sup>에 이르며 직경에 반비례한다. 이러한 넓은 표면적은 흡착 또는 탈착, 화학 반응, 빛의 산란 등에 이용될 수 있다.

### 3.3 높은 확산성 및 이동성

미세구가 분산되어 있는 매체는 같은 질량의 고형분이 용해되어 있는 용액보다 점도가 낮으며 높은 유동성을 갖는다. 이러한 고분자 콜로이드의 점도는 미세구의 겔보기 부피 분율의 함수로 표현되며 pH 및 온도 등의 외부환경에 따라 변할 수 있다.<sup>20</sup> 콜로이드에 있어 고분자 수화젤 입자는 거시적으로 중력 또는 전기장 등에 의해 이동하며 미시적으로는 Brown 운동에 의해 이동하게 된다. 이러한 운동은 미세구와 매체 간 새로운 계면을 유지하게 하며 수화젤 입자 표면에 부드러운 층을 형성하게 함으로써 물 분자들이 층을 투과하게하며 수계에서 미세구가 이동할때 저항을 적게 발생시키도록 유도한다. 때때로 수화젤 입자는 표면에 전하가 거의 없음에도 불구하고

하고 높은 전기영동성을 갖게 되는데 세포나 다른 생체 콜로이드가 비이상적으로 높은 전기영동성을 갖게 되는 원인이 된다.<sup>21</sup>

### 3.4 안정한 분산

수화젤 입자의 분산상에 있어 포텐셜 에너지 그리고 안정성은 정전기적 반발력(electrostatic repulsive force), 반데르발스 인력(van der Waals' attractive force), 그리고 수화젤 입자 간의 공간적 척력(steric repulsive force)의 기여분에 의해 결정된다. 수화젤 입자의 안정성은 다음 식으로 표현된다.

$$W = \frac{k_a}{k_s}$$

여기서  $k_a$ 와  $k_s$ 는 빠르거나 느린 응집화 속도상수며 이 값에 변화에 따라 수개월 이상 안정하게 분산매 내에서 응집 없이 보관될 수 있다.<sup>22</sup> 때때로 고분자 콜로이드의 높은 안정성은 분산매로부터 입자를 분리하는 것을 매우 어렵게 할 수 있다. 특히 매우 작은 수화젤 입자의 경우 침강속도(sedimentation rate)가 입자의 직경의 제곱에 비례하여 상당히 낮은 침강속도를 갖게 되므로 원심분리와 같은 방법으로 입자를 분리하는 것이 불가능하다. 이런 경우 약간의 염을 첨가함으로써 입자를 응집시키고 물로부터 입자를 분리하는 것이 일반적으로 사용되는 방법이며 자기장이나 전기장을 가하여 물로부터 입자를 분리하는 방법도 이용되고 있다.

### 3.5 균일성

고분자 콜로이드에 관한 많은 연구자들이 1980년대 이후 입자의 크기를 고르게 하여 단분산성으로 제조하는 것에 관심을 갖기 시작했다.<sup>23-26</sup> 이러한 노력의 결과 입자의 크기 분산성 제어 기술은 급격히 발달하게 되어 현재는 미세구의 분산지수(입자의 무게평균 직경의 수평균직경에 대한 비)가 1.005 보다 작은 단분산성의 입자를 제조하게 되었다.

단분산성 미세구를 사용함에 따라 각 응용분야에 있어 정밀하고 신뢰할만하며 재현성이 매우 높은 결과를 도출하게 되었다. 이를 위해서는 입자 크기의 균일성 뿐 아니라 입자가 생성될때 화학적 측면 및 형태학적 측면에 대해서도 높은 수준의 고찰이 있어야 한다.

### 3.6 다양성

수화젤 입자는 에멀전화, 코아세르베이션, 그리고 분무 건조 등의 물리적 방법 및 불균일계 중합과 같은 화학적 방법으로 만들어진다. 이러한 다양한 제조방법을 통해 크기, 표면의 화학적 성질, 조성, 표면 구조 등 여러 가지 물성을 갖는 수화젤 입자를 제조할 수 있다.

대부분의 수화젤 입자는 acrylamide, acrylic acid, *N*-isopropylacrylamide 등과 같은 수용성 단량체를 역유화중합함으로써 제조되며 의료용도 이외에 페인트, 접착제, 바인더, 코팅강화제 등으로 기능화되고 있다.

## 4. 수화젤 입자의 제조 방법

### 4.1 불균일계 중합방법에 의한 입자 제조

일반적으로 고분자를 사용하여 입자를 제조하는 것은 그림 4와 같이 요약될 수 있다.

첫 번째 루트는 수용성 단량체를 에멀전중합, 현탁중합, 분산중합, 침전중합함으로써 구형의 입자를 제조하게 된다. 두 번째 루트보다 생산성이 월등히 높으며 중합방법에 따라 다양한 크기의 입자를 제조할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 입자의 크기분포가 교반속도, 온도, 첨가제 등 다양한 중합변수에 의해 영향을 받고 있어 여러 시도를 거쳐 크기 및 크기분포를 제어해야 하는 문제가 있으며 특히 현탁중합의 경우 입자의 크기 및 분포가 단량체 droplet의 충돌과 분리의 평형에 의해 결정되는데 아직까지 단분산성의 입자를 제조하는 것이 쉽지 않으며 그 현상도 매우 복잡하여 이론적으로 완전히 이해되고 있지 않다.

표 1에서 여러 중합방법에 따른 입자의 크기가 나타내어진다. 에멀전중합으로부터 서브마이크로 단위의 입자를 제조할 수 있는데 얻어진 입자의 크기는 사용된 단량체 뿐 아니라 유화제 및 개시제의 종류에 의해서 결정되기도 한다. 다양한 종류의 개시제가 사용될 수 있으며 phosphatidylcholine을 함유하고 있는 아조계 개시제를 사용함으로써 수화젤 입자의 표면에 인지질을 도입할 수 있다. 이렇게 개시제는 중합후 입자의 표면 또는 내부에 공유결합을 통해

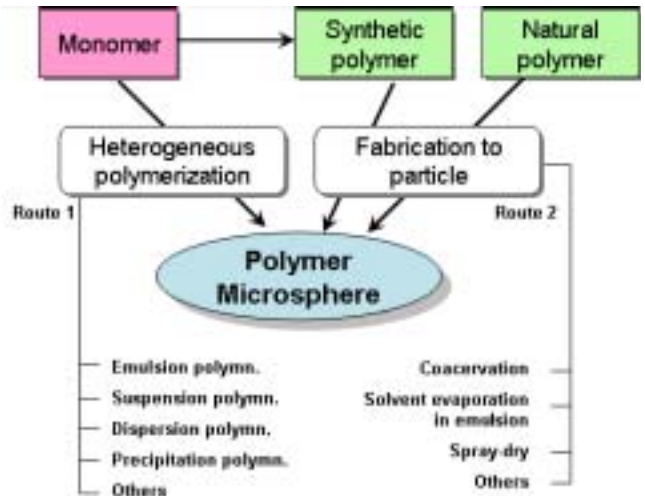


그림 4. 고분자 입자의 제조 방법.

표 1. 중합방법에 따른 입자 직경 범위

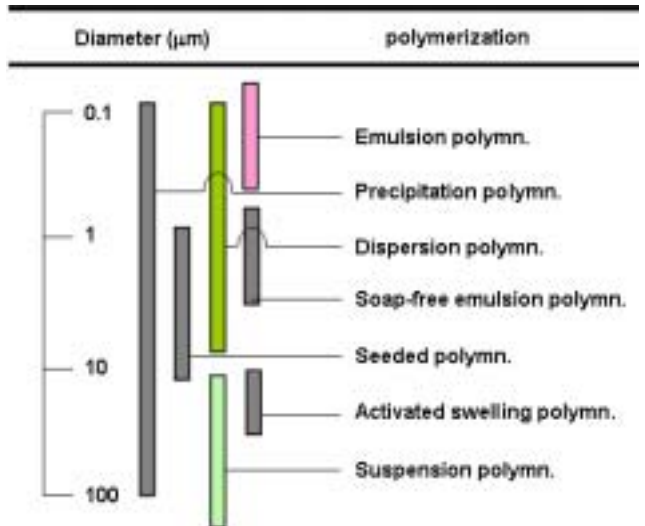






그림 5. 현탁중합된 PVAc 미세구 및 제전제를 사용하여 단분산성으로 분리된 미세구의 전자현미경 사진.

고정화되는데 반하여 유화제의 경우 콜로이드 내에서 입자의 표면에 흡착과 탈착을 반복하게 된다. 탈착된 유화제는 일말의 오염물질을 허용하지 않는 응용분야에 있어 심각한 문제를 야기하므로 유화제를 사용하지 않는 중합방법(soap-free emulsion polymerization) 또는 중합 가능한 유화제를 사용하는 방법이<sup>27,28</sup> 대안으로 제시되고 있다.

역에멀전중합 또한 수화젤 나노입자를 제조하는데 유리한 방법이다. 일례로 아크릴아미드, methylenebisacrylamide(MBAAm) 그리고 methacrylic acid(MAc)를 삼상공중합(terpolymerization)하여 단분산성 수화젤 입자를 제조할 수 있는데 이 경우 MAc가 풍부한 고분자 사슬은 *in situ* 현탁안정제로 작용하는 것으로 이해되고 있다.<sup>29,30</sup> 이러한 시스템에 4번째 단량체로 *p*-nitrophenyl-acrylate를 첨가함으로써 단분산성 그리고 반응성 수화젤 입자를 제조할 수 있는데 얻어진 입자는 니트로기를 사용한 화학적 개질방법으로 다양한 기능성을 가진 입자로 전환될 수 있다.<sup>31</sup>

현탁중합의 경우 입자 크기의 분산성은 다소 낮으나 수십 마이크로미터에서 수천 마이크로미터의 크기를 갖는 입자를 제조하는데 가장 유리한 중합방법으로 특히 일정 굵기 이상의 혈관을 폐색하는 색전재료를 제조하는데 많이 사용되는 입자의 제조 방법 중 하나이다. 여러 색전재료 중 폴리비닐알코올(poly(vinyl alcohol), PVA)이 가장 널리 사용되고 있는데 잘 알려진 바와 같이 PVA는 그 단량체의 호변이성질화로 중합에 의해 직접 제조될 수 없고 폴리아세트산비닐(poly(vinyl acetate), PVAc) 등과 같은 전구체를 중합하고 이를 가수분해하여 얻어지는 수용성 고분자로 기계적 물성이 우수할 뿐만 아니라 체내에서 염증성 반응을 일으키지 않는 생체적합성이 높은 고분자이다. PVA 수화젤 입자를 제조하기 위해서 현탁중합을 통하여 얻어진 단분산성 PVAc 입자(그림 5)를 알칼리 또는 산 수용액에 분산시키고 표면에서부터 가수분해를 진행하여 표면은 PVA이며 내부는 PVAc인 skin/core형 입자 또는 전체가 PVA인 수화젤 입자를 제조할 수 있다.<sup>32,33</sup>

#### 4.2 고분자 용액을 이용한 입자 제조

루트 2는 고분자 용액을 이용하는 과정으로 주로 약물을 함유하는 입자의 제조에 주로 응용된다(그림 6). 특히 용매증발법은 소수성 고분자를 메틸렌디크로라이드와 같은 휘발성 용매에 용해시켜 손쉽게 단분산성 입자를 만드는데 매우 유리한 방법인데 친수성 고분자인 경우 물의 증발이 쉽지 않고, 입자를 고형화 하기 위해 다관능성의 가교제를 사용해야 하는 문제점이 있다. 또한 입자의 수득에 있어서도 동결건조와 같은 에너지 소모가 큰 공정이 필요하므로 이

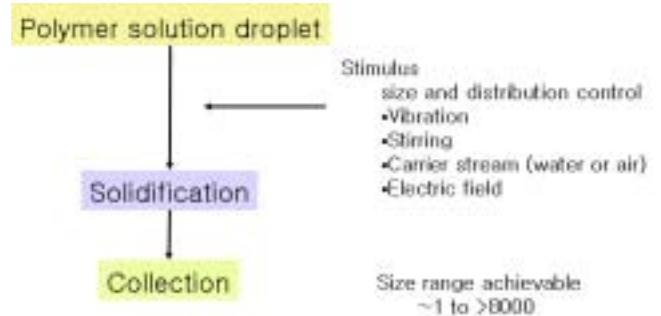


그림 6. 고분자 용액을 이용한 수화젤 입자의 제조 과정.

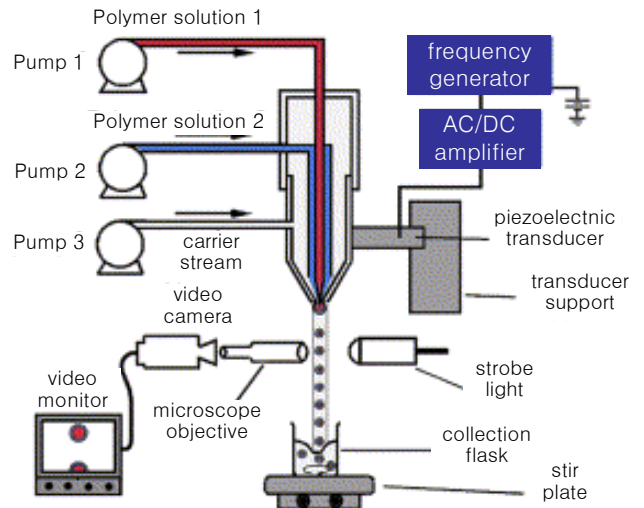


그림 7. Coaxial 노즐을 사용한 core/shell 형태의 입자 제조 장치.

에 대한 개선 방법이 요구되고 있는 실정이다.

다양한 천연고분자 및 합성고분자를 이용하여 루트 2에 의해 수화젤 입자를 제조하는 과정은 다음의 3단계로 정리된다.

첫 번째 과정에서 고분자를 물에 용해시키고 제 2의 용매 또는 공기 등 연속상에 고분자 용액 droplet을 균일한 크기로 분산시킨다. 이 과정에서 입자의 크기에 직접적으로 영향을 주는 droplet의 크기 및 분포는 외부에서의 자극에 의해 결정된다. 코아세르베이션법 및 용매증발법에 있어 유화제의 농도 및 교반속도가 그 예라 할 수 있고 그림 7과 같이 입자 제조기를 사용하는 경우는 압전기의 진동수, 연속상의 농도 및 유속, 그리고 인가된 전기장에 의해 입자의 크기 및 분포가 결정된다. 그림 8은 보다 단순한 장치를 사용하여 수

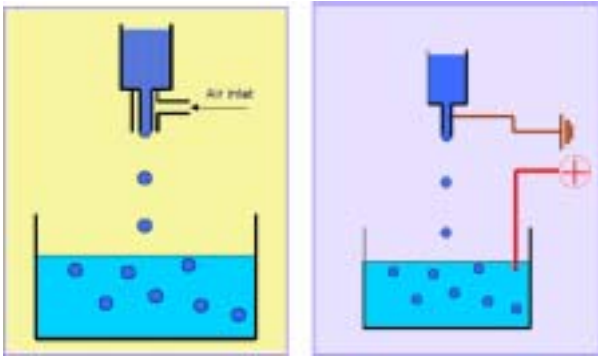


그림 8. 외부자극으로서 공기의 흐름 및 전기장을 사용한 입자 제조 장치.

화젤 입자를 제조하는 공정을 나타내는 모식도로써 균일한 입자의 제조를 위해 외부자극으로 공기 또는 전기장을 사용하는 특징이 있다.

입자 제조장치를 사용하는 경우 연속상에는 생성된 입자의 회합을 억제하기 위해 부분적으로 가수분해된 PVA, 셀룰로오스 유도체, poly (vinyl methyl ether) 등 현탁안정제가 사용되고 있다.

균일한 크기의 고분자 수용액 droplet이 형성되면 이의 고화과정이 필요하다. 소수성 고분자를 사용할 경우 온도를 상승시켜 고휘발성의 용매가 증발되면서 고화가 일어나나 친수성 고분자인 경우는 사용된 유기 연속상 물질 보다 물의 끓는점이 높으므로 이러한 방법을 사용하는 데는 어려움이 많다. 따라서 고화과정의 일환으로 수화젤의 형성원리를 응용하는데 가장 대표적인 것으로 화학적 가교를 불균일계에서 진행하는 것을 들 수 있다.

PVA 또는 젤라틴의 경우 측쇄의 -OH 및 -NH<sub>2</sub>기의 반응성을 이용하여 젤화하는 것으로 다양한 방법을 통해 오일 상에 분산된 수용액 droplet을 일정량의 아세톤 또는 알코올을 가하여 탈수하고 원심분리하여 아세톤 및 알코올로 세척하고 건조하여 가교되지 않은 입자를 얻는다. 얻어진 비가교 입자를 glutaraldehyde(GA)가 함유되어 있는 수용액에 분산시켜 표면에서부터 가교를 도입하여 구조적으로 안정화된 수화젤 입자를 제조하게 된다.<sup>34</sup>

알기네이트의 경우 분산된 입자를 염화칼슘 수용액에 분산하여 droplet 내부에 이온에 의한 가교를 도입함으로써 수화젤 입자로 전환되며,<sup>35,36</sup> human serum albumin은 carbodiimide를 사용함으로써 젤화될 수 있다.<sup>37</sup>

이 밖에 젤화 과정으로 PNIPAM 분산 용액의 온도를 상승시키거나 고분자 수용액에 감마선을 조사하는 방법<sup>38</sup> 등 일반적으로 수화젤 형성의 다양한 메카니즘이 불균일계에 적용됨으로써 수화젤 입자의 제조에 활용되고 있다.

#### 4.3 입자의 개질에 의한 기능화

Seeded 중합은 입자크기의 증가,<sup>40</sup> 새로운 기능성을 갖는 표피 도입 그리고 중합 도중 상분리를 이용한 비구형 또는 불균일 표면을 갖는 입자의 제조를 위해 이용되고 있다.

화학적 반응을 이용하여 입자의 표면을 개질함으로써 입자의 크기는 동일하나 표면의 특성이 상이한 입자를 제조할 수 있다. 예를 들면 styrene-AAm 공중합 입자의 표면을 개질함으로써 다른 등전점을 갖는 일련의 양쪽성 입자를 제조할 수 있다.<sup>41</sup>

이밖에 glycidyl methacrylate를 수용성 단량체와 공중합함으로써 수화젤 입자에 단백질 등의 아민과 반응성이 높은 관능기를 도입하여 생체기능성 물질에 대한 전달체로 적용 가능한 기능성을 부

여할 수도 있다.<sup>42,43</sup>

## 5. 수화젤 입자의 응용분야

표 2는 의학 또는 생물학적 응용분야에 적용 가능한 다양한 크기의 수화젤 입자를 보인다.<sup>39</sup> 가장 작은 나노입자는 단백질 분자의 크기보다 10배 정도 되며 이 크기는 세포의 크기에 상응한다. 보다 큰 입자는 고분자 비드라 하며 배양될 세포의 전달체 또는 색전술에 사용될 수 있다.

### 5.1 입자형 색전물질

색전술은 그 위치가 외과 수술로는 치료할 수 없는 부분에 존재하는 병변(病邊), 또는 외과적 수술보다 더 좋은 결과를 기대할 수 있을 때, 혈류 내에 특정 물질을 주입하여 혈류를 차단하는 치료기법을 말한다. 즉 혈관을 통한 색전치료(塞栓治療, embolotherapy)는 병적인 혈관을 선택적으로 폐색하여 병변의 혈류를 차단하여 치료하는 것이다. 그러므로 이 색전술은 특히 혈관 분포가 많은 과혈관성(hypervascular) 종양, 동정맥기형(動靜脈畸形, arteriovenous malformation; AVM), 동정맥류 등의 혈관병변이나, 외상성 또는 결핵과 같은 염증성 출혈의 치료에 이용된다(표 3).

표 2. 고분자 미세구의 생체의학적 응용

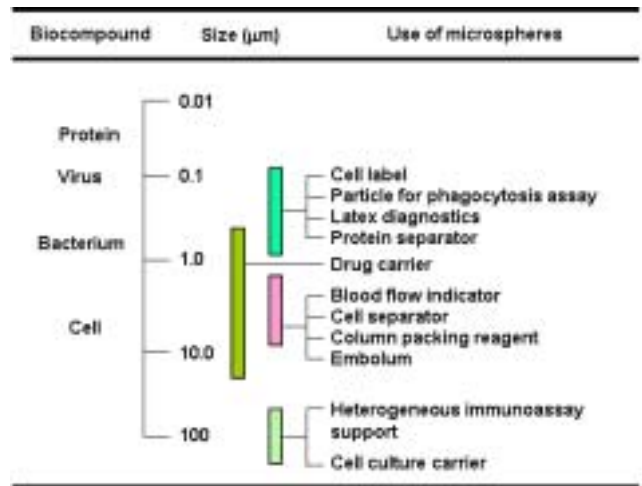


표 3. 재질 및 형태에 따른 색전물질의 분류

형태	종류	이용대상질환
입자 색전물 고분자입자 복합입자 젤라틴, 콜라겐	PVA (Contour® 등) Embosphere Gelfoam, Avitene®	혈관성 종양 혈관성 종양 출혈, 혈관기형
액체 색전물 NBCA (cyanoacrylate) Oil 조영제 Sclerosing agents	Histoacryl-blue® Lipiodol® Ethanol, Sotradecol	동정맥기형 간암 동정맥기형
금속 색전물 Tungsten coil Platinum coil Detachable coil	Spriale® Tornado®, Vortex® GDC®, MDS, IDC	동맥류, 경막동정맥류 동정맥류 동맥류
분리 풍선 Latex 분리풍선 Silicone 분리풍선	Debrun balloon Hieshima balloon	동정맥류 동정맥류, 동맥류

치료법의 특수성에 따른 이상적인 색전재료의 구비 조건은 다음과 같다.

- ① 치료부위의 조직반응 때문에 생체 적합성(biocompatibility)이 우수한 물질로 이루어져야 하고,
- ② 병변의 목표 부위에 효과적으로 도달해 우수한 치료 효과를 나타내고 그의 예측이 가능하도록 재료의 물리적 크기 및 크기의 분포가 규격화되어야 하며,
- ③ 폐색된 혈관에 염증 등의 이차 병변을 유발하지 않도록 그 표면이 평활해야 하며,
- ④ 보편적인 임상 이용을 위해서 취급 및 주입이 용이해야 하고,
- ⑤ 혈류의 재개통이 없는 영구적인 색전효과를 나타내야 하며,
- ⑥ 시술 및 시술 후 혈관 폐색을 정확하게 평가하기 위하여 X-선 불투과성(radiopacity)을 갖거나, 비이온성 조영제 내에서 균일한 현탁을 형성해야 한다.

입자색전물은 다른 색전재료와 다르게 사용되는 고분자 물질의 물리적 크기와 균일성이 치료 효과 및 조작의 용이도와 밀접한 관계를 가지고 있다. 세계 각국 연구진들이 개발하려고 하는 이상적인 입자형 색전재료는, 치료 부위의 조직 반응을 고려하여 생체 적합성이 우수한 수화젤 물질로 제조되어야 하고, 우수한 치료 효과를 나타내기 위하여 병변의 목표 부위에 효과적으로 도달될 수 있어야 하며, 보편적인 임상 이용을 위하여 취급 및 주입이 용이해야 하고, 치료 후 혈관의 재개통이 없는 영구적인 색전 효과를 보여야 하며, 병변에 관련된 특정 크기의 혈관만을 선택적으로 폐색하기 위하여 균일한 크기 분포를 가져야 한다. 또한 색전재료의 표면이 거칠고 날카로운 경우(그림 9)에 시술 후 혈관 벽과 장기간 접촉했을 때 염증이 발생할 수 있으므로 이를 방지 하기 위하여 균일한 구형의 표면을 지녀야 한다. 한편 시술시 재료의 취급을 어렵게 하는 정전기 발생을 억제하고자 비이온성 조영제 내에서 균일한 현탁을 형성해야 한다.

따라서 상기의 요구 조건을 모두 만족시키는 이상적인 색전재료는 결국 생체 적합성이 있는 물질을 재료로 하여 제조한 균일한 크기 분포의 미세구 형태임을 알 수 있다.

입자색전물에 사용되는 수화젤 미세구는 PVA(그림 10)와 같은 합성고분자와 젤라틴과 콜라겐과 같은 천연고분자 물질이 있다. 이중 젤라틴과 같은 천연 고분자 물질들은 생체적합성이 우수한 반면, 고분자 합성을 거치지 않고 자연계에서 직접 얻어지므로 그의 화학전 변수 및 물리적 조건(입자의 크기 및 형상) 등의 조절이 매우 어렵다. 특히 천연 고분자 물질은 혈관 폐색시 혈관 벽을 통해 생체 내로 흡수되어 혈류의 재개통을 유발함으로써, 영구적인 폐색

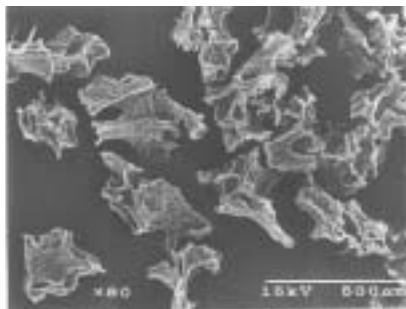


그림 9. 상용 입자색전물(Contour®)의 주사전자현미경사진.

이 불가능하며 이로 인하여 색전술에 의한 치료효과가 감소하게 된다.

단분산성 PVA 수화젤 입자는 색전제로 사용될때 요오드계 조영제(contrast medium)에 분산되어 사용된다. 조영제는 PVA 수화젤의 표면을 급격히 팽윤시켜 증가된 접착력으로 입자간의 회합이 빈번하여 미세도관이 막히는 현상이 발생한다. 따라서 이러한 문제를 해결하기 위해 VAc의 중합과정에서 MAc를 투입하여 표면에 음이온을 도입함으로써 정전기적 반발력으로 입자의 회합을 억제할 수 있으며 표면을 GA로 가교함으로써 구조적 안정도를 향상시킬 수 있다(그림 11).

### 5.2 수화젤 입자를 이용한 생체고분자의 분리

단백질 및 DNA 등 생체 고분자는 분자의 크기 및 형태, 전하 및 전하분포, 그리고 친수성/소수성 등의 다양한 특성을 가지고 있다. 대부분의 생체 고분자는 수계에 용해되어 있거나 물과 접촉되어 있어 그의 분리 및 농축이 용이하지 않다. 고분자 수화젤 입자는 수계에서 이를 분리함에 있어 유용하게 사용되는 재료로서 biospecific

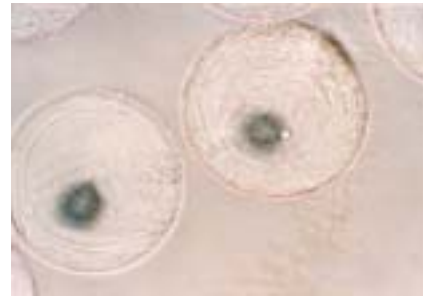


그림 10. 현탁중합된 PVAc 미세구를 불균일계표면비수화반응을 통해 친수성 PVA로 전환된 단분산성 수화젤 입자.

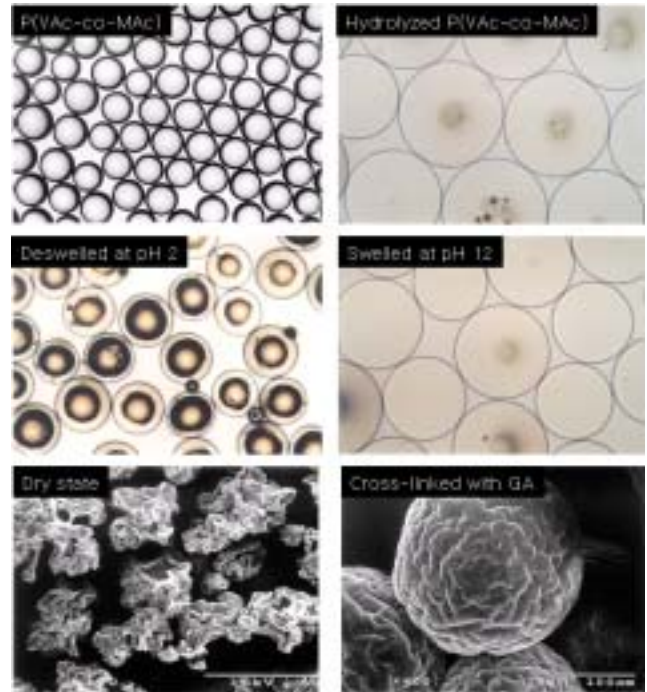


그림 11. P(VAc-co-MAc) 미세구 및 가수분해 생성물, pH 감응형 수화젤 입자 및 GA에 의해 가교된 미세구의 전자현미경 사진.



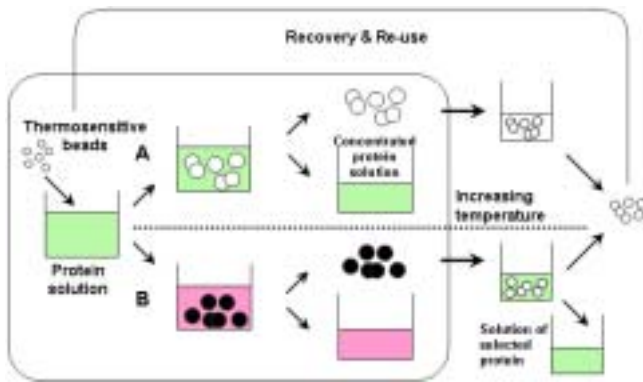


그림 12. 열응답성 고분자 수화젤 입자를 이용한 단백질의 농축(A), 그리고 분리(B).

chromatography에 사용되는 젤 비드는 유명한 bioseparator 중 하나이다. 예를 들면 산성 또는 염기성 단백질을 분리할 때 diethylaminoethyl(DEAE) sepharose 젤, 헤파린 젤 등이 가장 많이 사용되는 충전제로서 적은 양의 생체화합물을 분리할때 매우 유용하다. 대량의 정제과정에 있어서는 일정 압력 하 수 마이크로 크기의 단분산성 수화젤 입자들이 사용되고 있는데 여기서 입자 크기의 균일성은 매체의 안정적 흐름을 보장하며 효율적인 단백질의 분리를 가능하게 한다. 이러한 크로마토그래피에 있어서 사용되는 입자의 크기는 최소 3  $\mu\text{m}$  이상이어야 한다. 왜냐하면 더 작은 입자가 사용되면 생리물질의 분리에 과도한 압력이 요구되며 생산성의 저하를 유발하기 때문이다.

칼럼 또는 크로마토그래피를 사용하지 않고 batch 형으로 단백질을 농축하거나 분리하는 기술도 개발되고 있는데 이 경우 열응답성 고분자 비드를 이용한다.<sup>44</sup>

그림 12에 있어 A과정은 물을 과량으로 흡수하는 열응답성 고분자 비드를 사용하여 단백질을 농축하는 것으로 Cussler 그룹에 의해 제안된 것이다.<sup>45</sup> 사용된 고분자는 PNIPAM으로 32  $^{\circ}\text{C}$  이하에서 PNIPAM 젤 입자는 팽윤하여 대량의 물을 흡수하게 되며 온도가 증가하면서 젤 구조가 수축하게 되어 물을 방출하게 되는 원리를 이용한 것이다. 따라서 단백질이 용해되어 있는 용액에서 물만을 선택적으로 흡수하게 되고 팽윤된 수화젤 입자를 시스템에서 분리하여 단백질 용액을 농축하는 것이다. 이러한 과정은 낮은 온도 범위에서 상분리에 의한 물의 흡착과 탈수가 가능하므로 에너지의 소모가 낮은 장점이 있다. 단, 물의 흡착은 최대한 입자의 내부로 진행되어야 하나 단백질의 흡착은 억제하는 요구를 충족해야 한다.

이와는 반대로 B과정은 표적 단백질만이 PNIPAM 비드 내부로 선택적으로 흡착되는 과정을 이용한 것이다. 이러한 선택성을 증가시키는 가장 효율적인 방법은 수화젤 비드 내에 단백질의 전하와 반대되는 전하를 도입하는 것이다.

수화젤 비드 대신 단백질의 흡수에 나노입자가 사용될 수 있다. 입자의 크기가 큰 비드 시스템에 있어서는 흡수와 흡착의 차이가 크다. 그러나 나노입자를 사용한 경우에는 그 차이가 크지 않은데 그것은 나노입자의 비표면적이 매우 크며 조밀한 가교도를 가지고 있기 때문이다. 특히 높은 가교도는 나노입자를 수계에 안정적으로 분산시키기 위해 필수적이며 분자량이 큰 단백질이 나노입자 내부로 비가역적 침투하는 것을 억제한다. 따라서 나노입자의 경우는 흡

착과 흡수의 차이가 크지 않으며 만약 단백질과 나노입자의 상호작용이 입자의 표면에서만 일어나는 흡착이 증가 된다면 반응 사이트는 입자의 표면에 국한되며 모든 입자가 동일한 상태에 처하게 되므로 단백질 및 입자간 상호작용에 의한 흡착 거동은 매우 균일하게 될 것이다.

온도에 따른 PNIPAM 나노입자의 표면에 대한 단백질의 흡착 거동에 있어 낮은 온도 보다 높은 온도에서 immunoglobulin G, human serum albumin(HSA), 및 lysozyme 등이 더 높은 흡착량을 나타낸다.<sup>46</sup> 이러한 흡착량의 증가는 PNIPAM이 LCST 이상의 온도에서 수축하게 되며 증가된 표면의 소수성에 기인한 것이다. 따라서 단백질 분리 및 농축 과정에 있어 단지 온도만 조절함으로써 흡착되는 단백질의 양을 제어할 수 있으며, 특정한 조건에서 HSA와 같은 단백질의 흡착과 탈리를 PNIPAM의 LCST를 통한 온도의 조절에 따라 가역적으로 제어하는 것이 가능하다. 결과적으로, 이러한 수화젤 비드 또는 나노입자를 이용하여 효소 반응의 생성물을 정제하고 사용된 효소를 재이용할 수 있게 된다.

### 5.3 Gene Delivery

수화젤은 지난 수 십년간 pharmaceutical 단백질의 제어된 방출 그리고 조직공학 용도로 널리 연구되어온 중요한 물질이다. 또한 gene delivery에 있어 수화젤 입자는 gene의 투여량, 방출거동 그리고 표적화에 다양한 유연성을 부여할 수 있다. 그러나 수용성 고분자를 사용한 젤 입자의 제조에는 대부분 가교제가 사용되는데 수화젤에 있어 화학적 가교는 함유된 생리활성 물질의 활성에 문제를 야기할 수 있으며 사용된 가교제는 대부분 유독하여 체내 적용에 있어 확실히 제거해야하는 필요성을 동반한다.

현재까지 다양한 종류의 생체적합성 그리고 생분해성 고분자 재료가 gene의 전달에 이용되고 있다. 예를 들면 hyaluronan(HA) 수화젤 입자는 DNA와 같은 거대 분자의 장기간 전달 시스템의 개발에 관한 연구를 들 수 있다.<sup>47</sup> 특히 수화젤 입자의 제조에 있어 필수적인 가교제를 adipic dihydrazide를 사용함으로써 구조적으로 명확한 HA 유도체가 가능하고, 수화젤 입자의 크기가 반응 조건에 영향을 받지 않으며 가교반응에 있어 우레아와 같은 부반응 생성물 및 미반응물을 추석, 침전 및 초여과법 등으로 손쉽게 제거할 수 있다는 장점이 있다. Gene delivery를 위해 DNA가 도입되거나 세포지향 targeting을 위해 항원이 도입된 HA 미세구를 제조하였다. W/O emulsion법으로 제조된 수화젤 미세구의 평균 크기는 5~020  $\mu\text{m}$ 였으며 수개월간 plasmid DNA를 방출하는 서방성을 나타내었다. Yun 등이 gene delivery를 위해 제안한 이 방법은, 천연의 HA를 사용하며 가교 및 DNA의 도입이 실온에서 일어나며, 헥산 클로로포름, 메틸렌클로라이드 또는 GA와 같은 유해 용매 또는 가교제를 사용하지 않고, 마지막으로 복잡한 기계적 장비가 필요 없다는 특징이 있다.

최근 물리적으로 가교된 수화젤에 대한 관심이 증가하고 있다. 이러한 시스템에 있어 고분자 사슬간 물리적 상호작용에 근거한 비영구적 결합이 생성된다. 물리적 가교에 대한 여러 방법이 연구되어 왔는데, 매력적인 것은 젤이 즉시 생성되는 것이 아니라 수화젤 형성 요소를 혼합 후 일정 조작(온도, pH, stress 등)을 통해 임시적인 가교가 형성되는 것이다. 이러한 시스템은 고분자 용액을 주입하고 체내 특정 부위에서 젤화되는 것으로 때로는 트리거로서 UV를 조사함으로써 화학적 가교를 통한 젤형성도 생각할 수 있다.

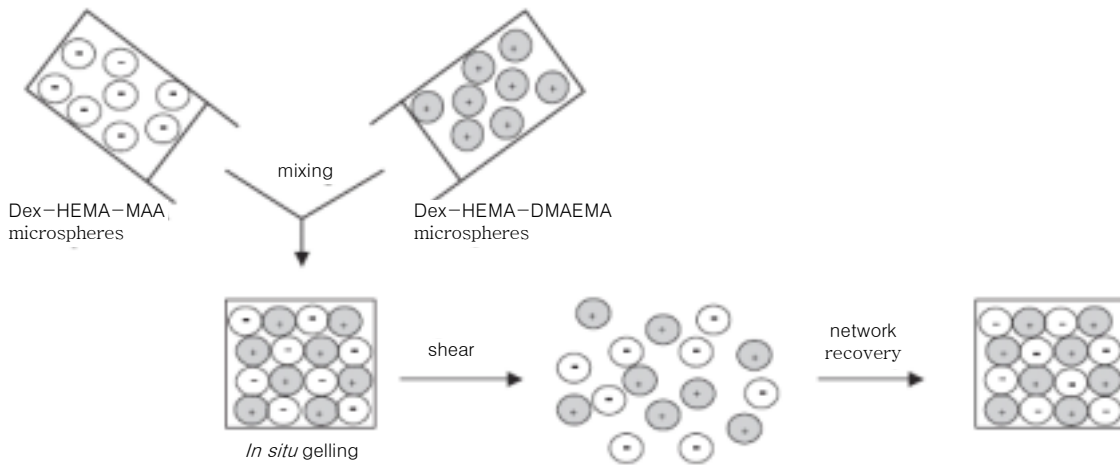


그림 13. 서로 다른 전하를 갖는 수화젤 입자의 혼합을 통한 젤 형성의 개념도.

그림 13은 서로 다른 표면 전하를 갖는 수화젤 입자를 혼합함으로써 스스로 젤을 형성하고 일정 전단 응력의 부여 여부에 따라 가역적인 반응을 보이는 새로운 시스템의<sup>48</sup> 예이다.

각각의 전하 부여 입자는 hydroxyethyl methacrylate가 도입된 dextran 유도체를 (-) 전하 부여 단량체로 methacrylic acid, (+) 전하 부여 단량체로 dimethylaminoethyl methacrylate와 함께 공중합함으로써 제조한다.

두 가지 다른 전하를 가진 수화젤 미립구를 충분히 팽윤시킨 후 동량으로 혼합하여 젤 형성에 대한 연구를 진행했는데, 두개의 미립구 분산액을 혼합하면 젤화가 매우 빠른 속도로 일어난다. 그러나 이 혼합액을 피펫으로 쉽게 취급할 수 있는데 이는 순간적으로 형성된 가교점이 스트레스나 변형에 노출되었을 때 쉽게 부서지고 또한 외부 자극이 제거되면 다시 젤이 형성됨을 나타낸다.

이 연구는 새로운 매크로스코픽 하이드로젤을 디자인하는 것으로 전하에 의한 상호작용에 의해 물리적으로 가교된 수화젤 미세구의 주입가능성을 결합한 것이며 여러 가지 가능성있는 응용분야를 가지고 있으며 단백질이나 살아있는 세포의 전달에 유망할 것으로 기대된다.

#### 5.4 화학적 센서<sup>49-52</sup>

화학적으로 유도된 고분자의 팽윤은 화학 센서에 있어 매력적인 변형 전략이다 왜냐하면 팽윤과 동반하는 고분자의 물성의 변화를 모니터링하는 다양한 방법이 있기 때문이다. 예를 들면 고분자가 팽윤하면서 동반하는 컨덕턴스를 측정하는 것은 일반적인 접근 방법 중 하나이다. 이때 열응답성의 PNIPAM 미세구를 사용하며 acrylic acid를 공중합함으로써 화학적 반응 거동을 조절하였다. 제조된 팽윤 가능한 미세구를 수화젤브레인에 함침시키고 외부에서 열을 가하여 함침된 미세구가 열에 의해 팽윤과 수축을 반복할때 변화되는 광학적 특성을 센싱하는 것을 특징으로 한다. 이러한 방법은 여러 가지 장점을 갖는다. 외부 자극에 의한 미세구의 팽윤은 고분자의 굴절율을 감소시키고 매트릭스 고분자 수화젤의 굴절률과 유사하게 되므로 거시적으로 투명한 물질이 된다. 자극에 대한 반응 시간을 보다 빠르게 하기 위해 수화젤 입자가 분산되어 있는 거리를 감소시키는데 이것은 분산된 수화젤 입자가 모든 차원에 있어 균일하게 팽윤하게 하며 이로부터 센싱 효율을 향상시키고 매트릭스

와 분산된 수화젤 입자와의 기계적 스트레스를 감소시킨다. 결과적으로 이러한 재료는 수많은 팽윤 수축 사이클을 겪더라도 기계적인 물성의 저하를 겪지 않게 된다.

이러한 매트릭스의 탁도는 근적외선을 포함한 다양한 파장의 광에 의해 검출 가능하며 때로는 광섬유를 통해 원격적으로 측정하는 것이 가능하여 다양한 용도로의 전가가 기대된다.

## 6. 결론

본 고에서는 수화젤 입자의 범주와 수화젤 및 입자의 특징, 그리고 다양한 수화젤 입자의 제조 방법 및 간단한 입자들의 응용을 예시하였다. 입자화된 고분자 재료에 관한 연구는 생분해성 고분자 재료, 주입가능형 입자 구조, 단분산성 미세구의 제조, 기능성 단량체 또는 개질을 통한 인공지능 부여, 세포 고착력 증대, 표적지향성 등 다양한 분야에서 활발히 진행되고 있다. 특히 고분자 미세구 및 콜로이드와 관련해서 정교히 제어된 재료, 나노기술 등 시대적 요구에 따라 이러한 발전 경향은 더욱더 가속화 되고 있다. 그러나 아직까지 중공 입자, 비대칭입자, 복합입자, 자기경화성 입자 등 새로운 기능성을 갖는 흥미로운 입자들이 산재해 있으며 새로운 입자의 제조 방법이나 분석 방법이 차례로 제시되고 있다. 특히 하나의 분자로 구성된 단분산성 입자, 세밀히 제어된 표면을 갖는 입자의 설계, intelligent 입자의 응용, 입자간의 약한 물리적 상호작용에 의한 회합의 제어, 입자의 정렬된 어셈블리 등의 분야는 많은 연구자들의 관심을 유발하고 있다. 마지막으로 고분자 미세구 및 콜로이드에 관한 몇 편의 리뷰 논문을<sup>53-57</sup> 제시하며 본 고를 마친다.

## 참고문헌

1. D. Horák, M. Metalová, F. vec, J. Drobník, and J. KálalM. Borovika, A. A. Adamyan, O. S. VoronkovaK, and Z. Gumargalieva, *Biomaterials*, **8**, 142 (1987).
2. D. Horák, F. Svec, Y. Isakov, Y. Polyaev, A. Adamyan, K.



- Konstantinov, V. Shafranov, O. Voronkova, A. Nikanorov, and N. Trostenyuk, *Clinical Materials*, **9**, 43 (1992).
3. D. Horák, M. Cervinka, and V. Puza, *Biomaterials*, **18**, 1355 (1997).
  4. S. Nishi, Y. Nakayama, N. Hashimoto, and T. Matsuda, *ASAIO J.*, **44**, M405 (1998).
  5. G. D. Sayles and D. F. Ollis, *Biotech. Bioeng.*, **34**, 160 (1989).
  6. T. Shiroya, N. Tamura, M. Yasui, K. Fujimoto, and H. Kawaguchi, *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*, **4**, 267 (1995).
  7. A. D'Emanuele and R. Dinarvand, *Inter. J. Pharm.*, **118**, 237 (1995).
  8. H. Ichikawa and Y. Fukumori, *J. Contr. Rel.*, **63**, 107 (2000).
  9. H. Vihola, A. Laukkanen, J. Hirvonen, and H. Tenhu, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **16**, 69 (2002).
  10. S. H. Choi, J. J. Yoon, and T. G. Park, *J. Colloid Interface Sci.*, **251**, 57 (2002).
  11. K. Makino, H. Agata, and H. Ohshima, *J. Colloid Interface Sci.*, **230**, 128 (2000).
  12. H. Senff and W. Richtering, *Colloid Polym. Sci.*, **278**, 830 (2000).
  13. X. Z. Zhang and C. C. Chu, *Colloid Polym. Sci.*, **282**, 1415 (2004).
  14. X. Z. Zhang, G. M. Sun, and C. C. Chu, *Eur. Polym. J.* **40**, 2251 (2004)
  15. H. Macková and D. Horák, *J. Polym. Sci. Part A, Poly. Chem.*, **44**, 968 (2006).
  16. X. C. Xiao, L. Y. Chu, W. M. Chen, S. Wang, and Y. Li, *Adv. Func. Mat.*, **13**, 847 (2003).
  17. X. C. Xiao, R. Zhuo, J. Xu, and L. Chen, *Eur. Polym. J.*, **42**, 473 (2006).
  18. W. C. Lin, D. G. Yu, and M. C. Yang, *Colloids Surf. B, Biointerf.*, **44**, 143 (2005).
  19. S. Brahim, D. Narinesingh, and A. Guiseppi-Elie, *J. Mol. Cat. B, Enz.*, **18**, 69 (2002).
  20. J. R. Ford, A. A. Morfesis, and R. L. Rowell, *J. Colloid Interface Sci.*, **105**, 516 (1985).
  21. G. Ohshima and T. Kondo, *J. Colloid Interface. Sci.*, **130**, 281 (1989).
  22. R. Buscall In: G. W. Poehlein, R. H. Ottewill, and J. W. Goodwin, editors, *Science and Technology of Polymer Colloids*, Vol. **2**, Ni-jhoff, The Hague, pp. 279–313 (1983).
  23. Y. Almog, S. Reich, and M. B. Levy, *Polym. J.*, **14**, 131 (1987).
  24. C. K. Ober and K. P. Lok, *Macromolecules*, **20**, 268 (1987).
  25. C. M. Tseng, Y. Y. Lu, M. S. El-Aasser, and J. W. Vanderhoff, *J. Polym. Sci., B: Polym. Chem.*, **24**, 2995 (1986).
  26. M. A. Winnik, R. Lukas, W. F. Chen, P. Furlong, and M. D. Croucher, *Makromol. Chem. Macromol. Symp.*, **10**, 483 (1987).
  27. M. B. Urquiola, E. D. Sudol, V. L. Dimonie, and M. S. El-Aasser, *J. Polym. Chem.*, **31**, 1403 (1993).
  28. D. Cochin and F. Candau, *Macromolecules*, **26**, 5755 (1993).
  29. H. Kawaguchi, Y. Yamada, S. Kataoka, Y. Morita, and Y. Otsuka, *Polym. J.*, **23**, 955 (1991).
  30. H. Kawaguchi, K. Fujimoto, M. Saito, and T. Kawasaki, *Polym. Int.*, **30**, 237 (1993).
  31. M. Kashiwabara, K. Fujimoto, and H. Kawaguchi, *Colloid Polym. Sci.*, **273**, 339 (1995).
  32. S. G. Lee, J. P. Kim, W. S. Lyoo, J. W. Kwak, S. K. Noh, C. S. Park, and J. H. Kim, *J. App. Polym. Sci.*, **95**, 1539 (2005).
  33. S. G. Lee, J. P. KIM, I. C. Kwon, K. H. Park, S. S. Han, and W. S. Lyoo, *J. Polym. Sci.: Part A: Poly. Chem.*, **44**, in press (2006).
  34. Y. Tabata and Y. Ikada, *Adv. Drug Del. Rev.*, **31**, 287 (1998).
  35. F. Lim and D. Moss, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 351 (1981).
  36. D. E. Chickering and E. Mathiowitz, *J. Cont. Rel.*, **34**, 251 (1995).
  37. C. K. Kim and Y. K. Oh, *Inter. J. Pharm.*, **47**, 163 (1988).
  38. Y. Tabata, Y. Murakami, and Y. Ikada, *J. Cont. Rel.*, **50**, 123 (1998).
  39. H. Kawaguchi, In: T. Tsuruta, T. Hayashi, K. Kataoka, K. Ishihara, and Y. Kimura, editors, *Biomedical Applications of Polymeric Materials*, Boca Raton, FL: CRC Press, p.299–324 (1993).
  40. J. Ugelstad, K. H. Kaggerud, and F. K. Berge A. *Makromol. Chem.*, **180**, 737 (1979)
  41. H. Kawaguchi, H. Hoshino, H. Amagasa, and Y. Ohtsuka, *J. Colloid Interface. Sci.*, **97**, 465 (1984).
  42. A. Elaissari, P. Cros, C. Pichot, V. Laurent, and B. Mandrand, *Colloids Surf. A, Physicochem. Eng. Asp.*, **83**, 24 (1994).
  43. Y. Inomata, H. Kawaguchi, M. Hiramoto, T. Wada, and H. Handa, *Anal. Biochem.*, **206**, 109 (1993).
  44. A. P. Sassi, H. W. Blanch, and J. M. Prausnitz, In: D. S. Soane, Ed. *Polymer Applications for Biotechnology*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, pp. 244–275 (1992).
  45. E. L. Cussler, M. R. Stokar, and J. E. Vararbert, *AIChE J.* **30**, 578 (1984).
  46. K. Fujimoto, Y. Nakajima, and H. Kawaguchi, *Polym. Int.* **30**, 237 (1993).
  47. Y. H. Yuna, D. J. Goetz, P. Yellena, and W. Chena, *Biomaterials*, **25**, 147 (2004).
  48. S. Tomme, M. Steenbergen, S. Smedt, C. Nostrum, and W. Hennink, *Biomaterials* **26**, 2129 (2005).
  49. S. Herber, W. Olthuis, and P. Bergveld, *Sens. Actu. B, Chem.*, **91**, 378 (2003).
  50. O. Oktar, P. Caglar, and W. R. Seitz, *Sens. Actu. B Chem.*, **104**, 179 (2005).
  51. V. K. Yadavalli, R. J. Russell, M. V. Pishko, M. J. McShane, and G. L. Cote, *Sens. Actu. B, Chem.*, **105**, 365 (2005).
  52. J. Q. Brown and M. J. McShane, *Biosen. Bioelec.*, **21**, 1760 (2006).
  53. H. Kawaguchi, *Prog. Polym. Sci.*, **25**, 1171 (2000).
  54. J. M. Asua, Editor. *Polymeric Dispersions: Principles and Applications.*, Kluwer, Dordrecht, 1996.
  55. D. C. Blackley, Editor, *Polymer latices. Science and technology*, Chapman and Hall, London, 1996.
  56. P. A. Lovell, M. S. El-Aasser, Editors, *Emulsion polymerization and emulsion polymers*, Wiley, New York, 1997.
  57. R. Arshady, Editor, *Microspheres, microcapsules and liposomes*, Vols. **1** and **2**. Citus Books, London, 1999.