Polymer (Korea) Vol. 18, No. 3, pp 391－398 (1994)

# 자극감응성 고분자막의 제조와 약물투과특성 : II. 화학개시제에 의한 폴리우레탄다공성막의 그라프트화와 리보플라빈의 투과특성

임 성 윤 · 이 영 무† · 김 진 홍* · 조 종 수** · 성 용 길***
한양대학교 공업화학과, **전남대 고분자공학과, ***동국대 화학과
(1994년 1월 23일 접수)

# Preparation of Stimuli-Responsive Polymeric Membranes and Their Permeation Characteristics of Drugs : II. Graft Polymerization of Porous Polyurethane Membranes by Chemical Initiation Method and Their Riboflavin Permeation

**Seong Yoon Ihm, Young Moo Lee†, Jin Hong Kim*, Chong Soo Cho**, and Yong Kiel Sung*****
*Department of Industrial Chemistry, Hanyang University, Seoul 133-791, Korea*
***Department of Polymer Engineering, Chonnam National University, Kwangju-city, Korea*
****Department of Chemistry, Dongguk University, Seoul, Korea*
*(Received January 23, 1994)*

**요 약** : 폴리우레탄 다공성막을 상전이법으로 제조하고 막표면에 5가지 단량체들을 ceric ammonium nitrate(CAN)을 사용하여 그라프트반응시켰다. 사용한 단량체들은 아크릴아미드, 메타크릴아미드, 아크릴산, 메타크릴산 및 디에틸아미노에틸메타크릴레이트이다. 이들 그라프트막을 통해 리보플라빈의 투과거동을 살펴보았다. 아크릴아미드와 메타크릴아미드가 그라프트된 경우에는 pH에 대한 투과도변화가 나타나지 않은 반면 아크릴산, 메타크릴산, 디에틸아미노에틸메타크릴레이트가 그라프트된 경우에는 pH증가에 따라 투과도가 감소하였다.

**Abstract** : Porous polyurethane(PU) membranes were prepared by phase inversion method. Surface of PU membrane was reacted with five monomers using ceric ammonium nitrate(CAN). Five monomers include acrylamide, methacrylamide, acrylic acid, methacrylic acid and *N,N*-diehtylaminoethyl methacrylate. Permeation behavior of riboflavin was observed using these graft membranes. Poly(acrylamide-g-urethane) and poly(methacrylamide-g-urethane) membranes did not show the pH sensitivity for riboflavin permeation while poly(acrylic acid-g-urethane), poly(methacrylic aicd-g-urethane) and poly(*N,N*-diethylaminoethyl methacrylate-g-urethane) membranes showed a decrease in permeability of riboflavin as pH increased.

* 현주소 : 동성화학중앙연구소

## 서 론

고분자과학의 발달에 힘입어서 여러가지 고분자재료를 이용하여 장시간 동안 일정한 속도로 약물을 방출시키려는 연구가 진행되어 왔고 많은 제품이 상업화되었다. 그러나 최근에는 고기능성이며 자극감응성인 고분자재료를 이용하여 약물을 원하는 장소에서 치료유효농도로 방출시키려는 약물방출조절시스템에 관한 연구가 진행되고 있으며, 수많은 연구와 특허가 발표되고 있다.[1~4] 특히 항암제와 같은 부작용이 심한 약물과 인슐린과 같은 고분자약물의 효과적인 제제화에 관심이 집중되고 있으며 고분자막, 고분자수화겔, 인지질등에 기능성을 부여하여 외부환경 즉 pH,[5~9] 글루코오스농도,[10,11] 온도,[12~15] 용해도,[16] 전기장,[17] 자기장[18] 등의 변화에 의해 약물의 방출량이 조절되는 지능형 또는 센서형(intelligent or sensor type) 약물방출조절시스템에 관한 연구가 많이 이루어지고 있다.

Okahata 등[5,6,13]은 폴리아미드 마이크로캡슐에 여러가지 모노머를 그라프트중합하여 온도, pH와 전기장등의 변화에 따른 저분자량 용질의 투과도변화를 고찰한 바 있으며 Imanishi 등[14]은 폴리카보네이트 다공성막에 아크릴산을 그라프트중합하여 pH변화에 따른 water flux변화를 보고한 바 있다. 또한 Iwata 등[15,16]도 자극감응성 고분자막을 제조하여 pH와 온도의 변화에 따른 water flux변화를 연구한 바 있다. Kim 등[19]은 생체적합성이 좋다고 알려져 있는 폴리우레탄을 이용하여 상전이법을 이용해 DMF solution으로부터 다양한 다공성 대칭막을 제조하였다. 여기에 아크릴아미드(AAm)를 그라프트시켜 가수분해하여 아크릴산으로 유도체를 제조한 후 이들의 리보플라빈 투과특성을 살펴보았다.

본 논문에서는 이 연구의 연장으로 아크릴아미드 외에 입체장애가 예상되는 메타크릴아미드(MAm)를 PU막표면에 그라프트중합시키고 이들을 전보와 같은 방법으로 가수분해하여 산성기를 갖는 막을 제조하였고, 또한 염기성 단량체인 디에틸아미노에틸메타크릴레이트(DEAEMA)를 그라프트시켜 모두 다섯가지 친수성 단량체를 그라프트중합하여 pH변화에 따른 용질의 투과도변화를 고찰하였다.

## 실 험

**시 약.** 다공성막을 제조하기 위하여 사용한 폴리우레탄은 DOW Chemical사 제품인 Pellethane 2363 80AE를 사용하였으며, 그라프트반응의 개시제로 사용한 ceric ammonium nitrate(CAN)는 CFS Chemical사 제품을 그대로 사용하였다. 아크릴아미드(Junsei Chemical Co.)와 메타크릴아미드(Tokyo kasei Co.)는 메탄올을 이용하여 재결정하여 사용하였으며, 아크릴산, 메타크릴산(Junsei Chemical Co.)과 DEAEMA(Fluka Co.)는 감압증류하여 사용하였다. Rhodamine 6G는 Aldrich사 제품을 그대로 사용하였다. 리보플라빈은 Junsei사제품을 사용하였으며 폴리에틸렌글리콜(PEG)은 Katayama사제품을 사용하였다.

**다공성 폴리우레탄막의 제조.** 폴리우레탄 대칭 다공성막은 전보[19]와 같이 상전이법에 의해 제조하였다.[20,21] 용매로서 DMF를 사용하여 폴리우레탄 10, 13, 15 wt% 용액을 제조하여, 유리판에 500μm 두께로 유연한 후 즉시 용매와 빈용매가 혼합되어 있는 응고조에 실온에서 1시간동안 침지시킨후 과량의 물로 세척하여 다공성대칭막을 제조하였다. 이때 응고조에 사용된 용매는 DMF, DMSO, 빈용매는 물, 메탄올, 에탄올이었다.

**표면 그라프트반응.** 다공성막에 기능성을 부여하기 위해 아크릴아미드, 메타크릴아미드, 아크릴산, 메타크릴산과 DEAEMA를 다공성 폴리우레탄막 표면에 그라프트중합을 통해서 도입하였으며 개시제로서는 ceric ammonium nitrate(CAN)를 이용하였다. 반응장치는 전보[19]의 Fig. 1의 장치를 이용하였고 먼저 45℃에서 4시간동안 질소기류하에서 개시제는 CAN용액 1 vol%를 사용하여 아크릴아미드, 메타크릴아미드와 DEAEMA를 그라프트중합하였으며 각각 CAm, CMAm, CD막으로 명명하였다. 사용한 개시제용액은 1 M 질산용액에 CAN 0.32 mmol을 첨가

하여 제조하였다. 아크릴산과 메타크릴산이 그라프트된 막은 아크릴아미드와 메타크릴아미드가 그라프트된 막을 1 N 수산화나트륨수용액에서 6시간동안 40℃에서 가수분해한 후 과량의 물로 세척하여 제조하였다. 이들은 각각 CA, CMA막으로 명명하였다.

폴리우레탄막에 아크릴산과 메타크릴산이 그라프트된 양은 Rhodamine 6G방법[14]을 사용하여 적정함으로서 정량화하였다. Rhodamine 6G용액은 10 mg의 rhodamine 6G(Aldrich Chem. Co.)를 pH11의 인산완충용액 10cc에 용해한 후 200cc의 톨루엔으로 추출하여 제조하였다. 그라프트된 폴리우레탄다공성막을 DMF에 용해한 후 rhodamine 6G용액을 혼합하여 534 nm에서 비색계(Spectronic 21, Milton Roy Company)로 흡광도의 증가를 측정하여 정량하였다.

**기기분석.** 다공성 폴리우레탄막을 액체질소내에서 절단한 후 금으로 코팅하고 주사전자현미경(JEOL Model JSM-35CF)을 이용하여 막의 단면과 표면구조를 관찰하였다. 다공성막의 표면에 그라프트반응이 진행된 여부를 알아보기 위하여 ATR/FT-IR(Nicolet 5DX)을 이용하여 관찰하였다.

**약물투과실험.** 본 실험에서는 two-chamber diffusion cell을 사용하여 투과실험을 하였다. 각각 20 ml의 부피를 갖는 투과셀사이에 막을 고정하고 37℃로 유지된 항온조에서 투과실험을 행하였다. 자석교반기를 사용하여 막주위의 농도분극이나 boundary resistance를 제거하였다. pH변화에 따른 약물투과실험은 투과셀의 한쪽에는 일정량의 약물이 녹아있는 pH 7.4의 인산완충용액을 넣고 다른쪽 셀에는 여러 pH의 인산완충용액을 넣고 일정시간이 지난 다음 투과된 약물의 농도를 측정하였다. 모델약물로서 리보플라빈을 사용하였으며 리보플라빈은 HPLC를 이용해서 436 nm에서 측정하였다. 약물의 투과계수는 다음식[11]에 의해서 구하였다.

$$P=\frac{-d}{A(1/V_1+1/V_2)t}\ln\left[\left(1+\frac{V_1}{V_2}\right)\frac{C_t}{C_0}-\frac{V_1}{V_2}\right]$$

여기서 $V_1$, $V_2$, A, d, $C_0$, $C_t$는 각각 diluent의 용액의 부피, reservoir의 용액의 부피, 막면적, 막두께, 초기 reservoir의 농도 및 일정시간이 경과된 후 reservoir의 농도이다.

## 결과 및 고찰

**대칭다공성 폴리우레탄막의 제조.** 상전이법으로 대칭다공성막을 제조하기 위해 DMF를 용매로 사용하여 10, 13, 15 wt% 의 용액을 제조하고 응고조의 용매로는 DMF와 DMSO를 사용하였으며 빈용매로는 물, 메탄올과 에탄올을 사용하였다. 빈용매인 물만을 사용할 경우에는 막의 표면에서 빠른 겔화가 진행되고 용매교환이 막하부에서 일어나 다공성의 지지체위에 얇고 치밀한 구조의 표면층이 형성되었다. 또한 용매의 첨가량을 증가시킴에 따라 겔화가 진행되는 시간이 점차 지연되었으며 용매의 조성이 70% 이상일 경우 응고조내로 녹아 들어가기 시작하였다. 따라서 메탄올과 에탄올같은 물보다 약한 빈용매를 사용하였을 경우에는 막에 표면층이 없는 대칭다공성막을 나타내었다. 특히 응고조내에 DMF/에탄올을 8/2로 사용하였을 경우 공경의 분포가 균일한 다공성막을 얻을 수 있었다(Fig. 1).

상전이법에 의한 대칭다공성막의 제조에는 고분자용액의 농도와 응고조내의 용매와 빈용매의 조성과 응고조의 온도등이 중요한 영향을 미치게 된다. 응고조에 빈용매만을 사용할 경우에는 표면에서 빠른 겔화가 진행됨에 따라 막내부에 남아 있는 용매는 하부층을 통해 용매교환이 일어남으로써 다공성지지체를 형성한다. 반면에 응고조에 용매와 빈용매를 혼합할 경우 상부층으로부터 겔화가 천천히 진행되므로 막전체를 통해 균일한 용매교환이 일어남으로써 대칭다공성 막이 형성된다고 생각된다.

**그라프트반응의 확인.** CAN은 강한 산화제로서 수산기, 알데히드기, 아민기등과 착물을 형성하며 이를 통해 라디칼이 형성되어 중합이 진행되게 된다. 일반적으로 CAN은 비교적 저온에서 중합이 용이하며 그라프트효율이 높으며 중합조작이 간단하다는 장점을 가지고 있는 개시제로서 이를 이용한 그라프

트반응에 대해서는 셀루로오스를 중심으로 많은 연구보고가 있다. 폴리우레탄에 대한 폴리아크릴아미드의 그라프트반응에 대해서는 X.D. Feng 등[22]에 의해서 보고된 바 있다. 이들은 폴리우레탄에 대한 폴리아크릴아미드의 그라프트반응은 폴리우레탄의 하드세그멘트중의 페닐카바메이트기와 CAN사이에 착물이 형성되고 이들이 분해되면서 질소원자에 라디칼을 형성하게 된다고 보고하고 있다. 따라서 폴리우레탄의 하드세그먼트에서 아크릴아미드의 그라프트반응이 진행된다고 보고한 바 있다.

그라프트반응여부를 ATR/FT-IR스펙트럼을 이용하여 확인하였다. 폴리아크릴아미드가 그라프트된 폴리우레탄막의 ATR/FT-IR스펙트럼에서는 폴리우레탄의 특성피크인 3300 $cm^{-1}$부근에서의 NH신축밴드와 1730 $cm^{-1}$부근에서 C=O신축밴드가 각각 확인되었으며 폴리아크릴아미드의 특성피크인 1650 $cm^{-1}$에서 C=O신축밴드, 1630 $cm^{-1}$에서 NH신축밴드, 1410 $cm^{-1}$에서 C-N신축밴드를 각각 확인할 수 있었다. 또한 가수분해반응을 통해서 폴리아크릴아미드가 폴리아크릴산으로 변화하였는지를 ATR스펙트럼을 이용하여 검토하였다. 1730 $cm^{-1}$부근의 C=O신축밴드의 강도가 증가하였고 1240 $cm^{-1}$부근에서 C-O신축밴드를 각각 확인함으로서 폴리아크릴산으로 변화하였음을 확인하였다. 폴리메타크릴아미드와 폴리메타크릴산이 그라프트된 경우에도 ATR/FT-IR스펙트라를 얻어 이들이 중합되었음을 확인하였다.

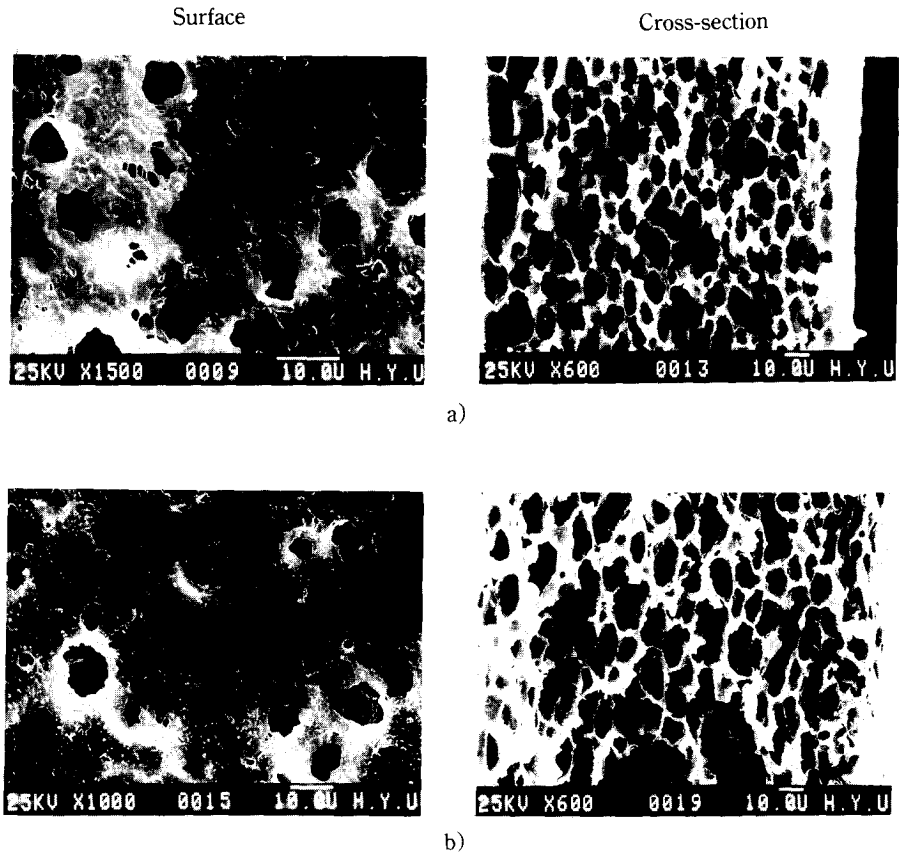


**Fig. 1.** SEM photographs of porous polyurethane membranes prepared in coagulation bath containing a) DMF/EtOH(20/80) and b) DMF/EtOH(30/70).

디에틸아미노에틸메타크릴레이트 그라프트막의 경우 1370 $cm^{-1}$의 메틸기의 피크가 관측되었다.

Rhodamin 6G를 이용하여 다공성막에 그라프트된 산성고분자를 정량하였으며 결과를 Table 1에 나타내었다. 모노머농도의 증가에 따라 그라프트된 양이 증가하였다.

**폴리우레탄막을 통한 약물의 투과특성.** 그라프트되지 않은 폴리우레탄막의 경우 리보플라빈의 투과도가 pH 변화에 상관없이 일정하였다. 아크릴아미드가 그라프트된 막은 그라프트되지 않은 막에 비해서 투과도는 감소하였으며 pH의 변화에 대해 일정한 방출속도를 나타내었다(Fig. 2). 폴리아크릴아미드는 비이온성 수용성고분자로서 pH 변화에 따른 입체형태의 변화가 없다. 따라서 그라프트된 폴리아크릴아미드는 고분자사슬의 한쪽 끝이 다공성막의 한쪽 표면에 연결되어 있어 수용액으로 녹아들어 가지 않은 채 늘어진 입체형태(extended conformation)를 취하여 다공성막의 유효공경을 감소시키며 그라프트된 양이 증가함에 따라서도 유효공경이 감소하여 결과적으로 용질의 투과를 제한함으로서 투과도가 감소된 것으로 생각된다.

메타크릴아미드가 그라프트된 경우에도 pH 변화에 의한 투과도의 변화는 나타나지 않았으며(Fig. 3) 아크릴아미드가 그라프트된 경우처럼 그라프트된 양이 증가함에 따라 투과도가 감소하였다.

**Table. 1.** Effect of Monomer Concentration on the Graft Yield of Surface Modified Polyuethane Membranes Using 10 vol% Ceric Ammonium Nitrate Solution as an Initiator Reacted at 45C for 4 hrs.

| Sample code | Monomer* | Conc. (wt %) | Graft yield ($\mu g/cm^2$) |
|---|---|---|---|
| CAm-1 | AAm | 20 | 83 |
| CAm-2 | AAm | 30 | 285 |
| CAm-3 | AAm | 40 | 342 |
| CMAm-1 | MAm | 20 | 36 |
| CMAm-2 | MAm | 30 | 94 |
| CMAm-3 | MAm | 40 | 153 |
| CD-1 | DEAEMA | 20 | – |
| CD-2 | DEAEMA | 30 | – |
| CD-3 | DEAEMA | 40 | – |

*See text for monomer designation.

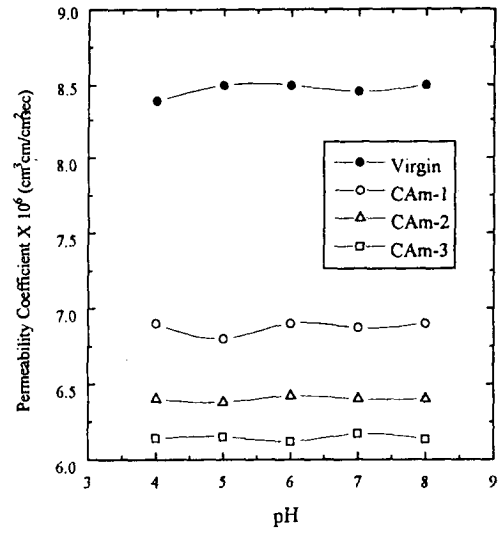


**Fig. 2.** Effect of pH on the permeation of riboflavin through porous polyurethane and CAm membranes.

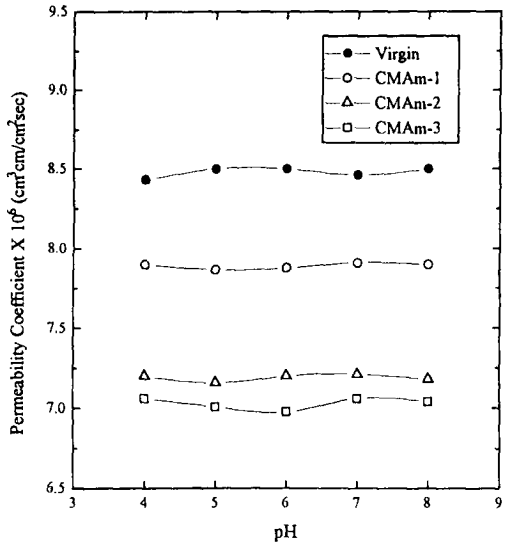


**Fig. 3.** Effect of pH on the permeation of riboflavin through porous polyurethane and CMAm membranes.

아크릴산이 그라프트된 경우 Fig. 4에 나타냈듯이 pH변화에 따라 리보플라빈의 투과도가 변화하였으며 pH 4에서 pH 5의 범위에서 급격한 투과도의 감소를 나타내었다. 이는 폴리아크릴산이 이온성고분

자로서 pKa가 4.28이며,[23] 따라서 카르복시기는 중성이나 염기성용액하에서 카르복실레이트이온으로 해리되어 카르복실레이트이온간의 반발력으로 고분자사슬이 늘어진 입체형태(extended conformation)를 취하여 다공성막의 공경의 크기를 감소시켜서 투과도가 감소한다고 생각되며 산성용액에서는 고분자사슬이 수축된 입체형태(contracted conformation)로 유효공경의 크기가 증가함에 따라 투과도가 증가한다고 생각된다. 또한 그라프트된 양에 따른 투과도의 변화는 CA-1, CA-3에 비하여 CA-2 경우 투과도의 변화가 크게 나타났다. 이는 그라프트된 길이에 따라 투과도의 차이가 생긴 것으로 사료되며 이에 대해서는 더욱 검토할 필요가 있다고 생각된다.

메타크릴산이 그라프트된 막 또한 pH변화에 따른 투과도의 변화를 나타내었으며 pH 5에서 pH 6의 범위에서 투과도의 급격한 변화가 나타났다(Fig. 5). CM-2, CM-3막은 CA-2, CA-3막보다 그라프트된 양은 적지만 pH 변화에 따른 투과도변화는 비슷한 정도의 감소를 나타내었다. 이는 폴리메타크릴산이 수축되어있을 때 α-탄소의 메틸기간의 소수성 상호작용[28]에 의해 아크릴산보다 더 compact한 형태를 취함에 따라 그라프트된 양이 적음에도 큰 투과도의 변화를 나타낸 것으로 생각된다.

DEAEMA가 그라프트되었을 경우 pH 6과 pH 7의 범위에서 투과도가 많이 감소하지만 pH 9까지 전체적으로 완만한 투과도의 감소를 나타내었다(Fig. 6). 이는 DEAE기의 3차 아미노기가 산성에서 중성

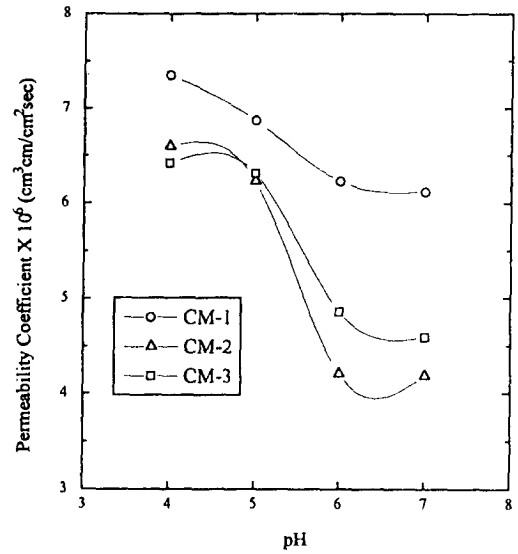


**Fig. 5.** Effect of pH on the permeation of riboflavin through CM membranes.

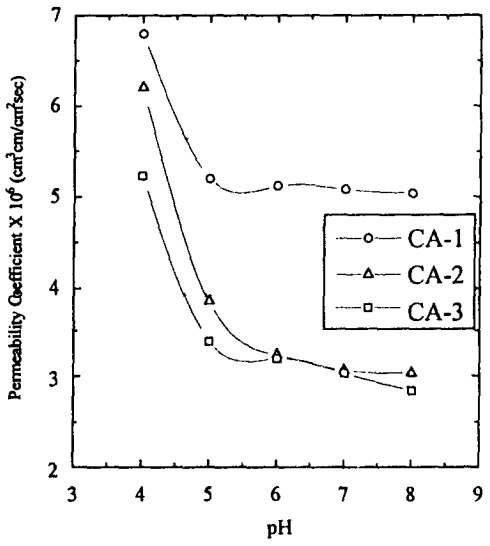


**Fig. 4.** Effect of pH on the permeation of riboflavin through CA membranes.

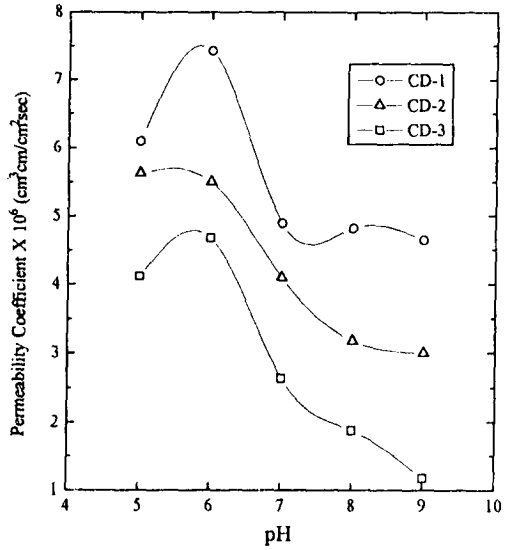


**Fig. 6.** Effect of pH on the permeation of riboflavin through CD membranes.

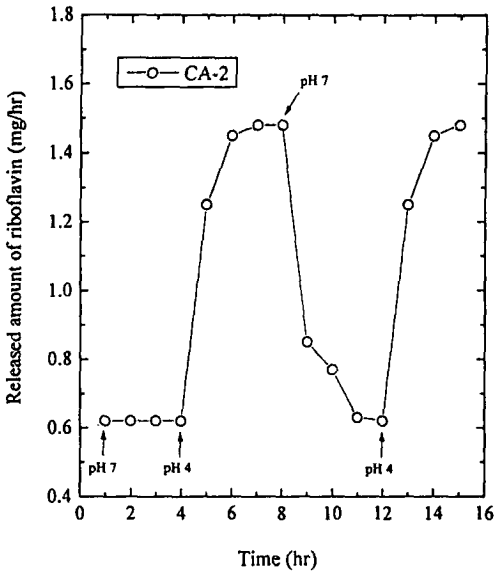


**Fig. 7.** Reversible permeability control of riboflavin from CA-2 membrane.

및 염기성으로 전환됨에 따라 양이온을 띤 곁사슬들의 상호반발력으로 사슬이 늘어진 입체형태를 취하여 다공성막의 공경의 크기가 감소함으로서 투과도가 감소한다고 생각된다.

pH 변화에 투과도의 변화가 가역적인지 알아보기 위해 대표적인 CA-2막을 pH 7의 완충용액에서 방출실험을 한 후 이를 다시 pH 4에서 방출실험을 반복 수행하였다. Fig. 7에 나타냈듯이 pH 7에서 pH 4로 변화시켜 방출실험을 수행한 결과 초기 1시간이내에 투과도가 급격히 증가하였다. 또한 pH 4에서 pH 7로 변화하였을 때는 투과도가 급격히 감소하였으며 반복실험하여도 동일한 결과가 얻어졌다. 기타 CA, CMA, CD막들도 모두 이러한 가역적인 pH변화도를 나타내었다. 따라서 본 연구에서 제조한 기능성막은 pH변화에 대해 가역적인 것을 확인할 수 있었다.

## 결 론

상전이법에 의해 폴리우레탄 다공성 대칭막을 제조하였으며 폴리우레탄막표면에 아크릴아미드, 메타크릴아미드, 아크릴산, 메타크릴산, 그리고 디에틸아미노에틸메타크릴레이트를 화학적개시제인 ceric ammonium nitrate를 이용하여 그라프트중합하였다. 그라프트반응여부를 ATR/FT-IR를 이용하여 확인하였다. 이 막을 통한 pH변화에 따른 용질의 투과도의 변화를 살펴보았다. 아크릴아미드와 메타크릴아미드가 그라프트된 경우에는 pH변화에 따른 투과도의 변화가 나타나지 않았으며 아크릴산, 메타크릴산과 *N,N*-디에틸아미노에틸메타크릴레이트가 그라프트된 경우 pH에 따라 투과도가 변화하였다. 산성고분자는 산성에서는 투과도가 감소하며 중성이나 염기성에서는 투과도가 증가하였다. 따라서 다공성막에 기능성모노머를 그라프트중합함으로서 외부환경변화에 따라 투과도가 변화되는 지능형 약물방출조절시스템에 적용할 수 있음을 알았다.

**감사의 글** : 본 연구는 '92 한국과학재단의 연구비 지원(과제번호 92-23-00-02)에 의한 결과이며 이에 감사드립니다.

## 참 고 문 헌

1. A. Zattaroni, *Chemtech*, 757 (1980).
2. A. Zattaroni, Chemtech, 82 (1976).
3. H. Creque, R. Langer, J. Folkman, *Diabetes*, **35**, 684 (1986).
4. R. Langer, J. Folkman, *Nature*, **263**, 797 (1976).
5. Y. Okahata, T. Seki, *Macromolrcules*, **17**, 1880 (1984).
6. Y. Okahata, H. Noguchi, T. Seki, *Macromolrcules*, **20**, 15 (1987).
7. H. Kitano, Y. Akatsuka, N. Ise, *Macromolecules*, **24**, 42 (1991).
8. R. A. Siegel, M. Falamarzian, B. A. Firestone, B. C. Moxley, *J. Controlled Release*, **8**, 179 (1988).
9. S. Hoffman, L. Dong, *J. Controlled Release*, **15**, 141 (1991).
10. L. A. Klumb, T. A. Horbett, *J. Controlled Release*, **18**, 59 (1992).
11. J. H. Kim., J. Y. Kim, Y. M. Lee, K. Y. Kim, *J. Applied Polymer Science*, **44**, 1823, (1992).

12. D. -J. Chung, Y. Ito, Y. Imanishi, *J. Controlled Release*, **18**, 45 (1992).
13. Y. Okahata, H. -J. Lim, Gen-ichi Nakamura, S. Hachiya, *J. Amer. Chem. Soc.*, **105**, 4855 (1983).
14. Y. Ito, S. Kotera, M. Ibana, K. Kono, Y. Imanishi, *Polymer*, **31**, 2157 (1990).
15. H. Iwata, T. Matsuda, *J. Membrane Sci.*, **38**, 185 (1988).
16. H. Iwata, M. Oodate, Y. Uyama, H. Amemiya, Y. Ikada, *J. Membrane Science*, **55**, 119 (1991).
17. T. Okano, Y. H. Bae, H. Jacobs, S. W. Kim, *J. Controlled Release*, **11**, 255, (1990).
18. T. Okano, Y. H. Bae, S. W. Kim, *Pharmaceutical Research*, **8**, 624, (1991).
19. J. H. Kim, Y. M. Lee, C. N. Chung, *Kor. J. Ind. Chem. Eng.*, **3**, 296 (1992).
20. J. G. Wijmans, J. P. B. Baaij, C. A. Smolders, *J. Membrane Science*, **14**, 263 (1983).
21. A. J. Reuvers, J. W. A. van den Berg, C. A. Smolders, *J. Membrane Science*, **34**, 45 (1987).
22. X. D. Feng, Y. H. Sun, K. Y. Qiu, *Macromolecules*, **18**, 2105 (1985).
23. R. J. Arnold, *J. Colloid Sci.*, **12**, 549 (1957).