

자극감응성 고분자막의 제조와 약물투과특성 : IV. UV조사법에 의한 폴리아미드막의 기능화와 리보플라빈의 투과특성

임 성 윤 · 심 진 기 · 이 영 무[†] · 강 덕 만* · 조 종 수** · 박 영 훈***

한양대학교 공업화학과, ** 전남대 고분자공학과, ***순천대 고분자공학과

(1994년 1월 23일 접수)

Preparation of Stimuli-Responsive Polymeric Membranes and Their Permeation Characteristics of Drugs : IV. Functionalization of Polyamide Membranes Prepared by UV Irradiation Method and Their Riboflavin Permeation

Seong Yoon Ihm, Jin Kie Shim, Young Moo Lee[†], Duk Man Kang*,
Chong Soo Cho**, and Young Hoon Park***

Department of Industrial Chemistry, Hanyang University, Seoul 133-791, Korea

***Department of Polymer Engineering, Chonnam National University, Kwangju-city, Korea*

****Department of Polymer Engineering, Sunchon Univ., Sunchon, Korea*

(Received January 23, 1994)

요 약 : 폴리아미드 다공성막표면에 자외선을 조사하여 아크릴산과 메타크릴산 그리고 N-isopropylacrylamide(NIPAm)를 그래프트중합하여 pH와 온도변화 및 그래프트밀도변화에 따른 리보플라빈의 투과도 변화를 고찰하였다. 아크릴산이 그래프트된 막은 pH 4~5의 범위에서, 메타크릴산이 그래프트된 막은 pH 6~7의 범위에서 급격한 투과도 감소를 나타내었다. pH 7과 pH 4에서의 투과도의 비는 큰 경우가 1.3 정도였다. NIPAm이 그래프트되면 lower critical solution temperature(LCST)로 인해 약 31~33°C 부근에서 급격한 투과도 증가가 나타났다. 아크릴아미드가 NIPAm과 공중합되면 LCST 전이온도가 40~50°C로 높아졌다. 기능성 단량체들의 개시방법들에 따른 투과도 및 pH변화를 살펴보았다.

Abstract : Acrylic acid, methacrylic acid and N-isopropylacrylamide(NIPAm) were grafted onto the porous polyamide membrane using ultraviolet irradiation method. The riboflavin permeation behaviors through the prepared graft membranes were investigated as a function of the change in pH, temperature and the graft density. Acrylic acid graft membrane showed a rapid decrease in permeability at pH range between 4 and 5, while methacrylic acid graft membrane showed the pH sensitivity in pH 6~7. The largest ratio of permeability at pH 7 and 4 is about 1.3 for UA-1 and UM-1 membranes. As NIPAm is grafted onto the polyamide membrane, the permeability increased rapidly at 31~33°C due to the lower critical solution temperature(LCST). As acrylamide is copolymerized with NIPAm, LCST increased to 40~50°C. We also compared the permeabilities and the pH sensitivities of membranes prepared from the different initiation methods as reported earlier.

* 현주소 : 웨스트산업주식회사

서 론

최근들어 많은 연구자들에 의해서 고분자 재료를 이용하여 약물의 방출속도를 조절하며 이를 통해서 장기간에 걸쳐 치료 유효농도이상의 혈중농도를 유지함으로써 치료효과를 극대화 하려는 연구가 진행되고 있다.^{1~18} 특히 고분자 재료를 이용한 macromolecular drug의 방출조절에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. Macromolecular drug은 인슐린, 알부민등의 단백질과 유로키나제등의 효소와 같이 약효는 매우 높으나 적절한 투여수단이 발견되지 않아 투여가 매우 번거로운 단점을 가지고 있다. 이와 같은 macromolecular drug의 대부분은 구강을 통해서 투여하는 것은 거의 불가능하며 체내반감기도 매우 짧아서 적절한 투여방법의 개선이 필요하다. 이러한 제제의 투여방법과 방출속도를 개선하기위해 고분자막, 고분자수화겔, 인지질등을 이용하여 많은 연구가 진행되어 왔으며 특히 최근에는 생체내 환경 즉 pH,^{5~9} 글루코오스농도,^{10,11}와 온도^{12~15} 등의 변화에 따라 약물의 방출속도가 조절되는 자극감응성 약물전달 시스템개발에 관심이 집중되고 있다. 또한 다공성 막 표면에 기능성을 부여하여 pH와 온도변화에 따른 water flux의 변화를 살펴보고 자극감응성 약물전달 시스템으로의 가능성을 검토한 연구도 보고되고 있다.^{16~18}

전보^{19,20,21}에서는 폴리우레탄 및 폴리아미드 다공성막에 화학개시제 및 플라즈마 개시법을 사용하여 여러가지 단량체를 그래프트중합하고 그래프트된 고분자사슬의 길이와 pH 변화에 따른 용질의 투과도 변화를 고찰한 바 있다. 본 연구에서는 다공성고분자막을 이용하여 자극감응성 약물전달 시스템을 개발하기 위해 폴리아미드 다공성 고분자막에 UV조사법을 이용하여 pH변화에 따라 입체형태가 변한다고 알려져 있는 아크릴산, 메타크릴산과 온도 반응성 단량체로 알려진 N-isopropylacrylamide를 그래프트중합하고 pH, 온도변화와 그래프트밀도변화에 따른 용질의 투과도변화를 고찰하였다. 또한 전보들의 개시방법들과 본보의 UV 그래프트법에 따른 pH 변화

도를 검토하여 보았다.

실 험

시 약. 아크릴산, 메타크릴산(Junsei Chemical Co.)은 감압증류하여 사용하였다. 또한 N-isopropylacrylamide(NIPAm)는 헥산/톨루엔(4/6 부피비) 혼합용매에서 재결정하여 사용하였다. 리보플라빈은 Junsei사 제품을 그대로 사용하였으며 photosensitizer로서 사용한 벤조페논은 메탄올로 재결정하여 사용하였다. 다공성 폴리아미드막은 Gelman Science 사로부터 구입하여 사용하였으며 두께는 120 μ m, 공정의 크기는 0.2 μ m, 다공도는 20%였고 메탄올에 세척 건조하여 사용하였다.

UV개시중합에 의한 그래프트중합. UV개시중합은 450 watt UV lamp(Ace Glass Co.)와 photosensitizer로서 벤조페논을 사용하였다. 벤조페논을 일정농도의 단량체/메탄올용액에 첨가하여 용해한 후 다공성막위에 적하하여 질소분위기하에서 30분동안 반응하였다. 반응후 증류수와 메탄올로 반복 세척하였다. 그래프트된 양은 다음의 방법으로 구하였다.

$$\text{그래프트율(\%)} = \frac{\text{반응후 막의 무게} - \text{반응전 막의 무게}}{\text{반응전 막의 무게}} \times 100$$

약물투과실험. 본 실험에서는 two-chamber diffusion cell을 사용하여 투과실험을 하였다. 각각 20 ml의 부피를 갖는 투과셀사이에 막을 고정하고 37 C로 유지된 항온조에서 투과실험을 행하였다. 자석 교반기를 사용하여 막주위의 농도분극이나 boundary resistance를 제거하였다. pH 변화에 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. 온도 변화에 따른 투과실험은 한쪽셀에는 증류수에 약물을 녹인 용액을 넣고 다른 한쪽에는 증류수만을 넣어 항온조의 온도를 변화시켜가며 측정하였다. 모델약물로서 리보플라빈을 사용하였으며 HPLC를 이용해서 436 nm에서 측정하였다. 약물의 투과계수는 전보

11, 19의 방법과 동일하게 측정하였다.

결과 및 고찰

UV조사에 의한 그래프트중합. UV조사한 시료들을 ATR-FT-IR로서 구조 확인한 결과 3300 cm^{-1} 부근과 1730 cm^{-1} 부근의 카르복실기를 확인하여 아크릴산과 메타크릴산 단량체들이 도입되었음을 확인하였다. UV조사에 의한 그래프트중합에서 photosensitizer로서 사용한 벤조페논의 양을 사용된 모노머의 양에 대해 10 wt%로 고정함으로서 그래프트밀도변화에 따른 투과도의 변화를 고찰하였다. UV조사에 의해 그래프트중합을 하였을 경우 그래프트율이 모노머농도 증가에 따라 증가하였음을 알 수 있으며 (Table 1) 따라서 그래프트밀도가 증가된 것으로 생각된다.

아크릴산이 그래프트된 막의 투과결과. 아크릴산이 그래프트된 경우 Fig. 1에 나타냈듯이 pH 변화에 따라 용질의 투과도가 변화하였으며 pH 4에서 pH 5의 범위에서 급격한 투과도의 감소를 나타내었다. 이는 폴리아크릴산이 이온성고분자로서 pK_a 가 4.28이며, 따라서 카르복실기는 중성이나 염기성용액하에서 카르복실레이트이온으로 해리되어 카르복

실레이트이온간의 반발력으로 고분자사슬이 늘어진 입체형태를 취하여 다공성막의 공경의 크기를 감소시켜서 투과도가 감소한다고 생각되며 산성용액에서는 고분자사슬이 수축된 입체형태로 공경의 크기가 증가함에 따라 투과도가 증가한다고 생각된다. 폴리아크릴산이 그래프트됨으로서 pH 증가에 따라 투과도가 감소하였으며 그래프트 밀도가 증가함에 따라 투과도의 변화가 감소되었다. 이는 그래프트된 고분자사슬간의 상호작용에 의해 pH 변화에 따른 수축이 완전히 이루어지지 못하기 때문으로 생각된다. UA-1의 시료의 경우가 투과도와 pH 4에서의 투과도와 pH 7에서의 투과도비인 pH변화도가 1.3으로 가장 큼을 알 수 있다.

메타아크릴산이 그래프트된 막의 투과결과. Fig. 1에 나타난 결과와 같이 메타크릴산이 그래프트중합되었을 경우에는 pH 6과 7의 범위에서 투과도의 급격한 감소가 나타나며 그래프트밀도의 증가에 따라 투과도변화의 감소가 나타났다. 아크릴산의 경우와 마찬가지로 그래프트가 가장 적은 UM-1 시료가 투과도와 pH 4~7 사이의 pH 변화도(1.3)가 가장 큼을 알 수 있다. Fig. 1과 2를 비교하여 보면

Table 1. Graft Yield of Polymer Membrane Prepared by UV Irradiation Method

Monomer	Code No.	Monomer ratio	Monomer conc.	Graft yield(%)
Acrylic acid	UA-1	—	10	24.5
	UA-2	—	20	34.33
	UA-3	—	30	37.65
Methacrylic acid	UM-1	—	10	1.8
	UM-2	—	20	5.3
	UM-3	—	30	17.9
N-isopropylamide, acrylamide	UI-1	100/0	10	1.55
	UI-2	80/20	10	3.16
	UI-3	70/30	10	3.05

* UV irradiation time : 30 min

* UV sensitizer was benzophenone. The amount of benzophenone was adjusted to 10 wt% of monomer used.

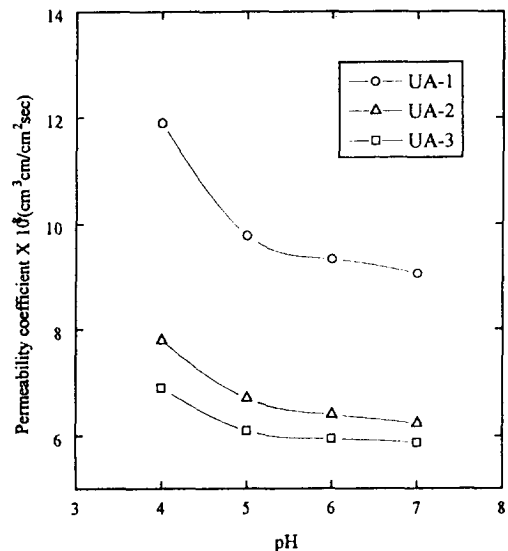


Fig. 1. Effect of pH on the permeation of riboflavin through UA membranes.

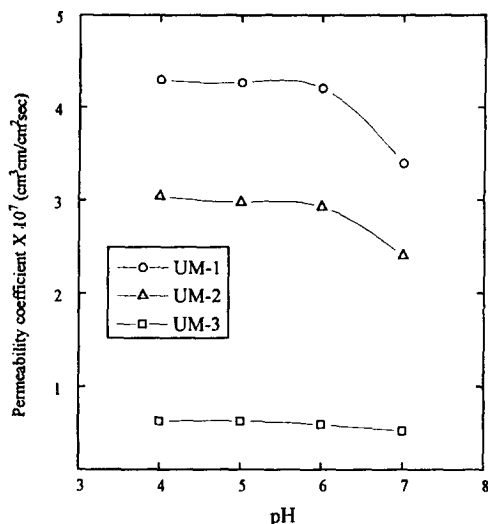


Fig. 2. Effect of pH on the permeation of riboflavin through UM membranes.

Fig. 1의 아크릴산이 그래프트된 경우보다 Fig. 2의 메타크릴산이 그래프트된 경우가 Table 1에 나타낸 바와 같이 그래프트 수율이 더 낮아 투과도가 더 향상된 것을 알 수 있다.

Poly(N-isopropylacrylamide-g-amide), Poly(NIPAm-g-amide)막의 투과실험. N-isopropylacrylamide가 그래프트중합되었을 경우 온도변화에 따라 투과도가 변화되었으며 약 30°C부터 투과도가 크게 증가됨을 알 수 있다(Fig. 3). Poly(NIPAm)은 수중에서 lower critical solution temperature(LCST)를 31~33°C에서 갖는다고 알려져 있으며¹⁵ 이는 poly(NIPAm)이 LCST이하에서는 물과 수소결합을 하여 용해된 상태이지만 LCST이상에서는 poly(NIPAm)분자내의 상호작용과 분자간의 상호작용이 더 강하므로 불용인 상태가 된다. 그래프트된 poly(NIPAm-g-amide)(UI-1)은 LCST이상에서는 물과의 수소결합이 끊어지고 poly(NIPAm)사슬의 유동도가 증가하여 분자사슬의 알킬기에 기인하는 소수성상호작용이 증가하며 사슬내의 상호작용과 사슬간의 상호작용이 커진다.^{22,23} 이 때 그래프트된 poly(NIPAm) 사슬은 수축하여 유효공정은 증가하게 된다.

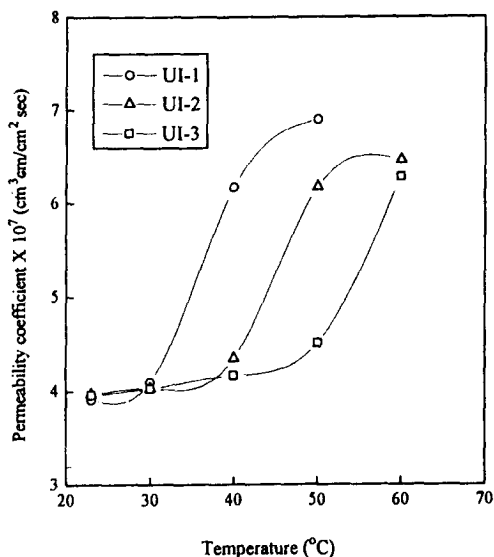


Fig. 3. Effect of temperature on the permeation of riboflavin through UI membranes.

이와는 반대로 LCST이하의 저온에서 소수성 상호작용은 약해지고 친수성상호작용이 증가하여 물과의 수소결합이 증가하여 고분자 사슬 주위에 물분자가 수화하여 사슬이 신장되고 유효공정이 줄어 투과도에 영향을 미친다고 생각된다. UI-2와 UI-3는 poly(NIPAm)에 친수성모노머인 아크릴아미드를 comonomer로서 사용하였을 경우들로서 아크릴아미드가 들어가면 투과도의 변화가 일어나는 온도가 40°C에서 50°C로 상승하였다. Mueller의 연구²²에 의하면 아크릴아미드단독중합체의 경우 치환기인 알킬기의 탄소수가 증가할수록 LCST가 50°C로 부터 감소한다고 보고하고 있다. 이는 폴리알킬아크릴아미드의 알킬기의 크기가 증가하면 물에 대한 용해도가 감소하며 LCST가 감소하는 것으로 설명하고 있다. 치환기가 없는 폴리아크릴아미드 단독중합체만의 경우는 95°C 이하에서는 LCST가 나타나지 않는다. 본 연구에서 친수성인 아크릴아미드가 NIPAm-g-amide과 함께 공중합됨에 따라 용해도가 우수한 아크릴아미드가 그래프트사슬에 부가되어 친수성이 증가되고 따라서 LCST가 증가됨에 기인된 것이라고 생각된다.

이상과 같은 결과들은 전보^{19,20}의 화학개시제를

이용한 PU막에 기능성단량체들인 아크릴아미드, 메타크릴아미드들을 그래프트시켜 이를 가수분해하여 아크릴산, 메타크릴산으로 변화시켰을 때 및 플라즈마를 이용한 기능막²¹의 경우와 본 연구의 UV조사법에 의한 PA막의 아크릴산, 메타크릴산을 직접 그래프트 시킨 경우와 pH 변화되는 범위는 같은 결과를 얻었다. 그러나 그래프트되는 양은 각각의 방법들이 모두 틀리고 조건도 약간씩 상이한 점이 있어 이들을 모두 종합적으로 비교하긴 힘든 점이 있으나 대체로 모두 아크릴산이 그래프트되면 pH 4~5 범위에서 투과도의 변화가 일어나며, 메타크릴산이 그래프트되는 경우에는 pH 6~7에서 투과도의 변화가 일어난다. 이는 메타크릴산의 α -탄소의 메틸기들간의 소수성 상호작용에 의한 유효직경의 감소가 중성에 더 가까운 영역에서 일어나기 때문으로 사료된다. Table 2에 시료제조방법과 이들의 pH 변화도를 표시하

였다. 제조방법에 따라 이 표에서 보듯이 플라즈마 처리한 시료들인 PA-1, PM-1 경우가 pH 변화가 가장 큼을 알 수 있다.

결 론

폴리아미드막에 UV조사법을 이용해 아크릴산, 메타크릴산과 같은 pH감응성 단량체와 온도감응성 단량체인 NIPAm 및 AAm을 이용해 기능성 자극반응성 막을 제조하고 이의 리보플라빈 투과특성을 살펴 보았다. 이들 중 아크릴산이 그래프트된 막은 pH 4~5에서 메타크릴산이 그래프트된 막은 pH 6~7에서 투과도의 변화가 일어났다. 아크릴산이 그래프트된 경우 투과도 저하가 일어 났는데 이는 UV법으로 과량의 단량체가 그래프트된 것으로 사료된다. pH 변화도는 UA-1, UM-1경우가 약 1.3 정도 였다. 개시방법에 따른 비교 결과 본 실험의 시료들은 pH 변화도가 1.2~1.3의 범위에 있음을 알았다.

Table 2. Comparison of pH Sensitivity Between Graft Methods in Preparing Membranes

Initiation method	Sample	$P_{pH=7}/P_{pH=4}^*$
CAN**	CA-1	1.33
	CA-2	2.10
	CA-3	1.77
	CM-1	1.18
	CM-2	1.57
	CM-3	1.36
Plasma***	PA-1	1.43
	PA-2	1.47
	PA-3	1.05
	PM-1	1.41
	PM-2	1.15
	PM-3	1.10
UV	UA-1	1.30
	UA-2	1.24
	UA-3	1.17
	UM-1	1.30
	UM-2	1.25
	UM-3	1.25

* (Permeability at pH 7)/(Permeability at pH 4)

** See reference 20 for sample preparation method and designation.

*** See reference 21 for sample preparation method and designation.

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, *Macromolecules*, **17**, 1880 (1984).
6. Y. Okahata, H. Noguchi, T. Seki, *Macromolecules*, **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. of 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. T. Okano, Y. H. Bae, H. Jacobs, S. W. Kim, *J. Controlled Release*, **11**, 255 (1990).
15. T. Okano, Y. H. Bae, S. W. Kim, *Pharmaceutical Research*, **8**, 624 (1991).
16. Y. Ito, S. Kotera, M. Imana, K. Kono, Y. Imanishi, *Polymer*, **31**, 2157 (1990).
17. H. Iwata, T. Matsuda, *J. Membrane Sci.*, **38**, 185 (1988).
18. Y. Osada, K. Honda, M. Ohta, *J. Membrane Science*, **27**, 327 (1986).
19. J. H. Kim, Y. M. Lee, C. N. Chung, *J. Kor. Ind. & Eng. Chem.*, **3**, 296 (1992).
20. S. Y. Ihm, Y. M. Lee, J. H. Kim, C. S. Cho, Y. K. Sung, *Polymer(Korea)*, **18**(3), 391 (1994).
21. S. Y. Ihm, Y. M. Lee, D. M. Kang, C. S. Cho, *Polymer(Korea)*, **18**(3), 399 (1994).
22. K. F. Mueller, *Polymer*, **33**(16), 3470-3476 (1992).
23. S. H. Gehrke, M. Palasis and M. K. Akhtar, *Polymer International*, **29**, 29-36 (1992).