

자극감응성 고분자막의 제조와 약물투과특성 : III. 플라즈마중합법에 의한 폴리아미드막의 기능화와 리보플라빈 및 PEG의 투과특성

임 성 윤·이 영 무[†]·김 진 흥^{*}·강 덕 만^{**}·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 : III. Functionalization of Polyamide Membranes Prepared by Plasma Polymerization Method and Their Riboflavin and PEG Permeation Characteristics

Seong Yoon Ihm, Young Moo Lee[†], Jin Hong Kim^{*}, Duk Man Kang^{**}, 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)

요약 : 폴리아미드 다공성막 표면에 플라즈마를 조사하여 아크릴산과 메타크릴산을 그라프트 중합하고 구조를 XPS로 확인하였다. 플라즈마처리한 시간에 따라 그라프트율이 증가하였으며, 이를 이용하여 리보플라빈과 PEG의 투과성을 검토하였다. 아크릴산이 중합된 폴리아미드 막은 pH 4~5 범위에서 용질 투과도가 감소하였으며 메타크릴산이 중합된 폴리아미드 막은 pH 6~7 위에서 용질투과도의 감소가 일어났다. 화학적개시제를 사용한 경우와 비교 검토하였다.

Abstract : Acrylic acid and methacrylic acid were grafted on the surface of commercial polyamide membranes using plasma polymerization method. Graft reaction was confirmed by XPS technique. Graft yield increased with plasma treatment time. Permeation of riboflavin and PEG were investigated using graft membranes. Poly(acrylic acid-g-amide) membrane showed a decrease in permeability of solute in pH 4~5 while poly(methacrylic acid-g-amide) membrane exhibited the decreased permeability in pH 6~7. Plasma polymerization method was compared with chemical initiation method in terms of solute permeation performances.

현주소 * : 동성화학 중앙연구소, ** : 훼스트산업주식회사

서 론

실 험

약물방출 조절시스템(Drug Delivery System)은 많은 연구비용과 시간을 필요로 하는 신약개발의 어려움에 비해서 기존에 약효가 인정되고 있는 약물을 투여방법을 개선하여 보다 편리하고 효율적으로 약물을 투여함으로서 최대의 약리작용을 얻는 것을 목표로하는 제제화연구분야로서 이미 많은 상품이 개발되어 상업화에 성공하였다.^{1,2}

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.^{3,4} 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 자기장¹⁸ 등의 변화에 의해 약물의 방출량이 조절되는 지능형 또는 센서형(intelligent or sensor type)약물방출조절시스템^{19~21}에 관한 연구가 많이 이루어지고 있다. 특히 다공성막표면에 기능성단량체를 그라프트중합하여 pH와 온도변화에 따른 water flux변화를 고찰한 연구^{14,15,19,22}가 최근에 보고된 바 있다.

전보^{22,23}에서는 ceric ammonium nitrate를 이용하여 다공성 폴리우레탄막에 기능성 단량체들을 그라프트 중합하여 이들의 용질투과성을 살펴보았다. 본 연구에서는 생체적합성이 좋다고 알려져 있는 폴리아미드 다공성막 표면에 아크릴산과 메타크릴산을 표면에만 선택적으로 반응이 진행되는 장점이 있는 플라즈마중합법을 이용하여 그라프트중합하여 pH와 그라프트밀도변화에 따른 리보플라빈과 PEG 용질의 투과도변화를 고찰하였다.

시약. 아크릴산, 메타크릴산(Junsei Chemical Co.)는 감압증류하여 사용하였다. 1,1-diphenyl-2-picryl hydrazine(DPPH)는 Sigma사, 리보플라빈은 Junsei사제품을 그대로 사용하였으며 폴리에틸렌글리콜(PEG, 분자량 600, 1000, 20000)은 Katayama사 제품을 그대로 사용하였다. 다공성 폴리아미드막은 Gelman Science사로부터 구입하여 사용하였으며 두께는 120μm, 공경의 크기는 0.2μm, 다공도는 20%였고 메탄올에 세척 건조하여 사용하였다.

플라즈마 개시중합에 의한 그라프트중합. 다공성 폴리아미드막 표면에 기능성단량체를 도입하기 위해 플라즈마개시중합을 이용하였다. Bell-jar형태의 플라즈마반응기를 사용하였으며 이를 Fig. 1에 나타내었다. 플라즈마반응기의 하부전극위에 막을 올려놓고 0.05 torr까지 감압한 후 50 watt로 아르곤 플라즈마처리를 하였으며 처리시간을 3분, 5분, 7분으로 변화시키며 실험을 수행하였다. 플라즈마처리 후 공기중에 노출시킨 후 즉시 20 wt%의 단량체 수용액에 침지한 후 60°C 질소기류하에서 반응시켰다.

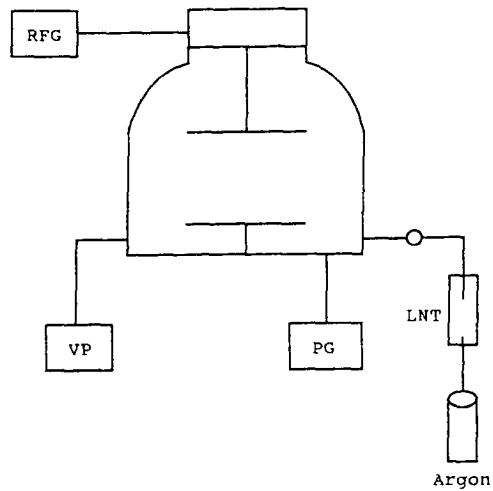


Fig. 1. Schematic diagram of plasma polymerization reactor.(RFG : RF generator, PG : pirani gauge, VP : vacuum pump, LNT : liquid nitrogen trap)

반응후 미반응 단량체와 단독중합체를 제거하기 위해 50°C 중류수에서 24시간 세척 건조하였다.

기기분석. 다공성 폴리아미드막 표면의 그라프트 반응여부는 MgK α -X선을 이용하여 X-ray photoelectron spectrometer(Surface Spectrometer Inc. Model 2803-S)을 이용하여 관찰하였으며 take-off angle은 90°였다.

플라즈마처리시간 변화에 따른 막표면에 형성된 과산화물의 양은 DPPH²⁰를 이용하여 정량하였다. 플라즈마처리후 공기중에 노출시켜 과산화물이 형성된 다공성막을 DPPH/톨루엔용액(1×10^{-4} mol/L)에 침지한후 60°C에서 2시간 동안 반응시켜 520 nm에서 비색계로 흡광도의 감소를 측정하여 정량하였다.

약물투과실험. 본 실험에서는 two-chamber diffusion cell을 사용하여 투과실험을 하였다. 각각 2 ml의 부피를 갖는 투과셀사이에 막을 고정하고 37°C로 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. 온도변화에 따른 투과실험은 한쪽셀에는 중류수에 약물을 녹인 용액을 넣고 다른 한쪽에는 중류수만을 넣어 항온조의 온도를 변화시켜가며 측정하였다. 모델약물로서 리보플라빈과 폴리에틸렌글리콜을 사용하였으며 폴리에틸렌글리콜은 Spectra Physics사의 Differential Refractometer(Model SP-8100)를 이용하여 정량화하였다. 약물의 투과계수는 전보의 방법^{22, 23}으로 구하였다.

결과 및 고찰

폴리아미드막의 그라프트반응. 폴리아미드막의 표면그라프트반응을 위해 사용한 플라즈마 개시중합의 장점은 고분자물질 표면에만 제한되어 반응이 일어난다는 점이다. 고분자물질에 플라즈마처리후 공

기중에 노출시켰을 때 표면에 과산화물이 형성되며 이를 일정온도이상의 단량체 수용액에 침지하였을 때 표면에 그라프트반응이 일어나게 된다. 이반응의 메카니즘은 플라즈마처리중에 고분자주쇄로부터 탈수소가 일어나며 고분자주쇄에 라디칼이 형성되어 공기중에서 산소와 접할 때 과산화물을 형성한다고 보고된 바 있다.²⁰

플라즈마처리한 후 공기중에 노출시켜 폴리아미드막 표면에 형성된 과산화물의 정량화를 위해 DPPH를 사용하였다. 플라즈마처리시간이 3분, 5분, 7분으로 증가함에 따라 폴리아미드막의 표면에 형성된 과산화물의 양 또한 증가하는 것을 알 수 있다(Fig. 2).

폴리아미드막에 플라즈마개시반응에 의한 그라프트중합의 반응여부는 X-ray photoelectron spectrometer로써 확인하였다. Fig. 3과 Fig. 4에 XPS스펙트라를 나타내었으며 각 피크의 면적과 N_{1s}피크면적/O_{1s}피크면적의 비로서 반응여부를 알 수 있다. Table 1에 이를 피크면적과 면적비를 나타내었다. 표면에 아크릴산 또는 메타크릴산이 그라프트중합이

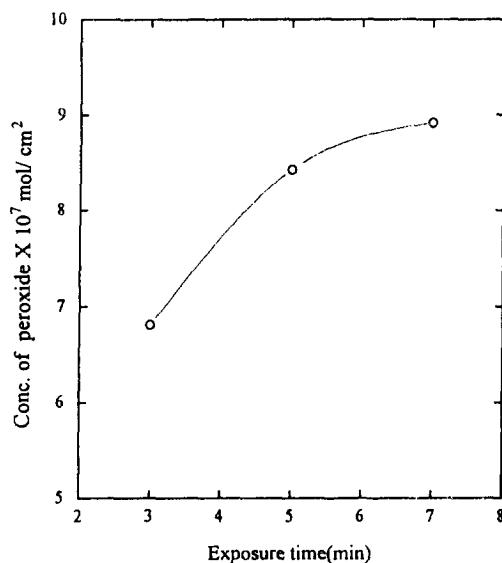


Fig. 2. Amount of peroxide formed on the membrane surface as a function of by plasma treatment time. Pressure was under 50 mtorr.

됨에 따라 N_{1s}피크의 면적이 상대적으로 감소하고 O_{1s}피크의 면적이 증가한 것을 알 수 있으며 이는 플라즈마처리시간이 증가함에 따라 그라프트된 양도 증가한 것을 알 수 있다. 따라서 일정한 농도의 단량체용액을 사용한 경우 플라즈마처리시간을 증가시킴에 따라 그라프트밀도가 증가한 것이라고 생각된다. 아크릴산이 그라프트된 막의 앞면과 뒷면의 XPS스펙트라로부터 뒷면의 스펙트라는 반응하지 않은 막의 스펙트라와 거의 차이가 없는 것을 알 수 있으며 따라서 반응은 막의 한쪽 표면에만 국한되어 진행된 것을 알 수 있다.

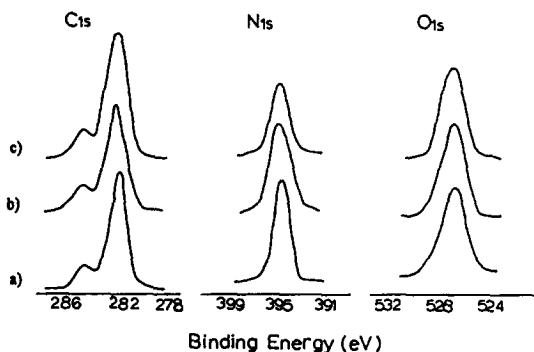


Fig. 3. X-ray photoelectron spectra of the surface of porous membranes ; a) virgin, b) PA-2, c) PM-1. Take-off angle of photoelectron is 90°.

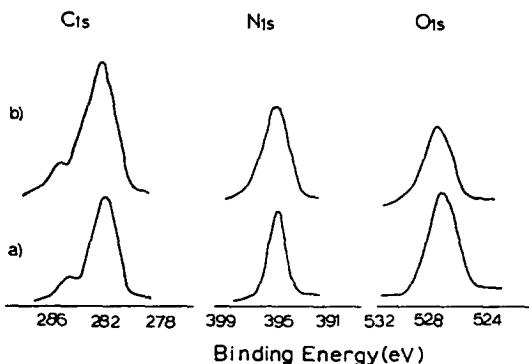


Fig. 4 X-ray photoelectron spectra of a) the surface and b) the backside of porous PA-2 membrane. Take-off angle of photoelectron is 90°.

폴리아미드막을 통한 약물의 투과

Poly(acrylic acid-g-amide)막의 투과 : 그라프트되지 않은 virgin 폴리아미드막의 경우 용질의 투과도가 pH 변화에 상관없이 일정하였으나 아크릴산이 그라프트된 경우 Fig. 5와 6에 나타냈듯이 pH 변화에 따라 리보플라빈과 PEG 1000과 같은 용질의 투과도가 변화하였으며 pH 4에서 pH 5의 범위에서 급격한 투과도의 감소를 나타내었다. 이는 폴리아크릴산이 이온성고분자로서 pKa가 4.28이며, 따라서 카르복시기는 중성이나 염기성용액하에서 카르복실레 진행된 것을 알 수 있다.

Table 1. Elemental Ratios of Surfaces of Polyamide Membranes

Code No.	Exposure time (min)	O _{1s} /N _{1s} ratio
Virgin	0	2.18
PA-1	3	2.84
PA-2	5	4.54
PA-3	7	4.74
PM-1	3	2.52
PM-2	5	2.70
PM-3	7	3.80

*PA : Poly(acrylic acid) grafted polyamide membranes : PM : poly(methacrylic acid) grafted polyamide membranes.

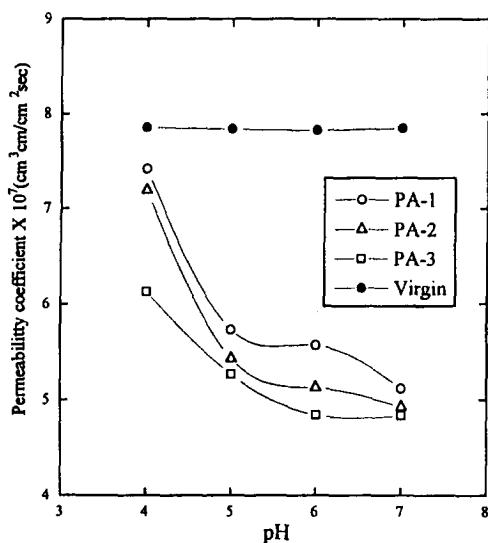


Fig. 5. Effect of pH on the permeation of riboflavin through PA membranes.

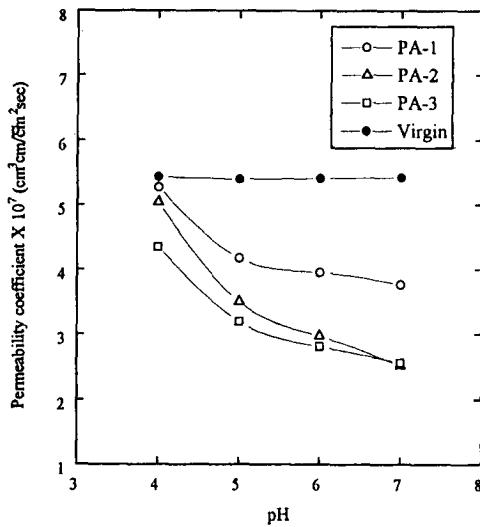


Fig. 6. Effect of pH on the permeation of PEG 1000 through PA membranes.

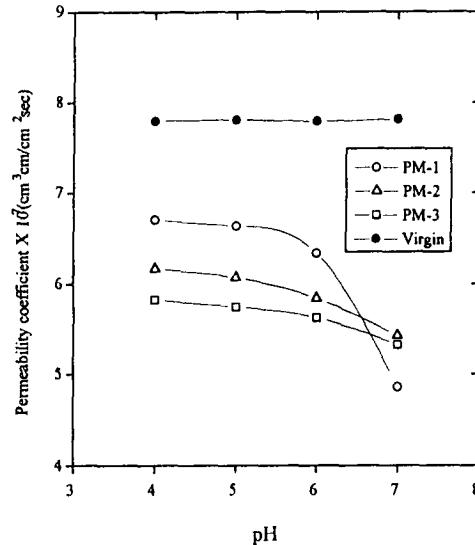


Fig. 7. Effect of pH on the permeation of riboflavin through PM membranes.

이트이온으로 해리되어 카르복실레이트이온 간의 반발력으로 고분자사슬이 늘어진 입체형태(extended conformation)를 취하여 다공성막의 공경의 크기를 감소시켜 투과도가 감소한다고 생각되며 산성용액에서는 고분자사슬이 수축된 입체형태(contractured conformation)로 공경의 크기가 증가함에 따라 투과도가 증가한다고 생각된다. 폴리아크릴산이 그라프트됨으로서 pH증가에 따라 투과도가 감소하였으며 PA-2막의 경우 가장 큰 투과도의 변화가 나타났다. 그라프트 밀도가 가장 높은 PA-3막의 경우 투과도의 변화가 가장 적었다. 이는 그라프트된 고분자사슬간의 상호작용에 의해 pH변화에 따른 수축이 완전히 이루어지지 못하기 때문으로 생각된다. 또한 리보플라빈보다는 PEG 1000의 사슬크기가 커 투과도가 약간 감소한 것을 알 수 있다.

Poly(methacrylic acid-g-amide)막의 투과 : Fig. 7 과 8에 나타난 결과와 같이 메타크릴산이 그라프트 중합되었을 경우에는 pH 6과 7의 범위에서 투과도의 급격한 감소가 나타나며 그라프트밀도의 증가에 따라 투과도변화의 감소가 나타났다. 또한 XPS 분석에 의해서 확인한 바와 같이 아크릴산에 비해 메타크릴

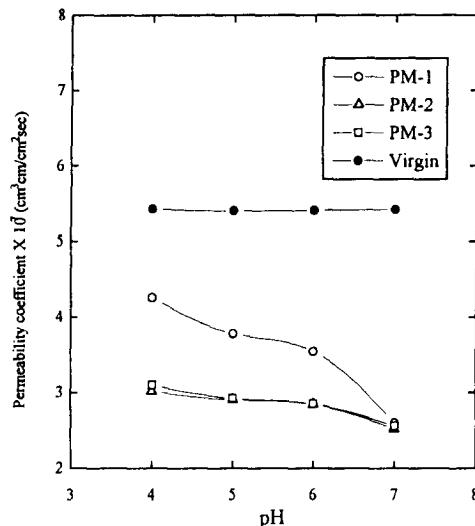


Fig. 8. Effect of pH on the permeation of PEG 1000 through PM membranes.

산은 그라프트된 양이 적음에도 투과실험결과 pH 변화에 따른 투과도의 변화가 크게 나타났다. 이러한 결과는 전보의 화학적 개시제인 CAN을 이용한 아크릴산과 메타크릴산 그라프트 PU결과와도 일치되는 결과이다. 이는 메타크릴산에는 아크릴산에 비해 메

틸기가 하나 더 존재하며 이러한 메틸기간의 소수성 상호 작용²¹에 의해서 고분자사슬이 수축될 때 더 효율적으로 입체형태를 취하기 때문이라고 생각된다.

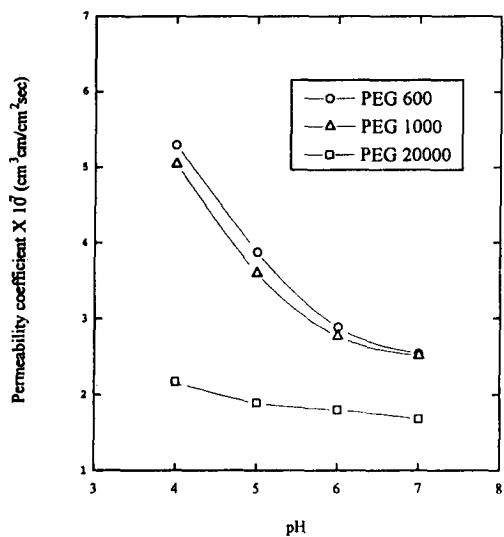


Fig. 9. Effect of the molecular weight of the permeant on the permeation through PA-2 membrane.

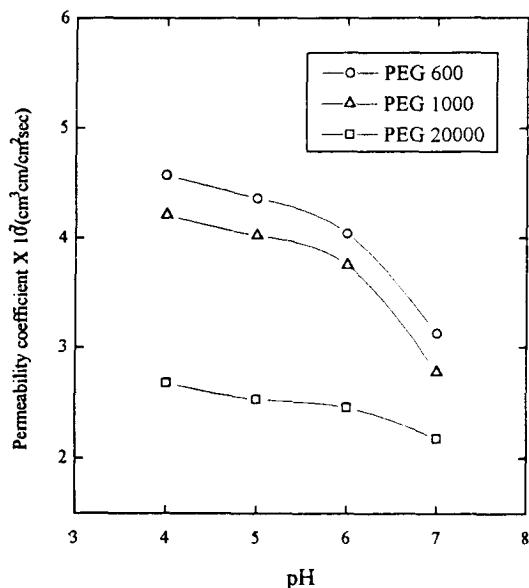


Fig. 10. Effect of the molecular weight of the permeant on the permeation through PM-1 membrane.

용질의 크기에 따른 영향 : 폴리에틸렌글리콜을 용질로 사용하여 분자량을 600, 1000, 20000으로 변화시켜 투과도에 대한 영향을 살펴보았다(Fig. 9, 10). 분자량이 600, 1000일 경우에는 pH 변화에 따른 투과도의 변화를 나타내었으나 용질의 분자량이 20000일 때는 pH 변화에 거의 영향을 받지 않았다. 용질의 분자반경이 증가함에 따라 pH 변화에 의한 투과도의 영향을 적게 받고 투과된 양도 감소한 것을 알 수 있다. 효과적인 용질의 투과제어를 위해서는 사용되는 용질의 크기가 중요한 인자라는 것을 알 수 있다. 따라서 본 실험에서 알 수 있는 것은 분자량 1000이하의 용질에서 pH 변화도가 효과적으로 나타남을 알았다.

결 론

pH 변화에 따라 용질의 투과도가 변화하는 고분자막을 제조하기 위해 폴리아미드다공성막 표면에 폴리조마캐시중합을 이용하여 아크릴산과 메타크릴산을 그라프트중합하였다. 또한 이 막을 통한 pH 변화에 따른 용질의 투과도 변화를 살펴보았다. 아크릴산과 메타크릴산이 그라프트중합됨에 따라 산성에서는 큰 투과도를 나타내지만 중성이나 염기성에서는 투과도가 감소하였으며 그라프트밀도와 용질의 분자량이 투과도변화에 영향을 미치는 것을 알 수 있었다. 특히 PA-2막과 PMA-2막의 경우 투과도가 우수하고 pH 변화에 따른 투과도 변화가 큽을 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, *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. Hashiya, *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. T. Okano, Y. H. Bae, H. Jacobs, S.W. Kim, *J. Controlled Release*, **11**, 255 (1990).
17. T. Okano, Y. H. Bae, S. W. Kim, *Pharmaceutical Research*, **8**, 624 (1991).
18. I. Nozawa, Y. Suzuki, S. Sato, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, *J. Biomedical Materials Research*, **25**, 243 (1991).
19. Y. Osada, K. Honda, M. Ohta, *J. Membrane Science*, **27**, 327 (1986).
20. M. Suzuki, A. Kishida, H. Iwata, Y. Ikada, *Macromolecules*, **19**, 1804 (1986).
21. J. R. Haak and J. B. F. N Engberts, *J. Amer. Chem. Soc.*, **108**, 1705 (1986).
22. J. H. Kim, Y. M. Lee, C. N. Chung, *J. Korean Ind. & Eng. Chem.*, **3**, 296 (1992).
23. S. Y. Ihm, Y. M. Lee, J. H. Kim, C. S. Cho, Y. K. Sung, *Polymer(Korea)*, **18**(3), 391 (1994).