

## 열민감성 복합막을 통한 약물의 투과특성

강형석 · 김종득  
과학기술원 화학공학과

### The Permeation Characteristics of Temperature-Sensitive Composite Membrane

Hyung-Seok Kang · Jong-Duk Kim  
Dept. Chemical Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology

#### 서론

약물이 인체에 또는 환경에 좋은 효과를 나타내기 위해 많은 연구가 신약개발에 치중되어 왔다. 그러나 신약개발을 통해 얻을 수 있는 효과에 비해 전달방식에 의한 기존의 효과상승은 적은 노력으로 상대적으로 큰 효과를 얻을 수 있다는 장점 때문에 현재까지 여러가지 약물에 대해 많은 연구가 진행되고 있다. 방출조절성 제형은 기존의 약물방출형 제제로는 얻을 수 없는 여러가지 장점을 가지고 있다. 이러한 방출조절성 제형을 이용함으로써 원하는 효과를 얻기 위해 반복적 투여가 필요치 않으며 초기에 과다한 양의 약물의 투여가 필요치 않게 된다[2].

이러한 방출조절성 제형에 자극 민감성을 부여하여 온도나 빛, pH와 같은 외부자극에 물성이 변하는 고분자를 이용하여 약전달체로 연구되고 있다. 따라서 자극 민감성 제형을 이용함으로써 약물이 필요할때에만 대상기관에 방출되며 필요치 않을때는 방출이 중단되는 지능성을 부여할 수 있다.

이 연구에서는 약물로서 해혈제로 사용되고 있는 4-acetamidophen(mol. wt = 151)를 이용하며, 온도에 따라 방출거동을 달리하는 고분자 막을 제조하여 낮은 온도에서는 적은 약물을 방출하고 높은 온도에서는 많은 약물을 방출하는 막을 제조하여 투과특성을 보기로 한다.

#### 이론

Poly(N-isopropylacrylamide)는 30-35 °C에서 부피상전이를 보이는 수용성 고분자이다. 이 고분자의 젤은 낮은 온도에서는 물에 팽윤되어 있다가 부피상전이온도 근처에서 급격히 수축하여 소수성의 성질을 가지는 특이한 거동을 보인다. 이 2가지 상태에서 젤의 부피비는 대략 20배에 해당한다[1].

매트릭스 고분자는 열적 특성이 없는 것을 선택하여 하이드로젤을 매트릭스 고분자에 합입한다. 하이드로젤은 매트릭스 고분자내에서 온도에 따라 수축하고 팽윤함으로써 열민감성 밸브의 역할을 하게 하여 투과거동을 조절할 수 있게 된다. 매트릭스 고분자로 는 가교된 젤라틴을 이용하며 하이드로젤이 합입될 수 있도록 하기위해 젤라틴에 물리적 처리를 한다.

#### 실험

##### 1. 복합막의 제조

젤라틴 분말을 45 °C 증류수에 녹인후 탄산칼슘을 용액에 넣어주어 잘 분산되도록 한뒤 용액을 유리판에 부어 막을 제조한다. 이 막을 가교하기 위해 glutaraldehyde 2%용액에 24시간동안 넣어두고 완전히 가교가 끝나면 증류수로 잘 씻어준후 4% HCl용액에 넣어 탄산칼슘을 제거하며, 만들어진 막을 증류수로 여러번 씻어준다.

이 막에 하이드로젤을 함입하기 위해 단량체로서 N-isopropylacrylamide(NIPAAm) 5g과 가교제로서 N,N-methylenebisacrylamide(MBAAm) 0.05g, 반응촉진제로서 N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine(TEMED) 75  $\mu$ l이 녹아있는 용액에 막을 24시간 동안 함침한후 ammonium persulfate로 반응을 개시하였다.

모든 실험은 poly(NIPAAm)의 LCST보다 낮은 온도에서 질소분위기하에서 수행되었으며 막을 제조하기 위한 조건은 아래의 표와 같다.

	water	gelatin	CaCO <sub>3</sub> (부피비)
<i>Gelatin membrane</i>	20 ml	4 g	-
<i>Composite I</i>	20 ml	4 g	0.5 g (0.8%)
<i>Composite II</i>	20 ml	4 g	1.0 g (1.5%)
<i>Composite III</i>	20 ml	4 g	1.5 g (2.2%)
<i>Composite IV</i>	20 ml	4 g	2.0 g (3.0%)

## 2. Poly(NIPAAm) 하이드로젤과 막의 제조

하이드로젤 구는 계면활성제가 없는 상태에서 w/o방식의 역 에멀전 중합방법을 이용하여 제조하였다. 만들어진 하이드로젤 구를 분리한후, 메탄올로 재 분산시킨후 증류수로 씻어주는 과정을 2번 반복하였다.

Poly(NIPAAm) 막을 제조하기 위해서 NIPAAm, MBAAm, TEMED가 녹아 있는 용액에 ammonium persulfate로 반응을 개시한 후, 이 용액을 유리판에 부어 24시간 중합하여 막을 제조하였다. 제조된 막은 증류수로 충분히 씻어준후 실험에 사용하였다.

## 3. 탁도측정 실험

복합막과 가교된 젤라틴, poly(NIPAAm) 막을 온도가 변함에 따라 투과되는 빛의 강도를 관찰함으로써 탁도의 변화를 관찰하였다. 샘플을 heating stage에 두어서 온도조절을 하였으며, 탁도의 측정은 투과된 빛의 강도를 photodiode로 측정하여 얻을 수 있었다. 샘플이 평형상태에 가깝게 하도록 하기위해 승온속도는 0.1 °C/min으로 하였다.

## 4. 약물의 투과실험

복합막을 통한 투과실험은 diffusion cell을 이용하여 여러 온도에서 수행하였다. donor의 농도는 0.25 g/l이며, 투과되는 막의 면적은 2.55 cm<sup>2</sup>였다. Receiver의 농도를 측정하기 위해 샘플을 242 nm에서 UV spectrophotometer를 이용하여 정량화하였다.

## 결과 및 토론

### 1. 하이드로젤의 팽윤거동

그림 1에 가교된 젤라틴 막과 역에멀전법에 의해 만들어진 하이드로젤의 팽윤거동을 나타내었다. 젤라틴 막은 처음부터 glutaraldehyde에 의해 화학적 가교가 되었으므로 물에 녹지 않으며 온도에 따른 아무런 열적 특성을 보이지 않았다. 그러나 poly(NIPAAm) 하이드로젤은 LCST근처에서 급격한 부피상전이를 보여주었으며, 전이는 대략 32 °C에서 이루어졌다.

### 2. 탁도의 측정

그림 2에서 가교된 젤라틴 막과 poly(NIPAAm) 막 그리고 복합막의 온도에 따른 탁도의 변화를 나타내었다. 가교된 젤라틴 막은 온도에 따라 아무런 탁도의 변화를 보여주지 않았으나 poly(NIPAAm) 막은 온도가 변함에 따라 LCST근처에서 급격한 탁도의 변화를 보여주었다. 복합막의 경우 poly(NIPAAm)과 비슷한 전이온도에서 탁도의 변화가 관찰되었다.

따라서 제조된 복합막에는 하이드로젤이 젤라틴 막의 기공안에 함입되었다는 것을 확인할 수 있었다. 복합막이 poly(NIPAAm)처럼 급격한 탁도의 변화가 보이지 않는 것은 기공의 크기가 일정치 않아 함입된 하이드로젤도 크기가 일정치 않기 때문이다. 하이드로젤의 time constant는 크기의 제곱에 반비례하게 되어서 부피가 큰 하이드로젤은 서서히 반응하여 부피상전이이 이루어지나 부피가 작은 하이드로젤은 빨리 반응하게 된다.

### 3. 탄산칼슘 함량에 따른 투과거동

탄산칼슘에 의해 젤라틴 막내에 기공구조를 형성하므로 결과적으로 함입되는 하이드로젤의 함량도 비례하여 증가하게 된다. 탄산칼슘의 양에 따라 투과거동이 달라지는 것을 그림 3에 나타내었다. 부피비 1.5%의 탄산칼슘 함량의 경우 가장 많은 투과량을 보여주었으며 그보다 작은 경우나 큰 경우는 감소하는 경향을 나타내었다.

적은 탄산칼슘이 함입되면 적은 양의 하이드로젤이 함입되어 밸브의 역할을 충분히 수행하지 못하여 LCST보다 높은 온도에서도 약물이 많이 방출되지 못한다. 하지만 많은 양의 탄산칼슘이 함입되면 많은 양의 하이드로젤이 함입되어 젤라틴 막내에 서로 접촉할수 있는 확률이 높아져 마치 homo poly(NIPAAm) 막처럼 높은 온도에서 방출을 억제하는 거동을 보이게 된다. 따라서 2가지 경향성에 따라 최적의 탄산칼슘함량이 존재하게 된다.

### 4. 복합막을 통한 투과실험

최적의 탄산칼슘 함량에 따라 제조된 복합막을 통해 4-acetamidophen의 투과실험을 여러 온도에서 수행하였다. 그림 4에 투과실험의 결과가 나타나 있으며 LCST보다 높은 온도에서 약물이 많이 방출된 것을 볼수 있었다. 이는 낮은 온도에서는 함입된 poly(NIPAAm) 하이드로젤이 팽윤되어 닫혀진 밸브의 역할을 하지만 높은 온도에서는 수축되어 열린 밸브의 역할을 하기 때문이다.

Permeation coefficient를 구할때는  $P=D \cdot K$ 를 이용하였다. 실제로 분배계수 K를 구해야 하지만 높은 온도에서 약물의 일정부분이 복합막내에 존재하기 때문에 실험적 측정이 어려워 1로 두고 계산된 확산계수 D를 통해 P를 구하였다.

### 참고문헌

- [1]. H.G.Shild, *Prog.Polym.Sci.*, 17, 163-249(1992)
- [2]. R.W.Baker, *Chemtech*, 668-674(1975)
- [3]. S.W.Chun; J.D.Kim, *J. Controlled Release*, accepted(1995)

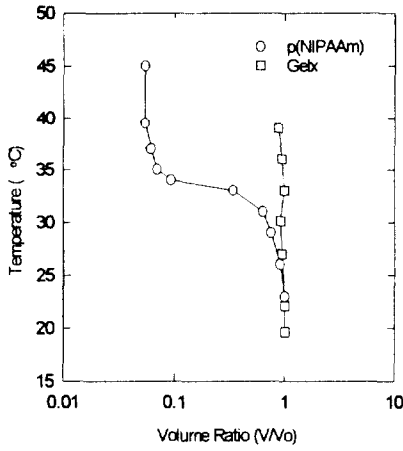


Fig. 1 하이드로젤과 가교된 젤라틴의 온도에 따른 팽윤거동

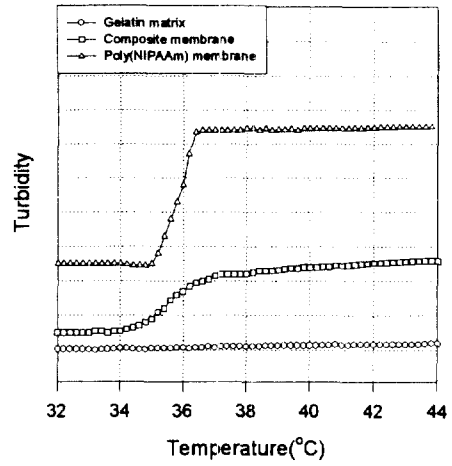


Fig. 2 가교된 젤라틴막, poly(NIPAAm), 복합막의 온도에 따른 탁도의 변화

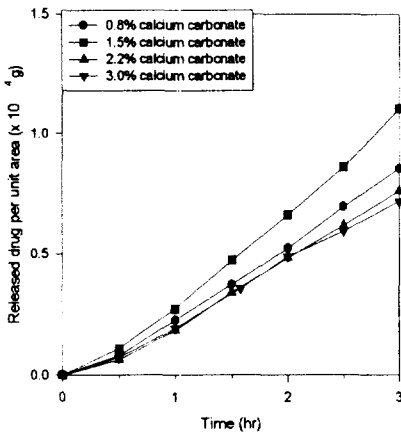


Fig. 3 탄산칼슘 함량을 달리하며 제조된 복합막을 통한 4-acetamidophen의 방출거동

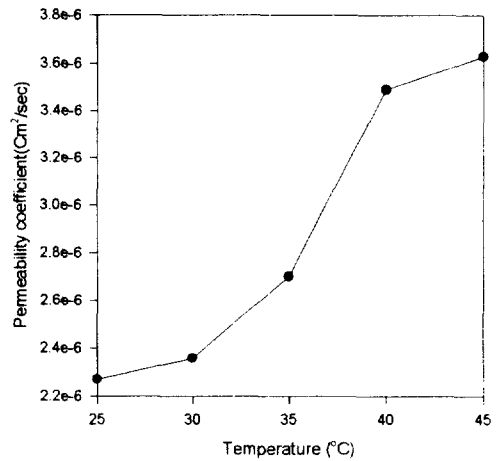


Fig. 4 여러 온도에서의 복합막을 통한 4-acetamidophen의 방출거동