

지능형 약물전달시스템을 위한 pH 감응성 공중합체의 합성과 특성

신영찬, 김범상*
홍익대학교 화학공학과
(bskim@hongik.ac.kr*)

Synthesis and Characterization of pH-Responsive Copolymers for Intelligent Drug Delivery System

Youngchan Shin, Bumsang Kim*
Department of Chemical Engineering, Hongik University
(bskim@hongik.ac.kr*)

서론

본 연구에서는 약물의 체내 방출을 조절하여 약물의 효과를 극대화하는 지능형 약물전달시스템의 약물운반체로 사용하기 위하여 친수성 가교고분자인 pH 감응성 공중합체를 합성하고, 합성된 공중합체의 pH 감응성과 약물 탑재 및 방출 거동을 알아보고자 한다. 약물의 경구투여 시, 약물이 전달되어지는 부위까지는 약물의 보호가 필요하고 해당 부위에서는 효과적인 약물의 방출이 요구되어 지는데, 이때 사용되어질 수 있는 약물전달물질 중 대표적인 것으로, 인체의 pH 변화에 따라서 약물방출을 조절할 수 있는 pH 감응성 공중합체를 들 수 있다. 본 연구에서는 다양한 pH 감응성 공중합체의 합성을 위해 여러 종류의 단량체를 사용하였고, 각 단량체와 가교제의 종류, 조성 및 공중합체의 형태에 따른 팽윤비의 변화를 통하여 pH 감응성을 조사하였다. 그리고 모델약물을 이용하여 합성된 공중합체의 약물 탑재 및 방출 거동을 관찰하여 지능형 약물전달시스템으로의 적용 가능성을 확인하였다.

이론

pH 감응성 공중합체의 합성을 위해 고분자 네트워크를 구성하는 단량체는 이온성 작용기를 포함하여야 한다. 본 실험에서는 고분자 네트워크에 pH 감응성을 부여하기 위하여 단량체로 MAA(methacrylic acid)를 사용하였다. MAA는 이온성 작용기로 중성화된 카르복시기 그룹(COOH)을 갖고 있는데, 이온화에 의해 음전하 COO⁻ 그룹이 형성된다. 주변의 pH가 공중합체의 pKa보다 낮은 경우, 카르복시기 그룹들 사이에 수소결합이 유지된다. 그러나 주변의 pH가 pKa보다 높은 경우, 카르복시기 그룹은 이온화 되고 이온화된 작용기 사이에 정전기적 반발력이 형성되어 급격한 팽윤현상이 발생한다. 작용기의 이온화가 증가되면 정전기적 반발력이 증가되어 공중합체의 팽윤비는 더욱 커지게 된다. 이러한 팽윤거동을 가지고 있는 pH 감응성 공중합체를 지능형 약물전달시스템에 이용하면 합성된 공중합체의 pKa보다 낮은 pH에서는 공중합체 내부에 탑재된 약물의 방출이 억제됨과 동시에 보호되어지고, 반대로 합성된 공중합체의 pKa보다 높은 pH에서는 약물의 방출이 급격히 이루어지는 선별적 약물방출을 유도할 수 있게 된다.

실험방법

공중합체의 합성에 사용된 단량체는 MAA(methacrylic acid), HEMA(2-hydroxyethyl methacrylate) 그리고 PEGMA(poly(ethylene glycol) methacrylate)이며, 사용된 가교제는 PEGDMA(poly(ethylene glycol) dimethacrylate)이다. 단량체 중 PEGMA와 가교제의 분자량과 조성을 변화시켜 여러 종류의 공중합체를 합성하였다. 광중합을 이용하여 공중합체를 합성하였으며, 합성이 완료된 공중합체는 세척하고 세척이 완료된 후 완전 건조하여 실험에 사용하였다. 팽윤실험은 다양한 pH 완충용액에 공중합체를 투입하고 24시간이 지난 후, 팽윤 전후의 질량을 측정하여 팽윤비의 변화를 조사하였다. 공중합체의 약물 탑재 및 방출 거동을 조사하기 위하여 모델약물로 Rh-B(rhodamine-B)를 선정하였다. 공중합체에 Rh-B를 탑재하기 위하여 일정농도의 Rh-B용액에 24 시간동안 공중합체를 방치하였다. 탑재가 완료된 공중합체를 pH 4와 pH 6 완충용액에 투입하여 Rh-B의 방출 거동을 조사하였다. 용액 내의 Rh-B의 농도는 UV-visible spectrophotometer를 이용하여 용액의 흡광도를 통하여 측정하였다.

결과 및 고찰

합성된 공중합체의 pH에 따른 팽윤비의 변화를 Fig. 1과 Fig. 2에 나타내었다. 여러 종류의 P(MAA-g-EG) 공중합체는 모두 pH 5보다 낮은 pH에서는 팽윤이 거의 일어나지 않았지만, pH 5보다 높은 pH에서는 급격히 팽윤하는 pH 감응성을 보여주었다. 그리고 동일한 양의 가교제를 사용할 경우, 공중합체에 그래프트된 PEGMA 분자량이 증가할수록 공중합체의 팽윤비가 감소하는 것을 볼 수 있는데, PMAA인 경우 가장 높은 팽윤비인 50을 얻었고 그래프트된 PEGMA 평균분자량이 526인 P(MAA-g-EG526) 공중합체인 경우 약 14의 팽윤비를 나타내었다. 이러한 현상은 이온화 작용기를 가지고 있는 MAA에 이온화 작용기가 없는 PEGMA가 공중합될 경우 PEGMA이 MAA의 이온성 작용기 사이의 정전기적 반발력을 감소시키는 것으로 설명할 수 있다. 즉 MAA로만 구성된 PMAA의 경우 네트워크 전반에 걸쳐 카르복시기 그룹을 갖고 있기 때문에 작용기의 이온화에 의한 강한 정전기적 반발력이 형성되어 가장 높은 팽윤비를 나타내지만, PEGMA가 공중합되면 정전기적 반발력을 일으키는 작용기 사이의 공간을 차지하여 정전기적 반발력을 방해한다. 그리고 PEGMA의 분자량이 커질수록 고분자 사슬의 길이가 길어져서 방해효과가 증대된다. 공중합체에 그래프트된 PEGMA 분자량이 일정한 경우 가교제인 PEGDMA 조성 변화에 따른 팽윤비의 변화를 Fig. 2에 나타내었다. 그래프트된 PEGMA의 평균분자량이 360인 P(MAA-g-EG360) 공중합체의 경우 가교제의 양이 증가할수록 팽윤비가 감소하는 것을 볼 수 있는데, 단량체에 대해 0.75, 1.0, 1.25 mol%로 가교제의 양을 증가시켰을 경우 pH 8에서의 팽윤비는 각각 16, 14, 12로 감소하였다. 이는 공중합체 네트워크의 팽윤비는 가교정도에 의해 영향을 받게 되는데 PEGDMA의 양이 증가할수록 P(MAA-g-EG)를 구성하는 3차원의 네트워크가 더욱 조밀하게 연결되므로 가교제의 양이 증가할수록 가교정도가 높아져 공중합체의 팽윤비가 감소하게 되는 것이다. Fig. 3과 Fig. 4는 공중합체에 그래프트된 PEGMA의 분자량이 526인 P(MAA-g-EG526)과 360인 P(MAA-g-EG360) 공중합체를 이용하여 pH 4와 pH 6에서 방출되어지는 Rh-B의 양을 측정한 결과이다. 두 공중합체 모두 pH 4에서는 Rh-B의 방출이 억제되어지는 반면에 pH 6에서는 Rh-B의 급격한 방출을 볼 수 있었다. 이러한 방출 결과를 앞선 팽윤실험 결과로 설명하여 보면, 공중합체의 pKa보다 낮은 pH인 pH 4에서 공중합체의 팽윤이 거의 일어나지 않아서 약물의 방출이 억제되지만, 공중합체의 pKa보다 높은 pH 6에서 급격한 팽윤이 발생하여 공중합체 내에 탑재되어 있던 Rh-B가 급격히 방출되는 것으로 이야기할 수 있다.

결론

본 연구에서는 공중합체에 그래프트된 PEGMA의 분자량과 가교제 조성에 변화를 주어 다양한 pH 감응성 공중합체를 합성하고, 각 공중합체의 팽윤 현상과 약물방출 거동을 조사하였다. 합성한 공중합체 모두 주변의 pH가 공중합체의 pKa이상일 때 급격히 팽윤하는 pH 감응성을 가지고 있음을 확인할 수 있었다. P(MAA-g-EG) 공중합체의 팽윤비는 단량체로 사용된 PEGMA 평균분자량의 증가함에 따라 그리고 공중합체 내 가교제의 양이 증가함에 따라 감소하였다. 모델약물을 통한 방출실험을 통해 Rh-B가 탑재된 공중합체는 pKa보다 낮은 pH 4에서는 약물방출이 거의 이루어지지 않았지만 공중합체의 pKa 보다 높은 pH 6에서는 급격한 약물방출이 이루어지는 것을 관찰할 수 있었다. 이러한 결과들을 고려해보면 본 실험에서 합성한 공중합체인 P(MAA-g-EG)을 이용하여 인체의 pH 변화에 따라서 약물을 방출할 수 있는 지능형 약물전달시스템을 구현할 수 있다고 판단된다.

참고문헌

- [1] Deenu Kanjickal, Stephanie Lopina, M. Michelle Evancho-Chapman, Steven Schmidt, Duane Donovan, Sara Springhetti, "Polymeric sustained local drug delivery system for the prevention of vascular intimal hyperplasia", J. Biomed. Mater. Res. Part A, Vol. 68, No. A(3), 2004. 3, pp. 489~495
- [2] BumSang Kim, Nicholas A. Peppas, "Complexation Phenomena in pH-responsive Copolymer Networks with Pendent Saccharides", J. Macromolecules, Vol. 35, No. 25, 2002. 7, pp. 9545~9550
- [3] ChongKook Kim, SooJeong Lim, "Recent Progress in Drug Delivery Systems for Anticancer Agents", Arch. Pharm. Res, Vol. 25, No. 3, 2002. 1, pp. 229~239
- [4] KyungChung Kim, SeungJin Lee, "pH-dependent Swelling Properties of Methacrylic Acid Copolymer Hydrogels", J. Pharm. Soc. Kor, Vol. 33, No. 6, 1989. 11, pp. 372~376
- [5] MiKyoung Yoo, YongKiel Sung, "Formation of Complex Between Polyelectrolytes and pH/Temperature Sensitive Copolymers", J. Kor. Chem. Soc, Vol. 42, No. 1, 1998. 12, pp. 84~91

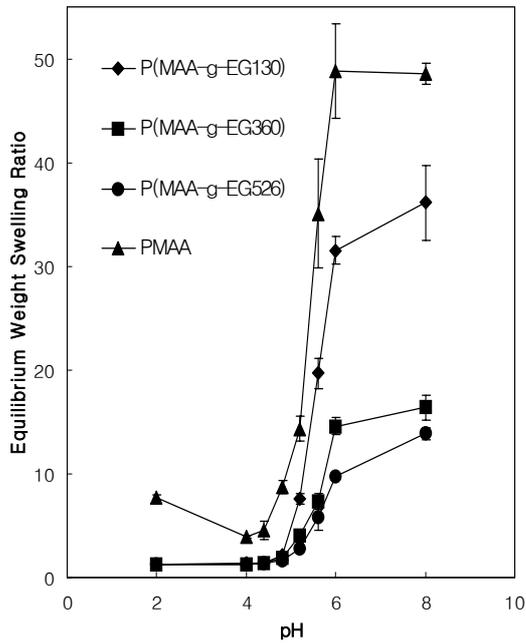


Fig. 1. Equilibrium weight swelling ratio of PMAA and P(MAA-g-EG) copolymers as a function of a pH

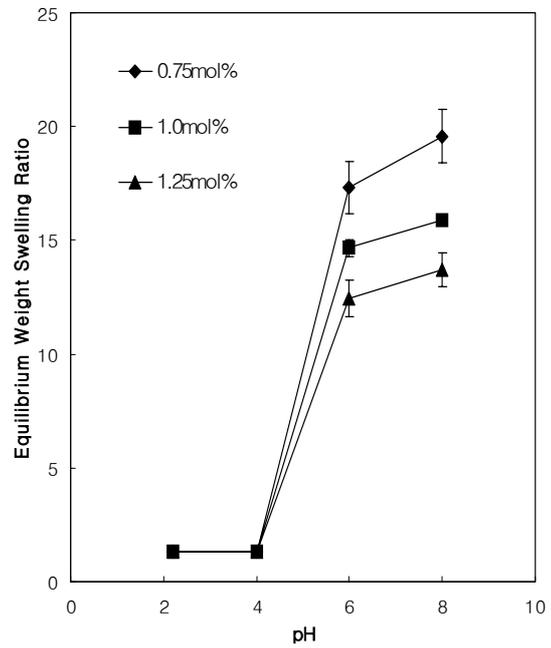


Fig. 2. Equilibrium weight swelling ratio of P(MAA-g-EG360) copolymers with various cross-linker contents as a function of a pH

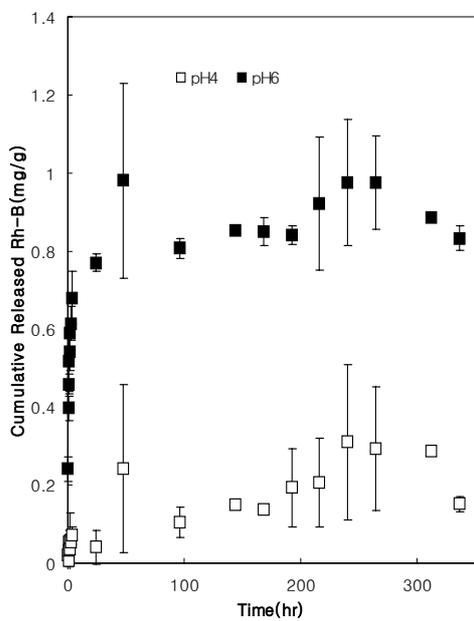


Fig. 3. Cumulative released Rh-B(mg/g) of P(MAA-g-EG526) copolymers in pH 4 and pH 6 buffer solutions as a function of a time

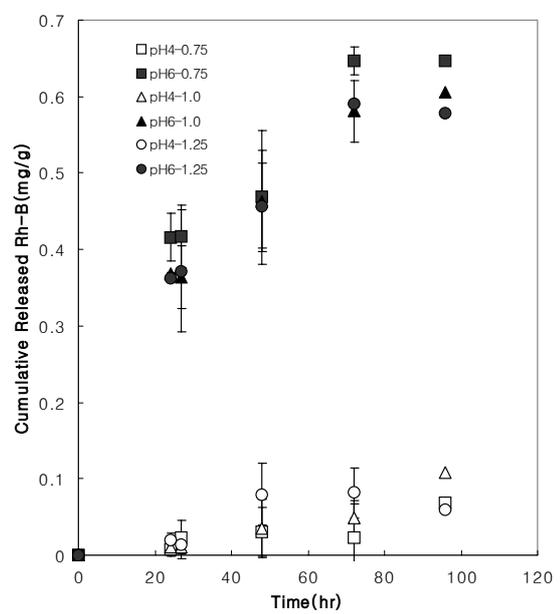


Fig. 4. Cumulative released Rh-B(mg/g) of P(MAA-g-EG360) copolymers in pH 4 and pH 6 buffer solutions as a function of a time