

백금착제 항암제의 선택적 제거를 위한 분자인식 기능성 매체의 제조 및 특성분석

강태욱* · 박영근** · 이정상** · 이종협*

1. 연구배경

cis-Platin (cis -[Pt(NH₃)₂Cl₂]) 은 종양치료제로 널리 쓰이는 물질중의 하나이다. 이 물질이 가지는 정상 세포에 대한 독성으로 인해 투여 되는 양의 제한을 가져온다. 이러한 투여량의 제한을 극복하기 위한 연구들이 크게 두 가지 방향으로 행해지고 있다. 첫 번째는 종양부위만을 선택적으로 약물을 투여하는 방법이고, 두 번째는 과다투여후의 이러한 약물을 회수하는 방법이 있다. 후자의 경우에는 과다 투여된 약물을 회수하기 위해서는 이러한 약물을 정맥 내에서 선택적으로 제거할 수 있는 흡착제의 개발이 우선 되어야 한다. 기존에는 과다 투여된 *cis*-Platin 을 제거하기 위하여 혈액투석 등의 방법을 사용하였으나 그 효율은 매우 미미한 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 선택적으로 *cis*-Platin 을 제거할 수 있는 매체로 분자인식 기능기가 균일하게 도입된 메조포러스 실리카를 이용하였다. 메조포러스 실리카는 넓은 비표면적과 균일한 기공분포에 의한 특성을 가지고 있어 흡착제로써 그 효율이 높을 것으로 기대된다. Brown 등 [1], Dai 등 [2] 그리고, Lee 등 [3] 은 메조포러스 실리카를 이용하여 중금속 흡착에 적용하였다.

본 연구에서는 메조포러스 실리카인 SBA-15 를 흡착제의 담체로 사용하고 3-머캡토프로필트리에톡시실란[3-mercaptopropyltriethoxysilane], N-(3-트리에톡시 실릴프로필)-4,5-디하이드로이미다졸 [N-(3-triethoxysilyl-propyl)-4,5-dihydroimidazole]를 *cis*-Platin 을 선택적으로 인식할 수 있는 기능기로 선택하여 그래프팅(grafting) 시켜 하이브리드 물질을 제조하고 Pt(II)을 모델물질로 선택하여 제조된 흡착제의 흡착성능을 조사해 보았다.

2. 연구방법

SBA-15 메조포러스 실리카는 문헌에서 Zhao 등 [4] 이 제시한 방법을 토대로 제조되었다. 계면활성제 P123 7 g 을 1.6 M HCl 267 g 에 녹인 후 실리카 전구체인 TEOS 15 g 을 넣고 313 K 에서 20 시간 동안 교반하였으며, 353 K 에서 24 시간 동안 숙성(aging)하였다. 이와 같은 반응을 통하여 생성된 고체 생성물은 여과(filtering) 과정을 통하여 회수되었으며 구조유도체로 사용된 계면활성제는 4 일 동안 에탄올을 이용하여 용매 추출(solvent extraction)을 시행함으로써 제거하였다. 제조된 흡착제를 가지고, BET, FT-IR, 원소분석 등을 실시하여 그 특성을 알아보았다.

제조된 SBA-15 를 1 g 를 톨루엔 30 ml 에 넣고 30 분간 쉰다. 그 후에 N-(3-트리에톡시실릴 프로필)-4,5-디하이드로이미다졸 [N-(3-triethoxysilylpropyl)-4,5-dihydroimidazole] 혹은 3-머캡토프로필트리에톡시실란 [3-mercaptopropyltriethoxysilane] 3.0 ml 를 넣고 24 시간 동안 환류가열시킨다. 그 후에 아세톤, 에탄올, 물로 세척한 후, 건조 시킨다. 각각을 Imi-SBA-15, Thio-SBA-15 라 하였다.

흡착실험은 회분반응기에서 상온, 상압하에서 실시 하였다. 제조된 흡착제 0.1 g 과 백금(II) 1mM pH 4 완충용액 10 ml 에 넣고 12 시간동안 교반 시켰다. 그 후에 원심분리한 후 ICP-AES 로 백금의 양을 측정하였다.

3. 결 과

블록공중합체인 Pluronic P123 를 template 로 하여 제조된 SBA-15 는 기공크기가 8.3nm, 표면적이 650 m²/g, 기공사이의 두께는 SAXS 패턴의 d₁₀₀ 을 기준으로 lattice spacing 이 12.1 nm, 기공사이의 두께가 3.8 nm 정도의 특성을 나타내었다 (Table 1).

* 서울대학교 응용화학부

** 서울대학교 의과대학, 보라매병원

Table 1 Physical properties of SBA-15 and as-synthesized adsorbents

Sample	Functional group /mmolg ⁻¹	BET surface area /m ² g ⁻¹	*Pore diameter /nm
SBA-15	-	721	8.3
Imi-SBA-15	2.54	161	5.8
Thio-SBA-15	0.58	437	7.3

* Pore diameter calculated from the desorption branch of N₂-isotherm using BJH formula

그래프팅이 진행되면서 비표면적, 기공부피 그리고 기공크기가 줄어드는 것을 알 수 있다. SAXS 패턴의 결과로부터 기능기의 도입은 메조포어의 채널(channel) 내에 주로 이루어진 것을 알 수 있고, FT-IR 결과로부터 기능기가 실제 메조포러스 실리카에 도입된 것을 확인하였다.

Table 2 Homoionic adsorption behavior of as-synthesized adsorbents

Adsorbent	Functional group contents/ mmolg ⁻¹	Pt (II)		
		Uptake /%	Kd /mlg ⁻¹	Capacity/ mmolg ⁻¹
SBA-15	-	20.9	26	0.019
Imi-SBA-15	3.64	99.4	15960	0.091
Thio-SBA-15	0.50	97.6	4062	0.099

Table 2. 은 제조된 흡착제를 가지고 각각 1 mM 백금 (II) 용액에서 흡착실험한 결과이다. 기능기가 부착된 SBA-15는 백금(II)에 대한 강한 상호작용이 존재하는 것을 알 수 있다. 싸이올 기능기가 그래프팅된 SBA-15의 높은 선택도는 Brown 등 [1]이 제안한 H₂S + M²⁺ → MS + 2H⁺ 이 반응식의

값스에너지변화에 의해서 설명이 가능하다. 열역학적 수치를 바탕으로 계산해 보면 백금(II)에 대한 위의 반응식의 값스에너지변화가 각각 -321 kJ mol⁻¹이다. 이 수치는 여타의 금속에 대한 수치에 비해 낮은 값이고, 즉, 백금에 대한 위의 반응식의 값스에너지 변화가 다른 금속에 비해 충분히 작기 때문에 메조포어의 내부로 확산되면서 생기는 엔트로피의 감소를 극복하여 반응의 자발성이 유지되는 것이라 추측된다.

4. 결 론

cis-Platin의 세포의 제거를 위한 전 단계의 연구로서 본 연구에서는 메조포러스 실리카를 사용하여 백금(II) 흡착제를 제조하였고, 이러한 흡착제는 기능기의 도입과정 중에서 구조가 유지되며, 백금(II)에 대한 높은 흡착효율을 나타내었다.

참 고 문 헌

- (1) Brown, J., Mercier, L. and Pinnavaia, T. J. : *Chem. Commun.*, 69, 1999.
- (2) Dai, S., Burleigh, M. C., Ju, Y. H., Gao, H. J., Lin, J. S., Pennycook, S. J., Barnes, C. E. and Xue, Z. L. : *Journal of American Chemical Society*, 122, 992(2000)
- (3) Lee, B., Kim, Y. and Yi, J. : *Microporous and Mesoporous Materials*, 50, 77(2001)
- (4) Zhao, D., Huo, Q., Feng, J., Chmelka, B. F. and Stucky, G. D. : *Journal of American Chemical Society*, 120, 6024(1998)