

PCL 기반 생분해성 분자 날인 고분자의 광중합 및 물성

김선희 · 이경수 · 김용훈 · 최우진 · 김범수 · 김응국* · 김대수†

충북대학교 공과대학 화학공학과, * 의과대학
(2007년 1월 10일 접수, 2007년 3월 15일 채택)

Photopolymerization and Properties of PCL-Based Biodegradable Molecularly Imprinted Polymers

Sun Hui Kim, Kyung-Soo Lee, Yong Hoon Kim, Woo Jin Choi,
Beom Soo Kim, Eung-Kook Kim*, and Dae Su Kim†

Department of Chemical Engineering,
* School of Medicine, Chungbuk National University,
12 Kaesin-dong Cheongju, Chungbuk 361-763, Korea
(Received January 10, 2007; accepted March 15, 2007)

초록 : 생분해성 분자 날인 고분자는 바이오센서, 약물 전달 등의 생의학 분야에 적용이 가능하다. 그러므로, 본 연구에서는 생분해성 고분자인 poly(ϵ -caprolactone) (PCL) 매크로머를 가교제로 사용하여 theophylline 분자 날인 고분자를 광중합을 통해 제조하고 물성을 조사하였다. PCL 매크로머는 말단에 아크릴기를 갖도록 합성하였으며 FT-IR과 $^1\text{H-NMR}$ 로 확인하였다. PCL 매크로머의 합성수율은 약 78 mol%였다. Theophylline의 제거 및 재결합 실험은 UV/Vis분광기를 이용하여 용액 내 theophylline의 농도를 확인함으로써 이루어졌다. Theophylline 분자 날인 고분자의 생분해성 실험을 37 °C의 PBS 용액 내에서 진행한 결과 우수한 생분해성을 보였다.

Abstract : Biodegradable molecularly imprinted polymers (MIPs) can be applied in the biomedical area of biosensors, drug delivery, etc. Therefore, in this study, biodegradable theophylline MIPs were synthesized via photopolymerization using a poly(ϵ -caprolactone) (PCL) macromer as a cross-linker and their physical properties were investigated. The yield for the synthesis of the PCL macromer with terminal acrylate groups was ca. 78 mol%. The products were characterized by the combination of FT-IR and $^1\text{H-NMR}$ spectroscopic analyses. UV/Visible spectroscopic analysis for removing and rebinding theophylline was performed by monitoring the theophylline concentration in the solution. *In vitro* biodegradation tests of the theophylline MIPs performed in phosphate buffered saline (PBS) solution at 37 °C showed good biodegradability of the MIPs.

Keywords : biodegradable molecularly imprinted polymers, poly(ϵ -caprolactone), theophylline, photopolymerization, biodegradability.

서 론

분자 날인(molecularly imprinting) 기술은 1970년대 초기에 최초로 유기 고분자에 적용되기 전까지만 해도 1931년에 개발된 실리카 분자 날인 모체와 연관된 기술로 알려져 있었으며 현재는 화학, 생물 및 의학 관련 분야에서 광범위한 관심을 끌고 있다. 분자 날인 기술은 특별한 분자들을 인식하기 위한 선택적 친화력을 가진 유기 또는 무기 분자 날인 소재를 새롭게 창조하고 관련된 기술에 효과적으로 적용함으로써 완성된다. 분자 인식이라는 개념과 관련된 생화학 분야는 분자 인식 기술이 생리적 현상을 이해하기 위한 강력한 수단이 될 수 있다. 이것은 세포의 유지와 재생이 분자 인식을 기초로 하는 단순하지만 특이한 화학 반응의 조합에 의해 통제되기 때문이다. 이처럼 분자 인식은 생물학적 작용이 그 기원이기 때문에 분자 인식을 할 수 있는 합성 분자를 제조하는 것은 생물 작용성 인공 분자를 제조하는 것이라 할 수 있다.¹

분자 날인 고분자의 제조 원리를 간단히 정리하면 다음과 같다. 먼저 주형 분자를 용매에 용해시킨 후 주형 분자 일부분과 선택적으로 결합할 수 있는 작용기뿐만 아니라 중합이 가능한 관능기를 갖고 있는 기능성 단량체와 복합체를 형성시킨다. 이 단계에서 주형 분자 주위에 기능성 단량체가 수소 결합 등을 통해 결합 자리에 미리 결합된다. 그런 다음 주형 분자와 결합된 기능성 단량체의

결합된 분자를 용매에 용해시킨 후 주형 분자 일부분과 선택적으로 결합할 수 있는 작용기뿐만 아니라 중합이 가능한 관능기를 갖고 있는 기능성 단량체와 복합체를 형성시킨다. 이 단계에서 주형 분자 주위에 기능성 단량체가 수소 결합 등을 통해 결합 자리에 미리 결합된다. 그런 다음 주형 분자와 결합된 기능성 단량체의

†To whom correspondence should be addressed.
E-mail: dskim@chungbuk.ac.kr

배열을 그대로 유지하기 위하여 과량의 가교제와 중합 개시제를 첨가하여 열이나 광을 이용하여 중합시킨다. 이렇게 중합된 고분자에서 주형 분자를 추출, 제거함으로써 주형 분자와 일치하는 입체 특이적인 공동을 갖는 분자 인식 고분자가 최종적으로 제조된다.²

분자 날인 기술은 주형 분자와 기능성 단량체 사이의 결합 형태에 따라 크게 두 가지로 나누어 볼 수 있다. 첫째는 주형 분자와 기능성 단량체 사이에 공유 결합을 형성하는 것으로 이 경우는 중합되는 동안에 공간적 배열이 고정화 되므로 나중에 분자 날인 고분자로부터 주형 분자를 추출, 제거하는데 어려움이 있다. 반면에 주형 분자에 수소 결합과 같은 비공유 결합을 통해 기능성 단량체가 배열되어 복합체가 형성되는 경우는 나중에 분자 날인 고분자로부터 주형 분자를 추출, 제거하기가 상대적으로 훨씬 더 용이한 장점이 있으므로 널리 이용된다.³

기능성 단량체의 작용 기로는 주형 분자와 수소 결합 등을 유도할 수 있는 -COOH 혹은 -OH 기를 들 수 있으며 환기능기로는 열 및 광에 의해 중합이 가능한 아크릴기를 들 수 있다. 그러므로, 대표적인 기능성 단량체로는 methacrylic acid, acrylic acid, 4-vinylpyridine 등을 들 수 있다. 가교제는 기능성 단량체와 중합 반응을 통해 고분자 네트워크를 형성할 수 있는 분자들로서 ethylene glycol dimethacrylate, trimethylpropane trimethacrylate, tetramethylene dimethacrylate 등을 들 수 있다.

분자 날인 고분자는 제조 방법이 비교적 간단할 뿐만 아니라 물리적 화학적 안정성이 우수하여 강산, 강염기, 이온 및 유기 용매 등의 다양한 환경 하에서 넓은 온도 범위에 걸쳐 여러 분야에 사용이 가능하다는 장점이 있다.⁴⁻⁶ 지금까지 보고된 분자 날인 고분자의 응용 분야는 비교적 다양하여 키랄(chiral) 화합물과 유사 물질의 분리 매체로서 액체 크로마토그래피,⁷ 모세관 전기영동, 모세관 전자기장 기록과 친화력에 기반한 고체상 추출뿐만^{8,9} 아니라 인공효소와 바이오센서의 탐침(probe)으로도 사용되었다.¹⁰ 특히 최근에는 분리 개념에서 볼 때 환경 친화적이고 공정 단순화에도 매우 유리한 막 형태의 MIP가 개발되었으며, 이러한 막을 이용한 감지와 분리 시스템에 대한 많은 연구가 진행되고 있다.¹¹⁻¹⁶

PCL은 반결정성 선형 지방족 폴리에스터의 일종으로 poly(hydroxy alkanooate) (PHA), poly(L-lactic acid) (PLA) 등과 함께 대표적인 생분해성 고분자이다. PCL은 수평균 분자량 50000 이상에서 약 40~50% 정도의 결정화도를 가지며 60 °C에서 결정이 용융되고 활성오니법, 퇴비화법을 사용하거나 땅속에 방치하면 비교적 빠른 시간 내에 생분해가 진행된다. PCL의 생체 내·외의 생체 적합성과 영향에 대한 연구가 광범위하게 진행되고 있으며, 특히 의학 분야나 약물 전달 시스템 분야에서 PCL을 활용한 연구가 활발하게 진행되고 있다.¹⁷⁻²⁰

그 동안 분자 날인 고분자에 대한 연구가 활발하게 진행되어 왔지만 생분해성 기능이 있는 분자 날인 고분자에 대한 연구는 보고된 바 없었다. 그러나 생명공학 기술의 발전과 더불어 분자 날인 고분자를 약물 전달 시스템이나 바이오센싱 시스템 등으로서 생체 내부에 적용할 가능성이 점점 더 높아지고 있다. 따라서 본 연구에서는 PCL 매크로머를 제조하여 가교제로 사용함으로써 생분해성 theophylline 분자 날인 고분자를 제조하였으며 분자 날인 고분자의 광중합 특성, 물질 및 생분해성을 살펴보았다.

실 험

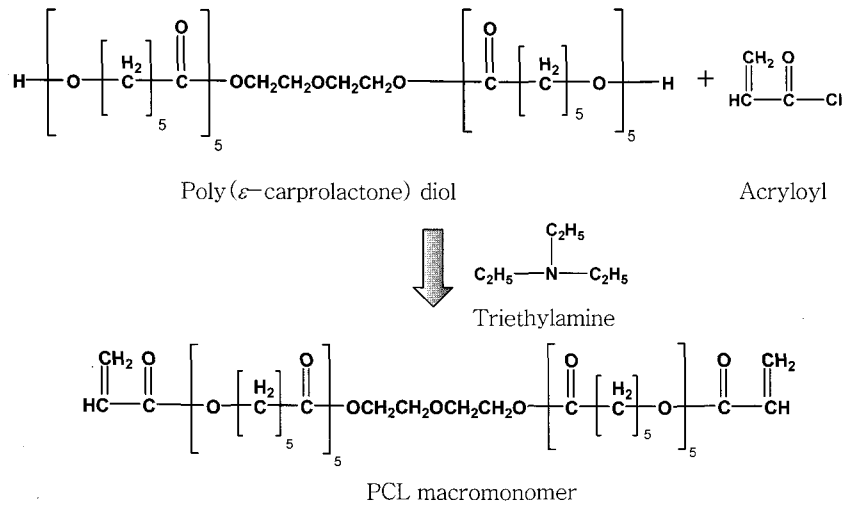
시약 및 재료. 가교제로 사용할 PCL 매크로머를 합성하기 위하여 PCL diol(mol. wt.=1250 g/mol), acryloyl chloride (mol. wt.=90.51 g/mol), triethylamine(mol. wt.=101.19 g/mol)은 Sigma-Aldrich Chemicals사에서 구입하였다. 합성 시 사용한 용매인 benzene은 Matsuno Chemicals사에서, 그리고 합성 후 합성 용액으로부터 PCL 매크로머만을 선택적으로 추출하기 위한 용제인 *n*-hexane은 Samchun Chemicals사에서 각각 구입하였다.

MIP 제조를 위하여 주형 분자인 theophylline(mol. wt. = 180.17 g/mol) 및 기능성 단량체인 methacrylic acid (mol. wt. = 86.09 g/mol)는 Sigma-Aldrich Chemicals사에서 구입하였고, 광 개시제인 1-hydroxy-cyclohexyl-phenyl ketone(Irgacure 184, mol. wt.=204.3 g/mol)은 Ciba Specialty Chemicals사에서 제공 받았다. MIP 합성 후 미반응물을 제거하기 위한 세척 용제로 chloroform(J. T. Baker)을 사용하였고 theophylline을 추출, 제거하기 위한 용제로 acetonitrile(J.T. Baker)과 acetic acid(Sinyo Pure Chemicals)의 혼합물(95/5 v/v)을 사용하였다.

MIP의 *in vitro* 생분해성 실험을 위하여 인산 완충 식염수 용액을 제조하였다. PBS 용액 제조를 위하여 potassium phosphate monobasic acid(mol. wt.=136.09 g/mol)와 sodium hydroxide (Mw=40.00)는 Sinyo Pure Chemicals사에서 구입하였다.

PCL 매크로머 합성. PCL 매크로머 합성 과정을 Scheme 1에 간략히 나타내었으며 선행 연구에서 사용한 합성방법을 본 연구에서도 이용하였다.²¹ 먼저 hot plate의 온도를 75 °C로 고정 한 후, 100 mL의 둥근 플라스크 내에서 2 mmol의 PCL diol을 30 mL의 benzene에 완전히 녹인 후, 6 mmol의 triethylamine과 6 mmol의 acryloyl chloride를 넣고 4시간 동안 마그네틱 바를 사용하여 교반하며 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응 부산물인 triethylamine hydrochloride 염을 제거하기 위하여 여과지를 사용하였으며 반응 부산물을 완전히 제거하기 위하여 여과 과정을 두 번 반복 수행하였다. 염이 제거된 합성 용액으로부터 PCL 매크로머를 선택적으로 추출해 내기 위하여 과량의 *n*-hexane에 염이 제거된 합성 용액을 마이크로 피펫을 이용하여 떨어뜨렸다. 그 결과 용액 내에 생긴 침전물을 투명한 용액으로부터 걸러 낸 다음 35 °C에서 24시간 동안 진공 오븐 내에서 건조시켜 PCL 매크로머를 얻었다.

MIP 제조. 바이알 내에서 0.2 mmol의 theophylline을 초음파를 이용하여 10 mL의 chloroform에 녹인 후, 0.8 mmol의 methacrylic acid를 첨가한 후 주형 분자와 기능성 단량체가 결합할 수 있도록 30분 동안 상온에서 방치하였다. 그런 다음 바이알에 1.5 mmol의 PCL 매크로머와 0.5 mmol의 광 개시제를 첨가하여 혼합 후 혼합 용액을 유리판 위에 코팅한 후 자외선을 이용하여 경화함으로써 막 형태의 MIP를 제조하였다. 자외선 경화 장치는 1 kW 세기의 고압 수은 자외선 램프가 한 개 장착되어 있는 경화기(JU-101, JEILUV Co. Ltd., Korea)를 이용하였다. 제조된 MIP 막은 증류수에 담금으로써 유리판에서 쉽게 분리하여 얻을 수 있었다.



Scheme 1. The synthesis of the PCL macromonomer.

제조된 MIP 막 내부의 미반응 물질을 제거하기 위하여 chloroform 을 사용하여 세척하였다. 제조된 MIP 막으로부터 theophylline 을 추출, 제거하기 위하여 acetonitrile/acetic acid (95/5 v/v) 혼합 용 액을 사용하여 72시간 동안 세척, 건조하였으며 그 결과 최종적으로 theophylline에 대해 선택적인 공동을 갖는 theophylline MIP 막을 얻을 수 있었다(Figure 1). Theophylline MIP 막과 비교실 험을 하기 위하여 theophylline을 날인하지 않은 NIP(non im- printed polymer) 막도 같은 방법으로 제조하였다.

측정 및 분석.

분광기 : PCL 매크로머의 합성 과정 및 theophylline MIP의 제조 과정 중 반응 계의 화학적 구조의 변화를 살펴보기 위하여 FT-IR(Bomem MB 100, Hartmann & Braun)을 이용하였다. MIP 제조시 자외선 경화반응이 진행되는 동안에 반응 계 내부의 화학적 구조의 변화를 살펴보기 위하여 시료에 조사되는 자외선의 광량을 변화시켜가면서 FT-IR 스펙트럼을 얻었다. 자외선 조사량 에 따른 중합반응 전환율을 구하기 위하여 acrylate 이중 결합에 대한 IR 흡수 피크가 가장 뚜렷하게 나타나는 영역인 1635 cm⁻¹ 부근의 IR흡수 피크를 이용하였다.

PCL 매크로머의 성공적인 합성을 판단하기 위한 ¹H-NMR (Bluker Advance 500 MHz) 실험은 합성된 PCL 매크로머를 CDCl₃에 0.1 mg/1 mL로 녹인 후 진행하였다.

UV 분광기(UV-1650PC, Shimadzu)를 이용하여 합성된 MIP 로부터 theophylline의 제거 과정 및 제거 후 다시 theophylline 이 MIP에 결합되는 과정에서의 theophylline의 양의 변화를 정 량적으로 측정하였다. 200~800 nm의 UV 파장 범위에서 시험한 결과 272.8 nm에서 가장 높은 민감도를 보였기 때문에 이 파장 에서의 흡수 피크 변화를 정량 분석에 사용하였다. 정량 분석을 위 하여 theophylline의 농도 변화에 따른 272.8 nm에서 흡광도의 세기를 측정하여 지표로 삼았으며, theophylline의 제거 및 결합 실험 중 미량의 theophylline 용액을 추출하여 흡광도의 변화를 측정하였다. MIP로부터 theophylline을 제거하는 과정의 정량 분 석을 위하여 바로 제조된 MIP 막을 acetonitrile/acetic acid

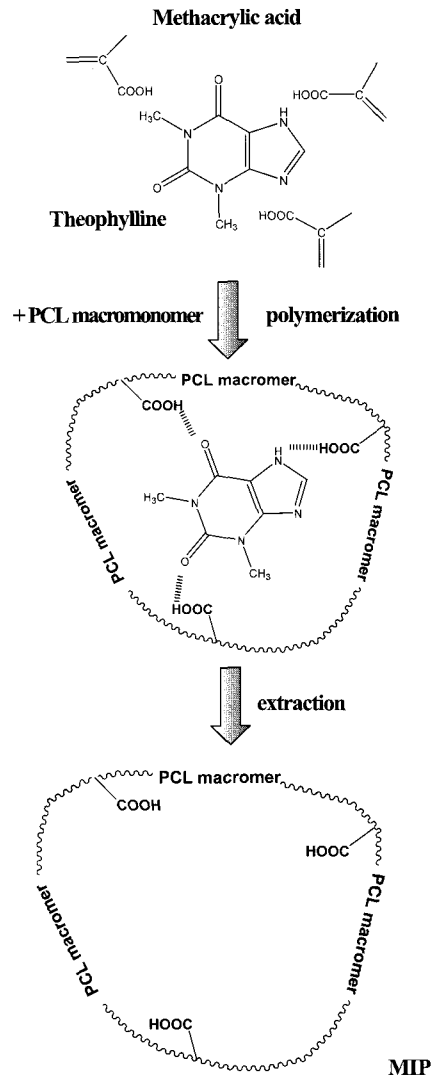


Figure 1. The procedure preparing theophylline MIPs using the PCL macromonomer.

(95/5(v/v)) 용액 내에서 저어주며 48시간 동안 시간에 따른 용액 내 theophylline의 농도증가를 측정하였다. 최종적으로 제조된 theophylline MIP 막에 theophylline이 결합되는 과정의 정량분석을 위하여 theophylline이 0.1 wt% 녹아 있는 CHCl₃ 용액에 MIP 막을 담근 후 저어주면서 시간에 따른 용액 내 theophylline의 농도감소를 측정하였다.

열 분석: 바로 제조된 MIP 막으로부터 theophylline이 제거되는 과정을 살펴보기 위하여 TGA (thermogravimetric analyzer, SDT 2960, TA Instrument)를 이용하였다. 승온속도는 20 °C/min으로 일정하게 하면서 질소 분위기 하에서 실온에서 800 °C 까지 측정하였다.

기계적 특성: 만능재료시험기(UTM, LR-30K, LLOYD Instrument)를 사용하여 MIP 막과 NIP 막에 대한 인장 특성을 측정하였다. 신뢰성 있는 인장 특성 데이터를 얻기 위하여 8개의 같은 시편을 준비하여 측정 후 최고 및 최저 값은 버리고 나머지 6개의 데이터를 평균하여 인장 특성 값으로 취하였다.

생분해성 측정: MIP막의 생분해성은 37 °C의 PBS 용액 내에서 시간에 따른 질량 감소 및 분해 모습을 관찰함으로써 살펴보았다. PBS 용액은 0.1 M의 KH₂PO₄ 용액 500 mL과 0.1 M의 NaOH 용액 450 mL을 혼합한 후 HCl을 첨가하여 pH 7.4가 되도록 제조하였다.

결과 및 토론

PCL 매크로머 합성. Scheme 1에서와 같이 PCL diol과 acryloyl chloride의 축합반응에 의해 acrylate 말단기를 갖는 PCL 매크로머를 합성하였다. PCL diol의 -OH 기가 acryloyl chloride와 반응하여 생긴 반응 부산물인 H⁺ 및 Cl⁻ 이온이 triethylamine과 결합하여 triethylamine hydrochloride 염이 반응 부산물로 생성되고, acryloyl chloride의 아크릴 기가 PCL diol의 양 말단에 결합된 PCL 매크로머가 주생성물로 합성된다. 분자량 1250 g/mol의 PCL diol과 acryloyl chloride의 반응을 통해 본 연구에서 합성된 PCL 매크로머의 FT-IR 및 ¹H-NMR의 피크를 분석해 본 결과, 분자량 2000 g/mol의 PCL diol과 acryloyl chloride의 반응을 통해 선행연구에서²¹ 합성한 PCL 매크로머의 FT-IR 및 ¹H-NMR의 피크(Figure 2)와 동일하였으며 이를 통해 PCL 매크로머가 성공적으로 합성되었음을 확인할 수 있었다. 분석결과 반응 수율은 78.2 mol%이었다.

MIP 중합 반응 전환율. Figure 3은 PCL 매크로머를 가교제로 사용한 theophylline MIP 중합 시스템에 대한 자외선 중합 반응의 진행 과정에 따른 FT-IR 스펙트럼의 변화를 총 자외선 조사량의 증가에 따라 나타내고 있다. 자외선 경화 반응의 진행에 따른 IR 흡수 피크의 크기 감소가 1635 cm⁻¹의 주파수 영역에서 보여지며, 이를 화살표로 표시하였다. 반응의 진행에 따른 특정 IR 흡수 피크의 넓이 변화로부터 총 자외선 조사량의 증가에 따른 반응 전환율을 구할 수 있는데 이는 acrylate 이중 결합의 상대적인 농도의 감소가 IR 흡수 피크의 넓이 감소와 직접적으로 비례하고 결과적으로 반응 전환율과도 직접적으로 비례하기 때문이다.²²

Theophylline MIP 중합 시스템에 가교제로서 포함된 PCL 매크로머의 이중 결합에 의해 1635 cm⁻¹에서 나타나는 IR 흡수 피크 크기가 자외선 중합 반응의 진행에 따라 감소하므로 이를 이용하여 중합 반응 전환율을 구할 수 있다. Acrylate 그룹의 반응 전환율을 α로, 자외선의 총 조사량을 D라고 표시했을때, 다음 식 (1)에 의해 반응 전환율을 구할 수 있다. 자외선 중합 반응의 진

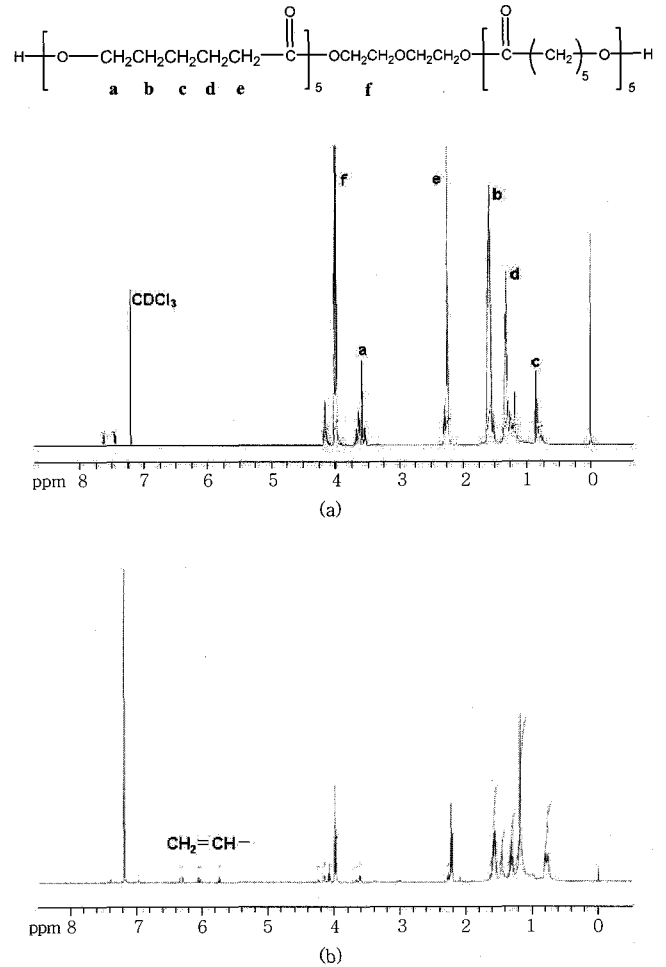


Figure 2. ¹H-NMR spectra of the PCL diol (a) and PCL macromonomer (b).

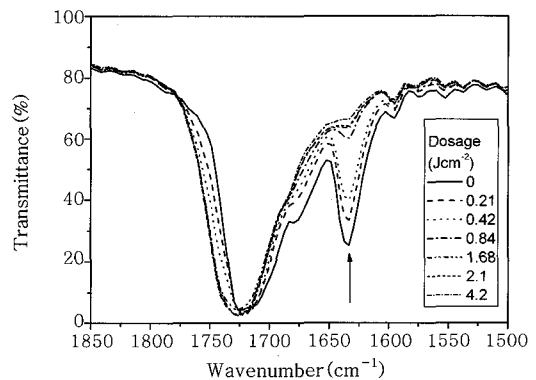


Figure 3. Partial IR spectra of the MIP system showing a reaction-induced peak change at 1635 cm⁻¹.

크로머의 이중 결합에 의해 1635 cm⁻¹에서 나타나는 IR 흡수 피크 크기가 자외선 중합 반응의 진행에 따라 감소하므로 이를 이용하여 중합 반응 전환율을 구할 수 있다. Acrylate 그룹의 반응 전환율을 α로, 자외선의 총 조사량을 D라고 표시했을때, 다음 식 (1)에 의해 반응 전환율을 구할 수 있다. 자외선 중합 반응의 진

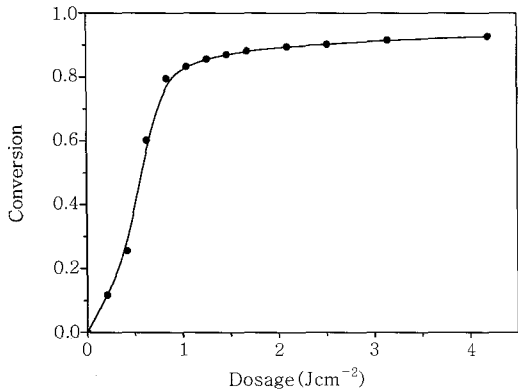


Figure 4. UV-polymerization behavior of the MIP system.

행에 따라서 acrylate 이중 결합에 대한 상대적인 IR 흡수 피크 넓이(A)의 감소를 구하기 위하여 중합 반응에 의해 영향을 받지 않는 IR 흡수 피크인 1730 cm⁻¹에서의 피크를 기준으로 삼아 보정하였다.

$$\alpha = 1 - \frac{[\text{acrylate}]_D}{[\text{acrylate}]_{D=0}} = 1 - \frac{A_D^{1635} / A_D^{1730}}{A_{D=0}^{1635} / A_{D=0}^{1730}} \quad (1)$$

Figure 3에 나타난 FT-IR 스펙트럼과 식 (1)을 이용하여 자외선 중합 반응의 진행에 따른 MIP 중합 시스템의 반응 전환율을 구하였으며 그 결과를 Figure 4에 나타내었다. 일반적인 자외선 중합 반응과 마찬가지로 자외선 조사량의 증가에 따라 빠른 속도로 반응이 진행되는 것을 알 수 있었다. MIP 중합 시스템에 대한 IR 흡수 스펙트럼의 다른 위치에서 관측되는 acrylate 이중 결합에 기인한 IR 흡수 피크들, 즉 810, 984, 그리고 1409 cm⁻¹에서 나타나는 IR 흡수 피크들을 이용해서도 중합 반응에 대한 전환율을 계산할 수 있으나 이 피크들은 다른 IR 흡수 피크들과 중첩되는 등 1635 cm⁻¹에서 나타나는 IR 흡수 피크보다 해석하기 어려운 점이 있어 본 연구에서는 1635 cm⁻¹에서 나타나는 IR 흡수 피크를 이용하여 theophylline MIP 중합 시스템의 반응 거동을 해석하였다.

MIP로부터 Theophylline의 추출 및 재결합. 중합된 MIP 막으로부터 추출되는 theophylline의 양을 추출 시간의 증가에 따라 UV 분광기를 이용하여 분석하였으며 그 결과를 Figure 5에 나타내었다. 그림에서 보는 것과 같이 24시간까지는 theophylline의 추출, 제거량이 증가하나, 24시간 이후에는 제거량의 변화가 거의 없음을 알 수 있다.

Figure 6은 바로 중합된 MIP 막과 theophylline을 제거한 MIP 막의 TGA 열 안정성 곡선을 나타내고 있다. 바로 중합된 MIP의 경우, 200 °C 부근에서부터 MIP로부터 theophylline의 분리가 시작되고, 400 °C 부근에서 MIP가 열 분해됨을 알 수 있다. 이는 바로 중합된 MIP 내부에서 MIP의 관능기와 상대적으로 약한 수소 결합을 이루고 있는 theophylline이 먼저 분리되고, 네트워크 구조를 형성하고 있는 MIP는 좀더 높은 온도에서 열 분해가 진행되는 것으로 해석할 수 있다. 하지만 theophylline을 제거한 MIP의 경

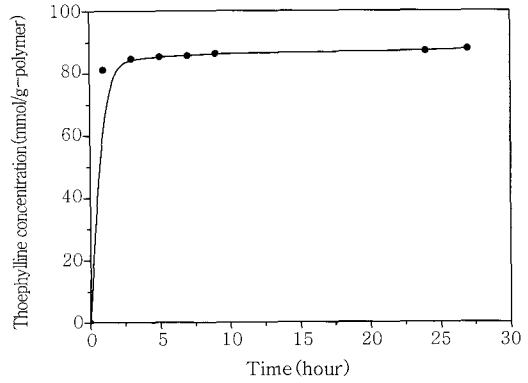


Figure 5. Removal of theophylline from the unwashed MIP.

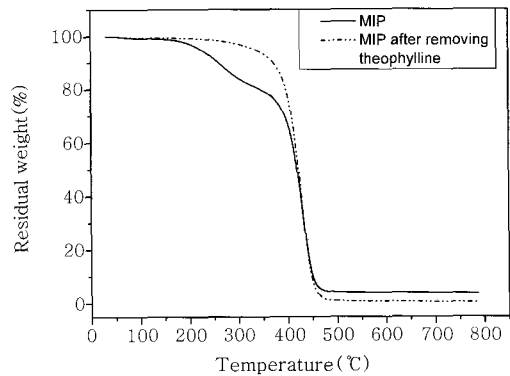


Figure 6. TGA thermograms of the MIP obtained before and after the removal of theophylline.

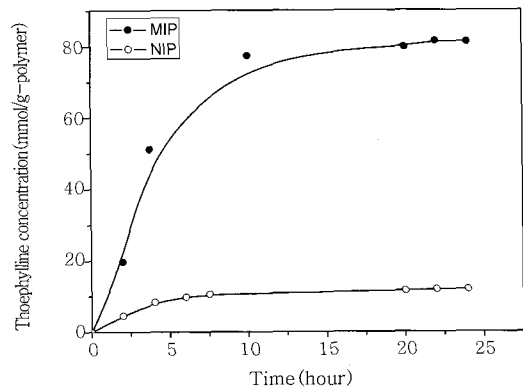


Figure 7. Binding characteristics of the MIP and NIP.

우에는 MIP 네트워크의 열 분해단이 400 °C에서부터 시작됨을 알 수 있다.

Figure 7은 theophylline MIP 막의 theophylline 재결합 실험 및 처음부터 theophylline을 첨가하지 않고 중합하여 제조한 NIP 막의 theophylline 결합 실험에 대한 UV 정량 분석 결과를 보여주고 있다. Theophylline MIP 막의 theophylline 결합량이 NIP 막의 theophylline 결합량보다 약 8배 정도 높은 것으로 보아 theophylline에 대한 MIP 막의 결합력이 훨씬 더 뛰어나다는 것을 알 수 있다. Theophylline을 주형 분자로 하고 triethylolpropane trimeth-

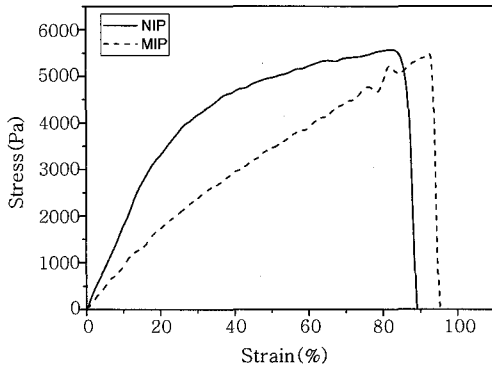


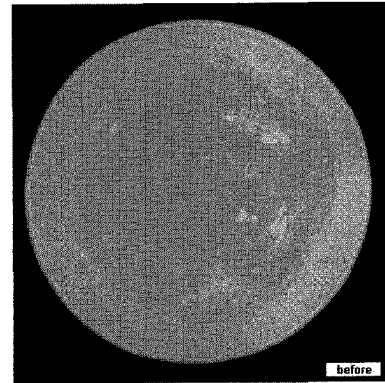
Figure 8. Stress-strain curves of the MIP and NIP.

acrylate를 가교제로 하여 제조한 MIP의 결합량이 NIP의 결합량보다 4배 정도 높은 것으로 이미 보고된 결과와²³ 비교해 볼 때 본 연구의 MIP가 theophylline에 대한 결합력이 우수함을 알 수 있다. NIP의 경우에는 MIP보다 분자구조가 치밀하여 공동의 크기가 상대적으로 작으므로 주로 표면에서만 주형 분자와의 결합이 일어날 것이므로 상대적으로 적은 양의 theophylline만을 결합함을 알 수 있다. 이러한 경향은 이미 보고된 결과와도^{21,23} 일치한다.

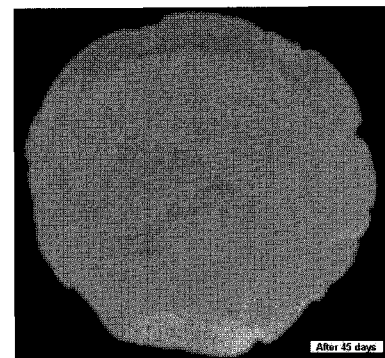
MIP의 기계적 특성. Theophylline MIP 막과 NIP 막의 인장 시험에 대한 응력-변형 곡선을 Figure 8에 나타내었다. 인장 변형을 주는 동안 MIP 막의 인장 응력이 NIP 막의 인장 응력보다 모든 변형 영역에서 항상 낮게 측정되었다. 이는 NIP 막의 경우 분자 사슬이 조밀하게 모여 있어 구조적으로 치밀하기 때문에 공동의 크기가 상대적으로 작아 높은 가교도를 갖게 되므로 MIP 막보다 기계적 특성이 더 좋게 나온 것으로 판단된다. PCL의 기계적 특성에 대한 다른 연구결과를²⁴ 보면 네트워크 구조를 갖는 PCL의 압축 강도가 6.90 MPa로 선형 PCL의 압축 강도인 1.15 MPa보다 훨씬 더 높은 것으로 보고하고 있는데 이는 네트워크 구조를 갖는 PCL의 경우 분자 내부에 가교 결합이 형성되어 있어 보다 치밀한 분자 구조를 갖기 때문인 것으로 해석할 수 있다.

MIP의 생분해성. PCL의 생분해 속도는 다른 생분해성 고분자에 비해 비교적 느리게 진행되는 것으로 보고되고 있다. 생체 조건 하에서 진행된 PCL의 생분해 실험 결과를 보면, 파우더 형태의 PCL의 경우 60일 동안 50%의 분해를 보였으며, 120일 후에는 91%의 PCL이 분해하였음을 보고하고 있다.²⁵ 또한 네트워크 구조를 이루고 있는 PCL의 경우 PBS 용액 내에서 선형 PCL보다 생분해가 더 빠르게 진행되는데, 이는 PCL 네트워크에 결합되어 있는 acrylate기의 분해가 빠르게 진행되는 데 기인하는 것으로 보고하고 있다.²⁴

Figure 9는 생분해 실험 전후의 theophylline MIP 막에 대한 사진을 나타내고 있다. 37 °C의 PBS 용액 내에서 MIP 막의 생분해 실험을 진행하였으며, 생분해 시간의 증가에 따라 잔류량이 점차 감소하는 것을 알 수 있었다. 초기 MIP 막의 질량은 0.5280 g이었고, 45일 동안 생분해된 다음 MIP 막의 질량은 0.2106 g이었으므로 생분해에 의해 약 70%의 질량이 감소되는 것을 확인할 수 있었다.



(a)



(b)

Figure 9. Photographs showing biodegradation of the MIP.

결론

생분해성 고분자인 PCL 매크로머를 합성하였으며 이를 가교제로 사용하여 자외선 중합에 의해 theophylline이 날인된 생분해성 MIP 막을 성공적으로 제조하였다. FT-IR을 이용하여 조사한 결과 theophylline MIP 막은 자외선 중합 반응에 의해 아크릴기가 소모됨으로써 빠른 속도로 진행됨을 알 수 있었다. 바로 제조된 MIP 막으로부터 theophylline을 추출, 제거하는 실험을 진행한 결과 24시간 이내에 theophylline의 추출, 제거가 완료되는 것으로 나타났다. TGA 분석을 통해 바로 제조된 MIP 막으로부터 theophylline이 제거되는 것을 확인할 수 있었다. Theophylline MIP 막의 theophylline에 대한 재결합력이 NIP 막보다 8배 정도 우수하였다. MIP 막의 기계적 특성은 분자 구조가 더 치밀한 NIP 막보다 다소 떨어짐을 확인하였다. 37 °C의 PBS 용액 내에서 MIP 막의 생분해성 실험을 진행한 결과 45일간 약 70%의 질량 감소를 보였다.

감사의 글: 이 논문은 2005년 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(지방연구중심대학육성사업/충북 BIT 연구중심대학 육성사업단).

참고 문헌

1. G. Wulff, *Molecular Interactions in Bioseparations*, T. Ngo,

- Editor, Plenum Press, New York, p.363 (1993).
2. S. H. Cheong, M. G. Suh, J. K. Park, and I. Karube, *J. Kor. Ins. Chem. Eng.*, **36**, 1, 27 (1998).
 3. M. Komiyama, T. Takeuchi, T. Mukawa, and H. Asanuma, *Molecular Imprinting from Fundamentals to Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, p.12 (2003).
 4. G. Wulff, *Angew. Chem. Int. Engl.*, **34**, 1812 (1995).
 5. D. Kriz and K. Mosbach, *Anal. Chim. Acta.*, **300**, 71 (1994).
 6. S. A. Piletsky, E.V. Piletska, A. Bossi, K. Karim, P. Lowe, and A. P. F. Turner, *Biosens. Bioelectron.*, **16**, 701 (2001).
 7. J. Matsui, I. A. Nicholls, and T. Takeuchi, *Analytica Chimica Acta.*, **365**, 89 (1998).
 8. B. Andrea, A. Tolokan, G. Horvai, V. Horvath, F. Lanza, A. J. Hall, and B. Sellergren, *J. Chromatogr. A*, **930**, 31 (2001).
 9. N. Masque, M. Marce, and F. Borrull, *TrAC*, **20**, 477 (2001).
 10. R. J. Ansell, D. Kriz, and F. Borrull, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **7**, 89 (2001).
 11. J. Mathew-Krotz and K. J. Shea, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8154 (1996).
 12. J. M. Hong, P. E. Andersson, J. Qian, and C. R. Martin, *Chem. Master.*, **10**, 1029 (1998).
 13. M. J. Yoshikawa, J. Izumi, and T. Kitao, *Chem. Lett.*, **8**, 611 (1996).
 14. M. J. Yoshikawa, J. Izumi, T. Kitao, and S. Sakamoto, *Macromol.*, **29**, 8197 (1996).
 15. M. J. Yoshikawa, J. Izumi, and T. Kitao, *Polym. J.*, **29**, 205 (1997).
 16. S. H. Cheong, C. Y. Oh, J. I. Seo, and J. K. Park, *Korean J. Biotechnol. Bioeng.*, **16**, 115 (2001).
 17. R. S. Bezwada, D. D. Jamiolkowski, I. Y. Lee, V. Agarwal, J. Persival, S. Treka-Benthin, M. Erneta, J. Suryadevara, A. Yang, and S. Liu, *Biomaterials*, **16**, 1141 (1995).
 18. P. D. Darney, S. E. Moroe, C. M. Klaisle, and A. Alvarado, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **160**, 1292 (1989).
 19. S. C. Woodward, P. S. Brewer, and F. Moatamed, *J. Biomed. Mater. Res.*, **44**, 437 (1985).
 20. G. G. Pitt, M. M. Gratzel, G. L. Kimmei, J. Surles, and A. Schindler, *Biomaterials*, **2**, 215 (1981).
 21. K. S. Lee, D. S. Kim, and B. S. Kim, "Biodegradable Molecularly Imprinted Polymers", *Biotechnol. Bioproc. Eng.*, in press; B. S. Kim and K. S. Lee, Kor. Patent 10-0637683 (2006).
 22. D. S. Kim and W. H. Seo, *J. Appl. Polym. Sci.*, **92**, 3921 (2004).
 23. G. Ciardeli, B. Cioni, C. Cristallini, N. Barbani, D. Silvestri, and P. Giusti, *Biosens. Bioelectron.*, **20**, 1083 (2004).
 24. H. Y. Kweon, M. K. Yoo, I. K. Park, T. H. Kim, H. C. Lee, H. S. Lee, J. S. Oh, T. Akaike, and C. S. Cho, *Biomaterials*, **24**, 801 (2003).
 25. A. J. Domb, J. Kost, and D. M. Wiseman, *Handbook of Biodegradable Polymers*, Hardwood Academic Publishers, Amsterdam, Netherland, p.70-72 (1997).