

혈당 측정을 위한 페녹시-메틸아미노기가 함께 치환된 폴리포스파젠 진단막의 제조

권 석 기[†]

홍익대학교 과학기술대학 바이오화학공학과
(2014년 6월 30일 접수, 2014년 7월 15일 수정, 2014년 8월 11일 채택)

Preparation of Phenoxy-Methylamino Cosubstituted Polyphosphazene Diagnostic Membranes for Blood Glucose Measurements

Suk-Ky Kwon[†]

Department of Biological and Chemical Engineering, Hongik University, Seoul 121-791, Korea
(Received June 30, 2014, Revised July 15, 2014, Accepted August 11, 2014)

요 약: 물에 녹지 않는 폴리(페녹시-메틸아미노)포스파젠을 합성하여 혈당 측정을 위한 새로운 형태의 진단막으로서의 가능성을 조사하였다. 혈액속의 글루코오스의 농도를 변화시켜가며 활성화된 폴리포스파젠 진단막을 가지고 680 nm에서의 최종흡광도를 측정하였다. 시간에 따라 변화하는 흡광도의 값(K/S)을 이용해 글루코오스의 농도를 얻었다. 친수성인 메틸아미노기와 소수성인 페녹시기의 치환율이 글루코오스의 농도 측정에 미치는 영향을 조사하였다. 친수성기의 치환율이 증가함에 따라 글루코오스의 농도와 K/S와의 기울기 값(Dose-Response Slope : DRS)이 점차적으로 증가하였다. 그러나 친수성기의 치환율이 5% 이하일 때는 DRS가 너무 낮았고 친수성기의 치환율이 25% 이상일 경우에는 DRS가 급격히 증가하여 정확한 글루코오스의 농도측정이 어려웠다.

Abstract: The water-insoluble poly(phenoxy-methylamino)phosphazene has been synthesized and investigated as the new type of diagnostic membrane for the measurements of blood glucose level. Final absorbances at 680 nm through activated polyphosphazene membranes were measured at various concentration of glucose in blood. The end-point results of varying absorbance values according to time (K/S) were used to obtain glucose concentration. The effects of substitution rates with hydrophilic methylamino groups and hydrophobic phenoxy groups on the measurements of glucose concentration were studied. Dose-response slope (DRS) values between glucose concentration and K/S values increased as the hydrophilic substitution rates increased. However, in less than 5% of the hydrophilic substitution rates, DRS values are too low, and in more than 25% of the hydrophilic substitution rates, because DRS increased rapidly, it was difficult to measure exact concentration level of glucose.

Keywords: phenoxy-methylamino phosphazene, membrane, diabetics, glucose, measurements

1. 서 론

최근 들어 식생활 습관의 변화와 환경적인 요인 그리고 운동량의 부족 등으로 현대인들의 만성적인 질병이 점점 증가하는 추세이다. 그중에 현대인들의 건강을 위협하고 있는 대표적인 만성적인 질병으로는 당뇨병을 들 수 있다[1]. 당뇨병은 체장에서 만들어지는 인슐린이

제 역할을 다하지 못하거나 또는 그 양이 매우 부족해 혈액 속의 글루코오스를 세포 속으로 이동시키지 못하는 데에서 기인한다고 알려져 있다[2]. 당뇨병은 주로 유전적인 요소와 환경적인 요소가 원인으로 알려져 있으나 아직까지도 정확한 발병원인은 알려져 있지 않다[3]. 당뇨병은 체장이 감염되거나 그 역할을 못해서 아예 인슐린을 만들지 못하는 소아당뇨의 경우 주로 어린 나이에 발생한다[4]. 일반적으로 인슐린이 생성되나 그 수가 다소 작거나 또는 약간 변형되어 운동과 식습관

[†]Corresponding author(e-mail: smchurch@hongik.ac.kr)

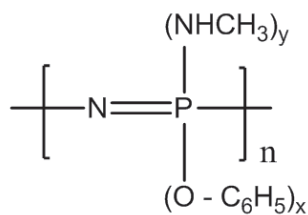


Fig. 1. The chemical structure of phenoxy-methylamino co-substituted polyphosphazenes.

조절 등으로 혈당 조절이 가능한 성인당뇨의 경우 주로 중년의 나이에 발생한다[5]. 하지만 최근에는 성인당뇨의 경우 발생나이가 점점 줄어들어 청년의 나이에 발생하는 경우가 많아지고 있다[5].

당뇨병을 초기에 발견하여 인슐린을 투여하거나 또는 경구 혈당 강하제들을 이용해 혈당을 조절하면 큰 부작용을 얻지 않고 건강을 유지할 수 있다[6]. 그러나 혈당을 관리하지 않고 그냥 방치할 경우 시력을 잃거나 신장과 심장들이 크게 상하게 되어 건강이 치명적으로 나빠지게 된다[7].

당뇨병을 진단하려면 혈액검사를 통해 정확히 진단하는 것이 매우 중요하다[8]. 혈액검사로써는 자가 혈당 진단 기구를 이용해 측정하는 단기 진단과 HbA_{1c}나 글루코알부민을 이용하여 병원에서 행해지는 장기 진단이 있다. 공복 시 혈당이 110 mg/dL 이상이거나 식후 2시간 후 200 mg/dL 이상이면 당뇨병을 보유하고 있다고 간주한다[2].

당뇨병은 예방과 진단, 그리고 규칙적인 혈당관리가 매우 중요한 질병이다[10]. 당뇨병환자는 자가 혈당 기구를 이용해 자기의 혈당을 정기적으로 측정하여야 한다[11-12]. 자가 혈당기구에 사용되는 혈당 측정 방법은 혈액 속의 글루코오스와 효소들을 반응시켜 지시제의 색이 변하는 정도를 이용해 측정한다[13]. 이러한 효소들과 지시제들은 주로 진단막 속에 함유되어 있어 혈액을 진단막 위에 투여하면 색이 변하게 되고 색의 변화에 따른 특정 파장에서의 흡광도의 차이를 측정해 혈당의 농도를 구한다[14]. 그러므로 자가 혈당 기구에 사용되는 진단막의 역할은 매우 중요하여 오랫동안 그 재질에 대해 연구되어 왔다[15-16]. 초기에는 천연고분자를 사용하였으나 최근에는 여러 가지 합성 고분자 진단막을 제조하는 연구가 활발하게 진행되고 있다[17]. 특히 폴리우레탄, 폴리아크릴로니트릴 그리고 폴리포스파젠과 같이 물에 녹지 않으며, 필름이 쉽게 형성되고, 내구

성이 뛰어나고, 치환체에 따라 친수성을 쉽게 조절할 수 있는 장점을 가진 고분자들을 이용해 혈당측정을 위한 진단막으로써의 가능성이 조사되었다[17-18].

H. R. Allcock이 공기 중에서 안정한 유기 포스파젠 고분자를 합성한 이후 포스파젠고분자는 물리적, 화학적 성질이 뛰어나 다양한 분야에서 우수성이 발견되었다[19-21]. 특히 포스파젠 고분자는 물리적, 기계적 강도가 뛰어나고 필름이 잘 형성되며 생체적 합성이 우수하여 생체 고분자의 재료로써 많이 사용되고 있다[22]. 또한 포스파젠 고분자는 그 치환체를 변화 시키면 다양한 물성을 갖는 재료로 만들 수 있기 때문에 효용성이 더욱 뛰어나다고 볼 수 있다[23-24]. 따라서 포스파젠 고분자를 이용한 진단막에 대한 연구가 활발히 전개되어져 왔다[25-26].

당뇨병 진단막으로 주로 사용되어지던 우레탄 진단막의 경우 너무 소수성이 뛰어나 글루코오스의 침투속도가 느리기 때문에 친수성기를 도입해 글루코오스의 침투속도를 조절함으로써 진단막으로써의 효용성을 높이고자 하였다. 그래서 본 연구에서는 필름형성이 용이하고 소수성이 강한 페녹시기를 기본적으로 치환시킨 후 친수성이 뛰어난 메틸아미노기를 함께 치환시켜 친수성과 소수성을 함께 가지고도 물리적 강도가 뛰어난 새로운 형태의 혈당 측정용 포스파젠 진단막을 제조하고자 한다[27].

본 연구에서 사용된 포스파젠의 구조는 Fig. 1에 표시되어 있다. 본 연구에서는 친수성인 메틸 아미노기를 다양한 비율로 치환시켜 다른 물성을 갖는 포스파젠 고분자를 만들고 합성된 고분자를 막으로 형성한 후 효소와 지시제 등으로 활성화 시킨 다음 글루코오스의 농도를 측정하기 위한 진단막으로 사용하였다[28-29].

2. 실험

2.1. 시약

포스파젠과 관련된 합성은 모두 질소 분위기 하에서 이루어졌다. 용매로 사용되어진 tetrahydrofuran (THF)은 나트륨과 벤조페논을 넣어 흑청색으로 바뀐 후 증류하여 사용하였다. Hexachlorocyclotriphosphazene (1) (Aldrich, m.p. 110°C-112°C)은 삼량체-사량체 혼합물을 헥산에서 분별 결정시킨 후 60°C (0.5 Torr)에서 진공 분별 승화시키고, 이것을 두 번 반복한 후에 정제된 상태로 사용했

다. Poly(dichlorophosphazene) (2)는 고리형 염화 삼량체 (1)을 250°C에서 열에 의한 고리 개환 중합시켜서 얻었다. 메틸아민은 Matheson으로부터 구입하였으며 금속 소듐을 이용해 수분을 제거한 후 사용하였다.

2-(p-iodophenyl)-3-nitrophenyl-5-phenyl tetrazolium chloride (INT), methanol, sodium phosphate, polyethylene imine (PEI), diaphorase, glucose dehydrogenase (GDH), PIPES (Na salt), NAD (Sigma Type V-C), Triton X-100, bovine serum albumine (BSA), Olin 10G, poly(vinyl alcohol), plasma (혈장), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide(EDAC) 등은 Sigma로부터 구입해 정제 없이 사용하였다. Phenol, sodium spheres, sodium hydride, hydrochloric acid, benzophenone, hexane, TiO₂ (325 mesh size, anatase) 등은 Aldrich에서 구입해 정제 없이 사용하였다. Poly(ethyl terephthalate) (PET)는 Bayer에서 구입하였고 플라즈마에 의해 표면처리한 후 사용하였다.

2.2. 장치

고분자 중합과 분석을 위해서는 250°C로 조절되는 오븐 속에서 기계적 장치를 통해 계속적으로 고리형 삼량체를 함유한 파이렉스튜브를 흔들여 주는 중합시스템을 사용하였다. 유리 속에서 중합된 고분자는 질소기류 하의 glove box에서 꺼내 승화기에 넣고 미반응 고리형 염화 삼량체를 제거한 후 필요한 양만큼 플라스크에 들어 있는 용매에 녹여 치환반응에 사용하였다. 또한 고분자 치환 반응 시 교반을 위해서는 교반속도 변환이 가능한 Talboys T-102 교반기를 사용하였다. Varian Gemini-2000 핵자기 공명 분광기를 이용한 ³¹P-NMR 스펙트럼에 나타나는 형태에 따라 포스파젠의 치환정도를 얻어 낼 수 있었으며 이때의 인의 화학적 이동은 85% H₃PO₄ 수용액에서 얻어지는 인을 기준값으로 해서 측정하였다. 적외선 분광 스펙트럼은 Bio-Rad FTS-165 적외선 분광기를 사용하였고, 원소분석은 Carlo Erba EA1108 원소분석기를 사용하였다. 분자량은 polystyrene gel column을 이용한 Spectra-physics P1000 PL를 사용하여 측정하였다.

Enzyme, TiO₂, INT, polymer solution 등을 교반하는 데는 Talboys에서 제작한 T-Line mechanical stirrer를 사용하였다. 얻어진 용액의 점도는 Brookfield점도계로 측정하였다. 글루코오스의 농도에 따른 INT의 색 변화는 Shimadzu사의 UV-2101PC 자외선/가시광선 흡광 분석기

를 사용하여 분석하였다. 항온조는 Johnson JS-WBP-170P 모델을 사용하였다.

2.3. Poly(dichlorophosphazene) (2)의 제조

미리 정제된 고리형 염화 삼량체 (1)을 파이렉스 튜브에 넣고 진공상태에서 torch를 이용해 밀봉하였다. 밀봉되어진 튜브에 철사망을 입힌 후 중합 오븐에 넣고 250°C에서 기계적 장치를 통해 흔들여 주면서 서서히 중합반응을 시켰다. 중합에서 얻어진 큰 분자량의 고분자 (2)를 질소 기류 하에서 유리튜브로부터 분리하고 승화장치를 이용해 50°C에서 미반응된 고리형 염화 삼량체를 제거하여 정제하였다[30].

2.4. 포스파젠 고분자의 합성

얻어진 고분자 (2)에 원하는 치환율 만큼의 sodium phenoxide를 넣고 반응시켜 고분자 (3)을 얻은 다음 고분자 (3)에 과량의 메틸아민과 반응시켜 최종적인 고분자 (4)-(8)을 얻었다. 단계적 합성과정에 대한 개요는 Fig. 2에 나타내었다.

2.5. [NP(OC₆H₅)_x(NHCH₃)_y]_n의 합성의 구체적인 예

Phenol (6.02 g, 0.064 mL)을 100 mL의 THF 속에 용해시킨 다음 과량의 sodium hydride를 첨가한다. 25°C에서 5시간 후 질소 하에서 용액을 거른 다음 걸러진 맑은 용액을 200 mL의 THF에 녹아있는 poly(dichlorophosphazene) (2) (5 g, 0.04 mol)에 첨가한다. 24 시간 동안 반응이 진행되도록 계속해서 저어 준다. 300 mL의 메틸아민 가스를 반응용기에 응축시키고 dry ice condenser에 2시간 동안 유지한다. 밀크색의 고분자를 ice bath에서 미리 냉각시킨 후 액체 메틸아민을 질소 하에서 서서히 첨가한다. 5시간 후 반응 액이 25°C가 되도록 하여 이 반응 메틸아민 가스가 실리콘 oil bubbler를 통과해 빠져 나가도록 한다. 반응 액은 72시간 동안 계속해서 저어준다. Rotary 증류기에서 용매를 제거하고 액체 메틸아민 200 mL를 잔류물에 첨가한다. 200 mL의 triethylamine을 HCl acceptor로써 첨가하고 다시 rotary 증류기에서 메틸아민을 제거한다. 고분자 물질을 수집해 THF에 녹인다. 녹인 용액은 물에 침전시켜 흰색 고분자생성물을 얻는다. 얻어진 고분자를 다시 THF에 녹여 물에 침전시키기를 5번 반복하고, 그리고 고분자를 THF에 녹여 헥산에 침전시키기를 3번 반복한다. 얻어진 다른 치환율을 갖는 포스파젠 고분자도

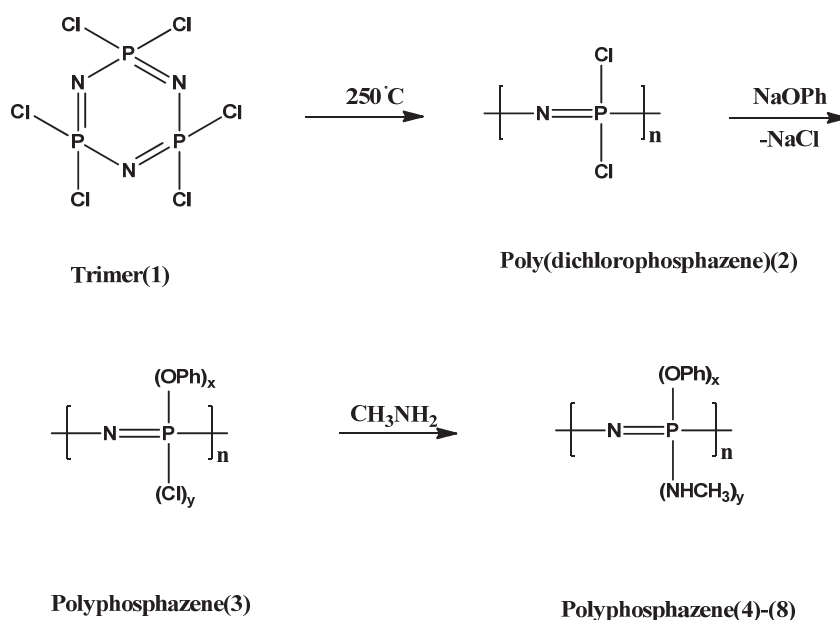


Fig. 2. The reaction sequences for the synthesis of phenoxy-methylamino co-substituted polyphosphazenes.

사용된 시약의 농도만 변화시켜가며 위의 방법과 동일하게 합성한다.

2.6. 포스파젠 고분자 진단막의 제조 및 측정 시험

포스파젠 진단막을 활성화시키기 위해서는 TiO₂ dip, indicator dip, enzyme dip, polymer dip, 그리고 cross-linking dip 용액과 같은 5가지 용액들이 필요하며 이 용액들의 조성은 이미 발표된 논문에서 수록된 방법대로 진행하였다[25].

글루코오스 농도를 측정하기 위한 샘플은 포스파젠 분리막을 활성화시킨 후 1 cm × 1 cm 크기로 잘라 이미 발표된 논문에서 수록된 방법대로 제조하였다[25]. 혈액 중 침전물을 제거한 플라즈마는 기본적인 측정을 위해 사용되나 오차를 유발할 수 있으므로 실제 혈당을 측정할 때는 혈액을 사용해야 하므로 플라즈마와 혈액 모두를 사용하였다. 플라즈마와 혈액 100 mL에 각 10, 20, 50, 100, 200, 400, 600 mg의 글루코오스를 넣어 잘 교반시켰다. 그리고 얻어진 각각의 용액 한 방울씩 떨어뜨려 반응시켜 매 순간 생성하는 formazan의 농도 변화를 680 nm에서의 흡광도를 통해 얻어내었다.

formazan의 농도는 처음 10초간 급격히 증가하다가 40초 이후에 최대치를 형성한 후 최종 평형 값을 갖는 것으로 나타났다. 안정적으로 60초에서의 흡광도를 통해 형성된 formazan의 농도를 시간으로 나눈 값을 K/S

로 정의하고 이 값과 대응하는 각각의 글루코오스의 농도를 나타내었다. 최종적으로 그래프 상의 여러 가지 농도에서의 기울기를 통해 글루코오스와 K/S와의 관계를 얻어 내었다[26].

또한 혈중 글루코오스의 농도가 증가함에 따라 이상적인 DRS의 값 0.00218을 갖게 되어 포스파젠 진단막을 이용하여 혈당을 보다 더 정확하게 측정할 수 있는 것을 나타내었다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 합성된 폴리포스파젠의 분석

고분자합성에 따른 구조 확인은 적외선 분광분석, 핵자기 공명분석, 그리고 원소분석을 이용해 이루어졌다. 먼저 ³¹P-NMR 스펙트럼 상에 나타난 peak들의 위치와 크기를 비교하여 페녹시기와 염소의 치환율을 구하였다. 초기에는 염소만 붙어 있는 하나의 인의 구조를 가지고 있다가 페녹시기가 치환됨에 따라 페녹시기가 붙은 인과 염소가 붙은 두 개의 인의 구조로 나타나다가, 메틸아민이 치환되기 시작하면 염소가 붙은 인과, 페녹시기가 붙은 인, 그리고 메틸아민이 붙은 인의 세 가지 다른 인의 구조를 나타내다가 마지막으로 모든 염소가 메틸아민으로 치환되면 다시 두 개의 인의 구조를 나타내게 된다. 그러므로 최종 고분자의 완전 치환은

Table 1. Characterization Data for Polyphosphazenes

Polyphosphazenes	$^{31}\text{P-NMR}^a$ (ppm)	FT-IR	MW^b (GPC)
$[\text{NP}(\text{OC}_6\text{H}_5)_{1.90}(\text{NHCH}_3)_{0.10}]_n$ (4)	-2.5, -17.3	Aromatic C-H at 3050 cm^{-1} Aliphatic C-H at 2960 cm^{-1} P=N stretch at 1250 cm^{-1}	1.1×10^6
$[\text{NP}(\text{OC}_6\text{H}_5)_{1.78}(\text{NHCH}_3)_{0.22}]_n$ (5)	-2.3, -17.1	Aromatic C-H at 3050 cm^{-1} Aliphatic C-H at 2960 cm^{-1} P=N stretch at 1250 cm^{-1}	1.2×10^6
$[\text{NP}(\text{OC}_6\text{H}_5)_{1.69}(\text{NHCH}_3)_{0.31}]_n$ (6)	-2.2, -16.8	Aromatic C-H at 3050 cm^{-1} Aliphatic C-H at 2960 cm^{-1} P=N stretch at 1250 cm^{-1}	9.1×10^5
$[\text{NP}(\text{OC}_6\text{H}_5)_{1.56}(\text{NHCH}_3)_{0.44}]_n$ (7)	-2.1, -16.9	Aromatic C-H at 3050 cm^{-1} Aliphatic C-H at 2960 cm^{-1} P=N stretch at 1250 cm^{-1}	7.5×10^5
$[\text{NP}(\text{OC}_6\text{H}_5)_{1.48}(\text{NHCH}_3)_{0.52}]_n$ (8)	-2.1, -16.6	Aromatic C-H at 3050 cm^{-1} Aliphatic C-H at 2960 cm^{-1} P=N stretch at 1250 cm^{-1}	8.5×10^5

Table 2. Elemental Microanalysis Data for Polyphosphazenes

Polyphosphazenes		% C	% H	% N
$[\text{NP}(\text{OC}_6\text{H}_5)_{1.90}(\text{NHCH}_3)_{0.10}]_n$ (4)	calcd	61.41	4.44	6.85
	found	61.40	4.42	6.86
$[\text{NP}(\text{OC}_6\text{H}_5)_{1.78}(\text{NHCH}_3)_{0.22}]_n$ (5)	calcd	60.24	4.53	7.87
	found	60.19	4.52	7.88
$[\text{NP}(\text{OC}_6\text{H}_5)_{1.69}(\text{NHCH}_3)_{0.31}]_n$ (6)	calcd	59.30	4.62	8.67
	found	59.25	4.58	8.68
$[\text{NP}(\text{OC}_6\text{H}_5)_{1.56}(\text{NHCH}_3)_{0.44}]_n$ (7)	calcd	57.85	4.73	9.92
	found	57.87	4.72	9.88
$[\text{NP}(\text{OC}_6\text{H}_5)_{1.48}(\text{NHCH}_3)_{0.52}]_n$ (8)	calcd	55.50	4.81	10.73
	found	55.48	4.82	10.71

$^{31}\text{P-NMR}$ 스펙트럼에서 원하는 위치에 두 개의 singlet이 얻어지는 것으로 확인되었다. 또한 적외선 분광 스펙트럼을 통해서도 대표적인 특정 peak들을 확인할 수 있는데, 특히 벤젠 고리로부터 얻어지는 방향족 C-H stretching peak를 3050 cm^{-1} 에서 확인하였고, 메틸아미노기로부터 얻어지는 C-H stretching peak를 2960 cm^{-1} 에서 확인하였으며, 포스파젠 고분자의 기본골격인 P=N stretching peak를 1250 cm^{-1} 에서 확인하였다. Table 1은 얻어진 고분자들의 여러 가지 분석결과를 나

타내고 있다. 또한 각 고분자들에 대한 원소분석 결과들을 Table 2에 나타내었다. 치환되지 않고 남아 있는 염소의 양은 극히 적어 거의 나타나지 않았다.

3.2 포스파젠 진단막을 이용한 글루코우즈 농도 변화에 따른 K/S 측정치

포스파젠 고분자(7)를 이용해 활성화된 진단막으로 글루코우즈 농도를 측정하기 위해 혈액에 녹아 있는 글루코우즈 양을 5, 10, 20, 100, 200, 400, 600 mg/dL로 변환하여 얻어진 K/S (at 680 nm)의 측정치를 Fig.

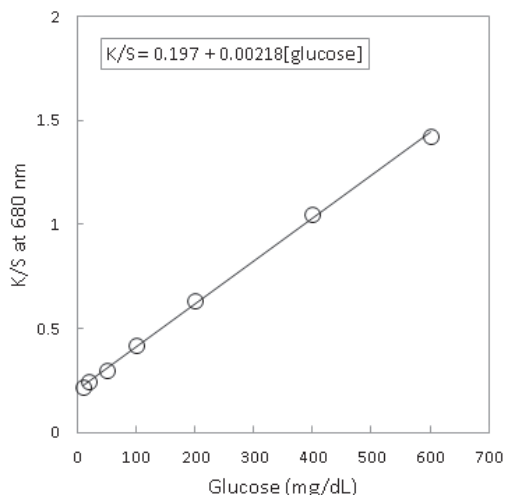


Fig. 3. Relationship between K/S values and blood glucose concentration with polymer (7).

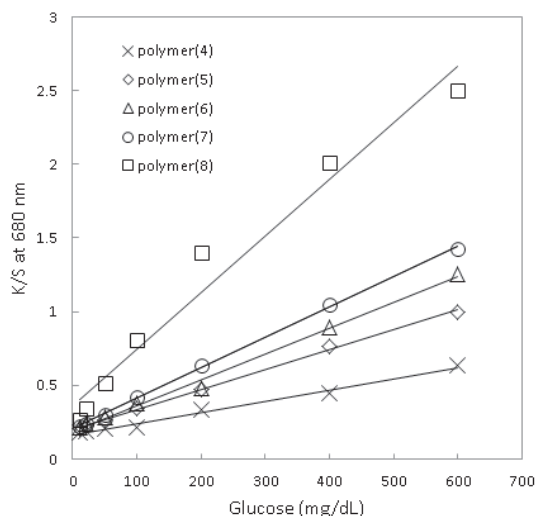


Fig. 4. Relationship between blood glucose and K/S values with several different polyphosphazene membranes.

3에 나타내었다. Fig. 3으로부터 농도와 K/S와의 관계가 선형임을 알 수 있었다. 또한 혈중 글루코오스의 농도가 증가함에 따라 이상적인 DRS의 값인 0.00218을 갖게 되어 포스파젠 진단막을 이용해 혈당을 보다 더 정확하게 측정할 수 있음을 알 수 있었다.

3.3. 친수성기의 치환율에 따른 K/S 측정치의 영향

친수성인 메틸아미노기의 치환율이 서로 다른 진단막들이 글루코오스의 농도 측정에 미치는 영향을 조사하였다. 메틸아미노기의 치환율을 5%에서 25%까지 변

Table 3. DRS Values of Several Membranes

Kinds of Membranes	DRS Values
$[NP(OC_6H_5)_{1.56}(NHCH_3)_{0.44}]_n$ (7)	0.00218
$[NP(OC_6H_5)_{1.74}(NHCH_3)_{0.26}]_n$	0.00179
Polyurethane	0.00223
Polyacrylonitrile	0.00236

화하여 여러 가지 폴리포스파젠 진단막을 제조하였다. Fig. 4에서 볼 수 있는 것처럼 메틸아미노기의 치환율이 5%인 경우 보다 낮은 친수성으로 인해 글루코오스를 함유한 플라즈마의 침투가 용이하지 않아 매우 낮은 DRS를 보였다. 10% 이상의 치환율을 가진 포스파젠 진단막의 경우 친수성기의 치환율이 증가함에 따라 DRS가 증가하는 것을 알 수 있었다. 그러나 친수성기의 치환율이 25%에 근접하게 되었을 때 낮은 글루코오스 농도에서 DRS가 급격하게 증가하고, 높은 글루코오스의 농도에서는 비정상적인 K/S 값을 얻었다. 그러므로 친수성기의 치환율이 25% 이상이 될 경우 정확한 혈당 측정이 어려움을 알 수 있었다.

3.4. 다른 진단막과의 비교

본 연구에서 제조된 포스파젠 진단막과 이미 제조되어 발표된 진단막들의 DRS의 값을 비교하였다. Table. 3에서 볼 수 있는 것처럼 각각의 DRS가 큰 차이를 보이지는 않았다[10]. 다만 이전 연구에서 제조된 메톡시 에톡시-트리플루오르메톡시 포스파젠 진단막의 경우 다소 낮은 DRS를 갖는 것에 비해 본 연구에서 제조된 페녹시-메틸아미노 포스파젠 진단막의 경우 우레탄과 아크릴로니트릴의 진단막과 거의 같은 DRS 값을 갖는 것을 알 수 있었다[24,29]. 일반적으로 진단막을 가지고 혈당을 측정할 경우 실제적으로 녹아있는 글루코오스 농도와 진단막을 통해 측정된 글루코오스 농도의 오차가 적을수록 진단막으로서의 효용성이 높다. 보통 낮은 글루코오스 농도에서는 큰 오차를 보이지 않다가 300-400 mg/dL 이상의 높은 농도에서 오차가 크게 나타나는 경우를 많이 보여 왔다. 본 연구에서 제조된 포스파젠 고분자 (7) 진단막의 경우 높은 글루코오스 농도에서 오차가 다른 진단막에 비해 적어 이상적으로 혈당을 측정할 수 있다는 것을 보여 주었다.

4. 결 론

당뇨병 환자의 혈당을 측정하는 자가측정기에 사용될 수 있는 진단막을 제조하기 위해 새로운 형태의 포스파젠 고분자를 합성하였고 합성된 포스파젠 진단막을 활성화 시켜 혈중 글루코오스의 농도를 측정하였고, 친수성인 메틸아미노기의 치환율을 변화시켜가며 얻어진 결과를 토대로 다음의 결론을 얻었다.

1) 소수성이고 강도가 우수한 폐색시기와 친수성인 메틸아미노기를 함께 치환시켜 다양한 치환율을 갖는 포스파젠 고분자를 합성하고 이를 활성화 시켜 혈당 측정용 진단막을 제조하였다.

2) 활성화된 포스파젠 진단막을 이용해 혈액에 녹아 있는 여러 농도의 글루코오스와 반응시킨 결과 농도가 증가함에 따라 680 nm에서 얻어진 K/S 값들이 직선적으로 증가하는 것을 알 수 있었다.

3) 친수성인 메틸 아미노기의 치환율이 증가함에 따라 글루코오스 농도와 K/S의 직선관계식에서 기울기 값인 DRS가 점점 증가함을 알 수 있었다.

4) 친수성인 메틸아미노기의 치환율이 25% 이상일 경우 낮은 농도에서 DRS가 급격히 증가하고 높은 농도에서는 직선으로부터 비정상적으로 떨어진 K/S를 갖게 되어 정확한 혈당 측정이 어렵다는 것을 나타내었다.

감 사

본 연구는 2014년도 홍익대학교 학술연구진흥비에 의하여 연구되었기에 감사드립니다.

Reference

1. J. Kim, "Diabetes : Diagnostics and Control", Ohsung, Seoul (1997).
2. T. Asano and T. Norioka, "Diabetes", Nihon Bungeisha, Tokyo (2000).
3. Home Health Management Research Institute, "Diabetes", Kumyong, Seoul (1992).
4. K. Huh, "Diabetic Health", D and C Media, Seoul (2006).
5. S. Kim, "Life Guide for Diabetes Control", Hyoseong, Seoul (1993).
6. T. Asano, "Diabetic Food and Life Style", Shufu-To-Seikatsusha Co., Tokyo (2005).
7. S. Kwon, "Studies on the Multi-Layered Gelatin Diagnostic Membranes for Diabetes(2) : Effects of Interferents in Blood on the Diffusion-Controlled Rates of Glucose", *Membrane Journal*, **9**, 4 (1999).
8. S. Kwon, "A Study on the Preparation of Polyurethane Diagnostic Membrane for Urine Glucose Test", *J. Ind. Eng. Chem.*, **5**, 6 (1994).
9. S. Kwon, "Effects of Testing and Storage Environments on the Blood Glucose Measurements by Using Phosphazene Diagnostic Membranes", *Membrane Journal*, **22**, 5 (2012).
10. S. Kwon, I. Park, and D. Yoon, "Studies on the Preparation of Polyurethane Diagnostic Membranes for Blood Glucose Measurements (5) : Effects of Temperature and Humidity on the Measurements of Glucose Concentration", *Membrane Journal*, **17**, 1 (2007).
11. S. Kwon, "Studies on the Preparation of Diagnostic Membranes for Blood Glucose Measurements (3) : Effects of Hematocrit on the Measurements of Glucose Concentration", *Hongik Industrial Technology*, **14** (2004).
12. S. Kwon, "Studies on the Preparation of Diagnostic Membranes for Blood Glucose Measurements (2) : Effects of Temperature on the Measurements of Glucose Concentration", *Hongik Industrial Technology*, **13** (2003).
13. S. Kwon, "Basic Studies on the Preparation of Diagnostic Membranes by Using Multi-Layered Gelatin Films to Measure Blood Glucose Level of Diabetics", *Membrane Journal*, **8**, 1 (1998).
14. R. P. Back, "Biosensor Technology", Marcel Dekker, New York (1990).
15. R. E. Kesting, "Synthetic Polymeric Membranes", Wiley-Interscience, New York (1985).
16. M. Gordon, "Polymer Membranes", Springer-Verlag, New York (1985).
17. S. Kwon and M. Choi, "The Preparation of Polyacrylonitrile Diagnostic Membranes for Blood

- Glucose Measurements (2) : Effects of Blood Constituents on the Measurements of Glucose Concentration”, *Membrane Journal*, **18**, 4 (2008).
18. S. Kwon, “Studies on the preparation of Diagnostic Membranes for Blood Glucose Measurements (1) : Model Experiments by Using Microporous Polyurethane Membrane”, *Hongik Industrial Technology*, **12** (2002).
 19. H. R. Allcock and S. Kwon, “Covalent Linkages of Proteins to Surface-Modified Poly (organophosphazenes) : Immobilization of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase and Trypsin”, *Macromolecules*, **19**, 1502 (1986).
 20. S. Kwon and C. Jun, “Studies on Polyphosphazenes-Bound Wittig Reactions”, *J. Ind. Eng. Chem.*, **5**, 5 (1994).
 21. H. R. Allcock, M. Gebura, S. Kwon, and T. X. Neenan, “Amphiphilic Polyphosphazenes as Membrane Materials : Influence of Side Group on Radiation Crosslinking, Semipermeability, and Surface Morphology”, *Biomaterials*, **9**, 500 (1988).
 22. H. R. Allcock and S. Kwon, “Hydrophilic Polyphosphazenes as Hydrogels : Radiation Crosslinking and Hydrogel Characteristics of Poly[bis(methoxyethoxy)phosphazene]”, *Biomaterials*, **7**, 6 (1986).
 23. S. Kwon and B. Lee, “A Study on the Preparation of Metal-Ion Separation Membrane with Hydrophilic Polyphosphazene”, *J. Ind. Eng. Chem.*, **10**, 3 (1999).
 24. S. Kwon, “Effects of Interferents in Blood on the Blood Glucose Measurements by Using Polyphosphazene Diagnostic Membranes” *Membrane Journal*, **23**, 4 (2013).
 25. S. Kwon, “Studies on the Polyurethane Diagnostic Membrane for Diabetes (2) : Effects of Additives in Membrane Formulations for the Measurement of Urine Glucose”, *Polymer (Korea)*, **18**, 6 (1994).
 26. S. Kwon, “Studies on the Preparation of Diagnostic Membranes for Blood Glucose Measurements (4) : Effects of Additives in Blood on the Measurements of Glucose Concentration”, *Hongik Industrial Technology*, **15** (2005).
 27. S. Kwon and J. Yu, “The Preparation of Polyacrylonitrile Diagnostic Membranes for Blood Glucose Measurements (3) : Effects of Storage Environments on the Measurements of Glucose Concentration”, *Membrane Journal*, **19**, 3 (2009).
 28. S. Kwon, “Preparation of Polyurethane Diagnostic Membranes for Blood Glucose Measurements (6) : Effects of Hematocrit on the Measurements of Glucose Concentration”, *Membrane Journal*, **20**, 3 (2010).
 29. S. Kwon, I. Park, and D. Yoon, “The Preparation of Polyacrylonitrile Diagnostic Membranes for Blood Glucose Measurements (1) : Effects of Temperature and Humidity on the Measurements of Glucose Concentration”, *Membrane Journal*, **17**, 4 (2007).
 30. S. Kwon and B. Lee, “A Study on the Preparation of Ion-Exchange Membranes with Polyphosphazenes”, *J. Ind. Eng. Chem.*, **9**, 3 (1998).