

pH 의존성 Methacrylic acid 공중합체의 팽윤특성

김경충·이승진

이화여자대학교 약학대학

(Received November 23, 1989)

pH-dependent Swelling Properties of Methacrylic Acid Copolymer Hydrogels

Kyung Chung Kim and Seung Jin Lee

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-170, Korea

Abstract—Equilibrium swelling and pH-sensitivity of a polyelectrolyte copolymer hydrogel were controlled by employing copolymers with different hydrophilic-hydrophobic balances. Model pH-sensitive hydrogels, e.g., poly(methacrylic acid), poly(methacrylic acid-co-acrylamide), poly(methacrylic acid-co-2-hydroxyethylmethacrylate), poly(methacrylic acid-co-styrene) were synthesized at various monomer compositions. As hydrophobicity of the copolymer hydrogels increased, the equilibrium swelling decreased while the pH-sensitivity increased. In the case of poly(methacrylic acid-co-acrylamide), polymer-polymer interaction significantly affected the equilibrium swelling and provided a wide range control of pH-sensitivity.

Keywords: Equilibrium swelling, pH-sensitivity, copolymer hydrogel.

최근 약물 조절방출 시스템 개발을 목적으로 고분자 자체가 주변의 물리화학적 또는 생리적 상태에 따라 물성이 변조하여 조절방출을 가능케하는 기능성 고분자에 대한 연구가 활발하다. 기능성 고분자를 활용할 경우 고분자의 약물 방출성을 pH,^{1,2)} 온도,³⁾ 이온강도^{4,5)} 및 생리적 물리적 변화 등^{6,7)}에 따라 능동적으로 조절 할 수 있다.

고분자내에 이온성 관능기를 함유하고 있는 경우 팽윤도가 용액의 pH에 따라 변하므로 약물방출이 조절된다.^{8,9)} 즉 이온성 관능기의 이온화에 의해 고분자의 수화능이 증가하므로 약물의 투과성이 달라지게 된다. Khun¹⁰⁾은 가교된 poly(acrylic acid)와 poly(methacrylic acid)를 사용하여 pH 변화에 따른 팽윤의 가역성에 관해 조사했다. Tanaka 등¹¹⁾은 acrylamide gel을 가수분해하여 얻은 acrylic acid gel로부터 팽윤의 pH 의존성은 가수분해 기간이 길수록 acid로의 전환이 높아지므로 pH-sensitivity가 증가함을 보고했다. Alhaique

등¹²⁾은 ethylene-vinyl N, N-diethylglycinate gel에 관한 연구에서 pH의 감소에 따라 amino기의 protonation에 의해 약물 투과도가 증가함을 보고했다.

pH 의존성 고분자로서 homopolymer를 사용할 경우 구성하고 있는 단량체의 고유물성에 의해 팽윤도 및 pH-sensitivity가 일정한 값을 나타내며, 이러한 특성을 조절하려면 copolymer의 활용이 요구된다. Ishihara 등¹³⁾은 methyl methacrylate-4-carboxyacrylanilide copolymer가 조성변화에 따른 친수-소수성 변화에 의해 pH-sensitivity가 변함과 pH 증가에 따른 팽윤도의 변화는 monomer의 pKa 값에 의존함을 밝혔다. Firestone 등¹⁴⁾도 methyl methacrylate-N, N-dimethyl aminoethyl methacrylate copolymer를 사용하여 amino기에 의한 pH-sensitivity를 친수-소수성 변화로써 조절한 바 있다.

현재까지 보고된 연구에서는 대체적으로 구성

monomer 들의 물성과 고분자 조성에 의한 친수-소수성 정도에 의해 수팽윤도를 조절하고 있다. Copolymer 의 친수-소수성 정도 이외에도 고분자-고분자간의 상호작용이 팽윤조절에 관여하는 인자가 될 수 있다. 고분자간의 상호작용이 강할 경우 고분자의 수화능이 감소하여 팽윤이 억제된다.¹⁵⁾ Vacik 등¹⁶⁾은 2-hydroxyethyl methacrylate 에 methacrylic acid, diethylaminoethylmethacrylate 를 삼중합시킨 ampholytic gel 을 사용하여 pH-sensitivity 조절을 시도한 바 있다.

본 연구에서는 모델 pH 의존성 고분자로서 polymethacrylic acid 를 합성하고 팽윤조절을 위하여 친수-소수성이 다른 acrylamide, 2-hydroxyethyl methacrylate, styrene 과 각각 copolymer 를 합성하여 친수-소수성 정도 및 고분자간의 상호작용 등에서 기인하는 팽윤특성에 관하여 조사하였다.

실험 방법

시약—실험에 사용한 시약은 Methacrylic acid (Junsei Chemical Co.), Acrylamide (Junsei Chemical Co.), 2-Hydroxyethyl methacrylate (동경화성공업주식회사), Styrene (Chameleon Analytical Reagent), Ethyleneglycol dimethacrylate (Fluka AGCH-9470 Buchs), α, α' -azobis-iso-butyronitrile (Junsei Chemical Co.), N,N-dimethyl formamide (TEDTA company INC) 등이며 1급 또는 특급을 사용하였다.

실험기기—실험에 사용한 주요 기기로는 UV-visible recording spectrophotometer (Shimadzu UV-240 Japan), pH-meter (Bantex digital model 300A), mechanical stirrer (Line Laboratory stirrer model No. 107) 등이다.

고분자의 합성—실험에 사용한 고분자들은 free radical polymerization 에 의해 합성되었다. Methacrylic acid 와 acrylamide, 2-hydroxyethylmethacrylate, styrene 을 100 : 0, 95 : 5, 90 : 10, 80 : 20, 75 : 25 중량비 등으로 혼합하여 0.83 monomer (g)/ml 의 농도로 N,N-dimethylformamide 에 녹였다. 이들 용액에 initiator 로서 α, α' -azobis-iso-butyronitrile (7.84 mmol/l), 가교

제 ethyleneglycol dimethacrylate (1 mol%) 를 가하여 교반한 다음 잔류산소를 제거하기 위하여 20분 동안 질소치환시켰다. monomer 의 혼합용액을 polyethylene terephthalate film 사이에 spacer 를 설치하여 제작한 mold 에 주입한 후 60°C 의 오븐에서 48시간 동안 반응시켰다. 합성된 고분자는 50% acetone 수용액에서 미반응물이 제거되도록 7일간 세척한 후 항량이 될 때까지 진공 건조시켰다.

고분자의 팽윤실험—건조된 상태의 합성고분자를 pH 2-8 의 완충액에 가한 후 상온에서 팽윤평형에도 달하도록 7일간 정치하였다. 팽윤 평형상태의 고분자의 무게를 측정하여 다음과 같은 식에 의해 팽윤도를 구했다.

$$\text{Swelling ratio} = (\%)$$

$$\frac{\text{Weight of swollen polymer} - \text{Weight of dry polymer}}{\text{Weight of swollen polymer}} \times 100$$

사용한 완충시스템은 각 pH 에서 다음과 같았으며 이온강도는 0.01 M 로 일정하게 유지시켰다. Hydrochloric acid (pH 2), acid phthalate (pH 3, 4), neutralized phthalate (pH 5), phosphate (pH 6-8) buffer system.

결과 및 고찰

Fig. 1은 methacrylic acid (MAA) 와 acrylamide (AAM), 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA), styrene 과의 각각의 copolymer 들의 친수-소수성 정도변화에 따른 pH 의존성에 대한 실험결과이다. pH 2-8 의 전구간에서 상대적 팽윤도는 copolymer 의 상대적인 친수성 정도에 따라 증가하였다. 즉, poly(MAA-co-AAM), poly(MAA-co-HEMA), poly(MAA-co-styrene) 순으로 높게 관찰되었다.

pH 2-8 간에서의 팽윤도 변화의 차이를 살펴보면 poly(MAA-co-AAM) 의 경우 35% 정도로 상대적으로 낮았다. pH 2-8 간에서의 팽윤도 차이가 소수성이 증가된 poly(MAA-co-HEMA), poly(MAA-co-styrene) 에서는 각각 60, 50% 정도로 현저히 증가되었으며 즉 pH-sensitivity 가 높아짐을 볼 수 있다. 이상의 결과에서 볼 때 pH-sensitivity 는 copolymer 를 구성하는 monomer 의

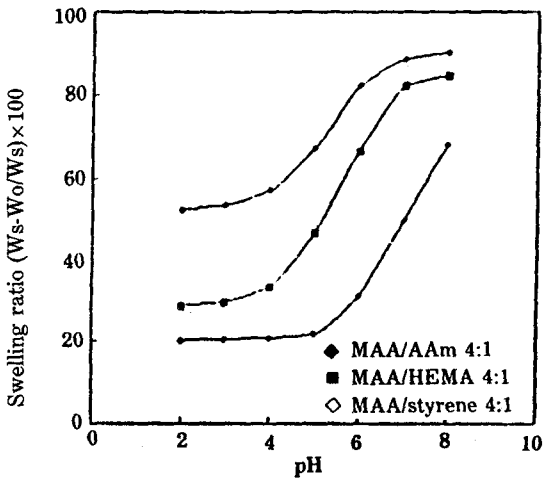


Fig. 1.—pH-dependent swelling behaviors of poly (MAA-co-AAm), poly (MAA-co-HEMA), poly (MAA-co-styrene) (80:20W%) copolymers. MAA: methacrylic acid, AAm: acrylamide, HEMA: 2-hydroxyethyl methacrylate.

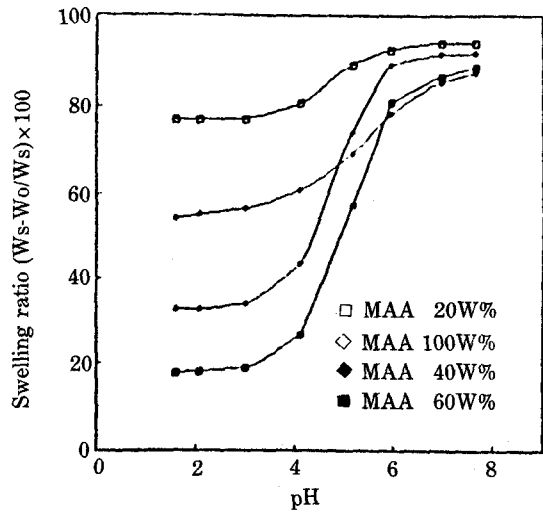


Fig. 3.—pH-dependent swelling behaviors of poly (MAA-co-AAm) (100:0, 60:40, 40:60, 20:80W%) copolymers.

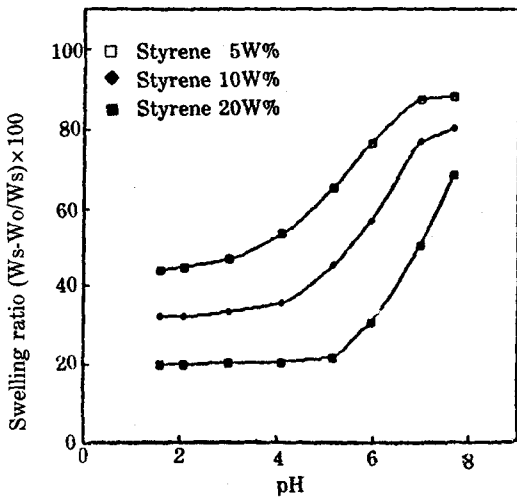


Fig. 2.—pH-dependent swelling behaviors of poly (MAA-co-styrene) (95:5, 90:10, 40:60, 20:80W%) copolymers.

물성에 의거하여 조절이 가능함을 시사해 준다.

Poly (MAA-co-AAm), poly (MAA-co-HEMA), poly (MAA-co-styrene)의 pH 의존성 팽윤은 MAA의 carboxyl기의 pKa 값에 의존하여 일어나므로 각 copolymer에서의 팽윤이 급변하는 pH 구간이 일치하리라 예상된다. Ishihara 등¹³⁾은 pKa가 다른 aromatic carboxyl기를 갖는 고분자를 합성하여 팽윤이 급변하는 pH 구간을 조절

한 바 있다. 위에서 예상한 대로 poly (MAA-co-AAm), poly (MAA-co-HEMA)에서는 그 구간이 pH 4에서 일치되었으나 소수성이 높은 poly (MAA-co-styrene)의 경우 pH가 1정도 높은 pH 쪽으로 편향되었다. Fig. 2는 poly (MAA-co-styrene)에서 styrene의 조성을 5, 10, 20%로 달리하여 pH 2-8에서의 팽윤도를 측정 한 결과이다. 소수성인 styrene의 함량이 증가할수록 팽윤변화가 일어나는 구간이 높은 pH 쪽으로 이동하였다. 이에 대한 기전으로 고분자 gel 주위의 용액과 고분자내의 pH에 차이가 있을 것으로 사료된다. 즉, 소수성이 높은 고분자 gel 내에서는 buffer 성분의 이온화율이 감소하여 gel 내의 pH가 주변용액 보다 낮아진다고 추론된다.

한편 copolymer의 styrene 함량이 증가할수록 pH 2-8의 전구간에서 팽윤이 감소하였고 팽윤도 변화율은 pH 8에서 보다 pH 2에서 더 높게 나타났다. Copolymer의 소수성 증가에 따라 나타나는 이러한 팽윤도 변화는 Fig. 1에서의 결과와 유사한 양상을 보이고 있으며 소수성 monomer 함량에 따른 pH 의존성 팽윤조절을 가능케하였다.

Fig. 3은 monomer의 구성비를 달리 한 poly (MAA-co-AAm)의 pH 변화에 따른 팽윤도 실험 결과이다. pH 7 이상에서는 copolymer의 AAm 함량이 증가할수록 팽윤도가 증가하였다. Poly

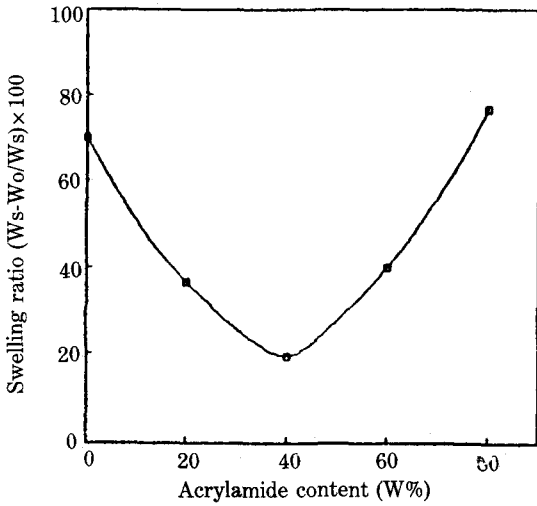


Fig. 4—Swelling behaviors of poly (MAA-co-AAm) copolymers as a function of acrylamide content at pH 2.

(AAm)은 poly(MAA)보다 친수성이 높으므로 팽윤도의 증가는 copolymer 친수성 증가에 비례하기 때문이라고 사료된다. 반면 pH 3 이하에서는 copolymer의 팽윤도가 AAm의 함량에 비례하지 않았다. AAm의 함량이 40%일 때 가장 낮은 팽윤도를 나타냈으며 80%일 때 가장 높았다(Fig. 4 참조). 또한 조성에 따른 팽윤도가 20~80%의 넓은 범위에 걸쳐 변화하였다. 이상의 결과로 볼 때 poly(MAA-co-AAm)에서는 구성하는 monomer의 친수-소수성 정도가 copolymer의 팽윤도를 결정하는 주요인자가 아님을 시사해준다. Poly(MAA-co-AAm)의 pH 의존성 팽윤현상에 대해 추론되는 기전을 Fig. 5에 모식적으로 나타내었다. pH 3 이하에서는 고분자내의 carboxyl기와 amide기와의 수소결합을 예상할 수 있다. 즉 고분자-고분자간의 상호작용이 커짐에 따라 고분자-물간의 상호작용을 억제하여 고분자의 수화능 즉, 팽윤도를 감소시킨다고 사료된다. pH 2에서의 팽윤도가 monomer 구성비 약 50%인 점에서 최소값을 보이는 것으로 보아 1:1의 환상 수소결합이 일어난다고 사료된다. pH 7 이상에서는 copolymer내의 carboxyl group이 이온화되어 (Poly(MAA) pKa=5.5) 수소결합이 약화되어 고분자간의 상호작용이 감소하며, 상대적으로 copolymer의 AAm의 함량에 따른 친수성 증가에 비례하여 팽윤된다고 사료된다. Iliopoulo

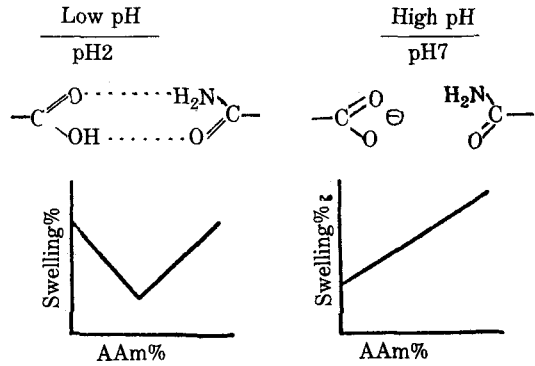


Fig. 5—Schematic of pH-dependent swelling of poly (MAA-co-AAm) copolymers.

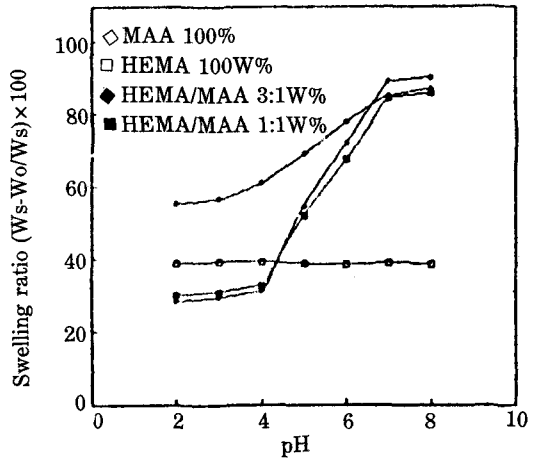


Fig. 6—pH-dependent swelling behaviors of poly (MAA-co-HEMA) (100:0, 50:50, 25:75, 0:100W%) copolymers.

등¹⁷⁾은 poly(N-vinyl pyrrolidone(NVP)-co-acrylic acid(AA))를 사용하여 AA의 carboxy기와 NVP의 amide기 사이에 수소결합으로 인해 고분자와 용매와의 친화력이 약화되었음을 보고한 바 있다.

Copolymer의 팽윤도에 대한 고분자간 상호작용의 영향을 확인하기 위해 poly(MAA-co-HEMA)를 사용하여 poly(MAA-co-AAm)의 경우와 같은 방법으로 pH 변화에 따른 팽윤도를 측정하여 Fig. 6에 나타내었다. 비이온성인 poly(HEMA)의 팽윤도는 pH 변화에 관계없이 40%로 일정하였다. Poly(MAA)는 pH 의존성 팽윤도를 보였지만 pH 2-8 전구간에서 poly(HEMA)보다 높은 (55-87%)를 나타내었다. 반면 poly(MAA-co-HEMA)의

경우 pH 7 이상에서는 팽윤도가 80~90% 정도로 큰 차이가 없었으나 pH 4 이하에서는 30% 정도로 poly(HEMA) 보다도 낮았다. 이러한 결과는 poly(MAA-co-HEMA)에서와 같이 고분자간 상호작용에서 기인되는 것으로 즉, MAA의 carboxyl기와 HEMA의 hydroxyl기와의 수소결합이 원인이라고 사료된다.

결 론

Poly(MAA)의 pH 의존성 팽윤도는 copolymer를 활용함으로써 광범위하게 조절할 수 있었다. Copolymer 팽윤도 조절에는 친수-소수성 정도가 주요인자였으며 소수성이 증가할수록 pH 2-8에서 팽윤도는 감소하며 pH-sensitivity는 증가하는 양상을 보였다. 또한 고분자안에 수소결합과 같은 상호작용이 존재하는 경우에는 구성 monomer의 친수-소수성 보다는 조성비에 따른 상호작용 정도에 의해 조절되었다. 팽윤도 및 pH-sensitivity가 조절되는 pH 의존성 copolymer를 사용함으로써 pH 변화에 따른 약물 확산 속도의 변조 가능성이 시사되며 matrix 및 membrane 형태로서 약물 전달체로의 활용성이 기대된다.

감사의 말씀

본 연구를 지원한 한국과학재단(893 0307-018-1)에 감사 드립니다.

문 헌

- 1) Albin, G.W., Horbett, T.A., Miller, S.R., and Ricker, N.L.: Theoretical and experimental studies of glucose sensitive membrane. *J. Control. Rel.* **6**, 267 (1987).
- 2) Schacht, E.H.: Ionic polymers as drug carriers in controlled drug delivery. Bruck, S.D., ed. CRC Press. Vol. I. Chapter 6 (1984).
- 3) Hoffmann, A.S.: Application of thermally reversible polymers and hydrogels in therapeutics and diagnostics. *J. Control. Rel.*, **6**, 297 (1987).
- 4) Ohmine, I. and Tanaka, T.: Salt effects on the phase transition of ionic gels. *J. Chem. Phys.* **77**, 11

- (1982).
- 5) Banga, A.K. and Chein, Y.W.: Fundamentals of development and biomedical application. *J. Control. Rel.* **7**, 1 (1988).
- 6) Eisenberg, S.R. and Grodzinsky, A.J.: Electrically modulated membrane permeability. *J. Membr. Sci.*, **19**, 173 (1984).
- 7) Sprincl, L., Vacik, J., and Kopecek, J.: Biological tolerance of ionogenic hydrogel. *J. Biomed. Mater. Res.*, **7**, 123 (1973).
- 8) Siegel, R.A., Falamarian, M., Firestone, B.A., and Bret, C.: pH-Controlled release from hydrophobic/polyelectrolyte copolymer hydrogels. *J. Control. Rel.*, **8**, 179 (1988).
- 9) Kost, J., Horbett, T.A., Ratner, B.D. and Singh, M.: Glucose-sensitive membranes containing glucose oxidase: activity, swelling, and permeability studies. *J. Biomed. Mater. Res.* **19**, 1117 (1985).
- 10) Kuhn, W., Katchalsky, H.A., and Eisenberg, H.: Reversible dilation and contraction by changing the state of ionization of high-polymer acid network. *Nature*, **1**, 165 (1950).
- 11) Tanaka, T., Dillmore, D., Sun, S.T., Nishio, I., Swislow, G., and Aratishah: Phase transition in ionic gels. *Phys. Rev. Let.* **45**, 1636 (1980).
- 12) Alhaique, F., Marchetti, M., Ricciari, F.M., and Santucci, E.: A polymeric film responding in diffusion properties to environmental pH stimuli: a model for a self-regulating drug delivery system. *J. Pharmacol.*, **33**, 413 (1981).
- 13) Ishihara, K.: Synthesis of stimuli responsive polymer and their biomedical applications. A thesis presented to Waseda University (1984).
- 14) Firestone, B.A. and Siegel, R.A.: pH-dependent swelling properties of a hydrophobic polyelectrolyte gel. *Polymer. Commun.*, **29**, 204 (1988).
- 15) Roorda, W.E., Bodee, H.E., Deboer, A.G., and Junginger, H.E.: Synthetic hydrogels as drug delivery system. *Pharm. Week. Sci. Edi.* **8**, 165 (1986).
- 16) Vacik, J. and Kopecek, J.: Specific resistances of hydrophilic membranes containing ionogenic groups. *J. Appl. Polym. Sci.*, **28**, 1758 (1987).
- 17) Iliopoulos, I., Halary, J.L., and Audebert, R.: Polymer complexes stabilized through hydrogen bonds. *J. Polym. Sci.*, **26**, 275 (1988).