

아이뷰프로펜 이성질체에 대한 molecularly imprinted polymers의 binding 특성

신 명 근 · †조 규 현

강원대학교 화학공학과

(접수 : 1998. 12. 14., 게재승인 · 1999. 4. 20.)

Binding Characteristics of Molecularly Imprinted Polymers for Ibuprofen Enantiomers

Myoung Keun Shin and Gyu Heon Cho†

Department of Chemical Engineering, College of Engineering, Kangwon National University, Chunchon 200-701, Korea

(Received : 1998. 12. 14., Accepted · 1999. 4. 20.)

The molecularly imprinted polymers(MIPs) synthesized at various polymerization conditions were examined as ibuprofen receptors in terms of binding characteristics. The 4-vinylpyridine polymers had 1.2 times higher adsorption capability for (S)-(+)-ibuprofen than the methacrylic acid polymers. The methacrylic acid polymers synthesized by UV radiation had 1.9 times higher selectivity for (S)-(+)-ibuprofen compared to those by thermal initiation. Effects of various solvents for binding were also examined in this research. According to the Scatchard analysis, the (S)-(+)-ibuprofen artificial receptors had two different kinds of binding sites for (S)-(+)-ibuprofen while having only single kind of binding site for ketoprofen. The binding sites of (S)-(+)-ibuprofen, n were calculated as 4.3~4.9 $\mu\text{mol/g}$ and the dissociation constants, K_D were 0.68 mM for the specific binding.

Key Words : molecular imprinting, ibuprofen, Scatchard analysis, chiral separation

서 론

오늘날 유용한 약용물질들의 50%이상은 비대칭성 물질들이고 이중 90%이상이 라세믹 혼합물이다. 라세믹 약용성분의 두 대장체(enantiomer)는 체내에서 서로 다르게 작용하며 특히, 이들 중 하나는 약효가 없거나 또는 부작용을 일으키는 것으로 알려져 있다(1). 따라서 이러한 두 대장체를 순수한 물질로 분리하는 것은 매우 중요하다. 그러나 두 혼합물로부터 광학적으로 순수한 성분을 얻는다는 것은 매우 어려우며 지금까지의 광학적 분리방법으로는 선택적 분해를 할 수 있는 미생물이나 효소반응에 의해 분리하는 방법, 부분결정법, 키랄 고정상을 이용한 크로마토그래피법 등이 이용되어지고 있다. 이중 크로마토그래피 기술이 종종 유용하게 사용되기도 하지만, 새로운 광학적 이성질체에 대해 선택성을 가지는 고정상을 찾는 것은 쉽지 않다. 또한, 상용화되어 있는 키랄 고정상은 충분한 용해력을 가지고 있지 않거나 매우 비싸다는 큰 단점을 가지고 있다. 이에 대해 크로마토그래피 분리법에서 molecularly imprinted polymers (MIPs)를 고정상으로 이용하는 것은 좋은 방법 하나가 될 수 있다(2,3).

Molecular imprinting은 특정분자에 대한 선택성을 가지는 고

분자를 만들어 고분자 안에 특정분자가 흡착되게 하는 공정이 다. Molecular imprinting 방법의 개념도인 Figure 1에 나타나져 있는 것과 같이 molecular imprinting은 크게 3단계로 이루어진다. 첫째로, template 또는 print molecule이라 불리는 목적분자와 단량체 사이에 상호작용이 배열되게 된다. 그 후 이 template와 단량체의 복합체를 가교제와 함께 중합하게 된다. 중합이 끝난 후 template는 고분자로부터 추출되고, 고분자 matrix안에는 template를 인식할 수 있는 작용기와 형태가 남게 된다. 고분자 내부의 이러한 특정 분자에 대해 선택성을 갖는 작용기와 기공의 모양은 목적 분자의 결합에 있어 높은 선택도를 지니게 된다. 이 기술은 선택성을 가지는 인공 receptor를 만드는데 비싼 비용이 들지 않고 생성된 후에도 산이나 염기, 유기용매 등의 극심한 환경에서도 강하여 여러 분야에 응용될 수 있다는 데에 장점이 있다.

MIPs를 개발하기 위한 2가지 구별되는 접근방법인 공유결합 형성 방법과 비공유 결합 형성 방법이 보고되어진바 있다. 공유결합 형성방법은 중합이 가능한 template의 유도체를 단량체로 사용하여 중합시키는 것으로 중합되는 동안 고분자 matrix안에 template가 함께 결합되는 것이다(4). 중합이 끝나면 template와 단량체가 복합체를 이루는 동안 형성된 공유결합을 조점으로써 template를 제거하게 된다. 비공유 결합 형성방법은 목적분자와 단량체사이에 비공유 결합이 생성되는 것이다(5,6). 전형적인 상호작용으로는 이온 상호작용(ionic interaction), 수소결합, π - π 상호작용, 소수성 상호작용 및 van der Waals 상호작용 등이다. 비공유 결합은 중합 전에 유기용매 속에서 형성되게 되

† Corresponding Author : Dept. of Chemical Engineering,
College of Engineering, Kangwon National University, Chun-
chon, Kangwon-Do, 200-701. KOREA

Tel : 0361-250-6335, Fax : 0361-251-6335

e-mail : ghcho@cc.kangwon.ac.kr

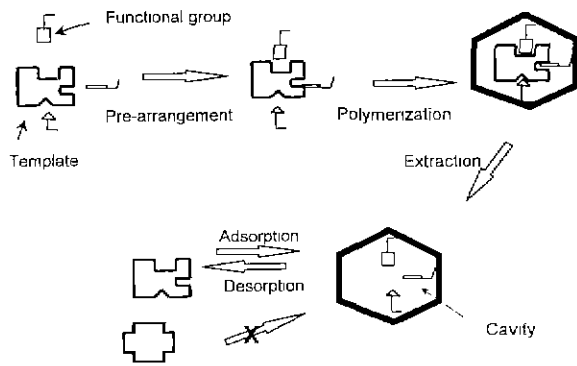


Figure 1 The schematic representation of molecular imprinting.

며, 목적 분자들은 용매 추출에 의해 고분자 matrix로부터 쉽게 추출된다.

MIPs 기술은 분리공정(7-9), enzyme과 유사하게 작용하는 촉매연구(10,11), 인공 antibody 성질을 이용한 바이오센서 분야(12,13) 등에서 많이 응용되어 연구되어지고 있다. 본 연구에서는 ibuprofen 라세믹 혼합물을 분리하기 위한 첫 번째 단계로 (S)-(+)-ibuprofen에 대해 선택성을 가지는 인공 receptor를 제조하고 제조된 인공 receptor의 (S)-(+)-ibuprofen에 대한 binding 특성을 규명하고자 하였다. 아직까지 ibuprofen 라세믹 혼합물의 분리에 사용된 연구보고는 없다. Ibuprofen은 비스테로이드성 항염증제 및 진통제로 부작용이 적어 최근 수 십년 동안 널리 쓰여지고 있으며 현재 시판되고 있는 ibuprofen은 (R)-(-)-ibuprofen과 (S)-(+)-ibuprofen이 혼합되어 있는 라세믹 혼합물이다. 그러나 이중 실제 약효를 보이는 물질은 (S)-(+)-ibuprofen이고 (R)-(-)-ibuprofen은 약효를 보이지 않는 것으로 알려져 있다. 최근 FDA의 규정이 점점 엄격화되고, ibuprofen과 비슷한 약효를 보이는 ketoprofen의 경우 광학적으로 순수한 물질로만 판매되도록 규정되어 있으며 그 대상도 확대될 것으로 사료된다. 일반적으로, 제조된 인공 receptor의 성능을 평가하는 것은 그리 쉽지 않다. 제조된 인공 receptor를 HPLC의 고정상으로 이용하여 분리능을 검증하는 방법이 많이 쓰이고 분명한 방법이나, HPLC를 이용한 분리는 용매선택등 HPLC 운전조건이 분리능과 별개의 문제로 제기되어 검증에 많은 시간이 소요된다. 따라서, 본 연구에서는 MIPs의 합성조건이 선택성에 미치는 영향을 조사하고 이를 Scatchard 분석을 통하여 binding 특성을 검증하고자 하였다.

재료 및 방법

시약 및 재료

MIPs를 제조하기 위한 기능성 단량체로는 methacrylic acid (MAA, Sigma)와 4-vinylpyridine (4VPy, Sigma)을 사용하였

다. 가교제로는 ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA, Sigma)를 사용하였고, 라디칼 중합을 일으키기 위한 개시제로는 α, α' -azobis isobutyronitrile (AIBN, Junsei Chemical, Japan)을 사용하였다. 용매로는 MAA에 대해서는 chloroform (sigma)을, 4VPy에 대해서는 tetrahydrofuran(THF)을 사용하였으며 template로는 (S)-(+)-4-isobutyl- α -methylphenylacetic acid ((S)-(+)-ibuprofen, Aldrich)를 사용하였다. 라세믹 혼합물로는 (±)-ibuprofen (Sigma)을 사용하였다. 모든 분석용 용매는 HPLC 용매를 사용하였다.

인공 Receptor의 제조

MIPs를 만들기 위한 고분자 용액의 조성은 Table 1에 나타내었다. 각 조성에 따라 중합용액을 시험관에 넣은 뒤, 5분간 sonication시키고, 질소를 5분간 불어넣어 주었다. 중합은 40°C 혹은 UV radiation(366 nm)에 의한 개시반응으로 수행하였다. 이렇게 제조된 고분자 덩어리는 mortar를 이용하여 분쇄한 뒤 25 μ m ~ 46 μ m 크기의 입자만을 선택하였다. 미반응 단량체 및 미세 입자들을 제거하기 위해 acetonitrile에 20분 동안 침전시켰고, template를 제거하기 위해 ethanol로 24시간 동안 soxhlet 추출을 하였다. 이렇게 제조된 MIPs를 오븐에 건조시킨 뒤, desiccator에 보관하였다. 한편, 제조된 MIPs의 성능을 비교조사 하기 위해 조성은 같으나 template를 넣지 않는 control 고분자도 함께 제조하였다.

Batch Binding

일정량의 제조된 인공 receptor와 농도를 알고 있는 (S)-(+)-ibuprofen 용액을 균일하게 혼합시키고 일정시간 평형에 도달하게 반응시킨 후 액상부분만을 분리하여 HPLC (KNAUER, Germany)로 분석하였다. Knauer LC-18 (30 cm L×4.6 mm ID)을 사용하여 UV 검출기(215 nm)에서 검출하였다. 이동상은 7 mM H₃PO₄ + acetonitrile (1:1), internal standard는 4-tert-butylbenzoic acid를 이용하였다.

Scatchard 분석

Drug-receptor 상호작용모델은 specific reversible binding을 설명하는데 유용하게 이용되어지고 있다(14). 일반적 Scatchard 분석에 관한 식은 다음과 같다.

$$\frac{r}{(X)} = -\frac{r}{K_D} + \frac{n}{K_D} \tag{1}$$

여기서 r은 총 receptor당 결합된 화학물질의 몰수, (X)는 평형상태에서 결합되지 않은 화학물질의 농도, n은 binding sites 수, K_D는 해리 상수이다. 위 식을 r/(X) 와 r에 대해 그래프를 구성하면 K_D값을 얻을 수 있다. 이러한 Scatchard 분석은 친화력의 종류에 따른 binding site 집합체의 개수에 대한 정보

Table 1. The composition of polymer solutions ()molar ratio

	Solvent	Monomer	EGDMA	AIBN	Template
MAA-MIPs	Chloroform 75 mL	MAA 8 mmol (16)	40 mmol (80)	50 mg	0.5 mmol (1)
4VPy-MIPs	THF 18 mL	4-vinylpyridine 12 mmol (16)	60 mmol (80)	50 mg	0.75 mmol (1)

를 제공하여 준다. 따라서 본 실험에서 제조된 인공 receptor의 binding sites의 특성을 규명하기 위해 일정량의 MIPs와 다양한 농도의 (S)-(-)-ibuprofen 용액을 섞어서 결합 실험을 하였다.

결과 및 토의

혼합용매의 영향

혼합용매 환경은 receptor에 (S)-(+)-ibuprofen이 흡착되는 정도에 많은 영향을 미친다. 혼합용매의 영향을 보기 위해 4VPy-MIPs 30 mg과 서로 다른 용매로 만들어진 (S)-(+)-ibuprofen 2 mM의 1 mL을 시험관에 섞어 일정하게 흔들어 주었다 그 결과, Figure 2에서 보여주듯이 혼합용매가 methanol, acetonitrile과 ethanol 같은 순수한 유기용매일 때 인공 receptor에는 3.6~8.6 $\mu\text{mol/g}$ 이 흡착되고, template가 형성되지 아니한 대조구에도 1.5~3.5 $\mu\text{mol/g}$ 의 양이 흡착되었다. 그런데, acetonitrile에 물을 섞은 용액에서는 순수 유기용매 보다 10배 이상의 흡착을 보여 주는 것으로 보아 MIPs의 혼합용매의 성질은 MIPs 흡착능에 중요한 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있다.

MIPs의 binding sites 종류에는 MIPs내의 template의 모양과 작용기와의 상호작용에 의한 흡착인 specific binding과 고분자 network에 선택성 없이 흡착하는 non-specific binding이 있으며 non-specific binding이 더 많은 것으로 보고되어져 있다(15) 4VPy 단량체의 경우 N을 함유하고 있는 부분과 template의 carboxyl group사이에 형성되는 수소결합과 이온 상호작용의 영향으로 specific binding sites가 형성된다(7,18). 따라서, 제조된 인공 receptor가 순수한 유기용매의 경우 대조구보다 많은 양이 흡착된 것으로 보아 specific binding sites의 존재가 확인된다 할 수 있다. 한편, 물이 첨가된 유기용매에서는 순수한 유기용매일 때 보다 더 많은 양의 (S)-(+)-ibuprofen이 MIPs에 흡착되었으나, 물이 첨가된 유기용매의 경우 순수한 유기용매일 때와 달리 MIPs와 대조구에서 흡착량의 차이를 볼 수 없었다. 이것은 (S)-(+)-ibuprofen이 MIPs의 specific binding sites와의 결합보다 non-specific binding sites와 보다 강한 결합을 형성하기 때문인 것으로 사료된다.

Acetonitrile을 혼합용매로 하여 인공 receptor와 대조구의 양을 변화하면서 (S)-(+)-ibuprofen 흡착량을 조사하였다. 대조

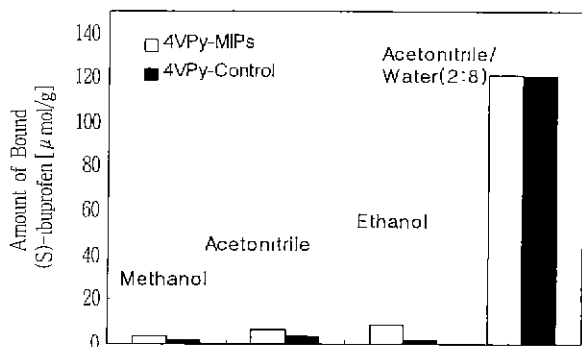


Figure 2. Solvent effects on the binding properties of (S)-(+)-ibuprofen to 4-vinylpyridine polymers. 4VPy-MIPs: 4-vinylpyridine polymer with (S)-(+)-ibuprofen template. 4VPy-Control: 4-vinylpyridine polymer without (S)-(+)-ibuprofen template.

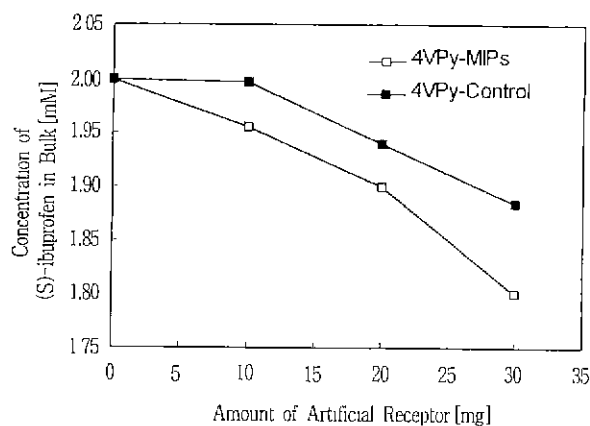


Figure 3 The batch binding of 4-vinylpyridine polymers with (S)-(+)-ibuprofen acetonitrile solution 4VPy-MIPs: 4-vinylpyridine polymer with (S)-(+)-ibuprofen template. 4VPy-Control: 4-vinylpyridine polymer without (S)-(+)-ibuprofen template.

구와 MIPs의 흡착 표면적의 차이에 의한 흡착정도의 차이는 매우 중요한 고려 사항이나, 표면적 분석 결과 매우 비슷한 결과를 보였으며 Figure 3에서 보듯이 인공 receptor의 양이 증가할수록 흡착되는 (S)-(+)-ibuprofen의 양도 증가하며 대조구보다 항상 많은 양이 흡착되는 것으로 보아 specific binding sites가 형성되었음을 알 수 있었다.

결합 kinetics연구

4VPy-MIPs 30 mg과 2 mM의 (S)-(+)-ibuprofen용액 2 mL을 흔들어 주면서 (S)-(+)-ibuprofen의 시간에 대한 농도변화를 조사하였다. 그 결과, Figure 4에서 보는 바와 같이 MIPs의 결합반응이 15분 이내의 매우 빠른 시간에 평형에 도달하였다. 이것은 batch binding 실험을 통해 1시간 이내 평형에 도달한다는 보고와 일치한다(16).

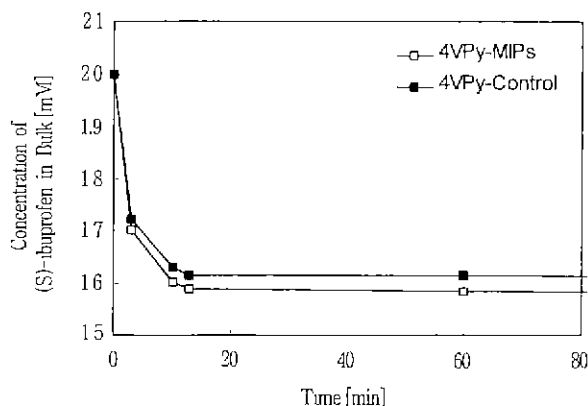


Figure 4 The time dependent curves for batch binding of (S)-(+)-ibuprofen to the 4-vinylpyridine polymers. 4VPy-MIPs 4-vinylpyridine polymer with (S)-(+)-ibuprofen template 4VPy-Control: 4-vinylpyridine polymer without (S)-(+)-ibuprofen template

중합조건 및 단량체종류의 영향

MIPs의 중합조건과 기능성 단량체 종류가 (S)-(+)-ibuprofen 인공 receptor의 결합능에 미치는 영향을 조사하기 위해, 시험관에 서로 다른 단량체와 상이한 온도에서 만들어진 MIPs 30 mg 과 2 mM의 (S)-(+)-ibuprofen 용액 2 mL을 20°C에서 1시간 동안 흔들며 주면서 평형에 도달하도록 하였다. 그 결과 Figure 5에서 보는 바와 같이 -20°C에서 UV 개시반응에 의해 중합한 4VPy-MIPs가 20°C에서 UV중합한 경우 보다 약 1.3배 많은 (S)-(+)-ibuprofen을 흡착시켰다 즉, 중합온도가 인공 receptor의 template 인식능 형성에 중요한 역할을 함을 알 수 있었으며 이 결과는 Muller와 Ramstrom이 중합온도가 낮을수록 단량체와 template사이의 사전 배열이 잘 일어나 인공 receptor의 인식능이 증가한다고 보고한 것과 일치한다(11,17). 또한, 20°C에서 UV중합을 한 4VPy-MIPs가 MAA-MIPs보다 (S)-(+)-ibuprofen을 1.2배 가량 더 흡착시키는 것으로 보아 4VPy-MIPs가 MAA-MIPs보다 (S)-(+)-ibuprofen에 대해 보다 좋은 친화력을 보이는 것으로 추론된다(Figure 5). 이러한 인공 receptor의 인식능 차이는 template와 단량체의 functional group과 template의 화학적 친화력의 관계에 기인된다. Kempe와 Vlatakis는 MAA 단량체의 carboxyl group과 theophylline의 극성기 사이에는 수소결합이 형성되는 반면, 4VPy 단량체의 N을 함유하고 있는 부분과 Cbz-L-Asp-OH의 carboxyl group사이에는 수소결합 외에 이온 상호작용이 형성된다고 보고하였다(7,18). 또한, Figure 5에서 보는 바와 같이 20°C에서 UV중합한 MAA-MIPs가 40°C에서 열중합한 MAA-MIPs보다 (S)-(+)-ibuprofen을 1.9배 가량 더 흡착시키는 것으로 보아 UV중합이 열중합보다 우수함을 알 수 있다 단량체의 성질뿐만 아니라, 중합온도, 개시반응 조건 등이 인공 receptor의 성질에 영향을 줌을 알 수 있다.

MIPs의 receptor특성

제조된 MIPs의 binding sites의 특성을 규명하기 위해 Scatchard 분석을 수행하였다. -20°C에서 중합한 4VPy-MIPs 50 mg과 0.1 mM, 1.0 mM, 2.0 mM, 5.0 mM, 10.0 mM, 20.0

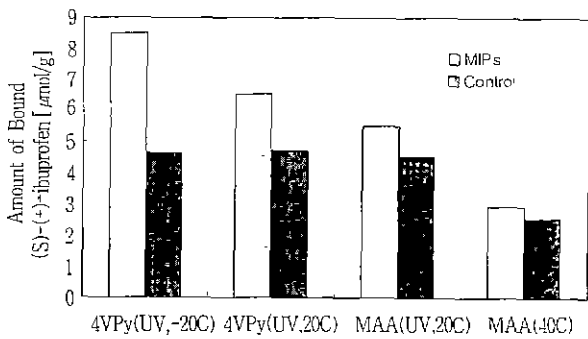


Figure 5. Binding properties of (S)-(+)-ibuprofen to MIPs synthesized at various polymerization conditions. 4VPy(UV, -20C). 4-vinylpyridine polymer synthesized under UV(366nm) at -20°C. 4VPy(UV, 20C): 4-vinylpyridine polymer synthesized under UV(366nm) at 20°C. MAA(UV, 20C) methacrylic acid polymer synthesized under UV(366nm) at 20°C, MAA(40C). methacrylic acid polymer synthesized at 40°C.

mM의 (S)-(+)-ibuprofen, (±)-ibuprofen, ketoprofen 용액 각각 2 mL씩을 시험관에 넣고 평형에 이르게 한 뒤, 액상부분을 채취하여 분석하였다. (S)-(+)-ibuprofen의 경우 Figure 6에서 보는 바와 같이 흡착되는 (S)-(+)-ibuprofen의 양이 고농도의 (S)-(+)-ibuprofen부근에서 포화곡선을 나타냄을 알 수 있었다. 또한, 이렇게 얻은 결과를 binding sites의 양 n과 해리 상수 K_D 를 구하기 위해 식(1)에 따라 Scatchard plot을 하였다. 전형적인 흡착공정에 의하면 receptor의 binding sites가 균일한 친화도를 지니므로 한 개의 직선이 그려지게 된다. 그러나 본 실험에서는 그림에서 보는 바와 같이 2개의 직선이 그려지는 것을 통해 친화도가 서로 다른 2개의 binding sites가 존재함을 추론할 수 있었다 이를 통해 제조된 MIPs에는 기공의 형태와 작용기에 의한 specific binding sites와 고분자 network에 의한 non-specific binding sites가 동시에 존재하는 것으로 사료된다. 이러한 가정하에 4VPy-MIPs의 specific binding sites, n은 4.9 µmol/g이고, 해리 상수 K_D 는 0.68 mM으로 계산되었다.

한편, (S)-(+)-ibuprofen과 화학적 구조가 비슷한 ketoprofen을 이용하여 Scatchard 분석을 수행하였다. 그 결과, Figure 7에서 보는 바와 같이 1개의 직선이 그려졌으며 이를 통해 ketoprofen은 제조된 (S)-(+)-ibuprofen imprinted polymers에 대해 1종류의 binding sites에만 흡착함을 알 수 있었으며 이는 polymer network의 non-specific binding sites인 것으로 사료된다.

인공 receptor에 대해 (S)-(+)-ibuprofen의 흡착과 비교하기 위해 (R)-(-)-ibuprofen의 흡착을 실험하고자 하였으나 (R)-(-)-ibuprofen을 시장에서 구할 수 없어 (R)-(-)-ibuprofen과 (S)-(+)-ibuprofen이 각각 50%씩 구성된 (±)-ibuprofen 라세믹 혼합물에 대해 Scatchard 분석을 수행하였다(Figure 8). 이를 통해 non-specific binding sites의 양에 대한 specific binding sites의 양의 비율(Specific binding sites n / Non-specific binding sites n, 4.9/12=0.41, 4.3/16.2=0.27)을 구하여 상대적인 선택성의 차이를 추론하고자 하였다. 그 결과, Table 2에서 보는 바와 같이 (S)-(+)-ibuprofen에 대해서는 0.41인 반면, (±)-ibuprofen에 대해서는 0.27로 계산되었다. 이것은 (±)-ibuprofen의 경우에는 50%를 구성하고 있는 (R)-(-)-ibuprofen이 specific binding보다는 non-specific binding을 하여서 순수 (S)-(+)-ibuprofen의 경우보다 작은 수치를 나타내는

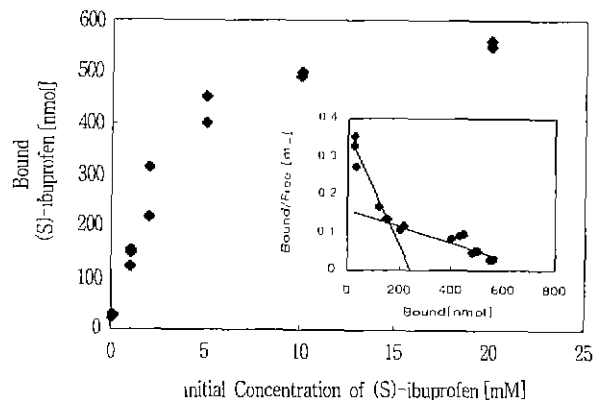


Figure 6. Binding isotherm of (S)-(+)-ibuprofen to the (S)-(+)-ibuprofen imprinted polymer and the Scatchard plot.

Table 2. Binding sites n and dissociation constants K_D obtained from the Scatchard analysis.

	Specific binding		Non-specific binding		Ratio of Specific/ Non-specific binding sites
	n [μ mol/g]	K_D [mM]	n [μ mol/g]	K_D [mM]	
(S)-(+)-ibuprofen	4.9	0.68	12.0	3.78	0.41
(\pm)-ibuprofen	4.3	0.61	16.2	5.64	0.27
ketoprofen	--	--	15.1	1.80	

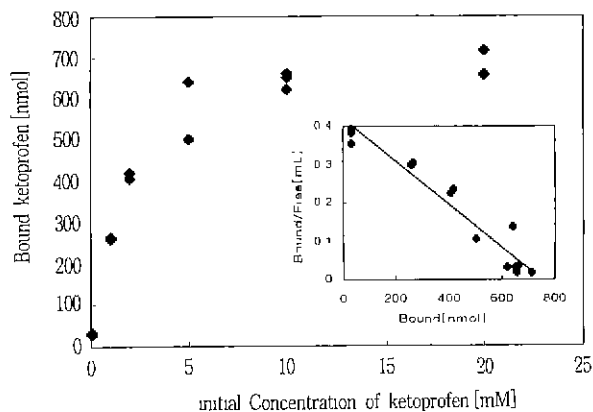


Figure 7. Binding isotherm of ketoprofen to the (S)-(+)-ibuprofen imprinted polymer and the Scatchard plot.

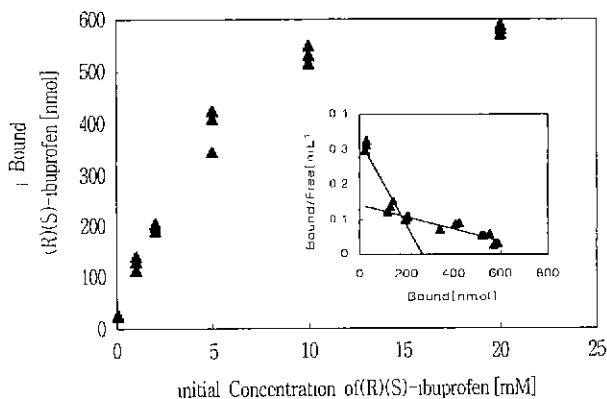


Figure 8. Binding isotherm of (R)(S)-ibuprofen to the (S)-(+)-ibuprofen imprinted polymer and the Scatchard plot.

것으로 추론된다. 이는 본 실험에서 제조한 인공 receptor가 (R)-(-)-ibuprofen보다 (S)-(+)-ibuprofen에 대해 더 높은 친화도를 갖고 있음을 보여준다. 또한, 제조된 인공 receptor를 HPLC 고정상으로 사용할 때 (S)-(+)-ibuprofen과 (R)-(-)-ibuprofen간에 분리가 일어날 수 있는 가능성과 Scatchard 분석이 인공 receptor의 선택성을 검증할 수 있는 screening tool 중의 하나가 될 수 있음을 보여준다.

요 약

본 연구에서는, molecular imprinting 기술을 이용하여

(S)-(+)-ibuprofen에 대해 선택성을 가지는 인공 receptor를 제조하고, Scatchard 분석을 통해 제조된 인공 receptor에 ibuprofen 키랄 분자들이 흡착되는 특성을 보다 쉽게 검증할 수 있었다.

실험결과, 기능성 단량체로 methacrylic acid보다는 4-vinylpyridine을 사용하였을 때 단량체와 template 사이에 형성되는 상호작용의 차이로 인해 batch binding에서 1.2배 높은 흡착능을 나타내었다. 또, 상대적으로 낮은 온도에서 UV중합을 할 때가 사전 배열이 더 잘 일어나 열중합보다 1.9배 더 효과적이었다. 혼합용매로 유기용매를 사용하였을 때 3.6~8.6 μ mol/g의 (S)-(+)-ibuprofen이 흡착되었고, 물이 첨가되면 소수성 상호작용의 증가로 총 흡착량은 증가하나 specific binding의 효과를 얻을 수 없었다 Binding kinetics를 조사한 결과, (S)-(+)-ibuprofen이 MIPs와 15분 이내에 평형에 도달함을 알았다.

MIPs내의 binding sites의 특성을 규명하기 위해 Scatchard 분석을 수행한 결과, 본 연구에서 제조된 인공 receptor는 (S)-(+)-ibuprofen에 대하여 서로 다른 친화도를 가지는 2개의 binding sites 즉 specific 과 non-specific binding sites 모두가 존재하는 반면 ketoprofen에 대해서는 non-specific binding sites 만이 있음을 알 수 있었다. Specific binding sites는 4.3~4.9 μ mol/g이고, 해리 상수는 0.61~0.68 mM로 계산되었다.

Non-specific binding sites의 양에 대한 specific binding sites의 양의 비율을 구하였을 때, (S)-(+)-ibuprofen에 대해서는 0.41인 반면, (\pm)-ibuprofen에 대해서는 0.27로 계산되어 본 실험에서 제조한 인공 receptor가 (R)-(-)-ibuprofen보다 (S)-(+)-ibuprofen에 대한 친화도가 높다고 추론되었다.

감 사

본 연구는 97년도 교육부 과학기술기초 중점 연구사업비에 의하여 연구되었으며 연구비 지원에 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

- 1 Wainer, I. and D. Drayer (1988), Drug stereochemistry. Analytical method and pharmacology, Marcel dekker press, 209-225.
- 2 Andersson, L., B. Sellergren, and K. Mosbach (1984), Imprinting of Amino acid derivatives in macro porous polymers, *Tetrahedron Letters*, 45, 5211-5214.
- 3 Glad, M., O. Norrlov, B. Sellergren, N. Siegbahn, and K. Mosbach (1985). Use of silane monomers for mole-

- cular imprinting and enzyme entrapment in polysiloxane coated porous silica, *J. Chromatography*, **347**, 11-23
4. Shea K. J. and T. K. Dougherty (1986), Molecular Recognition on Synthetic Amorphous surfaces. The influence of functional group positioning on the Effectiveness of molecular recognition, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1091-1093
 5. Dual, P. K. and F. H. Arnold (1991), Template-Mediated Synthesis of Metal-Complexing Polymers for Molecular Recognition, *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 7417-7418.
 6. Chen, G., Z. Guan, C. Chen, L. Fu, V. Sundaresan, and F. H. Arnold (1997), A glucose-sensing polymer, *Nature Biotechnology*, **15**, 354-357.
 7. Kempe, M., L. Fischer, and K. Mosbach (1993), Chiral Separation Using Molecularly Imprinted Heteroaromatic Polymers, *J. Mole. Recog.*, **6**, 25-29.
 8. Sellergren, B. and K. Mosbach (1988), Highly Enantioselective and Substrate-Selective Polymers Obtained by Molecular Imprinting Utilizing Noncovalent Interactions NMR and Chromatographic Studies on the Nature of Recognition. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5853-5860.
 9. Andersson, L. I., D. J. O'Shannessy, and K. Mosbach (1990), Molecular recognition in synthetic polymers. preparation of chiral stationary phases by molecular imprinting of amino acid amides, *J. Chromatography.*, **513**, 167-179.
 10. Gamez, P., B. Dunjic, C. Pinel, and M. Lemaire (1995), Molecular imprinting effect in the synthesis of immobilized rhodium complex catalyst, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8779-8782.
 11. Muller, R., L. I. Andersson, and K. Mosbach (1993), Molecular imprinted polymers facilitating a β -elimination reaction, *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, **14**, 637-641.
 12. Kriz, D. and K. Mosbach (1995), Competitive amperometric morphine sensor based on an agarose immobilised molecularly imprinted polymer, *Anal. Chim. Acta*, **300**, 71-75.
 13. Piletsky, S. A., E. V. Piletskaya, A. V. Elgersma, K. Uano, and I. Karube (1995), Atrazine sensing by molecularly imprinted membranes, *Biosensors & Bioelectronics*, **10**, 959-964
 14. Goldstein, A., L. Aronow, and A. Kalman (1990), "Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology". 2nd edition, John Wiley & Sons, 47-52.
 15. Matsui, J., Y. Miyoshi, O. Dohlhoff-Dier, and T. Takeuchi (1995), A Molecularly imprinted Synthetic Polymer Receptor Selective for Antrazine, *Anal. Chem.*, **67**, 4404-4408.
 16. Sellergren, B. (1990), Molecular recognition in macroporous polymers prepared by a Substrate Analogue Imprinting strategy, *J. Org. Chem.*, **55**, 3381-3383
 17. Ramstrom, O., L. I. Andersson, and K. Mosbach (1993), Recognition Sites Incorporating Both Pyridinyl and Carboxyl Functionalities Prepared by Molecular Imprinting, *J. Org. Chem.*, **58**, 7562-7564
 18. Vliatakis, G., L. I. Andersson, R. Muller, and K. Mosbach (1993), Drug assay using antibody mimics made by molecular imprinting, *Lett. to Nature*, **361**, 645-647.