

분자 각인 막의 선택적 분리

이 정 우 · † 박 중 곤
경북대학교 공과대학 화학공학과
(접수 : 2005. 6. 17., 게재승인 : 2005. 6. 24.)

Selective Separations Using Molecularly Imprinted Membranes

Jeong Woo Lee and Joong Kon Park†

Dept. of Chemical Engineering, Kyungpook National University, Taegu 702-701, Korea

(Received : 2005. 6. 17., Accepted : 2005. 6. 24.)

This review presents the preparation, transport mechanism and application of molecularly imprinted membranes (MIM). Molecular imprinting has now been established as a technique which allows the creation of tailor-made binding sites for many classes of compounds. MIM have some advantages; a high capacity due to a large surface area, faster transport of substrate molecules and faster equilibrium of binding cavities compared to molecularly imprinted particles. MIM were prepared by covalent and non-covalent chemical bonding systems, by interactions between functional monomer and template. MIM can be prepared by in-situ polymerization, wet phase inversion, dry phase inversion, and surface imprinting method. MIM can continuously separate mixtures based on facilitated or retarded diffusion of the template. MIM can change their permeability in the presence of templates. MIM have a potential to be used to separate chiral compounds and materials with similar structures. However the application of MIM by the chemical industries is still in its infancy stages.

Key Words : Molecularly imprinted membranes (MIM), molecularly imprinted polymers (MIP), chiral separation.

서 론

분자각인이란 특이한 물질을 인식하는 선택적 친화력을 가진 고분자 매트릭스 (polymer matrix)를 제조하는 기술이다. 세포의 유지와 재생이 분자인식을 기초로 하는 단순하지만 특이한 화학 반응의 조합에 의해 통제되어지기 때문에 분자인식이라는 개념에 관련된 화학 분야는 생리적 현상을 이해하기 위한 강력한 수단이 될 수 있다. 이처럼 분자 인식은 생물학적 작용이 그 기원이기 때문에 분자인식을 할 수 있는 합성분자를 제조하는 것은 생물 작용성 인공 분자를 제조하는 것이라 할 수 있다(1).

분자각인 고분자 (molecular imprinting polymers, MIP)는 각인될 수 있는 분자 (주형분자, template)와 수소결합, 전자적 상호작용, 금속이온의 배위결합에 의해 주형분자와 반응할 수 있는 기능을 가진 단위체 (기능성 단분자, functional monomer)와 고분자 매트릭스를 가교 결합할 수 있는 기능을 가진 과량의 불활성 단위체 (가교제,

cross-linker)의 혼합물을 중합함으로써 제조될 수 있다. 이와 같이 제조된 고분자에서 주형분자를 제거하면 화학적 기능과 주형분자의 3차원적인 구조가 상호 보완적으로 구성된 결합자리가 형성되며 이를 MIP라고 한다. 지금까지 이 기술은 아미노산(11-14), 펩티드(15), 단백질(16), 뉴클레오티드 (Nucleotide)와 뉴클레오시드 (Nucleoside), 탄수화물 (9-10), 그리고 알칼로이드, 항생제, 신경 안정제 등의 약물 (17, 18), 스테로이드, 코르티스테로이드 등의 생리활성 물질(29-34), 제초제, 살충제(40), 금속 이온(35, 36) 등 약 20 종류 이상의 화합물에 대한 분자인식 고분자가 제조 보고 되었으며, 현재까지 MIP가 제조된 몇몇의 화합물에 대하여 Table 1에 열거하였다.

Table 1. Template classes used for MIPs

Class of Compound	Reference
Sugars and derivatives	9-10
Amino acids and derivatives	11-14
Peptides and proteins	15-16
Therapeutic drugs	17-28
Steroids	29-34
Metal ions	35-36
Aromatic hydrocarbons and derivatives	37
Dyes	38-39
Pesticides	40

† Corresponding Author : Department of Chemical Engineering, Kyungpook National University, Taegu 702-701, Korea
Tel : +82-53-950-5621, Fax : +82-53-950-6615
E-mail : parkjk@knu.ac.kr

한편 많은 연구자들이 MIP를 이용한 거울상 이성질체 (racemic) 화합물의 분리에 집중하고 있다. 거울상의 관계에 있는 한 쌍의 광학 이성질체는 동일한 물리·화학적 성질을 가지고 있으므로 보통의 혼합물을 구별하는 방법을 적용하기에는 불가능하며 오로지 키랄 환경 (chiral environment) 하에서만 가능하다(2). 키랄 환경 하에서는 두 개의 광학 이성질체가 키랄 환경과 작용하여 물리·화학적 성질이 서로 다른 두 개의 부분 입체 이성질체 (diastereomer)의 관계에 있게 되기 때문에 가능한 것이다. 생체는 본질적으로 비대칭이므로 키랄 환경으로 작용하며 따라서 한 쌍의 광학 이성질체는 생체 내에서 서로 다른 물리·화학적 성질을 나타내고 결국 다른 생리활성을 나타낸다(3). 예를 들면, 라세미형태로 유통되는 의약품의 두 광학 이성질체 중 종종 하나의 광학 이성질체만이 우리가 원하는 약리작용 혹은 생리활성을 나타내고 다른 절대 배열을 가진 광학 이성질체는 아무런 생리활성을 나타내지 않거나 혹은 생체에 심각한 부작용을 초래하는 경우가 많이 알려져 있다. 1950년대 말 진정제나 수면제로 사용된 thalidomide는 상품화 된 후 S-이성질체에 의해 신경독성 태아기형을 유발시키는 부작용을 나타내었다(4). 이와 같이 서로 거울상의 관계에 있는 한 쌍의 광학 이성질체가 생체 내에서 서로 다른 생리활성을 나타내기 때문에 서로 다른 거울상인 두 개의 광학 이성질체를 분리하거나 혹은 구별하는 노력은 1848년 파스퇴르가 타르타르산의 나트륨·암모늄의 광학분할을 보고한(5) 이래로 다양하게 이루어지고 있다. 거울상인 두 개의 광학 이성질체를 분리하거나 구별하는 방법은 최근에 이르러 화학, 약학, 의학, 생물학 등 입체화학에 관련된 분야의 연구자들 및 광학적으로 순수한 키랄 의약품을 제조하고자 하는 제약학 등의 분야에서 큰 관심의 대상이 되고 있다.

라세미 혼합물을 분리하는 방법으로는 분별 결정법, 미생물학적 방법, 동적효소 광학 분할, 액체 크로마토그래피법, 소량의 광학 분할이 가능한 회분식 공정 등이 있다. 그러나, 위에서 열거한 방법에 비해 연속적이고, 쉽게 제조할 수 있으며, 고효율적인 선택적 투과막을 이용한 광학 분할 기술이 각광을 받고 있으며 또한 궁극적 기술이 될 것이다(6, 7). Piletsky 등은 1990년에 Wulff에 의해 제안된 분자각인 기술 (Molecularly Imprinted Technology)을 선택적 투과막 제조 방법에 접목하여 광학 분할을 보고했다(8). 최근에는 분리개념에서 환경친화적이고 공정 단순화에 매우 유리한 막 형태의 MIP가 개발되었으며, 이러한 막을 이용한 감지와 분리 시스템에 대한 많은 연구가 진행되고 있

다(7, 17, 38, 42-46).

본 총설에서는 선택적 분리를 위한 여러 가지 MIM의 제조원리와 방법에 대해서 살펴보고, 템플릿과 기능성 단위체의 화학적 결합 형태 및 물리적 변화에 따른 영향을 조사하여 MIM의 제조방법에 따른 목적물질의 분리 및 인식 특성을 조사하고자 한다. 지금까지 MIM이 응용된 분야에 대하여 각 분야별로 구분하여 그 특성을 조사함으로써 향후 MIM의 발전방향을 제시하고자 하며 MIM의 선택성을 개선할 수 있는 방법을 조사하여 실제 산업화에 적용할 수 있는 방법을 탐색하고자 한다.

Molecularly Imprinted Membranes (MIM) 합성 원리

분자 인식 고분자의 제조 절차는 Fig. 1과 같이 주형분자 (템플릿)를 용매 (porogen)에 용해시킨 후 주형분자 일부분과 결합할 수 있는 작용기를 가진 중합 가능한 기능성 단위체의 복합체를 형성한다. 이 단계에서 주형분자 주위에 기능성 단위체가 결합자리에 미리 정렬되어 결합된다. 그 후 주형 분자와 결합된 기능성 단위체의 배열을 유지하기 위해 과량의 가교제와 중합 개시제를 첨가하여 고분자 중합시킨다. 습식 상 변환법으로 MIM을 제조하는 경우 주형분자 없이 위의 과정으로 고분자 중합을 한 후 중합고분자에 주형분자를 넣어 중합고분자 사슬상의 기능성 단위체와 주형분자 간의 복합체를 형성하기도 한다. 다음 중합된 고분자에서 템플릿을 제거함으로써 주형분자와 일치하는 입체 특이적인 공극을 가진 분자인식 고분자가 합성 제조된다(29). 이때 초기 고분자 합성 반응은 열화학적 (thermochemical) 혹은 광화학적 (photochemical)인 방법에 의해서 합성이 진행된다. 두 합성기술의 차이는 물질 전달에서 나타나는데, 열화학적으로 준비된 고분자는 느린 물질 전달이 나타날 수 있지만 어떤 임의의 온도에서는 두 방법이 거의 같은 정도의 분리 능력을 가진다. 저온에서는 빛을 이용한 방법이 열을 이용한 방법보다 훨씬 높은 분리능력을 지니지만 온도가 증가할수록 거의 같은 분리능력을 나타낸다. 특히 이 과정에서 고분자의 다공성 (porosity)이 중요한 역할을 하며, 빛을 이용한 경우가 더 많은 공극 구조를 가지는 것으로 알려져 있다. 열적으로 준비된 고분자는 공극의 팽창이 이루어지지 않는 장점이 있는 것으로 알려져 있지만 실제 용액에서 MIM이 사용되는 경우 각인자리에 주형분자가 결합되면 막이 팽창하거나 수축하는 현상을 보이며 이를 대문효과 (gate effect)라고 한다(8, 47, 48). 또한 템플릿을 용해시키는 용매 (porogen)는 합성된 고분자의 특성을 결

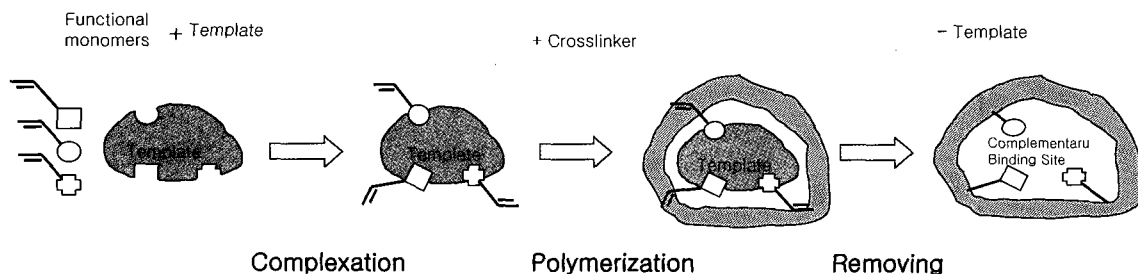


Figure 1. Schematic diagram of molecularly imprinted polymer preparation(25).

정하는데 중요한 역할을 하며 특히 극성 용매는 극성 분자를 용해하기 때문에 주형과 기능성 단분자 사이에 일어나는 결합을 파괴시킬 수도 있다. MIM을 합성할 때 작용하는 온도, 압력, 결합자리, 결합에너지 (단위체-단위체, 템플릿-단위체, 템플릿-용매, 용매-단위체) 등과 같은 물리적 조건은 합성된 고분자의 강도 및 온도에 대한 안정성, 결합 자리 및 선택성에 영향을 미친다(49).

기능성 단위체와 템플릿 복합체

분자 인식 고분자는 기능성 단위체와 템플릿의 결합 형태에 따라 크게 두 가지로 나누어 볼 수 있다. 먼저 템플릿과 기능성 단위체가 공유결합을 형성하여 중합된 고분자에 공간적 배열이 고정화되는 것이다. 이에 대한 대표적인 예는 esters를 사용한 sugar 유도체의 각인이다. 두 번째는 수소결합, 정전기적 인력, 소수성결합 등의 일련의 비공유결합 상호작용으로서 템플릿 주위에 기능성 단위체가 자동적으로 배열 형성되는 것이다(29).

공유결합에 의해 MIM을 제조하는 경우, 고분자 중합 공정 동안 템플릿과 기능성 단위체 결합이 안정하게 유지된다. 이에 높은 선택성을 지닌 분자인식 고분자를 얻기 쉬운 장점이 있다. 그러나 안정된 공유결합을 형성하는 결합 공정 때문에 제조된 분자 인식 고분자를 분광학적 분리(chromatographic separation)에 응용할 경우, 때때로 적합하지 않을 수 있으며, 다양한 템플릿에 대하여 쉽게 분리되고 재결합되는 적당한 covalent system을 찾기가 매우 어렵다. 그러므로 응용에 제한이 따르는 단점이 있다(50). 공유결합으로 제조된 MIM은 주형분자가 존재하는 액상에서 사용되는 경우 대부분 MIM이 수축되는 gate effect를 나타내고 있다. 이에 비하여 비공유결합 방식은 절차 면에서 공유결합 방식에 비해 더 단순하고 쉽다. 즉 복합체 형성 과정이 단순히 템플릿과 기능성 단위체의 혼합으로 이루어질 수 있으며, mild한 조건 하에서 템플릿을 쉽게 제거할 수 있다. 그러나 비공유결합은 결합력이 강하지 못하며 결합을 형성하는 정도는 각각의 템플릿과 기능성 단위체 간의 평형에 영향을 받기 때문에 중합조건에서 안정된 결합을 유지하고 주형분자와 단위체의 결합체를 완전하게 하기 위해서는 과량의 기능성 단위체가 필요하다는 단점이 있다(50). 이는 평형을 넘어서는 과량의 기능성 단위체가 고분자 중합에 참여하게 되어 인식자리 cavity 외에도 기능성 ligand가 random하게 과량 존재하게 되어 흡착선택도를 떨어뜨리는 결과를 유발하게 된다(78). 비공유결합으

로 제조된 MIM은 주형분자가 존재하는 액상에서 팽창하여 투과도가 증대되는 gate effect를 나타내고 있다.

공유결합과 비공유결합의 단점을 보완하기 위해 두 가지 결합방식이 상보된 MIP 제조방법이 보고되었다(30). 공유결합으로 주형 분자와 단위체를 결합하여 중합한 다음, 제조된 고분자에서 공유결합된 템플릿과 기능성 단위체를 가수분해시켜 수소결합 형태를 가질 수 있는 MIP를 제조함으로써 흡·탈착이 비공유 결합방식으로 적용되는 MIP를 제조하는 방식이다. 이렇게 제조된 MIP는 좀 더 정교하며 높은 특이성과 균일한 결합 자리를 가지는 장점이 있다.

합성 성분

MIM을 제조할 때 템플릿과 강한 상호작용을 하는 기능성 단위체를 선택하는 것이 매우 중요하다. MIM 제조에 보편적으로 사용되는 기능성 단위체는 methacrylic acid, acrylic acid, itaconic acid, vinylpyridine, vinylimidazole, N-[(4 vinyl benzyl) imido] diacetate, N,N,N-trimethyl aminoethyl methacrylate가 있다. 단위체의 특징은 가교제 단량체와 결합할 수 있도록 2중 결합과 주형분자와 결합인력, 수소결합, 정전기적 인력 등을 제공할 수 있는 ligand를 지니고 있다. 그 중에 MAA (Methacrylic acid)가 보편적으로 사용된다. 이것은 MAA가 hydrogen-donating 또는 accepting 작용기를 가진 어떤 템플릿과도 상호작용이 가능한 루이스 산과 염기의 기능을 가지고 있기 때문이다. 특히 두 가지 functionalities를 가진 분자를 템플릿으로 사용하는 경우 동시에 이중의 수소결합을 하므로 좀 더 안정된 결합을 유지할 수 있기 때문이다(33).

MIM 제조시 기능성 단위체와 결합한 템플릿을 3차원 구조의 matrix에 고정화하기 위해 기능성 단위체와 가교할 수 있는 다량의 가교제 (crosslinker)를 첨가하게 된다. 대표적인 가교제로는 4-vinylbenzene, N,N-methylene-bisacrylamide, N,N-phenylene-bisacrylamide, 2,6-bisacrylamidopyridine, ethylene glycol dimethacrylate, trimethylolpropane trimethacrylate 등이며 2중 결합을 2개 이상 지니고 있는 것이 특징이다.

MIM 제조 기법

선택적 투과성 막에 의한 광학분할 (optical resolution)이 기존의 powder형의 MIP에 비교하여 연속적이고 간단한 조작과 우수한 에너지 효율의 장점을 가지고 있기 때문에

Table 2. The characteristics of covalent and non-covalent bonding systems

Systems	Covalent	Non-covalent
Bonding Types	Ester Ketal Schiff-base	Hydrogen bonding Electrostatic interactions Hydrophobic interactions metal coordination
Merits	High selectivity Stable template-monomer complex	Simpler and easier procedure Separation under mild conditions
Demerits	Unfavorable use in Chromatographic separation. Limited application	Unstable template-monomer complex Formation of unfavorable binding site
Gate effect	shrinking lower permeability	swollen higher permeability

이에 관한 많은 연구가 진행되고 있다. 1990년에 Piletsky에 의해 제조된 L-phe 각인 막을 이용한 L-phe와 D-phe의 분리가 최초로 보고된 이후 여러 가지 기능성 단위체를 이용한 다양한 막 제조방법이 보고되고 있다(7, 17, 38, 42-46). MIM은 MIP로 이루어져 있거나 MIP를 함유한 막으로 구성되어 있다. MIM은 MIP의 특성을 가지며 동시에 막의 형태를 유지하여야 하기 때문에 MIM의 제조방법은 MIP보다는 쉽지 않다.

MIP 막은 제조 방법에 따라 크게 5가지로 구분하여 볼 수 있다. 지금까지 bead 형의 제조 방법과 동일하게 제조된 고분자를 다공성 재질의 판위에 coating하여 막을 제조하는 in situ 중합방법과 중합된 고분자를 막 형태로 만들어 불로 고화시켜 막을 제조하는 wet phase (phase inversion) 법과 막 형태로 제조된 고분자를 건조시켜 막을 제조하는 dry phase법과 기존에 제조되어 있는 막에 기능성을 가진 기능기를 붙여 분자 인식 고분자 막을 제조하는 surface법으로 분류 될 수 있다.

MIP 입자 이용법

MIP는 고압과 다양한 유기용매에 대한 강산 내성을 가지므로 chiral 화합물나 유사구조 혼합물의 분석 혹은 분리를 위해 HPLC 칼럼에 충전되어 고정상으로 사용되기 적당하다. 그러나 이 MIP는 bulk 형태로 제조되기 때문에 고분자 particle의 50%를 사용하지 못하게 되는 단점이 있지만 작은 입자를 준비하기 위해 분쇄, sieving과 sizing과정을 거친다(51). MIP 입자를 두장의 미세여과 (microfiltration) 막 사이에 충전시켜 사용할 수 있으며 이는 막의 고유한 분리 기능보다는 흡착체로서의 기능을 이용하게 된다(52, 53). 상용화되어 있는 “membrane-SPE discs”에 유사하게 MIP 입자를 적절한 다공성 고분자 matrix에 심어 넣는 방법을 다른 예로 들 수 있다.

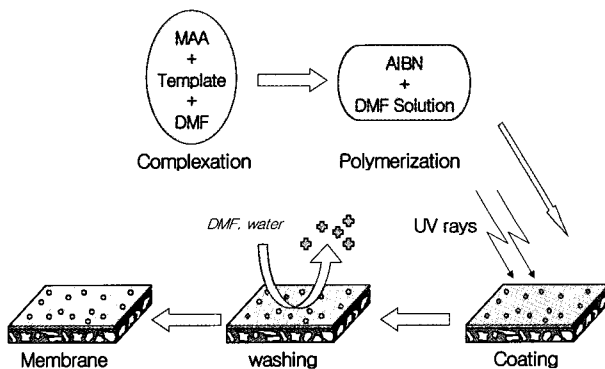


Figure 2. MIP membrane preparation by in situ polymerization.

제자리 (in-situ) 각인 막

In-situ 중합 방법은 기존의 MIP를 제조하는 방법과 동일하게 템플릿, 기능성 단위체, 용매와 개시제를 혼합하여 glass filter같은 다공성의 판 위에 coating한 다음 중합하여 제조하며(42, 43) Fig. 2에 제조 과정을 도식하였다. 아크릴아마이드 (acrylamide)와 아크릴레이트 (acrylates)를 광중합하여 제조한 MIM은 기계적 안정성 (mechanical stability)은

매우 낮으며(54) MAA와 EDMA를 공중합하여 제조한 MIM은 50-100 nm의 작은 알갱이 (nodule)로 이루어져 있고 잘 부스러지는 단점이 있다(55). oligourethan과 acrylate로 제조된 60-120 μm 두께의 MIM은 막의 유연성과 기계적 안정성이 만족할 만하다(56). 이와 더불어 polyester를 공극형성제 (porogen, pore former)로 사용하여 막의 투과도 (permeability)를 높일 수 있다(57).

In-situ imprinting 방법에 의하여 diethylaminoethyl methacrylate를 기능성 단위체로 하는 L-phe 각인 막을 제조하여 전기투석에서 racemic 혼합물과 유사구조 아미노산과의 선택적 투과능을 조사하면 템플릿 분자로 사용된 L-phe가 광학이성체인 D-phe보다 2배 정도 flux가 크게 나타나며, 유사물질인 tyrosine과 tryptophan보다는 flux가 100배 더 큰 flux를 나타내었다. 1996년 Mathew-Krotz와 Shea(42)는 MAA을 기능성 단위체로 하고 9-ethyladenine을 템플릿으로 하는 MIP 막을 제조하여 단일 compound와 혼합물에 대한 투과성 실험을 진행한 결과 템플릿과 템플릿유도체 분자의 이동이 다른 유사한 구조의 분자에 비교하여 더 빨랐으며 flux는 0.5 nmol/cm² h에 달하였다. 또한 9-ethylenadenine 각인 막에서 adenine에 대한 guanosine의 선택인자 (selectivity factor)값이 3.4로 가장 높은 값을 가졌다.

건조 상 전환 각인 막

Dry phase는 기능성 단위체인 DIDE-resin (L-H-Asp(OcHex)-Ile-Asp(OcHex)-Glu(OBzl)-CH₂)을 THF에 용해시킨 다음 flat dish에 부어 THF를 증발시켜 막을 제조한다. 용액을 증발시켜 고형화한다는 점이 in-situ imprinting 방법과의 가장 큰 차이점이다. Dry phase의 막을 제조하는 도식은 Fig. 3에 나타내었으며 용매의 증발로 고분자를 고형화하는 것은 많이 소개되어 있다(6, 7, 58-61). Dry phase imprinting 방법으로 제조된 MIM의 투과도 (permeability)는 일반 membrane에 비교하여 매우 높다. Yoshikawa et al.(7, 17, 44)은 소수성 side group으로 구성된 tetrapeptide를 가진 polystyrene와 템플릿을 막에서 혼합하여 complexation시킨 다음 혼합액을 주조한 후 용매를 증발하여 MIM을 제조하는 방법을 제시했다.

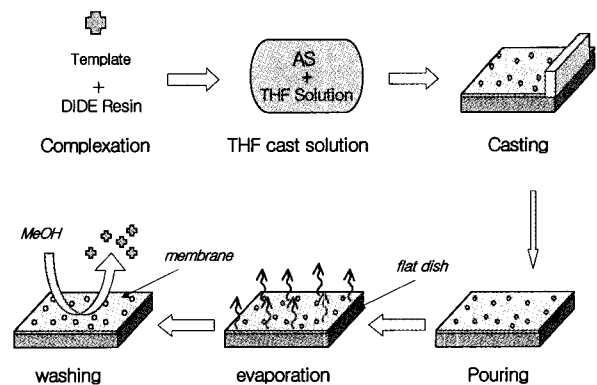


Figure 3. MIP membrane preparation by dry phase inversion.

DIDE-resin을 기능성 단위체로 제조된 Boc-D-Trp 각인 막은 D,L-Trp의 투과 선택성을 가지지 못한 반면, Boc-L-Trp 각인 막은 L-Trp보다 D-Trp를 더 잘 투과하였으며, 이것의

투과계수비 (PD/PL(cm²/h))가 1.4이었으며 Boc-L-Trp만이 템플릿으로 사용되는 경우 MIP에 분자인식 자리를 형성함과 동시에 투과 통로를 형성하는 효과가 있었다. 1997년 Yoshikawa et al(62)의 보고에 의하면 L-amino acid로 구성된 tetrapeptide를 가진 polystyrene과 L-amino acid (Boc-L-Trp)를 사용하여 제조된 MIP와 D-amino acid로 구성된 tetrapeptide를 가진 polystyrene과 D-amino acid (Boc-D-Trp)를 사용하여 제조된 MIM만이 선택적 흡착능을 가졌다. 즉 동일한 형의 isomer로 제조된 MIM 만이 각각의 템플릿에 대한 선택적 흡착능을 지니는 것으로 보고되었다. 또한 첨가된 템플릿의 양이 사용된 resin양의 0.5에서 5배로 증가됨으로서 MIM 의 흡착 선택성이 1.3에서 5.9까지 증가하였다. 제조된 MIM 이 전기 투석 (electrodialysis)에 적용되는 경우 앞에서 보고 된 확산에 의한 선택적 투과의 양상과 달리 템플릿으로 사용된 분자가 막을 더 잘 투과하며 이 때 그 분자의 투과 선택도는 5.9이었다.

습식 상 전환 각인 막

Wet phase 방법은 MIP 고분자액을 주조 (casting)한 다음 비용매 (non-solvent)에 접촉시킴으로써 MIP 고분자액을 고화 (precipitation)하여 MIM을 제조하는 방법으로서 Fig. 4에 도시된 바와 같다. Kobayashi et al.(38, 45, 46)은 기능성 단위체로 acrylic acid와 마구조 물질인 acrylonitrile을 템플릿과 같이 DMSO에 용해하여 고분자액을 주조한 다음 물에서 고화시켜 MIM을 제조하였다. 상전환법 (phase inversion)에 의한 분자각인법은 기존의 많은 막 제조물질, 셀룰로오스 아세테이트 (cellulose acetate) 등(14, 39, 63-65)에도 적용되고 있다. polyethylenglycol은 이 경우에도 공극형성제로 사용될 수 있어 막의 투과도가 높아질 수 있다(20). wet phase 법으로 제조된 MIM은 대부분 액상 (aqueous phase)에서 사용되어지지만 유기환경 (organic environment)에 노출되면 막의 팽창 (swelling)과 더불어 고분자사슬의 재배열이 일어나 주형물질에 대한 기억을 상실하는 단점이 있다. 또한 각인자리의 한계성과 각인자리의 무작위적인 분포는 앞으로 해결되어야 할 과제이다.

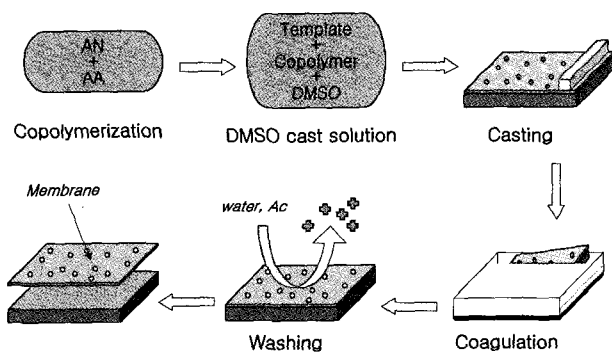


Figure 4. MIP membrane preparation by wet phase inversion.

Kobayashi et al.(38, 45, 46)이 제조한 막은 매우 큰 macrovoids와 분리층에 약 20-50 nm의 평균 직경의 공극을 지닌 비대칭 구조를 가지고 있다. Wang et al(38, 45)은 theophylline을 템플릿으로 하여 AA와 AN이 공중합된 MIP

막을 제조하여 유사구조 물질인 caffeine과의 선택적 흡착능에 관한 보고를 했다. 낮은 온도의 주조용액 (casting solution)과 침전조 (precipitation bath)에서 제조된 MIP 막은 높은 온도에서 제조된 것보다 complex 형성 효율이나 템플릿의 선택도가 우수하였다. 즉 10℃와 40℃의 온도에서 제조된 고분자는 각각 1.25와 0.26 (μmole of THO/g of membrane)의 흡착량을 나타내었다.

Phase inversion의 과정 이전에 주형분자와 기능성 단분자간의 complex 형성과정도 MIM의 흡착 투과 특성에 큰 영향을 미친다. Park et al.(66, 67)은 D-Phc을 주형분자, AA를 기능성 단분자, AA를 선행가교제로 사용하여 wet phase 법으로 MIM을 제조하였다. MIP 고분자 액의 제조과정에서 증합초기에 AA와 주형분자의 complex를 형성하고 AA와 AN을 증합하는 경우 (in-situ implanting)와 AA와 AN의 증합액에 주형물질을 섞어 주형분자와 고분자사슬의 구성 요소가 된 AA와 complex를 형성한 경우 (post implanting) 각각의 MIM은 다른 형태적 특성을 보이며 상반된 흡착 선택도를 나타내었다.

표면 각인 막

표면 각인법 (surface imprinting method)는 기존의 두꺼운 glass filter나 microfiltration membrane의 표면이나 공극 내에 MIP 합성 혼합물을 채워넣고 증합을 하여 복합 (composite) MIM을 합성하는 것을 의미한다. 제조된 MIM은 모든 막내의 pore가 mip로 채워진 두꺼운 막이다. 막의 투과성 (permeability)을 증가시키기 위해서는 막의 두께를 줄일 필요성이 있다. 이러한 시도로써 20 nm 공극의 알루미늄 막 위에서 MAA/EDMA의 얇은 MIP 막을 제조하거나(68) 셀룰로오즈 막 위에 얇은 MIP 막을 합성하였다(69). Surface imprinting 방법으로 제조된 MIM의 base membrane은 MIM에 공극이나 결합용량 (binding capacity)를 늘려주는 역할을 하게 된다. 기존의 역삼투막, 나노여과, pervaporation에 사용되는 막을 base membrane으로 하여 기능성을 획기적으로 높일 수 있다.

Surface Imprinting에 의한 제조된 또 다른 MIM은 theophylline 존재 하에 acrylic acid와 N,N-methylene bis-acrylamide의 graft 공중합함으로써 최초로 제조되었지만 막을 제조하기 위해 특별히 고안된 base 고분자를 사용해야 하며, MIM functionalization을 가지기 위해 장시간의 반응시간이 필요하고, affinity membrane으로는 적당하지 못한 매우 낮은 투과성의 단점을 나타내고 커다란 macrovoid를 가진 견고한 비대칭성 공극 구조를 가지는 장단점을 나타낸다 (70).

MIM의 분리 특성

촉진 (facilitated) 및 지연 (retarded) 투과

기존의 MIP system에서 템플릿과 인식자리의 재결합은 접촉이 용이한 표면에서 이루어지므로 인식자리 cavity의 크기가 공극의 직경보다 비교적 작고, 템플릿과 인식자리의 상호작용이 MIP 입자의 외부 표면에 존재하는 인식자리 cavities에서 발생한다. 그러나 MIM의 경우는 고분자 막

을 통한 전달이 고려되어야 한다. Non-porous polymer의 내부에 있는 인식자리 cavities는 템플릿과 거의 접촉할 수 없으며, porous polymer 막은 상대적으로 접촉이 용이하다. MIM은 MIP입자에 비해 몇 가지 장점을 지니고 있다. MIM은 표면적이 넓고 외부에서 작용하는 압력에 의하여 유체가 막의 내부를 통과하므로 단순한 확산계와 비교하면 목적 물질이 고분자 내의 인식자리와의 결합평형에 도달하는 속도가 빠르다. 이렇듯 MIP 입자에 비해 훨씬 빠른 비처리 속도를 지니게 되는 MIM의 선택적 투과 메커니즘은 막 내부를 통한 물질 전달 특히, 막 내부의 인식자리 cavities와 주형분자의 접촉을 통한 물질전달이 고려되어야 한다. 막 형태의 분자인식 고분자의 선택적 물질전달 메커니즘은 크게 두 가지 형태로 나타날 수 있다. 먼저 주형분자만을 통과시키는 전달 메커니즘이다. 이것은 분자인식 고분자의 공극을 형성하고 있는 cavity가 특이적으로 주형분자에게만 선택적으로 작용하여 주형분자만을 이동시키는 메커니즘이며, 또 다른 메커니즘은 주형분자만 통과시키지 않는 양상의 메커니즘이다. 이것은 분자인식 고분자에서 보편적으로 나타나는 메커니즘으로 대표적인 주형분자 전달 양상이다(71).

MIM 내에서 주형분자와 인식자리 cavities의 접촉은 다음과 같이 설명할 수 있다. 즉, 주형분자와 인식자리 cavities의 접촉이란 MIM 내의 인식자리 cavities가 특이적으로 주형분자에게만 선택적으로 작용하는 것으로 고분자와 주형분자 사이의 상호작용에 관한 것이다. 공중합 과정 중 특히, 각인 과정 중 주형분자와 상보적으로 생성되는 인식자리 cavities의 증가와 함께 channel이 만들어지고, 각인된 channel은 큰 pore들 사이에서의 입구 역할(Fig. 5)을 하게 된다. 즉, microporous한 막에서의 분자 각인이라 cavities내에 위치한 기능성 그룹의 수와 성질에 상응하는 결합강도를 통해 주형분자와의 선택적 작용을 할 수 있는 cavities를 생성하는 것이다(72). 각인된 cavities에 의해 만들어진 channel은 더 큰 pore 사이에서 입구 역할과 함께 주형분자에게만 선택적으로 작용하게 된다. 막 내부의 형태에 따라 살펴보면, 용액 확산 메커니즘에 의해 물질 전달이 지배되는 비다공성 막과 체거름에 의해 물질 전달과 분리가 일어나는 다공성막이 있다. MIP막 내부에서 주형분자에 대한 선택성을 나타낼 수 있는 cavities는 비다공성막보다 다공성막에서 주형분자와의 접촉이 용이하므로, 다공성막에서의 체거름과 더불어 cavities에서의 선택적 물질전달이 고려되어야 한다. 따라서, cavities와 주형분자의 선택적 작용에 기인한 MIP막의 선택적 물질 전달 메커니즘은 보다 유용한 확산 경로를 통한 주형분자에 대한 선택적 수착 (sorption)에 기인한 촉진 투과 (facilitated permeation)에 의해 주형분자만 통과시키는 메커니즘과 MIP막의 보편적 양상으로, 각인된 cavities와 주형분자의 친화력에 의해 주형분자만 cavities에 머무르게 되어 결국, 주형분자에 대한 지연 투과 (retarded permeation)로 인해 주형분자만 통과시키지 않는 메커니즘으로 나타난다(71). MIP막의 특성과 기질 반응의 강도를 결정하는 요소는 기능성 단량체들의 상호작용의 수, 기능성 단량체와 주형분자 사이의 특이한 결합 강도, 정전기적 인력 (ion-ion, ion-dipole, dipole-dipole)과 수소결합, 주형분자의 크기와 형태, 주형 분

자 구조 말단의 형태적 특성 등이다(73-75).

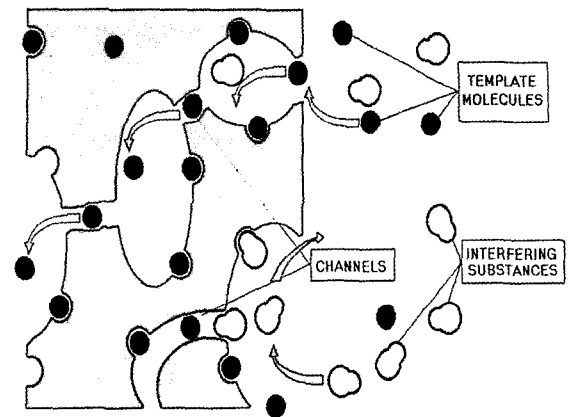


Figure 5. Possible role of the template-specific channels in molecular recognition: only template molecules and molecules with smaller size than template can pass through the imprinted channels(71).

그러나 MIM을 통한 실제 주형분자의 투과를 촉진투과와 지연투과의 모델로 간략화하기에는 그 양상이 너무 복잡하다. In-situ imprinting 법으로 제조된 MIM은 대부분 확산이동의 양상을 보이며 농도가 낮아질수록 주형물질의 투과선택도가 높아지는 투과촉진 이동 양상을 보이고 있다(68). Wet phase inversion method로 제조된 MIM은 일반적으로 확산이동의 경향을 보이고 투과선택도는 거의 1의 값을 보이지만(6, 58-59) 전기투석 (electrodialysis) 하에서는 투과선택도 값이 6(58), 4.6(60), 2.3(63)의 큰 값을 나타낸다.

많은 MIP composite 막은 주형목적 물질과 결합을 하면 MIM의 투과도와 전도도가 변한다고 보고되고 있다(8, 47). 주형물질과 인식자리 cavity 간에 공유결합이 형성되는 경우 막이 강하게 수축하여 투과도가 감소하게 되며(48) 주형물질 atrazine이 결합되면 막의 전도도가 6배나 증가하며(55). 비공유결합이 형성되는 경우 투과도가 증가하는 경향이 있으며 theophylline 각인 막에 theophylline이 결합하면 MIM이 팽창하여 (swollen) 다른 solute의 확산속도가 1.23 배 증가한다(69). 이렇게 주형목적 물질이 인식자리 cavity에 결합하면 MIM이 팽창 수축하여 투과도가 달라지는 것을 대문효과 "gate effect"라고 한다.

Wet phase inversion MIM은 MIP 주조 용액을 고화시키는 immersion step에서 MIM의 thin layer가 형성되므로 막의 흡착속도에 큰 영향을 미친다. 적절한 상전환 조건에 따라서 제조된 MIM의 10분간 흡착용량이 다른 조건에서 제조된 MIM의 수시간 동안에 흡착된 용량보다 크기도 하다(20).

MIM의 실제 주목적은 용액으로부터 주형 목적물질은 연속적으로 분리해내는 것이지만 목적물질이 인식자리 cavity에 결합되어 지연투과가 형성되는 mechanism이 적용되는 경우, MIM은 결합 (bind)-세척 (wash)-분리 (elute)의 순환 (cycle) 공정으로 분리에 사용되기도 한다(76). 이 경우 MIM의 결합용량 (binding capacity)을 증대시키는 것이

Table 3. Batch profiles of the amounts of adsorbed (desorbed) D,L-Phe, fractional difference and volume flux measured by UF process using the DIM10 membrane(67). 5 pieces of membrane were used at each batch operation (Initial D,L-Phe Conc.: 50 mg Phe/L, pH 6, working volume: 50 ml).

Batch	Phe Retain [mg/L]		Fractional difference D and L (%)	Vol [mL]	Phe Uptake [mg], (%)		Phe Desorb [mg], (%)		Mean flux [$m^3/(m^2s) \times 10^{-3}$]	
	D	L			D	L	D	L	Adsorp.	Desorp.
Initial	25	25		50						
1st	16.377	14.245	7	11.9	0.103 (34.5)	0.128 (43.0)	0.0948 (92)	0.0395 (31)	0.207	0.215
2nd	10.992	8.610	12.2	6.85	0.036 (32.9)	0.039 (40.0)	0.0341 (94)	0.0179 (46)	0.218	0.197
3rd	7.881	5.211	20.4	3.2	0.010 (28.3)	0.011 (39.5)	0.0089 (89)	0.0010 (10)	0.204	0.192
4th	4.805	2.616	29.5	1.65	0.005 (39.0)	0.005 (50.0)	0.0042 (85)	0.0006 (12)	0.212	0.230
5th	2.850	1.226	39.8	0.75	0.001 (40.7)	0.001 (53.0)	0.0006 (60)	0.0000 (3)	0.206	0.191

MIM 개발의 최대 과제가 된다(77).

D-Phe 각인 고분자막의 분리특성

앞 절에서와 달리 최근 발표된 D-Phe이 wet phase imprinting된 MIM은 매우 특이한 투과 특성을 보이고 있다 (67). AA와 Acryl amide (AAm)의 몰비로 1 : 1 로 혼합한 기능성 단분자에 D-Phe과 DMSO를 혼합하여 복합체 (complex)를 형성시켰다. 복합체에 AIBN과 AN을 첨가하여 공중합시키고 캐스팅 및 증류수에 고화시켜 D-Phe 각인 MIM을 커 in-situ implanting method로 제조하였다. 한외여과 실험은 Stirred Ultrafiltration Cell (8050, Amicon Co., LTD, USA)을 사용하여 43 mm의 D-Phe 각인 막을 UF cell에 장착하고, D,L-Phe 50 mg/L 라세믹 용액 50 mL를 cell에 넣어 25°C, 1기압 하에서 투과시켰다. 한외여과에 사용된 막을 UF cell에 장착하고, 5% AcOH 수용액을 cell에 넣어 25°C, 1기압 하에서 투과시키는 전공정의 반복 실험을 5회 실시한 결과가 Table 3과 같이 나타나 있다. 투과액만의 조성에 의하면 목적주형물질의 농도가 높아 촉진 투과에 의한 주형물질의 이동으로 보여진다.

그러나 MIM 내에 흡착된 총량에 의하면 L-Phe의 흡착량에 비하여 D-Phe의 흡착량도 80% 이상에 달한다. 하지만 탈착을 실시하는 경우 흡착된 D-Phe은 90% 이상 탈착이 되지만 L-Phe은 흡착된 양의 30% 정도만 탈착이 된다. 이는 다음과 같이 설명된다. Fig. 6과 같은 MIM의 FT-IR peak 분석에서 in-situ implanting method에 의하여 제조된 MIM은 1610 cm^{-1} 부근에서 강력한 peak를 나타내므로 P(AN-co-AA)의 carboxyl group과 phenylalanine의 amino group 사이에서 강력한 coupling reaction이 일어나 amide group이 각인 막 내부에 존재하게 됨을 나타낸다. 이들 amide group도 주형 분자와 수소 결합을 할 수 있게 되며 이들이 흡착과정에서 오히려 L형 phenylalanine과 더 결합을 잘 하게 되어 막내의 L-Phe 흡착량이 상대적으로 많으며 탈착과정에서도 L-Phe이 D-Phe보다 쉽게 탈착되지 않는다. 이는 D-Phe 및 L-Phe이 동량으로 섞여있는 페닐알라닌 라세믹 용액 속에 막을 담귀두고 흡착시키는 경우에서도 확인된다(66, 78). 막의 촉진투과 또는 지연투과 모델은 MIM의 제조과정 중 주형분자와 기능성 단분자 간의 반응에 의해서도 영향을 받게 된다.

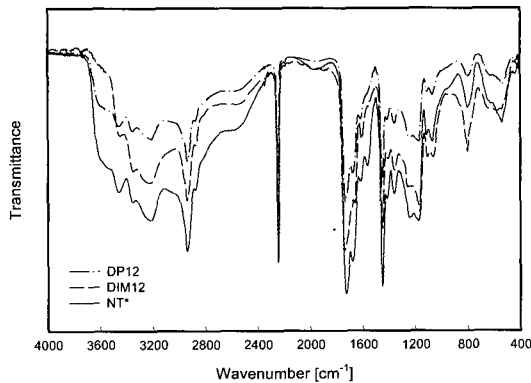


Figure 6. FT-IR spectra of D-Phe imprinted P(AN-AA-AAm) membrane prepared by the wet phase inversion method (NT*: P(AN-AA-AAm) prepared without template, DIM12: prepared by the in-situ implanting procedure, DP12: prepared by the post implanting procedure. NT*, DIM12, DP12: The ratio of AAm to AA was 0.25. Membrane was washed with 5% AcOH and washed with water(49)).

전망 및 적용

템플릿의 분자적 인식, 다양한 용매에 대한 안정성, 기계적 및 열적 안정성과 지속적이며 안정적인 선택능 등의 장점 때문에 분자각인 고분자는 지난 일십년 동안 관심이 집중되어 왔다. 분자각인 고분자는 racemic 혼합물과 유사구조 물질의 분석 분리 시스템에 주로 적용되어 왔으며, 최근에 이르러 단시간에 많은 용량을 처리할 수 있다는 장점으로 막을 이용한 연속적인 분리 시스템의 개발에 관한 연구가 진행되고 있다. 분자각인 고분자 막 (MIM)의 다양한 제조방법이 연구되고 있으며 MIM을 통한 투과도와 선택성 등이 모델 제시와 함께 조사되고 있다. MIM의 제조방법별로 MIM의 기작별로 선택투과성이 서로 크게 달라지지만 현재까지 어느 정도 정리가 되고 있다. 천연계에 존재하는 대부분의 생체 구성물질들은 광학적으로 거울상을 가진 광학 이성질체로 존재하고 있으며, 이러한 각각의 이성질체는 생체 내에서 서로 다른 역할을 수행한다.

특히 약용물질의 반 이상이 비대칭성 물질이고 이중 90% 이상이 racemic 혼합물이며, 이들 racemic 혼합물의 두 enantiomer는 약효가 서로 다르기 때문에 순수한 물질로 분리하는 것에 대한 중요성이 강조되고 있다. 이에 MIM을 이용한 racemic 혼합물의 분리는 더욱 중요해 질 전망이다. 이에 분자 각인 기술을 응용한 MIM을 산업적 적용에 유리한 제조 방법으로서의 개발이 요구되며 특히 선택성과 분리효율이 우수한 MIM 시스템의 개발이 요구되고 있다.

감 사

본 연구는 초정밀 생물분리 기술연구센터의 연구비 지원으로 수행되었으며, 이에 감사를 드립니다.

REFERENCES

- Wulff, G. (1993), Molecular Interactions in Bioseparations, edited by That T. Ngo. 363, Plenum Press, New York.
- Sheldon, R. A. (1996), Chirrotechnology, Marcel Dekker Inc. 18, New York.
- Brewster, J. H. (1986), Stereochemistry and the Origins of Life, *J. Chem. Edu.* **63**, 667-669
- Hornback, J. M. (1998), Organic Chemistry, Brooks/Cole Publishing Company, 245
- Fieser, L. F. and Fieser, M. (1952), Textbook of Organic Chemistry, Maruzen Publishing Company, 241-245
- Yoshikawa, M., Izumi, J., Kitao, T., Koya, S., and Sakamoto, S. (1995), Molecularly Imprinted Polymeric Membranes for Optical Resolution, *J. Membr. Sci.* **108**, 171-175
- Yoshikawa, M., Izumi, J., Kitao, T., and Sakamoto, S. (1996), Molecularly Imprinted Polymeric Membranes Containing DIDE Derivatives for Optical Resolution of Amino Acids, *Macromol.* **29**, 8197-8203
- Piletsky, S. A., Dubey, I. Y., Fedoryak, D. M., and Kukhar, V. P. (1990), Substrate-selective Polymeric Membranes. Selective Transfer of Nucleic Acid Components, *Biopolym. Kletka.* **6**, 55-58
- Matsui, A., J., Takeuchi, T., Yano, K., Muguruma, H., Elgersma, A. V., and Karube, I. (1995), Recognition of Sialic Acid using Molecularly Imprinted Polymer. *Anal. Lett.* **28**, 2317-2323.
- Hilal, N. and Kochkodan, V. (2003), Surface Modified Microfiltration Membranes with Molecularly Recognising Properties. *J. Membr. Sci.* **213**, 97-113.
- Dabulis, K. and Klibanov, A. M. (1992), Molecular Imprinting of Proteins and Other Macromolecules Resulting in New Adsorbents. *Biotechnol. Bioeng.* **39**, 176-185.
- Haginaka, J. and Kagawa, C. (2002), Uniformly Sized Molecularly Imprinted Polymer for d-chlorpheniramine Evaluation of Retention and Molecular Recognition Properties in an Aqueous Mobile Phase, *J. Chromatogr. A.* **948**, 77-84.
- Wang, H. Y., Xia, S. L., Sun, H., Liu, Y. K., Cao, S. K., and Kobayashi, T. (2004), Molecularly Imprinted Copolymer Membranes Functionalized by Phase Inversion Imprinting for Uracil Recognition and Permselective Binding, *J. Chromatogr. B.* **804**, 127-134.
- Reddy, P. S., Kobayashi, T., Abe, M., and Fujii N. (2002), Molecular Imprinted Nylon-6 as a Recognition Material of Amino Acids, *Europ. Polym. J.* **38**, 521-529
- Kempe, M. and Mosbach, K. (1995), Separation of Amino Acids, Peptides and Proteins on Molecularly Imprinted Stationary Phase, *J. Chromatogr. A.* **691**, 317-323.
- Yoshikawa, M. and Izumi, J. (2003), Chiral Recognition Sites Converted from Tetrapeptide Derivatives Adsorbing Racemates as Print Molecules, *Macromol. Biosci.* **3**, 487-498.
- Yoshikawa, M. J. and Izumi, T. Kitao, (1996), Enantioselective Electrodeialysis of N-alpha-acetyltryptophans through Molecularly Imprinted Polymeric Membranes. *Chem. Lett.* **8**, 611-612.
- Kobayashi, T., Wang, H. Y., and Fujii, N. (1995), Molecular Imprinting of Theophylline in Acrylonitrile-Acrylic Acid Copolymer Membrane, *Chem. Lett.* **10**, 927-928.
- Kielczynski, R. and Bryjak, M. (2005), Molecularly Imprinted Membranes for Cinchona Alkaloids Separation, *Sep. Purifi. Tech.* **41**, 231-235.
- Ramamoorthy, M. and Ulbricht, M. (2003), Molecular Imprinting of Cellulose Acetate-sulfonated Polysulfone Blend Membranes for Rhodamine B by Phase Inversion Technique, *J. Membr. Sci.* **213**, 207-214.
- Trotta, F., Drioli, E., Baggiani, C., and Lacopo, D. (2002), Molecular Imprinted Polymeric Membrane for Narigin Recognition, *J. Membr. Sci.* **201**, 77-84.
- Petcu, M., Schaare, P. N., and Cook, C. J. (2004), Propofol-Imprinted Membranes with Potential Applications in Biosensors, *Anal. Chim. Acta.* **504**, 73-79.
- Hattori, K., Hiwatari, M., Iiyama, C., Yoshimi, Y., Kohori, F., Sakai, K. and Piletsky, S. A. (2004), Gate Effect of Theophylline-Imprinted Polymers Grafted to the Cellulose by Living Radical Polymerization, *J. Membr. Sci.* **233**, 169-173
- Ramamoorthy, M. and Ulbricht, M. (2004), Evaluation of Molecularly Imprinted Polymer Blend Filtration Membrane under Solid Phase Extraction Conditions, *Sep. Purifi. Tech.* **39**, 211-219.
- Sudeea, R., Srichanab, T., Chuchomea, T., and Kongmarka, U. (2004), Use of Molecularly Imprinted Polymers from a Mixture of Tetracycline and its Degradation Products to Produce Affinity Membranes for the Removal of Tetracycline from Water, *J. Chromatogr. B.* **811**, 191-200.
- Donato, L., Figoil, A. and Drioli, E. (2005), Novel Composite Poly(4-vinylpyridine)/Polypropylene Membranes with Recognition Properties for (S)-naproxen, *J. Pharm. Bio. Anal.* **37**, 1003-1008.
- Piletsky, S. A., Piletskaya, E. V., Elgersma, A. V. Yano, K., and Karube, I. (1995), Atrazine Sensing by Molecularly Imprinted Membranes, *Biosen. Bioelect.* **10**, 959-964.
- Sergeyeva, T. A., Matuschewski, H., Piletsky, S. A., Bendig, J., Schedler, U., and Ulbricht, M. (2001), Molecularly Imprinted Polymer Membrane for Substance-selective Solid-phase Extraction from Water by Surface Photo-grafting Polymerization, *J. Chromatogr. A.* **907**, 89-99.
- Cheong, S. H., Suh, M. G., Park, J. K., and Karube, I. (1998), Selective Separation of Testosterone using Biofunctional Polymer, *J. Kor. Ins. Chem. Eng.* **36**, 1, 27-33.
- Cheong, S. H., McNiven, S., Rachkov, A., Levi, R. Yano, K., and Karube, I. (1997), Testosterone Receptor Binding Mimic Constructed Using Molecular Imprinting, *Macromol.* **30**, 1317-1322.
- Levi, R. S. McNiven, S. A. Piletsky, S. H. Cheong, K. Yano, and I. Karube (1997), Optical Detection of Chloramphenicol Using Molecularly Imprinted Polymers, *Anal. Chem.* **67**, 11, 2017-2021.
- McNiven, S., Yokobayashi, Y., Cheong, S. H., and Karube, I. (1997), Enhancing the Selectivity of Molecularly Imprinted Polymers. *Chem. Lett.* **12**, 1297-1298.
- Rachkov A. E., Cheong, S. H., El'skaya, A. V., Yano, K., and Karube, I. (1998), Molecularly Imprinted Polymers as Artificial Steroid Receptors, *Polym. Adv. Technol.* **9**, 511-519.
- Cheong, S. H., Rachkov, A. E., Park, J. K., Yano, K., and Karube, I. (1998), Synthesis and Binding Properties of a Noncovalent Molecularly Imprinted Testosterone-Specific Polymer, *J. Polym. Sci. : Part A : Polym. Chem.* **36**, 1725-1732.
- Gamez, P., Dunjic, B., Pinel, C., and Lemaire, M. (1995), "Molecular Imprinting Effect" in the Synthesis of Immobilized Rhodium Complex Catalyst (IRC cat), *Tetra. Lett.* **36**, 8779-8782.
- Araki, K., Maruyama, T., Kamiya, N., and Goto, M. (2005), Metal Ion-selective Membrane Prepared by Surface Molecular Imprinting *J. Chromatogr. B.* **818**, 141-145.
- Matsui, J., T. Kato, T. Takeuchi, M. Suzuki, K. Yokoyama, E. Tamiya, and I. Karube (1993), Molecular Recognition in Continuous Polymer Rods Prepared by a Molecular Imprinting Technique, *Anal. Chem.* **65**, 2223-2224.

38. Wang, H. Y., Kobayashi, Y., Fukaya, T., and Fujii, N. (1997), Molecular Imprint Membranes Prepared by the Phase Inversion Precipitation Technique. 2. Influence of Coagulation Temperature in the Phase Inversion Process on the Encoding in Polymeric Membranes, *Langmuir*. **13**, 5396-5400.
39. Reddy, P. S., Kobayashi, T., and Fujii, N. (2002), Recognition Characteristics of Dibenzofuran by Molecularly Imprinted Polymers Made of Common Polymers, *Europ. Polym. J.* **38**, 779-785.
40. Matsui, J., Miyoshi, Y., Doblhoff-Dier, O., and Takeuchi, T. (1995), A Molecularly Imprinted Synthetic Polymer Receptor Selective for Atrazine, *Anal. Chem.* **67**, 4404-4408.
41. Kriz, D., Ramström, O., and Mosbach, K. (1997), Molecular Imprinting - New Possibilities for Sensor Technology, *Anal. Chem.* **69**, 345A.
42. Mathew-Krotz, J. and Shea, K. J. (1996), Imprinted Polymer Membranes for the Selective Transport of Targeted Neutral Molecules, *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 8154-8155.
43. Hong, J. M., Andersson, P. E., Qian, J., and Martin, C. R. (1998), Selectively-Permeable Ultrathin Film Composite Membranes Based on Molecularly-Imprinted Polymers, *Chme. Master.* **10**, 1029-1033.
44. Yoshigawa, M., Izumi, J. and Kitao, T. (1997), Enantioselective Electroanalysis of Amino Acids with Charged Polar Side Chains through Molecularly Imprinted Polymeric Membranes Containing DIDE Derivatives, *Polym. J.* **29**, 205-210.
45. Wang, H. Y., Kobayashi, T., and Fujii, T. (1996), Molecular Imprint Membranes Prepared by the Phase Inversion Precipitation Technique, *Langmuir*. **12**, 4850-4856.
46. Kobayashi, T., H. Y. Wang, and N. Fujii (1998), Molecular Imprint Membranes of Polyacrylonitrile Copolymers with Different Acrylic Acid Segments, *Anal. Chim. Acta.* **365**, 81-88.
47. Piletsky, S. A., Panasyuk, T. L., Piletskaya, E. V., Nicholls, I. A., and Ulbricht, M. (2001), Receptor and Transport Properties of Imprinted Polymer Membranes - a review, *J. Mem. Sci.* **157**, 263-278.
48. Piletsky, S. A., Piletskaya, E. V., Panasyuk, T. L., El'skaya, A. V., Levi, R., Karube, I., and Wulff, G. (1998), Imprinted Membranes for Sensor Technology: Opposite Behavior of Covalently and Noncovalently Imprinted Membranes, *Macromol.* **31**, 2137-2140.
49. Kim, S. J. (2004), "Streo-selective Separation by Ultrafiltration Using D-phenylalanine Imprinted Membrane", MS Thesis, Kyungpook National University, Taegu, Korea.
50. Takeuchi T. and J. Matsui (1996), Molecular Imprinting : An Approach to Tailor Made Synthetic Polymers with Biomimetic Functions, *Acta. polym.* **47**, 471-480.
51. Mayes, A. G. and Mosbach, K. (1996), Molecularly Imprinted Polymer Beads: Suspension Polymerization using a Liquid Perfluorocarbon as the Dispersing Phase, *Anal. Chem.* **68**, 3769-3774.
52. Lehmann, M., Brunner, H., and Tovar, G. E. M. (2003), Selective Separations and Hydrodynamic Studies: a New Approach Using Molecularly Imprinted Nanosphere Composite Membranes, *Desalination*. **149**, 315-321.
53. Lehmann, M., Brunner, H., and Tovar, G. E. M. (2003), Molekular Geprägte Nanopartikel als Selektive Phase in Komposit-Membrane: Hydrodynamik und Stofftrennung in Nanoskaligen Schüttungen, *Chem. Ing. Techn.* **75**, 149-153.
54. Marx-Tibbon, S. and Willner, J. (1994), Photostimulated Imprinted Polymers: A Light-regulated Medium for Transport of Amino Acids, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1261-1262
55. Mathew-Krotz, J. and Shea, K. J. (1996), Imprinted Polymer Membranes for the Selective Transport of Targeted Neutral Molecules, *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 8154-8155.
56. Sergeeva, T. A., Piletsky, S. A., Brovko, A. A., Slinchenko, L. A., Sergeeva, L. M., Panasyuk, T. L., and El'skaya, A. V. (1999), Conductimetric Sensor for Atrazine Detection Based on Molecularly Imprinted Polymer Membranes, *Analyst.* **124**, 331-334.
57. Kimaro, A., Kelly, L. A., and Murray, G. M. (2001), Molecularly Imprinted Ionically Permeable Membrane for Uranyl Ion, *Chem. Commun.* **14**, 1282-1283.
58. Yoshikawa, M., Izumi, J., and Kitao, T. (1999), Alternative Molecular Imprinting, a Facile Way to Introduce Chiral Recognition Sites, *React. Funct. Polym.* **42**, 93-102.
59. Yoshikawa, M., Izumi, J., Guiver, M. D., and Robertson, G. P. (2001), Recognition and Selective Transport of Nucleic Acid Components through Molecularly Imprinted Polymeric Membranes, *Macromol. Mater. Eng.* **286**, 52-59.
60. Yoshikawa, M., Shimada, A., and Izumi, J. (2001), Novel Polymeric Membranes Having Chiral Recognition Sites Converted from Tripeptide Derivatives, *Analyst.* **126**, 775-780.
61. Kondo, Y. and Yoshikawa, M. (2001), Effect of Solvent Composition on Chiral Recognition Ability of Molecularly Imprinted DIDE Derivatives, *Analyst.* **126**, 781-783.
62. Yoshikawa, M., Izumi, J., Kitao, T., and Sakamoto, S. (1997), Alternative Molecularly Imprinted Polymeric Membranes from a Tetrapeptide Residue consisting of D- or L-Amino Acid, *Macromol. Rapid Commun.* **18**, 761-767.
63. Yoshikawa, M., Ooi, T., and Izumi, J. (1999), Alternative Molecularly Imprinted Membranes from a Derivative of Natural Polymer, Cellulose Acetate, *J. Appl. Polym. Sci.* **72**, 493-499.
64. Yoshikawa, M., Izumi, J., Ooi, T., Kitao, T. Guiver, M. D., and Robertson, G. P. (1998), Carboxylated Polysulfone Membranes Having a Chiral Recognition Site Induced by an Alternative Molecular Imprinting Technique, *Polym. Bull.* **40**, 517-524.
65. Kobayashi, T., Reddy, P. S., Ohta, M., Abe, M., and N. Fujii (2003), Molecularly Imprinted Polysulfone Membranes Having Acceptor Sites for Donor Dibenzofuran as Novel Membrane Adsorbents: Charge Transfer Interaction as Recognition Origin, *Chem. Mater.* **14**, 2499-2505.
66. Park, J. K., Kim, S. J., and Lee, J. W. (2003), Adsorption Selectivity of Phenylalanine Imprinted Polymer Prepared by the Wet Phase Inversion Method, *Korea J. Chem. Eng.* **20**, 1066-1072.
67. Park, J. K. and Kim, S. J. (2004), Separation of Phenylalanine by Ultrafiltration Using D-Phe Imprinted Polyacrylonitrile-Poly(acrylic acid)-Poly(acryl amide) Terpolymer Membrane, *Korea J. Chem. Eng.* **21**, 994-998.
68. Hong, J. M., Anderson, P. E., Qian, J., and Martin, C. R. (1998), Selectively-Permeable Ultrathin Film Composite Membranes Based on Molecularly -Imprinted Polymers, *Chem. Master.* **10**, 1029-1033.
69. Hattori, K., Yoshimi, Y., and Sakai, K. (2001), Gate Effect of Cellulosic Dialysis Membrane Grafted with Molecularly Imprinted Polymer, *J. Chem. Eng. Jpn.* **34**, 1466-1469.
70. Wang, H. Y., Kobayashi, T., and Fujii, N. (1997), Surface Molecular Imprinting on Photosensitive Dithiocarbamoyl polyacrylonitrile Membranes using Photograft Polymerization, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **70**, 355-362.
71. Piletsky, S. A., Panasyuk, T. L., Piletskaya, E. V., Nicholls, I. A., and Ulbricht, M. (1999), Receptor and Transport Properties of Imprinted Polymer Membranes, *J. Mem. Sci.* **157**, 263-278.
72. Sellaegren, B. and Hall, A. J. (2001), Molecularly Imprinted Polymers - Man-Made Mimics of Antibodies and Their Application in Analytical Chemistry, *Elservier.* 21.
73. Spivak, D. A. and Campbell, J. (2001), Systematic Study of Steric and Spatial Contributions to Molecular Recognition by Non-covalent Imprinted Polymer, *Analyst.* **126**, 793-797.
74. Sellaegren, B. (1999), Polymer- and Template-related Factors Influencing the Efficiency in Molecularly Imprinted Solid-phase Extractions, *TRAC-Trend Anal. Chem.* **18**, 164-174.
75. Zhang, T., Liu, F., Chen, W., Wang, J., and Li, K. (2001), Influence of Intramolecular Hydrogen Bond of Templates on Molecular Recognition of Molecularly Imprinted Polymers, *Anal. Chim. Acta.* **450**, 53-61.
76. Piletsky, S. A., Matuschewski, H., Schedler, U., Wilpert, A., Piletska, E. V., Thiele, T. A., and Ulbricht, M. (2000), Surface Functionalization of Porous Polypropylene Membranes with Molecularly Imprinted Polymers by Photograft Copolymerization in Water, *Macromol.* **33**, 3092-3098.
77. Ulbricht, M., Belter, M., Langenhangen, M., Schneider, F., and Weigel, W. (2002), Novel Molecularly Imprinted Polymer (MIP) Composite Membranes Via Controlled Surface and Pore Functionalizations, *Desalination*. **149**, 293-295.
78. Park, J. K., Oh, C. Y., and Seo, J. I. (2002), Selective Adsorption of a Symmetric Theophylline Imprinted Membrane Prepared by a Wet Phase Inversion Method, *Korean J. Biotechnol. Bioeng.* **17**, 207-211.