

고분자화된 Vesicle들의 투과특성

김 공 수 · 전 미 정* · 신 재 섭*

1. 서 론

매우 오래전부터 많은 연구자들이 고분자화된 vesicle을 drug delivery system으로 이용하려는 생각을 갖고 있었다. 그러나 고분자화된 vesicle의 투과특성이 아직 구체적으로 명확하게 밝혀지지 않아 이러한 분야로의 응용에 어려움이 있었다. 그런데 최근에 고분자화된 vesicle의 투과특성에 대한 많은 연구들이 발표되고 있다. 본 총설에서는 vesicle, 고분자화된 vesicle들에 대해서 설명을 하고, 고분자화된 vesicle들의 투과특성에 대해 지금까지 발표된 결과들을 정리해 보려고 한다.

2. Vesicle

Vesicle은 molecular bilayer로 이루어진 구형의 막 내부에 물이 들어있는 구형의 공간을 가진 구조를 하고 있다. 이러한 vesicle에 관한 연구는 처음에는 복잡한 구조를 가지고 있는 biological membrane에 대한 model system으로서 연구가 시작되었다.¹ Biological membrane은 vesicle과 같은 molecular bilayer 구조를 하고 있는데, 이러한 vesicle들이 아주 간단한 model system이 될 수 있기 때

문에 생물체에서 추출한 lipid 분자들을 이용해서 vesicle을 형성시킨 다음 이러한 연구에 사용해왔다.²⁻⁷ 그 이후로 1977년에 dioctadecyldimethylammonium chloride를 sonication을 이용하여 물에 분산시킴으로써 처음으로 synthetic vesicle을 얻을 수 있음이 발표되었다.⁸ 아주 간단한 ammonium 화합물로 부터 vesicle을 형성할 수 있게 되었기 때문에 그 뒤로 많은 dialkyl surfactant들이 개발되었다.⁹ 또한 vesicle을 형성시키는 방법도 여러가지 개발되었는데,⁹ sonication 이외에도 이러한 surfactant를 유기용매에 녹인 용액을 가는 주사기로 천천히 injection하는 방법 등이 소개되었다. 그러나 이 방법을 사용하면 층이 여러개인 multilamellar vesicle이 얻어지며, sonication에 의해서는 층이 하나만 있는 unilamellar vesicle이 얻어진다. 이러한 연구는 처음에는 단순히 biological membrane의



전미정
1993 충북대 화학과(석사)



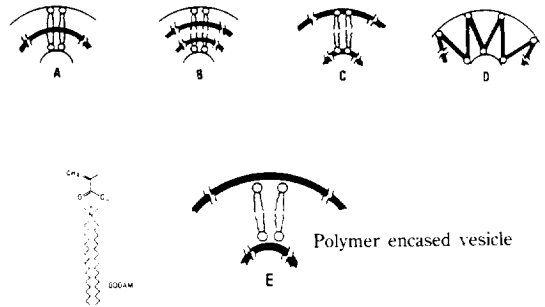
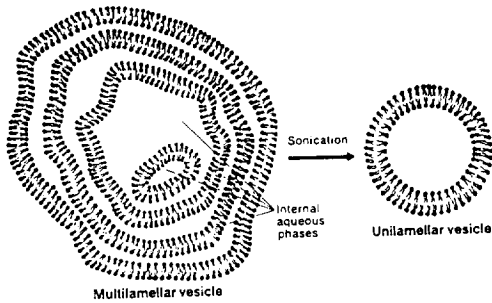
김공수
1963 광주사범대 화학과(학사)
1968 성균관대 화학과(석사)
1978 충남대 화공과(박사)
1987~ 미국 Massachusetts대 연구교수
1988 수
1981~ 현재 충북대 공업화학부 교수
현재



신재섭
1977 서울대 화학교육과(학사)
1979 한국과학기술원 화학과(석사)
1982 한국과학기술원 화학과(박사)
1982~ 미국 Rutgers대 Post Doc.
1983
1983~ 미국 Marquette대 Post Doc.
1984
1985~ 충북대 화학과 부교수
현재

Permeability Characteristics of Polymerized Vesicles

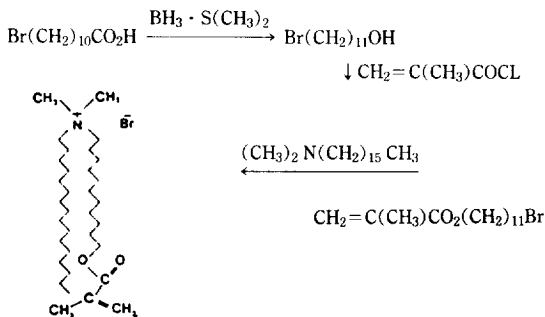
충북대학교 공과대학 공업화학부, *충북대학교 자연과학대학 화학과, (Kong-Soo Kim, Mi-Jeong Jeon*, and Jae-Sup Shin*, Dept. of Industrial & Engineering Chemistry, Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 360-763, Korea, *Dept. of Chemistry, Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 360-763, Korea



model system으로 출발하였으나^{1,11} vesicle이 가지고 있는 독특한 구조, 즉 내부에 막으로 격리된 물로 채워진 공간을 갖는 구조 때문에 광범위한 분야에 응용되기 시작했다. 예를 들어 drug carrier system,^{1,12} photochemical solar energy conversion system,^{13~15} reactivity control system^{16~18} 등 매우 많은 분야에 응용이 시도 되었다. 그러나 vesicle이 가지고 있는 불안정성 때문에, 즉 오랜기간 놓아두면 서로가 융합되어 침전이 형성되는 현상 때문에 이러한 많은 응용에는 어려움이 있었다.^{19~22} 그리하여 등장한 것이 바로 고분자화된 vesicle이다.

3. 고분자화된 Vesicle

첫 고분자화된 vesicle은 1980년에 소개되었는데²³ vesicle을 형성할 수 있는 surfactant에 polymerization을 할 수 있는 functional group을 붙여 monomeric surfactant를 합성한다. 합성과정은 아래에 소개하였다.



이렇게 합성한 surfactant를 물에서 sonication해서 vesicle을 형성시킨 다음, AIBN이나 UV를 사용하여 중합 반응을 하여 고분자화된 vesicle을 형성시킨다. 이렇게 해서 얻어진 고분자화된 vesicle은 unpolymerized인 일반적인 vesicle에 비하여 상당히 안정하며 심지어는 유기 용매에서도 어느 정도 안정함이 밝혀졌다. 그 뒤로 많은 고분자화된 vesicle들이 소개되었다.^{24~35} 그 유형을 나누어 보면 아래의 skim과 같다.

A의 경우는 말단기 끝에 중합을 할 수 있는 functional group이 붙은 경우이며^{23,36} 여기서는 두층 간의 교차 중합도 가능하다. B의 경우는 alkyl group 중간에 이중 결합이나 삼중 결합이 있는 경우이다.^{37,38} 이 경우는 각각의 층에서 중합 반응이 일어난다. C의 경우는 head group에 중합 반응을 할 수 있는 functional group이 붙어 있는 경우로^{24,36} surfactant의 head group, 즉 ionic한 부분 근처에서 중합 반응이 일어난다. D의 경우는 고분자의 사슬 중간에 ionic한 head group이 있는 경우로 이것은 위의 세가지 경우와는 형성 방법이 크게 다르다. 위의 ABC 세가지 경우에는 sonication을 해서 vesicle을 만든 다음 중합 반응을 시키는데, D의 경우는 고분자를 합성한 다음 sonication을 해서 고분자화된 vesicle을 형성시키는 것으로 그 예는 많지 않다.³³

E의 경우는 Regen과 Shin³⁹에 의해 처음으로 소개되었는데 surfactant내의 counter ion 부분에 중합 반응을 할 수 있는 methacrylate group을 도입해서 surfactant를 합성한 다음 sonication을 해서 vesicle을 만들고 중합 반응을 해서 고분자화된 vesicle을 형성시킨다. 이렇게 해서 형성한 고분자화된 vesicle은 지금까지 소개되어진 것과는 달리 vesicle을 형성하는 surfactant 부분은 일반적인 vesicle과 같은 구조를 하고 있으면서도 고분자의 단분자 층으로 이루어진 막에 의해서 이 vesicle이 안정화 되어 있다는 것이 특징이다. 즉 vesicle 내의 분자들 간의 유동성은 그대로 유지한 상태를 가진 고분자화된 vesicle인 것이다. 그래서 polymer-encased vesicle이라고 명하였다.

위의 실험 결과로 부터 한 걸음 더 나아가 Regen과 Shin은 crosslinking을 할 수 있는 surfactant를 합성한 다음 고분자화된 vesicle을 형성시키고 이 고분자화된 vesicle의 안쪽 부분에 들어 있는 surfactant 부분만을 추출해내서 단분자 층으로 이루어진 고분자 막을 형성시켰다.⁴⁰ 이렇게 해서 얻어진 고분자의 구조는 구형을 하고 있음이 전자현미경 사진으로 확인되었다. 이러한 구조를 갖는 polymeric sample을 "ghost vesicle"이라고 명하였다.^{42,43}

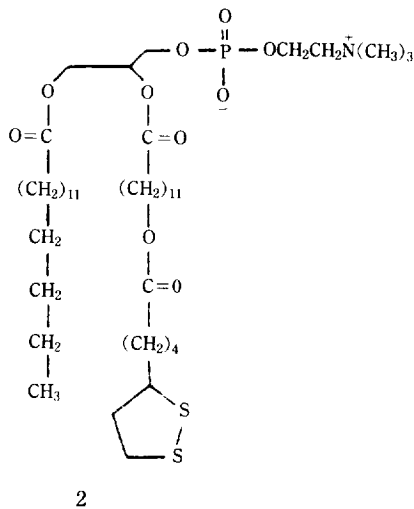


표 1. [³H] Glucose에 대한 Vesicle들의 투과도

lipid		k (hr ⁻¹)	P (10 ⁻⁷ cm hr ⁻¹)
α-MA	monomer	0.080	2.7
	polymer	0.032	1.0
ω-MA	monomer	0.16	2.6
	polymer	0.084	1.4
butadiene taurine	monomer	0.12	4.6
	polymer	0.069	2.3
butadiene PC	monomer	0.14	4.6
	polymer	0.041	1.4

표 2. [¹⁴C] Sucrose에 대한 Vesicle들의 투과도

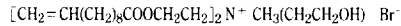
surfactant	10 ¹¹ P (cm/s)
1	11.7
poly(1)	0.24
1+2, 80/20	9.54
poly(1+2), 80/20	0.70
1+2, 60/40	8.61
poly(1+2), 60/40	2.34
1+2, 20/80	4.60
poly(1+2), 20/80	5.63
2	1.07
poly(2)	8.98
egg PC	0.31

위 두가지 surfactant를 사용하여 형성된 vesicle들의 투과도를 측정된 결과가 표 2에 표시되어 있다. 이 경우 vesicle의 중합반응은 disulfide기를 ring opening하여서 실시한다.

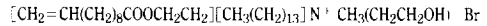
표 2에서 monomeric한 1과 2의 투과도를 비교해 보면 1의 경우가 투과도가 크다. 이것은 disulfide ring 구조가

이 vesicle 내의 alkyl chain의 packing 정도에 나쁜 영향을 주기 때문으로 생각할 수 있다. 이것은 비슷한 구조를 갖는 달걀에서 추출한 PC로 부터 형성된 vesicle이 0.31이라는 낮은 투과도를 보인다는 것을 보아도 알 수 있다. 그리고 가교가 되어 있는 poly (1)의 경우 monomeric한 경우와 비교하면 50배나 되는 투과도 감소가 일어났다. 그러나 가교를 할 수 없는 poly (2)의 경우는 monomeric한 경우와 비교할 때 오히려 투과도 증가가 일어났다. 이러한 결과는 중합반응이 일어나면 2의 경우에 고분자가 형성된 domain과 domain 사이에 break가 형성되기 때문이라고 생각되며, 1의 경우에는 가교가 일어나서 이러한 break 현상 없이 비교적 단단한 막 구조가 형성된다고 생각된다.

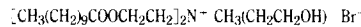
Shin 등은 여러가지 surfactant들을 합성하여 그것들의 vesicle의 투과도를 비교하였다.³² 아래에 합성된 surfactant들의 구조식이 있다.



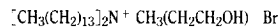
bis[2-(10-undecenoxyloxy)ethyl] (2-hydroxyethyl)methylammonium bromide(3)



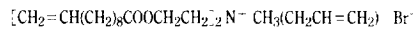
[2-(10-undecenoxyloxy)ethyl] (tetradecyl) (2-hydroxyethyl)methylammonium bromide(4)



bis[2-(undecenoxyloxy)ethyl] (2-hydroxyethyl)methylammonium bromide(5)



(ditetradecyl) (2-hydroxyethyl)methylammonium bromide(6)



bis[2-(10-undecenoxyloxy)ethyl] (allyl)methylammonium bromide(7)

이것들을 이용하여 형성한 vesicle들의 투과도를 측정된 결과가 표 3에 표시되어 있다.

표 3에서 보듯이 고분자화된 경우가 고분자화 되지 않은 경우보다 투과도가 매우 작음을 알 수 있다. 3의 경우는 고분자화된 것이 고분자화 되지 않은 것에 비해 투과도가 5배 낮았으며 이것은 이 계면활성제가 한 분자에 vinyl기

표 3. [³H] Glucose에 대한 Vesicle들의 투과도

surfactant	k (hr ⁻¹)	P (10 ⁻⁷ cm hr ⁻¹)
3	0.14	2.3
poly(3)	0.027	0.45
4	0.075	1.3
poly(4)	0.079	1.3
5	0.050	0.83
6	0.048	0.64
7	0.15	2.5
poly(7)	0.023	0.38

두개를 가지고 있어 가교결합이 가능하며 또한 vesicle의 double layer가 서로 인접한 곳에 vinyl group이 있어 윗층과 아래층 간의 가교결합도 가능하여 매우 단단한 가교결합이된 고분자 구조가 형성되었기 때문에 생각된다. 특히 7의 경우는 vesicle 내부에서의 중합반응 뿐 아니라 vesicle의 겉 부분에서의 중합반응도 가능하기 때문에 가장 낮은 투과도를 보여 주었으며, 고분자화된 경우가 고분자화되지 않은 경우에 비해 투과도가 6.5배 느렸다. 4의 경우를 보면 고분자화된 경우와 고분자화되지 않은 경우에 별 차이를 보여주지 않는데 이것은 고분자화 되므로 인해 투과도가 떨어지는 정도와 고분자화 되므로 인해 vesicle 내의 alkyl기들의 packing 구조가 무너져서 투과도가 커지는 정도가 서로 상쇄되었기 때문에 생각된다.

또한 3, 4, 7 경우의 고분자화 되지 않은 때와 5, 6의 경우를 비교해 보면 6의 경우가 투과도가 가장 낮았는데 이것은 vesicle을 형성하는 계면활성제의 alkyl기들에 의한 packing 정도가 투과도에 영향을 미치고 있음을 말해준다. 즉 다른 작용기의 방해없이 chain이 alkyl기뿐만 이루어진 경우가 vesicle 내의 분자들의 packing이 잘 이루어져 투과도를 느리게 한다고 생각된다.

5. 결 론

vesicle의 투과도를 크게 낮추려면 가교결합을 시켜야하며 계면활성제의 alkyl기에 의한 vesicle내의 분자들의 packing 정도도 투과도에 영향을 준다.

참 고 문 헌

1. J. H. Fendler, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 7 (1980).
2. A. D. Bangham, M. W. Hill, and N. G. A. Miller. In "Methods in Membrane Biology", E. D. Korn, Ed.; Plenum Press: New York, 1974; Vol. 1, p 1.
3. D. A. Tyrrell, T. D. Heath, C. M. Colley, and B. E. Ryman, *Biochim. Biophys. Acta*, **457**, 259 (1976).
4. Y. Barenholz, D. Gibbes, B. J. Litman, J. Goll, T. E. Thompson, and F. D. Carlson, *Biochemistry*, **16**, 2806 (1977).
5. A. Carruthers and D. L. Melchior, *Biochemistry*, **22**, 5797 (1983).
6. M. Rossignol, P. Thomas, and C. Grignon, *Biochim. Biophys. Acta*, **684**, 195(1982).
7. C. Huang, *Biochemistry*, **8**, 344 (1969).
8. T. Kunitake and Y. Okahata, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3860 (1977).
9. J. H. Fendler, "Membrane Mimetic Chemistry", John Wiley & Sons, New York, 1982, p 160-168.
10. S. Batzri and E. D. Korn, *Biochim. Biophys. Acta*, **298**, 1015 (1973).
11. C. D. Tran, P. L. Klahn, A. Romero, and J. H. Fendler, *J. Am.*

- Chem. Soc.*, **100**, 1622 (1978).
12. A. Romero, C. D. Tran, P. L. Klahn, and J. H. Fendler, *Life Sci.*, **22**, 1447 (1978).
13. T. Nomura, J. R. Escabi-Perez, J. Sunamoto, and J. H. Fendler, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1484 (1980).
14. M. S. Tunuli and J. H. Fendler, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2507 (1981).
15. Y. M. Tricot and J. H. Fendler, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 2475 (1984).
16. R. A. Moss and J. S. Shin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1027 (1983).
17. R. A. Moss, S. Bhattacharya, P. Scrimin, and S. Swarup, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5740 (1987).
18. R. A. Moss, P. Scrimin, S. Bhattacharya, and S. Swarup, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6209 (1987).
19. S. E. Schullery, C. F. Schmidt, P. Felgner, T. W. Tillack, and T. E. Thompson, *Biochemistry*, **19**, 3919(1980).
20. C. F. Schmidt, D. Lichtenberg, and T. E. Thompson, *Biochemistry*, **20**, 4792 (1981).
21. M. Wong and T. E. Thompson, *Biochemistry*, **21**, 4133 (1981).
22. N. O. Petersen and S. I. Chan, *Biochim. Biophys. Acta*, **509**, 111 (1978).
23. S. L. Regen, B. Czech, and A. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6638 (1980).
24. J. H. Fendler, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 3 (1984).
25. Y. Yuan, P. Tundo, and J. H. Fendler, *Macromolecules*, **22**, 29 (1989).
26. R. Elbert, A. Laschewsky, and H. Ringsdorf, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 4134(1985).
27. B. Hupfer, H. Ringsdorf, and H. Schupp, *Chem. Phys. Lipids*, **33**, 355 (1983).
28. M. F. M. Roks, R. S. Dezentje, V. E. M. Kaats-Richters, W. Drenth, A. J. Verkleij, and R. J. M. Nolte, *Macromolecules*, **20**, 920 (1987).
29. S. L. Regen, A. Singh, G. Oehme, and M. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 791 (1982).
30. N. K. P. Samuel, M. Singh, K. Yamaguchi, and S. L. Regen, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 42 (1985).
31. S. L. Regen, N. K. P. Samuel, and J. M. Kurana, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5804 (1985).
32. M. Wakita, K. A. Edwards, and S. L. Regen, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5221(1988).
33. T. Kunitake, N. Nakashima, K. Takarabe, M. Nagai, A. Tsuge, and H. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5945(1981).
34. T. Kunitake, M. Nagai, H. Yanagi, K. Takarabe, and N. Nakashima, *J. Macromol. Sci. Chem.*, **A 21**, 1237 (1984).
35. I. Cho and K. C. Chung, *Macromolecules*, **17**, 2935 (1984).
36. D. Kippenberger, K. Rosenquist, L. Odberg, P. Tundo, and J. H. Fendler, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1129 (1983).
37. H. H. Hub, B. Hupfer, H. Koch, and H. Ringsdorf, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **19**, 938 (1980).
38. P. Tundo, K. Kunitake, D. J. Kippenberger, M. Politil, and J. H. Fendler, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **21**, 81 (1982).
39. S. L. Regen, J. S. Shin, and K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 2446(1984).
40. S. L. Regen, J. S. Shin, J. F. Hainfeld, and J. S. Wall, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5756 (1984).
41. Y. K. Shin, H. S. Yoo, and J. S. Shin, *Polymer(Korea)*, **10**, 695 (1986).
42. J. S. Shin, *Polymer(Korea)*, **12**, 156(1988).

43. I. Cho and J. S. Shin, *Polymer(Korea)*, **13**, 198 (1989).
44. I. Cho and K. C. Chung, *Macromolecules*, **21**, 565 (1989).
45. I. Cho and J. G. Park, *Chem. Lett.*, 977 (1987).
46. I. Cho and J. S. Shin, *Polymer(Korea)*, **15**, 170 (1991).
47. J. S. Shin, *공업화학*, **2**, 64 (1991).
48. S. L. Regen, A. Singh, G. Oehme, and M. Singh, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **101**, 131 (1981).
49. K. Dorn, R. T. Klingbiel, D. P. Specht, P. N. Tyminski, H. Ringsdorf, and D. F. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1627 (1984).
50. S. Johnson and A. D. Bangham, *Biochim. Biophys. Acta*, **193**, 82 (1969).
51. J. Stefely, M. A. Markowitz, and S. L. Regen, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7463 (1988).
52. D. H. Bae, K. S. Kim, and J. S. Shin, *공업화학*, **3**, 335 (1992).