

## 온도감응성 Polyurethane 막의 제조 및 투과특성

김 진 흥 · 이 영 무\*

동성화학 중앙연구소 연구1실, \*한양대학교 공과대학 공업화학과  
(1996년 9월 25일 접수, 1996년 11월 21일 채택)

### Preparation of Temperature-sensitive Polyurethane Membrane and Its Permeation Characteristics

Jin Hong Kim and Young Moo Lee\*

Dongsung Chemical Co. Ltd., Suwon, Korea

\*Dept. of Industrial Chemistry, College of Engineering, Hanyang University, Seoul 133-791, Korea

(Received September 25, 1996, Accepted November 21, 1996)

**요약:** 본 연구를 통해서 온도감응성 polyurethane을 제조하여 수분의 투과거동을 검토하고 약물방출조절용 제제로의 적용가능성을 검토하였다. Polyurethane의 기계적 물성 및 Tg는 사용한 polyol의 분자량과 hard segment의 양을 이용하여 조절하였으며 온도증가에 따라 수분의 투과도가 증가함을 알 수 있었다. 따라서 온도변화에 따라 약물의 투과도가 변화하는 온도감응성 약물방출용 재료로 사용 가능성을 확인하였다.

**Abstract:** We prepared temperature-sensitive polyurethane and its water permeation characteristics for possible uses as drug delivery systems. Mechanical properties and Tg of polyurethane depend on the molecular weight of polyol and the amount of hard segment. We confirmed the increase of permeability with temperature. This fact indicates the future use of the present material in drug delivery systems.

### 1. 서 론

최근 들어 고분자 과학의 발달에 힘입어 고기능성 고분자재료를 이용하여 약물을 원하는 시간 동안 원하는 장소에서 치료유효농도로 방출시키려는 약물방출 조절시스템에 관한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 수많은 연구발표와 특허가 발표되고 있다.

당뇨병은 체장의  $\beta$ 세포에서 분비되는 인슐린의 대사 실패에 의해서 생기는 질병으로서 전세계인구의 2% 이상이 당뇨병에 의해서 고통을 받고 있으며 또한 당뇨병은 만성질병으로서 인슐린의 계속적인 투여에 의해서만 치료가 가능한 질병이다. 그러나, 현재

까지의 인슐린에 의한 당뇨병 치료방법은 주사를 통한 인슐린의 투여에 의존하고 있다. 주사를 통한 인슐린의 투여는 주사시에 환자의 고통과 투여의 번거로움이 있으며, 특히 환자의 혈당변화에 따라 필요한 양의 인슐린이 투여되지 않는데 따른 저혈당증세 및 국소반응 등 많은 부작용을 나타내고 있다. 따라서 고분자 재료를 이용하여 인슐린의 투여방법을 개선한 제제의 시급한 개발이 요구되고 있다.

Heller 등[1]은 Ethylene-vinyl acetate 공중합체를 이용하여 인슐린의 투여방법을 개선하여 당뇨병 환자에 대해서 한달간 정상혈당치를 유지하였다고 보고하고 있다. 이와 같은 고분자 재료를 이용하는 것

은 사용할 때마다 인슐린을 재충전해 주어야 하는 기존의 mechanical pump에 비해서 작은 부피내에 많은 양의 인슐린을 넣어 장기간 사용할 수 있다는 장점을 가지고 있지만 혈당변화에 따라 필요한 인슐린 양의 정확한 투여가 불가능하기 때문에 이를 개선하고자 하는 많은 연구가 연구자들에 의해서 진행되고 있다.

Brownlee 등[2]은 glucose와 glucosilated insulin과 concanavalin A의 결합차를 이용한 혈당변화에 따른 인슐린 방출조절시스템에 관한 연구를 제안한 바 있으며, Ishihara 등은 고분자막에서 redox 반응을 이용하여 막의 함수율을 변화시킴으로써 혈당변화에 따른 인슐린방출 조절시스템을 제안하였다. 이들은 glucose와 glucose의 산화효소인 glucose oxidase의 반응을 이용하여 glucose의 농도변화에 따른 인슐린 방출조절시스템을 제안하고 이에 관한 연구를 활발히 진행시키고 있다. Okano 등[3]은 열감응성 IPN 고분자막을 이용해 약물의 팽윤거동 및 이를 이용한 인슐린 방출거동을 살펴 보았다.

국내에서 인슐린 방출에 관한 연구로는 DEAE-Sphadex를 이용한 방법[4]과 glucose responsive erodible matrix를 이용한 방법에 의한 연구와 transdermal drug delivery system을 이용한 연구[5]가 있다. 그러나 국내의 혈당변화에 따른 인슐린 방출조절용 제제에 관한 연구는 거의 전무한 상태이다.

본 연구진에서는 국내에서 유일하게 약물방출 조절 시스템을 이용하여 인슐린방출 조절시스템에 관한 연구를 수행하였다[6]. 생체적합성이 우수하여 천연계에 널리 존재하는 chitosan을 이용하고 이를 개질 이용하여 혈당자동 감지형 인슐린제제에 관해서 주로 연구하고 있으며, 동일한 연구목표하에서 다공성막을 이용하여 혈당자동 감지형 인슐린 제제의 연구 등 다양한 방법을 통해서 연구를 수행하고 있으며, 이외에도 고분자 재료의 생체이식에 있어서 문제시 되는 고분자재료의 혈액적합성에 관한 연구도 병행하여 수행하고 있다. 본 연구진은 수행된 chitosan 개질을 이용한 혈당변화에 따른 인슐린 제제에 관한 연구에서 pH 및 혈당변화에 따라 인슐린의 방출속도가 약 3배 이상 변화하는 것을 관찰하였다[7, 8].

Polyurethane은 생체적합성이 우수하며, 다양한 기계적 물성을 가지고 있어 인공심장용 재료, 혈액투석막 및 의약용 부외품재료 등 다양한 분야에 적용하기 위한 노력이 이루어지고 있다. 특히 폴리우레탄은

합성시 사용된 polyol과 isocyanate의 변화에 따라 다양한 투과성능을 나타내므로 자극 감응성 약물방출 조절용 재료로 이용하려는 연구가 활발히 진행되고 있다[9, 10].

자극감응성 약물방출조절 시스템이란 기존의 단순 투과에 의해서 약물의 방출속도를 조절하는 시스템과는 달리 인체의 생리적 이상신호 즉 pH, 온도 및 전기적 자극 등에 의해서 필요한 약의 약물이 투여되는 약물방출조절 system이다[11].

예를 들면 당뇨병환자의 경우에는 혈당의 증가에 따라 glucose의 산화효소인 glucoseoxidase와 반응을 통해서 gluconic acid가 생성되고 따라서 생체의 pH가 낮아지며 pH 감응성 약물방출조절막을 통해서 당뇨병 치료제인 인슈린의 투여량이 증가하게 된다. 반면에 glucose의 양이 감소하게 되면 동일한 메카니즘을 통해서 pH가 증가되어 인슐린의 투여량이 감소하게 된다. 따라서 환자는 과량의 약물투여에 따른 부작용이 감소되며 환자가 보다 안락하게 치료를 받을 수 있게 된다[9].

감기 또는 관절염과 같은 질병은 환자에게 열과 같은 이상신호를 발생하게 되므로 생체 열의 변화에 따라 약물의 방출속도가 변화하는 열 감응성 약물방출 조절시스템에 대한 필요성이 크게 대두되고 있다.

따라서 본 연구에서는 온도감응성 polyurethane막을 제조하고 Tg 온도전후에서의 약물의 방출속도의 변화를 측정함으로써 열 감응성 약물방출 조절시스템으로의 적용 가능성을 검토하였다.

## 2. 실험

### 2. 1. 시약

본 실험에 이용한 시약을 Table 1에 나타내었다. 반응에 이용한 polyol과 chain extender는 80°C에서 감압건조하여 사용하였다.

### 2. 2. Polyurethane 합성

본 연구에 이용한 polyurethane은 prepolymer법을 이용하여 제조하였으며 일정량의 DMF를 반응용기에 채워두고 30분간 질소 blowing한 후 일정량의 P-MDI를 첨가하였다. 일정량의 polyol을 3시간에 걸쳐 서서히 첨가하면서 70°C에서 3시간 반응하였다. NCO-terminated prepolymer의 생성여부는 isocyanate titration법을 이용하여 확인하였다.

**Table 1.** Preparation of Polyurethane

Compound	Name	Supplier
<u>Polyol</u>		
PEG-500	Polyethylene glycol Mw 500	Korea-Polyol Co.
PEG-1000	" 1000	"
PEG-1500	" 1500	"
PEG-2000	" 2000	"
PEG-2500	" 2500	"
PTMG-500	Polytetramethylene glycol Mw 500	"
PTMG-1000	" 1000	"
PTMG-1500	" 1500	"
<u>Chain extender</u>		
EG	Ethylene glycol	Junsei Chem Co.
BG	1,4-buthane diol	"

NCO-terminated prepolymer solution에 일정량의 chain extender을 2시간에 걸쳐 소량씩 첨가하면서 반응을 완료하였다. 반응의 완료는 FT-IR(Nicolet Model Magna 550, USA)을 이용하여 2270cm<sup>-1</sup>에 서의 isocyanate 특성파크의 소멸로 확인하였다.

### 2.3. Film 제조 및 기계적 물성 측정

투과실험을 위해서 polyurethane film을 유리판 위에서 제조하였다. 유리판 위에 고형분 30%의 polyurethane solution을 부은 후 bar coater을 이용하여 casting하고 110°C 오븐에서 4시간 전조 후 물에 침 적시켜 polyurethane 막을 얻었다. 제조된 막의 두께는 투과실험을 위해서 사용된 막의 경우에는 10~15μm이며 기계적 물성을 측정하기 위해서 사용된 막의 경우에는 100~150μm이었다.

### 2.4. 투과도 실험 및 기계적 물성

투과도 실험은 ASTM E96(Deiccant methods CA-1)을 이용하였으며 기계적 물성은 ASTM D-638을 이용하였다. 사용된 기기는 Instron Model 4421이었다.

### 2.5. 유리전이온도

Tg는 dynamic mechanical method을 이용하여 측정하였으며 사용된 기기는 Dupont-951을 사용하였다. Dynamic mechanical test는 1Hz frequency의 dynamic torsion test를 -40°C에서 210°C의 범위에

서 측정하였으며 온도의 증가는 1°C/min이었으며 shear strain은 0.05%이었다.

### 3. 결과 및 고찰

#### 3.1. 기계적 물성

실험에 사용한 polyurethane의 polyol의 분자량에 따른 100% elongation에서의 modulus를 Fig. 1에 나타내었다. 본 연구에 이용된 polyurethane은 전형적인 strain-stress curve를 나타내었으며 기계적 물성을 검토하기 위해서 100% modulus를 선택하였다. 분자량이 증가함에 따라 100% modulus는 증가하는 것을 알 수 있었다.

또한 동일한 조성에서 hard segment의 양에 따른 100% modulus 측정 결과를 Fig. 2에 나타내었다. 측정에 사용된 polyurethane은 P-MDI, PEG/PTMG, EG와 P-MDI, PEG/PTMG, 1,4-BG를 이용하여 제조하였다. Polyol의 분자량이 증가하며 hard segment의 양이 증가할수록 100% modulus가 증가함을 알 수 있었으며 P-MDI, PEG/PTMG, EG로 이루어진 polyurethane이 EG 대신에 1,4-BG를 이용하여 제조한 polyurethane에 비해서 100% modulus가 높았음을 알 수 있었다. 100% modulus는 약물방출조절시스템에 실제 적용시 약물이 들어있는 제제가 기계적 충격에 의해서 파괴되고 과량의 약물이 체내로 방출되는 위험성을 예측하는 경우에 매우 중요한 물성이다.

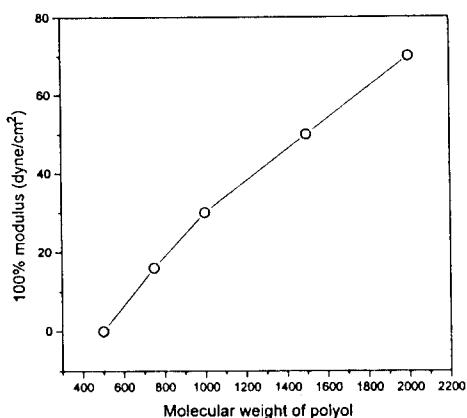


Fig. 1. Relationship between modulus at 100% elongation and average molecular weight of polyol.

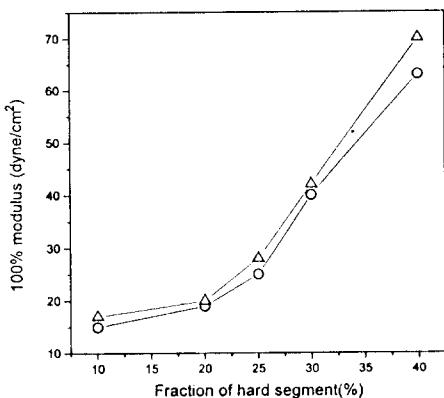


Fig. 2. Relationship between fraction of hard segment and modulus at 100% elongation.  
 (○) : PEG2000/PTMG2000/EG  
 (△) : PEG2000/PTMG2000/1,4BG

실험을 통해서 polyol의 분자량과 hard segment의 양에 따라 100% modulus의 조절이 가능함을 알 수 있었으며 chain-extender로 EG를 사용하는 경우 1,4-BG를 이용하는 경우에 비해서 100% modulus를 증가시키는데 효과적임을 알 수 있었다.

### 3.2. 유리전이온도

본 연구에서는 Tg를 dynamic mechanical methods를 이용하여 측정하였으며 polyol의 분자량과 hard segment의 양에 따른 Tg의 영향을 측정하였다.

일정한 hard segment를 가지는 polyurethane에서

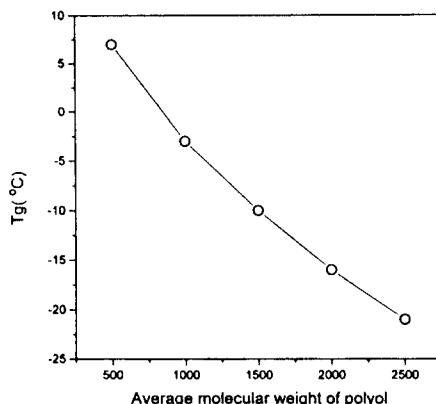


Fig. 3. Relationship between Tg and average molecular weight of polyol.

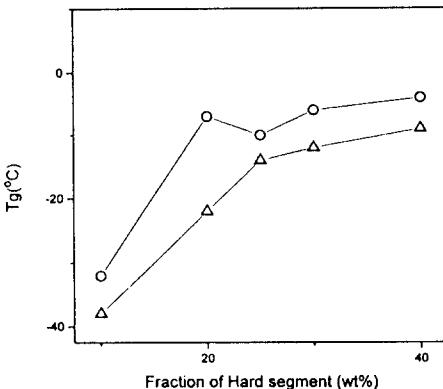


Fig. 4. Relationship between Tg and fraction of hard segment.

(○) : PEG2000/PTMG2000/EG  
 (△) : PEG2000/PTMG2000/1,4BG

polyol의 분자량에 따른 Tg의 변화를 Fig. 3에 나타내었다. Polyol의 분자량이 증가함에 따라 polyurethane chain의 flexibility가 증가되며 따라서 Tg가 감소함을 알 수 있었다.

반면에 동일한 조성에서 hard segment의 양에 따른 Tg의 변화를 측정한 결과를 Fig. 4에 나타내었다. 많은 chain extender의 양이 증가할수록 polyurethane은 더욱 rigid하게 되므로 Tg가 증가함을 알 수 있었다. 이와 같은 결과로부터 P-MDI와 PEG/PTMG로 이루어진 polyurethane의 Tg는 hard segment의 양과 polyol의 분자량에 의해서 조절됨을 알 수 있었다.

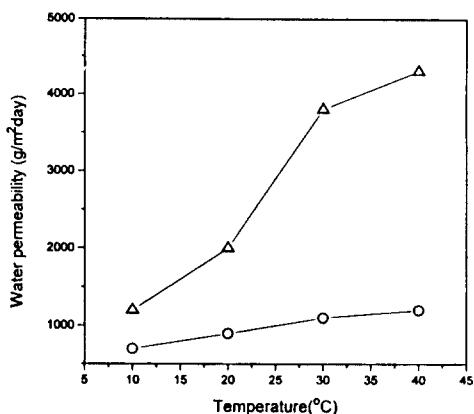


Fig. 5. Relationship between temperature and water permeability.

(○) : Conventional Polyurethane  
(△) : PEG2000/PTMG2000/1,4BG

Fig. 5에 Tg 전후 온도에서의 water permeability의 변화를 측정한 결과를 나타내었다. Tg 이상의 온도로 가열된 경우에는 polyurethane의 soft-segment는 micro-Brownian 운동에 의해서 부피의 팽창이 일어나며 결과적으로 non-physical void의 팽창이 일어나게 되어 effective diffusion area가 증가함으로써 수분의 투과가 증가하였으나 반면에 온도가 낮아지면 polyurethane의 soft segment의 micro-Brownian 운동에 의한 부피가 감소하게 되며 결과적으로 non-physical void가 수축하게 되며 따라서 effective diffusion area가 감소함으로써 수분의 투과가 감소하는 것으로 생각된다.

### 3.3. Water Permeability

Polyurethane의 water permeability를 사용한 polyurethane 중에 함유되어 있는 ethylene oxide의 농도를 변화시켜 가면서 측정하였다. 측정결과를 Fig. 6에 나타내었다. 계내에 함유되어 있는 ethylene oxide의 농도는 polyurethane을 제조하기 위하여 사용한 polyethylene glycol의 농도에 비례하여 측정결과 polyethylene oxide의 농도가 증가함에 따라 water의 투과도가 증가하는 것을 알 수 있었다. 특히 Fig. 6에 나타낸 바와 같이 P-MDI, PEG/PTMG, EG로 이루어진 polyurethane을 통한 water의 투과도는 ethylene oxide의 농도가 증가함에 따라 선형적으로 증가함을 알 수 있었다. 4000g/m<sup>2</sup>·day 이상의 투과

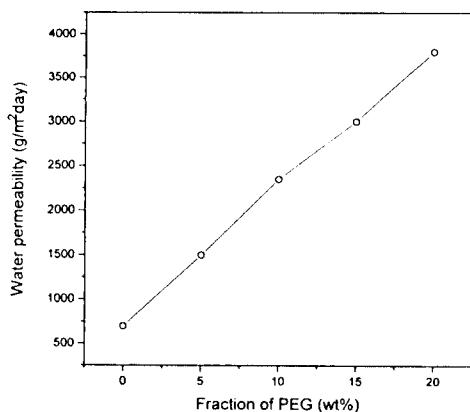


Fig. 6. Relationship between water permeability and the amount of EG(40°C at 90% R.H.).

도를 얻기 위해서는 사용된 polyurethane 중에 ethylene oxide의 농도가 20.0mol/kg 이상일 경우에 가능함을 알 수 있었다. 이와 같은 현상은 사용된 polyurethane에 대한 수분의 용해도가 ethylene oxide의 농도가 증가함에 따라 증가하게 되며 막내에 용해된 수분은 빠른 속도로 외부로 확산되어 감으로써 생긴 결과라고 생각된다.

### 4. 결 론

본 연구를 통해서 온도감응성 polyurethane을 제조하였으며 이를 통한 수분의 투과거동을 검토함으로써 약물방출조절용 제제로의 적용가능성을 검토하였다. Polyurethane의 기계적물성 및 Tg는 사용한 polyol의 분자량과 hard segment의 양을 이용하여 조절하였으며 온도증가에 따라 수분의 투과도가 증가함을 알 수 있었다. 따라서 온도변화에 따라 약물의 투과도가 변화하는 온도감응성 약물방출용 재료로 사용 가능성을 확인하였으며, 온도의 변화에 따라 안정한 약물의 선택 및 투여방법에 대해 추후 연구가 필요하다고 생각된다.

### 감 사

본 연구는 93년 학술진흥재단 신진연구인력 연구장려금에 의해 수행되었기에 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

1. J. Heller, *J. Controlled Release*, **8**, 111(1985).
2. M. Brownlee and A. Cerami, *Science*, **206**, 1190 (1979).
3. H. Katono, K. Sanui, N. Ogata, T. Okano, and Y. Sakurai, *Polymer J.*, **23**(10), 1179(1991).
4. S. Y. Jeong, S. W. Kim, M. J. D. Eenink, and J. Feijin, *J. Controlled Release*, **1**, 57(1984).
5. 육순홍, 신병철, 조선행, 이해방, *Polymer(Korea)*, **14**(6), 675(1990).
6. J. H. Kim, J. Y. Kim, Y. M. Lee, and K. Y. Kim, *J. Appl. Polym. Sci.*, **45**, 1711(1992).
7. J. H. Kim, J. Y. Kim, Y. M. Lee, and K. Y. Kim, *J. Appl. Polym. Sci.*, **44**, 1823(1992).
8. J. H. Kim and Y. M. Lee, *멤브레인*, **3**(2), 70 (1993).
9. J. Kost, T. A. Horbett, B. D. Ratner, and M. Singh, *J. Biomed. Mat. Res.*, **19**, 1117(1984).
10. K. Ishihara, M. Kobayashi, N. Ishimaru, and I. Shinohara, *Polymer Journal*, **16**, 625(1984).
11. G. Albin, T. A. Horbett, and B. D. Ratner, *J. Controlled Release*, **2**, 153(1985).