

## [P(AA-co-PEGMM)] 공중합체 필름의 합성 및 물리화학적 특성

김준식 · 박정숙 · 한 건†

충북대학교 약학대학  
(2001년 7월 31일 접수)

### Synthesis of [P(AA-co-PEGMM)] Copolymer Films and its Physicochemical Characteristics

Joun Sik Kim, Jeong Sook Park and Kun Han†

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 361-763, Korea

(Received July 31, 2001)

**ABSTRACT**—The physicochemical characteristics such as glass transition temperature (T<sub>g</sub>), surface energy, swelling and FT-IR of [P(AA-co-PEGMM)], a copolymer of acrylic acid (AA) and polyethyleneglycol monoethylether monomethacrylate (PEGMM), were evaluated. The T<sub>g</sub> of [P(AA-co-PEGMM)] decreased with increasing PEGMM content. [P(AA-co-PEGMM)] with 18 mole% PEGMM had the T<sub>g</sub> of about 40°C, the similar physiological temperature of human. Moreover, [P(AA-co-PEGMM)] with lower PEGMM content had higher hydration and expected lower mucoadhesive strengths. To predict the mucoadhesiveness of [P(AA-co-PEGMM)] films, the contact angle of films were measured. With the increasing content of PEGMM of films, the contact angle was increased and the higher mucoadhesive forces was expected. ATR-FTIR studies revealed that the addition of the PEG moiety in AA increased the potential of hydrogen bonding for [P(AA-co-PEGMM)] as compared to cross linking polyacrylic acid (cr-PAA) because the oxygen in the repeat unit of PEG contributed in the formation of hydrogen bonding in the presence of mucin solution.

**Keywords**—[P(AA-co-PEGMM)] films, Glass transition temperature (T<sub>g</sub>), FTIR, Mucoadhesive

생체막점착성은 합성 혹은 천연 폴리머와 생체기질(biological substrates)<sup>1,2)</sup>간의 계면 상호작용으로서 정의되며 최근 많은 연구자들에 의해 다양한 약물의 점막 수송을 위한 생체막 점착성 제어방출시스템에 대한 관심이 증가하여 여러 종류의 폴리머들이 점막점착제로서 사용되거나 연구되고 있다.<sup>3-13)</sup> 널리 이용되는 폴리머로는 hyaluronic acid,<sup>14,15)</sup> chitosan<sup>16)</sup> 같은 천연 폴리머 뿐만 아니라 polyacrylic acid (PAA),<sup>2,8)</sup> hydroxy propylmethylcellulose (HPMC),<sup>9)</sup> polymethacrylate 유도체<sup>10)</sup>와 같은 합성 폴리머 등이 있으며 특히 수화겔 형태의 PAA는 좋은 점막 점착제로 인정받고 있다. 최근 특허품으로 PAA를 기초로 한 polytetrafluoroethylene (PTFE) Web 구강점막 패취<sup>17)</sup>가 개발되었으며, 이것은 투과촉진제와 패취의 팽윤을 조절할 수 있는 물질이 첨가되어 매우 부드러우면서 유연하며 또한 생물학적으로 비활성

이기 때문에 입안에서 거의 분해되지 않는 것으로 나타났다. 점막점착성 폴리머가 최적의 점막점착 성질을 갖기 위해서는 친수성이면서 음이온을 띠어야 하며 다수의 수소결합 가능 부위가 있어야 한다. 이러한 면에서 PAA는 여러 생체점막점착성 폴리머들 중에서 탁월한 점막점착제로서 인정 받아왔지만 지나친 수화와 낮은 유연성 때문에 점막 부위와의 긴밀한 접촉과 습윤을 통한 서방성 전신치료<sup>18,19)</sup>를 목적으로 하는 약물송달체계에 문제점이 보고되고 있다. 이들의 단점을 보완하기 위해 Xiaoling 및 Shojaei<sup>20)</sup>는 AA와 polyethyleneglycol macromonomer의 copolymer인 [P(AA-co-PEG)]를 제조하고 그의 구강점막 점착성 기전에 대한 연구 결과를 보고하였다. 본 연구에서는 AA와 polyethyleneglycol monoethylether monomethacrylate(PEGMM)의 새로운 copolymer인 [P(AA-co-PEGMM)]을 합성하여 [P(AA-co-PEGMM)] 필름을 제조하고(Figure 1) 유리 전이온도(T<sub>g</sub>), 표면 에너지 분석, 수화시험 및 FT-IR 측정 등을 통하여 그의 구강점막점착 특성에 대한 연구를 수행하였다.

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 043)261-2820, E-mail : khan@cubucc.chungbuk.ac.kr

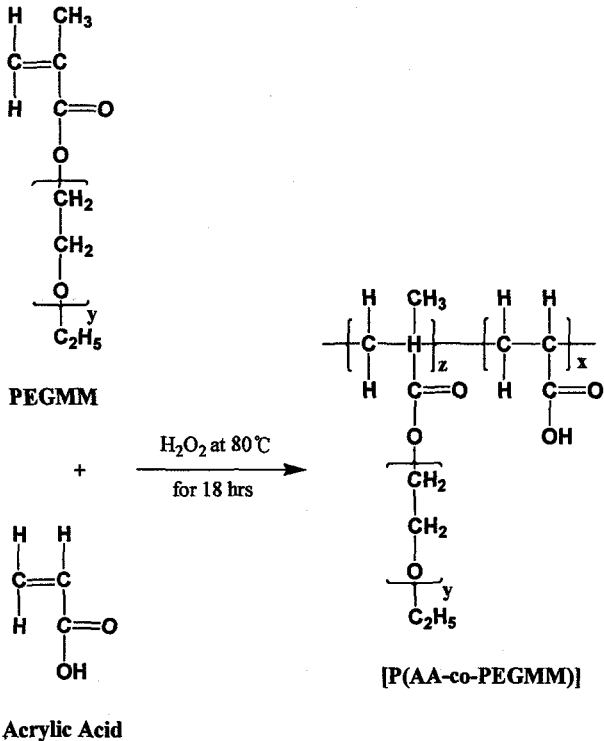


Figure 1—Synthesis of [P(AA-co-PEGMM)] copolymer.

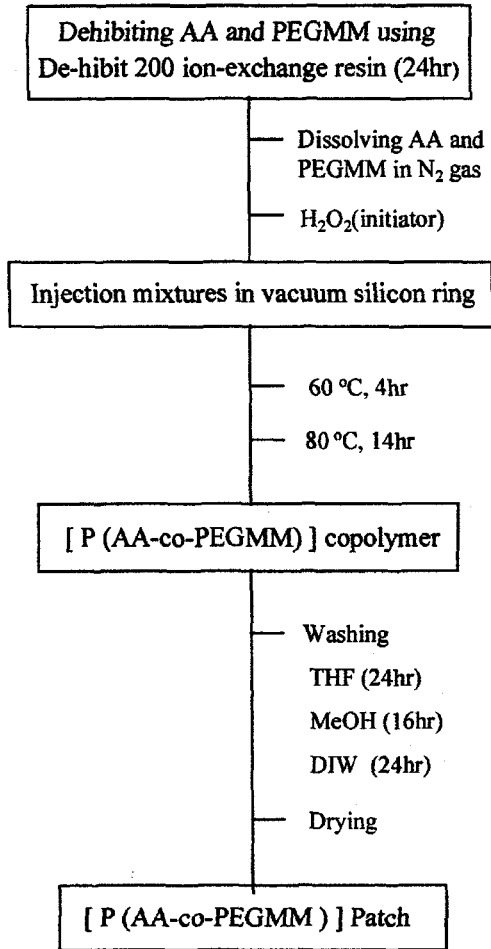
실험방법

시약

Butorphanol tartrate (경동제약, Korea), acrylic acid (AA, Aldrich Chem. Co., U.S.A.), poly ethylene glycol (PEG M.W. 200, Junsei Chem. Co. Ltd., Japan), mono-ethylether monomethacrylate macromers (PEGMM, Polysciences Inc., U.S.A), De-hibit 200 ion-exchange resin (Polysciences Inc., U.S.A.), 2,2'-azo isobutyronitrile (AIBN, Jassen Chemica., U.S.A.), hydrogen peroxide (Aldrich Chem. Co., U.S.A.), octane (Aldrich Chem. Co., U.S.A.), crude porcine gastric mucin (Sigma Co. Ltd., U.S.A), acetic acid (Aldrich Chem. Co., U.S.A.) 및 기타 시약은 모두 분석용과 특급품을 사용하였다.

[P(AA-co-PEGMM)] copolymer 및 cr-PAA, cr-PEGMM의 제조

[P(AA-co-PEGMM)] copolymer는 Xialong 및 Shojaei의 방법<sup>20)</sup>을 개량하여 제조하였다. 즉 AA와 PEGMM을 각각 24시간 동안 De-hibit 200 이온교환수지를 통과시켜 잔여 이온과 불필요한 이온을 제거한 후 질소가스 주입하에 AA와 PEGMM을 같이 용해시키고, 반응 개시제로서



Scheme I—Preparation of [P(AA-co-PEGMM)] copolymers.

약 3%의 과산화수소수를 넣은 다음 초음파 세척기를 이용하여 산소를 제거하였다. 이렇게 제조한 AA와 PEGMM 혼합물을 유리판 사이에 실리콘 막대를 끼우고 진공상태로 만들어 주형의 틀로써 고정시킨 후 주사기를 사용하여 주형에 넣고 오븐에서 온도를 서서히 증가시키면서 60°C에서 4시간, 80°C에서 14시간 동안 반응시켜 copolymer를 합성하여 1 cm 두께의 필름을 제조였다. 형성된 P(AA-co-PEGMM) 필름을 tetrahydrofuran(THF)에서 24시간, methanol에서 16시간, 탈이온수에서 24시간 동안 세척하여 반응하지 않은 monomer와 개시제를 제거한 후 24시간 동안 실온에서 건조시켜 [P(AA-co-PEGMM)] copolymer를 제조하였다(Scheme I). 상기 [P(AA-co-PEGMM)] copolymer는 AA와 PEGMM의 혼합 비율을 조절하여 다양한 종류로 합성하였다. 한편, 교차결합제인 0.3% ethylene glycol dimethacrylate(EGDMA)를 함유한 cr-PAA와 cr-PEGMM도 동일한 방법으로 만들었다. 단, cr-PEGMM은 개시제로서 3% AIBN을 사용하였다.

**유리전이온도(Tg, glass transition temperature)의 측정**

폴리머의 유리전이온도는 시차 주사 열량 분석(DSC)과 열 밀도 측정(TG)을 동시에 측정할 수 있는 동시열분석기(STA-625, Rheometric Scientific Ltd. England)를 이용하여 측정하였으며 시료 약 7~10 mg을 최저 -40°C에서 최고 220°C까지 10°C/min의 온도를 올리며 측정하였다.<sup>20)</sup>

**수화시험(hydration test)**

약 0.2 g의 폴리머 필름을 팽윤 매개용매 10 ml를 채운 바이알에 넣고 37°C 수조에서 48시간 동안 일정시간 간격으로 폴리머의 무게를 측정하여 다음의 식에서 평형 수화를 구하였다.<sup>20)</sup>

$$\text{Hydration}(\%) = \left( \frac{W_{\text{swollen}} - W_{\text{dry}}}{W_{\text{swollen}}} \right) \times 100$$

매개용액으로는 탈이온수와 다양한 pH의 인산염완충액(pH 1.5, 3, 5, 6.8)을 사용하여 pH가 폴리머의 수화에 미치는 영향을 관찰하였다. PEGMM의 함량비율에 따른 [P(AA-co-PEGMM)] copolymer의 평형수화는 cr-PAA, cr-PEGMM과 비교 검토하였으며 시간에 따른 팽윤변화와 온도의 영향에 대해 관찰하였다.

**접촉각(contact angle)의 측정**

PEGMM의 함량비율에 따라 합성한 [P(AA-co-PEGMM)] copolymer와 cr-PAA, cr-PEGMM 및 구강점막의 표면에 대한 접촉각을 각각 측정, 비교하였다. 공기와 octane 방울의 접촉각은 Hamilton에 의해 고안된 방법에 따라 측정하였다.<sup>21)</sup> 즉 폴리머를 식염수(0.9%)에서 12시간 정도 평형에 도달되도록 하고 진공흡착기를 사용하여 홀더의 표면에 고정시켜 Labsin® 유리 슬라이드에 붙이고 구강점막은 고정대에 안전하게 고정시켜 움직이지 않게 양쪽 끝을 고정판과 접착제로 붙여 놓은 후 octane과 공기방울 10 μl를 미량주사기로 폴리머와 구강점막에 7~10개 정도를 부착시켜 접촉각을 측정하였다. 접촉각은 chamber를 갖춘 접촉각 각도계(model 100-0, Rame-Hart Inc. U.S.A)를 사용하여 측정하였으며 온도는 25 ± 1°C를 유지했다.

**적외선 흡수 스펙트럼(IR)의 측정**

적외선 흡수 스펙트럼은 FT-IR(Nicolet Magna-IR 550 spectrometer, Nicolet Inc., Madison, WI, U.S.A)로 측정하였다. ATR FT-IR 스펙트럼 측정시 폴리머는 5%(W/V) mucin 용액이나 1M 초산용액에서 미리 3분간 수화시켜 사용하였으며 모든 스펙트럼은 Omnic FT-IR software를 사용

하여 분석하였다.

**결과 및 고찰**

**유리전이온도(Tg, glass transition temperature)의 측정**

Fox의 방정식<sup>22)</sup>은 copolymer 합성에서 유리전이온도 의존에 대한 관계를 제공해준다.

$$\frac{1}{T_g} = \frac{W_1}{T_{g(1)}} + \frac{W_2}{T_{g(2)}}$$

(Tg<sub>(1)</sub>, Tg<sub>(2)</sub>)는 두 homopolymer 각각의 Tg, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>는

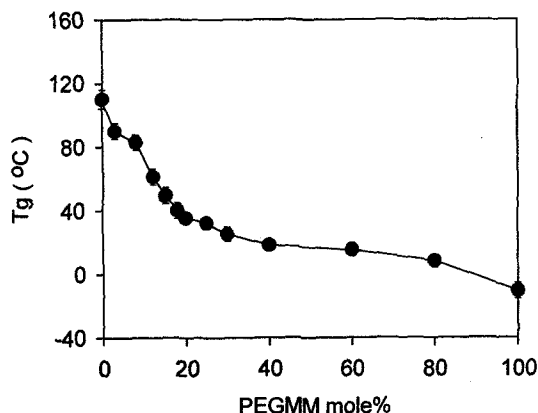


Figure 2—Effect of PEGMM content on glass transition temperature (Tg) of [P(AA-co-PEGMM)] copolymers. Error bars represent the mean ± S.E. of three experiments.

Table I—Effect of PEGMM Content on Glass Transition Temperature (Tg) of [P(AA-co-PEGMM)] Copolymers and Comparison with cr-PAA<sup>a)</sup>, cr-PEGMM<sup>b)</sup>

	AA <sup>c)</sup> (mole%)	PEGMM <sup>d)</sup> (mole%)	Tg (°C)
	100	0	110.00 ± 5.97
	97	3	90.00 ± 4.91
	92	8	82.98 ± 4.70
	88	12	61.06 ± 5.07
	85	15	49.19 ± 5.09
	82	18	39.93 ± 4.86
[P(AA-co-PEGMM)]	80	20	35.23 ± 3.60
	75	25	32.12 ± 3.94
	70	30	25.00 ± 4.60
	60	40	18.00 ± 3.06
	40	60	15.00 ± 4.06
	20	80	8.11 ± 4.06
	0	100	-10.65 ± 4.94
cr-PAA			83.6 ± 4.96
cr-PEGMM			15.6 ± 5.98

a), b) crosslinked with 0.3% EGDMA

c) acrylic acid

d) polyethylene glycol monoethylether monomethacrylate macromers (PEG MW 200)

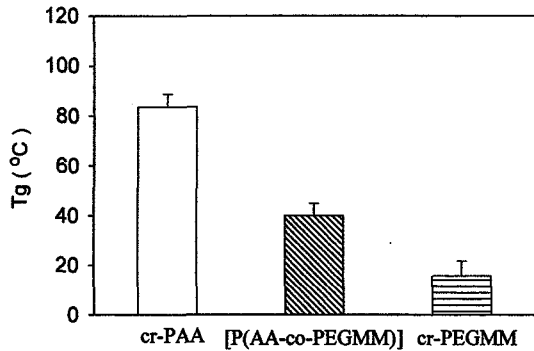


Figure 3—Comparison of glass transition temperature(Tg) of [P{AA-co-PEGMM (18 mole%)}] copolymer and cr-PAA, cr-PEGMM. Error bars represent the mean  $\pm$  S.E. of three experiments.

두 comonomer 각각의 weight fraction)

Figure 2는 PEGMM의 mole%에 따른 [P(AA-co-PEGMM)] copolymer의 유리전이온도(Tg) 변화를 나타낸 것으로 PEGMM의 함량증가에 따라 Tg는 감소하였으며 이는 PEGMM의 첨가에 의해 PAA의 사슬 분획 유동성을 증가시켰기 때문으로 생각된다. 또한 Table I에서 나타난 바와 같이 copolymer내의 PEGMM의 함량이 18~20%일때 Tg는 체내 온도와 비슷하게 나타났으며 이 결과로부터 [P(AA-co-PEGMM)] copolymer를 패취제로 구강점막에 적용하기 위한 PEGMM의 최적 함량 비율을 알 수 있었다.

Figure 3은 18 mole%의 PEGMM을 함유한 [P(AA-co-PEGMM)] copolymer(이하 [P{AA-co-PEGMM (18 mole%)}]의 Tg를 0.3% EGDMA 교차결합제를 사용하여 제조한 cr-PAA 및 cr-PEGMM과 비교한 것으로 [P{AA-co-PEGMM (18 mole%)}] copolymer의 Tg는 39.9°C로 cr-PEGMM의 15.6°C 보다 높았으며 cr-PAA의 83.6°C 보다는 훨씬 낮게 나타났다. 이는 PAA내에 PEGMM의 첨가로 인해 사슬 분획의 운동성과 유동성이 증가되어 점착단계에 중요한 역할을 하는 내부확산에 영향을 주기 때문으로 생각된다. [P(AA-co-PEGMM)] copolymer는 cr-PAA와 비교하여 유리전이온도도 낮고 빗살모양의 구조도 더욱 깊어서 점막층을 침투할 수 있는 선상 PEG 결사슬의 사슬 엉김을 더욱 촉진하는 것으로 나타났다. 또한 Table I로 부터 cr-PAA의 Tg는 pure-PAA의 110°C 보다 약 27°C 낮게 나타남을 알 수 있었으며 이는 cr-PAA가 교차결합제로 인하여 PAA 내부의 공간이 넓어져 폴리머 자체의 유동성을 증가시켰기 때문으로 생각된다.

#### 수화시험(hydration test)

점막 점착 과정에서 폴리머와 점막 사이의 내부침투나 내부확산은 첫 번째 단계인 접촉과정과 두 번째 점착단계로 점

막 점착 결합에 있어서의 안정성, 지속성 등이 중요한 역할을 한다. 내부 확산에 영향을 주는 요소로는 사슬 분획 운동성, 사슬간 침투, 교차결합 밀도, 평형수화, 두 표면의 조합(양립성) 등을 들 수 있다. [P(AA-co-PEGMM)] copolymer 필름은 폴리머화 반응과정<sup>23</sup>에서 자체내의 사슬전이 때문에 어느정도 교차결합 되어 있을 뿐 아니라 macromonomer에서의 ethylene glycol의 존재로 폴리머의 사슬전이 가능성을 더욱 높여준다. 이 사슬전이에 의해 사슬가지화가 일어나고 radical의 결합 반응<sup>23</sup>을 통해 교차결합이 이루어진다. [P(AA-co-PEGMM)] copolymer는 이렇게 폴리머간의 두 복합 반응<sup>24,25</sup>을 통해 만들어지고 동일한 폴리머망 내에서 존재하고 있으며 이는 어떤 조건하에서는 가역 반응을 통해 복합체를 형성하기도 한다. 이러한 복합반응 때문에 copolymer는 pH 의존형 성질과 열반응적 수화 현상<sup>26</sup>에 따라 여러가지 형태의 합성이 가능하다.

Figure 4는 37°C, pH 6.8 인산염완충액에서 친수성 성질을 가지고 있는 PEGMM의 함량비율에 따른 [P(AA-co-PEGMM)] copolymer의 평형수화 정도를 나타낸 것으로 PEGMM의 함량이 증가함에 따라 평형수화는 급격히 감소하다가 40% 이상에서는 완만히 감소하는 패턴을 보였다. 이는 PEGMM의 비율이 3~30 mole% 일때는 [P(AA-co-PEGMM)] copolymer중의 AA가 친수성 이온인 -COOH와 -OH기를 많이 가지고 있어 수분을 많이 흡수하다가 PEGMM이 증가함에 따라 패취내의 수소결합에 의한 폴리머간 복합체 형성과 PEGMM 자체의 선상결합 배열에 의한 공간감소 등에 의해 외부로부터의 완충액 흡수가 점점 어려워져 팽윤률이 감소하게 되는 현상으로 설명할 수 있다. 100 mole% AA로 합성된 pure-PAA의 평형수화는 3, 8 mole%의 [P(AA-co-PEGMM)] copolymer 보다 낮게 나타났다. 이는 PAA 자체의

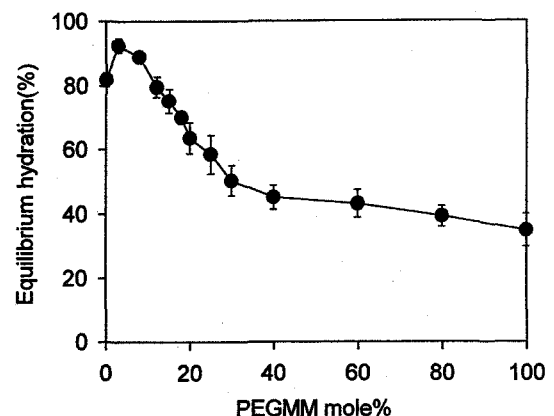


Figure 4—Effect of PEGMM content on equilibrium hydration of [P(AA-co-PEGMM)] copolymers in pH 6.8 phosphate buffer at 37°C. Error bars represent the mean  $\pm$  S.E. of three experiments.

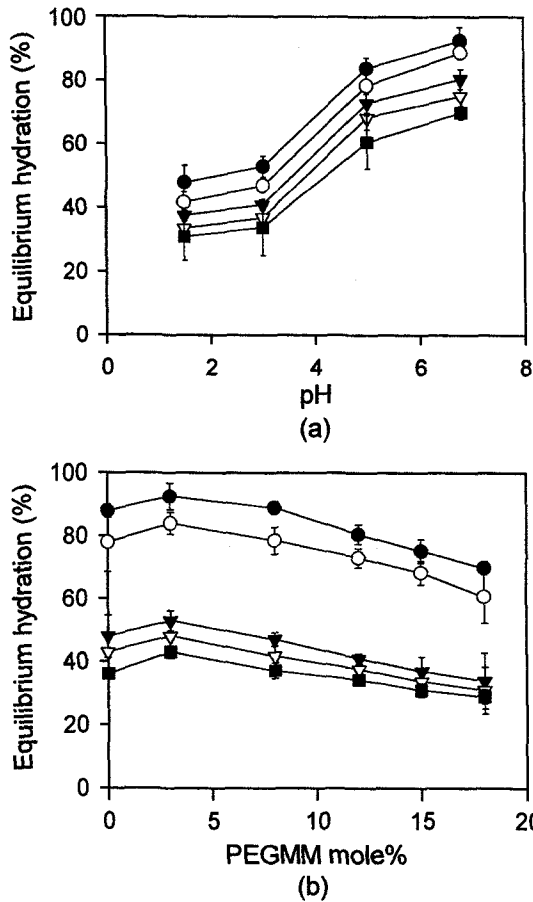


Figure 5—Effect of (a) pH and (b) PEGMM on equilibrium hydration of [P(AA-co-PEGMM)] copolymers in phosphate buffer at 37°C. Error bars represent the mean ± S.E. of three experiments. Key : (a) ●; 3 mole%, ○; 8 mole%, ▼; 12 mole%, ▽; 15 mole%, ■; 18 mole%, (b) ●; pH 6.8, ○; pH 5, ▼; pH 3, ▽; pH 1.5, ■; DIW.

결합이 매우 강해 이온화를 억제하기 때문으로 생각된다.

Figure 5는 pH 및 PEGMM의 함량비율에 따른 [P(AA-co-PEGMM)] copolymer의 평형수화 정도를 측정, 비교한 것으로 (a)에서 모든 copolymer는 pH 1.5, pH 3에서 평형수화가 비교적 완만히 증가하다가 pH 5에서 급격하게 증가하여 pH 6.8에서 최대의 수화율을 나타냈다. 이는 pH 1~3에서는 copolymer내에서 수소결합에 의해 폴리머간 복합체를 형성하기 때문에 평형수화는 낮았으나 pH 5 이상에서는 PAA내의 -COOH기가 이온화되어 복합체가 깨지고 정전기적 충돌을 일으켜 폴리머망을 팽창시켜 평형수화를 촉진시켰기 때문으로 생각된다. (b)는 PEGMM 함량비율이 18 mole%까지 증가함에 따라 탈이온수에서의 평형수화는 pH 1.5, pH 3에서와 비슷하게 수화 감소폭선을 나타냈으나 pH 5와 pH 6.8에서보다 훨씬 낮게 나타났다. 탈이온수보다 인산염완충액에서 수화가 잘 일어나는 이유는 완충액 내에 H<sup>+</sup>

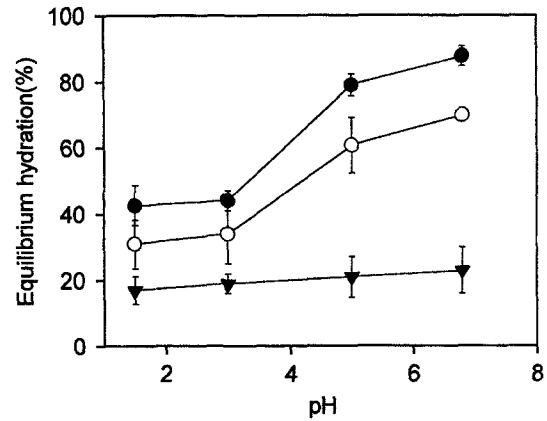


Figure 6—Comparison of equilibrium hydration of [P(AA-co-PEGMM) (18 mole%)] copolymer and cr-PAA, cr-PEGMM in various pH phosphate buffer at 37°C. Error bars represent the mean ± S.E. of three experiments. Key : ●; cr-PAA, ○; [P(AA-co-PEGMM)], ▼; cr-PEGMM.

보다 전기음성도가 큰 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 등이 함유되어 있어 copolymer내의 수소이온을 쉽게 떨어져 나가게 함으로써 수화를 촉진할 수 있기 때문으로 생각된다.

Figure 6은 [P(AA-co-PEGMM (18 mole%))] copolymer와 cr-PAA, cr-PEGMM의 수화정도를 다양한 pH에서 비교한 것으로 cr-PEGMM는 pH에 관계없이 거의 팽윤하지 않았으나 [P(AA-co-PEGMM (18 mole%))] copolymer와 cr-PAA는 pH 5와 pH 6.8에서 급격히 수화하였으며 cr-PAA는 [P(AA-co-PEGMM (18 mole%))] copolymer 보다 수화가 더 많이 일어났다. 이는 교차결합체에 의해 PAA의 공간확장 때문으로 설명할 수 있다.

Figure 7은 37°C, pH 6.8 인산완충액에서 [P(AA-co-

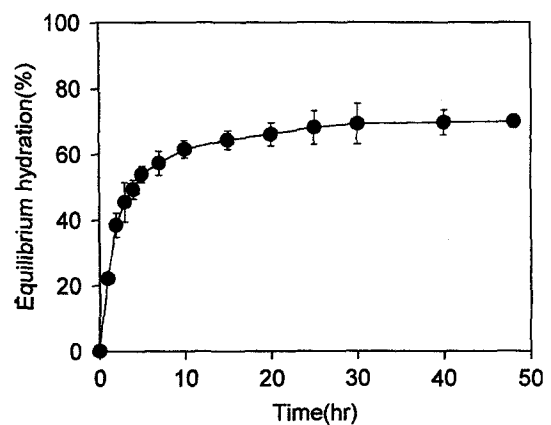


Figure 7—Effect of aging on equilibrium hydration of [P(AA-co-PEGMM) (18 mole%)] copolymer containing in pH 6.8 phosphate buffer at 37°C. Error bars represent the mean ± S.E. of three experiments.

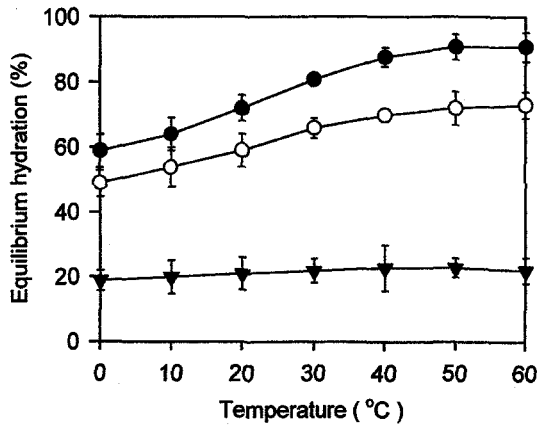


Figure 8—Effect of temperature on equilibrium hydration of [P{AA-co-PEGMM (18 mole%)}] copolymer, cr-PAA and cr-PEGMM in pH 6.8 phosphate buffer. Key : ●; cr-PAA, ○; [P(AA-co-PEGMM)], ▼; cr-PEGMM.

PEGMM (18 mole%)] copolymer의 시간경과에 따른 평형수화의 증가 곡선을 나타낸 것으로 처음 2시간까지는 급격한 평형수화의 증가를 보이다가 이후 10시간까지는 완만한 증가곡선을 나타냈으며 10시간 이후에는 평형수화의 증가가 거의 이루어지지 않았다.

Figure 8은 pH 6.8 인산완충액에서 [P{AA-co-PEGMM (18 mole%)}] copolymer와 cr-PAA, cr-PEGMM의 온도변화(0~60°C)에 따른 평형수화 변화를 비교한 것으로 cr-PAA와 [P{AA-co-PEGMM (18 mole%)}] copolymer는 온도증가에

따라 평형수화가 증가하다가 37°C 이상에서 일정하게 유지되는 것으로 보아 수화성질이 있는 AA를 함유한 폴리머는 온도의 영향을 크게 받는 반면 cr-PEGMM 패취는 평형수화의 변화가 거의 없어 PEG는 온도의 영향을 받지 않는 것으로 생각된다.

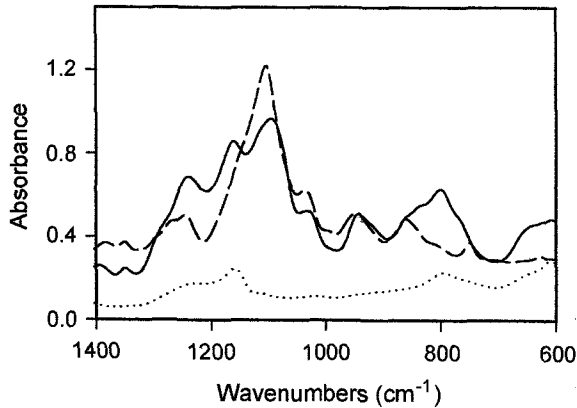
접촉각(contact angle)의 측정<sup>21)</sup>

Table II는 구강점막 접촉기전을 미리 알아보기 위해 [P(AA-co-PEGMM)] copolymer, cr-PAA, cr-PEGMM와 구강점막의 계면 자유 에너지( $\gamma_{sv}$ )를 gel-water 계면에서의 공기와 octane의 접촉각을 측정하는 방법을 이용하여 분산(dispersive,  $\gamma_{sv}^d$ ) 성분과 극성(polar,  $\gamma_{sv}^p$ ) 성분으로 나누어 구한 것으로 [P(AA-co-PEGMM)] copolymer의 경우 AA에 PEGMM의 첨가는 PAA에 비해 극성( $\gamma_{sv}^p$ )을 감소시켰으며 계면 자유 에너지( $\gamma_{sv}$ )도 낮추어 접촉 친밀감을 높여 주었다. 특히 구강점막은 모든 폴리머와 비교하여 소수성 성질이 매우 크기 때문에 구강점막의 표면 자유 에너지( $\gamma_{sw}=2.29$  dyne/cm)는 [P{AA-co-PEGMM (18 mole%)}] copolymer의 표면 자유 에너지( $\gamma_{sw}=0.31$  dyne/cm)에 비해 매우 높게 나타났다으며 cr-PAA는 0.08 dyne/cm, cr-PEGMM은 3.14 dyne/cm이었다. 점막의 표면자유에너지는 점막점착력의 결과를 예측하는데 도움을 주며 점막 점착은 패취와 점막의 표면 현상으로 여겨지기 때문에 이들의 계면 성질은 그 결합 강도로 알 수 있다. 패취의 표면 극성은 구강점막과 가까워야 하

Table II—Contact Angle and Interfacial Parameters for [P(AA-co-PEGMM)] Copolymers, cr-PAA<sup>a)</sup>, cr-PEGMM<sup>b)</sup> and Buccal Mucosa

	① air	② octane	③ $\gamma_{sv}-\gamma_{sw}$	④ $I_{sw}$	⑤ $\gamma_{sv}^d$	⑥ $\gamma_{sv}^p$	⑦ $\gamma_{sv}$	⑧ $\gamma_{sw}$	
[P(AA-co-PEGMM)]	3	18	170	68.48	100.23	18.82	49.74	68.55	0.08
	8	20	168	67.66	99.90	18.37	49.40	67.77	0.12
	12	23	159	66.28	97.65	19.18	47.20	66.38	0.11
	15	25	152	65.25	95.09	20.65	44.76	65.42	0.16
PEGMM mole(%)	18	28	147	63.57	92.85	21.199	42.68	63.88	0.31
	20	32	143	61.06	90.83	20.72	40.84	61.56	0.50
	40	42	130	53.51	82.96	21.03	34.07	55.10	1.59
	60	45	125	50.91	79.47	21.92	31.26	53.19	2.27
	80	47	123	49.10	78.00	21.58	30.12	51.70	2.60
cr-PAA		16	178	69.21	100.97	18.82	50.47	69.29	0.08
cr-PEGMM		50	120	46.28	75.75	21.01	28.41	49.42	3.14
buccal mucosa		44	125	51.79	79.47	22.82	31.26	54.08	2.29

a), b) crosslinked with 0.3% EGDMA  
 ① copolymer-water-air angle at 25°C ( $\theta = \phi$ )  
 ② copolymer-water-octane angle at 25°C ( $\theta = 180 - \phi$ )  
 ③  $\gamma_{sv} - \gamma_{sw} = \gamma_{wv} \cos \theta$  (adhesion tention)  
 ④  $I_{sw} = 50.5(1 - \cos \theta)$   
 ⑤  $\gamma_{sv}^d = \left[ \frac{(\gamma_{sv} - \gamma_{sw}) - I_{sw} + 72.1}{9.3} \right]^2$   
 ⑥  $\gamma_{sv}^p = I_{sw}^2 / 4\gamma_{wv}^p$  ( $\gamma_{wv}^p = 50.5$  dyne/cm)  
 ⑦  $\gamma_{sv} = \gamma_{sv}^d + \gamma_{sv}^p$   
 ⑧  $\gamma_{sw} = \gamma_{sv} - \gamma_{wv} \cos \theta$



**Figure 9**—ATR-FTIR spectra for the ether oxygen (C-O) stretching region. (—) The [P{AA-co-PEGMM (18 mole%)}] copolymer in the presence of mucin solution (mucin solution absorption spectrum has been subtracted as background), (···) cr-PAA in the presence of acetic acid, (---) cr-PEGMM in the presence of acetic acid (acetic acid absorption spectrum has been subtracted as background).

며 점막표면의 수분을 흡수하여 습윤하여야 점막점착력은 더욱 높아지며 water-패취간의 접촉각이 작을수록 친밀접촉을 촉진시키는 패취의 수화를 높일 수 있다. 그러나, 친수성이 매우 높은 폴리머의 경우 water 접촉각은 높은 계면자유에 너지 때문에 친밀한 접촉을 억제하여 점막 표면의 접촉보다 계면 침투가 일어날 수 있다.

#### ATR-FTIR 분석

Figure 9는 [P(AA-co-PEGMM)] copolymer내의 PEG 결합에 의한 수소결합 증가를 mucin 용액과 초산 존재하에 ATR-FTIR 측정을 통해 cr-PEGMM, cr-PAA와 비교 분석한 것으로 cr-PAA는 흡수 피이크가 나타나지 않은 반면 [P{AA-co-PEGMM (18 mole%)}] copolymer와 cr-PEGMM은 1100  $\text{cm}^{-1}$  파장에서 copolymer내의 ethylene glycol unit의 C-O 결합을 증명하는 높은 흡수 피이크와 band broadening을 보였으며, cr-PEGMM 패취 보다는 [P{AA-co-PEGMM (18 mole%)}] copolymer에서 더 넓고 혼잡한 피이크 패턴을 나타냈다. 이러한 현상은 PEG내의 수소결합 형성능력이 있는 hydrogen acceptor로서의 ether oxygen(C-O)과 mucin hydrogen donor group 사이의 수소결합 형성으로 설명된다. 이와같이 수소결합을 형성하는 2차 결합능력은 점막과 패취 사이의 접촉친밀감을 증가시키고 적당한 습윤과 팽윤을 통해 점막점착력을 높이는데 중요한 역할을 한다.<sup>27)</sup> 이상에서 [P{AA-co-PEGMM (18 mole%)}] copolymer는 cr-PAA에 비해 수소결합의 가능성을 증가시켰으며, FTIR 실험결과 PEG unit의 산소는 mucin 용액에서의 수소결합 형성에 기여함을 알 수 있었다.

## 결 론

1. [P(AA-co-PEGMM)] copolymer의 유리전이온도( $T_g$ )와 평형수화는 PEGMM의 농도가 증가함에 따라 감소하였다. 특히 [P{AA-co-PEGMM (18 mole%)}] copolymer는 체온과 비슷한  $T_g$ 를 나타내어 구강점막 점착 패취제로의 사용 가능성을 나타내었다.

2. [P{AA-co-PEGMM (18 mole%)}]와 cr-PAA의 수화는 인산염 완충액의 pH가 증가함에 따라 즉, pH 5와 pH 6에서 급속히 증가하였다. 따라서 [P{AA-co-PEGMM (18 mole%)}] copolymer를 구강점막 패취로 응용할 경우 구강내 pH (타액의 pH : 5.5~7)에서 수화에 따른 약물 방출 가능성을 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

3. 접촉각 측정에 의한 [P(AA-co-PEGMM)] copolymer의 표면에너지 분석에서 copolymer의 점막점착력은 PEGMM의 함량이 증가 할수록 증가됨을 예측할 수 있었으며 ATR-FTIR 측정으로 [P{AA-co-PEGMM (18 mole%)}] copolymer는 AA에 PEG를 도입함으로써 cr-PAA에 비해 수소결합의 가능성이 매우 높아짐을 알 수 있었다.

## 문 헌

- 1) N.A. Peppas and P.A. Buri, Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues, *J. Control. Rel.*, **2**, 257-275 (1985).
- 2) H. Park and J. R. Robinson, Mechanisms of mucoadhesion of poly (acrylic acid) hydrogels, *Pharm. Res.*, **4**, 457-464 (1987).
- 3) G.S. Banker, Bioadhesive and controlled retention system for oral and rectal administration : In *Emploi des polymeres dans l'elaboration de nouvelles formes medicamenteuses*, P. Buri, E. Doelker and P. Pasquier (Eds.), University of Geneva, Geneva, Switzerland, pp. 129-160 (1980).
- 4) C. Caramella, P. Colombo, A. Gazzaniga, G. Dondia and G.C. Santus, Descrizione di sistemi terapeutici per assorbimento transmucosale, *Boll. Chim. Farm.*, **123**, 359-380 (1984).
- 5) A.G. Mikos and N.A. Peppas, Systems for controlled release of drugs. V. *Bioadhesive system*, *S.T.P. Pharm.*, **2**, 705-716 (1986).
- 6) T. Nagai and Y. Machida, Advances in drug delivery. Mucosal adhesive dosage forms, *Pharm. Int.*, **6**, 196-200 (1985).
- 7) R. Gurny, J.M. Meyer and N.A. Peppas, Bioadhesive intra-oral release systems: design, testing, and analysis, *Biomaterials*, **5**, 336-340 (1984).
- 8) H.S. Chng, H. Park, P. Kelly and J.R. Robinson, Bioadhesive polymers as platforms for oral-controlled drug

- delivery. II. Synthesis and evaluation of some swelling, water-insoluble bioadhesive polymers, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 399-405 (1985).
- 9) R.E. Gandhi and J.R. Robinson, Bioadhesion in drug delivery, *Int. J. Pharm. Sci.*, **50**, 145-152 (1988).
  - 10) S.H.S Leung and J.R. Robinson, Polymer structure features contributing to mucoadhesion. II, *J. Control. Rel.*, **12**, 187-194 (1990).
  - 11) J.D. Smart, I.W. Kellaway and H.E.C. Worthington, An *in-vitro* investigation of mucosa-adhesive materials for use in controlled drug delivery, *J. Pharm. Pharmacol.*, **36**, 295-299 (1984).
  - 12) K. Park, H.S. Chng and J.R. Robinson, Alternative approaches to oral controlled drug delivery: bioadhesives and *in-situ* systems : In *Recent Advances in Drug Delivery Systems*, J.M. Anderson and S.W. Kim (Eds.), Plenum Press, New York, NY, pp 163-184 (1984).
  - 13) N.A. Peppas and P.A. Buri, Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues, *J. Control. Rel.*, **2**, 257-275 (1985).
  - 14) Y.D. Sanzgiri et al., Evaluation of mucoadhesive properties of hyaluronic acid benzyl esters, *Int. J. Pharm.*, **107**, 91-97 (1994).
  - 15) M.F. Saettone, P. Chetoni, M. Tilde, S. Burgalassi, and B. Giannaccini, Evaluation of muco-adhesive properties and *in vivo* activity of ophthalmic vehicles based on hyaluronic acid, *Int. J. Pharm.*, **51**, 203-212 (1989).
  - 16) C. Lehr, *In vitro* evaluation of mucoadhesive properties of chitosan and some other natural polymers, *Int. J. Pharm.*, **78**, 43-48 (1992).
  - 17) R.L. McQuinn and J.K. Barkhaus, *Int. Publication WO 93/23011*
  - 18) P.W. Wertz, D.C. Swartzendruber and C.A. Squier, Regional variation in the structure and permeability of oral mucosa and skin, *Adv. Drug Del. Rev.* **12**, 1-21 (1993).
  - 19) M.J. Rathbone and I.G. Tucker, Mechanisms, barriers and pathways of oral mucosal drug permeation, *Adv. Drug Del. Rev.* **12**, 41-55 (1993).
  - 20) A.H. Shojaei and L. Xiaoling, Mechanisms of buccal mucoadhesion of novel copolymers of acrylic acid and polyethylene glycol monomethylether monomethacrylate, *J. Control. Release* **47**, 151-161 (1997).
  - 21) W.C. Hamilton, A technique for the characterization of hydrophilic solid surfaces, *J. Coll. Interface Sci.*, **40**, 219-222 (1972).
  - 22) T.G. Fox, Influence of diluent and of copolymer composition on the glass temperature of a polymer system, *Bull. Am. Phys. Soc.*, **1**, 123-129 (1956).
  - 23) G. Bo, B. Wesslen and K. Wesslen, Amphiphilic comb-shaped polymers from poly (ethylene glycol) macromonomers, *J. Polymer Sci. part A: Polymer Chem.*, **30**, 1799-1808 (1992).
  - 24) S. Nishi and T. Kotaka, Complex-forming poly(ethylene glycol) : poly (acrylic acid) interpenetrating polymer networks. 1. Preparation, structure and viscoelastic properties, *Macromolecules*, **18**, 1519-1524 (1985).
  - 25) B. Bednar, H. Morawetz and J.A. Shafer, Kinetics of the cooperative complex formation and dissociation of poly (acrylic acid) and poly (oxyethylene), *Macromolecules*, **17**, 1634-1636 (1984).
  - 26) A.M. Lownan & N.A. Peppas, Solute transport analysis in pH-responsive, complexes hydrogels of poly (methacrylic acid-g-ethylene glycol). *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **10**, 999-1009 (1999).
  - 27) J. Gu, J.R. Robinson and S.S. Leung, Binding of acrylic polymers to mucin/epithelial surfaces : structure-property relationships, *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Sys.*, **5**, 21-67 (1988).