

키토산과 폴리에틸렌글리콜 모노메타크릴레이트의 그라프트중합과 약물(Vitamin B₁₂)방출에 관한 연구

정 주 은 · 정 병 옥 · 장 병 권 · 최 규 석

한양대학교 공과대학 공업화학과
(1994년 3월 8일 접수, 1994년 4월 12일 채택)

Studies on the Graft Polymerization of Polyethyleneglycol Monomethacrylate onto Chitosan and Drug(Vitamin B₁₂) Permeation Behavior

Joo-Eun Chung, Byung-Ok Chung, Byung-Kwon Chang, and Kyu-Suk Choi

Dept. of Indust. Chem., Hanyang Univ., Seoul 133-791, Korea

(Received March 8, 1994, Accepted April 12, 1994)

요 약 : 생체적합성이 좋은 천연고분자인 chitosan에 수용성의 비닐계 단량체인 polyethyleneglycol monomethacrylate series를 그라프트중합시켜 그 반응조건과 물성을 검토하였다. 그라프트중합은 ethylene oxide 부가물수에 따라 PE-90, PE-200, PE-350의 세 가지 단량체에 ceric ammonium nitrate(CAN)를 개시제로 사용하였으며, 중합에서 개시제의 농도, 단량체의 농도, 반응온도, 반응시간이 총전환율, 그라프트율, 그라프트효율에 미치는 영향을 조사하여 최적조건을 규명하였다. 반응은 개시제농도 $4 \sim 5 \times 10^{-3}M$, 단량체농도 0.5~0.6M, 반응시간 2~3시간, 반응온도 40°C에서 최고의 그라프트율과 총전환율을 나타냈다. 합성한 공중합체의 열적 성질, 용해성 및 점성도를 검토한 결과 고농도의 개시제를 사용하면 그라프트 중합체는 chitosan의 특성을 급격히 감소시켰다. 고유점성도의 경우, chitosan-g-PE-90이 2.81dl/g, chitosan-g-PE-200이 3.01dl/g, chitosan-g-PE-350이 4.93dl/g으로 증가하는 경향이 나타났다. 공중합체를 막으로 성형하여 그라프트율과 polyethyleneglycol monomethacrylates의 ethylene oxide 부가물수에 따른 공중합체의 기계적 물성과 함수율을 측정하였다. 가교화 공중합체막은 150분 이내에 함수율이 평형에 이르렀다. 공중합체의 물성은 그라프트율과 ethylene oxide 부가물수의 영향을 받았으며 chitosan의 기계적 물성과 함수율이 공중합체에서 증가되었음을 확인하였으며 그라프트율이 증가함에 따라 vitamin B₁₂의 투과량도 증가하였다.

Abstract: Chitosan is known to be a good biocompatible natural polymer. Polyethyleneglycol monomethacrylates (PEGM) were grafted onto chitosan and their reaction conditions and properties of the graft polymers obtained were estimated. Using ceric ammonium nitrate(CAN) as the initiator, the optimum condition for graft polymerization was determined amount of the initiator and monomer concentrations and reaction time. Grafting yields such as total conversion, the percentage of grafting and the efficiency of grafting were calculated and examined the optimum reaction condition for high grafting yields. The percentage of grafting and total conversion were maximum at condition that the concentration of initiator was $4 \sim 5 \times 10^{-3}M$, the concentration of monomer was 0.5~0.6M, the reaction time was 2~3 hours and the reaction temperature was about 40°C. Thermal characteristics, solubility for chitosan solvents and inher-

ent viscosity of synthesized graft copolymers were investigated. In high initiator concentration, characteristics of chitosan were greatly diminished. In case of inherent viscosities, chitosan-g-PE-90 was 2.81 dl/g, chitosan-g-PE-200, 3.01dl/g and chitosan-g-PE-350, 4.93dl/g. And a tendency of viscosity increase depending on the length of ethylene oxide residue was confirmed. Degree of swelling, tensile strength, elongation of membrane prepared from graft copolymers were determined. Properties of graft copolymers were affected by percentage of grafting and length of ethylene oxides residue in polyethylene glycol monomethacrylates. Tensile strength, elongation and degree of swelling of graft copolymers were remarkably improved than chitosan. As percentage of grafting increased, the amount of drug permeation was also increased.

1. 서 론

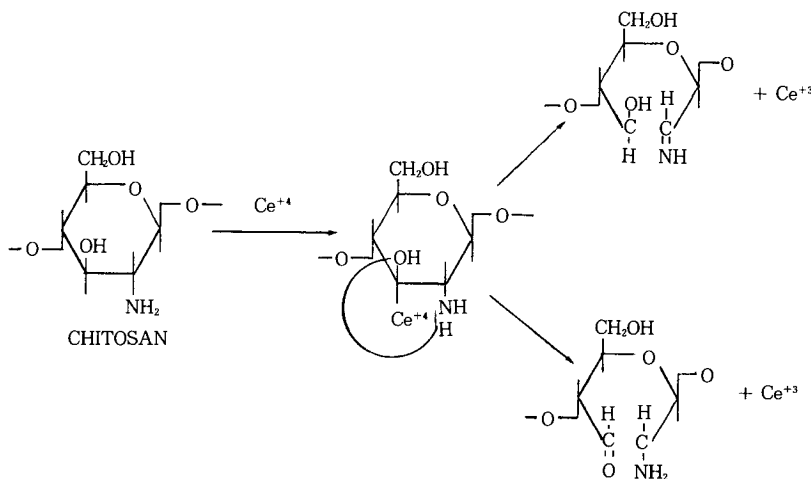
Chitin은 게나 새우 등과 같은 갑각류의 껍질로부터 얻어지는 다당류로 셀룰로오스 다음으로 많은 양이 자연에 존재하며, 종래에는 폐기가 되었으나, 최근에 와서 biopolymer로서 크게 각광을 받는 귀중한 자원으로 급성장하고 있다. 이 chitin의 탈아세틸화물인 chitosan[1, 2], poly(β -(1 \rightarrow 4)-2-amino-2-deoxy-D-glucose)는 생체적합성과 효소에 의한 생분해성이 뛰어나고 그 자체가 제산작용, 콜레스테롤 저하작용, 및 종양 억제작용 등의 약리작용을 나타내기 때문에 약전달체[1], 혈액응고방지제[4-7], 인공피부[8]등의 의약품 재료로서 연구되고 있으며, 식품 첨가제[9]로서의 연구도 활발히 진행되고 있는 무해무독한 물질이다. 이러한 chitin 및 chitosan에 vinyl계 단량체를 그라프트중합시키는 연구가 많이 이루어지고 있으며[10-12], 최근 redox중합계에서 chitosan에 methacrylic acid, methyl methacrylate, acrylic acid, acrylamide, 2-hydroxyethylmethacrylate 등을

그라프트중합시킨 연구가 보고된 바 있다[13-15].

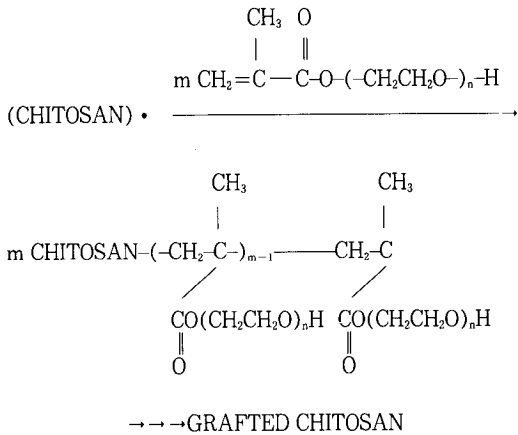
본 연구에서 단량체로 사용한 polyethyleneglycol monomethacrylates는 수용성의 비닐계 단량체로서 고분자에 도입되었을 때, 친수성, 대전방지성, 우수한 유연성을 부여하는 것으로 알려져 있다.

Chitosan에 이 polyethyleneglycol monomethacrylates를 중합시키기 위해 개시제로 사용한 ceric ammonium nitrate(CAN)는 그 자신이 강한 산화제로서 수산기, 아민기 등의 환원성기가 있는 유기물과 용이하게 착물을 형성하여, 매우 쉽게 그라프트중합을 개시하는 것으로 알려져 있으며[3], 비교적 저온중합이 가능하고 그라프트효율이 극히 높고, 셀룰로오스계에 적용성이 좋으며 중합조작이 용이하여 redox중합계에서의 개시제로 많이 사용되고 있다. CAN을 개시제로 사용하였을 때 예상되는 반응메카니즘은 Scheme 1과 2에 나타내었다.

본 연구에서는 생체 재료로서 대단히 우수한 장점을 갖는 chitosan과 생체적 합성이 좋은 polyethyleneglycol monomethacrylates를 그라프트중합시켜



Scheme 1. Initiation reaction.



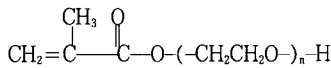
Scheme 2. Propagation reaction.

함수율과 기계적 물성을 향상시킨 hydrogel로서의 가능성을 검토하였다.

2. 실 험

2. 1. 시 약

Chitosan은 Tokyo Kasei Co. 제품(탈아세틸화도 76%)을 사용하였으며, polyethyleneglycol monomethacrylates(Nippon Oil & Fats Co. 제품)는 정제한 것을 ethylene oxide 부가물수에 따라 다음과 같이 세 가지 종류를 사용하였다.



	PE-90	PE-200	PE-350
	n=2	n=4~5	n=7~9
Molecular Weight	163~173	261~203	387~468

(n : number of ethylene oxide residue)

CAN은 GFS Chemicals 사제 일급시약을 그대로 사용하였고, 그외의 시약은 특급시약을 그대로 사용하였으며 사용한 모든 유기용매는 감압증류하여 사용하였다.

2. 2. Polyethyleneglycol Monomethacrylate Grafted Chitosan의 제조

2. 2. 1. 그래프트중합체의 제조

Chitosan 2g을 500ml 분리형 반응기에 넣고 10% 초산용액 200ml를 가하여 녹인 후 질소기류하에서 1시간 교반하여 팽윤시켰다[15, 16]. 여기에 단량체와 CAN 용액을 넣고 반응조건을 달리하여 중합하였다. 반응혼합물을 2000ml의 아세톤에 부은 후 잘 교반하여 생성된 침전물을 여과하고 80°C에서 감압건조하였다. 건조된 중합체는 Soxhlet장치에서 메탄올로 48시간 동안 호모폴리머를 추출해 내고 다시 80°C에서 감압건조하였다(Fig. 1). 그래프트율은 다음 식으로 계산하였다[17].

$$\begin{aligned}
 \text{Efficiency of grafting}(\%) &= \\
 & \frac{\text{Weight of p(PE-90, 200, 350) grafted}}{\text{Weight of p(PE-90, 200, 350) grafted and homopolymer}} \times 100
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Percentage of grafting}(\%) &= \\
 & \frac{\text{Weight of p(PE-90, 200, 350) grafted}}{\text{Weight of chitosan charged}} \times 100
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Total conversion}(\%) &= \\
 & \frac{\text{Weight of p(PE-90, 200, 350) grafted and homopolymer}}{\text{Weight of PE-90, 200, 350 charged}} \times 100
 \end{aligned}$$

2. 2. 2. 가교화 그래프트중합체 막의 제조

그래프트중합체를 50wt% 초산용액에 녹인 후 여과하여 불용물을 제거하고 1×10⁻³M 당량비의 glutar-

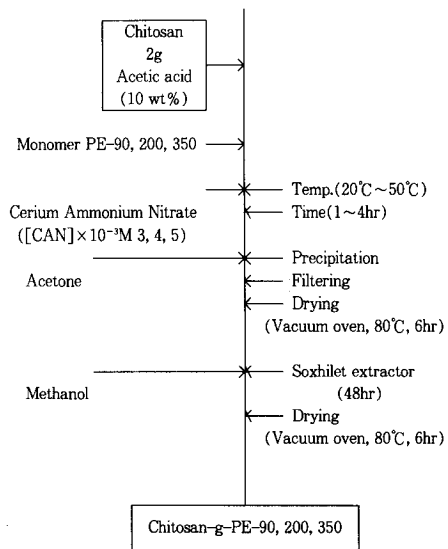


Fig. 1. Preparation of chitosan-g-PE-90, 200, 350.

aldehyde로 상온에서 5분간 가교한 후 유리판에 casting하여 blowing oven 40°C에서 24시간 동안 건조시켰다[15]. 건조된 막을 0.1 N NaOH 수용액에서 24시간 침지시켜 막을 중화시키고 증류수로 중성이 될 때까지 충분히 세척하여 40°C에서 24시간 동안 건조하였다(Fig. 2)[18, 19].

2.3. 기기 및 분석

2.3.1. 그래프트중합의 확인

적외선분광분석기(FT-IR, Nicolet Model 5-DX)를 사용하여 합성된 고분자들의 구조를 확인하고 그래프트율을 구하였다.

결정성의 분석은 X-선회절분석기(Rigaku Denky Model RAD-C)를 사용하였으며, 열분석에는 differential scanning calorimeter(DSC, Mettler Model TA72AT.1)를 사용하였다.

2.3.2. 용해성과 고유점성도의 측정

그래프트중합체들은 chitosan의 양용매에 충분한 시간 용해하여 용해성을 검토하였다. 사용된 유기용매의 농도는 0.3 N로 하였다[8,11].

그래프트중합체의 점성도는 Ubbelohde점성도계를 사용하여 고유점성도를 확인하였다. 고유점성도의 측정은 50wt% 초산용액을 용매로 하여 용매 100ml 당 그래프트중합체 0.15g의 농도로 30°C의 항온조에서 측정하였다.

2.3.3. 기계적 물성 및 함수율 측정

그래프트중합체 막의 인장강도와 신장도 등의 역학

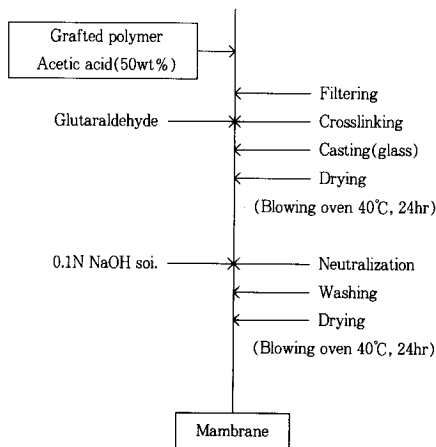


Fig. 2. Preparation of graft polymer membrane.

적 물성은 Instron형의 인장실험기(Toyo Balowin UTH-4-100)로 건조상태와 함수상태에서 측정하였다. 막의 함수율은 완전히 건조시킨 일정무게의 막을 30°C의 pH 2와 pH 7의 buffer solution에 담구었다가 일정 시간마다 꺼내어 표면의 수분을 완전히 제거한 후 함수상태의 무게를 측정하고 다음식에 의해 계산하였다[20].

$$\text{함수율}(\%) = \frac{\text{함수시 무게} - \text{건조시 무게}}{\text{건조시 무게}} \times 100$$

2.3.4. 약물투과방출실험

본 실험에 사용된 투과장치는 Fig. 3과 같다. 각각 150ml의 부피를 갖는 투과 cell 사이에 막을 고정하고 37°C로 유지된 항온조에서 투과실험을 행하였다. Magnetic stirrer를 이용하여 막 주위의 농도분극이나 boundary resistance를 제거하여 주었다. 투과 cell의 한쪽에는 증류수에 vitamin B-12를 녹인 용액을 넣고 다른 한쪽에는 증류수만을 넣어둔 다음 일정 시간이 경과 후 투과된 약물의 양을 측정하였다. 투과된 vitamin B-12의 양은 360nm에서 spectrophotometer(Perkin-Elmer Lamda 5)를 이용하여 정량화하였다. 용질의 투과계수는 다음의 식에 의해서 구하였다[20].

$$P = \frac{d}{A \left(\frac{1}{V_1} + \frac{1}{V_2} \right) t} \ln \left[\left(1 + \frac{V_1}{V_2} \right) \frac{C_1}{C_0} - \frac{V_1}{V_2} \right]$$

여기서 V₁, V₂, A, d, C₀, C_t는 각각 diluent의 부피, reservoir의 용액의 부피, 막면적, 막두께, 초기 reser-

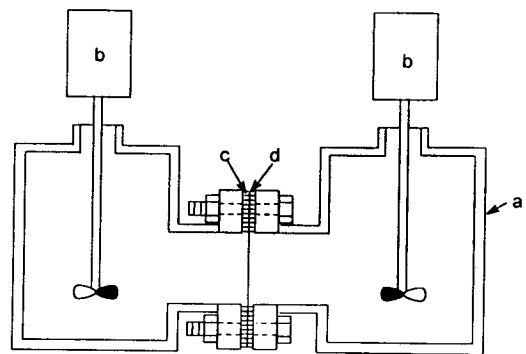


Fig. 3. Apparatus for drug permeability measurement; (a) glass compartment, (b) mechanical stirrer, (c) sealing rubber, (d) membrane.

voir의 농도이다.

3. 결과 및 고찰

3. 1. 그래프트중합체의 확인

Chitosan과 polyethyleneglycol monomethacrylates의 그래프트중합은 적외선 스펙트럼을 이용하여 확인하였다. Fig. 4에서 보면 중합체 chitosan-g-PE-90의 적외선스펙트럼에서 1720cm⁻¹ 부근의 C=O 결합에 귀속되는 흡수가 chitosan보다 증가되었으며, 740cm⁻¹ 부근의 -(CH₂)_n-결합에 의한 흡수가 나타난 것으로 보아 chitosan에 polyethyleneglycol monomethacrylate가 그래프트중합되었음을 확인할 수 있었다.

Fig. 5는 1640cm⁻¹ 부근의 amide I band를 기준 피크로 하여 1720cm⁻¹의 C=O 결합에 귀속되는 흡수 피크와 1200cm⁻¹의 C-O와 -(CH₂)_n- 결합에 귀속되는 흡수가 관측되었다.

Fig. 6는 PE-90, 200, 350과 chitosan의 그래프트 중합체 각각의 적외선스펙트럼이다. 1720cm⁻¹와 740cm⁻¹에 C=O와 -(CH₂)_n-결합에 귀속되는 흡수가 관측되었다.

Fig. 7은 X-선회절분석 결과로 chitosan(a)에서 (001)과 (100)면에 의한 2θ=10°의 피크와 (101)과 (002)면의 혼성에 의한 2θ=20°의 피크가 그래

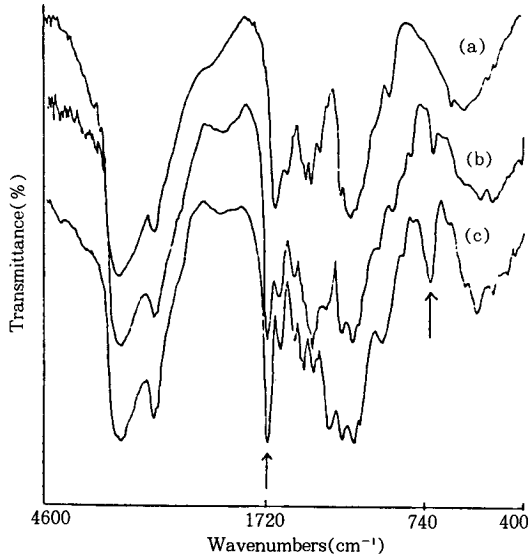


Fig. 4. IR spectra of (a) chitosan, (b) chitosan-g-PE-90, (c) PE-90.

프트중합체들(b, c)에서는 그 강도가 감소되어 그래프트율이 증가할수록 이러한 경향이 뚜렷이 나타나며, 호모폴리머(p(PE-90))(d)의 (002)면을 나타내는 2θ= 30° 부근의 피크가 나타났다.

Fig. 8은 PE-90, 200, 350을 각각 그래프트중합시

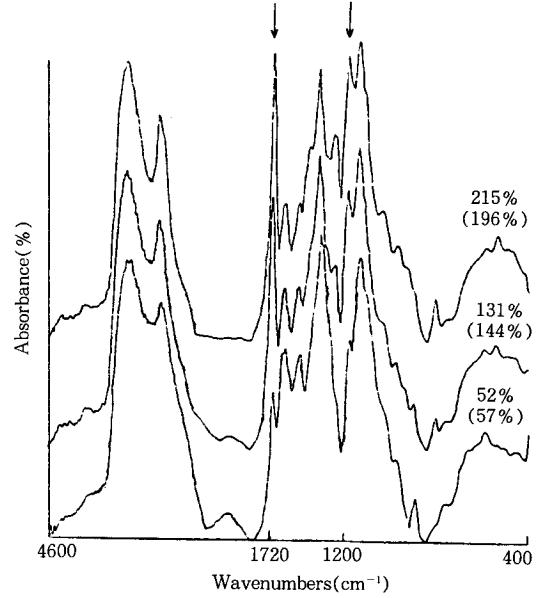


Fig. 5. IR spectra of percentage of grafting(chitosan-g-PE-90).

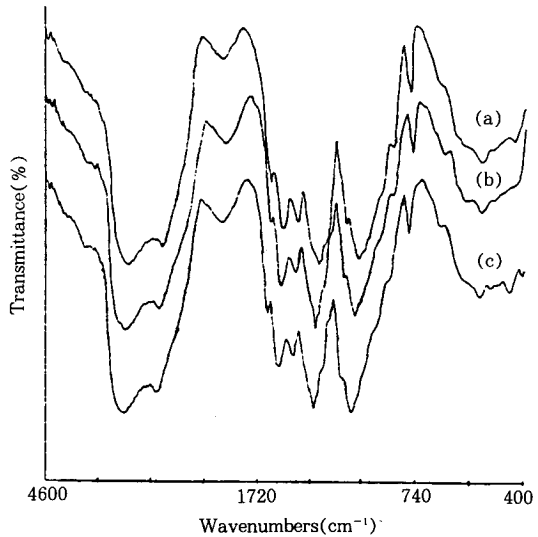


Fig. 6. IR spectra of (a) chitosan-g-PE-90, (b) chitosan-g-PE-200, (c) chitosan-g-PE-350.

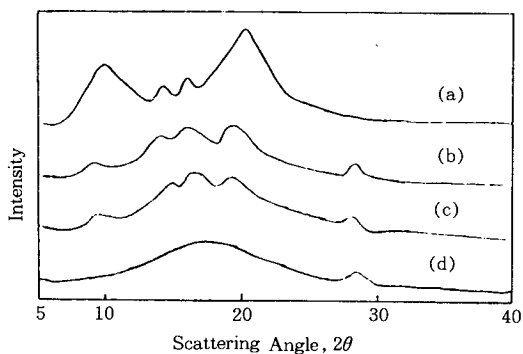


Fig. 7. X-ray scattering patterns for (a) chitosan, (b) chitosan-g-PE-90(percentage of grafting : 65%), (c) chitosan-g-PE-90(percentage of grafting : 215%) and (d) p(PE-90).

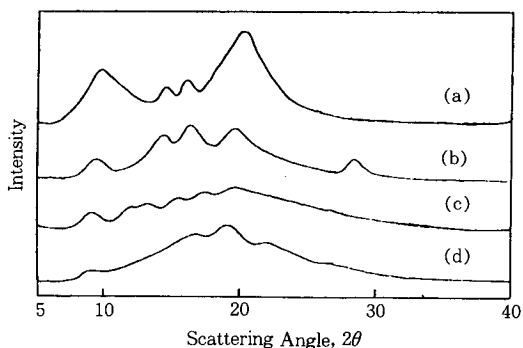


Fig. 8. X-ray scattering patterns for (a) chitosan, (b) chitosan-g-PE-90, (c) chitosan-g-PE-200, (d) chitosan-g-PE-350.

킨 고분자의 X-선 회절분석결과로 역시 $2\theta = 10^\circ$ 와 20° 의 피크가 사라지는 것이 관측되었다.

Fig. 9은 시차주사열량계(differential scanning calorimeter)에 의한 분석결과이다. 그라프트중합의 결과로 발열 피크가 저온쪽에서 나타났으며, ethylene oxide 부가몰수가 작은 중합체일수록 더 낮은 온도에서 분해피크가 나타났다.

3. 2. 공중합의 반응조건과 그라프트 수율

3. 2. 1. 개시제농도와 그라프트율

Cerium염은 환원성기를 갖는 고분자와 용이하게 착물을 형성하여 그라프트중합의 활성점을 생성한다(Scheme 1). 이 반응에서 활성점이 되는 위치는 C₂-C₃와 C₆이나 C₂-C₃의 수산기가 C₆의 것보다 6배나

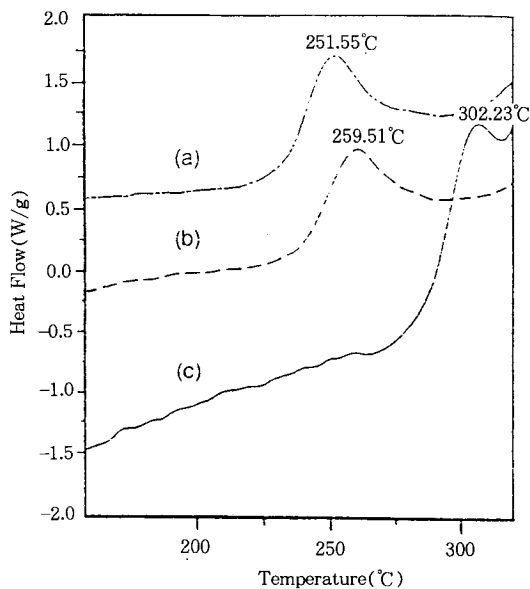


Fig. 9. DSC thermogram of (a) chitosan-g-PE-90, (b) chitosan-g-PE-350, (c) chitosan.

산화되기 쉽기 때문에 C₂-C₃이 활성점이 되는 것으로 알려져 있다[3]. Chitosan 말단의 경우 C₁-C₂에 활성점이 생기며, 라디칼의 안정성으로 보아 C₁위치에 라디칼 형성이 더 용이하다. 따라서 cerium염에 의한 chitosan의 산화반응에 의해 chitosan 분자상에 라디칼이 생성되어 그라프트중합이 개시된다. 그라프트중합반응은 Fig. 10, 14, 18에서와 같이 CAN의 농도 $4 \times 10^{-3}M$ 또는 $5 \times 10^{-3}M$ 에서 최고 그라프트율을 나타냈다.

이와 같이 그라프트율에 관해서 최적 개시제 농도가 존재하는 것은 개시제의 농도가 일정량 이상이면 chitosan 개시라디칼 및 성장라디칼과 cerium염이 반응해서 그라프트중합의 개시점을 소멸시키던가 혹은 성장을 정지시키는 것에 기인하는 것으로 알려져 있다[3].

3. 2. 2. 단량체농도와 그라프트율

Fig. 11, 15, 19에서 그라프트율은 최적 단량체농도까지 급격히 증가했다가 감소하였다. 이것은 단량체농도가 과량으로 되면서 chitosan과의 그라프트중합 속도 보다 단량체 자체 중합에 의한 호모폴리머 생성 속도가 더 빨라지기 때문이라고 생각된다.

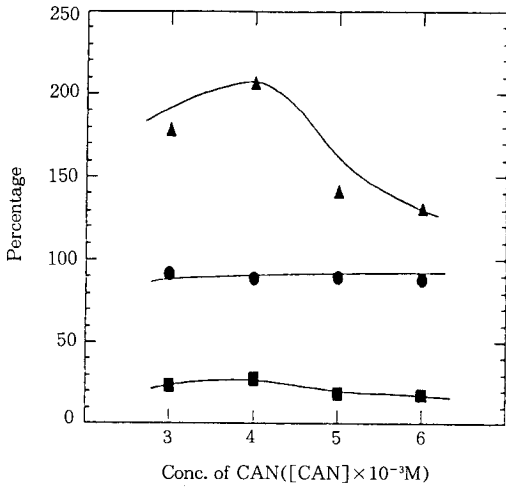


Fig. 10. Relation between percentage of grafting and ceric ammonium nitrate concentration at 40°C (Chitosan 2g, [PE-90]=0.5M, reaction time 3hrs, total volume 200ml). ■ : Total conversion, ▲ : Percentage of grafting, ● : Efficiency of grafting

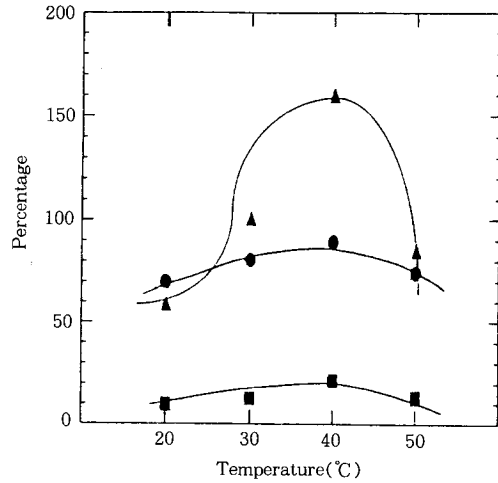


Fig. 12. Temperature dependence of the grafting and total conversion at 40°C (Chitosan 2g, [CAN]= $5 \times 10^{-3}M$, reaction time 3hrs, total volume 200ml, PE-90]=0.5M). ■ : Total conversion, ▲ : Percentage of Grafting, ● : Efficiency of grafting

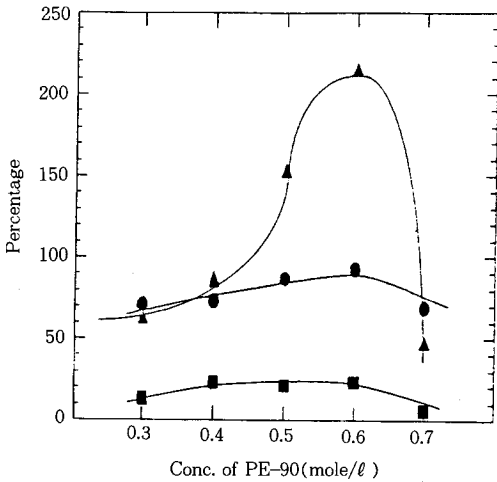


Fig. 11. Relation between percentage of grafting and PE-90 concentration at 40°C (Chitosan 2g, [CAN]= $5 \times 10^{-3}M$, reaction time 3hrs, total volume 200ml). ■ : Total conversion, ▲ : Percentage of grafting, ● : Efficiency of grafting

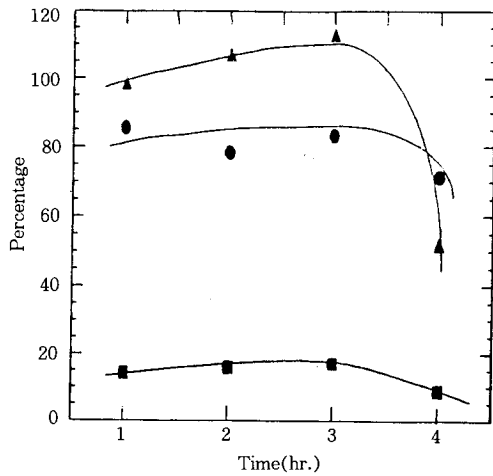


Fig. 13. Time-conversion curves of grafting and total conversion at 40°C (Chitosan 2g, [CAN]= $5 \times 10^{-3}M$, total volume 200ml, [PE-90]=0.5M). ■ : Total conversion, ▲ : Percentage of grafting, ● : Efficiency of grafting

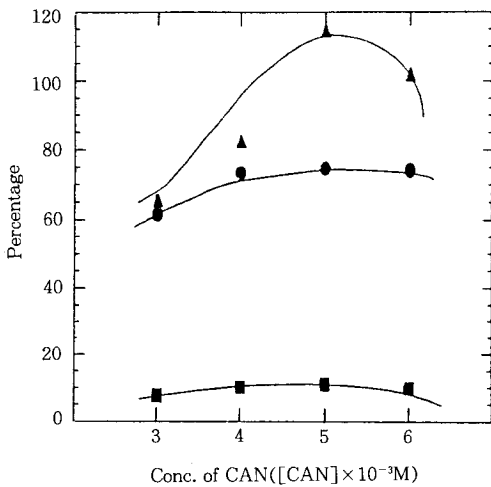


Fig. 14. Relation between percentage of grafting and ceric ammonium nitrate concentration at 40°C (Chitosan 2g, [PE-200]=0.5M, reaction time 3hrs, total volume 200ml). ■ : Total conversion, ▲ : Percentage of grafting, ● : Efficiency of grafting

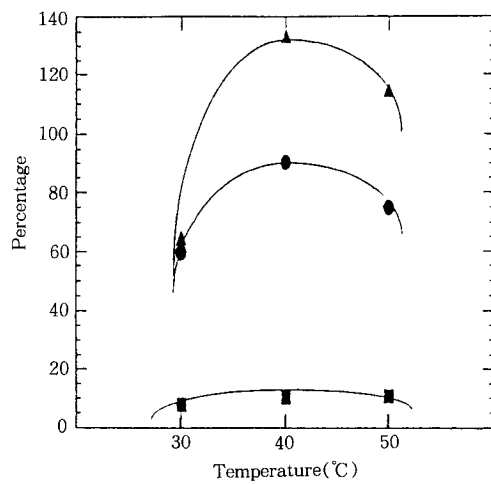


Fig. 16. Temperature dependence of the grafting and total conversion at 40°C (Chitosan 2g, [CAN]= $5 \times 10^{-3}M$, reaction time 3hrs, total volume 200ml, [PE-200]=0.5M). ■ : Total conversion, ▲ : Percentage of grafting, ● : Efficiency of grafting

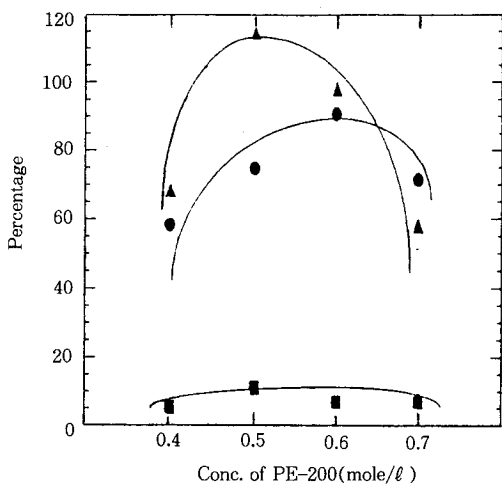


Fig. 15. Relation between percentage of grafting and PE-200 concentration at 40°C (Chitosan 2g, [CAN]= $5 \times 10^{-3}M$, reaction time 3hrs, total volume 200ml). ■ : Total conversion, ▲ : Percentage of grafting, ● : Efficiency of grafting

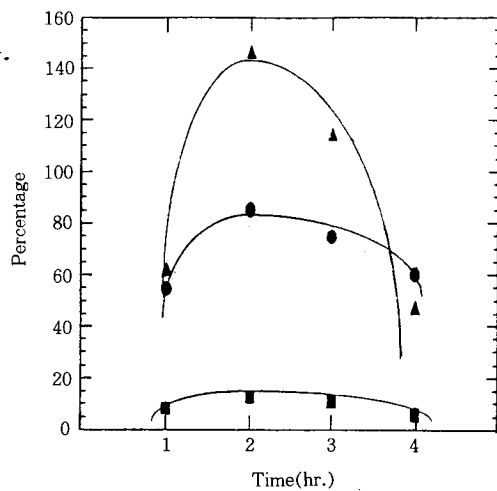


Fig. 17. Time-conversion curves of grafting and total conversion at 40°C (Chitosan 2g, [CAN]= $5 \times 10^{-3}M$, total volume 200ml, [PE-200]=0.5M). ■ : Total conversion, ▲ : Percentage of grafting, ● : Efficiency of grafting

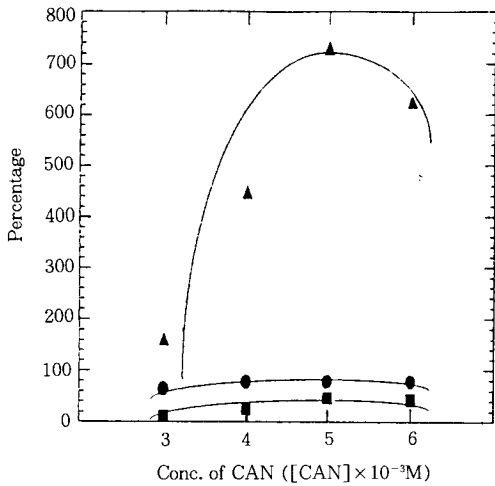


Fig. 18. Relation between percentage of grafting and ceric ammonium nitrate concentration at 40°C (Chitosan 2g, [PE-350]=0.5M, reaction time 3hrs, total volume 200ml). ■ : Total conversion, ▲ : Percentage of grafting, ● : Efficiency of grafting

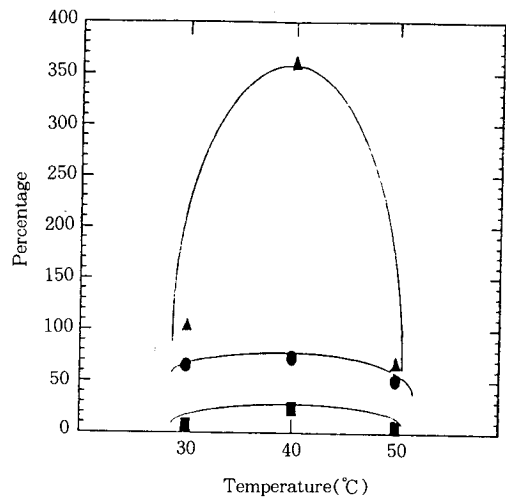


Fig. 20. Temperature dependence of the grafting and total conversion at 40°C (Chitosan 2g, [CAN]= $5 \times 10^{-3} M$, reaction time 3hrs, total volume 200ml, [PE-350]=0.5M). ■ : Total conversion, ▲ : Percentage of grafting, ● : Efficiency of grafting

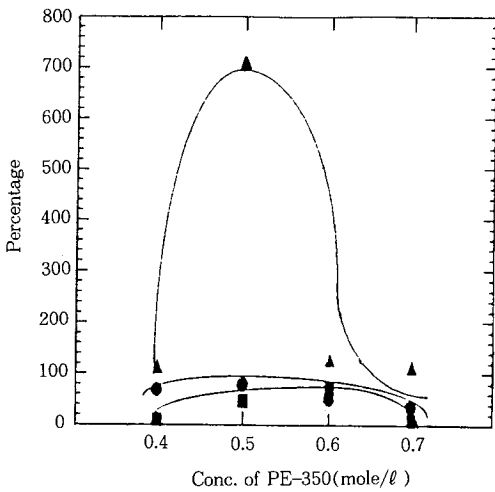


Fig. 19. Relation between percentage of grafting and PE-350 concentration at 40°C (Chitosan 2g, [CAN]= $5 \times 10^{-3} M$, reaction time 3hrs, total volume 200ml). ■ : Total conversion, ▲ : Percentage of grafting, ● : Efficiency of grafting

3.2.3. 반응온도와 그래프트율

반응온도는 모두 40°C에서 최고의 그래프트율을 나타냈다. 40°C 전후에서 최고의 그래프트율이 얻어지는 것은 cerium ammonium nitrate를 개시제로 사용하는 그래프트중합반응의 특징인 것으로 알려져 있다[3, 10].

3.2.4. 반응시간과 그래프트율

그래프트율은 반응시간 3시간 이후에 급격히 떨어지는 것으로 나타났다(Fig. 13). 이것은 propagation이 초기단계에서 지배적으로 일어나며 시간이 지나면서 termination의 속도가 상대적으로 빨라지기 때문이라고 생각된다[17]. Fig. 21에서 시간이 지남에 따라 그래프트효율이 증가하는 것은 단량체의 ethylene oxide성분이 많아서 호모폴리머 형성에 입체장애를 주는 것으로 생각된다[21].

3.3. 그래프트중합체의 용해성과 고유점성도

Table 1은 그래프트중합체의 용해성을 조사한 것이다. chitosan-g-PE-90은 대부분의 chitosan 용매에 용해되었으나, ethylene oxide 성분이 증가할수록 용

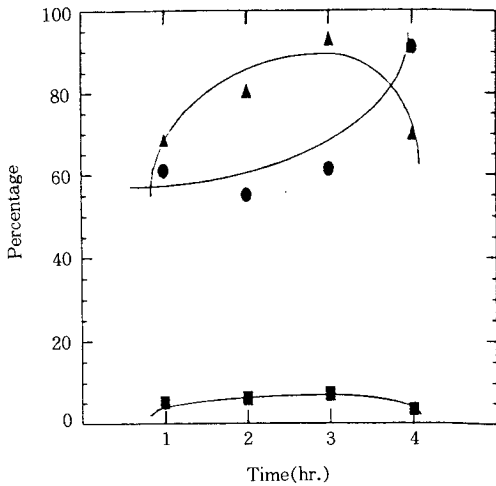


Fig. 21. Time-conversion curves of grafting and total conversion at 40°C (Chitosan 2g, [CAN]= 5×10^{-3} M, total volume 200ml, [PE-350]=0.5M). ■ : Total conversion, ▲ : Percentage of grafting, ● : Efficiency of grafting

Table 1. Solubility of Graft Polymers in Chitosan Solvents

Solvent	G-PE-90	G-PE-200	G-PE-350
Acetic acid	○	○	△
Boric acid	○	○	△
DMSO	○	○	△
Formic acid	○	△	△
Glycine	○	△	△
Hydrochloric acid	○	△	△
Nitric acid	○	△	×
Oxalic acid	○	△	×
Phosphoric acid	○	△	×
Ethyleneglycol	△	△	×
Sulfuric acid	△	×	×
n-Butyl alcohol	×	×	×
DMAc-5% LiCl	×	×	×
DMF	×	×	×

○ : Soluble △ : Slightly soluble × : Insoluble

해성이 떨어져서 chitosan-g-PE-350의 경우는 거의 용해되지 않는 것으로 보아 chitosan의 성질을 점차 잃어가는 것으로 생각된다.

Table 2는 고유점성도를 비교한 것으로 그래프트폴

이 증가할수록 점도가 떨어지는 것으로 나타났다. Chitosan은 pyranose고리들의 긴 사슬들이 삼차원의 강한 수소결합을 이루고 있는데 개시제에 의해 이 고리들이 절단됨으로써 삼차원의 수소결합을 이루지 못하게 되어 점성도가 현저히 떨어지는 것으로 추측된다. ethylene oxide의 성분이 커지면서 점성도는 증가하는 경향을 보였다.

3. 4. 가교화 그래프트중합체 막의 기계적 강도 및 함유율

Table 3에서 나타낸 바와 같이 그래프트중합체의 인장강도는 chitosan보다 우수한 것으로 나타났으며, 그래프트율이 커질수록 또 ethylene oxide 성분이 커질수록 증가하는 경향을 나타내었다. 신장률 역시 같은 경향을 나타냈는데 이는 아크릴수지의 성질에서 나타나는 영향이 커지기 때문이라고 추측된다.

가교화 그래프트중합체 막의 함유율(Fig. 22, 23, 24, 25)은 chitosan의 이온적 성질로 인해 pH 7보다는 pH 2일 때 함유율이 월등히 높았으며[22], 그래프트율이 증가할수록 함유율도 증가함을 알 수 있었다. 또, ethylene oxide 성분이 작을수록, 가교도가

Table 2. Inherent Viscosity of Grafted Polymers

Polymers	η_{inh} (dl/g)
G-PE-90(52%)	2.84
G-PE-90(131%)	1.16
G-PE-90(215%)	0.61
G-PE-90	2.81
G-PE-200	3.01
G-PE-350	4.93
Chitosan	10.51

η_{inh} was determined in the solution of 0.15dl/g(50wt % CH₃COOH) at 30°C

Table 3. Tensile Strength and Elongation of Dried and Swollen Grafted Polymer Membranes

Polymers	Ultimate Tensile Strength(kg·f/cm ²)		Elongation at Break Point(%)	
	Dry	Swollen	Dry	Swollen
G-PE-90(65%)	438.3	40.8	4.1	14.8
G-PE-90(120%)	650.0	92.1	16.7	41.8
G-PE-200	837.1	49.5	5.5	12.0
G-PE-350	1524.3	61.8	7.1	8.2

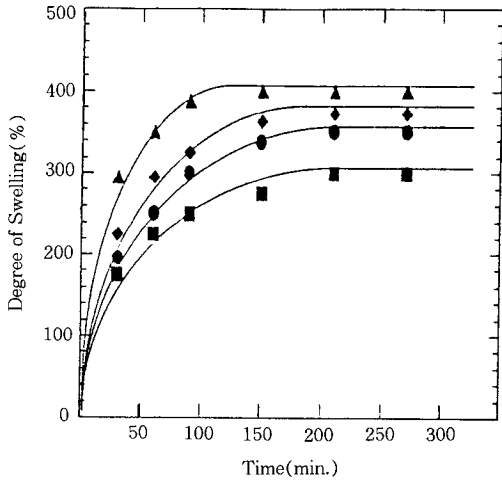


Fig. 22. Degree of swelling for graft polymers in pH 7 buffer solution. (▲ : Chitosan-g-PE-90, ◆ : Chitosan-g-PE-200, ● : Chitosan-g-PE-350, ■ : Chitosan)

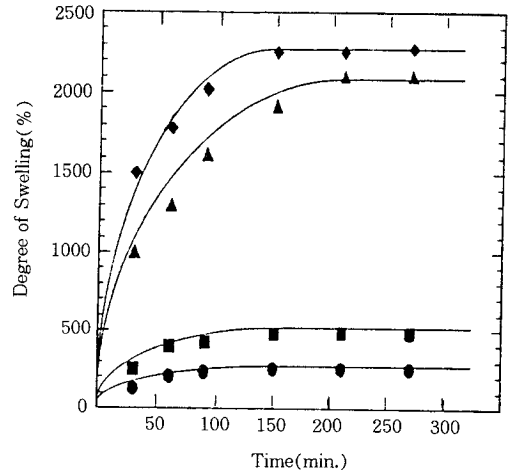


Fig. 24. Degree of swelling for percentage of grafting. [◆ : Chitosan-g-PE-350 in pH 2(53%), ▲ : Chitosan-g-PE-350 in pH 2(93%), ■ : Chitosan-g-PE-350 in pH 7(53%), ● : Chitosan-g-PE-350 in pH 7(30%)]

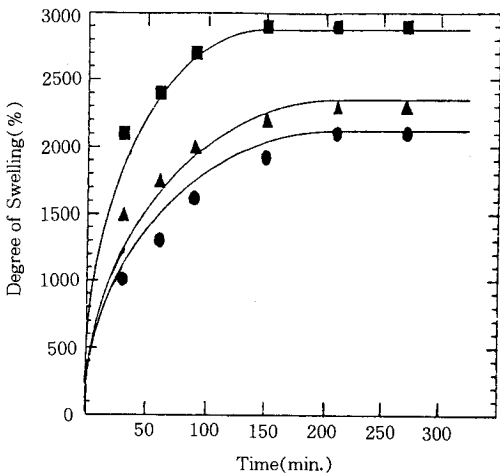


Fig. 23. Degree of swelling for graft polymers in pH 2 buffer solution. (■ : Chitosan-g-PE-90, ▲ : Chitosan-g-PE-200, ● : Chitosan-g-PE-350)

낮을수록 흡수율이 크게 나타냈다.

대부분의 가교화 그래프트중합체 막은 150분 이내에 흡수율이 평형에 이르렀다.

3.5. 가교화 그래프트중합체 막을 통한 약물투과

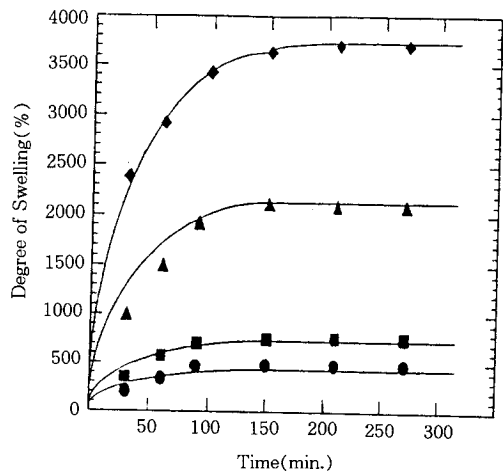


Fig. 25. Degree of swelling for grafted polymers. [◆ : Chitosan-g-PE-350 in pH 2(0.05% crosslinked), ▲ : Chitosan-g-PE-350 in pH 2(0.1% crosslinked), ■ : Chitosan-g-PE-350 in pH 7(0.05% crosslinked), ● : Chitosan-g-PE-350 in pH 7(0.1% crosslinked)]

Chitosan-g-PE-350의 막을 통한 vitamin B₁₂ 투과는 그래프트율이 증가함에 따라 투과도가 증가하였

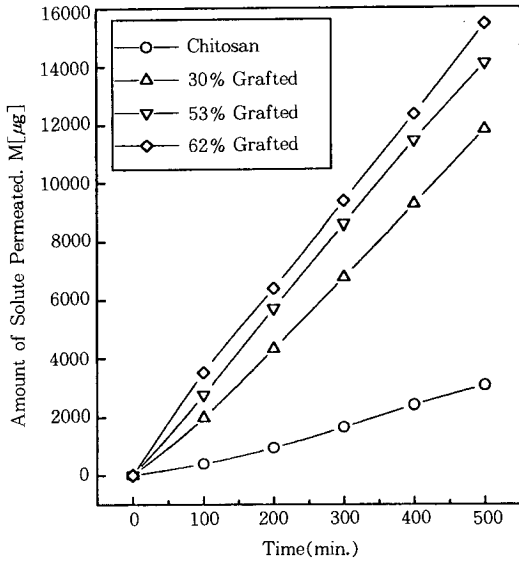


Fig. 26. Variation of cumulative amount of vitamin B-12 in permeate with time to various PE-350-g-chitosan membranes.

다(Fig. 26). 이것은 막을 통한 약물의 투과가 막 내에 형성되어 있는 물의 영역을 통해서 일어나는 것으로 생각되며, 수용성 모노머의 그라프트율이 증가할수록 흡수율 또한 높아지는 것과 잘 일치하고 있으며(Fig. 27), 그라프트율을 달리함으로써 여러 가지 약물들의 투과도를 조절할 수 있는 가능성을 보이고 있다.

4. 결 론

의료용 고분자로서 이용 가능한 특성을 가지고 있는 chitosan과 polyethyleneglycol monomethacrylate를 그라프트중합시키는 연구에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 그라프트 중합반응은 개시제농도 $4\sim 5 \times 10^{-3}M$, 단량체농도 0.5~0.6M, 반응시간 2~3시간, 반응온도 40°C에서 최고의 그라프트율과 충전환율을 나타내었다.

2. 개시제로서의 CAN의 사용은 높은 그라프트 수율을 얻을 수 있으나, 그라프트중합체에서의 chitosan의 성질을 급격히 감소시킨다.

3. Chitosan 에 polyethyleneglycol monometha-

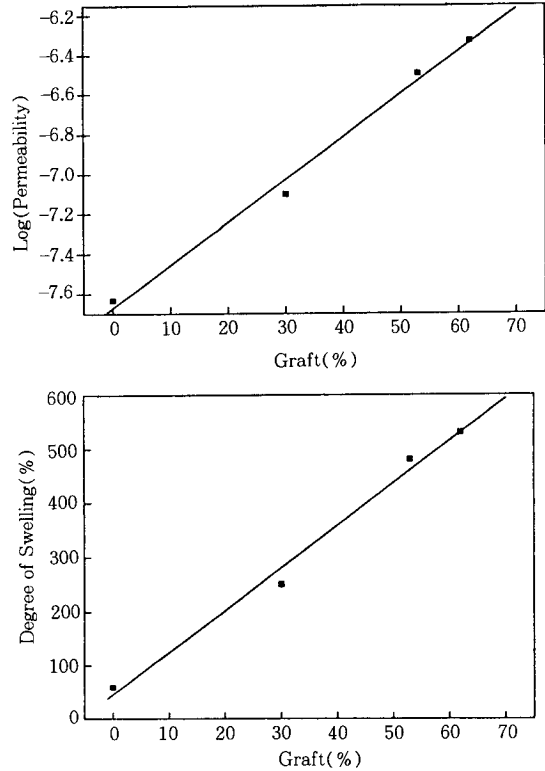


Fig. 27. Permeation coefficient of vitamin B-12, through PE-350-g-chitosan membranes and the degree of swelling percentage of the membranes, vs. graft %.

crylate를 그라프트시킨 공중합체는 그라프트율과 ethylene oxide 성분이 증가할수록 강도와 유연성이 증가했다.

4. 흡수율은 pH 7보다는 pH 2일 때 월등히 높았으며, 그라프트율이 증가할수록, ethylene oxide 성분이 감소할수록, 또 가교도가 감소할수록 증가했다.

5. 가교화 그라프트중합체막의 vitamin B₁₂ 약물투과도는 막의 흡수율에 의존하며, 그라프트율이 증가할수록 높아졌다.

감 사

본 연구는 한국과학재단 연구비(1992) 지원에 의해 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. R. A. A Muzzarelli, "Chitin", Pergamon Press, Oxford(1977).
2. W. M. Hou, S. Miyazari, and M. Takoda, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3986(1985).
3. 井手 文雄 著, "グラフト重合とその應用", 高分子刊行會(1977).
4. R. A. A Muzzarelli, F. Fanfani, and M. Zmannell, *Cabohyd. Res.*, **126**, 255(1984).
5. D. Horton and E. K. Just, *Cabohyd. Res.*, **29**, 173 (1973).
6. S. Hirano and Y. Noisiki, *J. Biomed. Mat. Res.*, **19**, 413(1985).
7. K. Kaifu and Tomai, *J. Biomed. Mat. Res.*, **16**, 157(1982).
8. K. Kojima, M. Yoshikuni, and T. Suzuki, *J. Appl. Polym. Sci.*, **24**, 1587(1979).
9. M. A. Bough, *Food Product Development*, **11**, 90 (1977).
10. A. Lagos and J. Reyes, *J. Polym. Sci.*, **26**, 985 (1988).
11. S. Kataoka and T. Ando, *Kobunish Ronbunshi*, **41**, 511(1984).
12. S. Kataoka and T. Ando, *Polym. Commun.*, **25**, 210(1984).
13. S. Hirano and S. Tokura, "Chitin and Chitosan", The Japanese Society of Chitin and Chitosan(1982).
14. K. Kim and J. Shin, *Polym.(Korea)*, **11**, 133 (1987).
15. S. Cho, K. Kim, and J. Shin, *Polym.(Korea)*, **14**, 9(1990).
16. H. Blaiir, J. Guthrie, T. Law, and P. Tun-kington, *J. Appl. Polym. Sci.*, **33**, 641(1987).
17. I. Goni, M. Gurruchaga, M. Valeru, and G. M. Guzman, *J. Polym. Sci.*, **21**, 2573(1983).
18. M. F. Refojo and F. Leong, *J. Polym. Sci.*, **66**, 227(1979).
19. M. Macret and G. Hild, *Pclym.*, **23**, 748(1982).
20. G. Albin, T. A. Horbett, and B. D. Ranter, *J. Controlled Release*, **2**, 153(1985).
21. 片岡 清一, 安東 忠直, 高分子論文集, **28**, 821 (1981).
22. M. Gurruchaga and I. Goni, *J. Polym. Sci.*, **27**, 149(1989).