

Chitosan-g-Poly(vinyl alcohol) 공중합체막의 용질 투과능에 관한 연구

권동건* · 강두환† · 오수민**

단국대학교 고분자공학과, *진우(주) 재료분석실, **부천대학 섬유학과
(1997년 9월 25일 접수)

The Permeability of Solute through Chitosan-g-Poly(vinyl alcohol) Copolymer Membranes

Dong Keon Kweon*, Doo Whan Kang†, and Soo Min Oh**

Department of Polymer Science and Engineering, College of Engineering, Dankook University

*Material Analysis Department of Jin Woo Hi-Tech. Co.

**Department of Textile, Bucheon College

†e-mail : kdoow@unitel.co.kr

(Received September 25, 1997)

요약: 생체적합성이 뛰어난 키토산에 결정성의 조절과 기계적 물성이 우수한 폴리비닐알콜(PVA)을 그래프트시켜 chitosan-g-PVA 공중합체를 합성한 후 이를 막으로 제조하여 여러 조건 변화에 따른 swelling ratio와 용질투과능 변화를 고찰하였다. Chitosan-g-PVA 공중합체막의 경우 pH 1.2에서는 PVA 그래프트율이 증가함에 따라 swelling ratio가 약간씩 감소하나 pH 7.4에서는 증가됨을 알 수 있었다. 모델약물로 riboflavin을 사용하는 경우, chitosan-g-PVA 공중합체막을 통한 용질 투과능은 pH 1.2에서는 PVA 그래프트율이 낮을수록, pH 7.4에서는 PVA 그래프트율이 높을수록 향상되었으며 또한 pH가 낮을수록 향상되었다. 그리고 열처리에 의해 공중합체 내의 PVA에 의한 결정화도를 증가시키거나 가교제 글루타알데히드에 의해 공중합체막의 표면을 가교시킴에 따라 용질투과능이 저하됨을 알 수 있었다.

ABSTRACT: By grafting PVA with easily controlled crystallinity and high mechanical properties onto chitosan which has an excellent biocompatibility, chitosan-g-PVA copolymer was prepared. And then copolymer membrane was prepared by solvent casting technique. The swelling ratio (Q) and permeability of riboflavin through the copolymer membranes decreased at pH 1.2, but increased at pH 7.4 with PVA grafting %. And also, permeability of the solute was controlled by changing the degree of crystallinity and crosslinking density of copolymer membrane.

Keywords: chitosan-g-poly(vinyl alcohol) copolymer membrane, swelling ratio, riboflavin, lag time, permeability coefficient.

서 론

Chitin [poly[β -(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-2-deoxy-*D*-glucose]]의 acetoamino 그룹을 탈아세틸화하여 얻은 poly(aminosaccharide)형태의 키토산[poly[β -(1 $\rightarrow$ 4)-2-amino-2-deox-*D*-glucose]]은 chitin에

비해 키토산 내의 아민기로 인하여 약산에 쉽게 용해되고 물에 팽윤되어 부드러운 섬유상과 같은 형태의 hydrogel을 형성한다.

일반적으로 hydrogel은 높은 생체적합성을 지니고 있어 인공피부, 의료용장기나 약물전달시스템(DDS)의 약물전달체 등의 의료용 재료로서 큰 활용이 기대

되고 있다.^{1,2} Hydrogel 중에서 특히 키토산은 생분해성이 뛰어나고 우수한 생체적합성을 지니고 있어 혈액응고방지제,³ DDS의 약물전달체로⁴ 사용하거나 이들을 막으로 제조하여 인공신장이나 혈액투석막과 같은 의료용 분야로의 응용에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다.^{5,6}

키토산을 여러 유기용매에 대한 용해도와 기계적 물성을 향상시켜 생체적합성 의료용 물질로 이용하기 위하여 chitosan-*g*-PVA 공중합체를 합성하고 PVA 그래프트올에 따른 결정성 및 기계적 물성변화와 약물 방출 특성들에 대한 연구가 보고된 바 있다.⁷⁻⁹

따라서 본 연구에서는 생체적합성 및 생분해성이 뛰어난 것으로 기대되는 chitosan-*g*-PVA 공중합체를 전보의 방법에⁷ 의해 합성한 후 이를 10% 아세트산에 의해 solvent 캐스팅하여 막으로 제조한 다음 육류와 우유 등에 많이 포함되어 있으며 신체성장과 점막 등의 염증 치료에 사용되는 riboflavin을 모델 약물로 하여 인체 내 위 (pH 1.2) 및 장 (pH 7.4)과 동일한 pH의 조건 하에서 PVA 그래프트올과 공중합체의 열처리 및 가교도에 따른 용질투과능을 *in vitro*에서 측정하였다.

실 험

시 약. 키토산과 riboflavin은 일본 Tokyo Kasei Co. 제품을 그대로 사용하였다. PVA는 일본 Shinyo Pure Chem. Co. 제품을 90 °C에서 증류수에 녹인 후 아세톤에 가하고 침전시킨 다음 건조하여 사용하였다. 이의 가수 분해율은 89.0%, 분해 전과 후의 수평균 분자량은 각각 44000과 2200, polydispersity index는 2.1이었다. 수용성 개시제인 ceric ammonium nitrate (CAN)은 일본 Shimakyu's Pure Chem. Co. 특급시약을 그대로 사용하였으며 가교제인 글루타알데히드는 Junsei Chem. Co. 제품으로 실험 바로 직전에 1.0 vol% 수용액으로 희석하여 사용하였고, 기타 다른 시약은 일급시약을, 용매는 증류하여 사용하였다.

그래프트 공중합. 교반기, 환류냉각기, 온도계, 질소 유입구가 장치된 500 mL 4구 플라스크에 질소를 유입시켜 주면서 키토산 1 g과 5 wt% 아세트산 100 mL를 가하고 40 °C에서 1시간정도 충분히 팽윤

시킨 후 전보의 방법에⁷ 의해 1,2-diol 함량이 1.9%로 확인된 PVA를 100 mL의 물에 녹인 용액과 일정량의 1 N 질산 용액에 개시제 CAN을 녹인 용액을 가하여 40 °C에서 4시간동안 교반 반응시켰다. 반응 완료 후 미반응 PVA를 제거하기 위하여 과량의 물에 반응물을 적가하여 상분리시키고 NaOH 수용액으로 중화시켜 하루동안 방치하여 생성된 침전물을 여과하였다. 침전된 반응생성물을 물로 여러번 세척한 후 50 °C, 진공 하에서 건조하여 chitosan-*g*-PVA 공중합체를 얻었다.

공중합체막의 제조. 10% 아세트산에 24시간동안 chitosan-*g*-PVA 공중합체를 녹인 후 여과하여 불용물을 제거한 다음 캐스팅하여 상온에서 2~3일동안 건조하여 Table 1에 나타낸 것과 같은 공중합체막을 제조하였다. 제조한 막을 질소기류 하 60 °C로 유지된 오븐속에서 3시간동안 열처리하거나 1% 글루타알데히드 수용액에 침지시켜 열처리 chitosan-*g*-PVA 공중합체막과 가교 chitosan-*g*-PVA 공중합체막을 얻을 수 있었다.

Swelling Ratio 측정. Table 1의 chitosan-*g*-PVA 공중합체막의 여러 조건 변화에 따른 swelling ratio 변화를 알아보기 위하여 다음과 같은 방법에 의하여 swelling ratio를 측정하였다. 먼저 chitosan-*g*-PVA 공중합체막을 각각 다른 pH의 완충용액에 침지시킨 후 일정 온도로 유지된 항온조에서 일정 시간동안 충분히 팽윤시켜 평형에 도달한 후 막 표면의 물기를 완전히 제거하여 습윤상태의 무게를 측정한 후 이를 다시 감압 건조기에서 일정 무게에 이를 때까지 건조시켜 무게를 측정하여 다음과 같은 식에 의하여 swelling ratio를 구하였다.

Table 1. Preparation of Chitosan and Chitosan-*g*-PVA Copolymer Membranes

sample	grafting %	membrane thickness (mm)
chitosan		0.130
chitosan- <i>g</i> -PVA	18.3	0.135
copolymer	48.7	0.130
	54.0	0.135
	64.2	0.137
heat treated copolymer	64.2	0.135
crosslinked copolymer	64.2	0.130

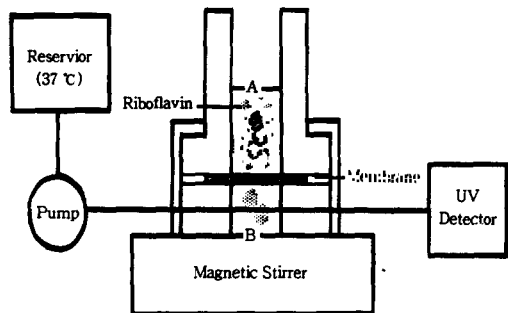


Figure 1. Experimental apparatus for measuring the permeated solute.

$$\text{Swelling ratio (Q)} = \frac{\text{습윤상태의 무게}}{\text{건조상태의 무게}}$$

용질투과 실험. 모델약물로 riboflavin을 사용하여 여러 조건변화에 따른 chitosan-g-PVA 공중합체막의 용질투과능 변화를 알아보기 위하여 Fig. 1과 같은 실험 장치를 사용하여 37 ± 0.5 °C, pH 1.2와 7.4의 조건 하에서 용질투과 실험을 하였다. A의 donor셀과 B의 receptor셀 사이에 chitosan-g-PVA 공중합체막을 고정하고 교반기를 이용하여 막 주위의 농도 분극이나 boundary resistance를 제거하여 주었다.

A의 donor셀에 5 wt% riboflavin 수용액을 넣은 후 pH가 조정된 완충용액을 reservoir에 넣어 펌프에 의해 유속 0.05 mL/s로 B의 receptor셀에 계속적으로 흘려보내 일정 시간 간격으로 투과된 riboflavin의 투과 농도를 측정하였다. 투과된 riboflavin의 농도는 UV spectrometer를 사용하여 파장 360 nm에서의 여러 농도에 대한 흡광도의 세기를 보정 곡선으로 작성하여 측정하였다.

기기분석.

적외선 분광 분석: FT-IR은 Shimadzu사제 DR-8011을 사용하여 측정하였으며 시료는 Nujol과 혼합한 다음 KBr디스크를 이용하여 측정하였다.

핵자기 공명 장치: NMR은 solid state CP/MAS ^{13}C -NMR로 Bruker사제 ARX-300을 사용하여 측정하였다.

UV 분석: UV spectrophotometer는 Shimadzu사제 2201을 사용하여 측정하였으며 석영 셀에 시료 용액 3~5 mL을 넣은 후 분석하였다.

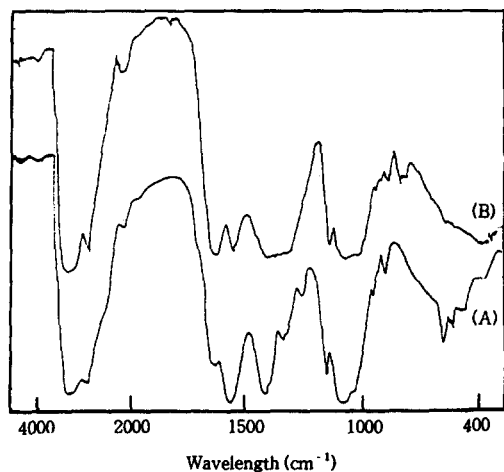


Figure 2. FT-IR spectra of chitosan (A) and chitosan-g-PVA copolymer (B).

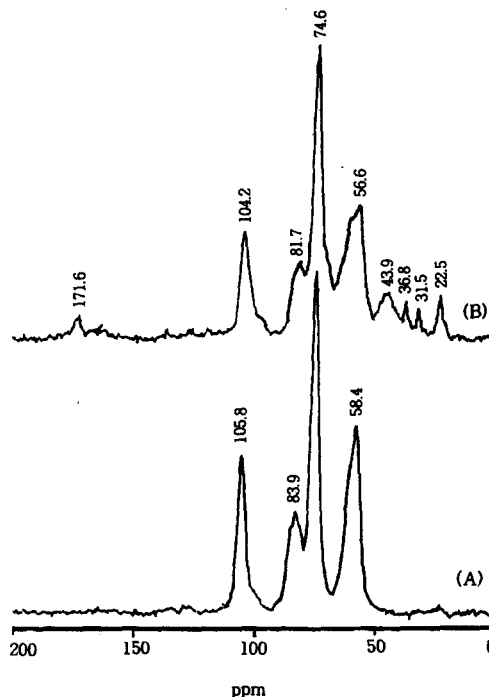


Figure 3. ^{13}C NMR spectra of chitosan (A) and chitosan-g-PVA copolymer (B).

결과 및 고찰

그라프트 공중합체의 확인. 키토산 1g에 CAN

8.83×10^{-3} mol/L을 사용하여 PVA 1g을 반응온도 40 °C에서 4시간동안 그래프트 반응시켜 얻어진 공중합체의 구조 확인을 위하여 FT-IR과 ^{13}C -NMR을 측정하였는데, 그 결과를 나타낸 Figs. 2와 3에서 보면 $-\text{C}=\text{O}$ 에 기인한 피크가 각각 1660 cm^{-1} (Fig. 2 (B))과 171.6 ppm (Fig. 3(B))에서 전보의⁷ 결과와 동일하게 새롭게 나타나는 것으로 보아 chitosan-g-PVA 공중합체가 잘 생성되었음을 확인할 수 있었다.

Swelling Ratio 측정. Table 1의 키토산과 chitosan-g-PVA 공중합체막에 대해 pH 1.2와 7.4에서의 시간에 따른 swelling ratio 변화를 측정하고 그 결과를 Figs. 4와 5에 나타내었다. Fig. 4에서 보면 pH 1.2인 경우 키토산은 용해되어 swelling ratio를 측정하기가 곤란하였으며, chitosan-g-PVA 공중합체막의 경우 PVA 그래프트율이 18.3%에서 64.2% 정도로 증가함에 따라 swelling ratio는 8.6에서 8.2 정도로 약간 감소되었으며 열처리한 공중합체막(그래프트율 : 64.2)의 경우에는 열처리에 의해 공중합체막 내의 결정화도가 증가되어 swelling ratio가 7.1 정도로 감소되었다. 또한 가교 공중합체막(그래프트율 : 64.2)의 경우에는 가교제인 글루타알데히드가 공중합체막 내에 존재하는 유리 아미노기와 수산기들과 반응하므로서 물과 수소 결합을 할 수 있는 작용기들이 감소되어 swelling ratio가 2.73 정도로 감소됨을 알 수 있었다. 그리고 Fig. 5에서 보면 키토산의 경우 swelling ratio가 약 3.95 정도인데 반하여 chitosan-g-PVA 공중합체막의 경우에는 그래프트율이 18.3%에서 64.2%로 증가함에 따라 4.7에서 5.4 정도로 증가되었고 열처리한 공중합체의 경우에는 4.1, 가교 공중합체의 경우에는 2.67 정도로 감소되었다.

용질투과 실험. Table 1의 여러 고분자막에 대해 pH 1.2와 7.4에서의 시간에 따른 용질투과 농도변화를 측정하고 그 결과를 Figs. 6과 7에 나타내었다. Fig. 6에서 보면 chitosan-g-PVA 공중합체막의 경우 PVA의 그래프트율이 18.3%에서 64.2%로 증가함에 따라 평형농도에 도달되는 시간은 20분에서 25분 정도로 약간 지연되었으며 평형농도는 8.2×10^{-3} (mg/L)에서 7.1×10^{-3} (mg/L)로 감소되었다. 이는 앞의 swelling ratio 결과에서 알 수 있었듯이 pH 1.2에서는 chitosan-g-PVA 공중합체막의 그래프트율이 증가함에 따라 swelling ratio가 감소되므로서

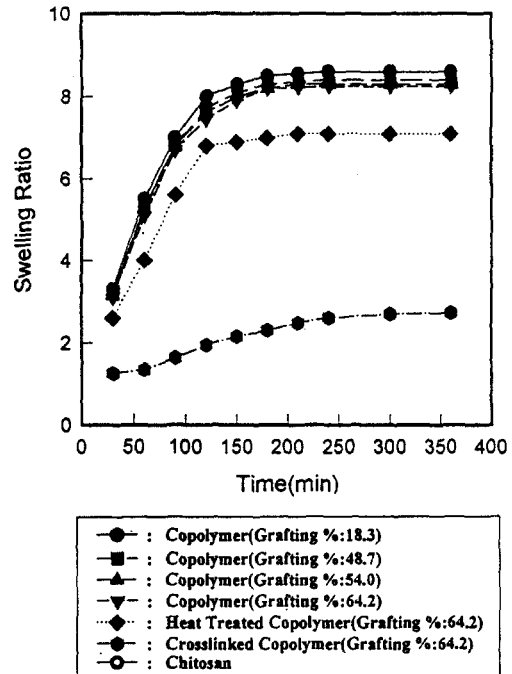


Figure 4. Swelling ratio according to time at pH 1.2.

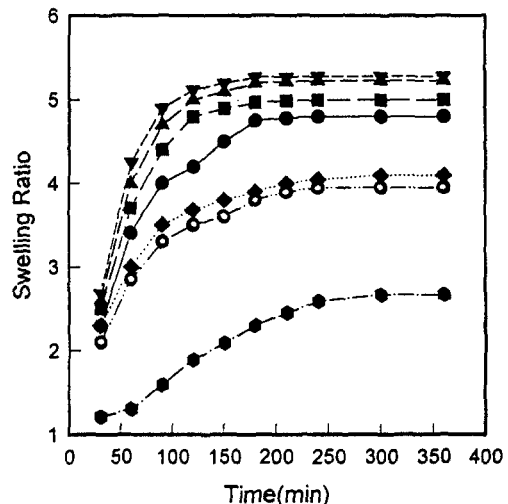


Figure 5. Swelling ratio according to time at pH 7.4. Symbols are same as in Figure 4.

막을 통한 용질의 투과가 곤란해지기 때문이라 사료된다. 그리고 열처리와 가교에 의해 평형농도에 도달되는 시간은 30분과 120분 정도로 지연되었고 평형농

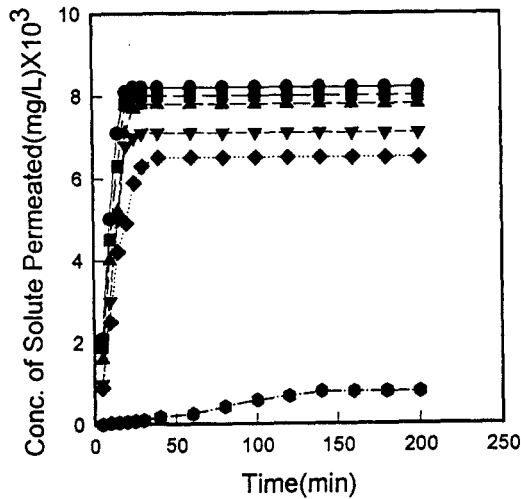


Figure 6. Variation of conc. of permeated solute according to time at pH 1.2. Symbols are same as in Figure 4.

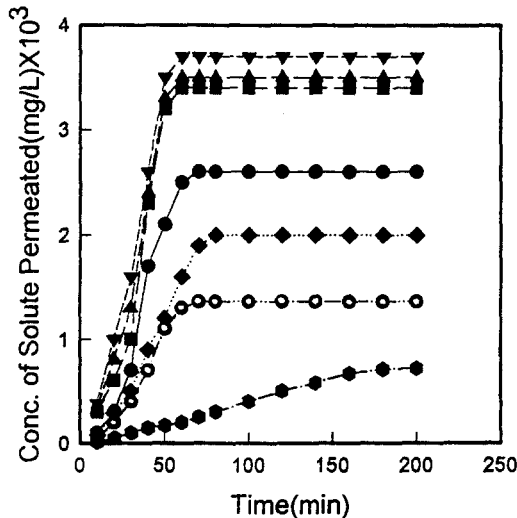


Figure 7. Variation of conc. of permeated solute according to time at pH 7.4. Symbols are same as in Figure 4.

도는 6.5×10^{-3} (mg/L)과 0.79×10^{-3} (mg/L)로 감소되었다. pH 7.4에서의 시간에 따른 투과농도의 변화를 나타낸 Fig. 7을 보면 키토산의 경우 용질투과 평형농도에 도달되는 시간은 약 60분이었고 평형농도는 1.2×10^{-3} (mg/L)이었으나 chitosan-*g*-PVA 공중합체막의 경우에는 PVA의 그래프트율이 18.3%

에서 64.2%로 증가함에 따라 평형농도에 도달되는 시간은 50분정도로 감소되었고 평형농도는 2.6×10^{-3} (mg/L)에서 3.8×10^{-3} (mg/L)정도로 증가되었다. 이는 앞의 swelling ratio에서 알 수 있듯이 pH 7.4에서는 키토산에 PVA가 그래프트됨에 따라 swelling ratio가 증가하여 막을 통한 용질투과가 용이해지기 때문이라 사료된다. 그리고 열처리와 가교에 의해 평형농도에 도달되는 시간은 60분정도와 180분정도로 지연되었고 평형농도는 2×10^{-3} (mg/L)와 0.72×10^{-3} (mg/L)정도로 감소되었다.

그리고 pH 1.2인 경우에 비해 용질투과 평형농도가 감소되고 평형농도에 도달되는 시간이 지연됨을 알 수 있었다.

한편, 막을 통한 용질투과의 경우, 확산계수, D 가 일정하고 초기 투과량이 매우 작으면 용질투과량, M 은 Crank의¹⁰ 정의에 의해 다음과 같이 표현된다.

$$M = \frac{DC_0 A}{h} \left(t - \frac{h^2}{6D} \right) \quad (1)$$

여기서 C_0 : Donor 셀의 초기용질농도

h : 막의 두께

A : 막의 면적

D : 확산계수

그리고 partition coefficient, K 는 막주위의 농도에 무관하므로 solute flux, J 는 다음과 같이 표현된다.

$$J = \frac{1}{A} \frac{dM}{dt} = \frac{DK}{h} (C_d - C_r) \quad (2)$$

$$P = D \cdot K \quad (3)$$

여기서 C_d : donor 셀의 농도

C_r : receptor 셀의 용질농도

키토산과 chitosan-*g*-PVA 공중합체막에 대한 용질의 투과계수, P 를 구하기 위하여 pH 1.2와 7.4에서 키토산과 chitosan-*g*-PVA 공중합체막을 통한 시간에 따른 용질투과량을 구하고 그 결과를 Figs. 8과 9에 나타내었다. Figs. 8과 9로부터 각 직선의 절편, 즉 lag time, t 를 구한 다음 앞의 (1)과 (2)식

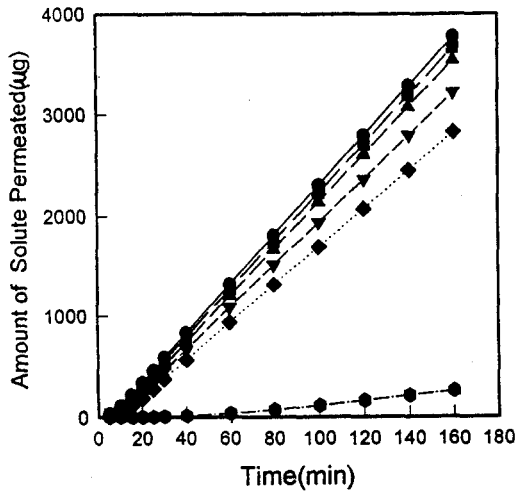


Figure 8. Variation of cumulative amount of permeated solute according to time at pH 1.2.

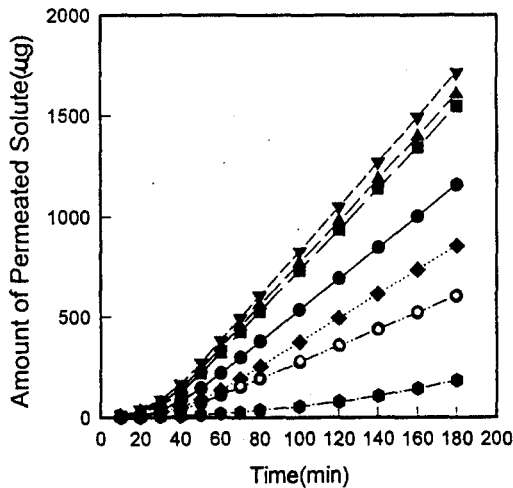


Figure 9. Variation of cumulative amount of permeated solute according to time at pH 7.4.

및 (3)식에 의해 P 를 구하여 그 결과를 Table 2와 3에 각각 나타내었다.

Table 2에서 보면 pH 1.2의 영역에서는 chitosan-*g*-PVA 공중합체막의 경우 PVA의 그래프 트율이 18.3%에서 64.2%로 증가함에 따라 lag time, t 는 6.40분에서 8.94분으로 지연되었고 P 는 $33.79 \times 10^{-9} (\text{cm}^2/\text{s})$ 에서 $29.54 \times 10^{-9} (\text{cm}^2/\text{s})$ 로 약간씩 감소됨을 알 수 있었다. 그리고 그래프 트율이

Table 2. Permeability through Chitosan-*g*-PVA Copolymer Membrane at pH 1.2

sample	grafting %	t (min)	$P \times 10^9$ (cm^2/s)
chitosan- <i>g</i> -PVA	18.3	6.40	33.79
copolymer	48.7	7.15	31.42
	54.0	8.58	32.09
	64.2	8.94	29.54
heat treated copolymer	64.2	10.39	21.86
crosslinked copolymer	64.2	64.75	3.11

t : Lag time, P : Permeability coefficient.

Table 3. Permeability through Chitosan and Chitosan-*g*-PVA Copolymer Membrane at pH 7.4

sample	grafting %	t (min)	$P \times 10^9$ (cm^2/s)
chitosan		32.54	5.36
chitosan- <i>g</i> -PVA	18.3	31.53	10.65
copolymer	48.7	27.58	13.41
	54.0	26.8	14.37
	64.2	25.46	15.38
heat treated copolymer	64.2	37.65	8.20
crosslinked copolymer	64.2	88.50	2.65

64.2%인 공중합체의 경우 열처리와 가교에 의해 t 는 8.94분에서 10.39분과 64.75분으로 지연되고 P 는 $29.54 \times 10^{-9} (\text{cm}^2/\text{s})$ 에서 $21.86 \times 10^{-9} (\text{cm}^2/\text{s})$ 과 $3.11 \times 10^{-9} (\text{cm}^2/\text{s})$ 로 감소되었다. 그리고 Table 3에서 보면 pH 7.4의 영역에서는 키토산의 경우 t 는 32.54분이고 P 는 $5.36 \times 10^{-9} (\text{cm}^2/\text{s})$ 인 반면에 chitosan-*g*-PVA 공중합체막의 경우 그래프 트율이 18.3%에서 64.2%로 증가함에 따라 t 는 31.53분에서 25.46분으로 단축되고 P 는 $10.65 \times 10^{-9} (\text{cm}^2/\text{s})$ 에서 $15.38 \times 10^{-9} (\text{cm}^2/\text{s})$ 로 증가됨을 알 수 있었다. 그리고 그래프 트율이 64.2%인 공중합체의 경우 열처리와 가교에 의해 t 는 25.46분에서 37.65분과 88.50분으로 지연되고 P 는 $15.38 \times 10^{-9} (\text{cm}^2/\text{s})$ 에서 $8.20 \times 10^{-9} (\text{cm}^2/\text{s})$ 과 $2.65 \times 10^{-9} (\text{cm}^2/\text{s})$ 로 감소되었다. 그리고 pH 1.2인 경우에 비해 t 는 지연되고 P 는 감소됨을 알 수 있었다.

결 론

친수성이며 기계적 특성이 우수한 PVA를 키토산

에 그래프트시켜 얻은 chitosan-*g*-PVA 공중합체막으로 제조한 다음 그래프트율과 열처리 및 가교에 의한 swelling ratio와 모델 약물로 riboflavin을 사용하는 경우의 용질투과능 변화를 측정한 결과 얻은 결론은 다음과 같다.

1. Chitosan-*g*-PVA 공중합체막의 경우, pH 1.2에서는 그래프트율이 증가함에 따라 swelling ratio는 약간씩 감소되나 pH 7.4에서는 증가됨을 알 수 있었다.

2. Chitosan-*g*-PVA 공중합체막의 경우, pH 1.2에서는 그래프트율이 증가함에 따라 swelling ratio가 약간씩 감소하여 용질투과능이 약간씩 감소되나 pH 7.4에서는 그래프트율이 증가함에 따라 swelling ratio가 증가하여 용질투과능이 증가됨을 알 수 있었다.

3. Chitosan-*g*-PVA 공중합체막의 경우, 열처리와 가교에 의해 용질투과능이 감소됨을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. V. Majkus, F. Horakova, F. Vymola, and M. Stol, *J. Biomed. Mater. Res.*, **3**, 443 (1969).
2. R. A. Abrahams and S. H. Ronel, *J. Biomed. Mater. Res.*, **9**, 355 (1975).
3. R. A. A. Muzzarelli, "Chitin", Pengamon, New York, 1977.
4. K. Kaifu and Tomai, *J. Biomed. Mat. Res.*, **16**, 157 (1982).
5. K. Kojima, M. Yoshikuni, and T. Suzuki, *J. Appl. Polym. Sci.*, **24**, 1587 (1979).
6. S. Hattori, J. D. Andrade, J. B. Hibbs, D. E. Gregonis, and R. H. King, *J. Collid and Interface Sci.*, **104**, 72 (1985).
7. D. K. Kweon, D. W. Kang, and W. G. Kim, *Polymer (Korea)*, **19**(2), 153 (1995).
8. D. K. Kweon, D. W. Kang, and N. J. Chung, *Polymer (Korea)*, **19**(6), 827 (1995).
9. D. K. Kweon, D. W. Kang, and W. G. Kim, *Polymer (Korea)*, **20**(4), 675 (1996).
10. J. Crank, "The Mathematics of Diffusion", Oxford University Press, London, 1956.