

## Bisamino-PEG가 함유된 키토산 비드의 팽윤성 및 방출 특성

하 병 조 · 이 옥 섭 · 이 윤 식\*

태평양 기술연구원 · \*서울대학교 공과대학 공업화학과  
(1995년 8월 18일 접수, 1996년 1월 5일 채택)

### Swelling Properties and Releasing Characteristics of Chitosan Beads Containing Bisamino-PEG

Byung-Jo Ha, Ok-Sub Lee, and Yoon-Sik Lee\*

Pacific R & D Center, 314-1, Bora-Ri, Kiheung-Up, Yongin-Kun, Kyounggi-Do 449-900, Korea

\*Dept. of Chem. Tech., College of Eng., Seoul Nat'l Univ., Seoul 151-742, Korea

(Received August 18, 1995, Accepted January 5, 1996)

**요 약 :** 양말단에 아미노기가 결합된 일련의 bisamino-PEG(Jeffamine®ED)를 함유한 키토산 비드들을 알칼리 용액을 사용한 capillary extrusion method에 의해 제조하였다. 제조된 각각의 비드들에 대한 swelling kinetics를 조사한 결과, 키토산비드 내부에 PEG 사슬이 길어질수록 팽윤이 늦게 진행되었다. 또한 키토산 비드에 함유된 bisamino-PEG들의 방출 현상을 정량적으로 알아 보기 위해 양말단의 1차 아민기에 fluorescamine을 결합시킨 후, UV spectra로 방출과정을 추적하였다. 실험결과 키토산 비드 내부에 있는 PEG 사슬이 길수록 방출시간은 Jeffamine®ED-600 < Jeffamine®ED-900 < Jeffamine®ED-2001 순으로 지연되는 경향을 나타내었다. 이는 PEG 사슬이 길어질수록 키토산과의 수소결합에 의한 상호작용이 강화되고 그 결과 방출기간이 지연된 것으로 사료된다.

**Abstract:** Novel chitosan beads containing a series of bisamino-terminated polyethylene glycol (Bisamino-PEG, Jeffamine®ED series) have been prepared *via* capillary extrusion method using an alkaline solution. The results of swelling kinetics of chitosan beads showed that as the chain length of PEG in chitosan beads increased, the swelling process of the beads proceeded slowly. In order to study the releasing kinetics quantitatively, fluorescamine was coupled to the pendant amino groups and the releasing processes were followed by UV spectra. The results revealed that the releasing process was retarded in the order of Jeffamine®ED-600 < Jeffamine®ED-900 < Jeffamine®ED-2001 as the chain length of PEG was increased. The slow release of PEG from the beads is considered to be governed by the chain length of PEG and interpolymeric hydrogen bonding between PEG and the chitosan molecule.

#### 1. 서 론

키토산은 키틴을 탈아세틸화하여 얻어지는 염기성 다당체의 일종으로 최근 의약, 식품, 화장품, 화학공업 등 여러 산업분야에서 주목을 받고 있다[1-3]. 특히 키토산은 산성 수용액에 대한 용해성이 양호하여

여러 가지 형태로 성형 가공이 용이하며, 자체가 생체 적합성이 있으며 독성이 적고 생체내 특정 효소에 의해 선택적으로 분해되는 성질이 있어 의료용 재료 및 약물 전달체로의 사용이 활발히 연구되고 있다[4-12]. 약물전달체로 사용되는 고분자 재료는 생체독성, 자극 및 자체가 항원으로서의 가능성이 적어야

하며 생체 적합성이 우수해야 한다. 또한 약물을 목적으로 하는 체내 부위에서 적절히 방출시킬 수 있는 특성이 있어야 한다. 키토산은 생체내 소화효소에 의해 분해되지 않고 염증 부위에 존재하는 lysozyme에 의해 가수분해되는 특성이 있으므로 약물의 선택적 방출에 효과적이라 볼 수 있다. 또한 키토산은 생체 친화성이 우수할 뿐만 아니라 손상을 입은 생체에서의 상처 회복을 촉진하는 성질이 있는 것으로 보고되고 있다[13].

최근 PEG(polyethylene glycol)의 낮은 생체 독성 및 비항원성이 알려지면서 PEG를 약물과 결합체를 형성하여 약물 전달체로 이용하려는 연구가 보고되고 있다[14]. PEG의 특성으로는 수용성이 낮은 약물에 친수성기가 도입됨으로써 약물의 수용액에 대한 용해성을 증대시킬 수 있으며, 또한 수용액상에서 안정성이 낮은 효소와 같은 단백질 및 펩티드 약물의 안정성 향상에도 효과적인 것으로 알려져 있다[15-16]. 키토산과 PEG의 이와 같은 특성을 이용하여 Yao 등[17]은 PEG가 함유된 키토산 hydrogel에서 약물의 pH 변화에 따른 방출 특성을 보고하였고, 새로운 서방성 약물전달체로서의 가능성을 시사한 바 있다. 그러나 PEG의 분자량에 따른 키토산 비드의 팽윤성과 PEG 자체의 방출거동에 대한 상관관계에 대해서는 아직 보고된 바가 없었다.

따라서 본 연구에서는 PEG의 분자량에 따른 swelling kinetics와 방출거동을 정량적으로 구하기 위해 양말단에 아미노기가 있는 일련의 bisamino-PEG를 키토산 비드에 함유시킨 후 아미노기에 fluorescamine을 결합시키고, 그 방출 특성을 UV 흡광도 변화에 의해 살펴 보았다. 또한 swelling kinetics와 방출 특성으로부터 PEG 분자와 키토산 분자와의 상호작용 메커니즘을 추론하였다.

## 2. 실험

### 2.1. 시약 및 기기

키토산은 수산계 폐기물인 게 껍질로부터 추출하여 얻은 키틴을 강 알칼리로 탈아세틸화하여 제조한 것을 사용하였다. 초산, 염산, 수산화나트륨은 동양화학의 1급 시약을 사용하였고 에틸에테르, 메틸렌클로라이드는 Junsei사의 1급 시약을 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>하에서 정제하여 사용하였다.

Fluorescamine과 TEA(Triethylamine)는 Aldrich

사의 것을 사용하였다. 일련의 bisamino-PEG, 즉 O, O'-Bis(2-aminopropyl)polyethylene glycol(상품명: Jeffamine<sup>®</sup> ED-600, 에틸렌옥사이드 평균 부가몰수: 8.5몰), O, O'-Bis(2-aminopropyl)polyethylene glycol 800(상품명: Jeffamine<sup>®</sup> ED-900, 에틸렌옥사이드 평균 부가몰수: 15.5몰), O, O'-Bis(2-aminopropyl)polyethylene glycol 1900(상품명: Jeffamine<sup>®</sup> ED-2001, 에틸렌옥사이드 평균 부가몰수: 40.5몰)은 Fluka사의 제품을 사용하였다. 키토산 비드의 제조를 위해 Tokyo Rikakikai사의 EYELA micro tube pump MP-3을 사용하였다. FT-IR은 Bomem사의 model MB-100을 사용하였다. PEG의 방출 특성은 Beckman사의 DU-65 Spectrophotometer를 사용하여 측정하였다. 초순수 제조장치는 Barnstead사의 Nanopure II를 사용하였다. 광학현미경은 HERTEL & REUSS사의 CN-hF Microscope를 사용하였고, 전자현미경은 JEOL사의 JSM-35 Scanning Microscope를 사용하였다.

### 2.2. 키토산의 제조

Hackman의 방법[18-19]에 따라 게 껍질을 물로 세척하여 껍질에 부착된 단백질을 제거한 다음 풍건하여 얻은 건조된 게 껍질로부터 백색의 키틴을 얻었다. 키토산의 제조는 Mima 등의 방법[20]에 따라 실시하였다.

### 2.3. 키토산의 탈아세틸화도 측정

24시간 동안 실온에서 진공건조한 분말상의 키토산 약 3mg을 KBr 400mg에 잘 혼합하여 disk로 만든 후 적외선 분광스펙트럼에서 1550cm<sup>-1</sup>의 amide II band와 2878cm<sup>-1</sup>의 C-H stretching band에 대한 상대적인 흡수비로부터 탈아세틸화도를 다음식 (1)로부터 구하였다[21].

$$D(\%) = 98.03 - 34.68(A_{1550}/A_{2878}) \quad (1)$$

### 2.4. 키토산의 점도 평균분자량 측정

0.2M 초산/0.1M NaCl/4M urea(1:1:1, v/v) 용액에 진공건조된 키토산 분말을 0.02%, 0.05%, 0.1%, 0.15%, 0.2% 되도록 용해하고 냉방소에 1일간 방치하였다. 25°C 항온조에서 Ubbelohde형 점도계를 사용하여 고유점도  $[\eta]$ 를 계산하고 다음식 (2)로부터 점도 평균분자량을 구하였다[22].

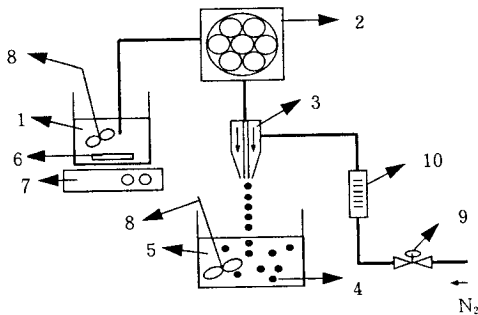


Fig. 1. Schematic diagram for the preparation of the beads using capillary extrusion method: (1) chitosan solution containing bisamino-PEG, (2) micro-tube pump, (3) capillary nozzle, (4) beads, (5) KOH/methanol solution, (6) magnetic bar, (7) magnetic stirrer, (8) mechanical stirrer, (9) needle valve, (10) flow meter.

$$[\eta] = 8.93 \times 10^{-4} M^{0.71} \quad (2)$$

## 2.5. Bisamino-PEG 함유 키토산 비드의 제조

키토산 일정량을 1.5% 초산용액에 용해하여 최종 농도가 1.5%가 되도록 하였다. 세 종류의 Jeffamine® ED 1g, 즉 Jeffamine® ED-600  $1.7 \times 10^{-3} M$ , Jeffamine® ED-900  $1.1 \times 10^{-3} M$ , Jeffamine® ED-2001  $5.0 \times 10^{-4} M$ 을 각각 초산 1ml에 용해하고 이를 상기 키토산용액 100ml에 서서히 교반하며 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후 Fig. 1과 같은 장치에서 micro tube pump를 이용하여 키토산 용액을 capillary nozzle을 통해 5% KOH 메탄올 용액에 적가하여 일정한 크기의 액적을 비드 모양으로 성형하였다.

이때 capillary의 지름은 0.3mm, 방출량은 0.5ml/min, 질소 기체의 유량은 2 l/mim으로 조절하였다. 얻어진 비드는  $P_2O_5$ 가 들어있는 drying pistol에서 24시간 동안 진공 건조하였다. 형성된 비드들은 현미경으로 관찰한 결과 모두 구형이었으며 그 평균 입경은 약 1mm 부근이었다.

## 2.6. Bisamino-PEG 함유 키토산 비드의 Swelling Kinetics 측정

Sintered glass filter가 부착된 직경 0.9cm, 길이 40cm의 유리 컬럼에 1g의 시료를 채우고 20배 부피

의 초순수를 가했다. 사용한 초순수는 2차 증류수를 다시 초순수 제조장치에 통과시켜 제조한 것으로 비전도도는 약  $5.5 \times 10^{-2} mho/cm$ 이었다. 시간변화에 따른 팽윤부피를 관찰하기 위해 시료가 함유된 컬럼을 흔들어 주고 정지시킨 후 팽윤부피를 측정하였다.

## 2.7. Fluorescamine-PEG 결합체의 합성

### 2.7.1. Fluorescamine-Jeffamine®ED-600 결합체의 합성

Jeffamine® ED-600 9.6mg( $1.6 \times 10^{-5} M$ )을 정제된  $CH_2Cl_2$  2ml를 가해 녹였다. Fluorescamine 8.9mg( $3.2 \times 10^{-5} M$ )을  $CH_2Cl_2$  3ml에 녹이고, 이를 상기 용액에 가한 다음 10분간 실온에서 반응시킨 후 회전 증발기로 용매를 제거했다. 생성된 오일상 잔유물에 2% 염산 50ml와  $CH_2Cl_2$  50ml를 가해 완전히 용해시켰다. 1시간 정지한 후 분획하여  $CH_2Cl_2$  층을 얻었다. 얻어진 유기층에 무수  $MgSO_4$ 를 가하여 미량의 수분을 제거하고 다시 30ml의 10% 암모니아수를 가해 3회 추출하였다. 얻어진 물층에 10% 염산을 가해 용액의 pH를 2로 조정하고  $CH_2Cl_2$ 로 추출한 후 농축하여 시럽상의 fluorescamine-Jeffamine® ED-600 결합체 약 12mg(수율: 85%)을 얻었다.

TLC,  $R_f = 0.83 - 0.56 (CHCl_3:MeOH = 5:1)$ ; Dragendorff test[23-26]:positive;  $\lambda_{max}$  383nm( $\epsilon_{max} = 7140$ ) in 85%  $CH_3CN$ .

### 2.7.2. Fluorescamine-Jeffamine®ED-900 결합체의 합성

2.7.1과 동일한 방법으로 Jeffamine® ED-900 14.4mg( $1.6 \times 10^{-5} M$ )와 fluorescamine 8.9mg( $3.2 \times 10^{-5} M$ )으로부터 합성하여 왁스상의 fluorescamine-Jeffamine ED-900 결합체 약 10mg(수율: 53%)을 얻었다. TLC,  $R_f = 0.55 - 0.18 (CHCl_3:MeOH = 5:1)$ ; Dragendorff test:positive;  $\lambda_{max}$  380nm( $\epsilon_{max} = 6300$ ) in 85%  $CH_3CN$ .

### 2.7.3. Fluorescamine-Jeffamine®ED-2001 결합체의 합성

2.7.1과 동일한 방법으로 Jeffamine® ED-2001 32.0mg( $1.6 \times 10^{-5} M$ )와 fluorescamine 8.9mg( $3.2 \times 10^{-5} M$ )으로부터 합성하여 왁스상의 fluorescamine-Jeffamine®ED-2001 결합체 약 18mg(수율: 49%)을 얻었다. TLC,  $R_f = 0.53 - 0.10 (CHCl_3:MeOH = 5:1)$ ; Dragendorff test:positive;  $\lambda_{max}$  370nm( $\epsilon_{max} = 3200$ ) in 85%  $CH_3CN$ .

## 2. 8. Fluorescamine-PEG 결합체의 검량선 작성

방출되는 bisamino-PEG를 정량화하기 위해 합성된 fluorescamine-Jeffamine® ED 결합체를 각각 증류수에 일정농도로 용해시키고  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 로 용액의 온도를 조절한 다음 UV spectrophotometer를 사용하여 각각에 대한 최대 흡수파장에서 농도변화에 따른 흡광도의 변화로부터 검량선을 작성하였다.

## 2. 9. Fluorescamine이 결합된 Bisamino-PEG 키토산 비드들의 제조 및 방출실험

Jeffamine® ED-600이 함유된 비드 50mg(Jeffamine® ED-600 함량:  $3.4 \times 10^{-3}\text{M}$ )에  $\text{CHCl}_3$  10ml를 가한 다음, 다시 10% TEA/ $\text{CHCl}_3$  0.1ml와 fluorescamine 350mg( $1.3 \times 10^{-3}\text{M}$ )을 가하고 실온에서 10분간 반응시킨 후 여과하였다.  $\text{CHCl}_3$ 로 세척한 후 24시간 동안 진공건조하여 fluorescamine-Jeffamine® ED-600 결합체가 함유된 비드를 얻었다. 동일한 방법으로 Jeffamine® ED-900이 함유된 키토산 비드 50mg(Jeffamine® ED-900 함량:  $2.2 \times 10^{-3}\text{M}$ )을 fluorescamine 350mg과 반응하여 fluorescamine-Jeffamine® ED-900 결합체가 함유된 비드를 얻었다. 같은 방법으로 Jeffamine® ED-2001이 함유된 키토산 비드 50mg(Jeffamine® ED-2001 함량:  $1.0 \times 10^{-3}\text{M}$ )을 fluorescamine 350mg과 반응하여 fluorescamine-Jeffamine® ED-2001 결합체가 함유된 비드를 얻었다. 수용액상에서 fluorescamine-Jeffamine® ED 결합체들의 방출량을 측정하기 위해 앞에서 얻은 3가지 시료 각각 50mg을 10ml 바이알에 담고 초순수 5ml를 가했다. 비드가 바이알 내부에 잠기도록 한 다음 용액의 온도를  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 로 조절하였다. Boundary effect를 제거하기 위해 shaking 장치에서 분당 50 stroke로 흔들어 주었으며, 일정시간마다 상등액을 취해 UV spectrophotometer를 이용하여 각각의 시료에 대한 최대 흡수파장에서의 흡광도를 검량선으로부터 방출량을 계산하였다.

## 3. 결과 및 고찰

### 3. 1. 탈아세틸화도 및 분자량 측정

계 겹질로부터 Hackman 법[18-19]에 의해 키틴을 얻었으며 이것을 수회 탈아세틸화시켜 키토산을 제조한 후 FT-IR spectrum으로 그 합성여부를 확인하였다. 탈아세틸화 반응이 진행됨에 따라  $1590\text{cm}^{-1}$

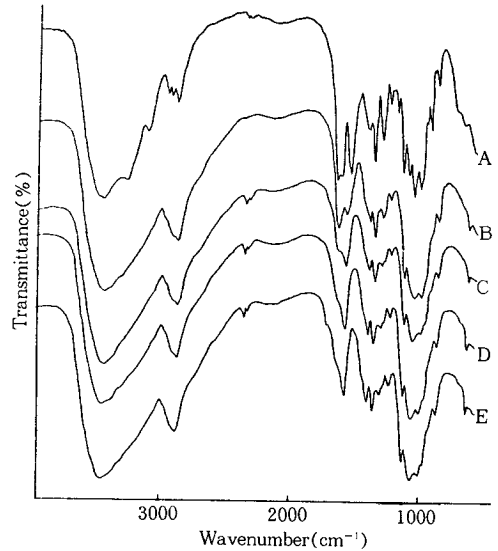


Fig. 2. The change of FT-IR spectra of chitin and chitosan during deacetylation. The degree of deacetylation is as follows. A : 49%, B : 78%, C : 87%, D : 92%, E : 93%.

에서의 N-H band의 peak intensity가 점점 증가하였으며, 반대로 아세틸기에 의한  $1650\text{cm}^{-1}$ 의 amide I band와  $1550\text{cm}^{-1}$ 의 amide II band의 peak intensity는 점점 감소하였다.

탈아세틸화도는 Sannan 등[21]의 방법에 따라 IR spectrum을 분석한 후  $2878\text{cm}^{-1}$ 에서의 흡광도에 대한  $1550\text{cm}^{-1}$ 에서의 흡광도의 비( $A_{1550}/A_{2878}$ )를 구하고 이 비로부터 탈아세틸화도를 측정하여 결과 탈아세틸화도가 약 93%인 키토산을 얻을 수 있었다. Fig. 2에서 볼 수 있듯이 제조된 탈아세틸화도 49%의 키틴을 1회 탈아세틸화 한 경우 탈아세틸화도가 78%, 2회 탈아세틸화 한 경우 탈아세틸화도가 87%, 3회 탈아세틸화시에는 탈아세틸화도가 92%인 키토산을 얻을 수 있었고 최종적으로 93% 탈아세틸화된 키토산을 얻을 수 있었다. 즉, 고농도의 알칼리 용액을 사용한 불균일계에서의 탈아세틸화 반응은 분자간 결합이 약한 부위에서부터 먼저 일어나게 되므로 탈아세틸화 횟수가 증가함에 따라 탈아세틸화도는 초기반응과는 달리 크게 증가하지 않는 것으로 여겨진다[20].

제조된 최종 키토산의 고유 점성도값은 12.1이었으며, 이로부터 Mark-Houwink식[22]에 의해 산출한 점도평균 분자량은 약  $6.7 \times 10^5$ 이었다.

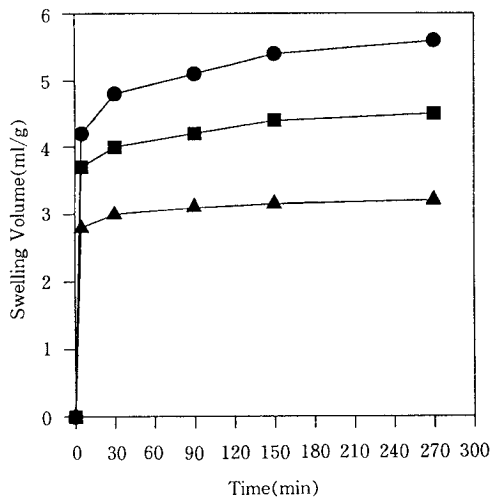


Fig. 3. Swelling kinetics of bisamino-PEG contained chitosan beads. ● : Jeffamine® ED-600, ■ : Jeffamine® ED-900, ▲ : Jeffamine® ED-2001.

### 3.2. Bisamino-PEG 함유 Chitosan Beads의 Swelling Kinetics 및 방출속도

여러 가지 bisamino-PEG들을 함유시킨 키토산 비드를 capillary extrusion법[27]으로 제조하고 물에서의 swelling kinetics를 나타낸 결과를 Fig. 3에 나타내었다.

Fig. 3에서 볼 수 있듯이 처음 약 5분간은 비드의 팽윤속도는 매우 빨랐으며, 30분 이후부터는 평형상태의 팽윤도에 도달하였다. 30분 후 팽윤부피를 측정 한 결과 Jeffamine® ED-600의 경우 30분 후 약 4.7ml/g의 팽윤부피를 나타내었으며, Jeffamine® ED-900은 4ml/g, Jeffamine® ED-2001은 3ml/g의 팽윤부피를 각각 나타내었다. 270분 경과 후 Jeffamine® ED-600의 팽윤부피는 약 5.6ml/g으로 증가하였으나, Jeffamine® ED-900과 Jeffamine® ED-2001은 각각 4.5ml/g와 3.2ml/g에 불과했다. 즉, PEG 사슬이 길어질수록 분자간 수소결합이 강화되며 PEG 사슬과 키토산 분자 사이의 수소결합 밀도(hydrogen bonding density)는 더 높게 되며 그 결과 팽윤이 느리게 진행되며 물에 의한 팽윤성이 감소한 것으로 생각된다. 이는 bisamino-PEG 내의 폴리테르 분자가 키토산 사슬과 상호작용을 통해 비드의 팽윤거동에 영향을 주었음을 암시한다.

PEG의 방출속도를 정량적으로 측정하기 위해 합

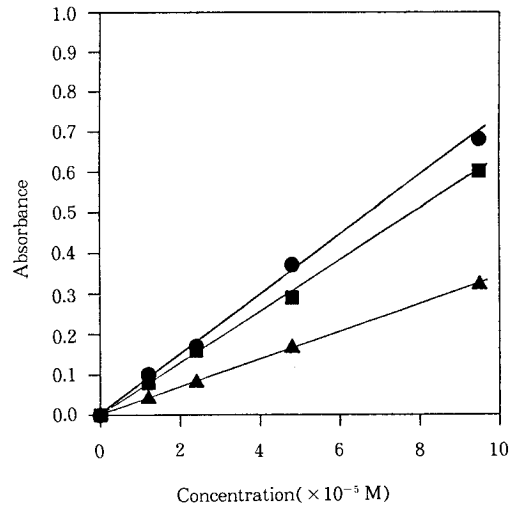


Fig. 4. Calibration curves of chromophore-PEG conjugates at  $\lambda_{max}$ .

- : Fluorescamine-Jeffamine® ED-600 conjugate ( $\lambda_{max}$  = 383nm)
- : Fluorescamine-Jeffamine® ED-900 conjugate ( $\lambda_{max}$  = 380nm)
- ▲ : Fluorescamine-Jeffamine® ED-2001 conjugate ( $\lambda_{max}$  = 370nm)

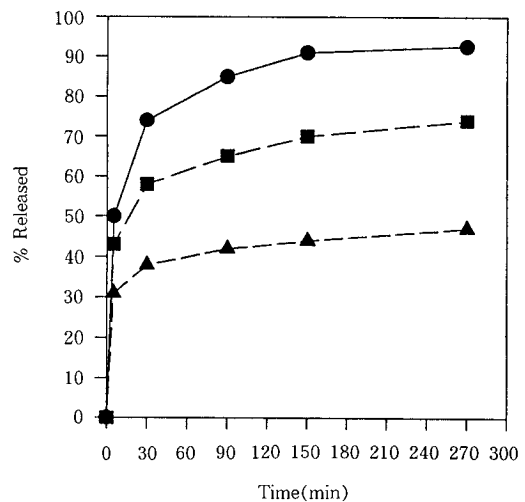


Fig. 5. The release pattern of bisamino-PEG contained chitosan beads. ● : Jeffamine® ED-600, ■ : Jeffamine® ED-900, ▲ : Jeffamine® ED-2001.

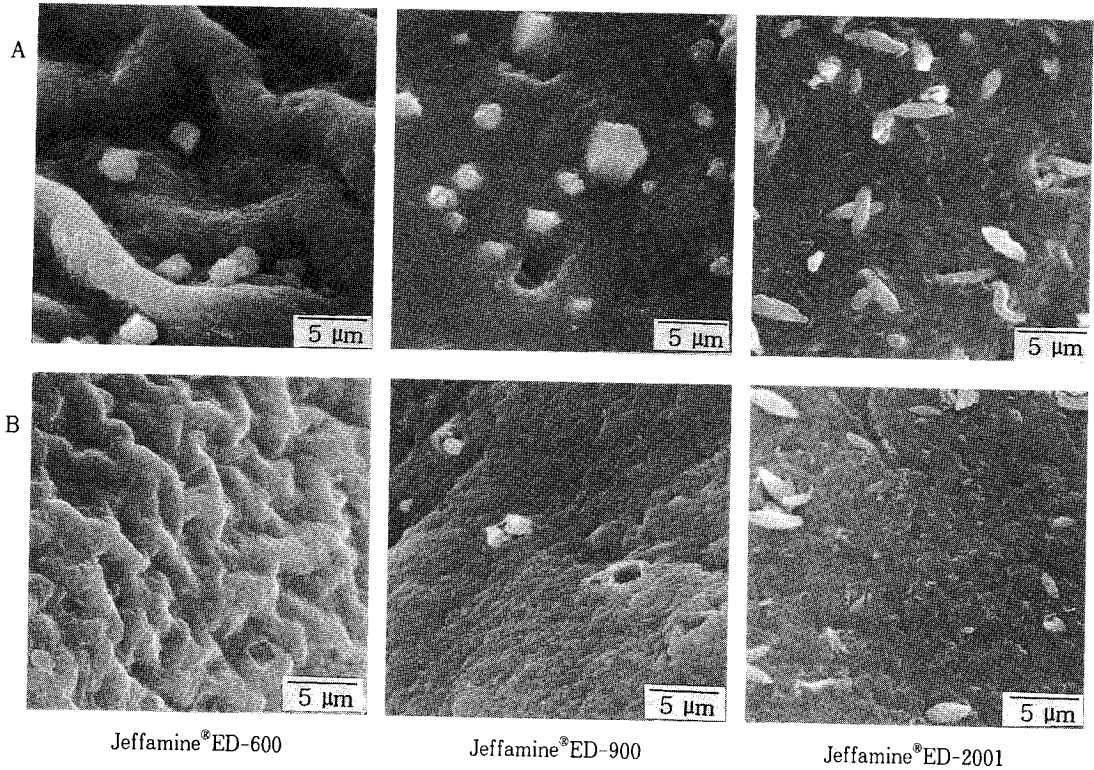


Fig. 6. SEM picture of chitosan beads containing Jeffamine® ED-600, -900, -2001 (A : before swelling test, B : after swelling test)(x2000).

성된 fluorescamine-Jeffamine® ED 결합체들에 대한 검량선을 Fig. 4에 나타내었다.

한편, bisamino-PEG가 함유된 키토산 비드의 방출거동을 알아 보기 위해 과량의 fluorescamine을 반응시켰다. 이때 fluorescamine은 키토산의 아미노기에도 일부 반응할 것으로 여겨진다. 그러나 키토산 자체는 중성범위에서 물에 용출되는 성질이 없으므로 fluorescamine-Jeffamine® ED 결합체들의 수용액상에서의 방출량을 구할 수 있었다. Fluorescamine-Jeffamine® ED 결합체들의 시간에 따른 방출량을 Fig. 4를 이용하여 구하였으며, 그 결과를 Fig. 5에 나타내었다. Fig. 5에서 볼 수 있듯이 방출량은 PEG의 종류에 관계없이 초기 방출속도는 표면에 노출되었던 Jeffamine® ED에 의한 심한 burst effect를 보였으며 유사 1차 속도식(pseudo 1st order kinetics) 형태의 방출 양상을 나타내었다. PEG 사슬의 영향을 살펴 보면 Jeffamine® ED-600 < Jeffamine® ED-900 < Jeffamine® ED-2001 순으로 PEG 사슬이 길어질

수록 방출은 지연되는 경향을 보이고 있다.

즉, PEG 사슬이 증가할수록 키토산 사슬과의 상호작용이 증가하며 물의 유입에 의한 팽윤이 어렵게 되어 방출이 지연된 것으로 여겨진다. Fig. 6은 방출실험 전후의 비드의 표면변화를 나타낸 전자현미경 사진이다.

Fig. 6에서 볼 수 있듯이 Jeffamine® ED-600이 함유된 비드의 경우 상대적으로 표면에 많은 주름이 관찰되고 있다. 반면, Jeffamine® ED-2001의 경우 비교적 매끈한 표면을 보이고 있다. 또한 키토산 비드의 표면에 이들이 입자 모양으로 일부 박혀 있음을 볼 수 있었다. 그러나 방출실험 270분 후 표면의 형태 변화를 보면 Jeffamine® ED-600의 경우 표면이 매우 주글주글한 형태를 보이고 있으며 표면에 존재하던 입자의 대다수가 제거되었음을 볼 수 있다. 그러나 Jeffamine® ED-900의 경우는 약간 주글주글한 표면 구조를 보이고 있으며, Jeffamine® ED-2001의 경우

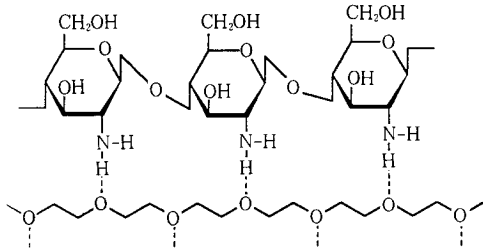


Fig. 7. Proposed mechanism of intermolecular hydrogen bonding between amino hydrogen and oxygen from polyether.

표면구조에 그다지 큰 변화를 보이지 않고 있다. 상기 결과들로부터 추론한 PEG 사슬과 키토산 분자와의 상호작용 메카니즘을 Fig. 7에 나타내었다.

Fig. 7에서 볼 수 있듯이 PEG는 비드 내부에 존재하는 fluorescamine과 반응하지 않고 남아있는 키토산 분자의 아민기와 분자간 수소결합에 의해 물리적인 흡착을 하고 있고 있는 것으로 여겨지며, 이들 분자간 수소결합의 세기는 PEG 사슬의 길이가 증가할수록 커지는 것으로 보여진다. Yao 등은 IR spectrum을 사용하여 pH 변화에 따른 PEG 사슬과 키토산의 아민기 사이에 수소결합의 변화를 추적하였으며 pH 7 이상에서 수소결합이 매우 강화된다는 사실을 확인한 바 있으며 이는 Fig. 7의 상호작용 메카니즘과 잘 일치하고 있다[28].

#### 4. 결 론

계 겹질로부터 추출한 chitin을 강 알칼리로 탈아세틸화시켜 제조한 키토산과 일련의 bisamino-PEG를 혼합한 고분자 용액으로부터 bisamino-PEG가 함유된 키토산 비드들을 제조하였다. 제조된 비드들의 swelling kinetics를 조사한 결과 PEG chain이 길어질수록 팽윤성은 상대적으로 감소하였으며, 이는 키토산 분자와의 분자간 수소결합이 증가하기 때문인 것으로 생각된다. Bisamino-PEG의 방출량을 정량적으로 알아 보기 위해 양말단의 아민기에 fluorescamine을 도입하였으며, 방출 실험결과 팽윤성이 클수록 방출속도가 빨라짐을 알 수 있었다. 이상과 같이 bisamino-PEG가 함유된 키토산 비드는 약물 방출 조절제로서 가능성을 나타내었으며, 만약 PEG의 말단에 여러 가지 약물을 결합시킨다면 PEG-drug

conjugate의 방출속도가 조절되는 새로운 서방형 약물조절제로 개발할 수 있을 것으로 여겨진다.

#### 참고 문헌

1. R. A. A. Muzzarelli, "Chitin", Pergamon Press, Oxford(1977).
2. R. A. A. Muzzarelli, "Natural Chelating Polymer", Pergamon Press, New York(1973).
3. S-B. Gudmund, A. Thorleif, and S. Paul, "Chitin and Chitosan", Elsevier Science, New York (1989).
4. 김진홍, 심진기, 이영무, 손태일, 엠브레인, **3**, 70 (1993).
5. J. H. Kim, J. Y. Kim, Y. M. Lee, and K. Y. Kim, *J. Appl. Polym. Sci.*, **44**, 1823(1992).
6. 김진홍, 이영무, 약제학회지, **22**, 23(1992).
7. 김진홍, 이영무, 공업화학, **3**, 233(1992).
8. 김진홍, 이영무, 공업화학, **2**, 87(1991).
9. S. H. Paugburn, P. V. Trescony, and J. Heeller, *Biomaterials*, **3**, 105(1982).
10. S. Aiba, *Int. J. Biol. Macromol.*, **14**, 225(1992).
11. H. Sahiwa, H. Saimoto, and Y. Shigemasa, *Int. J. Biol. Macromol.*, **12**, 295(1990).
12. D. Pantalenone, M. Yalpani, and M. Scollar, *Carbohydr. Res.*, **237**, 325(1992).
13. R. A. A. Muzzarelli, *Carbohydr. Polym.*, **20**, 7 (1993).
14. T. Ouchi, H. Kuroda, K. Hirai, and Y. Ohya, *Macromolecular reports*, **A31**, 1091(1994).
15. A. Abuchowski and F. F. Davis, *Biochem. Biophys. Acta*, **578**, 41(1979).
16. J. M. Harris, *Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **C25**, 325(1985).
17. K. D. Yao, T. Peng, H. B. Feng, and Y. Y. He, *J. Polym. Sci. A*, **32**, 1231(1994).
18. R. H. Hackman, *J. Biol. Sci.*, **7**, 168(1954).
19. J. N. BeMiller, "Methods in Carbohydrate Chemistry" ed. R. L. Whistler, M. L. Wolfrom, **104**, Academic Press, New York(1965).
20. S. Mima, M. Miya, R. Iwamoto, and S. Yosikawa, *J. Appl. Polym. Sci.*, **28**, 1909(1983).
21. T. Sannan, K. Kurita, K. Ogawa, and Y.

- Iwakura, *Polymer*, **19**, 458(1979).
22. J. F. Rabek, "Experimental Methods in Polymer Chemistry", John Wiley & Sons, New York (1980).
23. K. Thoma, R. Rombach, and E. Ullmann, *Sci. Pharm.*, **32**, 216(1964).
24. H. Jatzkewitz, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.*, **292**, 99(1953).
25. E. Tyihak, *J. Chromatog.*, **14**, 125(1964).
26. D. Vagujfalvi, *Planta Med.*, **8**, 34(1960).
27. T. Yoshioka, R. Hirano, T. Shioya, and M. Kako, *Biotechnol. Bioeng.*, **35**, 62(1990).
28. K. D. Yao, T. Peng, M. F. A. Goosen, J. M. Min, and Y. Y. He, *J. Appl. Polym. Sci.*, **48**, 343 (1993).