

플라즈마 처리된 폴리락틱 에시드의 가수분해 거동

김형우 · 김승수[†] · 김정만*

한국화학연구소 화학소재연구단 2팀, *가톨릭대학교 의과대학 정형외과교실

(1998년 1월 15일 접수)

Behavior of Hydrolysis of Plasma-Treated Poly(*L*-Lactic Acid)

Hyung Woo Kim, Sung Soo Kim[†], and Jung Man Kim*

Advanced Materials Division, Korea Research Institute of Chemical Technology, Taejeon 305-600, Korea

*Department of Orthopedic Surgery, Catholic University Medical College

[†]e-mail : sskim@pado.krict.re.kr

(Received January 15, 1998)

요약: 본 연구에서는 플라즈마 처리한 poly(*L*-lactic acid) (PLLA)의 가수분해 거동을 조사하였다. 플라즈마 처리는 공기 분위기 하에서 행하였고 시료의 표면성질 변화는 전자분광법(ESCA), 물 접촉각 등으로 분석하였다. PLLA의 분해속도는 시간의 경과에 따른 시료의 무게 손실로부터 구하였다. 시료의 유리전이온도 및 결정화도 변화는 시차주사 열량분석기(DSC)를 이용하여 측정하였고, 표면형태 변화는 주사전자 현미경(SEM)으로 관찰하였다. 플라즈마 처리한 PLLA의 표면은 플라즈마 처리를 하지않은 PLLA에 비해 산소량이 증가하였고, 이로 인하여 친수성이 증가하였다. 플라즈마 처리한 PLLA의 분해속도가 초기에는 플라즈마 처리를 하지않은 PLLA에 비해 빨랐으나 그 후에는 친수성 표면의 소실에 의하여 분해속도가 큰 차이를 나타내지 않았다. 플라즈마 처리 및 미처리 PLLA의 유리전이온도 및 결정화도는 분해 초기(약 4주간)에 증가하였고, 증가속도는 미처리 시료에 비해 플라즈마 처리한 시료가 빨랐다.

ABSTRACT: The degradation behavior of plasma-treated poly(*L*-lactic acid) (PLLA) was studied. The plasma treatment was carried out in air environment and sample surfaces were analyzed by electron spectroscopy for chemical analysis (ESCA) and water contact angle measurement. For determining the degradation rates of samples the mass loss was determined from the dry weights before and after degradation. The glass transition temperature (T_g) and crystallinity of the specimens were measured using a differential scanning calorimeter (DSC). The surface morphology of specimens was examined with a scanning electron microscope (SEM). The oxygen content of the PLLA surface was increased by the air-plasma treatment and its water contact angle decreased accordingly. However, after degraded for 4 weeks, the water contact angles of the plasma-treated PLLA became to be almost the same as those of the normal PLLA presumably due to the degradation of the hydrophilic surface formed by the air-plasma treatment. The degradation rates of the plasma-treated samples were faster than those of the normal samples in initial periods presumably because of the hydrophilic surface of the plasma-treated PLLA. However, the weight losses of the normal and plasma-treated samples became to be similar after 6 weeks degradation, which may be due to the loss of the hydrophilic surface of the plasma-treated PLLA by hydrolysis. The T_g and crystallinity of the normal and plasma-treated samples increased in initial degradation periods. The increasing rates of T_g and crystallinity of the plasma-treated samples were faster than those of the normal samples.

Keywords: poly(*L*-lactic acid), degradation, hydrolysis, air plasma.

서론

폴리에스테르의 일종인 폴리락틱 에시드 (PLLA), 폴리글리콜 에시드 (PGA) 및 그 공중합체들은 생분해성 고분자들로서, 그 분해 산물이 해로운 독성을 유발하지 않기 때문에 생체적합성이 우수한 것으로 알려져 있어 약물방출 조절용 재료, 수술용 봉합사, 인공장기, 골접합재 등과 같은 의료용 체내 이식재료로 활발하게 응용되고 있다.^{1,2}

이들 생분해성 고분자는 그 응용목적에 따라 생체 내에서의 분해속도를 조절할 필요가 있다. 예를들면 약물방출 조절용 재료로 사용시 이들 고분자의 분해 속도는 약물의 방출속도를 결정하는 중요한 인자이므로 약물의 적절한 치료농도 유지를 위하여 생분해성 고분자의 분해속도를 조절할 필요가 있다. 정형외과용 골접합재의 경우 분해속도가 골접합 속도와 잘 일치하여야 한다. 즉 분해속도가 골접합 속도에 비하여 너무 빠르면 고정력의 빠른 감소에 의하여 골조직 치료에 해를 줄 수 있고, 분해속도가 너무 느리면 골접합재가 응력방패 (stress shielding) 현상을 나타내어 주위 골조직의 강도를 저하시킬 수 있고 또한 만성적인 생체반응인 염증, 종양 등을 초래할 수 있다.

폴리에스테르계 생분해성 고분자들은 생체 내에서 물과 효소에 의해 주쇄에 있는 에스테르 결합의 가수분해로 분해되는 것으로 알려져 있다.^{3,4} 특히 물에 의한 가수분해에 있어서 분해 속도는 물 분자가 에스테르 결합에의 접근 용이성에 영향을 받게 된다.⁵ 그러므로 이러한 고분자의 가수분해에 영향을 미치는 인자로는 고분자의 결정성, 고분자 구조, 소수성 및 친수성, 용액의 pH 등이 있다.⁶⁻⁸

생분해성 고분자의 표면층의 성질도 물과의 친화성이나 흡수성에 영향을 미치므로 분해속도를 변화시킬 수 있다. 이에 관한 연구예로서 생분해성 고분자를 메탄이나 불소 등과 같은 소수성 가스상에서 플라즈마 처리하여 소수화된 재료 표면이 가수분해에 대한 저항성을 증가시킨다는 연구보고가 있다.^{9,10} 본 연구에서는 이와 반대로 친수성 표면이 생분해성 고분자의 분해 거동에 미치는 영향을 조사하기 위하여 폴리락틱 에시드 표면을 공기 분위기 하에서 플라즈마 처리하여 친수성 표면을 만든 다음 이의 분해 거동을 실험실적으로 조사하였다.

실험

재 료. PLLA (Purac Biochem, Holland, MW = 379300 g/mol)를 염화 메틸렌에 녹여 5 wt% 용액으로 제조한 후 유리 접시에 붓고 상온에서 건조하여 고분자 필름을 만들었다. 이렇게 제조된 PLLA 필름은 60 °C의 진공오븐에서 24시간 건조하여 용매를 완전히 제거하였다. 이와 같이 건조된 필름은 직사각형 형태 (1×2×0.01 cm)로 절단해 가수분해 실험에 사용하였다.

플라즈마 처리. PLLA 필름을 13.56 MHz 고주파 발생기에 연결된 bell jar형 플라즈마 처리장치에서 처리하였다. 공기 주입속도는 200 mL/min 이었으며 이때 진공도는 0.1 mmHg, 플라즈마 방전출력은 50 W로 하였다.

물 접촉각 측정. 재료표면의 친수성을 나타내는 척도인 물 접촉각은 접촉각 측정기 (contact angle goniometer ; model 100-0, Rame-Hart, Inc., U.S.A)를 이용해서 시료 표면에 일정량 (1 μ L)의 초순수를 떨어뜨리고 그 때 표면과 물방울이 이루는 각도를 측정하였다.

표면분석. 플라즈마 처리된 필름표면의 화학적 구조 변화는 전자분광법 (ESCA ; ESCALAB MK II, V.G.Scientific Co., U.K. : Al ka at 1487eV)을 사용해서 분석하였다.

가수분해. 가수분해 용액은 0.01 N NaOH 용액을 사용하였다. 이때 알칼리 수용액에서 분해실험을 행한 이유는 가수분해 속도를 증가시켜 빠른 결과를 얻기 위함이었다. Poly(α -hydroxy acid)가 산성이나 중성 용액보다 알칼리성 용액에서 가수분해를 촉진시킨다고 보고되고 있다.⁵ PLLA 필름 시료를 20 mL의 가수분해 용액이 담긴 유리병에 시료를 1개씩 담고 37 °C로 유지되는 항온기에서 분해실험을 행하였다. 일정시간이 경과한 후 회수된 시료는 필름표면의 알칼리 용액을 제거하기 위해 증류수로 수 회 세척하였으며, 40 °C의 진공오븐에서 24시간 건조한 후 건조무게를 측정하였다. 시료의 분해정도는 다음과 같은 식을 이용하여 구하였다.

$$\text{무게 감소율 (\%)} = 100 \times (M_i - M_f) / M_i \quad (1)$$

여기에서 M_n 와 M_w 는 각각 분해실험을 하기 전 시료의 초기무게와 분해실험을 행한 후 시료의 건조무게를 나타낸다. 분해실험을 행한 기간은 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 주 등이었다.

주사전자 현미경 분석. 일정시간이 경과한 후 가수분해 용액에서 회수된 시료는 금을 코팅한 다음 주사현미경 (SEM; JSM-840A, JEOL, Japan)을 이용하여 시료 표면의 형태 변화를 관찰하였다.

시차주사 열량분석. 분해시간에 따른 시료의 유리전이온도 (T_g) 변화를 시차주사 열량분석기 (DSC Thermal Analyzer 2100, DuPont, U.S.A.)를 사용하여 측정하였다. 시료무게 약 5 mg을 알루미늄 팬에 넣고 질소 기류하에서 10 °C/min의 가열속도로 상온에서 200 °C까지 온도를 상승시키면서 얻었다.

분해시간에 따른 시료의 결정화 변화는 시료의 용해열을 측정함으로써 결정하였는데, PLLA의 100% 결정체가 93 J/g의 용해열을 갖는 것으로 알려져 있으므로 이를 기준으로 아래와 같은 식을 이용하여 결정화도를 계산하였다.⁵

$$\text{결정화도 (\%)} = 100 \times (\Delta H_{\text{melt}} - \Delta H_{\text{crystallization}}) / \Delta H_{100\%}$$

$$\Delta H_{100\%} = 93 \text{ J/g} \quad (2)$$

여기에서 ΔH_{melt} 는 시료의 용해 엔탈피, $\Delta H_{\text{crystallization}}$ 는 결정화 엔탈피, $\Delta H_{100\%}$ 는 완전 결정체의 엔탈피이다.

결과 및 고찰

플라즈마 처리에 의한 표면 성질 변화. 플라즈마 처리에 의해서 개질된 PLLA 표면을 ESCA로 분석하였다. 미처리 시료의 ESCA wide scan 스펙트럼으로부터 구한 탄소에 대한 산소의 비율은 0.47인데 비하여 5초간 플라즈마 처리한 시료는 0.58이었다. 이는 플라즈마 처리시 활성화된 산소와 재료 표면이 서로 반응하여 산소를 함유하는 수산화, 카르복실기, 에스테르기 등과 같은 친수성 화학 기능기들이 PLLA의 표면층에 생성되었기 때문으로 사료된다.^{11,12}

Fig. 1은 플라즈마 처리 시간에 따른 PLLA 표면의 물 접촉각 측정 결과를 나타내고 있다. 플라즈마 처리된 표면들은 눈으로 보았을 때 처리되지 않은 표

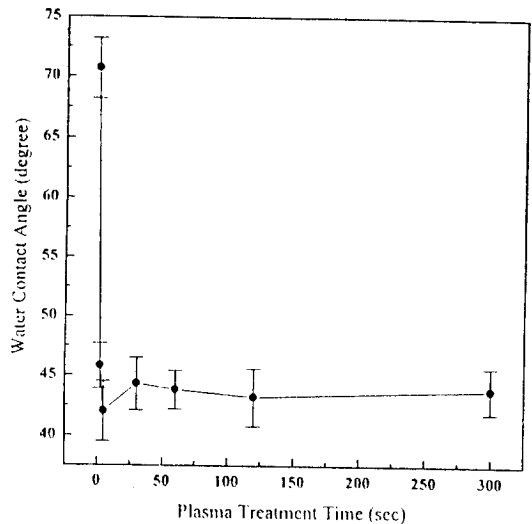


Figure 1. Change in water contact angles of PLLA films modified by air-plasma treatment with treatment time. Sample numbers, $n=5$.

면들과 차이점을 발견할 수 없었지만, 물 접촉각 측정결과 플라즈마 처리를 5초간 실시한 PLLA의 물 접촉각은 $42.0 \pm 4.0^\circ$ 로서 플라즈마 처리를 하지 않은 PLLA ($70.7 \pm 2.5^\circ$)에 비해 물 접촉각이 감소하여 플라즈마 처리에 의하여 PLLA의 친수성이 증가됨을 알 수 있었다. 이는 ESCA 분석 결과와 마찬가지로 PLLA 표면의 산소를 함유하는 친수성 화학 기능기의 도입에 기인하는 것으로 사료된다. 그러나 플라즈마 처리시간 증가에 따른 뚜렷한 물 접촉각의 변화는 나타내지 않았다. 따라서 가수분해 실험에서는 5초간 플라즈마 처리한 PLLA 시료를 사용하였다.

가수분해 거동. PLLA의 가수분해는 물분자에 의한 에스테르기의 가수분해에 의해 진행되며 효소의 작용은 크지 않은 것으로 알려져 있다. 가수분해 속도는 물의 확산 속도에 영향을 받게 되는데, 물의 확산 속도에 영향을 미치는 인자로는 PLLA의 결정화도, 유리전이온도, 표면 성질 등을 들 수 있다. PLLA를 가수분해 용액에 침지하면 물분자가 PLLA의 분자쇄 사이로 침투하게 되는데, 이때 물분자의 확산은 분자쇄가 질서정연하게 배열된 결정 영역보다는 비결정 영역에서 쉽게 일어난다. 그러므로 PLLA의 가수분해는 대체적으로 비결정 영역에서 먼저 일어나며 이것이 완료된 후 결정 영역에서 분해가

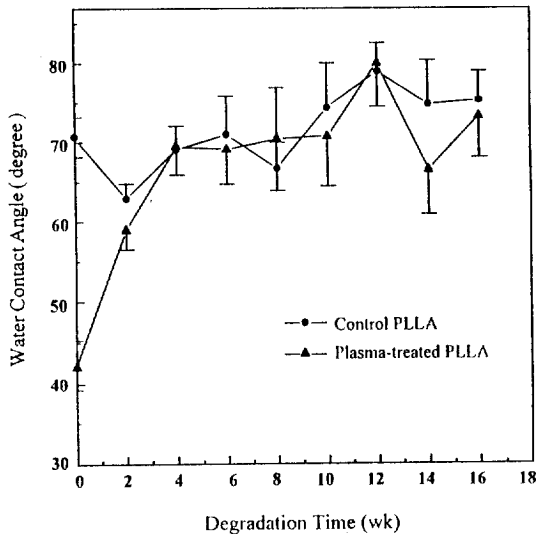


Figure 2. Changes in water contact angle versus degradation time of control and plasma-treated PLLA films aged in 0.01 N NaOH at 37 °C. Sample numbers, $n=5$.

일어나는 것으로 알려져 있다.⁵ 따라서 가수분해가 진행됨에 따라 PLLA의 결정화도, 유리전이온도, 표면 성질 등이 변화하게 되는데, 플라즈마 처리한 PLLA와 미처리 PLLA의 가수분해 거동은 0.01 N NaOH 수용액을 사용하여 37 °C로 유지되는 항온기에서 시간 경과에 따른 결정화도, 유리전이온도, 표면 성질 변화를 물 접촉각 측정, ESCA 분석, SEM 등을 통하여 알아보았다.

Fig. 2에 알칼리 수용액에서 가수분해 후 플라즈마 처리된 PLLA와 미처리 PLLA의 시간 경과에 따른 물 접촉각 변화를 나타내었고, Table 1에 ESCA 분석에 의한 원소 함량 변화를 나타내었다. 플라즈마 처리한 PLLA의 물 접촉각이 시간의 경과에 따라 차차 증가하여 약 4주가 경과한 후부터는 미처리 PLLA와 거의 같았다. 한편 플라즈마 처리한 PLLA 표면의 산소량은 시간의 경과에 따라 감소하여 약 4주가 경과한 후부터는 미처리 PLLA와 거의 같았다. 이와같이 플라즈마 처리한 시료의 물 접촉각 및 산소량이 미처리 시료와 비슷해지는 현상은 플라즈마 처리에 의해 형성된 산소를 함유하는 친수기를 포함하는 고분자가 분해되어 제거되기 때문으로 사료된다.

알칼리 수용액에서 가수분해 후 플라즈마 처리된

Table 1. Change of Chemical Composition Determined from ESCA Survey Scan Spectra of Surfaces of Control and Air-plasma Treated PLLA Films Aged in 0.01 N NaOH Aqueous Solution

materials	elements	atomic concentration of elements (%)				
		0 ^a	2	4	6	8
control PLLA	C	67.6	67.2	67.3	67.6	67.5
	O	32.3	32.8	32.5	32.1	32.5
	O/C ratio	0.47	0.48	0.48	0.47	0.48
air-plasma treated PLLA	C	63.1	67.0	67.5	67.1	67.4
	O	36.9	33.0	32.6	32.9	32.5
	O/C ratio	0.58	0.49	0.48	0.49	0.48

^a Degradation time(week).

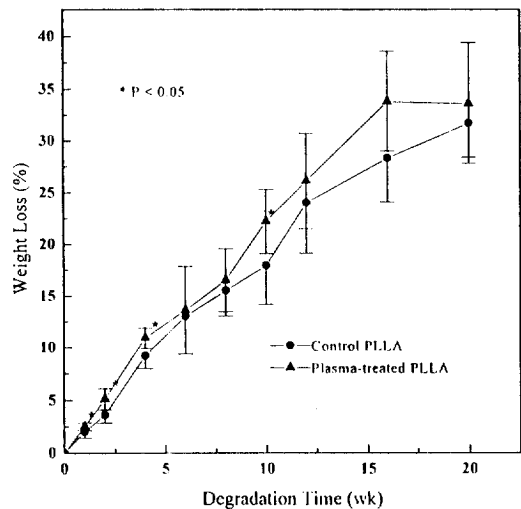


Figure 3. Percentage weight loss versus degradation time of control and plasma-treated PLLA films aged in 0.01 N NaOH at 37 °C. Sample numbers, $n=5$.

PLLA와 미처리 PLLA의 시간 경과에 따른 무게 변화를 측정하여 그 결과를 Fig. 3에 나타내었다. 플라즈마 처리한 PLLA나 미처리 PLLA 모두 무게가 시간의 경과에 따라 거의 직선적으로 감소하였고 미처리 PLLA에 비해 플라즈마 처리한 PLLA의 분해가 대체로 빠른 경향을 나타내었다. 양 시료의 무게 감소량을 Student's *t*-test로 비교한 결과, 초기 약 4주간은 검정률 (level of significance, *p*)이 0.05 이하로서 통계학적인 차이를 나타내었으나 그 이후는 차이가 거의 없었다. 이는 플라즈마 처리에 의해 형

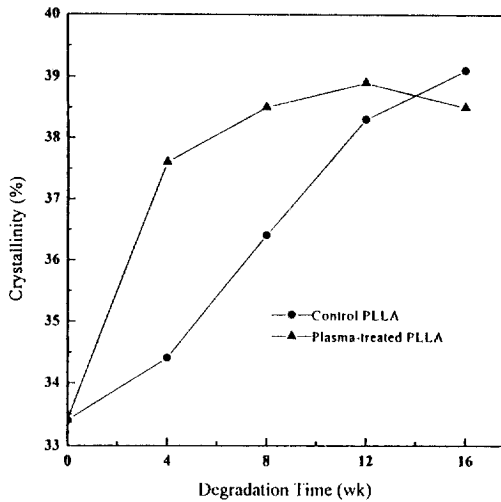


Figure 4. Percentage crystallinity versus degradation time of control and plasma-treated PLLA films aged in 0.01 N NaOH at 37 °C.

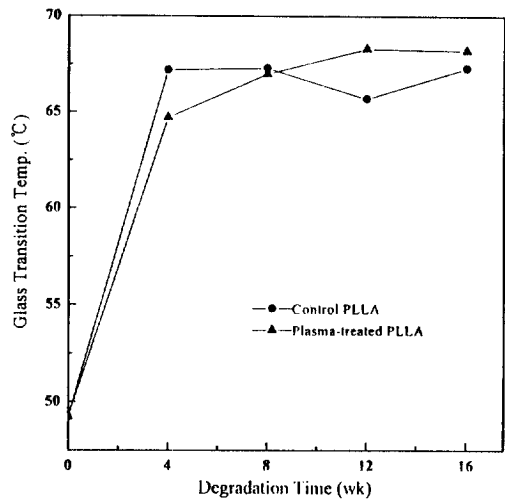
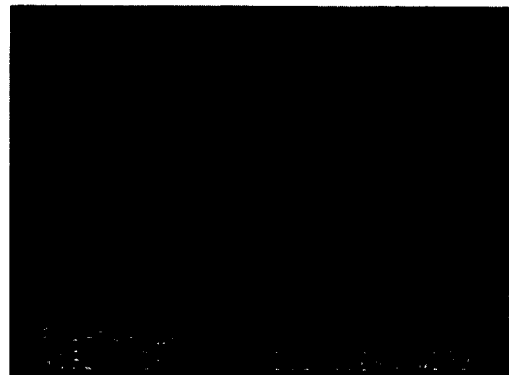


Figure 5. Changes in T_g versus degradation time of control and plasma-treated PLLA films aged in 0.01 N NaOH at 37 °C.



(a)



(b)



(c)



(d)

Figure 6. SEM micrographs of PLLA films. (a) Control PLLA, (b) plasma-treated PLLA, (c) control PLLA aged in 0.01 N NaOH at 37 °C for 16 weeks, (d) plasma-treated PLLA aged in 0.01 N NaOH at 37 °C for 16 weeks.

성된 산소를 함유하는 친수기들이 PLLA의 표면층에만 형성되기 때문에, 초기에는 친수성 표면에 의하여 물분자의 에스테르기에의 접근성이 증가되어 분해가 빨리 일어나나 그 이후에는 친수성 표면의 소실에 의하여 분해속도가 큰 차이를 나타내지 않은 것으로 사료된다.

알칼리 수용액에서 가수분해 후 플라즈마 처리된 PLLA와 미처리 PLLA의 시간 경과에 따른 결정화도 변화를 Fig. 4에 나타내었고, Fig. 5에는 유리전이온도 변화를 나타내었다. 그림에서 보는 바와 같이 플라즈마 처리한 PLLA나 미처리 PLLA 모두 가수분해 시간이 경과함에 따라 결정화도 및 유리전이온도가 증가하는 경향을 보이고 있다. 이와 같은 경향을 보이는 것은 분자의 규칙성이 낮아 자유체적(*free volume*)이 큰 비결정성 영역에서 분해가 먼저 일어나 상대적으로 비결정성 영역의 비율이 낮아지기 때문으로 사료된다. 그러나 분해 초기에 결정화도가 증가하는 경향은 미처리 PLLA에 비해 플라즈마 처리한 PLLA에서 더 크게 나타나는데 이것은 플라즈마 처리한 PLLA의 친수성 표면에 의하여 물분자의 에스테르기에의 접근성이 증가되어 비결정 영역으로 물분자의 확산속도가 증가되었기 때문으로 생각되며 이와 같은 경향은 Fig. 3의 결과와 일치하고 있다.

플라즈마 처리한 PLLA와 미처리 PLLA의 표면형태들을 SEM으로 관찰하여 Fig. 6에 나타내었다. 가수분해되기 전에는 매끄러운 표면 형태를 보여주고 있으나 알칼리 수용액에 침지된 후에는 플라즈마 처리한 PLLA나 미처리 PLLA 모두 표면이 침식되어 거칠어지고 원형의 구멍이 생겼음을 보여주고 있다. 이것은 비결정 영역이 우선적으로 가수분해되고 결정성 영역이 남게 되어 생기는 현상으로 사료된다. 그러나, 플라즈마 처리한 PLLA의 표면형태는 플라즈마 처리를 하지 않은 PLLA에 비해 뚜렷한 차이를 발견할 수 없었다.

결 론

본 연구에서는 친수성 표면을 갖는 PLLA의 가수분해 거동을 조사하기 위하여 PLLA에 플라즈마 처리를 행하여 표면을 친수화시켰다. 플라즈마 처리한

PLLA의 가수분해에 따른 물리적, 화학적 성질 변화를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

플라즈마 처리한 PLLA의 표면을 ESCA와 물 접촉각으로 분석한 결과, 플라즈마 처리한 PLLA의 표면은 플라즈마 처리를 하지 않은 PLLA에 비해 산소량이 증가하였고, 이로 인하여 친수성이 증가하였다. 플라즈마 처리한 PLLA의 분해속도는 초기에는 친수성 표면에 의하여 플라즈마 처리를 하지 않은 PLLA에 비해 빨랐으나, 그 이후에는 친수성 표면의 소실에 의하여 분해속도에 큰 차이를 나타내지 않았다.

감사의 글: 이 논문은 1997년도 한국과학재단 검직(객원)교수 파견 지원사업의 연구비 지원으로 수행되었으므로 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. I. Engelberg and J. Kohn, *Biomaterials*, **12**, 292 (1991).
2. K. A. Athanasiou, G. G. Niederauer, and C. M. Agrawal, *Biomaterials*, **17**, 93 (1996).
3. Y. Matsusue, T. Yamamuro, M. Oka, Y. Shikunami, S. H. Hyon, and Y. Ikada, *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**, 1553 (1992).
4. M. Therin, P. Christel, S. Li, H. Garreau, and M. Vert, *Biomaterials*, **13**, 599 (1992).
5. D. Cam, S. H. Hyon, and Y. Ikada, *Biomaterials*, **16**, 833 (1995).
6. D. S. G. Hu and H. J. Liu, *Macromol. Chem. Phys.*, **195**, 1213 (1994).
7. D. S. G. Hu and H. J. Liu, *J. Appl. Polym. Sci.*, **51**, 473 (1994).
8. J. W. Leenslag, A. J. Pennings, R. R. M. Bos, F. R. Rozema, and G. Boering, *Biomaterials*, **8**, 311 (1987).
9. L. Zhang, C. C. Chu, and I. H. Loh, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 1425 (1993).
10. I. H. Loh, H. L. Lin, and C. C. Chu, *J. Appl. Biomater.*, **3**, 131 (1992).
11. D. S. Everhart and C. N. Reilley, *Anal. Chem.*, **53**, 665 (1981).
12. G. H. Hsiue and C. C. Wang, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **31**, 3327 (1993).