

스타형 폴리락티드의 합성과 분해특성

이재삼 · 주동준* · 김수현[†] · 김영하

한국과학기술연구원 생체재료연구센터, *경희대학교 화학과
(1998년 6월 5일 접수)

Synthesis and Degradation Property of Star-shaped Polylactide

Jae Sam Lee, Dong-Joon Choo*, Soo Hyun Kim[†], and Young Ha Kim

Biomaterials Research Center, Korea Institute of Sci. & Tech., P.O.Box 131 Chungryang, Seoul 136-791, Korea

*Department of Chemistry, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

[†]e-mail : soohkim@kistmail.kist.re.kr

(Received June 5, 1998)

요약: 촉매인 stannous octoate (Sn-oct) 하에서 개시제인 1-dodecanol, 1,6-hexanediol, glycerol, pentaerythritol (PER), dipentaerythritol (diPER), tripentaerythritol (triPER)로 L-lactide (LL)를 개환중합시켜 선형 및 스타형의 poly-L-lactide (PLLA)를 제조하고 이의 구조 및 물리적 특성을 조사하였다. 락티드에 대한 각각의 알콜양을 변화하여 선형 PLLA 및 스타형 PLLA를 제조하고 이를 NMR로 분석한 결과 $[LL]/[polyol]$ 의 몰비가 증가하여 어느 한계이상의 농도에 이르게 되면 각각의 알콜 가지수에 해당하는 선형 및 스타형 PLLA가 제조되었다. DSC에 의한 열분석 결과 스타형 PLLA는 선형 PLLA에 비해 낮은 유리전이온도 및 낮은 용융온도를 나타내었으며 빠른 결정화 속도를 보였다. 80 °C에서 저분자량 모형화합물의 *in-vitro* 가수분해 결과 스타형 PLLA는 선형 PLLA에 비해 높은 초기분해 속도를 나타내었으며 시간이 경과함에 따라 이 경향은 계속적으로 유지되었다.

ABSTRACT: L-lactide (LL) was melt-polymerized by stannous octoate (Sn-oct) with various alcohols such as 1-dodecanol, 1,6-hexanediol, glycerol, pentaerythritol (PER), dipentaerythritol (diPER), and tripentaerythritol (triPER) to yield linear or star-shaped poly-L-lactide (PLLA). Star-shaped PLLA would be interesting polymers as the physical properties and degradation rates should be different from those of linear PLLAs. NMR technique was used for the characterization of polymer structure. The numbers of chain arm were evaluated from NMR peak areas of OH groups and methylene groups. Star-shaped structures were obtained when $[LL]/[polyol]$ ratios were over certain value. By the DSC analysis, the star-shaped PLLA showed lower T_g and T_m than linear PLLA. As a results of *in-vitro* degradation, the star-shaped PLLAs showed faster degradation rate than linear PLLAs at 80 °C.

Keywords: degradable polylactide, melt-polymerization, star-shaped polylactide, *in-vitro* degradation.

서 론

최근 분해성 고분자에 대한 관심이 높아지면서 여러 분야에 걸쳐 수많은 소재가 활발히 연구되고 있다.¹⁻³ 분해성 고분자에 대한 연구는 의학분야, 농업분야 및

환경공학 분야에서 주목이 되고 있으며, 특히 의학분야가 가장 활발히 연구되고 있는 분야이다.^{4,5} 일반의 료용 고분자가 생체의 일부를 대체하여 영구적으로 사용되는 반면 생체분해성 고분자는 생체치유를 돕는 한시적 재료로 손상된 조직이나 기관의 치유에 사용

되며 그 기능을 다한 후 생체 내에서 신진대사를 통해 소멸된다. 따라서, 상처치유 후 별도의 제거수술이 필요하지 않고 상처가 치유됨에 따라 서서히 분해되어 새로 생성된 조직이 충분한 기능을 갖게 하는데 도움을 준다. 생체분해성 고분자 재료는 물리적 특성 및 가수분해 특성이 우수한 지방족 폴리에스테르를 중심으로 많은 연구가 진행 중에 있으며 고분자의 화학구조 및 물리적 구조의 차이로 인해 상이한 물성 및 분해특성을 나타내게 된다. 그동안 다양한 종류의 분해성 고분자가 생체분해성 재료로 연구되어왔으나, 그 적용대상이 생체라는 특이성으로 인해 생체적합성, 저독성, 멸균성, 가공성, 적절한 초기강도 및 형태유지, 완전한 흡수성, 강도상실의 조절성 등과 같은 안전성 및 물성을 검증받은 극히 소수의 소재만이 생체분해성 재료로 활용되고 있다. 합성 생체분해성 고분자를 사용하여 상처치유에 이용하려는 이러한 노력은 1954년 폴리글리콜리드가 알려지면서 시작되었으며 1962년 American Cyanamid 사의 Dexon[®]이라는 흡수성 봉합사가 상품화된 최초의 합성 생체분해성 고분자이다. 이후, 생체분해성 고분자는 주로 α -hydroxy acid의 고분자물인 폴리글리콜리드와 폴리락티드를 중심으로 개발되었다. 본 연구대상인 폴리락티드는 폴리글리콜리드와 유사한 화학적 구조를 가지나 메틸기에 의한 소수성으로 인해 생체내에서 폴리글리콜리드에 비해 분해가 더딘 물질이며 drug delivery system (DDS)용 소재, 인조피부 및 흡수성 봉합사 등에 응용이 가능하다. 생체분해성 고분자는 기본적으로 흡수가 가능한 구조와 분해가 가능한 구조로 이루어져 있다. 현재까지 이와같은 구조를 갖는 많은 합성고분자들이 알려져 있으나, 생체분해성 고분자 재료로서 안정성을 입증하기 위해서는 오랜 검사기간과 막대한 연구비가 소요되므로 새로운 재료의 개발은 지극히 어려운 상태이다. 따라서 본 연구에서는 생체재료로서 안정성이 입증된 소재인 PLLA를 이용해 다양한 물성 및 분해특성을 갖는 소재를 제조하기 위해 PLLA의 구조변환을 통해 스타형 PLLA를 제조하고 이의 구조 및 물리적 특성을 조사하였다. 스타형 PLLA에 관한 연구는 glycerol을 이용하여 3개의 가지를 갖는 연구가 보고되고 있다. 그러나 다양한 가지를 갖는 스타형 PLLA에 관한 연구는 현재까지 미흡한 실정이다. 스타형 고분자의 가지

수는 락티드 개환중합시 개시제 역할을 하는 1가에서 8가까지의 알콜을 사용하였으며 촉매로는 FDA에^{6,7} 의해 식품첨가제로 허가된 Sn-oct를 사용하였다. 제조된 고분자는 NMR을 통한 말단기분석에⁸⁻¹¹ 의해 구조분석을 시도하였으며 GPC를 사용하여 이들의 분자량 분석을 수행하였다. DSC와 TGA를 통해 열적특성을 조사하였다. 선형 및 스타형 모형화합물의 체외 분해속도를 측정하여 구조차이에 따른 분해속도의 변화를 연구하였다.

실 험

시 약. L-락티드는 Purac사 시약을 에틸아세테이트로 재결정하여 사용하였다. 1-Dodecanol, 1,6-hexanediol, glycerol은 Aldrich사 시약을 0.1 mmHg에서 진공중류한 후 그대로 사용하였고 PEr과 diPEr은 Aldrich사의 시약을 0.1 mmHg에서 승화시켜 정제한 후 사용하였으며 triPEr은 정제없이 사용하였다. Sn-oct는 Sigma Chemical사의 시약을 170 °C, 0.1 mmHg에서 진공중류한 후 그대로 혹은 톨루엔에 희석하여 사용하였다. 핵자기 공명 분광 분석 (¹H-NMR)에서는 Aldrich사의 NMR용 중수소화 클로로포름 (CDCl₃)을 사용하였고 일반 클로로포름은 Fisher사의 특급시약을 정제없이 사용하였다.

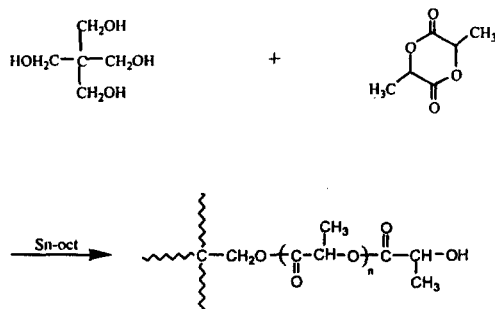
기기 측정. 중합체의 점도는 시료를 클로로포름 용매에 완전히 녹여 Ubbelohde 점성도계를 사용하여 25 °C에서 측정하였다. 중합체의 핵자기 공명 분광 분석은 중수소화 클로로포름을 용매로 하여 FT-NMR (Varian AM-200 MHz)로 측정하여 얻었다. 화학적 이동의 내부기준물질로 테트라메틸실란 (tetramethylsilane, TMS)이 사용되었다. 중합체의 히트록시기 위치확인실험은 중수소화 클로로포름 내에 중수소화 물 (D₂O)을 한방울 첨가한 후 NMR 분석을 실시하였다. 중합체의 T_m과 T_g 및 결정화 온도 (T_c)는 DuPont사의 TA2000을 사용하여 질소기류 하에서 시료무게 5~10 mg을 알루미늄팬에 취하여 승온속도 10 °C/min의 조건으로 200 °C까지 1차 승온하였다가 상온까지 냉각시킨 후 2차 승온하여 측정하였다. 중합체의 분자량 측정은 717 Auto Sampler를 갖춘 Waters사의 150-C GPC를 이용하여 분석하였다. 검출기는 Waters 410 differential refrac-

tometer를 사용하였고 펌프는 pump control module 이 장착된 Waters 510 Pump를 사용하였다. 분리 column은 Shodex사의 K-801, K-803, K-804, 그리고 K-806M (분자량 한계 검출= 1.5×10^3 , 7×10^4 , 4×10^5 , 2×10^7)을 사용하였으며 이동상 용매로 클로로포름을 사용하였다. 농도는 0.5% (w/v)이며 1 mL/min의 용출속도로 30 °C에서 측정하였다.

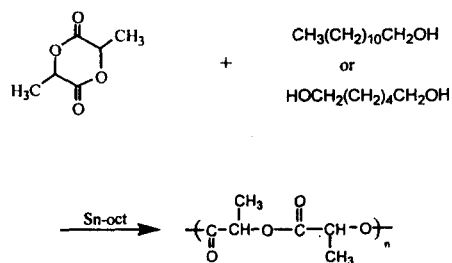
단량체의 정제. L-락티드의 정제는 재결정법을 사용하였다. L-락티드의 재결정은 glass filter가 부착된 밀폐용기 내에 건조된 질소를 흘려주면서 L-락티드와 에틸아세테이트를 1:1.5 비율로 용기에 넣고 교반하면서 60 °C까지 서서히 가열하였다. L-락티드가 완전히 용해한 후 여과하고 서서히 냉각시켰다. 큰 결정을 얻기 위해 냉각이 천천히 진행되도록 실온에서 24시간 냉각시켰다. 재결정한 락티드는 잔류용매를 완전히 제거시키기 위해 50 °C에서 48시간 진공건조시켰다. 얻어진 단량체결정은 바늘형태로 무색 투명하였으며 98~99 °C의 용점을 보였다.

중합체의 합성. 재결정 후 건조시킨 L-락티드 0.02 mol과 PEr의 양을 변화시키면서 충분히 건조시킨 유리앰플에 넣은 후 주사기로 툴루엔에 희석된 Sn-oct 1×10^{-4} mol을 첨가하였다. 균일한 중합조건을 위해 앰플 4개를 한 개의 유리관에 병렬로 연결시키고 진공펌프 하에서 건조질소를 주입하면서 앰플의 진공도를 0.1 mmHg 이하로 낮춘 후 60 °C에서 10분간 가열하여, 수분이나 산소와 함께 툴루엔을 완전히 제거한 후 토치를 사용하여 봉합하였다. 각각의 앰플을 교반 기름중탕에 완전히 담그고 교반하면서 130 °C에서 5시간 반응을 계속하였다. 반응이 끝난 앰플은 액체질소로 충분히 냉각시킨 후 앰플을 파괴하고 고체상태의 PLLA를 회수하였다. 회수된 시료는 클로로포름 60 mL에 완전 용해시킨 후 0.45 µm의 membrane filter를 사용해 고체상 물질을 제거한 후 회전식 증발기를 사용해 용매를 제거하고 50 °C의 진공오븐에서 48시간 건조 후 분석하였다 (Scheme 1). 다른 구조의 스타형 PLLA의 제조는 PEr 대신 glycerol, diPER, triPER을 각각 사용하였고 선형 PLLA의 제조는 1-dodecanol과 1,6-hexanediol로 위와 같은 중합 방법으로 제조하였다 (Scheme 2).

폴리락티드의 가수분해. 모형화합물의 *in-vitro* 가수분해실험은 시료를 정제 (tablet) 형태로 제조하여



Scheme 1. Synthesis of star-shaped poly(lactide).



Scheme 2. Synthesis of linear poly(lactide).

실시하였다. 시료의 제조는 IR pellet mold (직경 13 mm)에 powder 형태의 시료를 100 ± 5 mg씩 넣고 hydraulic hand press carver를 사용해 20000 파운드의 압력을 가해 만들었다. 각각의 시료는 초기 무게를 0.01 mg 단위로 정확하게 측정 후 가수분해용액 내로 침지하였다. 가수분해용액은 pH 7.4의 phosphate buffer saline solution을 사용하였다.

20 mL의 가수분해용액이 담긴 유리바이오펬에 각각의 시료를 1개씩 담고 80 ± 1 °C로 조절되고 천천히 왕복운동되는 항온진탕수조 내에 필요한 개수만큼 꽂아 넣었다. 바이오펬 내의 완충용액은 Corning model pH meter 240으로 pH를 측정하였다. 일정시간이 경과한 후 회수된 시료는 표면의 완충용액을 완전히 제거하기 위해 증류수로 3회 세척하였으며 50 °C에서 48시간 진공건조한 후 건조무게를 측정하였다. 가수분해시료의 중량감소율은 초기무게에 대한 가수분해된 시료의 건조무게 차이로부터 구하였다. 80 ± 1 °C의 조건에서 진행된 각각의 시료는 12, 24, 36, 60, 84 시간에 걸쳐 채취되었으며, 회수가 끝난 시료는 각종 측정을 하기 전에 P_2O_5 하의 데시케이터 안에 보관하였다.

결과 및 고찰

중합체의 합성. 젖산 (lactic acid)의 고리이량체인 락티드는 L(-), D(+), meso와 racemic 형태의 광학 이성질체를 갖고 있다. 이중 생체 내에 존재하는 젖산은 L(+) 이성질체이므로 의료용 재료로는 결정성이 높은 L(-)-락티드가 주로 사용된다. 락티드는 여러가지 불순물에 의해 쉽게 분해되는 불안정한 물질이며 특히 물과 쉽게 반응하여 개환된 2분자의 젖산 형태로 변화한다. 순수한 락티드도 장기간 보관함에 따라 서서히 분해되며 불순물의 양이 점차 증가하게 된다. 따라서, 고분자량의 폴리락티드를 얻고자 할 경우 단량체를 정제함과 동시에 바로 중합에 이용하는 방법이 사용되고 있다. Sn-oct를 이용한 PLLA의 중합은 재현성이 없는 경우가 많다. 이는 Sn-oct의 불안정한 성질에 기인하는 바도 크지만 단량체의 불순물도 많은 영향을 미치고 있다. 단량체의 주요 불순물로는 극미량의 물과 개환된 단량체 (linear hydroxy acid)를 들 수 있다. 이러한 불순물들은 반응개시제나 연쇄이동제로 작용하여 분자량을 감소시키는 역할을 하고 있다. 따라서 중합의 재현성을 갖기위해 단량체의 정제는 매우 중요하다.

L-락티드의 정제는 재결정법 또는 승화법이 사용되는데, 고순도의 락티드 제조에는 재결정법이 적합하다. 재결정 용매로는 락티드에 대해 높은 용해도를 나타내고 결정의 크기가 큰 고순도의 단량체를 얻을 수 있는 에틸아세테이트를 사용하였으며, Na 등의 강력한 탈수제를 이용하여 정제한 후 무수상태로 사용하였다. 단량체의 순도는 DSC를 이용하여 용융온도 및 용융열을 측정하여 결정하였으며, 용융온도 및 용융열이 클수록 단량체의 순도는 증가하는 것으로 보았다. 에틸아세테이트는 락티드에 대해 높은 용해도를 보였으며 결정의 크기가 큰 고순도의 단량체를 얻을 수 있었다. 단량체에 대한 용매의 비가 클수록, 재결정 회수가 증가할수록 생성된 결정의 크기는 증가하였으며, 결정의 크기가 클수록 순도는 증가하는 경향을 나타내었다. 용매와 단량체의 비가 1:1일 경우 좁쌀 모양의 작은 결정이 생긴 반면, 단량체의 농도가 적어질수록 바늘형의 굵은 결정을 형성하였다. 단량체의 수율은 초기단량체의 무게에 대한 최종단량체의 무게로 결정하였으며 락티드에 대한 에틸아세테

이트의 양이 두 배 이상일 경우 생성수율이 너무 낮아 비실용적이었다. 본 연구에서는 에틸아세테이트를 사용하여 용매비 1:1.5에서 재결정한 결과 용점 98.33 °C의 순수한 락티드를 얻었으며, 재결정 후 바로 중합에 사용하였다.

선형 및 스타형 PLLA의 제조는 다가알콜 및 Sn-oct 하에서 L-락티드를 개환중합하여 실시하였다. 중합에 사용된 1-dodecanol과 1,6-hexanediol은 각각 한 개와 두 개의 1차 알콜기를 갖고 glycerol은 2개의 1차 알콜기와 1개의 2차 알콜기를 갖는 다가알콜이다. PEr, diPEr 그리고 triPEr은 각각 4개, 6개와 8개의 1차 알콜기를 갖는 다가알콜로써 각각의 히드록시기에서 락티드의 개환중합이 일어나리라 예상되며, 생성된 고분자는 각각의 알콜에 해당하는 가지수를 가지며 각 분자말단이 2차 알콜기인 선형 및 스타형 구조의 PLLA가 형성되리라 기대된다. Table 1은 PEr을 다가알콜로 사용한 PLLA의 용융중합 결과를 나타낸 것이다. 원하는 분자량의 PLLA를 제조하기 위해 단량체에 대한 PEr의 양을 변화시켜가며 중합을 진행하였다. 중합온도를 130 °C로 하여 5시간 반응시켜 PLLA를 얻었다. 표에 나타난 PLLA의 분자량은 PEr의 양이 적어짐에 따라 증가하는 경향을 보이고 있다. 이에 반해 Sn-oct의 양과 분자량은 무관하게 보인다. 이는 다가알콜이 락티드의 중합개시제로 작용하고 있기 때문이라 보여진다. 그러나 이러한 사실만으로는 다가알콜에 의해 스타형 PLLA가 만들어졌다고 보기 어렵기 때문에 정확한 구조분석을 할 필요성이 있다. Polyol들이 락티드 개시제로 작용했는지 및 생성된 고분자가 스타형 구조를 갖고 있는지 여부는 고분자량 PLLA의 구조분석을 통해 알아내기가 거의 불가능하다. 그러나, 본 연구에서 합성된 PLLA는 분자량이 1500-15000 정도로 비교적 작아 중합체의 말단기를 분석함으로써 구조분석이 가능하다. PLLA 말단기는 NMR에 의해 분석이 가능하며 200 MHz ¹H-NMR을 사용해 분자말단 히드록시기의 농도를 정량하였다. Fig. 1은 [LL]/[PEr]=4인 경우의 NMR 스펙트럼이다. Fig. 1에서 보이듯이 1.4 ppm과 5.1 ppm에서 고분자량의 PLLA에서 관찰되는 -CH₃ (a) 및 -CH (c)기에 의한 스펙트럼이 나타나고 있다. 스펙트럼들의 정확한 구조를 규명할 필요가 있어 D₂O 치환실험

Table 1. L-lactide Polymerization by Stannous Octoate/Pentaerythritol (at 130 °C, 5 hrs, Lactide 2.883 g (0.02 mole))

[LL]/[PEr] (mole/mole)	[LL]/[Sn-oct] (mole/mole)	$[\eta]^a$	$\bar{M}_n^b$	$\bar{M}_w^b$	T_g (°C) ^c	T_m (°C) ^c	DP ^d	theoretical DP ^e
4	200	0.070	1500	2400	-7.14	-	3.4	4
8	200	0.121	3800	6800	5.86	-	7.8	8
16	200	0.172	4500	7400	22.61	-	16	16
32	200	0.233	9300	15200	37.92	120.3	-	32
64	200	0.347	14000	25000	53.460	151.7	-	64

^a $[\eta]$ was measured in chloroform at 25 °C. ^b $\bar{M}_n$ and $\bar{M}_w$ were determined by gel permeation chromatography. ^c T_g and T_m were determined by DSC. ^d DP was calculated from end-group analysis using NMR. ^e Theoretical DP was calculated under the assumption of complete conversion of PEr and L-lactide.

을 실시하였다. D₂O 치환실험은 NMR 측정용매인 중수소화 클로로포름에 D₂O 한 방울을 첨가함으로써 D₂O와 히드록시기간의 빠른 교환반응을 유발하는 실험이며 이로 인해 3.7 ppm의 스펙트럼 크기가 변하는 것으로부터 히드록시기의 위치를 확인하였다.

Fig. 1의 NMR 스펙트럼을 비교한 결과 4.3 ppm에서 관찰되는 스펙트럼은 분자 말단의 -CH (e)기에 의한 것임을 확인하였고 이 스펙트럼은 분자쇄의 길이가 길어질수록 줄어드는 경향을 나타냈다 (Fig. 2). 저분자량 PLLA의 말단기인 2차 알콜기는 3.7 ppm (h)에서 나타나며 미반응 PEr의 1차 알콜기는 4.2

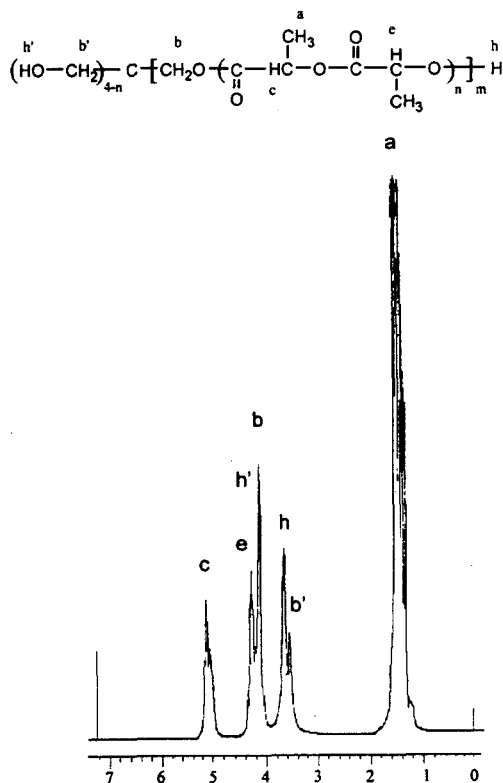
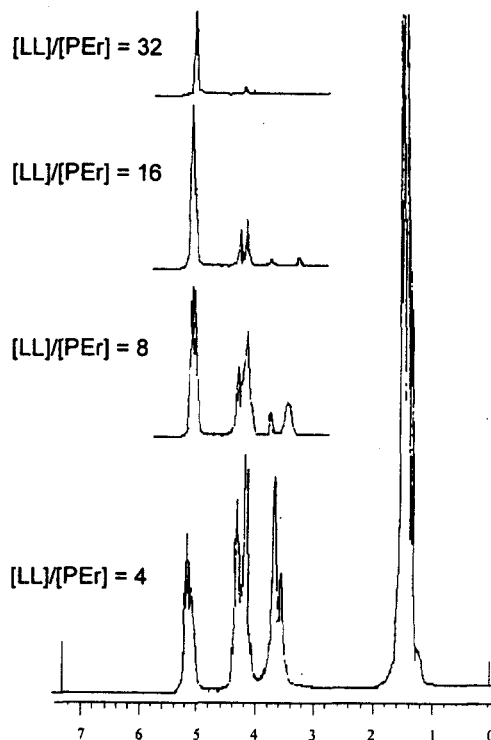
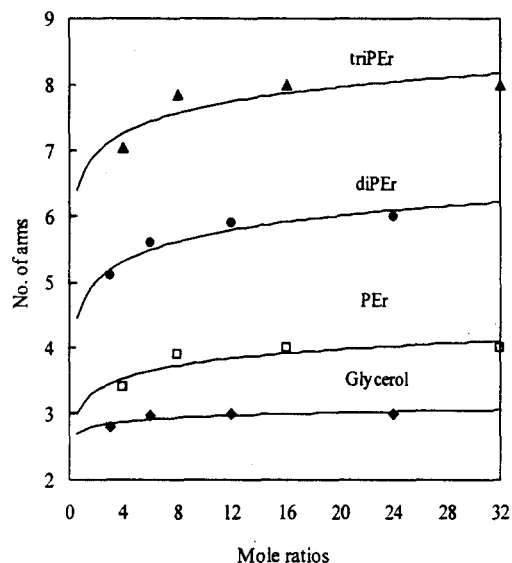
**Figure 1.** ¹H-NMR spectrum of PLLA ([LL]/[PEr] = 4) measured in CDCl₃.**Figure 2.** ¹H-NMR spectra of PLLA prepared with various ratios of lactide to PEr.

Table 2. ¹H-NMR Analysis (Normalized Peak Areas) of PLLA ([LL]/[Sn-oct]=200, Pentaerythritol)

[LL]/[PEr] mole ratio	CH ₃ (a)	CH (b)	CH+OH (e+h')	CH ₃ (LL) (b)	CH ₃ (PEr) (b')	OH(LL) (h)	OH(PEr) (h')	conversion of PEr in %		av. no. of chain arm
								(h/h+h')	(b/b+b')	
4	24	5.8	2.45	5.96	0.94	2.97	0.47	86.3	85.6	3.4
8	48	13.2	2.02	5.96	0.12	2.45	0.06	98.1	96.9	3.9
16	96	28.4	3.63	5.95	0	0	0	100	100	4
32	192	56.9	7.13	5.9	0	0	0	100	100	4

* The notation of the peaks is indicated in Fig. 2, ** h' = 0.5b', e = a/3-c.

ppm (h')에서 나타났다. PEr의 -CH₂는 두 가지 종류의 스펙트럼을 나타내었다. 하나는 락티드 단위가 결합된 경우의 스펙트럼으로 4.05 ppm (b)에서 나타나고 미반응 PEr의 스펙트럼은 3.5 ppm (b')에서 관찰되었다. 이상의 결과를 종합하면 반응초기에 PEr의 모든 히드록시기이 락티드의 개시반응에 관여하지 않고 있으며, [LL]/[PEr]의 비에 따라 변하는 경향을 보였다. PEr에 의한 락티드의 개시반응 정도는 생성된 고분자의 분자 가지수와 비례하게 되는데 이 경향을 분석하기 위해 [LL]/[PEr]의 물비를 변화시키면서 PEr의 미반응 -OH (h') 및 -CH₂ (b')의 농도변화를 조사하였으며, 전체의 -OH 및 -CH₂ 농도에 대한 백분율로 환산한 것을 Table 2에 나타내었다. Fig. 1의 NMR 스펙트럼에서 보듯이 미반응 PEr의 OH기 (h'), 반응에 참가한 PEr의 CH₂ (b)기 및 락티드 분자쇄 말단의 CH (e)기의 스펙트럼은 서로 중복되어 각각의 농도를 직접 정량하는 것은 불가능하다. 그러나, PEr의 미반응 OH (h')의 적분치는 미반응 CH₂ (b')기 적분치의 반으로 볼 수 있으며 이로부터 b'의 농도를 측정함으로써 h'의 농도를 계산할 수 있다. 또한 락티드 분자쇄말단의 CH (e)기의 농도는 전체의 CH₃ (a)기의 농도와 락티드 중간의 CH (c)기의 농도에 비례하게 되는데 (a)/3-(c)로부터 (e)의 농도를 구해 낼 수 있다. 위에서 사용한 농도정량은 다른 종류의 다가알콜을 사용하는 경우에도 동일하게 적용하였다. 락티드와 반응한 glycerol, PEr, diPEr 그리고 triPEr의 반응율로부터 생성된 고분자의 가지수를 구할 수 있는데 이를 Fig. 3에 나타내었다. [LL]/[polyol]의 물비가 적은 경우 polyol의 알콜기 일부가 개시반응에 관여하지 않았는데, 이는 polyol과 락티드가 반응 시 입체장애 (steric hindrance)에 의한 현상으로 추측되어진다. 그러나, 충분한 양의 락티드가 공급되면 결국 모든

**Figure 3.** Plot of No. of arms of PLLAs evaluated from conversion of polyol series.

히드록시기이 개시반응에 관여하여 3, 4, 6 그리고 8개의 가지를 갖는 스타형 구조를 나타낼 수 있었다. Sn-oct 하에서 polyol에 의한 락티드의 중합은 2가지 개시종에 의해 진행될 가능성이 있다. 하나는 polyol에 의한 스타형 고분자의 형성이고, 다른 하나는 Sn-oct에 의한 선형 고분자의 형성이다. 후자의 가능성을 확인하기 위해 중합체의 GPC 분석을 실시한 것이 Fig. 4이다. 그림에서 보듯이 모든 중합체는 하나의 단분산된 피크만을 보이고 있으며 이중피크는 관찰되지 않았다. 또한 동일한 양의 Sn-oct를 사용하고 [LL]/[PEr]의 물비가 증가함에 따라 고분자의 분자량이 증가하는 경향을 나타낸다. 이는 락티드의 중합이 PEr만에 의한 하나의 개시기구에 의해 진행되고 있음을 뜻한다. 고분자량의 폴리락티드가 다

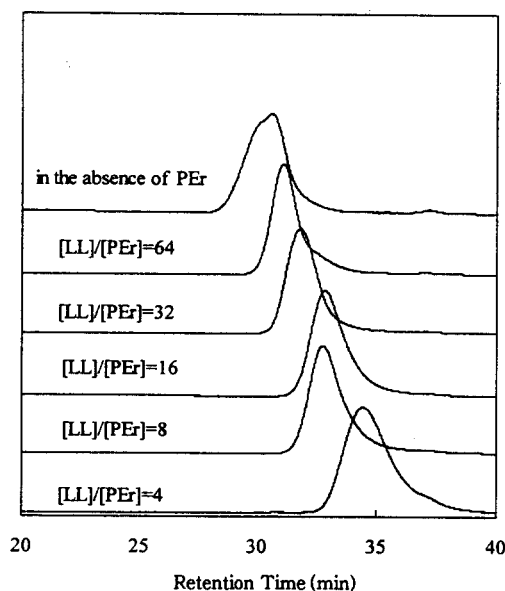


Figure 4. GPC chromatograms of PLLAs as a function of $[LL]/[PEr]$ ratios in $CHCl_3$ at $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

양한 형태로 성형되어 생체 치유재료로 사용되어지는데 비해 저분자량의 폴리락티드는 이러한 재료의 표면에 도포되어 윤활제로 사용되거나 DDS 등에 사용된다. 이러한 경우 저분자량 폴리락티드는 사용용도에 따라 적당한 T_g 와 T_m 을 가져야 한다. 물비의 변화에 대해 T_g 와 T_m 이 거의 직선적으로 변함을 보이고 있는데 이로부터 원하는 물성의 윤활제나 DDS용 소재의 설계가 용이하리라 생각되어진다.

폴리락티드의 가수분해. 폴리락티드의 분자쇄 절단은 에스테르기의 가수분해에 의해 진행되는 것으로 알려져 있다.¹² 가수분해에 영향을 미치는 인자로는

폴리락티드의 결정화도, 분자량 및 표면상태 등을 들 수 있으며 가수분해 시 가수분해용액의 pH와 완충용액의 농도 등도 분해에 영향을 미친다.¹³ 따라서 폴리락티드의 분해거동을 고찰하기 위해서는 동일한 실험 조건에서 동일한 표면상태 및 동일한 분자량의 시료를 비교하는 것이 중요하다. PLLA의 *in-vitro* 분해 실험은 선형 및 스타형 PLLA의 가수분해 거동차이를 파악하기 위해 실시하였다. 실험에 사용된 각각의 PLLA 시료들은 고유점성도가 대략적으로 $0.42 \sim 0.55$ 를 전후로 분포하는 비교적 분자량이 유사한 시료를 선택해 분해거동을 비교하였다 (Table 3). 분해 실험용 측정시료는 각각의 시료 $100 \pm 0.1\text{ mg}$ 을 tablet 형태로 만든 후 가수분해 실험을 실시하였다. 가수분해용액은 phosphate buffer saline solution을 사용하였고 온도조건은 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 pH 7.4에서 분해속도의 변화를 관찰하였다.

일반적으로 스타형 PLLA는 선형 PLLA에 비해 초기 가수분해가 지연되며 이 경향은 시간이 경과할수록 반전되는 경향을 나타내리라 예상된다. 스타형 PLLA가 선형 PLLA에 비해 초기분해가 더디게 일어나는 현상은 스타형 PLLA의 분자구조에 기인하는 것으로 생각되어진다. 즉 가수분해에 의한 분자쇄 절단이 분자중심에서 일어날 경우 선형 PLLA는 분자량이 절반으로 줄어드는 반면, 스타형 PLLA는 분자쇄가 다가알콜을 중심으로 연결되어 상대적으로 분자량 저하가 적을 것이라 생각되어지기 때문이다. 그러나 이와같은 경향은 시간이 경과함에 따라 반전되리라 예상되는데 이는 폴리락티드의 말단기가 가수분해에 커다란 영향을 미치는 것으로 알려져 있기 때문이다.¹⁴ PLLA의 분해거동은 시간의 변화에 따른 분자량의 변화를 측정하여 고찰하였으며 그 변화는 초

Table 3. Results of L-lactide Polymerization with Various Polyols

code	alcohol	$T_g\text{ (}^{\circ}\text{C)}^a$	$T_{cr}\text{ (}^{\circ}\text{C)}^a$	$T_m\text{ (}^{\circ}\text{C)}^a$	$[\eta]^b$	$\bar{M}_n^c$	$\bar{M}_w^c$	MWD ^c
PL1	1-dodecanol	56.37	87.64	170.09	0.35	15600	31100	2.00
PL2	1,6-hexanediol	60.12	104.76	170.39	0.39	18800	31000	1.64
PL3	glycerol	55.88	109.49	160.23	0.35	17400	31000	1.78
PL4	PEr	50.52	115.16	160.20	0.35	20200	39200	1.94
PL5	diPEr	55.33	118.34	152.39	0.30	29800	42600	1.43
PL6	triPEr	57.59	101.42	166.25	0.33	52800	95700	1.81

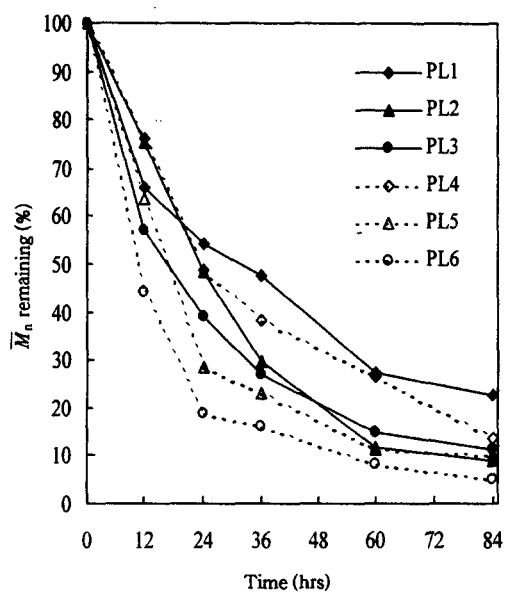
^a T_g , T_{cr} and T_m were measured by DSC. ^b $[\eta]$ was measured in chloroform at $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^c $\bar{M}_n$, $\bar{M}_w$ and MWD were measured by GPC in chloroform at $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Table 4. The Results of Hydrolytic Degradation of PL6 at 80 °C

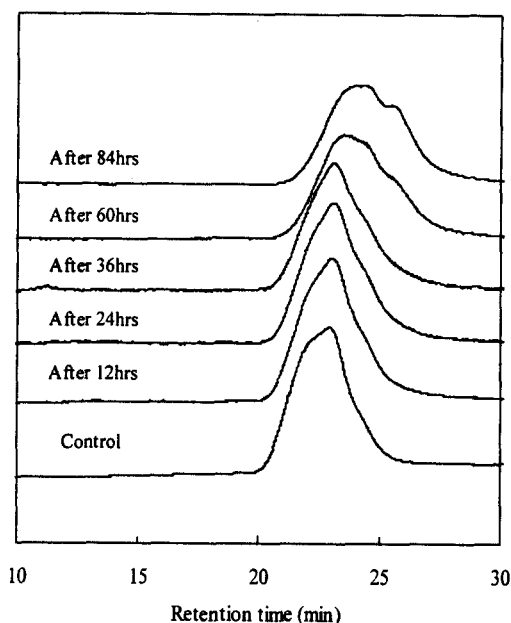
time(hr)	$\bar{M}_n^a$	$\bar{M}_w^a$	T_g^b (°C)	T_m^b (°C)	T_{cr}^b (°C)	ΔH_m^b (J/g)
control	52800	95700	57.59	166.25	101.42	40.97
12	23400	74800	58.87	167.74	105.03	47.69
24	9900	47700	57.55	165.84	100.47	47.34
36	8500	42200	55.69	164.68	98.99	44.89
60	4300	21200	53.10	159.66	92.99	41.07
84	2800	9200	49.61	153.13	88.94	37.24

^a $\bar{M}_n$ and $\bar{M}_w$ were measured by GPC in chloroform at 30 °C.

^b T_g , T_{cr} , T_m and ΔH_m were measured by DSC.

**Figure 5.** $\bar{M}_n$ loss of PLLAs in hydrolysis at 80 °C.

기분자량에 대한 백분율로 표시하였다 (Table 4, Fig. 5). 80 °C에서 *in-vitro* 가수분해 결과 스타형 PLLA는 선형 PLLA에 비해 높은 초기분해 속도를 나타내었으며 시간이 경과함에 따라 이 경향은 계속적으로 유지되었다. 본 실험에서는 앞서 예상한 경우와는 다른 현상을 나타내었는데, 이는 가수분해 실험이 80 °C의 고온 조건하에서 진행되어 초기분해 양상의 변화를 관찰하기가 어려웠기 때문이라 생각된다. Fig. 5는 각각의 PLLA에 대한 시간의 경과에 따른 $\bar{M}_n$ 의 변화를 도시한 것이다. 그림에서 보듯이 시간의 경과에 따른 분자량의 변화를 살펴보면, 선형

**Figure 6.** GPC chromatograms of PL1 as a function of hydrolysis time.

PLLA에 비해 스타형 PLLA에서 $\bar{M}_n$ 이 급격히 감소함을 보이고 있다. 이와같은 현상은 앞서 언급하였듯이 시간의 경과에 따라 급격히 증가된 스타형 고분자의 말단기농도가 분해에 영향을 미치기 때문이라 생각된다. Fig. 6과 Fig. 7은 PL1과 PL6의 가수분해 시간에 따른 GPC 결과를 나타낸 그림이다. 그림에서 PL1과 PL6는 시간의 경과에 따라 점차적으로 분해가 진행되고 있음을 보이고 있는데, PL1은 초기 24시간까지는 커다란 분자량 감소를 보이지 않고 있으며 36시간 이후 점차적으로 분해가 일어난 후, 60시간 정도부터 저분자량 함량이 크게 늘어나고 있다. 반면에, PL6는 초기 24시간부터 저분자량 물질이 늘어나기 시작하여 분해시간이 60시간에 도달하였을 때에는 이 양이 급속도로 늘어나 평균분자량이 급속히 감소함을 볼 수 있다. 말단기 농도는 가수분해가 진행됨에 따라 빠른 속도로 증가하게 되는데, 이와같은 현상은 분해반응에 의해 생성된 저분자물이 PLLA의 분해를 촉진하며 이로인해 더욱 많은 양의 저분자물이 생성되고 있음을 뜻한다. 따라서 저분자물의 증가는 중합체 내의 말단기 농도를 급격히 증가시키며 이로인해 분해가 촉진된다고 보여진다. 실제

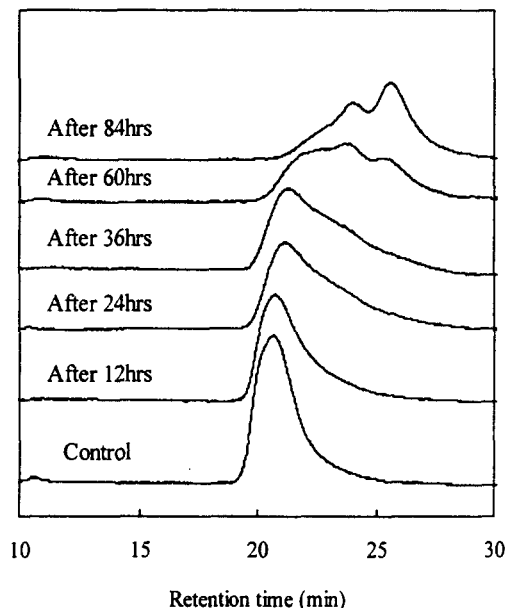


Figure 7. GPC chromatograms of PL6 as a function of hydrolysis time.

스타형 PLLA는 선형 PLLA에 비해 많은 양의 말단기를 함유하고 있으므로 말단기 농도의 증가가 PLLA의 분해를 촉진시킨다는 앞서의 예측을 반증하는 결과라 보여진다. 본 실험에 사용된 선형 및 스타형 PLLA는 수평균 분자량이 90% 정도 감소하더라도 중량감소는 심하지 않았으며 시료의 외형은 그대로 유지되었다.

Table 4에서 보듯이 가수분해의 전과정동안 PLLA의 용융열변화는 그렇게 크지 않았다. 그러나 초기 분해시간인 12시간까지는 대부분 시료들의 결정화도가 증가하는 경향성을 나타내었다. 이런 현상은 물분자가 폴리락티드 분자쇄 사이로 침투할 때 분자쇄가 촘촘히 적층되어 있는 결정영역보다 비결정영역에서 가수분해가 쉽게 일어나기 때문이다. 따라서 비결정영역에서 먼저 분해가 일어나며 이것이 완료된 후 결정영역에서 분해가 일어난다.¹⁴ 이와 같은 이유로 가수분해가 진행됨에 따라 결정화도가 변하게 되는데 비결정영역에서 분해가 일어난 후 비결정들이 서로 재배열을 통해 정돈된 결정영역으로 배열되므로 결정화도가 증가하는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁻¹⁷ 이와같은 현상은 선형 및 스타형 PLLA에서 동일하게 관찰

되었다. 용융온도도 결정화도와 유사하게 초기에 약간 증가하는 경향을 나타내었다. 그러나 시간이 경과함에 따라 시료들의 용융온도가 전반적으로 감소함을 보이고 있다. 이러한 현상은 가수분해에 의해 분자량이 감소하기 때문이라 보여진다.

결론

본 연구에서는 Sn-oct와 다가알콜 하에서 L-락티드의 개환중합반응을 통해 스타형 PLLA를 제조하였으며 고분자구조, 열적성질 및 가수분해 특성에 관해 고찰하였다. 락티드에 대한 각각의 알콜양을 변화하여 선형 및 스타형 PLLA를 제조하고 이를 NMR로 구조분석한 결과 $[LL]/[polyol]$ 의 물비가 증가하여 어느 한계 이상의 농도에 이르게 되면 각각의 알콜 가지수에 해당하는 선형 및 스타형 PLLA가 제조되었다. 또한 DSC에 의한 열분석 결과 스타형이 선형 PLLA에 비해 낮은 유리전이온도 및 낮은 용융온도를 나타내었으며 빠른 결정화 속도를 보였다.

80 °C에서 저분자량 모형화합물의 *in-vitro* 가수분해 결과 스타형 PLLA는 선형 PLLA에 비해 높은 초기 분해속도를 나타내었으며 시간이 경과함에 따라 이 경향은 계속적으로 유지되었다. 가수분해물의 열분석 결과 선형 및 스타형 PLLA 모두 초기분해 시 대부분 시료들의 결정화도가 증가하는 경향성을 나타내었다.

참고문헌

1. M. Vert, *Die Angew. Macromol. Chem.*, **166/167**, 155 (1989).
2. J. S. Sinhai, H. Singh, and A. R. Ray, *J. Macromol. Sci., Rev. in Macromol. Chem.*, **C28** (384), 475 (1988).
3. G. S. Kumor, V. Kalpagam, and U. S. Nandi, *ibid.*, **C22** (2), 225 (1982-83).
4. C. F. Gutch, *Ann. Rev. Biophys. Bioen.*, **4**, 405 (1975).
5. J. H. Harrison, *Am. J. Surg.*, **95**, 3 (1958).
6. D. K. Gilding and A. M. Reed, *Polymer*, **20**, 1459 (1979).
7. Anon, (FDA), *Fed. Regist.*, **40**(121), C, 23, June (1975).
8. S. H. Kim, Y. K. Han, Y. H. Kim, and S. I. Hong, *Macromol. Chem.*, **193**, 1623 (1992).

9. I. Arvanitoyannis, A. Nakayama, N. Kawasaki, and N. Yamamoto, *Polymer*, **36**(15), 2947 (1995).
10. I. Arvanitoyannis, A. Nakayama, N. Kawasak, and N. Yamamoto, *Polymer*, **36**(15), 2271 (1995).
11. I. Arvanitoyannis, A. Nakayama, N. Kawasaki, and N. Yamamoto, *Polymer*, **37**(4), 651 (1996).
12. K. Makino, H. Ohshima, and T. Kondo, *J. Microencaps.*, **3**(3), 203 (1986).
13. D. F. Williams, *J. Mat. Sci.*, **17**, 1233 (1982).
14. J. W. Leenslag, A. J. Pennings, R. R. M. Boss, F. R. Rozema, and G. Boering, *Biomaterials*, **8**, 311 (1987).
15. H. V. Mari, V. Paula, S. Jukka, and T. Pertti, *Macromol. Chem. Phys.*, **1197**, 1503 (1996).
16. L. Suming, H. Garreau, and M. Vert, *J. Mater. Sci., Mater. Med.*, **1**, 198 (1990).
17. H. Pistner, D. R. Bendix, J. Muhling, and J. F. Reuther, *Biomaterials*, **14**, 291 (1993).