

Star형 Poly(ϵ -caprolactone) 합성과 약물 전달체로 응용

임원택* · 고영수**,*†

*공주대학교 미래융합공학과, **공주대학교 화학공학과
(2021년 4월 26일 접수, 2021년 6월 7일 수정, 2021년 6월 24일 채택)

Synthesis of Star-shaped Poly(ϵ -caprolactone) and Its Application to Drug Delivery Material

Won Taek Lim* and Young Soo Ko**,*†

*Department of Future Convergence Engineering, Kongju National University, Cheonan 31080, Korea

**Department of Chemical Engineering, Kongju National University, Cheonan 31080, Korea

(Received April 26, 2021; Revised June 7, 2021; Accepted June 24, 2021)

초록: Poly(ϵ -caprolactone)(PCL)을 분자 내 OH기의 수가 1, 3, 4개인 아민 화합물을 개시제로 사용하여 PCL 벌크 중합 및 용액중합을 실시, 선형 및 star형 PCL을 합성하였다. 벌크중합으로 선형 PCL을 중합한 경우 [CL]/[I] 비가 크면 분자량과 녹는점이 증가하였다. 또한 개시제의 OH기 수가 증가하면 분자량과 녹는점이 감소하였다. 용액중합의 경우 개시제의 OH기 수가 증가하면 벌크중합과 반대로 분자량과 녹는점이 증가하였다. 얻어진 선형 및 star형 PCL을 이용, bovine serum albumin(BSA) 로딩된 마이크로입자를 제조하였다. 로딩분율은 선형 PCL이 star PCL보다 컸으며 4가지형 PCL이 3가지형 PCL보다 작았다. 약물 방출속도는 선형보다 star형 PCL이 느리게 방출되었고 가지가 많은 star PCL이 상대적으로 더 느렸다.

Abstract: Poly(ϵ -caprolactone) (PCL) were prepared using amines with 1, 3 or 4 OH groups to synthesize linear and star PCL via bulk and solution polymerization. For bulk polymerization of PCL, the molecular weight (MW) and melting point (m.p.) increased as the [CL]/[I] ratio increased. In addition, as the number of OH groups of the initiators increased, the MW and m.p. decreased. For solution polymerization of PCL, as the number of OH groups of an initiator increased, the MW and m.p. increased as opposed to bulk polymerization. Microparticles loaded with bovine serum albumin (BSA) were successfully prepared with PCL. The loading % of BSA in microparticle prepared with linear PCL was larger than that of star PCL, and the three branched PCL showed smaller BSA loading than that of four branched PCL. The drug release rate was slower for star PCL than linear PCL, and relatively slower for star PCL with many branches.

Keywords: biodegradable polymer, poly(ϵ -caprolactone), drug delivery system, microparticle, amine initiator.

서 론

약물을 인체 내에 전달 시 필요한 시간에 필요한 양을 효과적으로 전달하기 위한 약물 전달 시스템(drug delivery system, DDS)이 개발되고 있다.¹ 개발되고 있는 약물 전달 시스템은 제어된 방식으로 방출되어 속도를 제어하거나 표적 방식으로 약물 농도를 치료 부위 내에서 유지시킨다.^{2,4} 이러한 특성은 심장, 췌장, 식도, 위, 결장 등 다양한 조직에 적용이 가능하며 투입량과 약물 간 상호작용의 경우를 줄여 환자에 대한 위험을 낮추고, 의사가 약물을 제어하는데 있어 유

용해졌다.^{5,6}

약물 방출 시스템 중 고분자마이셀을 이용하기 위하여 사용되는 물질은 생분해성 고분자가 대표적이다. 생분해성 고분자는 체내에 투입된 후 제거하지 않아도 분해된다는 장점이 있어 고분자마이셀 시스템에 적합하다. 또한 고분자의 물성 조절을 통해 약물 전달 속도 및 농도를 조절할 수 있다는 점에 착안하여 생분해성 고분자를 이용한 약물 전달 시스템이 많이 연구되었다.^{7,8}

그 재료로써 poly(ϵ -caprolactone)(PCL), polylactide(PLA), polyglycolic acid와 이들의 공중합체가 주목받고 있다.⁹ 이중 에도 PCL은 뛰어난 생분해성과 우수한 가공성을 가진다. 때문에 PCL을 이용한 마이크로입자 제조와 이의 약물방출 시스템 적용이 연구되고 있다.¹⁰ 그러나 PCL의 낮은 친수성과 높은 결정성은 느린 분해속도의 원인이며 수분의 침투를 어

†To whom correspondence should be addressed.
ysko@kongju.ac.kr, ORCID 0000-0001-5134-9737
©2021 The Polymer Society of Korea. All rights reserved.

실 험

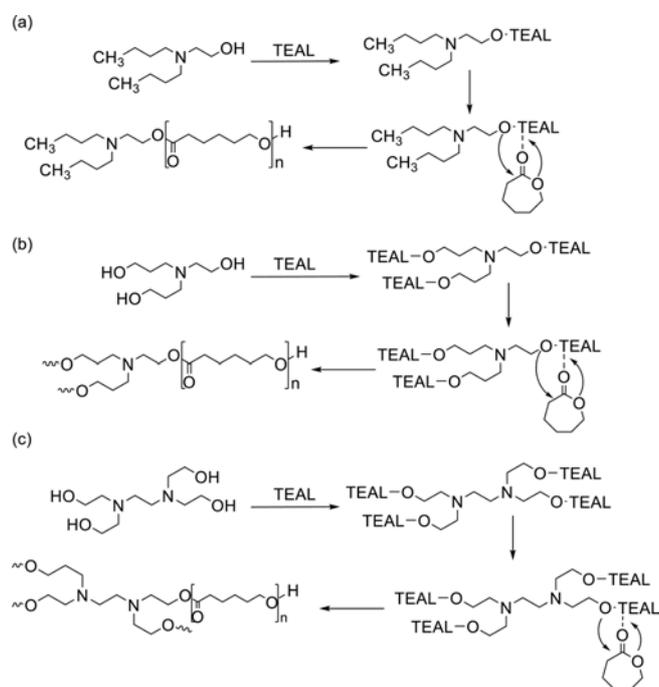


Figure 1. Schematic diagram of synthesis of the linear poly(ϵ -caprolactone).

럽게 한다. 이를 보완하기 위해 고분자 사슬에 친수성 작용기 혹은 가지를 도입시켜 친수성을 높이는 연구가 다수 진행되었다.¹¹⁻¹⁵

본 연구에서는 PCL을 약물 방출 시스템에 적합한 방출속도와 물성을 조절할 수 있는 방법으로 PCL의 분자구조가 서로 다른 선형과 star형 PCL을 합성하였다. Figure 1에서와 같이 triethylaluminium(TEAL)을 촉매로 이용하였고 다양한 개수의 OH기가 포함된 아민계 개시제를 사용하여 개환중합하였다.¹⁶ 벌크중합과 용액중합을 진행하였으며, 중합된 고분자는 FTIR, 시차주사열량계(DSC), 젤 투과 크로마토그래프(GPC)를 통해 열적 및 물리적 특성을 확인하였다. 고분자를 이용해 마이크로입자를 만들고, *in vitro* 약물 방출 실험을 통해 약물 함량과 방출 거동을 확인하였다.

시약 및 재료. 단량체로는 ϵ -caprolactone(97%, Aldrich, 미국)을 이용하였고, 촉매는 TEAL(Aldrich, 미국)을 toluene(J.T. Baker, 미국)에 희석시켜 사용하였다. 개시제는 2-(dibutylamino)ethanol(DBAE, Aldrich, 미국), triethanolamine(TEA, Aldrich, 미국), *N,N,N',N'*-tetrakis(2-hydroxyethyl)ethylenediamine(TEED, Aldrich, 미국)을 정제 없이 사용하였다. 이러한 화합물의 구조를 Table 1에 나타내었다. TEAL을 희석하기 위한 toluene은 질소 분위기에서 sodium(Aldrich, 미국) 및 benzophenone(Aldrich, 미국)을 이용해 6시간 이상 환류증류한 후 사용했다. 중합되지 않은 단량체를 제거하기 위해 chloroform(Samchun Chemical, 대한민국)을 정제 없이 사용하였다. 고분자를 침전시키기 위해 methanol(Samchun Chemical, 대한민국)을 정제 없이 사용하였다.

Polyvinyl alcohol(PVA, Aldrich, 미국)과 tween 20(0.02 wt%, Aldrich, 미국), dichloromethane(MC, Aldrich, 미국), bovine serum albumin(BSA, Aldrich, 미국), 1 M NaOH standard solution(Daejung chemical, 대한민국), sodium dodecyl sulfate(SDS, Aldrich, 미국), phosphate buffered saline(PBS, pH 7.4, Aldrich, 미국), sodium azide(Aldrich, 미국)는 별도의 정제 없이 사용하였다.

Poly(ϵ -caprolactone) 벌크중합. 모든 실험은 glove box 및 Schlenk 기술을 이용하여 질소 분위기에서 진행하였다. 마그네틱 바를 넣은 20 mL vial에서 중합하였으며, 오일배스를 이용해 온도를 일정하게 유지하였다. 5.14 g(0.045 mol)의 ϵ -caprolactone과 촉매인 TEAL을 0.225 μ mol 사용하였다. 개시제에 따른 중합 특성을 확인하기 위해 DBAE, TEA, TEED는 ϵ -caprolactone과 개시제의 몰 비($[CL]/[I]$)를 100으로 고정하였다. 또한 개시제의 양에 따른 중합 특성을 확인하기 위해 DBAE를 이용해 $[CL]/[I]$ 을 50, 100, 200으로 변화하였다. 중합 온도는 오일배스에서 130 °C로 일정하게 유지하여 중합하였다. 제조된 중합체는 실온까지 냉각한 후 chloroform에 용해시켰다. 이후 과량의 methanol에 침전시킨 후 감압여과해 중합체를 분리하고, 이를 24시간 동안 상온건조 및 2시간 동안 진공건조해 고분자를 얻었다.

Table 1. Monomer, Catalyst, and Initiators Employed in This Study

Chemical	Monomer	Catalyst	Initiator	Initiator	Initiator
Structure					
Name (Abb)	ϵ -Caprolactone (CL)	Triethylaluminium (TEAL)	2-(Dibutylamino)ethanol (DBAE)	Triethanolamine (TEA)	<i>N,N,N',N'</i> -tetrakis(2-hydroxyethyl)ethylenediamine (TEED)

Poly(ϵ -caprolactone) 용액중합. 모든 실험은 glove box 및 Schlenk 기술을 이용하여 질소 분위기에서 진행하였다. 용액 중합 반응은 20 mL vial에서 마그네틱 바를 이용해 진행하였으며, 온도는 오일배스를 사용하여 일정하게 유지하였다. 2.74 g(0.024 mol)의 CL을 넣어준 후 TEAL과 ϵ -caprolactone 과 촉매의 몰비([CL]/[Cat])는 50으로, ϵ -caprolactone과 개시제의 몰비([CL]/[I])는 200으로 고정하여, 용매인 toluene 10 mL를 넣고 105 °C의 오일배스에서 0.5, 1, 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 중합체를 실온에서 냉각한 후 chloroform에 용해시켰다, 이후 과량의 methanol에 침전시킨 후 감압여과해 중합체를 분리하고, 이를 24시간 동안 상온건조 및 2시간 동안 진공건조해 고분자를 얻었다.

약물 로딩된 마이크로입자 제조. 마이크로입자는 water-in-oil-in-water(W/O/W) double emulsification technique을 사용해 제조하였다. 100 mg의 고분자를 유기용매인 dichloromethane(MC) 15 mL에 완전히 용해시켜 유기상을 준비하고 여기에 0.01 M PBS 용액에 녹인 BSA 10 mg을 첨가해 W/O emulsion phase를 얻는다. 제조된 W/O emulsion phase는 PVA(1 wt%), tween 20(0.02 wt%) 수용액 100 mL에 주사기를 이용하여 한 방울씩 투입하였다. 상온에서 2시간 동안 300 rpm의 속도로 교반하면서 MC를 증발시켜 제거함으로써 마이크로입자를 얻었다. 제조된 마이크로입자는 증류수로 3회 세척한 후, 하루 동안 상온 건조시켰다.

약물 로딩(loading)량 측정. 증류수 270 mL에 1 M-NaOH를 넣어 0.1 M NaOH용액 300 mL를 제조한 후 이 용액에 sodium dodecyl sulfate(SDS) 1.5 g을 넣어 로딩용액을 제조한다. 마이크로입자에 로딩된 bovin serum albumin(BSA)의 함량을 측정하기 위해 4 mL vial에 로딩용액 3 mL와 10 mg의 마이크로입자를 넣은 후 웨이킹 워터배스(Jeio tech, Lab companion BS-06, 대한민국)에서 37.0 °C, 175 rpm 하에 4일 동안 교반하였다. UV-spectrophotometer(Varian, Cary 50, 미국)를 이용하여 280.1 nm에서 흡광도를 측정하여 약물 로딩량을 측정하였다.

In vitro 방출 실험. 20 mL vial에 PBS용액 12 mL와

tween 20(0.02 wt%), sodium azide 0.12 g을 넣어 방출용액을 제조한다. 그 후 tween 20(0.5 wt%)이 포함된 phosphate-buffered saline(PBS, pH 7.4) 수용액 4 mL에 50 mg의 마이크로입자를 넣고 37.0 °C의 조건에서 175 rpm의 속도로 교반하였다. Bovine serum albumin(BSA)을 포함하고 있는 PBS 방출액은 일정한 시간(7일)마다 취하여 UV분광기를 통해 280.1 nm에서 흡광도를 측정함으로써 약물 방출을 측정하였다.

고분자 분석. 생성된 PCL의 분자량은 pump(waters 1515, Waters, 미국), RI detector(waters 2414, Waters, 미국), column (Shodex, KF-804L, Shodex KF-805L 미국), sampler(waters 717 plus, Waters, 미국)로 구성된 gel permeation chromatography(GPC)를 이용하여 분석하였다. 이동상은 tetrahydrofuran(THF, HPLC급, J.T. Baker, 미국), 흐름 속도는 1 mL/min이며, polystyrene standard(Shodex, SM-105)를 이용하여 calibration 곡선을 작성하였다. PCL의 구조는 FTIR 분광계(Thermo Scientific, Nicolet 6700, 미국)로 분석하였다. PCL의 열분석은 differential scanning calorimetry(DSC, TA instrument, Q20, 미국)를 사용하여 -50 °C에서부터 10 °C/min의 승온 속도로 160 °C까지 스캔하여 열이력을 없애고 동일한 온도 범위에서 다시 10 °C/min으로 스캔하여 DSC 곡선을 얻었다. 이를 이용해 고분자의 녹는점과 결정화 온도를 측정하였다. X_c 는 $(\Delta H_m/\Delta H_m^0)\times 100$ 을 이용하여 계산하였고, ΔH_m^0 는 136 J/g을 대입하였다.¹⁷

결과 및 토론

Poly(ϵ -caprolactone) 벌크중합. PCL 합성을 위해 촉매로 TEAL을 이용하였다. 개시제로 DBAE, TEA, TEED를 사용하여 벌크중합을 진행하였다. 중합결과를 Table 2에 나타내었다. DBAE의 경우 선형 고분자 사슬이, TEA와 TEED는 각각 3개와 4개의 가지를 갖는 star PCL 사슬이 생성된다. 합성된 고분자를 GPC, DSC, FTIR을 이용해 분석하였다. 합성된 중합체는 개시제의 종류에 따라 1L, 3S, 4S로 나타내었다. 여기서 1, 3, 4는 개시제의 OH기 수를 나타내고, L과 S

Table 2. Results on Bulk Polymerization of PCL with Initiator

Initiator ^d	[CL]/[I]	Conversion (%)	DSC			GPC	
			T_m^b (°C)	H_m^b (J/g)	X_c^c	M_n^d (g/mol)	PDI (M_w/M_n)
DBAE	50	85.4	56.2	69.7	51.3	18,300	1.5
	100	81.1	56.5	68.6	50.4	19,300	1.6
	200	78.4	57.5	60.7	44.7	32,300	2.0
TEA	100	76.6	51.7	66.4	48.8	15,600	1.1
TEED	100	75.2	49.4	66.8	49.1	13,600	1.1

^apolymerization condition: ϵ -caprolactone = 5.14 g (45 mmol), [CL]/[Cat]=50, TEAL=0.225 mmol, temperature=130 °C. ^bdetermined by DSC. ^c $X_c = (\Delta H_m/\Delta H_m^0)\times 100$; $\Delta H_m^0=136$ J/g. ^ddetermined by GPC analysis with polystyrene standard.

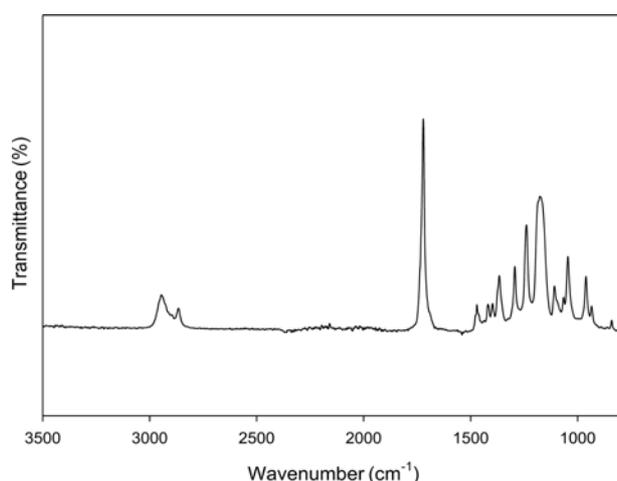


Figure 2. FTIR curve of linear PCL prepared by DBAE as an initiator ([CL]/[I]=100).

는 각각 개시제에 의해 생성된 PCL의 선형과 star형을 의미한다. 선형 PCL 합성에서 모노머와 개시제의 몰비 영향을 보기 위하여 DBAE 개시제를 이용하고, 몰비를 50, 100, 200으로 조절하여 중합특성을 확인하였다. 벌크중합에서 전환율은 [CL]/[I]가 작을수록 증가하였다. 분자량은 [CL]/[I]가 증가할 때 즉, 개시제 농도가 감소하면 분자량이 증가하였다. PDI는 [CL]/[I]가 클 때 증가하였다. 녹는점은 [CL]/[I], 분자량과 관계없이 거의 유사하였고 결정화도는 [CL]/[I] 또는 분자량이 증가할 때 약간 감소하였다.

개시제의 OH기 수에 따른 중합특성을 비교하기 위하여 [CL]/[I]를 100으로 고정하여 3종류의 개시제 중합을 진행하였다. 전환율은 OH기가 3, 4개인 TEA와 TEED의 경우 DBAE와 유사한 수준이거나 약간 낮았다. 녹는점은 TEA와 TEED가 낮았다. 이러한 차이는 선형 PCL과 star형 PCL 구조가 생성하는 결정의 두께에 영향을 주고 star형 PCL이 좀 더 두께가 작은 결정을 만드는 것으로 판단된다. 반면에 결정화 정도는 큰 차이가 없다. 분자량은 TEA와 TEED 개시제가 낮은 분자량을 생성하였다. 이는 각 OH기 별로 중합도를 비교했을 때 선형고분자가 크고 star형 PCL의 상대적으로 작은 중합도를 갖는 것을 알 수 있다. PDI는 star형 PCL이

Table 3. Results on Solution Polymerization of ϵ -caprolactone^a

Initiator ^b	Conversion (%)	DSC			GPC	
		T_m^c (°C)	H_m^c (J/g)	X_c^d	M_n^e (g/mol)	PDI (M_w/M_n)
DBAE	87.5	55.4	74.6	54.9	12,200	1.5
TEA	73.0	56.5	63.6	46.8	20,500	1.5
TEED	61.3	60.0	64.4	47.4	24,300	1.3

^aPolymerization condition: ϵ -caprolactone=2.74 g (24 mmol), [CL]/[Cat]=50, [CL]/[I]=200, polymerization temperature=105 °C, polymerization time=3 h, toluene=10 mL. ^binitiator condition; DBAE=0.024 mL (240 μ mol), TEA=0.016 mL (240 μ mol), TEED=0.026 mL (240 μ mol). ^cdetermined by DSC. ^d $X_c=(\Delta H_m/\Delta H_m^0)\times 100$; $\Delta H_m^0=136$ J/g. ^edetermined by GPC analysis with polystyrene standard.

더 작았다.

Figure 2에서 볼 수 있듯이 생성된 고분자의 구조를 FTIR을 통해 분석하였다. 분석에 사용된 고분자는 중합조건으로 개시제로 DBAE를 이용했으며 [CL]/[I]이 100인 샘플이다. PCL의 C=O와 O-C=O stretch peak를 나타내는 peak를 1750-1735 cm^{-1} 와 1190-1090 cm^{-1} 에서 확인하였고 CH와 CH₃의 stretch peak를 3000-2939 cm^{-1} 과 1458 cm^{-1} 에서 확인하였다.

Poly(ϵ -caprolactone) 용액중합. 벌크중합과 중합특성을 비교하기 위하여 용액중합을 실시하였고 얻어지는 고분자의 특성을 확인하였다. 벌크중합과 동일한 개시제와 촉매를 이용하였고 용매는 톨루엔을 사용하였다. [CL]/[Cat]를 50, [CL]/[I]를 200, 중합온도는 105 °C, 중합시간을 3시간으로 고정하여 중합을 진행하였고 그 결과를 Table 3에 나타내었다. 전환율은 벌크중합과 유사하게 TEA, TEED를 사용할 때 낮다. 녹는점과 분자량은 벌크중합과 반대로 용액중합의 경우 TEA, TEED로 생성된 PCL이 높은 녹는점과 큰 분자량을 가졌다. 이는 벌크중합과 용액중합의 차이에서 발생하는 것으로 용액중합의 경우 개시제의 절대농도가 중합매체에서 벌크중합보다 낮고 중합되는 사슬이 상대적으로 용액 내에서 퍼져있어 공간이 넓고, 이로 인해 상대적으로 OH기별 중합될 수 있는 모노머의 확산이 용이하기 때문에 중합도 증가, 분자량이 증가하는 것으로 판단된다. 또한 이렇게 높아진 분자량으로 결정두께가 증가, 녹는점이 증가하나 결정화 정도는 star 구조

Table 4. Characterization of BSA-Loaded PCL Microparticle

Polymerization method	Initiator	[CL]/[I]	M_n (g/mol)	Loading % ^a (w/w)
Bulk polymerization	DBAE	200	32,300	2.80
	DBAE	100	19,300	3.50
	DBAE	50	18,300	3.60
	TEA	100	15,600	2.90
	TEED	100	13,600	1.60
Solution polymerization	DBAE	200	12,300	1.70
	TEA	200	20,500	1.20
	TEED	200	24,300	1.10

^aLoading %=loading drug/(a feed of polymer+drug)

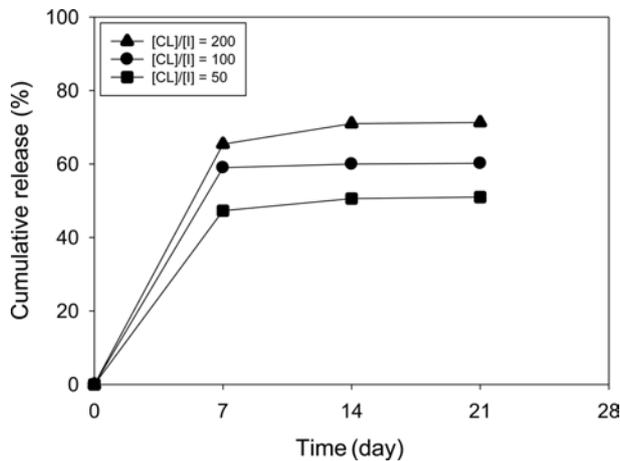


Figure 3. *In vitro* release profile of BSA from star-shaped PCL particle (initiator: DBAE).

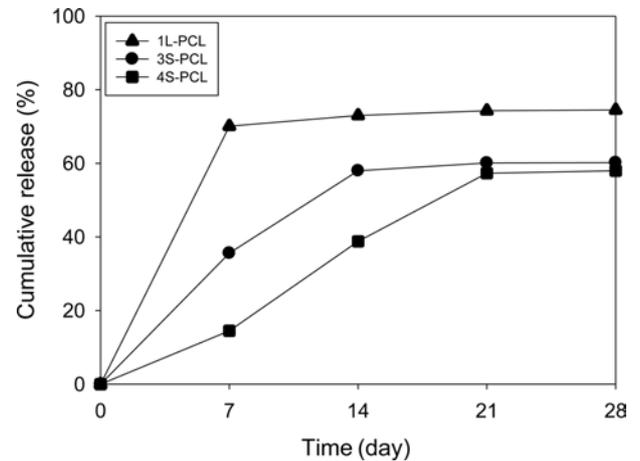


Figure 5. *In vitro* release profile of BSA from PCL microparticle (Solution polymerization, [CL]/[I]=200).

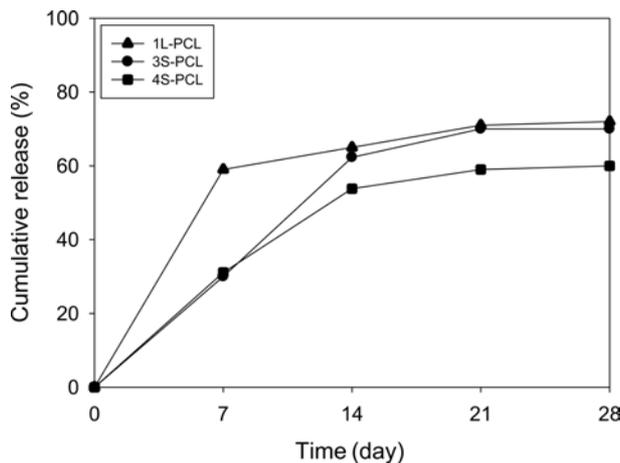


Figure 4. *In vitro* release profile of BSA from PCL microparticle (Bulk polymerization, [CL]/[I]=100).

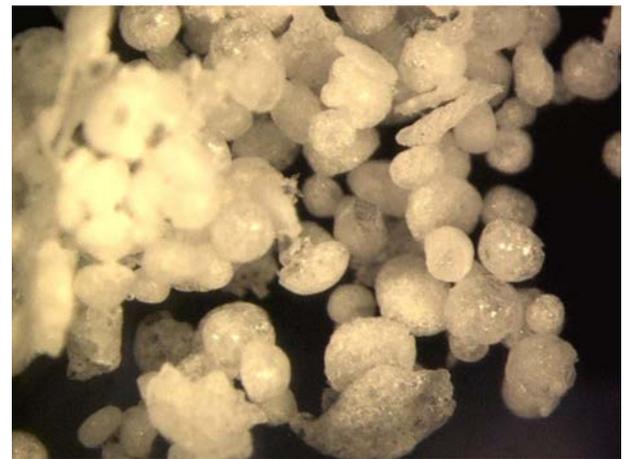


Figure 6. Optical microscopic image of dried PCL microparticle sample (Bulk polymerization, initiator: DBAE, [CL]/[I]=100).

로 인해 줄어드는 것으로 판단된다.

마이크로입자 제조 및 약물 방출 거동. 벌크중합과 용액중합에서 얻어진 선형 및 star PCL 고분자를 약물 전달 시스템의 전달체로 사용하여 실험을 진행했다. PCL 고분자를 W/O/W double emulsification technique과 이용하여 마이크로입자를 제조하며 이때 단백질인 BSA(bovine serum albumin)을 로딩하고 이의 방출거동을 확인하였다. 고분자별 로딩분율은 Table 4에 나타내었다.

마이크로입자 내 약물 로딩분율은 식 (1)을 사용하였고 BSA 로딩분율은 약 1.1-3.6% 정도였다. 벌크중합과 용액중합 모두 선형 PCL이 마이크로입자를 형성할 때 로딩분율이 컸고 star형 PCL의 로딩분율이 상대적으로 낮은 값을 가졌다. 선형과 star형 PCL의 로딩분율은 분자량보다 선형, star형 구조가 더 영향이 컸다. 벌크중합에서 얻은 선형 PCL의 분자량의 효과를 비교하면 로딩분율은 분자량과 관계를 보여 낮은 분자량의 PCL이 높은 로딩분율을 보였다.

$$\text{Loading \%} = \frac{\text{Loading drug}}{\text{(A feed of polymer+Drug)}} \quad (1)$$

BSA가 로딩된 마이크로입자를 *in vitro* 방출실험을 진행하였고 그 결과를 Figure 3, 4, 5에 나타내었다. 또한 제조된 마이크로입자의 광학현미경 사진을 Figure 6에 보여주었다. 제조된 마이크로입자는 구형인 것을 알 수 있다. 방출거동은 식 2를 사용하여 계산되었으며 7일 간격으로 측정하여 계산되었다.

$$\text{Release \%} = \frac{\text{Cumulative release drug}}{\text{(Loading drug} \times 5)} \quad (2)$$

먼저 선형 PCL의 경우 [CL]/[I]의 비가 증가할수록 즉, 선형 PCL의 분자량이 커짐에 따라 빠르게 BSA가 방출되고 최대 방출량%가 크음을 알 수 있다. 이는 로딩분율과 반대 경향으로 Table 4에서 볼 수 있듯이 [CL]/[I]이 낮을수록 로딩분율이 크다. Table 2에서와 같이 선형 PCL의 경우 분자량이

증가하면 결정화도가 감소하고 이로 인해 방출속도가 증가하는 것으로 보인다.

Figure 4와 5는 선형, star형 PCL의 방출속도 차이를 보여 주고 있으며 선형 PCL의 방출속도가 상대적으로 빠르고 star형 PCL의 방출속도가 느렸다. 동일한 star형 PCL의 경우 가지가 많은 4S-PCL이 3S-PCL보다 느려졌다. 이는 벌크중합, 용액중합으로 합성된 고분자들이 서로 유사한 경향을 보였다. 즉, 약물 방출속도는 $1L > 3S > 4S$ 로 동일한 경향을 보인다. 가지가 많은 star형 PCL이 방출속도를 느리게 하는 특징이 있음을 알 수 있다. 이는 단백질인 BSA가 star형 PCL에 로딩될 때 선형 PCL보다 BSA와 PCL 분자 간의 얽힘이 심하게 되고 이로 인해 방출속도가 느려지는 것으로 판단된다. 따라서 PCL의 분자구조가 약물 방출속도를 조절할 수 있는 주요 인자로 활용이 가능하다는 것을 확인하였다.

결론

본 연구에서는 ϵ -caprolactone의 분자구조를 조절하기 위해 유기금속촉매인 TEAL과 OH기 수가 서로 다른 개시제를 이용하여 선형과 star형 PCL을 합성하고 분석하였다. 벌크중합을 통해 선형 고분자를 중합한 경우 $[CL]/[I]$ 비가 크면 분자량과 녹는점이 증가하였다. 또한 사용된 개시제의 OH기 수가 증가하면 분자량과 녹는점이 감소하였다. 용액중합의 경우 사용된 개시제의 OH기 수가 증가하면 벌크중합과 반대로 분자량과 녹는점이 증가하였다. 이를 통해 개시제의 OH기 수를 이용하여 고분자 구조 및 결정성이 중합법에 의해 조절됨을 확인하였다.

합성된 PCL을 이용하여 마이크로입자를 제조하였으며 이 때 BSA를 로딩하였다. 로딩분율은 선형 PCL이 높았고 star형이 작았으며 가지가 많으면 더 작았다. 약물 방출속도는 선형보다 star형이 느리게 방출되었고 가지가 많은 star형 PCL이 더 느리다. 이를 통해 생분해성 고분자 PCL의 구조변화를 통해 약물 방출속도를 조절할 수 있음을 확인하였다.

감사의 글: Financial grants for this endeavor were provided by the Human Resources Program in Energy Technology of the Korea Institute of Energy Technology Evaluation and Planning (KETEP) under the Ministry of Trade, Industry & Energy, Republic of Korea (No. 20194010201730). 이 논문은 2019년 공주대학교 학술연구지원사업의 연구지원에 의하여 연구되었음.

참고 문헌

- Boudoulas, K. D.; Triposkiadis, F.; Stefanadis, C.; Boudoulas, H.; Dr. Hon. The Endlessness Evolution of Medicine, Continuous

- Increase in Life Expectancy and Constant Role of the Physician. *Hellenic J. Cardiol.* **2017**, *58*, 322-330.
- Park, J.; Ye, M.; Park, K. Biodegradable Polymers for Microencapsulation of Drugs. *Molecules* **2005**, *10*, 146-161.
- Hwang, T. H.; Kim, J. B.; Yang, D. S.; Park, Y.; Ryu, W. H. Targeted Electrohydrodynamic Printing for Micro-reservoir Drug Delivery Systems. *J. Micromech. Microeng.* **2013**, *23*, 1-9.
- Freiberg, S.; Zhu, X. X. Polymer Microspheres for Controlled Drug Release. *Int. J. Pharm.* **2004**, *282*, 1-18.
- Altman, P. A. Catheter Drug Delivery System and Method for use. US patent 6,726,662 B2, 2004.
- Masood, F. Polymeric Nanoparticles for Targeted Drug Delivery System for Cancer Therapy. *Mater. Sci. Eng., C* **2016**, *60*, 569-578.
- Jalil, R.; Nixon, J. R. Biodegradable Poly(lactic acid) and Poly(lactide-co-glycolide) Microcapsules: Problems Associated with Preparative Techniques and Release Properties. *J. Microencapsulation* **1990**, *7*, 297-325.
- Shi, C.; Feng, S.; Liu, X.; Feng, X.; Fu, D. A Novel Study on the Mechanisms of Drug Release in PLGA-mPEG Microspheres with Fluorescent Drug. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **2016**, *27*, 854-864.
- Cui, Y.; Ma, X.; Tang, X.; Luo, Y. Synthesis, Characterization, and Thermal Stability of Star-shaped Poly(ϵ -caprolactone) with Phosphazene Core. *Eur. Polym. J.* **2004**, *40*, 299-305.
- Chen, D. R.; Bei, J. Z.; Wang, S. G. Polycaprolactone Microparticles and Their Biodegradation. *Polym. Degrad. Stab.* **2000**, *47*, 455-459.
- Ray, A. M. L.; Gautier, H.; Laty, M. K.; Daculsi, G.; Merie, C.; Jacqueline, C.; Hamel, A.; Caillon, J. *In vitro* and *in vivo* Bactericidal Activities of Vancomycin Dispersed in Porous Biodegradable Poly(ϵ -caprolactone) Microparticles. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 3025-3027.
- Danafar, H. MPEG-PCL Copolymeric Nanoparticles in Drug Delivery Systems. *Cogent Med.* **2016**, *3*, 1142411.
- Zhang, H.; Cui, W.; Bei, J.; Wang, S. Preparation of Poly(Lactide-co-glycolide-co-caprolactone) Nanoparticles and Their Degradation Behaviour in Aqueous Solution. *Polym. Degrad. Stab.* **2006**, *91*, 1929-1936.
- Wang, F.; Bronich, T. K.; Kabanov, A. V.; Rauh, R. D.; Roovers, J. Evaluation of a Star Amphiphilic Block Copolymer from Poly(ϵ -caprolactone) and Poly(ethylene glycol) as a Potential Drug Delivery Carrier. *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 197-405.
- Zhou, S.; Deng, X.; Yang, H. Biodegradable Poly(ϵ -caprolactone)-poly(Ethylene glycol) Block Copolymers: Characterization and Their Use as Drug Carriers for a Controlled Delivery System. *Biomaterials* **2003**, *24*, 3563-3570.
- Labet, M.; Thielemans, W. Synthesis of Polycaprolactone: a Review. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3484-3504.
- Huang, J.; Yang, S. Studying the Miscibility and Thermal Behavior of Polybenzoxazine/Poly(ϵ -Caprolactone) Blends Using DSC, DMA, and Solid State ^{13}C NMR Spectroscopy. *Polymer* **2005**, *46*, 8068-8078.

출판자 공지사항: 한국고분자화학회는 게재된 논문 및 기관 소속의 관찰권 주장과 관련하여 중립을 유지합니다.