Polymer (Korea) Vol. 26, No. 2, pp 174 178 (2002)

PLA-POE-PLA 블록공중합체 분산액에 의한 생체적합성의 평가 및 특성

이찬우†、김 홍、송경헌*、문성일**
호서대학교 공과대학 첨단산업기술전공, *배재대학교 의류학부
**일본교토공과대학 기능성고분자학과
(2001년 8월 8일 접수, 2002년 2월 11일 채택)

Characterization and Biocompatibility with Dispersed Solution of PLA-POE-PLA Block Copolymer

Chan Woo Lee†, Hong Kim, Kyung Hun Song*, and Sung Il Moon**
Department of Innovative Industrial & Technology, Hoseo University, Asan-City 336-795, Korea
**Department of Clothing & Textiles, Paichai University, 439-6, Doma 2-dong, Seo-gu, Daejeon, Korea*
***Department of Polymer Science and Engineering, Kyoto Institute of Technology, Kyoto 606-8585, Japan*
†*e-mail : cwlee@office.hoseo.ac.kr*
(Received August 8, 2001;accepted February 11, 2002)

요 약 : 조성비가 서로 다른 각종의 PLLA-POE-PLLA와 PDLA-POE-PDLA블록공중합체의 합성을 실시하여 모든 공중합체를 고수율이며 다분산도가 현저하게 작은 생성물을 얻었으며, 그 결과 체온 부근인 37 ℃에서는 0.1 g/mL PLLA-POE-PLLA 분산액과 0.1 g/mL PDLA-POE-PDLA의 혼합분산액에서 겔의 형성이 관찰되었다. 또한 PLLA-POE-PLLA분산액과 비교하여 PLLA-POE-PLLA분산액과 PDLA-POE-PDLA분산액을 혼합한 분산액의 흐림점이 높아지는 것을 확인하였으며 고농도일수록 흐림점이 낮아지는 현상도 확인되었다.

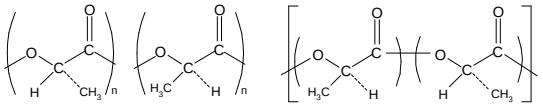
ABSTRACT : PLLA-POE-PLLA block copolymers were prepared using PLLA and POE with different compositions. Copolymers were obtained in high yield and the polydispersity of the copolymers was very narrow. A dispersed solution of 0.1 g/mL of PLLA-POE-PLLA copolymer was mixed with a dispersed solution of 0.1 g/mL of PDLA-POE-PDLA copolymer. Gel formation was observed from the mixed product obtained at the human body temperature of 37 ℃. The mixed product comprising PDLA-POE-PDLA and PLLA-POE-PLLA was found to have higher cloud points than that of PLLA-POE-PLLA copolymer. The cloud points decreased with increasing the concentration of the mixed copolymer dispersed solution.

Keywords : *block copolymer, polydispersity, dispersed solution, cloud point.*

서 론

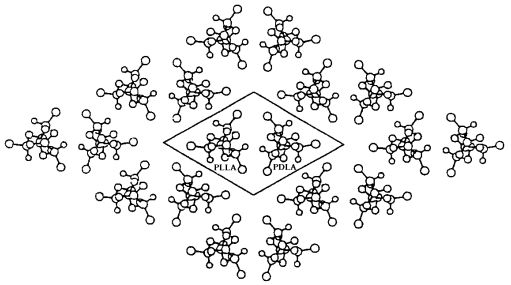
생분해성 고분자는 그 주된 분해기구가 효소분해 또는 비효소적인 가수분해에 의한 것인가에 따라 효소분해형, 비효소분해형으로 분류되어 전자를 생체흡수성 고분자, 후자를 환경분해성 고분자라고 부른다.

비효소분해형인 poly(lactic acid)(PLA)와 같은 poly(*a*-hydroxy acid)는 생체내에서 비효소적인 가수분해에 의해 저분자량화가 되고 가수분해 생성물인 lactic acid는 생체내의 대사순환에 의해 이산화탄소와 물로 분해되기 때문에 생체에 대하여 비독성이다. 그러나 이들 고분자는 높은 결정성과 낮은 친수성으로 인하여 분해속도의 제어가 곤란하고 연조직과의 적합성도 낮은 결점을 가지고 있다. 이와 같은 결점의 보완책으로 블록공중합에 의해 친수성의 소프트 세그멘트를 도입하여, 물성을 제어하는 방법이 제안



(a) (b) (c)

Scheme 1. Various structures of PLA. (a) PLLA, (b) PDLA, and (c) PDLLA.



Scheme 2. Stereo complex structure of PLLA and PDLA.

되고 있다.[1,2] 또한 PLA는 지구환경에서 미생물에 의해 가수분해가 촉진되어 lactic acid를 생성하고 생성된 lactic acid는 이산화탄소와 물로 분해되기 때문에 의용 재료뿐만이 아니라 환경저부하형 재료로서도 응용되고 있다. 또한 PLA에는 L형의 PLLA, D형의 PDLA와 같은 거울상이성질체가 존재하며 이들은 높은 결정성을 지니고 있는 반면, 라세미체인 PDLLA는 비결정성이다(Scheme 1).

이들 PLLA와 거울상이성질체인 PDLA를 혼합하면 양자가 stereo complex를 형성한다(Scheme 2).[4-14] 이것은 PLLA와 PDLA의 1 : 1 블렌드의 융점이 비블렌드체(180 ℃)보다 약 50 ℃이상 상승하며 X선 회절에서도 비블렌드의 경우와 완전하게 상이한 구조를 가진 것이 증명되었다.[6]

Langer는 트리블록공중합체의 말단에 광반응성기를 도입하여 겔을 형성시키는 등[15] PLA와 POE의 블록공중합체의 연구는 많은 연구자로부터 보고되어지고 있다.

본 연구는 생체적합성인 polylactide - polyoxyethylene - polylactide(PLA - POE - PLA)의 트리블록공중합체를 합성, stereo complex결정을 형성함에 따라 크게 물성이 변화하는 특성을 이용하여 필름, 겔 등을 형성시키는 방법을 검토함에 의해 한층 진전된 의용재료를 개발함과 아울러 정확한 평가를 행하는데 그 목적이 있다.

실 험

시 약. L - lactide는 Purac Biochem에서 D - lactide는 Shimadzu로부터 제공받아 사용전에 톨루엔을 사용하여 재결정에 의해 정제하였으며, 분자량 4600의 POE는 Aldrich Chemical로부터 제공받아 벤젠으로 동결 건조시켜 정제 후 사용하였다. 촉매로 사용한 tin(II) octanoate는 Nacalai Tesque로부터 제공받아 정제한 후, 0.1 g을 톨루엔 1 mL에 용해시켜 제작하였다.

측 정. GPC측정은 Shimadzu제작소의 送液 unit (LC - 10A)장치를 사용하여 column온도를 35 ℃에 설정한 후, 분자량 및 분자량분포는 단분산 polystyrene (PS)을 표준물질로 한 환산치를 사용하였다. ^{1}H - NMR분석은 Bruker ARX - 500 (500 MHz) 핵자기공명장치로 $CDCl_3$용매를 사용, 내부기준으로서는 tetramethylsilane (TMS)을 사용하였다. WAXS 측정으로는 BL - 15A beamline을 사용하였고 레올로지 측정은 UBM Rheologel - 4000을 사용하였으며, 측정 온도는 모두 20에서 80 ℃의 범위에서 승온속도 2 ℃/min으로 하였다.

고분자의 합성. Poly(L - lactide) - poly(oxyethylene) - poly(L - lactide) (PLLA - POE - PLLA)의 트리블록공중합체는 질소기류하에서 100 mL의 둥근 플라스크 안에 POE와 L - lactide를 존재시킨 후, tin(II) octanoate를 첨가하여 120 ℃에서 8시간 교반시킨 개환중합에 의해 얻었다. 얻어진 생성물을 실온까지 냉각 후 클로로포름용액으로 용해시켜 과량의 메탄올에 재침전시킨 후 에테르용액으로 세정하고 여과하여 고진공하에서 건조함에 의해 흰백색의 분말을 얻었다. PDLA - POE - PDLA의 트리블록공중합체도 동일한 방법으로 얻었으며, POE에 대한 PLLA 및 PDLA의 첨가비를 변화시킴으로써 조성비가 서로 다른 공중합체를 얻었다.

분산액의 제조. PLLA - POE - PLLA, PDLA - POE - PDLA공중합체를 각각 tetrahydrofuran (THF)에 용해시켜 초음파를 조사하면서 수중에서 적하시킴에 의해 분산시켰고, 그 후 THF를 evaporation에 의해

Table 1. Results of Block Copolymerization of PLLA, POE and PDLA

	feed ratio	polymeric product		PLA/POE/PLA[a]	M_w/M_n[b]
	PLA/POE	PLA/POE	yield (%)		
PLLA - POE - PLLA	39/61	28/72	83.3	900 - 4600 - 900	1.09
PLLA - POE - PLLA	42/58	36/64	94.7	1300 - 4600 - 1300	1.10
PLLA - POE - PLLA	50/50	38/72	74.6	1400 - 4600 - 1400	1.09
PLLA - POE - PLLA	67/33	65/35	92.4	4300 - 4600 - 4300	1.10
PLLA - POE - PLLA	81/19	81/19	94.4	9500 - 4600 - 9500	1.36
PDLA - POE - PDLA	41/59	32/68	85.8	1100 - 4600 - 1100	1.12
PDLA - POE - PDLA	50/50	41/59	82.8	1600 - 4600 - 1600	1.14
PDLA - POE - PDLA	67/33	64/36	86.9	4100 - 4600 - 4100	1.09
PDLA - POE - PDLA	81/19	80/20	94.7	9200 - 4600 - 9200	1.31

[a]By ^{1}H - NMR spectra. [b]By GPC with chloroform as the eluent.

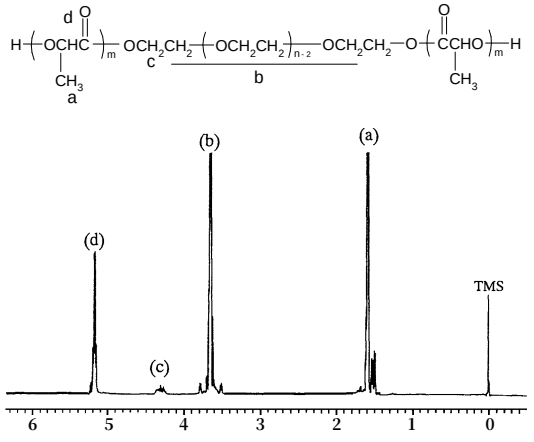


Figure 1. ^{1}H - NMR spectra of PLLA - POE - PLLA (1300 - 4600 - 1300).

제거하고 PLLA - POE - PLLA (1400 - 4600 - 1400), PDLA - POE - PDLA (1600 - 4600 - 1600)를 사용한 sample에 대하여는 2.0×10^{-3}, 1.0×10^{-3}, 5.0×10^{-4}, 2.5×10^{-4} g/mL의 농도로 분산액을 제조하였다. 또한 동일한 방법으로 PLLA - POE - PLLA (1300 - 4600 - 1300), PDLA - POE - PDLA (1100 - 4600 - 1100)를 사용한 sample은 0.1 g/mL의 수용액을 제조하였다.

결과 및 고찰

500 MHz의 ^{1}H - NMR측정을 시행한 결과, 트리블록공중합체의 합성이 확인되었으며 그 전형적인 예를 Figure 1에 나타내었으며 피크의 설명은 다음과 같다. ^{1}H - NMR($CDCl_3$/TMS) : δ =5.17 (q, 1H, CH), 4.23 - 4.40 (t, 2H, CH_2) 3.61 (s, 4H, CH_2OCH_2), 1.59 (d, 3H, CH_3).

또한 각종의 조성비로 트리블록공중합체를 합성한 결과, 모든 공중합체에 있어 고수율이며 다분산도가 상당히 작은 생성물이 얻어져 첨가비에 의한 조성 PLA/POE비가 조절 가능하였으며 그 결과를 Table 1에 나타내었다.

POE에 대하여 거의 동등한 분자량(PLLA=1300, PDLA=1100)의 PLA를 양말단에 가진 sample을 사용하여 THF용액에 용해시킨 후 수중에서의 분산을 시도하였으나 소수성인 PLA의 영향으로 인해 수중에서 분산이 불가능하고 침전이 발생되었다. 그러한 이유로 분자량 1300의 PLLA와 분자량 1100의 PDLA를 양말단에 가진 sample로 변경시킨 결과 수중에서의 분산이 가능하였다. 이 조작을 PLLA - POE - PLLA, PDLA - POE - PDLA 각각에 실시하여 각종 농도의 분산액을 제작하였다. 수중에서는 소수성의 PLA가 응집되어 응어리(core)가 되고 친수성의 POE가 겔이 되는 Figure 2에 나타낸 것과 같은 응집형태를 생각할 수 있다.

2.0×10^{-3} g/mL부터 2.5×10^{-4} g/mL의 농도범위에 있는 PLLA - POE - PLLA 분산액을 실온에서 90 ℃ 범위내에서 열처리하여, 각 온도에 있어서 육안으로 흐림점을 확인하여 그 결과를 Table 2에 나타내었다. 그 결과, PLLA - POE - PLLA 분산액과 비교하여 PLLA - POE - PLLA 분산액과 PDLA - POE - PDLA을 혼합한 분산액의 흐림점이 높아지는 것을 확인하였다. 이와 같은 결과는 PLLA와 PDLA의 상호작용에 의

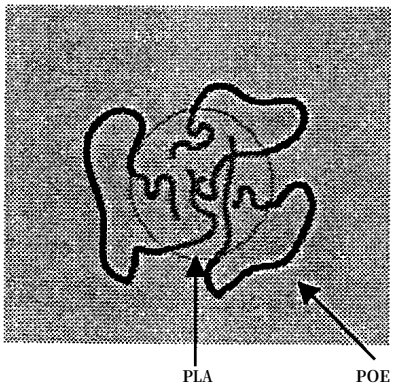


Figure 2. Cohesive form of PLA - POE - PLA copolymer in water.

Table 2. Cloud Point of PLA-POE-PLA Dispersed Solution with Various Concentrations

	concentration(g/mL)			
	2.0×10^{-3}	1.0×10^{-3}	5.0×10^{-4}	2.5×10^{-4}
PLLA - POE - PLLA	52 ℃	58 ℃	72 ℃	80 ℃
PLLA - POE - PLLA+PDLA - POE - PDLA	78 ℃	86 ℃	–	–

해 발생되었다고 생각되며 농도의존성에 관하여도 고농도일수록 흐림점이 낮아지는 현상도 확인되어 결과에 관하여는 현재 검토중이다. 또한, 농도 0.1 g/mL의 분산액을 실온, 37 ℃, 75 ℃에서 열처리한 결과, 체온과 같은 37 ℃ 부근 이상에서 열처리한 sample에서 PLLA - POE - PLLA분산액과 PDLA - POE - PDLA를 혼합한 분산액이 겔을 형성하는 것을 관찰하였다. PLLA - POE - PLLA수용액을 가열하여도 겔화가 발생하지 않는 것으로 보아 PLLA와 PDLA의 stereo complex 결정의 형성이 겔화의 원인이 되는 것을 시사하였다.

겔화의 모니터링은 레올로지 측정(Figure 3), WAXS 측정(Figure 4)을 사용하였으며 Figure 3에서는 32 ℃에서 저장탄성율(G')과 손실탄성율(G'')에 큰 변화가 발생하는 것을 관찰하였고 이것은 입자간의 소수응집부분에 조직변화가 일어남으로 인하여 발생되는 것으로 생각되며 겔화의 원인이 되는 온도와 일치함을 알 수 있었으며, 70 ℃부근에서도 크게 변화하는 것이 관찰된 것은 PLLA의 결정화에 유래된 것으로 생각되며 백탁된 온도와 일치하고 있다.

또한, Figure 4에 나타낸 것과 같이 열처리 후의 PLLA - POE - PLLA분산액에 관하여는 호모결정(h)

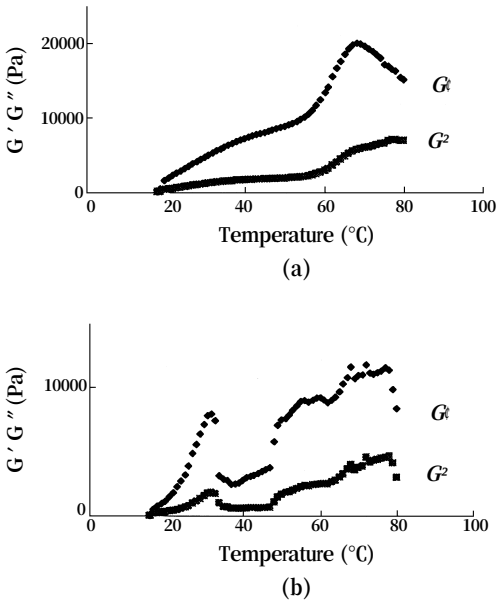


Figure 3. Rheological measurements of dispersed solutions of PLA - POE - PLA. (a) PLLA - POE - PLLA and (b) mixture of PLLA - POE - PLLA and PDLA - POE - PDLA.

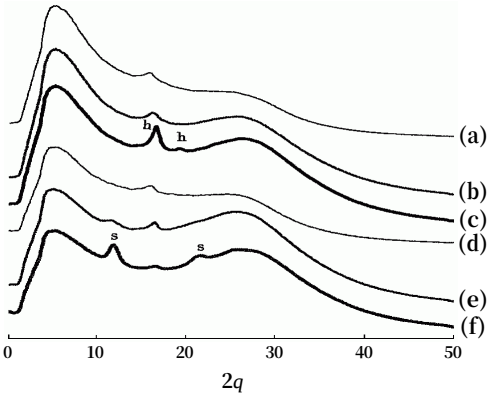


Figure 4. WAXS measurements of dispersed solutions of PLA - POE - PLA. (a) PLLA - POE - PLLA (room temperature), (b) PLLA - POE - PLLA (37 ℃), (c) PLLA - POE - PLLA (75 ℃), (d) mixture of PLLA - POE - PLLA and PDLA - POE - PDLA (room temperature), (e) mixture of PLLA - POE - PLLA and PDLA - POE - PDLA (37 ℃), and (f) mixture of PLLA - POE - PLLA and PDLA - POE - PDLA (75 ℃).

이, PLLA - POE - PLLA분산액과 PDLA - POE - PDLA의 혼합분산액에서는 stereo complex결정이 성장되

어 있는 것이 관찰되었다. 이 결과로부터 겔은 stereo complex 결정의 형성에 의해 형성되는 것으로 생각된다.

결 론

조성비가 서로 다른 각종의 PLA - POE - PLA 트리블록공중합체의 합성을 실시하여 모든 공중합체를 고수율과 다분산도가 현저하게 작은 생성물을 얻었으며, 첨가비에 의해 조성(POE/PLA)비를 조절할 수가 있었다.

또한 체온 부근인 37 ℃에서는 0.1 g/mL PLLA - POE - PLLA분산액과 0.1 g/mL PDLA - POE - PDLA의 혼합분산액에서 겔의 형성이 관찰되었다. 0.1 g/mL PLLA - POE - PLLA을 가열하여도 겔화가 발생하지 않는 것으로 보아 PLLA와 PDLA의 stereo complex 형성이 겔화의 주요한 원인인 것을 시사하였다. 이와 같은 결과로부터 2종류의 수용액을 혼합함에 의해 생체온도에서 겔화가 형성되는 신규의 감온성(感溫性) 재료로서의 크나큰 가능성을 알 수 있었다.

감사의 글 : 본 연구는 한국과학재단 목적기초연구(R02 - 2000 - 00384)지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사 드립니다.

참 고 문 헌

1. C. W. Lee and Y. Kimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 69, 1787 (1996).
2. D. J. Casey and K. R. Huffman (Am. Cyanamid Co.), US Patent 4438253 (1948).
3. E. A. Vitalis (Am. Cyanamid Co.), US Patent 2917410 (1959); *Chem. Abstr.,* 54, 7173d (1960).
4. H. Tsuji and Y. Ikada, *Macromolecules,* 25, 5719 (1992).
5. H. Tsuji and Y. Ikada, *Macromol. Phys.,* 197, 3483 (1996).
6. Y. Ikada, K. Jamshidi, H. Tsuji, and S. H. Hyon, *Macromolecules,* 20, 904 (1987).
7. H. Tsuji, Y. Ikada, *Macromolecules,* 26, 6918 (1993).
8. H. Tsuji, F. Horii, S. H. Hyon, and Y. Ikada, *Macromolecules,* 24, 2719 (1991).
9. H. Tsuji, S. H. Hyon, and Y. Ikada, *Macromolecules,* 24, 5651(1991).
10. H. Tsuji, S. H. Hyon, and Y. Ikada, *Macromolecules,* 24, 5657 (1991).
11. H. Tsuji, S. H. Hyon, and Y. Ikada, *Macromolecules,* 25, 2940 (1992).
12. H. Tsuji, F. Horii, M. Nakagawa, Y. Ikada, H. Odani, and R. Kitamura, *Macromolecules,* 25, 2940 (1992).
13. H. Tsuji, S. H. Hyon, Y. Ikada, Y. Kimura, and T. Kitao, *J. Appl. Polym. Sci.,* 51, 337 (1994).
14. K. Shiraki, H. Tsuji, S. H. Hyon, Y. Ikada, T. Nakamura, and Y. Shimizu, *Polym. Prepr. Japan,* 39, 584 (1990).
15. B. S. Kim, J. S. Hrkach, and R. Langer, *Biomaterials,* 21, 259 (2000).