

## 메톡시폴리(에틸렌 글리콜)-폴리(카프로락톤-co-L-락타이드) 공중합체의 합성 및 특성 분석

현 훈 · 조영호 · 정성찬\* · 이 봉\* · 김문석\*\* · 강길선† · 이해방\*\*

전북대학교 유기신물질공학과, \*부경대학교 고분자공학과,

\*\*한국화학연구원 나노생체재료연구팀

(2005년 7월 28일 접수, 2005년 11월 15일 채택)

## Synthesis and Characterization of Biodegradable MethoxyPoly(ethylene glycol)-Poly( $\epsilon$ -caprolactone-co-L-lactide) Block Copolymers

Hoon Hyun, Young Ho Cho, Sung Chan Jeong\*, Bong Lee\*,

Moon Suk Kim\*\*, Gilson Khang†, and Hai Bang Lee\*\*

Department of Advanced Organic Materials Engineering, Chonbuk National University,

664-14, Dukjin Ku, Jeonju 561-756, Korea

\*Department of Polymer Engineering, Pukyong National University,

100, Yongdang Dong, Nam Ku, Busan 608-739, Korea

\*\*Nanobiomaterials Laboratories, Korea Research Institute of Chemical Technology,

P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-506, Korea

(Received July 28, 2005; accepted November 15, 2005)

**초록 :** 메톡시폴리에틸렌글리콜(MPEG)과 카프로락톤(CL)과 L-락타이드(LA)로 구성된 MPEG-PCLA 블록공중합체의 단량체를 다양한 비율로 Sn(Oct)<sub>2</sub>의 존재 하에서 개환중합을 통해 합성하였다. MPEG-PCLA 블록공중합체의 특성은 <sup>1</sup>H-NMR, GPC, DSC 그리고 XRD를 이용하여 결정하였다. 동역학적 변화를 측정하기 위하여 Sn(Oct)<sub>2</sub>의 존재 하에서 MPEG-PCLA 블록공중합체의 중합 시 중합시간, 온도, 첨가하는 촉매의 양을 달리하면서 중합을 실시하였다. 그 결과 110 °C의 중합온도와 첨가하는 촉매의 양은 개시제 대비 1.2배의 경우에서 가장 높은 중합률을 보였다. 또한 합성된 블록공중합체의 수용액상에서의 시간에 따른 생분해 거동은 GPC를 이용한 분자량 분포의 비교를 통해 측정하였다. 합성된 블록공중합체의 생분해 거동을 측정된 결과 MPEG-PCLA 블록공중합체의 L-락타이드 함량이 증가할수록 생분해 속도 증가하는 것을 확인하였다. 본 연구를 통해 MPEG-PCLA 블록공중합체의 Sn(Oct)<sub>2</sub>의 존재 하에서 개환중합을 실시함에 있어 다양한 중합조건에 따른 중합속도를 확인하였으며 MPEG-PCLA 블록공중합체는 PCLA 블록의 PCL 대비 PLA의 함량 비율에 따라 생분해 기간을 조절할 수 있는 가능성을 확인하였다.

**Abstract :** A series of methoxypoly(ethylene glycol) (MPEG)-poly( $\epsilon$ -caprolactone-co-L-lactide) (PCLA) diblock copolymers were synthesized by ring-opening polymerization of a mixture of  $\epsilon$ -caprolactone and L-lactide with different ratios in the presence of Sn(Oct)<sub>2</sub>. The characterization of MPEG-PCLA diblock copolymers were examined by <sup>1</sup>H-NMR, GPC, DSC, and XRD. Kinetic study on ring-opening polymerization of monomer mixtures was carried out in various conditions such as a variation with polymerization time, amount of catalyst, and temperature. The highest conversion obtained in 1.2 ratio of initiator versus catalyst at 110 °C. The biodegradable characterization of MPEG-PCLA diblock copolymers in aqueous solution was carried out by using GPC for 1~14 weeks. The biodegradability of MPEG-PCLA diblock copolymers increased as the L-lactide content of diblock copolymers increased. In conclusion, we confirmed the dependence of polymerization rate according to various conditions. In addition, we can control the biodegradability of MPEG-PCLA diblock copolymers by changing the ratio of PCL and PLA block segment.

**Keywords :** MPEG-PCLA,  $\epsilon$ -caprolactone, L-lactide, ring-opening polymerization, kinetics, biodegradability.

### 서 론

지난 20년간 다양한 분야에서 생체 재료에 대한 연구가 진행되어 왔다. 특히 폴리에스터 계열의 고분자는 생체분해성 소재로서 약물

전달을 위한 매트릭스나 조직공학을 위한 비영구적 대체물로서 널리 사용되어 왔다.<sup>1,3</sup> 생분해성 고분자의 가장 큰 특징은 생체 내에서 화학적 가수분해에 의하여 젖산과 글리콜산으로 전환되며 결국에는 이산화탄소와 물로 체외로 배출되기 때문에 생체적합성이라는 점이다.<sup>4,6</sup> 또한, 이러한 생분해성 고분자는 분자량과 화학적 구성성분을 조절함으로써 분해기간을 조절할 수 있는 장점을 가지고 있

†To whom correspondence should be addressed. E-mail: gskhang@chonbuk.ac.kr

다.<sup>7</sup> 따라서 생체 재료로서의 생분해성 고분자에 대한 연구와 개발이 매우 중요하다. 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 락타이드 글리콜라이드 공중합체(PLGA), 그리고 폴리카프로락톤(PCL)은 폴리에스터 계열의 고분자로서 생분해 특성과 생체적합성 때문에 약물전달체 및 다양한 의약품 분야의 연구에 응용되고 있다.<sup>8,14</sup>

폴리에스터 계열의 생분해성 고분자 중에서 생체적합성 산물로 분해될 수 있는 PCL과 PLA는 다양한 고분자와의 상용성을 가지며, 높은 결정성을 보인다. 이미 MPEG를 개시제로 하여 MPEG-PCL, 및 MPEG-PLLA 블록공중합체와 같은 온도감응성 공중합체를 합성하여 생체 재료로 널리 응용되고 있다.<sup>15,21</sup> 현재까지 널리 사용되고 있는 생체적합성 고분자 중에 하나인 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG)은 물과 유기 용매에 대한 높은 용해도를 가지며 비독성이고 면역 작용에 거부감이 없다. 특히 PEG는 단백질 흡착 억제 효과가 크고 혈액 접촉 물질의 생체적합성을 향상시키고, 친수성이기 때문에 인체 내에서 용해되어 신체 외부로 배출된다.<sup>22</sup> 그러나 PCL은 장기간의 분해 거동을 보인다.<sup>23,27</sup> 반면 PLA와 PLGA는 PCL에 비해 비교적 생분해가 잘되어 PCL 블록에 PLGA를 도입하여 생분해성을 향상시키는 것이 필요하다.<sup>28,32</sup> 그러므로 본 연구에서는 생체적합성이며 친수성인 MPEG를 개시제로 하여 생분해성이며 소수성인 PCL과 PLA 블록을 동시에 갖는 MPEG-PCLA 블록공중합체를 합성하고 생분해 거동을 검토하여 PCL과 PLA의 함량에 따라 생분해 기간을 조절할 수 있는 가능성을 확인하고자 하였다.

### 실 험

**시약 및 재료.** 개시제로서 MPEG(Aldrich, Milwaukee, WI, USA)는 평균분자량 750 g/mole를 사용하였고 반응 단량체로서 CL(Aldrich)은 칼슘하이드라이드(Aldrich)하에서 감압 정제하여 사용하였다. LA (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co., KG, France)는 에틸아세테이트(Merck, Germany)에서 2차 재결정하여 진공 건조하여 사용하였다. CL의 중합촉매로서 HCl · Et<sub>2</sub>O(Aldrich)는 정제과정 없이 사용

하였고, LA와 PCLA의 중합촉매로서 스테노우스 옥토에이트(Sn(Oct)<sub>2</sub>, Wako Pure Chem. Ind. Ltd., Japan)는 24시간 동안 감압한 후 0.1 M의 농도로 정제된 톨루엔으로 희석하여 사용하였다. MPEG-PCL의 반응용매로서 사용된 메틸렌클로라이드(Jin Chem. Pharm. Co. Ltd., Korea)는 연속적으로 칼슘클로라이드(Aldrich, St. Louis, MO, USA)와 칼슘하이드라이드에서 질소기류 하에서 정제하였다. MPEG-PCLA와 MPEG-PLLA의 반응용매인 정제된 톨루엔(Fisher Scientific Korea Ltd., Korea)은 4 Å 분자체(Junsei chemical Co., Ltd., Japan)에 보관하였다. 반응 후 고분자의 침전을 위하여 헥산(Junsei chemical Co., Ltd., Japan)과 에틸에테르(Jin Chem. Pharm. Co. Ltd., Korea)는 HPLC 등급을 사용하였다. 분자량과 분자량분포를 확인하기 위한 젤투과크로마토그래피(GPC) 분석은 이동상으로 클로로포름(Fisher Scientific Korea Ltd., Korea)을 사용하였고, 표준시료로서 폴리스티렌(Showa Denko, Japan)을 사용하였다.

**MPEG-PCL의 합성.** 분자량 3150 g/mole의 공중합체를 합성하기 위하여 다음과 같은 과정을 실시하였다. 개시제인 MPEG 3.02 g(4.03 mmol) 및 톨루엔 80 mL를 건조된 100 mL 둥근 플라스크에 넣고 딥 스타 트랩을 사용하여 3시간 동안 130 °C에서 공비 증류를 실시하였다. 증류 후 톨루엔을 모두 제거하고 MPEG를 실온으로 냉각시킨 후 미리 정제된 CL 9.67 g(4.03 mmol)를 주사기를 이용하여 넣은 후 반응용매로서 미리 정제된 MC 40 mL를 넣은 다음 중합 촉매로서 HCl · Et<sub>2</sub>O를 8 mL 투여하여 24시간 동안 실온에서 교반시켜 주었다. 모든 과정은 고순도 질소 하에서 실시하였다. 반응 후 미반응 단량체나 개시제를 제거하기 위하여 800 mL의 헥산에 반응물을 서서히 떨어뜨리면서 침전시켜 주었다. 침전물은 MC에 녹여 거름종이로 거른 후 회전 증발기를 통하여 용매를 제거하고 감압 하에서 건조시켰다. MPEG-PCL의 중합식은 Figure 1(a)에 나타내었다.

**MPEG-PCLA의 합성.** 분자량 3150 g/mole의 MPEG-PCLA 블록공중합체를 합성하기 위하여 개시제인 MPEG 3.01 g(4.02 mmol) 및 톨루엔 80 mL를 건조된 100 mL 둥근 플라스크에 넣고 딥 스타 트랩을 사용하여 3시간동안 130 °C에서 공비 증류를 실시하였

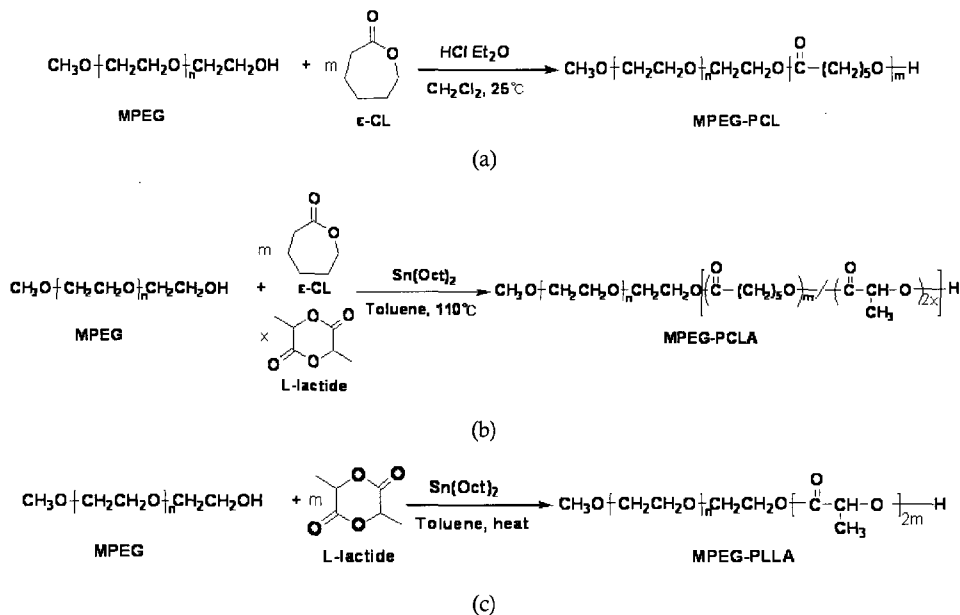


Figure 1. Polymerization scheme of (a) MPEG-PCL, (b) MPEG-PCLA, and (c) MPEG-PLLA.

다. 증류 후 40 mL의 톨루엔을 남기고 나머지는 모두 제거하고, 실온으로 냉각시킨 후 등근 플라스크와 콘테서를 직접 연결하고 미리 정제된 CL 9.45 g(4.02 mmol)을 주사기를 이용하여 투입하였다. 정제된 LA 0.193 g(4.02 mmol)을 넣고 130 °C에서 30분 동안 교반시켜서 녹이고, 100 °C로 식힌 후 촉매인 0.1 M Sn(Oct)<sub>2</sub> 2.4 mL를 넣은 다음 130 °C에서 24시간 동안 교반시켜 주었다. 반응 후 헥산 400 mL와 에틸에테르 100 mL의 용매에 침전시킨 후 얻어진 고분자는 MC에 녹여 거름종이로 거른 후 회전증발기를 통해 용매를 제거하고 감압 하에서 건조시켰다. MPEG-PCLA의 중합식은 Figure 1(b)에 나타내었다.

**MPEG-PLLA의 합성.** Sn(Oct)<sub>2</sub>의 존재 하에서 MPEG-PLLA 블록 공중합체와 같은 3150 g/mole 분자량을 합성하기 위하여 개시제인 MPEG 3 g(4 mmol) 및 톨루엔 80 mL를 잘 건조된 100 mL 등근 플라스크에 넣고 딥 스타 트랩을 사용하여 5시간 동안 130 °C에서 공기 증류를 실시하였다. 증류 후 30 mL의 톨루엔을 남기고 나머지는 모두 제거하였다. 정제된 LA 9.6 g(4 mmol)을 넣은 후 촉매인 0.1 M Sn(Oct)<sub>2</sub> 2.4 mL를 넣은 다음 110 °C에서 24시간 동안 교반시켜 주었다. 반응 후 헥산 320 mL와 에틸에테르 80 mL의 용매에 침전시킨 후 얻어진 고분자는 감압 하에서 건조시켰다. MPEG-PLLA의 중합식은 Figure 1(c)에 나타내었다.

**블록공중합체의 특성분석.** 개시제와 합성된 고분자의 분자량분포와 분자량은 두 개의 칼럼(Shodex K-802 and Shodex AsahipakGF-510, Japan)을 가진 Futecs GPC 시스템(Shodex RI-71 detector, Japan)을 통하여 이동상으로 클로로포름을 이용하여 0.6 mL/min의 유속으로 측정하였다. 각각의 구성 고분자의 몰 비에 대한 분자량은 내부 기준시료인 0.05 wt%의 테트라메틸실란(TMS)을 포함한 CDCl<sub>3</sub>(Merck, Germany)를 용매로 하여 <sup>1</sup>H-NMR(Bruker 300, 500 MHz, USA)를 통하여 분석하였다. MPEG-PCL, MPEG-PCLA 및 MPEG-PLLA의 분자량 변화에 따른 열적 특성을 관찰하기 위하여 DSC(TA Instrument DSC 3100, Dupont, USA)를 이용하여 5 °C/min의 승온 속도로 -100 ~150 °C의 범위에서 T<sub>g</sub>와 T<sub>m</sub>을 결정하였다. 또한, 결정 형태의 변화를 관찰하기 위하여 XRD(D/MAX-IIIb, Rigaku, Japan)를 사용하여 5 °/min의 속도로 2 θ의 값 0~40°의 범위에서 결정성을 확인하였다.

**동역학적 변화 측정.** Sn(Oct)<sub>2</sub>의 존재 하에서 MPEG-PCLA 블록공중합체의 중합 시 중합시간, 온도, 첨가하는 촉매의 양에 따른 다양한 조건에서의 분자량 및 다분산도 변화의 영향을 동역학적 변화를 통하여 확인하고자 하였다. 촉매의 양에 따른 동역학적 변화를 측정하기 위하여 촉매의 양을 개시제 대비 0.3, 0.4, 0.6 및 1.2배로 달리하고 각 경우의 중합온도는 110 °C로 일정하게 하여 중합을 실시하였다. 또한 중합온도에 따른 동역학적 변화를 측정하기 위하여 중합온도는 90, 110 및 130 °C로 하고 각각의 중합온도에서 첨가하는 촉매의 양은 개시제 대비 1.2배로 일정하게 하여 중합을 실시하였다. 각각의 조건에서 실시한 중합의 시간별 동역학적 변화를 측정하기 위하여 3시간동안 한 시간 간격으로 주사기를 이용하여 5 mL씩 취하여 침전시킨 후 얻어진 고분자를 건조시켰다. 각 시간별로 중합된 MPEG-PCLA 블록공중합체의 중합률 값의 계산은 <sup>1</sup>H-NMR을 통해 특정 관능기에서 나타나는 PCL과 PLA 피크의 면적값을 적분하여 분석하였고, 중합속도 상수값의 계산은 각 시간에 따른 중합률 값을 로그값으로 변환하여 구하였다. 또한 각 시간에 따른 중합률 값은 24시간 동안의 중합에서 얻어진 분자량에 대한 비율로 나타내었다. 그리고 각각의 중합된 고분자는 GPC를 이용하여 다분산도를

측정하였다.

**생분해 거동 측정.** MPEG-PCL, MPEG-PCLA 및 MPEG-PLLA 블록공중합체의 시간에 따른 분해 거동 현상을 측정하기 위하여 20 mL 바이알에 각각의 고분자 1.8 g과 인산완충용액(PBS, pH 7.4) 7.2 g을 넣어 농도를 20%로 만들어 용해시킨 다음, 항온조(37.5 °C)에 보관하였다. 14주 후에 꺼내어 -25 °C의 냉동실에 하루 동안 냉동시킨 후 동결건조기에 넣고 하루 동안 건조시켰다. 건조된 시료를 GPC를 이용하여 분자량분포와 변화를 측정하였다.

## 결과 및 토론

**블록공중합체의 합성.** 생분해성 고분자로서 시간에 따른 분해 거동 현상을 측정하기 위하여 친수성의 MPEG와 소수성의 PCL, PCLA 및 PLLA로 구성된 블록공중합체를 합성하였다. MPEG( $\bar{M}_n = 750$  g/mole)를 고분자 개시제로 하여 다양한 조성의 블록공중합체를 Table 1에 나타낸 것과 같이 개환중합을 이용하여 90~98%의 수율로 합성하였다. PC1 합성의 경우에는 산 촉매를 사용하여 실온에서 중합하였고 반면, PCL2, PCL3 및 PL4는 Sn(Oct)<sub>2</sub> 촉매를 사용하여 110 °C의 온도에서 24시간 동안 중합을 실시하였다. 분자량분포를 확인하기 위해 GPC를 통한 분석 결과 PC1과 PL4 블록공중합체는 1.14:1.26의 좁은 분산도를 가짐을 확인하였고 단량체의 함량 비율을 달리한 PCL2와 PCL3 블록공중합체도 1.23-1.28의 좁은 분산도를 보였다. 중합된 MPEG-PCLA 블록공중합체의 특정 관능기에 대한 분자구조는 <sup>1</sup>H-NMR을 통해 PCL과 PLLA의 특정 피크를 분석하였다(Figure 2). MPEG의 반복되는 CH<sub>2</sub>의 proton은 δ=3.65 ppm (a)에서 확인할 수 있었고, 말단의 methoxy proton은 δ=3.38 ppm (b)에서 확인하였다. PCL의 각각의 신호 (c)는 δ=2.31, (d)와 (f)는 δ=1.63, (e)는 δ=1.39, 그리고 (g)는 δ=4.07 ppm에서 확인하였다. 또한 PLLA의 각각의 신호 (h)는 δ=1.54, (i)는 δ=5.14에서 관찰하였다. 이러한 결과로부터 블록공중합체는 MPEG를 개시제로 사용하여 단량체의 개환 중합으로 합성된 것을 확인할 수 있었다.

**블록공중합체의 특성 분석.** 합성된 고분자의 열적 특성과 결정성을 확인하기 위하여 시차주사열량계와 X-선 회절기를 사용하여 특성을 결정하였다. 블록공중합체의 열적 특성으로는 Table 2와 Figure 3에 나타내었듯이 약 17.2~19 °C의 범위에서 MPEG 블록의 용융

**Table 1. Synthesis of MPEG-PCL, MPEG-PCLA, and MPEG-PLLA Diblock Copolymers**

No.	[M] <sub>ratio</sub> (CL/LA)	[M]/ [MPEG]	$\bar{M}_n^a$ , calcd [MPEG- (PCL/PLA)]	Yield <sup>d</sup> (%)	$\bar{M}_n^b$ , NMR [MPEG- (PCL/PLA)]	$\frac{\bar{M}_w}{\bar{M}_n}^c$
PC1 (MPEG-PCL)	100/0	21	750-2400	93 <sup>d1</sup>	750-2590	1.14
PCL2 (MPEG-PCLA)	90/10	18.9/1.7	750-2160/240	90 <sup>d2</sup>	750- 2470/180	1.23
PCL3 (MPEG-PCLA)	50/50	10.5/8.3	750- 1200/1200	98 <sup>d2</sup>	750- 1300/1170	1.28
PL4 (MPEG-PLLA)	0/100	16.6	750-2400	90 <sup>d2</sup>	750-2440	1.26

Polymerization condition; [Sn(Oct)<sub>2</sub>]/[MPEG]=0.6, time=24 h, temperature=110 °C. MPEG:  $\bar{M}_n = 750$  g/mol ( $\bar{M}_w/\bar{M}_n = 1.07$ ). <sup>d1</sup> n-hexane insoluble part, <sup>d2</sup> n-hexane/ethyl ether (4:1) insoluble part. <sup>b</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>c</sup>Measured by GPC (based on standard polystyrene).

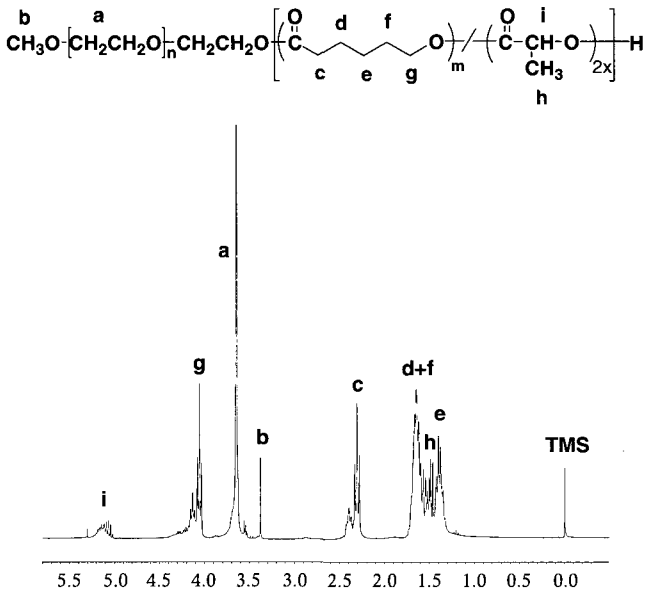


Figure 2. <sup>1</sup>H-NMR spectrum of MPEG-PCLA diblock copolymer (PCL2).

Table 2. The Thermal Properties and Degree of Crystallinity for MPEG-PCL, MPEG-PCLA, and MPEG-PLLA Diblock Copolymers

No.	$T_g$ (°C) <sup>a</sup>	MPEG block		PCL, PCLA, PLLA block		$\chi_c$ <sup>b</sup>
		$T_m$ (°C) <sup>a</sup>		$T_m$ (°C) <sup>a</sup>		
PC1	-69.7	17.2		53.3		36.4
PCL2	-64.2	17.8		41.5		13.1
PCL3	-43.9	18.6		-		2.2
PL4	-49.5	19		143.3		31.7

<sup>a</sup> Measured by DSC. <sup>b</sup> Determined by X-ray diffraction.

에 기인한 발열 피크를 확인할 수 있었다. PC1에서 PCL 부분의 발열 피크 온도 값은 53.3 °C 이고, PC1과 PCL2에서의 PCLA 블록에서는 PLA의 함량 비율이 증가할수록 발열 피크 온도 값이 감소하면서, PCL3에서는 발열 피크 온도 값이 나타나지 않았다. PC1의  $T_g$  값은 -69.7 °C, PL4는 -49.5 °C 이고 PCL2와 PCL3의  $T_g$  값은 각각 -64.2 °C 와 -43.9 °C 로 PCLA 블록의 PLA 함량 비율이 증가할수록  $T_g$  값은 점차적으로 증가하는 경향을 보이고 있다. 이러한 경향은 PCL과 PLLA와 같은 단일 블록을 가지는 PC1과 PL4에서는 고유의 발열 피크 온도 값이 나타나지만, PCLA 블록과 같이 서로 다른 두 가지의 PCL과 PLA가 섞인 PCL2와 PCL3에서는 PCLA 블록의 PCL과 PLA가 일정한 함량 비율 내에서 서로 랜덤하게 섞여있기 때문에 상분리 현상이 일어나 함량 비율에 따라 각각 다른 발열 피크 온도 값을 가지며 PLA의 함량이 증가할수록  $T_g$  값이 증가하는 것은 상분리 현상에 기인한 것으로 사료된다.<sup>33</sup> 측정된 PEG, PCL 및 PLA의 발열 피크 온도 값은 이미 보고되어 있는 발열 피크 온도 값과 비슷한 온도에서 나타나고 있으며, 보고된 바와 같이 단량체의 함량 비율에 따라  $T_g$ 와  $T_m$  값이 변화하는 경향 또한 일치하는 것을 알 수 있었다.<sup>8,11</sup> 그리고 X-선 회절기를 이용하여 블록공중합체의 결정성을 확인하였다(Figure 4). PC1의 경우에는 21.3°, 23.6°의 2θ 값에서 결정 피크를 확인할 수 있고 약 36.4%의 결정화도를 보이며, PL4는 16.7°, 19.1°의 2θ 값에서 결정 피크를 확인할 수 있

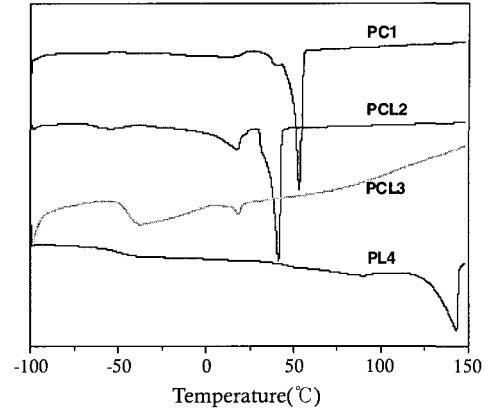


Figure 3. DSC thermograms of PC1, PCL2, PCL3, and PL4 diblock copolymers.

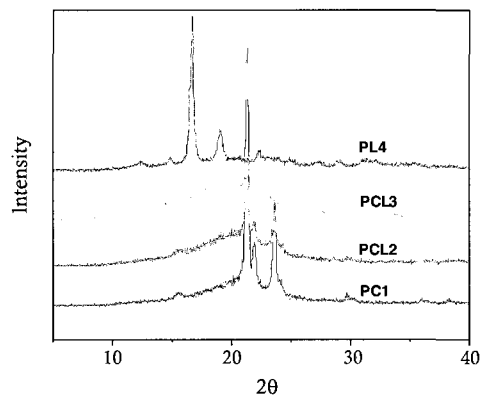


Figure 4. X-ray diffraction diagrams of PC1, PCL2, PCL3, and PL4 diblock copolymers.

고 약 31.7%의 결정화도를 보인다. PCL2와 PCL3의 경우 PCLA 블록의 PLA의 함량이 증가할수록 21.3°와 23.6°의 2θ 값의 피크 면적이 감소하는 것을 볼 수 있고, PCL2와 PCL3의 결정화도는 PLA의 함량이 증가할수록 13.1%에서 2.2%로 크게 감소하는 경향을 보이면서 PCL3에서는 결정성이 거의 나타나지 않음을 확인하였다(Table 2). 이를 통해 결정성이 큰 PC1과 PL4는 생분해 기간이 상당히 긴 반면 결정성이 거의 없는 PCL3은 생분해가 잘 일어나는 것으로 보아 PCLA 블록의 다양한 함량 변화로 결정성을 달리하여 생분해 기간을 조절할 수 있는 가능성을 확인하였다.

**동역학적 변화 측정.** Sn(Oct)<sub>2</sub>의 존재 하에서 MPEG-PCLA 블록 공중합체의 중합 시 중합시간, 온도, 첨가하는 촉매의 양을 달리 하면서 다양한 조건에서 중합을 실시하였다. 촉매의 양에 따른 중합률과 중합속도 상수값의 변화를 측정하기 위해 개시제 대비 0.3, 0.4, 0.6 및 1.2배로 달리하고 각 경우에서 중합온도를 110 °C 로 일정하게 하여 중합을 실시한 결과 첨가하는 촉매의 양이 개시제 대비 1.2배인 경우가 93%로 가장 높은 중합률을 보였고 중합속도 상수값은 2.12×10<sup>4</sup>s<sup>-1</sup>로 가장 높았다. Figure 5는 각 촉매의 양에 따른 시간별 중합률을 나타낸 것이고, Figure 6은 중합률 값을 로그값으로 변환하여 각 경우에서의 중합속도 상수값을 구한 것이다. 그 결과 촉매의 양을 0.3~1.2배까지 증가시켰을 때 중합률과 중합속도 상수값도 증가함을 확인하였다. 이는 촉매의 양이

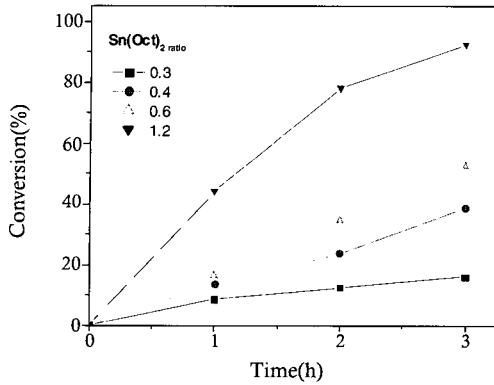


Figure 5. The plot for conversion of a mixture of monomer versus polymerization time in the various ratio of  $[Sn(Oct)_2]/[MPEG]$  at 110 °C.

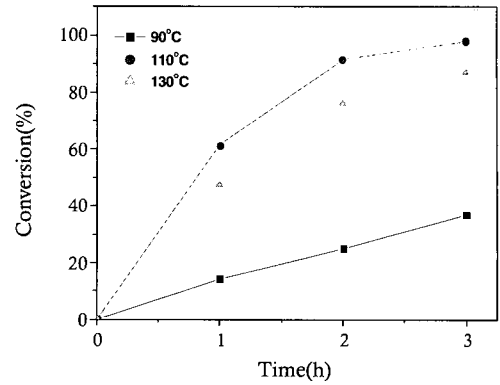


Figure 7. The plot for conversion of a mixture of monomer versus polymerization time for the different temperature in 1.2 ratio of  $[Sn(Oct)_2]/[MPEG]$  at 110 °C.

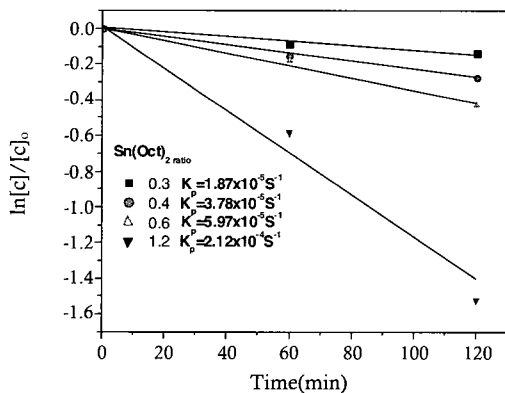


Figure 6. First-order plots of the polymerization rate according to the various ratio of  $[Sn(Oct)_2]/[MPEG]$  at 110 °C.

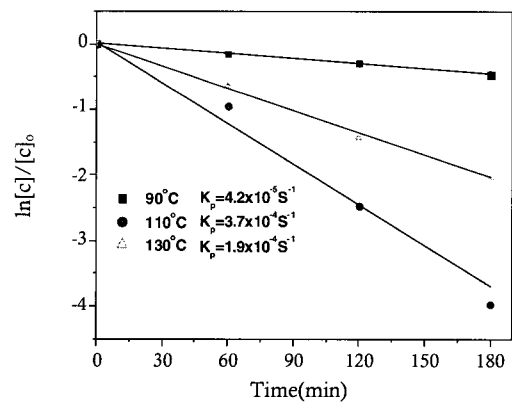


Figure 8. First-order plots of the polymerization rate according to the different temperature in 1.2 ratio of  $[Sn(Oct)_2]/[MPEG]$  at 110 °C.

증가할수록 활성종 생성이 많아져 반응속도가 빨라지는 것으로 사료된다.<sup>34,35</sup> 또한 중합온도에 따른 중합률과 중합속도 상수값의 변화를 측정하기 위해 첨가하는 Sn(Oct)<sub>2</sub> 촉매의 양을 개시제 대비 1.2 배로 일정하게 하여 90, 110 및 130 °C 의 온도에서 중합을 실시하였다. 그 결과 3시간의 중합 동안 110 °C 의 중합온도에서 98%의 가장 높은 중합률을 보였고 중합속도 상수값은  $3.7 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$ 로 가장 높았다. 이는 라세믹과 메조 L-LA가 스테노우스 옥토에이트 촉매를 사용하여 중합을 하였을 때 에스테르교환 반응이 일어나 90 °C 의 중합온도에서는 후면공격을 하여 중합률이 저하되는 것으로 보인다. 또한 130 °C 의 중합에서와 같이 중합온도를 증가시켰을 때는 무작위 입체연쇄가 일어나 중합률을 감소시키는 것으로 사료된다.<sup>36</sup> Figure 7은 각 중합 온도별 시간에 따른 중합률을 나타낸 것이고, Figure 8은 중합률 값을 로그값으로 변환하여 중합속도 상수값을 구한 것이다.

생분해 거동 측정. 생분해 기간이 긴 MPEG-PCL 블록공중합체에 PLA를 도입하여 합성한 MPEG-PCLA 블록공중합체는 PCLA 블록의 다양한 함량 변화에 따라 열적 특성과 결정성이 달라져 화학적 가수 분해가 촉진되어 생분해성을 증가시키게 된다.<sup>37,42</sup> 합성된 고분자의 수용액상에서의 시간에 따른 생분해 거동을 측정하기 위하여 종류별로 고분자를 PBS에 용해시킨 후 항온조(37.5 °C)에 보관하였다. 그리고 GPC를 이용하여 시간에 따른 분자량분포의 변화를 측정된 결과 Figure 9에서처럼 PC1과 PL4는 거의 변화가 없었

으며 PCL3는 PCLA 블록의 PLA의 비율이 증가할수록 분자량이 감소하는 것을 볼 수 있었다. 한편 PCL3의 생분해 거동 측정 결과 시간이 지남에 따라 PCLA 블록은 분해가 일어나면서 14주에 완전한 분해가 일어나 MPEG 블록 부분만 남는 것을 확인할 수 있었다. 이 결과는 Table 2에 나타난 것과 같이 PCL과 PLA의 함량 조절로 인한 결정성의 감소가 생분해의 촉진을 유발하는 것을 확인할 수 있었다. 즉 PC1과 PL4의 경우에는 결정성이 높아 물 흡수 정도가 낮은 반면 PCL3과 같이 결정성이 낮으면 PCLA 블록의 물 흡수 정도가 증가하면서 화학적 가수 분해가 잘 일어나게 됨을 알 수 있었다. 그 결과 본 연구에서는 MPEG-PCL 블록공중합체의 생분해 기간이 상당히 긴 것을 감안할 때 PCL과 PLA의 함량 비율에 따라 생분해 기간을 조절할 수 있음을 확인하였다.

### 결론

본 연구에서는 MPEG( $M_n = 750 \text{ g/mole}$ )를 개시제로 하여 ε-CL, LA의 개환 중합을 통해 MPEG-PCL, MPEG-PCLA 및 MPEG-PLLA 블록공중합체의 수용액(PBS, pH 7.4)상에서의 생분해 거동을 측정하고자 공중합체를 합성하였다. PC1 합성의 경우에는 산 촉매를 사용하여 실온에서 중합하였고 반면, PCL2, PCL3 그리고 PL4는 Sn(Oct)<sub>2</sub> 촉매를 사용하여 110 °C에서 24시간 동안 중합하였다.

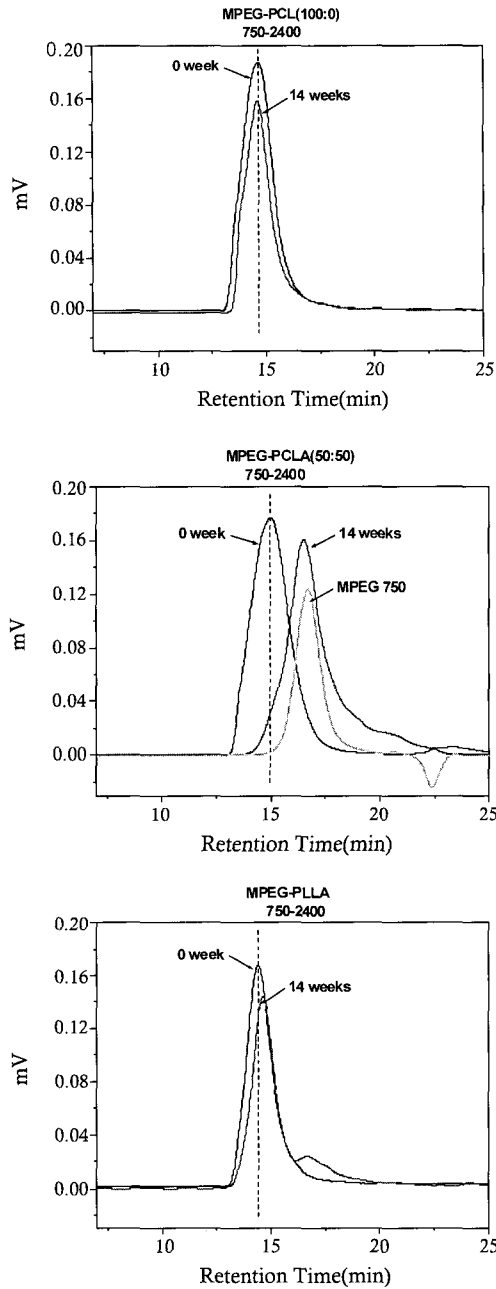


Figure 9. GPC curves of MPEG-PCLA diblock copolymers before and after biodegradation at 37.5 °C for 14 weeks.

PCL2의 경우는 중합시간, 온도, 첨가하는 촉매의 양에 따른 분자량 변화 및 다분산도 변화의 영향을 동역학적 변화를 통하여 확인하였다. 그 결과 3시간의 중합시간 동안 110 °C의 중합 온도와 첨가하는 촉매의 양은 개시제 대비 1.2배의 조건에서 가장 높은 중합률과 반응속도 상수값을 보였다. 또한 이 조건에서 중합된 블록공중합체는 매우 좁은 다분산도와 원하는 분자량이 측정되었다. 그리고 합성된 블록 공중합체의 생분해 거동을 측정된 결과 14주간의 기간 동안 PCL과 PLA는 거의 분해가 일어나지 않았으나, PCL2와 PCL3의 경우에는 PCLA 블록의 PCL 대비 PLA의 함량 비율에서 PLA의 비율이 증가할수록 분자량이 감소하는 정도가 큰 것을 확인하였다. 이

러한 결과로부터 생분해 기간이 긴 MPEG-PCL 블록공중합체가 PLA의 함량 비율에 따라 생분해 기간을 조절할 수 있는 가능성을 확인하였다. 현재 온도감응성 졸-겔 상전이 현상을 갖는 생분해성 및 생체 적합성 특성의 MPEG-PCLA 블록공중합체의 생분해 기간을 조절하여 약물전달 및 이식형 주사제로서의 조직공학에 대한 응용 실험이 진행 중이다

감사의 글 : 본 연구는 보건복지부(0405-BO01-0204-0006) 및 세포응용사업단(SC3100)의 지원으로 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

### 참고 문헌

1. A. J. Domb, J. Kost, and D. M. Wiseman, *Handbook of Biodegradable Polymers*, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, Netherland, 1997.
2. A. Atala, D. Mooney, J. P. Vacanti, and R. Langer, *Synthetic Biodegradable Polymer Scaffolds*, Birkhauser Boston, USA, 1997.
3. A. Steinbuechel, and Y. Doi, *Biopolymers Polyesters III Applications and Commercial Products*, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim, FRG, 2002.
4. M. Igartua, R. M. Hernandez, A. Esquisabel, A. R. Gascon, M. B. Calvo, and J. L. Pedraz, *J. Microencapsulation*, **14**, 349 (1997).
5. J. Panyam and V. Labhasetwar, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **55**, 329 (2002).
6. A. G. Coombes, M. K. Yeh, E. C. Lavelle, and S. S. Davis, *J. Control. Rel.*, **52**, 311 (1998).
7. M. Penco, S. Marchioni, P. Ferruti, S. D'antone, and P. Deghenghi, *Biomaterials*, **17**, 1583 (1996).
8. K. M. Huh and Y. H. Bae, *Polymer*, **40**, 6147 (1999).
9. H. Qian, J. Bei, and S. Wang, *Polym. Degrad. Stab.*, **68**, 423 (2000).
10. J. K. Kim, D. Park, M. Lee, and K. J. Ihn, *Polymer*, **42**, 7429 (2001).
11. H. Tsuji and K. Ikarashi, *Biomaterials*, **25**, 5449 (2004).
12. G. S. Chae, J. S. Lee, J. K. Jeong, S. H. Cho, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **28**, 335 (2004).
13. G. Khang, J. H. Lee, J. W. Lee, J. C. Cho, and H. B. Lee, *Korea Polym. J.*, **8**, 80 (2000).
14. K. S. Seo, S. K. Jeon, M. S. Kim, S. H. Cho, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **28**, 232 (2004).
15. H. Suh, B. Jeong, R. Rathi, and S. W. Kim, *J. Biomed. Mater. Res.*, **42**, 331 (1998).
16. B. Jeong, D. S. Lee, J. Shon, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *J. Polym. Sci.; Part A: Polym. Chem.*, **37**, 751 (1999).
17. B. Jeong, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *Macromolecules*, **32**, 7064 (1999).
18. S. W. Choi, S. Y. Choi, B. Jeong, S. W. Kim, and D. S. Lee, *J. Polym. Sci.; Part A: Polym. Chem.*, **37**, 2207 (1999).
19. M. H. Kang and Y. H. Bae, *Polymer*, **40**, 6147 (1999).
20. Y. X. Li, V. Christian, and T. Kissel, *J. Control. Rel.*, **32**, 121 (1994).
21. Y. K. Sung and S. W. Kim, *Korea Polym. J.*, **8**, 199 (2000).
22. J. H. Lee, J. Kopecek, and J. D. Andrade, *J. Biomed. Mater. Res.*, **23**, 351 (1989).
23. K. S. Seo, J. S. Park, M. S. Kim, S. H. Cho, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **28**, 211 (2004).
24. K. S. Seo, J. S. Park, M. S. Kim, S. H. Cho, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **28**, 344 (2004).
25. B. Bogdanov, A. Vidts, A. Van Den Buicke, R. Verbeeck, and E. Schacht, *Polymer*, **39**, 1631 (1998).
26. M. Deng, X. Chen, L. Piao, X. Zhang, Z. Dai, and X. Jing, *J. Polym.*

- Sci.; Part A: Polym. Chem.*, **42**, 950, (2004).
27. Z. Zhu, C. Xiong, L. Zhang, M. Yuan, and X. Deng, *Eur. Polym. J.*, **35**, 1821, (1999).
  28. H. S. Choi, S. W. Kim, D. I. Yun, G. Khang, J. M. Rhee, Y. S. Kim, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **25**, 334 (2001).
  29. H. S. Seong, D. S. Moon, G. Khang, and H. B. Lee, *Macromol. Chem. Symp.*, **4**, 95 (2001).
  30. H. S. Choi, G. Khang, H. Shin, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Int. J. Pharm.*, **234**, 195 (2002).
  31. T. K. An, H. J. Kang, D. S. Moon, J. S. Lee, H. S. Seong, J. K. Jeong, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **26**, 670 (2002).
  32. J. Y. Yoo, S. W. Kim, G. Khang, H. S. Seong, J. K. Jeong, H. J. Kim, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **26**, 680 (2002).
  33. V. Kumaran, and G. H. Fredrickson, *Physica A: Statist. Theo. Physics*, **204**, 378 (1994)
  34. M. S. Kim, K. S. Seo, G. Khang, and H. B. Lee, *Macromol. Rapid Commun.*, **26**, 643 (2005)
  35. A. Kowalski, A. Duda, and S. Penczek, *Macromolecules*, **33**, 7359 (2000).
  36. H. R. Kricheldorf, C. Boettcher, and K-U. Tonnes, *Polymer*, **33**, 2817 (1992).
  37. H. Tsuji, T. Ono, T. Saeki, H. Daimon, and K. Fujie, *Polym. Degrad. Stab.*, **89**, 336 (2005).
  38. E. Pamula, P. Dobrzynski, M. Bero, and C. Paluszkiwicz, *J. Molecular Structure*, **744**, 557 (2005).
  39. M. A. Paul, C. Delcourt, M. Alexandre, F. Monteverde, and Ph. Dubois, *Polym. Degrad. Stab.*, **87**, 535 (2005).
  40. S. I. Jeong, B. S. Kim, S. W. Kang, J. H. Kwon, Y. M. Lee, S. H. Kim, and Y. H. Kim, *Biomaterials*, **25**, 5939 (2004).
  41. N. Teramoto, H. Kogure, Y. Kimura, and M. Shibata, *Polymer*, **45**, 7927 (2004).
  42. G. Kister, G. Cassanas, M. Bergounhon, D. Hoarau, and M. Vert, *Polymer*, **41**, 925 (2000).