

초임계이산화탄소를 이용한 생분해성 고분자 합성

김병희, 안재명, 백상효, 주재호, 이건호, 이주현, 심재진
영남대학교 응용화학공학부

Polymerization of degradable by supercritical carbon dioxide

Byung-Hee Kim, Jae-Myoung Ahn, Sang-Hyo Baek, Jae-ho Ju, Gun-Ho Lee,
Ju-Hyun Lee and Jae-Jin Shim
School of Chemical Engineering and Technology, Yeungnam University

서론

생물공정으로 만들어진 고분자량의 의약품을 인체 내에서 일정한 속도로 전달하는 지효성 약제에 대한 관심이 증대되고 있다. 이러한 지효성 약제는 의약성분의 표면을 다른 물질로 감싸서 그 물질의 확산속도를 조절하도록 되어 있는데, 그 표면 coating 물질은 생체친화성 또는 생분해성 고분자라야 한다. 특히 선형 지방족 polyester의 일종인 poly(lactic Acid) (PLA), poly(glycolic acid) (PGA), poly(lactic-co-glycolide) (PLGA) 등과 같은 생분해성 고분자들이 가장 큰 관심을 모으고 있다. 이 고분자들은 봉합사의 재료로 사용되고 있고, 인공 뼈의 원료로서 연구되고 있다[1]. 이 중에서 PLA가 가장 많이 연구되고 있다.

PLA의 기술특허는 일본 회사인 Kyowa Hakko에서 가지고 있으며, 미국의 Argonne 국립연구소는 감자 폐기물을 공급원으로 하는 발효공정에 의해 lactic acid를 생산하는 기술을 보유하고 있다. PLA의 중합에는 Figure 1에 나타나 있는 두 가지 방법이 사용된다[2]. 하나는 lactic acid의 축합중합에 의해 저분자량의 PLA를 합성하고, 이 저분자량의 PLA를 coupling agent를 사용하여 서로 이어 고분자량의 PLA를 만드는 방법이다. 다른 방법은 lactide를 개환중합시킴으로써 고분자량의 PLA를 합성시키는 방법이다. PLA는 2개의 이성질체(isomer)를 갖는데, 상업적으로 (L)-PLA와 (D,L)-PLA가 생산된다. L-형은 결정성이 매우 크며, 그 용융전이 온도가 분자량이 낮아짐에 따라 감소한다. D,L-형은 심한 무정형이며 따라서 용융점이 낮다. 이 PLA는 주로 의료용으로 사용되는데, 약물 전달이나 혈관 이식, 인공 피부, 정형외과용 이식 조직, 흡수성 봉합사, 인공 삼입 장치 및 약물이나 기타 다른 생리 활성 물질의 전달 수단 등으로 이용되고 있다.

이 연구에서는 생분해성 고분자가 초임계이산화탄소 내에서 중합될 수 있는지 확인하고, 중합조건에 따른 고분자 입자의 형태와 수율에 관하여 연구하였다.

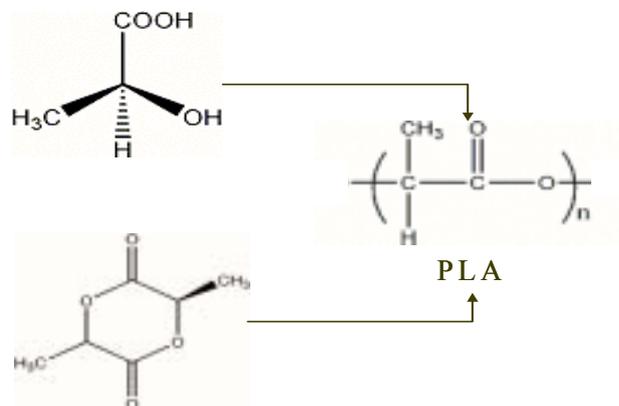


Figure 1. Condensation and Ring-opening Polymerization of PLA.

실험

PLA의 중합에 사용한 실험장치를 Figure 2에 나타냈다. 중합실험을 수행하기 위하여 먼저 reactor에 촉매, silica gel 또는 surfactant를 넣은 다음, 진공펌프를 이용하여 반응기에 들어있는 공기를 제거시켰다. 촉매로서 Tin(II) chloride dihydrate와 p-Toluenesulfonic acid를 반응기에 넣었다. 그런 다음 lactic acid를 injector를 통하여 monomer tube에 주입하였다. ISCO pump를 이용하여 10 cc 정도의 액체 이산화탄소를 불러 보내어 monomer tube에 불러 보내어 lactic acid를 반응기로 이송하였다. Magnetic stirrer로 반응물을 약 10분간 교반시킨 후, heating tape를 이용하여 반응기를 200°C로 가열시켰다. 반응기의 온도는 temperature controller를 사용하여 $\pm 0.1^\circ\text{C}$ 까지 조절하였다. 일정 시간의 반응 후, 반응기로부터 heating tape를 제거하고 찬물에 quenching시켰다. 반응기 내의 압력을 낮추기 위하여 valve를 열어 vent시키면서 같이 빠져나오는 생성물을 수거하였다.

반응생성물은 dichloromethane을 이용하여 용해시키고 methanol로 침전시켰다. 이때 흰색의 고체 분말이 형성되는데, 이것을 여과지를 사용하여 액체로부터 분리시키고 vacuum oven을 이용하여 건조시켰다. 이 고분자의 결정 모양을 측정하기 위하여 SEM(scanning electron microscopy)을 사용하였다. PLA의 합성온도는 200°C, 압력은 약 5000 psig으로 하고, 시간을 각각 5, 10, 20, 30시간으로 변화시켜 가면서 반응시켰다.

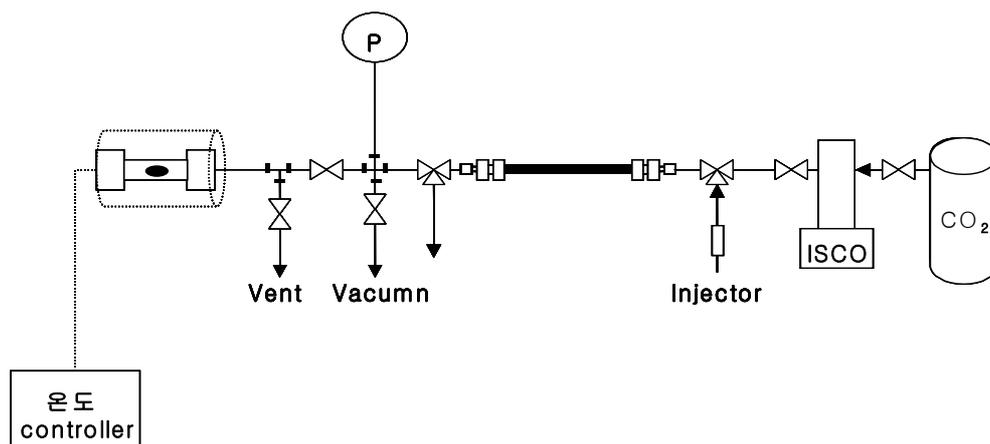


Figure 2. Schematic Diagram of the Supercritical Fluid Polymerization Equipment.

결과

상압 반응에서 사용하는 촉매를 사용하여 초임계이산화탄소에서의 반응실험을 하여 보았다. 사용한 촉매는 tin(II) chloride dihydrate와 p-toluenesulfonic acid로서 각각 monomer인 lactic acid의 약 1%씩을 반응기에 첨가하였다. 촉매반응을 통하여 만든 PLA의 결정모양은 Figure 3의 SEM사진과 같다. 결정의 모양이 일정하지 않으며 박편 모양으로 나타났다. PLA의 수율은 1%정도에 불과하였으며, 반응시간을 30시간으로 증가시켜 보아도 모양이나 수율에는 그다지 큰 영향을 미치지 못하였다. 이렇게 수율이 낮은 것은 반응물(lactic acid) 중에 포함된 물과 축합중합시 생성되는 물이 정반응을 방해하고 역반응을 촉진시키기 때문으로 보인다. Lactic acid는 상온에서 굳기 때문에 반응기에 공급하기가 어렵다. Aldrich 시약 자체도 물을 30% 포함하고 있으며 그 상태로 반응에 사용하였다.

PLA의 중합 전에 존재하는 물과 중합시 생성되는 물을 제거하기 위하여 흡착제인 silica gel과 계면활성제를 사용하여 보았다. Monomer인 lactic acid의 약 50%에 해당하는

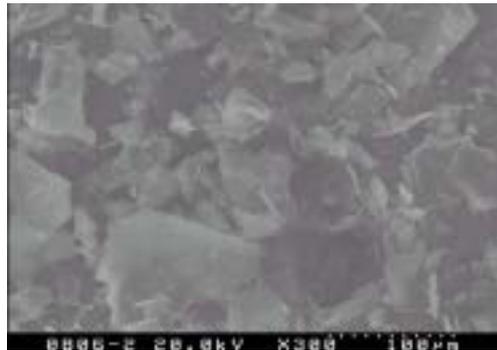


Figure 3. SEM of PLA particles synthesized with two catalysts (tin(II) chloride dihydrate and p-toluenesulfonic acid) at 200°C and 5000 psig for 5 hours. Reaction mixtures consist of 10 g CO₂, 4 g lactic acid, and 0.04 g catalysts (1 % of the monomer).

silica gel을 반응기에 첨가하여 중합한 PLA의 SEM 사진은 Figure 4(a)에 나타냈다. 수분이 silica gel에 흡착되었을 것으로 보이나 PLA의 수율은 2.8% 정도로 전과 비교하여 그렇게 좋아지지는 않았다. 아마도 silicagel이 물과 동시에 lactic acid도 흡착되었기 때문인 것으로 생각된다. 따라서 수분의 제거 효율을 높이기 위하여 lactic acid를 기준으로 10 ~ 100%의 계면활성제를 반응기에 투입하고 고분자 중합반응을 수행하였다. 무촉매 반응을 수행한 결과 Figure 4(b)과 같은 형태의 PLA가 합성되었다. Tin(II) chloride와 p-toluene sulfonic acid 촉매는 모두 물에 잘 용해되기 때문에 물이 제거될 때 같이 제거될 것이므로 반응에 별 영향을 주지 않을 것으로 사료되어 촉매를 사용하지 않고 반응시켰다. Figure 4(c)는 lactic acid가 잘 용해되는 ethanol을 lactic acid 대비 약 25% 정도를 사용하여 중합한 것이다.

계면활성제를 사용하여 반응시킨 경우 반응시간에 따라 수율이 많이 증가하는 것으로 나타났다(Figure 5(a)). 즉, 반응시간이 10시간일 경우에는 5시간일 경우보다 수율이 약 2배 이상 증가하는 것으로 나타났다. 계면활성제의 양에 따라서도 양을 50%에서 100%로 주 배 증가시키니 수율이 20% 정도 증가하였다(Figure 5(b)). 그러나 이러한 수율은 상압 하에서의 반응에서 얻을 수 있는 수율(90% 이상)보다 너무 작아서 조용매를 첨가하였더니 PLA의 수율이 2배이상 증가하였다.

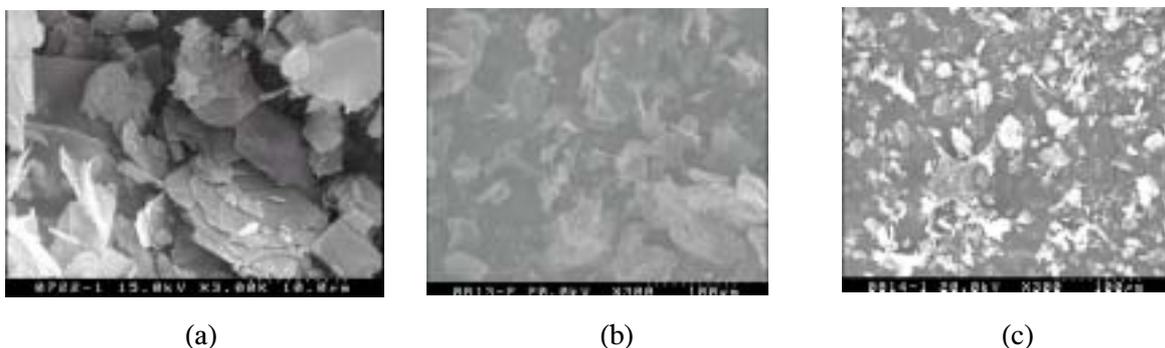


Figure 4. SEM of PLA particles synthesized with silica gel or surfactant at 200 °C and 5000 psig in supercritical carbon dioxide for 5 hours. Reaction conditions are CO₂ 10 g, lactic acid 4 g, and (a) catalyst : 0.04 g, silicagel : 50% of monomer, time : 5 hrs, (b) surfactant : 100 % of monomer, time : 10 hrs, (c) surfactant : 50 %, ethanol : 25 % of monomer, time : 10 hrs.

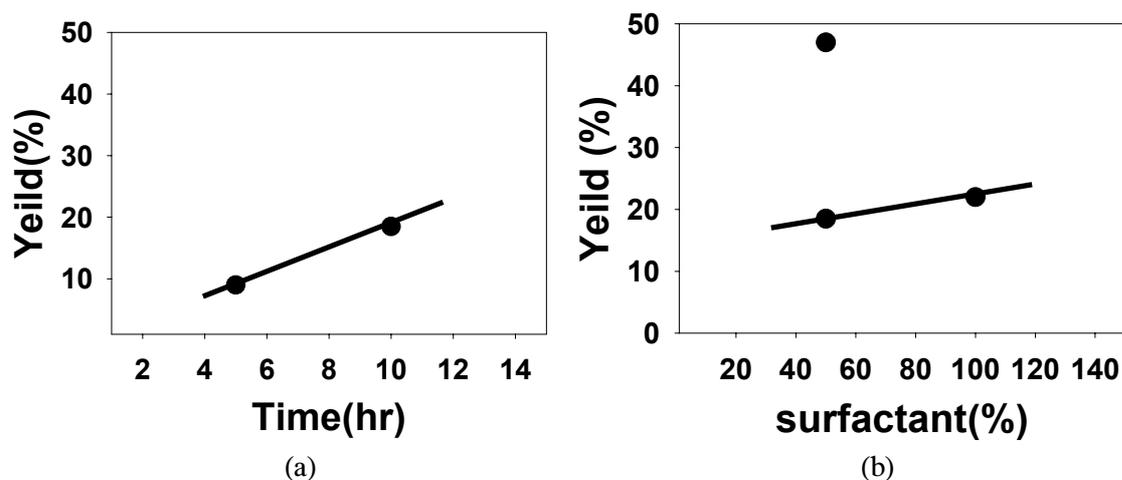


Figure 5. Yields of PLA in the polymerization of lactic acid in the presence of supercritical CO₂ (a) with 100% surfactant and (b) with reaction time of 10 hrs. The amounts of CO₂ and lactic acid used in the reaction were 10 g and 4 g, respectively.

결론

Poly(lactic acid)를 초임계이산화탄소 내에서의 중합에 의해 합성하였으며, 중합시 생성되는 물을 제거함으로써 수율을 향상시킬 수 있었다. 특히 계면활성제를 monomer의 50% 가량 사용하고 시간을 증가시키기에 의하여 PLA의 수율을 10배이상 올릴 수 있었다. 그와 더불어 co-solvent를 사용하였더니 수율이 47%까지 증가하였다.

감사

이 연구는 한국과학재단(특정기초과제 R01-2000-000-00324-0)의 지원에 의한 것입니다.

참고문헌

1. Kyu Ho Song, Chang-Ha Lee*, Jong Sung Lim and Youn-Woo Lee*, Preparation of L-PLA Particles by a Continuous Supercritical Antisolvent Precipitation Process Korean J. Chem. Eng. **2002**, *19*(1), pp. 139-145
2. www.chemilab.com/bio/biomedical3-005.htm
3. Suong-Hyu Hyon, Khosrow Jamshidi, Yoshito Ikada, Synthesis of polylactides with different molecular weights. Biomaterials **1997**, *18*, 22, 1503-1508
4. S. I. Moon, C. W. Lee, Taniguchi, M. Miyamoto, Y. Kimura. Melt/solid polycondensation of L-lactic acid: an alternative route to poly(L-lactic acid) with high molecular weight. Polymer, **2001**, *42*, pp. 5059-5062
5. SUNG IL MOON, CHAN WOO LEE, MASATOSHI MIYAMOTO, YOSHIHARU KIMURA, mELT Polycondensation of L-Lactic Acid with Sn(II) Catalysts Activated by Various Proton Acids: A direct Manufacturing Route to High Molecular Weight Poly(L-lactic acid), J. P. Science:Part A: Polymer Chemistry, **2000**, *38*, 1673-1679
6. S. JACOBSEN, PH. DEGEE, H. G. FRITZ, PH. DUBOIS, R. JEROME, Polylactide(PLA)-A New Way of Production, **1999**, *39*, 7, 1311-1319