

## 초임계 용매내에서 생분해성 Poly(lactide-co-glycolide) 공중합체의 혼합물 밀도 측정

변현수

여수대학교 생명공·화학공학부, 응용열역학 및 분리공정시스템 실험실  
(2000년 1월 27일 접수)

### Mixture Density Measurement of Biodegradable Poly(lactide-co-glycolide) Copolymer in Supercritical Solvents

Hun-Soo Byun

Lab. of Applied Thermodynamics and Separation Process System, Division of Biotechnology and  
Chemical Engineering, Yosu National University, Yosu, Chonnam 550-749, Korea

†e-mail : hsbyun@yosu.ac.kr

(Received January 27, 2000)

요약: 본 연구는 초임계 용매인 CO<sub>2</sub>, CHF<sub>3</sub> 및 CHClF<sub>2</sub>내에서 poly(lactide-co-glycolide) [PLGA] 용액과의 혼합물 밀도를 측정하였다. 초임계 용매와 poly(lactic acid) [PLA] 및 PLGA간의 혼합물 밀도는 온도 27-100 °C와 압력 3000 bar까지 실험하여 나타내었다 [PLGA<sub>x</sub>의 X는 0~50 mol% 범위에 대한 glycolide의 몰농도이다]. PLA-CO<sub>2</sub> 혼합물은 약 1430 bar 이내에서, PLA-CHF<sub>3</sub>계는 700 bar 이하에서, PLA-CHClF<sub>2</sub>계는 100 bar 이하에서 각각 용해되었다. 이때 온도범위는 27~93 °C이며, 혼합물 밀도는 1.084~1.334 g/cm<sup>3</sup> 범위에서 나타났다. PLGA<sub>15</sub>-CO<sub>2</sub> 공중합체-CO<sub>2</sub> 혼합물은 약 1900 bar 이하에서 용해되었으며, 이때 혼합물 밀도는 37~92 °C에서 1.158~1.247 g/cm<sup>3</sup>으로 나타났다. PLGA<sub>25</sub>공중합체-CO<sub>2</sub>계는 약 2390 bar이하에서, PLGA<sub>25</sub>-CHF<sub>3</sub>계에 대해서는 1470 bar이하에서, PLGA<sub>25</sub>-CHClF<sub>2</sub>계에 대해서는 118 bar 이하에서 각각 용해되었으며, 혼합물 밀도는 29~81 °C 사이에서 1.154~1.535 g/cm<sup>3</sup>로 나타났다. PLGA<sub>50</sub>-CO<sub>2</sub>계는 240 °C, 3000 bar내에서는 용해되지 않았으며, 반면 PLGA<sub>50</sub>과 CHClF<sub>2</sub>의 혼합물은 오히려 50 °C와 100 bar내에서 쉽게 용해되었다. 또한 PLGA와 CHClF<sub>2</sub>계는 glycolide 농도가 증가함에 따라 혼합물 밀도가 증가하였다.

**ABSTRACT:** The mixture density data for poly(lactide-co-glycolide) [PLGA] with supercritical CO<sub>2</sub>, CHF<sub>3</sub> and CHClF<sub>2</sub> were obtained in the temperature range of 27 to 100 °C and at pressures as high as 3000 bar (PLGA<sub>x</sub>, where the molar concentration of glycolide in the backbone, x, range from 0 to 50 mol%). The PLA-CO<sub>2</sub>, PLA-CHF<sub>3</sub>, and PLA-CHClF<sub>2</sub> systems dissolve in the pressure less than 1430, below 700, and below 100 bar, respectively. The mixture density shows from 1.084 to 1.334 g/cm<sup>3</sup> at temperatures from 27 to 93 °C. The PLGA<sub>15</sub>-CO<sub>2</sub> mixture dissolves at pressures of below 1900 bar and the mixture density is in the range of 1.158 to 1.247 g/cm<sup>3</sup> at temperatures between 37 and 92 °C. The solubilities of the PLGA<sub>25</sub> for CO<sub>2</sub>, CHF<sub>3</sub>, and CHClF<sub>2</sub> are shown to pressure as high as 2390, 1470, and 118 bar, respectively, and the mixture density exhibits from 1.154 to 1.535 g/cm<sup>3</sup> at temperatures from 29 to 81 °C. The PLGA<sub>50</sub>-CO<sub>2</sub> system does not dissolve at 240 °C and 3000 bar while the PLGA<sub>50</sub>-CHClF<sub>2</sub> does easily at 50 °C and 100 bar. The mixture density for the PLGA-CHClF<sub>2</sub> system increases even at low pressures as the glycolide molar concentration increases.

**Keywords:** poly(lactide-co-glycolide) copolymer, mixture density, supercritical solvents.

## 서 론

최근들어 의료산업에서 인체에 부합한 미생물에 분해되는 고분자 물질에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 이러한 고분자 물질에 대한 물리화학적 특성 규명과 새로운 물질 개발에 더욱 관심의 초점이 이루어지고 있다. 특히 lactic acid의 이량체 즉 lactide, glycolic acid의 이량체 즉 glycolide의 공중합체는 의료산업에서 유용한 물질로 이용되고 있다. 미생물에 분해되는 고분자 물질과 관련된 의료산업은 1960년대 처음으로 도입된 이래로 괄목할만한 발전을 이루어 왔다.<sup>1</sup> 1960년대 이후로 poly(lactide-co-glycolide) [PLGA]의 생물학적 응용, 즉 예를 들면 고분자를 이용한 약물전달 장치 개발, 고분자 합성을 이용한 인공 뼈대 개발 및 치아 보철장치 등에 응용할 수 있는지에 대해 많은 실험들이 이루어지고 있다. PLGA의 장점은 생물학적 안전성, 감성, 돌기력 및 기계적 강도 등의 특성을 가지고 있다.

근래들어 Middleton과 Tipton은<sup>2</sup> 의료분야에 관련한 미생물에 분해하는 고분자 합성실험을 다양하게 연구하였으며, Hile과 Pishko는<sup>3</sup> 초임계 CO<sub>2</sub>내에서 PLGA의 침전중합에 대해 보고한 바 있다. 또한 Mandel은<sup>4</sup> PLGA 공중합체를 공정에 적용 가능한 여러 용매에 대해 연구하였다. 최근에는 Kiran 등은<sup>5</sup> n-펜탄내에서 폴리에틸렌 용액에서의 혼합물 밀도 측정과 Yeo 등은<sup>6</sup> methylcyclohexane을 포함한 polystyrene용액의 고압밀도에 관해 연구하여 나타낸 바 있다. 그러나 공정설계에 기초자료인 PLGA 공중합체와 용매계에 대한 상거동과 혼합물 밀도에 관련된 연구는 아직 보고한 바 없다.

본 연구의 목적은 초임계 CO<sub>2</sub>내에서 PLGA 공중합체가 용해될 때 용해되는 압력과 온도에 따른 혼합물 밀도를 glycolic acid 농도에 따라 실험 자료를 얻었으며, 부가적으로 초임계 CHF<sub>3</sub>와 CHClF<sub>2</sub>에 대해서도 PLGA 공중합체와의 상거동 및 혼합물 밀도를 얻는데 그 의의가 있다. 온도에 따른 혼합물 밀도를 얻었다. PLGA 공중합체와 관련된 혼합물 밀도의 크기는 CHClF<sub>2</sub> < CO<sub>2</sub> < CHF<sub>3</sub> 순으로 나타났으며, 초임계용매내에서 PLGA 공중합체가 용해되는 압력은 CO<sub>2</sub> > CHF<sub>3</sub> > CHClF<sub>2</sub> 순으로 나타났다. 따라서 PLGA-CHClF<sub>2</sub>계가 가장 낮은 압력에서 용해

되었으며, PLGA 공중합체는 다른 두 용매에 비해 CHClF<sub>2</sub>가 좋은 용매임을 확인할 수 있다. 이와 관련하여 PLGA 공중합체-용매계에 대해서 열역학적으로 해석하고자 한다.

## 실 험

시 약. 본 연구에 사용된 poly(lactic acid)와 poly(lactide-co-glycolide) 공중합체는 Ferro회사에서 공급받아 더 이상 정제 없이 그대로 실험에 사용하였으며, 초임계 유체인 CO<sub>2</sub>는 Airgas사(순도: 99.8% 이상)에서 공급받았으며, CHF<sub>3</sub> 및 CHClF<sub>2</sub>는 MG사에서 공급받아 그대로 실험에 사용하였다.

실험장치 및 방법. 본 연구에 사용된 상거동과 밀도를 동시에 측정할 수 있는 실험장치로 자세한 내용은 Byun 등에<sup>7,8</sup> 의해 발표된 보문을 참고하길 바란다. 본문에서는 간단히 기술하고자 한다. 상온, 상압에서 250 °C와 3000 bar 근처까지의 상거동 및 혼합물 밀도 실험을 할 수 있는 정지형 장치를 사용하였다. 평형조내의 압력측정은 압력발생기(High Pressure Equipment Co., Model 37-5.75-60)와 압력계이지(Heise gauge, Dresser Industries, Model CM-108952, 0-3450 bar, accurate to within ±3.5 bar)를 사용하였다. 공기항온조의 온도조절은 PID type의 온도조절기(Fuji Electric, Model PYZ 4)로 사용하였으며, 항온조 내의 온도 오차범위는 ±0.3 °C였다. 평형조내의 온도측정은 type-E 열전쌍(thermocouple)(Omega)을 디지털 지시계(Omega, Model DP 462)에 연결하여 온도를 알 수 있었으며, 이때 평형조내의 온도는 ±0.2 °C내의 오차로 조절되었다. 평형조의 재질은 고압에서 견딜수 있는 스테인레스 합금 Nitronic 50(Armco Specialty Steels Corp.)이었으며, 외경 5.7 cm, 내경 1.59 cm 및 실험가능 부피는 ~28 cm<sup>3</sup>이다. 평형조 내부에서 일어나는 혼합물의 현상은 외부에서 볼 수 있게 사파이어 유리를 부착한 부분에서 borescope(Olympus Corp., Model R100-024-000-55)에 의해 관찰하였으며, 이와 연결된 CCD 카메라(Cohu Inc., Model 4910)를 사용하여 비디오 모니터(Panasonic, Model PV-M 1348)를 통하여 유체의 현상을 확인하였다.

혼합물 밀도를 측정하기 위해 부착된 장치는 평형조

끝에서 압력발생기 사이에 9/16" 고압관이 연결되어 있는데 그 주위에 선형변환기 (Lucas Schaevitz Company, 2000-HR Linear Variable Differential Transducer, Model DTR-451)를 설치하였다. 평형조 끝에서부터 고압관내로 설치되어 있는 가느다란 막대가 피스톤이 움직임에 따라 같이 움직이므로 그 위치를 정확히 알 수 있어 선형 변환기가 위치를 인지하여 평형조내부의 정확한 부피를 알 수 있게 만든 장치이다. 또한 장치의 부피보정에 대한 자세한 사항은 Byun 등의<sup>9</sup> 보문을 참고하길 바란다.

실험방법은 먼저 평형조내의 불필요한 물질들을 제거하기 위하여 질소로 여러 번 정화한다. 실험하고자 하는 용매로 다시 3-4회 정도 정화한 다음, 시료인 고분자 물질을 약 0.3~0.5 g 범위 (허용오차:  $\pm 0.002$  g)내에서 저울에 평량하여 평형조내에 넣은 후 장치의 일부를 설치한다. 용매를 주입하기 위해 본 실험에서 제작된 조그만한 고압용기 (High Pressure Equipment Co., 가용용적:  $\sim 30$  cc)내에 이산화탄소를 주입한 후 평량한 다음 평형조내에 약 7.0-11.0 g (허용오차:  $\pm 0.004$  g)을 주입한다. 투명조내에 주입된 양을 알기 위해 용매의 주입 전과 주입 후의 양을 저울에 측정하여 용매의 양을 알 수 있다. 그 후 장치를 완전히 설치시키고 하나의 상 (1-phase)에 도달시키기 위하여 임계압력이상에서 압력을 일정하게 두고 온도를 실험하고자 하는 온도까지 증가시키고, 평형조내의 자석막대 (magnetic bar)를 움직인다. 실험하고자 하는 시료인 고분자 및 공중합체와 용매가 서서히 용해되어 원활하게 자석막대가 움직이면서 하나의 상으로 만든다. 혼합물이 하나의 상에서 일정온도와 압력에서 최소한 30-40분이상 유지하면 상평형에 도달한다. 원하는 온도, 압력에서 상평형에 도달하였다면, 그때 임의의 온도에서 흐림점 (cloud point)과 혼합물 밀도를 얻기 위해 서서히 압력을 내린다. 평형조내의 현상에서 구름점은 단일 상에서 약간 흐린 (hazy) 상태를 지나면 구름처럼 나타나는 점으로 정의하였으며, 흐림점의 온도와 압력에서 혼합물 밀도를 얻었다. 흐림점의 온도와 혼합물 밀도를 얻은 후, 다시 압력을 증가시키면 하나의 상으로 다시 돌아온다. 이때 혼합물에 대한 성질 및 물성변화는 없으므로 반복 실험은 원하는 온도에서 계속할 수 있다. 이때 하나의 점을 얻는 데 최소한 2회

**Table 1. Critical Temperature,  $T_c$ , Critical Pressure,  $P_c$ , Polarizability,  $\alpha$ , and Dipole Moment,  $\mu$ , of the Three Solvents Used in This Study<sup>10,11</sup>**

solvents	$T_c$ (°C)	$P_c$ (bar)	$\alpha^*$ (cm <sup>3</sup> )	$\mu$ (Debye)
CO <sub>2</sub>	31.0	73.8	2.65	0.0
CHF <sub>3</sub>	26.2	48.6	2.65	1.6
CHClF <sub>2</sub>	96.2	49.7	4.44	1.5

\* The polarizability,  $\alpha$ , of the fluorinated solvents is calculated using the method of Miller and Savchik.<sup>11</sup> CO<sub>2</sub> has a quadrupole moment of  $-4.3 \times 10^{-26}$  erg<sup>1/2</sup> cm<sup>5/2</sup>.

이상 반복 실험하여 평균을 계산하여 자료로 선정하였다.

### 결과 및 고찰

시 약. 본 실험에서 사용한 용매는 CO<sub>2</sub>, CHF<sub>3</sub> 및 CHClF<sub>2</sub>인데 이에 관한 물리화학적 특성을<sup>10,11</sup> Table 1에 나타내었다. 혼합물 밀도와 상거동에 영향을 미치는 특성에 관련하여 CO<sub>2</sub>와 CHF<sub>3</sub>의 분극성 (polarizability)은 동일하며, CO<sub>2</sub>는 사극자 모멘트를 가지고 있는 반면 CHF<sub>3</sub>는 쌍극자모멘트를 내포하고 있다. CHF<sub>3</sub>과 CHClF<sub>2</sub>의 쌍극자모멘트가 비슷한 값을 가지고 있기 때문에, CHF<sub>3</sub>와 CHClF<sub>2</sub>에서의 PLGA 공중합체가 용해되는 압력 (상거동)은 혼합물 밀도에 관한 분극성 효과로서 비교할 수 있다. 일반적으로 극성 값이 크면 클수록 비교적 낮은 압력에서 상거동이 나타나며, 분극성의 값에 따라 상거동의 변화가 적은 경우 쌍극자모멘트로서 비교하는데, 쌍극자모멘트 값이 작은 값에 비해 큰 값일 때가 용해되는 압력이 비교적 낮게 나타나는 것이 특징이다. 그러나 일반적인 고분자물질은 적용되지만 반응성이 강한 공중합체나 특수한 고분자에는 적용되지 않을 수도 있다. 분극성 효과에서 PLGA 내에 에스테르 연결고리와 CHF<sub>3</sub> 및 CHClF<sub>2</sub>에 관련된 수소간의 수소결합 (hydrogen bonding)이 이러한 비교를 더욱 약하게 한다. 왜냐하면 수소결합 상호작용이 비극성 분자 상호작용보다 거의 10배 정도 강하기 때문인데, 이는 이미 보고된<sup>12-17</sup> 자료에 의해 알 수 있다. 또한 여러 연구자들에<sup>18-24</sup> 의하면 CHClF<sub>2</sub>는 용매내에서 acidic hydrogen과 교차결합을 이루고 있는 극성 고분자에 대해서는 우수한 용매임을 보이고 있

**Table 2. Properties of d,l-PLGA Copolymers and d,l-PLA Polymers Used in This Study**

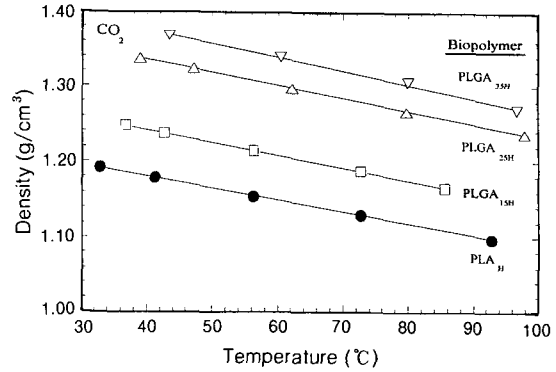
polymer	weight average molecular weight	number average molecular weight	glass transition temperature (°C)
PLA <sub>L</sub>	84500	60575	49.9
PLA <sub>H</sub>	128450	80925	52.2
PLGA <sub>15L</sub>	95000	61650	47.4
PLGA <sub>15H</sub>	149000	86125	50.7
PLGA <sub>25H</sub>	130125	77650	46.9
PLGA <sub>35L</sub>	82950	57925	44.5
PLGA <sub>35H</sub>	141000	80100	48.2
PLGA <sub>50H</sub>	69600	50800	47.2

The number in the subscripts represent the percent glycolide in the backbone.

다. Table 2는 본 연구에 사용된 비결정 PLA와 PLGA 공중합체의 특성을 나타내었다. PLGA 공중합체와 PLA를 합성하기 위해 사용된 lactic acid의 순환이량체 (cyclic dimer)는 d와 l 광학적인 이성체의 혼합물이다. 여러 가지 PLGA 공중합체와 PLA에 대한 관심은 glycolide 함량이 미치는 영향과 분자량에 의한 영향을 서로 비교하는데 있다. 또한 용해되는 압력범위에서 혼합물 용액의 밀도는 공중합체 및 PLA가 약 5 wt% 일정농도에서 온도와 밀도관계를 나타내었다. 이들 밀도자료는 단일상과 두상 사이의 경계에서 얻어지는데 필요한 조건들은 온도, 압력 및 밀도의 복합함수임을 보였다.

본 연구는 초임계 용매인 CO<sub>2</sub>, CHF<sub>3</sub> 및 CHClF<sub>2</sub> 내에서 PLGA 공중합체와 PLA에 대한 이성분계의 용해되는 압력범위 자료와 혼합물 밀도를 얻기 위해 실험을 수행하였다. 본 실험장치의 정확도는 발표된 보문에<sup>2,5</sup> 수록하였으며, 실험자료 채택은 최소한 2회 이상 수행하여 그 평균값을 실험자료로 선정하였다. 혼합물 밀도의 측정된 오차는 ±1.0% 이내를 포함하고 있다.

Figure 1은 초임계 CO<sub>2</sub>내에서 PLGA의 혼합물 밀도를 glycolide 함량에 따라 나타내었다. 용해된 압력에서 중량분자량 ( $M_w$ )의 영향보다 오히려 glycolide 함량에 따른 영향이 지배적임을 알 수 있다. 또한 glycolide 함량이 증가함에 따라 혼합물 밀도도 증가하였으며, 또한 온도가 증가함에 따라 음의 기울기를 가지며 감소한 것으로 나타났다. 이에 관련된 자료는 Table 3에 나타내었다.



**Figure 1.** Effect of glycolic acid (glycolide) content on the mixture density of PLGA in pure supercritical CO<sub>2</sub>.

**Table 3. Mixture Density Data for PLA and PLGA in Supercritical CO<sub>2</sub> Obtained in This Study**

PLA <sub>L</sub> <sup>a</sup>		PLA <sub>H</sub> <sup>b</sup>	
T(°C)	density(g/cm <sup>3</sup> )	T(°C)	density(g/cm <sup>3</sup> )
44.4	1.213	32.1	1.192
56.5	1.193	41.2	1.179
63.7	1.182	56.2	1.154
76.3	1.161	72.6	1.130
90.6	1.137	92.7	1.099

<sup>a</sup> PLA<sub>L</sub> pressure range : 1312~1360 bar.

<sup>b</sup> PLA<sub>H</sub> pressure range : 1389~1429 bar.

The subscripts L and H represent low and high molecular weights.

PLGA <sub>15L</sub> <sup>a</sup>		PLGA <sub>15H</sub> <sup>b</sup>	
T(°C)	density(g/cm <sup>3</sup> )	T(°C)	density(g/cm <sup>3</sup> )
39.0	1.243	36.7	1.247
44.8	1.232	42.6	1.237
60.8	1.207	56.3	1.214
74.4	1.185	72.6	1.188
91.7	1.158	85.6	1.165

<sup>a</sup> PLGA<sub>15L</sub> pressure range : 1822~1770 bar.

<sup>b</sup> PLGA<sub>15H</sub> pressure range : 1918~1843 bar.

PLGA <sub>25H</sub> <sup>a</sup>		PLGA <sub>35L</sub> <sup>b</sup>		PLGA <sub>35H</sub> <sup>c</sup>	
T(°C)	density (g/cm <sup>3</sup> )	T(°C)	density (g/cm <sup>3</sup> )	T(°C)	density (g/cm <sup>3</sup> )
38.9	1.337	41.5	1.375	43.4	1.368
47.1	1.323	55.6	1.352	60.4	1.339
62.2	1.297	70.8	1.327	79.9	1.306
79.9	1.266	86.7	1.299	96.7	1.269
96.8	1.237				

<sup>a</sup> PLGA<sub>25H</sub> pressure range : 2394~2198 bar.

<sup>b</sup> PLGA<sub>35L</sub> pressure range : 2999~2791 bar.

<sup>c</sup> PLGA<sub>35H</sub> pressure range : 3108~2822 bar.

PLA-CO<sub>2</sub> 혼합물에 대한 온도와 밀도 관계의 관련된 자료는 Figure 2에 나타내었다. PLA<sub>L</sub> ( $M_w=84500$ ,  $M_n=60575$ )은 온도 44~90 °C 범위에서 용해된 압력이  $1336 \pm 24$  bar이었으며, PLA<sub>H</sub> ( $M_w=128450$ ,  $M_n=80925$ )은 온도 약 33~93 °C 범위에서 용해된 압력이  $1409 \pm 20$  bar이었다. 이때 같은 종류의 공중합체 물질에서  $M_w$ 가 높은 것을 첨자 H로 표시하고 낮은 것을 첨자 L로 표시하였다. 초임계 CO<sub>2</sub>내에서 PLA<sub>H</sub>와 PLA<sub>L</sub>이 용해되는 압력을 서로 비교하면 약 73 bar정도 차이를 보이는데, 이는 분자량의 차이에 의해 나타난 현상이라 사려된다. 혼합물 밀도는 중량 분자량 ( $M_w$ )이 큰 경우보다 작은 경우가 더 높음을 보였으며, 이는 용해 압력과는 반대의 현상이 일어난다. 또한 PLA-CO<sub>2</sub>계는 온도가 감소함에 따라 혼합물 밀도가 증가함을 보였으며, PLA<sub>H</sub>와 PLA<sub>L</sub>의 혼합물 밀도의 차이는 약 0.04 g/cm<sup>3</sup>를 보였다.

Figure 3은 PLGA<sub>15</sub>-CO<sub>2</sub>계에 대한 온도와 밀도 관계를 나타내었다. PLGA<sub>15L</sub> ( $M_w=95000$ ,  $M_n=61650$ )은 온도 39~91 °C 범위에서 용해되는 압력이  $1796 \pm 26$  bar이었으며, PLGA<sub>15H</sub> ( $M_w=149000$ ,  $M_n=86125$ )은 온도 약 37~85 °C 범위에서 용해된 압력이  $1881 \pm 37$  bar이었다. PLGA<sub>15L</sub>과 PLGA<sub>15H</sub>의 용해압력 차이는 약 85 bar이었으며, 혼합물 밀도는 거의 동일하게 나타났다. PLGA<sub>15</sub>-CO<sub>2</sub> 계에 대해 분자량의 차이에 따른 밀도는 거의 차이가 없었다. 또한 온도가 감소함에 따라 약  $-0.02$  (g/cm<sup>3</sup>)/10 °C정도로 밀도가 증가함을 보였다.

PLGA<sub>35</sub>-CO<sub>2</sub>계에 대한 온도에 따른 혼합물 밀도를 Figure 4에 나타내었다. PLGA<sub>35L</sub>은  $M_w=82950$ 과  $M_n=57925$ 이며, 약 42~87 °C 범위에서 흐림점의 경계는  $2895 \pm 104$  bar이었다. PLGA<sub>35H</sub>는  $M_w=141000$ 과  $M_n=80100$ 이며, 약 43~97 °C 온도범위에서 흐림점의 경계는  $2965 \pm 143$  bar이었다. PLGA<sub>35</sub>와 CO<sub>2</sub>의 혼합물에 대해 온도가 증가함에 따라 혼합물 밀도가 선형적으로 감소한 것으로 나타났다. 두 PLGA<sub>35</sub> 공중합체 (L,H)의 흐림점의 차이는 약 70 bar로 나타났으며, 두 공중합체의 혼합물 밀도 차이는 평균 약 0.01 g/cm<sup>3</sup>이었다. PLGA<sub>15</sub>-CO<sub>2</sub>계와 마찬가지로 PLGA<sub>35</sub>-CO<sub>2</sub>계도 동일한 경향을 보였으며, glycolide 함량이 증가함에 따라 혼합

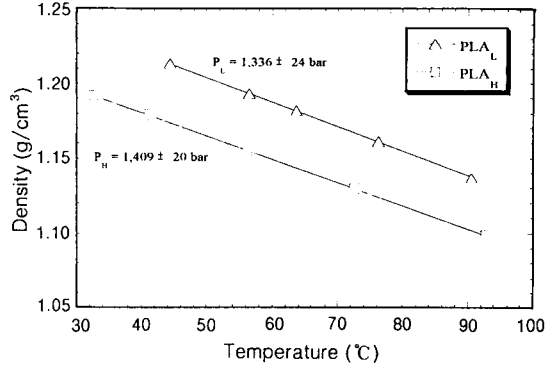


Figure 2. Effect of weight average molecular weight on the mixture density of PLA in supercritical CO<sub>2</sub>.

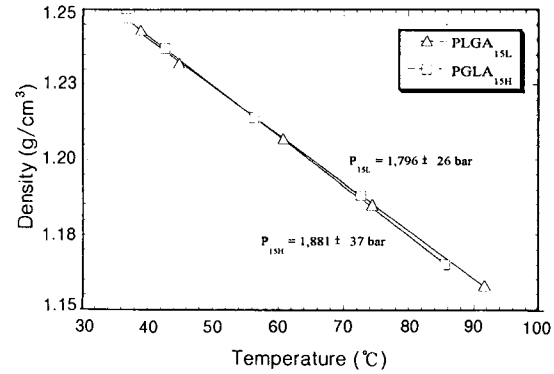


Figure 3. Effect of weight average molecular weight on the mixture density of PLGA<sub>15</sub> in supercritical CO<sub>2</sub>.

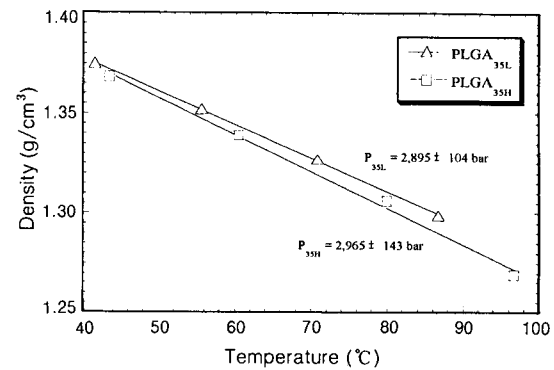


Figure 4. Effect of weight average molecular weight on the mixture density of PLGA<sub>35</sub> in supercritical CO<sub>2</sub>.

물 밀도도 증가하였다. 이러한 현상은 함량이 증가하면 glycolide-glycolide간의 수소결합에 의해 분자와

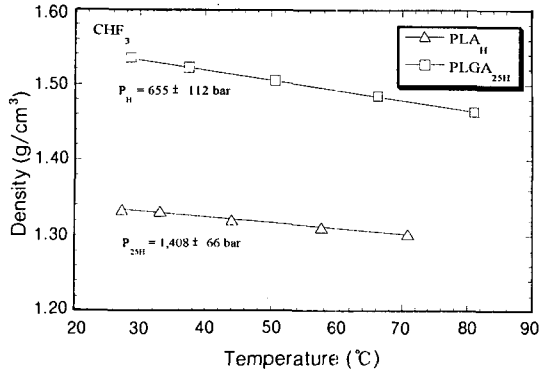


Figure 5. Impact of glycolic acid (glycolide) content on the mixture density of PLGA in supercritical CHF<sub>3</sub>.

분자간의 부피가 감소함으로써 결합력이 증가하여 나타난 것으로 사료된다.

Figure 5는 초임계 CHF<sub>3</sub>내에서 PLA<sub>H</sub>와 PLGA<sub>25H</sub>의 혼합물 밀도를 비교하여 나타내었다. PLA<sub>H</sub> ( $M_w = 128450$ ,  $M_n = 80925$ )-CHF<sub>3</sub>계의 흐림점의 경계 압력은  $655 \pm 112$  bar이며, 혼합물 밀도는 약 27~71 °C 범위에서  $1.302 \sim 1.334$  g/cm<sup>3</sup> 범위였다. 또한 이 계는 온도가 증가함에 따라 밀도는 약간 음의 기울기를 보이고 있다. PLGA<sub>25H</sub> ( $M_w = 130125$ ,  $M_n = 77650$ )-CHF<sub>3</sub>계도 음의 기울기를 나타내었으며, 용해되는 압력범위는  $1408 \pm 66$  bar ( $1342 \sim 1474$  bar)로써 약 29~81 °C 온도에서  $1.464 \sim 1.535$  g/cm<sup>3</sup> 범위의 높은 밀도를 보였으며, 관련된 자료는 Table 4에 나타내었다. 두 계에 대해 혼합물 밀도를 서로 비교한 결과 PLA<sub>H</sub>-CHF<sub>3</sub>계가 PLGA<sub>25H</sub>-CHF<sub>3</sub>계에 비해 약  $1.2$  g/cm<sup>3</sup> 정도 높게 나타났다. Figure 6은 초임계 용매인 CHClF<sub>2</sub>내에 PLA<sub>H</sub>, PLGA<sub>25H</sub> 및 PLGA<sub>50H</sub>에 대해 온도와 혼합물 밀도 관계를 보였으며, 이와 관련된 자료는 Table 5에 나타내었다. 흐림점 경계압력에 대해 PLA<sub>H</sub>-CHClF<sub>2</sub>계는  $60 \pm 40$  bar이며, PLGA<sub>25H</sub>-CHClF<sub>2</sub>계는  $67 \pm 52$  bar이고, PLGA<sub>50H</sub>-CHClF<sub>2</sub>계는  $173 \pm 68$  bar 범위였다. 따라서 앞의 두 용매 (CO<sub>2</sub>와 CHF<sub>3</sub>)에 비해 용해되는 압력이 아주 낮으며, 이는 CHClF<sub>2</sub> 용매가 다른 두 용매에 비해 PLA와의 친화성이 우수하다는 것을 의미한다. 또한 두 용매 (CO<sub>2</sub>와 CHF<sub>3</sub>)와 CHClF<sub>2</sub> 용매를 서로 비교해 본 바, CO<sub>2</sub>와 CHF<sub>3</sub>를 사용하여 얻은 온도와 밀도 관계는 같은 경향을 나타

Table 4. Mixture Density Data for PLA and PLGA in Supercritical CHF<sub>3</sub> Obtained in This Study

PLA <sub>H</sub> <sup>a</sup>		PLGA <sub>25H</sub> <sup>b</sup>	
T(°C)	density(g/cm <sup>3</sup> )	T(°C)	density(g/cm <sup>3</sup> )
27.4	1.334	28.6	1.535
33.2	1.332	37.4	1.522
44.1	1.321	50.6	1.505
57.8	1.311	66.3	1.485
71.0	1.302	81.1	1.464

<sup>a</sup> PLA<sub>H</sub> pressure range : 543~767 bar.

<sup>b</sup> PLGA<sub>25H</sub> pressure range : 1341~1474 bar.

The subscripts L and H represent low and high molecular weights.

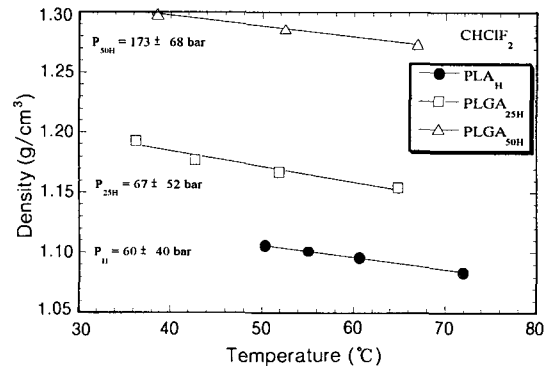


Figure 6. Impact of glycolic acid (glycolide) content on the mixture density of PLGA in supercritical CHF<sub>3</sub>.

내고 있으나, CHClF<sub>2</sub>는 반대로 온도와 밀도 관계가 glycolide 함량이 증가함에 따라 혼합물 밀도가 증가하였다. 이러한 현상은 Table 1에서 보는 바와 같이 CO<sub>2</sub>와 CHF<sub>3</sub>은 쌍극자 모멘트가 서로 비슷한 값을 가지고 있으나, CHClF<sub>2</sub>는 분극성 (polarizability)이 다른 두 초임계 용매보다 큼으로써 나타난 현상이라 생각한다. 특히 PLGA<sub>50H</sub>-CHClF<sub>2</sub>계는 PLGA<sub>50H</sub>의 glycolide 함량이 많은 관계로 CHClF<sub>2</sub> 용매가 친화력이 강하므로 용해압력은 낮으나 혼합물 밀도는 비교적 높은 것으로 나타났다.

Figure 7은 PLA<sub>H</sub>에 대해 CO<sub>2</sub>, CHF<sub>3</sub>, 및 CHClF<sub>2</sub> 용매들에 관하여 혼합물 밀도를 비교하여 나타내었으며, 관련 자료는 Table 5에 보였다. PLA<sub>H</sub>-CO<sub>2</sub>계와 PLA<sub>H</sub>-CHF<sub>3</sub>계에 비해 및 PLA<sub>H</sub>-CHClF<sub>2</sub>계가 혼합물 밀도가 낮음을 알 수 있다. 또한 PLA<sub>H</sub>-CO<sub>2</sub>계와 PLA<sub>H</sub>-CHF<sub>3</sub>계를 서로 비교한 결과는 약

**Table 5. Mixture Density Data for PLGA in Supercritical CHClF<sub>2</sub> Obtained in This Study**

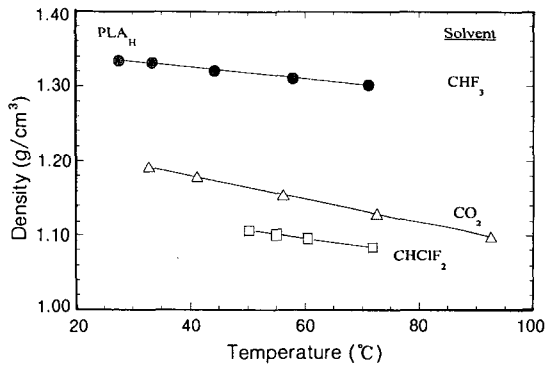
PLA <sub>H</sub> <sup>a</sup>		PLGA <sub>25L</sub> <sup>b</sup>		PLGA <sub>50H</sub> <sup>c</sup>	
T (°C)	density (g/cm <sup>3</sup> )	T (°C)	density (g/cm <sup>3</sup> )	T (°C)	density (g/cm <sup>3</sup> )
50.3	1.106	36.2	1.193	38.6	1.298
55.0	1.101	42.7	1.177	52.5	1.286
60.5	1.096	51.8	1.167	66.9	1.274
71.9	1.084	64.8	1.154		

<sup>a</sup> PLGA<sub>25H</sub> pressure range : 20~100 bar.

<sup>b</sup> PLGA<sub>25H</sub> pressure range : 14~118 bar.

<sup>c</sup> PLGA<sub>50H</sub> pressure range : 105~241 bar.

The subscripts L and H represent low and high molecular weights.



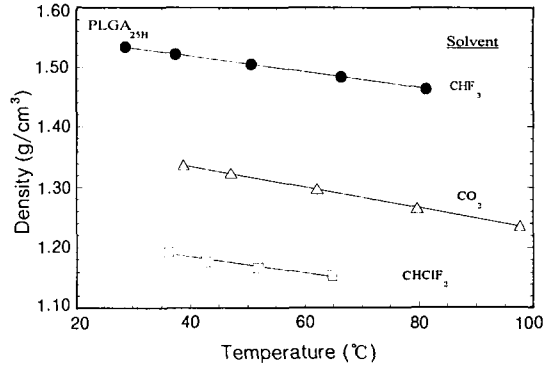
**Figure 7.** Comparison of different supercritical fluid solvents for dissolving PLA<sub>H</sub>.

0.15 g/cm<sup>3</sup>로 큰 차이를 보임을 알 수 있는데, 이런 관계는 쌍극자 모멘트가 CO<sub>2</sub>에 비해 CHF<sub>3</sub>가 크므로써 혼합물 밀도가 PLA<sub>H</sub>-CO<sub>2</sub>계에 비해 PLA<sub>H</sub>-CHF<sub>3</sub>계가 낮아질 것으로 생각했지만 오히려 반대의 현상이 나타났다.

Figure 8은 PLGA<sub>25H</sub>-CO<sub>2</sub>계, PLGA<sub>25H</sub>-CHF<sub>3</sub>계 및 PLGA<sub>25H</sub>-CHClF<sub>2</sub>계에 대해 서로 혼합물 밀도를 비교하였다. 세가지계 모두는 선형적인 음의 기울기를 나타내었으며, 이는 Figure 7과 마찬가지로 동일한 현상을 나타내고 있다.

### 결 론

초임계 용매인 CO<sub>2</sub>, CHF<sub>3</sub> 및 CHClF<sub>2</sub>를 포함한 PLGA 용액에 대한 혼합물 밀도를 측정하였다. PLA 및 PLGA와 초임계 용매에 대한 혼합물 밀도



**Figure 8.** Comparison of different supercritical fluid solvents for dissolving PLA<sub>H</sub>.

는 온도 100 °C와 압력 3000 bar까지 실험하여 나타내었다. PLA-CO<sub>2</sub>의 혼합물은 약 1400 bar에서, PLA-CHF<sub>3</sub>계는 700 bar이하에서, PLA-CHClF<sub>2</sub>계는 100 bar이하에서 각각 용해되었으며, 이때 온도 27~93 °C 범위내에서 혼합물 밀도는 1.084~1.334 g/cm<sup>3</sup> 사이로 나타났다. PLGA<sub>15</sub>공중합체-CO<sub>2</sub> 혼합물은 약 1900 bar이하에서 용해되었으며, 이때 혼합물 밀도는 37~92 °C 온도범위에서 1.158~1.247 g/cm<sup>3</sup> 사이로 나타났다. PLGA<sub>25</sub>공중합체는 CO<sub>2</sub>에 대해 약 2390 bar이하, CHF<sub>3</sub>은 1470 bar이하, CHClF<sub>2</sub>는 118 bar 이하에서 각각 용해되었으며, 혼합물 밀도는 29~81 °C사이에서 1.154~1.535 g/cm<sup>3</sup>로 보였다. PLGA<sub>50</sub>-CO<sub>2</sub>계는 240 °C와 3000 bar까지는 용해되지 않았다. 반면 PLGA<sub>50</sub>과 CHClF<sub>2</sub>의 혼합물은 오히려 50 °C와 100 bar내에서 쉽게 용해되었다. 또한 PLGA-CO<sub>2</sub>계는 농도의 증가와 온도의 감소에 따라 혼합물 밀도가 증가하였으며, PLGA-CHF<sub>3</sub> 혼합물은 농도의 증가와 온도의 감소에 따라 약간 음의 기울기를 나타내었다. PLGA와 CHClF<sub>2</sub>계도 비교적 낮은 압력에 비해 농도가 증가함에 따라 혼합물 밀도도 증가하였다.

감사의 글: 본 연구를 위해 시료를 제공해 준 Ferro 회사와 Mandel 박사님께 감사드립니다.

### 참 고 문 헌

1. A. U. Daniels, M. K. O. Chang, K. P. Andriano, and J.

- Heller, *J. Applied Biomaterials*, **1**, 57 (1990).
2. J. C. Middleton and A. J. Tipton, "Medical Plastics and Biomaterials Magazine", March/April, 1998.
  3. D. D. Hile, and M. V. Pishko, *Macromol. Rapid Commun.*, **20**, 511 (1999).
  4. F. S. Mandel, "Processing of Biosorbable Polymers via Supercritical Fluid", Ferro Corporation, USA, EEC, Japan, 1999.
  5. E. Kiran and Z. Gokmenoglu, *J. Appl. Polym. Sci.*, **58**, 2307 (1995).
  6. S. D. Yeo and E. Kiran, *J. Supercritical Fluids*, **15**, 261 (1999).
  7. H. S. Byun and C. B. Kim, *J. Korean Ind. & Eng. Chemistry*, **9**, 424 (1998).
  8. H. S. Byun and N. S. Jeon, *Fluid Phase Equilibria*, **167**, 113 (2000).
  9. H. S. Byun, T. P. Todd, and M. A. McHugh, *J. Chem. Eng. Data*, 2000 accepted.
  10. C. W. Meyer and G. Morrison, *J. Chem. Eng. Data*, **36**, 409 (1991).
  11. K. J. Miller and J. A. Savchik, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7206 (1979).
  12. J. J. Christensen, M. E. Post, T. A. McFall, and R. M. Izatt, *Thermochimica Acta*, **50**, 73 (1981).
  13. J. J. Christensen, S. P. Christensen, R. S. Schofield, P. W. Faux, P. R. Harding, and R. M. Izatt, *Thermochimica Acta*, **67**, 315 (1983).
  14. R. M. Izatt, R. S. Schofield, P. W. Faux, P. R. Harding, S. P. Christensen, and J. J. Christensen, *Thermochimica Acta*, **68**, 223 (1983).
  15. J. M. Prausnitz, R. N. Lichtenthaler, and E. G. Azevedo, "Molecular Thermodynamics of Fluid Phase Equilibria", 2nd Ed., Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1986.
  16. J. R. Noles and J. A. Zollweg, *J. Chem. Eng. Data*, **37**, 306 (1992).
  17. A. M. Demiriz, R. Kohlen, C. Koopmann, D. Moeller, P. Sauer mann, G. A. Iglesias-Silva, and F. Kohler, *Fluid Phase Equil.*, **85**, 313 (1993).
  18. M. A. Meilchen, B. M. Hasch, and M. A. McHugh, *Macromolecules*, **24**, 4874 (1991).
  19. M. A. Meilchen, B. M. Hasch, S.H. Lee, and M. A. McHugh, *Polymer*, **33**, 1922 (1992).
  20. C. W. Haschets, T. A. Blackwood, and A. D. Shine, *Polym. Preprints, Am. Chem. Soc. Division of Polym. Chem.*, **34**, 602 (1993).
  21. C. W. Haschets and A. D. Shine, *Macromolecules*, **26**, 5052 (1993).
  22. J. A. Pratt, S. H. Lee, and M. A. McHugh, *J. Appl. Polym. Sci.*, **49**, 953 (1993).
  23. B. M. Hasch, M. A. Meilchen, S. H. Lee, and M. A. McHugh, *J. Polym. Sci.: Part B, Polym. Phys. Ed.*, **31**, 429 (1993).
  24. M. A. McHugh and V. J. Krukoni, "Supercritical Fluid Extraction: Principles and Practice", 2nd Ed., Butterworth, Stoneham, MA, 1994.