

## 생체적합성 공중합체의 합성과 물성에 관한 연구\*

— Block Copoly(L-Lactide- $\gamma$ -Benzyl-L-Glutamate) —

성용길 · 김 훈 · 송대경 · 김영순 · 백우현

= Abstract =

### Synthesis and Characterization of Biocompatible Block Copoly(L-lactide- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate)

Yong Kiel Sung, Hoon Kim, Dae Kyung Song, Young Soon Kim, U-hyun Paek

Block copoly(L-lactide- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate) was synthesized from L-lactide by cationic ring opening polymerization and  $\gamma$ -benzyl-L-glutamate N-carboxy anhydride by introducing amino group terminated poly(L-lactide).

L-lactide was polymerized in the presence of stannous octate at 110°C and  $\gamma$ -benzyl-L-glutamate was polymerized in the presence of NaH at room temperature. The synthesized monomers and copolymers were identified by IR and NMR.

The thermal properties of the copolymers were characterized by differential scanning calorimetry and thermogravimetry. The thermal stability and melting temperature(T<sub>m</sub>) of the block copolymers were measured and discussed.

The activation energies of thermal decomposition for the block copoly(L-lactide- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate) were evaluated from the thermogravimetric data by Freeman and Carroll method.

### 1. 서 론

최근 생체 분해성 고분자 물질로서  $\alpha$ -hydroxy산과  $\alpha$ -amino산 계통의 중합체 및 공중합체들이 의학적인 응용<sup>1~2)</sup>분야에서 외과용 봉합사<sup>3)</sup>나 의약품 운반지지체<sup>4)</sup>등에서 연구 대상이 되고 있다.

이 물질들이 생체 분해성 고분자 물질로서 사용되기 위해서는 생체내에 투여 되었을때 적절한 분

해 속도를 가져야 하며 사용되는 부위에 따라 적당한 기계적 강도를 유지해야 하고 생체 분해시 유독한 물질을 남기지 않아야 하는 등의 조건을 갖추어야 한다. 따라서 각 중합체들은 분자량이나 결정도 등을 변화 시키거나 공중합체를 형성 시키면 폭넓은 활용성을 가질 수 있다.

특히  $\alpha$ -amino acid와  $\alpha$ -hydroxy acid의 공중합체인 polydepsipeptide에 대한 구조적인 특성을 밝히기 위한 연구는 많이 진행되어 왔다<sup>5~10)</sup>.  $\alpha$ -hydroxy acid계통의 공중합체인 poly(lactide)는 1913년(French Patent 456, 824)에 처음 소개된 이래로 1966년 Kulkarni<sup>11)</sup>와 1967년 Schneider(French Patent 1,478, 694)등에 의해 적당한 수술용 봉합사

<접수 : 1988년 12월 6일>

동국대학교 화학과

Dept. of Chemistry, Dongguk University

\*본 연구는 문교부 학술연구조성비의 지원에 의하여 이루어진 것임.

물질로 보고 되었다.

Lactic acid가 L과 D의 2가지의 광학 이성체를 가지는 것과 같이 고리 이량화물인 lactide 또한 L, D, meso 형태의 광학 이성체를 가진다. D와 L 형태의 단량체로 제조된 고분자는 모두 결정성을 가지는 고중합도의 고분자를 제조할 수 있으나, 체내에 존재하는 젖산이 L 형태를 가지므로 L형태의 poly(L-lactide)가 생체 분해성 고분자로 더 많이 이용된다.

$\alpha$ -Amino acid 계통의 공중합체인 poly(L-glutamic acid)는 체내 이식 후 2~3일이 경과하면 인장 강도를 잃어 흡수되고, collagen이나 합성 흡수성 고분자에 비해 강도가 낮으므로 drug delivery system에 유용하고, 반응성 관능기를 가진 물질임을 Mita<sup>12)</sup>, Feijen<sup>13)</sup> 및 Gregonis<sup>14)</sup>이 연구하였다. 또한 이 물질들은 대단히 생체분해성 화학결합인 ester와 amide기를 가지고 있기 때문에 각각의 단일 중합체의 특성과는 다를 것으로 예상된다<sup>15)</sup>.

이러한 모든 생체 분해성 고분자가 생체 조직내에서 분해되는 거동은 일반적인 결정성 고분자가 용해되는 현상과는 달리 다음과 같은 4단계의 분해 과정을 거치게 된다<sup>16)</sup>.

첫 단계는 수화 현상으로 고분자의 구조에 따라 다르나 이식 후 수분 혹은 수 시간 이내에 수분을 흡수하여 분자간의 상호 작용이나 수소결합이 깨어진다.

둘째 단계는 장력상실 단계로 고분자의 주쇄가 포함되는 공유결합이 절단되어 비가역적으로 강도의 상실이 일어나는데, 고분자의 구조적인 특성에 따라 여러가지 메카니즘으로 일어난다.

세번째 단계는 제 2단계에서의 공유결합 절단 과정이 계속되어 분자량이 감소하고 분자단위까지 분해되어 부분적으로 용해되는 단계이다. 이때 2단계까지는 원래 물질의 고유한 성질이 남아있지만 제 3단계 과정이 끝날 정도에서는 실질적인 물성이 상실되고 흡수가 일어나게 된다.

네번째 단계는 생체조직에 의한 흡수로 물질의 완전한 제거가 일어나는 과정이다.

본 연구에서는 생체분해성 고분자 물질을 합성하기 위하여 의료용 운반지지체로 쓰여온  $\gamma$ -benzyl-L-glutamate를 단량체로 하여 중합방법이 서로 다른 두 물질로 부터 새로운 합성법으로 블록 공중합체를 합성하였다.

양이온 개환중합을 하는  $\alpha$ -hydroxy계통의 L-lactic acid로 만든 L-lactide와 음이온 개환중합을 하는  $\alpha$ -amino acid 계통의 L-glutamic acid로 만든  $\gamma$ -benzyl-L-glutamate NCA를 먼저 개환중합된 poly(L-lactide)의 말단에 amino기를 도입하여  $\gamma$ -benzyl-L-glutamate NCA를 개환시켜 block copoly (L-lactide- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate)를 만들고, 그 공중합체, 중간체 및 단량체들을 적외선과 핵자기공명 흡수 스펙트럼 분석법으로 확인하였다. 또한 합성된 중합체들의 열적 성질을 시차주사 열량계와 열무게 분석법을 이용하였다.

## 2. 실험

### 2-1 시약 및 기기

#### 1) 시약

L-lactic acid(E. Sigma Co.), L-glutamic acid (Junsei chemical Co.), benzyl alcohol등은 특급시약을 그대로 사용하였으며, toluene(E. Merck Co.), tetrahydrofuran(E. Merck Co.), n-hexane(E. Merck Co.)등의 용매들은 금속 Na를 넣고 12시간 환류시킨 다음 증류, 수분을 제거하여 사용하였다.

Stannous octate(American CAN Co.)는 구입한 그대로 사용하였다.

#### 2) 기기

IR스펙트럼은 Nicolet MX-S 적외선 분광기를 사용하여 KBr pellet상에서 얻어진다.

NMR스펙트럼은 Varian T-60A 핵자기 공명 분광기로 내부표준 물질로 TMS를 사용하였고 용매로 deuteriated chloroform(CDCl<sub>3</sub>)을 사용하여 얻었다.

열분석에서 시차주사 열량계는 Perkin-ElmerDSC-4 Model을 사용하였고 열중량 분석기는 Perkin-Elmer TGS-2 Model을 사용하였다.

### 2-2 단량체의 합성

#### 1) L-lactide

온도계, 냉각기 및 진공 연결관으로 장치된 250ml 용 3구플라스크에 L-lactic acid와 ZnO를 교반하여 섞은 후 140°C 상압에서 25mmHg까지 6시간 동안 감압 농축하였다. 그리고 이때 얻어진 저분자량의 poly(L-lactic acid)를 다시 250°C 1mmHg에서 8시간 동안 감압 증류하여 L-lactide를 얻었다.

합성된 L-lactide는 아세트산 에틸로 5회 재결정하였다.

## 2) $\gamma$ -Benzyl-L-glutamate-N-carboxy anhydride

$\gamma$ -Benzyl-L-glutamate( $\gamma$ -BLG)는 L-glutamic acid와 벤젠 알코올을 진한황산 촉매하에서 에스테르화 하여 만들었다.

L-glutamic acid 88.2g, 벤질알코올 144g, 물 78g, 진한황산 116.6g을 70°C의 항온중탕에서 교반하여 30분 후에 투명한 용액이 생기면 1mmHg압하에 탈수 시킨다. 반응물을 sodium bicarbonate수용액으로 중화시켜 침전된 결정을 물로 씻고 더운물을 재결정하여 건조시켰다.

$\gamma$ -Benzyl-L-glutamate N carboxy anhydride( $\gamma$ -BLG NCA)는 포스겐법<sup>17)</sup>으로 하였다. Tetrahydrofuran에 포스겐 이량체인 trichloromethylchloroformate를 아미노산의 당량비로 반응기에 넣어서 40°C에서 1시간 가량 분해시킨 다음  $\gamma$ -BLG NCA를 n-hexane과 아세트산 에틸로 3회 재결정하여 순수한  $\gamma$ -BLG NCA를 합성하였다.

## 2-3 공중합체의 합성

### 1) Poly(L-lactide)

L-lactide bulk 개환중합은 건조된 용기와 질소 분위기에서 실험하였다. 압압 건조한 L-lactide(7.2g)를 마그네틱 stirring bar가 들어있는 건조된 둥근 바닥플라스크에 넣고, 0.5ml의 stannous octate용액을 건조시킨 주사기로 투입 하였다. 반응 용기를 약간 가열한 다음 5분간 1mmHg로 압압하여 stannous octate용액속의 toluene을 제거하고, oil bath 위에서 110°C로 L-lactide가 녹을때 까지 압압하고 70시간 중합하였다.

이때 얻어진 poly(L-lactide)를 클로로포름에 녹인 후 메탄올에 의하여 석출시켰다.

### 2) Poly( $\gamma$ -benzyl-L-glutamate)

금속 Na로 미량의 수분을 제거시킨 7ml의 THF에 순수한  $\gamma$ -BLG NCA 0.21g을 질소 기류하에서 투입하고 교반한 다음 개시제로 0.64mg NaH(57% oil dispersion)를 첨가하여 3시간 동안 중합시켰다. 중합이 완료된 중합물 용액을 에틸알코올에 넣어서 중합체를 침전시킨 다음 여과하여 에틸에테르로 씻어서 건조하였다.

### 3) Block copoly(L-lactide- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate)

환류 장치를 한 둥근플라스크에 poly(L-lactide)

1g을 정제한 benzene 100ml에 완전히 용해시킨 후 1.5ml의 SOCl<sub>2</sub>를 투입하여 40°C에서 30분간 교반을 시킨 다음 1mmHg로 압압하여 미반응 SOCl<sub>2</sub>를 제거한다.

여기에 다시 4-아미노-1-프로판올을 과량 넣고 HCl을 투입한 상태에서 1시간 동안 상온에서 교반하여 poly(L-lactide)에 amino기를 말단에 도입시킨<sup>18, 19)</sup>후 메탄올로 수회 씻은 후 poly(L-lactide)-NH<sub>2</sub>를 벤젠에 넣고  $\gamma$ -benzyl-L-glutamate NCA를 일정한 투입하여 40°C에서 72시간 중합하였다.

중합 물질을 차가운 메탄올로 석출시켜 얻어진 블록 공중합체를 에틸에테르로 씻은 후 상온에서 진공 건조하였다.

## 2-4 공중합체의 열적 성질 측정

### 1) 시차주사 열량계법

Poly(L-lactide), poly( $\gamma$ -benzyl-L-glutamate) 및 블록공중합(L-lactide- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate)의 시료를 각각 5mg씩 취하여 DSC용 알루미늄 용기에 넣고 봉한 후 질소 기류하에서 30°C부터 310°C까지 20°C/min의 가열 속도로 온도를 올리면서 열량변화를 측정하였다.

### 2) 열 무게 측정법

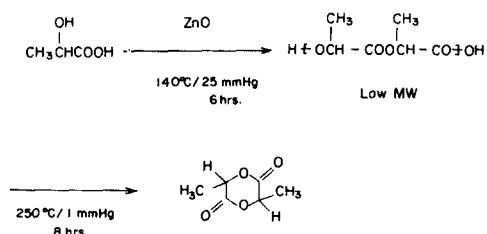
Poly(L-lactide), poly( $\gamma$ -benzyl-L-glutamate) 및 block copoly(L-lactide- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate)의 시료를 각각 5~10mg씩 취하여 백금 용기에 넣고 45cc/min 유속의 질소 기류하에서 30°C부터 500°C까지 20°C/min로 온도를 상승 시키면서 온도 변화에 따른 무게 감소량을 측정하였다.

## 3. 결과 및 고찰

### 3-1 단량체인 확인

#### 1) L-lactide

출발물질인 L-lactic acid로부터 L-lactide를 다음과 같이 합성하고 확인 하였다<sup>20~21)</sup>.



출발물질 및 생성물질의 IR 및 NMR스펙트럼을 그림 1, 2 및 그림 3에 나타내었다.

그림 1에서  $\nu_{O-H}3400\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{C-H}2930\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{C=O}1750\text{cm}^{-1}$  및  $\nu_{C-O}1240\text{cm}^{-1}$  등의 피이크를 보였으나 그림 2에서  $\nu_{O-H}3400\text{cm}^{-1}$ 의 피이크가 나타나지 않았으며,  $\nu_{C-H}2970\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{C=O}1775\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{C-O}1235\text{cm}^{-1}$  및 L-lactide의 특성고리 피이크가  $935\text{cm}^{-1}$ 에서 나타나며, 그림 3에서  $\delta 1.75(-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-)$ ,  $\delta 5.2(-\text{CH}-)$

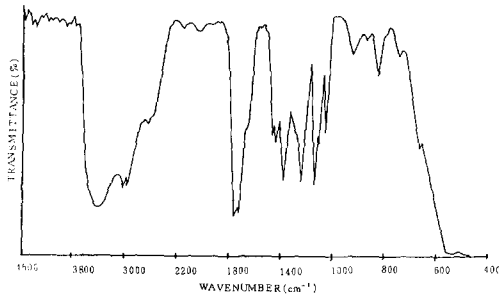


그림 1 FT-IR spectrum of L-lactic acid

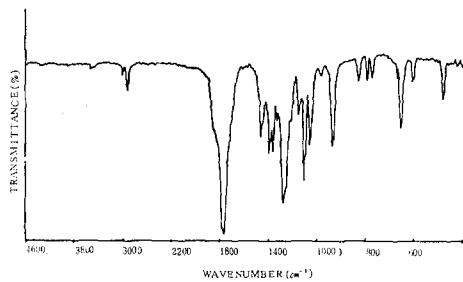


그림 2 FT-IR spectrum of L-lactide

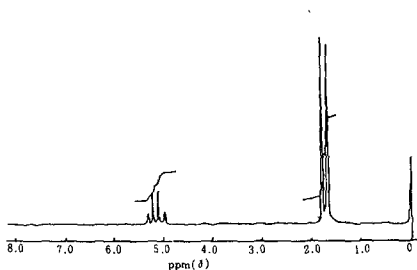
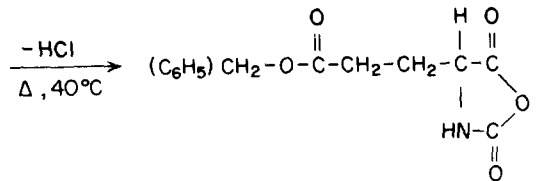
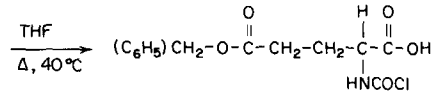
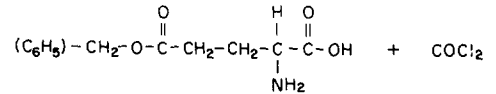
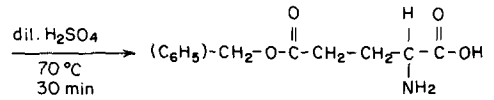
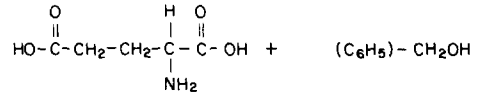


그림 3 NMR spectrum of L-lactide

CO-) 등의 피이크가 나타난 것으로 L-lactide가 합성 되었음을 확인하였다.

## 2) $\gamma$ -Benzyl-L-glutamate NCA

출발물질인 L-glutamic acid를 사용하여 protecting group인 벤질알코올을 도입하여  $\gamma$ -benzyl-L-glutamate NCA를 다음과 같이 합성하고 확인하였다<sup>22-23</sup>).

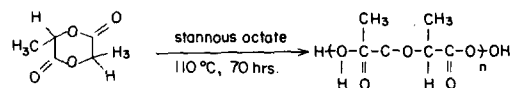


출발물질 및 생성물질의 IR스펙트럼을 그림 4 및 그림 5에 나타내었다. 그림 4에서  $\nu_{C=O}1750\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{N-H}3100\text{cm}^{-1}$  및 벤젠고리 특성 피이크가  $1475\text{cm}^{-1}$ 와  $1600\text{cm}^{-1}$ 에서 나타났다.

그림 5에서  $\nu_{N-H}3400\text{cm}^{-1}$ ,  $1750\text{cm}^{-1}$ 의 고리형 이차아민 그리고 NCA고리를 나타내는  $1860\text{cm}^{-1}$ , 무수물의  $1790\text{cm}^{-1}$  피이크가 나타난 것으로  $\gamma$ -BLG가 합성 되었음을 확인하였다.

## 중합체인 확인

1) Poly(L-lactide)를 stannous octate개시제로  $110^\circ\text{C}$ 에서 다음 반응식과 같이 bulk 개환중합을 시켰으며 이때 합성된 공중합체의 IR스펙트럼을 그림 6에 나타내었다.





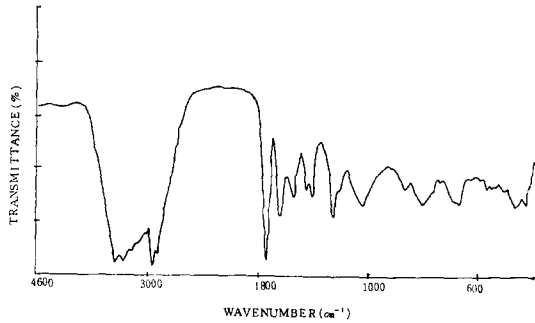


그림 8 FT-IR spectrum of coupling agent treated poly(L-lactide)

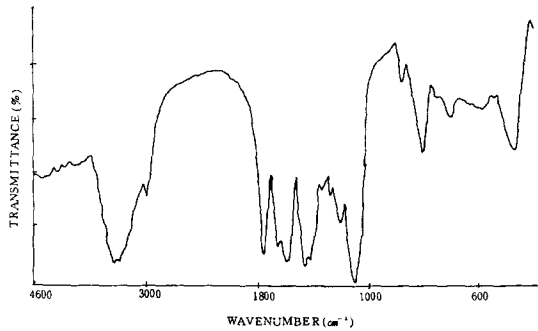
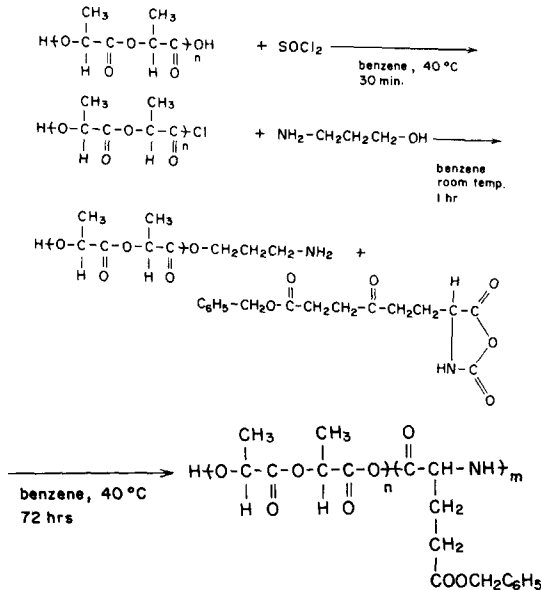


그림 9 FT-IR spectrum of block copoly(L-lactide-γ-benzyl-L-glutamate)



공액합체의 합성 실험

1) 시차주사 열량계법

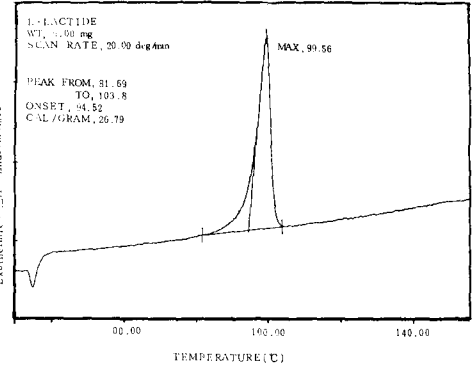


그림 10 DSC thermogram of L-lactide

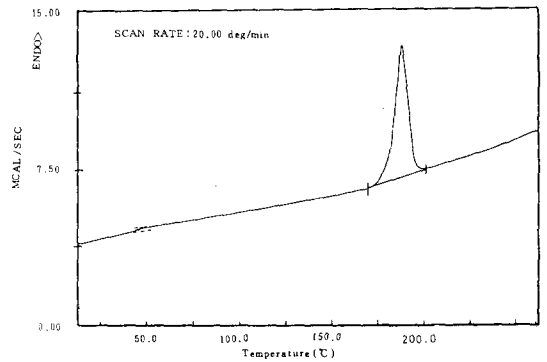


그림 11 DSC thermogram of poly(L-lactide)

시차주사 열량계는 일정한 압력 및 부피에서 온도 변화에 따른 열 용량의 변화량,  $[(dq/dt)\Delta t] = 0$  즉, 시간에 대한 엔탈피 변화량  $dH/dt$ 를 측정하는 방법으로 측정하고자 하는 시료와 표준 시료에 별개의 가열 장치를 설치하여 두 시료 사이의 온도 차이가 측정되면 이를 보상하기 위해 각기 다른 열 에너지를 가하여 같은 온도로 유지시키기 때문에 열 용량의 절대치를 측정할 수 있다<sup>25)</sup>.

$\Delta H_t$ 를 구하기 위해 표준 시료 Indium을 사용하였고 중합에 사용한 단량체 L-lactide의 DSC곡선을 그림 10에 나타내었다. Poly(L-lactide), poly( $\gamma$ -benzyl-L-glutamate), block copoly(L-lactide- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate)등의 DSC thermogram은 그림 11, 그림 12, 그림 13에 나타내었다.

여기에 poly(L-lactide)와 poly( $\gamma$ -benzyl-L-glutamate)의 녹는 점은 각각 171.1°C와 100.4°C였으며, block copoly(L-lactide- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate)는 녹는점이 168.4°C와 117.2°C로 두개의 값을 보여주었다.

DSC thermogram 결과로부터 용융 분해 엔탈피 및 엔트로피 값을 표 1에 나타내었다.

표 1의 결과로부터 poly(L-lactide)가 poly( $\gamma$ -benzyl-L-glutamate)보다 엔탈피 변화가 큰 것으로 나타났는데 이는  $\gamma$ -benzyl-L-glutamate에 bulky 한 측쇄가 존재하고, poly(L-lactide)는 선형구조로

있기 때문이다.

2) 열 무게 측정

열 무게 측정법은 온도에 따른 시료의 중량 변화를 열 천칭에 의하여 측정하는 방법이다. 이러한 열 무게 측정법으로 얻은 곡선의 모양에 따라 반응 차수 및 빈도 계수를 결정 할 수 있고 고분자 물질의 열 분해 메카니즘이나 열 안정성을 규명 할 수 있다.

열 분해시의 활성화 에너지를 구하는 방법에는 Freeman-Carroll법<sup>26)</sup>, Kissinger법<sup>27)</sup> 및 Ozawa법<sup>28)</sup> 등이 있으나 이 논문에서는 Freeman-Carroll법을 이용하였다.

Poly(L-lactide), poly( $\gamma$ -benzyl-L-glutamate), block copoly(L-lactide- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate)에 대한 TGA 곡선을 그림 14에 나타내었다.

이 곡선의 결과로부터 구한 활성화 에너지를 표 2에 실었고 그림 15, 16, 17 및 그림 18에 도시하였다.

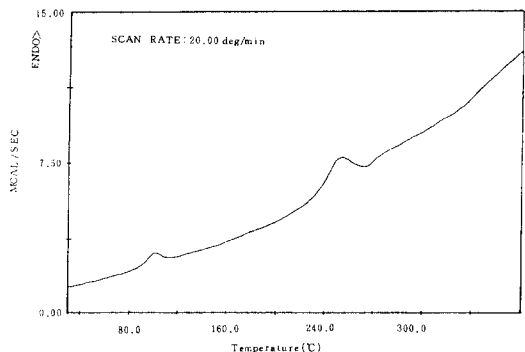


그림 12 DSC thermogram of poly( $\gamma$ -benzyl-L-glutamate)

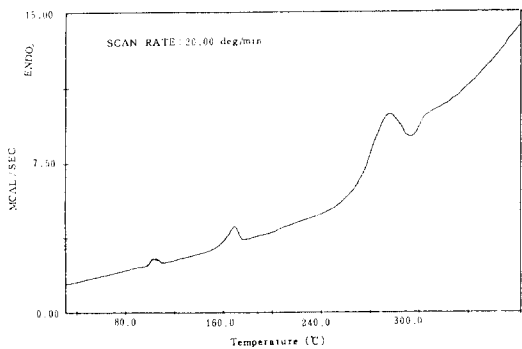


그림 13 DSC thermogram of block copoly(L-lactide- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate)

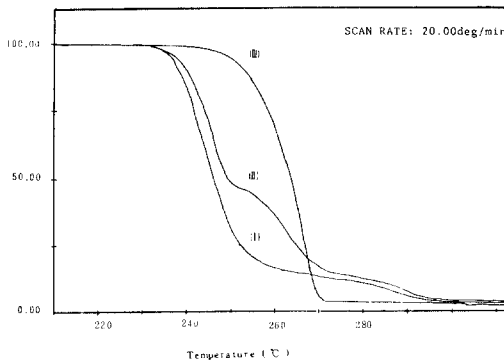


그림 14 TG curves of poly(L-lactide), poly( $\gamma$ -benzyl-L-glutamate), and block copoly(L-lactide- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate)

표 1 Enthalpy and entropy changes associated with the endothermic transition of polymers

| Polymers                            | Dmax(°C) | Tm(°C) | $\Delta H(\text{cal/g})$ |        | $\Delta S(\text{cal/g}\cdot\text{K})$ |
|-------------------------------------|----------|--------|--------------------------|--------|---------------------------------------|
|                                     |          |        | Tm                       | Decomp |                                       |
| Poly(L-lactide)                     | 267.5    | 171.1  | 14.4                     | 1.1    | $8.42 \times 10^{-2}$                 |
| Copoly(L-lactide)                   | 291.8    | 168.4  | 16.8                     | 3.8    | $9.98 \times 10^{-2}$                 |
| - $\gamma$ -BLG)                    |          | 117.2  | 2.3                      | 33.2   | $1.96 \times 10^{-2}$                 |
| Poly( $\gamma$ -benzyl-L-glutamate) | 250.9    | 100.4  | 0.9                      | 19.3   | $9.01 \times 10^{-3}$                 |

Dmax ; maximum decomposition temperature

Tm ; melting temperature

표 2 The activation energies of polymers by Freeman and Carroll method

| Polymers                      | IDT(°C) | Dmax  | Temperature | Ea(cal/deg mole) |
|-------------------------------|---------|-------|-------------|------------------|
| Poly(L-lactide)               | 245.1   | 265.7 | 250.2-269.6 | 26.8±0.3         |
| Copoly(L-lactide<br>-γ-BLG)   | 255.0   | 257.3 | 248.3-268.2 | 24.9±0.3         |
| Poly(γ-benzyl-L<br>glutamate) | 235.7   | 251.4 | 239.2-260.5 | 22.4±0.3         |

Dmax ; maximum decomposition temperature

IDT ; initial decomposition temperature

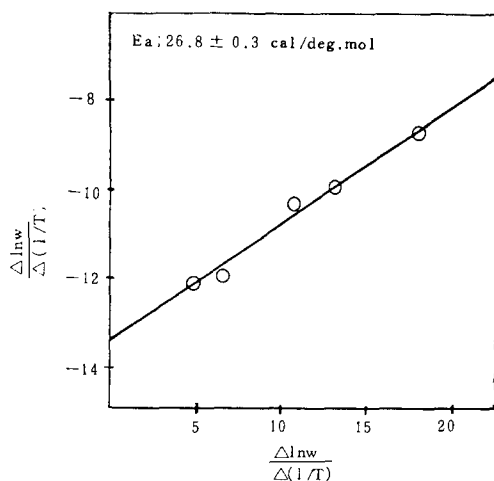


그림 15 The activation energy of poly(L-lactide) by Freeman and Carroll method

여기서 poly(L-lactide)가 poly(γ-benzyl-L-glutamate)보다 열안정성이 좋은 것으로 나타났는데 이는 poly(γ-benzyl-L-glutamate)의 측쇄에 존재하는 bulky한 group에 기인하는 것으로 고찰된다. 또한 블록 공중합체의 경우 1차적으로 poly(γ-benzyl-L-glutamate)에 의한 분해가 일어나며 2차적으로 poly(L-lactide)에 의한 분해가 일어났는데 이때의 최대분해 온도는 poly(L-lactide)의 경우 약간 떨어지는 경향을 보였다.

이러한 결과는 분해 온도가 각각 poly(L-lactide)는 265.7°C, poly(γ-benzyl-L-glutamate)는 251.4°C, 블록 공중합체에는 poly(γ-benzyl-L-glutamate)에 의한 것으로 253.2°C, poly(L-lactide)에 의한 것으로 257.3°C로 나타내주고 있다.

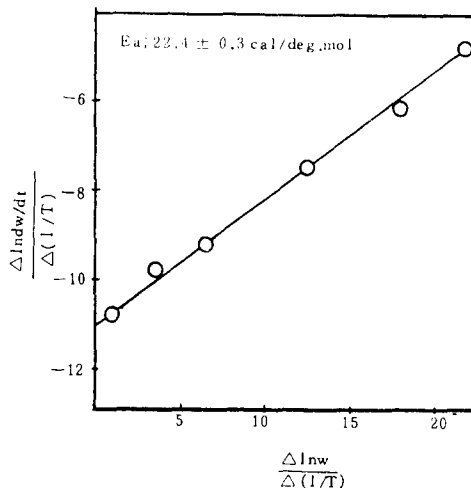


그림 16 The activation energy of poly(γ-benzyl-L-glutamate) by Freeman and Carroll method

#### 4. 결 론

L-lactide와 γ-benzyl-L-glutamate N carboxy anhydride를 먼저 L-lactide를 개환중합하여 말단에 amino기를 도입시키고 γ-benzyl-L-glutamate를 개환중합하여 합성하였으며 생성된 중합체 및 공중합체들을 IR 및 NMR로 확인하고 시차주사 열량계 및 열 무게 측정법으로 열적 성질을 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 양이온 개환중합을 하는 L-lactide와 음이온 개환중합을 하는 γ-benzyl-L-glutamate NCA를 공중합시키기 위해 poly(L-lactide)의 말단에 있는 -OH기를 -NH<sub>2</sub>로 치환시킨 다음 개환중합시켜



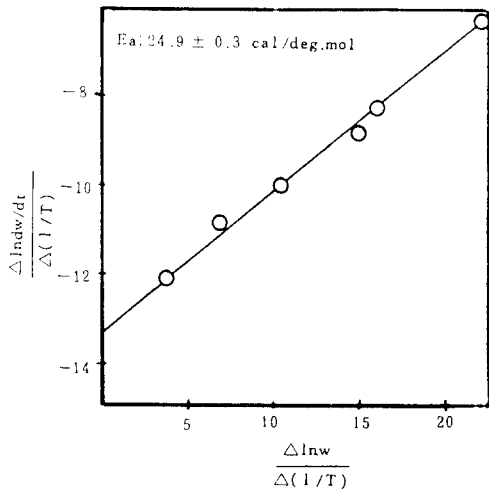


그림 17 The activation energy of block copoly (L-lactide- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate) by Freeman and Carroll method(First melting)

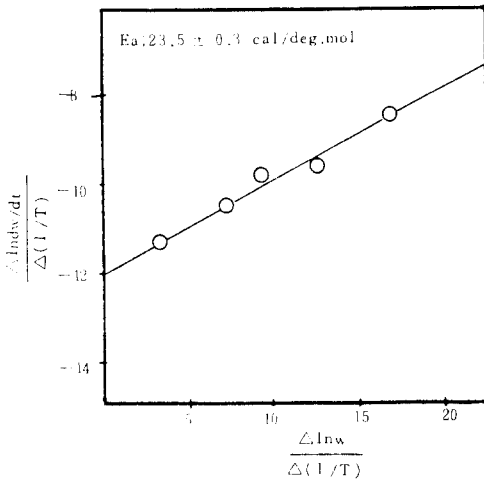


그림 18 The activation energy of block copoly (L-lactide- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate) by Freeman and Carroll method(Second melting)

블록 공중합체를 얻을 수 있다.

2. Poly( $\gamma$ -benzyl-L-glutamate)에 존재하는 주쇄의 단위보다 더 큰 bulky한 측쇄의 영향으로 선형 구조인 poly(L-lactide)가 더 열 안정성이 있었다.

3. Block copoly(L-lactide- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate)는 TG 곡선에 무정형 공중합체에서 나타나지 않는 2차 분해가 일어남을 확인하였고, 열분해시의 블록

공중합체 활성화 에너지는 1차 분해시  $23.5 \pm 0.3$  cal/deg mol, 2차 분해시  $24.9 \pm 0.3$  cal/deg mol이었다.

### 참 고 문 헌

- 1) J. Kopeck, K. Ulbrich, *Prog. Polym. Sci.*, 9, 1, 1983.
- 2) R. Langer, N. Peppas, *J. Macromol. Sci., Rev. Macromol. Chem. Phys.*, C23, 61, 1983.
- 3) J.W. Hodge, Jr., *U.S. Nat. Inform Serv. AD Rep. 742719*, 1979, *Chem. Abstr.* 77, 135063m, 1972.
- 4) L.C. Anderson, D.L. Wise, J.F. Howes, *Contraception* 13, 375, 1976.
- 5) D. Nissen, Ch. Gilon, M. Goodman, *Macromol. Chem., Suppl.*, 1, 23, 1975.
- 6) M. Goodman, *J. Polym. Sci., Polym. Symp.*, 62, 173, 1978.
- 7) B. Ridge, H.N. Rydon, C.R. Snell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2041, 1972.
- 8) F.H.C. Stewart, *Aust. J. Chem.*, 21, 1639, 1968.
- 9) F.H.C. Stewart, *Aust. J. Chem.*, 22, 1291, 1968.
- 10) H. Kunz, K. Lorenz, *Angew. Chem.*, 92, 953, 1980.
- 11) R.K. Kulkarni, K. Pani, C. Neuman, and F. Leonard, *Poly(Lactic acid) for Surgical Implants, Technical Report 6608, Walter Reed Medical Center, Washington, D.C.* 1966.
- 12) S. Mitra, M. Van Dress, J.M. Anderson, R. V. Petersen, D. Gregonis, and J. Feijen, *ACS Polym. Prepr.* 20(2), 32~34, 1979.
- 13) J. Feijen, D. Gregonis, C. Anderson, R.V. Petersen, and J. Anderson, *J. Pharm. Sci.*, 69, 871~872, 1980.
- 14) D. Gregonis, J. Feijen, J. Anderson, and R. V. Petersen, *ACS Polym. Prepr.* 20(1), 612~614, 1979.
- 15) D.K. Gilding, "Biodegradable Polymers in Biocompatibility of clinical Implant Materials", Ed. by Williams, CRC Press, Boca Raton, Florida, Vol. II, 1981.
- 16) R.L. Kronenthal, "Polymers in Medicine and Surgery", in "Polymer Science and Techno-

- logy", Vol. 8, Plenum Press, New York, 1974.
- 17) R.B. Woodward and Coh, Schram, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1551, 1947.
- 18) M. Mutter, *Tetrahedron Lett.*, 31, 2839, 1978.
- 19) K. Kugo, A. Ohji, T. Uno, and J. Nishino, *Polym. J.*, 19, 375, 1987.
- 20) R.K. Kulkarni, K.C. Pani, C. Neuman and F. Leonard, *U.S. Nat. Tech. Inform. Serv. AD Rept.*, No. 636, 716, 1969.
- 21) R.G. Sinclair and G.H. Gynn, *U.S. Nat. Tech. Inform. Serv. AD Rept.*, No. 748, 411, 1972.
- 22) K.Y. Kim and Y.M. Lee, *Polymer(Korea)* 4, 499, 1980.
- 23) A.C. Farthing, *J. Chem. Soc.* 3213, 1950.
- 24) E.R. Blout and A. Asadourian, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 955, 1956.
- 25) W.W. Wendlant, "Thermal Methods of Analysis", 2nd Ed. John Wiley & Sons Inc., N. Y., 1974.
- 26) E.S. Freeman and B. Carroll, *J. Polym. Sci., Part C*, 6, 183, 1963.
- 27) H.E. Kissinger, *Anal. Chem.*, 21, 1702, 1957.
- 28) T. Ozawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 38, 1881, 1965.