

상 분리법을 이용한 Poly(L-lactic acid) Scaffold 제조에 미치는 Pluronic의 영향

김고은 · 김현도 · 이두성[†]

기능성 고분자 신소재 연구센터, 성균관대학교 고분자공학과
(2002년 9월 2일 접수, 2002년 11월 12일 채택)

Effect of Added Pluronic on Fabrication of Poly(L-lactic acid) Scaffold via Thermally-Induced Phase Separation

Go Eun Kim, Hyun Do Kim, and Doo Sung Lee[†]

Center for Advanced Functional Polymers, Department of Polymer Science and Engineering,
Sungkyunkwan University, Suwon, Kyungki 440-746, Korea

[†]e-mail: dslee@skku.ac.kr

(Received September 2, 2002; accepted November 12, 2002)

요약: 미량의 Pluronic이 첨가된 PLLA/1,4-dioxane/water의 삼성분계상을 온도 변화로 유도된 상 분리법을 이용하여 10~300 μm 의 공극 크기를 가지며 공극 간의 연결성이 우수한 PLLA 다공성 지지체를 제조하였다. 순수한 PLLA 용액에 Pluronic을 첨가하면 상 분리 온도가 P-123 < F-68 < F-127 순서로 순차적으로 상승한다. 이는 Pluronic의 양 말단 사슬인 PEO의 영향으로 상 분리 진행이 촉진되기 때문이다. 상 분리 온도의 상승으로 스피노달 영역을 증가시켜 높은 온도에서 상 분리 유도가 가능하게 된다. 또한 상 분리 진행 시간 동안에는 계면에 흡수된 Pluronic이 거대 구조를 안정화시켜 상 분리 진행 속도를 지연시키게 된다.

ABSTRACT : Regular and highly interconnected macroporous poly(L-lactic acid)(PLLA) scaffolds with pore size of 10~300 μm were fabricated through thermally induced phase separation of a PLLA-dioxane-water ternary system in the presence of a small amount of Pluronic. Addition of Pluronic to the ternary system raised the cloud-point temperature curve in the order of P-123 < F-68 < F-127. The Pluronic act as nuclei for the phase separation. This assistance is enhanced with increasing length of the hydrophilic PEO blocks in the Pluronic molecules. Liquid-liquid spinodal phase separation was induced at higher temperatures in the systems containing Pluronic because the spinodal region is raised to higher temperature. The absorption of Pluronic onto the interface stabilizes a macro scale structure and increases the interconnection of pores.

Keywords : highly interconnection, Pluronic, PLLA-dioxane-water, PEO block, spinodal region.

서 론

생체조직공학은 생명과학과 공학의 기본 개념과 기술을 통합 응용하여 생체 조직의 구조와 기능 사이의 상관관계를 이해하고 나아가서 생체 조직의 대용품을 만들어 이식함으로써 우리 몸의 기능을 유지, 향상 또는 복원하는 것을 목적으로 하는 응용 학문이다.¹

생체 외에서 이식되어질 대용품을 인공적으로 재생시키기 위해 손상된 생체 조직을 복원하기 위해서는 세포를 접착, 분화시켜 생체 내에서의 삼차원적인 조직으로 재생할 수 있도록 도와주는 다공성 지지체가 필요하다.²⁻⁴ 특히 유교적 사상을 지녀 장기 기증자가 절대적으로 부족한 우리나라의 경우에는 조직 재생을 위한 연구 개발이 더욱 시급하다고 할 수 있다. 생체 조직 재생을 위한 재료로는 콜라겐과 같이 인체 내에 존재하는 천연 재료와 각종 고분자로 대표되는 인공 재료가 있다. 어떤 재료든 생체 재료로 사용되기 위해서는 갖추어야 될 요건이 있는데 첫 번째로 기본적인 세포가 흡착하여 성장 및 분화하여 조직으로서의 기능을 발휘할 수 있는 3차원적 다공성 지지체 (scaffolds) 구조를 가져야 한다는 것이다. 두 번째로는 이식된 세포와 숙주 세포 사이에 위치하는 중간 장벽 (interface)으로써의 역할을 할 수 있어야 하며 세 번째로 이식된 세포가 충분히 조직으로서의 계 기능과 역할을 하게 된 다음에는 필요에 따라 생체 내에서 생분해되어 없어질 수 있는 생분해성 물질이어야 한다는 것이다.¹

위의 조건을 만족시키는 재료로 FDA 승인을 받은 polylactide(PLA)와 poly glycolic acid(PGA)와 공중합체인 poly(lactic acid-co-glycolic acid)(PLGA)와 같은 생분해성 고분자를 이용한다. 이런 고분자를 이용한 3차원적 다공성 지지체 구조를 얻기 위한 방법으로는 단결정 소금을 혼합하여 건조한 후 소금을 물에 용해시켜 내는 염 침출법 (solvent-casting and particulate-leaching method),^{5,6} CO₂ 가스를 이용하여 고분자를 팽창시켜 제조하는 발포염법 (gas-foaming method),⁷ 고분자 섬유를 부직포로 만들어 고분자 체(mesh)로 제조하는 fiber extrusion법, 고분자 용액과 물을 혼합하여 유화 용액으로 제조한 후 액체 질소로 급냉시켜 동결 건조시키는 유화 동결법 (emulsion-freeze drying method)과^{8,9} 고분자의

용매와 비용매 간의 온도에 따른 상 분리 거동을 이용하는 상 분리법 (thermally induced phase separation method) 등이^{10,11} 있다.

Figure 1은 고분자-용매에 관한 일반적인 상 분리도이다. 동일한 농도의 용액이라 할 지라도 상 분리가 준안정 영역인 A 지점에서 진행되었을 때와 불안정 영역인 B 지점에서 진행되었을 때, 핵 생성과 성장과정이나 스피노달 분해 과정으로 각기 다른 상 분리 거동을 보인다. 다시 말해서 액-액 상 분리 거동에서 바이노달 곡선 아래 영역인 A에서는 일반적으로 분산 구조를 보인다. 그러나 스피노달 곡선의 아래 영역인 B 지점에서는 두 상 간 연결된 망상 구조를 갖게 되는데 이는 액-액 상 간의 연결성을 이루는 스피노달 분해 과정을 따르기 때문이다.¹³ 상 분리법은 위와 같은 상 분리 거동 차를 이용하는 방법으로 비교적 이성분계 상에 적용하여 우수한 공극 간 연결성을 갖는 막을 제조하는데 이용되어 왔다. 그러나 최근엔 고분자-용매-비용매의 삼성분계 상에 적용하므로 인해 공극 간 망상 구조를 갖는 3차원적 다공성 지지체 제조하여 세포 배양을 위한 조직태양에 이용하려는 노력이 대두되고 있다.^{9,10,14,15} 실제로 PLLA/1,4-dioxane/water 용액과 같은 삼성분계에서 액-액 상 분리를 유도하여 공극 간의 연결성을 갖는 다

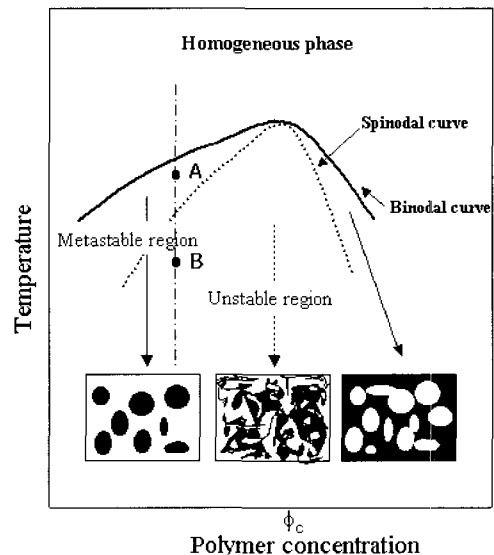


Figure 1. Schematic phase diagram.

공성 지지체를 만들 수 있었다.¹⁶ 그러나 조직 세포 배양을 위한 공극 크기를 갖을 수 없었다.¹⁸ 이런 공극 크기성장이라는 문제점은 Pluronic과 같은 계면활성제나 다른 첨가물을 첨가하여 해결될 수 있는 가능성을 시사하였다.^{9,17}

본 연구에 앞 선 연구를 통해 순수한 PLLA/1,4-dioxane/water 용액을 상 분리법에 적용하여 공극 크기가 50~80 μm 이고 공극 간의 우수한 연결성을 갖고 있는 다공성 지지체를 제조할 수 있었다. 하지만 PLLA 용액 (dioxane/water = 87/13, by wt)을 스피노달 영역의 낮은 온도에서 상 분리를 유도할 경우 분리된 두 상중에서 PLLA의 농도가 높은 상 안에서 PLLA의 부분적 결정화로 인해 겔 형성이 된다는 것을 알 수 있었고, 이 용액의 상 분리 거동은 액-액 상 분리에 의해 영향을 받게 됨을 확인할 수 있었다.^{16,18} 이에 본 연구 과제를 통해 결정화를 억제하는 방법으로 표면의 장력을 줄이는 계면활성제 역할을 하는 Pluronic을 첨가해 보고자 하였다. 미량의 Pluronic의 첨가에 따른 상 분리도 변화와 공극 형태의 변화와 Pluronic 분자의 구조적 특징이 다공성 지지체의 모폴로지 변화에 미치는 영향을 알아보 고자 하였다

실 험

시 약, 고분자는 poly(L-lactic acid) (PLLA, $M_w=218000$, PDI=1.55, Shimadzu)를 사용하였고 1,4-dioxane는 용매로 2차 증류수는 비용매로 사용하였다. 첨가제로는 Pluronic (poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene)-poly(oxyethylene)) 중 F-127, F-68, P-123 (BASF) (Table 1)를 정제 없이 사용하였다.^{18,19}

흐림점 온도 측정. 미량의 Pluronic (F-127, F-68, P-123)가 첨가된 삼성분계(PLLA-dioxane-water)상에서의 상 분리도는 시각적으로 혼탁해지

는 온도로 측정하였다. 샘플은 4-mL vial에 전체 용액에 대해 7 wt% 미만의 여러 농도로 PLLA를 정량한 후 각각의 Pluronic(F-127, F-68, P-123)를 0.1, 0.5, 0.9 wt%의 농도로 첨가하여 1,4-dioxane/water의 혼합 용매에 시료를 준비하였다. 1,4-Dioxane/water의 혼합 용매의 조성비율은 무게비로 90/10, 88.5/11.5, 87/13, 86/14의 혼합액을 사용하였다. 준비된 시료는 예상되는 상 분리 온도보다 약 15 $^{\circ}\text{C}$ 높은 온도에서 자석교반기를 이용하여 단일상 용액으로 만들었다. 단일상 용액을 각 1 $^{\circ}\text{C}$ 에 10분씩 유지한 후에 다시 온도를 낮추며 관찰하여 혼탁해지기 시작하는 점을 상 분리 온도로 결정하였다. 오차범위는 ± 1 $^{\circ}\text{C}$ 였다.

Scaffolds 제조. 4-mL vial에 PLLA를 정량한 후 1,4-dioxane/water 혼합용매(87/13, wt/wt)에 용해한 후에 Pluronic을 첨가하였다. 이 때 PLLA는 용액의 4.5 wt%로 고정시켰으며 63 $^{\circ}\text{C}$ 에서 교반하여 단일상 용액으로 제조하였다. 이 용액을 상 분리 온도보다 15 $^{\circ}\text{C}$ 높은 온도에서 수 분 간 유지하다가, 일정한 상 분리 유도 온도로 냉각시킨 후 그 온도에서 원하는 상 분리 진행 시간 (2, 5, 10, 30, 60, 120 분) 동안 방치하였다. 일정시간 경과 후에 샘플을 액체 질소로 급랭시켜서 시간에 따른 상 분리 형태를 고정시켰다. 액체 질소에서 한 시간 동안 충분히 냉동시킨 후 vial의 상충부를 전기 칼을 이용하여 잘라 버리고 -77 $^{\circ}\text{C}$, 7 mTorr에서 3일간 동결 건조하였다. Pluronic의 첨가 없이 제조된 PLLA 다공성 지지체와 비교하였다.

모폴로지 분석. PLLA 다공성 지지체의 내부 형태는 주사전자현미경(SEM, Hitachi S-2150)으로 단면을 취하여 관찰하였다.

결과 및 고찰

상도. PLLA/1,4-dioxane/water 용액에 대한 상 분리 온도는 용액이 UCST(upper critical solution temperature)거동을 보이므로 온도를 낮춰가며 시각적으로 혼탁해지는 온도로 결정한다. 위 삼성분계 상의 혼탁 정도는 시각적으로 판단이 가능할 만큼 빠르고 확연하게 나타난다. 이는 액-액 상 분리가 고-액 상 분리보다 우세하여 액-액 재혼합에 의한 혼탁

Table 1. Pluronic

code	PEO-PPO-PEO	molecular weight	N_{PO}/N_{EO}
P-123	20-69-20	5750	1.7
F-68	76-30-76	8400	0.2
F-127	99-69-99	12600	0.35

정도가 빠르게 증가되기 때문이다.¹⁴ 이를 통해 액-액 상 분리에 의해 진행되는 상 분리 거동은 혼합 용매 간의 혼합 비율에 따른 변화가 나타날 것임을 예상할 수 있다. Figure 2에서 PLLA/1,4-dioxane/water 용액에 F-68를 0.5 wt%로 첨가하고 혼합 용매 간 비율에 따른 상 분리 온도를 측정하였다. Figure 2에서 보여지는 것처럼 비용매인 물 함량이 10 wt%에서 14 wt%로의 4 wt% 변화에도 30 °C 이상의 상 분리 온도가 차이를 나타냈다. 이를 통해 본 삼성분계 상에서 상분리 온도는 혼합 용매, 특히 물의 함량에 민감하게 반응함을 알 수 있었다.

1,4-Dioxane/중류수 간의 혼합 용매 비율은 Figure 2의 결과를 고려하여 상 분리 온도가 다공성 지지체 제조에 적절한 87/13으로 고정시켰다.

PLLA/1,4-dioxane/water의 삼성분계 상에 F-68를 각기 다른 농도로 첨가한 후 이에 따른 상 분리 온도 변화를 측정하였다. Figure 3은 F-68를 PLLA 용액의 0.1, 0.5, 0.9 wt% 농도로 첨가하여 상 분리 온도 변화를 본 것이다. PLLA/1,4-dioxane/water 용액에 각기 다른 농도의 F-68를 첨가하였을 때 고분자 농도에 따른 상 분리 곡선의 형태 변화는 없었고 단지 F-68의 첨가 농도 증가와 상 분리 온도 상승이 비례함을 볼 수 있었다. Figure 3에서 보여지는 것처럼

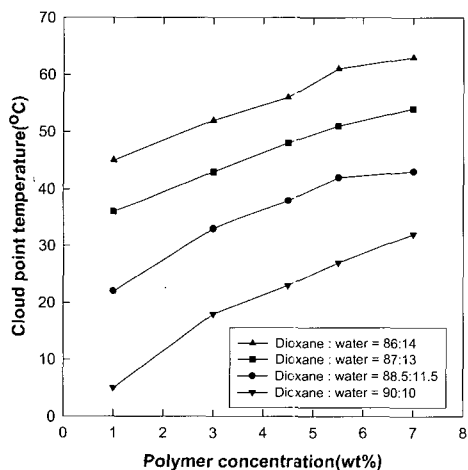


Figure 2. Cloud-point temperature at various compositions of solvent mixture containing 0.5 wt% of F-68. 1,4-Dioxane/water wt. ratio, (▲) 86/14, (●) 87/13, (▼) 88.5/11.5, (■) 90/10.

PLLA/1,4-dioxane/water 용액의 상 분리 온도에 영향을 줄 수 있다는 것을 알 수 있었다. 그러나 0.1 wt% 이상의 F-68 농도가 첨가되면 비교적 첨가량에 비례하여 상 분리 온도가 상승했다. 이는 상 분리 온도 상에서는 친수성-소수성에 의한 계면활성제 효과가 극미량의 F-68이 첨가되었을 때 나타나며 그 이상의 농도가 첨가될 시에는 제 삼성분으로 작용하게 된다는 것

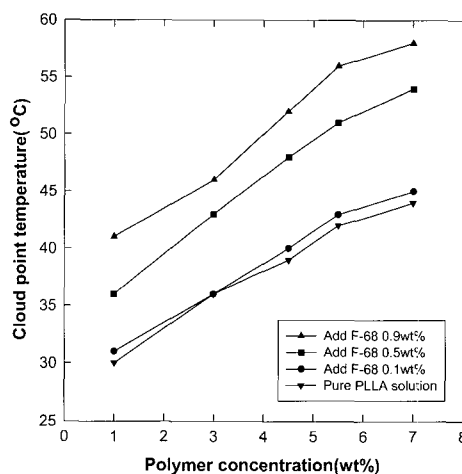


Figure 3. Concentration dependence of cloud-point temperature of F-68.

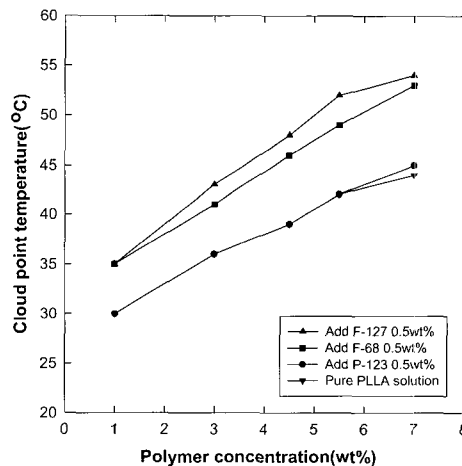


Figure 4. Cloud-point temperature of (●) PLLA/1,4-dioxane/water solution and Pluronic, (▲) F-127, (■) F-68, (▼) P-123.

을 의미한다.

Figure 4에선 각기 다른 세 종류의 Pluronic, F-127(소수성/친수성 : 0.35), F-68 (0.2), P-123 (1.7)를 PLLA/1,4-dioxane/water 용액에 첨가하였을 때의 상 분리 온도 변화를 살펴보았다. 동일한 농도(용액의 0.5 wt%)로 F-127, F-68, P-123을 첨가하였을 때 상 분리 온도 곡선이 $P-123 < F-68 < F-127$ 의 순서로 상승하는 것을 볼 수 있다. 이런 현상은 소수성의 PPO기와 친수성인 PEO기를 모두 포함하는 Pluronic의 분자적 구조로 인해 나타난다. 이성분계나 삼성분계에서 계면 활성제의 분자 크기 상 분리 domain 크기와 유사할 경우에는 계면활성제가 상 분리 거동을 촉진시킨다.^{20,21} 본 실험 중에 사용한 Pluronic(F-127, F-68, P-123)는 양 말단에 중앙의 소수성인 PPO기를 감쌀 수 있는 충분히 긴 사슬의 친수성 PEO기를 가지고 있으며 사용된 F-127, F-68, P-123 모두 상 분리 진행의 새로운 변수로 작용할 수 있을 만큼의 고분자량 (> 5000, Table 1)을 지니고 있어 상 분리 온도가 첨가물이 들어가지 않은 PLLA/1,4-dioxane/water 용액보다 증가된 것이다. 또한 PEO 사슬 길이의 증가 순서와 상 분리 온도 상승 순서인 $P-123 < F-68 < F-127$ (양 말단 PEO의 전체 분자량: 1760, 6688, 8712)와 일치함을 확인할 수 있었다.

상 분리 유도 온도와 진행 시간에 따른 모폴로지 변화. 상 분리법을 통해 제조되는 다공성 지지체의 최종 형태는 상 분리 온도로부터 얼마나 떨어진 온도에서 상 분리를 유도했느냐에 따른 열역학적 성질과 그 온도에서의 상 분리 진행 시간에 따른 동역학적 성질에 의해 결정된다. 이에 본 연구에서는 각각의 Pluronic을 첨가하여 상 분리 유도 온도와 그 온도에서의 상 분리 진행 시간을 변화시켜 이에 따른 다공성 지지체의 형태 변화를 관찰하였다. 다시 말해서 Pluronic이 첨가된 PLLA/1,4-dioxane/water 용액에서 Pluronic 종류와 농도, 상 분리 유도 온도, 상 분리 진행 시간이 액-액 상 분리에 미치는 영향을 다공성 지지체의 모폴로지 변화로 관찰하였다.

Figure 5는 4.5 wt%의 PLLA 용액에 F-127 0.5 wt%을 넣고 각각의 상 분리 유도 온도(45 °C, 35 °C, 30 °C)에서 상 분리 진행 시간에 따른 형태 변화를 보여준다. 흐림점 온도가 48 °C인 용액을 Figure 1

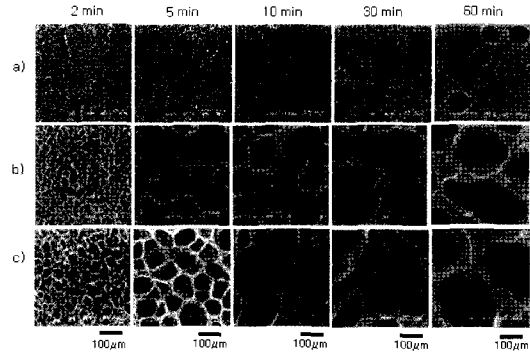


Figure 5. SEM micrographs of scaffolds prepared by PLLA solution containing F-127(0.5 wt%) as a function of aging time at quenching temperature, (a) 45 °C, (b) 35 °C, and (c) 30 °C.

의 A지점인 바이노달 영역(45 °C)으로 온도를 내렸을 때 Figure 5의 (a)처럼 시간에 따른 공극의 크기 변화가 매우 적었다. (b)와 (c)의 경우에는 Figure 1의 B지점인 스피노달 영역에서 상 분리를 유도하기 때문에 스피노달 분해 과정을 따르는데 초기 상 분리 거동은 이 용액의 흐림점 온도인 48 °C에서 15~18 °C를 급랭시키므로 인한 추진력에 의해 나타나게 되고 이 추진력이 (b)보다 (c)의 경우가 더 크기 때문에 (c)의 경우에서 보다 큰 공극 크기를 갖게 됨을 확인할 수 있다. 또한 스피노달 영역에서 상 분리가 진행된 (b)와 (c)의 다공성 지지체는 30분의 상 분리 진행 시간 경과 후에는 100 μm 이상의 공극 크기를 갖으며 앞서 언급된 것처럼 공극 간 연결된 망상구조가 나타나는 것을 볼 수 있다. 하지만 (c)는 60분이 경과되었을 때 상 분리가 빨리 진행 됨에 의해 공극 간에 두꺼운 벽이 형성함을 알 수 있었다.

Figure 6을 통해서 동일한 첨가제 사용시 첨가제 농도에 따른 다공성 지지체의 형태 변화를 알아보았다. Figure 6에서 (a)는 0.3 wt% (상 분리 온도 : 42 °C)를, (b)는 0.5 wt% (46 °C)를, (c)는 0.7 wt% (49 °C)의 F-68을 각각 첨가하여 나타내었다. 각각의 용액을 동일한 35 °C에서 상 분리를 진행시켰을 때 초기 변환은 Figure 5에서와 같이 상 분리 온도로부터 상 분리 유도 온도인 35 °C까지의 온도차가 큰 (c)에서 빠르게 진행되었다.

또한 Figure 6을 통해 고분자량을 갖는 PLLA 용

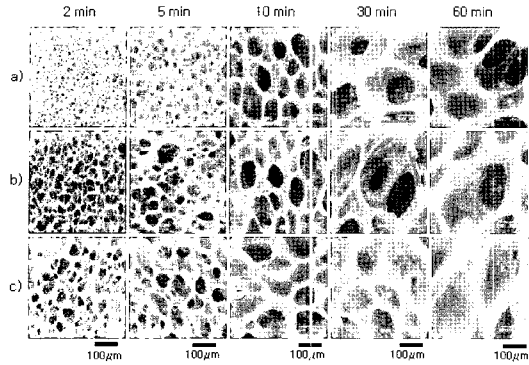


Figure 6. SEM micrographs of scaffolds prepared by 4.5 wt% PLLA in dioxane/water (87/13) mixture with F-68 quenched at 35 °C as a function of aging time. (a) 0.3 wt% F-68, (b) 0.5 wt% F-68, and (c) 0.7 wt% F-68.

액이 35 °C에서 동일한 점도를 보이기 때문에 초기에는 (a), (b), (c)가 거의 동일한 속도로 공극이 성장을 보이는 것을 확인할 수 있었다. (c)는 상 분리 진행 시간이 10분 경과한 후부터 공극 간 벽이 형성되기 시작함을 볼 수 있었으며 30분 경과 후에는 공극 크기 성장보다는 공극 벽 형성이 주를 이룬다. (a)와 (b)는 (c)보다는 늦게 공극 계면 간의 두께 성장이 이루어짐을 볼 수 있었다.

Figure 6의 결과로부터 공극 크기와 공극 간의 연결성을 고려하여 첨가제 농도를 0.5 wt%로 고정하여, F-127과 P-123를 첨가했을 때의 결과를 Figure 7과 Figure 8에서 살펴보았다. Figure 7은 PLLA/1,4-dioxane/water 용액에 0.5 wt% 농도로 F-127, F-68, P-123를 각각 첨가하여 30 °C에서 제조된 다공성 지지체의 모폴로지 변화를 나타냈다. (a)는 순수 PLLA/1,4-dioxane/water 용액의 상 분리 진행 시간에 따른 거동 변화를 나타낸 것으로 (b), (c), (d)에 비해 빠르게 공극이 성장하고 공극의 성장이 멈추는 것을 볼 수 있으며 공극 간 계면이 약하게 형성됨을 볼 수 있다. P-123 (상 분리 온도 : 38 °C)을 첨가한 (b)는 다른 F-68 (46 °C)을 첨가한 (c)와 F-127 (48 °C)을 첨가한 (d)에 비해 상 분리가 느린 속도로 진행됨을 확인할 수 있었다. 즉, 30 °C로 동일한 온도에서 상 분리를 유도했기 때문에 PLLA의 점도 영향은 동일했지만 상 분리 진행

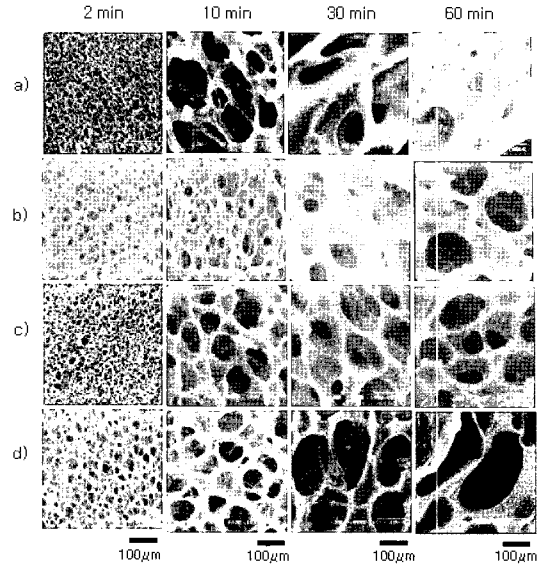


Figure 7. SEM micrographs of scaffolds prepared by 4.5 wt% PLLA solution containing Pluronic(0.5 wt%) as a function of aging time with the same quenching temperature (30 °C). (a) pure PLLA, (b) containing P-123, (c) containing F-68, and (d) containing F-127.

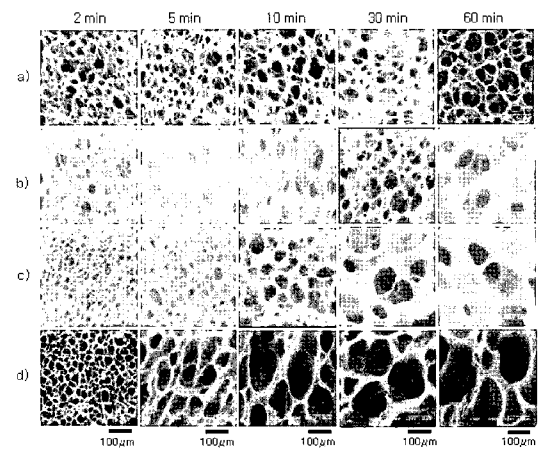


Figure 8. SEM micrographs of scaffolds prepared by 4.5 wt% PLLA solution as a function of aging time with the same quench depth. (a) pure PLLA at 20 °C, (b) containing P-123 at 21 °C, (c) containing F-68 at 31 °C, and (d) containing F-127 at 33 °C.

시간에 따른 공극 성장 속도는 첨가 종류에 따라 P-123 < F-68 < F-127 < w/o Pluronic 로 다르게 나

타남을 확인할 수 있었다. 앞선 Figure 4의 상 분리 온도에서는 PLLA/1,4-dioxane/water 용액의 상 분리 온도가 가장 낮았지만 공극 성장 속도는 가장 빠른 것으로 보아 초기 상 분리 단계에선 Pluronic의 PEO 사슬이 핵으로 작용하여 상 분리 온도를 상승시키지만 상 분리 진행 시에는 친수성인 양 말단의 PEO기와 중앙의 소수성 PPO기에 의한 계면활성제의 역할로 상 분리 진행 속도를 둔화시킨다고 생각된다.

Figure 8에서는 흐림점 온도에서 상 분리 유도 온도까지의 동일 온도차를 주어 상 분리 진행 시간에 따른 동역학적 특성을 확인하였다. 초기 상태는 15 °C로 같은 온도 차이임에도 불구하고 (a)의 PLLA/1,4-dioxane/water 용액에서 초기 공극이 P-123이 첨가된 (b)나 F-68이 첨가된 (c), F-127이 첨가된 (d)보다 크게 나타났다. 그러나 상 분리가 진행되어 가면서 점차 (a)의 공극 성장이 멈춰진다. 이는 처음 20 °C까지 낮은 온도로 낮춰지기 때문에 상 분리가 급격히 일어나게 되나 PLLA의 결정화에 의해 부분적 겔이 형성되게 되는 것이다. 이 때 다공성 지지체의 형태는 공극 간의 연결성과 규칙성은 우수하지만 80 μm 이상의 공극 크기를 얻을 수 없었다. (b)는 (a)와 유사 구조를 보이지만 계속 성장되는 것으로 미뤄보아 P-123의 첨가로 인해 PLLA의 결정화가 지연됨을 확인할 수 있었다. 또한 60분이 지난 후에는 100 μm 이상의 공극 크기를 얻을 수 있었다. Figure 8에서 상 분리 진행 시간에 따른 공극 크기 성장 속도는 w/o Pluronic < P-123 < F-68 < F-127의 순서로 나타난다. 또한 Figure 8을 통해 PLLA의 결정화를 일으키지 않을 만큼 충분히 높은 온도에서도 공극 간 연결성을 갖으며 공극의 크기가 100 μm 이상인 다공성 지지체를 얻을 수 있음을 알 수 있었다.

결 론

PLLA/1,4-dioxane/water 용액에 Pluronic을 첨가하면 전체적으로 상 분리 온도는 상승하고 Pluronic 종류에 따라서는 P-123 < F-68 < F-127의 순서로 상 분리 온도가 상승된다. 이는 Pluronic이 가지고 있는 친수성의 PEO 사슬이 초기 상 분리 거동의 핵으로 작용하여 상 분리 거동을 촉진시키기 때문

이다. 상 분리 온도의 상승은 불안정 영역을 증가시켜 PLLA의 결정화가 일어나지 않을 온도에서 다공성 지지체 형태의 제어가 가능한 상 분리 진행 시간을 주어 100 μm 이상의 크기를 갖는 다공성 지지체를 얻을 수 있게 한다.

일정 온도에서 상 분리가 진행되도록 시간을 주었을 때 Pluronic이 첨가되면 PLLA/1,4-dioxane/water 용액에서보다 공극 성장 속도가 지연됨을 알 수 있었다. 또한 PLLA의 결정화를 방해하여 상 분리 거동을 오래도록 진행시키므로 300 μm 이상의 다공성 지지체도 얻을 수 있게 된다.

특히 F-68의 경우 F-127이나 P-123보다 PLLA/1,4-dioxane/water 용액을 동일한 온도로 냉각시켰을 경우 초기의 상 분리 변화를 감소시키고 상 분리 진행 시간에 따라 공극의 크기 성장을 가속함을 볼 수 있었다. 상 분리 온도로부터 유도 온도까지 동일한 차이를 주었을 때에도 공극 간 계면의 두께를 줄이고 비교적 규칙적인 공극 모양을 갖을 수 있었다.

소수성인 P-123와 친수성인 F-68, 그리고 PEO-PPO-PEO 간의 균형을 지니는 F-127을 이용하여 PLLA/1,4-dioxane/water 용액에 첨가되는 계면활성제의 특성에 따른 거동변화는 첨가된 Pluronic가 용액 내에서 어떤 분자 형태를 지니고 어떻게 작용하는지 정확하게 알 수는 없었다. 단지 본 연구에서는 Pluronic과 같은 첨가제를 PLLA/1,4-dioxane/water 용액과 같은 삼성분계 상에 첨가하여 실온과 같은 실험이 용이한 온도에서도 세포 배양이 가능한 크기의 공극을 갖을 수 있고 공극 간 연결성이 우수하며 공극의 모폴로지가 비교적 규칙적인 다공성 지지체를 만들 수 있었다는 것을 알 수 있었으며 상 분리 유도 온도와 상 분리 진행 시간을 조절함으로써 다공성 지지체의 형태를 제어할 수 있음을 확인할 수 있었다.

감사의 글 : 본 연구는 2001년도 수당장학회의 지원으로 이루어졌으며 이에 감사드립니다

참 고 문 헌

1. James J. Yoo and I. W. Lee, "Tissue Engineering: Concepts and applications", ed. by B. J. Choi, p.

- 26, Korea Medical Publishing Company, 1998.
2. C. A. Vacanti and J. P. Vacanti, "Function Organ Replacement : The New Technology of Tissue Engineering", ed. by R. L. Tawes, Surgical Technology, London, 1991.
3. H. Suh, *Polymer Science and Technology*, **10**(6), 710 (1999).
4. A. Anthony, D. J. Mooney, J. P. vacanti, and R. Langer, "Synthetic Biodegradable Polymer Scaffold", p. 51, Birkäuser Press, Boston, 1997.
5. A. G. Mikos, G. Sarakinos, S. M. Leite, J. P. Vacanti, and R. Langer, *Biomaterials*, **14**(5), 323 (1993).
6. A. G. Mikos, A. J. Thorsen, L. A. Czerwonka, Y. Bao, R. Langer, D. N. Winslow, and J. P. Vacanti, *Polymer*, **35**(5), 1068 (1994).
7. D. J. Mooney, D. F. Baldwin, N. P. Suh, J. P. Vacanti, and R. Langer, *Biomaterials*, **17**, 1417 (1996).
8. K. Whang, C. H. Thomas, K. E. Healy, and G. Nuber, *Polymer*, **36**(4), 837 (1995).
9. J. S. Kang, J. H. Jeon, J. C. Cho, and H. B. Lee, *Polymer (Korea)*, **23**(3), 471 (1999).
10. Y. S. Nam and T. G. Park, *J. Biomed. Mater. Res.*, **47**, 8 (1999).
11. Y. S. Nam and T. G. Park, *Biomaterials*, **20**, 1783 (1999).
12. P. van de Witte, P. J. Dijkstra, J. W. A. van den Berg, and J. Feijen, *J. Mem. Sci.*, **117**, 1 (1996).
13. O. Olabisi, L. M. Robeson, and M. T. Shaw, "Polymer-Polymer Misibility", Academic Press Inc., New York, 1979.
14. C. Schugens, V. Maquet, C. Grandfils, R. Jerome, and P. Teyssie, *Polymer*, **37**, 1027 (1996).
15. P. V. Witte, P. J. Dijkstra, J. W. Ven, D. Berg, and J. Feijen, *J. Polym. Sci., Part B*, **34**, 2553 (1996).
16. F. J. Hua, G. E. Kim, and D. S. Lee, *J. Biomed. Mater. Res.*, **63**(2), 161 (2002).
17. F. J. Hua, J. D. Nam, and D. S. Lee, *Macromol. Rapid Commun.*, **22**, 1053 (2001).
18. C. Schugens, V. Maquet, C. Grandfils, R. Jerome, and P. Teyssie, *J. Biomed. Mater. Res.*, **30**, 449 (1996).
19. Vaughn M. Nace. "Nonionic Surfactants", Marcel Dekker, Inc., New York, 1996.
20. T. Kawakatsu, K. Kawasaki, M. Furusaka, H. Okabayashi, and T. Kanaya, *J. Chem. Phys.*, **99**(10) 8200 (1993).
21. T. Kawakatsu, K. Kawasaki, M. Furusaka, H. Okabayashi, and T. Kanaya, *J. Chem. Phys.*, **102**(5) 2247 (1995).