

## 메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)-폴리( $\epsilon$ -카프로락톤) 공중합체의 온도감응성 솔-젤 전이 거동

서광수 · 박종수 · 김문석\* · 조선행\* · 이해방\* · 강길선<sup>†</sup>  
전북대학교 고분자 · 나노공학과, \*한국화학연구원 나노생체의료고분자팀  
(2004년 4월 19일 접수, 2004년 7월 22일 채택)

### Thermosensitive Sol-gel Phase Transition Behavior of Methoxy poly(ethylene glycol)-*b*-poly( $\epsilon$ -caprolactone) Diblock Copolymers

Kwang Su Seo, Chong Soo Park, Moon Suk Kim\*,  
Sun Hang Cho\*, Hai Bang Lee\* and Gilson Khang<sup>†</sup>

Department of Polymer · Nano Science and Technology,  
Chonbuk National University, 664-14, Dukjin Ku, Chonju 561-756, Korea  
\*Nanobiomaterials Laboratories, Korea Research Institute of Chemical Technology,  
P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-343, Korea

<sup>†</sup>e-mail : gskhang@chonbuk.ac.kr

(Received March 19, 2004; accepted July 22, 2004)

**초록 :** 온도에 반응하는 고분자로서 폴리(에틸렌 글리콜)을 기본으로 다이블록 및 트리블록 폴리에스테르 공중합체들은 비독성과 생체적합성 그리고 생분해성 특징 때문에 주사제형의 약물전달체로서 많은 응용이 이루어지고 있다. 본 연구에서는 다이블록 공중합체를 이용한 새로운 솔-젤 전이 현상을 갖는 고분자를 준비하고자, 평균분자량 750 g/mole의 메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)과 카프로락톤을 실온에서 HCl · Et<sub>2</sub>O 존재 하에서 개환중합을 실시하였다. 합성된 고분자는 시차주사열량계와 X-선 회절기를 이용하여 특성을 분석하였고, 수용액상에서의 고분자 용액은 실온에서 신체온도로 온도를 상승시키면 졸에서 겔 상으로의 상변화를 보였다. 신체온도 부근에서의 겔 형성을 확인하기 위하여 20 wt% 졸 상태의 고분자 용액을 쥐의 피하에 주입한 결과 분산 없이 겔이 잘 형성되었고 2개월간 겔이 유지됨을 확인하였다. 이러한 연구 결과로, 새로운 솔-젤 상전이 현상을 보이는 다이블록 공중합체를 합성하였고, 주사형 이식 재료로의 가능성을 확인하였다.

**ABSTRACT :** Poly(ethylene glycol)-based diblock and triblock polyester copolymers stimulating to temperature were studied as injectable biomaterials in drug delivery system because of their nontoxicity, biocompatibility and biodegradability. We synthesized the diblock copolymers consisting of methoxy poly(ethylene glycol) (MPEG) ( $M_n = 750$  g/mole) and poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL) by ring opening polymerization of  $\epsilon$ -CL with MPEG as an initiator in the presence of HCl · Et<sub>2</sub>O. The aqueous solution of synthesized diblock copolymers represented sol phase at room temperature and a sol to gel phase transition as the temperature increased from room temperature to body temperature. To confirm the *in vivo* gel formation, we observed the formation of gel in the mice body after injection of 20 wt% aqueous solution of each block copolymer. After 2 months, we observed the maintenance of gel without dispersion in mice. In this study, we synthesized diblock copolymers exhibiting sol-gel phase transition and confirmed the feasibility as biomaterials of injectable implantation.

**Keywords :** poly(ethylene glycol),  $\epsilon$ -caprolactone, ring opening polymerization, sol-gel transition, injectable implantation.

#### 1. 서론

최근 약물 전달체와 조직공학의 응용을 위한 가역적

솔-젤 전이현상을 갖는 하이드로겔에 대한 많은 연구가 진행되고 있다.<sup>1-5</sup> 주사형의 하이드로겔은 온도, pH, 및 신체 내의 생물학적 성분의 영향에 의해 원하는 형태로 쉽

게 겔을 형성하고 약물 방출 후 수술에 의한 제지 과정이 필요 없이 분해되거나 분산에 의해 신체 외부로 배출되는 장점을 가지고 있다. 특히, 온도에 의한 겔화는 유기 용매를 사용하지 않고 수용액 상에서 온도 변화에 의해 쉽게 약물이나 생물학적 활성 성분을 함유할 수 있다. 이러한 하이드로겔을 주사제형으로 응용하기 위해서는 낮은 점도와 빠른 겔의 형성 및 생분해성 그리고 신체 외부로 쉽게 배출되기 위한 낮은 분자량을 가지고 있어야 한다. 또한, 생체 재료에 이용되기 위해서 생체적합성을 가지고 있어야 하며 분해과정이나 배출시 세포나 인체 대사 장기에 손상이 없어야 한다.<sup>6-13</sup> 이러한 주사제형의 하이드로겔은 친수성 고분자 매트릭스에 화학적인 공유결합이나 수소결합, 결정화, 그리고 소수성 상호작용 등에 의한 물리적 결합을 통해 형성된다.<sup>14,15</sup> 특히, 사용되는 소수성 고분자로서 지용성 폴리에스테르계열의 생분해성 고분자를 이용하여 보다 지속적인 약물 전달을 위한 연구가 진행되고 있다.

현재까지 상업적으로 응용된 온도감응성 고분자로서 폴리에틸렌옥사이드 (poly(ethylene oxide), PEO)와 폴리프로필렌옥사이드 (poly(propylene oxide), PPO) 폴리부틸렌옥사이드 (poly(butylene oxide), PBO) 등으로 구성된 PEO-PPO-PEO, PBO-PEO, Pluronic®, 그리고 Poloxamers 등이 응용되어 왔다.<sup>8,16,17</sup> 그러나 이러한 고분자는 비분해성이라는 큰 단점을 가지고 있다. 그래서 최근에는 PEO를 기본으로 하여 생분해성 폴리에스테르계열의 폴리락틱산 (poly(lactic acid), PLA), 폴리락틱-글리콜릭산 공중합체 (poly(lactic acid)-co-poly(glycolic acid), PLGA), 폴리카프로락톤 (poly( $\epsilon$ -caprolactone), PCL) 등이 온도감응성 생체재료로서 비독성과 생체적합성 때문에 주사제형으로 이식재료와 상처치료 및 약물 전달체로서 많은 연구가 진행되고 있다.<sup>18-27</sup> 이 고분자들을 생체재료로서 응용하기 위해서는 실온에서 졸 상태를 유지하며 다루기 쉽게 낮은 점도를 가지고 있어야 한다. 현재까지 연구된 바로는 PEO를 기본으로 하여 폴리에스테르계열의 개환에 의해 합성된 다이블록 공중합체의<sup>28,29</sup> 경우 실온에서 겔 상태이고 온도상승에 의해 졸화하는 겔-졸 전이거동을 보이며, 트리블록 공중합체와<sup>30,31</sup> 그래프트 공중합체의<sup>32</sup> 경우에 있어서 일정 온도영역에서 겔을 형성하는 솔-겔 전이 현상을 보이고 있다.

본 연구에서는 저분자량 ( $M_n=750$  g/mole)의 메톡시 폴리에틸렌글리콜 (methoxy poly(ethylene glycol), MPEG)을 개시제로 하여 카프로락톤 ( $\epsilon$ -caprolactone,  $\epsilon$ -CL)의 개환중합을<sup>33-35</sup> 통해 합성된 MPEG-PCL 다이블록 공중합체의 수용액상이 실온에서는 흐름 특성을 갖는 졸 상태를 유지하고 일정 온도범위에 걸쳐 겔을 형성하며, 임계온도

이상에서는 다시 흐름 특성을 보이는 새로운 솔-겔 상전이 거동을 보이는 온도감응성 재료를 합성하였다. 합성된 고분자의 특성을 분석하기 위하여 시사주차열량계와 X-선 회절기를 이용하여 열적 및 결정 특성을 분석하였다. 또한 신체 온도 부근에서의 겔의 형성을 확인하기 위하여 누드마우스에 주입하여 겔의 형성 및 보전 특성을 확인하였다.

## 2. 재료 및 방법

**시약 및 재료.** 개시제로서 MPEG (Aldrich, Milwaukee, WI, USA)는 평균분자량 750 g/mole를 사용하였고 반응 단량체로서  $\epsilon$ -CL (Aldrich, Milwaukee, WI, USA)은 칼슘하이드라이드 (CaH<sub>2</sub>, Aldrich, Milwaukee, WI, USA)하에서 감압 정제하였고, 4 Å 분자체 (molecular sieve, Junsei chemical Co., Ltd., Japan)에서 냉장 보관하였다.  $\epsilon$ -CL의 중합촉매로서 1 M HCl · Et<sub>2</sub>O (Aldrich, Milwaukee, WI, USA)는 정제과정 없이 사용하였고, MPEG-PCL의 반응용매로서 사용된 메틸렌클로라이드 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MC, Jin Chem. Pharm. Co. Ltd., Korea)는 연속적으로 칼슘클로라이드 (CaCl<sub>2</sub>, Aldrich, St. Louis, MO, USA)와 CaH<sub>2</sub>에서 질소기류 하에서 정제하였다. 반응 후 고분자의 침전을 위한 헥산 (hexane, Junsei chemical Co., Ltd., Japan)과 분자량과 분자량분포를 확인하기 위한 GPC분석의 이동상으로 사용한 클로로포름 (CHCl<sub>3</sub>, Fisher Scientific Korea Ltd., Korea)은 모두 HPLC 등급을 사용하였고, GPC 분석의 표준시료로서 폴리스티렌 (Showa Denko, Japan)을 사용하였다.

**MPEG-PCL의 합성.** 대표적 한 예로서 분자량 3600 g/mole의 공중합체를 합성하기 위하여 다음과 같은 과정을 실시하였다. 개시제인 MPEG 0.882 g (1.176 mmol) 및 톨루엔 80 mL을 잘 건조된 100 mL two-neck 둥근 플라스크에 넣고 딥 스타크 트랩을 사용하여 5시간 동안 130 °C에서 공비 증류를 실시하였다. 증류 후 톨루엔을 모두 제거하고 질소기류 하에서 MPEG를 실온 (25 °C)으로 냉각시킨 후 미리 정제된  $\epsilon$ -CL 1.877 g (16.464 mmol)를 주사기를 이용하여 넣은 후 반응용매로서 미리 정제된 MC 32 mL을 넣은 다음 중합 촉매로서 1 M HCl · Et<sub>2</sub>O를 2.35 mL 투여하여 24시간 동안 실온에서 교반시켜주었다. 모든 과정은 고순도 질소 하에서 실시하였다. 반응 후 미반응 단량체나 개시제를 제거하기 위하여 400 mL의 헥산에 반응물을 서서히 떨어트리면서 침전시켜주었다. 침전물은 MC에 녹여 거름종이로 거른 후 회전 증발기를 통하여 용매를 제거하고 감압 하에서 2일 동안 건조시켰다.

**특성분석.** 개시제와 합성된 고분자의 분자량분포와 분자량은 두 개의 칼럼 (Shodex K-802 and Shodex Asahipak

GF-510, Japan)을 가진 Futecs GPC system (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 tetramethyl silane (TMS)를 포함한 CDCl<sub>3</sub> (Merck, Germany)을 용매로 하여 <sup>1</sup>H NMR (Bruker 300, 500 MHz, USA)를 통하여 분석하였다. 중합된 고분자의 열적 특성을 관찰하기 위하여 DSC (TA Instrument DSC 3100, Dupont, USA)를 이용하여 10 °C/min의 승온 속도로 -100~150 °C의 범위에서 T<sub>g</sub>와 T<sub>m</sub>을 결정하였다.

수용액 상에서의 특성변화를 관찰하기 위해서 각각의 고분자를 20 wt%로 희석한 용액과 PECL-4를 1~20 wt%의 농도로 물에 용해시킨 용액을 각각 5 °C/min과 10 °C/min의 승온 속도로 10~80 °C의 범위에서 관찰하였다. 또한, 합성된 고분자의 결정성을 관찰하기 위하여 XRD (D/MAX-III B, Rigaku, Japan)를 사용하여 5°/min의 속도로 2θ의 값 5~50°의 범위에서 결정 특성을 확인하였다.

**솔-젤 전이 온도 측정.** MPEG-PCL의 온도에 따른 상전이 현상을 관찰하기 위하여 각각의 고분자를 증류수를 이용하여 4 mL 바이알에서 3~20 wt%의 농도를 갖는 블록고분자를 80 °C에서 용해 후 고분자의 균일 분산을 위해 4 °C에서 15시간 동안 보관한 후 항온조에서 10 °C부터 15 분당 2 °C씩 증가시키면서 각각의 온도에서 10분간 방치 후 1분 동안 바이알을 기울이면서 고분자 흐름 상태를 관찰하여 솔-젤 전이 온도를 결정하였다.

**젤의 안정성 및 동물 실험.** 수용액 내에서의 젤의 안정성을 확인하기 위하여 바이알 내에서 20 wt%의 고분자를 실온에서 용해 후 37 °C에서 젤을 형성 후 젤 위에 2 mL의 증류수를 넣어 전체 농도를 0.1 wt%로 고정하여 37 °C 진동 항온조에 보관하여 젤의 분산 여부를 관찰하였다. 비교 모델로서 Pluronic® 127을 사용하였다. 또한, 신체온도 부근에서의 솔-젤 전이를 확인하기 위하여 고분자를 카톨릭 의과대학에서 산화에틸렌 가스로 멸균을 실시한 후 20 wt% 농도를 선택하여 실온에서 완전 용해시킨 후 피하 주사기를 사용하여 고분자 1 mL 용액을 쥐의 피하에 주사하였다. 60일 후 주사부위를 절제하여 젤 형성을 확인하였다.

3. 결과 및 토론

**MPEG-PCL 블록공중합체의 합성.** 온도감응성 약물 전달체를 준비하기 위해서 개시제로서 MPEG의 말단 OH에 단량체 활성화제 존재 하에서 활성화된 단량체 메커니즘에 의해 카프로락톤의 개환중합을 통해 공중합체를 합성하였다. 카프로락톤의 중합은 1 M HCl · Et<sub>2</sub>O의 존재

하에서 단량체/개시제의 몰 비를 조절함으로써 다양한 분자량을 갖는 공중합체를 Table 1과 같이 합성하였다. 중합된 MPEG-PCL 블록 공중합체의 특정 관능기에 대한 분자구조는 <sup>1</sup>H NMR을 통해서 분석하였다. (Figure 1) 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 (f~i)는 δ=2.31, 1.63, 1.39, 그리고 4.07 ppm에서 확인하였다. 또한 PCL의 말단 OH proton (j)은 δ=3.70 ppm에서 관찰하였다. 합성된 모든 블록 공중합체는 신호 b와 d의 면적비가 정확히 3:2의 비율을 나타냄을 확인하였다. 또한, MPEG-PCL 블록 공중합체는 95.7~99.1%의 정량적인 수율로 얻을 수 있었고, GPC 분석을 통해 1.2~1.3의 좁은 분산도를 가짐을 확인할 수 있었다. (Figure 2) 이 결과로 카프로락톤의 개환중합은 리빙 상태로 사슬이동이나 정지반응 없이 이루어짐을 확인할 수 있었다.

합성된 고분자의 열적 특성과 결정성을 확인하기 위하여 시차주사열량계와 X-선 회절기를 사용하여 특성을 결

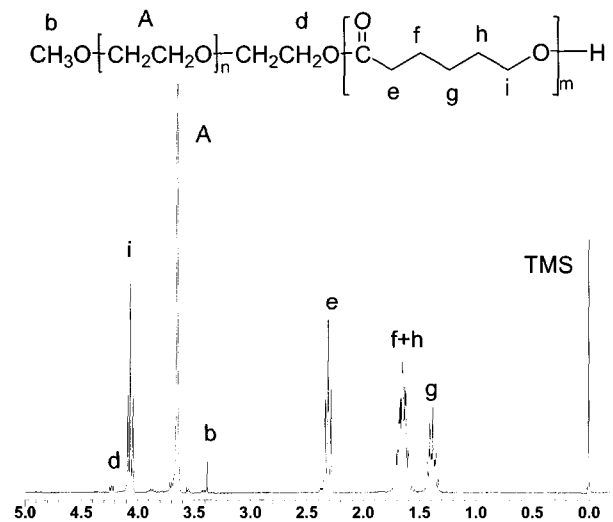


Figure 1. H-NMR spectrum of MPEG-PCL diblock copolymer (PECL-4) in CDCl<sub>3</sub>.

Table 1. Synthesis of MPEG-PCL Diblock Copolymers

No.	[ε-CL]/[MPEG] mole ratio	$\bar{M}_n$ calculated	Yield(%) <sup>a</sup>	$\bar{M}_n$ NMR <sup>b</sup>	$\bar{M}_w / \bar{M}_n$ <sup>c</sup>
PECL-1	14.0	750-1480	97.5	750-1620	1.21
PECL-2	15.1	750-1760	98.2	750-1800	1.23
PECL-3	16.6	750-1900	99.1	750-2060	1.28
PECL-4	22.8	750-2600	95.7	750-2440	1.34

MPEG :  $\bar{M}_w / \bar{M}_n = 1.18$ . <sup>a</sup> n-hexane insoluble part. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>c</sup> Measured by GPC (based on standard polystyrene).

정하였다. (Table 2) Figure 3에서처럼 MPEG는 약 14.8 °C에서 발열 피크를 확인할 수 있었고, MPEG-PCL 블록 공중합체에서는 분자량이 증가할수록 PCL 부분의 발열 피크 온도 값이 39.9~46.7 °C로 점차적으로 증가하였고,  $\Delta H_m$ 는 75.1~84.9 J/g로 점차적으로 증가하는 경향을 보인다. 또한 MPEG 부분의 발열 피크 온도 값은 14.8 °C를 가지며,  $\Delta H_m$ 은 133.9 J/g의 값을 가지고 있다. 그러나 합성된 MPEG-PCL 내의 PCL 분자량의 증가에 따른 MPEG 블록의 발열 피크 온도 값은 -5.6~30.3 °C으로 감소하며  $\Delta H_m$ 은 29.5~15.9 J/g의 값으로 점차 감소하는 경향을 보이고 있다. 또한 MPEG-PCL 블록 공중합체의 결정성을 확인하기 위하여 MPEG와 각각의 합성된 고분자를 5%/min 속도로 5~50° 범위에서 결정특성을 확인하였다. (Figure 4) MPEG의 경우에는 19.1°, 23.1°, 그리고 32.5°의 2θ 값에서 결정 피크를 확인할 수 있고 약 9.8%의 결정화도를 보인다. MPEG에 PCL의 결합에 의해 MPEG의 19.1°와 32.5°의 2θ 값의 피크의 면적이 감소하는 반면, PCL의 분자량 증가에 의해 21.3°와 23.6°에서의 2θ 값의 피크의 면적이 점차적으로 증가하여, MPEG-PCL의 총 결정화도는 6.9~22.7%의 증가를 보인다.

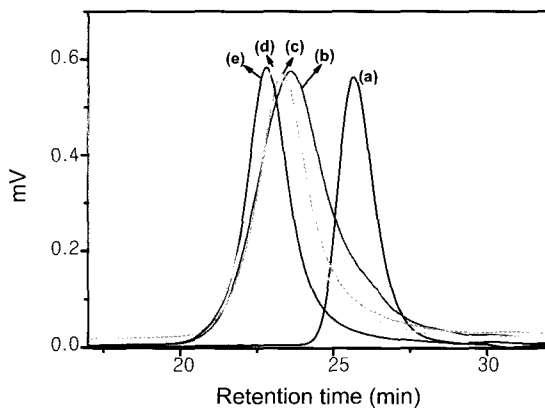


Figure 2. GPC curves of MPEG-PCL according to change of PCL molecular weights; (a) MPEG, (b) PECL-1, (c) PECL-2, (d) PECL-3, and (e) PECL-4.

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

No.	$T_g$ (°C) <sup>a</sup>	MPEG block		PCL block		$\chi_c$ <sup>b</sup>
		$T_m$ (°C) <sup>a</sup>	$\Delta H_m$ (J/g) <sup>a</sup>	$T_m$ (°C) <sup>a</sup>	$\Delta H_m$ (J/g) <sup>a</sup>	
PEG	-	25.8	133.9	-	-	9.8
PECL-1	-62.2	18.2	29.5	48.2	75.1	6.9
PECL-2	-64.1	12.4	23.5	46.8	75.9	8.5
PECL-3	-62.8	12.6	23.0	48.6	81.9	11.9
PECL-4	-62.7	17.2	15.9	52.1	84.9	22.7

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

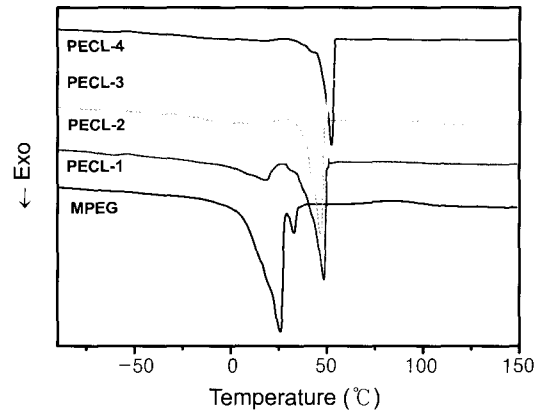


Figure 3. DSC thermograms of MPEG and MPEG-PCL diblock copolymers.

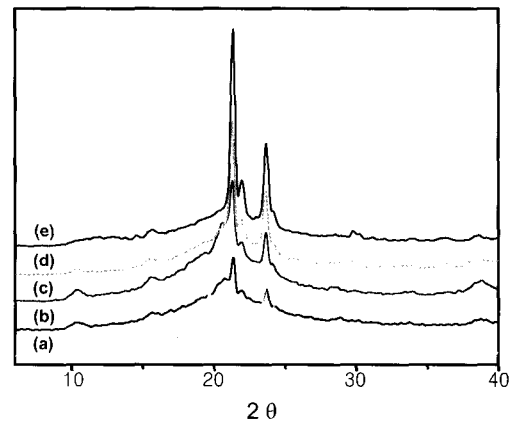


Figure 4. X-ray diffraction diagrams of MPEG-PCL: (a) MPEG, (b) PECL-1, (c) PECL-2, (d) PECL-3, and (e) PECL-4.

블록고분자의 솔-젤 상 전이거동. 합성된 고분자의 수용액상에서의 온도에 따른 상전이 거동을 확인하기 위하여 농도별로 고분자를 증류수에 용해시킨 후 일정 온도의 간격에서 바이알을 기울임으로서 바이알 내에서 흐름특성을 통해 솔-젤 상변화를 확인하였으며, 각각의 솔-젤 전이 온도와 농도에 대해 Figure 5에 plot 하였다.

본 연구에서는 현재까지 온도감응성 고분자로서 PEG와 PLGA, PLA, 그리고 PCL로 구성된 트라이블록 공중합체와 그래프트 공중합체에서만 관찰할 수 있었던 sol-gel-sol 상전이 현상을 평균분자량 750 g/mole을 가지는 MPEG에 일정 범위의 분자량을 갖는 PCL의 합성을 통해 다이블록 공중합체에서도 sol-gel 전이 현상을 갖는 온도감응성 고분자를 준비하게 되었다. Figure 5에서 보이는 것처럼 온도와 농도에 따른 상전이 현상은 45 °C를 중

심으로 소수성 부분인 PCL의 분자량이 1600에서 2400으로 증가할수록 겔 형성 영역이 증가함을 확인 하였고, 31~53 °C 범위에서 겔을 형성함을 관찰하였다. 수용액 내에서의 열적 특성을 관찰하기 위하여 각각의 고분자를 증류수에서 20 wt%로 희석한 후 5 °C/min의 승온 속도로 20~80 °C의 온도 범위에서 시차주사열량계 분석을 통해 분자량에 따른 발열 피크를 확인하였다. (Figure 6) PECL-1에서 42.5 °C와 45.5 °C에서 관찰할 수 있던 발열 피크가 PCL 블록의 분자량이 증가 하면서 MPEG 부분의 발열 피크가 감소하여 상쇄가 일어나게 되고 PCL 부분의 결정에 기인한 발열 피크가 점차 증가하게 되어 PECL-4에서는 약 48.5 °C에서의 단일 피크를 확인할 수 있다. 이는 소수성 부분인 PCL의 분자량 증가에 따라 수용액 상에서 낮은 온도에서 쉽게 겔화가 일어나게 되고 강한 소수성의 응집에 의해 넓은 온도 범위에서 겔 상을 유지하

고 있음을 설명할 수 있다. 또한 수용액 상에서의 농도에 따른 발열 피크의 변화를 통해 확인할 수 있다. 열적 특성을 확인하기 위하여 PECL-4를 1~20 wt%의 각각의 농도 별로 물에 희석한 후 20~80 °C의 온도 범위에서 10 °C/min의 승온 속도로 특성 변화를 관찰하였다. Figure 7에서 볼 수 있는 것처럼 약 5 wt%의 농도에서부터 2개의 뚜렷한 결정성에 기인한 발열 피크를 확인할 수 있었다. 농도가 증가할수록 결정에 기인한 발열 피크가 점차 증가하게 되어 보다 낮은 온도에서 솔-겔 상전이 거동을 보이며 넓은 범위에 걸쳐서 겔을 유지하고 있음을 확인할 수 있다.

친수성인 PEG와 소수성인 PCL로 구성된 양친매성 고분자는 수용액상에서 임계농도 이상에서 소수성 부분의 응집에 의해 PCL이 내부에, 친수성 부분인 PEG가 외부를 감싸고 있는 마이셀을 형성하게 된다. 마이셀 형성 농도 이상에서 온도가 증가함에 따라 마이셀 서로간의 응집에 의해 솔-겔 상전이를 보이게 된다. 지속적인 온도 증가에 의해 마이셀 간의 더욱 촘촘한 결합을 이루게 되고, 물과 고분자간의 상분리 현상을 보이게 되어 흐름특성 보이는 것으로 사료된다. 기존의 트라이블록 공중합체이나 그라프트 공중합체는 마이셀 형성시에 소수성 부분과 친수성 부분들이 서로의 마이셀을 연결하는 마이셀 브리징 메커니즘에 의한 현상이고, 본 연구에서 사용된 다이블록 공중합체는 마이셀 형성 후 온도의 증가에 따른 마이셀 패킹 현상에 의해서 솔-겔 상전이 거동을 보이는 것으로 사료된다.<sup>36</sup>

**겔의 안정성 및 동물실험.** 형성된 겔의 무한 희석 용액 상에서의 겔의 안정성을 확인하기 위하여 PECL-4 20 wt%를 37 °C에서 겔을 형성 후 2 mL의 증류수를 첨가하여 최종 농도가 0.1 wt%가 되도록 하여 100 rpm, 37 °C의 진

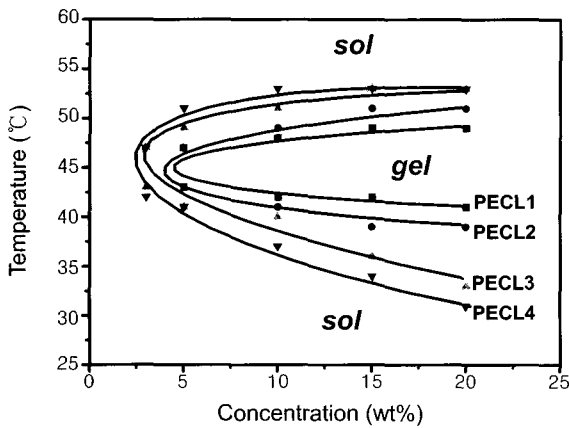


Figure 5. Sol-gel-sol phase transition curves of MPEG-PCL diblock copolymers in aqueous solution.

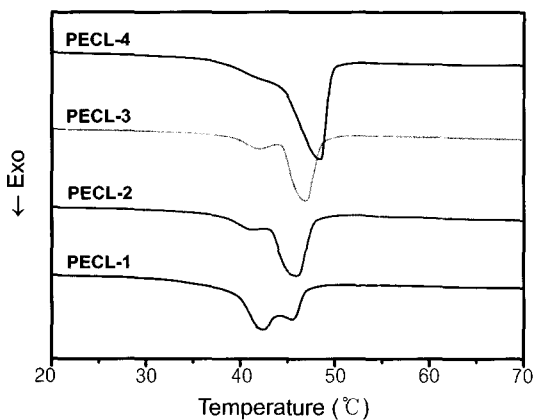


Figure 6. DSC thermograms of MPEG and MPEG-PCL diblock copolymers in 20 wt% aqueous solution.

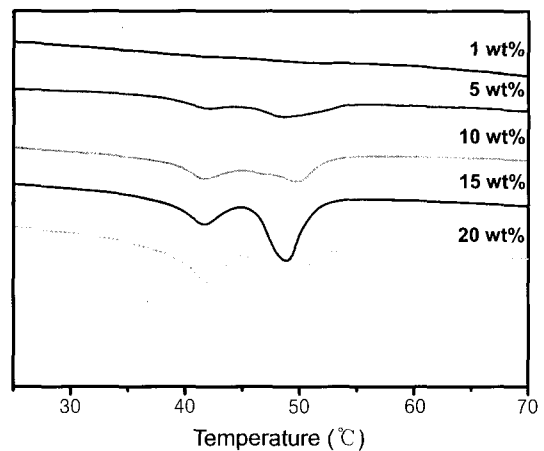


Figure 7. DSC thermograms of PECL-4 diblock copolymer according to the concentration change in aqueous solution.

동 항온조에서 겔의 분산여부를 확인하였다. 또한, 상품화된 솔-겔 고분자와 비교하기 위하여 Pluronic® 127을 같은 방법으로 실험을 실시하였다. Figure 8(c)에서처럼 Pluronic® 127의 경우 교반 5분만에 희석되어 겔이 분산되었으나, 합성된 고분자 MPEG-PCL은 겔의 분산 없이 약 2달간 겔을 유지하고 있었다.

신체 내에서의 겔의 형성 및 일정 기간 후의 겔의 보전을 확인하기 위하여 멸균된 PECL-4를 증류수에 20 wt%로 희석하여 용해시킨 후 1 mL의 용액을 누드마우스의 피하에 주사하고, 약 2달 후 주사 부위를 절제하여 겔 형성을 확인하였다. (Figure 9) 피하에 주사한 줄은 주입 후 수초 이내에 겔이 형성됨을 확인할 수 있었고, 60 일 후

에도 주사 부위를 절제하였을 때 겔이 분산 없이 잘 보전됨을 확인하였다.

#### 4. 결론

본 연구에서는 저분자량 MPEG ( $M_n=750$  g/mole)를 개시제로 하여  $\epsilon$ -CL의 개환 중합을 통해 수용액 상에서 새로운 sol-gel-sol 상전이 거동을 보이는 다이블록 공중합체를 합성하였다. 합성된 공중합체는 리빙 중합을 통하여 정상적인 수율과 좁은 분산도를 가지고 있으며, 시차 주사열량계와 X-선 회절기를 통하여 열적 특성과 결정성을 확인할 수 있었다. 수용액상에서 3~20 wt%로 용해

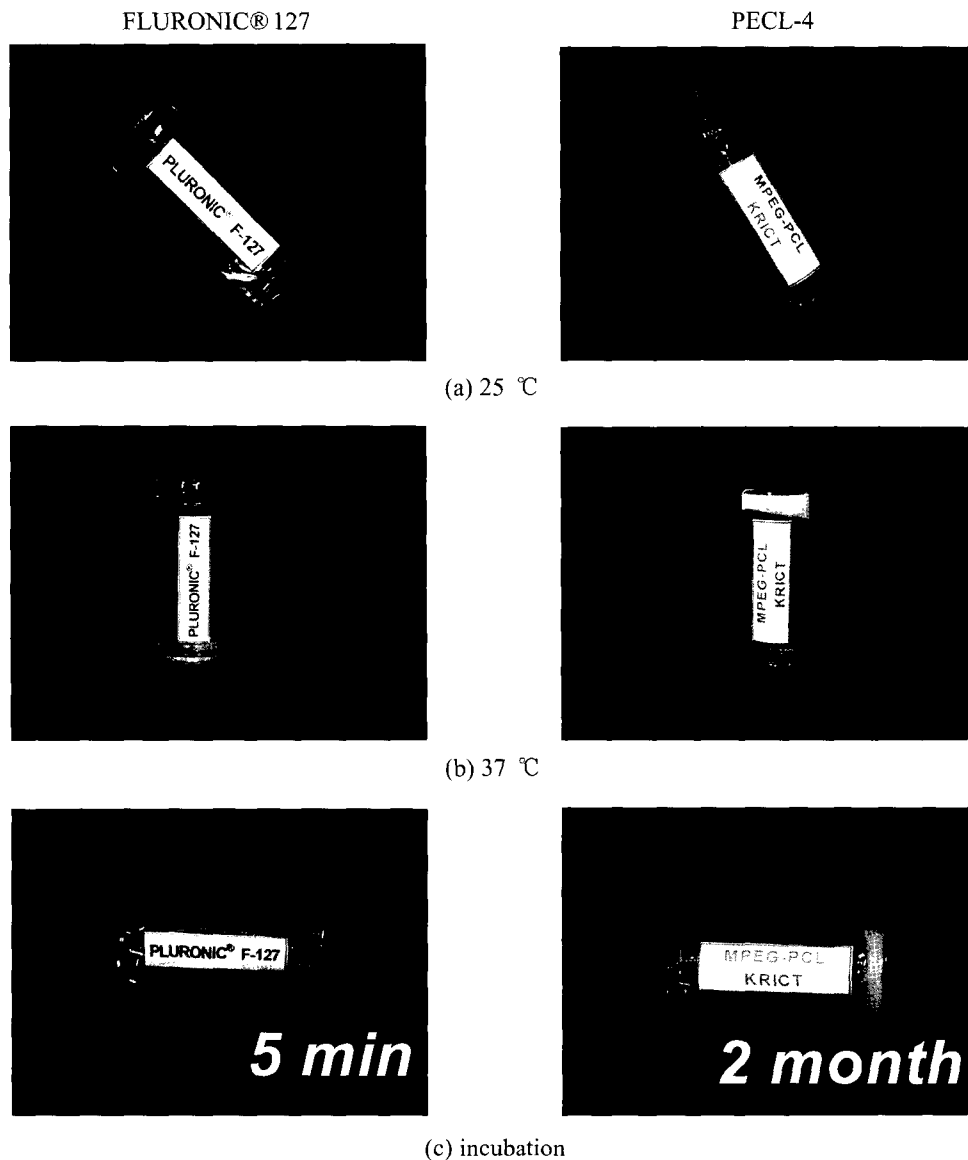
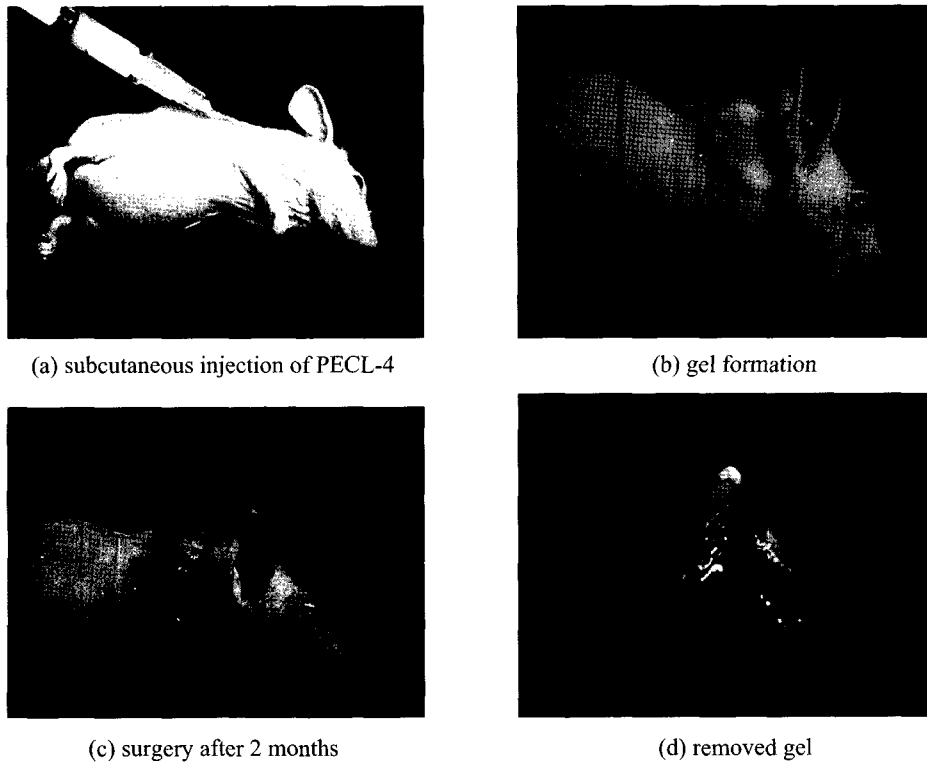


Figure 8. Sol-gel-sol phase transition behavior and incubation for 5 min and 2 months of MPEG-PCL diblock copolymers in vial.



**Figure 9.** Gel conformation of MPEG-PCL diblock copolymer (PECL-4, 20 wt%) on mouse.

된 고분자는 실온에서 졸 상태를 유지하고, 31~53 °C의 범위에서 겔을 형성하며, 53 °C 이상에서는 다시 졸 상태의 특성을 보였다. 또한 무한 희석 용액 상에서도 겔의 분산 없이 장기간 유지됨을 확인하였고, 마우스 실험을 통하여 염증이나 이물반응 없이 2달간 겔을 유지하고 있음을 확인하였다. 이러한 결과로 실온에서 졸 상태를 유지하기 때문에 쉽게 다룰 수 있고, 장기간 겔을 유지하며, 생분해성 및 생체 적합성 특성의 새로운 온도 감응성 솔-겔 상전이 현상을 갖는 MPEG-PCL 공중합체를 합성하여 주사 제형의 약물과 단백질의 전달체로서 응용 가능성이 있음을 확인하였다. 현재, 합성된 고분자의 생체 내에서의 생분해성 및 약물 전달에 대한 실험이 진행 중이며 또한, 솔-겔 상전이 거동 메커니즘 규명을 위한 실험이 검토 중이다.

**감사의 글 :** 본 연구는 산업자원부 솔-겔 차세대 신기술 개발 사업 (MOCIE, 10006921)에 의해 지원되었으며 이에 감사드립니다.

## References

1. Y. H. Bae, T. Okano, R. Hsu, and S. W. Kim, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, **8**, 481 (1994).
2. H. Feil, Y. H. Bae, J. Feijen, and S. W. Kim, *Macromolecules*, **25**, 5440 (1992).
3. R. Yoshida, K. Uchida, Y. Kaneko, K. Sakai, A. Kikuchi, Y. Sakurai, and T. Okano, *Nature*, **372**, 240 (1995)
4. C. S. Brazel and N. A. Peppas, *Macromolecules*, **28**, 8016 (1995).
5. Y. Yoo, H. W. Shin, and B. G. Nam, *Macromol. Res.*, **11**, 359 (2003).
6. G. H. Chen and A. S. Hoffman, *Nature*, **373**, 49 (1995).
7. J. L. Thomas, H. You, and D. Tirrell, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 2949 (1995).
8. J. Yang, S. Pickard, N. J. Deng, R. J. Barlow, D. Attwood, and C. Booth, *Macromolecules*, **24**, 670 (1994).
9. B. Jeong, Y. H. Bae, D. S. Lee, and S. W. Kim, *Nature*, **388**, 860 (1997).
10. R. Bhardwaj and J. Blanchard, *J. Pharm. Sci.*, **85**, 915 (1996).
11. Y. J. Kim, S. Choi, J. J. Koh, M. Lee, K. S. Ko, and S. W. Kim, *Pharm. Res.*, **18**, 548 (2001).
12. B. Jeong, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *J. Biomed. Mater. Res.*, **50**, 171 (2000).
13. F. Berglund, *Acta Physiol. Scand*, **73**, 20 (1968).
14. B. Jeong, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 37 (2002).
15. W. Lee and R. Chiu, *J. Appl. Polym. Sci.*, **90**, 2214 (2003).

16. Y. W. Yang, Z. Yang, Z. K. Zhou, D. Attwood, and C. Booth, *Macromolecules*, **29**, 670 (1996).
17. M. Malmsten and B. Lindman, *Macromolecules*, **25**, 5446 (1992).
18. G. Khang, C. S. Park, J. M. Lee, S. J. Lee, Y. M. Lee, M. K. Choi, H. B. Lee, and I. Lee, *Kor. Polym. J.*, **9**, 267 (2001).
19. G. Khang, J. M. Rhee, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Polymer Sci. Tech.*, **12**, 4 (2001).
20. H. S. Seong, D. S. Moon, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **26**, 128 (2002).
21. B. Jeong, D. S. Lee, J. Shon, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **37**, 751 (1999).
22. H. S. Choi, G. Khang, H. Shin, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Int. J. Pharm.*, **234**, 195 (2002).
23. T. P. Johnston, M. A. Punjabi, and C. Froelich, *J. Pharm. Res.*, **3**, 425 (1992).
24. B. Jeong, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *Macromolecules*, **32**, 7064 (1999).
25. 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).
26. M. H. Kang and Y. H. Bae, *Polymer*, **40**, 6147 (1999).
27. Y. X. Li, V. Christian, and T. Kissel, *J. Control. Rel.*, **32**, 121 (1994).
28. K. S. Seo, J. S. Park, M. S. Kim, S. H. Cho, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **28**, 211 (2004).
29. M. S. Kim, K. S. Seo, G. Khang, S. H. Cho, H. B. Lee, *J. Biomed. Mater. Res.*, **70**, 154 (2004).
30. D. S. Lee, M. S. Shim, S. W. Kim, H. Lee, I. Park, and T. Chang, *Macromol. Rapid Commun.*, **22**, 587 (2001).
31. H. T. Lee and D. S. Lee, *Macromol. Res.*, **10**, 359 (2002).
32. B. Jeong, R. M. Kibbey, J. C. Birnbaum, Y. Y. Won, and A. Gutowska, *Macromolecules*, **33**, 8317 (2000).
33. Y. Shibasaki, H. Sanada, M. Yokoi, F. Sanda, and T. Endo, *Macromolecules*, **33**, 4316 (2000).
34. F. Sanda, H. Sanada, Y. Shibasaki, and T. Endo, *Macromolecules*, **35**, 680 (2002).
35. K. S. Seo, S. K. Chon, M. S. Kim, S. H. Cho, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **28**, 232 (2004).
36. J. S. Lee, J. H. Shin, J. K. Jeong, J. M. Rhee, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **27**, 9 (2003).