

물리화학적 처리에 의한 다공성 PLGA 지지체의 적심성 증가

강길선* · 전주형 · 조진철* · 이종문* · 이혜방†

*전북대학교 고분자공학과, 한국화학연구소 생체고분자팀

(1999년 8월 9일 접수)

Improvement of Wetting Property for Porous PLGA Scaffold by Physicochemical Treatment

Gilson Khang*, Ju Hyeong Jeon, Jin Cheol Cho*, John M. Rhee*, and Hai Bang Lee†

**Department of Polymer Science and Technology, Chonbuk National University, 664-14,*

Dukjin Dong 1Ga, Dukjin Ku, Chonju 561-756, Korea

Biomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107,

Yusung, Taejeon 305-343, Korea

†e-mail : hblee@pado.kRICT.re.kr

(Received August 9, 1999)

요약: 유화동결건조 방법으로 제조된 다공성 poly(L-lactide-co-glycolide) (75:25 by mole ratio of lactide to glycolide, PLGA) 지지체의 친수성과 배양액 침투성을 증가시키기 위하여 물리화학적 처리를 수행하였다. 물리적 방법으로는 코로나 방전 및 플라즈마 처리가, 화학적인 방법으로는 70% 염소산, 50% 황산 및 0.5 N 가성소다 수용액으로 처리하였다. 푸른 염료 수용액으로 측정된 침투속도는 염소산, 50% 황산 및 0.5 N 가성소다 처리의 순으로 나타났으며 물리적 처리 방법은 본 연구의 목적에는 부합되지 않는 것으로 판단되었다. 처리된 PLGA 표면의 물접촉각 및 electron spectroscopy for chemical analysis의 분석결과, 본 처리 방법에 의하여 친수성 및 적심성이 증가되었음을 확인하였으며 이는 PLGA 주쇄에 산소를 포함하는 관능기의 생성에 기인한 것으로 사료되었다. 따라서 본 방법에 의하여 처리된 PLGA 지지체는 소수성에서 친수성으로 개질되었으므로 조직세포의 배양 등에 긍정적인 영향을 끼칠 것으로 사료되었다.

ABSTRACT: To improve the wetting property and hydrophilicity of porous poly(L-lactide-co-glycolide) (75:25 by mole ratio of lactide to glycolide, PLGA) scaffold fabricated by emulsion freeze-drying method, the physicochemical treatments has been demonstrated. Chemical treatments were 70% perchloric acid, 50% sulfuric acid and 0.5 N sodium hydroxide solution and physical methods were corona and plasma treatment. The wetting property of chemically treated PLGA scaffold ranked in the order of 70% perchloric acid, 50% sulfuric acid and 0.5 N sodium hydroxide solution by blue dye intrusion experiment, whereas physical methods were no effects. It was observed that wettability increased by water contact angle measurement and electron spectroscopy for chemical analysis. This result provides evidence for the incorporation of the oxygen molecules into the PLGA surfaces which can increase hydrophilicity during physicochemical treatment. It can be suggested that chemical treatment method may be useful uniformly seeding porous biodegradable PLGA scaffolds for the application of tissue engineering area.

Keywords: porous PLGA scaffolds, wetting property, hydrophilicity, physicochemical treatment.

서 론

최근 생분해성 고분자는 체내 또는 체외에서 세포와 조직배양을 위한 여러 형태의 기질로 널리 사용되고 있는데 이들의 기능은 대부분 세포의 특징인 기질에 달라붙어서 성장하는 세포 (anchorage-dependent cell)의 부착, 이동 및 성장할 수 있는 장소를 제공한다.¹⁻⁴ 대부분 3차원적인 다공성 지지체 (porous scaffolds) 형태의 것이 조직공학의 응용에 있어서 이상적인 이유는 생체 및 인체의 조직과 유사한 세포배양에 필요한 배양액과 세포들의 배설물의 확산이 비교적 용이하기 때문이다. 또한 생분해성 고분자는 이식된 세포들의 일시적인 지지체가 되어 세포들로부터 세포간질 (extracellular matrix, ECM)을 분비할 수 있게 하며 결국에는 체내에서 분해되어 완전한 천연조직 대체물로의 역할을 대용하게 된다.⁵⁻⁸ 현재 가장 많이 사용되고 있는 생분해성 고분자 중의 하나는 poly(α -hydroxy acid) 계열의 polylactide (PLA), polyglycolide (PGA) 및 이들의 공중합체 poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) 등인데 이 이유는 생분해성 고분자로는 유일하게 미국의 식품의약 안정청에서 허가를 받았으며,⁹ 생분해 기간을 자유자재로 조절할 수 있고,¹⁰ 또한 비교적 좋은 생체적합성을 갖고 있기 때문이다.¹¹ 이들 고분자들은 인체 내에서 가수분해 반응에 의하여 최종적으로 이산화탄소와 물로 분해되어 체외로 배출되기 때문에 이물질이 체내에서 일으키는 여러 가지 부작용을 최소화시킨다.^{12,13} 이들은 흡수성 봉합사,¹⁴ 뼈고정용판/핀¹⁵ 및 서방성 의약제제¹⁶ 등에서 널리 사용되고 있다.

전보에서는 조직공학에 응용할 목적으로 새로운 방법인 유화동결건조 방법으로 튜브형태의 다공성 PLGA 지지체를 제조하였다.¹⁷ 조직공학적 인공장기의 제조시에는 세포를 함유하고 있는 배양액을 다공성 PLGA 지지체에 파종하여 체외 또는 체내에서 배양하게 되는데 이들 생분해성 고분자 지지체의 사용에 있어서 한가지 문제점은 이들 생분해성 고분자가 소수성의 성질을¹⁰ 갖고 있기 때문에 배양액, 세포현탁액 및 세포배양에 관계되는 액 등에 잘 젖지 않는다. 따라서 배양액이 젖지 않은 부분에는 세포가 배양되지 못하고 대부분의 구멍이 그대로 남게되어

장기형성이 되지 못하는 경우가 종종 생긴다.⁷ 즉, 조직공학을 이용한 세포배양에 의한 균일한 조직의 생성을 위하여 배양액 또는 세포현탁액이 다공성 생분해성 지지체 내에서 균일한 분포를 얻는 것이 중요하다.^{18,19} 이에 Mikos 등은 에틸 알코올을 이용한 전적심 (prewetting) 방법을 개발하여 세포배양액의 침투개선과 물렁뼈 세포의 배양결과 균일한 세포분포를 나타냄이 보고되었으며 현재에도 대부분 이 방법이 널리 사용되고 있다.²⁰ 그러나 이 방법은 잔류 에틸알코올의 독성과 생분해성 고분자의 표면이 여전히 소수성으로 남아있다는 점이다. 따라서 본 연구에서는 유화동결 건조법으로 다공성 PLGA 지지체를 제조하여 수은다공도계와 주사전자현미경 (SEM)으로 특성 결정하였다. 또한 이들을 물리화학적인 방법 즉, 화학적인 방법으로는 50% 황산용액, 0.5 N 가성소다 수용액 및 70% 염소산 혼합액 처리로,^{21,22} 또한 물리적인 방법으로는 코로나 방전²³ 및 플라즈마 방전으로^{10,24} 처리하였으며 이들의 표면을 물접촉각 측정, electron spectroscopy for chemical analysis (ESCA) 및 푸른 염색 수용액으로 침투현상을 관찰하였다.

실 험

시 약. 단량체인 L-락타이드와 글리콜라이드는 Boehringer-Ingelheim (Germany)에서 구입하였으며, 개시제인 stannous 2-ethylhexanoate는 Wako Chem. Co. (Japan)의 것을 사용하였다. 톨루엔 (Junsei Chem. Co., Japan), 메틸렌클로라이드 (MC, Tedia Co. Inc., USA) 및 메틸알코올 (Junsei Chem. Co.)은 그대로 사용하였다. 표면처리를 위하여 사용된 산화제는 황산 (동양화학(주)), 가성소다 (Jin Chem. & Pharm. Co.), 과염소산 (70%, HClO₄, Junsei, Chem. Co.) 및 포타슘 크로레이트 (KClO₃, Junsei, Chem. Co.)를 사용하였다. 다공성 PLGA 지지체의 확산을 Coomassie brilliant blue dye R-250 (Bio-Rab Lab., Richmond, USA)을 이용하여 확인하였다.

PLGA의 합성 및 특성 결정. 75 mol% 락타이드와 25 mol% 글리콜라이드의 혼합물 30 g을 중합관 (30×35 cm 길이)에 위치하고 진공 하에서 60 °C로

2시간 동안 가열하여 수분을 제거한다. 톨루엔에 용해되어 있는 stannous 2-ethylhexanoate를 150 ppm을 취하여 중합관에 가하고 분당 100회전으로 교반하며 온도를 165 °C로 상승시킨 후 4.5시간 동안 반응시킨다. 연한 갈색의 PLGA 공중합체는 MC를 양용매로 과량의 메틸알코올을 난용매로 2회 정제하였으며 진공건조하여 사용 전까지 진공오븐에 보관하였다. 본 중합과정은 전보에 상세히 나타내었다.^{10,11,16,17} 중합된 PLGA를 특성결정하기 위하여 겔투과 크로마토그래피 (Waters Chromatographs 200)를 사용하였다. 중합 정제된 PLGA의 분자량 및 분자량분포는 50000~70000 g/mole 및 1.5~1.9 범위에 있었으며, 재현성은 실험오차 범위 내에서 양호하였다.

PLGA 필름의 제조. 10%의 PLGA를 MC에 완전히 용해시킨 후, 2 g의 PLGA 용액을 수평수준이 유지되는 직경 100 mm의 Pyrex 유리접시에 부은 후 실온에서 MC를 1 주일에 걸쳐 완전히 증발시켰다. 이때 얻어진 두께는 400~600 μm 이었으며 7×7 cm 정사각형으로 취하였다. PLGA 필름은 에틸알코올 내에서 초음파 세척기로 세척하였으며 표면처리 전까지 진공 하에서 보관하였다.

다공성 PLGA 지지체의 제조. 유화동결건조 방법에 의한 지지체 제조 모식도 및 본 실험의 계통도를 Fig. 1에 나타내었다.¹⁷ 2×4 cm 크기의 직사각형 형태의 몰드를 테프론과 스테인레스 강으로 제조하였다.

우선 PLGA (분자량 : 65000 g/mole, 분자량분포 : 1.69)를 MC에 10% 농도로 용해한 후 이들을 7:3의 체적 비율로 초순수와 샘플바이알에 혼합한다. 두 비혼합상을 유화시키기 위하여 sonicator를 사용하였는데 출력은 10 W, 그리고 30초 동안 유화시켰다. 이 유화액을 재빨리 미리 -198 °C의 액체질소에 냉각시켜 놓은 테플론 몰드에 부어 충분히 급냉시킨 후 30 mTorr 및 -55 °C의 조건에서 동결건조시킨다. 잔류용매인 MC를 충분히 제거시키기 위하여 최소 일주일 이상 건조시켰다.

SEM에 의한 다공도의 분석. 유화동결건조법으로 제조되어진 다공성 PLGA 지지체의 분석을 위하여 SEM으로 관찰하였다. 날카로운 면도칼로 측정부위를 5×5×1 mm (두께)의 크기로 절단하여 양면테이프를 이용하여 샘플폴더에 고정시킨 후 플라즈마 스

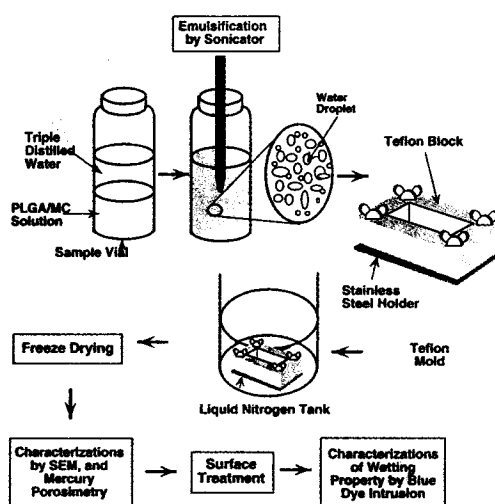


Figure 1. Schematic diagram illustrating of the fabrication process of PLGA scaffolds by emulsion freeze-drying method.

퍼터 (Emscope, Model SC 500K, UK)를 이용하여 200 Å 두께의 백금코팅하여 SEM 사진 (Joel Co., Model JSM-840-A, Japan)을 얻었다. 얻어진 각 부위의 SEM 사진을 NIH 1.59 Image 분석 프로그램을 이용하여 구멍크기를 측정하였다.

수은다공도계 분석. 다공성 PLGA 지지체의 구멍 크기분포, 비구멍면적, 평균구멍 직경 및 다공도를 측정하기 위하여 수은다공도계 (Micromeritics Co., Model AutoPore II 9220, USA)를 이용하였다. 사용된 PLGA 지지체의 질량, 측정수은체적, 수은압력 및 최대압력은 각각 0.1 g, 6.7~7.3 mL, 3.4 kPa 및 414 MPa이었다. 수은압력 (P)과 구멍 반지름 (r)의 관계는 다음의 Washburn 식²⁵

$$r = -2\gamma \cos \theta \cdot P \quad (1)$$

에 의해서 정의된다. 여기서 γ 는 수은표면장력이며 485 dyne/cm를 사용하였으며 θ 는 수은과 PLGA 표면의 접촉각인데 contact angle goniometer (Model 100-0, Rame-Hart Inc., USA)을 이용하여 실측한 결과 160°이었다.^{19,20,26}

PLGA 필름 및 다공성 PLGA 지지체의 물리화학

적 표면처리. PLGA 필름은 10×10 mm의 크기로, 다공성 PLGA 지지체의 크기는 5×5 mm 및 두께 2 mm를 취하였다. 물리적인 방법으로는 플라즈마 처리와 코로나 처리를 수행하였다. 플라즈마 처리는 본 연구팀에서 자체 제작한 방전기를 이용하여 수행하였으며^{10,24} 고주파 방전기의 출력은 100 kHz 하에서 200 V, 20 mA이었고 0.1 torr의 진공상태에서 15초 동안 수행하였다. 코로나 방전처리는 본 연구팀에서 자체 제작한 방전기와 칼날형태의 방전전극을 이용하여 처리하였으며 이 때 조건은 20 Liter/min의 건조된 공기상태 하에서, 100 kHz, 20 W의 세기로 시료 베드 속도는 1.0 cm/sec로 수행하였다.²³ 화학적 처리로는 50% 농도의 황산, 0.5 N의 가성소다 및 70%의 염소산 혼합액에 30분간,^{21,22} 그리고 5° 각도의 orbital 교반기를 30 rpm으로 하였다. 이때 30 mtorr의 감압 하에서 수행하였다. 염소산 혼합용액은 70%의 HClO_4 와 KClO_4 , 포화수용액을 3:2 비율로 혼합하여 제조하였다. 화학적 처리 후에 증류수로 5차례 세척하여 -55 °C로 급냉 후, 30 mtorr에서 동결건조기를 사용하여 건조시켰다.

PLGA 필름의 표면분석. 물리화학적 표면처리 후에 친수화된 표면을 분석하기 위하여 물접촉각과 ESCA 분석을 수행하였다. 물접촉각은 접촉각 측정기 (Model 100-0, Ram-Hart, Inc, USA)를 사용하여 실온에서 측정하였으며 $3 \mu\text{L}$ 의 수적을 표면처리된 PLGA 필름상에 낙하하였으며 한 샘플당 5군데 이상을 측정하였다. 표면처리된 후에 표면에 도입된 관능기를 분석하기 위하여 ESCA (ESCALAB MK II, V.G. Scientific Co., UK) 분석을 수행하였다. 분석조건은 $\text{AlK}\alpha$, 1487 eV 및 300 W의 anode이었으며 survey scan하여 탄소원자와 산소원자의 상대적인 양을 측정하였다.

표면처리된 다공성 PLGA 지지체의 적심성 시험. 물리화학적 친수화 처리 후, 적심성 시험을 하기 위하여 0.01 w/v%의 brilliant blue dye 수용액에 샘플을 담구고, orbital 교반기를 30 rpm으로 교반하여 30분, 1, 2, 4, 12 및 24시간에 걸쳐서 샘플링하였다. 동결건조기를 사용하여 건조한 후, 염색된 다공성 PLGA 지지체의 단면을 video hiscope (KH-2200 Hi-Scope, Airox, Japan)를 이용하여 물의 침투성을 평가하였다.

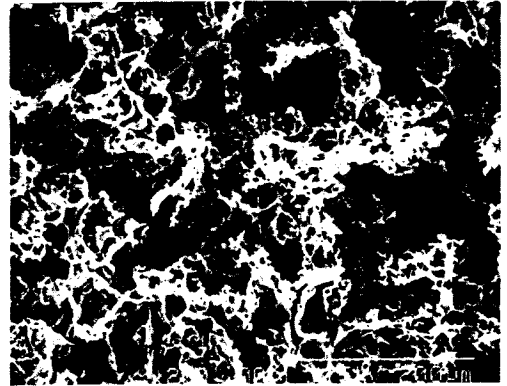


Figure 2. SEM microphotograph of porous PLGA scaffold.

결과 및 고찰

다공성 PLGA 지지체의 제조. 조직공학에 응용하기 위하여 가장 중요한 물성 중의 하나인 다공성은 PLGA 용액과 물을 혼합하여 제조되는 유화액의 조성변화에 의해 조절할 수 있다. 즉, PLGA 용액의 농도와 PLGA 용액과 물의 혼합비가 다공도, 평균 기공 크기, 표면체적비 및 구멍형태에 대하여 영향을 미친다. 전보에서는 PLGA의 용액농도가 10%일 때 그리고 PLGA 용액과 물의 비가 7:3일 때가 구멍 크기가 약 $20 \mu\text{m}$ 내외로 나타나 본 연구에 적합한 것으로 나타났다.¹⁷

Fig. 2에는 본 연구에 의하여 제작된 다공성 PLGA 지지체의 전자현미경 사진을 나타내었다. 외형적 형태는 물드의 빈공간과 거의 똑같은 사각형 형태로 얻어졌으며, 수축, 부풀림, 불규칙한 크기의 구멍 및 여타 결함이 없는 것으로 관찰되었다. 구멍과 구멍사이의 연결이 양호하고 대부분 열린 셀구조를 하고 있는 것으로 나타났다. 수은다공도 측정결과 (Fig. 3) 평균다공도, 평균구멍크기 및 표면체적비는 각각 96.1%, $19.8 \mu\text{m}$, 및 $32.4 \text{ m}^2/\text{g}$ 으로 나타나 전보와 동일함을 보이고 있다.

물리화학적인 방법으로 개질된 PLGA의 표면분석. 우선 소수성을 띄고 있는 PLGA 필름을 친수화시키기 위하여 물리적 방법으로는 플라즈마 방전 및 코로나 방전처리, 화학적인 방법으로는 50% 황산, 0.5 N 가성소다 및 염소산 처리를 수행하였다. 본 처

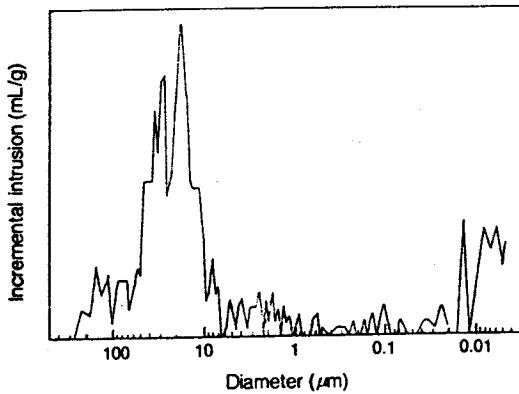


Figure 3. Pore size distribution of porous PLGA scaffolds.

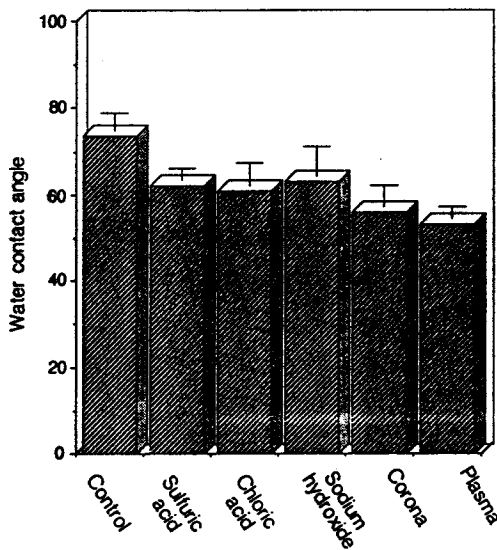


Figure 4. Changes in the water contact angle of physicochemically treated PLGA surfaces.

리방법 및 조건하에서 처리 후에는 육안으로 관찰하였을 때 아무런 변화가 없었다. 참고로 70% 황산 및 1N 가성소다로 처리하였을 경우에는 투명한 PLGA 필름이 뿌옇게 변하는 것이 관찰되어 본 처리조건이 최적임을 알 수 있었다. 친수화 척도인 물점측각은 적심성이 증가할수록 즉 친수화의 경향이 증가할수록 감소한다. Fig. 4에는 물리화학적 처리된 후에 물점측각 변화를 나타낸 것으로써 control인 경우에는 73°이던 것이 물리적 처리후에는 약 50~55°사이

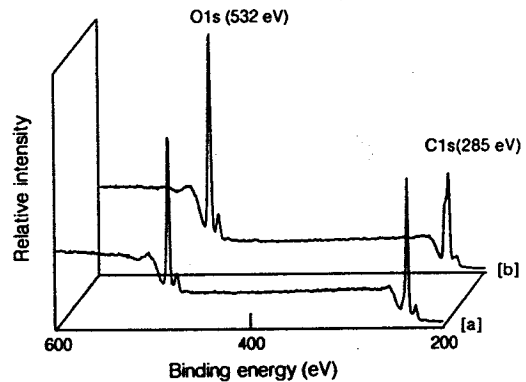


Figure 5. Typical ESCA survey scan spectra of control (a) and chloric acid-treated PLGA surfaces for 30 min (b).

Table 1. Results of ESCA Survey Scan Spectra of Control and Physicochemically Treated PLGA Surfaces

treatment methods	atomic percentage (%)		O1s/C1s
	O1s	C1s	
control PLGA	31.9	68.1	0.47
sulfuric acid	35.4	64.6	0.55
chloric acid	41.8	58.2	0.72
sodium hydroxide	37.9	62.0	0.61
corona	38.6	61.4	0.63
plasma	43.4	56.6	0.77

그리고 화학적 처리후에는 약 60° 정도로 감소함을 보여 친수화되었음을 나타내고 있다.

친수화된 PLGA 표면에 도입된 관능기를 분석하기 위하여 ESCA 분석을 수행하였다. Fig. 5에는 대표적인 survey scan spectra로써 control과 70% 염소산으로 30분 동안 처리된 PLGA의 분석결과를 나타내었다. 또한, Table 1에는 산소와 탄소의 원자 피크에서 환산된 원자분율과 이들의 비를 나타내었다. 탄소피크(C1s)는 285 eV에서 산소피크(O1s)는 532 eV에서 나타나는데 이는 PLGA 분자 내의 산소와 탄소에서 기인하는 것이다. Control에 비하여 70% 염소산 처리한 PLGA 표면에서의 C1s는 감소하고 O1s는 증가하는 즉, PLGA 주쇄에 산소를 포함하는 관능기가 포함되어 표면의 산화에 의한 것으로 판단되며 적심성의 증가 즉, 친수성화된 것으로 판단된다. Table 1에 나타내었듯이 물리화학적으로

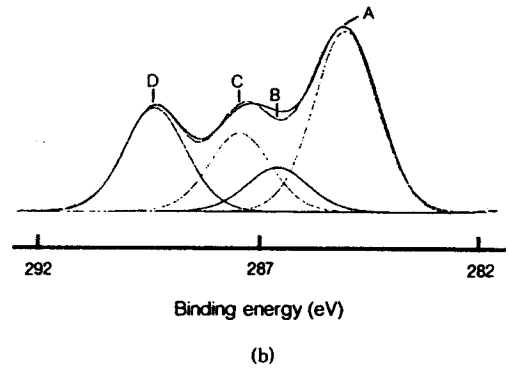
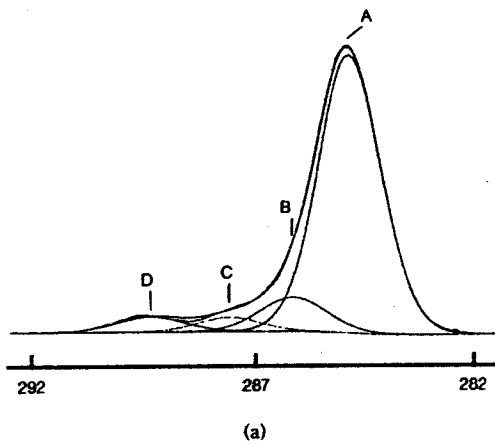


Figure 6. ESCA carbon 1s core-level spectra of control (a) and chloric acid-treated PLGA surfaces for 30 min (b).

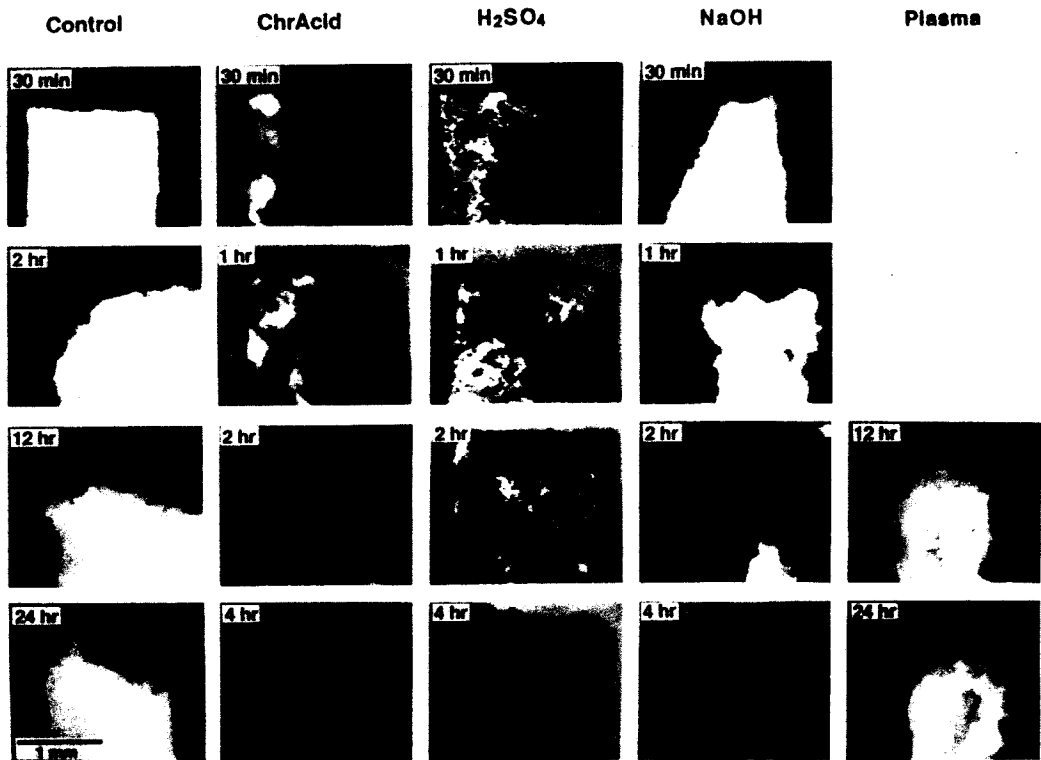


Figure 7. Wetting property of physicochemically treated porous PLGA scaffolds by blue dye intrusion method for 0.5, 1, 2, 4, 12 and 24 hrs.

처리된 PLGA의 산소와 탄소의 비가 0.47에서 0.55 ~0.77로 증가하는 것으로 보아서 본 연구에서 처리된 방법이 효과적임을 알 수 있었다. 이들중 화학적

인 방법에는 염소산 처리가, 물리적인 방법에는 플라즈마 처리 방법이 좀더 효과적인 것으로 나타났다.

Fig. 6에는 control 및 염소산 처리 후에 carbon

1s core level spectra 변화를 나타낸 것이다. 처리후에 285.0 eV에서 관찰되는 alkylcarbon (-C-C-)은 감소되는 반면, 산소를 포함하는 관능기인 ~ 286 eV에서 관찰되는 ether carbon (-C-O-), ~ 289 eV에서 관찰되는 carboxylic carbon (O=C-O-) 및 ~ 287.7 eV에서 관찰되는 oxygen double carbon (O=C) 등이 증가되는 것으로 확인되었다. 본 처리 방법에 의한 PLGA 주쇄에 산소를 포함한 관능기의 생성 기구를 살펴보면 화학적 또는 물리적 산화인자에 폭로된 PLGA의 주쇄에 자유라디칼의 생성 또는 분해로 인한 주쇄 말단에 자유라디칼이 생성된다.^{10,27,28} 이 PLGA 자유라디칼이 계속 공기와 접촉하게 되면 공기중의 산소는 자유라디칼과 반응하여 하이드로 퍼옥사이드가 생성되고 이는 산소와 더욱 반응하여 알코올기, 카르복실산 에스터기, 에테르기 및 케톤류 등의 생성 등으로 발전하는 것으로 보고되고 있다.

물리화학적 방법으로 개발된 PLGA 지지체의 적심성 분석. Fig. 7에는 유화동결건조 방법에 의하여 제조된 PLGA 지지체를 물리화학적 처리후에 적심성 테스트를 위하여 0.01 w/v%의 brilliant blue dye 수용액에 담근 후 시간별로 침투해 들어간 단면을 나타낸 것이다. 우선 미처리 PLGA 지지체의 경우 24시간이 지난 후에도 지지체 표피, 약 100~200 μm 부분에만 침투한 것으로 나타났다. 플라즈마 처리한 경우에는 지지체 내의 다공성 구조에까지 플라즈마 처리한 것이 다다르지 못함을 보여 PLGA 필름의 경우에는 처리효과가 있음을 보였어도 control과 같이 처리효과가 거의 없음을 보이고 있다. Fig. 7에는 나타나지는 않았지만 코로나 처리의 경우에는 강한 코로나 stream이 다공성 구조를 다 파괴시키는 것으로 나타나, 이도 PLGA 지지체의 처리에는 적합치 않은 것으로 판단되었다.

화학적 처리방법 중에는 blue dye의 침투속도는 염소산 > 황산 > 가성소다의 순으로 4시간 이내에 PLGA 지지체 내에 염료가 침투됨을 보이고 있다. 특히 염소산 처리의 경우에는 황산과 가성소다 처리와는 달리 2시간 이내에 지지체 내로 염료가 침투됨을 알 수 있었다. 따라서 본 실험에서 시도된 PLGA 지지체의 물리화학적 처리방법 중에서는 염소산 처리방법이 제일 우수함을 알 수 있었다. PLGA의 소수성을 친수성화한 본 처리방법은 세포의 점착, 성장

및 분화에 긍정적인 영향을 미칠 것으로 판단된다.

결론

본 연구에서는 조직공학을 이용한 인공장기 재건에 있어 필수적 요소인 생분해성 지지체인 PLGA 지지체를 유화동결건조 방법에 의하여 제조한 후 이들의 물성을 특성결정한 결과 평균다공도, 평균구멍크기 및 표면체적비는 각각 96.1%, 19.8 μm 및 32.4 m^2/g 으로 나타났다. 이들을 조직공학에 응용할 때 가장 큰 단점은 조직세포 배양액이 소수성인 PLGA 지지체로 잘 침투되지 않아 조직장기 형성에 가장 큰 문제로 대두되고 있다. 따라서 물리화학적 처리방법으로 처리한 결과 염소산으로 처리된 PLGA 지지체의 경우가 침투속도가 가장 빠르며 이들의 처리분포도가 균일한 것으로 나타났다. 이들의 표면을 물접촉각으로 측정한 결과, 염소산으로 처리시 산화반응에 의한 친수화에 의하여 적심성의 증가로 해석되었으며 ESCA 분석결과로는 PLGA 주쇄에 산소분율이 증가된 것으로 보아 이들이 처리된 후에 친수성이 증가함을 확인할 수 있었다. 본 연구방법은 에틸알코올과 배양액의 비율조건에 의한 전적심 방법에 비교하여 볼 때 잔류 에틸알코올 독성문제를 피할 수 있고 PLGA 지지체 표면을 친수화시켰으므로 조직세포 배양의 성장, 부착 및 분화에 긍정적인 영향을 미칠 것으로 사료된다.

현재 생분해성 고분자인 PLA, PGA 및 PLGA에 염소산의 농도별 처리 후에 생성되는 정확한 관능기(예, 카르복실릭 에스터, 케톤, 알코올 및 카르복실 알킬 에스터기 등)의 정량 및 정성분석, 이들에 사람의 연골과 bone marrow stromal 세포를 배양후 독성실험 및 동물실험 등이 수행 중이다.

감사의 글: 본 연구는 보건복지부 (Grant No.; HMP-97-E-0016) 및 과학기술처 (Grant No.; 97-N1-02-05-A-02)의 지원으로 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. R. Langer and J. P. Vacanti, *Science*, **260**, 920 (1993).

2. G. Khang and J. H. Lee, "The Properties of Biomaterials", in "Tissue Engineering: Concepts and Applications", J. J. Yoo and I. Lee eds., chap. 4, Korea Med. Pub. Co., Seoul, 1998.
3. G. Khang and H. B. Lee, *Chem. World*, **37**(3), 46 (1997).
4. G. Khang and H. B. Lee, *J. Biomed. Eng. Res.*, **20**(1), 1 (1999).
5. J. P. Vacanti, M. A. Morse, W. M. Saltzman, A. J. Domb, A. Perez-Atayde, and R. Langer, *J. Pediatr. Surg.*, **23**, 3 (1998).
6. C. A. Vacanti, R. Langer, B. Schloo, and J. P. Vacanti, *Plast. Reconstr. Surg.*, **88**, 753 (1991).
7. L. G. Cima, J. P. Vacanti, D. Ingber, D. Mooney, and R. Langer, *J. Biomech. Eng.*, **113**, 143 (1991).
8. R. Langer, L. G. Cima, J. A. Tamada, and E. Wintermantel, *Biomaterials*, **11**, 738 (1990).
9. S. J. Holland, B. J. Tighe, and P. L. Gould, *J. Controlled Release*, **4**, 155 (1986).
10. G. Khang, J. H. Jeon, J. W. Lee, S. C. Cho, and H. B. Lee, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **7**, 357 (1997).
11. G. Khang, S. J. Lee, J. H. Lee, Y. S. Kim, and H. B. Lee, *Bio-Med. Mater. Eng.*, to appear, 1999.
12. D. F. Williams and E. Mort, *J. Bioeng.*, **1**, 231 (1997).
13. O. Bostaman, *J. Bone Joint Surg.*, **73A**(1), 148 (1991).
14. J. P. Singhal, H. Singh, and A. R. Ray, *Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **C28**, 475 (1988).
15. O. J. Hollinger and J. P. Schmitz, *J. Oral Maxillofac. Surg.*, **45**, 594 (1987).
16. G. Khang, J. C. Cho, J. W. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **9**, 46 (1999).
17. G. Khang, J. H. Jeon, J. C. Cho, and H. B. Lee, *Polymer (Korea)*, **23**(3), 471 (1999).
18. H. L. Wald, G. Sarakinos, M. D. Lyman, A. G. Mikos, J. P. Vacanti, and R. Langer, *Biomaterials*, **14**, 270 (1993).
19. D. M. Smith, D. W. Hua, and W. L. Earl, *MRS Bull.*, **19**(4), 44 (1994).
20. A. G. Mikos, G. Sarakinos, S. M. Leite, J. P. Vacanti, and R. Langer, *Biomaterials*, **14**(5), 323 (1993).
21. J. H. Lee, G. Khang, K. H. Park, H. B. Lee, and J. D. Andrade, *J. Biomed. Eng. Res.*, **10**, 43 (1989).
22. J. H. Lee, G. Khang, K. H. Park, H. B. Lee, and J. D. Andrade, *J. Biomed. Eng. Res.*, **10**, 195 (1989).
23. G. Khang, Y. H. Kang, J. B. Park, and H. B. Lee, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **6**, 335 (1996).
24. G. Khang, H. B. Lee, and J. B. Park, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **5**, 245 (1996).
25. H. L. Ritter and L. C. Drake, *Ind. Eng. Chem.*, **17**, 782 (1945).
26. H. E. Healy, B. Lom, and P. E. Hockberger, *Biotechnol. Bioeng.*, **43**, 792 (1994).
27. G. Khang, B. J. Jeong, H. B. Lee, and J. B. Park, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **5**, 259 (1995).
28. W. R. Gombotz and A. S. Hoffman, *CRC. Crit. Rev. Biocompatibility*, **4**, 1 (1987).