

일반논문(Articles)

온도감응 및 생분해성 폴리에틸렌 글리콜-폴리카프로락톤과 폴리에틸렌 글리콜-폴리락타이드 공중합체의 합성

서광수 · 박종수 · 김문석* · 조선행* · 이해방* · 강길선[†]
 전북대학교 고분자 · 나노공학과, *한국화학연구원 나노생체의료고분자팀
 (2003년 12월 5일 접수, 2004년 3월 24일 채택)

Synthesis of Thermosensitive and Biodegradable Methoxy Poly(ethylene glycol)-Polycaprolactone and Methoxy Poly(ethylene glycol)-Poly(lactic acid) Block Copolymers

Kwang Su Seo, Chong Su Park, Moon Suk Kim*, Sun Hang Cho*, Hai Bang Lee* and Gilson Khang[†]
 Department of Polymer · Nano Science and Technology, Chonbuk National University,
 664-14, Dukjin Ku, Jeonju 561-756, Korea
 *Nanobiomaterials Laboratories, Korea Research Institute of Chemical Technology,
 P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-506, Korea
[†]e-mail : gskhang@chonbuk.ac.kr
 (Received December 5, 2003; accepted March 24, 2004)

초록 : 메톡시 폴리에틸렌 글리콜과 생분해성 폴리에스테르 계열의 카프로락톤 그리고 락타이드로 구성된 블록 공중합체를 수용액 상에서 온도에 따른 솔-젤 전이 현상을 연구하였다. 폴리에틸렌 글리콜-폴리카프로락톤 (MPEG-PCL)은 HCl · Et₂O 촉매 존재 하에서 실온에서 반응 용매로서 메틸렌클로라이드를 사용하여 카프로락톤의 개환을 통하여 합성되었다. 또한, 폴리에틸렌 글리콜-폴리(락틱 에시드) (MPEG-PLLA)는 촉매로서 stannous octoate를 사용하여 톨루엔에서 115 °C에서 중합을 실시하였다. 합성된 블록 고분자는 ¹H-NMR, IR 그리고 GPC 뿐만 아니라 수용액상에서의 온도 감응성 상전이 현상을 관찰함으로써 그 특성을 분석하였다. 소수기의 사슬길이가 증가함에 따라 솔-젤 전이 온도가 증가하였고 상전이 곡선은 낮은 농도로 급격한 기울기의 증가가 일어났다. 인체온도에서 젤 형성을 확인하기 위하여, 각각의 블록 공중합체 MPEG-PCL과 MPEG- PLLA 를 수용액에 20 wt% 농도로 준비하여 쥐에 주입한 후 신체에서의 젤 형성을 확인하였다. 본 연구를 통하여 블록 공중합체가 약물과 단백질의 주사형 이식형제 등의 생체용 재료로서 가능성을 가지고 있음을 확인하였다.

ABSTRACT : The sol to gel transition of aqueous solution of block copolymers consisting of methoxy poly(ethylene glycol) (MPEG) and biodegradable polyesters such as ε-caprolactone and L-lactide was investigated as a function of temperature. MPEG-PCL was prepared by ring opening polymerization of ε-caprolactone in the presence of HCl · Et₂O as monomer activator at room temperature. Also, MPEG-PLLA was prepared by ring opening polymerization of L-lactide in the presence of stannous octoate at 115 °C. The properties of block copolymers were investigated by ¹H-NMR, IR, and GPC as well as the observation of thermosensitive phase transition in aqueous solution. As the hydrophobic block length increased, the sol to gel transition temperature increased and curve of that steepen to lower concentration. To confirm the gel formation at body temperature, we observed the formation of gel in the mice body after injection of 20 wt% aqueous solution of each block copolymer. After surging, we investigated the gelation in mice. The results obtained in this study confirmed the feasibility as biomaterials of injectable implantation for controlled release of drug and protein delivery.

Keywords : ring-opening polymerization, sol to gel transition, biodegradable, thermosensitive, block copolymer.

1. 서론

외부자극에 반응하는 고분자의 물리화학적 특성을 이

용하여 약물전달시스템에 응용하고자 하는 노력들이 많은 연구를 통해 보고되었다.¹⁻⁷ 특히, 고분자의 온도 반응성을 통하여 인체 내에서 가역적 부피변화 또는 솔-젤

변화를 이용한 약물의 효과적인 전달을 위한 실험들이 진행되었다.⁸⁻¹² 온도 감응성 고분자로서 하이드로젤은 물을 흡수하고, 물에 용해되지 않으며, 3차원적 공간을 형성할 수 있기 때문에 약물 전달체, 이식재료, 그리고 다른 의학 분야에서 생체적합성 재료로서 널리 응용되고 있다.^{13,14}

친수성인 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG, poly(ethylene glycol)) 과 소수성인 폴리(프로필렌 옥사이드) (PPO, poly(propylene oxide))로 구성된 Fluronic®이나 Poloxamer® 등이 전형적인 온도 감응성 하이드로젤로서 상품화되어 널리 사용되고 있다.¹⁵⁻¹⁷ 이 고분자들은 온도의 변화에 따라 친수기와 소수기로 구성된 고분자 마이셀의 응집 및 팽창에 의해 상전이를 나타내게 된다. 따라서 고분자의 친수성과 소수성의 분자량의 조절을 통해서 다양한 농도에서 솔-젤 상전이를 일으키는 고분자를 설계할 수 있다.^{18,19} 그러나 PEG와 PPO같은 고분자는 비분해성이고 신체에서 축적되기 때문에 복강내 주사후에 혈장 콜레스테롤과 중성지방의 독성 증기를 유도하는 것으로 보고되었다.^{20,21} 그러므로, 이러한 문제점을 해결하기 위하여 최근에는 신장의 여과작용에 의해 신체로부터 제거가 용이한 분자량 5,000 g/mole 이하의 저분자량 PEG와 인체의 신진대사에 의해 생체적합성 산물로 분해될 수 있는 폴리락타이드 (PLA, poly(lactic acid)), 폴리(글리콜릭 에시스) (PGA, poly(glycolic acid))²² 및 이들의 공중합체 (PLGA)와²³⁻²⁶ 같이 생분해성 폴리에스터 계열로 구성된 온도 감응성 공중합체들이 합성되었다.²⁷⁻³³ PCL의 경우에도 폴리에스터 계열의 생분해성 고분자로서 PEG를 개시제로하여 stannous octoate ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$)와 같은 금속 촉매를 사용하여 고온에서 중합을 실시하거나, 또는 무촉매 반응으로 높은 온도에서 긴 시간 동안의 중합을 통해 블록 고분자를 합성하였다. 최근 hexamethylene diisocyanate (HMDI)를 이용하여 PEG 및 PCL을 함유한 멀티블록 공중합체를 합성 후 온도감응성 고분자로서의 가능성이 보고된 바 있다.³⁴⁻³⁸ 최근 $\text{HCl} \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 를 단량체 활성화제로 사용하여 개시제로 알코올을 이용한 카프로락톤의 양이온 개환중합에 대한 실험이 보고되었다.^{39,40} 이러한 연구를 바탕으로 폴리(에틸렌 글리콜)-폴리카프로락톤 (MPEG-PCL) 블록 공중합체를 새로운 중합방법을 이용하여 MPEG의 말단 하이드록시기를 개시제로하여 $\text{HCl} \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 의 존재 하에서 실온에서 짧은 중합시간에 의해 중합 가능할 것으로 사료된다.

그러므로, 본 연구에서는 생체적합성이며 친수성인 MPEG와 생분해성이며 소수성인 PCL을 단량체 활성화제로 $\text{HCl} \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 를 이용하여 실온에서 24시간 동안의 중합을 통해 MPEG-PCL 블록 공중합체를 합성하였다. 또한, 합성된 블록 공중합체의 수용액상에서의 온도와 농

도에 따른 솔-젤 전이 거동을 소수기의 분자량 및 화학적 구조의 변화를 통하여 연구하였고, 이러한 상전이 거동을 현재까지 많은 연구가 진행된 MPEG-PLLA 블록 고분자와 비교하였고, 솔 상태의 블록 공중합체를 쥐에 주사하여 신체 온도 부근에서 젤 형성을 확인하였다.

2. 실험

시약 및 재료. 개시제로서 MPEG (Aldrich, Milwaukee, WI, USA)는 평균분자량 2,000 g/mole를 사용하였고 반응 단량체로서, CL (Aldrich, Milwaukee, WI, USA)은 칼슘하이드라이드 (CaH_2 , Aldrich, Milwaukee, WI, USA)하에서 감압 정제하여 사용하였다. LA (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co., KG, France)는 에틸아세테이트 (Merck, Germany)에서 2차 재결정하여 진공 건조하여 사용하였다. CL의 중합촉매로서 $\text{HCl} \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Aldrich, Milwaukee, WI, USA)는 정제과정 없이 사용하였고, LA의 중합촉매로서 stannous octoate ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japan)는 24시간 동안 감압한 후 0.1 M의 농도로 정제된 톨루엔으로 희석하여 사용하였다. MPEG-PCL의 반응용매로서 사용된 메틸렌클로라이드 (CH_2Cl_2 , Jin Chem. Pharm. Co. Ltd., Korea)는 연속적으로 칼슘클로라이드 (CaCl_2 , Aldrich, St. Louis, MO, USA)와 CaH_2 에서 질소기류 하에서 정제하였다. MPEG-PLLA의 반응용매인 정제된 톨루엔 (toluene, Fisher Scientific Korea Ltd., Korea)은 4 Å 분자체 (molecular sieve, Junsei chemical Co., Ltd., Japan)에 보관하였다. 반응 후 고분자의 침전을 위하여 헥산 (hexane, Junsei chemical Co., Ltd., Japan)과 에틸에테르 (ethyl ether, Jin Chem. Pharm. Co. Ltd., Korea)는 HPLC 등급을 사용하였다. 분자량과 분자량분포를 확인하기 위한 GPC 분석은 이동상으로 클로로포름 (CHCl_3 , Fisher Scientific Korea Ltd., Korea)을 사용하였고, 표준시료로서 폴리스티렌 (Sho-wa Denko, Japan)을 사용하였다.

MPEG-PCL의 합성. 분자량 3,700 g/mole의 공중합체를 합성하기 위하여 다음과 같은 과정을 실시하였다. 개시제인 MPEG 2 g (1 mmol) 및 톨루엔 80 mL을 잘 건조된 100 mL two-neck 둥근 플라스크에 넣고 딥 스탭 트랩 (Dean Stark trap)을 사용하여 5시간 동안 130 °C에서 공비 증류를 실시하였다. 증류 후 톨루엔을 모두 제거하고 MPEG를 실온 (25 °C)으로 냉각시킨 후 미리 정제된 CL 1.7 g (14.9 mmol)를 주사기를 이용하여 넣은 후 반응용매로서 미리 정제된 MC 30 mL을 넣은 다음 중합촉매로서 $\text{HCl} \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 를 2 mL 투여하여 24시간 동안 실온에서 교반시켜 주었다. 모든 과정은 고순도 질소 하에서 실시하였다. 반응 후 미반응 단량체나 개시제를 제거

하기 위하여 400 mL의 헥산에 반응물을 서서히 떨어뜨리면서 침전시켜 주었다. 침전물은 MC에 녹여 거름종이로 거른 후 회전 증발기를 통하여 용매를 제거하고 감압 하에서 건조시켰다. MPEG-PCL의 중합식은 Figure 1(a)에 나타내었다.

MPEG-PLLA의 합성. Sn(Oct)₂의 존재 하에서 MPEG-PLLA와 같은 3,700 g/mole 분자량을 합성하기 위하여 개시제인 MPEG 2 g (1 mmol) 및 톨루엔 80 mL을 잘 건조된 100 mL two-neck 둥근 플라스크에 넣고 딥 스타트랩을 사용하여 5시간 동안 130 °C에서 공비 증류를 실시하였다. 증류 후 30 mL의 톨루엔을 남기고 나머지는 모두 제거하였다. 정제된 LA 1.7 g (11.8 mmol)를 넣은 후 촉매인 0.1 M Sn(Oct)₂ 2 mL를 넣은 다음 115 °C에서 15시간 동안 교반시켜 주었다. 반응 후 헥산 320 mL와 에틸에테르 80 mL의 용매에 침전시킨 후 얻어진 고분자는 감압 하에서 건조시켰다. MPEG-PLLA의 중합식은 Figure 1(b)에 나타내었다.

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 CDCl₃ (Merck, Germany)를 용매로 하여 ¹H-NMR (Bruker 300, 500 MHz, USA)를 통하여 분석하였다. 중합된 고분자의 카보닐 피크를 확인하기 위하여 IR spectra (Magna-IRTM, Spectrometer 550 Nicolet, WI, USA)를 사용하였다.

솔-젤 전이 온도 측정. MPEG-PCL과 MPEG-PLLA의 온도에 따른 상전이 현상을 관찰하기 위하여 4 mL 바이알에서 각기 다른 함량 (10~60 wt%)을 갖는 블록 고분자를 80 °C에서 완전 용해시켰다. 이를 4 °C에서 15시간 동안 보관한 후 항온조에서 10 °C부터 15분당 2.5 °C씩 증가시키면서 각각의 온도에서 10분간 방치 후 1분 동안 바이알을 기울이면서 그 형상의 변화 즉, 바이알의 고분자 흐름의 변화를 관찰하여 솔-젤 전이 온도를 결정하였다.

열역학적 변화 계산. 블록 공중합체의 소수기의 분자량 변화 및 화학적 구조 변화에 따른 솔-젤 전이 온도의 영향을 열역학적 변화를 통하여 확인하기 위하여 임계 젤 온도 (CGT, critical gel temperature)의 역수에 대해 고분자의 젤 농도를 도식하여 그 기울기로부터 젤의 자유에너지, 엔탈피, 엔트로피 변화를 식 (1)~(3)을 이용하여 계산하였다.

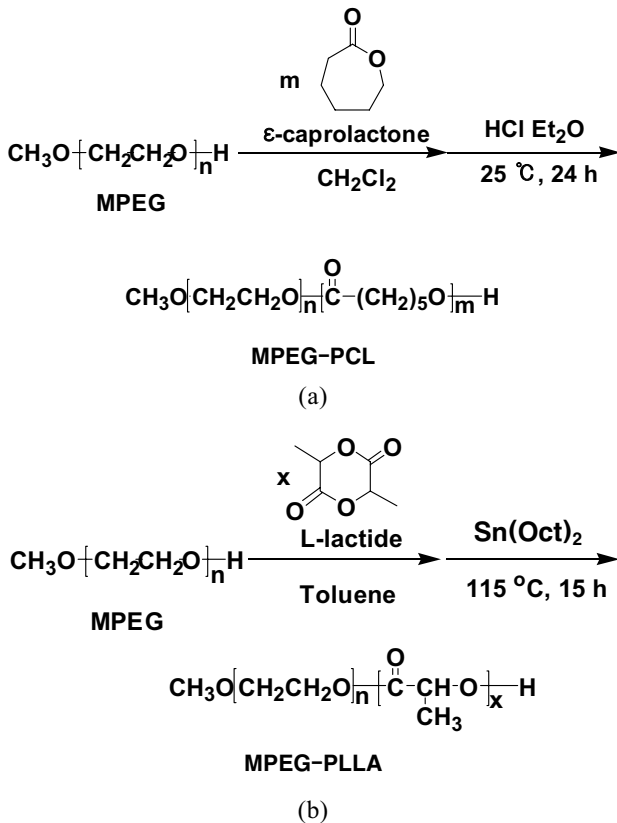


Figure 1. Polymerization scheme of (a) MPEG-PCL and (b) MPEG-PLLA.

$$\Delta G_{gel} = RT(\ln C) \tag{1}$$

$$\Delta H_{gel} = R \left(\frac{d(\ln C)}{d\left(\frac{1}{T}\right)} \right) \tag{2}$$

$$\Delta S_{gel} = \frac{\Delta H_{gel} - \Delta G_{gel}}{T} \tag{3}$$

여기서 ΔG : 자유 에너지, ΔH : 엔탈피, ΔS : 엔트로피, R : 기체상수, T : 절대온도, 및 C : 30 °C에서의 고분자의 농도를 나타낸다.

동물 실험. 신체온도 부근에서의 솔-젤 전이를 확인하기 위하여 37 °C에서 젤을 형성하는 농도를 선택하여 45 °C에서 완전 용해시킨 후 일회용 주사기를 사용하여 1 mL씩 쥐의 어깨부근에 주사하였다. 24시간 후 주사부위를 절제하여 젤 형성을 확인하였다.

3. 결과 및 토론

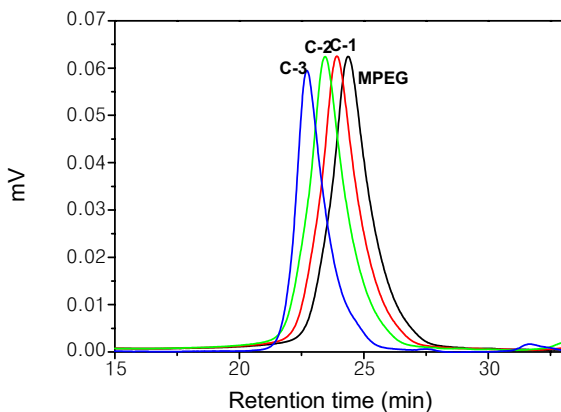
블록 공중합체의 합성. 온도 감응성 고분자로서 주사형

Table 1. Synthesis of MPEG-PCL and MPEG-PLLA Diblock Copolymers

No.	[M]/ [MPEG]	\bar{M}_n calculated	Yield (%) ^a	\bar{M}_n NMR ^b	\bar{M}_w / \bar{M}_n ^c
MPEG-PCL	C-1	7.3	93 ^{a1}	2000-930	1.20
	C-2	9.7	99 ^{a1}	2000-1060	1.27
	C-3	12.9	96 ^{a1}	2000-1700	1.20
MPEG-PLLA	L-1	5.9	93 ^{a2}	2000-810	1.24
	L-2	8.0	97 ^{a2}	2000-1050	1.15
	L-3	12.1	95 ^{a2}	2000-1720	1.21

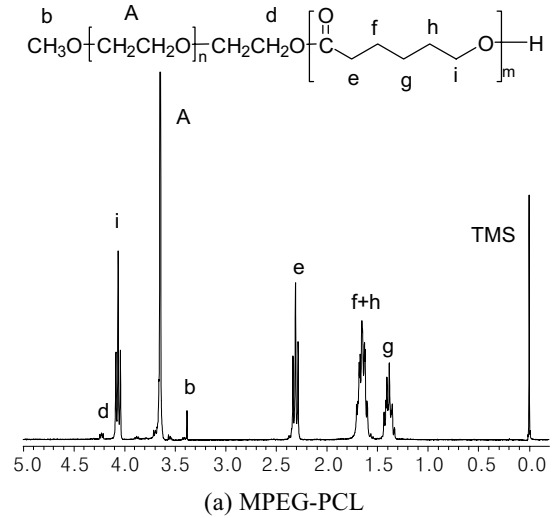
MPEG : \bar{M}_w / \bar{M}_n ^c = 1.17. ^{a1} *n*-hexane insoluble part, ^{a2} *n*-hexane/ethyl ether (4:1) insoluble part. ^b Determined by ¹H NMR.

^c Measured by GPC (based on standard polystyrene).

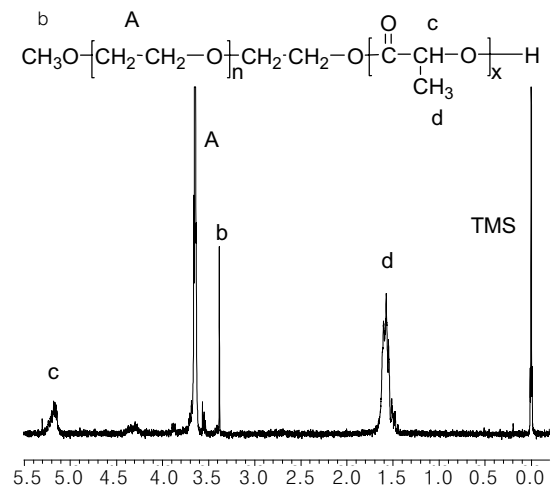
**Figure 2.** GPC profiles of MPEG-PCL block copolymers.

이식형 전달체를 준비하기 위하여 친수성의 MPEG와 소수성의 PCL과 PLLA로 구성된 블록 공중합체를 합성하였다. MPEG ($\bar{M}_n = 2,000$ g/mole)을 고분자 개시제로 하여 다양한 조성의 블록 공중합체를 Table 1과 같이 개환 중합을 이용하여 93~99%의 정량적 수율로 합성하였으며 1.15~1.27의 매우 좁은 분산도와 이론적 분자량과 거의 유사한 분자량을 갖고 있음을 GPC (Figure 2)와 ¹H-NMR 등을 통해 확인하였다. MPEG-PCL 합성의 경우에는 산 촉매를 사용하여 실온에서 중합하였고 반면, MPEG-PLLA는 Sn(Oct)₂를 사용하여 115 °C의 온도에서 중합을 실시하여 정량적인 분자량을 얻을 수 있었다. 얻어진 고분자는 ¹H-NMR 분석을 통해 PCL과 PLLA의 특징 피크를 확인할 수 있었다 (Figure 3). 이러한 결과로부터 블록 고분자는 MPEG를 개시제로 사용하여 단량체의 개환 중합으로 합성된 것을 확인할 수 있었다. 또한 Figure 4에서 1733 cm⁻¹에서 PCL과 1759 cm⁻¹에서 PLLA의 카보닐 특정 피크를 IR spectra를 통해 확인하였다.

블록 고분자의 솔-젤 온도 측정. 친수기와 소수기로 구성된 블록 공중합체의 수용액상에서의 온도에 따른 상



(a) MPEG-PCL



(b) MPEG-PLLA

Figure 3. ¹H-NMR spectra of (a) MPEG-PCL and (b) MPEG-PLLA.

전이 현상을 소수기의 분자량 및 화학적 구조의 변화를 통하여 특성결정 하였다. 합성된 MPEG-PCL과 MPEG-PLLA 블록 고분자의 다양한 농도에 대한 솔-젤 전이 온도를 측정하여 온도에 대한 농도로 plot한 결과를 Figure 5에 나타내었고, 블록 고분자의 분자량 및 함량에 따라 솔-젤 전이 온도를 조절할 수 있었다. 소수성인 PCL과 PLLA의 분자량이 증가할수록 솔-젤 전이 온도의 변화곡선의 기울기가 커짐을 관찰할 수 있었다. 친수기로서 MPEG와 비교하여 소수기의 증가에 의해 낮은 농도에서 CGT가 나타나고, 고분자의 농도범위에 대해 젤 상에 대한 온도 범위가 넓어짐을 관찰할 수가 있었다. 이 결과는 소수기의 증가로 인해 고분자 사슬의 용해도가 감소하게 되어

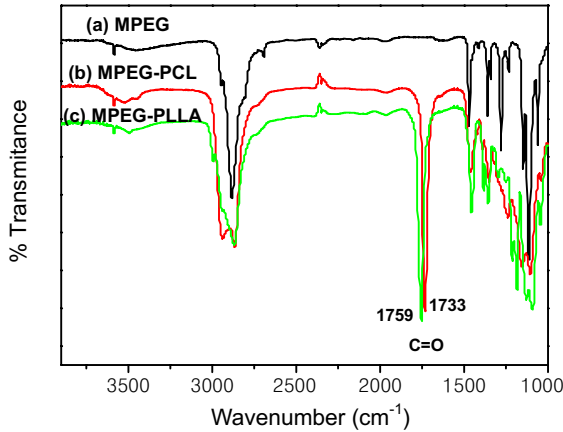


Figure 4. IR spectra of block copolymers (a) MPEG, (b) MPEG-PCL, and (c) MPEG-PLLA.

낮은 농도에서 젤을 형성하고, 소수기와 물과의 반발력이 커짐으로 인해 소수기 사슬의 분자적 움직임에 제한을 받게 되고 소수기의 응집력에 의해 유동이 제한을 받게 되어 보다 넓은 범위의 온도에서 상전이를 보이는 것으로 사료된다.^{8,28}

고분자의 응집 모델 가정을 사용하여 솔-젤 전이의 표준 상태는 낮은 온도에서 소수기 고분자의 응집에 의한 젤 상태에서 온도의 증가에 따라 수용액의 고분자에 대한 수화 작용에 의해 친수기와 소수기의 고분자 사슬의 혼합 상태로 인해 흐름 특성의 솔로 해석할 수 있다. 그러므로 임계 젤 온도의 역수에 대해 고분자의 젤 농도를 plot하여 그 기울기로부터 얻어진 젤의 열역학적인 자유 에너지, 엔탈피와 엔트로피의 변화를 통해 솔-젤 전이 현상을 설명할 수 있다. Figure 6은 각각의 블록 고분자의 온도의 역수에 대해 각 고분자의 젤 농도를 plot한 결과를 나타내었다. 각 고분자의 plot한 기울기로부터 열역학적 변화를 식 (1)을 통하여 계산할 수 있다. 계산된 각 열역학적 값은 Table 2에 나타내었다.

솔-젤 전이는 Figure 6에서와 같이 음의 기울기를 보이므로 발열과정이다. 엔트로피는 소수기의 분자량이 커질수록 감소하게 되고 자유에너지는 작아지게 된다. 분자 사슬은 자유도의 감소로 인해 넓은 범위의 온도에서 상전이 현상을 보이게 된다. 이상의 결과로부터 블록 고분자의 솔-젤 전이 온도의 변화는 블록 고분자의 엔트로피 변화가 크게 영향을 미치고 있는 것으로 사료된다.^{29,30} 즉 소수기인 PCL과 PLLA의 분자량이 작을수록 적은 온도 범위에서도 엔탈피 변화가 크게 나타남으로 넓은 농도 범위에서 솔-젤 전이 온도를 보이는 반면, 소수기의 분자량이 클수록 적은 농도에서도 소수기 PCL과 PLLA의 응집력이 크게 작용함으로 인해 적은 소수기 농도의 증가가 급격한

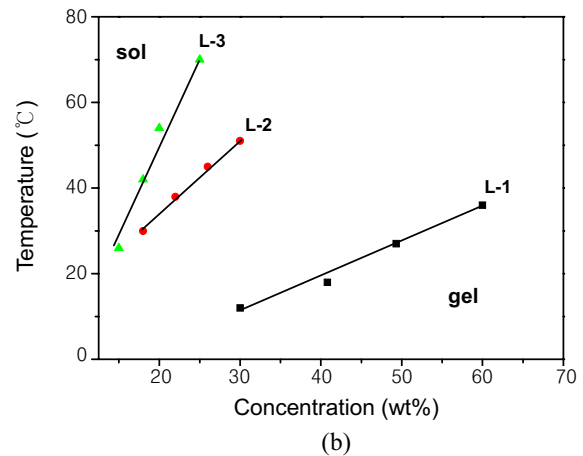
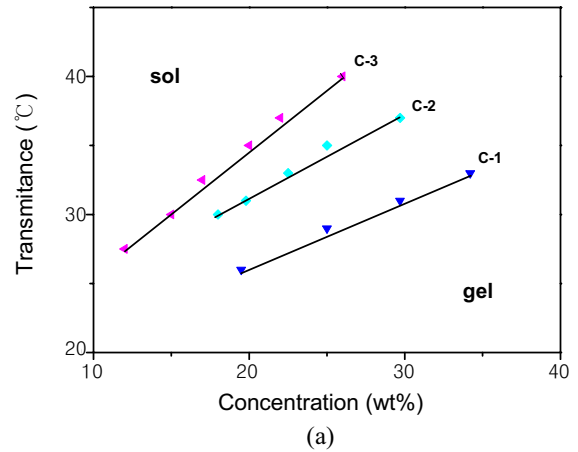


Figure 5. Sol to gel transition curves of (a) MPEG-PCL and (b) MPEG-PLLA block copolymers in aqueous solution.

솔-젤 전이 온도 변화를 유발시킴을 관찰할 수가 있었다.

동물 실험. Figure 7은 합성된 블록 고분자의 인체 온도 부근에서의 젤 형성을 확인하기 위하여 MPEG-PLLA의 37 °C에서 젤을 형성하는 농도를 선택하여 솔 상태에서 쥐에 주사 후 주사부위를 절제하여 젤 형성을 확인한 사진이다. MPEG-PLLA 20 wt% 농도의 고분자를 45 °C에서 완전 용해시킨 후 주사기를 이용하여 1 mL을 쥐에 주입하였다. 주사 후 24시간 후 주입 부위를 절제하였을 때 주사부위에 흰색의 젤을 확인할 수 있었다. 젤 제거 후에 표피와의 약간의 부착이 되었음을 확인하였고, 핀셋으로 집을 수 있을 정도의 강도를 가지고 있음을 확인하였다. 또한, MPEG-PCL도 젤을 형성함을 확인할 수 있었다.

4. 결론

본 연구에서는 외부자극으로 온도에 의해 솔-젤 전이

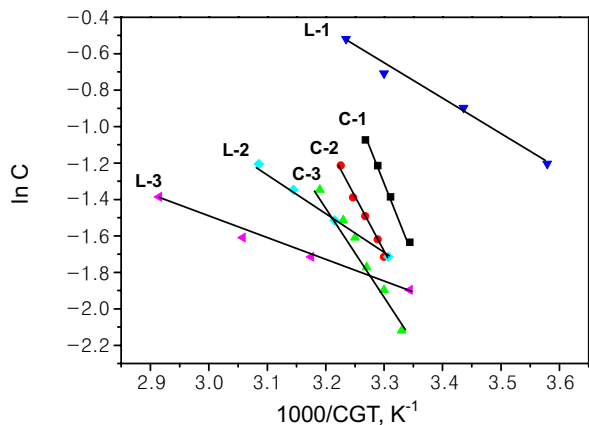


Figure 6. Plot of reciprocal CGT vs concentration of sol to gel transition of MPEG-PCL (C-1 ~ C-3) and MPEG-PLLA (L-1 ~ L-3) block copolymers in aqueous solution.

Table 2. Calculation of Gibbs Free Energy (ΔG), enthalpy (ΔH), and Entropy (ΔS) of MPEG-PCL and MPEG-PLLA Block Copolymers in Aqueous Solution

	MPEG-PCL			MPEG-PLLA		
	C-1	C-2	C-3	L-1	L-2	L-3
ΔG (kJ/mol) ^a	-3.3	-4.3	-4.8	-1.6	-4.3	-4.7
ΔH (kJ/mol)	58.6	53.7	46.0	14.5	19.0	9.7
ΔS (J/mol k) ^a	204	191	167	53	77	48

^a Calculation based on 30 °C

현상을 갖는 고분자를 합성하여 주사제형의 서방성 이식형 약물 전달체로서 합성하여 온도에 따른 솔-젤 전이 특성을 조사하였다. 블록 고분자는 MPEG를 개시제로 사용하여 단량체의 개환중합을 통하여 좁은 분산도의 이론적 값과 일치된 분자량을 얻을 수가 있었고 MPEG-PCL의 합성의 경우 기존의 연구에는 금속촉매를 사용하여 고온에서 중합을 실시하였으나, 본 연구에서는 MPEG-PCL 블록 고분자를 합성하기 위해 새로운 중합방법으로 HCl · Et₂O를 단량체 활성화제로 사용하여 실온에서 중합을 실시하였고, 중합 정지나 시술 이동 없이 리빙 상태에서의 중합을 통하여 원하는 분자량과 좁은 분산도의 블록 고분자를 얻을 수 있었다. 합성된 고분자의 솔-젤 전이 현상은 소수기의 분자량을 조절함으로써 인체 부근 온도에서 상전이를 일으키는 농도와 온도를 갖는 고분자를 얻을 수 있었다. 또한 이러한 상전이 현상은 친수기와 소수기의 길이에 크게 의존함을 알 수 있었다.

열역학적인 접근을 통하여 상전이 현상은 엔탈피와 엔트로피에 영향을 받고 있음을 알 수 있었다. 합성된 고분자의 인체 내의 젤 형성을 확인한 결과 솔 상태의 고분자가 37 °C에서 젤로 그 상을 변화시킴을 확인하였고, 고



(a)



(b)

Figure 7. Gel conformation of MPEG-PLLA on mice; (a) after surging and (b) gel removed from mice.

분자는 젤이 유지됨을 보였다. 이러한 결과로부터 합성된 블록 고분자는 온도에 반응하여 생체적합성이며 생분해성인 주사제형의 이식형 약물 전달체로서 가능성을 갖고 있음을 확인할 수 있었다. 현재 합성된 고분자의 생분해성, 약물전달 및 이식형 주사제로써의 조직공학에 대한 응용 실험이 진행 중이다.

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

References

1. G. H. Chen and A. S. Hoffman, *Nature*, **373**, 49 (1995).
2. R. Yoshida, K. Uchida, Y. Kaneko, K. Sakai, A. Kikuchi, Y. Sakurai, and T. Okano, *Nature*, **372**, 240 (1995).
3. I. C. Kwon, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *Nature*, **354**, 291 (1991).
4. C. S. Brazel and N. A. Peppas, *Macromolecules*, **28**, 8016 (1995).

5. Y. H. Bae, T. Okano, R. Hsu, and S. W. Kim, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, **8**, 481 (1994).
6. A. Gutowska, Y. H. Bae, H. Jacob, and J. Feijen, *Macromolecules*, **27**, 2496 (1993).
7. H. Feil, Y. H. Bae, J. Feijen, and S. W. Kim, *Macromolecules*, **25**, 5440 (1992).
8. B. Jeong, Y. H. Bae, D. S. Lee, and S. W. Kim, *Nature*, **388**, 860 (1997).
9. R. Bhardwaj and J. Blanchard, *J. Pharm. Sci.*, **85**, 915 (1996).
10. Y. J. Kim, S. Choi, J. J. Koh, M. Lee, K. S. Ko, and S. W. Kim, *Pharma. Res.*, **18**, 548 (2001).
11. B. Jeong, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *J. Control. Rel.*, **63**, 155 (2000).
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. N. Marcotte, A. Polk, and M. Goosen, *J. Pharm. Sci.*, **79**, 407 (1990).
15. Y. W. Yang, Z. Yang, Z. K. Zhou, D. Attwood, and C. Booth, *Macromolecules*, **29**, 670 (1996).
16. M. Malmsten and B. Lindman, *Macromolecules*, **25**, 5446 (1992).
17. M. Vadrere, G. Amidon, S. Lindenbaum, and J. L. Haslam, *Int. J. Pharm.*, **22**, 207 (1984).
18. B. Jeong, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 37 (2002).
19. W. Lee and R. Chiu, *J. Appl. Polym. Sci.*, **90**, 2214 (2003).
20. Z. Wout, E. A. Pec, J. A. Maggiore, R. H. Williams, P. Palicharla, and T. P. Johnston, *J. Parenteral Sci. Technol.*, **46**, 192 (1992).
21. W. K. Palmer, E. E. Emeson, and T. P. Johnston, *Atherosclerosis*, **136**, 115 (1998).
22. G. Khang, C. S. Park, J. M. Rhee, S. J. Lee, Y. M. Lee, M. K. Choi, H. B. Lee, and I. Lee, *Kor. Polym. J.*, **9**, 267 (2001).
23. G. Khang, J. M. Rhee, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Polymer Sci. Tech.*, **12**, 4 (2001).
24. H. S. Seong, D. S. Moon, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **26**, 128 (2002).
25. T. K. An, H. J. Kang, D. S. Moon, J. S. Lee, H. S. Seong, J. K. Jeong, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **26**, 670 (2002).
26. H. S. Choi, G. Khang, H. Shin, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Int. J. Pharm.*, **234**, 195 (2002).
27. H. Suh, B. Jeong, R. Rathi, and S. W. Kim, *J. Biomed. Mater. Res.*, **42**, 331 (1998).
28. B. Jeong, D. S. Lee, J. Shon, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **37**, 751 (1999).
29. B. Jeong, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *Macromolecules*, **32**, 7064 (1999).
30. 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).
31. M. H. Kang and Y. H. Bae, *Polymer*, **40**, 6147 (1999).
32. Y. X. Li, V. Christian, and T. Kissel, *J. Control. Rel.*, **32**, 121 (1994).
33. Y. K. Sung and S. W. Kim, *Kor. Polym. J.*, **8**, 199 (2000).
34. B. Bogdanov, A. Vidits, A. Van Den Buicke, R. Verbeeck, and E. Schacht, *Polymer*, **39**, 1631 (1998).
35. Y. Hu, X. Jiang, Y. Ding, L. Zhang, C. Yang, J. Zhang, J. Chen, and Y. Yang, *Biomaterials*, **24**, 2395 (2003).
36. S. Y. Kim, J. C. Ha, and Y. M. Lee, *J. Control. Rel.*, **65**, 345 (2000).
37. S. Y. Kim, Y. M. Lee, H. J. Shin, and J. S. Kang, *Biomaterials*, **22**, 2049 (2001).
38. S. Y. Kim and Y. M. Lee, *Biomaterials*, **22**, 1697 (2001).
39. Y. Shibasaki, H. Sanada, M. Yokoi, F. Sanda, and T. Endo, *Macromolecules*, **33**, 4316 (2000).
40. F. Sanda, H. Sanada, Y. Shibasaki, and T. Endo, *Macromolecules*, **35**, 680 (2002).