

## 약물전달시스템으로서 폴리에틸렌 글리콜 기반 세바스산 디아크릴레이트 마이크로젤 개발

김진구<sup>†</sup>

홍익대학교 바이오화학공학과  
(2015년 4월 12일 접수, 2015년 4월 25일 수정, 2015년 4월 25일 채택)

### Development of Polyethylene Glycol-Sebacic Acid Diacrylate Microgels as a Drug Delivery System

Jinku Kim<sup>†</sup>

Department of Bio and Chemical Engineering, Hongik University, Sejong 339-701, Korea  
(Received April 12, 2015; Revised April 25, 2015; Accepted April 25, 2015)

**초록:** 본 연구에서는 생분해성 고분자인 polyethylene glycol(PEG) sebacic acid diacrylate(PEGSDA) 기반 마이크로젤을 합성하고 이를 이용하여 약물전달시스템으로서의 응용가능성에 대하여 살펴보았다. 먼저 에멀전 중합을 통하여 PEGSDA 마이크로젤을 합성하고 모델약물인 Texas red dextran(TRD)와 bone morphogenetic protein-2(BMP-2)를 이용하여 마이크로젤 내에 함침하고 그 분포를 측정된 결과 젤 내에 균일하게 분포되는 것을 확인하였다. 약물방출 속도를 측정된 결과 기존의 PEGSDA 벌크젤에 비하여 초기방출속도를 추가적으로 감소시켜 서방형 용출이 가능한 것을 확인하였다. 또한 용출된 BMP-2의 생활성을 측정하기 위하여 W-20-17 세포를 이용하여 마이크로젤로부터 용출된 BMP-2의 세포증식 및 alkaline phosphatase(ALP) 활성을 측정하였다. 그 결과 PEGSDA 마이크로젤은 세포독성이 발견되지 않았으며 용출된 BMP-2의 경우, 그 활성을 잘 유지하는 것을 관찰하였다. 마지막으로 마이크로젤 표면에 세포를 배양한 결과 세포가 잘 부착되는 것을 확인함으로써 세포전달시스템으로서의 가능성도 타진하였다.

**Abstract:** In this study, polyethylene glycol (PEG) based microgels were fabricated and evaluated their potential as a drug carrier. Polyethylene glycol sebacic acid diacrylate (PEGSDA) microgels were synthesized using emulsion polymerization and Texas red dextran (TRD) or bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) was incorporated into the PEGSDA microgels. The drugs were homogeneously distributed throughout the PEGSDA microgels. TRD and BMP-2 release profiles from the microgels showed much less initial burst release compared to the PEGSDA bulk gels, thus it is possible to achieve sustained release of drugs of interest using the microgels. The bioactivities of BMP-2 released from the microgels were measured by proliferation and alkaline phosphatase (ALP) activity of W-20-17 (bone marrow stromal cell line) cells cultured in the presence of the released biomolecules. As a results, there were any detrimental effects on proliferation of the cells, and ALP activity of bone marrow stromal cells treated with BMP-2 released from PEGSDA microgels showed well maintained bioactivity of BMP-2. In addition, the bone marrow stromal cells were cultured on the surface of the microgels and the cells were well attached to the microgels, which shows another possible use of the microgels as a cell delivery system.

**Keywords:** PEG based microgel, tissue engineering, regenerative medicine, drug delivery system.

## 서론

최근 선진국을 중심으로 활발하게 연구되기 시작한 조직공학 및 재생의학은 의·치의학·생명·공학의 융합학문으로써 궁극적으로는 손상된 인체 조직이나 장기를 복구하고 질병 치료를 통해 삶의 질의 향상과 생명을 연장시키는데 기여할 것으로 예상되고 있다.<sup>1</sup> 따라서 그 중요성이 날로 더해 가

고 있으며, 인체 조직이나 장기 복구를 위해 인체의 성분과 유사한 성분으로 구성된 인공 제품 소재의 제조를 위한 연구가 활발하게 진행되고 있다.<sup>2,3</sup>

특히, 2000년대에 들어서면서 미국 메드트로닉 사(Medtronic corp.)가 조직공학을 기반으로 개발한 “인퓨즈(INFUSE)”라는 제품은, 골형성단백질(rhBMP-2)을 함침한 콜라젠 스펀지를 이용하여 제조된 것으로,<sup>4</sup> 요추골 융해(lumbar spine fusion)에 임상적으로 주로 사용되어 왔으며, 기존 골재생 및 치료에 사용된 자가골이식(autograft), 동종골이식(allograft) 및 합성골이식(synthetic graft) 등의 임상분야에 다양하게 사용되

<sup>†</sup>To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: jnkukim@hongik.ac.kr  
©2015 The Polymer Society of Korea. All rights reserved.

어 왔다.<sup>5,6</sup>

하지만, 최근에 수행된 보고서에 따르면, INFUSE를 임상 용도로 사용 시 몇 가지 부작용과 불안전성이 있는 것으로 보고되었으며,<sup>7</sup> 이에 대한 원인은 아직 명확히 밝혀지지 않았지만, 임상효과를 나타내기 위하여 다량의 약물 사용(1 내지 3 mg/L)되는 점과 콜라젠 스펀지에 약물이 불균등하게 분포되는 점 등이 원인일 것으로 추측되고 있다.<sup>8,9</sup>

상기한 바와 같은 문제점을 해결하기 위해서, 연구자들은 폴리에틸렌글리콜-디아크릴레이트(polyethylene glycol diacrylate, PEGDA)와 같은 합성하이드로젤을 제조하여 이를 약물 전달체로 사용하는 기술 내용을 개시한 바 있다.<sup>10</sup> 그러나 합성하이드로젤인 PEGDA는 생분해 되지 않을 뿐만 아니라 기계적 물성이 약하고 팽윤율이 지나치게 높아 조직공학 지지체나 약물전달시스템으로의 사용에 제약이 있다.<sup>11,12</sup>

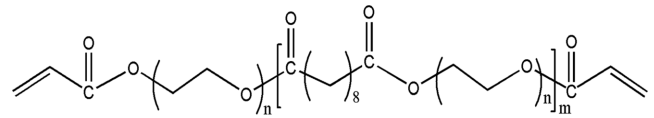
이에 따라, 균일한 분포로 전달 약물을 포함하고, 약물방출 속도를 조절함으로써 약물 사용을 최소화할 수 있으면서도 체내에서 생분해되는 특성을 나타내는 새로운 약물전달시스템을 개발할 수 있는 소재에 대한 연구가 필요한 실정이다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 기존의 PEGDA에 소수성 분자인 sebacic acid와 같은 dicarboxylic acid를 첨가함으로써 기계적 강도를 높이고 고분자 backbone에 에스터기를 도입함으로써 생분해성 고분자를 합성할 수 있었다.<sup>12,13</sup>

한편, 마이크로입자 형태로 만들어진 하이드로젤(마이크로젤)의 약물전달시스템(drug delivery system, DDS)으로의 개발이 최근 활발히 이루지고 있는데, 벌크젤과 비교할 때, 생활성 분자의 서방형 용출 및 용출속도 및 용출량의 조절이 더 용이하다는 장점이 있다고 보고한 바 있다.<sup>14,15</sup>

따라서 본 연구에서는 기존에 합성한 PEGSDA를 기반으로 미세입자(microparticle, MP) 제조법의 하나인 에멀전 중합법을 이용하여 생분해성 PEGSDA 마이크로젤(microgel)을 합성하고 제조된 PEGSDA 마이크로젤의 약물전달시스템으로서의 가능성을 분석하였다. 이를 위하여 PEGSDA 고분자를 먼저 합성하고 water-in-oil(W-O) 에멀전 중합법을 이용하여 PEGSDA 마이크로젤을 제조하였다. 그리고 마이크로젤에 모델 약물인 texas red dextran(TRD) 및 골재생에 널리 이용되는 recombinant human bone morphogenetic protein-2(rhBMP-2)을 함침하여 함침효율 및 용출속도를 측정하였다. 그리고 용출된 BMP-2의 생활성을 골수기질세포(bone marrow stromal cells)를 통하여 분석하였다. 또한 PEGSDA 마이크로젤의 DDS 성능을 비교하기 위하여 대조군으로 생체재료에 널리 사용되는 PLGA 마이크로입자를 제조하고, 비교군으로 PEGSDA 벌크젤을 합성하여 성능을 비교 분석하였다.

## 실 험

**재료.** 모든 화합물은 Sigma-Aldrich Co.에서 구입하였다.



**Figure 1.** Chemical structure of polyethylene glycol sebacic acid diacrylate (PEGSDA).

**PEGSDA 생분해성 고분자 합성.** PEGSDA(Figure 1)를 기존의 알려진 방법대로 합성하였다.<sup>12</sup> 먼저 분자량 1000 Da에 해당하는 PEG 단량체와 sebacoyl chloride를 triethylamine (TEA) 촉매하에 반응시켜(0 °C) PEG sebacic acid(PEGs)를 합성한다.

그리고 합성한 PEGs에 acryloyl chloride를 PEGs에 첨가하기 위하여 PEGs를 합성할 때와 마찬가지로 조건에서 PEGSDA를 합성한다. 합성된 PEGSDA는 petroleum ether를 이용하여 침전시키고 rotary evaporator를 이용하여 건조시킨다. 최종적으로 만들어진 PEGSDA를 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran, THF) 용매하에서 폴리스티렌(polystyrene)을 기준고분자로 하는 gel permeation chromatography(GPC, agilent)를 이용하여 분자량과 분자량분포를 측정하였고, 합성된 고분자를 분석하기 위하여 CDCl<sub>3</sub> 용매(tetramethylsilane, TMS를 기준물질로 사용)에 샘플을 용해하여 proton nuclear magnetic resonance(<sup>1</sup>H NMR, 300 MHz, Jeol) spectrometer, 그리고 zinc selenide attenuated total reflection(ATR)이 장착되어 있는 Fourier transform infrared spectroscopy(FTIR, Nicolet)를 이용하여 분석하였다.

**PEGSDA 마이크로젤 및 PLGA 마이크로입자 합성 및 분석.** PEGSDA 마이크로젤을 water-in-oil(W-O) 방법을 이용하여 합성하였다.<sup>16</sup> PEGSDA 고분자(수평균분자량( $M_n$ ): 9500 Da, 질량평균분자량( $M_w$ ): 12150, polydispersity index, PDI: 1.28)를 PBS 용액에 용해시키고(25 wt%) redox 라디칼 개시제(0.3 M ammonium persulfate와 0.3 M ascorbic acid)를 PEGSDA 수용액에 넣고 용해시킨다. 이후 용액을 미네랄 오일(1.5% sorbitan monooleate과 0.5% polyoxyethylene sorbitanmonooleate)에 한 방울씩 떨어뜨린다. 가교결합을 교반기(교반속도 300 rpm) 약 30분간 진행시킨다. 이후 만들어진 PEGSDA 마이크로젤을 차가운 아세톤으로 세정하고 동결 건조시킨다. 비교군인 PLGA 마이크로입자는 이중 에멀전 중합방법(water-in oil-in-water, W-O-W)을 사용하여 합성하였다.<sup>17</sup> 제조된 마이크로입자의 크기를 분석하기 위하여 광학현미경(axiovert)을 사용하여 입자를 촬영하고 그 크기를 이미지 분석 프로그램(analyze v7.0)을 통하여 분석하였다.

**Drug Encapsulation 및 Drug Release 분석.** 모델 약물인 texas red dextran(TRD)와 rhBMP-2(Wyeth) 각각 500 mg과 50 µg을 상온에서 1 mL PEGSDA 마이크로젤 수용액에 함침시킨다. 또한 동일량의 약물을 비교군인 PLGA 마이크로입자에 함침시킨다. 함침 후 입자 내의 약물 분포를 확인

하기 위하여 공초점 현미경(Zeiss LSM510, Carl Zeiss)을 통하여 마이크로젤 입자 내의 약물 분포를 측정하였다.

약물을 함침시킨 후 용출 속도를 측정하기 위하여 약물이 함침된 수용액을 incubator(37 °C)에 넣고 정해진 시간 동안 (TRD: 4주, rhBMP-2: 3주) 약물 농도를 UV spectrophotometer (TRD 농도측정, Molecular Device)와 ELISA(rhBMP-2 농도 측정, R&D systems)를 이용하여 측정하였다.

**용출된 BMP-2의 생활성.** PEGSDA 마이크로젤로부터 용출된 BMP-2의 생활성을 측정하기 위하여 생쥐로부터 추출한 골기조세포(W-20-17)를 사용하였다. 먼저 세포를 20000 cells/cm<sup>2</sup>의 밀도로 24 well TCPS에 넣고 37 °C에서 24시간 배양시킨다. 배양액을 교체한 후, BMP-2를 함침한 마이크로입자가 들어있는 transwell(6.5 mm diameter, 3.0 μm pore size, Corning)을 세포가 배양되어 있는 배양용기 상단에 부착한다. 3일후 배양액을 회수하고 DNA-free 탈이온수를 이용하여 배양용기를 세척한 후 -80 °C에서 보관한다. 마이크로입자가 들어있는 트랜스웰은 즉시 새로운 배양용기(세포가 24시간 배양되어 있음)로 이동시킨다. 이 과정을 21일간 반복한다.

배양된 세포수를 측정하기 위하여 세포수를 계산할 수 있는 세포내 DNA량을 Picogreen DNA 정량 kit(Molecular Probes)를 사용하여 측정하였다. 한편, alkaline phosphatase (ALP) 활성은 기존에 알려진 방법에 의하여 측정하였다.<sup>18</sup> 먼저 20 μL의 알칼리 작업버퍼와 80 μL의 세포용해액(lytate), 그리고 100 μL의 기질용액을 96 well 플레이트에 첨가한다. 플레이트를 37 °C에서 1시간 동안 저장 후 100 μL 0.3 N NaOH 용액을 첨가하여 반응을 종료시킨다. 각 웰의 흡광도를 405 nm에서 측정하고 ALP 활성을 샘플 내에 존재하는 단백질의 총량으로 환산한다. 세포용액에 존재하는 단백질 총량은 Bradford 단백질 정량법을 이용하여 측정하였다.

**마이크로젤 표면 세포배양.** 마이크로젤 표면에 세포를 배양하기 위하여 먼저 마이크로젤을 70% 에탄올을 이용하여 세척후 24 well 플레이트 바닥에 놓는다. 그리고 W-20-17 세포(50000 cells/cm<sup>2</sup>)를 투여한다. 배양 24시간후 마이크로젤 표면에 세포가 부착되어 있는지를 확인하기 위하여 공초점 현미경을 통하여 이미지를 촬영하였다.

## 결과 및 토론

**PEGSDA 고분자 합성 및 분석.** PEGSDA 합성결과 FTIR 스펙트럼을 통하여 1730 cm<sup>-1</sup> 근처에서 ester기 특성피크가 나타나는 것을 확인할 수 있었고 <sup>1</sup>H NMR 분석결과(Figure 2) 1~3 ppm 사이에서 나타나는 sebacic acid 특성피크와 5.9, 6.2 및 6.4 ppm에서 나타나는 acrylate 특성피크를 확인할 수 있었다. 따라서 PEGSDA 고분자가 성공적으로 합성되었음을 알 수 있었다.

**PEGSDA 및 PLGA 마이크로젤 합성 및 분석.** PEGSDA

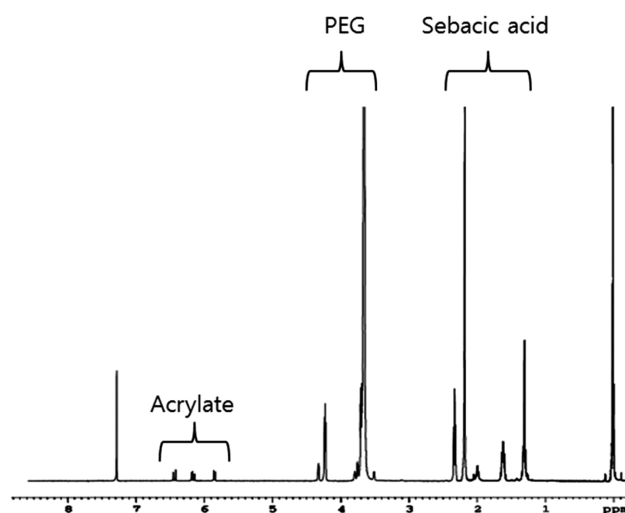


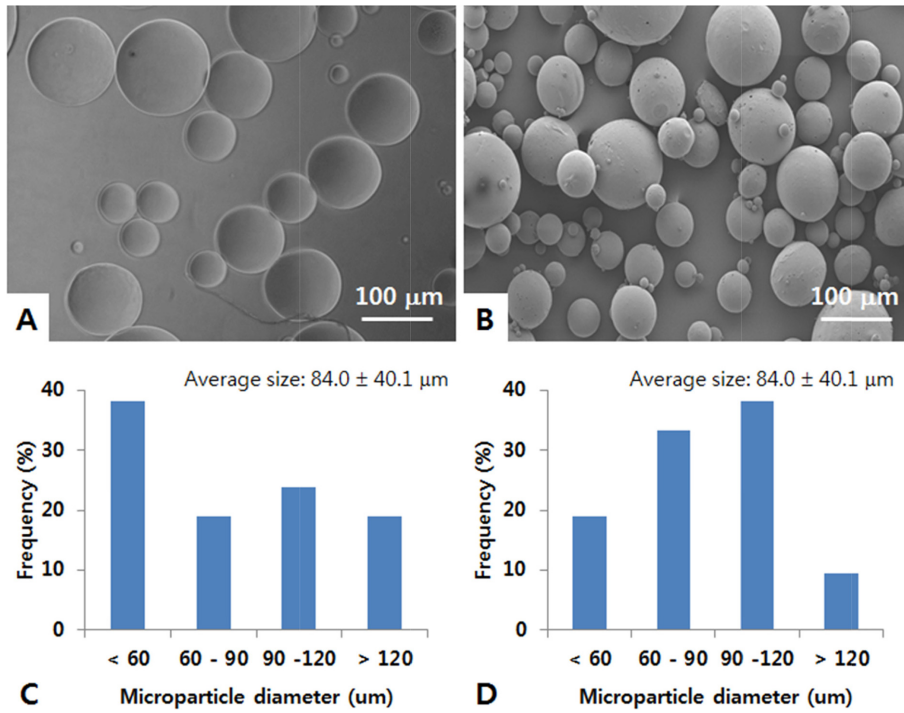
Figure 2. Representative <sup>1</sup>H NMR spectrum of PEGSDA.

마이크로젤 및 PLGA 마이크로입자를 에멀전 방법으로 합성한 결과를 Figure 3(A)와 (B)에 각각 나타내었다. 그리고 이들의 평균 입자크기 및 입자크기분포를 Figure 3(C)와 (D)에 나타내었다. PEGSDA와 PLGA 입자 모두 비슷한 크기 (~85 μm)를 가지는 것을 알 수 있지만 입자크기 분포의 경우, PEGSDA는 비교적 작은 입자(>60 μm)가 40% 가까이 차지하는 반면, PLGA의 경우, 중간 크기의 입자(60-120 μm)가 대부분을 이루는 것을 알 수 있다(Figure 3). 물론 입자 크기는 가교결합하기 전 고분자 용액의 농도 또는 고분자 분자량을 조절함으로써 변화를 줄 수 있을 것이다.

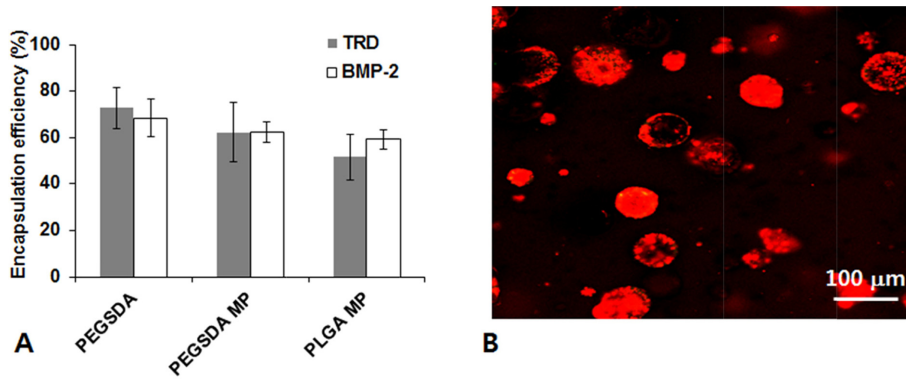
**약물 함침 및 용출 속도 분석.** 합성한 PEGSDA 마이크로젤을 약물전달시스템으로 사용하기 위하여 모델 약물(TRD)과 실제 골재생에 임상용으로 사용되는 rhBMP-2를 마이크로입자에 각각 함침하고, 약물함침의 효율을 측정한 결과 PEGSDA 및 PLGA 마이크로입자 모두 60% 이상의 높은 함침률을 보이는 것을 알 수 있다(Figure 4(A)). 모델약물인 TRD와 실제 약물인 rhBMP-2 두 약물간의 함침효율은 비슷하게 나타나는 것을 알 수 있다. 또한 PEGSDA 벌크젤과 비교한 경우에도 함침효율에는 유의성이 나타나지 않았다.

한편, 약물의 입자 내 분포를 확인하기 위하여 모델 약물(TRD)을 PEGSDA 마이크로젤에 함침하여 공초점 현미경을 이용하여 PEGSDA 마이크로젤 이미지를 측정하였다(Figure 4(B)). 그 결과, 입자 전반에 걸쳐 고르게 분포하는 것을 알 수 있었다. 따라서 본 연구에서 제조한 PEGSDA 마이크로젤은 기존약물시스템(예: absorbed collagen sponge, ACS)의 단점 중의 하나인 약물의 불균일 분포를 해결할 수 있으리라 기대된다.<sup>19</sup>

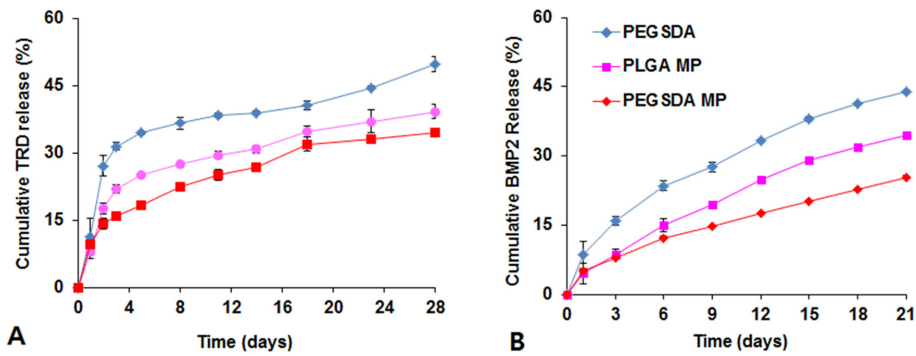
**TRD 및 rhBMP-2 방출비교.** TRD 및 rhBMP-2를 PEGSDA 벌크젤 및 마이크로젤, 그리고 대조군인 PLGA 마이크로입자에 함침한 후 시간에 따른 방출속도를 측정하였다(Figure 5).



**Figure 3.** (A) Morphology of PEGSDA microgels; (B) PLGA microparticles; (C) particle size distribution of PEGSDA microgels; (D) PLGA microparticles.



**Figure 4.** (A) Percent drug encapsulation efficiency of each drug carrier; (B) confocal microscopic image of TRD loaded PEGSDA microgels. Error bars represent means±standard deviation.



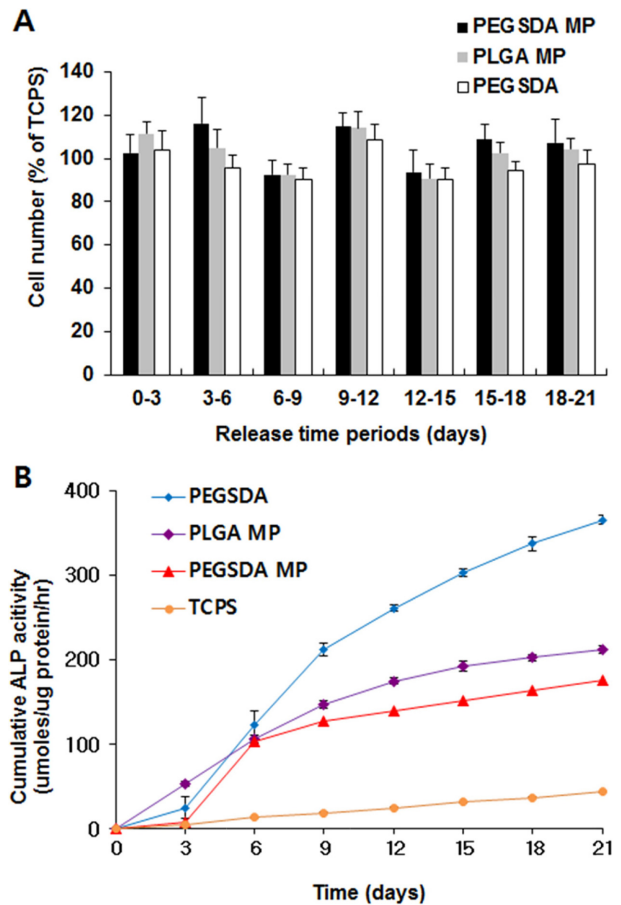
**Figure 5.** Cumulative drug release (%) from (A) TRD; (B) rhBMP-2. Error bars represent means±standard deviation.

측정 결과, TRD의 경우 전반적으로 rhBMP-2에 비하여 initial burst release가 큰 것을 알 수 있다. 또한 PEGSDA 하이드로젤의 경우 기존에 조직공학에서 널리 이용되는 PEGDA 하이드로젤에 비하여 팽윤율(swelling ratio)이 낮고, 그 결과 초기방출속도를 현저히 감소시키는 것을 알 수 있는데,<sup>12</sup> 본 연구에서 사용된 PEGSDA 마이크로젤을 사용할 경우, 초기방출속도를 추가적으로 감소시킬 수 있는 것으로 나타났다. 따라서 생물학적 활성(bioactivity) 비교를 통하여 PEGSDA 마이크로젤의 우수성을 입증할 수 있다면 약물전달시스템으로서의 가능성이 매우 클 것으로 기대된다.

**용출된 BMP-2의 생활성.** PEGSDA 마이크로젤로부터 3 일간격으로 21일 동안 용출된 BMP-2가 생활성을 유지하는 지 알아보기 위하여 W-20-17 세포(쥐 골수기질세포)를 사용하였다.<sup>20</sup> W-20-17 세포의 경우, 비교적 빠른 시간에 ALP와 같은 골분화 단백질을 다량 배출시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>21</sup> 용출된 단백질의 생활성을 비교하기 위하여 비교군으로 BMP-2가 함침된 PEGSDA 벌크젤과 PLGA 마이크로입자를 사용하였으며 또한 대조군으로 TCPS에서 배양된 세포를 사용하였다. 생활성은 세포증식(proliferation)과 대표적인 골분화 단백질인 ALP 활성을 측정하였고 이를 BMP-2가 없는 TCPS에서 배양된 세포의 생활성으로 표준화(normalized) 하였다(Figure 6).

BMP-2가 존재하지 않는 TCPS에서 자란 세포와 비교하였을 때, 각각의 전달시스템으로부터 용출된 BMP-2 존재 하에서 자란 세포의 밀도가 90-120%(TCPS: 100% 기준) 사이에 있는 것을 알 수 있다. W-20-17 세포의 경우, 배양 3일경과 후 TCPS 배양용기 내에서 거의 완전히 합류(confluent)하는 것으로 보인다. 각 실험군의 경우, 세포증식에 있어서 눈에 보이는 경향성이나 통계학적 유의성은 전 실험기간에 걸쳐 보이지 않는 것으로 나타난다. 이는 PEGSDA 벌크젤의 경우, *in vitro*와 *in vivo* 환경에서 생체적합성이 있다고 알려져 있기 때문에, 이를 사용하여 마이크로젤을 제조한 경우에도 별다른 *in vitro*의 경우, 세포독성이 나타나지 않음을 알 수 있다.<sup>12,22</sup>

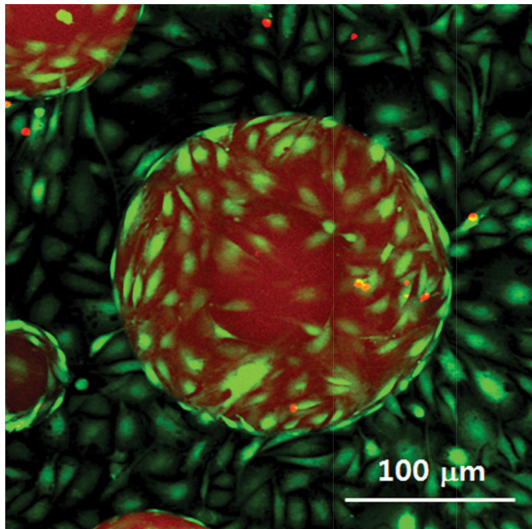
한편, ALP 활동성의 경우, BMP-2 부재 하에서 배양된 세포가 생성하는 ALP 양보다 각각의 전달체로부터 용출된 BMP-2 존재 하에서 배양된 세포의 경우, 현저하게 많은 양의 ALP를 생성하는 것을 볼 수 있다(Figure 6(B)). 특히, PEGSDA 벌크젤의 경우, 초기 9일간의 ALP 생성량이 다른 실험군에 비하여 현저하게 높은 것을 알 수 있는데 이는 앞에서 보여준 것처럼 PEGSDA 벌크젤로부터의 BMP-2 용출량이 현저하게 높은 결과에서 기인한다고 사료된다. 또한 각 실험군으로부터 용출된 BMP-2 존재하에서 배양된 세포가 배출한 ALP 양이 대조군과 비교할 때 현저하게 많은 것을 알 수 있으므로 용출된 BMP-2의 생활성이 잘 유지되고 있다고 사료된다. 마지막으로 PEGSDA 마이크로젤의 세포전달시스



**Figure 6.** (A) Periodic cell proliferation; (B) ALP activity of W-20-17 cells on TCPS in the presence or absence of released BMP-2 from different carriers. Error bars represent means±standard deviation for n=4.

템으로서의 가능성을 타진하기 위하여 마이크로젤 존재 하에 세포를 배양하였다. 세포 배양 24시간 경과 후 마이크로젤 입자표면에 부착된 세포를 공초점 현미경으로 측정하였다(Figure 7).

현미경 이미지에서 나타나는 바와 같이 PEGSDA 마이크로젤 표면에 다수의 세포가 부착되어 있는 것을 알 수 있다. 이는 이전 연구에서 살펴본 바와 마찬가지로 RGD 펩타이드와 같은 어떠한 세포부착을 위한 표면처리 없이도 세포가 부착되는 것으로 매우 고무적인 현상이라고 할 수 있다. 일반적으로 세포부착은 생체재료가 체내에 도입될 때, 혈청 내에 존재하는 fibronectin 또는 vitronectin과 같은 세포의 기질 단백질의 흡착을 통하여 이루어 지는데<sup>23</sup> PEG 기반 물질의 경우, 잘 알려진 친수성으로 인하여 표면처리 없이 세포부착이 어려운 것으로 알려져 왔다.<sup>24</sup> 하지만, PEGSDA의 경우 고분자 기본구조에 존재하는 소수성기(sebacic acid)의 존재로 인하여 세포부착 단백질의 흡착을 유도하여 세포부착이 가능한



**Figure 7.** Microscopic image of W-20-17 cells cultured on PEGSDA microgels.

것으로 사료된다.<sup>12</sup> 물론 추가적인 연구를 통하여 *in vitro* 및 *in vivo* 물성을 좀 더 살펴보아야 하겠지만, 본 연구에서 제조한 PEGSDA 마이크로젤의 경우, BMP-2와 같은 생활성 분자나 세포 등의 전달시스템으로 가능성을 보여준다고 할 수 있겠다.

## 결론

본 연구에서는 PEGSDA 생분해성 고분자를 기반으로 하여 마이크로젤을 제작하여 약물전달시스템으로서의 가능성을 타진하여 보았다. 에멀전 중합을 통하여 마이크로젤을 합성하고 모델약물인 TRD와 실제약물인 BMP-2를 함침한 결과 마이크로젤 내에 균일하게 분포하는 것을 확인할 수 있었다. 또한 용출속도를 측정된 결과, 지속가능한 서방형 용출을 보이는 것을 관찰하였다. 그리고 용출된 BMP-2의 생활성을 세포증식과 ALP 활성을 측정하여 분석하였는데 그 결과 PEGSDA 마이크로젤이 세포증식에 세포독성과 같은 어떠한 부정적 영향을 주지 않는 것을 알 수 있었고 용출된 BMP-2 또한 그 생활성을 유지하는 것으로 보인다. 마지막으로 마이크로젤 표면에 세포배양한 결과 RGD 펩타이드와 같은 표면 처리 없이 세포가 잘 부착되는 것을 확인하였다. 따라서 PEGSDA 마이크로젤을 조직공학이나 재생의학에 필수적인 약물이나 세포전달 시스템으로 사용될 수 있을 것으로 보인다.

**감사의 글:** 본 연구는 홍익대학교 신입교수 연구지원비에 의하여 지원되었음.

## 참고 문헌

1. L. G. Griffith and G. Naughton, *Science*, **295**, 1009 (2002).
2. P. C. Bessa, M. Casal, and R. L. Reis, *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, **2**, 1 (2008).
3. H. D. Zegzula, D. C. Buck, J. Brekke, J. M. Wozney, and J. O. Hollinger, *J. Bone Joint Surg. Am.*, **79A**, 1778 (1997).
4. A. S. Greenwald, S. D. Boden, V. M. Goldberg, Y. Khan, C. T. Laurencin, R. N. Rosier, and C. B. Implants, *J. Bone Joint Surg. Am.*, **83A**, 98 (2001).
5. Y. Khan, M. J. Yaszemski, A. G. Mikos, and C. T. Laurencin, *J. Bone Joint Surg. Am.*, **90A**, 36 (2008).
6. D. M. Smith, A. M. Affifi, G. M. Cooper, M. P. Mooney, K. G. Marra, and J. E. Losee, *J. Craniofac. Surg.*, **19**, 1315 (2008).
7. E. J. Carragee, E. L. Hurwitz, and B. K. Weiner, *Spine J.*, **11**, 471 (2011).
8. T. A. Einhorn, *J. Bone Joint Surg. Am.*, **85A**, 82 (2003).
9. M. C. Simmonds, J. V. Brown, M. K. Heirs, J. P. Higgins, R. J. Mannion, M. A. Rodgers, and L. A. Stewart, *Ann. Intern. Med.*, **158**, 877 (2013).
10. J. J. Mao, *Biol. Cell*, **97**, 289 (2005).
11. J. L. Drury and D. J. Mooney, *Biomaterials*, **24**, 4337 (2003).
12. J. Kim, K. W. Lee, T. E. Hefferan, B. L. Currier, M. J. Yaszemski, and L. Lu, *Biomacromolecules*, **9**, 149 (2008).
13. J. Kim, M. J. Yaszemski, and L. Lu, *J. Biomed. Mater. Res.*, **90**, 1010 (2009).
14. S. V. Vinogradov, *Curr. Pharm. Des.*, **12**, 4703 (2006).
15. M. Dadsetan, K. E. Taylor, C. Yong, Z. Bajzer, L. Lu, and M. J. Yaszemski, *Acta Biomater.*, **9**, 5438 (2013).
16. J. Kim, M. J. Yaszemski, and L. C. Lu, *Tissue Eng. Part C- Methods*, **15**, 583 (2009).
17. D. H. R. Kempen, L. C. Lu, X. Zhu, C. Kim, E. Jabbari, W. J. A. Dhert, B. L. Currier, and M. J. Yaszemski, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **70A**, 283 (2004).
18. D. H. R. Kempen, L. Lu, T. E. Hefferan, L. B. Creemers, A. Maran, K. L. Classic, W. J. A. Dhert, and M. J. Yaszemski, *Biomaterials*, **29**, 3245 (2008).
19. R. Visser, P. M. Arrabal, J. Becerra, U. Rinas, and M. Cifuentes, *Biomaterials*, **30**, 2032 (2009).
20. J. Kim, T. E. Hefferan, M. J. Yaszemski, and L. Lu, *Tissue Eng.*, **15**, 2299 (2009).
21. R. S. Thies, M. Bauduy, B. A. Ashton, L. Kurtzberg, J. M. Wozney, and V. Rosen, *Endocrinology*, **130**, 1318 (1992).
22. J. Kim, M. Dadsetan, S. Ameenuddin, A. J. Windebank, M. J. Yaszemski, and L. C. Lu, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **95A**, 191 (2010).
23. A. S. Sawhney, C. P. Pathak, and J. A. Hubbell, *Macromolecules*, **26**, 581 (1993).
24. J. A. Hubbell, *Bio-Technology*, **13**, 565 (1995).