(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [6]
C08J 9/228

(45) 공고일자 2003년02월17일
(11) 등록번호 10-0372751
(24) 등록일자 2003년02월05일

(21) 출원번호 10-1999-0050922
(22) 출원일자 1999년11월16일

(65) 공개번호 특2001-0046941
(43) 공개일자 2001년06월15일

(73) 특허권자 한국과학기술원
대전 유성구 구성동 373-1

(72) 발명자 윤준진
서울특별시강동구둔촌1동주공아파트319동202호
박태관
대전광역시유성구전민동엑스포아파트211동1501호

(74) 대리인 황이남

심사관 : 이민형

(54) 생체조직공학용 다공성 생분해성 고분자 지지체의 제조방법

요약

본 발명은 생체분해성 및 생체적합성 합성고분자를 사용하여 삼차원 다공성 지지체의 제작방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 생분해성 폴리에스테르계 고분자를 유기용매에 용해시켜 매우 높은 점도의 용액을 만들고, 이를 발포성 염과 혼합함으로써 어떤 모양으로도 변형시킬 수 있는 젤을 만든 뒤, 염을 발포시켜 다양한 모양과 크기의 공극을 갖는 다공성 지지체의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명의 목적은 생분해성 폴리에스테르계 고분자와 발포성 염이 혼합된 젤을 이용하여 어떠한 형태로도 쉽게 변형시킬 수 있으며 상온의 산성 용액에서 발포염을 침출 및 발포시켜 원하는 공극의 크기와 공극률을 갖는 고분자 구조물을 제작함으로써, 생체조직을 재생하기 위한 세포배양용 생분해성 고분자 삼차원 다공성 지지체를 제공하는 데에 있다.

대표도

도 1a

명세서

도면의 간단한 설명

도 1(a)은 실시예 2에 따라 지름 10mm, 두께 2mm의 크기로 제조된 폴리(D,L-락트산-co-글리콜산) 다공성 지지체의 표면을 나타낸 사진이고,

1(b)은 1(a)의 확대한 모습을 나타낸 사진이고,

1(c)은 실시예 2에 따라 두께 5mm, 지름 10mm의 크기로 제조한 폴리(D,L-락트산-co-글리콜산) 다공성 지지체의 표면을 나타낸 사진이고,

1(d)은 1(c)의 확대한 모습을 나타낸 사진이다.

도 2(a)는 실시예 2에 따라 지름 10mm, 두께 2mm의 크기로 제조된 폴리(D,L-락트산-co-글리콜산) 다공성 지지체의 단면을 나타낸 사진이고,

2(b)는 2(a)의 확대한 모습을 나타낸 사진이고,

2(c)는 실시예 2에 따라 두께 5mm, 지름 10mm의 크기로 제조한 폴리(D,L-락트산-co-글리콜산) 다공성 지지체의 단면을 나타낸 사진이고,

2(d)는 2(c)의 확대한 모습을 나타낸 사진이다.

도 3(a)은 실시예 1에 따라 제조된 폴리(D,L-락트산-co-글리콜산) 다공성 지지체의 표면을 확대한 사진이고,

3(b)은 쥐의 간세포를 3(a)의 다공성 지지체 내에 접종하여 7일간 배양한 주사현미경 사진이고,

3(c)은 배양한 쥐의 간세포 생존률 측정을 위한 MTT assay후의 생존 간세포의 분포를 나타낸 광학현미경 사진이다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 생체분해성 및 생체적합성 합성고분자를 사용하여 생체조직의 재생을 위한 조직세포의 체외배양시 지지체 및 세포 배양 기질로 이용되는 삼차원 다공성 지지체의 제작방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 생분해성 폴리에스테르계 고분자를 유기용매에 용해시켜 매우 높은 점도의 용액을 만들고, 이를 발포성 염과 혼합함으로써 어떤 모양으로도 변형시킬 수 있는 젤을 만든 뒤, 염을 발포시켜 다양한 모양과 크기의 공극을 갖는 다공성 지지체의 제조방법에 관한 것이다.

생체조직재생을 위해 활용되는 고분자의 기본적인 특성은 생체 분해성 및 생체적합성을 가져야 하는데 이러한 조건을 만족하는 고분자로서 락트산 또는 글리콜산을 기본단위로 하는 지방족 폴리에스테르는 미국식품의약국(FDA)에 의해 승인을 받은 고분자로서 가장 널리 사용되어왔다.

상기에서 언급한 지방족 폴리에스테르의 구체적인 예로는 폴리락트산(PLA), 폴리글리콜산(PGA), 폴리(D,L-락트산-co-글리콜산)(poly(D,L-lactic-co-glycolic a cid), 이하 PLGA라 함), 폴리(카프로락톤), 폴리(발레로락톤), 폴리(하이드록시 부티레이트) 또는 폴리(하이드록시 발러레이트) 등이 있다.

이와 같은 지방족 폴리에스테르는 약물전달용 담체 또는 수술용 봉합사로 오랫동안 사용되어 왔고, 그 생체적합성이 이미 증명되었다.

PLGA의 경우 락트산과 글리콜산 단량체의 비율을 조절하거나, 고분자 합성과정을 변형시킴으로써 다양한 분해수명을 갖는 생분해성 고분자를 얻을 수 있다.

생체조직재생을 위해서는 생체 분해성 및 적합성 이외에도 높은 밀도의 세포점착을 가능하게 하는 큰 표면적과 생체 내로의 이식이후에 혈관의 형성 및 영양분, 성장인자, 호르몬 등의 물질 전달을 가능하게 하는 큰 공극의 크기와 공극들 사이의 높은 상호연결성(interconnectivity)를 가지고 있어야 한다.

이러한 조건을 만족하는 다공성 고분자 지지체를 만드는 방법은 다음과 같은 것들이 있다.

현재 가장 많이 사용되고 있으며 상품화된 것은 PGA 봉합사로 이루어진 지지체(unwoven PGA fiber mesh)로서 무작위적으로 풀어진 봉합사의 가닥들을 열처리하여 삼차원적 형태를 구성한 것인바, 매우 높은 공극률과 공극의 크기 및 공극 사이의 상호연결성을 갖추고 있으나, 기계적 강도가 매우 약해 그 응용이 제한되어왔다 (참조: A. G. Mikos, Y. Bao, L. G. Cima, D. E. Ingber, J. P. Vacan ti, and R. Langer, J. Biomed. Mater. Res. (1993) 27, 183-189).

입자침출(Particulate leaching) 방법은 A. G. Mikos 등에 의해 많이 사용되어지고 있는데, 사용하는 소금염 (NaCl)의 크기에 따라 공극의 크기를 쉽게 조절할 수 있는 장점이 있지만, 잔존하는 소금염이나 거친 형상에 의해 초래되는 세포의 손상 등이 문제된다(참조: A. G. Mikos, G. Sarakinos, S. M. Leite, J. P. Vacant i, and R. Langer, Biomat erials (1993) 14, 5, 323-330; A. G. Mikos, A. J . Thorsen, L. A. Czerwonka, Y. Bao, R, Langer, D. N. Wi nslow, and J. P. Vacan ti, Polymer (1994) 35, 5, 1068-1077).

그 밖에 유화동결건조법(emulsion freeze-drying)이나 고압기체팽창법(high pressure gas expansion) 등이 쓰이는 데, 나름대로의 장점을 가지고 있지만, 열린구조를 갖는 공극(open cellular pores)을 만들기 어렵다는 한계를 가지고 있다(참조: K. Whang, C. H. Thomas, K. E. Healy, G. Nuber, Polymer (1995) 36, 4, 837-842; D. J. Moo ney, D. F. Baldwin, N. P. Suh, J. P. Vacanti, R. Langer, Biomat erials (1996) 17, 1417-1422).

최근에는 고분자 용액의 상분리 현상(phase separation)을 이용한 방법이 K. W. Leong이나 Ph. Teyssie 등에 의해 시도된 바 있지만, 이 역시 현재로서는 공극의 크기가 너무 작아 세포의 배양이 어렵다는 문제를 갖고 있다 (참조: H. Lo, M. S. Ponticiello, K. W. Leong, Tissue Eng. (1995) 1, 15-28; H. Lo, S. Kadiyala, S. E. Guggino, K. W. Leong, J. Biomed. Mater. Res. (1996) 30, 475-484; Ch. Sc hugens, V. Maguet, Ch. Grandfils, R. Jerome, Ph. Teyssie, J. Biomed. Mater. R es. (1996) 30, 449-461).

이상의 방법들은 세포의 점착과 분화를 유도할 수 있는 삼차원적 고분자 지지체를 제조하기 위한 것들이나, 아직까지 생체분해성 고분자로 삼차원 조직재생용 지지체를 만드는 방법에는 많은 문제점들이 남아있으며, 현재 어드벤스드 티슈 사이언스사(Advanced Tissue Science Inc.)나 텍사스 바이오테크노로지사(Texas Biot echnology Inc.) 등에서 소규모 제작단계에 있는 PGA 봉합사를 이용한 방법을 제외하고는 상품화가 이루어지지 못하고 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 생분해성 폴리에스테르계 고분자와 발포성 염이 혼합된 젤을 이용하여 어떠한 형태로도 쉽게 변형시킬 수 있으며 상온의 산성 수용액에서 발포염을 침출 및 발포시켜 원하는 공극의 크기와 공극률을 갖는 고분자 구조물을 제작함으로써, 생체조직을 재생하기 위한 세포배양용 생분해성 고분자 삼차원 다공성 지지체를 제공하는 데에 있다.

발명의 구성 및 작용

본 발명의 삼차원 세포배양이 가능한 다공성 고분자 지지체는 생분해성 고분자를 유기용매에 용해시켜 높은 점성도(viscosity)를 갖도록 고농도의 용액으로 제조하는 단계 또는 낮은 점성도를 지닌 생분해성 고분자 용액을 고분자가 용해되지 않는 유기용매에 침전 및 농축시켜 젤 상의 고분자 농축액을 만드는 단계와, 발포성 염을 고분자 용액에 균질하게 혼합하여 고분자/염/유기용매가 혼합된 젤을 만드는 단계와, 고분자/염/유기용매의 젤로부터 유기용매를 제거하는 단계

와, 유기용매가 제거된 고분자/염 젤 슬러리(slurry)를 산성 수용액에 침지시켜 상온에서 염을 발포시킨 후 증류수에 세척하여 동결건조 시키는 단계로 이루어진다.

상기에서 언급한 생분해성 고분자는 폴리(L-락트산)(PLLA), 무정형 고분자인 폴리(D,L-락트산)(PDLLA), 폴리(글리콜산), 폴리(D,L-락트-co-글리콜산)(PLGA), 폴리(카프로락탐), 폴리(하이드록시 부틸레이트)에서 선택된 1종이거나 이들을 공중합시킨 공중합체를 포함한다. 한편 이들 생분해성 고분자는 분자량에 상관없이 사용할 수 있으나 보다 좋게는 분자량이 5,000 500,000인 것을 사용하는 것이 다공성 지지체의 제조시 좋은 효과를 얻을 수 있다.

생분해성 고분자를 용해시키는 유기용매는 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 아세톤, 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아마이드, N-메틸피롤리돈, 다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 에틸아세테이트, 메틸에틸케톤, 아세토나이트릴 중에서 선택된 1종류를 사용하는 한편, 고농도의 고분자 용액에 용해되지 않으면서 고분자 용액을 침전 및 농축시키는데 사용하는 유기용매는 물, 에탄올, 메탄올, 에탄올 수용액, 에틸에테르, 디에틸에테르, 헥산, 페트롤리움 에테르, 페트롤리움 에테르 수용액 중에서 선택된 1종류를 사용한다.

상기에서 사용한 발포성 염은 100 500㎛ 크기의 암모니움 카보네이트(ammo nium carbonate), 암모니움바이 카보네이트(ammoniumbicarbonate), 소디움 카보네트 (sodium carbonate),소디움 바이카보네이트(sodiu m bicarbona te) 중에서 선택된 1종류를 사용하며 이들의 첨가량은 무게비로 고분자 :발포성 염=1:1 1:100 이다.

고분자/염/유기용매의 젤로부터 유기용매를 제거하는 방법은 잔존해있는 유기용매의 종류에 따라 여러 가지 방법으로 제거할 수 있는데, 비등점이 낮은 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 다이옥산 등은 상압 또는 진공건조를 이용하며, 비등점이 높은 디메틸설폭사이드(DMSO), 메틸 피롤리디논 등의 경우에는 비등점이 낮은 에탄올 또는 메탄올 등으로 용매를 교환시킨 뒤 상압 또는 진공건조를 시켜 제거할 수 있다.

고분자/발포성 염의 슬러리에서 염을 발포시키는데 사용하는 산성수용액에서 산성물질은 시트르산, 염산, 아세트산, 포름산, 타타르산, 살리신산, 벤조산, 글루탐산 중에서 선택된 1종류를 사용하며 이들 산은 물이나 생분해성 고분자를 용해시키는데 사용하는 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 다이옥산,디메틸설폭사이드(DMSO), 메틸 피롤리디논 등의 유기용매를 포화시킨 물에 첨가하여 사용되는데 이때 사용하는 산성 수용액의 농도는 1%에서 과포화 용액까지 사용한다.

이하, 실시예에서는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 한다.

이들 실시예는 본 발명을 오로지 설명하기 위한 것으로 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 국한되지 않는다는 것은 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

< 실시예 1 고분자 용액을 사용한 폴리(D,L-락트산-co-글리콜산)의 다공성 지지체

무게평균분자량이 180,000인 폴리(D,L-락트산-co-글리콜산)(PLGA) 65/35를 클로포름에 무게비로 30% 농도로 용해시켜 높은 점성을 지닌 고분자 용액을 제조한 후 180 300㎛ 크기의 암모니움 바이카보네이트 염을 고분자에 대해 무게비 1:10, 1:15, 1:20의 비율로 고분자 용액에 첨가하고 균일하게 혼합시켜 고분자/염/용매로 구성된 젤을 제조하였다.

반경 5㎜, 두께 2㎜의 테프론(teflon) 주물에 상기 젤을 주입하고 상압 하에서 용매를 제거시킨 후 고분자/염 혼합물을 주물에서 분리하여 다양한 농도 (20%,4 0%, 60%, 과포화)의 시트르산 용액 3 리터에 넣고, 교반시키면서 염을발포시켰다. 발포의 과정을 거친 뒤, 다공성 고분자 지지체를 회수하여 증류수로 세척한 후 진공건조기를 이용해 건조시켰다.

건조 과정을 거친 고분자 지지체는 수은주입 공극측정기(Mercury Intrusion Porosimetry, Porous materials, Inc., Ithaca, NY)를 이용해 공극률과 공극의 총 부피를 측정하였다. 측정된 공극률과 공극의 지름 등은 아래의 표 1에 정리하였다.

표 1. 고분자 지지체의 공극률 및 공극부피

[표 1]

시트르산 농도(%)	공극 지름(㎛)	공극 부피(cc/g)	공극률(%)
20	122.03 ±22.56	8.0603	98.03
40	142.49 ±36.24	8.396	98.04
60	163.44 ±0.74	9.2803	98.11
과포화	186.24 ±22.86	9.9842	98.64

다공성 지지체의 전체형상, 표면 및 단면의 구조와 내부 공극의 형상은 주사전자현미경(Scanning Electron Microscopy, SEM, 필립스 535M)을 이용하여 관찰하였으며 도 3의 (a)에서 나타내었다.

시료는 현미경으로 관찰하기 전에 Sputter 코팅기(Hummers, techniques,USA)를 이용하여 금으로 코팅하였는데, 아르곤 가스의 압력을 5 psig로 맞춘 뒤, 10mA의 전류를 유지하면서 5분간 실시하였다.

제작된 다공성 고분자 지지체의 압축강도(compression modulus)는 Instron 5538을 이용하여 측정하였다. 시편을 ASTM F451-95 규격에 따라 지름 6mm와 높이 12mm인 원기둥 모양으로 제작하여 10N의 load cell을 2mm/min의 속도로 수직강하시키면서 측정하였다. 실험결과는 아래의 표 2에 공극률과 비교하여 나타내었다.

표 2. 고분자 지지체의 공극률 및 압축강도

[표 2]

염:고분자(무게비)	공극률(%)	압축 강도(kPa)
10:1	98.64	29.24 ±0.40
15:1	98.92	16.45 ±7.75
20:1	99.11	11.91 ±0.54

결과적으로 상기 표 1에서와 같이 시트르산의 농도를 증가시키면 발포성 염의 발포 반응이 증가하여 공극의 크기 및 공극률을 증가시키는 것으로 확인하였다. 또한 염의 혼합비를 증가시켜 공극률이 커지면 고분자 지지체의 압축강도가 감소하는 경향을 나타내었으며 이를 통해서 공극률의 증가가 다공성 지지체의 압축 강도를 감소시키는 것을 확인하였다.

< 실시예 2 고분자 침전물을 사용한 폴리(D,L-락트산-co-글리콜산)의 다공성 지지체

실시예 1에서 사용한 PLGA 65/35를 클로로포름에 용해시킨 고분자 용액에 과량의 에탄올을 첨가한 후 10분 동안 방치하여 용액 중의 고분자를 침전시켜 농축하였다. 고분자 침전물은 츄잉검과 같은 젤의 형태를 유지하였다.

에탄올을 모두 제거한 고분자 침전물에 180 300㎛의 입자크기를 가진 암모니움 바이카보테이트 염을 염:고분자=10:1의 질량비로 혼합하였다. 이 과정으로 제조된 고분자/염/용매 젤 슬러리는 실시예 1의 경우보다 젤이 포함하는 유기용매의 양이 매우 적다.

젤을 두 가지 테프론 주물(반경 5㎜, 두께 2㎜ 및 반경 5mm, 두께 5 mm)에 주입한 뒤, 상압 하에서 용매를 제거한 후 고분자/염 혼합물을 주물에서 분리하여 시트르산 과포화 용액 3리터에서 염을 발포시켰다. 발포가 완료된 다공성 고분자 지지체는 증류수에 세척하여 진공 건조시켜 제조를 완료하였다.

다공성 지지체의 형상과 표면 및 단면의 구조와 내부 공극의 형상은 실시예 1에서 언급한 바와 같이 주사전자현미경을 이용하여 관찰하였으며, 이를 도 1과 도 2에서 나타내었다. 도 1과 도 2에서 보는 같이 본 발명에 의해 제조된 다공성 지지체는 그 모양이나 크기에 상관없이 상호 연결성이 우수한 일정한 크기의 공극이 다공성 지지체 전체에 균일하게 분포하는 것을 알 수 있다.

생분해성 고분자 PLGA 65/35외에 PLGA 50/50, PLGA 75/25 사용하는 것을 제외하고는 상기에서 언급한 방법으로 다공성 고분자 지지체를 제조하여 고분자 지지체의 공극률과 공극지름, 표면적을 < 실시예 1에서와 같이 수은주입 공극측정기를 이용해 측정한 바, 그 결과는 아래의 표 3에 나타내었다.

표 3. 고분자 지지체의 공극지름, 공극률 및 표면적

[표 3]

고분자 지지체	공극지름(㎛)	공극률(%)	표면적(m^2/g)
PLGA 50:50(두께3mm)	121.59	86.60	89.21
PLGA 65:35 (두께3mm)	206.4	89.21	89.89
PLGA 65:35 (두께5mm)	210.51	88,73	91.96
PLGA 75:25 (두께3mm)	199.27	89.89	93.49
PLGA 75:25 (두께5mm)	208.71	91.96	91.15

상기 표 3의 결과로부터 고분자 침전물을 사용하여 제조한 다공성 고분자 지지체의 공극률과 공극의 총부피는 고분자 용액으로부터 제조한 다공성 지지체와 큰 차이가 없는 것을 알 수 있다.

또한 본 실시예를 통해 다공성 지지체를 제조할 경우 < 실시예 1에 비해서 고분자/염/유기용매 젤 상에 포함된 유기용매의 양이 매우 적어 잔류 용매의 제거가 수월하며 차후 각종 약물을 효과적으로 봉입할 수 있다.

< 실시예 3 폴리(D,L-락트산-co-글리콜산) 다공성지지체를 사용한 세포 배양

제작된 다공성 고분자 지지체의 삼차원 세포배양 적합성을 확인하기 위해 쥐의 간세포를 다공성 고분자 지지체 안에 주입시켜 배양하였다(도 3 (b) 참조). 카우프만 등이 실시한 정치 주입법 (P. M. Kaufmann et al., Cell transplantation (1997) 6, 5, 463-468)으로 다공성 고분자 지지체 안에 세포를 주입하였으며, 간세포의 주입량은 다공성 지지체당 7×10^4 8×10^4개의 간세포를 주입하는 범위에서 실시하였으며 모든 범위에서 90 95%의 효율로 간세포가 주입되는 것으로 확인하였다. 이는 다공성 지지체의 공극간의 상호연결성이 우수하여 주입된 간세포가 지지체 내부에 비교적 균일하게 분포됨에 따라 얻은 결과로 판단된다. 간세포가 주입된 다공성 고분자 지지체는 5% 이산화탄소(CO_2)의 존재하에서 37℃ 배양기에서 배양하여 7일간의 세포 생존도를 확인하였다(도 3(c) 참조). 세포 생존도는 MTT (3-(4,5-dimethyltiazol-2-yl)-2,4 diphenyltetrazolium bromide)를 이용하여 측정하였다. 도 3(c)에서 나타내었듯이 생존한 세포는 다공성 지지체의 전반에 걸쳐 골고루 분포하고 있음을 알 수 있다.

표 4는 배양 7일 후의 세포 생존도 및 간세포의 분화 기능인 알부민 분비량을 표시한 것이다.

표 4. 다공성 고분자 지지체에서 7일간 배양된 간세포의 생존률 및 알부민 분비량

[표 4]

세포 접종량(10^4개/지지체)	생존도(%-초기 생존세포 수)	알부민 분비량(pg/cell)
14	37.924504	49.690272 ±4.049649
28	26.150778	35.523805 ±6.834733
42	25.298302	37.590655 ±2.815256
56	23.543620	34.181293 ±0.199821

쥐에서 분리한 간세포가 제작된 다공성 지지체에서 7일간 배양 후 약 20 30%정도 감소하는 것으로 나타났으며, 접종된 세포의 수에 비례하여 생존도와 알부민 분비능이 감소하는 것으로 확인하였다.

발명의 효과

상에서 설명한 바와 같이, 본 발명은 체외에서 연골, 뼈, 간, 심장 밸브, 소화관, 요도관 등의 인공적으로 생체조직을 재생하는 경우 필요한 생체 흡수성 다공성 고분자 지지체의 제조방법에 관한 것으로 인공적으로 재생하고자 하는 조직으로부터 추출, 분리한 다량의 세포들을 효과적으로 접종하고 배양하기 위한 충분한 다공성 및 상호 연결구조를 갖는 고분자 메트릭스로 여러 조직세포의 재생에 효과가 있다.

또한 본 발명의 삼차원 다공성 고분자 지지체는 농축된 생분해성 폴리에스테르계 고분자와 발포성 염의 혼합으로 얻어진 젤로부터 발포의 과정을 거쳐 공극을 형성하는 원리를 이용하는 것으로서, 첨가되는 발포성 염의 양과 크기, 그리고 발포성 염의 가스 발포와 염침출을 유발하는 산성 수용액의 농도를 조절하여 공극의 크기 및 공극률을 쉽게 조절할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

삼차원 세포배양이 가능한 다공성 고분자 지지체를 제조함에 있어서,

생분해성 고분자를 유기용매에 용해시켜 높은 점성도(viscosity)를 갖도록 고농도의 용액으로 제조하는 단계 또는 낮은 점성도를 지닌 생분해성 고분자 용액을 고분자가 용해되지 않는 유기용매에 침전 및 농축시켜 젤 상의 고분자 농축액을 만드는 단계와,

발포성 염을 고분자 용액에 균질하게 혼합하여 고분자/염/유기용매가 혼합된 젤을 만드는 단계와,

고분자/염/유기용매의 젤로부터 유기용매를 제거하는 단계와,

유기용매가 제거된 고분자/염 젤 슬러리(slurry)를 산성 수용액에 침지시켜 상온에서 염을 발포시킨 후 세척하여 건조시키는 단계로 이루어짐을 특징으로 하는 생체조직공학용 다공성 생분해성 고분자 지지체의 제조방법.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 생분해성 고분자는 지방족 폴리에스테르계로서 폴리(L-락트산), 폴리 (D,L-락트산), 폴리(글리콜산), 폴리(D,L-락트산-co-글리콜산), 폴리(카프로락톤), 폴리(하이드록시 부치레이트) 중에서 선택된 1종이거나 이들의 공중합체인 것을 특징으로 하는 생체조직공학용 다공성 생분해성 고분자 지지체의 제조방법.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 생분해성 고분자를 용해시키는 유기용매는 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 아세톤, 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아마이드, N-메틸피롤리돈, 다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 에틸아세테이트, 메틸에틸케톤, 아세토나이트릴 중에서 선택된 1종류인 것을 특징으로 하는 생체조직공학용 다공성 생분해성 고분자 지지체의 제조방법.

청구항 4.

제 1항에 있어서, 고농도의 고분자 용액에 용해되지 않으면서 고분자 용액을 침전 및 농축시키는데 사용하는 유기용매는 물, 에탄올, 메탄올, 에탄올 수용액, 에틸에테르, 디에틸에테르, 헥산, 페트롤리움 에테르, 페트롤리움 에테르 수용액 중에서 선택된 1종류인 것을 특징으로 하는 생체조직공학용 다공성 생분해성 고분자 지지체의 제조방법.

청구항 5.

제 1항에 있어서, 발포성 염은 암모니움 카보네이트(ammonium carbonate), 암모니움 바이카보네이트(ammonium bicarbonate), 소디움 카보네이트(sodiumcarbon ate), 소디움 바이카보네이트(sodium bicarbonate) 중에서 선택된 1종류인 것을 특징으로 하는 생체조직공학용 다공성 생분해성 고분자 지지체의 제조방법.

청구항 6.

제 1항에 있어서, 고분자/염 복합 젤 슬러리를 발포시키기 위하여 사용되는 산성수용액의 산은 시트르산, 염산, 아세트산, 포름산, 타타르산, 살리신산, 벤조산, 글루탐산 중에서 선택된 1종류인 것을 특징으로 하는 생체조직공학용 다공성 생분해성 고분자 지지체의 제조방법.

청구항 7.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 생분해성 고분자의 분자량은 5,000 500,000인 것을 특징으로 하는 생체조직공학용 다공성 생분해성 고분자 지지체의 제조방법.

청구항 8.

제 1항 또는 제 5항에 있어서, 발포성 염의 크기는 100 500 마이크로 미터(㎛)인 것을 특징으로 하는 생체조직공학용 다공성 생분해성 고분자 지지체의 제조방법.

청구항 9.

제 1항 또는 제 5항에 있어서, 발포성 염의 첨가 무게함량은 고분자 무게함량에 대하여 1:1에서 100:1인 것을 특징으로 하는 생체조직공학용 다공성 생분해성 고분자 지지체의 제조방법.

청구항 10.

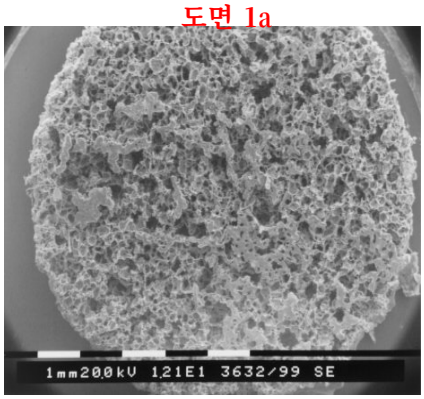
제 1항 또는 제 6항에 있어서, 산성수용액은 산을 물이나 생분해성 고분자를 용해시키는 성질의 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 아세톤, 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아마이드, N-메틸피롤리돈, 다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 에틸아세테이트, 메틸에틸케톤, 아세토나이트릴 중에서 선택된 1 종을 포화시킨 물에 첨가하여 사용함을 특징으로 하는 생체조직공학용 다공성 생분해성 고분자 지지체의 제조방법.

청구항 11.

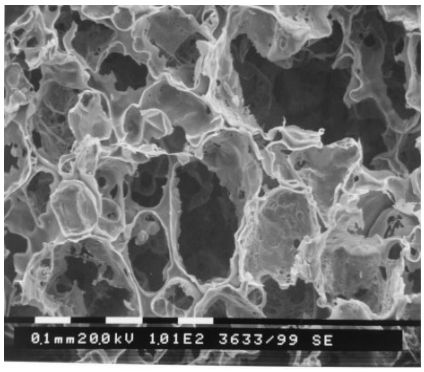
제 1항 또는 제 6항에 있어서, 산성 수용액의 농도는 1%에서 과포화용액까지 사용함을 특징으로 하는 생체조직공학용 다공성 생분해성 고분자 지지체의 제조방법.

도면

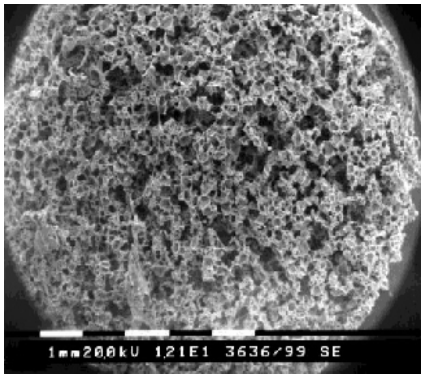
도면 1a



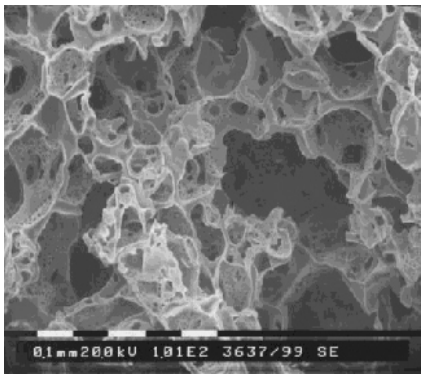
도면 1b



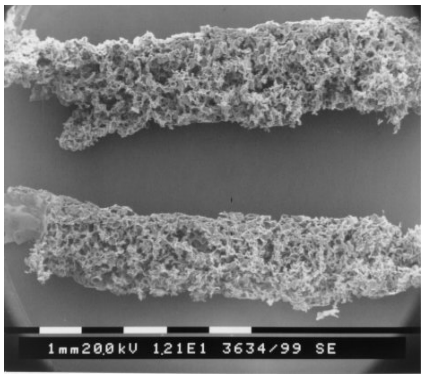
도면 1c



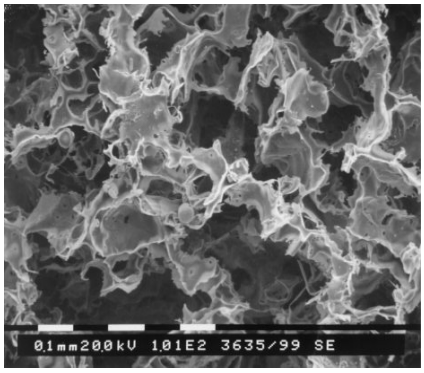
도면 1d



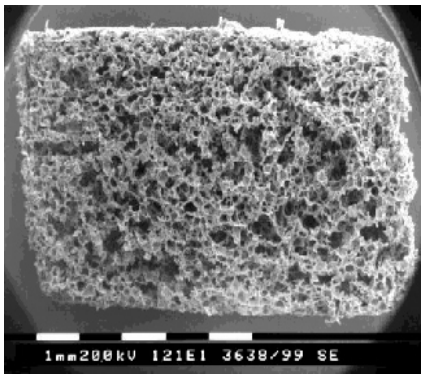
도면 2a



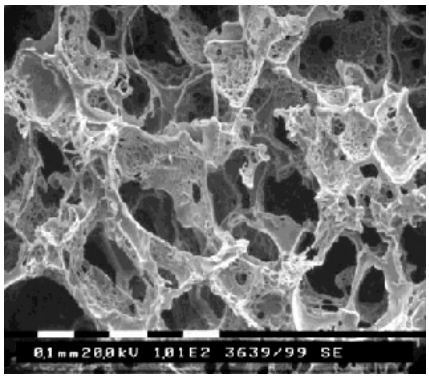
도면 2b



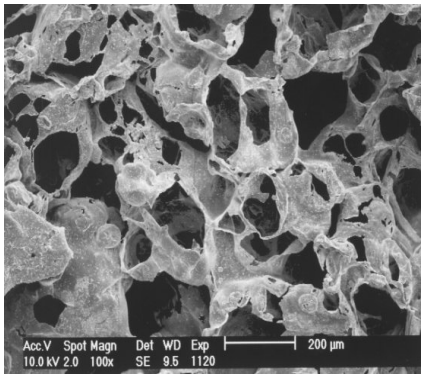
도면 2c



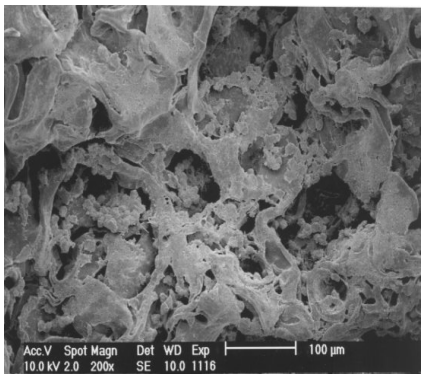
도면 2d



도면 3a



도면 3b



도면 3c