

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. ⁷ C08J 7/00 A61L 31/00	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2005년11월17일 10-0529209 2005년11월10일
---	-------------------------------------	--

(21) 출원번호 (22) 출원일자	10-2002-0051238 2002년08월28일	(65) 공개번호 (43) 공개일자	10-2004-0019633 2004년03월06일
------------------------	--------------------------------	------------------------	--------------------------------

(73) 특허권자 한국과학기술연구원
 서울 성북구 하월곡2동 39-1

 주식회사 솔고 바이오메디칼
 경기 평택시 서탄면 금암리 34-6

(72) 발명자 한동근
 서울특별시노원구상계동656주공아파트1112-408호

 안광덕
 서울특별시서초구서초4동1685삼풍아파트14동1503호

 주영민
 서울특별시강남구일원동620-7

 안세영
 서울특별시서초구서초동1362-16선영빌딩101호

(74) 대리인 박장원

심사관 : 박함용

(54) 세포 친화성이 향상된 생분해성의 조직 공학용 다공성고분자 지지체의 제조방법

요약

본 발명은 저온 플라즈마 장치를 이용하여 조직 공학용 생분해성 고분자 지지체의 표면을 개질하는 방법에 관한 것이다. 더욱 상세하게는 폴리락트산, 폴리글리콜산 또는 폴리(락트산-글리콜산) 공중합체 등을 원료로 사용하여 제조한 다공성 고분자 지지체의 표면에 저온 플라즈마를 이용하여 친수성 단량체를 그래프트 중합하는 것을 통하여, 지지체의 친수화를 유도하는 방법이다. 본 발명에 따른 방법으로 표면 개질된 다공성 고분자 지지체는 체외 세포 배양 시에 세포와 지지체 사이의 친화성이 우수하고 체내 이식 시에 조직의 성장을 촉진시키므로, 조직 공학에 의한 조직이나 장기의 재생 및 재건에 있어서 큰 효과를 기대할 수 있다.

대표도

도 1

색인어

장기 재생, 조직공학, 고분자 지지체, 표면 개질, 저온 플라즈마, 친수화

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 폴리-L-락트산 고분자 지지체내의 세포성장 전자주사현미경 사진을 보여주는 것이다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 저온 플라즈마 장치를 사용하여 생분해성의 조직 공학용 다공성 고분자 지지체의 표면을 개질하는 방법에 관한 것이다.

조직 공학용 지지체 재료로 사용되는 폴리락트산(이하 "PLA"라 한다), 폴리글리콜산(이하 "PGA"라 한다) 또는 폴리(락트산-글리콜산) 공중합체(이하 "PLGA"라 한다) 등의 생분해성 고분자들은 우수한 생체 내 분해성 및 기계적 성질, 분해 속도 조절의 용이성, 기공 형성의 용이성 등으로 인하여 나사, 판 또는 핀 형태의 골 접합체, 수술용 봉합사, 약물 방출용 매트릭스 등과 같이, 여러 의료 분야에서 응용되고 있다.

그러나 이들 재료는 모두 소수성의 성질을 가지고 있으므로, 특히 조직 공학적 응용에 있어서 다공성 고분자 지지체에 조직 세포를 배양하거나 또는 세포가 배양된 고분자 지지체를 인체 내에 이식시키는 경우, 세포 및 조직 적합성이 낮다는 점이 문제이다. 이러한 문제점을 개선하기 위하여 최근 여러 가지 방법으로 고분자 지지체의 표면을 개질하려는 연구가 많이 진행되고 있다.

친수성 및 조직 적합성을 향상시키기 위하여 많은 발명자들이 고안한 종래의 고분자 지지체 표면 개질 방법으로는 산성 수용액으로 처리하는 방법(G. Khang, S. J. Lee, J. H. Jeon, J. H. Lee 및 H. B. Lee의 Polymer (Korea), 24, 6, 869, 2000), 수산화나트륨과 같은 알칼리 수용액으로 처리하는 방법(J. Gao, L. Niklason 및 R. Langer), 세포외 기질의 성분 중 하나인 교원질(collagen)과 PLA 또는 PLGA의 하이브리드 형태로 지지체를 제조하는 방법 등이 있다.

그러나 이러한 종래의 방법에 있어서, 산성 또는 알칼리 수용액을 사용하는 방법의 경우에는 산성 또는 알칼리 수용액에 의하여 지지체가 분해되어 지지체의 기계적 성질이 저하된다는 단점이 있으며, 교원질을 사용하는 방법의 경우에는 이종의 것을 사용하게 되므로 면역반응의 문제가 발생할 수 있다는 단점이 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서 본 발명의 목적은 종래의 생분해성 고분자 지지체의 소수성 성질에 의한 세포 및 조직 적합성 결여의 문제를 해결할 수 있는 다공성 생분해성 고분자 지지체 및 그 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 지지체의 표면 개질 방법에 있어서, 종래의 방법에 따라 표면 개질된 고분자 지지체의 기계적 성질이 저하되는 문제와 이종의 세포외 기질의 사용에 따른 면역 반응의 문제를 해결할 수 있는, 조직 공학용 생분해성 다공성 지지체의 새로운 표면 개질 방법을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

상기 본 발명의 목적은 생분해성 고분자와 비등성 혼합물이 함께 함유된 고분자 용액을 사용하여 고분자 지지체 시편을 만들고, 알코올과 물이 혼합된 용매인 비등 매질 내에서 고분자 지지체를 비등(발포)한 다음, 이를 건조하는 단계로 이루어지는 고분자 지지체 제조 단계, 및 제조된 고분자 지지체를 저온 플라즈마 장치를 이용하여 친수성 단량체를 지지체 표면에 그래프트 중합하여 친수화하는 표면 개질 단계를 포함하는 방법에 의하여 달성된다.

즉, 본 발명에 따른 세포 친화성이 향상된 조직 공학용 생분해성 고분자 지지체를 제조하는 방법은 a) 다공성의 생분해성 고분자 지지체 제조 단계, 및 b) 친수성 단량체를 지지체 표면에 그래프트 중합하는 것으로 이루어지는 표면 개질 단계를 포함한다.

상기 다공성의 생분해성 고분자 지지체를 제조하는 단계 a)는 생분해성 고분자와 비등성 혼합물을 함유하는 고분자 용액을 고분자 재질의 틀 또는 금형에 붓고, 용매를 증발시켜 디스크형 고분자 시편을 제조하고, 상기 디스크형 고분자 시편을 알코올과 물이 혼합된 용매인 비등 매질 내에서 비등(발포)한 다음, 상기 발포 과정을 거친 시편을 초순도의 물로 세척하고 건조하는 것을 포함한다. 한편, 상기 표면 개질 단계 b)는 친수성기를 갖는 불포화 지방족 탄화수소 단량체를 단계 a)에서 제조된 다공성 고분자 지지체의 표면에 그래프트 중합하는 것을 포함한다.

이하에서는 본 발명에 따른 세포 친화성이 향상된 조직 공학용 생분해성 고분자 지지체의 제조방법을 보다 상세히 설명한다.

1) 다공성의 생분해성 고분자 지지체를 제조하는 단계

표면 개질을 위한 다공성의 생분해성 고분자 지지체는 염 침출법과 가스 발포법이 혼합된 방법에 의하여 제조된다. 즉, 생분해성 고분자를 적당한 용매에 용해시킨 다음, 여기에 다공성 형성을 위한 비등성 혼합물을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 균일하게 혼합한다. 혼합된 용액을 원하는 형태의 실리콘 재질의 틀 또는 금형에 붓고, 용매를 동결 건조법으로 증발시켜 디스크 형태의 시편을 얻는다. 그 다음, 디스크 형태의 고분자 시편은 비등 과정을 거치게 된다.

본 발명에서 지지체의 재료로 사용되는 생분해성 고분자는 생체 내에서 분해될 수 있는 무독성 고분자라면 특별히 제한되지는 않는다. 그 예로는 PGA, PLA(PLLA, PDLLA 및 PDLA), PLGA, 폴리-ε-카프로락톤(PCL), 폴리(글리콜산-카프로락톤) 공중합체(PGCL), 폴리아미노산, 폴리아나하이드리드, 폴리오르토에스테르, 이들의 공중합체 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 이들 중, 미국 식품의약청(FDA)으로부터 인체에 사용 가능한 생분해성 고분자로 승인되어 사용되고 있는 PLA, PGA, PCL, PLGA, PGCL 또는 이들의 혼합물을 사용하는 것이 보다 바람직하다. 또한, 이들 생분해성 고분자의 분자량은 5,000 - 2,000,000이 적당하며, 바람직하게는 10,000 - 700,000 이지만, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.

다공성 고분자 지지체의 제조에 사용되는 고분자 용액의 농도는 5 - 20 중량%가 적당하며, 용매로는 클로로포름, 디클로로메탄, 아세톤, 디옥산, 테트라하이드로퓨란, 트리플루오로에탄 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있다.

본 발명에서 기공 형성을 위하여 사용되는 비등성 혼합물은 탄산염과 유기산의 혼합물이다. 상기 비등성 혼합물은 일반 약물에 사용될 수 있는 인체에 무해한 물질이며, 물에 쉽게 용해되는, 일정한 입자 크기를 갖는 고체이다. 본 발명에 사용될 수 있는 탄산염의 예로는 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소암모늄, 탄산암모늄, 탄산수소칼륨, 탄산칼슘 및 이들의 혼합물을 들 수 있는데, 이산화탄소를 발생시킬 수 있는 탄산염이라면 특별히 제한되지는 않는다. 유기산의 예로는 구연산, 주석산, 숙신산, 말레익산, 푸마르산, 말론산, 말릭산, 클루콘산, 뮤신산, 일부 아미노산 및 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

비등성 혼합물 입자의 크기는 용도에 따라 다른데, 통상 5 - 500 μm가 적당하다. 비등성 혼합물에 있어서 그 혼합 비율은 탄산염 : 유기산의 물비가 1 : 1 내지 3 : 1 범위 내인 것이 바람직하며, 2 가지 이상의 유기산을 사용하는 경우에 유기산과 탄산염 사이의 비율은 유기산이 가지는 카르복실기의 수에 의존한다.

다공성 고분자 지지체의 제조에 있어서, 비등성 혼합물 사용량은 비등성 혼합물/고분자가 중량비로 5/1 - 20/1 인 것이 적당하다.

잔존 유기 용매를 제거한 다음, 고분자 시편을 비등(발포)하게 된다. 이 때, 알코올과 물이 혼합된 용매인 비등 매질 내에서 비등을 수행하는 것이 바람직하다. 이것은 소수성의 지지체가 비등 매질 내에 침강되도록 유도함으로써, 비등이 효과적으로 이루어지도록 하기 위한 것이다. 이러한 목적을 위하여 사용할 수 있는 알코올의 예로는 에탄올, 메탄올, 이소프로판올 등을 들 수 있으며, 알코올 수용액 중의 알코올의 함량은 1 - 95 부피% 가 적당하다.

비등 단계를 거친 고분자 시편을 초순도의 물로 세척한 다음 동결 건조하면 다공성의 고분자 지지체가 완성된다.

2) 다공성 고분자 지지체의 표면 개질

앞에서 설명한 것과 같은 방법으로 제조된 다공성 고분자 지지체의 표면에 친수성 단량체를 저온 플라즈마 방전 장치를 이용하여 그라프트 중합하여 친수화 처리함으로써 그 표면을 개질한다.

본 발명에 따른 저온 플라즈마 방전 장치를 이용한 지지체 표면 개질 방법은 크게 두 단계로 구분될 수 있다. 첫 번째 단계는 친수성기를 갖는 불포화 지방족 탄화수소 단량체를 고분자 지지체가 놓인 챔버(chamber) 내에 기체 상으로 주입하고, 챔버 내의 압력이 일정하게 유지되도록 한 후에, 라디오 주파(RF) 전원과 펄스형 음전압을 가하여 플라즈마를 형성시켜 불포화 지방족 탄화수소 단량체를 지지체 표면에 그라프트 중합시키는 것이다. 두 번째 단계는 그라프트 중합된 재료의 표면에 산소 또는 아르곤과 같은 표면활성 기체를 주입하여 앞에서와 동일한 조건으로 플라즈마 처리하여 지지체 표면을 활성화하는 단계이다.

본 발명에서 사용할 수 있는 친수성기를 갖는 불포화 지방족 탄화수소 단량체로는 아크릴산, 아크릴아미드, 히드록시에틸메타크릴레이트, 알릴 알코올, 폴리에틸렌글리콜 모노아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜 모노메타크릴레이트, 글리시딜메타크릴레이트, 아미노프로필메타크릴아미드 등을 들 수 있다.

그라프트 중합 이후에 이어지는 지지체 표면 활성화 과정에서 사용 가능한 기체로는 산소, 질소, 아르곤, 일산화탄소, 이산화탄소, 암모니아 또는 이들의 혼합 기체를 들 수 있다.

상기의 플라즈마 처리 과정에서 불포화 지방족 탄화수소 단량체를 지지체의 표면에 그라프트 중합시키는 과정과 표면활성 기체를 주입하여 그 표면을 활성화하는 과정은 그 순서를 서로 바꾸어 실시하여도 무방하다.

이상과 같은 방법으로 제조된, 친수성 단량체가 표면에 그라프트 중합된 다공성 고분자 지지체의 세포 친화성은 세포 점착 실험을 통하여 평가될 수 있다. 세포 점착 실험에 사용될 수 있는 세포로는 연골 세포, 각막 세포, 피부 세포, 섬유 아세포, 골(뼈) 세포, 간(liver) 세포, 근육 세포, 내피 세포, 평활근 세포, 췌장 세포, 신경 세포 등을 들 수 있다.

실시예

이하에서는 본 발명을 실시예에 의하여 보다 상세히 설명한다. 그러나, 실시예는 본 발명의 예시에 불과할 뿐, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1

분자량이 약 110,000 인 폴리-L-락트산이 13 중량%의 농도로 디클로로메탄에 용해되어 있는 용액에, 탄산나트륨과 구연산이 3 : 1 의 몰비로 혼합되어 있으며 그 입자 크기가 200 - 300 μm 인 비등성 혼합물을 비등성 혼합물/PLLA의 중량비가 20/1 이 되도록 하여 첨가한 다음, 이들을 균일하게 혼합하였다. 이 혼합물을 원하는 형태의 실리콘 재질의 틀에 붓고, -196°C 의 액체 질소에 넣어 2 - 3 분 동안 방치하여 예비 동결시킨 다음, 동결 건조기에서 24 시간 동안 용매를 증발시켜 디스크 형태의 고분자 시편을 제조하였다. 얻어진 디스크 형태의 시편을 물과 에탄올이 부피비 50 : 50 으로 혼합된 용매에 넣고, 비등(발포) 과정을 24 시간 동안 거친 다음, 시편을 꺼내어 동결 건조하였다. 얻어진 입체 다공성 고분자 지지체는 수은 주입 공극 측정기로 측정한 결과, 98%의 높은 다공도를 보여주었다.

얻어진 다공성 지지체를 플라즈마 방전 장치의 챔버 내에 위치한 라디오파 발생 전극판 사이에 고정시킨 다음, 연결된 모든 밸브를 닫고, 진공 펌프를 이용하여 챔버 내의 압력이 10^{-3} 토르가 되도록 하였다. 이 상태에서 친수성기를 갖는 아크릴산을 기체 상으로 챔버 내에 주입하였다. 이 때의 압력이 0.2 토르가 되도록 단량체 주입 밸브를 조절하였다. 원하는 압력이 유지되었을 때 라디오 주파 전원과 펄스형 음전압을 가하여 플라즈마를 형성시켰다. 이 때 라디오 주파 전원은 50 와트가 적당하며, 방전은 30초 동안 수행하였다.

친수성 단량체를 지지체의 표면에 그라프트 중합시킨 다음, 산소 기체를 앞에서 기술한 것과 동일한 압력 및 라디오 주파 전원 하에서 동일한 방전 시간 동안 다시 플라즈마 방전 처리하여 지지체의 표면을 활성화하고, 이를 공기 중에서 안정화하였다.

상기와 같은 방법으로 표면 개질된 다공성 고분자 지지체 표면의 친수화도는 물 접촉각을 통하여 확인할 수 있으며, 표면 개질 전후의 접촉각 측정 결과를 표 2에 나타내었다. 즉, 표면 처리하지 않은 초기의 물 접촉각이 약 75° 인 것에 비하여, 표면 처리 후의 접촉각은 약 35° 를 나타내었으며, 이에 따라 친수화가 효과적으로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

또한, 다음의 표 1에서 보여주는 것과 같은 폴리-L-락트산 고분자 지지체 표면의 X-선 광전자 스펙트럼(XPS)에서의 산소 원자 함량 증가로부터 지지체 표면의 친수성기가 증가하였다는 것을 확인할 수 있었다.

[표 1]

	원소 함량 (%)		산소/탄소 비율
	탄소	산소	
처리전	62.1	37.9	0.61
플라즈마 처리후	57.9	42.1	0.73

물 흡수성 측정의 경우 플라즈마 처리 전에는 물이 다공성 내부로 전혀 침투하지 않는 반면, 플라즈마 처리 후에는 물이 다공성 지지체 내부까지 효과적으로 침투하였다. 연골세포를 체외 배양하는 것을 통하여 세포 점착수를 계산한 결과, 플라즈마 표면 처리를 하지 않은 고분자 지지체에 비하여 표면 개질된 고분자 지지체의 세포 친화성이 향상된 것을 확인할 수 있었다. 도 1은 폴리-L-락트산 고분자 지지체내의 세포성장 전자주사현미경 사진을 보여주는 것으로서, 이로부터 플라즈마 처리한 지지체의 내부에 세포들이 고르게 분포되어 있는 것을 확인할 수 있다.

실시예 2

락트산과 글리콜산을 50 : 50 의 중량비로 함유하는, 분자량이 약 110,000 인 폴리(락트산-글리콜산) 공중합체가 13 중량%의 농도로 클로로포름에 용해되어 있는 용액과, 탄산수소나트륨과 구연산이 3 : 1 의 몰비로 혼합되어 있으며 입자 크기가 200 - 300 μm 인 다공질의 비등성 혼합물을 사용한 것 이외에는, 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 입체 다공성 고분자 지지체를 제조하였다. 얻어진 다공성 고분자 지지체의 표면을 아크릴아미드를 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 저온 플라즈마 방전 처리하여 개질하였다.

표면 개질된 입체 다공성 고분자 지지체는 실시예 1에서 얻어진 것과 유사한 정도의 친수화 및 개선된 세포 점착 특성을 나타내었다. 친수화 처리에 따른 물 접촉각의 변화를 표 2에 나타내었다.

실시예 3

락트산과 글리콜산을 85 : 15 의 중량비로 함유하는, 분자량이 약 140,000 인 PLGA 공중합체가 11 중량% 의 농도로 디클로로메탄에 용해되어 있는 용액과, 탄산수소나트륨과 구연산이 3 : 1 의 몰비로 혼합되어 있으며 입자 크기가 50 - 100 μm 인 다공질의 비등성 혼합물을 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 입체 다공성 고분자 지지체를 제조하였다. 얻어진 다공성 고분자 지지체의 표면을 아크릴산과 아르곤 기체를 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 저온 플라즈마 방전 처리하여 개질하였다.

표면 개질된 입체 다공성 고분자 지지체는 실시예 1에서 얻어진 것과 유사한 친수화 및 개선된 세포 점착 특성을 나타내었다. 친수화 처리에 따른 물 접촉각의 변화를 표 2에 나타내었다.

실시예 4

분자량이 약 200,000 인 폴리-DL-락트산이 10 중량%의 농도로 디클로로메탄에 용해되어 있는 용액과, 탄산수소나트륨과 구연산이 3 : 1의 몰비로 혼합되어 있으며 입자 크기가 100 - 200 μm 인 다공질의 비등성 혼합물을 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 입체 다공성 고분자 지지체를 제조하였다. 얻어진 다공성 고분자 지지체의 표면을 아크릴아미드와 아르곤 기체를 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 저온 플라즈마 방전 처리하여 개질하였다.

표면 개질된 입체 다공성 고분자 지지체는 실시예 1에서 얻어진 것과 유사한 친수화 및 개선된 세포 점착 특성을 나타내었다. 친수화 처리에 따른 물 접촉각의 변화를 표 2에 나타내었다.

실시예 5

분자량이 약 100,000 인 폴리- ϵ -카프로락톤이 13 중량%의 농도로 클로로포름에 용해되어 있는 용액을 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 입체 다공성 고분자 지지체를 제조하였다. 얻어진 다공성 고분자 지지체의 표면을 히드록시에틸메타크릴레이트와 질소 기체를 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 저온 플라즈마 방전 처리하여 개질하였다.

표면 개질된 입체 다공성 고분자 지지체는 실시예 1에서 얻어진 것과 유사한 친수화 및 개선된 세포 점착 특성을 나타내었다. 친수화 처리에 따른 물 접촉각의 변화를 표 2에 나타내었다.

실시예 6

락트산과 글리콜산을 75 : 25 중량비로 함유하는, 분자량이 약 110,000 인 PLGA 공중합체가 클로로포름에 13 중량%로 용해된 용액과, 탄산수소나트륨과 구연산이 3 : 1의 몰비로 혼합되어 있으며 입자 크기가 100 - 200 μm 인 다공질의 비등성 혼합물을 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 입체 다공성 고분자 지지체를 제조하였다. 얻어진 다공성 고분자 지지체의 표면을 히드록시에틸메타크릴레이트와 일산화탄소 기체를 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 저온 플라즈마 방전 처리하여 개질하였다.

표면 개질된 입체 다공성 고분자 지지체는 실시예 1에서 얻어진 것과 유사한 친수화 및 개선된 세포 점착 특성을 나타내었다. 친수화 처리에 따른 물 접촉각의 변화를 표 2에 나타내었다.

실시예 7

글리콜산과 카프로락톤을 75 : 25 중량비로 함유하는, 분자량이 약 200,000 인 폴리(글리콜산-카프로락톤) 공중합체가 클로로포름에 10 중량%로 용해된 용액을 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 입체 다공성 고분자 지지체를 제조하였다. 얻어진 다공성 고분자 지지체의 표면을 알릴 알코올과 일산화탄소 기체를 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 저온 플라즈마 방전 처리하여 개질하였다.

표면 개질된 입체 다공성 고분자 지지체는 실시예 1에서 얻어진 것과 유사한 친수화 및 개선된 세포 점착 특성을 나타내었다. 친수화 처리에 따른 물 접촉각의 변화를 표 2에 나타내었다.

실시예 8

분자량이 약 80,000 인 폴리안하이드라이드가 클로로포름에 15 중량%의 농도로 용해된 용액을 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 입체 다공성 고분자 지지체를 제조하였다. 얻어진 다공성 고분자 지지체의 표면을 분자량이 약 200 인 폴리에틸렌글리콜 모노아크릴레이트와 이산화탄소 기체를 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 저온 플라즈마 방전 처리하여 개질하였다.

표면 개질된 입체 다공성 고분자 지지체는 실시예 1에서 얻어진 것과 유사한 친수화 및 개선된 세포 점착 특성을 나타내었다. 친수화 처리에 따른 물 접촉각의 변화를 표 2에 나타내었다.

실시예 9

락트산과 글리콜산을 90 : 10 중량비로 함유하는, 분자량이 약 100,000 인 PLGA 공중합체가 클로로포름에 13 중량%로 용해된 용액을 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 입체 다공성 고분자 지지체를 제조하였다. 얻어진 다공성 고분자 지지체의 표면을 분자량이 약 2,000 인 폴리에틸렌글리콜 모노메타크릴레이트와 이산화탄소 기체를 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 저온 플라즈마 방전 처리하여 개질하였다.

표면 개질된 입체 다공성 고분자 지지체는 실시예 1에서 얻어진 것과 유사한 친수화 및 개선된 세포 점착 특성을 나타내었다. 친수화 처리에 따른 물 접촉각의 변화를 표 2에 나타내었다.

실시예 10

분자량이 약 10,000 인 폴리오르토에스테르가 클로로포름에 13 중량%의 농도로 용해된 용액을 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 입체 다공성 고분자 지지체를 제조하였다. 얻어진 다공성 고분자 지지체의 표면을 글리시딜메타크릴레이트와 암모니아 기체를 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 저온 플라즈마 방전 처리하여 개질하였다.

표면 개질된 입체 다공성 고분자 지지체는 실시예 1에서 얻어진 것과 유사한 친수화 및 개선된 세포 점착 특성을 나타내었다. 친수화 처리에 따른 물 접촉각의 변화를 표 2에 나타내었다.

실시예 11

분자량이 약 700,000 인 폴리-D-락트산이 클로로포름에 10 중량%의 농도로 용해된 용액을 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 입체 다공성 고분자 지지체를 제조하였다. 얻어진 다공성 고분자 지지체의 표면을 아미노프로필메타크릴아미드 및 암모니아 기체를 사용한 것 이외에는 실시예 1 에서와 동일한 방법으로 저온 플라즈마 방전 처리하여 개질하였다.

표면 개질된 입체 다공성 고분자 지지체는 실시예 1에서 얻어진 것과 유사한 친수화 및 개선된 세포 점착 특성을 나타내었다.

다음의 표 2는 실시예 1 내지 11에서 제조된 고분자 지지체의 표면 개질 전후의 물 접촉각을 나타낸 것이다. 이로부터 고분자 지지체 표면의 친수화가 효과적으로 이루어졌음을 확인할 수 있다.

[표 2]

	그라프트 단량체	방전기체	물 접촉각 (도)	
			처리전	처리후
실시예 1	아크릴산	산소	75	35
실시예 2	아크릴아미드	산소	78	40
실시예 3	아크릴산	아르곤	78	37
실시예 4	아크릴아미드	아르곤	75	39
실시예 5	히드록시에틸메타크릴레이트	질소	73	34
실시예 6	히드록시에틸메타크릴레이트	일산화탄소	78	34
실시예 7	알릴 알코올	일산화탄소	75	42
실시예 8	폴리에틸렌글리콜-모노아크릴레이트	이산화탄소	79	28
실시예 9	폴리에틸렌글리콜-모노메타크릴레이트	이산화탄소	78	29
실시예 10	글리시딜메타크릴레이트	암모니아	80	43
실시예 11	아미노프로필메타크릴아미드	암모니아	75	37

발명의 효과

본 발명에 따라 저온 플라즈마 방전 처리하여 표면을 개질하여 고분자 지지체의 소수성 표면을 친수성으로 전환시키는 것을 통하여, 세포 친화성이 향상된 생분해성 고분자 지지체를 제조하는 방법이 제공되었다. 이에 따라, 세포 및 조직 적합성 결여, 기계적 성질의 저하 및 이종 세포외 기질의 사용에 따른 면역 반응 등의 종래 기술의 문제를 모두 해결하였다.

또한, 본 발명에 따른 방법은 표면 친수화 처리 시간이 매우 짧고, 다량의 화학 약품을 사용하지 않아도 된다는 장점을 가지며, 종래의 방법에 따라 제조된 것에 비하여 세포 적합성이 향상된 다공성 고분자 지지체를 제공할 수 있으므로, 조직 공학 기법에 의한 인공 조직이나 장기의 재건 및 재생 등의 분야에서 널리 응용될 수 있을 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

저온 플라즈마 및 아크릴산, 아크릴아미드, 히드록시에틸메타크릴레이트, 알릴 알코올, 폴리에틸렌글리콜 모노아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜 모노메타크릴레이트, 글리시딜메타크릴레이트, 아미노프로필메타크릴아미드 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 친수성 단량체를 사용하여,

폴리글리콜산, 폴리-L-락트산, 폴리-DL-락트산, 폴리-D-락트산, 폴리(락트산-글리콜산) 공중합체, 폴리-ε-카프로락톤, 폴리(글리콜산-카프로락톤) 공중합체, 폴리아미노산, 폴리안하이드리드, 폴리오르토에스테르, 이들의 공중합체 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 생분해성 고분자로 이루어진 다공성의 생분해성 고분자 지지체의 표면을 처리하여,

상기 지지체의 표면을 개질하는 것을 포함하는, 생분해성의 조직 공학용 다공성 고분자 지지체 제조방법.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 표면 처리가,

(a) 표면 처리하려는 다공성의 생분해성 고분자 지지체를 저온 플라즈마 장치의 챔버 내에 넣은 다음, 챔버 내부를 진공 펌프를 사용하여 진공 상태로 유지시키는 단계,

(b) 친수성 단량체를 기체 상으로 주입한 후에 라디오 주파 전원으로 플라즈마 방전하여, 지지체의 표면에 그래프트 중합하는 단계, 및

(c) 표면활성 기체를 주입한 후에 다시 라디오 주파 전원으로 플라즈마 방전하여 지지체의 표면을 활성화시키고 이를 공기 중에서 안정화시키는 단계를 포함하는, 조직 공학용 다공성의 생분해성 고분자 지지체의 제조방법.

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

제 1 항에 있어서, 상기 폴리에틸렌글리콜 모노아크릴레이트 및 폴리에틸렌글리콜 모노메타크릴레이트의 분자량이 200 - 2000 인 방법.

청구항 6.

제 2 항에 있어서, 상기 (c) 단계의 표면활성 기체가 산소, 질소, 아르곤, 일산화탄소, 이산화탄소, 암모니아 및 이들의 혼합 기체로 구성된 군에서 선택되는 방법.

청구항 7.

제 2 항에 있어서, 상기 (b) 단계에서 지방족 탄화수소 단량체를 주입할 때와 상기 (c) 단계에서 불활성 기체를 주입 할 때의 압력이 각각 5×10^{-2} - 3×10^{-1} 토르인 방법.

청구항 8.

제 2 항에 있어서, 상기 (b) 및 (c) 단계의 라디오 주파 전원이 50 - 1,000 와트인 방법.

청구항 9.

제 2 항에 있어서, 상기 (b) 및 (c) 단계의 플라즈마 방전 시간이 10 - 300 초인 방법.

도면

도면1

