

PEO 표면의 혈액 적합성

이 진 호

1. 서 론

인체내 이식된 외부 물질이 혈액과 접촉하게 되면 수분 이내에 혈액내에 존재하는 단백질들(proteins)이 외부 물질 표면에 강하게 흡착하게 되고, 이에 따라 혈소판(platelet) 점착 및 활성화 등 복잡한 반응 메카니즘을 통해 혈액이 물질 표면에 응고하게 된다. 단백질을 포함한 혈액 구성분들이 잘 흡착되지 않는 표면, 즉 혈액 적합성을 가지는 표면은 혈액과 직접 접촉이 불가피한 인공장기 뿐만이 아니라, contact lenses, 의료용 sensors, 분리 공정에 쓰이는 membranes, chromatographic supports, immunoassays, 혈액 및 단백질 저장 bag 등 응용 분야가 다양하기 때문에, 이를 개발하고자 하는 연구가 세계적으로 널리 행해지고 있다. 단백질들은 분자량이 수천에서 수백만에 이르는 다양한 구조를 지닌 물질로서, 혈액내에는 지금까지 밝혀진 바에 의하면 200여종 이상의 단백질이 함유되어 있다. 이들 단백질들은 3차원적인 형태와 크기가 서로 다르고¹(그림 1), 음이온성 기를 표면에 많이 함유한 단백질, 양이온성 기, 극성 또는 소수성 기를 각각 표면에 많이 함유한 단백질 등 다양한 표면 성질을 나타내고 있다. 따라서 이들 다양한 종류의 단백질들의 흡착을 가급적이면 전부 다 억제시켜줄 수 있는 표면이 바람직하는데, 그러한 표면은 이온성을 띠지 않는 친수성 고분자를 재료 표면에 부착시켜 줌으로서 어느정도 가능성이 있는 것으로 알려져 있다.

Polyethylene oxide(PEO)는 이온성을 띠지 않는 친수성 고분자로서, colloid나 입자의 안정제로서 오래전부터 쓰여 왔으며, 최근에 이르러서 단백질 흡착 억제 효과도 친수성 고분자들 중에서는 가장 큰 것으로 나타나고 있다.^{2,3} PEO가 왜 다른 친수성 고분자들에 비해 단백질 흡착 억제 효과가 더 큰지를 규명하기 위해서는 PEO만이 가지는 고유한 용액내 특성 및 표면 성질을 이해하여야만 한

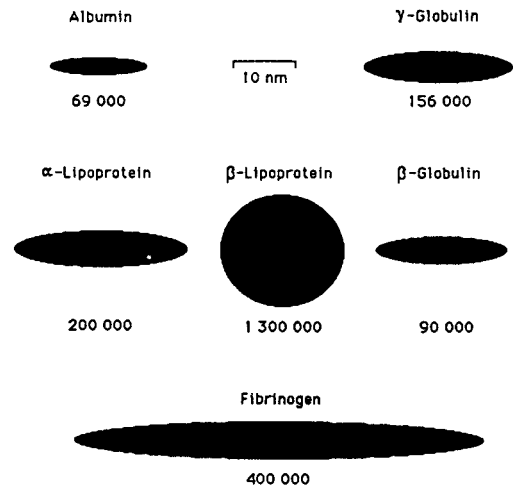


그림 1. Molecular weights and shapes (schematic) of some plasma proteins.

다. 본 논문에서는 PEO가 부착된 표면(PEO surface)의 단백질 흡착 억제 현상에 수반되는 메카니즘들과, 수용액



이진호

1975~ 한양대학교 화학공학과(B.S.)
1979
1979~ 서울대학교 화학공학과(M.S.)
1981
1982~ KIST 고분자재료 연구실,
1984 연구원
1984~ University of Utah 재료공학과
1988 (Ph.D.)
1988~ 한국화학연구소 생체의료고분자
1993 연구실, 선임연구원
1993~ 한남대학교 고분자학과, 조교수
현재

Blood Compatibility of Polyethylene Oxide Surfaces

한남대학교 고분자학과 조교수(Jin Ho Lee, Dept. of Macromolecular Science, Han Nam University, 133 Ojeong Dong, Daedeog Ku, Taejeon 300-791, Korea)

내에서 PEO가 가지는 고유한 특성들이 단백질 흡착 억제 현상과 어떻게 연관되는지를 다른 친수성 고분자들의 경우와 비교하면서 고찰해 보고자 한다.

2. 수용액 내에서 PEO의 성질

2.1 용해도 및 분자구조

PEO는 결정성 고분자로서, 분자량이 작을 때는(mol. wt. 10,000 이하) polyethylene glycol(PEG)이라고도 불리고 있으며 $H-(OCH_2CH_2)_n-OH$ 로 표현되는 화학 구조식을 가진 이온성을 띠지 않는 polyether로서, 친수성 고분자들 중에서는 가장 단순한 구조를 하고 있다. **표 1**은 분자량에 따라 PEO의 물리적 성질이 달라짐을 보여주고 있다.⁴ X-ray 분석에 의하면,⁵ 결정 상태에 있는 PEO 분자는 나선형 구조를 하고 있으며, 단위 격자내에 4개의 PEO 분자를 함유하는 monoclinic 구조를 하고 있다($a=8.16\text{\AA}$, $b=12.99\text{\AA}$, $c=19.3\text{\AA}$; $\beta=126^\circ 5'$). **표 2**는 일반적인 화학 구조식이 $HO[-(CH_2)_m-O-]_nH$ 인 일련의 polyether들의 구조와 물리적 성질들을 보여주고 있다. IR,⁶ Raman⁷ 및 NMR⁸ spectra의 분석에 의하면, 결정 상태에서 PEO chain의 $O-CH_2$, CH_2-CH_2 , CH_2-O 결합에 대한 internal rotation이 각각 trans, gauche, trans conformation을 하고 있으며, 수용액 중에서도 trans, gauche, trans conformation과 나선형 구조를 상당량 유지하고 있는 것으로 밝혀졌다.

PEO는 수용액 내에서 inverse solubility-temperature relationship을 보이고 있다.^{9,10} 즉 PEO는 온도가 낮을수록 물에 용해가 잘 되는데, 실온에서는 분자량에 상관없이 100% 물에 용해되고 있으며, 이와같은 complete water solubility는 온도가 거의 100°C 가 될 때까지 지속된다. PEO가 complete water solubility를 나타내는데 비해, 비

수한 구조를 가진 polyether들은 일반적으로 실온에서 물에 용해되지 않는다(**표 3**). 왜 PEO는 실온에서 100% 물에 용해되는데 비해 다른 polyeter들은 물에 용해되지 않는가? 그 이유는 PEO 내의 ether oxygen들이 독특한 방법으로 물과 hydration을 하기 때문인 것으로 볼 수 있다. 물은 개개의 분자들이 hydrogen bond로 서로 연결되어 있는 tetrahedral 격자(lattice) 구조를 하고 있으며, 격자의 네 모서리는 oxygen atom들로 구성되어 있는 것으로 일반적으로 받아들여 지고 있다. 물 분자들로 이루어진 tetrahedral lattice 내부는 상당히 큰 공간(interstitial space)을 이루고 있으며, 격자점(lattice point)을 차지하고 있는 oxygen-oxygen간의 거리는 $2.85\text{\AA}$ 로 되어 있다.¹¹ 이와같은 배열상태는 물속에 이물질이 삽입될 때 물 분자들간의 hydrogen bond가 끊어져 변형될 수가 있다. PEO가 물속에 잘 용해되는 것은 PEO 분자가 water lattice 안에 잘 배열(good structural fit between water and PEO) 할 수 있기 때문인 것으로 설명될 수가 있다.¹² 즉 다른 polyether들과는 달리, PEO의 ether oxygen들은

표 1. Properties of Polyethylene Oxides with Different Molecular Weight^a

Properties	Number average molecular weight					
	200	400	600	1,000	4,000	20,000
Specific gravity (20/20°C)	1.125	1.130	1.130	—	1.204	—
Melting point (°C)	—	4~8	20~25	37~40	53~56	60~63
Viscosity (cgs., 210°F)	4.3	7.3	10.5	17.4	75~85	700~900
Heat of fusion (cal/gm)	—	36	35	37	43	46
Refractive index (n _D , 25°C)	1.460	1.467	1.469	—	—	—
Surface tension (dyne/cm)	44.5	44.5	44.5	—	—	—

^a Compiled from Ref. 4.

표 2. Structures and Properties of Polyethers with General Formula, $[-(CH_2)_m-O-]_n^a$

m	1	2	3	4	∞
Polymer	Polymethylene oxide	Polyethylene oxide	Polytrimethylene oxide	Polytetramethylene oxide	Polymethylene (Polyethylene)
Structural formula	$(-CH_2O-)_n$	$(-CH_2CH_2O-)_n$	$(-CH_2CH_2CH_2O-)_n$	$(-CH_2CH_2CH_2CH_2O-)_n$	$(-CH_2-)_n$
Melting point(°C)	180	60	34	36	137
Density(gm/cm ³)	1.40~1.51	1.15~1.26	—	1.08~1.18	0.92~1.00
Hardness	Hard	Soft	Soft	Soft	Medium
Molecular structure	9 ₅ helix	7 ₂ helix	Planar zigzag	Planar zigzag	Planar zigzag
Crystal structure ^b	Trigonal $a=4.46\text{\AA}$ $c=17.3\text{\AA}$ $N=1$	Monoclinic $a=8.16\text{\AA}$ $b=12.99\text{\AA}$ $c=19.3\text{\AA}$ $\beta=126^\circ 5'$ $N=4$	—	Monoclinic $a=5.48\text{\AA}$ $b=8.73\text{\AA}$ $c=12.1\text{\AA}$ $\beta=134^\circ 12'$ $N=2$	Orthorhombic $a=7.40\text{\AA}$ $b=4.93\text{\AA}$ $c=2.534\text{\AA}$ $N=2$

^a From Ref. 5

^b C, fiber axis; N, number of the molecular chains contained in a unit cell.

표 3. Structures and Solubility of Polyethers

Polymer	Structural unit	Solubility in water at room temperature
Polymethylene oxide	-CH ₂ -O-	No
Polyethylene oxide	-CH ₂ -CH ₂ -O-	Yes
Polytrimethylene oxide	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-	No
Polyactaldehyde	-CH-O- CH ₃	No
Polypropylene oxide	-CH ₂ -CH(O-CH ₃)-O-	Partially ^a

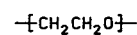
^a Only oligomers (mol. wt. ≤ 1,500) soluble.

water lattice point들과 정확하게 match되고(즉 물속에서 나선형 구조를 하고 있는 PEO 분자 내의 ether oxygen들이 2.85Å 간격으로 떨어져 있는 water lattice point들을 정확히 채울수가 있고), PEO의 ethylene segment들은 water lattice 내부의 빈 공간을 water lattice에 전혀 변형(distortion)을 주지 않고도 채울 수가 있어, 물의 구조를 전혀 변화시키지 않은 채 물에 용해될 수가 있게 된다. PEO를 제외한 다른 polyether들은 water lattice내에 만족할만한 structural fit를 하지 못하기 때문에 이들이 물속에 들어오면 water lattice에 strain을 받게 되어 쉽사리 용해되지 못한다. Polypropylene oxide(PPO)를 예로 들면, 표 3에서 보듯이 PEO와 동일한 backbone 구조를 하고 있어, PPO의 ether oxygen들이 2.85Å 간격으로 떨어져 있는 water lattice point들과 정확하게 match될수 있으나, PPO의 side methyl group으로 인해 water lattice에 steric hindrance를 받게 된다. 따라서 물 구조에 strain을 받게 되어 PEO의 경우보다 hydrogen bond energy가 작게 되어 용해도를 감소시킨다. Polymethylene oxide(PMO)의 경우는, side group이 없어 water lattice에 strain을 주지는 않지만 ether oxygen간의 거리가 짧아 water lattice point들에 쉽게 match되지 않는다. 따라서 PMO의 경우, oxygen/carbon ratio가 PEO의 경우보다 훨씬 큰데도 불구하고 물에 용해되지 않는다.

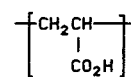
2.2 유동성(mobility)

고분자의 유동적인 성질은 chain conformation과 전이(transition) 가능성에 달려있다. 고분자 chain의 backbone에 bulky side group이 달려 있으면 steric hindrance를 받게 되어 chain의 유동성이 저하된다. NMR,¹³ ESR,¹⁴ dynamic moduli 측정¹⁵ 등의 연구 결과를 보면 PEO는 수용액 중에서 상당히 유동성이 좋은 것으로 나타나는데, 그 이유는 PEO가 side group이 없고 이온성을 띠지 않는 선형 고분자이기 때문에 bulky side group을 가진 고분자들(steric hindrance)이나 polyelectrolytes(electrostatic hindrance)에 비해 유동성을 저하시킬 장애요인이 없기 때문인 것으로 판단된다(그림 2).

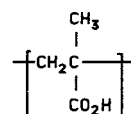
A) Polyethylene oxide (PEO)



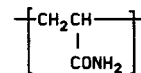
B) Polyacrylic acid (PAA)



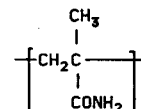
C) Polymethacrylic acid (PMAA)



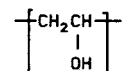
D) Polyacryl amide (PAAM)



E) Polymethacryl amide (PMAAM)



F) Polyvinyl alcohol (PVA)



G) Polyvinyl pyrrolidone (PVP)

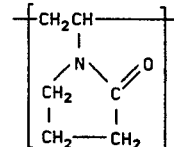


그림 2. Chemical structures of common water-soluble synthetic polymers.

또한 PEO backbone 내의 carbon-oxygen linkage가 carbon-carbon으로만 구성된 고분자의 linkage보다는 flexible한 것도 PEO의 유동성이 좋게되는 한 요인이 되고 있다.

PEO의 유동성은 chain 길이 증가와 함께 증가하지만, chain 길이가 약 100~130 이상이 되면 더 이상의 유동성 증가는 나타나지 않는다는 것이 문헌상에 보고되어 있다.^{16~18}

2.3 다른 친수성 고분자들과의 열역학적 변수 비교

그림 2에서 나타난 바와 같이 일반적으로 널리 쓰이는 수용성 합성 고분자들과 물과의 상호작용에 관여하는 열역학적인 변수들을 표 4에서 요약해 나타내었다. 표에서 χ 는 "polymer-solvent" 또는 "Flory-Huggins" interaction parameter라고 불리는데, 주어진 용매와 고분자 사이의 interaction 척도가 된다. Flory-Huggins 이론에 의하면³¹ χ 가 (+)값을 가지면 가질수록 주어진 용매와 고분자 간의 혼합이 잘 안되고, (-)값을 가지면 가질수록 주어진 용매와 고분자간의 interaction이 쉽게 일어나 고분자가 주어진 용매에 쉽게 용해된다. 일반적으로 고분자와 물 사이의 χ 는 (+)값을 가지는데, χ 가 0.5보다 작을 때는 complete miscibility를, χ 가 0.5보다 클 때는 제한된 miscibility를 나타낸다. 표 4에서 A_2 는 "second virial coefficient"를 나

표 4. Thermodynamic Parameters for Polymer-Water Interactions^a

Water-soluble polymers	χ^b (Temp.(°C), Ref.)	$A_2 \times 10^4$ (Unit, Temp.(°C), Mol. Wt. $\times 10^{-4}$, Ref.)	σ (Temp.(°C), Ref.)
PEO	0.45(27, [19]) 0.44(23, [20]) 0.41~0.42(-, [21])	30.8~117.5(atm·cm ⁶ /g ² , 25, 1.018, [19]) 47.2 (atm·cm ⁶ /g ² , 25, 4.35, [29]) 30.5~36.4(cm ³ ·mol/g ² , 25, 0.37~0.89, [19])	1.38±0.06(20, [19]) 1.95(-, [30])
PAA	—	—	—
PMAA	1.36(40, [22])	—	—
PAAm	0.49(30, [23]) 0.47(30, [24])	45.9 (cm ³ /g ² , 25, 39, [19])	2.36(30, [30]) 2.72±0.10(30, [19])
PMAAm	—	0.29 (cm ³ /g ² , 25, 32, [19])	—
PVA	0.49~0.50(-, [25]) 0.49(30, [26])	3.9~5.2 (cm ³ /g ² , 30, 18~19.6, [19]) 0.82~4.5 (cm ³ ·mol/g ² , -, -, [30])	1.87(-, [30]) 2.04±0.1(30, [19])
PVP	0.58(25, [27]) 0.49(30, [28])	3.4 (cm ³ /g ² , 25, 2.45~3.79, [19]) 2.5~64.7 (cm ³ /g ² , 25, 1.95~93.3, [19]) 16.05 (atm·cm ⁶ /g ² , 25, 11.7, [29]) 17.25 (atm·cm ⁶ /g ² , 25, 27.9, [29])	2.55(-, [30])

^a For more detailed information, see References involved

^b Values for sufficiently diluted solutions

타는데, 고분자와 용매사이 또는 용매내에 존재하는 고분자들 사이의 interaction 척도가 된다. A_2 는 $(1/2 - \chi)$ 의 함수로도 나타내어 지는데, (+)값의 A_2 는 고분자와 용매 간의 attractive interaction 또는 용매 내에서 고분자들 간의 repulsive interaction을 의미하며, (-)값의 A_2 는 용매내에서 고분자들 간의 attractive interaction을 의미한다. 일반적으로 (-)값의 A_2 는 단백질과 같이 highly charged macromolecular들에서 나타나는데 반해, 이온성을 띠지 않는 고분자들은 “excluded volume” 효과³²로 인해 항상 (+)값을 가진다. 고분자와 용매의 관계에 있어서, 고분자에 good solvent일수록 A_2 의 (+)값이 커지고 poor solvent일수록 A_2 의 (+)값이 작아진다. $A_2=0$ 인 경우에는, 고분자가 용매내에서 열역학적으로 ideal하게 거동하는데, 이 경우에는 고분자와 용매간에 interaction이 전혀 없게 된다. 표 4에서 σ 는 “steric factor” 또는 “stiffness parameter”로 불리는데, 주어진 용매 내에서 고분자 chain의 flexibility를 나타내는 척도이다. 고분자 chain의 flexibility는 main chain내 bond들간의 회전이 얼마나 쉽게 일어날 수 있는냐에 따라 달라지는데 side group의 영향이 크게 나타난다. σ 값이 크면 클수록 main chain내 bond들간의 회전이 쉽지 않음을 뜻하며 고분자 chain이 stiff하다는 것을 의미한다.³⁰

표 4에서 보듯이, PEO는 친수성 고분자들 중에서는 가장 낮은 χ 값을 나타내는데, 이는 PEO가 물에 완전히 섞일 수 있음을 의미한다(즉 $\chi < 0.5$). A_2 값을 비교해 보면, 실험 방법에 따라 서로 다른 단위가 사용되어 직접적인 비교는 어렵지만, 동일한 단위를 사용한 PEO와 PVA 또는 PVP의 A_2 값을 비교해 볼 때 PEO가 PVA나 PVP보다는 훨씬 높은 A_2 값을 보이고 있다. 이는 PEO가 물과 상당히 interaction을 잘한다는 것을 의미하며(즉 물이 PVA나 PVP보다는 PEO에 더 좋은 용매이며), 물속에서 PEO

chain들끼리 서로 반발력이 크다는 것을 뜻한다. Flory의 “희박용액(dilute solution)” 이론에 의하면,³¹ A_2 는 이웃하고 있는 고분자 chain들에 의해 상호 배제되는 volume, 즉 “excluded volume”을 표현하는 것으로 간주된다. 따라서 물속에서 PEO는 PVA나 PVP 또는 다른 친수성 고분자보다 더 큰 excluded volume을 갖게 된다. 표 4에서 보듯이, PEO의 낮은 σ 값은 다른 친수성 고분자에 비해 물속에서 flexibility가 좋다는 것을 의미한다.

수용액 내에서 고분자의 동적인 움직임은 아주 짧은 시간($10^{-12} \sim 10^{-6}$ sec)내에 일어나는데, 이와 같이 짧은 시간내에 일어나는 고분자의 움직임은 NMR을 이용한 “correlation time” 또는 “reorientation time”(T_c)을 측정함으로써 조사될 수가 있다. T_c는 분자가 1 radian의 각도를 회전하는데 요구되는 평균 시간으로 정의될 수가 있으며, 분자의 움직임이 제한될수록 T_c의 값이 커진다. 아직까지 친수성 고분자들의 물속에서의 움직임, 즉 T_c값 측정에 관해서는 많은 연구가 진행되어 있지 않으나, PEO의 T_c값은, 분자량과 농도에 따라 차이가 있지만 대략 $15 \sim 100 \times 10^{-12}$ sec 정도이며, 이는 동일조건의 PMAA의 경우보다 약 30 배 정도 빠르다는 것이 밝혀졌다.^{13,33}

2.4 요 약

수용액 내에서 PEO의 성질에 대해 결론적으로 요약해 보면, PEO는 비슷한 구조를 가진 다른 polyether나 친수성 고분자들에 비해, excluded volume이 크고 유동성이 큰 것으로 나타났다. Polyether나 친수성 고분자들의 화학적 구조를 비교해 볼 때(표 3과 그림 2 참조), PEO는 수용액 내에서 이온성을 띠지 않으며 bulky side group을 가지지 않으므로 다른 고분자들에 비해 steric hindrance를 받지 않아 상당히 유동성이 좋을 것으로 예상할 수 있다. 또한 다른 친수성 고분자들과의 second virial coefficient(A_2)와 polymer-solvent interaction parameter(χ) 비교 결과에서

나타났듯이, PEO는 물과의 상용성이 상당히 좋은 것으로 입증되었다(high A_2 and low χ values), 비록 PEO 분자들이 물과의 interaction 정도가 상당히 크긴 하지만, PEO의 ether oxygen atom들은 물의 lattice point들과 정확하게 match가 되고, ethylene segment들은 water lattice에 변형을 주지 않으면서도 lattice내 빈 공간을 채울 수가 있어 물의 구조를 전혀 변화시키지 않고도 물에 용해될 수가 있다. 다른 polyether나 친수성 고분자들은 이곳에 있는 ether oxygen atom들간의 거리가 water lattice point들에 match되기에 부적합하거나 bulky side group을 가지므로, 이들이 물속에 들어오면 물이 구조를 변형시키거나 strain을 주게 되어 용해도가 PEO에 비해 감소하거나 불용성이 된다.

이러한 PEO의 수용액 내에서의 고유한 특성들(almost unlimited solubility, good structural fit between PEO and water, high mobility, large excluded volume and hydrophilicity)은 다음 장에서 논의되는 PEO 표면의 단백질 흡착 억제 효과와 밀접한 관계에 있게 된다.

3. PEO 표면의 단백질 흡착 억제 현상에 관련된 요인들

3.1 Interfacial Free Energy

PEO가 도입된 재료 표면이 수용액 내에서 왜 단백질 흡착을 억제시켜 주는 효과가 좋은지에 대해서는 많은 가설들이 제시되고 있으나, 한가지 가능한 설명은 PEO가 물과의 interfacial free energy가 작기 때문인 것으로 해석되고 있다.^{34, 35} Minimal interfacial free energy 가설의 기본 개념은, interfacial free energy가 zero로 접근할수록 단백질 흡착을 위한 추진력(driving force)이 감소된다는 것이다. 즉 수용액 내에서 단백질들은 PEO surface와 같이 interfacial free energy가 낮은 계면 근처에 있을 때에는 이와같은 계면이 없이 용액내에 단독으로 있을때나 차이점을 거의 느끼지 못하기 때문에, PEO를 외부 물질로 인식할 못하게 되고 따라서 단백질들이 PEO surface에 흡착될 driving force가 상당히 작게 된다는 것이다. PEO-water 계면이 매우 낮은 interfacial free energy를 가져 단백질 흡착을 위한 driving force가 작은 것은 사실이지만, PEO 이외에도 interfacial free energy가 매우 작은 친수성 고분자들이 존재한다. 그러나 PEO를 제외한 다른 친수성 고분자들은 비록 매우 낮은 interfacial free energy를 가지기는 하지만 PEO에 비해 단백질이 더 잘 흡착되고 있다. 이것은 interfacial free energy 이외에도 PEO의 단백질 흡착 억제 현상에 관여되는 다른 요인이 존재한다는 것을 의미한다.

3.2 Steric Stabilization Effect

이미 colloid 분야에서는 잘 알려진 사실이지만, 이온성을 띠지 않는 고분자로 colloid 입자를 도포해 줌으로서 이들 입자들이 aggregation되는 것을 막을 수가 있다. 이것이 steric stabilization effect의 한 예인데, 고분자 chain이 부착된 두 표면이 서로 가까이 접근하여 양표면에서 돌출된 chain들끼리 서로 겹쳐질 때 이들 chain들끼리의 interaction에 의해 energy 변화가 생긴다. 부착된 chain들끼리의 overlap interaction에 의해 형성된 energy 변화, 즉 Gibbs free energy change(ΔG)는 아래와 같이 표현된다.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

여기서 ΔH 와 ΔS 는 각각 enthalpy와 entropy 변화를 의미한다. 만약 chain overlap 영역에서의 ΔG 가 (+)값을 가지면, 두 표면 간에 반발력(repulsive force), ΔF_R 이 생겨($\Delta F_R = \partial \Delta G / \partial x > 0$, x 는 두 표면들 사이의 거리) stabilization effect를 나타내고, ΔG 가 (-)값이면 흡입력(attractive force), F_A ($\Delta F_A < 0$)이 형성되어 aggregation이 나타난다.

Steric stabilization effect는 대략 두 종류로 분류할 수가 있는데, 그 하나는 volume restriction effect^{36~38}(또는 entropic stabilization,³⁹ elastic term,⁴⁰ configurational entropy loss⁴¹라고도 불림)인데, 한 표면에 부착된 고분자 chain에 다른 표면이 접근할 때, chain이 압착되고 configurational entropy를 잃게 되어 chain이 가질수 있는 총 conformation수가 감소함으로써 유발된다. 이 경우에 entropy감소($\Delta S < 0$)는 free energy 증가($\Delta G > 0$)를 유발하여 두 표면들간에 repulsive force가 형성된다. 두번째는 excluded volume effect^{32, 41~45}(또는 osmotic pressure repulsion,^{36, 37, 39} heat-mixing repulsion⁴⁰이라 불림)인데 두 표면이 접근할 때 부착된 고분자 chain들간에 overlap이 일어나고, overlap 영역에서 chain들의 농도가 증가함으로써 chain들간의 configurational entropy가 감소하게 된다($\Delta S < 0$). 따라서 overlap 영역에서 free energy가 증가하게 되고($\Delta G > 0$) 역시 repulsive force가 형성된다. PEO의 경우 excluded volume effect에 관한 이론적 고찰이 문헌상에 많이 보고되고 있다.^{32, 44, 45}

그림 3은 고분자 chain들이 부착된 두 표면간의 interac-

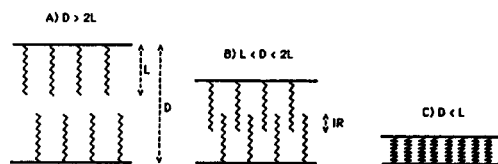


그림 3. Schematic diagram for interactions between two surfaces with adsorbed polymer layers(L , thickness of adsorbed polymer layer; D , distance between two surfaces; IR , interpenetration region).

tion을 개략적으로 나타낸 것이다. 두 표면 간의 거리(separation distance)에 따라 세가지 경우를 생각해 볼 수 있다.^{46,47}

A) $D > 2L$ (large surface separation) : 두 표면 간의 interaction에 의한 고분자 chain의 conformation 변화가 전혀 없다.

B) $L < D < 2L$ (interpenetration domain) : Overlap 영역에서 고분자 chain들의 농도 증가에 따라 chain이 가질 수 있는 conformation 수가 감소하게 된다. 더우기 chain들의 농도 증가에 따라 solvent-polymer interaction의 일부가 polymer-polymer interaction으로 대체되기 때문에 각 conformation의 free energy가 변화된다. 이 경우에 총 free energy 변화(ΔG)는 (+) 또는 (-)값을 가질 수가 있는데, 용매가 표면에 부착된 고분자에 poor solvent로 작용할 때 ΔG 가 (-)값을 가진다.

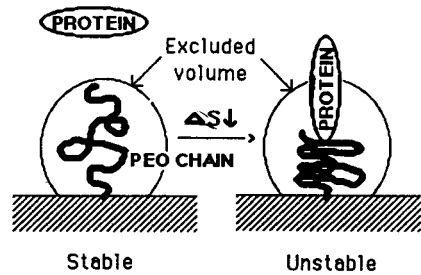
C) $D < L$ (interpenetration + compression domain) : 두 가지 경우가 나타난다. 첫째로, chain들 간에 움직일 수 있는 공간이 줄어들기 때문에 고분자 chain이 가질 수 있는 conformation수가 감소하여(volume restriction effect), 고분자 chain수에 비례해서 총 free energy가 증가하게 된다. 둘째로, (B)의 경우에서 논의되었듯이 고분자 chain의 농도 증가에 따라 chain이 가질 수 있는 conformation수가 더욱 감소하게 되어 free energy를 더욱 증가시킨다.

여기서 우리가 고려하고 넘어가야 할 점은, 많은 문헌들이 PEO의 단백질 흡착 억제 효과를 steric stabilization effect로 설명하고 있지만 steric stabilization effect는 수용액 내에서 이온성을 띠지 않는 친수성 고분자들이 가지는 일반적인 반발 현상이지, PEO의 경우에만 적용되는 현상이 아니라는 점이다. 왜 수용액 내에서 PEO만이 유독 다른 친수성 고분자들 보다 단백질 흡착 억제제 또는 입자들의 안정제로서 효과가 좋은지는 앞장에서 논의된 PEO의 고유한 수용액 내 특성과 결부해서 생각해 봐야 할 것이다.

3.3 수용액 내 특성과의 상관 관계

앞에서 논의되었듯이, 비슷한 화학적 구조를 가진 polyether들 중에서 PEO만이 물에 완전히 용해되는데, 그 이유는 PEO segment들이 water lattice를 변형시키지 않은 채 물 구조 내로 삽입될 수가 있어 이들간의 hydrophobic interaction을 극소화시킬 수 있다는 데에 기인한다. PEO의 친수성과 고유한 용해 특성은 표면을 상당히 유연성과 유동성을 가진 chain들을 가진 liquid-like한 상태로 만든다.^{2,4,12} 또한 second virial coefficient나 polymer-solvent interaction parameter들의 고찰에서도 입증되었듯이, PEO는 물 속에서 상당히 큰 excluded volume을 가진다. 수용액 내에서 상당히 유동적이고 excluded volume이 큰 PEO가 부착된 표면은 단백질이나 다른 입자들이 접근할때 쉽사리 이들은 반발시킬 수가 있다.^{32,44,45,48} 그림 4는 PEO 표면과 단백질 간의 interaction을 도식적

A) Steric Stabilization Effect



B) Chain Mobility

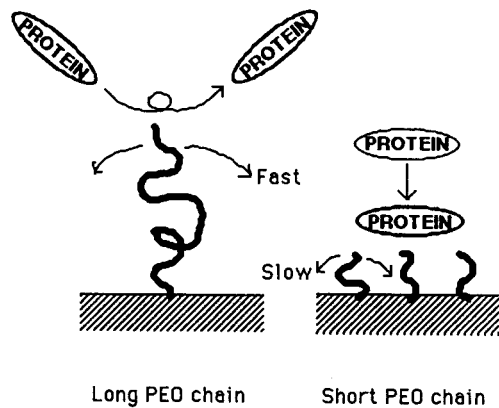


그림 4. Basic mechanisms involved in protein repulsion of PEO surfaces.

으로 표현하고 있다.⁴⁸ 그림 4(A)는 steric stabilization (volume restriction or excluded volume) effect를 나타낸다. 단백질이 PEO 표면에 접근할 때 부착된 PEO chain이 가질 수 있는 conformation의 수가 감소해서 configurational entropy를 증가시켜 반발력이 생성된다. PEO chain은 수용액 내에서 다른 친수성 고분자들에 비해 excluded volume이 크기 때문에, steric repulsion에 매우 효과적이다. 그림 4(B)는 표면에 부착된 PEO chain의 유동성을 나타내고 있다. 단백질이 비가역적으로 강하게 외부 표면에 흡착하기 위해서는 일정한 시간 이상으로 재료 표면과 접촉해야 한다. PEO는 수용액 내에서 유동성이 크고 물과 interaction을 강하게 하므로, 표면에서 빠르게 움직이는 수화된 PEO(hydrated PEO) chain들은 재료 표면에 단백질이 머물지 못하도록 하는데 아주 효과적이다. Hydrated PEO chain들의 유동성은 chain 길이가 거의 100 정도 될때까지 증가하기 때문에,^{13,16~18} 짧은 chain보다는 긴 chain이 단백질 흡착을 억제하는데 좀더 효과적이라 할 수 있다.

4. 결 론

본 논문에서는 고분자 chain이 부착된 표면의 단백질 흡착 억제 현상에 관련된 요인들로서, interfacial free energy, steric stabilization effect, solution properties 등을 고려하였다. 친수성 고분자들 중에서 PEO가 단백질 흡착 억제 효과가 월등하게 좋은 원인을 PEO가 물속에서 아주 낮은 interfacial free energy와 상당히 큰 excluded volume을 가지며 hydrated된 chain의 유동성이 상당히 크기 때문인 것으로 설명하였다. PEO 표면과 단백질 간의 interaction에 관여되는 많은 요인들이 있다. 효과적인 단백질 흡착 억제를 위해서는, 앞에서 논의된 단백질 반발 현상에 관련된 복합적인 요인들에 의한 repulsive force들이, 표면과 단백질 또는 PEO와 단백질 사이의 van der waals forces, 표면과 단백질 또는 PEO chain의 ethylene segment와 단백질 사이의 hydrophobic forces, PEO chain의 ether oxygen과 단백질 사이의 hydrogen bonding forces들과 같은 attractive force들을 훨씬 능가해야만 가능하다. PEO 표면의 단백질 흡착 억제 현상에 수반되는 메카니즘들을 좀더 직접적이고 구체적으로 규명하기 위해서는 더 많은 연구가 수행되어야 가능하며, 이의 규명을 위해 세계의 많은 연구 group들이 지금도 연구를 계속하고 있다.

참 고 문 헌

1. E. J. Cohn, *Experientia(Basel)*, **3**, 125 (1947).
2. E. W. Merrill and E. W. Salzman, *J. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **6**, 60 (1983).
3. J. H. Lee, J. Kopecek, and J. D. Andrade, *J. Biomedical Materials Research*, **23**, 351 (1989).
4. F. E. Bailey and J. Y. Koleske, "Poly(Ethylene Oxide)", Academic Press, New York, 1976.
5. H. Tadokoro, Y. Chatani, T. Yoshihara, S. Tahara, and S. Murahashi, *Makromol. Chem.*, **73**, 109 (1964).
6. H. Matsuura and T. Miyazawa, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **41**, 1798 (1968).
7. J. L. Koenig and A. C. Angood, *J. Polymer Sci., Part A2*, **8**, 1787 (1970).
8. K. J. Liu and J. L. Parsons, *Macromolecules*, **2**, 529 (1969).
9. F. E. Bailey and R. W. Callard, *J. Appl. Polymer Sci.*, **1**, 56 (1959).
10. S. Bluestone, J. E. Mark, and P. J. Flory, *Macromolecules*, **7**, 325 (1974).
11. A. H. Narten, *J. Chem. Phys.*, **56**, 5681 (1972).
12. R. Kjellander and E. Florin, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. I*, **77**, 2053 (1981).
13. J. Breen, D. van Duijn, J. de Bleijser, and J. C. Leyte, *Bunseges. Phys. Chem.*, **90**, 1112 (1986).
14. M. C. Lang, F. Laupretre, C. Noel, and L. Monnerie, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. II*, **75**, 349 (1979).
15. A. Eshuis and P. F. Mijelieff, *Polymer*, **27**, 1951 (1986).
16. G. G. Hammes and P. B. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 7119 (1968).
17. D. Braun and P. Tormala, *Makromol. Chem.*, **179**, 1025 (1978).
18. J. D. Andrade, S. Nagaoka, S. Cooper, T. Okano, and S. W. Kim, *ASAIO J.*, **10**, 75 (1987).
19. J. Brandrup and E. H. Immergut(Eds.), "Polymer Handbook", 2nd Ed., Wiley-Interscience, New York, 1975.
20. L. W. Nichol, A. G. Ogston, and B. N. Preston, *Biochem. J.*, **102**, 407 (1967).
21. E. Edmond and A. G. Ogston, *Biochem. J.*, **109**, 569 (1968).
22. B. Katchman and A. D. McLaren, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2124 (1951).
23. G. S. Misra and S. N. Bhattacharya, *Eur. Polym. J.*, **15**, 125 (1979).
24. W. Stockmayer and M. Fixman, *J. Polymer Sci., Part C*, **1**, 137 (1963).
25. N. A. Peppas and E. W. Merrill, *J. Polymer Sci.*, **14**, 459 (1976).
26. V. J. Klenin, D. V. Klenia, B. I. Shvartsburd, and S. Y. Frenkel, *J. Polymer Sci., Symposium*, **44**, 131 (1974).
27. M. Dole and I. L. Faller, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 414 (1950).
28. L. C. Cerny, T. E. Helminiak, and J. F. Meier, *J. Polymer Sci.*, **44**, 539 (1960).
29. H. Vink, *Eur. Polymer J.*, **7**, 1411 (1971).
30. E. A. Bekturov and Z. Kh. Bakauova, "Synthetic Water-Soluble Polymers in Solution", Huthing and Wepf, Basel, Chap. 3, 1986.
31. P. J. Flory, "Principles of Polymer Chemistry", Cornell University Press, New York, Chap. 12, 1953.
32. J. Hermans, *J. Chem. Phys.*, **77**, 2193 (1982).
33. C. W. R. Mulder, J. Schriever, and J. C. Leyte, *J. Phys. Chem.*, **89**, 475 (1985).
34. J. D. Andrade, *Medical Instrum.*, **7**, 110 (1973).
35. D. L. Coleman, D. E. Gregonis, and J. D. Andrade, *J. Biomedical Materials Research*, **16**, 381(1982).
36. F. Th. Hesselink, *J. Phys. Chem.*, **75**, 65 (1971).
37. F. Th. Hesselink, A. Vrij, and J. Th. G. Overbeek, *J. Phys. Chem.*, **75**, 2094 (1971).
38. D. W. J. Osmond, B. Vincent, and F. A. Waite, *Colloid & Polymer Sci.*, **253**, 676 (1975).
39. T. Sato and R. Ruch, "Stabilization of Colloid Dispersions by Polymer Adsorption", Marcel Dekker, New York, Chap. 3, 1980.
40. D. H. Napper, "Steric Stabilization", *J. Colloid Interface Sci.*, **58**, 390 (1977).
41. A. K. Dolan and S. F. Edwards, *Proc. Royal Soc. London A*, **343**, 427 (1975).
42. N. G. Maroudas, *Nature*, **254**, 695 (1975).
43. Th. F. Tadros, "The Effect of Polymers on Dispersion Stability", Academic Press, New York, P. 1-38, 1982.
44. D. H. Atha and K. C. Ingham, *J. Biol. Chem.*, **256**, 12108 (1981).
45. D. Knoll and J. Hermans, *J. Biol. Chem.*, **258**, 5710 (1983).
46. A. S. Perelson, C. DeLisi, and F. W. Wiegel(Eds.), "Cell Surface Dynamics : Concepts and Models", Marcel Dekker, New York, Chap. 14, 1984.
47. J. B. Smithsam, R. Evans, and D. H. Napper, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **71**, 285 (1975).
48. S. W. Shalaby, A. S. Hoffman, B. D. Ratner, and T. A. Horbett(Eds.), "Polymers as Biomaterials", Plenum Press, New York, P. 361-374, 1984.

49. J. H. Lee, J. Kopecek, and J. D. Andrade, *J. Biomedical Materials Research*, **23**, 351 (1989).
50. J. H. Lee, P. Kopeckova, J. Kopecek, and J. D. Andrade, *Bio-*

- materials*, **11**, 455 (1990).
51. S. I. Jeon, J. H. Lee, J. D. Andrade, P. G. de Gennes, *J. Colloid Interface Sci.*, **142**, 149 (1991).