

생체의용고분자재료연구의 현황과 전망

강길선*·이해방

전북대학교 고분자공학과*, 한국화학연구소 생체의료연구팀
(1999년 2월 22일 접수, 1999년 2월 24일 채택)

Recent Development Trends and Future of Polymeric Biomaterials

G.S. Khang* and H.B. Lee

*Department of Polymer Science and Technology,
Chonbuk National University, Dukjin, Chonju, 651-763, Korea
Biomaterials Lab., Korea Research Institute of Chemical Technology,
P. O. Box 107, Yusung, Taejeon, 305-606, Korea
(Received February 22, 1999, Accepted February 24, 1999)

서론

섬세하고 정교하며 높은 수준에 이른 의료공학 기술이 급속한 성장을 보이고 있음에도 불구하고 인체장기나 조직이 손상이 되는 질병은, 치료에 막대한 경비가 소요되며, 비교적 높은 빈도수로, 그리고 심각한 문제로 사회전반적으로 걸쳐 대두되고 있다.

보건의료분야에서 최선진국인 미국에서는 매년 10만명의 환자들이 몸의 일부분인 장기등이 필요하나 단지 2만건의 장기들만이 기증되고 있으며, 이들중 대기자 조건을 갖춘 약 3만 6천여명이 대기자 명단에서 대기중에 있으며 대기중 지난 5년동안에 약 만여명 정도가 목숨을 잃었다. 이들의 총 수술건수는 약 800만건 이상이 수행되었으며 이들의 질병종류별 즉, 간질환, 췌장 질환, 피부질환, 뼈질환, 심장혈관 질환 및 수혈별로 표 1에 나타내었다[1]. 이들 생체조직이나 장기등의 손상으로 인한 치료비, 이들의 간호비와 생활보조비 및 생산성에 대한 손실비가 매년 무려 4천억불(약480조원)이라는 막대한 금액에 다다르다고 예상하고 있다. 그러나 이러한 인체장기가 많이 필요함에도 기증자의 숫자가 점차 줄어들고, 수요자는 점점 늘고있어 수급에 심한 불균형이 초래되고 있으며, 마땅한 장기가 있다하

더라도 면역체계의 문제와 종종 일어나는 수술시의 복잡함 문제로 남아있다[2]. 일례로 미국에서는 매년 단지 3천건의 간이식이 가능한 반면에 3만여명이 사망하고 있으며 백만명 이상이 물렁뼈의 이식수술을 기다리고 있으나 이 조직의 기증자가 무척이나 모자른 상태이다.

이에 돼지 및 원숭이등의 동물로 부터 심장, 간, 폐, 콩팥 등의 장기를 얻는 방안이 강구되고 있으나 이도 과연 인간에 이식했을때의 윤리적인 문제와 면역체계의 문제점이 남아있어 이도 요원한 문제이다.

우리나라에서의 장기이식수술 건수도 94년에는 총9천7백22건에 다다르고 있다. 이중 각각이식 4천여건을 제외하면 신장이 5천6백여건, 심장이 28건, 간이 44건, 췌장이 12건이다. 우리나라도 미국의 사정과 똑같이 장기 기증의 경향이 수급의 불균형으로 장기시장이 대단히 문란하고 따라서 종종 사회적인 문제가 야기되는 등의 전형적인 후진국 형태를 보이고 있다.

이에 인체중의 일부장기 또는 신체의 일부분이 질병이나 사고에 의해서 손상을 입었을 경우에는 인공장기(artificial implant)를 이용하여 환자들의 질병을 치료한다. 1890년경 Lane이 뼈의 골절에 대한 고정으로 금속제 screw와 plate등이 사용된 이후 [3], 약100여년이 지난 이들 인공장기의 개발역사를 살펴보면 크게 4세대로 나눌 수 있는데 다음과 같다[4].

제1세대로는, 아주 초창기의 implant로서 원시적인 공업용 재료를 인체에 일부를 지지 또는 보철하는 것으로 1940년도 이전

통신저자 : 강길선, 전북대학교 고분자 공학과,
Tel. (0652)270-2336, Fax. (0652)270-2341
E-mail : gskhang@moak.chonbuk.ac.kr

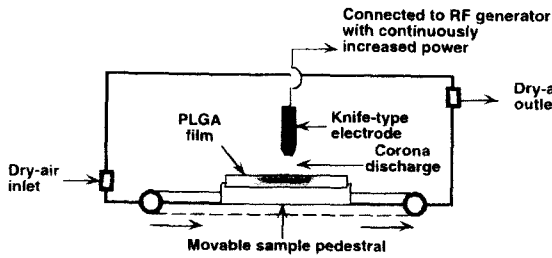


그림 1. 코로나 방전장치를 이용한 wettability gradient surface의 제조방법 모식도

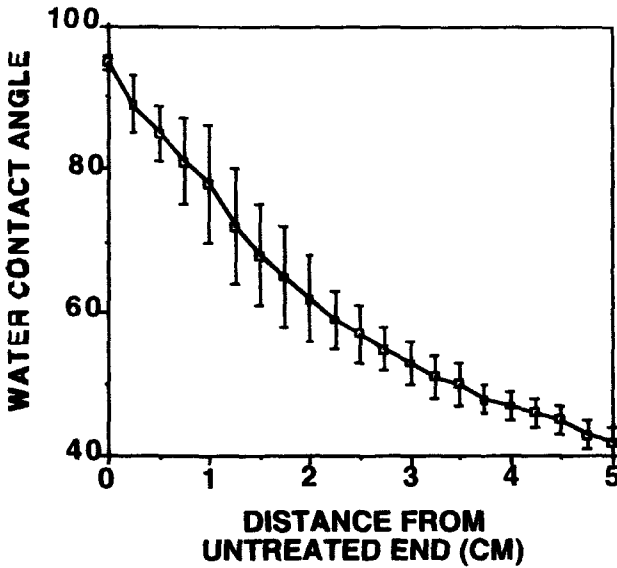


그림 2. 코로나 방전을 이용하여 제조한 wettability gradient surface에 있어서 물에 대한 접촉각의 변화

의 것을 일컫는다. 이러한 재료는 생체재료의 어떠한 실용성이나 효과보다는 초보적인 호기심에서 시작하였다.

제2세대로는 일반의 공업재료를 bioengineer들이 고안한것을 의사들이 고장나고 손상된 장기의 일부분을 대체하는 것으로 시작되었는데 인체와 접촉하는 조직등과 이상현상이, 즉 생체적합성(biocompatibility)라는 정확한 정의없이 우연적으로 적용이 되었던 시기였다. 대표적인 예로는 Charnley경이 인공고관절을, 그리고 Voorhees가 한국전쟁시 인공혈관을 시술한 것이다. 이러한 예들이 본격적으로 수술이 시행된 1950년 후반부터 현재까지 수많은 환자들이 임상적으로 성공을 보였다.

제3세대로는 제1, 2세대에서 강조되었던 생체와의 어떤 작용이 없는 "inert"한 상태보다는 인체와 어떠한 "bioactive"한 즉, 아주 정교하게 디자인이 되고 응용된 생체재료로 주위의 조직세포를 자극하여 implant가 더빨리, 효과적으로 되게하는 생체재료의 개발세대이었다. 대표적인 것으로는 hydroxyapatite가 도포된 인공고관절 이라던지 collagen 및 algin 등이 도포된 인공

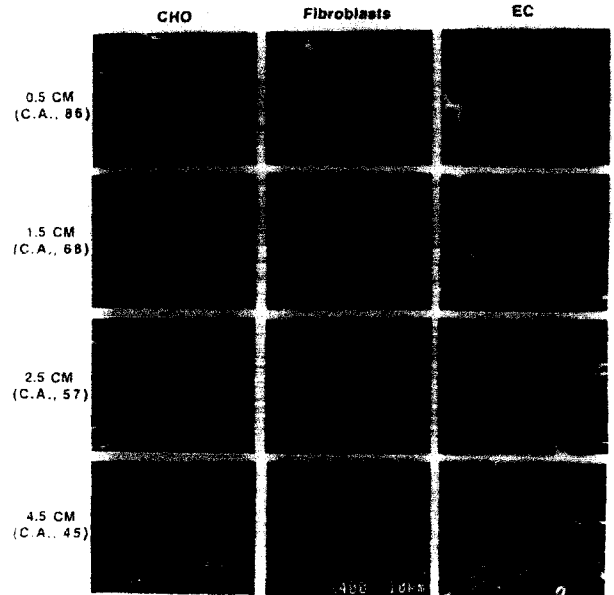


그림 3. Wettability gradient surface에 NIH/3T3 fibroblast, Chinese hamster ovary(CHO), bovine aortic endothelial(CPAE) 세포를 배양한 전자현미경사진

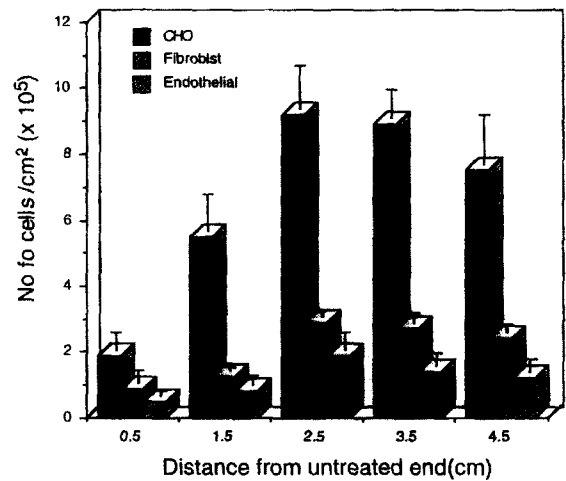


그림 4. Wettability gradient surface에 CHO, fibroblast, 및 endothelial 세포의 배양시 부착 및 성장의 변화

혈관 등을 들 수 있다.

제4세대로 조직세포공학(tissue engineering)을 응용한 즉, 인체에서 추출된 조직세포와 합성재료가 동시에 사용되는 혼합형 인공장기의 개발이다. 이들은 인체의 장기를 재시술(reconstruction)과 완전교체(replacement)하여 생체조직을 시술하기 보다는 손상된 조직의 개선(repair)와 회복(regeneration) 하는데에 초점이 맞추어지고있다.

이러한 생체재료를 인공장기 및 이와 관계되는 연구 및 실용

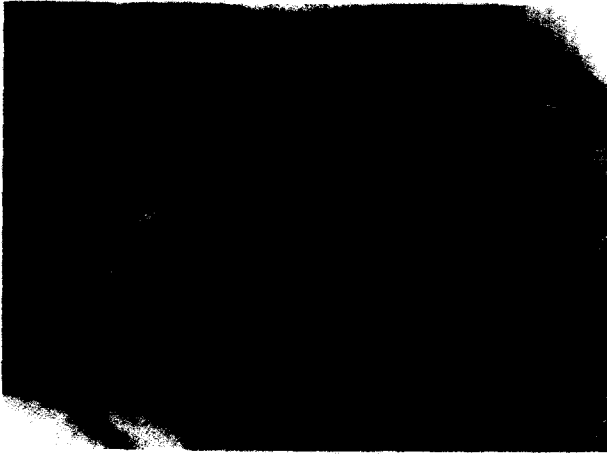


그림 5. Dacron으로 제작되어진 인공혈관을 인체에 삽입하는 수술장면. 인체에 이식후, 구부러짐과 접힘을 방지하기 위하여 주름가공을 한다.(Cooley Veri-Soft woven graft, Medox Medical사 제품)



그림 6. 혈액의 누출방지 및 혈액적합성을 증진 시키기 위하여 알진을 도포한 인공혈관의 실험용 개에 이식한 6개월 후의 사진. 혈전생성이 없는 것으로보아 생체적합성이 우수함을 알수 있다

화에 있어서 고분자공학을 위시한 재료공학, 약학, 생화학, 의학 등의 다학제간의 연구(interdisciplinary)는 필수적이다. 이중에서도 고분자재료가 응용되는 분야는 안과, 이비인후과, 치과, 내과, 외과, 심장혈관외과, 정형외과, 뇌신경외과, 성형외과, 약제학, 유전자치료(gene therapy), 재활의학 및 조직세포를 이용한 생체공학(bioengineering)등의 분야에 이르기까지 광범위하게 응용되고있다.

표 2에는 이들 인공장기 부위별로 사용되고있는 고분자재료의 예를 들었다. 이들 고분자재료를 의료용재료로써 응용하기 위한 제반성질 중에서 필수불가결한 기본조건은 생체적합성, 가멸균성, 적당한 기계적 물리적 성질 및 성형 가공성을 가져야된다.

본고에서는 고분자재료를 이용하여 생체재료에 응용하였을때 생체적합성 이라는 문제와 고분자재료를 이용한 주요 인공장기 및 의료용품 관련재료의 최근 연구동향 및 앞으로의 전망에 대

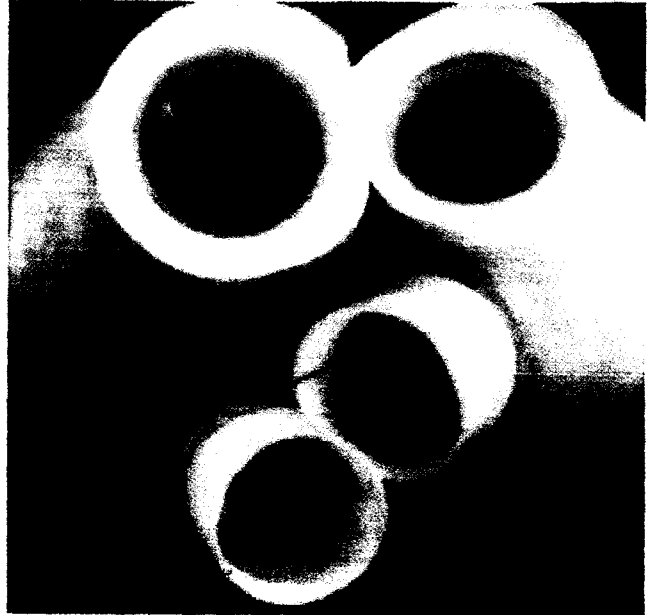


그림 7. 인공심장 판막이 부착 되어 있는 인공심장

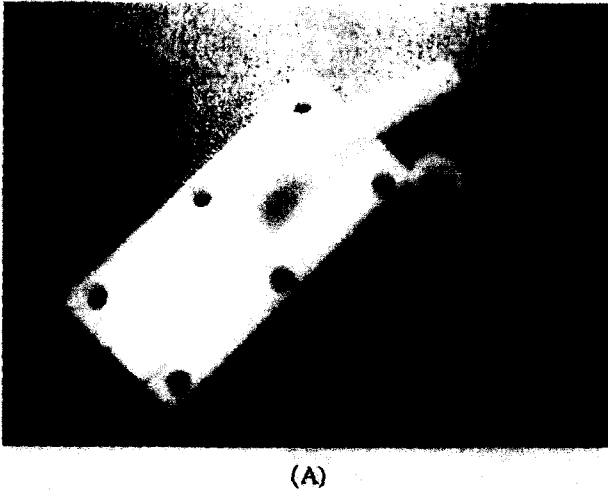
하여 고찰하고자한다.

생체의료용고분자재료

1. 생체적합성 고분자재료(Biocompatible Polymeric Biomaterials)

표 3에는 의료용고분자 재료가 갖추어야할 세부조건을 생화학적, 화학적, 물리적 기계적, 멸균, 성형가공, 생산측면에서 고찰해보았다[5~7]. 이들 여러측면 중에서 의료관련 목적으로 사용될 재료는 사용기간 또는 사용후에도 인체에 독성이 없고 안전하여야만 되는 특성이 제일 우선이다. 즉, 특정 고분자재료로 제작한 인공장기를 인체내에 이식시켰을 때 대부분의 경우에는 생체거부 반응이 일어나고 이로인해 인체내에 부작용이 생기거나, 인공장기 표면에 인체내의 여러가지 단백질이나 혈액 구성분들이 흡착됨으로써 본래의 목적이었던 인공장기의 기능이 시간이 경과함에 따라 저하하게 된다. 예를 들어, 인공혈관의 경우 인체내 이식시 주변 조직세포와의 적합성이 좋아야함은 물론이고 혈관벽을 통한 혈액응고 현상을 유발시키지 않아야 한다. 따라서 고분자 재료를 인체내 조직세포들과의 친화성을 갖도록 고분자 표면을 개질하는 연구들이 많이 진행되고 있다.

일반적으로 생체적합성고분자재료(biocompatible polymeric materials)는 크게 둘로 나뉘 혈액적합성고분자재료(blood-compatible polymeric materials)와 세포조직적합성 고분자재료(cell and tissue-compatible polymeric materials)로 구분이 되는데 혈액적합성재료는 인체내에서 혈전형성을 최소화할 수 있는 이른바 "bio-inert"한 표면을 지닌 재료를 일컬으며, 조직적합성 재료는 인체내에서 주변조직과 친화성을 가지며 거부반응을 나



(A)



그림 8. 유화동결건조 방법에 의한 PLGA공중합체의 튜브형태의 porous scaffolds (A)로서 조직공학기법에 의해 혈관, 요도관, 식도, 소장 및 대장 등의 튜브형태의 장치들에 적용 할 수 있다. 이들의 전자현미경 사진으로서 (B)구멍과 구멍사이를 연결하는 PLGA fibril상에서 조직세포가 성장한다. 생분해성 PLGA고분자는 조직세포가 성장후, 일정기간이 지나면 물속에서 자연히 분해된다. 이들 구멍조직의 조직 제조시 PLGA를 용해하고 있는 용매의 양이나 유화용액 제조시, 용액과 물의 비율 조절로 가능하다. 섬유세포가 최적 조건으로 성장할 수 있는 구멍 크기는 $20\mu\text{m}$, 피부세포는 $20\sim 125\mu\text{m}$, 뼈세포의 회복에는 $100\sim 250\mu\text{m}$ 인 것으로 보고되고 있다

타내지 않는 이른바 “bioadhesive”한 표면을 지닌 재료를 의미한다[8~12].

1) 혈액적합성 고분자재료(Blood Compatible Polymeric Biomaterials)

고분자재료가 혈액과 접촉하였을 때 제일 먼저 일어나는 현상이 단백질의 흡착이며 혈소판, 백혈구 그리고 적혈구의 순으로 부착이 일어난다. 즉, 초기에 혈소판, 백혈구 및 적혈구들의 부착은 처음에 흡착된 단백질층의 특성과 조성에 의해서 영향을 받는다. 이들의 단백질의 흡착과 이에 동반하여 일어나는 세포들의 흡착에 영향을 미치는 인자는 고분자 재료가 가지고 있는

성질과 이들의 주위에 따른 인자에 크게 영향을 받는다.

혈액이 정지되어 있는 상태이거나 흐름이 약한 경우에는 초기에 흡착된 단백질층의 조성과 이들의 조직에 영향을 미치는 고분자 재료의 표면성질이 중요하며, 혈액의 흐름이 빠른 경우에는 표면의 거친상태(roughness)와 이에 따른 표면에서의 분자운동 등이 큰 영향을 미친다. 그러나 현존하는 합성고분자 재료는 기계적, 물리적 성질은 우수한 반면에 표면성질은 생체적합성이 결여되고 있다. 따라서 이들 고분자재료 표면에 일어나는 혈전(thrombosis)과 색전(embolism)의 발생을 줄이기 위한 표면개질이 지난 30여년 동안 꾸준히 연구되어 왔다. 이들의 방법을 크게 구분하면 인체내의 환경과 비슷하게 만들어주는 생물학적 개질법과 그리고 물리학적 개질법으로 나뉜다[13].

Heparin은 혈액내에서 음전하는 락 polysaccharide로서 항응고제로 강력하게 적용한다. 이의 특성을 이용하여 항응고성을 부여하는데 이를 어느 기질속에 고정화하여 서서히 흘러나오게 하는 방법과 이를 고분자재료에 화학적 결합을 일으키게 하여 고정화하는 방법도 시도되고 있다. 또한 heparin-analogue, heparin-prostaglandin, heparin-albumin 또는 heparin-fibrinolytic enzyme conjugates의 고정화도 연구되고 있다. 이와 같은 방법으로 albumin이 도포된 표면에 대해서도 연구되고 있으며, 내피세포를 체외에서 고분자재료에 seeding하기 이전에 fibronectin으로 도포하여 항혈전성을 높이는 경우도 있다.

실리콘과 불소를 함유하는 소수성 고분자 물질의 도포방법도 임상실험에 좋은 결과를 얻고 있어 쓰이고 있고, 소구경 Dacron 인공혈관의 경우에는 tetrafluorocarbon을 도포하여 항혈전성을 증진시키는 방법도 시도하였는데 이들의 방법은 이들 소수성 물질들이 임계표면장력이 거의 영에 가깝기 때문이다. 반대로 친수성 물질, 특히 hydrogel의 도포는 수용액 상태에서 계면의 자유에너지가 적기 때문에 항혈전성 재료로서 주목받고 있다. 대표적인 hydrogel로는 poly(2-hydroxyethylmetacrylate) (HEMA)와 이들의 유도체 및 공중합체, polyacrylamide, poly(N-vinylpyrrolidone)(PVP) 그리고 polyvinylalcohol(PVA) 등도 연구대상이 되고 있다. 또한 이들의 그래프트 중합도 연구대상이 되고 있다. Polyethyleneoxide(PEO)는[14] 수용액 상태에서 독특한 용액물성과 분자형태를 가지고 있고 또한 high surface mobility와 steric stabilization 효과를 가지고 있어서 많은 연구대상이 되고 있으며 다른 고분자 기질에 그래프트 중합, 다른 단량체로 이루어진 block 공중합, PEO를 함유하는 계면활성제를 흡착하는 방법, 음이온 전하를 띤 설폰화 PEO를 polyurethane 공중합에 그래프트 중합시켜서 우수한 항혈전성을 나타냄을 보고하고 있다.

Triblock 또는 segmented block 공중합체들이 나타내는 microheterogeneous 구조가 생체의 기능과 유사한 것에 착안한 즉 HEMA-styrene, HEMA-dimethylsiloxane으로 이루어진 ABA 형태의 block 공중합체들의 항혈전성이 우수한 것으로 나타나는 것으로 보고되고 있다. 유사하게 segmented polyurethane에도

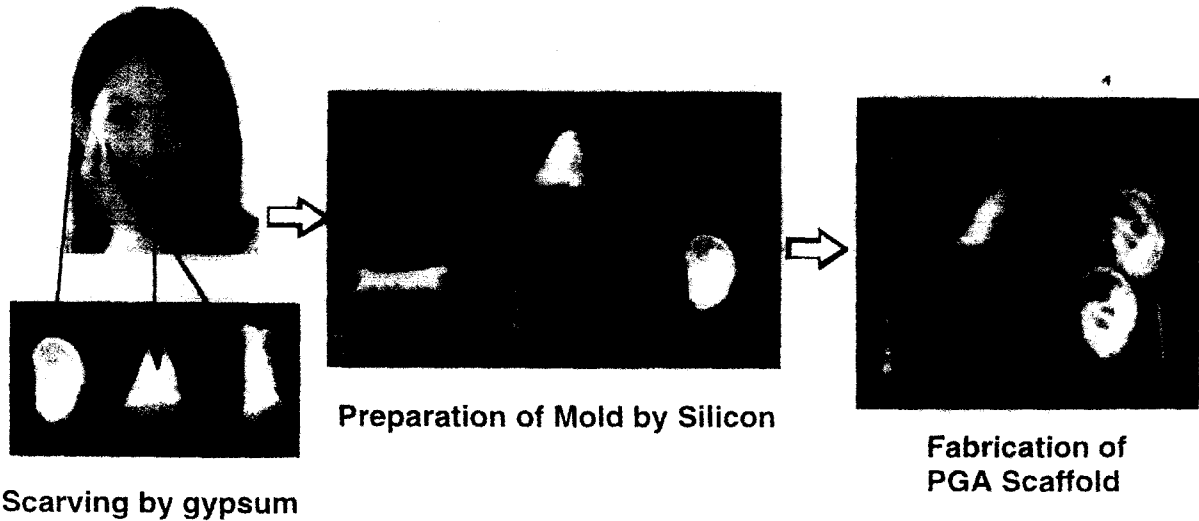
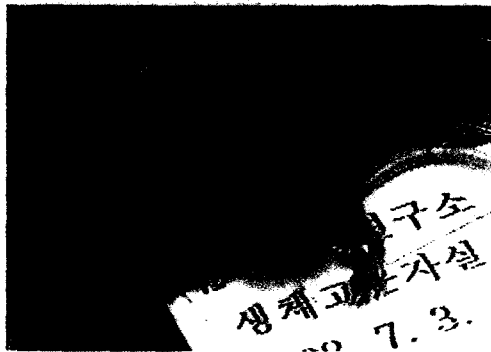


그림 9. PGA부직포와 실리콘 몰드를 이용하여 제조된 귀와 코 모양의 scaffolds제조 방법 모식도. 우선 만들기를 원하는 신체 부위를 설정한후, 석고를 이용하여 형틀을 조각한다. 조각한 형틀과 실리콘을 이용하여 몰드를 제조한후, PGA부직포로 scaffold를 제조한다. 이 생분해성 scaffold에 원하는 세포를 성장시킨후, 원하는 곳에 이식하면 조직공학적 장기가 완성된다.



(A)



(B)

그림 10. 코(A) 및 귀(B)모양의 PGA scaffolds에 토끼의 물렁뼈 세포의 채취 및 파종, 배양하여 athymic nude mouse에 이식한 모습

적용이 되어 이들의 좋은 기계적 성질, 혈액적합성 등 때문에 몇몇 제품으로 상품화가 되고 있고 대표적인 것으로 Ethicon사의 Biomer를 들 수 있다.

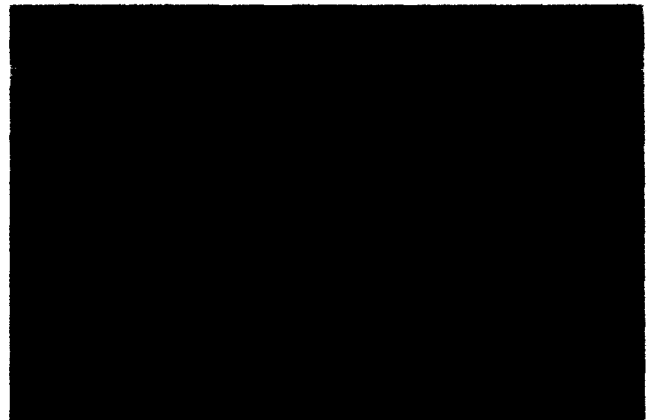


그림 11. Athymic nude mouse에 이식된 2주후의 물렁뼈 세포의 조직학적 소견으로 전형적인 물렁뼈 세포를 나타나고 있다. 조직공학적 기법에 의한 인공 장기의 가능성을 보여준 것으로 큰 의의가 있다 하겠다

마지막으로 생체막과 같은 표면을 가지는 즉, 고분자 재료와 phospholipids로 이루어진 생체재료를 들 수 있다. Nakabayashi 등은 methacrylate단량체에 phospholipid관능기를 치환시킨 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine(MPC)을 합성하고, 이를 methylmetacrylate와 공중합하여 이들의 혈액적합성을 조사한 결과 양호한 것으로 보고되고 있다. 이들 MPC 공중합체는 좋은 항혈전성, 내단백질 흡착성 그리고 양호한 투과성을 가지고 있어서 이들의 혈액투석과 서방성 의약제에 있어서 조절막으로 사용될 것으로 기대하고 있다.

2) 조직세포적합성 고분자재료(Cell and Tissue Compatible Polymeric Biomaterials)

고분자재료의 표면성질은 젖음성(wettability, 친수성/소수



그림 12. 일본 뇌염 백신이 함유된 PLGA(Mw:15,000g/mole, lactide:glycolide=75:25)미립구가 시간이 경과 되면서 생분해 되는 모습.(37°C, PBS, pH=7.4)

성), 표면화학, 전하의 종류 및 표면의 거칠기(roughness) 등의 관점으로 혈액적합성이나 세포적합성들과 관련지어서 연구가 진행되고 있다[5,9].

근년에 이러한 연구를 진행하는데 있어서 한 시료내에서 어떠한 표면성질로 점진적으로 변하는 표면, 즉 “gradient surface” 라는 실험방법이 유용하게 쓰이고 있다. 이러한 표면의 성질이 점진적으로 변하는 gradient surfaces를 만들어서 사용하면 성질이 서로 다른 표면시료를 따로따로 준비하는 과정에서 생길 수 있는 실험오차도 훨씬 줄일 수가 있다. 또한 수많은 서로 다른 일련의 성질을 가진 고분자 표면들이 한 시료 안에 존재함으로써 따라서 고분자 표면을 최적화시키는 실험을 행함에 있어 효율적이고도 신속한 실험을 행할 수 있다는 장점이 있다.

본 연구실에서는 plasma, corona방전, corona방전후의 여러 단량체의 그래프트 반응을 이용한 gradient surface를 제조하였다. 수증기를 이용한 plasma 장치들을 이용하여 즉, 고분자시료에

표 1. 미국내에서 1990년에 각 장기별 질환 환자의 수 또는 수술건수

장기	질환	질환 환자수(명)
간질환	· 간경화	175,000
	· 간암	25,000
체장	· 당뇨병	728,000
피부질환	· 화상	2,150,000
	· 창상	1,500,000
뼈	· 정맥울혈성케양	500,000
	· 당뇨병성 케양	600,000
심장혈관	· 인공고관절 대체수술	558,000
	· 뼈 대체수술	275,000
수혈	· 골절고정	480,000
	· 심장혈관질환	754,000
	· 대구경 또 소구경 혈관 질환	606,000
		18,000,000

plasma 노출시간을 점차 증가시켜 줌으로써 시료표면의 수산기의 생성정도가 점차로 달라져 수산기 wettability gradient가 고분자 시료표면에 wettability gradient surface를 형성시키는 장치를 나타내었다. 그림 1에는 고분자시료 표면에 knife 형태의 전극을 통하여 코로나 출력을 점차적으로 증가시켜 주어 시료표면에 관능기의 도입 - 수산기, ketone, aldehyde, carboxylic acid, carboxylic ester기 등을 점차적으로 증가되게 하여 wettability gradient surface를 제조하는 제조장치를 모식도로 나타내었다. 그림 2에는 표면길이에 따른 물에 접촉각의 변화를 나타낸 것으로 여러가지 성질을 갖는 gradient 표면이 잘 제조됨을 알수있다. 또한 그림 3 및 4에는 이 표면에 Chinese hamster ovary (CHO), NIH/3T3 fibroblast, 및 bovine aortic endothelial cell (CPAE) 세포를 배양한 것을 나타낸 것으로 물에 대한 접촉각이 50-55도 부근에서 성장이 최적상태인 것으로 보아 이들의 wettability gradient surface가 표면처리된 고분자시료의 생체 적합성 테스트에는 유용한 방법으로 판명되었다.

이는 세포의 고분자재료에 대한 세포의 점착과 성장의 정보, 혈소판의 점착 등의 중요한 정보를 제공할 것이며 또한 특정한 세포, 단백질의 분리 등에 중요하게 사용될 것으로 기대하고 있다.

2. 의료용 고분자 재료의 멸균

대부분 국가에서 멸균이란 “물질중에 존재하는 미생물을 죽이거나 제거하는 것” 이라고 정의해 놓고 표 4에 나타난 것과 같이 가열법, 투과법, 조사법, 가스법 및 약제법으로 분류되는 멸균방법을 규정해 놓고 있다. 이들 멸균방법의 특징비교를 표 5에 나타내었다. 또한 이들의 특성비교를 표 6에 나타내었다[9, 15].

멸균법을 검토해 보면 약100여년전으로 거슬러올라 가지만 현재 상업적 규모로 이용되고 있는것은 고압증기멸균법, ethy-

표 2. 인공장기와 이에 사용되는 의료용 고분자소재

인공장기 부위별 명칭	고분자소재
콘택트렌즈	Polymethylmetacrylate(PMMA), Poly(2-hydroxyethylmetacrylate)(PHEMA)
안내렌즈	PMMA
인공귀	Silicone
인공치, 의치, 충전재료	PMMA, 메타아크릴산유도체의 고분자
인공식도	Polyethylene(PE), 천연고무
인공심장	Polyurethane(PU), Silicone
인공심장판막	Silicone, Teflon
인공폐(체외순환)	Silicone, polypropylene(PP) 다공질막
인공유방	Silicone
인공간장(체외순환)	활성탄, 고분자비드
인공신장(체외순환)	Cellulose, 초산cellulose, poly(ethylene-co-vinylalcohol) PMMA, polysulfone, polyacrylonitrile (PAN), PE, 체외선트 Teflon-silicone
인공혈관	Polyester, Teflon, 연신 Teflon
인공고관절	Ultra high molecular weight polyethylene(UHMWPE)
뼈세멘트	상온중합형 PMMA
인공손가락관절	실리콘, PP
인공손톱	아크릴 계통의 고분자
인공무릎	UHMWPE
인공인대	Polyester, PP, 연신Teflon
인공뼈	PMMA, 탄소강화불포화폴리에스터 복합재료,
인공힘줄	실리콘
뼈고정용 screw와 plates	Poly lactide(PLA)
흡수성봉합사	Polyglycolide(PGA)
생체접착제	Polycyanoacrylate, fibrin
약물전달시스템	PLA, poly(lactide-co-glycolide)(PLGA) Poly(alkylcyanoacrylate)

leneoxide gas(EOG) 멸균법 및 방사선멸균법 등으로 확립된 것은 약 30-50년전이다. 여기서 EOG법은 건조상태를 필요로 하고 내열성이 결핍된 고분자재료부터 여러가지 의료용구의 멸균에 이르기까지 넓게 이용되고 있지만 근래에 들어서 EOG의 독성을 피하고 또한 의료용구 제조공장의 자동화와 멸균상태의 정도관리를 추구하기 위하여 방사선 멸균법의 이용이 확대되고 있다.

1) 고압증기 멸균

고압증기 멸균법은 표 4에 나타난 조건으로 가열하여 멸균하는 방법이다. 대상으로는 멸균후에 내열성이 유지되는 것과 제품의 흡습상태에 비교적 영향을 덜 받는 의료용품에 적용되는데 이 적용되는 예는 비교적 적다. 주로 유리제품, 도자기제품, 섬유제 재료와 이들에 액체를 충전시킨 수액용 고분자재료 용기, 수혈용기, 투석기, 혈액회로 등의 멸균에 이용되고 있다. 고압증기 멸균법에 적용되는 고분자 재료로서 요구되는 물성은 내열성과 실투, 변형 등이 없어야 되고 외관 및 형상의 안정성, 강도의

안정성 및 용출물 등의 증대가 없는 화학적인 안정성이 포함되어 있는 것이어야 한다.

특히 혈액백과 수액용 고분자 용기등의 약제충진이 된것으로 는 고분자 재료가 내용액에 의하여 추출작용과 분해작용을 받을 가능성이 있어 물성의 저하와 용출물의 증가가 없어야된다. 혈액백등의 제품은 유연성이 요구되고 내열성 재료로서 PVC 수지가 사용되지만 가소제(diethylhexylphthalate, DEHP, DOP)의 용출이 문제가 되어 가소제의 용출이 없는 PVC 재료의 개발이 행하여져야 한다. 예를들어 플라즈마 처리에 의하여 가소제의 용출이 억제하는 방법과 DOP에 대체하여 TOTM(trioctyl trimellitate) 또는 고분자계 가소제등 비용출성 가소제를 배합하는 방법, urethane등의 다른 고분자 또는 단량체의 공중합체로서 무가소화 재질등의 방법등이 행하여지고 있다.

2) EOG 멸균법

EOG 멸균법은 일정한 습도(40-100% RH) 및 온도(40-60℃)의 EO(비점 : 50.8℃)의 가스분위기 중에서 수시간이상 폭

표 3. 의약품 고분자 재료가 갖추어야 할 세부조건

I. 생화학적 특성	
A. 생체적합성	
(1) 독성 및 발암성이 없어야 된다.	
(2) 각 기관의 장해를 일으키지 말아야 한다.	
B. 혈액적합성	
(1) 혈구 파괴가 없어야 된다.	
(2) 혈장 단백질의 변화가 없어야 된다.	
(3) 혈전 형성이 없어야 된다.	
C. 세포조직 적합성	
II. 화학적 특성	
A. 용출성	
(1) 재료로부터 이행성분이 없어야 된다.	
B. 안정성	
(1) 재료의 열화가 일어나지 말아야 된다.	
(2) 재료의 변질이 없어야 된다.	
(3) 생체 성분과의 부반응이 없어야 된다.	
(4) 생체 성분과의 부착흡착이 없어야 된다.	
III. 물리적 기계적 특성	
A. 투명성	
(1) 투명성이 좋아야 된다.	
B. 유연성	
(1) 유연성이 좋아야 된다.	
C. 내구성	
(1) Creep 특성이 좋아야 된다.	
(2) 재질 파괴가 일어나지 말아야 된다.	
IV. 멸균특성	
A. 내열성	
(1) 고온에 견디어야 한다.	
B. 경시성	
(1) 멸균후에 재료의 변형이나 변화가 없어야 된다.	
(2) 멸균시에 부반응물이 생성되면 안된다.	
V. 성형 가공 특성	
A. 성형성	
(1) 각종 성형성이 좋아야 된다.	
- 압출, 사출, 중공, Calendering성형 등	
B. 가공성	
(1) 2차 가공이 좋아야 된다.	
- 접착, 고주파 가공, 초음파 가공	
VI. 생산면	
A. 생산비	
(1) 재료가 싸야 된다.	
(2) 성형 및 가공 cost가 저렴해야 된다.	
B. 품질관리	
(1) GMP 상당의 체제가 이루어져야 한다.	

표 4. 의약품구의 멸균에 사용되는 멸균법

멸균법		멸균조건	
가열법	회염법	불꽃중, 수초간 이상	
	건열법	직접 가열	
		135-145°	3-5시간
		160-170°	2-4시간
	180-200°	0.5-1시간	
	고압증기법	포화수증기	
115℃	30분간		
	121℃	20분간	
	126℃	15분간	
유통증기법	유통수증기		
	100℃	30-60분간	
저비법	비등 수준	15분 이상	
	간열법	80-100℃ 의 물중 또는 유통증기중	
		1일 1회 30-60분간, 3-5회	
투과법		membrane filter, 자석제 filter	
조사법	방사선법	⁶⁰ Co 또는 ¹³⁷ Cs γ 선	
	자외선법	254 nm 부근의 파장	
	고주파법	915 또는 2450 MHz의 고주파	
가스법		에틸렌옥사이드 또는 포름알데히드 등	
약제법		소독용 에탄올, 크레졸액, 포르마린수 등	

로시커 멸균시키는 방법으로서 대부분의 고분자 재료에 적용이 되고 있다.

EO의 풍부하고도 특이한 반응성은 미생물 세포를 구성하는 단백질의 말단기(-OH, -SH, -COOH, -CO, -NH₂)에 EO의 개환으로 해서 hydroxyl기(-CH₂CH₂OH) 형태로 반응하여 미생물을 살균시키는 방법으로서 이들의 금속염화물 또는 염산과 반응하여 ethylenechlorohydrin(ECH)를 생산하고, 물과 반응하면 glycol이 생성된다.

이러한 화학반응성이 풍부하고 강한 살균력을 가지는 EO는, 한편으로는 강한 독성을 지니고 있어 점막과 피부에 대하여 자극성, 용혈성, 변이원성 등에 유의해야 함이 알려져있다. 따라서 EOG멸균법으로는 고분자 재료에 남아있는 EO와 EO가스의 반응생성물의 대체이 중요하다. EO가스의 흡착이 고분자 재료에 일어나기 때문에 멸균시의 가스농도, 온도, 시간등의 조건에 의한 변동에 피멸균물의 재질에 의해 차이가 있다. 재질에 흡착된 EO는 실온하에서 서서히 증발하여 감소한다. PP, PE, Silicon 고무, Teflon 및 nylon은 EO를 흡착이 늦고 이탈속도는 빠르며 polyester 섬유와 rayon 섬유는 EO의 흡착이 쉽고 이탈도 쉽다. 그러나 PVC 수지와 vinylon, 아크릴 섬유는 EO가스의 흡착이 쉬운 반면에 이탈이 장시간 소요되는 것으로 알려져있다. 또한 고무등은 천연고무, isoprene고무, butadiene 고무는 이탈속도가 빠르데 반하여 부틸계 고무 이탈이 나쁘다.

EOG 멸균한 의약품구를 안전하게 사용하려면 재질중의 잔류

표 5. 멸균법의 특징 비교

종 류	작 용 기 구	장 점	단 점
방사선 멸균 γ 선 전자선	방사선 에너지에 의한 세포내 물질의 화학 변화	a. 저온에서 행할 수 있다. b. 밀봉된 상태에서 행한다. c. 균일한 조건에서 작업이 용이하다 (인자가 적다).	a. 재료의 열화가 동반된다(조사시간 및 경시적). b. 설비가 고가이다.
EOG 멸균 CH ₂ - CH ₂ O	EOG가 효소 단백질 등과 반응하여 불활성화	a. 저온에서(40-60℃) 행한다. b. 재질의 열화가 없다. c. 비교적 값이 싸다.	a. 포장에 대한 연구가 필요하다(통기성). b. 잔류가스의 이탈이 필요하다. c. 조건 control이 어렵다.
고압증기 멸균 (Autoclave)	습열에 의한 세포내 효소, 단백질의 변성	a. 잔류가스 등의 부작용이 없다. b. 확실한 조건이 얻어진다.	a. 고온이 필요하다(재료의 사용이 제한적이다). b. 처리후에 건조가 필요하다.

표 8. 멸균법과 공정관리 항목

관 리 항 목	고압증기 멸균법	방사선 멸균	EOG 멸균법
온 도	○	×	○
시 간	○	○	○
압 력	○	×	○
진 공 도	○	×	○
농 도	○	×	○
습 도	○	×	○
포 장	○	×	○

(Source; C. Artandi, Proceeding of the Conference on Disposable Sterile Medical Products, p55 Washington, D.C (1967))

되어 있는 EO를 제거해야 될 필요가 있어 또한 EO의 비점이 낮아서 가온하면서 airtation 해야된다. EO의 반응생성물인 ECH은 EO보다 독성이 강하여 airtation에 의하여 제거하지 않으면 안되므로 주의하여야 한다. 고분자 재료의 세정과 멸균시의 가습에 상수도 물을 사용하는 경우 이 물중의 염소가 남아서 ECH을 생성하기 때문이다.

3) 방사선에 의한 멸균

방사선 멸균법은 멸균시키는 주인자가 방사선량으로서 통상 1.5-2.5 Mrad 정도의 방사선량을 적용시킨다. 이러한 선량의 조사시간은 보통 5-10시간이 요구된다. 방사선 조사시 미생물 세포내에는 전리와 여기작용에 의해 미생물의 생체분자쇄의 절단과 라디칼의 생성, 소멸 반응이 일어나 미생물이 죽는 것이다. 앞의 표 5에서 나타내었듯이 멸균법과 공정관리 항목에서 보면 타멸균법에 비하여 영향인자가 시간밖에 영향을 미치지 않음을 보이며 특히 의료용구의 멸균에 GMP 하에서 이루어진다는 것을 전제로 할때 상당히 간편하고 확실한 방법이라 아니할 수 없다. 그러나 방사선 조사효과가 고분자 재료의 내부에 영향을 주어 고분자 재료의 고분자쇄에 분해와 가교가 생기며 따라서 재질의 물리적, 화학적 특성이 변화한다.

4) 제멸균법의 비교

영국에서 1989년도에 사용된 멸균방법은 EOG가 55%, γ 또는 β조사법이 33%, 증기법이 10%, 건열 및 약제방법이 2% 정도로 이루어져 있는 것으로 나타나고 있다. 이들 중에서 제일 많이 사용되고 있는 EOG 멸균방법의 일반적 조건은 농도가 250-1500mg/l, 온도범위가 30℃-65℃, 소독시간이 약1시간 내지 30시간까지 걸쳐 있는것이 통상적인 방법으로 나타나있다. 그러나 이들 EOG 멸균법의 최대 단점이 잔류 EOG의 독성과 요즈음 환경문제로 대두되고 있는 chlorofluoro carbons -이플루오르 화합물은 EOG 멸균법에 있어서 혼합물로 쓰이고 있음과 함께 사용되는 단점이 점점 부각되고 있어 방사선에 의한 멸균법이 적극 활성화 될것으로 사료되고 있다. 또한 방사선 멸균법이 GMP(Good Manufacturing Practice) 기준에 가장 적합하고 차세대 멸균법으로 전환될것이 확실시된다.

그러나 여러가지 측면 - 온도조건, 시간, 압력, 진공도, 농도, 습도 및 포장 등의 측면 -에서 많은 장점을 가짐에도 불구하고, 단점은 재료의 열화를 동반한다는 점이다[16]. 일례로 일회용 주사기 재료인 PP에 방사선을 조사하면 황색으로 변하며, 방사선량이 높아짐에 따라서 변하는 색도가 점점 더 증가함을 보이고 있다. 또한 조사후에 시간에 따라 인장강도, 굴곡강도, 신도 등의 물성이 위약하여지는 현상이 눈에 띄게 일어나고 특히 needle cone과 flange 부분의 위약화가 결정적으로 작용하여 상품으로서의 가치가 상실된다. 마찬가지로 PVC에 방사선을 조사하면 황색 또는 갈변변화가 야기되고 고유물성의 변화가 일어난다. 따라서 제멸균법의 장단점을 정확히 판단하고 고분자재료의 멸균법을 선택하여야 한다.

3. 경조직(硬組織) 대체용 고분자재료

경조직 대체용 재료로 주로 사용되는곳은 정형외과 및 치과영역이며 연골, 뼈 및 치아등의 조직에 질환이 발생하였을 경우에는 자기 뼈등의 조직을 이식하는 경우도 있으나 대부분의 경우 고분자 및 타재료로 제조되어진 인공장기로 대체한다.

표 7. 각 혈장분리막 특성

상 품 명	제조회사	막 소 재	형 상	막의두께 (μm)	유효면적 (m^2)	최대 pore 크기(μm)
Plasmaflo	Asahimedical	Cellulose diacetate	중공사	75	0.3-0.6	0.2
Plasmaflux	Fresenius	PP	중공사	150	0.5	0.5-0.6
Plasmacure	Kuraray	PVA	중공사	125	0.3-0.6	0.2
PS-4000	Terumo	Cellulose acetate	적층형	160	0.4	0.45
PlasmaPS-05	Toray	PMMA	중공사	85	0.5	0.5
TP-50	Teijin	Cellulose diacetate의 고분자블랜드	중공사	70	0.5	0.2
CPS-10	Travenol	PP	중공사	150	0.17	0.55
Fiber Plasma Filter	Gambro	PP	중공사	150	0.4	0.5-0.6
Plasma Separator	Mistubishi Rayon	PE	중공사	55	0.5	0.5
PEX-50	Nipro	Cellulose Triacetate	중공사	80	0.5	-
Plasmacell-C	Hemoscience	Polycarbonate	회전 원통형	-	-	0.8

표 8. 대표적인 막형 인공폐

분 류	상 품 명	막의 종류 및 소재
적층형	LPM50 (3M)	다공질막,
	CML(Cobe)	PP(Celgard, Celanese) 다공질막 PP
코일형	Kolobow (Sci-Med)	균질막 실리콘고무
중공사형	Capiox II (Terumo)	다공질막 PP(KPF-190M, Mitsubisi Rayon)
	Merasilox (친공의과공업)	균질막
		실리콘고무

1) PMMA 뼈세멘트

정형외과 재료로써 대표적인 고분자재료로는 인공고관절 및 슬관절에 사용되는 상온경화형 PMMA 뼈세멘트와 초고분자량 체 폴리에틸렌(ultra high molecular weight polyethylene, UHMWPE)을 들수있다. 상온경화용 뼈세멘트는 1947년도에 Charnley경이 처음 시술에 사용하여 성공한 이후로 널리 쓰이게 되었다.

이는 N,N'-dimethyl-p-toluidine 이라는 중합촉진제가 들어있는 MMA와 개시제인 BPO가 섞여있는 분말상태인 PMMA의 두부분으로 구성되어 있어 이를 혼합하면 중합이 개시되어 implant를 고정시키게 되어있다. 이때 수술 전후에 x-ray에 투시되면 나타날 수 있도록 BaSO₄가 혼합되기도하고 다른 병원균에 의하여 감염되는것을 방지하기 위하여 항생제 및 여타 다른 성분의 약물등을 서방성으로 환부에 투여될 수 있도록 고안되기도 한다.

PMMA 뼈세멘트의 결점은[17] 중합시 다량의 기포가 생성이되어 기계적 물성을 저하시키는 요인이 되고, 이들의 중합반

표 9. PTFE로 제조되어진 인공혈관의 구조물리특성

제 물 성	Impra [®]	Gore-Tex [®]	Vitagraft [®]
제조형태	one-piece	reinforced	one-piece
내경(mm)	6.0	6.0	6.0
두께(mm)			
내층	0.82	0.67	0.25
외층	-	0.004	0.40
PTFE 피브린간의 거리(μm)			
내층	20	20	17
외층	25	10	500
비중(g/cm^3)	0.52	0.52	0.46
평균공극률(%)	76.0	76.0	78.8
수입압력(psi)	4.5	5.7	4.2
종축유지력(g)	380	440	280
횡축유지력(g)	700	600	520
종축인장강도(psi)	1750	1710	1800
반경방향인장강도(psi)	800	1300	520
파열강도(psi)	70	160	50

Impra[®]; a registered trademark of Impra, Inc.
 Gore-Tex[®]; a registered trademark of W.L.Gore and Associates, Inc.
 Vitagraft[®]; a registered trademark of Johnson and Johnson Cardiovascular, Inc.

응시에 중합열이 발생하여 인근에 있는 뼈와 근육세포들이 죽는 경우가 생기고 미반응 MMA 단량체가 흘러나와서 인근 세포들에 좋지 않은 영향을 끼친다. 또 하나는 세멘트/뼈, 그리고 세멘트/삽입물간의 계면에 혈거위짐(loosening)이 발생하여 심각한 경우가 생기는 경우가 있다. 이들의문제점을 해결하기 위하여 뼈세멘트 자체의 기계적 성질의 증진을 Kevlar나 carbon fiber로 복합재료로 만들어서 해결하려 시도하고 있으며, N-carbazole과 tri-n-butylborane을 혼합하여 경화온도를 조절하

표 10. 조직공학에 적극 참여하고 있는 대표적인 벤처기업들

Aastrom Biosciences, Inc.	Advanced Tissue Sciences
Amgen, Inc.	Atrix Laboratories
BSI Corporation	Biomatrix, Inc.
CellPro	Collagen Corporation
Collgenesis, Inc. Creative	BioMolecules, Inc.
CytoTherapeutics, Inc.	Fibrogen
Focal, Inc.	Genetics Institute, Inc.
Genzyme Tissue Repair	Gore Hybrid Technologies
Integra Life Sciences Corporation	Interpore International
LifeCell Corporation	Lifecore Biomedical, Inc.
Organogenesis, Inc.	Ortec International, Inc.
Osiris Therapeutics, Inc.	Progenitor, Inc.
Reprogenesis, Inc.	Systemix
U.S. Biomaterials Corporation	Verigen, Inc.
VivoRx	

여 중합온도를 낮추려 시도를 하였다. 삽입물과 뼈세멘트간의 헐거워지는 문제에 있어서는 “PMMA precoating” 이라는 기술이 개발되어 metal/뼈세멘트 계면간의 문제는 많이 해결되었으나[18], 세멘트/뼈, 세멘트/ultra high molecular weight PE (UHMWPE) 계면간의 문제는 표면처리[19] 및 용매[20]를 이용한 방법으로 해결하려 시도하고 있다.

인공관골구 부분(acetabulum cup)으로 쓰이고 있는 UHMWPE는 시간이 경과할수록 stem implant 부분의 bearing면으로 부터 마모파편이 생성된다. 이는 인공고관절 주위에 골용해 현상을 야기시켜서 골절, 동통, 대퇴골이나 비구골의 심한 구조적 변화를 초래하여 UHMWPE의 마찰과편의 양을 감소시키는 것이 연구가 진행되고 있는데 이들의 해결책으로는 다른 물질을 대체하는 방법, 기존의 UHMWPE를 개질하는 방법, femoral head 크기의 변형, 새로운 UHMWPE의 개발 등으로 연구가 진행되고 있다.

과도한 운동 또는 사고로 인하여 인대가 손상되었을 경우 인공인대로 대체할 수 있는데 이때 사용되는 고분자재료로는 연신 tetrafluoroethylene(Gore-Tex®), PP 및 polyester 등이 사용된다.

2) 치과용 고분자재료

치아는 본질적으로 조직이 한번 상하면 재생할 수 있는 능력을 일단 상실하므로, 치료와 이를 수복하는 경우 인공재료가 필수적으로 필요하기 때문에 예로부터 재료와 기구의 개발이 많이 진행되어 왔다[21].

인공치용재료로는 부러지거나 잇몸부위에 남아있는 이의 뿌리 위에 PMMA로 기저부와 의치상과 일체화하고 치관부를 덴틴(dentin)과 에나멜(enamel)로서 가교구조를 형성하게하여 새로운 인공치아를 형성한다. 최근 PMMA계 레진치아와 치관부에

표 11. 경구용 서방성 제제에 사용되는 의약품 고분자재료

분 류	종 류
겔형성고분자 (흡수성고분자)	HPMC, hydroxypropylmethyl cellulose HPC, hydroxypropyl cellulose Carboxyvinyl polymer PVA Chitosan 등
생체내분해성고분자	Polyester류 PGA, PLA, PLGA 및 polycaprolactone류 Polyorthoester류 Albumin Gelatin Collagen등
불용성고분자	Ethyl cellulose Cellulose acetate 양이온교환수지
장용성고분자	Aceticbutric cellulose Carboxymethylethyl cellulose Butrichydroxypropylmethyl cellulose Methacrylicacid - MMA 공중합체 Metacrylicacid - ethylmetacrylate 공중합체

가교결합을 도입하여 내마모성을 개량하였고 기저부와 접촉을 잘 이루어질 수 있도록 PMMA를 사용한 타입의 인공치아가 개발되고있다. 1970년대에는 PMMA 분말과 가교제(예, trimethylolpropanetriacrylate, ethyleneglycoldimethacrylate 등)를 혼합하여 치아 형태의 mold에서 중합시키는 방식을 택하였으나, 최근에는 PMMA 대신에 유기질 복합충진제와 가교제를 혼합하여 열로서 중합하거나, UV광을 조사하여 상온중합하는 형태로 대부분 사용되고 있다. 이때 요구되는 물성으로는 경도, 압축강도, 흡수량 및 평균마모도 등이 생체의 그것과 유사해야 됨은 물론이다.

의치용재료로는 치아가 전체적으로 손상되고 또한 손상된 치아의 수가 많을때 사용되는 인공삽입물로서 금속과 아크릴 계통의 고분자 물질이 같이 사용된다. 이때 사용되는 아크릴수지로는 PMMA 뼈세멘트와 같은 형태의 것으로 사용되는데 성형시 가열중합 또는 상온중합을 수행하느냐에 따라 다르다. 또한 가교제가 5-10% 정도가 혼합된다. 의치로 사용되는 다른 고분자 소재로는 polyethersulfone, polysulfone, polycarbonate등의 사출성형품 등도 연구의 대상이 되고있다.

충진용컴파운드 수지는 치아에 생긴 환부를 부분적으로 제거한 후 생기는 공간에 채워넣는 것으로 무기질 충전제와 PMMA 가교제를 혼합한 것으로 상온중합형으로 대부분 사용된다.

접착성 레진은 인공고분자재료와 생체조직간의 접합이 필수불가결하게 일어나는데 이때 주로 쓰인다. 대표적으로는 소수성기와 친수성기가 공존하는 메타아크릴산유도체와 MMA를 가교제

표 12. 경피투여 제제의 구조 및 특성

구조별구분	약 물	효 능	제 품 명	회 사 명
저장형	니트로그리세린	협심증	Transderm-Nitro	Alza-Ciba Geigy사
	스코폴라민	구토멀미	Transderm-Scop	Alza-Ciba Geigy사
	에스트라다이올	갱년기장해	Estraderm-TTS	Alza-Ciba Geigy사
매트릭스형	니트로그리세린	협심증	Nitro-Dur	Key사
미소저장형	니트로그리세린	협심증	Nitrodisc	Searle사
접착테이프형	케토프로펜	소염진통	케토톱	태평양제약
	니트로그리세린	협심증	Deponit [®]	Pharma-Schwarz사

표 13. TTS 제제에 있어서 제제부위별 사용되는 고분자재료

제제부위	재 료
약물저장층	<ul style="list-style-type: none"> 저장형 : silicone수지계 (Transderm-Nitro[®]) 광물류 - polyisobutyl계 고분자젤 (Transderm-Scop[®]) 매트릭스형 : glycerin-PVA계 gel matrix (Nitro-dur[®]) 미소저장형 : nitroglycerin-유당을 40% PEG 400의 수용액에 분산시켜 현탁액을 제조하여 실리콘고무 등에 분산 (Nitrodisc[®])
방출제어막	<ul style="list-style-type: none"> ethylene-acrylic acid 공중합체막 : Transderm-Nitro[®] 다공성 PP막 (Transderm-Scop[®])
접착제	<ul style="list-style-type: none"> 아크릴계 접착제 : 아크릴산 에스터를 주성분으로 하는 공중합체 (Transderm-Scope[®]) 고무계 접착제 : 천연고무 또는 합성고무와 접착부여수지를 혼합 (Deponit[®])

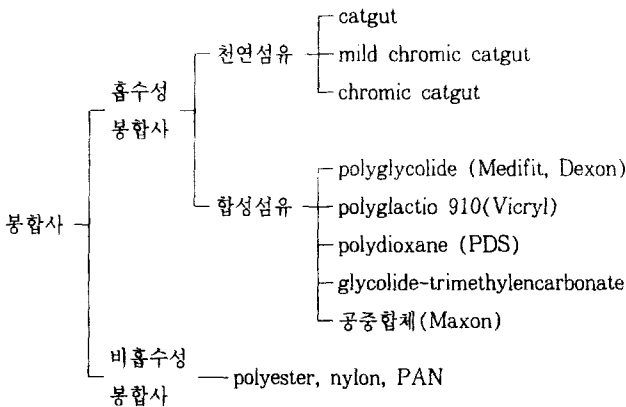
표 14. 지능성 DDS의 분류 및 종류와 사용되는 고분자재료

분 류	DDS 기구	고분자재료
방출조절시스템 (Controlled Release System)	<ul style="list-style-type: none"> 확산지배형, 팽윤지배형, erosion 및 화학지배형 	<ul style="list-style-type: none"> PLA, PGA, PLGA, polyorthoester polyalkylcyanoacrylate, polyanhydrides EVA 등
표적지향시스템 (Targeted or Site-specific system)	<ul style="list-style-type: none"> drug-antibody 복합체를 이용한 약물전달 	<ul style="list-style-type: none"> 천연고분자 : antibody, 알부민, dextran, DNA 합성고분자 : PEG, PMA, polymalic acid
자극감응시스템 (Stimuli-sensitive system)	<ul style="list-style-type: none"> pH 감응시스템 온도감응시스템 전장감응시스템 	<ul style="list-style-type: none"> acrylic acid - aminoethylmetacrylate 공중합체 hydrogel polymethacrylic acid, polyacrylamide 등 Eudragit polyacrylamide와 polyacrylic acid의 IPN poly(N-isopropylacrylamide)의 IPN PEO, PVA, Polyvinylmethylether polyacrylic acid, poly(N,N-dimethyl aminopropyl acrylamide) calcium alginate/polyacrylic acid gel
자가조절시스템 (Self-regulating system)	<ul style="list-style-type: none"> Concanavalin A를 이용한 insulin 전달 당산화효소를 이용한 insulin 전달 Phenylboronic acid를 이용한 insulin 전달 	<ul style="list-style-type: none"> PHEMA, cellulose acetate poly (3,9-bis(ethylidene - 2,4,8,10 - tetraoxaspiro[5,5]undecane/ N-methyl-diethanolamine)공중합체 poly {N-vinyl-2-pyrrolidene-co-in-aminophenyl-boronic acid} 공중합체 및 PVA

와 혼합한 것으로 사용된다. 치과용 접착제 재료로 사용되는 단량체는 4-META(4-methacryloyloxyethyl trimellitate anhy-

dride)와 4-MET(4-methacryloyloxyethyl trimellitate)등을 대 표로 들 수 있다.

표 15. 복합사의 분류



이 이외에도 의치를 제조할때 쓰이는 mold 재료에 wax, 아크릴수지 등이 사용되며, 구강내 형틀을 제조하는 재료로는 알긴산, 실리콘, 합성 및 천연고무 등이 사용된다.

4. 혈액정화용 고분자재료

혈액정화용 고분자재료로 쓰이는 분야는 혈액정화요법을 필요로 하는 임상분야로 인공신장, 인공간장 등이며 이들의 응용범위는 점차 확대되어 약물요법과 치료요법을 병용한 치료분야에 까지 중요한 위치를 점하고있다. 혈액정화 요법은 환자의 혈액

을 체외로 순환시켜서 치료하는 방법인데, 신부전증 환자의 혈액투석이 일반적으로 행하여 지지만, 합병증의 경우에는 혈액여과와 혈액흡착이 병행되기도한다. 약물중독 또는 간부전 환자에게는 혈액흡착 또는 혈장교환이 행해지며 면역부전증 환자에게는 혈장교환 또는 이단여과가 적용된다. 이처럼 혈액정화용 고분자재료로는 투석막, 여과막, 혈장분리막, 혈장성분분리막, 흡착제등을 총칭한다.

혈액투석막 및 혈액여과막의 형태로는 평막, 튜브 및 중공사의 형태로 대별되는데 현재 주로 사용되고있는 것으로는 중공사형태가 주류를 이루고있다. 고분자소재로는 셀룰로오스 또는 재생셀룰로오스가 대부분을 이루고 있지만, polyacrylonitrile(PAN), PMMA, PVA, polyamide 및 polysulfone 등이 사용되고 있다. 현재 고분자재료를 사용하는데 혈액정화에 있어서 문제점은 혈전생성, leukocyte의 흡착, 감염, 재료로부터의 불순물등의 이행(leaching), 표면, allergy 발생, 및 dialysate 등이다[22]. 최근 급성간부전증 환자의 치료에 있어서 환자의 혈장을 분리하여 신선한 혈장과 교환하므로써 혈중 유독물질을 제거하는 혈장교환요법이 널리 쓰이고 있으며 또한 수혈에 있어서도 어느 필요한 한성분, 예를 들면, 적혈구, 백혈구, 혈소판, 알부민 등의 성분수혈 또는 성분제제요법이 널리 쓰이고있다. 이의 경우 신선한 혈장으로부터 혈장성분 분리막 및 혈장분리막을 사용하여 원하는 성분을 분리한다. 혈장분리막은 일반적으로 소수성

표 16. 고분자재료로 제조되어지는 일회용 의료용기기, 용구와 의용소재

분 야	명 칭	사용되는 의용소재
1. 검사, 진단시스템 · 측정기기부품 · 검사용기구	센서 채혈용 분리기구 검사용 각종 filter	세라믹, 실리콘반도체, 합성고분자막 고무, 유리, PP, PS, 침(스테인레스강) plate PS(표면처리) 초산셀룰로우스, 니트로셀룰로우스, PVDF 등
2. 인공장기시스템 · 체외순환시스템 · 이식형인공장기	인공신장 인공폐 인공간장(보조간) 인공혈관, 피부 인공판막 인공뼈, 인공관절 혈관카테타시스템 (PTA,PTCA 등) ^a	분리막(PMMA, EVAL, PS, PP, PE 초산셀룰로우스 등) 흡착제(활성탄, 실리카겔/PHEMA 코팅 등) PET, PTFE, Collagen 등 카본 세라믹, 스테인레스강, 티탄, UHMWPE Nylon, PU, PE, 초탄성합금(Ni-Ti) 등
3. 치료(Catheter) 시스템		
4. 치료보조 · 채혈, 수혈관련 기구, 기타 · 위생용품류	혈액백, 수액백 수액, 수혈세트, 침 실린지 피임기구 등	가소화 PVC, PE 가소화 PVC, PP, 스테인레스강 천연고무, 셀룰로우스(고흡수겔) 등

a : PTA : Percutaneous transluminal angioplasty, 경피 경관적 혈관 형성술

PTCA : Percutaneous transluminal coronary angioplasty, 경피 경관적 관동맥 형성술

표 17. 고분자재료로 만들어진 일회용의료용구의 시험항목 (대한약전 참고)

의료용구	시험 항목
수혈 수액세트 수혈침, 수액침, 도입침, 연결관, 여과기, 점적통 등	<ul style="list-style-type: none"> · 치수, 곡강도, 인장강도 · 용출물 : 외관, pH, 중금속, KMnO₄ 소비량, 증발잔류물, 가스제용출성, 첨가제, 충전재, 올리고머, 기밀성, 급성 독성, 발열성물질, 무균, 내열내한성
주사침	<ul style="list-style-type: none"> · 치수, 탄성, 곡강도, 인장강도 · 용출물 : 외관, pH, 중금속, KMnO₄ 소비량, 증발잔류물 · 급성독성, 발열성물질, 피부반응, 무균
주사통	<ul style="list-style-type: none"> · 치수, 눈금, 기밀, 압력, 흡인, 실린지펌프의 이동 · 용출물 : 외관, pH, 중금속, KMnO₄ 소비량, 증발잔유물 trichlorofluoroethylene 가용물 · 급성독성, 발열성물질, 피부반응, 무균
인공심폐세트(기포형)	<ul style="list-style-type: none"> · 외관, pH, 청정도, Pd, Cd, Zn, 증발잔유물 · 산소부가부 저혈부의 용출물; 외관, pH, 중금속, KMnO₄ 소비량, 증발잔류물 · 소포부 합성섬유의 용출물, 여과망용출물, 인공폐기밀도, 인공폐 내한내열성, 회로용출물, 소포기연결관의 용출물, 고무관용출물, 고무관탄성, 회로의 기밀성, 회로의 내한 내열성, 급성독성, 발열성물질, 용혈성, 무균
투석형인공신장장치 · 혈액회로 투석기	<ul style="list-style-type: none"> · 여과망용출물, 펌프용관의 내구성 탄성, 중금속, Pb, Cd, VCM · 용출물 : 외관, pH, 기포, 청정도, Sn, Zn, KMnO₄ 소비량, 증발잔유물, UV스펙트럼 · 급성독성, 피내반응, 발열성물질, 용혈성, 이식, 무균 · 기밀성, 투석막용출 : 외관, pH, 기포, Zn, Cu, UV스펙트럼 · 중공사 접착부의 용출물 : UV스펙트럼 · 지지체 및 회로 접착부의 용출 : 외관, pH, 기포, Zn, KMnO₄ 소비량, 증발잔류물, UV스펙트럼 · 무균; 급성독성, 피내반응, 발열성물질, 용혈성
수액용플라스틱용기 (PVC계)	<ul style="list-style-type: none"> · 두께, 투명성, 외관, 내압, 유연성, 수증기투과성, 중금속, Pb, Cd, Sn, PVC미립자, 강열잔분 · 용출물 : 외관, pH, 기포, VCM, 황산염, 인산염, 암모니아, Zn, KMnO₄ 소비량, 증발잔류물, UV스펙트럼 · 급성독성, 피내반응, 발열성물질, 용혈성, 이식 등

고분자가 사용되는데 초산셀룰로오스, PMMA, PVA, polysulfone, PP 및 PE가 사용된다. 표 7에 각종 혈장분리막의 특성을 나타내었다.

혈액흡착제를 혈액정화에 응용하는 연구로는 오래전 부터 행하여지고 있으나, 임상적으로 성공한것은 Chang이 1972년 알부민 코팅한 활성탄을 급성간부전증 환자에 적용한것이 최초이다. 활성탄은 비선택적으로 광범위한 물질을 흡착하지만, 선택적으로 혈중유해물질을 제거하는 흡착제를 모색하면된다. 대상 혈중유해물질은 bilirubin, cholesterol, endotoxin, β -MG, immuno-complex 등이며, 최근에는 monoclonal 항체를 이용한 특정항원물질의 제거도 시도되고 있다. 혈액흡착제용 고분자재료는 PHEMA를 도포한 활성탄을 급성간부전증에, sulfuric dextran을 다공성 셀룰로오스에 도포하여 코팅한 것으로는 LDL-cholesterol을 선택적 흡착하는것에, PS계 XAD-4[®](Rohm & Haas), polyamin계 PAT[®](Teijin)은 bilirubin의 선택적 흡착에 사용되고 있다.

5. 안과용 고분자재료

안과에 사용되는 고분자재료로는 안경, hard 콘택트렌즈

(HCL), soft 콘택트렌즈(SCL), 안내렌즈 등으로 나뉜다. 안경재료로는 주로 유리가 쓰이고 있으나, 무게를 가볍고, 렌즈의 두께를 얇게하며 그리고 고굴절율을 갖는 고분자재료가 개발되고 있으며 상용화도 되고있다.

HCL 안경을 대신하여 널리 쓰이고 있다. 초기에 PMMA로 만들어진 이것은 딱딱하고 표면성질이 좋지않고 산소투과율이 낮은것이 결점이 되어 hydrogel 즉, 연속착용 SCL가 개발이 되어 이들의 문제점을 개선하고 있다. 특히 산소투과율을 향상시키기 위하여 렌즈의 두께를 얇게하고 고클수율, 그리고 산소의 투과성이 좋은 단량체들을 사용한다. 고클수율로서 대표적인 고분자 재료는 가교화 PHEMA(합수율 : 38%), 가교화 NVP-MMA 공중합체(합수율 : 75-80%) 등이다. SCL의 결점은 HCL에 비하여 기계적 강도가 약하며, 곰팡이와 세균의 번식이 쉽고, 안내단백질의 흡착이 용이하게 일어난다는 점이다. 이에 산소투과율이 높은 콘택트렌즈(gas permeable contact lens, GPCL) 고분자재료가 개발되었는데 이는 산소투과율이 높은 단량체인, siloxane계 또는 불소를 함유한 metacryl을 합성하여 이를 MMA와 공중합시켜 이들 재료를 사용하고 있다. GPCL은 고클수율 SCL에 비하여 2배이상의 산소투과계수(100-150 ×

$10^{-14} \text{ mL(O}_2\text{) cm}^2/\text{cm}^3 \text{ sec mmHg}$)를 갖는 것으로 나타나고 있다[23].

노년기에 많이 발생하는 백내장은 눈의 수정체가 뿌옇게 흐려지고 사물에 대한 초점을 맞출 수 있는 능력이 많이 상실되어 정상적인 시력을 발휘할 수 없게 된다. 근년에 이르러 백내장용 안내 렌즈(intraocular lens)를 눈에 implant하여 이들의 문제점을 해결하고 있다. 대표적인 고분자 재료로는 PMMA, 가교화 PMMA가 사용이 되며 렌즈의 가장자리 루프(heptic)은 nylon, PP, PVDF, PMMA, silicone, polyimide, polysulfone 등이 사용되고 있다[24].

이때 안내렌즈로 사용되는 PMMA의 물에 대한 접촉각은 68도인데 이는 단백질과 세포 등의 흡착과 성장하기가 비교적 좋은 조건들이다. 따라서, 이들을 방지하기 위하여 소수성 또는 친수성을 가지는 표면처리를 시행하는 방법이 연구되고 있고, heparin을 화학적으로 반응시켜 이들을 해결하려는 연구들이 진행 중이다.

인공수정체(artificial vitreous body)는 안구 수술시에 눈의 형태를 유지하기 위하여 사용이 되는데 다음 세가지로 대별이 된다. ① air, perfluorocarbon가스, ② 생리식염수, PVA 수용액, ③ silicon oil과 fluoro 화합물이 사용된다.

6. 인공폐용 고분자재료

인공폐는 혈액에 산소를 공급해주고 이산화탄소를 배설해주는 생체체를 대신하는 인공장기로서 인공폐의 사용목적으로는 개심수술시에 폐를 대신하는 경우와 급성폐부전환자의 호흡보조장치로 사용된다. 인공폐의 작동형태는 첫번째로 혈액중에 산소가스를 직접 기포형태를 붙여넣는 기포형과 두째로는 미세다공구조로 되어있는 막형태의 두가지가 있으나 기포형태의 것은 혈액에 대한 손상이 크고 혈액중에 미세기포가 남아있다는 결점이 있어서 막형태의 것이 근년에 많이 사용되고 있다.

표 8에는 대표적으로 사용되는 막형 인공폐에 사용되는 고분자재료를 나타내었다. 대부분 다공질의 PP 및 실리콘 고무로 이루어졌으며 이를 적층형, 코일형 및 중공사 형태로 나뉜다. 인공폐용막은 균질막, 다공질막, 복합막 등이 있는데 균질막으로는 O₂ 및 CO₂ 가스투과계수가 큰 실리콘 고무가 평막 또는 중공사막의 형태로 실용화가 되었지만 강도가 낮은 것이 단점으로 나타나있다. 그러나, 다공질막에 비하여 혈장의 줄어듬이 없이 장시간 사용이 가능한것이 장점으로 되어있으며, ECMO(extracorporeal membrane oxygenation)로서 급성폐부전환자의 호흡보조장치로서 사용된다. 다공질막은 가스투과계수와 막이 강도는 커서 중공사형태가 많이 사용된다. PP 및 PE 등의 소수성 고분자 다공질막을 지지하는 고분자재료로서는 실리콘고무와 polyalkylsulfone 박막을 복합화한 막으로도 사용되고 있다.

7. 인공혈관용 고분자 재료

동맥경화, 협심증 및 맥류와 같은 혈관 순환기에 발병되는 질병

은 발병율이 증가하는 추세이고, 이들은 대체적으로 수술이나 약리적 치유가 불가능한 경우가 대부분이다. 따라서 이들 손상된 혈관들의 근본적인 치료를 위하여 1950년도, 한국전쟁에서부터 처음 시술이 시도된 인공혈관은 초창기에 nylon, acrylonitrile 계통의 공중합체로 시작이 되어 현재에는 PET(Dacron), Teflon(PTFE, Gore Tex)의 두가지 고분자재료가 주로 쓰이고 있다. 인공혈관용 고분자재료는 인체내 이식시 생체거부반응이 없어야 되고, 혈관내벽에서 혈전, 색전이 생기지 말아야하며, 끊임없는 수축, 팽창작용을 통해 혈관내에서 상당한 압력을 받으며 흐르는 혈류에 견딜 수 있는 유연성과 기계적 물리적 특성을 지녀야 한다. 인공혈관용으로 응용되어진 재료로는[25] homograft, glutaraldehyde로 전처리된 사람의 태줄, autogeneous saphenous vein, autogeneous arteries, 동맥내막절제술, PTFE, 금속류, 합성고분자 표면에 내피세포(endothelial cell)을 성장시키는것, Hydron, bovine heterograft, polyurethane, carbon이 도포된 polyester 등이 연구되었다. Dacron으로 제작되어진 인공혈관은 원하는 구경의 원통형으로, 그리고 이식이 되는 부위별에 따라서 제직-예를 들면 동맥등에는 평직, 정맥 등에는 double velour직-된 후 구부러짐과 접힘을 방지하기 위하여 주름(crimping) 가공을 한다(그림 5 참조). 이렇게 제작된 인공혈관은 porosity가 생기는데 이식수술시 혈액의 누출을 방지하기 위하여 본인의 피로 적서 응고(preclotting) 시킨다. 이들의 불편함을 해소하기 위하여 콜라겐이나 알진 등으로 도포시키기도 한다. 현재 상품화 되어 있는것은 직경 6mm 이상의 대구경에만 주로 산업화가 되어 있다. 표 9에는 상품화된 연신 PTFE 인공혈관의 구조물리적 특성을 나타내었다[26,27]. 그림 6에는 본 연구팀에서 개발된 aglin이 impregnated된 PET인공혈관의 동물이식 결과를 나타낸 것으로 혈전 등이 6개월 동안 생성되지 않음이 확인되어 생체적합성이 우수한 것으로 나타났다.

8. 인공심장 및 심장판막용 고분자재료

인공심장(그림 7)은 이의 기능이 완전하지 못하여 심장을 이식수술할 때까지 기능을 대신하여 주는 보조형과 이식을 전혀 할수없는 경우에 반영구적으로 치환하는 경우로 나뉜다[28]. 이는 혈액펌프, 구동부, 에너지원, 계측부, 제어부 등으로 나뉘고 일반적인 경우에 하루에 십만회 정도의 박동이 필요하며 diaphragm을 이용하여 공기압을 구동하는 방식이 대부분이 쓰이고 있다. 사용되는 고분자재료로서는 혈액접촉 부분에는 PVC, 천연고무, 실리콘, PMMA, PU, 열가소성 elastomer, segment화 PU 등이다. 이들의 설계에 있어서 유의할 점은 혈액에 대한 손상이 없고, 색전(emboli)이 생성되지 말아야 하고, 동력이 적게 들어야 되며, 체내로 100% implant가 되는것 등이다.

인공심장판막은 심장내에 흐름을 조절해주는 판막기능에 손상이 생겼을때 이를 보조해 주는 기관으로 대표적인 형태로, butterfly leaflet, ball-in-the-cage, 그리고 disk-in-the-cage 형태로 분류된다. 이들에 사용되는 고분자재료는 ball과 disk에는

PP, polyoxymethylene, 열분해카본 등이 사용되고 심장이 부착하는 cage부분은 PET 직물로 감싸주어 수술이 용이하도록 하게 하였다. 인공심장판막 연구에 있어 주의해야될 점은 역시 생체적합성이 좋아야 되고, 혈액에 손상이 없어야 되고, 혈압의 저하가 없어야 되고, 소음이 없어야 되며 그리고 혈액 역류를 최소화 하여야 한다는 점이다.

최근 서울대 의공학과와 민병구 박사팀은 한국형 인공심장(크기 : 600cc체적, 1kg 중량)을 미국 클리블랜드 클리닉 심혈관연구센터의 Harasaki 박사팀과 서울대병원 최원우 박사와 공동으로 1999년 2월 9일에 85kg의 송아지에 이식하였고, 송아지는 이식 한시간 안에 정상활동하기 시작하였다고 보고하였다. 이 인공심장은 현재까지 개발된 것 중 가장 작고 생체적합성이 뛰어난 것으로 평가받고 있으며 이는 94년 10월에 세계 최초로 양에 이식하여 비록 감염에 의한 사망이었지만 4일간 생존한 기록을 갖고 있다. 현재 심장이식이 필요한 환자는 미국에서만 연간 3만명 정도지만, 장기기증자는 1천5백여명에 못 미치는 것으로 나타나 심장을 이식 박기전 수개월에서 약 5년간 일시적으로 심장의 역할을 대신하는 것만으로도 큰 장점으로 꼽히고 있다.

9. 조직세포 배양공학(Tissue Engineering)을 이용한 인공장기의 개발

최근 일반범용합성고분자재료로 제작되어진 인공장기의 근본적인 문제는 이들 재료가 가진 근본적인 한계 즉, 생체적합성 및 어느 특정부분의 손상된 장기나 조직의 생체기능성이 결국에는 결여되어 있기 때문이다. 이에 따라서 장기 (예를 들어, 간장, 췌장, 내분비계장기, 면역계 장기)의 특징기능을 담당하는 세포 또는 단백질등을, 분해 또는 비분해성 고분자 재료에 결합, 고정화 및 배양하여 원하는 조직 또는 장기의 성능을 좀더 고급화 기능화 하여 생체요소를 흉내내는 hybrid화를 추구하고 있다 [29]. 현재 뼈, 타액선(침샘), 심장판막, 요로, 이, 유방, 젖꼭지, 방광, 간장, 췌장, 피부, 연골, 손상된 신경세포 및 혈관 등의 인공 장기가 활발하게 연구되고 있다. 대표적인 것으로는 인공췌장으로 랑게르한스씨세포를 agarose 또는 알진-poly(L-lysine)으로 microencapsulation한 것으로 들 수 있는데 이는 다른 형태의 macrocapsule, 혈관외벽에 이들을 이식하는 장치를 인공적으로 만들어주어 인슐린을 분비하게 고안되었다. 이러한 형태의 것은 갑상선, 부갑상선 등의 내분비 계통에도 적용될 수 있다. Hybrid형 인공반응기의 대표적인 것으로는 인공간장을 들 수 있는데 이는 간세포(hepatocytes)를 성장, 유지할 수 있는 분위기를 반응기 형태로 만들어주어 간세포가 수행할 수 있는 대표적인 해독작용, 피의 정화작용 등을 수행하는 인공장치를 일컫는다.

최근 이들의 세포조직공학적인 인공장기의 대표적인 것으로는 1998년 5월에 미국 FDA에서 판매승인된 인공피부 "Aprigraf" 및 Dermagraft[®]로써 당뇨병원성 피부궤양 치료로 사용되도록 고안되었다. 이는 생후 2~3일이 지난 유아의 할례한 피부로부터

터 피부세포를 분리하여 bioreactor를 사용하여 대량배양한 후 생분해성 고분자에 파종한 것이다. 또한 1997년 8월 FDA가 판매승인한 "Carticell[®]"은 벤처형태의 기업인 Genzyme Tissue Repair Co., 가 개발한 무릎수리용 인공연골로써 환자에게서 채취한 연골세포를 체외에서 대량 배양후, 인공적 체외기질에 파종하여 외과적으로 무릎 속으로 다시 수술이식하게 되어 있다. 이들의 세포조직공학적인 인공장기의 개발에 있어서 필수적인 요소가 생분해성 고분자를 다공성지지체(porous scaffold)의 장기형태로 제조하는 것인데 그림 8에는 유화동결건조법에 의한 poly(lactide-co-glycolide)(PLGA) 공중합체를 튜브형태의 것으로 제조한 것으로써 혈관, 요도관, 식도, 소장, 대장 등의 튜브형태의 장기에 적용할 수 있다. 그림 9에는 polyglycolide (PGA) 부직포를 실리콘몰드를 이용하여 귀와 코모양으로 제조한 후 토끼의 물렁뼈 세포를 채취 및 파종하여 athymic nude mouse에 이식하여(그림 10) 2주후에 이들의 조직학적 소견으로 보아 파종된 물렁뼈 세포가 훌륭히 자라남을 보이고 있다(그림 11). 따라서 조직공학적인 기법에 의한 인공장기의 개발의 가능성을 제고해 주었다.

이에 따라서 최근 미국 내에서는 벤처기업이 약 70여개가 창업중이며(표 10) NIH(미국국립보건원)에서도 98년에 30여개 과제에 6백만불을 지원하기 시작하였다. 이에 자극을 받은 대기업에서도 투자가 시작되었다. 예를들면 Novatis 제약회사는 Organogenesis 사에, 영국의 Smith & Nephew 사는 미국의 Advance Tissue Science 사에 7천만불을, Amgen 사는 미국의 Gilford 사에 신경재생을 위하여 4억 6천 5백만불을, Medtronic 사는 LifeCell 사에 심장판막을 끼우는데 2천 6백만불을 투자한 것이 좋은 예이다.

현재 조직세포배양공학을 이용한 인공장기의 연구에 있어서의 문제점은 이식시 우리가 원하지 않는 과면역반응(immune response), 건강할 때 채취된 각 개인의 조직세포가 문제가 발생하였을 때 다시 꺼내어 쓸 수 있도록 하는 장기적으로 보관할 수 있는 저장법, 체내(in vivo)상태에서 복잡한 세포들간의 연락 체계 등의 복원 및 각각 세포들의 기능이 과연 장기의 기능과 어떻게 일치시킬 것인가 등이나 이도 화학 및 단백질화학을 이용한 분자수준에서 가까운 시일내에 해결될 것으로 사료된다. 이렇게 되면 최근 개봉된 영화 "프랑켄슈타인"처럼 여러 시체에서 각각의 장기를 조합하여 인간을 재구성하는 단계까지는 가지않더라도 잃어버린 손, 다리 및 각종 장기를 실험실에서 배양 및 재구성하여 이식할 날도 머지않은 시간에 도래할 것이라는 가능성도 점쳐본다.

10. 서방성 의약품제용 고분자재료

약물의 체내투여는 주사를 비롯하여 경구, 경피, 코, 눈, 직장 등을 통하여 이루어지고 있으나 종래의 약품투여 방법에 효율성의 결여 등을 개선할 목적으로 서방성 제제(Drug Delivery System, DDS)라는 약물치료 효과를 최적화를 위한 투여수단이 고안되

었다[30]. 예를 들어서 당뇨병 환자들이 인슐린 투여하는데 주사하는 불편한 방법보다는 경피를 통하여, 더 나아가서는 일반 감기약을 먹듯이 경구투여를 하게 하려는 것이 일례이다. 서방성제에 있어서의 장점으로는 ① 환자에게 복용횟수를 줄여주게 되어 편리함을 제공하고, ② 적은 양의 약물을 투여하게 되어 장기간 투여시 체내에 약물의 축적 및 국소 또는 전신에서의 부작용을 최소화, ③ 최적의 치료효과 제공 및 ④ 경제적임을 들 수 있다. 이들 서방성약제의 연구방향은 경구투여용, 경피투여용, 생체내 implant, 지능성 DDS 및 고분자의약(polymeric prodrug) 등으로 대별할 수 있다.

경구투여용 서방성제제의 방출제어 기구는 친수성 또는 불용성 고분자 매트릭스 내의 확산, 투과에 의한 약물의 방출, 고분자 매트릭스의 분해에 동반된 방출, 이온교환수지와의 결합 또는 해리에 의한 방출, 삼투압을 이용한 약물의 방출 등으로 분류된다. 이때 제어된 방출은 단순히 약을 방출한다기 보다는 방출속도, 이의 예측성 및 재현성이 모두 구비되어야 의미가 있다. 표 11에는 경구투여용 서방성 제제에 사용되는 고분자재료를 예를 들었다.

피부를 통한 약물의 투여는 신체의 투여부위별에 따라, 연고제, 플라스틱제, 파프제 및 로션제등의 제제형태로 원하는 부위에 부착 또는 발라주어 약물의 국소작용을 발현케 하는데 있다. 최근에는 이러한 약물효과의 발현을 전신적으로 또는 서방성제제화하는 이른바 경피치료시스템(transdermal therapeutic system, TTS)이 개발 상업화 되고있다. 이들의 투약은 피부 뿐만 아니라 눈, 구강점막, 코점막, 자궁, 질점막 등에 부착하여 시도되고 있다. 표 12에는 경피투여제의 구조에 따른 특성, 상품명 등을 나타내었다. 표 13에는 TTS 제제에 있어서 제제부위별로 사용되는 고분자재료를 나타내었다.

최근들어 유전공학 기법에 의한 고순도의 peptide, polypeptide, protein 약물이 다량으로 생산될 수 있어서 AIDS, 암, 고혈압과 같은 난치병의 근본 치료 및 예방에 한걸음 다가설 수 있게 되었다. 그러나 유전공학 기법에 의해 합성된 peptide성 약물은 체내 조건에서 불안정하고, 분해되며, 수용성 고분자인 특성상 체내 흡수에 어려움이 있어 기존의 제형(즉, 정제, 캡슐제, 연고, 주사제 등등)으로는 원하는 치료효과를 얻을 수 없다. 이런 약물에 대해서는 표적부위에 선택적으로 약물을 전달하고 필요시 약물이 일정 속도로 일정량 방출되는 DDS가 개발되어야 한다. 이러한 system으로는 제형 혹은 약물 자체가 외부 자극(물리적 혹은 화학적 자극)에 감응해서 일정한 양의 약물을 방출하는 소위 지능성 DDS(Intelligent DSS)가 이상적이다. 이들의 지능성 DDS를 세분하면 방출조절, 표적지향, 자극감응 및 자가조절 등으로 대별되며 이들의 분류별로 사용되는 고분자재료는 표 14에 나타내었다. 그림 12에는 일본뇌염백신이 함유된 PLGA 생분해성 미립자가 *in vitro* 상태에서 시간이 지남에 따라서 생분해 되는것을 보여주고 있다.

고분자 의약 합성으로는[31] 핵산구조의 이해와 고분자 의약

으로 이용 가능성을 검토하기 위하여 핵산 bases를 포함하는 dihydropyran과 maleic anhydride의 alternating 공중합체, poly(thymidylic acid) analogues의 합성, poly(methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-carboxylate-alt-maleic anhydride) 유도체, poly amino-cis-diammineplatinum(II) complex의 합성, poly(deoxyuridylic acid) analogues의 합성, poly[(5,6-dideoxy- α -D-xylohex-5-enofuranose)-alt-(maleic acid)]의 합성, maleic anhydride guanine 유도체를 포함하고 있는 dihydropyran과의 alternating copolymer의 합성과 특성에 대한 것이 보고되어 있다. 그리고 고분자 항암제의 합성에 대한 연구로서 1-(methacryloyloxy ethyl)-5-fluorouracil 및 그의 중합체의 합성 및 유전생리학적 성질, N-glyciny maleimide와 methacrylic acid 및 vinyl acid의 공중합체의 합성과 항암효과, 3,5-dioxo-4,10-dioxatricyclo[5.2.0]dec-8-ene과 vinyl acetate 중합에 의한 furan-maleic anhydride-vinyl acetate의 terpolymer의 합성과 biological activity, 5-fluorouracil을 포함하는 고분자의 합성 및 독성 등의 연구가 활발히 전개되고 있다.

11. 봉합사, 수술용 테이프와 접착제

봉합사의 구분은 흡수성과 비흡수성, 천연과 합성, 그리고 단섬유 또는 합사 등으로 구분이 된다(표 15 참조). 흡수성 봉합사는 catgut, PGA, PLA 등이 있으며 비흡수성으로써는 인견, polyester, nylon, PAN이 쓰이고 있다. 수술용 봉합사의 병균에 감염됨에 있어서 봉합사의 형태에 따른 것이 화학적 구조에 따라서 큰 영향을 미친다. PP, nylon, PGA 봉합사가 stainless steel, polyester, catgut 등보다도 낮은 감염율을 나타내고 있다.

테이프 및 접착제는 간단한 상처를 치유하는 지혜로써 상처의 양끝에 적당한 인장력을 부여하여 봉합을 용이하게 하고 상처 부위를 청결히 유지하는 것으로 상처 치료를 촉진하고 병원균 등의 침입을 억제하는 의료용품으로써 상처부위별, 각 사용별 여러가지 형태가 있다. 초기에는 인도고무와 산화아연을 기재로 하는 것이 소개되었고 1960년대는 아크릴 계통의 고분자 물질로 대체되어 의료용 접착제로써 대표하게 되었다. 이후 아크릴 단량체와 가교제의 역할, 합성고무의 새로운 응용, 소염제의 독 특성 개발, 새로운 성질의 특이한 약품들과의 배합, 응용 및 최근에는 패취용 medical electrode의 개발, 접착제를 이용한 DDS 접착 테이프 및 접착체가 계속 개발이 되고 있다. cyanoacrylate와 fibrinogen 계통의 접착체가 최근에 임상에서 사용되기 시작하였다.

12. 일회용 의료용품

의료용기기, 용구등의 병원내에서 세균, 바이러스 및 AIDS 균등의 감염에 대하여 심각한 문제가 되고있어서 고분자재료를 이용한 일회용의료용구의 중요성이 점차 고조되고 있다. 이들 일회용의료용구는 기본적으로 감염방지를 주된 목적으로 하고있고 더불어 특수한 분야에서도 사용될 수 있는 넓은 범위에서 사

용될 수 있는 조건을 구비해야 이들의 제품의 의미가 있고 또한 이들의 제품이 비록 일회용이라고 하더라도 각 요구되는 특성에 따라서 요구되는 성능 및 기능과 장치의 최적화가 뒤따라야 한다는 점이 중요한 특성이다. 표 16에는 일회용의료용기기 및 용구와 고분자재료를 나타내었다. 이 일회용의료용구는 기기 및 제품의 제조과정이 일반 플라스틱 사출등의 성형품과는 유사하나 위생적이라는 측면에서는 다르다. 즉, 품질, 유효성, 안전성 등을 확보해야되며 제조 판매 취급등이 국가에서 정하는 약사법에 의하여 강력히 규제를 받기 때문이다. 표 16에는 일회용의료용구의 시험항목을 나타내었다. 따라서 이들의 항목에 적합하게 제조하기 위하여 GMP(Good Manufacturing Practice) 체제하에서 제조되어야 한다. 보다편리하고 경제적인 일회용용구 제품을 연구개발을 진행하기 위하여서는 의사들의 수술시의 경험과 재료 및 제조공학자들의 협력이 긴밀히 유지되어야 한다.

13. 기타

이상에서 논한 고분자의료용제품은 이외에도 인공근육, 인공뼈, 인공호흡기관, 뼈충진재, 인공혈액, 임상검사진단 및 여타범위에도 고분자소재가 응용되고 있으며 활발한 연구가 진행되고 있다.

결 론

이상과 같이 고분자재료가 의료용 인공장기 및 여러가지 타분야에 적용되는 예를 간단히 들었다. 고분자재료로서의 생체재료는 궁극적으로 인체내의 모든 세포조직과 유사한 물리적, 생물학적 성질을 갖는 재료를 필요로 하며, 이러한 실제적 요구를 얼마만큼 충족시킬 수 있는 소재의 개발 여하에 따라서 최종 응용목표에 대한 개선 및 확대가 가능하게 된다. 이에 따라 고분자재료가 생체재료에 응용되려하면 기초연구, 단기적, 장기적 연구개발로 나뉘어 병행되어야 한다.

기초연구로는 표면화학과 표면측정기술 등을 동반한 마이크로 엔지니어링과 마이크로공정 등과 같은 예인데 이는 단백질이나 바이러스를 포함한 생체거대분자들과 재료표면과의 상호관계를 이해할 수 있게 하며, 또한 미세 공정인 마이크로 전자산업과 접목시켜 biosensor의 개발이나 multi channel biosensor를 극소화 시킨다면, 최종적으로 이를 의료기기 및 인공장기에 응용함으로써 복잡한 생물학적 반응을 이해하는데 큰 도움을 줄것이다.

단기적 연구개발로는 개발된 의료용 고분자재료들의 기계적, 화학적, 생물학적 평가와 관련된 정확한 시험방법 설정, data 수집 분석 및 이들 결과의 응용연구가 진행되어야 하는데 이는 대부분의 생체재료의 최종 제품은 사용기간 중에 인체에 무해할 뿐만 아니라 사용후에도 후유증이 없어야 하며 환자의 연령층이 매우 다양하고 이들의 활동 및 생체환경이 각기 다르기 때문에 더욱 중요하다고 생각된다.

장기적 연구개발로는 첫째로, devices에 생화학/의약분야와의

접목이 필요한 고분자재료에 항혈전제나 항박테리아성 성질을 갖게 하던가 서방성약물 전달을 할 수 있도록 하는 연구, 둘째로는 hybrid devices/hybrid organs에 있어서 고분자재료 위에 특정세포 배양기술, 즉 세포성장 인자들을 정확히 이해하며 세포의 활성도를 이해, 그리고 세포조직을 배양함으로써 피부나 장기(organs)를 재생시키는 생명공학 관련연구 등이 그 예이다.

이와같이 고분자 재료를 이용한 생체재료의 연구는 장래가 아주 밝으며 다른 연구분야와는 달리 의학을 위시한 분자생물학, 생화학, 생리학, 약학, 고분자공학 및 재료공학등의 다학제간 그리고 산.연.학간의 공동체제 연구가 활발히 이루어져야 될것이다. 이렇게되면 다가오는 21세기에는 국민복지와 건강향상에도 크게 이바지 할것이다.

감사의 글: 본 총설중의 저자에 의해 수행된 연구는 보건복지부와 과학기술처의 연구과제로 이루어졌으므로 이에 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

1. R. Langer and J. P. Vacanti, "Tissue Engineering", Science, 260, 291 (1993)
2. U.S. Dept. of Health and Human Service, Public Health Service, Health Resources and Service Administration, Division of Organ Transplantation, Pub. HRS-M-Sp89-1
3. J. B. Park and R. Lakes, "Biomaterials: An Introduction", 2nd. ed., Plenum Press, NY, 1992
4. H. Alexander, "The clinical impact of tissue engineering", Tissue Engineering, 1, 197(1995)
5. 이해방, "생체재료산업의 필요와 전망", 고분자과학과 기술, 5, 556(1994)
6. 강길선, 이해방, "가소화 PVC의 의료공업적 이용", 고분자과학과 기술, 6, 604(1996)
7. 강길선, 이진호, 이해방, "혈액보존 재료의 최근 개발동향", 고분자과학과 기술, 7, 312 (1996)
8. H. B. Lee, "Frontiers of Macromolecular Science", ed. by T. Saegusa, T. Higashimura and A. Abe, p 579, Blackwell Scientific Publications, London, 1989
9. H. B. Lee, G. Khang and J. H. Lee, Ch. 42, "Polymeric Biomaterials", Section IV, "Biomedical Engineering Handbook", J. D. Bronzino ed., CRC Blood Press, Boca Raton, 2nd Edns, in press, 1999
10. C. P. Sharma and M. Szycher ed., "Blood Compatible Materials and Devices: Perspective Toward the 21st Century", Technomic Publishing Co. Inc., Lancaster, PA, 1992
11. R. I. Leininger and D. M. Bigg, "Handbook of Biomaterial Evaluation", Macmillan Pub. Co., NY, 1986
12. M. Szycher, ed., "Biocompatible Polymers, Metals and

- Composites*", Technomic Publishing Co., Lancaster, PA, 1983
13. 박기동, 한동근, 김영하, "항혈전 인공장기용 재료", 한국지혈혈전 학회지, 5, 87(1998)
 14. 이진호, "PEO 표면의 혈액적합성", 고분자과학과 기술, 5, 558(1994)
 15. 강길선, 이진호, 이해방, "의료용고분자 재료의 방사선 멸균", 고분자과학과 기술, 8(2), 175(1997)
 16. G. Khang, J. B. Park, and H. B. Lee, "Radiation effect on polypropylene for sterilization", *Bio-Med. Mat. Eng.*, 6, 245(1997)
 17. J. B. Park, "Orthopaedic prosthesis fixation", *Ann. Biomed. Eng.*, 20, 583(1992)
 18. J. B. Park, "Method of orthopaedic implantation and implant product", U.S.Patent 4,283,799
 19. G. Khang, Y. H. Kang, H. B. Lee and J. B. Park, "Improved bonding strength of PE/PMMA bone cement: A preliminary study", *Bio-Med. Mat. Eng.*, 6, 335 (1996)
 20. Yoon H. Kang, Gilson Khang, Hai Bang Lee, and Joon B. Park, "Surface chemical analysis of polymethylmethacrylate (PMMA) pre-coated ultrahigh molecular weight polyethylene (UHMWPE) by FTIR-ATR, ESCA and contact angle measurements", *Biomaterials Research*, 2, 107(1998)
 21. J. B. Park, "Biomaterials: Science and Engineering", Plenum Press NY, 1984
 22. R. Vanholder, "Biocompatibility issues in hemodialysis", *Clinical Maters.*, 10, 87(1992)
 23. 이해방, 강길선, "연속착용 연성콘택트렌즈재료 개발에 관한 연구 보고서", 과학기술처, KRICT J86-0134, (1987)
 24. P. Fechner and J. Alpar, *Intraocular Lenses*, Thieme Inc. NY, 1986
 25. F. Senatore, H. Shankar, E. S. Venkataramani, "Development of Biocompatible Vascular Prostheses", *CRC Crit. Rev. Biocomp.*, 4, 281(1988)
 26. R. Guidoin, C. Gosselin, L. Martin, M. Marios, F. Laioche, M. King and K. Gunasekara, D. Domurado, M. F. Sigot-Luizard, and P. Blais, "Polyester prostheses as substitutes in the thoracic aorta of dogs. I. Evaluation of commercial prosthesis", *J. Biomed. Mat. Res.*, 17, 1049 (1983)
 27. H. Kambic, A. Kantrowitz and P. Sung, Eds., *Vascular Graft Update*, ASTM, Philadelphia, 1986
 28. K. B. Chandran, *Cardiovascular Biomechanics*, New York Univ. Press, NY 1992
 29. 강길선, 이해방, "세포조직공학을 이용한 하이브리드형 인공 장기 개발 현황", 화학세계, 37, 46(1997)
 30. 김용희, 권익찬, 정서영, "지능성 약물체계", 고분자과학과 기술, 5, 544(1994)
 31. 조원제, "고분자합성에 대한 최근 국내동향", 고분자과학과 기술, 7, 513(1996)