

생체적합성 및 생체안정성이 향상된 이식용 합성 수화젤

최진현 · 박보형* · 한영아** · 김수정* · 임정옥**†

경북대학교 천연섬유학과, *경북대학교 의용생체공학과, **경북대학교 의학연구소
(2003년 10월 13일 접수, 2004년 1월 15일 채택)

Synthetic Hydrogel as an Implant Material with Enhanced Biocompatibility and Biostability

Jin Hyun Choi, Bo Hyung Park*, Young A Han**,
Su Jeong Kim*, and Jeong Ok Lim**†

Department of Natural Fiber Science, Kyungpook National University,
1370 Sangyeok-dong, Buk-gu, Daegu 702-701, Korea

*Department of Medical & Biological Engineering, Kyungpook National University,
101 Dongin 2-ga, Jung-gu, Deagu 700-422, Korea

**Medical Research Institute, Kyungpook National University,
50 Samduk 2-ga, Jung-gu, Deagu 700-721, Korea

†e-mail : jolim@bh.knu.ac.kr

(Received October 13, 2003; accepted January 15, 2004)

초록 : 생체 이식용 재료로서 제한된 용도를 갖는 기존의 스폰지를 대체하기 위해 히드록시에틸 메타크릴레이트 및 메타크릴산염이 높은 단량체 농도에서 단독 또는 공중합하여 생체적합성 및 생체안정성이 향상된 수화젤을 합성하고 이들의 세포 독성, 세포 부착성, 및 조직 적합성 등을 고찰하였다. 히드록시에틸 메타크릴레이트의 투입 몰비가 증가할수록 세포 독성은 감소하여 0.05의 투입 몰비에서는 거의 세포 독성을 나타내지 않았다. 메타크릴산염이 0.01의 몰비로 투입된 수화젤이 가장 우수한 세포 부착 및 퍼짐을 보인 반면, 메타크릴산염이 0.05 투입된 수화젤은 낮은 세포 부착을 보였다. 메타크릴산염이 공중합된 수화젤은 이식 후 8주가 경과하여도 특별한 이물질 반응의 소견을 보이지 않았다. 따라서 높은 단량체 농도에서 히드록시에틸 메타크릴레이트와 메타크릴산염을 적절한 단량체 투입비로 공중합하여 제조한 수화젤은 탁월한 생체적합성 및 생체안정성을 갖는 생체 이식용 재료로 사용될 수 있다고 사료된다.

ABSTRACT : Hydrogels with enhanced biocompatibility and biostability were prepared by copolymerization of 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) and sodium methacrylate (SMA) at high monomer concentration to replace a sponge which has limited applications as an implant material. It was found that incorporation of SMA moiety suppressed cytotoxicity. P(HEMA-co-SMA) hydrogel prepared at SMA feed ratio of 0.05 showed minimal cytotoxicity as compared with a normal cell culture plate. The adhesion and the spreading of cells were preferred on the surface of the hydrogel prepared with SMA feed ratio of 0.01. On the other hand, the hydrogel prepared with SMA feed ratio of 0.05 showed lower cell adhesion. Histological findings revealed no evidence of significant foreign body reaction in the tissues around the copolymer hydrogels. Conclusively, it is suggested that the hydrogels prepared by copolymerization of HEMA and SMA at high monomer concentration are strong candidates for an implant material with excellent biocompatibility and biostability.

Keywords : hydrogel, biocompatibility, biostability, 2-hydroxyethyl methacrylate, sodium methacrylate, cytotoxicity, cell adhesion, foreign body reaction.

1. 서론

수화젤 (hydrogel)은 가교된 분자사슬들로 구성된 망상

구조 내에 물분자를 다수 포함하고 있는 젤을 말하며, 근본적으로는 친수성을 띄지만 물에는 녹지 않는 특성이 있다. 따라서 물에서는 평형에 도달할 때까지 물을 흡

수하여 팽윤하지만 용해되지는 않기 때문에 본래의 모양을 유지하려는 성향이 있다. 수화젤은 친수성기인 -OH, -COOH, -CONH₂, -CONH-, -SO₃H 등을 포함하고 있는 경우가 대부분이므로 팽윤상은 가교되어 있는 분자사슬들의 응집력과 수화되어 있는 분자사슬들의 분산력이 서로 균형을 이루고 있기 때문에 구현된다. 응집력을 부여하는 가교는 주로 공유결합에 의해서 이루어지지만, 정전기적인 인력, 수소 결합, 소수성 결합, 및 극성 결합 등의 물리적인 인력에 의해서도 형성될 수 있다. 이러한 팽윤상의 젤이 형태나 물리적 성질을 유지하기 위해서는 수화젤의 합성 시 투입되는 단량체 및 가교제의 화학적 특성 및 농도 등의 영향을 고려하여야 한다.

합성 수화젤은 단량체의 종류에 따라 메타크릴 및 아크릴 에스테르계,¹ 아크릴아미드계,^{2,3} 및 비닐피롤리돈계 등으로 분류할 수 있으며 이들의 물리적, 화학적 성질은 사용되는 단량체의 종류에 따라 서로 상이하므로, 목적에 따라 두 가지 또는 세 가지의 단량체를 공중합하여 적절한 기능을 갖는 수화젤을 제조하기도 한다. 폴리히드록시에틸 메타크릴레이트 (poly(2-hydroxyethyl methacrylate), PHEMA)는 메타크릴 에스테르계 수화젤 중에서 가장 널리 사용되는 고분자 중 하나이며, 히드록시에틸 메타크릴레이트 (2-hydroxyethyl methacrylate, HEMA)와 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트 (ethylene glycol dimethacrylate, EGDMA)를 각각 단량체와 가교제로 사용한다. 반복단위에 카르보닐기와 히드록시기를 갖고 있기 때문에 물과 화합성이 좋고 α -메틸기의 존재와 에스테르 결합의 화학적 배위의 안정성에 기인하여 가수분해에 견디는 성질이 우수할 뿐만 아니라, 유연하고 부드러운 수화젤을 형성한다. PHEMA 수화젤은 중합 시 단량체인 HEMA와 물의 상대적인 양에 따라 그 성상이 완전히 달라지는 특성을 가지고 있다. 즉, HEMA의 양이 전체의 55~60% 이하에서 중합이 이루어졌을 경우 친수성의 불투명한 스폰지가 제조되는데, 이는 중합과정에서 젤의 형성이 침전 혹은 상분리를 수반하면서 진행되기 때문인 것으로 알려져 있다.⁴ 이러한 PHEMA 수화젤은 흉부 재건이나 비연골 (nasal cartilage)의 대체용 재료⁵⁻⁷ 및 인공 각막의 중요한 구성 요소로 사용된 바 있는데,^{8,9} 섬유아세포 (fibroblast)의 침투 및 증식이 가능함이 보고되었다.^{10,11} PHEMA는 종종 다른 단량체와 공중합하여 사용되기도 하는데, 이들은 신장 투석계 (kidney dialysis system),¹² 서방성 약물 전달계 (controlled drug delivery system),^{13,14} 및 인공간 지지체 (artificial liver support system)¹⁵ 등의 각종 생체의료용 재료로서 폭 넓은 연구 및 응용이 이루어지고 있다. 그러나 스폰지형 PHEMA 수화젤은 부드럽고 높은 함수율을 갖는 반면, 기계적

인 강도가 매우 취약하고 잘 부서지기 때문에 대식세포 (macrophage) 및 백혈구의 생성 및 침투가 용이하므로,¹⁶ 생체적합성을 갖는 이식용 재료로서 큰 문제점을 갖고 있다. 또한 합성시 단량체의 농도를 높이면 수화젤의 기계적 강도는 향상시킬 수 있으나, 함수율의 급격한 저하를 보이므로, 생체재료로서 안정성을 갖는 PHEMA 수화젤을 합성하기 위해서는 단량체 농도를 증가시켜 기계적 강도를 향상시키고, 친수성 공단량체와 공중합을 행함으로써 높은 함수율을 유지해야 한다.

일반적으로 합성 고분자는 인체에 이식했을 때 만성 염증과 같은 이물질 반응 (foreign body reaction)을 수반한다. 따라서 합성 고분자를 생체 이식용 재료로 응용하려면 재료 표면 또는 그 내부에서의 세포독성 (cytotoxicity)에 관한 연구와 더불어 생체적합성에 관한 연구가 진행되어야 한다. 본 연구에서는 대표적인 생체적합성 합성 고분자로서 각종 의공학 분야에서 널리 사용되는 PHEMA를 합성하는데 사용되는 HEMA와 친수성 단량체인 메타크릴산염 (sodium methacrylate, SMA)을 높은 단량체 농도에서 공중합하여 취약한 강도 및 함수율을 보완한 우수한 생체안정성과 생체적합성을 갖는 수화젤을 제조하고, 이를 생체 이식용 재료로 응용함에 있어서 공단량체의 친수성 및 정전기적 성질 등의 분자면수가 세포 독성 및 생체적합성에 미치는 영향을 고찰하고자 한다.

2. 실험

PHEMA 및 P(HEMA-co-SMA) 수화젤의 합성. 단량체인 HEMA, 공단량체인 SMA (전 단량체 농도: 6.6×10^{-2} mole/l_{water}) 및 가교용 단량체인 EGDMA를 용매인 물에 잘 섞은 다음, 산화/환원 개시제인 ammonium persulfate (APS)/N,N,N',N'-tetramethylethylene diamine (TMEDA)를 적가하여 상온에서 중합하였다. 소정시간 중합하여 얻은 중합체를 에탄올 및 탈이온수로 수차례 세척하여 미반응 단량체 등의 불순물을 제거함으로써 PHEMA 및 P(HEMA-co-SMA) 수화젤을 제조하였다. Table 1에서 이들의 제조 조건을 나타내었다.

MTT Assay. 수화젤에 의한 세포의 생존율을 측정하기 위하여 MTT Assay를 실시하였다. 수화젤을 넣은 3개의 실험군과 넣지 않은 1개의 대조군으로 나누어 각 군의 수를 4개씩 실험하였다. 각 군 모두 osteoblast인 ROS17/2.8 세포를 24 well plate에 3.0×10^4 cells/well의 수로 심고 37 °C의 5% CO₂ 배양기 안에서 48시간 동안 배양하였다. 배지는 10%의 fetal bovine serum (FBS)을 포함한 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)을 사용

Table 1. Preparation Conditions for PHEMA and P(HEMA-co-SMA) Hydrogels

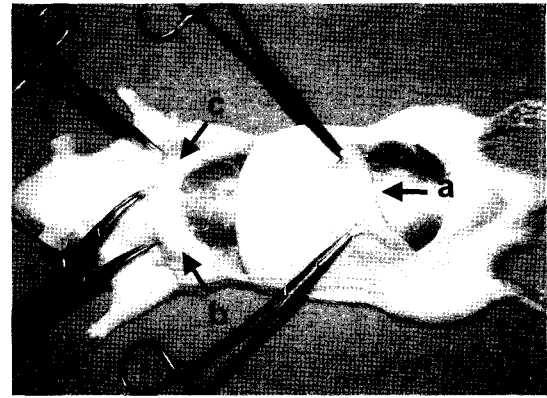
monomer feed ratio (mol _{SMA} /mol _{HEMA})	crosslinking agent concentration (mol/mol _{monomer(s)})	APS concentration (mol/mol _{monomer(s)})	TMEDA concentration (mol/mol _{monomer(s)})
0	1×10^{-2}	2×10^{-3}	2×10^{-3}
1×10^{-2}	1×10^{-2}	2×10^{-3}	2×10^{-3}
5×10^{-2}	1×10^{-2}	2×10^{-3}	2×10^{-3}

하였다. 수화젤의 양면을 각각 1시간씩 자외선 조사하여 멸균 및 소독하고, phosphate buffered saline (PBS) 용액으로 세척한 뒤, FBS가 없는 DMEM 배지에서 팽윤시켰다. 실험군은 팽윤된 수화젤을 48시간동안 배양된 ROS17/2.8 세포가 들어있는 well에 넣어 37 °C의 5% CO₂ 배양기 안에서 배양하였다. 대조군의 경우 수화젤을 넣지 않고 동일한 방법으로 배양하였다. 배양 후 24시간이 경과한 다음 수화젤을 제거하였고 세포는 PBS 용액으로 수세하였다. 각 well에 MTT 용액 (250 µg/mL)을 넣어 37 °C에서 4시간 동안 반응시킨 후 이를 제거하고, 150 µL/well의 DMSO를 넣고 잘 흔들어준 다음, 96 well plate에 100 µL씩 취한 후 570 nm에서 흡광도를 측정하였다.

통계학적 분석. MTT Assay의 측정값은 평균±표준편차로 표시하였고, 대조군과 실험군간의 비교를 위해 독립표본 T-검정으로 처리하였다 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

세포 부착 실험. 수화젤에서의 세포 부착 상태를 알아보기 위해서 수화젤의 양면을 각각 1시간씩 자외선 조사하여 멸균 및 소독하고, PBS 용액으로 세척한 후 DMEM 배지에서 팽윤시킨 다음, 24 well plate에 팽윤된 수화젤을 넣고 osteoblast인 ROS17/2.8 세포와 myoblast인 C2C12 세포를 각각 3×10^4 cells/well의 수로 심고 37 °C의 5% CO₂ 배양기 안에서 배양하였다. 배지는 10% FBS를 포함한 DMEM을 사용하였다. 72시간 후 PBS로 불지 않았던 세포들을 씻어내고, 2% 포름알데히드로 고정시킨 후 광학 현미경으로 관찰하였다.

In vivo 조직적합성 평가. 수화젤의 *in vivo* 조직적합성을 평가하기 위하여 쥐 (Sprague-Dawley, 250-300 g)를 이용한 동물 실험을 수행하였다. Ether를 이용하여 쥐를 흡입 마취시킨 후, 수술 부위의 털을 제거하고 70% 에탄올로 소독하였다. PHEMA 수화젤은 쥐의 아래쪽 등의 피하에 주입하고, SMA 함량이 0.01 및 0.05인 공중합 수화젤은 각각 쥐의 왼쪽 목덜미 아래쪽과 오른쪽 목덜미 아래쪽의 피하에 주입하였다 (Figure 1). 수술부위를 봉합한 후 1주 및 8주가 지난 후 주입한 수화젤을 제거하여 H&E staining으로 조직학적 검사를 실시하

**Figure 1.** Implantation of PHEMA (a), P(HEMA-co-SMA) (SMA feed ratio: 0.01) (b), and P(HEMA-co-SMA) (SMA feed ratio: 0.05) (c) hydrogels.

였다.

인장강도 측정. 파지거리 50 mm 및 인장속도 10 mm/sec의 조건에서 Instron (Shimadzu AGS-500A)을 사용하여 합성된 수화젤의 인장강도를 측정하였다.

3. 결과 및 토론

PHEMA 수화젤의 물성에 가장 큰 영향을 미치는 인자는 합성 시 투입되는 단량체와 물의 상대적인 비이다. 물에 대한 단량체의 농도가 낮으면 부드럽고 불투명한 낮은 흡수율을 갖는 스폰지형의 수화젤이 얻어지나, 단량체의 농도를 증가시키면 질기고 투명한 높은 흡수율의 수화젤이 합성된다. 이 때, SMA를 공중합하는 것은 몇 가지 의미를 가지고 있다. 우선 스폰지형 PHEMA 수화젤의 취약한 강도를 향상시키기 위해 단량체 농도를 높일 때 나타나는 흡수율의 저하를 보완할 수 있다. 그러나 SMA를 공중합할 경우 세포독성이나 생체적합성 및 기계적인 물성에 영향을 미칠 수 있으므로 공중합 수화젤을 이식용 재료로 사용하기 위해서는 이를 면밀히 검토할 필요가 있다.

Figure 2는 수화젤과 함께 배양한 ROS17/2.8 세포의 생존율을 나타낸 것이다. 대조군의 평균 흡광도는 $(94 \pm 7) \times 10^{-2}$ 이었고, SMA 투입 물비가 0, 0.01, 및 0.05인 수화젤의 평균 흡광도는 각각 $(43 \pm 18) \times 10^{-2}$, $(64 \pm 15) \times 10^{-2}$, 및 $(89 \pm 7) \times 10^{-2}$ 로 측정되었다. 따라서 수화젤과 함께 세포를 배양한 경우 수화젤을 넣지 않은 대조군에 비해 세포 생존율의 유의한 감소가 있다고 볼 수 있다. 즉, HEMA만으로 중합한 수화젤과 함께 배양한 경우는 수화젤을 넣지 않고 배양한 경우에 비해 세포 생존율이 50% 정도로 감소했지만, 친수성 단량체인 SMA를 소량

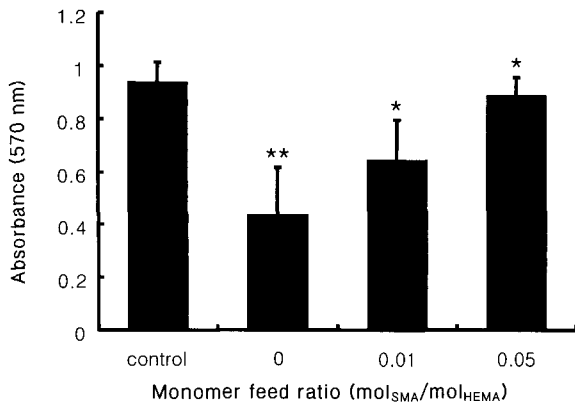


Figure 2. The results of MTT cell viability assay to the hydrogels. Each column and vertical bar shows the mean \pm S.D. [control: cell culture plate, 0: PHEMA hydrogel, 0.01: P(HEMA-co-SMA) hydrogel (SMA feed mole ratio: 0.01), 0.05: P(HEMA-co-SMA) hydrogel (SMA feed mole ratio: 0.05)].

첨가하여 합성한 공중합 수화젤을 사용하여 배양했을 때는 90%까지 세포 생존율이 증가된 것을 보여주었다. 이는 PHEMA 수화젤은 세포 독성을 가지고 있으나, SMA가 공중합된 수화젤은 이에 비해 세포 독성이 낮으며 SMA의 상대적인 조성을 증가시키면 세포 독성이 감소하여 생체재료로서의 응용 적합성을 향상시킬 수 있음을 의미한다. 이전의 연구결과에 의하면 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트계 단량체가 히드록시기를 가질 경우 상대적으로 높은 세포 독성을 나타냄이 알려져 있다.¹⁷ 따라서 PHEMA 수화젤의 세포 독성은 히드록시기를 다량 가지고 있기 때문에 유발되는 것으로 보이며, SMA의 투입비를 높일 경우 히드록시기의 함량이 상대적으로 감소하기 때문에 세포 독성이 저하되는 것으로 생각된다.

수화젤을 생체 재료로 응용함에 있어 세포의 성장 및 대사가 수화젤을 형성하는 고분자의 친수성과 소수성의 상대적인 비율에 따라 조절될 수 있으며, 고분자의 화학적 구조가 세포 반응에 중요한 인자로 작용할 수 있다. 제조된 PHEMA 및 P(HEMA-co-SMA) 수화젤에 대한 세포 부착 실험 결과를 Figure 3에 나타내었다. PHEMA 수화젤 (a)에 비하여 SMA 투입 몰비가 0.01인 공중합 수화젤 (b)의 경우, ROS17/2.8 세포 및 C2C12 세포 모두 더 많은 수의 세포가 수화젤 표면에 부착하였고 부착된 세포가 잘 퍼져있는 (spreading) 것이 관찰되어 표면과의 친화성이 가장 높은 것을 알 수 있다. 한편, SMA 투입 몰비가 0.01인 수화젤 (b)에 비해서 SMA 투입 몰비가 0.05인 수화젤 (c)의 경우 더 적은 수의 세포가 부착하였으며, 부착된 세포의 퍼짐 역시 감소하였다. 이전의 연구결과를 종합해 볼 때, 고분자를 포함한 기질 위에서

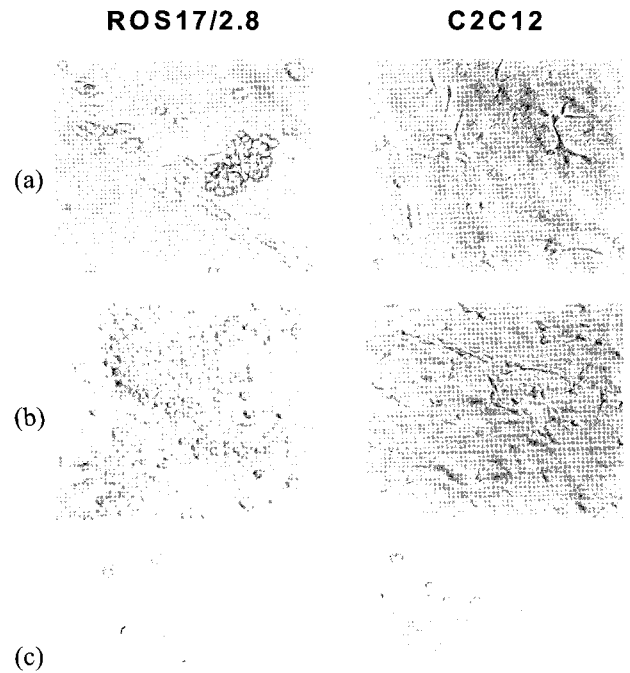


Figure 3. Cell adhesion on PHEMA (a), P(HEMA-co-SMA) (SMA feed mole ratio: 0.01) (b), and P(HEMA-co-SMA) (SMA feed mole ratio: 0.05) (c) hydrogels.

의 세포 부착에 영향을 미치는 중요한 인자로서 기질 표면의 친수성과 정전기적 성질을 꼽을 수 있다. 일반적으로 표면의 친수성이 증가할수록 또는 표면에 양전하를 띠는 경우 세포의 부착 및 퍼짐이 원활히 일어나는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁻²² 카르복시기를 갖는 SMA 단위를 도입하게 되면 친수성 증가에 의한 세포 부착의 향상과 음전하 증가에 의한 세포 부착의 저해가 서로 상충하게 된다. 따라서 Figure 3에서 보인 것과 같이 SMA가 도입됨에 따라 친수성이 급격히 증가하게 되므로 도입된 양이 많지 않을 때는 세포의 부착과 퍼짐이 향상되지만, 도입된 SMA의 양이 일정 수준을 넘어서면 수화젤 표면의 음전하의 양이 증가하여 세포 부착을 억제하므로 친수성 증가에 의한 세포 부착의 향상 효과가 거의 나타나지 않는 것으로 생각된다.

생체 이식용 재료로 사용되는 고분자는 생체 내에 이식하였을 때 이물질 반응이 최소화 되어야 한다. 현재 이식용 재료로 사용되는 합성 고분자의 대부분의 경우 이물질 반응을 수반하지 않는 것은 없으나, 주변에 생성된 대식세포나 백혈구 등이 그 내부로 침투할 수 없을 만큼 충분히 치밀한 표면을 가지고 있기 때문에 이들의 확산

이 이루어지지 않아 그 사용이 가능한 것으로 알려져 있다. 따라서 이러한 고분자 재료들은 생체적합 (biocompatible) 하다고 하기 보다는 생체불활성 (bioinert) 하다고 간주되어야 한다. 따라서 이식용 고분자 재료가 근본적으로 대식세포나 백혈구의 생성을 유발하지 않는 생체 적합성을 가지고 있다면 최근 그의 응용에 있어서 발생하는 여러 가지 문제들을 방지할 수 있을 것이라 사료된다. 본 연구에서 합성된 수화젤의 조직적합성을 평가하기 위해 쥐의 피하에 수화젤을 이식한 후 일정한 시간이 지난 후 주위조직을 제거하여 조직검사를 실시하였다. Figure 4는 수화젤이 이식된 후 1주와 2개월이 경과한 후에 이식된 조직 부위를 제거해내어 H&E staining으로 조직 검사한 결과를 나타낸 것이다. PHEMA 수화젤의 경우 이식된 주위에 정상적인 skeletal muscle이 보이고 multinucleated giant cell과 fibrosis가 다른 두 종류의 수화젤에 비해 가장 많이 관찰되고 있다. SMA가 0.01 또는 0.05의 몰비로 투입되어 공중합된 수화젤에서는 미미한 이물질반응이 관찰되었다. 즉 약간의 fibrosis와 소수의 master cell이 발견될 뿐이어서 수화젤이 조직 적

합하며 이러한 적합성은 SMA 함량이 증가할수록 두드러지게 나타남을 알 수 있다. 이러한 결과는 다수의 대식세포 및 multinucleated giant cell이 발견되었던 PHEMA 스폰지와 비교할 때 매우 고무적인 것이라 할 수 있다. 기존의 PHEMA 스폰지는 그 조직이 치밀하지 못하기 때문에 대식세포의 침투와 multinucleated giant cell의 생성이 용이할 것으로 판단되어 본 연구에서는 단량체의 농도를 증가시켜 치밀한 표면을 갖는 PHEMA 수화젤을 합성하여 대식세포의 침투는 막을 수 있었으나, 소수의 multinucleated giant cell의 생성은 불가피하였다. 그러나 SMA를 공중합함에 의해 이를 억제할 수 있었으며 특히 SMA가 0.05의 몰비로 투입된 공중합 수화젤에서는 이들의 생성을 거의 발견할 수 없었다.

Figure 5는 PHEMA 및 P(HEMA-co-SMA)의 인장강도를 보인 것으로 SMA의 함량이 증가할수록 인장강도가 감소함을 알 수 있다. 이것은 SMA 단위가 증가할수록 팽윤도가 증가하여 많은 물분자를 함유함으로써 단위면적 또는 단위 부피당 존재하는 고분자의 밀도가 감소하여 보다 성긴 구조를 갖게 되기 때문이라고 생각된다. 기존의 PHEMA 스폰지의 경우 0.01 MPa 미만의 취약한 강도를 가지며, 이를 보강하기 위하여 상호침투성 망목 (interpenetrating network)을 형성시킨 스폰지 역시 0.05 MPa 이상의 인장강도를 가지기 어려운 것으로 보고되어 있다.²³ 따라서 본 연구에서 합성한 수화젤은 기존의 PHEMA 스폰지가 갖는 취약한 기계적 물성을 보완함으로써 보다 우수한 생체안정성을 보유한다고 할 수 있다.

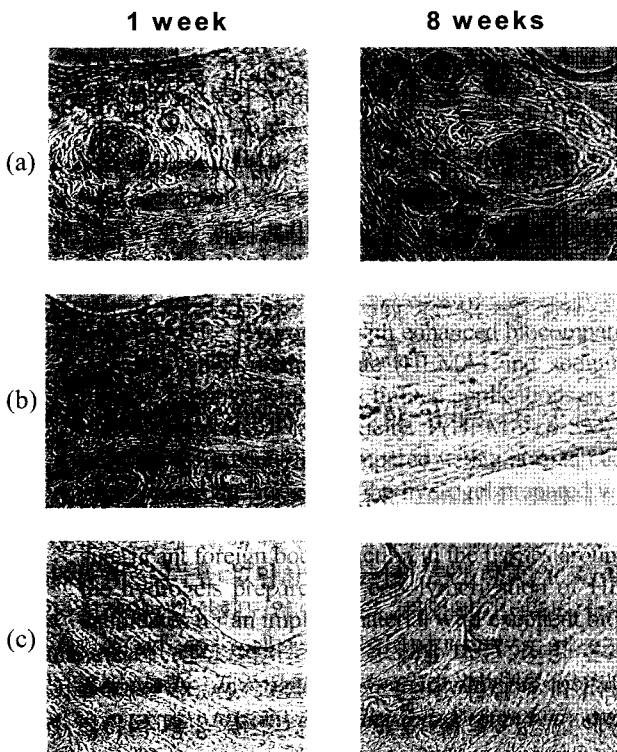


Figure 4. Histology of rat hypodermic tissue in PHEMA hydrogel-implanted site (a), P(HEMA-co-SMA) (SMA feed mole ratio: 0.01) hydrogel-implanted site (b), and P(HEMA-co-SMA) (SMA feed mole ratio: 0.05) hydrogel-implanted site (c) hydrogels.

4. 결론

생체적합성 및 생체안정성이 향상된 수화젤을 제조

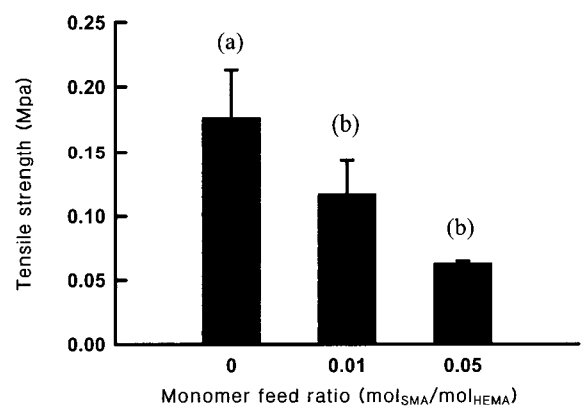


Figure 5. Tensile strengths of PHEMA (a), P(HEMA-co-SMA) (SMA feed ratio: 0.01) (b), and P(HEMA-co-SMA) (SMA feed ratio: 0.05) (c) hydrogels.

하기 위하여 높은 단량체 농도에서 PHEMA 및 P (HEMA-co-SMA) 수화젤을 합성하였다. PHEMA 수화젤은 세포 독성을 가지고 있었으나, SMA가 공중합된 수화젤은 이에 비해 세포 독성이 낮으며 SMA의 상대적인 조성을 증가시키면 세포 독성이 감소하였다. SMA 투입 몰비가 0.01인 공중합 수화젤은 PHEMA 수화젤보다 세포 부착성이 향상되었으나 투입 몰비가 0.05인 수화젤의 경우에는 더 적은 수의 세포가 부착하였으며, 부착된 세포의 퍼짐 역시 감소하였다. PHEMA 수화젤의 경우 이식된 주위에 multinucleated giant cell과 fibrosis가 관찰되었으나, SMA가 0.01 또는 0.05의 몰비로 투입되어 공중합된 수화젤에서는 소수의 master cell과 약간의 fibrosis가 나타날 뿐 multinucleated giant cell의 생성은 미미하였으며 이러한 경향은 SMA의 투입 몰비가 증가할수록 두드러졌다. 또한 본 연구에서 합성한 수화젤은 기존의 PHEMA 스폰지에 비하여 향상된 인장강도를 갖는 것으로 나타났다. 따라서 높은 단량체 농도에서 HEMA와 SMA를 적절한 단량체 투입비로 공중합함에 의하여 수화젤의 함유율을 증가시킬 뿐만 아니라 세포 독성을 감소시키고 세포의 부착성, 조직 적합성, 및 기계적 물성을 향상시킴으로써 우수한 생체적합성 및 생체안정성을 갖는 이식용 수화젤을 제조할 수 있다. 본 연구에서 합성된 수화젤은 생체적합성 및 생체안정성이 낮은 기존의 이식용 재료들의 약점을 보완할 뿐만 아니라, 약물 방출 등 수화젤이 갖는 부수적인 기능을 발휘할 수 있는 새로운 생체 이식용 재료로서 그 응용이 기대된다.

감사의 글 : 본 연구는 2002년도 한국학술진흥재단 신진교수 연구과제 (KRF-2002-003-D00462)의 지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사 드립니다.

References

1. Y. M. Park, U. S. Kim, and Y. K. Sung, *Polymer(Korea)*, **15**, 356 (1991).
2. K. H. Kim and Y.-J. Shin, *Polymer(Korea)*, **18**, 412 (1994).
3. K. H. Kim and Y.-J. Shin, *Polymer(Korea)*, **18**, 860 (1994).

4. T. C. Warren and W. Prins, *Macromolecules*, **5**, 506 (1972).
5. K. Kliment, M. Stol, K. Fahoun, and B. Stockar, *J. Biomed. Mat. Res.*, **2**, 237 (1968).
6. J. S. Calnan, J. J. Pflug, A. S. Chhabra, and N. Raghupati, *Br. J. Plast. Surg.*, **24**, 113 (1971).
7. Z. Voldrich, Z. Tomanek, J. Vacik, and J. Kopecek, *J. Biomed. Mat. Res.*, **9**, 675 (1975).
8. T. V. Chirila, S. Vijayasekaran, R. Horne, Y. C. Chen, P. D. Dalton, G. J. Crawford, and I. J. Constable, *J. Biomed. Mat. Res.*, **28**, 745 (1994).
9. G. J. Crawford, T. V. Chirila, S. Vijayasekaran, P. D. Dalton, and I. J. Constable, *J. Refract. Surg.*, **12**, 525 (1996).
10. T. V. Chirila, I. J. Constable, G. J. Crawford, S. Vijayasekaran, D. E. Thompson, Y. C. Chen, W. A. Fletcher, and B. J. Griffin, *Biomaterials*, **14**, 26 (1993).
11. G. J. Crawford, I. J. Constable, T. V. Chirila, S. Vijayasekaran, and D. E. Thompson, *Cornea*, **12**, 348 (1993).
12. B. D. Ratner and I. F. Miller, *J. Biomed. Mat. Res.*, **7**, 353 (1973).
13. M. Tollar, M. Stol, and K. Kliment, *J. Biomed. Mat. Res.*, **3**, 305 (1969).
14. S. M. Lazarus, J. N. LaGuerre, H. Kay, S. R. Weinberg, and B. S. Levowitz, *J. Biomed. Mat. Res.*, **5**, 129 (1971).
15. D. G. Pedley, P. J. Skely, and B. J. Tighe, *Br. Polym. J.*, **12**, 99 (1980).
16. S. Vijayasekaran, J. H. Fitton, C. R. Hicks, T. V. Chirila, G. J. Crawford, and I. J. Constable, *Biomaterials*, **19**, 2255 (1998).
17. E. Yoshii, *J. Biomed. Mat. Res.*, **37**, 517 (1997).
18. P. B. van Wachem, A. H. Hogt, T. Beugeling, J. Feijen, A. Bantjes, J. P. Detmers, and W. G. van Aken, *Biomaterials*, **8**, 323 (1987).
19. T. A. Horbett, J. J. Waldburger, B. D. Ratner, and A. S. Hoffman, *J. Biomed. Mat. Res.*, **22**, 383 (1988).
20. J. H. Lee, J. W. Lee, G. Khang, and H. B. Lee, *Biomaterials*, **18**, 351 (1997).
21. Q. Qiu, M. Sayer, M. Kawaja, X. Shen, and J. E. Davies, *J. Biomed. Mat. Res.*, **42**, 117 (1998).
22. M. R. Bet, G. Goissis, S. Vargas, and H. S. Selistre-de-Araujo, *Biomaterials*, **24**, 131 (2003).
23. X. Lou, S. Vijayasekaran, T. V. Chirila, M. A. L. Maley, C. R. Hicks, and I. J. Constable, *J. Biomed. Mat. Res.*, **47**, 404 (1999).