

요도용 카테타 도포용 양친성 폴리우레탄의 합성 및 분석

박재형[†] · 김광명* · 정혜선* · 권익찬* · 배유한** · 정서영***

경희대학교 환경·응용화학대학, *한국과학기술연구원 의과학연구소

유대대학교 약학대학, *경희대학교 약학대학

(2006년 2월 8일 접수, 2006년 5월 17일 채택)

Synthesis and Characterization of Amphiphilic Polyurethanes as Coating Materials for Urinary Catheters

Jae Hyung Park[†], Kwangmeyung Kim*, Hesson Chung*, Ick Chan Kwon*,
You Han Bae**, and Seo Young Jeong***

College of Environment and Applied Chemistry,
Kyung Hee University, Gyeonggi-do 449-701, Korea

*Biomedical Research Center, Korea Institute of Science and Technology,
Seoul 136-791, Korea

**Department of Pharmaceutics & Pharmaceutical Chemistry,
University of Utah, UT 84108, USA

***Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy,
Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

(Received February 8, 2006; accepted May 17, 2006)

초록 : 환자가 요도용 카테타를 장기간 착용할 경우 세균흡착에 의한 감염이 유발되어 심각한 부작용을 경험하게 된다. 본 연구에서는 다양한 양친성 폴리우레탄을 합성하여 요도용 카테타 도포용 소재로서의 응용가능성을 확인하고자 하였다. 양친성 폴리우레탄은 친수성 고분자인 poly(ethylene oxide) (PEO)와 소수성 고분자인 poly(tetramethylene oxide) (PTMO) 또는 poly(dimethyl siloxane) (PDMS)을 연질부로 도입하여 합성하였다. 상용 실리콘 카테타에 양친성 고분자를 도포한 결과 표면의 친수성이 현저히 개선되었다. 특히, PEO의 함량이 많은 폴리우레탄일수록 친수성이 높게 나타났으며, 세균 흡착량이 감소함을 확인할 수 있었다. 결론적으로, 본 연구에서 합성한 양친성 고분자는 요도용 카테타의 도포용 소재로 적합한 것을 알 수 있었다.

Abstract : The long-term use of indwelling urinary catheters can allow bacterial adhesion to their surfaces, followed by the catheter-associated urinary tract infection. In an attempt to minimize the bacterial adhesion, various amphiphilic polyurethanes (APUs) were synthesized as potential coating materials for urinary catheters. By varying composition of the soft segments such as PEO, PTMO, and PDMS, four different polyurethanes were synthesized. All the APU-coated urinary catheters had the smooth surfaces and showed higher hydrophilicity, compared to the commercial silicone catheters. In particular, the use of APUs with the higher PEG content significantly augmented hydrophilicity and remarkably reduced the total amount of bacteria adhering to the surface. Overall, the APUs prepared in this study provided the promising potential as coating materials for urinary catheters.

Keywords : amphiphilic polyurethane, urinary catheter, bacterial adhesion, poly(ethylene oxide).

서 론

요도용 카테타는 비뇨기과에서 가장 많이 사용하는 의료장치 중의 하나로서 방광내의 소변을 배출하기 위한 용도로 하반신이 마

비된 환자, 척수질환, 노인병 등에 걸린 환자들이 반드시 사용해야 한다. 요도용 카테타는 각종 질병의 치료를 위해 유용하게 사용되고 있음에도 불구하고, 병원감염(nosocomial infection)이 빈번하게 발생하여 심각한 부작용을 수반하는 것으로 알려져 있다. 미국의 경우를 살펴보면, 연간 200만 건의 병원감염이 발생하고 있으며, 이중 40%가 요로(urinary tract)와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁻³ 특히, 병원요로감염의 80% 이상이 요도용 카테

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: jaehyung@khu.ac.kr

타의 사용과 직접적 관련이 있는 것으로 밝혀져 감염을 억제시킬 수 있는 기능성 카테타의 개발이 요구되고 있다.^{4,5} 카테타를 일주일 이내의 단기간 동안 착용하는 환자는 10~50%가 요로감염을 경험하게 되며, 28일 이상 장기간 착용하는 환자는 90% 이상이 감염되는 것으로 알려져 있다.⁶ 카테타 표면에 세균이 흡착하면서 유발된 감염은 여러 가지 부작용을 수반하게 되는데, 심각한 경우는 사망률이 6.8~30%에 이르는 병원균혈증(nosocomial bacteremia)으로 발전하게 된다.^{7,8} 요로감염이 발생하게 되면 입원기간이 1~4일 정도 증가하게 되고, 추가로 지출되는 비용은 \$558~676에 이른다.^{3,9} 이와 같이, 요도용 카테타 사용에 의한 감염은 심각한 부작용을 초래하고 그에 따른 치료비용이 증가하기 때문에, 최근 여러 연구자들이 세균 감염을 억제시킬 수 있는 카테타를 개발하고자 시도하였다.¹⁰⁻¹²

폴리우레탄은 생체적합성이 우수하고, 물리적 성질이 뛰어나서 의료용 재료로 가장 많이 사용되는 고분자 중의 하나이다.¹³ 특히, 폴리우레탄의 주사슬을 이루는 경질부(hard segment)와 연질부(soft segment)의 성분 및 조성을 달리하여 고분자의 물리화학적 성질을 조절할 수 있기 때문에, 인공심장, 인공판막, 인공혈관, 카테타, 인공투석기 등 다양한 의료장치의 주요 소재로 이용되고 있다. 본 연구팀에서도 지난 수년간 다양한 폴리우레탄을 개발하여 고분자의 조성에 따른 물리적 성질 변화, 단백질 흡착거동, 혈액 및 조직 적합성 등을 발표한 바 있다.^{12,14-19}

본 연구에서는 다양한 양친성 연질부를 함유하는 폴리우레탄을 합성하여 요도용 카테타 도포용 소재로서의 응용가능성을 확인하고자 하였다. 양친성 연질부는 친수성 고분자인 poly(ethylene

oxide) (PEO)와 소수성 고분자인 poly(tetramethylene oxide) (PTMO) 또는 poly(dimethyl siloxane) (PDMS)를 이용하여 합성하였다. 특히, PEO의 함유량을 달리하여 여러가지 고분자를 합성하였으며, 이에 따른 친수성의 변화 및 세균 흡착거동을 관찰하였다.

실 험

시료 및 시약. 양친성 폴리우레탄의 합성을 위한 PEO($M_n=2000$)와 PTMO($M_n=2000$)는 Sigma사에서 구입하였으며, 60 °C에서 이틀간 진공 건조하여 수분을 제거한 후 사용하였다. PDMS($M_n=1860$, ShinEtsu Co., Japan)는 분자여과기(molecular sieve 4A, Aldrich)로 하루 동안 처리한 후 50 °C 진공 조건에서 하루 동안 수분 및 공기를 제거한 후 사용하였다. 4,4'-Methylenediphenylene diisocyanate(MDI)는 50 °C에서 녹인 후 불순물을 여과하여 사용하였다. 1,4-Butandiol(BD)는 Aldrich사에서 구입하여 그대로 사용하였다. 디메틸 아세트아미드(dimethyl acetamide, DMAc, Aldrich)와 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran, THF, J. T. Baker)은 calcium hydride를 넣고 증류하여 사용하였다.

폴리우레탄 합성. Figure 1에 본 연구에서 합성한 양친성 폴리우레탄의 합성법을 나타내었다. 연질부를 구성할 PEO 및 소수성 고분자(PTMO 또는 PDMS)를 THF/DMAc(3v/1v) 용매에 10 wt%로 녹인 후 60 °C 무수 질소 조건에서 교반하였다. PEO는 고분자의 양 말단에 히드록실기를 가지고 있는 것 또는 한쪽 말단

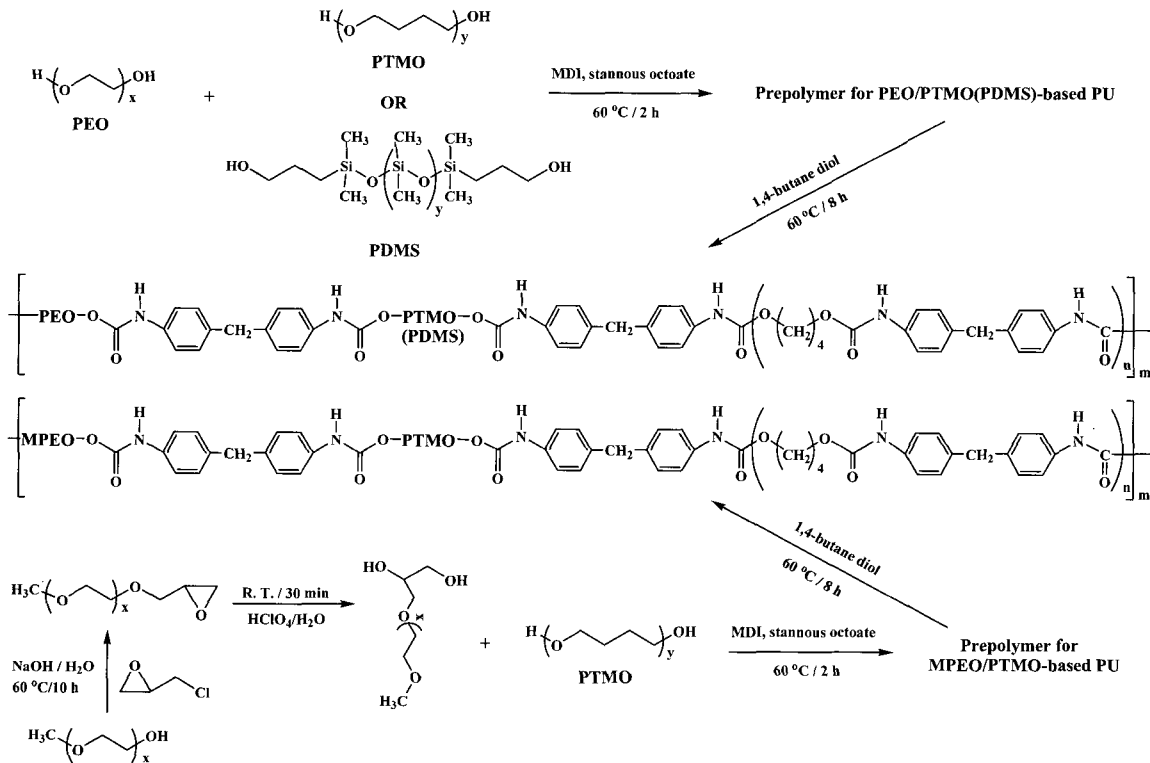


Figure 1. Synthesis of amphiphilic polyurethanes with different soft segments.

은 메틸기로 치환되어 있고 다른 말단에 히드록실기 두 개를 함유하고 있는 것을 사용하였다(Figure 1 참고).¹⁶ 투명한 고분자 용액에 촉매인 stannous octoate를 3방울 첨가한 후 THF/DMAc (3v/1v) 용매에 10 wt%로 녹아있는 MDI를 30분에 걸쳐 서서히 부가하여 반응시켰다. 2시간이 지난 후 반응용액에 BD를 서서히 첨가하고 8시간 동안 무수 질소 조건에서 반응을 계속 진행시켰다. 최종적으로 얻어진 반응용액은 헥산(n-hexane)에 침전시키고, 과량의 증류수로 세척하여 반응하지 않은 불순물들을 제거하였다. 합성된 폴리우레탄은 50 °C에서 이틀 동안 진공건조한 후 desiccator에 보관하였다. 폴리우레탄의 조성은 연질부 70%와 경질부 30%로 구성되어져 있으며, 연질부의 PEO함량 및 소수성 고분자의 종류를 달리하여 4가지의 고분자를 합성하였다. Table 1에 합성한 고분자의 조성을 나타내었으며, 고분자는 연질부의 PEO함량 및 소수성 고분자의 종류에 따라 달리 명명하였다. 예를 들어, PTMO50은 연질부의 소수성 고분자가 PTMO로 구성되어 있고 함량이 50%임을 의미한다. 또한 PTMO75G는 연질부의 75%가 PTMO이고 PEO 함량이 25%임을 의미하며, G는 PEO가 가지화된 형태로 합성되었음을 의미한다(Figure 1 참조).

폴리우레탄 분석. 합성한 고분자의 구조는 KBr pellet을 만들어 Fourier transform infrared(FTIR) spectrometer(FTIR series 2000, Perkin Elmer)로 400~4000 cm⁻¹ 영역을 스캔하여 확인하였다.

고분자의 친수성은 동적 접촉각 측정기(dynamic contact angle analysis, DCA 322, Cahn Instrument Inc.)를 이용하여 확인하였다. 시편은 고분자를 THF에 1 wt%로 녹인 후 유리기판을 담갔다 빼는 과정을 반복하여 도포한 후 건조하는 방법으로 만들었다. 시편을 150 μm/sec의 속도로 증류수에 넣었다 빼는 과정을 통해 전진각(θ_{adv} , advanced angle)과 후진각(θ_{rec} , receding angle)을 측정하였다.

Table 1. Characteristics of Amphiphilic Polyurethanes

Polymers ^a	Soft segment	PEO wt% ^b	θ_{adv} ^c	θ_{rec} ^d
Pellethane	PTMO		89.70±4.75	55.36±0.66
PDMS75	PEO2k/PDMS	25	99.27±1.36	49.15±1.51
PDMS50	PEO2k/PDMS	50	96.08±2.67	41.17±4.96
PTMO75	PEO2k/PTMO	25	82.47±4.18	37.41±1.24
PTMO75G	PEO2k/PTMO	25	83.90±3.05	40.68±5.98

^aNumber-average molecular weights of PTMO and PDMS were fixed at 2000 and 1860 gmol⁻¹, respectively. ^bTheoretical weight percentage of PEO in soft segments. ^{c,d}Advancing and receding angles, respectively, measured using dynamic contact angle analysis.

Table 2. Composition of Artificial Urine

Compound A (g/L)	Compound B (g/L)	Compound C (g/L)	Compound D
Magnesium chloride hexahydrate (3.6)	Calcium chloride hexahydrate (5.3)	Nutrient broth	Bacterial suspension
Potassium dihydrogen Orthophosphate (7.6)	Chicken ovalbumin		(1×10 ⁸ cell/mL)
Urea (16)			

카테타 표면 분석 및 세균 흡착실험. 고분자를 THF에 1 wt%로 녹인 후 요도용 카테타(Silicone two-way foley catheter, Rusch, USA)를 10분 간격으로 고분자 용액에 넣었다 빼는 과정을 5번 반복하고, 상온에서 하루 동안 진공 건조하여 고분자를 카테타 표면에 도포하였다. Sputter coater를 이용하여 카테타 표면을 금으로 코팅한 후 주사전자현미경(SEM, JSM-5800, JEOL)으로 모폴로지를 분석하였다.

세균 흡착성 평가는 요도용 카테타 착용시 감염을 일으키는 주 원인균으로 알려진 *Staphylococcus epidermidis*(*S. epidermidis*, ATCC 12228)와 *Proteus mirabilis*(*P. mirabilis*, ATCC 25993)를 이용하여 실험하였다. 세균은 nutrient broth 용액에서 하루 동안 배양시킨 후 2000 rpm으로 10분간 원심분리하고 phosphate-buffered saline(PBS, pH 7.4)로 세척하여 분산시킨 후 사용하였다. 요도에 삽입되는 조건을 모방하기 위하여 Table 2와 같이 세균이 함유된 인공 소변을 제조하여 카테타를 담그고 37 °C shaking incubator에서 2시간 동안 처리한 후 세균이 흡착된 카테타를 얻었다. PBS로 3회에 걸쳐 세척한 후, 카테타 표면에 붙어있는 세균은 0.1 wt% tween-80을 함유하고 있는 PBS 용액에 넣고 2분간 vortexing하여 탈착시켰다. 흡착된 세균의 양은 colony counting 방법으로 정량하였다.

결과 및 토론

본 연구에서 합성된 고분자는 친수성 고분자(PEO)와 소수성 고분자(PTMO 또는 PDMS)로 구성된 양친성 고분자이며, 주사슬에 우레탄 관능기를 함유하고 있는 폴리우레탄의 일종이다. 따라서, 합성된 폴리우레탄의 구조 및 친수성은 의료용으로 널리 사용되는 폴리우레탄인 Pellethane과 비교검토하였다. 또한, 합성된 고분자가 카테타 도포용 소재로 응용이 가능한지 예측하기 위하여 실제 임상에서 사용되고 있는 실리콘 카테타에 도포하여 도포 전후의 표면 모폴로지 및 세균 흡착능을 관찰하였다.

합성된 양친성 폴리우레탄과 상용 폴리우레탄인 Pellethane의 구조를 FTIR로 비교 분석하였다(Figure 2). Pellethane의 경우 연질부인 PTMO에 의한 피크가 1110 cm⁻¹(C-O-C, stretch)에서 나타나고 있었으며 우레탄 카보닐 피크가 1730 cm⁻¹ (urethane C=O, free from hydrogen bonding) 및 1709 cm⁻¹ (urethane C=O, hydrogen bonded)에서 나타나고 있었다.¹³ PTMO75(G)는 Pellethane과 경질부의 구조가 같고, 연질부도 화학구조가 유사한 PEO와 PTMO로 구성되어 있으므로, 흡수 피크가 매우 유사하게 나타남을 알 수 있었다. 한편, 소수성 블록이 PDMS인 양친성 폴리우레탄은 1260 cm⁻¹(Si-CH₃

streich), 1095 cm^{-1} 및 1023 cm^{-1} (Si-O-Si, strech) 등에서 PDMS의 특성 피크들이 나타나고 있었다.^{14,16} Pellethane과 합성 고분자 모두 우레탄 N-H 관능기가 수소결합(3320 cm^{-1})을 이루고 있음을 확인하였다. 또한, PTMO75(G)와 PDMS50(75)의 우레탄 카보닐 피크가 각각 1709와 1730 cm^{-1} 에서 주로 나타나는 것으로부터, PTMO를 함유하는 폴리우레탄의 카보닐기가 수소결합을 많이 이루고 있음을 확인하였다.

양친성 폴리우레탄의 친수성을 관찰하기 위해 동적 접촉각 측정기를 이용하였으며, 그 결과를 Table 1에 나타내었다. 일반적으로 전진각은 재료의 소수성을 반영하며, 후진각은 친수성과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.^{20,21} PDMS50(75)의 경우 Pellethane에 비해 전진각은 높고 후진각은 낮게 나타나고 있었다. 이는 소수성이 강한 PDMS가 공기 중에서 표면에 노출되어 있기 때

문에 전진각이 높게 나타나고, 수성 환경에 노출되면 친수성이 강한 PEO가 표면에 분포하게 되면서 후진각이 낮아진 것으로 해석된다. 한편, PTMO75(G)는 Pellethane과 비교할 때 전진각과 후진각이 모두 낮은 값을 가졌는데, 이는 PEO가 수성 환경뿐 아니라 공기 중에서도 일정부분 표면에 노출되어 있기 때문이다. 또한, PDMS50($\theta_{\text{rec}}=41.17\pm 4.96$)에 비해 PDMS75($\theta_{\text{rec}}=49.15\pm 1.51$)의 후진각이 높은 것으로부터, PEO의 함량이 많을수록 친수성이 증가함을 알 수 있었다.

양친성 폴리우레탄을 임상에서 사용하고 있는 요도용 카테타에 도포하여 SEM으로 표면 모폴로지를 관찰하였다(Figure 3). 상용 카테타는 표면이 거칠고 미세한 균열이 존재하고 있음을 확인하였다. 반면, 양친성 폴리우레탄으로 도포된 카테타는 매우 균일하고 매끄러운 표면을 가지고 있었다.

요도용 카테타에 의한 감염의 주요 원인균인 *S. epidermidis* 및 *P. mirabilis*를 인공소변에 분산시켜 카테타 표면에 대한 흡착능을 관찰하였다. Figure 4는 *S. epidermidis*의 흡착 정도를 나타내고 있다. 양친성 폴리우레탄으로 도포된 카테타에 흡착된 *S. epidermidis*의 양이 상용 카테타에 비해 3배 이상 적은 것을 확인하였다. PEO의 함량이 많아서 친수성이 높은 표면일수록 세균 흡착량이 감소하고 있었으며, PDMS보다 PTMO 함유 양친성 폴리우레탄이 효과적으로 세균 흡착을 억제시키고 있었다. 위 결과로부터 *S. epidermidis*의 흡착은 카테타 표면과의 소수성 상호작용이 주요한 역할을 하는 것을 알 수 있었다. Figure 5는 카테타 표면에 대한 *P. mirabilis*의 흡착량을 보여주고 있다. *S. epidermidis*와 마찬가지로 친수성 표면에 덜 흡착하는 것으로 판명되었으며, 양친성 폴리우레탄 표면에 붙는 양이 상용 카테타 표면보

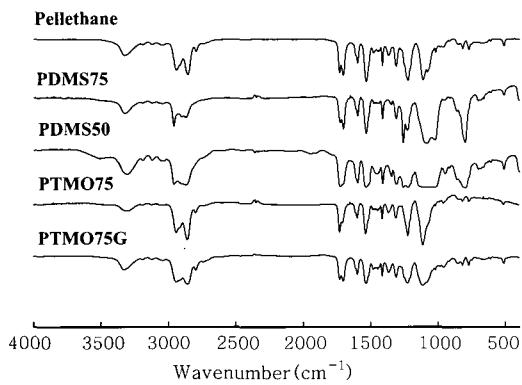


Figure 2. FTIR spectra of amphiphilic polyurethanes.

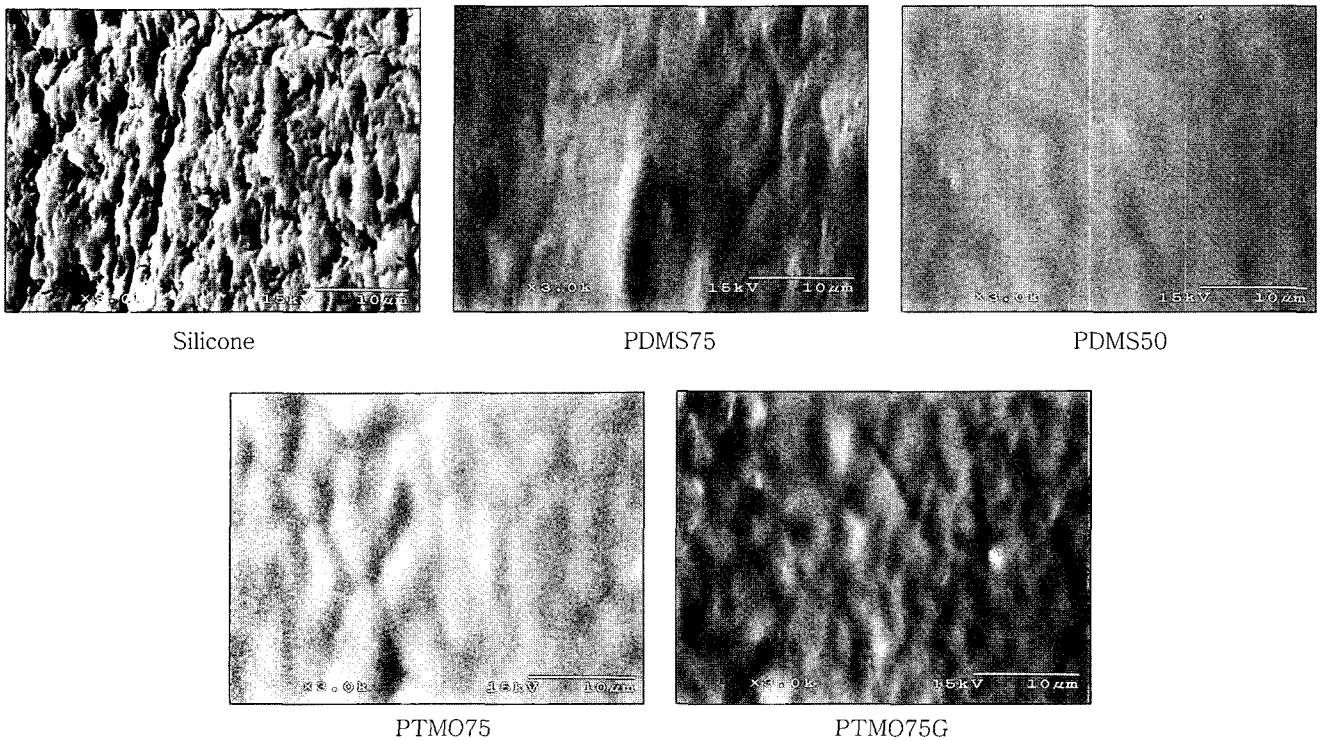


Figure 3. Scanning electron micrographs of the catheter surfaces coated with amphiphilic polyurethanes.

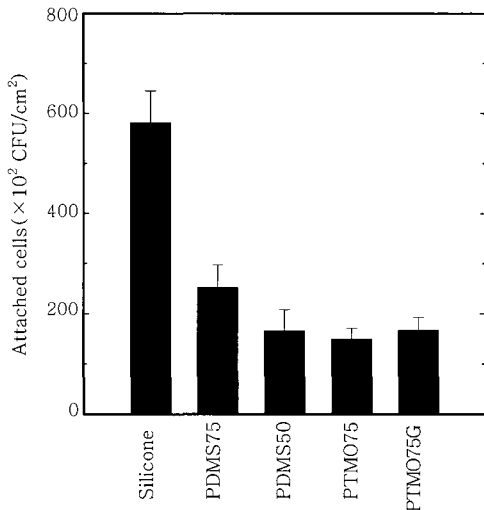


Figure 4. *S. epidermidis* adhesion to the catheter surfaces coated with amphiphilic polyurethanes. The error bar is for standard deviation ($n=5$).

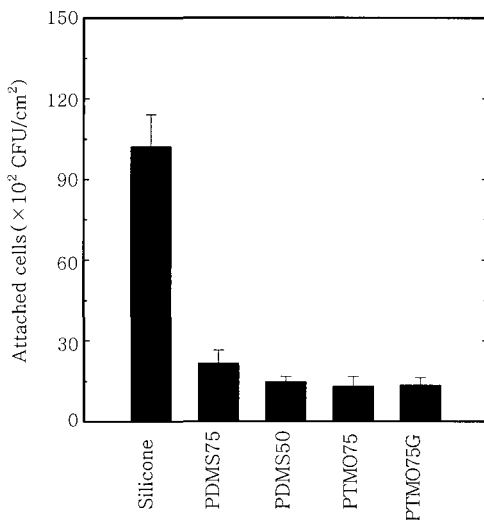


Figure 5. *E. coli* adhesion to the catheter surfaces coated with amphiphilic polyurethanes. The error bar is for standard deviation ($n=5$).

다 4배 이상 감소하였다.

요도감염을 유발시키는 세균들로는 *S. epidermidis*, *P. mirabilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* 등이 있는 것으로 보고되고 있다.²² 이들 중에서 *S. epidermidis*와 같은 그람 양성 세균(gram-positive bacteria)이 전체 감염 빈도의 34%를 유발시키는 것으로 보고되고 있다.²³ *P. mirabilis*의 경우 감염을 유발시킬 뿐 아니라, 카테타 표면에 흡착한 후 struvite($\text{NH}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), hydroxyapatite($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) 등과 같은 미네랄의 생성 및 침전을 유발하여 카테타 내강을 폐쇄시키는 문제가 보고되었다.^{24,25} 생체재료 표면에 세균이 흡착하는 기작은 정전기적 상호작용, 반 데르 발스 힘(van der Waals force), 소수성 상호작용, 수소결합 등이 관련된 것

로 알려져 있다.²⁶ 특히, 세균과 재료표면과의 소수성 상호작용이 세균 흡착에 있어 가장 주된 역할을 하는 것으로 최근 보고되었다.^{15,17,27} 본 연구에서 합성한 양친성 폴리우레탄도 표면의 친수성이 증가할수록 세균의 흡착량이 감소하고 있었으며, 이는 요도 감염과 관련된 세균이 카테타에 흡착하는 주요 기작은 소수성 상호작용임을 의미한다.

결론

요도용 카테타 도포용 양친성 폴리우레탄을 합성하여 친수성 및 세균흡착 거동을 관찰하였다. 본 연구에서 합성된 폴리우레탄은 상용 카테타에 균일하게 도포가 가능하였으며, PEO 함량이 많은 친수성 폴리우레탄 표면이 세균 흡착을 효과적으로 억제하는 것을 확인하였다.

감사의 글 : 이 연구는 2005년도 경희대학교 지원(KHU-20051080)에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고 문헌

1. W. E. Stamm, *Am. J. Med.*, **91(Suppl 3B)**, 65S (1991).
2. D. A. Bronsema, J. R. Adams, R. Pallares, and R. P. Wenzel, *J. Urol.*, **150**, 414 (1993).
3. W. R. Jarvis, *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, **17**, 552 (1996).
4. F. Paradisi, G. Corti, and V. Mangani, *Crit. Care Clin.*, **14**, 165 (1998).
5. J. L. Vincent, D. J. Bihari, and P. M. Suter, *J. Am. Med. Ass.*, **274**, 639 (1995).
6. N. S. Morris, D. J. Stickler, and R. J. C. McLean, *World J. Urol.*, **17**, 345 (1999).
7. R. Plat, B. F. Polk, B. Murdock, and B. Rosner, *N. Engl. J. Med.*, **307**, 637 (1982).
8. C. Bryan and K. Reynolds, *J. Urol.*, **132**, 494 (1984).
9. S. Saint, *Am. J. Infect. Control.*, **28**, 68 (2000).
10. D. J. Stickler, N. S. Morris, and T. J. Williams, *Br. J. Urol.*, **78**, 579 (1996).
11. M. M. Gabriel, M. Mayo, L. L. May, R. B. Simmons, and D. G. Ahearn, *Curr. Microbiol.*, **33**, 1 (1996).
12. J. H. Park, Y. W. Cho, I. C. Kwon, S. Y. Jeong, and Y. H. Bae, *Biomaterials*, **23**, 3991 (2002).
13. N. M. K. Lamba, K. A. Woodhouse, and S. L. Cooper, *Polyurethanes in Biomedical Applications*, CRC Press, New York, 1998.
14. J. H. Park, K. D. Park, and Y. H. Bae, *Biomaterials*, **20**, 943 (1999).
15. J. H. Park, K. B. Lee, I. C. Kwon, and Y. H. Bae, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.*, **12**, 629 (2001).
16. J. H. Park and Y. H. Bae, *Biomaterials*, **23**, 1797 (2002).
17. J. H. Park and Y. H. Bae, *J. Appl. Polym. Sci.*, **89**, 1505 (2003).

18. J. H. Park and Y. H. Bae, *J. Biomed. Mater. Res.*, **64A**, 309 (2003).
19. J. H. Park and Y. H. Bae, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.*, **13**, 527 (2002).
20. R. H. Dettre and R. E. Johnson, *J. Phys. Chem.*, **69**, 1507 (1965).
21. A. H. Hogt, D. E. Gregonis, J. D. Andrade, S. W. Kim, J. Dankert, and J. Feijen, *J. Colloid Interf. Sci.*, **106**, 289 (1985).
22. J. W. Warren, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **17**, 299 (2001).
23. D. G. Maki, *Am. J. Med.*, **70**, 719 (1981).
24. D. J. Stickler, L. Ganderton, and J. King, *Urol. Res.*, **21**, 407 (1993).
25. S. Sarangapani, K. Cavedon, and D. Gage, *J. Biomed. Mater. Res.*, **29**, 1185 (1995).
26. A. G. Gristina, *Science*, **237**, 1588 (1987).
27. Y. Ong, A. Razatos, G. Georgiou, and M. M. Sharma, *Langmuir*, **15**, 2719 (1999).