

의료용고분자 재료의 방사선 멸균

강 길 선 · 이 진 호* · 이 해 방

1. 서 론

다가오는 21세기에는 수명의 고령화에 따라서 인구의 수도 증가하고 필연적으로 동반되는 의료보전에 대한 관심의 고조와 함께 각종 질환도 자연히 증가하게 되어 국민들의 의료비 지출은 증가하게 된다. 이러한 면에서 견지하여 볼 때, 약학 및 플라스틱 공업 등을 위시한 화학 공업들은 이들 의료분야에는 필수적인 요소가 될 수 밖에 없고, 실제로 고분자 재료의 의료용 재료로서의 사용은 초창기에 금속·요업재료로 이루어져 있던 의료용 기구들을 혁신적으로 대체시켜 나가고 있다.¹ 표 1에는 일본에서 생산된 의약품과 의료용구 생산금액의 10년간 추이를 나타내고 있다.² 의약품들의 생산금액은 1978년도에는 2.8조엔이었던 것이 1988년도에는 4.8조엔으로 증가하여 1.7배 증가하였다. 의료용구는 88년도에는 1.0조엔으로 10년 동안의 증가율이 2.2배로서 국민의료비의 증가율과 의약품의 증가율을 앞지르고 있다. 또한 1978년에 의약품과 의료용구의 비율이 86%과 14%인 것이 1988년도에는 83%와 17%로 의료용구의 비율이 증가하였다. 이

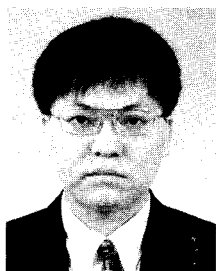
러한 비율이 미국에서는 각각 62%와 38%로 나타나고 있다. 우리나라에서는 일본보다도 더 낮은 의료용구의 비율을 보일 것으로 예측되고 따라서 조만간에 우리나라도 선진국과 같은 형태로 전환될 것으로 추측되고 있어 의료용구에 대한 관심이 점점 고조될 것으로 고려되고 있다.

현재 의료용기기, 용구 등이 병원내에서의 세균 및 바이러스 등의 감염에 대하여 심각한 문제가 되고 있어서 고분자 재료를 사용한 일회용 의료용 용구의 중요성이 점점



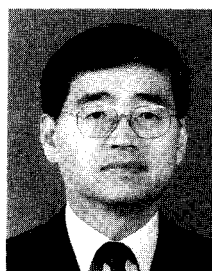
이진호

1975~ 한양대학교 화학공학과 (학사)
1979
1979~ 서울대학교 화학공학과
1981 (석사)
1982~ KIST 고분자재료연구실 연구원
1984
1984~ University of Utah
1988 재료공학과 (박사)
1988~ 한국화학연구소 생체의료고분
1993 자연구실 선임연구원
1993~ 한남대학교 고분자학과
현재 조교수



강길선

1977~ 인하대학교 고분자공학과
1981 (학사)
1982~ 인하대학교 고분자공학과
1985 (석사)
1987~ 한국화학연구소
1991 생체의료고분자연구실 연구원
1991~ 한국화학연구소 생체의료고분자
현재 연구실 선임연구원
1991~ The University of Iowa
1995 생체의용공학과 (박사)



이해방

1964 동국대학교 화학과 (학사)
1966 동국대학교 화학과 (석사)
1974 University of Utah
재료공학과 (박사)
1974~ University of North Carolina
1976 치과대학 선임연구원
1975~ Milton Roy사, Lord사,
1984 Kendall사, 책임연구원
1984~ 한국화학연구소 생체의료고분
현재 자연구실 책임연구원

Gamma Radiation Sterilization of Biomedical Polymers

한국화학연구소 고분자소재연구부 (Gilson Khang, and Hai Bang Lee, Biomaterials Lab., Advanced Polymer Div., Korea Research Institute of Chemical Technology, P.O.Box 107, Yuseong, Taejon, 305-606, Korea)

*한남대학교 고분자학과 (Jin Ho Lee, Macromolecular Science, Han Nam University, 133 Ojeong Dong, Daedeog Ku, Taejon, 300-791, Korea)

표 1. 일본에서 생산된 의약품 및 의료용구 생산금액 추이¹⁾
(단위: 억엔/지수: 1978년=100)

| 년 도 | 의 약 품 | | 의 료 용 구 | |
|-------|--------|-------|---------|-------|
| | 생산금액 | 지 수 | 생산금액 | 지 수 |
| 1978년 | 27,939 | 100.0 | 4,606 | 100.0 |
| 1979년 | 30,423 | 108.9 | 5,669 | 123.1 |
| 1980년 | 34,822 | 124.6 | 7,202 | 156.4 |
| 1981년 | 36,791 | 131.7 | 7,195 | 156.2 |
| 1982년 | 39,802 | 142.5 | 7,643 | 165.9 |
| 1983년 | 40,321 | 144.3 | 8,522 | 185.0 |
| 1984년 | 40,270 | 144.1 | 9,328 | 202.5 |
| 1985년 | 40,018 | 143.2 | 9,682 | 210.2 |
| 1986년 | 42,807 | 153.2 | 9,798 | 212.7 |
| 1987년 | 48,254 | 172.7 | 10,242 | 222.4 |

표 2. 일회용 의료용기기, 용구와 의용 소재

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

^aPTA : Percutaneous transluminal angioplasty, 경피 경관적 혈관형성술.

PTCA : Percutaneous transluminal coronary angioplasty, 경피 경관적 관동맥형성술.

고조되고 있다. 이들 일회용 의료용 용구는 기본적으로 감염방지를 주된 목적으로 하고 있어 더불어 특수한 분야에서 사용될 수 있는 이른바 넓은 범위에서 사용될 수 있는 조건을 구비하여야 이들 제품의 의미가 있고 또한 이들의 제품들이 비록 일회용이라 하더라도 각 요구되는 특성에 따라서 요구되는 성능과 가치의 최적화가 뒤따라야 한다는 점이 중요한 특성이다.³ 표 2에는 이들의 일회용 의료용기기·용구와 이들에 사용되는 고분자 재료 및 의용소재를 나타내었다. 대부분 단가가 낮은 고분자 재료로 이루어져 있으며 요구 특성상 부위상에 따라 세라믹, 철 등이 이용되고 있다. 표 3에는 이들이 의료용 재료로

표 3. 의료용으로서 일반적으로 필요한 조건

| | |
|----------------|--|
| (A) 소재자체의 성질 | <ul style="list-style-type: none"> • 기능재료로서의 성질 • 구조재료로서의 성능 • 성형가공성 용이 • 내구성 보전에 의한 안정성 • 멸균 가능 |
| (B) 생체에서 받는 영향 | <ul style="list-style-type: none"> • 생분해성을 받지 말아야 된다. • 물, 염류, 산화등에 의한 화학적 열화를 받지 말아야 된다. • 움직임에 의한 물리적 변화를 받지 말아야 한다. • 흡착물과 침착물이 생기지 말아야 된다. |
| (C) 생체에 주는 영향 | <ul style="list-style-type: none"> • 독성을 보이지 말아야 한다. • 알러지, 염증등 생체조직에의 반응이 적어야 된다. • 발암성을 갖지 말아야 한다. • 항원성을 갖지 말아야 한다. • 혈액을 응고 시키지 말아야 한다. • 용혈을 일으키지 말아야 한다. • 단백질, 효소, 세포등의 변화를 일으키지 말아야 한다. |

서 사용이 되었을 때 대표적인 필요한 조건을 나타내었으나 각 제품 등에 사용됨에 따라서 어느정도 차이는 있다.⁴ 이들의 필요한 조건은 소재 자체의 성질, 생체에 미치는 영향, 생체에서 받는 영향 등으로 분류하였다. 이들의 각 성질들 중에서 대부분이 중요하지만 특히 중요한 성질이 각 제품들이 무균 상태로 유지되어야 되기 때문에 멸균가능한 성질이 의료용 재료로서 필수적인 성질이다.^{5,6}

멸균법을 검토해 보면 약 100여년 전으로 거슬러 올라가지만 현재 상업적 규모로 이용되고 있는 것은 고압증기 멸균법, ethyleneoxide gas (EOG) 멸균법 및 방사선 멸균법 등으로 확립된 것은 약 30-50년 전이다.^{7,8} 여기서 EOG법은 건조상태를 필요로 하고 내열성이 결핍된 재료부터 일회용 의료용구의 멸균에 이르기까지 넓게 이용되고 있지만 근래에 들어서 EOG의 독성을 피하고 또한 의료용구 제조공장의 자동화와 멸균상태의 정도 관리를 추구하기 위하여 방사선 멸균법의 이용이 확대되고 있다.^{9,10} 따라서, 본고에서는 멸균방법의 종류와 이들의 장단점 및 방사선 멸균을 행하였을 때 고분자 재료에 미치는 영향을 의료용 고분자 소재로서 대부분 많이 사용되고 있는 염화비닐수지를 예를 들어서 고찰하였다.

2. 멸균과 고분자 재료

2.1 개 요

대부분 국가에서 멸균이란 “물질 중에 존재하는 미생물을 죽이거나 제거하는 것”이라고 정의해 놓고 표 4에 나타낸 것과 같이 가열법, 투과법, 조사법, 가스법 및 약제법으로 분류되는 멸균방법을 규정해 놓고 있다. 이들

표 4. 의료용구의 멸균에 사용되는 멸균법

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

표 5. 멸균법의 특징 비교

| 종류 | 작용기구 | 장점 | 단점 |
|--|---------------------------|---|---|
| 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(조사 시간 및 경시적) b. 설비가 고가이다 |
| EOG 멸균 <chem>CH2-CH2</chem> <chem>O</chem> | EOG가 효소 단백질 등과 반응하여 불활성화 | a. 저온에서 (40-60 °C) 행한다. b. 재질의 열화가 없다. c. 비교적 값이 싸다. | a. 포장에 대한 연구가 필요하다(통기성) b. 잔류가스의 이탈이 필요하다. c. 조건 control 이 어렵다. |
| 고압증기 멸균 (Autoclave) | 습열에 의한 세포내 효소, 단백질의 변성 | a. 잔류가스 등이 부착이 없다. b. 확실한 조건이 얻어진다. | a. 고온이 필요하다(재료의 사용이 제한적이다). b. 처리후에 건조가 필요하다. |

멸균방법의 특징비교를 표 5에 나타내었다. 또한 이들의 특성비교를 표 6에 나타내었다.

2.2 멸균방법의 종류, 각 특성 및 고분자 재료

2.2.1 고압증기 멸균

고압증기 멸균법은 표 4에 나타난 조건으로 가열하여 멸균하는 방법이다. 대상으로는 멸균 후에 내열성이 유지되는 것과 제품의 흡습상태에 비교적 영향을 덜 받는 일회용 의료용품에 적용되는데 이 적용되는 예는 비교적 적다. 주로 유리제품, 도자기 제품, 섬유제 재료와 이들에 액체를 충전시킨 수액용 플라스틱 용기, 수혈용기, 투석

표 6. 멸균법과 공정관리 항목

| 관리항목 | 고압증기 멸균법 | 방사선 멸균 | EOG 멸균법 |
|------|----------|--------|---------|
| 온도 | O | X | O |
| 시간 | O | O | O |
| 압력 | O | X | O |
| 진공도 | O | X | O |
| 농도 | O | X | O |
| 습도 | O | X | O |
| 포장 | O | X | O |

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

기, 혈액회로 등의 멸균에 이용되고 있다. 고압증기 멸균법에 적용되는 플라스틱 재료로서 요구되는 물성은 내열성과 실투, 변형 등이 없어야되고 외관 및 형상의 안정성, 강도의 안정성 및 용출물 등의 증대가 없는 화학적인 안정성이 포함되는 것이어야 한다.

특히 혈액백과 수액용 플라스틱 용기등의 약제충진인 된 것으로는 플라스틱 재료가 내용액에 의하여 추출작용과 분해작용을 받을 가능성이 있어 물성의 저하와 용출물의 증가가 없어야 된다.⁴ 혈액백 등의 제품은 유연성이 요구되고 내열성 재료로서 PVC 수지가 사용되지만 가스제(diethylhexylphthalate, DEHP, DOP)의 용출이 문제가 되어 가스제의 용출이 없는 PVC 재료의 개발이 행하여져야 한다. 예를 들어 플라즈마 처리에 의하여 가스제의 용출을 억제하는 방법과 DOP에 대체하여 TOTM(trioctyl trimellitate) 또는 고분자계 가스제 등 비용출성 가스제를 배합하는 방법, urethane 등의 다른 고분자 또는 단량체의 공중합체로서 무가소화 재질 등의 방법 등이 행하여지고 있다.¹¹

2.2.2 EOG 멸균법

EOG 멸균법은 일정한 습도(40-100% RH) 및 온도(40-60 °C)의 EO(비점 : 50.8 °C)의 가스 분위기 중에서 수시간 이상 폭로시켜 멸균시키는 방법으로서 대부분의 고분자 재료에 적용이 되고 있다.¹²

EO의 풍부하고도 특이한 반응성은 미생물 세포를 구성하는 단백질의 말단기(-OH, -SH, -COOH, -CHO, -NH₂)에 EO의 개환으로 해서 hydroxyyl기(-CH₂CH₂OH) 형태로 반응하여 미생물을 살균시키는 방법으로서 이들은 금속속화합물 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 알려져 있다. 따라서 EOG 멸균법으로는 고분자 재료에 남아 있는 EO와 EO가스의 반응생성물의 대책이 중요하다.^{8,13}

미국 FDA에서 규정한 EO관련 물질의 잔류한계를 표 7에 나타내었다.¹⁴ EO가스의 흡착이 고분자 재료에 일어나기 때문에 멸균시의 가스농도, 온도, 시간 등의 조건에

표 7. 의료용구중의 EO 잔류 한계 (ppm)

| 의 료 용 구 | 에틸렌 | 에틸렌 | 에틸렌 |
|-----------------------|------|--------|------|
| | 옥사이드 | 크로로하드린 | 글리콜 |
| 체내 이식하는 기구 | | | |
| 소(10g 이하) | 250 | 250 | 5000 |
| 중(10-100g) | 100 | 100 | 2000 |
| 대(100g 이상) | 25 | 25 | 500 |
| 자궁내 피임 기구 | 5 | 10 | 10 |
| 안내렌즈 | 25 | 25 | 500 |
| 점막과 접촉하는 기구 | 250 | 250 | 5000 |
| 혈액과 접촉하는 기구(체의 사용 동시) | 25 | 25 | 250 |
| 피부와 접촉하는 기구 | 250 | 250 | 5000 |
| 스폰지를 붙친 외과용 수세브러쉬 | 25 | 250 | 500 |

의한 변동에 피멸균물의 재질에 의해 차이가 있다. 재질에 흡착된 EO는 실온하에서 서서히 증발하여 감소한다. PP, PE, silicon 고무, teflon 및 nylon은 EO의 흡착이 늦고 이탈속도는 빠르며 polyester섬유와 rayon섬유는 EO의 흡착이 쉽고 이탈도 쉽다. 그러나 PVC 수지와 vinylon, 아크릴 섬유는 EO가스의 흡착이 쉬운 반면에 이탈이 장시간 소요되는 것으로 알려져 있다. 또한 고무 등은 천연고무, isoprene고무, butadiene고무는 이탈속도가 빠르는데 반하여 부틸계 고무는 이탈이 나쁘다.

EOG 멸균한 의료용구를 안전하게 사용하려면 재질 중의 잔류되어 있는 EO를 제거해야 될 필요가 있어 또한 EO의 비점이 낮아서 가온하면서 airtation해야 된다. 미군 규격에 의한 표 8에 airtation 조건이 나타나있다.

EO의 반응생성물인 ECH는 EO보다 독성이 강하여 airtation에 의하여 제거하지 않으면 안되므로 주의하여야 한다. 고분자 재료의 세정과 멸균시의 가습에 상수도 물을 사용하는 경우 이 물중의 염소가 남아서 ECH를 생성하기 때문이다.^{15,16}

2.2.3 방사선에 의한 멸균

방사선 멸균법은 멸균시키는 조건인자가 방사선량으로서 통상 1.5-2.5 Mrad 정도의 방사선량을 적용시킨다.^{9,17,18} 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. 표 6에서 나타내었듯이 멸균법과 공정관리 항목에서 보면 타멸균법에 비하여 영향인자가 시간밖에 영향을 미치지 않음을 보이며 특히 의료용구의 멸균에 GMP(Good Manufacturing Practice) 하에서 이루어진다는 것을 전제로 할 때 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.^{5,17,18} 표 9에는 의료용 고분자 재료의 내방사선성에 대하여 나타내었다.⁵ 다음 2.3절에서 방사선과 멸균에 대하여 상세히 논의한다.

표 8. EOG가스의 Airtation 소요 시간

(US Army AR NO. 40-19)

| 멸균 제품 | 실온 실내 장치 | 50℃ 통기 |
|-------------------|----------|--------|
| 종이제품 | 24 hr | 8 hr |
| 고무제품 | 96 hr | 8 hr |
| 100% 금속제품 | 24 hr | 8 hr |
| PE 부품 | 48 hr | 8 hr |
| PVC 제품 | 7 days | 12 hr |
| PVC 제품과 금속부품의 조합물 | 7 days | 12 hr |
| 고무와 금속의 조합물 | 96 hr | 8 hr |

표 9. 의료용 고분자 재료의 내방사선성

| 고 분 자 재 료 | 내방사선성(Mrad) |
|-------------------------|-------------|
| Nylon | 5-10 |
| Polyethylene | 100 |
| Polystyrene | 1000 |
| Polypropylene | 2.5-5 |
| Polyvinylchloride | 7-10 |
| Polyvinylidene chloride | 5 |
| Polyester | 100 |
| ABS | 5-10 |
| PTFE | 2.5 |
| Silicon rubber | 10 |
| Neoprene rubber | 10 |
| Butyl rubber | 2.5 |
| SBR | 50 |
| Polyurethane | 100 |
| Natural rubber | 50 |
| Epoxy resin | 1000 |

2.2.4 제멸균법의 비교

영국에서 1989년도에 사용된 멸균방법은 EOG가 55%, γ 또는 β 조사법이 33%, 증기법이 10%, 건열 및 약제방법이 2% 정도로 이루어져 있는 것으로 나타나고 있다.¹⁹ 미국의 경우에도 이와 유사한 분율로 될 것으로 유추하고 있다. 이들 중에서 제일 많이 사용되고 있는 EOG 멸균방법의 일반적 조건은 농도가 250~1500 mg/L, 온도범위가 30℃~65℃, 소독시간이 약 1시간 내지 30시간까지 걸쳐 있는 것이 통상적인 방법으로 나타나 있다. 그러나 이들 EOG 멸균법의 최대 단점이 잔류 EOG의 독성과^{7,9} 요즘 환경문제로 대두되고 있는 chloro-fluoro carbons-이플루오르 화합물은 EOG 멸균법에 있어서 혼합물로 쓰이고 있음-과 함께 사용되는 단점이 점점 부각되고 있어 방사선에 의한 멸균법이 적극 활성화될 것으로 사료되고 있다. 실제로 유럽지역에 있어서 방사선에 의한 멸균법에 관계된 연간 매출액의 증가율이 15~20%에 이르고 있고 1995년도에는 방사선 멸균과 관계되는 매출액이 3억불(2400억원) 시장에 다다를 것으로 예측하고 있다. 또한 방사선 멸균법이 GMP 기준에 가장 적합하고 차세대 멸균법으로 전환될 것이 확실시 된다. 참고로 우리나라에서는 방사선에 의해서 멸균이 이루어지는 의료용품이 거의 없는 실정이다.⁸

그러나 여러가지 측면-온도조건, 시간, 압력, 진공도,

농도, 습도 및 포장 등의 측면-에서 많은 장점을 가짐에도 불구하고, 단점은 재료의 열화를 동반한다는 점이다. 일례로 일회용 주사기 재료인 PP에 방사선을 조사하면 황색으로 변하며, 방사선량이 높아짐에 따라서 변하는 색도가 점점 더 증가함을 보이고 있다. 또한 조사 후에 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.

2.3 방사선과 멸균

방사선의 살균작용은 19세기말에 발견이 되어 금세기에 들어서 산업적인 면으로의 이용이 검토되었다. 의료용구의 멸균에 대하여 상업적 규모의 검토는 1953년경에 2 MeV의 Van de Graaff형 전자선 가속기를 사용하다가, 1956년에 실용화가 시작되었다. 당시 Ethicon사에서 장봉합사의 멸균에 있어서 당시 외과 영역에서 흡수성 봉합사에 의한 수술후 감염에 문제가 있음을 해결한 것이 높이 평가되었다. 이후, 원래 감염방지의 중요시와 석유화학의 발전에 의한 고분자 재료의 발전으로 멸균법과 동시에 일회용 의료용품의 보급 및 냉멸균법으로서 방사선 멸균법은 각국에서 널리 사용되고 있다.

미국에서는 현재 표 10에 나타난 량을 방사선에 의하여 멸균을 행하고 있는 것으로 추정하고 있다. 처리량으로 보면 PS, HDPE, PP등의 순으로 되어 있다.

2.3.1 방사선 선원

천연과 인공동위원소로 분류되며 방출되는 방사선에는 전자파와 입자로 나뉜다. 표 11에는 현재 선원으로 사용하고 있거나 장차 사용 가능성이 있는 몇가지 동위원소의 특성을 표시하였다. 동위원소에서 나오는 방사선은 원자핵의 붕괴에 따라 방출되는 전자파나 입자로 γ 선은 전자파, β 선은 방출전자, 그리고 α 선은 He^{2+} 이온이다.²⁰

Co^{60} 은 원자로에서 Co^{59} 금속 코발트를 중성자로 활성화시킨 것인데, 방사선 동위원소로서 공업적으로 가장 많이 이용되고 있다. Co^{60} 이외에 Cs^{137} 은 원자로에서 핵연료가 연소하여 생성된 핵분열 생성물의 일종인데 핵연료 재처리시에 화학적으로 분리하여 $C^{137}C^{1}$ 형태로 사용된다.

이러한 방사선을 이용한 멸균시설은 1957년 3 MeV의 Van de Graaff형이 건설된 이래, 1961년에 Johnsons Ethical Plastics(Buckinghamshire, BK)에 ^{60}Co γ 선 조사장치가 제작되었고, 1962년에 Ethicon사가 6개 시설을, 그후에 1967년에는 9개국 14개소, 74년에는 24개국 50개소, 80년에는 27개국 89개소, 82년에는 38개국 115개소에 다다르고 있는 것으로 통계에 나와 있다. 현재 일본에서는 멸균을 목적으로 Terumo사에서 4개 시설을 가동하고 있는 것으로 알려져 있으며^{8,9} 우리나라

표 10. 수지형태별 방사선에 의한 멸균 처리량(미국 1987 추정)

| 고 분 자 재 료 | Usage, (1b) |
|---------------|-------------|
| PS | 86,000,000 |
| HDPE | 48,000,000 |
| PP | 48,000,000 |
| Polyesters | 25,000,000 |
| ABS | 13,000,000 |
| PVC | 12,000,000 |
| LDPE | 12,000,000 |
| Polycarbonate | 11,000,000 |
| Acrylics | 3,000,000 |
| Others | 2,000,000 |
| Total | 260,000,000 |

(Source : J. Ellis, "Radiation Processible Structural Plastics for the Medical Industries-Market Volumes and Growth Prospects", 46th SPE ANTEC Proceedings, Atlanta, April 18-21, 1988)

표 11. 방사성 동위원소의 특성

| Isotope | Half-life | Energy of emitted radiation(MeV) | | Method of Production |
|------------|-----------|----------------------------------|-------|--|
| H^3 | 12 yr | 0.018 | — | $Li^6(n,\alpha)H^3$ |
| C^{14} | 6400 yr | 0.156 | — | $N^{14}(n,p)C^{14}$ |
| Co^{60} | 5.3 yr | 0.306 | 1.17 | $Co^{59}(n,\gamma)Co^{60}$ |
| Sr^{90} | 19.9 yr | 2.18 | — | Fission U^{235} |
| Y^{90} | 61 yr | 2.18 | — | $Sr_2 \xrightarrow{\beta} Y^{90}$ |
| Cs^{134} | 2.3 yr | 0.658(75%) | 0.561 | $Cs^{133}(n,\gamma)Cs^{144}$ |
| | | | to | |
| | | 0.09(25%) | 0.794 | |
| Cs^{137} | 33 yr | 0.53(95%) | — | Fission U^{235} |
| | | 1.19(%) | — | |
| Ba^{137} | 2.6 min | — | 0.67 | $Cs^{137} \xrightarrow{\gamma,\beta} Ba^{137}$ |
| Ta^{182} | 111 days | 0.525 | 0.066 | $Ta^{181}(n,\gamma)Ta^{182}$ |
| Ir^{192} | 74.5 days | | 0.15 | $Ir^{191}(n,\gamma)Ir^{192}$ |

에서는 Greenpia에서 상업적으로 가동하고 있다.²¹

2.3.2 생물에 미치는 방사선의 작용

생물의 방사선에 대한 감수성은 종중에 따라 현저히 틀려서 예를 들면 포유동물은 수 Gy(1 Gy는 물질 1kg에 흡수에너지 1J에 해당) 사람의 경우 2.25-2.70 Gy(1 Mrad=10 KGy)의 조사선량에 반수가 죽는다. 일반 하등동물은 방사선에 강하며 미생물의 50% 치사선량은 10^2-10^3 Gy이다.²²

생물에 방사선을 조사하는 것과 약제를 투여하는 것에 생존율과 조사선량 또는 약제투여량의 관계를 조절하여 그래프에 표시를 하면 일반적으로 그림 1과 같은 형태의 것이 얻어진다.²³

곡선 A는 일정한 양의 다다르기 이전에는 치사효과 거의 없다가 이의 이상이 넘으면 100% 이상이 사멸하는 형태로서 약제투여 멸균의 경우에 나타나는 통상의 형태이다. 이에 반하여 방사선에 의한 치사하는 곡선 B와 C의 형태의 것으로 나타난다. 곡선 B의 경우 일정선량까지는 일부 효과가 나타나지만 계속 조사하면 효과가 증대

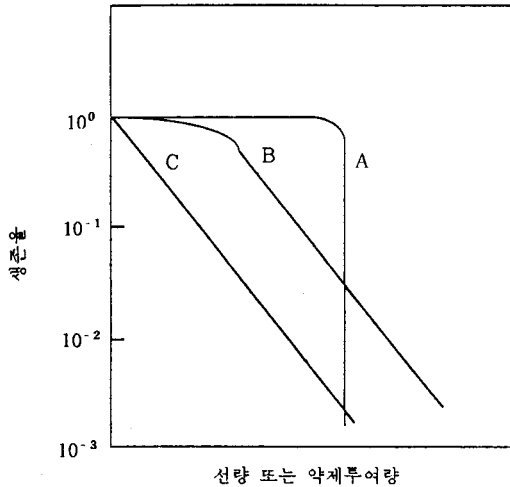


그림 1. 생물에 미치는 방사선과 약제의 치사 작용.

하여 일정속도의 사멸형태로 나타난다. 멸균선량은 균의 종류에 따라 틀리지만 보통 25 KGr(2.5 Mrad)의 선량을 5-10 시간에 걸쳐 조사하는 것이 통상이다. 실제의 경우에 지표균(의료용균에 부착된 오염균의 상태를 재현하기 위한 시료를 부하시키는 균체로서 보통 각국에서는 B. Pumilus E601을 번식균으로 사용함)의 90%를 살균하는 선량(D치 : decimal reduction dose)과 멸균의 안전레벨과의 생존률 10^{-6} (99.9999% 치사)을 기초로 하여 멸균선량을 결정한다. 표 12에는 방사선 멸균법에 의한 무균실험의 결과를 나타낸 것으로 B. Pumilus E601이 제일 강한 것으로 나타나고 있다.²⁴

2.3.3 방사선 사용에 있어서 장점 및 단점

방사선 멸균법은 강한 투과력을 가진 고에너지를 사용하는 방법으로서 멸균법에 사용되는 고분자 재료의 종류가 제한되어 있다. 또한 조작법에서 중요한 점은 피멸균물의 재질, 성상, 멸균조사물에 조사전 bioburden(멸균 전 오염지수)의 조사규명이 필요하다. 조사멸균을 효과적이고 높은 정도의 것을 구하기 위해서는 될 수 있는 한 bioburden을 적게 해야 한다. 표 6에 각 멸균법에 대한 공정상의 장단점 비교에 있어서 방사선 멸균의 제약받는 것은 여러 항목 중 단지 시간이라고 나타내었다. 다음에는 방사선 멸균의 구체적인 장점과 단점을 나타내었다.

A. 장 점

(1) 상온, 상압, 공기의 존재하에서 멸균처리 조작이 이루어지기 때문에 가열멸균법과 다른 고온, 고압을 필요로 하지 않고 냉멸균(cold sterilization)으로 실시한다.

(2) 밀봉포장한 채로 멸균을 실시하기 때문에 하적된 상태에서 조사멸균을 실시한다.

(3) 연속 멸균공정 처리로 실시할 수 있다.

B. 단 점

(1) 조사에너지가 강하기 때문에 피멸균물에 변질, 변

표 12. 방사선 멸균법에 의한 무균실험 결과

| 시 험 균 | 테스트피스당 시험균수 | 21일간 배양후의 무균성 % (멸균율) | | | | |
|------------------------|-------------------|-----------------------|---------|---------|---------|---------|
| | | 대조 | 1.0Mrad | 1.5Mrad | 2.0Mrad | 2.5Mrad |
| Pseudomonas | 2.6×10^7 | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| pyocyanes | 8.7×10^6 | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| E. Coli | 1.1×10^7 | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Staphylococcus aureus | | | | | | |
| Streptococcus viridans | 1.2×10^7 | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| S. Faecalis | 1.5×10^7 | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Micrococcus cryophilis | 4.2×10^5 | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Bacillus subtilis | 8.1×10^6 | 0 | 29 | 100 | 100 | 100 |
| B. globigii | 1.7×10^6 | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| B. pumilus E601 | 5.8×10^7 | 0 | 72 | 97 | 94 | 100 |
| B. Stearothermophilus | 1.6×10^5 | 0 | 90 | 100 | 100 | 100 |
| Clostridium welchii | 2.3×10^5 | 0 | 0 | 68 | 100 | 100 |
| C. tetani | 3.2×10^5 | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 |

형, 열화 등이 일어나기 쉽다.

(2) 안정성면에서 특수한 조사시설을 필요로 한다.

2.3.4 방사선과 고분자 재료

멸균을 목적으로 고분자 재료에 방사선을 조사하면 고분자 주쇄에 이온화, excitation을 거쳐 분해와 가교가 일어난다.^{17,18} 방사선 조사에 의해서 생성된 이온 라디칼은 이온 분자 반응이나 라디칼 반응에 의해서 공유결합의 해리나 결합생성 등의 반응이 일어난다.

고분자쇄의 구조가 균일한 경우 가교와 분해는 통계적으로 취급될 수 있다. 단위흡수선량에 대하여 단량체 단위당 가교와 붕괴의 확률을 q_0 와 P_0 라 하면 분자량의 변화는 다음과 같다.²⁰

$$\frac{1}{M_n} = \frac{1}{(M_n)_0} + (P_0 - \frac{1}{2}q_0)D/m \quad (1)$$

$$\frac{1}{M_w} = \frac{1}{(M_w)_0} + (\frac{1}{2}P_0 - q_0)D/m \quad (2)$$

M_n : 수평균 분자량

M_w : 중량평균 분자량

P_0 : 단위선량당 구조단위가 붕괴될 확률

q_0 : 단위선량당 구조단위가 가교될 확률

D : 흡수선량

m : 단량체의 분자량

여기서, P_0 와 q_0 를 아래의 가교 G수치와 분해 G수치에 연관시켜 볼 수 있다.

$$G_{crosslinking} = 4.8 \times 10^5 q_0/m$$

$$G_{scission} = 9.6 \times 10^5 P_0/m$$

그림 2는 상기식에 의해 조사선량에 대한 분자량 M_w

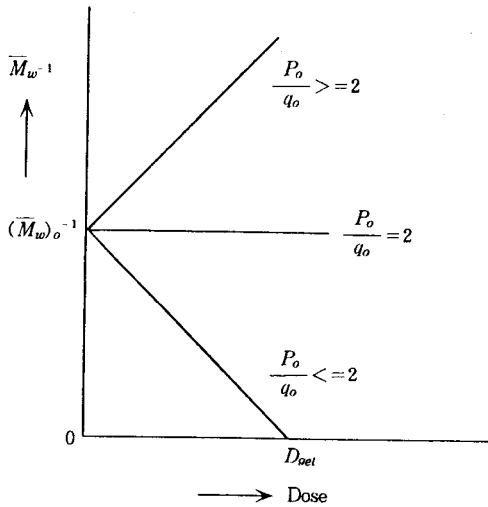


그림 2. P_o/q_o 에 대한 M_w^{-1} 과 방사선 조사선량 D 의 관계.

표 13. 방사선에 의한 가교형 고분자와 붕괴형 고분자

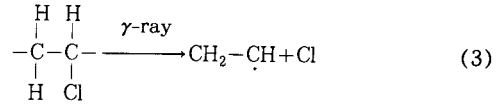
| 가교형 고분자 | 붕괴형 고분자 |
|----------------------|-------------------------------|
| Polyethylene | Polyisobutylene |
| Polypropylene | Poly- α -methylstyrene |
| Polystyrene | Polymethylmetacrylate |
| Polyarylates | Polymethacrylamide |
| Polyacrylamide | Polyvinylidenechloride |
| Polyvinylchloride | Cellulose and derivatives |
| Polyamides | Polytetrafluoroethylene |
| Polyesters | Polytrifluorochloroethylene |
| Polyvinylpyrrolidone | |
| Rubbers | |
| Polysiloxanes | |
| Polyvinylalcohol | |
| Polyacroleine | |

를 표시한 것인데 만약 $P_o/q_o > 2$ 이면 분자량 M_w 은 조사량에 따라 증가하여 가교가 형성되고 $P_o/q_o < 2$ 이면 분자량 M_w 은 감소하여 붕괴되는 것으로 볼 수 있다. 방사선에 의한 가교형 고분자와 붕괴형 고분자는 표 13에 나타내었다.⁵ 의약품 재료로 대부분 쓰이고 있는 PVC, PP, PE 등은 가교형 고분자로 분류됨을 알 수 있다.^{17,18}

3. 멸균을 목적으로 한 의약품 PVC에 대한 방사선의 영향

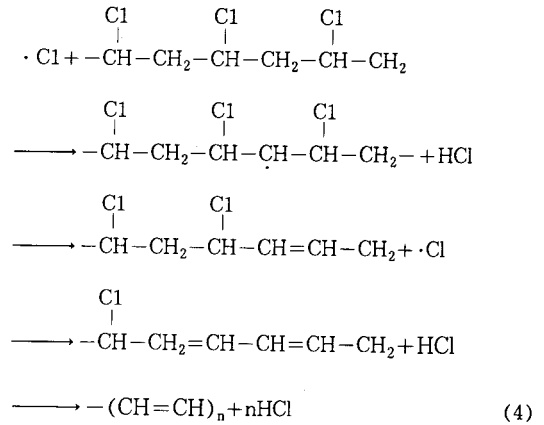
3.1 방사선 조사후의 PVC의 변화

가공중에 열에 의하여 PVC의 주쇄에 여러가지 반응이 일어나지만 가공이 양호하게 되어진 의약품 PVC 재료에 멸균을 목적으로 방사선을 조사하면 PVC 주쇄에 free radicals가 생성되면서 C-Cl 결합이 해리하여 열가공할 때와 마찬가지로 현상이 나타난다.²⁵

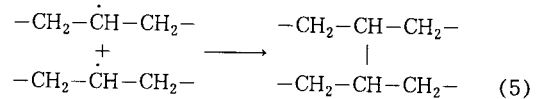


이 이유는 25 °C에서, vinylchloride의 각 결합의 해리 에너지가 C-H 결합이 99 kcal/mole, C-C 결합의 해리 에너지가 83 kcal/mole인데 반하여 C-Cl 결합의 해리 에너지가 81 kcal/mol로 제일 작기 때문이다. 따라서 위의 식과 같은 형태로 PVC 주쇄에 free radicals이 생성되는 것으로 다음 여러가지 효과가 나타난다.^{17,18,26,27}

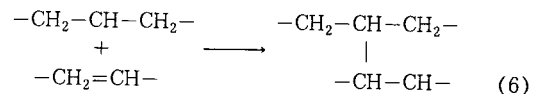
(1) 변색 : 가장 명확한 변화중의 하나로서 통상의 열안정제를 사용한 후에 방사선을 조사하면 생성된다. 이것은 polyene($\text{CH}=\text{CH}$)_n이 생성되기 때문인데 이중결합이 8개 이상으로 연속 생성되면 갈색 등의 색깔이 생성되는 것으로 알려져 있다.



(2) 가교 : PVC 중의 라디칼이 바로 옆분자쇄의 라디칼과 반응하여 가교한다.

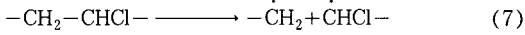


또 하나의 가교반응 기구는 PVC 주쇄중의 라디칼과 인접하여 있는 이중결합과의 결합이다.

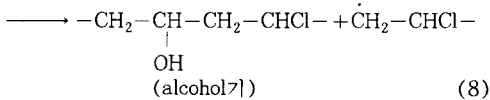
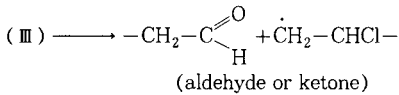
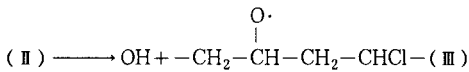
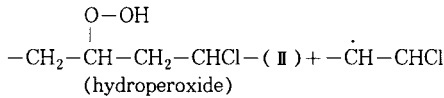
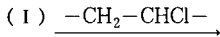
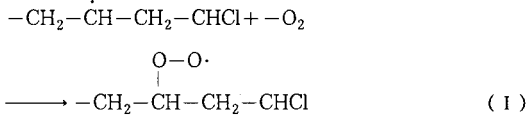


이렇게 되면 PVC의 T_g 가 증가하게 되고 유기용매 등에 대하여 팽윤된다.

(3) 분해 : PVC 주쇄중에 높은 에너지인 방사선이 닿으면 결국은 C-C 결합에 분해가 일어나게 된다.



(4) 산화반응 : 대부분의 고분자들에 산소는 PVC의 가교반응 경향은 감소시키고 분해반응의 경향을 증가시킨다. 이러한 산소와의 반응은 여러 단계를 거쳐서 peroxide, carbonyl, ketone기, aldehyde기, hydroxyl기 등이 생성된다. 산화반응은 다음과 같은 경로로 일어난다.



위의 4반응이 일어나는 중의 부산물은 여러가지 좋지 않은 영향을 미친다. 변색이 되면 상품으로서의 가치가 저하되고, 탈염산 반응이 일어나면 의료용 재료로서 산가가 높아지며 내용물의 변화가 야기되고 생체내에 자극 등이 유발된다.

가교반응이 일어나면 고유물성의 저하가 야기되며, 분해 및 산화 반응이 일어나면 케톤기, 알데히드기가 생성되어 약취 생성의 원인이 되며 더욱더 중요한 것은 PVC 제품내의 제첨가제들 사이의 상용성이 저하되어 가소제의 이행을 촉진시킨다는 점이다.^{4,11} 이러한 단점을 보완시키기 위하여 많은 노력들이 시도되고 있다.

3.2 PVC의 내방사선에 대한 연구 동향

의료용 PVC에 내방사선성을 부여하기 위한 연구를 대별하면 첨가제를 배합하는 방법과 구조적으로 PVC 주쇄에 다른 단량체들을 그래프트 반응시키는 방법이다.²⁸ 이중 첨가제를 배합하는 방법으로는,

1) PVC가 흡수한 여기 에너지의 방출을 촉진하기 위하여 공명에너지가 큰 방향족 화합물이나 방향환 관능기

를 가진 고분자를 이용하는 방법 (polystyrene계, epoxy계)과, 2) PVC 주쇄에 생성된 라디칼에 대응하기 위하여 산화방지제를 첨가하는 방법으로 나뉘는데 이상적인 approach는 1)항과 2)항의 적절한 배합이다.

3.2.1 내방사선성 화합물을 배합 첨가하는 방법

1987년에 A. Saxena 등은 제2차 가소제인 에폭시화 대두유를 20 phr 배합처방하여 방사선을 조사하여 육안으로 관찰하였을 때 색깔의 변화가 없다고 보고하였다.²⁹ Lerk 등은 여러가지 epoxy 화합물을 배합하여 방사선을 조사하였을 때 낮은 조사선량(1-1.5 Mrad)에서도 생성된 HCl의 radiation chemical yield, G 값이 급격하게 증가함을 보고하고 있다.³⁰⁻³² 일본의 Sumitomo사에서는 Ca/Zn계의 금속비누류를 zinc palmitate, calcium palmitate를 배합처방하면 내방사선성이 증가한다고 보고된 사항도 있다.³³ 이 이외도 zinc octanoate,³⁴ pentaerythritol³⁵ 및 glycerine, styrenated phenol 등의 산화방지제,²⁵ glycerol³⁶ 및 polyethylene glycol-400³⁷ 등을 배합처방하면 내방사선성이 좋아진다고 보고되고 있다. 경질 포장용 PVC, bottle용 PVC에 대하여서는 organotin 계통의 안정제가 유효한 것으로 나타나고 있으나³⁸ 의료용으로는 tin 계통 화합물 특유의 약취와 분해물의 독성으로 인하여 사용이 부분적으로 제한되어 있다. 상업적으로는 미국의 Synpron사에서 Synpron P-1795라는 상품명으로 판매되어 이를 0.5~1.0 phr과 phosphite chelator (Synpron 241) 0.75~1.5 phr과 병용하면 효과가 있다고 주장하고 있다.³⁹ 또한 yellowing 현상을 방지하기 위하여 파란 색소인 blue tint를 넣어 처방하는 경우도 있다. 그림 3에는 DEHP가 55 phr 혼합된 연질 PVC에 trans-stilbene oxide(StO)를 첨가한 경우 색도변화를 나타낸 것으로서 StO의 함량이 증가하면 할수록 색도 변화가 적음을 보여 내방사선성에 대하여 탁월함을 보이고 있다.^{18,40}

3.2.2 PVC 자체의 구조를 변경하는 방법

이는 PVC 주쇄 자체내에 styrene 또는 vinylacetate 단량체들을 graft시키는 방법이다. 현재 시판되고 있는 것으로는 BFGoodrich사의 Geon Vinyl Div.에서 개발된 것으로 Geon RX87529(rigid injection molding용) RX86312(intravenous drip chamber용) 및 RX87504(IV solution line) 등이 개발되어 시판 중에 있는데 이들은 방사선에 대한 yellowing 현상이 거의 없다고 주장하고 있다.⁴¹

다른 형태의 것으로는 PVC/urethane계 alloy 형태로 Colorite Plastics Co.에서 개발된것, Alpha Chemical 사, Plastics' Super Kleen Products 및 Morflex Inc.의 non-phthalate가소제 PVC 그리고 Nuodex Corp.의 Admex 760(polyester계 가소제) 등을 사용한 의료용 PVC 등이 개발되고 있다.^{4,11}

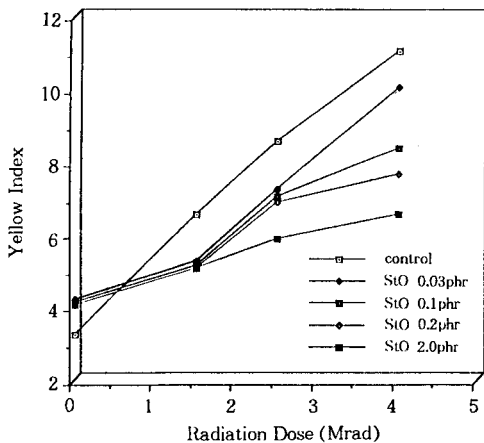


그림 3. 의료용 연결 PVC에 있어서 StO배합시 방사선량에 따른 색도의 변화 (첨가제 : DEHP : 55phr, epoxidized soy bean oil; 5phr, Ca/Zn paste stabilizer; 2phr).

4. 결 론

이상과 같이 간단하나마 PVC로 제작된 의료용품 및 의료용구들의 종류 및 필요한 제반물성에 대하여 살펴보았으며 가장 필요한 사항 중의 하나인 멸균과 이들 방법의 장단점 및 방사선 멸균의 장점과 이 방법을 고분자재료에 응용하였을 때 야기되는 문제 및 이들의 해결책에 대한 연구동향을 고찰해 보았다.

최근 보건복지부 및 정부당국에서는 의약품, 의료용구 및 이와관련되는 의료제품의 병원균에 대한 제제가 엄격해지고, 모든 의약품과 관련된 의료제품을 GMP 체제에 준하는 환경에서 제조되어야 하므로 조만간에 우리나라도 멸균방법이 방사선 멸균법으로 전환될 것이다. 따라서, 경제적이며, 조작 및 가공이 쉽고, 위생적인 의료용 고분자제품의 방사선 멸균법을 개발하기 위해서는 산·연·학계에서 부단한 노력을 기울여야 할 것이다. 이러한 방사선 멸균방법은 일회용 의료용품만이 아니라 생약제제, 한약제제, 식료품, 화장품 및 여타 의료, 식품관련산업 분야에도 중요하리라 기대한다.

감사의 글: 본 연구는 과학기술처 및 보건복지부의 연구과제로 이루어졌으므로 이에 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

- H. B. Lee, "Frontiers of Macromolecular Science", Eds. by T. Saegusa, T. Higashimura, and A. Abe, p. 579, Blackwell Scientific Publications, London, 1989.
- 櫻田 洋, 生體材料, 7(1), 37 (1989).
- 高分子新素材 便覽 (Jpn.), 高分子學會 編, (株) 丸善, p. 328 (1989).

- G. Khang and H. B. Lee, *Polymer Sci. and Tech.*, 6(6), 604 (1995).
- H. B. Lee, S. S. Kim and G. Khang, "Polymeric Biomaterials", Section IV, Biomaterials, in *Biomedical Engineering Handbook*, J. D. Bronizino Ed., chap. 42, p. 581-597, CRC Press, Boca Raton, 1995.
- T. Tsuruta Ed., "Biomedical Applications of Polymeric Materials", p. 19, CRC Press, Boca Raton, FL, 1992.
- C. Ishizeki, *Radioisotopes*, 34, 282 (1985).
- 佐渡 峰生, 合成樹脂, 31, 12 (1985).
- K. Sato, *Radioisotopes*, 32, 431 (1983).
- E. R. L. Gaughran, *醫器學*, 52, 29 (1982).
- K. Kereluk and R. S. Lloyd, *J. Hosp. Research*, 7, 7 (1969).
- M. Furuhashi, T. Miyamae, and I. Ueda, *醫器學*, 52, 14 (1982).
- U. S. A., Food and Drug Administration : Fedral Register, July, 23, 1978.
- P. Stauley, *J. Thorasic and Cardiovasc Surg.*, 61, 309 (1971).
- S. Tanaka, S. Nakamura, K. Kawashima, Y. Kasuya and Y. Omori, *醫器學*, 52(1), 21 (1982).
- G. Khang, J. B. Park and H. B. Lee, *Bio-Medical Mat. Eng'g*, 6, 323 (1996).
- G. Khang, J. B. Park and H. B. Lee, *Bio-Medical Mat. Eng'g*, 투고중(1997).
- MD & DI, Aug., p. 36, 1990.
- 변형직, 노영창, 폴리머, 12(5), 389 (1988).
- Private Communication; 그린피아技術(株).
- S. Nishimoto and T. Kagiya, *Kobunshi*, 37(4), 328 (1988).
- 菅原 努, 階堂, 放財線と醫學, p. 17, 基立出版, 1984.
- L. B. "Sztanyik, Sterilization by Ionizing Radiation", p. 6, Multisci. Pub., 1974.
- P. E. Rakita and M. Foure, *J. Vinyl Tech.*, 6(2), 73 (1984).
- B. Ranby, J. F. Rabeck, and G. Canback, *J. Macromolecular Sci. Chem.*, A12, 587 (1978).
- J. E. Wilson, "Radiation Chemistry of Monomers, Polymers, and Plastics", Dekker, NY, 1974.
- 佐渡 峰生, "ホリ監化ビニル(その基礎と應用)", 近畿化學會ビニル部會編, 1988.
- A. Sexena, V. Kalliyankrishnan, and S. N. Pal, *J. Appl. Polym. Sci.*, 34, 1727 (1987).
- G. Lerke, I. Lerke, and W. Szymanski, *J. Appl. Polym. Sci.*, 28, 501 (1983).
- I. Lerke and W. Szymanski, *J. Appl. Polym. Sci.*, 28, 513 (1983).
- G. Lerke, I. Lerke, and W. Szymanski, *J. Appl. Polym. Sci.*, 28, 519 (1983).
- JP 82-03653.
- European Pharmacopoeia 2nd Edn., Pat II-2, Vol. 1, 2, p. 1, 1981.
- T. Lide and K. Goto, *J. Appl. Polym. Sci.*, 25, 1407 (1980).
- K. Rosset, *Kolloid Z. Polym.*, 223, 104 (1968).
- G. E. Williams and D. L. Gerrard, *J. Polym. Sci., Polym. Chem.*, 21, 1491 (1983).
- M. Foure and P. Rakita, *MD & DI*, Nov., p. 33, 1983.
- N. Allbee, *Plastic Compounding*, Oct., p. 42, 1989.
- 이해방, 강길선, 한국특허 95-000989.
- R. Leaversuch, *MPI, Mar.*, p. 36, 1988.