

PP/PDMS 복합막을 이용한 혈청누출 제어

김기범 · 이삼철* · 정순량** · 정경락

전북대학교 공과대학 화학공학부, *한려대학교 석유화학공학과, **우석대학교 화학과
(1999년 8월 7일 접수, 1999년 12월 29일 채택)

Serum Leakage Control using PP/PDMS Composite Membrane

Ki-Beom Kim, Sam-Cheol Lee*, Soon-Ryang Chung**, and Gyeong-Rak Jheong

School of Chemical Eng., College of Eng., Chonbuk National University

*Dept. of Petrochemical Eng., Hanlyo University

**Dept. of Chemistry, Woosuk University

(Received August 7, 1999, Accepted December 29, 1999)

요 약 : 인공 폐는 실제 폐의 기능을 대행하는 장치이며, 주요 기능은 정맥혈에서 이산화탄소를 제거하고 산소를 첨가하여 동맥혈화하여 개심수술시 신체의 모든 조직에 충분한 양의 동맥혈을 공급한다. 또한 체외순환 생명보조장치(ECLS 또는 ECMO)는 심한 호흡부전증에 일련적으로 이용되지만 미래의 폐 이식에 사용될 것이다. 현재 미세다공성 폴리프로필렌 중공사를 사용하고 있는 막형 인공 폐는 두 가지 문제가 있다. 환자의 체제적인 항응고가 필요하며, 오랜 기간의 사용은 막을 통하여 혈액 쪽에서 가스 쪽으로 혈청 누출을 일으킨다. 본 연구는 미세다공성 폴리프로필렌(PP)막에 폴리디메틸실록산(PDMS)을 적층한 PP/PDMS막을 제조하고, 폴리프로필렌 막에서 유발하는 혈청 누출을 최소화하는 기술에 대하여 연구하였다 Lee-White법에 의한 whole blood의 혈전형성 실험 후 사용된 막의 기체 투과도는 PP막에서는 크게 저하되었지만, PP/PDMS막에서는 거의 동일하게 유지되었다. 그러므로 PP막에서 유발되는 혈청 누출을 PP/PDMS막에서는 해결할 수 있었다 또한, PP/PDMS막에서는 이산화탄소의 기체투과율이 산소보다 11.5배였다.

Abstract . The artificial lung is a device used to replace the function of the lungs. The major function of the lung is to remove carbon dioxide from the venous blood and replace it with oxygen, or arterialize the blood. And the function of the artificial lung is to provide an adequate amount of oxygenated blood to all the tissues of body during the open heart surgery. Extracorporeal life support(ECLS or ECMO) is standard treatment for severe respiratory failure but poses many contributions to future lung transplantation. Artificial Lung or membrane oxygenators available today, based on microporous polypropylene fibers, are associated with two major problems. They require systemic anticoagulation of the patient and they allow serum leakage across the membrane from the blood side to the gas side during long-term use. We obtained newly fabricated polypropylene(PP)/polydimethylsiloxane(PDMS) membranes which combined PP membrane, a microporous support layer with PDMS, and we had investigated a technique for minimizing serum leakage of polypropylene(PP) membrane. The gas permeability of each PP/PDMS membrane was almost constant before and after the whole blood test by Lee-White method, while that of PP membrane was significantly reduced. Therefore the PP/PDMS membrane could be prevented serum leakage of PP membrane. In addition, the gas permeability of CO₂ in PP/PDMS membrane was 11.5 times higher as compared with that of O₂.

1. 서 론

성인의 호흡부전증(Respiratory failure)은 성인 호흡 곤란 증후군(Adult Respiratory Distress syndrome, ARDS), 머리 손상(head trauma), 혈관의 기능적 협착이나 폐쇄물에 의하여 일어나는 부분적인 혈액부족인 심근의 국소 빈혈(myocardial ischemia), 울혈성 심부전(congestive heart failure), 신경근육 질환(neuromuscular disease), 폐쇄성 기도 질환(obstructive airway disease), 발작성 호흡곤란을 되풀이하는 것을 특징으로 하는 상태로서 기관지의 경련성 수축에 의한 천명음을 수반하는 천식(asthma), 그리고 외과의사에 의해서 시행되는 수술(surgery)이 원인이 된다. 또한 소아환자는 만기 태아의 장내에 있는 암녹색의 점액성 물질인 태변 호흡(meconium aspiration), 횡격막의 탈장(congenial diaphragmatic hernia), 소아 호흡곤란 증후군(infant respiratory distress syndrome), 신생아의 지속적인 폐의 고혈압(persistent pulmonary hypertension)과 심부전(cardiac failure)의 경우에 호흡을 보조할 필요가 있다[1].

호흡 보조 장치에 대한 발전과정을 살펴보면 20세기 초 Gibbon이 최초로 폐 색전증의 치료에 사용하였으며 개심 수술에 심폐 보조기의 사용을 1953년 최초로 성공하여 체외 순환에 대한 개념을 확립하였다 [2] 심폐 보조기에서 가장 중요한 부분은 산소 공급 기이며 이를 인공 폐(Artificial Lung), 또는 산화기(Oxygenator)이라 한다 초기의 인공 폐는 혈액에 산소를 직접 접촉시키는 직접 접촉 방식으로 스크린형(screen type), 기포형(bubble type), 디스크형(disc type)의 세 종류가 있었으며, 이중 기포형이 많이 사용되었다. 그 구조는 화학공장의 기포탑과 유사하여 체외 순환되는 혈액에 산소의 기포를 붙여넣어 혈액이 산소를 첨가함과 동시에 이산화탄소를 혈액에서 제거하는 방식이다 이와 같은 직접 접촉 방식은 혈액-기체 계면에서 혈장 단백질의 변성(응혈)을 가져와 심근 회복력이 떨어지고 폐 부전증이 나타나 심각한 부작용을 유발시킨다 이와 같은 응혈을 방지하기 위하여 혈액과 기체사이에 다공성의 얇은 막을 놓음으로써 산소교환이 이루어지도록 하는 막형을 사용하게 되었다. 이와 같은 막형 인공 폐는 크게 세 가지의 유형으로 나눌 수 있는데, 판상형(plate type), 코일형(coil type), 중공사형(hollow type)이 있다 현재 많이 사용되며 연구되고 있는 중공사형 인공 폐는 단위 부피당 유효 단면적이 크고 모듈(module)의 제작이 간편하여 사용이 용이하다. 이와 같은 막형 인공 폐는 혈액 손상이 적기 때문에 짧은 시간의 개심 수술에

사용되고 있으며, 이때 사용되는 재료로는 기체 투과성이 큰 고분자 막이 주가 되며 대표적인 것으로 실리콘, 테프론, 폴리프로필렌 등이 있다 이 방식은 공기과 혈액이 간질적으로 접촉하기 때문에 몇 주까지의 폐의 기능을 대행하는데 사용이 가능하다. 현재 폐의 기체교환 장애로 인한 성인호흡곤란 증후군(ARDS)환자에 대해 장기간 호흡을 보조하기 위하여 연구가 진행되고 있으며[1, 3, 4, 5], 이를 체외순환막형 인공폐(extra-corporeal membrane oxygenator, ECMO)라 한다[6].

오늘날 체외순환 막형 인공 폐는 미세 다공성 폴리프로필렌 중공사를 주로 사용하고 있으며, 혈액 응고와 함께 오랜 기간 사용시 막을 통하여 혈액 쪽에서 기체 쪽으로 혈청 누출(Serum leakage)이 일어나는 두 가지의 주요 문제가 있다.

체외순환 관류에 필요한 항응고 정도는 장치의 표면적, 혈액정지 영역의 크기, 유흥의 크기와 지속시간, 그리고 혈액-불질 작용의 서로 관계되는 많은 인자에 의해 결정된다 장치의 표면적은 기체 교환 막의 증가 없이 충분한 기체교환을 얻을 수 있을 정도로 감소시켰다 그러나 혈전형성을 감소시키기 위한 노력은 여전히 필요하다.

또한, 현재 인공 폐막 재료로 이용하고 있는 폴리프로필렌(polypropylene)과 테프론(teflon)등은 소수성 고분자 게르미어 다공성막은 비공성막에 비해 투과 저항이 적고 기공의 크기(pore size)가 0.1~5 μ m이므로 기체투과성은 우수하지만 세공에 의해 수증기의 통과, 세공 내로의 액체의 인입, 감염, 기체 기포의 혈액 내의 혼입 등으로 인해 혈액과 접촉할 때는 소수성이 저하한다 또한, 혈청이 세공을 통과하여 기체상으로 누출(leakage)되어 세공을 막기 때문에 기체교환능력이 현저하게 낮아지는 문제점이 있다[7, 8]

따라서 막 표면에 완전한 항혈전 형성을 위한 표면 변형보다 내피 세포로 장치 표면을 코팅하는 것 등 능동적인 역할에 대한 추가적인 연구의 필요성과 더불어 장기간 사용시 미세 다공성 중공사의 혈청 누출을 방지하기 위한 연구가 필요하다.

본 연구에서는 현재 인공 폐용 막 재료로 사용되어지고 있는 다공성 막에서 유발되는 혈청누출을 방지하는데 중점을 두었다 폴리프로필렌(PP)을 열유도상분리법에 의하여 판상형 폴리프로필렌 박으로 제조하였고, 제조된 폴리프로필렌을 지지체로 하고 혈액적합성과 기체투과성이 우수한 폴리디메틸실록산(PDMS, 실리콘)을 적절한 복합막을 제조하여 그 특성을 측정하여 평가하였다.

2. 실험

2.1. 시료 및 시약

2.1.1 시료

PP막을 제조하기 위하여 시료는 (주)대림석유화학의 polypropylene(PP-124)를 사용하였다. 막을 제작하기 전에 PP를 증류수를 사용하여 깨끗하게 세척하였다. PP막에 코팅하기 위한 polydimethylsiloxane (PDMS)은 Aldrich(viscosity 350cSt)의 제품을 사용하였다.

2.1.2 시약

PP와 PDMS를 용해시키기 위하여 PP에는 xylene (Showa, 특급시약)을 사용하였으며, PDMS에는 n-pentane(樂聖化學, 특급시약)을 사용하였다.

2.2. PP막의 제조

빈용기에 xylene을 넣고 끓는점 이하의 온도(120 °C)로 가열하여 PP를 용해시켰다. PP가 완전히 용해된 것을 확인한 후에 PP-xylene용액을 유리관을 이용하여 casting하고, 용매를 제거하기 위하여 서서히 냉각시켰다. 이 때 막의 두께는 대략 25 μ m가 되도록 casting하였다. PP막 내의 잔류 용매는 진공건조기에서 40 °C, 30 mmHg로 감압하여 48시간 동안 제거하였다. 용매가 제거된 PP막을 데시케이터에서 48시간 수분을 제거하였다. 제조된 막은 oven에서 20 °C/min의 속도로 100 °C까지 가열하고 다시 -80 °C까지 냉각시킨 후에 -80 °C에서 120 °C까지 가열하면서 열처리를 하였다.

2.3. PP/PDMS 복합막의 제조

PP막의 제조와 동일한 실험장치를 이용하였으며, n-pentane을 용매로 사용하여 PDMS를 용해시켜 5~7 wt%의 PDMS-n-pentane용액을 제조하고 밀봉상태로 상온에서 4시간 정도 천천히 교반하였다. 용해 과정에서 생성되는 혼합용액의 기포를 제거하기 위하여 상온에서 4시간 정도 방치하였다. 기포가 완전히 제거된 것을 확인한 후에 지지체인 PP막위에 flowing에 의해 코팅하고 95°C에서 3일동안 건조시켰으며, 다시 상온의 데시케이터에서 3일동안 건조시켰다.

2.4. 막의 구조 및 잔류용매 측정

시료를 액화 질소 중에서 급속 동결하여 절단하고 깨끗하게 세척한 후에 60 °C의 oven에서 건조시켰으며, 자외선 살균기를 이용하여 살균하였다. 각 시료를 진공상태에서 순금으로 증착시킨 후 막의 단면과 표

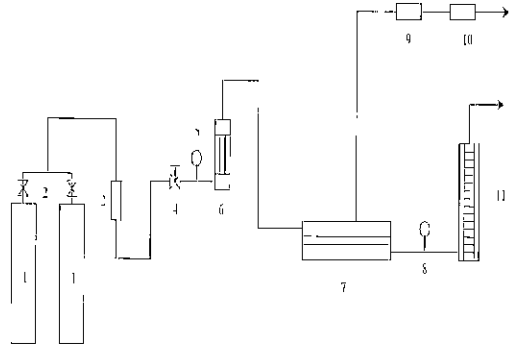


Fig. 1. Schematic diagram of experimental apparatus for determination of gas permeability

- 1 gases cylinder 2 pressure regulator 3 gas filter
- 4. needle valve 5,8 pressure gauge 6 rotameter
- 7 permeation cell 9 back pressure regulator
- 10 wet test meter 11. soap flowmeter

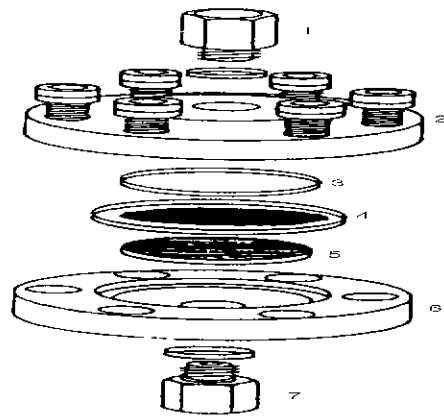


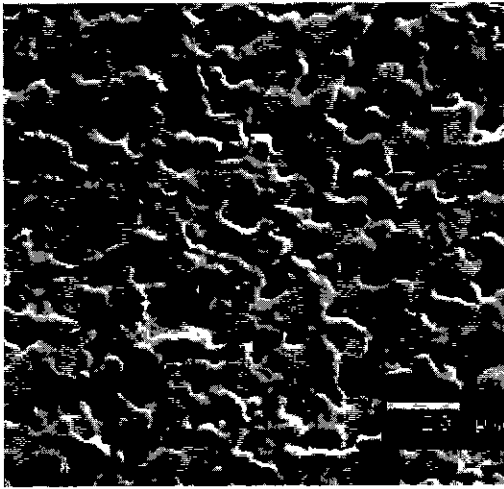
Fig. 2. Schematic diagram of the permeation cell

- 1 gas inlet 2, 6. stainless-steel frame
- 3. O-ring 4. membrane
- 5 substrate 7. gas outlet

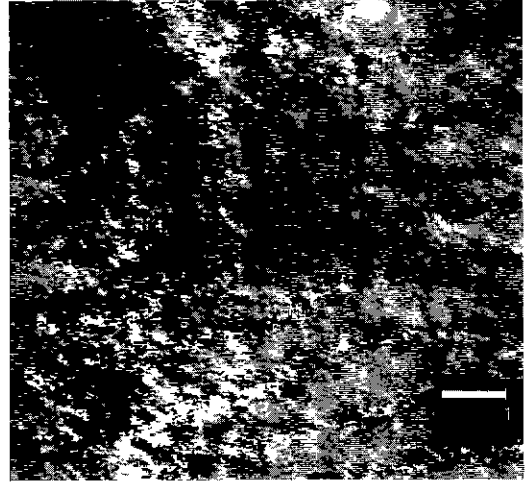
면을 Scanning Electron Photograph (Carl Zeiss, DSM 960A)으로 조사하여 PP막과 PP/PDMS막의 구조를 파악하였다. 제조한 PP막과 PP/PDMS막 내의 잔류용매를 조사하기 위하여 FT/IR-300E (JAS, CO)를 이용하였다.

2.5. 기체 투과 계수 측정

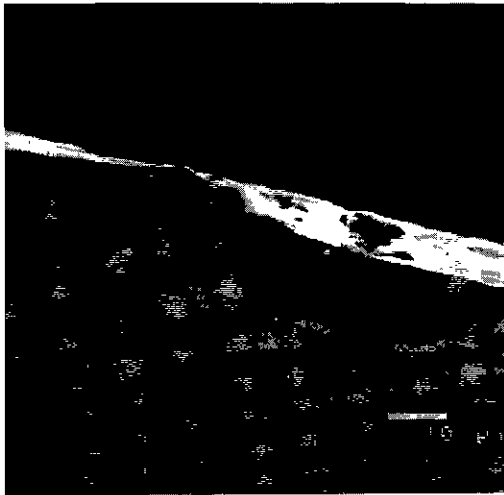
PP막과 PP/PDMS막의 기체 투과 계수를 측정하기 위하여 Fig 1와 같은 장치와 Fig 2과 같은 투과 cell을 이용하였고, 투과 cell의 유효투과면적은 9.6 cm²이다.



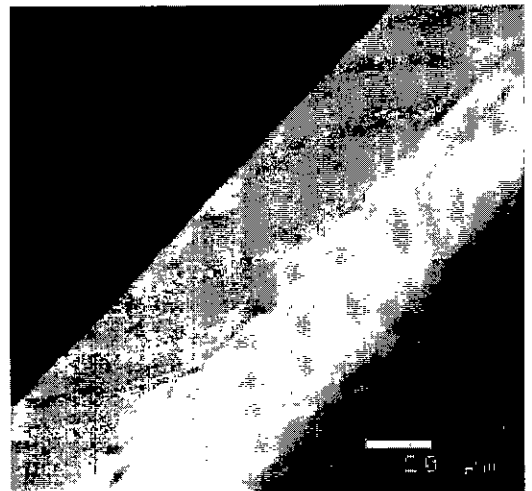
(a)



(a)



(b)



(b)

Fig. 3. Scanning electron photographs of surface (a) ($\times 600$) and cross section(b)($\times 1000$) of PP membranet(b).

Fig. 4 Scanning electron photographs of surface(a) ($\times 1000$) and cross section(b)($\times 500$) of PP/PDMS membrane.

순수한 O_2 , N_2 , CO_2 의 투과계수 측정을 위하여 gas cylinder에 부착된 압력조절기와 5에 부착된 압력계를 이용해서 압력을 일정하게 조절하여 기체가 투과cell로 들어가게 하였고, 투과cell을 통과한 기체의 압력은 8에 부착된 압력계로 측정하였다. 투과전의 압력과 투과후의 압력차는 5에 부착된 압력계와 8에 부착된 압력계의 압력의 차를 이용하였으며, 투과cell속의 막을 통과한 기체의 유량은 11의 유량계로 측정하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. PP막과 PP/PDMS복합막의 구조 및 잔류 용매

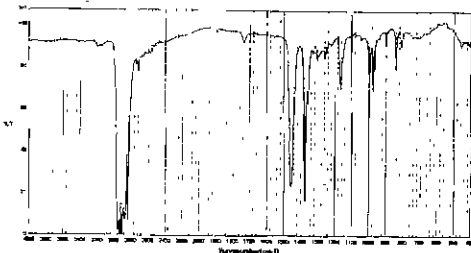
Scanning Electron Photograph(Carl Zeiss, DSM600A)로 PP막과 PP/PDMS막의 구조를 조사한 결과는 Fig. 3과 Fig. 4에 나타내었다. Fig. 3은 PP막의 구조

Table 1. Permeability coefficients of various gases in PP membrane and PP/PDMS membrane at 25 °C

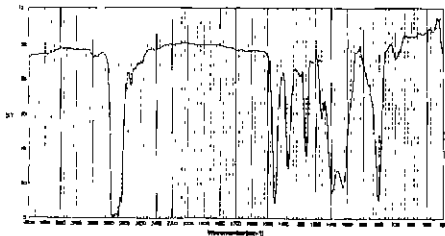
	Permeability coefficient, $\times 10^{-1}$ (ml/cm ² sec cmHg)		
	O ₂	CO ₂	N ₂
PP membrane	5.7	67.4	2.1
PP/PDMS membrane	4.8	55.2	1.3

Table 2. Permeability coefficients of various gases in PP membrane and PP/PDMS membrane after Lee-White method test at 25 °C

	Permeability coefficient, $\times 10^{-1}$ (ml/cm ² sec cmHg)		
	O ₂	CO ₂	N ₂
PP membrane	1.7	13.8	0.6
PP/PDMS membrane	4.7	54.7	1.2



(a)



(b)

Fig. 5. The FT/IR spectrum of PP membrane(a) and PP/PDMS membrane(b).

를 나타낸 그림인데 막의 두께는 약 25 μm 이었고, 스폰지와 같은 단면을 형성하고 있으며 표면은 다공성의 구조를 형성하고 있음을 알 수 있었다. Fig. 4는 PP막에 PDMS를 적층한 PP/PDMS막의 구조를 나타낸 그림인데 PP막의 기공사이로 PDMS가 스며들어난 비공성 구조를 형성하고 있음을 알 수 있었다.

PP막과 PP/PDMS막 내에 존재하는 잔류용매를 FT/IR-300E(JAS CO)로 측정된 결과는 Fig. 5(a), (b)와 같다. Fig. 5(a)와 같이 폴리프로필렌의 FT/IR 분석시 특징적으로 나타나는 피크가 2900, 1460, 1380, 1160, 1000, 960, 840에서 피크가 검출되었다. 그러나 xylene의 FT/IR 분석시 특징적으로 나타나는 피크가 3000이상에서 -CH aromatic 피크, 1600-1400에서 C=C

aromatic 피크 그리고 800에서 =CH aromatic oop 피크가 검출되지는 않았다. Fig. 5(b)에서는 폴리디메틸실록산의 FT/IR 분석시 검출되는 피크가 3000, 1400, 1260, 1100, 800, 700, 660가 나타났다. 그러나 n-pentane은 검출되지 않았다.

FT/IR 분석결과 PP막과 PP/PDMS막에서는 xylene과 n-pentane이 제거되었음을 알 수 있었다.

3.2. 기체의 투과특성

PP막의 경우에는 세공이 존재하므로 Knudsen flow 이론[9, 10]에 의하여 기체 투과도를 측정하였으며, PP/PDMS막은 비다공성의 막이므로 solution-diffusion model[11, 12, 13]에 의하여 기체 투과도를 측정하였다. PP막과 PP/PDMS막의 O₂, CO₂ 및 N₂에 대한 기체 투과 실험 결과를 Table 1에 나타내었다. 25 °C에서의 각각의 기체에 대한 투과도는 PP막과 PP/PDMS막 모두 CO₂>O₂>N₂ 임을 나타내었으며, PP/PDMS막이 PP막 보다 다소 떨어졌다. 순수한 기체의 분자직경은 CO₂: 3.3 Å; O₂: 3.46 Å; N₂: 3.64 Å 정도이므로[14] 기체 분자의 직경이 크면 투과 저항도 커서 활성화 에너지가 증가하기 때문이며, PP막이 갖는 기공을 PDMS가 막고 있기 때문이라고 판단된다.

Lee-White법[15, 16]에 의한 혈액 적합성 평가 후 실험에 사용된 막에 대한 기체 투과 실험 결과를 Table 2에 나타내었다. PP막의 기체 투과도는 혈액과의 접촉 전보다 크게 감소함을 보였으나, PP막의 단점을 보완한 PP/PDMS막은 혈액과 접촉시킨 후에도 접촉전과 거의 동일한 기체 투과성을 나타내었다. Fig. 6, 7은 PP막과 PP/PDMS막의 혈전형성 시험 후의 각각의 고분자 막의 표면을 SEM으로 측정된 결과이다. PP막에서는 혈액이 막의 표면에서 기공사이로 스며들어가 응고되어 혈전이 형성되었다. PP/PDMS막에서도 PP막과 같이 혈전이 형성되었으나, 혈액이 막의 표면에서 기공사이로 스며들어가지는 않았다.

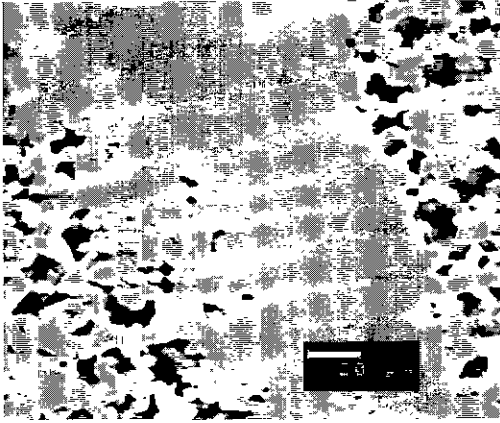


Fig. 6 Scanning electron photograph of surface-modified PP membrane after 20min incubation by Lee-White method($\times 500$)

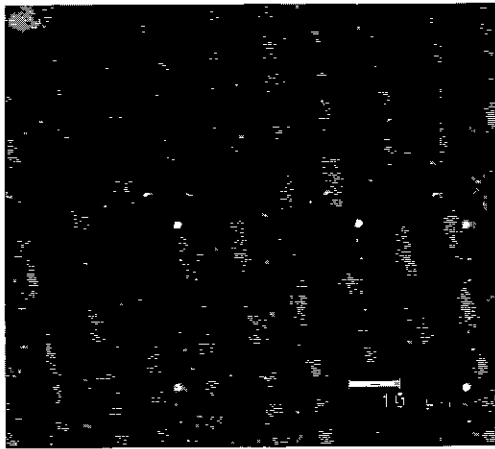


Fig. 7 Scanning electron photograph of surface-modified PP/PDMS membrane after 20min incubation by Lee-White method($\times 1000$)

따라서 PP/PDMS막은 PP막에서 발생하는 혈청 누출을 방지하여 기체투과성의 저하를 감소시킬 수 있을 것으로 판단된다.

또한, 혈액내에서 이산화탄소의 분압은 항상 50 mmHg 이하이므로 막을 통한 산소의 압력 구배는 이산화탄소의 압력 구배의 12배 이상이 되어야 하기 때문에 인공 폐에 사용되는 막 재료의 조건으로 산소와 이산화탄소의 투과율이 이산화탄소가 산소보다 12배정도 우수하여야 한다[17] Table 1과 2에서 산소에 비해 이산화탄소의 투과율이 11.5배정도로 양호함을 알 수 있다.

4. 결 론

기체투과성이 좋은 polypropylene을 열유도상분리법으로 평막을 제조하고 혈액적합성이 우수한 polydimethylsiloxane을 코팅한 적층 복합막을 제조하여 그 특성을 측정하여 평가한 결과는 다음과 같다.

PP/PDMS막의 기체 투과도는 PP막의 기체 투과도와 비교하여 다소 감소함을 보였다. 그러나, Lee-White 법에 의한 whole blood의 혈전형성 실험 후 사용된 막의 기체 투과 계수를 측정한 결과는 PP막에서는 크게 감소함을 보였으나 PP/PDMS막에서는 거의 동일하게 유지되었다. 따라서 PP/PDMS막은 PP막에서 발생하는 혈청 누출을 방지하여 기체투과성의 저하를 감소시킬 수 있을 것이라 판단되었다 또한, 제조된 PP/PDMS 막은 기체 투과에 있어서 이산화탄소의 투과율이 산소의 투과율보다 11.5배였다.

감사의 글

이 논문은 전북대학교 신소재개발연구소에 의해 이루어졌습니다.

참 고 문 헌

1. R. H. Bartlett, *Current Problems in Surgery*, 27, 626 (1990)
2. H B Lee, T. Saegusa and T. Higashimura, *Frontiers of Macromolecular Science*. Blackwell Scientific Publication, London, 579 (1989)
3. L. Gattinoni, A. Pesenti, R. Marcolin and G. Damia, *Intensive Care World*, 5(2), 42 (1988)
4. H. L. Anderson, R. E. Delius, I. M. Sinard, K. R. McCurry, C. J. Shanley, R. A. Chapman, M. B. Shapiro, J. L. Rodriguez and R. H. Bartlett., *Annals of Thoracic Surgery*, 53, 553 (1992).
5. G. D. Pearson, and B. L. Short. *J Intens Care Med*, 312, 119 (1989)
6. F. L. Fazzalari, R. H. Bartlett, M. R. Bonnell and J. P. Montoya, *Artificial Organs*, 18(11), 801 (1994).
7. 연인석, *고분자과학과 기술*, 5(2), 101 (1994).
8. 김영하, *화학공업과 기술*, 5(1), 37 (1987).
9. Marcel Mulder, *Basic Principles of Membrane*

- Technology*, 2nd, Boston, K. A. Publishers. (1996).
- 10 Michael J. Semmens, D. M. Foster and E. L. Cussler, *J. Mem. Sci.*, **51**, 127 (1990).
 - 11 R. E. Kesting and A. F. Frizche. *Polymer Gas Separation Membrane*, N. Y., John Wiley & Sons, Inc, (1993)
 - 12 Pierre Côté, Jean-Lue Bersillon and Alain Huyard, *J. Mem Sci*, **47**, 91 (1989)
 - 13 Stanley Middleman, *Introduction to mass & heat transfer: principles of analysis and design*. N. Y., John Wiley & Sons, Inc, (1998).
 - 14 W. J. Koros, and G. F. Fleming, *J. Membr. Sci.*, **83**, 1 (1993).
 - 15 R. L. Lee and P. D. White. *J. Am Med. Sci.*, **145**, 495 (1913).
 - 16 D. L. Coleman, D. E. Gregonis, and J. D. Andrade, *J. Biomed. Mater. Res.*, **16**, 381 (1982).
 - 17 김우영, 김제진, 차준석, 서상봉, 김형복, 박형 인 공표 기 개발에 관한 연구(II), 과학기술처 연차 보고서 (1988)