

## 생분해성 봉합사 관련 신기술

김학용<sup>†</sup> · 이성철<sup>1</sup> · 이덕래<sup>2</sup>

### 1. 개요

미국의 Davis & Geck사가 polyglycolide(PG) 고분자를 이용하여 70년대에 봉합사를 개발한 이래로 다양한 종류의 합성 생체분해성 고분자가 개발되었으며, 봉합사는 물론 기타 의료용구나 약물전달용 매트릭스로 이용하기 위한 많은 연구가 진행되고 있고, 큰 관심의 대상이 되고 있다[1,2]. 생체분해성 고분자에는 천연과 합성이 있다. 일반적으로 합성 분해성 고분자는 천연 분해성 고분자에 비해 장점이 많은데 즉, 폭넓은 물성을 조절할 수 있고 천연 자원에 비해 균일성이 우수하다. 합성 분해성 고분자는 원료 및 제조공정을 단순화하여 제조원가를 낮추고자 많은 시도가 이루어지고 있으며 일회용품이나 농업용 포장재는 물론 생활소재 등으로 사용하기 위한 사업화 연구가 미국과 일본을 중심으로 매우 활발하게 진행되고 있는 실정이다. Table 1은 생체분해성 고분자를 이용하여 제조된 의료용구를 보여준 표이다.

의료용으로 사용하기 위해서는 고순도의 생체분해성 고분자가 필요한 관계로 매우 고가이며 의료용 소모품 중에서도 한정된 분야에서만 사용되고 있으나 향후 많은 분야에서 사용이 기대되고 있다. 생체분해성 고분자가 봉합사로 사용하기 위한 조건으로는 아래와 같다.

- 주위의 조직이 완치될 때까지 충분한 기계적 성질을 지녀야 하고
- 염증이나 독성 반응을 일으키지 않아야 하며
- 소기의 목적을 달성한 후에 신진대사에 의해서 완전히 제거가 가능해야 하고

- 최종 제품을 제조하기에 가공성이 용이해야 하며

- 보존 및 소독이 용이해야 한다[3,4].

봉합사를 재료에 따라 분류하여 보면 견이나 면과 같은 천연고분자나 폴리에스테르, 나일론, 폴리프로필렌 등과 같은 합성고분자로 이루어진 비흡수성 봉합사와 양 등의 창자로부터 추출한 콜라겐으로 이루어진 catgut이 있고 합성흡수성 봉합사로는 glycolide, lactide,  $\epsilon$ -caprolactone, p-dioxanone, trimethylene carbonate 등의 lactone으로 제조한 homopolymer 및 2성분 이상을 조합한 공중합체로 이루어진 여러가지 종류가 있다. 외관 형태에 의해서 분류해보면 멀티필라멘트(multi-filament)로 된 봉합사와 모노필라멘트(mono-filament)로 된 봉합사로 나눌 수 있다. 최근 봉합사 추세를 보면 비흡수성에서 흡수성으로 멀티필라멘트에서 모노필라멘트로 변하고 있다. 그 이유는 멀티형태는 브레이드(braid) 및 코팅공정 등을 비롯한 제조공정이 다단계로 이루어져 공정상 매우 불리한 단점을 지니고 있다. 모노형태의 생체분해성 봉합사는 Ethicon사가 poly(p-dioxanone) 고분자를 이용하여 기존의 유연성 부족으로 모노형태로 제조가 불가능한 PG 고분자의 단점을 보완하여 세계 최초로 PDS<sup>®</sup>를 개발한 이래로 p-dioxanone 원료를 근간으로 하여 다양한 종류의 공중합체를 이용한 생체분해성 모노필라멘트 봉합사가 개발되게 이르렀다[5].

본 원고는 향후에 봉합사 시장 중에서 많은 부분이 대체될 것으로 예측되는 생체분해성 모노필라멘트 봉합사로 사용이 가능한 생체분해성

New Technology in Biodegradable Suture / Hak Yong Kim<sup>†</sup>, Seong Chul Lee<sup>1</sup>, and Duck Rae Lee<sup>2</sup>

<sup>†</sup>전북대학교 섬유공학과 전임강사, (561-756) 전북 전주시 덕진구 덕진동 1가 664-14, Phone: 0652)270-2351, Fax: 0652)270-2348, e-mail: khy@moak.chonbuk.ac.kr

<sup>1</sup>전북대학교 섬유공학과 대학원생, <sup>2</sup>전북대학교 섬유공학과 교수

**Table 1.** Some commercial biodegradable medical products

Application	Trade name	Composition	Manufacturer
Sutures	Dexon	polyglycolide	Davis & Geck
	Maxon	poly(glycolide-co-trimethylene carbonate)	Davis & Geck
	Vicryl	poly(glycolide-co-L-lactide)	Ethicon
	Monocryl	poly(glycolide-co-ε-caprolactone)	Ethicon
	PDS	poly(p-dioxanone)	Ethicon
	Polysorb	poly(glycolide-L-lactide)	U.S. Surgical
	Biosyn	poly(p-dioxanone-co-glycolide-co-trimethylene carbonate)	U.S. Surgical
Interference screws	PGA suture	polyglycolide	Lukens
	Sysorb	poly(D, L-lactide)	Synos
	Endofix	poly(glycolide-co-trimethylene carbonate)	Acufex
	Arthrex	poly(L-lactide)	Arthrex
	Bioscrew	poly(L-lactide)	Linvatec
	Phusiline	poly(L-lactide-D-lactide)	Phusis
	Biologically Quiet	poly(glycolide-D,L-lactide)	Instrument Maker
Suture anchor	Bio-Statak	poly(L-lactide)	Zimmer
	Suretac	poly(glycolide-trimethylene carbonate)	Acufex
Anastomosis clip	Lactasorb	poly(L-lactide)	Davis & Geck
Anastomosis ring	Valtrac	polyglycolide	Davis & Geck
Dental	Drilac	poly(D, L-lactide)	THM Biomedical
Angioplasic plug	Angioseal		AHP
Screw	SmartScrew		Bionx
Pins & rods	Biofix		Bionx
	Resor-Pin		Geistlich
Tack	SmartTack	poly(L-lactide)	Bionx
Plates, mesh, screws	LactoSorb	poly(glycolide-L-lactide)	Lorenz
	Antrisorb	poly(D, L-lactide)	Atrix
	Resolut	poly(glycolide-D, L-lactide)	W.L.Core
Guided tissue	Guidor	poly(D, L-lactide)	Procordia

물질의 원료 합성, 고분자 합성, 방사, 연신, 분해 특성을 중심으로 설명하고자 한다.

## 2. Polyglycolide와 Polylactide의 합성

생체분해성 폴리에스테르는 PG와 PL(poly-lactide)을 일반적으로 의미한다. 그러나 글리콜산(glycolic acid)이나 젖산(lactic acid)으로부터 직접 축중합에 의해서 고분자량의 고분자를 제조할 수

없는데 그 이유는 *backbiting reaction*에 의해서 해 중합이 동시에 진행되기 때문이다. 그러므로 PG 나 PL은 일반적으로 환상 이량체인 글리콜리드(glycolide), 락티드(lactide)의 개환중합(*ring opening polymerization*)에 의해서 제조한다. 이러한 고분자의 반복단위는 글리콜리드와 락티드이므로 제조된 고분자의 이름은 polyglycolide와 polylactide라고 부르는 것이 옳바르며 이들의 공중합체도 poly(lactide-co-glycolide) 혹은 poly(lactide-co-

glycolide)라고 해야 한다. 글리콜리드와 락티드의 단량체는 글리콜산이나 젓산을  $Sb_2O_3$  등의 촉매하에서 축중합을 하여 저분자량의 고분자를 제조한 다음에 열분해를 하여 6각형의 환상 이량체인 모노머를 제조한다. 불순물이 함유된 모노머는 증류, 재결정 공정을 통하여 고순도의 환상 이량체를 제조한다. 이를 원료로하여 개환중합하면 고분자량의 PG 혹은 PL을 제조할 수 있다.

PG는 가장 간단한 선형 폴리에스테르로 합성 흡수성 봉합사중에서 가장 먼저 상품화에 성공한 물질이다. Devis & Geck사에서 Dexon<sup>®</sup> 이란 상품명으로 상품화에 성공하였다. 이는 글리콜산으로부터 탈수 중합에 의해서 이량체인 글리콜리드를 제조하고 개환중합에 의해서 잔존 모노머의 함량이 1~3 wt%인 고분자량의 고분자를 제조하였는데 결정화도가 45~55%이고 융점이 225~230°C, 유리전이온도가 35~40°C이다. 100% 결정 PG의 용해열은 45.7 cal/g이다. PG의 반복단위는 비극성인 하나의 methylene 그룹과 상대적으로 극성인 에스테르 그룹을 갖는 것으로 화학식은  $(C_2H_2O_2)_n$ 이다. PG는 고결정성 때문에 일반적인 용매에는 잘 녹지 않고 hexafluoroisopropanol과 같은 불소로 다량 치환된 용매에만 용해된다. PG는 강도가 높고 탄성률이 높아서 매우 굽힘강성이 커서 브레이드 형태로 봉합사를 제조한다. PG 봉합사는 2주 후에 50% 정도의 강력이 손실되고 4주 후에는 완전히 강력이 0으로 감소된다. 글리콜리드는 유연성을 개선하기 위해서 다른 모노머와 공중합하기도 한다.

글리콜리드의 합성에 있어서 온도 범위는 140~235°C이다. 중합온도가 고분자의 융점(225°C)보다 낮은 경우에는 고상중합(solid state polymerization) 하에서 중합이 진행되며 고상중합은 매우 높은 고분자를 제조할 때 일반적으로 사용하는 방법이다. PG 고분자 반응은 일반적으로 독성이 매우 낮은 2-ethyl hexanoate(stannous octoate) 혹은 stannic chloride 무수화합물인 촉매를 이용하여 중합한다.

PG는 수분에 의해서 공격받기 쉬운 선형 에스테르 결합을 지니고 있어 쉽게 가수분해에 의해서 분해된다. 분해 기간은 분자량, 결정화도, 결

정의 형태, 시료의 외관, 물리화학적 분위기에 따라 약간은 다르기는 하나 완전히 흡수되는데 걸리는 시간은 4~6개월 정도가 소요된다[6-8].

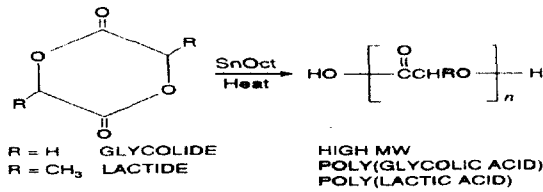
구조적으로 PG와 매우 유사한 구조를 갖는 PL은 화학적, 물리적, 기계적 특성이 매우 다른데 그 이유는  $\alpha$ -탄소에 methylene 그룹의 측쇄가 존재하기 때문이다. 이러한 구조는 PL의  $\alpha$ -탄소에서 chirality의 원인이 된다. 따라서 L, D, DL의 이성질체를 갖는다. L-PLD는 L(-)-lactide로부터, D-PL은 D(+)-lactide으로부터, DL-PL은 D(+)와 L(-)의 racemic 혼합체인 DL-lactide으로부터 제조한다. L-PL, DL-PL 및 이들의 공중합체는 상업화에 성공하였다.

L-PL은 융점이 약 175°C이고 유리전이온도가 약 65°C이고 100% 결정성 고분자의 용해열이 93.7 J/g인 결정성 고분자이다. 공업적으로 생산되는 제품의 용해열은 약 30 J/g이다. PL의 화학식은  $(C_3H_4O_2)_n$ 이다[9].

L-PL은 PG보다 결정성이 낮으며 결정화도가 35% 정도이다. 비중은 1.2~1.3이고 클로로포름과 같은 일반적인 용매에 매우 잘 용해되는 특성을 지니며 인장강력은 PG (10,000~15,000 psi)와 유사하거나 낮으며 탄성계수(~250,000 psi)는 매우 낮다[10].

DL-PL은 유리전이온도가 57°C이고 비중은 1.2~1.3이다, DL-PL은 결정화도가 낮아서 인장강력(~5,000 psi) 뿐만 아니라 탄성계수도 250,000 psi로 매우 낮다[11].

PL에는 메틸 그룹이 있어 에스테르기의 가수분해가 덜 민감하다. PL의 종류나, 결정화도, 분자량, 시료의 외관형태, 물리화학적 분위기에 따라서 분해정도가 다르나 PG보다는 안정하다. DL-PL은 L-PL보다 훨씬 분해속도가 빠르다. 앞에서 언급한대로 글리콜리드, L-lactide, DL-lactide 등으로 이루어진 고분자나 공중합체는 각각의 환상 이량체의 개환중합에 의해서 제조한다. 공중합체를 제조하는데 있어서 모노머의 반응 정도 차이에 유의하는 것은 매우 중요하다. PG와 PL 및 글리콜리드와 락티드 공중합체는 에스테르 결합의 수분에 의한 가수분해로 분해된다. 그러나 공중합체의 생체분해성은 일반적



**Figure 1.** Polymerization of polyglycolide, polylactide, and copolymers.

으로 단일성분 고분자에 비해서 빠르다. 그 이유는 공중합체가 고분자의 결정화도를 감소시켜 수분 침투에 용이한 거대 구조를 형성하기 때문이다[12-14].

PG, PL, PGL의 합성 반응식을 Figure 1에 나타내었다.

락티드 중합은 온도범위가 105~185°C이고 중합온도는 PL의 용점(175°C)보다 낮은 온도에서 할 경우에 PG와 마찬가지로 고상중합을 행하여 매우 분자량이 높은 고분자를 제조할 수 있다. PG와 마찬가지로 촉매는 2-ethyl hexanoate (stannous octoate) 혹은 stannic chloride 무수화합물을 사용한다[15]. DL-lactide 중합에서 중합온도는 135~155°C이고 DL-PL은 비결정성 고분자이다. PG나 L-PL처럼 고상중합에서 중합이 일어나지 않으며 촉매는 2-ethyl hexanoate (stannous octoate) 혹은 stannic chloride 무수화합물을 사용한다. PG, PL, PGL 공중합체는 분자량 조절제를 사용하여 분자량을 조절하며 분자량 조절제는 물이나 일차 알코올을 사용하나 아민이나 기타 수화물을 사용할 수도 있다. 선형 고분자는 1-dodecanol, 1,6-hexanediol 등을 이용하며 가지고분자(branched polymer)는 tri- 혹은 poly- 기능성 분자량 조절제를 사용하여 제조하기도 한다[16,17]. PG, L-PL, DL-PL의 소규모 실험실적 중합 방법에 대하여 구체적으로 설명하고자 한다.

**2.1. 글리콜리드, 락티드 모노머의 특성 및 중합**

고순도 글리콜리드와 락티드는 Purac사와 Boehringer Ingelheim사에서 제조한다. 보관은 0°C 이하의 냉동실에서 보관하며 철저히 수분을 차단하여 사용하여야 한다. 시료는 먼저 IR(infrared

spectroscopy)로 성분을 확인하고 DSC를 이용하여 용점으로부터 순도를 결정할 수도 있다. 10 g의 원료와 촉매로 stannous octoate(0.03~0.1 wt%) 이용하여 소량으로 분자량 조절제를 투입하지 않고 중합여부를 확인한다. 10 g의 시료를 고순도 질소 분위기 하에서 20 mL 유리튜브에 투입하고 유리관을 밀봉하여 135~155°C의 온도인 oil bath에서 18~24시간 동안 중합을 한다. 모노머를 용융한 후에 초기에 촉매와 잘 혼합되도록 흔들어 주고 용융체가 점도가 낮아 혼합이 가능할 때까지 매 5분마다 흔들어 준다. 반응종료 후에 반응 유리관을 상온으로 냉각하여 고분자를 유리관으로부터 제거한다. PG는 HFIP용매를 사용하여 고유점도가 2.0 dL/g 혹은 그 이상인가를 확인하고 L-PL과 DL-PL은 chloroform 용매에서 고유점도가 2.0 dL/g 이상인가를 확인한다. 이러한 실험을 하여 고유점도가 낮으면 모노머를 재결정하여 순도를 높여야 한다.

glycolide, L-lactide, DL-lactide의 소규모 중합은 반응기 용량이 1리터인 상부가 유리로 이루어진 stainless steel을 사용하여 중합반응을 한다. 물론 교반기나 질소를 치환할 수 있는 구멍이 있으며 반응하기전에 반응기를 150°C에서 하루밤을 건조하여 철저히 수분을 차단한다. 질소분위기하인 glove box에서 건조한 후 상온으로 냉각한 반응기에 원료, 분자량 조절제를 투입하고 반응기의 뚜껑을 닫는다. 반응기에는 약 300 g 정도의 글리콜리드, L-lactide, DL-lactide를 투입한다. 133~155°C으로 가열된 oil bath에 반응기를 설치하고 낮은 압력으로 질소를 치환하고 서서히 교반한다. 원하는 반응온도에 도달하면 교반기를 멈추고 적정량의 톨루엔에 희석된 촉매를 투입한다. 교반기를 다시 회전하고 PG나 L-PL이 결정화 신호를 나타내거나 점성이 올라가면 교반기를 멈추고 교반기 및 온도계를 올리고 18~24시간 동안 가열을 계속한다. oil bath로부터 반응기를 꺼내어 상온까지 냉각한 후에 반응기 뚜껑을 열고 반응물을 제거한다. 제거한 반응물은 덩어리이므로 이를 분쇄기를 이용하여 pellet으로 만든다. L-PL과 DL-PL은 dichloromethane 용액으로 미반응 모노머를

제거한다[18]. 미반응 모노머가 제거된 고순도 고분자를 진공오븐에서 진공하에서 24시간 정도 건조를 한다. 시료를 보관할 경우에는 내부는 polyethylene bag으로 포장하고 외부는 foil bag으로 밀봉하여 0°C이하의 온도에서 보관한다. 중합수율은 75~95% 정도이다.

## 2.2. 고분자 분석

**분자량과 분자량 분포:** PG, PL, PLG는 먼저 이들의 본성점도(inherent viscosity,  $\eta_{inh}$ ) 및 고유점도(intrinsic viscosity,  $[\eta]$ )를 적정 용매 예를 들면 벤젠, 톨루엔, 클로로포름, HFIP 등을 이용하여 확인한다. 이러한 방법은 ASTM D-2857에 주어져 있다. Mark-Houwink식을 이용하여 단일 성분 고분자인 경우에는 아래와 같은 고유점도  $[\eta]$ 와 분자량과의 관계를 사용하여 분자량을 알 수 있다.

$$[\eta] = KM_v^a$$

이와 같은 관계의 예를 들면 클로로포름 용액 중에서 L-PL, D-PL 및 DL-PL의 점도평균분자량인  $\bar{M}_v$ 와 고유점도  $[\eta]$ 와의 관계는 아래와 같다[19].

$$[\eta] = 5.45 \times 10^{-4} \bar{M}_v^{0.73} \text{ (L-PL 및 D-PL)}$$

$$[\eta] = 2.21 \times 10^{-4} \bar{M}_v^{0.77} \text{ (DL-PL)}$$

분자량이나 분자량 분포는 GPC를 이용하여 측정이 가능하며 PL이나 PLG인 경우 GPC 용매는 클로로포름이다. 이동상(mobile phase)의 유량은 1 mL/min이다. microstyrogel column은 1,000, 10,000, 100,000Å인 3개를 사용하면 된다. 고분자를 0.5 g/dL의 클로로포름에 용해하고 100  $\mu$ L을 취하여 투입한다. detector는 Refractive Index (RI)를 사용한다. PG는 HFIP용매를 사용하여 앞에서 언급한 방법으로 측정하면 된다. PL, PLG의 분자량 분포는 1.5~2.0이다.

**최종 공중합체 조성비의 분석:** 글리콜리드 및 락티드를 이용하여 제조한 공중합체의 조성비는  $^1\text{NMR}$ 을 이용하여 측정할 수 있다. 글리콜리드의 산소에 인접한 methylene proton의 비와 락티드의 산소에 인접한 methylene proton비는 비

교가 가능한데 이 비율이 조성비에 해당한다.

## 2.3. 방사 및 연신

고유점도가 4.0 g/dL이하인 PL은 일반적인 사출성형이 가능하다. 잔류 모노머를 최소화 할지라도 사출 후에 분자량 감소는 불가피하다[20]. 따라서 성형온도의 설정은 매우 중요하다. PG는 235~245°C이고 PL은 200~220°C이다.

PG와 PL은 용융 방사나 용액 방사를 사용하여 섬유를 제조할 수 있다. 점도평균 분자량이  $5.3 \times 10^5$ 인 고분자를 톨루엔 용매를 사용하여 6% 용액으로 110°C에서 용액 방사를 한다. 방사속도는 25~35 cm/min 이고 이를 500 mm 길이로 196.5°C의 오븐 안에서 연신속도 25~35 mm/min으로 연신한다. 연신비는 4~17배로 연신한 결과 인장강력은 0.28~0.8 GPa를 나타내었고 절단신도는 16~18%이었다. PL과 PG의 소위 self-reinforced method를 이용하여 bone pin, plate 등의 의료용구를 만들고자 시도한 연구도 있다[24,25].

## 2.4. 분해 거동

동물실험이나 임상실험 등의 연구 결과로부터 생체 조직에서 어떻게 하면 흡수성 기구가 분해가 될 것인가에 대한 복합적인 모형 설계가 가능하다. 감염에 관한 사항은 별도로 하고 화학적인 관점에서만 보면 흡수성 메커니즘은 5가지 단계의 분해 단계를 거친다[26]. 이러한 단계는 겹치기도 하지만 처음 단계가 임플란트(implant)를 인체에 위치 시켰을 경우 임플란트의 hydration이다. 이 단계에서는 기구가 주변의 물을 흡수한다. 임플란트의 중량, 표면적 등에 따라 다르나 확산과정이 여러 날 혹은 몇 달 동안 진행된다. 고분자의 무정형 부분의 hydration이 결정 영역의 hydration 보다 빨리 일어난다. 친수성 때문에 PG나 PL과 이들의 공중합체는 물을 흡수한다. 3차원 고분자 매트릭스는 친수성이 낮은 고분자에서 발견되는 표면 붕괴 메커니즘과는 반대로 급격적으로 물이 내부 깊숙이 침투하여 fragmentation 분해 메커니즘을 나타낸다. 연한 조직에 직접 이식한 후에 임

플랜트 면의 조직조사 결과 임플란트 주변의 섬유 캡슐의 형성으로 trauma의 전형적인 세포 반응을 보인다. 뼈 조직에서 새로운 뼈의 형성은 뼈의 막이나 뼈 속에서 시작한다. 육아 조직은 뼈와 임플란트 사이에서 발견된다. 약간의 거대 세포가 존재하며 감염된 세포는 존재하지 않는다[27-29].

두번째 단계는 강력 등의 기계적 성질이 저하되는 고분자 쇄의 화학적인 절단이나 혹은 해중합이다. 이 과정에서는 평균분자량이나 물리적인 강력이 저하되기 시작하는 단계로 화학적인 결합이 절단되기 시작한다. 강력의 손실 정도는 임플란트 크기, 표면적, 고분자 종류, 고분자의 순도, 고분자의 결정화도, pH, 소독방법, 초기 분자량 등에 따라 달라진다[30-33]. 고분자의 부정형 영역에서 먼저 분해가 일어나고 그런 다음에 결정영역에서 분해가 진행된다. 박테리아의 감염은 PL의 *in-vitro*에서 분해속도에 영향을 주지 않는다[34]. 성형한 PL 기구를 37°C 완충용액에서 침지시간에 따라 인장강력의 손실정도를 측정한 결과를 보여준 그림이 Figure 2이다.

인장강력 유지율(초기강력에 대한 백분율)은 초기에 100%에서 출발하여 20주 후에는 75% 정도가 남는다. PG로 된 Dexon® 봉합사의 *in-vitro* 결과를 보여준 그림이 Figure 3이다.

1주 후에 약 80%의 강력유지율을 보이고 3주 후에 강력유지율은 약 10% 정도이다[35]. PG 봉합사는 제조공정에서 열처리나 결정화도에 따라서 분해속도가 영향을 받는다. PGL 공중합체인

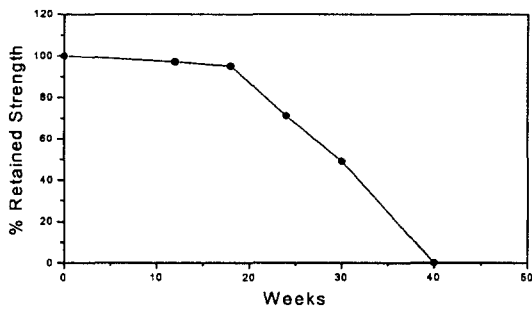


Figure 2. *In-vitro* degradation of poly(L-lactide): retained tensile strength vs. time.

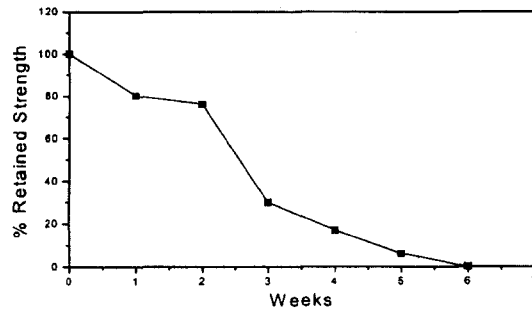


Figure 3. *In-vitro* degradation of polyglycolide: retained tensile strength vs. time.

Vicryl® 봉합사는 강력유지율이 1주 후에 90%이고 2주 후에 55% 정도이며 4~5주 후에 강력이 완전히 손실된다. 이러한 단계에서 봉합사의 중량은 변하지 않는다. 해중합이 진행됨에 따라 임플란트 주변에 섬유 조직 캡슐이 조직과 임플란트의 경계 면에서 발견되는 다수의 외부 세포와 함께 점점 가늘어지기 시작한다. 이 캡슐은 주로 콜라겐 섬유로 이루어져 있다. 뼈 조직에서는 임플란트 주변에 육아세포의 양이 감소하며 임플란트 주변에 새롭게 형성되는 뼈의 두께가 증가한다. 감염반응은 보이지 않는다. 크랙(crack)이 임플란트 표면에서 발견된다. 뼈 치료는 이러한 해중합 단계에서 일어난다. 쥐의 대퇴골과 토끼의 경골의 절골술(osteotomy)에서 완전한 결합이 이 단계에서 발견된다[36,37].

세번째 단계는 중량의 감소이며 임플란트가 저분자량의 조각으로 잘게 나누어진다. 조직학적으로 이 단계에서 연한 조직에서는 임플란트 주변에 콜라겐 캡슐이 발견되며 분해정도에 따라 달라지기는 하나 약간의 감염반응이 나타난다. 단단한 조직에서는 임플란트 주변의 뼈층의 두께가 이물 반응 없이 계속하여 증가한다. 임플란트 크기는 현저하게 줄어들며 육아세포의 양은 감소한다[38].

네번째 단계는 가수분해가 더욱 진행되어 식세포(phagocyte)에 의해서 동화되기 적당한 크기로 잘게 나누어져 흡수되는 단계로 가수분해가 더욱 진행되면 lactate 혹은 glycolate로 변하여 용해된다. 물리적인 흡수과정에 따른 임플란트는 중량 감소가 일어난다. PL 기구의 완전한

흡수는 20개월에서 60개월 정도가 소요된다. 예를 들면 PL screw가 완전하게 흡수되는데는 약 3년이 소요된다[39].

최종 분해단계는 완전 제거되는 단계이다. 이 단계에서 L-lactate는 CO<sub>2</sub>와 pyruvate로 전환된다. pyruvate는 coenzyme의 아세틸레이션에 의해서 Krebs cycle 경로를 거친다. 최종단계에서는 PL 분해물질은 뇨 등을 통해서 일부는 제거되고 대부분은 CO<sub>2</sub>로 배출된다. 최종 PG의 가수분해는 glycolate이며 이중에 일부는 뇨를 통해서 배출된다. glycolate의 일부는 glycine, serine, pyruvate 등으로 변하며 glyoxylate로 산화된다. Pyruvate는 lactate와 마찬가지로 Krebs cycle을 거친다[40, 41].

### 3. Poly(p-dioxanone)

70년대에 합성흡수성 고분자인 PG가 개발된 이래로 생체분해성 고분자의 의료분야에 대한 적용이 증가하고 있다[42-55]. 5가지 종류의 락톤(lactone) 모노머를 아래 Figure 4에 나타내었다.

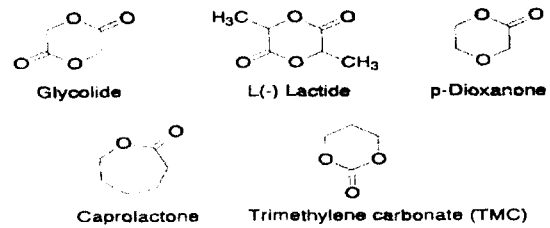


Figure 4. Cyclic monomers.

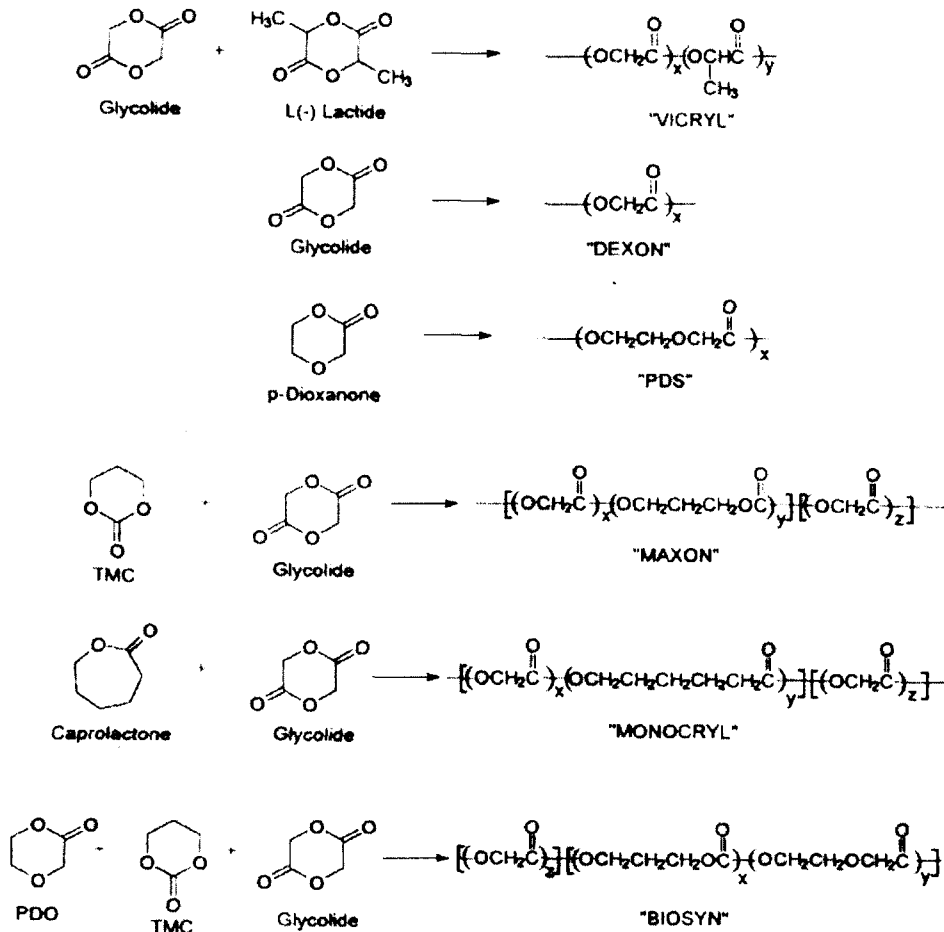


Figure 5. Polymerization of synthetic absorbable sutures.

**Table 2.** Commercial products used as poly(p-dioxanone)

Product	Device	Processing Method	Polymer Type
PDS II	Suture	Extrusion	PDS homopolymer
BIOSYN	Suture	Extrusion	Terpolymer
ABSOLOK	Ligating clip	Injection Molded	PDS homopolymer
LAPRA-TY	Suture clip	Injection molded	PDS homopolymer
ORTHOSORB	Pin	Extrusion	PDS homopolymer

이러한 5가지의 락톤 모노머를 단독 혹은 조합하여 합성흡수성 봉합사를 제조하고 있다. 상품명으로는 VICRYL®, DEXON®, POLYSORB®, PDS®, MAXON®, MONOCRYL®, BIOSYN® 등이 있으며 각각의 합성 반응식을 Figure 5에 나타내었다. VICRYL®은 glycolide/lactide가 90/10 mol/mol로 이루어진 브레이드 봉합사이고 POLYSORB®는 lactide/glycolide 조합으로 이루어져 있으며 역시 브레이드 봉합사이다. DEXON®은 글리콜리드 homopolymer로 브레이드 봉합사이고 MAXON®은 글리콜리드와 trimethylene carbonate로 된 segmented block copolymer로 된 모노필라멘트로 된 봉합사이다[56-58].

Monocryl®은 가장 유연성이 우수하며 글리콜리드와 카프로락톤의 segmented block copolymer이다[59]. 최근에 BIOSYN®은 p-dioxanone, trimethylenecarbonate, 글리콜리드로 이루어진 terpolymer이다. PDS®봉합사 p-dioxanone homopolymer로 모노필라멘트 봉합사로는 최초이다. p-dioxanone은 단독이나 혹은 공중합형태로 의료용구분이나 제약분야에서 낮은 독성과 유연성, *in-vivo*시의 분해성 등의 특징으로 매우 중요한 관심의 대상이다. poly(p-dioxanone)은 작은 탄성계수를 가지므로 글리콜리드나 락티드 등에 비해서 높은 유연성이 있어 멀티필라멘트가 아닌 모노필라멘트형태로 사용이 가능하다[60]. PDS는 양호한 취급성과 조직통과성이 우수하다. poly(p-dioxanone) 수지는 본질적으로 유연하기는 하지만 공정을 개선하여 취급성이 우수한 봉합사 PDSII®를 Ethicon사가 개발하였다.

Poly(p-dioxanone)을 이용하여 봉합사 이외에 필라멘트 형태가 아닌 ABSOLOK®, PAPRA-TY® 등이 있다. poly(p-dioxanone)으로 상품화

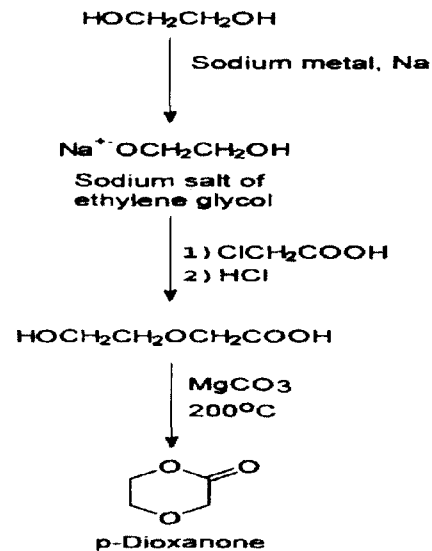
된 제품은 Table 2와 같다[61].

**3.1. p-dioxanone 단량체 제조 및 중합**

p-dioxanone 단량체의 합성방법은 1977년 Doddi에 의해서 처음으로 개발되었다. 염산과 에틸렌 글리콜에 나트륨 염을 반응시켜 제조하였다. 나트륨 금속을 이용하여 에틸렌 글리콜의 나트륨 염을 형성시키기 위해서 질소를 통과시키면서 과량의 에틸렌 글리콜로 용해한다.

이 용액에 sodium hydroxyethoxyacetate를 제조하기 위해서 1 mole의 나트륨당 chloroacetic acid 0.5 mole을 투입한다. 반응식을 Figure 6에 나타내었다

과량의 에틸렌 글리콜과 반응부산물을 증류하고 아세톤 용매로 세정하여 제거한다. sodium hydroxyethoxyacetate는 hydrochloric acid를



**Figure 6.** Preparation of p-dioxanone monomer.



침가하므로써 free hydroxy acid로 전환된다. Sodium chloride는 에탄올에 의해서 침전되므로 필터링하여 제거한다. MgCO<sub>3</sub> 존재하에서 hydroxyacid는 증류장치를 이용하여 200~220 °C 정도로 가열하면 crude p-dioxanone이 형성된다. 이 crude p-dioxanone을 재결정과 증류를 반복하여 행하면 99%이상의 순도를 갖는 고순도 p-dioxanone이 얻어 진다.

또 다른 방법은 디에틸렌 글리콜의 탈수소반응에 의해서 제조할 수도 있다. 교반이 가능한 2구 3리터 유리반응기에 에틸렌 글리콜 2 kg을 투입하고 촉매로 Cu-Cr를 이용한다. 220~240 °C 온도하에서 여러시간동안 교반한다. 제조된 p-dioxanone과 미반응 디에틸렌 글리콜을 molecular sieve를 이용하여 하루정도 건조한다. 필터를 이용하여 필터링하고 이 건조된 용액을 증류장치가 설치된 유리반응기에 benzyl bromide 100 g과 pyridine 50 g을 투입한다. 이 혼합물을 진공하에서 분당 60 drop정도로 증류한다. 그러면 약 1.6 kg 정도의 crude p-dioxanone이 제조된다. Crude p-dioxanone 200 g과 ethyle acetate 200 ml를 교반이 가능한 유리반응기에 투입한다. 상온에서 교반하며 투명한 노랑색 용액으로 되면 -20 °C로 냉각하고 10분 뒤에 교반을 멈추고 2 g의 순수한 p-dioxanone을 결정핵으로 투입하고 1시간 후에 -34 °C로 냉각하여 2시간 동안 방치한다. 부분적으

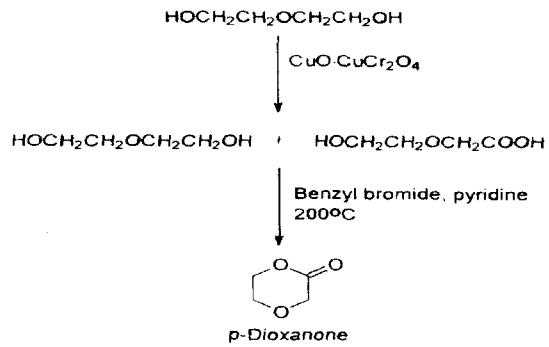


Figure 7. Preparation of p-dioxanone monomer via dehydrogenation.

로 순수한 결정인 p-dioxanone 100 g을 필터를 통하여 필터링한다. 그런다음에 75 g의 에틸렌 아세테이트를 투입하고 이 혼합물이 용해될 때까지 교반한다. 교반을 멈추고 이용액을 0 °C로 냉각하고 순수한 p-dioxanone 1 g을 결정핵으로 투입한다. 이 혼합물을 -30 °C에서 12시간동안 유지한다. 필터를 통하여 필터링하고 건조하면 60 g 정도의 순수한 p-dioxanone이 얻어진다. Figure 7은 탈수소반응에 의한 p-dioxanone 제조과정을 보여준 그림이다.

고분자량의 락톤 고분자를 제조하는 중합방법으로는 용융, 용액과 emulsion중합 등이 있다. 전형적인 촉매로는 metal oxide, metal salt, stannous 2-ethylhexanoate, stannous chloride

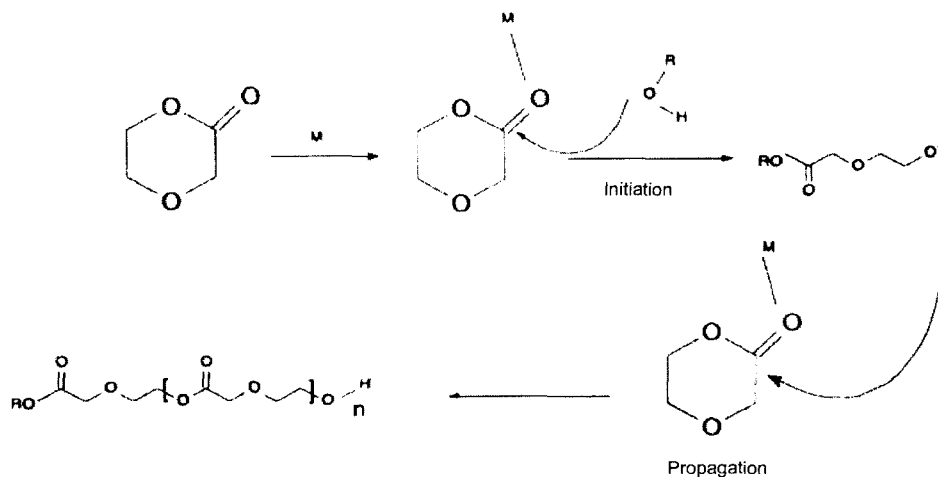


Figure 8. Polymerization mechanisms of p-dioxanone to poly(p-dioxanone).

이며 개시제로는 수분, 알코올, hydroxy acid 등 이 락톤 링을 중합 초기에 활성화 시킬 수 있다. 락톤 단량체를 이용하여 중합할 경우에는 계량이나 유리반응기에 부착된 수분을 철저히 제거하여야만 고분자량의 고분자를 제조할 수 있다. p-dioxanone이나 이들 공중합체는 중합반응이 종료된 후에도 미반응 단량체가 1% 이상이 존재하기 때문에 잔류 모노머나 촉매를 제거하기 위한 진공이나 기타 추출 기술이 필요하다. 섬유형성이 가능한 고분자량의 poly(p-dioxanone) 중합은 diethyl zinc, zirconium acetylacetonate 같은 유기촉매하에서 순수한 p-dioxanone을 이용하여 중합할 수 있다. Figure 8은 poly(p-dioxanone)의 반응 메커니즘을 보여준 그림이다.

예를 들면 질소분위기하의 glove box에서 99.99%이상의 순도를 갖는 p-dioxanone 1.0 mole(102.8 g), 1-dodecanol 0.192 mole(0.358 g)과 toluene으로 희석된 stannous octoate 0.0025 mole%를 반응기에 투입한다.

교반기가 설치되어야 하고 질소치환이 가능한 반응기를 사용하여 90°C에서 1시간 중합을 행하면 점도가 어느 정도 상승하면 교반기를 멈추고 80°C로 온도를 내리고 질소치환된 상태에서 96시간 중합을 행한다. 중합이 완료되면 10시간 동안 진공하에서 상온에서 건조를 하고 그다음에 80°C에서 32시간 건조한다. 약 4% 정도의 중량감소가 일어난다. 즉 미반응 모노머가 4% 정도임을 알 수 있다. HFIP 0.1 g/dL 농도, 25°C에서 고유점도가 1.72 dL/g 이다. DSC로 측정하였을 경우에 poly(p-dioxanone)은 유리전이온도가 -15°C이고, 용점이 115°C, X-ray로 결정화도를 측정하였을 경우에 37%이다.

### 3.2. 압출 성형

모노필라멘트 제조는 일반적인 압출기를 이용하여 용융압출로 하고 일반적인 방사방법으로 제조할 수 있다. INSTRON Capillary Rheometer를 사용하여 행한 예를 들어 설명하고자 한다. 수지를 80~90°C로 예열된 chamber에 투입하고 직경이 40 mm인 nozzle plate를 통하여 압출한

다. Hole의 L/D는 24.1을 사용하고 chamber에 담겨진 고분자를 용융하기 위하여 온도를 125~200°C범위에서 10분정도 체류하여 완전용융한다. 양호한 온도범위는 140~160°C이다. 온도가 낮으면 용융점도가 매우 높아 가공이 어렵고 온도가 높으면 열분해가 일어날 수 있다. 압출성형물(extrudate)을 얼음물로 냉각 고화하고 권취 속도는 7.3 m/min으로 한다. 제조된 미연신 모노필라멘트의 직경은 0.483 mm이었다. 미연신 모노필라멘트를 상온에서 1시간에서 24시간 정도 숙성을 하는 것이 바람직하며 다단계 연신한다. 연신비는 6~7.5배로 한다.

미연신 모노필라멘트를 1.2 m/min으로 첫번째 로울러에 공급하고 두번째 로울러와의 사이에 있는 글리세린 용액의 가열통에서 연신을 한다. 연신 온도는 50~60°C에서 하며 1차 연신비는 3배에서 7배다. 2차 연신은 67~73°C 글리세린 가열통에서 연신로울러의 속도차를 이용하여 2배 연신한다. 이 섬유를 물로 씻고 오븐에서 건조한다. 인장강력과 매듭강력이 우수한 모노필라멘트를 제조할 수 있다. 열처리를 행함으로써 인장강력이나 강력유지율 등을 향상시킬 수 있다. 일반적으로 열처리하는 60~90°C에서 24시간 동안 하면 만족할 만한 결과를 얻을 수 있다. 적절한 열처리 조건은 *in-vivo* 강력유지율, 형태안정성 등을 고려하여 찾아야 한다. 이렇게 하여 제조된 모노필라멘트 size 2/0의 물성을 Table 3에 나타내었다.

### 3.3. In-Vivo 강력유지율(Breaking Strength Retention, BSR)

봉합사의 기계적 물성은 상처부위가 완치될 때까지 결합된 조직이 유지할 수 있어야 한다.

Table 3. Fiber properties of poly(p-dioxanone)(size 2/0)

Property	Value
Diameter	13 mils
Straight tensile strength	80,000 psi
Knot tensile strength	50,000 psi
Elongation at break	30%
Young's modulus	250,000 psi

봉합사의 초기 강력은 이러한 점에서 매우 중요하다. 봉합사가 흡수성이라면 이상적으로는 강력 손실은 상처가 치유됨에 따라 상처 봉합에 필요한 정도의 강력보다 클 필요는 없다.

*In-vivo* 강력유지율은 일반적으로 동물에 임플란트하여 평가하면 된다. 임플란트 기간에 따라 시료를 채취하여 인장시험기 등을 이용하여 강력을 측정하면 된다. 보통은 쥐에 2개의 봉합사를 이식하여 기간은 5, 7, 14, 21일에 걸쳐서 시료 8개를 측정하여 평균치로부터 인장강력을 측정한다. 굵기별로 Long Evans 암컷 쥐에 이식하여 강력유지율을 측정한 결과를 보여준 것이 Table 4이다

### 3.4. *In-vivo* 흡수/조직 반응

흡수성 봉합사란 의미는 궁극적으로 이식부위로부터 봉합사의 형태가 흡수되어 사라진다는 것을 의미한다. 합성흡수성 봉합사의 흡수는 가수분해 혹은 효소에 의한 고분자의 절단으로 분자량이 감소되고 조직에서 규칙적인 형태로 진행되고 강력유지율과 마찬가지로 흡수속도는 실험용 동물을 이용하여 평가할 수 있다. 안료로 착색된 PDS® 봉합사의 *in-vivo*의 흡수결과를 나타낸 것이 Table 5이다.

<sup>13</sup>C 라벨을 붙인 poly(p-dioxanone) 봉합사의 흡수성 실험을 한 결과 180일만에 완전히 흡수된다. <sup>13</sup>C는 봉합사 흡수에 따른 어떤 조직이나 세포에 축적되지 않는다. *In-vitro*나 *in-vivo*에서의 분해 메커니즘은 유사하며 봉합사의 분해는 비효소에 의해서 즉 가수분해에 의해서만 에스테르 결합이 화학적인 분해거동을 거쳐 분해된다.

**Table 4.** *In-vivo* break strength retention of PDS suture

Suture size	Suture strength(%)			
	2 wks	4 wks	6 wks	8 wks
2/0	82	71	49	13
6/0	66	46	34	14

### 3.5. Poly(p-dioxanone) 공중합체

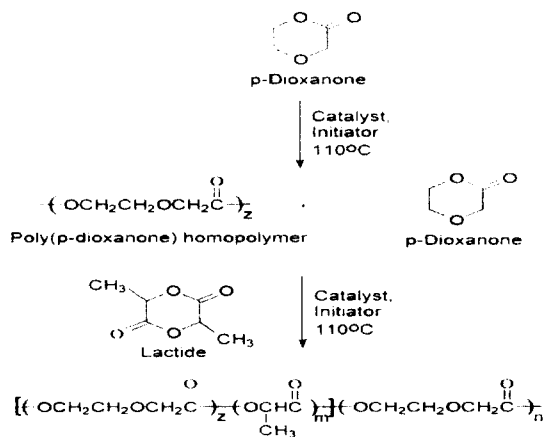
PDS® 봉합사, ABSOLOK®, LAPRA-TY® 등의 개발에서 poly(p-dioxanone) 고분자는 이미 커다란 성공을 거두었으며 많은 연구가들은 이 고분자를 기초로 한 공중합체 연구에 노력을 하고 있다.

**Poly(p-dioxanone-co-L(-) lactide) segmented 공중합체 :** poly(p-dioxanone) 고분자와 마찬가지로 p-dioxanone과 락티드 공중합체는 여러 가지 전통적인 중합 수단에 의해서 제조할 수 있다. 가장 상업적으로 가능한 중합방법은 용융중합이다. 모노머인 p-dioxanone과 poly(p-dioxanone) 사이의 열역학적 평형으로 인하여 반응 온도 80~85°C에서 중합수율이 95% 정도이고 110°C에서 75%이고 150°C에서 50% 수준이다. p-dioxanone과 lactone 고분자의 공중합은 2단계로 이루어진다.

첫번째 단계는 p-dioxanone과 poly(p-dioxanone)의 혼합된 조성물을 p-dioxanone의 용융중합으로 제조한다. 이와 같은 첫번째 중합은 stannous octoate나 stannous oxalate 등의 촉매하에서 p-dioxanone을 중합한다. 촉매의 범위는 모노머인 p-dioxanone대 촉매의 몰 비율은 15,000~40,000의 비율을 사용한다. 알카놀, 글리콜, 아민 등의 개시제를 사용하며 특히 1-dodecanol, 디에틸렌 글리콜, 글리콜산, 젯산, ethanol amine 등이

**Table 5.** *In-vivo* absorption of PDS® monofilament

Suture size	Average remaining(%)					
	5 days	91days	140 days	154 days	168 days	182 days
1	100	88.3	-	30.7	-	1.25
2/0	100	85.2	79.4	77.7	43.9	2.0
4/0	100	87.7	-	43.9	-	0
7/0	100	61.4	30.5	-	19.6	-
8/0	100	12.0	-	4.6	-	0



**Figure 9.** Poly(p-dioxanone-co-L-lactide) segmented copolymers.

있으며 개시제의 양은 모노머와 개시제의 몰비가 500:1~1,800:1이다. poly(p-dioxanone)의 중합온도는 100~130℃이고 불활성 기체 분위기 하에서 충분한 시간동안 poly(p-dioxanone)과 모노머가 혼재된 혼합물을 제조한다. 반응시간은 4~8시간이다. 양호하게는 110℃에서 5~6시간이다. 이 혼합물과 반응온도를 110℃에서 160℃ 사이에서 1~4시간 동안 중합을 락티드와 행한다. Figure 9에 poly(p-dioxanone-co-L(-)-lactide) segmented 공중합체의 반응 절차를 보여주고 있다. poly(p-dioxanone-co-L(-)-lactide) segmented 공중합체의 물리적 특성 및 생체학적인 특성을 Table 6에 나타내었다.

**Table 6.** Physical properties of poly(p-dioxanone-co-L-lactide) segmented copolymer

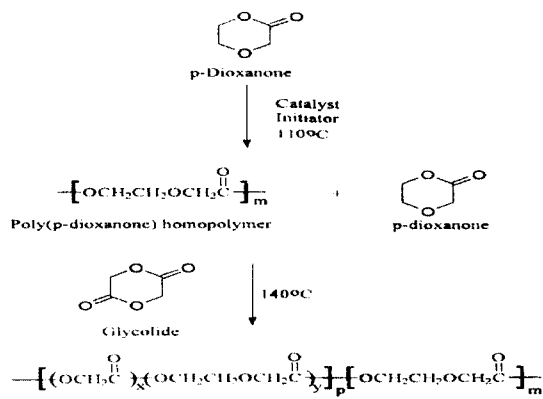
Physical properties	Composition (by wt) (p-dioxanone/L-lactide)			
	100/0	95/5	90/10	80/20
I.V.(dL/g)	1.8	2.36	2.15	2.53
T <sub>m</sub> (°C)	107	100	102	98
Diameter(mils)	8.7	7.4	7.9	7.0
Tensile strength(Kpsi)	75	95	91	72
Knot strength(Kpsi)	45	60	48	54
Elongation(%)	28	32	38	48
Young's modulus(Kpsi)	278	222	143	152
<i>In-vivo</i> BSR(%)	3 wks	60	-	64
	4 wks	50	-	48
	6 wks	25	-	-
	8 wks	10	-	9

**Table 7.** Physical properties of poly(p-dioxanone-co-L-lactide) random copolymers

Physical properties	Composition (by wt%) (p-oxanone/L-lactide)	
	95/5	90/10
I.V.(dL/g)	1.5	1.75
T <sub>m</sub> (°C)	-	90
Diameter(mils)	7.7	7.0
Tensile strength (Kpsi)	59	64
Knot strength(Kpsi)	39	64
Elongation (%)	43	41
Young's modulus (Kpsi)	217	95

poly(p-dioxanone-co-L(-)-lactide) random 공중합체에서는 앞서 언급한 segmented 공중합체로 된 섬유에서의 성질을 얻을 수가 없다. 그 이유는 random 공중합체로 제조된 섬유는 섬유의 결정화도가 낮기 때문이다. Random 공중합체의 물리적 성질을 Table 7에 나타내었다.

**Poly(p-dioxanone-co-glycolide) segment 공중합체:** Bezwada 등[59]은 p-dioxanone/L(-)-lactide segment 공중합체와 유사한 방법으로 p-dioxanone/glycolide segment 공중합체를 제조하였다. poly(p-dioxanone-co-lactide) segment 공중합체와 마찬가지로 p-dioxanone과 poly(p-dioxanone)이 혼합된 혼합물을 제조한다. 다음에 글리콜리드를 첨가하고 120~180℃에서 1~4시간 동안 중합한다. 이 반응 절차를 Figure 10에 나타내



**Figure 10.** Poly(p-dioxanone-co-glycolide) segmented copolymers.

었다.

Table 8에 poly(p-dioxanone-co-glycolide) segment 공중합체의 물성을 보여주고 있으며 열처리 한 모노필라멘트의 인장특성을 Table 9에 나타내었다.

**Poly(p-dioxanone-co-glycolide) 블록 공중합체 :** poly(p-dioxanone-co-glycolide) seg-

mented 공중합체와는 달리 블록 공중합체는 미반응 모노머가 3~4 wt%인 poly(p-dioxanone) 고분자를 제조하고 poly(p-dioxanone) 고분자를 글리콜리드와 용융중합하여 ABA 블록 공중합체를 제조한다.

poly(p-dioxanone)을 앞에서 언급한 중합방법으로 제조한다. 잔류 미반응 모노머가 2 wt% 이하가 되도록 poly(p-dioxanone)을 제조하고 반응기에 100 g의 글리콜리드를 투입한다. 미리 120°C로 가열된 oil bath에 반응기를 위치시키고 10분이 되어 글리콜리드가 용융되면 140°C로 승온하고 10분정도 후에는 poly(p-dioxanone)고분자가 용융된다. 그런다음에 반응온도를 215°C로 올리고 2시간 동안 반응하면 블록 공중합체를 제조할 수 있다. 조성비별로 블록공중합체를 제조하여 분석한 결과를 보여준 표가 Table 10이고 Figure 11은 poly(p-dioxanone-co-glycolide) 블록 공중합체의 반응 절차이다.

이외에도 poly(p-dioxanone-co-ε-caprolactone) 블록 공중합체(Figure 12)와 poly(p-dioxanone-co-glycolide-co-lactide) terpolymer(Figure 13) 및

**Table 8.** Properties of poly(p-dioxanone-co-glycolide) segmented copolymer

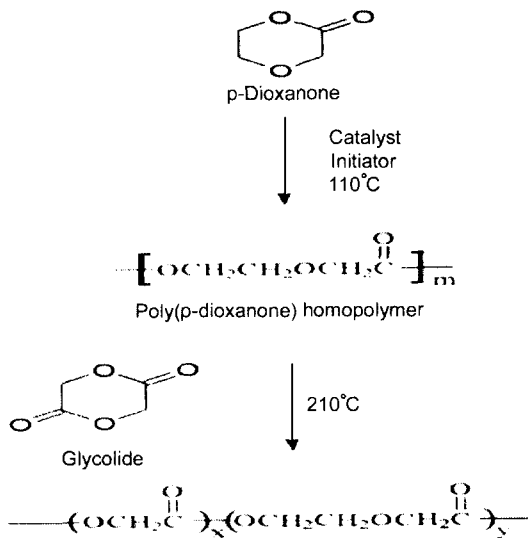
Feed composition (wt%) (p-dioxanone-glycolide)	100-0	95-5	90-10	80-20
Final comp. (by mole %) (p-dioxanone-glycolide)	100-0	-	87-13	83-17
I.V. (dL/g)	1.8	1.63	1.44	1.64
Conversion (%)	95	86	86	93
Crystallinity (%)	50	-	45	40
T <sub>g</sub> (°C)	-12	-	-8	-2
T <sub>m</sub> (°C)	112	-	97	125

**Table 9.** Tensile properties of drawn, annealed monofilaments of poly(p-dioxanone-co-glycolide) segmented copolymer

Composition (wt%) (p-dioxanone-glycolide)	100-0	95-5	90-10	80-20
Diameter (mils)	8.65	7.5	7.3	7.5
Str. strength (Kpsi)	75	79	85	61
Knot strength (Kpsi)	45	50	62	51
Elongation (%)	28	34	39	55
Young's modulus (Kpsi)	278	281	283	201
4 days/50°C	88	79	49	43

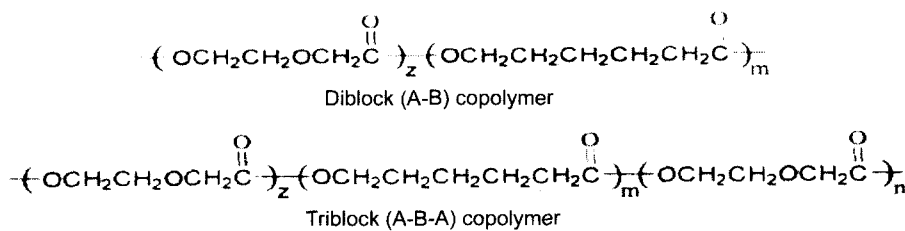
**Table 10.** Properties of poly(p-dioxanone-glycolide) block copolymers

Composition (wt%) (p-dioxanone-glycolide)	20/80	30/70	40/60	50/50	60/40
I.V. (dL/g)	1.59	1.94	1.68	1.60	1.53
T <sub>m</sub> (°C)	210	205	200	200	170
Fiber properties					
Diameter (mils)	6.7	6.3	7.7	7.5	7.5
Str. strength (Kpsi)	47	58	115	99	104
Knot strength (Kpsi)	37	53	82	74	55
Elongation (%)	40	53	45	56	67
Young's modulus (Kpsi)	627	551	591	230	93

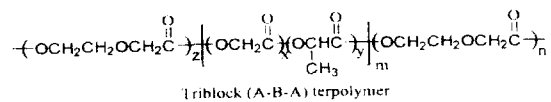


**Figure 11.** Poly(p-dioxanone-co-glycolide) block copolymers.

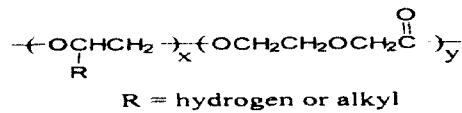
poly(p-dioxanone-co-alkylene oxide) copolymer (Figure 14) 등이 있다. 또한 poly(p-dioxanone-glycolide-lactide) random terpolymer와 유연성이 우수한 poly(p-dioxanone-trimethylene carbona-



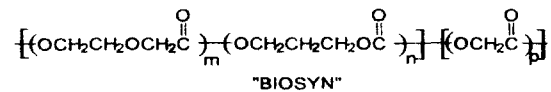
**Figure 12.** Poly(p-dioxanone-co-caprolactone) copolymers.



**Figure 13.** Poly(p-dioxanone-co-glycolide/lactide) block terpolymers.



**Figure 14.** Poly(p-dioxanone-co-alkylene oxide) copolymers.



**Figure 15.** Poly(p-dioxanone-trimethylenecarbonate-glycolide) terpolymers.

te-glycolide) block terpolymer (Figure 15)를 이용하여 개발된 BIOSYN<sup>®</sup> 이란 봉합사가 있다. 이의 물성을 보면 조성비는 p-dioxanone/trimethylene carbonate/glycolide가 16/26/58이며 3/0 인 모노 필라멘트 봉합사의 물성은 인장강력이 80 Kpsi, 매듭강력이 50 Kpsi, Young's modulus가 145 Kpsi이다[62-65].

#### 4. Polycaprolactone

poly( $\epsilon$ -caprolactone)(PCL)은 준결정성 생분해성 고분자로 용점이 60~65°C이고, 유리전이 온도가 -70~-60°C이다[66]. PCL homopolymer의 반복 분자구조는 5개의 비극성인 메틸렌 그룹과 1개의 비극성인 에스테르 그룹으로 이루어져 있다. PCL의 역학적인 특성은 많은 올레핀의 함유량 때문에 폴리올레핀과 유사하다. 가수분해에 의해 불안정한 선형에스테르 결합을 지닌 올레핀이 생분해성 고분자의 원인이 된다[67-69].

고분자량의 고분자와  $\epsilon$ -caprolactone의 공중합체는 넓은 온도 범위에서 개환중합, 부가중합에 의해 제조된다. 공중합체는 또한 다른 락톤, 락티드, 그리고 락탐으로 제조된다[70,71]. 공중합체의 제조에 있어서 모노머 반응성 차이에 대한 고려가 중요하고 공중합체의 제조는 공중합체 미세구조상의 중합차들의 특별한 상태에 의존한다. 전형적인 중합온도는 140~150°C이다. 중합촉매에는 stannous octoate와 stannic chloride dihydrate가 있다. 사용되는 촉매에는 Lewis acids, alkyl metals 그리고 organic acids를 포함하고 있다[72]. 분자량은 분자량조절제의 첨가에 의해 조절된다. 이 분자량조절제에는 수분, 일차 알코올, 아민 또는 활성 수소 화합물이 있다. 예를 들어 선형 고분자들은 1-dodecanol이나 1,6-hexanediol 이하의 작용기를 지닌 알코올에 의해 제조할 수 있고, 가지형 고분자들은 sugars, pentaerythritol 그리고 trimethylolpropane보다 큰 작용기를 지닌 알코올에 의해 제조될 수 있다. PCL과 이들 공중합체들은 PCL의 선형에스테르 결합이 가수분해되기 때문에 생분해된다. PCL homopolymer의 생분해 정도는 자체결정의 조합과 함유량이 많은 올레핀의 성질 때문에 polylactide 같은 poly( $\alpha$ -hydroxy acids)보다 느리다.

고순도  $\epsilon$ -caprolactone 모노머는 여러면에서 상업적으로 유용하다. 모노머 보관은 수분오염을 피하기 위해 고순도 질소가스에 의해 건조 밀봉한다. 모노머 10 g을 톨루엔에 희석시 stannous octoate 0.03~0.10 wt%를 첨가하고 고순도 질소가스 분위기 하에서 건조시킨 20 mL의 유리

관에 밀봉시킨 다음 18~24시간 동안 140~150°C의 oil bath안에 넣은후 잘 흔들어 준다. 반응 종료 후에 oil bath에서 꺼내어 상온까지 냉각시킨 다음 유리관으로부터 시료를 채취하여 분자량을 측정한다. 0°C 이하의 온도에서 고순도 질소 분위기로 충전된 모노머를 보관한다.

$\epsilon$ -caprolactone의 소규모 중합은 반응기 용량이 1 liter이고 윗부분이 유리로 이루어져 있는 스테인레스 스틸, 교반봉, 온도계, 질소가스를 주입할 수 있는 튜브등을 사용하여 중합반응을 한다. 반응전 반응기, 교반봉, 모든 유리제품을 150°C에서 18시간 동안 건조하여 고순도 질소가스 분위기하에서 건조시키고, glove box안에서 냉각시킨다. 여기에 사용되는 원료도 마찬가지로이다. 고순도의  $\epsilon$ -caprolactone과 개시제를 플라스크에 넣은 후 glove box에서 꺼내어 140~150°C로 가열된 oil bath에 반응기를 설치하고, 고순도의 질소로 치환한 후 교반을 시작한다. 반응온도에 도달하면 교반을 멈추고 적정량(0.03~0.10 wt%)의 톨루엔에 희석된 촉매를 투입한다. 다시 교반을 시키고 점성이 올라가면 교반을 멈추고 교반기 및 온도계를 올리고 18~24시간 동안 가열을 계속한다. 질소가스를 계속적으로 치환하면서 oil bath로부터 반응기를 꺼내어 작은 여러 샘플병에 담는다. 공기중의 수분을 차단하기 위해 고진공하에서 진공오븐에 넣어 하루동안 건조한다. 그리고 dichloromethane 용액으로 미반응 모노머를 제거한다. 이렇게 미반응 모노머를 제거한 고순도 고분자를 진공오븐에서 고진공하에서 24시간동안 재건조한다음 분쇄기를 이용해 분쇄한 다음 최종적으로 진공오븐에서 진공하에 건조한다. 시료는 polyethylene bag으로 포장하고 외부는 foil bag으로 밀봉하여 0°C 이하의 온도에서 보관한다. 중합수율은 75~95% 정도이다. 예를 들어  $\epsilon$ -caprolactone와 글리콜리드의 블럭공중합체는 촉매와 개시제를 혼합하여 중합한다. 중합과정에서 글리콜리드를 투입한다. 랜덤공중합체는 한번에 모든 모노머를 혼합하여 공중합한다[73].

##### 4.1. 고분자 분석

PCL과 PCL 공중합체의 본성점도 및 고유점

도를 적정 용매, 예를 들면 벤젠, 톨루엔, 클로로포름 등을 이용하여 확인한다. 이러한 방법은 30 °C의 클로로포름을 사용하는 ASTM D-2857에 의하여 측정한다. Mark-Houwink식을 이용하여 PCL homopolymer 경우 벤젠 용매에서의 고유점도 $[\eta]$ 와 분자량과의 관계를 사용하여 분자량을 아래와 같은 식을 이용하여 구할 수 있다[72].

$$[\eta]=1.96 \times 10^{-4} M_w^{0.76}$$

DL-lactide와 공중합된 공중합체의 최종조성비는 <sup>1</sup>NMR을 이용하여 측정할 수 있다.  $\epsilon$ -caprolactone의 산소에 인접한 methylene proton의 비와 lactide의 dimer에 인접한 methylene proton비는 비고가 가능한데 이 비율이 조성비에 해당한다[74,75].

#### 4.2. 성형공정 및 분해거동

PCL homopolymer는 전반적인 모든 공정의 온도가 다소 낮다는 것을 제외하고는 polyolefin과 거의 유사한 공정을 갖는다. 가수분해가 공정중에 일어날 수 있기 때문에 성형하기 전에 고분자를 건조시켜야 하는것에 주의를 해야한다. 압출 및 사출성형의 온도는 70~110 °C이다.

PCL의 *in-vivo*와 *in-vitro* 분해 특성은 Pitt 등에 의해 정립되었다[76]. 이들에 의하면 40 °C의 saline 용액에서 측정된 것과 토끼가 사용된 동물실험에서의 분해속도는 분해과정중 효소에 의한 영향 없이 수분에 의한 분해속도가 거의 비슷한 것으로 나타났다. 초기의 분해속도는(2~10주)  $3.07 \times 10^{-3}/\text{day}$ 의 속도를 가지며 110주 후에는 초기 2주때 50%정도였던 결정성이 70%까지 증가하였다. 100% 결정일 때 용해열은 139.5 J/g이다[77]. PCL의 분해과정에서 절단된 분자쇄의 분자량이 5,000이하로 감소될 때까지는 PCL의 작은부분의 분자량 손실로 인해 관찰되지 않은 것으로 나타났다. 초기단계에서 PCL은 큰 조직세포로 된 콜라겐 필라멘트에 의해 둘러 싸여지며 여기에서 100  $\mu\text{m}$ 이하 두께의 무혈관 연결 조직이 관찰되어지며 삽입후 2주후에 완성된다[78]. 이런 임플란트에 의해 조직의 외상이 있을수 있는데 이는 초기 2주 사이에 염증 반응을 보이는데 상처가 치료되는 동

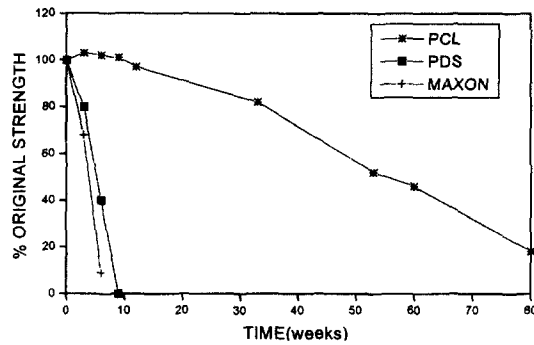


Figure 16. *In-vivo* degradation of absorbable sutures.

안 사라진다. 초기 9개월까지는 임플란트의 분자량 감소가 나타나지 않으나 그후에 분자량 5,000까지는 분해반응이 일어나고 이때 분자쇄 절단 속도는 느려지며 가수분해 결과에 의한 올리고머 생성이 시작되어 분자량 감소가 나타난다. 결국 분자량이 3,000인 크기가, 53~106  $\mu\text{m}$ 과 221~500  $\mu\text{m}$  범위의 분말 상태로 된다[79-83]. Figure 16은 PDS®, MAXON®, PCL 봉합사의 *in-vivo* 분해결과를 나타낸 그림이다.

#### 참고문헌

1. Y. Matsusue, S. Hanafusa, T. Yamamuro, Y. Shikinami, and Y. Ikada, *Clin. Orthop.*, **317**, 246 (1995).
2. Y. Matsusue, T. Yamamuro, M. Oka, Y. Shikinami, S. H. Hyon, and Y. Ikada, *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**, 1553(1992).
3. H. Y. Kim and S. Y. Kim, *Korea J. Rheology*, **5**, 1(1993).
4. H. Y. Kim and K. W. Kim, *J. Korean Fiber Soc.*, **33**, 828(1996).
5. S. H. Kim and Y. H. Kim, *Biomaterials Res.*, **3**, 39(1999).
6. R. M. Ginde and R. K. Gupta, *J. Appl. Polym. Sci.*, **33**, 2411(1987).
7. A. Browning and C. C. Chu, *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 613(1986).
8. A. R. Katz and R. J. Turner, *Surgery, Gynecology, and Obstetrics*, **146**, 701(1970).
9. A. Schnidler, R. Jeffcoat, G. L. Kimmel, C. G. Pitt, M. E. Wall, and R. Zweidinger, "Biodegradable Polymers for Sustained Drug Delivery", Plenum



- Press, pp.251-289, 1977.
10. S. Gogolewski and A. J. Pennings, *J. Appl. Polym. Sci.*, **28**, 1045(1983).
  11. J. O. Hollinger and G. C. Battistone, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **207**, 290 (1986).
  12. X. D. Feng, S. T. Voong, C. X. Song, and W. Y. Chen, *J. Polym. Sci.: Polym. Lett. Ed.*, **21**, 593 (1983).
  13. H. R. Kricheldorf, J. M. Jonte, and M. Berl, *Makromol. Chem. Suppl.*, **12**, 25(1985).
  14. K. J. Zhu, L. Xiangzhou, and Y. Shilin, *J. Polym. Sci. Part C: Polym. Lett.*, **24**, 331(1986).
  15. E. J. Bergsma, F. R. Rozema, R. R. M. Bos, W. C. de Bruijn, *J. Oral Maxillofacial Surg.*, **51**, 666(1993).
  16. S. W. Shalaby and D. D. Jamiolkowski, *Polym. Prepr., Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.*, **26**, 190 (1985).
  17. D. R. Cowsar, T. R. Tice, R. M. Gilley, and J. P. English, *Methods in Enzymology*, **112**, 101 (1985).
  18. B. Eling, S. Gogolewski, and A. J. Pennings, *Polymer*, **23**, 1587(1982).
  19. A. Schindler and D. Harper, *J. Polym. Sci., Polym. Chem.*, **17**, 2593(1979).
  20. R. Von Oepen and W. Michaeli, *Clinical Materials*, **10**, 21(1992).
  21. E. J. Frazza and E. E. Schmitt, *J. Biomed. Mater. Res. Symposium*, **1**, 43(1971).
  22. I. Horacek and V. Kalisek, *J. Appl. Polym. Sci.*, **54**, 1759(1994).
  23. L. Fambri, A. Pegoretti, M. Mazzurana, and C. Miliagressi, *J. Mater. Sci. Mat. Med.*, **5**, 679 (1994).
  24. I. Lautiainen, H. Miettinen, A. Makela, Rokkanen, and P. Tormala, *Clinical Materials*, **17**, 197(1994).
  25. S. Vainionpaa, J. Kilpikari, J. Laiho, P. Helvirta, P. Rokkanen, and P. Tormala, *Biomaterials*, **8**, 46(1987).
  26. R. L. Kronenthal, "Biodegradable Polymers in Medicine and Surgery", Plenum Publishing, pp. 119-137, 1975.
  27. A. S. Chawla and T. M. S. Chang, *Biomat. Med. Dev. Art. Org.*, **13**, 153(1985).
  28. A. Majola, S. Vainionpaa, K. Vihtonen, M. Mero, J. Vasonius, P. Tormala, and P. Rokkanen, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **268**, 260(1991).
  29. Y. Matsusue, T. Yamamuro, S. Yoshii, M. Oka, Y. Ikada, S. Hyon, and Y. Jhikinami, *J. Appl. Biomater.*, **2**, 1(1991).
  30. D. E. Cutright, B. Perez, J. Beasley, W. Larson, and W. Posey, *Oral Surgery*, **37**, 142(1974).
  31. R. A. Miller, J. Brady, and D. Cutright, *J. Biomed. Mater. Res.*, **11**, 711(1977).
  32. F. R. Rozema, R. Bos, G. Boering, J. Van Asten, A. Jijenhuis, and A. Pennings, *J. Appl. Biomater.*, **2**, 23(1991).
  33. T. Nakamura, S. Hitomi, S. Watanabe, Y. Shimizu, K. Jamshidi, S. Hyon, and Y. Ikada, *J. Biomed. Mater. Res.*, **23**, 1115(1989).
  34. G. O. Hofmann, H. Liedtke, G. Ruckdeschel, and G. Lob, *Clinical Materials*, **6**, 137(1990).
  35. C. C. Chu, "Survey of Clinically Important Wound Closure", Technomic Publishing, pp.477-523, 1983.
  36. J. M. Schakenraad, M. Hardonk, Jr. Feijen, I. Molenaar, and P. Nieuwenhuis, *J. Biomed. Mater. Res.*, **24**, 529(1990).
  37. J. W. Leenslag, A. Pennings, R. Bos, F. Klzema, and G. Boering, *Biomaterials*, **8**, 311(1987).
  38. D. E. Cutright and E. E. Hunsuck, *Oral Surg.*, **33**, 28(1972).
  39. H. Pihlajmaki, O. Bostman, E. Hirvensalo, P. Tormala, and P. Rokkanen, *J. Bone and Joint Surg.*, **74-B**, 853(1992).
  40. J. M. Brady, D. E. Cutright, R. A. Miller, and G. C. Battistone, *J. Biomed. Mater. Res.*, **7**, 155(1973).
  41. I. Grizzi, H. Garreau, S. Li, and M. Vert, *Biomaterials*, **16**, 305(1995).
  42. R. L. Kronenthal, *Polym. Sci. Technol.*, **8**(Polym. Med. Surgery), 119(1975).
  43. E. J. Frazza, *Sutures, Encycl. Polymer Science & Technology, Suppl.*, **1**, 587(1976).
  44. C. C. Chu in "Survey of Clinically Important Wound Closure Biomaterials, in Biocompatibility of Polymers, Metals and Composites" (M. Szycher Ed.) Technomic Publ., pp.477-523, 1983.
  45. T. H. Barrows, *Clinical Materials*, **1**, 233(1986).
  46. J. Heller in "Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery in CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems" (S. D. Bruck Ed.), Boca Raton, Ann Arbor, Boston, London, Vol. 1, pp.39-90, 1985.
  47. S. W. Shalaby and R. A. Johnson in "Biomedical Polymers: Designed-to-Degrade Systems" (S. W. Shalaby Ed.), pp.1-34, Hanser/Gardner Publications, Cincinnati OH, 1994.
  48. B. Amercke, D. Bendix, and G. Entenmann in "Encyclopedic Handbook of Biomaterials and

- Bioengineering" (D. L. Wise Ed.), Part A, pp. 977-1007, 1995.
49. S. X. Wu in "Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering" (D. L. Wise Ed.), Part A, pp.1015-1054, 1995.
  50. C. C. Chu in "Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering" (D. L. Wise Ed.), Part A, pp.543-687, 1995.
  51. J. O. Hollinger, D. D. Jamiolkowski, and S. W. Shalaby in "Biomedical Applications of Synthetic Biodegradable Polymers" (J. O. Hollinger Ed.), pp.197-233, CRC Press, 1995.
  52. C. C. Chu in "Biocompatible Polymer, Metals, and Composites" (M. Szycher Ed.), Technomic Press, Lancaster, PA. 1983.
  53. C. C. Chu, *CRC Critical Reviews in Biocompatibility*, **1**(3), 261(1985).
  54. C. C. Chu in "Suture Materials, in Concise Encyclopedia of Medical and Dental Materials" (D. F. Williams Ed.), Pergamon Press, London, pp.345-353, 1990.
  55. D. K. Gilding in "Biodegradable Polymers, in CRC Biocompatibility of Clinical Implant Materials" (D. F. Williams Ed.), pp.209-232, Vol. 2, CRC Press, Boca Raton, FL, 1981.
  56. P. H. Craig, J. A. Williams, and K. W. Davis, *Surg. Gynecol. Obstet.*, **141**(1), 1(1975).
  57. A. M. Reed and A. K. Gilding, *Polymer*, **22**(4), 494(1981).
  58. A. Katz, D. P. Mukherjee, A. L. Kaganov, and S. Gordon, *Surg. Gynecol. Obstet.*, **161**, 213(1985).
  59. R. S. Bezwada, D. D. Jamiolkowski, and I. Lee, *Biomaterials*, **16**, 1141(1995).
  60. J. A. Ray, N. Doddi, and D. Regula, *Surg. Gynecol. Obstet.*, **153**, 497(1981).
  61. R. S. Bezwada, S. W. Shalaby, H. D. Newman, and A. Kafrauy, *Trans. Soc. Biomater.*, **13**, 194(1990).
  62. D. F. Koelmel, D. D. Jamiolkowski, S. W. Shalaby, and R. S. Bezwada, *Polym. Prepr.*, **32**, 235(1991).
  63. D. D. Jamiolkowski and S. W. Shalaby, *Polym. Prepr.*, **31**(2), 327(1990).
  64. D. D. Jamiolkowski and S. W. Shalaby, *Polym. Prepr.*, **31**(2), 329(1990).
  65. B. Blomstedt and B. Osterberg, *Acta Chir. Scand.*, **144**, 269(1978).
  66. G. L. Brode and J. V. Koleske, *Polymerization of Heterocycles*, 97(1973).
  67. G. L. Brode and J. V. Koleske, *J. Macromol. Sci. Chem.*, **A6**, 1109(1972).
  68. N. K. Kalfoglu, *J. Appl. Polym. Sci.*, **28**, 2541(1983).
  69. O. Olabisi, L. M. Robeson, and M. T. Shaw, "Polymer-Polymer Miscibility", Academic Press, 1972.
  70. C. G. Pitt, M. M. Gratzl, G. L. Kimmel, J. Surles, and A. Schindler, *Biomaterials*, **2**, 215(1981).
  71. Interlox, *Paint and Colour Journal*, **August 10/24**, A20-104(1977).
  72. A. Schindler, Y. M. Hibionada, and C. G. Pitt, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **20**, 319(1982).
  73. S. W. Shalaby and D. D. Jamiolkowski, *Polym. Prepr., Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.*, **26**, 190(1985).
  74. A. Schindler, R. Jeffcoat, G. L. Kimmel, C. G. Pitt, M. E. Wall, and R. Zweidinger, "Biodegradable Polymers of Sustained Drug Delivery", Plenum Press, pp.251-289, 1977.
  75. I. Engelberg and J. Kohn, *Biomaterials*, **12**, 292(1991).
  76. C. G. Pitt, Y. M. Chasalow, Y. M. Hibionada, D. M. Klimas, and A. Schindler, *J. Appl. Polym. Sci.*, **26**, 3779(1981).
  77. V. Crescenze, G. Manzini, G. Calzolari, and C. Borri, *Eur. Polym. J.*, **8**, 449(1972).
  78. S. C. Woodward, P. S. Brewer, F. Moatmed, A. Schindler, and C. G. Pitt, *J. Biomed. Mater. Res.*, **19**, 437(1985).
  79. S. A. Ali, S. P. Ahong, P. J. Doherty, and D. F. Williams, *Biomaterials*, **14**, 648(1993).
  80. D. F. Williams, *Biomaterials*, **15**, 779(1994).
  81. C. V. Benedict, J. A. Cameron, and S. J. Huang, *J. Appl. Polym. Sci.*, **28**, 335(1983).
  82. C. V. Benedict, W. J. Cook, P. Jarrett, J. A. Cameron, S. J. Huang, and J. P. Bell, *J. Appl. Polym. Sci.*, **28**, 327(1983).
  83. W. J. Cook, J. A. Cameron, J. P. Bell, and S. J. Huang, *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.*, **19**, 159(1981).