

의료용 폴리우레탄의 최근 개발동향

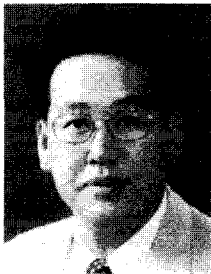
박기동·김영하·한동근·지경수

1. 서 론

21세기에는 전세계인구의 자연증가와 식생활 및 주거환경의 개선으로 국민 평균 수명이 연장되고 노령인구의 증가와 함께 의료 수요가 증가될 것이며 국민 보건과 밀접한 관계가 있는 의료 산업은 미래 핵심 산업으로 발전될 것이다. 따라서 의료산업의 필수요소 소재인 생체재료의 개발 및 발전이 더욱 강력히 요청되고 있다.

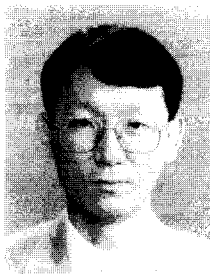
생체재료는 질병의 진단, 치료, 및 예방의 수

단으로 생체조직에 직접 접촉하는 소재를 총칭하며 특히 손상되었거나 기능을 상실한 인체조직 및 기관을 대체하여 사용되는 인공조직 및 인공장기의 기본 재료이다.^{1,7} 실제로 고분자, 금속, 세라믹재료가 이용되며, 이중 고분자재료는 인공장기 및 의료용 관련재료로 많이 이용되고 있으며 최근 보다 다양하고 개선된 기능을 부여하기 위해서 많은 연구가 진행되고 있다. 고분자 재료 중에서도 폴리우레탄(polyurethane, PU)은 우수한 기계적 성질과 비교적 좋은 생체적합성 때문에 혈액과 접촉하는 많은 기구(medical device)나 이식물(implants)에 응용



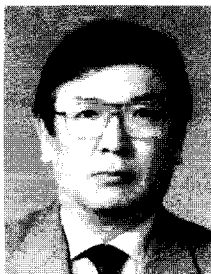
박기동

1977~ 한양대학교 공업화학과
1981 (공학사)
1981~ 한양대학교 공업화학과
1983 (공학석사)
1986~ 미국 Utah대 (이학박사)
1990
1990~ 미국 Utah대 Post-Doc.
1991
1991~ KIST 고분자연구부
2000 책임연구원
2000~ 아주대학교 분자과학기술
현재 학과 부교수



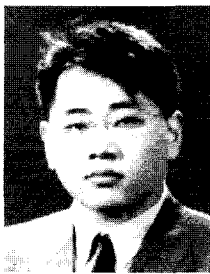
한동근

1979~ 한양대학교 섬유공학과
1983 (공학사)
1983~ 한양대학교 섬유공학과
1985 (공학석사)
1990~ 서울대학교 의용생체공학과
1993 (공학박사)
1985~ KIST 고분자연구부
현재 책임연구원



김영하

1964~ 서울대학교 화학과 (이학사)
1971
1971~ 서울대학교 화학과
1973 (이학석사)
1973~ KIST 연구원
1975
1975~ 독일 Marburg대 (이학박사)
1978
1981~ 미국 Michigan Molecular
1983 Institute (연구교수)
1973~ KIST 고분자연구부
현재 책임연구원



지경수

1993~ 아주대학교 공업화학과
1999 (공학사)
1999~ 아주대학교 분자과학기술
2001 학과 (공학석사)
2001~ 아주대학교 분자과학기술
현재 학과 박사과정

되고 있다.^{6,7,8} 여기에서는 이러한 의료용 폴리우레탄의 최근 연구 개발동향 및 전망을 소개하고자 한다.

2. 본 론

2.1 상품화된 의료용 폴리우레탄

현재 상업화된 의료용 폴리우레탄은 미국에서 주로 개발되었으며 대표적인 것은 다음과 같다. 즉, Biomer[®] (Ethicon사), Pellethane[®] (Dow Chemical사), Mitrathane[®] (PolyMedica Industries사), Cardiothane[®] (Kontron사), Tecoflex[®] (Thermedics사), Angioflex[®] (ABIOMED사), BioSpan[®] (Polymer Technology Group사), Hemothane[®] (3M사의 Sarnes부), Surethane[®] (Cardiac Control Systems사), Chronoflex[®] (PolyMedica Industries사) 등이 있으나 여기에서는 이중 가장 많이 사용된 Biomer[®]와 Pellethane[®]에 대해서 간단히 서술하고자 한다.

2.1.1 Biomer[®]

Biomer[®]는 초기에 의료용 폴리우레탄으로 주로 사용되었으며 그림 1과 같은 화학적 구조

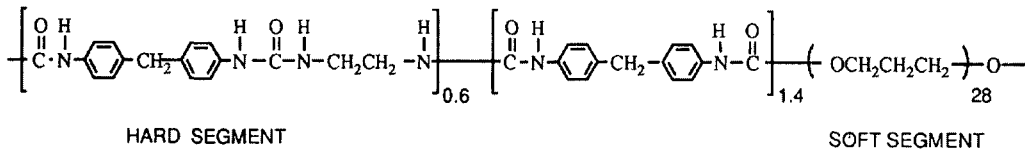
를 가진 탄성체로, hard segment가 MDI와 EDA, soft segment가 PTMG로 구성된 poly(etherurethaneurea)(PEUU)이다. Biomer[®]의 최종 제품은 용액상과 압출에 의한 sheet상으로 되어 있으며 각각의 물리적 특성을 표 1과 표 2에 나타내었다.

표 1. 용액용 Biomer[®]의 물리적 성질 (Cast 필름)

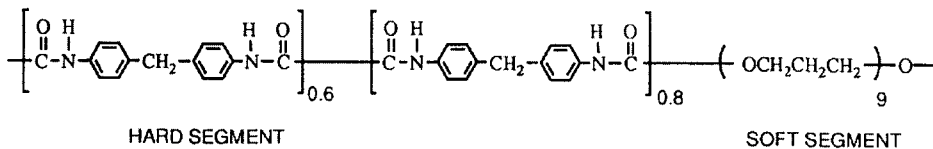
Property	Magnitude
Ultimate tensile strength	4500-6000psi
Ultimate elongation	600-800psi
100% tensile modulus	400-800psi
Shore durometer hardness	75A
Flex life	320*10 ⁶ cycles

표 2. 압출용 Biomer[®]의 물리적 성질 (Cast 필름)

Property	Magnitude	Test method
Tensile strength	4000-5000psi	ASTM D-412
Flexural modulus	1800psi	ASTM D-790
Taber abrasion resistance	6.8mg loss/ 1000 cycles	ASTM D-1044
Fatigue	>1.5 million cycles	ASTM-671B
Water absorption (24h)	0.18%	ASTM D-570



(A)



(B)

그림 1. 용액용 Biomer[®](A)와 압출용 Biomer[®](B)의 화학적 구조

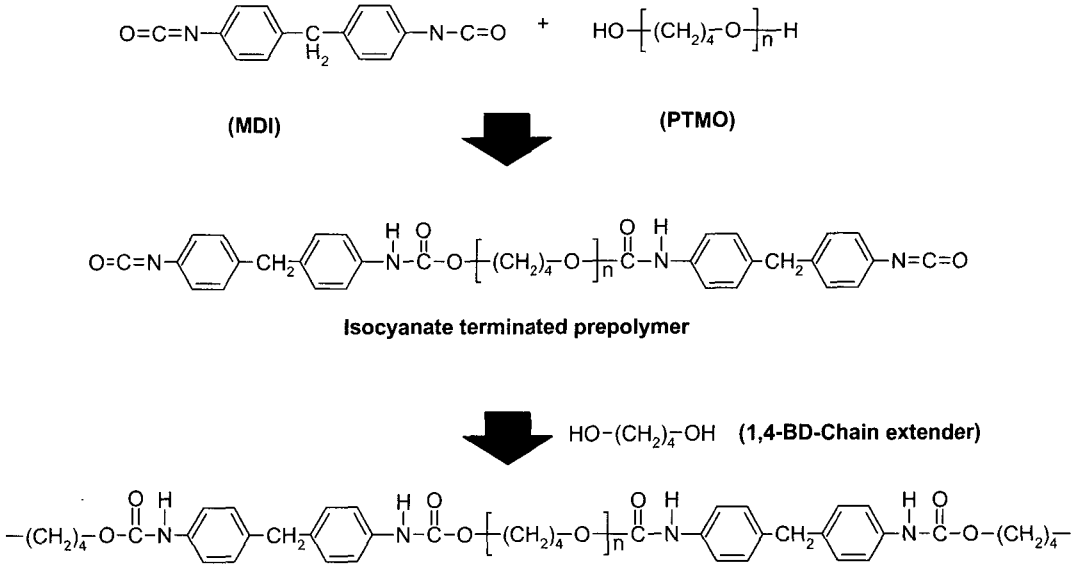


그림 2. Pellethane[®]의 화학적 구조

2.1.2 Pellethane[®]
 Pellethane[®]은 처음에는 Upjohn사가 개발하여 Biomer[®]와 같이 초기에 의료용 폴리우레탄으로 많이 사용되었다. 그림 2와 같은 화학적 구조를 가진 탄성체로, hard segment가 MDI와 BD, soft segment가 PTMG로 구성된 poly(ether-urethane)(PEU)이다. Pellethane[®]은 그 형태와 경도 차이에 따라 많은 종류가 시판되었으며 가장 대표적인 것은 2363 series로 표 3과 같은 물리적 특성을 가지고 있다.

표 3. Pellethane[®] 2363 series의 물리적 성질

Property	Magnitude
Hardness (Shore)	80A,90A,55D,75D
Tensile strength	5000-7000psi
Elongation	350-6000%
100% tensile modulus	500-2000psi
300% tensile modulus	1700-5000psi
Tear strength die C	500-700lb in.
Taber abrasion (H-22 wheel)	< 0.1 mg loss

그러나 이러한 Biomer[®]와 Pellethane[®]이 동물 실험 뿐만 아니라 임상실험에까지 많은 연구가 진행되면서 그 자체의 생체적합성이 문제가 되기 시작했으며, Pellethane[®]의 경우 생체에 이식 시 72시간까지만 사용할 것을 제안하였고 급기야는 모든 판매시장에서 이들을 철수시키기에 이르렀다. 이에 반에서 Biomer[®]와 유사한 구조를 가진 BioSpan[®]등이 현재 의료용 폴리우레탄으로 사용하기 위해서 많은 연구, 개발중에 있으며 표 4와 같이 그 물성도 Biomer[®]와 유사하다.

표 4. Biomer[®]와 BioSpan[®]의 물성 비교

Property	Biomer [®]	BioSpan [®]
Tensile strength (psi)	6630	6550
Young's modulus (psi)	870	900
Ultimate elongation (%)	790	815
Shore A hardness	75	75
Water absorption (%)	2.5	1.5
Glass transition temp.(°C)	- 67	- 65
SS melting point (°C)	3	5
Viscosity (cps)	11400	12950
Molecular weight (Mw)	188000	186000

2.2 의료용 폴리우레탄의 응용

생체재료는 궁극적으로 인체 내의 모든 세포 조직과 유사한 물리적, 생물학적 성질을 갖는 재료를 필요로 하며 이러한 실제적 요구를 얼마만큼 충족시킬 수 있는 소재의 개발여하에 따라 최종 응용목표에 대한 개선 및 확대가 가능하게 된다.¹

특히 의료용 폴리우레탄은 우수한 물리적 및 기계적 성질과 비교적 좋은 생체적합성 때문에 다른 고분자재료에 비해서 혈액과 접촉하는 의료용품이나 인공장기용 재료에 많은 사용되고 있다.^{6,8,9} 혈액취급용 주머니, 인공심폐기튜브(blood oxygenation tubing), 카테터(catheters), 심장박동기용 연결관, 코팅제, 유도절연체, 정형외과용 부목, 뼈 접착제(orthopedic splints, bone adhesives), 봉합사재료(suture materials), 인공혈관 및 팻취(vascular graft and patches), 약물전달체계(drug delivery systems) 등이 대표적으로 폴리우레탄이 사용되는 예이다.

2.3 의료용 폴리우레탄의 연구동향

전술한 바와 같이 폴리우레탄은 우수한 기계적 성질과 비교적 좋은 생체적합성 때문에 혈액과 접촉하는 의료용품이나 인공장기용 재료에 많은 사용되고 있으나 이러한 특성에도 불구하고 아직까지는 그 자체가 혈액적합성이 충분치 못하고 *in vitro* 및 *in vivo* 실험에서 생분해 또는 칼슘침착에 의한 칼슘화 현상 및 박테리아 감염이 일어나기 때문에 의료용 재료로

광범위하게 응용되지 못하고 있는 실정이다.⁸ 따라서 장기간 이식 가능한 의료용 폴리우레탄 재료로 사용되기 위해서는 혈액적합성 뿐만 아니라 생체내 안정성, 항칼슘화 및 감염억제 특성이 요구된다.

현재 고분자재료의 혈액적합성을 개선시키기 위해서 전술한 바와 같이 크게 내피세포의 배양, 헤파린 등과 같은 생리활성제의 이용, 표면 및 벌크반응을 통한 화학적 개질의 3가지 방법이 알려져 있다. 여기에서는 본 저자들의 연구 결과를 토대로 헤파린, PEO(PEG) 및 술폰산을 이용하여 생체적합성이 우수한 개질 폴리우레탄을 제조하고 그 표면 및 벌크 특성, *in vitro*, *ex vivo* 및 *in vivo* 생체적합성과 의료용품 및 인공장기용 재료로의 응용에 대해서 기술하고자 한다.^{14,15}

2.3.1 헤파린화 폴리우레탄

(1) 헤파린

헤파린은 선형의 음이온성 탄수화물로서 glucosamine(GlcN)과 uronic acid를 함유한 tetrasaccharide 반복구조로 이루어진 다분간성의 불균일한 물질이며 그 화학적 구조는 그림 3과 같다.¹⁶ 이 헤파린은 분자량이 7,000-20,000으로 출처에 따라 분자량 및 분자량분포와 그 화학적 구조가 다양하다. 헤파린의 혈액응고 억제효과는 헤파린이 혈장단백질인 antithrombin III (ATIII)와 결합함으로써 여러 가지 혈액응고인자들에 대한 ATIII의 비활성화 능력을 증가시

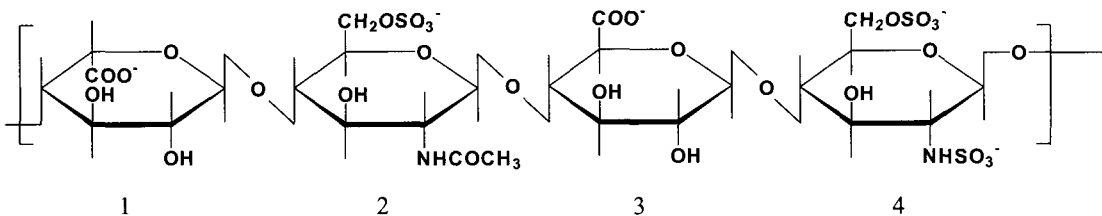


그림 3. 헤파린의 구조

- (1) Iduronic acid, (2) O-sulfate N-acetyl D-glucosamine, (3) Glucuronic acid
(4) O-sulfate N-sulfate D-glucosamine

킴으로써 결과적으로 트롬빈에 의한 피브리노겐으로부터 피브린으로 전환을 억제하여 항응혈성을 나타낸다.

(2) 헤파린 고정화

현재 의료용 고분자 재료에 헤파린을 처리하는 방법은 세계적으로 널리 연구되고 있으며 그림 4에서와 같이 분산, 이온결합, 공유결합 등의 수십가지 이상의 방법이 보고되고 있다.¹⁷ 특히 헤파린이 고분자내에 물리적으로 분산되어 있거나 고분자표면에 이온결합되어 있으면 시간이 경과함에 따라 헤파린이 방출되어 항응혈성이 손실되는 경향이 있다. 따라서 헤파린을 공유결합에 의해서 고분자표면에 고정화(immobilization)함으로써 헤파린의 소실을 방지하여 장기적으로 사용할 수 있다.

헤파린의 항응고활성은 처리방법과 사용되는 헤파린의 종류 특히 분자량에 의해 크게 좌우된다. 예를 들어 헤파린은 N-sulfate, O-sulfate의

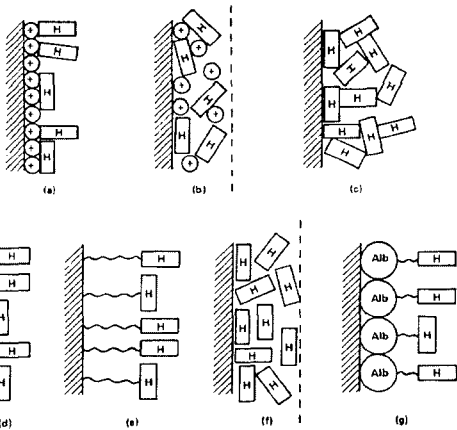


그림 4. 고분자재료의 여러가지 헤파린화 방법:

- (a) heparin bound ionically on positively charged surface
- (b) heparin ionically bound polymer used as coating on a substrate
- (c) heparin crosslinked surface
- (d) heparin immobilized surface
- (e) heparin immobilized via spacer
- (f) heparin dispersed polymers
- (g) heparin-albumin conjugate-coated surface

술폰산(SO₃)기에 의해서 생리활성을 크게 나타내므로 이들 작용기는 헤파린 고정시 이용되지 않아야 하고(10%이상 변성되면 활성도는 없어짐), 카르복시기는 50%정도까지는 생리활성에 영향을 주지않고 히드록시, 아민기의 경우는 전혀 영향을 주지않는다. 그러므로 헤파린 고정화 공정에서는 헤파린의 히드록시나 아민기를 이용한 결합방법이 바람직하다.

(3) 헤파린화 PEO가 결합된 폴리우레탄

폴리우레탄에 헤파린을 고정하는데 있어서 spacer로 PEO를 사용하기도 한다.^{10,11,18-23} 그림 5는 개략적인 헤파린화 PEO가 결합된 폴리우레탄(PU-PEO-HEP) 공중합체의 중합경로를 나타낸 것이다. 폴리우레탄에 헥사메틸렌 디이소시아네이트(HMDI)를 반응시켜 PU-HMDI를 제조한 후 여기에 친수성 PEO를 결합시켜서 PU-PEO를 제조한 다음 추가로 HMDI에 의해서 헤파린(heparin, HEP)을 고정화하여 헤파린화 PEO가 결합된 폴리우레탄을 제조할 수 있다.

PEG(PEO)는 물과의 계면에너지가 적고 친수성이며 결합자리가 없을 뿐만 아니라 사슬 유

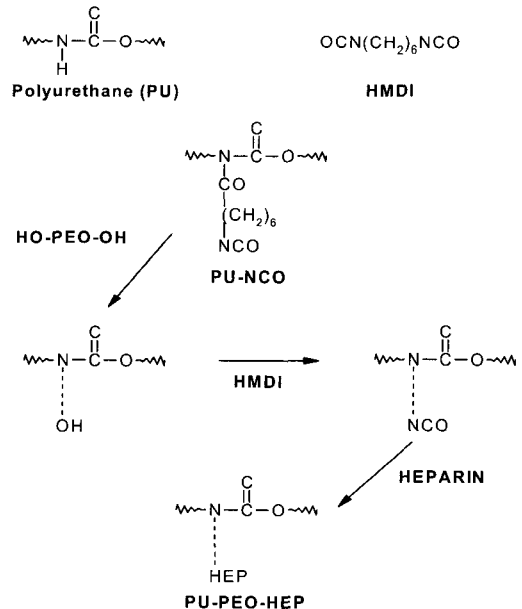


그림 5. 헤파린화 PEO가 결합된 폴리우레탄의 합성경로

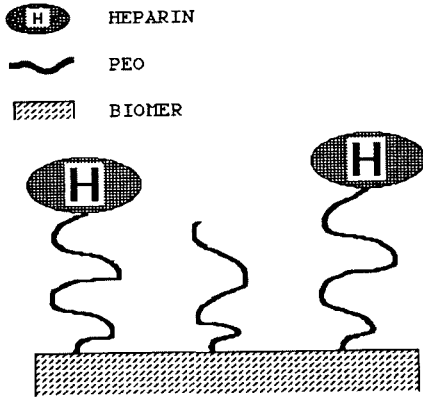


그림 6. 헤파린화 PEO가 결합된 폴리우레탄의 표면모식도

동성이 크고 입체적 안정화 효과가 있기 때문에 의료용 고분자재료로 많이 사용되고 있다.^{10,11} PEO의 이러한 특성은 단백질 흡착이나 세포 및 혈소판 점착을 적게하여 고분자재료의 생체적합성을 크게 향상시킨다고 보고되고 있다. 따라서 헤파린화 PEO가 결합된 폴리우레탄은 그림 6에서와 같이 헤파린에 의한 항응혈 효과와 PEO에 의한 단백질/혈소판 점착의 억제 효과의 상승작용으로 혈액적합성이 크게 개선될 것으로 기대된다.

(4) 생체적합성 평가

1) 생리활성

표 5는 헤파린이 고정화된 고분자의 생리활성(bioactivity)을 나타낸 것으로 혈액응고인자의 하나인 활성화된 factor X(Xa)을 spacer의 유무에 따라서 비교한 결과이다.²⁰ 헤파린을 폴리우레탄에 고정화시 spacer로 알킬(C6) 사슬보다는

표 5. 헤파린화 폴리우레탄의 생리활성

Spacer group	Heparin $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Factor Xa assay $\times 10^{-2}$ IU/ cm^2	Bioactivity, % (factor Xa/heparin)
PU-C6-HEP	0.85 \pm 0.12	0.85 \pm 0.06	5.32
PU-PEO200-HEP	0.65 \pm 0.04	0.86 \pm 0.03	7.38
PU-PEO1000-HEP	0.50 \pm 0.04	1.03 \pm 0.02	11.50
PU-PEO4000-HEP	0.31 \pm 0.05	1.06 \pm 0.02	19.09

PEO를 사용하고 또한 그 PEO의 분자량이 증가할수록 생리활성이 증가함을 알 수 있다. 이것은 헤파린의 활성이 증가할수록 factor Xa를 비활성화하여 고분자재료의 혈액적합성을 향상시킴을 의미한다.

2) 혈소판 점착과 ex vivo 폐색시간

표 6은 헤파린이 고정화된 폴리우레탄에 대한 in vitro 혈소판 점착 및 ex vivo A-A shunt 튜브가 막힐때까지의 시간인 폐색시간의 결과를 비교한 것이다.²¹

표 6. 헤파린화 폴리우레탄의 혈소판 점착과 ex vivo A-A shunt 폐색시간

Surface	% Platelet adhesion	A-A shunt occlusion times
PU	60 \pm 6.3	40 \pm 4.5
PU-C6	62 \pm 4.9	32 \pm 4.2
PU-C6-HEP	48 \pm 5.3	80 \pm 6.4
PU-PEO200	50 \pm 5.0	34 \pm 3.2
PU-PEO200-HEP	45 \pm 4.7	90 \pm 10
PU-PEO1000	31 \pm 3.5	70 \pm 5
PU-PEO1000-HEP	48 \pm 4.6	135 \pm 7.2
PU-PEO4000	49 \pm 5.1	34 \pm 6
PU-PEO4000-HEP	46 \pm 6.1	190 \pm 10

모든 개질 폴리우레탄에 있어서 혈소판의 점착이 감소할수록 상대적으로 A-A shunt 폐색시간은 증가했는데 이의 결과는 재료표면에 혈소판이 적게 붙으면 오래동안 혈액이 튜브를 막히지 않고 잘 흘러서 폐색시간이 길어져 혈액적합성이 좋아졌음을 나타낸다. 대체로 미처리 폴리우레탄에 비해서 PEO나 헤파린이 각각 고정화될 경우 더욱이 PEO와 헤파린이 동시에 고정화된 경우가 혈액적합성이 대폭 개선되었다.

3) 감염억제 특성

외과수술시 의료용품 및 인공장기 사용시 실패의 상당부분은 감염(infection)에 기인한다. 감염이란 초기에 박테리아가 재료에 점착해서 집락화해서 결국 biofilm을 형성하는 것을 말한다.

재료의 감염 억제방법으로는 항생제를 의료

용품에 코팅 또는 고정화하는 처리 방법과 고분자 표면구조를 친수화 또는 이온화시켜 박테리아의 점착을 근본적으로 억제하는 연구가 진행되고 있다.²⁴

그림 7은 헤파린화 폴리우레탄에 대한 *S. epidermidis* 점착거동을 나타낸 것이다.²⁴

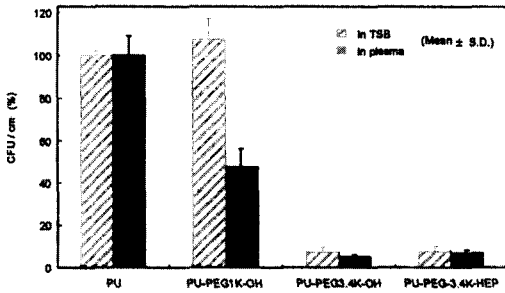


그림 7. 헤파린화 폴리우레탄의 *S. epidermidis* 점착거동

박테리아의 배양media (TSB나 혈장)에 관계 없이 폴리우레탄에 PEG나 헤파린이 고정화되면, 더욱이 헤파린화 PEG가 고정화되면 *S. epidermidis* 점착이 훨씬 적음을 알 수 있다. 이것은 헤파린화 폴리우레탄의 혈액적합성 결과와 유사한 경향을 보이는 것으로 보아 고분자 재료의 감염현상이 그 재료의 혈액적합성과 밀접한 관계를 가지고 있음을 알 수 있다.

이상의 생체적합성 실험결과로부터 헤파린화 PEO가 결합된 폴리우레탄은 폴리우레탄에 결합된 친수성 PEO와 항응혈성 헤파린의 상승작용으로 감염억제 특성 및 혈액적합성이 크게 향상되어 의료용품 및 인공장기에 유용할 것으로 기대된다.

이밖에도 최근들어 헤파린을 고분자재료에 간단히 도입하기 위해서 여러 가지 물리적인 방법이 사용되고 있으며 특히 오존이나 자외선(UV)을 이용하여 헤파린을 고정화 경우 화학적인 방법과 비슷한 항응혈 개선효과를 보였다.

2.3.2 술폰산화 PEO가 결합된 폴리우레탄

(1) 제조 방법

1) 표면개질반응

폴리우레탄에 대한 표면반응은 헤파린화 폴리우레탄의 방법과 유사하다.^{11,25} 이 개질방법은 폴리우레탄을 용매에 용해시키지 않고 반응하는 것으로 그 벌크특성은 그대로 유지하면서 단지 표면만 개질할 수 있으며 가능한 한 적당히 팽윤시킬 수 있는 용매를 선택하는 것이 바람직하다. 먼저 폴리우레탄에 반응성기를 도입하기 위하여 헥사메틸렌 디이소시아네이트(HMDI)를 이용하여 알로파네이트 반응을 통하여 한쪽 말단에 자유 이소시아네이트기를 가진 PU-HMDI를 제조한다. 여기에 친수성 PEO를 결합시켜서 PU-PEO를 제조하고 한쪽에 남아 있는 자유 히드록시기를 프로판 술폰(propane sultone)을 이용하여 술폰산화하여 최종적으로 술폰산화 PEO(sulfonated PED)가 그래프트된 개질 폴리우레탄인 PU-PEO-SO₃를 제조한다.

2) 벌크개질반응

그림 8은 폴리우레탄에 대한 벌크반응 모식도를 나타낸 것이다.¹²

이 벌크반응은 폴리우레탄 자체를 적당한 용매에 녹인 다음 개질하는 것으로 인공장기 및 의료기구용 코팅 및 성형재료로 이용할 수 있다. 벌크개질방법에 의한 PU-PEO-SO₃의 반응순서는 표면반응과 정반대로 이루어진다. 즉, 먼저 양말단에 아미노기를 가지고 있는 PEO에 프로판 술폰을 가하여 술폰산화 PEO를 합성한

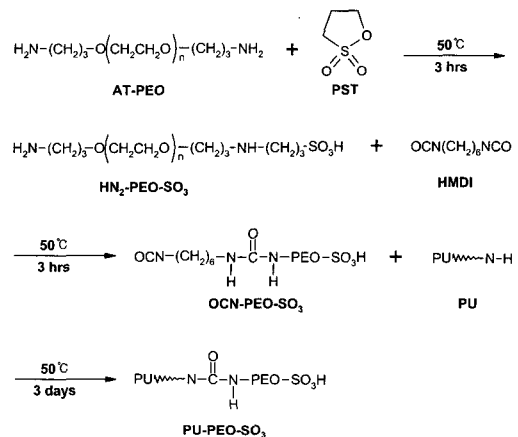


그림 8. PU-PEO-SO₃ 공중합체의 반응 모식도

다음 이어서 HMDI와 결합시켜 이소시아네이트 화 PEO-SO₃를 합성하고 이것을 디메틸아세트 아미드에 용해된 폴리우레탄과 반응하여 술폰 산화 PEO가 그래프트된 폴리우레탄인 PU-PEO-SO₃를 제조한다.

(2) 표면 및 벌크특성

1) 표면 특성

개질 폴리우레탄의 표면특성은 그 재료가 이식될 때 표면이 직접 혈액이나 조직에 접촉하여 서로 상호작용을 하기때문에 벌크특성 못지않게 중요하다. 재료의 표면의 구조 및 조성을 분석하기 위해서 attenuated total reflectance-Fourier transform infrared spectroscopy(ATR-FTIR), electron spectroscopy for chemical analysis(ESCA)와 static secondary ion mass spectroscopy(SIMS)를 사용하였으며, 개질한 경우 술폰산화 PEO가 표면에 존재함을 확인하였다. 표면의 형태를 분석하기 위해서 scanning electron microscopy(SEM), energy-dispersive analysis of X-ray(EDAX) 및 transmission electron microscopy(TEM)의 여러 가지 전자현미경을 사용하였으며, 또한 표면의 친수성과 소수성 정도를 알 수 있는 젖음성(wettability)은 static(sessile drop technique) 및 dynamic(Wilhelmy plate technique) 접촉각을 측정함으로써 평가하였으며, 그 결과 미처리 폴리우레탄은 전형적인 소수성 표면인 반면에 술폰산화 PEO가 결합된 폴리우레탄은 음이온의 친수성인 술폰산화 PEO의 결합에 의해서 완전히 젖음을 나타내는 매우 높은 친수성 표면을 보였다.²⁵ 이러한 재료의 표면특성을 이해함으로써 보다 나은 혈액 적합성 고분자재료를 개발할 수 있다.

2) 벌크 특성

합성된 반응 중간체 및 개질 폴리우레탄의 반응정도를 알아보기 위해서 원소분석, fourier transform infrared spectroscopy(FTIR)과 nuclear magnetic resonance spectroscopy(NMR)을 사용하였으며 특히 황 분석결과로부터 폴리우레탄에 결합된 술폰산화 PEO의 치환도가 약 7%임을

알 수 있었다. 물에 대한 팽윤도를 측정하여 친수성 정도를 알아본 결과 미처리 폴리우레탄(2.5%)에 비해서 개질 폴리우레탄(15%)의 경우가 훨씬 친수화되었다. Differential scanning calorimetry(DSC)에 의한 열적 성질은 개질 폴리우레탄에서 더 낮은 글라스전이온도(Tg)와 용융온도(Tm)을 보여서 개질에 의해서 미세상 분리가 더 잘 일어남을 확인하였다. 또한 개질 폴리우레탄을 장기간 이식 시 그 벌크특성이 중요하므로 만능시험기(Instron)에 의한 기계적 성질을 평가하였으나 개질한 후에도 큰 차이는 보이지 않았다.²⁸ 이것은 폴리우레탄이 벌크반응에 의해서 화학적으로 개질된 후에도 고유한 벌크특성을 그대로 유지하고 있음을 의미한다.

(3) 생체적합성 평가

1) *In vitro* 단백질 흡착

일반적으로 혈장단백질 중 알부민이 흡착된 고분자는 항혈전성을 보이는 반면에 피브리노겐과 감마 글로불린이 많이 흡착되는 고분자는 혈액적합성이 좋지 않다고 알려져 있다.

그림 9는 개질 폴리우레탄에 대한 단백질의 대표적인 흡착거동을 나타낸 것이다.^{29,30}

전체적으로 혈장농도가 증가함에 따라 3가지의 모든 단백질의 흡착량이 증가하다가 평형에도달하였다. 그러나 개질 폴리우레탄에 대한 피브리노겐의 흡착거동은 매우 낮은 혈장농도에서도 높은 흡착량을 보였다. 이는 유동성의 긴 PEO spacer에 의하여 피브리노겐에 높은 친화력을 가지고 있는 술폰산기가 피브리노겐에 접근하기 쉽게 했기 때문으로 생각된다.³¹ 특히 술폰산화 PEO가 결합된 폴리우레탄은 미처리 폴리우레탄에 비해서 매우 높은 알부민 흡착량과 아주 낮은 감마 글로불린 흡착량을 보였다. 따라서 이러한 개질 폴리우레탄의 단백질의 흡착거동은 계속해서 일어나는 혈소판의 점착과 혈액응고인자의 활성화를 적게하여 혈액 적합성을 크게 개선시킨 것으로 사료된다.

2) 혈소판 점착

혈액적합성 재료를 연구하는데 있어서 재료

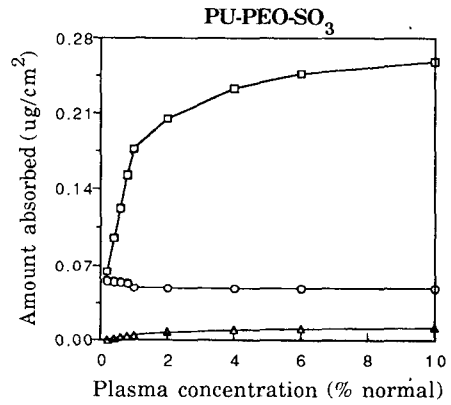
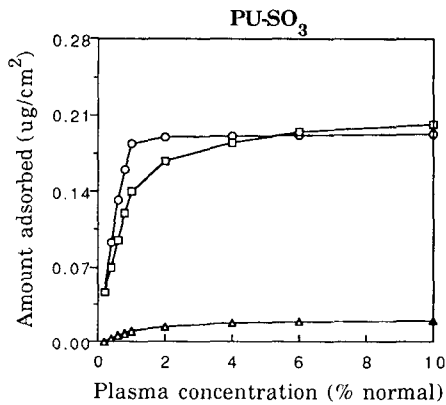
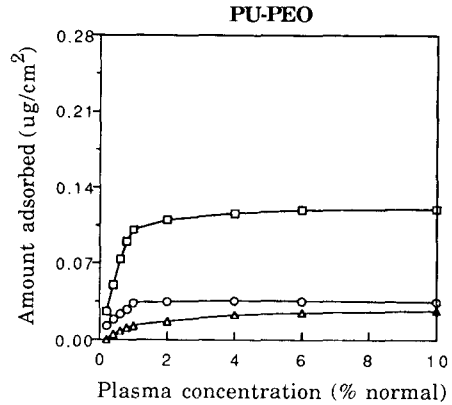
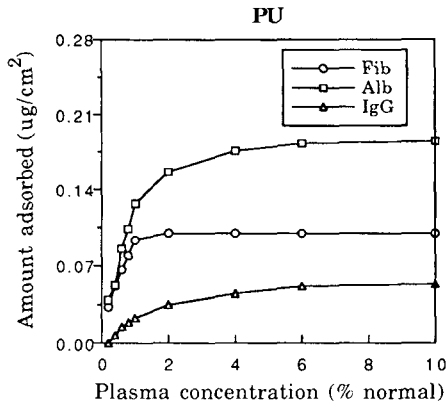


그림 9. 개질 폴리우레탄의 혈장단백질 흡착거동

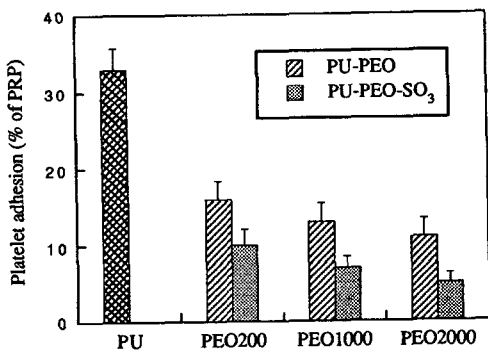


그림 10. 개질 폴리우레탄의 혈소판 점착거동

와 혈소판과의 상호작용이 중요한 인자가 되므로 많은 연구자들이 기본적으로 혈소판의 점착 및 활성화 실험을 통하여 혈액적합성을 우선 평가하고 있다.

그림 10은 혈소판 풍부 혈장(PRP)에 1시간동안 흡착시킨 개질 폴리우레탄에 대한 혈소판의 점착거동을 나타낸 것이다.²⁶

미처리 폴리우레탄 표면은 혈소판의 점착이 상대적으로 많았으나 PEO 더욱이 술폰산화 PEO가 도입된 경우 현저한 혈소판 점착의 감소를 보였다. 또한 결합된 PEO는 분자량이 200에서 2000으로 증가함에 따라서 혈소판의 점착이 적어지는 PEO함유 고분자와 유사한 경향을 보였다. 술폰산화 PEO가 결합된 폴리우레탄에 있어서 이러한 낮은 혈소판 점착특성은 다음장의 *ex vivo* 혈액적합성에서 기술하는 친수성의 유동성 PEO와 음전하를 가진 술폰산의 상승작용(synergistic effect)으로 설명될 수 있다.

3) 항응혈 활성

혈액적합성 재료를 평가하는데 있어서 혈소판 점착실험과 더불어 혈액응고인자의 활성화를 측정함으로써 그 재료에 대한 혈액과의 상호작용을 이해하는데 유의한 정보를 얻을 수 있다. 일반적으로 내인계 경로와 관련있는 APTT, 외인계 경로와 관련있는 PT 및 트롬빈만의 활성을 알 수 있는 TT과 각각의 혈액응고인자들을 분석한다.

표 7은 개질 폴리우레탄에 대한 *in vitro* 및 *ex vivo* 혈액응고시간을 측정한 결과를 나타낸 것이다.²⁶ 미처리 및 PEO화 폴리우레탄과는 달리 모든 술폰산화 폴리우레탄은 혈액응고시간 (APTT 및 PT)이 연장되었다. 이러한 결과는 다른 술폰산화 고분자에서도 관찰되었으며 결합된 술폰산기가 헤파린과 같은 항응혈 작용을 나타내기 때문에 응고시간이 길어지는 것으로 보고되고 있다.^{13,32} 또한 술폰산화 고분자의 트롬빈 응고시간을 측정한 결과 이 술폰산화 고분자가 헤파린과 같이 거동함을 확인하였다.

표 7. 개질 폴리우레탄의 혈액적합성 결과

재 료	APTT (초)	A-A shunt 폐색시간(분)
PU	35.8±0.2	50 ± 5
PU-PEO200	33.1±0.5	120±15
PU-PEO1000	34.5±0.6	140±15
PU-PEO2000	35.5±0.8	145±15
PU-SO ₃	41.9±1.5	90± 5
PU-PEO200-SO ₃	9.7±2.5	350±30
PU-PEO1000-SO ₃	45.5±2.0	360±30
PU-PEO2000-SO ₃	41.8±1.4	370±30

이러한 항응혈 및 헤파린과 같은 활성이 술폰산화 PEO 및 개질 폴리우레탄의 개선된 혈액적합성에 크게 기여하는 것으로 생각된다.

6) 감염억제 특성

고분자재료의 감염기전은 정확히 알려지지 않았으나 초기 흡착되는 혈장 단백질이 재료 감염에 크게 관여하는 것으로 믿고 있다.

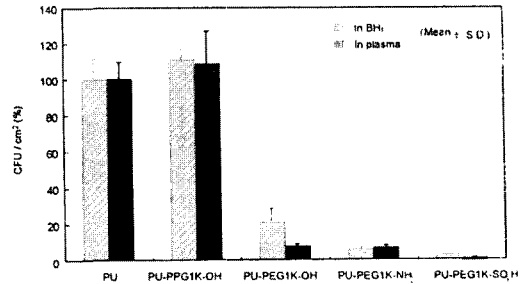


그림 11. 개질 폴리우레탄의 *E. coli* 점착거동

그림 11은 여러가지 PEG의 말단 작용기에 대한 개질 폴리우레탄의 *E. coli* 점착거동을 나타낸 것이다.²⁴ 미처리 폴리우레탄이나 poly(propylene glycol) (PPG)이 고정화된 개질 폴리우레탄에 비해서 친수성 및 유동성이 좋은 PEG가 도입된 경우 말단 작용기에 무관하게 *E. coli*의 점착이 적었으며 특히 술폰산화 PEG의 경우 가장 낮은 *E. coli*의 점착거동을 보였다. 이러한 경향은 전술한 헤파린화 개질 폴리우레탄과 마찬가지로 감염도 재료자체의 혈액적합성에 크게 좌우됨을 알 수 있다.

2.3.3 의료용품 및 인공장기용 재료로의 응용

생체적합성이 우수한 개질 폴리우레탄을 의료용품 및 인공장기용 재료로 응용하기 위해서 벌크반응에 의해서 제조된 것만을 적당한 용매에 용해시킨 다음 미처리 폴리우레탄에 코팅하여 그 특성을 비교, 평가하였다.

술폰산화 PEO가 결합된 폴리우레탄은 고분자 카테터, 고분자심장판막(polymer heart valve), 인공혈관(vascular graft), 좌심실보조장치(VAD) 및 완전인공심장(TAH)등의 인공장기에 적용하여 개 및 소를 이용한 동물실험 결과 매우 만족할 만한 좋은 결과를 얻었다.^{27,33} 술폰산화 PEO가 결합된 폴리우레탄은 미처리 폴리우레탄보다 모든 인공장기에 이식된 동안 기계적 파괴없이 제 기능을 발휘했을 뿐만 아니라 월등히 뛰어난 혈액적합성, 생체안정성, 항칼슘화 및 감염억제 특성을 보였다. 그러므로 이렇게 개선된 생체적합성을 보인 술폰산화 PEO가 결

합된 폴리우레탄은 인공장기 뿐만 아니라 의료용 기구등의 재료로 응용이 가능할 것으로 기대된다.

3. 결 론

지금까지 의료용 폴리우레탄의 응용분야, 연구동향과 생체적합성 개선방법 등에 대해서 기술하였다. 서론에서도 언급한 바와 같이 장기간 사용가능하고 이상적인 생체적합성 재료를 제조하기 위해서 여러 연구자들이 많은 연구를 하고 있지만 현재까지 이상적인 생체재료의 개발이 되지 않고 있다. 그러므로 무엇보다도 먼저 더 근본적이고 체계적으로 혈액의 응고기전, 재료의 표면 및 벌크특성과 이들의 상호작용을 연구하고 이해함으로써 보다 완벽한 생체적합성 재료의 개발이 촉진될 것으로 기대된다.

특히 의료용 폴리우레탄의 경우 장기간 고기능성 재료로 사용되기 위해서는 혈액적합성, 생체안정성, 항칼슘화 및 감염억제 특성이 요구된다. 이러한 특성은 폴리우레탄 자체를 합성해서는 얻어지기 어렵기 때문에 여러 가지 방법으로 폴리우레탄을 개질함으로써 달성할 수 있을 것으로 여겨진다. 이러한 관점에서 본 저자들이 연구한 생체적합성이 우수한 헤파린화 PEO나 술폰산화 PEO가 결합된 개질 폴리우레탄은 음이온의 헤파린이나 술폰산기와 친수성의 유동성 PEO의 상승작용에 의해서 뛰어난 생체적합성을 나타내므로 특히 장기간 이식하는 인공장기 및 의료용 재료에 응용 시 그 효과가 클 것으로 예상된다.

참 고 문 헌

1. B. Ratner, et al. (eds.), *Biomaterials Science*, Academic Press, San Diego, 1996.
2. J. D. Bronzino, et al. (eds.), *The Biomedical Engineering Handbook*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1995.
3. Salamone et al. (eds.), *The Polymeric Mate-*

- rials Encyclopedia*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1996.
4. J. Kroschwitz, et al. (eds.), *Polymers: Biomaterials and Medical Applications*, John Wiley & Sons, New York, 1989.
5. G. Hastings (ed.), *Cardiovascular Biomaterials*, Springer-Verlag, London, 1992.
6. S. Dumitriu (ed.), *Polymeric Biomaterials*, Marcel Dekker, New York, 1994.
7. M. Szycher (ed.), *High Performance Biomaterials*, Polymedica Industries, Lancaster, 1991.
8. M. D. Lelah and S. L. Cooper, *Polyurethanes in Medicines*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1986.
9. Y. H. Kim, K. D. Park, and D. K. Han, "Blood Compatible Polymers", *The Polymeric Materials Encyclopedia*, Salamone et al. (eds.), CRC Press, Boca Raton, Florida, 1996, pp. 825-835.
10. K. D. Park, T. Okano, C. Nojiri, and S. W. Kim, *J. Biomed. Mater. Res.*, **22**, 977-992 (1988).
11. D. K. Han, S. Y. Jeong, and Y. H. Kim, *J. Biomed. Mater. Res.: Appl. Biomater.*, **23(A2)**, 211-228 (1989).
12. J. Jozefonvicz and M. Jozefowicz, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn*, **1**, 147-165 (1990).
13. J. H. Silver, A. P. Hart, E. C. Williams, S. L. Cooper, S. Charef, D. Labarre, and M. Jozefowicz, *Biomaterials*, **13**, 339-344 (1992).
14. K. D. Park and S. W. Kim, "PEO Modified Surfaces- Blood compatibility of *In Vitro* and *In Vivo* Studies," *Biomedical Application of Polyethylene Glycol Chemistry*, M. Harris (ed.), Plenum Publ., New York, 1992, pp. 283-301.
15. Y. H. Kim, D. K. Han, and K. D. Park, "Negative Cilia Concept for Thromboresistance", *Handbook of Biomaterials and App-*

- lications, D. E. Altobelli (eds.), Marcel Dekker, 1995, pp. 2219-2236.
16. A. A. Horner, Heparin Chemistry and Clinical Usage, Academic Press, New York, 1976.
 17. S. W. Kim and J. Feijen, *CRC Crit. Rev. Biocompat.*, 229 (1985).
 18. C. Nojiri, T. Okano, K. D. Park, and S. W. Kim, *ASAIO J.*, **34**, 386-398 (1988).
 19. C. Nojiri, K.D. Park, T. Okano, and S.W. Kim, *ASAIO J.*, **35**, 357-361 (1989).
 20. K. D. Park, A. Z. Piao, H. Jacobs, T. Okano, and S. W. Kim, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, **29**, 1725-1737 (1991).
 21. K. D. Park, W. G. Kim, H. Jacobs, T. Okano, and S. W. Kim, *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**, 739-756 (1992).
 22. C. Nojiri, T. Okano, T. Koyanagi, K. D. Park, and S.W. Kim, *J. Biomat. Sci. Polym. Edn*, **4**, 75-88 (1992).
 23. D. K. Han, K. D. Park, K-D Ahn, S. Y. Jeong, and Y.H. Kim, *J. Biomed. Mater. Res; Appl. Biomater.*, **23(A1)**, 87-104 (1989).
 24. K. D. Park, Y. S. Kim, D. K. Han, Y. H. Kim, E. H. B. Lee, H. Suh, and K. S. Choi, *Biomaterials*, **19**, 851-859 (1998).
 25. D. K. Han, S. Y. Jeong, K.-D. Ahn, Y. H. Kim, and B. G. Min, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn*, **4**, 579-489 (1993).
 26. D. K. Han, S. Y. Jeong, Y. H. Kim, B. G. Min, and H. I. Cho, *J. Biomed. Mater. Res.*, **25**, 561-575 (1991).
 27. D. K. Han, K. B. Lee, K. D. Park, C. S. Kim, S. Y. Jeong, Y. H. Kim, H. M. Kim, and B. G. Min, *Am. Soc. Artif. Intern. Organs J.*, **39**, 537-541 (1993).
 28. D. K. Han, K. D. Park, and Y. H. Kim, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn*, **9**, 163-174 (1998).
 29. D. K. Han, G. H. Ryu, K. D. Park, S. Y. Jeong, Y. H. Kim, and B. G. Min, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn*, **4**, 401-413 (1993).
 30. D. K. Han, K. D. Park, G. H. Ryu, U. Y. Kim, B. G. Min, and Y. H. Kim, *J. Biomed. Mater. Res.*, **30**, 23-30 (1996).
 31. A. Z. Okkema, X-H. Yu, and S. L. Cooper, *Biomaterials*, **12**, 3-12 (1991).
 32. Y. Ito, Y. Iguchi, T. Kashiwagi, and Y. Imanishi, *J. Biomed. Mater. Res.*, **25**, 1347-1361 (1991).
 33. D. K. Han, J. Kim, G. H. Ryu, J. W. Choi, K. B. Lee, Y. H. Kim, and B. G. Min, *J. KOSOMBE*, **15**, 19-25 (1994).