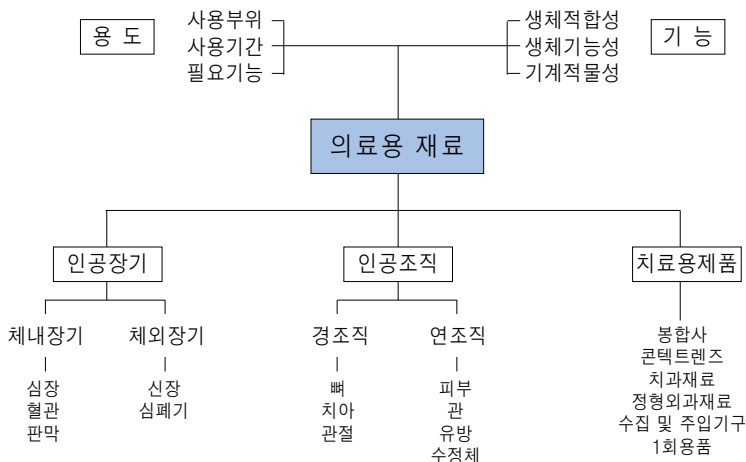


생체용 폴리머 재료 기술동향

박기동 | 아주대학교

건강하게 오래 살고 싶은 인간의 바람은 질병으로부터의 해방과 신체장애 극복을 위한 노력의 원동력이 돼 왔다. 전 세계 인구의 자연 증가와 식생활 및 주거환경의 개선으로 국민 평균 수명이 연장되고 노령인구의 증가와 함께 의료 수요가 계속 증가되며 국민 보건과 밀접한 관계인 의료 산업은 미래 핵심 산업으로 발전하고 있다. 21세기에는 과학/공학/의학의 꾸준한 발전에 힘입어 우리는 이제 인간 스스로 육체를 창조할 수 있으리라는 꿈을 가지게 되었고 이러한 꿈이 현실로 다가오고 있다. 따라서 의료산업의 필수 핵심기술인 신기능 생체재료의 개발 및 발전은 더욱 강력히 요청되고 있다.

생체재료는 질병의 진단, 치료 및 예방의 수단으로 생체에 적용되는 소재를 총칭하며 손상되었거나 기능을 상실한 인체조직 및 기관을 대체하여 사용되는 인공장기, 인공조직 및 치료용제품의 기본 재료이다. 주로 고분자, 금속, 세라믹 등을 이용하는 생체재료의 적용 범위는 인공심장, 판막, 혈관, 뼈, 신장, 척장, 귀 등 매우 다양하며, 사용하는 목적에 맞도록 필수적 특성인 생체적합성 (Biocompatibility)이 우수해야 하고, 적절한 기계적 물성 유지 및 대체된 인체부위의 기능을 수행하여야 한다.



<의료용 재료의 분류>

생체적합성 재료의 요건은 첫째로 체내에서 생리학적 적합성(생체 적합성)이 양호하여야 하고, 둘째로 대체된 인체부위의 기능을 수행하여야 하며, 셋째로 기계적물성이 우수하여야 하고 동시에 체내에서 물성의

저하가 없어야 한다. 의료용 재료는 용도 즉 사용부위, 사용시간 및 필요기능에 따라 요구되는 특성이 다르며 크게 인공장기, 인공조직 및 치료용 제품으로 분류된다. 재료의 생체적합성이란 생체조직 또는 혈액과 접촉하여 조직을 괴사시키거나 혈액을 응고시키지 않아야 하는 조직적합성(tissue compatibility) 및 항응혈성(blood compatibility)을 말한다. 실제로 재료와 생체의 상호작용은 매우 복잡하며, 자세한 메카니즘 특히 혈액이 응고되는 과정 등은 조금씩 밝혀지고는 있으나 아직 완전히 규명되지 못하고 있다. 더욱이 재료 표면의 구조 즉 화학적 조성, morphology 및 평활도에 따르는 혈액적합성과 조직적합성의 상관관계는 많은 연구에도 불구하고 아직 확립되지 않고 있다. 그러나 근래에 관련된 연구의 축적으로 사용 용도에 따라 재료를 새롭게 설계, 개발되는 경향이 활발해지고 있다.

혈액적합성 고분자 (Blood compatible Polymer)

재료가 몸 안에 이식되었을 때 재료표면과 혈액의 응고과정은 원천적으로 피할 수 없다. 실제 인공혈관을 적용하여도 혈전이 생성되며, 따라서 내경 3 mm 이하의 인공혈관은 혈전층으로 인하여 폐쇄되어 이용이 불가능한 현실이다. 그러므로 혈전생성을 억제할 수 있는 재료, 즉 혈액적합성 또는 항혈전성 재료의 개발은 세계적인 숙제이다. 혈액적합성 고분자의 주요 개발 현황을 아래의 표에 요약하였다. 이러한 혈액적합성 고분자는 혈액이 직접 접촉하는 심혈관계에 주로 이용되며, 인공심장, 인공판막, 인공혈관, 인공신장 등에 사용된다.



〈완전이식형 인공심장〉

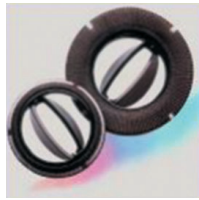


〈심실보조장치〉

인공심장의 내외부에 사용되는 생체재료는 인체 내의 혈액과 직접 접촉을 하기 때문에 혈액이 응고되지 않도록 하는 항응혈성이 매우 중요시되며 이외에도 면역(감염)반응 및 내구성(기계적강도), 가공성 등도 인공심장을 디자인할 때 고려해야할 점이다. 이러한 장치의 몸체나 내부의 코팅재로서 폴리우레탄 (polyurethane), PVC (polyvinylchloride), 폴리카보네이트 (polycarbonate) 등이 사용되고 있다. 하지만 칼슘화에 의한 물성저하와 혈전형성으로 인해 영구적인 인공판막은 일반적으로 기계식 판막과 조직판막으로 나눌 수 있는데, 최근에는 고분자로 만든 판막이 선보이고 있다. 이는 기계식판막과 조직판막에 비해 값이 저렴하고 원하는 모양을 자유자재로 만들 수 있다는 장점을 갖췄다. 하지만 몸 안에서 혈액 같은 물질과 반응을 일으켜 재질이 잘 변하기 때문에 1년에 못 미치는 단기간에 사용되는 정도이다. 심장판막에 사용되는 재료는 이미 언급한 바와 같이 항응혈성 및 내구성, 유연성을 지녀야 하며 주로 스테인리스 스틸 합금, 몰리브덴 합금, 테플론, 폴리프로필렌, 실리콘, 동물조직 등의 재질로 만들어진다.



<조직판막>



<기계식판막>



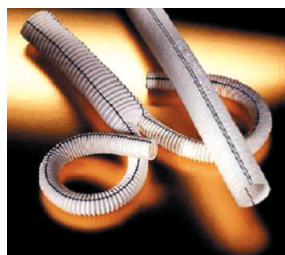
<고분자판막>

인공신장은 기능을 상실한 신장으로 들어가는 혈액을 몸 밖으로 연결해 걸러내고 깨끗한 혈액을 몸 안으로 되돌려 보내는 장치다. 현재는 고분자막을 이용하여 인공신장을 제작하여 실용화 중에 있다. 실리콘 (silicon), 폴리메틸메타아크릴레이트 (polymethylmethacrylate), 폴리아마이드 (polyamide), 셀룰로스 (cellulose) 등이 사용된다.

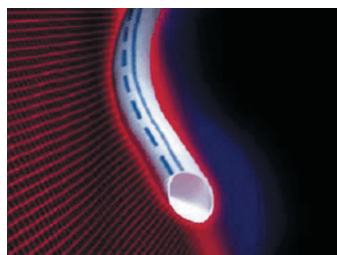


<인공신장의 실제모습>

인공혈관은 혈액과 항상 접촉해 있으므로 항응혈성이 다른 인공장기에 비해 매우 중요하며 내구성 및 유연성도 갖추어야 한다. 테플론(ePTFE), 폴리에스터 (PET), 폴리우레탄 (polyurethane) 등의 고분자 재료가 주로 쓰인다. 그러나 아직도 5 mm 이하의 소구경 인공혈관은 thrombosis가 빨리 일어나 개발 중에 있는 실정이다. 소구경 합성혈관은 thrombosis에 의해 그 사용이 제한적이지만 endothelial monolayer 같은 일반 혈관에 존재하는 nonthrombogenic interface를 제공함으로써 완화될 수 있다. 이러한 다양한 기술 개발에도 불구하고 극소수의 혈관대체물만이 임상에 성공하였고 많은 연구실에서는 혈관대체물을 조직공학적으로 PLA (polylactic acid), PGA (polyglycolic acid), PLGA (poly (lactic-co-glycolic acid)) 등과 같은 생분해성 고분자재료를 기반으로 하여 성장인자(growth factor)와 같은 생리활성물질을 이용해 완전한 기능을 하는 혈관을 개발하고자 많은 연구가 진행 중이다.



<Hemashield Gold™>



<Meadox Exxcel™>

대표적 혈액적합성 고분자의 개발 현황.

Type of material	Basic concept	Typical polymer	Approach
Synthetic polymer	Hydrophobic surface Zero critical surface tension theory	Polytetrafluoroethylene Polydimethylsiloxane Polyethylene	
	Hydrophilic surface Zero interfacial free energy concept	Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) Poly(acrylamide)	
	Heterogenetic surface Microdomain concept	Block-type copolymer Graft-type copolymer Segmented polyurethane	
	Molecular cilia mechanism Negatively charged surface	Poly(ethylene glycol) Sulfonated polymer	
Synthetic polymer + biopolymer	Pseudomembrane formation Heparinization	Expanded PTFE, Dacron Heparin-related polymer Heparine-immobilized polymer	
	Immobilization of fibrinolysis enzyme	Urokinase-immobilized polymer	
Synthetic polymer + biological molecules	Albumin-adsorbed surface Phospholipid-adsorbed surface	Polyurethane with alkyl group Phospholipid polymer	
	Biomembrane-like surface formation		

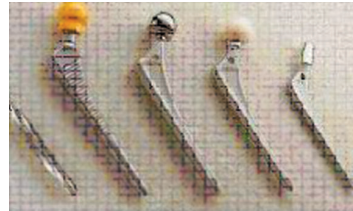
조직적합성 고분자 (Tissue compatible Polymer)

조직적합성 재료는 부위 및 용도에 따라 생체를 자극하지 않거나 또는 생체에 친화력이 우수한 재료를 말하며 생체에 자극 및 독성을 일으키지 않는 teflon과 같은 생체불활성(bioinert) 재료, 생체조직과 특수한 결합작용으로 세포부착 성장이 우월한 collagen과 같은 생체친화성(bioadhesive) 재료 및 체내에서 분해/흡수되는 생체흡수성(bioabsorbable) 재료 등으로 나눌 수 있다. 혈액적합성 고분자와는 달리 조직과 재료 간의 친화성을 목적으로 하기 때문에 일반적으로 조직공학적 응용을 목적으로 한다. 따라서 인체의 조직과 직접 접하는 인공피부나 인공관절·뼈, 치과/안과용 재료 등에 주로 이용되고 있다.

인공관절의 경우에 사용되는 생체재료는 뛰어난 강도를 요구하며, 일반적으로 세라믹, 합금종류의 다양한 금속재료 등이 쓰이며, 강도가 뛰어난 초고분자량의 폴리에틸렌 (UHMWPE)이나 폴리메틸메타아크릴레이트(PMMA) 등도 사용된다.



<인공무릎관절>

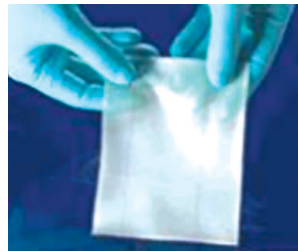


<인공힙(hip)관절>

현재에는 화재발생 후에 화상을 입게 되면 신체의 일부분을 떼어내어 이식하는 형태의 시술이 주로 이루어지고 있으나 인공피부를 이용하면 손상된 피부조직의 일부분만을 대체하는 형식의 치료법을 이용할 수 있다. 인공피부는 주위 조직에 자극이 없어야 하고 밀착성, 유연 신축성, 팽윤강도 및 수분손실방지 등이 요구된다. 인공피부로 사용되는 재료는 일반적으로 생체조직을 사용하며 조직 자체가 갖는 문제점들을 해결하기 위해 여러 가지 방법으로 화학적으로 개질한 생체조직을 사용하기도 한다.



<Osteogenesis Inc.>



<Integra®>

기타 다양한 생체재료의 응용

혈액적합성과 조직적합성을 근간으로 하는 고분자 생체재료는 위와 같이 다양한 인공장기의 기본재료로서 많이 응용되고 있을 뿐만 아니라 약물전달시스템, 유전자치료, 스텐트, 수술용봉합사, 인공연골, 인공심폐기, 인공간 등에도 이용되고 있다. 하지만 이와 같이 다양한 생체용 고분자 재료에 관한 연구개발이 이뤄졌음에도 불구하고, 기존재료의 한계점은 많은 임상적 응용에 어려움을 주고 있다. 최근에는 이러한 합성 및 천연 고분자재료의 단점을 보완하고자 하이브리드 형태의 생체재료들이 개발되고 있으며, 높은 생물학적 효과를 나타내는 생리활성물질을 화학적·물리적으로 결합시키고자 다각적인 연구가 진행되고 있다. 또한 지능형 고분자로서 pH, 온도, ionic strength, 빛 등과 같은 주위환경에 따라 구조 및 형태가 변화하는 자극감응성 고분자(stimuli-sensitive polymer)에 관한 개발도 함께 이뤄지고 있다.

<고분자 생체재료의 종류 및 응용>

Polymer	Main application and comments
Natural polymers Proteins-based polymers Poly(amino acids) Polysaccharides and derivatives Vegetable sources Human and animal sources Microbial polysaccharides	Abundant, biodegradable. but, structural complexity and reproducibility Collagen, Albumin, etc. Absorbable, biocompatible, nontoxic, naturally available. poly(a,L-lysine), poly(a,L-goutamic acid), poly(aaspartic acid) etc. nonantigenic Cellulose, Agarose, Alginate, Carrageenan, etc. Hyaluronic acid, Heparin and heparin-like glycosaminoglycans, etc. Dextran, Chitosan, and their derivatives
Synthetic polymers Aliphatic polyesters Polyamides (nylons) Poly(ortho esters) Poly(cyano acrylates) Polyphosphazenes Polyurethanes Poly(ethylene) (low density) Poly(vinyl alcohol) Poly(ethylene oxide) Poly(hydroxyethyl methacrylate) Poly(methyl methacrylate) Poly(tetrafluoroethylene) (Teflon) Polydimethylsiloxanes	More attractive owing to the potential for controlling their properties. Poly(lactic acid), poly(glycolic acid), poly(e-caprolactone), and their copolymers. Biodegradable, used in sutures, drug-delivery systems and in tissue engineering. Sutures, dressing, haemofiltration membranes. Surface-eroding polymers, sustained drug delivery, ophthalmology. Biodegradable, surgical adhesives and glues. Versatile side-chain functionality, applications in drug delivery. Good elastomeric Properties, catheters and drug delivery systems. Used in permanently implanted medical devices(prostheses, vascular grafts), Initial candidates for the artificial heart. Sutures, catheters, membranes. Gels and blended membranes used in drug delivery. Highly "biocompatible"/ used in a variety of biomedical application. Hydrogels as soft contact lenses, for drug delivery, ad skin coatings. Dental implants and bone replacement. Vascular grafts, clips and sutures, coatings.A silicone. Implants in plastic surgery, orthopaedics, blood bags and pacemakers.
Environmentally responsive, synthetic polymers Poly(ethyleneoxide-b-propylene oxide) Poly(vinyl methyl ether) Poly(N-alkylacrylamides)	Surfactants with amphiphilic properties; protein delivery, skin treatments. Nontoxic, temperature-sensitive polymer; shape-memory properties. Temperature-sensitive gels whose lower critical solution

앞으로의 전망

화학, 재료공학, 생명공학, 전자공학, 의학 등의 비약적인 발전에 힘입어 마치 기계부품처럼 인체의 부분 부분을 인공재료로 교체할 수 있는 인체부품시대를 향해 나아가고 있다. 현재 인공장기 및 인공조직으로 대체할 수 있는 인체 부위는 약 50군데이며 향후 20년 이내에는 뇌와 중추신경을 제외한 인체 주요부분을 대체할 수 있을 것으로 전망된다. 그러나 인체부품시대를 꽃 피우기 위해서는 아직 많은 장애가 있다. 인체 조직과 완벽하게 조화할 수 있는 생체재료의 개발이 가장 큰 과제이다. 또 이미 개발된 상당수의 인공장기 들도 기술적인 문제에 걸려 실용화의 문턱을 넘지 못하고 있는 실정이다. 이와 같은 전망아래 선진국들은 미래에 예상되는 인공장기와 의료부품의 수요와 부가치를 고려해 유망산업으로 대대적인 연구 개발 투자를 하고 있다. 국내 생체재료 분야도 최근 급속한 성장을 거듭하고 있다. 그 동안 한국과학기술연구원, 화학연구원, 대학, 산업체 등에서 활발히 연구가 진행되고 있으며 현재 정부의 집중적인 연구비 투자가 이루어지고 있으므로 더 많은 임상분야에서 고분자를 이용한 생체소재의 응용이 가능해 질 것이다.



박 기 동

- 아주대학교 분자과학기술학과 부교수
- 관심분야 : 혈액 및 조직적합성 고분자, 조직공학, 고분자 표면개질, 약물전달시스템, 고분자재료-생체 상호작용
- E-mail : kdp@ajou.ac.kr