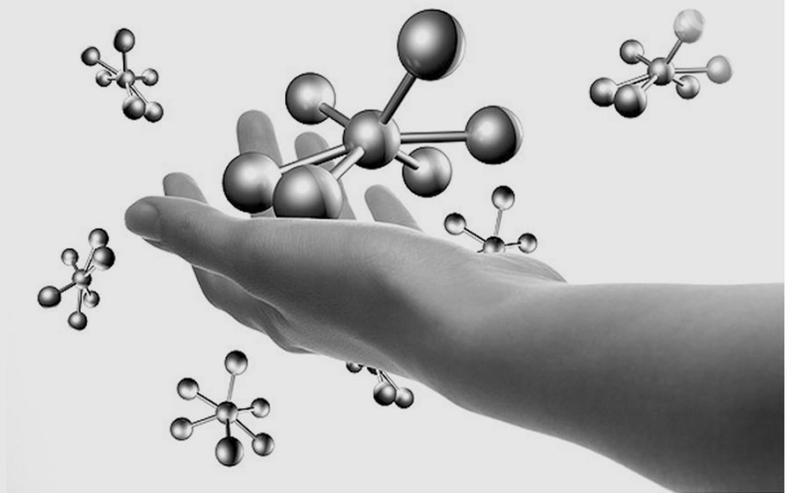


Chapter 03 **고분자 생체재료(1)**



3.1 고분자 생체재료의 분류

생체재료(biomaterial)는 크게 고분자(polymer), 금속(metal), 세라믹(ceramic) 및 복합재료(composite)로 나눌 수가 있으며 표 3.1에 각각의 분류에 따른 장단점과 응용 예를 나타내었다¹⁻⁶⁾. 생체재료는 재료의 종류에 따른 분류뿐만 아니라 원료 생성에 따라 천연 재료와 합성재료, 재료 분해성 유무에 따라 비분해성 재료와 생분해성 재료, 체내 활성에 따라 생체 불활성과 생체 활성 및 생체적합성에 따라 혈액적합성과 조직적합성으로 분류할 수 있다. 이러한 생체재료는 현재 인공심장이나 혈관의 심혈관계, 정형외과 및 성형외과의 근골격계, 말초 및 중추 신경계, 치과 등의 조직이나 장기의 대체 및 재생하는데 적용되고 있다. 의료용 생체재료 중 고분자가 금속 및 세라믹보다 더 많고 광범위하게 사용되고 있으며 조성이 다양하여 기능에 맞는 기계적 물성을 설계할 수 있다. 따라서 고분자는 섬유, 필름, 쉬트, 관 등 목적하는 여러 가지 형태대로 쉽게 가공할 수 있으며 특히 유기물로서 경우에 따라 화학적 및 생리적 활성을 나타내고 특성을 가지고 있다.

이 중 고분자 생체재료는 단백질 및 다당류와 같은 천연 고분자와 열가소성 및 열경화성의 합성 고분자로 나눌 수 있다. 특히 합성 고분자는 다양성, 순도 및 일관성, 무면역성, 가공 편리성, 소독 가능성 및 무독성 등의 장점 때문에 천연 고분자에 비해서 더 다양하고 광범위하게 응용되고 있다. 의료용으로 사용되고 있는 합성 고분자는 일반적으로 부가중합(addition polymerization)과 축합중합(condensation polymerization)으로 합성

표 3.1 생체재료의 종류 및 특성

종류	장점	단점	응용 예
고분자	굽힘성/탄성 우수 제조 용이 가벼움	기계적 강도 낮음 시간에 따른 변형 생분해	봉합사, 인공혈관, 인공인대, 골시멘트, 치아 접착제, 인공 연조직, 인공조직/장기
금속	고강도 연성 우수 내마모성 우수	낮은 생체적합성 체내 부식성 큼 무거움 높은 강성	인공관절, 치근 이식재, 골절 고정장치, 뼈 보강재, 스텐트
세라믹	높은 생체적합성 불활성 압축강도 우수 내부식성	깨지기 쉬움 제조가 어려움 복원력 결여 낮은 기계적 신뢰성	인공관절, 인공치아, 치과용 재료, 골시멘트
복합재료	높은 생체적합성 고강도 및 불활성 내부식성	제조가 힘들 성형시 균일성 부족	인공관절, 인공심장판막, 내고정장치

할 수 있으며 그 수평균 분자량은 대략 25,000에서 100,000정도로 알려져 있다. 특히 합성 고분자를 제조하기 위해서 하나의 단량체(monomer)를 이용하여 중합할 경우 단일중합체(homopolymer)가 만들어지는 반면에 2개의 단량체를 이용하여 중합할 경우 4가지 형태의 교대(alternating), 블록(block), 랜덤(random) 및 그래프트(graft) 공중합체(copolymer)를 만들 수 있다^{1,5,6)}.

여기에서는 이와 같은 여러 가지 구조와 물성을 가지고 있는 고분자 생체재료의 종류와 각각에 대한 특성 및 의료용 분야로의 적용 예(그림 3.1)에 대해서 상세히 기술하고자 한다.

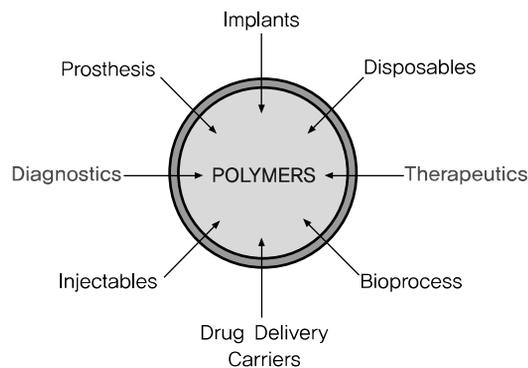


그림 3.1 고분자 생체재료의 주요 용도.

3.1.1 천연 고분자

천연 고분자 생체재료는 생물학적으로 생성된 재료를 의미한다. 이러한 천연재료는 식물이나 미생물에 의해서 생성된 것들도 있으나, 동물, 특히 인체내에 존재하는 것들이 대부분이다. 고분자 천연재료는 합성고분자들에 비해서 면역 반응을 일으키지 않을 경우에는 일반적으로 생체적합성이 우수하고, 물질고유의 생물학적 활성을 이용하여 생물학적 기능성을 가지는 생체재료로 활용할 수 있게 된다. 또한, 인체내에서의 분해 및 흡수 기작이 잘 밝혀져 있는 것이 많아서 이를 이용한 제품 개발시 승인을 받기에 유리한 점들도 있다. 하지만, 균일한 조성을 가지는 물질을 얻기 힘들고, 화학적 치환이 제한적인 단점도 있다⁷⁾.

천연 고분자 생체재료는 먼저 만들어 내는 생물체에 따라서 동물계 중 인체를 포함한 척추동물 유래, 곤충 유래, 갑각류 유래, 그리고 식물 유래와 미생물 유래 등으로 분리해 볼 수 있다(표 3.2). 식물 유래로는 세포벽의 주성분인 셀룰로스와 감자 주성분인 전당, 해조류에서 추출하는 알긴산, 아가로스 등이 있다. 미생물 유래로서는 그람-네가티브 박테리아가 비정상적인 상황에서 생산하는 폴리하이드록시알카노에이트 계열의 고분자가 있고, 이 중 폴리하이드록시부티레이트가 미생물에 의해서 분해되는 성질을 이용하여 분

해성 포장재로 사용되고 있다⁸⁾. 갑각류 유래 생체재료로서는 키틴 및 이의 화학적 변형체인 키토산이 있다. 곤충 유래로는 실크 단백질이 대표적이다. 그 외의 주요 생체재료는 척추동물 유래이다.

천연 고분자 생체재료는 또한 구조적 특성에 따라서 섬유성 단백질계와 다당류계로 구분할 수 있다. 다당류계는 다시 글리코사미노글리칸 계열과 순수한 탄수화물이 있는데, 글리코사미노글리칸은 아미노당 변형체를 포함하는 이당체 반복구조를 가지는 다당체로서, 세포 표면이나 세포외 기질에 존재하며, 음전하를 가지고 있다.⁹⁾ 섬유성 단백질계로는 콜라겐과 변성체인 젤라틴 외에, 피브린과 접착성 단백질인 피브리노넥틴, 엘라스틴, 라미닌, 비트로넥틴 등이 주요 생체재료들이다.

표 3.2 주요 천연 고분자 생체재료의 분류

유래		단백질	다당류
동물 유래	척추 동물	콜라겐, 젤라틴, 엘라스틴, 피브린, 피브리노넥틴, 라미닌, 비트로넥틴	히알루론산, 헤파린, 황화 콘드로이틴, 황화 케라탄, 황화 더마탄
	곤충	실크(피브로인, 세리신)	
	갑각류		키틴, 키토산
	식물 유래		셀룰로즈, 전당, 알긴산, 아가로스
미생물 유래			폴리하이드록시알카노에이트

(1) 콜라겐(collagen) 및 젤라틴(gelatin)

콜라겐은 다세포 동물전체에 분포하는 섬유성 단백질로서, 인체 단백질 전체의 약 1/4에 해당한다. 콜라겐 분자는 세가닥의 폴리펩타이드 알파 사슬이 삼중 나선으로 꼬여 있는 상태를 기본으로 한다. 프롤린과 글리신의 비중이 매우 높는데, 프롤린의 수소성과 매 세 번째 아미노산으로 존재하는 글리신이 삼중 나선구조가 안정적으로 형성되도록 한다. 또한, 콜라겐은 생성 후 효소반응에 의해서 변형 아미노산인 수화리신과 수화프롤린을 갖게 된다⁹⁾. 지금까지 25종 이상의 알파 사슬과 이로부터 20종 이상의 다른 콜라겐 분자가 발견되었다. 섬유형을 만드는 콜라겐(fibril forming collagen)로는 1, 2, 3, 5, 11형이 있는데, 1형 콜라겐은 가장 양이 많고, 피부와 뼈의 주성분이다. 1.5 nm의 지름을 가지는 3중나선이 세포에서 생성 후 자발적 결합에 의해서 10-300 nm의 지름을 가지는 섬유형 콜라겐(collagen fibril)을 형성하며, 이것이 여러개 모인 콜라겐 섬유(collagen fiber) (지름: 0.5-3 micrometer) 형태로 존재하여, 세포외 기질이 강한 기계적 물성을 갖도록 한다.

물에 녹지 않는 콜라겐 섬유를 고온에서 산이나 염기로 처리하여 물에 녹도록 변성된 콜라겐이 젤라틴이다. 젤라틴은 농도를 증가시키면 부분적으로 형성되는 삼중나선 결합에 의한 해서 수화젤 형태를 만들 수 있고, 온도를 올리면 액체로 되었다가 내리면 다시 수화젤이 되는 온도 가역성을 보인다¹⁰⁾.

(2) 엘라스틴(elastin)

콜라겐 섬유가 조직의 높은 탄성계수를 유지하도록 하는 데에 반해서, 결합조직, 동맥 등 신축성이 필요한 조직에는 엘라스틴이 존재한다. 엘라스틴 섬유는 리신기 사이의 가교에 의해서 무질서 코일(random coil)이 서로 결합된 망상 구조를 형성한다. 고무의 탄성과 마찬가지로, 신축 변형을 가하게 되면, 이에 의해서 감소된 무질서도를 만회하기 위해서 다시 원상태로 복원하려는 성질을 갖게 된다⁹⁾.

(3) 피브린(fibrin)

피브린은 인체에서 지혈작용 중 만들어 지는 단백질기반의 수화젤로서, 수용성인 피브리노겐(fibrinogen) 단백질이 트롬빈(thrombin)의 효소작용에 의해서 3차원 망구조의 결합체가 만들어진다. 340 kD의 분자량을 가지는, 3종류($A\alpha$, $B\beta$, γ)의 쌍인 총 6가닥의 단백질인 피브리노겐이 트롬빈에 의해서 한쪽 끝 부분(A와 B)들이 잘려나가게 되고, 이로 인해 새로 생기는 부분이 감마(γ) 사슬과 특이적 결합을 함으로써 3차원 망구조를 형성한다. 그 후 인체내에서 다시 글루타민변환효소(transglutaminase)에 의해서, 글루타민기와 리신기 사이의 화학 결합이 추가적으로 일어난다⁹⁾. 뛰어난 조직 부착성으로, 의료용 조직 접착제로 사용되고 있다¹¹⁾.

(4) 접착성 단백질

세포의 기질에서 세포가 기질에 잘 부착되도록 하는 역할을 하는 접착성을 가지는 주요 단백질로서 피브리노넥틴(fibrinectin), 라미닌(laminin), 비트로넥틴(vitronectin) 등이 있고, 그 외에 테네이신(tenacin), 트롬보스폰틴(thrombospondin)도 있다. 피브리노넥틴(분자량 440 kDa)이 가장 대표적으로서, 이황화 결합(disulfide bond)에 의해 결합된 2개의 사슬내에 헤파린 결합영역과 콜라겐 결합영역 외에, 아르기닌-글리신-아스파라긴산(RGD)으로 구성된 세포결합 영역을 가지고 있어서, 세포와 세포의 기질이 잘 부착되도록 하는 역할을 한다⁹⁾.

(5) 실크(silk) 단백질

실크는 누에, 거미, 나방 유충 등의 다양한 곤충으로부터 방사되는 단백질 고분자이다. 크게 피브로인(fibroin)과 세리신(sericin)의 두 단백질로 구성되어 있는데, 피브로인은 실크의 기계적 물성을 결정하고, 세리신은 그 표면에서 섬유사이의 접착성을 가지도록 하는 역할을 한다¹²⁾. 피브로인의 결정성 영역은 글리신-알라닌 아미노산의 반복구조로 되어 있고, 베타 판(beta-sheet)의 2차구조에 의해서 안정화되어 있다. 피브로인은 가벼운 사슬(~ 26 kDa)과 무거운 사슬(~ 390 kDa)의 이중 구조가 이황화 결합에 의해 연결된 형태

이다. 피브로인은 생체적합성이 좋고, 물에 안 녹으며, 매우 가볍고 강하며, 신축성도 뛰어나다¹³⁾.

실크 세리신은 피브로인과 달리 극성 아미노산이 많아서(세리신이 1/3이상) 물에 녹는다. 세리신의 수용성을 이용하여 수화젤 등으로 활용이 되고 있지만, 실크 단백질이 인체에서 면역반응을 일으키는 원인으로도 보고되어 있다¹⁴⁾.

(6) 키틴(chitin) 및 키토산(chitosan)

키틴은 게, 새우, 가재 등의 갑각류 껍질에 주로 존재하여, 셀룰로스 다음으로 가장 양이 많은 다당류이다. 물에 녹지 않는 키틴의 탈아세틸화를 통해서 얻어지는 것이 키토산으로서, 묽은 산 용액에서 용해된다. 키토산의 성질은 탈아세틸화 정도에 따라서 달라지지만, 탈아세틸화된 부분이 1차 아민기를 가지게 되고, pKa 값이 약 6.4로서 약산성하이기는 하지만, 천연유래 고분자 중에서는 거의 유일하게 양전하를 가지는 물질이로서 다양하게 응용되고 있다¹⁵⁾.

(7) 히알루론산(hyaluronic acid)

글리코사미노글리칸(Glycosaminoglycan, GAG) 계열 중 인체에 가장 많으며, 연골 세포외 기질의 주성분이다. 분자량이 매우 커서(>1,000,000 Da), 체내 존재시 시슬 엉킴에 의한 물리적 수화젤 형태로 공간을 채우고 있다. 글루로닌산(glucuronic acid)과 N-아세틸글루코사민(acetyl glucosamine) 이당체의 반복구조를 가지며, 글루로닌산의 카르복실 그룹에 의해서 강한 음전하를 띄고 있다⁹⁾.

(8) 헤파린(heparin)

헤파린은 유로닌산(uronic acid)의 카르복실 그룹 외에 많은 황화그룹을 가지고 있어서 글리코사미노글리칸 계열 중 가장 강한 음전하를 가지고 있다. 간 등의 세포외 기질의 주요 성분이며, 다른 조직의 세포 표면에는 거의 유사한 구조와 기능을 하는 황화 헤파란(heparan sulfate)이 존재한다^{9,16)}. 대부분의 주요 성장인자들이 헤파린 결합 영역을 가지고 있으며, 헤파린 혹은 황화 헤파란의 역할은 세포외 기질에서 이러한 성장인자들의 활성을 조절하고 유지하는 역할을 한다. 이외에, 헤파린은 항트롬빈 III(antithrombin III)과의 결합을 통한 트롬빈의 활성을 저하시킬 수 있어서, 항혈전제로 사용되고 있다. 이밖에, 다양한 글리코사미노글리칸들이 세포외 기질에 존재하는데, 주요한 것들로서 황화 콘드로이틴(chondroitin sulfate), 황화 케라탄(keratan sulfate), 황화 더마탄(dermatan sulfate) 등이 있다⁹⁾.

(9) 알긴산(alginate) 및 아가로스(agarose)

해초에서 분리하는 알긴산은 베타(β)-D-만뉴론산(mannuronic acid)과 알파(α)-L-글루루론산(guluronic acid)의 두가지 성분이 블록 형태로 분포되어 있는, 음전하를 띤 수용성 다당류이다. 이중, 글루루론산 블록이 소위 “달걀 상자(egg box)”라고 불리는 공간을 형성하게 되고, 이 안으로 칼슘 이온(Ca^{2+})이 들어가서 투명한 수화젤을 형성한다(그림 3.2 (c))¹⁷⁾. 글루루론산 블록의 함량에 의해서 수화젤의 성질이 달라지며, 칼슘보다 큰

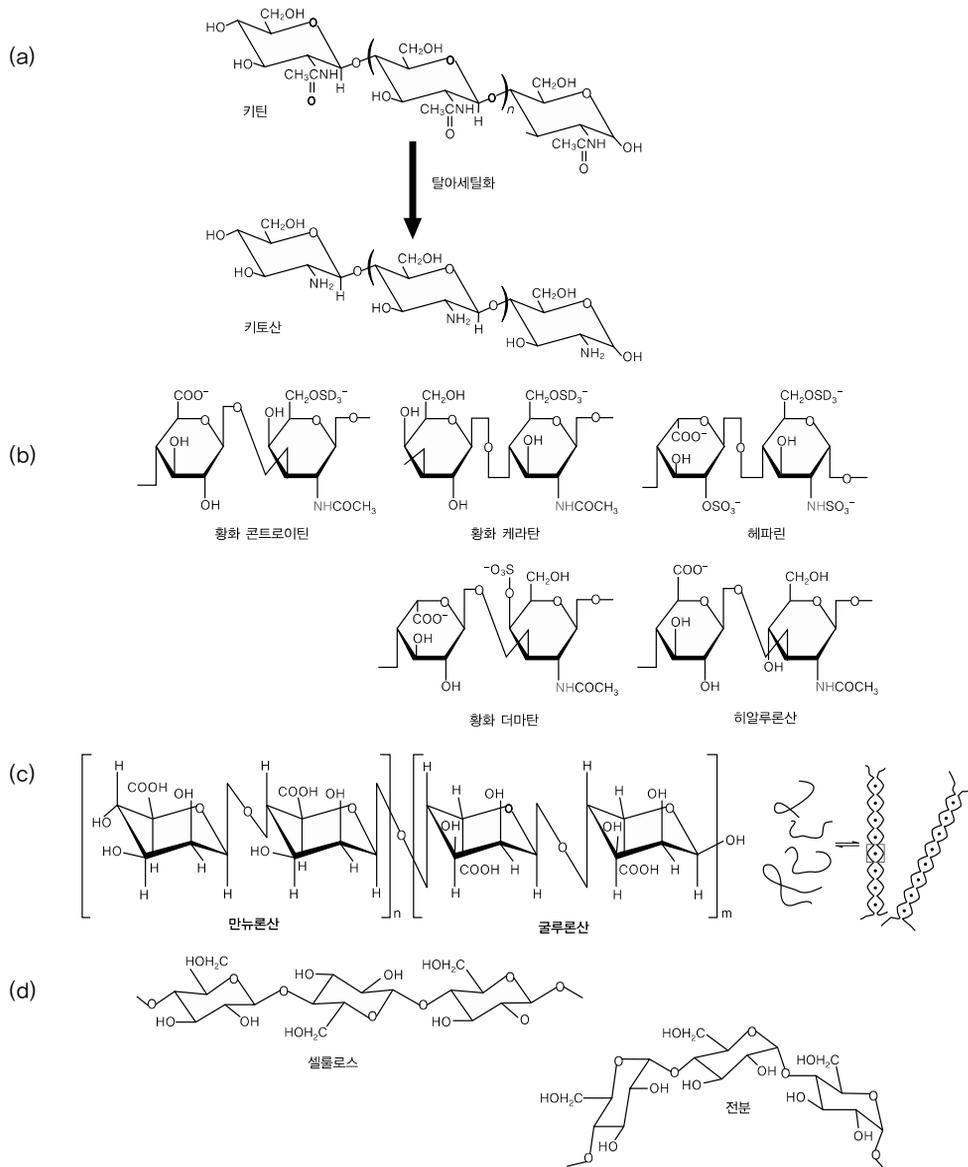


그림 3.2 주요 천연 다당류: (a) 키틴 및 키토산, (b) 글리코사미노글리칸, (c) 알긴산 및 경화 모델, (d) 셀룰로스 및 전분[참조문헌 9, 17].

2가의 양이온들은 더 안정한 수화젤을 형성할 수 있지만, 이보다 작은 마그네슘(Mg^{2+})이나 1가의 양이온들은 수화젤을 형성하지 못한다¹⁸⁾. 이러한 알긴산 수화젤은, 세포나 단백질의 고정화 등에 응용되어 왔고, 생체재료 지지체로도 사용되고 있으나, 생체내 분해 기작이 명확하지 않다.

해조류 기반의 다른 다당류로 아가로스가 있는데, 고온의 아가로스 수용액을 온도를 낮추면 부분적인 이중 나선형성에 의해서 물리적 수화젤을 형성하게 된다. 농도에 따라서 형성된 수화젤의 기공 크기를 쉽게 조절할 수 있으므로, 단백질 혹은 핵산의 전기영동의 매개체로서 널리 사용되고 있다¹⁹⁾.

(10) 셀룰로즈(cellulose)와 전분(starch)

셀룰로즈는 식물의 세포벽의 주성분으로서, 지구상에서 가장 양이 많은 다당류이다. D-글루코스(glucose)가 베타(β)-(1→4) 결합에 의해서 연결되어 있어서 선형의 분자구조를 가지는데, 인접한 분자사이의 강한 수소결합에 의해서 판(sheet)형태로 존재하기 때문에 물에 녹지 않고 기계적 물성이 강한 세포벽을 만들 수 있다. 이에 반해서, 곡류에 존재하는 전분은 같은 D-글루코스가 알파(α)-(1→4) 결합에 의한 주사슬과, 알파(α)-(1→6) 결합에 의한 가지를 가지고 있는데, 주사슬이 알파(α)-(1→4) 결합에 의해서 선형이 아닌, 나선형의 분자구조를 가지고 있어서 분자사이의 결합이 강하지 않게 되고, 이에 따라서 물에 잘 녹는다^{9,20)}.

3.1.2 합성 고분자

합성고분자 생체재료란 석유로부터 분리·정제된 반응성의 저분자량 단량체(monomer)들을 일련의 화학반응을 거쳐 탄소가 주사슬(산소, 질소 혹은 실리콘 등이 포함될 수 있음)이 되는 의료용 고분자를 의미한다. 천연고분자와는 달리 다양한 화학구조를 가진 단량체를 선택하여 고분자로 제조할 수 있기 때문에, 다양한 특성의 고분자 화학구조를 가진 고분자소재로 제조될 수 있다. 또한 섬유, 부직포, 필름, 튜브, 구형 등 다양한 형태로 가공이 용이하며, 고분자의 화학구조, 결정성 및 분자량에 따라서 물리화학적 표면개질의 수월성, 탄성 및 강도 등과 같은 기계적 물성 등을 다양하게 변화시킬 수 있는 장점을 가진다. 따라서 합성고분자는 의료용 제품과 환자의 대체조직과 장기를 위한 생체재료로 폭 넓게 사용된다.

합성고분자는 고분자의 이화학적 구조에 따라 다른 특성의 고분자로 구분된다. 즉, 선형 고분자 또는 가지가 달린 고분자로서 특정형태로 가공시킨 다음 열을 가해 용융하여 다른 형태로 재가공할 수 있는 고분자인 열가소성(thermoplastic) 고분자와, 특정 형태로 가공된 다음에는 열에 의해 용융되지 않기 때문에 재가공이 불가능한 열경화성

(thermosetting) 고분자로 구분된다. 또한 합성고분자는 고분자 측쇄가 동일한 쪽에 위치하면서 일정한 배열을 가지는 이소탁틱(isotactic), 동일한 쪽에 위치하나 배열이 일정하지 않은 신디오탁틱(syndiotactic) 및 측쇄가 일정한 방향성이 없는 아탁틱(atactic)과 같은 형태학적으로 구분된다^{21,22)}.

합성고분자는 효소, 물, 광에너지 등과 같은 조건에 따라 고분자 주사슬이 절단되는지 여부에 따라 분해성과 비분해성으로 분류된다. 비분해성 고분자는 골 시멘트, 인공혈관, 주사기 및 혈액백과 같이 주로 환자의 손상된 장기나 조직의 일부를 대체하기 위한 재료나 의료용품으로 사용되고 있는 반면에, 분해성 고분자는 주로 약물 전달용 제제, 조직공학용 지지체, 수술용 봉합사 등 일시적인 대체재로 활용된다²¹⁾.

(1) 비분해성 고분자 재료

생체재료로 사용되는 비분해성 합성고분자들은 범용 고분자들 중에서 의료목적에 맞고 생체적합한 특성을 가진 고분자들이 적용되고 있고, 아래에 서술한 바와 같이 대표적인 비분해성 합성고분자들과 의료용 적용현황을 관찰할 수 있으며, 그들의 화학구조식은 그림 3.3에 나타내고 있다²¹⁾.

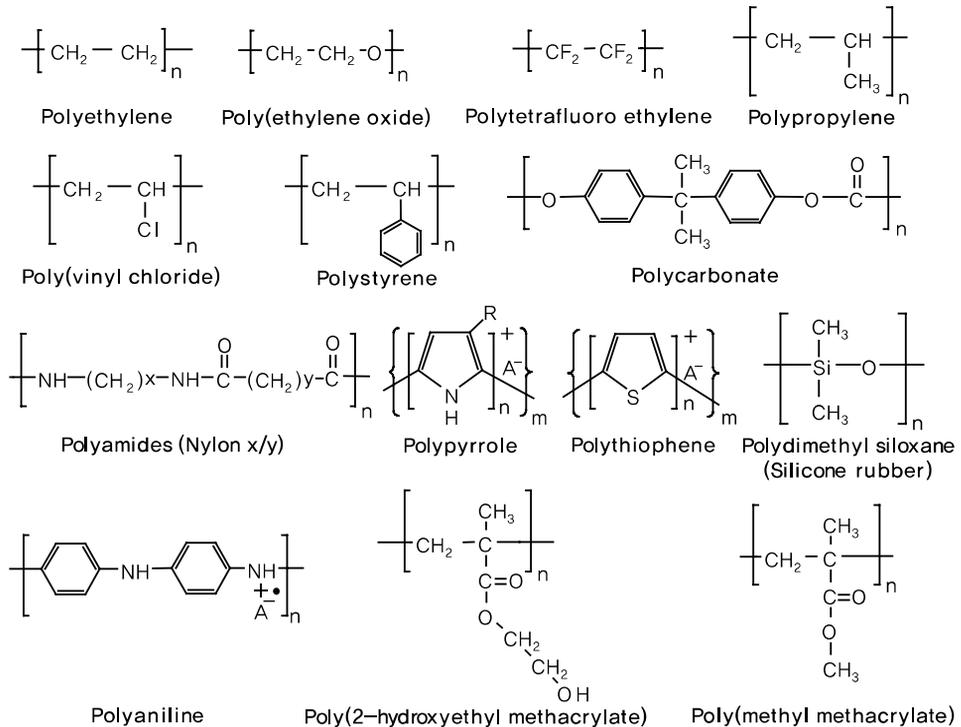


그림 3.3 대표적인 의료용 비분해성 고분자의 화학구조

1) 폴리올레핀(polyolefin)

폴리올레핀 고분자란 폴리에틸렌이나 폴리프로필렌과 같이 탄소와 수소로 구성된 열가소성 고분자들을 의미한다. 폴리에틸렌은 유리전이온도(Tg)가 약 -50°C 에서 -90°C 이며, 분자량, 밀도 및 결가지 사슬 유무에 따른 결정성에 따라 구분된다. 인공식도, 신장투석기 튜브와 카테터로 적용되는 고밀도 폴리에틸렌[선형 사슬; 0.92~0.96 밀도; 70~80% 결정화도; 약 5×10^5 g/mole 분자량]과, 인공고관절로 적용되는 초고분자량 폴리에틸렌(UHWE: 2×10^6 g/mole 이상의 분자량)이 의료용으로 사용된다. 폴리프로필렌은 결사슬의 배열(tacticity)에 따라 결정성이 달라진다. 혈액세포 성분으로부터의 혈장 분리기, 인공인대, 손가락관절 대체 적용 이외에도, 외부충격 저항과 멸균공정에 대한 저항성이 우수하여 일회용 주사기 몸체나 튜브로 적용된다.

2) 폴리스티렌(polystyrene)

폴리스티렌은 벤젠고리가 아탁틱 형태로 존재하여 비결정성을 가지며, 투명성을 띠고 있기 때문에 세포배양 플라스틱과 관련 실험용품으로 활용된다. 폴리스티렌의 촉쇄인 페닐기의 부피성으로 인하여 유연성이 열등하고 상온에서 깨지기 쉬운 특성을 가지며, 유리전이온도는 약 100°C 이다.

3) 폴리에틸렌옥사이드[poly(ethylene oxide), PEO]

수용성의 합성고분자 중의 하나로서, 분자량 크기에 따라서 폴리에틸렌글리콜(PEG)이라고도 한다. 폴리에틸렌옥사이드는 우수한 생체적합성과, 단백질, 기타 생물학적 분자나 바이러스 등에 대한 저항성이 우수하다. 즉, 약학적용과 단백질 합성, 산업적 프로세싱을 위한 효소와의 결합체, 세포나 단백질 부착방지를 위한 고분자 표면 결합체, 세포함유, 약물전달 및 상처커버를 위한 하이드로젤로의 응용, 단백질과 세포정제를 위한 수용성 2-상(phase) 분리고분자로 활용, 작은 분자 약학의 개질고분자, 생리활성물질 합성을 위한 결합체, 생물학적 타겟과 신호전달 분자와의 결합체, 약물전달을 위한 리포솜 혹은 미셀과의 결합, 생접착제, 점도증강제 등과 같이 다양하게 활용된다²²⁾.

4) 폴리염화비닐[poly(vinyl chloride), PVC]

일반적으로 수도관이나 연결체로 사용되는 폴리염화비닐은 약 85°C 의 유리전이온도를 가지고 있으며, 주로 수혈, 혈액 투석 등에 사용되는 튜브 및 혈액백에 사용되는 의료용 고분자이다. 순수한 폴리염화비닐은 매우 딱딱한 물질이나, 가소제 첨가로 인해 유연하고 부드러운 물질이 된다. 장기간 사용 시 가소제의 용출로 인하여 독성을 유발할 수가 있고 재질의 유연성이 감소되기도 한다.

5) 불소계 고분자(Fluorocarbon polymers)

불소계 고분자는 고분자량(수백만)으로 합성되며, 결정성이 높은 소수성 고분자이며, 매우 낮은 마찰계수, 고내열성 [용융 온도(T_m) $\sim 327^\circ\text{C}$]를 가지면서 화학적으로 매우 안정된 합성고분자이다. Teflon이라는 상품명으로 널리 알려져 있는 폴리테트라플루오로에틸렌(polytetrafluoroethylene, PTFE) 이외에도, 폴리트리플루오로클로로에틸렌 등이 있다. 테플론은 가공이 어려운 단점이 있으나, 제조과정 중에 확장시킴으로써, 미세 다공 구조를 갖도록 만들어 의료용으로는 연신된 PTFE 형태(ePTFE)의 인공혈관과 카테터에 활용되고 있으며, 일반적으로 Gore-Tex로 알려져 있다.

6) 폴리아마이드(polyamide, Nylon)

폴리아마이드는 일명 Nylon이라고도 불리며, ω -Amino acid 단량체로부터 합성되는 Nylon-6, -11, -12 폴리아마이드와, diamine과 diacid 2종류의 단량체로부터 합성되는 Nylon 6/6, 6/10 (숫자는 각각 고분자의 반복단위 내 함유되어 있는 탄소 개수를 나타냄) 등과 같이 합성하는 단량체의 종류에 따라서 두 가지 형태의 고분자로 분류된다. 폴리아마이드는 사슬간 강한 수소결합과 결정성이 커 섬유 형성능력이 뛰어나 주로 수술용 봉합사로 사용된다. 폴리아마이드는 흡습성이 비교적 크므로, 체내에 이식되었을 때 물과 단백질 분해효소에 의해 고분자의 물성저하가 유발된다. 물은 주로 고분자의 무정형 영역에 침투하는 일종의 가소제(plasticizer) 역할을 하고, 단백질 분해효소는 고분자사슬의 아미노기를 공격해 가수분해를 돕는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

7) 폴리메틸메타크릴레이트[poly(methyl methacrylate), PMMA]

PMMA는 다른 고분자들에 비교하여 빛 투과도와 굴절율이 상당히 높고, 강도와 경도가 크기 때문에 경질 콘택트렌즈와 인공 수정체, 안면 성형용 및 의치 소재로 널리 사용된다. 또한 PMMA 분말과 액상 메틸 메타아크릴레이트 단량체를 혼합하고, 벤조일퍼옥시드를 개시제로 사용하여 액체에서 고체로 전이시킴으로써, 무결정성의 고분자로 제조한다. 제조된 골 시멘트는 상업적인 골 시멘트의 최대 인장강도인 68.9 MPa에 달하며, 인공관절 및 골절 고정용으로 악안면 성형 및 골격계 결손부위를 채우는 용도이외에, 골다공증 환자에서 주로 발생하는 골절을 안정화시키는 척추수술로 사용한다. 그러나 고분자들로 도포한 후 접착과정에서 단량체의 중합이 일어날 때 열 발생으로 인한 주변조직 손상 함께, 레올로지 및 잔존 단량체 등이 PMMA의 의료용 적용에 있어서 해결해야 할 중요한 요소들이다.

8) 폴리히드로옥시에틸메타크릴레이트[poly(hydroxyethyl methacrylate), PHEMA]

PHEMA는 물 흡수량이 살아있는 인체조직과 유사하고 생체불활성이며, 물성을 변화시

키지 않고, 열에 의한 멸균도 가능하기 때문에 하이드로젤 합성고분자로 널리 응용되고 있다. 재료의 안정성, 우수한 굴절율, 높은 산소 투과도 등의 특성으로 인하여 콘택트렌즈 소재로 활용된다. PHEMA의 연질 콘택트렌즈로의 응용은 보편화되었으나, 결가지에 친수성인 수산화기(-OH)를 가지고 있어 쉽게 수화될 수가 있다. 이때 친수성 고분자가 물에 용해되는 것을 방지하기 위해서 에틸렌글리콜 디메타아크릴레이트를 가교제로 고분자 사슬들을 화학적으로 약한 가교결합을 유도한다.

9) 고무(Rubbers)

고무는 일반적으로 천연고무, 합성고무, 실리콘고무로 구분된다. 천연고무는 “Hevea brasiliensis”라는 나무에서 추출된 cis-1,4-polyisoprene 으로, 천연고무 자체는 생체 적합성이 매우 우수하나, 물성이 약해 생체재료로 거의 응용이 되지 않는다. 합성고무는 SBR (styrene-butadiene rubber), 부틸 고무(butyl rubber), 네오프렌(Neoprene) 등으로 합성되어 일반 공업용으로 사용되나, 생체적합성이 좋지 않아 생체재료로 사용되지 않고 있다.

의료용 고무는 폴리디메틸실록산 실리콘 고무로서 고분자를 약하게 가교결합 시킨 물질이며, 카테터와 튜브에 적용되고, 심장박동 조율기(pacemaker) 전선 부분의 절연체의 생체재료로 사용된다. 우수한 산소투과도를 이용하여 산소부화막(oxygenator membrane)에 적용하고 있으며, 우수한 유연성과 안정성을 이용하여 손가락관절, 혈관, 심장판막 대체재료와 유방 및 각 부위 성형재료로 사용된다. 고분자 주사슬이 규소(Si)와 산소로 되어 있기 때문에 일명 “무기 고분자”라고도 일컬으며, 분자량이 수 천정도로 탄소가 주사슬인 고분자들에 비해 분자량이 작다.

10) 폴리우레탄(polyurethane, PU)

폴리우레탄은 “유연한 블록(soft block)”과 “단단한 블록(hard block)”으로 이루어진 블록 공중합체이다. 단단한 블록은 디이소시아네이트(diisocyanate)와 사슬 확장제로 구성되며, 유리전이온도가 상온 이상의 온도를 가진 고분자로 구성되어 물성 강화효과를 제공한다. 사슬 확장제로는 짧은 사슬의 지방족 글리콜이나 탄소 2~6 개 정도를 가진 디아민이 사용되며, 디이소시아네이트는 2,4-toluene diisocyanate (TDI)와 methylene di(4-phenyl isocyanate) (MDI)를 사용하나, 생체재료로 사용되는 폴리우레탄은 거의 MDI를 사용한다. 유연한 블록은 주로 유리전이온도가 상온보다 낮은 폴리에테르폴리올 혹은 폴리에스테르폴리올 고분자로 구성되며, 폴리우레탄에 고무와 같은 탄성을 제공한다. 폴리에테르폴리올은 가수분해에 대한 저항성이 크기 때문에 대략 1,000~2,000의 분자량을 가진 폴리올을 생체재료용으로 주로 사용한다.

폴리우레탄은 고무와 같은 탄성, 유연성, 질긴 성질 등과 같은 강한 물성을 가지며, 체

내에서 비교적 안정하다. 특히 우수한 혈액적합성을 가지고 있어서, 혈액과 직접 접촉하는 인공혈관, 인공심장, 인공심장판막 이외에도 심장 박동 조율기 절연체, 카테터, 화상피복재, 스텐트 등에 널리 사용되고 있다. 대표적인 폴리우레탄으로는 미국 에티콘사의 선형 폴리우레탄인 “Biomer”와 업존화학의 “Pellethane”과, 불소 혹은 실리콘 함유 폴리우레탄 등이 상품화 되어 있다²³⁾.

11) 폴리에스테르

폴리카보네이트와 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET)는 가공공정과 열 이력에 따라서, 비결정성의 투명한 형태 혹은 반결정성으로 가공되는 고분자로서, 매우 천천히 가수분해하나 분해성 고분자로 분류되지 않는 폴리에스테르 고분자이다. PET는 필름형태의 마일러(Mylar)와 섬유형태의 다크론(Dacron)으로 잘 알려진 열가소성 합성고분자로서 음료수병, 음식물용기 등으로 사용된다. 보다 규칙적인 구조를 가진 PET는 265℃의 용융점과 약 85℃의 유리전이온도를 가진 반결정성 고분자로서 직물(woven) 다크론(Dacron) 메시는 대구경 인공혈관으로 적용되며, 섬유상으로 제조하여 백혈구 제거 필터로 활용되는 의료용 고분자이다²⁴⁾.

폴리카보네이트는 비스페놀 A와 디페닐카보네이트 단량체의 중합에 의해 만들어지는 고분자로서, 렉산(Lexan)이나 메를론(Merlon)과 같은 상품명으로 잘 알려진 카르본산의 폴리에스테르 합성고분자이다. 내충성능을 가진 폴리카보네이트는 PET보다도 반복단위가 더 복잡하며 유연성이 약하고, 냉각시키면 약 150℃에서 유리형태를 취하기 때문에 투명하다. 폴리카보네이트는 충격과, 기계적 및 열적 저항성이 매우 우수하여 심장이나 폐 보조기구, 혈액세포 성분으로부터의 혈장 분리기, 혈액투석기(oxygenator)의 몸체부분, 인공심장판막 개폐기 등에 응용된다.

12) 고강도 열가소성 수지

고강도 열가소성 수지는 매우 단단한 화학적 구조의 주사슬로 이루어져 있어, 가볍고 강한 물성을 제공하며, 폴리카보네이트, 폴리아세탈, 폴리설피론 등이 포함된다. 폴리아세탈은 포름알데히드 중합에 의해 형성되는 고분자로서, 인공고관절의 관절접합부, 인공심장판막 개폐기 등에 응용된다. 폴리설피론은 금속 정형외과용 이식재료의 다공성 도포재료, 산소부화막 등에 응용되고 있다.

13) 전도성 고분자

살아있는 세포의 부착과 세포 내에서 발생하는 생물분자 진행을 조절하고 향상시키기 위하여 전기적 자극을 사용하는 것이 가능한 특성을 이용하여 의료용고분자로 활용하는 연구를 진행하고 있다. 이러한 메커니즘에 대한 정확한 이해는 알려지지 않았으나, 표면

소수성, 계면 pH, 이온력 등의 변화를 유도함으로써, 전자 전이 반응에 대한 전기 유도가 생물분자 진행을 유도하는 것으로 간주된다. 또한 적절한 계면화학을 유도하는 능력을 세포에 제공하기 때문에 전기전도성 고분자의 생체재료활용은 고분자의 산화와 환원에 대한 이해가 중요하다. 현재는 폴리피롤, 폴리티오펜과 폴리아닐린이 전도성 고분자에 해당된다.

14) 기타

상기에서 서술한 것 이외에도 콘택트렌즈와 인공유방에 사용되는 실리콘 하이드로젤, 생접착제와 분산제로 활용되는 폴리비닐피롤리돈, 의치 고정제로 활용되는 수용성의 폴리무수말레산, 폴리비닐 알코올 등과 같은 고분자들이 있다^{25,26}.

(2) 분해성 고분자 재료

분해성 고분자란 물, 효소, 광 등과 같은 요소에 의하여 고분자의 주사슬이 파괴되어 분해되는 고분자를 의미한다. 현재 분해성 고분자들 중에서 미국 식품의약품안전청(FDA)에서 의료용으로 승인을 받은 고분자는 아래에서 서술하는 바와 같이 폴리글리콜리드(PGA), 폴리락티드(PLA) 및 폴리디옥산온(PDS) 등이 있다^{21,27}.

1) 지방족 폴리에스테르(aliphatic polyester)

폴리락티드, 폴리글리콜리드 및 이들의 공중합체[poly(lactic-co-glycolic acids), PLGA]가 있으며 지방족 폴리에스테르에 포함된다. 폴리글리콜리드는 높은 결정성과 결가지가 없는 단순한 선형 고분자이며, 유기용매에는 거의 녹지 않기 때문에 가공은 용융시킨 상태에서 성형한다. 폴리글리콜리드는 최초로 생분해성 수술용 봉합사로 개발되어 “Dexon”이라는 상품명으로 1970년대부터 시판되었으나, 이식 2~4주 후 분해에 의해 물성이 급격히 감소되기 때문에 사용상 제약을 받아왔다.

폴리락티드는 폴리글리콜리드에 비해 소수성인 메틸기 결가지를 가지고 있어 폴리글리콜리드 보다 더 소수성을 나타내고, 물의 침투가 더 어려워 가수분해 속도가 더 늦은 고분자라는 특성을 이용하여 폴리글리콜리드와 폴리락티드와의 공중합체를 개발하였다. PLGA의 공중합체 내 락트산과 글리콜산의 구성 비율에 따라 서로 다른 분해속도를 나타내는데, 락트산 : 글리콜산의 비가 50 : 50일 때가 가장 분해속도가 빨라, 약 두 달 후에는 완전히 분해되는 것으로 보고된다.

PLGA 족 고분자들은 결정성, 분해성 및 분자량에 따라 “Vicryl”, “Polyglactin 910”이라는 상품명으로 수술용 봉합사가 개발되었고, 저분자량(수천 정도)의 무정형 PLGA는 주로 약물전달 제제에 사용된다. 수만~수십만의 분자량을 가진 PLGA족 고분자들은 강도를 필요로 하는 조직공학용 지지체에, 고분자량(수십만~수백만)의 결정성 PGA, L-PGA 등은 강한 기계적 강도가 요구되는 정형외과용 뼈 고정 핀 및 나사 등에 사용된다²⁷.

또한 결정성의 폴리카프로락톤(polycaprolactone, PCL)은 독성이 없어 생체적합성이 우수한 고분자로 간주된다. 다른 분해성 고분자에 비교하여 현저히 낮은 유리전이온도(-60°C 정도)와 용융점($55\sim 60^{\circ}\text{C}$ 정도)을 가지며, 다른 고분자들과의 혼합이 용이하고 분해속도는 폴리락티드 보다도 늦으며, 상처 봉합용 분해성 스테플로 적용되고 있다.

2) 폴리무수산(polyanhydrides)

폴리무수산은 식물용 폴리에스테르 섬유 대체재료로 개발되었으나, 가수분해에 따른 물성저하가 발생하여 최근 들어 생분해성 이식재료로 적용되기 시작하였다. 지방족 폴리무수산은 수 일 내에 분해되나, 일부 방향족 폴리무수산은 수년에 걸쳐 분해되기도 한다. 폴리무수산은 체내 생체적합성이 매우 우수한 것으로 알려져 있어 단백질, 성장호르몬, 효소 등 약물전달 제재에 주로 응용되고 있으나, 화학적으로 큰 반응성으로 인하여 가공 시 약물과 반응하는 문제점도 발생하고 있다.

3) 폴리아미노산[poly(amino acids)]

폴리아미노산은 체내 독성이 적고 약물과 화학결합을 유도할 수 있는 다양한 결사슬을 가질 수 있어 약물전달 제재용으로 활용하는데 가능성을 보였다. 그러나 난용성이고, 가공이 어렵고, 약물 방출속도를 예측하기 어려워 실제 응용에는 어려움이 있다. 최근에 폴리클루탐산과 같은 일부 폴리아미노산은 수술용 봉합사, 인공 피부 등으로의 응용연구가 진행 중에 있다.

3.2 고분자 생체재료의 특성

3.2.1 서론

고분자 생체재료는 식료품, 화장품뿐만 아니라 의약, 약학 등에 널리 쓰이고 있는 재료 중의 하나이다. 특히 고분자 생체재료가 널리 쓰이고 있는 의약학 분야로는 수술용 봉합사, 인공장기, 의료보조기구, 약물전달체, 바이오센서, 진단시약, 그리고 생체접착제 등 이루 헤아릴 수 없이 많은 분야에 적용되고 있다. 고분자 생체재료는 원하는 물리화학적 특성에 따라 다양하게 합성될 수 있고 다른 생체재료인 금속, 세라믹 등에 비해서 여러 가지 다양한 구조 및 물성을 가진 고분자 재료로 비교적 쉽게 합성될 수 있다는 장점을 지니고 있다. 하지만 이러한 고분자 생체재료를 충분히 활용하기 위해서는 각각의 특성을 파악하여 적재적소에 적용해야만 한다. 여기에서는 고분자 생체재료의 화학적, 물리적, 기계적 특성 등의 기본적인 성질에 대하여 논하고 생분해성, 표면특성, 생체적합성 등의 다양한

polymer)는 치환기가 붙은 골격원소들의 긴 사슬로 이루어져 있다. 선형고분자들은 보통 용매에 녹으며, 일반적인 온도 하에서 고체상태이며 고무상이나 유연한 물질 또는 유리상의 열가소성 플라스틱으로 존재한다. 가지형 고분자(branched polymer)는 선형 고분자에 가지가 붙어 있는 구조로서, 가지는 주사슬과 동일한 기본구조를 갖고 있다. 가지고분자들은 선형 고분자들의 용매와 같은 용매에 녹으며 이런 점에서 가지형 고분자는 선형 고분자와 유사한 성질을 가진다고 볼 수 있다. 하지만 가지형 고분자는 결정화 경향이 낮고, 용액의 점성도가 다르며, 광산란성이 있다는 점에서 선형고분자와는 다른 성질을 지닌다. 가교 또는 망상고분자(crosslinked or network polymer)는 그림 3.5에 나타난 바와 같이 사슬들이 화학결합으로 서로 연결되어 있는 형태를 띤다. 이러한 물질들은 용매에 의해 팽윤되거나 용해되지는 않는다. 이러한 비용해성이 가교구조를 측정하는 중요한 기준이 되곤 한다. 액체에 의해 팽윤되는 양은 가교밀도에 따라 다르며 가교가 많을수록 팽윤량은 적어지게 된다. 가교도가 충분하면 고분자는 매우 단단해 지며, 고융융점을 갖고, 팽윤도 잘 안 되는 성질을 띠게 된다. 가교의 정도가 낮은 물질은 고무상인 탄성체의 성질을 갖는다.

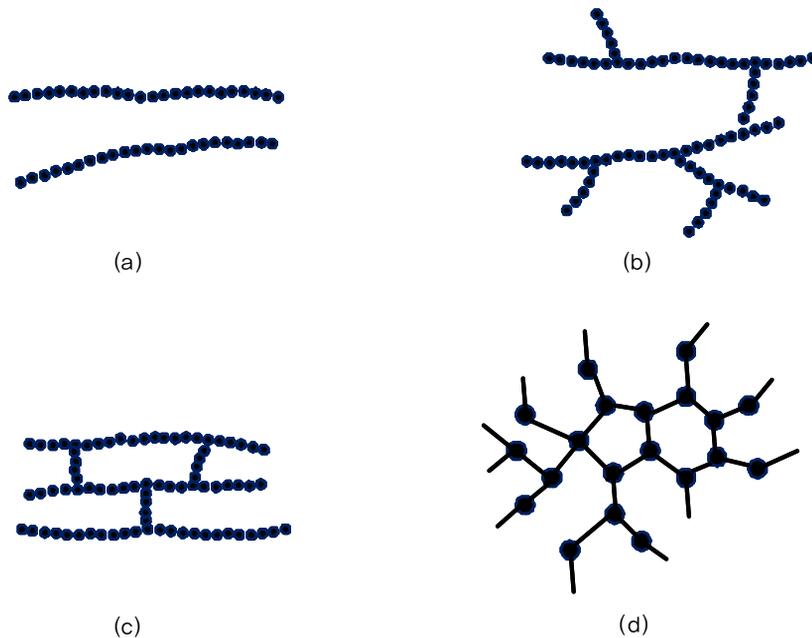


그림 3.5 다양한 고분자의 구조: (a) 선형고분자(linear polymer), (b) 가지형고분자(branched polymer), (c) 가교고분자(crosslinked polymer), (d) 망상고분자(network polymer).

(4) 고분자의 합성

고분자의 합성은 단량체들이 서로 연결되어가는 과정인 중합(polymerization)으로 인해 완성된다. 이러한 고분자의 중합에는 크게 부가중합(addition polymerization) 과 축

합중합(condensation polymerization)등을 들 수 있다²⁹⁾.

부가중합을 그림 3.6에서 나타낸 바와 같이 폴리에틸렌(polyethylene)의 중합을 예로 들어 나타내기로 하자. 폴리에틸렌 고분자는 단량체인 에틸렌(ethylene)이 부가중합에 의해 연결되면서 형성되어진 고분자이다. 부가중합은 한 개의 단량체에 같은 관능기를 두 개 가지고 있는 물질이 서로 부가되어 가면서 이루어진다. 부가중합은 개시, 성장, 종료 등의 단계반응을 거친다. 개시반응은 단량체의 말단에 반응성이 강한 자유라디칼이나 또는 이온으로 인해 시작되어지며 성장반응을 통해 고분자의 사슬을 형성하게 된다. 이러한 성장반응중에는 개시반응중에 형성된 반응성이 큰 이온이나 라디칼 등이 새롭게 형성된 고분자 물질의 말단으로 이동하면서 사슬이 점점 형성되게 된다. 고분자의 성장반응을 멈추고 싶을 때는 외부로부터 반응성이 강한 라디칼이나 이온 등의 반응성을 억제시키는 물질을 넣어주어 종료반응을 일으킨다. 일반적으로 라디칼중합으로 인해 생성된 고분자는 비교적 큰 분자량분포를 가지게 되고 이온중합으로 형성된 고분자는 이에 비해 작은 분자량분포를 가지게 된다.

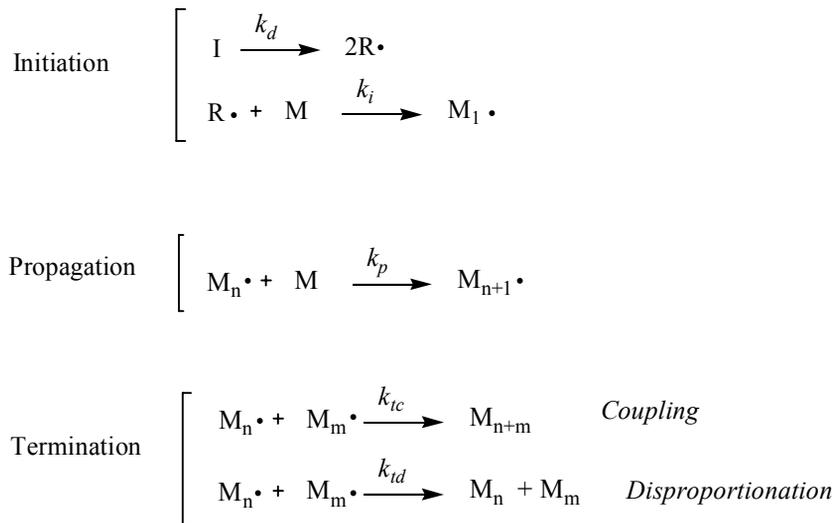


그림 3.6 부가중합(연쇄반응)의 반응 메커니즘.

축합중합은 부가중합과는 달리 한 가지 이상의 단량체가 단계적으로 반응하는 중합법을 말한다. 그림 3.7에서 나타낸 바와 같이 축합중합은 서로 다른 단량체들이 반응하여 새로운 화학결합을 가진 물질을 형성하게 되며 고분자량을 얻기 위해서는 비교적 긴 반응시간이 요구된다. 축합중합으로 형성되는 대표적인 고분자로는 나일론을 들 수 있으며 천연 고분자로는 다당류, 단백질 등을 들 수 있다.

(2) 고분자 재료의 열전이

고분자 재료가 열에 의해 어떻게 영향을 받는지를 조사함으로써 생체재료를 설계하거나 성형할 때 이를 고려하여 설계할 수가 있다. 결정성 고분자와 비결정성 고분자는 열에 의해 변성되는 성질이 서로 다르므로 이러한 열적 영향을 잘 고려해야 한다. 고분자 재료는 온도에 따라서 액체, 고무, 또는 유리와 같은 형태를 띌 수 있다. 그림 3.8은 온도와 고분자의 분자량에 따른 고분자의 특성을 나타내고 있다. 다른 결정성 물질과 같이 결정성 고분자는 용융점(T_m)보다 낮은 온도에서는 배향성이 높은 결정성 구조를 띠고 있지만 용융점 보다 높은 온도에서는 무배향성의 랜덤한 형태의 구조를 띠고 있다. 높은 온도에서는 고분자 사슬들이 서로 진동하고 운동성이 강하며 사슬들간의 2차결합을 방해함으로써 랜덤한 형태를 띠고 있다. 고분자의 T_m 에 영향을 미치는 또 다른 요소로는 branching의 정도, 고분자의 분자량 등을 들 수 있다. 고분자의 결합 사슬들이 많게 되면 서로 밀집하게 겹치기 어려우므로 분자간력이나 수소결합이 약하게 되어 T_m 이 낮아지게 된다. 한편, 고분자의 분자량이 커질수록 T_m 이 높아지게 되는데, 이것은 분자량이 커질수록 고분자의 말단이 적어지기 때문이다. 일반적으로 고분자 재료가 용융된다는 것은 고분자 사슬의 움직임이 활발해서 랜덤한 형태를 띠고 있다는 것을 의미한다. 고분자의 주쇄는 움직임이 덜하고 말단은 움직임이 활발하므로 주쇄의 움직임을 활발하게 하기 위한 에너지도 많이 필요하게 된다. 말단이 적은 분자량이 큰 고분자의 경우는 녹이기 위해 더 많은 에너지가 필요하게 되고 T_m 이 높아지는 원인이 된다.

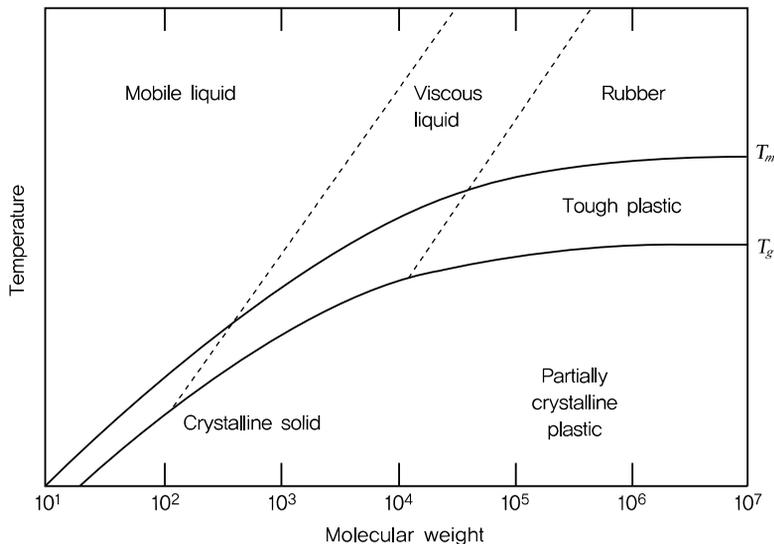


그림 3.8 고분자의 열전이 특성이 미치는 분자량과 온도의 영향. 고분자 재료는 온도와 분자구조에 따라서 액상, 고무, 유리와 비슷한 형태를 띌 수 있다(T_g : 유리전이온도, T_m : 용융온도).

3.2.4 고분자의 기계적 특성

(1) 고분자 재료에 미치는 힘

그림 3.9에서와 같이 고분자 재료에 미치는 힘은 인장강도(tensile strength), 전단강도(shear strength), 압축강도(compressive strength), 그리고 뒤틀림강도(torsion strength)등으로 나눌 수 있다. 이러한 다양한 강도를 측정함으로써 원하는 특성을 가진 고분자 재료를 설계할 수 있다. 인장강도 측정은 가장 보편적인 기계적 특성중의 하나이다. 인장강도 측정시 샘플의 한쪽은 고정되어 있고 다른 한쪽은 반대방향으로 움직임으로써 샘플이 늘어나면서 인장강도를 측정하게 된다. 압축강도(compressive strength)는 특히 고분자 재료가 압축의 힘을 많이 받는 경우, 예를 들어, 인공뼈, 인공관절 등에 쓰이는 경우에 중요한 측정 요소가 된다. 압축강도는 인장강도와 반대의 값을 가지게 된다. 전단강도의 경우는 힘이 고분자 샘플의 위와 아래에서 수평으로 반대방향으로 가해지고 이와 비슷하게 뒤틀림강도도 측정함으로써 고분자 재료의 기계적 특성을 측정하게 된다.

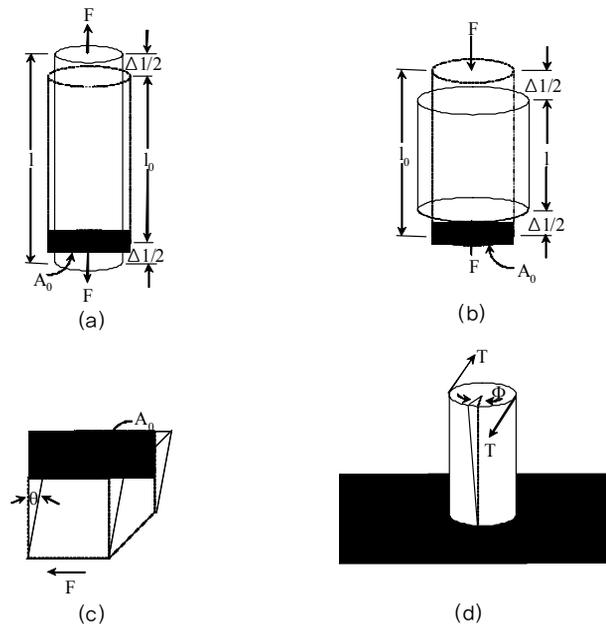


그림 3.9 고분자 재료에 미치는 여러 가지 힘: (a) 인장력, (b) 압축력, (c) 전단력, (d) 뒤틀림력.

(2) 고분자 재료의 변형에 영향을 미치는 요소

일반적으로 고분자 재료의 기계적 특성에 영향을 미치는 요소로는 온도를 들 수 있다.

또한 기계적 강도를 측정하는 속도에도 영향을 받는다. 온도를 올리고 측정속도를 낮춤으로써 고분자 재료의 인장강도를 낮출 수 있다. 비결정성 부분이 있는 대부분의 고분자 재료는 유리전이온도(Tg)를 가지고 있는데 이 유리전이온도에 따라서 기계적 특성은 변하게 된다. 유리전이 온도 보다 낮은 온도에서는 고분자 사슬은 움직임이 경직되게 되고 결과적으로 깨지기 쉬운 상태로 된다. 이와 반대로 유리전이 온도 보다 높은 온도에서는 고분자 사슬이 회전하면서 활발하게 위치를 바꾸게 되고 결과적으로 유연하게 된다. 한편 고분자의 강도를 측정할 때 인장하는 속도도 고분자의 특성에 큰 영향을 미치게 된다. 고분자 재료를 빠른 속도로 인장하여 측정하게 되면 고분자 사슬들이 인장하는 방향에 수평으로 재배향, 재배열할 시간이 부족하게 되고 이는 변형이 적게 되면서 고분자는 깨지기 쉽고 높은 강도를 지니게 된다.

3.2.5 고분자의 생분해성

(1) 고분자 생체재료의 생분해성

고분자를 생체에 적용했을 때 아무런 거부반응도 일으키지 않고 시간이 지남에 따라 점차 분해되어 없어져야 우리 몸에 안전하게 쓰일 수가 있다. 이러한 이유로 많은 고분자 생체재료가 설계되어 보고되었지만 미국 식품의약품 안전청 (U.S. Food and Drug Administration)에서 허가를 받은 고분자 재료는 극히 드물다^{4,31)}. 그림 3.10에 미국 FDA에 의해 안전하다고 판단되어 허가를 받은 고분자 재료의 구조식이 나타나 있다. 그림에서 보는 바와 같이 PLA, PGA, PDS 등이 생분해성 고분자로서 허가를 받았고 PCL, poly(anhydride) 등도 허가를 받은 고분자로서 약물전달 등의 재료에 주로 쓰이고 있다.

고분자 재료는 수용액에서 물에 의해 가수분해 되든지 또는 특정 분해 효소에 의해 분해되어 지도록 설계될 수 있고 합성될 수 있다. 일반적으로 가수분해는 물에 의해 분해되므로 개개의 편차가 크지 않고 비교적 일정하지만 효소에 의한 분해는 개개의 편차가 크고 특정 조직에 존재하는 분해효소의 양이 다르므로 고분자 생체 재료를 인체에 적용할 때는 주의해야 한다. 이러한 분해효소의 특징을 이용하면 원하는 부위에서만 특정하게 분해될 수 있는 고분자 재료를 설계할 수가 있다.

특히 가수분해는 고분자 재료의 분해가 고분자 전체에서 한꺼번에 일어나는 전분해와 표면에서만 일어나는 표면분해로 나눌 수 있다. 전분해는 고분자가 분해되는 속도보다 물이 침투하는 속도가 빠르기 때문에 발생한다. 예를 들어 고분자 재료로 구성된 재료를 인체에 이식했을때 이 물질의 분해가 전분해로 일어날 경우, 이식된 물질은 한꺼번에 분해되어 균열이 생기고 기계적강도가 급격히 떨어질 수 있다. 대부분의 고분자 재료가 이러한 전분해에 의해 분해되므로 고분자 재료를 설계할 때는 미리 기계적 강도에 미치는 분해도를 고려해야 한다. 이와 대조적으로 고분자의 표면에서만 일어나는 표면분해는 고분

자가 분해되는 속도보다 물이 침투하는 속도가 느리므로 분해가 천천히 일어난다. 이 경우에, 이식된 고분자 생체재료는 두께가 서서히 감소하게 되고 분해되는 과정 중에도 기계적 강도를 유지할 수 있다. 표면분해가 일어나는 고분자 재료는 물의 침입을 제어하는 소수성 물질과 물에 의해 가수분해되는 부분을 모두 가지고 있기 때문에 각각의 부분을 달리 함으로써 가수분해되는 속도를 제어 할 수가 있다.

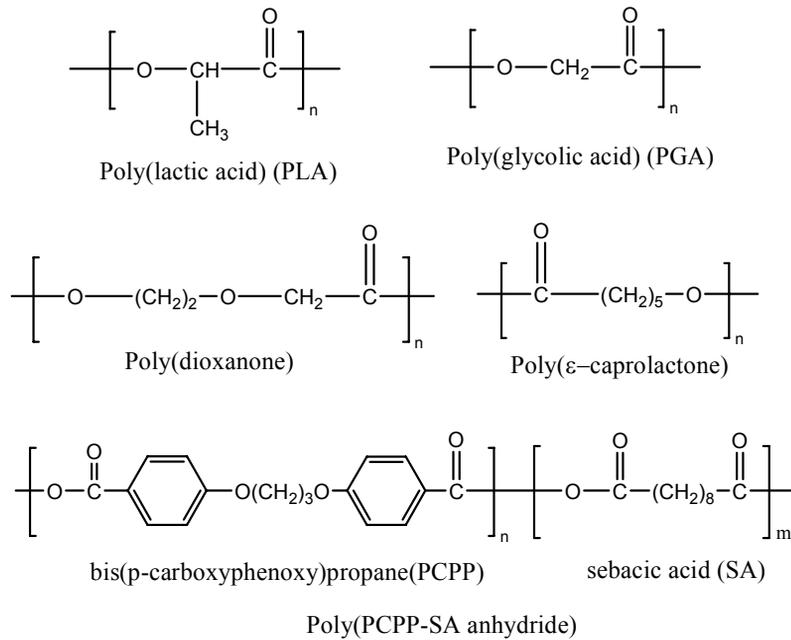


그림 3.10 미국 FDA에서 승인된 생분해성 고분자 생체재료.

(2) 생분해도에 영향을 미치는 요소

고분자의 생분해도에 영향을 미치는 요소는 분해되는 경로에 따라 다르다. 먼저 효소에 의한 분해에서는 분해되는 곳에 존재하는 효소의 양과 고분자 사슬에 존재하는 효소에 민감한 결합의 수가 분해의 속도에 영향을 미친다. 이와 반면 가수분해에 의한 경우에는 여러 가지의 요소, 즉, 고분자 사슬의 화학결합의 반응성, 고분자 사슬에 존재하는 1차결합과 2차결합의 숫자, 고분자의 표면적 등이 분해에 영향을 미친다.

3.2.6 고분자 생체재료의 표면특성

고분자 생체재료의 특성인 열적 성질, 기계적 성질, 생분해성 등과 더불어 고분자 재료의 표면은 생체와 직접 접하고 있기 때문에 여러 가지 생화학적 반응을 좌우하는 중요한

특성이다. 여기에서는 고분자 생체재료의 표면의 물리화학적 성질 및 생화학적 성질에 대해서 알아보도록 하자.

고분자 생체재료의 표면의 모든 원자들은 각각의 원자와 모두 결합하고 있지 않기 때문에 여분의 에너지가 존재하고 이 에너지를 표면장력이라고 한다. 이러한 상태는 열역학적으로 불안정하기 때문에 주위로부터 다른 원자나 분자들이 흡착함으로써 표면장력을 최소화하려는 경향이 있다. 다시 말해 흡착이란 분자들이 고체표면에 붙는 현상을 말하며 생체 내에서 흡착되는 물질에는 이온, 물, 그리고 단백질 등이 있다. 고분자 재료 표면의 흡착현상을 연구함으로써 고분자재료의 생체적합성을 알 수 있다.

고분자 재료의 표면흡착의 원인은 표면장력 이지만 보다 자세히 살펴보기 위해서 단백질, 표면물질, 용액 등과의 상호작용을 이해해야한다. 일반적으로 표면의 소수성과 표면전위가 단백질 등의 표면흡착에 큰 영향을 미치는 주요 요소이다. 물질의 소수성이란 물과 친하지 않은 성질을 말하며 소수성을 측정하기 위해서 고분자 재료의 표면에 존재하는 물방울의 접촉각을 측정한다. 이러한 소수성 고분자 물질은 겔가지에 methyl group (예, poly(methylmethacrylate)) 또는 styrene group (예, poly(styrene))을 가지고 있다. 고분자 재료 표면의 소수성이 단백질 흡착에 미치는 영향을 정확히 계산하기는 힘들지만 일반적으로 고분자 표면의 소수성이 증가하면 단백질 흡착도 증가한다. 고분자의 표면전위 또한 단백질흡착에 많은 영향을 미치는데 표면전위는 이온화된 물질 또는 용액으로부터 유리된 특정 흡착이온 등에 의해서 발생한다. 전위를 띤 고분자의 표면과 대전된 단백질 간의 상호작용에 의해서 단백질의 흡착이 영향을 받는다.

3.2.7 고분자 재료의 생체적합성

고분자 재료의 생체적합성이란 고분자가 혈액 또는 세포조직과 어느 정도 친화력을 가지고 있고 생체에 대해서 반응하는 정도를 말한다. 고분자를 생체에 적용 시켰을때 호스트가 반응한다는 것은 외부의 이물질이나 자극에 대해 방어할 준비가 되어 있다는 것으로 고분자를 외부 물질로 인식한다는 것이다^{32,33}. 이러한 특성은 고분자를 생체재료에 응용하는데 있어서 극복해야할 과제이기도 하다. 예를 들어, 혈액에 접촉해 있는 고분자에 있어서 생체적합성이란 고분자가 혈액의 각종 구성요소들과 특정한 상호작용을 하느냐에 따라서 결정된다. 이와 반면, 혈액에 직접 접촉하지 않는 고분자 물질, 예를 들어, 치아에 코팅하는 고분자등에 있어서 생체적합성이란 세포조직과의 융합정도를 나타낸다. 이러한 이유로 동일한 고분자 물질이라도 생체의 한 부분에서는 우수한 생체적합성을 보이더라도 다른 부분에서는 좋지 않은 생체적합성을 보이기도 한다.

고분자 물질의 표면이 직접 생체조직과 접촉하고 있으므로 고분자 표면과 생체조직과의 상호작용이 생체적합성을 좌우하는 중요한 요소이다. 이러한 경우에 표면의 고분자 특

이 구조가 생체반응, 생체적합성에 큰 영향을 미친다. 고분자 생체재료가 생체에 적합한가 아니면 적합하지 않은가를 판단하기 위해서는 고분자 재료가 생체에 접촉해 있을때의 반응을 살펴보면 알 수 있다. 이 반응은 크게 고분자 재료에서의 반응과 생체에서의 반응으로 나눌 수 있다. 고분자 재료에서 일어나는 반응으로는 재료의 물리, 화학적 변화, 열적 또는 기계적 변성 등을 들 수 있다. 생체에서의 반응으로는 접촉하는 대상에 따라서 조직에서의 반응과 혈액에서의 반응으로 나눌 수 있다. 조직적합성이란 고분자 재료가 조직과 접해 있을때 조직내의 세포의 접촉유무, 증식의 정도, 활성화 등을 나타내는 척도가 된다. 한편, 고분자 재료가 혈액과 접해 있을때는 혈액에서의 반응, 예를 들어, 항혈소판 혈전성, 항응고성, 항용혈성 등의 반응이 일어나게 되고 이러한 반응들을 측정함으로써 혈액적합성을 규명할 수 있다.

(1) 고분자 생체재료의 조직적합성

전술한 바와 같이 고분자 재료를 생체에 응용했을때 접촉된 조직은 고분자 재료를 이물질로 인식하여 여러 가지 생체방어시스템을 가동시키게 되고 이는 염증, 독성반응, 알레르기 등의 반응을 유발시킬 수 있다. 그러나 생체 또는 조직적합성이 우수한 고분자 재료는 위와 같은 거부반응을 일으키지 않고 조직과 상호 보완적인 관계로 원하는 물성을 나타낼 수 있다^{34,35}.

(2) 고분자 생체재료의 혈액적합성

고분자 재료를 생체에 응용했을때 대부분의 물질이 혈액과 접촉하게 된다. 그러므로 재료의 혈액적합성을 정확히 판단하여 여러 가지 표면개질 등을 이용한 혈액적합성의 향상은 고분자 재료를 생체에 응용하기 위한 필수불가결한 요소이다. 앞에서 논한 바와 같이 고분자 재료가 혈액과 접촉했을때 일어나는 여러 가지 반응, 즉, 혈소판혈전, 용혈, 백혈구의 감소, 활성화와 같은 혈구레벨의 반응과 응고계 활성화, 선용계 활성화 등의 혈장 단백질 레벨의 반응을 살펴봄으로써 고분자 재료의 혈액적합성을 판단할 수 있다. 여러 가지 혈액반응중에서 혈액성분이 고분자 재료표면에 부착하거나 자기들끼리 굳지 않은 성질인 항혈전성이 고분자 재료에서 요구되는 중요한 성질이다. 각각의 반응이 일어나는 정도와 속도는 고분자 재료의 표면구조와 혈액의 유체역학적 조건과 반응성의 차이에 따라 상당히 다르다. 일반적으로 고분자 재료가 혈액과 접촉했을때 재료표면에서는 혈액과 접촉 후 수초 내에 혈액 단백질성분의 흡착이 끝나고, 혈소판의 점착활성화가 일어나며 혈소판 혈전으로 진행되어 가는 경우가 많다. 또한 응고계 단백질의 활성화 반응이 혈소판 혈전 반응과 병행하여 단계적으로 진행되어가고 최종적으로는 트롬빈에 의한 피브리노겐-피브린 전환반응에 이르고, 이에 의해 생긴 겔은 적혈구, 백혈구, 혈소판을 엉키게 하여 적색혈전으로 된다.

고분자 재료의 혈액적합성을 높이기 위한 방법으로는 혈소판혈전반응 또는 혈액응고계 반응을 억제하는 물질로 표면개질을 하는 방법이 널리 쓰인다. 예를 들어, 헤파린을 고분자 표면에 고정시키면 응고반응을 크게 억제하기 때문에 혈소판의 점착방지작용을 나타낸다. 이러한 헤파린을 이용한 표면개질은 각종 체외순환 장치나 인공장기의 항혈전 처리의 가장 대표적인 방법이다. 한편 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol)이나 폴리아크릴아마이드(polyacrylamide) 등의 친수성이 높은 고분자 물질로 표면개질한 고분자 재료도 혈액적합성 재료로 널리 쓰이는데 이러한 물질은 응고인자, 각종 혈장단백질, 혈구성분과의 상호작용이 약한 것을 이용한 것이다.

❖ 참고문헌

1. B.D. Ratner, A.S. Hoffman, F.J. Schoen, J.E. Lemons, *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*, 2nd ed., Elsevier, Amsterdam (2004).
2. S. Dumitriu, *Polymeric Biomaterials*, Marcel Dekker, New York (1994).
3. S.A. Guelcher, J.O. Hollinger, *An Introduction to Biomaterials*, Taylor & Francis, Boca Raton, FL (2006).
4. J.B. Park, R.S. Lakes, *Biomaterials—An Introduction*, 2nd ed., Plenum, New York (1992).
5. 유지, 이일우, *조직공학과 재생의학*, 군자출판사, 서울 (2002).
6. 유지, 이일우, *생체조직공학: 개념과 응용*, 고려의학, 서울 (1998).
7. P.B. Malafaya, G.A. Silva, R.L. Reis, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 30, 207 (2007).
8. R.W. Lenz, R.H. Marchessault, *Biomacromolecules*, 6, 1 (2005).
9. J.M. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry*, 5th ed., Freeman, New York (2002).
10. K.B. Djagny, Z. Wang, S. Xu, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 4, 481 (2001).
11. T. Kim, B.V. Kharod, *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 18, 39 (2007).
12. H. Mori, M. Tsukuda, *J. Biotechnol.*, 74, 95 (2000).
13. Z. Shao, F. Vollrath, *Nature*, 418, 741 (2002).
14. G.H. Altman, F. Diaz, C. Jakuba, T. Calabro, R.L. Horan, J. Chen, H. Lu, J. Richmond, D.L. Kaplan, *Biomaterials*, 24, 401 (2003).
15. A.K. Singla, M. Chawla, *J. Pharm. Pharmacol.*, 53, 1047 (2001).
16. I. Capila, R.J. Linhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, 390 (2002).
17. S. Wee, W.R. Gombotz, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 31, 267 (1998).

18. A.H. Clark, S.B. Ross-Murphy, *Adv. Polymer Sci.*, 83, 57 (1987).
19. P. Upcroft, J.A. Upcroft, *J. Chromatogr.*, 618, 79 (1993).
20. K. Park, W.S.W. Shalaby, H. Park, *Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery*, 1st ed., Technomic Publishing, Lancaster (1993).
21. 유지, 이일우, *조직공학과 재생의학*, 1st ed., 근자출판사, pp. 181-204 (2002).
22. J. Bronzino, *The Biomedical Engineering Handbook.*, CRC Press, Boca Raton, pp. 537-580 (1995).
23. R. Gross, B. Kalar, *Science*, 297, 803 (2002).
24. H. M. Iler, D. Seebach, *Angew Chem (Internet ed.)*, 32, 477 (1993).
25. M. Hakkarainen, A. Albertsson, *Adv. Polym. Sci.*, 169, 177 (2004).
26. B. Ratner, A. Hoffman, F. Schoen, J. Lemons, *Biomaterials Science An introduction to Materials in Medicine*, 1st ed., Academic Press, pp. 50-60 (1996).
27. T. Lindfors, H. Aarnio, A. Ivaska, *Anal. Chem.*, 79, 8571 (2007).
28. Jr. W.D. Callister, *Materials Science and Engineering: An Introduction*, 3rd ed. New York: John Wiley and Sons (1994).
29. G. Odian, *Principles of Polymerization*, 3rd ed. New York: John Wiley and Sons (1991).
30. L.R.G. Treloar, *The Physics of Rubber Elasticity*, 2nd ed, Oxford University Press (1958).
31. J. Kohn, S. Abramson, R. Langer. "Bioresorbable and Bioerodible Materials." In *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*, B.D. Ratner, A.S. Hoffman, F.J. Schoen, J.E. Lemons, Eds., 2nd ed. San Diego: Elsevier Academic Press, 115 (2004).
32. I. Engelberg, J. Kohn, *Biomaterials*, 12, 292 (1991).
33. M.B. Mellott, K. Searcy, M.V. Pishko, *Biomaterials*, 22, 929 (2001).
34. K.J. Bundy, *Critical Rev. Biomed. Eng.*, 22, 139 (1994).
35. C.T. Laurencin, J.W. Freeman, *Biomaterials*, 26, 7530 (2005).

