

인공장기용 생체적합성 개질 폴리우레탄

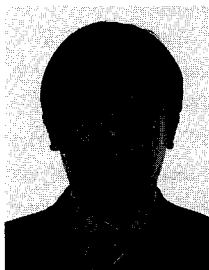
김 영 하 · 박 기 동 · 한 동 근

1. 서 론

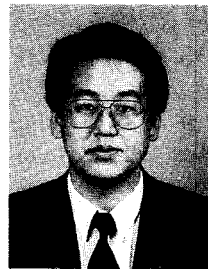
고분자재료는 인공장기 및 의료용 관련재료로 많이 이용되고 있으며 최근 보다 다양하고 개선된 기능을 부여하기 위해서 많은 연구가 진행되고 있다. 이중 폴리우레탄(polyurethane, PU)은 우수한 기계적 성질과 비교적 좋은 생체적합성때문에 혈액과 접촉하는 많은 기구에 사용되고 있다.¹ 그러나 폴리우레탄은 이러한 특성에도 불구하고 혈액적합성이 충분치 못하기 때문에 의료용 재료로 광범위하게 응용되지 못하고 있는 실정이다. 또한 폴리우레탄은 *in vitro*(체외) 및 *in vivo*(체내) 실험에서 생분해나 칼슘침착에 의한 칼슘화 현상이 일어난다고 보고되고 있다.² 따라서 장기간 이식가능한 의료용 폴리우레탄재료로 사용되기 위해서는 혈액적합성 뿐만 아니라 생체내 안정성 및 항칼슘화 특성이 요구된다.

현재 고분자재료의 혈액적합성을 향상시키기 위한 많은 연구가 되고 있지만 생체재료의 표면성질과 그로 인한 혈전형성과의 상관관계가 완전히 밝혀지지 않았기 때문에 그 결과는 아직 미흡한 실정이다.³ 혈액적합성 개선을 위해서

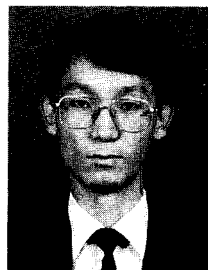
다음의 3가지 방법으로 많은 연구가 진행되고 있다: (1) 내피세포의 배양,⁴ (2) 헤파린(항응고제),^{5,6} 프라스타글란딘(혈소판 응집저지제),⁷ 유로키나제(혈전용해효소)⁸ 및 알부민⁹ 등과 같은 생리활성제의 이용 및 (3) 화학적 개질, 특히 마지막 방법은 최근 고분자 재료를 표면 및 벌크반응을 행하여 여러가지 개질방법으로 혈액적합성을 개선시키려 하고 있다. 대표적인 예로, 히드로겔¹⁰이나 폴리에틸렌옥사이드(PEO)^{11,12} 등과 같은 친수성 고분자, 실리콘이나 불소화합물¹³과 같은 매우 소수성인 고분자, 폴리우레탄¹⁴이나 폴리스티렌/폴리히드록시에틸메타크리레이트 블록공중합체¹⁵의 친수성/소수성 미세상 분리구조, 술폰산(SO₃)과 같은 음이온 고분자^{16,17} 및 생체막과 유사한 인지질의 극성부분 함유 고분자¹⁸ 등을 들 수 있다.



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



박기동
 1977~ 한양대학교 공업화학과(공학사)
 1981
 1981~ 한양대학교 공업화학과(공학석사)
 1983
 1986~ 미국 Utah대(이학박사)
 1990
 1990~ 미국 Utah대 Post-Doc.
 1991
 1991~ KIST 고분자연구부 선임연구원
 현재



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

Biocompatible Modified Polyurethanes for Artificial Organs

한국과학기술연구원 고분자연구부(Young Ha Kim, Ki Dong Park, and Dong Keun Han, Polymer Chemistry Laboratory, Korea Institute of Science and Technology, P. O. Box 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea)

본 저자들도 고분자재료의 생체적합성을 향상시키기 위해서 많은 연구를 행하였으며 그 결과 새로운 개질방법에 의해서 음이온의 친수성인 술폰산화 폴리에틸렌옥시드(PEO-SO₃)가 결합된 폴리우레탄(PU-PEO-SO₃, 이하 개질 폴리우레탄이라 칭함)을 제조하였다.¹⁹ 제조된 개질 폴리우레탄은 결합된 술폰산화 PEO의 상승작용에 의해서 미처리 폴리우레탄에 비해 혈액적합성 뿐만 아니라 생체안정성 및 항칼슘화 특성이 매우 우수하였다.^{20~22}

따라서 본 특집에는 주로 이러한 생체적합성이 우수한 개질 폴리우레탄의 제조방법, 표면 및 벌크 특성, *in vitro*, *ex vivo* 및 *in vivo* 생체적합성과 인공장기용 재료로의 응용에 대해서 기술하고자 한다.

2. 개질 폴리우레탄의 제조방법

술폰산화 PEO가 그래프트된 개질 폴리우레탄(PU-PEO-SO₃)은 표면개질 및 벌크개질 반응에 의해서 각각 제조하였으며 기질인 폴리우레탄(PU)은 그 용도에 따라 슈트, 비이즈(beads) (이상 Pellethane 2363-80AE, 미국 Dow Chemical사) 및 튜브(Royalthane R-380 PNAT, 미국 Uniroyal Chemical사) 형태가 사용되었다. 개질 폴리우레탄과 비교하기 위하여 미처리 폴리우레탄, PEO화 폴리우레탄(PU-PEO) 및 술폰산화 폴리우레탄(PU-SO₃)을 각각 제조하여 사용하였다.

2.1 표면개질반응

그림 1은 폴리우레탄에 대한 표면반응 모식도를 나타낸 것이다.^{19,23} 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 핵사메틸렌 디이소시아네이트(HMDI)를 이용하여 알로파네이트 반응을 통하여 한쪽 말단에 자유 이소시아네이트기를 가진 PU-HMDI를 제조한다. 여기에 친수성 PEO(일본 Wako사, 분자량: 200, 1000 및 2000)를 결합시켜서 PU-PEO를 제조하고 한쪽에 남아 있는 자유 히드록시기를 프로판 술폰을 이용하여 술폰산화하여 최종적으로 술폰산화 PEO가 그래프트된 개질 폴리우레탄인 PU-PEO-SO₃를 제조하였다.

2.2 벌크개질반응

이 벌크반응은 폴리우레탄 자체를 적당한 용매에 녹인 다음 개질한 것으로 인공장기 및 의료 기구용 코팅 및 성형재료로 이용할 수 있다. 벌크개질방법에 의한 PU-PEO-SO₃의 반응순서는 표면반응과 정반대로 이루어진다.²⁴ 즉, 먼저 양말단에 아미노기를 가지고 있는 PEO(일본 NOF사, 분자량 1000)에 프로판 술폰을 가하여 술폰산화 PEO를 합성한 다음 이어서 HMDI와 결합시켜 이소시아네이트화

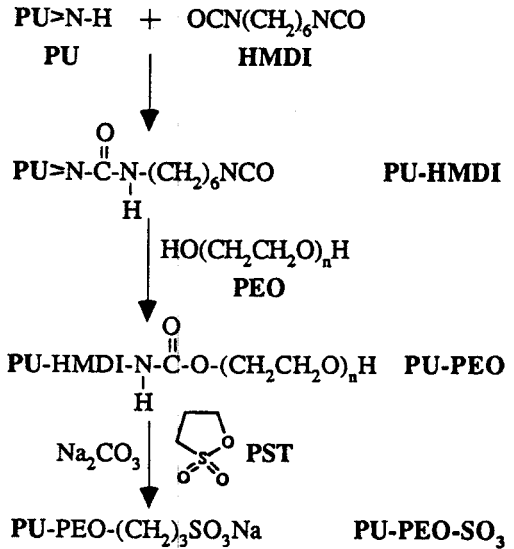


그림 1. 술폰산화 PEO가 결합된 개질 폴리우레탄(PU-PEO-SO₃)에 대한 표면반응 모식도.

PEO-SO₃를 합성하고 이것을 디메틸아세트아미드에 용해된 폴리우레탄과 반응하여 술폰산화 PEO가 그래프트된 개질 폴리우레탄인 PU-PEO-SO₃를 제조하였다.

3. 개질 폴리우레탄의 표면 및 벌크특성

3.1 표면 특성¹⁹

개질 폴리우레탄의 표면특성은 그 재료가 이식될 때 표면이 직접 혈액이나 조직에 접촉하여 서로 상호작용을 하기 때문에 벌크특성 못지 않게 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 여러가지 전자현미경을 사용하였으며, 개질 폴리우레탄이 미처리 폴리우레탄에 비해서 훨씬 균일하고 평활한 표면을 보였다. 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 개질 폴리우레탄은 음이온의 친수성인 술폰산화 PEO의 결합에 의해서 완전히

것음을 나타내는 매우 높은 친수성 표면을 보였다. 이러한 재료의 표면특성을 이해함으로써 보다 나은 혈액적합성 고분자재료를 개발할 수 있다.

3.2 벌크 특성^{24, 25}

합성된 반응 중간체 및 개질 폴리우레탄의 반응정도를 알아보기 위해서 원소분석, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR)와 nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR)를 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 유리전이온도(T_g)와 용융온도(T_m)를 보여서 개질에 의해서 미세상 분리가 더 잘 일어남을 확인하였다. 또한 개질 폴리우레탄을 장기간 이식시 그 벌크특성이 중요하므로 만능시험기(Instron)에 의한 기계적 성질을 평가하였으나 개질 후에도 큰 차이는 없었다. 이것은 폴리우레탄이 벌크반응에 의해서 화학적으로 개질된 후에도 고유한 벌크특성을 그대로 유지하고 있음을 의미한다.

4. 생체적합성 평가

4.1 In vitro 혈액적합성

4.1.1 단백질 흡착^{26, 27}

고분자재료의 단백질 흡착은 혈액과 접촉과 동시에 일어난다. 그러므로 단백질의 흡착과 변형은 혈전형성의 초기 단계에서 중요한 역할을 차지한다. 일반적으로 혈장단백질 중 알부민이 흡착된 고분자는 항혈전성을 보이는 반면에 피브리노겐과 감마 글로불린이 많이 흡착되는 고분자는 항혈전성이 좋지 않다고 알려져 있다.

그림 2는 개질 폴리우레탄에 대한 단백질의 대표적인 흡착거동을 나타낸 것이다. 피브리노겐, 알부민 및 감마 글로불린을 각각 ^{14}C 동위원소로 표지시킨 후 혈장(plasma)으로 여러가지 농도로 희석하여 시료를 5분 동안 흡착시킨 다음 탈착하여 정량하였다. 전체적으로 혈장농도가 증가함에 따라 3가지의 모든 단백질의 흡착량이 증가하다가 평형에 도달하였다. 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.^{28, 29} 모든 폴리우레탄에서 초기 흡착된 피브리노겐이 다른 혈장 단백질에 의해서 치환되어 피브리노겐의 흡착량이 감소하는 Vroman effect를 나타내었다.³⁰ 특히 개질 폴리우레탄은 미처리 폴

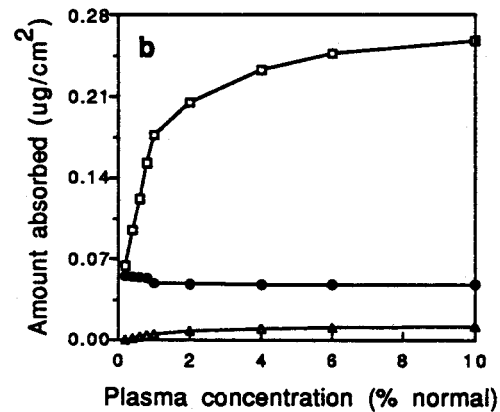
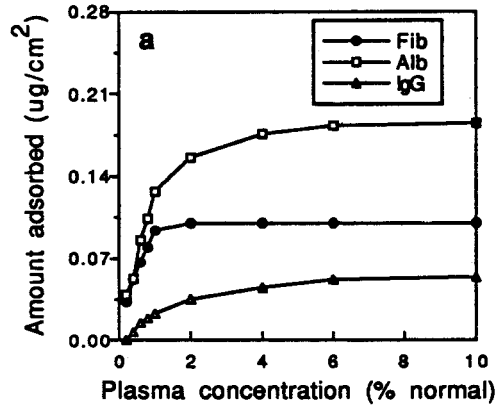


그림 2. 개질 폴리우레탄에 대한 피브리노겐(Fib), 알부민(Alb) 및 감마 글로불린(IgG)의 흡착거동: (a) 미처리 폴리우레탄, (b) 개질 폴리우레탄.

리우레탄에 비해서 매우 높은 알부민 흡착량과 아주 낮은 감마 글로불린 흡착량을 보였다. 따라서 이러한 개질 폴리우레탄의 단백질의 흡착거동은 계속해서 일어나는 혈소판의 점착과 혈액응고인자의 활성화를 적게하여 혈액적합성을 크게 개선시킨 것으로 사료된다.

4.1.2 혈소판 점착^{6, 20}

혈액적합성 재료를 연구하는데 있어서 재료와 혈소판과의 상호작용이 중요한 인자가 되므로 많은 연구자들이 기본적으로 혈소판의 점착 및 활성화 실험을 통하여 혈액적합성을 우선 평가하고 있다.

그림 3은 혈소판 풍부 혈장(PRP)에 1시간동안 흡착시킨 개질 폴리우레탄에 대한 주사전자현미경(SEM) 사진이다. 미처리 폴리우레탄 표면은 혈소판의 점착이 많을 뿐만 아니라 활성화에 의한 위족(pseudopod)도 관찰되었으나 개질 폴리우레탄은 이와는 전혀 다르게 혈소판의 점착이 거의 없었다. 또한 결합된 PEO는 분자량이 200에서 2000으로 증가함에 따라서 혈소판의 점착이 적어지는 PEO함유 고분

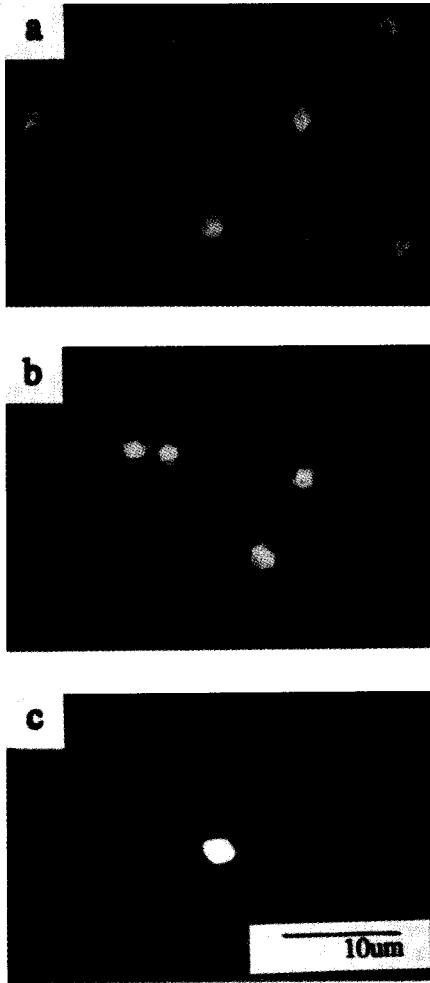


그림 3. 개질 폴리우레탄에 정착된 혈소판의 전자현미경 사진 : (a) 미처리 폴리우레탄, (b) PEO화 폴리우레탄, (c) 개질 폴리우레탄.

자와 유사한 경향을 보였다.³¹ 개질 폴리우레탄에 있어서 이러한 낮은 혈소판 점착특성은 *ex vivo* 혈액적합성에서 기술하는 친수성의 유동성 PEO와 음전하를 가진 술폰산의 상승작용(synergistic effect)으로 설명할 수 있다.

4.1.3 항응혈 활성^{20,32}

혈액적합성 재료를 평가하는데 있어서 혈소판 점착실험과 더불어 혈액응고인자의 활성화를 측정함으로써 크 재료에 대한 혈액과의 상호작용을 이해하는데 유익한 정보를 얻을 수 있다. 일반적으로 내인계 경로와 관련있는 activated partial thromboplastin time(APTT), 외인계 경로와 관련있는 prothrombin time(PT) 및 트롬빈만의 활성을 알 수 있는 thrombin time(TT)과 각각의 혈액응고인자들을 분석한다.

표 1은 개질 폴리우레탄에 대한 *in vitro* 및 *ex vivo* 혈

표 1. 개질 폴리우레탄의 혈액적합성 결과^a

재 료	<i>In vitro</i>	<i>Ex vivo</i>
	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	49.7±2.5*	350±30*
PU-PEO1000-SO ₃	45.5±2.0*	360±30*
PU-PEO2000-SO ₃	41.8±1.4*	370±30*

^a 평균±표준편차(갯수=3); PU에 대한 개질 PU의 an unpaired Student's *t* test 결과(**p*<0.05).

액응고시간을 측정된 결과를 나타낸 것이다. 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.^{17,33}

실제로 본 연구에서 제조된 술폰산화 고분자의 항응혈 활성을 검토한 결과 술폰산화 PEO자체는 헤파린의 14%, 개질 폴리우레탄은 헤파린의 약 2%의 항응혈 활성을 보였다. 이러한 활성은 헤파린에 의하여 비활성화되는 여러가지 혈액응고인자중 주로 응고인자 X보다는 트롬빈의 비활성화 때문으로 나타났다. 또한 술폰산화 고분자의 트롬빈 응고시간을 측정된 결과 안티트롬빈 III(AT III)가 있는 경우가 없는 경우보다 현저한 응고시간의 연장을 보였으며 더우기 술폰산화 고분자의 농도의 증가에 따라 증가된 트롬빈 응고시간과 변화가 없는 랩틸라제(헤파린에 의해서 응고시간이 영향받지 않는 효소) 응고시간으로부터 이 술폰산화 고분자가 헤파린과 같이 거동함을 확인하였다.

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

4.2 *Ex vivo* 혈액적합성^{6,20}

아직까지 절대적으로 의료용 재료의 혈액적합성을 측정할 수 있는 방법은 거의 없다. 그러나 여러가지 측정방법중 토끼를 이용한 *ex vivo* 동맥-동맥(A-A) shunt방법에 의해서 그 재료의 혈액적합성을 비교적 잘 평가할 수 있다.³⁴ 이 방법은 토끼의 한쪽 인후부 동맥에 소구경 재료튜브(내경: 1.5 mm, 외경: 2.0 mm 및 길이: 30 cm)을 삽입한 다음 혈액유속을 분당 2.5 ml로 조절한 후 튜브에 혈액이 응고되어서 막히는 시간인 폐색시간(occlusion time)을 단 시간내에 측정하는 것으로, 폐색시간이 길수록 혈액적합성이 우수함을 의미한다.

표 1은 A-A shunt법에 의해서 측정된 개질 폴리우레탄의 폐색시간을 나타낸 것이다. 미처리 폴리우레탄에 비해서 친수성의 PEO화 폴리우레탄(PU-PEO)와 음이온의 술폰

산화 폴리우레탄(PU-SO₃)이 각각 약 2.5배와 1.5배의 연장된 폐색시간을 보였다. 특히 개질 폴리우레탄(PU-PEO-SO₃)의 폐색시간은 약 7배로 측정된 재료중 가장 긴 폐색시간을 보였다. 개질 폴리우레탄의 대폭 개선된 혈액적합성은 그림 4에 제시하는 "negative cilia" 모델로 설명할 수 있으며 술포산 음이온이 친수성 PEO와 결합함으로써 다음과 같은 상승작용이 기대된다.²⁰

- 1) 수화된 PEO사슬의 동역학적 움직임으로 인한 혈장 단백질 및 혈소판의 흡착 억제작용
- 2) 도입된 말단 음전하의 전기적인 반발력으로 인하여 PEO사슬의 운동성이 증가될 수 있는 효과
- 3) 술포산 음이온이 음전하를 띄고 있는 혈소판과의 전기적인 반발력으로 인한 부착방지 작용과 단백질과는 선택적으로 흡착하는 특성
- 4) 혈액응고인자의 활성화를 억제시키는 술포산 자체의 헤파린과 같은 항응혈 효과

이 외에도 개질 폴리우레탄의 매우 높은 친수성과 평활성이 또한 항응혈성의 향상에 기여하는 것으로 여겨진다.

4.3 In vivo 생체안정성 및 항칼슘화²¹

의료용 재료를 장기간 이식할 때 오랫동안 제 기능을 발휘하면서 생체적합성을 유지하기 위해서는 재료의 혈액적합성과 더불어 생체안정성 및 항칼슘화 특성이 절대적으로 필요하다.

전술한 바와 같이 개질 폴리우레탄은 우수한 혈액적합성을 보였으므로 이것을 장기간 이식할 때의 생체안정성 및 칼슘화 정도를 검토하기 위해서 쥐를 이용한 *in vivo* 동물

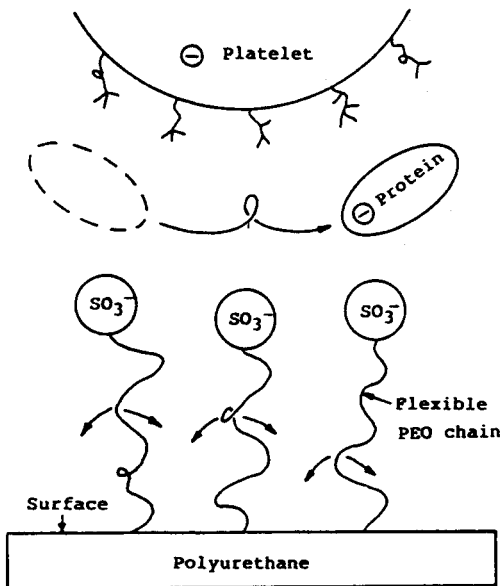


그림 4. 개질 폴리우레탄(PU-PEO-SO₃)에 대한 "negative cilia" 모델.

실험을 통하여 그 특성을 평가하였다. 쥐 복부의 피하(subcutaneous)조직에 재료를 넣고 봉합, 이식한 다음 2, 4 및 6개월 후에 각각 꺼내어 재료표면의 형태를 주사전자현미경(SEM)으로 관찰하여 생체내 안정성을 고찰하였고 재료에 침착된 칼슘은 0.6 N 염산으로 추출한 다음 유도결합플라즈마(ICP)로 정량분석하여 항칼슘화 정도를 평가하였다.

그림 5는 쥐에 6개월 이식 후 꺼낸 재료표면의 주사전자현미경 사진을 나타낸 것이다. 이식시간이 2개월에서 6개월로 증가함에 따라서 재료표면의 균열(crack)은 증가하였으며 6개월 이식후의 균열정도는 다음 순서로 감소하였다: PU>PU-PEO>PU-PEO-SO₃. 이는 개질 폴리우레탄인 PU-PEO-SO₃가 이식 후에도 재료표면이 거의 분해되지 않

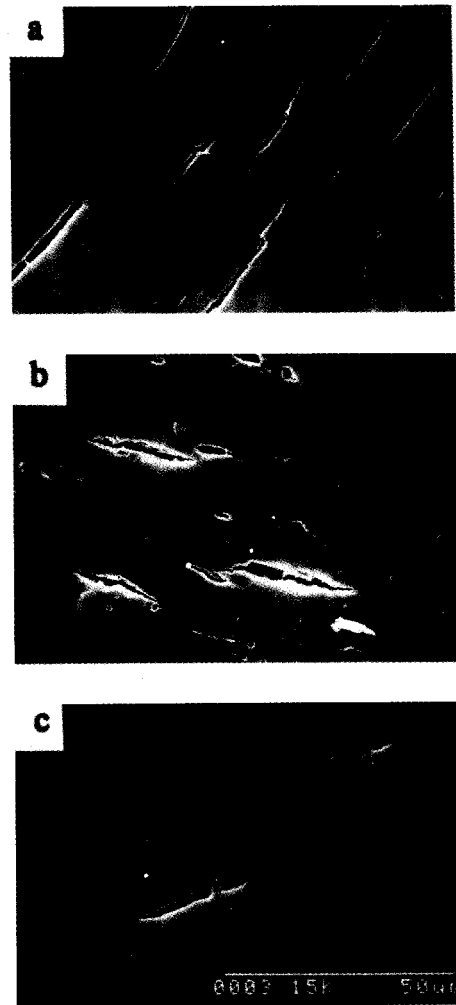


그림 5. 쥐에 6개월 이식후의 개질 폴리우레탄표면의 전자현미경 사진: (a) 미처리 폴리우레탄, (b) PEO화 폴리우레탄, (c) 개질 폴리우레탄.

표 2. 개질 폴리우레탄에 침착된 칼슘합량^a

재 료	이식시간(개월)		
	2	4	6
PU	79± 24	154± 43	221± 43
PU-PEO	66± 7	120± 27	162± 35
PU-PEO-SO ₃	57± 17*	71± 24*	93± 24*

^a단위 : ug/cm², 평균± 표준편차(갯수=5); PU에 대한 개질 PU의 an unpaired Student's *t* test 결과(**p*<0.05).

고 가장 생체내 안정성을 나타냄을 의미한다. 개질 폴리우레탄의 개선된 생체안정성은 그 자체의 평활성과 균일성, PEO의 비점착 특성 및 매우 친수성 표면으로 인한 주위 물의 수화에 의하여 다른 이물질과의 반응을 억제하기 때문으로 사료된다.²⁴

일반적으로 칼슘화란 하이드록시아파타이트와 같은 몇가지 인산칼슘화합물이나 탄산칼슘 등의 칼슘침착을 말하며, 이로 인하여 재료의 용력집중으로 유연성을 상실하여 결국 굴곡파괴가 일어난다.^{2,35} 이러한 칼슘화의 정확한 기전(mechanism)은 잘 알려지지 않았지만 지질 및 단백질의 흡착, 혈전, 표면의 결합, 기계적 응력 및 칼슘이온의 상호작용 등이 관여하는 것으로 추정되고 있다.²⁴

표 2는 쥐의 이식시간에 따른 재료에 침착된 칼슘의 함량을 나타낸 것이다. 모든 재료에 있어서 이식시간이 증가함에 따라서 침착된 칼슘의 양은 증가하였으며 개질 폴리우레탄의 경우 미처리 및 PEO화 폴리우레탄에 비해서 칼슘이 훨씬 적게 침착하였다. 개질 폴리우레탄의 항칼슘화 효과는 PEO자체의 유동성과 비점착성, 술폰산기의 독특한 칼슘의 결합억제능과 침착된 칼슘을 용해할 수 있는 주위의 산성화 및 양자의 상승작용(표면의 평활성, 혈액적합성 및 생체안정성) 때문으로 생각된다.²⁴

따라서 재료의 칼슘화는 생체안정성과 밀접한 관계를 가지고 있으며 인공장기 및 의료용 재료를 장기간 이식할 때 혈액적합성 뿐만 아니라 생체안정성과 항칼슘화 특성이 요구됨을 알 수 있다.

5. 인공장기용 재료로의 응용

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

서울의대 의공학과와 공동연구로서 고분자심장판막(polymer heart valve), 인공혈관(vascular graft), 좌심실보조장치(VAD) 및 완전인공심장(TAH) 등의 인공장기에 개질 폴리우레탄을 적용하여 개 및 소를 이용한 동물실험 결과 매우 만족할 만한 좋은 결과를 얻었다.^{22,36} 개질 폴리우레탄은 미처리 폴리우레탄보다 모든 인공장기에 이식

된 동안 기계적 파괴없이 제 기능을 발휘했을 뿐만 아니라 월등히 뛰어난 혈액적합성, 생체안정성 및 항칼슘화 특성을 보였다. 그러므로 이렇게 개선된 생체적합성을 보인 개질 폴리우레탄은 인공장기 뿐만 아니라 의료용 기구 등의 재료로 응용이 가능할 것으로 기대된다.

6. 맺음말

지금까지 혈액적합성, 생체안정성 및 항칼슘화 특성이 우수한 술폰산화 PEO가 결합된 개질 폴리우레탄(PU-PEO-SO₃)의 여러가지 특성에 관해서 기술하였다. 제조된 개질 폴리우레탄은 음이온의 술폰산기와 친수성의 유동성 PEO의 상승작용에 의해서 뛰어난 생체적합성을 나타내므로 특히 장기간 이식하는 인공장기 및 의료용 재료에 응용 시 그 효과가 클것으로 예상된다.

아울러 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.

감사의 글 : 본 연구는 과학기술처 기초연구과제(N05 61, N1411, N2760, N6390, N7331 및 N8290)로 이루어졌으므로 이에 감사드립니다. 저자들은 본 연구에 도움을 준 서울의대 민병구 교수님, 조한익 교수님, 고려의대 김형묵 교수님, KIST 안광덕 박사님과 정서영 박사님께 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. M. D. Lelah and S. L. Cooper. "Polyurethanes in Medicine". CRC Press, Boca Raton, FL, 1986.
2. F. J. Schoen, H. Harasaki, K. M. Kim, H. C. Anderson, and R. J. Levy. *J. Biomed. Mater. Res. : Appl. Biomater.*, **22**(A1), 11-36 (1988).
3. S. W. Kim and J. Feijen. *CRC Crit. Rev. Biocompat.*, p. 229 (1985).
4. W. E. Burkel, L. M. Graham, and J. C. Stanley. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **516**, 131-144 (1986).
5. K. D. Park, T. Okano, C. Nojiri, and S. W. Kim. *J. Biomed. Mater. Res.*, **22**, 977-992 (1988).
6. D. K. Han, S. Y. Jeong, and Y. H. Kim. *J. Biomed. Mater. Res. : Appl. Biomater.*, **23**(A2), 211-228 (1989).
7. C. D. Ebert, E. S. Lee, and S. W. Kim. *J. Biomed. Mater. Res.*, **16**, 629-638 (1982).

8. H. P. Kim, S. M. Byun, Y. I. Yeom, and S. W. Kim, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 225-228 (1983).
9. G. H. Ryu, D. K. Han, Y. H. Kim, and B. G. Min, *Am. Soc. Artif. Intern. Organs J.*, **38**, 644-648 (1992).
10. B. D. Ratner and A. S. Hoffman, in "Hydrogel for Medical and Related Application", J. D. Andrade (Ed.), Am. Chem. Soc. Symp. Ser., Vol. 31, pp. 1-36, 1976.
11. Y. Mori, S. Nagaoka, H. Takiuchi, T. Kikuchi, N. Noguchi, H. Tanzawa, and Y. Noishiki, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **28**, 459-463 (1982).
12. E. W. Merrill and E. W. Salzman, *Am. Soc. Artif. Intern. Organs J.*, **6**, 80-84 (1983).
13. Y. Ikada, in "Advances in Polymer Science", Vol. 57, "Polymers in Medicine", K. Dusek(Ed.), Springer-Verlag, New York, pp. 103-140, 1984.
14. M. D. Lelah, T. G. Grasel, J. A. Pierce, and S. L. Cooper, *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 433-468 (1986).
15. T. Okano, S. Nishiyama, I. Shinohara, T. Akaike, Y. Sakurai, K. Kataoka, and T. Tsuruta, *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 393-402 (1981).
16. J. Jozefonvicz and M. Jozefowicz, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.*, **1**, 147-165 (1990).
17. J. H. Silver, A. P. Hart, E. C. Williams, S. L. Cooper, S. Charaf, D. Labarre, and M. Jozefowicz, *Biomaterials*, **13**, 339-344 (1992).
18. K. Ishihara, R. Aragaki, T. Ueda, A. Watanabe, and N. Nakabayashi, *J. Biomed. Mater. Res.*, **24**, 1069-1077 (1990).
19. 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).
20. D. K. Han, S. Y. Jeong, Y. H. Kim, B. G. Min, and H. I. Cho, *J. Biomed. Mater. Res.*, **25**, 561-575 (1991).
21. D. K. Han, K. D. Park, S. Y. Jeong, Y. H. Kim, U. Y. Kim, and B. G. Min, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 1063-1073 (1993).
22. 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).
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. D. K. Han, Ph. D. Dissertation, Seoul National University, Korea, 1993.
25. D. K. Han, K. D. Park, B. G. Min, and Y. H. Kim, *J. Kor. Fiber Soc.*, **31**(9), 699-705 (1994).
26. 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).
27. D. K. Han, G. H. Ryu, K. D. Park, U. Y. Kim, B. G. Min, and Y. H. Kim, *J. Biomed. Mater. Res.*, revised (1994).
28. A. Z. Okkema, X. -H. Yu, and S. L. Cooper, *Biomaterials*, **12**, 3-12 (1991).
29. J. P. Santerre, N. H. VanderKamp, and J. L. Brash, *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**, 39-57 (1992).
30. L. Vroman, A. L. Adams, G. C. Fischer, and P. C. Munoz, *Blood*, **55**, 156-159 (1980).
31. J. D. Andrade, S. Nagaoka, S. L. Cooper, T. Okano, and S. W. Kim, *Am. Soc. Artif. Intern. Organs J.*, **10**, 75-80 (1987).
32. D. K. Han, N. Y. Lee, K. D. Park, Y. H. Kim, H. I. Cho, and B. G. Min, *Biomaterials*, in press (1994).
33. Y. Ito, Y. Iguchi, T. Kashiwagi, and Y. Imanishi, *J. Biomed. Mater. Res.*, **25**, 1347-1361 (1991).
34. C. Nojiri, T. Okano, D. Grainger, K. D. Park, S. Nakahama, K. Suzuki, and S. W. Kim, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **33**, 596-601 (1987).
35. R. J. Levy, F. J. Schoen, H. C. Anderson, H. Harasaki, T. H. Koch, W. Brown, J. B. Lian, R. Cumming, and J. B. Gavin, *Biomaterials*, **12**, 707-714 (1991).
36. D. K. Han, J. Kim, G. H. Ryu, J. W. Choi, K. B. Lee, Y. H. Kim, and B. G. Min, *J. KOSOMBE*, **15**(1), 19-25 (1994).