

의료용 생분해성 고분자

성 용 길 · 송 대 경

1. 머리말

의료용 생분해성 고분자재료는 치료를 위한 저분자량 약물의 방출 조절용 매트릭스, 봉합사나 외과용 침 등의 단기간용 이식재료로 개발되어 사용되어져 왔다.^{1~5} 이러한 이식재료들은 비교적 짧은 기간동안만 기능을 유지하면 된다. 그러나 좀 더 많은 기능을 요구하는 골집합재, 손상된 말초신경이 재생되도록 유도하는 신경 성장관, 동맥조직의 재생을 위한 혈관그라프트재 등으로 사용할 수 있는 흡수성 이식체의 개발을 위한 연구가 계속적으로 진행되고 있다.^{6~10} 손상된 조직의 치료를 위해 흡수성 고분자재료를 사용하게 되면, 만성적인 항체반응이 줄어들어 치료기간동안에 발생할 수 있는 합병증이 감소될 것이며 조직을 재생하도록 자극하는 잇점이 있다. 이식된 재료는 치료기간동안 생체내에서 화학적 및 기계적 안정성을 유지해야 하나, 손상된 조직의 치료속도와 이식된 고분자의 분해속도가 잘 일치하지는 않아 이런 문제점을 개선하려는 연구들이 진행되고 있다.^{11~14}

생체분해성 고분자인 PGA, L-PLA, DL-PLA 등의 polyester는 매우 광범위하게 연구되어졌으며 봉합사 등으로 실제 의료용분야에 사용되고 있다.^{15~17} 이러한 고분자는 glycolide, L-dilactide 및 D, L-lactide 등의 환형 diester의 개환 중합에 의해 합성되며, 그 조성에 따라 결정성이 변한다. 이러한 polyester의 가수분해, 효소분해, pH에 따른 분해 등에 대해 많은 연구결과^{18~27}가 있으며, 결정성의 변화에 따라 2단계로 분해되는 것으로 알려졌다. Poly(α -amino acid)는 α -amino acid N-carboxyanhydride의 개환 중합에 의해 합성되며 이러한 개환중합법의 메카니즘에 대해서는 여러 총설에서 잘 다루어 놓았다.^{28~31} Poly(α -amino acid)는 in vitro에서 pronase 등의 효소에 의해 분해되며 in vivo에서의 분해기동도 in vitro에서의 분해기동

과 유사한 것으로 알려졌다.^{28~31} 이러한 고분자는 인공피부, 투석막, 의약품출체 등으로 사용하기 위해 연구되고 있다. α -amino acid와 α -hydroxy acid의 공중합체인 polydepsipeptide는 중합체내에 ester기와 amide기를 갖고 있기 때문에 각각의 단일중합체와는 다른 특성을 가진다. Shalaby와 Keomel 등³²의 morpholine-2,5-dione과 *p*-dioxanone의 공중합체에 대한 연구에서 morpholine-2,5-dione유도체들의 함량이 15%일때 생체분해성이 뛰어나고, 기계적 강도가 높은 것으로 나타났다. Helder와 Feijen³³ 등은 poly(glycine-co-D, L-lactic acid)의 합성에 대해 연구 발표한 바 있으며, Yonezawa³⁴ 등은 6-isopropyl-2,5-morpholine dione과 6-isopropyl-4-methyl-2,5-morpho-



성용길

1964 동국대 화학과(이학사)
1968 동 대학원 화학과(이학석사)
1975 부산대 대학원(이학박사)
1978 미국 Univ. of Utah(Ph.D.)
1975~1978 미국 Univ. of Utah 연구원
1979 부산대 화학과 부교수
1981~현재 동국대 화학과 교수



송대경

1985 동국대 화학과(이학사)
1987 동 대학원 화학과(이학석사)
1994 동 대학원 화학과(이학박사)
1991~1992 미국 Univ. of Utah 연구원
1994~현재 동국대 자연과학연구소 연구원

Biodegradable Polymers for Biomedical Applications

동국대학교 화학과, 동국대학교 자연과학연구소(Yong Kiel Sung and Dae Kyung Song, Dept. of Chemistry, Dongguk University, Seoul 100-715, Korea, Natural Science Research Institute, Dongguk University, Seoul 100-715, Korea)

line dione 및 D,L-lactic acid와의 공중합체들의 합성에 대해 연구한 결과 공중합체의 생성수율이 낮고 분자량이 작다고 보고하였다. 또한 Sung 등³⁵은 6-methyl morpholine-2,5-dione 및 6,6-dimethyl morpholine-2,5-dione과 L-lactide의 공중합체를 합성하여 열적 성질에 대해 보고한 바 있다.

이와같이 의료용 재료에 관한 연구가 활발히 진행됨에 따라 이에 대한 총설도 많이 발표된 바 있다.^{36~40} 이에 본 총설에서는 흡수성 봉합사, 방출조절성 의약지지체, 골접합재, 인공피부 등으로 의학분야에서 실제 사용되거나 그 연구가 활발히 진행되고 있는 의료용 생분해성 고분자의 생체분해성, 생체적합성, 생체용용성 및 새로운 생분해성 고분자 개발에 대하여 살펴보고자 한다.

2. 고분자의 생체분해성

2.1 가수분해성

고분자의 생체분해는 보통 수화에 의해 주쇄가 가수분해됨으로써 일어난다. 이러한 가수분해성 주쇄를 가진 고분자에는 polyester, polyanhydride, poly(ortho ester), polyphosphazene, poly(amino acid) 및 콜라겐이나 키토산과 같은 천연 생분해성 고분자 등이 있다(표 1).

신체는 약 70%의 수분을 함유하고 있으므로 고분자를 생체에 이식하였을 때, 물이 고분자내로 확산되는 정도와 용해도에 따라 고분자의 분해속도가 영향을 받게된다. 이

러한 고분자의 수화에 의한 분해는 화학적인 경우와 물리적인 경우로 나누어 설명할 수 있다.⁴¹

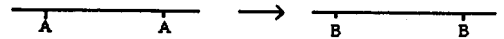
화학적인 분해 메카니즘에는 네가지 형태가 있다(그림 1). Type I은 고분자 주쇄에 가수분해될 수 있는 결합이 포함되어 있는 경우로 주쇄가 가수분해되어 끊어짐으로써 고분자는 저분자량의 물에 용해되는 물질로 바뀌게 된다. Type II는 고분자 측쇄의 소수성기가 가수분해와 이온화에 의해 친수성기로 바뀌어져서 고분자가 용해되는 경우이다.

Type I:



X : Labile backbone bonds

Type II:



A : Hydrophobic side group

B : Hydrophilic side group

Type III:



Y : Crosslinks

그림 1. 고분자의 분해 형태.

표 1. 생분해성 고분자의 종류 및 성질

고 분 자	분해 메카니즘		
	화학적	물리적	친수 및 소수성
• Aliphatic polyester			
Polyglycolide	Type I	Homogeneous	Hydrophobic
Poly(DL-lactide)	Type I	Homogeneous	Hydrophobic
Poly(L-lactide)	Type I	Homogeneous	Hydrophobic
Poly(δ -valerolactone)	Type I	Homogeneous	Hydrophobic
Poly(ϵ -caprolactone)	Type I	Homogeneous	Hydrophobic
Polyhydroxybutyrate	Type I	Homogeneous	Hydrophobic
• Polyanhydrides			
Poly[bis(p-carboxyphenoxy) propane anhydride]	Type I	Heterogeneous	Hydrophobic
Poly(carboxy phenoxyacetic acid)	Type I	Heterogeneous	Hydrophobic
Poly(carboxy phenoxyvaleric acid)	Type I	Heterogeneous	Hydrophobic
• Polyphosphazenes			
Aryloxyphosphazene polymer	Type I	Homogeneous	Hydrophobic
Amino acid ester system	Type II/I	Homogeneous	Hydrophilic
• Poly(ortho esters)	Type I	Heterogeneous	Hydrophobic
• Poly(p-dioxane)	Type I	Homogeneous	Hydrophobic
• Poly(amino acid)			
Poly(glutamic acid-co-glutamate)	Type II	Homogeneous	Hydrophilic
• Erodable hydrogels	Type III	Homogeneous	Hydrophilic
• Natural polymers			
Collagen(protein)	Type I	Homogeneous	Hydrophilic
Chitosan(polysaccharide)	Type I	Homogeneous	Hydrophilic

Type III는 가교된 고분자의 경우로 가교사슬중의 가수분해될 수 있는 부분이 끊어지면서 용해성 고분자로 바뀌는 경우이다. 마지막으로 Type IV는 위에서 언급한 세가지가 복합되어 있는 경우이다.

물리적인 고분자의 분해는 bulk상에서 일어나는 균일 분해와 표면에서 일어나는 불균일 분해로 분류된다. 균일 분해는 polyester 등의 고분자에서 가수분해에 의해 일어나며, 불균일 분해는 polyanhydride 등의 고분자 표면에서만 분해가 일어나는 경우이다. 가수분해 속도가 물이 고분자 내부로 확산되는 속도보다 빠른 경우에는 표면에서 분해가 일어나게 된다. 이러한 고분자의 가수분해에 영향을 미치는 인자로는 고분자의 결정성, 고분자구조, 용액의 pH 등이 있다.

Poly lactide의 가수분해시 말단기가 가수분해에 영향을 미치며,⁷ 물분자가 결정성 영역보다 무정형 영역에서 쉽게 확산되므로 무정형 영역이 가수분해된 후 결정성 영역에서 분해가 일어나는 것으로 알려져 있다.⁴² 또한 산성 및 중성용액에서는 수소결합이 상당히 안정한 반면 알칼리 용액에서는 분자쇄간 응집력이 약해져 쉽게 가수분해가 일어나며, 스타형 PLLA는 분자구조의 차이에 의해 선형 PLLA보다 초기분해는 느리게 일어나나 시간이 경과함에 따라 이러한 경향이 반전되는 것으로 나타났다.⁴³

Polyhydroxyalkanoate계통인 P(3HB-co-3HV)와 P(3HB-co-4HB)의 가수분해 결과 copolyester의 무게는 두달 동안 변하지 않았으나, 분자량은 시간이 경과함에 따라 감소하였고, 에스터기의 가수분해는 임의 분해로 진행되고 가수분해 속도는 조성에 따라 결정되는 것으로 나타났다.⁴⁴ 또한 P(3HB-co-3HV)의 가수분해에서는 3HV의 함량이 증가함에 따라 시료의 결정성이 감소하여 고분자의 질량감소속도가 빨라졌다.⁴⁵

흡수성 봉합사로 사용되는 poly-p-dioxanone의 가수분해에는 fiber의 모폴로지와 인장강도, 질량, 열적성질, 표면구조 등이 많은 영향을 미치나 fiber의 전체적인 분자구조는 상당히 오랫동안 유지되며, 무정형 영역의 사슬이 물에 의해 임의 분해로 끊어진 다음 결정성 영역의 사슬들이 단계적으로 분해되었다.⁴⁶

2.2 효소 분해성

고분자가 생체에 이식되면 효소는 다양한 화학적 방법으로 이식된 고분자 재료의 표면이나 얇은 표면층을 인지하게 된다. 효소분자 자체는 거대분자이기 때문에 효소가 직접 이식된 고분자에 침투하기는 어렵다. 따라서 효소는 이식된 재료의 표면이나 얇은 표면층을 공격하게 되며, 특히 고분자 재료의 표면에 뿔어나는 부분이나 갈라진 틈은 lysosome에 의해 쉽게 분해되어 phagocytosis에 의해 제거된다.^{47, 48}

저분자량의 PLA(L형의 함량이 8~98%)를 다양한 esterase를 이용하여 분해시킨 결과 특정한 효소가 고분자의

분해를 가속화 시켰다.⁴⁹ *Rhizophus delemer*에 있는 lipase는 돼지의 간에 있는 carboxylic esterase인 hog pancreas lipase나 wheat germ lipase보다 PLA분해에 더 활성을 나타냈다. 특히 이 경우에는 L형이 50%일때 효소에 의한 분해가 가장 빠르게 진행되었다. 또한 L-PLA는 pronase, proteinase K, bromelain 등의 효소에 의해서도 분해되었으며,⁵⁰ DL-PLA는 carboxylic esterase에 의해 분해가 가속화되는 것으로 나타났다.⁵¹ 최적 활성 pH가 7.5~12.0인 proteinase K를 이용한 PLA(L형이 94%)의 분해 실험에서는 pH 9.0~8.0에서는 효소활성이 유지되었으나 pH 7.5에서는 효소활성이 상당히 감소되었으며, L형이 92% 이상인 경우에는 결정성 감소에 따라 분해가 빨라졌으나 85%이하에서는 효소의 기질특이성이 감소하여 분해가 느려졌다.⁵²

*Penicillium funiculosum*에 있는 depolymerase를 이용한 PHB의 분해를 시간에 따른 용액의 pH변화로 조사해 본 결과 R-PHB의 함량이 81%이상 일때는 입체배향이 결정성보다 우세하게 분해에 영향을 미쳤으나 77% 이하에서는 결정성이 우선적으로 분해에 영향을 주었다.⁵³

3 고분자의 생체적합성

새로운 의료용 고분자재료를 개발하기 위해서는 매우 오랜 시간이 소요되며 복잡한 과정을 거쳐야만 한다. 이러한 재료 개발에 있어서 가장 중요하게 고려해야할 점은 재료의 생체적합성이다. 이러한 생체적합성을 예측하기 위한 방법으로 제안된 것^{54, 55}중에는 1) 조직반응 다양성의 표준화, 2) 이미 유용한 이식부위로 알려진 부분의 이용, 3) 적당한 살균방법의 정착화, 4) 정량적이고 재현성있는 실험방법의 사용 등이 있다. 그러나 생체에 적용하려는 고분자의 다양성과 이식 부위의 다양성으로 인하여 생체적합성을 예측하는 표준 방법을 개발하는 것은 쉬운 일이 아니다.

Poly lactide를 생체내에 이식하였을 때 일어나는 조직반응에는 조직구, 림프구, 혈장세포, 대식세포, 호산구, 유립구 등이 관계된다고 보고되었다.^{56~61} 또한 poly(α -hydroxy acid)도 형태와 이식부위에 관계없이 일반적으로 좋은 생체적합성을 갖는 것으로 알려졌다.⁶²

Poly lactide와 polyhydroxybutyrate/valerate(PHB/VB)를 6개월간 쥐의 피하조직에 이식해 본 결과 조직내성이 좋은 것으로 판명되었다. 이식된 고분자는 침착되는 콜라겐이 많아지면서 분해되었으며 이식후 3개월이 지났을 때 poly lactide보다 PHB/VB에서 조직 반응이 약간 더 일어났으나 6개월 후에는 비슷하였다. Poly lactide에서는 초기분자량이 작을수록 분해속도가 증가하였으며, 분해가 진행되면서 결정성 영역과 무정형 영역에서의 분해속도가 달라서 각 영역의 분포가 변하여 분자량분포는 이중분포로 나타났

다. PHB/VA고분자에서는 VA함량이 많을수록 분해속도가 빨라졌다.

의료용으로 사용하기 위한 생분해성 고분자 재료를 개발하기 위해서는 위에서 언급한 바와 같이 개발되는 재료가 생체분해성과 생체적합성을 가져야 하며 그 분해 산물이 독성을 나타내지 않아야 한다. 또한 사용목적에 따라 적절한 속도로 분해되면서 필요한 기계적 강도를 유지하여야만 한다. 이러한 점을 고려하면 생체내에서 발견되는 화학단위로 구성된 고분자를 합성하는 것이 생체적합성을 가지면서 분해 산물이 독성을 띄지 않을 것으로 예상된다. 체내 대사 작용중 아세탈 CoA의 아세탈 부분이 이산화탄소와 물로 완전히 산화되는 Krebs회로의 산물이 새로운 생분해성 polyester개발의 좋은 후보 물질들이다. Sung 등은 Krebs산 유도체를 이용하여 poly(1,4-butanediol succinate)(PBS), poly(1,4-butanediol dilactate succinate)(PBDS) 및 poly(1,4-butanediol dilactate 2-acetoxy succinate)(PBDAS)를 합성하여 분해 및 기계적 성질에 영향을 미치는 결정성에 대해 조사하고 *Aspergillus niger*를 이용하여 분해성을 조사한 바 있다.^{63,64} 중량평균 분자량이 6,300인 PBS는 일주일이 경과하면서 결정구조가 깨지고 삼주후에는 분해에 의해 단섬유들이 없어진 부분이 보이기 시작했다. 또한 PBS(Mw: 29,000)의 경우에도 분해양상은 비슷하게 진행되었으나 삼주까지 결정화 구조가 유지되었다. GPC를 이용하여 분자량 변화를 조사한 결과에서는 분해시간이 경과함에 따라 분자량이 감소하면서 분해산물인 저분자량 물질들의 양이 증가되었다.

4. 생분해성 고분자의 응용

4.1 흡수성 봉합사

여러 종류의 합성 흡수성 봉합사들이 특수 목적에 따른 임상분야에서 사용될 수 있도록 개발되어져 왔다. 이러한 봉합사용 물질 자체의 화학적, 물리적 성질뿐만 아니라 봉합사로써의 기능을 다한 후 조직 내부에 남아 있는 봉합사의 질량에 따라 조직 반응이 달라진다. 체내에서 기능을 다한 봉합사 잔유물이 남아있는 기간이 길어질수록 원하지 않는 조직 반응이 일어날 가능성이 많아지므로 이상적인 봉합사는 치료기간동안 충분한 인장강도를 유지하면서 원래 목적하는 기능을 수행하고, 봉합사로써의 기능이 더이상 필요없게 되면 주위 조직의 대사용량을 초과하지 않는 범위내에서 가능한 빨리 흡수되어야 한다. 그러나 섬유 구조와 분해 메카니즘간의 본질적인 관계로 인하여 그러한 이상적인 흡수성 봉합사는 존재하지 않는다. 합성 흡수성 봉합사의 가수분해는 결정성과 무정형의 비에 부분적으로 영향을 받는다. 분해는 무정형 영역에서 시작되어 결정성 영역으로 진행될 것이며 인장강도는 주로 무정형 영역의

분자사슬이 끊어짐으로써 감소하는 반면에 질량은 결정 영역의 분해에 따라 감소하게 된다. 따라서 합성 흡수성 봉합사에서 전체적으로 인장강도가 감소하는 것보다 질량이 감소하는데 더 많은 시간이 필요하다.

현재 상업적으로 사용되는 합성흡수봉합사에는 polyglycolic acid(Dexon), polyglycolide-lactide copolymer(Vicryl), polydioxanone(PDS), polyglecaprone 25(Monocryl)과 polyglyconate(Maxon) 등이 있다.

임상에서 특별한 상황을 접하게 되는 합성 흡수성 봉합사의 분해거동을 개선하기 위한 몇가지 시도가 진행되고 있다.^{22,23,65~67} 그중의 하나가 γ -방사선 요법이다. γ -선을 처리한 합성 흡수성 봉합사는 체외 및 체내에서 처리하지 않은 것보다 더 빠르게 분해되었다. 이것은 무정형과 결정성 영역에 있는 분자사슬이 모두 γ -선에 의해 끊어졌기 때문이다. 봉합사의 질량을 빠르게 감소시키는 방법으로 γ -선을 이용할 수 있으나, 원하지 않던 기계적 강도도 감소하게 된다. 최근의 보고에 의하면 플라즈마로 표면을 처리하면 고분자 표면의 젖음성이 바뀐다.^{68,69} 고분자를 통한 액체의 투과를 감소시키기 위해 다양한 유기 고분자의 표면을 테프론처럼 만들려고 불소가 함유된 glow-discharge 플라즈마법을 사용하였다. 플라즈마 처리에 의해 합성 흡수성 봉합사의 분해속도를 바꿔보려는 연구에 의하면 봉합사의 형태, 플라즈마 처리조건, 가수분해 기간 등에 따라 인장강도가 유지되는 기간이 변하는 것으로 알려졌다.⁷⁰ 또한 기존에 사용되고 있는 합성 흡수성 봉합사인 Vicryl과 Maxon을 이용하여 가수분해 기간동안 질량감소가 빨라지도록 γ -선을 처리한 결과 질량감소는 가속되었으나 원하지 않던 인장강도의 감소도 일어났으며, 표면개질을 위해 γ -선을 이용한 결과 표면이 소수성으로 바뀌면서 표면의 젖음성, 표면의 모폴로지, 고유 점도, 열적 성질이 변하여 표면층이 물과 분해의 장벽으로 작용해 질량 및 인장강도의 유지기간이 길어졌다.⁷¹ 따라서 플라즈마의 표면처리 정도와 γ -선의 양을 조절하면 이상적인 질량감소와 인장강도를 낮출수 있는 합성 흡수성 봉합사를 개발할 수 있을 것으로 기대된다.

4.2 약물 방출 조절용 재료

의약 방출용 제재로써의 고분자 재료는 주로 외과적인 절개를 치료하기 위해서 개발되어 왔다. 생분해성 고분자를 약물 방출을 조절하기 위한 매트릭스로 이용하면 약물 방출속도는 약의 자체 성질에 덜 의존하게 되고 시간에 따라 일정한 속도로 약물이 방출될 수 있다.^{72~76} 약물 방출용 매트릭스의 한 형태로 고분자 microsphere를 이용하는데 이 경우 microsphere의 크기, 표면적, 다공성 등의 모폴로지에 관련된 성질들이 microsphere로 부터 약물이 방출되는데 영향을 미치며 이외에도 약물과 microsphere를 구성하는 고분자의 물리화학적 성질이 방출속도와 관련이 있는 것으로 알려졌다. 생체내에 이식되어서 생체분해성과 생

체적합성을 나타내는 고분자들은 악성신경교종, Alzheimer병, Parkinson병, 부종 등을 치료하기 위한 약물 방출용 매트릭스로 사용하기 위해 개발되고 있으며, 도파민, 베타네콜, 텍사메타손, 아세틸코린, 항생제, LH-RH작용약 및 멧가지 항종양제 등에 대해서는 서방형제제가 개발되었다. 또한 생분해성 의료용 고분자를 이용하여 헤파린이나 cortisone acetate의 방출을 조절하고, 녹내장 치료와 눈의 유리체액의 약물전달용으로 평가중에 있으며,⁷⁷ 화학요법제의 방출을 조절하여 머리나 목암 치료제 개발⁷⁸이 임상적으로 시도되고 있다. 고분자 microsphere를 이용한 신경 성장 인자의 지속적인 방출에 관한 연구가 최근에 발표된 바 있으며,⁷⁹ 이것이 개발되면 미래에는 말초신경재생을 위한 수단이 제공될 수 있을 것이다. 이러한 의약 방출용 고분자 매트릭스의 재료로 polyester 계통의 poly(lactide-co-glycolide), polylactide 및 공중합체, poly(ortho ester), polyanhydride, poly(iminocarbonate) 등이 관심의 대상이 되고 있다.

4.3 인공 잠막

혈관이나 신경, 간, 장 등의 기관과 같은 생체조직은 점막이나 장막으로 덮혀 있어서 각각 독립적으로 기능을 수행할 수 있다. 이러한 점막이나 장막에는 체벽막이나 흉강의 기관막, 두정부의 복막, 복강의 장간막 등이 있다. 외과 수술이나 장막으로 덮혀 있는 신체 부위가 염증으로 감염되면 부위의 크기에 상관없이 조직간에 유착이 일어난다. 이러한 조직간의 유착은 신체의 특별한 부위 뿐만 아니라 전체 생체 조직에서 관찰될 수 있는 현상이다. 따라서 생체 조직간의 유착은 외과 분야에서 아주 심각한 문제로 대두되고 있다. 정형외과 분야에서 화농성이나 류마티즘 관절염과 같은 만성적인 관절염, 임질성이나 결핵성 및 골절이나 접질립 같은 관절의 손상에 의해 관절을 구성하는 뼈의 표면에 강직성을 유발하여 관절의 유동성을 제한한다. 선천적인 척골 유착증은 분리된 뼈들이 자주 재유착되어 외과적인 수술로 고치기가 어렵다.

위에서 언급한 바와 같이 생체기관의 유착은 크기에 관계없이 외과분야에서 관찰된다. 유착은 수술이나 수술후의 세균에 의한 감염, 전염이나 합병증에 수반되어 기계적이거나 화학적인 생체기관의 자극 등의 여러 원인에서 일어날 수 있다. 생체기관간의 수술후의 유착을 막기위한 일상적인 유착 방지제인 파라핀액이나 콘드로이틴 황산염 및 우레아는 그 기능성을 발휘하는 기간이 짧아서 충분한 효과를 나타내지 못한다. 반면에 수술후의 유착방지제로 poly(tetrafluoroethylene) 등의 합성고분자막을 이용하면 몸속의 이물질로 계속 남아있게 되어 재수술을 통해 제거해야만 한다. 따라서 유착방지제로 사용할 수 있는 물질은 생체적합성을 가지며 유연한 필름의 성형이 쉽고 조직사이의 붉은 산성 용액에서 용해되며 상처치료를 가속시킬 수 있는 것이어야 하는데 키틴이나 그 유도체가 좋은 후보 물질이다.

상처를 치료하는데 민간요법으로 키틴이 포함된 물질을 사용한 것은 잘 알려진 일이다. 그러나 상처치료에 키틴을 이용한 과학적인 연구는 1970년대 이후에 시작되었다.⁸⁰ 갑각류의 껍질이나 곰팡이의 균사에서 얻은 키틴을 상처치료에 사용했을 때 키틴을 사용하지 않는 경우보다 상처치료효과가 훨씬 좋았는데 이는 감염된 세포에서 나오는 lysozyme의 활성에 의해 키틴을 N-acetyl-D-glucosamine으로 분해하여 방출하면서 생체 치료에 이용하는 것으로 제안되었다. 키틴이나 키틴유도체들은 생리활성을 가지며 상처치료과정에 중요한 역할을 하는 대식세포에 영향을 주는 것으로 알려졌다.⁸¹

키틴은 글루코오스 단위에 강한 미셀구조를 이루는 아세틸 아미노기가 있고 분자내, 분자간의 수소결합으로 인해 용매에 대한 저항성이 커서 응용분야에 많이 이용되지는 못하고 있다.⁸² 따라서 생체고분자 등으로 사용하기 위해 α -키틴에 에스테르기를 포함하는 탄소수가 다른 알킬기를 치환시킨 키틴 유도체의 합성 등의 키틴 개질화 연구들이 진행되고 있다.^{83, 84}

4.4 골접합제 및 연골 치료용 재료

골절된 골격뼈를 접합하기 위한 판이나 나사로 금속기구를 이용하고 있다. 이러한 금속재료는 체내에서 부식되거나 느슨해져서 기능을 상실하기 전에 제거해야 하며 금속재료는 매우 딱딱하여 접합용 판아래에 골다공증을 유발하고 판 끝 부위가 부서질 수도 있다. 이러한 단점을 보완하기 위해서 골접합재료로 생분해성 고분자를 이용하려는 연구가 활발히 진행되고 있다.^{18, 85}

Poly(β -hydroxybutyrate), poly(ϵ -valerolactone), poly(ρ -dioxanone) 그리고 poly(amino acid) 등과 같은 많은 생분해성 물질들이 골접합제로 고려되었으나 임상에서 실제로 사용되는 것은 적당한 기계적 강도, 생체적합성, 적절한 분해성 및 가공성 때문에 PLLA와 PGA 및 그 공중합체들이다.

일반적으로 PGA를 이용한 골접합제(나사)는 6주가 지나면 기계적 강도를 잃게 된다. 그러나 망상조직뼈의 골절을 치료하는데는 이정도 기간동안만 강도를 유지해 주어도 충분하다.⁵ 어깨관절을 고정하는데는 기계적 강도가 2~3개월 유지되는 장치가 필요하나, PGA는 보통 6주만에 분해되므로 어깨 관절 고정용으로는 부적합하다. 반면에 PGA에 비해 소수성이고 유리전이 온도가 높아서 분해되는데 수개월에서 수년이 걸리는 PLA는 이러한 목적을 위한 좋은 후보물질이다. 생분해성 PLA로 제조된 봉합사와 핀, 나사를 이용하여 하악골절을 성공적으로 치료하였으며 이때 일어나는 PLA재료의 조직 반응성에 대한 보고가 있고,⁸⁶ PLLA의 초기 인장강도를 향상시켰을 때 PLLA는 인산완충용액에서 12주간 담궈둔 후에도 강도를 잘 유지하였다.⁸⁷ 현재 골접합제로 사용하기 위한 고강도 PLLA개발에 대한 연구가 진행되고 있다.

또한 연골 세포는 자체 회복능력이 조금 밖에 없어서 아 연골관에 표면적인 연골 결손이 생겨도 정상적인 관절연골 에는 혈관이 없어서 충분히 치료가 되지 않는다. 아연골을 따라 침투한 연골 손상은 유리질 연골에 비해 기계적인 강 도가 매우 떨어지는 섬유 연골을 이용하여 제한된 범위에서 치료하고 있으나 한번 손상된 관절은 관절염이 재발될 소 지가 있다. 연골이 손상된 많은 환자들의 치료를 개선하기 위해 연골 세포를 분리하여 체외에서 PGA고분자에서 증식 시킨 후 체내에 이식시키고자 하는 연구가 시도되고 있다.⁸⁸ 이런 방법을 이용하게 되면 1) 최소한의 donor세포만 요구되며 2) 틀을 특별하게 디자인 할수 있고 3) 세포와 고분자간의 조립을 화면으로 보면서 이식할 수 있다는 잇 점이 있다.

4.5 인공 피부

신체의 넓은 부위가 3도 화상을 입었을 때 피부를 재생 시키는 것이 임상분야에서의 주된 관심사이다. 초기 상처 치료가 매우 중요하기는 하지만 상피성의 회복은 단지 부 분적인 해결책일 뿐이다. 기능적으로 또한 미용적으로 수 용할 수 있는 피부로 대체되기 위해서는 피부조직이 성공 적으로 회복되어야만 한다.⁸⁹ 새로운 피부조직의 형성을 향 상시키기 위해 피부재생을 위한 주형으로 피부유사물질을 사용하는 시도들이 있었다. 처음에는 피부 구성성분에 근 거하여 콜라겐과 같은 단백질을 선택하였다.⁹⁰ 그러나 상처부위에 콜라겐을 사용하였을 때는 상처부위의 주변 세 포들로부터 방출된 collagenase에 의해 형태가 빠르게 변 형되었다. 따라서 이러한 물질은 기계적 안정성이 부족하고 상처부위에서의 내구력도 불충분한 것으로 나타났다. 콜라 겐을 탄닝하면 안정성은 증가되나 분해중 가교 콜라겐으로 부터 탄닝제가 침출되므로 넓은 상처부위에 사용하기에는 적당치가 않다.⁹¹ 합성 고분자에 대한 연구가 진행됨에 따 라 의료용으로 사용될 수 있는 물질들이 개발되었고 생분 해성 합성고분자를 이용하여 표피세포의 지지체 역할을 하 며 재생조직의 틀로 사용될 수 있는 이중층 매트릭스가 개 발되었다.^{92,93} 매트릭스의 주성분은 poly(ethylene oxide) : poly(butylene terephthalate) 공중합체와 탄성을 띤 segmented polyether/ester이다. 매트릭스는 이런 공 중합체로 만들어진 조밀한 윗층과 같은 공중합체나 PLLA 로 만들어진 다공성의 아랫층으로 되어 있다. 초기 연구에서 매트릭스 윗층에서 표피의 각질세포가 자랄 수 있으며 매트릭스 자체도 적절한 기계적 성질을 가지는 것으로 밝 혀졌다. 이러한 공중합체는 인조고막 등 몇가지 의학적인 응용을 위해 연구중에 있다.

5. 맺음말

이상에서 기술한 바와 같이 수화, pH, 고분자의 구조,

결정성, 모폴로지, 소수성 및 친수성, 입체 배향, 인장강 도, 효소 등의 여러 인자가 고분자의 생체분해성에 영향을 미치며, 생체에 적용된 고분자는 혈액 응고와 독성 등의 부작용을 일으키지 않는 생체적합성을 가져야 한다. 의료용 생분해성 고분자는 위에서 예를 든 바와 같이 흡수성 봉합 사, 약물 방출 조절용 지지체, 인공 장막, 골접합재, 인공 피부 및 그의 여러 분야에서 사용되고 있거나 사용을 위해 개발중에 있다. 의료용 생분해성 고분자를 개발하기 위해 서는 위에서 언급한 여러 가지점을 고려하여, 앞으로도 계 속 많은 연구와 노력이 필요하다.

참 고 문 헌

1. S. W. Kim, R. V. Petersen, and J. Feijen, in "Drug Design", E. J. Ariens, Ed., Academic Press, New York, 10, 193 (1980).
2. R. Langer and N. Peppas, *J. Macromol. Sci.-Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **C23**, 61 (1983).
3. M. Vert, F. Ohabot, and P. Christel, *Macromol. Chem. Suppl.*, **5**, 30 (1981).
4. D. L. Wise, D. J. Trantalo, R. T. Marino, and J. P. Kitchell, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1**, 19 (1987).
5. S. Vainionpaa, P. Rokkanen, and P. Tormala, *Prog. Polym. Sci.*, **14**, 679 (1989).
6. M. Vert, *Makromol. Chem., Makromol. Symp.*, **6**, 109 (1986).
7. J. W. Leenslag, A. J. Pennings, R. R. M. Bos, F. R. Rozema, and G. Boering, *Biomaterials*, **8**, 70 (1987).
8. A. U. Daniels, M. K. O. Chang, K. P. Andriano, and J. Heller, *J. Appl. Biomater.*, **1**, 57 (1990).
9. E. Nyilas, *U. S. Patent*, 4,481, 353 (1984).
10. S. D. Park, I. K. Kang, K. H. Kim, Y. M. Lee, and Y. K. Sung, *Polymer(Korea)*, **18**(5), 868 (1994).
11. R. A. Casper, B. S. Kelley, R. L. Dunn, A. G. Potter, and D. N. Ellis, *Polym. Mater. Sci. Eng.*, **53**, 497 (1985).
12. S. Vainionpaa, J. Kilpikari, J. Laiho, P. Helevirta, P. Rokkanen, and P. Tormala, *Biomaterials*, **8**(1), 46 (1987).
13. K. W. Leong, B. C. Brott, and R. Langer, *J. Biomed. Mater. Res.*, **19**, 941 (1985).
14. S. Gogolewski, A. J. Pennings, E. Lommen, C. R. H. Wild-vuur, and P. Nieuwenhuis, *Makromol. Chem. Rapid Comm.*, **4**, 213 (1983).
15. S. J. Holland, B. J. Tighe, and P. L. Gould, *J. Controlled Release*, **4**, 155 (1986).
16. S. H. Hyon, K. Jamshidi, and Y. Ikada, "Polymer as Biomaterials", S. W. Shalaby, A. S. Hoffman, B. D. Ratner, T. A. Horbett, Eds., Plenum Press, New York, 51 (1985).
17. K. W. Leong, "Synthetic Bioerodible Polymer Drug System", P. J. Tarcha Eds. CRC Press, Florida (1991).
18. D. K. Gilding and A. M. Reed, *Polymer*, **20**, 1459 (1979).
19. F. Charbot, M. Vert, S. Chapelle, and P. Granger, *Polymer*, **24**, 53 (1983).
20. B. Kalb and A. J. Penning, *Polymer*, **21**, 607 (1980).
21. C. C. Chu, *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 759 (1981).
22. C. C. Chu and N. D. Campbell, *J. Biomed. Mater. Res.*, **16**, 417 (1982).
23. C. C. Chu and D. F. Williams, *J. Biomed. Mater. Res.*, **17**, 1029 (1983).
24. C. C. Chu, *Polymer*, **26**, 591 (1985).

25. A. M. Reed and D. K. Gilding, *Polymer*, **22**, 494 (1981).
26. R. M. Ginde and R. K. Gupta, *J. Appl. Polym. Sci.*, **33**, 2411 (1987).
27. D. F. Williams, *Eng. Med.*, **10**, 5 (1981).
28. Y. Imanishi, "Ring-Opening Polymerization", K. J. Ivin and T. Saegusa, Eds., Elsevier, England, 523 (1984).
29. M. Szwarc, *Adv. Polymer Sci.*, **4**, 1 (1965).
30. M. Goodman and E. Peggion, *Pure Appl. Chem.*, **53**, 699 (1981).
31. H. Sekiguchi, *Pure Appl. Chem.*, **53**, 1689 (1981).
32. S. W. Shalaby and D. F. Koemel, *Chem. Abstr.*, **99**, 200560 (1983).
33. J. Helder, F. E. Kohn, S. Sato, J. W. Berg, and J. Feijen, *Makromol. Chem. Rapid Comm.*, **6**, 607 (1985).
34. N. Yonezawa, F. Toda, and M. Hasegawa, *Makromol. Chem. Rapid Comm.*, **6**, 607 (1985).
35. D. K. Song, K. H. Park, and Y. K. Sung, *J. Korea Soc. Med. Bio. Eng.*, **9**, 225 (1988).
36. X. Zhang, M. F. A. Goosen, U. P. Wyss, and D. Pichora, *J. Macromol. Sci.-Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **C33**(1), 81 (1993).
37. K. D. Ahn, I. C. Kwon, and Y. H. Kim, *Polymer(Korea)*, **11**(2), 97 (1987).
38. H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **9**(6), 469 (1985).
39. G. E. Zaikov, *J. Macromol. Sci.-Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **C25**(4), 551 (1985).
40. G. S. Kumar, V. Kalpagam, and U. S. Nandi, *J. Macromol. Sci.-Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **C22**(2), 225 (1982-83).
41. J. Heller, *Biomaterials*, **1**, 51 (1980).
42. R. L. Kronenthal, "Polymers in medicine and Surgery", Polymer Science and Technology, V8, Plenum Press, 114 (1974).
43. S. H. Kim, Ph. D. Thesis (1992).
44. Y. Doi, Y. Kanesawa, M. Kunioka, and T. Saito, *Macromolecules*, **23**, 26 (1990).
45. N. D. Miller and D. F. Williams, *Biomaterials*, **8**, 129 (1987).
46. H. L. Lim, C. C. Chu, and D. Grubb, *J. Biomed. Mater. Sci.*, **27**, 153 (1993).
47. D. F. Williams, *J. Bioeng.*, **1**, 279 (1977).
48. T. N. Salthouse, *J. Biomed. Mater. Res.*, **10**(2), 197 (1976).
49. H. Fukuzaki, M. Yoshida, M. Asano, and M. Kumakura, *Eur. Polym. J.*, **25**(10), 1019 (1989).
50. D. F. Williams, *Eng. Med.*, **10**(1), 5 (1981).
51. K. Makino, M. Arakawa, and T. Kondo, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**(3), 1195 (1985).
52. M. S. Reeve, S. P. McCarthy, M. J. Downey, and R. A. Gross, *Macromolecules*, **27**, 825 (1994).
53. J. E. Kemnitzer, S. P. McCarthy, and R. A. Gross, *Macromolecules*, **25**, 5927 (1992).
54. D. L. Coleman, R. N. King, and J. D. Andrade, *J. Biomed. Mater. Res. Symp.*, **5**, 65 (1974).
55. S. J. Gourlay, R. M. Rice, A. F. Hegyeli, C. W. R. Wade, J. G. Dillon, H. Jaffe, and R. K. Kulkarni, *J. Biomed. Mater. Res.*, **12**, 219 (1978).
56. D. E. Cutright, E. E. Hunsuck, and J. D. Beasley, *J. Oral Surg.*, **29**, 393 (1971).
57. J. M. Brady, D. E. Cutright, R. A. Miller, G. C. Battistone, and E. E. Hunsuck, *J. Biomed. Mater. Res.*, **7**, 155 (1973).
58. T. Nakamura, S. Hitomi, S. Watanabe, Y. Shimizu, K. Jamshidi, S. H. Hyon, and Y. Ykada, *J. Biomed. Mater. Res.*, **23**, 1115 (1989).
59. J. M. Schakenraad, P. Nieuwenhuis, M. J. Hardonk, I. Moleenaar, J. Helder, P. J. Dijkstra, and J. Feijen, *J. Biomed. Mater. Res.*, **23**, 1271 (1989).
60. R. R. M. Bos, F. R. Rozema, G. Boering, A. J. Nijenhuis, A. J. Pennings, A. B. Verwey, P. Nieuwenhuis, and H. W. B. Jansen, *Biomaterials*, **12**, 32 (1991).
61. Y. Matsue, T. Yamamoto, M. Oka, Y. Shikinami, S. H. Hyon, and Y. Ikada, *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**, 1553 (1992).
62. G. Gogolewski, M. Jovanovic, S. M. Perren, J. G. Dillon, and M. K. Hughes, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 1135 (1993).
63. D. K. Song, J. S. Lee, and Y. K. Sung, *Polymer(Korea)*, **17**, 710 (1993).
64. D. K. Song, and Y. K. Sung, *J. Appl. Polym. Sci.*, in press.
65. D. F. Williams and C. C. Chu, *J. Appl. Polym. Sci.*, **29**, 1865 (1984).
66. C. C. Chu and M. Louis, *J. Appl. Polym. Sci.*, **30**, 3133 (1985).
67. D. F. Koemel, D. D. Jamiolkowski, S. W. Shalaby, and R. S. Bezwada, *U. S. Patent*, 4,649,921 (1987).
68. I. H. Loh, *Polym. Mater. Sci. Eng.*, **56**, 227 (1987).
69. I. H. Loh, M. Klausmer, R. E. Cohen, and R. F. Baddour, *Polym. Eng. Sci.*, **27**, 861 (1987).
70. I. H. Loh, H. L. Lin, and C. C. Chu, *J. Appl. Biomater.*, **3**, 131 (1992).
71. L. Zhang, C. C. Chu, and I. H. Loh, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 1425 (1993).
72. A. Kishida, J. B. Dressman, S. Yoshioka, Y. Aso, and Y. Takeda, *J. Controlled Release*, **13**, 83 (1990).
73. M. P. Redmon, A. J. Hickey, and P. P. Deluca, *J. Controlled Release*, **9**, 99 (1989).
74. S. Benita, J. P. Benoit, F. Puisieux, and C. Thies, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1721 (1984).
75. R. Bodmeier and J. W. McGinity, *Pharm. Res.*, **4**, 465 (1987).
76. R. Jalil and J. R. Nixon, *J. Microencapsulation*, **6**, 473 (1989).
77. S. F. Bernatchez, A. Merkli, T. L. Minh, C. Tabatabay, J. M. Anderson, and Robert Gurny, *J. Biomed. Mater. Res.*, **28**, 387 (1994).
78. C. Fournier, B. Hecquet, P. Bouffard, et al., *Cancer Res.*, **51**, 5384 (1991).
79. P. J. Camarata, R. Suryanarayanan, D. A. Turner, et al., *Neurosurgery*, **30**, 313 (1991).
80. L. L. Balassa, *U. S. Patent*, 3,903,268 (1975).
81. J. Allen and J. F. Prudden, *Am. J. Surg.*, **112**, 888 (1966).
82. K. Kaifu, N. Nishi, T. Komai, and O. Somorin, *Polym. J.*, **12**, 241 (1981).
83. S. J. Kim, Y. M. Lee, Y. K. Sung, I. K. Kang, and Y. H. Park, *J. Korean Ind. & Eng. Chemistry*, **4**(4), 785 (1993).
84. Y. M. Lee, S. S. Kim, S. J. Kim, Y. K. Sung, I. K. Kang, and T. I. Son, *J. Korean Ind. & Eng. Chemistry*, **4**(2), 403 (1993).
85. A. M. Reed and D. K. Gilding, *Polymer*, **22**, 494 (1981).
86. D. E. Cutright, E. E. Hunsuck, *J. Oral Surg.*, **29**, 393 (1971).
87. D. C. Tunc and B. Jadhav, *Progress in biomedical polymers*, C. G. Gebelein and R. L. Dunn, Ed., Plenum Press, New York, 1990, 5239.
88. L. E. Freed, J. C. Marguis, A. Nohria, J. Emmanuel, A. G. Mikos, and R. Langer, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 11 (1993a).
89. I. V. Yannas and J. F. Burke, *J. Biomed. Mater. Res.*, **14**, 65 (1980).
90. S. T. Boyce and J. F. Hansbrough, *Surgery*, **103**, 421 (1988).
91. M. Chvapil, *J. Biomed. Mater. Res.*, **16**, 245 (1982).
92. G. J. Beumer, D. Bakker, C. A. van Blitterswijk, and M. Ponc, *Biomaterials*, **14**, 598 (1993).
93. D. Bakker, C. A. van Blitterswijk, S. C. Hesseling, W. T. Daems, and J. J. Grote, *J. Biomed. Mater. Res.*, **24**, 669 (1990).