

## 천연고분자 분해성 필름의 생체적합성 연구

황성규·이기창<sup>†</sup>·임국환\*

명지대학교 화학공학과, \*고려대학교 보건대학 보건행정과  
(1999년 7월 31일 접수, 1999년 9월 9일 채택)

### Biocompatibility of Biodegradable Films by Natural Polymers

Sung Kwy Hwang, Ki Chang Lee<sup>†</sup>, and Kook Hwan Rhim\*

Department of Chemical Engineering, Myong Ji University, Kyonggi 449-728, Korea

\*Department of Health Administration, Korea University, Seoul 136-701, Korea

(Received July 31, 1999; accepted September 9, 1999)

**요약:** 최근에 생분해성 고분자를 이용한 의료용재료로의 응용에 대한 관심이 고조되고 있다. 본 연구에서는 천연고분자(xanthan, locust bean, guar gum, chitosan 및 algin)를 생체재료로 사용할 목적으로 용액주조법에 의하여 분해성 필름을 제조하였다. 천연고분자로부터 제조한 생체재료의 가능성을 피부이식제로서 생체적합성 측정에 의하여 평가하였다. 이들을 실험동물의 등부위에 피하 삽입하여 필름의 시간에 따른 구조적, 중량적 변화와 랫드의 혈액학적 변화를 측정하여 생체적합성을 연구하였다. 랫드에 대한 테스트결과 locust bean과 guar gum은 삽입 24시간, 48시간 후 조직에서의 생체 이물반응에 의한 생체 부적합성을 나타내었으며, 일부 천연고분자로부터 제조한 분해성 필름은 단기간의 이상적인 생체재료로서의 가능성을 나타내었다.

**Abstract:** Recently there has been an explosion of interest in the topic of biodegradable polymers for medical applications. In this study, films were prepared by solution casting method using natural polymers (xanthan, locust bean, guar gum, chitosan and algin) as biomaterials. Biocompatibility of films prepared from natural polymer as a skin implant was evaluated. These biodegradable films were subcutaneously implanted in the back of rats and their biodegradability was investigated by the evaluation of changes in structure, film weight and hematology as a function of time for the biotransformation. The result of rats test showed that locust bean and guar gum induced some suspects of non-biocompatibility in the tissue by foreign body reaction 24 and 48 hrs after implantation. These results showed the potential of partial biodegradable films prepared from natural polymer for ideal skin biomaterials at short period.

**Keywords:** biocompatibility, biomaterial, natural polymer, biotransformation

### 1. 서 론

식생활 및 의료시설의 확충에 따라 국민보건과 관련된 의료산업은 계속적으로 발전하고 있다. 이에 따라 의료산업의 필수 소재인 생체재료의 발전은 더욱 요구되고 있으며, 이들은 고분자, 금속재료, 생체공학 및 의약품에 이르기까지 광범위하게 응용할 수 있다. 환자의 질환 중에 수술이나 약리적으로 치유가 불가능하고 이식 등의 입상에 있어서 한계가 있는 인체장기를 용이하게 인공장기로 대체하려는 연구들이 최근에 널리 진행되고 있으며 약학, 의학 및 화학공학에서의 생체재료 응용은 고분자, 금속, 요염재료와 함께 생체공학 및 서방성제제의 이용에 이르기까지 광범위하게 응용이 되고 있다[1-3]. 의료목적으로 사용될 재료는 사용기간 또는 사용후에도 인체에 독성이 없고 안전하며 생체적합성이 있어야만 한다[4]. 이들 재료를 의료용으로서 응용하기 위한 여러 성질 중에서 기본조건은 생체적합성, 멸균성, 적당한 기계적·물리적 성질 및 성형 가공성이 좋아야 한다는 것이다[5].

손상된 조직의 치료를 위하여 생분해성 재료를 사용하게 되면 만성적인 항체반응이 감소하여 치료기간 중의 합병증 발생이 줄어들 것이며 조직의 재생에 도움을 주는 장점도 있다. 이러한 재료는

치료기간동안 생체내에서 물리화학적 안정성을 유지해야 하나 치료속도와 재료의 분해속도가 일치하지 않아서 이러한 문제점을 개선하려는 연구들이 진행되고 있다[6-9]. 즉, 특정 재료를 생체 내에 이식시켰을 때 대부분의 경우에는 생체 거부반응이 일어나고 이로 인해 인체내의 부작용이 생기거나, 인공장기 표면에 여러 단백질이나 혈액 구성성분들이 흡착됨으로써 본래의 목적이었던 인공장기의 기능이 시간이 경과함에 따라 저하되게 된다[10,11]. 일반적으로 생체적합성은 두 가지로 나누어서 혈액적합성과 조직적합성으로 구분되는데 혈액적합성은 생체에서 혈전형성을 최소화할 수 있는 재료를 일컬으며, 조직적합성은 생체에서 주변 조직과 친화성을 가지며 거부반응을 나타내지 않는 재료를 의미한다[12]. 생체재료는 결정성, 수화, 분자량 및 형태 등의 성질과 pH 및 효소 등의 생체내의 복잡한 여러 인자에 영향을 받으며, 특히 재료를 사용할 경우, 장애가 되는 것은 비분해성 재료가 이물질로서 체내에 잔존하므로 자기방어를 위하여 일으키는 생체내 이물반응이다. 이와 같은 이물반응을 피하기 위해서는 재료가 목적달성 후 신속히 분해되어 생체 내 흡수 또는 배설되는 것이 바람직하다. 그러기 위해서는 생체재료가 혈액응고와 독성 등의 부작용을 일으키지 않는 조직 및 혈액 적합성 그리고 안정성을 지녀야 한다.

한편, 자연자원의 개발과 재활용 측면에서 천연고분자에 대한 연구가 활발하다. 일부는 구조를 지탱하기 위하여, 촉매로서 또는 중요한 구성물을 합성하기 위하여 사용한다. 일부 천연고분자에는 항

<sup>†</sup> 주 저자 (e-mail: chang@wh.myongji.ac.kr)

암, 면역증강, 소염, 항바이러스, 혈당강화 및 항응고 작용 등의 생물활성을 갖는 것이 있으며, 이에 인간은 일부 동식물로부터 이러한 생물활성 기능을 이용하여 왔다. 예를 들면 상처를 치료하는데 민간요법으로 천연고분자인 키틴과 알긴이 포함된 물질을 사용한다는 것은 잘 알려져 있다.

본 연구에서는 천연고분자의 일종인 키틴산, 알긴과 gum류(xanthan, guar 및 locust bean)를 용액주조법에 의하여 필름형태로 제조하고 이를 실험동물인 랫드(rat)의 피하에 삽입하여 필름의 증량변화, 분해 형태 및 혈액학적 분석 등을 통한 조직과 혈액 적합성 등의 생체적합성을 연구하였다.

2. 실험

2.1. 실험 재료 및 분석 기기

천연고분자의 실험동물에 대한 조직과 혈액분석을 통한 생체적합성을 확인하기 위하여 이용한 알긴과 gum류인 xanthan, locust bean, guar gum은 Sigma사의 특급시약을 사용하였으며, 키틴산(점도: 150 cp)은 키틴(from crab shell)으로부터 제조된 Aldrich사의 제품을 사용하였다. 필름을 제조하는데 사용한 용매로서는 MILLIPORE사의 Milli-Q reagent water system을 사용하여 처리한 3차 증류수(초증류수)를 자외선으로 멸균하여 사용하였다. 필름의 생체내 삽입전후의 표면구조와 형상변화를 관찰하기 위하여 시료를 용매건조 후 gold coating(IB-5, Eiko Co., Japan)하여 RJ Lee Group사의 P-75 personal SEM을 이용하여 1000~2000배의 배율로 관찰하였으며 혈액학적 분석은 Technicon사의 H1 system 자동혈구계산기를 사용하였다.

2.2. 생체삽입 필름의 제조

필름 제조시 용매인 초증류수에 알긴, 천연 gum류 및 키틴산의 양을 일정하게 취하여 각각 용해시켰다. 이때 점성을 나타내므로 기계식 교반기를 사용하여 일정시간 동안 균일하게 용해되도록 하였으나 키틴산은 증류수에만은 용해성을 나타내지 않으므로 1.0% 초산수용액에 넣고 완전 용해시켰다. 예로서 locust bean gum 2.0 g을 취하여 초증류수 30 mL에 완전 용해시켰으며, 이때 용액상에서 점성을 나타내며 기포발생을 방지하기 위하여 가끔씩 초음파기(Branson1200, 50 Hz frequency)로 초음파반응을 시켰다. 물리적 방법인 초음파를 이용하면 가수분해에 의한 부분적인 분자량 감소를 예상할 수 있으나 본 실험에서는 평균 2시간 교반중 5분간의 일시적인 초음파 방법을 택하여 분자량 감소를 최소화시켰다. 이와 같이 얻은 겔형의 천연고분자를 필름으로 제조하기 위하여 일정 두께와 높이의 원통형 유리관 내에 일정 높이로 적가한 후 유리관 위에 이형지를 놓고서 30 °C에서 감압건조하여 두께 0.2 mm인 필름을 제조하여 이를 다시 에탄올에 침지시키고 재건조하여 사용할 때까지 데시케이터에 보관하였다.

2.3. 동물실험 및 삽입방법

본 실험은 천연고분자를 이용한 생체적합성을 확인하고자 랫드에 대한 생체내 분해실험을 실시하였으며, 삽입시킨 필름의 생체내 이물반응을 증량변화와 혈액학적 소견으로 분석하였다.

2.3.1. 실험동물 사육조건과 군 분리

랫드는 (주)대한실험동물센터에서 체중 100~150 g의 특정 병원체 부재(Specific Pathogen Free) 슛컷 SD(Sprague-Dawley)계를 분양받아서 일주일간 온도 23±3 °C, 습도 50±5%, 환기 10~15회/1일, 12시간 주기 명암 교대, 조도 150~300 Lux의 환경조건에서 적응 순화시켰으며 플라카보네이트 사육상자(280 W×400 L×1700

Table 1. Grouping of Rats for Subcutaneous Implant Experiments

Grouping	Control		Guar gum		Locust bean gum		Xanthan gum		Chitosan		Algin	
	24	48	24	48	24	48	24	48	48	72	48	72
Insertion time [hr]	24	48	24	48	24	48	24	48	48	72	48	72
No. of Rat	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7

H, mm)당 평균 체중에 대한 차이를 최소화하여 7마리씩 넣어 군 분리를 시행하여 실험하였다[13]. 먹이와 음용수 섭취는 배합사료(삼양유지 사료 Co., 탄수화물 65.6%, 지방 3.5% 이상, 단백질 22.1%, 인 0.4% 이상, 칼슘 0.6% 이상, 회분 8.0% 이하, 섬유 5.0% 이하)와 일반 수도수를 랫드에 자유로이 공급하였다. 실험에 사용한 랫드는 대조군과 천연고분자군으로 구분하였으며, 이를 Table 1에 나타내었다.

2.3.2. 천연고분자 필름의 삽입 및 제거

균일한 두께로 제조된 필름을 가로세로 각각 5.0 mm로 절단하였으며 삽입하기 전 멸균을 위하여 최소 24시간 동안 자외선으로 소독한 무균 상자에 보관하였고 수술도구는 모두 고압증기 처리하였다. 랫드는 pentobarbital-Na로 마취하였으며 등쪽 피부에 가로, 세로 2.0 cm 가량의 털을 제거하고 70% 에틸알코올로 소독한 후 멸균된 수술용 칼로 표피를 절개하였다. 대조군을 제외한 각 실험군에 필름을 피하조직에 삽입하고 멸균된 autoclip으로 봉합하였으며 실험기간 동안 소독하여 주었다. 24, 48 및 72시간 후 혈액학적 변화를 관찰하기 위하여 혈액을 채취한 다음 필름을 회수하였다. 회수한 필름은 멸균된 접시에 옮겨 가능한 한 혈액을 제거하고 24시간 건조시킨 후 건조중량을 측정하였으며 필름의 분해정도를 관찰하기 위하여 SEM을 이용하였다.

2.3.3. 관찰 및 검사항목

임상적 증상관찰로서 모든 실험동물에 대하여 매일 일정시간에 임상적 증상 및 사망 유무를 관찰하였으며 체중측정방법으로 실험군의 체중은 실험시작과 부검직전에 측정하였다. 혈액학적 검사법으로 랫드를 부검일 오전부터 절식시키고 경추탈골법으로 희생한 다음 심장에서 혈액을 채혈하였다. 혈액은 ethylenediaminetetra-acetic acid-sodium salt(EDTA-Na)로 항응고 처리하고 자동혈구계산기를 이용하여 백혈구수(WBC), 적혈구수(RBC), 혈색소량(HGB), 혈소판수(PLT), 적혈구용적(HCT), 평균적혈구용적(MCV), 평균적혈구혈색소량(MCH) 및 평균적혈구혈색소농도(MCHC)를 측정하였고 백혈구감별검사(differential counts)로서 림프구(lymphocyte), 호중구(neutrophil), 단핵구(monocyte), 호산구(eosinophil) 및 호염기구(basophil) 등을 측정하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 천연고분자 필름의 구조적 변화와 증량 변화

의약품 재료로 고분자를 사용할 경우 장애가 되는 것은 생체가 자기방어를 위하여 일으키는 이물반응이다. 장기간 체내에 삽입된 경우에는 비분해성 고분자가 이물질로서 체내에 잔존하므로 커다란 생리학적인 문제를 일으킨다. 이와 같은 이물반응을 피하기 위해서는 삽입된 고분자재료가 목적달성 후 신속히 분해되어 생체내 흡수되는 것이 바람직하다. 생체내 실험(in vivo)에서는 시료를 미립자, 필름 및 monolith 형태로 체내 주입 또는 이식시킨 후 일정

**Table 2.** Changes of Dry Weight of Natural Polymer During Implant Experiment

Materials	24 hrs		48 hrs	
	Beginning	Final	Beginning	Final
Guar gum	7.9 ± 3.7	N/E*	7.3 ± 4.1	N/E*
Locust bean gum	22.5 ± 11.8	20.6 ± 14.5	7.3 ± 3.9	N/E*
Xanthan gum	12.0 ± 5.8	N/E*	6.7 ± 5.2	N/E*
Materials	48 hrs		72 hrs	
	Start	Final	Start	Final
Chitosan	9.2 ± 2.8**	7.4 ± 1.6	9.8 ± 2.2	5.7 ± 2.5
Algin	9.5 ± 3.4	4.2 ± 1.7	14.7 ± 5.8	N/E*

Unit: mg of film

\* N/E Not Evaluated in appropriate weight

\*\* The values expressed as a mean ± SD (n = 7)

**Table 3.** Changes of Body Weight of Natural Polymer During Subcutaneous Implant Experiment

Materials	24 hrs		48 hrs	
	Beginning	Final	Beginning	Final
Controls	253 ± 27*	256 ± 31	253 ± 27	256 ± 31
Guar gum	225 ± 21.6	259 ± 23.5	231 ± 20.5	244 ± 21.8
Locust bean gum	274 ± 26.2	274 ± 26.5	257 ± 18.4	254 ± 19.2
Xanthan gum	266 ± 23.2	258 ± 24.2	249 ± 17.9	243 ± 16.7
Materials	48 hrs		72 hrs	
	Beginning	Final	Beginning	Final
Chitosan	251 ± 20.3	252 ± 23.8	252 ± 22.0	248 ± 22.2
Algin	251 ± 21.0	255 ± 23.4	250 ± 21.7	255 ± 23.4

Unit: g for rat

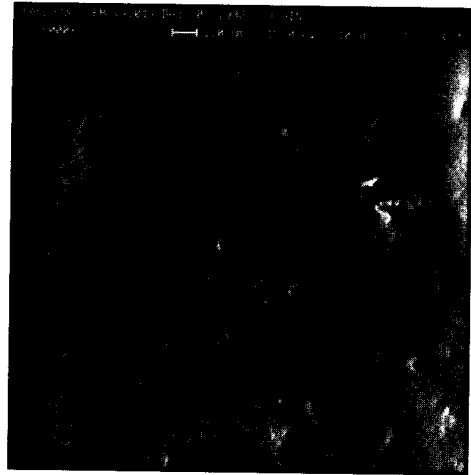
\* The values expressed as a mean ± SD (n = 7)

한 분해기간을 거쳐서 외과적 수술로 회수하거나 혈액 등의 추출을 통해서 회수하여 물리화학적 변질상태를 확인한다[14]. Table 2와 3에 나타난 것과 같이 필름삽입 실험군인 guar군의 경우 24 및 48시간 경과 후에 필름이 형체를 구분할 수 없을 정도의 겔상태로 변화되어 중량측정이 불가능하였다. Locust bean 군의 48시간 후, 알긴군 72시간 후와 xanthan군의 24 및 48시간 후 필름도 동일한 결과를 보였다. 키토산군의 경우 gum군보다는 분해속도에 차이를 나타내지만 시간에 따라 분해되는 양상을 나타내었다.

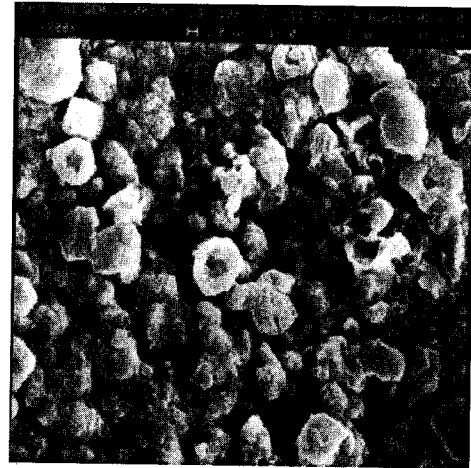
랫드에 대한 시작과 종료 체중변화에서는 locust bean, xanthan gum 및 일부 키토산군에서 체중이 감소하는 결과를 보였으나 나머지 실험군에서는 대조군과 유사한 체중변화를 나타내었다. Figure 1은 삽입전후 필름을 건조하여 표면사진을 나타낸 것인데 삽입전은 비교적 균일하지만 삽입 후 생체 분해작용에 의해 많은 기공이 생기기 시작하면서 분해가 진행되는 형태변화를 나타내고 있다.

### 3.2. 혈액학적 검사 결과

천연고분자를 이용하여 제조한 필름을 삽입한 실험군의 혈액학적 소견을 Table 4와 5에 나타내었다. Table 4에서 정상범위[15, 16]의 백혈구를  $6.6 \sim 12.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 보면, guar군은 24시간 후에는 정상범위였으나, 48시간 후에는 증가한 것으로 나타났다. 이에 대



(a)



(b)

**Figure 1.** SEM photographs of dried film of surface sectional view; (a) before and (b) after 24 hours of implant (magnifications  $\times 2000$ ).

한 백혈구 소견을 Table 5에서 자세히 살펴보면 단핵구 및 호염구가 정상범위를 벗어나 증가되어 있었다. Locust bean군에서도 24시간 후에는 정상범위를 보였으나, 48시간 후에는 증가되어 있었다. 이때의 백혈구 분포 역시 단핵구, 호산구 및 호염구가 증가한 것을 확인할 수 있었다. 이것은 locust bean과 guar gum의 일부 성분 중 생체이종의 단백질과 탄수화물이 존재하므로[17] 이들이 체내에 삽입되었을 때 생체 이물반응으로 인하여 나타난 백혈구 증가로 생각된다. 키토산군의 백혈구는 48시간 후와 72시간 후에는 정상범위였으나 48시간 후 단핵구가 증가하여 72시간 후까지 지속되었다. 이와 같은 단핵구의 증가는 백혈구 중에서 가장 크고 운동성이 있으며 대식세포(macrophage)중의 일부 성분인 단핵구가 혈관 외로 나가서 피부에 삽입된 이물질의 처리기능을 수행하기 위하여 증가된 것이라 할 수 있다[18]. 알긴군에서는 백혈구 분포가 비교적 정상범위에 있는 것으로 판단되었으며, xanthan군에서 24시간 후의 백혈구는 정상범위보다 다소 낮은 수치를 보였으나 48시간 후의 백혈구는 정상범위보다 높은 결과를 나타내었다. 혈소판수(PLT)는 각 실험군에서 모두 증가하였는데 이는 실험을 위하여 실시한 외과적 수술로 혈액응고 촉진작용에 의한 혈소판 수의 증가라고 생각된다.

**Table 4.** Changes of Number of Hematological Components During Subcutaneous Implant for Biodegradable Films

Time	Group	WBC [ $\times 10^3/\mu\text{L}$ ]	RBC [ $\times 10^6/\mu\text{L}$ ]	HGB [g/dL]	HCT [%]	MCV [fL]	MCH [pg]	MCHC [g/dL]	PLT [ $\times 10^3/\mu\text{L}$ ]
	Standard	6.6~12.6	6.7~9.75	13.4~15.8	44.4~50.4	49.8~69.8	14.3~22.0	26.2~35.4	150~450
after 24 hrs	controls	6.69 $\pm$ 2.32	7.33 $\pm$ 2.35	15.3 $\pm$ 3.4	49.7 $\pm$ 8.5	67.8 $\pm$ 12.4	20.9 $\pm$ 6.3	30.8 $\pm$ 5.7	415 $\pm$ 112
	Guar	7.68 $\pm$ 3.11	6.84 $\pm$ 2.12	14.5 $\pm$ 4.6	46.5 $\pm$ 7.8	67.9 $\pm$ 14.6	21.2 $\pm$ 7.4	31.3 $\pm$ 6.2	766 $\pm$ 212
	Locust	6.79 $\pm$ 3.56	7.30 $\pm$ 2.54	14.4 $\pm$ 3.2	46.8 $\pm$ 6.4	64.1 $\pm$ 12.4	19.8 $\pm$ 5.7	30.8 $\pm$ 5.8	679 $\pm$ 145
	Xanthan	5.19 $\pm$ 2.04	6.70 $\pm$ 2.72	14.3 $\pm$ 3.6	45.7 $\pm$ 6.1	68.2 $\pm$ 13.8	21.4 $\pm$ 6.3	31.3 $\pm$ 6.2	812 $\pm$ 231
after 48 hrs	Guar	16.7 $\pm$ 6.76	8.89 $\pm$ 3.05	16.9 $\pm$ 5.6	59.1 $\pm$ 11	66.5 $\pm$ 11.5	19.0 $\pm$ 5.3	28.7 $\pm$ 5.2	712 $\pm$ 165
	Locust	24.6 $\pm$ 21.1	8.94 $\pm$ 3.13	17.5 $\pm$ 6.3	60.8 $\pm$ 14	68.1 $\pm$ 14.3	19.6 $\pm$ 5.9	28.8 $\pm$ 4.7	376 $\pm$ 183
	Xanthan	13.0 $\pm$ 6.23	7.69 $\pm$ 2.84	15.5 $\pm$ 4.8	53.3 $\pm$ 13	69.3 $\pm$ 12.5	20.1 $\pm$ 6.3	29.0 $\pm$ 5.9	800 $\pm$ 218
	Chitosan	6.9 $\pm$ 3.24	8.04 $\pm$ 1.91	17.5 $\pm$ 3.8	49.0 $\pm$ 6.3	61.0 $\pm$ 11.4	18.6 $\pm$ 5.6	30.4 $\pm$ 5.7	649 $\pm$ 147
	Algin	10.4 $\pm$ 2.04	6.94 $\pm$ 2.72	13.8 $\pm$ 3.6	46.3 $\pm$ 6.1	66.6 $\pm$ 13.8	19.9 $\pm$ 6.3	29.9 $\pm$ 6.2	792 $\pm$ 231
after 72 hrs	Chitosan	9.0 $\pm$ 4.45	7.86 $\pm$ 2.10	16.2 $\pm$ 4.2	55.0 $\pm$ 9	70.0 $\pm$ 9.2	20.6 $\pm$ 4.6	29.4 $\pm$ 4.3	959 $\pm$ 121
	Algin	9.7 $\pm$ 2.65	8.68 $\pm$ 1.98	17.3 $\pm$ 4.2	55.8 $\pm$ 11	64.3 $\pm$ 8.2	19.9 $\pm$ 4.6	31.0 $\pm$ 6.4	986 $\pm$ 184

\* The values expressed as a mean  $\pm$  SD (n = 7)

**Table 5.** Changes of Number of WBC Components(Differential Counts) During Subcutaneous Implant for Biodegradable Films

Time	Group	Neutrophil		Lymphocyte		Monocyte		Eosinophil		Basophil	
		%	[ $\times 10^3/\mu\text{L}$ ]	%	[ $\times 10^3/\mu\text{L}$ ]	%	[ $\times 10^3/\mu\text{L}$ ]	%	[ $\times 10^3/\mu\text{L}$ ]	%	[ $\times 10^3/\mu\text{L}$ ]
	Standard	9~25	1.10~4.0	55.6~83.2	6.30~10.90	0~5.0	0.1~0.4	0~0.6	0.03~0.06	0~1.0	0.1~0.15
after 24 hrs	control	21 $\pm$ 0.5	1.5 $\pm$ 0.3	67 $\pm$ 12	4.7 $\pm$ 0.5	5.6 $\pm$ 1.6	0.4 $\pm$ 0.11	0.5 $\pm$ 0.05	0.04 $\pm$ 0.01	0.3 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01
	Guar	12 $\pm$ 1.7	0.9 $\pm$ 0.2	78 $\pm$ 20	6.6 $\pm$ 1.4	1.0 $\pm$ 1.2	0.1 $\pm$ 0.06	0.7 $\pm$ 0.04	0.06 $\pm$ 0.01	0.3 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01
	Locust	20 $\pm$ 2.5	1.8 $\pm$ 0.3	68 $\pm$ 12	4.3 $\pm$ 0.5	4.1 $\pm$ 0.6	0.4 $\pm$ 0.10	0.5 $\pm$ 0.05	0.01 $\pm$ 0.01	0.3 $\pm$ 0.01	0.28 $\pm$ 0.04
	Xanthan	14 $\pm$ 1.4	0.7 $\pm$ 0.3	79 $\pm$ 20	4.2 $\pm$ 0.3	0.4 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.08	1.6 $\pm$ 0.14	0.08 $\pm$ 0.02	0.1 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.01
after 48 hrs	Guar	16 $\pm$ 0.9	1.4 $\pm$ 0.3	66 $\pm$ 14	8.7 $\pm$ 1.6	5.3 $\pm$ 1.4	1.8 $\pm$ 0.03	0.3 $\pm$ 0.04	0.09 $\pm$ 0.02	1.1 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.05
	Locust	18 $\pm$ 1.2	3.2 $\pm$ 1.4	53 $\pm$ 10	14.6 $\pm$ 3.5	6.4 $\pm$ 2.4	2.7 $\pm$ 0.08	0.5 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.02	1.5 $\pm$ 0.07	0.60 $\pm$ 0.09
	Xanthan	11 $\pm$ 0.9	0.9 $\pm$ 0.5	73 $\pm$ 25	9.4 $\pm$ 2.8	4.3 $\pm$ 1.0	0.5 $\pm$ 0.05	0.4 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.01	0.9 $\pm$ 0.04	0.12 $\pm$ 0.03
	Chitosan	16 $\pm$ 1.2	1.2 $\pm$ 0.3	68 $\pm$ 15	4.9 $\pm$ 1.2	7.3 $\pm$ 2.4	0.5 $\pm$ 0.03	0.7 $\pm$ 0.05	0.05 $\pm$ 0.02	0.4 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.02
	Algin	12 $\pm$ 1.4	1.8 $\pm$ 0.3	76 $\pm$ 14	7.9 $\pm$ 0.3	1.5 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.06	0.7 $\pm$ 0.07	0.08 $\pm$ 0.02	0.4 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01
after 72 hrs	Chitosan	12 $\pm$ 0.8	1.1 $\pm$ 0.3	71 $\pm$ 11	8.4 $\pm$ 1.4	6.4 $\pm$ 1.6	0.9 $\pm$ 0.05	0.6 $\pm$ 0.03	0.07 $\pm$ 0.01	0.4 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.02
	Algin	18 $\pm$ 2.1	3.9 $\pm$ 0.4	66 $\pm$ 15	6.4 $\pm$ 2.4	2.6 $\pm$ 1.3	0.2 $\pm$ 0.01	1.0 $\pm$ 0.02	0.10 $\pm$ 0.01	0.4 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.01

\* The values expressed as a mean  $\pm$  SD (n = 7)

백혈구 감별검사에서 호중구는 각 군에서 모두 정상범위 내에서 변동하고 있었으나 정상범위의 높은 쪽에 편중되어 있어 약간의 호중구 증가가 있었음을 알 수 있었다. 이와 같은 호중구의 증가는 화학주성(chemotaxis)의 증가와 관련이 있는데 이것은 이물질의 침입으로 파괴된 생체조직에 질소성분인 leukotaxin 또는 necrosin을 분비하고 혈관에서의 투과성을 증가시켜 백혈구를 쉽게 통과하게 하여 이물질을 향하여 유도하는 성질을 말하며 또한 탐식작용과 살균작용을 하기 위한 증가현상이라고 할 수 있다[19]. 림프구는 각 군에서 정상범위 내에 있었으나, guar 24시간 후, xanthan 24시간 후와 48시간 후의 수치는 정상범위의 높은 쪽에 편중되어

있어 약간의 림프구 증가가 있었음을 확인할 수 있었다. 이와 같은 림프구의 증가는 생체에 들어온 이물질을 식세포가 탐식처리하고 림프구가 변역반응을 함으로서 증가되는 것으로 생각할 수 있다. 단핵구는 본 실험의 결과, 일부 실험군에서 정상범위를 상회하고 있는 것으로 나타났다. 이것 역시 단핵구가 외부로부터 삼입된 필름에 대한 이물처리 기능을 위한 증가 현상이라고 생각된다. 호산구와 호염기구는 모든 군에서 정상범위보다 높은 결과를 나타내었다. 이는 외부로부터 들어온 이물질의 해독작용을 하는 호산구의 증가현상이라 할 수 있으며 또한 실험을 위하여 실시한 외과적 수술로 인하여 혈액 응고 및 방지의 균형을 유지하기 위한 호염기구

의 일시적인 증가라고 생각된다.

결과적으로 제조한 분해성 필름의 구조적 변화, 중량 변화와 혈액학적 결과에서 확인하였듯이 각 천연고분자간의 분해속도와 재료의 생체적합성은 위에서 설명한 생체내의 여러 인자들에 의한 복합적인 결과임을 확인할 수 있었으며 생체내 분해실험 결과 키토산, 알긴, 그리고 천연 gum류 중에서 xanthan gum 실험군이 피하조직 내에서 비교적 빠른 분해속도와 혈액학적 결과를 보여주는 생체 적합성을 나타내었다.

#### 4. 결 론

천연고분자를 이용한 생체재료로서의 가능성을 확인하기 위하여 필름형태로 제조하여 이를 실험동물인 랫드의 피하에 삽입하여 필름의 중량변화, 분해 형태, 혈액학적 분석 등 생체적합성을 연구하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 랫드에 삽입한 필름의 중량을 측정할 결과 필름의 중량이 생체내 분해작용에 의해 현저히 감소하였으며, 특히 천연 gum류는 대부분 48시간 후 완전 분해되어 있었다.
- 2) 모든 실험군에서 분해속도에 차이를 나타내지만 시간에 따라서 체내 분해되는 양상을 나타내었으며 실험동물의 체중은 대조군과 유사한 체중변화를 나타내었다.
- 3) 혈액학적 결과로 적혈구(RBC) 등은 실험군에서 비교적 정상범위 내에 있었으나 백혈구(WBC)는 일부 실험군에서 생체 이물반응에 의한 단핵구, 호산구 및 호염기구 등의 증가를 나타내었다.
- 4) 전반적으로 일부 천연 gum류(guar, locust bean)실험군은 생체에 대한 적합성이 없는 것으로 나타났으며 키토산, 알긴, 그리고 천연 gum류 중에서 xanthan실험군이 비교적 우수한 분해속도와 혈액학적 결과를 나타내었다.

#### 참 고 문 헌

1. R. S. Langer and N. A. Peppas, *Biomaterials*, **2**, 201 (1981).
2. M. Vert, P. Christel, and J. Leray, "Macromolecular Biomaterials", CRC Press, Boca Raton, 120 (1984).
3. H. B. Lee, "Frontiers of Macromolecular Science", edited by T. Saegusa, T. Higashimura, and A. Abe, Blackwell Scientific Publications, London, 579 (1989).
4. D. F. Williams, "Biocompatibility of Clinical Implant Materials", Vol. II, CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, 249 (1981).
5. H. B. Lee, S. S. Kim, and G. Khaug, "Polymeric Biomaterials", Biomedical Engineering Handbook, section IV, Ch. 42, J. D. Bronzino Ed., CRC Press, Boca Raton, 211 (1995).
6. Q. Zhao, R. E. Marchant, and A. Hiltner, *Polymer*, **28**, 2040 (1987).
7. S. A. Barenberg and P. Chairperson, *J. Biomed. Mater. Res.*, **22**, 1267 (1988).
8. J. Heller and R. W. Baker, "Theory and Practice of Controlled Drug Delivery from Bioerodible Polymer", In Controlled Release of Bioactive Materials, Academic Press, New York, 1 (1980).
9. N. P. Ziats, K. M. Miller, and M. Anderson, *Biomaterials*, **9**, 5 (1998).
10. A. C. Allison and N. E. Byars, *Molecular Immunology*, **28**, 279 (1991).
11. J. W. Boretos, "In Biocompatibility of Clinical Implant Materials", Vol. II, Williams D. F.(Ed.), CRC Press, Boca Raton, 127 (1981).
12. J. B. Park and R. Lakes, "Biomaterials", 2nd Ed., Plenum Press, New York, 1 (1992).
13. T. Shiroshu and Y. Toyama, "New Toxicological Test Guideline", Realize Inc, Tokyo, 12 (1988).
14. C. C. Chu, *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 19 (1981).
15. B. M. Mitruka and H. M. Rawnsley, "Clinical Biochemical and Hematological Reference Values in Normal Experimental Animals and Normal Humans", 2nd Ed., Masson Publishing, New York, 58 (1981).
16. H. J. Baker, J. R. Lindsey, and S. H. Weisbroth, "The Laboratory Rat", Academic Press, New York, 21 (1979).
17. F. Rol, in Industrial Gums, R. L. Whistler Ed., Academic Press, 2nd Ed., New York, 323 (1973).
18. N. C. Jain, "Schalm's Veterinary Hematology", 4th Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 676 (1986).
19. P. Murphy, "The Neutrophil", Plenum, New York, 26 (1976).