

생체기능성 생분해성 고분자

김상헌 · 김수현

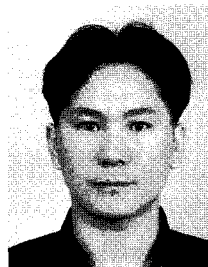
1. 서론

생분해성 고분자란, 생체내 또는 자연 환경하에서 스스로 분해되는 고분자의 총칭이며, 분해환경 혹은 용도에 따라서 크게 두 종류로 분류가 가능하다. 먼저, 토양이나 자연환경하에서 분해되는 생분해성 플라스틱으로, 자동차소재, 농업소재, 토목소재, 일회용품투와 같은 일용 잡화에 이르기까지 다양한 분야에서 친환경소재로서 활용되고 있다. 현재 사용되고 있는 대부분의 비분해성 고분자소재는, 폐기 처리를 하는 데 있어서 많은 문제점을 안고 있다. 생분해성 플라스틱은 천연소재와 같이 자연계 토양에서 미생물이나 수분에 의해 분해되기 때문에 환경에 부하를 주지 않는 신소재로서, 환경보호라고 하는 관점에서, 그 중요성이 크게 부각되고 있다. 한편 주로 의료를 목적으로 생체내에서 분해되는 생분해성 고분자(정확하게 표현하면, 생체내 분해흡수성 고분자) 소재로 최근 각광을 받고 있는 조직 재생용 소재를 비롯한 봉합사, 정형용 플라스틱 등에 사용되는 고분자를 들 수 있다. 이와 같이 생분해성 고분자는 메디칼 및 에코라고 하는 두 개의 키워드를 바탕으로, 그 산업 응용에 관해서 큰 잠재능력을 내재하고 있다고 생각할 수 있다. 본 총설에서는 의료용 소재에 주안을 두고 생분해성 고분자 연구에 입문하는 연구자를 위해 기본적인 생분해성 고분자의 특성과 최근 연구가 활발히 진행되고 있는 생체기능성 생분해성 고분자의 연구 동향을 소개하고자 한다.

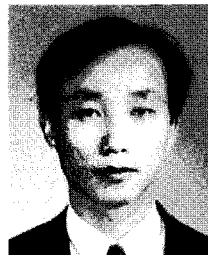
2. 생체내 분해성 고분자

생체내에서 분해되는 생분해성 고분자, 즉 생체내 분해성 고분자 중에도 분해산물이 생체내에서 완전히 대사, 배설되는 것을 기준으로 생체내 분해 흡수성 고분자와 생분해 비흡수성 고분자로 나뉘어진다. 전자는 생체내에 삽입하여도 결국 완전히 소화가 되어 잔류하거나 축적이 생기지 않는 것을 의미한다. 생체내 분해 흡수성 고분자는 조직공학적인 재생조직의 개발의 경우, 세포나 조직이 접촉할 수 있는 매트릭스로 개발, 초기 조직형성의 지지체로서 활용하여, 조직이 완전히 형성되었을 때 거의 소멸되는 재료들이나, 약물의 서방출을 목적으로 하는 약물의 담체로서 이상적으로 이용되고 있다. 한편, 생체내에서 분해가 일어나서 형태는 완전히 사라지지만, 분해물이 장기간

에 걸쳐서 생체내에 잔류하는 생체내 분해 비흡수성 고분자가 있다. 생체내 분해 비흡수성 고분자는 소화기 계통과 같이 배설이 가능한 부위에 대해서는 적용이 가능하나, 그 외 조직에 이식할 경우에는 적절하지 않다고 여겨진다.¹ 하지만, 현재 생체내 분해성 고분자라고 하면 양자를 통틀어서 지칭하며, 본 총설에서는 생분해성 고분자라는 용어로 통일하여 사용하고자 한다. 고분자가 생체내에서 분해, 흡수되기 위해서는 제1단계로서 분해에 의해 분자량의 감소 및 가용화가 일어나고, 제2단계로서는 분해에 의해서 유리된 분해물의 대사, 배설 즉 흡수과정의 두 단계의 과정을 거쳐야 한다. 제1단계 분해과정에는 생체내의 특정한 효소계의 작용에 의해 진행되는 특이적 분해메카니즘과 효소의 작용 없이 체액(물)과의 접촉에 의해 화학적으로 가수분해가 일어나는 비특이적인 분해메카니즘이 있다. 제2단계의 분해물의 흡수과정에 있어서는, 생체의 대사메카니즘에 순순히 응하여 분해물이 대사 사이클을 따라서 흡수되거나, 혹은 신장 및 땀샘 등으로 투석되어 배출되는 저분자물질로 전환이 되어야만 한다. 이러한 필요 조건을 갖추기 위해서는 생분해성 고분자는 대사생성물 혹은 무해한 수용성 올리고머를 구조단위로 가져야 하며, 이러한 단위체를



김상헌
 1990 경북대학교 미생물학과(학사)
 1994 경북대학교 미생물학과(석사)
 1996 동서석유화학 연구원
 2001 동경공업대학 생체분자기능공학과(박사)
 2001~2004 동경공업대학 생체분자기능공학과 (객원연구원)
 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Post-Doc.)
 2004~현재 한국과학기술연구원 바이오소재연구센터 선임연구원



김수현
 1982 서울대학교 섬유고분자공학과(학사)
 1984 서울대학교 섬유고분자공학과(석사)
 1992 서울대학교 섬유고분자공학과(박사)
 1994~미국 Connecticut 대학 (Visiting Scientist)
 1985~현재 한국과학기술연구원 바이오소재연구센터 책임연구원

Biofunctional Biodegradable Polymers

한국과학기술연구원 바이오소재연구센터(Sang-Heon Kim and Soo Hyun Kim, Biomaterial Research Center, Korea Institute of Science & Technology, 39-1 Hawolgok-Dong, Seongbook-Ku, Seoul 136-791, Korea) e-mail: skimbrc@kist.re.kr

가수분해가 가능한 결합양식의 구조체를 가지도록 되어야 한다. 예를 들어, 탄소-탄소 결합에 의해 형성된 비닐폴리머 등은 특수한 예를 제외하고는 생체내에서 특수한 효소계를 가지지 않는 한 생분해성을 가질 수가 없다. 외과용 접착제로서 이용되고 있는 α -cyanoacrylate ester는 주사술이 탄소-탄소결합에 의해 형성되어 있음에도 불구하고, 예외적으로 생체분해성이 인정된다. 염기촉매에 의한 가수분해에 의해서 독성을 나타내는 포르말린이 생성되기 때문에 체내에서 염증을 일으키기 쉽지만, 대사는 되는 것으로 알려져 있다.²

2.1 효소분해형 생분해성 고분자

생체내에서 합성된 고분자는 생체자신이 분해효소나 대사시스템을 잘 갖추고 있고, 생체고분자의 대부분은 효소분해에 의한 흡수성을 나타낼 것이라고 여겨도 무방하다. 단백질, 다당류, 핵산(그림 1)은 대표적 생체내 고분자로서 생체를 기능화 및 구조적인 유지를 위해 존재하고, 이러한 생체 고분자는 에너지원으로 사용되거나 생체 구조의 리모델링 시에는 다양한 효소의 작용을 받게 된다. 단, 예외적으로, 케라틴, 피브로인 등과 같은 경질의 구조 단백질이나 결정성 다당인 셀룰로오스는 생체내에서 분해가 일어나지 않는다.

폴리펩타이드, 단백질은 대표적인 효소분해형 생분해성 고분자로서 생체내에 존재하는 펩타이드아제(peptidase), 트립신(trypsin), 펩신(pepsin) 등과 같은 펩타이드 및 단백질 분해효소에 의해 최종적으로 아미노산으로 분해가 된다. 아미노산은 대표적인 생체 대사 산물임에 불구하고 단백질은 의료용 소재로서 제약을 받고 있다. 그 이유는, 생체 유래의 단백질 및 폴리펩타이드 소재는 펩타이드가 항원성을 가지므로 생체적합성이 낮고, 감염의 위험성이 있고, 고강도재료로 가공하기 어려운 점 등이다. 그런 중에도, 양이나 소와 같은 동물의 장으로부터 채취한 콜라겐(collagen) 성분으로 이루어진 cutgut은 비교적 강도가 높고 생체적합성도 양호하여 수술용 봉합사로서 오래전부터 이용되어 왔고, 최근 인공피부나 조직공학용 소재로서 검토되고 있다. 생체내 콜라겐은 비수용성 섬유상 단백질이지만, 산이나 효소 처리를 통한 부분적 가수분해에 의해

약산성에서 가용화가 일어나게 할 수 있다. 콜라겐은 생체내에서 콜라게나아제(collagenase)에 의해 쉽게 분해가 일어난다. 이러한 콜라겐을 그림 1(b)와 같이 다양한 형태의 구조체로 가공이 가능하며, 조직공학용 지지체 및 DDS용 재료로서 많은 응용을 하고 있다. 또 콜라겐의 변성체인 젤라틴도 인공재료의 표면피복이나 DDS용 소재로서 이용되고 있다. 그 외, 피브리노젠과 트롬빈에 의해 형성되는 피브린 젤은 수술 중의 체내접착제 및 지혈제로서 사용되고 있다. 한편, L-아미노산의 중합으로 얻어진 합성 폴리펩타이드(폴리아미노산)도 효소에 의해 분해가 가능한 것으로 알려져 있다.³

생체내 다당은 대부분 하이드로젤 상태로 가공이 가능하며, 생분해성 고분자로서 가장 많이 응용되고 있는 다당은 하이알루론산(hyaluronic acid; HA), 알긴산(alginate), 키틴(chitin) 등이다. 이러한 다당류 역시 생체친화성은 뛰어나지만, 물성이 약하다는 단점을 보유하고 있다. HA는 모든 연조직에 존재하며, 세포의 기질의 구조를 유지하는데 필수적인 역할을 한다. 비록 HA는 뛰어난 물리화학적 성질 및 비항원성 소재로서 생체의료용 재료로서 응용이 되고 있지만, 젤 상태에서만의 응용 가능성과 빠른 분해속도 때문에 그 사용이 제한되어 왔다. 이러한 단점을 극복하기 위하여 HA의 카르복시기를 벤질알콜로 치환, 소수성을 높인 HA의 벤질에스테르 화합물인 HYPFF(그림 1(c)) 제품이 개발되어 조직공학용 재료로서 활발하게 연구가 진행 중에 있다.⁴ 구성단위가 N-acetyl glucosamine으로 된 키틴은 결정성 고분자이지만, 체액에 존재하는 리소자임(lysozyme)에 의해 분해가 일어난다. 키틴의 분해는 부분적인 탈아세틸화 내지는 카르복실메틸화 등으로 결정구조를 파괴하는 것으로 촉진되지만, 완전 탈아세틸화물인 키토산은 리소자임에 의해 거의 분해가 일어나지 않는다. 부분적으로 탈아세틸화된 키토산 및 키틴은 질소를 포함하는 고분자 중에서 항원성이 낮고, 재료의 강도가 높기 때문에 섬유화에 의해 흡수성봉합사 혹은 창상피복체, 인공피부 소재로서 이용되고 있다.⁵ 알긴산은 건조한 바닷말로부터 정제가 가능하고, D-mannuroic acid와 L-gluconic acid를 구성단위로 가지는 다당류로서 식품에는 많이 이용되고 있고 생체내 분해성도

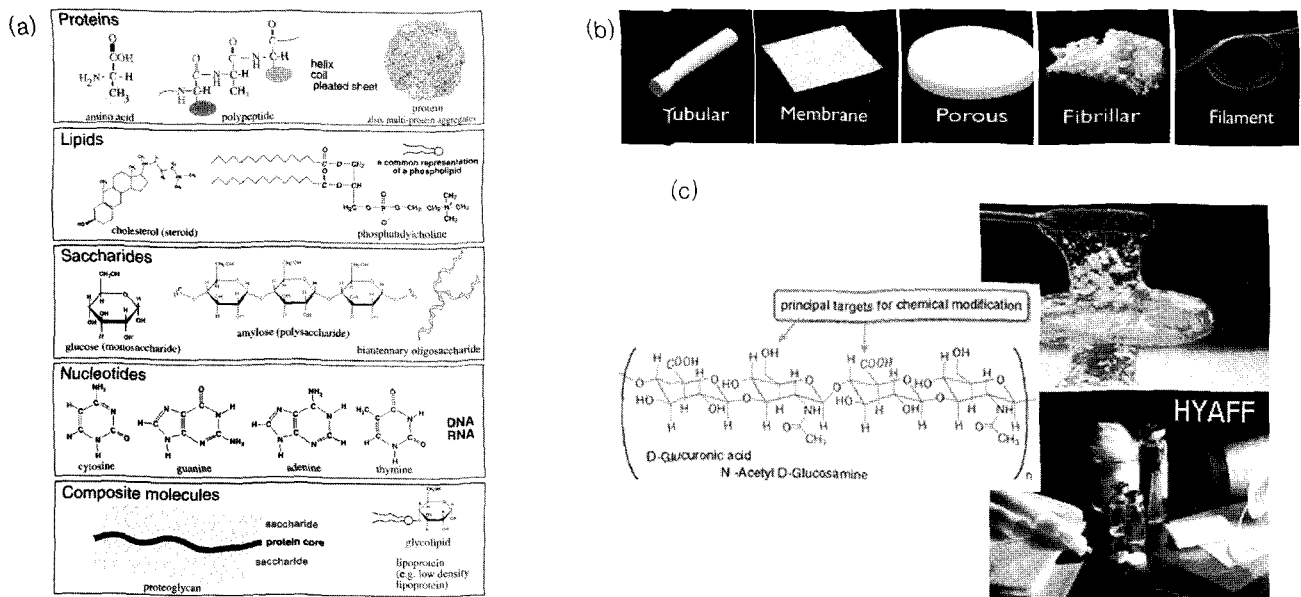


그림 1. 효소분해형 천연고분자. (a) 생체고분자의 종류, (b) 콜라겐, and (c) 하이알루론산.

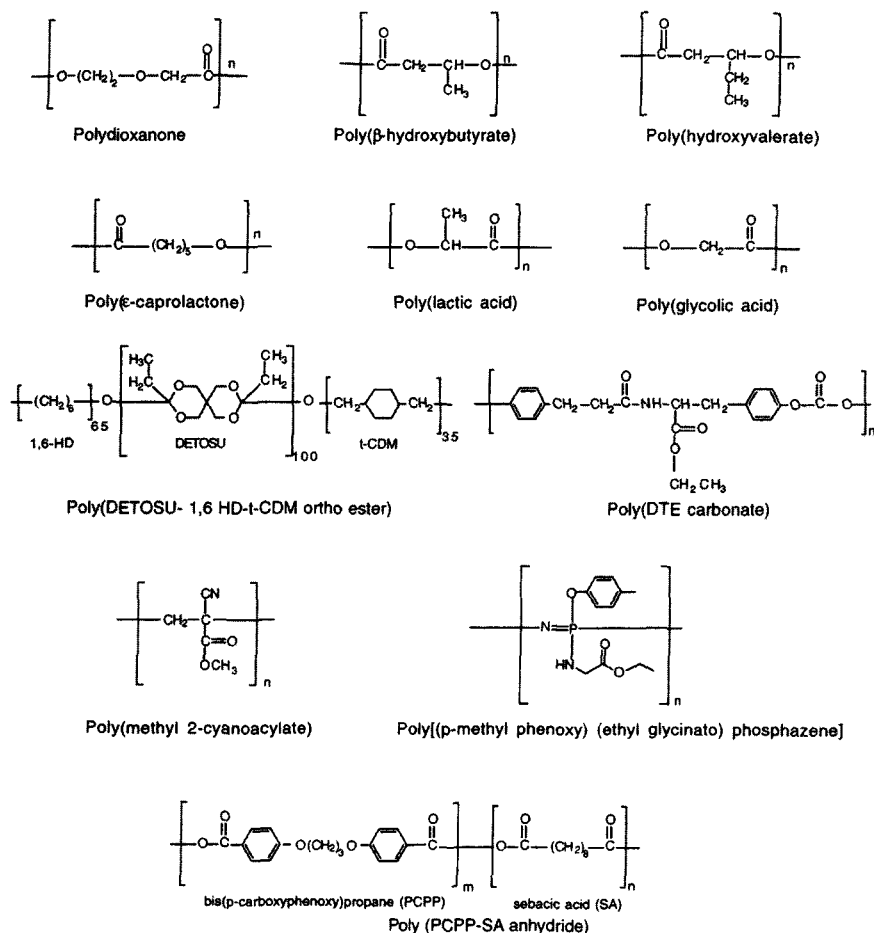


그림 2. 화학 가수분해형 생분해성 고분자.

가지고 있다. 특히 칼슘이온에 의해 가교젤이 형성되기 때문에 마이크로캡슐화 연구를 통해 약물 및 세포의 고정화에 응용되고 있다.⁶

핵산은 생체내의 뉴클레아제(nuclease) 등에 의해 분해가 일어나는 생분해성 고분자이지만 아직 의료용재료로서는 활용이 검토 단계에 있다.

생체계에 의해 합성된 고분자가 생분해성 고분자로서 이상적이라고 여겨지지만, 이러한 재료들은 역으로 미묘한 개체 차가 있을 수 있고, 생리활성이 강하여 항원성을 나타내어 거부반응이 일어나기 쉽다. 그리고 기질특이성을 가지는 효소의 존재 확률이 생체의 각 부위에 따라 다르기 때문에 분해시간의 예측이 불가능할 수 있고, 수용성 혹은 친수성이 강해 체액과 접촉시 재료강도가 유지되기 어려운 단점을 가지고 있다. 그렇기 때문에, 생체재료로서 특수한 용도 이외에는 사용하기 어려운 점이 있다.

2.2 화학 가수분해형 생분해성 고분자

천연고분자의 대부분이 효소에 의해 분해가 일어나는 반면, 미생물 등에서 생산되는 특수한 폴리에스테르를 제외하고는 무효소에서 화학적 가수분해에 의해 분해가 일어나는 생분해성 고분자의 대부분이 합성고분자이다. 대표적인 화학 가수분해형 생분해성 고분자의 예를 그림 2에 나타내었다. 이 중에서 poly(β -hydroxybutyrate), poly(hydroxyvalerate)는 미생물에서 생성되기 때문에 효소에 의해 분해도 가능하고, 특히 esterase, peptidase에 의해 분해가 가속화된 다.⁷ 폴리에스테르는 지방족 및 방향족 폴리에스테르로 나뉘지만, 생

체내에서 분해 가능한 생체재료는 지방족 폴리에스테르뿐이고, 가수분해가 극히 느린 방향족 폴리에스테르는 자연환경에서도 분해되지 않기 때문에 생체내 분해성 재료로서는 전혀 사용할 수가 없다. 지방족 폴리에스테르는 지방족 dicarbonyl acid와 지방족 diol이 축합 생성하는 2성분계와, 1분자내에 carboxyl기와 hydroxyl기를 가지는 ω -hydroxycarbonic acid가 축합 생성하는 1성분계가 있다. 어느 쪽도 비교적 가수분해가 일어나기 쉽고, 분해에 의해서 생성하는 단량체의 독성이 낮기 때문에 흡수성 재료로서 적당하다고 할 수 있다. 또, 양자 모두 친수성 반응작용기 등의 특수한 치환기를 갖지 않는 한 반복 단위 배열의 탄소수에 의해서 가수분해특성이 거의 결정된다. 즉, 탄소수가 크면 클수록 소수성이 증가하고, 가수분해성이 낮아지는 경향을 나타낸다. 그 결과, 1성분계에서는 반복 단위 배열의 탄소수가 2-3개, 2성분계에서는 3-6개의 폴리에스테르가 자연 가수분해하기 때문에 생체내 흡수성 고분자 소재로서 이용이 가능하다.

3. 의료용 생분해성 폴리에스테르

의료용 생분해성 고분자의 설계를 위해서는, 위에서 상술한 구조 요건 및 분해 특성 이외에, 다음과 같은 생체적합성, 재료 물성, 기능상의 조건도 함께 고려하여야 한다. 소재 자체의 비면역성 및 무독성, 사용 용도에 적합한 적당한 분해 속도, 분해산물의 무독성 및 대사,

배설 가능성, 용도에 따른 적당한 기계적 물성 등을 들 수 있다. 그러나, 생체내와 같이 온화한 조건에서 분해가 가능한 고분자 종류가 그리 많지 않으며, 유리된 분해산물이 생체에 대해서 이물반응을 일으키거나, 가수분해에 의해 생긴 산성물질에 의해 국소적인 pH의 저하 등이 일어나기 때문에 이러한 조건을 완벽하게 갖춘 이상적인 재료는 아직 없다고 볼 수 있다. 의료용 생분해성 고분자 재료로서, 가장 활발하게 연구, 사용되고 있는 합성고분자는 α -hydroxy acid를 단위로 하는 1성분계 폴리에스테르이다. 그 중에서도 글라이콜산(glycolic acid), 유산(lactic acid)을 구성단위로 하는 것이 가장 잘 알려져 있고, 각각 폴리글라이콜산(PGA), 폴리유산(PLA)이라고 불리어 진다. 표 1에 현재 시판되고 있는 생분해성 고분자 의료용 재료를 소개한다.

PGA는 분해되는데 소요되는 시간이 수주밖에 걸리지 않기 때문에, 예를 들면 수술용 봉합사에 이용되고 있다. 이것은 손상된 피부의 접합 시간과 PGA의 분해 시간이 거의 일치하고 있기 때문에, 봉합된 실을 뽑아야 하는 불필요한 작업을 줄일 수 있다. 1970년대 초반 미국의 American Cyanamid사는 PGA를 사용하여 세계최초로 화학합성 생분해성 봉합사 Dexon(등록상표)을 상품화하였으며, 1987년부터 일본의 Medical Supply사가 PGA 재료의 봉합사 Medifit(등록상표)를 상품화하였고, 우리나라도 삼양사가 한국과학기술연구원과의 공동연구로 PGA 봉합사 Trisorb(등록상표)를 2000년도부터 상업화에 성공하여 수출도 하고 있다. 한편, 미국의 Ethicon사가 공중합체인 PLGA 봉합사 Vicryl(등록상표)를 상품화하였다. 1980년대에 들어 Ethicon사의 polydioxane 봉합사 PDS(등록상표)와 American Cyanamid사의 PGA 공중합체(상품명: Maxon)가 단사형 봉합사로 상품화되었고, 최근에도 새로운 개발품이 계속 보고되고

있다.

PLA는 그 구성성분이 생체내 대사물질인 유산으로 이루어져 있기 때문에, 분해시 완전한 대사가 이루어지며, 고결정성이고, 기계적 강도가 매우 우수하기 때문에 일찍부터 생분해성 의료용 재료로서 이용 검토되어 왔다. 또 석유화학 자원이 아닌 옥수수 등 농작물을 원료로서 생성 가능하고, 그 생분해 시간은 거의 몇 년이 걸치게 되므로, 손상된 생체내 조직이나 장기의 기능을 대체하기 위해 폭 넓은 응용이 모색되고 있다. 표 1에서 보는 바와 같이 대부분의 생분해성 의료용 제품이 PLA 혹은 그를 바탕으로 하는 공중합체를 사용하고 있다. 특히 생분해성 고분자는 뼈 고정용 지지체로서 체내에서 부식되지 않고 스스로 분해되므로 시술 후 제거하기 위해 2차 수술이 필요가 없으며, 상처가 치유됨에 따라 서서히 분해되기 때문에 새로 생성되는 연조직 또는 경조직이 충분한 강도를 갖도록 회복된다. Tunc는 PLA의 분자량을 증가시키고 미반응 단량체의 양을 최소화함으로써 하중이 적게 걸리는 부위의 골 고정용 지지체 개발에 성공하였다고 보고하였다.⁸ 또한 PLA 고강도 섬유와 PLA 매트릭스로 제조된 복합재도 성공적으로 개발되고 있다. 근래에 생분해성 고분자를 소재로 하는 정형외과용품이 뼈 고정용 본 플레이트(bone plate)나 스크류(screw), 인대나 반월뼈 고정에 사용되는 태그(tag) 또는 핀(pin), 봉합사의 앵커(anchor), 정형/성형외과용 골 고정용 소재로서 성장기 어린이 및 두개골/악안면 골 고정에 사용되는 고정판 및 스크류 등을 중심으로 적용되기 시작하는 단계이다.

유산은 부제탄소를 가지기 때문에 단량체 단위의 절대 배치에 의해 R체 S체 및 라세미체(RS)가 존재한다. D, L명칭법으로 하면, R은 D(+)체, S는 L(-)체, 라세미체는 DL체로도 흔히 칭하고 있다. 따라서 천연에 존재하는 L체의 유산을 단위로 하는 것은 poly-L-

표 1. 생분해성 고분자 의료용 제품

Application	Trade name	Composition	Manufacturer
Anastomosis clip	Lato sorb	PLLA-PGA (82 : 18)	Davis and Geck
Anastomosis ring	Valtrac	PGA	Davis and Geck
Fracture fixation	Smart screw	SR-PLLA	Bionx Implants
	Smart pins	SR-PLLA, SR-PGA	Bionx Implants
	Smar tack	SR-PLLA	Bionx Implants
	Orthosorb pin	PDO	J & J Othopedics
	Phantom screw	PLLA	DePuy
Interference screws	Sysorb	PDLLA	Sulzer Othopedics
	Endo-Fix Screw	PGA-TMC	Acufex Microsurgical
	Full Thread Bio, Sheathed Bio	PLLA	Arthrex
	Bio Screw	PLLA	Linvatec
	Phantom	PLLA	Dinvatec
Suture anchors	Biologically Quiet	PDLLA-PGA (85 : 15)	Instrument Makar
	Bio-Statak	PLLA	Zimmer
	Smart Anchor -D, -L	SR-PLLA	Bionx Implants
	BioROC EZ	PGA-TMC (2 : 1)	Innovasive Devices
	Suretac, TAG	PLLA-PGA (82 : 18)	Acufex Microsurgical
Meniscus repair	SDsorb	PLLA	Surgical Dynamics
	Clearfix Meniscal Dart/Screw	PLLA	Innovasive Devices
	Meniscus Arrow	SR-PLLA	Bionx Implants
Craniomaxillofacial fixation	Lacto Sorb Screws/Plates	PLLA-PGA (82 : 18)	Biomet
Guided tissue regeneration	Antrisorb	PDLLA	Atrix
	Resolut	PGA-PDLLA	W. L. Gore
	Guidor	PDLLA	Procordia

표 2. 합성 생분해성 고분자의 성질

Polymers	Structure	Melting Point (°C)	Modulus (Gpa)	Mass Deradation (m)	Strength retention (m)
Polyglycolide (PGA)	-O-CH ₂ -CO-	225	7.0	3	1
Poly-L-lactide (PLLA)	-O-CHCH ₃ -CO-	175	2.7	18-24	6-12
Poly-D,L-lactide (PDLLA)	-O-CHCH ₃ -CO-	None	1.9	12-16	3-10
Poly-ε-caprolactone (PCL)	-O-(CH ₂) ₅ -CO-	60	0.4	>24	>24
Poly-1,4-dioxane-2-one (PDO)	-O-CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ -CO-	110	1.5	4-6	1.5
Polytrimethylenecarbonate (PTMC)	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-CO-	n.a.	n.a.	4-8	n.a.
Poly-β-hydroxybutyrate (PHB)	-O-CHCH ₃ CH ₂ -CO-	170	n.a.	n.a.	n.a.

lactic acid(PLLA)라고 표기한다. Poly-α-hydroxy acid는 일반적으로 단량체의 가열 탈수축합에 의해 생성된 올리고머를 감압하에서 가열 분해하여 얻어진 환상 이량체인 글라이콜라이드, 락타이드를 촉매 존재하에서 개환 중합함에 의해 합성된다. 중합용의 촉매로서는 Tin 2-ethylhexanoate((C₇H₁₅COO)₂Sn^{II}) 등 2가 주석의 에스테르 화합물이 사용되고 있다. 이와 같이 PGA, PLA는 글라이콜라이드, 락타이드의 개환 중합에 의해 얻어지기 때문에 폴리글라이콜라이드, 폴리락타이드라고 불리기도 한다. 단량체의 직접 탈수축합에서는 고분자량의 폴리머를 얻을 수 없는 것으로 알려져 왔지만, 직접 축합에 의해 고분자량의 PLA의 합성 방법도 보고되고 있다.⁹ PLLA는 결정성이 높고 고강도를 얻을 수 있기 때문에 골지이용 플레이트나 골고정 나사로서 실용화되어 있다. 그러나 PLLA는 높은 결정성을 가지고 있기 때문에 사용목적에 따라서는 분해속도가 너무 느리다는 점과 너무 딱딱하여 유연성이 결여되어 있기 때문에 부드러운 생체조직에는 적합하지 않다는 단점이 있다. 그래서 글라이콜라이드나 그외 지방족 락톤류 등, 수종의 환상 단량체와의 공중합에 의해서 결정성을 저하시키거나 없애고, 기계적인 강도 및 분해속도 등을 제어하는 시도가 수행되고 있다.

글라이콜라이드와 락타이드의 개환 공중합에 의해서 얻어진 poly (glycolide-lactide) (PLGA or PGLA)는 공중합 조성을 변화시키는 것에 의해 단일 중합체와 상이한 물성을 얻을 수 있다. 합성 생분해성 고분자는 용해가 가능하여 용융성형이 가능하다. PGA 결정의 분자사슬은 평면 지그재그로 그 밀도가 1.605 g/cm³인데 반해, PLLA의 분자사슬은 헬릭스 구조를 취하여 밀도가 1.290 g/cm³로 약간 낮은 밀도를 보여 준다. 그 결과 PGA쪽이 고강도 고탄성률을 나타내는 경향이 있다. 그와 대조적으로 PDLLA는 비결정성이고 상온에서는 글라스상태이다. 게다가, PLLA와 PDLA를 혼합하면 stereocomplex를 얻을 수 있고 이것은 단일 중합체보다 용점이 높고(230 °C), 고강도재료가 될 가능성을 내재하고 있다. 또 PGA와 PLA의 블록 공중합체인 PLGA는 PGA와 PLA의 비율을 조절함에 따라, 생분해 시간 등 PGA와 PLA의 중간적인 성질을 갖게 하는 것이 가능하고 분자량 등을 조절함에 따라, 조직재생용 지지체 및 약물전달체 등 보다 명확한 용도로서 사용이 기대되고 있다. 글라이콜라이드, 락타이드의 공중합에 의해 얻어진 PLGA의 물성은 글라이콜라이드와 락타이드의 조성에 의존하지만, 락타이드 조성이 25~75%까지는 글라스상 고분자로, 25% 이하에서는 PGA와 유사하고, 75%이상에서는 PLA와 유사한 결정성 고분자로 된다. 이러한 폴리에스테르의 분해반감기는 표 2에 나타내었고, PGA, PLA와 같은 단일 중합체는 생체내 흡수 반감기가 수개월을 나타내지만, PLGA의 생체내 흡수 반감기는 1

개월 이내이고, 조성이 1 : 1일 때 최단 기간의 반감기를 가진다.¹⁰ 이것은 공중합체에서는 비결정성 영역이 확대하고, 가수분해를 받기 쉽기 때문이다. 이들 poly-α-hydroxy acid의 가수분해에 의해서 생기는 글라이콜산, 유산은 생체계의 대사경로(Kreb's cycle)에 들어가, lactate dehydrogenase와 glycolate oxidase 등의 효소의 작용을 받아 최종적으로 탄산 gas와 물로 배설된다.

상술한 것과 같이 PGA, PLLA는 결정성이 높고 딱딱하다는 단점이 있다. 이것을 개량하기 위하여 1,4-dioxan-2-one 등의 개환 중합에 의해, 지방족의 폴리(에스테르-에테르)가 합성되었다.¹¹ 또, 이러한 단량체와 글리콜라이드, 락타이드와 공중합체도 흡수성 봉합사 등의 고강도 소재로서 이용되고 있다.

4. 조직공학용 생분해성 고분자

폴리에스테르 생분해성 합성고분자는 천연고분자의 단점을 보완하기 위한 대체 소재로서 조직공학용 지지체로서 연구 개발이 활발하게 이루어지고 있다. 스캐폴드의 생분해도는 사용되는 재료에 따라 차이가 있다. 앞에서 언급한 바와 같이 생분해성 합성 고분자는 대부분 생체내에서 비효소적 가수분해에 의해 흡수되기 때문에 분해 속도의 조절이 비교적 용이하다는 큰 장점을 가지고 있다. 예를 들면 PGA의 경우는 약 8주 정도면 생체내에서 흡수되고, PLLA는 약 2년 정도에 걸쳐서 흡수가 된다고 알려져 있다. 그리고 PGA와 PLA의 블록공중합체인 PLGA는 PGA와 PLLA의 비율을 변화시킴에 의해 생분해 시간의 조절이 가능하다. 한편, 이러한 고분자는 재료의 조성, 구조, 분자량, 분자배향 등과 같은 화학적 성질에 따른 생분해 특성이외에 스캐폴드의 밀도, 흡수성, 구조, 공극률 및 물질의 침투성에 따라서 분해속도가 차이가 난다. 최근의 보고에 의하면 공극률과 침투성이 우수한 스캐폴드의 경우 분해속도가 느리다는 것을 알 수 있다. 즉 물질의 침투성이 낮아짐으로써 이러한 생분해성 고분자의 분해산물인 산이 분해반응의 자기촉매로서 역할을 하기 때문에 분해속도를 가속화시킬 것으로 예상된다. 일반적으로 생분해성 합성 고분자가 체내에서 분해되는 특성을 살펴보면 먼저 분자량이 감소하고 강도, 중량 순으로 감소한다. 이러한 생분해성 특성은 조직재생의 시간적 공간적인 제어뿐만 아니라 완전한 조직이 재생되기 전까지 생체내에서 받는 응력 및 탄성력을 유지하는데 중요한 역할을 담당하고, 그림 3과 같이 생분해 특성은 조직공학용 스캐폴드의 설계에 있어서 반드시 고려되어야 할 사항이다. 한편, 지방족 폴리에스테르 고분자의 반응 작용기는 말단기에만 존재하기 때문에 그 표면을 원하는 대로 화

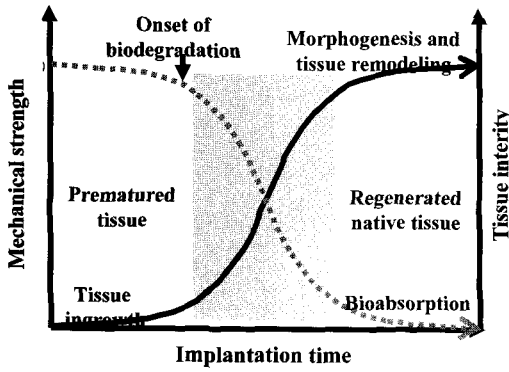


그림 3. 조직공학용 지지체의 분해 특성과 조직형성과의 관계.

학수식을 하기는 용이하지 않다. 지방족 폴리에스테르 고분자의 우수한 분해특성을 크게 손상 입힘 없이 그 표면을 화학수식할 수 있으면, 표면의 물리화학적 특성의 제어뿐만 아니라 생체친화성(세포 부착, 비접착성, 세포인식성)의 제어나 다른 재료와의 복합화 등 광범위한 용도와 기능의 확장이 예상된다. 특히, 조직공학적 응용에 있어서도, 표면에 세포친화성 리간드나 세포의 증식, 분화 유도, 주화성인자 등을 가지는 혹은 서서히 분해하면서 세포의 시그널에 관여하는 단백질을 방출하는 재료에도 응용이 가능하게 된다. 또, 세포를 포함한 생체와 접촉하는 재료표면의 상태는 단백질의 흡착과 그 변성을 시작으로 세포의 부착 및 증식, 염증 등의 조직 반응이나 혈전 생성에 이르는 과정에 대단히 중요한 영향을 미친다. 일반적으로, 친수성이 높은 표면일수록 세포 부착이 어렵고, 소수성이 높은 표면에는 세포가 부착하기 쉽지만, 동시에 조직반응이나 혈전생성이 일어나기 쉽다고 여겨지고 있다. 즉, 표면의 친수성, 소수성의 균형이 세포의 부착 및 증식에 중요하다. 이러한 배경으로부터 최근에는, 락타이드, 글라이콜라이드의 지방족 락톤류 등의 공중합뿐만 아니라, 반응 작용기를 가지는 고리상 단량체와의 공중합체나 친수성의 고분자와 PLA로부터 이루어진 공중합체 등이 합성되고 있고, 그 분해 특성이나 기계적 성질(유연성 등), 생체적합성 및 조직공학 재료로서의 응용에 흥미가 더해지고 있다.

5. 기능성 생분해성 고분자

상술한 생분해성 고분자는, 그 구조가 비교적 단순하고, 균질의 제품을 대량으로 제조 가능할 수 있다는 장점을 가지고 있기 때문에, 향후 고분자 산업 응용에 큰 기대가 걸려 있다. 한편, 그 구조의 단순함과 게다가 물리화학적 및 생화학적으로 능동적인 기능이 없다는 것은 그 용도의 한계를 지을 수 밖에 없다는 단점도 가지고 있고, 이것이 미래 소재 산업의 응용 확대에 있어서 장애물이 될 수도 있다는 지적을 받고 있기도 한다. 이러한 상황을 극복하기 위해서 기능성 생분해성 고분자의 개발에 관한 연구가 진행되고 왔고, 특히 생물물리학적 기능성을 부여한 고탄성 생분해성 고분자 및 친수성 고분자와의 하이브리드화, 그리고 화학적 반응성이 없는 생분해성 고분자에 생리적 활성을 가지도록 화학적 반응성을 부여하는 방법 등의 연구가 진행되고 있다.

5.1 기계적 활성을 가지는 생분해성 고분자

생체내에는 혈관이나 연골과 같이 기계적인 충격을 흡수하면서 기

능을 발휘하는 조직 장기가 존재한다. 이러한 조직 장기를 대체할 생체재료로서 탄성력 및 복원력을 가지는 합성고분자의 연구가 시작되었다. 고탄성 생분해성 고분자로서는 PLA와 poly(caprolactone) (PCL)의 블록 공중합체인 poly(lactide-caprolactone) (PLCL)을 들 수 있다. 이 생분해성 고분자는 ϵ -caprolactone의 소프트 매트릭스에 lactide의 하드 도메인이 복합된 형태로 고무와 같은 탄성을 가지며, strain-stress curve는 lactide와 caprolactone의 조성 비율에 따라서 크게 차이가 나며, 탄성도의 조절을 가능하게 할 수 있다. 이러한 신축성 생분해성 고분자는 생체내에서 기계적인 활성을 필요로 하는 혈관이나 연골을 대체하는 생체재료로서 그 응용이 기대된다.

뇌혈관 질환, 심혈관 질환은 암과 함께 사망 원인의 상위를 차지하므로, 그 치료법의 개발이 시급한 실정이다. 그렇지만, 뇌동맥 및 심장 관상동맥은 소구경 혈관이며, 지금까지의 인공 재료에 의한 인공 혈관 개발의 시도는 성공에 이르지 못하고 있다. 그 원인은 진정한 항혈전성 재료가 아직 개발되어 있지 않는 점 등, 많은 요인을 생각할 수 있지만, 무엇보다도 컴플라이언스 미스매칭(compliance mismatching)이 중요한 원인 중에 하나라고 여겨지며, 단적으로 표현하면, 생체 혈관에 비해 인공 혈관은 딱딱하게 박동하는 혈압 변동에 의해서 탄성, 복원 능력이 뒤떨어지고, 특히 생체 혈관과 인공 혈관의 접촉부위에서의 혈전 형성, 혈관 내막 비대와 같은 문제가 발생하기 때문으로 여겨진다. 그래서 우선 항혈전성을 확보하기 위해 혈관내피세포 및 평활근세포를 이용한 재생혈관을 개발하려고 하는 연구가 시작되었다. 그 중에 PLGA, PGA 스폰지 혹은 섬유상 지지체를 이용한 재생 혈관을 개발하였다. 만약, 비탄성 고분자 대신에 신축성의 생분해성 고분자를 적용할 수 있으면 컴플라이언스 미스매칭의 문제도 해결되는 것이 되어 뇌혈관 질환, 심혈관 질환을 치료할 위한 재생 혈관의 개발에 큰 가능성을 개척하는 것이라고 기대된다.

생분해성 합성 고분자는 유아기 어린이의 두개골 및 악안면 골절 시 고정용 임플란트로서 금속 임플란트에 반하여 장점을 갖는다. 메탈 임플란트의 매우 강한 기계적 특성은 성장기 어린이의 뼈의 성장을 방해할 수 있다. 또한 성인 혹은 성장기 어린이에게 시술 시 현장에서 재료의 매우 강한 기계적 특성 때문에 변형 혹은 두개골 및 악안면의 형태에 맞게 모양을 만드는 것은 불가능하다는 단점이 있다.¹² 이러한 이유로 두개골 및 악안면 뼈 고정용 임플란트로서 생분해가 되며 시술 현장에서 변형 가능한 유연성을 갖는 생분해성 고분자 임플란트가 개발되었다. 현재 사용 중인 Bionx사의 Biofix(등록상표), Lorenz사의 LactoSorb(등록상표), Inion사의 CPS(등록상표) 제품 등이 있다. 두개골 및 악안면 고정용 임플란트로서 생분해성 고분자를 사용하기 위해서 몇가지 요구되는 사항이 있다. 시술 중 골절부위의 뼈의 형태에 알맞게 변형이 가능하여야 하며 변형을 위하여 주었던 스트레스의 제거 후에는 그 형태를 유지하여야만 한다. 또한 두개골 및 악안면 뼈 고정용 소재로 사용하기 위해서는 두께가 얇은 임플란트를 요구하며 따라서 두께가 얇으면서도 두개골 및 악안면을 고정하고 하중을 견딜 수 있을 만큼의 강도가 요구된다. 그러나 생분해성 고분자 임플란트 시술시 임플란트를 변형하려면 유리전이온도 이상의 온도에서 변형이 가능하다는 것이다. 유리전이온도 이하의 온도에서 생분해성 고분자 임플란트를 변형시킬 시에는 부러지기 쉽다. 그래서 변형을 하기 위해서는 유리전이온도 이상의 온도에서 분자사슬이 운동할 수 있는 충분한 시간을 준 이후에 변형을 하여야 한다. 그래서 PLGA(82% 락타이드, 18%글라이콜라이드) 공중합체로 만들어

진 플레이트 및 메쉬 형태의 두개골 및 악안면 고정 임플란트로 시술 시에 유리전이온도 이상의 온도인 60 °C에서 PLGA 생분해성 고분자 임플란트를 변형시켜 사용하였다.¹³ 하지만 변형 시에는 유리전이온도 이상에서 처리한 후 시술 시에는 상온에서 수행하여야 하기 때문에, 만약 고정하고자 하는 뼈의 형태와 똑같은 형태로 맞추어야만 하는 시술일 경우 유리전이온도 이상의 온도와 상온을 번갈아 가며 여러 차례 반복해야 한다면 시술이 복잡하고 시간이 길어지는 등의 단점이 있을 수 있다. 이러한 문제점을 극복하기 위하여, 한국과학기술연구원에서는 결정성 고분자인 PLLA와 유연성 고분자인 PCL을 함량에 따라 공중합하여 두개골 및 악안면 뼈 고정용 임플란트로 사용 가능한 변형이 용이하며 고강도를 갖는 소재 개발에 관한 연구를 진행하였다.

5.2 폴리유산 고분자와 친수성 고분자와의 하이브리드화

폴리에틸렌글라이콜(PEG) 등의 친수성 폴리에테르류는 물에도 용용매에도 용해되고, 체내에서 항원성이나 염증성 등을 나타내지 않기 때문에, 폴리유산과 더불어 생체의료용 재료 연구에 있어서 무엇보다도 활발하게 연구되었으며, 최근 폴리유산계 고분자와의 공중합체 관련 연구가 활발하게 진행되고 있다.¹⁴ 친수성 폴리에테르와 폴리유산의 공중합체는 지방족 락톤과 폴리유산과의 랜덤 공중합과 같이 결정성의 조절, 분해성의 제어, 유연성의 획득이 가능하며, 고결정성 폴리유산의 연조직에 부적합하다는 약점을 개선하는 방법으로 기대되고 있다. 또, 소수성 폴리유산 세그먼트와 친수성의 폴리에테르 세그먼트가 상보적 용해성을 가지지 않기 때문에 다양한 형태의 상분리 구조를 취할 수 있으며, 그 마이크로 구조를 살린 기능 재료의 개발도 기대가 되고 있다. 폴리에테르-폴리유산 블록 공중합체의 벌크 구조는 그 조성비에 의존해서 마이크로 상분리 구조를 얻을 수 있다. 소수성이 높은 폴리유산 성분이 풍부한 경우에는, 폴리유산 매트릭스 중에 섬처럼 분포되어 있는 친수성 폴리에테르 도메인이 친수성 약물의 리저버가 되는 약물서방형 분해성 매트릭스로서 작용하기 때문에, 물에만 녹는 생장인자 등의 단백질성 약물을 내포하고, 분해와 동시에 그것들을 방출하는 재료로서 조직공학에의 응용이 기대되고 있다. 한편, 친수성이 풍부한 폴리에테르 성분을 많은 함유한 경우에는 섬모양의 소수성 폴리유산 도메인을 물리적 가교점으로 한 생분해성 하이드로젤 모양의 소프트 재료가 된다. 이 경우, 친수성 폴리에테르 사슬로 덮여 있는 표면은, 단백질이나 세포, 조직의 부착이 일어나기 어렵고 조직반응을 억제 가능하므로, 생분해성 유착방지막 등의 응용도 검토되고 있다.^{15,16} PEG는 친수성으로 생체적합성이 뛰어난 합성 고분자이지만, PEG 그 자체는 생분해성은 나타내지 않으며, 분자량이 20,000을 넘으면 신장으로부터 배설되기 어렵게 된다. 친수성이고 생분해성을 나타내는 고분자의 예로서는 앞에서 상술한 천연고분자인 다당류를 들 수 있다. PEG를 친수성 세그먼트로 한 폴리유산 공중합체는 AB형, ABA형 및 멀티블럭 공중합체가 가능하지만, 다당류를 친수성 세그먼트로 이용한 경우에는 친수성의 다당을 주사술로 하고 소수성의 폴리유산을 결사술로 한 그래프트 공중합체가 합성 가능하고, 나아가 다양한 변화의 분자구조를 가지는 양매성 고분자 설계가 가능하다. 결국, 주사술(다당)의 분자량, 그래프트(폴리유산)의 길이, 그래프트의 수 등 이러한 파라미터를 다양하게 변화시킴에 의해 다양한 집합, 조직화 형태와 분해 거동을 나타내는 생분해성 고분자 재료를 얻을 수 있다. Ooya는 다당으로서 플루란, 아밀로스, 텍스트란을 이용한 폴리유산 그래프트화 다당류의 합성과 그래프트 길이 및 수의

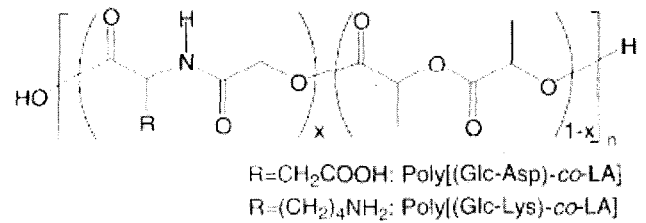


그림 4. 폴리덱사펩타이드-폴리유산 공중합체의 합성.

제어가 가능하다는 것을 보고하고 있다.¹⁷ 언어진 그래프트 공중합체는 다당 함유율을 조절하는 것에 의해 분해속도의 제어, 유연성의 획득, 세포접착성의 제어 등이 가능하다고 알려져 있다.¹⁸ 이러한 폴리유산 그래프트화 다당류는, 폴리에테르-폴리유산 블록 공중합체와 마찬가지로 적당한 친수성과 분해속도를 가지는 유연성 생분해성 재료로서, 친수성 다당 도메인에 수용성 약물을 내포하는 폴리유산 매트릭스로서, 나아가 수종의 상분리 형태를 취할 수 있는 분해성 소재 등으로서 이용 가능하다.

5.3 생리활성 생분해성 고분자

환상 단량체와 락타이드와의 공중합에 의해 결사술에 반응작용기를 가지는 반응성 PLA 유도체는 Ouchi에 의해 처음으로 합성되었다.¹⁹ 말산(malic acid)은 유산의 메틸기가 카르복시메틸기로 치환된 구조를 가지는 2가의 탄산이고, 생체 중에서는 tricarboxylic acid (TCA) 사이클에 의해서 대사된다. Kimura는 글라이콜산과 말산으로 된 환상 이량체 단량체(BMD)로부터 글라이콜산-말산 교환공중합체의 합성 및 L-락타이드와의 공중합에 대해서 보고하였다. 게다가 BMD와 L-락타이드와의 공중합체 매트릭스에 피브로넥틴의 세포접착 도메인인 RGD 펩타이드를 고정화하고, RGD의 고정화에 의해 세포접착이 눈에 띄게 증가하는 것을 확인하였다.²⁰

천연 아미노산 결사술은 수산기, 카르복실기, 아미노기, 티올기 등 다양한 종류의 반응작용기를 가지며, 이러한 반응성 결사술을 가지는 α-아미노산과 α-하이드록시산의 공중합체를 폴리덱사펩타이드(polydepsipeptide)라 칭하며, 생체내에서의 단량체의 안정성 등 생분해성 고분자에 반응작용기를 부여하기 위한 이러한 폴리덱사펩타이드의 응용은 매우 유망하다. Ohya는 그림 4와 같이 글라이콜산과 α-아미노산(α-aspartic acid)으로부터 이루어진 환상 이량체를 합성하고, L-락타이드와의 공중합에 의해 결사술에 카르복실기를 가지는 폴리덱사펩타이드-폴리유산 공중합체를 합성하여 생분해성 의료 및 조직공학용 재료로서의 가능성을 시사하였다.²⁰ 앞에서 언급한 바와 같이 아미노산의 종류를 변화시킴에 의해 공중합체의 결사술에 다양한 반응작용기를 결합시킬 수도 있다. 또, Langer는 유산과 라이신(L-Lysine)으로부터 합성된 공중합체를 이용해서 세포접착 펩타이드인 RGD(Arginine-Glycine-Aspartic acid)를 고정화시킴에 의해(그림 5) 세포접착 활성이 증가되었음을 보고하였고, 조직공학용 재료로서의 폴리덱사펩타이드의 가능성을 보여주었다.²²

6. 결론

생분해성 고분자의 정의에 관해서는 아직 의견이 분분하고 있지

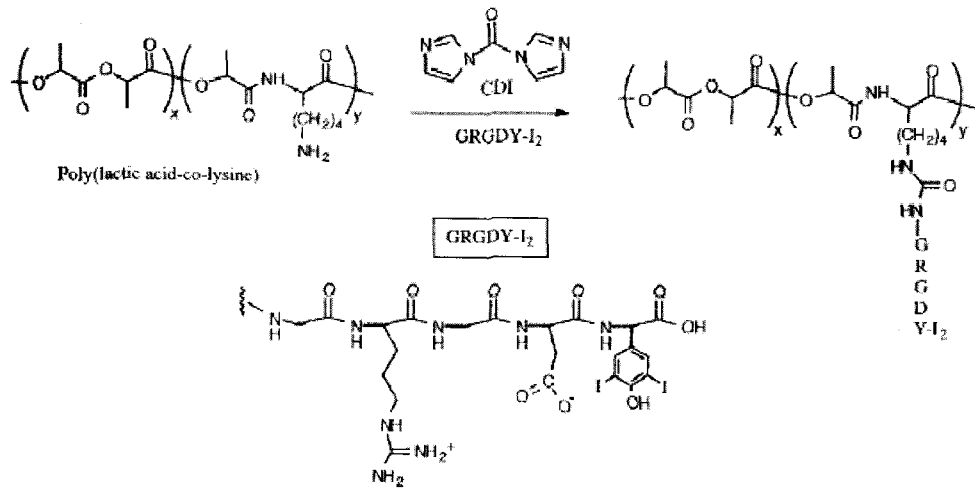


그림 5. 생분해성 고분자에 RGD 펩타이드의 고정화.

만, 생체내에서 효소분해 또는 가수분해를 통해, 저분자량 화합물로 변환되고, 최종적으로 탄산가스와 물로 분해하는 특징으로 하는 고분자로 정의하는 것이 가장 근접한 표현이라고 할 수 있다. 천연소재 생분해성 고분자의 이용과 관련해서는 이물반응 및 공급원인 동물, 사람으로부터 유래하는 감염증에 대한 위험적 요소 및 기계적인 물성의 취약함을 극복할 필요가 있다. 한편, 화학합성 생분해성 고분자는 대량생산이 가능하고, 품질관리가 용이하고, 이물반응 및 감염증 등 생체자극성이 없으며, 물성의 제어가 용이하기 때문에 생체재료로서의 전망이 기대된다. 현재, 실제 임상에 응용되고 있는 화학합성 생분해성 재료는 그리 많지 않지만, 합성 고분자의 경우, 단순로운 물성과 화학적인 단순성을 극복하여, 용도에 맞는 물성과 기능을 가지는 고분자가 개발된다면, 앞으로 선진 의료기술을 견고히 할 재료 및 조직공학 등 재생의료를 추진하는 소재로서 그 중요성은 점점 증가해갈 것이라고 생각되고, 높은 차원에서의 기능성과 안전성이 우수한 생체내 분해흡수성 재료의 개발의 필요성이 요구된다.

참고문헌

1. M. Saffran *et al.*, *Science*, **233**, 1081 (1986).
2. S. C. Weber *et al.*, *Clinic. Orthopaed. Related Res.*, **191**, 249 (1984).
3. T. Hayashi *et al.*, *Polym. J.*, **17**, 463 (1985).
4. S. Cristino *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **73**, 275 (2005).
5. Y.-W. Cho *et al.*, *Biomaterials*, **20**, 2139 (1999).
6. A. Sambanis *et al.*, *Diabetes Technol. Ther.*, **5**, 665 (2003).
7. L. Feng *et al.*, *Macromol. Biosci.*, **15**, 186 (2004).
8. D. C. Tunc *et al.*, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **7**, 375 (1995).
9. M. Ajioka *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 2125 (1995).
10. R. A. Miller *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **11**, 711 (1997).
11. D. F. Williams *et al.*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **29**, 18657 (1984).
12. H. Peltoniemi *et al.*, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, **94**, 5 (2002).
13. G. Enislidis *et al.*, *J. Cranio-Maxillofac. Surg.*, **25**, 316 (1997).
14. B. Ronneberger *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **30**, 31 (1996).
15. T. Yamaoka *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **54**, 470 (2001).
16. J. H. Lee *et al.*, *Biomaterials*, **26**, 671 (2005).
17. Y. Ohya *et al.*, *Macromolecules*, **31**, 4662 (1998).
18. T. Ouchi *et al.*, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **16**, 1035 (2005).
19. T. Ouchi *et al.*, *Makromol. Chem.*, **190**, 1523 (1989).
20. T. Yamaoka *et al.*, *Int. J. Biol. Macromol.*, **25**, 265 (1999).
21. Y. Ohya *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **65**, 79 (2003).
22. A. D. Cook *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **35**, 513 (1997).