

실리콘겔 인공유방의 기계적 및 물리화학적 특성에 대한 연구

백 흥 · 장동혁 · 송정민 · 이승영 · 서무엽 · 박길중 · 맹은호

한국화학융합시험연구원 의료기기본부 의료용품팀

Study for Mechanical and Physicochemical Properties of Silicone Gel Filled Mammary Implants

H. Baek, D. H. Jang, J. M. Song, S. Y. Lee, M. Y. Seo, G. J. Park and E. H. Maeng

Medical Device team, Medical Device Assessment Headquarter, Korea Testing & Research institute

(Received May 10, 2012. Accepted June 21, 2012)

Abstract: The purpose of this study is to develop the guideline of the physicochemical and mechanical properties evaluation for silicone gel filled breast implants. First of all, the use and development status for silicone gel filled breast implants were investigated, and then, standard and criteria about performance evaluation established by the international organizations such as ASTM, FDA guidance and ISO were examined. To evaluate the mechanical properties, data research and testing for breaking strength, elongation, tensile set, joint intensity, silicone gel cohesion, weight loss from heating, static rupture resistance, impact resistance test, fatigue test, and gel bleed were performed. On the other hand, to evaluate the physicochemical properties, volatile matter, extent of cross linking, heavy metals, and extractable were analyzed. In this study, results for general function, mechanical properties and physicochemical properties were examined and reviewed for the accordance with international standard, and objective and standardized guideline was provided.

Key words: Silicone gel, Breast implant, Guideline

1. 서 론

실리콘겔 인공유방은 미국 FDA에서 1991년 실리콘겔 인공유방으로 인한 자가면역질환의 발병 가능성이 제기된 이후 사용에 제재를 가하였으나 2006년 11월 사용을 다시 허가하였다. 국내에서는 2007년 추적관리대상 의료기기로 사용을 허가하였다. 의료기기법에서는 의료기기 사용중 부작용 또는 결함 발생으로 인체에 치명적인 위해를 줄 수 있어 소재파악의 필요성이 있는 의료기기를 추적관리대상 의료기기로 지정하여 의료기기 제조·수입업자의 의료기관 개설자 등으로 하여금 해당 의료기기에 대한 정보를 관리하도록 규

정하고 있다.

실리콘 겔 인공유방은 유방을 재건하거나 성형하는데 사용되는 실리콘 주머니 안에 실리콘 겔이 포함된 삽입물을 의미하며 의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정(식약청 고시 제 2011-49호)에서 4등급 의료기기로 분류되고 있다. 국내에서 실리콘겔 인공유방의 수입 및 판매에 대한 허가를 받은 업체는 Mentor(USA), Allergan(USA), Polytech(Germany) 등이 있다.

실리콘겔 인공유방은 장기 이식용 등급의 실리콘으로 구성되어 보형물의 형태를 결정하는 셸(shell), 접합 마감부위를 구성하는 패치(patch) 그리고 내부에 응집성이 강한 실리콘 겔인 충전재(filling materials)로 구성되어 있다(그림 1).

의료기술의 향상 및 삶의 질 향상에 대한 환자의 수요 증가등으로 의료기기 산업은 전 세계적으로 빠르게 성장하고 있는 산업중의 하나이다. 이중 실리콘겔 인공유방은 세계적으로 급성장하고 있는 품목군에 해당하며 매년 13%의 성장을 보이고 있으며 지속적으로 증가하는 양상을 보이고 있다.

Corresponding Author : 맹은호

(415-871) 경기도 김포시 월곶면 고막리 7-6

한국화학융합시험연구원 의료기기본부 의료용품팀

Tel: +82-31-999-3181 / Fax: +82-31-999-3005

E-mail: mvirus@ktr.or.kr

본 연구는 2011년도 식품의약품안전평가원 용역연구개발과제의 연구개발비 지원(11172의료평459)에 의해 수행되었습니다.

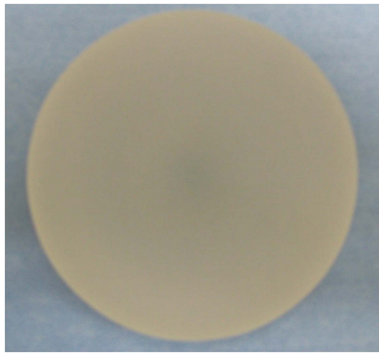


그림 1. 실리콘겔 인공유방
Fig. 1. Silicone gel filled breast implants

지속적인 인공유방의 수출입 증대에 따라 실리콘겔 인공유방에 대한 성능 및 안전성 평가를 위한 평가기술의 개발이 요구되고 있다.

최근 인공유방 시술후 발생하는 대표적인 부작용으로 섬유막 수축이 있으며 섬유낭종의 수축은 가슴 부위의 감촉을 딱딱하게 하거나, 불편감을 느끼게 하며, 가슴의 모양을 찌그러져 보이게 하고, 외관상 이식물을 느끼게 한다[10,11,12,13,14]. 다음으로 많이 발생하는 부작용으로는 제품의 파열이며 이는 인공유방 보형물 중 셸(shell)의 균열을 의미한다[16]. 원인은 시간에 따른 제품의 노화가 가장 일반적이며, 시술시 제품상의 외상 및 과도한 조작으로 발생할 수 있다.

본 연구에서는 실리콘겔 인공유방의 물리화학적 특성 및 기계적 특성에 대한 평가 기술에 대한 평가항목, 평가기준 및 방법을 설정하고자 한다.

II. 시험방법 및 결과

1. 시료의 선정

실리콘 겔 인공유방은 현재 국내에서 생산 중이지만 국내 시판은 허가가 되고 있지 않다. 국내에 수입 및 판매가 허가되어 있는 제품 중 내트렐(Allergan, USA)과 메모리겔(Mentor, USA)을 각각 선정하였으나 본문에서는 시료를 구분하여 표기하지 않았다.

2. 기계적 평가

(1) 파단강도(Breaking strength)

파단강도는 물체가 인장응력을 받았을 때 최대로 버틸 수 있는 힘이며, 파단강도는 단위면적에 대한 최대 인장력이다. 즉 파단강도는 인공유방의 내구성과 직결되는 매우 중요한 기계적 물성값이다. 시험시편은 ASTM D 412의 Die C에 따라 제작하며 시편의 개수는 최소한 5개 이상이어야 한다[1]. 파단강도 시험은 ASTM F 703-07 9.2.1.1 shell test

method중 (2) breaking strength에 기술된 방법으로 시험을 실시하며 시험방법은 준비된 시편을 인장시험기에 삽입한 다음 500 mm/min의 속도로 신장시키며 시험길이와 힘의 변화를 연속적으로 측정한다. 시험기준은 측정된 파단강도의 값이 기준치인 11.12 N(= 2.5 lbs)보다 크거나 같아야 한다[3]. 시험 결과 sample A는(16.84 ± 2.31) N, sample B는(29.01 ± 2.32) N으로 기준치에 부합하는 것으로 나타났다.

(2) 신장율(Elongation)

신장율은 파단시까지 시료가 신장될 수 있는 한계값이며, 인공유방 셸에 있어서 신장율의 평가는 인공유방의 내구성, 착용감 그리고 시술시의 용이성과 관계된 평가항목이다. 시험 시편은 ISO 37에 따라 아령형으로 제작하며 시편의 개수는 최소한 3개 이상이어야 한다[7]. 시편의 표선은 연필을 사용하여 그리며 두께 측정기를 사용하여 표선 중앙과 각 끝 부분에서 두께를 측정한다. 3회 측정된 중간값을 단면적 계산에 이용하며 좁은 부분의 3회 두께 측정은 중간 두께로부터 2% 이상 다르면 안된다. 준비된 시편을 인장시험기에 삽입한 다음 500 mm/min의 속도로 신장시키며 시험편의 길이와 힘의 변화를 연속적으로 측정한다. 신장율에 대한 시험 평가는 ASTM F 703-07 9.2.1.1 shell test method중 (1) Percent Elongation과 ISO 14607 Annex B Tests for shell integrity중 B.1.2 Elongation에 기술되어 있으며 시험기준은 ASTM은 350%이상, ISO에서는 450%이상의 신장율을 가져야 한다[3,8]. 시험결과 sample A는(583.3 ± 106.5)%, sample B는(616.3 ± 39.6)%의 신장율을 가지는 것으로 나타났으며 두 시료 모두 기준치에 부합하였다.

(3) 변형율(Tensile set)

변형율은 실리콘겔 인공유방의 내구성 및 착용감 그리고 시술시의 용이성과 밀접하게 관계가 있기 때문에 명확하게 측정될 필요가 있다. 변형율에 대한 시험시편은 ISO 37과 ASTM D 412에 따라 제작하며 준비된 시편을 인장시험기에 삽입한 다음 500 mm/min의 속도로 시편의 300%까지 인장시킨후 3분 동안 유지한 다음 시작위치로 이완하여 3분간 유지한 다음 길이를 측정한다[1,7]. 변형율에 대한 시험방법 및 기준은 ASTM F703-07 9.2.1.1 shell test method중 (3) Tensile Set과 ISO14607 Annex B Tests for shell integrity중 B.1.3 Tensile set에 각각 나와 있으며 그 기준치는 ASTM은 10% 미만, ISO는 10%이하로 각각 나타나 있다[3,8]. 시험 결과 sample A의 경우(3.4 ± 0.98)%, sample B의 경우(3.4 ± 0.98)%로 각각 나타났다.

4) 접합내구성(Strength of joints, seams, seals)

접합내구성 시험은 셸과 이음매/봉합부/접착부간의 접착력

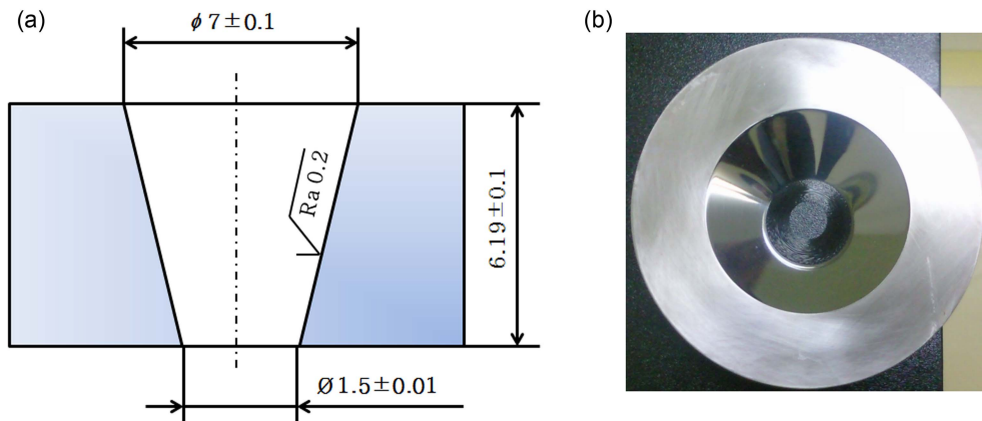


그림 2. 젤응집력 시험

Fig. 2. Testing device of silicone gel cohesion. (a) Drawing of device, (b) Device

에 대한 강도를 측정하는 시험이다. 시험에 대한 시편은 신장율의 시편기준에 따라 제작한다. 준비된 시편을 인장시험기에 삽입한 다음 500 mm/min의 속도로 신장시키며 기준치는 ASTM F703-07 9.2.1.1 shell test method중 (4) Critical fused or adhered joint와 (5) Non-critical fused or adhered joint에 기술된 기준으로 중요부위의 경우 200% 신장후 10초간 유지, 비중요부위의 경우 100% 신장후 10초간 유지했을 때 끊어지지 않아야 하며, ISO14607 Annex B Tests for shell integrity중 B.2 Strength of joints, seams and seals에서는 중요부위의 경우 300% 신장후 10초간 유지, 비중요부위는 ASTM과 동일하다[3,8]. 시험기준은 신장조건에 따라 시험했을 때 끊김이 없어야 한다. Sample A와 sample B는 모두 기준치에 부합하였다.

5) 젤 응집력(Test for silicone gel cohesion)

젤 응집력은 인공유방 보형물을 인체 삽입한 다음 보형물이 파괴되었을 때 젤의 유출정도를 나타낼 수 있는 중요한 지표이다. 그림 2와 같은 기구에 실리콘젤을 100 mL을 채운 다음 젤을 아래쪽으로 30분동안 자유롭게 흘린다. 30분 후 젤의 늘어난 부분의 길이를 측정하였다. 젤 응집력 기준은 ASTM F703-07 9.3.1.4 Gel cohesion, FDA 가이드선스 6.4 Cohesivity testing, ISO 14607 Annex D Test for silicone gel cohesion에 기술되어 있으며 실리콘 젤의 응집력 기준은 ASTM과 FDA 가이드선스는 30분동안 겔이 4.5 cm 미만, ISO에서는 30분동안 3.0 cm 미만으로 흘러내려야 한다. 시험결과 Sample A는 30분동안(0.10 ± 0.03) cm, sample B는(0.34 ± 0.05) cm가 흘러나왔으며 시험기준에 적합하였다.

6) 가열에 의한 무게 손실 시험(Weight loss from heating)

가열에 의한 무게 손실 시험은 셸과 실리콘 젤에 열을 가

하였을 때 휘발성물질의 양을 측정하기 위한 것이다. 실리콘 젤의 가열에 의한 무게 손실 시험은 ASTM F 703-07 9.2.1.3 Silicone gel test method에 따라 완제품에서 2~3 g의 실리콘 젤을 약 60 mm의 지름을 가지는 알루미늄 칭량 접시에 펼친 다음 150°C에서 4시간동안 가열한다. 가열한 다음 데시케이터에 1시간동안 방치한 다음 무게를 칭량한다 [3]. 셸의 가열에 의한 무게 손실 시험은 ISO 14949 Annex B Determination of volatile matter에 따라 실시하며 약 30 g의 셸을 약 5 mm × 5 mm의 조각으로 자른 다음 약 10 g을 일정하게 세 개의 알루미늄 접시에 나누어 담고 48 시간동안 데시케이터 안에 넣어둔다[9]. 빈 알루미늄 칭량접시 3개를 200°C, 4시간동안 가열한 다음 데시케이터에 1시간동안 넣어 식힌 다음 질량을 측정한다. 48시간 건조 후에 10 g의 재료를 각각 건조된 빈 접시로 옮기고 나서 200°C 4시간 동안 건조오븐에 넣어 둔 다음 1시간 동안 데시케이터에서 방치한 다음 무게를 측정한다. 실리콘 젤의 경우 150°C에서 4시간 동안 가열했을 때 1% 미만, 셸의 경우 200°C에서 1시간 동안 가열하였을 때 2%이하의 중량변화를 그 기준으로 하고 있다. 시험결과 sample A는 실리콘 젤(0.03 ± 0.015)%, 셸(0.22 ± 0.012)%, sample B는 실리콘 젤(0.02 ± 0.006)%, 셸(0.22 ± 0.017)%의 무게손실이 있었으며 각각의 시험기준에 부합하였다.

7) 정적 파열저항(Static rupture resistance test)

인공유방은 장기간 체내에 삽입을 목적으로 만들어진 의료 기기이므로 기기의 내구성은 안전성과 직결되는 매우 중요한 요소이다. 인공유방을 구성하는 셸, 패치 그리고 실리콘 젤 충전물은 개개가 그 물리화학적 특성을 만족해야 하지만 완제품에 대한 기계적 물성 역시 안전성을 보장해야 한다. 시험은 인공유방을 지지대 바닥의 중앙에 위치시킨 다음 파열이 될 때까지 5 mm/min의 속도로 천천히 인공유방에 압력을 가한

다. 시험이 진행되는 동안 인공유방은 지지대 밖까지 확장되어서는 안되며 인공유방의 크기가 너무 크다면 더 큰 직경의 지지대가 사용되어야 한다. 정적 파열 저항시험은 ISO 14607 Annex E 중 E.3 Static rupture resistance test 에 그 내용이 기술되어 있지만 기준치는 설정되어 있지 않다[8]. 시험 결과 sample A의 경우(754.7 ± 6.4) kgf, sample B의 경우(721.0 ± 9.0) kgf에서 각각 파열이 일어났다.

8) 충격저항(Impact resistance test)

충격저항시험은 ISO 14607 Annex E 중 E.2 Impact resistance test에 기술되어 있으며 실리콘겔 인공유방의 무게에 따라서 충격을 달리하여 충격을 주었을 때 이식재의 파손이 있는지를 확인하도록 하고 있다[8]. 시험은 인공유방의 질량을 측정된 다음 Eq. [1]을 이용하여 인공유방의 질량에 따른 낙하 높이를 계산한다. 인공유방을 충격저항시험기의 틀 바닥에 놓고 4.4 kg의 중량을 가지는 충격판의 중앙에 위치하도록 한 다음 충격판을 떨어뜨린다. 10배의 광학배율로 이식재를 면밀하게 관찰했을 때 이식재는 파열이 없어야 한다.

$$H = 0.95 m + 144 \quad [1]$$

H : 낙하높이(mm)

m : 실리콘겔 인공유방의 질량(g)

9) 겔 유출시험(Release test)

겔 유출시험은 ISO 14607 Annex H Silicone release assessment from mammary implants by an in vitro method의 방법을 사용하여 시험을 실시하였다[8]. 실리콘겔의 유출은 충전재를 감싸고 있는 셸을 통하여 겔의 일부 구성물이 유출되는 것을 말하며 모의체액(Simulated body fluid(SBF), Na⁺: 142 mM, K⁺: 5.0 mM, Mg⁺: 1.5 mM, Ca⁺: 2.5 mM, Cl⁻: 147.8 mM, HCO₃⁻: 4.2 mM, HPO₄⁻: 1.0 mM, SO₄²⁻: 0.5 mM)을 사용하여 실리콘 겔 인공유방에서 유출되는 물질을 분석하는 시험이다. (220 ± 20) mL의 부피를 가지는 3개의 실리콘겔 인공유방을 플라스틱 컨테이너에 담고 모의체액을 인공유방부피의 9배를 담는다. 인공유방과 모의체액이 들어있는 플라스틱 컨테이너는 orbital shaker에서 1시간동안 섞어준 다음 첫 번째 시료 10 mL을 얻은 다음 새로운 모의체액 10 mL을 다시 첨가한 다음 37°C 배양기에서 배양한다. 매일 10분 동안 orbital shaker를 사용하여 섞어주며 10일 간격으로 10 mL씩 60일 동안 샘플을 채취한다. 매 10일 간격으로 샘플 10 mL을 취한 다음 규소, 백금, 폴리실록산을 분석하고 새로운 모의체액 10 mL을 플라스틱 컨테이너에 다시 첨가한다. 규소(Si)와 백금(Pt)의 분석은 Inductively coupled plasma spectrometer(이하 ICP, IRIS INTREPID II XUV, Thermo Elemental,

USA)을 사용하였으며 nebulizer flow 0.55 L/min, auxiliary gas flow 0.50 L/min의 조건으로 시료 분석하였다. Sample A에서 규소의 60일 누적 유출량은(22.18 ± 0.90) ug/mL, sample B는(16.44 ± 0.64) ug/mL이 유출되었다. 시험결과, 촉매인 백금과 규소는 검출되지 않았다. 폴리실록산은 동물 실험에서 간과 폐에 손상을 줄 수 있는 것과 저분자 실리콘 들은 전체 장기로 퍼져나간다는 보고가 있다[17,18]. 본 연구에서 실록산 분석을 위해서 GC/MS(QP-2010, Shimadzu, Japan)을 사용하였으며 분석에 사용된 GC컬럼은 DB-624 (60 m × 0.320 mm × 1.80 μm), Inlet temperature 230°C, MS는 EI mode, 30~500 amu scan range, Ion source 와 interface temperature을 230°C의 조건으로 설정하였다. 시료에 대한 분석을 수행한 결과 hexamethyldisiloxane (D2), hexamethylcyclotrisiloxane(D3), octamethylcyclotetrasiloxane(D4), decamethylcyclopentasiloxane(D5), dodecamethylcyclodisiloxane(D6)은 검출되지 않았다.

3. 이화학적 평가

(1) 휘발성 물질(Volatiles)

대부분의 휘발성 유기화합물들은 인체에 자극 또는 독성이 있는 것으로 알려져 있으며, 독성이 밝혀진 물질에 대해서는 독성물질로 분류, 허용 농도에 대한 규제 조치로 그 사용을 제한하고 있다. 체내 삽입형 의료기기의 경우, 보형물로부터 용출되어 나올 수 있는 휘발성 물질에 대한 성분 및 정량적 분석은 의료기기의 안전성 평가측면에서 매우 중요하다. 따라서 FDA guidance 4.4 volatiles에 기술되어 있는 시험방법을 사용하여 실리콘겔 인공유방의 제조과정에서 사용되는 휘발성물질의 잔류여부를 확인하기 위해서 휘발성물질을 분석하였다[5]. 분석장비는 Head space detector가 장착된 GC/MS(AOC-5000+QP-2010, Shimadzu, Japan)을 이용하여 incubation temperature 90°C, incubation time 20 min의 조건으로 휘발성분을 분석하였다. 완제품에서 실리콘 겔과 셸을 분리하여 각각 3 g을 분석병에 담는다. 문헌

표 1. 규소가 포함된 물질의 적외선 흡수
Table 1. Infrared absorption of Si linked group

작용기	흡수파장 (cm ⁻¹)
Si-H	760~910, 2100~2300
Si-OH	810~960, 3200~3400, 3695
Si-CH ₃	760~845, 1245~1275, 2905~2960
Si-CH=CH ₂	940~980, 990~1020, 1410, 1590~1610
Si(CH ₃) ₂	805, 855, 1260, 2905~2960
Si(CH ₃) ₃	765, 840, 1250, 2905~2960
-Si(CH ₃) ₂ -O- Si(CH ₃) ₂ -	1020, 1090, 2905~2960

조사에서 실리콘겔 인공유방의 제조공정에서 사용한 것으로 알려진 휘발성 물질인 isopropyl alcohol, butyl acetate, 1,1,1-trichloroethane, xylene, tetrachloroethylene을 분석대상으로 선정하였으며 그 결과 모든 시료에서 검출이 되지 않았다.

(2) 가교도(Extent of Crosslinking)

가교란 2개 이상의 고분자 사슬 사이에 존재하는 화학적

인 결합을 말한다. 실리콘 고분자는 물성을 향상시키기 위해서 무정형 실리카를 충전재로 사용한다. 이 충전재는 고분자 사슬에 존재하고 있는 특정 원자들 간에 반데르발스 수소결합을 형성한다. 젤 내부에는 화학적 가교형태와 고분자 그리고 충전물 간의 물리적 결합이 존재하며 실리카와 실리콘 결합 그리고 실리콘 고분자들 사이의 가교결합은 인장강도를 높이는데 효과적이다. 가교도시험은 젤을 각각 5g 씩 칭량하고 극성용매인 에탄올(ethanol)과 비극성용매인

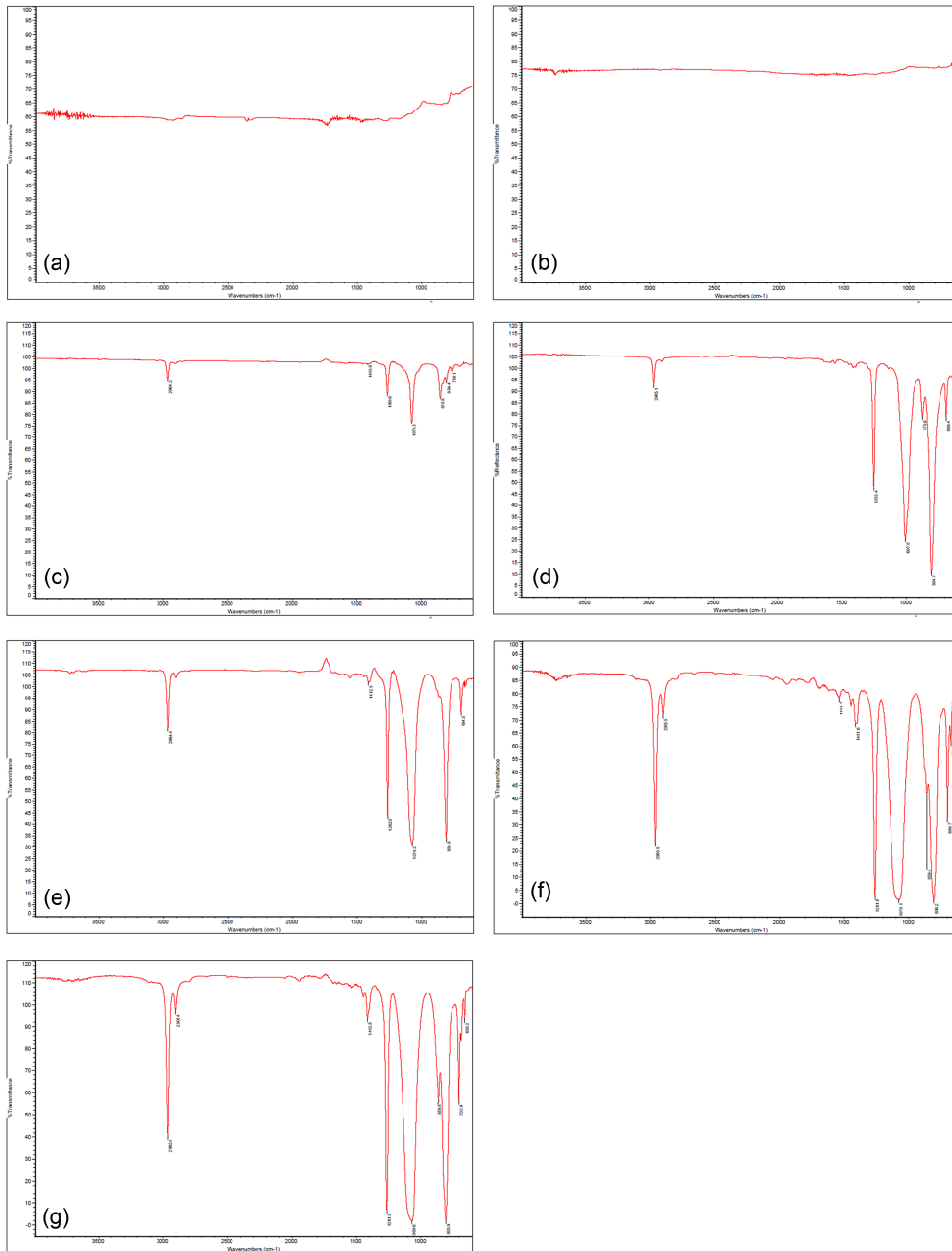


그림 3. 가교도 시험 결과. (a) Sample A 젤의 추출물질, (b) Sample B 젤의 추출물질, (c) Hexamethyldisiloxane (D2) 표준물질, (d) Hexamethylcyclotrisiloxane (D3) 표준물질, (e) Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) 표준물질, (f) Decamethylcyclopentasiloxane (D5) 표준물질, (g) Dodecamethylcyclohexasiloxane (D6) 표준물질

Fig. 3. Result of extent of cross-linking

노르말헥산(n-hexane), 디클로로메탄(dichloromethane)를 사용하여 37°C에서 Soxhlet 추출방법을 사용하여 완전용출을 실시한다[5]. 용출물로부터 가교도를 측정하는 방법은 추출된 시료를 KRS-5 위에 도막을 만든 다음 적외선 분광분석기(FT-IR, NEXUS, Thermo Nicolet, USA)을 사용하여 전체 추출물질에서 반응하지 않은 물질이나 가교제를 검출하는 방법을 사용한다. 적외선 분광 분석기는 관능기나 원자단이 특정 파수 범위에 흡수를 나타내고 흡수 스펙트럼은 그러한 흡수의 겹침을 나타내는 원리를 이용하여 특정 파수 영역에서의 흡수 유무에 따라 해석 대상물 중의 관능기, 원자단의 존재를 추정한다. 이와 같은 방법으로 화학반응에서의 생성물의 확인 또는 관능기, 원자단등의 정보에 따라 부분구조를 추정한다. 규소가 포함된 작용기는 표 1과 같이 특징적인 적외선 흡수 파장이 있다. 용출물 시료의 분석결과 특정 파수에서 작용기 peak는 확인되지 않았다(그림 3) [15].

(3) 금속(Metals)

금속의 함량을 측정하기 위해서 실리콘 겔 인공유방의 구성물질인 셸과 충전재인 실리콘 겔에 대한 재질 분석을 수행한다. 셸 및 충전재 각 5 g을 각각 염산에 완전 분해시켜 시료내의 중금속 함량을 ICP(IRIS INTREPID II XUV, Thermo Elemental, USA)을 사용하여 분석하였다. 금속 및 중금속의 함량에 대한 기준은 ISO 14949 6.3.1 Metal contamination와 FDA guidance 4.5 Heavy metal에 나와 있으며 시료 분석결과 기준치 200 mg/kg 이하인 Al의 경우 sample A 12.7 mg/kg, Sample B 7.6 mg/kg으로 기준치에 부합하였으며 100 mg/kg 이하인 Na, Mg, Ca의 경우도 Sample A 44.2 mg/kg, 3.1 mg/kg, 8.0 mg/kg, Sample B 2.1 mg/kg, 2.1 mg/kg, 6.4 mg/kg으로 기준치에 부합하였다[5,9]. 10 mg/kg 이하의 기준치를 가지고 있는 중금속은 sample A와 sample B 시료 모두에서 기준치 이하로 검출되었다(표 2).

(4) 추출물질(Extractable)

추출물질에 대한 분석은 원재료의 화학적 안전성과 연관된 중요한 시험항목이다. 체내 삽입형 의료기기의 경우, 보형물로부터 용출되어 나올 수 있는 추출물질에 대한 성분 분석 및 정량적 분석은 의료기기의 안전성 평가측면에서 매우 중요하다. 추출물질 시험은 FDA 가이드스 4.3 Extractables에서 제시한 Soxhlet 추출법을 사용하여 극성용매인 에탄올(ethanol)과 비극성용매인 노르말헥산(n-hexane), 디클로로메탄(dichloromethane)을 사용하여 37°C에서 30시간 동안 반복 수행한다[5]. 추출을 통해서 셸과 겔이 함유하고 있는 분자량 1,500Da 이하의 분자량을 가지는 모든 물질에 대한 동정 및 정량을 한다. 추출시간은 FDA 가이드스

표 2. 실리콘겔 인공유방에서 금속 및 중금속 분석
Table 2. Analysis of metal and heavy metal in silicone gel filled breast implants

금속	기준치 (mg/kg)	Sample A (mg/kg)	Sample B (mg/kg)
Al	≤ 200	12.33 ± 0.47	7.40 ± 0.26
Na		42.63 ± 1.91	1.97 ± 0.15
Mg	≤ 100	2.87 ± 0.32	2.27 ± 0.15
Ca		7.80 ± 0.26	6.17 ± 0.25
P		5.07 ± 0.25	1.60 ± 0.10
Ti	≤ 50	0.47 ± 0.06	Not Detected
Fe		6.27 ± 0.21	3.53 ± 0.15
Sb		0.87 ± 0.32	6.77 ± 0.25
Mn		0.10 ± 0.00	1.10 ± 0.10
Mo		Not Detected	Not Detected
Pb		0.97 ± 0.06	1.53 ± 0.06
Sn		6.07 ± 0.31	8.10 ± 0.96
Cr		1.63 ± 0.12	1.30 ± 0.10
Bi		Not Detected	Not Detected
V		Not Detected	Not Detected
Ag		Not Detected	1.10 ± 0.10
Co	≤ 10	0.27 ± 0.06	0.10 ± 0.00
Ni		0.27 ± 0.06	0.37 ± 0.06
Cu		0.37 ± 0.06	0.37 ± 0.06
Zr		0.33 ± 0.06	0.10 ± 0.00
Ba		0.53 ± 0.06	0.57 ± 0.06
As		Not Detected	Not Detected
Zn		1.47 ± 0.06	0.77 ± 0.06
Cd		Not Detected	Not Detected
TI		Not Detected	Not Detected
Pt	-	4.57 ± 0.25	6.30 ± 0.10

에서 제시되고 있지 않으므로 37°C에서 30시간 실시하였으며 추출방식은 완전용출법을 사용하여 추출물질에 대한 분석을 수행한 다음 동일한 조건에서 다시 용출을 수행하였을 때 분석된 물질의 양이 1/10으로 감소될 때까지 용출시험을 반복한다. 시험결과에 대한 분석은 추출물질의 중량, 수평균 분자량, 중량평균 분자량, 다분산도를 측정하기 위한 GPC 분석, 기능성 작용기를 가지는 폴리실록산 검출을 위한 적외선 분광분석, 추출물질에서 폴리실록산들의 함량확인을 위한 GC/MS 분석이 있다. 증발잔류물은 추출물질 시료에 대해서 증발잔류물의 함량을 측정하였으며 그 결과 두 시료 모두 0.04%이하의 함량을 보였다. 분자량에 따른 다분산도를 측정하기 위해서 GPC 분석을 위해서 HPLC(2695, Waters, USA), 컬럼(Styragel HR 2, HR 4, HR 5 7.8 mm × 300 mm), 이동상 Tetrahydrofuran, 이동속도 1.0 mL/min, 분석시간 45분이며 RI detector을 사용하여 시료를 분석하였다. 각 추출용매에 대한 분자량에 따른 다분산도를 확인하

였으며 그 결과 모든 시료에서 검출되지 않았다. 각 추출용매에 대한 실록산 함량을 확인하기 위해서 GC/MS(QP-2010, Shimadzu, Japan)을 사용하였으며 분석에 사용된 GC컬럼은 DB-624(60 m × 0.320 mm × 1.80 μm), Inlet temperature 230°C, MS는 EI mode, 30~500 amu scan range, Ion source 와 interface temperature을 230°C의 조건으로 설정하였으며 각 추출용매에 대한 실록산 함량을 확인한 결과 모든 시료에서 검출되지 않았다.

III. 고찰 및 결론

실리콘 겔 인공유방은 유방의 암이나 외상 혹은 선천적 결함으로 인한 유방조직의 결손을 보충하기 위한 유방 재건술에 사용되는 이식형 의료기기로서 안전성 및 성능이 우선적으로 확보되어야 한다. 식품의약품안전청의 실리콘겔 인공유방과 관련한 국내현황 자료(참고자료, 2011.06.24, 의료기기관리과)에 따르면 실리콘겔 인공유방은 사용량은 증

가하고 있지만 최근 3년간 부작용 사례 또한 지속적으로 증가하고 있으며 2008년에는 인공유방의 파열이 부작용 관련 보고의 77%를 차지하고 있으며 2010년에는 보형물의 주변이 딱딱해지는 현상이 구형구축이 부작용 관련보고의 70% 이상을 차지하고 있다.

의료기기 기준규격(식약청 고시 제 2010-36호)에는 실리콘겔 인공유방의 기준규격은 설정되어 있지 않고, KS 규격에서는 ISO 부합화를 하였다. 실리콘 겔 인공유방의 기계적 및 물리화학적 특성과 관련된 국제규격은 ASTM 4건(D412, D624, F703, F2051), ISO 4건(34-1, 37, 14607, 14949) 그리고 FDA 가이드스가 있다[1,2,3,4,5,6,7,8,9]. 그러나 ASTM과 ISO 그리고 FDA 가이드스에 대한 기준이 각각 상이하여 실리콘 겔 인공유방의 가이드라인이 시급하다.

실리콘 겔 인공유방의 기계적 및 물리화학적 성능평가를 위한 평가항목, 기준 그리고 방법 설정을 위하여 ASTM, ISO, FDA 가이드스를 비교, 검토하였다. 국제규격 및 각각의 적용범위는 표 3과 같으며 FDA 가이드스는 포괄적인

표 3. 실리콘겔 인공유방 국내외 기준규격 및 적용범위

Table 3. International standards and applications of silicone gel filled breast implants

규격	규격명	내용
ASTM D412	Standard Test Methods for Vulcanized Rubber and Thermoplastic Elastomers - Tension	경화된 고무와 열가소성 엘라스토머에 대한 표준 시험방법으로 기계적 특성 평가에 사용되는 시편에 대한 기준을 제시함.
ASTM D624	Standard Test Methods for Tear Strength of Conventional Vulcanized Rubber and Thermoplastic Elastomers.	경화된 고무와 열가소성 엘라스토머에 대한 인열강도에 대한 시편 제작 및 결과 계산방법을 제시함
ASTM F703	Standard Specification for Implantable Breast Prostheses	실리콘겔 인공유방에 대한 기계적 성능평가에 대한 기준 및 방법 제시함
ASTM F2051	Standard specification for implantable saline filled breast prosthesis	생리식염수 인공유방에 대한 기계적 성능평가에 대한 기준 및 방법 제시함.
ISO 34-1	Rubber, vulcanized or thermoplastic - Determination of tear strength - Part 1 : Trouser, angle and crescent test pieces	인열강도에 대한 시편 제작 및 시험방법 그리고 시험결과 산출방법에 대해서 명기하고 있음
ISO 37	Rubber, vulcanized or thermoplastic - Determination of tensile stress-strain properties	변형률에 대한 시편 제작, 시험방법 그리고 시험결과 산출방법에 대해서 명기하고 있음
ISO 14607	Non-active surgical implants - Mammary implants - Particular requirements	실리콘겔 인공유방에 대한 기계적 특성 및 생물학적 안전성 평가를 위한 시험방법을 제시함
ISO 14949	Implants for surgery - Two-part addition-cure silicone elastomers	인공유방의 중금속 및 휘발성물질 측정과 관련된 시험방법을 제시함

표 4. 실리콘겔 인공유방 평가 항목 및 기준

Table 4. Test assessment and guidance of silicone gel filled breast implants

평가항목	평가기준	적용기준
일반 시험		
용적	ISO 14607	± 2.5% 이내
치수	ISO 14607	도안 기초 치수, 전방 돌출 및 허용오차 기록
표면	ISO 14607	SEM 에 의해 관찰, 4 mm ² 표면특성 (공극의 크기, 봉우리, 골)
방향	ASTM F703	방향은 라벨에 명확하게 기술되어 있어야 함.
삽입부위	ASTM F703	삽입부위는 라벨에 명확하게 기술되어 있어야 함.

표 4. (계속) 실리콘겔 인공유방 평가 항목 및 기준
Table 4. (Continued) Test assessment and guidance of silicone gel filled breast implants

평가항목	평가기준	적용기준
기계적 특성 시험		
신장율	ISO 14607	≥ 450%(ISO 37 의 요구조건에 따라)
파단강도	ASTM F703	≥ 11.12N(ASTM D412, Die C)
인열강도	ISO 14607	ISO 34-1, C 방법에 따라 시험후 기록
변형율	ISO 14607	≤ 10%(ISO 37 의 요구조건에 따라)
접합내구성	ISO 14607	중요부위 300% 신장후 10 초간 유지했을 때 끊김이 없어야 함 비중요부위 100% 신장후 10 초간 유지했을 때 끊김이 없어야 함
밸브적합성	ISO 14607,	3 kPa 의 압력으로 5 분간 유지후 0.3 kPa 의 압력으로 5 분간 유지했 을 때 누수가 없어야 함
주입부적합성	ISO 14607	3 kPa 의 압력에서 주입부 중앙에 가까운 1 mm ² 영역에 1 분간격으로 5 회 주입부에 구멍을 뚫을 때 누수가 없어야 함
셸 기밀시험	ASTM F703	스테인레스스틸 그릇에 70% 이소프로판올을 채운다음 patched shell 을 담근다음 shell 에 압력을 가하였을대 공기방울의 생성이 없어야 함
겔 응집력시험	ISO 14607	≤ 3.0 cm 규정된 장비에 실리콘겔 100 mL ± 5 mL 을 넣은 후 30 분동 안 세워 놓았을 때 겔이 흘러나온 길이를 측정
점도시험	FDA guidance	점도계를 사용하여 겔의 점도를 측정
셸의 가열에 의한 무게손실 시험	ISO 14949	≤ 2% 셸에서 200°C 4 시간동안 가열했을 때 중량변화
겔의 가열에 의한 무게손실 시험	ASTM F703	< 1% 겔에서 150°C 4 시간동안 가열했을 때 중량변화
피로도시험	ISO 14607	실리콘겔 인공유방을 규정된 장비를 사용하여 2 × 10 ⁶ 회전한 다음 10 배의 광학배율로 관찰하였을 때 마모, 틈, 절단흔적이 없어야 함
충격저항시험	ISO 14607	H = 0.95 m + 114(H: 낙하높이, m: 이식제질량) 의 공식에 따른 높이 에서 4.4 kg 의 무게의 충격판을 떨어뜨렸을 때 이식제는 파손되지 않 아야 함.
정적파열저항시험	ISO 14607	이동성 강판 및 수평조정강판의 압축기계장치를 사용하여 5 mm/min 의 속도로 압력을 가하였을 때 파열되는 시점의 돌출높이와 압력 그리 고 파열장소를 기록하고 이식재를 조사함
겔 유출시험	ISO 14607	220 mL ± 20 mL 의 3 개의 이식재를 각각 모의체액을 사용하여 37°C 에서 70 일간 배양하였을 때 유출되는 실리콘 및 촉매의 양을 ICP 및 GC/MS 을 사용하여 측정함
침투성시험	ASTM F703	제조사 자체 설정 시험 기준에 따름
유효기간시험	FDA guidance	기계적 시험 (신장율, 파단강도, 변형율, 접합내구성, 밸브 혹은 주 입부의 적합성, 겔 응집력등) 과 포장시험을 실시함
물리화학적 특성 시험		
실리콘 오일	FDA guidance	실리콘 오일의 함량과 물리화학적인 성질
가교도	FDA guidance	FT-IR 을 사용하여 측정하는 것을 권장하고 있으며 제시되어 있는 방 법은 Young's modulus 측정, 적절한 용매를 사용하여 중합물질의 평 형팽창을 측정, 전체 추출물질에서 반응하지 않은 결합체의 양을 측 정함.
추출물질	FDA guidance	1 개이상의 극성용매, 2 개이상의 비극성용매를 사용하여 37°C 에서 soxhlet extraction 방법을 사용하여 완전용출함. 제공되어야할 정보 는 ≤ 1,500Da 의 분자량을 가지는 모든 물질의 확인 및 정량, 실록산 에 대한 회수율, 완전용출에 대한 증명, 모든 실험적인 방법의 증명, 기기보고서를 포함한 모든 크로마토그램 및 스펙트로그램에 대한 기 초자료
휘발성물질	FDA guidance	Head space detector 가 장착된 GC/MS 을 사용하여 검출함 .
중금속	ISO 14949	ICP 을 사용하여 재질분석을 수행하며 그 기준은 다음과 같다 . Al(≤ 200 × 10 ⁻⁶), P, Ti, Fe(≤ 50 × 10 ⁻⁶), Na, Mg, Ca(≤ 100 × 10 ⁻⁶), Sb, Ge, Mn, Mo, Pb, Sn, Cr, Bi, V, Ag, Co, Ni, Cu, Zr, Ba, As, Zn, Se, Cd, Hg, Ti(≤ 10 × 10 ⁻⁶)

내용을 담고 있으며 ASTM과 ISO는 보다 구체적인 내용을 포함하고 있다. 가이드라인은 ISO를 기초로 하고 파단 강도, 쉘 기밀시험, 점도시험, 겔의 가열에 의한 무게 손실 등은 ASTM F703을 참고하였다(표 4).

따라서 본 연구에서는 실리콘겔 인공유방의 기계적 및 물리화학적 특성에 대한 가이드라인을 마련하여 기술문서 심사 및 안전성 그리고 유효성 심사에 활용하고 개발에 필요한 기술정보의 제공으로 국내 관련 제조업체 등에서는 안전성 및 성능평가, 품질관리의 기준으로 활용될 것으로 사료된다.

참고문헌

- [1] ASTM D412, Standard Test Methods for Vulcanized rubber and Thermoplastic Elastomers - Tension. 2006.
- [2] ASTM D624, Standard Test Methods for Tear strength of conventional vulcanized rubber and Thermoplastic Elastomers. 2007.
- [3] ASTM F703, Standard Specification for Implantable Breast prostheses. 2007.
- [4] ASTM F2051, Standard Specification for Implantable Saline filled Breast prostheses. 2007.
- [5] FDA, Guidance for Industry and FDA staff : Saline, Silicone Gel, and Alternative Breast Implants. 2006.
- [6] ISO 34-1, Rubber, vulcanized or thermoplastic - Determination of tear strength - Part I : Trouser, angel and crescent test pieces. 2004.
- [7] ISO 37, Rubber, vulcanized or thermoplastic - Determination of tensile stress-strain properties. 2005.
- [8] ISO 14607, Non-active surgical implants - Mammary implants - Particular requirements. 2007.
- [9] ISO 14949, Implants for surgery - Two-part addition-cure silicone elastomers. 2001.
- [10] J. Sanchez-Guerrero, P.H. Schur, J.S. Sargent and M.H. Liang, "Silicone breast implants and rheumatic disease. Clinical, immunologic, and epidemiologic studies," *Arthritis Rheum.*, vol. 37, pp. 158-168, 1994.
- [11] D.A. Kessler, "The basis of the FDA's decision on breast implants," *N Engl J Med.*, vol. 326, pp. 1713-1715, 1992.
- [12] M. Angell, "Breast implants - protection or paternalism?," *N Engl J Med.*, vol. 326, pp. 1695-1696, 1992.
- [13] C.J. Burns, T.J. Laing and B.W. Gillespie, "The epidemiology of scleroderma among women: assessment of risk from exposure to silicone and silica.," *J Rheumatol.*, vol. 23, pp. 1904-1911, 1996.
- [14] I.M. Lee, N.R. Cook, N.A. Shadick, E. Pereira and J.E. Burding, "Prospective cohort study of breast implants and the risk of connective-tissue diseases," *Int. J Epidemiol.*, vol. 40, pp. 230-238, 2011.
- [15] J.E. Mark, "Polymer Data Handbook," *Oxford University Press*, pp. 411-435, 1999.
- [16] S. Necchi, D. Molina, S. Turri, F. Rossetto, and G. Pennati. "Failure of silicone gel breast implants: Is the mechanical weakening due to shell swelling a significant cause of prostheses rupture?," *J Mech Behav Biomed Mater.*, vol. 4, pp. 2002-2008, 2011.
- [17] M.W. Lieberman, E.D. Lykissa, R. Barrios, C.N. Ou, G. Kala, and S.V. Kala, "Cyclosiloxanes produce fatal liver and lung damage in mice," *Environ Health Perspect.*, vol. 107, pp. 161-165, 1999.
- [18] S.V. Kala, E.D. Lykissa, M.W. Neely, and M.W. Lieberman., "Low molecular weight silicones are widely distributed after a single subcutaneous injection in mice," *Am J Pathol.*, vol. 152, pp. 645-649, 1998.