

醫療用 生體分解性 高分子

Biodegradable Polymers for Medical Applications

安 光 德*·權 翊 贊*·金 泳 夏*

序 言

醫療用 高分子材料의 개발은 현재 전세계적으로 많은 관심과 기대속에서 그 연구가 활발히 진행되고있으며 괄목할 성과가 이루어지고 있다¹. 生體適合性(biocompatibility)과 血液融和性(blood compatibility)의 특징을 가지는 의료용 고분자재료는 인공신장², 인공폐, 인공심장³ 등의 인공장기를 비롯하여 인공혈관⁴, 인공혈액, 수술용 봉합사 또는 안과용, 인공피부용, 치과용, 고분자 의약⁵, 일반 의료용품⁶에 응용되어 적합한 재료로 개발중에 있거나 실제 의료시술에 사용되고 있다.

현재 사용되고 있는 신체 보조장치나 인공장기 등은 혈액의 접촉 유무에 따라 크게 둘로 분류된다. 즉 체내 또는 체외에 장치할 수 있는 인공장기로 구분할 수 있으며, 동력 에너지를 필요로 하는 능동적인 기능을 갖는 것과 에너지원 없이도 작동할 수 있는 수동적인 기능을 갖는 것으로 구분된다. 또 사용기간에 따라 장기용과 단기용으로 나눌 수 있는데 장기용으로는 인공혈관, 인공골, 인공관절, 인공심장 등이 체내에서 사용되는 것이고, 단기용으로는 인공 심폐기, 인공신장장치 등 체외에서 사용되는 것들이 대부분이다.

의료용 고분자재료가 혈액과 접촉하여 체내에서 장시간 사용하여야 할 경우에 쉽게 해결되지 않는 문제점이 血液凝固 현상이다⁷. 抗凝血性(anti-

thrombogenicity)재료^{8~9}에 대한 연구는 세계적으로 많은 연구진에 의해 활발히 진행되어 오고 있으나 아직 완벽한 재료가 개발되지는 못하였다. 생체의 조직이나 혈관을 모방하여 항응혈성 재료를 개발하기 위하여 부단히 노력한 결과 단기간 사용가능한 재료는 일부 실용화 되었지만, 장기간 사용가능한 재료는 더 많은 연구를 필요로 하고 있다.

국내에서도 의료용 고분자재료에 대한 관심이 높아짐에 따라 이에 대한 보고문이나 총설이 수차 발표된 바 있다.^{10~14} 이와 같은 시점에서 의료용 재료로서 유망한 生體分解性(biodegradable)내지는 生體吸取性(bioabsorbable)인 合成高分子에 대해서 고찰해 보는 것도 의의 있는 일이라 하겠다. 근년에 生體分解吸取性 高分子는 吸取性 縫合糸 (absorbable suture) 放出調節性 醫藥(controlled release drug), 人工移植材料, 骨接合材, 人工皮膚 등 의료용 재료로서 실제사용이 점차 확대되고 있으며 그 응용연구가 매우 활발하다. 본 총설에서는 생체분해성인 합성 고분자에 대하여 논의해 보고 또한 응용에 대하여 살펴보겠다.

生體分解性 高分子의 特性

고분자의 生物分解性에 관한 연구는 과거에는 주로 고분자가 생물에 의해 분해되는 것을 막기

*한국과학기술원 고분자화학연구소(Kwang-Duk Ahn, Ick Chan Kwon, and Young Ha Kim, Polymer Research Lab., Korea Advanced Institute of Science and Technology, P.O.Box 131, Dongdaemun, Seoul, Korea)

나 지연시킨다는 측면에서 행해졌으나, 근래에는 오히려 생물에 의한 분해성 고분자의 개발이라는 측면에서 활발히 연구되고 있으며, 이러한 연구는 의료용 고분자 분야에서 중요한 영역을 차지하고 있다.^{15~20}

생체 분해성 고분자가 생체조직내에서 분해되는 거동은 일반적인 결정성 고분자가 용해되는 현상과는 달리 다음과 같은 4단계의 분해과정을 거치게 된다: ²¹ ㄱ) 水和, ㄴ) 張力喪失, ㄷ) 物性喪失, ㄹ) 物質喪失 및 溶解.

첫 단계는 水和현상으로 고분자의 구조에 따라 다르나 이식 후 수분 혹은 수시간 내에 수분을 흡수하여 분자간의 van der Waal's force나 수소결합이 깨어진다. 콜라겐과 같은 천연고분자는 빠른 시간내에 수분을 흡수하여 즉시 강도가 감소되고 합성 흡수성 봉합사인 폴리글리콜리드(polyglycolide)등은 이 단계에서 흡수가 느리게 일어나며 물성에 큰 변화를 주지 않는다.

둘째 단계는 張力喪失 단계로 고분자의 주쇄가 포함되는 공유결합이 절단되어 비가역적으로 강도의 상실이 일어나는데, 고분자의 구조적 특성에 따라 여러가지 메카니즘으로 일어난다. 콜라겐 봉합사는 효소의 종류(enzyme system)에 따라 단백질이 순차적으로 공격받아 끊어지며 흡수성 폴리에스터는 효소계에 의한 분해와는 무관하게 온도, pH, 결정화도에 따라 주쇄의 가수분해가 일어난다. 결정화도가 높으면 낮은 것보다 오랜 시간 그 강도를 유지하고, 결정핵(crystallites) 사이의 무정형 영역의 tie molecule에서 우선 가수분해 현상이 일어난다는 고전적인 설명이 가능하다. 따라서 두번째 단계에서는 고분자의 구조설계에 의하여 분해속도를 조절 가능한 중요한 단계이다.

세번째 단계는 제2단계에서의 공유결합 절단과정이 계속되어 분자량이 감소하고 분자단위까지 분해되어 부분적으로 용해되는 단계이다. 이때 2단계까지는 원래 물질의 고유한 성질이 남아 있지만 제3단계 과정이 끝날 정도에서는 실질적인 물성이 상실되고 흡수가 일어나게 된다. 네번째

단계는 생체조직에 의한 흡수로 물질의 완전한 제거가 일어나는 과정이다. 저분자량의 물질은 細胞內液(intracellular fluid)에 용해되어 제거되고 작은 고분자 斷片은 食細胞의 食作用(phagocytosis)에 의해 제거된다.

이와같은 흡수과정은 생체흡수성 고분자가 생체내에서 분해되어 代謝分解物(metabolized fragment)이 체내에서 제거되는 과정에 적용된다. 이러한 분해흡수 이외에 고분자 물질이 이식된 장소에서 고분자 주쇄의 실질적인 절단 없이 주쇄의 화학적 변화로 인한 용해작용에 의하여 체내에서 제거되는 고분자도 있다. 예를 들면 폴리비닐알콜 유도체는 주쇄의 아세테이트기가 가수분해에 의해 좀더 용해성이 좋은 고분자로 변환되어 고분자 자체의 용해작용에 의해 체내에서 제거되기도 한다. Table 1에는 일반적인 생체분해흡수성 고분자에 요구되는 특성을 나타내었다. 여기에서 毒性은 組織刺戟(tissue irritation)뿐만 아니라 發癌性(carcinogenicity), 免疫誘發性(immunogenicity), 胚子畸形發生性質(teratologic effect) 등의 광범위한 毒性 효과를 포함한다. 再生纖維로 외과 수술용 흡수성 봉합사로 널리 사용되고 있는 腸糸(catgut)는 조직 단백질인 양창자 콜라겐으로 부터 만들고 있다. 콜라겐 장사는 Table 1에 열거된 요구조건을 대부분 만족시켜주고 있다. 이러한 콜라겐의 성질은 생체 흡수성 물질의 개발에 표본이 되어, 초기의 합성 생체 흡수성 고분자의 개발은 펩타이드 연결쇄를 가지는 고분자를 개발하는 방향으로 많은 연구가 행하여졌다.

최초로 상업화된 생체 흡수성 합성고분자는 American Cyanamid사에 의해 1960년대에 개발된 폴리글리콜리드이고, 그 이후 Ethicon사는 글

Table 1. 생체 분해성 고분자에 요구되는 특성

1. 생체 적합성
2. 적절한 초기강도 및 강도와 형태의 유지
3. 강도상실의 조절성
4. 완전한 흡수성
5. 이식체와 분해생성물의 저독성
6. 가공성과 멸균성

리콜리드와 락티드가 9 : 1로 이루어진 Poly(glycolide-co-lactide) 공중합체인 폴리글락틴(polyglactin)을 1975년에 개발하여 수술용 봉합사로 상업화하였다.^{22~24} 이들 폴리에스터 합성 흡수성 봉합사는 이전부터 사용되어온 腸糸보다 높은 강도를 나타내며, 시술성과 취급성이 좋고 생체 적합성이 양호하고, 다른 의료용으로의 응용도 많이 개발되고 있다. 또한 흡수성 합성 고분자는 분해 속도가 각기 다른 고분자를 제조할 수 있기 때문에 수술의 종류와 환자에 따라 적합한 봉합사를 선택할 수 있어 더욱 유리하다.

생체 분해성 고분자는 放出調節性 醫藥의 제조에도 응용되고 있다.^{25~35} 방출조절성 의약은 체내에서 장기간에 걸쳐서 치료용 의약을 서서히 공급하기 때문에 빈번한 투약에 의한 치료의 동요현상은 막을 수 있고 짧은 생체 반감기를 갖는 의약품의 투약이나 국소 치료용 의약 분야에도 응용될 수 있다. 그 이외에 농업용으로 쓰이는 분해성 고분자는³⁶ 뿌리 덮개용 필름이나 씨앗의 용기로서 주로 Union Carbide사에서 생산되는 폴리카프로락톤(polycaprolactone)이 이용되고 있다. 생체 분해성 고분자의 방출조절성을 이용한 제조제나 비료의 개발 또한 농업용 고분자재료의 중요한 응용분야가 될 것이다.

天然 吸收性 高分子

콜라겐 단백질로 이루어진 腸糸(catgut)는 고대로부터 이용되어온 최초의 體內吸收性 縫合糸로 아직도 널리 이용되고 있지만, 생체내에서의 분해 키네틱스나 메카니즘에 대한 연구는 근래에 들어서 많이 이루어지고 있다. 콜라겐 섬유는 봉합방법에 따라 30일에서 70일 사이에 생체내에서의 흡수가 일어나게 되는데, 이때 張力喪失은 두

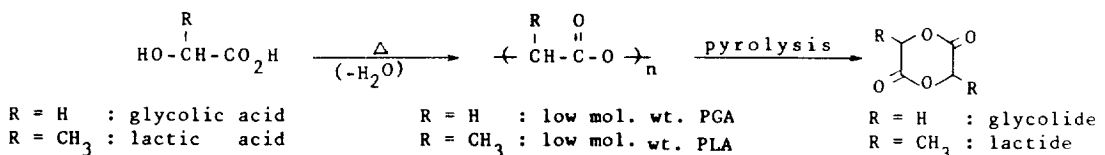
단계를 거쳐 일어나게 된다.³⁷ 첫번째 단계는 팽윤에 의한 급격한 장력 저하가 일어나고, 두번째 단계는 섬유 전체에서 무질서하게 일어나는 분해에 따라 점진적인 장력상실이 일어나게 된다.

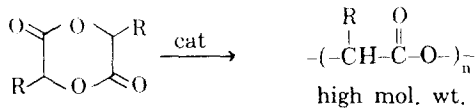
장사섬유는 쉽게 오염되고 膨潤性이 커서 섬유가 갈라져 생체내에서 흡수가 빨리 일어나는 결점이 있다. 장사섬유는 그 자체가 균일한 구조 및 성질을 가지고 있지 않기 때문에 흡수과정이 균일하지 않다. 보통 단백질의 탄닝과정을 포함한 化學的 改質에 의해 장사의 품질이 향상된다.

셀룰로오즈는 적절한 pH와 온도에서 여러 종류의 미생물에 의해 분해되는데, 셀룰로오즈에서 분리되는 두 종류의 好熱性 放線菌(thermophilic actinomyces)는 pH 7.5~7.8, 55℃에서 가장 적절한 성장조건을 가지고 있어 이러한 조건에서 셀룰로오즈를 가장 잘 침해한다. cis-1,4-polyisoprene 천연고무의 생물분해성은 많은 요건들에 의해 좌우되는데, 불포화기가 많은 고무는 그 자체가 酸化에 의해 분해가 일어나지만, 산화작용 없이도 효소에 의해서만 분해가 일어나는지는 확실치 않다. 천연고무를 분해하는 효소가 있는지는 밝혀지지 않았지만, 미처리 천연고무나 가황고무는 많은 미생물에 의해 침해된다. 일반적으로 천연고무는 셀룰로오즈보다 저항력이 강하여 오랜기간에 걸쳐 분해작용이 일어난다.

폴리글리콜리드 와 폴리락티드 및 공중합체

글리콜산(glycolic acid)과 젖산(lactic acid)은 α-hydroxyacetic acid와 α-hydroxy propionic acid의 관용명으로 축중합 반응을 통하여 poly(glycolic acid), PGA와 poly(lactic acid), PLA를 제조할 수 있으나 유용한 기계적 성질을 가지는 고분자량의 축합물을 얻을 수 없다. 따라서 비교





R=H : glycolide R=H : polyglycolide(PG)
 R=CH₃ : lactide R=CH₃ : polylactide(PL)

Table 2. Polyglycolide 와 Polylactide의 물리적 성질

	PG		PL*
Tm(°C)	225		185
Tg(°C)	36		57
결정성	PG	>	PL
생체분해속도	PG	>	PL
용해도	PG	<	PL

* Poly(L(-)-lactide)

적 저분자량인 PGA와 PLA의 열분해로 생성되는 이량화 락톤인 glycolide와 lactide를 단량체로 하여 개환중합반응하면 원하는 고분자량의 polyglycolide, PG와 polylactide, PL가 생성된다.^{38~40}

락티드나 글리콜리드의 개환중합에 이용될 수 있는 촉매는 카드뮴, 주석, 납, 티타늄, 아연, 안티몬 및 여러종류의 아민등이 있지만, 분자량 40,000이상의 수평균 분자량을 가지는 고분자를 얻기 위하여는 dialkyl zinc, trialkyl aluminum, tin octoate, tetraalkyl tin 착체 등의 유기금속 촉매를 사용하는 것이 유리하다.

유기금속 촉매를 사용할 경우 개시제의 농도가 중합도에 미치는 영향은 확실하게 밝혀져 있지 않지만 중합체의 고유점도는 촉매의 농도에 의해 변화한다고 알려져 있다. 고분자량 PG와 PL의 물리적 성질을 Table 2에 나타내었다.

폴리글리콜리드(Polyglycolide, PG)

Polyglycolide 는 생체 분해성 고분자 중에 가장 널리 연구된 고분자로 American Cyanamid사에서 "Dexon" 상품명의 흡수성 봉합사로 수술에 널리 사용되고 있다. 또한 PG를 방출조절성의 약에 이용하려는 연구도 많이 진행되고 있다. PG는 매우 결정성이 높아서 용해도가 매우 낮아 경우에 따라 HFIP(hexafluoro isopropanol)에 용해되

며 저분자량의 PG는 CF₃CO₂H, CCl₄CO₂H 나 뜨거운 글리콜산, DMSO, DMF에 용해되기도 한다. PG의 분해는 무정형 영역에서 일어나기 시작하여 그 이후로 결정 영역이 분해되는 2단계의 과정을 거치며,⁴¹ 결정 영역의 cage 효과와 수소결합의 pH에 대한 영향등에 의해 중성이나 산성보다 알칼리 용액에서 분해가 훨씬 빨리 일어나며,⁴² γ선 조사에 의해 생체내에서의 분해가 촉진된다.⁴³

보통 PG 봉합사는 4~6주가 지나면 완전히 인장강도를 잃게 되는데, 이때에는 분해에 의해 생성된 올리고머가 분해물의 주요 부분을 차지하여 질량감소가 거의 없으며 그 이후에 서서히 질량감소가 일어나 체내에서 상실된다.⁴⁴

폴리락티드(Polylactide, PL)

PG가 폴리글라이신(polyglycine)의 유사물인 것과 같이 PL은 polyalanine의 유사물이며 락티드를 개환중합하여 만든다.^{45, 46} 젯산이 L(+)와 D(-)의 2개의 광학 이성체를 가지는 것과 같이 고리 이량화물인 락티드 또한 L(-), D(+), meso 형태의 광학 이성체를 가진다. D와 L형태의 단량체로 제조된 고분자는 모두 결정성을 가지는 고중합도의 고분자를 제조할 수 있으나, 체내에 존재하는 젯산이 L(+)의 형태를 가지므로 L(-) 형태의 고분자, P(L)L이 생체 분해성 고분자로 더 많이 이용된다. P(L)L은 유리전이 온도가 57°C, 용융온도가 185°C이며 용해도는 매우 좋아서 PG와는 달리 디옥산, 클로로포름, 아세트니트릴, 이염화탄소 등의 유기용매에 잘 용해된다(Table 2).

PL의 분해 반응은 효소의 작용에 영향을 받지 않는 무질서한 가수분해의 형태로 진행되고 PG보다는 분해속도가 느리다.^{47~50} PL은 용융방사 혹은 용액방사하여 높은 결정화도와 배향도를 갖는 섬유를 제조할 수도 있고,^{51~53} 성형가공하여 뼈 접합 보철재료(bone plate)로 이용되며, 폴리우레탄과 공중합하여 인공혈관의 제조에 이용되기도 한다.^{54~56} 또 PL은 그 자체나 다른 단량체와 공중합하여 방출조절성 의약의 제조에 이용하려는

적으로 폴리글리콜리드 단일중합체와 성질을 달리한다. PGL 공중합체는 락티드 단위가 고분사주쇄에 임의로 분포하여 PG 사체보다 낮은 결정화도 내지는 무정형 상태로 되며 락티드의 배탈기에 의하여 폴리글리콜리드 보다 화학적으로 소수성이다.^{38,44} 수술용 흡수성 봉합사로 이용되는 폴리글락틴 910(상품명 "Vicryl")은 호모 폴리글리콜리드 보다 느리게 생체내에 흡수되는 성질을 가지고 있다.^{60~64} 또 방출조절성 의약에 이용되기 위해서는 (D,L) 락티드/글리콜리드의 비율이 25%~75%의 것이 적당하다고 알려져 있다.⁶⁵

용 도

PG와 PGL은 합성 흡수성 봉합사로 이용되는 것 이외에 최근에 들어 PG, PL, PGL 등을 방출조절성 의약에 이용하려는 연구가 활발히 진행되고 있으며, 그 이외에 수술용 봉대, 의료용 스폰지와 분말등에 이용되고 있다.⁶⁵

PG는 보철재료나 기관 대용재료로서도 제작되고 있으며 의료용의 필름, 직물과 다른 고체 형태로도 이용되고 있다. PG의 또 다른 응용분야는 수술용 장갑이나 수술용 관에 대한 윤활재료로 이용되는 것으로, 이는 수술중 윤활제 분말이 체내로 들어가서 일으키는 체내 조직과의 반응을 현재 쓰고 있는 전분 형태의 윤활제보다 줄일 수 있기 때문이다.⁶⁶

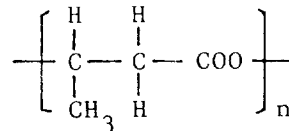
PL은 주로 골절된 뼈를 고정시키는데 사용되고 탄소 섬유위에 코팅하여 人工結紮糸에 이용되기도 한다. 이 이외에 PL은 화상 치료막, 보철재료 등의 다양한 부분에 응용되고 있다.

그 이외의 응용분야는 Table 3에 나타내었다.

기타 생체 분해성 폴리에스터

Poly(β -hydroxybutyric acid), PHB

자연 식물계에는 탄수화물(셀룰로오스, 전분)이 대부분의 구성물로 되어 있는 것처럼 미생물계(박테리아)에는 PHB가 구성물로 되어 있다. microbial polyester인 PHB는 D(-)- β -



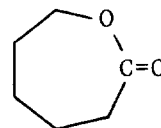
PHB

hydroxybutyric acid(HBA)를 구성 단위로 한 결정성 지방족 폴리에스터로 분자량이 수십·수백만에 이른다. PHB는 소수성의 고분자이지만 생물분해성이어서 제품으로 만들어 사용 후 폐기하였을 때 환경공해를 방지할 수 있다. 또 생체에 이식재료로 사용하였을 때 거부반응이 적어서 수술용 흡수성 봉합사, 흡수성 골절 보강재, 방출조절성 의약 등 의료용재료로서 응용이 검토되고 있다.⁶⁷

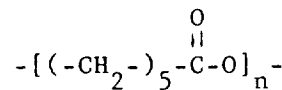
세균에서 생물공학적으로 다량 얻어지는 PHB는 녹는점이 175℃이고 결정화도가 높은 열가소성의 플라스틱으로 인장강도등이 높아 이소탁틱 폴리프로필렌의 물성과 비슷하다고 알려져 있다. 또한 PHB는 PVF₂와 같이 압전성을 보이는 전기적 특성을 갖고 있다. HBA와 β -hydroxyvaleric acid의 공중합체와 단일중합체 PHB는 영국의 ICI사에서 박테리아를 이용하여 생물공학적으로 제조되며 "Biopol" 이라는 상품명으로 판매된다.^{68~69}

폴리카프로락톤(Polycaprolactone, PCL)

PCL은 보철재료, 봉합사, 방출조절성 의약의 제조에 사용되는 생체분해성 지방족 폴리에스터의 일종으로 강인하고 부분적으로 결정성을 가진다.



ϵ -caprolactone



poly(ϵ -caprolactone), PCL

며 용점이 63℃, 유리전이온도가 -60℃인 고분자이다.⁷⁰⁻⁷²

PCL의 생체분해는 효소에 관계하지 않는 에스터 쇠의 가수분해에 의한 첫번째 단계와 효소가 표면 분해에 참여하는 흡수 단계의 2단계에 의해 분해되며⁷³ 토양속의 미생물에 의해서도 분해가 가능하다.^{74,75} PCL의 분해거동은 그 화학적 구조뿐만 아니라 결정학적 구조에 의해서도 많은 영향을 받아 결정핵의 크기, 모양, 형태에 따라 투과도와 분해성이 서로 다른 고분자를 제조할 수 있다.⁷⁶

대부분의 생체분해성 합성 고분자는 유리상(glassy state)이거나 결정성이어서 탄성을 가지는 생체분해성 고분자는 많지 않지만, dibenzyl peroxide와 같은 과산화물을 써서 고온에서 PCL을 가교화하면 탄성적 성질을 도입할 수 있어 생체 분해가 가능한 탄성체로 된다.

카프로락톤은 그 자체 이외에도 여러 단량체와 공중합될 수 있다. Shalaby^{77,78} 등은 글리콜리드와 ϵ -caprolactone을, Kricheldorf^{79,80} 등은 글리콜리드와 β -propiolactone, γ -butyrolactone, δ -valerolactone을 공중합시켰고 ϵ -caprolactone과 L-lactide, D,L-lactide와의 공중합체는 투명한 열가소성 수지로 분해속도가 PCL이나 PLA의 단일 중합체 보다 빠르다고 보고되어있다.^{58,59}

아미노산의 고분자(Polyamino Acid, PAA)

자연계 단백질을 모델 화합물로 하여 만들어진 아미노산 고분자는 생체 분해성 고분자로 오래전부터 연구되어 왔다.

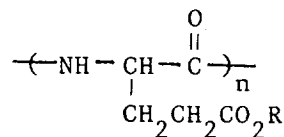
폴리글루탐산(polyglutamic acid)은 체내 이식 후 2~3일이 경과하면 인장강도를 잃어 흡수되고, 글루탐산의 메틸 혹은 벤질 에스터는 in vivo 실험에서 오랜 동안 인장강도를 유지하나 흡수성은 좋지 않았다. 대부분의 폴리펩티드는 콜라겐이나 합성 흡수성 고분자에 비해 강도가 낮으므로 방출조절성 의약의 제조에 이용할 수 있다. 프롤린과 같은 L-imino acid나 글루탐산과 같은 L-amino

acid의 공중합체는 섬유상의 합성 폴리펩티드가 되는데, 이는 흡수성 봉합사로 이용될 수 있다. 또 poly(β -alanine)을 습식 혹은 건조 방사하여도 섬유 상태의 폴리펩티드가 얻어진다.

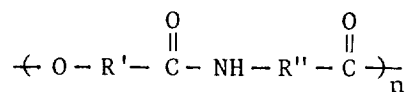
Jain⁸¹ 등은 aspartic acid와 글리콜산 혹은 젯산을 단량체로 하고 o-phosphoric acid를 촉매로 공중합체를 합성하였다. Nissen⁸² 등은 폴리덱시펩티드(polydepsipeptide)라 불리는 α -amino acid와 α -hydroxyacid의 공중합체를 합성하기 위해 poly(L-valine-L-lactic acid)과 poly(L-alanine-L-lactic acid)의 중합체를 만들었다. 또 Helder⁸³ 등은 poly(glycine-D,L-lactic acid)의 폴리덱시펩티드를 중합하기도 하였다. 이들 고분자의 생체 분해성 연구는 진행중에 있다.

복잡한 주쇄와 측쇄를 가진 합성 폴리아미노산과 폴리펩티드는 가수분해가 가능하며 in vitro에서 proteolytic enzyme에 의한 폴리아미노산의 용해성에 관해서도 많은 연구가 이루어지고 있다.^{84~88}

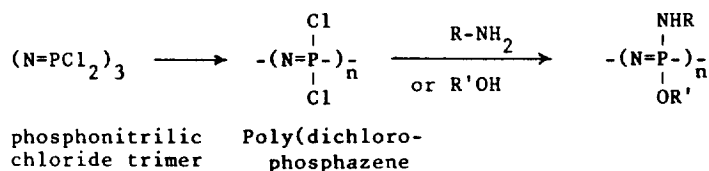
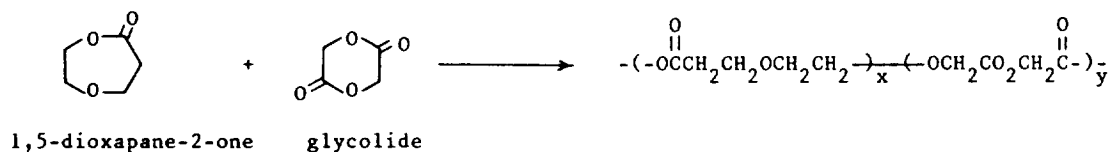
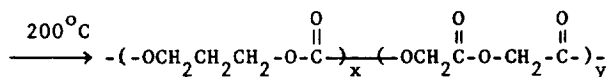
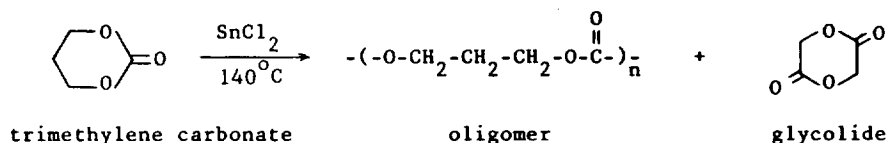
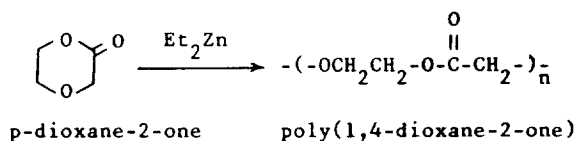
합성 아미노산 고분자의 아미드 쇠의 불안정성은 특정한 효소에 의해 분해 가능한 분절을 도입함에 따라 생체 분해성이 조절된다. 예를 들어 N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide와 N-methacryloylated amino acid의 p-nitrophenyl ester의 고분자는 지방족 아미노기를 가진 화합물과 반응하여 아미드 쇠를 생성하는데, 이 아미드 쇠는 특정한 효소에 의해 분해되고 L-phenylalanine, L-tyrosine, L-leucine 등의 아미노산에는 키모트립신



polyglutamate



polydepsipeptide



이 특정하게 작용한다. Kopeček 등은 축쇄나 가교의 일부분에 올리고 펩티드 반복 단위를 가지는 N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide의 공중합체를 제조하였는데, 이러한 공중합체의 축쇄에는 효소에 의해 분해되는 결합을 갖는 의약을 부착할 수 있기 때문에 지속 방출조절성 의약으로 이용 가능하다고 보고하였다.⁸⁹⁻⁹¹

되었고,⁹²⁻⁹⁵ 글리콜리드와 trimethylene carbonate의 공중합체가 American Cyanamid사에서 새로이 제조되었으며 글리콜리드와 1,5-dioxapane-2-one의 공중합체도 개발되었다.⁹⁶ 무기 고분자인 poly (organophosphazene)도 생체 분해성을 나타내어 방출조절성 의약의 제조에 이용될 수 있다고 알려져 있다.⁹⁷

기타 생체분해성 고분자

최근 개발되어 각광을 받고 있는 생체 분해성 고분자 중에는 p-dioxane-2-one을 단량체로 한 poly(1,4-dioxane-2-one)이 Ethicon사에서 개발

맺 음 말

이상에서 기술한 생체분해성 고분자는 현재 각광 받는 기능성 고분자의 일종으로 특히 의약품이라는 측면에서 앞으로의 연구발전이 크게 기

대되고 있다. 각종의 범용고분자가 의료분야에서 광범위하게 사용되어 인류의 생활 향상에 크게 기여하고 있지만, 이 중에서 생체분해성 고분자는 인체내에서 무해하게 분해흡수되어야 한다는 특이한 요구 때문에 그 많은 연구에도 불구하고 실용화에 어려움이 많다.

현재까지 의료용으로 생체분해성 고분자로 합성되어 실용화된 것은 글리콜리드와 락티드의 고분자인 PG, PL과 공중합체 PGL이 대표적으로 알려져 있고, 다른 고분자는 연구단계에서 응용이 고려되고 있을 뿐이다. 그러므로 보다 완벽한 생체분해 흡수성을 갖고 Table 1에 열거한 제 특성을 만족하는 고분자의 합성연구는 앞으로도 그 일이 많이 남아 있다고 하겠다.

참 고 문 헌

1. 今西幸南, 桜井靖久, 妹尾學, 竹本喜一, "醫用材料と生體", pp13~73, 講談社, 東京, 1982.
2. C. F. Gutch, *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, **4**, 405(1975).
3. 김계용, *폴리머*, **5**, 222(1982).
4. J. H. Harrison, *Am. J. Surg.*, **95**, 3(1958).
5. 안광덕, *폴리머*, **1**, 253(1977).
6. 森有一, "最先端の醫療技術·材料·新藥開發", pp23~38, シーエムシー, 東京, 1982.
7. M. Szycher Ed., "Biocompatible Polymers, Metals and Composites", pp.1, Technomic Pub. Co., New York, 1983.
8. 김계용, *화학과 공업의 진보*, **24**, 105(1984).
9. 森有一, *高分子論文集*, **42**, 601(1985).
10. 성용길, *한국섬유공학회지*, **21**, 99(1984).
11. 김계용, *폴리머*, **3**, 300(1979).
12. 이해방, *폴리머*, **9**, 469(1985).
13. 조종수, *폴리머*, **10**, 2(1986).
14. 조종수, *한국섬유공학회지*, **23**, 538(1986).
15. R. D. Gilbert, V. Stannett, C. G. Pitt, and A. Schindler, "Developments in Polymer Degradation", Vol.4, pp.256, Applied Sciences Pub. Ltd., London, 1982.
16. D. F. Williams, *J. Mater. Sci.*, **17**, 1233(1982).
17. G. S. Kumar, V. Kalpagam, and U. S. Nandi, *J. Macromol. Sci. -Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **C22**, 225(1982~83).
18. 筏義人, *高分子加工*, **30**, 208, 225(1981).
19. S-H. Hyun, *Polymer Digest*, **30**, 1(1983).
20. G. E. Zaikov, *J. Macromol. Sci. -Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **C25**, 551(1985).
21. R. L. Kronenthal, "Polymers in Medicine and Surgery", in "Polymer Science and Technology", Vol.8, Plenum Press, New York, 1974.
22. T. L. Taylor, *J. Am. Podiatry Association*, **65**, 649(1975).
23. E. J. Frazza, *Encyclopedia of Polymer Science and Technology suppl.*, Vol.1, pp.587, Wiley-Interscience, New York.
24. K. S. Devi and P. Vasudevan, *J. Macromol. Sci. -Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **C25**, 315(1985).
25. R. Langer and N. Peppas, *J. Macromol. Sci. -Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **C23**, 61(1983).
26. L. E. Carraher, Jr., and C. G. Gebelein Ed., "Biological Activities of Polymers", ACS Symposium Series 186., Washington D. C. 1982.
27. S. D. Bruck, "Controlled Drug Delivery", CRC Press, Inc., Florida, 1983.
28. H. J. Sanders, *C & EN*, April **1**, 30(1985).
29. J. C. Johnson, "Sustained Release Medications", NoYes Data Corp., New Jersey, 1983.
30. V. F. Smolen and L. Ball, "Controlled Drug Bioavailability", Vol. I, "Drug Product Design and Performance", John Wiley & Sons, New York, 1984.
31. K. J. Widder and R. Green, "Drug and Enzyme Targetting", in Vol. 112, "Methods in Enzymology", Academic Press, Inc, Florida, 1985.

32. N. B. Graham and D. A. Wood, *Polymer News*, **8**, 230(1982).
33. R. J. Linhardt, H. B. Rosen, and R. Langer, *Polym. Prepr.*, **24**, 47(1983).
34. R. Langer and J. Folkman, "Biomedical Polymers", pp.113, Academic Press, New York, 1980.
35. S. Y. Jeong and S. W. Kim, *Arch. Pharm. Res.(Korea)*, **9**, 63(1986).
36. 常盤豊, 高分子, **33**, 378(1984).
37. C. M. Rudenstan and B. Zederfeldt, *Acta Chir. Scand.*, **134**, 503(1968).
38. D. K. Gilding and A. M. Reed, *Polymer*, **20**, 1459(1979).
39. D. L. Wise, T. D. Fellmann, J. E. Sanderson, and R. L. Wentworth, "Lactic/Glycolic Acid Polymers" in "Drug Carriers in Biology and Medicine", G. Gregoriadi Ed., pp.237, Academic Press, 1981.
40. E. J. Frazza and E. E. Schmitt, *J. Biomed. Mater. Res. Symp.*, **1**, 43(1971).
41. C. C. Chu, *J. Appl. Polym. Sci.*, **26**, 1727(1981).
42. C. C. Chu, *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 795 (1981).
43. C. C. Chu and N. D. Campbell, *J. Biomed. Mater. Res.*, **16**, 417(1982).
44. A. M. Reed and D. K. Gilding, *Polymer*, **22**, 494(1981).
45. H. R. Kricheldorf and A. Serra, *Polym. Bull.*, **14**, 497(1985).
46. H. R. Kricheldorf, R. Dunsing, *Polym. Bull.*, **14**, 491(1985).
47. J. M. Brady, D. E. Cutright, R. A. Miller, G. C. Battistone, and E. E. Hunsuck, *J. Biomed. Mater. Res.*, **7**, 155(1973).
48. R. K. Kulkarni, E. G. Moore, A. F. Hegyell, and F. Leonard, *J. Biomed. Mater. Res.*, **5**, 169(1971).
49. M. C. Gupta and V. G. Deshmulch, *Polymer*, **24**, 827(1983).
50. K. Jamshidi, S. H. Hyon, and Y. Ikada, ISF-85 Inter. Sym. on Fib. Sci. and Technol., 20~24 Aug. 1985 (Hakone, Japan).
51. S-H. Hyon, K. Jamshidi and Y-Ikada, *Polym. Prepr.*, **24**, 6(1983).
52. B. Eling, S. Gogolewski and A. J. Penning, *Polymer*, **23**, 1587(1982).
53. S. Gogolewski and A. J. Pennings, *J. Appl. Polym. Sci.*, **28**, 1045(1983).
54. E. Lommen, S. Gogolewski, A. J. Pennings, Ch. R. H. Wildevuur, and P. Nieuwenhuis, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, **29**, 255 (1983).
55. S. Gogolewski and A. J. Pennings, *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, **3**, 839(1982).
56. S. Gogolewski, A. J. Pennings, E. Lommen, and C. R. H. Widevuur, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, **4**, 213(1983).
57. S. Yolles, T. Leafe, M. Sartori, M. Tokelson, and L. Ward, "Controlled Release of Biologically Active Agents" in "Controlled Release Polymeric Formulations" (Eds., D. R. Raul and F. W. Harris), ACS Symp. Ser., **33(8)**, 123(1976).
58. C. G. Pitt, A. R. Jeffcoat, R. A. Zwiedinger, and A. Schnidler, *J. Biomed. Mater. Res.*, **13**, 497(1979).
59. X. D. Feng, C. X. Song, and W. Y. Chen, *J. Polym. Sci. : Polym. Lettr. Ed.*, **21**, 593(1983).
60. C. C. Chu, *J. Biomed. Mater. Res.*, **16**, 117 (1982).
61. B. Blomstedt and S. I. Jacobsson, *Acta Chir. Scand.*, **143**, 259(1977).
62. Y. Mohajer, G. L. Wilkes and B. Orler., *Polym. Eng. Sci.*, **24**, 319(1984).
63. B. K. Carter and G. L. Wilkes, *Polym. Prepr.*, **24**, 77(1983).
64. B. K. Carter and G. L. Wilkes, *Polym. Prepr.*,

- 24, 90(1983).
65. S. J. Holland, B. J. Tighe, and P. L. Gould, *J. Controlled. Release*, **4**, 155(1986).
 66. B. A. Semp, *U. S. Patent* 3,728,739(1973).
 67. E. R. Wowells, *Chemistry and Industry*, Aug., 508(1982).
 68. *Chemistry in Britain*, Oct., 808(1983).
 69. *C & EN*, Nov. 22, 6(1982).
 70. C. G. Pitt, F. I. Chasalow, Y. M. Hibionada, D. M. Klimas and A. Schindler, *J. Appl. Polym. Sci.*, **26**, 3779(1981).
 71. P. Jarrett, C. Benedict, J. P. Bell, J. A. Cameron, and S. J. Huang, *Polym. Prepr.*, **24**, 32 (1983).
 72. M. N. Rosensaft and R. L. Webb, *U. S. Patent* 4,300,565(1981).
 73. S. C. Woodward, P. S. Brener, F. Moatamed, A. Schindler, and C. G. Pitt, *J. Biomed. Mater. Res.*, **19**, 437(1985).
 74. C. V. Benedict, W. J. Cook, P. Jarrett, J. A. Cameron, S. J. Huang, and J. P. Bell, *J. Appl. Polym. Sci.*, **28**, 327(1983).
 75. C. V. Benedict, J. A. Cameron, and S. J. Huang, *J. Appl. Polym. Sci.*, **28**, 335(1983).
 76. C. G. Pitt and A. E. Schindler, *U. S. Patent* 4, 379,138(1983).
 77. S. W. Shalaby and D. D. Jamiolkowski, *Polym. Prepr.*, **26**, 200(1985).
 78. S. W. Shalaby, *Ger. Offen. DE* 3,335,588(1984).
 79. H. R. Kricheldorf, J. M. Jonte and M. Berl, *Makromol. Chem., Suppl.*, **12**, 25(1985).
 80. H. R. Kricheldorf, T. Mang, and J. M. Jonte, *Makromol. Chem.*, **186**, 955(1985).
 81. G. L. Jain and A. R. Ray, *Makromol. Chem.*, **182**, 2557(1981).
 82. D. Nissen, Ch. Gilon, and M. Goodman, *Makromol. Chem., Suppl.*, **1**, 23(1975).
 83. J. Helder, F. E. Kohn, S. Sato, J. W. Berg, and J. Feijen, *Makromol. Chem., Rapid Comm.*, **6**, 9(1985).
 84. S. G. Waley and J. Watson, *Biochem. J.*, **55**, 328(1953).
 85. H. R. Dickinson and A. Hiltner, *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 591(1981).
 86. H. R. Dickinson, A. Hiltner, D. F. Gibbons, and J. M. Anderson, *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 577(1981).
 87. W. G. Miller, *J. Amer. Chem. Soc.*, **86**, 3913 (1964).
 88. W. C. Shen and H. J. P. Ryser, *Polym. Prepr.*, **27**, 9(1986).
 89. J. Kopeček, I. Cifkora, P. Rejmanova, J. Strohalm, B. Obereigner, and K. Ulbrich, *Makromol. Chem.*, **182**, 2941(1981).
 90. J. Kopeček, *Polym. Prepr.*, **27**, 13, (1986).
 91. R. Duncan and J. B. Lloyd, *Polym. Prepr.*, **27**, 13(1986).
 92. M. R. Neff, G. L. Holtz, and W. L. Betsill, Jr., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **151**, 20(1985).
 93. E. A. Weipert, *U. S. Patent* 3,020,289(1962).
 94. H. S. Schultz, *U. S. Patent* 3,063,968(1962).
 95. T. C. Snapp and A. E. Blood, *U. S. Patent* 3,645,941(1972).
 96. A. Kafrawy, F. V. Mattei, and S. W. Shalaby, *U. S. Patent* 4,470,416(1984).
 97. H. R. Allcock, P. E. Austin, and T. X. Nenan, *Polym. Prepr.*, **26**, 200(1985).