

PEG/PEG-SO₃를 함유한 항응혈성 공중합체의 합성 및 특성

이 회 정 · 박 기 동[†] · 한 동 근 · 김 영 하 · 조 의 환*

한국과학기술연구원 생체재료연구센터, *한국과학기술원 신소재공학과

(1997년 8월 22일 접수)

Synthesis and Characteristics of Thromboresistant Copolymers Having PEG/PEG-SO₃

Hee Jung Lee, Ki Dong Park[†], Dong Keun Han, Young Ha Kim, and Iwhan Cho*

Biomaterials Research Center, Korea Institute of Science and Technology, Seoul 130-650, Korea

[†]Department of Advanced Materials Science Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology

Seoul 130-010, Korea

(Received August 22, 1997)

요약: 새로운 혈액적합성 고분자재료로 사용하기 위해서 친수성/소수성 AB comb형태의 공중합체를 합성하였다. Poly(ethylene glycol) allylate (APEG)와 sulfonated poly(ethylene glycol) allylate (APEG-SO₃)가 이 공중합체의 친수성 부분으로 사용되었고 octadecyl acrylate (OA)가 소수성 부분으로 사용되었다. 합성한 공중합체들의 구조는 FTIR, NMR 및 원소분석으로 확인하였으며 물리적 성질은 ATR-FTIR, 열분석, 점도 및 GPC로 분석하였다. 공중합체를 코팅한 폴리우레탄 재료로부터 표면의 특성과 혈액적합성을 평가하였다. PEG 및 PEG-SO₃를 함유한 폴리우레탄 표면은 미처리 폴리우레탄에 비해서 친수성 표면을 나타내었다. 또한 *in vitro* 혈소판 점착실험 결과, 공중합체로 처리한 표면이 미처리에 비해서 혈소판의 점착량이 감소하였으며 특히 PEG를 함유한 표면보다 음이온의 PEG-SO₃를 함유한 표면이 더 적게 혈소판이 점착되어 혈액적합성이 더 향상되었다. 따라서 본 연구에서 합성한 공중합체를 혈액과 접촉하는 고분자재료에 코팅하여 사용하면 혈액적합성이 향상될 것으로 기대된다.

ABSTRACT: The amphiphilic random copolymers containing poly(ethylene glycol)(PEG)/sulfonated poly(ethylene glycol)(PEG-SO₃) have been developed: hydrophilic component of PEG/PEG-SO₃ and hydrophobic component of octadecyl acrylate (OA). These copolymers can be applied as coatings or processing additives for medical devices and implants. The structures of synthesized copolymers were confirmed by FTIR, NMR, and elemental analysis. Physical results obtained from ATR-FTIR, thermal analysis, viscosity and GPC measurement demonstrated the characteristics of new copolymers. It was revealed from dynamic contact angle measurements that the surface of polyurethane (PU) was more hydrophilic by coating with copolymers. From *in vitro* platelet adhesion studies, copolymers-coated PUs showed lower platelet adhesion than did untreated PU. In addition, lower platelets adhered on PEG-SO₃ surfaces as compared to PEG surfaces. Obtained results suggest the usefulness of copolymers as coating materials or surface modifying additives to improve the blood compatibility of medical devices.

Keywords: biomaterials, coating, blood compatibility, poly(ethylene glycol), sulfonated poly(ethylene glycol).

서 론

의료용 고분자재료에 요구되는 중요한 특성에는 생체적합성과 생체기능성이 있으며 이외에도 기계적, 물리적 성질 및 성형 가공성이 그 사용 목적과 용도에 따라 요구된다. 생체기능성이란 이온의 수송, 가스의 분리 및 전달을 말하고 생체적합성이란 혈액과 접촉시 혈전을 형성하지 않는 혈액적합성(blood compatibility)과 생체조직과 접촉하여 주변조직을 폐사시키지 않는 친화성을 가지는 조직적합성(tissue compatibility)을 말한다.¹⁻³

혈액적합성 고분자재료를 개발하기 위하여 국내에서 많은 연구가 활발히 진행되고 있지만 생체재료의 표면 성질과 그로 인한 혈전형성과의 상관관계가 완전히 밝혀지지 않았기 때문에 그 결과는 아직도 미흡한 실정이다.^{3,5-12} 일반적으로 재료 표면의 친수성/소수성이 혈액적합성에 영향을 미친다고 알려져 있는데 이는 재료의 표면이 물과 거의 같은 표면 에너지를 가지면 혈액의 응고가 일어날 수 있는 추진력(driving force)이 없다는 가설에 근거한다. 또한 혈액 중에 있는 세포들 역시 음전하를 띠고 있으므로 재료의 표면이 음전하를 가지면 서로의 반발력에 의해 혈액 응고의 발생을 줄일 수 있다는 보고도 있다.⁴

Poly(ethylene glycol) (PEG)은 비이온성 친수성 고분자로서 단백질의 반발시키는 효과가 친수성 고분자들 중에서는 가장 큰 것으로 알려져 있다.⁷ PEG가 도입된 재료 표면이 수용액 내에서 혈장 단백질의 흡착을 억제하는 요인은 PEG가 물 속에서 아주 낮은 계면 자유에너지와 상당히 큰 배체체적을 가지며 수화된 사슬의 유동성이 상당히 크기 때문인 것으로 해석되고 있다. 이런 요인들에 의한 반발력이 PEG와 단백질간의 Van der Waals 결합, 수소결합 및 소수결합 등과 같은 친화력을 훨씬 능가해야만 가능하다.^{13,14}

본 연구에서는 비이온성으로 혈액적합성이 우수하다고 알려져 있는 PEG와 음이온성의 친수성인 술폰산(-SO₃H)을 PEG에 붙인 PEG-SO₃를¹⁵⁻¹⁸ 코팅과 같은 간단한 방법으로 재료 표면에 도입시켜 뛰어난 혈액적합성의 재료를 손쉽게 제조하고자 하였다. PEG나 PEG-SO₃사슬을 함유한 AB comb형태의 공중합체 표면은 혈액과 접촉할 경우 소수성 부분의

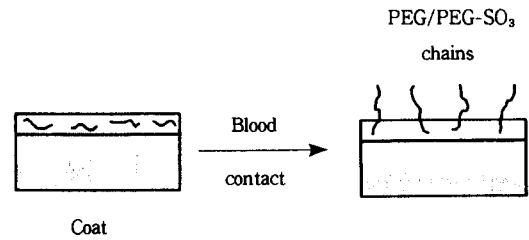


Figure 1. Possible surface reorientation of materials coated with PEG/PEG-SO₃ in contact with blood.

사슬은 재료의 표면과 물리적인 상호작용으로 결합하고 친수성 부분의 PEG나 PEG-SO₃사슬은 혈액 쪽으로 재배열이 되어 사슬들이 PEG의 효과와 술폰산기의 효과로 인해 혈장단백질의 흡착 및 혈소판의 점착을 억제하여 궁극적으로 혈전형성을 억제하게 될 것으로 예상된다(Fig. 1). PEG나 PEG-SO₃를 함유한 comb형태의 공중합체를 합성한 다음 구조와 물리적 성질을 분석하고 이 공중합체를 polyurethane (PU) 표면에 코팅한 후 그의 표면특성 및 혈액적합성을 평가하였다.

실 험

시약 및 재료. 중합에 사용한 친수성 단량체는 poly(ethylene glycol) allylate (APEG, UNIOX PKA-5005, $M_w=1500$, 일본 NOF)와 이를 술폰화한 sulfonated poly(ethylene glycol) allylate (APEG-SO₃)로 정제하여 사용하였다. 소수성 단량체는 octadecyl acrylate (OA, $M_w=325$, Aldrich)를 그대로 사용하였다. 중합 개시제인 2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN)은 메탄올로 재결정하여 사용하였으며 톨루엔은 Na로 탈수하여 사용하였고 테트라히드로퓨란 (THF)은 aluminum lithium hydroxide하에서 감압증류하여 사용하였다. Propane sultone (PST)은 Aldrich의 1급시약을 사용하였고 그 외는 정제없이 사용하였다. 폴리우레탄 (PU, Pellethane 2363-80AE, Dow Chemical)은 *N*-dimethylacetamide (DMAc)와 메탄올을 사용하여 정제한 후 DMAc에 녹여 PU 필름을 제조하였다. Slide glass (Corning)는 25×10 mm²의 크기로 절단하여 chromic acid와 에탄올로 전처리하여 사용하였고 glass bead (크기: 150~212 μm, Sigma)

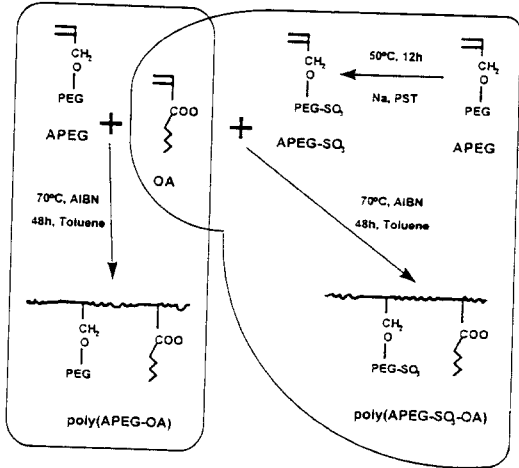


Figure 2. Synthetic scheme for poly(APEG-OA) and poly(APEG-SO₃-OA).

도 같은 방법으로 처리하였다. 이렇게 처리한 slide glass와 glass bead에 PU를 3회 반복하여 코팅하여 PU표면의 glass와 bead를 제조하였다.

PEG가 함유된 친수성-소수성 랜덤 공중합체의 합성. Fig. 2는 친수성-소수성 랜덤 공중합체의 합성모식도를 나타낸 것으로, 친수성 단량체와 소수성 단량체를 각각 1:9, 3:7, 5:5, 7:3, 9:1 mole비로 변화시켜서 조성이 다른 랜덤 공중합체를 합성하였다. 예를 들어 각각의 단량체가 5:5 mole비의 합성방법은 다음과 같다. 먼저 N₂ inlet, 온도계, condenser가 장치된 플라스크에 친수성 APEG 20 g (0.0133 mol)과 소수성 OA 4.32 g (0.0133 mol)을 넣고 전체 용액의 80 wt%에 해당하는 톨루엔 98 g을 첨가하고 질소를 30분 동안 불어 넣어 준 후 친수성 단량체의 0.6 wt% 만큼의 AIBN 0.12 g을 반응액에 넣고 70 °C에서 48시간 동안 반응시켰다. 중합반응 후 Rotavapor로 톨루엔을 제거하고 얻어진 생성물을 *n*-hexane에 침전시킨 후 건조시켜 친수성-소수성의 랜덤 공중합체인 poly(APEG-OA)-5:5를 얻었다.

PEG-SO₃가 함유된 친수성-소수성 랜덤 공중합체의 합성. APEG 20 g (0.0133 mol)을 50 °C의 플라스크에 넣고 용해시킨 다음 Na 0.31 g (0.0133 mol)을 넣고 50 °C에서 4시간 동안 질소 하에서 반응시켰다. 반응 후 전체 용액의 80 wt%에 해당하는 THF 88 g을 넣고 미반응된 Na를 제거한 다음

APEG와 같은 mole양의 PST 1.63 g (0.0133 mol)을 넣고 50 °C에서 12시간 동안 반응시킨 후 diethyl ether와 *n*-hexane에 침전시켜 술포화된 APEG인 APEG-SO₃ (*M_w*=1644)를 얻었다. 이 APEG-SO₃와 OA를 앞에서와 같은 조건으로 공중합시켜서 친수성-소수성의 랜덤 공중합체인 poly(sulfonated PEG allylate-ran-octadecyl acrylate) [poly(APEG-SO₃-OA)]를 얻었다.

랜덤 공중합체를 이용한 표면 코팅. 합성한 공중합체 중에서 물에 불용으로 확인된 공중합체만 DMAc나 클로로포름으로 1% (w/w)의 용액을 만들었다. 접촉각 측정용 시료는 메탄올로 추출한 PU 필름을 DMAc에 녹인 공중합체 용액으로 각각 30, 10, 10분 동안 3회 반복 코팅하여 제조하였다. 혈액적합성 평가용 시료는 slide glass에 PU를 코팅한 다음 클로로포름에 녹인 공중합체 용액을 PU 필름과 같은 방법으로 3회 반복하여 코팅한 후 상온에서 진공 건조하여 제조하였다.

친수성-소수성 랜덤 공중합체들의 특성 분석. 합성된 공중합체를 증류수 200 mL가 담긴 유리병에 2 g씩 넣고 교반기로 1시간 동안 교반시킨 다음 물에 대한 용해도를 평가하였다. PEG/PEG-SO₃를 함유하는 친수성-소수성 랜덤 공중합체의 구조는 Fourier transform infrared spectrometer (FT-IR, Alpha Centauri, Mattson, Instruments)와 CDCl₃ 및 D₂O 용매를 사용한 proton 및 carbon nuclear magnetic resonance spectrometer (¹H-NMR 및 ¹³C-NMR, Varian Gemini 200 MHz)로 확인하였으며, 특히 친수성 부분과 소수성 부분의 실제 조성 비는 ¹H-NMR로부터 구하였다. 또한 원소 분석 (Elemental Analysensysteme GmbH Vario EL)을 행하여 PEG 및 PEG-SO₃가 함유된 친수성-소수성 공중합체의 실제 조성을 확인하였다. 공중합체의 점도는 0.5 g/dL의 클로로포름 용액을 만들어 Ubbelohde 점도계 (SCHOTT GER TE AVS 400)를 사용하여 25 °C에서 측정하였다. 분자량 및 분포는 μ -Styragel을 이용하여 40 °C에서 클로로포름과 THF를 1:1로 섞은 용매 하에서 1 mL/min의 속도로 gel permeation chromatography (GPC, Waters 150-C)로 측정하였다. 공중합체의 용점 (*T_m*)은 질소 분위기 하에서 10 °C/min로 승온하면서 differen-

tial scanning calorimeter (DSC, DuPont 2000 TA)를 사용하여 얻었다.

개질된 표면의 분석. 공중합체를 코팅한 PU 필름을 1, 3, 10일 동안 각각 물에 침지한 후 attenuated total reflectance-Fourier transform infrared spectrometer (ATR-FTIR)를 이용하여 코팅한 공중합체의 침지시간에 대해 물에서의 안정성을 평가하였다. 이 공중합체를 코팅한 PU 필름 ($1 \times 4 \text{ cm}^2$)의 접촉각은 dynamic contact angle apparatus (DCA 322, Cahn Instrument Inc.)로 전진각 (θ_a) 및 후퇴각 (θ_r)을 측정하여 표면의 친수성 정도를 평가하였다. 또한 필름을 1일 동안 물에 담귀 둔 후 후퇴각 (θ_r^*)을 다시 측정하여 수화된 후의 재료표면의 친수성 변화를 비교하였다.

혈소판 점착 실험. 적십자 혈액원에서 platelet poor plasma (PPP)와 platelet rich plasma (PRP)의 혈액을 구입하여 4시간 이내에 실험에 사용하였다. PPP로 PRP를 희석하여 만든 적정 농도 (혈소판의 수: $37.5 \times 10^4 / \mu\text{L}$)의 혈액으로 혈소판의 점착실험을 행하였다. 재료와 접촉하기 전의 혈액을 현미경 (Nikon Inverted Microscope, DIAPHOT-MD)을 통해 hemacytometer (Reichert)로 혈소판 수를 세었다. 공중합체가 코팅된 시료를 0.2 g씩 주사기에 정량한 후 phosphate-buffered saline (PBS) 용액 2 mL씩 넣고 1시간 동안 수화시킨 후 주사기에서 PBS 용액을 제거하고 혈액을 0.5 mL씩 주사기에 넣은 후 37 °C의 shaking incubator에서 각각 0, 15, 30, 60 및 120분 동안 incubation 시킨 뒤 각 주사기에서 시료와 접촉하고 남은 혈액을 꺼내 hemacytometer와 현미경으로 혈액에 있는 혈소판의 수를 측정하였다. 이때 공중합체가 코팅된 시료가 없는 주사기 속에 존재하는 혈소판의 수를 전체 혈소판의 갯수 (a)로 놓고 공중합체가 코팅된 시료와 접촉한 후 남아 있는 혈소판의 갯수 (b)를 세어서 전체 혈소판의 갯수에서 빼서, 공중합체가 코팅된 시료에 점착한 혈소판의 수 ($c = a - b$)를 계산하였다. 또한 공중합체를 코팅한 PU 필름을 $1 \times 1 \text{ cm}^2$ 의 크기로 자른 후 주사기에 넣고 PRP 혈액을 1.0 mL씩 넣고 37 °C의 shaking incubator에서 60분간 incubation 시킨 다음 필름들을 주사기에서 꺼내 PBS로 수세한 후 4 °C에서 2% glutaraldehyde 용액에 24시간 동

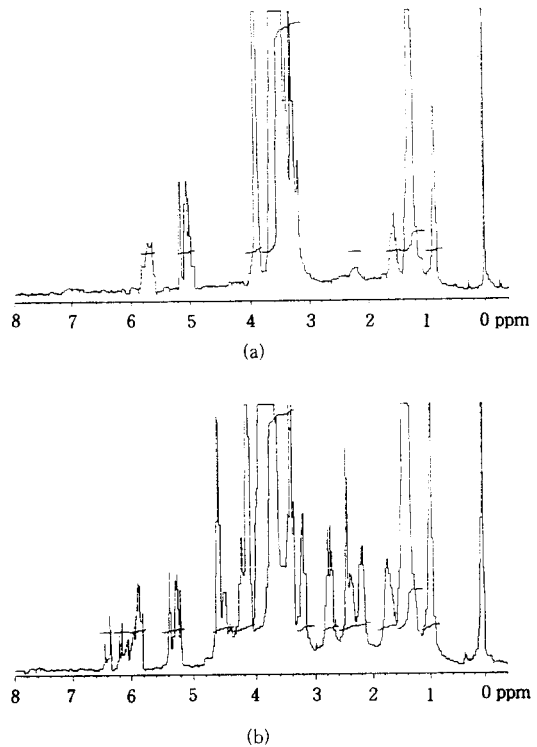


Figure 3. $^1\text{H-NMR}$ spectra of poly(APEG-OA)-5:5 and poly(APEG-SO₃-OA)-5:5.

안 침지시킨 후 50, 60, 70, 80, 90 및 100%의 일련의 EtOH/증류수로 탈수, 건조시킨 후 SEM (HITACHI S-510)을 이용하여 필름에 점착된 혈소판의 형태를 관찰하였다.

결과 및 고찰

친수성-소수성 랜덤 공중합체의 구조. 본 연구에서 증합한 친수성-소수성 랜덤 공중합체인 poly(APEG-OA) 및 poly(APEG-SO₃-OA)의 구조는 FT-IR, NMR 및 원소분석으로 확인하였다. 각각의 FT-IR spectra로부터 1110 cm^{-1} 에서 APEG의 C-O 특성피크, 1700 cm^{-1} 에서 OA의 C=O 특성피크 및 1030 cm^{-1} 에서 APEG-SO₃의 -SO₂ 특성피크가 존재함을 확인하였다.

Fig. 3은 랜덤 공중합체 중에서 대표적으로 poly(APEG-OA)-3:7 및 poly(APEG-SO₃-OA)-3:7 공중합체의 $^1\text{H-NMR}$ spectra를 나타낸 것이다.

Poly(APEG-OA)-3:7는 APEG의 -CH₂CH₂O 피크(δ 3.6)와 OA의 -CH₂ 피크(δ 0.6-2)가 나타났으며 poly(APEG-SO₃-OA)-3:7의 경우는 APEG-SO₃의 PST로부터의 -CH₂ 피크(δ 2-3)와 OA의 -CH₂ 피크(δ 0.6-2)가 나타남으로써 poly(APEG-OA)-3:7 및 poly(APEG-SO₃-OA)-3:7의 공중합체가 합성이 잘 되었음을 확인하였다. 또한 이들의 spectra로부터 각 공중합체의 실제 친수성 부분과 소수성 부분의 비율을 계산하였다(Table 1). Fig. 4는 poly(APEG-OA)-3:7 및 poly(APEG-SO₃-OA)-3:7 공중합체의 ¹³C-NMR spectra를 나타낸 것이다. APEG의 -CH₂CH₂O 피크(δ 60-73), OA의 -CH₂ 피크(δ 20-30) 및 APEG-SO₃의 PST로부터의 -CH₂ 피크(δ 43)로부터 각각의 합성된 공중합체의 구조를 다시 한번 확인하였다.

Table 1은 poly(APEG-OA) 및 poly(APEG-SO₃-OA)의 각각의 공중합체의 ¹H-NMR 및 원소분석 결과로부터 계산된 단량체의 비율을 나타낸 것이다. 단량체로 사용된 APEG, OA의 원소분석 결과는 측정치가 계산치에 거의 일치하였으며 APEG를 술폰화시킨 APEG-SO₃의 황의 함량(이론치 1.98, 분석치 2.03)도 계산치와 비슷하였다. APEG 및 APEG-SO₃의 친수성 단량체와 OA의 소수성 단량체를 각각 1:9, 3:7, 5:5, 7:3 및 9:1의 mole비로 증합한 poly(APEG-OA) 및 poly(APEG-SO₃-OA) 중에서 물에 불용인 1:9, 3:7와 5:5의 mole비인 공중합체만을 선택하여 실제 공중합체의 친수성 부분과 소수성 부분의 비율을 계산하여 첨가한 단량체의 비율과 비교하였다. Poly(APEG-OA)와 poly(APEG-SO₃-OA) 공중합체는 모두 첨가치와 분석치간의 단량체의 비율이 측정방법에 관계없이 차이가 있는 것으로 보아 증합시 첨가한 친수성 단량체와 소수성 단량체의 mole비와는 다른 mole비의 공중합체가 얻어짐을 알 수 있었다. 특히 소수성 단량체인 OA에 비해서 친수성 단량체인 APEG 및 APEG-SO₃의 첨가량이 증가할수록 상대적으로 공중합체에 친수성 단량체가 더 많이 함유되는 경향을 나타내었다.

공중합체의 물성 측정. 친수성-소수성 랜덤 공중합체인 poly(APEG-OA) 및 poly(APEG-SO₃-OA)의 물에 대한 용해도를 조사하였다. 그 결과 poly(APEG-OA)-1:9, poly(APEG-OA)-3:7, poly

Table 1. Mole Ratio of Monomers in Random Copolymers

copolymer	mole ratio of monomers	
	by ¹ H-NMR	by elemental analysis
poly(APEG-OA)-1:9 ^a	4.2:5.8	4.0:6.0
poly(APEG-OA)-3:7	6.6:3.4	8.5:1.5
poly(APEG-OA)-5:5	7.1:2.9	9.4:0.6
poly(APEG-SO ₃ -OA)-1:9	5.8:4.2	6.7:3.3
poly(APEG-SO ₃ -OA)-3:7	6.1:3.9	7.8:2.2
poly(APEG-SO ₃ -OA)-5:5	7.8:2.2	8.6:1.4

^a Numbers indicate feed ratio of monomers.

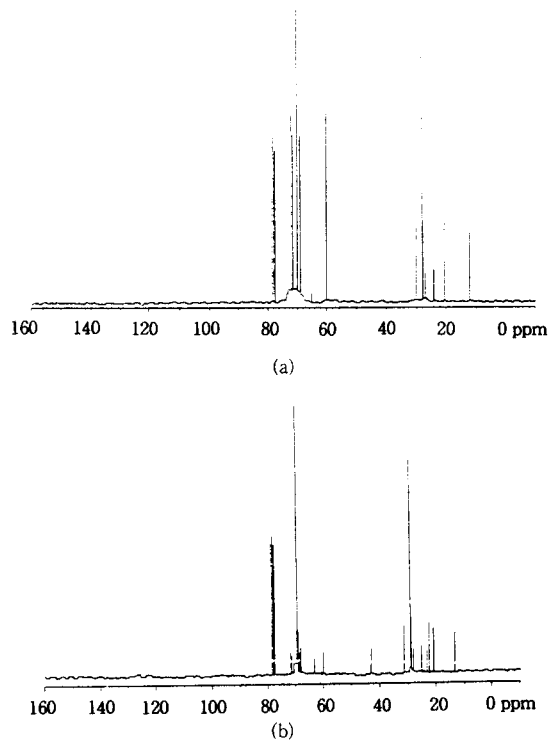


Figure 4. ¹³C-NMR spectra of poly(APEG-OA)-5:5 and poly(APEG-SO₃-OA)-5:5.

(APEG-OA)-5:5 및 poly(APEG-SO₃-OA)-1:9, poly(APEG-SO₃-OA)-3:7, poly(APEG-SO₃-OA)-5:5의 공중합체가 각각 물에 불용으로 최소한 소수성 성분인 OA가 50% 이상 공중합체에 존재해야만 물에 대한 안정성이 있음을 알 수 있었다. 또한 합성한 poly(APEG-OA) 및 poly(APEG-SO₃-OA) 랜덤 공중합체를 친수성 단량체인 APEG, APEG-SO₃와 소수성 단량체인 OA의 용점을 DSC로부터 측정

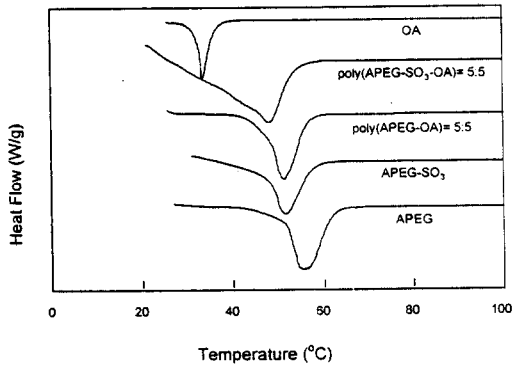


Figure 5. DSC thermograms of some random copolymers.

하여 비교하였다 (Fig. 5). 각 공중합체는 용점이 각각 하나씩 존재하며 그 온도가 친수성 단량체의 용점과 소수성 단량체의 용점사이에서 나타나는 것으로 보아 상용성을 가지고 랜덤하게 공중합체를 형성하고 있음을 확인하였다.

공중합체의 분자량 측정. Poly(APEG-OA) 및 poly(APEG-SO₃-OA) 공중합체의 본질점도를 측정 한 결과로부터, 이 공중합체는 모두 친수성 단량체의 양이 증가할수록 본질점도가 증가하였으며 APEG를 함유하는 친수성-소수성 공중합체의 본질점도는 APEG-SO₃를 함유한 것과 유사한 값 (0.08-0.14) 을 보였다. 또한 중합한 poly(APEG-OA)와 poly(APEG-SO₃-OA)의 친수성-소수성 랜덤 공중합체를 GPC로 측정 한 결과, 각각의 공중합체는 친수성 단량체의 종류 및 mole비와 관계없이 거의 10000의 수평균 분자량과 1.1-1.3의 분자량분포를 나타내었다. 본 연구에서 사용된 알릴 단량체는 상대적으로 비닐 단량체보다 중합이 잘 되지 않기 때문에 얻어진 공중합체가 비교적 낮은 본질점도 및 분자량을 나타 낸 것으로 생각된다.

공중합체로 개질한 표면의 안정성. 본 실험에서 합성한 공중합체는 혈액과 접촉하는 생체재료에 이용할 경우 이 공중합체들이 혈전형성 억제와 더불어 체내에서 공중합체 코팅층이 안정하게 유지되어야 한다. 혈액과 같은 친수성인 물과 접촉하는 시간에 따라서 공중합체로 코팅한 표면의 물에 대한 안정성을 확인 하기 위하여, PU 필름을 poly(APEG-OA)-1:9나 poly(APEG-OA)-3:7을 녹인 1% 클로로포름 용액

Table 2. DCA Data^a for Copolymers-Coated PUs

surface	θ_a	θ_r	θ_r^b
PU control	86±2	60±1	53±4
poly(APEG-OA)-1:9	120±1	72±3	52±2
poly(APEG-OA)-3:7	111±1	58±2	47±3
poly(APEG-OA)-5:5	91±3	45±2	44±3
poly(APEG-SO ₃ -OA)-1:9	99±1	75±1	57±3
poly(APEG-SO ₃ -OA)-3:7	94±1	69±1	50±2
poly(APEG-SO ₃ -OA)-5:5	91±1	64±3	37±2

^a mean ± S.D., n=4.

^b 1 day hydration in water.

으로 3회 반복 코팅한 후 수세하지 않은 시료와 최장 10일 동안 수세한 시료를 ATR-FTIR로 분석하였다. 그 결과 poly(APEG-OA)-1:9나 poly(APEG-OA)-3:7의 친수성-소수성 랜덤 공중합체 코팅층이 10일 동안 수세하여도 ATR-FTIR에서 특성 피크가 그대로 존재하는 것으로 보아 물과 접촉시에도 코팅층이 안정하게 유지되고 있음을 알 수 있었다.

개질한 표면의 접촉각. Table 2는 합성한 poly(APEG-OA) 및 poly(APEG-SO₃-OA)의 공중합체를 PU 필름에 코팅한 다음 물에 대한 접촉각을 측정한 결과이다. Poly(APEG-OA)나 poly(APEG-SO₃-OA)를 코팅한 필름은 친수성 성분의 비율이 증가할수록 후퇴각이 낮아 친수성이 증가되었다. 또한 친수성 단량체로 APEG를 사용하여 합성한 poly(APEG-OA)에 비해서 APEG-SO₃를 사용한 poly(APEG-SO₃-OA)의 경우 친수성 성분이 증가할수록 전진각은 현저히 감소하지만 후퇴각은 오히려 약간 더 큰 값을 나타내었다. 일반적으로 PEG사슬보다 PEG-SO₃사슬이 이온성 술폰산의 영향으로 친수성이 증가하지만 이 경우는 poly(APEG-SO₃-OA)의 소수성 부분이 상대적으로 표면에 많이 존재하는 것으로 여겨진다. 이와 관련하여 ATR-FTIR 및 ESCA의 표면 분석을 통하여 코팅된 공중합체의 상세한 표면구조 및 조성을 확인할 예정이다. 한편 시간에 따른 코팅층의 안정성을 알아보기 위해 코팅층에 있는 공중합체의 친수성 부분의 사슬들이 충분히 수화 되도록 하기 위하여 각각 공중합체가 코팅된 PU 필름을 3차 증류수에 24시간 동안 담궈 둔 후 다시 후퇴각을 측정하였다. Table 2에서 보는 바와 같이 poly(APEG-OA)나 poly(APEG-SO₃-OA)를 코팅

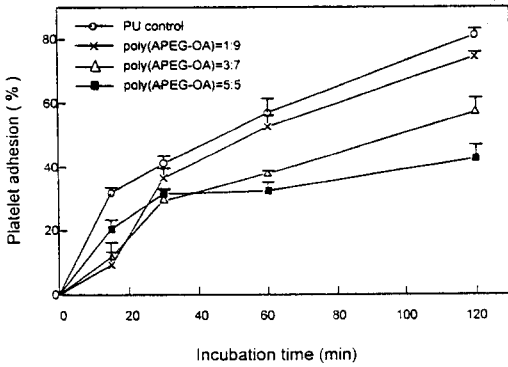


Figure 6. Platelet adhesion on PU films coated with poly(APEG-OA) copolymers.

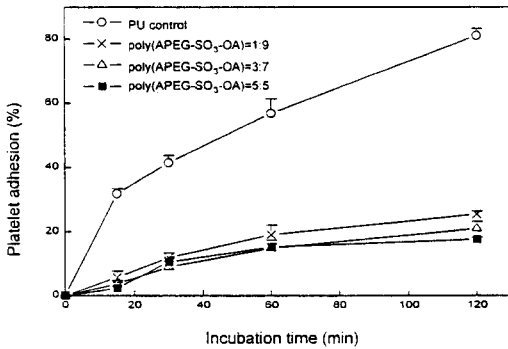
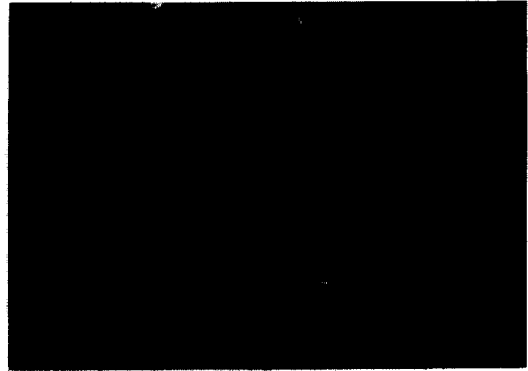


Figure 7. Platelet adhesion on PU films coated with poly(APEG-SO₃-OA) copolymers.

한 필름은 건조된 상태에서 측정된 후퇴각보다 24시간 동안 수화시킨 후 그 값이 훨씬 낮은 친수성 표면을 보이는데 이는 필름에 코팅된 공중합체가 물에서 수화되면서 친수성 부분의 사슬이 재배열에 의해서 표면쪽으로 노출되기 때문으로 사료된다.⁸

공중합체 표면의 혈액적합성. 여러가지 친수성-소수성 랜덤 공중합체 중에서 물에 대한 안정성이 있고 친수성이 비교적 큰 poly(APEG-OA)-1:9, poly(APEG-OA)-3:7, poly(APEG-OA)-5:5와 poly(APEG-SO₃-OA)-1:9, poly(APEG-SO₃-OA)-3:7, poly(APEG-SO₃-OA)-5:5에 대한 혈소판의 점착거동으로부터 혈액적합성을 평가하였다. Fig. 6과 7은 poly(APEG-OA)와 poly(APEG-SO₃-OA)에 대한 혈소판 점착거동을 나타낸 것으로, 친수성 단량체인 APEG나 APEG-SO₃의 함량이 증가할수록 혈



(a)



(b)

Figure 8. SEM photographs of platelet adhesion on (a) PU control and (b) PU surface coated with poly(APEG-SO₃-OA).

소판의 점착이 대체로 감소하였다. 또한 APEG사슬보다 APEG-SO₃사슬을 함유한 공중합체가 혈소판이 더 적게 점착되어 혈액적합성이 더 증가함을 알 수 있었다. 한편, 점착된 혈소판의 형태 변화를 관찰하기 위해서 Fig. 8에 보인 바와 같이 PU control에 비해서 poly(APEG-SO₃-OA)의 친수성-소수성 랜덤 공중합체가 코팅된 재료에서 현저히 적은 양의 혈소판이 점착되어 있는 것을 확인할 수 있었으며 또한 점착된 혈소판의 변형도 더 적게 일어남을 관찰하였다. 이상의 결과로부터 APEG 및 APEG-SO₃를 함유한 공중합체는 PEG의 사슬 유동성, 친수성 및 배체체적 효과와 술폰산의 음이온 효과에 의해서 혈액적합성이 개선된 것으로 보인다.¹⁵

결 론

코팅과 같은 간단한 공정으로 혈전형성 억제형 재료 (혈액적합성 고분자 재료)를 제조하기 위하여, PEG나 PEG-SO₃의 친수성 단량체와 OA의 소수성 단량체를 사용하여 여러 mole비율로 친수성-소수성 랜덤 공중합체를 합성한 다음 폴리우레탄에 코팅하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 합성한 공중합체의 친수성 부분과 소수성 부분의 조성비에 따른 접촉각 분석 결과, 친수성 성분이 증가할수록 물에 대한 접촉각이 더 낮게 나타나는 친수성 표면을 보였으며 수화된 경우 더욱 친수화되는 경향을 보였다.

2. 혈액적합성 평가(혈소판 점착 실험) 결과 합성한 친수성-소수성 랜덤 공중합체를 코팅한 폴리우레탄재료가 기존의 의료용 고분자 재료로 사용되고 있는 폴리우레탄에 비해 혈소판의 점착이 감소됨을 확인하였다.

3. PEG-SO₃를 함유한 친수성-소수성 랜덤 공중합체가 PEG만을 함유한 랜덤 공중합체보다 혈소판이 더 적게 점착되는 결과로부터 PEG-SO₃를 함유한 공중합체가 더 혈액적합성이 우수함을 알 수 있었다.

4. 이상의 결과로부터 합성한 PEG나 PEG-SO₃를 함유한 공중합체가 혈전형성 억제형 코팅 재료나 첨가제로서 기존의 의료용 고분자 재료에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. T. Tsuruta, T. Hayashi, K. Kataoka, K. Ishihara, and Y. Kimura, "Biomedical Applications of Polymeric Materials", chap. 3, CRC Press, Boca Raton, 1993.
2. J. E. Wilson, *Plast. Technol. Eng.*, **16**, 119 (1981).
3. S. Dumitriu, "Polymeric Biomaterials", Marcel Dekker, N. Y., 1994.
4. E. J. Cohn, *Experimental (Basel)*, **3**, 125 (1947).
5. M. Szycher, "Biocompatible Polymers, Metals and Composites", Technomic, Lancaster, 1974.
6. J. B. Park, "Biomaterials Science and Engineering", chap. 7, Plenum Press, N. Y., 1984.
7. K. D. Park and S. W. Kim, "Biomedical Application of Polyethylene Glycol Chemistry", ed. by M. Harris, p. 283, Plenum Press, N.Y., 1992.
8. D. K. Han, S. Y. Jeong, K. -D. Ahn, Y. H. Kim, and B. G. Min, *J. Biomater. Sci., Polym. Edn*, **4**, 579 (1993).
9. T. Okano, S. Nishiyama, H. Tahara, T. Akaike, Y. Sakurai, K. Kataoka, and T. Tsuruta, *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 393 (1981).
10. M. Shimada, M. Miyahara, H. Tahara, I. Shinohara, T. Okano, K. Kataoka, and Y. Sakurai, *Polymer J.*, **15**, 649 (1983).
11. M. D. Lelah and S. L. Cooper, "Polyurethanes in Medicine", CRC Press, Boca Raton, FL, 1986.
12. K. Ishihara, H. Oshida, Y. Endo, T. Ueda, A. Watanabe, and N. Nakabayashi, *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**, 203 (1992).
13. S. Nagaoka, Y. Mori, H. Takiuchi, K. Yokota, H. Tanzawa, and S. Nishumi, "Polymer as Biomaterials", eds. by S. W. Shalaby, A. S. Hoffman, B. D. Ratner, and T. A. Horbett, p. 361, Plenum Press, N. Y., 1984.
14. F. E. Bailey and J. Y. Koleske, "Poly(ethylene oxide)", Academic Press, N.Y., 1976.
15. D. K. Han, S. Y. Jeong, Y. H. Kim, B. G. Min, and H. I. Cho, *J. Biomed. Mater. Res.*, **25**, 561 (1991).
16. D. K. Han, K. D. Park, S. Y. Jeong, Y. H. Kim, U. Y. Kim, and B. G. Min, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 1063 (1993).
17. Y. H. Kim, D. K. Han, and K. D. Park, "Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering", Part B: Application, eds. by D. L. Wise et al., vol. 2, p. 1071, Marcel Dekker, N.Y., 1995.
18. Y. H. Kim, K. D. Park, and D. K. Han, "Polymeric Materials Encyclopedia", ed. by J. C. Salamone, vol. 1, p. 825, CRC Press, Boca Raton, FL, 1996.