

생체재료산업의 필요와 전망

이 해 방

1. 서 론

다가오는 21세기에는 전세계 인구의 자연증가와 식생활 및 주거환경 개선, 의료시설의 확충에 힘입어 국민보건과 관련된 의료관련 산업은 꾸준히 발전될 것이며 이에 따라 의료산업의 필수 소재인 생체재료의 발전은 더욱 요청되고 있다.

환자들 질환중에서 수술이나 약리적으로 치유가 불가능하고, 이식 등의 임상에 있어서 한계가 있는 인체장기들은 손쉽게 인공장기로 대체하여 인체기관의 기능을 대신하려

하는 연구들이 근년에 널리 행하여지고 있다. 이들의 연구에 있어서 고분자공학과 약학, 생화학, 의학은 의료용 생체재료분야 연구에 있어서 필수적 요소가 될 수 밖에 없고, 실제로 생체재료의 응용은 고분자·금속·요염재료와 함께 일회용품들을 위시하여 외과, 정형외과, 성형외과, 심장·혈관외과, 피부비뇨기과, 안과, 뇌신경외과, 치과재료, 세포배양 등의 생체공학(Bioengineering) 및 서방성제제의 응용에 이르기까지 광범위하게 응용이 되고 있으며(그림 1), 이들을 다시 표 1에 적용분야별, 최종 응용제품별로 분류하였다. 이들을 살펴보면 초기에 치과재료, 인공관절 및 일회용품으로 시작이 되었던 개발이 현재에 이르러는 특정한 고분자 기질을 담체로 하여 *in vitro*에서 세포를 배양하여 어느 특정 부위의 능력을 수행할 수 있는 hybrid형 인공장기에게까지 다다르게 되었다. 표 2, 3, 4와 5에는 현재 각 재료별로 사용되고 있는 최종 응용분야와 더욱 생체 적합한 재료를 연구개발하기 위한 문제점들을 요약하였다.^{1~8}

이외에도 수많은 분야에 생체재료가 이용되고 있으며, 현재까지 해결하지 못하거나 효율적으로 해결치 못하고 있는 분야에 더욱 발전된 재료가 끝없이 요구되고 있다. 이들 재료를 의료용 재료로써의 응용하기 위한 제반성질 중에서 필수 불가결한 기본조건은 생체적합성, 가멸균성, 적당한

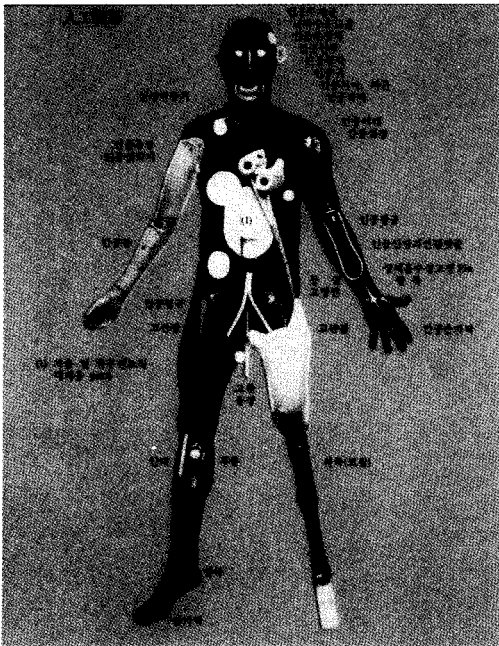
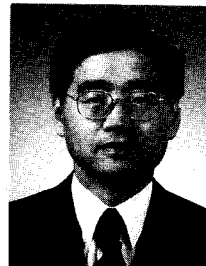


그림 1. 신체부위별로 응용되고 있는 생체재료.



이해방

1964 동국대학교 화학과(학사)
1966 동국대학교 화학과(석사)
1974 University of Utah 재료공학과(박사)
1974~1976 University of North Carolina 치과대학, 선임연구원
1976~1984 Milton Roy사, Lord사, Kendall사, 책임연구원
1984~ 현재 한국화학연구소, 책임연구원 선임부장

Needs and Opportunities for the Biomaterials Industry

한국화학연구소 고분자소재연구부(Hai Bang Lee, Advanced Polymer Div., Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yuseong, Taejeon, 305-606, Korea)

표 1. 현재 생체재료가 분야별로 응용되고 있는 제품

분 야	최 종 용 용 제 품
바이오센서 및 생명공학	체내 및 체외에서 여러 정제용 분리막, 효소 및 세포 고정화 기재, 세포배양기, 검진기
흉부외과	인공혈관, 심장판막, 인공심장
일회용품	카테타, 주사기, 수술장갑류, 각종 밴드지, 지혈제
약물전달/인공장기	경구, 피부투여용, 각종 서방성 의약품, 인공해장, 합성 산소 운반제, 인공신장, 인공심폐기
치과	인공치아, 잇몸, 인공턱, soft tissue
안과	콘택트렌즈, 백내장용렌즈, 인공수정체, 생체접착제, 인공안구
정형외과	인공관절, 인공힘줄, 뼈고정용 plates와 screws
위생용품	일회용품, 각종 기저귀류, 위생용품
일반외과	봉합사, 봉대, 화상치료제, 봉합용 staples, 생체접착제, 카테타
성형외과	안면보전제, 인공유방, 피부, 코, 귀

표 2. 비분해성 합성 고분자와 응용분야

고분자	최종응용분야
Poly(formaldehyde)	Heart valve stents/orthopedics
Poly(esters)	Vascular grafts, sutures
Poly(amides)	Membranes, sutures
Poly(olefins)	Syringes, packaging, diapers
Poly(tetrafluoroethylene)	Vascular grafts, artificial ligaments
Perfluorocarbons	Synthetic oxygen carriers
Poly(vinyl chloride)	Parenteral packaging
Poly(acrylonitrile)	Packaging
Hydrogels	Contact lenses
Polyurethanes	Catheters, blood contacting surfaces
Silicones	Artificial joints, soft tissue augmentation
Ethylenevinylacetate polymers	Drug delivery
Thermoplastic elastomers	Catheters
Acrylics	Prosthetic fixation, contact lenses
Poly(sulfones)	Orthopaedic
Perfluoroether copolymers	Contact lenses
Poly(2-hydroxy esters)	Sutures

해결해야 될 문제점

- 방사성 소독에 안정해야 됨.
- 의약품과 반응성이 없을 것.
- 의약품 규격품으로 보장.
- 재료표면이나 속에 칼슘화가 없을 것.
- 체내에서 분해에 의한 분해물질이 인체에 미치는 영향이 없을 것.
- 장기간 사용할 수 있을 것.
- 인체내에 독성이 없으며 안정성이 보장될 것.
- 인체내에서 생체분자와 상호관계가 규명될 것.

표 3. 생체흡수성 및 용해성 고분자

• Poly(lactic/glycolic acids) • Poly(amino acids) • Poly(hydroxybutyrate) • Poly(caprolactones) • Poly(oxyethylene glycolate)	• Poly(alkylene oxalates) • Poly(ethylene oxide/PET) • Albumin(crosslinked) • Collagen/gelatin(crosslinked) • Poly(anhydrides) • Poly(orthoesters)
---	---

응용분야
수술용 봉합사, 인공혈관, 인공인대, 의약 전달시스템, 환경오염방지용 각종 포장재, 식품첨가

해결해야 될 문제점

- 생체흡수성 속도 조절 및 세포 조직에 대한 영향
- 분해물질이 인체에 미치는 영향, 효소가 분해로 미치는 영향
- 소독과 재료생산공정에 의한 생분해성과 생체흡수 속도영향
- 상처치료 회복속도에 따른 재료분해속도조정
- 같은 재료라도 의약품으로 사용할 때와 부품(device)으로 사용할 때의 문제점

표 4. 금속재료와 응용분야

• Stainless steels • Cobalt chrome molybdenum alloys • Titanium and titanium alloys • MP35N • Nitinol alloys • Tantalum
--

응용분야

정형외과, 안면보철재, 봉합사, bone plates and screws

해결해야 될 문제점

- 인체내에서 장기간 사용에 따른 전기화학적 부식성과 안정성
- 금속과 protein의 상호친화성에 따른 부식성
- 환자가 금속에 대한 감각 과민증과 면역성 반응문제

표 5. 세라믹, glass 및 glass 세라믹 재료

• High density alumina • Calcium phosphates • Aluminum calcium phosphorus oxide ceramics • Bioactive glasses • Bioactive glass ceramics

해결해야 될 문제점

- 인체내의 전해질, 생체분자들이 세라믹 재료에 반응으로 인한 재료의 내구성
- 표면활성도, 기계적 성질과 관련된 여러가지 물리적 성질의 변화

생체흡수성 세라믹에서 해결할 문제

- 생체흡수속도조절과 세포조직에 미치는 영향극소화
- 칼슘화 촉진에 따른 문제, 분해물질이 미치는 영향
- 뼈의 생성과 상처완치 속도 조절

기계적 · 물리적 성질 및 성형 가공성이 좋아야 한다.⁹

본고에서는 생체재료에 응용하였을때 일어나는 생체적합성이라는 문제와 이들의 연구동향을 살펴보고 특히 중점적으로 고분자재료를 이용한 의료산업적 응용과 주요 인공장기 및 의료용품 관련 재료의 연구동향 및 새로운 소재의 필요와 전망을 고찰하고자 한다.

2. 생체적합성재료 (Biocompatible material)

의료관련 목적으로 사용될 재료는 사용기간 또는 사용후에도 인체에 독성이 없고 안전하여야만 되는 생체적합성이 있어야만 되는 특성이 제일 우선이다.¹⁰ 즉, 특정 고분자 재료로 제작한 인공장기를 인체내에 이식시켰을 때 대부분의 경우에는 생체거부 반응이 일어나고 이로 인해 인체내에 부작용이 생기거나, 인공장기 표면에 인체내의 부작용이 생기거나, 인공장기 표면에 인체내의 여러가지 단백질이나 혈액 구성분들이 흡착됨으로써 본래의 목적이었던 인공장기의 기능이 시간이 경과함에 따라 저하하게 된다.¹¹ 예를 들어, 인공혈관의 경우 인체내 이식시 주변 조직세포와의 적합성이 좋아야함은 물론이고 혈관벽을 통한 혈액응고 현상을 유발시키지 않아야 한다. 따라서 고분자 재료를 인체내 조직세포들과의 친화성을 갖도록 고분자 표면을 개질하는 연구들이 많이 진행되고 있다.¹²

일반적으로 생체적합성재료(biocompatible materials)는 크게 둘로 나뉘며 혈액적합성재료(blood-compatible materials)와 조직적합성재료(tissue-compatible materials)로 구분이 되는데 혈액적합성재료는 인체내에서 혈전형성을 최소화할 수 있는 이른바 "bio-inert"한 표면을 지닌 재료를 일컬으며, 조직적합성 재료는 인체내에서 주변 조직과 친화성을 가지며 거부반응을 나타내지 않는 이른바 "bio-adhesive"한 표면을 지닌 재료를 의미한다.^{13~43}

표 6. 생체재료가 혈액과 접촉하였을때 영향을 미치는 인자들

I. Biomaterial surface
A. Chemical composition
- polar/apolar, acid/base, H-bonding, ionic charges, immobilized biomolecules)
B. Molecular motions
- polymer chain ends, loops and their flexibility
C. Topography
- roughness, porosity, imperfections, gas microbubbles
D. Domains
- distributions of any of the above in the surface
II. Acute and chronic
A. Water
- "bound" vs. "structured" vs. "free"
B. Ions
- e.g., calcium ion; acidic or basic ions; local pH; electrochemical reactions
C. Lipids
D. Sugars, glycosaminoglycans (GAGs)
F. Changes in the above with time
III. Bulk absorption, desorption
A. Absorption from the biologic space
- water, ions, lipids, sugars, amino acids
B. Desorption of additives or impurities
- plasticizers, stabilizers, unreacted monomers, oligomers
C. Desorption of breakdown products
- biodegradation, erosion or corrosion by products

2.1 생체의료용 재료로서의 표면처리 (Surface modification)의 중요성

고분자 재료가 혈액과 접촉하였을 때 제일 먼저 일어나는 현상이 단백질의 흡착이며 혈소판, 백혈구 그리고 적혈구의 순으로 부착이 일어난다.¹³ 즉, 초기에 혈소판, 백혈구 및 적혈구들의 부착은 처음에 흡착된 단백질층의 특성과 구성에 의해서 영향을 받는다. 이들의 단백질의 흡착과 이어 일어나는 세포들의 흡착에 영향을 미치는 인자는 고분자 재료가 가지고 있는 성질과 이들의 주위에 따른 인자에 크게 영향을 받는다. (표 6)

혈액이 정지되어 있는 상태이거나 흐름이 약한 경우에는 초기에 흡착된 단백질층의 구성과 이들의 조직에 영향을 미치는 고분자 재료의 표면성질이 중요하며, 혈액의 흐름이 빠른 경우에는 표면의 거친 상태(roughness)와 이에 따른 표면에서의 분자운동 등이 큰 영향을 미친다. 이러한 이유 때문에 대구경 혈관은 현재 사용하고 있으나 소구경 혈관은 혈전형상으로 인해 실용화가 안되고 있다. 즉, 표면성질이 대단히 중요하다. 그러나 앞에서도 설명하였듯이 현존하는 합성 고분자 재료는 기계적, 물리적 성질은 우수한 반면에 표면성질은 생체적합성이 결여되고 있다. 따라서 이들 고분자재료 표면에 일어나는 혈전(thrombosis)과 색전(embolism)의 발생을 줄이기 위한 표면개질이 지난 30여년 동안 꾸준히 연구되어 왔다. 이들의 방법을 크게 구분하면(표 7) 인체내의 환경과 거의 비슷하게 만들어주는 생물학적 개질법과 그리고 물리화학 개질법으로 나뉜다.

Heparin은 혈액내에서 음전하를 띤 polysaccharide로서 항응고제로 강력하게 작용한다. 이의 특성을 이용하여 항

표 7. 생체재료의 표면처리 방법

I. Biological modification
A. Presorption of proteins
Albumin, fibronectin
B. Drug, Enzyme immobilization
Heparin, prostaglandins, urokinase, enzymes
C. Cell seeding
Endothelial cells
D. Preclotting
Fresh whole blood
II. Physicochemical modification
A. Physical deposition of coating
Polyurethanes, cationic soaps, polyethylene oxides
B. Chemical modification
Heparin-like groups, lipophilic groups -OH blocking esters, polyethylene oxides
C. Graft copolymerization
Hydrogels, polyelectrolytes, lipophilic groups hydrophilic/hydrophobic copolymers
by radiation, photochemical and chemical
D. Plasma gas discharge
Silanes, fluorocarbons
by etching, deposition

응고성을 부여하는데 이를 어느 기질속에 고정화하여 서서히 흘러나오게 하는 방법과¹⁵ 이를 고분자재료에 화학적 결합을 일으키게 하여 고정화하는 방법도 시도되고 있다.¹⁶ 또한 heparin-analogue, heparin-prostaglandin,¹⁷ heparin-albumin 또는 heparin-fibrinolytic,¹⁸ enzyme conjugates의 고정화도 연구되고 있다. 이와 같은 방법으로 albumin¹⁹이 도포된 표면에 대해서도 연구되고 있으며, 내피세포를 체외에서 고분자재료에 seeding하기 이전에 fibronectin으로 도포하여 항혈전성을 높이는 경우도 있다.²⁰

실리콘과 불소를 함유하는 소수성 고분자 물질의 도포방법도 임상실험에 좋은 결과를 얻고 있어 쓰이고 있고, 소구경 Dacron 인공혈관의 경우에는 tetrafluorocarbon을 도포하여 항혈전성을 증진시키는 방법도 시도하였는데²¹ 이들의 방법은 이들 소수성 물질들이 임계표면장력이 거의 영에 가깝기 때문이다. 반대로 친수성 물질, 특히 hydrogel의 도포는 수용액 상태에서 계면의 자유에너지가 적기 때문에 항혈전성 재료로써 주목받고 있다.²² 대표적인 hydrogel로는 poly(2-hydroxyethylmetacrylate)(HEMA)와

이들의 유도체 및 공중합체, polyacrylamide, poly(N-vinylpyrrolidone)(PVP) 그리고 polyvinylalcohol(PVA) 등도 연구대상이 되고 있다. 또한 이들의 그라프트 중합도 연구대상이 되고 있다. polyethylenoxide(PEO)는 수용액 상태에서 독특한 용액물성과 분자형태를 가지고 있고 또한 high surface mobility와 steric stabilization 효과를 가지고 있어서 많은 연구대상이 되고 있으며²³ 다른 고분자 기질에 그라프트 중합,²⁴ 다른 단량체로 이루어진 block 공중합,²⁵ PEO를 함유하는 계면활성제를 흡착하는 방법,²⁶ 음이온전하를 띤 설폰화 PEO를 polyurethane 공중합체에 그라프트 중합시켜서 우수한 항혈전성을 나타냄을 보고하고 있다.²⁷

Triblock 또는 segmented block 공중합체들이 나타내는 microheterogeneous 구조가 생체의 기능과 유사한 것에 착안한 즉 HEMA-styrene,²⁸ HEMA-dimethylsiloxane²⁹ 으로 이루어진 ABA 형태의 block 공중합체들의 항혈전성이 우수한 것으로 나타나는 것으로 보고되고 있다. 유사하게 segmented polyurethane에도 적용이 되어 이들의 좋은

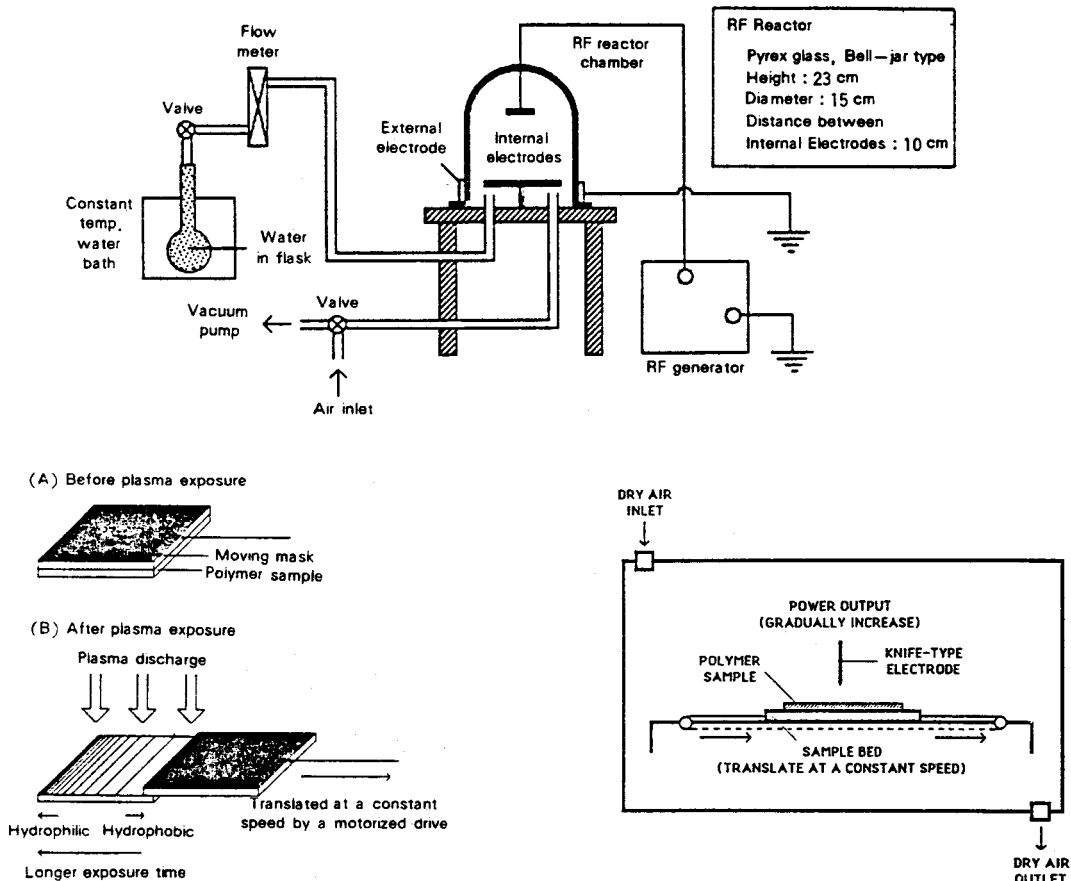


그림 2. Plasma 장치를 이용한 gradient surfaces의 제조방법.

그림 3. Corona 장치를 이용한 gradient surface의 제조방법.

기계적 성질, 혈액적합성 등 때문에 몇몇 제품으로 상품화가 되고 있고 대표적인 것으로 Ethicon사의 Biomer를 들 수 있다.³⁰

마지막으로 생체막과 같은 표면을 가지는 즉, 고분자 재료와 phospholipids로 이루어진 생체재료를 들 수 있다. Nakabayashi³¹ 등은 methacrylate 단량체에 phospholipid 관능기를 치환시킨 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine(MPC)을 합성하고, 이를 methylmetacrylate와 공중합하여 이들의 혈액적합성을 조사한 결과 양호한 것으로 보고되고 있다. 이들 MPC 공중합체는 좋은 항혈전성, 내 단백질 흡착성 그리고 양호한 투과성을 가지고 있어서 이들의 혈액투석과 서방성의약체제에 있어서 조절막으로 사용될 것으로 기대하고 있다.

2.2 Gradient Surfaces

2.1절에 설명한대로 고분자재료의 표면성질은 젖음성(wettability, 친수성/소수성), 표면화학, 전하의 종류 및 표면의 거칠기(roughness) 등의 관점으로 혈액 적합성이나 세포적합성과 관련지어서 연구가 진행되고 있다.

근년에 이러한 연구를 진행하는데 있어서 한 시료내에서 어떠한 표면성질로 점진적으로 변하는 표면, 즉 "gradient surface"라는 실험방법이 유용하게 쓰이고 있다.^{32~35} 이러한 표면의 성질이 점진적으로 변하는 gradient surfaces를 만들어서 사용하면 성질이 서로 다른 표면시료를 따로 따로 준비하는 과정중에 생길 수 있는 실험오차도 훨씬 줄일 수가 있다. 또한 수많은 서로 다른 일련의 성질을 가진 고분자 표면들이 한 시료 안에 존재함으로써 따라서 고분자 표면을 최적화시키는 실험을 행함에 있어 효율적이고도 신속한 실험을 행할 수 있다는 장점이 있다.

본 연구실에서는 plasma,³⁶ corona³⁷ 방전, corona방전 후의 여러 단량체의 그래프트 반응^{38~43}을 이용한 gradient surface를 제조하였다. 그림 2에는 수증기를 이용한 plasma 장치를 이용하여 즉 고분자시료에 plasma 노출시간을 점차 증가시켜 줄으로써 시료 표면의 수산기의 생성정도가 점차로 달라져 수산기 wettability gradient가 고분자 시료 표면에 wettability gradient surface를 형성시키는 장치를 나타내었다. 그림 3에는 고분자시료 표면에 knife 형태의 전극을 통하여 코로나 출력을 점차적으로 증가시켜 주어 시료표면에 관능기의 도입—수산기, ether, ketone, aldehyde, carboxylic acid, carboxylic ester기 등을 점차적으로 증가되게 하여 wettability gradient surface를 제조하였다. 그림 4, 5에는 이들이 표면에 Chinese Hamster Ovary(CHO) 세포를 배양한 것을 물의 접촉각에 대한 세포의 부착율과 세포의 수를 나타낸 것으로 50~55도 부근에서 성장이 최적상태인 것으로 보아 이들의 wettability gradient surface가 표면처리된 고분자시료의 생체적합성 테스트에는 유용한 방법으로 판명되었다.

이는 세포의 고분자재료에 대한 세포의 점착과 성장의

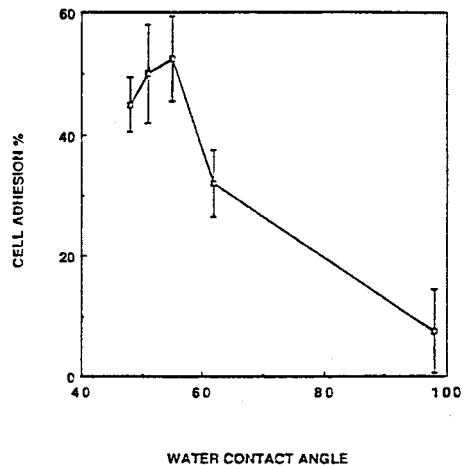


그림 4. Corona 처리한 PE 표면의 CHO 세포 부착율.(초기 배양 세포수, $4 \times 10^4/\text{cm}^2$; 배양시간, 2시간) 시료수, n=3.

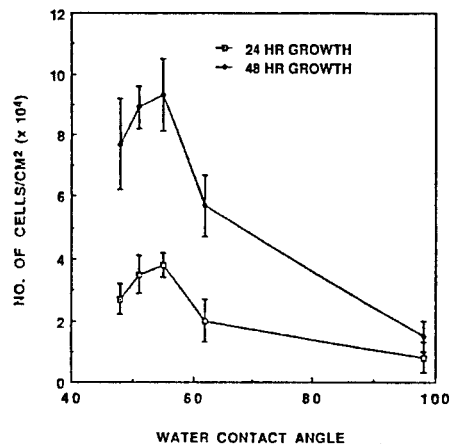


그림 5. Corona 처리한 PE 표면의 CHO 세포 성장률.(초기 배양 세포수, $4 \times 10^4/\text{cm}^2$; 배양시간, 2시간) 시료수, n=3.

정보, 혈소판의 점착 등이 중요한 정보를 제공할 것이며 또한 특정한 세포, 단백질의 분리 등에 유용하게 사용될 것으로 기대하고 있다.

3. 고분자재료의 생체의료산업에의 응용

3.1 일회용용품

현재 의료용기기, 용구 등의 병원내에서의 세균, 바이러스, AIDS균 등의 감염에 대하여 심각한 문제가 되고 있어서 고분자재료를 사용한 일회용 용구의 중요성이 점차 고조되고 있다. 이들 일회용 용구는 기본적으로 감염방지를 주된 목적으로 하고 있고 더불어 특수한 분야에서도 사용될

수 있는 이른바 넓은 범위에서 사용될 수 있는 조건을 구비해야 이들의 제품의 의미가 있고 또한 이들의 제품이 비록 일회용이라고 하더라도 각 요구되는 특성에 따라서 요구되는 성능과 장치의 최적화가 뒤따라야 한다는 점이 중요한 특성이다. 표 8에는 미국에서 사용된 일회용으로서의 플라스틱량과 이들의 소모량의 연평균 증가율을 나타내었다.⁴⁴ PVC, PP, PS, PE의 순으로 소비됨을 나타내고 있다. 이들의 의료용 고분자 재료로서 요구되는 품질조건은 표 9에 나타내었으나 이들은 일회용품 뿐만이 아니라 모든 의료용 재료에 적용되는 것이고, 고분자재료가 의료용재료로 적용이 되었을 때 요구되는 안정성 실험항목은 표 10에 나타내었다. 이 중에서 중요한 연구과제로는 연질 PVC에서 가소제로 쓰이는 dioctylphthalate가 이행하여 나오는 것의 방지와⁴⁵ 이들 연질 PVC⁴⁶와 함께 PP⁴⁷에 있어서 방사선으로 멸균할 때에 내방사선성재료 개발 등이다.⁴⁸

3.2 봉합사, 수술용 테이프와 접착제

봉합사의 구분은 흡수성과 비흡수성, 천연과 합성, 그리고 단섬유 또는 합사 등으로 구분이 된다. 흡수성 봉합사는 catgut, PGA, PLA 등이 있으며 비흡수성으로서는 인견, polyester, nylon, polyacrylonitrile이 쓰이고 있다. 수술용 봉합사의 병균에 감염에 있어서 봉합사의 형태에 따른 것이 화학적 구조에 따라서 큰 영향을 미친다. PP, nylon, PGA 봉합사가 stainless steel, polyester, catgut 등보다도 낮은 감염율을 나타내고 있다.⁴⁸

테이프 및 접착제는 간단한 상처를 치유하는 지혜로써 상처의 양끝에 적당한 인장력을 부여하여 봉합을 용이하게 하고 상처 부위를 청결히 유지하는 것으로 상처 치료를 촉진하고 병원균 등의 침입을 억제하는 의료용품으로써 상처 부위별, 각사용별 여러가지 형태가 있다. 초기에는 인도 고무와 산화아연을 기재로하는 것이 소개되었고 1960년대는 아크릴 계통의 고분자 물질로 대체되어 의료용 접착제로써

표 8. 미국에서 사용된 일회용품의 양과 이들의 소모량의 연평균 증가율

고분자 재료	소모량(1988) million lb	연평균 증가율(%)
PVC for blood bag	48	7.5
PVC for blood transfer	53	9.0
PVC for IV bag	22	7.5
PVC for disposable gloves	32	14.0
소 계	155	
PP for syringe	128	20.0
PS for labware	36	
PS for medical packing	34	
PS for test tube, devices	14	
소 계	84	약 10.0
PE for tubing	28	7.5
PE for container	32	7.5
Film-base product	23	12.5

Source : B. Balaji et al : "The Impact of AIDS on Medical Disposables", MD & DI Sept. 1989 p.61

대표하게 되었다. 이후 아크릴 단량체와 가교제의 역할, 합성고무의 새로운 응용, 소염제의 독특성 개발, 새로운 성질의 특이한 약품들과의 배합, 응용 및 최근에는 패취용 medical electrode의 개발, 접착제를 이용한 DDS 접착 테이프 및 접착제가 계속 개발이 되고 있다. Cyanoacrylate와 fibrinogen 계통의 접착제가 최근에 임상에서 사용되기 시작하였다.⁴⁹

3.3 정형외과

정형외과 또는 치과에 있어서 인공 삽입물을 부착하거나 고정하는 것이 주된 문제점으로 야기되었으나 1950년대 이후 Charnley가 인공고관절 및 인공슬관절을 고정하는데

표 9. 의료용 고분자재료로서 요구되는 품질조건

구 분		특 성
생화학적 특성	생체적합성	-독성이 없어야 됨. -각 기관의 장해를 일으키지 말아야 됨.
	혈액적합성	-혈구파괴, 혈장단백질의 변화, 혈전 형성이 없어야 됨.
화학적 특성	용출성	-재료로부터의 이행성분이 없어야 됨.
	안정성	-재료의 열화가 일어나지 말아야 됨. -재료의 변질이 없어야 됨. -생체성분과의 부반응이 없어야 됨. -생체성분과의 부착, 흡착이 없어야 됨.
물리적 기계적 특성	투명성	-투명성이 양호해야 됨.
	유연성	-유연성이 좋아야 됨.
	내구성	-Creep 특성이 좋아야 됨. -재질파괴가 일어나지 말아야 됨.
	내열성	-멸균에 견디어야 함.
성 형 가공특성	성형성	-각종 성형을 할 수 있어야 함.(압출, 사출, Blow성형, Calendering 성형 등)
	가공성	-2차 가공성이 좋아야 됨.(접착, 고무 파가공, 초음파 가공)
생산면	생산비	-재료가 싸야 됨. -성형 및 가공 Cost가 저렴해야 됨.
	품질관리	-GMP 상당의 체제가 이루어져야 됨.

표 10. 의료용 고분자가 요구하는 안정성 실험 항목

구 분		특 성
물리적 실험		강도, 신도, 내압, 내마모, 내충격, 내 Creep 특성 등
화학적 실험	재질실험	중금속, 강열잔류, 잔류 단량체, 율리 고머, 첨가제, 충전제, 가소제, 촉매분 해물 등
	용출물 실험	pH, 중금속, 염소이온, 증발잔류물, 자외선스펙트럼, KMnO ₄ 환원물 등
생화학적 실험	용출물 실험	급성독성, 아급성독성, 만성독성, 피부 자극, 피부반응, 변이원성, 발암성, 크기형성, 발열성물질, 용혈성 등
	생체내 실험	생체내 이식, 항열전성, 생체내 열화 등
무균실험		세균실험, 진균실험

self-curing acrylic bone cement를 사용한 것 이후 널리 쓰이게 되었다. 이는 N,N'-dimethyl-p-toluidine이라는 중합촉진제가 들어있는 MMA와 개시제인 BPO가 섞여 있는 분말 상태인 PMMA의 두 부분으로 구성되어 있어 이를 혼합하면 중합이 개시되어 implant를 고정시키게 되어 있다. 이것의 결점은 중합시 다량의 기포가 생성이 되어 기계적 물성을 저하시키는 요인이 되고, 이들의 중합 반응시에 중합열이 발생하여 인근에 있는 뼈와 근육 세포들이 죽는 경우가 생기고 미반응 MMA 단량체가 흘러나와서 인근 세포들에 좋지 않은 영향을 끼친다.⁵⁰ 또 하나는 cement/bone, 그리고 cement/삽입물간의 계면에 loosening이 발생하여 심각한 경우가 생기는 경우가 있다.⁵¹ 이들의 문제점을 해결하기 위하여 bone cement 자체의 기계적 성질의 증진을 Kevlar⁵²나 carbon fiber⁵³로 복합재료로 만들어서 해결하려 시도하고 있으며, N-carbazole과 tri-n-butylborane을 혼합하여 curing 온도를 조절하여 중합온도⁵⁴를 낮추려 시도를 하였다. 삽입물과 bone cement간의 loosening 문제에 있어서는 "PMMA precoating"이라는 기술이 개발되어 metal/bone cement 계면간의 문제는 많이 해결되었으나,⁵⁵ cement/bone, cement/ultra high molecular weight PE(UHMWPE) 계면간의 문제는 아직도 남아 있다.⁵⁶

인공관골구 부분(acetabulum cup)으로 쓰이고 있는 UHMWPE는 시간이 경과할수록 stem implant부분의 bearing면으로부터 마모파편이 생성된다.⁵⁷ 이는 인공관골절 주위에 골융해 현상을 야기시켜서 골절, 동통, 대퇴골이나 비구골의 심한 구조적 변화를 초래하여 UHMWPE의 마찰파편의 양을 감소시키는 것이 연구가 진행되고 있는데 이들의 해결책으로는 다른 물질로 대체하는 방법, 기존의 UHMWPE를 개질하는 방법, femoral head 크기의 변형, 새로운 UHMWPE의 개발 등으로 연구가 진행되고 있다.

3.4 혈액정화(Blood purification)와 인공심폐기

혈액정화의 원리는 만성신부전증 환자에게 이루어지는 임상의 일부로서 투석(dialysis), 여과(filtration)과 흡착(adsorption)이다. 이때 사용된 고분자 물질은 분리막과 흡착제이며 막의 분리능력은 pore의 크기에 따라, 그리고 흡착은 원하는 물질에 대한 흡착의 affinity에 따라 틀려진다. 이들 정화방법은 종류에 따라서 사용되는 재료들의 특성, 제거물질과 치환되는 물질, 그리고 증상에 따라 달라진다. 이들의 형태는 중공사(hollow fiber), 막(membrane) 등의 형태로 사용이 되며 주로 사용되는 고분자재료는 재생 cellulose, cellulose triacetate, acrylonitrile-MMA-acrylicacid로 이루어진 공중합체, PMMA, ethylene-vinylalcohol 공중합체, polysulfone, polyamide 등이 사용되고 있으며, 재생 cellulose가 80%이상 사용되고 있는 것으로 나타나고 있다.⁵⁸ 현재 혈액정화에 사용되고 있는 고분자막의 생체적합성의 문제로 야기되고 있는 것과

표 11. 혈액정화에서 문제되는 문제점과 이들의 해결

① Clotting	- Avoid flow separation - Acute anticoagulation - Chronic anticoagulation - Surface modification - Implantation of anticoagulants
② Leukocyte and complement activation	- Better characterization of events - Surface modification - Reuse
③ Infection	- Prevention leukocyte activation - Prevention bacterial adhesion - Restoration protective barriers
④ Leaching	- Pre-rinsing - Reuse - Withdrawal toxic compounds
⑤ Surface	- Improvement of material - Modulation of adsorption/absorption
⑥ Allergy	- Pre-rinsing - Reuse - Decrease release - Avoid use of allergens
⑦ Shear	- Optimization of mechanics - Avoid geometric imperfections
⑧ Dialysate	- Purification - Sterilization

이들의 해결책을 표 11에 나타내었다.⁵⁹ 더욱 연구되어야 할 것이 이러한 막의 문제뿐만이 아니라 이들 투석기의 소형화 및 효율성을 증진시키는 것도 포함되어야 할 것이다.

인공심폐기는 혈액중의 산소를 용해시키고 혈액에 존재하는 CO₂를 방출시키며 생체의 폐기능을 대행한다는 것으로 혈액정화와 원리가 똑같다. 이들 막으로는 산소 투과성이 좋은 polydimethylsiloxane과 poly(4-methylpent-1-ene)이 많이 사용되고 있다.⁵⁸

3.5 안과재료

노년기에 많이 발생하는 백내장은 눈의 수정체가 뿌옇게 흐려지고 사물에 대한 초점을 맞출 수 있는 능력이 많이 상실되어 정상적인 시력을 발휘할 수 없게 된다. 근년에 이르러 백내장용 안내 렌즈(intraocular lens)를 눈에 implant하여 이들의 문제점을 해결하고 있다. 대표적인 고분자재료로는 PMMA, 가교화 PMMA가 사용이 되며 렌즈의 가장자리 루프(heptic)은 nylon, PP, PVDF, PMMA, silicone, polyimide, polysulfone 등이 사용되고 있다.⁶⁰

이때 안내렌즈로 사용되는 PMMA의 물에 대한 접촉각은 68도인데 이는 2절에서도 논하였듯이 단백질과 세포 등의 흡착과 성장하기가 비교적 좋은 조건들이다. 따라서, 이들을 방지하기 위하여 소수성 또는 친수성을 가지는 표면처리를 시행하는 방법이 연구되고 있고,⁶¹ heparin을 화학적으로 반응시켜 이들을 해결하려는 연구들이 진행중이다.⁶²

Contact lens는 안경을 대신하여 널리 쓰이고 있다. 초기에 PMMA로 만들어진 이것은 딱딱하고 표면성질이 좋지않고 산소투과율이 낮은 것이 결점이 되어 hydrogel 즉,

연속착용연성 contact lens가 개발이 되어 이들의 문제점을 개선하고 있다. 특히 산소투과율을 향상시키기 위하여 렌즈의 두께를 얇게하고 고탄수율, 그리고 산소의 투과성이 좋은 단량체들을 사용한다. 고탄수율로서 대표적인 고분자재료는 가교화 PHEMA, 가교화 NVP-MMA 공중합체 등이며 산소투과율이 높은 단량체인, siloxane계 또는 불소를 함유한 metacryl을 합성하여 이를 MMA와 공중합시켜⁶³ 이들 재료를 사용하고 있다.

인공수정체(artificial vitreous body)는 안구 수술시에 눈의 형태를 유지하기 위하여 사용이 되는데 다음 세가지로 대별이 된다. ① air, perfluorocarbon가스, ② 생리식염수, PVA 수용액, ③ silicon oil과 fluoro 화합물이 사용된다.

3.6 인공혈관

동맥경화, 협심증 및 맥류와 같은 혈관 순환기에 발병되는 질병은 발병율이 증가하는 추세이고, 이들은 대체적으로 수술이나 약리적 치유가 불가능한 경우가 대부분이다. 이는 1950년도 한국전쟁에서부터 처음 시술이 시도된 인공혈관은 초창기에 nylon, acrylonitrile 계통의 공중합체로 시작이 되어 현재에는 PET(Dacron), Teflon(PTFE, Gore Tex)의 두가지 고분자재료가 주로 쓰이고 있다.⁶⁴ 2절에서도 논하였듯이 인공혈관은 인체내 이식시 생체거부반응이 없어야 되고, 혈관내벽에서 혈전, 색전이 생기지 말아야 하며, 끊임없는 수축, 팽창작용을 통해 혈관내에서 상당한 압력을 받으며 흐르는 혈류에 견딜 수 있는 유연성과 기계적 물리적 특성을 지녀야 한다. 현재 상품화 되어 있는 것은 직경 6 mm이상의 대구경에만 주로 산업화가 되어 있다. 폴리에스터사의 인공혈관은 원하는 구경의 원통형으로, 그리고 이식이 되는 부위별에 따라서 제직-예를 들면 동맥등에는 평직, 정맥 등에는 double velour직-된 후 구부러짐과 접합을 방지하기 위하여 주름(crimping) 가공을 한다. 이렇게 제작된 인공혈관은 porosity가 생기는데 이식수술시 혈액의 누출을 방지하기 위하여 본인의 피로 적서 응고(preclotting)시킨다. 이들의 불편함을 해소하기 위하여 콜라겐이나 알진 등으로 도포시키기도 한다.

현재 인공혈관의 연구개발에 주안점이 되고 있는 것은 4 mm이하의 소구경 또는 미세구경 혈관인데, 이들의 연구는 합성고분자 표면에 내피세포(endothelial cell)를 미리 성장시키거나,⁶⁵ glutaraldehyde로 전처리된 사람의 태줄⁶⁶ 등으로 행하여 지고 있으나 아직 완성된 단계는 아니다.

3.7 인공심장과 심장판막

서울대 의과학과의 민병구 박사팀은 1994년 10월 한국형 인공심장을 양에게 이식하여 비록 감염에 인한 사망이었지만 4일동안 생존하여 인공심장으로서의 수행기능이 훌륭함을 보여주었다.

인공심장은 이의 기능이 완전하지 못하여 심장을 이식수술할 때까지 기능을 대신하여 주는 보조형과 이식을 전혈할

수 없는 경우에 반영구적으로 치환하는 경우로 나뉜다. 이는 혈액펌프, 구동부, 에너지원, 제측부, 제어부 등으로 나뉘고 일반적인 경우에 하루에 십만회 정도의 박동이 필요하며 diaphragm을 이용하여 공기압을 구동하는 방식이 대부분이 쓰이고 있다. 사용되는 고분자재료로서는 혈액접촉 부분에는 PVC, 천연고무, 실리콘, PMMA, PU, 열가소성 elastomer, segment화 PU 등이다. 이들의 설계 있어서 유의할 점은 혈액에 대한 손상이 없고, 색전(emboli)이 생성되지 말아야 하고, 동력이 적게 들어야 되며, 체내로 100% implant가 되는 것 등이다.⁶⁷

인공심장판막은 심장내에 흐름을 조절해주는 판막기능에 손상이 생겼을 때 이를 보조해 주는 기관으로 대표적인 형태로, butterfly leaflet, ball-in-the-cage, 그리고 disk-in-the-cage 형태로 분류된다. 이들에 사용되는 고분자재료는 ball과 disk에는 PP, polyoxymethylene, 열분해카본 등이 사용되고 심장에 부착하는 cage 부분은 PET 직포로 감싸 주어 수술이 용이하도록 하게 하였다. 인공심장판막연구에 있어 주의해야될 점은 역시 생체적합성이 좋아야 되고, 혈액에 손상이 없어야 되고, 혈압의 저하가 없어야 되고, 소음 없어야 되며 그리고 혈액 역류를 최소화하여야 한다는 점이다.^{68,69}

3.8 Hybrid형 인공장기와 조직세포배양공학(Cell and Tissue Engineering)

Hybrid형 인공장기라 함은 특정한 합성 또는 천연고분자재료에 특정기능을 할 수 있는 세포와 조직을 직접배양하여 이들 배양되는 세포들이 인체내의 기능을 대신하는 것을 일컬으며 표 12에서 나타낸 것과 같이 내분비성 devices, hybrid형 인공반응기, 그리고 구조적인 devices로 나뉜다.⁷⁰ 내분비성 devices는 세포를 반투과성 고분자 물질로 이들을 보호하여 이들의 기능을 발현하게 하는 것으로써 대표적인 것으로는 인공췌장으로, 랑게르한스씨세포를 agarose⁷¹ 또는 알진-poly(L-lysine)⁷²으로 microencapsulation한 것으로 들 수 있는데 이는 다른 형태의 macrocapsule, 혈관외벽에 이들을 이식하는 장치를 인공적으로 만들어주어 인슐린을 분비하게 고안되었다.⁷³ 이러한 형태의 것은 갑상선, 부갑상선 등의 내분비 계통에도 적용될 수 있다. Hybrid형 인공반응기의 대표적인 것으로는 인공간장을 들 수 있는데⁷⁴ 이는 간세포(hepatocytes)를 성장,

표 12. Hybrid형 인공장기의 분류

① 내분비성 devices :	
Pancreas, Thyroid, Parathyroid, Thymus, Adrenal, Ovary, Pituitary, Substantia nigra	
② Hybrid 인공반응기 : Liver, Kidney	
③ 구조적 devices :	
Skin, Vascular grafts, Lung cell-seeded nerve guidance channel, Esophagus, Ureter, Fallopian tube, Cardiac valve, Myocardial patch, Heart, Cartilage	

유지할 수 있는 분위기를 반응기 형태로 만들어주어⁷⁵ 간 세포가 수행할 수 있는 대표적인 해독작용, 피의 정화작용 등을 수행하는 인공장치를 일컫는다. 구조적 devices에 있어서 대표적인 것으로서는 인공물렁뼈(artificial cartilage)를 들 수 있는데 물렁뼈세포를 채취하여 생분해성 고분자 위에 파종을 하여 이들의 성장과 함께 생분해성 고분자는 자연히 인체내에서 흡수되고 동시에 이들의 물렁뼈 세포는 몸속에 남아서 그들의 기능을 수행할 수 있게 된다. 이와 같은 것으로서 인공피부,⁷⁷ 인공혈관, 손상된 신경세포⁷⁸ 등의 회복 등에 이용될 수 있다.

이들 hybrid형 인공장기의 연구 개발에 있어서 유의해야 될 점은 조직세포가 합성 고분자에 대한 초기 부착성의 증진, 알맞은 성장, 배양조건의 확립 그리고 이들의 세포에서 생성되는 효소활성력(enzyme activity)이 반영구적으로 지켜져야 한다는 점이다. 일례로 간세포를 배양할 경우에 *in vitro*에서는 최고 7일 정도만이 효소활성력이 유지될 뿐이라서⁷⁹ 이 활성을 연장하는 것도 금후의 과제중의 하나이다.

3.9 서방성 의약품제 및 고분자의약품

약물의 체내투여는 주사를 비롯하여 경구, 경피, 코, 눈, 직장을 통하여 이루어지고 있으나 종래의 약품투여 방법에 효율성의 결여 등을 개선할 목적으로 서방성제제(Drug Delivery System)라는 약물치료 효과를 최적화를 위한 투여수단이 고안되었다. 예를 들어서 당뇨병 환자들이 인슐린을 투여하는데 주사하는 불편한 방법보다는 경피를 통하여, 더 나아가서는 일방 감기약을 먹듯이 경구투여를 하게 하려는 것이 일례이다. 서방성제제에 있어서의 장점으로는⁸⁰ ① 환자에게 복용횟수를 줄여주게 되어 편리함을 제공하고 ② 적은 양의 약물을 투여하게 되어 장기간 투여 시 체내에 약물의 축적 및 국소 또는 전신에서의 부작용을 최소화, ③ 최적의 치료효과 제공 및 ④ 경제적인임을 들 수 있다. 이러한 서방성의 조절기구는 투약기제의 변형, 박막의 조절, 삼투압 조절 및 생분해성 고분자재료를 이용하여 시도되었고⁸¹ 최근에는 유전공학에 의하여 인공적으로 합성된 생물학적으로 활성화된 단백질들까지 다다르게 되었다. 또한 약 자체가 주위의 환경—pH, 물리적 신호, 온도 변화, 전장 등—변화에 자동적으로 응답하여 투약이 되는 “intelligent DDS”도 소개되고 있다.⁸²

고분자의약품으로는 항암제로 유용하게 쓰이는 5-fluorouracil을 적당한 화학반응을 시켜서 단량체를 합성하고 이를 중합시켜서 prodrug를 제제한 연구⁸³도 수행중이며 (9-vinyladenine)과 maleic anhydride를 공중합시키면 핵산과 유사한 hydrogel이 합성이 되는데⁸⁴ 이의 서방성 제제 응용도 연구되고 있다.

3.10 기 타

위에서 논한 의료용제품 이외에도 인공피부, 인공근육, 인공뼈, 인공인대, 인공호흡기관, 뼈충진재 등도 활발한

연구와 산업화가 이루어지고 있다.

4. 연구의 방향

앞절들에서 논의한 내용들을 바탕으로 생체재료로 응용이 되었을 때 생체적합성과 원하는 여타의 물성과 기능을 증진시키려하는 연구에 있어서, 기초연구, 단기적, 장기적인 연구의 방향을 다음과 같이 제시하였다.

4.1 기초연구

최근 표면화학과 표면측정기술의 발전과 함께 마이크로 엔지니어링과 마이크로 공정은 장래 새로운 혁신적인 발명을 유도할 것으로 예측된다. 예로써 재료의 미세구조인 angstrom 단위까지 이해할 수 있게 하는 scanning tunneling and scanning force microscopes는 단백질이나 바이러스를 포함한 생체거대분자들과 재료표면과의 상호관계를 이해할 수 있게 하며, 또한 미크론 공정인 마이크로 전자 산업과 접목시켜 biosensor의 개발이나 multi channel biosensor를 극소화시키며, 최종적으로 이를 의료기기 및 인공장기에 응용함으로써 복잡한 생물학적 반응을 이해하는데 활용하는 연구가 필요하다.

4.2 단기적 연구개발

대부분의 생체재료의 최종제품은 사용기간중에 인체에 무해할뿐만 아니라 사용후에도 후유증이 없어야 되며 환자의 연령층이 매우 다양하고 이들의 활동 및 생체환경이 각기 다르기 때문에 이들과 관련된 많은 변수와 기존의 재료와의 기계적, 화학적, 생물학적 평가와 관련된 정확한 시험방법 설정, data 수집·분석 및 이들 결과의 응용연구가 진행되어야 될 것이다.

4.3 장기적 연구개발

첫째로, devices에 생화학/의약 분야와의 접목이 필요한 재료에 항혈전제나 항박테리아성 성질을 갖게 하던가 서방성약물 전달을 할 수 있도록 하는 연구, 둘째로는 hybrid devices/hybrid organs에 있어서 재료위에 특정세포 배양 기술, 즉 세포성장 인자들을 정확히 이해하며 세포의 활성화도를 이해하여 생명공학 관련 연구, 즉 세포조직을 배양함으로써 피부나 장기(organs)를 재생시키는 연구가 진행되어야 할 것이다.

5. 새로운 생체 재료의 필요와 전망

생체재료는 궁극적으로 인체내의 모든 세포조직과 유사한 물리적, 생물학적 성질을 갖는 재료를 필요로 하며, 이러한 실제적 요구를 얼마만큼 충족시킬 수 있는 소재의 개발 여하에 따라서 최종 응용목표에 대한 개선 및 확대가 가능하게 된다. 만약 특정세포를 어떠한 재료표면에서 잘

표 13. 최종 응용분야별 요망되는 재료

최종응용분야	요망되는 재료
Burn/wound coverings	-Grafts for epithelium cell regeneration -Release of antibacterials
Cardiovascular implants	-Thromboresistant surfaces small diameter vascular grafts(less than 4 mm diameter) for coronary artery replacement
Catheters cardiovascular	-Thromboresistant surfaces
Catheters urinary	-Infection resistant surfaces
Controlled release	-Bioadhesives for skin and mucosal tissue -Bioerodible polymers -Protein delivery matrix materials
Dental	-Tooth implant with stable perigingival junction
Diabetes	-Hybrid artificial organs
Ear, nose, throat	-Multichannel extracochlear prostheses
Extracorporeal blood treatment	-Immobilized chemotherapeutic agents and enzymes for chemotherapy and detoxification
Neural	-Polymers that induce nerve regeneration
Ophthalmologic	-Artificial corneas -Vitreous implants
Orthopedic	-Fiber composites for joint replacement -Resorbable bone plates
Soft tissue reconstructive surgery	-Resorbable biodegradable polymer with concurrent release of bioactive agents to control wound healing
Wound closure	-Tissue adhesives -Laser weldable polymers that adhere to tissue

자라고 스스로 연속적 생산을 하게하는 원리와 공정이 개발된다면 인공혈관, 인공피부와 관련된 각종 피부치료 및 각종 인공장기를 비롯 세포로부터 신약을 생산하게 하는 생명공학 제품에 활용할 수 있게 된다.

표 13은 최종 응용분야별로 요망되는 재료를 보여주고 있다.

참 고 문 헌

- H. B. Lee, "Frontiers of Macromolecular Science", ed. by T. Saegusa, T. Higashimura and A. Abe, p579. Blackwell Scientific Publications, London, 1989.
- H. B. Lee, S. S. Kim, and G. Khang, in "Biomedical Engineering Handbook", J. D. Bronzino ed., CRC Blood Press, Boca Raton, FL, USA, in press.
- C. P. Sharma and M. Szycher ed., "Biolld Compatible Materials and Devices : Perspective Toward the 21st Centry", Technomic Publishing Co. Inc., Lancaster, PA, 1992.
- R. I. Leininger and D. M. Bigg, "Handbook of Biomaterial Evaluation", Macmillian Pub. Co., NY, 1986.
- M. Szycher, ed., "Biocompatible Polymers, Metals and Composites", Technomic Publishing Co., Lancaster, PA, 1983.
- J. B. Park and R. Lakes, "Biomaterials : An Introduction", 2nd. ed., Plenum Press, NY, 1992.
- J. G. Webster ed., "Encyclopedia of Med. Dev. Instr.", Weily-Intersci. Pub., NY, 1988.
- S. A. Barenberg, *J. Biomed. Mater. Res.*, **22**, 1267 (1988).
- T. Tsuruta ed., "Biomedical Applications of Polymeric Materials", p19, CRC Press, Boca Raton, FL, 1992.
- J. H. Lee, G. Khang, K. H. Park, H. B. Lee, and J. D. Andrade, *J. Korea Soc. Med. Biolog. Eng.*, **10**, 43 (1989).
- R. E. Baier, *Bull. NY Acad. Med.*, **48**, 257 (1972).
- Y. Ikada, *Biomaterials*, **15**, 725 (1994).
- J. D. Andrade and V. Hlady, *Adv. Polym. Sci.*, **79**, 1 (1986).
- A. S. Hoffman, *Ann. NY. Acad. Sci.*, **516**, 96 (1987).
- S. W. Kim and J. Feijen, *CRC Critical Rev. in Biocompatibility*, **1**, 229 (1985).
- Y. Ito, M. Shishido, and Y. Imanishi, *Biomaterials*, **9**, 253 (1988).
- H. A. Jacobs, T. Okano, and S. W. Kim, *J. Biomed. Mater. Res.*, **23**, 611 (1989).
- M. Jozefowicz and J. Jozefowicz, *J. Am. Soc. Artif. Intern. Org.*, **8**, 218 (1985).
- W. E. Hennink, J. Feijen, C. D. Ebert, and S. W. Kim, *Thromb. Res.*, **29**, 1 (1983).
- P. B. van Wachem, T. Beugeling, J. Feijen, A. Bantjes, J. P. Detmers, and W. G. van Aken, *Biomaterials*, **6**, 408 (1985).
- A. G. Garfinkle, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **30**, 432 (1984).
- J. D. Andrade, H. B. Lee, M. S. Jhon, S. W. Kim, and B. Hibbs Jr., *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **19**, 1 (1973).
- E. W. Merrill and E. W. Salzman, *ASAIO J.*, **6**, 60(1983).
- N. P. Desai and A. Hubbell, *J. Biomed. Mater. Res.*, **25**, 829 (1991).
- J. H. Lee, J. Kopecek, and J. D. Andrade, *J. Biomed. Mater. Res.*, **23**, 351 (1989).
- J. H. Lee, P. Kopeckova, J. Kopecek, and J. D. Andrade, *Biomaterials*, **11**, 455 (1990).
- D. K. Han, S. Y. Jeong, K-D. Ahn, Y. H. Kim, and B. G. Min, *J. Biomater. Sci., Polymer Ed.*, **4**, 579 (1993).
- T. Okano, S. Nishiyama, I. Shinohara, T. Akaike, Y. Sakurai, K. Kataoka, and T. Tsuruta, *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 393 (1981).
- M. Shimada, M. Miyahara, H. Tahara, I. Shinohara, T. Okano, K. Kataoka, and Y. Sakurai, *Polymer J.*, **15**, 649 (1983).
- M. D. Lelah and S. L. Cooper, Eds., *Polymers in Medicine*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1986.
- K. Ishihara, H. Oshida, Y. Endo, T. Ueda, A. Watanabe, and N. Nakabayashi, *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**, 1543 (1992).
- H. Elwing, S. Welin, A. Askendal, U. Nilsson, and I. Lundstrom, *J. Colloid Interface Sci.*, **119**, 203 (1987).
- H. Elwing, A. Askendal, and I. Lundstrom, *J. Colloid Interface Sci.*, **128**, 296 (1989).
- V. Hlady, C. Golander, and J. D. Andrade, *Colloids Surf.*, **33**, 185 (1988).
- C. B. Golander, Y. S. Lin, V. Hlady, and J. D. Andrade, *Colloids Surf.*, **49**, 289 (1990).
- J. H. Lee, J. W. Park, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **14**, 646 (1990).

37. J. H. Lee, H. G. Kim, G. Khang, H. B. Lee, and M. S. Jhon, *J. Colloid Interface Sci.*, **157**, 82 (1993).
38. H. G. Kim, J. H. Lee, H. B. Lee, and M. S. Jhon, *J. Colloid Interface Sci.*, **157**, 82 (1993).
39. J. H. Lee and H. B. Lee, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **4**, 467 (1993).
40. J. H. Lee, J. W. Park, and H. B. Lee, *Biomaterials*, **12**, 443 (1991).
41. J. H. Lee, H. W. Jung, I. K. Kang, and H. B. Lee, *Biomaterials*, **15**, 705 (1994).
42. J. H. Lee, H. W. Kim, P. K. Pak, and H. B. Lee, *J. Polym. Sci., Part A, Polym. Chem.*, **32**, 1569 (1994).
43. B. J. Jeong, J. H. Lee, G. Khang, and H. B. Lee, *1994 Fall Meeting of the Polymer Society of Korea* p. 281~282.
44. B. Balaji, *MD & DI*, Sept., 1989, p61.
45. M. S. Biggs and D. Robson, *Polym. Sci., Technol., (Polym. Med.)*, **23**, 957 (1983).
46. A. Sexena, V. Kalliyankrishnan, and S. N. Pal, *J. Appl. Polym. Sci.*, **34**, 1727 (1987).
47. S. Nishimoto, T. Kagiya, Y. Watanabe, and M. Kato, *Polymer Deg. and Stab.*, **14**, 199 (1986).
48. J. B. Park, *Biomaterials Science and Engineering*, Plenum Publication NY, 1984.
49. I. Skeist ed., *Handbook of Adhesives, 2nd ed.*, Van Nostrand Reinhold Co. Inc., NY, 1984, pp818~835.
50. J. R. Park, *Ann. Biomed. Eng.*, **20**, 583 (1992).
51. E. W. Morscher, *Clin. Orthop. Rel. Res.*, **274**, 172 (1992).
52. B. Pourdeyhimi, H. D. Wagner, and P. Schwartz, *J. Mater. Sci.*, **21**, 4468 (1986).
53. R. M. Pilliar, R. Blackwell, I. Macnab, and H. U. Cameron, *J. Biomed. Mater. Res.*, **10**, 893 (1976).
54. H. B. Lee and D. T. Turner, *J. Biomed. Mater. Res.*, **11**, 671 (1977).
55. J. B. Park, W. Barb., A. F. von Recum, and G. H. Kenner, *J. Biomed. Mater. Res.*, **16**, 459 (1982).
56. G. Khang, H. B. Lee, and J. B. Park, *1994 Fall Meeting of the Polymer Society of Korea*, p150~151.
57. B. M. Wroblewski, M. Lynch, J. R. Atkinson, D. Dowson, and G. H. Isaac, *J. Bone Joint Surgery*, **69B**, 61 (1987).
58. Ref. 9, pp. 192~215.
59. R. Vanholder, *Clinical Materials*, **10**, 87 (1992).
60. P. Fechner and J. Alpar, *Intraocular Lenses*, Thieme Inc. NY, 1986.
61. A. Ohira, K. Oshima, A. Yamanaka, H. Goto, and K. Nakamae, *Acta. Soc. Ophthalmol. Jpn.*, **90**, 1591 (1986).
62. R. Larsson, *Biomaterials*, **10**, 511 (1989).
63. USP 4,414,375, USP 4,242,843, USP 4,303,772, USP 4,254,248.
64. H. Kambic, A. Kantrowitz, and P. Sung, Eds., *Vascular Graft Update*, ASTM, Philadelphia, 1986.
65. G. B. Koeveker, K. H. Petzke, M. Borg, and K. Nebendahl, *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **34**, 49 (1986).
66. R. E. Baier, C. K. Akers, J. R. Natiella, M. A. Meenaghan, and J. Wirth, *Vasc. Surg.*, **14**, 145 (1980).
67. F. D. Altieri, *Artif. Organs*, **7**, 5 (1983).
68. Ref. 6, p272.
69. Ref. 3, p153~166.
70. P. M. Galletti and P. Aebischer, *Jpn. J. Artif. Organs*, **17**, 1461 (1988).
71. H. Iwata, T. Takagi, H. Amemiya, H. Shimizu, K. Yamashita, K. Kobayashi, and T. Akutsu, *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**, 967 (1992).
72. F. Lim and A. M. Sun, *Science*, **210**, 908 (1980).
73. A. G. Mikos, M. G. Papadakis, S. Kouvroukoglou, S. L. Ishaug, and R. C. Thomson, *Biotech. Bioeng.*, **43**, 673 (1994).
74. H. O. Jauregui, *Intern. J. Artif. Organs*, **14**, 321 (1991).
75. A. M. Hori, *Artif. Organs*, **10**, 211 (1986).
76. L. E. Freed, D. A. Grande, Z. Linbin, J. Emmanuel, J. C. Marquis, and R. Langer, *J. Biomed. Mater. Res.*, **28**, 891 (1981).
77. V. Yannas, F. J. Burke, M. Warpehoski, P. Stasikelis, E. M. Skrabut, D. Orgill, and D. I. Giard, *ASAIO Trans.*, **27**, 19 (1981).
78. R. Bellamkonda and P. Aebischer, *Biotech. Bioeng.*, **43**, 543 (1994).
79. J. Galivan, *Arch Biochem. Biophys.*, **214**, 850 (1982).
80. J. M. Anderson and S. W. Kim, *Advances in Drug Delivery System*, Vol. 3 Elsevier, Amsterdam, 1987.
81. R. Baker, *Controlled Release of Biologically Active Agents*, John Wiley & Sons, NY, 1992.
82. Ref. 9, pp408~428.
83. M. Akashi and K. Takemoto, *Adv. Polym. Sci.*, **97**, 107 (1990).
84. H. Kaye, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 5777 (1970).