

생체적합성과 생분해성을 갖는 폴리에테르우레탄우레아의 합성과 물리적 성질에 관한 연구 : (II) 실리콘을 함유하는 폴리우레탄의 in vitro 혈액적합성

박상동 · 강인규[†] · 김교한^{*} · 이영무^{**} · 성용길^{***}

경북대학교 고분자공학과, ^{*} 치과재료학교실, ^{**} 한양대학교 공업화학과, ^{***} 동국대학교 화학과
(1994년 6월 7일 접수)

Synthesis and Physical Properties of Biocompatible and Biodegradable Polyetherurethaneurea : II. In Vitro Blood Compatibility of Polyetherurethaneurea Containing Polydimethylsiloxane Segments

Sang Dong Park, Inn-Kyu Kang, Kyo Han Kim^{*} Young Moo Lee^{**}, and Yong Kiel Sung^{***}

Department of Polymer Science and ^{}Department of Dental Materials,*

Kyungpook National Univ., Taegu 702-701, Korea

*^{**}Department of Industrial Chemistry, Hanyang Univ., Seoul 133-791, Korea*

*^{***}Department of Chemistry, Dongguk Univ., Seoul 100-715, Korea*

(Received June 7, 1994)

요 약 : 메틸렌디페닐이소시아네이트 (MDI)와 폴리테트라메틸렌글리콜 (PTMG)로 부터 합성한 폴리우레탄 prepolymer를 에틸렌디아민 또는 양말단에 아미노기를 갖는 폴리디메틸실록산 (ATP-DMS)으로 사슬연장하여 폴리에테르우레탄우레아 (PU) 및 실리콘을 함유하는 폴리에테르우레탄우레아 (PU-S)를 합성하였다. PU와 PU-S의 in vitro 혈액적합성을 조사하기 위해 합성폴리우레탄과 혈액성분과의 상호작용을 조사하였다. PU-S (22-24%)에 점착한 혈소판의 양은 PU (32%)보다 적었다. 또한 점착혈소판으로부터의 세로토닌 방출량은 PU보다도 PU-S에서 더욱 억제되었으며, 이들 결과는 주사형전자현미경에 의한 형태학적 결과와도 잘 일치하였다. 한편, PU 및 PU-S상에서 혈장단백질의 응고시간 (PRT)을 조사한 결과, PU-S의 PRT는 PU 보다 길게 나타났다. 결과적으로 PU에 실리콘 세그먼트를 도입하므로써 항혈전성이 향상되었으며 이것은 PU필름의 공기측면에 많이 노출되어 있는 soft 세그먼트의 역할에 기인한 것이라고 사료된다.

Abstract : The polyurethane prepolymers, which were previously synthesized from 4,4'-diphenylmethane diisocyanate (MDI) and polytetramethylene glycol (PTMG), were chain extended by ethylene diamine or polydimethylsiloxane having amino group at both ends of the chain (AT-PDMS), giving polyetherurethaneurea (PU) and polyetherurethaneurea containing PDMS segment (PU-S), respectively. The interactions of synthetic polyetherurethaneurea with blood components were examined to compare in vitro blood compatibility of PU and PU-S. It was found from platelet adhesion study by lactate dehydrogenase that the amount of platelets adhered on the PU-S(22-24%) was smaller than that on the PU (32%). And the release of serotonin from platelets adhered was more suppressed on the PU-S than on the PU control. These results were well consistent with the results obtained by the observation of scanning electron microscope (SEM). Meanwhile, it was revealed from the experi

ment of plasma recalcification time (PRT) that PU-S showed a longer PRT than PU control. To conclude, by the introduction of polydimethylsiloxane segments to a PU, the antithrombogenicity of PU was improved and this might be attributed to the role of soft segments which largely exposed to air surface of PU-S film.

Keywords : biocompatible, biodegradable, polyetherurethaneurea, polydimethylsiloxane.

서 론

폴리우레탄 (PU)은 hard segment와 soft segment로 구성되어 있으며 미세상분리를 나타내는 불균질 구조로 되어 있다.¹ PU는 비교적 우수한 기계적 성질을 나타낼 뿐 만 아니라 혈액에 대한 친화성도 어느정도 갖고 있으므로 인공심장용 막재료로서 이용되고 있다.² 폴리우레탄의 원료로서는 diisocyanate, diol 그리고 diamine이 있는데, 용도에 따라 그 종류는 매우 다양하다.^{3,4} 예를 들어 medical grade로 시판되고 있는 Biomer는 4,4'-diphenylmethane diisocyanate (MDI), polytetramethylene glycol (PTMG) 및 ethylene diamine으로 구성되어 있다.⁵

한편, 합성고분자가 혈액적합성을 나타내기 위해서는 고도의 소수성이나 친수성을 나타내야 한다는 보고^{6,7}가 있고, 소수성과 친수성의 균형이 중요하다는 보고⁸도 있다. 또한 음전하를 띠는 표면⁹, 불균질구조를 나타내는 표면¹⁰ 등이 항혈전성 재료로서 연구되어 왔고, 최근에는 고분자표면에 생리활성물질을 도입하여 항혈전성을 높이려 하는 연구^{11, 12}가 활발하다.

실리콘은 높은 소수성을 나타내며 불활성의 성질을 갖고 있으므로 의료용 재료로 오래전부터 주목되어 왔다.^{13, 14} 따라서 실리콘을 폴리우레탄에 도입하여 생체적 합성을 높이려 하는 연구가 행해지게 되었다. Surethane¹⁵이라는 상품명의 폴리우레탄은 3-5%의 실리콘이 블랜드 형태로 함유되어 있으며, Rimplast¹⁶는 실리콘과 우레탄이 interpenetrating polymer network (IPN)을 형성하고 있다. 또한 Biomer와 비슷한 구조를 갖는 폴리우

레탄에 10%의 acetoxy-terminated polydimethylsiloxane이 그래프트 된 것이 Cardiothane¹⁷이라는 상품명으로 시판되고 있다.

본 연구자들은 이전에 MDI와 PTMG를 반응시켜 prepolymer를 합성하고 amino-terminated polydimethylsiloxane (AT-PDMS)를 사슬연장제로 사용하여 실리콘을 함유하는 폴리우레탄 (PU-S)를 합성하고, 이들의 열적 및 기계적 성질에 대해 보고한 바 있다.¹⁸ 본 연구에서는 PU-S의 항혈전성을 조사할 목적으로 혈전형성, 단백질의 활성화, 혈소판의 점착 및 활성화 등을 조사하여 PU-S의 in vitro 혈액적합성을 평가하였다.

실 험

시약. Octamethylcyclotetrasiloxane (D₄)는 Aldrich사 제품을 그대로 사용하였으며, 1,3-bis(3-aminopropyl)tetramethylsiloxane은 미국 Petrarch사의 제품을 정제하지 않고 사용하였다. 4,4'-Diphenylmethane diisocyanate (MDI)는 일본 Wako사의 연구용 시약을 그대로 사용하였고, polyol은 Polyscience사의 polytetramethylene glycol (PTMG)로 분자량 1000인 것을 100°C, 10mmHg에서 3일간 건조하여 사용하였다. 염산 (Tedia Co.), 과염소산 (Junsei Chem.), thymol blue와 수산화칼륨 (Shinyo Pure Chem.)는 특급 시약을 그대로 사용하였다.

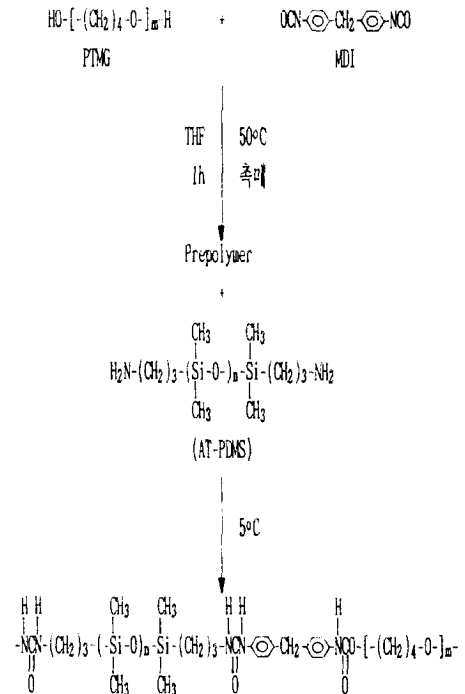
한편 혈액실험에 사용된 시약으로 serotonin creatinine sulfate와 o-phthaldehyde, trichloroacetic acid 등은 일본 Tokyo Kasei사의 생화학 연구용 시약을 그대로 사용하였다. 혈액응고 방지 시

약으로 sodium citrate (Shinyo Pure Chem.), citric acid monohydrate, D glucose anhydrous, ethylenediaminetetraacetic acid (Duk San Chem.)는 1급 시약을 그대로 사용하였다. 인산완충 용액의 제조에 사용된 disodium hydrogen phosphate anhydrous (Wako Pure Chem.), potassium dihydrogen phosphate (Kanto Chem.), sodium chloride와 potassium chloride (Duk San Chem.) 등은 1급 시약을 그대로 사용하였다. Calcium chloride (Shinyo Pure Chem.), glutaraldehyde solution (25%) 등도 1급시약을 그대로 사용하였다. 디에틸에테르, 다옥산, 벤젠, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 메탄올 등은 1급시약을 일반정 제법으로 증류하여 사용하였다.¹⁹

실리콘을 함유하는 폴리우레탄 (PU-S)의 합성.

PU-S의 합성에 관해서는 이미 자세히 보고한 바 있다.¹⁸ 즉 PTMG와 MDI의 비를 달리하여 테트라하이드로퓨란 (THF)에 녹여 di-n-butyltin dilaurate를 촉매로 사용하여 prepolymer를 합성하였다. 그 후 AT-PDMS를 첨가하고 사슬연장 반응을 행하여 PU-S를 얻었다. 이렇게 합성한 PU-S의 수평균분자량을 겔투과크로마토그래피 (GPC)로 분석한 결과 약 2.8만 이었다.

형질형성. 폴리우레탄의 형질전성을 조사하기 위해 Lee-White법²⁰을 이용하였다. PU 또는 PU-S를 THF에 2wt%로 녹인 고분자용액을 직경 1.2cm, 높이 5cm의 유리시험관 내부에 넣고 회전시키면서 용매를 증발시켜 안벽의 4cm 높이까지 코팅을 하였다. 폴리우레탄이 코팅된 시험관을 60°C의 진공오븐에 넣고 24시간 건조시켰다. 시험관에 증류수를 넣어 preswelling시킨 다음 37°C로 조절된 항온조에 시험관의 일부분이 잠기도록 하여 정치시켰다. 그후 혈액응고 방지제를 함유하지 않은 human blood 1ml를 시험관 내부에 주입하고 초시계를 작동하였다. 4분이 지난 후 매 30초마다 시험관을 약 45°로 기울여 혈액이 응고되어 흐름성이 없어졌을 때까지의 시간을 혈액 응고 시간으로 하였다.



Scheme 1 Synthesis of silicone-based polyetherurethaneurea (PU-S).

Plasma recalcification time.²¹ 시료는 Lee White법에서 행한 것과 동일하게 하여 제조하였다. 먼저 건강한 사람으로부터 혈액을 채취하여 혈액 응고 방지제 (ACD)를 넣어 주고 2000rpm으로 20분간 원심분리하여 platelet rich plasma (PRP)를 얻은 후, 이것을 다시 5000rpm으로 20분간 원심분리 시키므로서 platelet poor plasma (PPP)를 얻었다. 시료가 코팅된 시험관을 preswelling시킨 후 항온조에 넣어 37°C를 유지하였다. 그 후 PPP를 100μl 주입하고 0.025M 염화칼슘 수용액 100μl를 넣어 혈액이 응고 할 때까지의 시간을 측정하여 plasma recalcification time (PRT)으로 사용하였다.

Serotonin 방출반응.²² 폴리우레탄을 THF에 1wt%로 녹인 후 1.5cc 용량의 polypropylene tube의 안쪽 벽면 전체에 코팅을 행하였다. 그리고 다시 폴리우레탄을 0.5wt%로 녹인 후 직경 2mm의 glass bead에 coating을 한 후 상기의 polypro-

pylene tube에 채워서 실험에 이용하였다. 건강한 사람의 혈액을 채취하여 ACD를 10% 넣은 후 1200rpm으로 10분간 원심분리하여 PRP를 얻었다. 그리고 PRP 0.5ml를 bead를 채운 tube에 도입하고 일정시간 37°C로 incubation 시키고 난 후 0.2wt% EDTA수용액을 0.5ml 넣어서 혈소판의 활성화반응의 진행을 정지시켰다. 그 후 tube를 12000rpm으로 원심분리하여 PPP와 platelet pellet을 분리해 낸 후 platelet pellet은 1ml의 증류수로 suspension시키고, 200%의 trichloroacetic acid (TCA) 용액을 0.2ml 첨가하여 1800rpm으로 20분간 원심분리 하였다. 이때 TCA용액은 단백질을 응집시키게 되는데 응집된 단백질은 원심분리를 통하여 모두 제거하였다. 다시 상층액을 유리 시험관에 옮겨 o-phthaldehyde 시약 2ml를 첨가하여 100°C에서 10분간 반응시키고, 4°C로 냉각시킨 후 2ml의 클로로포름을 넣어 과잉의 TCA를 추출해 내었으며, 그 후 물층에 대해 여기 과장을 360nm로 하고 측정과장을 475nm로 하여 형광스펙트럼을 측정하였다. 한편 serotonin creatinine sulfate을 200, 100, 20, 10, 2ng/ml의 농도로 인산완충용액에 녹이고 혈장단백질용액에서 같은 방법으로 실험을 행하여 두 경우의 형광피크의 intensity 차이를 측정하였으며 이값으로부터 검정곡선을 작성하였다. 또한 PRP를 이용하여 실시한 실험에서 세로토닌의 방출률은 혈장용액에 방출되어 나온 세로토닌의 양과 방출되지 않고 platelet pellet에 남아있는 세로토닌의 총량에 대해 방출되어진 세로토닌의 양을 백분율로 나타내었다 그리고 PU와 PU-S-3에 대해서 incubation time을 5, 10, 20, 30, 60, 120분으로 달리하여 세로토닌 방출 특성을 알아 보고 이로부터 incubation시간을 결정하여 각 시료에 대해서 측정하였다.

혈소판 부착량. 폴리우레탄을 THF에 2wt%로 녹여서 직경 15mm의 micro cover glass에 코팅하여 시료를 제조하였다. 시약은 인산완충용액 (PBS, pH 7.4-7.5)을 용매로 하여 β -nicotinamide adenine dinucleotide (β -NADH, Mw:709,

4, 0.18mM) 용액과 pyruvic acid(Mw:110.0, 50mM) 용액을 제조하여 사용하였다. 그리고 혈액을 채취하여 1200rpm으로 10분간 원심분리하여 PRP를 얻었다. 폴리우레탄으로 코팅된 micro cover glass를 24well에 넣은 후 약 30분간 preswelling 시키고, 37°C로 유지하여 PRP 200 μ l를 접촉시켰다. 일정시간이 지난 후 PRP를 제거하고 PBS완충용액 300 μ l로 시료를 washing 하였다. 그리고 PBS용액에 triton X-100을 1%로 녹인 용액 300 μ l를 넣어 37°C에서 3시간 동안 lysis하였다. 용해액을 뽑아내고 새로운 triton X-100을 소량 넣어 일정시간 세척한 후 이액에 NADH 및 pyruvic acid를 넣어 340nm의 UV흡광도를 측정하여 흡광도 변화가 없는 것으로부터 혈소판이 완전히 용해하였음을 확인하였다. 혈소판 용해액에 pyruvic acid 용액 2ml와 NADH용액 1ml를 넣고 37°C로 유지한 후 곧 시간에 따른 자외선 흡광도변화를 측정하였다. 한편 일정농도의 PRP용액을 같은 방법으로 흡광도 변화를 측정하여 검정 곡선을 작성하였으며, 이 검정곡선으로부터 시료에 부착된 혈소판의 양을 결정하였다.²³

점착혈소판의 형태학적 관찰.²⁴ 시료는 THF를 용매로 하여 3wt%로 녹여서 직경 15mm의 micro cover glass에 코팅하여 사용하였다. 건강한 사람의 혈액을 채취하여 ACD를 10% 넣은 후 1200rpm으로 10분간 원심시켜 PRP를 얻었다. 시료가 코팅된 micro cover glass를 preswelling 시킨 후 PRP 100 μ l를 접촉시켜 일정시간 동안 정치하였다. 그 후 인산완충용액으로 가볍게 rinsing 한 후 포르말린 용액으로 고정화하고 50, 70, 90, 100% 에탄올/증류수 혼합액에 순차적으로 탈수한 후 자연건조 하였다. 혈소판이 부착된 시료를 gold coating하여 주사형 전자현미경(SEM)으로 점착 혈소판의 형태를 관찰하였다.

결과 및 고찰

본 연구자들의 이전에 실리코를 함유하는 폴리우

Table 1. Composition and Molecular Weights of Polyurethane Containing Silicane

Sample	MDI/PTMG (mol ratio)	Mn ($\times 10^4$)	Water contact angle($^\circ$)*	
			Air side	Glass side
PU	1.3	9.1	86 ± 1.6	80 ± 3.2
PU-S-1	1.3	1.9	102 ± 1.1	92 ± 1.3
PU-S-2	1.5	4.4	105 ± 1.1	95 ± 1.1
PU-S-3	2.0	8.7	106 ± 2.3	94 ± 1.7

* Sample numbers, n=3.

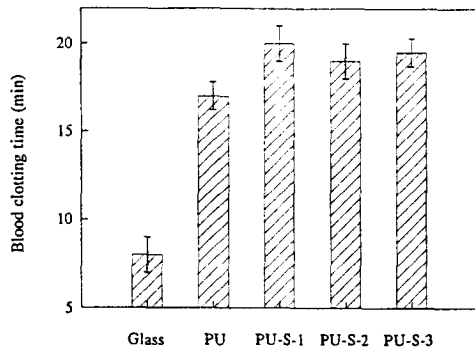


Fig. 1. Whole blood clotting time on several polyurethaneurea films measured by the Lee-White method. n=3.

레탄(PU-S)을 합성하고 그들의 열적 및 기계적 성질에 대해 조사한 바 있다.¹⁸ Table 1에는 본 연구에서 사용한 PU-S의 특성을 나타내었다. Table 1에서 알 수 있는바와같이 PU-S의 물접촉각은 102-106°를 나타내어 매우 소수성임을 알 수 있다. 이것은 PTMG 및 PDMS 세그먼트가 필름형성중 기질측 보다도 공기측표면에 많이 분포되었기 때문이라는 것을 electron spectroscopy for chemical analysis (ESCA)을 통한 연구로부터 확인되었다.¹⁸ 따라서 본 연구에서는 이들 PU-S의 소수성표면이 혈액친화성에 미치는 영향이 어떠한지를 알아보기 위해 in vitro 혈액적합성 실험을 하였다.

유리시험관 내부에 시료를 코팅하고 건강한 청년으로부터 채취한 혈액을 주입하여 그 혈액이 응고할 때 까지의 시간을 측정하여 혈액응고 시간으로 정하였으며, 그 결과를 Fig. 1에 나타내었다. 유리

Table 2. Plasma Recalcification Time(PRT) of PU and PU-S

Sample	Water contact angle($^\circ$)	Time(sec)*
Glass	35 ± 1.5	305 ± 25
PU	86 ± 1.6	601 ± 42
PU-S-1	102 ± 1.1	680 ± 27
PU-S-2	105 ± 1.1	661 ± 30
PU-S-3	106 ± 2.3	683 ± 25

* Sample numbers, n=4.

시험관 자체는 8분만에 혈액이 응고하여 덩어리로 되었으며, 실리콘을 함유하지 않은 폴리우레탄(PU)은 17분 후에 혈액응고가 일어났고, PU-S-1, PU-S-2, PU-S-3의 응고시간은 19-20분을 나타내었다. 즉 에틸렌디아민을 사슬연장제로 사용하여 합성한 PU보다 AT-PDMS를 사슬연장제로 사용하여 합성한 PU-S가 더 나은 항혈전성을 나타내었다.

Fig. 1에서 살펴 본 바와같이 재료표면을 혈액과 접촉하게 되면 곧 혈액 응고반응이 일어난다. 이러한 혈액응고 반응을 야기시키는 경로는 크게 두가지로 분류할 수 있다. 첫번째는 칼슘을 촉매로 하는 혈장 단백질중의 혈액응고 인자들의 활성화에 의해 가교상의 피브린을 형성하는 과정이고, 두번째는 혈소판의 점착 및 활성화에 의해 응집을 유발하는 과정이다.²⁵ 혈장단백질 중의 혈액응고 인자들의 활성화를 조사할 목적으로 시료를 코팅한 시험관에 혈액을 원심분리하여 얻은 혈장단백질을 접촉시키고 칼슘용액을 첨가한 후 피브린이 형성될 때 까지의 시간을 측정하여 그 결과를 Table 2에 나타내었다. 유리시험관에서의 혈장응고시간은 약 300초를 나타내었고, PU는 600초 PU-S는 660-680초를 나타내었다. 유효차이가 작기는 하나 PU-S에서의 혈장응고시간이 PU보다 약간 길게 나타났다.

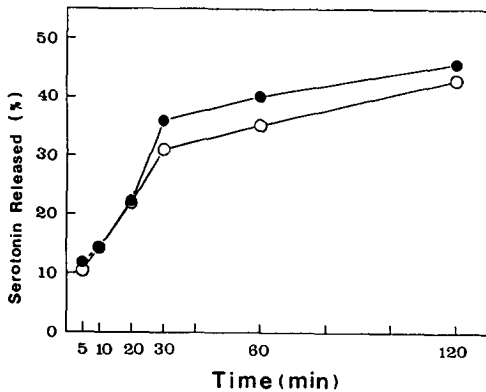
혈소판과 재료표면의 상호작용에 관하여서는 많은 연구가 보고되고 있다.^{26, 27} 재료표면에 점착한 혈소판의 양을 결정하기 위한 방법으로는 hemocy

Table 3. Adhesion of Platelets on Polyurethane Films

Sample	Water contact angle(°)	Platelet adhesion(%)*
Glass	35 ± 1.5	60 ± 4
PU	86 ± 1.6	32 ± 3
PU-S-1	102 ± 1.1	24 ± 3
PU-S-2	105 ± 1.1	22 ± 3
PU-S-3	106 ± 2.3	22 ± 3

* Measured by lactate dehydrogenase method.

* Sample numbers, n=3.

**Fig. 2.** Percentage of serotonin released from platelets adhered on the polyetherurethaneurea as a function of incubation time: ● PU; ○, PU-S-3. n=2.

tometer법, coulter counter법, 방사선동위원소 표식법, 효소정량법 등이 이용되고 있는데, 본 연구에서는 lactate dehydrogenase (LDH)를 이용하는 효소정량법으로 폴리우레탄에 점착한 혈소판을 조사하였다.²³ 즉 시료 표면에 점착한 혈소판을 용해시키고 여기에 NADH 및 pyruvic acid를 넣어 340nm에서의 자외선 흡광도의 감소속도를 측정하므로써 점착혈소판의 양을 결정하였다. Table 3에는 PRP를 PU 및 PU-S상에 30분간 접촉시켰을 때 점착한 혈소판의 상대적인 양을 나타내었다. Glass상에는 60%의 혈소판이 점착하였고, PU에는 32%의 혈소판이 점착하였다. 또한 PU-S에는 22-24%의 점착율을 나타내었다. 이들 결과로부터 실리콘을 함유하는 PU-S상에서는 점착혈소판이 억제된다는 사실을 알 수 있다.

혈소판의 점착량이 항혈전성과 비례하지 않는 경우가 있으며 혈소판이 점착된 후 활성화의 정도가 중요하다는 보고가 있다.²⁸ 점착된 혈소판이 재료 표면으로부터 자극을 받게 되면 먼저 dense granule로부터 serotonin이나 adenosine diphosphate (ADP) 등을 방출하게 되며 계속해서 α -granule로부터 β -thromboglobulin, platelet factor 3,4 및 fibrinogen 등을 방출한다.²⁹ 본 연구에서는 점착혈소판으로부터 방출된 serotonin을 정량하여 혈소판의 초기 활성화 정도를 평가하였다. Fig. 2에는 PU 및 PU-S-3에 PRP를 접촉시켰을 때 혈소판으로부터 방출되어 나온 serotonin의 양과 접촉시간의 관계를 나타내었다. Fig. 2에서 알 수 있는 바와같이 혈소판의 방출은 초기 30분까지는 매우 빠르게 일어났으며 30분 이후 부터는 비교적 완만하게 증가하였다. 이들 결과로부터 폴리우레탄에 혈소판이 점착되면 매우 빠른 시간내에 초기 활성화가 진행된다는 것을 알 수 있다. Table 4에는 glass 및 폴리우레탄 필름에 혈소판을 30분간 incubation시켰을 때 방출되어진 serotonin의 상대적인 양을 나타내었다. Glass상에서는 serotonin의 45%가 방출되었고, PU에서는 35% 그리고 PU-S에서는 30-32%가 방출되었다. 이들 결과는 Fig. 2에서 나타낸 점착혈소판의 양에 관한 실험결과와 비슷한 경향을 나타내었다. 즉 혈소판점착량이 많은 glass상에서는 serotonin 방출량이 많았고, 혈소판 점착량이 적은 PU-S에서는 serotonin 방출량도 적었다. 이들 결과는 폴리펩티드 유도체를 이용하여 혈소판 점착량과 serotonin 방출율에 대해 행한 이전의 실험 결과와 매우 유사하다.²⁴

혈소판이 재료표면에 점착하여 활성화가 시작되면 혈소판의 형태가 변하게 된다. 이러한 혈소판의 형태 변화는 활성화가 진행될수록 심하게 나타나므로 점착된 혈소판의 형태학적 관찰을 통해 혈소판 활성화의 정도를 가늠할 수 있게 된다.

PRP와 시료표면의 접촉시간을 달리했을 때 점착혈소판의 주사형 전자현미경 사진을 Fig. 3에 나타내었다. Fig. 3에 나타낸 바와 같이 초기 5분

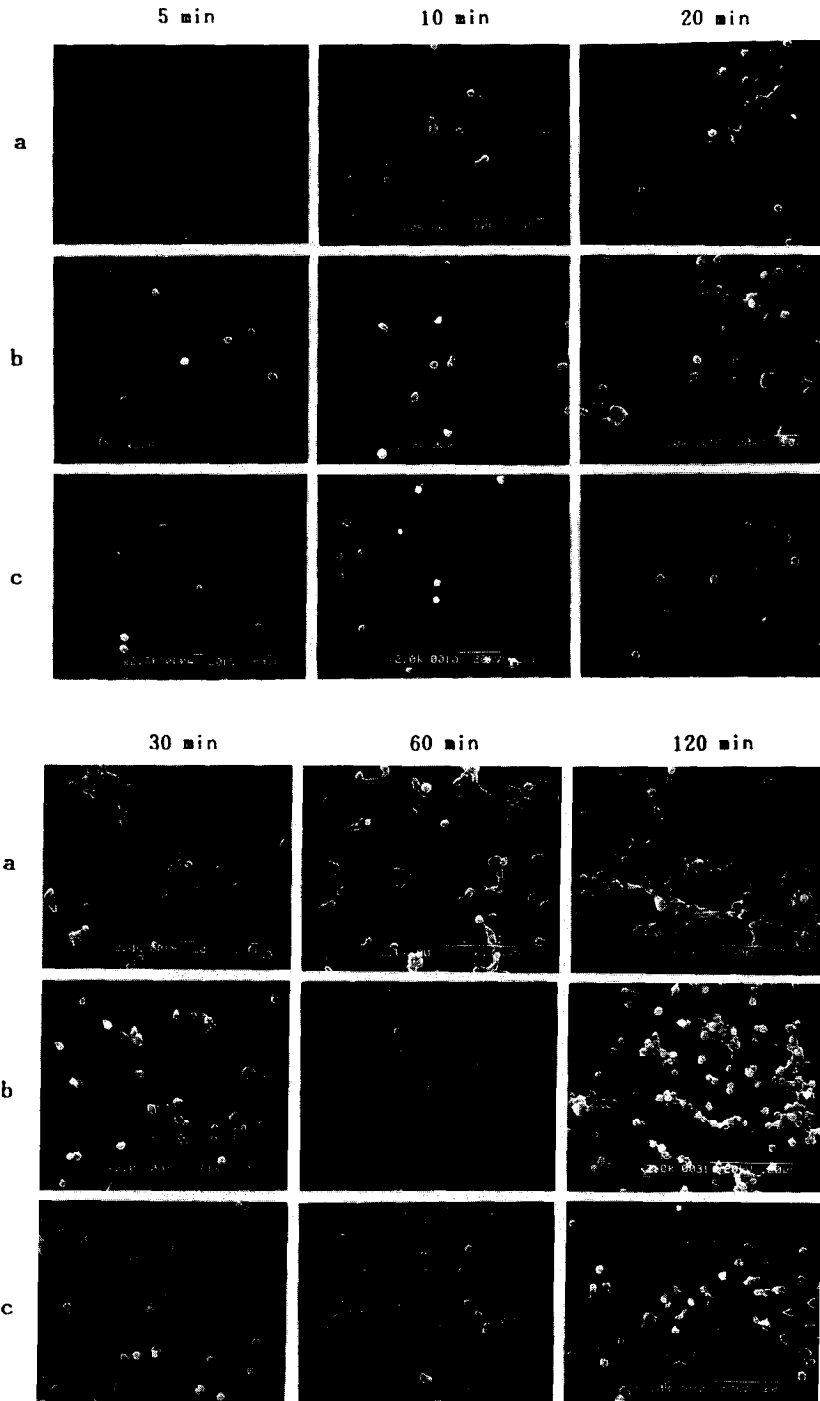


Fig. 3. SEM photographs of human platelets adhered on polyetherurethaneureas as a function of incubation time; a, glass; b, PU; c, PU S-3.

동안에는 점착된 혈소판수도 적을 뿐만 아니라 형태의 변화도 거의 없다. 10분이 지나면서 glass상에서는 혈소판의 형태가 약간씩 변화하였다. 20분과 30분후에는 전체적으로 점착수가 증가하고 형태의 변화도 다소 진전되었으며 응집(aggregation)이 시작되고 있다. 또한 60분 및 120분 후의 점착혈소판은 Glass상에서 매우 심하게 형태변화를 일으켜 응집이 많이 발생하였다. PU에서는 glass보다는 전체적으로 형태변화가 적으나 점착수가 매우 증가하였고, 약간의 형태변화와 응집을 일으키고 있었다. 또한 PU-S-3에서는 점착 혈소판수는 PU와 큰 차이를 나타내지 않고 있으나 점착혈소판의 형태 변화는 PU보다 적게 나타났다.

폴리에틸렌옥사이드, 폴리프로필렌옥사이드 및 PTMG를 soft 세그먼트로 이용하여 폴리우레탄을 합성하고 이들의 표면 조성과 혈소판과의 상호작용을 연구한 보고가 있다.³⁰ 그 결과 표면에 soft 세그먼트의 조성이 증가함에 따라 혈소판 점착율이 낮아졌다. 또한 hard 세그먼트 함량이 다른 두 종류의 폴리우레탄을 tubing surfaces에 코팅하여 ex vivo 혈액 적합성을 조사한 연구에서도 표면의 soft 세그먼트 농도가 증가할수록 혈전 형성이 억제되었다고 보고하였다.^{1, 3} ESCA 또는 FT-ATR-IR을 이용한 Biomer와 Cardiothane의 표면화학 조성에 관한 연구에서 실리콘 및 폴리에테르 세그먼트는 필름형성시 기질(substrate)측 보다도 공기측 표면쪽에 많이 분포되어 있다고 보고하였다.^{32,33}

저자들은 이전에 ESCA를 이용하여 PU 및 PU-S 표면의 화학조성을 조사한 바 있다.¹⁸ 그 결과 ethylene diamine을 사슬연장제로 이용하여 합성한 PU는 공기측 표면에 hard segment가 많이 분포되어 있는 반면, oligo polydimethylsiloxane을 사슬연장제로 사용하여 합성한 PU-S는 공기측 표면에 soft segment가 많이 분포되어 있음을 보고하였다. 한편 본 연구의 in vitro 혈액적합성 실험 결과에서는 PU-S의 항혈전성이 PU보다 개선되었다. 이것은 PU-S 표면에 실리콘 및 폴리에테르의 soft segment가 많이 분포되어 있고, 이것이 혈액

성분과의 상호작용을 억제한 결과 항혈전성이 향상된 것으로 생각된다.

결 론

PTMG와 MDI를 반응시켜 prepolymer를 합성하고 에틸렌디아민 및 AT-PDMS를 사슬 연장제로 사용하여 PU 및 PU-S를 각각 제조하였다. 이들 폴리우레탄과 혈장 단백질과의 상호작용을 조사한 결과 PU-S상에서는 혈장 단백질의 응고시간이 약간 지연 되었다. LDH법으로 혈소판의 점착량을 조사한 결과 PU(32%)에 비해 PU-S (22~24%)에서는 혈소판 점착율이 훨씬 적게 나타났다. 또한 같은 시간동안에 점착된 혈소판으로부터 방출되어 나온 serotonin의 양은 PU보다 PU-S상에서 약간 적게 나타났다. 이러한 점착혈소판의 serotonin 방출거동은 주사형 전자현미경을 이용한 형태학적 관찰의 결과와도 비슷한 경향을 보여 주었다. 결국 PU-S는 공기측 표면에 실리콘 및 폴리에테르 segment가 많이 노출되고 이것이 혈액성분들과의 상호작용을 약하게 하여 항혈전성이 어느 정도 개선되었다고 생각된다.

감사의 글: 본 연구는 1993년도 교육부 신소재 분야 연구의 지원(Ministry of Education Research Fund for Advanced Material)에 의해 이루어진 것으로 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. D. J. Lyman, K. Knutson, B. McNeil, and K. Shibatani, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **21**, 49 (1975).
2. 岩田敏治, "ポリウレタン 樹脂 핸드ブック", 日刊工業社, 620-632 (1987).
3. M. J. Han and Y. H. Kwon, *Polymer (Korea)*, **2**, 204 (1978).
4. T. O. Ahn, S. Y. Lee, S. W. Lee, and H. M. Jeong, *Polymer (Korea)*, **14**, 497 (1990).
5. R. E. Marchant, J. M. Anderson, E. Castillo, and

19. D. D. Perrin and W. L. F. Armargo, "Purification of Laboratory Chemicals", 3rd Ed., Pergamon Press, (1988).
20. R. L. Lee and P. D. White, *J. Am. Med. Sci.*, **145**, 495 (1913).
21. Y. Ito, K. Iwata, I. -K. Kang, M. Sisido, and Y. Imanishi, *Int. J. Biol. Macromol.*, **10**, 169 (1988).
22. A. H. Drummond and J. L. Gordon, *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, **31**, 366 (1974).
23. I.-K. Kang, S. S. Kang, and H. S. Lim, *J. KOSOMBE*, **13**, 155 (1992).
24. I. -K. kang, Y. Ito, M. Sisido, and Y. Imanishi, *J. Biomed. Mater. Res.*, **22**, 595 (1988).
25. R. Biggs, "Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis", Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1976.
26. S. J. Whicher and J. L. Brash, *J. Biomed. Mater. Res.*, **12**, 181 (1978).
27. R. G. Lee and S. W. Kim, *J. Biomed. Mater. Res.*, **8**, 251 (1974).
28. H. Holmsen, *Thrombo. Haemost.*, **38**, 1030 (1977).
29. H. J. Reimers, D. J. Allen, J. -D. Cazenave, I. A. Feuerstein, and J. F. Mustard, *Biochem. Pharmacol.*, **26**, 1645 (1977).
30. V. S. D. Costa, D. Brier-Russell, E. W. Salzman, and E. D. Merrill, *J. Colloid Inter. Sci.*, **80**, 445 (1981).
31. M. D. Lelah, J. A. Pierce, L. K. Lambrecht, and S. L. Cooper, *J. Colloid Inter. Sci.*, **104**, 422 (1985).
32. C. S. Paik Sung and C. B. Hu, *J. Biomed. Mater. Res.*, **13**, 161 (1979).
33. C. S. Paik Sung, C. B. Hu, E. W. Merrill, and E. W. Salzman, *J. Biomed. Mater. Res.*, **12**, 791 (1978).
- A. Hiltner, *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 153 (1986).
6. H. Masumoto, T. Kimura, T. Takamatsu, and E. Fukuda, *Jinkozoki*, **5**, 152 (1976).
7. H. Hellermann, H. -W. Lucas, J. Maul, V. N. R. Pillai, and M. Mutter, *Macromol. Chem.*, **184**, 2603 (1983).
8. E. Nyilas, W. A. Morton, D. M. Lederman, T. -H. Chiu, and R. D. Cumming, *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs*, **21**, 55 (1975).
9. P. N. Sawyer and J. W. Pate, *Am. J. Physiol.*, **175**, 113 (1953).
10. T. Okano, S. Nishiyama, I. Shinohara, T. Akarike, and Y. Sakurai, *Polym. J.*, **10**, 223 (1978).
11. D. K. Han, S. Y. Jeong, and Y. H. Kim, *J. Biomed. Mater. Res. Applied Biomaterial*, **23**, 211 (1989).
12. K. D. Park, W. G. Kim, H. Jacobs, T. Okano, and S. W. Kim, *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**, 739 (1992).
13. T. Kolobow and R. L. Bowman, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **9**, 238 (1963).
14. J. A. Thomas, *Langenback. Arch. Klin. Chir.*, **289**, 281 (1958).
15. J. R. Ebdon, D. J. Hourston, and P. G. Klein, *Polymer*, **25**, 1633 (1984).
16. C. R. McMillin, "High Performance Biomaterials", Technomic Publishing Co., 37-49 (1991).
17. R. Iwamoto, K. Ohta, T. Matsuda, and K. Imachi, *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 507 (1986).
18. S. D. Park, I. -K. Kang, Y. M. Lee, and Y. K. Sung, *Polymer (Korea)*, **17**, 580 (1993).