

치과재료의 생체적합성 평가의 의미

임 호 남

1. 서 론

약사법에 사용되는 용어중 '의약품 등'은 의약품과 의약부외품 그리고 위생용품과 의료용구(medical devices)를 포함하며, 치과재료는 별도의 분류항목을 가지지 않고 의료용구로 분류된다. 치과재료가의 의약품이 아닌 의료용구로 나뉘어진 가장 큰 이유는 의약품과 같은 수준의 약리작용이 없고 또한 그로 인한 치료 효과를 가지는 것이 아니었기 때문이다.

일반적인 치과재료는 구강외에서 액상이나 연고상으로 있다가 구강내에서 경화되는 형식의 것이 대부분이었으므로, 화학적 분석법이 발달하기 전까지는 구강내에서 경화된 재료가 완전한 고체로 취급되었고, 구강내 조건에서 일어나는 미세한 표면변화가 감지되지 못하였다. 따라서 치과재료는 일단 경화되면 표면에서의 변화가 없으며, 변화가 있다고 하여도 그 양이 매우 적어서 무시할 수 있으며 그것이 생체에 영향을 미친다는 것은 추정에 지나지 않는다는 것이 일반적인 생각이었다.

치과재료에 관하여 독성연구라는 용어와 생체적합성 평가 등의 용어는 매우 생소한 것이었으며, 인산아연 시멘트와 실리케이트 시멘트 등과 같은 재료에서 pH가 낮은 것을 이유로 해서 일어나는 치수 자극 등에만 관심이 기울여졌을 뿐이다.

따라서 약리효과가 거의 없는 치과재료의 개발은 의약품의 개발에 비해 손쉬운 것으로 알려졌고, 많은 치과재료가 안전성에 대한 검증없이 개발되었다가 사라져 갔다. 더욱이 환자에 대한 안전성 이전에 사용자인 치과의사와 위생사 및 기공사에 대한 안전

성이 문제시되었으나, 이에 관한 역학 조사가 이루어진 바 없기 때문에 이론으로 성립되지는 못하고 case report의 형식으로만 보고되어 왔다.

치과재료의 생체에 대한 안전성에 관한 문제 중 처음 대두된 것은 아크릴릭 레진의 단량체의 흡입에 의한 발암성 문제와 아크릴릭 레진 내에 남아 있는 미중합 단량체의 유리에 의한 노인환자에 대한 위험론이 그것이었다.

복합레진에서는 독성이 문제시되어 깊은 와동에서 복합레진의 일반적 사용이 중지된 적이 있었으며, 그 문제는 레진 자체의 독성보다는 변연누출이 원인이라는 학설에 의해 보완되었고, 그 다음에는 복합레진에 들어 있는 아민류에 의한 발암성이 문제로 대두되어 교정용 레진 접착제의 사용이 감소하였다가, 아민의 종류가 현재 사용하고 있는 것으로 바뀌면서 다시 사용되게 되었다.

과거에는 레진의 독성을 농약의 독성과 같이 LD₅₀을 구하여 표현하였으며, 당시에 보고된 레진성분의 독성도는 표 1과 같다. 복합레진의 단량체인 bis-GMA를 제조할 때 사용되는 bisphenol A와 glycidyl



임호남

- 1981 경희대학교 치과대학(학사)
- 1983 경희대학교 대학원 치의학과 (석사)
- 1989 경희대학교 대학원 치의학과 (박사)
- 1989 경희대학교 치과대학 교수
- 1989~ 대한치과기재학회 부회장, ISO TC106 한국지부 위원장, 치과 재료 시험개발센터 소장

Meaning of the Evaluation of Biocompatibility of Dental Materials

경희대학교 치과대학 치과재료학(Ho-Nam Lim, Department of Dental Materials, College of Dentistry, Kyung Hee University, 1 Hoegi-Dong, Dongdaemoon-Ku, Seoul 130-701, Korea)

표 1. Systemic Toxicity Data for Composite Materials Components. LD₅₀

Substance	LD ₅₀ (ppm)
Bis-GMA	>5000
UDMA	>5000
TEGDMA	10,837
bisphenol A	3250
glycidyl methacrylate	597
methyl methacrylate	8000
HEMA	5888



그림 1. Swelling of the lips after placement of a dental composite filling containing TEGDMA in an anterior tooth in a patient with positive skin patch test to the same monomer.

methacrylate가 현저히 독성이 많음을 보이고 있다. WHO에서는 1,000 ppm 이하인 경우 유독으로 분류하고 있다. 현재에는 실험동물보호법에 의거하여 치과재료의 경우 LD₅₀을 구하지 않고 급성전신독성시험법으로 판정하고 있다.

그림 1은 전치부에 복합레진 충전후 나타난 입술의 부종으로서 후에 이 환자는 TEGDMA에 대해서 과민반응이 있다는 판정을 받았다. TEGDMA는 복합레진의 제조시 희석제로 사용되는 물질이다.

아말감에 사용되는 수은은 20년전부터 사회적 이슈로 등장하여 환경공해물질로 판정을 받아 스웨덴과 일본에서는 사용할 수 없게 되었고, 현재까지도 수은의 환자와 치과의사에 대한 안전성에 관한 문제가 검토되고 있다.

복합레진의 주성분으로 사용되는 bis-GMA의 분자구조 중에 들어있는 BPA는 독성논쟁이 끝나기도 전에 환경호르몬이라는 것이 밝혀지면서 구강 내 용출 가능성에 대해 아직까지도 연구가 진행중이다.

안정한 상태를 유지하기 때문에 아무런 문제가 없는 것으로 알려졌던 치과용 도재의 경우에는 형광을

위해서 첨가한 성분으로부터 방출되는 방사능이 문제시되어 규격에 0.2 Bq이라는 규정이 삽입되게 되었다.

근관충전재가 발암물질이라는 학설은 최근에 대두되기 시작한 다른 논쟁으로서 거의 모든 치과재료에 관한 생체안전성이 재검토되고 있다고 할 수 있다.

최근에 들어서는 생체 내에서의 변화가 일어나는 골매식제, 조직재생유도제, 임플란트 코팅제 등과 같은 동적인 치과재료(dynamic dental materials, functional dental materials)가 개발되고 있다. 즉 과거에는 생체 내 불활성 재료가 주종을 이루었으나, 최근에는 기능성을 가진 생체 내 활성화형 치과재료가 각광을 받고 있는 실정이다. 향후 치과재료는 의약품과 의료용구의 사이에서 새로운 영역을 조성하게 될 것으로 사료되며, 치과재료의 생물학적 안전성에 대한 요구도는 점차 까다로워질 전망이다.

구강 내에서 중합시키는 치과재료들은 중합 조건 자체가 매우 열악하므로 완전한 중합이 이루어졌다고 할 수 없어 생체내에서의 안정성과 안전성이 의심되며 향후 화학의 발전으로 인하여 점점 더 많은 용출성분이 검출될 것이기 때문에 체조업체의 공격적 경영을 위해서 치과재료 제품의 안전성 평가는 절대적으로 필요한 사항이 될 것이다.

이상과 같이 치과재료는 더 이상 안전하다고 할 수 없는 재료로 분류되어 감에 따라 미국치과의사협회(ADA)와 ISO에서는 치과재료의 생물학적 평가에 관한 별도의 규격을 마련하게 되었고, OECD에서 만든 화학물질 시험방법규정의 지배를 받고 있다. 나아가 치과재료에 대한 환경규제와 오염규제가 뒤따를 전망이다.

앞으로는 치과재료의 개발과 더불어 생물학적 안전성에 관한 자료를 확보하지 못하면 국내에서의 판매가 불가능해지는 것은 물론이고, 외국으로의 수출 절차 자체가 불가능하게 된다.

이 글에서는 고분자 치과재료를 개발하시는 분들에게 도움이 되도록 치과재료의 생물학적 안전성 평가 항목에 관한 글들을 정리하였다.

2. 본 론

치과재료의 안전성에 관한 표현중 생체적합성이라는 용어는 상당히 양호한 안전성을 의미하는 용어이며, 현실적으로 치과재료가 그렇지 않을 수 있다는

표 2. Biological Evaluation Program in ADA Specification No. 41

Initial Tests	Secondary Tests	Pre-clinical Tests
1. Cytotoxicity	9. Mucous membrane irritation test (Hamster's pouch)	14. Irritation of pulp
2. Hemolysis		15. Pulp capping, including pulpotomy
3. Ames'		16. Endodontic usage test
4. Styles' cell transformation	10. Dermal toxicity from repeated exposures	17. Dental implant
5. Dominant lethal		
6. Oral LD50	11. Subcutaneous implantation in guinea pigs	
7. IP LD50	12. Implantation in bone of guinea pigs	
8. Acute inhalation	13. Sensitization, guinea pigs	

연구결과가 계속 출현함에 따라, 생체적합성이라는 용어에서 안전성 평가라는 용어로 후퇴하고 있다.

2.1 ADA Specification 41

치과재료의 생체적합성 평가기준은 미국국립규격 위원회의 그룹Z156가 기술자료를 모아서 1972년 미국치과의사협회지에 공표한 것이 그 효시이다. 당시의 평가기준에는 매식시험, 급성전신독성시험, 점막자극시험, 치수자극시험 만으로 구성되어 있었다.

이 기준은 미국치과의사협회 규격위원회 그룹 MD156에 의해 개정되어 1979년 미국치과의사협회 규격 41호로 발표되었고, 1982년 Ames' 시험법을 추가하여 개정되었다. 현재 미국치과의사협회 규격 41호, 치과재료의 생물학적 평가방법에는 표 2의 시험항목이 설정되어 있다.

1984년도에는 ISO(International Standard Organization)의 TC106에서 치과재료의 생물학적 평가에 관한 규격을 마련하였고, 여기서는 전신독성에 관한 시험법이 강화되어 LD₅₀으로 표현되어 왔던 치과재료의 전신독성이 경구투여와 정맥주사 방법으로 구체화되었고, 복강시험법은 폐기되었다. ISO/TR 7405-1984의 시험항목은 표 3과 같다.

2.2 ISO 7405

1997년도에 ISO/TR 7405는 ISO 7405로 변형되면서 많은 시험항목이 일반 의료용구의 생물학적 평가방법 규격인 ISO 10993 시리즈로 통합되었다. 이 과정에서 태아형성시험이 삭제되었으며, Group 2에 해당하는 시험법의 전신독성에 관한 규격은 ISO 10993-11로 통합되었고, 피부자극과 감각시험에 관한 규격은 ISO 10993-10으로, 유전독성에 관

표 3. Biological Evaluation Program in ISO/TR 7405-1984

Initial Tests	Secondary Tests	Pre-clinical Tests
1. Short term systemic toxicity test, Oral route	10. Subcutaneous implant test	14. Pulp test
2. Acute systemic toxicity test, i.v. route	11. Bone implant test	15. Pulp capping, including pulpotomy
3. Inhalation test	12. Sensitization test	16. Endodontic usage test
4. Haemolysis test	13. Oral mucous membrane irritation test	17. Bone implant usage test
5. The Ames test		
6. Dominant lethal test		
7. Cytotoxicity test (chromium release)		
8. Cytotoxicity test (molecular filter)		
9. Cytotoxicity test (agar overlay)		

한 규격은 ISO 10993-3으로 통합되었으며, 매식시험에 관한 규격은 ISO 10993-6으로 통합되었다.

ISO 7405에서는 치과재료를 비접촉 치과재료, 표면접촉치과재료, 외부연결재료, 그리고 임플란트 재료로 분류하며 비접촉치과재료는 생물학적 평가를 하지 않도록 되어있다.

각 재료는 다시 구강 내에서 사용하게 되는 기간에 따라 24시간 이하 접촉되는 것, 24시간 이상 30일 이내로 접촉되는 것, 그리고 30일 이상 접촉되는 것으로 분류하고 있다.

표 4는 이 규격의 시험항목을 요약한 것으로서 ♣표식한 Group II의 항목은 모두 ISO 10993으로 통합된 것들이다. 따라서 ISO 7405에는 세포독성과 치아를 이용한 시험만 남게 되었으며, 대표적인 치수시험의 결과를 그림 2에 제시하였다.

표 5는 각 재료별 해당시험항목을 표식한 것으로서 세포독성시험은 모든 치과재료에 반드시 적용하여야 함을 나타내고 있고, 복합레진이나 상아질접착제 근관충전제 등의 재료는 상아질 원판을 이용하여 세포독성시험을 하도록 되어 있다.

점막자극과 감각성 시험 역시 치과재료의 필수 시험항목이고, 흡입독성시험이 큰 비중을 차지하고 있음을 보이고 있다. 전신독성은 경구투여방법만 선정하였고 효과가 빠른 정맥주사법은 선정하지 않고 있다. 경구투여전신독성은 시험기간이 긴 아급성독성

표 4. Types of Test for Preclinical Evaluation of Biocompatibility of Dental Materials

Group I	Group II ♣	Group III
1. Cytotoxicity, agar diffusion test	5. Acute systemic toxicity, oral application	13. Pulp and dentin usage test
2. Cytotoxicity, filter diffusion test	6. Acute systemic toxicity, application by inhalation	14. Pulp capping test
3. Cytotoxicity, direct contact or extract tests	7. Subchronic systemic toxicity, oral application	15. Endodontic usage test
4. Cytotoxicity, dentine barrier tests	8. Skin irritation and intracutaneous reactivity	
	9. Sensitization	
	10. Subchronic systemic toxicity, application by inhalation	
	11. Genotoxicity	
	12. Local effects after implantation	

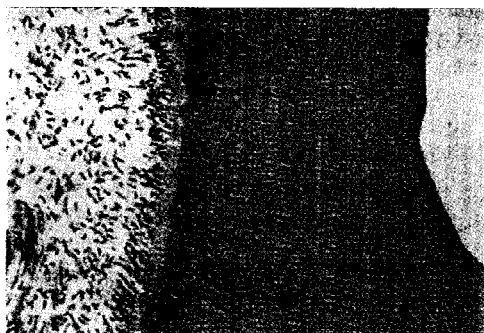


그림 2. Typical view of pulp test (Glass ionomer cement).

시험을 하도록 규정되어 있다.

2.3 ISO 10993과 KFDA

ISO 7405에 비해서 ISO 10993은 더욱 강력한 모체 규격으로 자리매김을 하여 가고 있고, ISO 7405는 치과재료의 전문적인 규격으로 변신하고 있다.

ISO 10993은 그동안 각종 의료용구의 생물학적 평가기준이 난립하였던 것을 통합한 것으로서 모든 의료용구의 안전성을 평가하는 기본 척도이다. 특히 ISO 10993에서는 실험동물의 보호와 위험물질로부

터 인간을 보호하는 것을 기본적 개념으로 하고 있다. 치과재료도 의료용구의 한 분류이므로 치과재료의 생물학적 안전성을 평가할 때는 ISO 10993을 먼저 적용하고 그후에 ISO 7405를 추가하는 것이 합당하다.

ISO 10993은 모두 15개의 세부 영역으로 나뉘어 있는데, Part 1은 시험항목에 관한 것이고, Part 2는 실험동물의 보호에 관한 것이다. Part 3는 유전 독성 발암성 그리고 생식독성에 관한 것이고, Part 4는 혈액독성에 관한 것이며, Part 5는 세포독성에 관한 것이다. Part 6은 매식시험에 관한 것이며, Part 7은 EO가스 잔류량시험에 관한 것이다. Part 9는 분해가능성이 있는 의료용구의 확인시험에 관한 것이며, Part 10은 자극과 감각시험에 관한 것이다. Part 11은 전신독성에 관한 것이며, Part 12는 표준물질에 관한 것이다. Part 13은 고분자 화합물의 분해물질 확인시험법이며, Part 14는 세라믹 소재의 분해 확인시험이고, Part 15는 금속과 합금의 분해물질 확인시험이다. 마지막으로 Part 16은 분해물질 혹은 용출물의 독성역학시험시의 디자인에 관한 규격이다.

ISO 10993에서는 실험동물을 사용하는 생물학적 시험의 전단계에서 완제품 내에 잔류하는 공정물질이나 오염물질의 분석, 용출물질 분석, 분해산물의 분석을 강력하게 요구하고 있다.

단기효과로는 급성독성, 점막자극, 감각, 용혈시험 등이 적용되며, 장기적이거나 특수한 독성을 평가하기 위한 방법으로서 만성독성, 감각, 유전독성, 발암성, 기형효과 등이 설정되어 있다.

치과재료의 분류 역시 비접촉성, 표면접촉, 외부연결, 임플란트 등으로 분류되는데, ISO 7405에서와 마찬가지로 비접촉성 치과재료는 ISO 10993에 의거한 생물학적 평가대상에 해당되지 않는다. 치과재료를 위의 분류에 따라 분류하면 다음과 같다.

- 표면접촉치과재료(피부접촉)
 - 구외교정장치 Extra oral orthodontic appliance
- 표면접촉치과재료(점막접촉)
 - 의치상용 레진 Denture base resin
 - 의치용 합금 Alloys for denture
 - 인상재 Impression materials
 - 교합인기재 Bite registration
 - 교정용 브라켓 Orthodontic bracket

표 5. Types of Test for Preclinical Evaluation of Biocompatibility of Dental Materials

Group	No.	Test Items	Surface Contact			External Communicating			Implant		
			<24h	24h~30days	>30 days	<24h	24h~30days	>30 days	<24h	24h~30days	>30 days
I	1,2	Cytotoxicity, Agar	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☆	☆	☆
	3	Cytotoxicity, Direct	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☆	☆	☆
	4	Cytotoxicity, Dentin				☺	☺	☺			
II	5	Acute Systemic Toxicity, Oral				☺					
	6	Acute Systemic Toxicity, Inhalation	☺	☺	☺	☺	☺	☺			
	7	Subchronic systemic toxicity, Oral		☺	☺		☺	☺		☆	☆
	8	Skin irritation and intracutaneous reactivity	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☆	☆	☆
	9	Sensitization	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☆	☆	☆
	10	Subchronic systemic toxicity, Inhalation		☺	☺		☺	☺			
	11	Genotoxicity			☺		☺	☺		☆	☆
III	12	Local effect after implantation					☺	☺		☆	☆
	13	Pulp and dentin usage test				☺	☺	☺			
	14	Pulp capping test							☆	☆	☆
	15	Endodontic usage test							☆	☆	☆

- 교정용 철선 Orthodontic wire
- 교정장치 Orthodontic appliance
- 교정용 레진 Orthodontic resin
- 인공치아 Artificial tooth
- 외부연결치과재료(혈액)
- 주사침 Dental needle
- 외부연결치과재료(치아)
- 시멘트 Cement
- 복합레진 Composite
- 상아질접착제 Dentin bonding agents
- 실란트 Sealant
- 아말감 Amalgam
- 근관충전재 Endodontic materials
- 임시충전재 Temporary filling materials
- 도재 Porcelain
- 임플란트치과재료
- 임플란트류 Implant
- 골매식재 Bone implant
- 조직재생유도제 Tissue regenerative materials

각 재료들은 다시 24시간 이하로 제한접촉되는 것, 24시간 내지 30일까지 접촉되는 것, 그리고 30일 이상 영구히 접촉되는 것들로 분류된다.

2.4 시험항목(Evaluation Tests)

2.4.1 세포독성 (Cytotoxicity)

세포배양방법을 이용하여 시험하는 것으로서 세포

의 사멸, 세포의 성장억제, 세포의 변화 등으로 판정하는 것이다. 한천중층법과 필터법 그리고 상아질원판을 이용하여 시험하는 방법과 동위원소를 이용하여 세포에 표식하는 방법 등은 ISO 7405에 별도로 규정되어 있고, ISO 10993에는 세포에 대한 직접적인 영향을 평가하는 증식저해시험법과 간접적인 영향을 평가하는 한천중층법, 0.45 μm 의 필터기공을 통과하는 물질에 의한 독성을 평가하는 필터법 등이 규정되어 있다. 그림 3은 한천중층법으로 독성을 표현한 대표적인 예이다.

2.4.2 감작시험(Sensitization)

치과재료의 접촉에 의한 피부자극과 용출물의 주사에 의한 피부감작을 평가하는 것으로서 최대감작시험법과 제한패치감작시험법이 있다.

2.4.3 자극시험(Irritation)

치과재료의 구강점막에 대한 자극성을 시험하는 방법으로서 햄스터의 볼주머니를 이용하는 구강점막 자극시험과 용출물을 피하에 주사하여 반응을 관찰하는 피하반응시험법이 있다.

2.4.4 전신독성(Systemic Toxicity)

독성의 발현시기에 따라 급성, 아급성, 준만성, 만성독성 등으로 분류한다. 급성독성은 24시간 이내에 발현되는 독성을 평가하는 것이고, 아급성은 14일 내지 28일間に 나타나는 것을 평가하는 것이며, 준만성은 90일간(실험동물의 생존기간의 10%)에 걸쳐 나타나는 독성을 평가하는 것이다. 경구투여법, 피하주

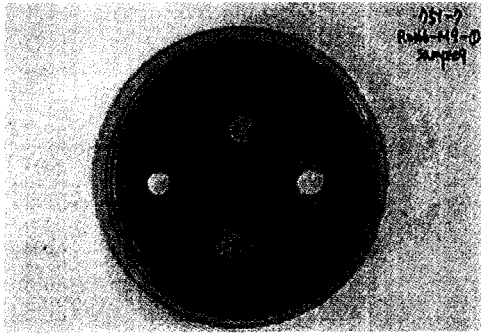


그림 3. Expression of toxicity by cytotoxicity test using agar overlay method.



그림 4. Intestine.

사법, 흡입법, 정맥주사법, 복강주사법 등이 있다. 그림 4는 전신독성시험후 규정에 따라 적출된 창자의 대표적인 예이다.

2.4.5 발열성물질(Pyrogenicity)

용출물을 토끼의 귀정맥에 주사하고 체열을 측정하는 방법으로서 ISO 10993-11과 미국약전 그리고 대한약전의 시험법이 동일하다.

2.4.6 유전독성(Genotoxicity)

유전독성, 발암성, 생식독성 등으로 분류되며, 유전독성내에 기존의 Ames'시험법과 실험동물을 이용하는 방법이 포함되어 있다. 그러나 ISO 10993에서는 Ames'라는 용어를 사용하지 않고 있고, 치과재료를 포함한 의료용구의 제조시 사용된 각 성분별 검토에서 유전독성이 없는 것으로만 제조된 것이 확인되는 경우에는 유전독성시험을 면제하도록 규정하고 있다.

기 사용력이 없는 치과재료 중에서 흡수성 재료이거나 30일 이상 와동 내에 사용되는 재료, 그리고 유전독성시험에서 양성 판정을 받은 재료는 발암성

시험을 추가하게 되어 있다.

에너지를 사용하는 의료용구 혹은 흡수성 치과재료에는 생식독성증 태아형성이상시험을 하여야한다. 단, 그 재료의 용출물이나 분해산물이 인체에 흡수, 대사, 분산되지 않는다는 증거가 있으면 이 시험은 시행할 필요가 없다.

2.4.7 매식시험(Implantation)

임플란트를 매식한 후에 인접조직의 병리반응을 육안과 현미경으로 관찰하여 판정하는 시험이다. 이 시험은 준만성독성시험과 동가의 가치를 가진다. 피하매식법, 근육내매식법, 골내매식법이 있다.

2.4.8 혈액적합성(Haemocompatibility)

이 시험은 혈액과 접촉하는 의료용구에 국한되기 때문에 치과재료의 경우에는 그다지 많이 시행되지 않는다.

2.4.9 보조검토시험(Supplementary Evaluation Tests)

만성독성시험, 발암성시험, 태아형성이상시험, 붕괴성시험 등이 보조시험으로 활용된다.

표 6은 ISO 10993에서 규정하고 있는 생물학시험항목이다. 위에 분류한 치과재료의 분류를 이 표에 적용하여 시험항목을 결정한다. 표중에 V표식은 한국식품안전청에서 안전성이 비교적 양호할 것으로 검토된 제품에 대하여 대체시험항목을 승인할 때 사용하는 항목들이다.

세포독성시험, 감각시험, 점막자극시험은 모든 재료에 공통이며, 급성전신독성이 그 다음을 차지하며, 아급성독성과 유전독성 및 매식시험이 나타나 있고, 필요시 만성독성과 발암성을 보조검토하도록 설계되어 있다.

2.5 붕괴시험(Degradation Test)

동물을 사용하는 시험에 앞서 재료의 붕괴시험을 행하여 동물시험 여부를 결정함으로써 동물을 보호하고자 하는 노력이 있어왔다. 재료들이 가지는 각기 다른 화학·물리·기계적 성질 때문에 통일된 붕괴시험법이 규격화되지는 않았지만 재료의 실제 사용 환경과 가장 유사한 조건에서 실험하는 것으로 규정되어 있다.

한국에서는 현재 붕괴시험규정이 없기 때문에 대한약전의 용출물 시험방법을 준용하고 있는데, pH의 변화, AA를 이용한 중금속 용출여부, spectrophotometer를 이용한 스펙트럼 분석, 그리고 증발잔류물 등의 시험항목이 설정되어 있다.

약전 이외의 방법을 규정하고자 할 때 각 물질별로

표 6. Types of Test for Preclinical Evaluation of Biocompatibility of Dental Materials

Group	Test Items	Surface Contact, Skin	Surface Contact, Mucosa			Dental Needle	External Communicating			Implant		
		All	<24h	24h~30days	>30 days	<24h	<24h	24h~30days	>30 days	<24h	24h~30days	>30 days
1	Cytotoxicity	⬆	⊙	⊙	⊙	◇	⊕	⊕	⊕	☆	☆	☆
2	Sensitization	⬆	⊙	⊙	⊙	◇	⊕	⊕	⊕	☆	☆	☆
3	Irritation or intercutaneous reactivity	⬆	⊙	⊙	⊙	◇	⊕	✓	✓	☆	✓	✓
4	Acute systemic toxicity			✓	✓	◇	✓	✓	✓	✓	✓	✓
5	Subacute systemic toxicity			✓	⊙			✓	✓		✓	✓
6	Genotoxicity				⊙			⊕	⊕		☆	☆
7	Implantation			✓	✓			⊕	⊕		☆	☆
8	Haemocompatibility					◇						
9	Chronic toxicity				✓				✓			☆
10	Carcinogenicity							⊕				☆
11	Reproductive developmental											
12	Biodegradation											

ISO에서 제안하고 있는 붕괴관련 시험방법은 다음과 같다.

2.5.1 고분자물질(Polymers)

시험온도는 37 ℃이며 pH는 임의로 설정하도록 되어 있다. 가속시험 시에는 pH를 7.4로 하고 온도를 50 ℃ 혹은 80 ℃로 하며 기간은 1, 3, 6, 15, 30 그리고 60일로 되어 있다. 사용되는 인산염 완충용액은 KH_2PO_4 0.5 mol (68.08 g/L), Na_2HPO_4 0.5 mol (89.07 g/L)을 0.9% 생리식염수에 첨가한 것을 사용하도록 되어 있다. 실시간 시험시에는 온도를 37 ℃로 하고 기간을 1, 2, 4, 12, 26주로 하며 시료의 사용량은 1g 내지 5g로 하고 있다. 시료와 용액의 비율은 1 cm²/mL 내지 6 cm²/mL이다.

2.5.2 세라믹(Ceramics)

현재 치과용 도재의 경우에는 시험규격이 정하여져 있으며 4%(v/v) 초산을 이용토록 하고 있다. 이밖에 solution A로 알려져 있는 100 mM NaCl, 45 mM NaHCO_3 , 2 mM K_2CO_3 가 있으며, solution B는 이산화탄소 거품을 주입하여 사용하는 것이고, solution C는 젖산을 이용하여 pH를 4로 조정한 것이다.

2.5.3 합금(Metals and Alloys)

현재 규격에는 부식시험액 처방이 규정되어 있으며, 기타의 붕괴시험에서는 인공타액을 이용하도록 하고 있다. 인공타액의 조성은 Na_2HPO_4 (260 mg/L), NaCl(6700 mg/L), KSCN(330 mg/L), KH_2PO_4 (200 mg/L), NaHCO_3 (1500 mg/L), KCl

(11200 mg/L)이다.

3. 결 론

구강내 조건에서 안전한 물질로 간주되었던 치과재료가 안전하지 않다는 것이 확인되어 감에 따라 국제규격에서 치과재료의 생물학적 안정성평가 기준이 마련되었고, 각국에서는 자국민의 보호를 위하여 위 규격에 근거한 안전성이 확인되지 않은 제품에 대해서는 유통을 허가하지 않고 있다.

또한 최근에는 치과재료의 개발목표 자체가 불안정한 상태의 치과재료를 개발하여 구강 조직 내에서 반응하거나 인체와 대사작용 및 약리작용을 기대하는 치과재료가 속속 등장하고 있어, 이와 같은 생물학적 안전성 평가는 더욱 규제가 심해질 수밖에 없을 것이다.

1990년대에는 동물실험과 세포실험을 이용한 안전성 평가기법들이 설정되었으므로, 2000년대에는 붕괴물질 확인시험법 개발이 학자들간에 이슈가 될 것이며, 붕괴물질 확인시험이 끝난 재료에 한하여 동물실험이 진행되는 시기가 될 것으로 사료된다.

따라서 우리 나라에서 개발되어 세계로 수출되는 치과재료를 위하여 생물학적 안전성 평가기술과 화학자와 치과연구자들에 의한 붕괴시험법과 물질 확인시험법이 속히 개발되어야 할 것으로 생각된다. 아울러 치과재료에 의한 환경오염에 대해서도 검토

가 이루어져야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. KFDA Bulletin 2000-13, "Guideline for Evaluation of Safety of Medical Devices", 1st ed., Korea Food and Drug Administration, Seoul, 2000.
2. KFDA Bulletin 1999-61, "Guideline for Toxicity Tests of Medicines", 1st ed., Korea Food and Drug Administration, Seoul, 1999.
3. ISO 7405, "Dentistry, Preclinical Evaluation of Biocompatibility of Medical Devices Used in Dentistry, Test Methods for Dental Materials", 1st ed., International Organization for Standardization, Swiss, 1997.
4. ISO/TR 7405, "Biological Evaluation of Dental Materials", 1st ed., International Organization for Standardization, Swiss, 1984.
5. American National Standards/American Dental Association Document No. 41, "Recommended Standard Practices for Biological Evaluation of Dental Materials", ADA, Chicago, 1982.
6. Council on Dental Materials and Devices, "Recommended Standard Practices for Biological Evaluation of Dental Materials", ADA, Chicago, 1972.
7. ISO 10993-1, "Biological Evaluation of Medical Devices, Part 1; Evaluation and Testing", 2nd ed., International Organization for Standardization, Swiss, 1997.
8. ISO 10993-2, "Biological Evaluation of Medical Devices, Part 2; Animal Welfare Requirements", 1st ed., International Organization for Standardization, Swiss, 1992.
9. ISO 10993-3, "Biological Evaluation of Medical Devices, Part 3; Tests for Genotoxicity, Carcinogenicity and Reproductive Toxicity", 1st ed., International Organization for Standardization, Swiss, 1992.
10. ISO 10993-4, "Biological Evaluation of Medical Devices, Part 4; Selection of Tests for Interactions with Blood", 1st ed., International Organization for Standardization, Swiss, 1992.
11. ISO 10993-5, "Biological Evaluation of Medical Devices, Part 5; Tests for Cytotoxicity: in Vitro Methods", 1st ed., International Organization for Standardization, Swiss, 1992.
12. ISO 10993-6, "Biological Evaluation of Medical Devices, Part 6; Tests for Local Effects after Implantation", 1st ed., International Organization for Standardization, Swiss, 1994.
13. ISO 10993-7, "Biological Evaluation of Medical Devices, Part 7; Ethylene Oxide Sterilization Residuals", 1st ed., International Organization for Standardization, Swiss, 1995.
14. ISO 10993-9, "Biological Evaluation of Medical Devices, Part 9; Degradation of Materials related to Biological Testing", 1st ed., International Organization for Standardization, Swiss, 1994.
15. ISO 10993-10, "Biological Evaluation of Medical Devices, Part 10; Tests for Irritation and Sensitization", 1st ed., International Organization for Standardization, Swiss, 1995.
16. ISO 10993-11, "Biological Evaluation of Medical Devices, Part 11; Tests for Systemic Toxicity", 1st ed., International Organization for Standardization, Swiss, 1993.
17. ISO 10993-12, "Biological Evaluation of Medical Devices, Part 12; Sample Preparation and Reference Materials", 1st ed., International Organization for Standardization, Swiss, 1993.
18. ISO 10993-16, "Biological Evaluation of Medical Devices, Part 16; Toxicokinetic Study Design for Degradation Products and Leachables", 1st ed., International Organization for Standardization, Swiss, 1997.
19. "Korea Pharmacopoeia", 7th ed., Ministry of Health and Welfare, Seoul, 1998.
20. "The United States Pharmacopoeia", United States Pharmacopoeial Convention Inc., Rockville, 2000.
21. OECD, "Guidelines for Testing of Chemicals, 401, Acute Oral Toxicity etc.", OECD, Paris, 2000.