

생체용 접착제의 연구동향(I)

김 윤 호 · 유 종 선 · 하 창 식 · 조 원 제

Trend of Bioadhesive(I)

Yoon-Ho Kim, Jong-Sun You, Chang-Sik Ha, and Won-Jei Cho

1. 서 론

생체접착제(Bioadhesive, BA)는 치과용, 의료용, 제약용 및 생물 접착제로 나눌 수 있다. 치과용 접착제는 연조직용과 경조직용으로 대별되며, 연조직용에는 시아노아크릴레이트계 접착제가, 경조직용에는 치과용 시멘트와 수복용 레진이 사용되고 있다. 의료용 접착제는 수술에 의한 절개 및 손상에 대해 수복보조수단으로서 사용된다. 생체조직 및 혈관의 접합용 접착제로서 시아노아크릴레이트계가 사용되며 각종 인공관절 등 경조직용에는 본 시멘트가 사용되고 있다. 생물 접착제는 바다 갈조류의 접착성 단백질 등을 주성분으로 한 접착제로 봉합사의 대체, 뼈나 상처의 수복 등에 사용된다. 제약용 접착제의 주요 목적은 : (1) 흡수 부위에 보다 긴 접촉시간에 기인한 약물의 생체유용성의 증가, (2) 흡수 부위에 약물제제를 보다 정확하게 전달하는 것, 그리고 (3) 복약 빈도를 최소화하여 환자들을 보다 편하게 해주는 것이다. 이 주제는 최근 몇 해 동안 인기를 끌고 있고, 또한 몇몇 저자들에 의해 총설이 발표되어 있다.^[1-6] 보통의 환경하에서, 생체접착 약물은 점액이나 상피 세포 표면에 붙어서 약물을 방출할 것으로 예상되어진다. 그러므로 고분자와 점액사이의 접착 현상에 대해 이해하기 위해서 점액의 구조와 고분자에 대한 접착 메카니즘에 관해 알아야만 한다.

의료용 생체접착은 두 생물학적 물질들 간의 접착으로 정의되어 질 수 있다.^[9] 예를 들어, 박테리

아 장의 상피에 대한 접착, 상피 세포 표면에 점액의 접착, 생물학적 물질들의 인공적인 기질에 대한 또는 그 반대 경우의 접착(예를 들면, 유리 제품에 대한 박테리아의 접착이나 보통 “초강력 풀”로 불려지는 α -cyanoacrylate esters의 이나 뼈에 대한 접착) 등이다. 생물학적 조직들에 붙는 고분자들은 수많은 세월동안 외과수술, 치과수술 그리고 정형외과수술에 사용되었다. 제약 기술자들의 경우에, 생체접착은 장기간 동안 물의 존재 시 점액층이나 상피세포층과 같은 부드러운 조직에 대한 합성 또는 천연 고분자를 포함하는 약물제제 계면의 힘에 의한 접착으로 이루어진다.

외과 수술용 조직 접착제로서 사용되는 물질들은 또한 봉합제, 약물 전달제, 그리고 재생용 뼈대등에도 사용되어지기 때문에 조직 접착제(tissue adhesive)란 용어는 잘못된 명칭이다. 피브린 기질들(FMs)은 처음에는 의학분야에서 성공적인 외과수술용 접착제로 생각되었다. 섬유소는 미세 외과 수술 과정에서부터, 심장 혈관 수술, 지속적인 항생 약물 전달 분야에 이르기까지 다양한 응용분야에 이용되어졌다. 지금까지 조직 적합성, 독성, 임상 효용면에서 피브린 기질만큼 만족한 접착 물질은 없었다. 비록 임상 효능, 생기계적(biomechanical) 특성에 의한 피브린 기질의 특성이 보고되어졌으나, 연구들은 자연적인 것에만 국한되었다.^[10]

다른 물질들도 성공의 정도가 다르지만 외과수술용의 조직 접착제로 사용되어졌다. 이들 중에서 가장 최초의 것은 시아노아크릴레이트(cyano-

• 2000년 8월 3일 접수(received)

• 부산대학교 고분자공학과(Department of Polymer Science and Engineering, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea).

acrylate)였다. 세포 독성과 이질 물질과의 반응의 문제들 때문에 뛰어난 접착성과 응집성에도 불구하고 그들의 사용은 제한되었다.^{[11], [12]}

젤라틴, 레조르시놀, 그리고 포름알데히드의 혼합물(GRF) 역시 다소 성공적으로 1960년대부터 1980년대 초기까지 임상적으로 자주 사용되었다. 젤라틴의 접착성은 포름알데히드에 의해 증가되어졌다. 페놀의 일종인 레조르시놀은 접착제의 물에 대한 용해성을 감소시키기 위해 첨가되었다.^[12-15]

또 다른 가능성 있는 접착제로는 담치 접착 단백질(MAP)이 있다. 원래 담치로부터 분리하였으나,^{[16], [17]} 몇 가지의 다른 폴리올리고펩티드(polyoligopeptide)의 조성이 펩티드 합성장치와 유전공학에 의해 만들어졌다.^{[18], [19]} 그러나 MAP은 이 기술의 개발의 지연 때문에 현재 상업적으로는 유용하지 않다.

조직 접착의 목적은 치료 후에 적용부위에 적당한 기계적 강도를 유지하도록 두 조각의 조직을 붙이는 것이다.^[18] 몇몇은 비록 대부분의 적용에는 불필요할 지도 모르지만, 접착강도는 조직보다 강해야 한다고 제안하였다. 게다가, 외부 물질 응답, 속이 비는 현상, 찢어짐, 사용에 필요한 시간, 불균일한 응력 분산과 같은 것에 관련된 문제가 없이 적어도 봉합사 만큼의 성능은 수행해야 한다.

더욱이, 이 조직 접착제들은 습한 환경 하에서 신속히 처리되어야 하고, 외과수술용으로 뛰어난 취급성을 가져야 한다. 그리고, 수술 후에 미적으로 아름답게 되어야 한다. 나아가, 접착제는 미국 내에서의 사용에 대해 정부기관으로부터 승인을 받아야 한다.

전형적으로, 접착제에 대한 부가적인 기준은 염증 독성, 발암성, 바이러스의 전달 혹은 본질적으로 국소적인 회복 과정이나 조직의 효과를 방해하지 않는 최소한의 응답을 나타내어야 한다. 그러나 최적으로는 이들 조직 접착제들은 조직 재생을 촉진하거나 재생 과정을 가속하여 국소 치료 과정을 촉진시켜야 한다. 재생보다 상처를 만드는 경향이 클 수도 있기 때문에 일반적으로 회복을 가속하는 것만으로는 충분하지 않다는 것을 아는 것이 중요하다. 조직접착제는 재생을 방해하지 않고, 나중에 제거할 필요가 없도록 분해되어야 한다. 그래서, 최적의 조직 접착제는 그것의 다른 기능들 외에도 분해성 재생 골격으로 사용할 수 있어

야 한다. 그러나, 수많은 응용 분야를 볼 때, 이것은 단지 조직 접착제의 한 기능일 뿐이다.

2. 상처 회복

2.1 생체 적합 물질 디자인

조직 접착제를 사용한다는 것은 기관에 이식용 조직 조각이나 생체 적합 물질을 넣어 주는 것을 의미한다. 이식체는 아주 다양한 다공성과 비다공성, 분해성과 비분해성 물질들을 포함한다. 다공성 이식체들은 이식체들의 고정이나 안정화, 인공 혈관 대체물에 대한 혈액적합성 표면을 생성하는 조직의 내부로의 성장, 그리고 신체의 회복과 재생을 도와 주는 보조제가 필요한 부분에 사용된다. 또 다른 이식체에는 피부나 각막용에 대한 상처 치료용 즉, 봉합사와 접착제같은 부착제, 콘택트 렌즈, 내부접안 렌즈, 인공적인 인대나 근육과 같은 기능성용, 인공 첨가물용, 신경 유도작용, 골절 고정용 그리고 치과 응용물용으로 사용되는 것들이 있다. 이들 이식체들에 대해서 회복 역시 결정적인 요소이다. 상처 치료용과 부착제용의 경우, 보다 빠른 상처의 회복이 신속할수록, 재생 회복에도 좋다. 신경 유도자와 조직 첨가물 역시 조직 재생 속도의 영향을 받는다.

혈관이나 인대와 같은 분해성 골격계의 경우, 회복이 적어도 분해보다는 빨리 진행되어야 할 필요가 있다. 게다가 조직의 유형과 기계적 성질은 성공에 중요하다.^[19] 고정, Dacron 혈관, 그리고 인대와 같은 비분해성 시스템의 경우에도 내부로의 성장 속도와 조직의 유형, 기계적 성질이 중요하다.^[21]

많은 연구자들이 치료를 증가시키고 조절하는 방법들을 연구하였고, 지금도 연구하고 있다. 그러나 아직도 이 분야에는 알려진 것이 거의 없다. 다공성 이식체의 경우, 치료는 구멍의 크기, 다공성, 섬유 직경 등과 같은 이식체의 형태, 조성, 전하, 표면 에너지 등과 같은 이식체의 표면, 산소, 자기장, 응력, 위치 등과 같은 이식체의 환경, 경도, 최대 강도 등과 같은 이식체의 기계적 성질, 또는 성장 인자들과 그 외의 생화학적 물질 등과 같은 이식체의 생화학적 활성의 변화에 따라 달라진다. 이들 각각은 치료 경과, 치료속도, 그리고 형성된 조직의 형태에 상당한 영향을 미친다.

비다공성 이식체의 경우, 이식체의 형태를 바꾸는 것을 제외하고는 이것과 똑같은 기술들이 회복을 돕는데 사용되어 질 수 있다. 비슷하게, 환경이나 생화학적 활성을 변화시키는 것은 이식체가 없을 때 치료를 높이는데 사용될 수 있다. 그래서 치료의 속도와 유형을 모두 조절하는 치료의 조정이 목적이 되어야 한다. 대부분의 경우에 재생이 필요하고 가능한 한 신속하게 이루어져야 한다. 게다가 가능하다면 넣어주는 이식체들은 분해되어야 한다. 그러므로, 가장 좋은 해결책은 거의 항상 재생을 도와주는 생체재료라고 불려지는 재생을 촉진하는 분해성 이식체이다.

조직 접착제들은 단기간에는 접착제로서의 기능을 할 수 있을 뿐만 아니라 장기간에는 회복을 도와주기 때문에 상처 치료 과정에 도움이 된다. 그들은 분해성 조직 골격과 약물 전달 시스템으로서의 작용도 함으로 치료를 높일 수 있다. 그러므로 대부분의 경우에, 그들은 분해성 재생 시스템이 되도록 디자인 할 수 있고 또 그렇게 해야 한다.

2.2 일반적인 상처 회복

재생 뼈대로서 조직 접착제의 사용을 이해하기 위해서, 우리는 회복 과정을 이해해야만 한다. 비록 보통의 상처 회복은 혈청 효소들, 국소적으로 작용하는 성장 인자들, 혈소판들, 대식세포들, 섬유아세포들, 내피 세포들, 상피 세포들(피부의 경우) 그리고 국소 세포의 미세환경 사이의 복잡한 상호작용이 있는 특정 단계에서 일어난다.^[22]

최초에, 모세관의 파열은 응고 캐스케이드(cascade, 단단계, 일단 개시되면 각 단계가 전달 단계로 인하여 발동되고 그 결과 종국까지 연속되는 단계의 계열)와 보조 캐스케이드를 활성화시키는 Hageman 인자(글로불린성 응혈 인자의 결손에 의한 유전성 출혈성 소질에 대한 것으로 정상 혈장에서 추출된 인자에 의해 응혈 시간의 지연이 보정되는 것)의 활성화를 일으킨다. 응고 캐스케이드는 트롬빈(thrombin)을 생성한다.^{[22], [23]} 트롬빈은 혈소판을 자극하여 국소적으로 작용하는 성장 인자들을 방출한다. 보조 캐스케이드는 뉴트로필(neutrophil, 가느다란 크로마틴사로 연결된 3~5염의 핵과 미세하고 눈에 띄지 않은 과립을 함유한 세포질을 가진 과립 백혈구, 크로마틴사: 세포 안에 있으면서 쉽게 염색되는 부분으로 핵세

사의 망구조를 형성하고 있음)과 대식세포들의 화학적 유인제(자기를 향하여 이동하도록 하는 화학적 물질)인 C5a를 생성한다.^{[23], [24]}

국소적으로 작용하는 성장 인자들은 새로운 모세관의 생성뿐만 아니라 섬유아세포의 분할과 이동에 의해 연결 조직 응답을 개시한다.^[25] 게다가, 저산소증 상처 환경은 혈소판에 의해 시작된 신생혈관 생성을 지속시키는 대식세포에서 유래된 신생혈관 성장인자에 대한 주된 자극원이다.^{[24], [26]} 상처 환경 때문에 생성된 또 다른 대식세포에서 유래된 성장인자들은 섬유 아세포의 이동, 분할, 그리고, 콜라겐의 합성을 자극한다.^[23]

이러한 복잡한 상호 작용의 최종 결과는 상처의 위치에 의존한다. 피부에서, 조직은 새로운 혈관이 형성된 콜라겐 망의 결합으로 상처가 난 곳을 메워져서 새살이 나온다. 그리고 나서 이 새살은 상피층에 의해서 덮이고, 최종결과로 재생된 표피에 의해 상처가 난 조직이 덮여진다. 부산물이 없는 보다 더 진피와 같은 조직을 얻으려는 시도들은 다양한 정도의 성공을 가져왔다. 화상, 궤양, 깊은 상처의 결합은 같은 광범위의 피부 상처들은 피부 접합에 의해 거의 성공적으로 치료된다. 그러나, 새로운 진피와 상피 재생용의 분해성 콜라겐 이식물들, 국소적인 성장인자들, 그리고 산소 치료법을 실험하는 임상적 연구자들이 있다.^{[24], [27], [28]}

2.3 치료 속도

치료는 많은 치료법에서 율속 단계이다. 치료의 속도와 완성도에 따라 선택이 제한되거나 성공이 제한된다.

뼈의 부접합, 광범위의 화상, 깊은 상처 결합과 같은 광범위하거나 깊은 상처들에서, 치료와 재생은 그들 스스로는 매우 천천히 일어난다. 그래서, 가장 성공적인 임상 치료법은 접합이다. 이것은 광범위의 화상과 같은 대부분의 경우에 부가적인 상처가 생기고, 피부의 공급이 문제가 된다.

더욱이, 조직 접합은 항상 성공적인 것은 아니다. 깨끗한 피부 접합에는 좋은 맥관구조를 가지는 건강한 조직이 필요하다. 그러나 모든 이식 조직들이 사는 것은 아니다. 뼈의 접합 성공률은 맥관의 공급에 의해 결정된다. 그들 자신의 혈액 공급로에 접합되는 가느다란 피부나 뼈 접합조직들은 항상 가능한 것이 아니고 항상 살아 남는 것도

아니다. 중요한 것은 조직과 접합된 조직 사이의 경계면에서의 특히, 맥관 공급로의 재접합되는 치료 속도이다. 이것은 기존의 조직이나 인접한 조직에 대한 뛰어난 접합을 필요로 하기 때문에 혈관 재생을 방해할 수 있는 공간이나 유체가 없어야 한다. 치료속도와 치료의 완벽도가 증가할수록 이러한 유형의 방법에 대한 선택은 증가한다.^[29-32]

재생되는 회복을 증가시키거나 가속하는 것은 배인 상처들, 파열, 외과적으로 만들어진 상처들과 같은 작은 조직의 불연속에도 도움이 된다. 예를 들어, 찢어진 무릎의 십자형 인대의 회복은 느린 치료와 열악한 맥관질, 그리고 재부착의 어려움 등의 방해로 받는다. 게다가 조직의 재생되는 회복의 가속은 갱생 시간을 감소시키며, 특히 갱생 시간이 정지 시간의 두 배 정도 될 수 있는 정형 외과의 경우에는 더 현저하다.^[33]

3. 젤라틴-polyanion 수화젤에 의한 연조직에의 접착

생물학적 접착제는 조직용 접착제와 수술 시 지혈제로 사용되어져 왔다.^[35-38] 그러나, 이것들은 이들의 임상적 용도로 사용시 해결되어야 할 몇 가지 문제점들을 가지고 있다. 예를 들어 cyanoacrylate의 중합 후에 만들어진 고체의 단단함은 보통의 연조직보다 매우 높다. 반면에 가교된 물질은 수술용 접착제로 사용되기에 적당한 강도를 가진다. 게다가, 분해시에 발생하는 포름알데히드는 독성을 가진 물질이다. 수술용 접착제로 가장 널리 사용되어지는 피브린 접착제가 항상 충분한 기계적 강도를 가지는 것은 아니다. 피브린 접착제의 원료는 인간의 혈액이기 때문에 전염병의 전염 가능성이 완전히 배제될 수 없다. 그래서 사람에게 사용할 수 있는 새롭고, 무독성인 생물학적 접착제의 개발이 요구된다. 젤라틴과 PGA의 화학적 가교에 의해서 형성된 수화젤의 생물학적 접착제로서의 효과에 대한 평가가 진행 중이다. 이것의 접착강도는 분리한 쥐의 피부를 사용하여 재래의 피브린 접착제의 접착강도와 비교되어 있다.

3.1 겔화 시간의 측정

젤라틴과 PGA의 혼합수용액의 WSC의 첨가에 의한 겔화 시간은 37°C에서 측정되었다. 간단하게 말해 다른 농도의 WSC를 포함하는 0.35 ml의 Phosphate-buffered saline 용액(PBS(-), pH 7.4)을 일정하게 저어 주면서 젤라틴-PGA 수용액 1ml에 첨가한다. 이 연구에서 WSC의 첨가로부터 교반이 멈출 때까지의 반응지속시간을 측정하고 이것을 수화젤의 겔화시간으로 정의하였다. 피브린 접착제의 겔화 시간은 피브리노겐 용액을 동일한 부피의 트롬빈 용액(0.675 ml)에 혼합시켜 준 후 측정하였다.

만들어진 젤라틴과 PGA 수화젤의 함유율은 PBS(-)에서 24시간 동안 37°C에서 팽윤시키기 전과 후의 무게로부터 계산하였고, 전체 젖은 수화젤에 대한 수화젤 내의 물의 질량비로 나타내었다. PGA가 0, 1, 2, 5, 그리고 10 wt%일 때 만든 젤라틴과 PGA 수화젤의 함유율은, 각각 91.1 ± 0.2, 92.1 ± 0.3, 92.8 ± 0.4, 93.3 ± 0.2, 그리고 94.4 ± 0.1%였다. 함유율은 PGA의 농도에 따라 수화젤 내의 카르복실기 양의 증가로 인해 증가하였다.

3.2 연조직에 대한 젤라틴과 PGA 수화젤의 접착강도의 측정

젤라틴과 PGA 수화젤로 붙인 쥐 피부의 두 진 피부면 사이의 인열강도는 다음과 같이 측정하였다. 젤라틴과 PGA의 수용액(100 μ)와 WSC 용액(35 μ)를 1×2 cm² 크기의 한 피부의 진피면에 바른 다음, 다른 피부를 그 위에 덮어서 1×1 cm²의 접착면을 만든다. 200분까지 여러 시간 동안 50 g/cm²의 접착 압력을 가한 후, tensile autograph machine(Shimadzu Ltd., Kyoto, Japan)을 사용하여 10 mm/min의 분리율로 젤라틴과 PGA 수화젤의 접착 강도를 측정하였다. 동일한 접착강도 측정방법을 쥐 피부에 135 μ 발라서 피브린 접착제에 대해서도 실행하였다.

젤라틴과 PGA 수화젤(10×10 mm², 0.9 mm 두께)의 전단강도도 유사한 방법으로 측정하였다.

3.3 젤라틴과 PGA 수화젤의 생체 내 분해성의 계산

10 wt%의 PGA와 17.5 μ l의 EDC 용액이 있을 때와 없을 때에 15 μ l의 젤라틴 수용액을 동일한 시간에 6주 된 암컷 Balb/c 쥐의 등에 진피 내로 주사하여 그 안에서 수화젤을 형성하게 한다. 수화젤을 주입 후 3일, 1, 2, 4, 그리고 12 주째에 꺼낸다. 수화젤의 건조 중량을 측정하여 수화젤의 분해를 계산한다. 또한 젤라틴과 PGA 수화젤의 주입 부분 주위의 염증성 반응을 관찰하기 위하여 조직부분을 제조하였다.

3.4 WSC에 의한 젤라틴과 PGA 혼합수용액의 겔화

젤라틴 수용액은 PGA의 존재와는 상관없이 WSC의 첨가에 의해 2분 이내에 수화젤을 형성한다. WSC의 농도가 증가할수록 겔화시간은 감소한다. 젤라틴 수용액에 PGA를 첨가하면 겔화 시간뿐만 아니라 수화젤 형성에 필요한 WSC의 농도까지도 감소한다. PGA가 0.5 wt%일 때 겔화시간이 가장 짧았다. 사용한 WSC의 종류에 무관하게 PGA 첨가의 비슷한 영향이 관찰되었다. 반면에 1-cyclo-hxyl-3-(2-morpholinoethyl) carbodiimide metho-p-toluene sulfonate(CMC)를 사용했을 때의 겔화시간은 1-ethyl-3-(3-dimethyl-aminopropyl) carbodiimide hydrochloride(EDC)의 경우보다 길었다. WSC는 카르복실기와 아미노기 사이에 아마이드 결합을 형성하는 연결제라는 것이 알려져 있다. 젤라틴 분자는 카르복실기와 아미노기를 모두 가지고, WSC에 의해서 분자상호간에 가교되어 겔화에 이른다. PGA를 첨가하면 카르복실기가 증가하므로 젤라틴 수용액의 겔화율을 높이는 것도 생각해볼 수 있다. 피브린 접착제의 겔화시간은 약 6초로 알려져 있다.

3.5 젤라틴과 PGA 수화젤의 접착 강도

젤라틴-PGA 수화젤과 피브린 접착제의 접착 강도에 대한 접착시간의 영향에서 젤라틴-PGA 수화젤의 접착강도는 10분까지는 접착시간에 따라

증가하고, 그 이후부터는 일정해진다. 피브린 접착제의 경우에는 1분 이상 접착해도 접착강도는 증가하지 않고, 강도의 최대값은 젤라틴-PGA 수화젤 보다 훨씬 낮았다.

접착제에 부하된 무게에 따른 젤라틴-PGA 수화젤의 접착강도는 부하된 무게에 따라 커진다. 이것은 젤라틴 조직의 고정효과를 통해 설명되어질 수 있다. 접착 하중을 이용하는 것은 젤라틴-PGA와 WSC 분자들이 연조직으로의 침투를 증가시킬 수도 있다. 결과적으로 만들어진 수화젤은 조직 구조 속으로 보다 깊이 침투하게 되고 따라서 결합강도가 증가하게 된다. 접착 시간은 특별한 언급이 없을 경우 10분으로 고정시켰다.

젤라틴-PGA 수화젤의 접착강도에 대한 젤라틴 농도의 영향은 젤라틴농도가 10 wt%가 될 때까지는 접착강도가 증가하고 그 이후부터는 일정해진다. PGA의 첨가는 젤라틴 수화젤의 접착강도를 증가시키는데 효과적이다. 젤라틴 수화젤의 접착 강도와 수화젤 제조에 사용된 PGA 농도 사이의 상호관계에서 젤라틴 수화젤의 접착강도는 PGA 농도가 증가함에 따라 증가한다. 그러나 PGA는 젤라틴 수용액에 10 wt% 이상 녹지 않는다. 따라서 젤라틴과 PGA 각각의 농도를 가장 높은 접착 강도를 보이는 10 wt%로 고정하였다.

젤라틴-PGA 수화젤의 접착강도에 대한 WSC 농도의 영향은 수화젤의 접착강도는 50 mM까지 WSC의 농도에 따라 증가하였다. 더 높은 WSC 농도는 수화젤의 접착강도를 더 이상 증가시키지 않았다. 이러한 접착강도들은 원래 가교에 사용한 WSC의 종류에 상관없이 일정하다.

젤라틴-PGA 수화젤 자신의 전단강도는 PGA와 WSC의 농도가 증가할수록 증가한다. 쥐의 피부에 대한 수화젤의 접착강도에 대해서도 유사한 거동이 관찰되었다. 젤라틴-PGA 수화젤의 전단강도는 그들의 접착강도에 필적한다. 젤라틴-PGA 수화젤의 결합에서는 가끔 결합 파괴가 보인다. 이 발견들은 연조직에 대한 젤라틴-PGA 수화젤의 접착이 접착제와 연조직사이의 계면지역에서 파괴되는 피브린과 비교해서 매우 뛰어나다는 증거를 제시한다.

3.6 젤라틴과 PGA 수화젤의 생체 내 분해

생체 내에서의 수화젤의 분해의 시간에 따른 과

정은 젤라틴만으로 만들어진 수화젤은 4주 이내에 완전히 분해되어진다. 반대로 PGA의 침가는 수화젤의 분해 시간을 연장시키고, 4주째에 약 50%의 젤라틴과 PGA 수화젤이 여전히 남아 있다. 게다가 12주가 지나도 주입부분 주변에 어떠한 심각한 염증성 반응도 관찰되지 않았다.

WSC에 의해 만들어진 젤라틴과 PGA 수화젤이 유망한 생물학적 접착제임을 입증한다. 연조직에 대한 젤라틴과 PGA 수화젤의 접착강도는 재래의 피브린 접착제보다 훨씬 높았다. 젤라틴과 PGA 접착제는 피브린 접착제와 비교하여 짧은 시간내에 응고되어진다. 게다가 수화젤의 주입에 의해 야기되는 염증성 반응은 약하고 수화젤은 신체 내에서 시간이 지남에 따라 분해되어진다. 젤화 이전의 젤라틴과 PGA 접착제는 피브린 접착제의 피브리노겐/트롬빈 용액 보다 더 점도가 높고, 이것은 수술용 접착제로 사용할 때 또다른 장점이 된다.

WSC는 어떠한 외부물질의 연관없이 젤라틴과 PGA 분자들의 반응기 사이에서 일어나는 화학적 반응을 가능하게 하고 결과로 생기는 수화젤들은 가교 구조에 WSC 조각을 포함하지 않는다.^[39] 반면에 남아있는 WSC는 반응성이 적고 독성이 없는 수용성 우레아 유도체로 바뀔 것이다. 우리는 임상적 사용에 앞서 젤라틴과 PGA 수화젤의 무독성을 측정해야 한다. 가교에 필요한 WSC의 양은 매우 작아서 어떠한 문제들도 일으키지 않을 것으로 예상되어진다.

(다음 호에 생체용 접착제(Ⅱ)가 계속됩니다.)

참 고 문 헌

1. Park, K., H. S. Chang and J. R. Robinson. 1984. "Alternative Approaches to Oral Controlled Drug Delivery: Bioadhesives and *in situ* Systems", in *Recent Advances in Drug Delivery*. J. M. Anderson and S. W. Kim, eds. New York, NY: Plenum, pp. 163-183.
2. Nagal, T. and Y. Machida. 1985. *Pharm. Int.*, 6:196.
3. Peppas, N. A. and P. Buri. 1985. *J. Controlled Release*, 2:257.
4. Longer, M. and J. R. Robinson. 1986. *Pharm. Int.*, 7:114.
5. Mikos, A. G. and N. A. Peppas. 1986. *S.T.P. Pharma.*, 2:705.
6. Duchene, D., F. Touchard and N. A. Peppas. 1988. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 14:283.
7. Duchene, D., G. Ponchel, D. Wouessidjewe, F. Lejoyeux and N. A. Peppas. 1988. *S.T.P. Pharma.*, 4:688.
8. Park, K., S. L. Cooper and J. R. Robinson. 1988. "Bioadhesive Hydrogels," in *Hydrogels in Medicine and Pharmacy, Vol. III, Properties and Applications*. N. A. Peppas, ed. Boca Raton, FL: CRC, pp. 151-175.
9. Dale S. Feldman and David H. Sierra, *Encyclopedic Handbook of Biomat. and BioEng. Part A: Materials*, 1347-1383 (1995).
10. Sierra, D., Fibrin sealant adhesive systems: A review of their chemistry, material properties and clinical applications, *J. Biomat. App.*, 7:309-352 (1993).
11. Matsumoto, T., *Tissue Adhesives in Surgery*, Medical Examination Publishing, New York (1972).
12. Sidentop, K. H., Tissue adhesive Histoacryl® (2-cyano-butyl-acrylate) in experimental middle ear surgery, *Am. J. Otol.*, 2:77-87 (1980).
13. Braunwald, N. S., W. Gay, and C. J. Tatoes, The use of a crosslinked gelatin tissue adhesive to control hemorrhaging from liver and kidney, *Surg. Forum*, 16:345-346 (1965).
14. Cooper, C. W., and R. D. Falb, Surgical adhesives, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 146:214-224 (1968).
15. Bachet, J., F. Gigou, C. Laurian, O. Bical, B. Goudot, and D. Guilmet, Four-year clinical experience with the gelatin-resorcine-formal biological glue in acute aortic dissection, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 83:212-217 (1982).
16. Waite, J. H., Evidence for a repeating 3,4-dihydroxyphenylalanine- and hydroxyproline-containing decapeptide in the adhesive protein of the mussel, *Mytilus edulis L.*, *J.*

- Biol. Chem.*, 258:2911-2915 (1983).
17. Waite, J. H., Decapeptides produced from bioadhesive polyphenolic proteins, United States Patent 4, 585, 585 (1986).
 18. Waite, J. H., Nature's underwater adhesive specialist, *Int. J. Adhesion Adhesives*, 7:9-14 (1987).
 19. Filpula, D. R., L. Shwu-Maan, R. P. Link, S. L. Strausberg, and R. L. Strausberg, Structural and functional repetition in a marine mussel adhesive protein, *Biotechnol. Prog.*, 6:171-177 (1990).
 20. Greisler, H., and D. Kim, Aspects of biodegradable vascular prosthesis, in *Vascular Graft Update*, H. Kahalic, A. Kantrowitz, and P. Sung, eds., ASTM, Fairfield, PA, pp. 197-218 (1986).
 21. Annis, D., A. Burnat, R. Dewards, A. Highan, K. B. Loveday, and J. Wilson, An elastomeric vascular prosthesis, *Trans. ASAIO*, 24:209-214 (1978).
 22. Hunt, T., and W. van Winkle, Fundamentals of wound management in surgery, in *Wound Healing: Disorders of Repair*, Chirugicom, South Plain field, New Jersey (1976).
 23. Davie, E., K. Fugikawa, K. Kurachi, and W. Kisiel, The role of serine proteases in the blood coagulation cascade, *Adv. Enzymol.*, 48:277-318 (1979).
 24. Knighton, D., K. Cires, V. Fiegel, L. Ausin, and E. Butler, Classification and treatment of chronic nonhealing wounds: Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors, *Ann. Surg.*, 204:322-300 (1986).
 25. Knighton, D., T. Hunt, K. Thakral, and W. Goodson, Role of platelets and fibrin in the healing sequence: An *in vivo* study of angiogenesis and collagen synthesis, *Ann. Surg.*, 196:379-388 (1982).
 26. Knighton, D., I. Silver, and T. Hunt, Regulation of wound healing angiogenesis: Effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration, *Surgery*, 90:262-270 (1981).
 27. Lemperle, B., Topical oxygen therapy in the treatment of decubitus ulcers and persistent skin lesions, *Health Technology Assessment Reports*, No. 8, National Center for Health Services Research (1983).
 28. Lehman, W., W. James, M. Allo, R. Johnston, and P. MacGanity, Human bite infections of the hand: Adjunct treatment with hyperbaric oxygen, *Infections in Surgery*, 460-465 (June 1985).
 29. Dagher, F. J., *Cutaneous Wounds*, Futura Publishing, New York (1985).
 30. Lily, W. R., Re-vascularization of a free skin autograft, *Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus*, 12(2):181-192 (1971).
 31. Pang, C., and G. Suski, Comparative effects of surgical delay procedure on cutaneous blood flow and skin viability in random and arterial flaps, *Proceedings Plastic Sur. Res Council*, 28:57-59 (1983).
 32. Clemmesen, T., *Experimental Studies on the Healing of Free Skin Autografts*, N. Olaf Moller, Copenhagen (1967).
 33. Alexander, H., A. Weiss, C. parsons, E. Straucher, S. Corivran, O. Gona, and C. Mayott, Canine patellar tendon replacement with a polylactic acid polymer-filamentous carbon and tissue degrading scaffold, *Ortho. Rev.*, 10(11):41-51 (1981).
 34. Y. Otani, Y. Tabata, and Y. Ikada, *Adhesion Sci., and Tech.* 821-829 (1994).
 35. H. G. Borst, A. Haverich, G. Walterbusch, W. Maatz, and B. Messmer, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 84, 548 (1982).
 36. O. J. Moy, C. A. Peimer, M. P. Koniuch, C. Howard, M. Zielezny and P. R. Katikaneni, *J. of Hand Surg.*, 13A, 273 (1988).
 37. R. Vanholder, A. Misotten, H. Roels and G. Matton, *Biomaterials*, 14, 737 (1993).
 38. J. M. Caballero-Gomez and J. Ortega-Moreno, *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 72, 210 (1993).
 39. H. G. Khorana, *Chem. Rev.*, 53, 145 (1953).