

젖은 환경에서 사용 가능한 패치타입의 조직접착제

Patch-Type Tissue Adhesives for Wet Conditions

성금용 · 양승윤 | Keum-Yong Seong · Seung Yun Yang

Department of Biomaterials Science, Pusan National University,
1268-50, Samnangjin-ro, Samnangjin-eup, Miryang-si, Gyeongsangnam-do 627-706, Korea
E-mail: syang@pusan.ac.kr

1. 서론

의료용 조직접착제는 상처부위의 보호 및 지혈부터 조직 간의 접합 및 봉합, 더 나아가 상처회복까지 다양한 목적으로 사용되고 있다. 일반적으로 접착되는 조직은 체액이나 혈액에 의하여 젖은 상태이므로 효과적인 조직 접착제를 개발하기 위해서는 젖은 환경에서도 높은 수준의 접착력이 요구된다.^{1,2}

젖은 조직에서 사용되는 기존의 조직접착제를 살펴보면, 시아노아크릴레이트(cyanoacrylate) 계열의 순간 접착제는 발열이 일어나는 가교 반응을 통해 조직에 강하게 접착하지만, 젖은 조직에서 그 성능을 제대로 발휘하지 못하거나, 분해 시 포름알데히드(formaldehyde)와 같은 독성 물질을 생성하여 염증반응을 일으키는 등의 조직 독성을 보여주는 사례가 보고되고 있다.³ 혈액의 응고과정을 모방하여 제작된 피브린 글루(fibrin glue)는 생체 내에서 거부반응이나 조직 독성이 거의 없는 것으로 알려져 있으나 젖은 조직에서는 접착강도가 약하고 액체상의 접착제가 흘러서 정확한 부위에 적용하기 어려운 점이 있다.⁴

조직의 결합이나 상처를 봉합하기 위해서 의료용 봉합사나 스테이플을 이용하여 기계적으로 고정시키는 방법이 병원에서는 가장 널리 사용되고 있는 방법이다.^{5,6} 그러나 봉합사는 국소 부위에 사용하기 어렵고 흉터가 남으며,⁷ 스테이플의 경우 봉합사보다 더 빠르고 쉽게 사용이 가능하지만 조직침투시 국부지역에 높은 힘이 가해져 상처부위에 추가적인 손상을 일으키거나 깊은 조직침투에 의해 감염의 위험도 커지게 된다.^{8,9}

다양한 연조직과 응용분야를 고려할 때 이상적인 조직접착제는 다음과 같은 성능이 요구된다. 1) 젖은 환경에서도 빠르고 강하게 접착을 이룰 수 있어야 한다. 2) 조직손상을 최소화하기 위해 격렬한 화학반응을 동반한 접착방법은 지양해야 한다. 3) 빠른 접착을 위해 조직의 전면에 손쉽게 적용이 가능해야 한다. 4) 부착된 접착제는 조직 손상을 최소화하면서 제거할 수 있거나 생분해성을 가지고 있어야 한다. 5) 조직에 부착된 접착제는 일상 생활에서 일어날 수 있는 반복적인 움직임에 견딜 수 있는 충분한 기계적 물성과 접착력을 가지고 있어야 한다. 6) 감염 위험을 최소화시켜야 한다. 7) 생체의 치유에 방해를 주지 않고, 이상적으로는 생체 치유에 도움을 줄 수 있는 약물을 전달할 수 있는 성능을 가져야 한다.

이러한 성능들을 구현하기 위해 다양한 생체재료로 조직접착제가 개발되고 있는 가운데 사용의 편의성과 다양한 분야에 적용할 수 있다는 장점으로 인해 패치형 조직접착제 개발이 많은 관심을 받고 있다. 크게 화학적인

Author



성금용
2014-현재 부산대학교 바이오소재학과 (석사과정)



양승윤
2010 포항공과대학교 환경공학부 (공학박사)
2010-2013 Brigham Women's Hospital, Harvard Medical School (Post-Doc.)
2013-현재 부산대학교 바이오소재학과 조교수

방법이나 기계적인 맞물림을 이용한 방법이 젖은 환경에서 활용되고 있는데 이 글에서는 비록 실용화 단계는 아니지만 최근에 개발되어 수중이나 젖은 환경에서 접착력을 달성할 수 있어 패치형 접착제로 응용 가능성이 높은 기술들을 소개하고자 한다.

2. 본론

2.1 화학적 결합에 의한 접착시스템

2.1.1 화학반응에 의한 접착제

접착은 분자, 원자, 이온의 인력에 의하여 두 표면이 붙어진 상태를 말하는데,¹⁰ 미시적인 관점에서는 화학결합이나 van der Waals 인력 또는 정전기적 인력과 같은 분자간의 상호인력(intermolecular interaction)이 접착력에 큰 영향을 미친다고 할 수 있다. 젖은 표면에서는 두 표면의 계면에 유동성이 있는 물 분자로 인해 분자 간 접촉이 방해되고 분자 간 인력이 약화되어 강한 접착력을 이루기 힘들다. 일반적으로 생체조직도 젖은 상태로 존재하는 경우가 많아 기존의 패치 형태의 접착제가 좋지 않은 성능을 보이는 경우가 많은데, 이를 개선하기 위해 수중 환경에서 거의 모든 표면에 강한 접착력을 보이는 홍합의 접착시스템을 모방한 연구가 활발히 이루어지고 있다.^{11,12} 특히, 홍합의 접착력에 관여하는 중요한 화학적 작용기인 카테콜(catechol)을 가진 폴리도파민이나 폴리노르에피네프린으로 접착제의 표면을 개질하여 젖은 표면에서 우수한 접착력을 보이게 하는 방법이 많이 사용된다. 대표적인 예로 Geckel 접착제를 들 수 있다.¹³

미국 Northwestern 대학의 Messersmith 교수 연구 그룹과 카이스트 화학과 이해신 교수가 개발한 Geckel은 gecko와 mussel의 합성어로 그림 1a에서 보는 바와 같이, 게코도마뱀의 발바닥의 미세섬모를 모방한 나노 사이즈의 기둥 array에 홍합 모방성 고분자인 poly(dopamine methacrylamide-co-methoxyethyl acrylate) (p(DMA-co-MEA))를 얇게 코팅하여 제조된다. 이 결과 표면이 건조하거나 젖은 것에 상관

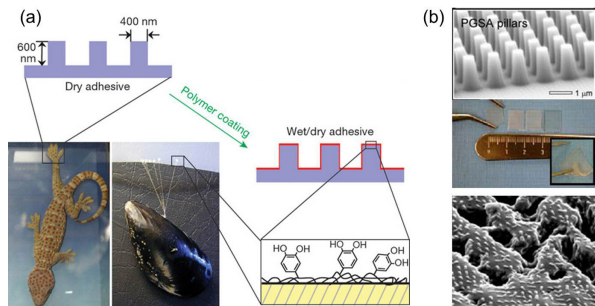


그림 1. (a) 게코도마뱀의 발바닥 미세섬모와 홍합의 접착제를 모방한 Geckel,¹³ (b) 생분해성 고분자를 이용해 패치형태로 만들어진 나노필러 정렬구조(위)와 esterase에 의해 분해된 패치의 SEM 사진(아래).¹⁴

없이 높은 수준의 접착력을 보였다. 비록 조직 접착력에 대한 결과는 증명되지 않았지만 간단한 표면개질만으로 젖은 환경에서 높은 접착력을 증명하였다는 점에서 의의가 있다.

좀 더 최근에는 생분해성이고 탄성이 있는 고분자인 poly(glycerol sebacate acrylate)(PGSA)를 이용해 게코도마뱀의 발바닥의 미세섬모를 모방한 나노필러(nanopillar) 구조를 필름 표면에 제조하고, dextran aldehyde glue를 코팅하여 젖은 조직에 대한 접착성을 평가한 결과가 발표되었다. *in vivo* 환경에서도 비교적 좋은 접착력을 보여주었고, 테이프 형태로 제조하여 상처를 덮거나 봉합사나 스테이플의 대체제로서의 가능성을 보여주었다(그림 1b).¹⁴

생체조직 표면의 OH기, NH₂기, SH기와 반응할 수 있는 기능을 고분자에 첨가함으로써 공유결합을 유도하고 비교적 조직의 손상을 최소화하면서 높은 접착력을 달성할 수 있다. 그림 2과 같이 세포외기질에서 많은 양이 존재하는 생체고분자인 황산콘드로이틴(CS)의 카르복시기에 *N*-hydroxysuccinimide (NHS)를 붙여 일차아민과 아마이드 결합을 할 수 있도록 합

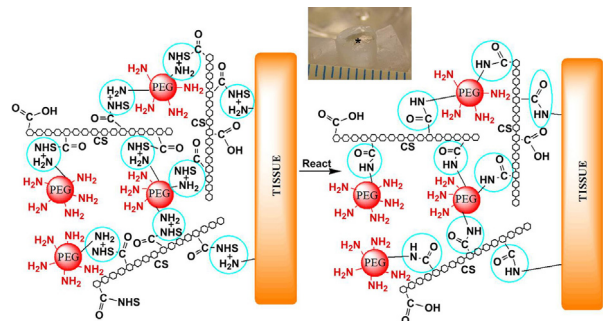


그림 2. 황산콘드로이틴(CS)과 polyethylene glycol(PEG)로 구성된 하이드로젤형 접착제와 조직 사이의 반응을 나타낸 모식도.¹⁵

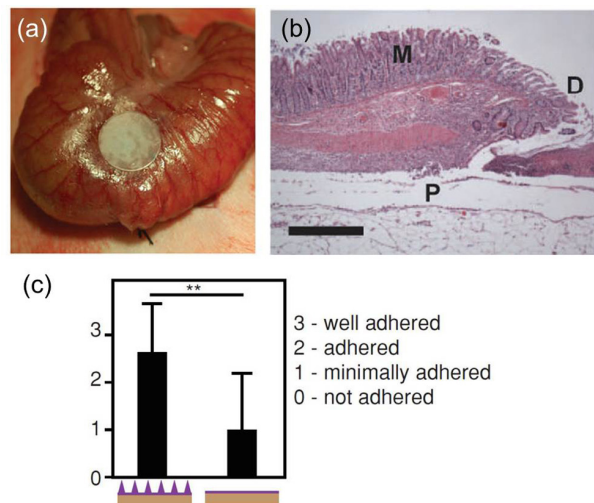


그림 3. (a) 쥐의 대장에 구멍을 낸 후, 시아노아크릴레이트가 코팅된 마이크로필러 패치를 이용해 봉합한 사진, (b) 심한 조직 손상을 보이지 않으면서 구멍을 효과적으로 봉합 (M:mucosa, P:patch, D:defect), (c) 마이크로필러 구조의 패치와 일반 패치의 접착력 비교.¹⁶

성하고, 가교제로 PEG-(NH₂)₆를 사용하여 만들어진 하이드로젤은 관절 조직과의 접착 실험에서 피브린 글루보다 10배 이상의 높은 접착 강도를 보였다.¹⁵

의료용 시아노아크릴레이트 접착제는 강한 조직접착력을 제공하지만 일반적으로 조직 독성을 보여 제한적으로 사용되고 있다. 이러한 단점을 보완하기 위해서, 시아노아크릴레이트의 사용량을 최소화하고 안정적인 조직접착제로서의 성능을 보여준 결과가 최근 보고되었다.¹⁶ 조직과의 접촉을 높이기 위해 표면에 마이크로필러(micropillar) 구조를 만든 생체고분자 패치에 시아노아크릴레이트를 스핀코팅하여 아주 얇은 두께로 코팅함으로써, 위와 대장과 같은 내장기관에 기존 시아노아크릴레이트 접착제와 비슷한 수준의 접착력을 보이면서도 조직 손상을 최소화할 수 있었다(그림 3). 결국 강한 화학반응을 통한 접착시스템도 적절한 양을 사용함으로써 조직접착에 응용할 수 있을 것으로 기대된다.

2.1.2 이온 결합에 의한 접착제

생체조직은 자체적으로 특정한 표면전하를 가지거나 분비물이나 표면 단백질로 인해 표면에 전하를 가질 수 있다. 접착제의 표면이 조직과 반대전하를 가질 경우, 정전기적 인력에 의해 접착력을 형성할 수 있는데 주로 물속에서 양전하나 음전하로 이온화할 수 있는 기능을 가진 고분자가 접착제로 이용된다.^{17,18} SO₃H기, COOH기, NH₂기 등의 기능을 가지고 있는 고분자를 패치 표면에 코팅하거나 grafting하여 접착제를 만들 수 있다. 이온 결합에 의한 접착방법은 접착제의 표면에 비교적 손쉽게 이온성 고분자를 도입함으로써 젖은 환경에서도 접착력을 형성할 수 있다는 장점은 있지만, 두 표면이 충분한 접착력을 가지기 위해서는 계면의 수분이 건조되어야 하고 조직에 높은 전하밀도를 가지는 경우에만 높은 수준의 접착력을 기대할 수 있다.¹⁸

2.1.3 분자인식을 기반으로 한 접착제

공유결합에 의한 접착과 달리 분자간의 인력을 접착원리로 이용함으로써 수중에서도 벨크로(velcro) 테이프처럼 가

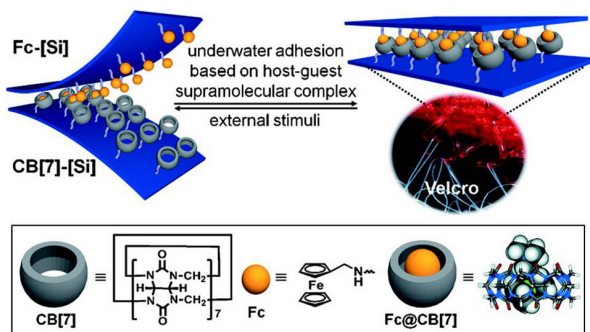


그림 4. 수중 환경에서 접착 가능한 초분자 벨크로 구조.¹⁹

역적인 접착력을 달성할 수 있다. 수중환경에서 접착력을 이루기 위해서는 접착제와 피착제사이의 물 분자를 배척할 수 있어야 하는데, 초분자물질의 강한 호스트-게스트 상호인력에 의해 높은 수준의 접착을 형성할 수 있다.

포항공대 김기문 교수 연구 그룹은 쿠커비트릴(Cucurbit[7]uril, CB[7])과 aminomethyl ferrocene(Fc)을 이용해 젖은 환경에서 접착이 가능한 초분자 벨크로를 개발하였다(그림 4).¹⁹ 각각 Si 표면에 만들어진 CB[7]와 Fc는 물속에서 단순한 접촉만으로도 강한 접착력을 보여주었다. 이런 호스트-게스트 결합력은 온도, pH와 같은 외부환경에 의해서 조절될 수 있다. Fc의 경우, 염기용액에서 host 분자인 CB[7]와 결합력이 낮은 Fc⁺로 산화되어 적은 힘으로 탈착되었다. 이는 화학적으로나 전기화학적으로 탈부착이 가능한 접착제로 개발할 가능성이 높음을 제시한다. 또 다른 분자인식 물질인 cyclodextrin(CD)로 자극반응적인 접착력을 이룰 수 있는데, β-cyclodextrin(βCD)와 2,2'-bipyridyl(bpy)로 구성된 βCD-bpy 하이드로젤은 화학적 자극으로 Mg²⁺, Fe²⁺, Cu²⁺, Ni²⁺ 등과 같은 금속 이온에 반응하는 기능성 접착 시스템을 이룰 수 있었다. βCD-bpy 하이드로젤의 접착성은 금속 이온의 종류에 따라 선택적인 접착력을 보여주었다.²⁰

2.2 기계적 맞물림에 의한 접착시스템

2.2.1 생체조직 표면과 얽힘을 이용한 접착제

앞서 소개한 화학적 결합을 통한 접착기술들은 젖은 표면에 활용가능성은 높지만 생체조직의 화학적 물리적 특성에 따라 접착력에 영향을 받을 수 있다. 특히 수 마이크로에서 수 mm의 표면 거칠기를 가지고 있는 생체조직의 특성을 감안했을 때, 두 표면이 매끈하게 접착하지 않은 경우 높은 수준의 접착력을 기대하기 힘들다. 생체조직의 표면 상태와 관계없이 우수한 접착력을 유지하기 위해서는 생체조직과 기계적인 맞물림에 의한 접착이 하나의 대안이 될 수 있다. 패

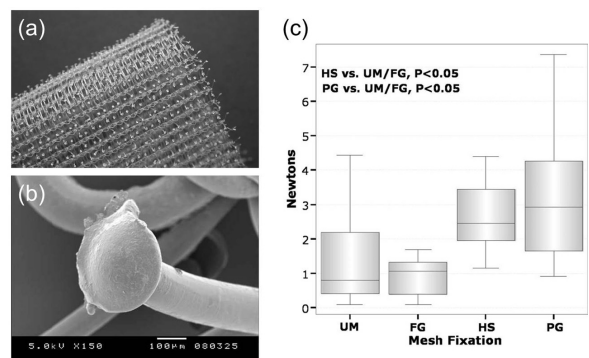


그림 5. (a) Hernia mesh(Progrid® Sofradim Corp.) (b) 생체조직의 표면에 걸릴 수 있는 곤봉 모양의 갈고리 구조, (c) 조직에 5일간 부착 후 접착력 비교 실험(UM: unfixed mesh, FG: fibrin glue, HS: hernia stapler, PG: Progrid).²¹

치형 접착제의 경우, 생체조직의 표면과 걸릴 수 있는 갈고리 (hook) 구조를 제작함으로써 접착력을 달성할 수 있다. 탈장된 내장기관을 고정하기 위해 개발된 mesh형 패치는 곤봉 (club) 모양의 갈고리를 가지고 있어서 내장기관의 표면과 접착력을 형성할 수 있다(그림 5).²¹ 그리고 경우에 따라서는 갈고리를 생분해성 고분자로 제작하여 일정시간이 지나면 손쉽게 탈착할 수 있게 제작할 수도 있다.

2.2.2 침투형 구조물을 이용한 접착제

2.2.1에 소개한 생체조직 표면과 얽힘을 이용한 기계적 맞물림의 경우, 생체조직의 기계적 강도나 구성하는 세포의 종류에 따라 접착력이 달라질 수 있다. 좀 더 우수한 접착력을 기대하기 위해서는 스테이플과 같이 조직을 침투한 후 조직과 기계적 맞물림을 이루는 접착시스템이 유리할 것이다. 조직을 침투할 수 있는 구조물을 제작하기 위해 포토리소그래피와 플라즈마 식각 기술이 널리 사용되는데,^{22,23} 여러 단계의 공정을 거쳐 화살촉 모양으로 만들어진 실리콘 마이크로 바늘은 성공적으로 피부조직을 침투하고 바늘이 없는 패치보다 3배 이상의 향상된 접착력을 보여주었다(그림 6).²³ 하지만 머리가 큰 화살촉 모양의 바늘이 조직 침투 시 높은 힘이 요구되기 때문에 환자의 고통이나 심한 조직손상이 예상되고 제작된 바늘이 침투 시 부러진다면 조직 내에서 잔류하게 될 수도 있다. 기존의 복잡한 공정을 대체할 수 있는 간단

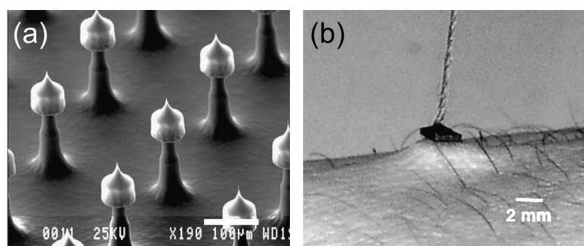


그림 6. (a) 플라즈마 식각으로 만들어진 화살촉(spike) 모양의 실리콘 마이크로바늘 정렬구조, (b) 피부에 부착 시 기계적 맞물림에 의해 강한 접착력을 보여줌.²³

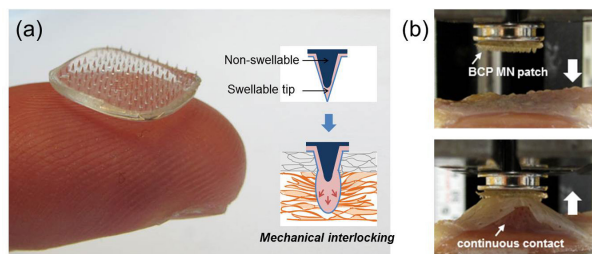


그림 7. (a) 물에 부푸는 자극반응성 마이크로바늘 접착제. 조직을 침투 후 체액을 흡수하여 화살촉 모양으로 부풀고 조직과 기계적 맞물림을 이루어 높은 수준의 접착을 달성함. (b) 이식된 피부조직을 통과하여 하부의 상처부위와 기계적 맞물림을 이루어 이식된 조직과 상처 부위에 긴밀한 접촉을 장시간 유지할 수 있음.²⁵

한 공정 개발과 생체적합성이 높은 바이오소재로 제작해야 되는 부분은 개선해야 될 사항으로 사료된다.

2.2.3 자극반응성 침투형 구조물을 이용한 접착제

침투형 구조물을 이용해 조직 손상을 최소화 하면서 높은 수준의 접착력을 유지하기 위해서는 들어갈 때는 적은 힘으로 쉽게 들어가면서 조직 내부에서 기계적 맞물림을 유도하여야 한다. 이런 접착원리는 자연계에 찾아 볼 수 있는데, 구두충(spiny-headed worm)의 일종인 Pomphorhynchus laevis는 물고기의 소장을 침투한 후 입(proboscis)의 특정 부위를 부풀려 닳을 내린 것처럼 부착하여 기생한다.²⁴ 미국 하버드 의대 Karp 교수 연구 그룹과 부산대학교 양승운 교수는 이러한 부착원리를 모방하기 위해 물에 부푸는 고분자를 마이크로 바늘의 팁에 위치시키고 물을 흡수하지 않는 물질을 내부에 채운 이중 마이크로바늘 구조를 패치형태로 제조하였다. 이러한 자극반응성 마이크로바늘은 조직 내부에 침투 시에는 바늘처럼 뚫고, 침투한 후 체액을 흡수하여 화살촉 모양으로 부풀어 조직과 맞물림을 이루어 높은 수준의 접착력을 달성할 수 있다(그림 7a).²⁵ 마이크로바늘 접착제를 이식된 피부를 고정하는 목적으로 사용했을 때, 기존에 사용되는 스테이플러보다 3.5배 이상의 우수한 접착력을 보여주었고(그림 7b), 조직손상을 최소화할 수 있었을 뿐만 아니라 바늘에 찢어진 조직이 부풀어진 바늘로 채워지기 때문에 박테리아에 의한 감염도 완벽히 차단할 수 있다. 향후 이 식형 접착제로서 사용하거나 패치에 원하는 약물을 담지하여 약물전달시스템으로도 응용될 것으로 예상된다.

3. 결론

지금까지 젖은 표면에서 접착력을 이룰 수 있게 고안된 대표적인 기술들을 소개하고 조직접착제로서의 가능성을 살펴 보았다. 본 글에서 다루어진 모든 기술들이 동물실험이나 임상실험을 통해 성능이 증명되지는 않았지만 조직 접착기술로 개발될 가능성이 높다고 예상되며, 패치형 접착제의 수요가 높은 만큼 향후 다양한 연구가 진행될 것으로 예상된다.

앞으로 패치형 조직접착제는 단순히 조직을 접합하거나 지혈하는 목적에서 한발 더 나아가 환자의 건강상태를 체크할 수 있는 센서, 상처치료 회복에 도움을 줄 수 있는 약물전달체 등 다기능성 패치로서 발전가능성이 매우 높다고 사료되며, 이를 위해 의학, 재료, 전자, 생명 등 다양한 분야의 협업연구가 활발히 이루어질 것으로 예상된다.

참고문헌

1. A. Majumder, A. Ghatak, and A. Sharma, *Science*, **318**, 258 (2007).

2. J. M. Karp and R. Langer, *Nature*, **477**, 42 (2011).
3. B. J. Vote, and M. J. Elder, *Clin. Experiment. Ophthalmol.*, **28**, 437 (2000).
4. A. Lauto, D. Mawad, L. John, and R. Foster, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **83**, 464 (2008).
5. M. Cimador, M. Castagnetti, M. Milazzo, M. Sergio, and E. de Grazia, *Urol. Int.*, **73**, 320 (2004).
6. K. D. Murray, C.-H. Ho, J.-Y. J. Hsia, and A. G. Little, *Chest*, **122**, 2146 (2002).
7. J. C. Rosser, L. E. Rosser, and R. S. Savalgi, *Arch. Surg.*, **132**, 200 (1997).
8. G. S. Ferzli, E. E. Frezza, A. M. Pecoraro Jr., and K. D. Ahern, *J. Am. Coll. Surg.*, **188**, 461 (1999).
9. C. M. Toby O Smith, Debbie Sexton, and Simon Donell, *Br. Med. J.*, **340**, 1 (2010).
10. *Glossary of ASTM definitions*, 2nd ed., American Society for Testing and Materials, Philadelphia (1973).
11. C. E. Brubaker, H. Kissler, L. J. Wang, D. B. Kaufman, and P. B. Messersmith, *Biomaterials*, **31**, 420 (2010).
12. H. Zhang, L. P. Bre, T. Zhao, Y. Zheng, B. Newland, and W. Wang, *Biomaterials*, **35**, 711 (2014).
13. H. Lee, B. P. Lee, and P. B. Messersmith, *Nature*, **448**, 338 (2007).
14. A. Mahdavi, L. Ferreira, C. Sundback, J. W. Nichol, E. P. Chan, D. J. D. Carter, C. J. Bettinger, S. Patanavanich, L. Chignozha, E. Ben-Joseph, A. Galakatos, H. Pryor, I. Pomerantseva, P. T. Masiakos, W. Faquin, A. Zumbuehl, S. Hong, J. Borenstein, J. Vacanti, R. Langer, and J. M. Karp, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **105**, 2307 (2008).
15. I. Strehin, Z. Nahas, K. Arora, T. Nguyen, and J. Elisseeff, *Biomaterials*, **31**, 2788 (2010).
16. M. J. N. Pereira, C. A. Sunback, N. Lang, W. K. Cho, I. Pomerantseva, B. Ouyang, S. L. Tao, K. McHugh, O. Mwizerwa, P. K. Vemula, M. C. Mochel, D. J. Carter, J. T. Borenstein, R. Langer, L. S. Ferreira, J. M. Karp, and P. T. Masiakos, *Adv. Healthcare Mater.*, **3**, 565 (2014).
17. Z. H. Ma, H. S. Han, K. L. Tan, E. T. Kang, and K. G. Neoh, *Eur. Polym. J.*, **35**, 1279 (1999).
18. M. Kobayashi, M. Terada, and A. Takahara, *Soft Matter*, **7**, 5717 (2011).
19. Y. Ahn, Y. Jang, N. Selvapalam, G. Yun, and K. Kim, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52**, 3140 (2013).
20. T. Nakamura, Y. Takashima, A. Hashidzume, H. Yamaguchi, and A. Harada, *Nat. Commun.*, **5**, 1 (2014).
21. C. Hollinsky, T. Kolbe, I. Walter, A. Joachim, S. Sandberg, T. Koch, and T. Rulicke, *J. Am. Coll. Surg.*, **208**, 1107 (2009).
22. P. Griss, P. Enoksson, and G. Stemme, *Sens. Actuators, A*, **95**, 94 (2002).
23. M. L. Reed, H. Han, and L. E. Weiss, *Adv. Mater.*, **4**, 48 (1992).
24. R. A. Hammond, *J. Exp. Biol.*, **45**, 203 (1966).
25. S. Y. Yang, E. D. O'Cearbhaill, G. C. Sisk, K. M. Park, W. K. Cho, M. Villiger, B. E. Bouma, B. Pomahac, and J. M. Karp, *Nat. Commun.*, **4**, 1 (2013).