

## 비대성 흉터를 최소화하는 생체적합성 재료설계와 미니돼지에 대한 치료 효과

김용환<sup>\*,\*\*</sup>, 김종우<sup>\*\*</sup>, 진성훈<sup>\*\*\*</sup>, 김이수<sup>\*\*\*\*</sup>, 강명창<sup>\*,#</sup>

<sup>\*</sup>부산대학교 융합학부, <sup>\*\*</sup>(주)화승엑스웰, <sup>\*\*\*</sup>인하대학교 화학공학과, <sup>\*\*\*\*</sup>수바이오

## Biocompatible Material Design Minimizing Hypertrophic Injury and Treatment Effects using a Mini-pig

Yong-Hwan Kim<sup>\*,\*\*</sup>, Jong-Woo Kim<sup>\*\*</sup>, Seong-Hun Jin<sup>\*\*\*</sup>, I-Su Kim<sup>\*\*\*\*</sup>, Myung-Chang Kang<sup>\*,#</sup>

<sup>\*</sup>Graduate school of convergence science, Pusan National University, Busan 46241, Korea

<sup>\*\*</sup>HWASEUNG EXWILL Co.,Ltd. 8F Changchun B/D, 1079, Jungang-daero, Yeonje-gu, Busan 47540, Korea

<sup>\*\*\*</sup>Department of chemical engineering, Inha University, Incheon 22212, Korea

<sup>\*\*\*\*</sup>Su-Bio Co.,Ltd. #1 16 beongil, Mandeok 3-ro, Bu-ku, Busan 46570, Korea

(Received 18 November 2017; received in revised form 25 November 2017; accepted 26 November 2017)

### ABSTRACT

Recently, biomedical-grade texture material gauze has often been used to treat wounds. At this time, it is difficult to remove scratches and pushed gauze; if you remove it with force, the tissue may separate and bleeding may occur again. In this study, we studied a method to apply medical-grade silicone material. Similar to the research result that hypertrophic wounds reduce the thickness of scar marks. Through mini-pig experiments, we evaluated the effects on scar treatment. The test results showed that the silicone cover layer applied to the wound site had a sealing effect on the wound area, skin temperature, and histopathological examination. In conclusion, gel treatment utilizing a biocompatible substance had the effect of minimizing hypertrophic scars.

Key Words : Hypertrophic Injury(비대성 흉터), Biocompatible Materials(생체적합성 재료), Silicone(실리콘), Vitamin E(비타민E), Mini-pig(미니돼지)

### 1. 서 론

일반적으로 넓은 면적의 창상이나 화상 환자를 위한 치료는 천(Texture) 조직의 거즈(Gauze)로 상처 드레싱(Dressing)을 하는 경우가 많다. 이때 가장 불편한 점은 거즈가 상처와 눌러 붙어 제거가 어렵다

는 점이다. 힘을 주어 떼어내면 조직이 떨어져 나와 환자들은 심한 고통을 호소하고, 환부에선 다시 출혈이 발생하기도 한다. 이러한 문제점을 해결하기 위해 상처 드레싱으로 실리콘 겔(Silicone gel), 하이드로콜로이드(Hydrocolloid), 라텍스(Latex), 플라스틱 수지(Plastic resin), 폴리에틸렌망(Polyethylene matrix) 등의 다양한 생체적합성 재료가 대체 사용되고 있다<sup>[1-2]</sup>. 생체적합성 재료란 살아 있는 생체조직에 직접 접촉하는 재료로써 혈액, 체액 등과 접

# Corresponding Author : kangmc@pusan.ac.kr

Tel: +85-51-510-2361, Fax: +82-51-510-7396

촉시 생체거부반응이나 독성반응 등을 나타내지 않는 물질을 의미한다.

최근 생체적합성 재료를 활용한 다양한 연구가 국내외에서 활발하게 진행되고 있다. 생체적합성 재료에 대한 연구동향은 화상후 손의 경직에 관한 치료<sup>[3-4]</sup>, 개방 심장수술 후 실리콘겔을 활용한 흉터 치료<sup>[5]</sup>, 안면 화상환자의 비대성 흉터 개선을 위한 실리콘 압박 마스크 치료의 효과 분석<sup>[6]</sup>, 개질 실리콘 오일과 하이포아염소산(Hypochlorous acid)을 혼합하여 분무하고 반투명 흉터 겔 제형으로 흉터 치료한 것에 대한 연구<sup>[7]</sup>, 다양한 첨가제와 실리콘 기반의 피부 흉터 치료에 대한 연구<sup>[8]</sup> 등이 있다. 그러나 이러한 손상된 피부 조직의 정상적인 재생을 위해 사용하는 피복제들은 여전히 해결해야 할 난제들로서, 사용자의 생활에 불편함을 주는 늦은 휘발성과 과도한 끈적임은 개선해야 할 과제이다.

따라서 본 연구에서는 창상피복용 겔 연고의 적절한 휘발성과 끈적임을 확보한 생체적합성 재료를 설계하고, 미니돼지(Mini-pig)의 외과적 수술로 유도된 창상에 대하여 시험물질의 피부 도포가 치료에 미치는 효과를 평가하고자 한다.

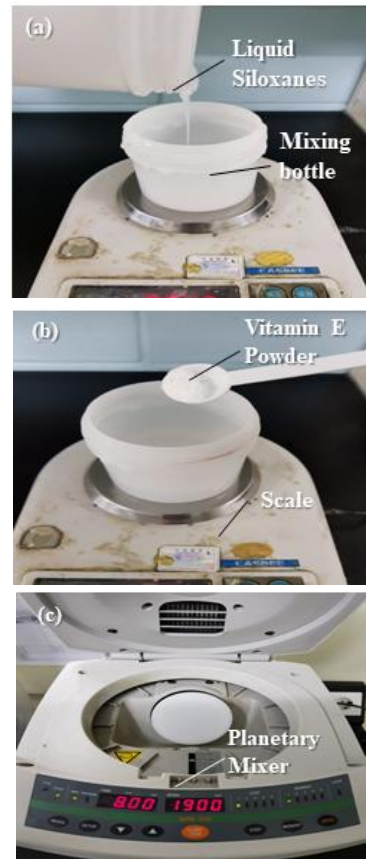
## 2. 생체적합성 하이브리드 액상실리콘 겔 설계 및 제작

휘발성이 강하여 피부 접촉시 수분 내로 증발하면서 끈적이는 성질을 최소화시킨 하이브리드재료 특성을 설계한 생체적합성 하이브리드 액상실리콘 겔(HS-TS-1110)의 화학성분과 함량은 Table 1에 나타내었다.

데카메칠사이클로펜타실록산(Decamethyl cyclopentasiloxane; BRB DM 55, DeWolf Chemical)을 69%, 실록산-실리콘(Siloxanes-Silicones; BRB SG 516, DeWolf Chemical)을 15%, 페닐트리메틸실록산(Phenyltrimethylsiloxane; DC-556, Dow Corning)을 10%, 폴리실리콘-11(Polysilicone-11; Gransil PM, Grant Industries)을 5%, 폴리실리콘-15(Poly silicone-15; PARSOL SLX, DSM)를 0.8%, 그리고 비타민 E(DSM)를 0.2%를 첨가하여 Fig. 1과 같이 제조하였다.

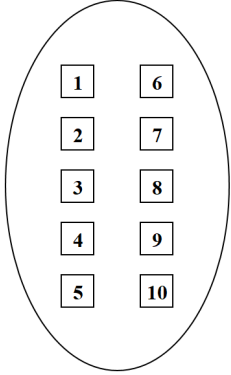
**Table 1 Composition of silicone gel including polysilicone-15 and vitamin E**

Chemical names	Content (wt%)
Decamethyl cyclopentasiloxane	69
Siloxanes and silicones	15
Phenyltrimethylsiloxane	10
Polysilicone-11	5
Polysilicone-15	0.8
Vitamin E	0.2



**Fig. 1 Weighing and mixing chemical compositions by 8minutes 1900 rpm : (a) Weighing liquid siloxanes according to composition ratio, (b) Weighing additives powder according to composition ratio and (c) Mixing chemical compositions in planetary mixer**

**Table 2 Application areas of the wound test mini-pig and their treatment contents**

Mini-pig quantity	Test locations of mini-pig	Remarks
1		<p>G1 : Cause control group (no.1-5)</p> <p>G2 : Test substance group (no.6-10)</p>

의 약물동력학 및 약효시험에 널리 사용되고 있다<sup>9)</sup>. 입수시 체중은 약 20kg이었다. 검역 및 순화기간은 입수 후 6일로 순화기간 중 일반증상을 관찰 사용하였다. 시험개시시 체중범위는 약 20-25kg이 하여 건강상태를 확인하고 건강한 동물을 시험에 었다. 시험은 온도 23±3℃, 상대습도 55±15%, 환기 횟수 10~20회/hr, 조명시간 12시간 (오전 8시 점등 ~오후 8시 소등) 및 조도 150~300Lux로 설정한 주식회사 노터스 비설치류 사육구역에서 실시하였다. 사육기간 중 동물실의 온습도, 환기횟수 및 조도 등의 환경조건은 정기적으로 측정하였고, 환경 측정결과 시험결과에 나쁜 영향을 끼칠만한 점은 관찰되지 않았다. 사료는 돼지사료(DAEHANFEED, Korea)를 섭취하도록 하였고, 물은 자외선 살균기 및 미세여과장치로 소독한 상수도수를 자동급수장치를 통하여 자유롭게 섭취하도록 하였다. 실험 기간 동안 돼지용 스테인레스재 사육상자(1200mm x 1700mm x 1700mm)에서 사육하였다.

### 3. 미니돼지를 이용한 창상치료 효과 시험

#### 3.1 창상치료 효과시험 재료

실리콘 겔의 효력 평가를 위해 특정병원체가 없는 미니돼지(MEDIKINETICS, Korea)를 사용하였다.

본 시험에 사용한 미니돼지는 피부조직이 인간과 유사하여 피하주사를 통한 약물의 전달시험에 적합한 것으로 알려져 있다. 또한, 의약품 및 의료가기

#### 3.2 시험 방법 및 검사 항목

창상 시험 동물의 적용 부위와 처치 내용은 Table 2와 같다. 1-5번은 무처리 대조유발군(G1)이고, 6-10번은 시험물질 투여군(G2)이다. 시험물질(HS-TS-1110)의 투여는 피부 도포를 선택하였다. 투여 횟수는 1회/일, 14일간 총 14회 도포하였다.

시험 순서 및 검사 항목은 다음과 같다. 창상 유

**Table 3 Histopathological parameters and scores for scar test of mini-pig**

Histopathological parameters	Scores			
	0	1	2	3
Inflammation	None	Mild	Moderate	Abundant
Fibroplasia	None	Few fibroblasts	More fibroblasts	Predominantly fibroblasts
Angiogenesis	None	Up to 7 vessels per high power field (HPF)	8~14 vessels per HPF	More than 15 vessels per HPF
Epithelialization	None	Partial	Complete, but immature or thin	Complete and mature

발, 체중 측정, 창상 사진 촬영 및 면적 분석, 체표면 온도 측정, 조직병리학적 검사 순이다.

창상은 Zoletil 50 (VIRBAC, France) 및 Xylazine (Rompun®, Bayer AG, Germany)을 이용하여 마취 및 포비돈을 이용하여 피부를 소독한다. 척추선을 중심으로 약 2cm x 2cm 크기로 Table 2와 같이 창상 10 개를 유발하며, 진피부분까지 제거한다.

체중은 창상 유발 전, 그 이후에는 1회/주 측정하였다. 창상 사진은 창상유발 직후, 창상 유발 후 1, 3, 5, 7, 10 및 14 일째에 창상 유발부위에 대한 사진을 촬영하였다. 면적분석은 ImageJ Software (Bethesda, MD, USA)를 이용하여 창상 면적에 대한 분석을 실시하였다. 체표면 온도측정은 창상유발 직후 (Day 0), 창상 유발 후 1, 3, 5, 7, 10 및 14 일째에 열화상 카메라를 이용하여 상처 부위의 체표면 온도를 측정하였다. 조직병리학적 검사는 투여 후 14 일째에 시험물질을 적용한 피부 부위(G2)를 10% 중성완충포르말린 용액에 고정한다. 고정된 조직은 삭정, 탈수, 파라핀 포매, 헤마톡실린 및 에오신 염색 등 일반적인 조직처리 과정을 거쳐 조직병리학적 검사를 위한 검체를 제작한 다음, 광학현미경(Olympus BX53, Japan)으로 조직병리학적 변화를 관찰하였다. 창상조직에 대한 판독은 Table 3에 제시된 Barati 등이 평가한 방법을 점수화하였다<sup>[10]</sup>.

본 실험의 모든 결과에 대하여 자료의 정규성을 가정하고, 분산의 동질성은 Levene Test로 검정하였으며<sup>[11]</sup>, Student T-Test로 검정하였다.

통계학적 분석은 PASW Statistics 18.0 (SPSS Inc., USA)를 이용하여 실시하며, p값이 0.05 미만일 경우, 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다<sup>[12]</sup>.

#### 4. 실험 결과 및 고찰

##### 4.1 시험체 체중 및 창상 면적

본 창상 효과여부 시험은 돼지 한 마리로 수행하였으며, 시험기간 중 체중은 Table 4와 같이 수술후 23.70kg, 7일째 21.30kg, 14일째 20.70kg 이었다.

창상 유발 및 시험물질 도포개시후 0, 1, 3, 5, 7, 10 및 14일 경과후 창상부위를 촬영하여 ImageJ software를 이용하여 창상면적의 변화를 분석한 결

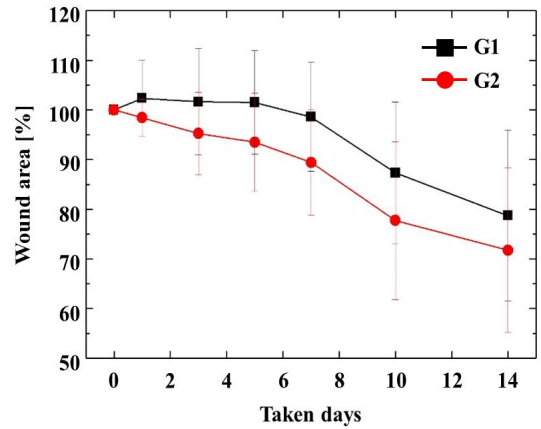


Fig. 2 Wound area of mini-pig according to taken days at cause control group G1 and test substance group G2

Table 4 According to taken day at body weight 23.70kg after surgery with one mini-pig

Day	Weights (kg)
0	23.70
7	21.30
14	20.70

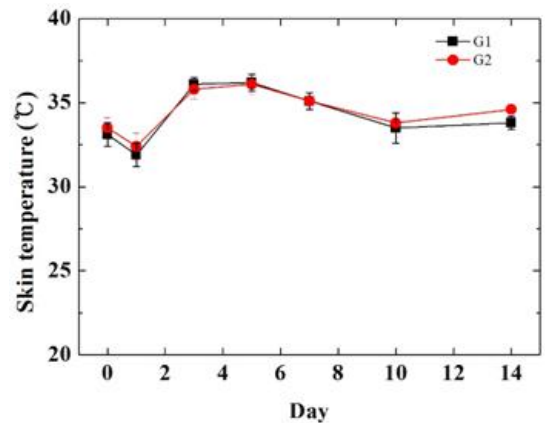


Fig. 3 Variation of Skin temperature of mini-pig cause control group G1 and test substance group G2

과는 다음과 같다. G1 그룹은 수술후 100%, 1일째 102.32%, 3일째 101.63%, 5일째 101.49%, 7일째 98.58%, 10일째 87.32%, 14일째 78.70% 이었다. G2 그룹은 수술후 100%, 1일째 98.43%, 3일째 95.23%, 5일째 93.47%, 7일째 89.39%, 10일째 77.72%, 14일째 71.74% 이었다. Fig. 2처럼 G2에서 창상 면적이 더욱 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

### 4.2 체표면 온도

Fig. 3에서 시험물질 투여 후 14일째에 시험물질 투여군의 온도 수준은 유발대조군에 비하여 유의하게 높은 것으로 나타났다. G1 그룹은 수술후 33.1, 1일째 31.9, 3일째 36.1, 5일째 36.2, 7일째 35.1, 10일째 33.5, 14일째 33.8℃ 이었다. G2 그룹은 수술 후 33.5, 1일째 32.4, 3일째 35.8, 5일째 36.1, 7일째 35.1, 10일째 33.8, 14일째 34.6℃ 이었다. 결과적으로 G1과 G2에서 체표면 온도가 거의 유사함을 확인할 수 있었다.

### 4.3 조직병리학적 검사

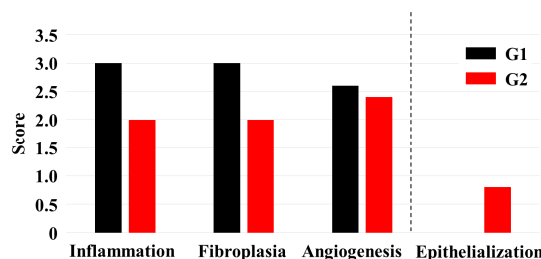
Table 5와 Fig. 4의 조직병리학적 검사결과를 통해 분석결과 시험물질 투여군의 염증(Inflammation) 및 결합조직증생(Fibroplasia) 수준은 유발대조군에 비하여 유의하게 낮았다 ( $p < 0.05$ ). 그리고 혈관형성(Angiogenesis) 수준은 시험물질 투여군과 유발대조군이 유의수준 내에서 유사함을 알았다. 한편, 시험

**Table 5 Histopathological examination values of mini-pig**

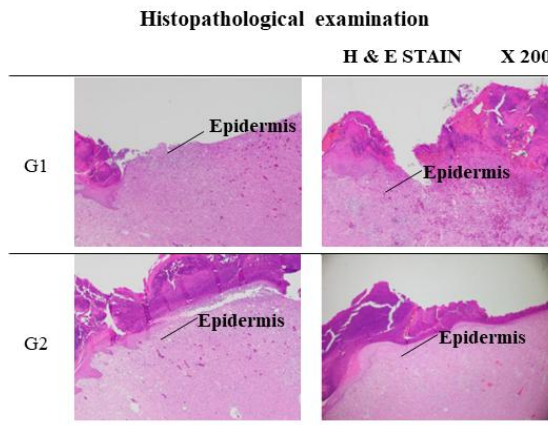
Group	G1	G2
Inflammation	3.0 ± 0.0	2.0 ± 0.7
Fibroplasia	3.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
Angiogenesis	2.6 ± 0.5	2.4 ± 0.5
Epithelialization	0.0 ± 0.0	0.8 ± 0.4

물질 투여군의 상피화(Epithelialization) 수준은 유발대조군에 비하여 유의수준 이상으로 높은 것으로 나타났다 ( $p < 0.05$ ).

Fig. 5는 조직병리학적 검사결과로서, 실제 상피(Epidermis)의 치료효과를 촬영한 것이다. 시험물질 투여군의 염증, 결합조직증생 및 상피화 수준은 유발대조군 대비 유의한 변화 경향을 나타내었다.



**Fig. 4 Histopathologically results with inflammation, fibroplasia, angiogenesis, and epithelialization at cause control group G1 and test substance group G2**



**Fig. 5 As histopathological examination results, inflammation, connective tissue enlargement, and epithelialization of the test substance administration group showed a tendency to change significantly compared with the induced control group**

창상 면적 분석에서도 시험물질 투여군은 유발대조군에 비하여 낮은 수준을 나타내었다. 따라서, 돼지 창상 모델에서 시험물질의 피부도포는 창상 회복에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

## 5. 결 론

본 연구에서는 미니돼지의 비대칭 흉터인 창상에 대하여 생체적합성 재료의 피부 도포가 미치는 효과를 시험하여 다음과 같은 주요 결과를 얻었다.

1. 두 시험군간 평균 창상면적은 유발대조군 G1이 21.3%, 시험물질 투여군 G2가 28.3% 감소하였다. G2가 G1 보다 7% 더 감소 효과가 있었다.
2. 평균 체표면 온도는 시험물질 투여 후 14일째에 유발대조군 G1이 33.82℃, 시험물질 투여군인 G2가 34.60℃로 상승하였고 체표면온도 측면에서는 양 시험 사이에 큰 차이가 없음을 알 수 있었다.
3. 조직병리학적 검사에서 염증과 결합조직증생은 G2가 G1에 비해 33% 감소하였고, 혈관형성은 8% 감소하였다. 그러나 상피형성은 80% 증가하였다.

## REFERENCES

1. Kim, D. K., "Structure and Characteristic of Chitosan/Bombyx mori Silk Fibroin Blend Films," *Polymer Korea*, Vol. 29, No. 4, pp. 408-412, 2007.
2. Lee, M. H. and Lee, D. H., "Biological Safety Evaluation of Polyketones as Biomaterials," *Polymer*, Vol. 40, No. 2, 2016.
3. Wang, K. A., Wu, G. S., Sun, Y. and Xia, Z. F., "Advances in the research of prevention and treatment of postburn contractures of hand," *Chinese journal of burns*, Vol. 33, No. 1, pp. 58-61, 2017.
4. Phan, H. and Harger, B., "Case Report: Pediatric Scar Management After Open-heart Surgery," *International journal of pharmaceutical compounding*, Vol. 20, No. 4, pp. 277-280, 2016.
5. Kant, S. B. and Ferdinandus, P. I., "A new treatment for reliable functional and esthetic outcome after local facial flap reconstruction: a transparent polycarbonate facial mask with silicone sheeting," *European Journal of Plastic Surgery*, Vol. 40, No. 5, pp. 407-416, 2017.
6. Gold, M. H. and Andriessen, A., "Hypochlorous acid gel technology—Its impact on postprocedure treatment and scar prevention," *Journal of Cosmetic Dermatology*, Vol. 16, No. 2, pp. 162-167, 2017.
7. Fang, Q. Q. and Chen, C. Y., "The effectiveness of topical anti-scarring agents and a novel combined process on cutaneous scar management," *Current Pharmaceutical Design*, Vol. 23, No. 15, pp. 2268-2275, 2017.
9. Park, D. H. and Park, S. U., "Usefulness of Mask Pack Sheets Including Marine Materials: Skin Regeneration Effect," *Journal of Fish Aquat Sci*, Vol. 45, No. 2, pp. 167-172, 2012.
8. Kang, H. G. and Lee, S. K., "Hematological Evaluation for Quality Control of Minipig as a Non-rodent Laboratory Animal," *Jornal of Biomedical Research*, Vol. 11, No. 1, pp. 19-26, 2010.
10. Kim, O. H., "Development of a Magnetic Seal and the Leak Test," *Journal of the Korean Society of Manufacturing Process Engineers*, Vol. 10, No. 2, pp. 79-83, 2011.
11. Kim, S. Y. and Han, M. S., "The Inspection of Press Forming Product at Automobile through Application of Reverse Engineering System," *Journal of the Korean Society of Manufacturing Process Engineers*, Vol. 4, No. 2, pp. 179-183, 2005.
12. Hwang, P. J. and Kwak, J. H., "Clinical Features of Acute Noroviral Gastroenteritis in Children : Comparison with Rotaviral Gastroenteritis," *Journal of PEDIATRICSE*, Vol. 52, No. 4, pp. 453-457, 2009.