

<Review>

## 의료용 접착제 및 유착방지막의 최신 연구개발 동향 Recent R & D Trends of Medical Adhesives and Anti-adhesion Membranes

이종호<sup>1</sup> · 김현용<sup>1</sup> · 정태곤<sup>1</sup> · 한인호<sup>2</sup> · 박종철<sup>2</sup> · 박기동<sup>3</sup> · 최재봉<sup>4</sup> · 현승휴<sup>5</sup> · 한동근<sup>6</sup> · 한동욱<sup>1\*</sup>

Jong Ho Lee<sup>1</sup>, Hyeon Yong Kim<sup>1</sup>, Tae Gon Jung<sup>1</sup>, Inho Han<sup>2</sup>, Jong-Chul Park<sup>2</sup>, Ki Dong Park<sup>3</sup>,  
Jae Bong Choi<sup>4</sup>, Suong-Hyu Hyon<sup>5</sup>, Dong Keun Han<sup>6</sup>, and Dong-Wook Han<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>부산대학교 나노메디컬공학과, BK21 나노융합기술학과, <sup>2</sup>연세대학교 의과대학 의공학학교실, <sup>3</sup>아주대학교 분자과학기술학과  
<sup>4</sup>한성대학교 기계시스템공학과, <sup>5</sup>일본 교토대학교 재생의학연구소, <sup>6</sup>한국과학기술연구원 바이오소재연구센터

<sup>1</sup>Department of Nanomedical Engineering, BK21 Nano Fusion Technology Division, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

<sup>2</sup>Department of Medical Engineering, Yonsei University College of Medicine, Seoul 120-752, Korea

<sup>3</sup>Department of Molecular Science and Technology, Ajou University, Suwon 442-749, Korea

<sup>4</sup>Division of Industrial & Mechanical Systems Engineering, Hansung University, Seoul 136-792, Korea

<sup>5</sup>Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan

<sup>6</sup>Biomaterials Research Center, Korea Institute of Science and Technology, Seoul 130-650, Korea

(Received April 08, 2010/Accepted April 12, 2010)

In the case of surgical operation for the treatment of cancers, vascular diseases and diabetes mellitus, the use of medical (or biotissue) adhesives is gradually increasing instead of suturing. Together with this trend, the development of anti-adhesion membranes (or barriers) is rapidly increasing for preventing complications originated from post-operative tissue adhesions frequently occurring. In general, all medical devices should pass the testing for biological safety and effectiveness. Thus, newly developed medical adhesives and anti-adhesion membranes must be evaluated according to the well-regulated standard guidelines, such as ISO, OECD, ASTM, etc, under authorized institution, otherwise they cannot be commercialized. In this review, medical adhesives and anti-adhesion membranes were categorized and compared according to their use and materials followed by a brief description of the properties of products commercially available. Furthermore, this review dealt with the present state of commercialization, the size of market and the recent trends of research and development regarding medical adhesives and anti-adhesion membranes.

**Key words:** Medical adhesives, Anti-adhesion membranes, Medical devices, Safety and Effectiveness

### 서 론

우리나라의 65세 이상 노인인구 비율은 2010년 현재 전체 인구의 약 10%(약 500만 명)로 2000년에 이미 고령화 사회(7%)에 진입했으며, 2019년 고령 사회(14%) 및 2026년 초고령 사회(20%)가 되고 2050년이면 세계 최고의 고령사회가 될 전망이다(Figure 1).

우리나라는 최근 급격한 평균수명의 증가(2006년 79.1세)와 세계 최저의 출산(2008년 1.2명, 저출산 국가 중 2위)등으로 노인 인구가 빠른 속도로 증가하고 있으며, 이에 비례해서 외과적 수술이 수반되는 각종 혈관계 및 소화기계 질환이 실질적으로 크게 증가하고 있다. 또한, 식생활의 서구화, 음주, 흡연, 스트레스 및 영양과잉 등으로 이러한 질환에 의한 사망률이 증가 추세에 있으며, 특히 수술을 요하는 암, 뇌혈관 및 심장 질환은 현재 한국인 사망원인 중 1-3위를 차지하고 있다(Table 1).

암, 혈관계 질환 및 당뇨병 등의 치료를 위한 외과적 수술 시에 봉합사(suture) 대신 의료용(혹은 생체조직용) 접착제 (medical or biotissue adhesives)의 사용이 증가 추세에 있고, 수술 후 빈번히 발생하는 조직 유착(tissue adhesion)에 따른

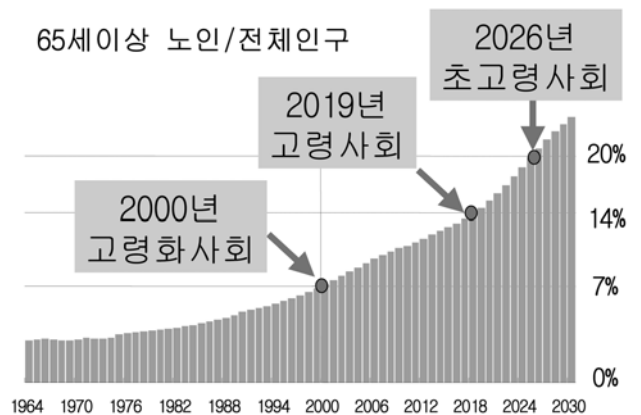


Figure 1. 2005년 고령 인구 추이(통계청).

\*책임연락처: nanohan@pusan.ac.kr

**Table 1.** 2008년 사망원인 통계결과(인구 10만 명 당 사망률, 통계청)

순위	사망원인	빈도 (사망자수/10만 명/년)
1	악성신생물(암)	139.5
2	뇌혈관 질환	56.5
3	심장 질환	43.4
4	자살	26.0
5	당뇨병	20.7
6~10	기타 요인	64.8

합병증의 방지를 위한 유착방지막(anti-adhesion membranes or barriers)의 개발이 급증하는 상황이다. 이와 더불어 신규로 개발되어 상품화를 목적으로 하는 생체조직용 접착제 및 유착방지막에 대한 체계적인 안전성 및 성능(유효성) 평가가 반드시 병행되어야 한다.

본 총설 논문은 의료용 접착제 및 유착방지막의 용도와 소재 별 분류 및 특징 그리고 제품(화) 현황뿐만 아니라 시장규모와 전망 및 이에 대한 최신 연구개발 동향에 대하여 다루고 있다. 특히, 의료용 접착제의 경우, 기존에 발표된 자료인 『의료용 접착제 제조기술』(정혜순, 송명규, 유선희, 한국과학기술정보연구원 기술가치평가보고서, 2004)과 『의료용 생체접착제의 최근 연구동향』(한동근, 한국과학기술연구원, 2005)을 주요 참고자료로 활용했다.

### 의료용 접착제

의료용 접착제란 봉합사를 대신하여 간단한 조작에 의해 손상된 조직을 접합시키는 매우 유용한 첨단 의료기기를 일컫는다.<sup>1)</sup> 미세 수술, 혈관 수술, 폐 수술 및 성형외과, 정형외과, 치과 등 다양한 의료 영역에서 조직의 고정, 상처의 봉합, 지혈, 공기유출방지 등의 목적으로 생체조직용 접착제가 사용되고 있으며, 성능이 우수한 제품이 개발됨에 따라 점차 사용 범위가 확대되고 있다.<sup>2-4)</sup> 이러한 의료용 접착제는 통상적으로 피부에 직접 접촉시켜 사용하는 점착제와는 다르게 생체 내에서 사용되기 때문에 생체적합성이 확인되어야 하며, 접착이 본질적으로 체액과 혈액 중으로 흘러 들어가면 보다 엄격한 조건으로 생체가 직접 관여하므로 독성과 위해성이 없어야 하고, 보다 생분해성이 우수한 소재가 필요하다.<sup>5,6)</sup> 또한 온화한 조건 하에서 순간적으로 접착이 종결될 수 있는 용이성, 생체조직을 강하게 결합시키되 생체의 자기-수복성을 방해하지 않으면서 멸균 가능한 소재를 선정하는 것이 중요하다.<sup>5,6)</sup> 일반적으로 접합을 하려는 조직은 체액이나 혈액에 의하여 젖은 상태이므로 충분한 접착력을 얻기가 어렵고 또한 빠른 접착력과 생체적합성 등의 특성을 지녀야 하므로 제한된 소재만이 사용될 수 있다.<sup>1)</sup> 의료용 접착제는 전세계 시장규모 면에서 연평균 20~30% 정도 성장하고 있는 고부가 가치의 의료용 제품이지만, 우리나라의 경우 거의 전량 해외 수입에 의존하고 있어 매년 수백억 원의 국부가 유출되고 있는 실정이다.

**Table 2.** 의료용 접착제의 분류

적용 분야	소재	초기상태/경화반응	문제점
연조직	시아노아크릴레이트	액상 단량체/중합	경화물 자극, 부산물 생성
	피브린	고분자 수용액/가교	접착강도 낮음, 면역성
	젤라틴	고분자 수용액/가교	접착강도 낮음, 잔류 가교제
	폴리우레탄	축합성 액체/부가 축합	원료 단량체의 독성
경조직	혼합 유래 접착 단백질	액상 콜로이드/첨가제	상품화 진행 중
	골조직용 치과용	고관절, 슬관절, 뼈고정용 다공성 이식물	치과용 접착제, 복합레진, 레진 시멘트, 아이오노머 시멘트 등

출처: <sup>5)</sup>한국과학기술정보연구원(KISTI) 기술가치평가보고서, 정혜순, 송명규, 유선희, 의료용 접착제 제조기술, 2004  
<sup>6)</sup>한국과학기술연구원(KISTI) 한동근, 의료용 생체접착제의 최근 연구동향, 2005

**Table 3.** 접착 메커니즘에 따른 의료용 접착제의 분류

성분	내용	경화반응	예
단일 성분	액상 단량체	중합	시아노아크릴레이트계, 골시멘트(MMA)
	액상 올리고머	중합 가교	액상고무
	축합성 액체	부가 축합	폴리우레탄계
다성분	고분자 수용액	가교(효소적, 비효소적)	피브린 글루, 젤라틴 글루, 혼합 접착 단백질

출처: <sup>5)</sup>KISTI 기술가치평가보고서, 정혜순, 송명규, 유선희, 의료용 접착제 제조기술, 2004

### 연조직용 접착제

생체조직용 접착제는 Table 2와 같이 적용 분야에 따라 외과 영역의 연조직에 사용하는 것과 뼈나 치아의 경조직에 사용하는 것으로 크게 나눌 수 있고, 접착 메커니즘에 따라 Table 3과 같이 단일 성분과 다성분계로 분류가 가능하다.<sup>5,6)</sup>

일반적으로 의료용 접착제는 피부, 혈관, 소화기, 뇌신경, 성형외과, 정형외과 등의 여러 영역에서 사용되기 때문에 각각 다른 특성이 필요하지만 주로 다음과 같은 기능이 요구된다.<sup>5,6)</sup>

- ① 물이 있는 경우에도 상온, 상압에서 빠르게 접착해야 함
- ② 멸균이 가능하고 독성이 없어야 함
- ③ 창상 면에 밀착해서 충분한 기계적 물성을 유지해야 함
- ④ 생분해성이고 지혈효과가 있어야 함
- ⑤ 생체의 치유가 방해되지 않아야 함

현재 실용화되고 있는 연조직용 접착제의 소재로는 시아노아크릴레이트(cyanoacrylate), 피브린(fibrin), 젤라틴(gelatin), 폴리우레탄(polyurethane) 및 혼합 접착 단백질(mussel adhesive protein) 등이 있으며(Table 2)<sup>5,6)</sup>, 각 소재 별 의료용 접착제의 특징은 다음과 같다.

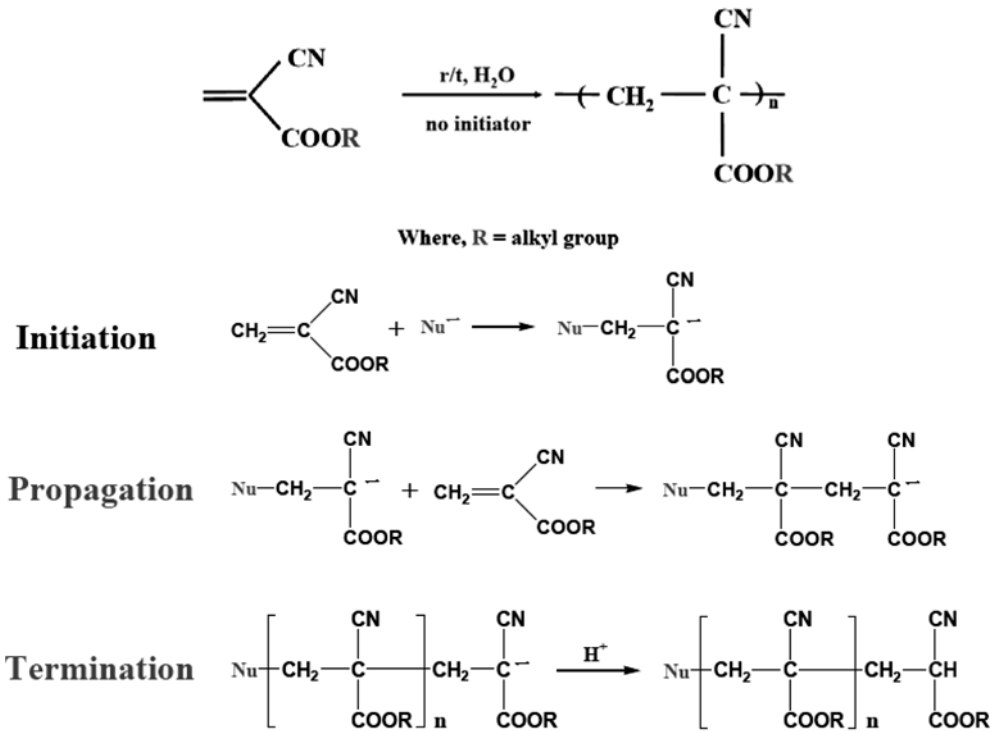


Figure 2. 알킬 시아노아크릴레이트 접착제의 단량체와 중합체 및 중합과정 (출처: <sup>6</sup>KIST 한동근, 의료용 생체접착제의 최근 연구동향, 2005).

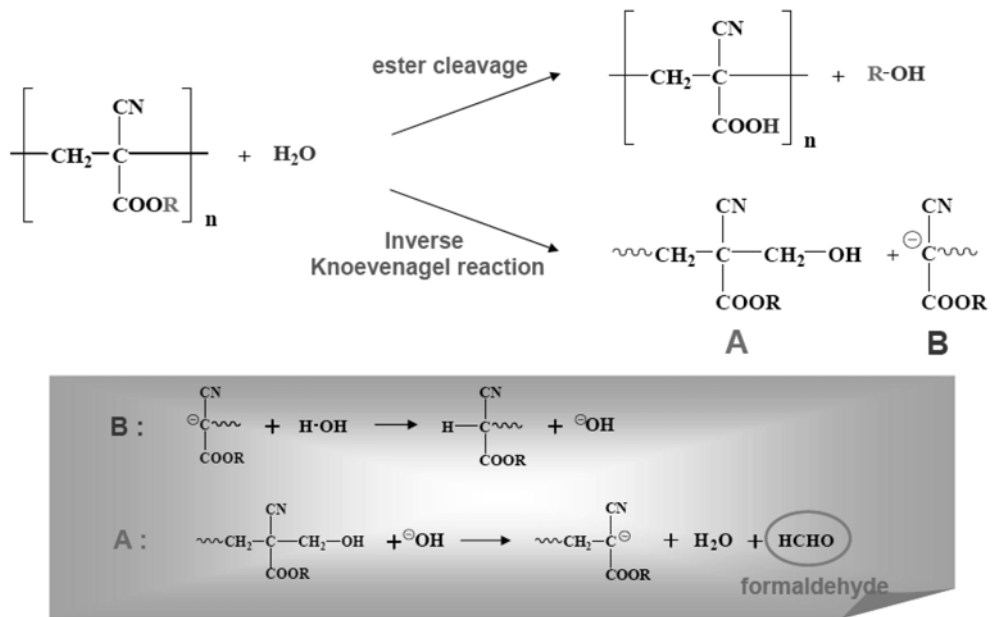


Figure 3. 폴리스시아노아크릴레이트의 분해 메커니즘과 포름알데히드의 생성 (출처: <sup>6</sup>KIST 한동근, 의료용 생체접착제의 최근 연구동향, 2005).

시아노아크릴레이트  
 시아노아크릴레이트 순간접착제는 가정용이 약 20%, 공업용이 약 75%를 차지하고 있으며, 의료용은 전 세계적으로 5% 이하지만 최근 들어 고기능성 및 고성능을 갖는 순간접착제의 연구가 각광을 받고 있다.<sup>5)</sup> 특히, 생체적합성, 유연성 및 저독

성의 생체조직융합용 의료용 접착제는 지혈, 항균 효과뿐만 아니라 봉합사의 대체도 가능하기 때문에 미국, 일본, 유럽 등의 선진국을 중심으로 연구가 활발히 진행 중이다.<sup>5)</sup> 이러한 시아노아크릴레이트계 순간접착제는 Figure 2와 같이 일액형 무용제 단일물질로 짧은 시간에 실온에서 개시제 없이 수분에 의

해서 경화되고 외관이 투명하며 접착강도는 크나 충격에 약하고 내열성, 내수성이 떨어지는 단점이 있다.<sup>5,6)</sup> 결사슬의 탄소수가 증가할수록 접착속도는 늦어지고 강도도 감소하나 중합체의 경우 탄소수가 증가함에 따라서 가수분해속도가 감소하여 포름알데히드(formaldehyde)가 적게 생성되기 때문에 조직 독성이 감소하는 경향을 나타낸다.<sup>5,6)</sup>

봉합용 접착제로 초기에는 메틸 및 에틸 시아노아크릴레이트 순간접착제가 사용되었으나 조직 독성이 심해서 현재는 거의 사용하지 않고 있으며(Figure 3), 대신 n-부틸 시아노아크릴레이트가 미국을 제외한 다른 국가에서 임상용으로 부분적으로 사용되고 있으나 이것도 일부 조직 독성과 취약성의 문제 때문에 사용이 제한되고 있는 실정이다.<sup>5,6)</sup>

### 피브린

조직에 상처가 생기면 주변의 모세혈관으로부터 혈액응고(blood coagulation) 성분과 함께 피브리노겐(fibrinogen)이 유출하여 피브린을 형성함으로써 상처 주위를 교착(crosslinking) 시키는데, 이와 같은 피브린의 조직 교착작용을 인공적으로 이용한 것이 피브린 글루(fibrin glue)이다.<sup>5)</sup> 이미 유럽에서는 피브리노겐, 트롬빈(thrombin), 염화칼슘(calcium chloride) 및 혈액응고 인자(Factor XIII)를 성분으로 하는 조직접착제를 말초신경의 봉합, 미소 혈관의 봉합 등에 사용하여 봉합의 대용 또는 보강을 위해 임상적으로 응용하고 있다.<sup>5,6)</sup> 일본에서는 수술용 접착제로서 혈관 외과 영역을 비롯해 뇌신경 외과수술, 뼈의 접착 등 정형외과 수술, 열상 환자의 지혈 등에 이용되고 있다.<sup>5)</sup>

피브린 글루는 접착이 빠르고, 열이나 압력이 불필요하며 접착부위의 수분에 영향을 받지 않는 등의 물리적 장점 이외에 혈소판(platelet)과 응고장애가 없고, 조직적합성이 우수하며, 적절한 흡수성을 지니는 등의 생물학적 장점을 지니는 반면, 접착력이 약하고 감염의 위험이 따르는 단점도 있다.<sup>5)</sup> 따라서 이러한 단점을 극복하기 위한 연구들을 통해 피브린 중합체의 분해속도를 느리게 하고 접착효과를 유지하기 위해 아프로티닌(aprotinin)액을 첨가한 결과 피브린 분해효소를 저해할 수 있었으며 안정화된 중합체 내로 섬유아세포(fibroblast)가 잘 증식되어 콜라겐(collagen) 등이 생성되어 조직수복을 촉진시켰다.<sup>6)</sup> 접착강도를 증가시키기 위해 피브린 글루 제조 시 적당량의 가용성 피브로인(fibroin), 콜라겐, 폴리-L-글루타민산[poly(L-glutamic acid)] 등을 혼합하여 접착강도를 크게 향상시켰다는 보고도 있다.<sup>5)</sup>

### 젤라틴

젤라틴 글루(gelatin glue)는 생체 유래의 접착제로서 젤라틴(G)과 레조시놀(R)을 포르말린(F)으로 가교시킨 것(GRF)이 개발된 바 있다.<sup>5)</sup> 이 접착제는 조직접착성이 높지만, 가교제로 사용한 포르말린이 생체내의 단백질에도 가교반응을 일으켜 독성을 나타낸다. GRF는 현재 프랑스에서 제조되고 있고, 일본에서도 아직 인가되지 않았지만 외과수술 시의 지혈제로서 유효

성 등의 검토키가 진행되고 있다. 한편, 포름알데히드를 함유하지 않는 접착제로서 젤라틴과 폴리글루타민산과 수용성 카보디이미드(carbodiimide)의 가교반응을 이용한 새로운 접착제가 개발되었다.<sup>5)</sup>

이밖에 젤라틴 측쇄에 광반응기로서 벤조페논(benzophenone)기를 도입한 광가교형 젤라틴을 합성하여 가교 보조제로서 폴리에틸렌 글리콜 디아크릴레이트(polyethylene glycol diacrylate)를 혼입한 국소 지혈제가 개발 중에 있으며, 엑시머 레이저(excimer laser) 광조사에 의해 겔을 형성하는 지혈제도 개발되고 있다.<sup>5)</sup>

### 폴리우레탄

연조직용 접착제로서 우레탄계 접착제는 경화 후 접합부의 유연성이 유지되는 탄성 접착제가 바람직하며, 이와 같은 관점에서 반응성 우레탄 프리 폴리머에 의한 새로운 탄성 접착제가 개발 중에 있다.<sup>5)</sup> 이 접착제는 생체 조직 표면의 물을 흡수하여 조직과의 밀착성을 높이고, 물과 반응하여 수 분 이내에 경화하며, 경화물이 고무탄성적인 유연성을 나타내며, 경화된 접착제가 서서히 생분해되는 특징이 있고, 연조직 함몰 봉합부의 응력 집중이 경감하여, 접착제의 경시적 안정성이 증가한다. 그러나 단점으로서의 합성 원료인 방향족 디이소시아네이트(diisocyanate)가 생체 독성이 있다는 것이지만 경화속도가 다소 지연되더라도 무독성 불소화 지방족 디이소시아네이트를 사용함으로써 유용성이 기대된다.<sup>5)</sup>

### 홍합 유래 접착 단백질

홍합이 족사(足絲)라는 실 같은 접착 단백질을 분비해 바닷물에 흠어지지 않고 바위에 붙어 자라는데, 이러한 원리를 모사하여 홍합의 접착단백질을 이용한 것이 하이브리드 생체접착제이다.<sup>7,8)</sup> 홍합의 발에서 분비되는 fp-5(foot protein type 5) 단백질에 접착과 코팅작용을 하는 fp-1 단백질의 반복서열을 도입, 분리정제 과정을 간결화함으로써 fp-5 단백질이 가지는 우수한 접착능력을 유지하였다.<sup>7,8)</sup> 발견 당시 fp-5 단백질이 실용화되는데 가장 큰 장애요소였던 저농도, 불용성, 저수율 및 분리정제 문제가 해결되었다.<sup>7,9)</sup> 이 하이브리드 접착제는 40 mg을 이용하는 경우 1 cm<sup>2</sup>의 면적 위에 약 10 kg의 물체를 접착하여 들어 올릴 수 있는 능력을 가지고 있다. 홍합 접착단백질은 다양한 생체 활성 펩타이드를 도입해 일반 용품에서부터 고부가가치의 의료용 접착제, 약물전달, 세포배양용 고정화 물질까지 다양한 활용이 가능하다.<sup>7,9)</sup> 특히 기존에 의료용 접착제로 널리 쓰이고 있는 시아노아크릴레이트계 접착제는 발암 가능성과 독성을 가지고 있는데 반해 이번 개발된 물질은 인체에 안전하게 사용할 수 있어 차세대 의료용 접착제로 응용될 수 있다.

현재 실용화되고 있는 시아노아크릴레이트계, 피브린/젤라틴 글루 및 폴리우레탄계 의료용 접착제의 성능을 비교하면 Table 4와 같다.<sup>6)</sup>

**Table 4.** 의료용 접착제의 성능 비교

성능	의료용 접착제 소재		
	시아노아크릴레이트	피브린/젤라틴	폴리우레탄
접합부 경화성	평면 접착 순간 큼	평면 접착 순간 큼	평면 접착 (수분) (작음)
항장력	(비교적 딱딱함)	(비교적 딱딱함)	유연
유연성	(있음)	(있음)	없음
수술후 탈락	(없음)	(없음)	있음
세포 침입성	있음(독성)	있음(독성)	없음
분해 흡수성	없음	없음	없음
감염	비교적 고가	비교적 고가	저가

\*( )는 단점 출처: <sup>6)</sup>KIST 한동근, 의료용 생체접착제의 최근 연구 동향, 2005

**Table 5.** 정형외과용 골시멘트의 종류 및 특징

종류	특징(장단점)
PMMA계	높은 중합열로 인한 주변세포의 괴사, 낮은 생체적합성으로 뼈와 보철물과의 해리
Calcium Phosphate계 + 물	높은 경화온도, 긴 경화시간, 약한 강도
Calcium Phosphate계 + 유기산	생체내의 내구성, 산에 의한 산도 저하, 잔류 단량체의 용출에 의한 독성
Bis-GMA(3MA)계	연구개발 중, 우수한 기계적 물성 및 생체적합성

출처: <sup>6)</sup>KIST 한동근, 의료용 생체접착제의 최근 연구동향, 2005

**경조직용 접착제**

현재 사용되고 있는 경조직용 접착제로는 정형외과(골조직)용 골시멘트(MMA, methyl methacrylate)와 치과용 시멘트가 있으며 세부적인 종류는 다음과 같다.

정형외과용 골시멘트는 Table 5와 같은 것이 있다.

치과용 시멘트의 종류와 용도는 Table 6과 같다.

**의료용 접착제의 시장동향**

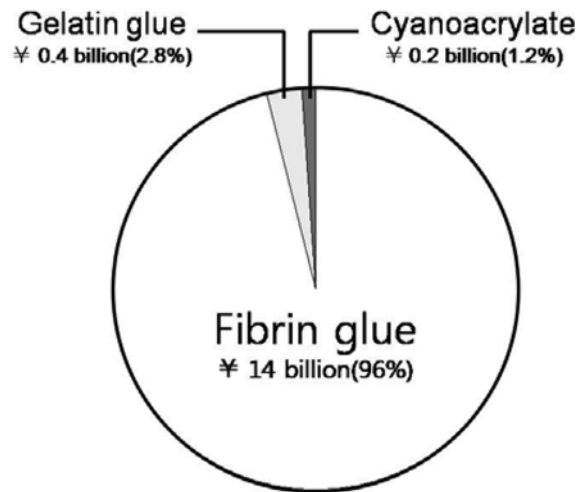
**시장규모와 전망**

전세계의 외상봉합 시장 규모는 약 30억 달러로 추산되고 있으며, 의료용 접착제의 세계 시장규모는 2000년 말 기준(KIST)으로 시아노아크릴레이트계는 약 2억 달러, 피브린계는 약 5억 달러의 시장규모로 전체 약 10억 달러의 시장을 형성하며 매년 약 26%씩 증가하는 추세를 보이고 있다.<sup>6)</sup> 전반적으로 일본과 유럽은 선진적 개념을 도입하여 의료용 접착제의 사용이 일찍부터 활성화되어 있지만, 미국과 한국의 경우는 전통적 개념이 강해서 사용량이 그리 많지 않으나, 최근 급속한 시장의 성장이 전망된다.<sup>5)</sup> 의료용 접착제의 일본 시장 규모(Yano Economic Research Institute)는 2003년 약 200억 엔 정도로 분석되는데 피브린 글루가 시장규모의 대부분을 점유(96%)하고 있으며, 향후 10년 내에 700억 엔 이상으로 확대 될 것으로 전망되고 있다(Figure 4).

**Table 6.** 치과용 시멘트의 종류 및 용도

종류	주용도
인산아연계	수복 및 치과교정용 장치의 접합
산화아연유지놀계	임시, 중간 수복제 / 수복물의 접합제 / 단열기저재 / 와동이장 / 치수복조제
폴리카복실레이트계	수복물의 접합제 / 단열 기저재
규소인산계	수복물의 접합제
글라스아이오노머계	전치부 수복 / 수복물과 교정장치 접합제 / 와동 이장제
레진계	수복물과 교정장치 등의 접합제
수산화칼슘계	치수복조제 / 단열기저재

출처: <sup>6)</sup>KIST 한동근, 의료용 생체접착제의 최근 연구동향, 2005



**Figure 4.** 일본 내 의료용 접착제 시장 점유율(2003년 기준).

의료용 접착제의 국내외 시장규모는 일반 접착제의 규모에 비하면 극히 미미한 실정으로 정확한 관련 자료 파악이 어렵지만, 한국의료기기협회에서 제시한 상처치유 시장으로 미루어 보아 상처 및 수술부위를 봉합사로 꿰매는 방법을 대체할 의료용 접착제 시장은 환자 고통감소와 감염위험 감소, 시간 단축, 상처가 말끔히 아무는 이점 등으로 인해 성장 가능성이 매우 높다고 예측되고 있다.<sup>5)</sup> 순간접착제 시장이 전체 접착제 시장의 5% 정도이며, 이중 의료용은 5% 미만인 것으로 추산된다. 국내의 피브린계 조직접착제 시장규모가 약 40억 원으로 추정되므로 KIST에서 발표한 의료용 접착제 세계 시장규모의 비율(2000년 기준)을 감안하면 국내의 시아노아크릴레이트계 시장규모는 약 16억 원으로 산출되며 이를 합하면 국내의 의료용 접착제 시장규모는 약 50~60억 원으로 추정된다.<sup>5)</sup> 또한 세계 의료용 접착제 시장규모는 단기적으로 약 30~40%의 성장을 예측하였고, 장기적으로는 10% 정도를 예측하고 있는데 이를 고려하였을 때 국내 의료용 접착제 시장규모는 2013년에 약 300억 원이 될 것으로 예측된다.<sup>5)</sup>

**시아노아크릴레이트계 의료용 접착제**

현재 시아노아크릴레이트 시장은 세계적으로 초기 단계이나

**Table 7.** 시아노아크릴레이트계 의료용 접착제 제품 현황

제품명	알킬 결사슬	제조(판매) 회사 및 제품 현황
-	메틸 및 에틸	조직독성이 심해서 사용하지 않음
Histoacryl <sup>®</sup>	n-부틸	B. Braun Melsungen AG, 독일 TissueSeal LLC, 미국 / 2007년 FDA 승인
Indermil <sup>™</sup>		Covidien AG, 미국 / 2002년 FDA 승인
Dermabond <sup>®</sup>	옥틸	미국 CLOSURE Medical Corp. 개발, Ethicon Inc. 판매 1997년 8월 EU CE mark, 1998년 8월 FDA 승인

접착강도가 크기 때문에 향후 급격히 봉합사를 대체할 것으로 예측되고 있다.<sup>5)</sup> Dermabond<sup>®</sup>라는 시아노아크릴레이트계 접착제를 개발한 Closure Medical 자체 조사에 의하면 판매 초기에 세계적으로 200억 원 규모의 초기 시장을 형성할 것으로 예측 예측되었고, 현재 상처봉합용 국소 피부접착제로 Ethicon사가 한국을 비롯한 전세계 50여 개 국가에서 판매 중에 있다 (Table 7).<sup>5,6)</sup>

국내에서는 이 분야에 대한 연구는 미미한 상태이며, 다만 B. Braun 한국지사가 Histoacryl<sup>®</sup>을 수입하여 국한된 용도로 판매 중이며, Ethicon 한국지사가 Dermabond<sup>®</sup>를 수입하여 판매 중에 있다.

**피브린계 의료용 접착제**

전세계의 피브린계 접착제의 시장규모는 2000년 약 5억 달러로 추정되며, 시장 점유율은 2000년 이전까지 미국에서 시장 형성이 거의 이루어지지 않고 있으나 2003년 이후에는 31% 이상 잠식할 것으로 전망된 바 있다. Haemacure가 출시한 Hemaseel APR<sup>™</sup>이 1998년 FDA의 승인을 받은 이후 시장이 본격적으로 형성되었으며, 초기 시장은 약 2천만 달러 수준이지만, 향후 80% 대의 고성장이 예측되어, 2003년 이후 세계시장의 30%이상 잠식할 것으로 예상하였다.<sup>5)</sup> 일본의 경우, 1999년 피브린계 접착제 시장규모는 약 182억 엔 규모였으나, 이후 지속적으로 확대될 것으로 전망되고 있다.<sup>5)</sup>

국내 시장의 경우 약 30~40억 원 규모로서 1996년 녹십자가 지혈제 겸용 조직접착제로 Greenplast<sup>®</sup>를 개발하고 이를 상품화하여 현재 국내시장의 80% 이상을 점유하고 있으며, 이밖에 Tisseel<sup>®</sup>, Beriplast<sup>®</sup> P 등이 주로 수입되어 판매 중에 있다 (Table 8).

**의료용 지혈제**

의료용 접착제는 주로 외과적 수술 시 봉합사 대체 용도로 개발되었으나, 제품의 형태 및 특성에 따라서는 출혈을 막는 기능도 겸비하고 있다. 비록 접착제로서의 기능은 없지만, 주로 지혈제 (hemostat or antihemorrhagic agent)의 용도로 개발되어 판매되고 있는 제품에는 다음과 같은 것들이 있다 (Table 9).<sup>10)</sup>

**Table 8.** 피브린계 의료용 접착제 제품 현황

제품명	제조(판매) 회사 및 제품 현황
Tisseel <sup>®</sup>	Immuno AG, 오스트리아 / Baxter Healthcare Corp., 미국 1998년 FDA 승인
Hemaseel APR <sup>™</sup>	Haemacure Corp., 미국 1998년 FDA 승인
CoStasis <sup>™</sup> DynaStat <sup>™</sup>	Cohesion Technologies Inc., 미국 2000년 FDA 승인
CryoSeal <sup>®</sup>	ThermoGenesis Corp., 미국 2001년 FDA 승인, 캐나다 의료기기 허가
Beriplast <sup>®</sup> P	Behringwerke AG, 독일 2003년 FDA 승인
Evicel <sup>™</sup>	Ethicon Inc., Johnson & Johnson Co. Ltd., 미국 / 2008년 FDA 승인
Artiss <sup>®</sup>	Baxter Healthcare Corp., 미국 2008년 FDA 승인
Greenplast <sup>®</sup>	(주)녹십자, 한국 1996년 KFDA 승인

**의료용 접착제의 연구개발 동향**

피브린 및 시아노아크릴레이트를 소재로 한 의료용 접착제는 이미 상용화되어 전세계적으로 시판 중에 있다. 피브린 글루는 피브리노겐, 트롬빈, 염화칼슘으로 구성되며 이들 간의 반응에 의해 접착력이 발현되는데, 피브리노겐은 인체의 혈장으로부터 분리 제조되므로 이로 인해 바이러스에 감염될 가능성이 있는 단점이 있다.<sup>1)</sup> 한편, 피브린 글루는 지혈 특성, 조직재생성이 우수하여 여러 부위에 많이 사용되나 시아노아크릴레이트 접착제에 비해 접착강도는 낮다. 최근 임상에서 피브리노겐을 피브린 글루의 형태로 조직접착제로서 사용하는 방법이 활발해지고 있으며, 폴리이소부틸렌, 아크릴, 실리콘 등을 이용하여 경피흡수제용 무용제형 에멀전 접착제 및 인체 내의 각종 점막을 통해 약물이 전달되도록 점막 점착성 고분자소재의 개발에 관한 연구도 활발히 진행 중에 있다.<sup>5)</sup>

시아노아크릴레이트 접착제는 시아노아크릴레이트 에스터 단량체로서 원래 순간접착제로 개발되었다. 봉합용 순간접착제로 시아노아크릴레이트가 개발된 당시 메틸 2-시아노아크릴레이트가 수술에 많이 사용되었지만 체내에서 분해 시 포름알데히드가 발생하는 문제점이 있어 현재는 에틸, 이소부틸, 이소프로필 시아노아크릴레이트 등으로 대체되었다.<sup>5,6)</sup> 한편, 동맥경화, 심근경색, 협심증 및 동맥류 등과 같은 심혈관계 질환 및 뇌일혈, 뇌출혈 및 뇌경색 등과 같은 신경계 질환의 치료를 위한 외과적 수술에는 봉합사 대신 PEG함유 실란트를 접착제로 사용하기도 한다.<sup>6)</sup>

2003년 3월, 일본 물질 및 재료연구기구(NIMS)에서 프루우치 화학과 공동으로 독성이 낮으며, 강도가 뛰어난 의료용 접착제를 개발했다고 발표했다.<sup>5)</sup> 이 접착제는 수술한 장소에 바르면 몇 초에서 몇 분 사이에 조직이 완전히 접착되는데, 기존 제품의 경우, 접착력이 뛰어난 제품은 독성이 강하며 치유에

Table 9. 의료용 지혈제 제품 현황

제품(명)	주요 소재	제조(판매) 회사 및 제품 현황
Bioglue	bovine serum albumin and glutaraldehyde	Cryolife, 미국
Gelfoam <sup>®</sup> sponge and powder	porcine gelatin	Pharmacia, 미국 / 2007년 FDA 승인
Surgifoam <sup>™</sup> sponge & powder		Ethicon Inc., Johnson & Johnson Co. Ltd., 미국 / 2007년 FDA 승인
FloSeal <sup>™</sup> & FloSeal <sup>™</sup> NT	gelatin (bovine, porcine) with or without thrombin	Baxter Healthcare Corp., 미국 1999년 FDA 승인
Surgiflo <sup>®</sup>		Ethicon Inc., Johnson & Johnson Co. Ltd., 미국 / 2007년 FDA 승인
Avitene <sup>®</sup> ultrafoam & flour	bovine collagen	Davol Inc., C. R. Bard Inc., 미국 2000년 FDA 승인
Helistat <sup>®</sup> & Helitene <sup>®</sup>		Integra LifeSciences Corp., 미국 1999년 EU CE mark, 2002년 FDA 승인
Instat <sup>™</sup> & Instat <sup>™</sup> MCH		Ethicon Inc., Johnson & Johnson Co. Ltd., 미국 / 1980's FDA 승인
Surgicel <sup>®</sup> Fibrillar <sup>™</sup> & Nu-Knit <sup>®</sup>	oxidized regenerated cellulose	Ethicon Inc., Johnson & Johnson Co. Ltd., 미국 / 2008년 FDA 승인
Arista <sup>™</sup> AH	polysaccharide spheres	Medafor Inc., 미국 / 2006년 FDA 승인
Thrombin-JMI <sup>®</sup>	thrombin (human, bovine, recombinant)	King Pharmaceuticals, 미국 2007년 FDA 승인
Evithrom <sup>®</sup>		Ethicon Inc., Johnson & Johnson Co. Ltd., 미국 / 2007년 FDA 승인
Recothrom <sup>™</sup>		Zymogenetics Inc., 미국 2008년 FDA 승인
Vitigel <sup>™</sup>	plasma, collagen and bovine thrombin	Orthovita Inc., 미국 / 2006년 FDA 승인

시간이 걸리고 있으며, 독성이 적은 제품은 접착력이 약한 점이 문제가 된다. 개발된 접착제는 생체 내에 존재하는 고분자 콜라겐과 구연산(citric acid)으로 합성한 성분을 사용 직전에 서로 섞어서 사용하기 때문에 기존의 의료용 접착제에 비해 접착력은 상향되고, 독성은 감소된 것으로 보고되었다.<sup>5)</sup> 개발한 접착제는 과거의 제품과 같은 문제는 없기 때문에, 실로 봉합하는 외과 수술을 어느 정도를 대체할 가능성이 있으며, 일반적인 외과수술과 말기의 폐암 환자의 처치 등에 유망하다고 전망하고 있다.<sup>5)</sup>

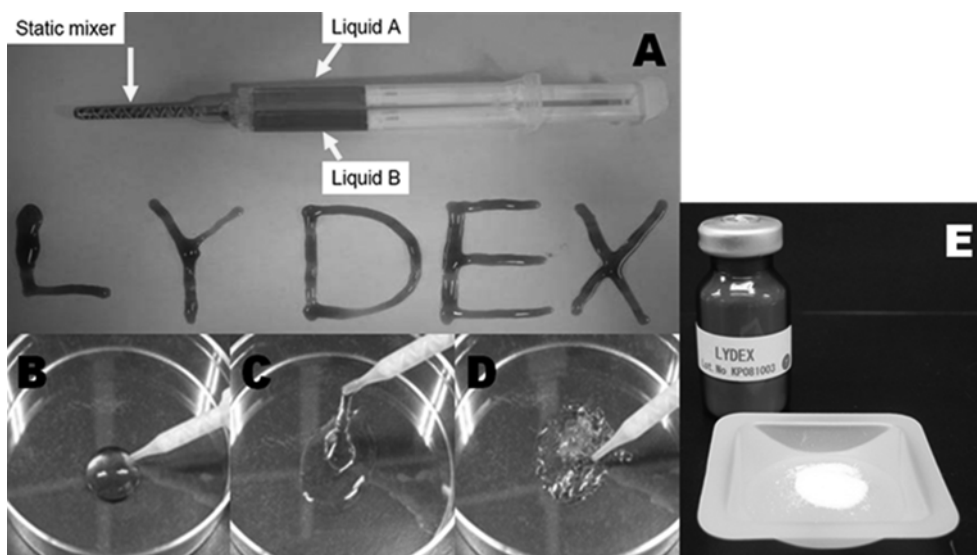
2008년 9월의 KISTI 글로벌동향브리핑(GB)에 따르면 일본 NIMS 연구팀에서 알데히드계 가교제(포름알데히드, 글루타르알데히드 등을 대신해 생체 내에서 대사/배설되는 구연산, 주석산(tartaric acid) 등의 유기산에 활성 에스테르를 도입한 가교제와 직경 약 10 nm의 구성 단백질인 알부민(albumin)으로 구성된 접착제를 개발했다.<sup>11-13)</sup> 이 접착제의 경화시간 측정 결과, 10분 이내에 최대 접착 강도에 이르러 다른 시판 중인 접착제(알데히드계, 피브린계)와 비교해 3배 이상이 높은 접착 강도를 얻을 수 있다는 것이 밝혀졌다. 이러한 높은 접착 강도는 주석산 등의 유기산으로부터 합성한 가교제가 접착제 중의 알부민뿐만 아니라 생체 조직 중의 콜라겐과 반응하는 것에 기인한다고 보고하였다.

KISTI 글로벌동향브리핑(GB)에 따르면 2009년 3월, 미국 노스캐롤라이나대학 연구팀이 홍합의 천연 접착 단백질과 MEMS(microelectromechanical systems) 기술을 바탕으로 한

잉크젯 프린팅 기술의 결합으로 눈 수술과 같은 정밀 수술에 사용될 수 있는 주문형 의료용 접착제를 개발했다.<sup>14)</sup> 홍합의 접착성분에서 발견되는 접착 단백질은 비독성이고 생분해성의 특성이 있다. 따라서 이 기술을 사용하면 보다 정확한 위치에 접착제를 도포할 수 있기 때문에 많은 응용이 기대되며, 정확한 위치에서 조직들을 서로 연결할 수 있기 때문에 상처의 치료가 빨라지고 흉터도 적게 남을 것이다.

한편, 일본 교토대학 재생의과학연구소 연구팀에서는 식품첨가제로서 항균작용이 있는 것으로 알려진 폴리-L-라이신[ε-poly(L-lysine)]과 다당류의 일종인 덱스트란(dextran)을 소재로 한 새로운 개념의 조직접착제를 개발하여 “Lydex”라 명명했다(Figure 5). 이 Lydex는 생체적합성이 뛰어나며 두 가지 소재가 혼합된 직후에는 수 초 이내에 젤화(gelation)되어 조직을 접착시키는데, 기존 피브린계 접착제에 비해 접착강도가 아주 높다고 보고되었다. 또한, 폐 공기 누출 방지(prevention of pulmonary air leakage), 안구 표면 재건을 위한 양막 이식(amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction) 및 각막이식술(keratoplasty) 등에 Lydex를 성공적으로 적용한 결과가 2007년 11월, 2008년 7월 그리고 2009년 6월에 각각 논문을 통해 발표되었다.<sup>2,4)</sup>

최근에는 국내 연구진에 의해 생체 모방 기술과 유전자 재조합 기술을 이용하여, 홍합 접착단백질을 기반으로 고농도 액상 콜로이드 형태의 코아세르베이트(coacervate) 생체접착제가 개발되었다.<sup>15)</sup> 이 액상 콜로이드 접착물질은 물에 잘 섞이지



**Figure 5.** 폴리-L-라이신[ε-poly(L-lysine)]과 덱스트란(dextran)을 소재로 한 조직접착제(Lydex). (A) 두 개의 실린더가 있는 주사기 형 용기; 하나의 실린더에는 aldehyded dextran 용액 (Liquid A)이, 다른 실린더에는 ε-poly(L-lysine) 용액(Liquid B)이 각각 채워져 있으며, 동일한 양의 두 용액이 static mixer를 통해 서로 섞여 나오면서 혼합이 되는데 이를 이용하여 “LYDEX”라는 글자를 형상화 함. (B - D) 혼합된 용액이 젤화(gelation)되어 접착제의 특성을 나타냄. (E) Lydex의 두 가지 소재를 파우더 타입으로 제조함.

**Table 10.** 합성 고분자 소재를 이용한 의료용 접착제 연구개발 동향

소재	형상	특징 (용도, 첨가/가교제 등)	참고문헌
polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone	film (patch)	skin bioadhesive film	16, 17
polycaprolactone	membrane	wound closure, hemostat, air leakage sealant, modified with 2-isocyanatoethylmethacrylate, crosslinking via UV irradiation	18
silicone + carbon nanotube	tape (patch)	synthetic gecko tape (⇒ micropatterned carbon nanotube arrays)	19
poly(glycerol sebacate acrylate)		biodegradable, biocompatible elastomeric gecko-inspired nanopatterns	20
poly(dimethylsiloxane) + poly(dopamine methacrylamide-co-methoxyethyl acrylate)	polymer pillar array	flexible organic nanoadhesive as ‘geckel’, reflecting inspiration from both gecko & mussel	21
Tetronic + succinic anhydride + tyramine	hydrogel	injectable, biodegradable, <i>in situ</i> forming, crosslinking via enzymatic reaction	22

않고 표면장력이 매우 낮으며, 기존의 홍합접착단백질 용액에 비해 접착력이 2배 이상 높다. 홍합 접착단백질 80%와 대표적인 생체재료 중 하나인 히알루론산(hyaluronic acid) 20%를 혼합하여, 액상 콜로이드인 코아세르베이트로 개발되었다. 이 물질은 접착력이 뛰어나고 물에 잘 섞이지 않으며 표면장력이 매우 낮아 탁월한 물리적 특성을 지녔을 뿐만 아니라, 인체에도 안전하게 사용할 수 있는 생체적합성을 지니고 있다. 또한 접착력이 뛰어난 코아세르베이트를 활용한 마이크로캡슐은 의료용 접착제 등 약물전달 물질로 활용될 수 있을 뿐만 아니라, 기능성 화장품과 식품 첨가물질로도 효율적으로 활용될 수 있다.

PubMed 검색엔진을 이용하여 최근 5년(2005년 이후) 이내의 SCI(E)급 저널에서 발표된 의료용 접착제 연구 및 개발에 대한 논문 분석을 통해 각각의 소재, 형상 및 특징 등을 조사

분석하였다(Tables 10 & 11). 이들 연구 결과에 따르면 소재로는 다양한 합성 고분자 및 천연유래 소재를 이용하고 있으며, 합성 고분자의 경우 대개 필름(뽀취)이나 멤브레인 형태로, 천연 고분자의 경우 주로 젤(하이드로젤 혹은 나노젤) 형태로 접착제에 대한 연구개발이 이뤄지고 있음을 알 수 있었다.

### 유착방지막

유착이란 정상적으로는 분리되어있던 조직들이 비정상적으로 연결되는 것을 의미한다.<sup>26)</sup> 현재까지 알려진 유착발생의 주요 요인은, 복막이 손상되면 혈관의 투과성이 증가하여 염증성 삼출물이 분비되고 섬유소가 침착 및 용해되는 과정을 거쳐 정상적으로 복막이 치유되나 허혈 등이 발생하면 섬유소의 용해

Table 11. 천연 고분자 소재를 이용한 의료용 접착제 연구개발 동향

소재	형상	특징 (용도, 첨가제 등)	참고문헌
poly(L-lysine) + aldehyded dextran (Lydex)	gel/powder	biodegradable, anti-microbial hemostat, air leakage sealant, adhesion-preventive	2-4
human serum albumin + tartaric acid derivative	gel	biodegradable, injectable <i>in situ</i> forming DDS	11-13
mussel adhesive protein	complex coacervates	recombinant hybrid complex with hyaluronic acid or fused with RGD peptide	15, 23, 24
chondroitin sulfate + polyethylene glycol	hydrogel	pH sensitive adhesive for wound healing	25

Table 12. 용액 및 젤 타입 유착방지막 제품 현황

제품(명)	주요 소재	제조(판매) 회사 및 제품 현황
ADEPT <sup>®</sup>	4% icodextrin solution	Baxter AG, 오스트리아 2006년 FDA 승인
Hyskon <sup>®</sup>	32% dextran-70 solution	Coopersurgical Inc. / Abbott Laboratories / Hospira Inc., 미국 1998, 2000, 2007년 각각 FDA 승인
Gynecare Intergel <sup>®</sup>	gel of sodium hyaluronate & iron	Lifecore Biomedical Inc., 미국 2002년 FDA 승인
Guardix-sol <sup>®</sup>	gel of hyaluronic acid & sodium carboxymethyl cellulose	Biorane Co. Ltd. 개발, Hanmi Pharm. Co. Ltd. 판매, 한국 / 2006년 KFDA 승인

가 억제되고 고착화되어 유착이 발생한다고 알려져 있다.<sup>26)</sup> Mechanical trauma, foreign body, desiccation, incomplete hemostasis, suture 등이 유착 형성을 촉진하게 되므로 수술 시 이에 대한 예방을 해주는 노력이 필요하며, 주요한 유착방지 방법은 다음과 같다.<sup>26)</sup> 우선 복강 내 세척 및 수술 중 감염을 방지하기 위해 항생제 용액을 서서히 주입(instillation)하기도 하고 생리식염수(normal saline)나 Ringer's lactate를 사용한다.<sup>26)</sup> 이 외에는 흡수성 젤 혹은 막을 사용하여 유착 방지를 하기도 한다.<sup>26)</sup>

복부 수술, 부인과 수술, 척수 수술 및 심장 수술 환자가 정도에 따라 차이는 있지만 복강내 유착을 경험하고 있다고 알려져 있다.<sup>27,28)</sup> 수술 후 치유과정에서 유착이 발생함으로써 심한 고통, 장폐색 및 여성의 경우 불임과 같은 합병증을 유발하며 재수술 위험 빈도가 증가하기도 한다.<sup>27,28)</sup> 유착방지막은 보조적 요법으로서 기술을 대체할 수 없으나, 이의 사용은 환자의 합병증으로 인한 재수술, 재입원 그에 따른 비용을 절감하는 효과적인 예방법이라 할 수 있다.

수술 후 빈번히 발생하는 조직 유착은 대부분의 외과 수술에서 발생하고 있으며, 장폐색증, 만성통증, 성기능 장애, 불임 등의 원인이 되고, 비수술적 치료로 증상의 호전이 없으면 수술적 치료로 전환을 적극적으로 고려해야 하며 2차 수술 시 의사와 환자들에게 많은 어려움을 준다.<sup>27,28)</sup> 이러한 유착을 방지하는 방법으로는 수술 시 상처를 최소화하거나, 항염제의 사용 혹은 피브리린의 형성을 막기 위해 조직 플라스미노겐 활성화 인자(tissue-type plasminogen activator)를 활성화시키는 방법이 있고,<sup>29,30)</sup> 근래에는 다양한 형태의 물리적인 장벽(physical barrier)을 사용하는 방법이 개발되어 사용되고 있다.<sup>27,28,31,32)</sup> 물리적 장벽은 유착 가능성이 있는 인접한 두 조직 표면 사이

에 위치하여 손상 조직의 치유 기간 동안 남아있으면서 유착을 방지하는 작용을 하다가, 일정 기간이 지난 후 분해 또는 흡수되어 이물 반응을 일으키지 않아야 한다.<sup>27,28)</sup>

#### 유착방지막의 분류

유착방지막은 앞서 언급한 것처럼 크게 복막내 점적제(intra-peritoneal instillates)와 유착 차단제(adhesion barriers)의 두 가지로 형태로 나눌 수 있다. 현재 상용되고 있는 복막내 점적제는 헤파린(heparin),<sup>33)</sup> 카르복시메틸셀룰로오스(carboxy methyl cellulose, CMC),<sup>34)</sup> 히알루론산(hyaluronic acid, HA)<sup>35)</sup> 등으로 제조된 젤 형태와 Ringer's lactate, icodextrin(ADEPT<sup>®</sup>), dextran-70(Hyskon<sup>®</sup>) 등의 용액 타입이 있다(Table 12). 유착 차단제에는 테프론 시트(Teflon sheet), HA/CMC의 투명 필름(Seprafilm<sup>®</sup>) 및 산화재생 셀룰로오스(oxidized regenerated cellulose)의 직물(Interceed<sup>™</sup>)과 같은 멤브레인(막) 형태가 대부분이다(Table 13). 또한 폴록사머/알긴산(poloxamer/alginate)을 이용한 열감응성(thermosensitive) 유착방지막에 대한 연구 결과가 보고된 바 있다.<sup>36)</sup> 그러나 용액형의 경우 체내에서 흐름성을 가져 상처에 정확히 도포되기 어려우며, 멤브레인 타입은 형태가 변형되거나 강도가 약해 투관침(trocar)을 통해 유착방지막을 넣어야 하는 복강경 수술에 적용하기 어려운 점이 문제다.<sup>27)</sup>

현재 이미 개발되어 임상에서 사용되고 있는 젤이나 용액 혹은 멤브레인 타입 유착방지막에는 다음과 같은 것들이 있다(Tables 12 & 13). 먼저 용액 타입의 유착방지막으로는 다당류인 dextran 유도체를 주요 소재로 한 ADEPT<sup>®</sup>와 Hyskon<sup>®</sup> 그리고 sodium hyaluronate와 iron으로 구성된 젤 타입의 Intergel<sup>®</sup> 등이 1998년 이후 FDA로 부터 승인을 받아 현재 상용화되어 있다.

**Table 13.** 멤브레인 타입 유착방지막 제품 현황

제품(명)	주요 소재	제조(판매) 회사 및 제품 현황
Interceed™ (TC7)	oxidized regenerated cellulose	Noramco, Inc. / Ethicon Inc., Johnson & Johnson Co. Ltd., 미국/ 1994, 1997년 각각 FDA 승인
Seprafilm®	hyaluronic acid + carboxymethylcellulose	Genzyme Biosurgery Corp., 미국 1996년 FDA 승인
SurgiWrap®	70:30 poly(L-lactide-co-D,L-lactide)	Mast Biosurgery Inc., 미국 2006년 FDA 승인
Guardix-MB	hyaluronic acid + sodium carboxymethyl cellulose	Biorane Co. Ltd. 개발, Hanmi Pharm. Co. Ltd. 판매, 한국 / 2006년 KFDA 승인

**Table 14.** 다양한 고분자 소재를 이용한 유착방지막 연구개발 동향

소재	형상	특징 (용도, 첨가/가교제 등)	참고문헌
polyethylene glycol + poly(L-lactic acid)	film	anti-inflammatory drug, ibuprofen-loaded	32
sodium hyaluronate + sodium carboxymethyl cellulose	membrane	crosslinking with 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide	31
hyaluronic acid (HA)	hydrogel	biodegradable, <i>in situ</i> cross-linkable, HA modified with adipic dihydrazide or aldehyde	43
hyaluronic acid (HA) + cellulose derivatives such as carboxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose & methylcellulose	hydrogel	injectable, <i>in situ</i> cross-linkable, degradable by hyaluronidase, hydrazide-modified HA & aldehyde-modified cellulose derivatives	44
carboxymethyl dextran (CMDX) + carboxymethylcellulose (CMC)	hydrogel	<i>in situ</i> cross-linkable, injectable, hydrazide-modified CMDX, aldehyde-modified CMC	45
hyaluronan (HA)	hydrogel	<i>in situ</i> cross-linkable, tissue-type plasminogen activator-loaded, HA modified with adipic dihydrazide or aldehyde	30
oxidized dextran + N-carboxyethyl chitosan	hydrogel	biodegradable, <i>in situ</i> crosslinkable	46
poly (lactic-co-glycolic acid)	membrane	bioabsorbable, electrospun nanofiber coated with hyaluronic acid	27

다음으로 멤브레인 타입인 Interceed™는 유착방지막으로는 최초로 FDA 승인을 받은 제품으로 여러 가지 관주요법 (affusion)에 사용할 수 있고, 봉합이 필요 없으며 흡수성 소재인 산화재생 셀룰로오스 재질이므로 8시간 내에 젤라틴 모양의 보호막을 형성하고 2주 안에 체내로 흡수된다. 그러나 복강경 검사 조작 시 한계가 있고 관류액이 제거 되어야만 하는 단점이 있으며, 또한 삼출 출혈 부위에서 관류가 잘 안될 경우 효과가 없고 오히려 유착을 더 유발할 수 있다고 보고되고 있다. 히알루론산과 카르복시메틸셀룰로오스를 소재로 하는 Seprafilm®의 경우, 두께가 매우 얇은 제제이므로 조작이 매우 어렵고 복강경 시술에서는 사용하기가 곤란하며 수술 부위가 넓을 때에는 매우 많은 양이 필요하다. 이밖에 SurgiWrap®은 poly(L-lactide-co-D,L-lactide)를 소재로 하는 복막대체 필름으로서 봉합을 해야 하고 유효성, 안전성, 조작 부문에서 연구가 더 필요한 제제로 알려져 있다.

한편, 국내 연구진에 의한 개발품으로는 hyaluronic acid와 sodium carboxymethyl cellulose를 소재로 한 Guardix-sol®이 (주)바이오레인에 의해 개발되어 한미약품이 2006년 8월부터 시판 중에 있다. 생체적합성이 뛰어난 천연 고분자로 만들어져

인체에 무해하고 수술한 지 2주 정도 지나면 체내에서 분해될 뿐 아니라 1개월 이내에 흡수 배출된다. 생물학적으로 안전한 생체흡수성 유착방지 제제로서 동물시험, 임상연구 모두에서 효과가 입증되었다. 젤 타입이므로 유착방지용 필름/막으로는 적용하기 어려운 수술 부위에 효과적으로 적용이 가능하여 복강경 검사나 개복술의 조작 면에서도 접근 가능성이 높지만 아직까지 FDA의 승인을 받지 못했다.

### 유착방지막의 연구개발 동향

히알루론산은 생분해성, 생체적합성 재료로서 약 1,000~10,000,000 g/mole의 넓은 분자량 범위를 갖는 천연고분자이며, β(1 → 3) & β(1 → 4)글리코시드 결합(glycosidic bonding)으로 연결된 D-글루쿠론 산(D-glucuronic acid)과 N-아세틸-D-글루코사민(N-acetyl-D-glucosamine)의 2가 다당류 (disaccharide) 단위체의 반복으로 이루어진 선형 음이온성 다당류이다.<sup>37-39)</sup> 히알루론산은 결합조직의 세포외 기질(extracellular matrix, ECM)의 주요 구성성분으로 독특한 점탄성 특성과 생물학적 기능으로 관절염 치료, 안과수술, 약물전달과 조직공학에 응용에 유

용한 재료로서 연구되고 있다.<sup>37)</sup> 히알루론산은 조직의 수화를 조절하고 ECM 내의 콜라겐 섬유와 수화된 네트워크를 이루고 있으며, 또한 상처 치유와 그 과정에서 세포의 이동성과 분화에 중요한 역할을 한다.<sup>37)</sup> 히알루론산의 카르복실기와 수산기에 치환기를 붙이거나 가교에 의해 히알루론산의 물리적인 특성을 바꿀 수 있으며, 벤질 또는 알킬기와 같은 다양한 유도체를 히알루론산의 카르복실기에 붙이거나 다양한 가교제를 사용한 히알루론산 하이드로젤을 제조하는 연구가 진행되고 있다.<sup>38-42)</sup>

유착방지막은 외상에 따라 발생하는 공간에 물리적인 재료를 삽입하여 손상된 조직표면 사이에 기계적인 접촉을 방지하여 유착의 형성을 방지한다. 따라서 유착방지막은 독성이 적고 적용이 쉬우면서 임상적 결과가 우수하며 비용 면에서 효과적인지의 여부가 선택의 중요한 요소가 된다. 내인성 막인 omentum이나 peritoneal graft는 추출을 해야 하고 별도의 수술시간이 필요하여 실용적이지 못하다고 알려져 있다.<sup>26)</sup>

PubMed 검색엔진을 이용하여 최근 5년(2005년 이후) 이내의 SCI(E)급 저널에서 발표된 유착방지막 연구 및 개발에 대한 논문 분석을 통해 각각의 소재, 형상 및 특징 등을 조사·분석하였다(Table 14). 이들 연구 결과에 따르면 소재로는 다양한 합성 고분자 및 천연유래 소재를 이용하고 있으며, 주로 하이드로젤 형태로 접착제에 대한 연구개발이 이뤄지고 있음을 알 수 있었다.

## 결 론

최근 암이나 심혈관계 질환과 같은 수술을 요하는 질병의 치료에 있어 의료용 접착제가 봉합사를 대신하는 추세에 있고, 수술 후 빈번히 발생하는 조직 유착에 따른 합병증의 방지를 위해서는 유착방지막의 사용이 필수불가결한 상황이다. 해마다 임상에서 생체조직용 접착제 및 유착방지재의 사용량이 급증하고 있는 것을 감안하였을 때, 첨단 융합기술을 활용하여 개발한 새로운 제품에 대한 체계적인 안전성 및 유효성의 평가가 반드시 병행되어야 한다.

## 감사의 글

본 연구는 2009년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비 지원(09142의료기488) 및 지식경제부 소재원천기술개발사업의 연구비 지원(K0006028)에 의해 수행 되었으며 이에 감사 드립니다.

## 참고문헌

- 김상우, 손은수, “생체재료용 고분자 기술 동향,” *한국과학기술정보연구원(KISTI) 기술동향분석보고서* (2002).
- M. Araki, H. Tao, N. Nakajima, H. Sugai, T. Sato, S. -H. Hyon, T. Nagayasu, and T. Nakamura, “Development of new biodegradable hydrogel glue for preventing alveolar air leakage,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **134**, 1241-1248 (2007).
- M. Takaoka, T. Nakamura, H. Sugai, A. J. Bentley, N. Nakajima, N. J. Fullwood, N. Yokoi, S. -H. Hyon, and S. Kinoshita, “Sutureless amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction with a chemically defined bioadhesive,” *Biomaterials*, **29**, 2923-2931 (2008).
- M. Takaoka, T. Nakamura, H. Sugai, A. J. Bentley, N. Nakajima, N. Yokoi, N. J. Fullwood, S. -H. Hyon, and S. Kinoshita, “Novel sutureless keratoplasty with a chemically defined bioadhesive,” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **50**, 2679-2685 (2009).
- 정해순, 송명규, 유선희, “의료용 접착제 제조기술,” *한국과학기술정보연구원(KISTI) 기술가치평가보고서* (2004).
- 한동근, “의료용 생체접착제의 최근 연구동향,” *한국과학기술연구원(KISTI)* (2005).
- D. S. Hwang, Y. Gim, H. J. Yoo, and H. J. Cha, “Practical recombinant hybrid mussel bioadhesive fp-151,” *Biomaterials*, **28**, 3560-3568 (2007).
- D. S. Hwang, S. B. Sim, and H. J. Cha, “Cell adhesion biomaterial based on mussel adhesive protein fused with RGD peptide,” *Biomaterials*, **28**, 4039-4046 (2007).
- D. S. Hwang, H. J. Yoo, J. H. Jun, W. K. Moon, and H. J. Cha, “Expression of functional recombinant mussel adhesive protein Mgfp-5 in *Escherichia coli*,” *Appl. Environ. Microbiol.*, **70**, 3352-3359 (2004).
- W. D. Spotnitz and S. Burks, “Hemostats, sealants, and adhesives: components of the surgical toolbox,” *Transfusion*, **48**, 1502-1516 (2008).
- S. Kakinoki, T. Taguchi, H. Saito, J. Tanaka, and T. Tateishi, “Injectable in situ forming drug delivery system for cancer chemotherapy using a novel tissue adhesive: characterization and in vitro evaluation,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **66**, 383-390 (2007).
- R. Sethumadhavan, T. Taguchi, J. Tanaka, and T. Tateishi, “Investigations on the interaction of tartaric acid derivative/human serum albumin tissue adhesive with J774A.1 mouse macrophage cells through SEM, IL-6 cytokine and gene expression techniques,” *Biomed. Mater. Eng.*, **17**, 209-217 (2007).
- M. Iwasashi, M. Sakane, H. Saito, T. Taguchi, T. Tateishi, and Ochiai N, “In vivo evaluation of bonding ability and biocompatibility of a novel biodegradable glue consisting of tartaric acid derivative and human serum albumin,” *J. Biomed. Mater. Res. A*, **90**, 543-548 (2009).
- A. Doraiswamy, T. M. Dunaway, J. J. Wilker, and R. J. Narayan, “Inkjet printing of bioadhesives,” *J. Biomed. Mater. Res. B*, **89**, 28-35 (2009).
- S. Lim, Y. S. Choi, D. G. Kang, Y. H. Song, and H. J. Cha, “The adhesive properties of coacervated recombinant hybrid mussel adhesive proteins,” *Biomaterials*, **31**, 3715-3722 (2010).
- A. Nussinovitch, A. Gal, C. Padula, and P. Santi, “Physical characterization of a new skin bioadhesive film,” *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **9**, 458-463 (2008).
- A. Gal and A. Nussinovitch, “Plasticizers in the manufacture of novel skin-bioadhesive patches,” *Int. J. Pharm.*, **370**, 103-109 (2009).
- P. Ferreira, J. F. Coelho, and M. H. Gil, “Development of a new photocrosslinkable biodegradable bioadhesive,” *Int. J. Pharm.*, **352**, 172-181 (2008).
- L. Ge, S. Sethi, L. Ci, P. M. Ajayan, A. Dhinojwala, “Carbon nanotube-based synthetic gecko tapes,” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 10792-10795 (2007).
- A. Mahdavi, L. Ferreira, C. Sundback, J. W. Nichol, E. P. Chan, D. J. 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, "A biodegradable and biocompatible gecko-inspired tissue adhesive," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 2307-2312 (2008).
21. H. Lee, B. P. Lee, and P. B. Messersmith, "A reversible wet/dry adhesive inspired by mussels and geckos," *Nature*, **448**, 338-341 (2007).
  22. K. M. Park, Y. M. Shin, Y. K. Joung, H. Shin, K. D. Park "In situ forming hydrogels based on tyramine conjugated 4-Arm-PPO-PEO via enzymatic oxidative reaction," *Biomacromolecules*, **11**, 706-712 (2010).
  23. D. S. Hwang, S. B. Sim, and H. J. Cha, "Cell adhesion biomaterial based on mussel adhesive protein fused with RGD peptide," *Biomaterials*, **28**, 4039-4046 (2007).
  24. D. S. Hwang, J. H. Waite, and M. Tirrell, "Promotion of osteoblast proliferation on complex coacervation-based hyaluronic acid - recombinant mussel adhesive protein coatings on titanium," *Biomaterials*, **31**, 1080-1084 (2010).
  25. I. Strehin, Z. Nahas, K. Arora, T. Nguyen, and J. Elisseeff, "A versatile pH sensitive chondroitin sulfate-PEG tissue adhesive and hydrogel," *Biomaterials*, **31**, 2788-2797 (2010).
  26. 최중섭, "유착 방지를 위한 최신 지견: 유착의 발생 및 유착 방지를 위한 방법," *Medical Observer* (2008).
  27. 이영우, 추보영, 이윤기, 김남현, 김준호, 김광일, 권성원, "가토 모델에서 복강경 수술 시 전기방사 나노섬유 유착방지제의 효과 및 안전성," *대한외과학회지*, **76**, 73-80 (2009).
  28. 송형준, 김종원, 박준석, 김용석, 최유신, 김범규, 차성재, 박성준, 장인택, 박성일, 박연섭, 홍순억, "복벽 손상 백서에서 세 가지 유형의 유착방지제의 효과," *대한외과학회지*, **77**, 7-14 (2009).
  29. K. Falk, P. Bjorquist, M. Stromqvist, and L. Holmdahl, "Reduction of experimental adhesion formation by inhibition of plasminogen activator inhibitor type 1," *Br. J. Surg.*, **88**, 286-289 (2001).
  30. Y. Yeo, E. Bellas, C. B. Highley, R. Langer, and D. S. Kohane, "Peritoneal adhesion prevention with an in situ cross-linkable hyaluronan gel containing tissue-type plasminogen activator in a rabbit repeated-injury model," *Biomaterials*, **28**, 3704-3713 (2007).
  31. 이영우, 이영무, "쥐 맹장/복벽 찰과상 모델에서 Sodium Hyaluronate/Sodium Carboxymethyl Cellulose 멤브레인의 수술 후 유착 방지에 대한 유효성 평가," *Membrane J.*, **15**, 213-223 (2005).
  32. J. H. Lee, A. K. Go, S. H. Oh, K. E. Lee, and S. H. Yuk, "Tissue anti-adhesion potential of ibuprofen-loaded PLLA-PEG diblock copolymer films," *Biomaterials*, **26**, 671-678 (2005).
  33. R. P. Jansen, "Failure of peritoneal irrigation with heparin during pelvic operations upon young women to reduce adhesions," *Surg. Gynecol. Obstet.*, **166**, 154-160 (1988).
  34. H. D. Moll, D. F. Wolfe, J. Schumacher, and J. C. Wright, "Evaluation of sodium carboxymethylcellulose for prevention of adhesions after uterine trauma in ewes," *Am. J. Vet. Res.*, **53**, 1454-1456 (1992).
  35. B. Urman and V. Gomel, "Effect of hyaluronic acid on post-operative intraperitoneal adhesion formation and reformation in the rat model," *Fertil. Steril.*, **56**, 568-570 (1991).
  36. 권성원, 임세환, 이영우, 이윤기, 추보영, 이진호, 이영무, "백서 맹장복벽 찰과상 모델에서 열감응성 유착방지제(Poloxamer/Alginate/CaCl2 Mixture)의 효과," *대한외과학회지*, **71**, 280-287 (2006).
  37. S. Y. Kim, "Research trends on polymeric hydrogels for tissue engineering applications," *Tissue Eng. Regen. Med.*, **5**, 14-25 (2008).
  38. S. K. Hahn, J. K. Park, T. Tomimatsu, and T. Shimoboji, "Synthesis and degradation test of hyaluronic acid hydrogels," *Int. J. Biol. Macromol.*, **40**, 374-380 (2007).
  39. A. Maleki, A. L. Kjøniksen, and B. Nyström, "Characterization of the chemical degradation of hyaluronic acid during chemical gelation in the presence of different cross-linker agents," *Carbohydr. Res.*, **342**, 2776-2792 (2007).
  40. O. Jeon, S. J. Song, K. Lee, M. H. Park, S. -H. Lee, S. K. Hahn, S. Kim, and B. -S. Kim "Mechanical properties and degradation behaviors of hyaluronic acid hydrogels cross-linked at various cross-linking densities," *Carbohydr. Polym.*, **70**, 251-257 (2007).
  41. O. P. Varghese, W. Sun, J. Hilborn, and D. A. Ossipov, "In situ cross-linkable high molecular weight hyaluronan-bisphosphonate conjugate for localized delivery and cell-specific targeting: a hydrogel linked prodrug approach," *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 8781-8783 (2009).
  42. E. J. Oh, K. Park, K. S. Kim, J. Kim, J. A. Yang, J. H. Kong, M. Y. Lee, A. S. Hoffman, and S. K. Hahn, "Target specific and long-acting delivery of protein, peptide, and nucleotide therapeutics using hyaluronic acid derivatives," *J. Control. Release*, **141**, 2-12 (2010).
  43. Y. Yeo, C. B. Highley, E. Bellas, T. Ito, R. Marini, R. Langer, and D.S. Kohane, "In situ cross-linkable hyaluronic acid hydrogels prevent post-operative abdominal adhesions in a rabbit model," *Biomaterials*, **27**, 4698-4705 (2006).
  44. T. Ito, Y. Yeo, C. B. Highley, E. Bellas, C. A. Benitez, and D. S. Kohane, "The prevention of peritoneal adhesions by in situ cross-linking hydrogels of hyaluronic acid and cellulose derivatives," *Biomaterials*, **28**, 975-983 (2007).
  45. T. Ito, Y. Yeo, C. B. Highley, E. Bellas, and D. S. Kohane, "Dextran-based in situ cross-linked injectable hydrogels to prevent peritoneal adhesions," *Biomaterials*, **28**, 3418-3426 (2007).
  46. C. A. Falabella, M. M. Melendez, L. Weng, and W. Chen, "Novel macromolecular crosslinking hydrogel to reduce intra-abdominal adhesions," *J. Surg. Res.*, **159**, 772-778 (2010).