

미노클린 침부제의 구강점막 독성 및 치은조직내에서의 생분해에 관한 연구

전북대학교 생체안전성 연구소¹

전북대학교 치과대학 치주과학교실²

한국화학연구소 안전성센터³

임병무¹ · 김형섭² · 한상섭³ · 이호일¹ · 채현석¹

I. 서 론

치은조직의 외과적 손상 후 치유와 치주질환의 치료에 있어서 미생물의 오염방지와 증식억제가 가장 중요하게 다루어져야 될 임상적 대응방법이라고 생각된다. 일반적으로 이러한 치료목적을 위해서 투여되는 약제들의 투약방법에는 전신적투여, 구강양치와 같은 항생제의 국소도포 및 치주낭 세척등의 방법이 가장 보편적으로 사용되어 왔지만 여러가지 단점과 부작용들이 뒤따르고 있는 실정이다¹⁻⁴⁾. 그런데 최근에 이르러 방출조절성 제제인 Cellulose acetate hollow fiber, dialysis tubing, acrylic strip, ethylene vinylacetate, collagen, polycaprolactone, surgicel, collacote 등을 이용하는 국소약물 송달법(local drug delivery system)을 응용하면, 항생제와 같은 치료약제의 최소용량으로도 비교적 장기간에 걸쳐 최대의 치료효과를 국소부위에서 얻게 된다는 많은 연구보고가 발표되었다⁵⁻⁹⁾.

이에 본연구에서는 국내에서 처음으로 (주)동국제약에 의해서 치과 임상치료용 국소약물 송달제로 개발한 미노클린 침부제를 치은조직에 영구적으로 매몰하였을때에 구강 점막조직에 대한 독성유무와 치은조직내에서의 생분해 과정을 규명하기 위해서 국립보건 안전 연구원 고시 제94-3호 “의약품등의 독성시험기준”⁹⁾에 따라서 동물실험을 실시하였기에 그 결과를

보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 시험물질

(주)동국제약이 개발한 항생제 국소약물 송달제제인 미노클린 침부제는 생분해성 지방성 polyester족의 하나인 polycaprolactone에 반합성 tetracycline인 염산 minocycline을 30% (개당 1.4mg) 함유되게한 고분자 합성재료, 모양은 네모서리가 둥글고 중앙부위가 잘룩한 직사각형 (5.5mm×2.5mm)의 담황색 film(두께 : 0.3 mm)이다.

2. 실험동물 및 실험군 구성

춘강양토장에서 생후 3개월령의 암·수 가토 (New Zealand White) 60수를 공급받아 약 1주일간 실험실에서 순화시키면서 전신건강상태를 관찰하여 비교적 건강한 것만을 실험에 제공하였다. 실험동물의 체중은 1.3~1.5kg으로 개체식별은 피모색소로 마킹하였고 토끼용 철재케이지(60×43×44cm)당 2두씩 수용하였다. 온습도 범위는 각각 23±3℃, 상대습도 55±10℃이었으며, 환기회수는 10~12회/hr, 조명시간(07:00점등~19:00소등), 조도는 150~300Lux로 조절하였다. 사료는 고품사료(해표사료)를 자유섭취시켰으며, 음수 역시 상수도수를 자유급여케 하였다. 실험군은 무

처치 음성대조군(C)과 약물처치후 7일 회생군(T1), 90일 회생군(T2), 110일 회생군(T3), 130일 회생군(T4), 150일 회생군(T5)의 6개 군으로 나누어, 무작위로 대조군에는 암·수 각각 6마리씩을, 5개 처리군에는 암·수 각각 3마리씩을 배치하였다.

3. 실험물체의 투여

투여경로 및 방법은 사람에서의 임상 적용 경로와 가장 유사한 접근을 위해서 각 약물처리군 동물들은 국소마취(procaine)후 예리한 외과용 메스로 하악의 구치 협측 치은부위를 깊이와 넓이가 5×7mm되게 절개 하였으며, 또한 선천적으로 견치와 소구치가 없어 비교적 넓은 치은부가 있는 반대측 하악부에 동일한 크기의 절개를 하여 College tweezers로 미노클린 침부제 1장씩을 각각 삽입하였다.

4. 실험항목 및 방법

전 실험 동물에 대하여 1주일에 1회씩 체중을 측정하였으며 역시 매주마다 사육케이지 별로 1일간의 사료섭취량과 음수량을 측정하여 측정일의 1마리당 평균사료 및 음수량(g, ml/animal/day)을 계산하였다. 모든 실험군은 전 실험기간 동안 매일 1회 이상 일반증상 및 사망 유무를 관찰하였으며, 사망 동물과 빈사동물은 부검하여 검사하였다. 7일군(T1)과 150일군(T5) 및 대조군은 예정된 날짜의 도살직전에 각 동물별로 이정맥에서 채혈하여 혈액자동분석기와 수작업으로 일반 혈액검사치와 혈액화학치를 측정하였다. 투약후 각 실험군별로 계획도살 일정에 따라 해당 동물을 회생시켜 미노클린 침부제 매몰부위를 확대경하에서 관찰한 후, 점막과 심부조직을 해당부위의 치아와 하악끝까지를 포함시켜 절단하여 10% buffered formalin에 고정하여(일부조직은 탈회처리) 일반 조직표본 제작법에 따라 연속적 절단표본을 만들어 Hematoxylin과 Eosin염색을 하여 염증 반응, 치유기전, 세포성변화, 조직배열상을 경시적으로 광학현미경으로 관찰하여 실험물질이 구강점막과 치은 심부조직에 미치는 영향과 생분해 기전을 병리조직학적으로 검색하였다.

5. 자료의 통계처리

대조군과 투여군간의 유의성을 검정하기 위해서 Dunnett's t-test를 5% 유의수준에서 실시하였다.

III. 연구결과

1. 일반증상 및 폐사율

본 약제처리를 위해 국소마취와 외과적 절개창을 시술한 당일에는 약물처리군 동물들이 다소 침울해 보였으나 그후 전 실험기간동안 전혀 다른 임상증상을 발견하지 못하였다. 실험 일개월경에 대조군 동물 1수와 약물처리군 2수(T2, 4)가 빈사상태를 보여 발견 즉시 회생시켜 검안하였던바 고창증과 소화불량 소견을 관찰할 수 있었다.

2. 체중

실험 제1일에 암 수 대조군의 평균체중은 1,405gm±81.3, 약물처리군은 1,436gm±92.5 이었는데 실험기간의 경과에 따라 동일 수준의 증가추세를 보였으며, 마지막 실험일인 150일에는 대조군과 약물처리군의 평균 체중이 각각 2,413gm±75.4와 2,514gm±85.6으로 양군사이에 유의성 있는 차이를 보이지 않았다.

3. 사료섭취량

사료 섭취량에 있어서 전 실험기간동안 암·수 대조군과 약물처리군 동물간에 유의차를 보이지 않았다.

4. 음수 소비량

음수 소비량에 있어서도 암·수 대조군과 약물 처리군, 동물 사이에 유의차를 나타내지 않았다.

5. 혈액학적 검사

실험후 제7일에 대조군의 총 백혈구수는 6.06±1.65였는데 약물처리군(T1)은 8.10±2.60으로 약물처리군이 대조군보다 유의성있는 증가치를 보였다. 또한 AST(SGOT)에 있어서도 약물처리군이 26.17±8.25으로 대조군 16.05±

3.39보다 유의한 증가치를 나타내었다. 그러나 다른 혈액치에 있어서는 대조군과 약물처리군 사이에 처리후 제7일과 150일에 관찰하였던 바 유의성 있는 차이를 관찰하지 못하였다(Table I).

6. 병리해부학적 소견

약물처리후 제7일(T1)에 희생시킨 해부검사에서 전신 어느 장기에서도 병소를 발견하지 못하였다. 치은부에 매몰시킨 미노클린첨부제는 황갈색을 보였으며, 외과적 절개창상부 주위와 미노클린첨부제 주위에서는 흑적색으로 변색된 출혈반점이 개체마다 크기가 다양하게 분포되어 있었다. 일반적으로 외과적인 절개창 부위는 외전상 거의 유흘상태를 유지했으며 화농이나 급성염증성 삼출물이 발견되지 않았

다. 실험 제30일경에 빈사상태를 보여 검안한 3수의 토끼해부검사에서 이상병변이 발견되지 않았으며 회황색의 미노클린첨부제 주위에서도 염증병소나 이상병변을 발견치 못하였다. 미노클린첨부제 처리후 제90일(T2)에 희생시킨 동물들의 전신해부검사에서 전혀 특이한 소견이나 병소를 발견하지 못하였다. 치은부에 매몰된 미노클린첨부제는 회흑색을 보였는데 이것을 피포하는 두꺼운 섬유막의 형성이나 이상병변이 전혀 발견되지 않았으며 주위 구강점막에서도 병변이 발견되지 않았다. 또한 외과적인 절개창연의 어느 부위에서도 반흔성 결절을 발견하지 못하였다. 약물처리후 제110일(T3)과 130일(T4)에 희생시킨 동물에서도 전신장기나 치은부 해당조직에서 이상병소를 발견치 못하였으며 미노클린첨부제는 다소 취

Table I. Hematologic Variables of Rabbits Following Implantation of Minocline Strip

Days after Treatment Item(unit)/Group	7		150	
	C	T1	C	T5
RBC($\times 10^6$ /ul)	5.91 \pm 1.33	6.06 \pm 0.88	5.88 \pm 2.34	5.97 \pm 1.21
WBC($\times 10^3$ /ul)	6.06 \pm 1.65	8.10 \pm 2.60*	6.23 \pm 2.61	6.43 \pm 1.92
Hb(g/dl)	13.66 \pm 2.58	13.52 \pm 2.16	13.24 \pm 2.75	13.93 \pm 1.63
PCV (%)	39.78 \pm 6.04	39.02 \pm 6.15	40.12 \pm 0.45	39.59 \pm 2.41
MCV(fl)	58.20 \pm 16.09	61.62 \pm 11.90	59.30 \pm 15.24	61.89 \pm 10.32
MCH(pg)	23.36 \pm 1.38	22.30 \pm 0.79	25.34 \pm 1.45	24.57 \pm 0.85
MCHC(g/dl)	34.26 \pm 0.76	33.92 \pm 0.33	32.69 \pm 0.34	33.63 \pm 0.78
ALK Phos(Iu/l)	183.8 \pm 13.8	163.5 \pm 10.7	184.5 \pm 10.2	186.1 \pm 0.95
Total Bile(mg/dl)	0.22 \pm 0.13	0.22 \pm 0.12	0.22 \pm 0.11	0.22 \pm 0.15
ALT(SGPT)(Iu/l)	30.80 \pm 7.69	35.50 \pm 11.93	32.45 \pm 8.56	36.50 \pm 10.45
AST(SGOT)(Iu/l)	16.05 \pm 3.39	26.17 \pm 8.25*	18.98 \pm 4.50	20.10 \pm 6.20
T. Protein(g/dl)	5.86 \pm 0.34	6.13 \pm 0.34	6.45 \pm 0.56	6.12 \pm 0.23
Albumin(g/dl)	4.42 \pm 0.33	4.18 \pm 0.34	4.30 \pm 0.25	4.25 \pm 0.40
Cholesterol(mg/dl)	24.80 \pm 3.42	28.05 \pm 5.29	25.004 \pm 4.50	24.50 \pm 3.45
Triglyceride(mg/dl)	58.28 \pm 19.71	62.13 \pm 17.05	58.30 \pm 15.54	69.00 \pm 10.45
BUN(mg/dl)	27.60 \pm 3.78	24.67 \pm 5.41	25.30 \pm 4.50	25.45 \pm 5.00
Creatinine(mg/dl)	1.22 \pm 0.13	1.05 \pm 0.23	1.20 \pm 0.20	1.15 \pm 0.15
Glucose(mg/dl)	135.80 \pm 8.79	126.83 \pm 23.34	133.20 \pm 9.05	130.67 \pm 14.45

Data are expressed as mean \pm SD.

*Significantly different from control group($p < 0.05$).

약한 흑갈색으로 그 크기가 전 예들보다 현저하게 작아진 양상으로, 침부제 주위나 점막내에서 어떠한 병변도 발견하지 못하였다. 약물처리후 제150일(T5)에 희생시킨 동물들의 전신장기와 미노클린 침부제를 매몰시킨 치은부조직 및 구강점막에서 어떠한 이상 병변도 발견되지 않았으며, 침부제의 크기는 현저하게 감소되거나 거의 소실된 상태를 나타내었다.

7. 병리조직학적 소견

미노클린침부제 처리후 제7일군의 치은부절개창내에는 흑청색의 미노클린침부제가 불규칙한 파편상으로 들어있었다. 절개창상 주위조직은 고도의 수종상으로 도처에서 소출혈반과 근섬유의 변성괴사가 관찰되었는데, 각종 염증세포의 집중적인 침윤상태나 기타 염증반응 혹은 화농성병소를 발견하지 못하였다(Fig. 1, 2). 그러나 절개창상연부와 미노클린침부제 주위에서는 섬유아세포증식이 진행되고 있었다. 실험 제30일경에 폐사 검안했던 동물들에서는 절개창내에 있는 미노클린침부제가 섬유아세포로 보다 두껍게 피포되었으며 전예에서 보였던 출혈이나 수종이 퇴조되었으며 염증성 반응소견 역시 전혀 발견되지 않았다. 실험 제90일에 희생시킨 동물들의 절개창내 미노클린침부제는 더욱 작은 파편상으로 그 색조가 황갈색으로 퇴조되었으며 이를 피포하고 있는 결합조직성 피막은 성숙된 섬유아세포로 구성되었다. 한편 이들 치은부내 근육층과 점막하직 및 점막층은 정상적인 조직 배열상을 이루고 있었으며, 만성 염증성 반응은 발견하지 못하였다(Fig. 3). 실험 제110일 예에서도 전예와 유사한 소견으로 전혀 이상 병변이나 염증성 반응을 발견하지 못했는데 매몰되어있는 미노클린침부제는 더욱 퇴축되었으며, 주위의 입파관내에 미노클린 침부제양 물질들이 유입되어 있음이 관찰되었다(Fig. 4).

실험 제130일예와 150일예에서는 미노클린침부제가 더욱 퇴축되고 달감색 미세 파편상으로 남아있었으며 이를 피포했던 결합조직성 피막 역시 더욱 비박해졌는데, 미노클린 침부제가 퇴축 소실되는 과정은 개체마다 상이하여

130일에 완전 소실되는 예도 있었으며 150일까지도 일부부이 잔존하는 개체도 있었다(Fig. 5). 한편 점막상피와 점막고유층 및 하직 그리고 심부 근조직의 조직배열상이나 세포 구성등에 있어서 특이한 소견이나 변화를 발견하지 못하였다(Fig. 6).

IV. 총괄 및 고찰

반합성 tetracycline인 minocycline은 지방용해성이 크고 혈장 반감기가 비교적 길며 노배출이 적고 치은열구내에는 혈장보다 5배나 높은 농도를 보이면서 치주병원성 세균에 대해 항균효과를 보이는 것으로 보고하였는데¹⁰⁻¹², 김등(1990)¹³도 구강내의 혐기성세균의 성장억제효과를 관찰 보고하였다. 한편 김등(1991, 1993)^{14, 15}과 김등(1990, 1991)^{16, 17}은 이러한 송달제가 치주염환자의 임상실험에서 분포 세균종별로 감수성에 차이가 있음을 보고하였고, Somerman등(1988)¹⁸은 치주조직내에서 Collagen 용해활동을 저지시키는 능력이 있다고 보고한 바 있다. 그런데 김등(1990)⁸의 연구보고에 의하면 30% Minocycline을 함유한 polycaprolactone film 30mg에서 유리되는 minocycline은 7일후에도 시간당 4~8 μ g/ml농도를 유지한다고 하였으며, 농도는 Goodson등(1985)⁹이 보고한 치주병원성세균에 대한 항세균활성농도인 4 μ g/ml보다 높은 농도를 유지함으로써, 치주병치료 효과와 치은부 상처치유를 위해 필요한 tetracycline제의 지속성 약제효과를 기대할 수 있다고 생각된다.

본 실험약제의 부형제인 Polycaprolactone은 비흡수성의 생분해성이 있는 지방성의 Polyester족의 하나로 알려져 있으며¹⁹ 국소약물 송달제, 보철물, 봉합사에도 사용되어 왔다. 그러나 minocycline을 혼합시킨 polycaprolactone제제인 본 미노클린침부제를 치주염 치료를 목적으로 혹은 구강외과적인 수술후에 제균 또는 살균적인 목적이나 오염방지 목적으로 편의성을 감안하여 치은부 심부조직에 영구적으로 매몰시켰을때, 국소조직에 미치는 독성 작용이나 염증반응 유무를 병리학적으로 규명

V. 결 론

하는 것과 이물질이 생체내에서 어떻게 변화 처리되는지를 경시적으로 관찰하는 것은 임상 의학적인 면에서 의의가 큰 것으로 생각된다.

전실험기간 동안 대조군과 약물처리군 사이에 증상이나 체중, 사료 및 음수 소비량 그리고 혈액소견에 있어서 유의한 차이나 특이한 변화를 발견하지 못하였다. 그러나 실험 제7일 예에서는 약물처리군의 백혈구 총수가 상승되었는데 이는 외과적 절개창으로 인하여 형성된 조직손상과 비록 국소성염증소견은 없었지만 일부 창상성 감염이 골수의 조혈조직으로부터 백혈구가 신속하게 순환혈액중으로 이행하게 한 결과로 추정된다. 또한 AST(SGOT)의 상승을 보였는데 이 또한 절개창시술시 근섬유를 포함하는 국소조직 손상과 국소출혈의 결과에 기인한 것으로 생각된다. 그럼에도 불구하고 전실험기간에 걸쳐 외과적으로 형성된 절개창 주위나 본약제 매몰부주위 혹은 구강점막에서 염증반응이나 이상병소 형성을 전혀 관찰하지 못하였으며, 미노클린첨부제는 얇은 섬유성 피막으로 피포되어 있으며, 조직구조 배열과 세포 구성성분에 이르기까지 전혀 정상적인 상태를 유지하고 있는 것을 볼때 이 물질은 150일간 치은부 심부조직에 매몰되어 있을지라도 전혀 무해함을 보여주는 결과라고 생각된다.

또한 본 미노클린 첨부제는 치은부 조직내에서 150일간 매몰되어 있는 동안 색조의 퇴조와 함께 구조물의 미세과립화로 점점 크기가 감소되었는데, 130일부터는 완전 소실되거나 과립상의 흔적으로 남게 되는 등 개체별로 정도의 차이가 나타났다. 또한 이 약제 주위조직내에서 이물성 거대세포나 allergy성 호산구의 침윤이 전혀 발견되지 않았으며, 대식세포에 의한 탐식상태도 관찰되지 않은 채, 제110일 예부터 주위 림파관강내에 미노클린 첨부제와 유사한 염색성 과립물질이 출현하는 것으로 보아 polycaprolactone 물질은 조직내에서 완전히 생분해 용해되어서 혈관이나 임파관으로 흡수제거 되는 것으로 사료된다. 그러나 이의 최종분해산물이 간장에서 처리되는지 혹은 신장을 통해서 체외로 배설되는지에 대해서는 앞으로 더욱더 연구를 해야 할 것으로 생각된다.

구강조직의 손상과 치주질환의 치료를 목적으로 개발된 국소약물 송달체인 미노클린 첨부제를 치은조직내에 영구히 매몰시켰을 때 구강점막에 미치는 국소독성과 이물질의 생분해성을 조사하기 위해서 동물실험을 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 미노클린 첨부제 적용후 150일간의 전 실험기간 동안 실험동물의 증상, 체중, 사료 및 물 섭취량 그리고 일반혈액 소견에 있어서 대조군과 차이점을 발견하지 못하였으나, 실험 제7일에 약물처리군(T1)의 총 백혈구수와 AST(SGOT)치가 유의한 증가를 보였다.
2. 미노클린 첨부제를 투여후 제7일예에서만 절개창주위 조직내에 출혈과 수종 및 근섬유 변성 과사가 관찰되었을 뿐 전 실험기간을 통하여 국소성 염증반응이나 병소를 발견하지 못하였다.
3. 미노클린 첨부제는 얇은 결합조직성막으로 피포되었는데 실험 제110일예 부터는 주위 임파관강내에도 미노클린양물질이 출현하였다. 미노클린첨부제의 구조와 색조는 실험기간 경과에 따라 점차 퇴조되어 130일 예부터는 미세한 과립상으로 잔존하거나 소실되었는데 그 정도는 개체에 따라 각각 다르게 나타나는 경향이였다.

그러므로 미노클린 첨부제는 가토의 치은조직내에 영구히 매몰시켰을 경우 주위조직에 염증작용이나 유해작용이 없이 생분해 되는 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Walker, C. B., Gordon, J. M., Cornwall, H. A. : Gingival crevicular fluid levels of Clindamycin with its minimal inhibitory concentration for periodontal bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother*, 19 : 867, 1981.
2. Listgarten, M. A., Lindhe J. Hellden L. : Effect of tetracycline and or scaling on

- human periodontal disease-clinical, micro-biological and histological observation J. Clin. periodontol, 5 : 246, 1978.
3. Genco, R. J. : Antibiotics in the therapy of human periodontal disease. J. Periodontol., 52 : 545, 1981.
 4. Soh, L. L., Newman, H. N., Strahan, J. D. : Effects of subgingival chlorhexidine irrigation on periodontal inflammation. J. Clin. periodontol., 9 : 66, 1982.
 5. Goodson, J. M., Haffajee, A. Socrasky, S. S. : Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. J. Clin periodontol., 6 : 83, 1979.
 6. Minabe, M., Uematsu, A., Mishijimam K. et al : Application of a local drug delivery system to preparations with immobilized Tetracycline. J. periodonto, 60 : 113, 1989.
 7. Minabe, M, Takeuchi, K., Tommoatsu, E. et al : Clinical effect of local application of Collagen film-immobilized tetracycline. J. Clin. periodontol., 16 : 291, 1989.
 8. 김동균, 김수연, 정서영, 정종평, 손성희 : 국소약물송달에 의한 치주질환 치료제 개발에 관한 연구. 대한치과 의사협회지, 28 (3) : 279, 1990.
 9. 국립보건안전연구원 : 국립보건안전연구원 고시 제94-3호 "의약품등의 독성시험기준", 1994.
 10. Ciancio, S. G. Mather, M. L., McMuller J. A. : An evaluation of minocycline in patients with periodontal disease. J. Periodontol., 51 : 531, 1980.
 11. Baker pJ., Evans, R. T., Sltots, J. Genco, R. J. : Susceptibility of human oral anaerobic bacteria to antibiotics suitable for topical use. J. Clin. periodontol., 12 : 201, 1985.
 12. Zylar, L. J., Jordan, H. V. : Development of a selective medium for detection and enumeration of Actinomces viscosus and Actinomyces naeslundii in dental plaque. J. Clin. Microbiol., 15 : 252, 1982.
 13. 김강주, 김동균, 김형욱, 정서영, 정종평 : 30% Minocline을 함유한 Polycaprolacton film의 생체내 방출역학에 관한 연구. 대한치주과학회지, 20(1) : 28, 1990.
 14. 김영옥, 신형식 : 치주염 환자에 있어서 방출조정설 제제를 이용한 치료에 관한 연구, 대한치주과학회지, 21 : 41, 1991.
 15. 박귀운, 김영고, 신형직 : 급속진행형 치주염에서 국소약물 송달제의 효과에 관한 연구, 대한치주과학회지, 23(3) : 411, 1993.
 16. 김진홍, 조규성, 채중규, 김종관 : 테트라 사이클린 함유 slow release system이 진행된 치주질환에 미치는 효과에 대한 임상 및 암시야 현미경적 연구, 대한치주과학회지, 20(1) : 53, 1990.
 17. Kim, W. K., Chung, C. P., Choi, S. M. : Clinical and microbiological effects of minocycline-loaded polycarolactone film on adult periodontitis. 대한치주과학회지, 21 (2) : 194, 1991.
 18. Somerman, M. J., Foster, R. A., Vorsteg, G. et al : Effects of minocycline on fibroblast attachment and spreading J. periodontol. Res., 23 : 154, 1988.
 19. Woodward, S. C., Brewer, P. S., Mostamed, F. : The intracellular degeneration of poly E-caprolactone. J. Biomed. Mat. Res., 19 : 437, 1985.

Fig. 1. Early lesion of gingiva incision, 7 days after treatment with an Minocline Strip. Note injured tissue debris(arrow) adjacent to an "uninvolved" alveolar bone(A), periodontal membrane(P), and tooth(T). Decalcified section. H&E \times 40.

Fig. 2. Early changes appear as interstitial hemorrhage and severe edema without inflammatory reaction among mostly intact muscle fibers(M) and peripheral nerves(P) of gingiva, 7 days after the treatment. H&E \times 100.

Fig. 3. 70 days after the treatment. Note absence of inflammatory cell infiltration throughout normal adipose(A) and loose connective tissue(L) near thick stained Minocline Strip(M). H&E \times 100.

Fig. 4. 110 days after the treatment. Fine granular particles which look like Minocline Strip are shown in the nearby lymphatics(arrow) without any inflammatory reaction. H&E \times 400.

논문사진부도 ②

Fig. 5. 130 days after the treatment. Note the very thin encapsulation(E) and scanty finely granular appearance of Minocline Strip(M) without post wound complication. H&E $\times 100$.

Fig. 6. 150 days after the treatment. Intact stratified squamous epithelia(E), Submucosa(S), and muscle bundles(M) show normal pattern of gingival tissue near underlying diminished Minocline Strip. H&E $\times 40$.

STUDIES ON THE TOXICITY AND BIODEGRADATION OF MINOCLINE STRIP IMPLANTED IN GINGIVA

Byung-Moo Rim¹, Hyung-Seop Kim², Sang-Sup Han³,
Ho-Il Lee¹, Hyun-Sok Chae¹

Bio-Safety Research Institute, Chonbuk National University¹

Dept. of Periodontology, College of Dentistry, Chonbuk National University²

Toxicology Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology³

Minocline Strip(MS), a local drug delivery developed as a controlling means for microorganisms in gingival wound and periodontitis, was implanted in the gingiva of experimental animals. The toxic effects and biodegradation of MS were studied in respect to pathological changes induced in gingival tissue.

The experimental animals treated with MS had not showed significant difference in symptom, body weights, feed and water intake, and blood analysis throughout 150 days of experimental period, but revealed significantly increased values of total WBC counts and AST (SGOT) on the 7th day, compared with controls. The treated animals revealed petechial hemorrhage and severe edema accompanying degeneration and necrosis of damaged muscle fibers around the surgical wound, but no local inflammatory reaction and concerned lesions were found.

The implanted MS became encapsulated by thin connective tissue, and its size and color diminished gradually according to the experimental term. The MS-like material appeared in the nearby lymphatics on the 110th day. The implated MS remained as fine granular particles or disappeared on the 130th day, and the decrease of its volume and density were variable depending on each individual.

These results indicate that long-term implantation of MS may not produce inflammation or toxic effects, and eventually lead to complete biodegradation.