

의료용 화학 접착제의 연구 동향

Recent Development of Chemical Adhesives for Medical Applications

이유한 | Yuhan Lee

Department of Medicine, Renal Division, Brigham and Women's Hospital,
Harvard Medical School, Cambridge, MA 02139
E-mail: ylee21@partners.org

1. 서론

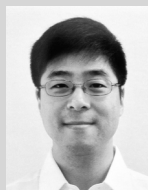
의료용 조직 접착제는 상처 봉합에 매우 편리하고 유용한 방법이다. 상처 부위에 적용이 간편하고, 봉합사나 스테이플러와 비교하여 이차적인 상처가 적고, 통증이 적으며, 봉합사 등의 제거가 필요하지 않고, 외관상으로도 눈에 띄지 않아 상처 봉합에 많이 사용된다. 이상적인 조직 접착제는 1) 접착제와 분해 물질이 생체적합하고 생체 내에서 분해가 되어야 하고, 2) 독성이 없어야 하고 알러지 반응을 일으키지 않아야 하고, 3) 다양한 용도를 위해 접착 시간이 조절 가능해야 하며, 4) 응고된 접착제의 강도가 용도에 적합하여야 하고, 5) 사용 전 준비 시간이 매우 짧아서 수술 시 바로 사용 가능하여야 하고, 6) 팽윤 지수가 낮아야 하고, 7) 보관 시 안정해야 하고, 8) 분해 시간이 조절 가능하고, 9) 수술 시 육안으로 식별 가능해야 하고, 10) 특수한 장비나 추가적인 화학물이 필요 없어야 한다. 그러나 현재 시판되고 있거나 개발 중인 조직 접착제는 각각의 단점이 있어서 제한된 용도에만 사용이 가능하다.

손상된 조직을 외과적으로 재접합하는 것은 조직의 구조와 기능을 복구하는 데 필수적이다. 오랜 기간 동안 봉합사, 스테이플러, 와이어 등 기계적 접합재를 이 용도로 사용해왔다. 접합재의 조건은 조직을 최대한 가깝게 접합하여 빠른 치유를 돕고 체액 유출을 방지하는 동시에 조직에서의 인장 하중을 견딜 수 있어야 한다. 기계적 접합재들이 수술 시 많이 사용되어 왔지만 동시에 여러 가지 단점을 가지고 있다. 봉합사는 적용 부위와 주변 조직에 외상을 일으킬 수 있을 뿐만 아니라, 폐, 간, 이자, 신장 등 응집력이 약한 조직이나 혈관 등 강한 압력이 있는 조직에 사용될 시, 혈액, 체액, 공기 등의 유출을 막기 힘들다. 또한 접근성이 떨어지는 조직 부위에 적용 시 정확도가 매우 떨어진다는 단점이 있다. 이에 따라서 조직 접착제가 봉합사와 스테이플러를 대체할 수 있는 물질로 많은 연구 개발이 이루어지고 있다. 특히, 지혈 효과, 공기 유출 방지 효과가 뛰어나고, 의사가 바늘에 노출될 위험이 없이 수술을 집도할 수 있고, 수술 후에 제거가 용이하며, 수술 시간 단축, 편의성, 출혈 감소, 감염 등 부작용 감소 등의 장점이 있어서 조직 접착제가 널리 연구되고 있다.¹⁻³

조직 접착제는 넓은 의미로 조직 내에서 중합되어 조직과 조직 또는 조직과 비조직(인공 삽입물) 표면을 접착시켜줄 수 있는 물질을 통칭한다. 최근 30년간 다양한 물질을 이용한 조직 접착제가 개발되었다. 일반적으로 접착제(adhesive)와 밀폐제(sealant)를 통칭하여 조직 접착제라고 부르는데, 이 때 접착제는 두 개의 표면을 붙이는 물질을 의미하고 밀폐제는 조직 표면 위에 중합하여 표면을 보호하는 역할을 하는 물질을 의미한다.³⁻⁵

현재 상용화된 몇 종류의 접착제가 있는데, 이들을 원재료에 따라 자연물 접착제(natural adhesive), 합성 접

Author



이유한

2000-2004 KAIST 생명과학과 (학사)
2004-2006 KAIST 생명과학과 (석사)
2006-2010 KAIST 생명과학과 (박사)
2010-2011 KAIST 생명과학과 (Post-Doc.)
2011-현재 Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School (Post-Doc.)

표 1. 현재 상용화 또는 개발 중인 의료용 화학 접착제 제품

화학적 분류	세부 분류	제품
시아노아크릴레이트 (Cyanoacrylate)	n-butyl cyanoacrylate	Histoacryl (B. Braun Melsungen AG, Tuttlingen, Germany), Indermil (Sherwood-Davis & Geck, St Louis, MO, USA), SkinLink (Smith & Nephew, Sydney, NSW, Australia), Glubran (GEM S.r.l., Viareggio, Italy)
	2-octyl cyanoacrylate	Dermabond (Ethicon, Somerville, NJ, USA), SurgiSeal (Adhezion Biomedical, Hudson, VA, USA)
	others	LIQUIBAND (Advanced Medical Solutions, Plymouth, UK, mixture of n-butyl and 2-octyl cyanoacrylate), Glubran 2 (GEM S.r.l., Viareggio, Italy), Ethicon Omnex (Ethicon, Somerville, NJ, USA, mixture of 2-octyl and butyl lactoyl cyanoacrylate)
피브린 글루 (Fibrin glue)		Tisseel (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL, USA), Hemaseel (Hemacure, Sarasota, FL, USA), Evicel (Ethicon, Somerville, NJ, USA, human fibrin), Greenplasty (Green Cross Corporation, Seoul, Korea)
단백질 글루 (Protein-based glue)	Albumin/glutaraldehyde	BioGlue Surgical Adhesive (CryoLife, Kennesaw, GA, USA)
폴리에틸렌글리콜 글루 (Poly ethylene glycol glue)		CoSeal (Angiotech Pharmaceuticals, Vancouver, BC, Canada), FocalSeal (Genzyme Biosurgery, Cambridge, MA, USA)
폴리우레탄 계 글루 (Polyurethane glue)		TissuGlu, Syllys (CoheraMedical, Pittsburg, PA, USA)
메틸리딘 말로닉 산 (Methylidene malonate)		BondEase (OptMed, New York, NY, USA)

착제(synthetic adhesive), 반합성 접착제(semi-synthetic adhesive) 세 가지 종류로 구분한다.

자연물 조직 접착제의 대표적인 예는 피브린 글루, 콜라겐 접착제 등이 있는데, 몇 가지 용도에 매우 효과적이거나, 자가 조직 물질로 이루어져 있어서 가격이 비싸고 공급량이 한정돼 있다. 피브린 글루는 비교적 약한 인장강도와 접착 강도를 보이며, 시술 전에 사전 준비과정이 필요하다는 단점이 있다. 피브린 글루는 트롬빈(thrombin)과 피브리노겐(fibrinogen)으로 이루어져 있는데, 인간 혈액에서 추출하기 때문에 정확한 스크리닝이 이루어지지 않으면 인간 면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV), 간염(hepatitis) 등의 바이러스에 감염될 위험이 있다.^{1,6} 이와 같이 일반적으로 자연물 접착제는 가격이 비싸고, 종종 낮은 기계적 강도와 조직 접착력을 보이며, 대부분 단백질 추출물로 이루어져 있기 때문에 잠재적으로 면역 반응을 일으킬 위험이 있다.^{7,8}

반합성 및 합성 접착제도 최근 몇 십 년 간 활발히 상품으로 개발되어왔으며, 젤라틴-레졸시놀-포름알데하이드(gelatin-resorcinol-formaldehyde, GRF), 우레탄 프리폴리머(urethane prepolymer), 시안화아크릴레이트(cyanoacrylate) 등을 포함한다. 이 접착제들은 일반적으로 생체흡수가 잘 되지 않으며, 세포독성이 비교적 높으며(다시 말해, 생체 적합성이 낮으며), 수분이 많은 표면에 접착력이 낮다. 젤라틴-레졸시놀-포름알데하이드 접착제의 경우, 포름알데하이드, 방향성 다이아민(aromatic diamine) 등이 분해물질로 방출되어 만성 염증이나 암을 유발할 가능성이 있다.^{1,6} 비방향족 우레탄 프리폴리머는 비교적 높은 접착력을 가지나 가교 시간이 대체로 길어 짧은 시간 안에 접착력을 가지는 용도로는 사용하기 어렵다.⁹ 시안화아크릴레이트는 합성 접착제 중 가장 많이 제품으로 개발되었다. 이 접착제는 성형 외과 수술 시 피부에

봉합사를 사용하는 것을 대체할 수 있으나, 피부 이외의 용도로는 감염이나 조직 괴사를 유발할 수 있어서 대체로 사용하지 않는다.¹⁰⁻¹¹ 이와 같은 이유로, 합성 고분자는 일반적으로 내부조직 수술용으로는 적합하지 않고, 생화학적 반응으로 가교된 자연물 고분자가 이 용도로는 더 적합하다고 할 수 있다.

따라서 최근에는 다양한 용도에 사용할 수 있는 새로운 조직 접착제를 개발하는 것이 산업체와 연구계에서 큰 이슈가 되고 있다. 최근에는 홍합이나 모래집벌레(sandcastle worm) 등 생물체에서 분비하는 천연 접착제를 모사하는 신개념 접착제를 개발하는 연구가 세계적으로 진행되고 있다. 또한, 심장 내벽, 태아의 피부, 췌장 등 기존의 접착제를 적용하기 힘든 조직에 사용할 수 있는 접착제도 개발되고 있다. 또한, 나노입자를 이용하여 조직 표면 자체에 접착력을 유도하는 신개념 접착제도 개발되고 있다. 따라서 본고에서는 기존의 대표적인 접착제인 시안화아크릴레이트 접착제, 피브린 접착제를 소개하고, 현재 상품으로 개발 중인 접착제 중 조직과 조직 간의 접착이 가능한 우레탄 접착제를 소개하고, 학계에서 진행되고 있는 생체모방형 접착제, 나노입자형 접착제, 그리고 심장 내벽 치료를 위한 소수성(hydrophobic) 접착제 등을 소개하고자 한다(표 1).

2. 본론

2.1 상품화되었거나 상품 개발 중인 접착제

2.1.1 시안화아크릴레이트 접착제

시안화아크릴레이트는 1949년 Ardis에 의해 처음 발표되었으나 이 물질을 처음 접착제로 사용한 것은 1959년 Coover *et al.*가 처음 발표하였다.¹²⁻¹³ 시안화아크릴레이트는 초기에

는 가정용품, 자동차, 건설 등 용도의 순간 접착제로 개발되었고 1960년대에 상처 봉합용 접착제로 개발이 시작되었다.¹⁵ 액상의 시안화아크릴레이트 단분자는 반응성이 매우 높고 상온에서 촉매나 부가적인 열 또는 압력 없이 수 초 내로 고분자화된다. 전자 당김(electron-withdrawing)이 강한 나이트릴(nitrile) 때문에 아크릴레이트(acrylate) 작용기가 양극화(polarized)되어 물이나 아민 같은 약한 염기에도 친핵 공격(nucleophilic attack)이 가능하다. 물에 의해 활성화된 단분자는 음이온 중합으로 빠르게 반응한다. 반응성은 알킬 사슬(alkyl side chain)의 길이에 반비례한다. 접착제와 조직 간의 접착은 시안화아크릴레이트와 라이신(lysine)의 일차 아민(primary amine) 등 조직 표면 단백질의 작용기 사이의 반응에 의해서 이루어진다고 알려져 있다. 조직에 적용하였을 때 단분자가 조직 표면의 굴곡 사이로 흐르면서 기계적 접합(mechanical interlocking)을 이루어 더 강한 접착을 이루는 것도 강한 접착력을 설명하는 중요한 요소이다.

지금까지 여러 종류의 시안화아크릴레이트 단분자가 조직 접착용으로 개발되었다(그림 1).¹⁵ 접착제의 강도는 알킬 사슬의 길이에 의해 결정이 되는데 부틸 시안화아크릴레이트(butyl cyanoacrylate)와 같이 짧은 길이를 가지는 단분자들이 2-옥틸 시안화아크릴레이트(2-octyl cyanoacrylate) 등 긴 단분자들보다 더 강하게 고분자화되고, 반면에 긴 단분자들은 더 유연하고 절단 강도가 더 뛰어난 고분자를 형성한다.¹⁶⁻¹⁷

의료용으로 처음 사용된 시안화 아크릴레이트는 메틸-2-시안화 아크릴레이트(methyl-2-cyanoacrylate)와 에틸-2-시안화 아크릴레이트(ethyl-2-cyanoacrylate)로, 복부와 안과용 상처 봉합 용도로 개발되었다. 그러나 이 물질들의 고분자는 빠르게 분해되어 조직에 축적되어서 세포독성과 염증 반응을 일으켰다. 위 고분자들이 가수분해될 때 시안화아세트이트(cyanoacetate)와 포름알데하이드를 생성하는데 이 두 물질이 세포독성의 원인이다.^{16,18} 긴 알킬 사슬을 가지는 고분자의 분해물은 위 물질들보다 독성이 낮은데, 이는 긴 사슬에 의한 입체 장애(steric hindrance)와 높은 소수성 때문에

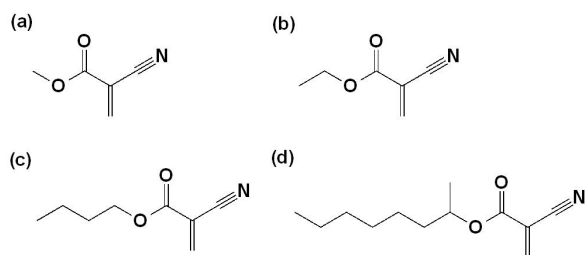


그림 1. 조직 접착제로 사용되는 시안화아크릴레이트의 화학 구조: (a) 메틸 시안화아크릴레이트(methyl-cyanoacrylate), (b) 에틸 시안화아크릴레이트(ethyl-cyanoacrylate), (c) n-부틸 시안화아크릴레이트(n-butyl cyanoacrylate), (d) 2-옥틸 시안화아크릴레이트(2-octyl cyanoacrylate).

분해 속도가 더 느리기 때문이다. 이 세포독성 때문에 메틸-그리고 에틸-시안화아크릴레이트 등 짧은 사슬의 의료용 사용은 금지되어있다.¹⁸⁻²⁰ 세포 독성 이외에도 시안화아크릴레이트는 낮은 기계적 강도를 가진다. 짧은 사슬의 에틸-시안화 아크릴레이트와 부틸-시안화 아크릴레이트는 깨지기 쉬운 고분자를 형성하는데 길이가 긴 상처에 적용했을 때 깨지는 문제가 있다. 또한, 2-옥틸 시안화아크릴레이트 사용 시 이물 반응(foreign body reaction)을 일으킨다는 보고도 있다.²¹

위 서술한 단점에도 불구하고, 시안화 아크릴레이트 조직 접착제는 1980년대 캐나다와 유럽을 중심으로 사용이 허가되어 시중에 판매되었다(표 1). 제품들은 모두 긴 알킬 사슬의 시안화아크릴레이트를 사용하였고, 봉합사를 사용하지 않는 상처 봉합과 수술 절개 봉합(closure of surgical incision)에 사용되었다. 1998년 미국 식품의약국(food and drug administration, FDA)에서 2-옥틸 시안화 아크릴레이트 제품인 Dermabond[®]를 피부 상처 봉합 용도로 처음으로 허가하였다. 이 물질의 고분자는 분해 속도가 매우 느려서, 고화 된 물질이 피부에서 벗겨나가는 7-10일 이내에 세포독성을 일으키는 분해물을 형성하지 않는다. N-부틸 시안화아크릴레이트 제품인 Indermil[®]과 위 Dermabond[®]는 세균 침투 방지 용으로도 허가되었다. N-부틸 시안화 아크릴레이트는 희석되지 않은 상태에서는 세포독성이 있지만, 세포 배양액에 10배로 희석 시 세포독성이 현저히 감소하여, 세포를 사용한 독성 실험에서 70% 이상의 생존 능력(viability)를 보였다.²² 시안화아크릴레이트와 봉합사의 상처 봉합력을 비교한 일부 연구에서는 미관, 봉합 터짐, 감염 방지 등에서 결정적인 차이가 없다는 연구 결과를 보였다.²³⁻²⁴ 또한, 시안화아크릴레이트는 콜라겐 재형성(collagen remodeling), 상처 치유(wound healing)를 방해하고 췌장암을 유발시키는 등 인체 내부 조직에는 사용하기 어렵다.

2.1.2 피브리 글루

피브린은 인간 혈액에 있는 단백질로 혈액 응고 반응의 핵심 물질이다. 1909년에 최초로 피브린의 지혈 기능과 이의 수술용 사용이 발표되었다.²⁵

혈액 응고는 조직과 혈관의 손상 시 일어나는데, 혈액 내의 혈소판이 외부 물질과 접촉할 때 외상이 생길 때 발생한다. 이 때 혈액 속의 X 인자(factor X)가 활성화되어 프로트롬빈 활성화제(prothrombin activator)의 형성을 돕는다. 이 프로트롬빈 활성화제는 트롬빈으로 변환되어 두 개의 피브리노겐 펩타이드 A와 B를 분리하여 피브린 단량체를 얻는다. 이 피브린 단량체는 자기 조립(self-assemble)하여 수소 결합을 통해 불안정한 피브린 고분자 응고체를 형성한다(그림 2). 이와 동시에 트롬빈은 XIII 인자(factor XIII)를 활성화하

여 피브린의 글루타민(glutamine)과 라이신(lysine) 아미노산 사이에 아마이드 결합(amide bond)를 형성하여 피브린 고분자 응고체를 가교시킨다. 이 때 피브린 고분자는 주변의 조직과도 가교된다. 이 반응시 칼슘 이온이 반드시 필요하다.²⁶⁻²⁷

최초의 피브린 글루는 1940년에 처음 개발되었는데, 인간 혈청에서 추출한 피브린을 신경 접착에 이용하였다. 그러나 접착제의 피브린 농도가 매우 낮아서 여러 가지 문제가 제기되었다. 1972년부터 유럽에서 최초의 제품이 상용화되었으며 미 식품의약국에서는 1998년 최초로 Tisseel[®] 피브린 글루를 허가하였다. Heamaseel APR, Crosseal[®] 등의 제품은 스프레이, 가루, 시트(sheet)의 형태로도 개발되었다.²⁸⁻³²

최근 피브린 글루는 위에 서술한 혈액 응고 기작의 후반부를 사용하는데, 이 접착제들은 트롬빈, 프로테아제(protase), 칼슘 이온, XIII 인자, 피브리노겐으로 구성되어있다. 또한, 새로 형성된 혈액 응고체가 피브린 분해제(fibrinolysis agent)에 의해 분해되기도 하는데, 이를 막기 위해 항피브린분해제인 아프로티닌(aprotinin)을 첨가하는 경우도 있다. 피브린 글루는 이중 주사기(dual syringe)를 사용하여 적용하는데, 피브리노겐과 트롬빈 성분을 각각의 주사기에 따로 보관한다. 피브린 글루는 수 일에서 수 주 간 뛰어난 생착합성, 생분해성을 보이며, 염증 반응을 일으키지 않는다.

피브린 글루는 심혈관 수술 시 출혈을 조절하는 지혈제로 많이 사용하고, 흉부 및 심혈관 수술에서의 밀폐제(sealant), 뇌 수술 시 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF)의 손실을 막기 위한 뇌막 봉합(dural closure) 등의 용도로 사용하기도 한다.

피브린 글루의 사용은 비교적 복잡하다.^{4,26-28,33} 피브리노겐과 트롬빈은 동결 건조하여 냉장고에 각각 개별적으로 보관하여야 한다. 사용 전에 실온으로 온도를 높이고 수용액으

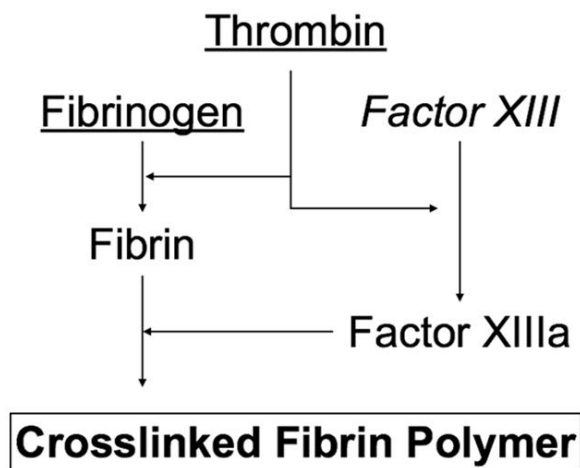


그림 2. 피브린 고분자 형성 과정.²⁷

로 녹여 이중 주사기의 양 쪽에 각각 넣고 주사기의 끝 부분에서 두 용액을 섞어 적용 부위에 사용하는데, 이 준비 과정이 복잡하며 오랜 시간이 필요하다. 또한, 인간 혈청에서 추출하였기 때문에 HIV, 간염 바이러스나 프리온 등의 감염체에 오염되었을 가능성도 있다. 이 오염 문제를 피하기 위해 소에서 추출한 단백질을 사용한 피브린 글루를 사용할 수도 있는데, 이 접착제들을 수 차례 사용할 경우 알러지나 과민성 반응(anaphylaxis) 등의 면역 반응을 일으킬 수 있다. 피브린 글루는 합성 접착제에 비해서 접착력이 현저히 떨어진다. 일부에서는 낮은 접착력을 향상시키기 위해 제니핀(genipin)을 피브린과 함께 반응시켜 가교 밀도(crosslink density)를 높이는 연구를 진행하였다.³⁴⁻³⁵ 제니핀은 두 개의 아민기와 반응하여 가교시키는 물질이다(그림 3). 이 경우 접착제의 고화 시간은 5분 이내로 조절할 수 있고, 피브린과 제니핀의 배합 비율에 따라 응고체의 탄성도를 조절할 수 있다.

콜라겐을 스캐폴드(scaffold)로 사용하여 피브린 응고체의 형성을 유도하는 연구도 진행되었다. 콜라겐은 결합 조직(connective tissue)의 주요 구성물질로 우리 몸의 전체 단백질 중 25-35%를 차지한다. 콜라겐은 주로 트롬빈을 사용한 접착제에 수용성 섬유 형태로 첨가한다. 1990년에 나노이코메드(Nycomed) 사는 인간 피브리노겐, 소 트롬빈, 소 아프로티닌을 함유한 콜라겐 패치 TachoComb[®]를 개발하였다. 2001년에는 소 트롬빈을 인간 트롬빈으로 대체한 TachoComb[®]H를 출시하였다.³⁶⁻³⁷ 이 제품의 경우 아프로티닌이 조직 밀폐와 지혈에 필수적이지 않다는 연구 결과에 따라서 소에서 추출한 아프로티닌을 제거한 TachoSil[®]을 추가적으로 개발하였다. TachoSil[®]은 Takeda Pharmaceuticals International GmbH에서 개발한 패치를 사용한 것으로 말에서 추출한 콜라겐에서 면역생성 결정기(immunogenic epitopes)를 제거하고 인간 피브리노겐과 인간 트롬빈으로 코팅하였다. 이는 지혈제와 조직 밀폐제로 사용 가능하다. 이 패치가 출혈 부위에 접촉하였을 때 건조된 코팅이 녹으면서 피브린 응고체 형성에 필요한 응고 단백질들이 분비된다. 따라서 TachoSil[®]은 피브린 응고 기작과 콜라겐 패치의 기계적 강도를 결합하여 빠르고 강한 지혈 효과가 가능하고, 효소에 의해서 분해된다. 이 콜라겐 기반 접착제는 화상 치유, 골재생, 정형외과 수술

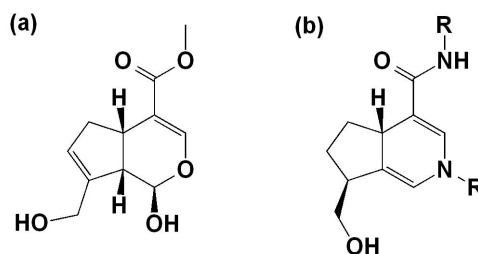


그림 3. 제니핀의 화학 구조 (a)와 제니핀-아민 결합체 화학 구조 (b).

등에 사용된다. 콜라겐은 인간과 소의 혈액에서 많이 형성되기 때문에 피브린 접착제와 마찬가지로 바이러스나 프리온 오염의 가능성이 있다.

2.1.3 폴리우레탄 접착제

폴리우레탄 접착제는 체온에서의 열안정성과 다른 합성 접착제와 다르게 용혈 작용(hemolysis)을 일으키지 않아 다양한 용도로 개발되고 있다.³⁸ 이 중 최근에 가장 대표적인 예가 CoheraMedical 사에서 개발한 복부 조직 접합용 TissueGlu[®]이다.

피부 이식, 복부 수술, 유방 수술 등의 시술 후 피부 아래에 혈청종(seroma)라고 부르는 체액 축적 현상이 부작용으로 발생한다. 혈청종이 발생한 환자들은 축적된 체액을 제거하는 수술을 다시 받아야 한다. 수술 후 피부 조직이 피하 조직과 다시 밀착되어야 하는데, 밀착이 되지 않으면 두 조직 사이에 빈 공간이 생겨 체액이 축적되게 된다. TissueGlu[®]는 이 빈 공간을 방지하기 위해 두 조직을 밀착시키는 용도로 개발되었다.

TissueGlu[®]는 폴리우레탄 기반 접착제로, 이소시아네이트(isocyanate) 말단기를 가지는 초분기 프리폴리머(hyperbranched prepolymer)의 단일 성분으로 구성돼 있다.³⁹⁻⁴⁰ 이 폴리우레탄 프리폴리머는 라이신 다이이소시아네이트(lysine diisocyanate)와 라이신 트라이이소시아네이트(lysine triisocyanate)의 두 단량체를 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol, PEG), 글리세롤(glycerol) 등의 다이올(diol) 또는 폴리올(polyol)과 반응시켜 만든다.⁴¹ 이 프리폴리머의 이소시아네이트 작용기는 조직의 수분과 접촉하여 아민기로 변환되면서 다른 이소시아네이트 작용기와 우레탄 결합을 이루며 고분자를 가교시킨다. 이 가교 반응은 약 25분 이상 소요되며, 의사가 복부의 피부를 접합하기에 충분한 시간이다. 이 접착제는 가수분해와 효소 작용을 통해 생분해성을 가지며 분해물은 폴리올, 라이신, 에탄올과 이산화탄소로 구성되어 있으며 몸에서 쉽게 제거될 수 있다. 개의 복강 성형술에 TissueGlu[®]를 사용한 결과를 보면, 접착제를 사용하지 않은 대조군보다 체액 축적이 현저히 줄어들었다.⁴² 임상 실험을 통해 안전성과 효능이 검증되었으며 2011년에 CE Mark에 의해 유럽에서 시판 허가를 받았다.

CoheraMedical 사는 또한 트리에톡시실란 반응(triethoxysilane chemistry)과 TissueGlu[®]의 우레탄 반응을 결합하여 Sylys[®] Surgical Sealant를 개발하였다. 이 반응은 알콕시실란(alkoxysilane) 작용기가 추가적으로 디올과 폴리올에 반응하여 가교 밀도가 더 높다. 따라서 이 접착제는 정맥 문합(anastomosis) 등의 용도로 개발 중이다. 폴리우레탄 접착제는 그 외에도 골 고정, 지혈, 혈관 이식 접착제 등의 용도로도 쓰인다.^{41,43}

2.2 학계에서 연구 개발 중인 접착제

2.2.1 생체모방형 접착제

최근 학계에서는 천연 접착 단백질을 모사한 생체모방형 접착제 연구가 활발히 이루어졌다. 그 중 화학 접착제로 가장 많이 연구된 것은 홍합에서 분비되는 접착 단백질이다. 홍합은 바다 속에서 천연물 또는 인공물의 표면에 강하게 접착한다. 홍합의 접착 단백질은 기계적으로도 매우 강하며 높은 염도에서도 높은 접착력을 가진다. 이런 홍합 접착 단백질의 특성 때문에 단백질의 접착 기작 연구와 이를 모사한 합성 접착제 개발 연구가 최근 많이 이루어졌다. 홍합의 접착 단백질은 금속 이온 배위 결합(metal ion coordination bond), 이온 결합(ionic interactions), 쿨롱 결합(coulombic interactions), 수소 결합(hydrogen bonds) 등 다양한 결합이 가능한 구조를 가진다. 이 단백질들에는 라이신과 티로신(tyrosine)의 함량이 높는데 티로신은 추후에 L-3,4-dihydroxyphenylalanine(DOPA)라는 특수한 아미노산으로 변환된다. 이 DOPA는 산화되어 quinone이라는 구조를 만든다(그림 4).⁴⁴⁻⁴⁷

정확한 가교 기작은 아직 완벽하게 밝혀지지 않았지만 홍합 접착 단백질이 접착하기 위해서는 금속 이온이나 효소를 통한 산화 과정이 필수적이다. 퀴논의 반응은 크게 두 가지로 종합할 수 있는데, 첫 번째는, 홍합의 접착 플라그(plaque) 형성 과정 중에 퀴논 작용기가 라디칼 반응을 통해 주변의 다른 퀴논과 가교되거나, 주변의 아민, 티올(thiol)과 Michael addition을 통해서 반응한다는 것이다.⁴⁶⁻⁴⁸ 또한, 금속 이온 배위 결합을 통해 세 개의 카테콜(catechol) 작용기가 하나의 Fe(III) 이온과 결합한다는 것이 또 다른 이론이다.⁴⁹⁻⁵⁰

홍합 접착제를 조직 접착제로 사용하기 위한 첫 번째 시도로 홍합 접착 단백질을 추출하여 돼지 피부에 접착력을 측정하였다. 이 접착제는 피브린 글루와 비슷한 접착력을 보였다.

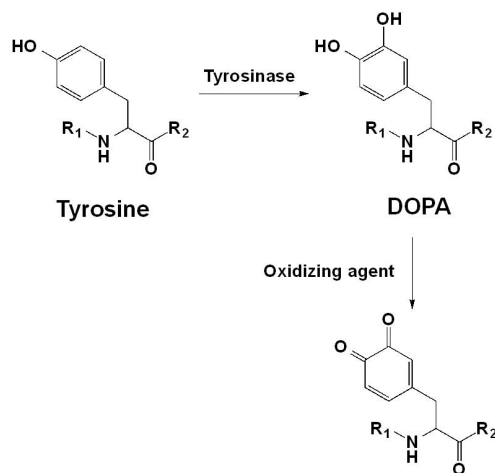


그림 4. 티로신 아미노산은 tyrosinase를 통한 post-translational modification 과정을 거쳐 홍합 접착 단백질의 DOPA 구조를 만든다. 이 DOPA 구조는 산화제와 반응하여 반응성이 높은 퀴논 구조를 만든다.

나, 12-24시간의 경화 시간이 필요하였다.⁵¹ 홍합 접착 단백질에 금속 이온 산화제를 첨가하였을 때, 돼지 위의 점막하 조직에 1시간의 경화 시간 후 시안화아크릴레이트보다 더 우수한 접착력을 보였다.⁵²

단백질 추출과 유전자 조작 단백질 생산의 수율이 매우 낮기 때문에,^{46,53} DOPA 작용기를 이용한 합성 고분자 접착제가 개발되고 있다. 대표적인 예로, 접착력, 기계적 강도 등의 특성이 조절 가능한 접착제를 만들기 위해 카테콜 작용기와 유사한 3,4-dihydroxystyrene을 사용한 poly[(3,4-dihydroxystyrene)_x-co-styrene_y] 고분자를 들 수 있다(그림 5).⁵⁴ 이 고분자는 다양한 산화제로 가교 가능하다. Dichromate(Cr₂O₇²⁻)가 가장 빠른 반응성을 보였으며, Fe(III)와 periodate(IO₄⁻)는 가장 우수한 강도를 나타내었다. 또한 3,4-dihydroxystyrene:styrene 비율을 다양하게 조절하였을 때 33%:67%의 비율을 가지는 고분자가 가장 뛰어난 접착력을 보였다. 카테콜 작용기의 비율이 그 이상인 경우, 카테콜 작용기가 표면 접착보다는 응집(cohesion)에 더 많이 사용되어 표면 접착력이 오히려 더 낮아진다. 이 고분자는 홍합에서 직접 추출한 접착 단백질보다 더 우수한 접착력을 보였으나, 경화 시간이 1시간 이상 걸리고 생체 조직에도 접착력을 가지는 지 아직 보고되지 않았다.⁴⁷

DOPA로 수식된 폴리에틸렌글리콜은 2002년에 처음 발표되었다.⁵⁵ 플루로닉이라 불리는 폴리프로필렌글리콜(poly(propylene glycol), PPG)-폴리에틸렌글리콜-폴리프로필렌글리콜 삼중 블록 중합체(triblock copolymer)에 DOPA와 DOPA methylester를 수식하는 접착제가 보고되었다. 플루로닉은 저임계용액온도(lower critical solution temperature, LCST)에서 온도 감응성 졸겔 전이(sol-gel transition) 현상을 보이는데 이는 이 온도에서 플루로닉 분자들이 마이셀(micelle) 형성하는 것과 관련이 있다.⁵⁶ DOPA가 수식된 플루로닉은 수식되지 않은 플루로닉보다 더 높은 임계온도를 보였고 더 높은 점착력(mucoadhesion)을 보였다. PEG-DOPA를 이용한 후속 연구에서는 가지형(branched) 폴리 에틸렌글리콜의 말단에 DOPA를 수식하였다.⁴⁸ DOPA 작용기가 각 고분자에 2개 이상 수식되었을 때 1분 이하의 경화 시간을 보였고, 고분자의 농도와 산화제의 농도를 조절하여 경화 시간을 조절할 수 있었다. 이 PEG-DOPA는 NaIO₄

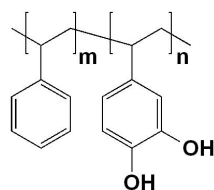


그림 5. 홍합의 접착 단백질을 모사한 고분자인 poly[(3,4-dihydroxystyrene)_n-co-styrenem]의 화학 구조.

가 봉입된 리포솜(liposome)을 사용하였는데, 이 리포솜은 상온에서 안정하지만 열을 가했을 때 분해되어 NaIO₄를 방출하도록 설계되어 체온에서 특이적으로 빠른 산화가 가능하다. 돼지의 피부를 사용한 접착력 측정 결과 피브린 글루의 접착력보다 뛰어났다. 그러나 독성이 있는 NaIO₄가 필수적이지만⁵⁷ 쥐를 이용한 동물 실험 결과 1년 동안 매우 낮은 염증반응을 보였다.⁵⁸ 또한, 이 접착제는 췌장의 랑게르한스섬(islet of Langerhans) 이식에 적용되었다. 랑게르한스섬 이식 수술의 현재 표준인 Edmonton protocol은 기계적 강도가 비교적 약한 췌장에 봉합사를 적용하기 때문에 췌장액의 유출이 부작용으로 일어날 수 있어, 조직 접착제의 개발이 시급한 분야이다. 또다른 연구에서는 PEG-DOPA를 태아 피부 결함에 적용하였는데, 다른 기존의 접착제인 시안화아크릴산, 피브린 글루 등보다 현저히 낮은 염증반응을 보였다.^{59,60}

최근에는 티올-카테콜 반응을 이용한 하이드로젤(hydrogel)형 홍합 모방 접착제가 개발되었다.⁶¹ 이 하이드로젤 접착제는 플루로닉-티올(pluronic-thiol, Plu-SH)과 카테콜이 수식된 히아루론 산(catechol-functionalized hyaluronic acid)을 반응시켜 합성하였는데, 티올과 카테콜의 산화체인 퀴논이 반응하여 하이드로젤 네트워크를 형성하고, 조직 표면과의 경계면에서는 조직 표면 단백질의 아민과 퀴논이 반응하여 조직 접착력을 가지도록 설계되었다. 이 접착제는 온도 감응성을 가지는데 상온에서는 액체 상태로 두 고분자가 가교되지 않다가 체온인 37 °C로 가열되면 플루로닉의 저임계용액온도(LCST)를 넘게 되어 강한 하이드로젤을 형성한다. 이 접착제는 얇은 주사 바늘을 이용하여 피하 조직 등으로 주사가 가능하다. 쥐를 이용한 동물 실험에서 이 접착제를 쥐의 피하 조직에 주입하였을 때, 주입된 부위에 단단한 하이드로젤이 형성되었으며, 21일 후에 78 wt%의 하이드로젤이 분해되지 않고 남아있어 느린 분해 속도를 보였다. 원재료인 히아루론산과 플루로닉 자체는 조직 접착력이 매우 낮지만 이 연구에서 합성된 하이드로젤은 강한 접착력을 보였다. 따라서 이는 조직 표면의 아민과 접착제의 카테콜 간의 반응에 의해 생긴 것이라고 추측하였다. 히아루론산 대신 키토산(chitosan)도 사용될 수 있는데, 히아루론산을 이용한 하이드로젤과 비슷한 성질을 가진다.⁶² 쥐를 이용한 실험에서 25일 후 97 wt%의 키토산 기반 하이드로젤이 분해되지 않고 남아있는 등 분해 속도가 히아루론산 기반 하이드로젤보다 더 느리다. 또한 키토산의 뛰어난 지혈 효과를 이용하여 주사형 지혈제로 개발할 수도 있다.

카테콜 산화는 세포독성이 강한 산화제 또는 pH 8 이상의 높은 pH가 필수적이다. 이를 피하기 위해 최근 수용성 생촉매제가 개발되었다. 헤마틴(hematin)은 철을 함유하는 헴(heme)의 한 종류로 산화 반응의 촉매제로 작용하는데, 위 수용성 생촉매제는 이 헤마틴을 키토산에 접합하여 만들어

졌다. 이 생축매제를 사용한 하이드로젤은 높은 pH를 이용한 하이드로젤보다 더 강한 조직 접착력을 보였다.⁶³ 이 촉매 역시 소량의 과산화수소를 이용하여야 하지만, 세포 독성 실험에서 95% 이상의 세포 활성을 보여 낮은 세포독성을 보였다.

홍합 모방 접착제들이 풀어야 할 과제는 매우 느린 생분해 속도와 periodate, Fe(III) 등의 독성이 강한 산화제의 사용 등이다. 또한 아직 연구 개발 단계인 접착제들이 많아서 임상 실험 결과가 전무하다는 단점이 있다.

2.2.2 그 외의 최신 연구 동향

지금까지 소개한 접착제들은 모두 고분자 또는 단량체의 고분자화를 통해 만들어지는데, 위에서 소개한 바와 같이 접착제의 경화 시 화학 반응, 열, pH 변화, UV 조사, 전자파 등을 이용한 경화 과정이 필수적이다. 최근 이런 경화 과정을 거치지 않고, 오직 나노입자만을 이용하여 하이드로젤 또는 생체 조직의 접착을 유도할 수 있다는 연구 결과가 발표되었다.^{64,65} 나노입자들이 고분자 젤 표면에 흡착되면서 고분자 사슬들 간의 연결고리 역할을 하여 고분자 사슬들이 압력 하에 재배열되고 에너지를 소멸(energy dissipation)시킨다. 이 방법으로 30초 내에 하이드로젤을 접합시킬 수 있었으며, 다른 화학 구조와 강도를 가지는 하이드로젤들도 접합시킬 수 있다. 이 연구와 추후의 후속 연구에 따르면 이러한 나노 입자의 접착 현상을 생체 조직에도 적용할 수 있다. 특히, 봉합사나 화학 접착제의 사용이 어려운 간, 폐 등과 같은 부드러운 결합 조직(soft connective tissue)에 적용할 수 있다. 이 연구에 따르면 실리카 입자 또는 산화철 나노입자(iron oxide nanoparticle)로 나노입자 수용액으로 접착을 유도하는, 이른바 나노브리징(nano bridging)을 통해 피부와 간의 상처의 빠르고 강한 봉합과 치유가 가능하다. 나노입자들은 고분자 혈액이 있는 곳에서도 적용가능하고 1분 안에 완벽한 접착이 가능하다는 장점이 있다. 아직 위 연구에서는 다른 고분자 접착제들과의 직접적인 비교가 부족하여 속단하기는 힘들지만, 적용 기작이 매우 간단하고 빠르며 화학 반응을 필요로 하지 않기 때문에 다양한 용도로 개발될 것으로 예상된다.

최근 기존의 접착제와 봉합사가 사용되기 힘든 질병 부위에 적용할 수 있는 접착제들이 개발 중이다. 특히, 심혈관계 질환의 경우, 혈액이 많은 부위에서 접착제가 씻겨나가거나 비특이적으로 활성화되지 않고, 다양한 경로로 적용 가능하고, 의사가 원하는 때에 빠르게 활성화시킬 수 있는 접착제가 개발되었다.⁶⁶ 그 중 가장 대표적인 예가 최근 개발된 심혈관 질환 치료용 광개시 소수성 접착제(photo-activated hydrophobic glue)인 HLAA(hydrophobic light-activated adhesive)이다. HLAA는 생체적합성 생분해성 탄성 소수성 고분자인 폴리글리세롤세바케이트(poly(glycerol sebacate), PGS)를 기반으로 합성된 광감응성(light-activated) 접착제로써, 광개시제(photo-

initiator)를 함께 넣어 자외선(ultraviolet, UV)을 조사하면 수 초 내로 경화되어 강한 접착을 이룬다. 경화된 접착제는 물이 새지 않으면서(water-tight) 신축성이 있는 구조를 가져, 지속적으로 빠르게 수축/이완 하는 심장 내부에서 혈액의 강한 압력과 유속에도 강한 접착력을 유지한다. 쥐를 이용한 실험에서 심장 외벽에 뛰어난 접착력을 보였으며, 특히 살아있는 쥐의 심장에서 혈액이 유출되는 심장 결손 모델에서 심장의 외벽에 혈액의 유출을 완벽히 차단하는 패치를 형성하여 결손을 복구하였다. 인간의 심장과 가장 유사한 구조를 가지는 돼지 심장 모델에서 심장 내벽(intraventricular septum)에 접착제를 이용하여 신축성 패치를 부착했을 때 수 일 이상 패치가 적용 부위에 접착되어 있었고, 아드레날린으로 더 강한 심장 박동을 유도하였음에도 접착이 유지되었다. 또한, HLAA는 돼지의 경동맥 결손 모델에 적용하였을 때도 혈액의 유출 없이 봉합할 수 있다.

3. 결론

최근 수술실에서 조직 접착제가 수술시 유출 방지, 조직의 밀접한 접착 등의 중요한 역할을 하며, 더 많은 용도로 이용하기 위해 생분해성, 안전성과 그 이외의 기능성을 가지는 새로운 조직 접착제가 많이 개발되리라 예상된다. 의사들이 조직 접착제를 완벽히 이용하기 위해서는 사용법, 기능, 그리고 한계점 등을 충분히 인지하여야 하고, 이를 통해서 여러 가지 옵션 중 가장 적합한 접착제를 이용할 수 있어야 한다. 조직 접착제는 현재 수술에서 중요한 역할을 할 수 있으나, 아직 의사들이 장기간 동안 숙달한 봉합 기술을 대체하기는 힘들다. 또한 모든 조직 접착제들이 각각의 기능, 물리/화학적 특성, 재생 과정, 분해 과정 등의 특성들이 다르기 때문에, 모든 조직에 일괄적으로 접착력을 가지는 접착제를 개발하는 것은 어렵다. 따라서, 앞으로는 접착제의 용도를 구체화하여 그 용도에 가장 적합한 접착제를 개발해 나가는 것이 필요할 것이다.

참고문헌

1. P. Ferreira, R. Pereira, J. F. J. Coelho, A. F. M. Silva, and M. H. Gil, *Int. J. Biol. Macromol.* **40**, 144 (2007).
2. L. Ninan, J. Monahan, R. L. Strohshine, J. J. Wilker, and R. Shi, *Biomaterials.*, **24**, 4091 (2003).
3. C. L. Oliveira, C. H. M. Santos, F. M. M. Bezerra, M. M. Bezerra, and L. L. Rodrigues, *Rev. Bras. Cir. Plást.*, **25**, 573 (2010).
4. T. B. Reece, T. S. Maxey, and I. L. Kron, *Am. J. Surg.*, **182**, 40S (2001).
5. W. Fürst and A. Banerjee, *Ann. Thorac. Surg.*, **79**, 1522 (2005).
6. E. Beckman, M. Buckley, S. Agarwal, and J. Zhang, US Patent 7264823 (2007).

7. R. Bitton, E. Josef, I. Shimshelashvili, K. Shapira, D. Seliktar, and H. Bianco-Peled, *Acta Biomater.*, **5**, 1582 (2009).
8. S. Kull, I. Martinelli, E. Briganti, P. Losi, D. Spiller, S. Tonlorenzi, and G. Soldani, *J. Surg. Res.*, **157**, e15 (2009).
9. P. Ferreira, J. F. J. Coelho, and M. H. Gil, *Int. J. Pharm.*, **352**, 172 (2008).
10. D. M. Toriumi, K. O'Grady, D. Desai, and A. Bagal, *Plast Reconstr. Surg.*, **102**, 2209 (1998).
11. Frauma Technology: *Int. J. Trauma. Nurs/Trauma Tech.*, **5**, 29 (1999).
12. A. E. Ardis, *US Patent*, **2**, 467,926 (1949).
13. H. W. Coover, F. B. Joyner, N. H. Shearer, and T. H. Wicker, *SPE Special Tech Papers.*, **5**, 413 (1959).
14. F. Leonard, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **146**, 203 (1968).
15. A. J. Singer, J. V. Quinn, and J. E. Hollander, *Am. J. Emerg. Med.*, **26**, 490 (2008).
16. S. K. Bhatia, *Biomaterials for clinical applications.*, New York, Springer, p.213 (2010).
17. A. Chow, H. Marshall E. Zacharakis, P. Paraskeva, and S. Purkayastha, *J. Am. Coll. Surg.*, **211**, 114 (2010).
18. A. T. Trott, *JAMA.*, **277**, 1559 (1997).
19. M. L. Ronis, J. D. Harwick, R. Fung, and M. Dellavecchia, *Laryngoscope.*, **94**, 210 (1984).
20. P. A. Leggat, D. R. Smith, and U. Kedjarune, *ANZ J. Surg.*, **77**, 209 (2007).
21. A. Dragu, F. Unglaub, S. Schwarz, J. P. Beier, U. Kneser, and A. D. Bach, *HorchRE. Arch. Orthop. Trauma Surg.*, **129**, 167 (2009).
22. L. Montanaro, C. R. Arciola, E. Cenni, G. Ciapetti, F. Savioli, F. Filippini, and L. A. Barsanti, *Biomaterials.*, **22**, 59 (2001).
23. W. T. Zempsky, D. Parrotti, C. Grem, and J. Nichols, *Pediatr. Emerg. Care.*, **20**, 519 (2004).
24. E. L. Liebelt, *Curr. Opin. Pediatr.*, **9**, 459 (1997).
25. S. Bergel, *Dtsch. Med. Wochenschr.*, **35**, 663 (1909).
26. Martinowitz U, R. Saltz, *Curr. Opin. Hematol.*, **3**, 395 (1996).
27. (a) M. Radosevich, H. A. Goubran, and T. Burnouf, *Vox Sang.*, **72**, 133 (1997); (b) B. Petersen Barkun A, S. Carpenter, P. Chotiprasidhi, R. Chuttani, W. Sil-verman, N. Hussain, J. Liu, G. Taitelbaum, and G. G. Ginsberg, *Gastrointest Endosc.*, **60**, 327 (2004).
28. S. Patel, E. C. Rodriguez-Merchan, F. S. Haddad, *J. Bone Joint Surg. Br.*, **92-B**, 1325 (2010).
29. S. Lee, A. M. Pham, S. G. Pryor, T. Tollefson, and J. M. Sykes, *Arch. Facial Plast. Surg.*, **11**, 29 (2009).
30. J. G. Anema, A. F. Morey, R. Harris, M. MacPhee, and R. L. Comum, *World J. Surg.*, **25**, 1573 (2001).
31. J. B. Holcomb, J. M. McClain, A. E. Pusateri, D. Beall, J. M. Macaitis, R. A. Harris, M. J. MacPhee, and J. R. Hess, *J. Trauma.*, **49**, 246 (2000).
32. D. Erdogan and T. M. van Gulik, *J. Biomed. Mater. Res B.*, **85**, 272 (2008).
33. R. F. Nistor, F. M. Chiari, H. Maier, and K. Hehl, *Skull Base Surg.*, **7**, 23 (1997).
34. R. M. Schek, A. J. Michalek, and J. C. Iatridis, *Eur. Cell Mater.*, **21**, 373 (2011).
35. S. S. S. Wang, P. L. Hsieh, P. S. Chen, Y. T. Chen, and J. S. Jan, *Colloids Surf. B: Biointerfaces.*, **111**, 423 (2013).
36. A. Frilling, G. A. Stavrou, H. J. Mischinger, B. de Hemprinne, M. Rokk-jaer, J. Klemptner, A. Thörne, B. Gloor, S. Beckebaum, M. F. A. Ghaffar, and C. E. Broelsch, *Langenbecks Arch Surg.*, **390**, 114 (2005).
37. Takeda Pharmaceuticals International GmbH. Video: Mechanism of Action, 2012, p.1, <http://www.tachosilus.com> (accessed October 2014).
38. P. Ferreira, R. Pereira, J. F. J. Coelho, A. F. M. Silva, and M. H. Gil, *Int. J. Biol. Macromol.*, **40**, 144 (2007).
39. T. W. Gilbert, S. F. Badylak, J. Gusenoff, E. J. Beckman, D. M. Clower, P. Daly, and J. P. Rubin, *Plast. Reconstr. Surg.*, **122**, 95 (2008).
40. Cohera Medical Inc. Video Presentation: Development of a single component, high strength, biocompatible surgical adhesive MKT-0021, 2013, http://www.coheramedical.com/products/tissuglu/the_science (accessed September 2014).
41. E. J. Beckman, US Patent WO2011/150199 A2 (2011).
42. K. J. Walgenbach, H. Bannasch, S. Kalthoff, and J. P. Rubin, *Aesthetic Plast. Surg.*, **36**, 491 (2012).
43. Cohera Medical Inc. The science behind Syllys surgical sealant, 2013, p.1, http://www.coheramedical.com/products/syllys_science (accessed October 2014).
44. R. L. Strausberg and R. P. Link, *Trends Biotechnol.*, **8**, 53 (1990).
45. J. H. Waite, *Int. J. Adhes. Adhes.*, **7**, 9 (1987).
46. V. Vreeland, J. H. Waite, and L. Epstein, *J Phycol.*, **34**, 1 (1998).
47. C. R. Matos-Pérez, J. D. White, and J. J. Wilker, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 9498 (2012).
48. B. P. Lee, J. L. Dalsin, and P. B. Messersmith, *Biomacromolecules.*, **3**, 1038 (2002).
49. E. Faure, C. Falentin-Daudré, C. Jérôme, J. Lyskawa, D. Fournier, P. Woisel, and C. Detrembleur, *Prog. Polym. Sci.*, **38**, 236 (2013).
50. D. G. Barrett, D. E. Fullenkamp, L. He, N. Holten-Andersen, K. Y. C. Lee, and P. B. Messersmith, *Adv. Funct. Mater.*, **23**, 1111 (2013).
51. L. Ninan, J. Monahan, R. L. Stroshine, J. J. Wilker, and R. Shi, *Biomaterials.*, **24**, 4091 (2003).
52. L. Ninan and R. L. Stroshine, *Acta Biomater.*, **3**, 687 (2007).
53. J. Wang, C. Liu, X. Lu, and M. Yin, *Biomaterials.*, **28**, 3456 (2007).
54. G. Westwood, T. N. Horton, and J. J. Wilker, *Macromolecules.*, **40**, 3960 (2007).
55. K. Huang, B. P. Lee, D. R. Ingram, and P. B. Messersmith, *Biomacromolecules.*, **3**, 397 (2002).
56. Y. M. Lee, S. S. Kim, M. H. Park, K. W. Song, and I. K. Kan, *J Mater Sci Mater Med.*, **11**, 817 (2000).
57. S. A. Burke, M. Ritter-Jones, B. P. Lee, and P. B. Messersmith, *Biomed Mater.*, **2**, 203 (2007).

58. C. E. Brubaker, H. Kissler, L. J. Wang, D. B. Kaufman, and P. B. Messersmith, *Biomaterials*, **31**, 420 (2010).
59. G. Bilic, C. Brubaker, P. B. Messersmith, A. S. Mallik, T. M. Quinn, C. Haller, E. Done, L. Gucciardo, S. M. Zeisberger, R. Zimmermann, and J. Deprest, A. H. Zisch, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **202**, 85.e1 (2010).
60. C. E. Brubaker and P. B. Messersmith, *Biomacromolecules.*, **12**, 4326 (2011).
61. Y. Lee, H. J. Chung, S. Yeo, C. Ahn, H. Lee, P. B. Messersmith, and T. G. Park, *Soft Matter*, **6**, 977 (2010).
62. J. H. Ryu, Y. Lee, W. H. Kong, T. G. Kim, T. G. Park, and H. Lee, *Biomacromolecules.*, **12**, 2653 (2011).
63. J. H. Ryu, Y. Lee, M. J. Do, S. D. Jo, J. S. Kim, B. S. Kim, G. I. Im, T. G. Park, and H. Lee, *Acta Biomater.*, **10**, 224 (2014).
64. S. Rose, A. PrevotEAU, P. Elzière, D. Hourdet, A. Marcellan, and L. Leibler, *Nature.*, **505**, 382 (2014).
65. A. Meddahi-Pellé, A. Legrand, A. Marcellan, L. Louedec, D. Letourneur, and L. Leibler, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 6369 (2014).
66. N. Lang, M. J. Pereira, Y. Lee, I. Friehs, N. V. Vasilyev, E. N. Feins, K. Ablasser, E. D. O’Cearbhaill, C. Xu, A. Fabozzo, R. Padera, S. Wasserman, F. Freudenthal, L. S. Ferreira, R. Langer, J. M. Karp, and P. J. del Nido, *Sci. Transl. Med.*, **6**, 218ra6 (2014).