

홍합 모사 카테콜기가 도입된 키토산 지혈제 연구 동향

조성연¹ · 김수미¹ · 박찬우¹ · 홍승원¹ · 김흥기¹ · 류지현^{2,3,4†}

¹(주)이노테라피

²원광대학교 탄소융합공학과

³원광대학교 화학공학과

⁴원광대학교 스마트융복합제품분석센터

(2023년 08월 22일 접수, 2023년 08월 29일 수정, 2023년 08월 30일 채택)

Recent Progress in Mussel-inspired Catechol-conjugated Chitosan Hemostats

Seongyeon Jo¹ · Soomi Kim¹ · Chanwoo Park¹ · Seungwon Hong¹ · Hong Kee Kim¹ · Ji Hyun Ryu^{2,3,4†}

¹Innotherapy Inc., Seoul 07282, Korea

²Department of Carbon Convergence Engineering, Wonkwang University, Iksan 54538, Korea

³Department of Chemical Engineering, Wonkwang University, Iksan 54538, Korea

⁴Smart Convergence Materials Analysis Center, Wonkwang University, Iksan 54538, Korea

(Received August 22, 2023; Revised August 29, 2023; Accepted August 30, 2023)

요약: 홍합의 수중 접착능력은 도파(DOPA)와 라이신(Lysine), 히스티딘(Histidine)과 같은 홍합접착단백질의 아미노산 잔기가 중요한 역할을 한다고 보고되었고, 이에 따라, 카테콜과 아민기를 동시에 갖는 접착성 카테콜아민(Catecholamine) 물질을 기반으로 다양한 의공학적 연구가 진행되고 있다. 카테콜기가 도입된 키토산은 아민이 풍부한 키토산에 카테콜기를 도입한 카테콜아민으로, 이를 이용하여 조직접착제나 창상치유제, 지혈제, 약물전달체 및 조직공학용 담체 등 다양한 의공학적 적용이 가능하다. 특히, 키토산-카테콜 물질은 지혈제로 미국 및 한국 식품의약품안전처의 승인을 받아, 연구개발에서부터 제품개발까지 이루어진 홍합 모사 물질이다. 이에 본 총설에서는 지혈제로써의 키토산-카테콜 물질에 대한 연구 동향을 살펴보고자 한다. 이를 위해, 카테콜기가 도입됨에 따라 나타나는 키토산-카테콜의 특성, 지혈 메커니즘, 다양한 제형에 대하여 다루고자 한다.

Abstract: Since it was reported that the unusual amino acid DOPA in synergy with lysine and histidine residues found in mussel adhesive proteins plays a pivotal role in mussel adhesion in underwater environments, there has been a burgeoning development of various catecholamines-based adhesives for biomedical applications. Among these, catechol-conjugated chitosan, containing catecholamine, featuring multiple catechol groups within its amine-rich chitosan backbone, has found versatile utility in fields, such as tissue adhesion, wound dressing, tissue healing, hemostats, drug delivery systems, and tissue engineering scaffolds. Significantly, chitosan-catechol is a mussel-inspired material approved by both US Food and Drug Administration (FDA) and KR Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) for its effectiveness in hemostasis. This review focuses on 1) general aspects of catechol-conjugated chitosan, highlighting catechol group integration into chitosan backbones, 2) examination of proposed mechanisms of hemostasis, and 3) exploration of diverse physical forms, including solution, hydrogels, patches, and thin films with practical applications inapplicable to hemostasis.

Keywords: Chitosan, Catechol, Hemostat, Mussel-inspired, Blood plasma protein

† Corresponding author: Ji Hyun Ryu (jhryu4816@wku.ac.kr)

1. 서론

수술 중, 또는 수술 후 발생하는 출혈은 환자의 생명과 직결되는 요인 중의 하나이기 때문에, 수술 과정에서의 출혈 관리는 매우 중요하다. 수술 과정에서의 효율적인 지혈을 위하여, 의료용 전기소작기(Electrocautery)를 이용하여 출혈 부위를 전기소작하여 지혈하거나, 봉합사를 이용하여 출혈 부위를 봉합(Suturing)하여 지혈하거나, 국소 지혈제(Topical hemostatic materials)의 적용을 통해 지혈을 하고 있다[1-5]. 특히, 국소 지혈제는 혈액과의 접촉이나 혈액이 있는 환경 내에서 물리적인 장벽(Physical barrier)을 형성해 줌으로써 효과적으로 지혈을 할 수 있다고 보고되었으며[6], 다양한 조직이나 수술 환경에 적용이 가능하여 활용도가 높다고 보고되었다. 하지만, 가족의 병력이나, 질환, 손상 정도 등의 환자들의 병력이나, 출혈 부위, 수술 환경에 따라, 국소 지혈제의 효과가 달라지므로, 다양한 환자 및 수술 환경에서 사용할 수 있는 국소 지혈제의 개발이 필요하다.

현재 다양한 종류의 국소 지혈제가 상용화되어 판매되고 있으며, 대표적으로, 피브리나 트롬빈과 같이 혈액응고 메커니즘을 기반으로 한 지혈제[4,7]와 키토산[8,9]이나 콜라겐[10], 젤라틴[11], 셀룰로오스[12] 등 다양한 생체친화적 고분자를 이용한 지혈제가 있다. 피브리노젠과 트롬빈으로 구성된 피브린 글루 기반의 지혈제는 강력한 지혈 능력을 보이며, 시아노아크릴레이트 계열(n-뷰틸 시아노아크릴레이트, 2-옥틸 시아노아크릴레이트, 그리고 이들의 혼합물)의 접착제에 비해서는 조직 접착 능력이 낮지만 조직 접착 특성이 있는 것으로 보고되었다. 또한, 생체친화적이고, 조직재생에 도움이 되어, 봉합을 보조하거나 조직 결손 부위의 봉합 및 충진에 활용이 가능하며, 약물 전달 및 조직 공학에도 활용이 가능하다. 트롬빈 기반의 지혈제는 환자들의 혈액에 있는 피브리노젠을 이용하여 혈액응고를 촉진하는 지혈제로, 출혈 시 분출되는 혈액의 압력을 견뎌낼 수 있는 물리적 장벽을 만들어 주기 위하여, 콜라겐이나 젤라틴 등과 같은 생체친화적 고분자 물질을 기반으로 매트릭스를 만들어주는 경우가 많다[4,7,11]. 트롬빈 기반의 지혈제는 상기 언급한 피브린 글루 지혈제와 같이 우수한 지혈 특성을 갖는 것으로 보고되었다. 또한, 피브리나 트롬빈 없이 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 셀룰로오스 등 생체친화적 고분자 물질을 기반으로 개발된 지혈제가 있으며, 우수한 생체친화적 특성과 조직접착 특성, 지혈 특성을 갖는 것으로 보고되었다.

키토산은 대표적인 생체친화적 양이온성 천연고분자로, 창상 드레싱이나 치유 물질, 조직접착제, 지혈제, 약물전달체 및 조직공학용 담체로 활용되고 있다. 키토산은 게나 가재 등과 같은 갑각류나 곰팡이, 버섯 등에서 생물학적으로 합성되는 키틴(폴리-β-(1-4)-N-아세틸-D-글루코사민)을 부

분적으로 탈아세틸화하여 얻을 수 있는 물질이다[13,14]. 이러한, 키토산은 키틴의 탈아세틸화 과정 중에 1차 아민이 노출되어, 다양한 조직과의 정전기적 상호 작용 등 비공유 결합성 상호작용을 통해 접착 특성을 나타낸다고 보고되었다[15]. 키토산 기반의 소재는 조직 접착 특성과 함께, 코팅 용액, 필름, 하이드로젤, 패치, 멤브레인, 마이크로/나노 입자, 나노섬유 등 다양한 제형으로 개발이 용이하여 다양한 의공학적 응용이 가능하다. 하지만, 키토산 아민기의 pKa는 5.5~6.5로, 생물학적 환경인 중성에서 용해도가 낮으며, 이로 인해 수분이 많은 생체 내 환경에서 제한적인 활용이 가능하다. 그러므로 키토산의 용해도 및 접착력을 향상시키기 위하여, 키토산의 화학적 변형이나 다른 고분자 및 물질과의 복합체 형성을 통해 이를 개선하는 연구가 활발하게 진행되고 있다.

홍합 접착 단백질의 특이적 아미노산인 도파는 카테콜 작용기를 갖는 물질로, 타이로신에 하이드록실기(-OH)가 도입되어 생성된 아미노산이다. 특히, 홍합 접착 단백질의 아미노산 서열을 보면, 각각 카테콜과 1차 아민, 2차 아민이 있는 도파, 라이신, 히스티딘이 과량으로 존재하고 있으며, 카테콜기와 아민기가 홍합 접착에 있어 중요하게 작용한다고 보고되었다[16-18]. 이러한 도파의 카테콜 작용기를 고분자에 도입하여 생체 및 수중 접착제를 개발하는 연구가 활발히 진행되었으며[19], 폴리에틸렌글라이콜-카테콜[20], 히알루론산-카테콜[21], 키토산-카테콜[22,23] 알지네이트-카테콜[24,25] 등이 카테콜기를 도입한 고분자 생체 접착제로 활용되었다. 특히, 키토산-카테콜은 홍합 접착 단백질의 주요 구성 성분과 유사하게, 카테콜기와 함께 아민기를 동시에 가지고 있으면서도 우수한 생체 적합성과 조직 접착력, 기계적 특성을 가지고 있어 활용도가 높다. 무엇보다도, 키토산에 카테콜기가 도입됨으로써, 화학적 변형이나 가교가 용이할 뿐 아니라 카테콜을 매개한 다양한 화학 반응이나 개질이 가능하여 의공학적으로 활용도가 높다고 할 수 있다[26].

이에 본 총설에서는 키토산 고분자에 카테콜기를 도입하는 방법과 카테콜기가 도입됨으로써 나타나는 특성을 알아보고, 키토산-카테콜 물질의 지혈 효능 및 메커니즘에 대하여 알아보고, 키토산-카테콜을 기반으로 다양한 용액, 하이드로젤, 패치, 필름 등의 다양한 지혈제의 제형에 대하여 알아보하고자 한다. 특히, 키토산-카테콜을 기반으로 한 대표적 연구성과와 최근 연구동향에 대하여 알아보고, 이에 관하여 논의하고자 한다.

2. 키토산-카테콜 특성

카테콜 분자를 함유한 키토산을 제조하는 방법에는 1) 화학적 방법, 2) 전기화학적 방법 및 3) 효소적 방법이 있다. 먼저, 화학적 방법으로는 카테콜 작용기를 키토산에 도

입하는 방법으로, 주로 키토산의 아민과 하이드로카페익산(3,4-다이하이드록시하이드로시나믹산)의 카복실산과의 결합을 통한 아마이드 결합을 형성시키는 방법을 주로 활용한다[23,27-36]. 또 다른 화학적 접근법은 환원성 아민화 방법으로[38-41], 키토산의 아민과 카테콜기가 포함되어 있는 알데하이드(3,4-다이하이드록시벤젠알데히드)와의 결합을 통해 가역적 이민 결합(-C=N-) 형성 후, 환원제 첨가를 통해 비가역적 -C-N- 결합을 형성시키는 방법이다[39]. 이외에도 카테콜의 산화를 통한 키토산-카테콜 합성도 보고되었다[42-45]. 전기화학적 방법을 통해 키토산-카테콜을 합성하는 방법은, 주로 키토산 필름의 제조에 관한 것으로 [46-49], 키토산 용액(pH~5.5)을 이용하여 금 전극에 키토산 필름을 형성시키고, 전압을 가하여 카테콜기를 도입하는 방법이다. 효소를 기반으로 한 키토산-카테콜의 합성은 타이로시나아제나 라카아제와 같은 효소에 의해 카테콜을 α -퀴논으로 산화시켜 이를 도입하는 방법이다.

키토산-카테콜은 카테콜의 도입으로 인해, 기존 키토산이 갖는 특성에 추가적인 특성이 부여된다. 일반적으로, 키토산 아민기의 pKa 5.5~6.5로 아세트산, 락트산, 염산이 포함된 수용액에 용해되지만, 중성인 용액에는 용해도가 낮아, 의공학적 적용에 있어 제한이 있었다[27]. 하지만, 카테콜 작용기가 도입됨으로써, 파이로카테콜의 우수한 수용성과 부분적으로 파괴된 수소결합으로 인한 키토산 고분자 사슬의 경직성 감소, 키토산의 아민 작용기에 카테콜 작용기가 결합됨으로 인한 pKa 증가 및 유체역학적 부피의 변화로 중성 용액에서 용해도가 개선되는 것을 알 수 있다. 키토산-카테콜 고분자에서 카테콜 치환율 7.2 mol%에서의 최대 용해도는 pH 4.9에서 63.2 ± 10.7 mg/mL이고, pH 7.0에서 62.0 ± 18.1 mg/mL로 나타났다.

키토산-카테콜의 용해도 증가와 함께 카테콜 작용기 반응의 다양성은 키토산의 접착력 향상에도 기여한다. 키토산의 아민 작용기는 정전기적 상호작용 및 수소결합을 통해 뮤신 및 생체물질과 가역적으로 상호작용할 수 있는데, 키토산-카테콜은 이와 함께 카테콜에 의해 매개되는 비가역적 공유 결합 형성을 유발할 수 있다. 생리적 조건에서 카테콜 작용기는 부분적으로 탈양성자화되어 반응성 α -퀴논 작용기로 전환되며, 이는 싸이올 및 아민 작용기를 갖는 생체 고분자 물질과 반응할 수 있다[50,51]. 키토산-카테콜은 키토산에 비해 우수한 점막 접착성을 나타내며, 일반적으로 카테콜의 치환도가 높을수록 접착력이 우수한 것으로 나타났다. 또한, 키토산-카테콜 기반 하이드로젤이나 패치는 쥐의 피하 조직이나 구강 또는 위장관에 우수한 점착 접착 특성을 보이는 것으로 나타났다.

키토산은 생체친화적 천연 고분자이지만, 카테콜 작용기는 분자 수준의 독성이나 유전 독성 등을 야기할 수 있기 때문에, 의공학적으로 응용하기 위해서는 키토산-카테콜 물질의 독성 분석이 필요하다. 키토산-카테콜(0.01~0.25 mg/

mL)을 Caco-2와 인간땃줄내피세포(HUVEC)에 처리했을 때 거의 100%의 세포 생존율을 나타냈고, 키토산-카테콜의 농도가 5 mg/mL로 증가했을 때 36시간의 인큐베이션 동안 HK-2, NRK-52E, NRK-49F의 세포 사멸이 거의 나타나지 않았다[30]. 키토산-카테콜을 처리한 마우스 심장, 간, 비장, 폐 및 신장의 조직학적 데이터에서 키토산-카테콜의 비면역성 때문에 중요한 염증 반응이나 괴사는 나타나지 않았으며[30], 다른 생체 내 실험에서도 키토산-카테콜 젤 패치와 접촉한 조직에서 3주 동안 유의한 면역 반응이 나타나지 않았다[28]. 그러므로 키토산-카테콜은 특정 이하의 낮은 농도에서 생체친화적인 특성이 있으며, 이를 이용한 다양한 의공학적 적용이 가능하다.

3. 지혈 메커니즘

키토산은 지혈제로 사용되는 고분자 중 하나로, 혈액 내의 혈소판과 적혈구 응집을 일으켜 지혈 작용을 하는 것으로 알려져 있다[2]. 키토산 기반의 물질은 키토산의 양이온과 음전하를 띠는 적혈구 사이의 반대 전하를 가지고 있어 키토산이 적혈구를 유인하는 효과가 있으며, 적혈구와 가교 결합하여 점막 점착 장벽을 형성하여 출혈을 멈추게 한다[53]. 이때, 키토산의 아민기는 세포의 표면 전하와의 정전기적 상호 작용을 통해 적혈구의 응집을 촉진하는데 중요한 역할을 한다[54]. 그러나 키토산은 중성용액에서 용해되지 않아 혈액과 접촉하여 지혈을 하는데 효과적이지 않다[28]. 이를 개선하기 위하여 키토산 고분자에 다양한 작용기를 도입하는 연구가 활발히 진행되었고, 대표적으로, 키토산에 카테콜기를 도입하면, 중성 용액에서의 용해도가 증가하고, 우수한 지혈 효과를 나타낸다고 보고되었다[27].

키토산-카테콜은 키토산의 혈소판과 적혈구 응집 메커니즘과 함께, 혈액 속에 존재하는 거의 모든 단백질과 즉각적인 결합을 통한 단백질 복합체 형성에 의해 물리적인 막을 형성하여 지혈할 수 있다(Fig. 1). 이러한 카테콜이 도입된 키토산의 지혈 메커니즘을 통해 정상인의 혈액 뿐만 아니라 혈액 응고 장애를 가진 환자의 혈액에서도 지혈 효과가 있음이 확인되었다[55].

또한 키토산-카테콜 산화에 통한 고분자의 가교를 통해, 출혈을 물리적으로 막아 지혈을 할 수 있다[56]. 일반 주사 바늘에 키토산-카테콜을 코팅한 뒤 이를 약물을 주입하거나 혈액을 채취하는 데 활용하면, 생체 내의 혈액과의 접촉에 의해 주사바늘에 코팅된 고체 필름이 수화되면서 하이드로젤 형태로 빠르게 변화하게 되고, 변화된 하이드로젤 형태의 물질이 주사 부위를 물리적으로 막아 지혈을 유도한다고 보고되었다[56,57]. 이는 고전적인 응고 기전에서의 활성화를 통한 혈액의 응고를 유도하는 것이 아닌 독립적인 지혈 메커니즘에 따라 출혈을 멈추기 때문에 이상적인 지혈제 소재로서 활용이 기대되며, 지혈기전과 효능이 입증된

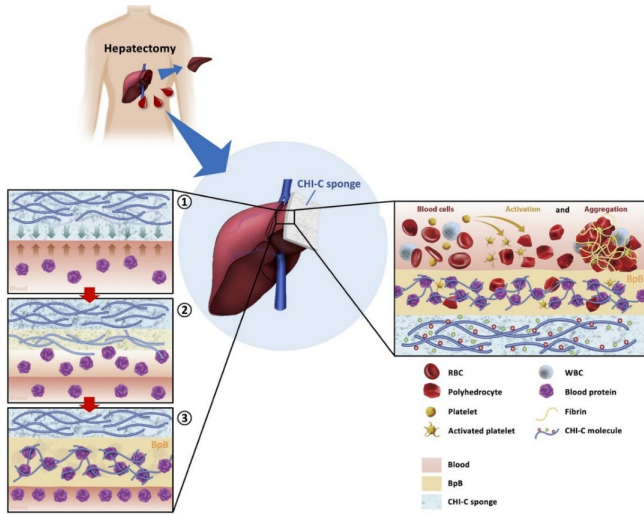


Figure 1. 혈액 단백질과 상호작용하여 물리적 장벽을 형성하는 키토산-카테콜의 지혈 기전의 모식도. Reproduced with permission from ref [55]. Copyright 2021 AAAS.

카테콜이 도입된 키토산을 이용하여 하이드로젤[58], 스펀지[59], 필름[57] 등 여러 형태로 개발되어, 다양한 수술 환경에서 지혈제로서의 폭 넓은 가능성을 보여주고 있다.

4. 지혈제 제형

키토산-카테콜은 이의 우수한 생체친화도 및 용해도, 점착 특성 및 지혈 특성으로 인하여, 다양한 제형으로 개발되어 지혈제로 적용되고 있다. 이에 키토산-카테콜의 여러 제형을 통해 개발된 키토산-카테콜의 지혈제와 이의 지혈 성능에 대하여 알아보하고자 한다.

키토산-카테콜을 기반으로 한 지혈제는 최초 용액 및 하이드로젤 형태로 개발되었다. 키토산-카테콜과 온도감응성 고분자인 Pluronic F127을 이용하여 상온에서는 용액 상태로 존재하다가 생체 온도에서는 급격하게 젤화되어 물리적인 장벽을 형성시킬 수 있는 하이드로젤 형태의 지혈제가 개발되었다(Fig. 2A). 특히, Pluronic 말단에 도입된 싸이올(thiol)기와 카테콜기의 추가적인 가교를 통해 보다 강력한 점착 능력을 가졌다고 보고되었으며, 상처 부위에 고정되어 상처 부위의 지혈을 안정적으로 유지될 수 있도록 한다(Fig. 2B)[23,60]. 또한, 고점도의 키토산-카테콜 용액도 우수한 지혈 능력을 보이는 것으로 나타났다. 이는 키토산-카테콜 물질이 혈액 속에 존재하는 생체물질과의 접촉을 통해 빠른 속도로 가교되면서 물리적인 장벽을 형성하여 지혈을 유도하는 것으로 나타났다[23].

다음으로, 키토산-카테콜을 기반으로 한 패치 형태의 지혈제가 개발되었다. 키토산-카테콜 기반의 패치는 수분이 많은 내부 조직에 우수한 점착력이 있어 출혈 부위에 강력하게 점착할 수 있으며, 혈액 속의 구성 성분과 결합하여 빠

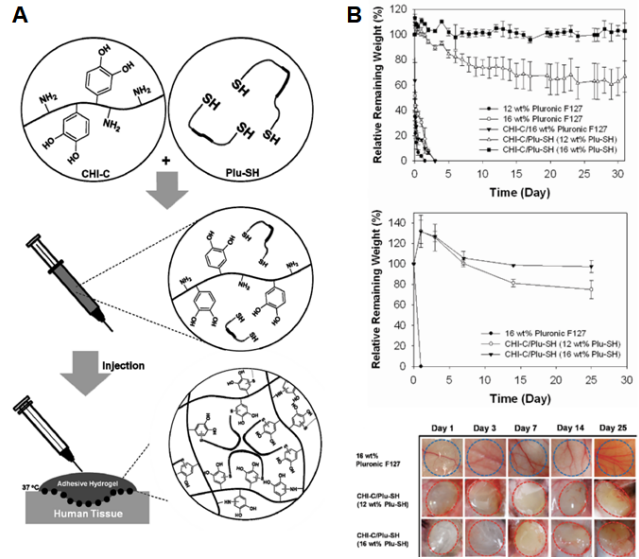


Figure 2. 키토산-카테콜 기반 하이드로젤을 이용한 지혈제. A) 키토산-카테콜(CHI-C)/싸이올 말단의 Pluronic F127 (Plu-SH) 하이드로젤의 구조와 작용 원리. B) Pluronic F-127 (12 wt%), Pluronic F-127 (16 wt%), CHI-C/Plu-SH (12wt%), CHI-C/Plu-SH (16wt%)의 *in vitro* 및 *in vivo* 분해 저항성 및 이의 사진. Reproduced with permission from ref [23]. Copyright 2011 American Chemical Society.

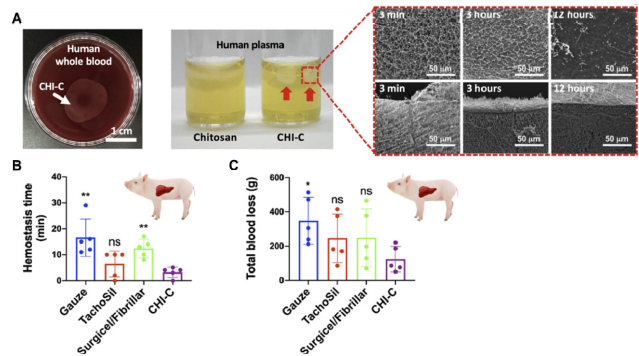


Figure 3. 키토산-카테콜 패치 지혈제의 혈액 결합 특성 및 지혈 성능. A) 혈액-단백질 장벽(blood-protein-barrier, BpB)의 사진과 반응 후 특정 시간(3분, 3시간, 12시간)에서의 BpB 표면 및 단면에 대한 주사전자현미경 사진. B-C) 응혈장애 돼지 실험 모델에서 지혈에 걸리는 시간(B)과 전체 혈액 유실량(C)을 통해 측정된 키토산-카테콜 스펀지의 지혈 성능. Reproduced with permission from ref [55]. Copyright 2021 AAAS.

른 시간 내에 물리적인 장벽을 형성할 수 있다고 보고되었다. 키토산-카테콜 기반의 패치는 빠른 속도로 혈액을 흡수해 혈액 안의 적혈구, 혈소판과 결합하여 물리적인 장벽을 형성할 수 있으며, 혈액 속의 다양한 단백질들과 결합하여

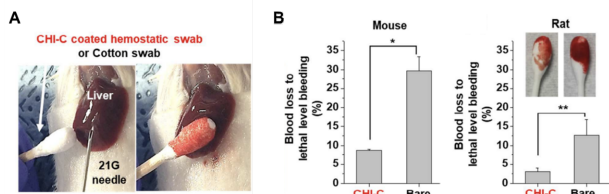


Figure 4. 키토산-카테콜 면봉 지혈제. A) 일반 면봉과 키토산-카테콜이 코팅된 면봉의 지혈성능을 측정하기 위한 동물 실험 모델. B) 일반 면봉과 키토산-카테콜이 코팅된 면봉의 쥐(mouse, Rat) 간에서의 출혈량 비교. Reproduced with permission from ref [62]. Copyright 2018 American Chemical Society.

혈액-단백질 장벽(blood-protein-barrier, BpB)을 형성해 상처 부위의 빠른 지혈을 유도하는 것으로 나타났다(Fig. 3A). 키토산-카테콜 패치 지혈제는 상용화된 지혈제에 비하여, 지혈에 걸리는 시간을 현저하게 단축시키며, 출혈양도 2배 이상 적을 뿐 아니라[4,5], 혈액응고장애 동물 모델과 응고장애 환자 혈액에서도 효과가 있었다(Fig. 3B, C)[55]. 이는 기존의 지혈제가 응고 장애가 있는 환자에게는 지혈 효과가 미미하다는 점을 한계를 극복할 수 있는 소재라고 할 수 있다. 키토산-카테콜 지혈제를 기반으로 진행된 임상시험 결과에 따르면, 96명의 간 절제술 환자를 대상으로 패치의 효능 및 안전성을 검증한 결과, 키토산-카테콜 지혈제는 안전하면서도, 기존 지혈제 제품과 지혈 성능이 동등 이상임이 보고되었다[58,59]. 또한, 중재 시술을 받는 환자 606명을 무작위 배정하여, 심장 카테터 삽입 후 지혈 시간 및 요골 동맥 폐쇄율을 비교하였을 때, 카테콜이 도입된 키토산이 함유된 의료용 지혈 패치를 적용한 경우, 기존의 시술 방법인 공압 압박 밴드보다 지혈시간이 줄어들고, 압박 시간이 단축되었다[61].

이외에도 사용의 편의성을 향상시키기 위하여, 면봉 형태의 키토산-카테콜 지혈제도 개발되었다(Fig. 4A)[62]. 면봉으로 사용될 수 있는 막대의 말단 솜 부위를 키토산-카테콜로 코팅하여 동결건조를 실시하면, 키토산-카테콜이 포함된 면봉을 개발할 수 있으며, 이를 쥐 출혈 모델에 적용하여 지혈효과를 분석하였다. 면봉 형태의 지혈제는 기본적으로 키토산-카테콜을 기반으로 한 패치를 기반으로 하기 때문에, 기존 면봉과 비교하여 우수한 지혈효과가 나타났다(Fig. 4A, B). 쥐의 간 출혈 동물 모델에서 일반 면봉의 혈액 손실율은 29.7±3.7%로 나타난 반면에, 키토산-카테콜이 코팅된 면봉은 8.8±0.3%의 혈액 손실율을 나타냈다. 키토산-카테콜이 포함된 면봉은 응고 장애 모델에서도 90.6±31.0%인 혈액 손실율을 21.0±1.5%로 감소시켜, 지혈이 잘 안 되는 응고 장애 환자에게 적용이 가능할 것으로 기대된다[62].

추가적으로, 키토산-카테콜을 주사 바늘에 코팅하는 방법을 통해 얇은 박막을 형성시켜 지혈이 가능한 주사바늘

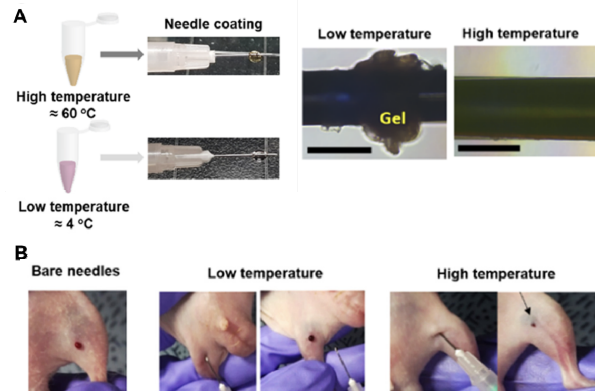


Figure 5. 키토산-카테콜이 코팅된 주사 바늘. A) 키토산-카테콜 용액의 보관 온도 (60°C 또는 4°C)에 따른 주사침의 코팅 공정 및 주사 후 표면 상태의 광학 이미지. B) 키토산-카테콜이 코팅된 주사침의 지혈 성능. Reproduced with permission from ref [53]. Copyright 2021 American Chemical Society.

이 개발되었다(Fig. 5A). 키토산-카테콜을 주사바늘에 얇게 코팅하면, 혈액의 채취나 정맥 주사 등에 있어서 발생하는 소량의 출혈을 방지할 수 있다 (Fig. 5B). 효율적인 지혈 작용을 유도하기 위하여, 코팅 전 가교 과정을 통해 5% 산화된 키토산-카테콜을 제조하고, 이를 이용하여 주사바늘에 코팅하였다. 산화되는 과정에서 생성된 카테콜 퀴논은 아민기와 결합하여 가교될 수 있으며, 산화된 키토산-카테콜이 코팅된 주사 바늘을 혈관에 삽입 시 필름 막을 형성하여, 주사 바늘에 의해 발생할 수 있는 출혈을 효율적으로 방지한다고 보고되었다. 또한, 키토산-카테콜이 코팅된 주사 바늘은 혈우병 동물 모델에서도 지혈능을 보여주어 작은 출혈도 위험할 수 있는 혈우병 적응증에도 효과가 있음을 나타낸다[57]. 이외에도, 키토산-카테콜의 우수한 접착 및 지혈 능력을 기반으로 내시경 또는 복강경 수술 시 장점을 가질 수 있는 분말형을 포함한 다양한 제형으로 개발이 가능하며, 다양한 의공학적 응용이 기대된다.

5. 결론

본 총설에서는 키토산 고분자에 카테콜기를 도입하는 방법과 이를 통해 개발된 키토산-카테콜 물질의 특성 변화, 지혈 능력 및 지혈 메커니즘, 그리고 다양한 제형으로 개발된 키토산-카테콜 지혈제에 대하여 알아보았다. 키토산-카테콜 고분자의 합성을 위하여, 화학적 방법, 전기화학적 방법, 효소를 이용한 방법을 주로 활용하고 있다. 키토산-카테콜은 키토산 고분자에 카테콜기가 도입됨으로써, 중성 용액에서 용해도가 증진될 뿐 아니라, 접착력을 향상시킬 수 있으며, 카테콜이 도입된 후에도 키토산의 생체친화적 특성이 유지되는 것으로 보고되었다. 또한, 키토산이 혈액 내

의 적혈구 및 혈소판과 결합하는 점과 함께, 키토산-카테콜은 혈액 내에 존재하는 다양한 단백질과의 결합을 통해 우수한 지혈능을 나타내는 것으로 보고되었다. 이러한 키토산-카테콜은 용액이나 하이드로젤, 패치, 필름 뿐 아니라 분말 형태 등 다양한 제형으로 제조가 가능하여 이를 통해 다양한 수술 환경에서의 적용이 가능하다.

현재까지 키토산-카테콜을 이용한 지혈제 연구는 대부분 다양한 형태로 제조하여 이를 대량 출혈이나 응고 장애 동물 모델에 적용하는 연구가 진행되었다. 키토산-카테콜의 지혈 능력에 있어서, 혈액 속의 단백질과 결합하여 빠른 시간 내에 물리적 장벽을 형성하여 혈액을 응고시킨다고 보고되었다. 하지만, 혈액 응고의 메커니즘은 혈액 속의 단백질 뿐 아니라 다양한 요인들이 복합적으로 작용하기 때문에 이에 대한 추가적인 분석이 필요하다. 예를 들어, 혈액응고기전(Coagulation cascade)에 있어 다양한 생리활성 인자들이 관여하는데, 이러한 생리활성 인자들과 키토산-카테콜 물질과의 상호작용이나, 이를 통한 인자의 활성 및 억제에 대한 분석이 필요하다. 또한, 현재까지의 보고에 따르면, 키토산-카테콜은 생체친화적 특성이 있으며, 생체 내에서 일정 시간 이후에는 남아있지 않다고 보고되었으나, 키토산-카테콜이 적용된 제품의 임상 사례 연구 등을 통해 보다 장기간의 키토산-카테콜의 안전성을 분석할 필요성이 있다.

Acknowledgement

본 연구는 2023년도 중소벤처기업부의 기술개발사업지원(RS-2023-00223266)과 교육부와 한국연구재단의 재원으로 지원을 받아 수행된 3단계 산학연협력 선도대학 육성사업(LINC 3.0)의 지원(2023-0661)을 받아 수행된 연구이며, 이에 감사드립니다.

References

1. F. Arnaud, T. Tomori, W. Carr, A. McKeague, K. Teranishi, K. Prusaczyk, R. McCarron, *Ann. Biomed. Eng.*, **36**, 1708-1713 (2008).
2. X. Yang, W. Liu, N. Li, M. Wang, B. Liang, I. Ullah, A. L. Neve, Y. Feng, H. Chen, C. Shi, *Biomater. Sci.*, **5**, 2357-2368 (2017).
3. C. A. Tschan, M. Niess, E. Schwandt, J. Oertel, *Oper. Neurosurg.*, **69**, 49-63 (2011).
4. C. O. Mehmet, J. F. Rondinone, N. S. Shargill, *J. Card. Surg.*, **18**, 486-493 (2003).
5. A. J. Singer, J. V. Quinn, J. E. Hollander, *Am. J. Emerg. Med.*, **26**, 490-496 (2008).
6. J. G. Chapman, N. Jacobs, M. J. Midwinter, *Injury*, **42**, 447-459 (2011).
7. W. D. Spotnitz, *Int. Sch. Res. Notices*, **2014**, 203943 (2014).
8. I. Wedmore, J. G. McManus, A. E. Pusateri, J. B. Holcomb, *J. Trauma*, **60**, 655-658 (2006).
9. G. S. Choi, S. H. Kim, H. I. Seo, J. H. Ryu, S. P. Yun, M. Y. Koh, M. S. Lee, H. Lee, J. H. Kim, *Ann. Surg. Treat. Res.*, **101**, 299-305 (2021).
10. H. Awada, J. C. Geller, M. Brunelli, M. A. Ohlow, *J. Interv. Card. Electrophysiol.*, **54**, 247-255 (2019).
11. B. A. Woodworth, R. K. Chandra, J. D. LeBenger, B. Ilie, R. J. Schlosser, *Am. J. Otolaryng.*, **30**, 49-53 (2009).
12. K. M. Lewis, D. Spazierer, M. D. Urban, L. Lin, H. Redl, A. Goppelt, *Eur. Surg.*, **45**, 213-220 (2013).
13. F. Croiser, C. Jerome, *Eur. Polym. J.*, **49**, 780-792 (2013).
14. I. Y. Kim, S. J. Seo, H. S. Moon, M. K. Yoo, I. Y. Park, B. C. Kim, C. S. Cho, *Biotechnol. Adv.*, **26**, 1-21 (2008).
15. N. Mati-Baoche, P-H. Elchinger, H. Baynast, G. Pierre, C. Delattre, P. Michaud, *Eur. Polym. J.*, **60**, 198-212 (2014).
16. B. P. Lee, P. B. Messersmith, J. N. Israelachvili, J. H. Waite, *Annu. Rev. Mater. Res.*, **41**, 99-132 (2011).
17. S. Hong, H. Lee, *J. Adhes. Interface*, **18**, 141-144 (2017).
18. H. Cha, D. S. Hwang, S. Im, *J. Adhes. Interface*, **9**, 34-42 (2008).
19. H. S. Lee, H. Lee, *J. Adhes. Interface*, **19**, 123-128 (2018).
20. H. Zhang, T. Zhao, B. Newland, P. Duffy, A. N. Annaidh, E. D. O'Cearbhaill, W. Wang, *J. Mater. Chem. B*, **3**, 6420-6428 (2015).
21. J. Shin, J. S. Lee, C. Lee, H. J. Park, K. Yang, Y. Jin, J. H. Ryu, K. S. Hong, S. H. Moon, H. M. Chung, H. S. Yang, S. H. Um, J. W. Oh, D. I. Kim, H. Lee, S. W. Cho, *Adv. Funct. Mater.*, **25**, 3814-3824 (2015).
22. K. Kim, K. Kim, J. H. Ryu, H. Lee, *Biomaterials*, **52**, 161-170 (2015).
23. J. H. Ryu, Y. Lee, W. H. Kong, T. G. Kim, T. G. Park, H. Lee, *Biomacromolecules*, **1**, 2653-2659 (2011).
24. J. Hou, C. Li, Y. Guan, Y. Zhang, X. X. Zhu, *Polym. Chem.*, **6**, 2204-2213 (2015).
25. S. Inata, H. Sogawa, F. Sanda, *Polym. J.*, **55**, 785-795 (2023).
26. J. H. Ryu, S. Hong, H. Lee, *Acta Biomater.*, **27**, 101-115 (2015).
27. K. Kim, J. H. Ryu, D. Y. Lee, H. Lee, *Biomater. Sci.*, **1**, 783-790 (2013).
28. J. M. Lee, J. H. Ryu, E. A. Kim, S. Jo, B. S. Kim, H. Lee, *Biomaterials*, **39**, 173-181 (2015).
29. J. Xu, S. Strandman, J. X. Zhu, J. Barralet, M.

- Cerruti, *Biomaterials*, **37**, 395-404 (2015).
30. H. Qiao, M. Sun, Z. Su, Y. Xie, M. Chen, L. Zong, Y. Gao, H. Li, J. Qi, Q. Zhao, X. Gu, Q. Ping, *Biomaterials*, **35**, 7157-7171 (2014).
 31. M. Krogsgaard, M. R. Hanse, H. Birkedal, *J. Mater. Chem. B*, **2**, 8292-8297 (2014).
 32. T. S. Cu, V. D. Cao, C. K. Nguyen, N. Q. Tran, *Macromol. Res.*, **22**, 418-423 (2014).
 33. K. Lee, M. H. Oh, M. S. Lee, Y. S. Nam, T. G. Park, J. H. Jeong, *Int J Pharm*, **445**, 196-202 (2013).
 34. O. Zvarec, S. Purushotham, A. Masic, R. V. Ramanujan, A. Miserez, *Langmuir*, **29**, 10899-10906 (2013).
 35. J. H. Ryu, S. Jo, M. Y. Koh, H. Lee, *Adv. Funct. Mater.*, **24**, 7709-7716 (2014).
 36. J. H. Ryu, Y. Lee, M. J. Do, S. D. Jo, J. S. Kim, B. S. Kim, G. I. Im, T. G. Park, H. Lee, *Acta Biomater.*, **10**, 224-233 (2014).
 37. G. M. Soliman, Y. L. Zhang, G. Merle, M. Cerruti, J. Barralet, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **88**, 1026-1037 (2014).
 38. K. Ni, X. Zhou, L. Zhao, H. Wang, Y. Ren, D. Wei, *PLoS One*, **7**, e41101 (2012).
 39. P. S. Yavvari, A. Srivastava, *J. Mater. Chem. B*, **3**, 899-910 (2015).
 40. K. Oshita, A. Sabarudin, T. Takayanagi, M. Oshima, S. Motomizu, *Talanta*, **79**, 1031-1035 (2009).
 41. K. Oshita, T. Takanagi, M. Oshima, S. Motomizu, *Anal. Sci.*, **24**, 665-668 (2008).
 42. J. Xu, G. M. Soliman, J. Barralet, M. Cerruti, *Langmuir*, **28**, 14010-14017 (2012).
 43. Y. Zhang, Y. Thomas, E. Kim, G. G. Payne, *J. Phys. Chem. B*, **116**, 1579-1585 (2012).
 44. D. X. Oh, D. S. Hwang, *Biotechnol. Prog.*, **29**, 505-512 (2013).
 45. E. Prajatelista, C. Lim, D. X. Oh, S. H. Jun, D. S. Hwang, *Eng. Life Sci.*, **15**, 254-261 (2015).
 46. H. Ben-Yoav, T. E. Winkler, E. Kim, D. L. Kelly, G. F. Payne, R. Ghodssi, *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.*, **1572**, mess13-1572-ss05-03 (2013).
 47. K. M. Gray, E. Kim, L. Q. Wu, Y. Lie, W. E. Bentley, G. F. Payne, *Soft Matter*, **7**, 9601-9615 (2011).
 48. E. Kim, Y. Liu, W. T. Leverage, J. J. Yin, I. M. White, W. E. Bentley, G. F. Payne, *Biomacromolecules*, **15**, 1653-1662 (2014).
 49. E. Kim, Y. Liu, X. W. Shi, X. Yang, W. E. Bentley, G. F. Payne, *Adv. Funct. Mater.*, **20**, 2683-2694 (2010).
 50. J. H. Waite, N. H. Andersen, S. Jewhurst, C. Sun, *J. Adhes.*, **81**, 297-317 (2005).
 51. H. Lee, S. M. Dellatore, W. M. Miller, P. B. Messersmith, *Science*, **318**, 426-430 (2007).
 52. K. Kim, K. Kim, J. H. Ryu, H. Lee, *Biomaterials*, **52**, 161-170 (2015).
 53. K. Y. Chen, Y. C. Chen, T. H. Lin, C. Y. Yang, Y. W. Kuo, U. Lei, *Polymers*, **12**, 2391 (2020).
 54. M. A. Khan, M. Mujahid, *Int. J. Biol. Macromol.*, **124**, 138-147 (2019).
 55. K. Kim, J. H. Ryu, M. Y. Koh, S. P. Yun, S. Kim, J. Park, C. W. Jung, M. S. Lee, H. I. Seo, J. H. Kim, *Sci. Adv.*, **7**, eabc9992 (2021).
 56. M. Shin, J. H. Choi, K. Kim, S. Kim, H. Lee, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **13**, 10741-10747 (2021).
 57. M. Shin, S. G. Park, B. C. Oh, K. Kim, S. Jo, M. S. Lee, S. S. Oh, S. H. Hong, E. C. Shin, K. S. Kim, S. W. Kang, H. Lee, *Nat. Mater.*, **16**, 147-152 (2017).
 58. Y. Shou, J. Zhang, S. Yan, P. Xia, P. Xu, G. Li, K. Zhang, J. Yin, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **6**, 3619-3629 (2020).
 59. Q. Xu, E. Hu, H. Qiu, L. Liu, B. Lu, K. Yu, F. Lu, R. Kie, G. Lan, Y. Zhang, *Carbohydr. Polym.*, **315**, 120967 (2023).
 60. J. H. Ryu, Y. Lee, W. H. Kong, T. G. Park, *J. Control. Release*, **152**, e236-e237 (2011).
 61. A. Z. Pathan, S. Aijaz, S. Sheikh, S. Sattar, *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, **98**, E181-E187 (2021).
 62. M. Shin, J. H. Ryu, K. Kim, M. J. Kim, S. Jo, M. S. Lee, D. Y. Lee, H. Lee, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **4**, 2314-2318 (2018).