

천연 Gum류를 이용한 생분해성 필름의 제조와 생체분해

황 성 규 · 김 판 기* · 황 성 희**

명지대학교 화학공학과

*용인대학교 환경보건학과

**서울대학교 보건대학원

Biodegradation and Preparation of Biodegradable Film by using Natural Gums

Sung-Kwy, Hwang · Pan-Gyi, Kim* · Seong-Hee Hwang**

Department of Chemical Engineering, Myong Ji Univ.

**Department of Environmental Health, Yong In Univ.*

***School of Public Health, Seoul National Univ.*

ABSTRACT

Gum is known as natural polymer. Biodegradable films were prepared by solution blend method in the weight ratio of natural gums(Xanthan, Locust bean, Guar) for the purpose of useful bioimplants. The possibility of bioimplants, which prepared from natural gums as a skin substitute was evaluated by measuring biodegradability. This biodegradable films were inserted in the back of rats and their of biodegradability were investigated by hematological change evaluation as a function of time to the biotransformation. Rats implantation test results showed that Guar induced increments of monocyte and basophil after 48 hours of implantation. And Locust bean showed increase of monocyte and neutrophile counts after 48 hours of implantation. And Xanthan induced decrease of monocyte and neutrophile at 24 hours after implantation. Guar and Locust showed high hemoglobin contents and hematocrit after 48 hours of implantation. Guar and Locust induced some suspects of incompatibility in the tissue after 48 hours, but there were little effects to the skin inflammation at 24 hours. These values of biodegradable films, which prepared from natural gums measured in this study were some satisfiable results at short period with those of ideal skin bioimplants.

I. 서론

생체분해성 고분자재료는 약물 방출조절용 매트릭스, 봉합사와 외과용 이식재료로 개발되어 사용되어져 왔다^{1,2)}. 손상된 부위를 치료하기 위해 생체분해성 고분자재료를 사용하면 만성적인 항체 반응이 감소하여 치료중에 발생하는 합병증이 줄어들 것이며 조직의 재생을 돕는 장점이 있다. 이

식재료는 치료기간동안 생체내에서 기계적, 화학적 안정성을 유지해야 하나 조직의 치료속도와 생체분해성 재료의 분해속도가 일치하지 않아 이러한 문제점을 개선하려는 연구가 진행되고 있다^{3,4)}. polyglycolic acid(PGA), polylactic acid(PLA) 등의 폴리에스테르 같은 합성고분자는 봉합사 등으로 실제 의료분야에서 사용되고 있으며 pH에 따른 변화와 효소분해 등에 대한 연구가 보고되어 있고⁵⁾,

polyamino acid는 In vitro에서 pronase 등과 같은 효소에 의해 분해되며 In vivo에서도 유사한 것으로 보고되어 있으므로⁶⁾ 이식제, 방출제와 인공피부 등으로 연구되고 있다. 생체분해성 재료의 분해는 크게 가수분해와 효소분해로 나눌 수 있다. 가수분해를 하는 재료로는 콜라겐과 키토산 같은 천연고분자와 폴리에스테르와 polyphosphazene 등의 합성고분자가 있는데 이들을 생체에 이식하였을 때, 수화되는 속도에 따라 분해되는 속도가 영향을 받는다. 이러한 분해는 화학적인 경우와 물리적인 경우로 나누어 생각할 수 있다⁷⁾. 일반적으로 가수분해는 재료의 결정성 부분과 무정형 부분의 비에 영향을 받으며, 분해는 무정형쪽에서 시작되어 결정성쪽으로 진행되며 인장강도는 주로 무정형의 분자사슬이 끊어짐에 따라 감소되고, 질량은 결정성 부분의 분해에 의하여 감소하게 된다. 그러므로 인장강도가 감소하는 것보다 질량이 감소하는데 더 많은 시간이 필요하다. 또한 효소분해는 효소자체가 큰분자로 이루어져 있으므로 효소가 이식된 재료를 직접 분해하지 못하고 lysosome이 이식재료의 표면이나 얇고 갈라진 층을 분해하며 phagocytosis에 의해 제거된다^{8,9)}. 생체분해성 고분자재료는 결정성, 구조, 수화, pH, 효소, 인장강도 등에 의한 여러 인자에 의하여 영향을 받으며, 이식된 재료는 혈액응고와 독성 등의 부작용을 일으키지 않는 생체적합성, 혈액적합성과 안정성 등을 지녀야 한다. 현재 이용되는 생분해성 의료용 고분자는 흡수성 봉합사, 인공혈관, 인공근육 등의 이식용장기 또는 방출조절용재료, 인공피부와 분해성 거즈 등이 있으며 생분해성 플라스틱과 함께 상업화에 대한 연구가 활발하다^{10,11)}. 본 연구에서는 천연고분자의 일종인 Gum 류 3종을 이용하여 일정한 배합비율과 두께로 생체분해성 필름을 제조하고 이를 실험동물인 Rat의 피부조직에 이식하여 생체 분해도에 대한 기초자료를 연구하여 생체 이식제로서의 가능성을 알아 보았다.

II. 실험방법

1. 시약 및 기기

실험에 사용한 시약은 천연 Gum류로서 Xanthan gum, Locust bean gum, Guar gum은 Sigma사의 특급시약을 사용하였으며 에탄올 등의 용매는 국산제품을 정제하여 사용하였다. 생분해성 필름을 제조하는데 사용한 용매로서는 Milli-Q reagent water system (Millipore사)을 사용하여 처리한 3차 증류수(초순수)를 사용하였다. 제조한 필름의 분석과 확인을 위하여 DSC(열시차 분석)는 각각의 시료 양을 5.0mg을 취하여 N₂기류하에서 승온속도를 20°C/min로 하여 DSC-50(Shimadzu사)으로 측정하였으며, 필름의 생분해 변화는 전자주사현미경(RJ. Lee Group사 P-75 personal SEM)을 이용하였다.

2. 생체분해성 필름의 제조

필름 제조시 용매인 초순수에 천연 gum류를 일정량 취하여 용해시키고, 이들이 수용액상에서 점성을 나타내므로 기계식 교반기를 사용하여 일정 시간 동안 균일하게 분산시켰다. 예로써 Locust bean gum 2.0g을 취하여 초순수 30ml에 완전 용해시켰다. 이때 용액은 점성을 나타내며 기포가 생성되므로 가끔씩 초음파기(Branson 1200)로 sonication시켜 소포시켰다. 물리적 방법인 초음파를 이용하면 가수분해에 의한 부분적인 분자량 감소를 예상할 수 있으나 본 실험에서는 평균 2시간 교반 중 5분간의 일시적인 sonication방법을 택하여 분자량 감소를 최소화시키려 했다. Schuchardt 등¹²⁾의 보고에서와 같이 액의 점도가 높을 경우 진동이 커서 가수분해가 용이하게 되므로 저주파보다는 고주파를 사용하여 기포생성을 억제시켰으며 cavitation하였다. 이와같이 얻은 pre-gel형의 천연 gum류를 필름형으로 제조하기 위하여 일정 두께와 높이의 원통형 유리관 내에 일정 높이로 적하한 후 유리관 위에 이형지를 놓고서 30°C에서 감압건조하여 두께 0.2mm인 3종의 천연 gum류를 이용한 생분해성 필름을 제조하여 이를 다시 에탄올에 침지시키고 재건조하여 데시케이터에 보관하고 사용하였다.

3. 실험조건 및 방법

본 실험은 천연 gum류를 이용하여 생분해성 고분자재료로의 가능성을 확인하고자 실험을 하였으며 삽입시킨 필름의 생체내 이물반응을 중량변화와 혈액학적 소견으로 분석하였다.

(1) 실험동물 사육조건

실험동물은 (주)대한실험동물센터에서 분양받은 특정 병원체 부재(SPF, specific pathogene free) 숫컷 S/D계 Rat를 1주일간 순화시킨 후 건강한 동물을 선택하여 온도 $23 \pm 3^\circ\text{C}$, 습도 $50 \pm 5\%$, 배기 10~15회/hr, 형광등 명암 12hr cycle, 조도 150~300Lux의 환경조건에서 폴리카보네이트 사육상자(280W×400L×1700H, mm)에 넣어 실험하였으며, 사용한 깔짚은 펄프깔짚을 사용하였다^{13,14}. 수도수를 실험동물이 자유롭게 섭취할 수 있게 공급하였다.

(2) 군 분리

순화 사육기간 동안 일반증상 관찰 등을 시행하여 정상적인 동물을 선별하고, 무작위 추출법에 따라 실험동물의 군분리를 시행하였다. 각군의 평균체

실험군	삽입기간(hour)	실험계(마리)
대조군	24	7
	48	7
Guar삽입군	24	7
	48	7
Locust bean삽입군	24	7
	48	7
Xanthan삽입군	24	7
	48	7

중에 대한 구간 차이는 최소화하여 실험하였다.

(3) 생분해성 필름의 삽입 및 제거

천연 Gum류를 이용한 생분해성 필름은 균일한 두께로 되어 있는 황색내지는 백색 필름이었으며, 실험에 사용하기 위해 가로, 세로 각각 5.0mm×5.0mm로 절단하였으며, 생체내에 삽입하기 전 소독을 위하여 최소 24시간동안 자외선이 조사되는 무균상자에 보관하였다. 수술에 사용된 도구는 모두 고압증기 멸균처리하였다. Rat는 pentobarbital-Na로 마취하였으며, 배부의 가로, 세로 2.0cm가량

의 털을 제거하고 소독하여 멸균된 수술용 칼로 표피를 절개하였으며, 생분해성 필름을 삽입하고 멸균된 autoclip으로 봉합하였다. 수술이 종료된 Rat는 사육상자에서 회복하도록 하였으며, 실험물질 제거시에 체중을 측정하였다. 24, 48시간 후 생분해성 필름을 제거하기 전에 혈액학적 변화를 관찰하기 위하여 혈액을 채취하였다. 제거한 생분해성 필름은 멸균된 접시에 옮겨 가능한 혈액을 제거하고 24시간 건조시킨 후 건조중량을 측정하였으며, 건조된 생분해성 필름은 전자현미경(SEM) 관찰을 하였다.

(4) 관찰 및 검사항목

가. 일반증상관찰

모든 실험동물에 대하여 매일 일정시간에 관찰하여 일반상태의 변화, 중독증상 및 사망발현유무를 관찰하였다.

나. 체중측정

실험에 사용된 실험동물군의 체중측정은 실험시작 체중과 실험종료 체중을 측정하였다.

다. 혈액학적 검사

부검전 오전부터 절식시킨 후 경추탈구하여 심장 채혈 하였다. 혈액은 EDTA-Na로 항응고처리하고 자동혈구계산기(Technicon사 HI system)를 이용하여 백혈구수(WBC), 적혈구수(RBC), 혈색소량(HGB), 적혈구용적(PCV), 평균적혈구용적(MCV), 평균적혈구혈색소량(MCH), 평균적혈구혈색소농도(MCHC), 혈소판수(PLT), 임파구(Lymphocyte), 호중구(Neutrophil), 단구(Monocyte), 호산구(Eosinophil), 호염기구(Basophil) 등을 측정하였다.

III. 결과 및 고찰

1. 천연 Gum류에 대한 고찰

식물 세포막 구성성분 중 셀룰로오스를 제외한 다당류를 Mucocellulose라 하는데 gum은 점액(mucilages)과 명확한 구분은 없으나 gum은 식물에 상처를 주었을 때 나오는 것이며 점액은 종자에서 추출되어 얻는 것이다.

(1) Guar Gum

Guar bean에서 얻은 gum으로서 분자량은 약 22만이며 *Cyamopsis tetragonolobus*의 배유부분에 많이 포함되어 있으며 2개의 mannose단위마다 D-glucose가 α -1,6결합으로 연결되어 있다는 점에서 Locust bean과 차이가 있다. 열에 강하며 인슐린 비의존형 환자의 근섬유 보조제로 많이 이용된다. Guar gum은 냉수에서도 수화가 잘 일어나며 포수력이 크기 때문에 식품산업에서 다른 천연 gum보다 안정제, 콜로이드 보호제 등으로 많이 사용되고 있다.

(2) Locust bean gum

Locust bean gum은 분자량이 약 31만이며 *Ceratonia siliqua*의 배유부분에 많이 포함되어 있으며 알부민, 글로부린 등의 단백질과 탄수화물 등으로 구성되어 있다. 이는 galactomannan의 중합체로 D-mannose가 β -1,4결합으로 연결된 직쇄상의 중합체에 D-galactose가 α -1,6결합으로 4개의 mannose단위마다 연결되어 있고 강한 친수성을 나타내며 식품, 화장품 산업에서 안정제와 첨가제로 많이 이용된다.

(3) Xanthan Gum

미생물인 *Xanthomonas campestris*에 의하여 생합성된 생체의 다당류로서 분자량은 200~5000만이다. 구조는 β -1,4결합을 한 셀룰로오스 골격구조에 2분자의 mannose와 1분자의 glucuronic acid를 측쇄로 가지고 있고, K, Na, Ca염으로 존재한다. Xanthan gum은 열에 강하며 Locust bean과 공존할 때 겔형성을 도우나 다른 gum류와는 그렇지 못하다. 식품, 화장품 산업에서 안정제와 유화제로 많이 이용된다.

2. 생분해성 필름의 구조적 변화와 중량변화

의료 및 의약품 재료로 고분자를 사용할 경우 장애가 되는 것은 생체가 자기방어를 위하여 일으키는 이물반응이다. 장기간 체내에 삽입된 경우에는 비분해성 고분자가 이물질로서 체내에 잔존하므로 문제를 일으킨다. 이같은 생체 이물반응을 피하기 위해서는 삽입된 고분자재료가 목적달성 후 신속히 분해되어 생체내 흡수되는 것이 바람직하다¹⁵⁾. Table 1과 2에 나타낸것과 같이 생분해성 필름을 제거하였을 때 Guar의 경우 24시간, 48시간

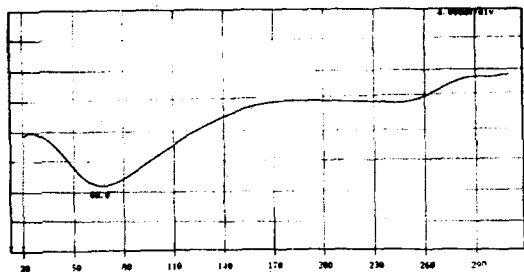
Table 1. Dry weight change during experimental periods in biodegradation (unit : mg)

Table 2. Body weight change during experimental periods in biodegradation (unit : g)

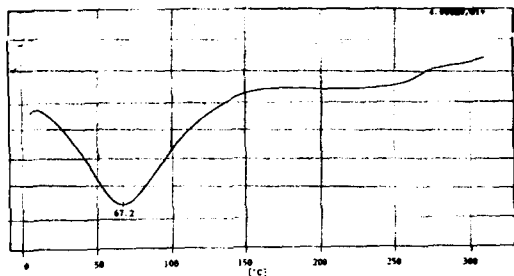
	Controls	Guar	Locust	Xanthan
		start final	start final	start final
24hours	-	7.9±3.7	22.5±11.8	12.0±5.8
		N/E*	20.6±14.5	N/E*
48hours	-	7.3±4.1	7.3±3.9	6.7±5.2
		N/E*	N/E*	N/E*
24hours	253±27	225±21.6	274±26.2	266±23.2
	256±31	259±23.5	274±26.5	258±24.2
48hours	253±27	231±20.5	257±18.4	249±17.9
	256±31	244±21.8	254±19.2	243±16.7

* N/E : Not Evaluated in appropriate weight

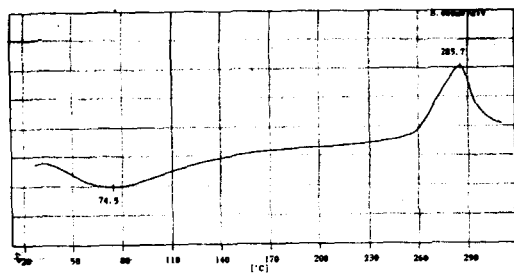
경과 후에 필름이 형체구분을 할 수 없을 정도로 변화되어 있었으며 겔상태로 변화되어 중량측정이 불가능하였다. Locust bean 역시 48시간 경과 필름과 Xanthan 24, 48시간 경과 필름도 동일한 결과를 보였다. 중량이 측정가능한 생분해성 필름의 경우는 24시간, 48시간 후에 중량이 현저히 감소하였다. 대조군과 Guar삽입군에서는 체중이 증가하였으나, Locust, Xanthan삽입군에서는 체중이 감소하는 결과를 보였다. 생분해성 고분자의 분해정도는 *In vivo*와 *In vitro* 실험을 통해 측정된다. *In vitro* 실험에서는 시료를 미립자, monolith, film 형태로 생체내 삽입한 후 분해기간을 거쳐 외과수술 및 혈액추출로 회수하여 물리, 화학적 변화상태를 확인한다. 천연 gum인 생분해성 고분자의 분해정도를 관찰하고자 필름 형태로 제조하였으며 이에 대한 DSC 분석을 Fig. 1에 나타내었다. 실험 Rat군에 삽입전 제조한 필름의 Tg를 살펴보면 Guar의 Tg는 68°C, Locust bean의 Tg는 67.2°C Xanthan의 Tg는 74.5°C이었다. 일반적으로 고분자 재료의 친수성이 클수록 분해성이 크며 분자량, 주쇄길이, 결정화도와 Tg값이 클수록 분해성이 작다. 생체분해 거동은 그 구조적 특성에 따라 분해속도와 분해 메카니즘 등이 달라진다. 예를 들어 천연고분자인 전분, 단백질 등은 가수분해와



(a)



(b)

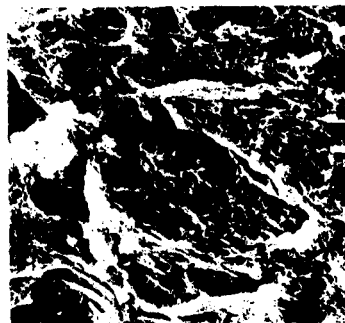


(c)

Fig. 1. DSC thermogram of (a) Guar gum, (b) Locust bean gum and (c) Xanthan gum films.



(a)



(b)

Fig. 2. SEM photographs of a cross section to (a) before and (b) after insertion at 24hours.



(a)



(b)

Fig. 3. SEM photographs of outer surface to (a)before and (b) after insertion at 24hours.

산화반응이 동시에 일어나며 합성고분자인 폴리 아미드나 폴리우레탄은 효소의 도움이 필요하다. Fig. 2와 3은 실험 Rat군에 삽입전후 필름을 건조하여 단면과 표면 SEM사진을 나타낸 것인데 삽입전 단면, 표면사진은 비교적 균일하지만 삽입후 생체내 분해작용에 의해 많은 pore가 생기기 시작하면서 분해가 진행되는 morphology변화를 나타내고 있다. 특히, 제조한 필름들은 삽입 48시간 경과 후에는 morphology변화를 관찰할 수 없을 정도로 변화되어 있었다.

3. 생분해성 필름 삽입 실험동물의 혈액학적 소견

의료 및 의약품 생체분해성 고분자재료로서의 가장 중요한 조건은 분해 생성물이 생체 내에서 발암성, 염증같은 독성을 나타내지 않는 것이다. 이 조건을 만족하고 pH 7.4, 37℃라는 생체환경내에서 분해될 수 있는 고분자재료는 그다지 많지 않다¹⁶⁾. 실험 Rat군에 삽입한 천연 gum류를 이용한 생분해성 필름의 혈액학적 소견을 Table 3과 4에 나타내었다. Table 3에서 백혈구(WBC)는 $6.60 \sim 12.6 \times 10^3/\mu$ 이 정상범위를 나타내고 있으므로^{17,18)}, Guar삽입군에서는 24시간에는 정상범위였으며, 48시간 후에는 백혈구가 약간 증가하여 염증반응의 가능성을 보였다. 이에 대한 Guar삽입군의 백혈구 소견을 Table 4에서 자세히 살펴보면 단구(monocyte)와 호염기구(basophil)가 정상범위를 벗어난 증가를 보이고 있다. Locust삽입군에서는 24시간 후에는 정상범위를 보였으나, 48시간 후에는 정상범위를 벗어나 염증반응이 의심되었다. 이때의 백혈구 분포 역시 monocyte와 basophil이 증가한 것을 알 수 있었다. Xanthan삽입군에서는 48시간후의 백혈구는 정상범위였으나, 24시간후 백혈구는 정상범위보다 다소 낮은 수치를 보였다. 이때의 백혈구 분포는 호중구(neutrophil)와 단구가 약간 적은 수치를 보였다. 적혈구(RBC)는 정상범위가 $6.76 \sim 9.75 \times 10^6/\mu$ 임을 감안하면^{17,18)}, 각 실험물질 삽입군의 범위는 정상범위내에 있는 것으로 판단되었다. 헤모글로빈(HGB)은 정상범위를 $13.4 \sim 15.8 \text{g/dL}$ 로 보면^{17,18)}, Guar, Locust삽입군의 48시간 후에 헤모글로빈의 함량이 정상에 비하여 증가한 것을 알 수 있었다. 혈구용적

(HCT)은 정상범위를 $44.4 \sim 50.4\%$ 로 보면^{17,18)}, Guar, Locust삽입군의 48시간 후에 혈구용적이 정상보다 높은 결과를 나타내었다. 평균적혈구용적(MCV)은 정상범위가 $49.8 \sim 69.0 \text{fL}$ 임을 감안하면^{17,18)}, 대조군을 포함한 모든 군에서 약간 높은 결과를 보이고 있으나 비교적 정상범위에 속하는 것으로 볼 수 있다. 평균적혈구혈색소량(MCH)은 정상범위를 $14.3 \sim 21.0 \text{pg}$ 임을 감안하면^{17,18)}, 대조군을 포함한 각 삽입군에서 높은 수치를 보였으나, 정상범위안에 포함되었다. 평균적혈구혈색소농도(MCHC)는 $26.2 \sim 35.4 \text{g/dL}$ 를 정상범위로 보면 대조군 및 각 실험물질 투여군에서 모두 정상범위 내에 포함됨을 알 수 있었다. 혈소판수(PLT)는 $150 \sim 450 \times 10^3/\mu$ 를 정상범위로 보았을 때^{17,18)}, 대조군을 포함한 각 삽입군에서 모두 증가하였다. 호중구는 정상범위가 $6.20 \sim 42.6\%$, $1.95 \sim 2.88 \times 10^3/\mu$ 로^{17,18)} 대조군을 포함한 각 시험군에서 모두 정상범위 내에서 변동하고 있었으나 48시간 후의 Xanthan은 낮은 정상범위에 포함되었다. 임파구(lymphocyte)는 정상범위가 $57.6 \sim 83.2\%$, $6.03 \sim 8.90 \times 10^3/\mu$ 로서^{17,18)} 대조군을 포함한 각 시험군에서 정상범위내에 들어있었으나, Guar 24시간, Xanthan 24시간, 48시간의 수치는 정상범위의 높은 쪽에 편중되어 있어 약간의 임파구 증가가 있었음을 알 수 있었다. 단구는 정상범위가 $0.00 \sim 0.65\%$, $0.01 \sim 0.04 \times 10^3/\mu$ 로 보고되고 있으나^{17,18)}, 본 실험의 결과는 대조군을 포함한 모든 군에서 정상범위를 훨씬 상회하고 있는 것으로 나타났다. 호산구는 정상범위가 $0.09 \sim 0.63\%$, $0.03 \sim 0.04 \times 10^3/\mu$, 호염기구는 $0.00 \sim 0.60\%$, $0.01 \sim 0.03 \times 10^3/\mu$ 으로 보고되고 있으나^{17,18)}, 본 실험에서는 대조군을 포함한 모든 실험군에서 정상범위보다 높은 수치를 보였다.

IV. 결론

천연 다당류의 일종인 Gum류 3종(Xanthan, Locust bean, Guar)을 이용하여 생체분해성 필름을 제조하고 실험동물인 Rat의 피부조직에 이식하여 생체 분해도에 대한 기초자료를 연구하여 생체

Table 3. The effects of inserted biodegradable film into the Rats for hematological components

Time	Group	WBC ($\times 10^3/\mu\ell$)	RBC ($\times 10^6/\mu\ell$)	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT ($\times 10^3/\mu\ell$)
after 24 hrs	controls	6.99 \pm 2.32	7.33 \pm 2.35	15.3 \pm 3.4	49.7 \pm 8.5	67.8 \pm 12.4	20.9 \pm 6.3	30.8 \pm 5.7	915 \pm 112
	Guar	8.04 \pm 3.11	6.84 \pm 2.12	14.5 \pm 4.6	46.5 \pm 7.8	67.9 \pm 14.6	21.2 \pm 7.4	31.3 \pm 6.2	766 \pm 212
	Locust	8.48 \pm 3.56	7.30 \pm 2.54	14.4 \pm 3.2	46.8 \pm 6.4	64.1 \pm 12.4	19.8 \pm 5.7	30.8 \pm 5.8	679 \pm 145
	Xanthan	5.17 \pm 2.04	6.70 \pm 2.72	14.3 \pm 3.6	45.7 \pm 6.1	68.2 \pm 13.8	21.4 \pm 6.3	31.3 \pm 6.2	812 \pm 231
after 48 hrs	controls	6.99 \pm 2.32	7.33 \pm 2.35	15.3 \pm 3.4	49.7 \pm 8.5	67.8 \pm 12.4	20.9 \pm 6.3	30.8 \pm 5.7	915 \pm 112
	Guar	16.7 \pm 6.76	8.89 \pm 3.05	16.9 \pm 5.6	59.1 \pm 11	66.5 \pm 11.5	19.0 \pm 5.3	28.7 \pm 5.2	712 \pm 165
	Locust	24.6 \pm 21.1	8.94 \pm 3.13	17.5 \pm 6.3	60.8 \pm 14	68.1 \pm 14.3	19.6 \pm 5.9	28.8 \pm 4.7	376 \pm 183
	Xanthan	13.0 \pm 6.23	7.69 \pm 2.84	15.5 \pm 4.8	53.3 \pm 13	69.3 \pm 12.5	20.1 \pm 6.3	29.0 \pm 5.9	800 \pm 218

Table 4. The effects of inserted biodegradable film into the Rats for WBC components

Time	Group	neutrophil		lymphocyte		monocyte		eosinophil		basophil	
		%	($\times 10^3/\mu\ell$)	%	($\times 10^3/\mu\ell$)	%	($\times 10^3/\mu\ell$)	%	($\times 10^3/\mu\ell$)	%	($\times 10^3/\mu\ell$)
after 24 hrs	control	21 \pm 0.5	1.5 \pm 0.3	68 \pm 12	4.7 \pm 0.5	5.6 \pm 1.6	0.4 \pm 0.11	0.5 \pm 0.05	0.04 \pm 0.01	0.3 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01
	Guar	13 \pm 1.8	1.0 \pm 0.2	83 \pm 21	7.0 \pm 1.5	1.1 \pm 2.2	0.1 \pm 0.06	0.7 \pm 0.04	0.06 \pm 0.01	0.3 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01
	Locust	25 \pm 3.5	2.3 \pm 0.4	66 \pm 15	5.4 \pm 0.6	5.2 \pm 0.8	0.5 \pm 0.12	0.6 \pm 0.07	0.01 \pm 0.01	0.4 \pm 0.01	0.35 \pm 0.04
	Xanthan	14 \pm 1.4	0.7 \pm 0.3	82 \pm 32	4.2 \pm 0.3	0.4 \pm 0.1	0.2 \pm 0.08	1.6 \pm 0.14	0.08 \pm 0.02	0.1 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01
after 48 hrs	control	21 \pm 0.5	1.5 \pm 0.3	68 \pm 12	4.7 \pm 0.5	5.6 \pm 1.6	0.4 \pm 0.11	0.5 \pm 0.05	0.04 \pm 0.01	0.3 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01
	Guar	13 \pm 1.4	2.1 \pm 0.4	77 \pm 21	12.9 \pm 2.4	4.8 \pm 2.1	0.8 \pm 0.04	0.5 \pm 0.04	0.09 \pm 0.02	0.7 \pm 0.02	0.12 \pm 0.07
	Locust	13 \pm 2.0	5.2 \pm 2.3	57 \pm 17	23.9 \pm 5.7	10.5 \pm 3.9	4.4 \pm 0.14	0.2 \pm 0.01	0.08 \pm 0.02	2.4 \pm 0.07	0.99 \pm 0.14
	Xanthan	8 \pm 0.9	1.0 \pm 1.5	81 \pm 25	10.5 \pm 3.1	4.8 \pm 1.1	0.6 \pm 0.05	0.4 \pm 0.02	0.05 \pm 0.01	1.0 \pm 0.04	0.13 \pm 0.03

이식제로서의 가능성을 알아보았다.

(1) 제조하여 삽입한 필름을 제거하였을 때 Guar의 경우 필름이 형체구분을 할 수 없을 정도로 변화되어 있었으며 겔상태로 변화되어 중량측정이 불가능하였다. Locust bean 역시 48시간 경과 필름과 Xanthan 24, 48시간 경과 필름도 동일한 결과를 보였거나 중량이 현저히 감소하였다. 대조군과 Guar삽입군에서는 체중이 증가하였으나, Locust, Xanthan삽입군에서는 체중이 감소하였으며 SEM에서 필름들은 삽입 48시간 경과 후에는 morphology변화를 관찰할 수 없을 정도로 변화되어 있었다.

(2) 삽입한 필름의 혈액학적 소견으로 Guar, Locust삽입군에서는 48시간 후의 백혈구(단구, 호염기구)가 약간 증가하여 염증반응의 가능성을 보였으며 Xanthan삽입군에서는 48시간 후의 백혈구는 정상범위였다. 적혈구는 삽입군에서 정상범위 내에 있는 것으로 판단되었으며 헤모글로빈과 혈구용적은 Guar, Locust삽입군의 48시간 후에 정상에 비하여 증가한 것을 알 수 있었다. 평균적혈구용적과 평균적혈구혈색소량은 대조군을 포함한 모든 군에서 약간 높은 결과를 보이고 있으나 비교적 정상범위에 속하는 것으로 볼 수 있다. 평균적혈구혈색소농도는 대조군 및 각 실험물질 투여군에서 모두 정상범위 내에 포함됨을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

- Petersen R. V., Kim S. W., Drug Design, E. J. Ariens, Ed., Academic Press, New York, **10**, 193(1980).
- Wise D. L., Trantalo D. J., Marino R. T., *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1**, 19(1987).
- Vainionpaa S., Kilpikari J., Laiho J., Rokkanen P., *Biomaterials*, **8**(1), 46(1987).
- Leong K. W., Brott B. C., *J. Biomed. Mater. Res.*, **19**, 941(1985).
- Leong K. W., *Synthetic Bioerodible Polymer Drug System*, Tarcha P. J. Eds., CRC Press, Florida, 128(1991).
- Imanishi Y., *Ring-Opening Polymerization*, Ivin K. J. and Saegusa T. Eds., Elsevier, England, 523(1984).
- Heller J., *Biomaterials*, **1**, 51(1980).
- Williams D. F., *J. Bioeng.*, **1**, 279(1977).
- Salthouse T. N., *J. Biomed. Mater. Res.*, **10**(2), 197(1976).
- 이해방, *고분자 과학과 기술*, **5**(6), 567(1994).
- 이용현, *고분자 과학과 기술*, **2**(5), 319(1991).
- Schuchardt U., Joekes I., Duarte H. C., *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, **39**, 115(1987).
- 의약품 등의 독성시험 기준, 국립보건안전연구원 고시 제94-3호, 보건복지부, (1994).
- 白須泰彦, 吐山豊秋, *新毒性試験法, -方法과 評價-*, Realize Inc, Tokyo, (1988).
- 土肥義治, 이기영, 조종수, *생분해성 고분자*, 전남대학교 출판부, 281(1998).
- 玄 丞然, *生體內分解吸收性 醫用材料, 高分子 & 醫療*, 竹本喜一他編, 三田出版會, 21(1989).
- 堀内茂友 외 9인, *實驗動物의 生物學的特性 Data*, Soft Science Co., Tokyo, (1989).
- Baker H.J., J. R. Lindsey and S. H. Weisbroth, *The Laboratory Rat*, Academic press, New York(1979).
- Hayes A. W., *Principle and Methods of Toxicology*, 3rd Ed. Raven press, New York(1994).
- H. Sezaki, 심창구, 정연복, 강영숙, *약물송달학*, 한림원, 185(1993).