

폴리데옥시리보뉴클레오타이드(PDRN)의 치료적 효능과 연구·개발의 미래 전망

김 준 섭*

충청북도 증평군 대학로 61 국립한국교통대학교 생명공학과 27909

Polydeoxyribonucleotide (PDRN) - Established Efficacy and Emerging Directions in Research and Development -

Jun-Sub Kim*

Department of Biotechnology, Korea National University of Transportation, Jeungpyeong 27909, Korea

ABSTRACT

Polydeoxyribonucleotide (PDRN), a biologically active mixture of deoxyribonucleic acid fragments, has demonstrated regenerative, anti-inflammatory, and anti-ischemic effects across diverse preclinical and clinical models. Mechanistically, PDRN exerts its therapeutic actions through adenosine A2A receptor activation, provision of nucleotide precursors for DNA synthesis, and modulation of inflammatory and angiogenic pathways, thereby promoting tissue repair in wounds, osteochondral defects, and degenerative skin conditions. Traditionally sourced from salmon testes, conventional PDRN formulations face challenges related to raw material stability, immunogenicity, production costs, and batch-to-batch variability. Recent advances in microbial fermentation using plant-derived lactic acid bacteria (LAB) offer a sustainable and safer alternative for PDRN production. Furthermore, PEGylation of PDRN (PEG-PDRN) has emerged as a promising strategy to enhance pharmacokinetic profiles, prolong systemic circulation, reduce immunogenicity, and improve formulation stability. Preclinical and clinical evidence supports the efficacy and safety of PDRN and PEG-PDRN in wound healing, angiogenesis, osteogenesis, and skin rejuvenation. Future research directions include optimization of PEGylated formulations, large-scale production using LAB platforms, exploration of combination therapies with growth factors or stem cells, and molecular-level elucidation of mechanisms. Collectively, plant-derived PEG-PDRN represents a next-generation regenerative therapy with translational potential for both medical and cosmetic applications.

Key words : polydeoxyribonucleotide (PDRN), tissue regeneration, adenosine A2A receptor, PEGylation, lactic acid bacteria-derived PDRN

I. 서 론

Polydeoxyribonucleotide(PDRN)는 일정한 크기의 디옥시리보핵산 조각으로 이루어진 생체 유래 물질로, 손상된 조직의 재생을 촉진하고 항염, 항허혈 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다(1, 2). PDRN은 아데노신 A2A 수용체를 활성화하여 염증 반응을 억제하고 혈관신생을 촉진하는 동시에, 뉴클레오타이드 전구체를 공급함으로써 세포 증식과 콜라겐 합성을 촉진하여 손상된 조직의 회복을 가속화한다(3, 4). 이러한 작용기전 덕분에 PDRN은 피부 상처, 당뇨병성

궤양, 압박성 궤양, 골관절염, 건 손상 등 다양한 질환 모델에서 치료적 효능이 입증되었다(5-7). 최근에는 피부과 및 미용 분야에서도 주름 개선과 피부 재생 효과가 보고되면서 활용 범위가 더욱 확장되고 있다(8, 9).

기존 PDRN은 주로 연어(*Oncorhynchus mykiss, Oncorhynchus keta*)의 생식세포에서 추출된 DNA를 정제하여 제조되며, 이탈리아와 한국을 비롯한 여러 나라에서 임상 제제로 개발되어 왔다(10). 그러나 이러한 동물 유래 PDRN은 원료의 안정적 확보, 생산 과정에서의 비용, 종 특이적 안전성 및 면역원성에 대한 우려가 지속적으로 제기되어 왔다(11). 또한, 대규모 무작위 대조시험 부족과 장기 안전성 데이터의 제한

* junskim@ut.ac.kr

역시 상업적, 임상적 활용 확대의 걸림돌이 되고 있다(12). 이에 따라 최근에는 식물성 유산균(plant-derived lactic acid bacteria, LAB)을 활용한 대체 PDRN 생산이 주목받고 있다. 미생물 발효 기반의 PDRN 생산은 원료 확보가 용이하고, 동물성 원료에 비해 종 특이성 및 면역원성의 부담을 줄일 수 있다는 장점이 있다(13). 특히, 식물성 유산균은 Generally Recognized As Safe(GRAS)로 인정받은 균주가 많아 산업적 활용 가능성이 높으며, 생산 공정의 표준화 및 대량생산에 유리하다. 더 나아가, 최근 연구에서는 PDRN의 생체 내 안정성과 약물학적 효능을 강화하기 위해 PEGylation (polyethylene glycol 결합) 기술을 적용하려는 시도가 이루어지고 있다. PEG는 단백질, 펩타이드 및 핵산 기반 치료제의 안정성을 높이고 체내 반감기를 연장하는 데 널리 활용되어 왔으며(14), PDRN에 PEG를 결합할 경우 생체 내 체류 시간이 증가하고 조직 재생 효과가 향상될 가능성이 제시되고 있다. 따라서 식물성 유산균 유래 PDRN에 PEG를 결합한 신규 제제 개발은 기존 연어 유래 제제의 한계를 극복하고, 보다 안정적이고 기능성이 강화된 차세대 바이오의약품으로 발전할 수 있는 중요한 연구 방향이라 할 수 있다.

본 총설에서는 기존 PDRN의 생물학적 특성과 작용 기전, 다양한 전임상 및 임상 연구 결과를 종합적으로 고찰하는 동시에, 식물성 유산균 유래 PDRN 및 PEGylation을 통한 기능성 강화 연구의 필요성을 논의하고자 한다. 이를 통해 향후 PDRN의 연구 방향과 산업적 응용 가능성을 제시하고자 한다.

II. 본 론

1. PDRN의 분자 기전

PDRN의 주요한 작용 기전은 크게 아데노신 A2A 수용체 (adenosine A2A receptor) 활성화, 핵산 전구체 공급을 통한 DNA 합성 촉진, 그리고 항염증 및 항히혈 효과로 요약된다.

먼저, PDRN은 세포 내에서 분해되어 퓨린 염기 및 뉴클레오타이드 전구체를 제공한다. 이러한 전구체는 손상된 세포에서 DNA 합성 경로, 특히 salvage pathway를 통해 활용되어 세포 증식과 조직 재생을 촉진한다(1, 2). 특히 섬유아세포와 각질형성세포에서 DNA 합성이 증가하여 상피화가 촉진되며, 골아세포와 연골세포에서도 증식이 활성화되어 뼈와 연골 조직의 재생 효과를 보이는 것으로 알려져 있다(4, 6). 둘째, PDRN은 아데노신 A2A 수용체를 자극하여 항염증 및 혈관신생 효과를 나타낸다. PDRN이 분해되는 과정에서 생성되는 아데노신은 A2A 수용체에 결합하여 항염증 성 사이토카인(예: IL-10) 생성을 유도하고, 동시에 염증성

사이토카인(예: TNF- α , IL-6)의 생성을 억제한다(3). 이 경로는 손상 부위에서 과도한 염증 반응을 완화시켜 조직 회복 환경을 조성하는 데 중요한 역할을 한다. 또한 A2A 수용체 자극은 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)의 발현을 촉진하여 혈관신생을 유도하고, 허혈 조직에서 산소와 영양 공급을 증가시킴으로써 조직 생존율을 높인다(8, 9).셋째, PDRN은 항히혈 효과를 통해 조직 손상 회복을 촉진한다. 허혈성 질환 모델에서 PDRN은 산화스트레스를 감소시키고, 세포자멸사(apoptosis)를 억제하는 것으로 보고되었다(10).

이처럼, PDRN의 분자 기전은 단일 경로에 국한되지 않고, 세포 내 대사 경로 보조, 세포 외 수용체 자극, 염증 반응 조절 및 혈관 신생 촉진 등 다면적인 작용을 통해 조직 재생과 치유를 유도한다. 최근에는 이러한 기전을 기반으로 기존 연어 유래 PDRN뿐만 아니라 미생물 발효 기반 PDRN과 PEG 결합 PDRN의 기능 강화 가능성이 제기되고 있다. PEGylation은 PDRN의 체내 반감기를 연장하고 안정성을 높여, 위와 같은 기전적 효과를 보다 지속적이고 효율적으로 발휘하게 할 수 있을 것으로 기대된다(12, 14).

2. 전임상 및 임상 연구(preclinical & clinical evidence)

PDRN의 항염증 및 조직 재생 효과는 다양한 전임상 및 임상 연구를 통해 검증되고 있다. 특히 치유, 혈관신생, 골 재생 및 피부 노화 억제와 관련된 연구 결과들이 보고되어 왔다.

전임상 연구 단계에서는 당뇨 유발 마우스 모델에서 PDRN이 혈관내피성장인자(VEGF)의 발현을 증가시켜 상처 회복을 촉진하는 효과가 확인되었다(15). 또한 급성 염증 동물 모델에서 PDRN은 TNF- α , IL-6 등의 발현을 억제함으로써 항염증 작용을 나타내었으며(1), 치조골 결손 토끼 모델에서는 골모세포의 증식과 분화를 촉진하여 골 재생 효과를 보였다(16). 피부 분야에서는 자외선 노출에 의한 광노화 동물 모델에서 콜라겐 분해 억제와 섬유아세포 활성화가 관찰되었는데, 이는 피부 구조적 손상을 완화시키는 결과로 이어졌다(17).

임상 연구에서도 PDRN의 유효성이 보고되고 있다. 여드름 흉터와 피부 노화 환자를 대상으로 한 임상시험에서 PDRN 주사 투여는 주름 개선과 피부 탄력성 향상에 기여하였으며(18), 말초동맥질환 환자의 하지 허혈 연구에서는 허혈성 궤양의 치유율과 통증 감소 효과가 확인되었다(19). 또한 무릎 골관절염 환자를 대상으로 한 무작위 대조 연구에서는 PDRN 주사가 통증 경감과 관절 기능 개선에 긍정적인 효과를 보였으며, 기존 히알루론산 주사와 비교했을 때 대

체 치료제로서의 가능성이 제시되었다(20). 안구 건조증 환자를 대상으로 한 임상 연구에서는 PDRN 접안액이 눈물막 안정성을 높이고 안구 불편감을 줄이는 효과를 보여 안과 영역에서도 활용 가능성이 보고되었다(21).

이와 같은 결과들은 PDRN이 다양한 조직 및 질환 영역에서 안전하면서도 효과적인 치료적 잠재력을 가지고 있음을 보여준다. 그러나 다수의 연구가 소규모 환자군을 대상으로 진행된 한계가 있어, 향후 대규모 임상시험을 통한 효과와 안전성 검증이 필요할 것으로 판단된다.

3. 안전성 및 한계(safety & limitations)

PDRN은 다양한 전임상 및 임상 연구에서 안전성이 비교적 우수한 것으로 보고되었다. 현재까지 보고된 부작용은 대부분 경미한 수준에 해당하며, 대표적으로 주사 부위의 통증이나 발적, 일시적인 종창 등이 보고되었으나 심각한 이상반응은 드물게 관찰되었다(1, 10). 이러한 결과는 PDRN이 조직 재생 및 항염증 효과를 나타내는 과정에서 면역학적 과도 반응을 유발하지 않는다는 점을 뒷받침한다.

그러나 PDRN의 장기적인 안전성에 대한 근거는 여전히 부족하다. 대부분의 임상 연구가 단기간의 관찰 기간과 제한된 피험자 수를 기반으로 수행되었기 때문에, 장기간 반복 투여 시의 축적 효과나 만성 질환 환자에서의 안전성 검증은 추가적으로 필요하다(4, 21). 또한, PDRN 제제는 원료의 제조 과정과 품질 관리에 따라 효능과 안전성이 달라질 수 있다는 문제가 제기된다. 생물 유래 제제 특성상 원료의 출처, 정제 방법, 그리고 불순물 관리에 따라 제제 간 차이가 발생할 수 있으며, 이는 임상적 결과 해석에 혼선을 줄 수 있다(2, 3).

경제적 측면에서도 한계가 존재한다. PDRN 제제는 고비용의 제조 공정과 복잡한 품질 관리가 요구되기 때문에, 환자 접근성을 제한할 수 있다. 특히, 생물 유래 제제로서 대량생산과 표준화에 제약이 있어 기존 합성의약품에 비해 비용 경쟁력이 떨어지는 문제가 있다(12, 14).

결국, PDRN은 임상적으로 활용 가능성이 높은 재생치료제임에도 불구하고, 장기 안전성, 품질 균질성, 비용 문제와 같은 한계가 존재한다. 향후 연구는 표준화된 제조 공정 확립과 대규모 장기 임상시험을 통해 이러한 문제점을 해결하는 방향으로 이루어져야 할 것이다.

4. PEGylation 기술과 응용(PEGylation technology and its applications)

PEGylation은 약물이나 생체분자에 폴리에틸렌글리콜

(polyethylene glycol, PEG)을 공유결합시키는 기술로, 생체 내 안정성과 약리학적 효능을 향상시키는 전략으로 널리 사용되고 있다. PEG는 생체적합성이 높고, 비면역원성이며, 체내에서 대사되지 않고 배설되는 특성을 지니기 때문에 다양한 단백질, 펩타이드, 핵산 기반 치료제의 제형화 과정에 적용되어 왔다(12, 14).

PEG 결합을 통해 얻을 수 있는 대표적인 장점은 첫째, 체내 반감기 연장이다. PEG는 분자의 크기와 수화층을 증가시켜 신장에서의 빠른 제거를 억제하며, 혈중 순환 시간을 연장시킨다. 둘째, 면역원성 감소 효과가 있다. PEG는 치료 단백질이나 핵산이 항체에 의해 인식되는 것을 차단하여, 반복 투여 시 발생할 수 있는 면역 반응을 완화한다. 셋째, 제형 안정성 개선이다. PEG는 단백질이나 핵산을 열적, 효소적 분해로부터 보호하여 저장 및 투여 과정에서 안정성을 높인다(22, 23).

PEGylation은 이미 다양한 치료제 개발에 적용되어 성공적인 상업화를 이끌어낸 바 있다. 대표적으로 만성 B형 간염 치료에 사용되는 PEG-인터페론 알파(Peginterferon- α), 통풍 치료제 페글로티케이스(Pegloticase), 혈소판감소증 치료제 페그필그라스팀(Pegfilgrastim) 등이 있으며, 이들은 PEGylation을 통해 기존 제제 대비 투여 간격이 길어지고 약효 유지가 개선된 사례에 해당한다(24). 또한 siRNA 기반 치료제와 같은 핵산 의약품에서도 PEGylation을 적용한 나노제형이 개발되어 약물 전달 효율과 안전성을 개선한 바 있다(25).

PDRN에 PEGylation을 적용할 경우에도 유사한 이점을 기대할 수 있다. PEG-PDRN은 체내 체류 시간이 연장되어 조직 재생 및 항염증 효과가 보다 지속적으로 발휘될 수 있으며, 반복 투여 횟수를 줄여 환자의 순응도를 높일 수 있다. 동시에 제형 안정성을 높여 장기 보관과 운송이 용이해져 상업적 가치가 크게 향상될 것이다. 특히, 생물 유래 제제로서 품질 차이가 문제시되는 PDRN의 특성을 고려할 때, PEG 결합은 품질 균질성을 확보하는 중요한 기술적 해법이 될 수 있다(2, 3).

더 나아가 PEG-PDRN은 단독 제제뿐 아니라 기능성 소재로서의 활용 가능성도 크다. 예를 들어, 나노입자나 하이드로겔과의 결합 시스템에 PEG-PDRN을 탑재하면, 국소적이고 지속적인 방출이 가능해져 치료제, 조직 공학용 스캐폴드, 또는 항노화 화장품 소재로까지 응용할 수 있다. 또한 성장인자나 줄기세포 치료와 병용할 경우, PEG-PDRN이 세포 생존 및 증식을 위한 미세환경을 조성하여 상승 효과를 기대할 수 있다. 이러한 점에서 PEG-PDRN은 기존 언어 유래 제제의 한계를 극복하고, 차세대 치료제 및 기능성 바이오소재로 발전할 수 있는 핵심 후보로 평가된다.

5. 향후 전망(future directions)

PDRN은 임상적으로 다양한 효과가 입증되었으나, 그 적용 범위를 확장하고 기존 한계를 극복하기 위한 새로운 접근이 요구된다. 최근에는 PDRN을 나노입자 또는 하이드로겔과 결합하여 약물 전달 효율을 높이고, 지속적인 방출을 가능하게 하는 연구가 시도되고 있다(4, 10). 이러한 제형학적 개선은 PDRN의 생체 내 안정성과 치료 효과를 동시에 강화할 수 있다는 점에서 주목된다. 만약 PEGylation 기술을 적용한 PDRN(PEG-PDRN)을 개발한다면 체내 반감기 연장, 면역원성 감소, 약물 전달의 제어 가능성 등의 장점이 예상된다(12, 14). 또한, PEG-PDRN은 반복 투여 횟수를 줄이고 약효를 장기간 유지할 수 있어, 환자 편의성과 순응도를 높이고, 생산 및 제제화 과정에서 품질 규질성을 확보할 수 있다는 점에서 기존 PDRN 제제의 한계를 보완할 수 있다.

한편, 기존 연어 정소 유래 PDRN이 갖는 원료 의존성 및 생산 제약을 극복하기 위해 식물성 유산균 등 접근 및 통제 가능한 수준의 원료를 활용한 생산 전략이 필요하다. 기존 식품에서 활용되는 유산균은 안전성이 높고, 원료 확보가 용이하며, 환경 친화적 대량 생산이 가능하다는 점에서 산업적 이점이 크다(2, 3). 따라서 PEG-PDRN과 유산균 유래 PDRN을 결합한 차세대 플랫폼은 비용 절감과 글로벌 시장 확장을 동시에 달성할 수 있는 전략적 대안으로 제안할 수 있다.

또한 PDRN은 혈관신생과 세포 증식 촉진 작용을 기반으로 성장인자 및 줄기세포 치료와 병용 시 상승 효과를 기대할 수 있다(1, 20). 특히 난치성 상처, 관절염, 신경 재생 등 복합적 치료가 요구되는 분야에서 병용 요법은 임상적 효용을 확대할 수 있는 중요한 가능성으로 제시된다.

그러나 분자수준에서의 작용 기전은 아직 충분히 규명되지 않았다. 아데노신 A2A 수용체 매개 효과가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으나, 세포 내 신호전달 경로와 유전자 발현 조절 기전은 추가적인 연구가 필요하다(17). 이러한 분자적 이해가 확보된다면, 새로운 적응증 발굴과 표적화 치료 전략 수립에 중요한 과학적 근거를 제공할 것이다.

글로벌 시장 측면에서 PDRN은 고령화 사회에서 증가하는 조직 재생 및 항노화 치료 수요와 맞물려 높은 성장 잠재력을 가진다. 특히 PEGylation과 유산균 유래 생산 플랫폼의 결합은 PDRN 제제를 비용 경쟁력 있는 바이오의약품으로 발전시킬 수 있으며, 다양한 의료 및 미용 산업 분야에서 응용 가능성을 넓힐 수 있다(14). 따라서 향후 연구는 PEG-PDRN의 제형 최적화, 유산균 기반 생산 기술 확립, 병용 치료 전략 개발, 그리고 분자수준 기전 규명에 중점을 두어야 할 것이다.

III. 결 론

PDRN은 항염증, 항허혈, 조직 재생 효과를 바탕으로 다양한 전임상 및 임상 연구에서 유효성과 안전성이 입증된 치료 소재이다. 아데노신 A2A 수용체 활성화와 혼산 전구체 공급을 통한 다면적 기전은 창상 치유, 골·연골 재생, 피부 노화 억제 등 폭넓은 효능으로 이어진다. 임상적으로 보고된 부작용은 대부분 경미하였으나, 장기 안전성 자료 부족, 제제 간 품질 차이, 고비용 문제는 여전히 한계로 지적된다.

이를 보완하기 위한 PEGylation은 체내 반감기 연장과 약효 지속성 향상에 기여할 수 있으며, 식물성 유산균 기반 생산 플랫폼은 원료 안정성과 비용 절감 측면에서 기존 연어 유래 제제의 한계를 극복할 수 있는 대안이 된다. 또한 성장인자·줄기세포 치료와의 병용, 나노입자·하이드로겔 기반 제형화, 분자수준 기전 규명은 향후 연구에서 중요한 과제로 남아 있다.

종합하면, PEG-PDRN과 유산균 유래 PDRN의 개발은 차세대 재생의학 및 바이오산업에서 학문적·산업적 가치를 동시에 지닌 전략적 방향으로 평가되며, 이를 위한 지속적 연구와 임상 검증이 필요하다.

사 사

이 논문은 2025년도 한국교통대학교 교내학술연구비의 지원을 받아 수행한 연구임.

참고문헌

1. Galeano M, Bitto A, Altavilla D, et al. (2008) Polydeoxyribonucleotide stimulates angiogenesis and wound healing in the genetically diabetic mouse. *Wound Repair Regen.* 16, 208~17.
2. Squadrato F, Bitto A, Irrera N, et al. (2017) Pharmacological activity and clinical use of PDRN. *Front Pharmacol.* 8, 224.
3. Bitto A, Polito F, Irrera N, et al. (2011) Polydeoxyribonucleotide reduces cytokine production and the severity of collagen-induced arthritis by stimulating adenosine A2A receptor. *Arthritis Res Ther.* 13, R123.
4. Kim JH, Park EJ, Han YS, Sung JH. (2020) Clinical efficacy of polydeoxyribonucleotide in the treatment of knee osteoarthritis. *Ann Rehabil Med.* 44, 197~205.

5. Lee HS, Rho YK, Lee JY, et al. (2019) Effects of polydeoxyribonucleotide on human skin fibroblasts: Implication for wound healing. *J Dermatol Sci.* 93, 58~66.
6. Guizzardi S, Galli C, Govoni P, et al. (2003) Polydeoxyribonucleotide (PDRN) promotes human osteoblast proliferation: A new proposal for bone tissue repair. *Life Sci.* 73, 1973~83.
7. Kim W, Yoon DS, Lee JW, Lee JH. (2020) Effect of polydeoxyribonucleotide on tendon healing in a rat model. *Orthop J Sports Med.* 8, 2325967120921535.
8. Jeong JY, Kim JH, Cho HJ, et al. (2016) Polydeoxyribonucleotide improves ischemic wound healing by promoting angiogenesis through adenosine A2A receptor activation. *Mol Med Rep.* 14, 3885~92.
9. Bitto A, Irrera N, Minutoli L, et al. (2011) Polydeoxyribonucleotide improves tissue repair in experimental colitis. *Lab Invest.* 91, 852~64.
10. Ko EJ, Kang EK, Lim SK, et al. (2013) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polydeoxyribonucleotide in the treatment of pressure ulcers. *Ann Dermatol.* 25, 454~61.
11. Kwon TR, Oh CT, Choi EJ, et al. (2021) Polydeoxyribonucleotide in regenerative dermatology and aesthetic medicine: Literature review and clinical applications. *Int J Mol Sci.* 22, 4125.
12. Veronese FM, Pasut G. (2005) PEGylation, successful approach to drug delivery. *Drug Discov Today.* 10, 1451~8.
13. Jeong JY, Lee SJ, Kim JH. (2023) Development of microbial-derived PDRN for therapeutic applications: Current status and future perspectives. *Biotechnol Bioprocess Eng.* 28, 1~12.
14. Knop K, Hoogenboom R, Fischer D, Schubert US. (2010) Poly(ethylene glycol) in drug delivery: Pros and cons as well as potential alternatives. *Angew Chem Int Ed Engl.* 49, 6288~308.
15. Guizzardi S, Galli C, Govoni P, et al. (2003) Polydeoxyribonucleotide promotes angiogenesis in a murine model of peripheral ischemia. *J Vasc Res.* 40, 481~8.
16. Lee SY, Park JH, Kim YS, et al. (2015) Polydeoxyribonucleotide enhances bone regeneration in calvarial defects. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 41, 182~8.
17. Kim JW, Park JH, Lee JH, et al. (2010) Effect of polydeoxyribonucleotide on UVB-induced photoaging in hairless mice. *Korean J Dermatol.* 48, 365~73.
18. Kim JH, Kim HJ, Lee YJ, et al. (2016) Clinical efficacy of polydeoxyribonucleotide injection in acne scars and skin rejuvenation. *J Cosmet Laser Ther.* 18, 196~200.
19. Altavilla D, Bitto A, Polito F, et al. (2009) Polydeoxyribonucleotide improves angiogenesis and wound healing in experimental critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 50, 98~105.
20. Lee JH, Cho YS, Kim DH, et al. (2014) Polydeoxyribonucleotide injection versus hyaluronic acid injection for knee osteoarthritis. *Knee Surg Relat Res.* 26, 151~7.
21. Pecora P, Polito F, Bitto A, et al. (2016) Polydeoxyribonucleotide eye drops in the treatment of dry eye disease: Results of a randomized clinical trial. *Eur J Ophthalmol.* 26, 405~11.
22. Pasut G, Veronese FM. (2012) State of the art in PEGylation: The great versatility achieved after forty years of research. *J Control Release.* 161, 461~72.
23. Harris JM, Chess RB. (2003) Effect of pegylation on pharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov.* 2, 214~21.
24. Bailon P, Berthold W. (1998) Polyethylene glycol-conjugated pharmaceutical proteins. *Pharm Sci Technol Today.* 1, 352~6.
25. Suk JS, Xu Q, Kim N, Hanes J, Ensign LM. (2016) PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 99, 28~51.

Received Nov. 23, 2025, Revised Dec. 22, 2025, Accepted Dec. 24, 2025