

의료용 디바이스 코팅 폴리머의 생체적합성 향상

Improving biocompatibility of biomedical polymer for medical device

*이정복¹, #권일근¹, 허동녕¹, 배민수¹, 박재홍², 남윤식³

*J. B. Lee¹, #I. K. Kwon(kwoni@khu.ac.kr)¹, D.N. Heo¹, M.S. Bae¹, J.H. Park¹, Y. S. Nam³

¹경희대학교 치의학전문대학원 약안면생체공학, ²경희대학교 치의학전문대학원 소아치과, ³한국과학기술연구원 특성분석센터

Key words : Biomedical polymer, Biocompatibility, Drug loading

1. 서론

의료비의 증대가 더욱 높아지고 있는 가운데, 질병의 진단 및 치료를 위한 체내 삽입용 의료용 디바이스의 관심이 매우 높아지고 있다. 최근에는 말초 및 중추 신경 시스템의 자극 및 신경신호의 기록 등을 위한 신경전극 시스템의 개발이 활발히 이루어지고 있다. 신경의 신호를 받는데 있어 신경 조직과 신경전극과의 접촉이 매우 중요한 역할을 한다. 그러나 신경전극 시스템이 체내에 이식될 경우 시간이 지남에 따라 전기적 신호연결 기능을 제대로 수행하지 못하고 있으며, 이는 신경전극이 체내에 이식되었을 때 발생하는 염증 반응에 의해 신경과 신경전극의 전기적 신호전달이 잘 이루어지지 않기 때문이다. 이러한 신경전극 시스템의 생체적합성 향상 및 염증반응 억제를 위해 디바이스 표면에 생체적합성이 우수한 하이드로젤을 코팅하거나 생리활성 물질을 탑재, 또는 항염증 약물을 탑재하는 연구들이 진행되고 있다.

본 연구에서는 의료용 디바이스 코팅에 사용되는 폴리우레탄에 항염증 약물인 Indomethacin을 탑재하여 체내이식 후 발생하는 염증반응을 최소화하며, 생체적합성을 향상시키고자 하는 목적으로 폴리머의 팽창 및 수축을 이용한 약물 탑재 방법을 통해 약물을 탑재하고자 한다.

2. 연구 방법

신경전극 시스템의 생체적합성 향상을 위한 코팅 고분자로는 탄성 및 적합성이 우수한 폴리우레탄을 사용하였다. 실험에 사용할 시편의 제작을 위해 폴리우레탄 (PU, Polyurethane, DOW Chemical com., USA)을 Tetrahydrofuran (THF)에 10 wt. %의 농도로 녹인 뒤 몰드에 부어 용매를 휘발시키는 방법(solvent evaporation technique)을 사용하여 필름을 제작하였다. 그 후 직경 8mm의 균일한 크기와 형태로 절단하여 각기 다른 용매에 따른 폴리우레탄의 팽창률 (swelling ratio)을 시간에 따라 측정하였다. 시편의 팽창 후 진공건조를 통해 잔류용매를 제거한 이후 Gas Chromatography (GC)를 사용하여 시편 내부의 잔류 용매량을 측정하였다.

염증반응의 억제를 위해 폴리우레탄 필름 내부에 항염증약물인 Indomethacin을 팽창률이 다른 Tetra-fluoro-ethanol (TFE)과 Ethanol (EtOH)에 녹인 뒤 폴리우레탄 필름을 Indomethacin 용액에 넣어 24시간 동안 팽창시킨 후 건조시키는 Soaking and drying을 통해 약물을 탑재시켰다.(Fig. 1) 약물이 탑재된 시편은 cross-section하여 주사전자현미경 (Scanning Electron Microscope)으로 확인하였으며, 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (RP-HPLC)로 약물 탑재량을 정량화 측정하였다.

3. 연구 결과

의료용 디바이스 코팅에 사용되는 폴리우레탄을 용매 휘발법을 이용하여 필름 형태로 제작하였다. 제작한 폴리우레탄 필름에 시간과 용매에 따른 우레탄의 용매 흡수에 의한 팽창을 이용하여 항염증 약물인 Indomethacin을 탑재하였으며 이를 주사전자현미경 (SEM)으로 확인하였다. Fig 2는 약물이 함유되지 않은 PU 필름과 Indomethacin이 함유된 PU 필름의 단면의 SEM이미지이며, 약물이 함유되지 않은 폴리우레탄 필름의 단면 [Fig. 2(a)]에 비해 Soaking and drying을 통해 약물을 탑재한 폴리우레탄의

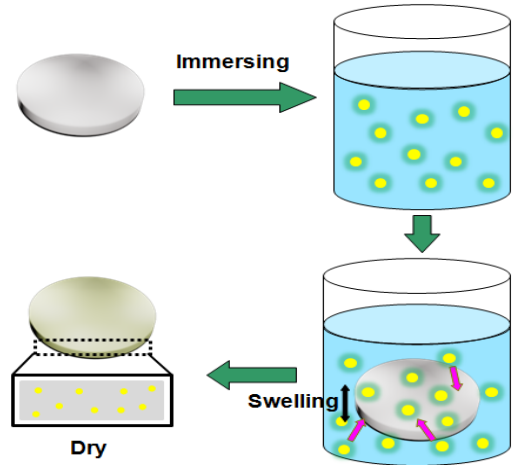


Fig. 1 Schematic diagram of drug loading using soaking and drying method

내부에 약물이 고르게 분산된 형태로 탑재되어 있음을 확인하였다.[Fig. 2(b)] 탑재된 약물은 건조되며 5μm 정도의 크기로 뭉쳐서 탑재됨을 확인하였으며 [Fig. 2(c)], 이러한 약물입자들이 위치하고 있던 자리는 Fig. 2(d)에서 확인할 수 있다. 이는 약물이 유기용매를 통해 폴리우레탄 필름 내부에 탑재가 가능하며, 체내에 이식된 후 내부에 있는 약물이 충분히 방출될 수 있음을 보여준다.

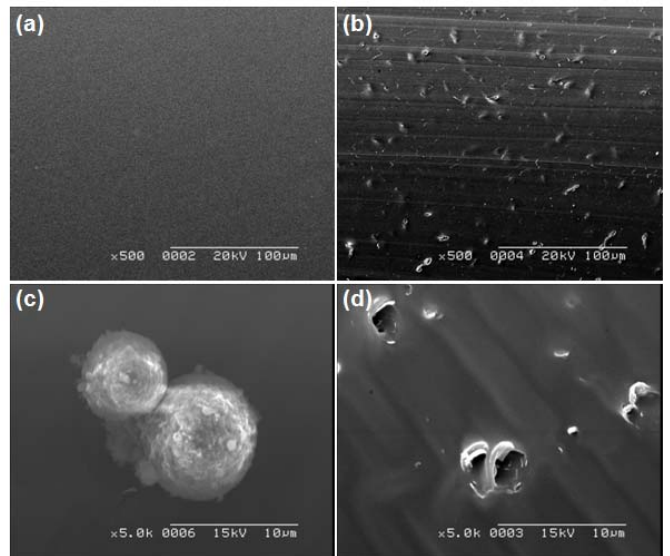


Fig. 2 SEM images of PU surfaces before and after drug loading: (a) non-drug loaded PU, (b) drug loaded PU, (c) drug particles (cross-section), (d) holes located drug (cross-section)

체내에 의료용 디바이스가 이식되었을 경우 디바이스 제작시 사용한 잔류 유기용매에 의해 염증반응이 발생할 수 있다. 본 연구에서 폴리우레탄 필름 제작을 위해 사용한 THF(tetrahy-

drofuran), 약물탐재를 위해 사용한 TFE(2,2,2-trifluoroethanol)와 에탄올이 완전히 건조되어 제거되었는지를 확인하기 위해 GC를 이용해 필름 제작 및 약물 탐재과정에서 사용한 유기용매의 잔류용매량을 측정하였다. (Table 1) 용매를 휘발시키는 방법을 통해 제작된 시편은 THF의 잔류용매량이 35ppm으로 매우 낮게 검출되었다. 이를 TFE와 에탄올에 처리하였을 경우, 잔류되어 있던 THF는 대부분 제거되었고 각각 29.4, 20.0ppm의 잔류용매량이 검출되었다. 하지만 이는 무시할 만한 정도의 양이다.

Table 1 Measurement of residual solvent in PU film after drying

sample (ppm)	THF	EtOH	TFE
Non-treatment	35	<5	<5
Swelling in TFE	<10	<5	29.4
Swelling in EtOH	<10	20.0	<5

폴리우레탄 내부에 항염증 약물을 탐재하기 위해 용매에 따른 폴리우레탄의 팽창률을 측정한 결과, TFE는 약 2000%, 에탄올은 약 38% 정도의 최대 팽창률을 나타냈다. [Fig. 3(a)] 두 그룹 모두 24시간이 지난 이후에는 더 이상의 팽창이 이루어지지 않았으며, 이를 통해 약물탐재를 위한 팽창시간은 24시간으로 고정하여 진행하였다. Fig. 3(b)는 서로 다른 농도로 녹인 용액에 폴리우레탄을 팽창시켜 약물을 탐재한 후 건조시켜 내부에 존재하는 약물의 양을 RP-HPLC를 이용하여 정량화한 것으로써, 약물을 녹인 용액의 농도가 증가할수록 폴리우레탄 내부에 탐재되는 Indomethacin의 양이 증가하였다. 또한, 폴리머 팽창이 높게 일어나는 용액의 경우 더 높은 약물탐재량을 보였다. 이는 팽창률이 높을수록 내부에 담재하게 되는 약물의 양이 더 많아지게 되고 그 결과 더 많은 약물탐재량을 보이게 된다.

4. 결론

의료용 디바이스는 생체 내에 이식하였을 때 염증이 발생할 수 있으며, 물리적 특성이 취약하기에 이를 보완하고자 표면 코팅용 폴리우레탄에 약물을 탐재하였다. 약물탐재 방법은 용매에 고분자 물질이 팽창하면서 약물입자가 내부로 침투하면서 탐재되는 방법이다. 이는 약물전달시스템에 사용되는 여러 가지 약물탐재 방법에 비해 매우 간단하며 손쉽게 사용될 수 있다. 또한, 용매에 따른 폴리우레탄의 팽창률이 다르기에 탐재하고자 하는 약물의 양을 조절할 수 있으며, 약물용액의 농도를 다르게 하여 약물탐재 효율을 컨트롤할 수 있다. 이와 같이 탐재된 약물은 체내에서 방출됨으로써 염증을 최소화하며, 생체적합성을 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

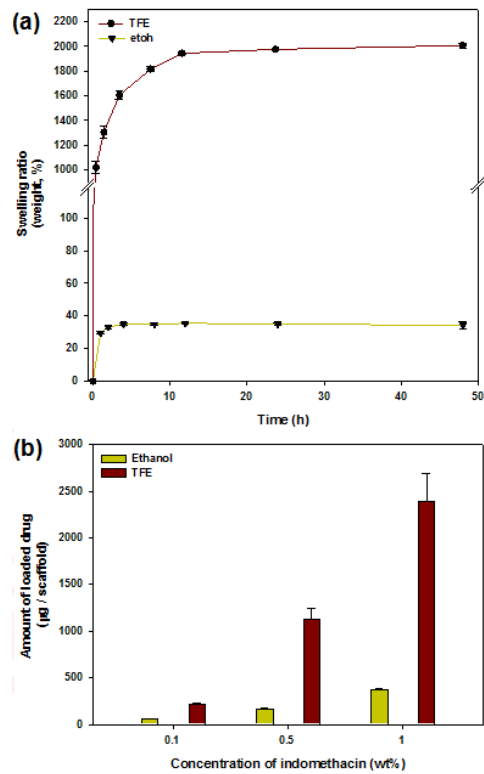


Fig. 4 (a) Swelling ratio, and (b) drug loading efficiency according to different solution

감사의 글

본 연구는 “한국과학기술연구원 기관고유사업”의 지원을 받아 수행되었습니다.

참고문헌

1. Pierce AL, Sommakia S, Rickus JL, Otto KJ. "Thin-film silica sol-gel coatings for neural microelectrodes", *J Neurosci Methods*, 180,106-110, 2009.
2. Yinghui Zhong and Ravi V. Bellamkonda. "Dexamethasone Coated Neural Probes Elicit Attenuated Inflammatory Response and Neuronal Loss Compared to Uncoated Neural Probes", *Brain Res.*, 1148, 15-27, 2007.
3. Mercanzini A, Reddy S, Velluto D, Colin P, Maillard A, Bensadoun JC, Bertsch A, Hubbell JA, Renaud P. "Controlled release drug coatings on flexible neural probes", *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 2007, 6613-6616, 2007.
4. A. B. Schwartz, "Cortical Neural Prosthetics," *Annual Review of Neuroscience*, vol. 27, pp. 487-507, 2004.