

## 전기분사를 이용한 의료용 금속 임플란트의 생분해성 PLGA 고분자 코팅

조성배\*\*\* · 박철호\* · 박귀덕\* · 정동준\*\* · 한동근\*†

\*한국과학기술연구원 바이오소재연구센터, \*\*성균관대학교 고분자공학과  
(2009년 9월 17일 접수, 2009년 9월 26일 수정, 2009년 9월 29일 채택)

### Biodegradable PLGA Polymer Coating on Biomedical Metal Implants Using Electro spraying

Seong Bae Cho\*\*\*, Chul Ho Park\*, Kwideok Park\*, Dong Jun Chung\*\*, and Dong Keun Han\*†

\*Biomaterials Research Center, Korea Institute of Science and Technology,  
P.O. Box 131, Cheongryang, Seoul 130–650, Korea

\*\*Department of Polymer Science & Engineering, Sungkyunkwan University,  
300 Cheoncheon-dong, Jangan-gu, Suwon, Gyeonggi-do 440–746, Korea

(Received September 17, 2009; Revised September 26, 2009; Accepted September 29, 2009)

**초록:** 의료용 금속 임플란트는 우수한 기계적 강도를 바탕으로 결손된 신체 부위의 보강, 대치, 회복을 위해 임상적으로 사용되고 있지만, 낮은 생체적합성 및 독성 때문에 염증 및 후기 혈전증, 재협착의 문제점을 가지고 있다. 이런 단점을 보완하기 위한 다양한 표면처리 기술 중, 본 연구에서는 금속표면에 생분해성 고분자인 poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA)를 이용하여 전기분사 코팅(electrospray coating) 기술을 검토하였다. 전기분사와 용액 인자들의 기초적인 조사를 바탕으로, 코팅 필름의 표면형상은 방울이 날아가는 거리, 용매의 비등점, 방울의 크기에 밀접한 관련이 있다. 고분자 필름의 두께는 분사량에 선형적으로 비례를 하였다. 이 결과는 전기분사된 고분자 방울이 계속적으로 고분자 필름 위에 적층되는 것을 보여준다. 따라서, 전기분사 코팅기술은 스텐트와 같은 의료용 금속 임플란트에 있어서 표면 형상 조절, 나노/마이크로 두께의 단/다중층의 고분자 필름을 제조하는데 적용될 수 있다.

**Abstract:** Biomedical metal implants have been used clinically for replacement, restoration, or improvement of injury bodies based on high mechanical properties, but it has some risks such as the inflammatory, late thrombosis, or restenosis due to the low biocompatibility and toxicity. In various techniques of surface treatment developed to preserve these drawbacks, this study examined the electro spray coating technology with biodegradable poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) on metal surface. Based on fundamental examination of electro spraying and solution parameters, the surface morphology of coated film was closely related to the boiling point of solvent, in-flight distance, and droplet size. The thickness of polymer film was linearly proportional to the emerged volume. This result exhibits that the polymeric droplets were continuously deposited on the polymer film. Therefore, the electro spray coating technology might be applied into the fabrication of single/multi-layered polymer film in nano-/micro-thickness and the control of the topology for biomedical metal implants including stents.

**Keywords:** biomedical metal, electro spray, PLGA coating, film formation, stent.

## 서 론

인공 심장 판막, 인공 혈관, 인공 뼈, 인공보철 등에 사용되고 있는 의료용 임플란트는 결손된 신체 부위의 보강, 대치, 회복을 목적으로 임상적으로 많이 사용되고 있다.<sup>1,2</sup> 임플란트 재료 중 금속은 뛰어난 기계적 물성을 바탕으로 다양한 임플란트 형태로 발전을 하고 있지만, 염증 발생, 후기 혈전증 및 재협착이라는 문제점을 가지고 있다.<sup>3</sup> 생체적합성 문제의 보완 및 강화를 위해 합성/천연 고분자는 금속 임플

란트 코팅 재료로 많이 사용되고 있다.<sup>4</sup> 특히 다양한 약물과의 혼합 성이 우수하여 약물 전달형 금속 임플란트 제조에 유용하게 이용되고 있다. 예를 들면, 약물방출형 스텐트(drug-eluting stents)는 금속 스텐트 표면에 약물이 함유된 고분자층을 코팅한 형태의 스텐트로, 기존의 금속 스텐트에 비해 재협착 및 후기 혈전증이 현저하게 감소시킬뿐만 아니라 생체적합성을 증가시키는 것으로 보고되고 있다.<sup>5,6</sup>

고분자 물질의 코팅 기술은 수십년 동안 꾸준히 발전되고 있지만, 기존 기술은 스텐트처럼 복잡한 3차원적 구조를 가진 금속 임플란트 표면에 고분자 물질을 코팅하기 위해 한계성을 가지고 있다. 예를 들면, 담금 코팅법(dip coating)은 금속 임플란트를 고분자 용액에 적

†To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: dkh@kist.re.kr

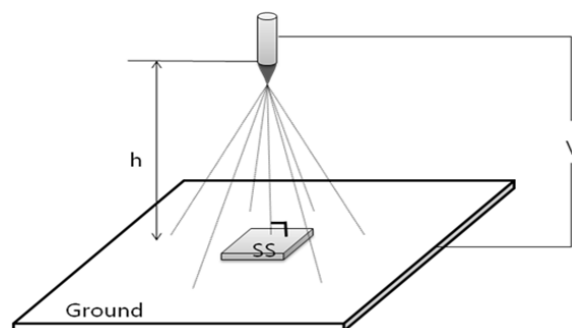
신 후 꺼내 건조를 시키는 방법으로 비교적 간단한 공정을 통해 코팅할 수 있으나, 균일한 두께로 코팅할 수 없다. 균일한 두께로 고분자 물질을 코팅할 수 있는 화학적/물리적 기상 증착법(chemical/physical vapor deposition)이 있으나, 코팅 재료는 높은 진공조건에서 가스 상태에서 존재해야 하며, 상대적으로 고가의 생산설비를 요구한다.<sup>7,8</sup> 균일한 표면을 가지면서 저가의 생산설비를 가진 기술로 전착기술(electrodeposition technology)이 있으나 마이크로 두께를 제조하기 위해서는 많은 반복공정을 필요로 한다. 공기분사(air spraying) 방법은 다양한 고분자 용액을 이용할 수 있고 두께 조절 및 약물 함침이 용이하여 임플란트의 코팅 방법으로 가장 선호되고 있지만, 수백 마이크로미터의 다분산된 방울이 만들어져 균일한 두께로 코팅할 수 없는 단점이 있다.<sup>9-11</sup>

최근 들어, 전기분사(electrospraying) 기술은 고분자 용액의 방울을 단분산 형태로 수십 나노미터에서 수백 마이크로 크기까지 간단하게 조절할 수 있어서 공기분사 방법을 대체할 수 있는 방법으로 두각되고 있다.<sup>12,13</sup> 더욱이 매우 간단한 장비 및 코팅 절차를 가지고 있어 산업화에 바로 적용할 수 있는 기술로 인식되고 있다. 전기분사 과정은 고전압 하에서 작은 직경의 노즐을 통해 토출되는 용액 표면에 전하가 발생하고, 이들 전하들 사이의 반발력이 방울의 표면 장력보다 커지게 되면 매우 작은 균일한 방울들로 분사되게 된다.<sup>14,15</sup> 이후 분사된 방울들은 공기중의 전기적 포텐셜을 따라 이동하여 최종 물질(코팅을 위한 재료)에 충돌하여 코팅이 된다. 이때 고분자 용액이 코팅 용액으로 사용될 경우, 방울의 크기와 표면전하에 의한 표면장력의 감소 때문에 공기중에서 날아가는 동안 고형화가 발생할 수 있다.<sup>16</sup> 여기에서, 고형화된 분사된 고분자 용액 방울에서 유기용매 부피 감소에 따른 고분자만 남게 되는 과정을 말한다. 고형화는 고분자 용액의 변수(농도, 용매의 종류, 고분자의 분자량 등)와 전기분사 변수(용출 속도, 노즐에서 코팅재료까지의 거리, 분사량 등)의 복합적인 관련성에 크게 의존하는 것으로 알려져 있다.<sup>17</sup> 따라서, 이들 인자들과 필름 형성 관련성의 기초적인 이해는 전기분사를 이용한 코팅에 있어서 매우 중요하기 때문에, 본 연구에서는 의료용 금속 임플란트에 생분해성 고분자를 코팅하는데 있어서 전기분사와 관련한 필름 형성 메커니즘 및 두께 조절에 대한 연구를 수행하였다.

## 실 험

코팅에 사용된 스테인레스 스틸(SS, 316L stainless steel,  $10 \times 10 \text{ mm}^2$ )은 한국진공아금 회사에서 구매하였으며, 생분해성 고분자로 poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA 50:50; Boehringer Ingelheim, 503 H,  $M_w=40000 \text{ g/mol}$ )를 사용하였다. 고분자를 용해시키기 위한 용매로는 아세트산(AC, 비등점:  $56 \text{ }^\circ\text{C}$ ), 아세트니트릴(AN,  $81 \text{ }^\circ\text{C}$ ), 다이옥산(DO,  $101 \text{ }^\circ\text{C}$ )을 Sigma-Aldrich사에서 구매를 하였다. 이들 재료들은 더 이상의 정제없이 바로 사용하였다. SS는 아세트산 용액에 담근 후 초음파 세척기(Ultrasonic 2010, Jinwoo)를 이용하여 30분간 세척 후 3차 증류수를 이용하여 수회 세척 후 질소를 이용하여 건조시킨 후 사용하였다.

코팅을 위해 PLGA는 AC, AN 및 AN/DO(4:1 v/v) 혼합 용매에 사용하여 농도의 용액을 준비하였다. 전기분사에 대한 모식도는 Figure 1에 나타내었다. SS는 분사되는 영역의 중앙에 위치하도



**Figure 1.** Schematic illustration of electrospray coating technology. V, h, and SS mean the voltage, working distance (or in-flight distance), and stainless steel substrate ( $1 \times 1 \text{ cm}^2$ ), respectively. The ground is stainless steel ( $40 \times 40 \text{ cm}^2$ ).

**Table 1. Experimental Conditions for Electrospray Coating**

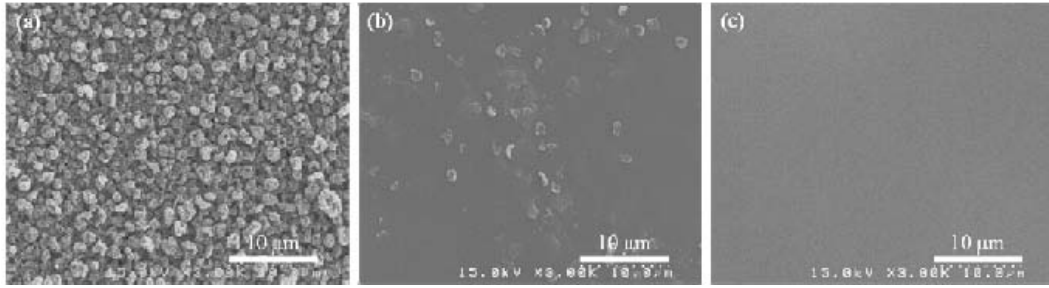
Solvent	Solution parameter		Electrospraying parameter		
	Polymer concentration (wt%)	Flow rate (mL/h)	Distance (cm)	Volume (mL)	
AC, AN, AN/DO (4/1, v/v)	0.01-3	0.01-10	1-10	0.25-3	

록 하였다.

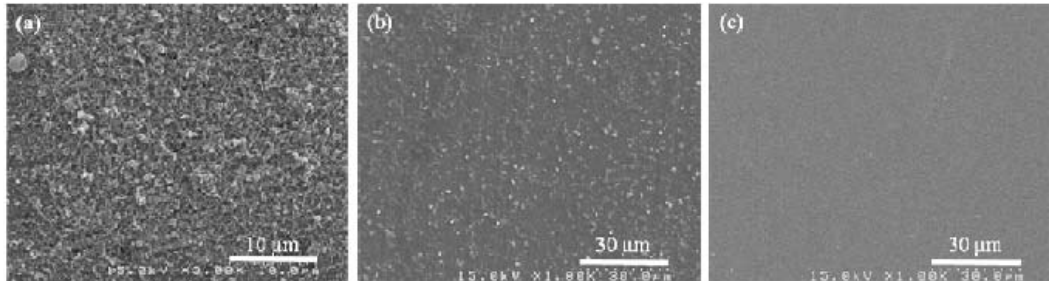
고분자 용액은 미국 KD Science사의 KD100 실린지 펌프를 이용하여 용출 속도를 조절하였다. 한국 NanoNC사에서 구매한 고전압(2 mA, 30 kV) 장비를 이용하여 직류전압(positive DC charge)을 노즐(I. D. 0.1 mm; O. D. 0.23 mm)에 연결하였고, SS( $40 \times 40 \text{ mm}^2$ )판을 그라운드로 사용하였다. Table 1처럼 고분자 용액의 변수(농도, 용매의 종류, 고분자의 분자량 등)와 전기분사 변수(용출 속도, 노즐에서 코팅재료까지의 거리, 분사량 등)의 다양한 조건에서 코팅된 고분자 필름은 이온 코팅기(E-130 ion sputter, 0.1~0.05 torr, 10 mA, 80 sec)를 이용하여 백금(Pt)을 코팅 후 주사전자현미경(scanning electron microscopy, SEM, Hitachi S-2500C, 15 kV)을 사용하여 표면형상을 관찰하였다. 실리콘 웨이퍼(silicone wafer)에 코팅된 필름을 액체 질소 내에서 절단 후 단면을 관찰하였고 이때 필름 두께 정보도 동시에 얻었다.

## 결과 및 토론

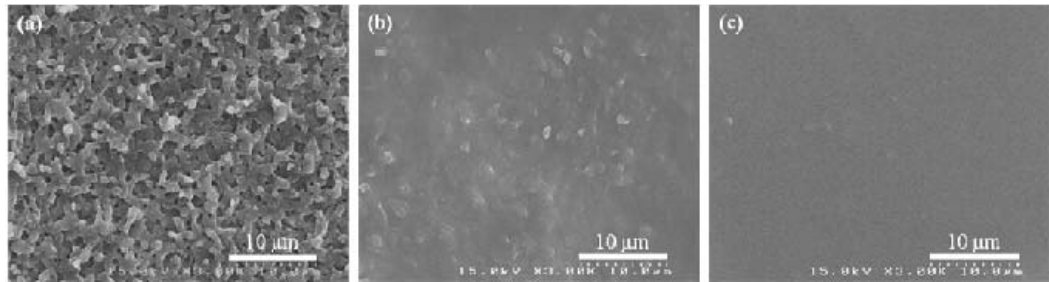
의료용 임플란트의 표면개질은 그 자체의 생체적합성 향상 및 약물 방출 전달체 역할을 할 수 있기 때문에 매우 중요하다. 본 연구에서는 금속 임플란트의 표면을 개질하고자 생분해성 고분자를 전기분사에 의해서 코팅하였다. Park 등은 전기분사에 사용되는 유기용매의 비등점에 따라서 다양한 모양을 가진 고분자 입자가 형성된다고 설명하였다.<sup>14</sup> 비등점이 낮을수록 고형화 속도가 빨라져 구형의 입자형태가 만들어진다. 따라서, 전기분사방법을 통해 고분자를 금속 표면에 코팅할 경우, Figure 2에서 보는 바와 같이, 용매의 종류는 코팅된 필름의 형상에 커다란 영향을 주게 된다. 용매로 AC를 사용할 경우 낮은 비등점 때문에 고분자 입자들이 쌓인 형태의 필름이 형성된 반면(Figure 2(a)), AN를 사용할 경우에도 입자형태는 거의 사라졌으나 약간 거친 표면을 가졌음을 알 수 있었다(Figure 2(b)). 이에 반



**Figure 2.** SEM images of PLGA film electrospayed with AC (a); AN (b); AN/DO (c) solutions (polymer concentration= 0.5 wt%, 3 mL/h of flow rate) at 5.5 cm of working distance.



**Figure 3.** SEM images of PLGA films electrospayed with AN/DO solutions (polymer concentration=0.5 wt%, 3 mL/h of flow rate) at 7.5 cm (a); 5.5 cm (b); 3.5 cm (c) of working distance.



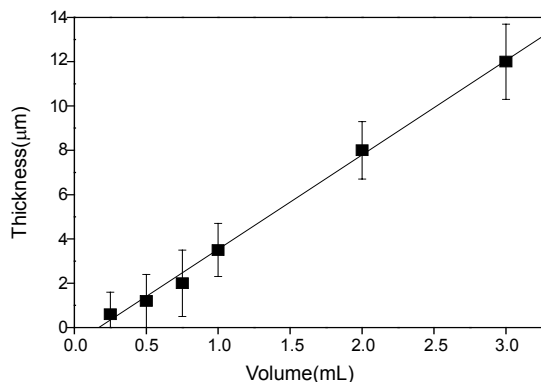
**Figure 4.** SEM images of PLGA films electrospayed with AN/DO solutions (polymer concentration=0.5 wt%) at 3.5 cm of working distance; flow rate are 0.5 (a); 1 (b); 3 mL/h (c).

해 비등점이 상대적으로 높은 DO를 AN에 혼합하여 사용할 경우 입자형상이 사라지고 매우 균일한 표면이 형성되었다(Figure 2(c)). 이들 결과는 고분자 필름의 형상은 전기분사된 고분자용액의 고형화와 밀접한 관련성이 있고, 특히 사용되는 용매의 종류에 크게 의존하고 있음을 보여주고 있다.

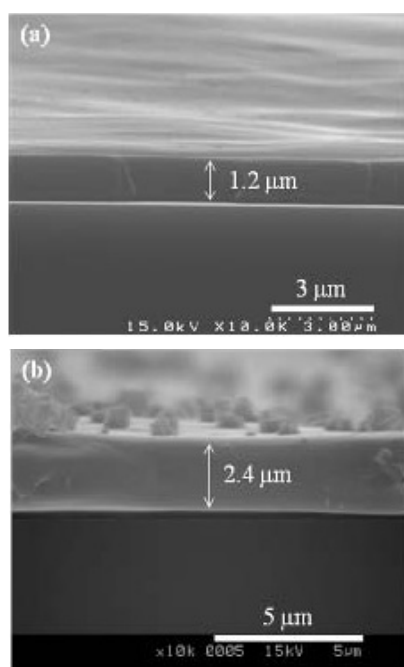
고형화에 의한 고분자 필름 제조에 대해 좀더 면밀히 조사하기 위해서 노즐과 금속 SS와의 거리를 조절하였다. Figure 3에서 보는 바와 같이, 거리가 길어짐에 따라서 거친 표면이 형성됨을 나타내고 있다(Figure 3(a)). 하지만, 이보다 거리가 더 가까워짐에 따라서 입자형상은 줄어들기 시작하고(Figure 3(b)), 어느 임의의 거리 이하에서는 표면이 균일한 필름이 형성되었다. 이는 방울내의 유기용매의 양은 날아가는 거리(in-flight distance)와 밀접한 관련성이 있음을 의미한다. 초기 전기분사된 방울들이 공기 중에서 날아가는 동안 유기용매가 증발되어 입자 생성이 충분할 경우 Figure 3(a)처럼 입자들이 쌓인 듯한 고분자 필름이 형성된다. 이에 비해 방울에 용매가 충분히 있을 경우에는 고분자 용액 방울들이 충돌(collision)한 후 펼쳐짐

(spreading)이 발생하면서 코팅이 되어 균일한 필름이 형성된다(Figure 3(c)). 노즐과 SS사이의 거리를 조절하여 입자형상이 보이지 않은 임계 거리를 측정된 결과, AC의 경우에는 2 cm, AN는 3.5 cm 및 AN/DO는 5.5 cm였다(습도: R. H.  $35 \pm 5\%$ , 온도:  $25 \pm 3^\circ\text{C}$ ). 하지만, 이들의 거리는 주위 온도, 습도 등에 영향을 받아 오차 범위가 1 cm를 넘었지만, 사용된 용매의 종류에 따른 거리의 증가 경향성은 항상 비슷하게 나타났다.

Young-Laplace 물리 변수를 통해서, 전기분사된 고분자 용액의 고형화는 분산된 작은 고분자 용액 방울의 크기에도 조절할 수 있다.<sup>18-20</sup> 즉, 동일 거리, 농도 및 용매 조건에서 방울 크기가 커지게 되면, 증기압은 감소하게 되어 용매가 증발되는 속도는 감소하고 균일한 표면을 가진 필름이 형성될 것이다. 반대의 경우, 상대적으로 작은 방울이 형성되면, 충분한 고형화가 이뤄지게 될 것이고 입자형상의 고분자 필름이 형성될 것이다. Figure 4는 이들에 대한 상관관계를 보여주고 있다. 방울의 크기는 전기분사 조건인 용출 속도를 통해 간단하게 조절할 수 있다.<sup>17,21</sup> 즉, 용출 속도가 빨라지게 되면 전기분사된 방



**Figure 5.** Thickness of PLGA film as a function of emerged volume. Electro spraying condition: 0.5 wt% PLGA solution in AN/DO, 3 mL/h, and 5.5 cm.



**Figure 6.** Cross-sectioned SEM images of PLGA film electro sprayed with AN/DO solutions at 5.5 cm of working distance, 3 mL/h of flow rate, and 0.5 mL of emerged volume (a). The (b) image was obtained as the AC solution was electro sprayed on the film at 3 cm, 3 mL/h, and 0.5 mL.

울의 크기는 증가하게 된다( $d \sim Q^{1/2}$ ,  $d$ 와  $Q$ 는 방울 크기와 용출 속도를 의미한다). 용출 속도가 3 mL/h 경우 고분자 필름의 표면은 매우 균일한 반면(Figure 4(c)), 0.5 mL/h의 경우 매우 거친 표면을 나타내었다(Figure 4(a)). 따라서, 동일 거리, 동일 용매 및 농도 조건하에서도 전기분사 변수인 용출 속도에 의한 방울 크기에 의해 표면 형상이 변화함을 알 수 있었다.

한편, 고분자 코팅의 두께는 간단하게 질량보존의 법칙을 통해 조절할 수 있다. 일반적으로 분사량을 증가시키면 쌓이는 고분자 양은 증가하여 필름 두께가 두꺼워진다.<sup>22</sup> Figure 5에서와 같이 분사량의 증가는 필름 두께와 거의 선형적으로 비례함을 보여주고 있다. 이들 결과는 분사된 고분자 용액 방울들은 계속적으로 고분자 필름 위에

적층된다는 것을 예상할 수 있다. 적층현상을 이용하게 되면 다양한 형태의 다중층(multilayer)의 고분자 물질을 코팅할 수 있다. 본 연구에서는 AN/DO 용액을 사용하여 전기분사를 했을 때 균일하게 코팅되어 필름 형태를 띠며, 두께는  $1.2 \pm 0.3 \mu\text{m}$ 이었다(Figure 6(a)). 이후 AC 용액을 사용하여 앞에서 언급했던 고형화 조건에서 전기분사를 할 경우 두께는 약  $2.4 \pm 0.7 \mu\text{m}$ 이었고, 입자형상의 표면을 가진 필름이 제조되었다(Figure 6(b)). 따라서, 고분자가 코팅된 표면에 전기분사된 방울들이 계속 적층될 뿐만 아니라, 만약 다양한 종류의 고분자를 분사하게 되면 다중층의 필름도 제조할 수 있음을 시사하고 있다.

본 연구 결과를 통해 전기분사 기술은 고분자 필름의 두께를 나노/마이크로로 간단하게 조절할 수 있을 뿐만 아니라, 분사된 방울 내에서의 고형화를 조절함으로써 다양한 형태의 표면을 쉽게 조절할 수 있음을 보여주고 있다. 고형화에 영향을 주는 조건들인 주위 온도, 습도 등에 대한 실험적 결과를 보여주지 않았지만, 앞선 고형화의 메커니즘 이해를 통해 이들의 관련성을 어느 정도 유추할 수 있다. 따라서, 이러한 전기분사 기술을 3차원 구조체인 금속 스텐트에 생분해성 고분자를 코팅시 적용하게 된다면, 다양한 형태의 표면을 가지고 고기능성 스텐트 제조에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

## 결론

본 연구에서는 의료용 금속 임플란트 표면에 용매의 종류, 용출 속도, 거리에 따른 전기분사된 생분해성 고분자 용액의 코팅에 관한 기초적인 연구를 수행하였다. 용매의 비등점이 낮은 경우, 전기분사된 고분자 용액은 고형화가 이뤄진 후 코팅이 되어 표면이 거친 고분자 필름이 형성된 반면, 비등점이 높은 유기용매를 혼합하여 사용한 경우 균일한 표면을 가진 고분자 필름이 제조되었다. 또한, 충분한 고형화가 이뤄지는 노즐과 스테인레스 스틸 사이의 거리에서는 입자형상의 필름이 만들어졌지만, 어느 임의의 거리 이하에서는 균일한 표면을 가진 필름이 나타났다. 이들 균일한 필름 형성 거리는 사용한 용매 및 용출 속도와 밀접한 관련을 보였으며, 분사량 증가는 코팅 두께를 선형적으로 증가시켰다. 따라서, 전기분사를 이용한 고분자 용액의 코팅기술은 표면 형태 및 두께를 조절할 수 있을 뿐만 아니라, 다중층을 형성할 수 있는 장점이 있다. 본 전기분사 기술을 바탕으로 약물이 혼합된 생분해성 고분자 용액을 사용하게 된다면, 약물방출 스텐트와 같은 고효율 약물 전달 코팅기술에도 적용될 수 있을 것으로 기대된다.

**감사의 글:** 본 연구는 한국연구재단을 통해 교육과학기술부의 미래 유망 융합기술 파이오니어사업(2009-0082804) 및 지식경제부 소재원천기술개발사업(K0006028)의 연구비 지원으로 수행되었습니다.

## 참고 문헌

1. G. Cole, *Pharmaceutical Coating Technology*, Talyor & Francis Inc., 1<sup>st</sup> edition, London, Taylor & Francis, p65 (2002).
2. J. Kohn, *Nat. Mater.*, **3**, 745 (2004).
3. M. Chen, J. M. John, D. P. Chew, D. S. Lee, S. G. Ellis, and D. L. Bhatt, *Am. Heart J.*, **151**, 1260 (2006).

4. S. H. Lee, I. Szinai, K. Carpenter, R. Katsarava, G. Jokhadze, C. C. Chu, Y. Huang, E. Verbeken, O. Bramwell, I. D. Scheerder, and M. K. Hong, *Coronary Artery Disease*, **13**, 237 (2002).
5. R. Steendam, A. van der Laan, and D. Hissink, *J. Control. Rel.*, **116**, e64 (2006).
6. H. Hara, M. Nakamura, J. C. Palmaz, and R. S. Schwartz, *Adv. Drug Del. Rev.*, **58**, 377 (2006).
7. G. S. Senesi, E. D'Aloia, R. Gristina, P. Favia, and R. d'Agostino, *Surf. Sci.*, **601**, 1019 (2007).
8. U. Brohede, S. Zhao, F. Lindberg, A. Mihranyan, J. Forsgren, M. Strame, and H. A. Engqvist, *Appl. Surf. Sci.*, **255**, 7723 (2009).
9. U. Siemann, *Prog. Colloid Polym. Sci.*, **130**, 1 (2005).
10. S. Meng, Z. Liu, L. Shen, Z. Guo, L. L. Chou, W. Zhong, Q. Du, and J. Ge, *Biomaterials*, **30**, 2276 (2009).
11. M. C. Chen, H.-F. Liang, Y. L. Chiu, Y. Chang, H. J. Wei, and H.-W. Sung, *J. Control. Rel.*, **108**, 178 (2005).
12. S. G. Kumbar, S. Bhattacharyya, S. Sethuraman, and C. T. Laurencin, *J. Biomed. Mater. Res. Part B—Appl. Biomater.*, **81B**, 91 (2007).
13. J. E. Puskas, L. G. M. Robledo, R. A. Hoerr, J. Foley, S. P. Schmidt, and M. Evancho-Chapman, *J. Nanobiotechnology*, **1**, 451 (2009).
14. C. H. Park and J. H. Lee, *J. Appl. Polym. Sci.*, **114**, 430 (2009).
15. J. L. Li, *J. Electrostatics*, **65**, 750, (2007).
16. A. Jaworek and A. T. Sobczyk, *J. Electrostatics*, **66**, 197 (2008).
17. A. Jaworek, *J. Master. Sci.*, **42**, 266 (2007).
18. Y. Wu and R. L. Clark, *J. Colloid Interf. Sci.*, **310**, 529 (2007).
19. B. K. Kim and S. S. Kim, *J. Aerosol Sci.*, **33**, 1361 (2002).
20. O. Wilhelm, L. Madler, and S. E. Pratsinis, *J. Aerosol Sci.*, **34**, 815 (2003).
21. H. C. Oh, K. T. Kim, and S. S. Kim, *J. Aerosol Sci.*, **39**, 801 (2008).
22. R. Bakhshi, M. J. Edirisinghe, A. Darbyshire, Z. Ahmad, and A. M. Seifalian, *J. Biomater. Appl.*, **23**, 293 (2009).