

생분해성 고분자의 전기분사를 이용한 약물방출 스텐트용 금속표면 코팅 및 ALA방출 거동

김동민*** · 이봉수* · 박철호* · 박귀덕* · 손태일** · 정명호*** · 한동근*†

*한국과학기술연구원 바이오소재센터, **중앙대학교 생명공학과, ***전남대학교병원 심장질환 특성화 연구센터
(2010년 1월 16일 접수, 2010년 1월 25일 수정, 2010년 2월 2일 채택)

Metal Surface Coating Using Electrospray of Biodegradable Polymers and α -Lipoic Acid Release Behavior for Drug-Eluting Stents

Dong Min Kim***, Bong Soo Lee*, Cheol Ho Park*, Kwideok Park*,
Tae-Il Son**, Myeong Ho Jeong***, and Dong Keun Han*†

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

**Department of Biotechnology and Bio-Environmental Technology (BET) Research Institute,
Chung-Ang University, 72–1, Nae-Ri, Daedeok-Myeon, Anseong, Gyeonggi-Do 456–756, Korea

***Heart Research Center of Chonnam National University Hospital, Jaebongro 671, Donggu, Gwangju 501–757, Korea
(Received January 16, 2010; Revised January 25, 2010; Accepted February 2, 2010)

초록: 의료용 금속스텐트는 관상동맥계 심장질환을 앓고 있는 환자에 시술되어 상대적으로 생존율을 높여 준다. 그러나, 재협착 및 후기 혈전증으로 인하여 새로운 스텐트의 개발이 시급하게 되었다. 이러한 문제점을 해결하기 위해서 신 생내막 과대증식을 막을 수 있는 것으로 알려진 alpha lipoic acid(ALA)를 생분해성 고분자인 poly(lactide-co-glycolide) (PLGA), poly(L-lactide) (PLLA) 및 poly(ϵ -caprolactone) (PCL)과 혼합하여 전기분사 방식으로 스텐트 인레스 스틸 표면 위에 코팅하였다. 코팅된 고분자로부터 약물방출 거동은 고분자의 종류와 농도, 용출속도 및 용매의 종류에 따라서 조사하였다. 약물방출 속도는 유리전이온도(T_g)가 낮은 PCL에서 가장 빨랐으며 PLGA, PLLA 순서를 보였다. 고분자 표면의 거친정도는 용출속도가 증가함에 따라서 증가하였고, 용매의 비등점의 차이에 의해서 약물방출 속도가 변화됨을 알 수 있었다. 이러한 약물방출 거동을 조절함으로써 ALA가 담지된 생분해성 고분자로 코팅된 약물방출 스텐트를 실제 임상적용이 가능할 것으로 기대된다.

Abstract: Medical metal stents inserted to patients with a cardiovascular disease associated with coronary artery system have relatively increased the survival rate. The development of new stents is, however, urgently required due to restenosis and late thrombosis generated in metal stents. To solve these problems, the biodegradable polymers such as poly(lactide-co-glycolide) (PLGA), poly(L-lactide) (PLLA), and poly(ϵ -caprolactone) (PCL) were mixed with alpha lipoic acid (ALA), which is well known to inhibit the proliferation of neointimal hyperplasia. Subsequently, the ALA-loaded polymers were coated on stainless steel by electrospray. The drug-eluting behaviors from the coated polymers were investigated according to kinds and concentrations of polymers, spray rates, and kinds of solvents. The drug-eluting rate from PCL with the lowest glass transition temperature was the fastest among three polymers and followed by PLGA and PLLA. The surface roughness increased as the spray rate was increased and also the drug-eluting rate was affected by kinds of solvents with different boiling point. It is expected that drug-eluting stent (DES) coated with ALA-loaded polymers can be applied practically for clinical applications by controlling the behavior of drug release.

Keywords: coronary artery, drug-eluting stent (DES), biodegradable polymers, alpha lipoic acid, electrospray coating.

서 론

스테인레스 스틸(stainless steel)이나 코발트-크롬(cobalt-chrome)

과 같은 재질로 만들어진 금속스텐트(bare metal stent, BMS)는 뛰어난 기계적 물성과 생체적합성을 가지고 있어서 관상동맥용 스텐트로 각광받고 있다.^{1–3} 그러나, 금속스텐트가 삽입된 혈관에서 염증(inflammation) 발생 및 재협착(restenosis) 문제가 발생하고 있다.^{4,5} 특히 재협착의 경우 혈관 내부가 좁혀지는 현상(renarrowing)을 유

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

도하여 혈관 폐색증(occlusion)을 일으킬 수 있는데, 주로 혈관내막의 신생내막 과대증식(neointimal hyperplasia)과 혈전형성(thrombus formation) 때문에 비롯되는 것으로 알려져 있다.⁶ 약물방출 스텐트(drug-eluting stent, DES)는 그 대안으로써 금속스텐트 표면에 약물이 함유된 고분자를 코팅한 형태로, 고분자 종류 혹은 분자량 및 그 속에 배합된 약물의 성질에 따라 방출되는 속도를 조절할 수 있다. 스텐트 표면에 코팅된 물질은 혈액 적합성(blood compatibility), 조직 적합성, 무독성, 안전성 등이 보장되어야 한다. 이러한 생체 적합성(biocompatibility)을 만족하는 재료로 poly(lactic-co-glycolic acid)(PLGA), poly(L-lactic acid)(PLLA), poly(ϵ -caprolactone)(PCL) 등과 같은 생분해성 합성고분자가 사용될 수 있다.⁷ 생분해성 합성고분자는 단일한 분자량을 가지는 단백질(protein), 키틴(chitin), 키토산(chitosan)과 같은 생분해성 천연고분자와 달리 인공적인 방법에 의해 만들어진 생분해성 고분자로서 다양한 분자량을 만들 수 있어 예측 가능한 물성을 갖는 고분자의 제조가 가능하다. 이러한 고분자의 특성을 이용하여 각기 다른 약물방출 속도를 가진 DES를 제조할 수 있다.

일반적으로 스텐트에 고분자를 코팅하기 위해서 여러 가지 방법이 사용되고 있다. 특히, 약물이 담지된 고분자를 금속시편 표면에 쉽게 코팅하기 위해서 전기분사(electrospray) 방식이 알려져 있다.⁸ 담금 코팅법(dip coating)과 같은 기존의 코팅 기술은 3차원 구조를 가지고 있는 금속 표면에 쉽게 적용되지만, 균일한 두께를 구현할 수 없다는 단점을 가지고 있다. 또한, 균일한 두께로 코팅할 수 있는 표면개시 중합법(surface-initiated polymerization, SIP)은 화학적인 공유결합 방식을 이용하여 표면에 그래프팅되므로 유기용매에 강한 장점이 있지만, 수 마이크로 이상의 두께를 구현할 수 없는 한계점이 존재한다.^{9,10} 이에 비해서 전기분사법은 약물이 담지된 고분자 용액의 방울을 수십 나노미터에서 수백 마이크로 크기까지 다양하게 만들 수 있어 특정 금속 표면에 용출량과 용출시간을 조절하여 수 나노미터에서 수백 마이크로 두께의 균일한 고분자층을 쌓아 올릴 수 있다.⁸

현재 상용화된 DES에서는 시롤리무스 및 그 유도체와 파크리탁셀 약물이 주로 사용되고 있는데^{11,12} 본 연구에서는 항산화제로 잘 알려진 알파 리포익산(alpha lipoic acid, ALA) 약물을 사용하였다. ALA는 동맥혈관염증(arterial inflammation)과 콜레스테롤과 같은 지방물질로 인해 동맥혈관벽이 두터워지는 현상인 아테로제네시스(atherogenesis)를 야기하는 케모카인(chemokine)인 프랙탈카인(fractalkine)의 발현을 억제하고, 쥐 동맥 속에 풍선 시술(ballooning) 후 혈관의 상처로 인한 신생내막 과대증식과 지방을 막는 효과를 보였음을 보고하였다.¹³ 또한, 글루타시온(glutathione)의 생산을 촉진시키는 ALA는 간에서 존재하는 독성 물질을 분해시키는 특성(detoxification)을 가지고 있는 약물이다. 글루타시온은 자유라디칼, 퍼옥사이드와 같은 활성산화소종을 세포로부터 막아주는 데 기여하는 항산화제로 면역, 감염병, 조절기능, 조직회복, 세포의 발전 및 성장에 중요한 기능을 하는 사이토카인(cytokine)을 생산한다.¹⁴ 최근 이러한 특성을 가진 ALA를 금속 표면에 공유결합하여 제조된 스텐트를 돼지의 관상동맥 재협착 모형에 이식하여 그 효과가 우수함을 보고하였다.¹⁵

본 연구에서는 약물방출 스텐트로 사용하기 위해서 여러 가지 조건을 달리한 생분해성 고분자와 ALA 약물을 각각 혼합하여 만든 용액을 전기분사 방식으로 스테인레스 스틸 시편 표면에 코팅하여 다양한

약물방출 속도 및 거동을 고찰하였다.

실 험

재료 및 시약. 금속 시편으로 사용된 스테인레스 스틸(SS, 316L stainless steel, $10 \times 10 \text{ mm}^2$)은 한국 진공야금회사에서 구매하였다. 생분해성 고분자인 poly(L-lactide)(PLLA; Mw=110000 g/mol)와 poly(lactic-co-glycolic acid)(PLGA; 50:50, Mw=40000 g/mol)는 Boehringer Ingelheim(독일)에서 구입하였다. Poly(ϵ -caprolactone)(PCL; Mw=80000 g/mol)은 Sigma-Aldrich(미국)에서 구매했으며 alpha lipoic acid(ALA)는 (주)부광약품(한국)에서 구매하여 사용하였다. 생분해성 고분자를 용해시키기 위한 용매는 비등점이 다른 클로로포름(chloroform, 비등점: 61.2 °C), 아세토니트릴(acetonitrile, AN; 81 °C), 다이옥산(dioxane, DO; 101 °C) 그리고 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran, THF; 66 °C)을 Sigma-Aldrich(미국)에서 구매하였다.

약물담지 고분자의 제조 및 전기분사 코팅. 생분해성 고분자인 PLLA, PLGA 및 PCL을 각각 클로로포름에 0.5 wt%로 용해한 후 초음파(Ultrasonic 2010, Jinwoo)를 이용하여 15분간 균일하게 혼합하였다. ALA의 함량은 각각의 용매에 용해된 고분자 대비 10 wt%로 동일하며, 혼합기(vortex)로 30분간 혼합 후 사용하였다. 특히, PLGA는 클로로포름 10 mL에 각각 0.05, 0.5, 1.0 및 3.0 wt%로 용해한 다음 동일하게 15분간 초음파 처리한 후 균일하게 혼합하였다. 이상의 두 실험은 전기분사 장치의 용출속도를 7 mL/h로 고정하고 전압은 7.5 kV를 사용하였다. 용출속도는 미국 KD Science사의 KD100 초정밀 정량이송 펌프(syringe pump)를 이용하고, 전압은 한국 NanoNC사의 고전압 장치를 이용하여 조절하였다. 또한, 전기분사 장치의 용출속도가 약물방출 거동에 어떠한 영향을 미치는지 확인하기 위해서 클로로포름 10 mL에 0.5 wt%를 녹인 PLGA를 1, 3 및 7 mL/h의 속도로 코팅하였다. 용출속도가 조금씩 증가함에 따라 전압도 조금씩 증가하여 노즐로부터 나오는 약물담지 고분자의 나노입자(nanoparticle)가 균일하게 형성되었다. 용매는 클로로포름에만 국한하지 않고 THF 및 AN/DO (1:1 v/v) 혼합 용매를 각각 사용하였다.

표면분석 및 약물방출 거동 평가. SS 시편 위에 코팅된 고분자 필름은 이온 코팅기(E-130 ion sputter, $0.1 \times 0.05 \text{ torr}$, 10 mA, 80 sec)를 이용하여 백금(Pt)을 코팅 후 표면형상을 관찰하기 위해서 주사전자현미경(field emission-scanning electron microscope, FE-SEM; Hitachi S-2500C, 15 kV, 일본)을 사용하였다. 또한, 코팅된 표면의 거친정도(roughness)를 확인하기 위해서 원자간력 현미경(atomic force microscope, AFM; Park System XE-100, 한국)의 tapping 모드를 이용하여 측정하였다. 그리고 접촉각 측정기(contact angle goniometer; DGD FAST/60, GBX, 프랑스)를 이용하여 PLGA와 ALA 약물이 담지된 PLGA 표면의 접촉각을 측정하였다.

*In vitro*에서 ALA 방출거동을 평가하기 위해서 약물이 코팅된 SS 시편을 phosphate-buffered saline(PBS) 용액에 각각 침지하여 37 °C의 교반기 안에서 100 rpm의 속도로 교반하면서 약물을 방출시켰다. 방출거동을 평가하기 위해서 sampling할 때 마다 새로운 PBS 용액으로 교체하였으며 28일간 약물을 방출시켰다. 일정시간 간격으로 1 mL씩 시료를 취하여 UV spectrometer를 이용하여 330 nm에

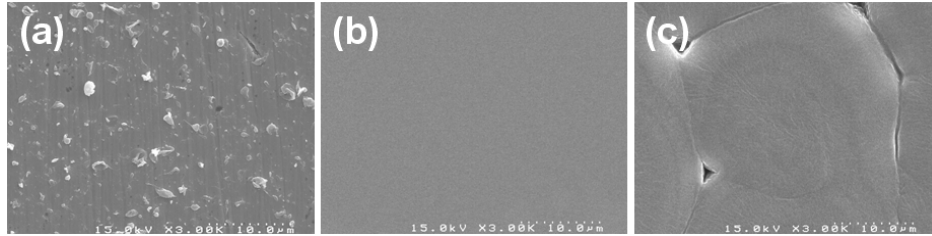


Figure 1. SEM images of SS specimen surfaces coated with (a) PLLA; (b) PLGA; (c) PCL loading ALA.

서 약물의 방출량을 분석하였다.

결과 및 토론

본 연구에서는 약물방출 스텐트를 제조하는데 있어서 생분해성 고분자의 종류, 약물이 담지된 고분자의 농도, 고분자 용액의 전기분사 용출 속도 그리고 다양한 분산 용매가 약물방출 속도 및 거동에 미치는 영향에 대해서 평가하였다. ALA 약물이 포함된 고분자 용액을 전기분사 장치를 이용하여 스텐트 재료인 SS 시편에 코팅하였다. 한국 NanoNC사에서 구매한 고전압(2 mA, 30 kV) 장비를 이용하여 직류전압(positive DC charge)을 노즐에 연결하였고 SS(40×40 cm²)판을 그라운드로 사용하였다. 고분자 용액의 변수(고분자 종류, 농도 및 용매의 종류)와 전기분사의 변수(용출속도)를 조절함으로써 SS 시편에 약물을 함유한 생분해성 고분자를 쉽게 코팅할 수 있었다. Table 1은 SS 시편에 PLGA를 코팅한 표면과 세 가지의 용출속도로 ALA 약물이 담지된 PLGA를 코팅한 표면의 접촉각을 측정 한 결과이다. Control인 PLGA를 코팅한 접촉각은 68도로 비교적 소수성 표면을 나타냈으며, ALA가 담지된 PLGA 표면의 접촉각의 평균값은 약 75도로 용출속도에 따른 접촉각은 거의 비슷하였다. 그리고 PLGA만 코팅한 표면보다는 ALA 약물이 담지된 PLGA의 접촉각이 약간 높게 나타났는데 이는 상대적으로 소수성의 약물이 10% 함유되었기 때문으로 여겨진다.

생분해성 고분자의 종류에 따른 약물방출 거동. Figure 1은 ALA 약물을 담지하고 있는 PLLA, PLGA 및 PCL 생분해성 고분자를 코팅한 SS 시편 표면의 SEM 이미지를 나타낸 것이다. PLLA는 용매와의 용해도 때문에 PLGA와 PCL에 비해서 표면이 약간 더 거친(rough) 상태를 보이고 있는 반면 PLGA는 표면이 상당히 깨끗한 상태로 코팅이 잘 되어 있음을 확인할 수 있었다. 특히, PCL은 거북이 등 껍질같은 이미지로서, 가깝찍 삼각형 형태의 홀(hole)이 보였다. Figure 2는 28일 동안 일정한 간격을 두고 ALA 약물이 담지된 세 가지 고분자로부터 방출되는 약물 누적량을 나타낸 것이다. Figure 2에서 세 가지의 고분자 중 PCL이 약물방출 속도가 가장 빠른 것을 알 수 있었다. 이러한 이유로, PCL과 PLGA 및 PLLA의 유리전이온도(glass transition temperature, T_g)는 각각 -60, 50 그리고 67 °C인데 T_g 가 낮을수록 고분자 내의 자유부피(free volume)가 증가하기 때문에 약물의 움직임이 용이해져 약물방출 속도가 빠른 것으로 사료된다.¹⁶ 3일까지의 누적방출량을 초기량과 비교했을 때, PCL은 48%를 보였으나 PLGA와 PLLA는 각각 3% 정도만 방출되었다. 특히, 3일 이후에 PCL이 다른 2개의 고분자에 비해서 약물방출 속도가 빠른 것은 위에서 언급한 T_g 가 제일 낮아서 담지시간이 경과함에 따라

Table 1. Surface Properties of SS Specimen Coated with ALA-Loaded PLGA in Different Electro Spray Rates

Material	Contact angle (°)	Roughness (Rq ^a , nm)
PLGA control	68±1	0.66
PLGA/ 10%ALA	1 mL/h ^b	75±1
	3 mL/h	75±1
	7 mL/h	74±1
		12.60

^aRoot mean square from AFM. ^b1, 3, and 7 mL/h mean the electro spray rates of ALA-loaded PLGA.

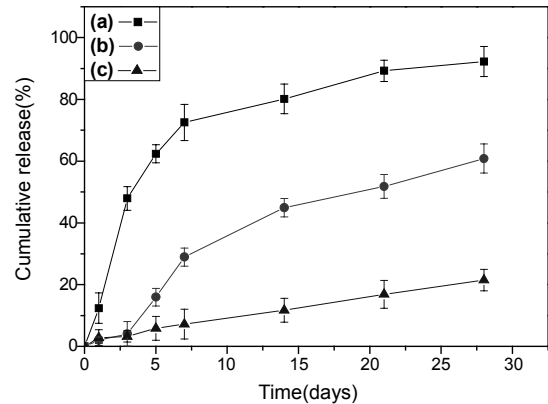


Figure 2. Cumulative ALA amount released from (a) PCL; (b) PLGA; (c) PLLA.

수확이 더 빠르고 많이 되기 때문에 상대적으로 약물이 더 빨리 나오는 것으로 여겨진다. 이 결과로부터 초기방출량(initial burst)은 PCL이 가장 많음을 알 수 있었으며, 시간이 지남에 따라서 세 가지 고분자의 방출속도는 차차 둔화됨을 확인할 수 있었다.

고분자 농도에 따른 약물방출 거동. Figure 3은 클로로포름에 ALA 약물을 담지하고 있는 생분해성 고분자인 PLGA를 코팅한 SS 시편 표면의 농도별 SEM 이미지를 나타낸 것으로 (a)는 0.05, (b)는 0.5, (c)는 1.0 그리고 (d)는 3.0 wt%를 나타내고 있다. 먼저 0.05 wt% 경우는 다른 농도와 달리 상당히 농도가 묽은 상태로 용매가 증발하면서 생긴 구멍들이 많이 발견되었다. 이에 비해서 농도가 점차 높아질수록 용해된 고분자의 돌기 모양의 사이즈가 커지고 또한 양도 많아지는 경향을 확인할 수 있었다. 따라서, 전기분사하기에 적당한 1.0 wt%의 PLGA 농도일 때 가장 평활한 표면을 나타내었다. Figure 4는 28일 동안 일정한 간격을 두고 ALA 약물이 담지된 각기 다른 농도별 PLGA로부터 약물이 방출되는 누적량을 나타낸 것이다. Figure 4의 (a)는 0.05 wt% 농도로 초기량과 비교했을 때, 7일차에 약 87%

에 해당하는 많은 양이 방출되어 나옴을 알 수 있었다. (a)에 비해 (c)와 (d)는 상대적으로 고분자의 농도가 높은 상태로 28일 동안 초기량에 비해 60%도 방출되지 않았다. 따라서, 고분자 농도가 높을수록 약물을 둘러싸는 단위부피당 고분자의 양이 많기 때문에 약물의 방출을 저해하며, 특히 고분자의 코팅 두께가 얇은 경우는 수확이 빨리되므로 약물이 상대적으로 빨리 방출되는 것으로 사료된다. 네 가지 농도별 방출량을 확인해 본 결과 7일차까지는 방출량의 속도가 급격히 증가하다가 그 이후론 방출속도가 서서히 둔화됨을 알 수 있었다.

용출속도에 따른 약물방출 거동. Figure 5는 ALA 약물을 담지하고 있는 PLGA 고분자 용액을 전기분사를 이용하여 코팅한 SEM 이미지로서, 용출속도에 따른 코팅표면을 비교한 것이다. (a)는 용출속도가 1, (b)는 3 및 (c)는 7 mL/h를 나타내고 있다. (a)는 용출속도가 (b)나 (c)에 비해서 비교적 느린 편으로 표면이 상당히 평활한 형상을 띠고 있다. 이에 반해서 (b)는 달 표면과 같은 형상을 보이고

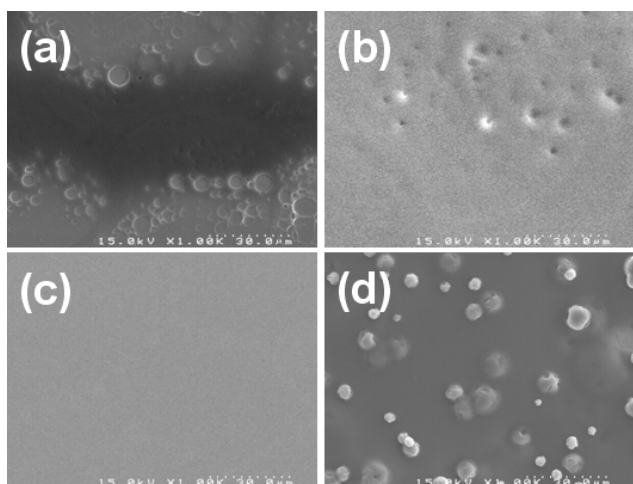


Figure 3. SEM images of SS specimen surfaces coated with ALA-loaded PLGA of (a) 0.05 wt%; (b) 0.5 wt%; (c) 1.0 wt%; (d) 3.0 wt% in chloroform.

있으며 (c)는 (b)에 비해 표면이 더욱 거칠며 화산 분화구처럼 더욱 깊고 많은 홈이 생성되었다. Figure 5의 (d)부터 (f)는 (a)에서 (c)의 용출속도별 3차원 입체 이미지로서 AFM을 사용하여 그 거친정도(roughness)를 검토하였다(Table 1). 일반적으로 약물을 함유하지 않은 코팅 표면은 상대적으로 매우 평활한 모폴로지를 보인 반면에 약물을 함유한 경우는 약간 더 거친 표면을 나타내었다. 특히, (f)는 (d)와 (e)에 비해 용출속도가 빠른 편으로 표면이 거칠고 두께가 고르지 못했으며 거친정도는 12.60 nm였다. 이에 비해 (d)의 거친정도는 4.68 nm, 그리고 (e)는 6.75 nm로써 용출속도가 증가함에 따라 표면형상이 더 거칠어짐을 알 수 있었다. 그 이유는 용출속도에 따라 방울의 크기가 달라지면서 발생할 수 있는 현상으로 사료된다.^{17,18}

Figure 6은 전기분사 장치의 용출속도에 따른 약물방출 누적량을 나타낸 것이다. 모두에서 3일차까지는 오차범위 내에서 비슷한 약물 방출경향을 보였으나, 그 이후 방출속도에 변화가 있는 것을 확인할 수 있었다. (a)는 1 mL/h에 대한 누적량을 나타낸 것으로, 용출속도가 느리면 약물방출 속도도 느려지게 되는 것을 알 수 있었다. (b)는

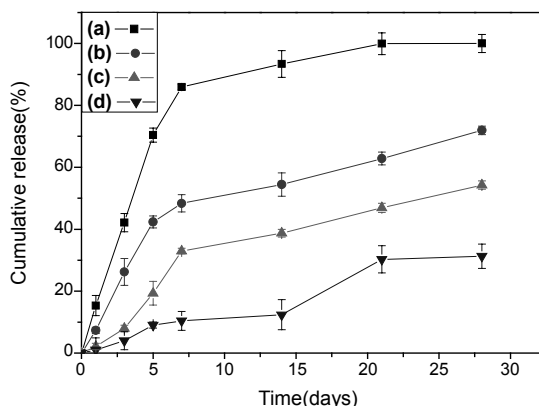


Figure 4. Cumulative ALA amount released from different concentration of PLGA: (a) 0.05 wt%; (b) 0.5 wt%; (c) 1.0 wt%; (d) 3.0 wt%.

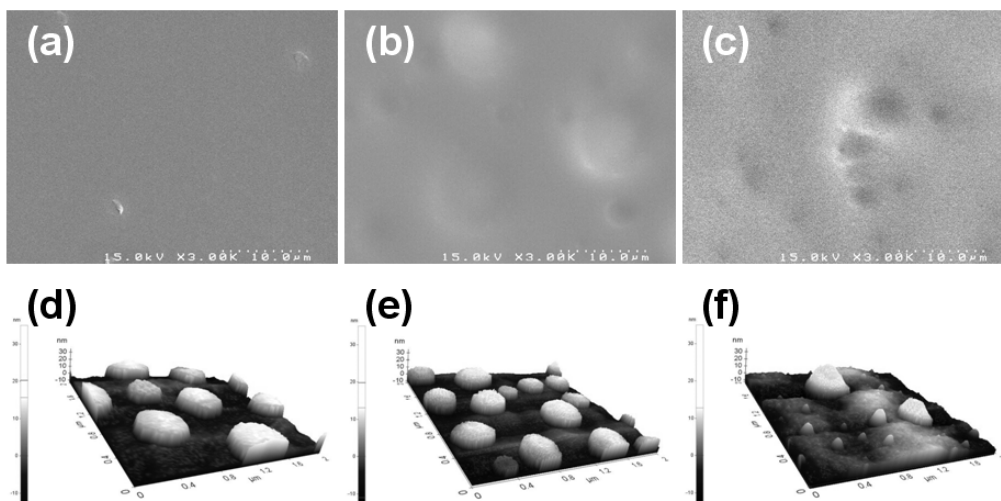


Figure 5. SEM images of ALA-loaded PLGA: (a) 1 mL/h; (b) 3 mL/h; (c) 7 mL/h of flow rate of electrospray. AFM images of ALA-loaded PLGA: (d) 1 mL/h; (e) 3 mL/h; (f) 7 mL/h of flow rate. The dimension of AFM images is $2 \times 2 \times 0.03 \mu\text{m}^3$.

3 mL/h에 대한 방출 누적량으로 (c)에 비해 속도가 느리지만 (a)보다 방출속도가 빨랐다. 이와 같이 용출속도에 따라 약물의 방출거동에 영향을 미치는 것은 전기분사 장치 노즐로부터 스테인레스 스틸 표면까지 고분자 용액이 도달하는 시간의 차이로, 고분자 용액에 포함된 용매가 증발되는 속도가 다르기 때문에 이러한 결과를 보인 것으로 추정된다. 따라서, 용출속도가 느린 것은 상대적으로 용매의 증발을 빠르게 만들게 되고, 이는 표면을 균일하고 코팅된 필름내부의 공극(porosity)도 촘촘한 상태를 유지할 수 있게 만든다. 반면에, 용출속도가 빠른 경우 노즐로부터 표면까지 도달하는 시간이 상대적으로 빠르기 때문에 고분자 용액에 포함된 용매가 증발되는 속도가 느리게 된다. 이러한 이유로 용출속도가 너무 빠르면 결국 표면이 거칠게 되고 코팅된 필름의 내부도 불균일한 상태를 만들게 된다.¹⁹

용매의 종류에 따른 약물방출 거동. Figure 7은 생분해성 고분자인 PLGA를 용해시키는 용매를 달리하여 전기분사한 코팅 표면의 SEM 이미지를 나타낸 것이다. (a)는 클로로포름, (b)는 테트라하이드로퓨란(THF) 및 (c)는 아세트니트릴(AN)과 다이옥산(DO)을 1:1의 부피비로 혼합한 용매를 사용한 것이다. 대체로 혼합용매를 사용한 (c)의 경우가 표면 형태가 평활하였다. 높은 비등점을 가진 (c)에 비해 (a)는 표면이 거칠고 고분자 입자들이 쌓인 형태의 필름이 형성됨을 확인할 수 있었다. 이는 평활한 표면을 가진 (c)는 (a)와 (b)에 비해서 적당한 비등점을 가지고 있어 고분자의 고형화 속도와 용매의 휘발속도가 비슷해서 상대적으로 고른 표면을 나타낸 반면에 (a)와 (b)는 용매의 휘발속도가 고분자의 고형화 속도보다 빠르기 때문에 약간 불규칙한 표면을 보인 것으로 생각된다. Figure 8은 용매를 달리했을 때 약물방출 거동에 미치는 영향의 결과이다. (a)는 (b)와 (c)에 비

해서 낮은 비등점을 가진 클로로포름을 사용하였다. (b)는 (a)에 비해 5 °C 높은 비등점을 가진 THF를 사용하였을 때의 약물방출 결과로써 28일차에 절반에 해당하는 약 50% 정도가 방출되었다. (c)는 AN:DO의 혼합용매를 사용한 것으로 앞선 Figure 7(c)를 통해 표면이 균일한 상태를 보였으며 약물방출 속도는 (a)와 (b)에 비해서 상대적으로 느린 결과를 나타내었다. 용매의 종류와 관계없이 약물방출 거동은 7일차까지는 급격히 방출량이 증가하다가 그 이후로는 점점 둔화되는 경향을 보였다. 이의 결과로부터 용매의 비등점이 전기분사를 이용한 코팅에 영향을 미치며 특히 평활한 표면일수록 고분자의 표면적이 작아서 물의 접촉면적이 상대적으로 작아 약물의 방출량이 적게 나오는 경향을 나타내므로 코팅표면의 형상이 또한 약물방출 거동에도 크게 영향을 미친다는 것을 제시하고 있다.

특히, SEM 분석 결과, 전체적으로 코팅표면이 동일하게 평활하지 못한 것은 다음과 같은 이유로 추정된다. 사용한 용매에 고분자와 약물을 혼합한 다음 vortex와 초음파를 이용하여 잘 혼합하면 완전히 용해되며, 이 고분자 용액을 전기분사 방식으로 코팅한 직후의 표면은 비교적 고른 상태가 예상되나 용매의 종류 및 휘발성과 코팅거리 등의 코팅조건에 따라 고분자가 석출되기 때문에 불규칙한 표면을 나타내는 것으로 사료된다. 따라서, 위에서와 같이 PLGA, PLLA 및 PCL 고분자의 종류, ALA가 담지된 PLGA 고분자의 농도, PLGA 고분자 용액의 전기분사 용출속도, 그리고 다양한 분산 용매가 실제 약물방출 스텐트를 제조하는데 있어서 약물방출 속도 및 거동에 크게 영향을 주기 때문에 최적의 코팅조건이 선행되어야 약물방출을 조절할 수 있을 것으로 사료된다.

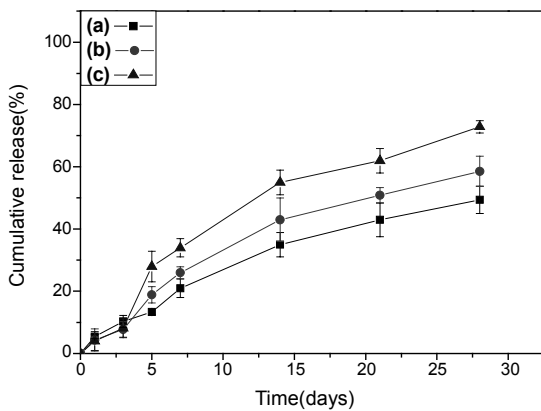


Figure 6. Cumulative ALA amount released according to flow rate of electrospray: (a) 1 mL/h; (b) 3 mL/h; (c) 7 mL/h.

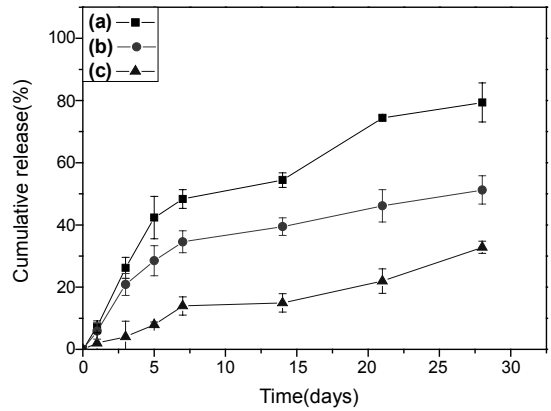


Figure 8. Cumulative ALA amount released according to different solvents: (a) chloroform; (b) THF; (c) AN:DO(1:1, v/v).

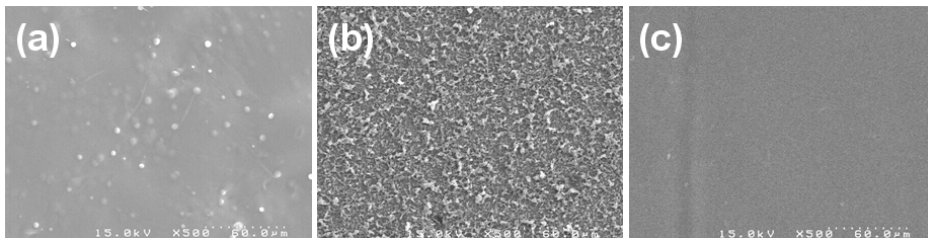


Figure 7. SEM images of ALA-loaded PLGA: (a) chloroform; (b) THF; (c) AN:DO(1:1, v/v).

결 론

본 연구는 기존 약물방출 스텐트가 가지고 있는 문제점을 해결하기 위해서 신생내막 과대증식 방지 효과를 보이는 ALA 약물을 생분해성 고분자인 PLGA, PLLA 및 PCL과 혼합하여 전기분사 방식으로 스테인레스 스틸 시편 표면에 코팅한 다음 약물방출 거동을 평가하였다. 시편 표면에서 고분자로부터 용출되는 약물은 고분자의 종류, 농도, 전기분사 용출속도 그리고 용매에 따라 그 방출량이 크게 달랐으며, 그 결과 약물방출 속도는 PCL, PLGA 그리고 PLLA순으로 감소하며 고분자 표면의 거친정도는 용출속도에 따라 증가하였다. 또한, 용매의 비등점에 따라서 약물방출 속도도 크게 영향을 미쳤다. 따라서, 1개월 이내에 약물을 효과적으로 방출할 수 있는 전기분사 코팅조건으로 생분해성 고분자 중에서는 PLGA, PLGA 농도는 0.05 wt%, 전기분사용출 속도는 1 mL/h 및 세 가지 용매 중에서는 클로로포름을 사용하는 것이 최적임을 알 수 있었다. 이러한 결과로부터 약물방출 스텐트를 제조하는데 여러 가지 코팅조건을 고려해야 하며, 실제로 이상의 최적의 코팅조건을 금속 스텐트에 적용한다면 차세대 약물방출 스텐트로 개발이 가능할 것으로 기대된다.

감사의 글: 본 연구는 보건복지가족부 보건의료기술진흥사업(A084869) 및 지식경제부 소재원천기술개발사업(K0006028)의 연구비 지원으로 수행되었습니다.

참 고 문 헌

- G. Mani, M. D. Feldman, D. Patel, and C. M. Agrawal, *Biomaterials*, **28**, 1689 (2007).
- P. W. Serruys, P. D. Jaegere, F. Kiemeneij, C. Macaya, W. Rutsch, and G. Heyndrickx, *New Engl. J. Med.*, **331**, 489 (1994).
- D. L. Fishman, M. B. Leon, D. S. Baim, R. A. Schatz, M. P. Savage, and I. Penn, *New Engl. J. Med.*, **331**, 496 (1994).
- J. Holmes, *Am. J. Cardiol.*, **91**, 50A (2003).
- M. G. Wolf, D. Moliterno, A. Lincoff, and E. Topol, *Clin. Cardiol.*, **19**, 347 (1996).
- N. Kipshidze, G. Dangas, M. Tsapenko, J. Moses, M. B. Leon, and M. Kutryk, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **44**, 733 (2004).
- K. A. Athanasiou, G. G. Niederauer, and C. M. Agrawal, *Biomaterials*, **17**, 93 (1996).
- S. B. Cho, C. H. Park, K. Park, D. J. Chung, and D. K. Han, *Polymer(Korea)*, **33**, 620 (2009).
- B. S. Lee, Y. S. Chi, K.-B. Lee, Y.-G. Kim, and I. S. Choi, *Biomacromolecules*, **8**, 3922 (2007).
- B. S. Lee, J. K. Lee, W.-J. Kim, Y. H. Jung, S. J. Sim, J. Lee, and I. S. Choi, *Biomacromolecules*, **8**, 744 (2007).
- E. Schampaert, E. A. Cohen, M. Schluter, F. Reeves, M. Traboulsi, and L. M. Title, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **43**, 1110 (2004).
- A. Gershlick, I. Scheerder, and B. Chevalier, *Circulation*, **109**, 487 (2004).
- K. Lee, K. Park, Y. Kim, H. Lee, H. Kim, W. Cho, H. Kim, S. Han, G. Koh, and J. Park, *Atherosclerosis*, **189**, 106 (2009).
- A. Pompella, A. Visvikis, A. Paolicchi, V. D. Tata, and A. F. Casini, *Biochem. Pharmacol.*, **66**, 1499 (2003).
- S. Y. Lim, E. H. Bae, M. H. Jeong, J. H. Kim, Y. Ahn, J. G. Cho, J. C. Park, J. C. Kang, D. L. Cho, K.-S. Kim, and S.-J. Joo, *Korean Circulation J.*, **36**, 495 (2006).
- N. R. Jadhav, V. L. Gaikwad, and K. J. Nair, *Asian J. Pharmaceutics*, **3**, 82 (2009).
- A. Jaworek, *J. Mater. Sci.*, **42**, 266 (2007).
- H. C. Oh, K. T. Kim, and S. S. Kim, *J. Aerosol. Sci.*, **39**, 801 (2008).
- J.-H. Guo, *Drug Develop. Indust. Pharm.*, **20**, 2467 (1994).