

ePTFE 인공혈관에 대한 파클리탁셀의 코팅 및 방출거동

임순용 · 김철주 · 김은진*[†] · 권오경** · 권오형[†]

금오공과대학교 고분자공학과, *(주)엠아이텍, **칠곡경북대학교병원 위암센터

(2011년 10월 4일 접수, 2011년 11월 21일 수정, 2011년 11월 25일 채택)

Paclitaxel Coating on ePTFE Artificial Graft and the Release Behavior

Soonyong Lim, Cheol Joo Kim, Eun Jin Kim*[†], Oh Kyoung Kwon**, and Oh Hyeong Kwon[†]

Department of Polymer Science and Engineering, Kumoh National Institute of Technology, Gumi 730-701, Korea

*Institute of Interventional Medicine, M.I.Tech Co., Ltd., Pyeongtaek 451-864, Korea

**Gastric Cancer Center, Kyungpook National University Medical Center, Daegu 702-210, Korea

(Received October 4, 2011; Revised November 21, 2011; Accepted November 25, 2011)

초록: 본 연구에서는 혈액투석 시 필요한 혈관접근통로로 활용되는 expanded poly(tetrafluoro ethylene)(ePTFE) 인공혈관을 표면 개질하였다. 생분해성 합성고분자인 poly(D,L-lactide-co-glycolide)(PLGA)와 함께 항암제로서 뿐만 아니라 항증식제제로서 널리 쓰이고 있는 파클리탁셀을 인공혈관 표면에 코팅함으로써 PLGA가 생분해됨에 따라 파클리탁셀을 서방할 수 있도록 고안하였다. 인공혈관의 다공구조 특성을 유지하면서 인공혈관 표면에 1.96 mg/cm²의 PLGA가 코팅되었음을 ATR-FTIR을 통해 확인하였다. 또한 0.263 mg/cm²의 파클리탁셀이 인공혈관에 코팅되었음을 HPLC로 확인하였다. PLGA를 코팅함으로써 인공혈관의 모듈러스는 감소하였으나 인장강도는 향상되었다. 약물방출 실험 결과 PLGA의 생분해거동에 동반하여 코팅된 파클리탁셀의 약 35%가 28일 동안 지속적으로 방출되었다. 이러한 지속적인 파클리탁셀의 방출은 장기간에 걸쳐 신내막 과형성증을 억제하여 혈관의 개존율을 향상시킬 것으로 기대된다.

Abstract: In this study, expanded poly(tetrafluoro ethylene) (ePTFE) graft was modified to be used as a hemodialysis vascular access. Biodegradable poly(D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA) was coated onto the inner surface of ePTFE graft with paclitaxel, which is often used as an anti-cancer agent and for reducing neointimal hyperplasia. Surface characterization before and after PLGA coating was carried out by SEM and ATR-FTIR. Porous structure of ePTFE was maintained after coating of PLGA solution. The amounts of coated PLGA and paclitaxel determined by ATR-FTIR and HPLC were 1.96 and 0.263 mg/cm², respectively. Young's modulus was decreased and tensile strength was increased by PLGA coating. Released paclitaxel as a function of incubation time was monitored by HPLC. Approximately 35% of coated paclitaxel was released steadily for 4 weeks with the biodegradation of PLGA. From these results, it is expected that the effect of paclitaxel on reducing neointimal hyperplasia and stenosis is maintained for a long time.

Keywords: ePTFE graft, paclitaxel, PLGA, surface modification, drug release.

서 론

현재 사용하고 있는 고분자 인공혈관은 1957년에 개발된 poly(ethylene terephthalate)(PET) 재질로 대동맥에서 많이 사용되는 Dacron과 1972년 제조과정에서 poly(tetrafluoro ethylene)(PTFE)을 고온, 고압에서 압출한 후 여러 방향으로 연신시켜 주는 공정에 의하여 형성된 미세 기공을 갖는 다공성 구조특성을 보유한 expanded PTFE(ePTFE)가 상품화 되어 인공혈관의 주류를 이루고 있다. 특히 PTFE는 불소수지의 일종으로 소수성을 가지고, 화학적으로 매우 안정한 구

조를 갖고 있으며, 마찰계수가 대단히 낮아 혈액과 접촉했을 때 단백질의 흡착을 지연시킴으로써 항혈전성이 우수한 것으로 알려져 있다.^{1,2}

한편, 만성 신부전으로 신장의 기능이 상실된 환자들은 체외의 인공 신장으로 노폐물을 걸러 주는 혈액투석에 의존하여 생명을 유지할 수 밖에 없다. 이를 위해서는 인공신장과 체내의 혈관을 안정적으로 연결하는 혈관접근 통로의 확보가 절대적으로 필요하며, 이 혈관접근 통로의 확보가 이루어지지 않을 때는 생명의 위험을 초래할 수도 있다. 이러한 혈관접근통로는 환자의 자가동맥과 자가정맥을 직접 연결하는 동정맥루(arteriovenous fistula, AVF)와 ePTFE 재질 등의 인공혈관을 사용하여 동맥과 정맥을 연결하는 동정맥 그래프트(arteriovenous graft, AVG)의 두 가지 방법이

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mails: ohkwon@kumoh.ac.kr; aintover@hanmail.net

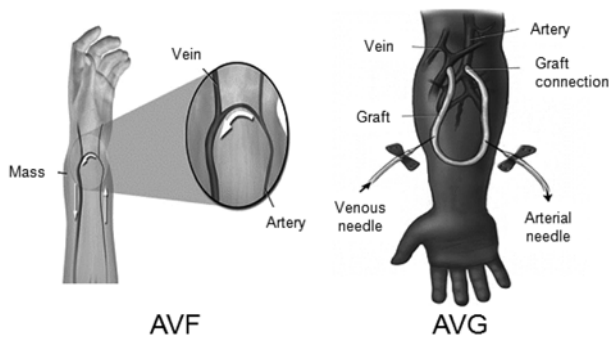


Figure 1. Arteriovenous fistula (AVF) and arteriovenous graft (AVG) to secure hemodialysis vascular access.

사용된다(Figure 1). 자가 동맥과 정맥을 연결하는 AVF는 혈전이나 감염 등의 합병증 발생률이 낮고 개존율이 높은 장점들 때문에 널리 권장되고 있다. 그러나 AVF는 이식 후 혈액투석을 하기에 충분한 혈류가 통과할 수 있을 만큼 혈관을 키워야 하며, 한 달에서 길게는 4개월까지 소요되어야 하는 등의 단점이 있다.

이와 같이 자가동정맥을 이용한 AVF가 가능하지 않은 경우 인공혈관을 이용한 AVG를 하게 되는데, AVG는 평균적으로 AVF보다 개존율이 낮고 합병증 발생률이 높은 단점이 있으나, 이미 충분한 직경을 가지고 있어 특별히 혈관을 키우기 위해 오랜 시간을 기다릴 필요가 없으며 이식부위가 잘 치유되는 3~6주간의 기간이 지나면 바로 투석을 시작할 수 있는 장점과, 부분적으로 협착이 발생한 경우 혈관성형술 등의 시술이 상대적으로 더 용이한 장점 등이 있다. 그러나 시술된 AVG의 75%는 사용 후 1년 이내에 문제가 발생하며, 그 중 80%가 그래프트에 발생하는 협착 및 이에 동반된 혈전증이며, 협착의 90% 이상은 신내막 과형성(neointimal hyperplasia)이 원인이다.^{3,9} AVG에서 발생하는 문제점의 신내막 과형성은 주로 정맥 내막의 평활근 세포가 과도하게 증식함으로써 발생하며, 협착과 세포증식의 촉진 요소로 그래프트내의 난류, 그래프트 내벽의 전단응력 또는 내피세포손상 등이 제기되고 있다.¹⁰ 협착부위가 생기면 쉽게 혈전을 발생시키고 이로 인해 혈류흐름이 차단되면 더 이상 투석을 할 수 없게 되어 혈관 성형술, 외과적 교정술, 혈전 제거술 등을 시도하거나 이러한 재시술로도 사용이 불가능한 경우는 다른 부위에 다시 혈관접근통로를 만들어야 한다.^{9,10} 이러한 AVG의 주요 협착원인인 신내막 과형성증을 극복하여 개존율을 높이기 위해 heparin, ACE inhibitors, calcium channel blockers, steroids 등의 전신작용 약물들을 국소적으로 전달하는 방법들이 연구되고 있다.¹¹⁻¹³

이러한 연구 중 하나로 파클리탁셀(paclitaxel)을 코팅한 혈관접근통로용 인공혈관을 개발하였는데 이는 현재 널리 사용되고 있는 관상동맥 약물방출스텐트의 원리를 바탕으로 하고 있다.^{14-19,25} 파클리탁셀은 항암제로서 뿐만 아니라 강력한 항증식제제로서 널리 쓰이고 있는 약물로서 광범위한

연구를 통해 관상동맥스텐트에 발생하는 신내막 과형성증을 예방하기 위해 혈관벽에 파클리탁셀을 국소적으로 적용하는 방법들이 연구되었다.^{8,25} AVG의 경우도 세포의 증식을 차단하는 파클리탁셀을 인공혈관벽에 도포하여 이용할 경우 혈관의 협착을 줄이는 효과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

약물전달시스템에서 약물을 담지 하는 합성고분자로는 poly(lactic acid)(PLA), poly(glycolic acid)(PGA), poly(D,L-lactide-co-glycolide)(PLGA)와 그 유사 공중합체들과 poly(ϵ -caprolactone)(PCL), polyanhydrides, polyorthoesters 등이 사용되고 있다.²⁰ 천연 생분해성 고분자가 인위적으로 생분해속도를 조절하기 어려운 것에 반해 합성고분자는 생분해속도를 조절할 수 있는 장점이 있다.^{21,22} PLGA는 체내이식용 고분자로서 미국 식품의약품안전청(FDA)의 승인을 취득하였으며, 가수분해에 의해 젖산과 글리콜산으로 분해되어 생체 내의 대사산물로 전환되어 결국 이산화탄소와 물로서 체외 배설되는 완전 생분해성이며 우수한 생체적합성을 지니고 있다. 이러한 생체재료로서의 장점을 이용하여 펩타이드나 약물전달용 담체로서 널리 사용되고 있다.^{23,24}

본 연구에서는 파클리탁셀을 서방하기 위한 생분해성 고분자로 PLGA를 선택하여 파클리탁셀과 동시에 혈관내부를 코팅함으로써 장기간에 걸쳐 PLGA의 생분해 거동에 따라 파클리탁셀을 서방함으로써, 기존 AVG의 단점을 극복하고자 하였다.

실 험

시약 및 재료. 본 실험에서 사용된 PLGA는 DL-lactide와 glycolide의 단량체 비율이 52:48 mol%인 Purac사의 Purasorb PDLG 5010을 구매하여 사용하였다. 본 연구에 사용된 ePTFE 인공혈관은 스트레이트형의 IMPRA 40S06으로서 BARD Peripheral Vascular사로부터 구매하였다. PLGA와 파클리탁셀을 모두 녹이는 용매로는 Sigma-Aldrich사의 HPLC용 acetonitrile(ACN)과 대정화금(주)의 순도 99.5% methylene chloride(MC)를 구매하여 사용하였다. 약물방출 실험을 위해 사용한 polysorbate 20은 Fluka사로부터 구매하였으며, 파클리탁셀은 LC Laboratories사로부터 구매하였다.

PLGA와 파클리탁셀의 코팅. ePTFE 인공혈관의 다공구조를 유지하면서 PLGA를 코팅하는 최적의 농도를 조사하기 위해 각각 0, 0.5, 1, 2 wt%의 PLGA/MC 용액을 인공혈관 내측에 2분간 코팅하였다. 또한 4.5 mg/mL의 파클리탁셀을 함유하는 0.5 wt% PLGA/MC 용액을 길이 40 cm의 ePTFE 인공혈관에 채워서 2분간 코팅하고 남은 용액을 비워내는 방법으로 PLGA와 파클리탁셀을 동시에 인공혈관 내측에 코팅하였다. 충분히 건조를 시킨 후 코팅이 고르게 되지 않을 가능성이 있는 양 끝부분을 3 cm 씩 절단하여 제거하고 샘플을 제조하였다.

인공혈관의 표면분석. PLGA와 파클리탁셀을 코팅한

인공혈관 내측의 표면 모폴로지는 주사전자현미경(SEM, JSM-6380, JEOL, Japan)을 사용하여 분석하였다. 인공혈관에 코팅된 PLGA를 정량하기 위하여 기지의 PLGA 양을 코팅한 인공혈관의 내측을 attenuated total reflection(ATR)-FTIR(ATR-FTIR 300E, Jasco)을 사용하여 측정하고, PLGA의 특성피크인 1750 cm^{-1} 부근의 에스터 결합과 PTFE의 특성피크인 1200 cm^{-1} 부근의 C-F 결합의 피크비를 계산하여 검정곡선을 작성하였다. 인공혈관에 코팅된 파클리탁셀을 정량하기 위하여 기지의 농도의 파클리탁셀 용액을 C18 역상컬럼을 장착한 HPLC를 이용하여 227 nm에서의 흡수피크를 측정하여 검정곡선을 작성하였으며, 인공혈관에 코팅된 PLGA와 파클리탁셀을 ACN으로 완전히 녹여 내어 HPLC를 이용하여 정량하였다.

인공혈관의 기계적 물성. PLGA 코팅 전과 후의 ePTFE 인공혈관의 기계적 물성변화를 조사하기 위하여 UTM (Instron 4467, USA)을 이용하여 인장시험을 하였다. 시험 방법은 ASTM D638에 의거하여 실시하였으며, $5 \times 50\text{ mm}^2$ 의 샘플에 대해서 100 N의 load cell을 5 mm/min의 속도로 4회 측정하였다. 이 값들을 평균하여 초기탄성률(Young's modulus)과 인장강도(tensile strength)를 측정하여 비교하였다.

약물방출실험. 0.1 w/v%의 polysorbate-20을 함유하는 pH 7.0의 PBS 5 mL 씩이 담긴 폴리프로필렌 튜브에 1 cm 길이로 자른 PLGA와 파클리탁셀을 코팅한 인공혈관 2개씩을 담그고 37°C shaking water bath에서 28일간 약물방출실험을 수행하였다. 각각 1, 3, 5, 7, 9, 11, 14, 21, 28일간 인큐베이션한 후, 샘플이 담겨있는 폴리프로필렌 튜브를 5초간 초음파처리하여 소수성 상호작용에 의해 인공혈관 표면에 흡착되어 있는 소수성의 파클리탁셀을 용액상으로 분산시킨 후, 튜브를 제거하고 동일한 부피의 ACN을 추가하여 파클리탁셀을 용해시켰다. 방출된 파클리탁셀 ACN 수용액은 $4.6 \times 250\text{ mm}^2$ 의 C18 역상컬럼을 이용하여 HPLC(Agilent 1200 Series, USA)에 의해 227 nm에서의 UV 흡수피크로 분석하였다. 이동상으로는 50 v/v% ACN 수용액을 사용하였으며, 유속은 0.8 mL/min이었다. 한편, 약물방출실험 후 인공혈관 내부의 표면 모폴로지를 SEM을 이용하여 분석하였다.

결과 및 토론

SEM을 이용한 인공혈관의 표면 분석. 최적의 PLGA 코팅 농도를 확정하기 위하여 0, 0.5, 1, 2 wt%의 PLGA/MC 용액을 인공혈관 내측에 2분간 코팅한 후 충분히 건조하여 표면 모폴로지를 SEM으로 관찰하여 그 결과를 Figure 2에 나타내었다. ePTFE 인공혈관은 테프론을 연신하여 미세기공을 가지게 한 것으로 혈액과의 접촉에 의해 pre-clotting을 유도하고 더 이상의 혈전이 생기지 않도록 고안한 제품이다. 따라서 ePTFE 인공혈관의 특성을 살리기 위해 기공을 유지하면서 PLGA를 코팅하는 것이 바람직하다. Figure 2에 나타난 바와 같이 PLGA 용액을 각 농도

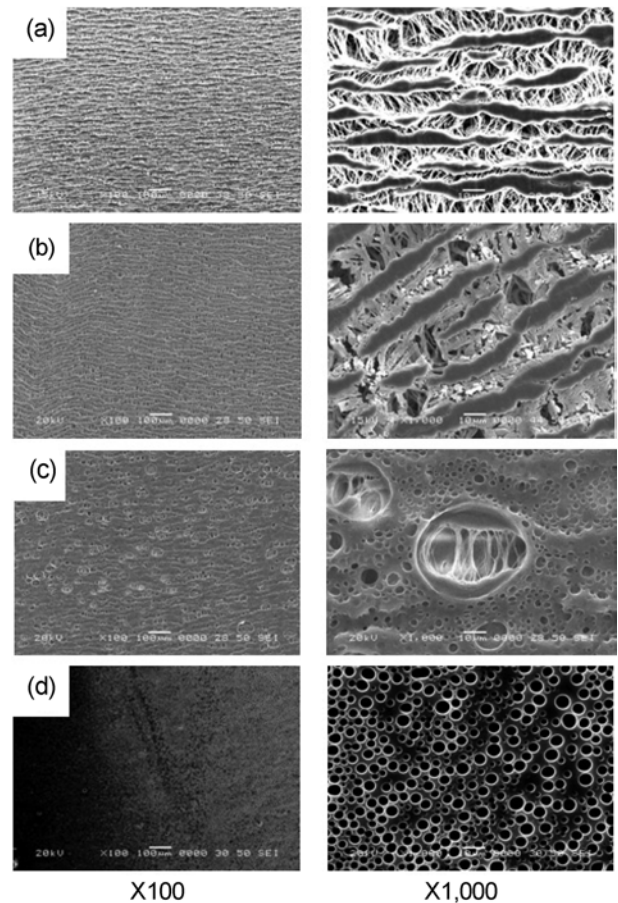


Figure 2. Surface morphology of ePTFE grafts coated with various concentrations of PLGA/MC solution: a) non-coated; b) 0.5 wt%; c) 1.0 wt%; d) 2.0 wt%.

별로 ePTFE 인공혈관 내측 표면에 코팅한 후 모폴로지 변화를 관찰한 결과, ePTFE의 다공성 표면이 1 wt% 이상의 PLGA 용액을 코팅했을 때에는 다공성 표면을 유지하지 못하고 기공을 막아버리는 것을 확인하였다. 또한 휘발성이 높은 MC의 특성으로 인해 표면에 물방울 같은 형상을 보이고 있음을 알 수 있었다. 한편, 0.5 wt%의 PLGA 용액을 코팅했을 때에는 인공혈관의 다공성이 어느 정도 유지되고 있음을 알 수 있었다. 따라서 PLGA 용액의 농도는 이후 0.5 wt%로 고정하여 코팅실험을 진행하였다.

ATR-FTIR을 이용한 표면 분석. 0, 0.5, 1, 2 wt%의 PLGA/MC 용액을 코팅한 인공혈관 내측에 PLGA가 코팅되었는지를 분광학적으로 확인하기 위하여 ATR-FTIR을 측정하였으며 그 결과를 Figure 3에 나타내었다.

그 결과 ePTFE의 특성 피크인 C-F 신축 피크가 1200 cm^{-1} 부근에서 나타났고, PLGA의 C=O 신축에 기인하는 피크가 1750 cm^{-1} 부근에서 나타남에 따라 PLGA가 ePTFE 표면에 코팅되었음을 확인할 수 있었다. 아울러 코팅용액의 농도가 증가함에 따라 PLGA의 특성피크의 강도가 증가되는 것을

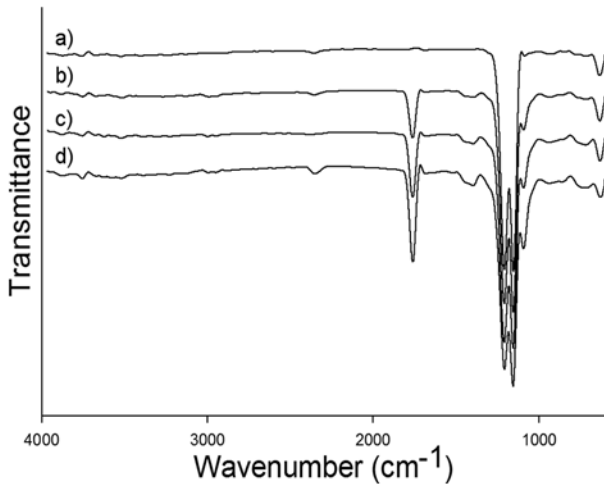


Figure 3. ATR-FTIR spectra of ePTFE grafts coated with various concentrations of PLGA/MC solution: a) non-coated; b) 0.5 wt%; c) 1.0 wt%; d) 2.0 wt%.

알 수 있었다. 인공혈관에 코팅된 PLGA를 정량하기 위하여 기지의 양의 PLGA를 인공혈관에 코팅하고 ATR-FTIR의 특성피크비(1750 cm^{-1} /1200 cm^{-1})로 검정곡선을 작성하여 계산하였다. 그 결과, 0.5 wt%의 PLGA/MC 용액을 이용하여 코팅하였을 때 약 1.96 mg/cm^2 의 PLGA가 코팅되었음을 알 수 있었다.

한편, 4.5 mg/mL 의 파클리탁셀을 함유하는 0.5 wt% PLGA/MC 용액을 이용하여 인공혈관을 코팅하고 ATR-FTIR을 통해 표면 분석한 결과를 Figure 4에 나타내었다. Figure 4(d)에서 알 수 있듯이 PLGA와 파클리탁셀을 동시에 코팅하였을 경우, PLGA의 특성피크인 1750 cm^{-1} 부근의 C=O 신축 피크와, 3100-3500 cm^{-1} 사이의 N-H 신축 피크가 나타남을 확인함으로써 PLGA와 파클리탁셀이 동시에 코팅되었음을 확인할 수 있었다.

코팅한 파클리탁셀의 정량 분석. PLGA와 함께 코팅된 파클리탁셀의 양을 정량하기 위하여 HPLC를 이용하였다.

4.5 mg/mL 의 파클리탁셀을 함유하는 0.5 wt% PLGA/MC 용액을 이용하여 인공혈관을 코팅한 샘플로부터 PLGA와 파클리탁셀을 모두 용해시킬 수 있는 ACN을 이용하여 충분히 녹여내어 HPLC를 이용하여 용액에 녹아있는 파클리탁셀의 농도를 측정하였다. 이때 기지의 농도의 파클리탁셀 용액으로 검정곡선을 확보하고 이를 이용하여 정량하였다. 그 결과 0.263 mg/cm^2 의 파클리탁셀이 인공혈관 내측 표면에 코팅되었음을 알 수 있었다.

인공혈관의 기계적 특성. ePTFE 인공혈관은 기계적 강도가 우수하고 유연하여 인공혈관으로서 우수한 기계적 물성을 가지고 있다. 따라서 PLGA를 코팅함으로써 기계적 물성이 어떻게 변하는지 확인하여 Table 1에 나타내었다. 그 결과, PLGA를 코팅함으로써 모듈러스는 다소 감소하는 반면 인장강도는 향상되는 것을 확인할 수 있었다. 그러나

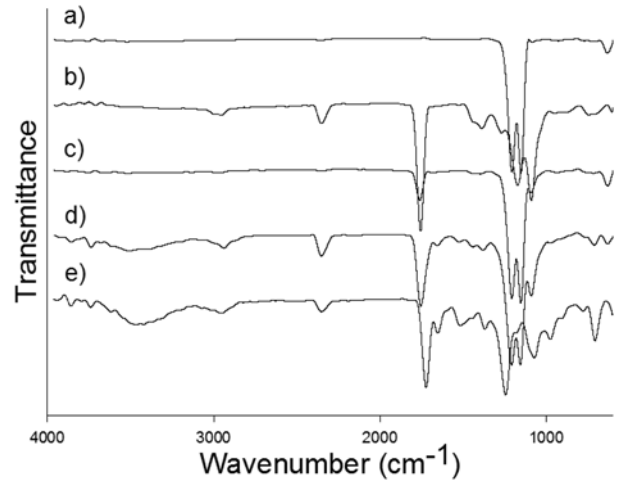


Figure 4. ATR-FTIR spectra of a) non-treated ePTFE graft; b) PLGA powder; c) ePTFE graft coated with 0.5 wt% of PLGA/MC solution; d) ePTFE graft coated with 0.5 wt% of PLGA/MC solution containing 4.5 mg/mL paclitaxel; e) paclitaxel powder.

Table 1. Mechanical Properties of Non-coated ePTFE and PLGA-coated ePTFE Grafts

Substrates	Young's modulus (MPa)	Tensile strength (MPa)
Non-coated ePTFE	95.9 \pm 5.7	0.02 \pm 0.003
PLGA-coated ePTFE	87.5 \pm 6.9	0.20 \pm 0.04

수치적으로는 차이가 나지만 직접 손으로 만져 보았을 때 코팅 전과 큰 차이가 나지 않아 인공혈관으로 사용하기에는 여전히 충분한 기계적 물성을 유지하고 있는 것으로 사료되었다.

PLGA의 생분해 및 HPLC를 이용한 파클리탁셀의 방출거동 분석. 체외에서 코팅된 PLGA의 생분해거동과 이에 따른 파클리탁셀의 방출거동을 분석하였다. 기존의 연구에서는 파클리탁셀을 담지체 없이 단순히 스프레이 코팅 또는 침지 코팅법으로 ePTFE 인공혈관에 도입하였다.²⁵ 그 경우, 7일 정도의 인큐베이션으로 약물방출의 최대치가 나타났으며 그 이후에는 약물의 방출이 크게 검출되지 않았다.

본 연구에서는 파클리탁셀을 생분해성 고분자인 PLGA와 동시에 코팅시킴으로써 PLGA가 생분해됨에 따라 서서히 파클리탁셀이 방출되어 혈액응고 및 세포의 과대증식을 억제시켜 높은 혈관의 개존율을 나타낼 수 있을 것으로 기대된다. 본 연구에서 40 cm의 인공혈관에 코팅된 파클리탁셀의 양은 18.41 mg 으로서, 통상적으로 1회의 전신항암치료에 사용되는 허용치인 175~210 mg 의 10% 정도에 해당하는 양이다. 이 약물 또한 일시에 방출되는 것이 아니라 PLGA의 분해에 따라 서서히 방출되므로 안전성관련 우려를 불식시킬 수 있을 것으로 생각된다.

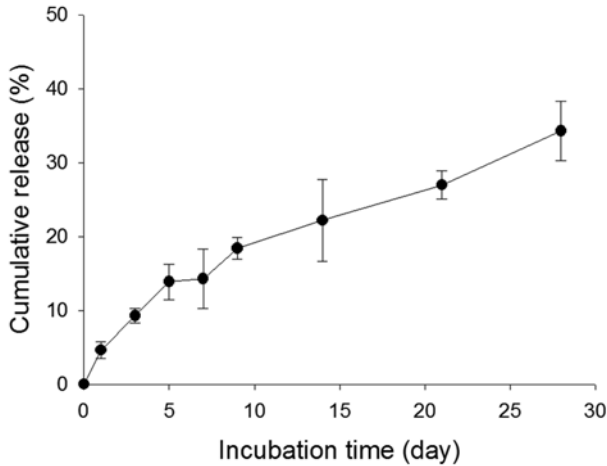


Figure 5. Cumulative release of paclitaxel from the inner surface of modified ePTFE grafts as a function of incubation time at 37°C water bath.

한편, 파클리탁셀의 장기간에 걸친 방출을 통하여 신내막 과형성증을 억제하는데 도움이 되나 그 부작용으로 인공혈관의 재내피화를 방해할 수도 있으므로 파클리탁셀의 코팅 양은 대단히 중요한 문제라고 할 수 있다. 본 연구에서 코팅한 파클리탁셀의 양이 적절한 수준인지는 동물실험 등을 통하여 확인해보아야 할 것으로 사료된다.

37°C shaking water bath에서 28일간 약물방출실험을 수행하고 방출된 파클리탁셀을 정량하여 Figure 5에 나타내었다. 그 결과, 초기 5일까지는 약물의 방출속도가 다소 빠른 것을 확인할 수 있었으며 이는 표면에 존재하는 파클리탁셀이 우선적으로 방출되었기 때문으로 생각된다. 그 이후는 상대적으로 일정한 방출 속도를 보였으며 28일간 인큐베이션한 결과 약 35%의 약물이 방출되었다.

파클리탁셀을 단독으로 침지 코팅한 경우에는 1주일 이후에는 추가적인 방출이 거의 나타나지 않았으나,²⁵ 본 연구에서는 4주에 걸쳐 일정한 속도로 파클리탁셀이 방출됨을 확인할 수 있었다. 아울러 PLGA는 2개월 이내에 완전히 생분해되는 것으로 알려져 있으므로 길게는 8주에 걸쳐 코팅된 파클리탁셀이 방출될 것으로 기대된다.

만성 신부전환자의 혈액투석을 위한 혈관접근통로로 사용하고자 하는 AVG의 경우, 이식부위가 잘 치유되는 3~6주간의 기간이 지나면 바로 투석을 시작할 수 있는 장점이 있다. 이 기간 동안 지속적으로 파클리탁셀이 방출됨으로써 혈액응고방지에 영향을 주고 세포의 과다증식을 억제하여 지속적으로 개존율을 높여줄 수 있을 것으로 기대된다.

Figure 6에는 인큐베이션 시간에 따른 인공혈관 표면 모폴로지를 SEM으로 관찰한 사진을 나타내었다. SEM 사진에서 알 수 있는 바와 같이 표면에 코팅된 PLGA가 서서히 분해되어가는 것을 확인할 수 있었으며, 이로서 PLGA와 함께 코팅된 파클리탁셀이 PLGA의 생분해와 함께 서방된 것임을 알 수 있었다. 4주간의 방출실험에서도 여전히 분해되지 않은 PLGA를 확인할 수 있으며 그 이후에도 지

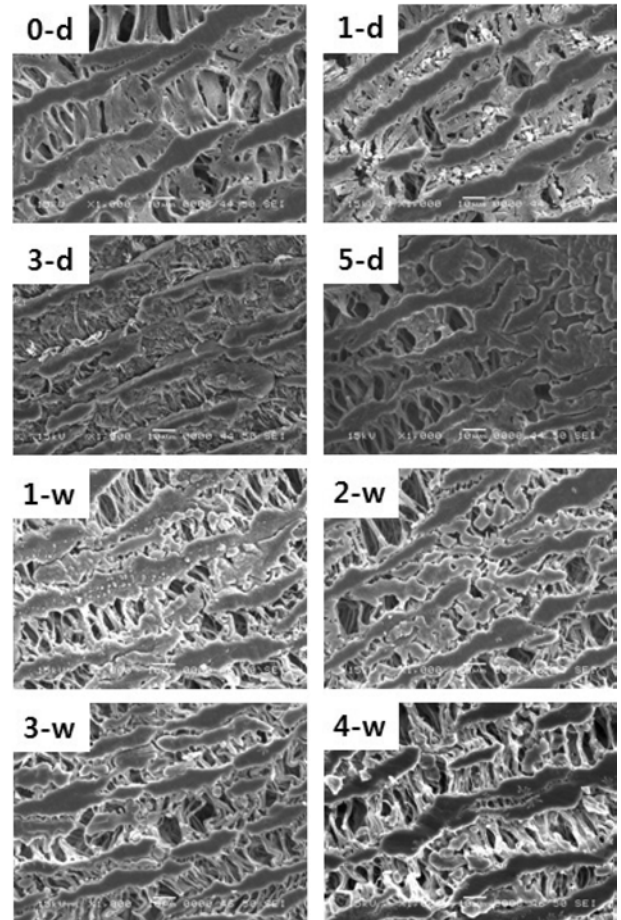


Figure 6. SEM micrographs of surface modified ePTFE graft after paclitaxel release experiment as a function of incubation time at 37°C water bath.

속적으로 PLGA가 생분해되고 파클리탁셀이 방출될 것으로 생각된다.

한편, PLGA의 경우 생분해에 의해 산성물질이 분해산물이 됨으로써 국소적인 pH 감소가 나타나며 이에 따라 염증 반응을 유발할 개연성이 존재한다.

추후 본 연구에서 제조한 인공혈관을 이용한 동물실험 등을 통하여 염증반응에 대해서도 고찰할 계획이다.

결론

본 연구에서는 만성 신부전증 환자들이 신장이식수술을 받지 않고 주 3회 혈액투석을 할 때 필요한 혈관접근통로로 사용되는 AVG용 ePTFE 인공혈관을 표면 개질하였다.

파클리탁셀을 스프레이 코팅하거나 침지 코팅을 행하였을 때 초기에 약물 방출이 주로 일어나서 장기간에 걸친 약물의 효과를 기대하기 어려운 반면, 본 연구에서는 FDA 인가를 받은 대표적인 생분해성 합성 고분자인 PLGA와 함께 항암제로서 뿐만 아니라 강력한 항증식제제로서 널리 쓰이고

있는 파클리탁셀을 인공혈관 표면에 코팅함으로써 PLGA의 생분해거동에 동반하여 파클리탁셀을 장기적으로 서방할 수 있도록 고안하였다. ePTFE 인공혈관의 다공구조 특성을 유지하면서 PLGA를 코팅하기 위하여 0.5 wt%의 PLGA/MC 용액을 사용하였으며, 그 결과 ePTFE 인공혈관 표면에 1.96 mg/cm²의 PLGA가 코팅되었음을 ATR-FTIR을 통해 확인하였다. PLGA와 파클리탁셀을 동시에 코팅한 결과, 0.263 mg/cm²의 파클리탁셀이 인공혈관에 코팅되었음을 HPLC로 확인할 수 있었다. 약물방출실험 결과 코팅된 파클리탁셀의 약 35%가 28일간에 걸쳐 지속적으로 방출됨을 알 수 있었다. 추후 동물실험 등을 통해 지속적으로 인공혈관의 개존율을 유지할 수 있는지를 조사하여 AVG용 인공혈관으로서의 가능성을 평가하고자 한다.

본 연구를 통해, 이와 같은 시도가 안전하고, AVG의 단점으로 알려진 문제를 해결하여 AVF와 같은 개존율을 유지할 수 있는 인공혈관이 개발된다면, 환자의 삶의 질을 증진하고, 환자 개인의 재정적 부담을 감소시킬 뿐만 아니라 의료비 지원에 따른 국가의 부담 또한 감소시킬 수 있을 것이다.

감사의 글: 본 연구는 보건복지부 지원으로 수행된 보건 의료연구개발사업 [안정적인 혈액투석을 위한 차세대 인공혈관의 실용화 기술개발(A092099)]의 일환으로 수행되었습니다.

참고 문헌

1. American Heart Association 1997 Heart and stroke statistical update: American Heart Association, National Center, Dallas, 1997.
2. R. Langer and J. P. Vacanti, *Science*, **260**, 920 (1993).
3. B. H. Lee, H. Y. Nam, T. Kwon, S. J. Kim, G. Y. Kwon, H. J. Jeon, H. J. Lim, W. K. Lee, J.-S. Park, J. Y. Ko, and D. J. Kim, *Nephrol. Dial. Transpl.*, **21**, 2432 (2006).
4. T. S. Huber, J. W. Carter, R. L. Carter, and J. M. Seeger, *J. Vasc. Surg.*, **38**, 1005 (2003).
5. T. Masaki, R. Rathi, G. Zentner, J. K. Leyboldt, S. F. Mohammad, G. L. Burns, L. Li, Z. Sergey, T. Chiranthavath, S.-J. Kim, S. Kern, J. Holman, S. W. Kim, and A. K. Cheung, *Kidney Int.*, **66**, 2061 (2004).
6. T. R. Kohler, P. M. Toleikis, D. M. Gravett, and R. L. Avelar, *J. Vasc. Surg.*, **45**, 1029 (2007).
7. L. Mátyás, M. Berry, G. Menyhei, L. Tamás, G. Acsády, P. Cuypers, F. Halmos, A. C. de Vries, V. Forgacs, G. Ingenito, and R. Avelar, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, **35**, 715 (2008).
8. B. H. Lee, J. E. Lee, K. W. Lee, H. Y. Nam, H. J. Jeon, Y. J. Sung, J. S. Kim, H. J. Lim, J.-S. Park, J. Y. Ko, and D. J. Kim, *Nephrol. Dial. Transpl.*, **22**, 2800 (2007).
9. R. Y. Kanterman, T. M. Vesely, T. K. Pilgram, B. W. Guy, D. W. Windus, and D. Picus, *Radiology*, **195**, 135 (1995).
10. M. Z. Amin and T. M. Vesely, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, **15**, 589 (2004).
11. A. J. Sorom, C. B. Hughes, J. T. McSCarthy, B. M. Jensen, M. Prieto, J. M. Panneton, S. Sterioff, M. D. Stegall, and S. L. Nyberg, *Surgery*, **132**, 135 (2002).
12. E. Grube, S. Silber, K. E. Hauptmann, R. Mueller, L. Buellesfeld, U. Gerckens, and M. E. Russell, *Circulation*, **107**, 38 (2003).
13. A. Colombo, J. Drzewiecki, A. Banning, E. Grube, K. Hauptmann, S. Silber, D. Dudek, S. Fort, F. Schiele, K. Zmudka, G. Guagliumi, and M. E. Russell, *Circulation*, **108**, 788 (2003).
14. J. Aoki, A. Colombo, D. Dudek, A. P. Banning, J. Drzewiecki, K. Zmudka, F. Schiele, M. E. Russell, J. Koglin, and P. W. Serruys, *Circulation*, **112**, 3876 (2005).
15. G. W. Stone, S. G. Ellis, D. A. Cox, J. Hermiller, C. O'Shaughnessy, J. T. Mann, M. Turco, R. Caputo, P. Bergin, J. Greenberg, J. J. Popma, and M. E. Russell, *New Engl. J. Med.*, **350**, 221 (2004).
16. G. W. Stone, S. G. Ellis, D. A. Cox, J. Hermiller, C. O'Shaughnessy, J. T. Mann, M. Turco, R. Caputo, P. Bergin, J. Greenberg, J. J. Popma, and M. E. Russell, *Circulation*, **109**, 1942 (2004).
17. G. W. Stone, S. G. Ellis, L. Cannon, J. T. Mann, J. D. Greenberg, D. Spriggs, C. O'Shaughnessy, S. DeMaio, P. Hall, J. J. Popma, J. Koglin, and M. E. Russell, *J. Am. Med. Assoc.*, **294**, 1215 (2005).
18. S. S. Lee, J. H. Shin, J. M. Han, C. H. Cho, M.-H. Kim, S.-K. Lee, J.-H. Kim, K.-R. Kim, K. M. Shin, Y. H. Won, and H.-Y. Song, *Gastrointest. Endosc.*, **69**, 1140 (2009).
19. K. L. Sullivan, A. Besarab, J. Bonn, M. J. Shapiro, G. A. Gardiner Jr., and M. J. Moritz, *Radiology*, **186**, 867 (1993).
20. L.-M. Deng, Y.-Z. Wang, K.-K. Yang, X.-L. Wang, Q. Zhou, and S.-D. Ding, *Acta Mater.*, **51**, 5871 (2004).
21. T. G. Park, *J. Control. Release*, **30**, 161 (1994).
22. T. G. Park, *Biomaterials*, **16**, 1123 (1995).
23. T. G. Park, W. Lu, and G. Crotts, *J. Control. Release*, **33**, 211 (1995).
24. T. G. Park and J.-J. Yoon, *Polym. Sci. Tech.*, **10**, 722 (1999).
25. I. Baek, Y. J. Lee, S. J. Park, C. Z. Bai, J.-S. Park, and D. J. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **31**, 281 (2010).