

# 나노복합재 적층장치를 이용한 약물전달체 제작

\*추원식<sup>1</sup>, 김성근<sup>1</sup>, 김형중<sup>1</sup>, 안성훈<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> 서울대학교 기계항공공학부

## Fabrication of Drug Delivery System using NCDS

\*W. S. Chu<sup>1</sup>, S. G. Kim<sup>1</sup>, H. J. Kim<sup>1</sup> and S. H. Ahn<sup>2</sup>

<sup>1</sup> School of Mechanical and Aerospace Engineering, Seoul National Univ.

Key words : Nano, Composite, Drug Delivery System, Nano Composite Deposition System (NCDS)

### 1. 서론

쾌속조형기술 (Rapid Prototyping; RP)은 지난 25년간 제품 개발에 있어서 많은 발전을 가져왔다. 최근 바이오나 의학 분야에 있어서 쾌속조형 모델을 이용하여 가상수술에 사용하거나, 쾌속조형 기술을 이용하여 인간의 몸에 이식이 가능한 인공부품을 만드는 연구 또한 시도되고 있다 [1-3]. 뿐만 아니라 마이크로 가공 기술이나 쾌속조형 기술을 이용하여 몸에 이식이 가능한 약물전달체(Drug Delivery System; DDS) 제작에 대한 연구가 수행되고 있다[4]. 기존의 가공기술로 제작된 장치들은 외과적인 수술로 제거하지 않으면 인체내에 그대로 남아있게 된다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 인체내에서 자연스럽게 분해되는 생분해성고분자를 사용한다. 생분해성고분자 물질은 천연 고분자와 합성 고분자가 있으며, 합성 고분자를 사용할 경우 사용되는 노모머의 종류와 양에 따라 다양한 분해 특성을 가지게 하거나 다양한 분해 기간을 가질 수 있도록 제작할 수 있다.

일반 적으로 생분해는 효소에 의해 또는 화학적으로 일어나거나 간단하게 가수분해를 통하여 일어나기도 한다[5]. 이러한 특징을 가진 고분자를 사용할 경우 약물방출 속도를 제어할 수 있는 분해 가능한 고분자 약물전달체를 제작할 수 있으며, 또한 이식이 가능한 인체 부품을 제작할 수도 있다. 조직공학(tissue engineering)분야에서의 생분해성고분자는 인공적으로 제작된 기관을 지지체형태로 구성하여 세포를 증착시키거나 조직을 배양하는 목적 등으로 사용되기도 한다.

여러 가지 생분해성고분자 중에서 polylactic acid 와 poly(lactic/glycolic) acid (PLGA)는 약물전달을 위해 가장 일반적으로 사용되는 재료이다. 이 재료들은 생체적합성(biocompatible), 생분해성(biodegradable) 재료로 인체에 사용하기 적합한 재료이다 [6]. Polycaprolactone (PCL), aliphaticpolyester, 등은 의학 분야에서 빈번하게 사용되는 고분자 재료들이며, 특히 PCL은 다양한 생체적합성 부품들의 제작에 사용된다[7].

본 연구에서는 이러한 생분해성고분자를 사용 나노 복합재 적층장치 (nano composite deposition system; NCDS)로 약물전달체를 제작하였다. 사용된 약물은 항암제의 일부인 5-fluorouracil을 사용하였으며, 약물-고분자 복합재 (drug-polymer composite) 형태로 사용하였다.

### 2. 나노복합재 적층장치

나노복합재 적층장치는 바이오복합재(bio-composite)를 이용하여 다양한 형상을 제작한다.

#### 2.1 하드웨어 시스템

나노복합 적층장치는 크게 적층 장치와 머시닝 장치의 두 가지 (fig. 1 (a))장치로 구성된다. 이 시스템의 스테이지는 3축으로 구성되어 있으며, 각 축은 리니어 엔코더 (linear encoder)를 사용하여 각 축을 1 $\mu$ m 범위 내에서 제어가 가능하다. 또한 이 시스템은 PMAC 컨트롤러를 사용하여 각 축을 독립적으로 제어한다. Fig. 1(b)는 이 시스템에 사용된 마이크로 툴의 형상을 나타내고 있다.

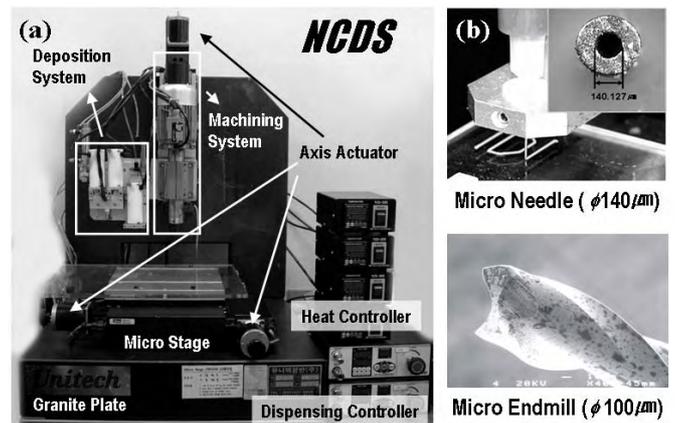


Fig. 1 Hardware system of NCDS (a) nano composite deposition system (b) deposition and cutting tools of NCDS

Table 1 Hardware specifications of NCDS

Hardware	Specs.
3 Axes-stage	1 $\mu$ m resolution
Pressure of Dispenser (kPa)	15 ~ 700
Inner Diameter of Micro Needle ( $\mu$ m)	$\phi$ 140 ~ $\phi$ 800
Diameter of Micro Tool ( $\mu$ m)	$\phi$ 100 ~ $\phi$ 1000
Spindle Speed (rpm)	Max. 46,000
Heater ( $^{\circ}$ C)	20~ 200
System Controller	PMAC (Multi-tasking board)

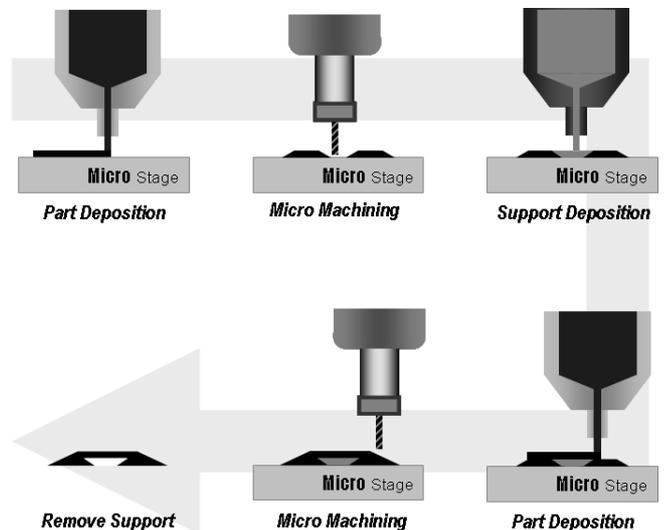


Fig. 2 Typical fabrication sequences of NCDS.

### 2.2 공정계획

나노복합재 적층장치는 재료 적층 메커니즘과 재료 제거 메커니즘을 한 공정 장치 내에서 수행하는 하이브리드 공정(hybrid process)을 사용하여 3차원 형상을 제작한다. 이 공정 중 재료 제거 메커니즘은 기계적 마이크로 머시닝을 통하여 이루어진다. Fig. 2 는 일반적인 나노복합재 적층장치를 이용한 공정 계획이다. 공정 순서는 1) 나노 복합재 적층, 2) 재료 경화 (열가소성 수지는 상온에서, 광경화성 수지는 UV light 를 이용하여 경화), 3) 머시닝 기술을 사용하여 적층된 부분 중에서 필요 없는 부분 제거, 순으로 이루어진다. 이렇게 각 층마다 적층과 절삭을 반복 수행함으로써 일정한 높이 (Z축 방향)를 가진 3차원 형상을 제작하게 된다.

### 3. 실험

나노복합재 적층장치를 이용하여 컨테이너 형상과 지지체 (Scaffold) 형상의 두 가지 약물전달체를 제작하였다.

#### 3.1 재료

본 연구에서 기저물질(matrix)로 사용된 재료는 생분해성 고분자인 PLGA50:50 (Poly(DL-lactide-co-glycolide acid) Sigma-aldrich) 과 PCL (polycaprolactone Sigma-aldrich)이다. PLGA50:50 과 PCL 은 열가소성 수지이며, 녹는점은 약 60°C이다. 약물로 사용된 재료는 5-fluorouracil (5-FU)로 중앙 치료제로 사용된다. 약물-고분자 복합재 (drug-polymer composite)를 구성하기 위해 하이쉬어믹싱방법 (high shear mixing method)을 사용하였다.

#### 3.2 실린더 형상 시편

약물전달을 위하여 제작된 약물-고분자 복합재의 0차 방출 (zero-order release)을 시험하기 위해 실린더 형상의 약물전달체를 제작하였다. PCL 을 사용하여 약물-폴리머 복합재를 한 방향으로만 방출 될 수 있도록 해 주는 컨테이너를 제작하였다. Fig. 3(a) 는 컨테이너 제작을 위한 개요도를 나타내며, 컨테이너는 알루미늄 몰드를 이용하여 제작 되었다. 적층장치를 사용하여 제작된 컨테이너 내부에 약물-고분자 복합재 (PLGA50:50 + 5-FU (10wt%))를 적층하였으며, Fig. 3(c)는 제작된 알루미늄 몰드를, Fig. 3(d)는 제작된 컨테이너와 약물전달체를 보여준다.

#### 3.3 지지체 형상 시편

약물-고분자 복합재료를 이용하여 지지체 형상의 약물전달체를 제작 하였다. 지지체 형상 제작을 위해서는 적층 공정만을 이용하였으며, 제작된 지지체 형상의 약물전달체는 거의 동일한 공극(pore)크기를 보인다. Fig. 4 는 제작된 마이크로구조 지지체의 약물전달체이다. 제작시 간단하게 공정 파라미터의 수정만으로 공극의 크기를 조절 할 수 있다.

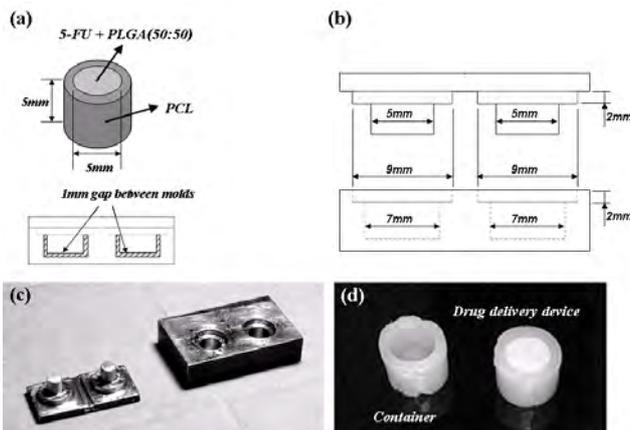


Fig. 3 Fabricated specimens of container type DDS. (a) Schematic diagram (b) Dimensions of drug delivery device (c) Fabricated aluminum molds (d) Specimens

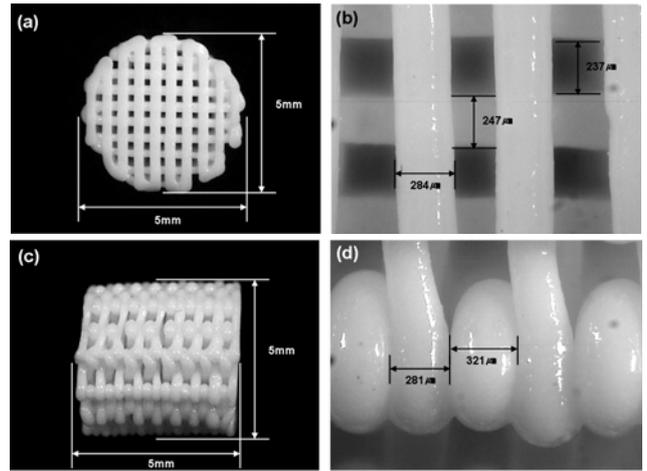


Fig. 4 Fabricated DDS of scaffold type specimens (15 layers, [0°/8°/90°]),  $\phi$  5mm×5mm)

### 4 결론

정밀한 메조스케일의 제품을 제작하기 위해 나노복합재적층 장치 (NCDS)는 복합재 뿐만 아니라 다양한 재료 및 하이브리드 연속조형 공정 (hybrid rapid prototyping)을 사용한다.

다양한 약물전달장치 중에서 약물-고분자 복합재를 사용하여 두 가지 형태의 약물전달체를 제작 하였다. 실린더 형상의 약물전달체는 한 방향으로만 방출이 가능하도록 설계되어, 기초 약물 방출 시험을 수행할 수 있도록 제작 되었다. 반면에 지지체 형상의 약물전달장치는 빠르지만 복잡한 방출 형태를 보이며, 이는 공극이 있어 표면적이 일반적이 벌크(bulk)형상에 비해 넓기 때문이다. 앞으로 형상(geometry)에 따른 약물방출속도 효과에 대한 연구가 수행 될 것이다.

### 후기

본 연구는 한국과학재단 특정기초사업 (R01-2006-000-10699-0), 선도차연구지원사업 (KRF-2004-041-D00066), 제 2단계 BK 사업, 서울대학교 ERC (Micro Thermal System Research Center)에 지원을 받아 연구되었으며 이에 감사드립니다.

### 참고문헌

- Williams, J. M., Adewunmi, A., Schek, R. M., Flanagan, C. L., Krebsbach, P. H., Feinberg, S. E. Hollister, S. J. and Das, S., "Bone Tissue Engineering Using Polycaprolactone Scaffolds Fabricated Via Selective Laser Sintering," *Biomaterials*, 26, 4817-4827, 2005.
- Vozzi, G., Flaim, C., Ahluwalia, A. and Bhatia, S., "Fabrication of PLGA Scaffold Using Soft Lithography and Microsyringe Deposition," *Biomaterials*, 24, 2533-2540, 2003.
- Lam, C. X. F., Mo, X. M., Teoh, S. H. and Hutmacher, D. W., "Scaffold Development Using 3D Printing with a Starch-based Polymer," *Materials Science and Engineering C*, 20, 49-56, 2002.
- Santini, J. T. Jr, Langer, R. and Cima, M. J. A, "Microfabricated Controlled Release Device," 10th Int. Conf. on Solid-State Sensors and Actuators (Sendai, Japan) Tech. Digest, 746-747, 1999.
- Uhrich, K.E., Cannizzaro, S.M., Langer, R.S. and Shakesheff, K.M., "Polymeric Systems for Controlled Drug Release," *Chem. Rev.* 99, 3181-3198, 1999.
- Kunou, N., Ogura, Y., Yasukawa, T., Kimura, H., Miyamoto, H., Honda, Y. and Ikada, Y., "Long-term Sustained Release of Ganciclovir from Biodegradable Scleral Implant for the Treatment of Cytomegalovirus Retinitis," *J. Control Rel.* 68, 263-271, 2000.
- Armani, D.K. and Liu, C., "Microfabrication Technology for Polycaprolactone, a Biodegradable Polymer," *J. Micromechanics Microengineering* 10, 80- 84, 2000