

약물전달체로서 바이오 세라믹의 연구개발 동향

김영희, 김경자, 최익석, 김수룡
요업기술원
yhhokim@kicet.re.kr

1. 서 론

약물 전달 시스템(Drug Delivery System; DDS)이란 기존 의약품의 부작용을 최소화하고 효능 및 효과를 최대화 시켜 약물을 효율적으로 전달하도록 제형을 설계하고 약물치료를 최적화하는 기술을 말한다. 약물전달은 전달경로, 약물의 종류 및 전달기술의 형태에 따라 구분될 수 있으며 지금까지의 약물전달소재는 유기소재로서 생체 분해성과 친화성을 갖는 천연 또는 합성고분자를 전달체로 하여 경구형, 경피투여형, 흡입형 그리고 서방형 주사제 등이 이용되고 있다.

생체 뼈의 파사 또는 사고 등 외부적인 요인으로 인하여 인공대치수술을 실시하는 경우가 급증하고 있으며 골질환에 대응하는 약제의 형태나 생체 경조직으로 효율적인 약물투여방법의 개발이 기대되고 있다. 하이드록시아파타이트, 바이오 글라스, 글라스 세라믹 등은 우수한 생체 활성을 나타내며 골전도성이 우수하여 다공체 형태, 그레놀 형태 또는 타이타늄과 같은 금속 표면에 생체 친화성을 높이기 위한 코팅제 등의 바이오 세라믹으로 많이 사용되고 있으며 경조직 대체제를 위한 약물전달, 예를 들어 성장인자인 TGF- β , 항생제, 항암제, 소염진통제, 항바이러스제, 항균제, 호르몬 등의 약물전달에 높은 이용 가능성을 가지고 있다. 본 고에서는 이러한 바이오 세라믹을 이용하여 경조직에 친화성을 가지는 생체내 임플란트형 약물전달시스템의 개발 현황에 대하여 기술하고자 한다.

2. 본 시멘트

본 시멘트는 생체재료의 일종으로 골 결손부의 보전

이나 금속제 인공관절의 자연골과의 고정시에 사용되는 재료로서 종래의 본시멘트는 폴리메틸메타크릴레이트 (PMMA)가 주성분으로 기계적인 강도 측면에서는 우수하나 생체와 직접 결합하지 않기 때문에 장기간 사용에 따른 내구성 문제, 그리고 미반응 모노머의 용출 등에 의한 독성 발생과 100°C 정도의 중합열에 의한 염증발생 등이 문제가 되어 사용에 제약이 있다.¹⁾ 최근에 연구가 시작된 자기경화형 본시멘트는 TCP ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), DCPD ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), TECP ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$) 등 준안정형 인산칼슘이 인산수소소암모늄 용액과 반응하여 생체 친화성이 높은 저결정성의 HAp로 전이하고, 시멘트가 자기경화하는 원리를 이용하여 개발되었다. 자기경화형 아파타이트 시멘트는 높은 생체친화성을 가지고 있으며 생체조건(37°C, pH7부근)에서 자기경화하는 것으로부터 반응열이 높지 않아 약물을 함유시킬 경우 안정하게 담지하는 것이 가능하여 DDS의 소재로서 큰 이점을 가진다.^{2,4)}

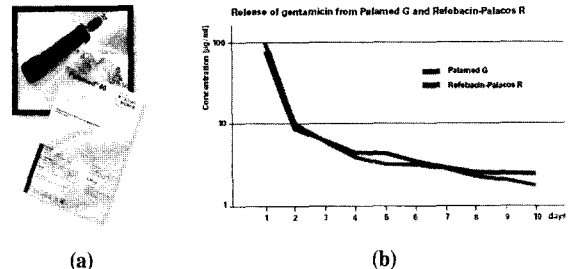


Fig. 1. (a) Commercial bone cement containing Gentamicin produced from Biomet Merck Co. (b) In vitro release of Gentamicin from Palamed G and Refobacin Palacos. R.

2-1. 본 시멘트의 약물 전달 시스템으로서 이용

최근 병원내 감염이 빈발하여 MRSA(슈퍼박테리아 메티실린 내성 포도상구균)등으로 대표되는 세균에 의해 수술 후에 감염이 매우 큰 문제로 되어 있다. 이 때문에 적용하려는 인공장기에 항생제를 함유시켜 약물을 서서히 방출하는 것에 의해 수술 시의 세균감염을 예방하는 것이 가능하다. 항생제 함유 본 시멘트에 관한 연구는 많이 진행되고 있으며 젠타마이신을 함유하는 본시멘트가 Biomet Merck사에서 상용화되어졌다.(Fig. 1a) 젠타마이신 약물방출 특성을 검토하기 위해 37°C 인산 완충용액 중에서 in vitro(시험관內) 용출시험을 실시한 결과 약물의 방출은 약물 함유량에 의존하여 빠르게 되고, 10일 이상 방출이 지속되었다.(Fig. 1b)

본 시멘트에 담지된 약물은 공극 세공을 통해 방출된다. 이때의 약물방출 속도는 기본적으로 시멘트의 공극율, 약물함유량, 약물용해도, 시멘트의 표면적, 세공의 곡률(曲路率)에 의존하는 것이 Higuchi에 의해 보고되어 졌으며 본 시멘트의 약물함유량을 제어하는 것에 의해 약물방출속도를 자유로 제어하는 것이 가능하다.³⁾

Otsuka et al.은³⁾ 류마티스 관절염 치료제인 인도메타신을 함유하는 아파타이트 본시멘트를 실험동물에 적용하고 약물방출특성을 검토하였다. Fig. 2는 인도메타신(IMC) 함유 본 시멘트를 rat 등 근육 피하이식시에 있어서 혈장중 약물농도의 경시적 변화를 나타내고 있다. 본 시멘트 주입 후 16-24시간의 사이에 최고혈중농도에 도달하고 그 값은 1% 함유 본 시멘트에서 4.1 µg/ml, 2% 함유 본 시멘트에

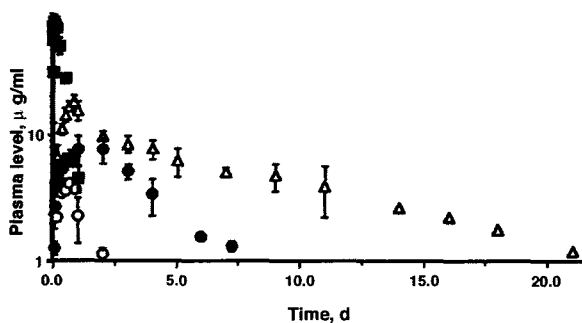


Fig. 2. Plasma level of indomethacin after subcutaneous administration of indomethacin loaded calcium phosphate cements. ○, 1% drug-loaded cement; ●, 2% drug-loaded cement; △, 5% drug-loaded cement; ■, 14.1 mg/kg indomethacin solution.³⁾

서 7.8 µg/ml, 5% 함유 본 시멘트는 18.4 µg/ml로 되어 약물투여량에 의존하는 관계가 얻어졌다. 또, 본 시멘트로부터의 약물방출은 3주간 이상에 걸쳐 관찰되어 장기간에 걸친 약물방출이 가능한 것이 확인되었다. 인도메타신 함유 아파타이트 본 시멘트로부터 in vitro 용출에 있어서 용출액 중의 칼슘 농도의 영향을 받는 것으로 나타났다. 칼슘을 함유하지 않는 인산완충액에 있어서 인도메타신의 in vitro 약물방출속도는 체액과 같은 정도의 칼슘을 함유하는 생체유사체액과 비교하여 현저하게 약물방출속도가 빨랐다. 이 같은 이유는 용출시험 후 용액 중의 생체유사체액 중의 칼슘 농도가 감소하고 용액중의 칼슘이 HAp로서 석출하고 있는 것 또, 인산완충액 중의 칼슘이 증가하고 있는 것으로부터 본 시멘트 중의 HAp가 용해하고 있는 것으로 추측된다. 생체유사체액에서는 칼슘이 과포화 되어 시멘트의 공극 중에 HAp가 석출하여 세공의 곡률과 공극율이 감소하기 때문에 약물방출은 저하되고 여기에 비해 용액 중의 칼슘 농도가 저하되어 있을 경우 HAp가 용해하고 공극이 증가하여 약물방출은 증가한다.

Otsuka et al.은⁴⁾ 골다공증 치료에 응용하기 위해 자기 경화형 시멘트에 여성 호르몬인 에스트라다이올을 적용하였다. 난소 적출한 rat를 Suda 등의 방법으로 골다공증 증상으로 유도한 모델 동물에 에스트라다이올 함유 본 시멘트를 적용하고 약물방출 특성을 검토하였다. 이들의 골다공증과 정상 rat에 에스트라다이올 함유 본 시멘트를 피하마립한 후의 혈중 에스트라다이올 농도 곡선을 Fig. 3에 나타냈다. 골다공증 rat의 약물농도는 정상 rat에 비교하여 높았다. 이들의 혈중 칼슘농도 의존성 현상을 해명하기 위해 칼슘농도가 다른 용매에서의 in vitro 약물용출시험을 하였을 때, 칼슘농도가 높은 용액에서의 약물방출속도와 낮은 칼슘용액에서의 약물방출속도는 차이가 있었다(Fig. 4). 이 결과로부터 아파타이트 본 시멘트로부터의 약물방출은 정상 rat에서의 높은 칼슘농도에서는 골 형성에 의한 약물방출의 역제가 일어나고, 병상대에서의 낮은 칼슘농도에서는 아파타이트 시멘트가 용출붕괴하고 약물방출을 가속하는 것이라고 생각된다. 에스트라다이올 함유 시멘트의 적용 후 rat의 골 밀도를 측정한 결과로부터 에스트라다이올 함유 본 시멘트를 적용은 높은 치료효과가 분명하였다(Fig. 5).

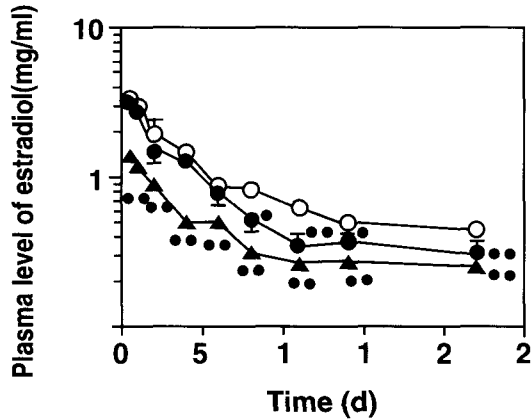


Fig. 3. Plasma estradiol levels in diseased and healthy rats after subcutaneous administration of estradiol-loaded apatite cement. ○, Implanted diseased; ●, Implanted recovery; ▲ Healthy rat.⁴⁾

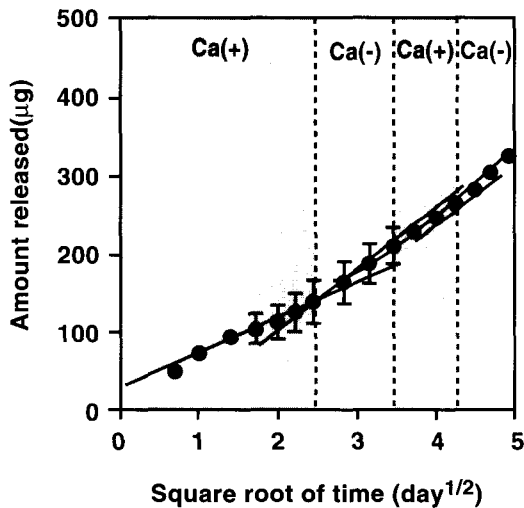


Fig. 4. The on-off effect of calcium concentration in SBF in vitro estradiol release from the apatite cements.⁴⁾

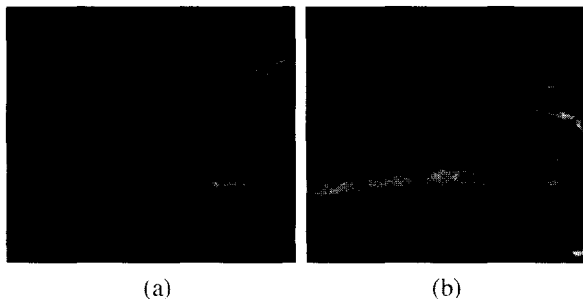


Fig. 5. The densitograms of bone mineral in diseased rats (a) before (b) after implantation of the apatite bone cement containing estradiol for 22 days. Ca conc. is higher in red than in blue.⁴⁾

뼈를 구성하는 성분은 무기질이 약 70%를 차지하는데 주로 하이드록시아파타이트(Hydroxyapatite, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$)의 형태를 가지며 나머지 약 30%는 유기질로 대부분이 섬유성 단백질 콜라겐이다. 뼈 결손의 치료에는 여러 가지 방법이 있으며, 일반적으로 자가뼈 이식(autograft), 동종뼈 이식(allograft), 인공뼈 이식(artificial bone graft)의 세가지로 나눌 수 있다. 자가뼈 이식의 경우 회복이 빠르고 합병증이 적은 장점이 있는 반면, 쓸 수 있는 양이 제한 되어있고 추가적인 수술을 필요로 하는 등의 여러 단점들이 있다. 동종뼈 이식은 세균 전염의 우려가 있어 최근에는 인공뼈 이식이 많이 행해지고 있으며 주로 하이드록시아파타이트, 바이오글라스, 바이오글라스 세라믹 등의 무기물이 인공뼈 재료로 사용되어지고 있다.⁵⁻¹⁵⁾

하이드록시아파타이트는 우수한 생체 활성을 나타내며 골전도성이 우수하여 바이오 세라믹으로 많이 사용되는데 Hydroxyapatite를 골대체제로 사용하기 위하여는 300-500 μ m의 기공이 삼차원적으로 연결된 다공체의 형태로 제조되어야 한다. 실제로 몸속에 임플란트 하였을 때 이러한 기공들 사이로 체액이 자유로이 통과하여 새로운 뼈의 생성을 돕기 때문이다. 이러한 다공체 형태의 하이드록시아파타이트는 경조직 대체제를 위한 약물전달, 예를 들어 성장인자인 TGF- β , 항생제, 항암제 등의 약물전달에 높은 이용 가능성을 가지고 있다.¹⁶⁻¹⁸⁾

3-1. 다공성 바이오 세라믹스의 약물 전달 시스템으로서 이용

시스플라틴(학명 : cis-diamminedichloro-platinum(II))은 1978년 미국 FDA에서 항암제로 인가되어 폐암, 난소암, 정소암, 췌장암 그리고 방광암 등의 항암치료에 현재 실제로 임상에서 사용되고 있는 항암제이다. 시스플라틴은 항암 효과면에서 우수하나 신장, 위장 등에 부작용이 심하여 사용에 제한을 받고 있다. 임플란트형 전달체를 사용하여 시스플라틴을 주입하는 경우 부작용을 줄이고 암조직에 직접 많은 양의 약물의 주입이 가능하게 된다.

Netz et al.¹⁶⁾ 젤캐스팅 방법에 의해 제조한 다공체

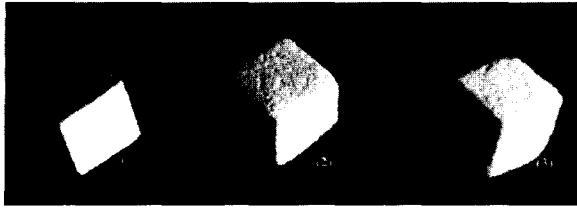


Fig. 6. Photograph of hydroxyapatite ceramic blocks produced by gelcasting method. Pore size as determined by image analysis were (1) 15.43 μm (2) 21.27 μm and (3) 34.76 μm .¹⁶⁾

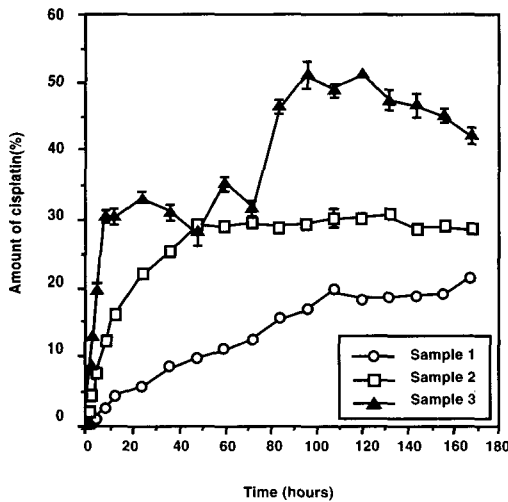


Fig. 7. In vitro release profiles of cisplatin from the samples 1, 2 and 3 produced by gelcasting method.¹⁶⁾

형태의 하이드록시아파타이트 블록 (Fig. 6)의 중앙에 구멍을 내고 시스플라틴을 주입하고 포토레진으로 봉합한 후 pH 7.2의 인산원충액에서 in vitro 용출을 관찰한 결과 장기간에 걸친 약물방출이 가능한 것이 확인되었다(Fig. 7).

Kim et al.은¹⁷⁾ 경조직 대체재용으로 항생제인 테트라사이클린 하이드로클로라이드 (TCH)가 담지된 하이드록시아파타이트와 폴리카프로락톤 복합체가 코팅된 다공성 하이드록시아파타이트를 제조하였다. 폴리카프로락톤을 dichloromethane에 녹인 후 그 용액에 하이드록시아파타이트 분말과 항생제인 TCH를 넣고 잘저어 코팅 용액을 만들었다. 이 용액에 하이드록시아파타이트 다공성 블록을 담지하여 코팅하였다(Fig. 8).

시료중 하이드록시아파타이트와 폴리카프로락톤 복합체 코팅층의 두께는 HPT 1 < HPT 2 < HPT 3로 증가

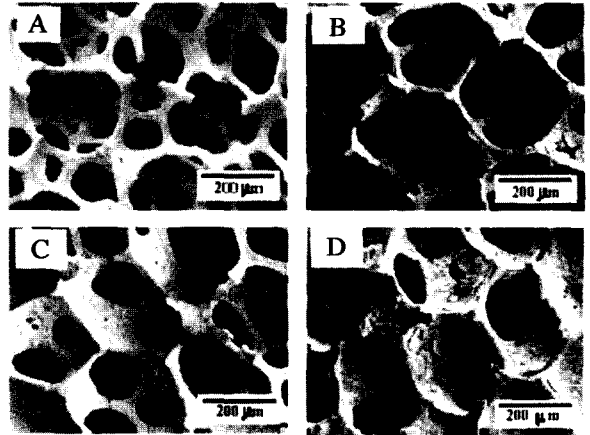


Fig. 8. SEM morphologies of the HA porous scaffolds without and with different HA-PCL composite coatings entrapped with drug TCH (A) pure HA, (B) HPT 1 (C) HPT 2 and (D) HPT 3.¹⁷⁾

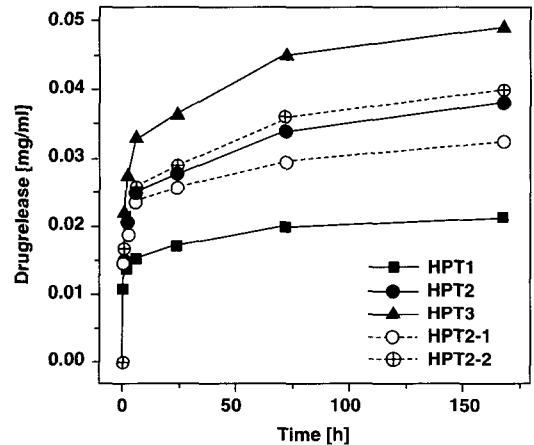


Fig. 9. Drug release amounts from the coating scaffolds after dissolution test in a PBS solution at 37°C for periods up to 7 days.¹⁷⁾

되며 코팅층이 두꺼울수록 항생제인 TCH의 농도가 증가되었으며 이들의 PBS용액에서 용출 특성을 Fig. 9에 나타내었다.

또한 요업기술원 생체재료팀에서는 차세대 신기술 개발사업의 일환으로 지능형 솔-젤 유무기 생체재료 및 응용기술 개발을 하고 있으며 그 내용으로 메조포러스 실리카 (Fig. 10)를 이용한 약물전달에 관한 연구를 수행중에 있다. 솔-젤 방법으로 제조된 기공조절이 가능하고 생분해성을 갖는 실리카 제로젤 또는 다공성 실리카 (예 MCM-41) 등은 약물, 펩타이드, 효소 등을 균일하게 침

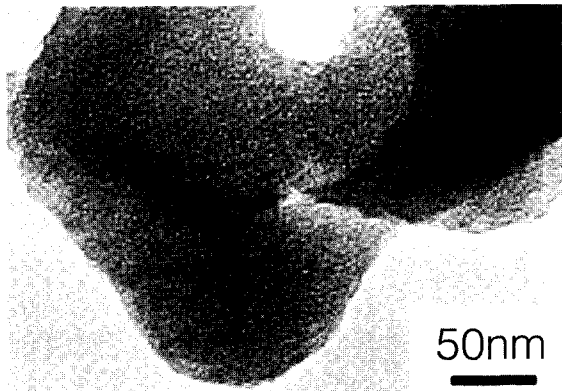


Fig. 10. TEM micrograph of mesoporous silica (MCM-41).

가시킬수 있고 이러한 졸 용액은 모노리틱 구조, 섬유, 코팅 또는 나노입자 등의 여러 가지 형태의 최종 제품으로 만들어 질 수 있어 의학계에 약물전달, 진단용으로 도입되어 많은 연구가 활발히 진행되고 있다. 다공성 실리카에는 구조내에 무질서한 기공들을 갖는 실리카 제로 젤과 매우 균일한 기공 크기 및 배열을 갖는 메조포러스 실리카 등이 있으며 다공성 실리카는 생체 친화성이 있으며 체내에서 실록산 결합의 가수분해에 의해 저 분자량의 실리카로 분해된 후 임플란트 주위의 조직으로 용출되어 혈관 또는 림프관을 통하여 신장에서 소변을 통하여 배설된다. 메조 포러스 실리카 기공의 표면에 존재하는 하이드록실기와 약물에 주로 존재하는 NH² 기는 서로 약한 수소 결합을 함으로써 약물을 담지한 후 서서히 용출시킨다.

솔-젤 반응을 이용한 메조포러스 실리카 등은 삽입형 (implantable) 또는 주입형 (injectable)태로 약물전달에 이용되어 질수 있으며 항암제인 시스플라틴 또는 항생제인 이부프로펜 등이 in vitro 용출 실험결과 우수한 약물전달체로의 가능성이 입증되었다.

4. 결 론

약물전달 시스템 기술 개발은 적은 비용의 연구개발투자라도 높은 수익을 올릴수 있는 분야라는 데서 국내외적으로 큰 관심의 대상이 되고 있다. 항생물질, 항암제, 골다공증 치료제 등의 각종 약물을 자기경화형 생체활성 본 시멘트에 담지하여경조직으로의 약물전달체로의

사용이 연구중에 있다. 골 결손 부위에 적용 후 본 시멘트가 경화하고 장기간에 걸쳐 약물을 매트릭스에서 방출하는 것이 증명되었다. 이들의 개발연구과정에서 HAp cement matrix에서 약물방출이 생체액 중의 칼슘농도에 의존하였다. HAp는 우수한 생체 활성을 나타내며 생체 중의 항상성을 유지하기 위한 여러 생체내 반응에 관여하고 있다. 이들의 항상성 기능을 충분히 이해하고 이것을 이용하면 새로운 기능을 가진 약물전달시스템의 구축이 가능하다고 생각된다. 또한 다공체 형태의 하이드록시아파타이트는 경조직 대체제를 위한 약물전달, 예를 들어 성장인자인 TGF-β, 항생제, 항암제 등의 약물전달에 높은 이용 가능성을 가지고 있다. 본 시스템은 이와 같은 우수한 기능으로부터 신규 약물전달의 응용분야의 하나로써 큰 가능성을 가지고 있다고 생각된다.

참고문헌

1. B. Pascual, I. Goni, and M. Gurruchaga, "Characterization of New Acrylic Bone Cement Based on Methylmethacrylate/1-Hydroxypropyl Methacrylate Monomer", *J. Biomed. Mater. Res.*, **48** [4] 447 (1999).
2. L.C. Chow, and S. Takaki, "Self Setting Calcium Phosphate Cements", *Mat. Res. Soc. Symp. Proc* **179** 3 (1991).
3. M. Otsuka, Y. Nakahigashi, Y. Matsuda, J.L. Fox, W.I. Higuchi, and Y. Sugiyama, "A Novel Skeletal Drug Delivery System Using Self-Setting Calcium Phosphate Cement VIII: the Relationship between in vitro and in vivo Drug Release from Indomethacin-Containing Cement", *J. of Controlled Release*, **43** 115 (1997).
4. M. Otsuka, Y. Matsuda, A.A. Baig, A. Chhetry, and W.I. Higuchi, "Calcium-Level Responsive Controlled Drug Delivery from Implant Dosage forms to Treat Osteoporosis in an Animal Model", *Advanced Drug Delivery Review*, **42** 249 (2000).
5. I.R. Gibson, S.M. Best, and W. Bonfield, "Chemical Characterization of Silicon-Substituted Hydroxyapatite", *J Biomed Mater Res.*, **44**, 422 (1999).
6. I.R. Gibson, K.A. Hing, J.D. Revell, J.D. Santos, S.M. Best, and W. Bonfield, "Enhanced in vivo Response to Silicate-Substituted Hydroxyapatite", *Key Eng. Mater.*, **218-220**, 203 (2002).
7. S.R. Kim, D.H. Riu, Y.J. Lee, and Y.H. Kim, "Synthesis and Characterization of Silicon Substituted Hydrox-

- yapatite”, *Key Eng. Mater*, **218-220**, 85 (2002).
8. E. Bertoni, A. Bigi, G. Cojazzi, M. Gandolfi, S. Panzavolta, and N. Rover, “Nanocrystals of Magnesium and Fluoride Substituted Hydroxyapatite”, *J Inorg Biochem.*, **72**, 29 (1998).
 9. M. Okazaki, “Crystallographic Properties of Heterogeneous Mg-Containing Fluoridated Apatites Synthesized with a Two-Step Supply System”, *Biomaterials* **16**, 703 (1995).
 10. I.R. Gibson, and W. Bonfield, “Novel Synthesis and Characterization of an AB-Type Carbonate-Substituted Hydroxyapatite”, *J Biomed Mater Res*, **59**, 697 (2002).
 11. L.L. Hench, “Bioceramics”, *J. Am. Ceram. Soc.*, **81**, 1705 (1998).
 12. T. Kokubo, S.B. Cho, K. Nakanishi, C. Ohtsuki, T. Kitsugi, T. Yamamuro, and Nakamura “Dependence of Bone like Hydroxy-Apatite Formation on Structure of Silica Gel”, *Bioceramics*, **7**, 49 (1994).
 13. S. Hayakawa, K. Tsuru, C. Ohtsuki, and A. Osaka, “Mechanism of Apatite Formation on a Sodium Glass in a Simulated Body Fluid”, *J. Am. Ceram. Soc.*, **8**, 2155 (1999).
 14. T. Kasuga, Y. Hosoi, and M. Nogami, “Apatite Formation on Calcium Phosphate Invent Glasses in Simulated Body Fluid”, *J. Am. Ceram. Soc.*, **84**, 450 (2001).
 15. K.S. TenHuisen, and P.W. Brown, “Effects of Magnesium on the Formation of Calcium-Deficient Hydroxyapatite from $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ ”, *J Biomed Mater Res.*, **36**, 306 (1997).
 16. D.J.A. Netz, P. Sepulveda, V.C. Pandolfelli, A.C.C. Spadaro, J.B. Alencastre, M.V.L.B. Bentley, and J.M. Marchetti, “Potential use of Gelcasting Hydroxyapatite Porous Ceramic as an Implantable Drug Delivery System. International”, *J. of Pharmaceutics*, **213**, 117 (2001).
 17. H.W. Kim, J.C. Knowles, and H.E. Kim, “Hydroxyapatite/ Poly(ϵ -caprolactone) Composite Coating on Hydroxyapatite Porous Bone Scaffold for Drug Delivery”, *Biomaterials*, **25**, 1279 (2004).
 18. A. Barroug, and M.J. Glimcher, “Hydroxyapatite Crystals as a Local Delivery System for Cisplatin: Adsorption and Release of Cisplatin in vitro”, *J. of Orthopaedic Research*, **20**, 274 (2002).



김영희

- 고려대학교 화학과 (학사, 석사)
- Polytechnic University of New York (박사)
- 현재 요업기술원 세라믹·건재본부 책임연구원



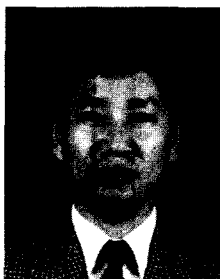
김경자

- 성균관대학교 화학과 (학사)
- 단국대학교 화학과 (석사)
- 성균관대학교 화학과 (박사)
- 현재 요업기술원 나노소재응용본부 책임연구원



최의석

- 한양대학교 요업공학과 (학사)
- 경희대학교 화학공학과 (박사)
- 현재 요업기술원 이천분원 사업단 수석연구원



김수룡

- 한양대학교 요업공학과 (학사)
- 서울대학교 무기재료공학과 (석사, 박사)
- 현재 요업기술원 세라믹·건재본부 책임연구원