

## 나노재료의 Biomaterials에로의 응용

정 동 준

### 1. 서 론

최근에 이르러 각광을 받고 있는 나노기술은 다방면에 걸쳐서 적용이 가능한 대단히 활용성이 큰 기술로서, 분자수준에서 극도로 제어된 구조를 가질 수 있고, 나노크기의 입자 및 구조체에서 나타나는 제 특성들(큰 표면적, 독특한 광학적 성질, 우수한 기계적 물성 및 자기조립(self-assembly) 특성 등) 이외에도 입자의 질량에 비해 상대적으로 커다란 grain boundary를 형성 가능하고, bulk 물질에 비해 다량의 원자나 분자가 계면에 존재하는 특성 등으로 인하여, 기억소자에의 응용(전자 및 정보통신 분야, 광학분야), 질병치료용 약물담체(의약학분야) 및 심지어는 패션과 에너지 산업 분야에도 적용 가능하다.

특히 이들 중 의료분야에서 나노기술은 나노로봇을 이용한 수술을 필두로 하여 나노입자를 이용한 특정 단백질의 생산, 감염에 대한 방어기작으로서 항체의 형성 과정을 추적 가능한 바이오센서, 나노담침을 이용한 난치성 질환들의 조기 진단 및 치료와 같은 인간의 생명연장 및 생활의 질(Quality of Life; QOL) 향상에 크게 이바지할 것으로 기대된다.

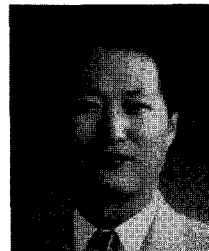
본 총설에서는 다양한 고분자 나노입자와 나노섬유를 바이오재료로서 적용하기 위한 보고들 중에서, 고분자 재료가 갖는 특성의 한계를 극복 가능한 방법의 일환으로서 주목받고 있는 나노구조체의 형성기법을 이용한 연구결과에 대해서 보고하며, 이들 나노재료들이 생체내에서 발휘하는 특성(나노입자의 피부 투과성 및 나노섬유 튜브

의 신경세포 재생능)들에 대해서 고찰한 결과에 대해서만 요약하였다.

### 2. 실 험

#### 2.1 고분자 나노입자의 제조<sup>1</sup>

소수성 항산화효소로 알려져 있는 Coenzyme Q10(피부의 노화와 관련된 세포내 산화작용을 억제함)과 분자량 12만의 PMMA를 용매(methylene chloride)에 소정의 농도로 녹인 다음, 0.5%의 유화제를 첨가하여 유화액을 제조하였다. 제조된 유화액을 microfluidizer(고압유화기)를 이용하여 나노입자화 된 유화액을 제조하였다. 용매를 제거하고 0.45 $\mu$ m의 공경을 갖는 filter를 이용하여 나노입자를 함유하는 분산수용액을 거른 다음, 여분의 유화제를 투석으로 제거하고, 분산액을 건조시켜 Q10을 함유하는 목적의 나노입자를 얻었다.(그림 1) 나노입자의 크기 및 형태는 동적광산란법과 투과형 전자현미경 관찰로 측정하였다.



정동준

- 1995~ 성균관대학교 고분자공학과  
현재 조교수, 부교수
- 1992~ National Cardiovascular Center,  
1993 Research Institute PostDoc 연구원
- 1986~ 삼성종합기술원 신소재응용  
1995 연구소 주임, 선임, 수석연구원
- 1984~ 대한전선(주) 기술연구소  
1986 연구원
- 1977~ 서울대학교 공과대학 공업화학과  
1981 학사
- 1981~ 서울대학교 대학원 공업화학과  
1983 석사
- 1987~ Kyoto University, Dept.  
1992 Polymer Chem 박사

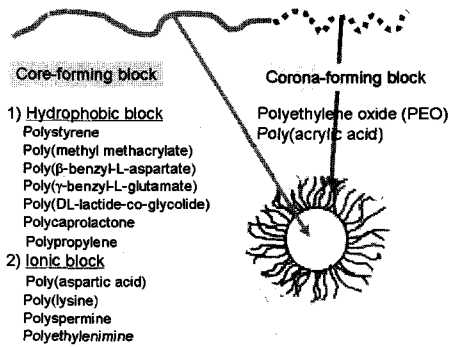


그림 1. 고분자 마이셀 구조를 형성 가능한 고분자 재료 및 나노입자의 형태

## 2.2 고분자 나노입자의 생체에서의 적용<sup>2</sup>

얻어진 서로 다른 크기를 갖는 나노입자를 Franz-type의 투과실험법으로 hairless guinea pig 피부에 일정량씩 도포한 다음, 나노입자로부터 Q10이 방출되는 정도가 동일하다는 가정 하에서 피부표면을 통해 생체로 흡수되는 Coenzyme Q10의 양을 분석하여, 서로 다른 크기의 나노입자들의 피부흡수량을 분석하였다. 한편 피부에의 나노입자의 흡수 거동은 공초점 레이저 주사현미경(Confocal laser scanning microscopy)으로 피부의 층별로 흡수된 나노입자를 관찰하였다.

## 2.3 고분자 나노섬유의 제조<sup>3,4</sup>

생분해성 고분자인 PLGA(Poly(lactide-co-glycolide, 분자량 15만)와 PPD(Poly(*p*-dioxanone, 분자량 10만)을 용매(1,1,1,6,6,6-Hexafluoro isopropanol, Ethylene chloride)에 소정의 농도로 녹인 다음, 전기방사법(electro spinning method)으로 tube 형태의 도관을 제조하였다(직경 1mm, 두께 100 $\mu$ m, 길이 30mm). 얻어진 도관들의 기계적 특성을 인장시험기를 이용하여 측정하였으며, 이들 도관의 팽윤특성과 분해특성을 생리식염수 조건 하에서 실시하여 경시적 변화를 측정하였다. 분해특성은 에스테르 분해효소인 Esterase를 소정의 농도로 첨가하여 수행하였고, 분해 전후의 무게변화로 분해도를 산출하였다.

## 2.4 고분자 나노섬유의 생체에서의 작용<sup>4,5</sup>

제조한 도관을 70% ethyl alcohol 수용액으로 멸균한 다음, 세포 접착성 단백질인 FN(Fibronectin), TN(Tenascin), HEP12(Fibronectin이 heparin과 결합하는 부위를 포함하는 fibronectin의 segment)을 소정의 농도로 첨가한 다음, 신경세포의 전구체인 PC12 세포를 배양하여 도관상에서의 신경세포 접착거동을 전자현미경적 관찰을 통하여 검토하였다. 동일한 도관을 쥐의 다리부분의 신경 1mm를 절제한 부분에 이식하여 소정기간에 걸친 쥐의 신경조직의 재생능을 검토하였고, 일정기간 경과 후, 조직시편을 제조하여 신경조직의 재생정도를 조직학적 소견을 이용하여 판별하였다.

## 3. 결과 및 고찰

### 3.1 고분자 나노입자의 제조 및 피부흡수 거동

얻어진 고분자에 봉입된 항산화제를 정량한 결과를 표 1에 나타내었다. HPLC 및 NMR 측정법으로 동정된 약물의 봉입량에는 큰 차이가 없었으며, 항산화제의 봉입율도 95%이상을 나타내어, 투입한 양이 대부분 나노입자내에 존재함을 알 수 있었는데, 이는 약물의 소수성과 PMMA의 소수성 상호작용에 기인한 것으로 사료된다.

한편 얻어진 나노입자의 형태를 TEM으로 관찰한 결과를 그림 2에 나타내었다. 결과로부터, microfuidizer를 통과시킨 회수(사진에 나타낸 수자)가 커질수록 입경이 감소함을 알 수 있었는데, 이는 고압유화기에 인가되는 고압력(1500 bar)과 고전단력에 의해 입자가 분쇄되는 현상에 기인한다.

그림 3에는 서로 다른 크기의 나노입자들이 피부를 통해 흡수되는 과정을 관찰한 결과를 나타내었다. 각질세포간의 틈이 50nm인 점을 감안한다면, 40nm의 입경을 갖는 나노입자의 피부침투가 원활하게 발생하였음을 알 수 있다.

아울러 나노입자로부터의 약물 방출도 40nm의 입자를 10일 동안 도포한 경우, 관찰되는 형광의 세기가 강하며, 동시에 피부 아래쪽으로 갈수록

표 1. Drug loading yield, drug loading efficiency, and crystallization percentage of coenzyme Q<sub>10</sub> within PMMA nanoparticles

Batch	Drug loading yield <sup>a</sup>		Drug loading efficiency (%) <sup>b</sup>		Crystallization percentage (%) <sup>c</sup>
	HPLC	NMR	HPLC	NMR	
MF-1	37.4	37.5	96.9	97.1	88.9
MF-2	37.5	37.2	97.2	96.4	91.0
MF-3	37.1	37.0	96.2	95.9	89.3
MF-4	37.3	37.1	96.7	96.2	90.1

<sup>a</sup> The drug loading yield is calculated as the ratio of mass of the incorporated drug to mass of nanoparticles recovered.

<sup>b</sup> The drug loading efficiency is calculated as (the ratio of mass of the incorporated drug to mass of the drug used for the preparation of nanoparticles) × 100(%)

<sup>c</sup> The crystallization percentage is defined as the ratio of the amount of coenzyme Q<sub>10</sub> which crystallized within the PMMA matrix to the total amount of the incorporated drug, and calculated as {the ratio of  $\Delta H_m$  of the incorporated drug to ( $\Delta H_m$  of the free drug × drug loading efficiency)} × 100(%)

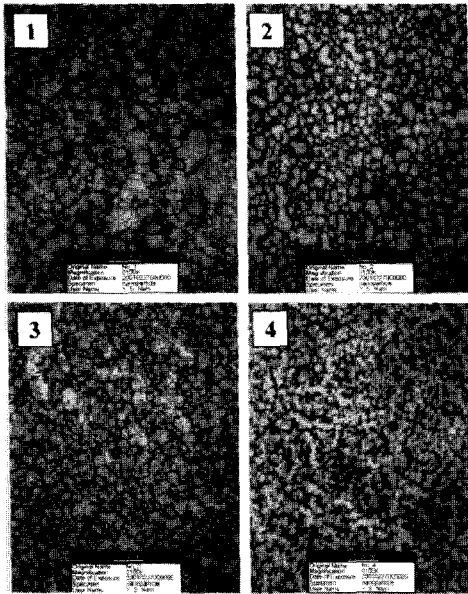


그림 2. 제조된 나노입자의 형태

감소하는 것으로 보아, 입자로부터의 약물방출이 꾸준히 일어남을 알 수 있었다.

### 3.2 나노섬유의 제조 및 신경재생 거동

전기방사법으로 복층구조의 도관( $\phi 1\text{mm}$ )을 제작한 다음, SEM으로 관찰한 결과를 그림 4에 나타내었다. 내부의 PPD와 외층의 PLGA 사이가 밀착되어 있으며, 다공성 구조를 띠는 나노부직포의 형태로 이루어져 있으며 도관의 두께는  $100\mu\text{m}$  이하임을 알 수 있었다. 나노섬유의 직경은  $100$



그림 3. 나노입자의 피부흡수 및 약물방출 거동 (좌:  $60\text{nm}$ , 우:  $40\text{nm}$ )

$\text{nm}$  전후로서 전기방사 공정 중의 용매 증발시 서로 간에 용착현상이 발생되어 견고한 망상 구조를 나타내었다.

제작한 도관내의 신경세포 접착 특성을 전술한 3종의 접착단백질이 존재하는 가운데 신경세포의 전구체인 pc12세포를 이용하여 검토한 결과를 그림 5에 나타내었는데, 접착단백질의 종류에 의한 접착 특상의 차이는 나타나지 않았으나, 첨가

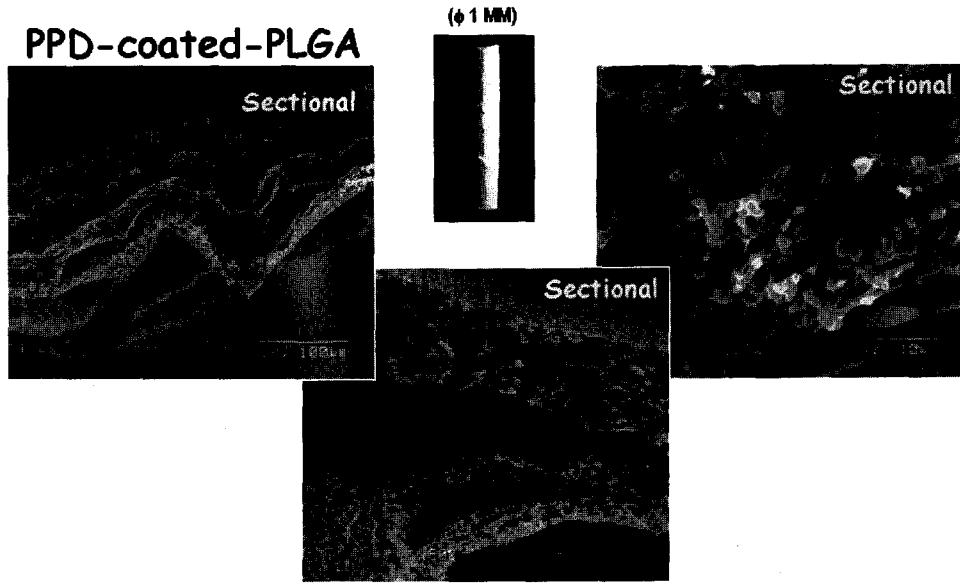


그림 4. 엮어진 나노섬유 도관의 단면 구조

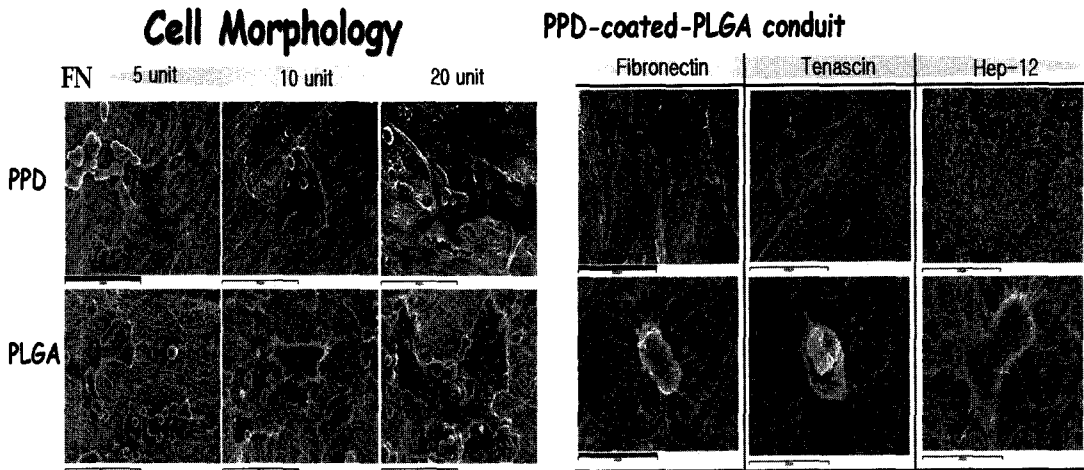


그림 5. 나노도관에서의 pc12세포의 접착거동

한 단백질의 양이 증가함에 따라, 접착세포의 수도 증가함을 알 수 있었다.

한편, Rat를 이용한 동물실험 결과를 그림 5에 나타내었는데, PLGA 도관 보다는 복층도관에서, 그리고 접착 단백질이 첨가된 경우의 신경재생효과가 증대함을 알 수 있었다.

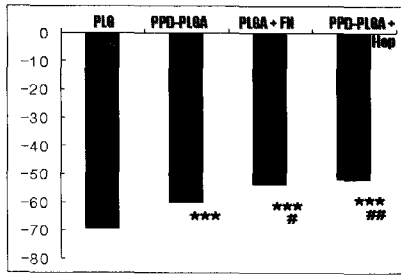
이상의 결과들로부터, 생분해성 고분자중 PLGA 혹은 PPD를 단독으로 사용하는 경우 보다는 이

들 두가지 재료로 복층 구조로 도관을 제조하는 것이 기계적 물성의 확보와 평균성능의 향상을 초래하였고, 이들 도관에 접착단백질을 첨가한 경우가 신경조직 세포들의 초기 접착을 용이하게 하여, 궁극적으로는 손상된 신경조직의 재생을 촉진시킴을 알 수 있었다.

이는 sheet 상 콜라겐으로 제조한 신경도관을 이용한 신경조직의 재생 결과<sup>6</sup>와도 일치하는 결

# SFI

## Post OP 2 months



Group	Mean	S. D.
PLGA	-69.133	13.407
PPD-PLGA	-60.153	11.061
PLGA + FN	-53.782	10.622
PPD-PLGA + Hep	-51.719	9.655

\*\*\*p<0.001, compared with PLGA

\*P<0.05, compared with PPD-PLGA

\*\*P<0.01, compared with PPD-PLGA

그림 6. 신경조직의 재생실험 결과

과로서, 분해성 인공신경 도관으로의 적용 가능성을 시사하는 결과이다.

### 감사의 글

본 연구는 한국과학재단의 우수연구센터 지원 사업(지능형 생체계면 연구센터)의 연구비 지원에 의해 수행되었기에 이에 감사드립니다.

### 참 고 문 헌

1. Sun Sang Kwon, Yoon Sung Nam, Jong Suk Lee, Bong Seok Ku, Sang Hoon Han, Jang Young Lee, Ih Seop Chang, Preparation and characterization of coenzyme Q10-loaded PMMA nanoparticles by a new emulsification process based on microfluidization, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 210 (2002) 95 - 104
2. Yoon Sung Nam, Sang Hoon Han, Jang Young Lee,

Ih Seop Chang, CoQ10-loaded PMMA nanoparticles, *Proceedings of 28th International Symposium for Controlled Release Bioactive Materials*, San Diego(2001) #5040

3. Taek Gyeong Kim, Tae Gwan Park, Electrospun nanofibers for biomaterial application, *Biomaterials Research*, 8(4), (2004) 193-202
4. Hong Ki Bae, Dong June Chung, Development of tube type nerve guide for nerve tissue regeneration using biodegradable polymers through electrospinning, *Preprint of 13th Korean Society for Biomaterials Meeting*, 9(2), (2004) 29-30
5. Dong June Chung, The R&D trend analysis of artificial nerve, *Biomaterials Research*, 9(1), (2005) 55-61
6. Felix Stang, Hisham Fansa, Gerald Wolf, Michael Reppin, Gerburg Keilhoff, Structural parameters of collagen nerve grafts influence peripheral nerve regeneration, *Biomaterials*, 26, (2005) 3083-3091