

◆특집◆ 기능성 생체 재료의 제작 및 응용

마이크로/나노 기술을 적용한 약물전달시스템

추원식*, 김성근*, 안성훈*, 하원식**, 지상철**

Micro/Nano Fabrication Technique in Drug Delivery System (DDS)

Won-Shik Chu*, Sung-Geun Kim*, Sung-Hoon Ahn*, Won-Shik Ha** and Sang-Chul Chi**

Key Words : Drug Delivery System (약물전달시스템), Micro/Nano Fabrication (미세가공), Biodegradable Polymer (생분해성 고분자)

1. 서론

최근 신약들의 특허가 단료 되고 있으며, 이에 따라 이들 특허를 연장하기 위한 새로운 약물전달시스템 (drug delivery system)을 개발하여 약물을 인체에 투여하는 기술의 개발이 이슈가 되고 있다. 또한 새로운 약물전달시스템은 기존의 약물투여 방식에 비해 약물의 방출을 조절할 수 있는 기능을 제공한다.

전통적인 약물전달은 경구 또는 정맥 (intravenous) 주사 등을 통해서 이루어 졌다. 이에 따라 혈액내의 약물 농도가 필요 이상으로 높거나 필요이하로 떨어지게 됨을 반복하여 (Fig. 1(a)) 부작용이 발생하게 되며, 지속적인 약물의 투여가 필요하게 되는 등 문제점이 발생한다. 약물전달시스템의 초기 기술은 반복투여 횟수를 줄이기 위한 방법으로 고안된 지속방출 시스템(sustained release)이 그 모델이었다. 하지만 이러한 약물의 방출속도 제어만으로는 다양한 제형 및 약물들이 적합한 약물 농도를 유지하는 데는 많은 어려움이 있었다.

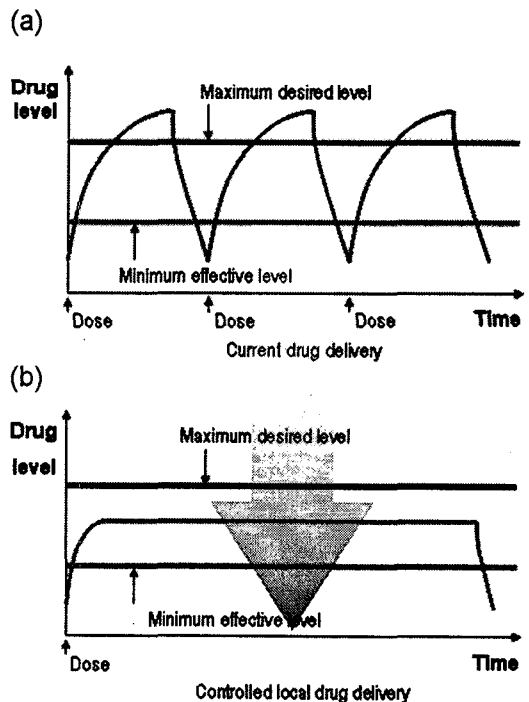


Fig. 1 Difference between (a) current drug delivery and (b) controlled local drug delivery

* 서울대학교 기계항공공학부
Tel. 02- 880-7110, Fax 02-883-0179
E-mail ahnsh@snu.ac.kr

마이크로 나노 가공 기술을 이용한 기능성 마이크로 부품 제작 및 약물전달 시스템에 관심을 두고 연구활동을 하고 있다.

** 성균관대학교 약학부

따라서 약물이 접하게 되는 외부 환경과는 독립적으로 0-차 방출(zero order release)을 구현하여 신뢰성과 재현성을 유지할 수 있는 약물방출 시스템에 대한 연구가 필요하다.

현재 다양한 형태의 약물전달시스템이 개발되었으며, 특히 마이크로 및 나노 기술을 이용한 약물전달 장치의 개발이 활발히 진행되고 있다. 사용되는 재료 또한 다양하며, 이에 따른 기술 또한 다양하게 적용되고 있다.

본 논문에서는 약물전달 시스템 제작을 위해 사용되는 미세가공(micro/nano fabrication)기술에 대해 기술하고자 한다.

2. DDS를 위한 마이크로 구조체

마이크로/나노 기술의 발달로 마이크로 주사바늘, 마이크로 펌프, 마이크로 밸브 등이 개발되었으며, 이러한 부품들은 약물전달을 더욱 효과적으로 수행할 수 있도록 하였다.

2.1 마이크로 주사바늘

19세기 중반부터 주사를 통한 약물 투여가 이루어졌으며, 이에 따라 주사기에 사용되는 주사바늘(needle)의 크기도 다양해졌다¹. 일반적으로 사용되는 가장 작은 크기의 주사바늘은 30 게이지(gauge) 또는 31 게이지이며, 바깥 지름이 각각 305 μm 와 254 μm 이다.

마이크로 주사바늘은 약물을 원하는 부위에 전달하는 매개체로 사용할 수 있는 장점이 있으며, 실리콘, 금속, 고분자 등의 재료를 사용하여 Fig. 2 와 같은 다양한 마이크로 주사바늘이 개발되었다.

2.2 마이크로 펌프

마이크로 펌프는 마이크로 유동을 위한 핵심 부품으로 인체내에 삽입되는 약물전달 시스템의 조절을 위한 주요 기능을 수행한다.

Fig. 3의 PZT (lead zirconate titanate) 재료로 미세가공기술을 이용하여 제작한 마이크로펌프는 이식 가능한 약물전달장치로 사용이 가능하다. Urmia 대학에서는 약물전달 시스템에 사용하기 위해 정전기 연동식 펌프를 제작하기도 하였다.⁴

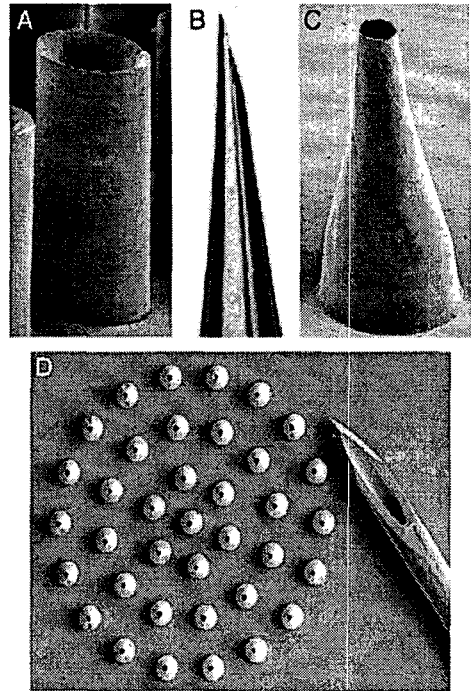


Fig. 2 Images of hollow microneedles fabricated out of silicon, metal and glass. (a) Straight-walled metal microneedle from a 100-needle array fabricated by electrodeposition onto a polymer mold (200 μm tall), (b) tip of a tapered, beveled, glass microneedle made by conventional micropipette puller (900 μm length shown), (c) tapered, metal microneedle (500 μm tall) from a 37-needle array made by electrodeposition onto a polymeric mold and (d) array of tapered metal microneedles (500 μm height) shown next to the tip of a 26 gauge hypodermic needle²

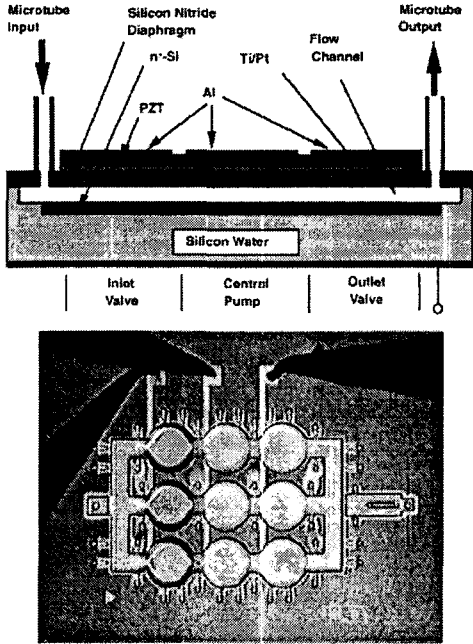


Fig. 3 Cross section (top) and photograph (bottom) of micro-electro-mechanical systems (MEMS) - based micro fluidic pump. The three-stage design operates as a peristaltic pump. Each diaphragm measures $300 \mu\text{m}$ in diameter³

2.3 이식용 마이크로 칩

제어된 형태의 약물을 전달하기 위해 약물 저장 장치가 포함된 이식용 마이크로 칩이 개발되었다.^{5, 6} 약물의 방출은 마이크로 사이즈의 약물 저장소를 덮고 있는 얇은 양극 박막을 조절함으로써 이루어진다 (Fig. 4). 또한 이 시스템은 아주 간단한 약물 방출 매커니즘으로 정확한 양을 다양한 패턴으로 조절 할 수 있는 장점이 있다.

3. 생분해성고분자를 이용한 DDS

미세가공기술은 다양한 형태의 이식용, 구강용 약물전달장치의 제작을 가능하게 하였다. 그러나 대부분의 장치들이 실리콘을 기반으로 하고 있기 때문에 외과적인 수술로 제거해주지 않으면 체내에 영구적으로 남아 있게 된다.^{7,11} 따라서 조직 내에서 원하는 기간 안에 분해가 이루어지는 생분해성 고분자를 이용한 약물전달장치의 제작이 다양하게 시도되고 있다.

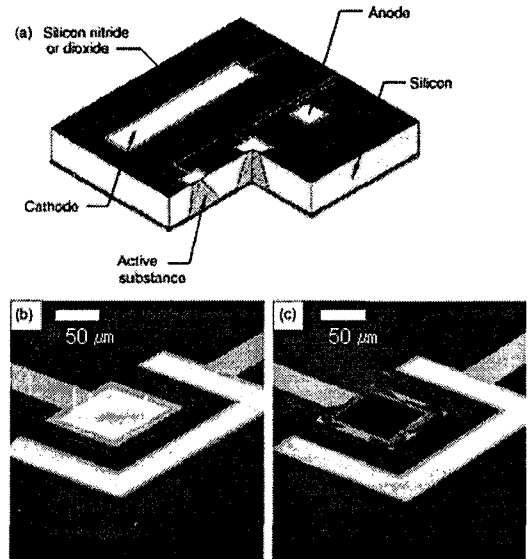


Fig. 4 (a) A prototype microchip for controlled release showing the shape of a single reservoir. Removal of an anode membrane to initiate release from a reservoir. (b and c) scanning electron micrographs of a gold membrane anode covering a reservoir are shown before (b) and after (c) the application of $+1.04\text{V}$ ⁶.

생분해성 고분자를 기반으로 하는 제작 기술에는 복제 기술(replication technique), 쾌속 조형 기술(rapid prototyping technique), 레이저 미세 가공(laser micromachining) 등이 있다.

3.1 복제 기술 (Replication technique)

복제 기술은 미세 금형을 이용하여 생분해성 고분자의 형상을 유도하는 방법으로 공정이 간단하고 금형의 변형을 통해 다양한 형상의 약물전달장치를 제작할 수 있다.¹²⁻¹⁵ Fig. 5 (a) 는 복제 기술의 한 방법인 핫 엠보싱(hot embossing) 기술을 이용하여 생분해성 재료인 PCL (Polycaprolactone) 위에 패턴을 새긴 것으로 일정 형상을 가진 금형 위에 PCL 필름을 위치 시킨 후 일정 압력과 온도를 가하여 제작하였다.

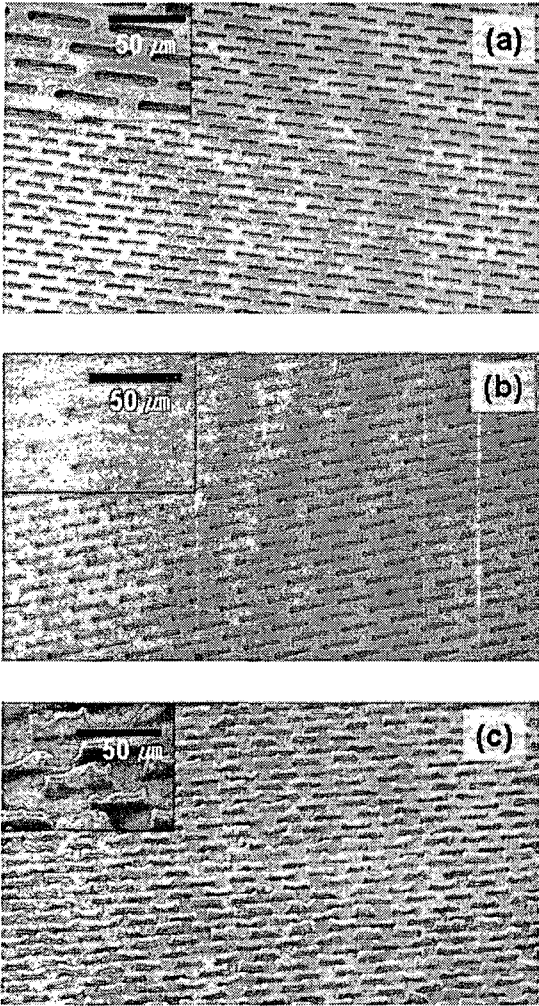


Fig. 5 (a) Hot-embossed micro-features in PCL, (b) PDMS stamp, and (c) PCL film with surface relief structures fabricated by solvent-assisted molding¹⁶

이 외에 소프트 리소그래피(soft lithography) 방법을 통해 Poly(dimethylsiloxane) (PDMS) 스탬프 (Fig. 5 (b)) 를 사용하여 균일한 형상이 정렬되어 있는 PCL 필름을 제작한 예가 있다 (Fig. 5 (c)).

Stanford 대학에서는 약물전달 장치 제작을 위하여 마이크로 몰딩 방법을 이용하였다.¹⁷ 각 층마다 분해시간이 다른 고분자물질 (Fig. 6)을 사용하여 원하는 형태의 약물방출 (Fig. 7)을 유도하였다. 제작된 형상은 Fig. 8과 같으며, 형상에 따라 다양한 약물방출 형태를 나타낼 수 있다.

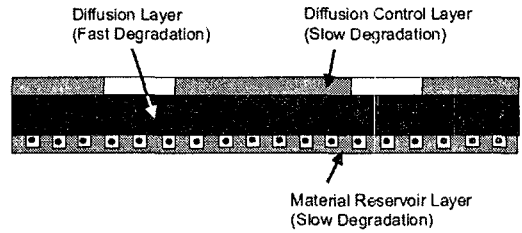


Fig. 6 Configuration of implantable micro-fabricated controlled drug delivery system¹⁷

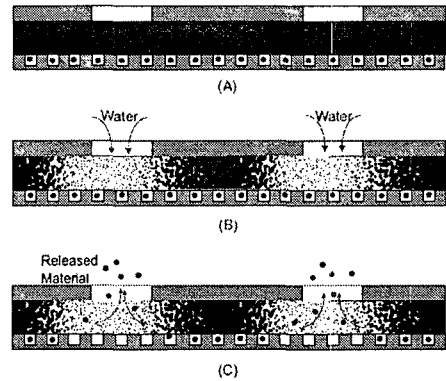


Fig. 7 Release mechanism of controlled DDS; (a) initial state, (b) degradation of diffusion layer by water uptake through the thru-connected holes in the diffusion control layer, and (c) materials embedded in the reservoir layer start diffusing out of the device via pathways in the porous diffusion layer¹⁷

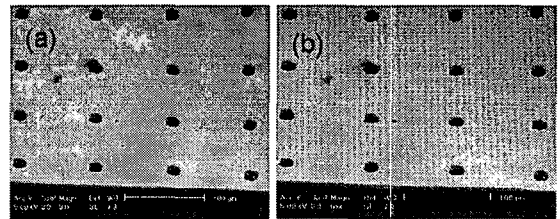


Fig. 8 (a) Fabricated micro orifices for release of drugs using 85/15 PLGA. Array of micro-orifices of 100 μ m in diameter with 400 μ m spacing with each other, and (b) Overlaid image of a micro-reservoir layer in the bottom and a micro-orifice layer on top of it¹⁷

3.2 쾌속조형(Rapid Prototyping) 기술

쾌속조형 기술은 CAD (computer aided design)를 기반으로 하여 복잡한 3차원 형상을 제작할 수 있으며 다양한 재료를 사용할 수 있다는 장점으로 최근 약물전달시스템 분야에 활발하게 적용되고 있다. 이 중 용착조형 공정 (fused deposition modeling)¹⁸⁻²⁰, 3차원프린팅 (three-dimensional printing)²¹, 광조형(stereolithography)²²⁻²⁴ 등이 주로 사용된다.

한 예로 레이저 광조형(laser stereolithography) 방법을 이용한 약물전달체의 제작방법은 다음과 같다. 3차원 CAD 모델을 일정한 두께의 2D층으로 슬라이싱 한 뒤 이를 통해 생성된 2D 코드를 기반으로 약물이 함유된 광경화성 수지에 레이저를 조사하여 아래층부터 한층 씩 고화시켜 제작함으로써 최종적인 3차원의 약물전달체를 제작할 수 있다²⁵ (Fig. 9).

Fig. 10은 레이저 광조형법으로 제작된 다공질 형상의 Poly-ethylene glycol dimethacrylates (PEG-DMA)으로 미세입자가 함유된 상태이다. 약물을 포함한 미세입자를 사용하는 기술을 통해 약물전달체로서의 응용이 가능하다.

3.3 레이저 미세가공 (Laser micromachining)

Fig. 11은 레이저 미세가공 장치의 개략도로서 레이저 시스템, 빔 전달 시스템, 마이크로 단위의 분해능을 가진 스테이지, 온라인 모니터링 시스템 등으로 구성된다.

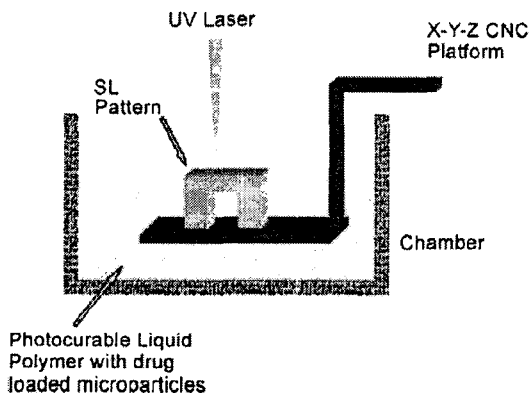


Fig. 9 Schematic setup of a laser stereolithography system²⁵

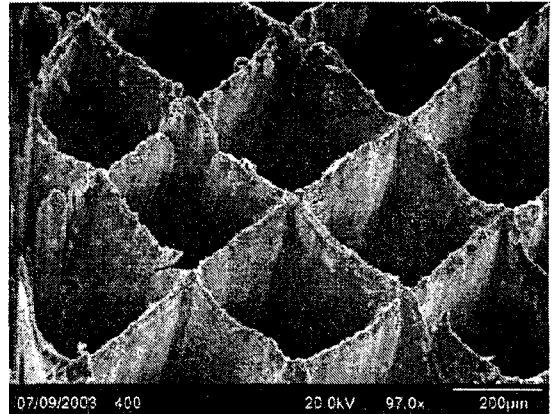


Fig. 10 Cellular-type structure produced by laser stereolithography. Fluorescein microparticles were embedded in PEG-DMA walls¹⁶

레이저에서 나온 UV는 마스크(mask), 거울(mirror), 렌즈(lens)등을 통해 스테이지 위의 생분해성 고분자에 조사된다. UV레이저 등을 이용한 생분해성 폴리머의 미세가공 방법은 가공되지 않은 부분의 열 영향을 최소화 할 수 있으며 좀 더 정밀한 형상을 제작할 수 있다는 장점이 있다. Fig. 12는 레이저 미세가공법으로 제작된 미세 구멍과 미세 채널로서, 미세 필터 또는 약물 저장소로서 응용이 가능하다.

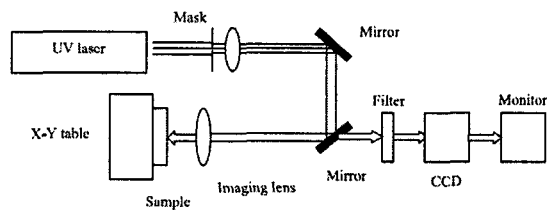


Fig. 11 Schematic setup of a laser micromachining system

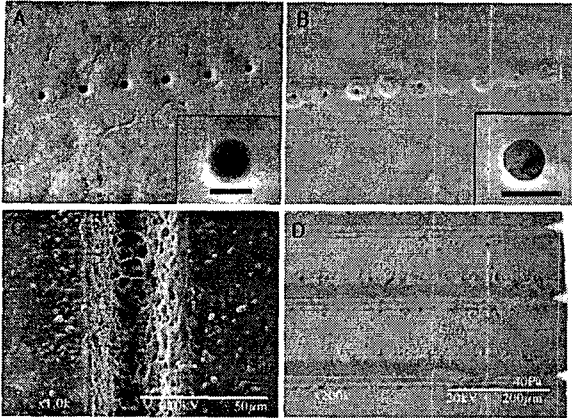


Fig. 12 Laser-drilled microholes in (a) PCL by 700nm femtosecond laser (10µm in diameter) (b) PDLA by 700nm femtosecond laser (8µm in diameter); Laser ablated microchannels in (c) PVA by 308nm laser, and (d) PDLA by 308 nm laser.¹⁶

3.4 약물 복합재를 사용한 약물전달장치

서울대학교 혁신설계 및 통합생산 연구실에서 개발된 나노 복합재 적층 시스템 (Nano Composite Deposition System, NCDS) (Fig. 13)²⁶ 은 적층공정과 절삭공정을 결합한 하이브리드 공정(hybrid process)을 사용하며, 이를 통해 3차원 약물전달체를 제작하였다.

마이크로 니들을 이용하여 약물이 함유된 생분해성 고분자를 적층한 후, 가공방법이나

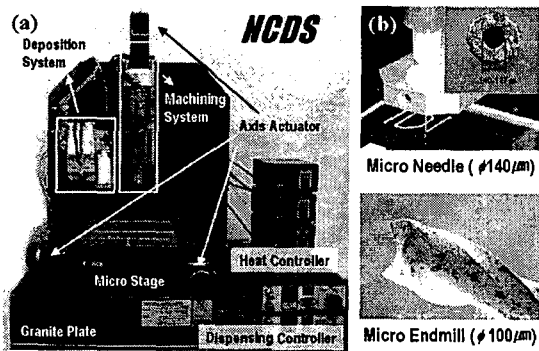


Fig. 13 Hardware system of NCDS; (a) nano composite deposition system, and (b) deposition nozzle and cutting tool of NCDS²⁶

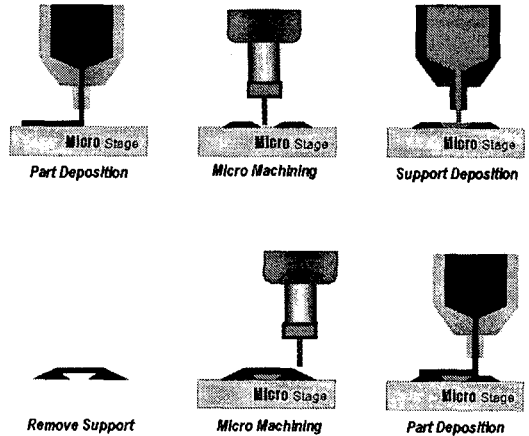


Fig. 14 Typical fabrication sequences of NCDS

절삭면적에 따라 적절한 마이크로 절삭 공구를 이용하여 약물-고분자 복합재층의 표면과 외곽을 가공하는 단계를 거친다. 또한, 형상에 따라 서포트 재료를 적층하는 공정이 추가된다. 이러한 적층과 절삭 공정의 반복 수행을 통해 높은 정밀도를 가지는 3차원 형상의 약물전달체를 제작할 수 있다 (Fig. 14)²⁷.

Fig. 15는 NCDS를 통해 제작된 두 가지 형상의 약물전달체이다. 기저물질(matrix)로 사용된 재료는 생분해성 고분자인 PLGA50/50 (DL-lactide-co-glycolide acid)과 PCL (Polycaprolactone) 이다. PLGA50/50과 PCL은 열가소성 수지이며, 녹는점은 약 60℃이다. 약물로 사용된 재료는 5-fluorouracil(5-FU)로 중앙 치료제로 사용된다.

실린더 형상의 약물 전달체(Fig. 15(a))는 약물-고분자 복합재의 0차 방출(zero-order release)을 시험하기 위한 것으로 PCL을 사용하여 약물을 한 방향으로만 방출 될 수 있도록 해 주는 컨테이너를 제작하였다. 우선 몰딩 공정을 이용하여 PCL 컨테이너를 제작 하였으며, 제작된 PCL 컨테이너 내부에 적층장치를 사용하여 약물-고분자 복합재(PLGA50/50 에 5-FU(20wt%)를 포함)를 적층 하였다.

지지체 형상은 동일한 약물-고분자 복합재를 적층 공정만을 이용하여 제작하였다 (Fig. 15(b)). 제작된 약물전달체는 거의 균일한 공극(pore) 크기를 가지고 있으며 이는 공정 파라미터의 수정으로 조절 할 수 있다.

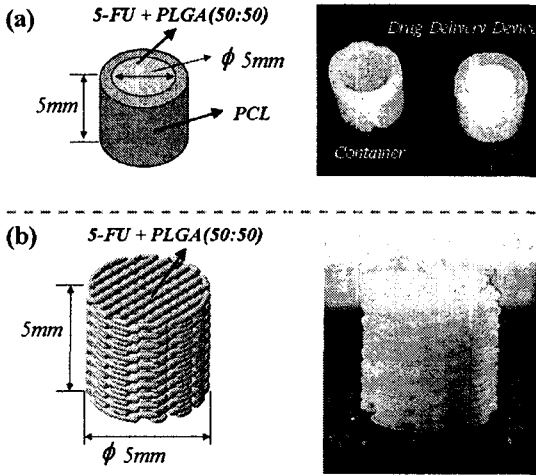


Fig. 15 CAD design and fabricated specimens (a) container type, and (b) scaffold type (17 layers, [0°/90°/8])

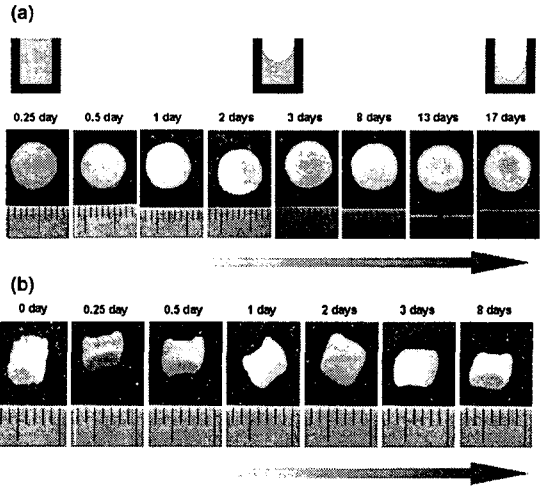


Fig. 17 Change of shape by degradation and drug release (a) cylinder type and (b) scaffold type

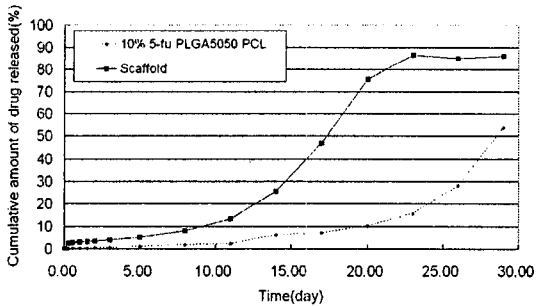


Fig. 16 Drug release test for cylinder and scaffold type specimens

Figs. 16, 17은 제작된 약물전달체의 약물 방출 경향을 나타낸 것으로 지지체 형상에서 약물은 초기 과다(burst) 방출 단계, PBS가 폴리머에 흡수되는 지연단계(lag phase), 그리고 뒤따르는 2차 방출로 이루어진 3단계(tri-phase) 방출형태를 보여주었고 과다 방출은 5% 미만으로 미미하였다. 실린더 형상의 경우 PCL의 영향으로 과다 방출이 거의 일어나지 않았으며 지연단계도 연장시키는 역할을 하였다.

4. 결론

약물전달시스템은 이식된 약물의 체내 농도와 위치를 제어하여 부작용을 최소화하고 치료부위에 질병 치료용 약물을 효율적으로 전달하는 기술로서 기존 약물의 약물 동력학(pharmacokinetics)을 변화시켜 효능 및 효과를 극대화하고자 하는 약물 제형 기술을 말한다.

최근에는 미세가공기술과 접목하여 약물의 저장과 운반으로 활용되는 마이크로 칩, 마이크로 주사바늘, 마이크로 펌프, 마이크로 밸브 등 초소형 약물전달체가 개발되어 효과적인 약물 방출이 이루어 지고 있다.

또한, 생분해성 고분자를 이용한 약물전달체를 제작함으로써 생체 이식 후 부가적인 제거 수술이 필요 없게 되었다. 특히, 복제 기술 및 패속조형 기반 기술은 약물이 포함된, 또는 약물의 저장소로 활용할 수 있는, 생분해성 고분자의 형태, 크기 등을 자유롭게 조절할 수 있어 원하는 약물방출을 유도할 수 있는 약물전달체를 제작할 수 있다.

미세가공기술을 이용한 약물전달시스템은 아직 활용이 미미한 단계이나 전통적인 약물전달법의 문제점을 최소화하여 이식과 제거가 용이하고 나아가 환자 개인에 특성화된 약물전달체를 제작할 수 있는 잠재력을 지니고 있어 약물개발에 큰 영향을 미칠 것으로 판단된다.

후기

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

참고문헌

- McAllister, D.V., Allen, M.G. and Prausnitz, M.R., "Microfabricated microneedles for gene and drug delivery," *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, Vol. 2, pp. 289 - 313, 2000.
- McAllister, D.V., Wang, P.M., Davis, S.P., Park, J., Canatella, P.J. and Allen, M.G., "Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles," *Fabrication methods and transport studies, Proceedings of the National Academy of sciences*, Vol. 100, No. 24, pp. 13755 - 13760, 2003.
- Polla, D.L., Erdman, A.G., Robbins, W.P., Markus, D.T., Diaz-Diaz, J., Rizq, R., Nam, Y., Brickner, H.T., Wang, A. and Krulevitch, P., "Microdevices in medicine," *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, Vol. 2, pp. 551 - 576, 2000.
- Teymoori, M.M. and Abbaspour-Sani, E., "Design and simulation of a novel electrostatic peristaltic micromachined pump for drug delivery applications," *Sens. Actuators A*, Vol. 117, No. 2, pp. 222 - 229, 2005.
- Grayson, A.C., Choi, I.S., Tyler, B.M., Wang, P.P., Brem, H., Cima, M.J. and Langer, R., "Multi-pulse drug delivery from a resorbable polymeric microchip device," *Nat. Mater.* Vol. 2, pp. 767 - 772, 2003.
- Santini Jr., J.T., Cima, M.J. and Langer, R., "A controlled-release microchip," *Nature*, Vol. 397, No. 6717, pp. 335 - 338, 1999.
- Santini, J.T., Richards, A.C., Scheidt, R., Cima, M.J. and Langer, R., "Microchips as controlled drug-delivery devices," *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, Vol. 39, No. 14, pp. 2396 - 2407, 2000.
- Desai, T.A., Chu, W.H., Tu, J.K., Beattie, G.M., Hayek, A. and Ferrari, M., "Microfabricated immunisolating biocapsules," *Biotechnol. Bioeng.* Vol. 57, No. 1, pp. 118 - 120, 1998.
- Ahmed, A., Bonner, C. and Desai, T.A., "Bioadhesive microdevices with multiple reservoirs: a new platform for oral drug delivery," *J. Control. Release*, Vol. 81, No. 3, pp. 291 - 306, 2002.
- Reed, M.L., Wu, C., Kneller, J., Watkins, S., Vorp, D.A., Nadeem, A., Weiss, L.E., Rebello, K., Mescher, M., Smith, A.J.C., Rosenblum, W. and Feldman, M.D., "Micromechanical devices for intravascular drug delivery," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 87, No.11, pp. 1387 - 1394, 1998.
- Wilbur, J., Kuman, A., Biebuyck, H., Kim, E. and Whitesides, G.M., "Microcontact printing of self-assembled monolayers: applications in microfabrication," *Nanotechnology*, Vol. 7, pp. 452 - 457, 1996.
- Miller, C., Shanks, H., Witt, A., Rutkowski, G. and Mallapragada, S., "Oriented Schwann cell growth on micropatterned biodegradable polymer substrates," *Biomaterials*, Vol. 22, No. 11, pp. 1263 - 1269, 2001.
- Chou, S.Y., Krauss, P.R. and Renstrom, P.J., "Imprint of sub-25 nm vias and trenches in polymers," *Appl. Phys. Lett.*, Vol. 67, No. 21, pp. 3114 - 3116, 1995.
- Lehmann, H.W., Widmer, R., Ebnoether, M., Wokaun, A., Meier, M. and Miller, S.K., "Fabrication of submicron crossed square wave gratings by dry etching and thermoplastic replication techniques," *J. Vac. Sci. Technol. B*, Vol. 1, No. 4, pp. 1207 - 1210, 1983.
- Gottschalch, F., Hoffmann, T., Torres, C.M.S., Schulzb, H. and Scheer, H.-C., "Polymer issues in nanoimprinting technique," *Solid-State Electron*, Vol. 43, No. 6, pp. 1079 - 1083, 1999.
- Lu, Y. and Chen, S. C. "Micro and nano-fabrication of biodegradable polymers for drug delivery," *Advanced drug delivery reviewer*, Vol. 56, No. 11, pp. 1621-1633, 2004.
- Ryu, W. H., "Micro-fabrication technology for biodegradable polymer and its applications," Ph.D thesis, Stanford University, 2006.
- Landers, R. and Mu"haupt, R., "Desktop manufacturing of complex objects, prototypes and biomedical scaffolds by means of computer-assisted design combined with computer-guided 3D plotting

- of polymers and reactive oligomers,” *Macromol. Mater. Eng.*, Vol. 282, pp. 17 - 31, 2000.
19. Vozzi, G., Flaim, C., Ahluwalia, A. and Bhatia, S., “Fabrication of PLGA scaffolds using soft lithography and microsyringe deposition,” *Biomaterials*, Vol. 24, No. 14, pp. 2533 - 2540, 2003.
 20. Zein, I., Huttmacher, D.W., Tan, K.C. and Teoh, S.H., “Fused deposition modeling of novel scaffold architectures for tissue engineering applications,” *Biomaterials*, Vol. 23, No. 4, pp. 1169 - 1185, 2003.
 21. Wu, B.M., Borland, S.W., Giordano, R.A., Cima, L.G., Sachs, E.M. and Cima, M.J., “Solid free-form fabrication of drug delivery devices,” *J. Control. Release*, Vol. 40, No. 1-2, pp. 77 - 87, 1996.
 22. Hagiwara, T., “Recent progress of photo-resin for rapid prototyping, resin for stereolithography,” *Macromol. Symp.*, Vol. 175, pp. 397 - 402, 2001.
 23. Cooke, M.N., Fisher, J.P., Dean, D., Rinnac, C. and Mikos, A.G., “Use of stereolithography to manufacture critical-sized 3D biodegradable scaffolds for bone ingrowth,” *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl Biomater*, Vol. 64B, No. 2, pp. 65 - 69, 2002.
 24. Matsuda, T., Mizutani, M. and Arnold, S.C., “Molecular design of photocurable liquid biodegradable copolymers. 1. Synthesis and photocuring characteristics,” *Macromolecules*, Vol. 33, No. 3, pp. 795 - 800, 2000.
 25. Lu, Y., Mapili, G., Chen, S.C. and Roy, K., “Spatio-temporal patterning of growth factors in micro-fabricated scaffolds,” 30th Annual Meeting and Exposition, 2003.
 26. Chu, W. S., Kim, S. G., Jung, W. K., Kim, H. J., Ahn, S. H. and Friedrich B., Prinz, “Fabrication of Nano-composite Parts Using Hybrid Rapid Prototyping System ,” ASPEN 2005 International Conference on Precision Engineering and Micro/Nano Technology in Asia, 2005.
 27. Chu, W. S., Kim, S. G., Kim, H. J., Lee, C. S. and Ahn, S. H., “Fabrication of Bio-composite Drug Delivery Device Using Rapid Prototyping Technology,” 7th Asian Symposium on Biomedical Materials, 2006.