

투고일 : 2010. 2. 19 심사일 : 2010. 2. 19 수정일 : 2010. 2. 23 게재확정일 : 2010. 2. 24

티타늄 임플란트의 항균코팅 동향

연세대학교 치과대학 치과생체재료공학교실 및 연구소, 구강악안면경조직재생연구센터

연구원 김 우 현, 교수 김 경 남

ABSTRACT

An Overview of Research Trends in Antibacterial Coatings on Titanium Implants

Department and Research Institute of Dental Biomaterials and Bioengineering, and Research Institute of Orofacial Hard Tissue Regeneration College of Dentistry, Yonsei University

Kim Woo Hyun, Kim Kyoung Nam

Titanium and titanium alloys are the most common materials used for dental and biomedical implants, owing to their biocompatibility and favourable mechanical properties. However infection of the region surrounding a dental implant by pathogenic microorganisms is a significant factor in implant failure. Prevention and control of microbial colonization of implant surfaces is considerable interest to the biomedical community. One important strategy is to render the implant surface antibacterial by impeding the formation of biofilm. A number of approaches have been proposed for this purpose. Therefore, we reviewed the researches of antibacterial coatings on titanium implants in this articles.

Keywords : Titanium, Implant, Antibacterial coating, Infection, Drug delivery

I. 서론

티타늄 및 티타늄 합금은 우수한 기계적 성질과 생체적합성, 그리고 골유착(osseointegration) 특성으로 인해 치과와 정형외과의 임플란트 재료로서 성공적으로 이용되고 있으며, 임상적으로도 높은 성공률을 나타내고 있다¹⁾. 또한 최근에는 골유착을 촉진시키

기 위하여 임플란트 표면에 조골세포(osteoblast)의 초기 부착을 증진시키기 위한 다양한 표면처리들이 연구, 개발되고 있다²⁻⁴⁾. 하지만 임플란트 사용이 증가함에 따라 이에 따른 감염으로 인한 임플란트 실패 역시 증가하고 있으며, 이러한 실패를 줄이기 위하여 현재 임플란트의 항균능력을 증진시키려는 연구들이 진행되고 있다⁵⁻⁷⁾. 따라서 이번 연구에서는 티타늄 임플

란트의 항균코팅의 동향에 대해서 살펴보고 각각의 특징들을 설명하고자 한다.

II. 항균코팅의 분류 및 특징

티타늄 임플란트의 항균코팅은 항균력을 갖는 물질의 실제 전달 유무에 따라 능동적(active) 코팅과 수동적(passive) 코팅으로 분류할 수 있다. 능동적 코팅은 임플란트 표면에 항균효과가 있는 물질(예: 항생제, 은, NO 등)을 코팅한 후 이들을 지속적으로 방출시키는 코팅방법을 말한다. 능동적 코팅은 표적부위에 직접적으로 항균물질을 전달함으로써 효과적인 항균효과를 기대할 수 있으나 항균물질의 방출에 따른 안정성 문제, 제한된 시간동안만 항균물질이 방출하는 문제점을 갖고 있다. 수동적 코팅은 직접적으로 임플란트 주변조직에 항균물질들을 방출하지는 않지만 임플란트 표면의 물리적, 화학적 성질을 변형시켜 표면에 세균의 부착을 억제하거나 부착된 세균을 사멸시키는 코팅방법을 의미한다. 수동적 코팅은 인체 내 이식 후 국소적 또는 전신적인 부작용 없이 능동적인 코팅보다 상대적으로 오랜 시간동안 코팅 효과를 유지할 수 있는 장점이 있다⁹⁾. 수동적 코팅의 대표적인 방법으로는 티타늄 임플란트 표면의 젖음성과 결정구조를 변형시키는 방법이 있다.

1. 능동적 코팅

1) 항생제를 함유하는 코팅

임플란트 시술 후 일반적으로 술 후 감염을 예방하기 위하여 항생제를 전신적으로 투여하고 있다. 항생제의 전신적인 투여는 적정 농도를 얻기 위해서 국소적 투여보다 상대적으로 많은 양의 항생제가 투여되어야 하기 때문에 이에 따른 세균의 항생제 내성, 인체 내 부작용 등의 문제점을 갖고 있다고 알려져 있

다⁹⁾(표 1). 따라서 이러한 전신적 투여의 단점을 보완하기 위하여 임플란트 표면에 항생제를 함유하는 생분해성, 생체친화적인 고분자 물질을 코팅하는 연구들이 진행되고 있다. 코팅에 사용되는 대표적인 항생제에는 gentamicin⁷⁾, vancomycin¹⁰⁾, tetracycline¹¹⁾ 등이 있으며 생분해성 고분자에는 polylactic-co-glycolic acid (PLGA)¹²⁾, poly(d,lactide) (PDLLA)¹³⁾, polyurethane (PU)¹⁴⁾, Poly(lactic acid) (PLA), poly(glycolic acid) (PGA) 등이 있다(그림 1~2). Gentamicin은 aminoglycoside 계열의 항생제로 광범위한 항균력을 갖는 특성이 있다. 또한 열에 대하여 안정성을 갖는 독특한 특성 때문에 항생제 코팅에 있어 많은 연구가 진행되고 있다. Vancomycin은 티타늄과 공유결합이 가능하기 때문에 항생제의 방출을 오랜 기간 지속적으로 방출할 수 있다고 알려져 있다⁶⁾. 항생제 코팅의 가장 큰 문제점 중 하나는 대부분의 항생제들이 초기에 다량 방출이 일어나기 때문에 오랜 시간동안 지속적으로 방출할 수 없다는 것이다. 이런 의미에서 vancomycin의 지속적 방출은 임상적 적용에 기대를 갖게 하지만 아직 in vivo 상에서의 연구는 거의 이루어지지 않았기 때문에 향후 in vivo에서의 연구가 필요하다고 할 수 있겠다.

코팅의 매개체로는 인체 내에서 시간이 경과함에 따라 가수분해 및 대사 작용에 의하여 분해 가능하고 분해와 동시에 약물을 방출시킬 수 있는 생분해성 고분자들이 주로 사용되고 있다. 매개체로 주로 사용되는 PLA, PGA, PDLLA, PU 등과 같은 다양한 생분해성 고분자들은 각각 분해되는 속도, 세포독성 정도, 티타늄 및 티타늄 합금과의 결합력이 다르기 때문에 임플란트의 용도에 따라서 다양하게 사용되고 있다. 아쉽게도 치과용 임플란트의 항균코팅에 관한 연구가 거의 이루어지지 않았지만 최근 치과용 임플란트를 사용하여 PLA와 tetracycline, ibuprofen을 코팅한 연구가 발표되었다¹⁷⁾.

표 1. 항생제의 전신적 투여 시 보다 임플란트 코팅을 통한 국소적 투여의 장점

- 1 적은 양의 투여
- 2 조직에 영향을 미치는 약물 함량의 조절이 용이
- 3 세균 내성의 생길 가능성이 적음
- 4 약물의 방출기간이 길다.
- 5 전신적 약물 투여와 병행하여 효과를 극대화 할 수 있다.
- 6 약물의 방출량 조절이 용이
- 7 항생제가 전신적으로 영향을 미치는 것을 피할 수 있다.
- 8 감염 부위에 직접적으로 약물을 투여할 수 있다.

표 2. 항균 코팅에 있어서 은(Ag)의 장점

- 1 그람 양성, 그람 음성 세균을 포함하여 광범위한 항균력을 나타냄
- 2 생체재료 표면에 세균의 부착을 억제
- 3 장시간의 지속적 항균효과
- 4 내성을 갖는 세균의 발현이 적음
- 5 우수한 생체적합성
- 6 은은 안정한 원소이기 때문에 다양한 코팅 기술의 적용이 가능
- 7 다양한 생체재료(예: 금속, 세라믹, 고분자)에 코팅이 가능

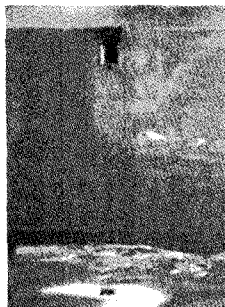
2) 무기물을 함유하는 항균코팅

티타늄 합금에 소량의 무기물을 첨가하여 항균력을 얻는 코팅 방법은 우수한 항균효과, 우수한 생체적합성, 안정성 등 많은 장점을 가지고 있다. 이러한 무기물 중 대표적인 것으로 은(Ag)이 있다. 은은 항균력이 우수하여 낮은 농도에서도 광범위한 항균력을 나타낼 뿐만 아니라 오랜 시간 항균지속력을 갖는다고 보고되어 왔다¹⁸⁻¹⁹⁾(표 2). 또한 은은 유전독성, 세포독성을 나타내지 않는 우수한 생체적합성을 갖고 있으며 은을 함유시킨 임플란트를 이식한 결과 어떠한 전신적, 국소적인 부작용을 나타내지 않는다고 보고되었다²⁰⁻²¹⁾. 은은 상대적으로 안정한 원소이기 때문에 플라즈마 이온 주입법(plasma immersion ion implantation), 물리 기상 증착법(physical vapor deposition), magnetron sputtering, 양극산화(anodizing

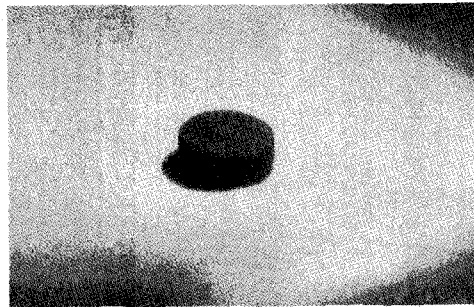
oxidation) 등을 사용하여 다양한 방법으로 코팅되고 있다²²⁻²⁵⁾. 은을 함유한 티타늄 합금의 경우 강도 증가 역시 기대할 수 있지만 은의 함량이 증가할수록 합금의 취성이 커지는 문제점 때문에 은의 함량을 증가시키는 것에 한계가 있다.

3) 산화질소(Nitrogen Oxide) 방출 코팅

산화질소는 신경전달, 혈관확장 및 생성, 창상치유와 같은 인체 내 많은 생리적 작용에 관여하는 분자 중 하나이다²⁶⁾. 산화질소는 인체 내의 대식세포(macrophage)에서 분비되어 광범위한 항균효과를 나타내는 것으로 알려져 있다²⁷⁾. 따라서 산화질소를 발생시킬 수 있는 졸-겔 물질(예: xerogel)을 임플란트 표면에 코팅하여 *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus*

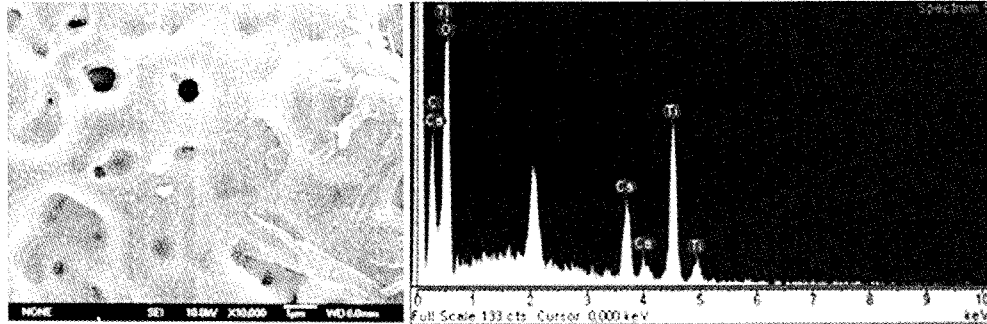


(a)

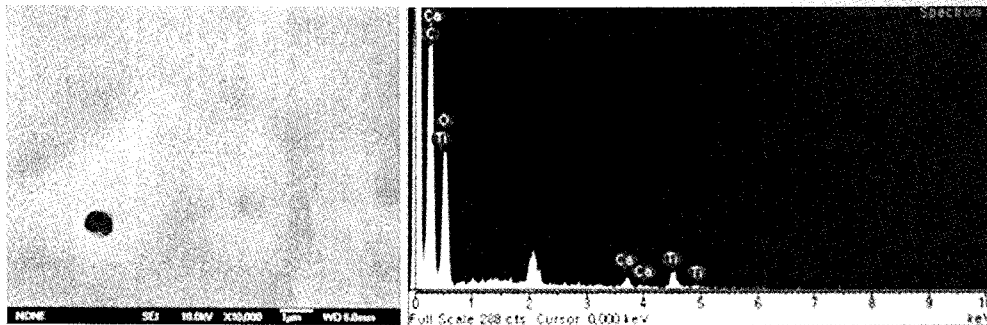


(b)

그림 1. Electro-spray coating 방법(a)을 이용하여 티타늄 표면에 tetracycline과 PLA 용액을 코팅(b).



(a) 티타늄 표면에 양극산화 시행 후 tetracycline과 PLA 용액을 코팅 (1분간 코팅)



(b) 티타늄 표면에 양극산화 시행 후 tetracycline과 PLA 용액을 코팅 (3분간 코팅)

그림 2. 코팅 시간에 따른 코팅층의 SEM & EDX 관찰.

epidermis와 같은 기회세균을 감소시켰다는 연구들이 보고되어 있다^{28~29)}. 하지만 산화질소 방출 코팅에 이용하는 졸-겔 코팅과 임플란트의 약한 결합력, 단시간에 대부분의 산화질소가 방출되는 문제, 단시간에 높은 농도의 산화질소가 인체 내에 방출됨에 따라서 쇼크, 세포독성, DNA 변성 등의 생리적 부작용 등의 문제점들이 해결해야 할 과제로 남아있다.

2. 수동적 코팅

1) 임플란트의 물리적, 화학적 성질 개조에 따른 항균효과

대표적인 방법으로는 자외선(UV) 조사를 통하여 임플란트 표면의 친수성을 증가시키면서 항균효과를 증가시키는 방법이 있다^{30~32)}. 이산화티탄(TiO₂) 산화막 표면에 자외선이 조사되면 산화환원반응을 통하여

OH 라디칼, superoxide(O²⁻) 라디칼이 생성되는데 이러한 라디칼들이 세균과 바이러스를 분해하여 강력한 항균효과를 나타낸다. 또한 임플란트 표면의 친수성이 좋아져서 골모세포의 부착을 증진시켜 골형성을 강화시킨다고 보고되고 있다³³⁾.

다른 방법으로는 티타늄 산화막의 결정구조를 변화시켜서 세균의 부착을 억제하는 방법이 있다. 티타늄 산화막은 rutile, anatase, brookite 등 3개의 결정구조를 갖는데 열처리 및 전기화학적 처리에 따라 결정구조가 달라진다. 이중 anatase상이 세균의 부착을 억제하되 정상세포의 성장은 저해하지 않는다고 보고되고 있다³⁴⁾.

2) 세균 부착을 억제하는 고분자 코팅

친수성의 고분자나 단백질의 부착을 억제하는 고분자를 임플란트 표면에 코팅하여 세균의 부착을 억제시킬 수 있다. 하지만 이러한 코팅방법은 임플란트와 골

과의 결합에 중요한 역할을 하는 조골세포 (osteoblast)의 부착 역시 억제시키는 효과가 있기 때문에 초기 골융합을 저해시키는 문제를 갖고 있다. 이러한 문제를 해결하기 위해서 최근에는 고분자 물질에 arginine-glycine-aspartic acid(RGD)이나 sericin과 같은 생활성 분자들을 같이 코팅함으로써 세균은 억제하면서 조골세포의 증식을 유도하는 연구들이 진행되고 있다^{35~36)}.

III. 결론

앞에서 살펴본 것과 같이 임플란트 식립에 따른 감

염문제를 해결하기 위하여 다양한 연구들이 현재 진행되고 있다. 하지만 아쉽게도 대부분의 연구들이 정형외과용 임플란트를 고려하여 시행된 연구들인 반면 치과용 임플란트에 관한 연구들은 턱없이 부족한 실정이다. 사회가 고령화 사회로 진행 중인 것을 고려할 때 향후 치과용 임플란트 기술은 지속적으로 증가할 것이며, 이에 따른 감염문제 역시 임상가들에게 꾸준히 문제를 야기할 것이다. 따라서 치과용 임플란트의 감염을 예방하기 위한 다양한 연구들과 임상적 술식의 개선에 대한 노력이 필요하다. 이러한 노력들을 바탕으로 임플란트와 골의 결합(osseointegration)을 최적화하면서 감염을 방지할 수 있는 이상적인 임플란트의 개발이 요구된다.

참 고 문 헌

1. Ratner D, Hoffman S, Schoen J, Lemons, J. An Introduction to Materials in Medicine: Biomaterials Science. 2nd Edition. Elsevier Academic Press. 2004.
2. Le Guéhenne L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y, Le Guéhenne L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. Dent Mater 2007; 23: 844-854
3. Daugaard H, Elmengaard B, Bechtold JE, Jensen T, Soballe K. The effect on bone growth enhancement of implant coatings with hydroxyapatite and collagen deposited electrochemically and by plasma spray. J Biomed Matter Res A 2009; 92A: 913-921.
4. Kim TI, Jang JH, Kim HW, Knowles JC, Ku Y. Biomimetic approach to dental implants. Curr Pharm Des 2008; 14(22): 2201-2211
5. Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. N Engl J Med 2004; 350: 1422-1429
6. Harris LG, Richards RG. Staphylococci and implant surfaces: A review. Injury 2006; 37(Suppl 2): S3-S14
7. Stigter M, Bezemer J, de Groot K, Layrolle P. Incorporation of different antibiotics into carbonated hydroxyapatite coatings on titanium implants, release and antibiotic efficacy. J Control Release 2004; 99: 127-137
8. Zhao L, Chu PK, Zhang Y, Wu Z. Antibacterial coatings on titanium implants. J Biomed Matter Res A 2009; 91B: 470-480
9. Duran LW. Preventing medical device related infections. Med Device Technol 2000; 11: 14-17
10. Radin S, Campbell JT, Ducheyne P, Cuckler JM. Calcium phosphate ceramic coatings as carriers of vancomycin. Biomaterials 1997; 21: 243-249
11. Aebli N, Krebs J, Schwenke D, Stich H, Schawalder P, Theis JC. Degradation of hydroxyapatite coating on a well-functioning femoral component. J Bone Joint Surg Br 2003, 85(4): 499-503
12. Price JS, Tencer AF, Arm DM, Bohach GA. Controlled release of antibiotics from coated orthopedic implants. J Biomed Mater Res 1996; 30: 281-286
13. Gollwitzer H, Ibrahim K, Meyer H, Mittelmeier W, Busch R, Stemberger A. Antibacterial poly(D,L-lactic acid) coating of medical implants using a biodegradable drug delivery technology. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 585-591
14. Harris LG, Mead L, Müller-Oberländer E, Richards RG. Bacteria and cell cytocompatibility studies on coated medical grade titanium surfaces. J Biomed Mater Res 2006; 78A: 50-58

참고 문헌

15. Edupuganti OP, Antoci V Jr, King SB, Jose B, Adams CS, Parvizi J, Shapiro IM, Zeiger AR, Hickok NJ, Wickstrom E. Covalent bonding of vancomycin to Ti6Al4V alloy pins provides long-term inhibition of *Staphylococcus aureus* colonization. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17: 2692-2696
16. Antoci V Jr, Adams CS, Parvizi J, Davidson HM, Composto RJ, Freeman TA, Wickstrom E, Ducheyne P, Jungkind D, Shapiro IM, Hickok NJ. The inhibition of *Staphylococcus epidermidis* biofilms formation by vancomycin-modified titanium alloy and implications for the treatment of periprosthetic infection. *Biomaterials* 2008; 29: 4684-4690
17. Wolf J, Sternberg K, Behrend D, Schmitz KP, von Schwanewede H. Drug release of coated dental implant neck region to improve tissue integration. *Biomed Tech* 2009; 54(4): 219-217
18. Melaiye AYW. Silver and its application as an antimicrobial agent. *Expert Opin Ther Pat* 2005; 15: 125-130
19. Percival SL, Bowler PG, Russell D. Bacterial resistance to silver in wound care. *J Hos Infect* 2005; 60: 1-7
20. Bosetti M, Massé A, Tobin E, Cannas M. Silver coated materials for external fixation devices: In vitro biocompatibility and genotoxicity. *Biomaterials* 2002; 23: 887-892
21. Harges J, Ahrens H, Gebert C, Streitbuenger A, Buerger H, Erren M, Gonsel A, Wedemeyer C, Saxler G, Winkelmann W, Gosheger G. Lack of toxicological side-effects in silver-coated megaprotheses in humans. *Biomaterials* 2007; 28: 2869-2875
22. Zhang W, Luo Y, Wang H, Jiang J, Pu S, Chu PK. Ag and Ag/N plasma modification of polyethylene for the enhancement of antibacterial properties and cell growth/proliferation. *Acta Biomater* 2008; 4: 2028-2036
23. Ewald A, Glückermann SK, Thull R, Gbureck U. Antimicrobial titanium/silver PVD coatings on titanium. *Biomed Eng Online* 2006; 5: 22
24. Chen W, Liu Y, Courtney HS, Bettenga M, Agrawal CM, Bumgardner JD, Ong J L. In vitro anti-bacterial and biological properties of magnetron co-sputtered silver-containing hydroxyapatite coating. *Biomaterials* 2006; 27: 5512-5517
25. Kakoli D, Susmita B, Amit B, Balu K, Bruce L, Gibbins. Surface coating for improvement of bone cell materials and antimicrobial activities of Ti implant. *J Biomed Mater Res* 2008; 87B: 455-460
26. Nablo BJ, Schoenfisch MH. In vitro cytotoxicity of nitric oxide-releasing sol-gel derived materials. *Biomaterials* 2005; 26: 4405-4415
27. MacMicking J, Xie QW, Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 323-350
28. Nablo BJ, Rothrock AR, Schoenfisch MH. Nitric oxide-releasing sol-gel as antibacterial coatings for orthopedic implants. *Biomaterials* 2005; 26: 917-924
29. Hetrick EM, Schoenfisch MH. Antibacterial nitric oxide releasing xerogels: Cell viability and parallel plate flow cell adhesion studies. *Biomaterials* 2007; 28: 1948-1956
30. Gallardo-Moreno AM, Pacha-Olivenza MA, Saldaña L, Pérez-Giraldo C, Bruque JM, Vilaboa N, González-Martín ML. In vitro biocompatibility and bacterial adhesion of UV irradiation. *Acta Biomater* 2009; 5: 181-192
31. Legeay G, Poncin-Epaillard F, Arciola CR. New surfaces with hydrophilic /hydrophobic characteristics in relation to (no)bioadhesion. *Int J Artif Organs* 2006; 29: 453-461
32. Choi JY, Kim KH, Choy KC, Oh KT, Kim KN. Photocatalytic antibacterial effect of TiO₂ films formed on Ti and TiAg exposed to *Lactobacillus acidophilus*. *J Biomed Mater Res* 2007; 80B: 353-359
33. Aita H, Hori N, Takeuchi M, Suzuki T, Yamada M, Anpo M, Ogawa T. The effect of ultraviolet functionalization of titanium on integration with bone. *Biomaterials* 2009; 30: 1015-1025
34. Del Curto B, Brunella MF, Giordano C, Pedferri MP, Valtulina V, Visai L, Cigada A. Decreased bacteria adhesion to surface-treated titanium. *Int J Artif Organ* 2005; 28: 718-730
35. Zhang F, Zhang Z, Zhu X, Kang ET, Neoh KG. Silk-functionalized titanium surface for enhancing osteoblast functions and reducing bacterial adhesion. *Biomaterials* 2008; 29: 4751-4759
36. Harris LG, Tosatti S, Wieland M, Textor M, Richards RG. *Staphylococcus aureus* adhesion to titanium oxide surfaces coated with non-functionalized and peptide-functionalized poly(L-lysine)-grafted-poly(ethylene glycol) copolymer. *Biomaterials* 2004; 25: 4135-4148