

장기간 약물 제어전달을 위한

섬유화 억제 기능이 내포된 채널 기반 이식형 마이크로칩

지한비¹, 홍재영¹, 최영빈^{1,2,3*}

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공¹

서울대학교 의과대학 의학연구원 의용생체공학연구소²

서울대학교 의과대학 의공학과³

*ybchoy@snu.ac.kr

Microchannel-Embedded Implantable Device with Fibrosis Suppression for Prolonged Controlled Drug Delivery

Han Bi Ji¹, Jae Young Hong¹, Young Bin Choy^{1,2,3*}

Interdisciplinary Program in Bioengineering, Seoul National University, Korea¹

Institute of Medical & Biological Engineering, Seoul National University, Korea²

Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Korea³

*ybchoy@snu.ac.kr

Abstract

For the prolonged, controlled delivery of systemic drugs, we propose an implantable drug-delivery microchip (MC) embedded with pairs of a microchannel and drug-reservoir serving as a drug diffusion barrier and depot, respectively. We pursued a DDC for dual drugs: a main-purpose drug, diclofenac (DF), for systemic exposure, and an antifibrotic drug, tranilast (TR), for local delivery. Thus, the problematic fibrotic tissue formation around the implanted device could be diminished, thereby less hindrance in systemic exposure of DF released from the MC. First, we separately prepared MCs for DF or TR delivery, and sought to find a proper microchannel length for a rapid onset and sustained pattern of drug release, as well as the required drug dose. Then, two distinct MCs for DF and TR delivery, respectively, were assembled to produce I_MC for the concurrent delivery of DF and TR. When the I_MC was implanted in living rats, the DF concentration in blood plasma did not drop significantly in the later periods after implantation relative to that in the early periods before fibrotic tissue formation. Biopsied tissues around the I_MC exhibited a significant decrease in the fibrotic capsule thickness and collagen density relative to the I_MC without TR, owing to the effect of the local, sustained release of the TR.

1. 연구 배경

마이크로 채널이 내장된 이식형 마이크로칩은 약물을 선형적으로 전달할 수 있어 좁은 치료 유효량을 가진 비스테로이드성 항염증제 (NSAIDs)와 같은 약물을 전달하기에 적합하다. 하지만, 체내로 이식된 이후, 과도한 섬유화 반응으로 인해 마이크로칩 주변에 두꺼운 섬유성 캡슐이 형성되며, 이는 약물이 혈중으로 확산되는 것을 저해하여 마이크로칩의 약물 전달 재현성을 감소시키는 요인이 된다.

이를 해결하기 위해, 본 연구에서는 섬유화 억제 기능이 있는 tranilast를 장기간동안 전달하여 섬유화 캡슐 형성을 억제할 수 있는 마이크로칩을 개발하였다. 본 마이크로칩은 동일한 구조를 가진 두 개의 마이크로칩을 결합한 형태이며, 각각의 마이크로칩에는 대표적인 NSAIDs인 diclofenac sodium과 tranilast가 탑재되었다. 마이크로칩은 약물을 탑재할 수 있는 약물 저장고와 마이크로 채널이 연결된 형태로 구성되었으며, 마이크로채널에는 생체적합한 고분자인 polyethylene glycol (PEG)을 채워 약물의 확산 barrier 역할을 수행하도록 하였다. 약물은 마이크로 채널을 통해

서방출되며, 실험을 통해 채널의 길이와 채널 및 약물 저장고 쌍의 개수를 최적화한 조건으로 구성된 마이크로칩을 동물에 이식하였다. 이후, 약물의 약동학 연구를 통해 마이크로칩의 tranilast 방출이 diclofenac 전달의 재현성에 미치는 영향을 분석하였다.

2. 연구 방법

마이크로칩을 제작하기 위해 생체적합한 polymethyl methacrylate (PMMA)판에 이산화탄소 레이저를 이용하여 약물 저장고와 마이크로 채널을 가공하였다. 채널의 단면적은 $0.366 \pm 0.032 \text{ mm}^2$ 로 일정하게 유지하고, 다양한 길이의 채널이 내장된 마이크로칩을 제작하여, 각 채널 길이별로 32일간 마이크로칩의 약물 방출을 관찰하였다.

먼저, diclofenac을 전달하기 위한 마이크로칩 (diclofenac microchip, DMC)을 2, 3, 4 mm 길이의 채널이 각각 한 개씩 내장된 형태 (각각 DMC_2, DMC_3, DMC_4)로 제작하여, 약물 방출 실험을 실시하였다. 이 실험에서 재현성 있는 약물 방출을 보인 길이의 채널 중, 가장 많은 약물을 방출한 3 mm 길이의 채널과

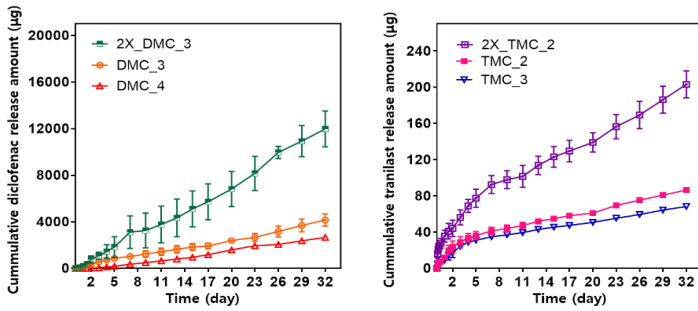


그림 1. 마이크로칩별 *In vitro* 약물 방출 양상 (좌) DMC의 diclofenac 방출 양상, (우) TMC의 tranilast 방출

구분	약물 방출속도 [$\mu\text{g}/\text{day}$]
DMC_3	145.64
DMC_4	90.59
2X_DMC_3	370.57
TMC_2	2.40
TMC_3	1.90
2X_TMC_2	5.44

표 1. 마이크로칩별 약물 방출속도

약물 저장고가 두 쌍 내장된 마이크로칩 (2X_DMC_3)을 제작하여 체내에서 측정 가능한 약물 농도가 유지되도록 구현하였다.

또한, tranilast를 방출하는 마이크로칩 (tranilast microchip, TMC)에는 한 쌍의 2, 또는 3 mm 길이의 채널과 약물 저장소를 구성하여 (각각 TMC_2, TMC_3) 약물 방출 실험을 수행하였다. 이 실험에서 더 많은 약물을 방출했던 2 mm 길이의 채널과 약물 저장소가 두 쌍 내장된 마이크로칩 (2X_TMC_2)을 통해 약물 방출량 늘어 효과적으로 섬유화를 억제할 수 있도록 하였다.

마이크로칩에서 방출된 tranilast가 diclofenac 전달의 재현성에 미치는 영향을 평가하기 위해, 2X_DMC_3와 2X_TMC_2를 결합한 최종 형태의 마이크로칩 (integrated microchip loaded with tranilast, I_MC w/ TR)을 제작하여, Sprague-Dawley rat (SD rat)에 30일간 이식하였다. Tranilast를 탑재하지 않은 마이크로칩 (integrated microchip loaded without tranilast, I_MC w/o TR)은 비교군으로 사용되었다.

3. 연구 결과

생체 환경을 모사한 환경에서 DMC를 이용하여 약물 방출 실험을 수행한 결과, 채널의 길이가 가장 짧았던 DMC_2에서는 재현성 있는 약물 방출이 이루어지지 않았다. 하지만, DMC_3와 DMC_4에서는 diclofenac이 선형적으로 방출되었으며, 채널의 길이에 따라 방출속도도 조절되었다 (그림 1, 표 1). 두 쌍의 채널과 약물 저장고로 구성된 2X_DMC_3에서는 DMC_3와 비교하여 약 2배의 약물이 방출되었다 (표 1).

TMC를 이용한 약물 방출 실험에서, 실험한 모든 길이의 채널의 TMC에서 tranilast가 서방출 되는 것을 확인하였으며 (그림 1), 약물의 방출속도는 채널의 길이와 채널 및 약물 저장고 쌍의 개수에 의해 조절되었다 (표 1).

Diclofenac의 약동학 분석을 위해 2X_DMC_3와 2X_TMC_2를 결합한 I_MC w/ TR을 제작하여 (그림 2) SD rat에 이식하였다. I_MC w/o TR을 이식한 실험군과 혈중 diclofenac 농도를 비교한 결과, 방출이 개시된 이후 12일까지 혈중 diclofenac 농도는 40.28-49.84 ng/ml로 두 실험군에서 비슷하게 유지되었다 (그림 3). 그러나, 이식 15일 후부터 I_MC w/o TR 실험군에서는 혈중 diclofenac 농도가 3.48-13.47 ng/ml로 감소한 반면, I_MC w/ TR 실험군에서는 23.24-33.75 ng/ml의 혈중 diclofenac 농도를 보여 실험군 간에 차이를 보였다. 또한, 실험을 진행하는 기간 동안 I_MC w/ TR 실험군에서의 혈중 tranilast 농도는 2.33-8.98 ng/ml로 분석되어, tranilast가 섬유화 반응을 억제하는 국소적인 기능만 수행하였음을 확인하였다.

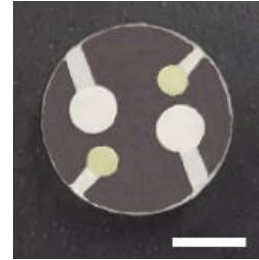


그림 2. I_MC w/ TR Scale bar = 5 mm

4. Acknowledgements

이 연구는 삼성전자 미래기술육성센터의 지원을 받아 수행하였음 (SRFC-IT2001_01).

5. 참고 문헌

- [1] Lee, Seung Ho, et al. "Implantable micro-chip for controlled delivery of diclofenac sodium." *Journal of Controlled Release*, 196, p. 52-59, 2014.
- [2] Darakhshan, Sara, and Ali Bidmeshki Pour. "Tranilast: a review of its therapeutic applications." *Pharmacological Research*, 91, p. 15-28, 2015.

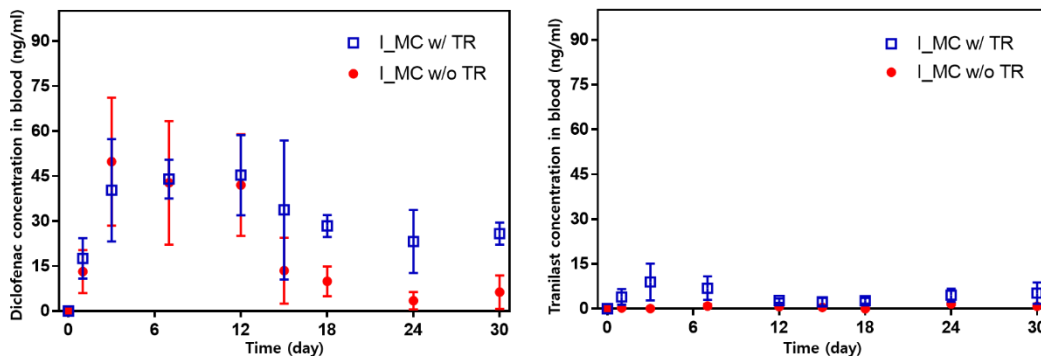


그림 3. 혈중 약물 농도 양상 (좌) 혈중 diclofenac 농도 (우) 혈중 tranilast 농도