

자기력 구동 이식형 약물 전달 펌프를 이용한 On-demand 인체 성장 호르몬 전달

이승호^{1,†}, 김초림^{2,†}, 한재훈², 지한비², 조용찬², 김세나², 김병휘³, 이철⁴, 박천권⁵, 홍현지³, 최영빈^{1,2,3*}

서울대학교 의학연구원 의용생체공학연구소¹

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공²

서울대학교 의과대학 의공학과³

서울대학교 의과대학 병리학교실⁴

성균관대학교 글로벌바이오메디컬공학과⁵

Magnetically Actuating Implantable Pump for On-demand Delivery of Human Growth Hormone

Seung Ho Lee^{1,†}, Cho Rim Kim^{2,†}, Jae Hoon Han², Han Bi Ji², Yong Chan Cho², Se-Na Kim²,

Byung Hwi Kim³, Cheol Lee⁴, Chun Gwon Park⁵, HyeonJi Hong³, Young Bin Choy^{1,2,3*}

Institute of Medical & Biological Engineering, Medical Research Center, Seoul National University, Seoul, 03080, Republic of Korea¹

Interdisciplinary Program in Bioengineering, College of Engineering, Seoul National University, Seoul, 08826, Republic of Korea²

Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Seoul, 03080, Republic of Korea³

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, 03080, Republic of Korea⁴

Department of Biomedical Engineering, SKKU Institute for Convergence, Sungkyunkwan University, Suwon, 16419, Republic of Korea⁵

*ybchoy@snu.ac.kr

Abstract

Pulsatile administration of human growth hormone (hGH) is often prescribed for treatment of growth hormone deficiency to closely mimic the circadian rhythm of hormone secretion. However, frequent needed injections induce pain and poor patient compliance, thereby leading to low medication adherence. Therefore, in this work, we propose a magnetically actuating implantable pump (MAP) that can deliver accurate dose of $20.6 \pm 0.9 \mu\text{g}$ hGH in a pulsatile manner without needles. The infused amount of hGH linearly increased with an increase in the number of actuations. When tested in animals with growth hormone deficiency for 21 days, the MAP could achieve pharmacokinetic and pharmacodynamics profiles of hGH comparable to conventional subcutaneous injections. Therefore, the MAP herein can be promising for non-invasive and on-demand delivery of hGH without painful needed injections.

1. 연구 배경

성장호르몬(growth hormone, GH)은 뇌하수체 전엽에서 저장되고 박동성(pulsatile)으로 분비되며, 시상하부의 성장호르몬 방출호르몬 (growth hormone releasing hormone, GHRH)에 의해 조절된다 [1]. 분비된 GH는 간에서의 인슐린 유사 성장 인자(insulin-like growth factor, IGF-1)의 형성에 영향을 끼쳐 성장을 촉진시킨다. 일반적으로 GH는 낮 시간 동안 낮은 농도를 유지하다가 주로 밤에 가파르게 증가하는 양상을 보인다 [2].

이러한 GH 분비의 결핍은 곧 성인 성장호르몬 결핍증 (adult growth hormone deficiency), 왜소증 (dwarfism), 터너 증후군 (Turner's syndrome) 과 같은 질병들의 원인이 되며, 이에 대한 치료로 인체 성장 호르몬(human growth hormone, hGH)을 bolus하게 하루에 한번, 혹은 일주일에 세번 수면 전에 피하주사한다. 이 과정에서 필연적으로 오랜 기간 동안 잦은 주사가 수반되는데 이러한 침습적인 투여 방식은 환자들에게 고통을 야기하고 낮은 순응도 (patient adherence)를 유발하는 직접적인 원인이 된다 [3].

이에 본 연구진은 자기력을 통해 비침습적으로 hGH 전달이 가능한 이식형 약물 전달 펌프를 개발하였다. 본 펌프는 크게 plunger와 barrel로 구성되는 구동부와 hGH 용액이 들어있는 약물 저장부로 이루어져있다. 비구동시에는 plunger와 barrel이 서로 다른 극성의 자기력에 의하여 붙어있는 상태라 약물의 방출이 일어나지 않지만, 다른 극성의 더 큰 외부 자기력을 가하여 plunger가 위쪽으로 들리게 되면 barrel 안으로 약물이 주입되고, 외부 자기력이 사라져 plunger가 다시 아래로 내려오게 되면 이로 인하여 약물이 밸브를 거쳐 펌프 밖으로 방출된다. 위와 같은 원리로 본 펌프는 자기력을 통해 on-demand 하게 구동되어 일정한 양의 hGH를 bolus하게 전달할 수 있고, 필요시 refill port를 통해 hGH의 보충이 가능하여 이식 후 반영구적으로 사용이 가능하다. 본 연구진은 개발한 펌프의 성능을 *in vitro* 및 *in vivo* 환경에서 다음과 같이 평가하였다.

2. 연구 방법

본 펌프의 성능을 *in vitro* 환경에서 평가하기 위해 펌프에 hGH 용액을 채운 후, pH 7.4 PBS 용액 안에 담가 약물 방출 프로파일을 검증하였다. 이후 본 펌프를 *in vivo* 환경에서 평가하기 위해 성장 호르몬 결핍증이 의해 유발된 쥐 모델에 이식 후 21일 동안 hGH를 펌프로 전달하여 혈장 hGH 농도, 인슐린유사성장인자 (insulin like growth factor 1, IGF-1) 농도, 몸무게 변화를 측정해 기존의 주사 전달 방식을 사용한 모델과 비교하여 펌프의 효용성을 검증하였다.

3. 연구 결과

본 펌프는 매 구동 시마다 일정한 양($20.6 \pm 0.9 \mu\text{g}$ /actuation)의 약물을 방출하였으며, 비구동시에는 펌프 내에서 어떠한 hGH의 leakage도 확인되지 않았다. 성장 호르몬 결핍증이 유발된 동물 모델에 대해 시행한 *in vivo* 실험 결과, 본 펌프를 이식한 모델에서 기존의 주사 투여 방식을 적용한 모델과 유사한 혈장 hGH profile 및 IGF-1 profile를 얻을 수

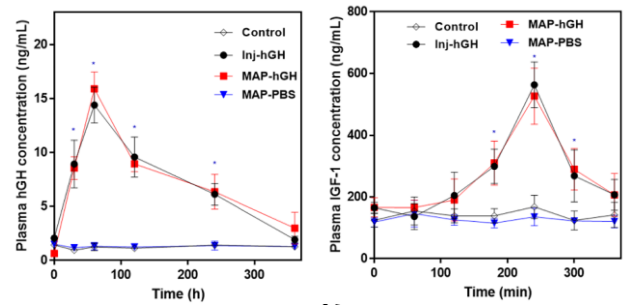


그림 1. 펌프 이식 그룹과 기존 주사 투여 방식 그룹으로 부터 얻은 *in vivo* 혈장 hGH 및 IGF-1 농도

있었다 (그림 1). 또한 몸무게 변화 측면에서도 본 펌프가 이식된 동물 모델과 기존의 주사 투여 방식을 적용한 모델에서 유사한 증가 양상을 보였다. 펌프가 이식된 부위에서 진행한 조직병리학적 분석 결과에서도 전반적인 염증 반응 및 이물 반응 (foreign body reaction) 정도가 경미하였고 펌프 주변의 섬유 피막 (fibrotic capsule) 생성 역시 약물 방출 성능에 영향을 주지 않음을 확인하였다. 따라서 본 펌프는 비침습적인 방식으로 bolus한 hGH 전달이 가능하며 기존의 침습적인 주사 투여 방식을 대체 가능한 대안이 될 수 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 삼성전자 미래기술육성센터의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제번호 SRFC-IT2001-01)

5. 참고 문헌

- [1] Mayo, Kelly E., et al. "Growth hormone-releasing hormone: synthesis and signaling." *Proceedings of the 1993 Laurentian Hormone Conference*. Academic Press, 1995.
- [2] Baumann, G., and H. Maheshwari. "The Dwarfs of Sindh: severe growth hormone (GH) deficiency caused by a mutation in the GH-releasing hormone receptor gene." *Acta Paediatrica* 86.S423 (1997): 33-38.
- [3] Cutfield, Wayne S., et al. "Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth." *PloS one* 6.1 (2011): e16223.