creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

공학석사학위논문

혈관 내 색전 물질로서 방사선 비투과성이 부여된 수화젤 코일의 제조 및 특성평가

Fabrication and characterization of radiopaque hydrogel coils as embolic materials

2014년 8월

서울대학교 대학원
화학생물공학부
송 현 주

혈관 내 색전 물질로서 방사선 비투과성이 부여된 수화젤 코일의 제조 및 특성평가

Fabrication and characterization of radiopaque hydrogel coils as embolic materials

지도교수 조 재 영

이 논문을 공학석사학위논문으로 제출함

2014년 6월

서울대학교 대학원

화학생물공학부

송 현 주

송현주의 공학석사학위 논문을 인준함

2014년 6월

위 원 장 (인)

부위원장 (인)

위 원 (인)

요 약

기존 색전 물질의 단점을 개선하기 위해 새로운 형태의 수화젤 색전 코일을 제작하였다. 현재 가장 빈번하게 사용되는 색전물질인 금속 코일은 큰 규모로 인해 미세 혈관에는 시술이 불가능하며 전체 뇌 혈관 중 미세혈관이 차지하는 비중이 크다는 사실을 고려할 때 이는 큰 단점이라고 볼 수 있다. 또한 이 문제를 해결하기 위한 대체품들의 효용성도 아직 미흡한 실정이다. 생체 적합성이 뛰어나며 흡수성이 뛰어난 acrylic acid를 poly(ethyleneglycol dimethacrylate)를 이용해 화학적으로 가교하였다. 색전물질의 필수 요건 중 하나인 방사선 비투과성은 X-선 혹은 컴퓨터 단층촬영(CT)로 관찰 가능한 성질을 지칭하며 tantalum 금속 입자와 합성한 iodine 화합물을 사용하여 이를 부여한 수화젤 코일을 제작하였다.

본 연구에서 소개하는 수화젤 색전 코일은 건조 상태에서는 일직선 형태이나 수분을 함유하면 소용돌이 형태로 휘면서 서로 엉키는 현상을 보인다. 이는 수화젤의 가교도에 따라 함수율이 달라지는 원리를 응용한 것으로 가교 정도가 다른 수화젤 이중층을 제작해 수분 흡수 시 부피 팽창 정도의 차이로 인해 이중층이 뒤틀리며 휘는 것이다.

Tantalum 금속입자와 iodine 화합물을 넣은 수화젤 코일 모두 기존 수화젤 색전물질에 비해 향상된 기계적 물성을 보였으며 가교도 조절을 통해 휘는 정도를 변화시키는 것이 가능하였다. 방사선 비투과도가 뼈의 2배 이상으로 CT를 통해 관찰이 용이하였으며 모형실험에서 60 % 이상의 폐색 치밀도를 보여 색전물질로서 효용성이 높은 것을 알 수 있었다.

주요어: poly(acrylic acid), tantalum, iodine, hydrogel, cerebral aneurysm, embolization

학번: 2012-23268

LIST OF TABLES

Table 1-1. Conventional embolic materials and their problems
Table 2-1. Naming of fabricated hydrogel coil bilayer
Table 3-1. Quantitative X-ray value of coils and bundles

LIST OF FIGURES

Figure 1-1. Schematic diagram of photolithography technique

Figure 1-2. Schematic diagram of hydrogel coil's bending behavior

Figure 2-1. Synthesizing process: TIBOM

Figure 2-2. Synthetic scheme of HEMA, TIBA, and synthesized TIBOM

Figure 2-3. Synthetic scheme of a) Ta-PAA hydrogel, b) TIBOM-PAA hydrogel

Figure 2-4. Fabrication process: hydrogel coil bilayer

Figure 2-5. Synthesized a) Ta-PAA coil, b) Ta-PAA bundle, c) bending behavior of Ta-PAA coil in wet state

Figure 2-6. Synthesized a) TIBOM-PAA coil, b) TIBOM-PAA bundle, c) bending behavior of TIBOM-PAA coil in wet state

Figure 2-7. Image of glass aneurysm model

Figure 2-8. Experimental set-up to mock delivery into a glass aneurysm

Figure 3-1. TGA curves of PAA hydrogel, Ta-PAA hydrogel, and TIBOM-PAA hydrogel

Figure 3-2. DMA graph of Ta-PAA 30:1, 50:1, 70:1 and TIBOM-PAA 30:1, 50:1, 70:1 coil in dry state

Figure 3-3. SEM photographs of surface area of a) PAA, b) Ta-PAA and c) TIBOM-PAA hydrogel

Figure 3-4. SEM photographs of cross-sectional area of a)

PAA, b) Ta-PAA and c) TIBOM-PAA hydrogel
Figure 3-5. NMR peaks of synthesized TIBOM
Figure 3-6. IR spectroscopy of PAA hydrogel and copolymerized TIBOM-PAA hydrogel between a) 800 – 3500 cm^{-1} and b) 1400 – 1800 cm^{-1}
Figure 3-7. Swelling ratio of Ta-PAA, TIBOM-PAA and PAA hydrogels upon time
Figure 3-8. Bending behavior of Ta-PAA hydrogel bilayer coil
Bending behavior of bi-layer in water upon time
Figure 3-9. Bending behavior of TIBOM-PAA hydrogel bilayer coil
Figure 3-10. X-ray images of a) Ta-PAA bundle, b) TIBOM-PAA bundle c) TIBOM-PAA coil, and d) Ta-PAA
Figure 3-11. Photographs of in-vitro experiment with glass aneurysm model

ABBREVIATIONS AND NOMENCLATURES

CT	computed tomography
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DMA	dynamic mechanical thermal analyzer
DMAP	4-dimethylaminopyridine
FT-IR	Fourier transform infrared spectrum
GDC®	Guglielmi detachable coil
HEMA	2-hydroxyethyl methacrylate
HU	Hounsfield unit
NMR	nuclear Resonance Spectrometer
PAA	poly(acrylic acid)
PEGDM	poly(ethyleneglycol dimethacrylate)
PVP	poly(vinyl pyrrolidone)
SEM	scanning electron microscope
Ta	tantalum
TIBA	2,3,5-triiodobenzoic acid
TIBOM	triiodobenzoyloxyethyl methacrylate
TGA	thermogravimetric analysis
XRF	X-ray Fluorescence Spectrometer

차 례

요 약 ---------- i

LIST OF TABLE ---------- ii

LIST OF FIGURES ---------- iii

ABBREVIATIONS AND NOMENCLATURES ---------- v

차 례 ---------- vi

Ⅰ. 서론 ---------- 1

1. 연구배경 ---------- 1

1.1. 수화젤 ---------- 1

1.2. 코일 색전술 ---------- 2

1.3. 색전물질 ---------- 3

1.4. 방사선 비투과성 ---------- 7

1.5. 포토 리소그래피 ---------- 7

2. 연구목적 ---------- 10

Ⅱ. 실험 ---------- 13

1. 재료 ---------- 13

2. 섬유 코일 및 다발의 제조 ---------- 13

2.1. 비닐 작용기를 가지는 아이오딘 화합물의 합성 ------ 13

2.2. 방사선 비투과성을 가지는 수화젤 코일 이중층의 제조 - 14

2.3. 피막 담지법을 이용한 섬유 다발의 제조---------- 16

3. 분석 ---------- 24
3.1. 핵 자기 공명 분광기 ---------- 24
3.2. 적외선 분광 분석 ---------- 24
3.3. 열 중량 분석기 ---------- 23
3.4. X 선 형광 분석기---------- 25
3.5. 함수율 측정 ---------- 25
3.6. 동역학적 열분석기---------- 26
3.7. 굽힘 변형 상태에서의 직경 측정---------- 26
3.8. 전계 방사형 주사 현미경 ---------- 27
3.9. 방사선 비투과성 측정---------- 27
3.10. 모형 실험---------- 28
Ⅲ. 결과 및 고찰 ---------- 31
1. Ta-PAA 및 TIBOM-PAA 수화젤의 특성---------- 31
1.1. 수화젤의 열적 특성 ---------- 31
1.2. 수화젤의 기계적 특성---------- 32
1.3. 수화젤의 구조 및 표면 분석 ---------- 33
1.4. 수화젤의 성분 분석 ---------- 34
2. Ta-PAA 및 TIBOM-PAA 수화젤의 색전물질로서의 특성- 41
2.1. 수화젤의 함수율---------- 41
2.2. 수화젤 이중층 코일의 굽힘 변형과 크기 분석------ 41
2.3. 수화젤 이중층 코일과 다발의 방사선 비투과성 ----- 42
2.4. 체외 모형 실험 ---------- 43

Ⅳ. 결론 ---------- 51

참고문헌 ---------- 51

ABSTRACT ---------- 53

Ⅰ. 서론

1. 연구 배경

1.1. 수화젤

수화젤(hydrogel)은 그 자체로서는 비수용성이나 친수성을 가지는 3차원 고분자 망상구조(network)로 이루어진 물질로 수용액상에서 수분을 3차원 구조 내부에 함유하여 팽윤하는 특징을 가지고 있다. 이 때 수화젤의 친수성은 아미노기(amino group), 카복실기(carboyl group), 히드록시기(hydroxyl group) 등 고분자 사슬에 존재하는 친수성 작용기의 영향 때문이며 불수용성은 망상구조를 이루는 사슬간 가교 때문이다 [Banthia and Majumdar, 2009]. 수용액상에서 팽윤된 상태의 수화젤은 고체와 액체의 중간 형태로서 열역학적으로 안정할 뿐만 아니라 생체 조직(tissue)과 흡사한 성질을 보이며 뛰어난 생체친화력을 가져 생체조직공학 분야에 다양하게 응용된다.

수화젤은 단일중합체 또는 공중합체로 이루어지며 외부 이력에 의한 유동성이 거의 없는 구조적으로 안정한 삼차원 망상구조를 형성하는데, 이러한 구조는 공유결합, 수소결합 혹은 물리적 결합 등 여러 가지 요인에 의해 형성된다 [Hoffman, 2002]. 수화젤은 가교 방식에 따라 두 가지 종류로 나눌 수 있는데 3차원 망상구조가 공유결합에 의해 형성되었을 경우에는 영구적 수화젤(permanent hydrogel) 혹은 화학적 수화젤(chemical hydrogel), 수소결합이나 이온결합, 결정화에 의한 경우에는 물리적 수화젤(physical hydrogel)이라 명명한다. 영구적 수화젤은 이중결합 혹은 작용기를 포함하고 있는 단량체(monomer)에 가교제를 첨가한 후 라디칼 중합, 축합 중합 등의 방법으로 형성이 가능하며 특히 라디칼 중합의 경우 팽윤도(swelling ratio)는 가교제의

양을 통해 조절하는 것이 가능하다 [Kopecek and Yang, 2007]. 또한 생체재료용 수화젤의 경우 충분한 정제과정을 통해 제조 과정에서 사용되는 용매, 개시제, 촉매, 가교제 등 유해물질을 제거하는 것이 중요하다. 물리적 수화젤의 경우 별도의 가교제 없이 가교가 가능하여 독성이나 반응성이 높은 물질의 사용을 피할 수 있다는 장점이 있으나 쉽게 분해되므로 세포나 쉽게 파괴될 수 있는 물질의 캡슐화 등에 이용되고 있다 [Khang et al, 2006].

수화젤의 흡습성은 3차원 망상구조의 그물망(mesh) 크기와 관련이 있다. 그물망의 크기는 기계적 물성 등 수화젤의 물리적 특성을 결정하는 주요 요인이며 흡습성에도 영향을 준다. 일반적으로 그물망의 크기가 클수록 수분 함유량이 증가하고, 작을수록 수분 함유량이 감소하는 경향을 보인다. 수화젤의 가교도(crosslinking density), 수화젤을 형성하는 물질의 단위 구조 등의 조건이 그물망의 크기에 영향을 미치며 이를 조절하여 원하는 수준의 팽윤도 및 물리적 성질을 가지는 수화젤을 제작하는 것이 가능하다.

수화젤은 그 특이성과 광범위한 활용 가능성 때문에 1955년 Wichterle과 Lim에 의해 처음 개발된 이후로 여러가지 연구가 진행되어 왔다. 지난 20년간 합성 수화젤이 천연 수화젤을 대체하는 과정에서 수분 팽윤도, 젤의 수명, 기계적 물성이 향상되었고 가교도 조절이나 분자 구조 변형을 통해 생분해성, 화학 혹은 생물학적 자극 반응성을 가지는 수화젤을 제작하는 것이 가능해졌다. 현재 수화젤은 친수성에 의한 수분 흡수성을 활용한 위생용품 이외에도 농업, 약물전달 체계, 석탄의 탈수, 인공 눈, 음식 첨가물, 바이오센서 등 의료 분야에서 산업 분야까지 다양하게 활용되고 있다.

1.2. 코일 색전술

코일 색전술은 뇌동맥류(cerebral aneurysm)의 치료법 중 하나로 1995년 미국 FDA의 승인을 받은 이래 1996년부터 한국에서 본격적으로 뇌동맥

류의 치료에 사용되었다. 뇌동맥류란 특정한 질환에 의해 동맥 혈관벽의 저항이 감소함과 동시에 동맥이 확장되면서 꽈리와 같은 형태로 부풀어 새로운 공간이 형성되는 것을 지칭한다. 이것을 방치하면 동맥혈의 압력에 의해 혈관벽이 얇아져 점차 크기가 증대하다가 파열될 수 있으며 지주막하 출혈로 인해 치명적인 위험을 유발할 가능성이 있다.

뇌동맥류의 치료에는 코일 색전술(endovascular embolization)과 클립 결찰술(surgical clipping) 두 가지 방법이 존재한다. 클립 결찰술은 신경외과에서 시행하는 전통적인 방법으로 뇌동맥류를 클립을 사용해 결찰하여 더 이상의 출혈을 방지하는 치료법이다. 1937년 개발되었으며 수십 년간 뇌동맥류의 유일한 치료법이었으나 두개골을 여는 개두 시술이 필요하며 지주막하 출혈 및 신경학적 인지적 후유증을 유발하는 경우가 많다. 혈관 색전술은 혈관 내에 가는 도관(catheter)을 삽입한 후 그 관을 통해 시술 목표인 동맥류에 접근하여 색전물질을 채워 넣는 시술 방법으로 삽입된 색전물질로 인해 혈류가 차단되면 동맥류 내 혈전이 형성되고 파열을 예방할 수 있다. 코일 색전술은 개두 시술이 불필요하므로 수술 시간이 짧고 회복기간 또한 짧다는 장점이 있다. 2002년 Lancet에 동맥류의 신경외과적 수술 요법과 신경중재적 색전술의 치료 성적을 비교한 연구인 International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)이 발표되고 난 후 두 치료법 중 어느 치료법이 더 우수한가에 대한 논란이 있었으며 아직 현재 진행 중이나, 혈관 내 치료의 좋은 치료 성적이 계속 보고되고 있는 현실에서 뇌동맥류 치료의 패러다임 전환이 이루어지고 있다 [Byun, Neurointervention, 2009].

1.3 색전물질

색전물질은 종양의 혈류 차단, 출혈 조절, 동정맥 혹은 동맥류의 폐색, 혈류의 재배포 등 다양한 목적을 위해 사용되며 그 종류 또한 다양하다. 색전물

질로서 사용하기 위해 필요한 조건은 다음과 같다. 우선, 체내에 삽입하는 물질이기 때문에 생체적합성이 좋아야 하고, 가는 도관을 통해 주입이 가능해야 하며 원하는 위치에서 혈관 폐색이 가능한 반면 시술 중간에 응집되는 현상이 없어야 한다. 형태는 의도치 않은 동맥 색전을 방지하기 위해 구형을 선호한다. 의학적으로 사용되는 색전물질은 금속 코일, 마이크로 코일, 젤라틴 스폰지, 녹말 마이크로 입자, 엠보스피어(embosphere), PVA, 플루로닉 입자, 젤라틴 입자 등이 있다. 색전물질의 선택 기준은 두 가지로 첫 번째는 색전술을 행할 혈관의 직경이고, 두 번째로는 색전 효과의 지속 시간이다. 일반적으로 사용하는 금속 코일의 경우 비교적 직경이 큰 혈관에서만 사용 가능한 반면, 입자성 물질 혹은 액체 상태의 색전물질은 미세 혈관에서만 사용이 가능하다. 색전물질은 그 용도와 작동 원리에 따라 크게 3 가지로 분류가 가능하며 이를 Table 1-1에 분류하였다.

기계적 색전 장치로서 처음 고안된 것은 분리 풍선(detachable balloon)으로 본래 뇌신경계의 치료를 위해 제시된 장치이기 때문에 타 혈관계 시술에는 부적합하다는 특징이 있다 [Serbinenko, 1974; Higashida et al., 1989]. 그 다음으로 개발된 것이 색전 코일로 크기에 따라 마이크로 코일과 매크로 코일 두 가지로 분류 할 수 있다. 주로 사용되는 마이크로 코일은 Guido Guglielmi 박사에 의해 1991년 소개된 Guglielmi Detachable Coil (GDC)이 그 시초로 백금 소재로 이루어져 있으며 개두술 없이 뇌동맥류를 폐색할 때 가장 일반적으로 사용된다. GDC를 개선하기 위해 고분자와 금속 코일을 결합한 수화젤-피복 코일(hydrogel-coated coil), 매트릭스 코일(matrix coil) 등이 개발되었다. 수화젤-피복 코일은 백금 코일의 표면을 친수성 고분자로 피복해 혈액을 흡수할 수 있도록 하였으며 뇌동맥류의 폐색 치밀도를 높여 폐색이 좀 더 오래 지속되도록 하였다. 매트릭스 코일은 흡습성이 있는 공중합체인 Polyglycolic-Polyactic acid (PGLA)로 백금 코일 표면을 피복한 것으로 공중합체가 코일 전체를 뒤덮어 전체 부피의 약 70 % 이상을 차지한다. 매트릭

스 코일 또한 GDC와 비교하여 향상된 폐색 치밀도를 보이나 성능 및 장기간 결과에 대해서는 아직 논란이 분분한 상황이다 [Chiriac & Poeata, 2010].

Table 1-1. Conventional embolic materials and their problems

Agents	Materials	Problems
Liquid agents	Absolute ethanol	Occurs tissue damage
	Cyanoacrylate	Considerable skill required
	N-butyl-2-cyanoacrylate	Highly dangerous due to fast polymerization
Particulate agents	Polyvinyl alcohol	Reopening of occluded aneurysm Lack of radiopacity
	Tris-acryl gelatin	Cause intraluminal thrombosis
Mechanical devices	Detachable balloon	Only for cerebrovascular treatment
	Metal coil	Relatively low packing density and thrombus formation

1.4 방사선 비투과성

코일 색전술은 신경외과적인 개두 시술이 아닌 신경중재적 수술 요법이므로 시술 과정에서 육안으로 관찰하는 것이 불가능하다. 따라서 X-ray로 관찰이 가능한 성질인 방사선 비투과성이 필수적이다.

방사선 비투과성이란 X선 혹은 γ선 등의 방사선을 투과하지 않는 성질을 지칭한다. 방사선은 물질을 투과하는 과정에서 점차 흡수되어 그 양이 감쇄하는 성질을 보이는데, 감쇄량은 물질의 밀도, 원자번호, 단위 질량당 전자 수 등에 비례한다. 세 가지 요인 중 물질의 감쇄량에 가장 큰 영향을 주는 것은 밀도이다. 공기, 지방, 물, 뼈의 순으로 밀도가 커지며 이에 따라 방사선의 감쇄량도 증가하여 점차 희게 보인다. 다음으로 중요한 요인은 원자번호로 그 값이 커질수록 감쇄량이 증가한다. 이는 방사선의 에너지가 내각전자의 결합에너지와 같아지면 광전효과에 의한 감쇄가 증가하여 투과율이 떨어지기 때문이다. 따라서 원자번호가 높은 barium 이나 iodine은 뼈와 비교하여 낮은 밀도를 가지지만 앞서 언급한 원리에 따라 큰 값의 감쇄량을 가져 양성 조영제로 빈번하게 사용된다.

투과된 X선의 강도(intensity)는 Hounsfield unit (HU)으로 표현한다. 0 HU 값을 가지는 공기를 기준으로 하여 방사선 흡수율이 낮은 공기의 HU 값은 −1000, 흡수율이 높은 뼈는 1000 이며 이에 따라 상대적인 방사선 흡수에 따른 선 감약계수 (relative linear attenuation coefficient)를 HU로 표현한다 [Kim, Shin, Lee, 2012].

1.5 포토리소그래피

포토리소그래피란 반도체를 제조할 때 표면에 사진 인쇄 기술을 통해 회로, 패턴 등을 만들어 넣는 기법이다. 웨이퍼(wafer) 위에 감광성을 가지는 물질

인 포토레지스트(phtoresist)를 얇게 캐스팅 한 후 패턴이 설계된 마스크를 통해 빛을 조사하면 빛이 투과된 패턴 부분만 화학반응을 일으켜 고체 상태의 패턴을 형성하는 것이 가능하다.

포토리소그래피 공정은 미세한 형태의 패턴을 제조하는데 자주 이용되며 메모리나 플래시 등 반도체 크기를 감소시켜 크기 대비 동작성 및 저장성을 향상시키는 주요 기술이다.

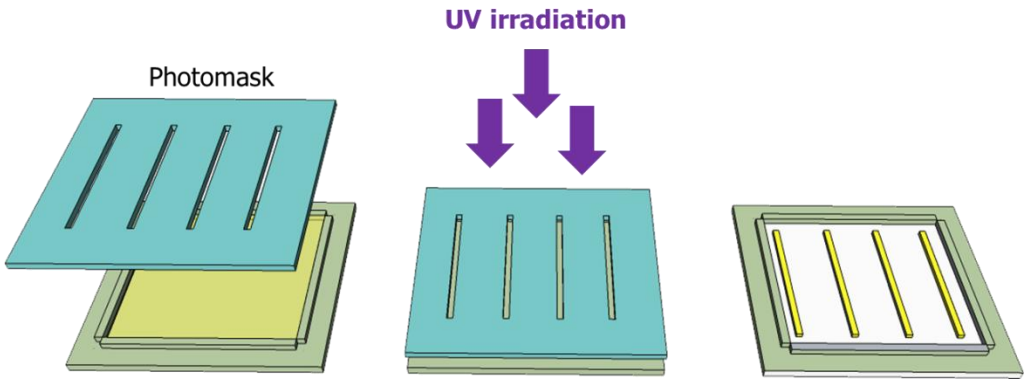


Figure 1-1. Schematic diagram of photolithography technique

2. 연구 목적

현재 혈관 색전술에 빈번하게 사용되는 색전물질인 금속 기반 색전 코일은 시술이 용이하나 그 규모로 인해 일정 크기 이상의 직경을 가지는 혈관에서는 사용이 불가능하다. 또한 금속 소재 특성상 조직화 반응이 일어나지 않기 때문에 혈전 생성률이 낮으며 폐색 치밀도가 떨어진다는 단점이 있다. 이에 대한 해결책으로 Hydrocoil과 액상 색전물질, 입자성 색전물질 등 다양한 대체품이 제시되었으나 아직 그 성능이 부족하여 실질적인 사용 빈도는 낮다. 금속 코일의 표면을 수화젤로 감싼 형태인 Hydrocoil의 경우 혈전 생성률은 향상되었으나 다른 한계점을 극복하는 데에는 실패하였으며 액상 색전물질의 경우 시술에 어려움이 있어 사용 빈도가 낮고 입자성 색전물질 또한 방사선 비투과도가 떨어져 실제 사용하기에는 아직 부족한 점이 많다.

본 연구의 목적은 기존 색전 코일의 소재인 금속에 비해 성능과 효율성 면에서 우수한 고분자를 이용하여 새로운 형태의 색전물질을 제작하는 것이다. 고분자 색전물질의 기본 원리는 수화젤 이중층으로 구성된 코일을 제작하되 두 층의 팽윤 정도를 다르게 하여 부피 팽창 차이로 인한 구동력을 활용하는 것이다. 수화젤 이중층 코일은 건조 상태에서는 직선형태를 띠나 수분이 팽윤된 상태에서는 소용돌이(vortex) 형태로 휘게 된다. 이 때 이중층 각각의 팽윤도를 조절함으로써 고분자 색전 코일이 휘는 정도를 자유롭게 조절하는 것이 가능하다.

반도체 공정의 미세화 단계에서 주로 사용되는 포토리소그래피 기술을 활용하여 기존 금속 코일에 비해 작은 크기로 고분자 코일을 제작하고자 하였다. 색전 코일의 크기가 감소하면 동일 면적의 뇌동맥류를 더욱 효율적으로 폐색하는 것이 가능하며 직경이 작은 혈관에도 시술하는 것이 가능하여 그 활용범위를 확대할 수 있다.

색전물질의 필수 요소 중 하나인 적절한 방사선 비투과성을 부여하기 위

해 두 종류의 물질을 사용하였다. Ta 입자를 충전재로서 이용하였고, 조영제의 주 원료인 iodine을 함유하며 고분자와 중합하여 망상구조 내부에 결합될 수 있는 화합물을 합성하여 사용하였다.

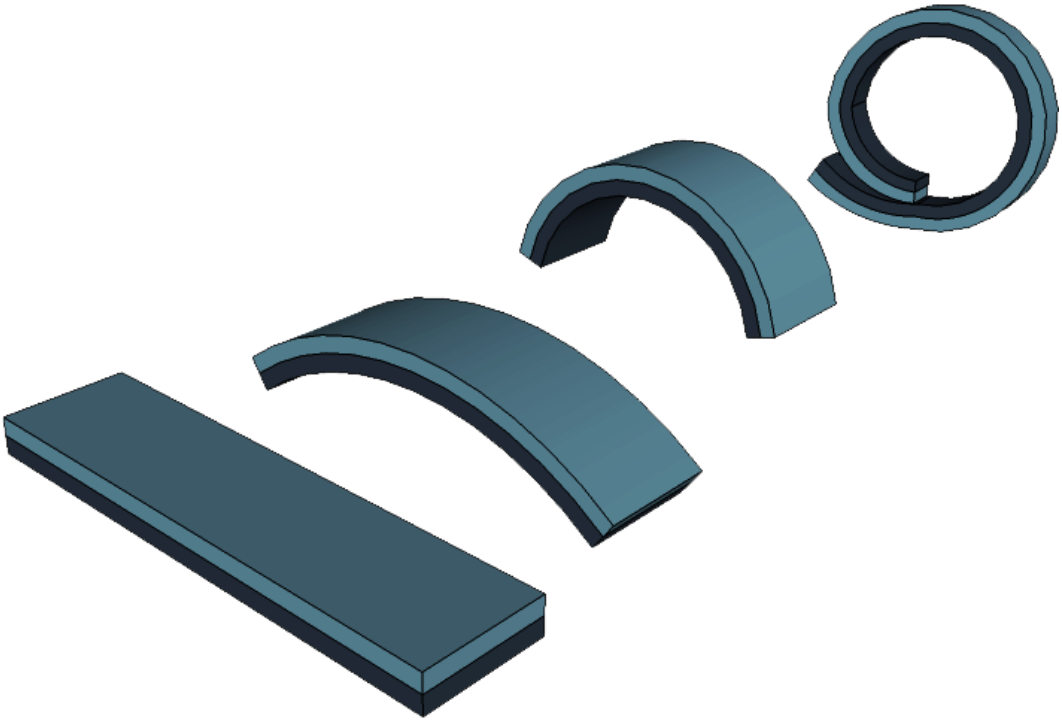


Figure 1-2. Schematic diagram of hydrogel coil's bending behavior

Ⅱ. 실험

1. 재료

본 연구에서는 수화젤을 제작하기 위해 acrylic acid (Aldrich, 99 %) 단량체를 poly(ethyleneglycol dimethacrylate) (PEGDM, Aldrich, Mn 750)로 가교하였다. 가교 방식은 UV를 통한 광중합을 채택하였으며 광개시제로는 irgacure 651 (Ciba, 2,2-dimethoxy-1,2-diphenyl ethanone)을 사용하였다. 방사선 비투과성을 부여하기 위해 tantalum 금속 입자 (Hongwu Nanometer, APS 200 nm, purity 99+%)와 합성한 Triiodobenzoyloxoethyl methacrylcate (TIBOM)을 사용하였다. TIBOM은 2,3,5-triiodobenzoic acid (TIBA, Aldrich, 98 %)와 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA, Aldrich, 97 %)의 합성을 통해 제작하였으며 촉매로는 4-dimethylaminopyridine (DMAP, TCI)을, 결합 시약으로는 N, N′-dicyclohexylcarbodiimide (DCC, Aldrich, 99 %)를 이용하였다. 섬유 다발 제조에는 poly(vinylpyrrolidone) (Aldrich, Mw 10000)을 ethanol (99.5+%)에 10 wt %로 용해시켜 사용하였다. 모든 시약은 별도의 정제 과정 없이 사용되었다.

2. 섬유 코일 및 다발의 제조

2.1. 비닐 작용기를 가지는 아이오딘 화합물의 합성

수화젤 코일 이중층에 방사선 비투과성을 부여하기 위해 iodine 화합물에 vinyl 작용기를 합성한 화합물인 triiodobenzoyloxoethyl methacrylate (TIBOM)을 제조하였다.

둥근 플라스크에 2,3,5-triiodobenzoic acid (TIBA) 3.02 g을 100 ml dichloromethane (Aldrich, 99.8 %)과 함께 넣고 상온에서 충분히 혼합될 때까지 교반한다. 촉매인 4-dimethylaminopyridine (DMAP) 0.097 g 과 결합시약인 N, N′-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) 1.378 g을 투입한 후 혼합용액을 0 °C로 유지한 상태에서 hydroxyethyl methacrylate (HEMA) 0.8 g을 추가로 투입하고 빛이 존재하지 않는 환경에서 하룻밤 동안 교반시킨다. 교반된 혼합 용액에서 석출된 dicyclohexyl urea를 제거한 후 분별 깔대기를 이용해 증류수, 1 N HCl (Samchun, 35-37 %) 수용액, 1N sodium bicarbonate (Daejung, EP) 수용액으로 각각 3회씩 세척하였다. 세척 과정이 끝난 후 잔여 수분 제거를 위해 sodium sulfate (Junsei, EP)를 투입한 후 일정 시간 후에 제거하였다. 잔여물이 제거된 유기 용액을 증발기(Evaporator)를 이용해 용매를 증발시킨 후 재결정하여 최종 결과물인 TIBOM을 얻었다 [Lakshmi & Jayakrishnan et al, 2002].

2.2. 방사선 비투과성을 가지는 수화젤 코일 이중층의 제조

본 연구에서는 일반적인 광중합 방식에 포토 리소그래피 기술을 활용하여 PAA 수화젤을 코일 이중층 형태로 제조하였다. 먼저 억제제(inhibitor)를 제거한 PAA에 가교제인 PEGDM을 마찬가지로 억제제를 제거한 후 1:1, 30:1, 50:1, 70:1 몰 비로 혼합하였다. 혼합한 용액에 광개시제(photoinitiator)로서 irgacure 651을 5 wt% 첨가하였으며 빛이 존재하지 않는 환경에서 30분간

sonication 하였다.

수화젤 이중층 중 첫 번째 층을 제작하기 위해 UV 램프(UVP, black-ray B-100AP) 위에 가로 100 μm, 세로 6 cm 로 빛을 투과할 수 있는 포토 마스크를 올려놓고 그 위에 코일 종류에 따라 30:1, 50:1, 70:1 PAA:PEGDM 용액을 각각 300 μl casting 하였다. 용액을 질소 하에서 2분 40초간 UV로 가교하여 첫 번째 층을 제작한 후 가교되지 않은 용액을 acetone (99.5+%)으로 세척하였다. 세척 후 포토 마스크 위에 남아있는 acetone을 완전히 제거하기 위해 50 °C에서 진공오븐에 넣고 10분간 건조하였다.

두 번째 층을 제작하기 위해 방사선 비투과성 물질을 함유한 Ta-PAA 용액과 TIBOM-PAA 용액 두 가지를 사용하였다. Ta-PAA 용액의 경우 Ta 1 g에 Ethanol (99.5+%) 1 ml와 1:1 PAA:PEGDM 용액 300 μl를 혼합하여 2시간 동안 sonication 하였다. TIBOM-PAA 용액의 경우 TIBOM 0.45 g에 chloroform (99.5+%) 1 ml와 1:1 PAA:PEGDM 용액 300 μl를 혼합하여 고체 상태의 TIBOM이 완전히 용해될 때까지 sonication 하였다. 방사선 비투과성 물질과 혼합한 1:1 PAA:PEGDM 용액을 포토마스크와 동일한 크기의 유리판에 casting한 후 완전히 건조된 포토 마스크 및 PAA 하이드로젤과 겹쳐서 UV를 조사하였다. 이 때 포토마스크와 UV 램프의 거리는 약 20cm이며, Ta-PAA 용액의 경우 3분 30초, TIBOM-PAA 용액의 경우 6분간 가교하였다. 가교 후 포토마스크와 유리판을 분리하여 acetone으로 세척한 후 중합된 수화젤 코일을 포토 마스크에서 떼어내었다. 제작한 코일은 acetone과 물로 각각 24 h 동안 세척하였으며, 50 °C 진공 오븐에서 24 h 동안 건조되었다. 제작한 수화젤 이중층 코일의 종류에 따른 명명은 Table 2-1. 에 나타내었다.

2.3. 담지 피막법을 이용한 섬유 다발의 제조

시술의 용이성 및 혈전 생성 효율성 증대를 위해 담지 피막법(dip-coating method)를 이용해 여러 가닥의 섬유코일을 묶어 섬유다발로 제조하였다. 한 개의 다발은 2.1절에서 제조된 수화젤 이중층 코일 4 개로 이루어져 있으며, 담지 용액은 PVP를 ethanol에 질량 비 3:7로 용해하여 사용하였다. 4개의 섬유 코일을 용액에 3분간 담지 시킨 후 50 ℃ 진공 오븐에서 건조하여 ethanol을 제거하면 PVP 피막을 가지는 섬유코일 다발이 형성된다.

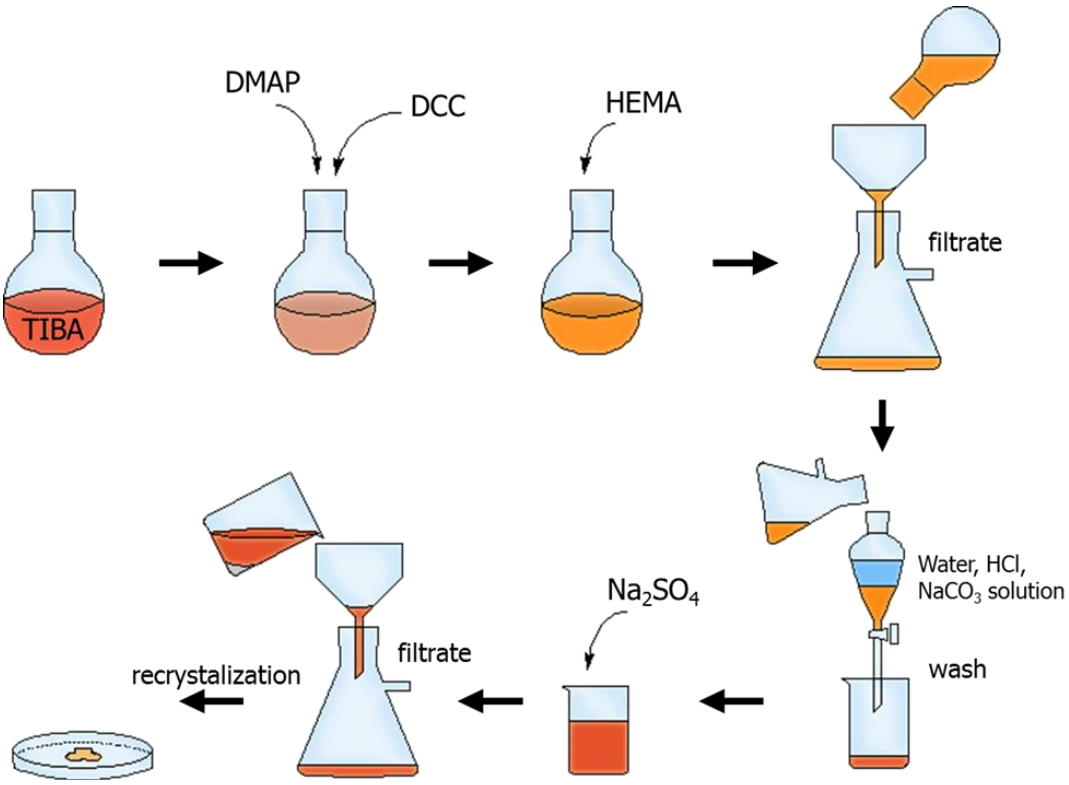


Figure 2-1. TIBOM synthesizing process

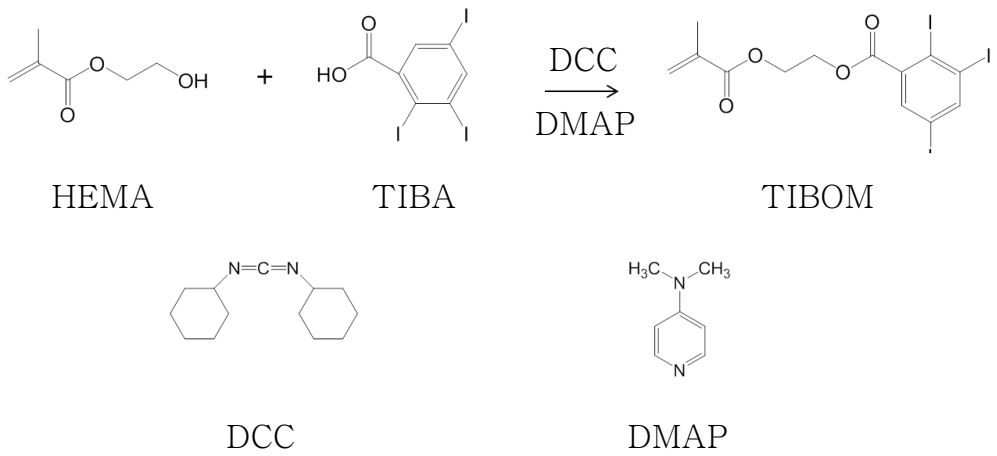


Figure 2-2. Synthetic scheme of HEMA, TIBA, and synthesized TIBOM

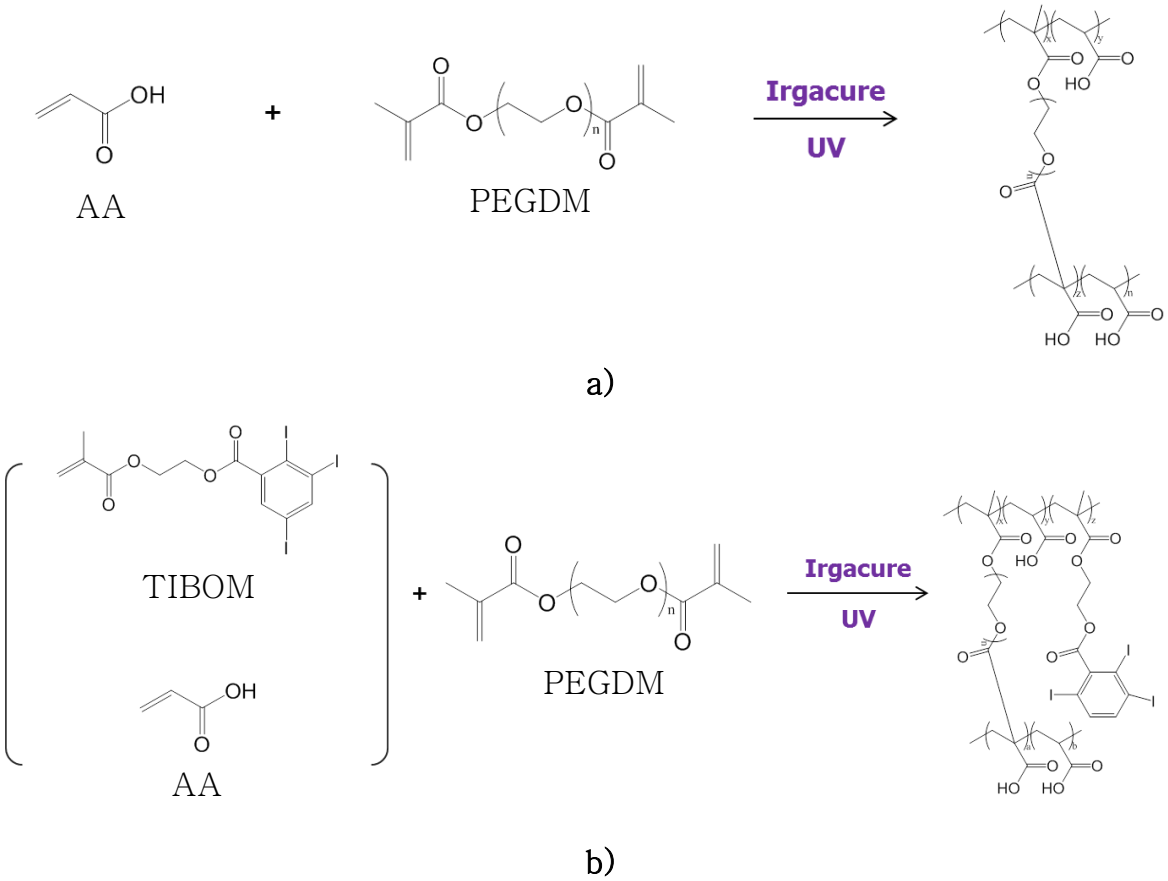


Figure 2-3. Synthetic scheme of a) Ta-PAA hydrogel, b) TIBOM-PAA hydrogel

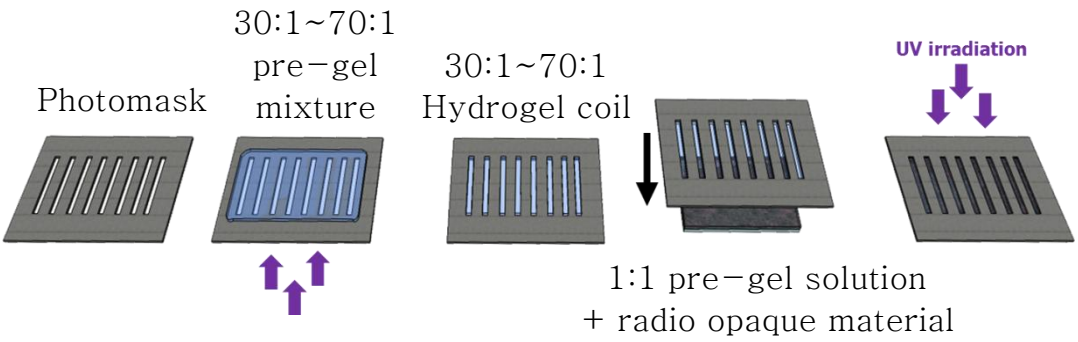


Figure 2-4. Fabrication of hydrogel coil bilayer

Table 2-1. Naming of fabricated hydrogel coil bilayer

	Upper layer	Down layer	Naming
Ta + PAA hydrogel	30:1	1:1 + Tantalum	Ta-PAA 30:1
	50:1		Ta-PAA 50:1
	70:1		Ta-PAA 70:1
TIBOM-PAA hydorgel	30:1	1:1 + TIBOM	TIBOM-PAA 30:1
	50:1		TIBOM-PAA 50:1
	70:1		TIBOM-PAA 70:1

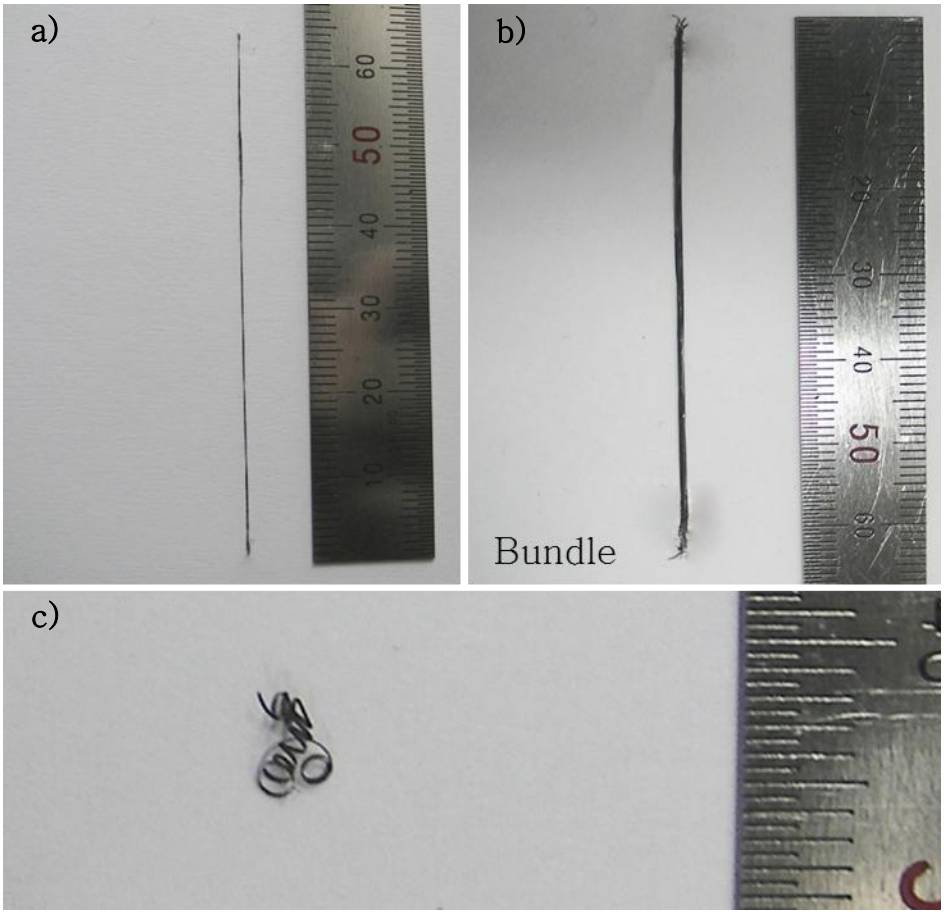


Figure 2-5. Synthesized a) Ta-PAA coil, b) Ta-PAA bundle, c) bending behavior of Ta-PAA coil in wet state

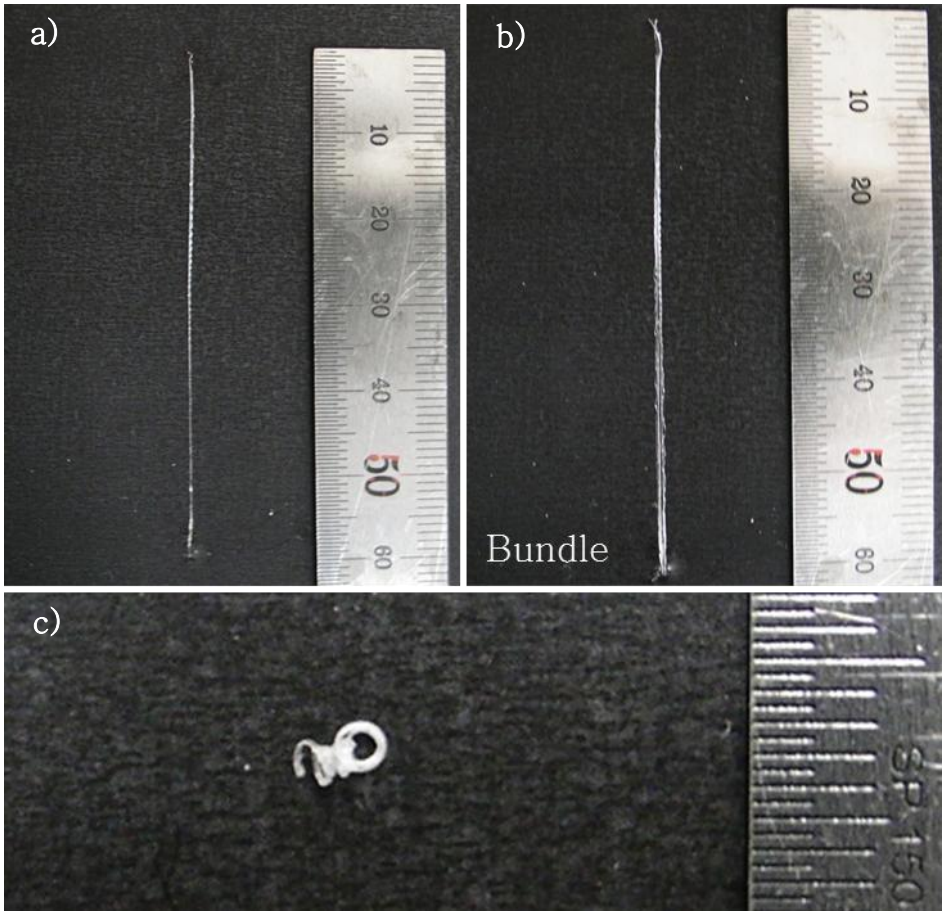


Figure 2-6. Synthesized a) TIBOM-PAA coil, b) TIBOM-PAA bundle, c) bending behavior of TIBOM-PAA coil in wet state

3. 분석

3.1. 핵 자기 공명 분광기

2.1절에서 합성한 iodine 화합물, TIBOM이 올바르게 합성되었는지 확인하기 위해 핵 자기 공명 분광기로 (Nuclear Resonance Spectrometer, NMR) 분석을 실시하였다. 분석 기기기는 Bruker社의 Avance-500 모델을 사용하였으며 500 MHz로 실험을 진행하였다. 시편은 TIBOM 소량을 dimethyl sulfoxide (DMSO)에 용해하여 제작하였다.

3.2. 적외선 분광 분석기

적외선 분광 분석 (Fourier transform infrared spectrum, FT-IR)을 통해2.1절에서 언급한 TIBOM의 합성 여부를 확인하였다. Bruker社 TENSOR27 모델을 사용하여 분석을 수행하였으며, 상온, 상압 조건으로 wavenumber 500 ~ 3500 cm^{-1} 의 범위에서 스펙트럼을 분석하였다.

3.3. 열 중량 분석기

Ta-PAA와 TIBOM-PAA 수화젤 이중층의 열적 특성 연구 및 방사선 비투과성 물질인 Ta와 TIBOM의 함유량 측정을 위해 열 중량 분석 (Thermal gravimetric analysis, TGA)을 실시하였다.

분석 기기는 TA instruments社의 Q-5000IR을 사용하였다. 2.2절에서 언급한 대로 물과 acetone에 세척한 시편을 50 °C 진공 오븐에서 24시간 이상 완전 건조한 후 분석을 실시하였다. 16 mg 내외의 시료를 취한 후 60 ml min^{-1} 질소 기류 하에서 25 °C에서 800 °C까지 10 °C min^{-1} 의 속도로 가열하면서 수화젤의 열분해 거동을 관찰하였다.

3.4. X선 형광 분석기

TIBOM-PAA 수화젤 이중층에서 iodine 이 차지하는 비율을 조사하기 위해 X선 형광 분석(X-ray Fluorescence Spectrometer, XRF)을 실시하였다. 시편은 포토마스크 없이 TIBOM-PAA 필름 형태로 제작하여 물과 Acetone에 각각 24h 세척한 후 50 °C 진공 오븐에서 24시간 이상 완전 건조하였다. 기준 물질로는 Triiodobenzoic acid (Aldrich, TIBA)를 사용하였다. Shimadzu 사의 XRF-1700 모델을 사용하여 분석을 수행하였으며 전체 질량 대비 iodine이 차지하는 질량 비를 측정하였다.

3.5. 함수율 측정

함수율(swelling ratio)이란 수화젤이 최대한 흡수할 수 있는 수분의 양을 나타내는 값으로, 건조 상태의 수화젤 질량 대비 수분을 흡수하여 팽창한 수화젤의 질량으로 표현한다. 함수율 측정을 위해 Ta 금속 입자를 섞은 1:1 PAA 수화젤과 TIBOM과 공중합한 1:1 PAA 수화젤 그리고 순수한 1:1, 30:1, 50:1, 70:1 PAA:PEGDM 수화젤 박막을 제작하였다. 제작한 여섯 종류의 박막은 물과 acetone에 각각 24 h 동안 세척 후 50 °C 진공 오븐에서 24 h 동안 건조하였다. 7 × 7 × 0.3 mm^3 의 크기로 재단된 시편을 37 °C의 증류수에 일정 시간 동안 담지 후 꺼내어 표면의 수분을 제거하

고 질량을 측정하였다. 시편당 최대 20분간 담지하여 질량 변화를 시간에 따라 기록하였다. 함수율 γ 는 다음과 같은 식을 통해 도출하였다.

$$\gamma = \frac{W_a}{W_d}$$

이 때 W_a는 팽윤 후 시편의 질량, W_d는 건조 상태에서의 시편의 질량을 지칭한다.

3.6. 동역학적 열분석기

수화젤 이중층 코일의 동역학적 성질을 관찰하기 위해 동역학적 열 분석(Dynamic mechanical thermal analyzer, DMA)을 실시하였다. 시험 장비는 Mettler Toledo社의 DMA/SDTA861e 모델을 사용하였으며 37 ℃ 로 온도를 고정한 상태에서 진동수에 따른 저장 탄성률(storage modulus)의 변화를 측정하였다. 이 때 힘의 크기는 1N, 변위(displacement)는 3 μm 로 분석을 진행하였다. 시편은 Ta-PAA 30:1, 50:1, 70:1 수화젤 이중층과 TIBOM-PAA 30:1, 50:1, 70:1 수화젤 이중층 여섯 가지를 물과 acetone에 각각 24 h 세척 후 50 ℃ 진공 오븐에서 24 h 동안 건조하였으며 가로 4 cm, 세로 0.5 cm 박막 형태로 제작하였다.

3.7. 굽힘 변형 상태에서의 직경 측정

2.2절에서 제조한 수화젤 이중층 코일을 물에 담지하여 완전히 팽윤된 상태에서 코일 종류별로 휘는 정도를 관찰하였다. 서로 다른 함수율을 가지는 두 층의 수화젤로 구성된 코일은 수분을 흡수할 경우 층간 부피 팽창 차이로 인해 구동력이 생성되며 연속된 원형을 보이며 휘는 현상을 보인다. 이 원형

의 내부 반지름 측정을 통해 각 코일이 휘는 정도를 관찰하였다. 이 때 시편은 30:1 과 1:1, 50:1과 1:1, 70:1과 1:1 PAA:PEGDM 수화젤을 각각 조합하여 방사선 비투과성 물질의 종류에 따라 Ta-PAA 코일 3가지, TIBOM-PAA 코일 3가지씩 총 6가지 수화젤 이중층 코일을 제작하였으며 37 ℃ 증류수에서 digital microscope (AM413ZT Dino-Lite Pro Polarizer, AnMo Electronics Corp.)를 이용해 55 배율로 측정하였다.

3.8. 전계 방사형 주사 현미경

2.2절에서 제작한 Ta-PAA, TIBOM-PAA 수화젤 이중층의 표면, 단면 및 금속 입자의 분포도를 전계 방사형 주사 전자 현미경 (field emission scanning electron microscope, FE-SEM)을 통해 관찰하였으며, JEOL社의 JSM-6701F 모델을 사용하였다. 2.2절에서 제작한 두께 100 ㎛ 의 Ta-PAA, TIBOM-PAA 수화젤 이중층 시편의 단면은 액체 질소에 넣어 급속 냉각시킨 후 파단하여 획득하였다.

3.9. 방사선 비투과성 측정

제작한 수화젤 이중층 코일의 X선 가시도를 알아보기 2.2절과 2.3절에서 제작한 Ta-PAA와 TIBOM-PAA 코일 한 가닥 및 다발의 방사선 비투과도를 컴퓨터 단층 촬영(CT)을 통해 측정하였다. 시험장비는 GE healthcare 社의 Discovery CT750 HD를 이용하였다. 측정 단위는 1.4절에서 언급한 HU를 사용하였다. HU값은 다음과 같은 식으로 계산하였다.

$$\mathrm{HU} = 1000 \times \frac{\mu_x - \mu_{water}}{\mu_{water}}$$

μ_X는 피사체의 X선 선형 감쇄율을 나타내는 값이며 μ_{water}는 물의 X-ray 선형 감쇄율을 지칭한다. 물 혹은 혈액이 0, 공기가 -1000, 뼈가 1000 HU 값을 가진다.

3.10. 모형 실험

2.2절 및 2.3절에서 제작한 Ta-PAA, TIBOM-PAA 수화젤 이중층 코일 다발의 색전물질로서의 효용성을 시험하기 위해 Figure 2-7. 과 같은 형태의 glass aneurysm으로 in-vitro 실험을 수행하였다. 내경이 각각 8 mm, 5 mm인 2/3 구형의 glass aneurysm을 사용하였으며 혈관 내에서 혈류가 흐르는 것과 유사한 상황을 부여하기 위해 박동형 펌프(pulsatile pump)를 사용하여 분당 80회의 속도로 박동을 주었다(Figure 2-8.). Micro Vention社 혹은 Boston Scientific社의 미세 도관(micro catheter)에 코일 다발을 삽입한 후 미세철사(microguide wire)로 압력을 주어 목표한 aneurysm에 도달하도록 하였다. Ta-PAA 코일과 TIBOM-PAA 코일 모두 30:1 코일 1개, 50:1 코일 1개, 70:1 코일 2개를 다발 하나로 제작하여 실험을 진행하였다.

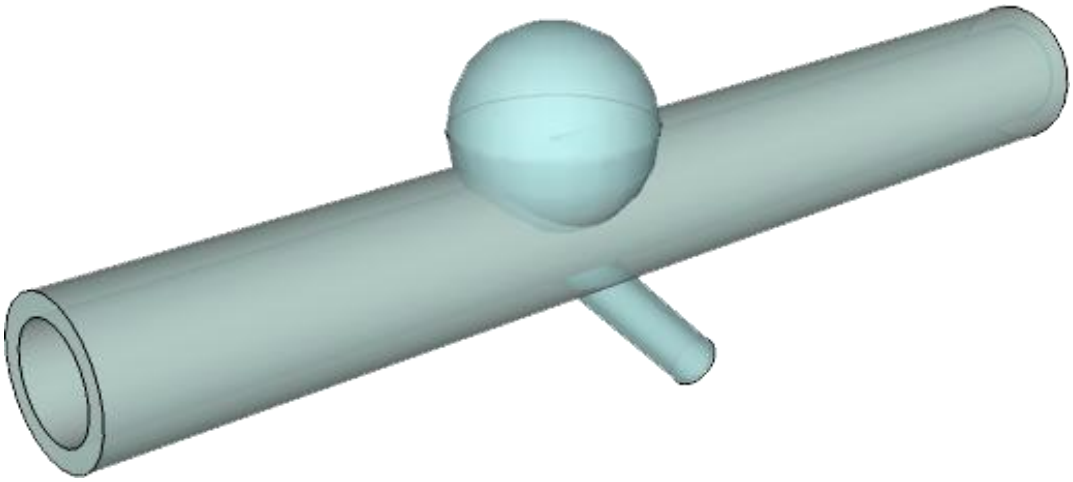


Figure 2-7. Image of glass aneurysm model

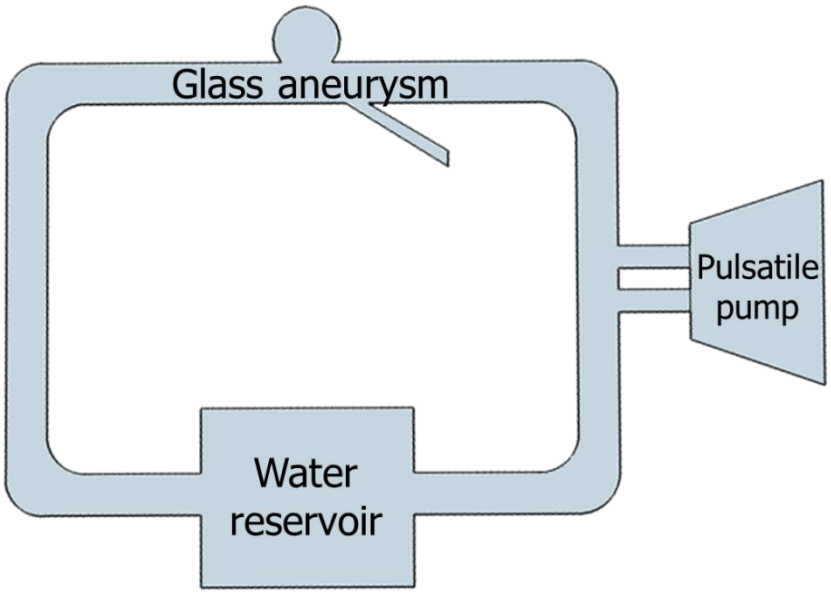


Figure 2-8. Experimental set-up to mock delivery into a glass aneurysm

Ⅲ. 결과 및 고찰

1. Ta-PAA hydrogel 및 TIBOM-PAA 수화젤의 특성

1.1. 수화젤의 열적 특성

PAA 수화젤은 세 단계에 걸쳐 열분해가 일어난다. 100 ℃ 내외의 온도에서 발생하는 미세한 질량 감소는 열분해가 일어나기 전 수분 등 망상구조 내부에 남아있던 휘발성 물질의 증발에 의한 것이며 본격적인 열분해는 200 ℃ 부근에서 발생한다. 고분자 사슬 내부의 H_2O가 빠져나가는 탈수(dehydration) 현상에 의해 순수한 PAA 수화젤 질량의 약 10 % 가량이 감소한다. 그 다음으로 약 350 ℃까지 온도가 상승할 때까지 탈탄산반응(decarboxylation)에 의해 고분자 내부의 CO_2가 배출되어 ketone을 형성한다. 350 ℃ 이상 승온하면 열에 의해 사슬이 조각조각 절단되며 고분자가 완전히 분해된다 [Maurer, Ratcliffe et al 1987; Mcneill, Sadeghi, 1990]. Figure 3-1에 나타낸 TGA 열분해 그래프를 참고하면 Ta-PAA 수화젤의 경우 Ta는 망상 구조 내부에 물리적으로 혼합된 것이기 때문에 방사선 비투과성 물질을 함유하지 않은 PAA 수화젤과 동일한 거동을 보인다. 다만 Ta 금속 입자는 600 ℃ 이상의 온도에서도 분해되지 않기 때문에 고분자가 대부분 분해된 상태에서도 남아 76 % 이상의 질량을 차지하는 것을 볼 수 있으며 이를 통해 수화젤 내부의 Ta 함유량을 확인할 수 있다. TIBOM-PAA 수화젤의 경우도 유사한 열분해 거동을 보이며 380 ℃ 부근에서 급격하게 질량이 감소하는데 이는 TIBOM이 이 온도에서 분해되기 때문이다 [Galperin & Margel, 2007]. 이를 통해 TIBOM-PAA 공중합체에서 TIBOM이 차지하는

함량을 예상하는 것이 가능하다.

1.2. 수화젤의 기계적 특성

동역학적 분석을 통하여 수화젤에 함유된 방사선 비투과성 물질과 가교도에 따른 기계적 특성의 변화를 관찰하여 Figure 3-2. 에 나타내었다. 일반적으로 하이드로젤의 기계적 성질에 영향을 미치는 가장 핵심적인 요인은 가교도로 알려져 있다. 가교제가 증가함에 따라 고분자 사슬을 연결하는 중간 사슬의 수가 증가하며 더 촘촘한 망상구조를 형성하고 그것이 수화젤의 기계적 성질을 좌우하기 때문이다 [Anseth, Bowman, Peppas, 1996; Smedt, Lauwers et al, 1995]. 방사선 비투과성 물질을 함유하지 않고 PAA 수화젤로만 구성된 수화젤 이중층 코일과 Ta-PAA 코일, TIBOM-PAA 코일의 가교도를 달리하여 저장 탄성률을 측정한 결과 가교도가 증가할수록 우수한 물성을 보이는 것을 관찰하였다.

방사선 비투과성 물질이 함유된 수화젤 이중층 코일의 경우 전반적으로 방사선 비투과성 물질을 포함하지 않는 PAA 수화젤에 비해 높은 저장 탄성력을 보였으며 Ta-PAA 수화젤이 TIBOM-PAA 수화젤보다 전반적으로 우수한 기계적 물성을 보였다. Ta-PAA 수화젤 이중층은 가교도가 높은 순서대로 각각 3.4 GPa, 2.9 Gpa, 2.6 GPa 로 PAA 수화젤의 8배 이상의 값을 보였다. Ta 수화젤의 저장 탄성률이 향상된 이유는 수화젤의 망상 구조 내부에 고분자보다 비교적 강한 물성을 가지는 Ta이 존재하여 힘을 분산시키기 때문이라고 판단하였다 [Morimune et al., 2011]. TIBOM-PAA 수화젤의 경우 30:1, 50:1, 70:1의 순서로 2.2 GPa, 1.4 GPa, 1.2 GPa의 저장 탄성률을 보였다. 이러한 현상은 TIBOM이 고분자 망상구조 사이사이에 결합하면 Ta와

같이 충전재 역할을 하기 때문에 기계적 강도가 강해지는 것이라고 추정할 수 있다 [Anseth, Brannon-Peppas et al, 1995]. 높은 기계적 물성은 수화젤이 혈관 내부에서 혈류에 저항하여 휠 수 있는 능력과 관련이 있기 때문에 색전물질로서 작동하기 위해 필요한 요인이며, 본 연구에서 제작한 코일은 일반적인 수화젤 색전물질에 비해 높은 기계적 물성을 가지는 것을 알 수 있다.

1.3. 수화젤의 구조 및 표면 분석

Ta-PAA와 TIBOM-PAA, 그리고 방사선 비투과성 물질을 함유하지 않은 PAA 수화젤 이중층의 표면 및 단면을 전계 방사형 주사 현미경으로 관찰하였으며 그 결과를 Figure 3-3. 에 나타내었다. PAA와 TIBOM-PAA 수화젤의 표면은 양쪽 모두 별다른 특징 없이 매끈하였으나 Ta-PAA 수화젤의 경우 한쪽 표면만 Ta 금속 입자로 추정되는 둥근 형태가 표면을 뒤덮고 있는 것을 확인하였다.

단면의 경우 수화젤 이중층을 제작할 때 첫번째 층을 제작한 뒤 바로 두 번째 층을 제작하므로 두 층간 경계가 모호하며 가교도가 낮은 층과 높은 층 사이에 경사(gradient)가 있을 것이라 예상하였다. 실제로 세 종류의 수화젤 모두 이중층의 경계가 관찰되지 않았으며 두 층이 서로 잘 부착되어 있는 것을 알 수 있었다. Ta-PAA 수화젤의 단면에서 Ta가 관찰되지 않은 것은 광중합 과정에서 타 단량체에 비해 무거운 Ta 금속 입자가 하단부로 가라앉았기 때문이다.

TIBOM-PAA 수화젤의 경우 TIBOM이 PAA와 화학적 결합을 형성하므로 전계 방사형 주사 현미경으로 TIBOM을 관찰하는 것은 불가능하며 순수한 PAA 수화젤 이중층과 동일한 모습을 보이나 Ta-PAA 내부의 Ta는 수화젤

과 물리적으로 혼합되었으므로 관찰이 가능하였다.

1.4. 수화젤의 성분 분석

2-2-1절에서 수행한 TIBOM 합성 실험 결과를 확인하기 위해 핵 자기 공명분광기로 분석을 실시하였다. 분석 결과는 Figure 3-5. 에 나타내었다. 5.7 ppm 과 6.0 ppm에서 TIBOM 내 vinyl 작용기와 연결된 두 종류의 수소, 7.7 ppm 과 8.3 ppm에서 aromatic ring와 연결된 수소, 4.5 ppm 내외에서 methylene group과 연결된 수소의 피크(peak)가 관찰되는 것으로 보아 TIBA와 HEMA의 합성이 잘 이루어졌다는 것을 알 수 있었다 [Lakshmi, Jayakrishnan et al, 2002]

적외선 분광기로 TIBOM-PAA 수화젤 공중합체의 형성 여부를 확인하여 Figure 3-6. 에 나타내었다. 순수한 PAA 수화젤과 TIBOM-PAA 수화젤의 적외선 분광 결과를 비교한 결과 TIBOM-PAA 수화젤의 결과 그래프만 1521 cm^{-1}와 1544 cm^{-1} 에서 피크가 나타났으며, 수화젤 내부에 aromatic ring이 존재하는 것을 알 수 있었다. 이 aromatic ring은 PAA와 공중합된 TIBOM에 의해 나타나는 것으로 PAA-TIBOM 공중합체가 형성된 것을 확인하였다.

TIBOM-PAA 수화젤에 방사선 비투과성을 부여하는 핵심 원소인 iodine의 함량을 조사하기 위해 X선 형광 분석을 실시하였다. 수화젤 제작 실험에서 투입한 TIBOM의 양을 통해 예측한 iodine의 함량은 54 wt%이나 분석 결과 iodine의 실제 함량은 52 wt%로 이론값에 비해 약간 작은 것으로 나타났다. 이는 광중합 과정에서 AA와 가교되지 못한 소량의 TIBOM이 세척 과정에서 손실 되었기 때문이라고 추정된다.

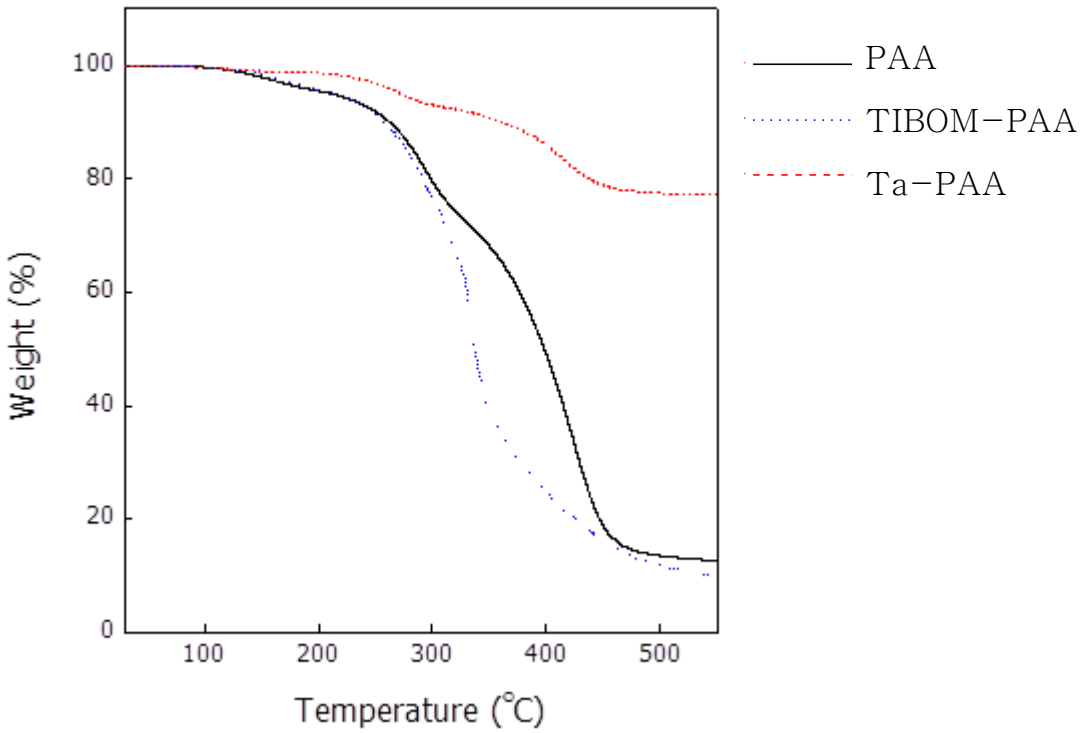


Figure 3-1. TGA curves of PAA hydrogel (straight line), Ta-PAA hydrogel (dashed line), and TIBOM-PAA hydrogel (dotted line)

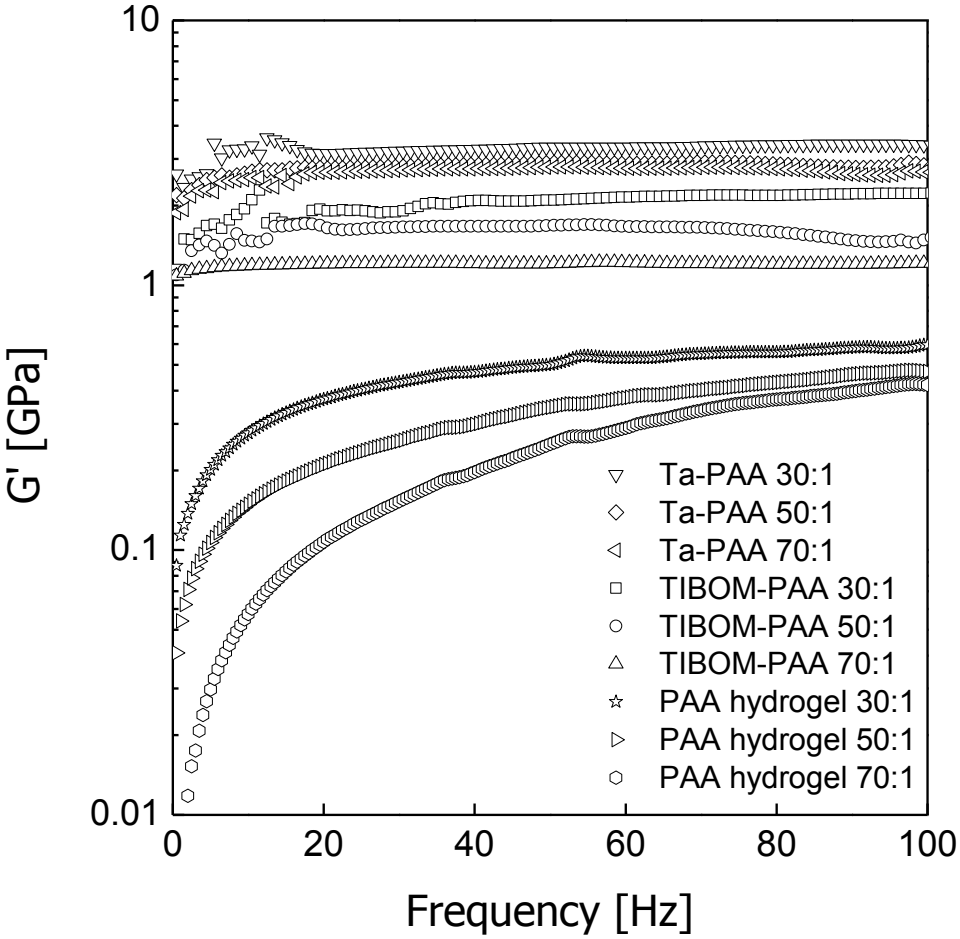


Figure 3-2. DMA graph of Ta-PAA 30:1, 50:1, 70:1 and TIBOM-PAA 30:1, 50:1, 70:1 coil in dry state

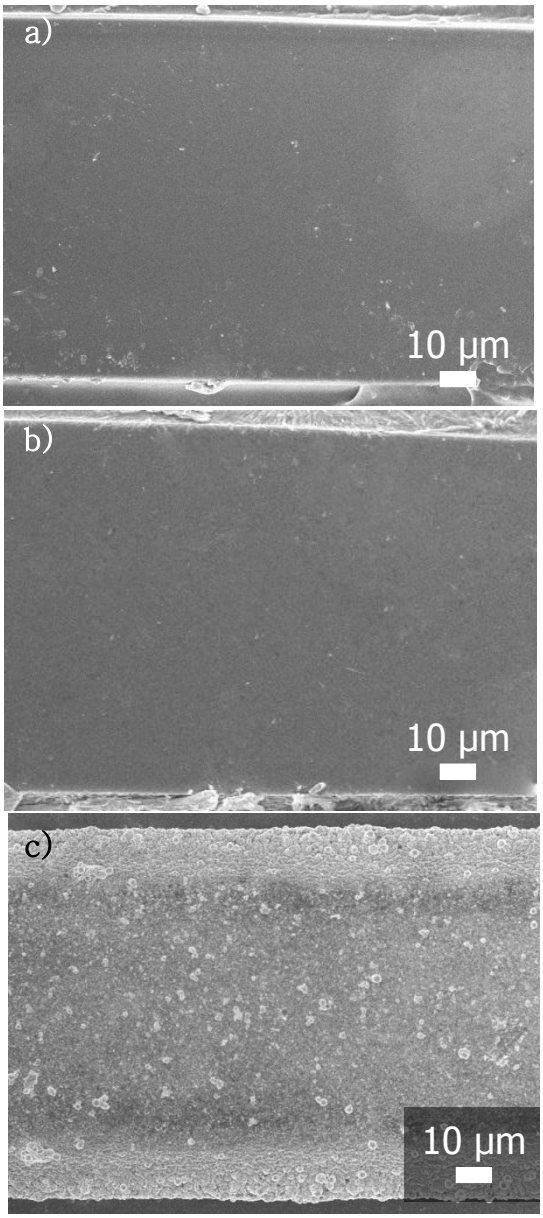

a)
10 μm
b)
10 μm
c)
10 μm

Figure 3-3. SEM photographs of surface area of a) PAA, b) Ta-PAA and c) TIBOM-PAA hydrogel

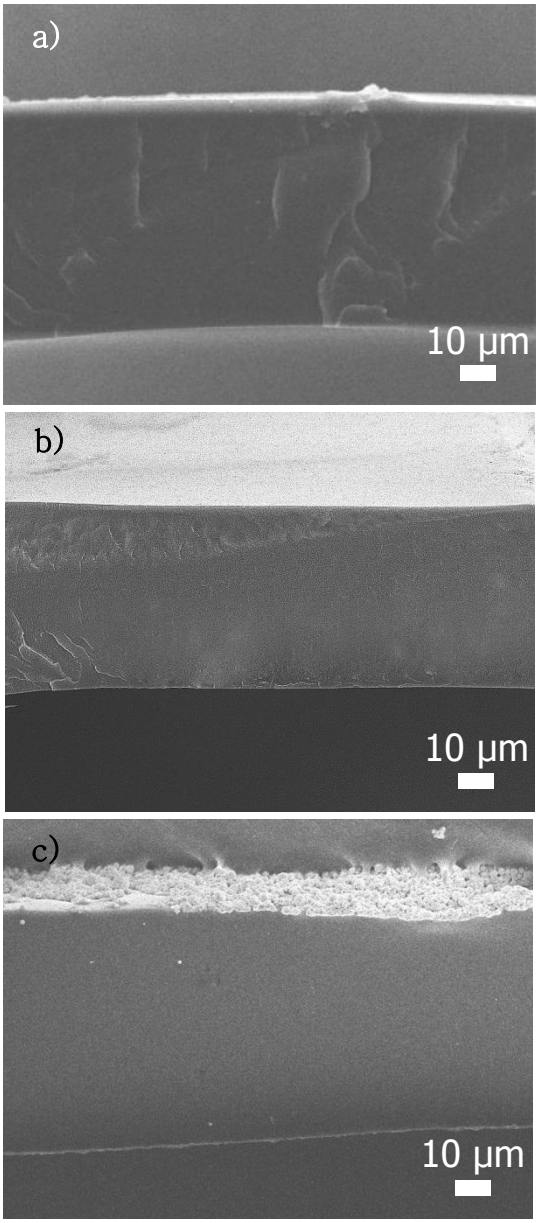


Figure 3-4. SEM photographs of cross-sectional area of a) PAA,

b) Ta-PAA and c) TIBOM-PAA hydrogel

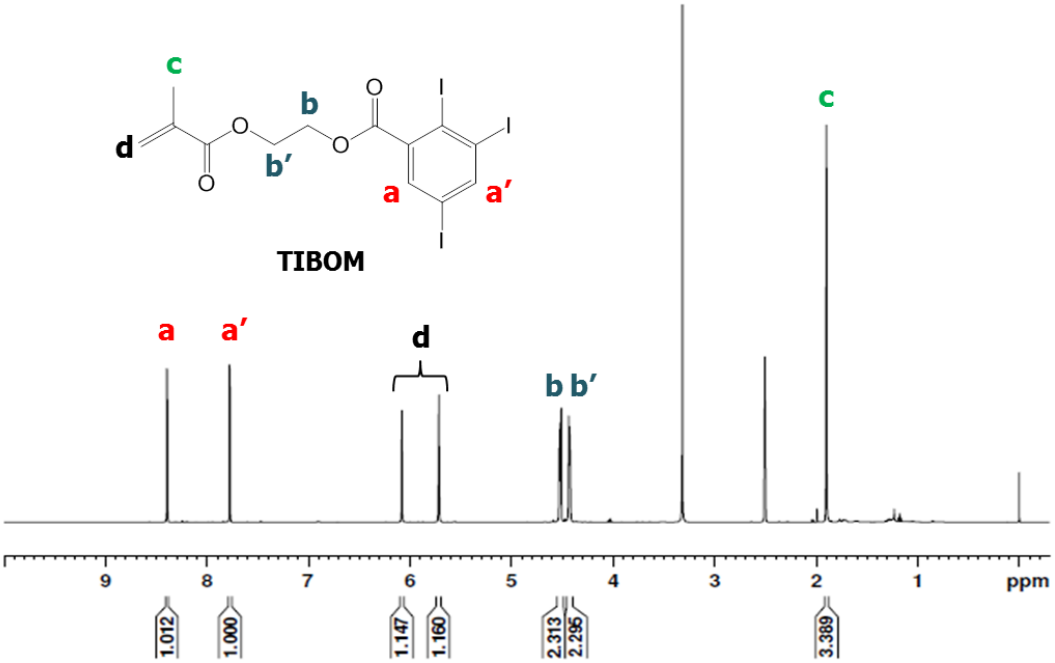
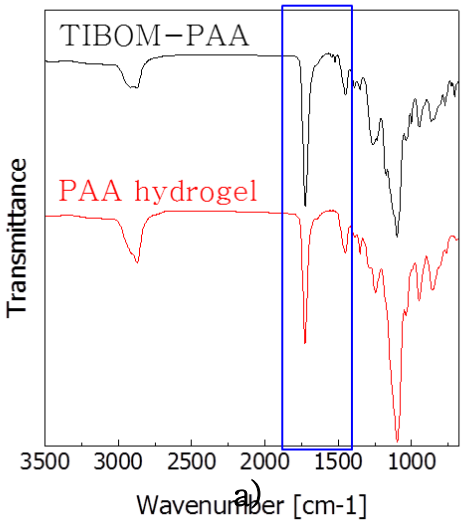
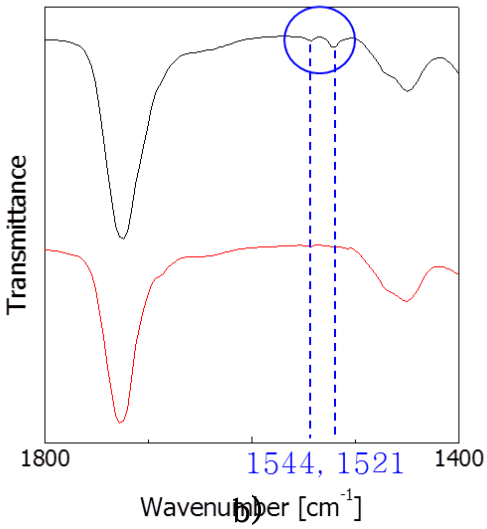


Figure 3-5. NMR peaks of synthesized TIBOM


TIBOM−PAA
PAA hydrogel
Transmittance
3500
3000
2500
2000
1500
1000
Wavenumber [cm-1]

a)


Transmittance
1800
1544, 1521
1400
Wavenumber [cm-1]

b)

Figure 3-6. IR spectroscopy of PAA hydrogel and copolymerized TIBOM-PAA hydrogel a) between 800 - 3500 cm^{-1} and b) 1400 - 1800 cm^{-1}

2. Ta-PAA 및 TIBOM-PAA 수화젤의 색전물질로서의 특성

2.1. 수화젤의 함수율

함수율(swelling ratio)은 팽윤된 상태의 수화젤이 함유하고 있는 수분의 양을 가리키는 값으로 고분자 망상구조의 그물망(mesh) 크기가 클수록 고분자 구조 내부의 공간이 커서 다량의 수분을 함유할 수 있으므로 함수율이 크고 작을수록 함수율이 작다. 고분자의 그물망 크기는 가교도에 의해 결정되므로 함수율은 고분자의 가교도에 의해 결정되며 기계적 물성과도 관련이 있다. 기계적 물성에 영향을 주며 섬유 코일의 굽힘 변형에 가장 큰 영향을 주는 특성이다. 일반적으로 가교도가 클수록 수화젤 그물망의 크기는 감소하여 고분자의 수축 에너지의 증가로 인해 함수율은 감소한다고 알려져 있다 [Flory, 1953].

수화젤의 시간에 따른 함수율을 가교도별로 측정하여 Figure 3-7. 에 나타내었다. 모든 수화젤이 약 5분 이내에 완전히 팽윤되었으며 20분 이상 담지하여도 물에서 용해되지 않는 것을 확인하였다.

가교도가 증가함에 따라 PAA 수화젤의 함수율이 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. Ta-PAA 1:1, TIBOM-PAA 1:1, PAA 1:1 수화젤의 함수율 그래프를 비교한 결과 동일한 가교도를 가지나 함유한 방사선 비투과성 물질의 종류가 다른 경우도 함수율 값은 동일한 것을 알 수 있었다.

2.2 수화젤 이중층 코일의 굽힘 변형과 크기 분석

수화젤 이중층 코일의 변형은 각 층간 함수율의 차이에 의해 발생한다. 두 층의 함수율이 다르면 팽윤된 상태에서 부피 차이가 발생하고 이는 구동력(driving force)의 차이로 이어진다. 구동력의 차이가 클수록 수화젤 이중층 코일의 변형 정도가 커지고 작은 내부 반지름을 가지는 현상을 보인다.

수화젤의 함수율은 가교도를 통해 조절할 수 있다. 다양한 정도의 굽힘 변형을 보이는 수화젤 이중층 코일을 제작하기 위해 Table 2-1. 에 나타낸 것과 같이 AA:PEGDM 의 비가 30:1, 50:1, 70:1인 수화젤과 1:1인 수화젤을 조합하여 이중층을 제작하고 그에 따른 변형 정도를 Figure 3-8. 과 Figure 3-9. 에서 나타내었다. 가교도의 차이가 큰 70:1과 1:1 수화젤 이중층의 경우 Ta-PAA 와 TIBOM-PAA 모두 직경 0.5 mm 내외로 작은 값을 보였다. AA:PEGDM이 100:1 혹은 그보다 가교제의 양이 적은 수화젤의 경우 70:1에 비해 더 작은 내부 반지름을 보이나 그 차이는 미세하며 젤의 기계적 물성 및 안정성 측면을 고려할 때 부적합하다는 판단을 내렸다. 50:1과 1:1 AA:PEGDM 수화젤 이중층의 경우 1 mm 내외의 내부 반지름을 보였으며 가교도 차이가 가장 적은 30:1과 1:1 AA:PEGDM 조합의 경우 2 mm 내외로 굽힘 변형이 가장 적게 발생하는 것을 확인하였다.

2.2.2절에서 제작한 수화젤 이중층 코일의 폭과 두께를 측정한 결과 각각 100 μm와 70 μm로 500 μm 폭과 100 μm 두께를 가지는 기존 백금 코일에 비해 현저하게 작은 크기를 가지는 것을 알 수 있었다.

2.3. 수화젤 이중층 코일과 다발의 방사선 비투과성

제작한 수화젤 코일 이중층의 방사선 비투과성을 알아보기 위해 CT촬영을 통해 HU를 측정하였다. Ta-PAA 코일의 Ta 함유량은 80 wt%이며 코일 한 가닥과 4 가닥으로 이루어진 번들 하나의 HU를 측정하였다. TIBOM-

PAA 코일의 iodine 함량은 3.1 절에서 언급한 것과 같이 52 wt%이며 Ta-PAA 수화젤과 동일한 조합으로 HU를 측정하였다. 측정값은 Figure 3-10. 과 Table 3-1. 에 나타내었다. Ta-PAA 코일 한 가닥은 986, TIBOM-PAA 코일 한 가닥은 937로 Ta-PAA 코일의 방사선 비투과도가 조금 더 높았으며 두 코일 모두 HU 값이 1000인 뼈와 유사한 정도의 방사선 비투과도를 보였다. 실제 시술 시에는 다발을 사용하기 때문에 코일 4 가닥으로 이루어진 다발의 HU를 측정하였다. Ta-PAA 다발의 경우 2153, TIBOM-PAA 다발의 경우 2018로 뼈보다 2배 이상 방사선 비투과도가 높아 CT로 관찰이 용이한 것을 확인하였다.

2.4. 체외 모형 실험

2.3절에서 제작한 수화젤 코일 이중층 다발로 체외 모형 실험(in-vitro experiment)을 수행하였다. Ta-PAA 수화젤 이중층 코일의 경우, 30:1 코일 1 개, 50:1 코일 1개와 70:1 코일 2개를 조합하여 다발 하나로 제작하여 사용하였고, TIBOM-PAA 수화젤 코일도 동일한 조합으로 4 개의 코일을 다발로 제작하여 사용하였다. 기존의 백금 코일과는 다르게 비교적 미세한 혈관에 사용하는 것이 목적이므로 직경 5 mm와 8 mm glass aneurysm을 사용하였으며 박동형 펌프는 80 times min^{-1} 조건 하에서 실험을 진행하였다. 박동형 펌프에 연결된 glass aneurysm에 코일 다발을 삽입하기 위해 미세도관(catheter) 내부에 다발을 넣고 미세 철사로 압력을 가하는 방법을 사용하였다. 미세도관 내에서 코일 다발은 적절한 이동성을 가지며 목표 지점까지 쉽게 운반하는 것이 가능하였다. 코일 다발을 미세도관을 통해 운반하는 시간은 약 2분으로 그 동안 수분을 흡수하였다가 미세도관에서 코일 다발을 밀어내는 순간 급격한 형태 변형이 발생한다. 형태 변형이 일어나는 동시에 각각 다른 직경을 가지는 4개의 코일은 서로 엉키며 glass aneurysm 내부에서 유출

되지 않고 무사히 자리잡는 것을 확인 할 수 있었다.

수화젤 이중층 코일이 aneurysm을 폐색하는 정도를 조사하기 위해 폐색 치밀도(packing density)를 계산하였다, 폐색 치밀도는 aneurysm의 부피와 삽입된 색전물질의 부피의 비를 지칭하며 다음 식을 통해 도출할 수 있다

$$\text{Packing density (\%)} = \frac{\text{volume of embolic materials}}{\text{volume of aneurysm}} \times 100$$

직경 5 mm와 8mm glass aneurysm의 부피는 각 44 mm^3와 179 mm^3이며 수분을 흡수한 상태에서 4개의 코일로 이루어진 다발 1개의 부피는 5.88 mm^3이다. 이론상으로는 약 7개와 30개의 다발을 삽입하는 것이 가능하나 삽입된 코일 간에 사적(dead volume)이 존재한다는 사실을 고려하면 실제 삽입 가능한 다발의 개수는 더 적은 값일 것이라 예상하였다. 다발은 하나씩 순차적으로 삽입하였으며 Ta-PAA과 TIBOM-PAA 수화젤 이중층 코일 다발 두 가지 모두 5 mm 와 8 mm glass aneurysm에 5개와 24개의 다발을 삽입하는 것이 가능하였다. 코일 다발이 삽입된 glass aneurysm과 위에서 언급한 식을 통해 도출한 폐색 치밀도는 Figure 3-11. 에 나타내었다. 폐색 치밀도는 aneurysm 모형의 크기에는 영향을 받았으나 수화젤 코일의 종류에 따른 차이는 없었다. 5 mm 직경을 가지는 glass aneurysm에 비해 8 mm 직경의 glass aneurysm에서 폐색 치밀도가 더 높게 나타났으나 두 가지 모두 60 % 이상으로 약 48 %의 폐색 치밀도를 보이는 백금 코일에 비해 높은 값을 보였다 [Cloft and Kallmes, 2004].

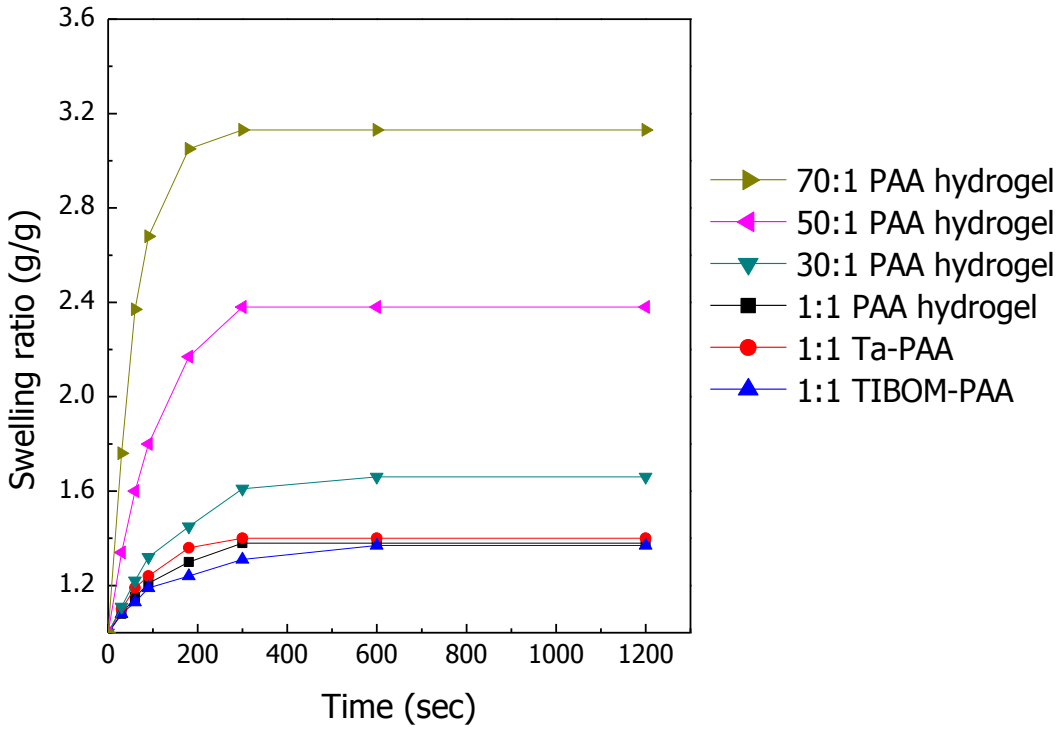


Figure 3-7. Swelling ratio of Ta-PAA, TIBOM-PAA and PAA hydrogels upon time

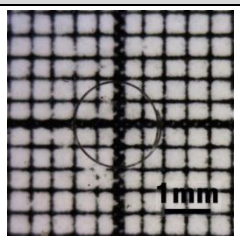
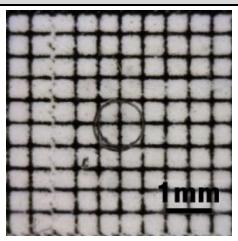
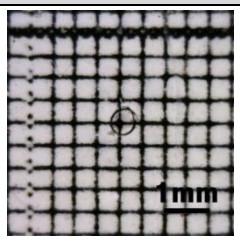
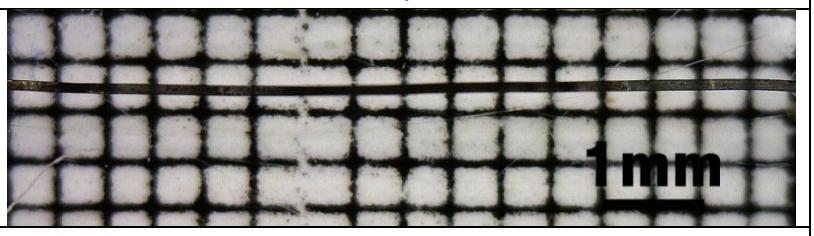
AA:PEGDM (upper layer)	30:1	50:1	70:1
Behavior in water			
Diameter	2 mm	1 mm	0.5 mm
Thickness	70 μm		
Width			
	100 μm		

Figure 3-8. Bending behavior of Ta-PAA hydrogel bilayer coil

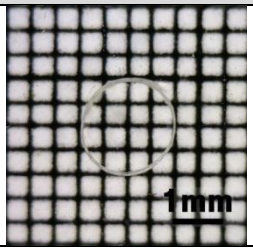
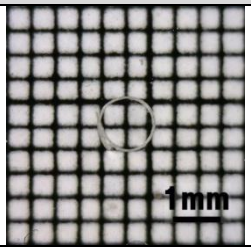
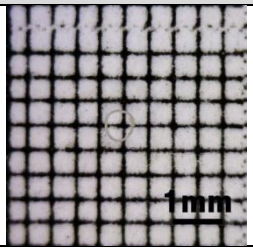
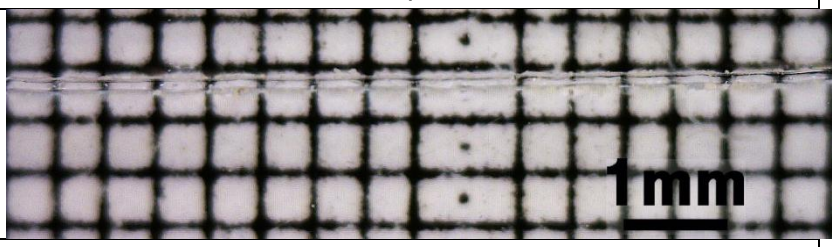
AA:PEGDM (upper layer)	30:1	50:1	70:1
Behavior in water			
Diameter	2.3 mm	1.3 mm	0.6 mm
Thickness	70 μm		
Width			
	100 μm		

Figure 3-9. Bending behavior of TIBOM-PAA hydrogel bilayer coil

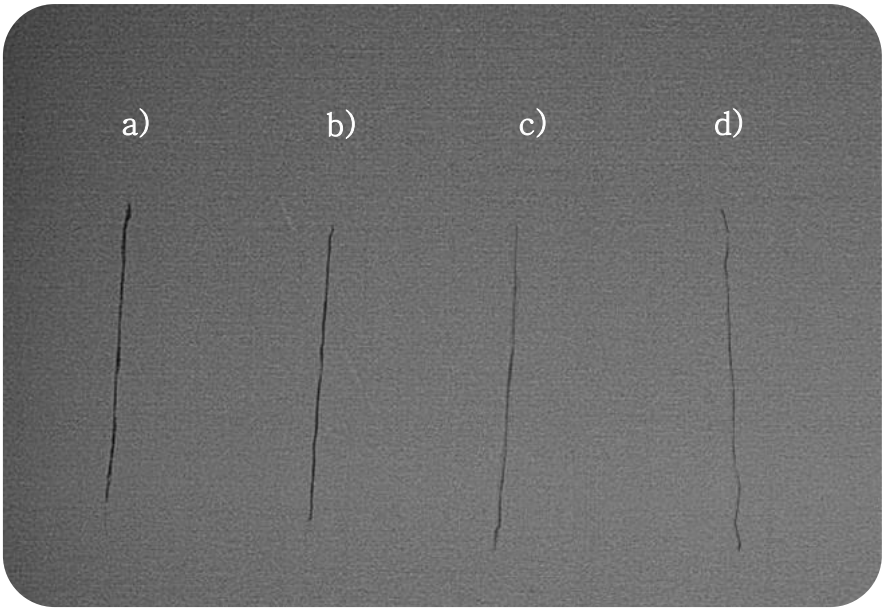


Figure 3-10. X-ray images of a) Ta-PAA bundle, b) TIBOM-PAA bundle, c) TIBOM-PAA coil, and d) Ta-PAA coil

Table 3-1. Quantitative X-ray value of coils and bundles

	Ta-PAA		TIBOM-PAA	
	Coil	Bundle	Coil	Bundle
Mean (HU)	990	2150	940	2020
Area (cm^2)	0.01			

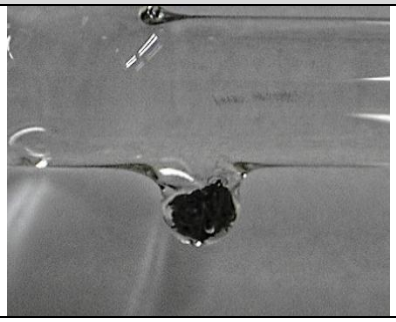
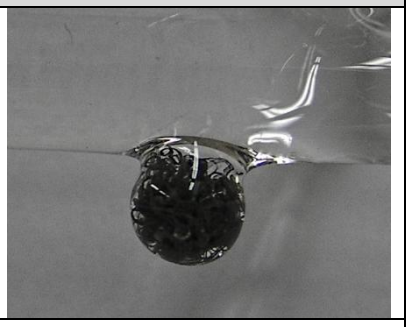
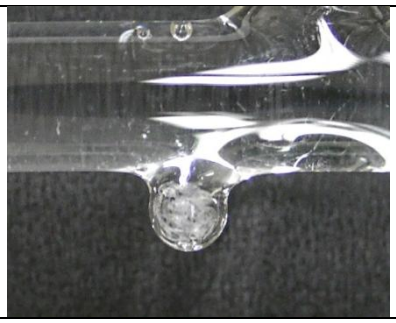
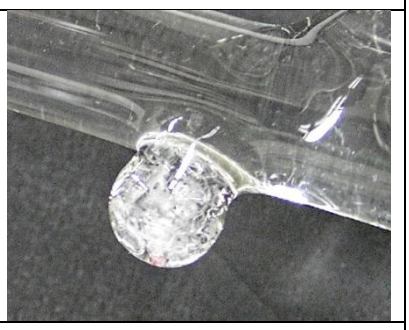
Aneurysm diameter	5 mm	8 mm
Ta-PAA coil		
Volume	29.5 mm^3	127.9 mm^3
Packing density	67%	72%
Number of bundles	4	24
TIBOM-PAA coil		
Volume	29.5 mm^3	127.9 mm^3
Packing density	67%	72%
Number of bundles	4	24

Figure 3-11. Photographs of *in-vitro* experiment with glass

aneurysm model

Ⅳ. 결론

본 연구에서는 함수율이 서로 다른 수화젤 이중층 코일을 통해 새로운 형태의 색전물질을 제작하였다. 이 새로운 수화젤 색전물질은 건조 상태에서는 일직선을 띠다가 수분을 흡수하면 소용돌이 형태로 휘는 현상을 보인다. 기본 원리는 수화젤이 가교도에 따라 함수율이 달라 부피 팽창 정도가 다르다는 것으로 이중층의 가교도를 서로 달리하면 부피 팽창 정도의 차이로 인해 구동력이 생성되어 코일이 뒤틀리며 둥글게 휘게 된다. 이 때 코일의 휘는 정도는 가교도 변경을 통해 자유자재로 조절이 가능하였다.

수화젤의 재료로는 감광성이 있는 소재인 PAA에 PEGDM을 가교제로 사용하였으며 코일의 크기를 미세화하고 제작 공정을 단순화하기 위해 포토리소그래피 기술을 활용하여 이중층 코일을 광중합 하였다. 그 결과 폭과 두께가 기존 금속 코일의 약 30 %에 불과한 미세 코일을 제작하는 데 성공하였으며, 두 층을 따로 제작하여 별도의 접착 과정을 거쳐야 하므로 번거로웠던 기존의 이중층 제작법과는 달리 공정을 단순화 하여 포토마스크로 한번에 이중층을 제작하였다.

방사선 비투과성을 부여하기 위해 iodine 화합물인 TIBOM을 합성하여 PAA 수화젤과 공중합한 코일과 Ta 금속 입자를 충전재로 사용한 코일 두 종류를 제작하였다. 코일 다발의 방사선 비투과도를 측정한 결과 Ta-PAA 코일의 값이 TIBOM-PAA 코일에 비해 약간 높았고, 두 코일 모두 뼈의 2배 이상 X선 감쇄율을 보이며 X선으로 쉽게 관찰이 가능하였다.

색전물질은 혈류의 흐름을 이겨내고 휘어야 하기 때문에 일정 수준 이상의 물성을 필요로 하며, 방사선 비투과성 물질을 함유한 Ta-PAA 코일과 TIBOM-PAA 코일의 경우 Ta와 TIBOM이 충전재 역할을 하거나 고분자 사

슬의 강성도를 강화하여 일반 수화젤에 비해 물성이 뛰어났으며 Ta를 함유한 코일이 TIBOM을 함유한 코일에 비해 뛰어난 기계적 성질을 가지는 것을 관찰하였다.

수화젤 이중층 코일의 계면을 전계 방사형 현미경을 통해 관찰한 결과 Ta-PAA 코일과 TIBOM-PAA 코일 두 가지 모두 두 층간 경계가 관찰되지 않았으며 잘 접합되어 있는 것을 알 수 있었다.

Glass aneurysm으로 체외 모형 실험을 통해 Ta-PAA 코일과 TIBOM-PAA 코일의 폐색 치밀도를 측정한 결과 aneurysm 크기에 따라 두 코일 모두 60 % 이상의 높은 폐색 치밀도를 보였으며, 이는 기존 금속 코일에 비해 현저하게 향상된 값임을 확인하였다.

두 종류의 서로 다른 방사선 비투과성 물질을 함유한 Ta-PAA 코일과 TIBOM-PAA 코일을 비교한 결과 코일의 기계적 물성, 방사선 비투과성 모두 Ta-PAA 코일이 우수하였으나 그 차이가 크지 않고 가격적인 면에서는 TIBOM-PAA 코일의 효율이 더 높은 것을 감안할 때 두 코일 모두 색전물질로서 효용성이 있을 것이라 예상하였다.

이 연구를 통하여 크기가 작아 미세 혈관에도 사용이 가능한 동시에 기존 금속 코일에 비해 폐색 치밀도가 높으며 방사선 비투과성과 물성이 뛰어난 새로운 색전 코일을 제작하였다.

참고문헌

Anseth, K. S.; Bowman, C. N.; Brannon-Peppas, L. *Biomaterials*, 1996, 17(17), 1647

Byun, H. S, *Neurointervention*, 2009, 4: 1-5

Cloft. H.J.; Kallmes.D.F., *Am. J. Neuroradiol.,* 2004, 24, 60

Chiriac, A.; Baldof, J.; Dobrin, N.; Poeata, I., *Romanian Neurosurgery* , 2010, XVII 2, 171

Flory, P. J., *Principles of Polymer Chemistry*, Cornell University Press, 1953, Chapter 13

Ganji, F.; Vasheghani-Farahani, S.; Vasheghani-Farahani, E, *Iran Polym* J, 2010, 19(5), 375

Galperin, A.; Margel, S., Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2007, 83(2), 490

Higashida, R. T.; Halbach, V. V.; Cahan, L. D.; Hieshima,. G. B.; Konishi. Y., *J. Neurosurg,* 1989, 71, 512

Hoffman, A. S., *Adv. Drug Deliv. Rev.,* 2002, 43, 3

Kopecek, J.; Yang, J., *Polym. Int.,* 2007, 56, 1078

Lakshmi, S.; James, N. R.; Nisha, V. S.; Jayakrishnan, A., *Journal of applied polymer science*, 2003, 88(11), 2580

Maurer, J. J.; Eustace, D. J.; Ratcliffe, C. T., Macromolecules, 1987, 20, 196

McNeill, I. C.; Sadeghi, S. M. T., Polymer degradation and stability, 1990, 29. 233

Morimune, S.; Kotera, M.; Nishino, T.; Goto, K.; Hata, K., Macromolecules, 2011, 44, 4415

Pal, K.; A. K. Banthia; D. K. Majumdar, *Designed monomers and polymers*, 2009, 12, 197

Practical radiology, 2012, Chapter 1

Serbinenko, F. A., *J. Neurosurg*, 1974, 41, 125

Smedt, S. C.; Lauwers, A.; Demeester, J.; Van Steenbergen, M. J.; Hennink, W. E.; Roefs, S. P. F. M., *Macromolecules*, 1995, *28*(14), 5082

Socol, G.; Macovei, A. M.; Miroiu, F.; Stefan, N.; Duta, L.; Dorcioman, G.; Poeata I.,*Materials Science and Engineering: B* , 2010, 169.1 , 159

ABSTRACT

Fabrication and characterization of photocrosslinkable radiopaque hydrogel coils as embolic materials

Hyunjoo Song

Polymer Structures Laboratory

Department of Chemical and Biological Engineering

Seoul National University

New type of hydrogel embolic coil is introduced for treatment of cerebral aneurysms. Metal coil, one of the most commonly used embolic material, is not suitable for fine blood vessels due to its big size. Considering that large portion of cerebral aneurysms is minute vessels, it is a serious drawback. Still, alternating products are not effective enough to replace existing metal coils.

Fine hydrogel coils were synthesized by photolithography technique. Photolithography is the technology utilized in producing micro-scale semiconductor. Biocompatible and highly absorbable material, acrylic acid, was photo-crosslinked by poly(ethyleneglycol dimethacrylate).

One of the essential characteristics of embolic material is radiopacity, observability through X-ray or computed tomography (CT). Tantalum metal microparticle and synthesized iodine compound, triiodobenzoyloxoethyl methacrylate (TIBOM) were added to fabricate radiopaque hydrogel coil.

The novel embolic material consists of hydrogel bilayer with different

swelling ratio. When it is swollen, the hydrogel coil shows bending behavior and get tangled up on account of different expansion rate. Bending behavior of coil can be controlled by differentiating the concentration of crosslinking agent, PEGDM. The characteristics of new hydrogel coil as an embolic material was studied including thermal, mechanical properties.

Key word: poly(vinyl alcohol), tantalum, iodine, hydrogel, cerebral aneurysm, embolization

Student number: 2012-23268