

PLA-tetracycline 복합체가 코팅된 금 나노로드-티타니아 나노튜브의 적외선레이저 유도 항균능 및 생체적합성 평가

문경숙, 배지명, 오승한*

원광대학교 치과대학 치과생체재료학교실 및 생체재료·매식 연구소

〈Abstract〉

Infrared LASER mediated antibacterial activity and biocompatibility of PLA-tetracycline complexes coated gold nanorod-titania nanotubes

*Kyung-Suk Moon, Ji-Myung Bae, Seunghan Oh**

Department of Dental Biomaterials and the Institute of Biomaterial · Implant, College of Dentistry, Wonkwang University, Iksan, Korea

In this study, we coated poly-lactic acid(PLA)-tetracycline complexes to the surface of gold nanorod incorporated titania nanotubes with different concentration (0.1 - 1.0 wt%) of PLA-tetracycline complexes and estimated their infrared LASER mediated antibacterial effect and biocompatibility. The results of Transmission electron microscopy(TEM) and UV-Vis spectrophotometer indicated that gold nanorods had the 1 to 4 of aspect ratio and showed the highest absorbance at the wavelength of 800 nm. Energy Dispersive X-ray Spectrometer(EDX) analysis showed that the amounts of gold nanorods coated on titania nanotubes were approximately 8 wt%. MIT assay resulted that the cell viability of all experimental groups were significantly higher than 70% (minimum requirement of biocompatibility) after 24 and 48 hrs of incubation times. Antibacterial test resulted that all experimental groups showed antibacterial activity against *Streptococcus mutans* regardless of the concentration of PLA-tetracycline complexes, and the annihilation of *Streptococcus mutans* were accelerated by infrared LASER irradiation. Therefore, infrared LASER mediated antibacterial activity of gold nanorods is expected to be more effective in the field of implant fabrication due to the invisible antibacterial effect of gold nanorods via infrared LASER irradiation.

Key words : Gold nanorods(GNRs), Titania nanotubes, Infrared LASER, Biocompatibility.

I . INTRODUCTION

많은 나노입자는 적절한 표면의 가공 등을 통하여 약물 전달과 암 진단 등 의료 목적에 사용되고 있다(Park과 webster, 2005; Chen 등, 2011). 그 중 무기 나노 입자는 잠재적인 진단

및 치료 도구로서 카본 나노 튜브, 금 나노 입자, 산화철 자성, 나노 비드 및 세라믹 나노 입자의 사용은 암 진단 및 이미징, 광열 치료와 약물 전달 시스템의 분야에서 증가하고 있다(Hainfeld 등, 2004; Paciotti 등, 2004; Huang 등, 2011).

금(Au)은 산성으로서 Thiol, 아민과 같은 약한 염기와 강하게 결합하며, cysteine과 lysine잔기를 가진 단백질들이 AuNPs와 결합하여 그들의 생물학적 기능이 변하게 된다(Resham과 pribyabrata, 2008). 또한 금 나노입자는 구형, 나노막대(nanorod), 나노껍질(nanoshell)등 가장 안정한 금속

* Correspondence: 오승한

전북 익산시 익산대로 460 원광대학교 치과대학 치과생체재료학교실

Tel: +82-63-850-6982, Fax: +82-63-857-6982

E-mail: shoh@wku.ac.kr

Received: Oct 23, 2015; Revised: Dec 03, 2015; Accepted: Dec 03, 2015

* 이 논문은 2014년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(NRF-2014R1A1A2053809)

나노입자로서 크기에 따라 성질이 다양하게 바뀐다 (Orendorff 등, 2006). 금 나노로드(Gold nanorods, GNRs)는 소위 '광열 효과(photothermal effect)로 열로 변환되는 근적외선 영역에서의 표면 플라즈몬 공명(Surface plasmon resonance, SPR) 밴드를 갖는다(Yamashita 등, 2011). 표면 플라즈몬 공명(SPR)은 금속의 모양, 크기, 종류에 따라 특정 파장의 전자기파와 공명을 일으켜 금속표면에서의 전도 전자(conduction electron) 들의 집단적인 진동운동으로 해당 파장을 강하게 흡수하게 된다. 이러한 강한 흡수 때문에 금 나노입자는 열 발생을 이용한 광열치료(photothermal therapy)에 응용된다(Lal 등, 2008). 금 나노로드(GNRs)는 종양 영상화 및 치료에 대해 이중으로 사용될 수 있고(Yang 등, 2008; Huang 등, 2011), 금 나노 플라즈몬과 광열 치료(photothermal therapy)는 조직 절제 및 항암 치료에 사용되고 있다(Huang 등, 2010; Gormley 등, 2011).

다양한 타이타늄 표면처리기술을 이용하여(김원기 등, 2012; 전유용, 2013; 문소희 등, 2014) 현재 임플란트의 성공률이 높아졌지만, 5-11%의 임플란트는 골과 결합하지 못하고 구강 내에서 제거된다(Snauwaer 등, 2000). 그 중 치과용 임플란트의 세균 감염은 지속적인 염증 반응을 유발시켜 임플란트와 골의 결합을 파괴시킨다. 세균 감염을 방지하기 위하여 항균 약물 및 레이저, 오존 등의 살균법 등이 사용되고 있으나, 강한 보호막으로 작용하는 치태 내에 존재하는 다양한 세균들을 제거하기는 상당한 어려움이 있다. 최근에는 항생제를 함유하는 생분해성 고분자물질을 임플란트 표면에 코팅하여 치태생성을 예방하는 다양한 연구가 진행되고 있다(Gursel 등, 2001). 그러나 세균감염에 의한 임플란트 주위염 치료를 위한 약물용출 기능성 임플란트 연구는 다양한 특성의 세균을 국소적으로 제거할 수 있는 약물전달시스템에 대한 연구는 아직 초기 단계이다.

티타니아의 광촉매 효과란 광화학과 촉매가 결합된 의미로 빛에너지에 의하여 활성을 나타내는 촉매를 말한다. 즉, 빛에너지를 티타니아에 조사하면 빛에너지를 흡수한 촉매가 활성을 나타내어 유기물들을 산화 또는 환원시키는 역할을 한다. 티타니아 나노튜브 구조는 이러한 티타니아 친수성에 나노구조의 특성을 더하여 초 친수성(Super hydrophilicity)를 나타낸다. 티타니아 나노튜브 소자를 이용한 약물전달 시스템에

관한 연구는 대부분의 약물 또는 단백질이 나노튜브의 크기에 상관없이 초기 대량방출(initial burst)을 나타내는 것으로 확인되었다(Balasundaram 등, 2008; Yao 등, 2009). 기존의 항균 처리된 임플란트 관련 연구들은 항균 약물의 초기의 대량방출로 인하여 임플란트 이식 후 초기에 발생하는 세균 감염에는 영향을 미칠 수 있으나, 장시간 경과 후에 발생하는 만성염증에 대해서는 거의 효과를 기대할 수 없다.

표면처리법과 화학적 결합법으로 제조된 선택적 약물전달 장치는 티타니아의 광촉매 특성에 의하여 자외선에서만 가능하다는 단점을 가지고 있어, 실용성에 있어서 많은 제한점이 있다. 본 연구에서는 표면처리기술을 이용하여 적외선에서도 약물이 선택적으로 용출될 수 있는 금 나노로드(GNRs) 함유 티타니아 나노튜브를 제조하고, 금 나노로드(GNRs) 함유 티타니아 나노튜브 위에 PLA-tetracycline 약물 복합체를 전기방사법으로 농도별 코팅 한 후 항균능 및 생체 적합성을 알아보고자 하였다.

II. MATERIALS AND METHODS

1. 시편 제작

티타늄 판(Thickness: 250 μm , purity: 99.5%; Alfa-Aesar, MA, USA)을 아세톤, 에탄올, 및 증류수의 순서로 세척한 후, 티타늄 판을 0.5 wt% 불산(purity: 48%, Sigma, USA)을 전해질 용액으로 하여 20V, 30분 동안 양극산화 시켰다. 양극산화 완료 후, 시편을 증류수에 세척하고, 60 $^{\circ}\text{C}$ 오븐에서 24시간 건조한 후, 400 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간동안 열처리를 하여 100nm 티타니아 나노튜브를 제작하였다(공기 중 열처리, 승온 및 냉각속도 = 1 K/min).

2. 금 나노로드의 제조 및 코팅

금 나노로드(GNRs)는 Nikoobakht와 El-Sayed의 방법(Nikoobakht와El-Sayed, 2003)에 따라 seed-growth 법을 이용하여 합성을 하였다. Seed 용액은 0.2M Cetyltrimethylammonium bromide(CTAB, Sigma, USA)용액 5mL과 0.5mM

HAuCl₄(Sigma, USA)용액 5mL을 혼합한 후 0.01M NaBH₄(Sigma, USA) 0.6 mL 용액을 첨가하고 2분 동안 교반한 후 29°C 항온수조에서 1시간 동안 보관하여 사용하였다. Growth 용액은 0.2M cetyltrimethylammonium bromide (CTAB)용액 5mL과 0.004M Silver nitrate(AgNO₃, Sigma, USA) 0.27mL, 0.001M HAuCl₄(Sigma, USA)용액 5 mL을 첨가하여 교반하고, 0.0788M L-Ascorbic acid(Sigma, USA) 0.07mL를 첨가하여 제조하였다. 그 후, 제조된 Au seed 용액 0.012mL을 growth 용액에 넣고 30°C 항온수조에서 3시간 동안 반응시켰다. 합성된 금 나노로드(GNRs)는 2회에 걸쳐서 12,000 rpm에서 15분간 원심분리하고 3차 증류수에 정제하였다. 금 나노로드(GNRs)를 티타니아 나노튜브 위에 코팅하기 전에, 열처리 된 티타니아 나노튜브를 0.1M Thiolactic acid(Sigma, USA)를 2시간 동안 실온에서 침적한 후 50°C 오븐에서 24시간 건조시켰다. 건조 된 티타니아 나노튜브 표면 위에 금 나노로드(GNRs)를 1시간 동안 실온에서 침적하여 시편을 코팅하였다.

3. 항균약물 코팅

금 나노로드(GNRs)가 코팅된 티타니아 나노튜브 위에 항균 약물코팅은 전기방사장치(Electro spray device, ESR-100, Nano NC, Seoul, Korea)를 이용하였다. Tetracycline(Sigma, USA)은 DMSO(Dimethyl sulfoxide, sigma, USA)에 녹인 후사용 하였고, 고분자 캐리어인 Poly lactic acid(PLA; Sigma, USA)는 Tetrahydrofuran(THF; junsei, Japan)에 녹여 0.1%, 0.5%, 1%의 PLA-tetracycline 약물 복합체 용액을 제조하였다. 전기방사(Electrospray)의 공정조건은 전압 10kV, 유출속도 100ul/min로 고정하고, 금 나노로드(GNRs)가 코팅된 티타니아 나노튜브 위에 1분 동안 PLA-tetracycline 약물 복합체를 방사하였다.

4. 표면특성 분석

금 나노로드(GNRs)의 흡수파장을 알기 위하여 자외선/가시광선 분광 광도계(UV-Vis Spectrophotometer, Shimadze, Japan)를 사용하였고, 티타니아 나노튜브 위에 코팅된 금 나노로드(GNRs)의 형태학적 미세구조는 전계방사 주사전자현미경(Field emission scanning electron microscope: FE-SEM,

JSM-6360, Jeol Ltd., Tokyo, Japan)과 투과전자현미경(Transmission electron microscopy: TEM, JEM-2010, Jeol Ltd., Tokyo, Japan)으로 관찰하였고, 화학 조성은 Energy Dispersive X-ray Spectrometer(EDX, Oxford instruments Analytical 7582, England)로 분석하였다.

5. 세포배양 및 독성평가

실험에 사용한 L929(mouse fibroblast cell line)는 10% FBS(Gibco BRL, Grand island, N.Y., USA)와 1% antibiotics(Gibco)가 첨가한 RPMI(RPMI Medium 1640, Gibco, USA)배지를 배양액으로 37°C, 5% CO₂ incubator에서 배양하였다. 세포의 독성평가는 3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyl-tetrazolium bromide (MTT) assay를 이용하여 측정하였다. 즉 시편 위에 L929 세포를 12well plate에 각각 5×10⁴ cell/well을 분주하고 24시간, 48시간 배양하였다. 배양 후 MTT(Sigma, USA)용액 100μg/ml을 각 well에 첨가하여 37°C에서 4시간 동안 배양하였다. 4시간 경과 후 MTT에 의해 형성된 formazan을 DMSO(Sigma, USA)로 녹이고 ELISA reader(Spectra MAX 250, USA)를 이용하여 570nm에서 흡광도를 측정하였다.

6. 항균시험

항균효과를 평가하기 위해 S. mutans(ATCC 25176)는 Brain heart infusion (BHI, Difco, USA)액체 배지에 24시간 배양한 후, S. mutans 부유 액의 세균수를 측정하여 1×10⁵ CFU/ml로 세균농도를 희석한 후 Brain heart infusion(BHI, Difco, USA)액체 배지에 100μl씩 접종한 후 균의 성장을 위하여 37°C incubator에서 24시간 배양하였다. 24시간 후 대조군인 티타니아 나노튜브와 금 나노로드(GNRs)와 약물이 코팅된 시편을 고체 아가 배지에 올려놓고 24시간 동안 배양하였다. 적외선 파장을 갖는 레이저는 의료용 레이저 조사기(SC Laser MX-830, Raewha LMA, Seoul, Korea)를 이용하였고, 출력(Output Power) 200mW, 1분간 조사 후 24시간 동안 배양하여 대조군과 실험군배지에서 S. mutans colony의 저해된 크기(mm)를 3회 반복 측정하여 항균능력을 평가하였다(Kozlovsky 등, 2006).

7. 통계분석

모든 실험은 3회 이상 반복실험을 하였고 통계분석은 SPSS 프로그램(SPSS 12.0; IBM, USA)을 이용하여 one-way analysis of variance(ANOVA)를 시행하였다(alpha=0.05).

III. RESULTS

1. 금 나노로드(GNRs)합성 및 표면관찰

금 나노로드(GNRs) 흡수대 파장을 800nm 이상으로 맞추

기 위하여 약 1:4 이상의 종횡비를 가지는 금 나노로드(GNRs)를 합성하였고, 자외선/가시광선 분광 광도계(UV-Vis spectrophotometer)분석을 이용하여 합성된 금 나노로드(GNRs)의 흡수대가 800nm 이상임을 확인하였다(Figure 1). 금 나노로드(GNRs)가 코팅 된 티타니아 나노튜브의 FE-SEM 결과, 티타니아 나노튜브의 최상층(top surface)에 적층된 금 나노로드가 관찰 되었고 EDX 결과, 금(Au) 함량을 확인할 수 있었다(Figure 2, Table 1).

2. 세포독성 평가

24시간, 48시간 후 0.1%, 0.5%, 1.0% PLA-tetracycline 약물

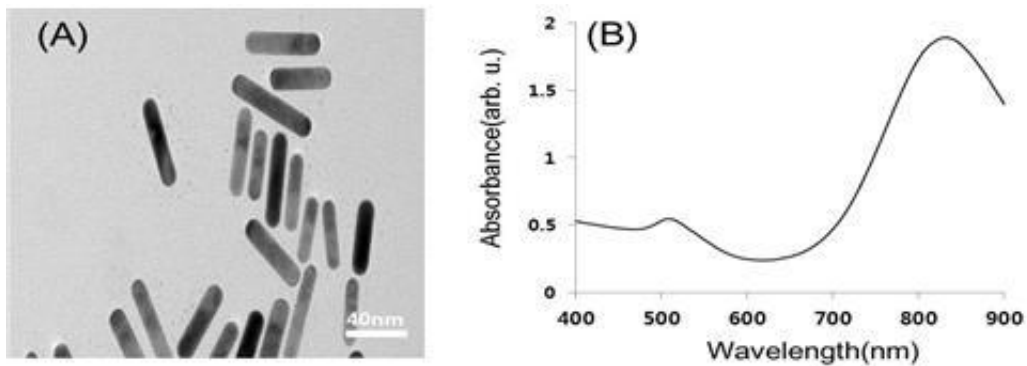


Figure 1. Physical properties of GNRs. TEM image(A) and UV-Visible NIR absorption spectra(B) of the GNRs prepared using single surfactant mixture. Scale bar=40nm

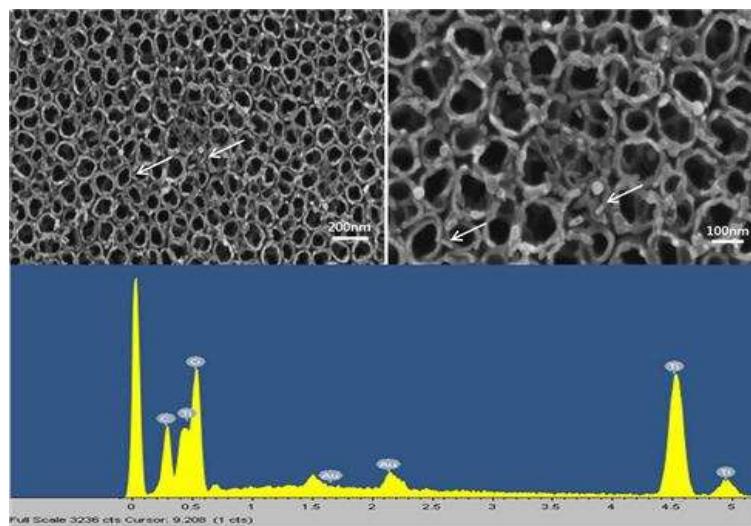


Figure 2. FE- SEM micrographs($\times 50,000$, $\times 100,000$) and Surface elements of gold nanorods(GNRs) coated titania nanotubes.

Table 1. Chemical composition of gold nanorods(GNRs) coated titania nanotubes

Element	C	Ti	Au	O
Wt%	3.57±0.34	46.77±3.97	7.95±1.29	41.72±3.83
at%	7.58	24.9	1.03	66.5

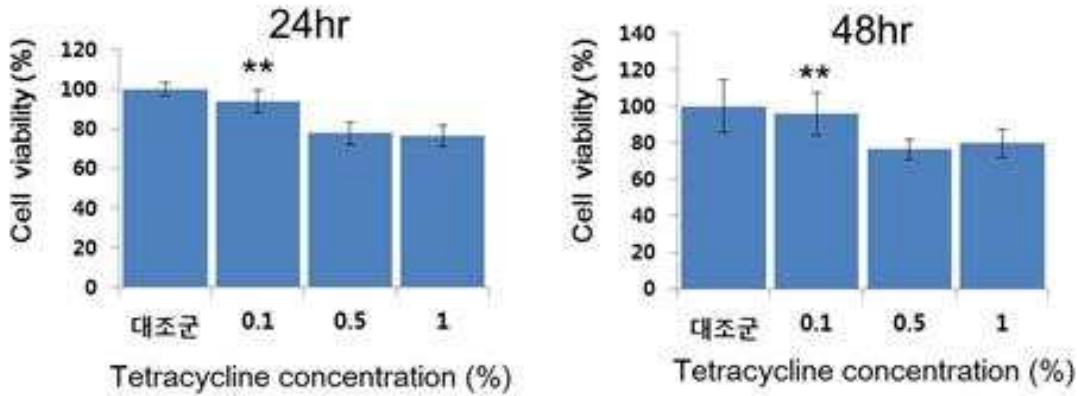


Figure 3. The cytotoxicity of gold nanorods(GNRs) coated titania nanotubes with PLA-tetracyclin complexes. Significant of differences between Control vs. 0.1% PLA-tetracycline; **, P<0,05



Figure 4. Antibacterial effects by Agar diffusion test of control vs. gold nanorods(GNRs) coated titania nanotubes with the concentration of tetracycline.

복합체의 모든 실험군에서 70%를 넘어 우수한 생체적합성을 나타내었다. 특히, 24시간 및 48시간 후 금 나노로드(GNRs) 함유된 0.1% PLA-tetracycline 약물 복합체의 실험 군이 대조군인 티타니아 나노튜브와의 통계적인 유의차가 있었다 (Figure 3)(P<0.05).

3. 항균효과

금 나노로드(GNRs)함유 PLA-tetracycline 약물 복합체 실험

군의 Agar diffusion antibacterial test 및 FE-SEM 결과, 모든 실험군에서 농도에 상관없이 대조군인 티타니아 나노튜브 (사멸존; 0 mm)에 비하여 *S. mutans*군에 대한 우수한 항균능을 나타내었다(Figure 4, Figure 5). 이 결과를 토대로 0.1% PLA-tetracycline 약물 복합체 실험군을 대상으로, 적외선 레이저 조사와 금 나노로드(GNRs)의 유무를 세분화한 결과, 0.1% PLA-tetracycline 약물 복합체만 있는 실험군 보다 금 나노로드(GNRs)함유 0.1% PLA-tetracycline 약물 복합체에 적외선 레이저를 조사 한 실험군에서 우수한 항균능을 나타내

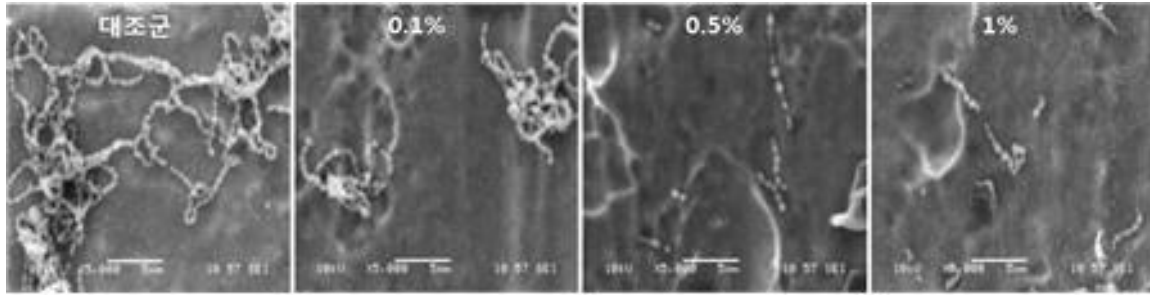


Figure 5. FE- SEM micrographs($\times 5,000$) of antibacterial effects control vs. gold nanorods(GNRs) coated titania nanotubes with the concentration of tetracycline.

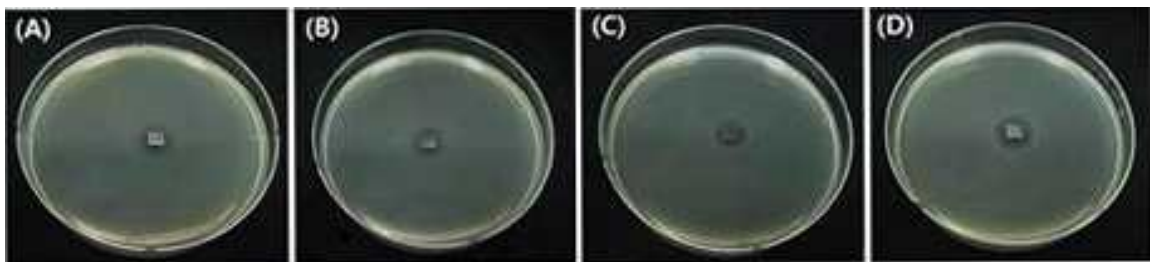


Figure 6. Antibacterial effects by Agar diffusion test of 0.1% tetracycline. (A) Only PLA-tetracycline, (B)PLA-tetracycline with laser irradiation, (C)gold nanorods(GNRs) and PLA-tetracycline without laser irradiation, (D)gold nanorods(GNRs) and PLA-tetracycline with laser irradiation.

Table 2. Antibacterial effects of laser irradiation in 0.1% PLA-tetracycline

Experimental specimens	Laser irradiation	Antibiotic zone(mm)
Tetracycline	×	10.56 \pm 1.24
Tetracycline	○	11.11 \pm 1.62
GNRs + Tetracycline	×	13.67 \pm 0.98
GNRs + Tetracycline	○	14.29 \pm 0.75**

었다(Figure 6, Table 2)($P < 0.05$).

IV. DISCUSSION

다양한 나노입자 중에서 계면 활성제의 마이셀(micelle)을 이용한 방법(soft template)으로, 막대 모양의 금 나노입자를

seed-growth방법으로 환원시켜 성장시키는 연구가 진행되었다(Jana 등, 2001; Lee와 El-Sayed, 2005). 본 연구에서는 근적외선에 의한 약물용출 기능을 위해, 흡수대 파장을 800nm 이상으로 맞추기 위하여 CTAB 계면활성제를 이용하여 약 1:4 이상의 중량비를 가지는 금 나노로드(GNRs)를 합성하였고, 나노막대의 길이를 지름으로 나눈 값인 aspect ratio가 길수록 소광 스펙트럼상의 transverse mode는 단파장으로 이동하고

longitudinal mode는 장파장으로 이동하는 것을 알 수 있었다. 즉, UV-Vis spectrophotometer 결과에서 530nm에서 약하게, 830nm에서 강한 흡수 밴드가 관찰되었다. 이것은 금 나노로드(GNRs)의 전형적인 피크로서 금 나노로드(GNRs)의 존재를 확인할 수 있었다(Yu와 Irudayaraj, 2007; Hung 등, 2009). 금 나노로드(GNRs)의 코팅 후 FE-SEM 결과, 티타니아 나노튜브의 최상층(top surface)에 적층된 금 나노로드(GNRs)의 양의 차이가 두드러지게 관찰되지 않았으나, EDX 결과, $7.95 \pm 1.29\%$ 의 금 함량을 나타내어 티타니아 나노튜브의 최상층(top surface)보다는 나노튜브 내부(inner surface)에 코팅된 것으로 사료된다.

금 나노입자는 사이즈나, 모양, 코팅의 정도, 투여농도, 세포주의 종류에 따라 세포독성 차이가 있음이 보고되었다(Lewinski 등, 2008; Pan 등, 2009; Kim 등, 2015). 본 연구에서 세포독성 결과, 24시간, 48시간 후 금 나노로드(GNRs) 함유 0.1%, 0.5%, 1.0% PLA-tetracycline 약물 복합체의 모든 실험 군에서 70%를 넘어 우수한 생체적합성을 나타내었다. 특히 금 나노로드(GNRs) 함유 0.1% PLA-tetracycline 약물 복합체의 실험군과 대조군의 유의차가 있었다($P < 0.05$). 이것은 금 나노로드(GNRs)와 PLA-tetracycline 약물 복합체가 세포에 독성이 미치지 않음을 유추할 수 있다.

다양한 타이타늄 표면처리기법을 이용하여(김원기 등, 2012; 전유용, 2013; 문소희 등, 2014) 현재 임플란트 성공률이 높아졌지만, 5-11%의 임플란트는 골과 결합하지 못하고 구강 내에서 제거된다고 한다 (Snauwaert 등, 2000). 실패의 원인 중 기계적 실패는 임플란트와 골과의 결합보다 더 큰 기계적인 힘이 작용되어 발생한 파절과 임플란트 자체 결합에 따른 파절에 의한 결합 실패를 나타낸다. 생물학적 실패는 주로 세균성 치태 축적에 따른 감염에 의해 발생되는데 세균 감염을 방지하기 위하여 여러 가지 살균제 및 살균법 등이 사용되고 있으나, 강한 보호막으로 작용하는 치태(dental plaque) 내에 존재하는 다양한 세균들을 제거하기는 상당한 어려움이 있다. 최근에는 항생제를 함유하는 생분해성 고분자물질을 임플란트 표면에 코팅하여 치태생성을 예방하는 다양한 연구가 진행되고 있다(Gursel 등, 2001). 세균감염 방지 및 치료를 위해서는 항균물질 농도의 최적화 및 약물방출의 지속성이 중요한데, 이를 조절하기 위한 매개체로는 생분해

성 고분자 물질 중 하나인 poly-lactic acid (PLA)가 가장 많이 이용된다. PLA는 분자량과 화학적 구성성분을 조절함으로써 분해기간을 조절할 수 있는 장점을 가지고 있다(Khang 등, 2001). 대표적인 항생제로는 Tetracycline, Doxycycline, Minocycline, Chlorhexidine, Metronidazole 등이 사용된다. 이러한 국소적 약물전달 시스템의 개발이 활발한 것은 전신 약물치료에 비하여 항생제의 투여량이 10-100 배 정도 작고, 항생제의 내성을 일으킬 가능성이 적으며, 원하는 부위로만 약물을 전달할 수 있다는 장점이 있기 때문이다(Harris 등, 2006).

티타니아 나노튜브 소자를 이용한 약물전달 시스템에 관한 연구는 대부분 약물 또는 단백질이 나노튜브의 크기에 상관없이 초기 대량방출(initial burst)를 나타내는 것으로 확인되었다(Balasundaram 등, 2008; Yao 등, 2009). 또한 표면처리법과 화학적 결합법으로 제조된 선택적 약물전달 장치는 티타니아의 광촉매 특성에 의하여 자외선에서만 가능하다는 단점을 가지고 있다. 본 연구에서는 표면처리기술을 이용하여 적외선에서도 약물이 선택적으로 용출될 수 있는 금 나노로드(GNRs) 함유 PLA-tetracycline 약물 복합체를 제조하여 세균의 부착 및 성장에 미치는 효과를 본 결과, 모든 실험군에서 금 나노로드(GNRs)함유 PLA-tetracycline 약물 복합체의 농도에 상관없이 대조군에 비하여 *S. mutans*균에 대한 우수한 항균능을 나타내었다. 항균능의 미세관찰을 위한 FE-SEM 결과, 항균약물 0.5% 이상 실험군에서 우수한 항균능을 나타내었다. Agar diffusion antibacterial test 및 FE-SEM 결과를 토대로, 0.1% PLA-tetracycline 약물 복합체 실험군을 대상으로 적외선 레이저 조사와 금 나노로드(GNRs)의 유무를 세분화한 결과, 0.1% PLA-tetracycline 약물 복합체만 있는 실험군보다 금 나노로드(GNRs)가 함유된 0.1% PLA-tetracycline 약물 복합체에 적외선 레이저를 조사한 실험군에서 통계적으로 유의차가 있는 우수한 항균능을 나타내었다($P < 0.05$). 적외선 레이저의 약물용출 기능을 가진 항균성 임플란트 표면처리기술은 현재 치과계에서 임플란트 주위염 및 치주질환 치료용 환자맞춤형 임플란트와 약물용출의 공간 및 시간 제약을 극복할 수 있는 기술이라고 판단된다.

이상의 결과들은 금 나노로드(GNRs)와 0.1% PLA-tetracycline 약물 복합체를 함유한 티타니아 나노튜브가 우수한 생

체친화성과 적외선 레이저 조사에 의한 우수한 항균능을 나타내는 것으로 더 나아가 다양한 항균약물 복합체를 함유한 티타니아 나노튜브의 추가적인 연구가 필요하다고 사료된다.

V. CONCLUSION

본 연구에서는 표면처리기술을 이용하여 적외선에서도 약물이 선택적으로 용출될 수 있는 금 나노로드(Gold nanorod, GNR)함유 티타니아 나노튜브를 제조하였고, PLA-tetracycline 약물 복합체를 금 나노로드(Gold nanorod, GNR)함유 티타니아 나노튜브 위에 전기방사장치를 이용하여 농도별로 코팅 한 후 생체 적합성 및 항균능을 알아보하고자 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 금 나노로드(GNRs) 코팅 후 FE-SEM 결과, 티타니아 나노튜브의 형태가 그대로 유지되는 것이 확인되었고, 나노튜브 최상층(top surface) 및 내부표면(inner surface)에 코팅되는 것이 관찰되었다.
2. 모든 실험군의 상대 흡광도 값이 70%를 넘어 우수한 생체적합성을 나타내었고, 특히 24시간 및 48시간 후 금 나노로드(GNRs)함유 0.1% PLA-tetracycline 약물 복합체인 실험군과 대조군이 유의차가 있었다.
3. 적외선 레이저 조사와 금 나노로드(GNRs)의 유무를 세분화한 결과, 0.1% PLA-tetracycline 약물 복합체 실험군에 비하여 금 나노로드(GNRs)가 함유된 0.1% PLA-tetracycline 약물 복합체에 적외선 레이저를 조사 한 실험군에서 유의차가 있는 항균능을 나타내었다.

VI. REFERENCES

김원기, 이승재, 오은주, 박일송, 이민호, 오귀옥, 김형섭 (2012). 양극산화처리와 Bisphosphate 고정에 의한 티타늄 임플란트의 표면개질. 대한치과재료학회지 39:191-198.

문소희, 석정진, 소현자, 강대현, 이민호, 배태성 (2014). SLA

처리한 타이타늄 임플란트의 양극산화와 석회화 순환처리에 의한 표면개질. 대한치과재료학회지 41:179-184

전우용 (2013). 양극산화와 석회화 전처리된 Ti-27Nb-10 Ta-3.5Zr 합금의 생체활성도. 대한치과재료학회지 40:179-184.

Balasundaram G, Yao C, Webster TJ (2008). TiO₂ nanotubes functionalized with regions of bone morphogenetic protein-2 increases osteoblast adhesion. *J Biomed Mater Res A* 84:447-453.

Chen T, Shukoor MI, Chen Y, Yuan Q, Zhu Z (2011). Aptamer-conjugated nanomaterials for bioanalysis and biotechnology applications. *Nanoscale* 3: 546-556.

Gursel I, Korkusuz F, Türesin F, Alaeddinoglu NG, Hasirci V (2001). In vivo application of biodegradable controlled antibiotic release systems for the treatment of implant-related osteomyelitis. *Biomaterials* 22:73-80

Gormley AJ, Greish K, Ray A, Robinson R, Gustafson JA (2011). Gold nanorod mediated plasmonic photothermal therapy: a tool to enhance macromolecular delivery. *Int J Pharm* 415:315-318.

Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM (2004). The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Physics in medicine and biology* 21:309-315.

Harris LG, Mead L, Muller-Oberlander E, Richards RG (2006). Bacteria and cell cytocompatibility studies on coated medical grade titanium surfaces. *J Biomed Mater Res A* 78:50-58.

Huang HC, Barua S, Sharma G, Dey SK, Rege K (2011). Inorganic nanoparticles for cancer imaging and therapy. *J Control Release* 155:344-357.

Huang P, Bao L, Zhang C, Lin J, Luo T (2011). Folic acid-conjugated silica-modified gold nanorods for X-ray/CT imaging-guided dual-mode radiation and photo-thermal therapy. *Biomaterials* 32:9796-9809.

Huang X, Neretina S, El-Sayed MA (2009). Gold nanorods: from synthesis and properties to biological and biomedical applications. *Adv Mater* 8:4880-4910.

- Khang G, Lee HB (2001). *Methods of Tissue Engineering* A. Atala and R. Lanza, Editors, Academic Press, San Diego, California, Chap. 67. pp.771-772.
- Jana NR, Gearheart L, Murphy CJ (2001). Wet Chemical Synthesis of High Aspect Ratio Cylindrical Gold Nanorods. *J Phys Chem B* 105:4065-4067.
- Kim YJ, Yoo CJ, Lee U, Yoo YM (2015). Cytotoxicity of Gold Nanorods and Nanowires on Cultivated Neural Precursor. *J Nanosci Nanotechnol* 15:5617-5623.
- Kozlovsky A, Artzi Z, Moses O, Kamin-Belsky N, Greenstein RB (2006). Interaction of chlorhexidine with smooth and rough types of titanium surfaces. *J periodontol* 77:1194-1200.
- Lal S, Clare SE, Halas NJ (2008). Nanoshell-enabled photothermal cancer therapy: impending clinical impact. *Acc Chem Res* 41:1842-1851.
- Lee KS and El-Sayed MA (2005). Dependence of the Enhanced Optical scattering Efficiency Relative to That of Absorption for Gold Metal Nanorods on Aspect Ratio, Size, End-Cap Shape, and Medium Refractive Index. *J Phys Chem B* 109: 20331-20338.
- Lewinski N, Colvin V, Drezek R (2008). Cytotoxicity of Nanoparticles. *Small* 4:26-49.
- Li Z, Huang P, Zhang X, Lin J, Yang S (2010). RGD-conjugated dendrimer-modified gold nanorods for in vivo tumor targeting and photothermal therapy. *Mol Pharm* 7:94-104.
- Nikoobakht B, El-Sayed MA (2003). "Preparation and Growth Mechanism of Gold Nanorods (NRs) Using Seed-Mediated Growth Method." *Chem Mater* 15:1957-1962.
- Orendorff CJ, Gearheart L, Jana NR, Murphy CJ (2006). Aspect ratio dependence on surface enhanced Raman scattering using silver and gold nanorod substrates. *Phys Chem Chem Phys* 7:165-170.
- Paciotti GF, Myer L, Weinreich D, Goia D, Pavel N, McLaughlin RE, Tamarkin L (2004). Colloidal gold: a novel nanoparticle vector for tumor directed drug delivery. *Drug Delivery* 11:169-183.
- Pan Y, Leifert A, Ruau D, Neuss S, Bornemann J, Schmid G, Brandau W, Simon U, Jahnen-Dechent W (2009). Gold nanoparticles of diameter 1.4 nm trigger necrosis by oxidative stress and mitochondrial damage. *Small* 5:2067-2076.
- Park GE, Webster TJ (2005). A review of nanotechnology for the development of better orthopedic implants. *J Biomed Nanotechnol* 1:18-29.
- Resham B, Pribyabrata M (2008). Biological properties of naked metal nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews* pp.1289-1306.
- Snaauwaert K, Duyck J, Van Steenberghe D, Quirynen M, Naert I (2000). Time dependent failure rate and marginal bone loss of implant supported prostheses. *Clin Oral Investig* 4:13-20.
- Yamashita S, Fukushima H, Akiyama Y, Niidome Y, Mori T (2011). Controlled-release system of single-stranded DNA triggered by the photothermal effect of gold nanorods and its in vivo application. *Bioorg Med Chem* 19:2130-2135.
- Yang DP, Cui DX (2008). Advances and prospects of gold nanorods. *Chem Asian J* 3:2010-2022.
- Yao J, Li X, Bao C, Fan H, Zhang X, Chen Z (2009). A novel technique to reconstruct a boxlike bone defect in the mandible and support dental implants with in vivo tissue-engineered bone. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 91:805-812.
- Yu C, Irudayaraj J (2007). Multiplex biosensor using gold nanorods. *Anal Chem* 15:572-579.