

지능성 약물전달체계

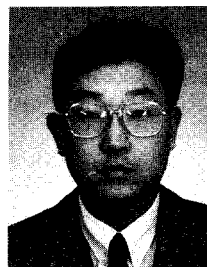
김 용 희 · 권 익 찬 · 정 서 영

1. 서 론

최근들어 국민복지 및 보건 향상에 따른 평균수명 연장으로 건강에 대한 관심이 날로 고조되고 있다. 의학기술의 많은 발전과 분자생물학과의 다학제간 연구로 질병의 원인 및 기전이 밝혀지고 있으며 그에 따른 효율적인 약물치료 요법이 절실히 요망되고 있다. 특히 최근들어 유전공학 기법에 의한 고순도의 peptide, polypeptide, protein 약물이 다량으로 생산될 수 있어서 AIDS, 암, 고혈압과 같은 난치병의 근본 치료 및 예방에 한걸음 다가설 수 있게 되었다.

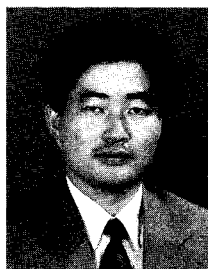
약물전달체계(Drug Delivery System, 이후 DDS라 칭한다)는 기존의 약물 및 신약물을 장시간 동안 유효 혈중 농도로 유지시켜 치료효과를 극대화시키고, 약물의 부작용을 극소화시키는 새로운 투여경로 및 제형을 일컫는다. DDS에 관한 연구는 약물효과를 장시간 유지시키고자 하는 목적으로 지속성 제형 개발로 시작되었다. 그러나 유전공학 기법에 의해 합성된 peptide성 약물은 체내 조건에서 불안정하고, 분해되며, 수용성 고분자인 특성상 체내 흡수에 어려움이 있어 기존의 제형(즉, 정제, 캡슐제, 연고, 주사

제 등등)으로는 원하는 치료효과를 얻을 수 없다. 이런 약물에 대해서는 표적부위에 선택적으로 약물을 전달하고 필요시 약물이 일정속도로 일정량 방출되는 DDS가 개발되어야 한다. 이러한 system으로는 제형 혹은 약물 자체가 외부 자극(물리적 혹은 화학적 자극)에 감응해서 일정한 양의 약물을 방출하는 소위 지능성 DDS(Intelligent DSS)가 이상적이다(그림 1 참조).



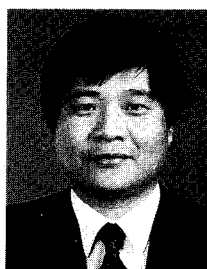
권익찬

1978~ 서울대학교 공과대학 섬유공학과
1982 (학사)
1982~ 서울대학교 공과대학 섬유공학과
1984 (석사)
1983~ 한국과학기술연구원 고분자화학
1987 연구실(연구원)
1987~ 미국 Univ. of Utah, Dept. of
1993 Pharmaceutics and Pharmaceutical Chemistry(박사)
1993~ 미국 Univ. of Utah, Center for
1993 Controlled Chemical Delivery (Post-Doc)
1993~ 한국과학기술연구원 의과학연구
현재 센터(선임연구원)



김용희

1979~ 서울대학교 약학대학 약학과(학
1983 사)
1983~ 서울대학교 약학대학 물리약학 전
1985 공(석사)
1986~ 미국 Univ. of Utah, Dept. of
1992 Pharmaceutics and Pharmaceutical Chemistry(박사)
1992~ 미국 Univ. of Utah, Center for
1994 Controlled Chemical Delivery (Post-Doc)
1994~ 한국과학기술연구원 의과학연구
현재 센터(Post-Doc)



정서영

1975~ 서울대학교 약학대학 제약학과
1979 (학사)
1980~ 미국 Univ. of Utah, Dept. of
1984 Pharmaceutics and Pharmaceutical Chemistry(박사)
1984~ 미국 Univ. of Utah, Center for
1986 Controlled Chemical Delivery (Post-Doc)
1986~ 한국과학기술연구원 고분자화학
1992 연구실(선임연구원)
1992~ 한국과학기술연구원 의과학연구
현재 센터(책임연구원)

Intelligent Drug Delivery Systems

한국과학기술연구원 의과학연구센터(Yong-Hee Kim, Ick Chan Kwon, and Seo Young Jeong, Biomedical Research Center, KIST, P. O. Box 131, Cheongryang Seoul, 130-650, Korea)

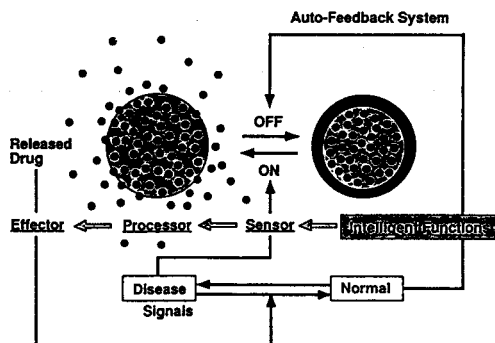


그림 1. Intelligent drug delivery system.

이런 종합적인 지능성 DDS를 세분화하면 다음과 같다.

1.1 지능성 DDS

1. 방출조절 system(Controlled Release System)
2. 표적지향 system(Targeted or Site-specific System)
3. 자극감응 system(Stimuli-sensitive System)
4. 자가조절 system(Self-regulating System)

2. 본 론

2.1 방출조절 system(Controlled Release System)

제1세대 DDS라 불리는 초창기의 DDS에 관한 연구는 약물의 방출을 지연, 연장시킴으로써 약물작용을 지속화할 목적으로, 0차 속도론적 방출 양상을 갖는 제형 개발에 주력하였다. 방출조절 기전에 따라 DDS는 확산지배형, 팽윤지배형, 혹은 erosion 및 화학반응 지배형 등으로 세분화될 수 있다.

확산지배형은 reservoir type과 monolithic type이 있는데, reservoir type이 약물을 포함하는 핵이 고분자막에 의해 둘러싸여 있고, 고분자막을 통한 확산이 약물방출을 지배한다. 약물이 핵안에 과량으로 존재해서 일정한 농도구배가 이루어지는 한 0차 속도로 방출이 가능하다. 반면에 monolithic type에서는 약물이 고분자내에 균일하게 용해되어 있거나 분산되어 있으며, reservoir type에 비해 제조가 용이하고 안정하다는 장점이 있으나, 시간에 따라 약물방출 속도가 감소하므로 0차속도의 방출을 기대하기 어렵다.

팽윤지배형에서는 용매침투속도가 약물의 확산속도보다 훨씬 느리므로 팽윤속도가 약물방출을 지배한다. Polymer network를 통한 용매의 확산에 의해 수화되고 팽윤이 일어나는 경우, 팽윤양상은 Fick의 법칙을 따르고 그 기전을 Fickian(Case I) 확산이라 한다. Fickian 확산은 확산속도가 고분자의 relaxation 속도보다 느린 경우 일어나고, 팽

윤은 시간의 0.5승에 비례한다. 그러나 glassy 상태의 고분자로 용매침투는 Fickian diffusion model에서 벗어나는데, 이는 glassy 상태에서 rubbery 상태로의 고분자 relaxation이 전체 용매침투과정에 영향을 미치기 때문이다. 이와 같이 확산속도와 relaxation 속도가 비슷한 경우를 non-fickian 혹은 case II 확산이라 한다. 이때 팽윤은 시간에 비례한다.

Erosion 혹은 화학반응 지배형은 가수분해 혹은 효소분해에 의해 고분자가 분해되거나, 약물과 고분자간의 화학결합이 깨져 약물이 방출되는 것을 말한다. 분해성 고분자로서는 poly(lactic acid)나 poly(glycolic acid)와 같은 polyesters, polyorthoesters, polyacetals, poly(alkyl cyanoacrylate), poly(glutamic acid) 공중합체, polyanhydrides, polyacids 등이 있다.

2.2 표적지향 system(Targeted or Site-specific System)

표적지향은 약효가 발현되는 조직, 기관, 세포 등으로 약물을 선택적으로 전달함으로써 약효를 증대시키고 다른 장소에서의 부작용을 감소시키는 system을 말한다. 약물 운반체로서 이용되어 왔던 천연 혹은 합성 고분자를 열거해보면 다음과 같다(표 1 참조).

표적지향 연구에는 monoclonal antibody가 많이 사용되어 왔으며, 합성 고분자인 경우에는 생체분해성, 분자량, 분자량 분포, 합성의 용이도 등이 고려되어야 한다.

이러한 표적지향의 처음 시도는 19세기에 P. Ehrlich에 의해 "Magic Bullet"이라 불리는 drug-antibody 복합체를 이용한 항암제의 선택부위 전달로 시작되었다(그림 2 참조). 1975년 monoclonal antibody 생산기술이 정립되면서 이에 관한 연구가 가속화되었으나,¹ 아직은 실용화 단계에 있지 않다. 그 이유로는 첫째, 운반체로 쓰이고 있는 대부분의 monoclonal antibody가 murine에서 얻어진 것이므로 이에 대해 인체는 면역반응을 일으키게 된다. 둘째는 지용성인 약물이 결합됨으로써 복합체의 수용액에서 용해도가 떨어지고 결국 침전이 일어난다. 주사로 복합체가 혈류로 투여되는 경우 침전으로 인해 통증이 유발되고 약물의 유효 혈중농도를 유지할 수 없게 된다. 셋째는 약물결합으로 인

표 1. Polymers for drug carriers

(1) Natural polymers	
Proteins	(e. g., antibody, albumin)
Polysaccharides	(e. g., dextran)
Others	(e. g., DNA)
(2) Synthetic polymers	
Vinyl polymers	(e. g., poly(methacrylic acid))
Polyesters	(e. g., poly(malic acid))
Poly(amino acid)	(e. g., poly(L-glutamic acid))
Polyethers	(e. g., poly(ethylene glycol))
Others	(e. g., poly(ethylene glycol)-poly(aspartic acid) block copolymer)

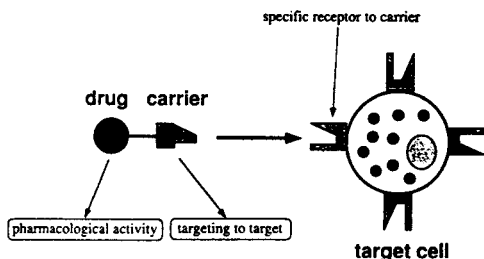


그림 2. Concept of Ehrlich's magic bullet.

해 steric hindrance 및 항체의 구조변화가 일어나 항체의 항원에 대한 결합력이 약해진다. 일반적으로 항체 한 분자 당 10개 이상의 치환수를 갖는 복합체는 항원에 대한 결합력이 상실되므로 임상적용할 수 없다고 알려져 있다. 이상에서 열거한 문제점들은 dextran, albumin, poly(L-glutamic acid) 등의 intermediate carrier 고분자를 이용해 용해도를 증가시키고 항원결합력을 높혀 해결할 수 있으나, ² 항체 복합체가 갖는 근본적인 문제점, 즉 암세포가 아닌 정상세포에서의 reticuloendothelial system에 의한 복합체의 비선택적 제거, 그리고 암세포의 저혈류속도로 인한 복합체의 낮은 투과도가 해결되어야 임상적용될 수 있을 것이다.

또 하나의 방법은 lysosomotropic agent를 이용한 것으로서, 약물과 운반체를 lysosomal 효소에 의해 분해될 수 있는 결합으로 연결시키고 이 복합체를 piggyback endocytosis에 의해 표적세포로 침투시켜 lysosomal 효소에 의해 분해되서 나오는 약물의 cytotoxic activity를 기대하는 방법이다.³ 대표적인 예로는 daunomycin의 amino기와 DNA의 phosphate기를 이온결합시킨 것으로 정상세포에 비해 암세포의 DNA에 대한 선택적인 endocytosis를 이용한 것이다. 그러나 이런 이온 복합체는 비선택적이어서 lysosome뿐만 아니라 혈중에서도 분해되는 단점이 있다. Trouet 등은 이런 점을 보완하기 위해 3개 내지 4개의 peptide spacer를 첨가해서 혈중에서 안정하고 단지 lysosomal 효소에 의해서만 분해되는 albumin-spacer-daunomycin 복합체를 이용해 좋은 항암효과를 얻을 수 있었다.⁴

1975년 Ringsdorf는 효율적인 표적지향을 위해서 새로운 system을 개발했다.⁵ System을 구성하는 5대 요소는 polymer backbone, transport system, solubilizer, spacer, 그리고 약물인데, transport system은 항체나 호르몬과 같은 생체와 선택적인 결합을 하는 homing device와 비선택적으로 약물전달을 촉진시키는 enhancer를 포함한다. Solubilizer는 약물에 따라 지용성 혹은 수용성인 것을 선택할 수 있다. 약물의 방출속도는 spacer의 결합 bond, 화학구조, 길이에 따라 조절이 가능하다(그림 3 참조).

2.3 자극감응 system(Stimuli-sensitive System)

자극감응 hydrogel이란 pH, 온도, ionic strength, 전장

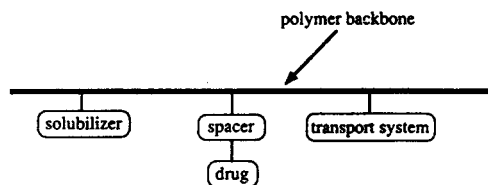


그림 3. Ringsdorf's model for drug-polymer conjugates.

(electric field), 자장(magnetic field), 빛, 초음파 등과 같은 외부 변화에 감응해서 수용액에서 팽윤의 변화를 일으키는 gel을 말한다. 이런 자극감응 hydrogel은 DDS뿐만 아니라 효소의 고정화, 인공 근육, 용액 농축, 단백질 및 세포 분리, 정제, 폐수 처리, 완구 등 실로 폭넓게 사용되어 지고 있다. 본 총설에서는 이런 자극들 중에서 DDS 및 의료분야에서 가장 실용화 가치가 높고 따라서 연구가 많이 진행되어 온 pH, 온도, 전장 감응 system들을 다루고자 한다.

2.3.1 pH 감응 system

pH 감응 hydrogel은 산성 단량체로서 acryl 산, 염기성 단량체로서 aminoethyl methacrylate 등을 이용해 합성된 polyelectrolyte gel로써 팽윤은 이온화에 의한 고분자 사슬간의 반발력에 의해 좌우된다. pH 감응도는 이온화되는 기의 pKa, gel의 가교도, 그리고 지지 고분자의 소수성 등에 의해 지배된다.

Siegel 등은 소수성 n-alkyl methacrylate와 N,N-dimethylaminoethyl methacrylate로부터 pH 감응 hydrogel을 합성했는데, 공단량체 비율과 alkyl chain을 변화시켜 팽윤을 조절할 수 있었고, caffeine과 같은 약물을 포획시켰을 경우, 중성 pH에서는 약물이 방출 안되고 pH 3 내지 5의 범위에서 0차 속도로 방출이 됨을 관측하였다.⁶ pH 감응 hydrogel의 방출 양상을 설명하기 위해 moving front 기전이 제안되었다. 초기의 glassy한 상태에서 gel의 팽윤은 시간에 따라 sigmoidal 형태를 나타내게 되는데, 팽윤 초기에는 Case-II, non-Fickian 기전에 의해 팽윤된 표면과 glassy한 안쪽 핵의 분리가 일어나고, 시간이 지남에 따라 solvent front가 핵의 중심까지 도달하게 되면 결국 glassy한 부분이 사라지게 되어 전체 gel의 팽윤이 급격히 증가하게 된다.

또 다른 system으로는 poly(methacrylic acid) 혹은 poly(acrylic acid)가 poly(acrylamide) 혹은 poly(ethylene oxide)와 수소결합에 의해 복합체를 이루는 성질을 이용한 것으로서, 낮은 pH에서는 carboxyl기가 이온화되지 않음으로 안정한 복합체를 이루다가 pH가 중성으로 증가함에 따라 이온화에 의해 수소결합이 파괴되고 결국 gel의 팽윤이 증가하거나 수용액에서 용해되어 약물을 방출하게 되는 system이다. 이 경우 수소결합은 pH증가 뿐만 아니라 온도상승에 의해서도 약화되므로 엄밀히 말해 이

system은 pH와 온도의 동시감응 system이라 할 수 있다.

이런 pH 감응 hydrogel은 경구용 DDS 개발에 많이 응용되어져 왔는데, 대부분의 약물은 위에서 강한 산성과 효소에 의해 분해되므로 약물을 포함한 제형을 acryl 산, methacryl 산, 혹은 이들의 혼합물로 만들어진 고분자(Eudragit)로 피막을 입히면 위에서의 산성 pH에서는 형태를 그대로 유지하고, 소장에서의 중성 pH에서 팽윤이 되서 약물을 위로부터 보호하고 소장에서만 방출시킬 수 있다.⁷ 또다른 응용으로는 산성 기와 bacteria에 의해 분해 가능한 azoaromatic 결합을 갖는 hydrogel을 이용한 colon으로의 표적지향과 종양세포의 낮은 pH를 이용한 암병소의 선택지향성을 들 수 있다.^{8,9}

2.3.2 온도 감응 system

온도 감응 고분자는 크게 두 부류로 구분할 수 있는데, 한 부류는 온도증가에 의해 gel의 팽윤이 증가하는 양성 온도감응도(positive thermosensitivity)를 나타내는 것이고(예를 들어, poly(acrylamide), poly(acrylamide)와 poly(acrylic acid)의 interpenetrating network 등등), 다른 부류는 이와 반대로 온도증가에 따라 팽윤이 감소하는 음성 온도감응도(negative thermosensitivity)를 나타내는 것이다(예를 들어, poly(N-alkyl acrylamide), poly(ethylene oxide), poly(vinyl methyl ether), poly(vinyl alcohol), hydroxypropyl (methyl)cellulose, poly(methacrylic acid), ethylene oxide-propylene oxide triblock copolymers 등등).

음성 온도감응도는 수용액에서 LCST(즉, Lower Critical Solution Temperature)를 나타내는 고분자에서 관측되는데, 이런 고분자는 친수성, 소수성 기를 모두 갖고 있으며 균형을 이루어 낮은 온도에서는 친수성 기가 물과의 수소결합으로 용해되거나 가교된 gel의 경우 팽윤된 상태이다가 온도가 LCST 이상으로 증가하면 수소결합이 약화되고 hydrophobic interaction이 증가해서 침전되어 상분리가 일어나거나, 가교된 gel의 경우 collapse되어 버린다. 이때 고분자 사슬의 감소된 자유도 혹은 entropy는 고분자의 소수성 기 주위에 결합되어 있던 물분자의 방출에 의해 보충되어지고, 따라서 system 전체의 entropy는 증가하게 된다.

음성 온도감응도를 갖는 고분자중 가장 민감하고, LCST가 체온에 근접해 있는 N-isopropylacrylamide(NiPAAm)를 기본으로 한 gel이 가장 많이 연구되어 왔는데, 이 고분자의 온도 감응도(즉, LCST 혹은 팽윤)는 친수성 혹은 소수성 단량체와의 공중합, 공단량체의 alkyl 기의 길이와 flexibility, 혹은 용액중의 첨가제 등에 의해 변화될 수 있다. 또한 interpenetrating network를 형성함으로써 poly(NiPAAm)의 LCST에는 변함없이 network의 팽윤을 조절함으로써 약물의 방출을 조절할 수 있다. NiPAAm gel은 deswelling 속도가 팽윤 속도보다 훨씬 느린

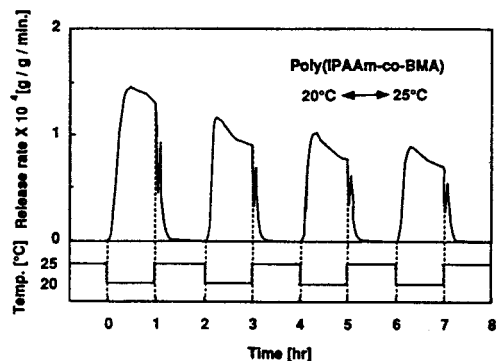


그림 4. On-off release profile of indomethacin from poly(NiPAAm-co-BMA) gel.

데, 이유는 LCST 이상의 외부 용액과 접촉시 생기는 표면의 skin 층에 기인한다고 알려져 있다.¹⁰ Skin 층이 형성되기 전에는 collective diffusion에 의해 수축과정이 진행된다. 현미경에 의한 관찰에 의하면 표면의 skin층은 매우 단단해서 수분 유입을 막고, 일정 기간동안 수축을 중단시킨다. 시간이 더 지속되면 불규칙한 수축때문에 skin 층에 국소 균열이 일어나 수포가 형성되고, 이 수포를 통해 물이 유출되므로 gel이 다시 서서히 수축된다.

따라서, NiPAAm 공중합체 gel은 외부 온도변화에 감응해서 약물 방출의 on-off 조절이 가능한데, LCST 이하에서는 약물 방출이 증가하고(on 상태), LCST 이상에서는 skin층의 형성에 의해 약물 방출이 중단된다(off 상태)(그림 4 참조). Skin층의 형성 및 두께는 LCST를 경계로 한 온도 차이에 의해서 결정되고 그에 따라 약물 방출 기전이 달라지는데, 온도 차이가 큰 경우는 수축하는 힘이 skin 층의 강도보다 세므로 수축 기전에 의해 LCST 이상에서 약물이 지속적으로 방출되나, 상대적으로 온도 차이가 적은 경우는 두 힘이 균형을 이루어 안정한 skin 층을 형성하므로 표면조절 기전에 의해 LCST 이상에서 약물 방출이 중단되어 효율적으로 on-off 약물 방출을 조절할 수 있다.¹¹

2.3.3 전장(electric field) 감응 system

전장감응성 고분자를 약물전달 시스템에 이용하는 방법은 전해질 gel의 전기 동력학적 현상과 반도체 고분자의 전기적 특성을 이용하고 있다. 최근 많은 연구자들이 전해질 고분자 gel에 전기적 자극을 가하였을 때 용체의 투과성 변화에 관하여 연구를 하였는데 이는 electro-diffusion process, 용체의 electro-osmotic 또는 electrophoretic augmentation, electro-static partitioning 등의 전기 동력학적 기전 및 이로 인한 고분자 gel의 팽윤도의 변화에 의해 이루어진다.

Grodzinsky는 전기자극하에서 poly(methacrylic acid) 또는 콜라겐 막을 이용하여 중성 용제 또는 단백질의 투과도 변화에 관하여 보고하였는데 이러한 변화는 고분자막내

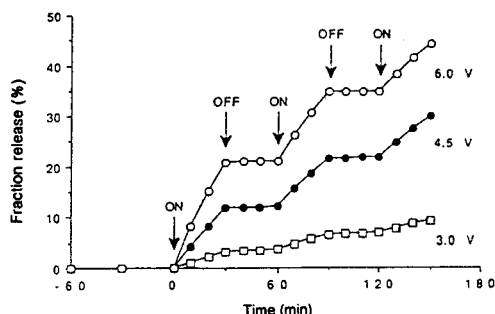


그림 5. On-off release profile of edrophonium chloride from poly (AMPS/BMA) gel.

의 pH 변화에 따른 막의 팽윤도 변화에 기인한다고 보고 하였다. 또한 Sawahata는 전기자극하에서 pilocarpine, glucose, insulin 등의 poly(acrylic acid), poly(methacrylic acid), poly(N,N-dimethyl aminopropyl acrylamide)에 대한 투과도의 변화에 대해 관찰하였으며 Yuk은 전기자극하에서의 calcium alginate/poly(acrylic acid) gel matrix로부터의 hydrocortisone 방출에 대하여 보고하였다.

Kwon 등¹²은 전장감응성 고분자인 poly(2-acrylamido-2-methyl propane sulfonic acid-co-n-butylmethacrylate)를 제조하여 중성의 약물인 hydrocortisone과 양의 전하를 띤 edrophonium chloride를 모델 약물로 하여 전기 자극하에서의 약물 방출 실험을 행하였는데 중성인 약물을 고분자 겔의 수축에 의하여서만 방출되므로 전기자극에 의한 효과는 작았으며 양성인 약물은 전기자극하에서 생성되는 hydronium 이온과 gel내에서 이온교환에 의해 약물이 방출되어 완전한 on-off 형태의 방출을 관찰할 수 있었다고 보고하였다(그림 5 참조).

2.4 자가조절 system(Self-regulating System)

2.4.1 Con A를 이용한 system

정상인의 경우 췌장에서 분비되는 insulin의 작용에 의해 70~110mg/dl의 혈당농도가 유지된다. 혈당조절이 안되는 당뇨병 환자인 경우 심한 경우 하루에도 몇번씩 주사로 insulin이 공급되어야 하는데, 과량투여시 저혈당증이 일어나 위험한 상태가 유발된다. 저혈당증을 막고 일정한 혈당농도를 유지시키기 위해 당의 농도를 감지해서 insulin을 방출하는 소위 당 감응 insulin 전달 system(glucose-responsive insulin delivery system)에 관한 수많은 연구가 지난 수십년에 걸쳐 진행되어 왔다.

Jeong, Kim 등은 당과 당이 치환된 insulin(G-insulin)이 concanavalin A(Con A)에 대해 경합적인 결합을 하는 system을 개발했다(그림 6 참조).^{13,14} Poly(hydroxyethyl methacrylate)(PHEMA) 혹은 cellulose acetate로 만들어진 주머니 안에 G-insulin-Con A 복합체를 넣고 pe-

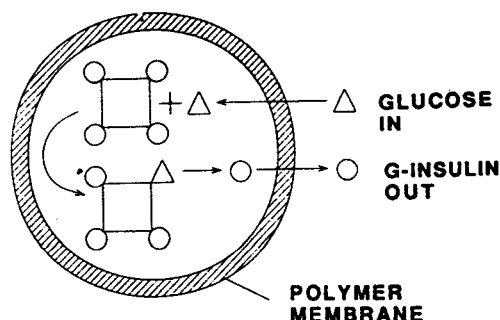


그림 6. Self-regulating insulin delivery system.

ritonial cavity안에 주입해서 당의 농도 증가에 따른 당의 유입으로 G-insulin이 방출되어 당의 농도가 감소되면, 감소된 당의 농도는 G-insulin의 방출을 막는 가역적인 결과를 얻을 수 있었다. 그러나 이 고분자 막들은 독성이 강한 Con A를 유출시키고, 유입되는 당에 의해 치환되어서 G-insulin이 나오는데 lag time이 걸리는 단점들이 있다. Sepharose 구에 Con A를 고정화시키거나,¹⁵ Con A 미립구¹⁶ 혹은 oligomer¹⁷ 등을 이용해 Con A의 유출을 막고자 하는 시도가 있어 왔으며, Makino 등은 소수성 nylon microcapsule을 이용해 lag time을 줄이는 system을 보고한 바 있다.¹⁸

Con A를 이용한 system은 체내 독성을 일으키는 Con A의 유출을 막아야 하고, 실제 환자들의 혈당농도범위에서 G-insulin이 민감하게 경합적으로 당과 치환되어 신속히 방출되어야 하며, system 자체의 생체적합성이 좋아야 한다. 이런 문제점들이 해결되어야 Con A system이 임상적용 가능하리라 사료된다.

2.4.2 당산화효소(Glucose oxidase, GOD)를 이용한 system

Heller 등은 GOD를 포함하는 pH 감응성 bioerodable hydrogel을 이용한 인공 insulin 전달 system을 개발했다.¹⁹ 외부의 당이 hydrogel 안으로 들어올 때 당이 GOD에 의해 gluconic acid로 산화되고, 그 결과 국소 pH가 떨어지고, 고분자 erosion이 가속화되는 system이다. Insulin을 3,9-bis(ethylidene-2,4,8,10-tetraoxaspiro [5,5] undecane)과 N-methyldiethanolamine으로 만들어진 linear 고분자 안에 포획시켜 외부 당농도, pH 변화에 따른 insulin 방출을 비교했을 때, 중성 pH에서는 insulin이 방출 안되고, pH 5.0에서 erosion 기전에 의해 insulin의 방출이 증가됨을 관측하였다.

Erosion 기전이 아닌 system으로는 poly(2-hydroxyethyl methacrylate)와 GOD가 결합된 N,N'-dimethylaminoethyl methacrylate로 구성된 고분자 막으로서 amine group을 갖는 고분자의 산성 조건에서 팽윤이 증가되는 기

전을 이용한 것이다.²⁰

그 이외의 방법으로는 과산화수소에 의한 nicotinamide의 이온화를 이용한 것으로서, GOD를 고정화시킨 polyacrylamide와 nicotinamide기를 갖는 산화환원성 고분자로 만들어진 composite 막에서 GOD에 의해 당으로부터 생성된 과산화수소가 nicotinamide를 산화시켜 양이온화 시킴으로써 결국 수용성이 증가되어 insulin 방출이 증가되는 기전을 이용한 방법이 있다.²¹

2.4.3 Phenylboronic acid를 이용한 system

Tetrahedral 구조에서 borate 이온이 cis-diol 구조를 갖는 화합물과 공유복합체를 이루는 성질을 이용한 것으로서, Okano 등은 N-vinyl-2-pyrrolidone과 m-aminophenyl-boronic acid로 공중합체를 만들고, 이를 poly(vinyl alcohol)의 cis-diol과 복합체를 만들어 capsule 형태로 제조한 뒤, 외부의 당농도 변화에 따른 insulin의 방출 양상을 조사하였다.²² Borate에 대한 결합력이 poly(vinyl alcohol)보다 당이 더 강하므로, 당의 유입에 따라 capsule로부터 poly(vinyl alcohol)이 치환되어 유리되고, 그에 따라 capsule 막의 강도가 약화되고 insulin 방출이 증가되었다. 이 system은 외부 당농도 변화에 따른 가역적인 insulin 방출양상을 나타내었다.

2.4.4 염증(inflammation) 감응 system

이 system은 염증 부위에서 식세포들의 축적에 의해 생성되는 hydroxyl radical이 hyaluronic 산을 일시적으로 분해시키는 기전을 이용한 것이다.

염증발생초기에는 염증부위에 존재하는 모세혈관의 투과도가 증가해서 모세혈관으로부터 빠져나온 neutrophile과 여러 식세포들이 모여 복합체를 이루고 이때 면역복합체 혹은 염증을 유발시키는 화합물이 관여해서 hydroxyl radical이 많이 생성되게 된다. Hydroxyl radical이 국소적으로 일시적인 살균효과를 나타내나 과량으로 생성된 경우 조직 특히, 관절의 지지체 및 윤활유 역할을 해 주는 hyaluronic 산을 분해시켜 통증 및 심각한 조직손상을 초래하게 된다. N-acetyl-D-glucosamine과 D-glucuronic산으로 구성된 다당류인 hyaluronic 산은 체내에서 hyaluronidase나 hydroxyl radical에 의해 분해가 되나 피부나 피하조직에서 hyaluronidase의 활성이 매우 낮고 느리므로 hydroxyl radical에 의한 분해가 지배적이다. Hydroxyl radical은 D-glucuronic 산의 carboxyl기에 인접한 탄소에서 수소를 추출해서 hyaluronic산을 분해시킨다고 알려져 있다.

이런 점에 착안해서 Yui 등은 이식용 고분자 system을 개발했다.²³ NaOH를 촉매로, 가교제로서 polyglycerol polyglycidylether의 4개 epoxide기와 hyaluronic 산의 hydroxyl기 사이에 ether 결합시켜 생체분해성 gel을 제조하였다. H₂O₂와 FeSO₄ 사이의 Fenton 반응에 의해 생기는 hydroxyl radical에 의한 가교된 gel의 in vitro 분해양

상을 살펴보았을 때, 생성된 radical이 존재하는 동안에는 일시적인 빠른 분해가 일어나고, radical이 소실되면 분해가 중단되는 가역적, pulsatile 분해양상이 관측되었다.

그러나 이 system은 특정 약물을 이용한 in vivo 결과가 보고된 바 없기 때문에 아직 초기 연구단계에 있고, 친수성이 강하고 팽윤이 큰 hydrogel에 steroid와 같은 지용성이 강한 약물을 어떻게 안정하게 상분리됨이 없이 포획할 수 있는지, hydroxyl radical에 대한 분해정도가 얼마나 민감할지 의문점으로 남아 있다.

3. 결 론

기존의 혹은 새로이 합성되는 저분자 약물뿐만 아니라 최근들어 유전공학 기법에 의해 생성되는 peptide성 약물의 치료효과를 극대화시키고 부작용을 줄이기 위해, 제1세대 방출조절 DDS와 구별이 되는 새로운 개념의 DDS가 부각되고 있다. 기존의 약물방출조절 기전 및 system과 약물을 원하는 표적부위에만 선택지향하는 표적지향 system, 그리고 그 부위에서 물리적 또는 화학적 자극들에 감응해서 가역적으로 약물을 방출하는 자극감응, 자가조절 system들을 복합적으로 이용하는 지능성 DDS는 DDS분야에서 이루어야 할 숙원이며, 향후 약물치료요법의 획기적인 전환을 이룰 것이다. 이상적인 system을 개발하는데 있어 아직은 어려움이 많이 있으나 다학제간의 장기적인 연구개발로 2000년대에는 이 꿈이 실현되리라 본다.

참 고 문 헌

1. G. Kohler and C. Milstein, *Nature*, **256**, 495 (1975)
2. T. Okano, N. Yui, M. Yokoyama, and R. Yoshida, "Advances in Polymeric Systems for Drug Delivery", Vol. 4, T. Ikoma ed., Gordon and Breach Science Publishers, 1994.
3. C. DeDuve, T. De Barsey, B. Poole, A. Trouet, P. Tulkens, and F. Van Hoof, *Biochem. Pharmacol.*, **23**, 2495 (1974).
4. A. Trouet, M. Masquelier, R. Baurain, and D. D. D. Campe-neere, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **79**, 626 (1982).
5. H. Ringsdorf, *J. Polymer Sci. Symposium*, **51**, 135 (1975).
6. R. A. Siegel, M. Falamarzian, B. A. Firestone, and B. C. Moxley, *J. Controlled Release*, **8**, 179 (1988).
7. R. A. Siegel, in "Pulsed and Self-regulated Drug Delivery", J. Kost ed., CRC Press, 1990.
8. D. Friend, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **7**, 149 (1991).
9. H. Kitano, H. Wolf, and N. Ise, *Macromolecules*, **23**, 1958 (1990).
10. Y. H. Bae, T. Okano, and S. W. Kim, *Pharm. Res.*, **8**, 531 (1991).
11. Y. H. Bae, T. Okano, and S. W. Kim, *Pharm. Res.*, **8**, 624 (1991).
12. I. C. Kwon, Y. H. Bae, T. Okano, and S. W. Kim, *J. Controlled Release*, **17**, 149 (1991).

13. S. Y. Jeong, S. W. Kim, M. J. D. Eenink, and J. Feijen, *J. Controlled Release*, **1**, 57 (1984).
14. L. A. Seminoff and S. W. Kim, in "Pulsed and Self-regulated Drug Delivery", J. Kost ed., CRC Press, 1990.
15. L. A. Seminoff, J. M. Gleeson, J. Zheng, C. B. Olsen, D. L. Homberg, S. F. Mohammed, D. E. Wilson, and S. W. Kim, *Int. J. Pharm.*, **54**, 251 (1989).
16. C. M. Pai, Y. H. Bae, E. J. Mack, D. E. Wilson, and S. W. Kim, *Int. J. Pharm.*, **81**, 532 (1992).
17. C. M. Pai, Ph. D. Dissertation, University of Utah, 1991.
18. K. Makino, E. J. Mack, T. Okano, and S. W. Kim, *J. Controlled Release*, **12**, 235 (1990).
19. J. Heller, in "Pulsed and Self-regulated Drug Delivery", J. Kost ed., CRC Press, 1990.
20. T. A. Horbett, B. D. Ratner, J. Kost, and M. Singh, in "Recent Advances in Drug Delivery Systems", J. M. Anderson and S. W. Kim eds., Plenum Press, 1984.
21. K. Ishihara, M. Kobayashi, and I. Shinohara, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, **4**, 327 (1983).
22. S. Kitano, Y. Koyama, K. Kataoka, T. Okano, and Y. Sakurai, *J. Controlled Release*, **19**, 162 (1991).
23. N. Yui, T. Okano, and Y. Sakurai, *J. Controlled Release*, **22**, 105 (1992).