

## 폴리피롤을 이용한 약물전달시스템

이상조\*, 이승기\*, 오명환\*, 박정호\*\*

단국대학교 전기전자컴퓨터공학부\*, 고려대학교 전기공학과\*\*

### Using Polypyrrole for Drug Delivery System

Sang-Jo Lee\*, Seung-Ki Lee\*, Myung-Hwan Oh\*, and Jung-ho Pak\*\*

Dankook Uni\*, Korea Uni\*\*

#### Abstract

The possibility of using polypyrrole as a drug delivery system(DDS) has been studied using indicate (Phenol red) and substance with therapeutic activity(Sodium salicylate). In aqueous solution, negative potential is applied to polypyrrole then anion(with therapeutic activity) of sodium salicylate is released by redox processes of polypyrrole. The release amount of anionic drugs from polypyrrole is measured by UV-visible spectrometer which can measure UV-absorbance of materials. Electrode area that use for release amount measurement is 50mm<sup>2</sup>(5x10mm), and thickness of polypyrrole membrane is 15μm. DC 1V applied in saline solution, the release amount according to time increased gradually. In various electrode area, release amount of anionic drug is directly to electrode area.

**Key Words** : Drug Delivery System(DDS); Polypyrrole; UV-visible spectrometer; Redox processes of polypyrrole

#### 1. 서 론

폴리피롤(polypyrrole)은 전도성 고분자로서 polymer의 산화 및 환원에 따라 액추에이터로 이용할 수 있으며 센서와 같은 응용도 가능한 새로운 기능성 재료이다 [1,2]. 특히 생체 적합성이 우수하기 때문에 바이오 관련 산업에서의 응용 가능성이 매우 높다. 이러한 폴리피롤은 산화 및 환원 반응에 사용되는 이온을 약제로 사용되는 이온으로 대체하면 약물전달 시스템(Drug Delivery System)으로서의 응용이 가능하다. 하지만 약물전달시스템으로서의 이용에 있어서 이를 검증할 수 있는 확고한 실험적 결과나 응용 방향 등에 관해서는 여전히 초보적인 수준에 머물고 있다. 본 연구에서는 폴리피롤의 약물 전달 물질로서의 가능성을 확인하기 위해 먼저 지시약을 도판트로 하여 폴리피롤을 합성하고 방출하는 실험을 실시하고,

추가로 실제 약제로 쓰이는 chemical reagent를 지시약과 대체하여 실험적으로 검증한다.

#### 2. 실험

##### 2.1 원리

약물전달 시스템은 인체에 투여된 약물이 치료를 목적으로 하는 부위가 아닌 다른 부위에 미치는 부작용을 최대한 줄이고 원하는 부위에서의 치료효과를 극대화시키는 것을 그 목적으로 한다. 아래의 식은 폴리피롤 합성에서 도판트(dopant)로 음이온을 사용한 경우의 산화 및 환원과정을 나타낸 것이다 [3].

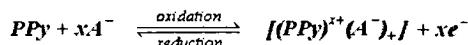


그림 1은 음이온으로 합성된 폴리피롤의 약물 방출에 대한 원리를 나타내고있다. 식염수 내에서 약재(음이온)가 합성된 폴리피롤에 전압을 인가하면 폴리피롤 내에 doping 되어있던 이온이 식염수로 방출되는 것을 나타낸다. 이때 인가되는 전압은 1V 내외로 전압의 크기에 따라 방출되는 ion의 양을 조절할 수 있다.

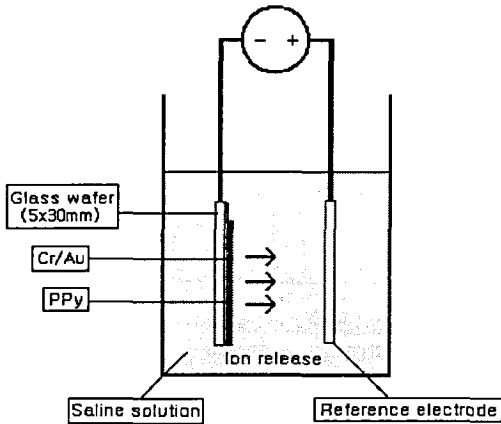


그림 1. 폴리피롤의 약물방출 원리.  
Fig. 1. Drug release principle of PPy

## 2.2 지시약을 이용한 방출실험

폴리피롤의 약물전달 물질로서의 가능성을 확인하기 위하여 우선 지시약을 이용한 PPy의 합성 여부를 관찰하였다. 도판트로 지시약을 사용한 이유는 지시약의 특성상 소량만으로도 별도의 측정장비 없이 육안으로 폴리피롤의 합성과 방출 여부를 확인할 수 있다는 판단에서 이루어 졌다. 실험에 사용된 지시약은 Methylene Blue와 Phenol Red 두 종류를 사용하였으며 합성된 폴리피롤은 pyrrole과 지시약이 각각 0.1M씩 첨가된 용액에서  $5.4\mu\text{A}/\text{mm}^2$ 의 전류 밀도로 90분간 합성하여 얻은 것이다. Phenol Red를 도판트로 사용하여 약  $15\mu\text{m}$  두께를 갖는 film형태의 폴리피롤을 합성할 수 있었다.

합성이 끝난 폴리피롤의 표면은 합성이 되지 않은 지시약 성분이 남아 있기 때문에 이를 제거하기 위하여 증류수에서 일정한 dipping과정을 거치게 된다. dipping과정을 거친 폴리피롤을 이용하여 식염수와 증류수에서 전압인가 실험을 수행한 결과 식염수에 담긴 폴리피롤에서 붉은색을 띄는 지

시약 성분이 방출되는 것을 확인하였다. 인가한 전압은 dc 2v이며 기준전극으로는 직경 1mm의 Pt wire를 사용하였으며 합성과 방출에 사용된 폴리피롤의 면적은 10x30mm이다.

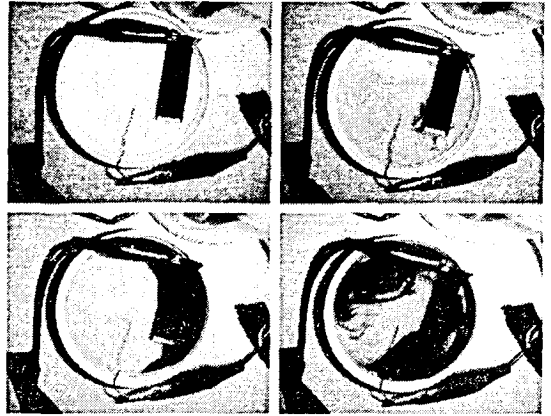


그림 2. 식염수 내에서 전압인가시 폴리피롤의 시간에 따른 지시약방출

Fig. 2. The release of indicator ion in saline solution (1min, 10min, 30min, 90min)

## 2.3 약제를 이용한 방출실험

지시약을 도판트로 사용한 폴리피롤의 약물방출 시스템으로서의 특성을 확인한 후 실제 약재로 쓰이는 chemical reagent를 지시약과 대체하여 재실험 하였다. 지시약 대신 도판트로 사용한 chemical reagent는 Sodium salicylate(Fluka), Nicoside(Aldrich), Naproxen(Sigma)등이었으며 [4] 합성 조건은  $5.4\mu\text{A}/\text{mm}^2$ 의 전류밀도와 90분의 합성시간으로 지시약을 사용한 실험과 동일하였다. 약재방출 실험을 위해 합성된 폴리피롤은 5 x 30mm의 Glass wafer에 Cr/Au(500/2000Å) 증착후 pyrrole/sodium salicylate의 비를 0.3M/0.3M로 하여 5 x 10mm의 면적에 합성한 sample이었다. 폴리피롤을 합성하기 전단계로 보다 안정된 막질의 폴리피롤을 얻기 위하여 20분간  $\text{N}_2$  purging 과정을 거치게 된다.

약제를 이용한 방출실험은 3ml의 식염수에서 PPy을 합성한 working electrode와 reference electrode 사이에 dc 1V의 전압을 인가하는 방법으로 진행하였으며 방출된 salicylate ion의 측정은 UV visible spectrometer를 이용하여 salicylate의 UV absorbance peak value가 나타나는 295nm의

과장에서 60분 동안 관찰하였다. 또한 폴리피롤이 합성되는 면적을 변화시켜가며 일정한 전압인가 시 전극의 크기에 따른 방출량의 변화를 측정하였다.

### 3. 결과 및 고찰

UV visible spectrometer를 이용하여 salicylate의 방출량 측정결과를 그림 3과 4에 나타내었다. 그림에서 보는 것처럼 50mm<sup>2</sup>면적의 폴리피롤에 1V의 전압을 인가하는 경우 salicylate의 방출량이 시간에 따라 감소하는 현상을 보이며 방출되는 것을 알 수 있었다. 이온의 방출이 90분동안 지속되는 지시약을 이용한 실험결과와 비교하여 약재(이온)의 방출경향이 다른 것을 알 수 있는데 이는 폴리피롤에 doping 되는 salicylate이온의 크기가 지시약의 이온 크기보다 작은 것에 기인한 결과라고 판단된다.

그림 5는 폴리피롤이 합성된 전극면적에 따른 방출량의 변화를 나타내고 있다. graph에서 보는 것처럼 전극의 크기가 증가함에 따라 그에 비례하여 방출량 또한 증가하는 것을 볼 수 있다.

폴리피롤의 실제 응용에 있어서 약재의 방출특성도 중요하지만 전압에 의해 방출되는 약재의 제어 또한 중요하다. 이는 지시약을 이용한 실험을 통하여 확인한 결과 약간의 time delay를 갖는 범위 내에서 제어가 가능함을 확인하였다.

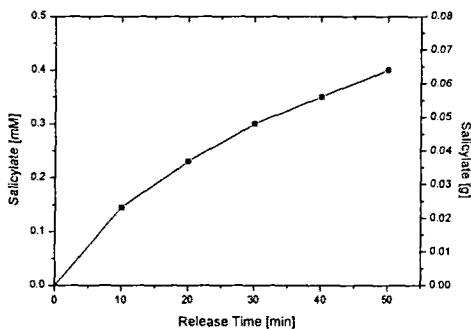


그림 3. 1V인가시 salicylate ion의 누적방출량  
Fig. 3. Cumulative release amount of salicylate ion at dc 1V

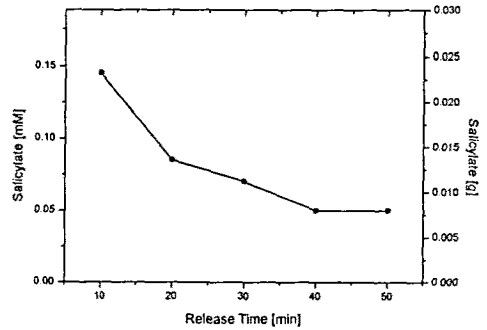


그림 4. 10분 간격으로 본 salicylate 방출량  
Fig. 4. Release amount each 10min

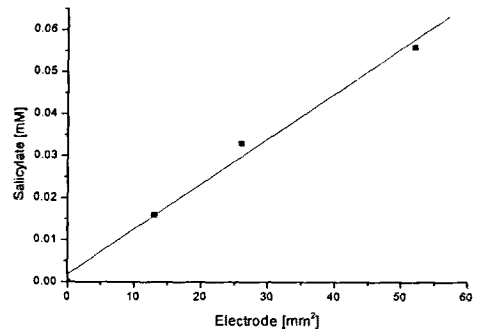


그림 5. 전극 크기에 따른 salicylate 방출량  
Fig. 5 Release amount of salicylate at various electrode area

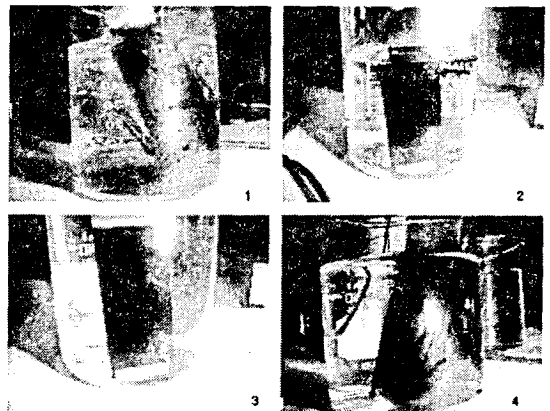


그림 6. leakage 여부의 확인과 방출제어를 위한 재전압인가.

Fig. 6. Confirmation of the ion leakage and re-applied voltage for release control

#### 4. 결 론

폴리피롤의 산화 및 환원 과정을 약물전달 시스템에 응용하여 그 가능성을 확인하였다. 본 연구에서는 폴리피롤의 약물전달 시스템으로서의 가능성을 지시약을 사용하여 육안으로 확인하였고 실제 약제로 쓰이는 Sodium salicylate를 이용한 실험에서는 정량적인 약제의 방출을 측정하기 위하여 UV-visible spectrometer를 사용하였다. 실제 약제를 사용한 salicylate 방출실험에서는 50mm<sup>2</sup>의 면적을 갖는 폴리피롤에서 1V 인가시 시간에 따른 방출 특성을 확인할 수 있었으며 전극의 형태를 변화시켜 가며 수행한 실험에서도 전극의 크기에 비례한 방출특성을 확인하였다. 향후 다양한 약제를 이용한 polymerization process와 probe 형태의 전극구조 등이 개발된다면 응용가능성이 높을 것이라고 판단된다.

#### 감사의 글

본 연구는 초미세 생체전자시스템 연구센터의 지원에 의하여 이루어진 연구로서, 관계부처에 감사 드립니다.

#### 참고 문헌

- [1] J. W. Gardner et. al., *Sensors and Actuators*, vol. A51, pp. 57-66, 1995.
- [2] M. R. Gandhi, P. Murray, G. M. Spinks and G. G. Wallace, "Mechanism of electro mechanical actuation in polypyrrole," *Synthetic Metals*, vol. 73, pp. 247-256, 1995.
- [3] Q. Xie, S. Kuwabata, and H. Yoneyama, "EQCM studies on polypyrrole in aqueous solutions", *Journal of Electroanalytical Chemistry* 420, pp. 219, 1997
- [4] K. Kontturi et al, "Polypyrrole as a model membrane for drug delivery", *Journal of Electroanalytical Chemistry* 453, pp. 231, 1998