

폴리포스파젠계 약물전달시스템

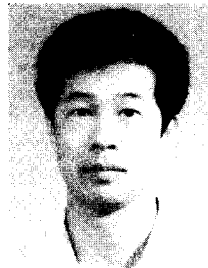
이 상 범 · 송 수 창 · 손 연 수

1. 서 론

약물전달시스템(Drug Delivery System, DDS)에 있어서 고분자는 약물운반체로서 그 중요성이 매우 크다. 이는 기존의 약물 또는 신약물을 장시간 유효혈중 농도로 유지시켜 치료효과를 극대화시키려는 DDS의 목적에 고분자의 물성이 부합되기 때문이다. DDS용 재료로서 요구되는 고분자의 특성은 적합한 물성, 생체적합성, 생체분해성, 화학적·생물학적 무독성 등이다. 천연고분자 및 합성고분자 등 많은 종류의 고분자가 DDS용 재료로서 연구되고 있는데 DDS의 방법 및 목적에 따라 적합한 고분자를 선택하는 것이 중요할 것이다.

폴리포스파젠은 인, 질소 그리고 유기치환체로 이루어진 무기고분자로서 분자량이 크고 안정하다는 장점 등이 있어서 전기절연체, 고분자 전해질 등 주로 산업용재료로 많이 연구되어 왔다. 10여년 전부터 폴리포스파젠에 도입되는 유기치환체의 종류 및 중합축매 등을 조절하므로써 분자량, 물성, 생체분해성 등의 고분자특성을 다양하게 변화시킬 수 있는

장점과 현재까지 보고된 폴리포스파젠의 경우 생체적합성이 우수한 것으로 보고되면서 DDS용 재료로서도 관심이 높아지고 있다. 특히 아미노산 에스테르를 도입한 폴리포스파젠의 경우 생체내에서 가수분해되며 분해산물 등이 생체에 무독한 물질인 것으로 알려지고 있어 이를 마이크로파티클로 제조하여 DDS에 응용하려는 연구도 보고되고 있다. 본 연구팀에서도 다년간 폴리포스파젠을 이용한 약물전달시스템을 연구하고 있으며 최근에는 생체분해성 및 온도감응성을 갖는 폴리포스파젠에 대한 연구결과를 보고한 바 있다.



송수창

1987 전남대학교 공업화학(학사)
1989 전남대학교 고분자공학과(석사)
1993 동경공대 고분자공학과(박사)
1993~ 유타대학교 약대(Post doc.)
1995
1995~ 한국과학기술연구원 생체과학
현재 연구부 선임연구원



이상범

1991 울산대학교 화학(학사)
1993 울산대학교 화학(석사)
1993~ 고려대학교 화학(박사)
2000
2000~ 한국과학기술연구원
현재 (Post doc.)

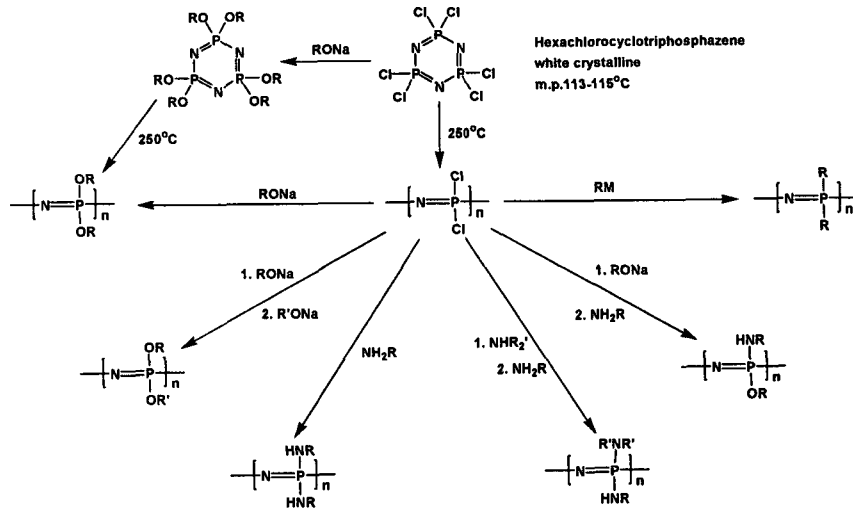


손연수

1963 서울대학교 사범대 화학(학사)
1965 서울대학교 대학원 화학(석사)
1970 Caltech 무기화학(박사)
1971 한국과학기술연구원 생체과학
~현재 연구부 책임연구원
1998 대한화학회 회장
2000 한국화학관련학회연합회회장

Polyphosphazenes for Drug Delivery System

한국과학기술연구원 (Sang Beom Lee, Soo-Chang Song, and Youn Soo Sohn, Division of Life Science, Korea Institute of Science and Technology, 39-1 Hawolgok-dong, Sungbuk-ku, Seoul 130-650, Korea)



Scheme 1

본 고에서는 폴리포스파젠의 일반적 합성법, 특성, 생체분해성 등을 간단히 소개하고 폴리포스파젠의 DDS 응용에 관한 최근의 연구동향과 앞으로의 전망 등을 언급하고자 한다.

2. 폴리포스파젠의 합성

Poly(dichlorophosphazene)의 최초의 합성은 1834년 Liebig¹와 Rose² 의하여 보고되었으나 이들이 합성한 고분자는 가교된 불용성 고분자로 실용성이 없었다. 포스파젠 고분자 화학이 본격적으로 발전하게 된 것은 1966년 Allcock³⁻⁵ 그룹에서 유기 용매에 녹은 선형 고분자인 poly(dichlorophosphazene)을 합성한 후 Kugel^{4,5} 등과 함께 이 선형고분자의 염소원자를 여러 종류의 유기 단량체로 치환함으로써 물성이 다른 다양한 poly(organophosphazene)의 합성이 성공적으로 이루어지면서 부터이다. 오늘날에는 약 500종류의 다양한 폴리포스파젠 유도체가 알려져 있으며 이 중 몇 개는 저온, 오일 및 용매 저항제 또는 방염제로 상업화되었으며,⁶⁻⁸ 치환체의 종류에 따라 다양한 성질을 나타내기 때문에 고분자과학에서 큰 잠재력을 갖고 있다.

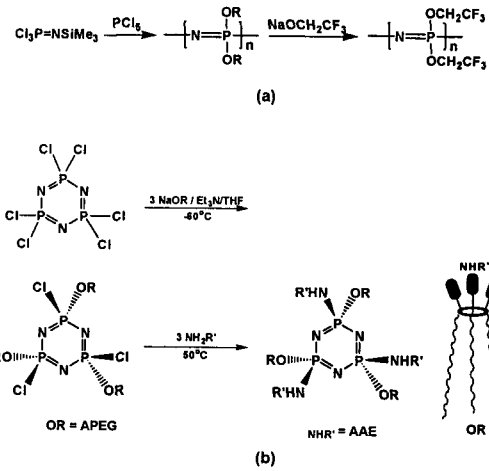
폴리포스파젠은 일반적으로 Scheme 1에 나타난 것처럼 트라이머인 hexachlorocyclotriphosphazene, N₃P₃Cl₆을 고온에서 개환중합하여 합성되며 이렇게

얻어진 prepolymer인 poly(dichlorophosphazene)의 결가지에 붙어있는 염소원자를 다양한 친핵성 단량체로 치환시켜 최종생성물을 얻는다. 또 다른 방법으로는 N₃P₃Cl₆의 염소원자들을 먼저 단량체로 치환시킨 후 이들을 고온에서 개환하는 방법도 가능하나 반응성이 낮아 실제로는 거의 사용되지 않는다. 이런 경우 높은 열로 인한 결가지의 안정성을 고려해야 한다. 이상과 같은 방법들로부터 단량체의 종류에 따라 보통의 조건에서 가수분해에 민감한 재료로부터 방염제 또는 가스킷 등과 같은 극한물성을 요하는 재료까지 다양한 물성의 고분자를 얻을 수 있다. 그러나 이와 같이 다양한 이용가능성에도 불구하고 폴리포스파젠을 연구하는 과학자들은 많지 않았다. 그 이유중의 하나는 prepolymer를 얻는 작업이 매우 어렵기 때문인데 이는 개환중합시 얻어지는 prepolymer는 그 수율이 30-40%로 매우 낮으며 또한 합성하였을지라도 수분에 매우 민감하기 때문에 보통의 실험조건에서는 다루기 힘들기 때문이다.³⁻⁵ 그러던 중 Sohn과 그의 공동연구자들은 prepolymer를 고분자로서의 적절한 분자량을 유지하면서 동시에 90% 이상의 수율을 얻는 방법을 개발하는데 성공하였다.⁹ 이는 폴리포스파젠을 연구하는 과학자들에게 있어서 매우 귀중한 결과였다. 종래에는 N₃P₃Cl₆의 개환중합에 의하여 넓은 분자량 분포를 갖는 prepolymer인 poly(dichlorophosphazene)이 얻어졌다. 그러나 최근에는 분자량 분포가

매우 좁은 폴리포스파젠을 합성할 수 있는 방법이 개발되어 주목된다.¹⁰ 이는 양이온 중합에 의한 것으로 분자량 분포가 매우 좁은 것으로 나타났는데 $\text{Cl}_3\text{-P=NSiMe}_3$ 와 같은 N-silyl-phosphoranimine 류의 리빙 양이온 중합에 의한 것이다(Scheme 2 (a)). 이상과 같은 최근의 괄목할만한 연구들로부터 일반적으로 폴리포스파젠을 연구하는데 있어서 걸림돌이 되었던 두 가지의 큰 단점인 prepolymer 제조방법의 어려움과 분자량분포 조절의 어려움이 모두 극복되었다.

폴리포스파젠 합성의 초기에는 주로 한 종류의 단량체만 도입된 단일 치환된 형태만 합성되었지만 최근에는 2종류 이상의 단량체를 도입한 공중합체 형태가 활발하게 합성되어지고 있다. 복수 치환기를 갖는 폴리포스파젠은 물성과 구조가 다른 2종류 이상의 단량체들을 이용하기 때문에 고분자의 성질도 다양하게 설계할 수 있으며 단일 치환기를 갖는 폴리포스파젠이 나타내는 단순한 물성들을 극복할 수 있다. 그 대표적인 예로 poly(dichlorophosphazene)에 친수성과 소수성을 가진 두 종류의 단량체를 도입하여 저임계용해온도(lower critical solution temperature; LCST)를 갖는 온도감응성 고분자를 합성할 수 있었으며,^{11,12} 이는 소수성기 또는 친수성기 단독으로 치환된 고분자에서는 관찰될 수 없는 현상이다.

포스파젠 연구에 있어서 또 한가지 주목할만한 진보는 개환되지 않은 형태인 포스파젠 트라이머, 즉 $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 에 대한 연구이다. 지금까지 고분자 또는 무기화학자들은 반응성 염소원자 6개를 가진 $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 를 기능화하는데 많은 연구를 하였으나 생성된 복잡한 이성질체의 분리 및 확인과정이 어렵기 때문에 응용에 한계가 있었다. 최근에 이를 극복하기 위한 방법으로 $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 에 alkoxy-polyethylene glycol (APEG)와 amino acid ester(AAE)를 입체 및 위치선택적으로 치환반응시키는 방법에 대한 연구를 소개하면(Scheme 2(b)),¹³ 3 mol의 APEG를 -60°C 의 저온에서 $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 와 반응시켰을 때 생성물은 놀랍게도 cis-nongeminal 형태만 모두 얻어졌다. 나머지의 치환되지 않은 3개의 염소원자를 AAE로 2단계 치환시키면 고리형 포스파젠 트라이머의 한쪽방향은 친수성인 3개의 APEG이고 다른 한쪽방향은 소수성인 3개의 AAE가 도입된 문어모양의 구조가 얻어졌다. 이러한 올리고머는 수용액에서 매우 민감한 온도감응성을 나타내어 특히 체온근처의 미세온도감응성을 요하는 온도감응성 의약품반체의 중간물질로



Scheme 2

실용화 가능성이 높은 것으로 평가되고 있다.

3. 폴리포스파젠의 특성

폴리포스파젠은 poly(organo)siloxane (silicone)과 함께 대표적인 무기고분자이다.¹⁴ 특히 폴리포스파젠은 분자구조와 다양한 물성에서 많은 유기고분자들과 경쟁하고 있다. 그림 1에 나타난 것처럼 폴리포스파젠은 결가지의 종류에 따라서 그들의 유연성, 용해도, 화학적 안정성, 가교반응, 친수성 및 소수성 등이 매우 다르다. $-\text{N}=\text{P}-$ 고분자 주사슬은 지금까지 알려진 고분자 가운데 가장 유연한 골격체계의 하나로서 T_g 가 $-100\sim-120^\circ\text{C}$ 에 달하며 이는 T_g 가 -130°C 인 poly(dimethylsiloxane)과 유사하다. 유기고분자들과는 다른 이러한 유연성은 주사슬을 구성하는 질소원자의 2p-orbital과 인원자의 3d-orbital의 겹침이 어떤 회전각도에서도 쉽게 가능하기 때문에 P-N-P 결합각의 넓힘현상으로 설명될 수 있으며 이는 T_g 를 낮추는 요인이 된다. 이러한 유연성은 포스파젠 결가지에 치환된 단량체의 구조에 따라서도 변할 수 있는데 일반적으로 큰 분자량의 단량체는 입체장애를 일으키기 때문에 T_g 를 증가시킨다. 그 예로서 poly(dichlorophosphazene)에 작은 분자량의 아민 단량체가 치환된 $[\text{NP}(\text{NEt}_2)(\text{NHMe})]_n$ (-106°C), $[\text{NP}(\text{NEt}_2)(\text{NHEt})]_n$ (-100°C), $[\text{NP}(\text{NEt}_2)(\text{NHPr}^n)]_n$ ($<-120^\circ\text{C}$) 및 $[\text{NP}(\text{NEt}_2)(\text{NHBu}^n)]_n$ ($<-120^\circ\text{C}$)의 경우는 낮은 T_g 를 갖는 대표적인 폴리포스파젠 유도체들이다.⁷

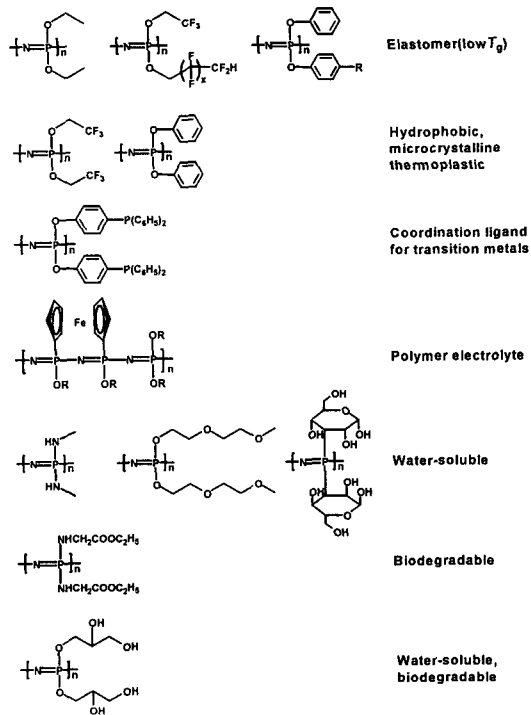


그림 1. Applications of polyphosphazenes.

그러나 큰 분자량의 단량체인 biphenyleneoxy 또는 phenylamino 치환체의 경우는 그들의 T_g 가 각각 $+93\text{ }^\circ\text{C}$ 와 $+91\text{ }^\circ\text{C}$ 으로 나타났다.⁷ $[\text{NP}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_n$ 과 imidazolyl group으로 구성된 폴리포스파젠은 화학적으로 매우 다른 성질을 나타낸다. $[\text{NP}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_n$ 은 산 또는 알카리의 수용액에 대하여 매우 강하여 극한물성을 요하는 곳에 응용되고 있다. 그러나 imidazolyl 유도체들은 수분에 매우 불안정하여 수용액에서 인산 및 암모늄염 등으로 분해되기 때문에 약물운반체로서 연구되어지고 있다. 이와 같은 다양한 물성을 나타내는 폴리포스파젠은 액정, 비선형 광학, 압전성, 전도성 및 생체분해성 재료 등과 같은 다양한 분야에 응용되고 있으며 다음절에서는 본 총설의 초점에 맞추어 폴리포스파젠의 생체분해성에 대하여 자세히 설명하고자 한다.

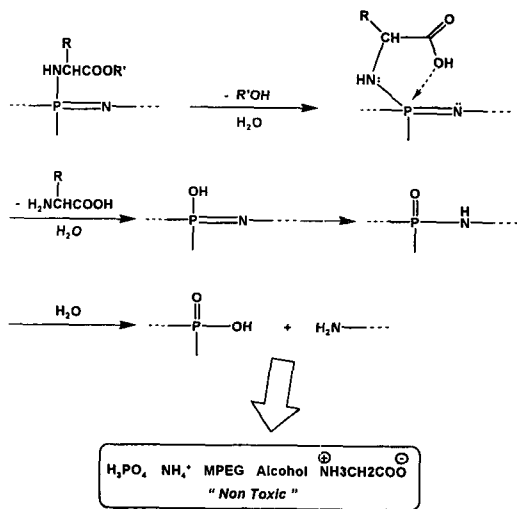
4. 폴리포스파젠의 생체분해성

두 종류 이상의 단량체를 사용하여 합성할 수 있는 폴리포스파젠의 종류는 거의 무한하며 따라서 결가지에 의하여 나타나는 이들 고분자의 물리-화학적

성질도 매우 다양하다. 폴리포스파젠이 이러한 다양한 특성들을 나타내는데 있어서 가장 중요한 구조적 요인은 질소와 인 원자로 구성된 주사슬에 있으며 인 원자에 결합된 결가지의 종류에 따라 가수분해 정도가 다르게 나타나 재료화학 뿐만 아니라 생의학적인 연구에 이용되게 되면서 과학자들의 관심을 크게 불러일으키고 있다. 일반적으로 주사슬의 인 원자에 결가지가 산소원자를 통하여 결합된 -O-P-O-인 경우, 예를 들면 $[\text{NP}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2]_n$ 의 경우가 대표적인데 이 고분자는 가수분해가 거의 일어나지 않으며 그 다음이 -O-P-N-, 그리고 -N-P-N-으로 결합된 경우가 가수분해에 가장 민감하다. 그러나 -N-P-N-결합인 경우에도 단량체의 입체장애가 커지면 또한 가수분해는 잘 일어나지 않으므로 폴리포스파젠의 이용목적에 따라 적절한 단량체의 선택이 필요하다.

특히 주사슬은 결가지와 함께 수용액에서 분해되어 인체에 무해한 인산 및 암모늄염 형태로 변환된다. 이러한 가수분해 현상은 일반적으로 결가지로서 아미노산 에스테르가 도입된 -N-P-N-결합을 갖는 폴리포스파젠에서 주로 관찰되는데 poly[(amino acid ester)phosphazenes]은 수용액에서 고체형태로 가장 많이 연구되고 있으며 특히 결가지로서 glycine, valine 및 phenyl alanine의 methyl, ethyl 및 benzyl ester 형태에 대한 생체분해 특성이 잘 알려져 있다.¹⁵⁻¹⁷ 일반적으로 아미노산기의 α -탄소원자와 에스테르기가 크면 클수록 고분자는 가수분해에 덜 민감하다. 가수분해의 정도는 아미노산을 기준으로 볼 때 phenylalanine < valine < alanine < glycine의 순서이며 에스테르는 benzyl < tert-butyl < ethyl < methyl ester의 순이다. 이런 종류의 폴리포스파젠 유도체들이 약물운반체로서 가장 폭넓게 연구되고 있기 때문에 이를 중심으로 가수분해 메커니즘을 소개한다.

보통 결가지로서의 아미노산 유도체는 에스테르 결합을 가지고 있다. 이 에스테르가 바로 가수분해의 시작점으로써 수용액에서 카르복실기로 변환되어 산촉매에 의한 메카니즘으로 알려져 왔다. 최근에 제시된 메카니즘은 이러한 산촉매 메카니즘이 실제로 어떻게 진행되는지를 보고하고 있다(Scheme 3).¹² 먼저 기존에 제안된 것처럼 가수분해의 초기에는 아미노산에스테르가 수용액에서 분해되어 카르복실산기가 형성된다. 그 후 카르복실산기는 주사슬 또는 인접분자의 인 원자를 공격하여 폴리포스파젠 사슬이 절단되는 것으로 기술하고 있다. 그러나 최근에



Scheme 3. A proposed hydrolytic pathway of poly(organophosphazene).

는 카르복실산이 자신의 아미노산에 결합된 인 원자와 결합하여 고리를 형성한다고 제안하고 있다. 그 다음 인 원자는 물분자의 공격을 받고 이어서 주 사슬의 인원자는 hydroxyphosphazene이 되어 사슬이 절단된다고 설명하고 있다. 이 메커니즘에 의하면 카르복실산기는 인 원자와 결합함으로써 5-membered ring을 쉽게 형성하는데 이러한 고리형성의 용이함 때문에 아미노산으로 치환된 폴리포스 파젠 유도체들은 가수분해에 민감하다. 한편 이와는 대조적으로 β -alanine은 가수분해되기 위하여 6-membered ring을 형성해야 하는데 이는 매우 어렵다. 일반적으로 5-membered ring은 6-membered ring 보다 100배정도 더 빠르게 형성되는 것으로 알려져 있다.¹⁸ 실제로 가수분해 실험결과, α -alanine과 같은 α -아미노산들에 의하여 치환된 폴리포스 파젠들은 가수분해속도가 매우 빠르는데 비해 β -alanine 치환체의 경우 거의 가수분해가 일어나지 않는 것으로 나타났다.¹²

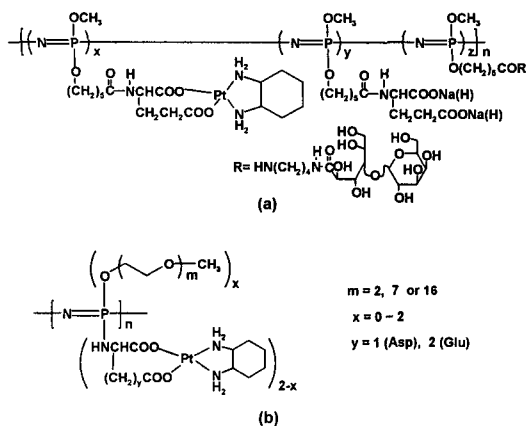
폴리포스파젠의 가수분해 성질을 향상시키기 위한 노력은 이상과 같이 아미노산 단량체를 도입한 경우 외에 lactic acid ester 또는 glycolic acid ester를 도입한 경우와 ethyl-2-(*O*-glycyl glycolate) 또는 ethyl-2-(*O*-glycyl lactate)와 같은 depsipeptide 유도체를 도입한 경우가 있으며 이들이 소량 첨가된 폴리포스파젠은 그렇지 않은 것보다 가수분해속도가 매우 뛰어난 것으로 나타났다.¹⁹ Poly[bis(ethyl glycinate)phosphazene]은 100일 동안 20%의 무

게 감소가 관찰된 반면 이 고분자에 1%의 ethyl-2-(*O*-glycyl lactate)를 도입한 경우 이 시간은 2주로 줄어들었다. 열분석결과 부분적으로 결정성 고분자인 poly[bis(ethyl glycinate)phosphazene]에 소량의 ethyl-2-(*O*-glycyl lactate)이 도입됨으로써 결정성을 잃어버려 물분자의 침투가 증가되고 동시에 용액중의 카르복실기가 증가하여 가수분해속도가 증가된 것으로 이해되고 있다. 이상과 같은 가수분해 과정으로부터 폴리포스파젠의 주사슬은 생체에서 대사될 수 있는 인산 및 배설될 수 있는 암모늄염으로 변환되며 결가지들로부터는 alcohol과 amino acid 등이 생성된다. 이외에도 imidazolyl,²⁰ ethylamino,²¹ oligopeptide,²² glycolic acid ester 또는 lactic acid ester^{23,24} 등으로 구성된 폴리포스파젠 유도체 등이 활발하게 연구되고 있다.

5. 폴리포스파젠을 이용한 DDS

5.1 화학적 결합에 의한 약물전달

이와 같은 생체분해성을 나타내는 폴리포스파젠에 약물을 공유결합 또는 배위결합과 같은 화학결합에 의하여 도입할수 있는데, 결합하는 방법에 따라 생체분포, 생분해성, 약물동력학, 용해도 또는 항원반응 등이 달라질 수 있다. 고분자-약물 복합체는 약물의 독성을 감소시키고 동시에 그 효과는 증가시킬 수 있어야 하며 그 원리는 조절방출개념과 EPR effect(enhanced permeability and retention effect)를 이용하여야 한다.^{25,26} 이러한 화학적 결합에 의한 약물전달에 대한 대표적인 연구로 폴리포스파젠-항암제 복합체가 알려져 있다(Scheme 4).²⁷⁻³⁰ 즉 폴리포스파젠에 백금항암제를 아미노산을 연결기로 하여 공유결합시키고 용해제로 당을 도입한 경우(Scheme 4(a))와 PEG(Scheme 4(b))를 도입한 경우가 있다. 백금항암제와 함께 도입된 galactose는 간에 목표지향성이 있는 것으로 알려져 있는데 이는 galactose 또는 galactosamine 유도체가 간세포의 asialoglycoprotein 수용체와 결합하는 것으로 보고되고 있다.³¹ 또한 폴리포스파젠에 아미노산-백금을 도입한 후 용해제로 PEG(poly(ethylene glycol))을 도입한 경우, PEG 형태의 고분자들은 혈류에서의 긴 반감기와 약물의 면역반응을 경감시키는 효과가 있으며 세포나 효소들로부터 약물을 보호하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.³² 폴리포스파



Scheme 4

젠-항암제의 항암활성은 약물운반체인 폴리포스파젠 유도체의 성질, 폴리포스파젠-항암제의 분자량 및 항암제의 결합방법 등에 크게 의존한다. 한 예로, 시스플라틴(cis-diamminedichloroplatinum(II))은 가장 널리 사용되고 있는 항암제로서 특히 난소암, 방광암, 뇌종양, 후두암, 및 고환암 등에 매우 효과적이다.³³⁻³⁵ 그러나 시스플라틴의 신장독성과 신경독성은 이 항암제의 사용을 매우 제한하고 있다. 한편, 제 2세대 백금항암제인 카보플라틴(cis-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(II))은 낮은 독성과 증가된 용해도를 나타내지만 시스플라틴보다 항암활성이 떨어진다. 따라서 독성이 낮으면서 우수한 항암활성을 나타내는 항암제의 개발이 매우 시급한 실정이다. 현재까지 약 20여개의 백금항암제들이 임상 I 또는 II 상 시험단계를 거쳤으나 이들 중 대부분은 심각한 독성 때문에 임상시험에서 제외되었으며 그 이유중의 하나는 분자 구조적으로 볼 때 이들 항암제들의 단순한 구조로 인한 분자독성 때문인 것으로 해석되고 있다.

이외에도 폴리포스파젠의 결가지로서 dopamine과 catecholamine유도체를 공유결합시킨 경우도 보고되고 있으며³⁶ 효소인 amidohydrolase를 감마선을 사용하여 MEEP에 도입하여 효소지지체로서 조사되었다.³⁷ 감마선으로 처리된 MEEP-amidohydrolase는 처리하기전의 MEEP-amidohydrolase에 비하여 거의 촉매활성에 있어서 차이가 없었다. MEEP-amidohydrolase의 촉매활성은 amidohydrolase 단독인 경우의 80%에 해당하였다. 효소로서 glucose-6-phosphate dehydrogenase와 trypsin을 포스파젠에 공유결합시킨 연구도 보고되어 있

다.³⁸ 이외에 전이금속을 위한 리간드나 유기약품을 위한 결합면을 부여하기 위하여 당을 폴리포스파젠에 직접 도입한 경우도 있으며,^{39,40} 이런 형태의 폴리포스파젠은 수용액에 대한 용해도가 매우 뛰어나 화학결합에 의한 약물도입에 매우 중요한 고분자 중간체가 될 수 있다. 또한 procaine, benzocaine, chlorprocaine, butyl p-aminobenzoate 및 2-amino-4-picoline으로부터 합성된 마취제 유도체를 폴리포스파젠에 도입한 경우와⁴¹ steroid 유도체들을 폴리포스파젠 고분자에 도입한 경우도 또한 보고되고 있다.⁴²

5.2 물리적 방법에 의한 약물전달

이 방법을 위하여 가장 잘 연구된 폴리포스파젠 유도체는 결가지에 아미노산을 치환시킨 형태로서 소수성이면서 동시에 좋은 생체분해성과 생체적합성을 나타내는 것으로 알려져 있다.⁴³

폴리포스파젠에 약물을 물리적으로 도입시키기 위하여 ¹⁴C동위원소로 표시된 insulin을 glycine ethyl ester와 p-methoxyphenoxy(1:1)로 구성된 폴리포스파젠에 solvent casting 기법으로 매트릭스에 도입한 경우이다.⁴⁴ 분해실험결과 분해속도는 pH 2에서 가장 빠르게 진행되었으며 pH 10의 염기성수용액에서 가장 느리게 나타났는데 insulin의 방출속도도 이에 따라 산성용액에서 가장 빠르게 나타났으며, insulin의 loading 양이 많으면 많을수록 burst effect를 수반하면서 방출속도가 증가하는 것으로 나타났다. 즉 insulin은 용액의 pH와 drug loading에 따라 조절될 수 있었다. 또다른 예로는 항암제인 melphalan을 poly[bis(glycine ethyl ester)phosphazene] 매트릭스에 분산시켜 pH에 따른 방출거동을 조사한 경우가 있다.⁴⁵ Melphalan은 수용액에서 매우 불안정한 항암제이므로 이를 poly[bis(glycine ethyl ester)phosphazene] 매트릭스에 도입하여 방출거동을 조사한 결과 수용액에 대한 불안정성은 melphalan 단독에 의한 경우와 유사하게 나타났다. 산성에 비해서 중성의 완충용액에서 약물은 더 느리게 방출되었는데 이는 중성에서 고분자매트릭스의 분해속도가 산성에 비해 느리기 때문이다. 이러한 항암제를 함유하는 폴리포스파젠 매트릭스는 항암제의 국부투여(local delivery)에 이용될 수 있을 것이라 기대된다.

고분자 하이드로겔은 DDS에 매우 광범위하게 이용되는 물질중의 하나이다.⁴⁶ 이들은 구조적으로 물을 함유할 수 있으며 이는 가용성의 단백질 약물들을 투과시킬 수 있다.⁴⁷ 약물의 방출은 고분자의 성

질, 가교정도 및 기타 요인에 의존한다. 알려진 합성 하이드로겔과 유사하게 폴리포스파젠 하이드로겔도 크게 두 종류, 즉 비이온성과 이온성 하이드로겔로 나눌 수 있다. 비이온성 하이드로겔은 glucosyl 및 glyceryl과 같은 수용액에 잘 녹는 결가지로 구성된 폴리포스파젠에 바탕을 두고 있다. 폴리포스파젠을 바탕으로 한 하이드로겔 중에서 가장 흥미있는 고분자 중의 하나는 양친성 결가지로 구성된 poly[bis(methoxyethoxyethoxy)phosphazene] (MEEP)와 이와 관련된 고분자이다.⁴⁸ 이들 고분자들은 특정한 온도이하에서만 수용액에 녹는 이른바 LCST를 나타내기 때문이다. 따라서 MEEP 유사고분자이거나 하이드로겔의 LCST는 결가지의 친수성과 소수성의 균형을 바꾸어 줌으로써 원하는 온도로 다양하게 조절할 수 있으며 이러한 온도감응성 고분자들의 LCST는 수용액의 이온세기에 따라 변하므로 용액의 온도나 이온세기에 감응하는 하이드로겔의 제조가 가능해진다. 이러한 형태의 온도감응성 고분자들이 갖는 또 하나의 특징은 감마선이나 자외선으로 가교시켜 온도 감응성 하이드로겔을 쉽게 제조할 수 있다는 것이다.^{49,50} 폴리포스파젠 고분자 전해질로부터 이온성 하이드로겔의 제조에 대한 연구도 활발하게 진행되었다. 기존의 합성고분자 전해질들과 다르게 폴리포스파젠 전해질은 한 반복단위당 2개의 전하를 띤 결가지를 가지고 있어 높은 하전 밀도를 나타낸다. 이러한 이온성 하이드로겔을 이용한 약물의 조절방출을 위한 매트릭스에 대한 연구로서는 CaCl₂과 같은 2가 양이온염의 수용액으로 처리했을 때 하이드로겔을 형성하는 poly[bis(carboxylatophenoxy)phosphazene] (PCPP)가 대표적이다(그림 2).⁵¹⁻⁵³ PCPP 하이드로겔 매트릭스의 방출거동을 알아보기 위하여 다양한 분자량을 갖는 24 nm크기의 polystyrene fluorescent 입자 또는 protein을 폴리포스파젠 마이크로파티클에 분산시킨 후 poly-L-lysine (PLL)으로 입자 외부를 코팅하였다. PLL의 분자량을 변화시키면서 입자의 방출거동과 모폴로지를 조사한 결과 내부 하이드로겔의 손상없이 fluorescent 입자들만 시간에 따라 일정한 속도로 방출되고 있는 것으로 나타났다.

6. 폴리포스파젠의 생체적합성

생체적합성 물질로서는 크게 두 가지 형태의 폴리

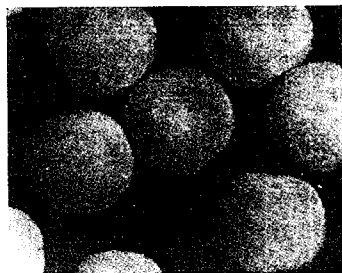
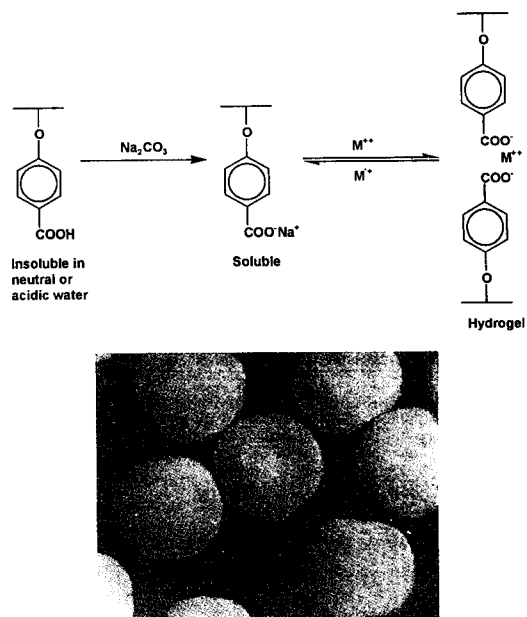


그림 2. An ionically cross-linkable polyphosphazene and its microspheres.

포스파젠, 즉 강한 소수성의 표면을 갖는 것과 강한 친수성을 갖는 경우이다. Poly(dichlorophosphazene)에 fluoroalkoxy group이 도입된 [NP(OCH₂CF₃)₂]_n은 polytetrafluoroethylene(테프론)과 함께 알려진 가장 소수성의 고분자 중의 하나이며 테프론과 거의 동등한 재료로 사용되고 있다.⁵⁴ [NP(OC(H₂CF₃)₂)₂]_n에 대한 생체적합성과 독성실험 결과 생체에 대하여 최소 조직 반응을 나타내었는데 이는 테프론의 생체적합성실험 결과와 유사하였다.⁵⁵ 이에 따라 이런 종류의 소수성 폴리포스파젠 유도체들은 심장밸브, 심장펌프, 혈관, 의료용 기구의 코팅재료, 또는 이식장치의 재료로서 기대되고 있다.⁵⁶ 생체적합성을 위하여 결가지에 반응성의 일차아민을 갖는 폴리포스파젠에 아미노산 올리고머를 도입한 예가 보고되고 있다.⁵⁷ 이 일차 아민을 통하여 동맥, 폐 및 피부에 존재하는 단백질인 elastin의 중요성분인 Gly-Pro-Gly를 도입한 예로 폴리포스파젠의 결가지에 원하는 아미노산 서열을 도입할 수 있는 가능성을 보여 주었다.

일반적으로 MEEP는 '무수상태에서 우수한 고분자 전해질로서 보통의 상태에서는 물에 녹는데 이 고분자를 polypropylene, poly(vinyl chloride), poly(ethylene terephthalate), poly(bisphenol A carbonate) 및 poly(methyl methacrylate) 등과

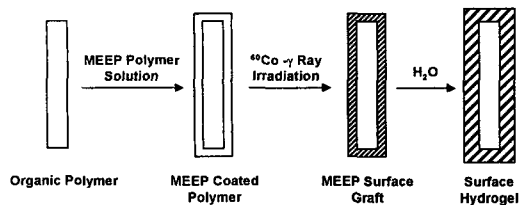


그림 3. Surface grafted MEEP hydrogels on organic polymers.

같은 유기고분자의 표면에 얇은 막을 감마선을 이용하여 공유결합시킨 예도 보고되고 있다(그림 3).⁵⁸ 생성된 표면은 친수성 또는 하이드로겔 성질이 매우 향상되어 다양한 생의학적 재료로서 기대되고 있다. 이외에 소수성인 poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazene] 표면의 $-O-CH_2CF_3$ 을 MPEG의 나트륨염으로 metathetical exchange reaction에 의하여 도입하여 친수성을 부여하여 생체적합성을 향상시킨 예가 있으며⁵⁹ 헤파린을 도입하여 생체적합성을 향상시키려는 연구도 이루어졌다.⁶⁰ 또한 폴리포스파젠과 유기고분자인 poly(lactide-co-glycolide)를 블렌드시켜 이들의 상용성과 생체분해성을 시도한 경우도 있다.⁶¹ 피하 조직반응 검사로부터 이상과 같은 포스파젠 고분자들은 cell toxicity, giant cell formation 또는 tissue inflammation 등과 같은 반응들이 관찰되지 않는 것으로 나타나 생체재료로서 매우 기대되고 있다.⁶²

7. 결 론

폴리포스파젠은 다양한 유기치환기를 도입할 수 있을 뿐만 아니라 도입되는 유기치환기의 종류에 따라 고분자의 물성 및 생체분해성 등의 특성이 달라지므로서 폴리포스파젠의 특성을 목적에 맞게 설계할 수 있다는 큰 장점이 있다. 따라서 폴리포스파젠은 elastomer 특성을 갖는 물질에서부터 수용성 폴리포스파젠까지 많은 종류의 유도체들이 합성되어 왔으며 최근에는 생체분해성 및 온도감응성을 갖는 폴리포스파젠에 대해서도 보고되었다. 이런 폴리포스파젠의 특징은 다른 유기고분자에서는 얻을 수 없는 것으로 앞으로 DDS용 재료로서 더욱 유용할 것으로 생각된다. 특히 폴리포스파젠의 주쇄의 분해산물인 인산 및 암모늄염은 생체에 무독하며 대부분의 폴리포스파젠 유도체들이 생체적합성이 우수한 것으로 알려지고 있는 것도 장점이라 할 수 있을 것이

다. 폴리포스파젠을 이용한 DDS 연구는 수용성 폴리포스파젠을 이용한 약물전달방법, 파티클 또는 필름 형태를 이용한 방법 등 응용의 폭이 점차 넓어지고 있으며 DDS용 재료로 사용하기에 적합한 여러 종류의 폴리포스파젠 유도체들이 많이 보고되고 있어 앞으로 이분야에 대한 연구는 더욱 활발해질 것으로 예상된다.

참 고 문 헌

1. J. Liebig, *Ann. Chem.*, **11**, 139 (1834).
2. H. Rose, *Ann. Chem.*, **11**, 131 (1834).
3. H. R. Allcock, *Inorg. Chem. J.*, **5**, 1320 (1966).
4. H. R. Allcock, R. L. Kugel, and K. J. Valan, *Inorg. Chem. J.*, **5**, 1709 (1966).
5. H. R. Allcock, *Inorg. Chem. J.*, **5**, 1716 (1966).
6. H. R. Allcock, *Chem. Rev.*, **72**, 315 (1972).
7. H. R. Allcock, *Science*, **193**, 1214 (1976).
8. H. R. Allcock, "Phosphorus-Nitrogen Compounds", Academic Press, New York, 1972.
9. Y. S. Sohn, Y. H. Cho, H. Baek, and O. S. Jung, *Macromolecules*, **28**, 7566 (1995).
10. C. H. Honeyman, I. Manners, C. T. Morrissey, and H. R. Allcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 7035 (1995).
11. S. C. Song, S. B. Lee, J. I. Jin, and Y. S. Sohn, *Macromolecules*, **32**, 2188 (1999).
12. S. B. Lee, S. C. Song, J.-I. Jin, and Y. S. Sohn, *Macromolecules*, **32**, 7820 (1999).
13. S. B. Lee, S. C. Song, J.-I. Jin, and Y. S. Sohn, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 8315 (2000).
14. H. R. Allcock and S. E. Kuharcik, *J. Inorg. Organomet. Polym.*, **5**, 307 (1995).
15. H. R. Allcock, T. J. Fuller, and K. Matsumura, *Inorg. Chem.*, **21**, 515 (1982).
16. H. R. Allcock, T. J. Fuller, D. P. Mack, K. Matsumura, and K. M. Smeltz, *Macromolecules*, **10**, 824 (1977).
17. H. R. Allcock, T. J. Fuller, and K. Matsumura, *Inorg. Chem.*, **21**, 515 (1982).
18. J. March, "J. Advanced Organic Chemistry", p. 185, John Wiley & Sons, New York, 1985.
19. J. Crommen, J. Vandorpe, and E. Schacht, *J. Control. Rel.*, **24**, 167 (1993).
20. C. T. Laurencin, H. J. Koh, T. X. Neenan, H. R. Allcock, and R. Langer *J. Biomed. Mater. Res.*, **21**, 1231 (1987).
21. T. Tanigami, H. Ohta, R. Orii, K. Yamaura, and S. Matsuzawa, *J. Inorg. Org. Polymers*, **5**, 135 (1995).
22. H. R. Allcock and J. Y. Cheng, *Macromolecules*, **24**, 993 (1991).
23. H. R. Allcock, S. R. Pucher, and A. G. Scopelianos, *Biomaterials*, **15**, 563 (1994).

24. E. M. Ruiz, C. A. Ramirez, M. A. Aponte, and G. V. Barbosa-Canovas, *Biomaterials*, **14**, 491 (1993).
25. H. Maeda, L. W. Seymour, and Y. Miyamoto, *Bioconjugate Chem.*, **3**, 351 (1992).
26. H. Maeda and Y. Matsumura, *Crit. Rev. Ther.*, **6**, 193 (1989).
27. H. R. Allcock, R. W. Allen, and J. P. O'Brien, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **18**, 717 (1976).
28. Y. S. Sohn, H. Baek, Y. H. Cho, Y. A. Lee, O.-S. Jung, C. O. Lee, and Y. S. Kim, *Int. J. Pharm.*, **153**, 79 (1997).
29. S. C. Song and Y. S. Sohn, *J. Control. Release*, **55**, 161 (1998).
30. S. B. Lee, S. C. Song, J. I. Jin, and Y. S. Sohn, *Polym. J.*, **31**, 1247 (1999).
31. N. L. Jrinick and J. Kopecek, "Targeted Drug Delivery", ed. by R. L. Juliano, p. 105, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1991.
32. M. S. Hershfield and R. F. Buckley, *N. Engl. J. Med.*, **316**, 589 (1987).
33. J. R. Duran, "Cisplatin Current Status And new Developments", eds. by A. W. Prestayko, S. T. Crooke, and S. K. Carter, p. 317, Academic Press, Inc., New York, 1980.
34. S. K. Carter, "Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy", eds. by M. P. Hacker, E. B. Double, and I. H. Krakoff, p. 359, Martinus Nijhoff Publishing, Boston, 1984.
35. P. J. Loehrer and L. H. Einhorn, *Ann. Int. Med.*, **100**, 704 (1984).
36. H. R. Allcock, W. C. Hymer, and P. E. Austin, *Macromolecules*, **16**, 1401 (1983).
37. H. R. Allcock, S. R. Pucher, and K. B. Visscher, *Biomaterials*, **15**, 502 (1994).
38. H. R. Allcock and S. Kwon, *Macromolecules*, **19**, 1502 (1986).
39. H. R. Allcock and A. G. Scopelianos, *Macromolecules*, **16**, 715 (1983).
40. H. R. Allcock and S. R. Pucher, *Macromolecules*, **24**, 23 (1991).
41. H. R. Allcock, P. E. Austin, and T. X. Neenan, *Macromolecules*, **15**, 689 (1982).
42. H. R. Allcock and T. J. Fuller, *Macromolecules*, **13**, 1338 (1980).
43. A. K. Andrianov and L. G. Payne, *Adv. Drug. Del. Rev.*, **31**, 185 (1998).
44. S. M. Ibim, A. A. Ambrosio, D. Larrier, H. R. Allcock, and C. T. Laurencin, *J. Control. Release*, **40**, 31 (1996).
45. J. H. Goedemoed and K. D. Groot, *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, **19**, 341 (1988).
46. N. A. Peppas and A. R. Khare, *Adv. Drug Del. Rev.*, **11**, 1 (1993).
47. R. Langer, *Science*, **249**, 1527 (1990).
48. H. R. Allcock and Y. B. Kim, *Macromolecules*, **27**, 3933 (1994).
49. H. R. Allcock, S. Kwon, G. H. Riding, R. G. Fitzpatrick, and J. L. Bennett, *Biomaterials*, **9**, 509 (1988).
50. C. J. Nelson, W. D. Coggio, and H. R. Allcock, *Chem. Mater.*, **3**, 787 (1991).
51. H. R. Allcock and S. Kwon, *Macromolecules*, **22**, 75 (1989).
52. S. Cohen, M. C. Bano, K. B. Visscher, M. Chow, H. R. Allcock, and R. Langer, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7832 (1990).
53. A. K. Andrianov, S. Cohen, K. B. Visscher, L. G. Payne, H. R. Allcock, and R. Langer, *J. Control. Release*, **27**, 69 (1993).
54. R. E. Singler, M. S. Sennett, and R. A. Willingham, *ACS Symp. Ser.*, **360**, 360 (1988).
55. H. R. Penton, *ACS Symp. Ser.*, **360**, 278 (1988).
56. H. R. Allcock, "Polyphosphazene as New Biomedical and Bioactive Materials", in "Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems", eds. by M. Chasin and R. Langer, p. 163, Marcel Dekker, New York, 1990.
57. H. R. Allcock and J. Y. Chang, *Macromolecules*, **24**, 993 (1991).
58. H. R. Allcock, R. J. Fitzpatrick, and K. Visscher, *Chem. Mater.*, **4**, 775 (1992).
59. S. Lora, G. Palma, R. Bozio, P. Caliceti, and G. Pezzin, *Biomaterials*, **14**, 430 (1993).
60. T. X. Neenan and H. R. Allcock, *Biomaterials*, **3**, 78 (1982).
61. S. E. M. Ibim, A. M. A. Ambrosio, M. S. Kwon, S. F. El-Amin, H. R. Allcock, and C. T. Laurencin, *Biomaterials*, **18**, 1565 (1997).
62. C. W. R. Wade, S. Gourlay, R. Rice, A. Hegyeli, and R. Singler, "J. White Biocompatibility of Eight Poly (organophosphazenes)", in "Organometallic Polymers", eds. by C. E. Carraher, J. E. Sheats, and C. U. Pittman, p. 289, Academic Press, New York, 1978.