특 집

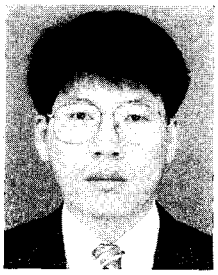
약물전달을 위한 상전이 고분자

육 순 홍 · 조 선 행 · 배 유 한

1. 서 론

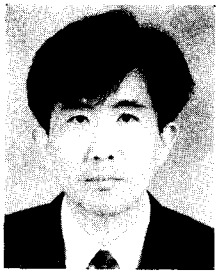
상전이 고분자란 외부자극에 의해 민감하게 감응하여 연속적으로 또는 불연속적으로 수화도(swelling) 등의 물성변화를 보이는 고분자로서 외부 자극으로는 pH,[1-13] 이온[14-16] 및 대사물[17-25] 등의 화학적 또는 생화학적 자극이 있으며 온도,[26-31] 빛,[32-36] 전기장[37-45] 그리고 용매 등의 물리적 자극이 있다. **그림 1**에서는 고분자 또는 수화겔(hydrogel)에서 외부자극에 의한 상전이 현상을 나타내었다. 고분자 수용액에 외부자극에 상전이가 유도되면 고분자가 침전되고 침전에 의해서 용액으로부터 고분자를 제거할 수 있다. 이와 같은 고분자가 고체표면에 도포되어 있을 때, 외부자극에 의하여 도포된 고분자에 물 흡수가 가역적으로 변화하게 된다. 많은 양의 물을 흡수할 수 있는 수화겔은 3차원의 가교된 고분자로 온도변화에 의하여 상전이가 유도되면 수화겔이 민감하게 반응하여 온도변화에 따라 약물방출이 조절된다는 점에서 지능형 약물전달 시스템 및 센서로 효용가치가 있다.

최근 몇 년 동안 일반적인 약물전달 시스템의 연구에서는 약물이 혈액 중에 최소 유효농도를 유지하고 독성에 의한 부작용을 최소화할 수 있는 시도가



조선행

1980~1987 한남대학교 화학과(학사)
1988~1990 한남대학교 화학과(석사)
1995~2000 한국과학기술원 화학과(박사)
1996~현재 한국화학연구원 선임연구원



육순홍

1982 서울대학교 화학과(학사)
1984 한국과학기술원 화학과(석사)
1987 한국과학기술원 화학과(박사)
1987~1989 Utah대학교 약학대학 (Post-doctor)
1989~1999 한국화학연구원 생체의료고분자팀 선임/책임연구원
1999~현재 한남대학교 화공고분자공학부 조교수

배유한

1980 서울대학교 화학공학과(학사)
1981~1984 한국과학기술연구원 고분자화학 연구실 연구원
1984~1988 Utah대학교 약학대학(박사)
1988~1990 Utah대학교 약학대학 (Post-doctor)
1990~현재 Utah대학교 약학대학 연구교수
1994~현재 광주과학기술원 신소재공학과 교수

Phase Transition Polymers for Drug Delivery

한남대학교 화공고분자공학부(Soon Hong Yuk, Department of Polymer Science and Engineering, Hannam University, Taejon 306-791, Korea)
한국화학연구원 생체의료고분자팀(Sun Hang Cho, Biomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusong, Taejon 305-600, Korea)
광주과학기술원 신소재공학과(You Han Bae, Department of Materials Science & Engineering, Kwangju Institute of Science and Technology, 1 Oryong-dong, Buk-gu, Kwangju 500-712, Korea)

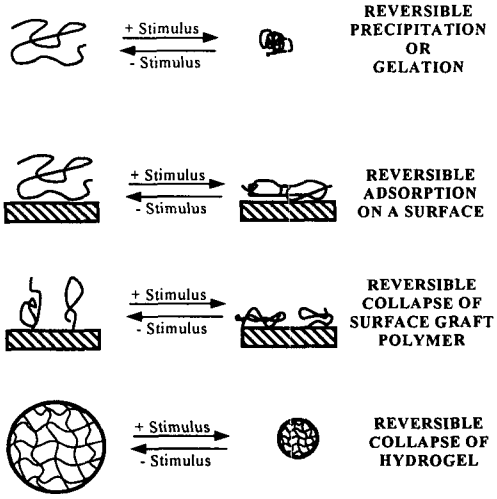


그림 1. Schematic examples of intelligent polymer system in solution, on surfaces, and as hydrogels.

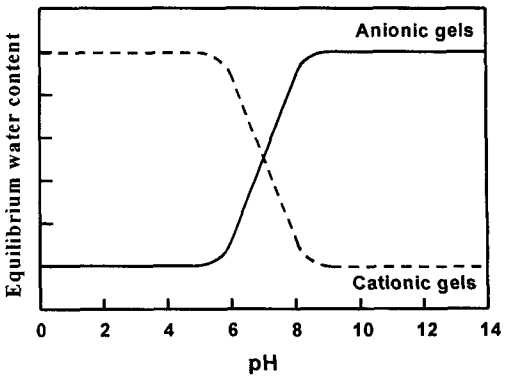


그림 2. Equilibrium degree of swelling of anionic and cationic hydrogels as a function of the swelling solution pH.

계속되어지고 있다. 그러나 많은 경우에서 일정한 혈중 농도는 약리작용에 있어 내성을 유도할 가능성이 제시되었다. 이러한 관점에서 일정한 약물 방출이 항상 모든 경우에 효율적인 것은 아니며 외부제어나 자기제어 약물전달 시스템(self-regulating drug delivery system) 또는 자동귀환 약물전달 시스템(auto feedback drug delivery system) 등의 새로운 접근방법에 관한 연구가 진행되고 있다.

이러한 약물전달 시스템을 실현하기 위해서는 외부의 자극을 인식하여 약물 방출율을 적절히 조절할 수 있는 시스템의 구성이 무엇보다 중요하다. 이러한 목적으로 상전이 고분자는 지난 10여년 동안 자극을 인식할 수 있는 물질로서 연구가 진행되어 왔다.

이 글에서는 주기적 방출과 시간에 따라 방출을 제어할 수 있는 상전이 고분자를 이용한 약물전달 시스템의 여러 가지 연구 예를 요약하였다.

2. 상전이 고분자를 이용한 약물 방출 제어

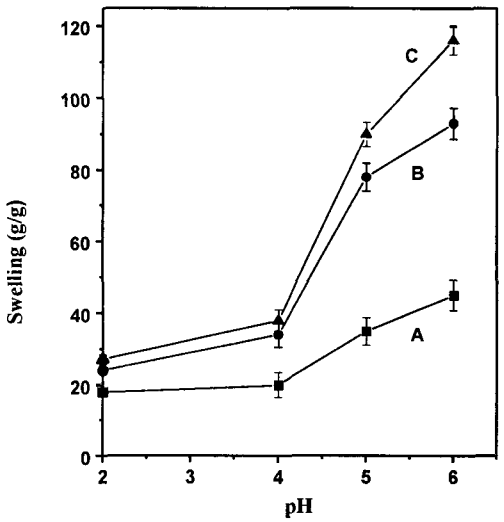
2.1 pH에 민감한 고분자

pH 변화에 민감하게 반응하는 고분자는 수년 동안 지대한 관심을 받으며 광범위하게 활발히 연구되고 있다. 이 고분자는 사슬에 공유되어 있는 전하나 이온화된 그룹에 따라 음이온과 양이온 고분자로 분류 할 수 있으며, 음이온 고분자는 카르복실산과 황산같은 산 그룹이 포함되고 양이온 고분자는 1차 아민이나 4차 암모늄염과 같은 관능기가 포함된다. 이와 같은 양이온과 음이온 관능기가 pH에 따라 가역적으로 이온화되므로 고분자의 극성에 영향을 준다 (**그림 2**). 가교된 고분자 겔은 외부 pH 변화로 극성 변화가 일어나면 팽윤에 의해 가교 공간 사이로 용해되어 있는 용질이 투과되고 수축에 의해 용질이 투과되지 않으므로 새로운 약물전달 시스템 개발에[46-49] 이용되고 있다. 가장 많이 사용되고 있는 고분자로는 polyacylamide (poly(AAm)), poly(acrylic acid) (poly(AAc)), poly(methacrylic acid) (poly(MAAc)), poly(diethylaminoethyl methacrylate) (poly(DEAEMA)), 그리고 poly(dimethylaminoethyl methacrylate) (poly(DMAEMA)) 등이 있다.

Siegel[50,51] 그룹은 poly(DEAEMA)와 poly(MAAc)로 이루어진 양이온 겔을 이용하여 팽윤거동에 대해 조사하였는데, pH 6.6이상의 용액에서는 겔이 수축되지만, pH 6.6이하의 용액에서는 아민그룹이 양성자화(protonation)되어 팽윤된다. 이 현상으로부터 겔에 약물인 카페인을 함유시키고 방출실험을 하였을 때 염기용액에서는 전혀 약물이 방출되지 않고 중성 또는 약산성에서는 10일 동안 방출되었다.

또한, Peppas[52,53] 그룹은 친수성이면서 양이온 공중합체인 poly(DEAEMA -*co*-(2-hydroxyethyl methacrylate)(HEMA))와 poly(DMAEMA-*co*-HEMA)을 이용하여 팽윤거동을 살펴보았다. 이 겔은 염기성 용액에서는 수축되지만 pH 7이하에서는 팽윤이 일어남으로 단백질이나 펩타이드 약물의 전달에 유용함을 보여주었다.

그림 3. Semi-interpenetrating polymer networks composed of sodium alginate and polyAAc.



그 림 4. pH-Dependent swelling of semi-interpenetrating polymer networks : (A) sodium alginate network, (B) (7/3) (w/w) sodium alginate/polyAAc composite, (C) (5/5) (w/w) sodium alginate/polyAAc composite.

전형적인 semi-interpenetrating network (semi-IPN)이 pH에 의해 팽윤거동을 보이는 고분자 가교구조로 개발되었다.[54-58] **그림 3**에서 보듯이 두 가지 고분자의 비율과 성질은 화학적으로 독립된 두 가지 고분자로 구성되어져 있다. 하나는 가교된 고분자 구조를 갖는 sodium alginate와 pH에 따라 팽윤 효율을 보이는 poly(AAc)가 있다. **그림 4**에 나타나 있듯이 고분자 가교구조는 산성에서 수축되어지고 pH가 증가함에 따라 팽윤되기 시작한다. 최대 팽윤율의 변화는 카르복실 그룹의 산평형상수 K_a를 갖는 pH 4에서 일어난다.

일반적으로 경구투여제형에 사용되고 있는 장용 코팅 물질은 pH에 따라 수화도 변화를 나타내어 유용하게 이용되고 있는데 장용 코팅 목적은 위 점막에 대한 약물의 부작용을 최소화하고 약물의 분해를 막아 약물의 흡수를 증가시켜 활성을 갖는 시간을 더 길게 한다.[59] 이러한 목적으로 이용되는 고분자는 hydroxypropylmethyl cellulose phthalate와 poly (methyl methacrylate)가 있으며, 이것들은 카르복실 그룹을 포함하고 있어 낮은 pH에서는 수축되어 안정하고 pH 7에서 분해된다.

또한, Heller[60] 그룹은 pH에 민감한 생분해성 고분자에 대해서 처음으로 제안하였는데, 그들은 효소와 기질의 반응에 의해 pH가 변하면 약물이 분산된 pH에 민감한 고분자가 분해되어 약물 방출을 조절할 수 있다고 설명하였다. 그리고, Ghandehari[61] 그룹은 아조방향족기가 포함된 생분해성 수화겔을 제조하여 가교 밀도에 따른 분해를 관찰하였다.

2.2 온도에 민감한 고분자

온도에 민감한 반응을 보이는 고분자에 대해서 지난 5-10년 동안 광범위하게 연구되고 있다. 많은 고분자들은 수용액에서 흐림점(cloud point, CP) 또는 하한임계용액온도(lower critical solution temperature, LCST)가 나타난다. 온도에 의해 민감한 반응을 보이는 고분자 중 에테르 그룹을 가지고 있는 예는 다음과 같다.

1) poly(ethylene oxide) (PEO)
2) poly[EO-propylene oxide(PPO)] random copolymer
3) PEO-PPO-PEO triblock surfactants
4) alkyl-PEO block surfactant
5) poly(vinyl methyl ether)

또한 알콜기를 가지고 수용액 상에서 열에 의해 LCST 성질이 나타나는 고분자의 예는 다음과 같다.

1) hydroxypropyl acrylate
2) hydroxypropyl methylcellulose
3) hydroxypropyl cellulose
4) hydroxyethyl cellulose
5) methylcellulose
6) poly(vinyl alcohol) derivatives

그리고 N에 치환된 amide 기를 가지고 수용액 상에서 열에 의해 LCST 성질이 나타나는 고분자의 예는 다음과 같다.

1) poly(*N*-substituted acrylamide)
2) poly(*N*-acryloyl pyrrolidine)
3) poly(*N*-acryloyl piperidine)
4) poly(acryl-L-amino acid amides)
5) poly(ethyl oxazoline)

이와 같이 물에 가용성 혹은 비가용성인 고분자에

서 나타나는 일반적인 성질은 친수성기와 소수성기가 균형을 이루고 있다. 온도에 의한 상분리 현상이 일어나는 중요한 메카니즘은 소수성기에 결합되어 있는 물이 방출되어 나타난다.

온도 감응성 고분자는 체온 변화에 주안점을 두고 있어 약물전달 시스템에 있어 중요한 고분자이다. 이러한 고분자를 처음으로 발표한 연구자는 Heskin과 Guillet으로 poly(*N*-isopropylacrylamide) (poly(NIPAAM))의[26] 용액 성질을 보고한 이후 많은 연구자들은 온도에 민감한 고분자에 대해서 연구하기 시작하였다. 특히 Hoffman과[62-67] Kim[68-77] 그룹은 poly(NIPAAm) 겔의 팽윤 현상과 생체 의료학적 응용에 관하여 집중적으로 연구하였다. Poly (NIPAAm)는 32 ℃ 정도에서 소수성 상호작용에 의해 LCST를 나타내 고분자가 침전되고 그 이하의 온도에서는 투명한 수용액으로 변한다. Hoffman[28,29] 그룹은 약물 전달체로 이 겔의 역할을 연구하기 위해 가교된 poly(NIPAAm)에 관하여 연구하였다. 약물이 함유된 겔은 LCST이하에서 팽윤되지만 LCST이상에서는 수축되어 초기에 빠른 방출이 일어난다. 이것은 약물이 녹아 있는 물이 방출되어 겔의 수축 즉 "짜짐 효과"가 일어난 결과이다. 반면에 소수성이 큰 *N*-butylmethacrylate (BMA)와 NIPAAm의 공중합체는 LCST이상으로 온도가 상승하게 되면 수축으로 인해 조밀한 표면을 보인다. 이 조밀한 표면은 용질의 방출을 멈추게 하는 현상이 일어나 막을 통한 약물의 확산 또는 매트릭스를 통한 약물의 방출을 막는다(**그림 5**).[30]

Okano[78,79] 그룹에서는 poly(NIPAAm) 겔의 팽윤 또는 수축 과정이 분자 수준의 겔 구조를 설계함으로 조절할 수 있음을 보고하였다. 그들은 고분자 사슬에 그래프트된 곁 사슬이 있는 가교 겔을 제조하였다. 가교구조에 그래프트된 사슬은 상대적으로 고정된 가교 poly(NIPAAm) 겔과 달리 끝이 자유로운 사슬을 갖는다(**그림 6**). 온도가 증가함에 따라 그래프트된 poly(NIPAAm)의 사슬은 그래프트 사슬의 움직임 때문에 주 사슬이 붕괴되기 전에 겔의 팽창형에서 수축형까지 그래프트된 poly(NIPAAm)의 붕괴가 일어난다. 그래프트된 사슬은 가교된 주 사슬의 뭉침을 향상시키는 소수성 핵을 만들며 탈수된다. 그래프트 시스템은 온도가 LCST 이상으로 올라갈 때 약 20분 안에 수축되지만 그래프트된 사슬이 없는 유사한 겔은 완전히 수축되는데 한달 이상 걸린다. 이러한 거동은 온도에 의해 약물의 방출을

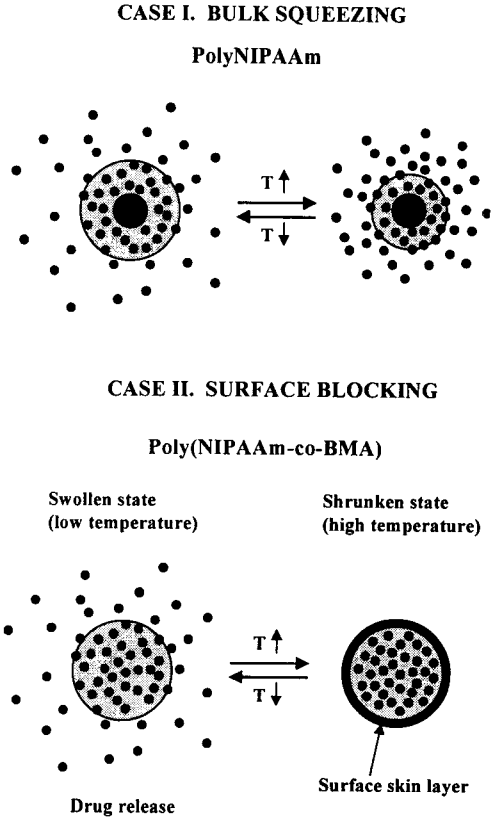


그림 5. Schematic presentation of two concepts used in temperature modulated drug release.

조절하는 약물전달 시스템에 이용될 수 있다.

Poly(NIPAAm)은 온도에 민감한 고분자로 약물을 전달하기 위한 방법에 다양하게 응용할 수 있다. Okahata[80] 등은 비대칭적 기공이 있는 나일론 캡슐로부터 용질의 방출이 온도에 의해 제어될 수 있음을 보고하였다. Poly(NIPAAm)이 그래프트되면 캡슐을 통해 나프탈렌의 투과율이 온도가 증가함에 따라 감소되었다. LCST 이하의 물에서 poly (NIPAAm)이 팽창되면 캡슐 표면에 기공이 이루어져 캡슐 막을 통해 계속적으로 부드럽게 통과할 수 있게 되지만, LCST 이상의 온도에서 그래프트된 고분자는 조밀하게 되어 캡슐 막을 덮어 투과율이 크게 감소된다.

고분자와 물, 고분자와 고분자 사이의 상호작용 원리에 의한 온도에 민감한 물질이 보고되었다. Ilmain[81] 등은 수용액 상에서 고분자 콤플렉스를 형성하는 poly(AAm)과 poly(AAc) 사이의 수소결합에 의한 부피 상전이에 관하여 연구하였다. 두 가

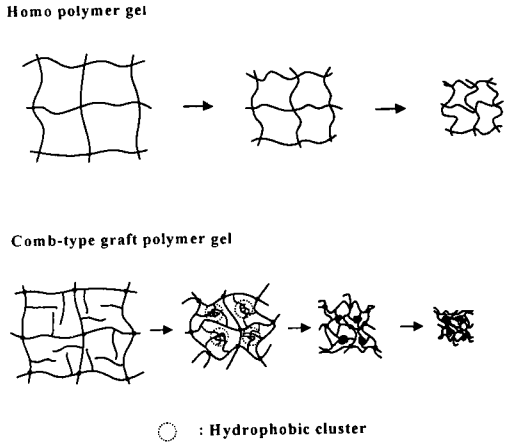


그림 6. Structure and shrinking mechanism for conventional poly (NIPAAm) network and comb-type grafted poly (NIPAAm) gel undergoing temperature-induced collapse in aqueous media.

지 고분자를 이용하여 IPN을 제조하였고 온도에 따른 상거동에 관하여 관찰하였다. 그들의 연구는 네 가지 기본적인 분자간의 힘 즉 수소결합, 소수성 물질간의 힘, 반데르발스 힘, 이온간의 힘으로 겔의 상전이를 분류하였다. 반데르 발스 힘은 친수성 AAm 겔이 아세톤과 물의 혼합액에 있을 때 상전이가 일어나며 아세톤은 혼합된 물에서 유전계수를 감소시킨다. 순수한 물에서 NIPAAm 겔과 같은 양쪽성 겔은 낮은 온도에서는 팽윤 상태로 있다가 높은 온도에서 붕괴 상태가 되어 상전이가 일어난다.

Poly(AAc)/poly(AAm)로 이루어진 IPN 겔은 순수한 물에서 수소결합을 함으로써 상전이와 반대되는 온도 의존성을 보였다. Okano[82,83] 그룹은 **그림 7**과 같이 보다 안정한 고분자간의 콤플렉스를 소개하였다. Poly(AAm) 분자내의 콤플렉스 형성은 불완전한 분자간의 콤플렉스를 형성하기 때문에 분자내의 콤플렉스를 최소화하기 위해 그들은 poly(*N*, *N*-dimethylacrylamide)와 poly(AAc)로 구성된 IPN 겔을 제조하여 온도변화에 민감하고 가역적으로 응답함을 확인하였다. 이 연구에서는 온도가 증가함에 따라 일어나는 수소결합의 연속적 분리를 설명하는 "지퍼효과(zipper effect)"의 중요성을 지적하였다. 또한 동일한 겔을 높은 온도에서는 용질이 방출되고 낮은 온도에서는 용질의 방출이 멈추는 "On-Off" 방법에 이용하였다.

최근에 Yuk[84,85] 그룹에서는 온도에 민감한 고분자인 poly(DMAEMA-*co*-AAm)과 poly(DMAEMA-*co*-

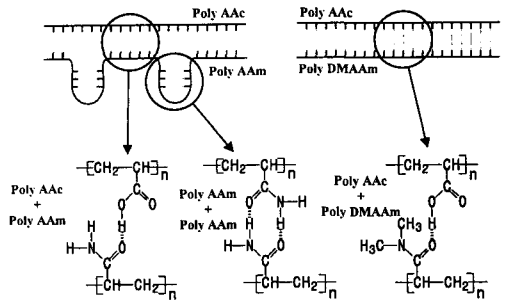


그림 7. Inter/intramolecular hydrogen-bonded complexes of the poly (AAm) /poly (AAc) and poly (DMAEMA) /poly (AAc) system.

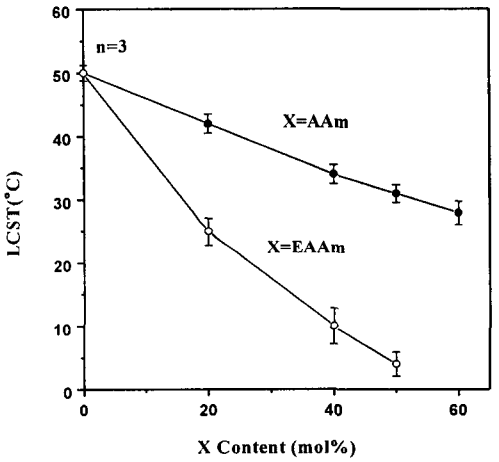


그림 8. The LCST of poly (DMAEMA-*co*-X) in water as a function of X content.

EAAm)의 시스템을 보고하였다. Poly(DMAEMA)와 poly(EAAm)는 LCST가 각각 50 ℃와 80 ℃로 이미 알려져 있다. 흥미롭게도 성분비에 따라 poly(DMAEMA-*co*-AAm)와 poly(DMAEMA-*co*-EAAm)는 0 ℃에서 50 ℃ 사이에서 LCST가 모두 존재함을 알 수 있었다. 일반적으로 LCST는 고분자의 친수성이 증가함에 따라 LCST가 증가한다. 그러나 이 고분자 시스템은 **그림 8**에서 보듯이 친수성 물질인 AAm이나 EAAm의 양이 증가함에 따라 LCST가 낮은 온도로 이동됨을 확인하였다. 이는 **그림 9**에서 보듯이 수소결합에 의한 소수성 상호작용의 영향력으로 LCST가 변화된다는 결론을 내렸다. 또한 소수성기인 EAAM의 ethyl기 때문에 poly(DMAEMA-*co*-EAAm)가 poly(DMAEMA-*co*-AAm)보다 온도에 더 큰 변화를 보이며

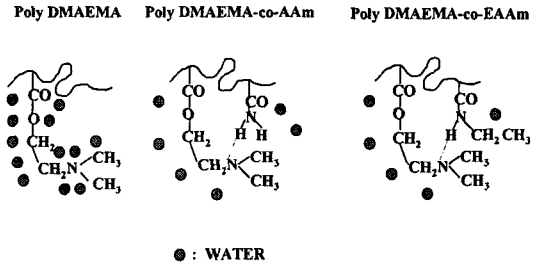


그림 9. Intra/intermolecular interaction via hydrogen bonding of poly (DMAEMA-*co*-AAm) and poly (DMAEMA-*co*-EAAm).

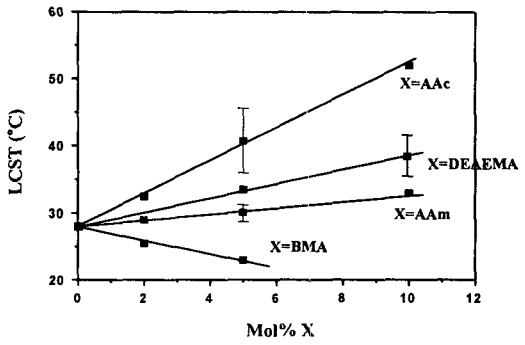


그림 10. The LCST of poly (NIPAAm-*co*-comonomer) solution in a phosphate buffer solution as a function of comonomer content.

DMAEMA의 dimethylamiono 그룹의 이온성 때문에 poly(DMAEMA-*co*-AAm(EAAm))은 pH와 온도에 모두 민감하게 반응함을 알 수 있다.

2.3 pH와 온도에 민감한 고분자

효소나 단백질과 같은 약물을 전달하기 위해 pH와 온도에 민감한 팽윤거동을 보이는 고분자가 응용되고 있다. Kim[73,75-77] 그룹은 NIPAAm과 다른 종류의 친수성 공단량체로 구성된 이온과 열에 민감한 수화겔의 팽윤을 온도와 pH의 상호영향에 대해 연구하였고 또한 그들은 공단량체에 의해 고분자에 미치는 LCST 영향에 관하여 조사하였다. **그림 10**은 공단량체의 함량이 같을 때 LCST는 비이온성 AAm, 양이온성 DEAEMA, 음이온 AAc 순서로 온도가 높아졌으며 특히 소수성의 BMA에서는 LCST가 감소되었다. 이와 같은 결과로 확인된 것은 상전이에 있어서 전하의 효과보다 공단량체의 친수성 효과가 더 큼을 확인할 수 있었다. **그림 11**은 고분자에 공단량체인 DEAEMA 양이 10 mol%일 때 pH에 의해 전하가 변화하며 LCST에 큰 변화가 관

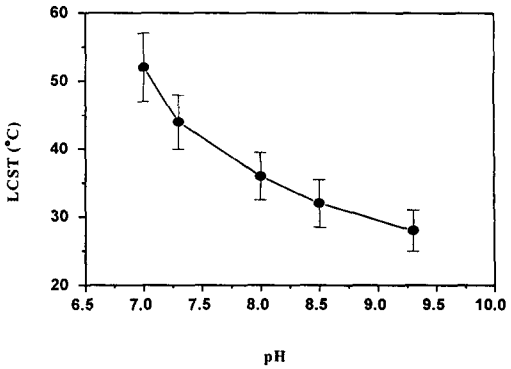


그림 11. The LCST of poly (NIPAAm-*co*-DEAEMA) solution in a phosphate buffer solution as a function of pH.

찰된다. pH 감소는 LCST를 증가시키나 더 높은 온도에서 DEAEMA의 pK_b가 증가되기 때문에 거의 같은 양의 단량체가 LCST에서 전하를 띤다. 그러므로 LCST 이상에서 겔의 붕괴 정도는 온도에 의해 평형 팽윤이 나타나는 poly(NIPAAm-*co*-AAc)에 정반대로 pH에 관계없이 동일하게 유지된다.

Hoffman과 Chen은[67] 넓은 pH 영역에서 온도에 따른 상전이를 보이는 새로운 그래프트 공중합체를 보고하였다. 그들은 pH에 민감한 poly(AAc)의 주사슬에 온도 감응성 poly(NIPPAm)이 그래프트된 공중합체를 제조하여 랜덤 공중합체와 AAc 함량에 따른 LCST 변화를 연구하였다. **그림 12**에서 보듯이 랜덤 공중합체의 LCST는 항상 동종 공중합체인 poly(NIPAAm)에 비해 더 높고, 특히 pH 7.4에서는 AAc의 함량이 증가함에 따라 빠르게 상승하였지만 그래프트 공중합체는 pH 변화에 일정한 LCST를 보였고 또한 넓은 범위에서 AAc의 함량에 독립적이었다. 이러한 현상은 랜덤 공중합체와 달리 그래프트 공중합체에서는 poly(NIPAAm)와 poly (AAc) 사이에서 일어나는 수소결합으로 예상할 수 있다. 이렇게 그래프트된 공중합체는 펩티드 약물과 같이 생리활성이 있는 물질을 사용하여 점막으로 약물을 전달할 수 있다.

Kim 그룹에서는[86] poly(NIPAAm)-*co*-BMA-*co*-AAc)를 이용하여 pH와 온도에 민감한 고분자 비드를 제조하고 인슐린의 함량효율, pH에 따른 방출 거동과 함유된 약물의 생체활성 유지에 관하여 평가하였다(**그림 13**). 약물의 함량이 크게 증가하였으며 모델 약물로 이용된 인슐린의 생체 활성도 역시 잘 유지되었다. pH에 민감한 고분자 시스템으로

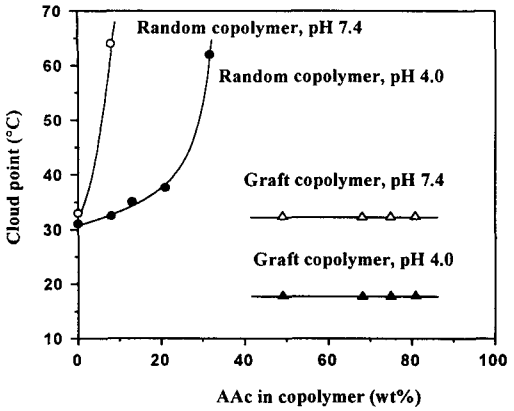


그림 12. The LCST of the random copolymers of NIPAAm and AAc and comb-like graft copolymer of NIPAAm and AAc.

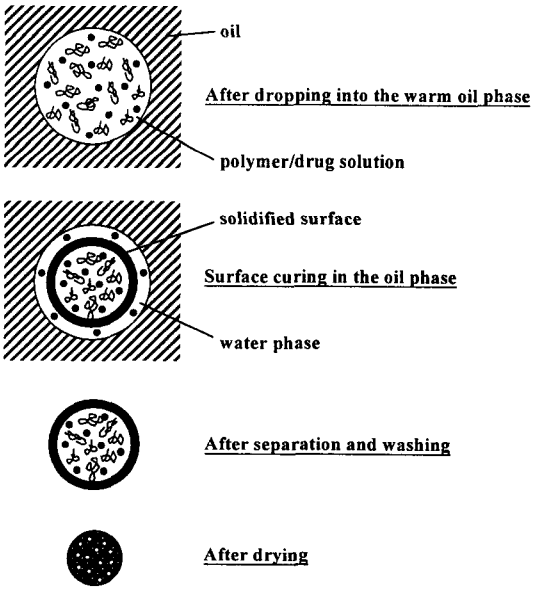


그림 13. A schematic presentation of bead formation from linear pH/temperature-sensitive polymers, (poly (NIPAAm-*co*-BMA-*co*-AAc)).

인해 37 ℃, pH 7.4에서 AAc의 함량에 의해 인슐린의 방출율을 제어할 수 있었고, 반면에 최소의 팽윤과 방출은 37 ℃, pH 2.0에서 관찰할 수 있었다. 이 연구를 통해 상전이 고분자가 효율적으로 거대분자의 약물을 전달할 수 있는 전달체로 사용 가능함을 확인시켰다.

2.4 대사물질에 민감한 고분자

최근에는 시약이나 신체의 효소에 감응하여 약물의 방출을 조절할 수 있는 기구에 대해 발표하고 있다.[87,88] 정상 상태에서 수화겔의 구조는 방출되는 약물을 억제할 수 있고 또한 시약이나 효소 반응에 의해 고분자 사슬의 일부가 가수분해되면 증가된 기공의 구조로 인해 약물방출속도를 조절할 수 있다.

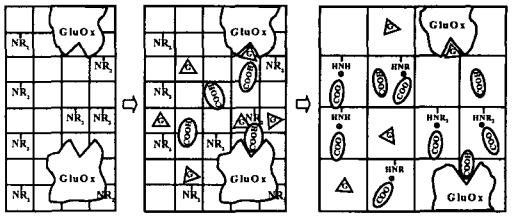


그림 14. Schematic representation of mechanism of action of glucose-sensitive membrane.

최초의 연구는 Horbett와 Ratner로[17,18] DMAEMA와 tetraethylene glycol dimethacrylate로 중합된 가교 고분자 안에 글루코스 산화제(GOD)를 고정시켜 제조하였다. 외부에 글루코스가 없을 때 아민그룹은 양이온을 띠지 않고 막 역시 팽윤되지 않아 인슐린의 확산이 불가능하다. 그러나 글루코스가 막 안으로 확산되면 글루코스 산화제와 반응하여 글루코스 산으로 변화하고 아민그룹은 양성 이온을 띠게 된다. 양성 이온을 띈 아민 그룹은 정전기적 반발력으로 막의 팽윤이 증가되어 인슐린이 확산된다(**그림 14**). 이 시스템에서는 글루코스가 글루코스 산화제와 반응하여 글루코스 산을 만드는 것을 적절히 이용하여 속도를 제어하는 기구로 응용하였다.

Okano[19-21] 그룹에서는 졸-겔 전이를 이용하여 글루코스에 민감한 인슐린 방출 시스템을 제시하였다. Phenylboronic acid는 글루코스를 감지하는 분자로서 물에 녹는 고분자 사슬과 공유결합되어 있다. Borate는 diol 단위가 포함된 분자와 가역적으로 공유결합을 형성할 수 있으며 결합이 형성되기 위해서는 구조적으로 수산화기가 동일평면 상에 있어야 한다. 글루코스를 포함한 대부분의 닫힌 탄화수소 링은 구조상 cis-diol 거동을 하기 때문에 그것들은 상대적으로 borate와 강한 결합을 형성한다. 이러한 borate/diol의 결합 성질을 기초로 borate 공중합체들(예 : *N*-vinyl-2-pyrrolidone과 m-aminophenyl-boronic acid(고분자 A)와 poly(vinyl alcohol)(고분자 B))을 제조하고 **그림 15**에서 보듯이 두 고분자 사이에서 글루코스가 반응하여 다른 형태의 결합이 형성되었다. 글루코스의 민감도는 글루코스의

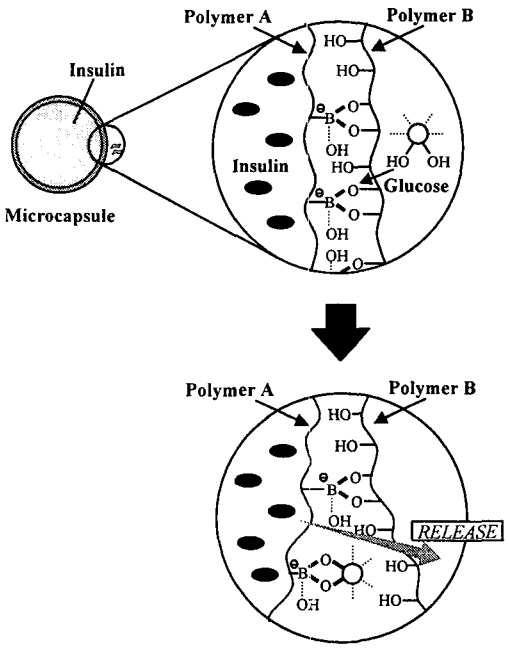


그림 15. Polymer complexation for glucose-sensitive insulin release.

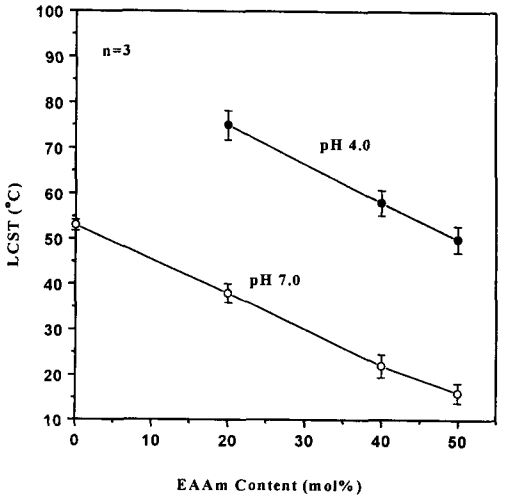


그림 16. The LCST of poly(DMAEMA-*co*-EAAm) in citric-phosphate buffer solution at pH 4.0 and 7.4.

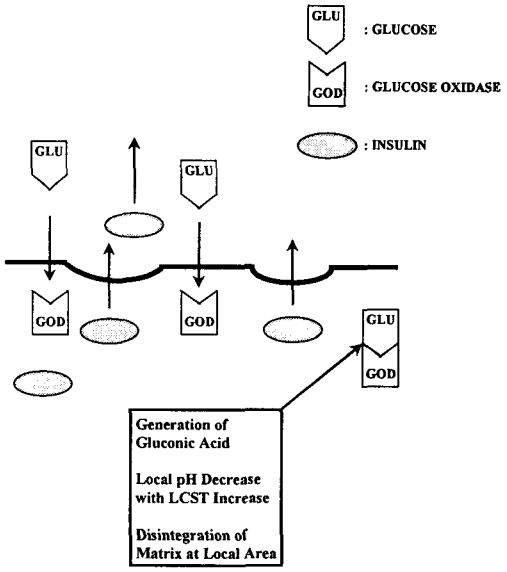


그림 17. Schematic representation of glucose-controlled insulin release using poly (DMAEMA-*co*-EAAm).

농도에 따라 가역적인 점도 변화를 관찰할 수 있었다. 이 고분자 결합은 글루코스 함량에 따라 주기적인 변화로 인슐린의 방출을 시도하고자 IPN을 제조하여 적용하였다.

Yuk[22] 등은 고분자 가교구조 안에 pH와 온도에 따라 반응이 일어나는 poly(DMAEMA-*co*-EAAm)와 글루코스-글루코스 산화제를 사용하여 이전과 다른 글루코스에 민감한 고분자 시스템을 보고하였다. **그림 16**은 poly(DMAEMA-*co*-EAAm)가 pH 4.0과 7.4에서 온도에 민감한 팽윤거동을 관찰하였다. Poly(DMAEMA)는 pH 4일때 LCST가 관찰되지 않았고 모든 공중합체는 pH 7.4에서 LCST가 더 높았다. pH 4.0에서는 DMAEMA의 (*N,N*-dimethylamino) ethyl 그룹이 완전히 이온화되어 정전기적 반발력 의해 EAAm과 DMAEMA에서 형성된 수소결합이 파괴된다. 결과적으로 LCST 이상에서 (*N,N*-dimethylamino) ethyl 그룹간의 소수성 상호작용을 방해하여 LCST에 영향을 미치는 소수성 상호작용을 감소시킨다. 이러한 성질은 글루코스에 민감한 인슐린전달 시스템을 설계할 수 있게 되었다. **그림 17**은 이 원리를 대략적인 설명한 것이다. 글루코스가 존재할 때 글루코스-글루코스 산화제의 반응으로 만들어지는 글루코스 산은 poly(DMAEMA-*co*-EAAm)의 dimethylamino 그룹이 양성 이온을 띠게 하여 인슐린이 함유된 매트릭스의 표면에 LCST가 더 높은 온도로 이동하게 된다. 이로 인하여 표면에 있는 고분자가 분해되면서 인슐린이 방출되고 시간이 경과함에 따라 매트릭스가 분해된다. **그림 18**은 주기적인 글루코스 농도 변화에 따른 인슐린 방출 거동을 나타낸 것이고 글루코스 농도변화에 따라 인슐린 방출이 조절됨을 보

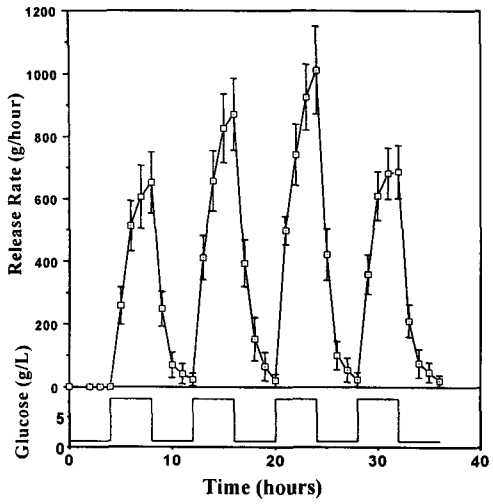


그림 18. Insulin release from the insulin-loaded matrix in response to alternating change of glucose concentration.

여주고 있다.

졸-겔 전이가 나타나는 온도에 민감한 고분자의 또 다른 응용은 재생 가능한 생체 인공췌장을 개발하기 위해 만들어졌다.[23,24] 인슐린이 함유된 췌장 세포 군집(랑게르한스 섬)을 poly(NIPAAm-*co*-AAc)의 용액에 분산시켜 반 투과막의 주머니를 신체에 주입하고 액상 온도를 37 ℃로 올리면 온도에 민감한 고분자 용액은 랑게르한스 섬이 고정된 겔로 변화된다. 혈액 중에 글루코스 양이 증가함에 따라 랑게르한스 섬은 글루코스 양을 제어하여 인슐린을 분비한다. 이식된 랑게르한스 섬은 약 1년이나 그 이하의 시간 동안 활성을 가지고 있기 때문에 그것을 주기적으로 교체해야 한다. 적당한 냉각계를 이용하여 겔이 채워진 주머니의 온도를 30 ℃ 아래로 낮추어 고분자 겔을 액상으로 변화시켜 사용한 세포의 현탁액을 제거하고 새로운 랑게르한스 섬과 고분자의 현탁액으로 대치하면 된다. 최근에 체외실험을 통해 이 시스템의 가능성이 확인되었다.

그림 19는 일반적으로 합성 단백질의 특수 부위에 온도 민감성 고분자를 결합시켜 단백질-리간드 인식을 조절하는 예를 나타내고 있다. Poly(NIPAAm)이 streptavidine의 변이된 부위에 그래프트되어 있으면 biotin이 단백질에 정상적으로 결합할 수 있는 온도는 32 ℃ 이하이지만 이 온도 이상에서는 고분자가 수축되어 결합 부위를 막는다. 이 연구는 유전 공학적으로 합성된 단백질에 상전이 고분자의 특이성을

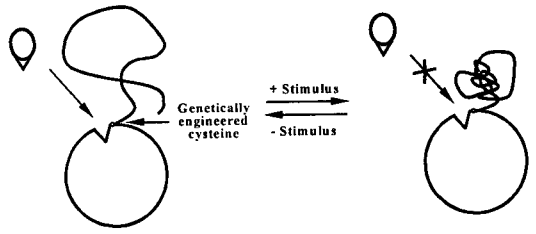


그림 19. Schematic representation of molecular gate created by conjugating a stimuli-sensitive polymer.

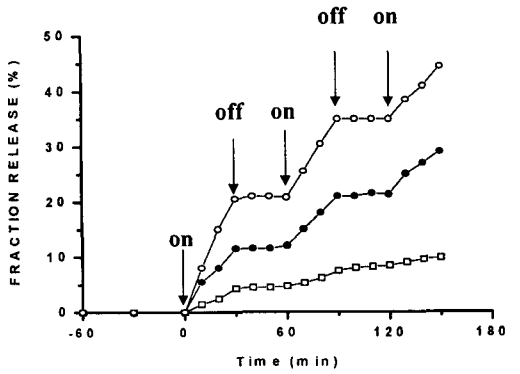


그림 20. Edrophonium chloride release from poly (AMPS/BMA) gel in distilled-deionized water with various pulsatile electric current.

결합함으로써 생체분자 인식의 과정을 매우 민감하게 외부 제어를 할 수 있게 하였다.

2.5 전기장(전류)에 민감한 고분자

Kwon의 그룹은 가교 고분자인 poly(AMPS/BMA)를 이용하여 용질의 방출에 있어 전류의 효과에 관하여 연구하였다.[44] **그림 20**에서 보는 바와 같이 edrophonium chloride가 전류에 따라 on-off 방출 형태가 관찰되었다. Edrophonium chloride는 이온 교환법에 의해 겔 안에 염의 형태로 함유되었다. 건조된 AMPS/BMA 겔은 NaOH 수용액 안에서 3일 동안 평형상태로 존재하여 $-SO_3H$가 $-SO_3Na$로 변한다. 그리고 이 겔을 포화된 edrophonium chloride (DCl) 수용액에 함침하므로 $-SO_3Na$를 $-SO_3D$로 변화시켰다. 방출 실험은 용질이 포함된 겔 디스크를 1 cm 떨어진 백금 전극 판에 넣어 증류수를 이용하여 실행하였다. Edrophonium chloride의 on-off 방출 메카니즘은 겔로부터 교환된 용질의 빠른 방출에 따라 양이온의 용질과 hydroxonium 이온 사이의 이온교환으로 설명할 수 있다. 양이온의 용질과 물의 수화에 의해 양극에서 나오는 수소이온

사이의 교환이 $-SO_3D$ 부분에서 일어난다. 다음 단계에서 양성이온의 방출된 용질은 음극으로 이동하고 겔 매트릭스 밖으로 확산된다. 빠른 방출은 전류가 흐를 때 전기력, 수축효과, 겔 안의 전하 삼투압에 영향을 받는다. 겔 내부에 이온 결합하여 걸려 있는 용질은 방출 실험을 하기에 앞서 증류수로 추출하였다. 이것은 전해질의 겔 가교구조 안에서 전류로 제어되는 이온교환이 이온성 약물의 방출 율속단계임을 확인시켰다.

물에 녹는 두 가지 고분자의 고상 콤플렉스가 작은 전류에 의해 분해되어 액상으로 변하는 전형적인 고분자 시스템이 보고되었다. Poly(ethyloxazoline)과 poly(MAAc)는 카르복실 그룹과 옥사졸린 그룹의 수소결합에 의해 콤플렉스를 형성한다. 두 가지 고분자 수용액을 혼합하면 고분자 콤플렉스가 즉시 형성되며 pH 5 이하에서 분말 형태로 침전되며 pH 5.4 이상에서 즉시 녹는다. 이것은 다른 pH에서 카르복실 그룹의 이온화와 비 이온화에 기인한다. 인슐린이 포함된 전기적으로 분해되는 고분자 매트릭스가 설계되었고 인슐린 방출 제어를 위해 그 특성을 연구하고 있다. 이러한 시스템을 제조하기 위하여 pH 5.5인 혼합된 고분자 용액에 아연 인슐린을 현탁시키고 0.1 M의 HCl 용액을 이용하여 pH 5 이하로 떨어뜨리면 현탁액의 pH가 낮아져 콤플렉스가 형성된다. 인슐린이 포함된 고분자 콤플렉스는 함유량 0.5 wt%로 하여 디스크 안에 넣어 압축하였다. 전류를 주기적으로 걸어 고분자 콤플렉스 주변의 pH 변화를 유도하고 이것은 주기적인 pH 변화에 따른 고분자 콤플렉스 표면에 분해를 야기시킨다. **그림 21**과 같이 전류에 의하여 인슐린의 방출을 완벽히 제어할 수 있다.

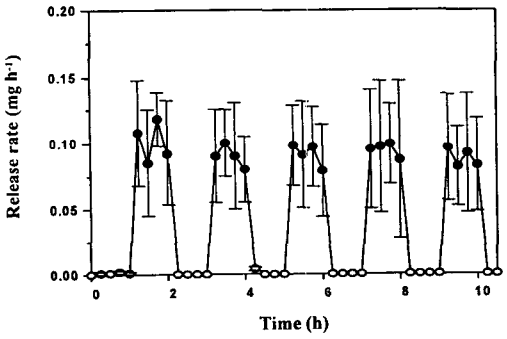


그림 21. Insulin release rate from insulin-loaded matrix of poly(ethyloxazoline) and poly(MAAc) complex with the application of step-function electric current in 0.9% saline solution. ●, current on (5 mA) ; ○, current off.

3. 결 론

상전이 고분자를 이용한 새로운 형태의 약물전달체계의 개발은 기존의 약물전달체계가 가지고 여러 가지 문제점을 해결할 수 있다. 본 논문에서는 특별한 부위에서 특별한 시간에만 약물을 전달하는 고기능화된 약물전달체계가 고분자의 상전이 현상을 이용하여 설계될 수 있음을 제시하고 있으며 특히 차세대 약물로서 단백질 의약의 중요도가 증가되고 있는 이 시점에서 상전이 고분자를 이용한 단백질 약물의 전달체계개발이 아주 중요해짐을 보여주고 있다.

참 고 문 헌

1. J. Kopecek, J. Vacik, and D. Lim, *J. Polym. Sci., Part A-1*, **9**, 2801 (1971).
2. S. Nishi and T. Kotaka, *Macromolecules*, **19**, 978 (1986).
3. A. S. Michaels and R. G. Miekka, *J. Phys. Chem.*, **65**, 1765 (1961).
4. F. Alhaique, M. Marchetti, M. Riccieri, and E. Santucci, *J. Pharmcol.*, **33**, 413 (1981).
5. D. W. Chung, H. Higuichi, M. Maeda, and S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5823 (1986).
6. H. Higuichi, T. Mozawa, M. Maeda, and S. Inoue, *Macromolecules*, **19**, 2263 (1986).
7. Y. Okahata and T. Seki, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 8065 (1984).
8. Y. Okahata, H. Noguchi, and T. Seki, *Macromolecules*, **20**, 15 (1987).
9. B. A. Firestone and R. A. Siegel, *Polymer*, **29**, 204 (1988).
10. W. R. Drummond, M. L. Knight, M. L. Brannon, and N. A. Peppas, *J. Contr. Rel.*, **7**, 181 (1988).
11. R. A. Siegel, M. Falamazirin, B. A. Firestone, and B. C. Moxley, *J. Contr. Rel.*, **8**, 179 (1988).
12. S. H. Gerheke and E. L. Cussler, *Chem. Eng. Sci.*, **44**, 559 (1989).
13. L. Brannon-Peppas and N. A. Peppas, *Biomaterials*, **11**, 635 (1990).
14. J. Ricka and T. Tanaka, *Macromolecules*, **17**, 2916 (1984).
15. M. Ilavsky, *Macromolecules*, **15**, 782 (1982).
16. J. Ricka and T. Tanaka, *Macromolecules*, **18**, 83

(1985)
17. T. A. Horbett, J. Kost, and B. D. Ratner, *Polym. Prepr.*, **24**, 34 (1983)
18. T. A. Horbett, B. D. Ratner, J. Kost, and M. Singh, "A Bioresponsive Membrane for Insulin Delivery", in "Recent Advances in Drug Delivery Systems", J. M. Anderson and S. W. Kim, Eds., p. 209, Plenum Press, New York, 1984.
19. S. Kitano, K. Kataoka, Y. Koyama, T. Okano, and Y. Sakurai, *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, **12**, 227 (1991).
20. S. Kitano, Y. Koyama, K. Kataoka, T. Okano, and Y. Sakurai, *J. Contr. Rel.*, **16**, 162 (1991).
21. K. Kataoka, H. Miyazaki, T. Okano, and Y. Sakurai, *Macromolecules*, **27**, 1061 (1994).
22. S. H. Yuk, S. H. Cho, and S. H. Lee, *Macromolecules*, **30**, 6856 (1997).
23. B. Vernon, A. Gutowska, S. W. Kim, and Y. H. Bae, *Macromol. Symp.*, **109**, 155 (1996).
24. Y. H. Bae, C. K. Han, B. Vernon, and S. W. Kim, *J. Contr. Rel.*, **53**, 249 (1998).
25. E. Kokufuta, Y.-Q. Zhang, and T. Tanaka, *Nature*, **351**, 302 (1991).
26. M, Heskins and J. E. Guillet, *J. Macromol. Sci. Chem.*, **A2**(8), 1441 (1968).
27. L. D. Taylor and L. D. Cerankowski, *J. Polym. Sci., Polym. Chem.*, **13**, 2551 (1975).
28. A. S. Hoffman, A. Afrassiabi, and L. C. Dong, *J. Contr. Rel.*, **4**, 213 (1986).
29. L. C. Dong and A. S. Hoffman, *J. Contr. Rel.*, **4**, 223 (1986).
30. Y. H. Bae, T. Okano, and S. W. Kim, *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, **8**, 481 (1987).
31. Y. H. Bae, T. Okano, and S. W. Kim, *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, **9**, 1985 (1988).
32. M. Irie, and D. Kunwatchakun, *Macromolecules*, **19**, 2476 (1986).
33. M. Irie, *Macromolecules*, **19**, 2890 (1986).
34. M. Irie and R. Iga, *Macromolecules*, **19**, 2480 (1986).
35. M. Irie and T. Suzuki, *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, **8**, 607 (1987).
36. A. Suzuki and T. Tanaka, *Nature*, **346**, 345 (1990).
37. T. Tanaka, I. Nishio, S. T. Sun, and S. Nishio, *Science*, **218**, 467 (1982).
38. A. J. Grodzinsky, and A. M. Weiss, *Separation and Purification Methods*, **14**, 1 (1985).
39. A. M. Weiss, A. J. Grodzinsky, and M. L. Yarmush, *AIChE Symposium Series*, **82**, 85 (1986).
40. Y. Osada, K. Umezawa, and A. Yamauchi, *Makromol. Chem.*, **189**, 597 (1988).
41. S. H. Yuk and H. B. Lee, *J. Polym. Sci.: Part B: Polym. Phys.*, **31**, 487 (1993).
42. O. S. Choi, S. H. Yuk, and M. S. Jhon, *J. Appl. Polym. Sci.*, **51**, 375 (1994).
43. I. C Kwon, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *J. Polym. Sci.: Part B: Polym. Phys.*, **32**, 1085 (1994).
44. I. C. Kwon, Y. H. Bae, T. Okano, and S. W. Kim, *J. Contr. Rel.*, **17**, 149 (1991).
45. I. C. Kwon, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *Nature*, **354**, 291 (1991).
46. H. Brondsted, R. S. Kopecek, and R. K. Prud' homme, *ACS Symp. Series*, **480**, 285(1992).
47. M. B. Yatvin, W. Kruetz, B. A. Horowitz, and M. Shinizky, *Science*, **210**, 1253 (1980).
48. K. Bala and P. Vasudevan, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 960 (1982).
49. H. Brondsted and J. Kopecek, *Biomaterials*, **12**, 584 (1991).
50. R. A. Siegel and B. A. Firestone, *Macromolecules*, **21**, 3254 (1988).
51. B. A. Firestone and R. A. Siegel, *Polym. Commun.*, **29**, 204 (1988).
52. D. Hariharan and N. A. Peppas, *Polymer*, **37**, 149 (1996).
53. N. A. Peppas and D. Hariharan, *Bull. Gattefosse Rep.*, **84**, 29 (1992).
54. S. H. Yuk, B. C. Shin, S. H. Cho, and H. B. Lee *Polymer (Korea)*, **14**, 675 (1990).
55. S. H. Yuk, S. H. Cho, and H. B. Lee, *Pharm. Res.*, **9**, 955 (1992).
56. S. H. Yuk, S. H. Cho, and H. B. Lee, *J. Contr. Rel.*, **37**, 69 (1995).
57. S. H. Yuk, B. C. Shin, S. H. Cho, and H. B. Lee, *Eur. Polym. J.*, **32**, 101 (1996).
58. S. R. Kim, S. H. Yuk, and M. S. Jhon, *Eur. Polym. J.*, **33**, 1009 (1997).
59. I. Kuriyama, M. Nobutok, and M. Nakanishi, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1341 (1970).
60. J. Heller and P. V. Trescony, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 919 (1979).
61. H. Ghandehari, P. Kopeckova, and J. Kopecek, *Biomaterials*, **18**, 861 (1997).
62. N. Monji and A. S. Hoffman, *Appl. Biochem. Biotech.*, **14**, 107 (1987).
63. J. P. Chen and A. S. Hoffman, *Biomaterials*, **11**, 631 (1990).
64. T. G. Park, and A. S. Hoffman, *J. Biomaterial Sci. Polym. Ed.*, **4**, 493 (1993).
65. N. Monji, C. A. Cole, and A. S. Hoffman, *J. Biomaterial Sci. Polym. Ed.*, **5**, 407 (1994).
66. G. H. Chen and A. S. Hoffman, *Macromol. Chem. Phys.*, **196**, 1251, (1995).
67. G. H. Chen and A. S. Hoffman, *Nature*, **373**, 49 (1995).
68. Y. H. Bae, T. Okano, and S. W. Kim, *J. Contr. Rel.*, **9**, 271 (1989).
69. Y. H. Bae, T. Okano, and S. W. Kim, *J. Polym. Sci.: Polym. Phys.*, **28**, 923 (1990).
70. Y. H. Bae, T. Okano, and S. W. Kim, *Pharm. Res.*, **8**, 531 (1991).
71. H. Feil, Y. H. Bae, J. Feijen, and S. W. Kim, *J. Membrane Sci.*, **64**, 283 (1991).

72. Y. H. Bae, T. Okano, and S. W. Kim, *Pharm. Res.*, **8**, 624 (1991).
73. H. Feil, Y. H. Bae, J. Feijen, and S. W. Kim, *Macromolecules*, **25**, 5528 (1992).
74. A. Gutowska, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *J. Contr. Rel.*, **22**, 95 (1992).
75. H. Feil, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, **14**, 465 (1993).
76. H. Feil, Y. H. Bae, J. Feijen, and S. W. Kim, *Macromolecules*, **26**, 2496 (1993).
77. A. Gutowska, Y. H. Bae, H. Jacobs, H. Feijen, and S. W. Kim, *Macromolecules*, **27**, 4167 (1994).
78. R. Yoshida, K. Uchida, Y. Kaneko, K. Sakai, A. Kikuchi, Y. Sakura, and T. Okano, *Nature*, **374**, 240 (1995).
79. Y. Kaneko, K. Sakai, R. Yoshida, A. Kikuchi, Y. Sakura, and T. Okano, *Macromolecules*, **28**, 7717 (1995).
80. Y. Okahata, H. Noguchi, and T. Seki, *Macromolecules*, **19**, 493 (1986).
81. F. Ilman, T. Tanaka, and E. Kokufuta, *Nature*, **349**, 400 (1991).
82. H. Katono, A. Maruyama, K. Sanui, N. Ogata, T. Okano, and Y. Sakurai, *J. Contr. Rel.*, **16**, 215 (1991).
83. T. Aoki, M. Kawashima, M. Katono, K. Sanui, N. Ogata, T. Okano, and Y. Sakurai, *Macromolecules*, **27**, 947 (1994).
84. S. H. Cho, M. S. Jhon, S. H. Yuk, and H. B. Lee, *J. Polym. Sci. B: Polym. Phys.*, **35**, 595 (1997).
85. S. H. Yuk, S. H. Cho, and S. H Lee, *Macromolecules*, **30**, 6856 (1997).
86. Y. H. Kim, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *J. Contr. Rel.*, **28**, 143 (1994).