Polymeric Nanoparticle(micelle) and Its Applications

김 기 호

(주)바이오랜드 생명공학연구소

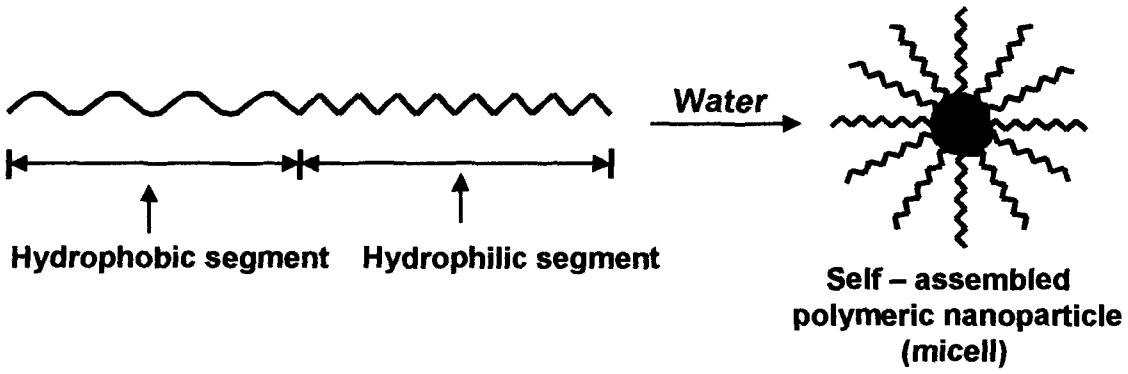
서 론

나노입자는 일반적으로 그 크기가 1-10^3 nm 사이의 크기를 갖는 유-무기 물질로 구성된 작은 입자이다. 단분자 유기물이나 single polymer의 크기인 옹스트롬(A°) 단위와 latex 입자 크기인 마이크로미터(㎛) 단위사이의 크기를 갖으며 이러한 영역을 mesoscopic 영역이라고도 부른다. 이러한 영역에 해당하는 입자들로는 콜로이드, 리포좀, 덴드리머, 고분자미셀등이 있으며 이러한 입자들은 특히 바이오 보건산업의 질병진단이나 치료분야등에 응용되고 있고 그 중에서도 리포좀이나 고분자미셀등은 활성성분이나 의약품의 안정화 및 약물의 효과적인 체내 전달체로서 개발, 응용되어 지고 있다. 특히 고분자 미셀은 리포좀이나 에멀젼입자와는 달리 낮은 임계미셀농도를 가지는 동시에 제균 및 제조의 용이성 때문에 그 산업응용성이 크다. 본고에서는 주로 고분자나노입자 중 약물전달체용 고분자미셀(polymeric micelle) 및 최근에 보고 되어지고 있는 약물전달체용 덴드리머(dendrimer)등에 대해 소개하고자 한다.

본 론

고분자미셀은 주로 친수성고분자와 소수성 고분자가 블록공중합체의 형태로 결합되어 있는 경우에 형성되며 각블록을 구성하는 고분자의 종류와 중합도, 용액의 온도, pH등에 따라 임계미셀농도가 결정되고 보통의 단분자 미셀에 비해 약 1/1000 정도의 임계미셀농도(2-5mg/L)를 가지고 있다. 고분자미셀의 구조를 보면 소수성부분은 미셀의 중심에 해당하는 core를 구성하며 주로 소수성 약물이나 활성성분을 담지하는 담체의 역할을 하는 부분이다. 친수성부분은 shell을 구성하고 있으며 주로 외부환경(효소가수분해, 내

피망상계에 의한 excretion)으로부터 활성성분 또는 micelle 자신을 보호하는 역할을 한다. 소수성 core를 구성하는 고분자로는 polylysine(P(Lys)), polyaspartate(P(Asp)) polylactic acid(PLA), polystyrene(PS), polypropylene oxide(PPO) 등이 알려져 있으며 친수성 shell 고분자로는 polyethylene glycol(PEG), poly(N-isopropyl acrylamide)(PNIPAAm), poly(benzyl- L-glutamate)(PBLG), polyvinyl pyridine(PVP)등이 알려져 있다. 고분자미셀이 형성되는 모식도를 아래 그림 1에 간략하게 나타내었다.



<그림 1>

고분자미셀은 그것을 제조할 때 사용되는 고분자의 종류, 제조방법, 개시제의 종류등에 따라 여러 가지 형태로 구분 할 수가 있으며 cross-linked, temperature sensitive, polyion complex, single layered, multi layered, functional group-containing polymeric micelle 등이 알려져 있다.

cross-linked polymeric micelle로서는 polyethylene glycol(PEG)/polylactic acid(PLA)의 PLA 말단에 이중결합을 가진 아크릴기를 결합 시킨 후 수중에서 micelle을 형성시킴과 동시에 광중합을 진행시켜 core가 가교된 고분자미셀이 있다[1].

또한 polyanion complex는 고분자 양성이온과 고분자 음성이온이 결합하면 물에 침전되는 현상을 이용한 것인데 polyethyleneglycol(PEG)/polylysine(P(Lys))과 polyethylene glycol(PEG)/polyaspartate (P(Asp))를 제조하여 혼합하면 polyion complex가 형성되는 동시에 수용액에서 미셀을 형성하는데[2] 이를 이용하여 단백질이나 DNA 전달체로 개발하려는 연구가 진행되고 있다.

대부분의 고분자 미셀은 single layered polymeric micelle을 형성하며 대표적인 물질로는 PEG/PLA[3]. polystyrene(PS)/PNIPAAm[4]등이 있으며 실크단백질인 sericine

에 PEG를 결합시킨 PEG/sericine등도 알려져 있다.[5]

multi layered polymeric micelle은 single-layered micelle을 형성 시킨 후 여기에 다시 shell을 구성하는 고분자를 함유하는 block coplymer를 가해 2차 micelle을 제조하는 방법으로 onion micelle 이라고도 부른다. polystyrene(PS)/ polyvinylpyridine (PVP) block copolymer 와 PEG/PVP block copolymer를 이용하여 제조하는 방법이 알려져 있다.[6]

temperature sensitive micelle 은 가장 많이 연구되는 polymeric micelle중의 하나로서 입자의 크기가 온도에 따른 core의 수팽윤 정도에 따라 변화하며 이러한 성질은 온열치료를 위한 약물전달체나 온도센서, 촉매등으로 이용될 수 있기 때문이다. PEG/PNIPAAm block copolymer[7], PEG/PBLG block copolymer[8] 등이 대표적인 물질이다.

shell surface 에 기능기를 가지는 고분자미셀은 항체나 리간드를 가지고 있으며 약물전달체로 이용되는 리포좀과 유사한 성질을 나타낼 수가 있으며 주로 관능기는 개시제의 종류에 따라 결정되어진다.[9, 10, 11]

고분자미셀이 약물전달체로 사용되었을 때 약리학적인면의 잇점을 살펴보면 첫째로 고분자로 구성된 일정 크기의 입자이므로 단분자와 달리 체내에서 서서히 움직이며 이러한 이유로 체내 머무름 시간이 증가하여 담지된 약물의 약리학적인 효과를 충분히 얻을 수 있다. 또한 core-shell 형태의 입자 내부에 약물이 함입되어 있으므로 체내의 분해효소에 의한 직접적인 대사과정으로부터 보호될 수 있다. 셋째로는 조직의 해부학적 특성상 정상조직 보다 조직간문의 간격이 넓은 암조직과 같은 경우 거대분자의 투과성증가 현상으로 인한 passive targeting delivery 효과를 얻을 수 있다. 넷째로는 입자표면에 특정 ligand등을 결합 시킬 경우 site-specific delivery 효과도 얻을 수 있다.

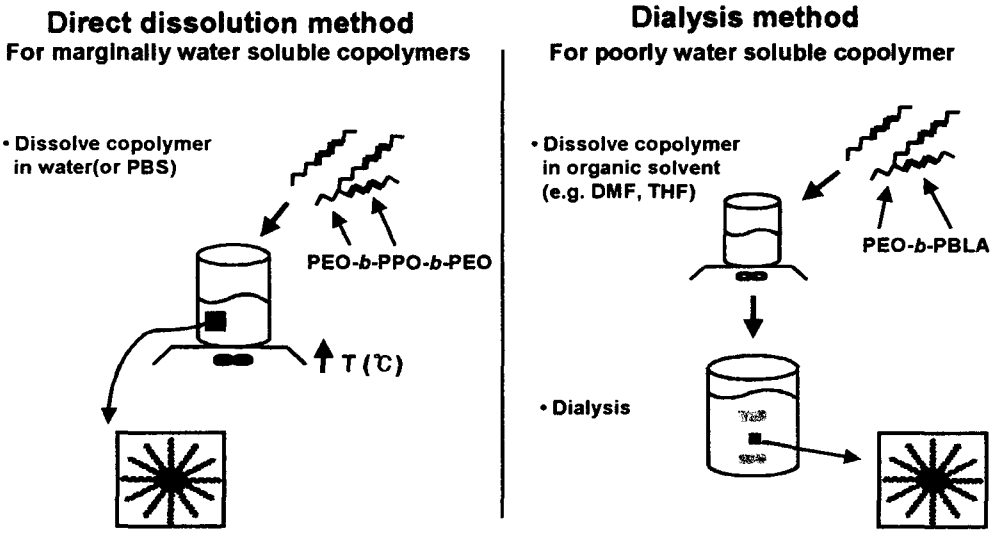
제제학적인 측면으로는 높은 수용성과 낮은 점도로 인해 경구이외의 주사제로도 개발 가능하며 낮은 임계미셀농도로 인해 단분자 미셀에 비해 내부 core에 많은 양의 약물을 함입 시킬 수 있고 여과에 의한 멸균과 동결건조에 의한 저장이 용이하다는 잇점이 있다.

고분자미셀을 제조하는 방법으로는 Direct dissolution method 와 Dalaysis method(diafiltration) 가 있으며 물에 잘 녹는 block copolymer일 경우 전자의 방법을 사용하며 직접 물에 용해 시켜 온도를 가열하는 방법이다. 후자의 경우는 물에 잘녹지 않는 block copolymer를 에탄올, DMF, DMSO, THF 등과 같이 물과 혼화하는 유기용

매에 녹여 증류수 내에서 투석하여 제조하는 방법이다. 간략한 모식도를 아래 그림 2에 나타내었다. 생리활성 성분을 함입시키는 방법으로 유용성 성분이 화학적으로 결합되어 있는 경우는 설명한 방법 중 적당한 방법을 택하여 제조 할 수가 있으며 따로 함입 시키는 경우에는 유기용매에 고분자와 함께 용해시켜 직접 투석하는 방법을 사용 할 수 있다.

고분자미셀에 약물분자를 함입 시켜 targeting 효과를 측정한 예로서 Kataoka 등[12]은 PEG/P(Asp)에 adriamycin을 결합시킨 고분자 미셀을 제조하였는데 암조직에 축적되는 양을 조사한 결과 free adriamycin 보다 10배 이상의 축적량을 나타 내었다. 이것은 미셀표면의 수화된 PEG가 내피망상계에 의한 uptake를 저해함과 동시에 분자량 증가에 의한 신장배설이 늦어지기 때문인 것으로 해석하고 있다.

Cho 등[13]은 PBLG/PEO diblock copolymer에 panic disorder 의 치료제로 사용되고 있는 유용성 약물인 Clonazepharm을 함입시켜 약물의 서방성을 측정하였으며 Alonso 등[14]은 PLA/PEG 에 model protein antigen 인 tetanus toxoid(TT)를 함입시켜 nasal delivery method를 개발 하고자 하였다. Yokoyama 등[15]은 PEG/P(Asp)에 cisplatin 백금착물을 결합시켜 고분자미셀을 제조한 후 미셀로부터 백금착물의 방출을



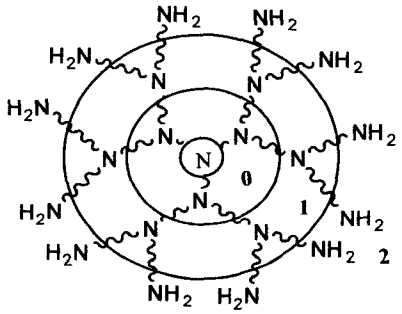
<그림 2>

항암 효과로부터 해석하였다. 약물이 함입된 고분자미셀 이외에 항산화제로 사용되는 vitamine E acetate를 PEG/sericin 미셀[5]에 함입시켜 활성성분의 안정성과 피부흡수증

진을 동시에 증가 시키고자 하는 시도도 있다.[16]

최근에는 Sohn 등[17]은 cyclotiphosphazene의 Cl 기를 PEG와 알킬에스터로 치환한 후 가수분해하여 말단 카르복실기에 백금항암제인 카보플라틴을 결합시킨 thermosensitive polymeric micelle을 합성하여 서방성과 항암성이 증진됨을 밝혔다.

고분자미셀은 사슬의 길이가 서로 다른 고분자의 혼합물이 서로 비슷한 물리화학적 성질에 의해 하나의 집합체를 이룬 물질이며 고분자 사슬간에는 비공유성 결합, 즉 분자간 상호작용하는 인력인 Van der Waals 힘이나 이온간의 정전기적 인력에 의해 미셀이 형성 유지되고 있다. 이와는 달리 마치 하나의 미셀구조처럼 보이지만 모두 공유결합(또는 경우에 따라 배위결합)으로 이루어진 거대 단분자의 구조가 바로 dendrimer 이다. 1985년 Tomalia 에 의해 소개되어졌으며[18] 가장 대표적인 dendrimer로는 Starburst (polyamidoamine(PAMAM)) 가 있다(그림 3). dendrimer의 특징을 살펴보면 잘 정의된 3차원 형태를 가지고 있는 hyper branched polymer 이며 분자의 종류나 세대(generation)에 따라 차이는 있지만 그 크기는 대략 1-10nm 정도이다. 분자량은 10^2-10^5 Dalton 범위를 가지고 있으며 합성법으로는 Divergent method 및 Convergent method 가 있다. inner shell은 surface 보다 상대적으로 낮은 결합밀도를 가지고 있어 생리활성물질의 loading이 가능하다고 알려져 있다. 그러나 합성의 까다로움과 대량제조의 한계 그리고 약물 혼입 또는 결합의 문제점등으로 인하여 아직까지는 약물수송체로서 응용연구가 적지만 앞으로의 연구개발이 기대되어지는 물질 중의 하나이다.



<그림 3. polyamidoamine(PAMAM) G2의 구조>

최근까지 발표된 연구 중에 몇몇을 소개하면 Zhuo 등[19]은 PAPAM 의 말단 아미노기에 항암제인 5-fluorouracil 유도체를 결합 시켜 약물의 서방성을 연구하였으며 Toth등[20]

은 유용성 polylysine dendrimer를 합성하여 체내의 uptake를 조사하였다. 한편 Szoka 등[21]은 PAMAM을 gene-transfer vehicle 로 이용하여 DNA 의 cell transfection을 연구 하였는데 dendrimer 의 형태나 크기 그리고 pKa 에 의해 크게 영향을 받음을 밝혔다.

결 론

나노입자크기를 가지는 고분자미셀을 약물전달체로 이용하고자 하는 노력이 시작된지 10년여년 이상 지났지만 아직까지는 효과적인 약물전달체가 개발되지는 못하였다. 약물분자의 서방성은 고분자미셀의 특성으로 인하여 어느 정도 달성되었다고는 하나 세포투과성(permeability), 선택성(site-specific)등에 관한 연구는 아직도 미흡한 실정이다. 특히 약물의 독성을 최소화하기 위한 목표지향성 고분자미셀 약물의 개발은 필수적이며 이러한 목적을 달성하기 위해서는 특정 장기나 조직이 가지고 있는 분자생물학적 특성을 잘 파악하여 미셀내에 또는 표면에 특정조직이나 세포를 인식 할 수 있는 ligand나 분자를 결합시켜 이용하는 방법도 매우 중요하리라고 생각되며 그러한 연구도 이미 많은 진전을 거두고 있다. 한편 기존에 사용되어져 왔던 약물분자에 대한 약리학적 효과나 독성에 대한 정보는 이미 확보되어져 있는 상태이나 고분자미셀을 형성하는 고분자에 대한 안전성이나 각종독성, 항원성, 변이원성등에 관한 연구는 아직 미흡한 실정이다. 따라서 이에 대한 연구도 동시에 진행하는 것도 매우 중요한 과제라고 생각된다.

고분자미셀을 이용한 약물전달체계를 응용하면 피부에 특정 생리활성 성분을 전달할 수 있는 시스템도 개발 가능하리라 생각되며 그 동안 많이 연구 이용되어져 왔던 마이크로에멀젼, 나노에멀젼, 리포좀과 같은 피부전달 시스템 이외에 고분자미셀을 이용한 여러가지 응용을 기대해 볼수 있을 것이다.

참고문헌

1. M. Iijima, T. Okada, Y. Nagasaki, M. Kato, K. Kataoka, *Macromolecules*, 32, 1140(1999)
2. A. Harada, K. Kataoka, *Macromolecules*, 28, 5294(1995)
3. K. Yasugi, Y. Nagasaki, M. Kato, K. Kataoka, *J. Control. Rel.*, 62, 89(1999)
4. S. Cammas, K. Susuki, C. Sone, Y. Sakurai, K. Kataoka, T. Okano, *J. Control. Rel.*, 48, 157(1997)
5. 조광용, 김진국, 정의수, 엄상용, 이용우, 이광길, 여주홍, 조종수, *대한화장품학회지* , 28(1), 116(2002)
6. M. R. Talingtiong, P. Munk, S. E. Webber, Z. Tuzar, *Macromolecules*, 32, 1593(1999)
7. M. D. C. Topp, P. J. Dijkstra, H. Talsma, J. Feijen, *Macromolecules*, 30, 8518(1997)
8. J. B. Cheon, Y.-I. Jeong, C.-S. Cho, *Polymer*, 40, 2041(1999)
9. C. Scholz, M. Iijima, Y. Nakasaki, K. Kataoka, *Macromolecules*, 28, 7295(1995)
10. K. Kobayashi, *Polym. J.*, 17, 567(1985)
11. M. Goto, T. Akaike, K. Kobayashi, *J. Control. Rel.*, 28, 223(1994)
12. G. Kwon, S. Suwa, M. Yokoyama, T. Okano, Y. Sakurai, K. Kataoka, *J. Control. Rel.*, 29, 17(1994)
13. Y. I. Jeong, J. B. Cheon, S. H. Kim, J. W. Nah, Y. M. Lee, Y. K. Sung, T. Akaike, C. S. Cho, *J. Control. Rel.*, 51, 169(1998)
14. M. Tobio, R. Gref, A. Sanchez, R. Langer, M. J. Alonso, *Pharm. Res.*, 15, 270(1998)
15. M. Yokoyama, T. Okano, Y. Sakurai, S. Suwa, K. Kataoka, *J. Control. Rel.*, 39, 351(1996)
16. K. H. Kim, unpublished data
17. S. B. Lee, S.-C. Song, J.-I. Jin, Y. S. Sohn, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 8315(2000)
18. D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J.