

포도당 응답성 약물전달시스템의 연구 동향

조성민 · 김진철[†]

강원대학교 생물소재공학전공 유효성분전달소재연구소
(2009년 7월 20일 접수, 2009년 8월 27일 채택)

Trends in the Studies of Glucose-Responsive Drug Delivery Systems

Seong-Min Jo and Jin-Chul Kim[†]

Department of Biomaterials Engineering, Kangwon National University, Kangwon-do 201-701, Korea
(Received July 20, 2009; accepted August 27, 2009)

당뇨병은 인슐린 분비가 부족하거나 그 인식 기능이 감소하여 발생하는 만성질환으로, 현재까지도 완전한 치료법은 개발되지 못하고 있다. 그 중 제 I 형 당뇨병에 가장 많이 쓰이는 치료법은 인슐린 주사로 알려져 있다. 하지만 인슐린 주사는 때로 치명적인 위험과 불편함을 수반하므로, 이를 개선하기 위한 많은 연구들이 수행되고 있다. 이러한 방법의 일환으로, 자가 조절 인슐린 전달 시스템이 제안되었다. 본 총설에서는 현재까지 연구되고 있는 대표적인 자가 조절 인슐린 전달 시스템의 포도당 응답성 방출 원리에 대해 살펴보고자 한다.

Diabetes is caused by the lack of insulin secretion or the reduction in its sensitivity. The recent treatments for diabetes do not fulfill the requirements for the maintaining of normal blood glucose level. The most frequently used treatment for type I diabetes is an insulin injection. However, the insulin injection often involves the life-threatening risk and the low compliance of patients. Accordingly, extensive studies have been done to overcome the shortcomings of the injection. A representative approach is to employ self-regulated insulin delivery systems. This report includes the principles of glucose-responsive release in the self-regulated insulin delivery systems.

Keywords: self-regulated insulin delivery, glucose-responsive release, concanavalin A, glucose oxidase, phenylboronic acid

1. 서 론

의약품을 보다 효율적이고 편리하게 인체에 투여하는 것은 의약산업에 있어 가장 중요한 목표 중 하나이다. 약물전달시스템(DDS: drug delivery systems) 기술이란 약물과 같은 유효성분(bioactive ingredients)이 작용 부위에서 필요한 때에 부작용 없이 최적의 효능을 가지는 농도가 되도록 하기 위하여 다양한 물리화학적 기술을 이용하여 생체의 세포, 조직 및 기관으로 전달하는 일련의 기술로 정의할 수 있다. 이러한 목적을 달성하기 위하여 시도 되고 있는 대표적인 방법이 약물 전달체(drug carrier)를 이용하는 방법이다. 약물전달시스템 기술을 이용한 유효성분의 생체 투여는 전통적인 투여 방식에 비해 여러 가지 뛰어난 장점을 지닌다. 첫째, 약물 전달체는 인체가 가지고 있는 여러 장벽을 용이하게 통과할 수 있어 유효성분의 생체 흡수성을 증가시킨다. 둘째, 빛, 산소, 체액의 구성 성분 등 다양한 외부 요인으로부터 유효성분을 보호함으로써 안정성을 증가시킨다. 셋째, 생체기관 및 체액에 존재하는 효소, pH 조건 등으로부터 유효성분의 불활성화를 방지하고, 생체 내 반감기를 증가시켜 준다. 넷째, 전달체로부터 유효성분의 방출을 제어(controlled release)하거나 전달체에 특정 부위의 지향성(targeting)을 부여함으로써 과량의 유효성분으로 인한 부작용

을 감소시키고, 환부에 약효를 나타내는 최적의 유효성분 수준을 유지시켜 주어 약효를 극대화 시킨다. 다섯째, 약물(유효성분)의 투여 횟수를 줄이거나 투여방법을 보다 편리하게 개선함으로써 환자의 순응도(compliance)를 좋게 한다. 이러한 장점 때문에 약물전달시스템은 의약 산업뿐만 아니라 화장품, 식품 등 광범위한 분야로 응용이 확대 되고 있다.

당뇨병(diabetes mellitus)은 인슐린 분비가 부족하거나 또는 기능이 감소하여 발생하는 만성질환으로, 혈중 포도당의 농도가 높아져, 이로 인해 소변에서 포도당을 배출하게 되고, 여러 증상 및 합병증을 수반하게 된다. 때문에 당뇨병은 대부분의 나라에서 주된 사망원인을 차지하고 있으나, 그 역학적인 연구는 미진할 뿐만 아니라 현재까지도 완벽한 치료법은 개발되지 못하고 있다. 특히 제 1 형 당뇨병(인슐린 의존성 당뇨병)에 있어서는 비록 근본적인 방법은 아니지만 인슐린(insulin)과 같은 혈당 강하제를 적절한 시기에 투여하는 것이 가장 최선의 치료법이다. 인슐린의 혈당강하 효과는 매우 뛰어나기 때문에 주사(injection)로 인슐린을 투여할 경우 효과적으로 혈당치를 낮출 수 있다. 하지만 주사를 통한 투여 방법은 약효가 빠르다는 것이 오히려 큰 문제점인데, 주사 투여 후 혈당치가 급격히 감소하여 환자의 생명이 위협해지는 등의 상황을 초래할 수 있다. 또한, 예상치 못하게 혈당이 상승하였을 경우 안전하고 신속한 인슐린의 투여가 어렵고, 주사를 자주 맞는 것은 환자의 순응도(compliance)에도 좋지 않다. 이와

[†] 교신저자(e-mail: jinkim@kangwon.ac.kr)

같은 문제 때문에 주사법을 대체할 인슐린 투여방법에 관한 연구가 이전부터 국내외에서 매우 활발히 이루어지고 있는데, 그 대표적인 예로는 에어로졸 흡입(pulmonary delivery)[1,2], 미세 바늘(microneedles)[3]을 이용한 경피투여(transdermal delivery), 그리고 경구투여(oral delivery)[4] 등이 있다. 하지만 이러한 방법들은 인슐린이 변성되거나, 투여 과정에서 손실이 크고, 생체이용률(bioavailability)이 낮은 등의 문제점을 피할 수 없어, 주사투여방법을 대체하지는 못하고 있다. 따라서 현재로서는 주사 또는 이식(transplantation)의 방법으로 인슐린을 투여하는 방법이 가장 효율적이다.

인슐린 투여의 불편함을 개선하려는 방법의 일환으로 자가 조절 인슐린 전달 시스템(self-regulated insulin delivery systems)이 제안되었다. 이 방법은 당뇨병 환자의 혈당치가 정상 수준일 경우에는 인슐린이 방출되지 않지만, 환자의 혈당치가 비정상 수준으로 상승할 경우 인슐린을 방출하고, 다시 혈당치가 정상수준이 되면 방출이 되지 않는 인공지능형 약물전달시스템이다. 본 총설에서는 현재까지 연구되고 있는 대표적인 자가 조절 인슐린 전달 시스템들의 포도당 응답성 방출 원리에 관한 고찰을 통하여 인슐린 전달 시스템 연구에 보탬이 되고자 한다.

2. 본 론

포도당 응답성(glucose-responsive) 방출을 이용한 자가 조절 인슐린 전달 시스템은 온도나 pH 등을 제외한 자극 응답성(stimuli-responsive) 약물전달부분에서 가장 많이 연구되고 있는 분야이다. 그 이유는 당뇨병처럼 특정생체분자 농도의 비정상적 상승이라는 증상이 확실하게 나타나는 질병이 없고, 현재까지도 불치병으로 여겨지고 있는 당뇨병이라는 확실한 임상적 적용 대상이 있을 뿐만 아니라, 포도당 응답성의 문제만 해결된다면 연구의 결과가 곧바로 실용화될 수 있을 것이라는 확신이 있었기 때문일 것이다. 그리하여 몇 가지 포도당 응답성 방출 원리가 제안되었는데, 대표적으로 가장 많이 연구되고 있는 것이 콘카나발린A(con A, concanavalin A)의 당 특이적 결합성을 이용한 것과, 포도당 산화효소(glucose oxidase)의 포도당을 기질로 하는 효소반응, 그리고 페닐붕산(phenylboronic acid) 화합물의 수산기(hydroxyl group) 특이적 결합성을 이용한 것이다. 본 총설에서는 위의 3가지 시스템에 대한 포도당 응답성 방출 원리와, 이를 약물전달체에 적용하여 자가 조절 인슐린 전달시스템을 구성한 연구사례에 대해 소개하고자 한다.

2.1. 콘카나발린A를 이용한 자가 조절 인슐린 전달 시스템

콘카나발린A (concanavalin A)는 잭콩(jack bean, *Canavalia ensiformis*)에서 얻어지는 단백질의 일종으로 적혈구 응집효과를 가지고 있어 렉틴(lectin)으로 분류된다. 콘카나발린A는 D-마노스(D-mannose) 또는 포도당(D-glucose)과 특이적으로 결합할 수 있는 결합부위(binding site)를 4개 가지고 있기 때문에 한 분자의 콘카나발린A는 4개의 당 분자와 특이적으로 결합할 수 있다[5].

이러한 콘카나발린A의 화학적 특성을 이용하여 Brownlee and Cerami는 인슐린에 당쇄(glycol-chain)를 접합(conjugation)하여, 당쇄 부가형 인슐린(glycosylated insulin)을 제조하였고, 이를 콘카나발린A의 당 결합부위에 결합시켜 주었다[6]. 이렇게 구성된 방출시스템을 포도당이 존재하는 조건에 노출시키면, 자유 포도당(free glucose molecules)과 당쇄부가형 인슐린이 콘카나발린A의 결합부위를 놓고 경쟁적 결합(competitive binding behavior)을 하게 된다. 그 결과 당쇄

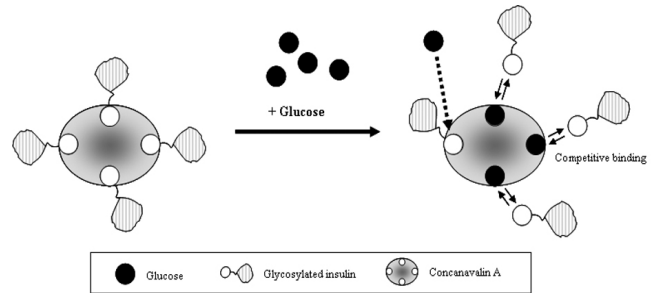


Figure 1. Self-regulated insulin delivery system using glycosylated-insulin and concanavalin A (Con A).

부가형 인슐린은 콘카나발린A로부터 해리되어 혈당조절기능을 수행하게 된다(Figure 1). 이 외에도 많은 연구자들이 당쇄부가형 인슐린과 콘카나발린A를 이용한 자가 조절 인슐린 전달 시스템을 연구하였으나[7-9], 이 시스템은 당쇄부가형 인슐린이 지속적으로 요구된다는 것이 한계점으로 지적되었다.

또한 콘카나발린A는 하이드로겔(hydrogel) 시스템의 구성에도 많이 연구되고 있다. 하이드로겔은 많은 물을 함유하고 있는 고분자의 3차원 망상 구조(three-dimensional networking structure)로 정의될 수 있다. 3차원 네트워크 구조를 형성하기 위해 주로 사용되는 방법은 고분자 사슬간의 혹은 고분자 사슬과 가교제(crosslinking agents) 간의 수소결합(hydrogen bond), 공유결합(covalent bond), 분자간 인력(van der waals force), 소수성 상호작용(hydrophobic interaction), 나선구조(helix structure)형성, 그리고 이온결합(ion bond) 등이 대표적이다. Lee and Park과 Obaidat and Park 등은 포도당 분자를 가지고 있는 고분자 사슬을 콘카나발린A를 이용하여 가교하는 새로운 방법으로 포도당 응답성 하이드로겔을 제조하였다[10-13]. 이 하이드로겔은 자유 포도당의 존재유무에 따라 졸-겔 상전이(sol-gel phase transition) 거동을 나타내는데, 포도당이 존재하는 환경에 하이드로겔이 노출되면 포도당을 가진 고분자 사슬과 자유 포도당이 콘카나발린A와 서로 경쟁적 결합을 하게 되고, 콘카나발린A에 자유 포도당이 많이 결합되면 하이드로겔의 팽윤도(swelling ratio)가 증가하거나, 하이드로겔이 해체되어 포함하고 있던 인슐린을 방출한다(Figure 2). 이러한 졸-겔 상전이 현상은 가역적인 것으로 보고되고 있다.

콘카나발린A는 동물 적혈구를 응집시키는 특성이 있어 혈류로 방출될 경우 생체에 치명적인 독성을 유발하기 때문에 자가 조절 인슐린 전달 시스템 구성에 있어 큰 걸림돌로 작용하고 있다. 따라서 콘카나발린A를 이용한 이러한 시스템들은 주사제로 사용하거나 하이드로겔 자체로 이식하기 보다는 인슐린(5.7 kDa)은 투과할 수 있지만 콘카나발린A (102 kDa)는 투과할 수 없는 반투막 주머니(semi-permeable pouch)에 방출 시스템을 구성하여 인체에 이식하는 방법이 가장 안전할 것으로 여겨진다. 또한 포도당이 아닌 다른 당 분자(mannose 등)에 의해서도 방출이 될 수 있다는 점은 콘카나발린A를 이용한 포도당 응답성 시스템이 가진 또 하나의 문제점으로 지적되고 있다[14].

2.2. 포도당 산화효소를 이용한 자가 조절 인슐린 전달 시스템

포도당 산화효소(glucose oxidase, EC 1.1.3.4)는 β -D-포도당(β -D-glucose)를 글루콘산(gluconic acid)으로 산화시키는 미생물 유래 효소이다[15,16]. 포도당 산화효소는 건조상태로 60년간 보존이 가능할 정도로 보관안정성이 높고, 그 자체가 보조효소(coenzyme)를 가지고 있으며, 포도당을 기질로 한다는 특성 때문에 포도당 산화효소를 이용

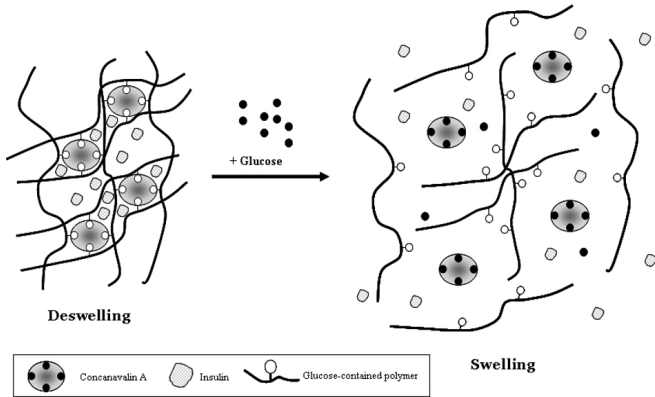


Figure 2. Glucose-responsive sol-gel transition of hydrogel composed of glucose containing polymer and con A. Con A was played a role in crosslinking agent.

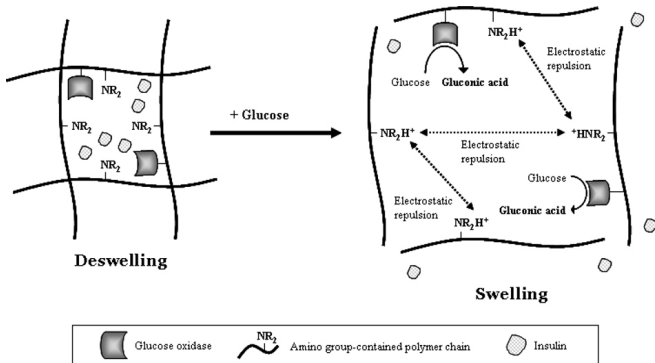


Figure 3. Swelling of glucose-responsive hydrogel composed of basic polymer and glucose oxidase (GOD).

한 많은 연구가 진행되고 있으며, 특히 당뇨병 진단과 같은 생물측정기(biosensor)와 자가 조절 인슐린 전달 시스템 연구에 많이 사용되고 있다.

Albin *et al.*과 Ishihara *et al.* 등은 폴리디메틸아미노에틸 메타아크릴산 공중합체(Poly(DMAEMA), poly(dimethylaminoethyl methacrylate))를 이용하여 하이드로겔을 제조하였고, 하이드로겔 내부에 포도당 산화효소를 고정화시켜 포도당 응답성 방출특성을 부여하였다[17,18]. 이처럼 양이온성(아미노기를 가진) 고분자로 구성된 하이드로겔이 포도당이 존재하는 환경에 노출되면, 포도당 산화효소의 반응으로 인해 글루콘산이 생성되어 하이드로겔 내부의 pH가 산성화 되고, 이로 인해 고분자 사슬의 아미노기가 이온화($\text{NR}_2 \rightarrow \text{NR}_2\text{H}^+$)하여 정전기적 반발력(electrostatic repulsion)에 의해 하이드로겔이 팽윤됨으로써 확산(diffusion)을 통해 포접하고 있던 인슐린을 방출한다(Figure 3).

음이온성(카복시기를 가진) 고분자를 이용하여 제조한 하이드로겔 역시 포도당 산화효소를 고정화시켜 포도당 응답성 방출특성을 부여할 수 있다[19,20]. 이 하이드로겔은 포도당 산화효소의 반응으로 하이드로겔 내부가 산성화되면 이온화되어 있던 고분자 사슬의 카복시기가 중성화(deionization)되면서($\text{COO}^- \rightarrow \text{COOH}$) 하이드로겔이 수축하여 압착효과(squeezing effect)를 통해 포접하고 있던 인슐린을 신속하게 방출한다(Figure 4).

하이드로겔 시스템 대신 마이크로캡슐에 포도당 응답성을 부여한 예도 있다. Chu *et al.*은 테레프탈로일 이염화물(terephthaloyl dichloride)과 에틸렌디아민(ethylene diamine)을 재료로 하여 계면 중합법

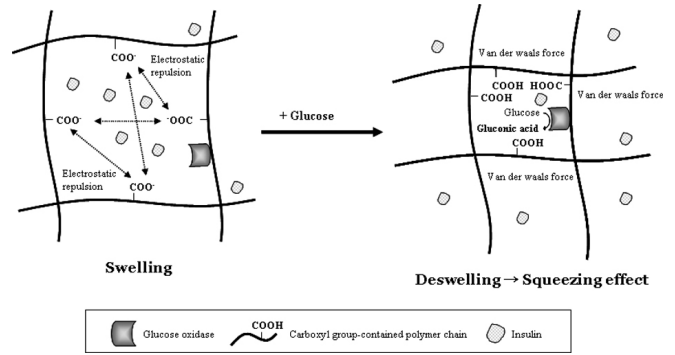


Figure 4. Deswelling of glucose-responsive hydrogel composed of acidic polymer and GOD.

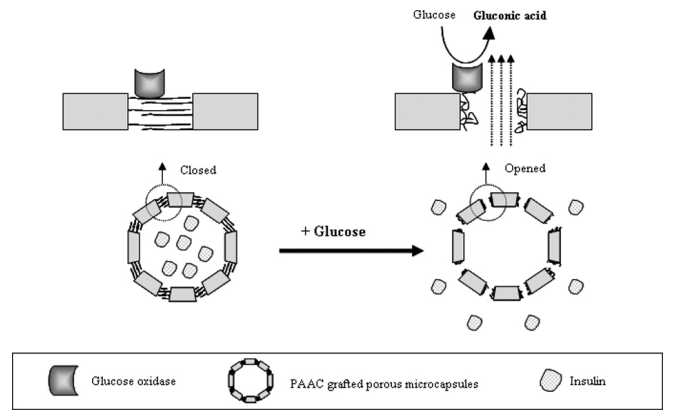


Figure 5. Glucose-responsive porous microcapsules. The functional gate, which was composed of poly(acrylic acid) (PAAC) and GOD.

(interfacial polymerization)으로 제조한 다공성 마이크로캡슐(porous microcapsules)의 기공을 폴리아크릴산(polyacrylic acid)으로 접목(graft)한 뒤 포도당 산화효소를 고정화하여 포도당 응답성 관문(gate)을 가진 마이크로캡슐을 제조하였다[21]. 포도당이 존재하지 않는(중성) 조건에서는 폴리아크릴산의 사슬이 뻗어(extension)있어 마이크로캡슐의 입구를 봉쇄하고 있지만, 포도당 산화효소의 반응에 의해 산성화 되면 폴리아크릴산이 수축하여(shrinkage) 마이크로 캡슐의 기공 입구를 열어 줌으로써 포접하고 있던 인슐린을 방출한다(Figure 5).

최근에는 포도당 산화효소 의해 촉발되는 포도당 응답성 방출거동을 리포솜(liposomes)에 부여한 연구도 수행되었다. Jo *et al.*은 포도당 산화효소에 지방산(fatty acid) 또는 양친매성 고분자(amphiphilic polymer)를 접합시켜 소수성화 포도당 산화효소(hydrophobically modified glucose oxidase)를 제조하고, 이를 산성에서 방출하는 pH 응답성 리포솜(pH-responsive liposome)의 표면에 도입함으로써 포도당 응답성 리포솜을 고안하였다[22-25]. 이 리포솜은 포도당이 존재하는 환경에 노출될 경우, 리포솜의 막 표면에 도입된 포도당 산화효소의 효소반응에 의해 리포솜 주변과 내부의 pH가 산성화 되고, 이로 인해 리포솜이 붕괴되거나 투과성이 증가하여 포접하고 있던 성분을 방출한다(Figure 6). 이들은 전통적으로 사용되고 있는 pH 응답성 리포솜 외에도[22,23], 메타아크릴산(methacrylic acid) 공중합체를 표면에 코팅한 형태의 pH 응답성 리포솜에 포도당 산화효소를 도입하였다[24,25]. 이 리포솜은 포도당이 존재하는 환경에 노출되면 고분자의 수축에 의해 리포솜의 막을 붕괴시키거나 결점을 만들어 리포솜으로부터 포접

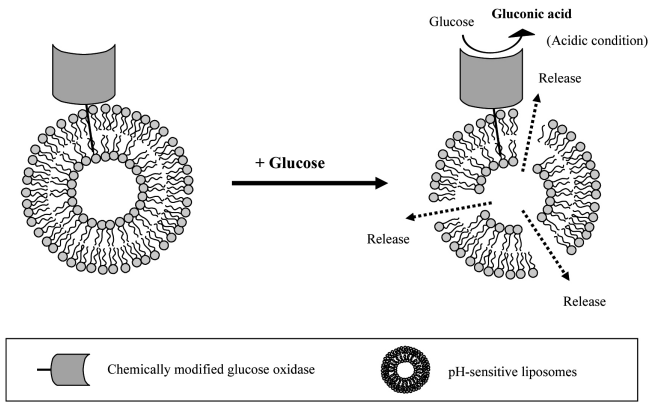


Figure 6. Glucose-responsive liposomes incorporating GOD. GOD was hydrophobically modified with alkyl chain or amphiphilic copolymer.

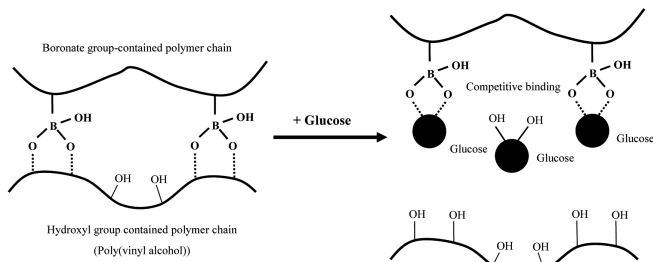


Figure 7. Glucose-responsive sol-gel transition of phenylboronic acid with poly(vinyl alcohol).

된 성분을 방출할 수 있게 하였다. 알긴산(alginate) 입자에 포도당 산화효소와 pH 응답성 리포솜을 함께 물리적으로 고정화함으로써, 효소가 생체 내에서 쉽게 불활성화 되거나 리포솜이 세망내피계(RES, reticuloendothelial system), 면역세포(immunocyte)로부터 제거되는 것을 지연시키고자 한 예도 있다[26]. 또 Kim *et al.*은 산성에서의 방출성이 매우 좋은 POPE/OA (palmitoyl-oleoyl-phosphatidylethanolamine/oleic acid) 리포솜 내부에 포도당 산화효소를 포접하여 줌으로써 리포솜으로부터 포도당 응답성 방출거동을 얻어내었다[27]. 리포솜을 이용한 포도당 응답성 방출 시스템은 하이드로겔 시스템 보다 생체적합성이 우수하고 주사제의 형태로 사용할 수 있다는 장점이 있으나, 포도당 응답성이 다소 낮다는 단점이 있다. 이는 포도당 산화효소 반응의 결과로 생성되는 글루콘산에 의해 pH가 산성화되는 효과를 리포솜이 충분히 받지 못하기 때문인 것으로 생각된다.

포도당 산화효소의 포도당 산화 반응에 의해 생성되는 산물 중 과산화수소(H₂O₂)에 착안하여 구성한 포도당 응답성 방출 시스템도 있다. Ishihara와 그의 공동연구자들은 니코틴아미드(NADH; nicotinamide) 잔기가 있는 고분자막과 포도당 산화효소를 고정화 한 폴리아크릴아미드(polyacrylamide)막을 조합하여 포도당 응답성 고분자막을 제안하였다[28]. 이 복합막 시스템은 포도당 산화효소의 효소반응에 의해 생성된 과산화수소가 니토티아미드 잔기를 산화(NADH → NAD⁺)시키면 막 내의 양전하가 증가함으로써 막의 친수성이 상승하여 팽윤됨으로써 투과성이 증진되는 것이 그 원리이다.

포도당 산화효소를 이용한 자가 조절 인슐린 전달 시스템은 많이 연구가 되어오고 있으나, 완충(buffering)기능이 있는 체액이나 혈액 내에서는 *in vitro* 상에서의 실험결과보다 방출성이 낮다는 것이 단점

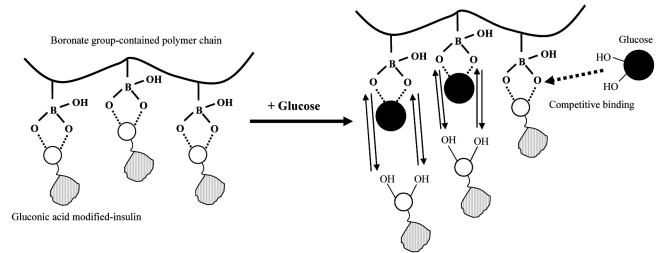


Figure 8. Self-regulated insulin delivery system using gluconic acid modified insulin and phenylboronate group-contained gel bead.

으로 지적되고 있다. 또한 함께 생성된 과산화수소로 인한 적혈구의 손상으로 저산소증(hypoxemia)이나 메토헤모글로빈혈증(methemoglobinemia) 등 여러 부작용을 일으킬 수 있다는 점 때문에 카탈라제(catalase)와 같은 과산화수소 분해효소와 함께 방출 시스템을 구성하는 것이 바람직하다.

2.3. 봉산화합물을 이용한 자가 조절 인슐린 전달 시스템

일본 Sakurai 교수 연구팀은 봉산화합물의 일종인 페닐보론산(phenylboronic acid)과 폴리올(polyol)인 폴리비닐알코올(poly(vinyl alcohol), PVA)의 복합체를 이용한 포도당 응답성 방출 시스템을 고안하였다 [29,30]. 이 시스템은 페닐보론산과 폴리비닐알코올의 하이드록시기(hydroxyl group)간의 복합체 형성 반응으로 겔을 형성하는 원리를 이용하는 것이다. 이 겔이 포도당이 존재하는 환경에 노출되면 페닐보론산의 봉산그룹(borate group)에 포도당이 경쟁적으로 결합하면서 페닐보론산과 하이드록시기의 결합이 해리되어 겔이 팽윤되어 포접하고 있던 인슐린을 방출한다(Figure 7). 콘카나발린A를 이용하여 가교한 하이드로겔과 마찬가지로 페닐보론산-폴리올 복합체 역시 가역적인 졸-겔 상전이 거동을 보인다. 하지만 이 복합체는 pH 9.0 이상의 알칼리 조건에서만 형성된다는 것이 문제점으로 지적되어, 다음 연구에서는 페닐보론산 고분자의 봉산그룹에 이미노기 첨가하여 물분자의 친핵성 공격(nucleophilic attack)으로부터 봉산-폴리올 결합을 보호함으로써 생리적 pH에서 성공적으로 복합체를 형성시킬 수 있었다 [31,32]. 또한 이 연구팀은 페닐보론산과 당 분자와의 결합에 착안하여 다른 포도당 응답성 방출 시스템도 제안하였다[32]. 우선 글루콘산이 접합된 인슐린(gluconic acid modified insulin)을 제조하였고, 이를 페닐보론산을 가진 고분자 겔 입자(gel bead)에 결합시켜 주었다. 이 때 페닐보론산은 인슐린에 접합되어 있는 글루콘산과 결합을 형성한다. 이 겔 입자에 포도당을 가해주면, 포도당이 페닐보론산에 경쟁적으로 결합하면서 글루콘산이 접합된 인슐린이 해리된다(Figure 8).

페닐보론산을 이용한 포도당 응답성 방출 시스템은 콘카나발린A나 포도당 산화효소를 이용한 포도당 응답성 시스템과는 달리 합성 화합물을 이용한 것으로 그 의미가 있다. 하지만 페닐보론산을 이용한 포도당 응답성 방출 시스템에도 문제점은 있다. 페닐보론산과 글루콘산화 인슐린을 이용한 방출 시스템은 글루콘산이 접합된 특별한 인슐린의 사용이 요구되는 것이 그 한계점이다[14]. 또, 페닐보론산과 같은 봉산화합물의 독성에 관해서는 특별히 보고된 바가 없지만, 장기간 노출에 따른 독성 및 생체적합성에 관한 연구가 충분히 이루어지지 않았기 때문에 궁극적으로는 체액과 격리하여 반투막 이용한 이식제로 사용하는 것이 가장 바람직할 것이다.

3. 결론 및 제언

의학과 약학의 발전에도 불구하고 당뇨병에 대한 완벽한 치료법은 아직까지도 개발되지 못하고 있다. 인슐린과 같은 혈당강하제의 투여가 가장 최선의 치료법인 현재의 상황에서 좀 더 효율적이고 편리하며, 안전하게 인슐린을 투여하는 방법에 대한 연구는 지속되어야 한다. 포도당 응답성 방출 시스템, 즉 자가 조절 인슐린 전달 시스템은 이러한 현대의학의 목표에 부합하는 당뇨병 치료법이다. 지난 수십 년 동안, 앞에서 소개한 세 가지의 포도당 응답성 방출 원리를 이용하여 자가 조절 인슐린 전달 시스템에 대한 연구가 매우 활발히 진행되어 오고 있으나, 지금까지의 연구결과만을 가지고 임상적인 응용을 하기에는 한계가 있는 것이 사실이다. 이는 현재까지의 연구가 포도당 응답성 방출의 원리에만 집착한 나머지, 방출 시스템 구성에 사용되는 재료들의 생체적합성이나, 전달체로의 인슐린 재충전 방법에 관한 연구 등 좀 더 실용적인 연구를 하려는 노력이 부족하였기 때문이 아닌가 생각된다.

따라서 지금까지의 연구결과를 실제 당뇨병 치료에 활용하기 위해서는, 현재까지 개발된 방출시스템의 한계점을 보완해줄 수 있는 방법에 대한 연구가 활발히 진행되어야 할 것이다. 또 현재까지 연구된 시스템 이외에 다른 우수한 포도당 응답성 시스템을 개발하기 위한 연구도 함께 진행되어야 할 것이다. 이러한 목표를 달성하기 위해서는 생체적합성이 우수한 소재는 물론 포도당을 인식하여 인슐린이 포집된 약물전달체의 방출을 효과적으로 유도시킬 수 있는 기능성 소재의 발굴을 위해 노력해야 할 것이다. 현재까지의 연구를 기본 바탕으로 하고, 발굴된 신소재로 기존 연구를 보완하거나 새로운 방출 시스템을 구성하려는 노력을 한다면, 머지않아 가까운 미래에는 자가 조절 인슐린 전달 시스템의 실용화가 실현될 것이라 기대한다.

참고 문헌

1. S. Chono, R. Fukuchi, T. Seki, and K. Morimoto, *J. Control. Release*, **137**, 104 (2009).
2. Y.-Y. Huang and C.-H. Wang, *J. Control. Release*, **113**, 9 (2006).
3. W. Martanto, S. P. Davis, N. R. Holiday, J. Wang, H. S. Gill, and M. R. Prausnitz, *Pharm. Res.*, **21**, 947 (2004).
4. H. Chung, J. Kim, J. Y. Um, I. C. Kwon, and S. Y. Jeong, *Diabetologia*, **45**, 448 (2002).
5. I. J. Goldstein, C. E. Hollerman, and E. E. Smith, *Biochemistry*, **4**, 876 (1965).
6. M. Brownlee and A. Cerami, *Science*, **206**, 1190 (1979).
7. S. W. Kim, C. M. Pai, K. Makino, L. A. Seminoff, D. L. Holmberg, J. M. Gleeson, D. E. Wilson, and E. J. Mack, *J. Control. Release*, **11**, 193 (1990).
8. L. A. Seminoff, J. M. Gleeson, J. Zheng, G. B. Olsen, D. Holberg, S. F. Mohammad, D. Wilson, and S. W. Kim, *Int. J. Pharm.*, **54**, 251 (1989).
9. S. Y. Jeong, S. W. Kim, D. L. Holmberg, and J. C. McRea, *J. Control. Release*, **2**, 143 (1985).
10. S. J. Lee and K. Park, *J. Mol. Recognit.*, **9**, 549 (1996).
11. A. A. Obaidat and K. Park, *Pharm. Res.*, **13**, 989 (1996).
12. A. A. Obaidat and K. Park, *Polym. Prepr.*, **37**, 143 (1996).
13. A. A. Obaidat and K. Park, *Biomaterials*, **18**, 801 (1997).
14. V. Ravainea, C. Anclaa, and B. Catargic, *J. Control. Release*, **132**, 2 (2008).
15. B. E. P. Swoboda and V. Massey, *J. Biol. Chem.*, **240**, 2209 (1965).
16. Q. H. Gibson, B. E. Swoboda, and V. Massey, *J. Biol. Chem.*, **239**, 3927 (1964).
17. G. Albin, T. A. Horbett, and B. D. Ratner, *J. Control. Release*, **2**, 153 (1985).
18. K. Ishihara, M. Kobayashi, and I. Shinohara, *Polymer J.*, **16**, 625 (1984).
19. C. M. Hassan, F. J. I. Doyle, and N. A. Peppas, *Macromolecules*, **30**, 6166 (1997).
20. J. Heller, A. C. Chang, G. Rodd, and G. M. Grodsky, *J. Control. Release*, **13**, 295 (1990).
21. L.-Y. Chu, Y.-J. Liang, W.-M. Chen, X.-J. Ju, and H.-D. Wang, *Colloid. Surf. B-Biointerfaces*, **37**, 9 (2004).
22. S.-M. Cho, X. Yang, H. Y. Lee, Y. C. Kim, and J.-C. Kim, *Korean J. Chem. Eng.*, **25**, 1221 (2008).
23. S.-M. Jo, H. Y. Lee, and J.-C. Kim, *Lipids*, **43**, 937 (2008).
24. S.-M. Jo and J.-C. Kim, *Colloid Polym. Sci.*, **287**, 379 (2009).
25. S.-M. Jo, H. Y. Lee, and J.-C. Kim, *Int. J. Biol. Macromol.*, **45**, 421 (2009).
26. Y. J. Hong, H. Y. Lee, and J.-C. Kim, *Colloid Polym. Sci.*, **287**, 1207 (2009).
27. C. K. Kim, E. B. Im, S. J. Lim, Y. K. Oh, and S. K. Han, *Int. J. Pharm.*, **101**, 1991 (1994).
28. K. Ishihara, *Makrol. Chem. Rapid Commun.*, **4**, 327 (1983).
29. S. Kitano, Y. Koyama, K. Kataoka, T. Okano, and Y. Sakurai, *J. Control. Release*, **19**, 162 (1992).
30. D. Shiino, Y. Murata, K. Kataoka, Y. Koyama, M. Yokoyama, T. Okano, and Y. Sakurai, *Biomaterials*, **15**, 121 (1994).
31. I. Hisamitsu, K. Kataoka, T. Okano, and Y. Sakurai, *Pharm. Res.*, **14**, 289 (1997).
32. D. Shiino, Y. Murata, A. Kubo, Y. J. Kim, K. Kataoka, Y. Koyama, A. Kikuchi, M. Yokoyama, Y. Sakurai, and T. Okano, *J. Control. Release*, **37**, 269 (1995).