



이 글에서는 효과적인 약물 치료를 위한 약물전달(controlled drug delivery)의 기본 개념과 나노기술을 이용한 최신 약물전달기법 및 그 응용에 대해 소개하고자 한다.

대부분의 질병 치료는 진단 이후 외과적인 수술 혹은 약물투여를 통해 이루어진다. 최근 경향은 첨단진단 기술을 이용하여 질병을 조기에 발견하고 최소한의 외과적인 수술과 약물투여를 통해 질병의 치료효과를 최대화하고자 한다. 이를 위해 랩온어칩(lab-on-a-chip)과 같은 고감도(ultra sensitive) 초고속(high throughput) 진단기법의 기술개발에 많은 노력과 발전이 있었고 외과적인 수술 또한 최소침습(minimally invasive surgery) 혹은 비침습(non-invasive surgery)적인 방법의 개발이 이루어져 왔다. 특히, 마이크로 나노 기술은 최첨단 진단을 위한 랩온어칩의 개발에 필수적인 요소로 개발되어 제작공정, 재료, 센서 기술 등에서 마이크로 나노 기술의 비약적인 발전이 이루어져 왔다. 또한, 최소 침습 수술을 위해서는 외과적 수술을 위한 수술용 도구들의 소형화(miniaturization)의 필요성으로 부품가공 및 패키징 등에서 마이크로 나노 기술이 중요한 역할을 하고 있다.

한편, 최근까지의 약물 연구는 새로운 질병이나 기존의 약물로 고치기 어려운 질병의 치료효과를 높이기 위한 신약의 개발에 초점이 맞추어져 있었다. 그러나 신약개발의 어려움과 고투자비용의 위험성, 그리고 실제 실험실 연구결과와 임상적용 시의 차이점 등의 문제점으로 해외에서도 일부 대형 생명공학 회사들만 관련 연구 및 개발을 수행해왔고 국내에서는 관

련 연구 및 제품개발이 상대적으로 더욱 제한적으로 이루어져 왔다. 이와 더불어 약물이 실제 질병 부위에 전달되는 방식(투여량, 투여기간, 투여횟수 등)에 따라 약물의 질병 치료효과에 많은 영향을 주는 점이 다양한 연구결과를 통해 입증되어 신약의 개발뿐만 아니라 약물의 전달 방법(drug delivery)에 대한 연구 개발의 필요성이 최근 부각되고 있다.

대표적인 약물 투여 방법으로는 경구투여(oral administration), 주사(injection), 그리고 패치(patch) 등을 이용한 경피투여(transdermal administration) 등이 있으며 이외에도 다양한 방법들이 개발되어 있다. 하지만, 그림 1에서와 같이, 주사를 통한 약물투여방법의 예를 들면, 주사 투여 시에는 혈중 약물 농도(drug concentration in blood)가 급격히 증가하여 독성수치(toxic level) 이상으로 올라갔다가 얼마 이후에 그 농도가 급격히 감소하여 실제 최소 치료수치(minimum therapeutic level) 이하로 떨어져서 약물에 의한 독성 반응이 오거나 실제 치료효과가 없게 되는 문제점을 가질 수 있다. 따라서, 효과적인 약물 치료를 위해서는 혈중 약물 농도가 치료 기간 동안에 최소 치료수치 이상 그리고 독성수치 이하로 일정한 농도로 유지되는 것이 가장 바람직하다. 또 다른 예로, 안과 질환(opthalmology diseases)의 치료를 위한 안약을 눈에 투여할 때 각막을 투과하여 실제 질환 부위에



도달하는 약물의 양은 5% 미만으로 질환 치료의 효과가 급격히 감소한다. 이와 같이 치료에 최적화된 일정한 양의 약물을 일정 기간 동안 질환 부위에 정확히 전달하고자 하는 것이 약물전달기술의 궁극적인 목표이며, 이 글에서는 이러한 약물전달기술의 발전 과정과 최신 연구 동향, 그리고 나노 기술을 이용한 최신 약물전달 기술을 소개하고자 한다.

약물전달 기술의 발전 및 최근 연구 동향

가장 기본적인 형태의 약물전달기술은 앞에서 언급된 경구형 캡슐(oral capsules), 태블릿(tablets)과 같이 인체 내부로 들어가 체액에 녹는 속도를 조절하여 약물의 전달 속도를 조절하는 방식으로 시작하였고, 이는 현재 가장 많이 상용화 된 형태의 기술이다. 약물을 고분자 재료(polymer)에 혼합하거나 표면에 코팅하는 방법을 많이 사용하며 고분자 재료가 물에 용융되는 과정에서 약물이 흘러나와 체내로 흡수되는 방식을 이용한다. 대개의 경우 짧게는 수 시간에서 길게는 하루에서 이틀 정도의 기간 동안 약물의 전달을 지연시키게 된다. 입을 통해 위로 전달되는 경구형 전달 방식은 위벽을 통해 약물이 혈관으로 흡수되어 전신으로 퍼지게 되므로 원하는 질환 부위로만 약물을 전달할 수 없는 한계점을 지니고 있다. 따라서 항암치료(chemotherapy)와 같이 국소 부위로의 약물 전달(local drug delivery)을 위해서 이식형 약물전달장치(implantable drug delivery devices)들이 개발되어 왔다. 생체적합성 고분자(biocompatible polymer)에 약물을 혼합하여 만든 매트릭스(matrix) 방식의 전달장

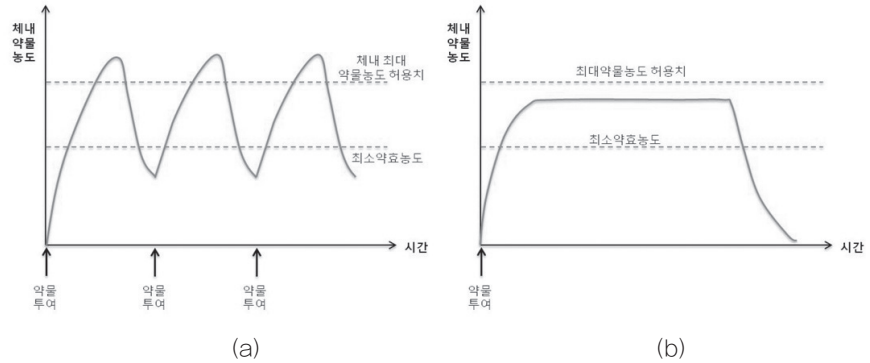


그림 1 (a) 약물투여 후 약물 혈중농도 변화
(b) 효과적인 질병치료를 위한 이상적인 약물 혈중농도

치, 생분해성 고분자(biodegradable polymer)를 이용하여 생분해의 속도에 따라 약물전달의 속도를 조절하는 생분해성 전달장치, 혹은 이식된 주변환경의 온도, pH, 전기장도(electrical strength) 등에 따라 팽창(swelling)의 정도가 달라지는 방식을 이용하여 약물 전달을 조절하는 하이드로젤(hydrogel)재료를 이용한 방식 등이 연구 개발 되었다.

한편, 이러한 재료의 물리화학적 성질에 따라 약물의 분출되는 방식을 초기분출(initial burst)이나 서방형 전달(sustained delivery)로 시간적인 조절을 하는 기술(그림 2a)과 더불어 약물의 최초 투여경로(administration route)에 상관없이 전달하고자 하는 질환 조직(diseased tissue)에만 선택적으로 전달될 수 있는 목표지향적 약물전달시스템(targeted drug delivery system) 기술에도 많은 연구 개발이 집중되었다. 이 약물전달 시스템은 약물을 저장하여 운반하는 운송체(carrier)와 운송체의 표면에 질환세포의 특정 표지자(marker)에만 반응하는 리간드(ligand)로 구성되며, 이 약물 전달 시스템은 혈액에 투여 후 체내를 순환하다가 목표로 하는 특정 세포에만 반응하여 결합 후 약물을 분출하게 되어 치료하고자 하는 목표 생체 조직 혹은 세포에 대한 약물이 전달되는 정확성을 높여 부작용은 최소화하며, 치료효과는 최대화할 수 있다.

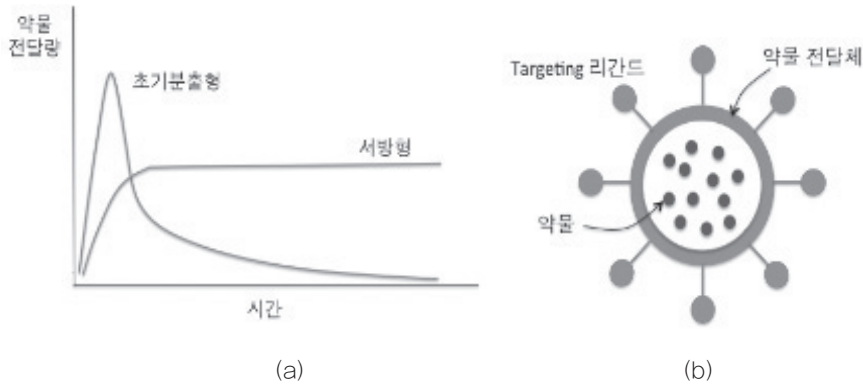


그림 2 (a) 약물전달의 시간 조절 개념도 (b) 표적지향형(targeted) 약물 전달장치 기본개념

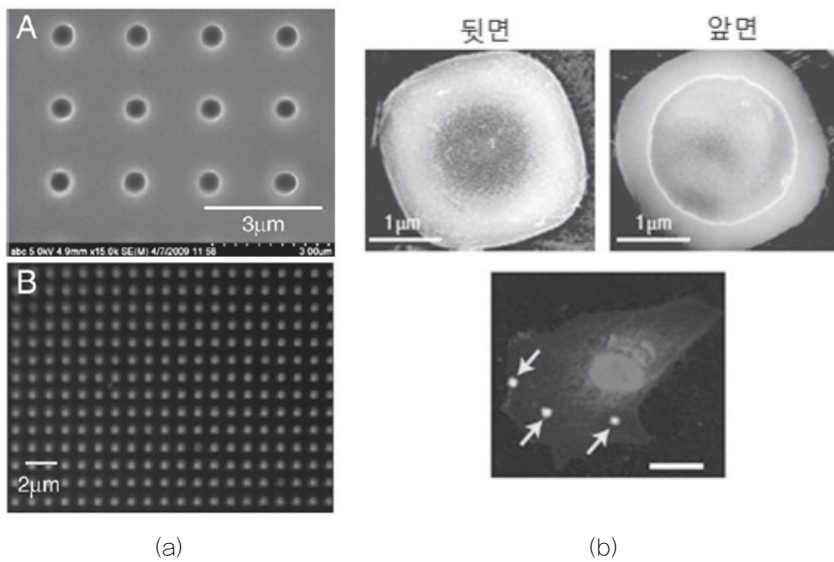


그림 3 (a) 나노 하이드로젤(hydrogel) 템플릿을 이용한 균일한 모양과 크기의 약물 전달용 나노 입자(G. Acharya et al, J Control Rel (2010) 141: 314-319). 위는 하이드로젤 템플릿. 아래는 형광물질을 포함한 나노 약물전달 입자. (b) 적혈구 모양으로 디자인 된 나노 기공을 가진 생분해성 실리콘(silicon) 마이크로 입자와 마이크로 입자가 세포에 침투한 형광이미지(M. Ferrari et al, Nat Nanotech (2008) 3:151-157).

나노 마이크로 입자를 이용한 약물전달 조절 기술

나노 마이크로 기술은 주사 방식으로 체내에 전달이 가능하며 앞에서 기술된 약물전달의 서방형 전달

이나 표적지향적 약물전달을 가능하게 하는 입자형태의 약물 전달 시스템을 개발하는 데 중요한 역할을 하였다. 약물전달 입자는 대개 수백 마이크로에서 작게는 수십 나노미터 크기로 제작이 되었고 초기에는 에멀전(emulsion) 방식을 주로 이용하였으나 최근에는 마이크로 유체 시스템을 이용하거나 마이크로 혹은 나노 템플릿을 이용하여 입자 크기의 균일도를 향상시키거나 단순한 구형 입자에서 벗어나 다양한 모양을 가진 입자를 제작하는 방향으로 연구가 진행되고 있다.(그림 3a)

대부분 입자형태의 약물전달체는 생체적합성 고분자를 사용하여 제작되었으나 최근 생체적합성과 생체분해성을 갖는 다공성 실리콘 재질을 이용하여 나노 입자를 만드는 연구가 활발히 진행되고 있다(그림 3b). 실리콘의 일반적인 마이크로

입자를 만들어 기공에 약물을 저장한 후 세포 내부로 전달된 후 약물을 방출하고 전달체인 실리콘 다공체는 서서히 생분해되어 체내에서 흡수되는 기술이 개발되어 최근 많은 주목을 받고 있고 임상에서의 효과를 검증하고 있는 중이다.

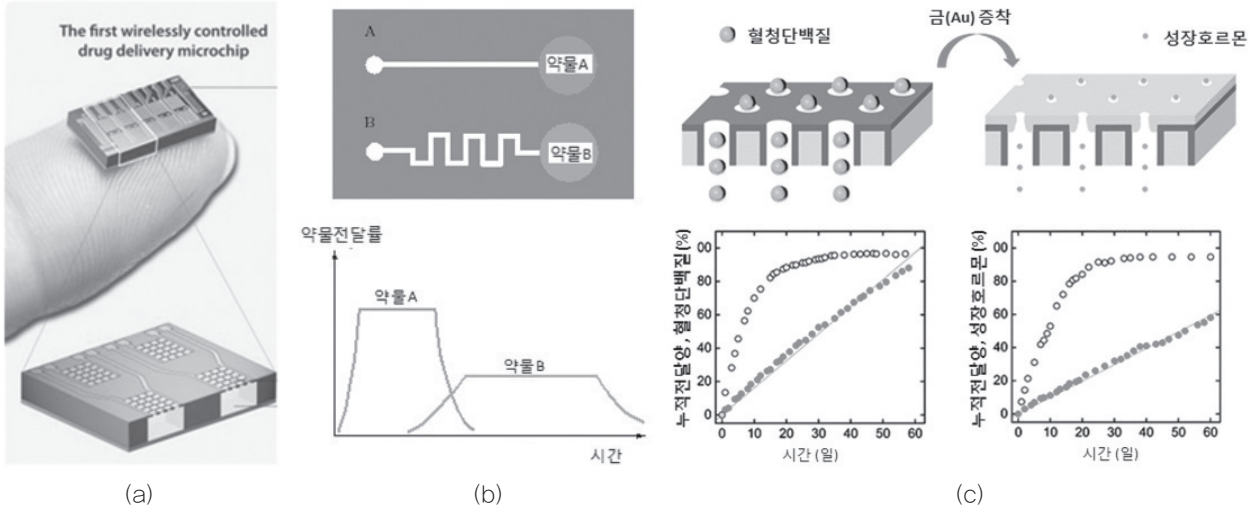


그림 4 (a) 실리콘에 제작된 약물 전달 마이크로칩(<http://www.medicaldaily.com>) (b) 마이크로 유체 채널을 이용한 약물 전달 조절 기술의 예 (c) 나노 채널을 이용한 약물의 분자확산(molecular diffusion) (S.Y. Yang et al, ACS Nano (2010) 4(7):3812-3822)

나노 마이크로 구조를 이용한 약물전달 조절 기술

현재까지의 약물 방출 시간 조절은 공극률 (porosity), 생분해성(biodegradation), 그리고 팽창성 (swelling) 등과 같이 약물전달체 제작에 사용된 재료의 성질에 주로 의존하였다. 그러나 이와 같이 재료의 성질에 의존하는 방식은 약물 전달의 정확성 (accuracy), 예측성(predictability), 조절성(controllability) 등에 한계를 갖고 있다. 이와 같은 한계를 벗어나기 위해 실리콘에 마이크로 캐버티(micro cavity)의 어레이(array)를 제작하고 각각의 캐버티에 약물을 주입 후 전기적인 신호를 주어 약물을 방출할 수 있는 온-디맨드(on-demand) 형식의 약물전달 칩(drug delivery chip)이 개발되었다(그림 4a). 또한, 유사한 방식으로 생분해성 고분자에 마이크로 약물 저장소의 어레이를 만든 후 각 저장소를 밀폐하고 있던 막(membrane)이 녹으며 약물이 전달되는 방식을 응용한 디바이스도 개발되었다.

한편 최근에는 마이크로 혹은 나노 스케일의 채널(channels) 혹은 기공(pores)을 제작하여 약물이 채널을 통해 확산하는 속도를 조절하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 약물의 확산은 픽의 법칙(Fick's law)에 따라 농도 구배가 일정할 때 약물의 확산되는 경로의 길이와 단면적에 따라 그 속도가 조절될 수 있다(그림 4b). 즉, 약물이 통과하는 채널의 크기가 클수록 그리고 그 길이가 짧을수록 확산의 속도가 빨라진다. 이 원리를 이용하여 원하는 약물의 전달 속도가 주어질 때 그 속도의 약물확산이 가능한 채널의 길이, 단면적, 개수 등을 계산하여 정한 후 나노 마이크로 기술을 이용하여 앞의 계산에서 정해진 모양과 크기를 갖는 나노 혹은 마이크로 채널을 가진 디바이스를 제작할 수 있다. 이러한 원리를 이용하여 항생제, 마취제, 성장인자 등의 다양한 약물들이 기존의 재료성질에 의존하는 방법보다 더 용이하게 조절되고 정확하게 전달되는 연구들이 보고되었다.

또한, 수십 나노미터 정도의 크기를 갖는 나노 채널을 통하여 약물분자가 통과할 때는 약물 분자의 크기

가 채널의 크기와 유사한 정도가 되어 약물의 확산 속도가 약물의 농도구배에 영향을 받지 않는 분자 확산(molecular diffusion 혹은 single file diffusion)을 하게 되므로 이를 이용하여 약물을 일정률로 전달(constant drug delivery)할 수 있어 이를 이용하여 호르몬이나 성장인자와 같은 상대적으로 분자량이 큰 약물의 전달은 보다 효과적으로 조절할 수 있는 기술도 연구되고 있다.

나노기술기반의 약물 전달의 도전 과제 및 미래 전망

약물전달기술의 발전과정에서 나노 기술은 그 중요성이 보다 강조될 것으로 전망된다. 특히, 최근 연구 경향은 나노 마이크로 약물전달체가 세포 외부에서 내부로 흡수되어 세포 내부에서 약물을 전달한 후 전달체는 분해가 되는 과정에 대한 연구, 즉 세포 내부로의 약물 전달(intracellular drug delivery)에 연구의 초점이 맞추어져 있다. 세포 내부로의 약물 전달 효율을 높이기 위해서는 약물 전달체의 크기를 나노 스케일에서 균일하게 만드는 공정 개발에 대한 연구가 필요하고 또한 세포 내부로의 흡수(uptake)에 가장 적합한 모양과 표면 성질에 대한 연구에도 보다 많은 발전이 필요하다. 또한, 나노 입자 내부에 저장되는 약물의 양을 증가시킬 수 있는 기술과 약물 전달체가 세포 내부로 이동 후 저장된 약물이 세포 내부에서 저장체로부터 분리되는 방법에 대한 연구도 초기단계로 진행 중이다.

나노 마이크로 스케일의 입자 형식의 약물전달 장치가 당면하고 있는 공통된 문제점 중의 하나로 체내 안정성(stability)이 있다. 대부분의 경우, 나노 마이크로 입자는 체내에 투여된 후 체내의 면역 반응이나 온도 변화 등의 환경적 요인으로 인해 목표로 하는 질환 부위의 조직에 도달하기 이전에 파괴되거나 그 성질을 잃어버리게 된다. 실험실 내에서 성공적인 연구결

과가 동물실험이나 임상실험에서 실패하게 되는 주된 이유 중의 하나가 이 안정성 문제로 나노 기술 기반의 약물 전달기술 연구가 풀어야 할 중요한 도전 중의 하나이다.

나노 마이크로 구조를 이용한 약물전달 조절 기술의 발달은 향후 하나의 이식용 마이크로 칩(implantable microchip) 형태의 디바이스로 여러 가지 약물을 동시에 혹은 순차적으로 전달할 수 있는 프로그래밍이 가능한 다중 약물 전달장치의 개발을 가능하게 할 것으로 예상된다. 반도체 칩과 유사한 디자인을 차용하여 마이크로 칩 디바이스 속에 여러 개의 약물 전달 유닛이 있으며 각각의 전달 유닛이 동일한 혹은 상이한 약물들을 최적화된 양과 시간에 맞추어 전달하여 최대의 치료효과를 얻을 수 있는 새로운 개념의 약물 전달장치의 개발로 이어질 수 있을 것이라 예상된다.

또 하나의 최근 경향은 기존의 바이오 메디컬 디바이스들에 약물전달 기능을 추가하여 치료효과를 더 높이고자 하는 연구 개발들이 시도되고 있다. 하나의 예로, 막히거나 좁아진 혈관을 확장할 때 사용하는 스텐트(stent)에 약물 전달 기능을 추가하여 혈관을 확장 시킴과 동시에 약물치료를 통한 혈관의 재협착(restenosis)이나 폐색(occlusion)을 방지하는 기술이 개발되어 상용화되었다. 인공 생체 조직(artificial tissue scaffolds)의 개발에서도 기존의 단순 지지체(prosthesis) 역할에서 벗어나 세포의 분화(differentiation)와 성장(proliferation)을 촉진하고 조절하는 약물전달 역할의 중요성이 인식되어 이와 관련된 생체조직공학과 약물전달 기술의 결합된 연구가 새로운 흐름을 만들고 있다. 이러한 메디컬 디바이스나 인공생체조직에 약물전달 기술을 결합하기 위해서도 앞에서 언급한 나노 마이크로 입자 혹은 구조를 이용한 기술들이 기존의 재료 성질 기반의 약물전달 기술과 더불어 더 큰 역할을 할 것으로 기대한다.