

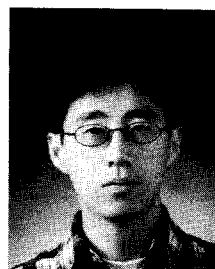
점막 점착성 고분자

조 종 수 · 안 재 순 · 최 후 군

1. 서 론

Bioadhesion이란 용어는 생물학적 표면끼리나 생물학적 표면과 합성물질의 표면간의 결합을 의미한다. 최근 몇 십년 동안 점막 점착성 고분자 재료를 통한 약물전달체계에 관한 관심이 증대되어 지고 있으며 이러한 고분자 재료의 점착성에 관한 많은 연구가 이루어지고 있다. 약물 전달체에서 bioadhesion은 천연 및 합성 고분자의 점착으로 사용된다. Bioadhesion을 통한 약물 전달체에서 생물학적 표면은 주로 세포층이나 점막(mucus)층이 주로 이용되며 점막 점착성(mucoadhesion)은 생물학적 표면이 구강(buccal), 눈(ophthalmic), 코(nasal), 질(vaginal), 항문(rectal), 및 소화관(GI tract) 점

막으로 나누어진다.^{1,2} 이번 총설에서는 점막 점착성 고분자 재료를 이용한 약물 전달체계에 관한 연구를 소개하고 우리 팀에서 이루어진 구강 점착체에 관한 최근의 연구 성과를 소개하고자 한다.



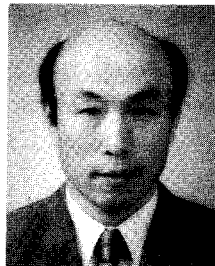
안재순

1995~ 서울대학교 천연섬유학과
1998 (학사)
1999~ 서울대학교 농생명공학부
현재 (석사과정)



조종수

1970 서울대학교 농과대학 잠사학과
(학사)
1976 동경농공대학 공학부 고분자공
학과(석사)
1979 동경공업대학 고분자공학과
(박사)
1979~ 전남대학교 교수
1998
1982~ 미국워싱턴대 박사후 연구원
1983
1983~ 미국 유타대 박사후 연구원
1984
1998~ 서울대학교 농생명공학부 부교수
현재



최후군

1979 조선대학교 약학과(학사)
1981 서울대학교 약학과(석사)
1981~ 신봉제약 약사
1983
1985~ Univ. of Michigan(박사)
1989
1989~ Merck Res. Lab. Research
1995 Fellow
1995~ 조선대학교 약학과 부교수
현재

Mucoadhesive Polymers

서울대학교 농업생명과학대학 농생명공학부(Chong-Su Cho and Jae-Soon An, School of Agricultural Biotechnology, College of Agriculture and Life Sciences, Seoul National University, 103 Seodun-dong, Kwonson-gu, Suwon 441-744, Korea)

조선대학교 약학대학 약학과(Hoo-Kyun Choi, College of Pharmacy, Chosun University, 375 Seoseok-dong, Dong-gu, Kwangju 501-759, Korea)

2. 점막 점착성

2.1 점막 점착성의 원리

점막 점착성 결합의 원리는 아직까지 명확하진 않지만 이상적인 점막 점착성을 이용한 약물 전달체계의 이해를 위하여 점착성을 일으키는 힘에 대하여 정확히 이해하는 것이 중요하다. 대부분의 연구자는 고분자 수화겔과 생체 조직간의 생체 점착성 상호작용에 초점을 맞추고 있다. 생체 점착성 결합을 형성하는 단계는 다음의 세 가지로 나눌 수 있다. 첫째는 고분자 재료의 젖음과 팽윤으로 생체조직과 접촉이 이루어지는 것이고, 둘째는 고분자 사슬과 점액(mucin) 사슬과의 결합이 이루어지고, 셋째는 결합된 사슬들간의 약한 화학적 결합이다.^{2,3} 생체 점착성을 위하여 고분자 재료는 수소결합을 이룰 수 있는 작용기(-OH, -COOH)를 갖고 있어야 하며 높은 분자량과 사슬의 고도의 유연성 점막에 펼쳐질 수 있는 표면 장력을 필요로 한다.¹ 각각의 특성에 따라 화학적이나 물리적 결합을 형성한다.

2.2 점막 점착성의 이론

점착제나 페인트의 점착 이론이 점막 점착성에도 적용되고 있으며 다음의 다섯 가지 이론으로 요약할 수 있다.

2.2.1 Electronic Theory

서로 다른 전자 구조를 갖는 고분자 재료와 생체 조직간의 인력으로 인하여 점착력이 나온다는 이론이다.

2.2.2 Adsorption Theory

반데르발스나 수소결합과 같은 약한 2차 결합에서 기인하며 가장 인정받는 이론이다.^{4,5}

2.2.3 Wetting Theory

액상의 물질이 생체 표면에 펼쳐질 수 있는 능력을 분석하는 데 이용된다.⁶ Good와 Giffalco는 점막 점착성 액상과 조직 사이의 계면 장력을 계산하였고,⁷ Helfand와 Tagami는 이 계면장력을 $\chi^{1/2}$ (고분자-고분자 상호작용 인자)로 표현하였다.^{8,9} 이 인자가 낮은 값을 갖을수록 고분자간의 구조 유사성이 높고 혼화성도 높다.

2.2.4 Diffusion Theory

그림 1에서 보는 바와 같이 점막 점착성 고분자 재료와 점액 고분자 사슬의 상호 침투와 얽힘에 관련된 이론이다.¹⁰ 고분자 사슬이 점액층에 침투된 정도가 높을수록 결합의 강도는 증가한다. 고분자 사슬의 확산 속도는 chemical potential gradient와

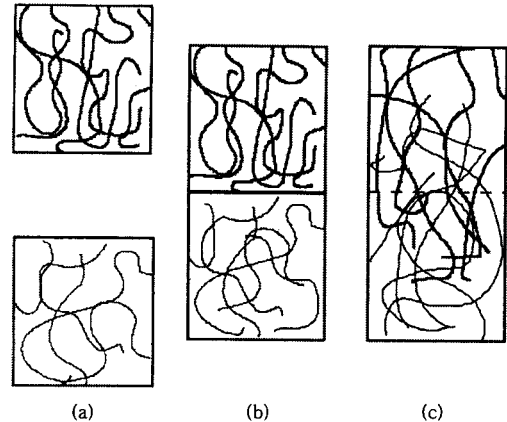


그림 1. Schematic representation of diffusion theory of adhesion. (a) Top layer and bottom layer before contact; (b) top layer and bottom layer right after contact; (c) top layer and bottom layer after contact for a period of time.

확산 계수에 의존한다.

2.2.5 Fracture Theory

두 표면이 점착 후 떨어질 때 필요한 힘을 이용한 이론이다.

2.3 점막 점착성을 이용한 약물 전달

점막 점착성은 약물을 담지한 고분자의 점막에 대한 점착 시간을 증가시킨다. 따라서 약물의 생체 적합성을 증가시켜 적은 양의 약물로 효과를 볼 수 있으며 약물을 자주 투여하는 번거러움을 덜어준다. 또한 원하는 부위에만 국한시켜 투여할 수도 있다. 조직의 점막 층으로 흡수된 약물은 직접적으로 혈액으로 공급되기 때문에 소화 기관에서의 분해를 피할 수 있으며 GI tract에서의 효소 분해를 막을 수 있다. 환자들의 주사에 대한 거부감도 덜 수 있다.^{11,12} 그러나 약물의 점막투과성이 낮고, 단백질 약물의 효소 분해가 일어나는 등의 한계를 보이고 있다. 투약 형태의 크기를 아주 작게 해야 된다는 것과 고분자 재료가 담지할 수 있는 약물의 양도 제한되어 있다.¹³

2.4 점막의 종류

2.4.1 구강(Buccal)

다른 점막들에 비해 환자들의 거부감이 덜하고 혈액 공급량이 많으며 상처의 회복이 빠른 장점을 지니고 있으나 약물의 투과성이 다른 점막에 비해 낮다.^{14,15} 혀 밑부분과 잇몸 그리고 그외 부분으로 나뉘며 혀 밑부분이 약물의 투과성은 좋으나 혀의 움직임으로 고정이 쉽지 않다. 치통, 치주염, 구내염의

국소적인 치료뿐만 아니라 단백질 약물의 전달 효과도 볼 수 있다.¹³

Nagai는¹⁶ 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC)와 carbopol 934P(CP)를 혼합한 tablet 형태를 연구하였다. HPC는 접착력이 약하고 쉽게 용해되며 CP는 접착력이 강하나 팽윤되었을 때 너무 딱딱한 단점이 있다. 따라서 이를 적당한 비율로 혼합하여 tablet을 만들 경우 알맞은 접착력과 유연성을 지니게 된다. Satoh는¹⁷ HPC와 CP의 혼합비를 달리하여 접착력을 측정하였는데 혼합비 3:2(HPC:CP)에서 가장 낮은 값을 가졌다. 이는 HPC와 CP가 산성의 조건에서 고분자간 복합체를 형성하였기 때문이다. Gupta는¹⁸ 고분자간 복합체의 형성과 점막 접착력에 미치는 영향을 조사하였다. CP는 폴리비닐피롤리돈(PVP), HPC와 강한 결합을 이루지만 소듐 카복실메틸셀룰로오스(NaCMC)와는 약한 결합을 형성하였다. 고분자간 복합체의 형성은 산성조건에서 강하게 이루어졌으며 pH가 증가할수록 낮아지는 경향을 보였다. Anlar는¹⁹ 카보머(carbomer)와 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)를 혼합한 tablet에 morphine sulfate를 담지하여 구강 점막을 통한 약물 방출을 살펴보았다. Anders와 Merkle은²⁰ HPC, 하이드록시에틸셀룰로오스(HEC), PVP, 폴리비닐알콜(PVA)을 patch 형태로 제조하였다. Ishida는²¹ HPC-CP powder 혼합물을 동결건조하여 lidocaine을 담지시킨 후 치통의 치료에 응용하였다. Guo는²² CP, 폴리이소부틸렌(PIB), 폴리이소프렌(PIP)을 혼합하여 two roll milling method로 patch를 제조하였다. Watanabe는²³ 잔탄고무(xanthan gum)와 구주콩고무(locust bean gum)를 혼합하여 수화겔을 준비하였다. 잔탄고무와 구주콩고무는 단독으로 수화겔을 형성하지 않지만, 중성에서 혼합하여, 90 °C의 물에 용해한 후 냉각시키면 수화겔을 형성하는 특성을 지니고 있다. 이는 잔탄고무의 이중의 나선형 구조와 구주콩나무의 곧은 분자 사슬이 3차원의 그물 구조를 갖기 때문이다. Ch'ng은²⁴ 아크릴산과 메타크릴산을 다이비닐글라이콜, 2,5-디메틸-1,5-헥사디엔, 다이비닐벤젠 등으로 가교시켜 팽윤성을 갖는 고분자 재료를 합성하였다. 다이비닐벤젠으로 가교시킨 메타크릴산은 다른 것과 달리 접착력이 저하되는 특성을 보였다. Park과 Robinson은²⁵ 점막 점착성에서 카복실기의 역할을 이해하기 위해 아크릴산과 아크릴아마이드의 랜덤 공중합체[P(AA-co-AM)]를 합성하여 pH,

가교제의 농도, 팽윤정도, 카복실기의 밀도에 따른 접착력을 측정하였다. Leng과 Robinson은²⁶ 아크릴산과 메틸메타크릴산[P(AA-co-MMA)]의 공중합체를 합성하여 점막 점착성에서 음이온성의 영향을 살펴보았다. Bodde는²⁷ 폴리부틸아크릴레이트와 폴리아크릴산의 혼합물과 공중합을 통하여 고분자의 구조와 접착력의 상관성을 살펴보았다. 이를 통해 점막 점착성을 얻기 위해 고분자는 점액에 젖을 수 있는 최적의 극성을 가져야 하고, 고분자와 점액이 상호흡수, 상호침투할 수 있는 유동성을 지녀야 한다고 결론지었다. Shojaei와 Li는²⁸ 아크릴산과 폴리에틸렌글라이콜 모노메틸에테르모노메타크릴레이트[P(AA-co-PEG)]의 공중합체를 합성하여 본래의 점막 점착성보다 나은 접착력을 시도하였다. Choi는²⁹ 아크릴산을 폴리에틸렌글라이콜 존재하에서 주형중합하여 폴리아크릴산의 점착력을 증가시키고 용해도를 낮추고자 하였다.

2.4.2 코(Nasal)

약물 방출에 있어서 코 점막은 알러지성 비염, 만성 비염, 바이러스성 전염, 염증 등의 국소적인 치료에 많이 이용되고 있다. 코 점막을 통한 약물의 주입이 빠르기 때문에 전신 효과를 보기 위한 약물의 연구가 활발히 진행 중이다. 하지만 코 점막의 약물 투과율이 매우 낮아 약물의 생체이용률이 1-10% 정도 밖에 되지 않는 단점이 있다. 이처럼 생체 이용률이 낮은 이유는 약물의 친수성, 분자량의 과다, 효소분해, 점막 안에서의 약물이 오래 머물지 않는 특성 때문이다.³⁰ 이러한 한계를 극복하기 위해 두 가지의 연구 방향이 진행 중이다. 첫째는 점막의 투과성을 증진시키기 위해 계면활성제, 담즙염(bile salts), 사이클로덱스트린, 인지질, 지방산의 첨가이고,³¹⁻³³ 둘째는 점막 안에서의 머무름 시간을 증가시키기 위한 점막 점착성 고분자 재료를 사용하는 것이다.³⁴⁻³⁵ 점막 점착성을 이용한 연구동향은 다음과 같다.

2.4.2.1 Liquid Bioadhesive Delivery System

Pennington은³⁶ HPMC에 의하여 점도가 증가한 액상으로 점막 안에서의 머무름 시간을 증가시킬 수 있다고 보고하였다. Critchley는³⁷ 데스모프레신이 2% CP 겔에 담지됨으로써 생체 이용률이 15%에서 77%로 증가되었음을 보고하였다. Hussain은³⁸ CP 겔에 PEG400을 첨가하여 니페디핀의 방출 거동을 살펴보았다. PEG400이 약물을 둘러싸 점액에 빠르게 용해되는 것을 막아 지속적인 방출을 보였

다. Morimoto는³⁹ 바소프레신의 코 점막을 통한 약물 방출에 있어서 히알론산의 영향을 살펴보았다. 히알론산은 천연고분자로 장 조직의 구성성분이며, 점도가 높고 점막 점착성을 보여 점착력이 10,000 dyn/cm² 정도이다. 바소프레신 용액에 히알론산을 첨가함으로써 생체 이용률이 두 배 이상 증가하였다.

2.4.2.2 Self-Gelling Bioadhesive Delivery System

Zhou와 Donovan은⁴⁰ 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 블록 공중합체이고 온도 감응성이 있는 플루오닉 F127을 사용하였다. 플루오닉 F127은 실온에서 졸이지만 인체내에서 겔을 형성해 지속적인 약물 방출에 효과가 있다. Ryden과 Edman은⁴¹ 에틸하이드록시에틸 셀룰로오스(EHEC)에 이온성 계면활성제를 첨가하여 온도 감응성 겔을 얻었고 이를 인슐린의 방출에 응용하였다.

2.4.2.3 Bioadhesive Powder System

Nagai는⁴² HPC, CP와 인슐린을 혼합하여 동결 건조한 파우더를 코 점막을 통한 약물 방출에 응용하고자 하였다. 셀룰로오스계, 하이드록시에틸 스타치(HES), 텍스트란, 키토산, 펙틴, 알긴산 등이 주로 연구되어지고 있다. 파우더의 입자크기가 주요 변수가 되며 점막의 자극성과 걸쭉러운 느낌 등을 없애야 한다.

2.4.2.4 Bioadhesive Microsphere System

가장 많이 사용되는 것은 Spherex로 알려진 생분해성 전분 미립자이다.⁴³ 이는 에피클로로히드린으로 가교되어 에멀전 중합으로 생성되었다. 약물 방출에 이용되는 입자 크기는 팽윤된 상태에서 45 μ m 정도이다. 또 한가지는 에피클로로히드린으로 가교시킨 텍스트란으로 상품명은 Sephadex, DEAE-Sephadex이다. 10-300 μ m의 입자 크기를 가지나 약물 방출용으로는 180 μ m의 크기를 사용한다. 가교도와 팽윤정도는 역의 관계를 갖는다. 전분과 텍스트란 미립자에서 약물의 담지는 동결건조 과정을 통해 이루어진다. 미립자의 제조 방법은 spray-drying과 emulsification 두 가지가 있다.⁴⁴ 그림 2는 폴리아크릴산 미립자를 inverse 에멀전 중합으로 제조하는 과정을 나타낸다.⁴⁵

2.4.3 눈(Ophthalmic)

눈 안으로의 약물 전달 방법은 크게 약물 효율성의 증가와 약물 방출 통제를 위한 것이 주가 되었다.

약물 효율성의 증진을 위한 방법은 셀룰로오스 유도체, PVA, 카보머 등을 이용한 점도 증진제 첨가

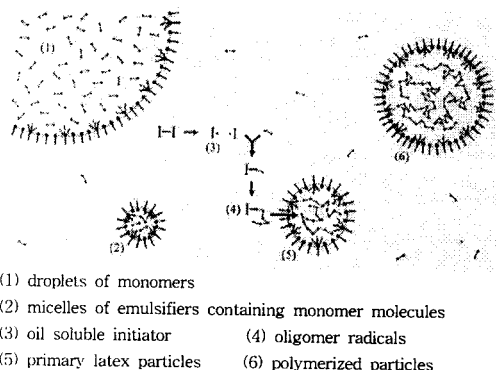


그림 2. Mechanism of the inverse emulsion polymerization (oil-soluble initiator).

와 *in-situ* 겔 형성, 각막 침투 증진제 이용, 리포솜의 사용 등이 있는데 이러한 방법은 아직까지 사람에게 있어서 약물 효율성이 미비하고 불명료한 시력과 불편한 촉감을 주며 독성과 자극성에 대한 문제점이 있다. 점착성 고분자 재료를 이용하여 눈 점막을 통한 약물 전달에 응용한 상품의 예는 다음과 같다.

첫째 카복시메틸셀룰로오스(상품명: Lacril)겔에 timolol의 약을 담지,⁴⁶ 둘째 폴리비닐알콜(상품명: Liquifilm)겔에 timolol의 약을 담지, 셋째 폴리아크릴산(상품명: Lacrigel, Lubrithal, Gel-Larm)겔에 betaxolol의 담지,⁴⁷ 넷째 히알론산(상품명: Hy-Drop)겔에 methyl-prednisone 담지,⁴⁸ 다섯째 셀룰로오스 아세토프탈레이트계(pH 4.4에서는 졸이나 pH 7.4에서 겔이 되어 약물 방출의 서방성이 유지된다),⁴⁹ 여섯째 메틸 셀룰로오스와 카보머의 혼합체(25 °C와 pH 4에서는 졸이나 37 °C와 pH 7.4에서 겔이 되어 약물 방출의 통제가 된다),⁵⁰ 일곱째 폴록사마에 폴리아크릴산을 브랜스키면 실온에서 졸이고 체온에서 겔이 되는 폴록사마에 점막 점착성이 있는 합성 고분자인 폴리아크릴산이 도입되어 눈 안에서의 접촉시간이 연장된다.⁵¹

2.4.4 질(vaginal)

피임이나 불임치료 뿐만 아니라 폐경기 이후의 여성질환의 호르몬 치료가 경구 투약이나 주사에 의한 방법으로 많이 이용되어지고 있지만, 질 점막을 통한 약물 전달은 아직 보편화되지 않은 실정이다.⁵² 질 점막을 통한 약물 전달은 투약량과 투약 횟수를 줄일 수 있기에 질 주변의 치료뿐만 아니라 부인병 전반에 걸친 치료를 위한 약물 전달에 시도되고 있다. 질 점막을 통한 약물 전달은 topical, local,

systemic 세 가지로 나눌 수 있다. Topical은 박테리아성 감염, 위축성 질염, 질 종양의 치료이고 local은 요실금의 치료, 피임, 불임 치료가 이에 속한다.⁵² 질 점막의 약물 흡수가 빠르며 간장 대사를 피할 수 있고 지속적인 약물 방출이 가능하여 많은 연구가 진행중이다. 초기의 질 점막을 통한 약물 전달은 zero-order release device의 개발에 초점이 맞추어졌고, 그 이후로는 고분자의 전하 밀도, 측쇄의 기능성, 상전이, 결정성, 분해성에 관하여 연구되었다. 폴리아크릴산을 다이비닐글라이콜로 가교시킨 폴리카보필과 셀룰로오스 유도체의⁵³ 이용가능성이 보고되어지고 있으나 다른 점막에 비해 아직까지 연구가 미흡한 실정이다.

2.4.5 항문(Rectal)

구토와 발작과 같은 구강 투약을 이용할 수 없는 질병의 치료와 소아 질병의 치료, 통증을 없애는 방법 등으로 주로 이용된다.⁵⁴ 아직까지 점막 점착성 고분자를 이용한 약물 방출의 연구는 많지 않다.

2.4.6 장(GI Tract)

단백질 약물은 GI tract에서의 흡수율이 매우 낮다. 점막 세포에 도달하기 전에 화학 요소나 효소에 의한 분해가 이루어지기 때문이다. 소장의 루멘(lumen)은 박테리아 성분이 많기 때문에 효소의 활동도가 매우 높은 편이다. 따라서 점막 점착성 고분자 재료의 미립자나 캡슐에 약물을 담지하여 전달하려는 시도가 이루어지고 있다. 점막 점착성의 고분자 미립자는 장의 점막 조직과 상호 작용을 하여 머무름 시간이 연장되어 약물 방출의 효율성을 증대할 수 있었다.⁵⁵ Chickering은^{56,57} 푸마릭 안하이드라이드(FA)와 세바식 안하이드라이드(SA)의 공중합체 미립자가 장 상피세포와의 점착력이 뛰어나 P(FA:SA)(80:20)의 미립자는 17시간 후에도 54% 정도 남아있었다고 보고하였다. 폴리락트산(PLA)이나 폴리락틱글리콜산(PLGA)과 같은 생분해성 고분자의 미립자 역시 주요 연구 대상이 되고 있다. 하지만 장 조직의 점막 층은 다른 점막과 달리 교체 시간이 두, 세시간 정도이어서 한계로 지적된다.⁵⁸ 다른 음식물과의 반응도 문제가 되고 있다.

2.5 Surgical Tissue Adhesive

Surgical tissue adhesive는 봉합제, 약물 전달체, 재생성 고분자 틀(scaffold)의 용도로 사용된다. 피브린 매트릭스가 가장 성공적으로 사용되고 있으며 미세수술과정에서 혈관수술, 항생제 전달까지 이용된다. 조직 적합성, 독성, 치료의 유용성 면에서

피브린 매트릭스보다 나은 것이 없다.⁵⁹ 사이아노아크릴레이트는 우수한 점착력에도 불구하고 세포독성과 항원·항체 반응에서 한계를 보인다.⁶⁰ 젤라틴, 리졸시놀, 포름알데하이드의 복합체 형태는 포름알데하이드를 첨가하여 젤라틴의 점착력을 증가시켰고, 페놀 계통인 리졸시놀이 접착제의 물에 대한 용해도를 낮추었다.⁶¹ Mussel adhesive protein은 단백질 합성이나 유전공학에 의해 얻어진 폴리올리고펩타이드이다.⁶² 봉합제로 쓰일 경우 몸 안에서의 유액이나 기체의 유출을 막는 것이고, 약물 담지체로 쓰일 경우 bioactive agent를 보호하고 담지하는 기능을 한다. 수분에 민감하기에 외과 수술시 다루기 편하고 미적 효과도 기대할 수 있다. Surgical tissue adhesive는 상처 부위의 치유를 빠르게 하고 조직의 재생을 도와야 하며 제거하는 불편을 덜기 위해 생분해성을 갖는 것이 좋으나 대부분이 위에서 언급한 기능을 모두 갖고 있지는 않다.⁶³

2.6 투약 형태

2.6.1 Tablet

그림 3에서 보는 바와 같이 작고 얇은 이중 층의 형태를 갖는다. 위층은 약물이 아래층은 점막 점착성 고분자 재료가 위치한 형태이다. 일본에서는 triamcinolone acetonide의 약물을 HPC와 카보머에 담지한 Aftach란 상품이 시판되고 있다.⁶⁴

2.6.2 Gel

용액과 비교해 젤은 점막에서 머무는 시간을 연장시키기 때문에 약물의 생체적합성을 증가시킬 수 있다. 폴리아크릴산과 폴리메타크릴레이트 등이 젤 형성 재료로 이용된다.

2.6.3 Patch

그림 4에서 보는 바와 같이 backing layer, 약물을 담지하고 방출 속도를 조절할 수 있는 얇은 막,

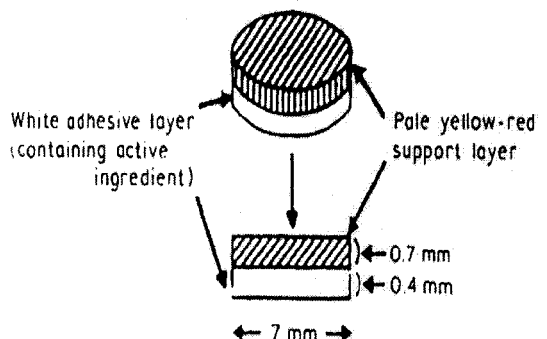


그림 3. Adhesive tablet.

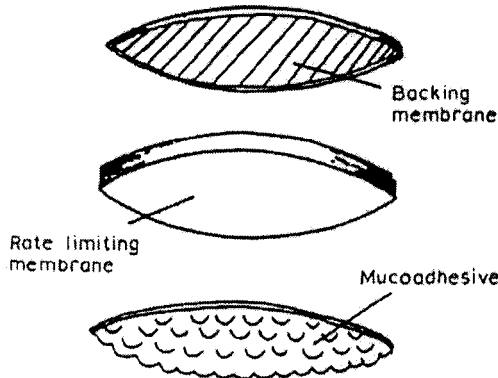


그림 4. Proposed design of a unidirectional patch.

점막 점착성 고분자 재료를 적층한 형태이다.⁶⁵ 크기는 1-15 cm²까지 다양하며 크기가 작을수록 편리하고 안전하다. Patch는 약물이 점막으로만 방출될 수 있도록 backing layer를 갖기 때문에 약물의 손실을 덜 수 있고 방출 시간을 연장할 수 있다.

2.6.4 Ointment

국소적인 치료를 위해 약물과 점막 점착성 고분자 재료 oil 등을 섞은 연고 형태이다. 젖음성이 매우 낮기 때문에 겔과는 다른 형태를 갖는다.

2.6.5 Microsphere

하나 이상의 고분자 재료로 구성된 20 nm-2000 μ m의 크기를 갖는 구상의 미립자이다.

2.7 아크릴산 계통의 점막 점착성 고분자

아크릴산은 여러 가지 합성 고분자 중에서도 점착력이 우수하여 점막 점착성 고분자 재료로의 이용 가치가 매우 높다. 표 1은 여러 가지 점막 점착성 고분자 재료의 점착력을 펙틴에 비교하여 나타낸 것이다. 우수한 점착력에도 불구하고 아크릴산은 유리전이 온도가 높고 물에 대한 용해도가 높아 점막을 통한 약물 전달의 재료로 쓰이기 위해서는 보완하여야 할 점이 많다. 유리전이 온도가 높을 경우 점막과 접촉시 요구되는 유연성이 떨어지며 용해도가 높을 경우 점액에 쉽게 용해되어 지속적인 약물 방출의 효과를 거두기 어렵다. 이러한 아크릴산의 단점을 보완하기 위해서 본 연구진은 아크릴산을 PEG, poloxamer, chitosan, silk sericin의 존재 하에서 아크릴산의 주형중합(template polymerization)을 통하여 점착력을 증가시키고 물에 대한 용해도를 낮추는 노력을 계속하였다. 폴리아크릴산은 주형중합을 통하여 PEG와 폴리비닐피롤리돈과 고분자복합체 형성에 관한 연구가 많이 있었다. 주형중합은 거

표 1. Classification of Mucoadhesive Polymers Related to Pectin as 100%

Test polymer	Mean adhesive force(%)	Standard deviation	Qualitative mucoadhesive property
Polycarbopol	>200		excellent
Sodiumcarboxymethyl cellulose	192.4	12.0	
Poly(acrylic acid)	185.0	10.3	
Tragacanth	154.4	7.5	
Poly(methyl vinyl ether-co-maleic anhydride)	147.7	9.0	
Poly(ethylene oxide)	128.6	4.0	
Methylcellulose	128	2.4	
Sodium alginate	126.2	12.0	satisfactory
Hydroxypropylmethyl cellulose	125.2	16.7	
Karaya gum	125.2	4.8	
Methylethylcellulose	117.4	4.2	fair
Soluble starch	117.2	3.1	
Gelatin	115.8	5.6	
Pectin	100.0	2.4	poor
Poly(vinyl pyrrolidone)	97.6	3.9	
Poly(ethylene glycol)	96.0	7.6	
Poly(vinyl alcohol)	94.8	4.4	

대분자(template)의 존재하에서 고분자 사슬이 형성되는 중합방법이다. PAA/PEG 고분자 복합체의 형성은 폴리아크릴산의 카르복실기와 PEG의 에테르기 사이의 수소결합에 의해 이루어진다. 중합과정에서 template의 존재는 고분자의 분자량과 입체 규칙성에 영향을 미친다. 지금까지는 폴리아크릴산의 물에 대한 용해도를 낮추기 위해서 주로 가교제를 사용하였으나 점착력이 떨어지는 단점이 있어 본 연구진은 주형중합을 통한 고분자간 복합체 형성을 시도하였다. 폴리아크릴산과 template와의 수소결합은 FTIR에 의해 확인할 수 있었다. 그림 5에서 보듯이 FTIR에서 폴리아크릴산의 카보닐(C=O) 밴드는 1722 cm⁻¹에서 나타나지만 PEG와의 수소결합에 의해 저파동수쪽으로 이동하였다.²⁹ 일반적인 폴리아크릴산은 입체 규칙성을 나타내지 않지만 주형중합을 통한 고분자간 복합체에서는 신디오택틱의 형태를 보인다. 그림 6은 PEG의 분자량에 따른 폴리아크릴산의 유리전이 온도를 보여주고 있다. PAA/PEG 고분자 브렌드의 경우 폴리아크릴산의 유리전이 온도는 106 °C이지만 고분자 복합체의 경우 최대 85 °C까지 낮아졌다.²⁹ 표 2는 PAA/poloxamer 고

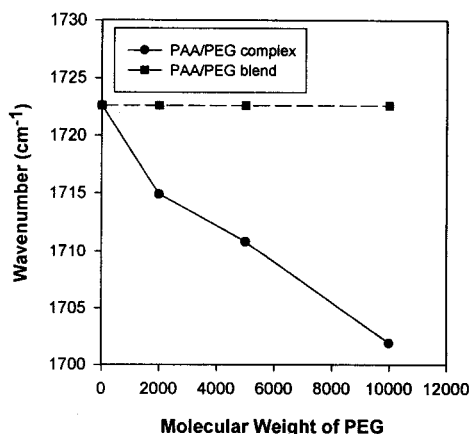


그림 5. Effect of complex formation between PAA and methoxy PEG and molecular weight of PEG on wave number of the carbonyl peak of PAA in the PAA/PEG polymer complex.

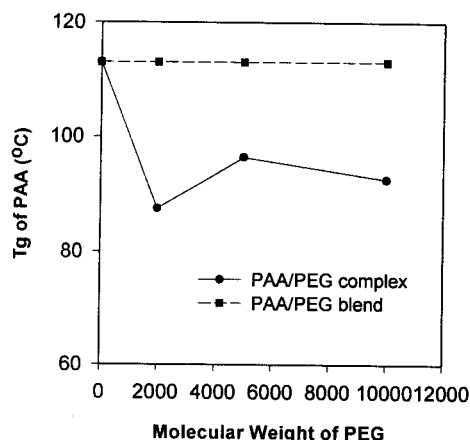


그림 6. Effect of complex formation between PAA and methoxy PEG and molecular weight of PEG on the glass transition temperature of PAA in the PAA/PEG polymer complex.

표 2. Adhesive Force of The PAA/Poloxamer Interpolymer Complexes and Their Blends with Plastic Plate against Weight Ratio of PAA/Poloxamer (n=10)

Weight ratio of PAA/poloxamer	Adhesive force(Kgf)	
	PAA/poloxamer interpolymer complexes(Av. $\pm$ SD)	PAA/poloxamer blends (Av. $\pm$ SD)
1/1	1.63 $\pm$ 0.19	0.36 $\pm$ 0.02
4/1	1.98 $\pm$ 0.09	1.52 $\pm$ 0.17
8/1	2.19 $\pm$ 0.25	1.86 $\pm$ 0.08
16/1	2.58 $\pm$ 0.35	2.05 $\pm$ 0.13
Carbopol 971P NF	1.27 $\pm$ 0.04	

분자간 복합체의 접착력을 상품화된 Carbopol과 비교하여 나타냈다. Carbopol은 폴리아크릴산을 약간 가교시킨 상품으로 접착을 통한 약물 방출에 많이 응용되고 있다. PAA/poloxamer 고분자간 복합체의 경우 Carbopol보다 최대 2배 이상의 접착력을 보였다.⁶⁶ 그림 7은 PAA/sericin 고분자간 복합체와 Carbopol의 수용액상에서의 용해정도를 비교한 사진이다. Carbopol의 경우 4시간만에 형태를 잃어버리는 반면 PAA/sericin 고분자 복합체의 경우 크기가 약간 줄었을 뿐 8시간 후에도 원형을 보존하였다.⁶⁷ 그림 8은 PAA/chitosan 고분자간 복합체 필름에 트리암시놀론 아세트나이드를 담지하여 약물 방출 거동을 살펴본 것이다. 3.1%의 chitosan을 함유한 필름에서의 약물 방출은 24시간까지 지연되는 것을 볼 수 있었다.⁶⁸

2.8 차세대 점착성 고분자

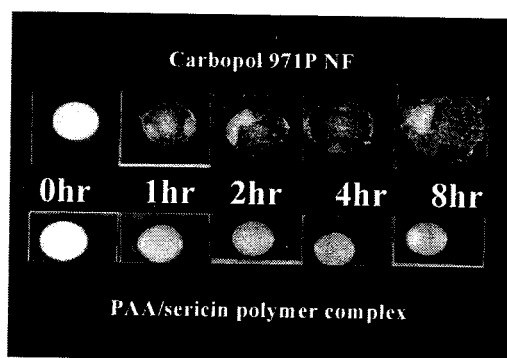


그림 7. Photographic comparison of dissolution rate of PAA/sericin (1:10) polymer complex with that of Carbopol 971P NF in aqueous solution.

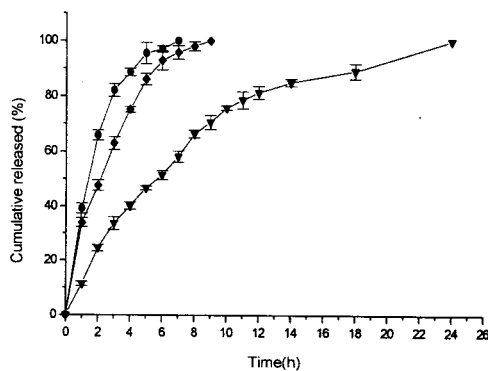


그림 8. In vitro triamcinolone acetate release profiles from PAA/chitosan polymer complexes against molar ratio of PAA/chitosan; 5:1 (●), 1:1 (◆), and 1:5 (▼).

3. 결 언

점막 점착성을 이용한 약물 방출은 여러 연구자들의 노력으로 학문적으로나 산업적으로 꾸준히 발전되어 왔다. 점막 점착성을 이용한 약물 방출은 점막에서의 머무름 시간을 증가시켜 투약량 및 투약 횟수를 줄일 수 있었다. 몇몇의 고분자들은 세포간 타이트정선을 느슨하게 하여 약물의 투과성을 증진시켰으며, 단백질 기능을 억제시키기도 하였다.⁶⁹ 하지만 지금까지 보고되어진 점막 점착성 고분자들은 모두 생체 조직과 불특정 반응을 한다. 이러한 불특정 반응은 약물이 원하는 점막 조직에 도달하기 전에 미리 반응하는 문제점을 낳기도 한다. 다른 점막과 달리 장 점막은 조직의 교체시간이 불과 두, 세시간 밖에 되지 않기 때문에 지속적인 점착성은 얻기가 어렵다.⁷⁰ 따라서 점막 점착성 고분자를 경구 투약에 의해 장에서의 효과를 보기 위해서는 점막 점착성이 계속해서 재생되어야 한다. 위의 단점을 보완하기 위해 최근에는 조직의 교체와 무관하고 특정의 receptor-ligand-like interaction을 할 수 있는 세포 점착성(cytoadhesion)이 제기되고 있다.⁷¹ 그림 9에서 보듯이 세포 점착성의 리간드에 의해 조직의 상피 세포에서 세포간 타이트정선의 투과가 원활히 이루어진다.⁷² Transcellular diffusion과 carrier-mediated transport의 경우 500 Da 이하의 저분자로 한정되어진다. 또한 점막 점착성 고분자나 투과 증진제에 의하여 세포간의 타이트정선을 넓히는 것은 불필요한 물질도 전달될 수 있는 위험성이 있다. 기존의 효소 억제 기능을 갖고 있는 고분자에 세포 점착성을 더해주면 단백질 약물의 생체 이용률이 증대되리라 기대된다. 대표적인 세포 점착성을 갖는 것은 렉틴(lectin)이다. 이는 당을 인식하여 세포막에 붙을 수 있고 면역 거절 반응이 없는 단백질이나 당 단백질이다. Lehr는 렉틴의 세포 반응성과 약물 전달체로서의 가능성을 보고하였다.⁵⁸

경구투여로 인한 약물 전달은 간에서 쉽게 대사되거나 위에서 효소에 의하여 쉽게 분해되는 단점을 지니고 있다. 이러한 단점을 보완하기 위해 오래전부터 연고제 등의 약물을 피부를 통하여 전달하였으나 이들의 대부분은 국소효과만 있었으나 최근에 약물을 피부로부터 흡수시켜 전신효과를 가능하게 하는 연구가 많이 진행되고 있다. 이러한 피부 치료 시스템은 경구 투여에서 문제가 되었던 간장이나 위장에서의 분해되는 점을 해결할 수 있고, 또한 일정한 약물 혈중 농도를 유지할 수 있고 약물 투여를 중단할 수 있어 안정성이 높은 점도 가지고 있다. 위에 열거한 이점에도 불구하고 피부를 통해 약물은 피부의 각질층에의 분배, 확산을 거쳐 다른 표피층이나 진피로의 이행과 확산 뒤에 모세혈관으로 침투된다. 이때 중요한 것은 각질층으로써 이것은 강한 소수성을 띠기 때문에 약물 투여의 최대의 장벽이 되고 있다. 이러한 피부 치료 시스템의 단점 때문에 점막을 통한 약물 전달이 많이 시도되고 있다. 인체의 점막은 구강·코·눈·질·직장·소화관 점막 등이 있다. 점막을 통한 약물 방출에서 점막과의 점착력을 유지하기 위하여 이용되는 물질로는 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 카복시에틸셀룰로오스, 폴리비닐알콜, 폴리에틸렌글라이콜, 알긴산, 히알론산, 키토산 등의 여러 가지 고분자 물질이 있다. 이러한 고분자 재료의 블렌드 및 고분자간 복합체의 형성에 관한 많은 연구가 진행중이다. 아직까지는 그다지 많은 상품이 개발된 상태는 아니지만 점막을 통한 약물 전달은 앞에서 언급하였듯이 여러 가지 장점을 지니고 있어 앞으로 많은 연구와 개발이 이루어 질 것이다.

참 고 문 헌

1. N. A. Peppas and P. A. Buri, *J. Control. Rel.*, **2**, 257 (1985).
2. D. Duchene, F. Touchard, and N. A. Peppas, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **14**, 283 (1988).
3. G. Ponchel and D. Duchene, "Development of a Bioadhesive Tablet", M. Szycher, ed., p. 231, Technomic Publishing Company, Lancaster, 1991.
4. R. J. Good, *J. Colloid Interface Sci.*, **59**, 398 (1977).
5. D. Tabor, *J. Colloid Interface Sci.*, **59**, 2 (1977).
6. D. H. Kaelbe and J. Moacanin, *Polymer*, **18**, 475

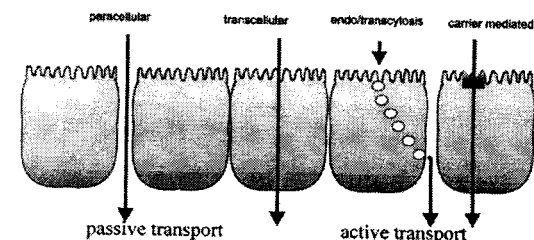


그림 9. Transport mechanisms across intestinal epithelial cells.

- (1977).
7. R. J. Good and L. A. Girfalco, *J. Phys. Chem.*, **64**, 561 (1960).
 8. E. Helfand and Y. Tagami, *J. Phys. Chem.*, **56**, 3592 (1972).
 9. E. Helfand and Y. Tagami, *J. Phys. Chem.*, **57**, 1812 (1972).
 10. S. S. Voyutskii, "Autohesion and Adhesion of High Polymers", Interscience, New York, 1963.
 11. S. Burgalassi, L. Panichi, M. F. Saettone, J. Jacobsen, and M. R. Rassing, *Int. J. Pharm.*, **133**, 1 (1996).
 12. S. Miyazaki, A. Nakayama, M. Oda, M. Takada, and D. Attwood, *Int. J. Pharm.*, **118**, 257 (1995).
 13. A. H. Shojaei, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **1**, 15 (1998).
 14. M. E. de Vries, H. E. Bodde, J. C. Verhoef, and H. E. Junginger, *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Sys.*, **8**, 271 (1991).
 15. C. A. Squier, *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, **2**, 13 (1991).
 16. T. Nagai and Y. Machida, *Pharm. Int.*, 196 (1985).
 17. K. Satoh, *Chem. Pharm. Bul.*, **37**, 1366 (1989).
 18. A. Gupta, S. Farg, and R. K. Khar, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **20**, 315 (1994).
 19. S. Anlar, *Pharm. Res.*, **11**, 231 (1994).
 20. R. Anders and H. Merkle, *Int. J. Pharm.*, **49**, 231 (1989).
 21. M. Ishida, N. Nambu, and T. Nagai, *Chem. Pharm. Bul.*, **30**, 980 (1982).
 22. J. H. Guo, *J. Pharm. Pharmacol.*, **46**, 647 (1994).
 23. K. Watanabe, *J. Pharm. Sci. Technol. Jpn.*, **51**, 29 (1991).
 24. H. S. Ch'ng, H. Park, P. Kelly, and J. R. Robinson, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 399 (1985).
 25. H. Park and J. R. Robinson, *Pharm. Res.*, **4**, 457 (1987).
 26. S. Leng and J. R. Robinson, *J. Control. Rel.*, **5**, 223 (1988).
 27. H. E. Bodde, M. E. De Vries, and H. E. Junginger, *J. Control. Rel.*, **13**, 225 (1990).
 28. A. H. Shojaei and X. Li, *Pharm. Res.*, **12**, S210 (1995).
 29. H. K. Choi, O. J. Kim, C. K. Jung, and C. S. Cho, *J. Appl. Polym. Sci.*, **73**, 2749 (1999).
 30. L. Illum, "Bioadhesive Drug Delivery Systems", ed. J. Swarbrick, p. 507, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999.
 31. B. J. Aungst, *Proc. Int. Sym. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **17**, 10 (1990).
 32. A. N. Fisher, L. Illum, S. S. Davis, and E. H. Schacht, *J. Pharm. Pharmacol.*, **44**, 550 (1992).
 33. W. A. J. J. Hermens *et al.*, *Pharm. Res.*, **7**, 144 (1990).
 34. L. Illum, N. F. Farraj, and S. S. Davis, *Pharm. Res.*, **11**, 1186 (1994).
 35. T. Aspden, L. Illum, and O. Shaugrud, *Int. J. Pharm.*, **153**, 137 (1997).
 36. A. K. Pennington, J. H. Ratcliffe, C. G. Wilson, and J. G. Hardy, *Int. J. Pharm.*, **43**, 221 (1988).
 37. H. Critchley, "Intranasal Drug Delivery", PhD thesis, University of Nottingham, Nottingham, UK, 1989.
 38. A. Hussain, S. Hirai, and R. Bawarshi, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 1411 (1980).
 39. K. Morimoto, H. Yamaguchi, Y. Iwakura, K. Morisaka, and Y. Nagai, *Pharm. Res.*, **8**, 471 (1991).
 40. M. Zhou and M. D. Donovan, *Int. J. Pharm.*, **135**, 115 (1996).
 41. L. Ryden and P. Edman, *Int. J. Pharm.*, **83**, 1 (1992).
 42. T. Nagai, Y. Nishimoto, N. Nambu, Y. Suzuki, and K. Sekine, *J. Control. Rel.*, **1**, 15 (1984).
 43. B. Lindberg, K. Lote, and H. Teder, "Biodegradable Starch Microspheres-A New Medical Tool", eds. by S. S. Davis *et al.* (Eds), in "Microspheres and Drug Therapy", Elsevier, Amsterdam, 1984.
 44. L. Pereswetoff-Morath, *Adv. Drug Del. Rev.*, **29**, 185 (1998).
 45. B. Kriwet, E. Walter, and T. Kissel, *J. Control. Rel.*, **56**, 149 (1998).
 46. K. Jarvinen *et al.*, *S. T. P. Pharm. Sci.*, **2**, 105 (1992).
 47. K. Kyyronen *et al.*, *Int. J. Pharm.*, **80**, 161 (1992).
 48. M. Vadrone *et al.*, *Int. J. Pharm.*, **22**, 207 (1984).
 49. R. Gurny *et al.*, "The Development and Use of *in situ* Formed Gels Triggered by pH", in "Biopharmaceutics of Ocular Drug Delivery", P. Edman, ed., p. 81-90, CRC Press, Boca Raton, Florida.
 50. S. Kumar *et al.*, *J. Ocul. Pharmacol.*, **10**, 47 (1995).
 51. G. Chen *et al.*, "Temperature-induced Gelation Pluronic-*g*-poly(acrylic acid) Graft Copolymers for Prolonged Drug Delivery to the Eye", ACS Symposium Series 680, 441 (1997).
 52. W. S. W. Shalaby and S. W. Shalaby, *Proceedings of the Tailored Polymeric Materials for Controlled Delivery Systems*, 23, 1997.
 53. D. S. Jones, A. D. Woolfson, and A. F. Brown, *Int. J. Pharm.*, **151**, 223 (1997).
 54. C. M. Berlin *et al.*, *Pediatrics*, **100**, 143 (1997).
 55. H. Chen and R. Langer, *Adv. Drug Del. Rev.*, **34**, 339 (1998).
 56. D. E. Chickering and E. Mathiowitz, *J. Control. Rel.*, **34**, 251 (1995).
 57. D. E. Chickering, J. S. Jacob, and T. A. Desai, *J. Control. Rel.*, **48**, 35 (1997).
 58. C. M. Lehr, *J. Control. Rel.*, **65**, 19 (2000).
 59. D. Sierra, *J. Biomat. Appl.*, **7**, 309 (1993).
 60. K. H. Sidentop, *Am. J. Otol.*, **2**, 77 (1980).
 61. C. W. Cooper and R. D. Falb, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **146**, 214 (1968).
 62. J. H. Waite, *Int. J. Adhesion Adhesives*, **7**, 9 (1987).
 63. D. S. Feldman and D. H. Sierra, "Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering", vol. 2, p. 1347, Marcel Dekker, Inc., New York, 1995.

64. R. B. Gandhi and J. R. Robinson, *Adv. Drug Del. Rev.*, **13**, 43 (1994).
65. M. Ishida, Y. Machida, N. Nambu, and T. Nagai, *Chem. Pharm. Bul.*, **29**, 810 (1981).
66. M. K. Chun, H. K. Choi, and C. S. Cho, *J. Appl. Polym. Sci.* (in press).
67. J. S. Ahn, K. H. Lee, H. K. Choi, J. H. Nahm, and C. S. Cho, *J. Appl. Polym. Sci.* (in press).
68. J. S. Ahn, H. K. Choi, and C. S. Cho (unpublished data).
69. N. G. M. Schipper, *Pharm. Res.*, **14**, 923 (1997).
70. C. M. Lehr, R. G. J. Poelma, H. E. Junginger, and J. J. Yukker, *Int. J. Pharm.*, **70**, 235 (1990).
71. C. M. Lehr, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, **21**, 139 (1996).
72. C. Kolac, P. Streichhan, and C. M. Lehr, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **42**, 222 (1996).