특 집

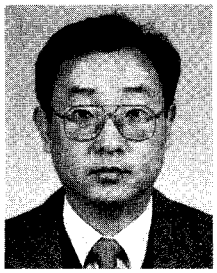
고분자 자기 집합체와 이를 이용한 약물전달체계

권 익 찬 · 이 상 천 · 정 혜 선 · 정 서 영

1. 서 론

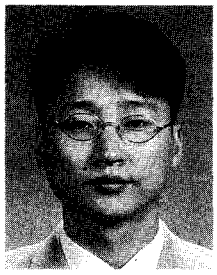
수용성 고분자는 생물학, 의학 및 환경 분야에 응용성이 높은 매우 유용한 고분자이다. 수용성 고분자 중에서 특히 양친성 고분자는 매우 독특한 성질을 가지는 고분자 계로서 최근 관심이 높아지고 있다. 양친성 고분자란 소수성인 성질을 가지는 블록과 친수성인 성질을 가지는 블록을 함께 가지고 있는 고분자를 말한다. 양친성 고분자는 수용액 내에서 소수성 고분자 블록이 자기 집합체를 이루지만 여전히 물에 용해되는 성질을 가지고 있기 때문에 수용액에서 균일하게 용해되는 수용성 고분자와 수용액에서는 상이 분리되는 소수성 고분자의 중간적인 상태를 유지하고 있어 lipid 또는 monolayer와 같은 성질을 나타낸다.[1]

양친성 고분자는 수용액에 대하여 높은 용해도를 가지고 있는 점에서는 수용성 고분자와 성질을 같이 하지만 독특한 점·탄성을 가지는 등 수용액 내에서의 거동이 수용성 고분자와는 다른 점이 많이 보고되어 있다.[2-7] 이러한 독특한 성질은 소수성 블록이



권익찬

1982 서울대학교 섬유공학과(학사)
1984 서울대학교 섬유공학과(석사)
1984~1987 한국과학기술연구원 고분자연구부 연구원
1993 Dept. Pharmaceutics, Univ. of Utah(박사)
1993 Center for Controlled Chemical Delivery, Univ. of Utah Postdoctoral Fellow
1994~현재 한국과학기술연구원 의과학연구센터 선임, 책임연구원



이상천

1995 인하대학교 고분자공학과(학사)
1997 인하대학교 고분자공학과(석사)
2001 인하대학교 고분자공학과(박사)
2001~현재 Purdue University, Postdoctoral Fellow

정혜선

1984 이화여자대학교 화학과(학사)
1986 이화여자대학교 화학과(석사)
1994 Ohio State Univ. 화학과(박사)
1994~1996 Ohio State Univ. Postdoctoral Fellow
1996~1999 한국과학기술연구원 의과학연구센터 Postdoctoral Fellow
1999~현재 한국과학기술연구원 의과학연구센터 선임연구원

정서영

1979 서울대학교 약학대학(학사)
1984 Dept. Pharmaceutics, Univ. of Utah(박사)
1984~1986 Univ. of Utah, Research Associate
1986~1993 한국과학기술연구원 고분자연구부 선임연구원
1993~현재 한국과학기술연구원 의과학연구센터 책임연구원

Polymeric Micelles for Drug Delivery System

한국과학기술연구원 의과학연구센터(Ick Chan Kwon, Sang Cheon Lee, Hesson Chung, and Seo Young Jeong, Biomedical Research Center, Korea Institute of Science & Technology, 39-1 Haweolgog-dong, Sungbook-ku, Seoul 136-791, Korea)

분자간 또는 분자내 소수성 결합을 이루면서 수용액 내에서 미세영역을 형성하고, 이 미세영역을 친수성 블록이 바깥쪽으로 감싸면서 수용액과 직접 접촉하여 용해도를 높이는 형상을 가지기 때문이다. 이러한 현상은 낮은 분자량의 계면활성제가 수용액 내에서 micelle을 이루는 원리와 같아서 주로 polymeric micelle이라고 명칭되고 있으나, 형성된 미세영역 및 수용성 블록의 거동이 낮은 분자량의 계면활성제가 이룬 micelle과는 달라 critical micelle concentration, microviscosity, 단일 고분자와의 평형상수 등 많은 부분의 성질이 큰 차이점을 보이고 있다.

양친성 고분자의 대표적인 고분자 계는 소수성 및 친수성 블록으로 이루어진 이중블록 공중합체로 이러한 공중합체가 자기 집합체를 이루는 거동은 공중합체의 분자량, 친수성 및 소수성 블록의 비율, 블록의 강직도, 블록간의 친화력 및 블록의 분자구조에 따라 달라진다.[8] 이중블록 공중합체는 수용액 내에서 소수성 블록이 물과의 접촉을 피하고 자유 에너지를 낮추기 위해 microdomain(inner core)을 형성하고 친수성 블록이 수용액에 용해되면서 outer shell을 이루는 polymeric micelle의 형태를 나타내게 된다. 이때 형성된 polymeric micelle은 단일 고분자(unimer)와 평형상태를 이루고 있으나, 낮은 분자량의 micelle과는 달리 매우 낮은 평형상수를 보이고 있다. 이는 polymeric micelle의 inner core를 이루는 미세영역이 고분자의 독특한 성질인 chain entanglement, crystallization 등을 나타내기 때문이다.

양친성 고분자의 또 다른 예는 소수성으로 수식된 수용성 고분자인데 이러한 고분자 역시 수용액 내에서 자기 집합체를 이루는 성질을 나타낸다.[9-11] 자기 집합체를 이루는 원동력은 주쇄에 붙어있는 소수성 측쇄의 분자간 소수성 결합에 의해 나타나는 것으로 이는 낮은 분자량의 계면활성제가 가지고 있는 micelle 또는 블록 공중합체가 이루는 polymeric micelle의 자기 집합 형태와는 같은 양상을 나타낸다고 보기는 어렵다. 이러한 고분자 집합체는 많은 경우 집합체 내에 한 개 이상의 microdomain을 가지고 있으며 자기 집합체가 unimer와의 평형상태를 이루고 있는 상태가 아닌 것으로 생각되어지고 있다. 따라서 이러한 고분자 계가 이루는 자기 집합체는 흔히 self-aggregate라 부르고 이 자기 집합체의 최저 농도는 micelle의 형성에 흔히 사용되는 critical micelle concentration(cmc)을 사용하기보다는 critical aggregation concentration(cac)를 일반적으로 사용하고 있다.[12]

양친성 고분자가 이루는 자기 집합 거동 및 자기 집합체의 구조 특성은 light scattering, fluorescence spectroscopy, small-angle X-ray scattering, small-angle neutron scattering 및 전자 현미경 등으로 분석된다.[13-17] 이러한 연구는 aggregation number, critical micelle concentration 및 polymeric micelle 내부의 microviscosity, polarity 등의 열역학적 성질을 규명하는데 있으며 주로 polymeric micelle의 morphology의 연구에 이용되고 있다.[18-20]

고분자 자기 집합체의 주된 응용 분야는 Ringsdorf 등이 약물전달의 개념을 처음으로 도입한 이후에 여러 종류의 약물을 위한 약물전달체계에 이용되는 것에 많이 연구가 집중되고 있으며, 특히 polymeric micelle은 열역학적 안정성과 nanometer 크기의 균일한 구조가 제조 가능한 특성 때문에 선택적 약물전달체계에 관하여 많은 연구가 이루어지고 있다.[21-26]

2. 고분자 자기 집합체의 분석

수용액 중에서 고분자 자기 집합체의 분석에 이용되는 방법은 주로 fluorescence spectroscopy를 이용하는 방법과 light scattering을 이용하는 방법이 있다.[13,15,27,28] Fluorescence spectroscopy를 이용하여서는 고분자 자기집합체의 cmc 또는 cac의 측정, microviscosity의 측정, 자기 집합체 내부의 polarity 등을 측정하는 것에 이용된다. Fluorescence spectroscopy를 이용한 측정은 고분자 자기 집합체를 직접 분석하는 것이 아니라 pyrene, 1,6-diphenyl-1,3,5-hexatriene(DPH), 1,4-bis(5-phenyloxazol-2-yl)benzene(POPOP) 등의 다양한 fluorescence probe를 고분자 자기 집합체가 생성할 때에 inner microdomain에 함유하게 한 다음, 이 probe의 거동을 분석함으로써 고분자 자기 집합체의 거동을 분석하게 된다. 고분자 자기 집합체의 분석에 이용되는 대표적인 fluorescence probe는 **그림 1**에 나타내었다. 고분자 자기 집합체의 cmc 또는 cac 및 aggregation number 등은 dynamic light scattering을 이용하여 측정하게 된다.

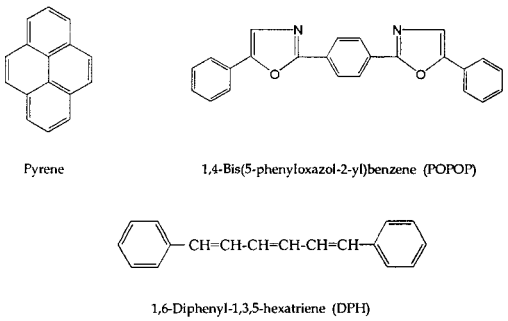


그림 1. 고분자 자기 집합체의 분석에 이용되는 대표적인 fluorescence probes (pyrene, DPH, POPOP).

2.1 Critical Micelle Concentration (CMC) 및 Critical Aggregation Concentration (CAC)의 측정

수용액상에서의 cmc 또는 cac의 측정은 낮은 분자량의 계면활성제의 경우와 동일하게 측정될 수 있으나 고분자 자기 집합체로 이루어진 경우는 주로 fluorescence spectroscopy를 이용한 방법을 이용하고 있다. 이때 이용되는 fluorescent probe는 주로 pyrene을 이용하는데, 이는 pyrene이 대체로 긴 lifetime을 가지고 있고 excimer의 형성이 용이하며 용매에 따른 vibronic band의 강도 변화가 잘 나타나기 때문이다. Pyrene은 위치하고 있는 용매의 polarity에 따라 I_1/I_3 [(0,0) 피크에서와 (0,2) 피크에서의 vibronic band의 강도의 비]가 달라지는 것이 알려져 있는데[29,30] 이것을 이용하여 cmc 또는 cac를 측정하게 된다.[31,32] Pyrene은 수용액 속에서 용해도가 매우 낮아 (6.0×10^{-7}M) 수용액 속에서는 자기 집합체가 존재하는 경우에는 소수성 inner core가 존재하는 자기 집합체의 내부로 partition 되는 경향이 있다. 따라서 pyrene은 partition에 따른 외부환경의 급격한 polarity 차이(polarity가 높은 수용액에서 polarity가 낮은 micelle 내부로의 이동)를 나타내게 되는데 이러한 변화가 급격한 I_1/I_3 값의 변화로 나타나게 된다. 따라서 수용액 중에서의 양친성 고분자의 농도가 높아짐에 따라 cmc 또는 cac 근처의 농도에서 자기 집합체의 형성이 시작되는 점에서부터 pyrene의 partition이 시작되며 이러한 threshold 농도에서 I_1/I_3는 급격히 감소하게 된다. 이러한 현상을 이용하여 cmc 또는 cac를 측정하게 된다. 그 이외에도 cmc 또는 cac에서는 total emission intensity의 증가, pyrene excitation spectra의 (0,0) band shift 및 fluorescence lifetime의 증가 등이 나타나게 된다.[13,33,34] Winnik 등은 양친성 고분자의 농도에 따른 pyrene의 (0,0) band의 I_{338}/I_{333}의 비가 cmc에 더욱 민감하게 변화한다고 보고하고 이를 이용하여 cmc를 측정하였다. 대부분의 양친성 블록 공중합체를 이용한 고분자 micelle의 cmc는 낮은 분자량의 계면활성제보다 약 1/1000 정도의 낮은 값을 보인다. 예를 들어 대표적인 계면활성제인 SDS의 cmc는 약 2.3 g/L를 보이는 반면 대부분의 고분자 micelle은 약 1~10 mg/L의 값을 보인다. 이는 고분자 micelle의 inner core를 이루는 소수성 블록이 계면활성제보다 높은 분자량을 가지고 있기 때문에 낮은 농도에서도 쉽게 자기 집합의 형태를 이루기 때문으로 생각된다. **표 1**에 여러 종류의 양친성 고분자로 이루어진 고분자 micelle로부터 측정한 cmc의 예를 보였다.

2.2 고분자 Micelle의 Microviscosity 및 Site-Specific Polarity의 분석

Microviscosity란 fluorescence probe의 rotational diffusion의 정도를 측정함으로써 그 probe가 위치한 국소 영역의 점도를 분석하는 것을 말한다. 고분자 자기 집합체에 있어서 inner core의 microviscosity를 측정하기 위해서는 주로 고분자 자기 집합체의 내부로 partition된 DPH를 fluorescence probe로 하여 steady-state fluorescence anisotropy를 측정하여 결정한다. Fluorescence polarization 또는 anisotropy는 **그림 2**에서 polarization (P) 값과 anisotropy (r) 값으로 표시하는데 이들은 각각 다음과 같이 표시된다.

$$P=\frac{I_{\parallel}-I_{\perp}}{I_{\parallel}+I_{\perp}}$$

$$r=\frac{I_{\parallel}-I_{\perp}}{I_{\parallel}+2I_{\perp}}$$

where $I_{\parallel}$: the intensity when the emission polarization is oriented parallel
$I_{\perp}$: the intensity when the emission polarization is oriented perpendicular

고분자 자기 집합체 내에서의 DPH에 대한 r 값은 고분자 자기 집합체의 경우 대체로 0.1~0.3 정도의 값을 가지는데 이는 대표적인 낮은 분자량의 계면활성제인 SDS가 가지는 r 값인 0.073인 것을 고려하면 고분자 micelle 내부는 계면활성제가 이루는 micelle 보다 local mobility가 낮은 상태를 유지하

표 1. 양친성 블록 공중합체로 이루어진 고분자 자기 집합체의 Critical Micelle Concentration

block copolymers	cmcs (mg/L)	investigators
poly(ethylene oxide)-b-polystyrene	1~5	Winnik *et al.*[13]
poly(ethylene oxide)-b-poly(β-benzyl-L-aspartate)	5~10	Kwon *et al.*[34]
poly(ethylene oxide)-b-poly(DL-lactide)	1~12	Kataoka *et al.*[33]
poly(ethylene oxide)-b-poly(γ-benzyl-l-glutamate)	1~3	Cho *et al.*[62]

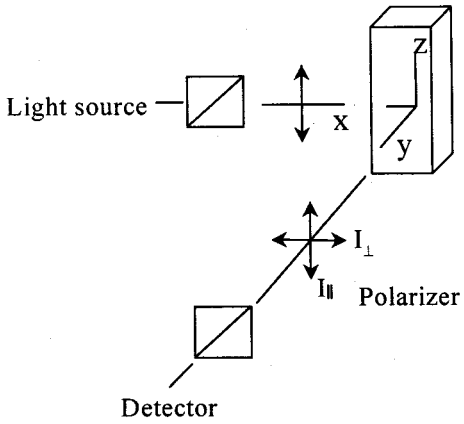


그림 2. Fluorescence anisotropy 측정의 schematic diagram.

고 있음을 나타내고 있다. 이는 고분자 micelle의 내부를 이루는 소수성 core가 chain entanglement, crystallization 등으로 저분자량의 계면활성제에는 볼 수 없는 성질을 가지고 있기 때문으로 생각되어진다.

또한 고분자 자기 집합체의 내부에 partition된 fluorescence probe의 fluorescence lifetime을 측정하면 자기 집합체 내부의 microdomain 영역의 polarity 및 domain의 갯수에 대한 분석을 할 수 있다. Fluorescence lifetime의 측정은 pulse 방법 또는 phase-modulation 방법으로 측정할 수 있는데, 고분자 자기 집합체에서는 주로 후자에 의한 방법으로 측정한 보고가 많이 알려져 있다.[35-37] **그림 3**에서 보는 바와 같이 emission은 exitation보다 지연되어 나타날 뿐만 아니라 demodulation 된 상태로 측정된다. 따라서 lifetime (τ)는 phase angle (ϕ) 및 demodulation factor[$m=(Ba/bA)$]를 측정하고

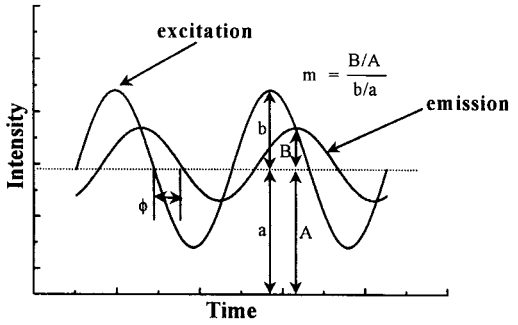


그림 3. Fluorescence lifetime 측정에 이용되는 phase 및 modulation diagram.

계산식에 따라 얻어지게 된다. 이때 τ은 길어질수록 더욱 nonpolar 한 영역에 DPH가 존재한다는 것을 나타내게 된다.[38]

3. 약물전달체계에의 응용

약물을 체내에 가장 정확하게 전달하는 가장 이상적인 방법 중에 하나는 site-specific drug delivery 방법이 있다고 하겠다. 이 방법은 우리 체내에 약물이 필요한 부분에만 약물을 전달하는 방법으로, 이때 site라는 것은 체내에 있는 폐, 심장, 신장, 간 등의 장기일 수도 있고 근육, 뼈, 연골 등의 조직일 수도 있으며, 암세포 등 특정한 세포의 단위일 수도 있다. 따라서 질병이 있는 site에만 약물을 전달하게 되면 투여한 약물의 효율도 높일 수 있을 뿐만 아니라 질병이 없는 다른 site로의 약물이 이행되는 것을 막을 수 있어 부작용을 줄일 수 있는 장점이 있다.

Site-specific delivery에 대한 연구는 최근 많이 보고되고 있으며 그 적절한 drug carrier에 대한 탐구 및 system의 개발에 관한 연구가 많이 이루어지고 있다. 가장 먼저 연구되어진 carrier system으로는 antibody와 receptor를 이용한 방법으로 특정한 세포 또는 장기에 약물을 함유한 carrier system이 도달하게 하는 방법이다. 이러한 방법은 missile drug이라는 명칭을 받을 만큼 이상적으로 설계된 carrier system이었으나 우리체내에 투여된 후에는 non-specific elimination으로 인하여 제거되기 때문에 원하는 site에 효율적으로 도달할 수 없는 단점이 밝혀지게 되었다. 따라서 연구의 방향은 carrier system이 체내에 투여되었을 경우에 빠른 시간 내에 제거되어지지 않는 방법을 모색하게 되었고 이러

한 방법을 long circulating system 또는 stealth system이라고 부르기도 한다. 체내에서 carrier가 제거되어지는 방법은 크게 신장(kidney)을 통한 제거 및 간(liver)을 통한 제거의 두 가지로 나뉠 수 있는데, 신장을 통한 제거는 주로 분자량의 크기가 제거의 관건으로 분자량 50,000보다 낮은 carrier는 수 분내에 제거되는 특성을 가지고 있다. 간을 통한 제거는 주로 reticuloendothelial system(RES) 또는 monomuclear phagocyte system(MPS)라고 불리우는 체내의 방어기전에 의하여 제거되어진다. 따라서 이상적인 long circulating system은 분자량이 높고 체내의 방어기전에 탐색되지 않는 것이 이상적인 system의 설계라 할 수 있겠다.

자연적인 존재하는 stealth system의 한 예로는 virus를 들 수 있는데, virus는 core-shell 구조를 가지며 inner core에는 DNA 또는 RNA를 가지고 있고 outer shell에는 구형 단백질은 capsomer로 둘러 쌓여 있다. Virus는 그 크기가 약 20-100 nm 정도로 renal excretion을 충분히 피할 수 있을 정도의 큰 크기를 가지고 있으며 표면에 존재하는 단백질은 체내의 방어기전인 RES를 충분히 피해갈 수 있는 성질을 가지고 있다. 따라서 이상적인 stealth system 또는 long circulating system을 설계하기에는 표면에는 체내 방어기전인 RES 또는 MPS를 피할 수 있고 그 크기가 수십 nanometer 이상이 되어 renal excretion 및 hepatic excretion을 피할 수 있는 carrier system이 될 것이다.

이러한 관점에서 볼 때 양친성 고분자로 이루어진 자기 집합체는 일반적으로 소수성 inner core와 수화된 친수성 outer shell로 이루어진 수십 또는 수백 nanometer 크기의 집합체를 이루기 때문에 이상적인 stealth system의 후보가 될 수 있다고 하겠다. 또한 양친성 고분자로 이루어진 자기집합체를 이용하면 소수성의 성질을 가지는 대부분의 약물들은 micelle의 inner core에 loading 될 수 있다. 이때 loading 방법은 공유결합 또는 물리적으로 loading될 수 있다.

Ringsdorf 등은 고분자 micelle을 약물전달체계에 응용한 개념을 처음 도입하였는데 친수성 블록으로는 polyethylene oxide(PEO)를, 소수성 블록으로는 cyclophosphamide와 결합된 poly(L-lysine)을 도입한 양친성 블록 공중합체를 이용하여 고분자 micelle을 제조하였고 이를 이용하여 약물의 지연방출에 관하여 연구하였다.[23,24] 그 이후 Kabanov 등은 PEO-b-PPO-b-PEO 삼중 블록 공중합체를 이용하여 고분자 micelle을 제조하였고 이를 이용하여 blood brain barrier를 통과하는 약물전달체계에 관하여 연구하였다.[39-42]

고분자 자기 집합체를 이용한 약물전달체계는 Katatoka 및 Okano 등의 group에서 활발히 연구가 진행되었는데, Kataoka 등은 정맥 주사를 통하여 투여된 adriamycin을 함유한 블록형 공중합체인 poly(ethylene oxide)-b-poly(aspartic acid)로 형성된 고분자 micelle이 몇 가지 형태의 고형 암 조직의 치료에 매우 효과적이라는 것을 보고한 바 있다.[43,44] 또한 micelle에 포함된 adriamycin은 free adriamycin 보다 더 고형 암에 대한 활성이 높다고 보고하였다(**그림 4**). 이러한 것은 고분자 자기 집합체가 conventional dosage의 therapeutic index를 향상하는 효과가 있다는 것을 의미한다.

또 Okano 등은 poly(N-isopropylacrylamide)-b-poly(DL-lactide) 공중합체를 이용한 열감응성 고분자 micelle에 대하여 보고한 바 있는데, 이 고분자 micelle은 약 40 nm의 크기를 가지며 LCST 이상의 온도에서는 outer shell을 이루고 있는 poly(N-isopropylacrylamide)가 수용액 중에서 불용화되면서 표면이 소수화된 micelle간의 aggregate가 생성되는 현상에 대하여 보고하였다. 그들은 이를 이용한 약물전달체계의 가능성에 대해서 보고하였는데 이는 micelle 크기에 의한 1차 targeting(passive targeting) 및 조직에 도달한 micelle의 온열

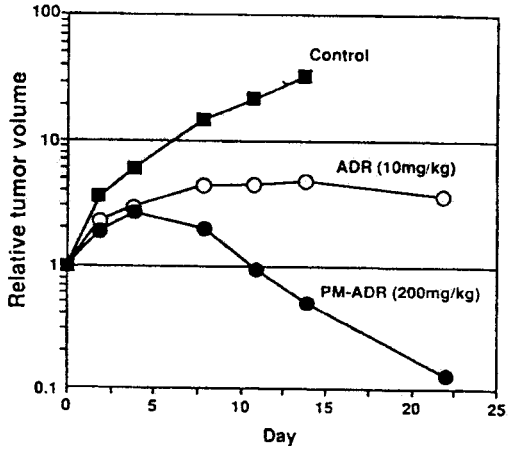


그림 4. ADR 및 polymeric micelle drug (PM-ADR)를 이용한 mouse adenocarcinoma (Colon 26)에 대한 *in vivo* 항암 효과 실험.

표 2. 고분자 자기 집합체를 이용한 약물전달체계에 이용된 양친성 블록 공중합체

Block Copolymers	Drugs	Investigators
Poly(ethylene oxide)-b-Poly(L-lysine)	Cyclophosphamide	Ringsdorf *et al.*[23]
Poly(ethylene oxide)-b-Poly(aspartate)	Doxorubicin	Kwon *et al.*[63] Yokoyama *et al.*[64]
Poly(ethylene oxide)-b-Poly(aspartate)	Cisplatin	Yokoyama *et al.*[65]
Poly(ethylene oxide)-b-Poly(β-benzyl-L-aspartate)	Indomethacin	Kataoka *et al.*[66]
Poly(ethylene oxide)-b-Poly(propylene oxide)	Haloperidol	Kavanov *et al.*[39]
Poly(ethylene oxide)-b-Poly(ε-caprolactone)	Dihydrotestosteron	Eisenberg *et al.*[67]
Poly(ethylene oxide)-b-Oligo(methacrylate)	Doxorubicin	Hoffman *et al.*[68]

처리에 의한 2차 targeting(active targeting)의 double targeting system에 이용할 수 있음을 보고하였다.[45] 그 이외의 여러 종류의 양친성 고분자로 이루어진 고분자 micelle은 **표 2**에 요약하였다.

고분자 자기 집합체는 단백질 약물전달체계에도 응용될 수 있다는 연구 보고가 있었는데 Sunamoto 등은 cholesterol을 함유한 polysaccharide를 합성하고 이를 20~30 nm의 고분자 자기 집합체를 제조한 후 여기에 α-chymotrypsin, bovine serum albumin, insulin 등과 같은 단백질의 전달에 관하여 연구하였다.[9,46-51] 특히 인슐린과 같은 단백질 약물의 효과적인 약물전달은 약제학적으로 의미 있는 일이라 하겠다. 인슐린은 당뇨병을 치료하는 가장 중요한 약물 중의 하나로 근육주사로만 체내에 투여되고 있다. 인슐린은 용액 내에서의 물리적 안정성이 낮은 것이 큰 문제점으로 지적되고 있지만, 고분자 자기 집합체를 이용한 약물전달체계에서는 단백질의 물리적 안정성이 크게 증가하였다고 보고하였다.

4. 유전자 전달에의 응용

유전자 치료법이란 유전자를 세포에 전달하여 질병을 치료하는 방법을 이르는 것으로 유전자를 전달하는 방법은 크게 두 가지의 형태로 나뉠 수 있는데, 하나는 바이러스 전달체(viral vector)를 이용하는 것이고 또 다른 하나는 비 바이러스성 전달체(non-viral vector)를 이용하는 것이다. Viral vector는 주로 retrovirus, adenovirus 등이 이용되고 있으나 면역반응 및 염증반응 등의 안정성의 문제점을 가지고 있으나 유전자의 전달 효율은 우수하고, non-viral vector는 유전자 전달 효율은 낮은 반면 안전한 전달체계로 연구되고 있다.[52] Non-viral vector로 사용되는 전달체로는 micro-emulsion, cationic liposome 및 고분자를 이용한 micro-encapsulation 및 cationic polymer 등이 연구되고 있다.

양이온을 가진 고분자를 이용하는 방법은 음이온을 띠고 있는 DNA를 양이온 고분자와 이온 결합에 의하여 고분자 이온 복합체를 제조하고 이를 이용하여 유전자 전달체로 이용하는 방법이다. Poly-L-lysine, DEAE-dextran 등과 같은 양이온을 띤 고분자는 간단한 혼합에 의하여 DNA와 쉽게 복합체를 이룰 수 있다. 그러나 이러한 고분자 복합체로는 유전자 전달의 효율이 낮을 뿐만 아니라 체내에 투여하였을 경우 독성이 높아 체내의 방어기전에 의하여 모두 제거되는 단점을 가지고 있다.[53,54] 따라서 새로운 형태의 고분자 계로 연구되고 있는 것이 고분자 자기 집합체이다. Poly(ethylene glycol)-b-poly-L-lysine, poly-N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide-b-poly(trimethyl ammonioethyl methacrylate chloride) 등 양이온 고분자를 함유한 블록 공중합체들을 중합하고 이러한 블록 공중합체로 이루어진 고분자 자기 집합체를 유전자 전달에 이용하는 방법이다.[55-58] Kataoka 등은 최근 oligonucleotide 또는 enzyme 등과 같이 전하를 가지고 있는 약물을 전달할 수 있는 polyion complex micelle에 관하여 보고하였다.[59-61] Kataoka 등은 poly(ethylene glycol)-b-poly(L-lysine)과 음이온을 가지는 oligonucleotide를 수용액 중에서 60 nm 정도의 크기를 가지는 polyion complex를 제조한 바 있다.

또 다른 유전자 전달체는 dendrimer를 이용하는 방법으로 dendrimer는 initiator core와 core에 연결된 반복되는 단위의 layer 및 최 외각에 반응기를 가진 표면 부분으로 이루어진다. Polyamidoamine (PAMAM)계 dendrimer는 methylacrylate와 ethylenediamine으로부터 합성되고 최 외각에 primary amine이 반응기를 가지게 되는데 reporter genes과 결합한 유전자 전달체는 높은 유전자 전달 효율을 보이는 동시에 세포독성 또한 낮다는 보고가 있다.[56,57]

5. 결 론

고분자 자기 집합체를 이용한 약물전달체계에 대한 연구는 그 역사가 짧음에도 불구하고 최근 유전자 치료법의 개발과 EPR 효과(enhanced permeation and retention effect)를 이용한 표적 지향적 항암제의 개발과 더불어 많은 연구가 이루어지고 있는 분야이다. 고분자 자기 집합체를 이용한 약물전달체계는 고분자 자기 집합체의 독특한 구조상의 특성을 잘 이해하고 분석하여야만 새로운 형태의 약물전달체계의 발전이 가능하기 때문에 이 분야에 대한 많은 연구가 요구되고 있다. 고분자 자기 집합체를 이용한 약물전달체계는 차세대의 약물전달체계 개발 및 이를 이용한 새로운 치료법의 개발에 있어서 중요한 역할을 담당할 수 있는 연구 분야라 하겠다.

참 고 문 헌

1. H. Ringsdorf, B. Schlarb, and J. Venzmer, *Angew. Chem.*, **100**, 117 (1988).
2. A. J. Duleh and C. A. Steiner, *Macromolecules*, **23**, 251 (1990).
3. R. Tanaka, J. Meadows, P. A. Williams, and G. O. Phillips, *Macromolecules*, **25**, 1304 (1992).
4. L. M. Landoll, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Edn*, **20**, 443 (1982).
5. P. L. Valint and J. Bock, *Macromolecules*, **21**, 175 (1988).
6. U. P. Strauss and E. G. Jackson, *J. Polym. Sci.*, **5**, 649 (1951).
7. U. P. Strauss and N. L. Gersfeld, *J. Phys. Chem.*, **58**, 747 (1954).
8. A. Halperin, M. Tirrell, and T. P. Lodge, *Adv. Polym. Sci.*, **100**, 31 (1992).
9. K. Akiyoshi, S. Deguchi, N. Moriguchi, S. Yamaguchi, and J. Sunamoto, *Macromolecules*, **26**, 3062 (1993).
10. P. Guenoum, H. T. Davis, M. Tirrell, and J. W. Mays, *Macromolecules*, **29**, 3965 (1996).
11. P. Köberle, A. Laschewsky, and D. van den Boogaard, *Polymer*, **33**, 4029 (1992).
12. E. A. Bekturov and Z. K. Bakauova, "Synthetic Water-Soluble Polymers in Solution", Hüthig & Wepf, Basel, 1986.
13. M. Wilhelm, C. Zhao, Y. Wang, R. Xu, M. A. Winnik, J. Mura, G. Riess, and M. D. Croucher, *Macromolecules*, **24**, 1033 (1991).
14. G. Liu, C. K. Smith, N. Hu, and J. Tao, *Macromolecules*, **29**, 220 (1996).
15. R. Xu, M. A. Winnik, F. R. Hallett, G. Riess, and M. D. Croucher, *Macromolecules*, **24**, 87 (1991).
16. A. V. Kabanov, R. I. Nazarova, I. V. Astafieva, E. V. Batrakova, V. Y. Alakhov, A. A. Yaroslavov, and V. A. Kabanov, *Macromolecules*, **28**, 2303 (1995).
17. P. Hickl, M. Ballauff, and A. Jada, *Macromolecules*, **29**, 4006 (1996).
18. L. Zhang, K. Yu, and A. Eisenberg, *Science*, **272**, 1777 (1996).
19. L. Zhang and A. Eisenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 3168 (1996).
20. K. Yu and A. Eisenberg, *Macromolecules*, **29**, 6359 (1996).
21. R. Gref, Y. Minamitake, M. T. Peracchia, V. Trubetskoy, V. Torchilin, and R. Langer, *Science*, **263**, 1600 (1994).
22. K. Kataoka, G. S. Kwon, M. Yokoyama, T. Okano, and Y. Sakurai, *J. Controlled Rel.*, **24**, 119 (1993).
23. H. Bader, H. Ringsdorf, and B. Schmidt, *Angew. Chem.*, **123/124**, 457 (1984).
24. M. K. Pratten, J. B. Lloyd, G. Horpel, and H. Ringsdorf, *Makromol. Chem.*, **186**, 725 (1985).
25. B. G. Yu, T. Okano, K. Kataoka, and G. Kwon, *J. Controlled Rel.*, **53**, 131 (1998).
26. X. Zhang, J. K. Jackson, and H. M. Burt, *Inter. J. Pharm.*, **132**, 195 (1996).
27. N. J. Turro and A. Yekta, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 5951 (1978).
28. R. G. Alargova, I. I. Kochijashky, M. L. Sierra, and R. Zana, *Langmuir*, **14**, 5412 (1998).
29. J. S. Ham, *J. Chem. Phys.*, **21**, 756 (1953).
30. G. Durocher and C. Sandorfy, *J. Mol. Spectrosc.*, **20**, 410 (1966).
31. A. Nakajima, *Spectochim, Acta, Part A*, **30**, 860 (1974).
32. J. Zhao, C. Allen, and A. Eisenberg, *Macromolecules*, **30**, 7143 (1997).
33. Y. Nagasaki, K. Kataoka, C. Scholz, M. Iijima, M. Kato, and K. Kataoka, *Macromolecules*, **31**, 1473 (1998).
34. G. S. Kwon, M. Naito, M. Yokoyama, T. Okano, Y. Sakurai, and K. Kataoka, *Langmuir*, **9**, 945 (1993).
35. K. Y. Lee, W. H. Jo, I. C. Kwon, Y. H. Kim, and S. Y. Jeong, *Macromolecules*, **31**, 378 (1998).
36. H. Ringsdorf, J. Venzmer, and F. M. Winnik, *Macromolecules*, **24**, 1678 (1991).
37. McGlade, M. J. Randall, and F. J. Tcheurekdjian, *Macromolecules*, **20**, 1782 (1987).
38. J. R. Lakowicz, "Principles of Fluorescence Spectroscopy", Plenum Press, New York, 1983.
39. A. V. Kabanov, E. V. Batrakova, N. S. Nelik-Nubarov, N. A. Fedoseev, T. Y. Dorodnich, V. Y. Alakhov, V. P. Chekhonin, I. R. Nazarova, and V. A. Kabanov, *J. Controlled Rel.*, **22**, 141 (1992).
40. A. V. Kabanov, V. P. Chekhonin, V. Y. Alakhov, E. V. Batrakova, A. S. Lebedev, N. S. Nelik-Nubarov, S. A. Arzhakov, A. V. Levashov, G. V. Mozazov, E.

S. Severin, and V. A. Kabanov, *FEBS Lett.*, **258**, 343 (1989).
41. V. Y. Alakhov, E. Y. Moskalev, E. V. Batrakova, and A. V. Kabanov, *Bioconjugate Chem.*, **7**, 209 (1996).
42. D. W. Miller, E. V. Batrakov, T. O. Waltner, V. Y. Alakhov, and A. V. Kabanov, *Bioconjugate Chem.*, **8**, 649 (1997).
43. M. Yokoyama, M. Miyauchi, N. Yamada, T. Okano, Y. Sakurai, K. Kataok, and S. Inoue, *J. Controlled Rel.*, **11**, 269 (1990).
44. M. Yokoyama, T. Okano, Y. Sakurai, H. Ekimoto, C. Shibazaki, and K. Kataoka, *Cancer Res.*, **51**, 3229 (1991).
45. S. Cammas, K. Suzuki, C. Sone, Y. Sakurai, S. Suwa, K. Kataoka, and T. Okano, *J. Controlled Rel.*, **48**, 157 (1997).
46. L. Hovgaard, E. J. Mark, and S. W. Kim, *J. Controlled Rel.*, **19**, 99 (1992).
47. J. Sunamoto, T. Sato, T. Taguchi, and H. Hamazaki, *Macromolecules*, **25**, 5665 (1992).
48. K. Akiyoshi, S. Deguchi, H. Tajima, T. Nishikawa, and J. Sunamoto, *Macromolecules*, **30**, 857 (1997).
49. S. Kobayashi, K. Akiyoshi, J. Sunamoto, M. Bandy, and S. W. Kim, *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **23**, 643 (1996).
50. T. Nishikawa, K. Akiyoshi, and J. Sunamoto, *Macromolecules*, **27**, 7654 (1995).
51. T. Nishikawa, K. Akiyoshi, and J. Sunamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 6110 (1996).
52. E. Tomlinson and A. P. Rolland, *J. Controlled Rel.*, **39**, 357 (1996).
53. S. Kawa and M. Nishizawa, *Mol. Cell. Biol.*, **4**, 1172 (1984).
54. Y. Ishikawa and C. Homcy, *J. Nucl. Acids Res.*, **20**, 4367 (1991).
55. M. A. Wolfert, E. H. Schacht, V. Toncheva, K. Ulbrich, O. Nazarova, and L. W. Seymour, *Hum. Gene Ther.*, **7**, 2123 (1996).
56. J. Haensler and F. C. Szoka, *Bioconjugate Chem.*, **4**, 372 (1993).
57. J. F. K.-Latallo, A. U. Bielinska, J. Johnson, R. Spindler, D. A. Tomalia, and J. R. Baker, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 4897 (1996).
58. J. C. Roberts, M. K. Bhalgat, and R. T. Zera, *J. Biomed. Mat. Res.*, **30**, 53 (1996).
59. K. Kataoka, H. Togawa, A. Harada, K. Yasugi, T. Matsumoto, and S. Katayose, *Macromolecules*, **29**, 8556 (1996).
60. A. Harada and K. Kataoka, *Macromolecules*, **31**, 288 (1998).
61. A. Harada and K. Kataoka, *Langmuir*, **15**, 4208 (1999).
62. Y. I. Jeong, J. B. Cheon, S. H. Kim, J. W. Nah, Y. M. Lee, Y. K. Sung, T. Akaike, and C. S. Cho, *J. Controlled Rel.*, **51**, 169 (1998).
63. G. S. Kwon, S. Suwa, M. Yokoyama, T. Okano, Y. Sakurai, and K. Kataoka, *J. Controlled Rel.*, **29**, 17 (1994).
64. M. Yokoyama, M. Miyauchi, N. Yamada, T. Okano, Y. Sakurai, K. Kataoka, and S. Inoue, *Cancer Res.*, **50**, 1693 (1990).
65. M. Yokoyama, T. Okano, Y. Sakurai, S. Suwa, and K. Kataoka, *J. Controlled Rel.*, **39**, 351 (1996).
66. S. B. La, T. Okano, and K. Kataoka, *J. Pharm. Sci.*, **85**, 85 (1996).
67. C. Allen, J. Han, Y. Yu, D. Maysinger, and A. Eisenberg, *J. Controlled Rel.*, **63**, 275 (2000).
68. T. Inoue, G. Chen, K. Nakamae, and A. S. Hoffman, *J. Controlled Rel.*, **51**, 221 (1998).