

# 핵의학 영상 기술을 이용한 고분자 약물 전달 시스템의 생체 내 분포 분석

윤연희 · 조용우

## 1. 서론

원하는 곳에 약물을 선택적으로 전달할 수 있는 선택적 약물 전달 시스템(targeted drug delivery system)은 의·약학 분야에서 가장 중요한 과제 중의 하나이며, 지금도 수많은 연구자가 보다 우수한 선택적 약물 전달 시스템의 개발에 몰두하고 있다. 특정 세포, 장기 혹은 질환에 선택적으로 약물을 전달할 수 있다면, 현재 약물 치료에 의하여 발생하는 많은 문제점을 바로 해결할 수 있다. 일반적으로 대부분의 약물은 전신 투여 시 질환 세포 뿐 만 아니라, 정상 세포에도 그 독성을 발현하여 많은 부작용을 일으키게 된다. 이러한 부작용 때문에 약물 투여량 및 투여 횟수 등에 제한이 따르며, 따라서 효과적으로 질병을 치료하지 못하는 경우가 발생하게 된다. 대표적으로 항암제 투여에 의한 항암 치료 시 발생하는 골수 감소, 위장 장애, 탈모 등의 부작용을 들 수 있다.

약물 전달 시스템의 중요성 및 앞으로의 발전 가능성을 고려할 때, 약물 전달 시스템의 생체 내 분포, 대사, 소실 등의 생체 내 거동을 영상화하여 평가, 분석하는 기술은 기존 약물 전달 시스템의 문제점을 파악하고 새로운 약물 전달 시스템을 보다 신뢰할 수 있게 정확히 평가하며, 보다 효율적인 약물 전달 시스템의 설계 방향을 제시할 수 있기 때문에 그 효용 가치가 매우 크다. 앞에서 언급한 대로 의약품의 약리 효과는 생체 내 작용부위에 도달한 약물 분자에 의해 발현되고 다른 부위로 이행된 약물에 의해 부작용이 나타나게 된다. 따라서, 약물치료를 효과적으로 안전하게 행하기 위해서는 약물을 가능한 한 작용 부위에 선택적으로 전달시켜야 할 뿐만 아니라 최적의 양이 원하는 시간만큼 즉, 효율적으로 약물의 생체 내 이용율이 유지되도록 해야 한다. 이를 위해서 선택적 약물 전달 시스템의 생체 내 분포, 대사, 소실 및 약물 선택적 전달 효율 등 생체 내 거동을 평가하는 기술의 중요성은 매우 크다.

과거에는 약물 전달 시스템의 생체 내 분포 거동을 분석하기 위해서 매우 복잡한 과정을 거치고 많은 실험동물을 소비하였다. 예를 들면, 약물 전달 시스템을 형광 표지하고 한 실험군 당 5마리 이상의 실험동물을 사용하여 형광 표지된 약물 전달 시스템을 실험동물에 정맥 주사를 통하여 투여한 후, 각 관찰 시간마다 실험동물을 희생시키고,

각 장기를 적출하여 생리 식염수와 혼합하여 분쇄한 후, 형광 강도를 측정하여 생체 내 분포 양상을 간접적으로 확인하였다.<sup>1,2</sup> 그러나, 최근 분자 영상 기술 분야의 발전으로 비교적 간단하고 적은 실험동물을 희생하여 약물 전달 시스템의 생체 내 분포 양상을 분석할 수 있다. 분자영상 기술은 해부학적 결과로 고찰하는 기존의 기술과는 달리 생체 내에서 일어나는 분자유전학적인 변화를 특정 유전자나 단백질을 타겟으로 이용하여 직접 실시간으로 영상화하는 기술이다.<sup>3</sup> 이러한 분자영상 기술의 기본적인 원리를 약물 전달 시스템과 접목하면 약물 전달 시스템에서 가장 중요한 세포, 장기, 질환 선택성의 효율을 실시간으로 측정가능하며, 기존의 수 백 마리 이상의 동물을 희생하면서 얻을 수 있었던 약물 전달 시스템의 생체 내 분포 데이터를 수 마리 정도의 동물을 사용하면서도 더 정확하게 얻을 수 있는 큰 장점이 있다. 여기에서는 분자영상 기술 중 핵의학 영상 기술을 이용한 고분자 약물 전달 시스템의 생체 내 거동에 대한 평가 및 분석에 대한



윤연희

2003 한양대학교 화학공학과(학사)  
2006 (주)HTC(연구원)  
2007~ 한양대학교 화학공학과/바이오나노학과  
현재 (석박사 통합과정)



조용우

1994 서울대학교 섬유고분자공학과(학사)  
1996 서울대학교 섬유고분자공학과(공학석사)  
2000 서울대학교 섬유고분자공학과(공학박사)  
2000~ 한국과학기술연구원 의과연구센터  
2001 (Post-Doc.)  
2002~ AKINA INC., USA (Principal Scientist)  
2004  
2005~ 울산대학교의과대학/서울아산병원/  
2006 아산생명과학연구소(조교수)  
2006~ 한양대학교 화학공학과/바이오나노학과  
현재 (조교수)

### Analysis of Biodistribution of Polymeric Drug Delivery Systems Using Radionuclide Imaging Technology

한양대학교 화학공학과/바이오나노학과 (Yeon Hee Yun and Yong Woo Cho, Department of Chemical Engineering, Hanyang University, 1271 Sa-1 dong, Sangnok-gu, Ansan, Kyeonggi-do 426-791, Korea) e-mail: ywcho7@hanyang.ac.kr

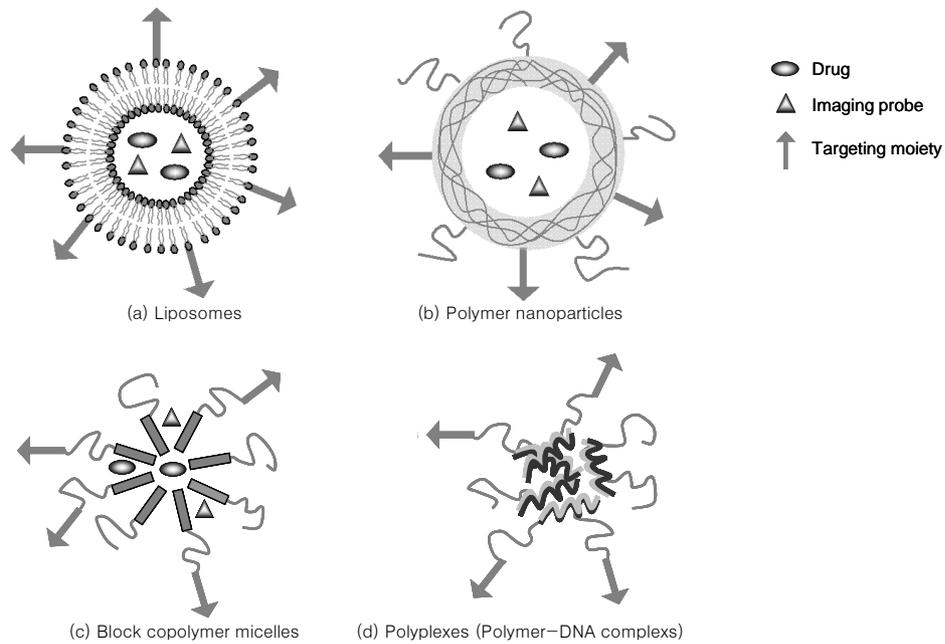


그림 1. 대표적 약물 전달 시스템.

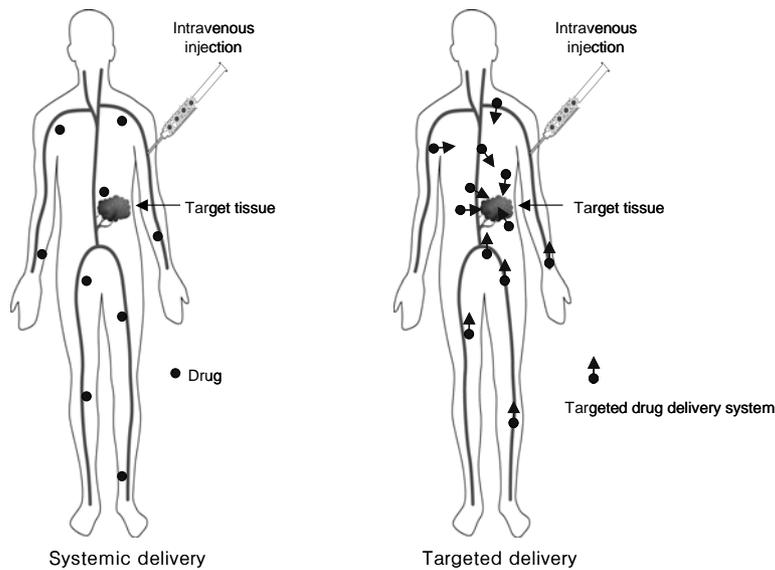


그림 2. 선택적 약물 전달 시스템.

여 논의하고자 한다.

## 2. 선택적 약물 전달 시스템(Targeted Drug Delivery Systems)

특정 세포, 장기 혹은 질환 선택적 약물 전달 시스템의 개발은 오랜 기간 동안 수많은 연구자들의 목표였다.<sup>4-6</sup> 특히 최근에 프로테오믹스(proteomics) 및 지노믹스(genomics)의 발전으로 효과가 매우 뛰어난 많은 수의 차세대 생명 의약품이 개발되고 있어 선택적 약물 전달 시스템의 중요성은 나날이 커지고 있다. 그림 1은 대표적인 선택적 약물 전달 시스템인 리포솜, 고분자 나노입자, 고분자 마이셀, 고분자-유전자 복합체를 보여주고 있다.<sup>6</sup> 일반적으로 고분자 약물 전

달 시스템은 크게 세부분으로 구성된다. 약물 전달 시스템을 구성하는 중심 고분자, 치료용 약물 혹은 진단용 표식자, 및 표면 개질제이다. 표면 개질제는 수계에서의 안정성을 향상시키기 위하여 도입되는 친수성 고분자(예를 들면, 폴리에틸렌글리콜(PEG))와 특정 세포, 질환, 장기를 표적화 할 수 있는 항체 혹은 리간드로 구성된다.

이와 같이 선택적 고분자 약물 전달 시스템은 항원·항체 결합<sup>7</sup>이나 리간드·수용체(ligand-receptor) 결합과<sup>8</sup> 같은 특이적인 생물학적 상호작용을 이용해 생체 내 특정 세포·조직 부위에만 선택적으로 약물을 전달하는 방법으로 전신적 독성의 위험을 줄일 수 있을 뿐 아니라, 약물이 약효를 필요로 하는 특정 부위에 집중됨으로써 효율적인 치료를 가능하게 한다(그림 2).

### 3. 분자영상 기술

분자영상기술은 BT, NT, IT 기술을 융합하여 세포 또는 생체 내에서 일어나는 생물학적 변화를 분자 수준에서 실시간으로 영상화하여 생명현상에 대한 분자 수준의 근원적 이해를 가능하게 하는 융합 연구 기술 분야이다. 분자 표식자(molecular probe)를 이용하여 특정 유전자, 단백질 등의 생체 활성 물질의 발생 및 전달의 전 과정을 효과적으로 영상화함으로써 질환의 분자 수준의 이상 유무를 진단하고, 질환의 원인에 대한 근원적 정보를 제공하며, 질환에 대한 최적의 치료법을 선택하는 토대를 마련하고, 치료의 효과를 조기에 판정하는 기술 등을 획기적으로 발전시킬 수 있는 기술로 발전하리라 기대되고 있다.<sup>3</sup>

각 질환에 특징적인 목적물질(target)에 대한 수용체에 특이적으로 결합하는 기질에 영상이 가능한 물질을 붙여 결과적으로 목적 물질을 영상화하게 된다. 이렇게 목적 물질을 생체 내에서 영상화할 수 있게 하는 물질을 분자 표식자(molecular probe)라고 한다. 즉 생체에 투여한 분자 표지자는 목적물질을 찾아 결합을 하게 되고 영상기기를 이용하여 촬영하면 체내에서 목적 물질의 분포와 양을 알 수 있게 하는 기술이다. 분자영상 기술은 생명현상을 이루는 가장 핵심적인 기능인 생체신호의 발생 및 전달의 전 과정에 대한 총체적인 연구를 위한 세포신호전달(signaling pathway) 과정을 효과적으로 monitoring할 수 있는 기술로서, 세포 또는 인체 내 각종 생체활성물질에 대하여 실시간 정보를 얻을 수 있으며, 주요한 약물 표적이 되는 효소나 수용체의 활성이나 그 작용을 살아있는 세포 또는 조직 상태에서 별도의 분리과정 없이 직접적으로 영상화하여 관찰함으로써 주요 약물 표적 단백질의 기능을 규명하는데 중요한 수단으로 자리 잡고 있다. 분자영상 기술의 실현은 단순히 질병을 진단하는 수준을 넘어서 약물 또는 약물 전달 시스템의 생체 내 분포, 약물 또는 약물 전달 시스템에 의한 질병의 분자 수준적 변화, 약물 또는 약물 전달 시스템과 생체 내 조직 및 세포 등과의 상호작용 등 약물 또는 약물 전달 시스템의 생체 내 거동에 대한 정확한 정보를 영상을 통하여 전달함에 의해 약물에 대한 치료 효과의 예측, 치료의 정확성 향상 등 의료 기술의 획기적 발전을 가져올 수 있으리라 기대되고 있다. 분자영상 기술은 약학 혹은 의학적 이용분야에서 가장 실용성이 많은 분야이며, 크게 MRI(magnetic resonance imaging), CT(computed tomography)를 이용한 영상 기술, PET(positron emission tomography)·SPECT(single photon emission computed tomography)를 이용한 핵의학 영상 기술, bioluminescence 또는 형광(fluorescence)를 이용한 광학영상 기술로 구분이 가능하다.

MRI·CT는 인체에 대한 정확한 해부학적인 정보를 줄 수 있지만, 이를 통해 대략적 영상을 얻기에는 어려움이 있다. 일반적인 약물 전달 시스템의 생체 내 평가는 대략적 평가가 평가의 90% 이상을 차지하며, 해부학적 평가는 약물 전달 시스템 투여 후 일정기간이 경과하여 해부학적 변화가 일어난 후에야 분석가능하다. 따라서 이들 장비를 이용한 평가기술은 해상도 및 해부학적인 정보에 대해서는 뛰어난 정보를 제공하지만 약물 전달 시스템의 생체 내 분포 분석과 관련한 정보에 대해서는 다소 미흡하다 할 수 있다.

광학영상(optical imaging)<sup>9-13</sup> 기술은 최근에 매우 급속한 발전을 이루어 왔다. 특히, bioluminescence probes, near-infrared fluorochromes, activatable fluorochromes 등 다양한 분자 표식자의

개발로 더욱 빠르게 발전하고 있다. 광학 영상은 빛을 이용하므로 발색단이 함유된 표식자를 사용해야 하며, 이는 bioluminescence와 fluorescence 발색단으로 나눌 수 있다. 광학영상은 여러 장점을 가지고 있는데, 대표적인 장점으로는 장비에 대한 비용이 핵의학 영상 장비에 비하여 매우 저렴하다는 것과 activatable probe로<sup>9,10</sup> 설계 가능한 점, 및 생체 내에서 일어나는 다중 생리학적 현상을 동시에 영상화하여 분석할 수 있다는 점 등이다. 핵의학 영상 기술에서 사용되는 방사선 동위원소의 경우 신호가 완전히 없어질 때까지 계속 신호를 발생하는 것에 비하여 광학영상에서의 activatable probe는 표식자가 target과 서로 상호작용을 할 때만 신호를 발생하도록 설계 가능하다. 그러나, 광학 영상에서는 영상을 얻는데 사용하는 빛의 투과력이 약하기 때문에 작은 실험동물 등에서는 사용 가능하나 아직까지는 대동물에서는 사용에 제약이 따르고 있다. 하지만, 계속되는 기술의 발전으로 점점 투과력이 증가하고 있어, 곧 대동물 및 사람에게도 사용 가능할 것으로 기대되고 있다. 광학 영상 기술도 약물 전달 시스템의 생체 내 분포 분석에 매우 유용한 기술이나, 본 총설의 범주를 벗어나므로 여기에서는 더 이상 자세히 언급하지 않기로 한다.

### 4. 약물 전달 시스템의 생체 내 분포 핵의학 영상화

분자영상 기술의 뿌리는 핵의학 영상 기술이라 할 수 있으며, 여러 측면에서 분자 영상 기술은 핵의학 영상 기술의 직접적인 확장 기술이라고 할 수 있다. 영상 기술 분야 중 PET 또는 SPECT를 이용한 영상은 대표적인 핵의학 영상 기술이다. 이들 장비는 방사성동위원소로 에너지가 낮으면서도 투과력이 좋은 감마선( $\gamma$ -ray)을 방출하는 <sup>99m</sup>Tc, <sup>18</sup>F, <sup>124</sup>I 등을 이용하므로 매우 소량의 후보물질만으로도 방사성 동위원소를 표지하여 시험동물에 주사할 경우 약물 전달 시스템이 전신에 분포되는 양상을 개체의 희생 없이 실시간 영상으로 확인이 가능하다. 방사성 동위원소의 표지가 가능하다면 후보물질의 종류에 상관없이 적용이 가능하므로 후보 약물 전달 시스템의 표적 선택성, 대사, 분포, 흡수, 배설을 측정하는데 가장 좋은 도구가 될 수 있다. 약물 전달 시스템의 핵의학 영상 기술은 약물 전달 전 분야 및 신약 개발에 적용이 가능한 platform 기술이며, 약물 전달 시스템에 의한 약물의 세포·장기·질병 선택성의 기전을 밝히고, 또한 약물 전달 시스템에 의한 치료 효과의 영상화, 조기 약물 치료 효과 예측 등에 적용 가능한 기술이다.

약물 전달 시스템의 생체 내 분포 핵의학 영상 기술은 실험동물에게 방사성동위원소 표지된 약물 전달 시스템을 투여한 후 동물의 외부에서 동물 내부의 약물 전달 시스템의 분포를 동물을 희생시키지 않고 실시간으로 영상화 할 수 있기 때문에 약물 전달 시스템의 정확한 분포 및 정량화가 가능할 뿐만 아니라 약효까지도 어느 정도 예측이 가능하다. 또한, 방사성 동위원소 표지에 의한 생체 내 분포 영상화 기술은 주요한 표적이 되는 효소나 수용체의 활성이나 그 작용을 생체 내에서 실시간 영상화하여 관찰함으로써 주요 약물 표적 단백질의 기능을 규명하는데 중요한 수단이 될 수 있다. 또한, 기존의 약물 전달 시스템 개발 과정에서 주로 사용되고 있는 *in vivo* 실험 기술들의 단점들을 보완하는 새로운 기술로서 약물 전달 시스템 개발 과정의 효율을 극대화할 수 있는 기술이다. 즉, 시험 약물 전달 시스템의 표적에 대한 효과를 측정함과 동시에 세포 내 또는 조직 내로의 투입

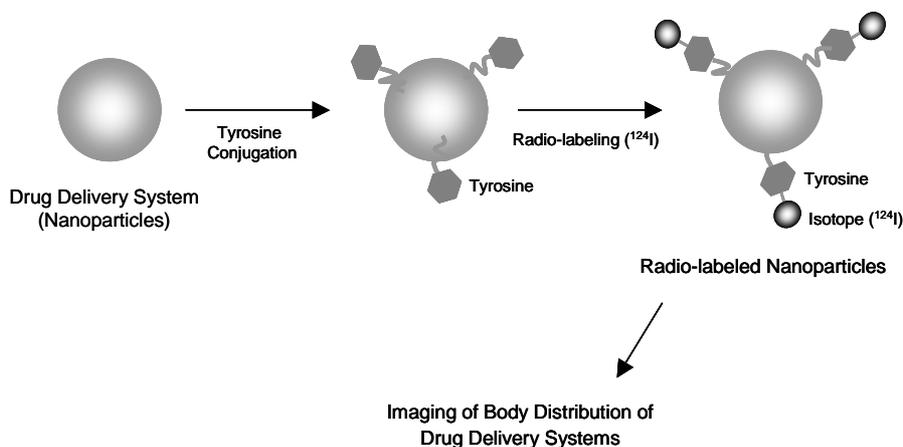


그림 3. 방사성 동위원소를 이용한 약물 전달 시스템의 표지.

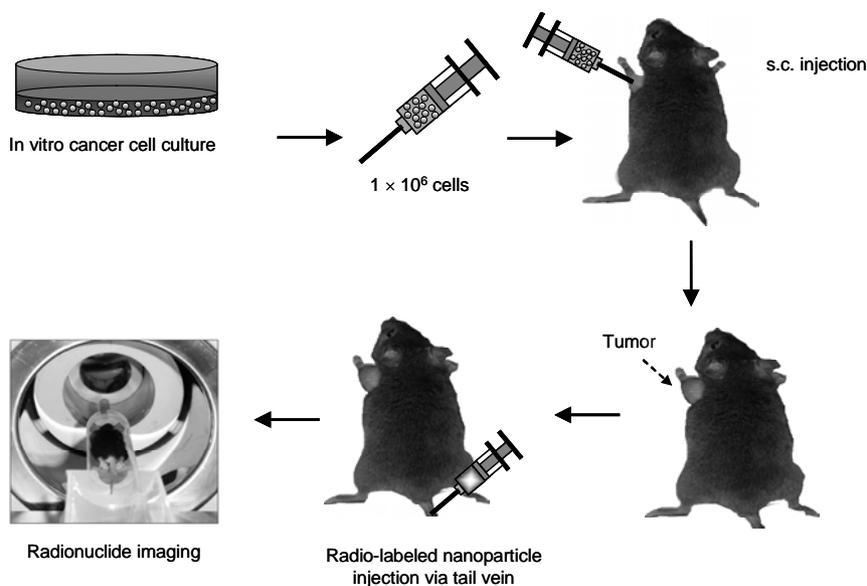


그림 4. 약물 전달 시스템의 생체 내 분포 핵의학 영상화 동물 실험.

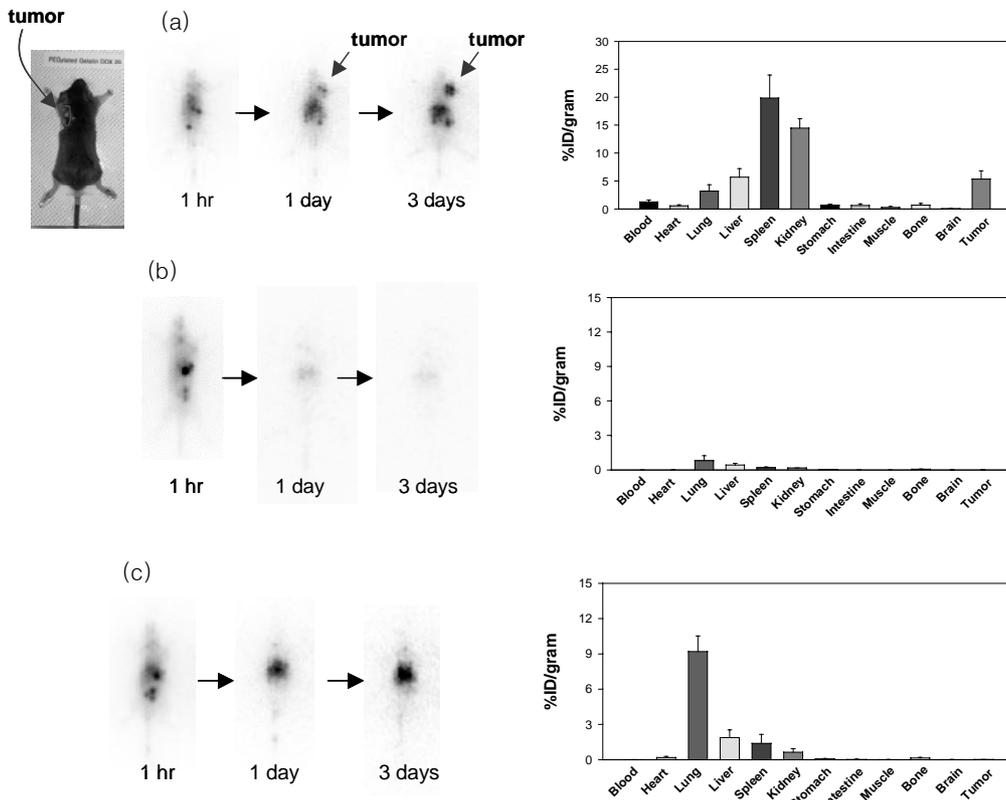
효율, 생체 내 독성, 생체 내 안정성 등을 동시에 검토하는 것을 가능하게 함으로써 약물 전달 시스템 개발 과정에 있어서의 screening 단계뿐만 아니라, target identification 및 validation 단계, optimization 단계 등에 종합적으로 사용될 수 있기 때문에 실질적인 새로운 약물 전달 시스템의 개발 과정에서 폭넓게 사용될 것으로 기대된다.

핵의학 영상 기술 중, PET은 양전자(positron)를 방출하는 방사성 동위원소를 사용한다.<sup>14</sup> PET에서 사용되는 방사성 동위원소로는  $^{15}\text{O}$ ,  $^{14}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  등이 있으며, 이러한 방사성 동위원소는 사이클로트론(cyclotron)이라는 방사성 동위원소 제조기를 통하여 만들 수 있다. 약물 전달 시스템이 이러한 방사성 동위원소로 표지 될 수 있다면, 약물 전달 시스템의 생체 내 분포를 PET을 이용하여 실시간 영상화할 수 있다. 그림 3은  $^{124}\text{I}$ 를 이용한 고분자 나노입자형 약물 전달 시스템의 방사성 동위원소 표지 과정을 보여주고 있다. 일반적으로 약물 전달 시스템을 방사성 동위원소로 표지한 후, RadioTLC(radioactive chromatogram scanner)를 사용하여 표지 효율을 측정하고, 비표지된 약물 전달 시스템

을 제거한 후 동물 실험에 사용해야 한다. 또한, serum 존재 하의 생리수에서 표지 안정성을 확인하는 것이 바람직하다. 그림 4는 종양을 갖고 있는 쥐를 이용하여 방사성 동위원소가 표지된 약물 전달 시스템의 종양 선택성 및 생체 내 분포 동물 실험의 과정을 보여 주고 있다.

PET에 사용되는 방사성 동위원소는 핵으로부터 양전자를 방출하게 되는데 방출된 양전자는 근처의 전자(electron)와 충돌하여 소멸되면서  $180^\circ$  반대방향으로 511,000 eV의 2개의 감마선을 방출하게 된다.<sup>14</sup> 양전자를 방출하는 방사성 동위원소로 표지된 약물 전달 시스템은 보통 정맥 주사에 의하여 생체 내로 투입되며, PET을 이용하여 생체 내 분포를 영상화 및 정량화할 수 있다. 그러나, 대부분의 양전자를 방출하는 방사성 동위원소가 비교적 짧은 생체 내 반감기(예를 들면,  $^{18}\text{F}$ 의 생체내 반감기( $t_{1/2}$ )는 110분)를 갖고 있기 때문에 방사성 동위원소를 약물 전달 시스템에 도입하는 화학반응 및 생체 내 주사가 신속하게 이루어져야 한다.

베타선( $\beta$ -ray)을 방출하는 동위원소, 예를 들면  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ 는 베타선의 생체 내 투과율이 높지 않기 때문에 살아있는 동물의 비침습성 영



**그림 5.** 고분자 나노입자형 약물 전달 시스템의 생체 내 분포 핵의학 영상화 및 정량화. (a) 키토산 나노입자, (b) 젤라틴 나노입자-1, (c) 젤라틴 나노입자-2.<sup>16</sup>

상화(non-invasive imaging)에는 적합하지 않다. 대신에 이러한 동위 원소는 auto-radiography에 사용될 수 있다. 감마선을 방출하는 동위원소는 살아있는 동물의 비침습성에 영상화에 사용될 수 있는데, PET과는 약간 다른 장비인 감마 카메라( $\gamma$ -camera)를 필요로 한다. 이 때에는 감마 카메라가 찍고자 하는 생체의 주위를 회전하면서 tomographic image를 얻게 되는데, 이 과정을 SPECT(single photon emission computed tomography)라 부른다.<sup>15</sup> 방출된 감마선은 조영 장비(scintigraphic instrumentation)을 통하여 감지되는데, 이는 감마선의 에너지를 가시광선으로 전환시켜주는 scintillation crystal array와, light sensor, readout electronics, imaging processing units 등으로 구성된다.

앞에서 언급한 대로 PET과 SPECT을 통하여 방사성 동위원소가 표지된 약물 전달 시스템의 생체 내 분포를 실시간으로 분석할 수 있으며, 그의 한 예를 **그림 5**에 나타내었다.<sup>16</sup> **그림 5**에서와 같이 핵의학 영상 기술을 통하여 고분자 약물 전달 시스템의 질환 선택성 및 생체 내 분포를 실시간 영상화 및 정량화할 수 있으며, 질환 선택성이 우수하고 생체 내 혈류에서 안정적으로 순환하는 우수한 약물 전달 시스템을 한 눈에 알아 볼 수 있다. **그림 5**는 비슷한 종류의 나노입자형 고분자 약물 전달 시스템이 현저히 다른 생체 내 분포 양상을 나타냄을 극명하게 대조하여 보여주고 있다. **그림 5(A)**의 키토산 나노입자의 경우 중앙 선택성이 다른 약물 전달 시스템에 비하여 매우 우수함을 알 수 있으며, 생체 내 혈류에서 안정적으로 순환하다가 서서히 질환인 중앙 부위에 축적됨을 알 수 있다. 키토산 나노입자형 약물 전달 시스템은 중앙 이외에도 spleen(비장), kidney(신장), liver(간) 등에 주로 분포함을 보여 주고 있다. **그림 5(B)**의 젤라틴 나노입자-1의 경우, 매우 빠르게 대사되어 체외로 배출되어 소실됨을 알

수 있으며, **그림 5(C)**의 젤라틴 나노입자-2의 경우에는 중앙 선택성이 낮고 주로 lung(폐), 간, 비장, 신장 등에 분포하는 것을 알 수 있다.

위의 예에서 알 수 있는 바와 같이 핵의학 영상 기술을 통하여 고분자 약물 전달 시스템의 생체 내 분포 양상에 대한 중요한 정보를 알아 낼 수 있다. 위의 결과를 좀 더 확장하여 분석하면, 질환 선택성에 미치는 약물 전달 시스템의 중요한 요인들에 대하여 고찰할 수 있다. 즉, 고분자 나노입자의 크기, 나노입자 표면의 특성, 나노입자의 생체 내 혈류에서의 안정성, 나노입자의 세포 내 침투 효율, 질환의 종류 및 특성 등이 약물 전달 시스템의 질환 선택성 및 생체 내 분포 양상에 미치는 영향을 고찰할 수 있다. 또한, 개발된 약물 전달 시스템이 표적 질환 이외에 주로 어느 기관으로 분포하는지를 알 수 있기 때문에, 약물 전달 시스템의 사용에 의한 부작용을 예측하는데 중요한 정보를 제공할 수 있다. 이러한 핵의학 영상 기술을 이용한 약물 전달 시스템의 체내 분포에 대한 분석은 더욱 선택성이 우수하고 생체 안전성이 향상된 약물 전달 시스템의 설계에 대한 중요한 지침을 제공하여 준다.

일반적으로 PET의 sensitivity는  $10^{-11}$ – $10^{-12}$  mole/L로 매우 높으며, SPECT에 비하여 10배 이상 우수한 것으로 알려져 있다. 또한 PET과 SPECT을 이용한 핵의학 영상화 기술은 투과력에 제한이 없다는 큰 장점이 있다. 현재까지 광학 영상에 의한 기술은 빛의 생체내 투과 깊이(penetration depth)에 의한 제한이 따른다. 일반적으로 방사성 동위원소가 표지된 약물 전달 시스템이 수백 만 개 이상의 세포에 축적되어있을 때 주변의 기관 혹은 조직과 뚜렷이 구별된 영상을 제공할 수 있다.<sup>3</sup> PET에서 사용되는 모든 방사성 동위원소는 같은 에너지(511,000 eV)를 갖는 2개의 감마선을 방출하기 때문에 서로 다른 약물 전달 시스템을 서로 다른 방사성 동위원소로 표지한다하더라도 서로 구별할 수 없다. 따라서, PET을 사용하여 두 개 이상의 약

물 전달 시스템의 체내 분포를 동시에 분석하기는 불가능하다. 이럴 경우에는 두 개 이상의 방사성 동위원소가 표지된 약물 전달 시스템을 순차적으로 생체 내로 투여하여야 하며, 먼저 투여된 약물 전달 시스템에 의한 신호가 완전히 사라진 후에 두 번째 약물 전달 시스템을 생체 내로 투여하여 분석해야 한다. 그러나, SPECT에서는 서로 다른 에너지를 갖는 감마선을 방출하는 방사성 동위원소를 사용하면, 두 개 이상의 약물 전달 시스템의 체내 분포를 동시에 분석 가능하다. 간혹 논문 혹은 잡지 등에서 PET 영상이 컬러로 나타나 있기도 한다. 하지만, 이것은 단지 방사성 동위원소의 농도를 반영할 뿐이다. 최근에 소동물용 microPET이 개발되어 보급되고 있다. 이러한 microPET은 일반 PET보다 3배 이상 해상도가 뛰어나기 때문에 쥐와 같은 소동물을 이용한 연구에 매우 유용하다. 또한, 최근에는 PET/CT와 같이 한 개의 장비 내에 PET과 CT가 융합된 장비가 개발되어 보급되고 있으며, 이들 장비는 한 번의 촬영으로 PET 영상과 CT 영상을 같이 얻을 수 있기 때문에 한 번의 촬영으로 대사적 정보 및 해부학적 정보를 동시에 실시간으로 얻을 수 있다.

#### 4. 맺음말

약물 전달 시스템의 가장 큰 목적 중에 하나는 바로 약물을 원하는 부위에 전달하는 것이다. 따라서, 개발된 혹은 개발 중인 약물 전달 시스템이 표적하는 부위에 얼마나 분포하는지를 분석하는 것은 거의 모든 약물 전달 시스템의 연구에 선행되어야 한다고 해도 무방하다. PET과 SPECT으로 대표되는 핵의학 영상 기술은 현재 가장 널리 임상적으로 사용되고 있는 대표적 질병 진단 방법이다. 이 기술을 약물 전달 시스템의 체내 분포 분석에 적용하면 비교적 손쉽게 매우 중요한 약물 전달 시스템의 생체 내 분포 양상을 실시간 분석할 수 있다. 단순한 생체 내 분포 양상 뿐 만 아니라, 약물 전달 시스템의 생체 내 세포, 조직, 기관과의 상호 작용, 약물 전달 시스템의 targeting moiety와 세포 내외 target 분자 간의 상호 작용, 약물 전달 시스템의 대사, 소실 등 매우 체계적인 데이터를 확보할 수 있으며, 이로부터 기존 약물 전달 시스템의 문제점을 파악하고 더욱 선택성이 우수한 약물 전달 시스템의 설계 방향을 제시할 수 있다. 핵의학 영상 기술뿐만 아니라 광학 영상 기술 등 분자 영상 기술의 발전으로 더욱 선택성이 우수한 약물 전달 시스템의 개발이 촉진될 것으로 기대된다.

#### 참고문헌

1. K. Kamiyama, H. Onishi, and Y. Machida, *Biol. Pharm. Bull.*, **22**, 179 (1999).
2. Y. J. Son, J.-S. Jang, Y. W. Cho, H. Chung, R.-W. Park, I. C. Kwon, I.-S. Kim, J. Y. Park, S. B. Seo, C. R. Park, and S. Y. Jeong, *J. Control. Release*, **91**, 135 (2003).
3. T. F. Massoud and S. S. Gambhir, *Genes & Dev.*, **17**, 545 (2003).
4. L. Brannon-Peppas and J. O. Blanchette, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**, 1649 (2004).
5. S. M. Moghimi, A. C. Hunter, and J. C. Murray, *Pharm. Rev.*, **53**, 283 (2001).
6. R. Duncan, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2**, 347 (2003).
7. D. Scharma, R. A. Reisfeld, and J. C. Becker., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **5**, 147 (2006).
8. R. Weissleder, K. Kelly, E. Y. Sun, T. Shtatland, and L. Josephson, *Nat. Biotech.*, **23**, 1418 (2005).
9. R. Weissleder, C.-H. Tung, U. Mahmood, and A. Bogdanov Jr., *Nat. Biotech.*, **17**, 375 (1999).
10. J. Zhang, R. E. Campbell, A. Y. Ting, and R. Y. Tsien, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **3**, 907 (2002).
11. P. Mitchell, *Nat. Biotech.*, **19**, 1013 (2001).
12. C. Bremer, C. H. Tung, and R. Weissleder, *Nat. Med.*, **7**, 743 (2001).
13. T. K. Kerppola, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **7**, 449 (2006).
14. S. S. Gambhir, *Nat. Rev. Cancer*, **2**, 683 (2002).
15. M. S. Rosenthal, J. Cullom, W. Hawkins, S. C. Moore, B. M. W. Tsui, and M. Yester, *J. Nucl. Med.*, **36**, 1489 (1995).
16. Y. W. Cho, S. A. Park, T. H. Han, D. H. Son, J. S. Park, S. J. Oh, D. H. Moon, K.-J. Cho, C.-H. Ahn, Y. Byun, I.-S. Kim, and I. C. Kwon, S. Y. Kim, *Biomaterials*, **28**, 1236 (2007).