

사이클로덱스트린 하이드로겔의 최신 연구 동향 및 응용

Cyclodextrin-Based Hydrogels and Their Applications

이미선 · 홍성경 · 김진철 | Mi Sun Lee, Sung Kyeong Hong, Jin-Chul Kim

Division of Biotechnology & Bioengineering and Institute of Bioscience and Biotechnology,
Kangwon National University, 192-1, Hyoja 2 dong, Chuncheon-si, Kangwon-do 200-701, Korea
E-mail: Jinkim@kangwon.ac.kr

1. 서 론

최근 약물 전달체로서 우수한 약물 전달 효율을 갖는 사이클로덱스트린(cyclodextrin, CD)으로 구성된 하이드로겔(hydrogel)에 관하여 많은 연구가 이루어지고 있다. 하이드로겔이란 수상을 함유하는 3차원 망상구조를 가지는 고분자 구조체로서 친수성 고분자가 하이드로겔이 되기 위해서는 친수성 고분자 사이에 가교결합(crosslinking)이 이루어져야 한다.¹ 물리적 가교결합(physical crosslinking)은 고분자 용액의 동결 및 해빙(freezing and thawing)의 반복, 결정화(crystallization), 방사선 조사(radiation), 수소결합(hydrogen bonding interaction), 전하 상호작용(charge interaction), 소수성 상호작용(hydrophobic interaction), 입체복합체(stereocomplexation) 등에 의한 방법이 있다. 화학적 가교결합(chemical crosslinking)은 가교제를 이용하여 고분자 사슬을 공유결합하여 가교하는 방법이다.^{2,3} 하이드로겔을 구성하는 고분자에는 키토산(chitosan),⁴ 알지네이트(alginate)⁵ 등의 천연 고분자와 poly(vinyl alcohol),⁶ polyethyleneimine,⁷ poly(ethylene glycol)⁸ 등의 합성 고분자가 있다. 다양한 친수성 고분자로 이루어진 하이드로겔은 높은 흡수율을 지니고 생체 적합성이 우수하기 때문에 생체소재로 응용하기 위하여 많은 연구가 이루어져 왔다.⁹ 또한 고분자의 특성에 따라 화학적인 특성과 물성이 부여되기 때문에 의학, 농업, 생물공학 등의 영역에서 많은 응용 가능성을 가진다. 특히 pH, 온도, 전기장, 자기장, 빛, 초음파 등의 자극(stimuli)에 민감한 하이드로겔은 자극의 존재 여부에 따라 제어 방출이 가능한 약물 전달 시스템에 이용될 수 있다.¹⁰

Author



이미선

2010 강원대학교 생물소재공학 학사
2010-현재 강원대학교 생물소재공학 석사과정



홍성경

2011 강원대학교 생물소재공학 학사
2011-현재 강원대학교 생물소재공학 석사과정



김진철

1997 한국과학기술원 화학공학과 박사
1997 한국과학기술원 화학공학과 위촉연구원
1997-1998 Purdue University, Industrial & Physical Pharmacy 박사 후 연수
1999-2003 (주) LG생활건강, 생활과학연구소 선임연구원
2003-현재 강원대학교 부교수, 교수

표 1. 사이클로덱스트린(α -CD, β -CD, γ -CD)의 특징¹³

Cyclodextrin	Number of glucose units	Dimensions (nm)		
		Height	Outer diameter	Internal diameter
α -Cyclodextrin	6	0.78	1.37	0.57
β -Cyclodextrin	7	0.78	1.53	0.78
γ -Cyclodextrin	8	0.78	1.69	0.95

CD는 원환체 모양을 갖는 환식 올리고당으로, 6개, 7개, 8개의 글루코피라노사이드 유닛(α -D-glucopyranose units)이 1 → 4 결합된 화합물을 각각 α -사이클로덱스트린(α -CD), β -사이클로덱스트린(β -CD), γ -사이클로덱스트린(γ -CD)이라고 부른다.^{11,12} CD의 소수성 내부 공동(cavity)의 사이즈는 α -CD가 0.57 nm, β -CD가 0.78 nm, γ -CD가 0.95 nm이며 (표 1)¹³, 이러한 소수성 내부 공동은 다양한 소수성 화합물과 소수성 상호작용(hydrophobic interaction)을 통해 host-guest interaction을 하여 포접 화합물(inclusion complex)을 형성할 수 있기 때문에 폐수의 정화, 식품, 의약품 산업 등 다양한 분야에 응용되고 있다.¹⁴

최근 host-guest interaction을 통하여 자극에 민감하고 우수한 약물전달 효율을 갖는 사이클로덱스트린으로 구성된 하이드로겔에 관한 연구가 이루어지고 있다. 본 특집에서는 사이클로덱스트린으로 구성된 하이드로겔의 최신 연구 동향에 대하여 살펴보고 약물 전달 시스템에 응용한 대표적 사례에 대하여 소개하고자 한다.

2. 본 론

사이클로덱스트린의 host-guest interaction을 이용하여 소수성 화합물을 공동에 포접하여 다양한 약물 전달체로 응용하는 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 또한 자극(pH, 온도 등)에 반응하는 친수성 고분자를 사용하여 사이클로덱스트린 하이드로겔을 제조함으로써 자극에 반응하는 인공 지능형 하이드로겔에 관한 연구도 활발히 진행중이다.

2.1. 소수성 약물 전달을 위한 사이클로덱스트린 하이드로겔(Cyclodextrin Based Hydrogel: a Carriers for Hydrophobic Drugs)

높은 함수율을 지니는 친수성 고분자 하이드로겔은 소수성 약물을 탑재하는데 어려움이 있다. 이러한 한계점을 극

복하기 위하여 사이클로덱스트린을 포함하는 하이드로겔에 대하여 많은 연구가 이루어져 왔다. 사이클로덱스트린에 기초한 하이드로겔은 소수성 상호작용에 의하여 소수성 약물의 용해도를 향상시켜 약물의 탑재 효율을 증가시키며 서방출(sustained release)을 가능하게 한다.^{15,16}

Vélaz 그룹은 가교제로서 에피클로로하이드린(epichlorohydrin, EPI)을 이용하여 $60 \pm 3\%$ 의 β -CD 조성을 갖는 β -CD 하이드로겔을 제조하였다.¹⁷ β -CD의 공동에 항염제인 naproxen(NAP)과 nabumetone(NAB), 항균제인 naftifine(NF)과 terbinafine(TB)를 포접시켜 약물 방출 프로파일을 관찰하였다. 불용성 고분자와 약물간의 상호작용은 X-ray diffractometry(XRD), FTIR spectroscopy, 열 분석법을 통하여 확인하였다. 제어방출의 동력학을 관찰하기 위하여 네 종류의 약물은 37 °C, pH 1.2와 7.0에서 방출 실험을 수행하였고 Fickian diffusion mechanism에 따라 방출되는 결과를 얻었다. 방출 결과에 따르면 NAP는 pH

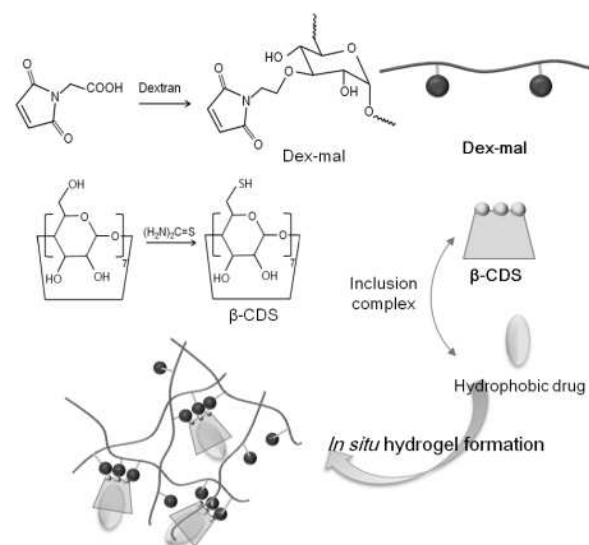


그림 1. Thiol functionalized β -CD(β -CDS)와 maleimide functionalized dextran(Dex-mal)을 이용한 *in situ* 하이드로겔 형성의 모식도.¹⁸

1.2에서보다 pH 7.0에서 더 많은 약물이 방출되는 것을 확인하였으며, 이는 산성 약물인 NAP($pK_a = 4.2$)가 pH 7.0에서 보다 많이 이온화된 형태로 존재하기 때문이다. 반면 NF와 TB는 pH 7.0에서 낮은 용해도(NF: 11 ± 1 mg/L; TB: 5 ± 2 mg/L)를 갖기 때문에 pH 7.0보다 pH 1.2에서 더 많은 약물이 방출되었다. 이 연구에서 개발한 CD 하이드로겔은 소수성 약물의 서방출에 적합한 약물 전달체로 소개되었다.

Kros 그룹은 thiol functionalized β -CD(β -CDS)와 maleimide functionalized dextran(Dex-mal)을 이용하여 *in situ* 하이드로겔을 제조하였다.¹⁸ Thiol group을 가지고 있는 β -CD는 dextran backbone의 maleimide와 Michael addition 반응을 통해 하이드로겔을 형성하는 가교제 역할을 할 뿐만 아니라 소수성 약물(retinoic acid, RA)을 포접하기 위한 host 역할을 한다(그림1).

형성된 하이드로겔의 유동학적 특성을 관찰하기 위하여 storage moduli(G')와 loss moduli(G'')를 측정하고 14일간 하이드로겔로부터 소수성 약물의 방출 프로파일을 관찰하였다. RA를 함유하는 CD 하이드로겔의 *in vitro* 방출 프로파일은 일정한 방출(constant release) 특성을 지녔다.

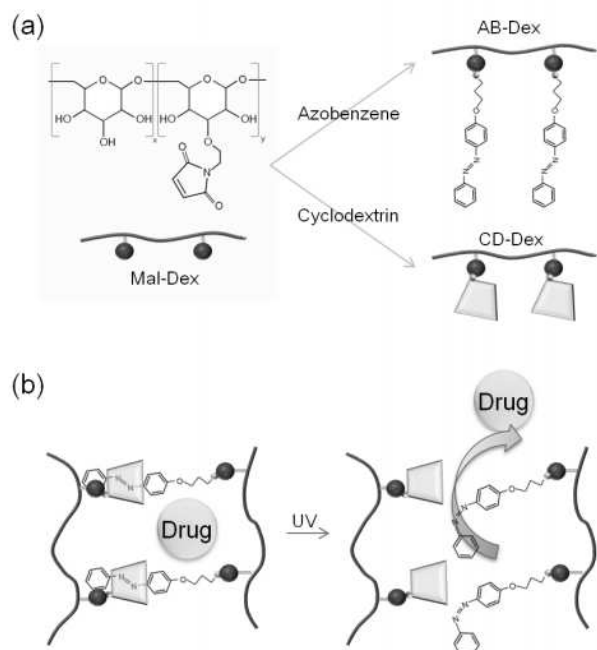


그림 2. (a) Thiol maleimide reaction을 통한 azobenzene modified dextran(AB-Dex)과 cyclodextrin modified dextran(CD-Dex)의 준비 과정, (b) Trans AB-Dex 와 CD-Dex로 구성된 광 민감성 겔로부터의 단백질 약물 방출 모식도. UV를 조사하면 azobenzene moiety가 *trans*에서 *cis*로 이성화되어 가교점이 분리되고 포접된 단백질 약물이 방출된다.²⁰

2.2. 자극 응답성 사이클로덱스트린 하이드로겔(Stimuli-Responsive Cyclodextrin Hydrogel)

2.2.1. 광 응답성 사이클로덱스트린 하이드로겔 (Photo-Responsive Cyclodextrin Hydrogel)

자극 민감성 하이드로겔은 원하는 시간과 부위에서 자극(pH, 온도, 빛, 글루코스, 엔자임 등)에 의하여 약물 방출을 유도하기 때문에 효율적으로 약물을 전달할 수 있다. 이러한 자극들 중 빛 조사(light irradiation)는 대부분의 단백질의 활성에 영향을 주지 않으며 공간적으로 쉽고 편리하게 조절할 수 있어 초분자 물질을 제조하는데 이용된다.¹⁹

Kros 그룹은 *trans*-azobenzene과 photo-switchable crosslinker로서 CD의 inclusion complex를 사용하여 빛에 의해 단백질 약물을 제어방출 할 수 있는 광 응답성 하이드로겔(light-responsive hydrogel)을 개발하였다.²⁰ Azobenzene은 빛에 의하여 *trans*-*cis* isomerization 특성을 가지며 빛을 조사하면 안정한 *trans* form에서 덜 안정한 *cis* form으로 이성화된다. β -CD modified dextran (CD-Dex)과 azobenzene modified dextran (AB-Dex) 용액을 혼합하면 *trans* AB가 CD cavity에 inclusion되어 하이드로겔을 얻을 수 있다. CD의 공동에 inclusion되어 있는 azobenzene moieties isomerise는 UV light 조사에 의하여 입체배치(*trans* to *cis*)가 바뀌어 포접된 단백질 약물을 방출시킬 수 있다(그림2).

단백질의 광 제어방출 시스템으로써 가능성을 평가하기 위하여 모델 단백질인 green fluorescent protein(GFP)을 하이드로겔에 포접하였다. UV를 조사하기 전 GFP의 형광값은 거의 일정하였지만 UV 조사 10분 후 형광강도가 극적으로 증가하였고 2시간 동안 약 65%의 단백질이 방출됨을 관찰할 수 있다. 반면 UV를 조사하지 않은 하이드로겔(대조군)은 2시간 동안 약 25%의 GFP가 방출되었다. AB-Dex와 CD-Dex로 구성된 광 응답성 하이드로겔 시스템은 단백질을 광 제어 방출하는 약물 전달체로 응용될 수 있다.

2.2.2. 글루코스 응답성 사이클로덱스트린 하이드로겔 (Glucose-Responsive Cyclodextrin Hydrogel)

당뇨병 치료의 핵심은 적절한 양의 인슐린이 분비되어 글루코스의 양을 조절하는 것이다. 많은 연구진들이 혈액의 글루코스 농도에 반응하여 인슐린을 방출하는 자가 조절 인슐린 전달 시스템(self-regulated insulin delivery system) 개발에 많은 노력을 가하고 있다.²⁰ 인슐린 투여의 불편함을 해소하기 위한 일환으로 자가 조절 인슐린 전달 시스템으로써 다양한 글루코스 민감성 하이드로겔이 개발되었다.

Kim 그룹은 CD가 그래프트된 폴리에틸렌이민(β -CD-grafted polyethyleneimine, β -CD-PEI)을 EPI로 가교하여 글루코스 응답성 β -CD-PEI 하이드로겔을 개발하였다.²¹ 먼저, β -CD를 PEI에 그래프트하기 위하여 toluenesulfonyl chloride (TsCl)를 이용하여 β -CD를 토실레이션(tosylation) (tosyl- β -CD)하였다. Tosyl- β -CD와 PEI 혼합 용액에 β -CD와 EPI의 몰 비율이 1:5가 되도록 β -CD-PEI 하이드로겔을 제조하였다. β -CD-PEI 하이드로겔의 CD 공동에 glucose oxidase (GOD)를 고정화하기 위하여 몰비가 1:40이 되도록 palmitic acid-N-hydroxysuccinimide ester(PA-NHS)와 반응시켜 hydrophobically modified GOD(HmGOD)를 제조하였다(그림 3).

HmGOD가 고정화된 hydrogel이 존재하는 미디엄(medium)에서 글루코스 농도가 증가할수록 medium의 pH는 감소하는데 이것은 효소반응에 의하여 생성된 gluconic acid 때문이다. Kim 그룹은 다양한 농도의 글루코스(0 mg/dl, 25 mg/dl, 50 mg/dl, 100 mg/dl)용액에서 하이드로겔의 글루코스 응답성 팽윤율 및 방출 프로파일을 관찰하였다. 글루코스 의존적으로 미디엄의 pH가 변하기 때문에 높은 농도의 글루코스 용액에서 미디엄이 산성화되고, PEI로 구성된 하이드로겔이 이온화되므로 정전기적 척력에 의해 팽윤율(%)과 방출량(%)이 증가하였다. HmGOD가 고정화된 hydrogel은 글루코스

농도와 pH에 의존적이기 때문에 인슐린의 전달체로서 당뇨병 치료제에 응용될 수 있다.

2.2.3. 온도 감응성 사이클로덱스트린 하이드로겔 (Temperature-Responsive Cyclodextrin Hydrogel)

많은 병리학적 부위의 온도(42 °C)가 정상세포(37 °C)에 비하여 현저히 높기 때문에 온도 민감성 고분자를 이용하여 약물 전달 시스템에 응용하거나 암 치료법 중 하나인 고온치료법(hyperthermic treatment)과 함께 상승효과를 기대할 수 있다.²² 온도 민감성 고분자는 특정한 흐림점이나 하한임계용액온도를 가지고 있어 체온변화에 주안점을 두고 온도에 의해 약물의 방출을 조절하는 약물전달시스템에 응용된다.

Xu 그룹은 β -CD와 Pluronic F68/ poly(ϵ -caprolactone) (PCL) macromer로 구성된 온도 감응성 하이드로겔을 개발하였다.²³ 먼저 광 가교가 가능하고 온도 민감성 macromer인 acryloyl groups terminated Pluronic F68/PCL 블록 공중합체가 합성되었다. 이 블록 공중합체와 β -CD의 몰 비율이 7:1(GP-7)와 14:1(GP-14)이 되도록 수상에서 혼합하여 gel-like precursor를 제조한 뒤, 광 개시제(photoinitiator) 존재 하에 *in situ* 광 가교(photo-crosslinking)하였다(그림 4). β -CD는 Pluronic PEO-PPO-PEO triblock copolymers의 PPO 부분과 선택적으로 poly(pseudo) rotaxane을 형성하는

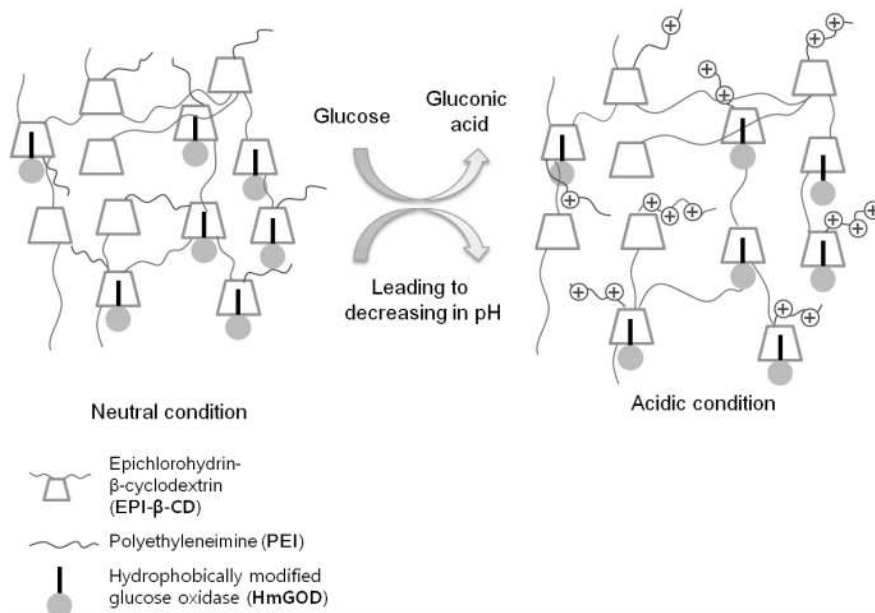


그림 3. 글루코스 민감성 PEI- β -CD 하이드로겔의 모식도.²¹

물리적 결합을 통하여 하이드로겔이 된다. CD와 고분자의 inclusion complex에 의한 겔화는 수소결합(hydrogen bonding)과 소수성 상호작용(hydrophobic interaction)과 같은 약한 상호작용에 의한 응집 때문이다. 광 가교된 하이드로겔의 초분자 자기조립(supramolecular assembly)현상은 wide-angle X-ray diffraction(WXRD)과 thermogravimetric analysis(TGA)에 의해 확인되었다.

Macromer와 β -CD의 몰 비율(molar ratios)이 7:1(GP-7), 14:1(GP-14)인 광 가교된 하이드로겔의 온도 의존성(temperature dependence)을 관찰하였다. Macromer 하이드로겔(MH hydrogel)의 온도 의존성은 Pluronic F68 segments에 존재하는 PPO segments의 소수성 상호작용에 의하여 온도 민감성을 보여주었다. CD와 macromer로 구성된 하이드로겔(GP-7, GP-14)의 온도 의존적 특성은 β -CD의 함량이 증가할수록 감소했으며, 이것은 하이드로겔에 있는 β -CD의 자기집합(self assembled state)과 분산(dispersed state)이 열적으로 전환(thermally switching)되기 때문이다. 즉, 낮은 온도에서 β -CD는 PPO block에 선택적으로 국소화되어 있지만, 온도가 증가하면 β -CD는 PEO block에 존재한다. 고분자 사슬이 관통하는 β -CD의 수가 증가할수록, PPO block과 β -CD 자가 집합의 소수성 응집이 증가하게 되고 β -CD가 PEO block으로 열적 이동을 막아 하이드로겔의 온도 의존성을 감소시킨다. 이와 같은 온도 감응성 하이드로겔은 바이오센서(biosensor), 조직 공학용 지지체(tissue engineering scaffold), 약물 전달(drug delivery)과 같은 스마트한 생물소재로 응용될 수 있을 것이다.

Zhuo 그룹은 대표적인 온도 민감성 고분자인 poly(*N*-isopropylacrylamide-*co*-hydroxyethylmethacrylate)(P

(NIPAAm-*co*-HEMA))와 β -CD로 구성된 하이드로겔을 개발하였다.²⁴ Huisgen's 1,3-dipolar azide-alkyne cycloaddition reaction에 기초하여 구리(Cu(I)) 촉매(click chemistry)하에 형성된 하이드로겔은 온도 의존적으로 팽윤율과 약물 방출량에 차이가 있었다.

2.2.4. pH 민감성 사이클로덱스트린 하이드로겔 (pH-Responsive Cyclodextrin Hydrogel)

인체 내의 pH 변화는 위장관, 혈액, 그리고 세포 내에서 일어난다.²⁵ 위(stomach)는 약 pH 2.0이며 장의 pH는 6.0-8.0이다. 혈액의 pH는 약 7.4이지만 암이나 저산소증에 의하여 국부적으로 낮아진다. 암세포 주위의 pH는 약 6.8이며 정상세포의 pH보다 0.6정도 낮다. 이와 같이 특정한 pH를 가지는 부위에 선택적으로 약물을 전달하기 위하여 pH에 민감한 고분자를 이용하는데, 그 종류로는 polyacrylamide, poly(acrylic acid), poly(methacrylic acid), poly(diethylaminoethyl methacrylate), poly(dimethylaminoethyl methacrylate) 등이 있다. pH 변화에 민감한 친수성 고분자를 이용한 하이드로겔은 외부 pH의 변화에 의하여 팽윤과 수축되기 때문에 약물이 방출되어 위장관이나 암치료를 위한 새로운 약물 전달 시스템 개발에 응용되고 있다.²⁶

Wu 그룹은 acrylic acid와 poly(ethylene glycol)- β -CD(PEG- β -CD)를 electron beam($E = 1.5$ MeV, $I = 2$ mA)으로 가교하여 pH 민감성 하이드로겔을 개발하였다.²⁷ PEG- β -CD는 양 말단에 epoxy group을 가지는 poly(ethylene glycol) diglycidyl ether(M_w 400)와 β -CD의 몰 비율이 2:1(PEGDE/ β -CD = 2:1)이 되도록 0.1 M NaOH 용액에서 합성되었다. 미디엄의 pH가 증가하면 poly(PEG- β -CD/AAc) hydrogel에 존재하는 카르복실 그룹이 이온화되어 정전기적 척력에 의해 하이드로겔의 팽윤율과 방출량이 증가하였다.

Kim 그룹은 CD의 하이드록시 그룹을 carboxymethyl group(CM group)으로 치환하고 CD를 가교하여 pH 민감성 CM- β -CD 하이드로겔을 제조하였다.²⁸ 가교제로서 EPI를 β -CD에 대하여 1대 10(molar ratio)으로 하였다. CM- β -CD 하이드로겔의 pH 의존적 팽윤율을 관찰하기 위하여 다양한 pH 버퍼 용액(pH 3.0, pH 5.0, pH 7.4, pH 9.0)에 담구었다. 용액의 pH가 증가할수록 CM- β -CD 하이드로겔의 팽윤율과 블루 텍스트란의 방출량이 증가하였으며, 이것은 pH에 의존적으로 이온화되는 카르복실 그룹에 의하여 정전기적 척력이 발생하였기 때문이다.

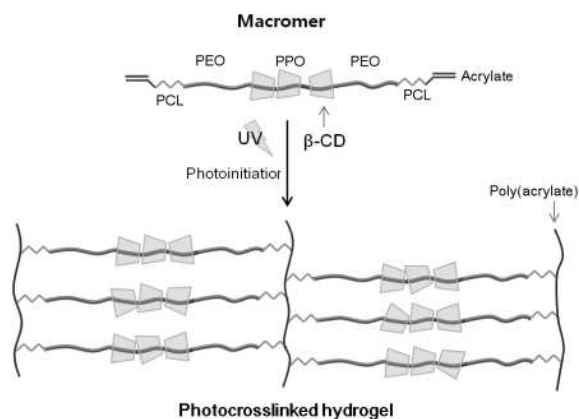


그림 4. 광 가교가 가능한 macromer와 광 가교된 하이드로겔의 합성 모식도.²³

최근 (2-hydroxyethyl)trimethylammonium chloride benzoate (TMACB)를 포함하는 β -CD 고분자와 carboxymethylcellulose (CMC)사이의 염다리(salt bridge)를 이용한 마이크로겔(microgel)이 개발되었다.²⁹ β -CD 고분자는 β -CD와 EPI의 몰 비율이 1대 10이 되도록 하였다. β -CD 고분자의 소수성 CD 공동에 inclusion되어 있는 TMACB는 CMC와 정전기적 상호작용(electrostatic interaction)을 하여 마이크로겔을 형성하는 가교제 역할을 한다(그림 5). 중성 조건(pH 8.0)에서 CMC와 TMACB 사이의 강한 정전기적 상호작용으로 마이크로겔이 안정하여 약물의 방출이 적지만, 염기성 조건(pH 11.0)에서는 CMC 분자 사이에 정전기적 척력이 발생하여 마이크로겔이 팽윤되기 때문에 약물의 방출이 증가한다. 산성 조건(pH 3.0)에서, CMC와 TMACB 사이의 정전기적 상호작용이 약해져 마이크로겔이 해체되기 때문에 대부분의 약물이 방출된다(100%).

2.2.5. 다중 민감성 사이클로덱스트린 하이드로겔 (Multi-Responsive Cyclodextrin Hydrogel)

Liu 그룹은 pH, 온도, glucose에 민감한 poly(3-acrylamidephenylboronic acid-co-(2-dimethylamino)ethylm

ethacrylate)/(β -cyclodextrin-epichlorohydrin)(P(AAPBA-co-DMAEMA)/(β -CD-EPI)) semi-interpenetrating(semi-IPN) 하이드로겔을 개발하였다.³⁰ 수용성 고분자인 β -CD-EPI를 P(AAPBA-co-DMAEMA) hydrogel에 상호 침투시켜 준비된 semi-IPN 하이드로겔은 표 2의 조성이 되도록 자유 라디칼중합반응(free radical polymerization)을 통해 합성되었다.

(AAPBA-co-DMAEMA)/(β -CD-EPI) 하이드로겔의 pH 민감성을 평가하기 위하여 pH 2.2에서 pH 9.0까지 다양한 pH 범위에서 팽윤도를 측정하였다. 낮은 pH에서는 DMAEMA의 아미노 그룹이 완전히 이온화 되기 때문에 정전기적 척력이 발생하여 팽윤율이 증가하지만, pH가 증가할수록 이온화되는 아미노기의 수가 줄어들어 하이드로겔의 팽윤율이 낮다. pH 6.0 근처에서는 Lewis acid-base interaction에 의해 phenylboronic acid(PBA)가 이온화되고 β -CD의 dihydroxyl과 complex를 형성하여 하이드로겔이 수축된다. pH 6.0-8.0에서는 PBA가 더 이온화되어 $-B(OH)_3^-$ 그룹 사이에 정전기적 척력이 PBA와 β -CD사이의 complexation을 막아 하이드로겔이 팽윤되며 pH 8.0 이상에서 3차 아미노 그룹과 소수성 집합체(hydrophobic aggregation)사이의 수소결합에 의하여 하이드로겔이 수축된다.

P(AAPBA-co-DMAEMA)/(β -CD-EPI) 하이드로겔의 온도 민감성 팽윤을 실험 결과 하한임계용액온도 근처(25-30 °C)에서 하이드로겔의 팽윤율이 급격히 감소하였고 높은 온도에서 하이드로겔이 완전히 수축하였다. β -CD-EPI의 함량이 증가할수록 3차 아미노 그룹과 하이드록시 그룹 사이의 강한 수소결합에 의해 기공의 크기는 감소하였고 하이드로겔의 팽윤율이 낮았다.

(AAPBA-co-DMAEMA)/(β -CD-EPI) 하이드로겔의 글루

표 2. P(AAPBA-co-DMAEMA)/(β -CD-EPI) semi-IPN 하이드로겔의 조성³⁰

	Sample code						
	Gel _{0%}	Gel _{5%}	Gel _{10%}	Gel _{15%}	Gel _{20%}	Gel _{30%}	Gel _{40%}
DMAEMA (ml)	0.36	0.36	0.36	0.36	0.36	0.36	0.36
AAPBA (g)	0.0716	0.0716	0.0716	0.0716	0.0716	0.0716	0.0716
APS (g)	0.0114	0.0114	0.0114	0.0114	0.0114	0.0114	0.0114
NNABA (g)	0.0039	0.0039	0.0039	0.0039	0.0039	0.0039	0.0039
β -CD-EPI (wt. %)	0%	5%	10%	15%	20%	30%	40%
β -CD-EPI (g)	0.00	0.02	0.04	0.06	0.08	0.12	0.16

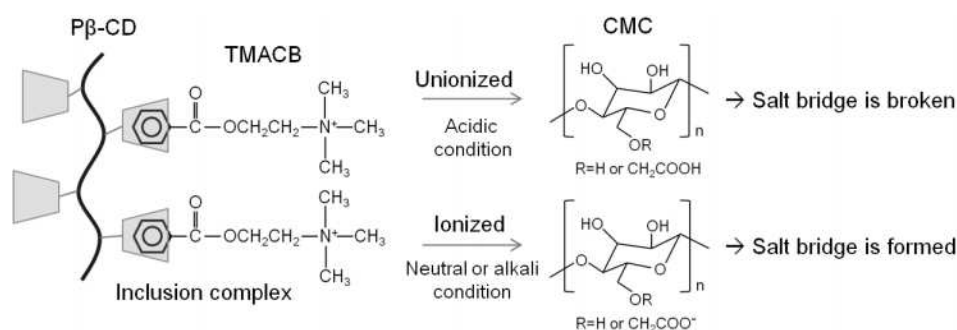


그림 5. P β -CD/CMC 마이크로겔 형성 모식도. TMACB는 hydrophobic interaction을 통해 P β -CD와 상호작용하고 electrostatic interaction을 통해 CMC와 상호작용한다. TMACB는 P β -CD와 CMC의 crosslinker 역할을 한다.²⁹

코스 민감성을 평가하기 위하여 다양한 농도의 글루코스 용액에 담구어 팽윤율을 평가하였다. 글루코스는 β -CD의 하이드록시 그룹 보다 AAPBA group과 더 강하게 complex를 형성하기 때문에 글루코스 농도가 증가할수록 하이드로겔의 팽윤율이 증가하였다. 하이드로겔에서 β -CD 함량이 낮을 때(15% 이하) β -CD 함량이 증가할수록 글루코스 민감성이 증가하였고, β -CD 함량이 높을 때(Gel 20%) 3차 아미노 그룹과 하이드록시 그룹사이의 수소결합에 의하여 하이드로겔이 팽윤되기 어려웠다. 이와 같이 pH, 온도, 글루코스에 민감한 다중 민감성 하이드로겔은 self-regulated drug delivery 뿐만 아니라 actuator, regulator, separation system에도 응용될 것이다.

Host-guest interaction에 의하여 α -CD와 poly[poly(ethylene glycol) methyl ether methacrylate]-co-poly[2-(dimethylamino)ethyl methacrylate](PPEGMA-co-PDMA)를 inclusion함으로써 온도와 pH에 민감한 dual-responsive 하이드로겔이 개발되었다.³¹ Wang그룹은 CD에 선형 블록 공중합체를 관통시키는 물리적 결합으로 가역적으로 sol/gel transition이 일어나는 초분자 하이드로겔을 제조하였다. 하이드로겔을 형성하고 있는 CD와 고분자의 aggregation 구조체는 높은 온도에서 파괴되기 때문에 하이드로겔에 온도 민감성이 부여되며 PDMA는 3차 아민을 가지고 있어 pH 민감성을 부여할 수 있다(그림 6). 현재까지 poly(ϵ -caprolactone)-block-poly(ethylene glycol)-block-poly(ϵ -caprolactone), pluronics, poly(ethylene glycol)-block-polyhydroxybutyrate-block-poly(ethylene glycol) 등의 고분자들을 CD에 관통시키는 방법으로 다양한 초분자 하이드로겔이 개발되었다. 온도

와 pH 민감성을 동시에 지니는 특성을 확인하기 위하여 37 °C와 47 °C, pH 5.0과 pH 7.4에서 *in vitro* 단백질 약물(BSA-DTAF)의 방출실험이 수행되었다. 47 °C, pH 5.0 조건에서 하이드로겔을 형성하는 CD-고분자 응집체가 해체되고 이온화된 PDMA에 의하여 물리적 가교결합이 약해져(erosion) 단백질 약물이 가장 빠르게 방출되었다. CD와 PPEGMA-co-PDMA의 inclusion에 의해 개발된 dual-responsive 하이드로겔은 물리적 가교에 의한 비독성과 생체적합성으로 단백질, 펩타이드, 핵산 등의 활성 물질을 제어 방출하는 약물 전달체로 응용될 것이다.

3. 결론

소수성 약물의 용해도를 향상시켜 포접률이 증가된 사이클로덱스트린 하이드로겔과 주변 환경인자들(pH, 온도, 광, 글루코스)에 반응하는 사이클로덱스트린 하이드로겔의 최근 연구동향에 대하여 살펴보았다. 사이클로덱스트린을 하이드로겔에 도입함으로써 높은 흡수율을 지니는 하이드로겔의 성질을 유지하면서 host-guest interaction을 통하여 소수성 약물을 효과적으로 포접하고 약물의 서방출을 가능하게 하였다. 하이드로겔은 다른 약물 전달체에 비해 비교적 약물 방출 시간이 짧기 때문에 이를 보완하기 위하여 사이클로덱스트린을 도입하여 약물과 하이드로겔 사이의 상호작용을 향상시킬 수 있다. 사이클로덱스트린 하이드로겔에 다양한 자극 민감성을 부여하기 위한 방법으로 자극 민감성 친수성 고분자를 이용하거나 사이클로덱스트린의 소수성 공동에 자극 민감성 화합물을 고정화하는 방법이 있다. 이와 같이 자극 민감성이 부여된 사이클로덱스트린 하이드로겔은 약물 탑재 효율이 증가하거나 특정 조건에서 제어방출이 가능한 약물 전달체로서 응용될 수 있다. 하지만 사이클로덱스트린 하이드로겔을 약물 전달체로서 임상에 응용하기 위해서는 독성과 생체 적합성 문제가 해결해야 할 과제로 남아있다.

참고문헌

1. T. R. Hoare and D. S. Kohane, *Polymer*, **49**, 1993 (2008).
2. W. S. Lyoo, S. J. Lee, W. K. Choi, S. S. Lee and J. Y. Lee, *NICE*, **20**, 143 (2002).
3. W. E. Hennink, and C. F. van Nostrum, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **54**, 13 (2002).
4. J. Berger, M. Reist, J. M. Mayer, O. Felt, N. A. Peppas, and R.

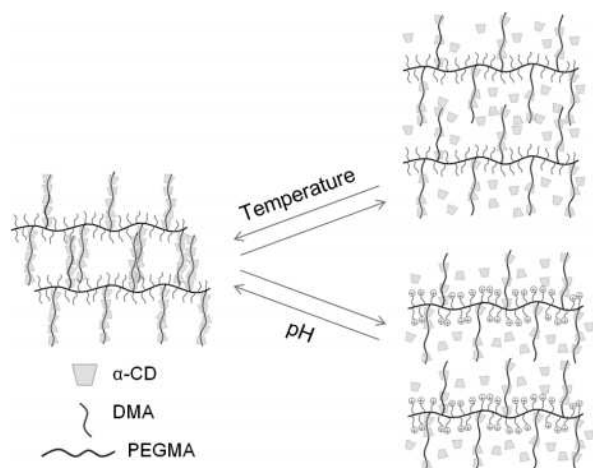


그림 6. 자극 민감성 하이드로겔의 모식도(sol/gel transition).³¹

- Gurny, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **57**, 19 (2004).
5. A. D. Augst, H. J. Kong, and D. J. Mooney, *Macromol. Bio.*, **6**, 623 (2006).
6. H. Bodugoz-Senturk, C. E. Macias, J. H. Kung, and O. K. Muratoglu, *Biomaterials*, **30**, 589 (2009).
7. R. H. Jin and J. J. Yuan, *J. Mater. Chem.*, **15**, 4513 (2005).
8. M. J. Mahoney and K. S. Anseth, *Biomaterials.*, **27**, 2265 (2006).
9. A. S. Hoffman, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **43**, 3 (2002).
10. M. Bikram, A. M. Gobin, R. E. Whitmire, and J. L. West, *J. Controlled Release*, 123, 219 (2007).
11. T. Loftsson and M. E. Brewster, *J. Pharm. Sci.*, **8**, 1017 (1996).
12. M. Askari, Y. Xiao, P. Li, and T. S. Chung, *J. Membr. Sci.*, **390**, 141 (2012).
13. A. Vyas and S. Saraf, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **62**, 23 (2008).
14. A. Rosso, S. Ferrarotti, M. V. Miranda, N. Krymkiewicz, B. C. Nudel, and O. Cascone, *Biotechnol. Lett.*, **27**, 1171 (2005).
15. S. Daoud-Mahammed, J. L. Grossiord, T. Bergua, C. Amiel, P. Couvreur, and R. Gref, *J. Biomed. Mater. Res. A.*, **86**, 736 (2008).
16. U. Siemoneit, C. Schmitt, C. Alvarez-Lorenzo, A. Luzardo, F. Otero-Espinar, A. Concheiro, and J. Blanco-Méndez, *Int. J. Pharm.*, **312**, 66 (2006).
17. R. Machín, J. R. Isasi, and I. Vélaz, *Carbohydrate Polymers* **87**, 2024 (2012).
18. K. Peng, I. Tomatsu, A. V. Korobko, and A. Kros, *Chem. Commun.*, **46**, 4094 (2010).
19. S. Matsumoto, S. Yamaguchi, S. Ueno, H. Komatsu, M. Ikeda, K. Ishizuka, Y. Iko, K. V. Tabata, H. Aoki, S. Ito, H. Noji, and I. Hamachi, *Chemistry*, **14**, 3977 (2008).
20. T. Miyata, T. Uragami, and K. Nakamae, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **54**, 79 (2002).
21. X. Yang and J. C. Kim, *Int. J. Biol. Macromol.*, **48**, 661 (2011).
22. K. Na, *Korean J. Gastroenterol.*, **49**, 314 (2007).
23. S. P. Zhao and W. L. Xu, *J. Polym. Res.*, **17**, 503 (2010).
24. X. D. Xu, C. S. Chen, B. Lu, Z. C. Wang, S. X. Cheng, X. Z. Zhang, and R. X. Zhuo, *Macromol. Rapid Commun.*, **30**, 157 (2009).
25. K. Na and Y. H. Bae, *The Korean Society for Microbiology and Biotechnology.*, **19**, 681 (2002).
26. V. Balamuralidhara, T. M. Pramodkumar, N. Srujana, M. P. Venkatesh, N. Vishal Gupta, K. L. Krishna, and H. V. Gangadharappa, *Am. J. Drug Discovery Dev.*, **1**, 24 (2011).
27. J. Chen, L. Rong, H. Lin, R. J. Xiao, and H. F. Wu, *Mater. Chem. Phys.*, **116**, 148 (2009).
28. X. Yang and J. C. Kim, *J. Ind. Eng. Chem.*, **16**, 763 (2010).
29. X. Yang and J. C. Kim, *Int. J. Pharm.*, **388**, 58 (2010).
30. Y. Huang, M. Liu, L. Wang, C. Gao, and S. Xi, *React. Funct. Polym.*, **71**, 666 (2011).
31. L. Ren, L. He, T. Sun, X. Dong, Y. Chen, J. Huang, and C. Wang, *Macromol. Biosci.*, **9**, 902 (2009).