

비구형의 폴리머솜을 활용한 약물전달체의 세포내 능동수송 전략

소포(vesicle) 형태의 나노입자를 약물전달체로 활용하는 연구는 기존 약물의 표적 외 작용 및 청소율(clearance)을 억제함으로써 부작용을 크게 줄이고, 필요 투여량을 감소시켜 약물의 효용성을 크게 개선하는 목적으로 널리 이뤄지고 있다. 그중 폴리머솜(polymerosomes)은 양친매성 블록 공중합체의 자가조립을 통해 인공적으로 형성된 소포(vesicle) 형태의 나노입자를 의미하며, 정밀하게 조절 가능한 블록 조성과 리포솜 류의 지질분자 기반 약물전달체에 비해 우수한 안정성 등의 이점을 바탕으로 새로운 약물전달체로 많은 기대를 모으고 있다.

본 연구는 생분해성 블록 공중합체인 poly(ethylene glycol)-*b*-poly(D,L-lactide) (PEG-PDLLA)와 아민기가 부착된 PEG-PDLLA를 조합해 용매교환법으로 약 384.5 nm 크기의 폴리머솜을 합성하고, 50 mM의 NaCl 용액 투석을 통해 스토마토사이트 형태(오목한 컵 모양)로 변형시킨 후, 그 표면에 금 나노입자를 도포하여 660 nm 이상의 파장대의 레이저로 광열(photothermal) 효과를 유도할 수 있는 시스템을 구현했다(그림 1). 비구형의 스토마토사이트 형태로 인해

금 나노입자는 폴리머솜 표면에 불균일하게 분포되어 레이저를 조사했을 때 방향성을 띄는 이동을 보였으며, 일반적인 광열효과가 국소적 온도증가에 따른 증가된 브라운 운동을 보이는 경향과 분명한 차이를 확인했다. 합성된 폴리머솜 약물전달체는 NIH/3T3, HeLa, 4T1의 세 종류 세포주에 대해 약 90%의 세포생존율을 보였으며(그림 1c), Cy5-siRNA와 FITC-BSA를 모델 약물로 담지한 폴리머솜은 *in vitro* 실험에서 800 nm 레이저를 사용해 10초 내외의 시간에 HeLa 세포내부로 효과적으로 침투가 가능함을 보였다(그림 1d). 본 연구는 큰 분자량 또는 표면전하 등의 요인으로 자동적인 세포내 이입(endocytosis)이 어려운 약물 종류를 단시간 내에 능동적으로 전달하는 새로운 전략을 제시했으며, 폴리머솜 투과에 수반되는 일시적인 세포막 손상, 세포 내에서의 약물방출 메커니즘 등을 개선하여 새로운 약물전달시스템 및 나노신약 개발에 도움을 줄 것으로 기대된다.

본 연구결과는 “Ultrafast light-activated polymeric nanomotors”의 제목으로 2024년 *Nature Communications*에 게재되었다.

<J. Wang *et al.*, *Nat. Commun.*, **15**, 4878 (2024),
DOI: 10.1038/s41467-024-49217-w>

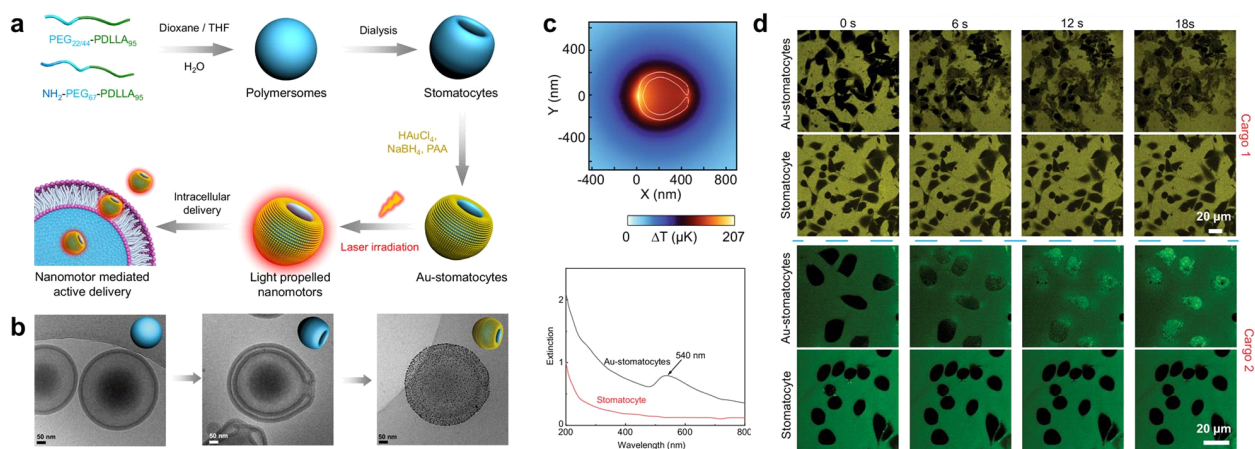


그림 1. (a) 비구형 폴리머솜-금 나노입자 복합체의 약물전달 전략 개요, (b) 합성 단계에 따른 폴리머솜의 전자투과현미경 이미지, (c) 불균일한 금 나노입자 분포에 따른 광열효과와 흡광 스펙트럼, (d) 광열효과를 통한 폴리머솜의 세포내 흡수 비교.

pH 감응형 폴리머솜을 이용한 경구투여형 장내 약물전달시스템

폴리머솜은 이를 구성하는 블록 공중합체에 pH, 산화-환원 반응, 빛 등의 외부자극에 감응하는 기능성을 부여함으로써 주변 환경에 따라 구조적, 화학적 변화를 유도할 수 있으며, 이를 통해 체내에서 약물의 시간과 공간적 방출을 제어하는 약물전달시스템으로 활용된다. 경구투여형 약물은 환자의 투여 편의성은 매우 우수하지만 소화기계의 pH 변화와 소화 효소로 인한 약물의 변성, 혈액으로의 제한적인 흡수율 등이 신약 개발의 대표적인 한계점으로 알려져 있다. pH 감응형 블록 공중합체로 구현된 폴리머솜은 위 내부의 낮은 pH 환경에서 안정적으로 약물을 보호하고 선택적인 약물 방출을 통해 효과적인 약물전달을 가능하게 하는 대표적인 전략으로 주목받고 있다.

본 연구는 양친매성 블록 공중합체인 poly(ethylene glycol)-poly(caprolactone-*g*-trimethylene carbonate)(PEG-p(CL-*g*-TMC))의 소수성 도메인을 카르복실화한 PEG-p(CL-*g*-TMCTBC)를 이용해 얇은 막 수화법(thin film hydration)으로 90.8 nm 크기의 폴리머솜을 형성하고, pH 5.5를 기준으로 산성 환경에서는 소포(vesicle)의 구조를 유지하고 염기성 환경에서는 소포막이 불안정해지며 파편화되어 내부 물질이 방출되는 기능을 구현했다(그림 2). 면역억제제인 mycophenolate mofetil(MMF)를 담지한 pH 감응형 폴리머솜은 *in vitro* 실험에서 pH 2 환경에서는 2시간 동안 최대 35%의 약물만 방출된 데 반해, pH 6.5 이상의 환경에서는 약 90%의 방출을 확인했으며, Caco-2 세포를 대상으로 한 실험에서 폴리머솜

투여농도 최대 1 mg/mL까지 80% 이상의 세포생존율을 보여 경구투여 경로에 따른 pH 변화에 안정적인 약물보호와 장내 약물방출이 가능함을 시연했다. 쥐를 모델로 한 *in vivo* 실험은 폴리머솜에 담지된 MMF와 용액에 녹여 주입한 free MMF를 비교했으며, free MMF의 경우 주입 후 60분 내 위에서의 약물농도가 급격히 증가하고 이후 약 5시간에 걸쳐 장내 농도가 낮게 유지된 데 반해, 폴리머솜 약물전달체는 위에서의 약물농도가 절반 이하, 장에서의 약물농도가 2배 이상 유지되는 결과를 확인했다(그림 2c). 다만, 폴리머솜이 위장벽의 mucin 점막층과 결합하는 mucoadhesive 효과로 인해 pH 변화에 따른 구조적 파괴 및 약물 방출과 별개로 폴리머솜의 일부가 위 점막층에 잔류할 가능성이 있음을 quartz crystal microbalance with dissipation(QCM-D) 분석을 통해 시사했다.

본 연구는 “Tailored polymersomes for enhanced oral drug delivery: pH-sensitive systems for intestinal delivery of immunosuppressants”의 제목으로 2024년 *Small*에 게재되었다.

◀M. Tollemeto *et al.*, *Small*, 2403640 (2024),
DOI: 10.1002/sml.202403640▶

광중합 방식의 3D 프린팅 기술의 지속가능성과 재자원화를 위한 광활성 고분자

최근의 새롭게 등장한 3D 프린팅 연구경향은 동적 분자결합 등의 요소를 도입해 프린팅 과정에서 경화된 고분자를 다시

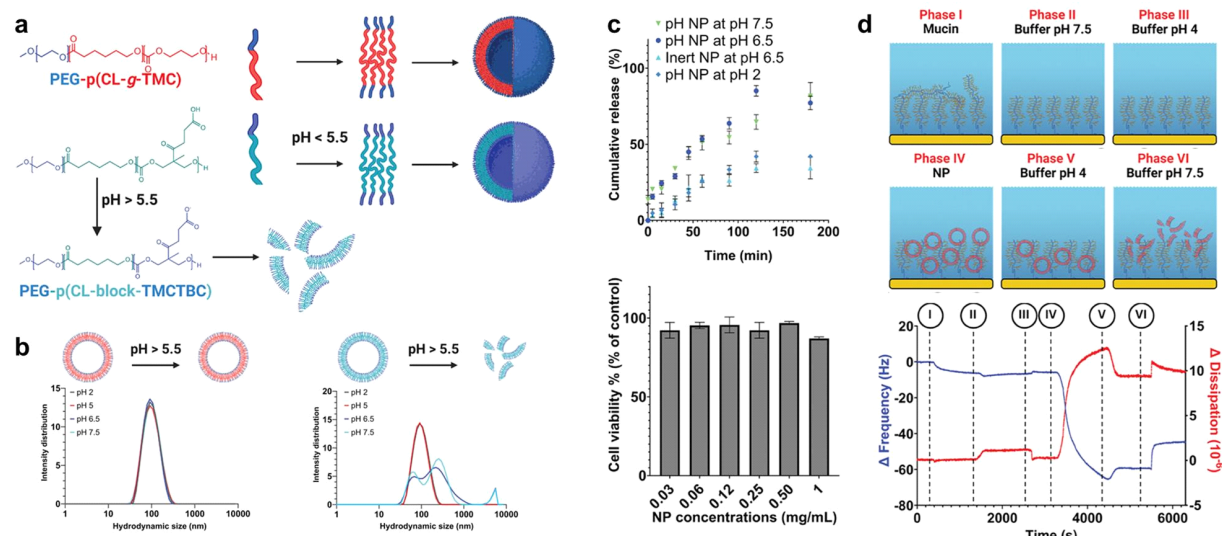


그림 2. (a) pH 감응형 블록 공중합체 폴리머솜, (b) pH 환경에 따른 폴리머솜 크기 변화 비교, (c) pH 환경에 따른 약물보호/방출속도 및 투여 농도에 따른 세포독성 비교, (d) 폴리머솜의 mucoadhesive 효과 분석.

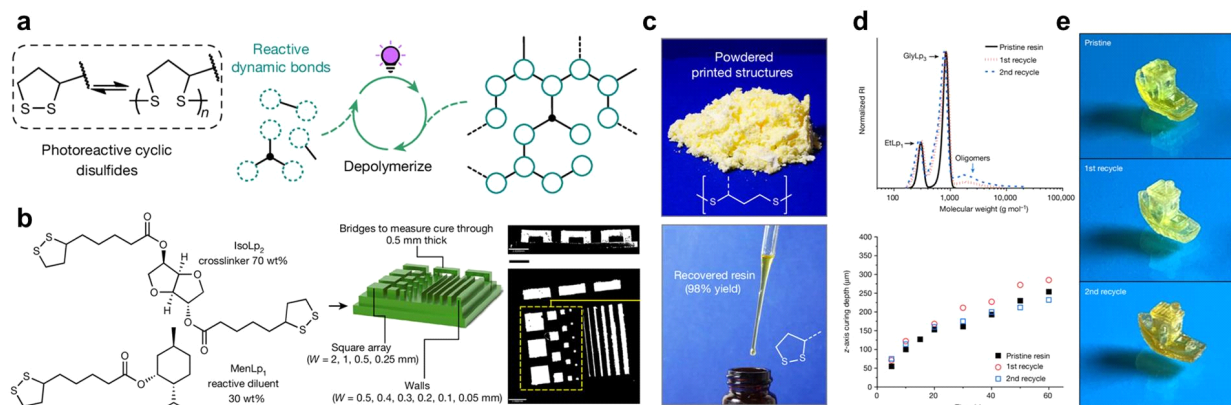


그림 3. (a) Disulfide 결합을 매개로 한 중합과 중합분해 반응 개요, (b) lipoic acid 기반의 광활성 레진과 3D 프린팅 과정, (c) 중합분해반응을 통한 액상 레진 복원, (d) 재활용 횟수에 따른 프린팅 결과물과 잔류물의 영향 분석.

저분자화하고, 이를 일종의 재활용 레진으로 사용함으로써 지속가능한 미세가공기술로 발전시키고자 하는 노력들이다. 현재 고해상도 3D 프린팅 기술로 널리 알려져 있는 stereolithography, direct laser writing은 일반적으로 아크릴레이트나 에폭사이드류의 액상 레진, 광개시제(photoinitiator), 자외선으로 광중합 반응을 통한 3차원 미세구조체를 형성하는 전략을 택하고 있지만, 중합해체가 어려운 열경화성 고분자의 특성과 제한적인 재활용 효율 등의 문제점은 여전히 난제로 남아있다.

본 연구는 리포산(lipoic acid)의 설라이드(sulfide)로부터 동적으로 형성과 분해가 가능한 disulfide 결합을 통해 저분자량의 레진을 경화시켜 3차원 미세구조체를 형성하고, 염기 촉매 작용에 기반한 중합해체반응(depolymerization)을 통해 액체 레진 상태로 되돌려 3D 프린팅에 재사용하는 지속가능한 광 고분자 소재를 구현했다. 건강보조제로도 활용되어 쉽게 구할 수 있는 리포산으로 합성된 isosorbide lipoate(IsoLp₂)와 menthyl lipoate(MenLp₁)는 고리형 disulfide 결합을 포함하고 있어 개환 중합반응과 유사한 메커니즘으로 분자간 결합을 형성할 수 있다. IsoLp₂와 MenLp₁ 혼합 레진은 광개시제가 없이 광경화가 가능함을 확인해 disulfide 결합의 형성이 빠르게 이뤄졌을 뿐만 아니라, 최소 약 100 μm 수준의 미세구조를 구현해 상용화된 고해상도 3D프린터 레진에 준하는 성능을 확인했다. 경화를 마친 구조체는 2-methyl-tetrahydrofuran, phosphazene, thiophenol을 첨가한 후 섭씨 80도에서 약

3시간 후 완전히 녹아 액체 레진의 약 98%의 점성을 회복했으며, ¹H NMR 분석으로는 최대 97%의 효율로 고리형 disulfide 결합이 회복된 것을 확인하였다. 중합해체반응은 DMF 단일용매의 리플렉스 가열 만으로도 80%이상의 효율을 보였으며, 본 연구에서 제시한 소재의 disulfide 결합이 효율적으로 분해 가능하며 기존 광중합 레진에 비해 높은 효율로 재활용이 가능함을 시사했다. 회수된 레진은 1차, 2차 재활용 까지 처음 상태와 유사한 3D 프린팅 결과물을 제작이 가능했으며 물성 또한 동일한 수준으로 유지되었다. 다만, 재활용 횟수가 증가함에 따라 완전히 해체되지 않은 올리고머 잔류물의 농도가 증가하는 문제가 확인되었으며, 이에 따라 경화에 필요한 시간이 증가하고 동일 조건에서 경화되는 부피가 축소되는 경향 또한 확인되었다. 본 연구결과는 최근 다양한 분야에서 관심과 우려를 동시에 받고 있는 플라스틱 잔류물에 대한 효과적인 해결전략을 제시할 것으로 기대된다.

본 연구는 “A renewably sourced, circular photopolymer resin for additive manufacturing”의 제목으로 2024년 *Nature*에 게재되었다.

<T. Machado *et al.*, *Nature*, **629**, 1069 (2024), DOI: 10.1038/s41586-024-07399-9>

<한정연, email: jhan@gachon.ac.kr>