

# 약물전달시스템의 개발현황 및 전망



포항공과대학교 신소재공학과 조교수 한세광

## I. 서론

생명공학의 꽃이라고 할 수 있는 제약산업에 대한 연구 개발이 전세계적으로 활발하게 진행되고 있지만 국내 신약으로서 FDA 승인을 받아 상업화에 성공하여 세계 시장에서 경쟁력이 있는 소위 블록버스터 신약은 전무한 실정이다. 최근에는 미국과 일본을 중심으로 신약개발의 리스크를 줄이면서도 신약과 같은 파급효과를 일으킬 수 있는 신규 약물전달시스템 개발에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 약물전달시스템은 약물의 방출, 흡수를 제어하거나, 체내의 특정 부위에 약물을 전달하기 위한 것으로 약물의 부작용을 줄이고 효능을 극대화시켜 필요한 양의 약물을 효율적으로 전달할 수 있게 한다. 이를 통해 약물의 부가가치를 높이고 특허만료를 앞둔 제품의 수명을 연장하는데 효과적으로 활용되어진다. 약물전달시스템의 시장규모는 2004년 기준으로 약 6,530억 달러로 추정되는 전체 의약품 시장의 약 13% 이상을 차지할 것으로 예상되었으며 향후 의약품 시장의 최소 20% 이상을 차지하는 거대시장으로 성장할 것으로 예측되어 지고 있다. 본 논문에서는 지금까지 개발되어진 고분자를 이용한 약물전달시스템과 BT, IT, NT 융합기술을 기반으로 하는 약물전달 디바이스 시스템의 기술 현황에 대해 소개하고 앞으로의 발전전망에 대해 논의하고자 한다.

## II. 본론

### 1. 약물의 종류

약물 전달 시스템은 약물의 종류가 다양해짐에 따라 그 중요성도 함께 부각되어져 왔는데 약물전달시스템에 대해 세부적으로 논의하기에 앞서 현재 사용되고 있는 약물들의 종류 및 분류에 대해 살펴보고자 한다. 우리가 평소에 흔히 접하는 약물은 보통 분자량 500 이하의 저분자약품(small molecule drug)이다. 진통 효과가 있는 아스피린, 만성 백혈병 치료제 글리벡(Gleevec??), 항암제로 잘 알려진 파클리탁솔(Paclitaxel??) 등이 여기에 속하는데 일반적으로 화학합성을 통하여 제조되거나 식물 등에서 추출되어진다.

최근에는 고분자량을 가지는 단백질, 펩타이드, 핵산 치료제 등을 포함하는 바이오의약품의 중요성이 점점 부각되어지고 있는데, LG 경제연구원에 따르면 단백질 의약품의 세계시장 규모가 2006년 기준으로 437억 달러에서 2011년에는 885억 달러로 시장이 확대될 것으로 전망되고 있다 [1]. 이러한 경향으로 인해 Roche Group 및 Sanofi-Aventis사와 같이 바이오의약품을 주력제품으로 보유하고 있는 제약회사들의 성장세가 두드러질 것으로 예상되고 있다. 주요 단백질 의약품으로는 종양관련, 면역관련, 유전질환 관련 제품들을 주축으로 하여 최근에는 혈액질환 관련, 호흡기질환 관련 제품으로 종류가 점점 다양해지고 있다. 미국과 유럽에서 현재까지 약 160 여종 이상의 단백질 의약품이 허가되어 시판 중이며, 약 400 여 종의 단백질 의약품의 개발이 진행되고 있다 [1]. 그림1에 나와 있는 바와 같이 주요 단백질 의약품의 물질 특허가 2010년을 기준으로 만료되었거나 만료될 예정이기 때문에 세계 주요 제약회사들을 중심으로 단백질 의약품의 장기약효 지속제형 개발에 대한 연구가 본격적으로 진행되고 있다.

## Marketed proteins with sales > \$50 billion

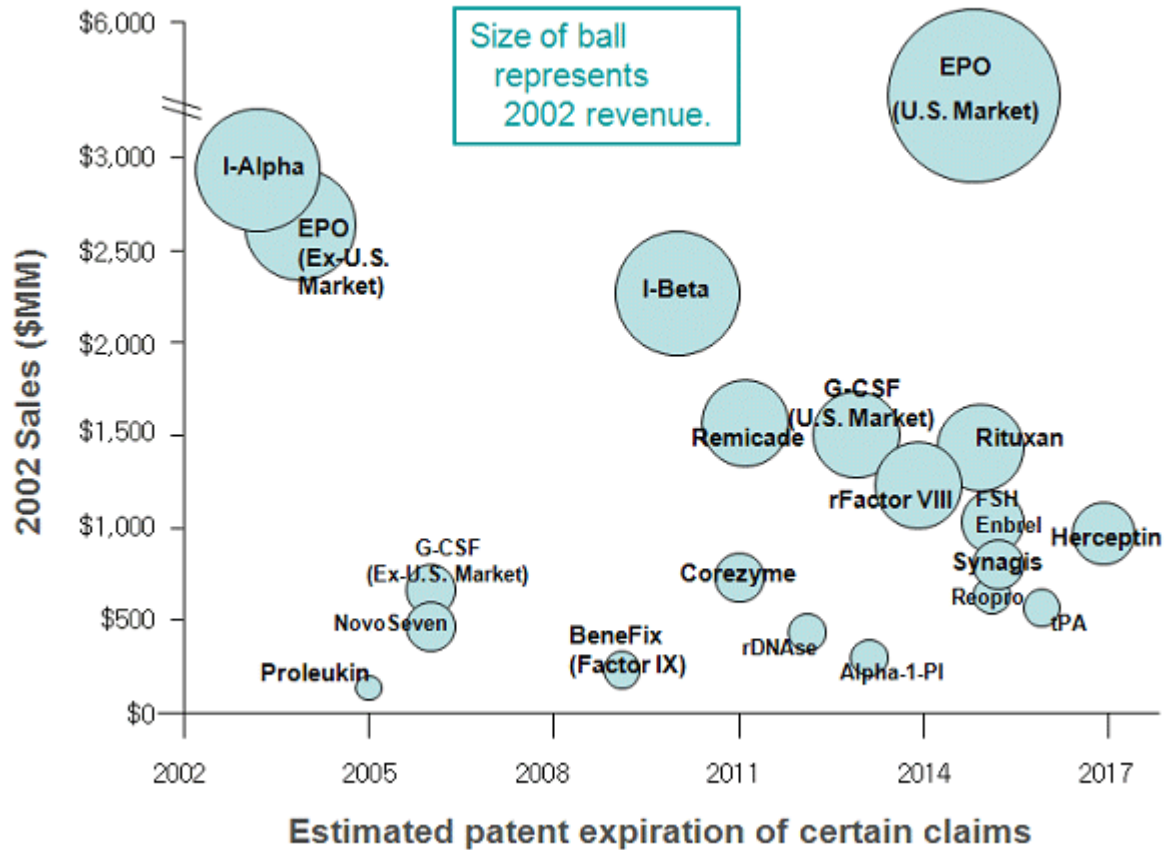


그림1. 단백질 의약품의 시장규모 및 물질특허 만료 기간의 도식화.

펩타이드 의약품으로는 위에서 언급한 황체형성호르몬과 당뇨병 치료제로 각광을 받고 있는 Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) 등이 있다. 그림2에 GLP-1의 아미노산 구조가 나와 있는데 GLP-1을 치료제로 개발하기 위해 여러 가지 약물전달 기술을 활용하거나 체내에 있는 다이펩티딜펩티데이즈(Dipeptidyl Peptidase IV, DPP IV)의 작용을 저해하여 GLP-1의 체내 농도가 높게 유지되도록 하는 형태의 연구가 활발하게 진행되고 있다 [2]. Eli Lilly 사가 Exenatide(Byetta)라는 상품명으로 GLP-1의 상업화에 성공하였으며 Alkermes사 등과 함께 폴리락타이드-글리콜라이드 공중합체, Poly (lactic-co-glycolic acid)을 이용한 서방성제형 개발연구를 진행하고 있다.

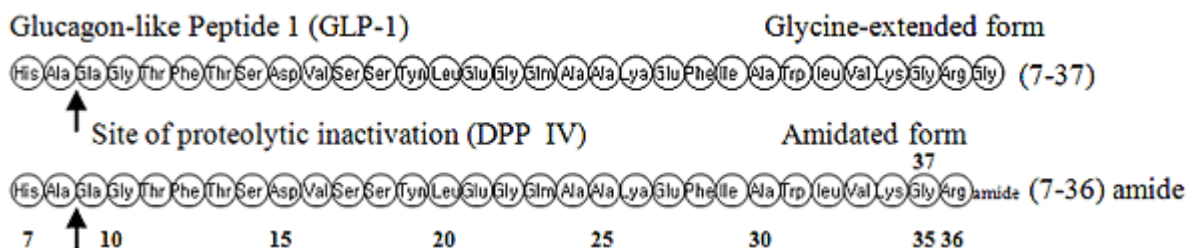


그림2. 당뇨병 치료제 Glucagon-like Peptide 1(GLP-1)의 아미노산 구조 [2].

핵산(nucleotide)을 이용한 의약품으로는 앵타머 (aptamer), small interfering RNA (siRNA) 등이 있다. 앵타머는 질병 유발 인자 억제제로 각광을 받고 있는 짧은 DNA 또는 RNA인데 특정 항원에 대한 특이성과 친화도가 항체에 버금가며 생체내 안정성도 항체에 비해 높은 것으로 알려져 있다 [3].

Pfizer와 Eyetech Co.가 폐길화 (PEGylation) 전문회사인 NEKTAR Therapeutics Co.와 공동으로 황반 변성 (age-related macular degeneration) 치료를 위한 폐길화된 ophthalmic aptamer, 매쿠젠 (Macugen®)을 개발하여 2004년 FDA 허가를 받고 상업화에 성공하였다 [4]. 매쿠젠은 혈관 성장 인자 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 6종의 isoform 중 isoform 165만을 특이적으로 인식하는 앵타머로서 암 세포가 증식하는 과정에 있어서 혈관생성에 필요한 혈관성장인자의 기능을 저하시키는 작용을 하는 것으로 알려져 있다 [4]. 또한, 유전적 결함을 치료하여 유전병의 근본적인 치료를 가능하게 하는 유전자치료제 개발에 대해서도 연구가 활발하게 진행 되고 있다. 특히, 2006년 노벨 의학상 수상으로 잘 알려진 siRNA는 21-23 핵산으로 이루어져 있는 이중나선 구조의 RNA로서 상보적인 질병 유전자와 결합하여 질병을 일으키는 유전자 발현을 억제시키는 치료제이다 [5]. 황반 변성이나 호흡기 세포 융합 바이러스에 의한 질병을 치료하기 위한 siRNA는 이미 임상 1상 시험을 성공적으로 마쳤다고 보고되었다 [6]. 하지만, 이러한 바이오 의약품은 생체 내에 존재하는 분해 효소로 인해 빠르게 분해되어 혈중 체류시간이 짧기 때문에 [7] 실제 치료제로 개발하기 위해서는 적절한 약물전달시스템의 고안 및 적용이 필수적이다.

## 2. 약물 전달 시스템

약물전달시스템은 그림3에 나와 있는 바와 같이 고분자를 이용한 약물전달시스템과 BT, IT, NT 융합기술을 활용한 약물전달 디바이스 시스템으로 크게 나눌 수 있다 [8]. 고분자를 이용한 약물전달시스템으로는 고분자-약물 접합체(Polymer-Drug Conjugate)와 같은 장기약효 지속제형과 고분자 나노/마이크로 입자 및 고분자 마이셀을 이용한 약물의 서방출성 제형으로 세분화 할 수 있다. 약물전달디바이스로는 반도체 칩을 이용한 약물전달 디바이스, 화학요법 웨이퍼(chemotherapy wafer), 마이크로니들(micro-needle) 등을 이용한 패치제형, 삼투막을 이용한 임플란트 시스템 등이 개발되어졌다. 약물이 생체 내에서 효과적으로 작용하기 위해서는 약물의 체내 농도가 일정 기간 이상 치료효과범위(therapeutic range) 내에 유지되어야 한다. 약물이 체내에 과량 존재하면 독성을 나타내게 되고 너무 적은 양의 경우에는 치료 효과가 나타나지 않는데 약물 전달 시스템은 그것을 조절하는 역할을 한다. 본 논문에서는 최근 각광을 받고 있는 바이오 의약품을 중심으로 여러 가지 약물전달시스템의 기술개발 현황에 대해 알아보고 앞으로의 전망에 대해 논의하고자 한다.

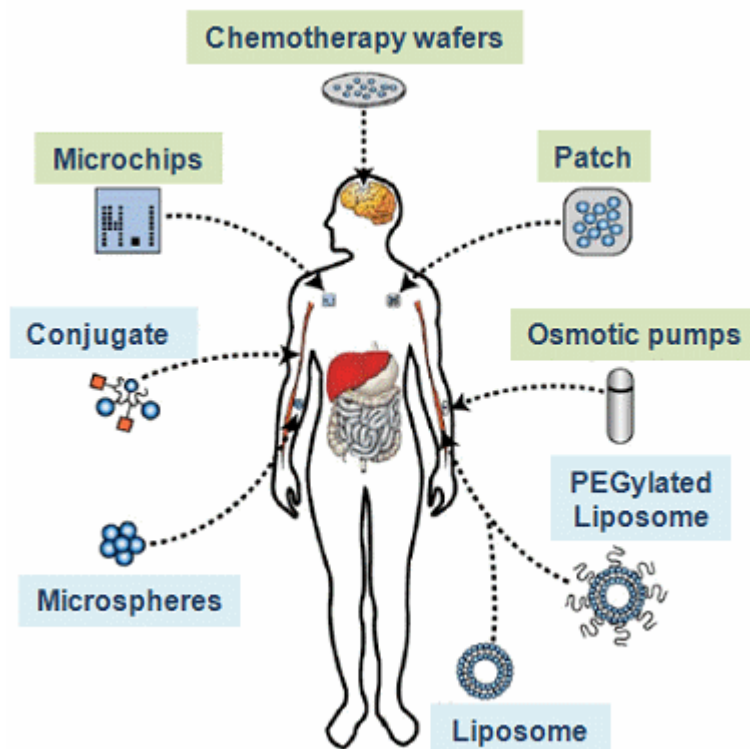


그림3. 고분자 기반 약물전달시스템 및 약물전달 디바이스의 개발현황 [8].

## 2-1. 고분자를 이용한 약물전달시스템

고분자를 이용한 약물전달 기술은 일반적으로 약물의 장기약효 지속제형, 약물의 서방출성 제형, 난용성 약물의 흡수촉진, 표적지향 약물전달의 4가지 기술로 분류할 수 있다. 각각의 기술에 대한 현황 및 앞으로의 전망에 대해 자세하게 살펴보기로 하자.

### 2-1-1. 약물의 장기약효 지속제형

단백질, 펩타이드, 앵타머, siRNA 등의 바이오 의약품은 단백질 분해효소 (proteinase), 펩타이드 분해효소 (peptidase), 핵산 분해 효소 (nuclease) 등에 의해 몸 안에서 쉽게 분해되거나 또는 신장을 통해 빠르게 배출되기 때문에 수 분에서 수 시간 정도로 체내 반감기가 짧은 것으로 알려져 있다 [7]. 바이오 의약품을 이용하여 지속적으로 치료 효과를 얻기 위해서는 매일 혹은 적어도 일주일에 3회 이상 주사를 맞아야 한다. 이러한 문제점들을 해결하여 환자의 편의성을 도모하기 위해 인체에 해가 없는 폴리에틸렌글리콜(polyethyleneglycol, PEG)이나 히알루론산(hyaluronic acid, HA)과 같은 생체적합성 고분자 물질을 바이오 의약품에 접합(conjugation)시켜 체내 효소에 의한 분해를 저해하고 신장과 혈관에서의 흡수를 억제하여 혈중 체류시간을 연장하는 형태의 제품들이 FDA 허가를 받고 상업화에 성공하였다.

바이오 의약품 개발의 선두 기업인 Roche Group은 C형 간염치료제인 Interferon- $\alpha$ 를 폐길화(PEGylation)한 제품 PEGASYS®의 상업화에 성공하였다 [9]. 앞서 언급한 바와 같이 2004년에는 Pfizer와 Eyetechnics사가 폐길화 전문회사인 NEKTAR Therapeutics Co.와 공동으로 폐길화된 혈관생성인자 앵타머 치료제인 매쿠젠(Macugen®)을 개발하여 FDA 허가를 받고 상업화하였다. 이와 같이 다양한 의약품들의 장기약효 지속제형 개발을 위해 폐길화 기술이 폭넓게 활용되고 있는데 [10] 국내에서는 ID Biochem사가 원료인 폴리에틸렌글리콜 생산과 여러 가지 응용연구를 그리고 바이오폴리메드사가 단백질 의약품의 폐길화에 대한 연구를 활발하게 진행하고 있다.

폐길화는 바이오의약품의 4가지 반응기(functional group)를 통하여 주로 접합반응이 이루어진다. 이를 각각 카르복실 폐길화 (Carboxyl PEGylation), 아민 폐길화 (Amine PEGylation), N 말단 폐길화 (N-terminal PEGylation), 티올 폐길화 (Thio PEGylation)라고 하며 각 폐길화에 사용되는 시약(reagent) 및 폐길화된 단백질의 모형을 그림4에 나타내었다 [11]. 최근에 개발된 PEGASYS®와 Macugen® 같은 제품들에서는 체내 체류시간을 연장시키기 위하여 2개의 폴리에틸렌글리콜이 분지(branch) 형태로 연결된 고분자량의 폴리에틸렌글리콜(분자량 4만-6만)이 주로 사용되어졌다 [9]. 단백질 의약품의 폐길화 과정은 단백질과 폐길화 시약의 반응과정과 고성능액체크로마토그래피(high performance chromatography, HPLC)를 이용한 분리정제(fractionation) 과정으로 나눌 수 있다.

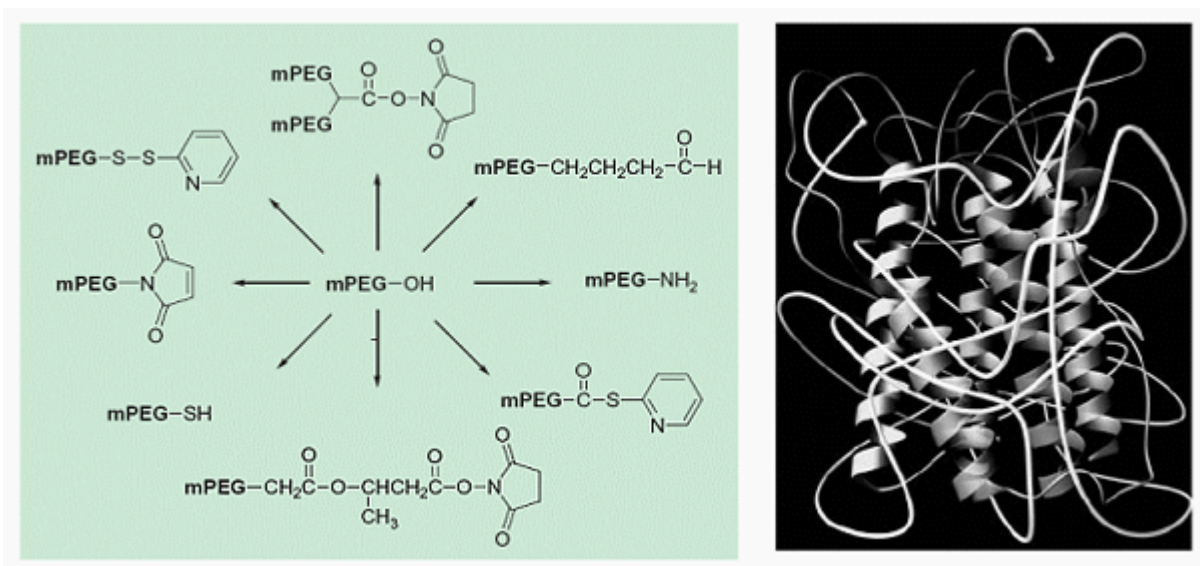


그림4. 폐길화 시약(PEGylation reagent) 및 폐길화된 단백질의 모식도 [11].

폐길화에 사용되는 폴리에틸렌글리콜은 몇 종류 되지 않는 FDA 공인 생체 적합성 고분자중 하나이지만 폐길화된 리포솜에 약물을 충전하고 체내에 반복 주사를 하면 Accelerated Blood Clearance (ABC)현상에 의해 투여된 약물의 소실이 빨리 일어나는 것으로 보고된 바 있다 [12,13]. 또한, 분자량 2만~6만 정도 되는 폴리에틸렌글리콜은 체내에서 분해가 일어나지 않고 주로 신장을 통해 체외로 배출되어지기 때문에 체내에 미량이나마 축적될 가능성을 완전히 배제할 수 없다 [14]. 따라서, 이러한 문제점을 해결하기 위해 바이오 의약품 제조사인 Amgen, Genzyme, Roche Group 등은 히알루론산 (hyaluronic acid, HA)을 약물전달 고분자 재료로 개발하려는 연구를 활발히 진행하고 있다 [15,16]. 히알루론산은 모든 생물체에 공통으로 존재하는 다당류로서 생분해성, 생체 적합성이 뛰어나는 것 뿐만 아니라 면역 반응이 거의 없어 생체 재료로서 우수한 특성을 가지고 있다 [17]. 하지만, 히알루론산은 체내 분해 효소에 의해 빠르게 분해되어 혈액내의 반감기가 수 분 정도로 아주 짧은 것으로 알려져 있는데 [17], 히알루론산의 체내 분해 속도를 조절하는 기술이 히알루론산 유도체를 이용한 장기약효 지속제형을 개발하는데 있어서 핵심요소라고 할 수 있다.

### 2-1-2. 약물의 서방출성 제형

약물의 서방출성 제형은 나노/마이크로 입자 혹은 고분자 마이셀 등과 같은 약물저장고(Depot)를 생체 내에 주입하여 농도차에 의한 확산과 생분해성 고분자의 분해에 따른 약물의 방출을 통하여 약물이 체내에 지속적으로 전달되게 하는 약물전달시스템이다. 최근에는 외부자극에 반응하여 약물방출이 조절되어지는 하이드로젤에 대한 연구도 활발하게 진행되고 있다.

#### 2-1-2-1. 폴리락타이드-글리콜라이드 공중합체

처음에 의약기기 산업에서 생체 흡수성 봉합사를 만드는데 사용되었던 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA) 및 이의 공중합체(PLGA)를 바이오의약품의 약물전달체로 활용하고자 하는 연구가 활발하게 진행되어져 왔다. PLGA는 분자량 및 공중합체의 조성을 바꾸어서 분해속도 조절이 가능할 뿐만 아니라, 안전하고 생체적합성이 우수하여 서방출성 약물전달 시스템에 많이 사용되어져 왔으며 여러 제품들이 FDA의 승인을 받아 상업화 되어졌다. 이 중에서 가장 대표적인 제품이 일본의 Takeda Pharmaceutical Co.가 개발한 전립선 암 치료를 위한 황체형성호르몬(Luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH)의 서방출성 제형인 Lupron Depot®로서 2006년 연간 매출액이 약 1조2천억 원 이상인 것으로 알려져 있다 [18]. 그림5에 Lupron Depot®의 모식도와 PLGA 분해에 따른 약물방출패턴을 나타내었다.

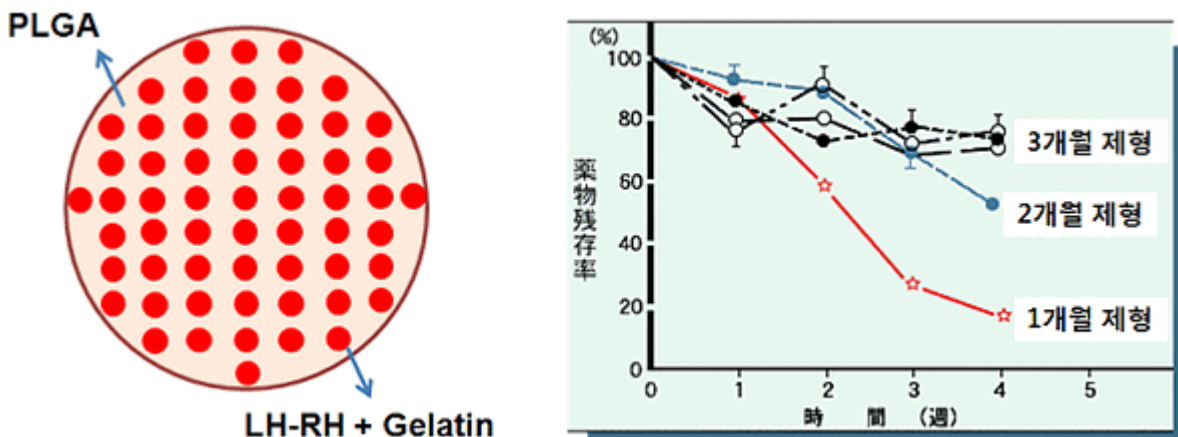


그림5. Lupron Depot®의 모식도와 PLGA 분해에 따른 약물방출 패턴.

이 밖에도 Genentech사와 Alkermes사가 공동으로 PLGA 마이크로 입자에 재조합 인간성장호르몬(human growth hormone, hGH)을 충전하여 Nutropin Depot®라는 상품명으로 한 달 및 2주 일회 주사제형으로 개발하였다 [19]. Nutropin Depot®는 1999년에 FDA 승인을 받아 상업화 되어졌지만 체내에서 PLGA 분해와 동반하여 hGH 변성이 일어나는 문제점 등이 밝혀져서 2004년 이후에 시장에서 완전히 철수하였다. PLGA 제형의 hGH 변성 문제를 해결하기 위해 LG 생명과학연구소에서는 고분자량 히알루론산을 이용한 hGH의 서방출성 제형을 개발하였다. 국내에서 디클라제(Declage®)라는 상품명으로

로 2007년에 상업화에 성공하였으며 미국과 유럽에서 현재 임상3상 시험을 진행 중에 있다.

### 2-1-2-2. 하이드로젤

하이드로젤(Hydrogels)을 이용한 서방출성 제형으로는 임상시험을 진행 중인 OctoPlus사의 OctoDex®가 있다. OctoDex®는 PEG와 Dextran을 섞었을 때 상분리가 일어나는 특성을 이용하여 PEG 용액 상에서 Dextran 하이드로젤을 마이크로 입자 형태로 가교시키면서 단백질을 충전시키는 공정을 통해 제조된다 [20]. Methacrylate기가 도입된 Dextran으로 라디칼 중합하여 단백질을 충전 하는 방법과 D- 및 L-form lactide가 도입된 Dextran을 사용하여 lactide의 두 가지 광학이성질체의 물리적 가교를 통한 하이드로젤 생성 과정에서 단백질을 충전 하는 방법을 개발한 것으로 알려져 있다. 또한, 히알루론산에 다양한 반응기를 도입하고 약물에 영향을 주지 않는 선택적 가교제로 히알루론산 하이드로젤을 형성하고 그 과정에서 단백질을 충전시키는 히알루론산 하이드로젤 서방출 제형개발에 대한 연구도 활발하게 진행되어 왔다. 최근에는 pH, 온도, 이온 세기, 전기장, 농도 차이 등과 같은 외부 환경이나 자극에 반응해 약물방출이 조절되어지는 다양한 형태의 지능형 하이드로젤들이 개발되고 있다 [21]. 이러한 시스템을 잘 활용하면 약물 방출이 인체의 특정 부위에서만 일어나도록 조절할 수 있을 것으로 예상된다.

### 2-1-3. 난용성 약물의 흡수촉진

지용성 비타민 및 파클리탁솔과 같은 항암제를 비롯한 여러 저분자 의약품들은 물에 대한 용해도가 아주 낮은 경우가 많은데 이러한 의약품들의 용해도를 높여 체내 흡수를 촉진하기 위하여 수용성 고분자를 접합(conjugation) 시켜 약물의 용해도를 높이고자 하는 연구가 활발하게 진행되고 있다. 이를 위해서 2-1-1에서 언급한 바와 같이 폴리에틸렌글리콜이나 히알루론산과 같은 생체적합성 고분자들이 많이 사용되어지고 있다. 난용성 저분자 약물들이 수용성 고분자에 접합된 형태이기 때문에 용해도가 증가에 의한 체내 흡수는 촉진되는 반면 고분자에 의한 생리활성의 저하 등의 문제로 인해 주로 에스터(ester)나 다이설파이드(disulfide) 결합과 같은 체내 분해성 결합(biodegradable linkage)을 이용해 접합반응을 유도하게 된다. 미국 유타 대학의 Prestwich 그룹에서는 히알루론산에 파클리탁솔을 에스터결합을 이용해 접합시켜 암치료제로 개발하는 연구를 수행한 바 있다 [22].

한편으로 마이셀 및 고분자 마이셀 (polymeric micelle)을 이용하여 난용성 약물의 용해도를 높이고 또한 고분자 마이셀로 부터 약물이 천천히 방출되게 하는 약물전달 기술이 이스라엘 히브리대학의 연구진에 의해 개발되어 상업화를 위한 임상 연구가 진행되고 있다 [23-25]. 그림6에 Doxil이라는 상품명으로 개발이 진행되고 있는 고분자 마이셀 항암 약물전달시스템의 모식도와 약효 지속효과에 대해 나타내었다.

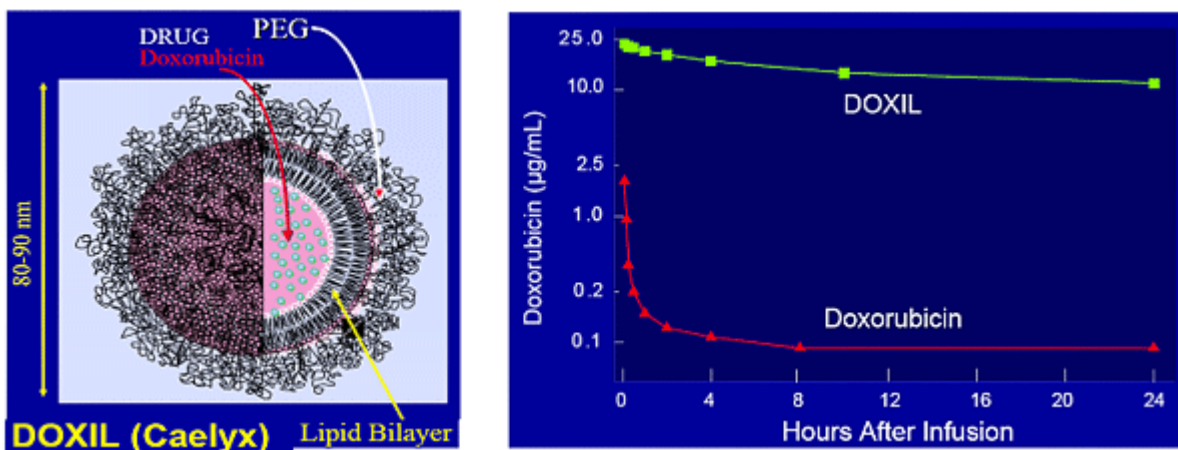


그림6. 폐길화된 micelle을 이용한 항암약물 전달시스템의 모식도 및 체내에서의 약효 지속 효과.

### 2-1-4. 표적 지향형 약물 전달 시스템

표적 지향형 약물 전달 시스템은 원하는 부위에 약물을 전달하여 생체의 다른 부분에 대한 부작용을 최소화하고 그 효율성을 극대화하기 위해 개발 되었다. 특히 독성이 강한 항암제의 부작용을 줄이기 위해 많이 이용된다. 표적 지향형 약물전달시

시스템은 능동형과 수동형 시스템의 두 가지 방식으로 나뉘는데 수동형은 암세포 주변의 혈관 조직의 느슨함을 이용하고 능동형은 암세포가 발현하는 특이적인 단백질을 인식하는 항체나 앵타머와 같은 리간드를 이용한다. Enhanced Permeation and Retention (EPR) 효과를 이용하는 수동형은 암세포 주변의 느슨한 혈관 조직의 간극의 크기가 대략 600-800 nm이므로 [21] 약물 전달체의 크기가 이 보다 작은 수십에서 수백 nm 정도일 때 잘 적용된다. 입자크기가 약 100 nm 인 PEG-PLGA 나노 파티클에 항암제 독소루비신을 충전하고 전립선 암 세포의 세포막에 특이적으로 발현하는 단백질(Prostate Specific Membrane Antigen: PSMA)을 인식하는 앵타머를 리간드로 사용하여 만든 약물전달시스템이 전립선 암을 가진 생쥐에서 큰 효과를 보이는 것으로 보고된 바 있다 [26]. 또한 세포 수용체(receptor)에 결합할 수 있는 리간드를 약물전달체에 도입함으로써 특정 세포에 선택적으로 약물이 전달되어지도록 할 수 있다.

## 2-2. 약물전달 디바이스

최근에 약물전달 디바이스가 스마트 약물전달시스템으로 많은 각광을 받고 있으며 이에 대한 활발한 연구가 진행되고 있다. 체내 이식이 가능한 약물을 담지한 임플란트 디바이스와 마이크로니들을 이용한 피부를 통해 약물을 전달하는 패치가 대표적인 약물전달 디바이스이다. 이러한 약물전달 디바이스는 외부에서 무선통신을 통해 약물방출을 조절하거나 생체 내에서 일정한 비율로 약물이 방출되게 할 수 있는 장점을 가지고 있다. 다음에서 대표적인 예를 중심으로 약물 전달 디바이스에 대해 살펴보고자 한다.

### 2-2-1. 반도체 칩을 이용한 약물전달 디바이스

1999년 미국 MIT의 Robert Langer 그룹은 네이처 저널에 반도체 칩을 이용한 약물전달시스템에 대해 보고하였다 [27]. 반도체 칩 위에 34개의 미세 약물 저장고(reservoir)를 만들어서 각 저장고에 25 nL의 약물을 충전한 다음 금 막으로 코팅하고 반도체 칩에 전기적 신호를 가하면 이 금 막이 파괴 되면서 약물이 방출되는 방식의 약물전달 디바이스를 개발하였다 [28]. 이러한 약물전달 디바이스 기술을 사용하여 Microchips사에서는 인슐린이나 parathyroid 호르몬과 같은 바이오 의약품의 장기간 방출 디바이스로 개발하여 상업화하기 위한 연구를 수행하고 있다 [29]. 그림 7에 나와 있듯이 전기 신호를 외부로부터 받기 위한 수신기가 포함된 형태로 제조되었다.

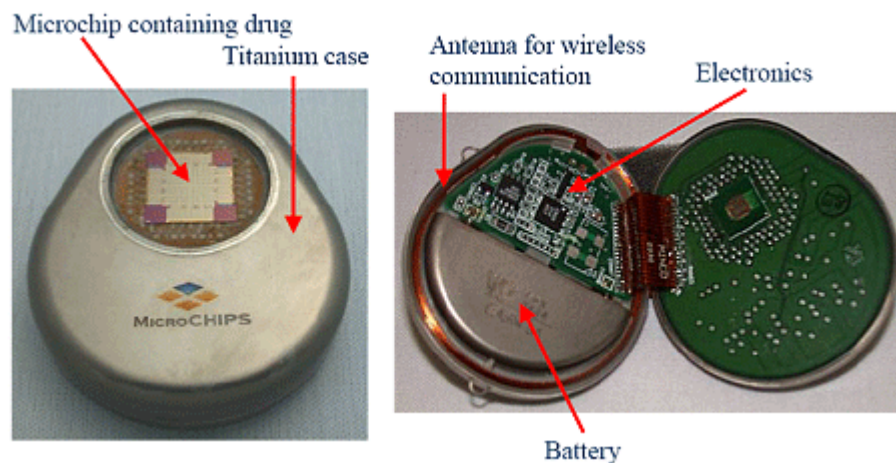


그림 7. MicroCHIPS사가 개발한 반도체 칩을 이용한 약물전달시스템 [29].

### 2-2-2. 삼투막을 이용한 약물전달 디바이스

Johnson & Johnson사에 인수합병된 ALZA사에 의해 개발된 Duros®는 그림8과 같은 형태로 제작되어져 있는데 삼투막으로 둘러싸여 있는 용기 끝에 작은 구멍(orifice)이 있고 삼투압에 의해 물이 용기 내부로 들어오게 되면 약물이 지속적으로 방출되는 형태의 약물전달 디바이스다 [30]. 피하에 손쉽게 임플란트될 수 있어서 실제적으로 많은 환자들에게 적용되고 있는 것으로 알려져 있다.

## Duros Technology

Dimensions: 44mm L x 3.8mm D

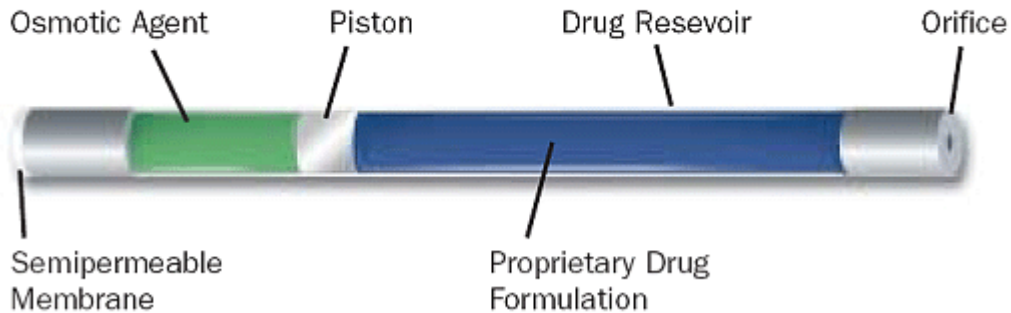


그림8. 삼투막을 이용한 Johnson & Johnson사 Duros® 제품의 모식도.

### 2-2-3. 나노기공막을 이용한 약물전달 디바이스

나노 기공막 약물전달 디바이스는 약물을 저장하고 있는 부분과 약물의 방출을 조절하는 나노 기공막으로 구성되어 있다 (그림9). 앞서 살펴 본 삼투막을 이용한 약물전달디바이스에서는 약물이 삼투압에 의한 작용으로 방출되는데 비하여 나노 기공막을 이용한 나노 기공막 약물전달디바이스에서는 기공막의 기공크기(pore size)가 단백질 등의 바이오 의약품의 입자 크기와 비슷하여 약물이 자유확산이 아닌 모래시계의 작동원리와 동일한 직선형 확산(single file diffusion)으로 방출된다. 나노 기공막이 나노 기공막 약물전달디바이스를 개발하는데 있어서 핵심적인 기술인데 샌프란시스코 소재 캘리포니아 주립 대학의 Desai 그룹은 인터페론을 3달 이상 장기 방출할 수 있는 실리콘 웨이퍼 나노 기공막을 이용한 약물전달디바이스를 개발하였다 [31]. 본 연구 그룹에서는 블록 공중합체를 이용한 고분자 나노 기공막 약물전달디바이스를 개발하는 연구를 진행 중이다. 제조 과정이 간단한 블록 공중합체 나노 기공막은 손쉽게 기공 크기 및 기공막 두께가 조절될 수 있고, 지지 재료와의 결합을 통해 방출 속도가 보다 쉽게 조절될 수 있다. Bovine serum albumin (BSA)를 이용한 모델 실험을 통해 고분자 나노 기공막의 크기에 따라 약물 방출 속도가 조절되는 것을 확인하였고 성장 호르몬 등의 단백질 의약품에 이러한 약물전달 디바이스 기술을 적용하는 연구를 본격적으로 수행하고 있다.

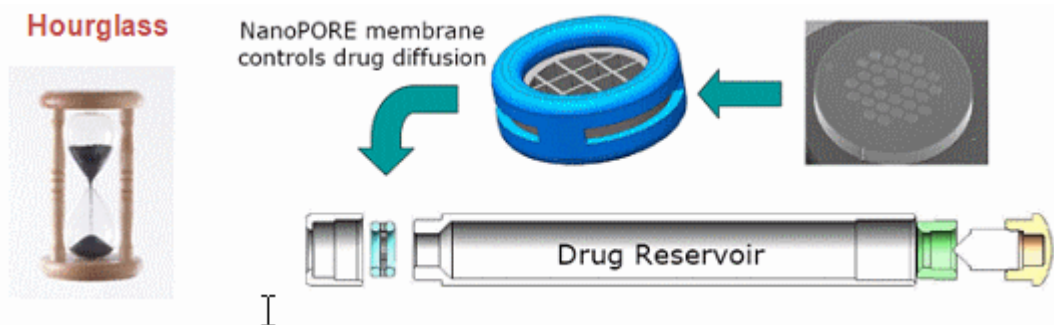


그림9. 나노 기공막을 이용한 단백질 의약품의 장기 약물 전달 디바이스.

### 2-2-4. 마이크로니들을 이용한 패치제형

2007년 9월 컴퓨터와 프린터 제조 회사로 잘 알려진 휴렛팩커드사는 가로세로가 2.5 cm에 불과한 컴퓨터의 중앙처리장치처럼 생긴 칩에 150개의 미세한 바늘과 약 400개의 약물통을 붙인 '스마트패치'라는 새로운 개념의 주사기를 개발하였고 발표했다 (그림10) [32]. 스마트패치에 붙어있는 미세한 바늘은 지름이 약 1 μm 밖에 되지 않아서 피부에 찔렸을 때 통증이 느껴지지 않는다. 게다가 미세 바늘 위쪽 얇은 막을 사이에 두고 있는 약물통에는 마이크로칩이 연결되어 있어 약물의 용량과 투입할 시기를 조절할 수 있다. 마치 잉크 카트리지에서 잉크를 분사할 때와 같은 원리다. 휴렛팩커드 사는 2010년까지 스마트패치를 상용화할 예정이다. 그리고, 이와 비슷하게 미세한 바늘을 패치에 붙여 만든 드럭맷(DrugMat®)이라는 제품은 스마트패치와 달리 금속 대신 몸 안에서 분해되는 생분해성 고분자, 셀룰로오스 아세테이트(cellulose acetate)로 된 마이크로니들로 이루어져 있다 [33]. 이 패치를 피부에 붙이면 셀룰로오스 바늘이 피부 안에서 분해되고 그 안에 들어있던 약물이 몸 안으로 전달된다. 이 패치는 에이즈 치료 백신이나 인플루엔자 백신을 몸 안에 주사하기 위한 새로운 제형으로 개



발되어지고 있다.



그림10. 휴렛패커드사의 마이크로니들을 이용한 패치형 약물전달 디바이스.

### III. 맺음말

바이오 의약품의 중요성이 점점 부각 되면서 세계적인 다국적 제약회사들을 중심으로 약물전달시스템 개발에 대한 연구가 전 세계적으로 활발하게 진행되고 있다. 약물전달시스템은 고분자를 이용한 장기약효 지속제형 및 서방출성 제형 그리고 BT, IT, NT 융합기술을 이용한 약물전달 디바이스 등으로 분류할 수 있다. 고분자를 이용한 약물전달시스템은 이미 많은 제품들이 상업화 되어진 반면, 융합기술을 이용한 약물전달 디바이스들은 일부 제품들이 상업화되기는 하였지만 본격적인 제품화를 위한 연구가 현재 활발하게 진행되고 있다. 바이오 및 제약산업의 기반이 취약한데 비하여 IT 및 NT 기술에 있어서 세계적인 경쟁력을 보유하고 있는 우리나라로서는 전 세계적으로 중요성이 점점 부각되고 있는 바이오 의약품과 이에 대한 약물전달시스템 개발을 통해 세계 제약 시장에 효과적으로 접근할 수 있을 것으로 생각된다. 이러한 융합기술을 이용한 약물전달 기술의 발전은 진단과 치료가 동시에 가능하도록 하여 인류의 의료복지 향상에 크게 기여할 수 있을 것으로 예상되며 대한민국의 신 성장 동력으로서 한 축을 담당하게 될 것으로 기대된다. 멀지 않은 미래에 의사의 진단도 주사기도 필요 없는 수 센티미터의 병원을 몸에 장착하고 살게 되는 시대가 도래할 것을 기대해 본다.

### IV. 참고문헌

- [1] Oh EJ, Yang JA, Yang SY, Kim JK, Hahn SK: Drug Delivery System for Protein Therapeutics. *Polym. Sci. Technol.* 2007, 18: 444-449.
- [2] Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC: Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia.* 1997, 40(2): 205-11.
- [3] Proske D, Blank M, Buhmann R, Resch A: Aptamers—basic research, drug development, and clinical applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2005, 69: 367-374.
- [4] Ng EW, Shima DT, Calias P, Cunningham Jr. ET, Guyer DR, Adamis AP: Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006, 5: 123-132.
- [5] Marques JT, Devosse T, Wang D, Zamanian-Daryoush M, Serbinowski P, Hartmann R, Fujita T, Behlke MA, Williams BRG: A structural basis for discriminating between self and nonself double-stranded RNAs in mammalian cells. *Nat. Biotechnol.* 2006, 24: 559-565.
- [6] de Fougereolle A, Vornlocher HP, Maraganore J, Lieberman J: Interfering with disease: a progress report on siRNA-based therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007, 6: 443-453.
- [7] Harris JM, Chess RB: Effect of PEGylation on pharmaceuticals. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003, 2: 215-221.
- [8] Moses MA, Brem H, Langer R: Advancing the field of drug delivery: Taking aim at cancer.

- Cancer Cell 2004, 4: 337–341.
- [9] Bailon P, Palleroni A, Schaffer CA, Spence CL, Fung WJ, Porter JE, Ehrlich GK, Pan W, Xu ZX, Modi MW, Farid A, Berthold W, Graves M: Rational Design of a Potent, Long-Lasting Form of Interferon: A 40 kDa Branched Polyethylene Glycol-Conjugated Interferon-2a for the Treatment of Hepatitis C. *Bioconjug. Chem.* 2001, 12: 195–202.
- [10] Veronese FM, Harris JM: Introduction and overview of peptide and protein pegylation. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002, 54: 453–456.
- [11] NEKTAR Therapeutics Co.: Polyethylene glycol and derivatives for advanced PEGylation. Catalogue 2005–2006 Nektar Advanced PEGylation.
- [12] Cheng TL, Wu PY, Wu MF, Chern JW, Roffler SR: Accelerated clearance of polyethylene glycol-modified proteins by anti-polyethylene glycol IgM. *Bioconjug. Chem.* 1999, 10: 520–528.
- [13] Dams ETM, Laverman P, Oyen WJG, Storm G, Scherphof GL, van Der Meer JW, Corstens FH, Boerman OC: Accelerated Blood Clearance and Altered Biodistribution of Repeated Injections of Sterically Stabilized Liposomes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000, 292: 1071–1079.
- [14] Caliceti P, Veronese FM: Pharmacokinetic and biodistribution properties of poly(ethylene glycol)-protein conjugates. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003, 55: 1261–1277.
- [15] Vercruyse KP, Prestwich GD: Hyaluronate derivatives in drug delivery. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 1998, 15: 513–555.
- [16] Motokawa K, Hahn SK, Nakamura T, Miyamoto H, Shimoboji T: Selectively crosslinked hyaluronic acid hydrogels for sustained release formulation of erythropoietin. *J. Biomed. Mat. Res.* 2006, 78A: 459–465.
- [17] Oh EJ, Kang SW, Kim BS, Hahn SK: Control and Monitoring of Molecular Degradation of Hyaluronic Acid Derivatives. *J. Biomed. Mat. Res.* 2008, In Press.
- [18] Mahesh C: Polylactides/Glycolides-Excipients for Injectable Drug. *Drug Del. Tech.* 2002, 2.
- [19] Johnson OL, Cleland JL, Lee HJ, Charnis M, Duenas E, Jaworowicz W, Shepard D, Shahzamani A, Jones AJ, Putney SD: A month-long effect from a single injection of microencapsulated human growth hormone. *Nat Med.* 1996, 2: 795–799.
- [20] Vlugt-Wensink KD, Jiang X, Schotman G, Kruijtz G, Vredenberg A, Chung JT, Zhang Z, Versluis C, Ramos D, Verrijck R, Jiskoot W, Crommelin DJ, Hennink WE: In vitro degradation behavior of microspheres based on cross-linked dextran. *Biomacromol.* 2006, 7: 2983–2990.
- [21] Allen TM, Cullis PR: Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream. *Science* 2004, 303: 1818–1822.
- [22] Luo Y, Prestwich GD: Synthesis and Selective Cytotoxicity of a Hyaluronic Acid-Antitumor Bioconjugate. *Bioconj. Chem.* 1999, 10:755–763.
- [23] Gabizon A, Martin F: Polyethylene glycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin. Rationale for use in solid tumours. *Drugs* 1997, 54(suppl 4): 15–21.
- [24] Hussein MA, Wood L, Hsi E, et al.: A phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and reduced-dose dexamethasone combination therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cancer* 2002, 95: 2160–2168.
- [25] Rifkin RM, Gregory SA, Mohrbacher A, et al.: Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a phase III multicenter randomized trial. *Cancer* 2006, 106: 848–858.

- [26] Farokhzad OC, Cheng J, Teply BA, Sherifi I, Jon S, Kantoff PW, Richie JP, Langer R: Targeted nanoparticle–aptamer bioconjugates for cancer chemotherapy in vivo. *PNAS* 2006, 103: 6315–6320.
- [27] Santini Jr JT, Cima MJ, Langer R: A controlled–release microchip. *Nature* 1999, 397: 335–338.
- [28] Grayson ACR, Choi IS, Tyler BM, Wang PP, Brem H, Cima MJ, Langer R: Multi–pulse drug delivery from a resorbable polymeric microchip device. *Nat. Mater.* 2003, 2: 767–772.
- [29] Prescott JH, Lipka S, Samuel Baldwin, Sheppard Jr. NF, Maloney JM, Coppeta J, Yomtov B, Staples MA, Santini Jr. JT: Chronic, programmed polypeptide delivery from an implanted, multireservoir microchip device. *Nat Biotechnol.* 2006, 24: 437–438.
- [30] Duros Technology Platform. [http://www.durect.com/pdf/duros\\_fact\\_sheet2001.pdf](http://www.durect.com/pdf/duros_fact_sheet2001.pdf). Accessed Jan. 2008.
- [31] Desai TA, Controlled Release Society Workshop. 2006.
- [32] BBC News: Patch promises painless injection. <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/7002482.stm>. Accessed Jan. 2008.
- [33] Kwon SY: In Vitro Evaluation of Transdermal Drug Delivery by a Micro–needle Patch, Controlled Release Society 31st Annual Meeting TRANSACTIONS 2004, Abstract #115.