

## 폴리피롤을 이용한 능동형 약물전달시스템의 제작 및 평가

이상조 · 이승기<sup>†</sup> · 박정호\*

### Fabrication and Evaluation of Active Drug Delivery System Using Polypyrrole

Sang-Jo Lee, Seung-Ki Lee<sup>†</sup>, and James Jungho Pak\*

#### Abstract

This paper presents drug release properties of active drug delivery system (DDS) using volume change of polypyrrole (PPy). The incorporation of various chemical substances into the PPy and controlling its release with the externally applied voltage to the PPy are possible. In order to confirm possibility for drug delivery system qualitatively, indicator(phenol red) was examined as a dopant of PPy. The applied voltage to the PPy electrode was set to -2 V and this negative voltage makes the anionic indicator released in saline solution. After qualitative analysis, in order to confirm quantitative drug release characteristic of PPy, salicylate which is one of the aspirin substance was used as a dopant of PPy. As a result, the salicylate release characteristics with time was thoroughly investigated while varying the electrode area, polymerization time, the applied voltage for drug release. Based on these quantitative results, a preliminary experiment was carried out to check the feasibility of the PPy applicable to the neuronal system.

**Key Words :** polypyrrole, drug delivery system, neurotransmitter

## 1. 서 론

전도성 고분자는 금속과 유사한 수준의 전도도를 가지는 동시에 일반적인 고분자로서의 특징도 함께 가지고 있는 물질로서 센서, 고분자 전지, 디스플레이, 바이오 분야에서 많은 연구들이 진행되어 왔다.

이러한 전도성 고분자 중 폴리피롤(Polypyrrole : PPy)은 microelectromechanical system(MEMS) 기술의 발전으로 반도체 공정을 이용한 마이크로 액추에이터의 개발이 가능해지면서 새로운 액추에이터 물질로서의 가능성이 제시되고 있다<sup>[1,2]</sup>.

폴리피롤은 생체 적합성이 우수하기 때문에 액추에이터로서는 물론 약물전달시스템 물질로서도 우수한 가능성을 지닌 물질이다<sup>[3-5]</sup>. 폴리피롤을 액추에이터로 사용할 수 있는 기본적인 원리는 폴리피롤 표면에서 발생하는 이온 출입현상을 이용한 것이다. 전해질 내에

서 전도성 고분자에 전압을 인가하는 경우 고분자 내부로 출입하는 이온들은 전도성 고분자에 인가되는 전압에 의하여 출입이 조절된다. 여기서 전압에 의하여 이온의 출입을 제어할 수 있다는 것은 고분자 내부로 출입하는 이온을 이온상태의 약제로 대체할 경우 전압에 의해 이온의 출입 및 방출량이 제어되는 약물전달시스템(drug delivery system : DDS)으로의 응용이 가능함을 의미한다. 즉 전해질 내에 이온 상태로 존재하는 약제를 전기적인 힘으로 고분자 내부에 충전시키고 치료를 필요로 하는 신체 내의 국부적인 부위에 약제를 방출할 수 있는 능동형 약물전달시스템으로의 응용이 가능한 것이다. 일반적으로 약물전달시스템이란 인체에 투여되는 약제의 부작용을 줄이고 치료효과를 극대화시킬 목적으로 필요한 양의 약제를 효율적으로 전달할 수 있도록 설계한 체형을 일컫는다. 약제의 효율적 전달이라 함은 치료를 목적으로 신체 내의 국부적인 부위에만 적당량의 약제를 필요한 시기에 방출할 때 그 의미를 가지게 된다. 이러한 생체 내의 효과적 약제 방출에 전도성 고분자의 이온 출입 원리를 이용할 수 있음이 밝혀지면서 1980년대 초반부터 약물전달시스템은 전도성 고분자의 새로운 응용분야로서 연구

단국대학교 전기전자컴퓨터공학부(School of Electrical, Electronics and Computer Engineering, Dankook Univ.)  
\*고려대학교 전기공학과(Department of Electrical Engineering, Korea Univ.)

<sup>†</sup>Corresponding author: skilee@dku.edu

(Received : December 18, 2003, Accepted : December 30, 2003)

가 활발히 진행되어 오고 있다<sup>6)</sup>. 또한 최근에 들어서는 전도성 고분자를 이용한 약물전달시스템의 연구로서 EQCM과 같은 분석장비를 이용한 측정방법에 대한 연구가 진행되고 있다.

일반적으로 약물전달시스템은 단순한 약제의 방출만을 목적으로 하는 것에서부터 특정한 목적에 의해 능동적으로 약제를 방출하는 것까지 다양한 종류가 있지만 현재 상용화된 약물전달시스템은 약제의 단순 방출을 목적으로 하는 것이 대부분이다. 이에 반해 현재 진행되고 있는 폴리피롤을 이용한 약물전달시스템은 약제의 단순 방출이 아닌 특수목적에 의한 능동적인 약제의 방출을 목표로 연구가 진행되고 있다. 폴리피롤을 약물전달시스템 물질로 사용하기 위해서는 방출되는 약제 이온의 측정 방법도 중요하지만 약제 방출조건에 대한 정성적 분석 및 다양한 방출조건에 따른 정량적 분석 또한 매우 중요하다. 이러한 분석을 통하여 실제 응용 가능한 약물전달시스템의 설계가 가능해지기 때문이다.

본 연구에서는 폴리피롤의 약물전달시스템으로서의 가능성을 확인하고 약제방출 특성을 분석하기 위하여 몇 가지 실험을 수행한다. 우선 지시약(indicator)을 도판트(dopant)로 사용하여 폴리피롤을 합성한 후 폴리피롤의 약물전달시스템으로서의 가능성을 정성적으로 분석한다. 그리고 실제 약제로 사용되는 물질을 이용하여 약물전달시스템으로서 폴리피롤의 정량적 특성을 파악하기 위해 전극면적, 인가전압, 방출시간, 폴리피롤 합성시간 등의 공정변수를 변화시키며 이에 따른 방출량을 측정하고 분석한다. 또한 신경계통 장애 치료의 구체적인 응용을 위하여 신경전달물질(neurotransmitter)을 이용한 기초적인 실험결과와 방향을 제시한다.

## 2. 폴리피롤을 이용한 약물전달시스템의 동작원리

폴리피롤의 이온출입 원리를 이용하여 폴리피롤 내부로 출입하는 이온을 약제 효과를 가지는 이온으로 대체하면 약물전달시스템으로의 사용이 가능해진다. 일반적으로 폴리피롤의 약제 방출 방법은 그림 1과 같이 크게 두 가지로 구분할 수 있다. 그림 1(a)는 폴리피롤의 합성과정에서 합성에 사용되는 도판트 자체를 약제로 사용하여 폴리피롤을 합성한 후 직접 약제를 방출하는 경우이다. 즉 폴리피롤의 합성 과정에서 사용되는 도판트 이온 자체를 약제로 사용하여 합성을 한 후 전해질 내에서 전압을 인가하면 전기적인 힘에 의해 폴리피롤 내부에서 전해질로 도판트 이온인 약제가 방

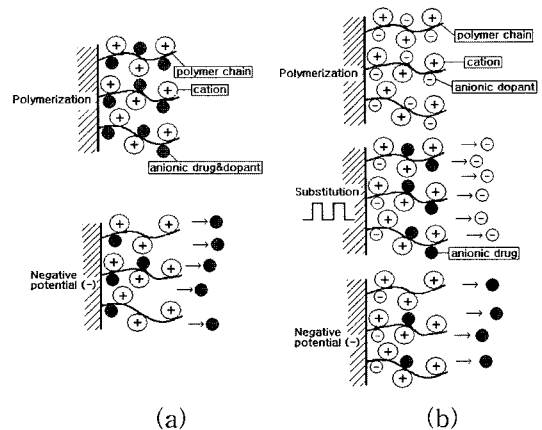


그림 1. 폴리피롤의 약물방출 모식도  
Fig. 1. Drug release mechanism of PPY.

출되는 원리이다. 또 다른 방법은 그림 1(b)와 같이 폴리피롤 합성자체는 일반적인 도판트를 이용하여 합성하고 약제가 이온형태로 존재하는 전해질 내에서 전기적인 치환방법을 통하여 도판트와 약제를 치환한 후 방출하는 경우이다. 이 경우 초기 폴리피롤 합성에 사용된 도판트는 약제의 효과를 지니지 않은 일반적인 도판트이며 약제 이온은 전해질 내에 녹아있는 상태이다. 이러한 폴리피롤을 약제가 이온형태로 녹아있는 전해질 내에 위치시키고 주기적으로 양의 전압과 음의 전압을 인가하면 이온의 출입현상이 발생한다. 초기 음의 전압이 인가되는 경우에는 도판트로 사용된 음이온이 폴리피롤에서 전해질로 방출된다. 다시 폴리피롤에 양의 전압이 인가되면 전해질 내에 있는 음이온이 폴리피롤 내부로 들어가는 현상이 발생한다. 이때 전해질 내에는 음의 전압이 인가될 때 폴리피롤로부터 방출된 도판트 음이온과 처음부터 전해질 내에 존재하고 있는 약제 음이온이 동시에 존재하게 되는데 이러한 두 종류의 이온 중에서 상대적으로 밀도가 높은 약제 이온이 폴리피롤 내부로 더 많이 들어가게 된다.

이러한 도판트 이온과 약제 이온의 치환과정을 통하여 폴리피롤 내부로 충전된 약제는 약제의 방출을 필요로 하는 다른 곳에서 전기적인 힘에 의하여 약제를 방출하게 된다. 약제를 직접 도판트로 사용하여 폴리피롤을 합성한 후 방출하는 경우인 (a)는 약제를 치환 후 방출하는 (b)의 경우와 비교하여 동일면적에서 방출량이 많은 장점이 있으나 합성 가능한 약제의 종류에 제한이 있다는 단점이 있다. 이는 전도성 고분자의 특성상 고분자의 합성 과정 중에 고분자 고리 상에 도판트 형태로 직접 결합되는 물질이 한정되어 있기 때문이다. 이에 비해 치환과정을 통하여 약제를 방출하는 (b)의

경우에는 다양한 약제를 고분자 내에 충전시키는 것이 가능하나 폴리피롤에 합성되어 있는 도판트 전부가 전해질 내의 약제 이온과 치환되는 것이 아니기 때문에 치환 후 방출되는 양이 (a)의 경우보다 적고 치환되는 두 이온의 크기를 고려하여야 한다. 약제를 직접 방출하거나 치환 과정을 거쳐 방출하는 경우 모두 약제가 수용액 상태에서 이온화됨과 동시에 폴리피롤로 출입하는 이온이 약제의 효과를 유지하고 있어야 약물전달 시스템으로 사용이 가능하다.

### 3. 지시약을 이용한 폴리피롤의 합성 및 방출실험

폴리피롤의 약물전달시스템으로서의 특성을 분석하기 위하여 지시약을 도판트로 이용하여 폴리피롤을 합성하고 방출하는 실험을 진행하였다. 지시약은 수용액 상태에서 용액의 pH에 따라 색이 변화하는 특징을 가지고 있다. 그중 페놀레드(phenol red)는 용액의 pH가 7.0에서 8.2 사이에서 붉게 변화하는 특성을 지닌 지시약이다. 페놀레드와 같은 지시약은 매우 적은 양만으로도 용액의 색을 쉽게 변화시킬 수 있기 때문에 지시약을 도판트로 사용하여 폴리피롤을 합성한 후 용액 내에서 방출실험을 진행하면 시간에 따라 변하는 용액의 색을 직접 관찰함으로써 방출여부를 쉽게 확인할 수 있다.

폴리피롤의 합성은 초순수(DI water)에 피롤 단량체와 페놀레드를 각각 0.1 M의 농도가 되도록 섞어주어 폴리피롤 합성용액을 제작하였다. 폴리피롤이 전기적으로 합성되는 작업전극(working electrode)은 진공증착기를 이용하여 크롬과 금이 각각 500/1500 Å의 두께로 진공 증착되어있는 스테인레스스틸(stainless steel : sus) 기판을 사용하였으며 직경이 1 mm인 백금 선을 상대전극(counter electrode)으로 사용하였다. 폴리피롤의 합성은 정전류원을 이용한 합성방법을 이용하였으며 그림 2에 정전류원을 이용한 폴리피롤의 합성방법을 나타내었다. 폴리피롤 합성용액 내에 작업전극과 상대전극을 집어넣고 정전류원을 이용하여 일정 전류를 인가하면 작업전극에서는 산화반응이 일어나며 폴리피롤이 합성된다. 폴리피롤의 합성과정에서 합성된 폴리피롤의 두께는 정전류원에 의해 공급된 전하량에 비례하므로 인가하는 전류밀도와 폴리피롤 합성시간을 이용하여 두께를 조절할 수 있다<sup>17)</sup>. 폴리피롤의 합성면적은 10 mm × 30 mm(300 mm<sup>2</sup>)이며 5.4 μA/mm<sup>2</sup>의 전류밀도로 90분 동안 합성하여 15 μm의 두께를 가지는 폴리피롤을 합성하였으며, 이와 같이 합성한 폴리피롤

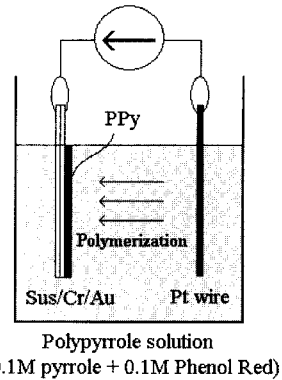


그림 2. 폴리피롤 합성방법  
Fig. 2. Polymerization of PPy.

은 폴리피롤 고분자 고리 상에 페놀레드 음이온이 도판트로 결합되어 있는 형태를 가지게 된다.

합성된 폴리피롤의 표면에 붙어있는 페놀레드를 초순수로 충분히 세척하여 제거한 후 0.9%의 생리식염수에 폴리피롤이 합성된 sus 전극을 작업전극으로, 백금 선을 상대전극으로 하여 방출실험을 진행하였다. 방출전압은 -2V의 전압이 폴리피롤이 합성된 작업전극에 걸리도록 하는데 이러한 음의 전압 인가에 의해 그림 1(a)에 나타난 바와 같이 도판트로 결합되어 있는 페놀레드 음이온이 식염수 상으로 방출되는 것을 확인하였다. 그림 3은 전압을 인가하며 시간이 지남에 따라 페놀레드 이온이 방출되는 현상을 식염수의 색 변화를

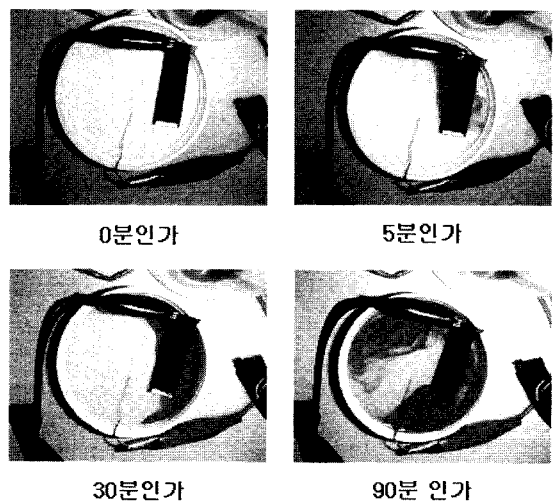


그림 3. 방출된 페놀레드 이온에 의하여 발생하는 식염수의 색변화  
Fig. 3. Color change of saline solution by released phenol red ion.

통해 관찰한 결과이며 15 ml의 생리식염수에서 폴리피롤에  $-2\text{ V}$ 를 인가할 경우 페놀레드 음이온의 방출이 90분 동안 지속되는 것을 보여주고 있다.

또한 인가되는 전압이 차단된 상태에서 폴리피롤로부터 방출된 지시약 이온의 자연방출 여부를 확인하기 위하여 수행한 실험에서도 이온의 방출이 폴리피롤에 인가된 전압에 의해 제어됨을 확인함으로써 약제방출의 가능성을 정성적으로 확인하였다.

#### 4. 약제를 이용한 폴리피롤의 합성 및 방출실험

지시약을 이용한 실험결과를 통하여 폴리피롤이 능동형 약물전달시스템으로서 사용 가능함을 정성적으로 확인한 후 이를 바탕으로 실제 약제를 도판트로 사용하여 합성한 폴리피롤의 약제 방출실험을 진행하였다. 실험에 사용한 약제는 아스피린의 주성분인 salicylate를 사용하였으며 sodium salicylate (Fluka :  $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{COONa}$ )의 형태로 초순수에 녹아 양이온인 sodium ( $\text{Na}^+$ )과 음이온인 salicylate ( $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{COO}^-$ )의 형태로 이온화되는 물질이다.

약제를 도판트로 사용한 실험에서는 약제방출의 정량적인 분석을 위하여 다양한 공정변수에 따른 방출량의 변화를 측정하였다. 폴리피롤의 합성은 지시약을 이용한 실험과 마찬가지로 정전투원을 이용한 전기화학적인 방법으로 합성하였다. 폴리피롤이 합성되는 작업 전극은 크롬과 금을 각각  $500/1500\text{ \AA}$ 의 두께로 진공 증착한 두께  $500\text{ }\mu\text{m}$ 의 코닝 7740 유리기판을  $5\text{ mm} \times 30\text{ mm}$ 의 크기로 잘라서 사용하였으며 직경  $1\text{ mm}$ 의 백금 선을 상대전극으로 사용하였다. 합성된 폴리피롤의 방출실험은 지시약의 경우와 마찬가지로 생리식염수를 사용하였으며 측정에 사용된 식염수의 양은  $3\text{ ml}$ 이다.

실제 약제를 이용한 실험에서는 다양한 방출조건에서 폴리피롤의 방출특성을 분석하기 위하여 여러 종류의 시료를 준비하였다. 우선 합성시간을 30분, 60분, 90분 등으로 나누어 합성하였으며 폴리피롤의 합성이 이루어지는 전극의 면적도  $25\text{ mm}^2$  ( $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ ),  $50\text{ mm}^2$  ( $5\text{ mm} \times 10\text{ mm}$ ),  $75\text{ mm}^2$  ( $5\text{ mm} \times 15\text{ mm}$ ) 등의 세 가지로 구분하였다. 또한 식염수 내에서 폴리피롤에 인가하는 전압의 종류도  $0.3\text{ V}$ ,  $0.5\text{ V}$ ,  $0.7\text{ V}$ ,  $1.0\text{ V}$ 로 구분하여 각 시료의 약제방출시간을 5분부터 1440분까지 10종류로 구분, 총 360회의 방출실험을 진행하였다.

Salicylate의 방출은 salicylate 자체가 수용액 상태에서 무색을 띠기 때문에 지시약의 방출과 같이 용액의 색 변화를 통하여 방출 여부를 확인할 수 있는 방법이

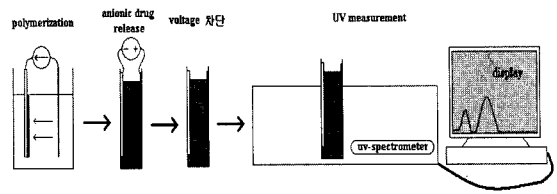


그림 4. 자외선분광기를 이용한 방출량 측정

Fig. 4. Measurement of released salicylate amount using UV-spectrometer.

없다. 따라서 식염수 내에서 폴리피롤에 인가된 전압에 의하여 방출된 salicylate의 측정은 자외선 분광기(uv-visible spectrometer)를 사용하여 측정하였으며 본 실험에서는 Shimadzu사의 UV-2201(uv-vis recording spectrophotometer)을 사용하였다. 자외선분광기로 측정된 salicylate의 흡광도는 약  $295\text{ nm}$ 에서 가장 민감하게 변화하는 것으로 관찰되었다.

그림 4는 360회의 독립된 방출실험을 통해 얻은  $3\text{ ml}$ 의 식염수에 포함된 salicylate의 양을 자외선분광기를 이용하여 측정하는 방법을 나타내고 있다. 이 경우 다양한 방출 조건에 따른 방출 실험마다 새로운 폴리피롤을 사용해야 한다. 따라서 폴리피롤의 합성 시 합성용액의 농도, 합성시간, 합성면적, 전류밀도 등의 합성조건이 동일한 경우 폴리피롤에 포함된 salicylate의 양은 동일하다는 가정 하에 실험을 진행하였다.

##### 4.1. 인가전압에 의한 영향

동일한 폴리피롤에서 인가전압이 증가하면 증가된 전압에 비례하여 방출량도 증가하게 된다. 인가전압이 증가한다고 하는 것은 폴리피롤 내의 약제 이온을 더 큰 힘으로 밀어냄을 의미하며 이는 약제의 방출 속도가 증가하는 결과를 가져오게 된다.

그림 5, 6은 60분간 합성한 폴리피롤의 경우 각 면적에서 인가전압에 대한 방출량의 변화를 나타내고 있다. 그림 5는  $25\text{ mm}^2$ 로 합성한 폴리피롤에서 인가전압에 따른 약제의 시간별 방출량의 변화를 보여주고 있으며 그림 6은  $75\text{ mm}^2$ 로 합성된 폴리피롤에서 인가전압에 따른 시간별 방출량의 변화를 나타내고 있다. 그 래프의 각 선들의 기울기는 salicylate의 방출속도를 나타내고 있으며 인가하는 전압이 증가할수록 그 기울기가 급격히 증가하는 것을 확인할 수 있다. 이러한 경향은 주로 방출 초기단계에서 나타나며 방출시간이 길어짐에 따라 인가전압의 크기와 상관없이 방출속도가 점차 감소하면서 그 기울기가 비슷해지는 현상을 볼 수 있다. 이는 폴리피롤에 도판트로 합성된 약제이온이 폴리피롤의 표면부분에서 상대적으로 반응이 빠르게 일

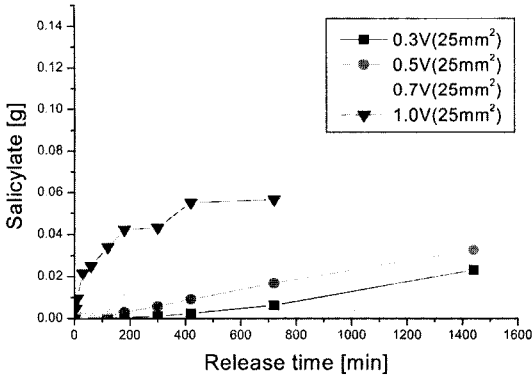


그림 5. 25 mm<sup>2</sup> PPy의 전압별 방출량(60 min 합성)  
Fig. 5. Curves of the released salicylate amount at 25 mm<sup>2</sup> PPy, various applied voltages and the release time (polymerization time 60 min).

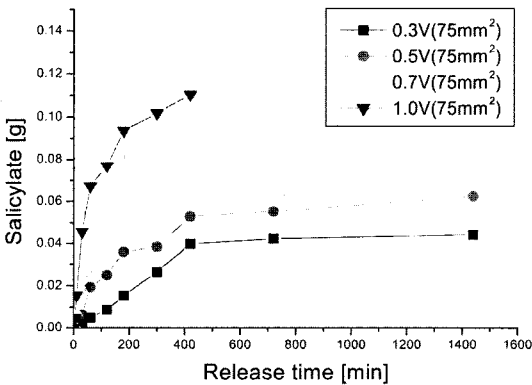


그림 6. 75 mm<sup>2</sup> PPy의 전압별 방출량(60 min 합성)  
Fig. 6. Curves of the released salicylate amount at 75 mm<sup>2</sup> PPy, various applied voltages and the release time (polymerization time 60 min).

어났기 때문에 생긴 결과이며 폴리피롤에 인가된 전압의 크기에 비례하여 방출될 수 있는 약제의 양이 한정되어 있다는 것을 말해주는 결과이다. 또한 인가하는 전압이 큰 경우 salicylate의 방출량이 최대치에 빠르게 도달하여 포화되는 것을 볼 수 있으나 인가전압이 작은 경우에는 포화현상이 쉽게 나타나지 않음을 볼 수 있다. 이는 동일한 조건으로 합성한 폴리피롤에 포함된 salicylate의 양은 동일하다는 가정 하에 같은 양의 약제를 짧은 시간에 급격히 방출하는 것과 장시간에 걸쳐 서서히 방출하는 차이를 보여주는 것이다. 약제는 그 용도에 따라 짧은 시간 내에 많은 양의 약제를 방출할 필요가 있는 경우와, 반대로 미량의 약제를 오랜 시간에 걸쳐 지속적으로 방출해야 할 필요가 있는 경우 등이 있는데 인가전압에 의한 salicylate의 방출특성을

확인한 결과 이러한 제어가 가능함을 확인하였다. 즉, 약제의 용도에 따라 방출속도를 제어할 필요가 있는 경우 폴리피롤에 인가하는 전압에 의하여 이러한 약제 방출의 제어가 가능함을 보여주고 있다.

#### 4.2. 전극면적에 의한 영향

동일한 조건으로 합성한 폴리피롤의 경우 약제를 포함한 폴리피롤의 면적이 증가하게 되면 폴리피롤에 충전된 salicylate의 양도 폴리피롤의 면적에 비례하여 증가하게 된다. 즉 방출실험을 진행할 경우 폴리피롤과 생리식염수가 접하고 있는 면적이 증가하므로 동일한 전압이 인가되었을 때 폴리피롤에서 방출되는 약제의 양도 면적에 따라 증가하게 된다. 그림 7, 8은 각 전압에서 전극면적에 따른 방출량의 변화를 나타내고 있다.

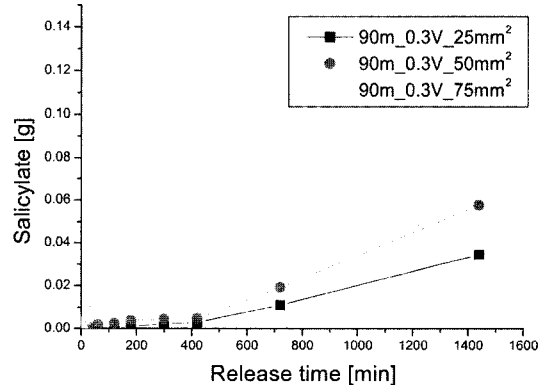


그림 7. 전극면적별 방출량(90 min 합성, 0.3 V 인가)  
Fig. 7. Curves of the released salicylate amount at various electrode area (polymerization time 90 min, 0.3 V applied).

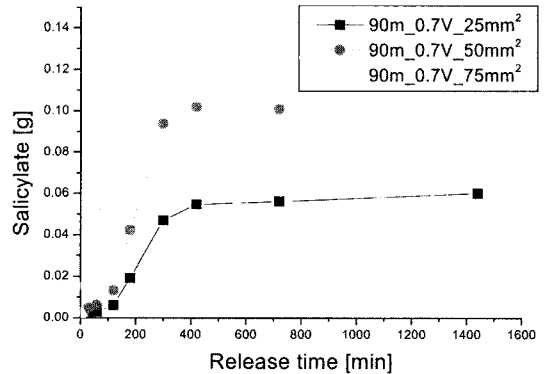


그림 8. 전극면적별 방출량(90 min 합성, 0.7 V 인가)  
Fig. 8. Curves of the released salicylate amount at various electrode area (polymerization time 90 min, 0.7 V applied).

폴리피롤의 합성시간과 전류밀도는 각각 90분과 5.4  $\mu\text{A}/\text{mm}^2$ 로 동일하다. 결과에서 알 수 있듯이 비교적 낮은 인가전압의 경우 초기 방출속도는 전극면적의 영향을 크게 받는 것을 알 수 있다. 즉 인가전압이 0.3 V로 비교적 낮은 그림 7의 경우 폴리피롤 전극면적이 각각 25  $\text{mm}^2$ , 50  $\text{mm}^2$ 일 때 방출 초기단계에는 방출 속도가 느리게 진행되지만 폴리피롤의 면적이 75  $\text{mm}^2$ 인 경우에는 방출속도가 초기부터 비교적 빠르게 증가하는 현상을 볼 수 있다. 반면 그림 8과 같이 인가전압이 0.7 V로 비교적 큰 경우에는 폴리피롤 전극면적과는 관계없이 방출 초기단계부터 비교적 일정한 속도로 salicylate가 방출되는 현상을 볼 수 있으며 전극 면적에 비례하여 방출량이 점차 포화되는 것을 볼 수 있다. 이는 폴리피롤을 이용한 약물전달시스템을 약제의 초기 방출량이 중요한 경우에 사용할 경우 전극 면적의 설계보다는 동작조건의 설계가 더 중요한 역할을 하게 됨을 의미한다. 즉 인가전압이 높은 경우에는 전극면적의 설계에 의해 방출속도를 제어하는 것이 쉽지 않은 반면 인가전압이 작은 경우에는 전극 면적의 설계에 의하여 초기 방출속도의 제어가 가능함을 의미한다.

4.3. 합성시간에 의한 영향

합성시간을 변화시켜 폴리피롤의 두께를 변화시킨다는 것은 폴리피롤 내부에 충전되는 도판트 약제이온의 양도 함께 변한다는 것을 의미한다. 즉 합성시간이 다른 폴리피롤을 이용하여 동일한 조건으로 방출실험을 진행하면 약제의 최종 포화점이 합성된 시간에 따라 다르게 나타나는 것이다. 그림 9, 10은 이러한 폴리피롤 합성시간에 따른 방출량의 변화를 보여주고 있다. 그림 9는 25  $\text{mm}^2$ 의 면적을 가지는 폴리피롤에 dc -0.7 V를 인가하는 경우 합성시간에 따른 시간별 방출량의

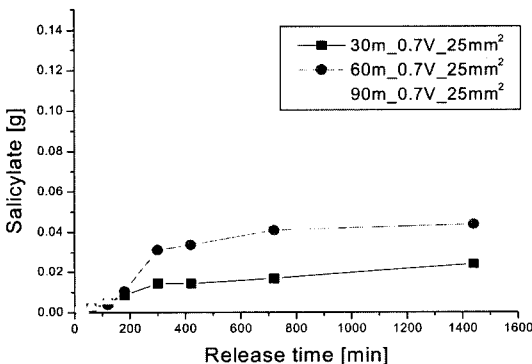


그림 9. 합성시간별 방출량(25  $\text{mm}^2$ , 0.7 V인가)  
Fig. 9. Curves of the released salicylate amount at various polymerization times (25  $\text{mm}^2$ , 0.7 V applied).

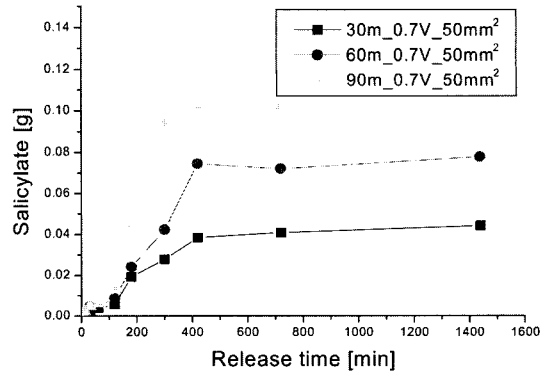


그림 10. 합성시간별 방출량(50  $\text{mm}^2$ , 0.7 V인가)  
Fig. 10. Curves of the released salicylate amount at various polymerization times (50  $\text{mm}^2$ , 0.7 V applied).

변화를 나타내고 있으며 그림 10은 25  $\text{mm}^2$ 의 면적을 가지는 폴리피롤에 dc -0.7 V를 인가하는 경우 합성시간에 따른 시간별 방출량의 변화를 보여주고 있다. 그림에 나타난 것처럼 모든 경우에서 최종 포화되는 약제의 값이 폴리피롤 합성시간에 비례하는 경향을 보이고 있음을 알 수 있다.

이상의 실험 결과로부터 폴리피롤에 인가되는 전압의 크기와 전극면적, 합성시간에 따른 salicylate의 방출 특성을 알아보았다. 다양한 방출조건에 따른 방출특성의 분석은 폴리피롤을 실제 약물전달시스템으로 사용함에 있어 중요한 의미를 가지게 된다. 즉, 특정한 약제의 방출을 위한 약물전달시스템을 제작할 경우 폴리피롤의 방출특성을 기본 자료로 최적의 조건을 가지는 소자의 제작이 가능하기 때문이다.

5. 폴리피롤을 이용한 약물전달시스템의 신경 전달 시스템으로의 응용

인체의 신경계는 다양한 생체 정보를 운용하는 역할을 하고 있으며 이러한 신경세포의 기본단위를 뉴런(neuron)이라고 한다. 뉴런은 그림 11(a)와 같이 기능적인 면에서 크게 수상돌기(dendrite), 핵과 그 주위의 세포질로 이루어진 세포체(cell body), 그리고 축삭(axon) 등의 세 가지로 구분되며 세포체의 반대쪽에는 축삭말단(axon terminal)이 분포한다. 또한 뉴런과 뉴런사이의 접합부를 시냅스(synapse)라 하는데 이러한 시냅스는 그림 11(b)에서 보는 것처럼 하나의 뉴런이 시냅스전 세포를 형성하며 다른 하나의 뉴런이 시냅스후 세포를 형성하고 있다<sup>8)</sup>. 따라서 시냅스는 시냅스전 세포의 축삭말단 부분과 시냅스후 세포의 수상돌기 혹은 세포체

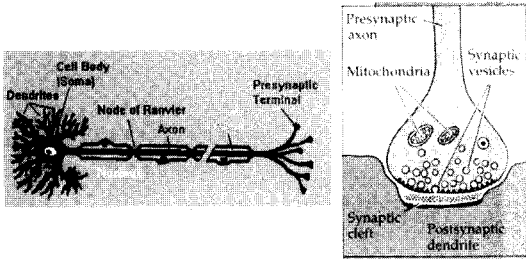


그림 11. (a) 신경세포의 기본단위인 뉴런의 구조, (b) 뉴런과 뉴런사이의 시냅스 구조  
 Fig. 11. Structure of (a) neuron, which is a basic unit of neuron cell, and (b) synapse between one neuron and the neighboring neuron.

부분이 근접해 있는 형태를 띄게 되는데 이러한 두 세포 사이의 틈은 약 20 nm 정도이며 시냅스틈(synaptic cleft)이라고 한다. 신경계통의 신호전달은 이러한 시냅스를 통하여 이루어지는데 시냅스 부위에 직경 40 nm 가량의 시냅스주머니에서 전기적인 신호를 전달하는 신경전달물질(neurotransmitter)이 분비됨으로써 신호전달이 이루어지게 된다. 일반적으로 신경계의 신호전달은 뉴런 내에서 축삭을 통해 활동전위(action potential)라고 불리는 전기적 신호 형태로 전달되는데 전기적 신호인 활동전위가 시냅스 부위에 도달하여 시냅스 주머니를 자극하면 신경전달물질이 분비된다. 분비된 신경전달물질은 확산을 통하여 시냅스 틈을 이동하고 시냅스후 세포에 있는 수용기(receptor)를 자극하여 다시 활동전위로 변환되어 신호전달이 이루어지게 된다.

일반적으로 신경계에 이상은 다양한 형태로 나타날 수 있으며 시냅스에서 신경전달물질의 분비에 이상이 생기는 경우도 이에 속한다. 이러한 신경계의 문제점을 해결할 수 있는 방법 중의 하나로 폴리피롤 약물전달시스템의 응용을 생각할 수 있다. 폴리피롤이 신경계의 활동전위와 같은 전기적인 신호에 의해 신경전달물질을 분비할 수 있게 되면 신경계의 신호전달에 폴리피롤 약물전달시스템을 직접 이용할 수 있다. 폴리피롤은 외부에서 인가되는 전압에 의하여 화학물질 및 약제의 방출과 조절이 가능하므로 신경전달물질을 폴리피롤 내부에 충전시키고 이를 이용하여 기초적인 방출실험을 진행하였다.

일반적으로 포유류의 신경계에서 분비되는 신경전달물질로는 acetylcholine, norepinephrine, glutamate 등이 있는데 본 실험에서는 신경전달물질중 하나인 epinephrine을 폴리피롤 내부에 전기적인 방법으로 충전하고 식염수 내에서 전압을 인가하여 epinephrine의 방출을 확인하는 기초실험을 수행하였다. 방출량의 확인은

salicylate의 경우와 마찬가지로 자외선 분광기를 이용하여 방출실험을 수행한 식염수의 흡광도를 측정함으로써 이루어졌다.

Epinephrine을 이용한 실험의 경우 지시약이나 실제 약제를 이용한 실험에서와 같이 유리기관에 크롬과 금을 증착한 일반적인 작업전극에서는 폴리피롤과 작업전극 사이의 접착력이 불량하여 합성된 폴리피롤이 쉽게 떨어져 나가는 문제점이 발생한다. 따라서 epinephrine을 이용한 실험은 기존의 실험처럼 도판트가 폴리피롤 합성과 동시에 충전되는 방법이 아닌 그림 1(b)와 같이 합성된 폴리피롤로부터 도판트와 epinephrine을 치환하는 방법을 통하여 실험을 진행하였다.

폴리피롤 합성에 사용한 도판트는 방출을 목적으로 하는 약제가 아닌 sodium p-toluene sulfonate (NaTOS)를 사용하였으며 피롤 단량체와 도판트가 0.1 M씩 들어있는 합성용액에서 정전투원을 이용하여 5.4 μA/mm<sup>2</sup>의 전류밀도로 90분간 합성하였다. 합성한 폴리피롤의 면적은 75 mm<sup>2</sup>의 면적이 되도록 합성하였으며 합성결과 p-toluene sulfonate 음이온이 폴리피롤 고분자 고리 상에 도판트 형태로 결합된 폴리피롤을 합성할 수 있었다. 합성을 마친 폴리피롤을 0.1 M의 epinephrine 수용액에 넣고 1 Hz, ±0.7 V의 구형파 전압을 각각 90분과 180분간 인가하면 인가된 시간에 따라 epinephrine과 폴리피롤의 도판트가 서로 치환된다. 이때 폴리피롤에 도판트로 사용된 p-toluene sulfonate 음이온 전부가 epinephrine 용액 내의 epinephrine 음이온으로 치환되지 않고 일부의 이온들에 한하여 치환이 이루어지기 때문에 치환을 통해서 폴리피롤 내부로 들어가는 epinephrine 이온의 양은 그리 많지 않다.

신경전달물질을 이용한 방출실험에서는 폴리피롤에 인가되는 전압을 0.7 V로 하여 방출실험을 진행하였는데 이는 실제 신경계통에서 발생하는 활동전위의 최대 값이 수십 mV임을 고려한다면 매우 큰 전압이다. 하지만 본 실험은 폴리피롤 약물전달시스템의 응용을 위한 기초실험중 하나로 진행한 실험으로서 실제 생체 내와 동일한 조건에서의 신경전달물질 방출여부 확인에 앞서 일반적인 조건에서의 방출 가능여부 확인을 목적으로 실험을 진행하였다.

그림 12는 치환과정을 거친 폴리피롤에 dc -0.7 V를 인가하여 방출실험을 진행한 결과이다. 그림에서 보는 것처럼 시간이 경과함에 따라 epinephrine이 방출되며 적은 양이지만 치환시간의 변화에 따른 방출량의 차이도 확인할 수 있다. 이러한 측정결과는 폴리피롤을 이용한 신경전달물질의 충전 및 방출의 조절이 가능함을 의미하며 신경 시스템의 신호전달원리에 응용할 수 있

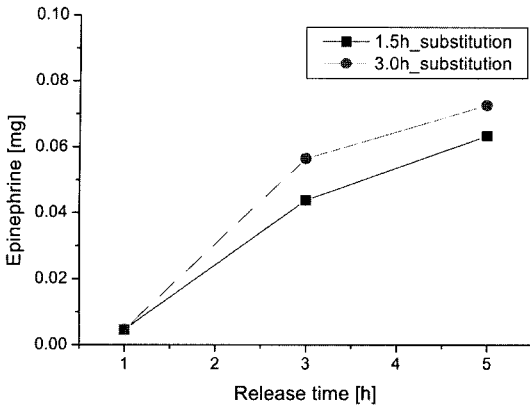


그림 12. Epinephrine의 치환 후 75 mm<sup>2</sup>의 폴리피롤에서 수행한 epinephrine 방출실험

Fig. 12. Released epinephrine amount with respect to the release time depending on the dopant substitution time.

음을 보여주는 실험적 결과이다.

신경전달물질인 epinephrine을 도판트로 사용하여 폴리피롤을 합성하는 경우 신경전달물질을 직접 도판트로 사용하여 합성하지 않고 치환과정을 통하여 폴리피롤 내부로 충전하는 방법을 선택한 이유는 앞서 설명한 바와 같이 폴리피롤과 작업전극 간의 접착력이 약했기 때문이다. 만약 epinephrine으로 합성한 폴리피롤이 기존의 지시약이나 salicylate를 도판트로 사용하여 합성한 폴리피롤의 경우와 비슷한 접착력을 나타낼 수 있다면 epinephrine을 직접 도판트로 사용하여 폴리피롤을 합성하고 방출하는 실험도 가능해진다. 이러한 실험의 가능여부를 조사하기 위하여 작업전극의 표면을 거칠게 하는 방법을 고려하여 폴리피롤의 합성실험을 진행하였다. 작업전극은 코닝 7740 유리기판에 샌드블라스트(sand blast)를 이용하여 표면을 거칠게 한 후 크롬과 금을 진공 증착하여 제작하였다. 이와 같이 표면을 거칠게 하면 동일한 크기의 전극에서 폴리피롤과 전극의 접착면이 증가하여 접착력이 증가하는 결과를 가져온다.

표면처리 된 작업전극을 제작한 다음 epinephrine을 도판트로 사용하여 직접 폴리피롤을 합성한 결과 거친 전극표면 상태로 인하여 폴리피롤과 작업전극이 기계적으로 매우 강하게 결합되어 있는 것을 확인하였으며 이를 이용하여 epinephrine의 직접 방출실험을 추가로 진행하였다. 합성된 폴리피롤은 50 mm<sup>2</sup>의 면적을 가지며 초순수에 피롤 단량체와 epinephrine을 각각 0.1M 씩 첨가하여 합성용액을 제작한 후 5.4 μA/mm<sup>2</sup>의 전류밀도로 60분간 합성하였다. 합성된 폴리피롤은 3 ml

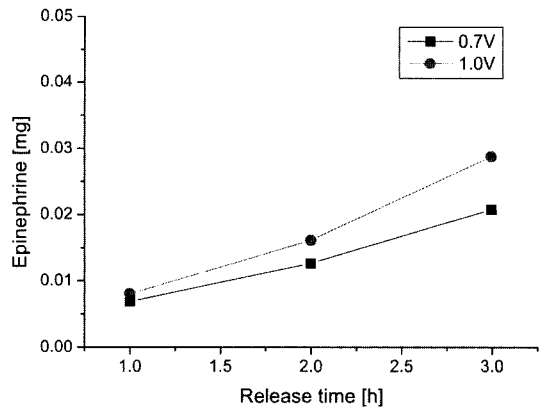


그림 13. Epinephrine을 도판트로 사용하여 합성한 폴리피롤의 방출실험 결과

Fig. 13. Curves of the released epinephrine from PPy.

의 식염수에서 dc -0.7V와 dc -1.0V 두 종류의 전압을 인가하여 시간에 따른 방출량의 변화를 측정하였으며 그 결과를 그림 13에 나타내었다. 실험 결과 epinephrine을 도판트로 사용하여 폴리피롤을 합성한 경우에도 인가하는 전압에 의하여 epinephrine의 방출이 가능함과 동시에 시간에 따라 방출량이 증가하는 것을 확인할 수 있었다.

## 6. 결 론

본 논문에서는 전해질 내에서 발생하는 폴리피롤의 부피변화 원리를 이용한 능동형 약물전달시스템의 제작을 위하여 약물전달시스템으로서 폴리피롤의 약제 방출특성을 분석하였다.

약제 방출의 정성적 특성을 확인하기 위하여 지시약 중의 하나인 페놀레드를 이용한 지시약 이온의 방출 여부를 확인하였으며 그와 함께 인가전압에 의한 이온 방출의 제어 또한 가능함을 확인하였다. 실제 약제인 salicylate를 도판트로 이용한 방출실험에서는 다양한 방출조건을 통하여 폴리피롤의 정량적인 방출특성에 대해 분석하였다. 폴리피롤이 합성되는 전극면적, 합성 시간, 인가전압 등의 방출조건을 다양하게 변화시키며 시간에 따른 정확한 방출량의 변화를 자외선 분광기를 이용하여 측정하였다. 실험결과 실제 폴리피롤을 이용한 능동형 약물전달시스템의 제작에 있어서 약제의 방출용도에 따라 그에 적합한 소자의 설계시 기초자료로서 사용이 가능한 결과들을 얻을 수 있었다.

또한 폴리피롤 약물전달시스템의 구체적인 응용의 예로서 신경계통의 신호전달을 목적으로 신경전달물질의 치환 및 방출에 대한 기초실험을 진행하였다. 신경



전달물질을 이용한 실험은 신경전달물질을 직접 도판트로 사용한 경우와 임의의 도판트로 합성한 폴리피롤로부터 신경전달물질을 치환하는 두 종류의 실험을 진행하였다. 신경전달물질의 하나인 epinephrine을 이용한 실험결과 도판트의 직접 방출과 치환 후 방출하는 경우 모두에서 신경전달물질이 방출되었으며 이를 통하여 신경계 질환 치료의 목적으로 사용이 가능함을 확인하였다.

본 논문에서 얻은 결과들을 토대로 폴리피롤이 외부로부터 약제의 방출을 조절할 수 있는 능동형 약물전달시스템의 사용에 적합한 물질임을 실험적으로 입증하였으며 향후 생체 관련 분야에서 많은 응용이 가능할 것으로 판단된다.

**감사의 글**

본 연구는 초미세 생체전자시스템 연구센터의 지원에 의하여 이루어진 연구로서, 관계부처에 감사드립니다.

**참고 문헌**

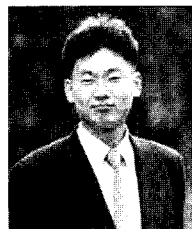
[1] J. W. Gardner and P. N. Battlett, "Application of conducting polymer technology in microsystem,"

*Sensors and Actuators A*, vol. 51. pp. 57~66, 1995.  
 [2] E. Smela, O. Inganas, and I. Lundstorm, "Conjuncting polymer as artificial muscle : challenges and possibilities," *J. Micromech Microeng.*, vol. 3, pp. 203~205, 1993.  
 [3] Q. Xie, S. Kuwabata, and H. Yoneyama, "EQCM studies on polypyrrole in aqueous solution," *J. Electroanalytical Chem.*, vol. 420, pp. 219~225, 1997.  
 [4] E. Smela, O. Inganas, and I. Lundstorm, "Micro-robots controlled byconducting polymer muscles : multi-hinged, folding actuator," *Proc. of Int. Symp. on MIMR*, pp. 79~82, 1995.  
 [5] K. Konturi, P. Pentti, and G. Sundholm, "Polypyrrole as a model membrane for drug delivery," *J. Electroanalytical Chem.*, vol. 453, pp. 231~238, 1998.  
 [6] Jurgen Heinze, "Electronically conducting polymers," *Topics in Current Chemistry*, vol. 152, pp. 1~47, 1990.  
 [7] 안호정, 차승은, 이상조, 박정호, 이승기, "공기 중에서 동작하는 전도성 고분자 액추에이터의 제작," 2001년도 대한전기학회 하계학술대회 논문집, C권, pp. 1878~1880, 2001.  
 [8] <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/2000/illpres/6.html>.



**이 상 조 (李尙祚)**

- 1977년 9월 22일생
- 2000년 단국대학교 전기공학과 졸업 (공학사)
- 현재 단국대학교 전기공학과 석사과정



**이 승 기 (李承起)**

- 1963년 5월 15일생
- 1986년 서울대학교 전기공학과 졸업 (공학사)
- 1988년 동 대학원 전기공학과 졸업 (공학석사)
- 1992년 동 대학원 전기공학과 졸업 (공학박사)
- 1992 ~ 1993년 일본 동북(東北)대학교 기계전자공학과 특별연구원 (JSPS fellow)
- 1994 ~ 1996년 단국대학교 전기공학과 전임 강사
- 1996 ~ 2000 단국대학교 전기공학과 조교수
- 2000 ~ 현재 단국대학교 전기전자컴퓨터공학부 부교수



**박 정 호 (朴政浩)**

- 1960년 2월 5일생
- 1985년 미국 Purdue대 전기공학과 졸업 (학사)
- 1988년 동대학원 전기공학과 졸업 (석사)
- 1992년 동대학원 전기공학과 졸업 (공학박사)
- 1992년 ~ 1995년 미국 Intel사 책임연구원
- 1995년 ~ 1998년 고려대학교 전기공학과 조교수
- 1998년 ~ 2003년 고려대학교 공대 전기공학과 부교수
- 2003년 ~ 현재 고려대학교 공대 전기공학과 정교수