

# Layer-by-Layer Assembly를 이용한 약물 방출 조절 다층박막에 대한 연구

Controlled Drug Release Multilayer Films Based on  
Layer-by-Layer Assembly

최다희 · 흥진기 | Daheui Choi · Jinkee Hong

School of Chemical Engineering & Material Science, Chung-Ang University  
47 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-756, Korea  
E-mail: jkhong@cau.ac.kr

## 1. 서론

약물 방출 플랫폼에 관한 연구는 치료 및 진단 등의 바이오 응용 분야에서 과거부터 중요한 연구과제 중의 하나로 인식되어 왔다. 과거에는 단순히 고분자 기반의 플랫폼을 제조하는 것을 주 연구로 진행해 왔다면, 현재는 고분자뿐만 아니라 다양한 기능성 나노 재료와 약물 자체를 기반으로 하는 플랫폼을 연구하는 것으로 그 범위가 점점 확대되고 있다. 최근에는 바이오 메디컬 분야의 수요가 급증함에 따라 기능성 약물 방출 플랫폼에 대한 중요성이 증대되고 있으며 이상적인 약물 방출 플랫폼을 나노 두께의 표면에서 제조하기 위해 많은 연구가 이루어지고 있다. 필자가 생각하는 이상적인 약물 방출 플랫폼이란, 다양한 생체 적합성 물질들을 이용하여 안전하게 약물을 담지하고, 원하는 시간 및 원하는 양만큼 약물이 방출될 수 있도록 조절 가능한 플랫폼을 말한다. 이러한 연구는 많은 연구진들에 의해 지난 10년간 꾸준히 발전해 왔으며, 다양한 방식-젤<sup>1</sup>, 리포솜,<sup>2,3</sup> 마이셀,<sup>4,5</sup> 다층 박막 등으로 플랫폼이 제조되었다.

이 중 "Layer-by-Layer(LbL) assembly method(다층박막적층법)"을 이용한 다층 박막 제조법은 물질들의 정전기적 인력, 수소 결합 및 공유 결합 등의 인력을 이용하여 특정 기판에 연속적으로 상반되는 인력의 물질을 흡착시켜 제조한 방법으로<sup>6</sup> 제조가 용이하고 단순하며 사용하는 물질 및 인력에 따라 박막의 두께, 거칠기 등의 표면 모폴로지의 조절이 가능하다는 장점 때문에 고분자뿐만 아니라 비유기 물질, 나노튜브, 나노파티클 및 DNA 등을 나노 다층 박막 물질로 이용하여 의료, 디스플레이, 바이오센서 등의 분야로 널리 응용되고 있다.<sup>7</sup> 이렇게 다양한 물질을 이용하여 다양한 성질 및 특성을 가지는 다층 박막의 제조가 가능하고 이로 인해 특정 박막에 약물을 담지하였을 때 사용한 물질에 따라 약물 방출 정도를 다양하게 조절할 수 있다는 점에서 층과 층 적층법은 약물 방출 나노 다층 박막을 제조하는 데 가장 적합한 접근 방법이라 할 수 있다. 약물 방출 조절 다층 박막은 박막 내에 특정 물질들을 어떤 방식으로 조립하는가에 따라 박막의 기능 및 방출 거동을 제어할 수 있는데, 본 특집에서는 다층 박막 구성 물질에 따른 약물 방출 거동에 따라 크게 ① 다층 박막 구성 물질의 물리 화학적 성질의 차이로 인한 약물 방출 조절과, ② 다층 박막 사이에 약물 방출을 조절하기 위한 층을 삽입시킨 다층 박막, 마지막으로 ③ 특정 외부 조건에 따라서 다층 박막 물질이 물리 화학적으로 변화함으로 인해 약물이 방출되는

Author



최다희

2013  
2013-현재  
경희대학교 생명과학대학 (학사)  
중앙대학교 화학신소재공학부  
(석박통합과정)



흥진기

2004  
2006  
2010  
2010-2012  
2012-2013  
2013-현재  
중앙대학교 화학공학과 (학사)  
서울대학교 화학생물공학부 (석사)  
서울대학교 화학생물공학부 (박사)  
M.I.T 화학공학과 (Post-Doc.)  
경희대학교 생명과학대학 조교수  
중앙대학교 화학신소재공학부 조교수

다층 박막으로 나누어 설명하고자 한다.

## 2. 본론

### 2.1 박막 구성 물질들의 차이로 인한 약물 방출 조절

다층 박막 내에 담지되어 있는 약물들은 박막 구성 물질들이 어떠한 물리 화학적 특징을 가지고 있는가에 따라서 다양한 방식으로 박막이 해리되며 약물이 방출된다. 이렇게 박막 구성 물질들을 원하는 구조와 기능을 갖도록 조립하여 다층 박막을 제조하게 되면 약물 방출 정도를 원하는 대로 조절할 수 있게 된다.

예를 들어 폴리머들의 pH 조건에서의 이온화도 차이를 이용하여 약물 방출 정도를 조절할 수 있는 다층 박막을 제조할 수 있는데, 대표적으로 poly( $\beta$ -amino ester)(Poly1)과 poly(L-lysine)(PLL)의 이온화도 차이를 이용하여 다층 박막을 제조한 연구가 있다. 면역학 연구에 모델 단백질로 널리

쓰이는 오브알부민(ovalbumin, Ova)은 pH 6에서 음의 전하를 가지는데, Poly1과 PLL을 오브알부민과 LbL 다층 박막을 제조한 후 오브알부민의 방출 정도를 측정하면 생리적인 조건인 pH 7.4의 PBS(phosphate buffered saline) 용액에서 Poly1/Ova 다층 박막은 PLL/Ova 다층 박막에 비해 빠르게 방출되는 것을 알 수 있다(그림 1a). 이러한 결과는 두 폴리머의 이온화도 차이와 Poly1의 특정 pH에서의 가수분해 성질로 인해 일어난 것이다. pH 7.4의 조건에서 PLL은 박막 제조 조건인 pH 6보다 이온화도가 낮아지게 된다. 따라서 오브알부민과의 결합력이 낮아지게 되고, 더 이상 PLL과 결합할 수 없는 오브알부민은 다층 박막 외부로 방출된다. 반면에 Poly1의 경우는 pH 7.4의 조건에서 이온화도가 변화함과 동시에 에스터그룹의 가수분해도 일어나게 되며, 그 결과로 PLL에 비해 더 빠른 속도로 오브알부민이 방출된다. 더 나아가 두 폴리양이온을 다양한 비율로 혼합하여 오브알부민과 다층 박막을 제조하였을 때, PLL의 비율이 높을수록 오브알부민의 방출정도가 지연됨을 알 수 있다(그림 1b). 이렇게 두 폴리양이온의 pH에 따른 이온화도 차이와 가수분해특성을 이용하여 다양하게 오브알부민의 방출 정도를 조절할 수 있다.<sup>8</sup>

또한, 정전기적 인력뿐만 아니라 수소 결합으로 다층 박막을 제조한 경우, 물질들의 결합력 세기, 즉 박막의 안정도에 따라 방출 속도가 달라진다. 예를 들어, 구형태의 고분자 입자인 블록 공중합체 마이셀(block copolymer micelles)은 마이셀의 종류에 따라 다층 박막의 약물 방출 정도를 달리할 수 있다. 마이셀의 중심 부분인 코어와 바깥 부분인 코로나의 비율에 따라서 코로나가 상대적으로 긴 마이셀의 경우를 hairy 타입, 반면에 상대적으로 짧은 마이셀의 경우를 crew-cut 타입으로 나누면,<sup>9</sup> 각 타입의 코로나에 따라 박막 제조 시 생리적인 환경에서 안정도가 달라지게 된다. 예를 들어 인슐린을 담지한 polystyrene-*block*-poly(4-vinylpyridine) (PS-*b*-P4VP) 마이셀과 polystyrene-*block*-poly(acrylic acid) (PS-*b*-PAA) 마이셀을 이용하여 hairy 타입과 crew-cut 타입 마이셀끼리 각각 다층 박막을 제조한 후 인슐린 방출을 위해 PBS 용액을 처리하게 되면(그림 2a), hairy 타입 다층 박막과 crew-cut 타입 다층 박막의 인슐린 방출 정도가 서로 상이한 결과를 나타내는 것을 확인할 수 있다(그림 2b). Hairy 타입 다층 박막의 경우 PBS를 처리하자마자 1분 안에 90%의 인슐린이 방출되었지만 crew-cut 타입 다층 박막은 서서히 인슐린이 방출되는 것을 알 수 있다. 이러한 차이는 다층 박막 제조 시에 나타난 마이셀의 코로나 부분의 엉킴(entanglement) 현상으로 인한 것이다. 다층 박막은 마이셀의 코로나 부분인 P4VP와 PAA의 수소결합으로 인해 적층되면서 제조되는데, 상대적으로 코로나 부분이 긴 hairy 타입 마이셀의 다층 박막은 마이셀끼리 강하게 엉켜있는 상

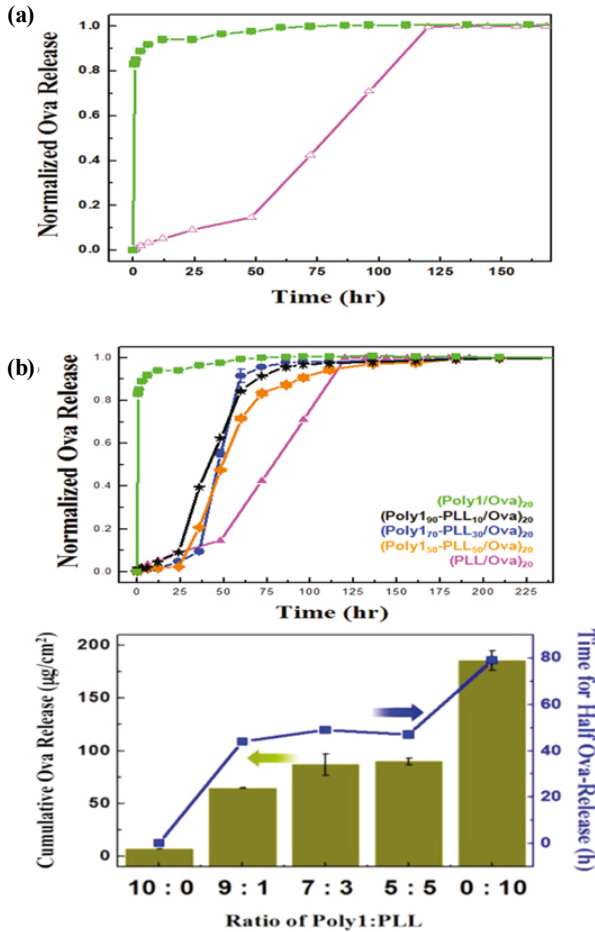


그림 1. (a) (Poly1/Ova)<sub>20</sub> (■)와 (PLL/Ova)<sub>20</sub> (△) 다층 박막의 오브알부민 방출 정도, (b) 위: 두 폴리양이온의 비율에 따른 오브알부민의 방출 정도: (Poly1/Ova)<sub>20</sub> (■), (Poly1<sub>90</sub>-PLL<sub>10</sub>/Ova)<sub>20</sub> (★), (Poly1<sub>70</sub>-PLL<sub>30</sub>/Ova)<sub>20</sub> (●), (Poly1<sub>50</sub>-PLL<sub>50</sub>/Ova)<sub>20</sub> (◆), (PLL/Ova)<sub>20</sub> (▲), 아래: Poly1과 PLL의 비율에 따른 다층 박막 내부에 오브알부민의 담지된 양(left), Poly1과 PLL의 비율에 따른 다층 박막의 오브알부민의 방출 정도가 반이 되었을 때의 시간(right).<sup>8</sup>

태이기 때문에 마이셀 하나하나가 분리되어 인슐린이 방출되는 것 보다 많은 양의 마이셀이 한꺼번에 분리되는 경향이 일어나게 되어 빠르게 인슐린이 방출된다. 반면에 코로나 부분이 짧은 crew-cut 타입 다층 박막은 코로나 부분 간의 엉킴 현상이 적기 때문에 상대적으로 한꺼번에 마이셀이 분리되는 경향이 줄어들고 따라서 방출이 서서히 일어나는 거동을 가지게 된다.<sup>10</sup>

이 외에도 박막을 구성하는 물질의 분자량의 차이에서 기인한 약물 방출 조절도 존재한다. 항박테리아 펩타이드(antimicrobial peptide)인 ponicin G1을 폴리양이온인 poly( $\beta$ -amino ester)와 alginic acid, chondroitin sulfate, 그리고 dextran sulfate 세 가지의 폴리음이온으로 다층 박막을 각각 제조하였을 때(그림 3a), 세 폴리음이온의 차이로 인해 다층 박막의 두께 증가 양상 및 거칠기가 달라지게 된다. 이러한 근본적인 이유는 alginic acid와 chondroitin sulfate 두 물질은 다층 박막을 제조하게 되면, 이전 폴리머

레이어(layer)들과의 상호 침투 현상이 일어나게 되고, 폴리머 레이어들의 재배열이 일어나 증가 양상이 2가지 상으로 나누는 형태를 가지게 된다. 반면에 dextran sulfate의 경우에는 선형 증가(linear growth) 패턴을 가지게 되는데, 이는 위의 두 폴리머와 다르게 이전 레이어들과의 상호 침투 현상이 일어나지 않기 때문이다. 이러한 상호 침투 현상은 폴리머의 분자량으로 인한데, alginic acid는 120-190 kDa, chondroitin sulfate는 85 kDa, 그리고 dextran sulfate는 500 kDa의 폴리머를 사용했기 때문이다. 이러한 분자량의 차이로 인해 분자량이 상대적으로 큰 dextran sulfate는 상호 침투 현상이 어려워 두께가 선형으로 증가하는 패턴을 가지게 된다. 이러한 두께 증가 양상은 결과적으로 약물 방출과 관련 지을 수 있는데, 그림 3b를 보면, ponicin G1의 방출 속도 경향이 alginic acid와 chondroitin sulfate가 비슷한 것을 확인할 수 있다. 두 다층 박막은 dextran sulfate 다층 박막과는 다르게 처음에 빠르게 방출되는 형태를 가지고 있는데, 이는 레이

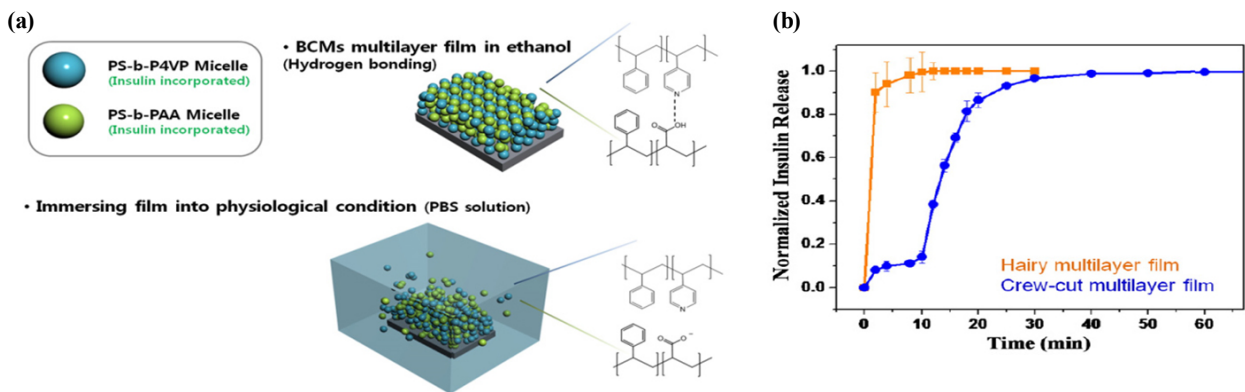


그림 2. (a) 마이셀을 이용한 LbL 다층 박막 및 PBS 용액 안에서의 다층 박막의 거동, (b) 형광 물질이 레이블된 인슐린의 누적 방출량: hairy 타입 다층 박막 (■), crew-cut 타입 다층 박막 (●).<sup>10</sup>

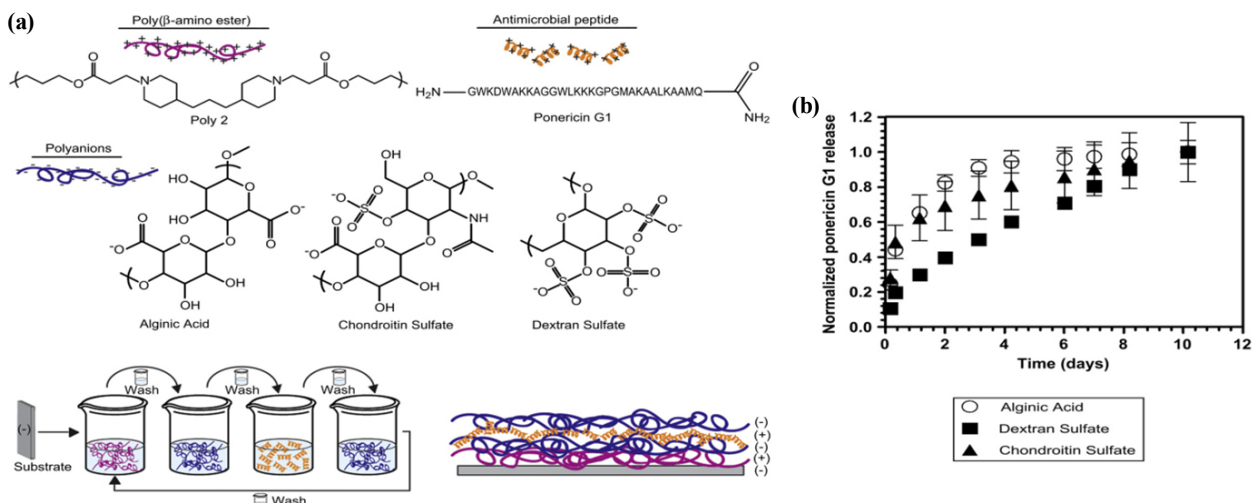


그림 3. (a) 다층 박막 구성 물질인 폴리양이온, 폴리음이온 및 ponicin G1의 구조 및 층과층 적층법 과정 모식도, (b) 세 다층 박막의 ponicin G1 방출 정도.<sup>11</sup>

어플 간의 상호침투 현상 및 폴리머들의 재배열 현상으로 인해 약물이 상대적으로 상호 침투 현상이 적은 dextran sulfate 다층 박막보다 더 위쪽에 존재하기 때문이다. 반면에 레이어들 간의 상호 침투 현상이 적은 dextran sulfate 다층 박막은 약물 방출 속도가 상대적으로 두 폴리음이온에 비해 지연되는 양상을 가지게 된다.<sup>11</sup>

### 2.2 중간 삽입 물질에 따른 약물 방출 조절

Layer-by-Layer 적층법의 가장 강력한 장점 중에 하나는 나노 단위의 제어로 다양한 물질들을 원하는 구조로 박막 제조가 가능하다는 점이다. 이러한 장점을 극대화하여 다층 박막 사이에 약물 방출을 조절할 수 있는 물질을 적층하게 되면, 원하는 대로 약물이 방출되는 다층 박막을 제조할 수 있다. 예를 들어 그래핀의 경우, 투과성이 낮고 약간의 화학적 처리를 가하게 되면 쉽게 산화된 그래핀 옥사이드(graphene oxide, GO)를 제조할 수 있다. 이렇게 산화된 그래핀을 다층 박막의 중간 삽입 물질로 적층하게 되면 투과성이 낮은 성질로 인해 약물이 방출되는 정도를 물리적으로 지연시킬 수 있게 된다. 그림 4를 보면, poly( $\beta$ -amino ester) (Poly1)과 모델 단백질인 오브알부민을 LbL 다층 박막으로 제조하고, 그래핀을 아민기와 하이드록시기로 치환한 GO를 다층 박막 중간에 적층한 모식도를 보여주고 있다. GO 층을 한번 또는 그 이상 적층함에 따라 다양하게 오브알부민의 방출 정도를 다양하게 조절할 수 있는 점에서 GO는 약물 방출의 게이트(gate) 역할을 한다고 볼 수 있다. 먼저 Poly1과 다층 박막을 제조한 후 그 위에 GO 다층 박막을 5, 10, 20 bilayer를 제조한 후 전자현미경으로 보았을 때(그림 5a-c), GO 다층 박막의 수가 증가함에 따라 표면이 점점 매끄러워지는 것을 확인할 수 있다. 오브알부민의 방출 속도 또한 GO 다층 박막의 수가 증가할수록 서서히 방출되고 있는 것을 알 수 있다(그림 5d).

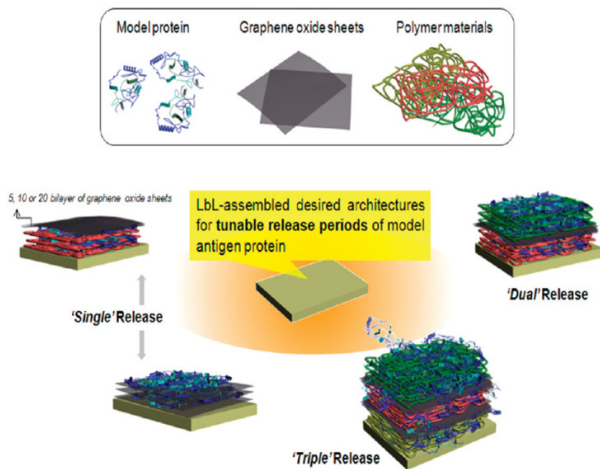


그림 4. 그래핀을 이용한 약물 방출 조절 LbL 다층 박막.<sup>12</sup>

다음으로는 Poly1/Ova 다층 박막 중간에 GO 박막을 적층하고, GO 박막 위, 아래 레이어에 있는 오브알부민의 방출 정도를 측정하였다. 서로 다른 위치에 있는 오브알부민의 방출 정도를 구분하기 위해 GO 박막 아래에 있는 오브알부민을 형광 물질인 fluorescein(FL)으로, GO 박막 위에 있는 오브알부민을 Texas Red(TR)로 레이블하였다. 그림 6a, b는 Poly1/Ova 다층 박막에 2 GO bilayer, 5 GO bilayer를 제조한 다층 박막의 오브알부민 방출 정도를 나타내고 있다. 그래프를 보면, GO 박막 위에 있는 다층 박막의 오브알부민 방출 프로파일은 a, b 모두 비슷한 양상을 띠고 있지만, GO 박막 아래에 있는 다층 박막의 오브알부민은 GO 박막의 레

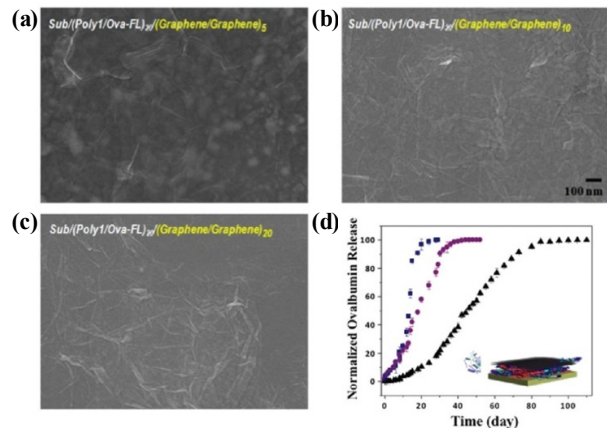


그림 5. LbL 다층 박막의 표면 모폴로지: Substrate/(Poly1/Ova)<sub>20</sub> 다층 박막 위에 (a) (GO/GO)<sub>5</sub>, (b) (GO/GO)<sub>10</sub>, (c) (GO/GO)<sub>20</sub> 를 제조한 SEM (Scanning Electron Microscope) 이미지, (d) 세 다층박막의 오브알부민 방출 정도 Substrate/(Poly1/Ova)<sub>20</sub>/(GO/GO)<sub>5</sub> (■), substrate/(Poly1/Ova)<sub>20</sub>/(GO/GO)<sub>10</sub> (●), Substrate/(Poly1/Ova)<sub>20</sub>/(GO/GO)<sub>20</sub> (▲).<sup>12</sup>

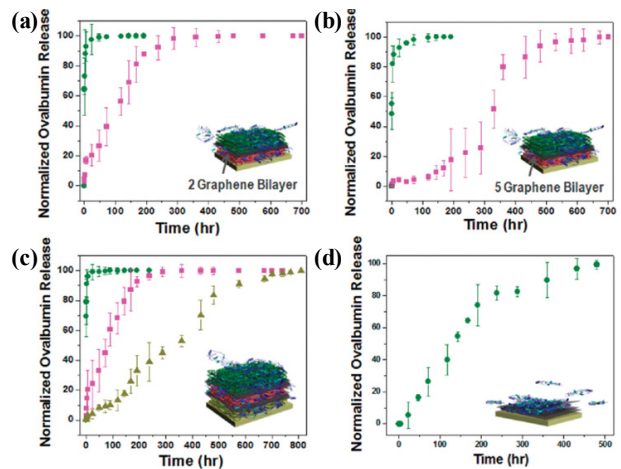


그림 6. 다양하게 제조한 LbL 다층박막의 오브알부민의 누적방출량: (a) Substrate/(Poly1/Ova-TR)<sub>20</sub>(GO/GO)<sub>2</sub>(Poly1/Ova-FL)<sub>20</sub> 다층 박막, (b) Substrate/(Poly1/Ova-TR)<sub>20</sub>(GO/GO)<sub>5</sub>(Poly1/Ova-FL)<sub>20</sub> 다층 박막, (c) Substrate/(Poly1/Ova-AF555)<sub>20</sub>(GO/GO)<sub>5</sub>(Poly1/Ova-TR)<sub>20</sub>(GO/GO)<sub>2</sub>(Poly1/Ova-FL)<sub>20</sub> 다층 박막, (d) Substrate/(GO/Ova-FL)<sub>20</sub>, (●): (Poly1/Ova-FL)<sub>20</sub>, (■): (Poly1/Ova-TR)<sub>20</sub>, (▲): (Poly1/Ova-AF555)<sub>20</sub> 다층 박막에서 방출된 오브알부민을 의미함.<sup>12</sup>



이어 수가 증가함에 따라 확연하게 방출 정도가 감소한 것을 알 수 있다. 또한 중간에 GO 박막을 이중으로 삽입한 다층 박막의 경우에도 가장 아래 레이어에 있는 오브알부민의 방출이 지연되는 것을 확인할 수 있었다. 마지막으로 Poly1 대신에 그래핀을 폴리양이온으로 오브알부민과 다층 박막을 제조하였을 때, 그래핀이 오브알부민의 방출 속도를 감소시키는 작용을 하는 것도 확인할 수 있었다(그림 6d).<sup>12</sup>

그래핀 이외에도 홍합과의 진주담치(*Mytilus edulis*)의 접착 단백질(foot protein)의 끈적이는 성질을 이용하여 이를 다층 박막의 중간 삽입 물질로 약물 방출을 조절한 연구도 있다. 진주담치의 접착 단백질에 공통적으로 존재하는 결사슬인 카테콜(catechol)기는 접착성을 높이는 역할을 하며,<sup>13</sup> 따라서 이를 약물 방출 지연 효과를 위한 물질로 사용하기 위해 카테콜기를 poly(acrylic acid)(PAA)와 branched poly ethyleneimine(BPEI)에 치환시켰다(그림 7). 이렇게 치환시킨 물질을 다층 박막으로 적용하였을 때, 정전기적 인력뿐만 아니라 수소결합 및 벤젠링끼리의 인력인  $\pi-\pi$  인력이 생기게 되어 단순히 PAA와 BPEI를 적용한 다층 박막에 비해 더욱 안정성을 가지게 된다. 따라서 poly( $\beta$ -amino ester) (Poly1)과 탄소를 방사성 동위원소로 표지한 <sup>14</sup>C-dextran sulfate(<sup>14</sup>C-DS)를 다층 박막으로 drug layer를 제조한 후, <sup>14</sup>C-DS의 방출을 조절할 수 있도록 drug layer 위에 BPEI/PAA, BPEIC/PAAC 다층 박막(barrier layer)을 제조하였을 때, 서로 다른 두 다층 박막의 PBS 용액 내에서의 <sup>14</sup>C-DS 방출 정도를 보면, BPEI/PAA로 적용한 다층 박막의 경우 12시간 내에 모든 <sup>14</sup>C-DS가 방출되었지만, 카테콜기로 치환한 BPEIC/PAAC로 적용한 다층 박막의 경우에는 40일이 지난 후 <sup>14</sup>C-DS가 모두 방출되는 것을 확인할 수 있었다(그림 8a). 더 나아가 BPEIC/PAAC을 다층 박막 사이에 적용하여 방사성 동위원소로 표지한 <sup>3</sup>H-heparin sulfate (<sup>3</sup>H-HS)와 <sup>14</sup>C-DS의 방출 속도를 보았을 때, 사이에 적용한 BPEIC/

PAAC 박막으로 인해 위, 아래 레이어가 상호 침투되지 않고 분리되어 존재함을 확인할 수 있었다(그림 8b).<sup>14</sup>

### 2.3 특정 조건에 따른 약물 방출 조절

특정 조건에 따라 물질이 물리 화학적으로 변화하는 경우, 이를 다층 박막의 물질로 이용하여 박막을 제조하면, 특정 조건에 따라서 담지된 약물이 방출 또는 방출이 지연되는 다층 박막을 얻을 수 있다.

예를 들어 전압에 따라 특정 물질의 변화로 인해 약물 방출이 조절되는 경우가 있는데, 대표적으로 Prussian blue(PB)를 이용한 연구가 있다. PB는 독성이 없는 철 시안화물로 전압을 가하게 되면 산화 상태가 변화하면서 음의 전하인 PB에서 중성인 Prussian brown(PX)으로 바뀌게 된다. PB에서

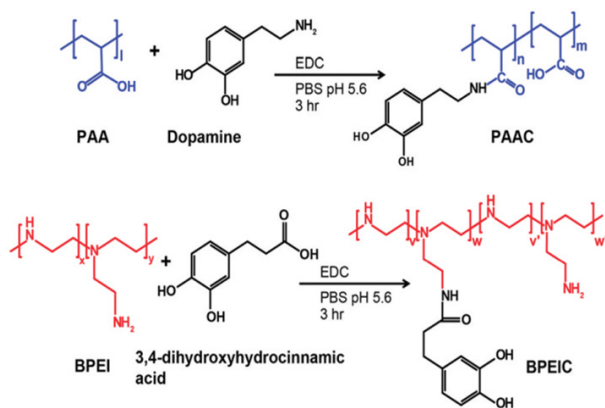


그림 7. 카테콜기가 치환된 PAA(Poly(acrylic acid))와 BPEI(branched poly ethyleneimine).<sup>14</sup>

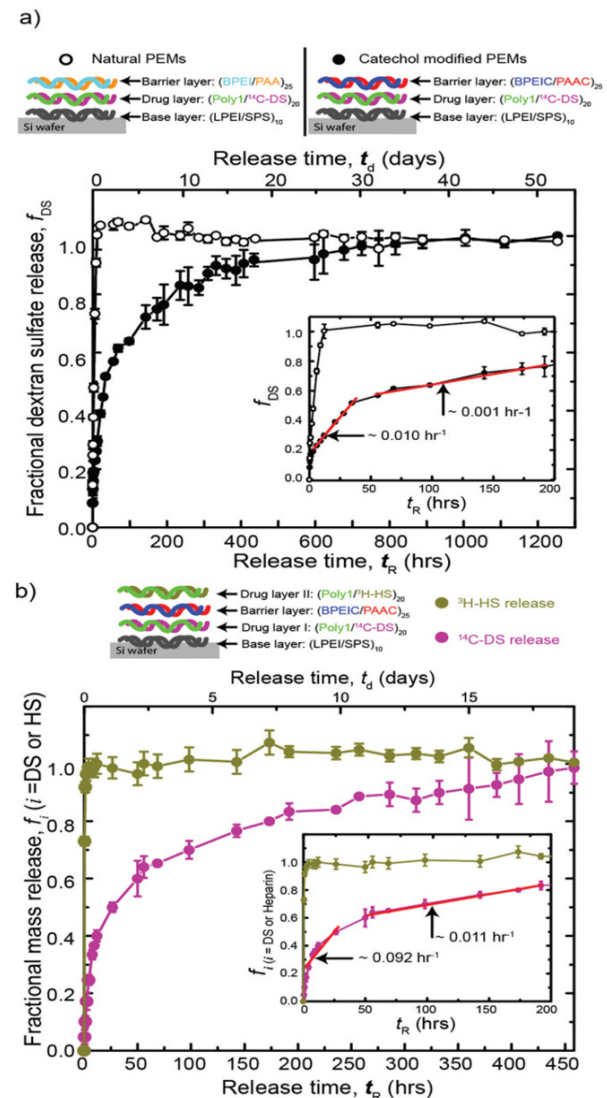


그림 8. (a) (LPEI/SPS)<sub>10</sub>(Poly1/<sup>14</sup>C-DS)<sub>20</sub>(BPEI/PAA)<sub>25</sub> 다층 박막 (○)과 (LPEI/SPS)<sub>10</sub>(Poly1/<sup>14</sup>C-DS)<sub>20</sub>(BPEIC/PAAC)<sub>25</sub> 다층 박막(●)의 <sup>14</sup>C-DS 방출 정도, (b) (LPEI/SPS)<sub>10</sub>(Poly1/<sup>14</sup>C-DS)<sub>20</sub>(BPEIC/PAAC)<sub>25</sub>(Poly1/<sup>3</sup>H-HS)<sub>20</sub> 다층 박막의 <sup>14</sup>C-DS 및 <sup>3</sup>H-HS 방출 정도.<sup>14</sup>

PX로 변화하는 메커니즘을 이용하여 PB를 다층 박막 내에 적층한 후 전압을 가하게 되면, PB에서 PX로 물질이 산화됨에 따라 정전기적 인력으로 적층되어 있던 다층 박막들이 무너지면서 약물들이 방출되는 것을 유도할 수 있다(그림 9a). linear poly ethyleneimine(LPEI)와 PB, 그리고 방출되는 정도를 알아보기 위한 모델 물질인  $^{14}\text{C}$ -dextran sulfate ( $^{14}\text{C}$ -DS)을 사용하여 tetralayer로 LbL 다층 박막을 제조하였다. 다층 박막에 1분동안 +1.25 V를 가한 후 14분 동안 전압을 가하지 않는 처리를 반복하였을 때, 전압이 가해진 동안에는 다층 박막이 불안정화되어  $^{14}\text{C}$ -DS가 방출되지만, 전압이 가해지지 않는 때에는 다시 다층 박막이 안정화되어  $^{14}\text{C}$ -DS가 방출되지 않음을 확인할 수 있다(그림 9b).<sup>15</sup> 이와 비슷한 메커니즘을 이용하여  $^{14}\text{C}$ -DS 대신 양전하를 갖는 친수성 항생제인 겐타마이신(gentamicin)을 모델 약물로 키토산(chitosan)과 LbL 다층 박막을 제조한 후 전압자극을 가해주었을 때에도 비슷한 약물 방출 거동을 가지는 것을 확인하였다(그림 9c).<sup>16</sup> 이렇게 전기화학적 자극을 통한 on-off 스위치 형태의 다층 박막을 이용하여 원하는 대로 약물이 방출될 수 있도록 유도할 수 있다.

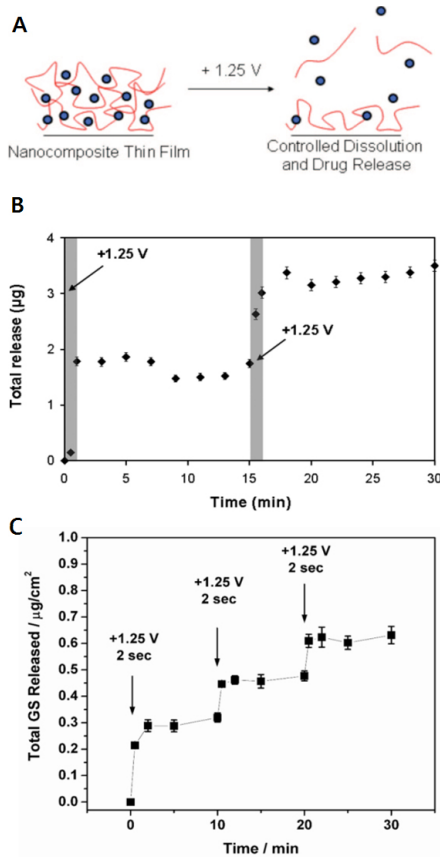


그림 9. (a) 전압에 의해 약물이 방출되는 다층 박막, (b) 15분 간격으로 전압을 가했을 때 (LPEI/PB/LPEI/ $^{14}\text{C}$ -DS)<sub>30</sub> 다층 박막의  $^{14}\text{C}$ -DS 누적된 방출량,<sup>15</sup> (c) 10분 간격으로 전압을 가했을 때 CH(PB/CH)<sub>5</sub>(PB/GS)<sub>75</sub> 다층 박막의 GS 누적 방출량.<sup>16</sup>

pH와 염 처리를 통해 약물 방출이 지연되도록 유도하는 경우도 있다. 다공성의 할로우 실리카(hollow mesoporous silica, HMS) 입자 내부에 항염증제인 이부프로펜(ibuprofen, IBU)를 담지하고(IBU-HMS), 그 위에 PSS(poly(styrene sulfonate))와 PAH(poly(allylamine hydrochloride))를 LbL 적층법으로 다층 박막을 제조하였을 때, PSS/PAH 다층 박막으로 인해 IBU-HMS@PEM에 특정 pH 및 염 조건을 처리한 경우 내부에 담지된 IBU의 방출이 지연되는 것을 확인하였다(그림 10a). 그림 10b를 보면, pH 8의 조건에서 PSS/PAH 다층 박막을 제조한 입자의 경우 48시간이 지난 후에도 10%정도만이 방출됨을 통해 특정 pH 조건을 처리할 경우 PSS/PAH 다층 박막에 의해 약물 방출이 지연됨을 확인할 수 있다. 마찬가지로 그림 10c를 보면, 0.5 mM의 NaCl 솔루션을 처리하였을 때, IBU-HMS@PEM이 PSS/PAH 다층 박막을 제조하지 않은 입자에 비해서 IBU의 방출이 지연되는 것도 알 수 있다. 이러한 이유는 쉽게 약물이 방출되는 다공성의 실리카와 다르게 PSS/PAH 다층 박막은 특정 조건에서 약물이 방

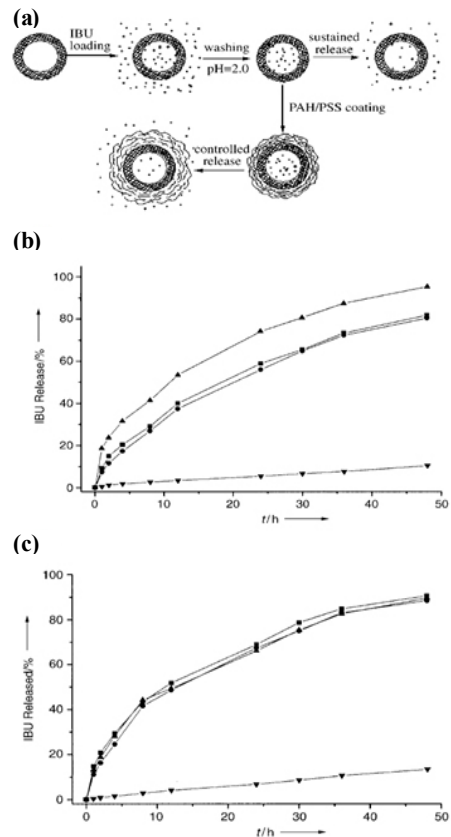


그림 10. (a) 특정 pH 및 염 조건에서 IBU의 방출이 조절되는 다층 박막, (b) 서로 다른 pH 조건에서의 누적 방출량: pH 1.4에서의 IBU-HMS ( $\square$ ), pH 1.4에서의 IBU-HMS@PEM ( $\bullet$ ), pH 8에서의 IBU-HMS ( $\blacktriangle$ ), pH 8에서의 IBU-HMS@PEM ( $\blacktriangledown$ ), (c) 서로 다른 염 조건에서의 누적 방출량: 10 mM NaCl 용액에서의 IBU-HMS ( $\square$ ), 10 mM NaCl 용액에서의 IBU-HMS@PEM ( $\bullet$ ), 0.5 mM NaCl 용액에서의 IBU-HMS ( $\blacktriangle$ ), 0.5 mM NaCl 용액에서의 IBU-HMS@PEM ( $\blacktriangledown$ ).<sup>17</sup>

출되지 않도록 조절하는 장벽(barrier) 역할을 하기 때문이다. 따라서 특정 pH 및 염 조건에서 PSS/PAH 다층 박막이 밀도 있게 형성되면서 약물 방출을 지연시켰다고 할 수 있다.<sup>17</sup>

Poly1은 pH에 따라 이온화도가 변화하는 약한 고분자 전해질이다. 또한 Poly1은 특정 pH에서 가수분해되는 성질도 가지고 있는데,<sup>18</sup> 이러한 성질을 이용하여 특정 pH에서 약물이 방출될 수 있도록 하는 다층 박막을 제조할 수 있다(그림 11a). 예를 들어 다당류인 헤파린(heparin)을 모델 약물로 하여 헤파린과 Poly1을 LbL 다층 박막으로 제조하였을 때, Poly1이 가수분해 되는 pH인 pH 7.4에서 헤파린의 방출 속도가 pH 6.2 조건에 비해 빠르게 방출이 일어나는 것을 확인하였다(그림 11b, c). 두 pH 조건에서 처음 100분 동안의 빠른 방출량은 다층 박막의 마지막 레이어가 헤파린이기 때문에 일어난 현상이며, 그 이후에는 pH 7.4에서의 다층 박막이 Poly1의 에스터그룹의 가수분해로 인한 박막의 분해로 더 빠르게 약물이 방출되는 것을 알 수 있다.<sup>19</sup> 이렇게 특정 pH에서 가수분해 되는 고분자 물질을 이용하여 약물 방출을 유도하는 다층 박막을 제조할 수 있다.

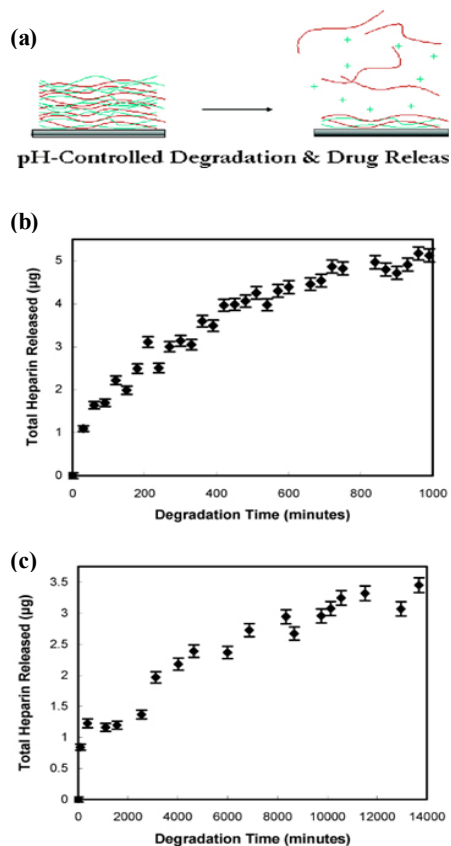


그림 11. (a) 특정 pH 조건에서 Poly1의 가수분해로 약물이 방출되는 다층 박막, (Poly1/heparin)<sub>20</sub> 다층 박막의 pH 7.4 (b)와 pH 6.2 (c)에서의 <sup>3</sup>H-<sup>35</sup>S 누적 방출량.<sup>19</sup>

### 3. 결론

지금까지 다양한 메커니즘으로 약물 방출이 조절되는 Layer-by-Layer 다층 박막에 대해 소개하였다. LbL 적층법은 다양한 장점들로 인해 현재까지도 많이 응용되고 있는 방법 중에 하나이며, 다양한 물질들을 어떠한 방식으로 조립하는가에 따라서 원하는 약물 방출 거동을 얻을 수 있다는 점에서 LbL 적층법은 약물 방출 조절 플랫폼을 제조하는데 있어 가장 적합한 방식이라고 할 수 있다. 따라서 LbL 적층법을 이용한 약물 방출 다층 박막은 발전 가능성은 가히 무궁무진하다고 할 수 있다. 앞으로 이러한 연구들을 기반으로 하여 다양한 약물 방출 메커니즘을 가지는 LbL 다층 박막의 발전과 더 나아가 다양한 응용분야로의 적용을 기대해 본다.

### 참고문헌

1. K. Wang and Z. He, *Int. J. Phytorem.*, **244**, 117 (2002).
2. S-L. Huang and R. C. MacDonald, *BBA- Biomembranes*, **1665**, 134 (2004).
3. R. J. H. Stenekes, A. E. Loebies, C. M. Fernandes, D. J. A. Crommelin, and W.E. Hennink, *Pharmaceutical Research*, **17**, 664 (2000).
4. M. Talelli, M. Iman, A. K. Varkouhi, C. J.F. Rijchen, R. M. Schiffelers, T. Etrych, K. Ulbrich, C. F. van Nostrum, T. Lanners, G. Storm, and W. E. Hennink, *Biomaterials*, **31**, 7797 (2010).
5. E. R. Gillies and J. M. J. Frechet, *Bioconjugate Chem.*, **16**, 361 (2005).
6. G. Decher, *Science*, **277**, 1232 (1997).
7. J. Hong, J. Y. Han, H. Yoon, P. Joo, T. Lee, E. Seo, K. Char, and B-S. Kim, *Nanoscale*, **3**, 4515 (2011).
8. J. Hong, B-S. Kim, K. Char, and P. T. Hammond, *Biomacromolecules*, **12**, 2975 (2011).
9. J. Hong and S. W. Kang, *I&EC Research*, **49**, 9124 (2010).
10. J. Hong and S. W. Kang, *Mater. Sci. Eng. C*, **32**, 1988 (2012).
11. A. Shukla, K. E. Fleming, H. F. Chuang, T. M. Chau, C. R. Loose, G. N. Stephanopoulos, and P. T. Hammond, *Biomaterials*, **31**, 2348 (2010).
12. J. Hong, N. J. Shah, A. C. Drake, P. C. DeMuth, J. B. Lee, J. Chen, and P. T. Hammond, *ACS Nano*, **6**, 81 (2012).
13. M. L. Rzepecki, K. M. Hansen, and J. H. Waite, *Biol. Bull.*, **183**, 123 (1992).
14. Y. Min and P. T. Hammond, *Chem. Mater.*, **23**, 5349 (2011).
15. K. C. Wood, N. S. Zacharia, D. J. Schmidt, S.T. Wrightman, B. J. Andaya, and P. T. Hammond, *PNAS*, **105**, 2280 (2008).
16. D. J. Schmidt, J. S. Moskowicz, and P. T. Hammond, *Chem. Mater.*, **22**, 6416 (2010).
17. Y. Zhu, J. Shi, W. Shen, X. Dong, J. Feng, M. Ruan, and Y. Li, *Angew. Chem.*, **117**, 5213 (2005).
18. D. M. Lynn and R. Langer, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 10761 (2000).
19. K. C. Wood, J. Q. Boedicker, D. M. Lynn, and P. T. Hammond, *Langmuir*, **21**, 1603 (2005).