

실크 피브로인의 약물 전달 시스템 개발 및 응용

Chung-Ang University, Da Vinci College of General Education
OK JA Yoon

1. 서론

✓ 실크 피브로인의 약물전달 시스템 개발 및 응용¹⁻³

- 약물전달시스템(Drug Delivery System; DDS): 약물의 부작용을 최소화하고 효능을 극대화하기 위하여 필요한 양의 약물을 효율적으로 전달할 수 있도록 제형을 설계하는 기술을 의미함.
- DDS의 분류:
 - 지속성 약물 방출 시스템
 - 제어방출 시스템
 - 표적지향적 약물전달시스템
- DDS 개발은 높은 시장성과 저 위험의 장점으로 높은 성장이 기대되는 미래 유망산업임.
- 질병 치료의 새로운 수단으로서 각광을 받고 있는 DDS는 고령화, 복지 사회로의 진입에 따라 각종 질병의 효과적이고 경제적인 치료가 요구되고 있어 나노 의약을 이용한 개인(환자)의 상태에 따라 필요한 양을, 필요한 시기에, 필요한 곳에 투여하는 '맞춤형 투약 시대'에 적합한 시스템임.

2. 연구 동향

✓ Colored and fluorescent nanofibrous silk as a physically transient chemosensor and vitamin deliverer⁴

- Silk biopolymer에 4가지의 광학 활성 수용성 염료들(rhodamin B, sodium fluorescein, stilbene 420, riboflavin)을 합친 fluorescent silk nanofibers(FSNs)를 만들었음.
- 전기 방사(Electrospinning)를 이용해 복합시킨 염료들이 정해진 시간 동안에만 빛을 내고 사라지는 특성을 가지고 있어 FSNs는 산성 가스를 감지하면서 친환경적으로 일시적인 발광을 보여줌.
- 특히, 사용한 sodium fluorescein은 염산 가스에 민감하게 감지할뿐만 아니라, 피부에 중요한 영양소인 riboflavin이 피부에 전달되는 것을 발광을 통해 알 수 있음을 보고함.
- FSN mat는 구부리기 쉽고 간편한 skin-type의 hazard indicator로써, 피부뿐만 아니라 옷이나 안전기구에 붙여서 측정할 수 있음.

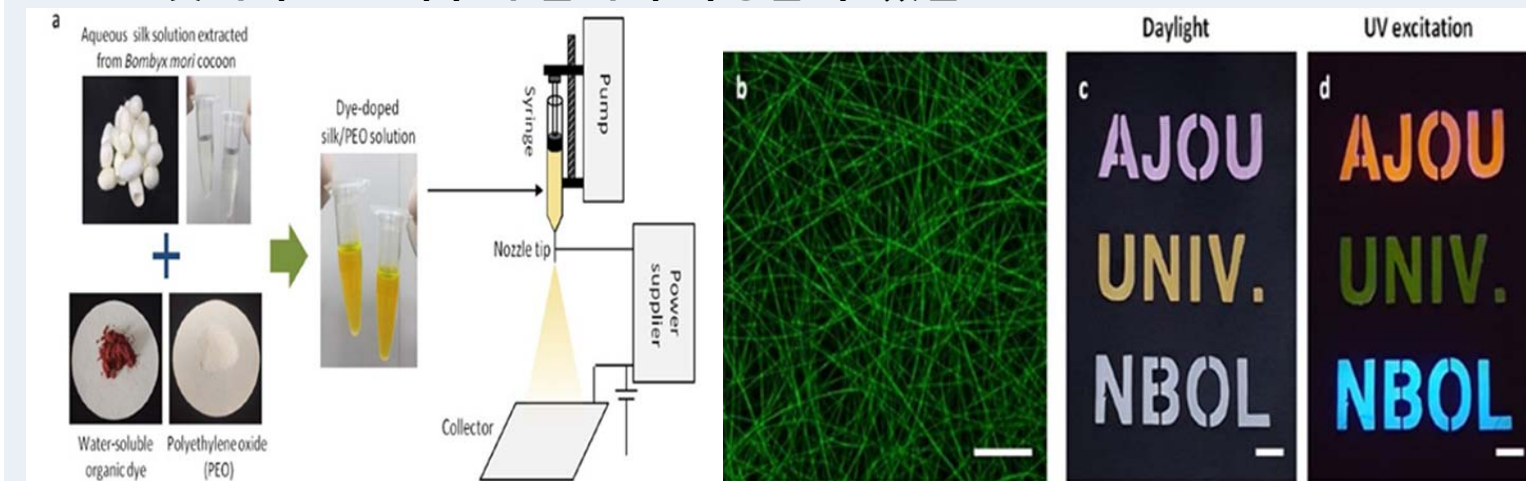


Figure 1. Fabrication of electrospun FSNs. And Character expression using the FSN mats and a shadow mask, representing AJOU UNIV. NBOL

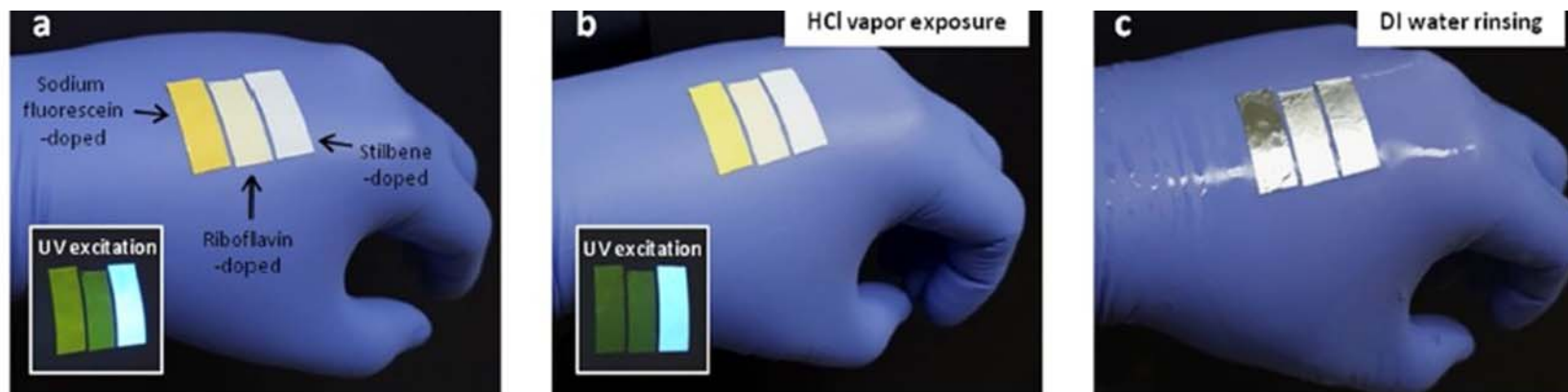


Figure 4. FSNs as disposable hazard indicators. (a) Rectangular pieces of FSNs attached on an experimental glove. (b) FSNs exposed to HCl fume. FSNs doped with sodium fluorescein only react to HCl exposure, while other FSNs doped with riboflavin or stilbene remain unchanged. (c) DI water rinsing to remove FSNs.

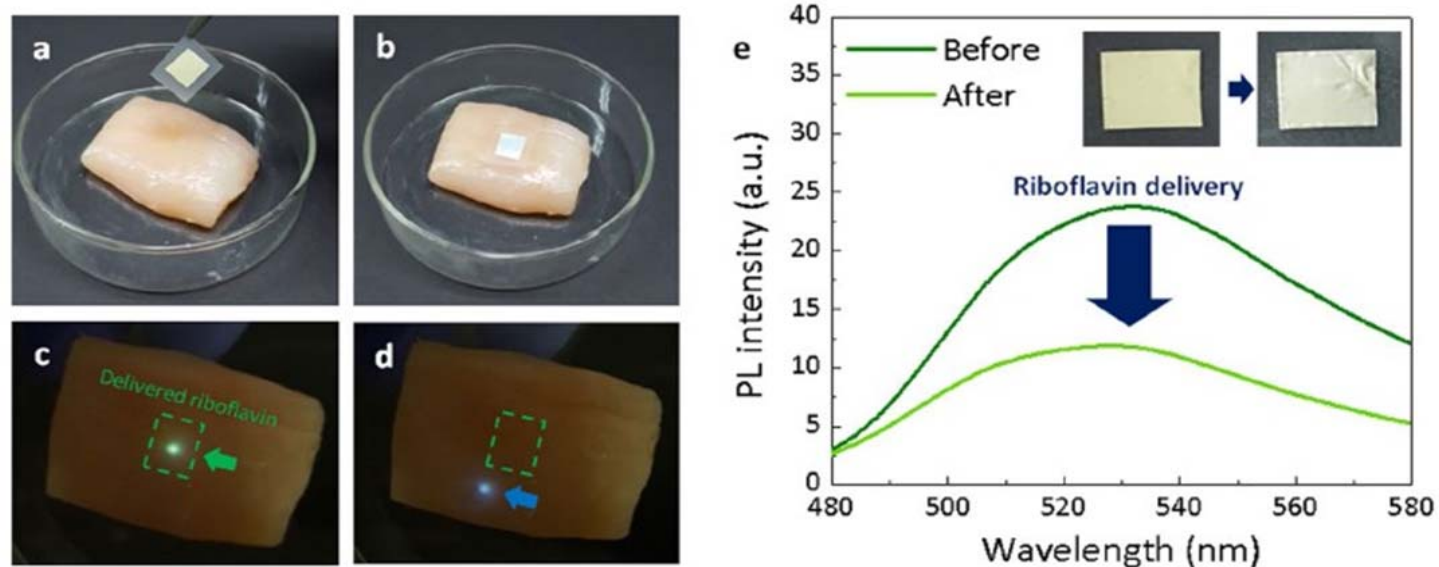


Figure 5. Simple model for a nutrient delivery system. (a,b) A riboflavin-doped FSN mat is placed on the surface of a raw chicken breast (as a biological tissue). (c,d) Confirmation of riboflavin delivery to the skin. The region on which the FSN mat was placed is marked with a green dotted square. Inside the green dotted square, delivered riboflavin responds to UV excitation (325-nm He-Cd laser) and shows green fluorescence. (e) Photoluminescence spectra of FSNs doped with riboflavin before and after vitamin delivery. Inset shows the change of the external color of the FSN mat.

✓ **Colored and fluorescent nanofibrous silk as a physically transient chemosensor and vitamin deliverer⁴**

- SF 기반 나노 입자들은 약물 저장량과 방출량을 조절할 수 있는 특징을 가지고 있어 이를 이용해, polyvinyl alcohol(PVA), SF, 그리고 독소루비신과 같은 치료제를 유제 공정 없이 중합체 과정을 통해 제조하였음.
- 코어에 PVA, 쉘에 SF가 되도록 만들고 90%이상의 독소루비신이 코어에 캡슐화 되게 하고 electrospraying 방법을 이용하여 약을 녹이지 않게 제작함.
- PVA/SF의 비율을 바꿈으로써 약의 방출량을 조절할 수 있으며 약을 많이 방출할 수 있도록, ultrasound (US)를 이용해 약물의 방출과 분산을 가속하여 효과를 관찰함.
- 또한, 약물이 탑재된 나노 입자를 배양된 MDA-MB-231 cell에 처리한 결과, 세포사멸 정도가 증가되었으면 뿐만 아니라, PVA/SF nanoparticle이 pH에 반응하여 약 방출이 유도됨을 확인함.

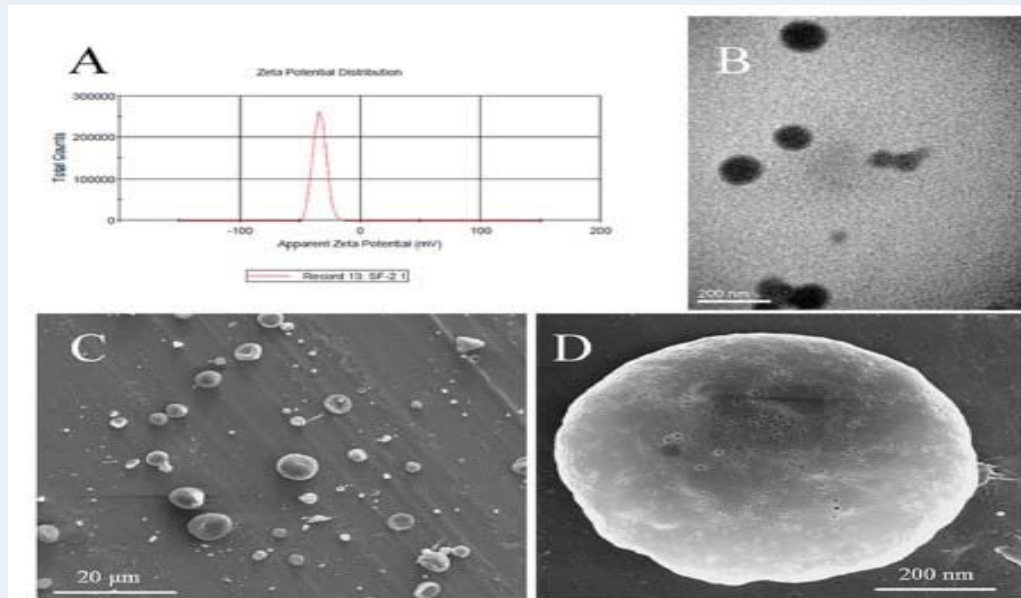


Figure 2. Characterization of PVA/SF nanoparticles:
(A) surface charge distribution;
(B) TEM image of nanoparticles;
(C, D) SEM images of nanoparticles.

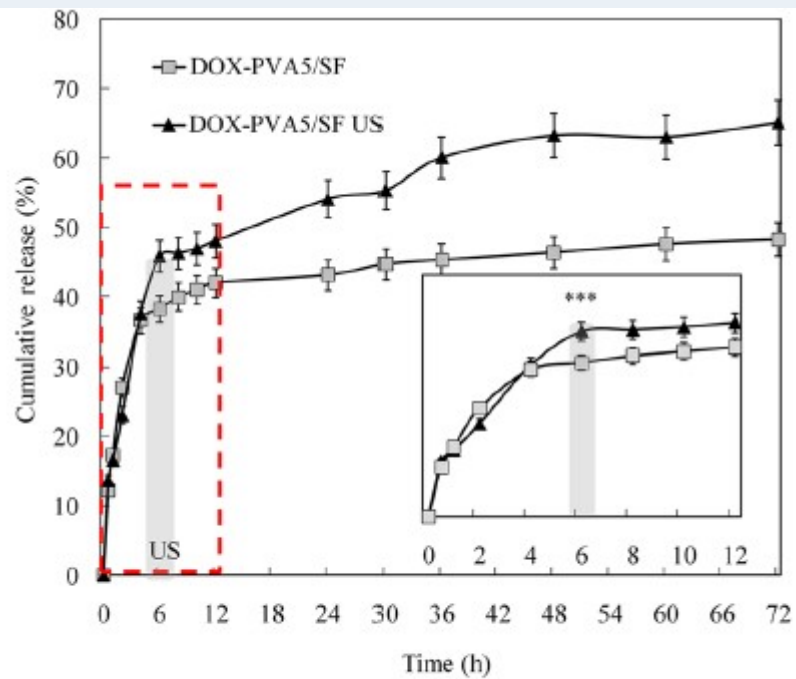


Figure 4. DOX release from DOX-PVA5/SF nanoparticles under ultrasound stimuli (***) $p < 0.01$; $n = 3$).

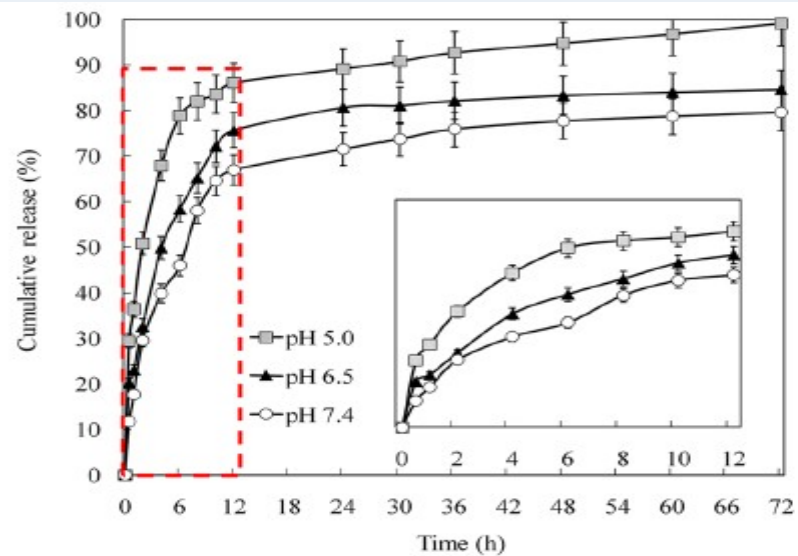


Figure 5. DOX release from DOX-PVA3/SF nanoparticles in different media.

✓ Study on Antheraea pernyi Silk Fibroin Nanoparticles Carried Insulin⁵

- Antheraea pernyi silk fibroin (ASF)은 생분해성, 생적합성과 같은 특징 뿐만 아니라, self-assembling nanoparticle을 형성하기 때문에 약물 전달체로 관심이 높은 물질임.
- Calcium gluconate의 calcium ion으로 자가조립을 유도시킬수 있어 ASF와 calcium ion, insulin (INS)을 적절한 비율로 섞어 insulin이 탑재된 약물 방출 시스템을 보고함.
- 그 결과, 그 크기는 200nm~400nm의 다양한 지름을 가지며, 평균 크기는 300nm의 지름을 가지고 있고 분산 효과와 균일성이 좋음을 보고함.
- $M(INS)/M(ASF)=12/100$ 으로 섞었을 때, 나노 입자를 둘러싸는 효율이 28%까지 증가하고, 약물의 양이 3.5%까지 효율이 좋음을 확인함.
- ASF-INS nanoparticle의 팽창 조건이 균등하지 않기 때문에 방출량이 크게 달라지게 되고, pH가 중성일 때, 6일 후에 50%이상 방출속도가 빨라지게 됨.
- 이러한 효과로 insulin이 탑재된 나노 입자들은 macromolecular drug에 사용할 수도 있고, insulin을 지속적으로 필요한 환자들에게 사용되기에 적합함을 보고함.



Figure 1 ASF nanoparticles. (a. ASF nanoparticles, b. ASF-INS nanoparticles, c. ASF-INS (FITC) nanoparticles).

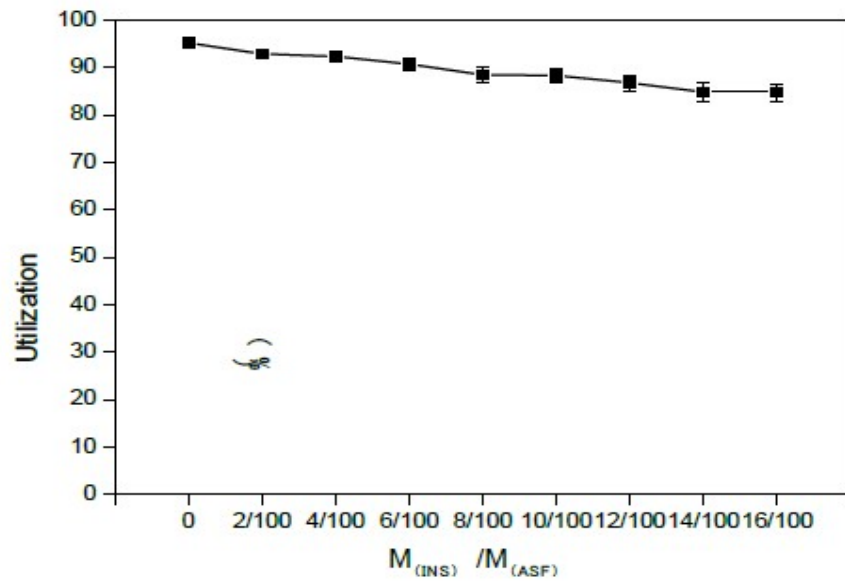


Figure 2 The utilization of ASF with various ASF/INS ratios next step to release.

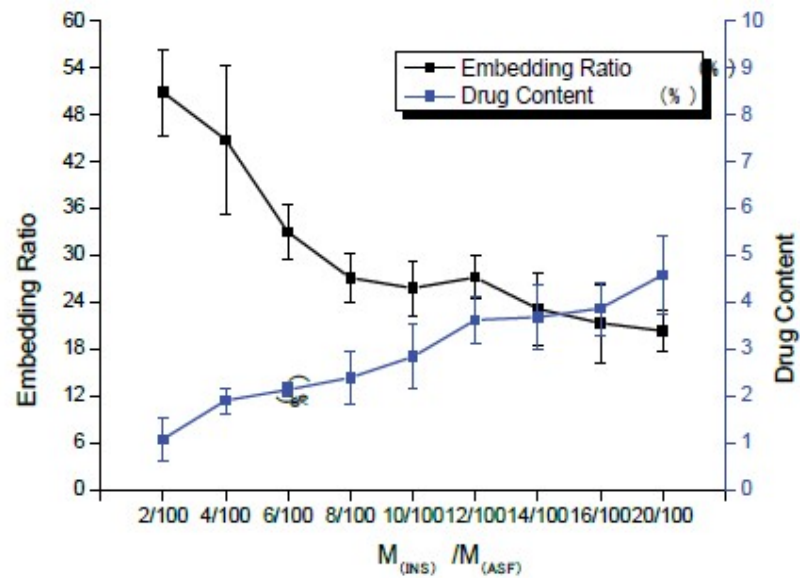


Figure 3 Embedding ratio and the drug content of INS with various ASF/INS ratios.

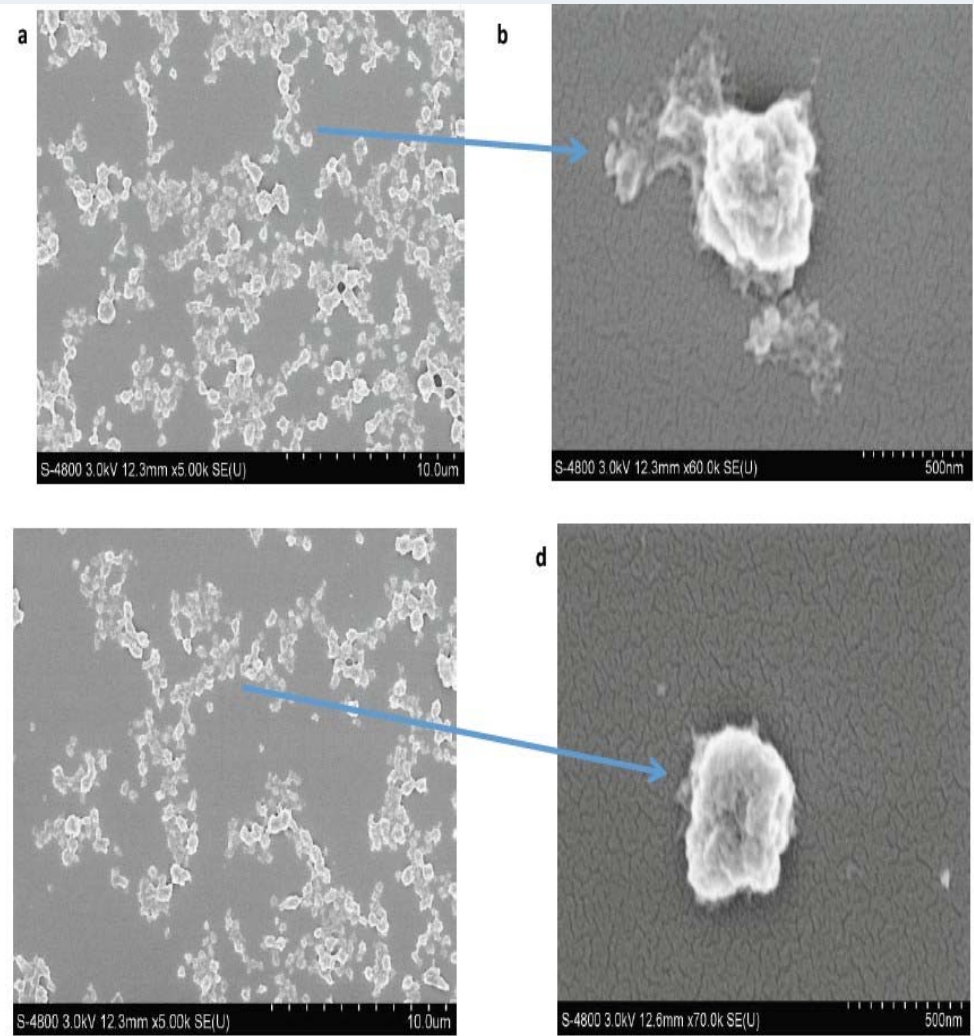


Figure 5 The morphology of ASF nanoparticles/ ASF-INS nanoparticles. (a, b. ASF nanoparticles; c, d. ASF-INS nanoparticles).

✓ Silk Fibroin-Based Fibrous Anal Fistula Plug with Drug Delivery Function⁶

- 약물이 탑재된 silk fibroin fibrous membrane(DSFM)을 anal fistula plug(항문 누관 플러그)의 표면에 붙임으로써 crohn's disease(CD; 크론 병)의 치료를 향상 시킴.
- Curcumin(CUR)와 5-aminosalicylic acid(5-ASA)를 silk fibroin membrane에 약물의 화학적 구조가 변하지 않게 전기 방사를 이용하여 표면에 탑재 시킴. CUR/5-ASA의 농도는 0.4, 0.9, 1.9 wt%로 최적화 됨.
- Core-shell 구조로 약물을 silk fibroin membrane으로 둘러싸 지속적으로 방출하게 하고, 저장된 양이 증가할수록 방출 누적량은 향상됨. 이 membrane은 독성이 없어 DSFM 위에 human fibroblasts 세포의 증식률이 증가하였음.

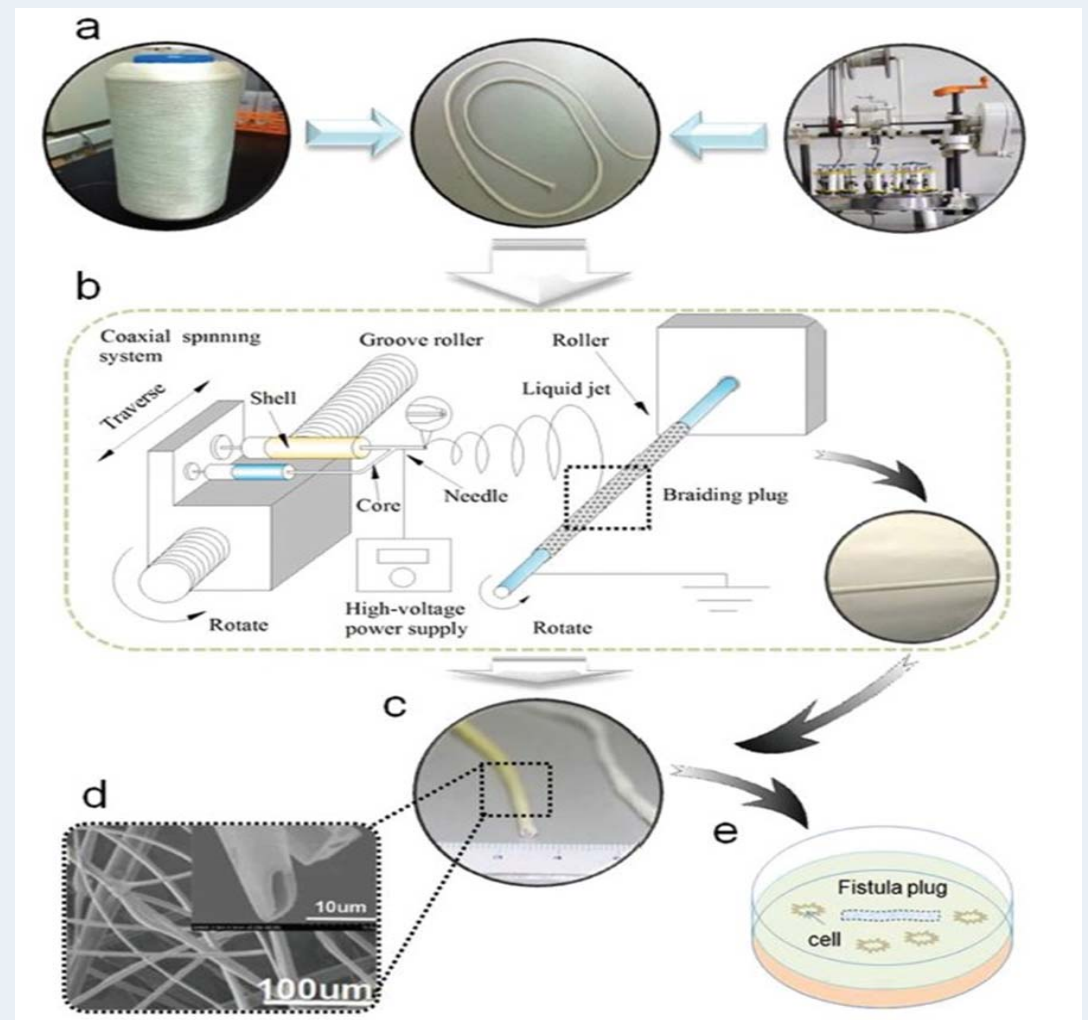


Figure 2. Diagram illustrating the experimental design: a) braided inner layer of the anal fistula plug; b) diagram of the modified electrospinning machine; c) the plugs coated with DSFM; d) the fibrous structure of the DSFM; and e) anti-inflammatory effect of the plug coated with the DSFM was examined in vitro using human fibroblasts (Hs 865.Sk).

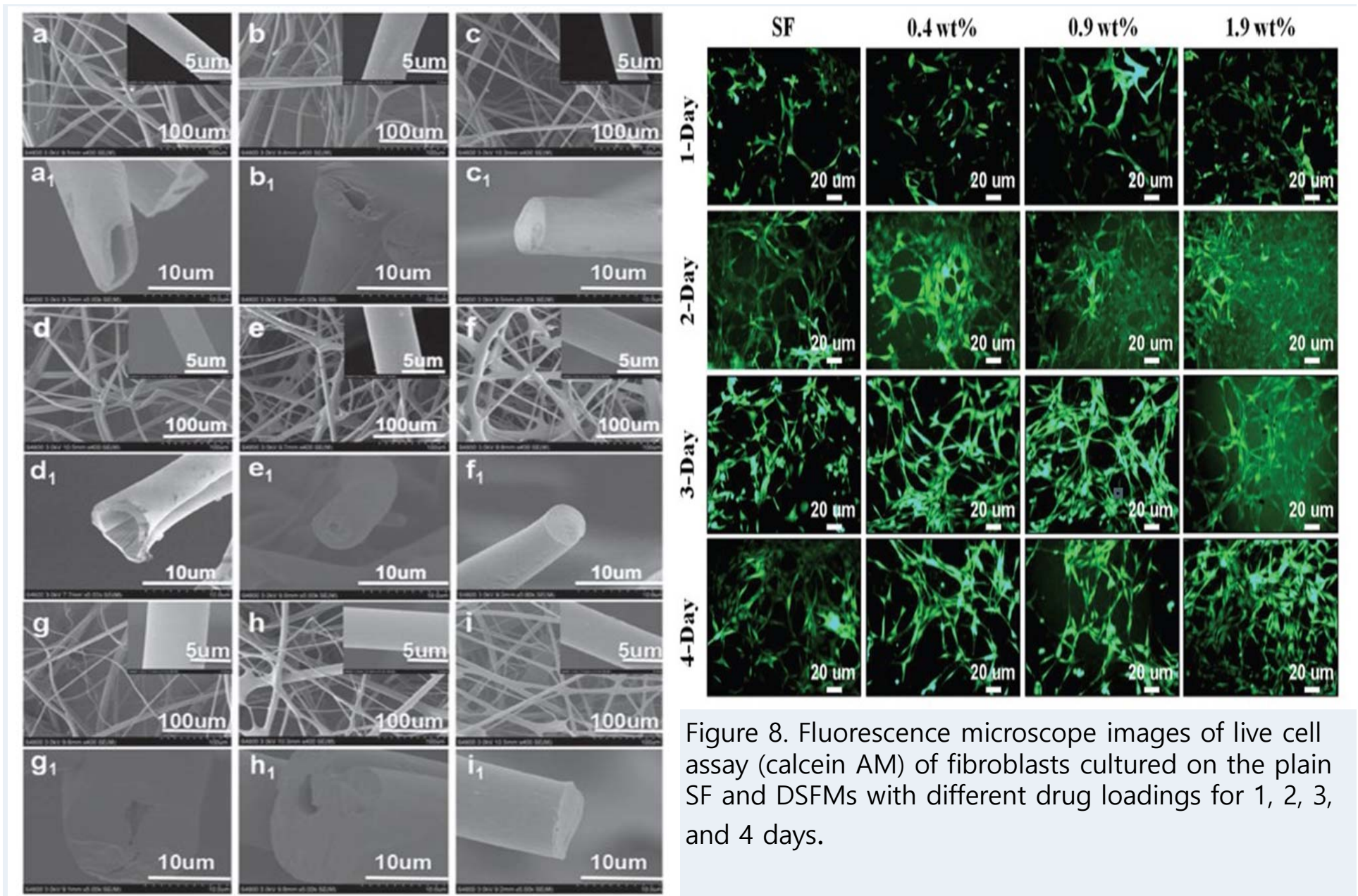


Figure 8. Fluorescence microscope images of live cell assay (calcein AM) of fibroblasts cultured on the plain SF and DSFMs with different drug loadings for 1, 2, 3, and 4 days.

Figure 3. Morphology of the DSFMs prepared and examined by SEM; a–i) represent different membrane samples prepared with various drug concentrations

3. 결론

- ✓ 실크 피브로인과 같은 소재 개발에 따른 DDS의 응용은 기존 질병 뿐만 아니라 새로이 출현하는 질병(HIV, SARS)등의 치료 및 예방을 위한 연구 개발로 고 지식 집약 산업임.²
- ✓ DDS 개발은 성공 가능성이 높은 고부가가치 핵심 기술이며 약물 전달 시장은 고성장산업으로 저가 개발비용으로 무한한 성장 잠재력을 가지고 있음.²
- ✓ 약물전달분야는 나노 입자 혹은 나노 캡슐로 표적지향성 전달체, pharmacy-on-a-chip 등이 개발되고 있고 기존 의약품의 제형 변경, 치료율을 높이기 위한 전달체 개발, 복용의 편리성 향상 등 치료의 질을 높이기 위한 약물전달 기술을 활용한 의약품 시장은 급속도로 확대될 전망이다.³
- ✓ 향후 제약산업의 국제화를 위하여 경쟁력있는 약물제어 기술의 개발은 매우 중요하고 시간을 다투는 기술임.

4. 참고 문헌

1. BT 기술동향 보고서: 약물전달시스템, 과학기술부 지정, 생명공학정책연구센터
2. 약물방출제어시스템, 손은수, 한국과학기술정보원
3. 바이오 인터페이스 기술의 현재와 미래, 김문일, *The Korean Vacuum Society*, **5**, 18(2018)
4. K. Min, S. Kim, C. G. Kim and S. kim, Colored and fluorescent nanofibrous silk as a physically transient chemosensor and vitamin deliverer, *Scientific Reports*, **7**, 5448(2017)
5. X. Xue, H. Fu and S. Lu, Study on *Antheraea pernyi* Silk Fibroin Nanoparticles Carried Insulin, *Nano Research & Applications*, **3**, 1(2017)
6. X. Xie, L. Liu, Z. Zheng, Z. Han, M. Zhi, D. L. Kaplan, G. Li and X. Wang, Silk Fibroin-Based Fibrous Anal Fistula Plug with Drug Delivery Function, *Macromol. Biosci.*, **18**, 1700384(2018)