Korean Chem. Eng. Res., 64(4), 105181 (2026)
https://doi.org/10.9713/kcer.2026.64.4.105181
PISSN 0304-128X, EISSN 2233-9558

단백질약물의 경구 전달을 위한 젤라틴 기반 pH 감응형 수화젤의 점막점착성

오지환* · 김범상*,†

*홍익대학교 화학공학과
04066 서울특별시 마포구 와우산로 94
(2026년 9월 10일 접수, 2026년 10월 2일 수정본 접수, 2026년 10월 6일 채택)

Mucoadhesive Properties of Gelatin Based pH-responsive Hydrogel Microparticles as Oral Delivery of Protein Drugs

Jihwan Oh* and Bumsang Kim*,†

**Department of Chemical Engineering, Hongik University, Wausan-ro 94, Mapo-gu, Seoul 04066, Korea*
(Received 10 September 2026; Received in revised from 2 October 2026; Accepted 6 October 2026)

요 약

단백질약물의 경구 투여 시 발생하는 위장관 내 변성 및 낮은 소장 흡수율 문제를 극복하기 위해, pH 감응성과 점막점착성을 동시에 지닌 P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자를 합성하였다. 천연 젤라틴을 중합반응에 참여시키기 위하여 메타크릴레이트 그룹을 도입한 메타크릴레이트 젤라틴(GelMA)를 제조하고, 이를 아크릴산(AA)와 현탁중합시켜 구형의 수화젤 입자를 합성하였다. 합성된 수화젤 입자는 위장 모사 환경(pH 2.0)에서는 수축된 상태를, 소장 모사 환경(pH 7.0)에서는 급격히 팽윤하는 pH 감응성을 나타내었다. 경사흐름 시스템을 이용한 점막점착성 평가 결과, P(AA-co-GelMA) 수화젤 내 젤라틴의 함량이 증가할수록 점막점착성이 증가하였으며, 실제 장관 환경보다 가혹한 전단응력 조건에서도 점막점착성을 보여주어, 실제 생체 내 환경에서는 더욱 뛰어난 체류 성능을 발휘할 것으로 기대할 수 있었다. 결론적으로 본 연구의 P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자는 위장관 환경에 적응하여 단백질약물을 선택적으로 방출하고, 소장내 체류시간을 연장시킴으로써 생체 이용률을 극대화할 수 있는 유용한 경구용 단백질 약물전달 기술로 활용될 수 있을 것이다.

Abstract – To overcome the challenges of gastrointestinal degradation and low intestinal absorption associated with the oral administration of protein drugs, pH-responsive and mucoadhesive P(AA-co-GelMA) hydrogel particles were synthesized. The methacrylate groups were introduced into native gelatin to make methacrylated gelatin (GelMA) capable of copolymerizing with acrylic acid (AA) via suspension polymerization to form spherical particles. The synthesized hydrogel particles exhibited distinct pH-sensitivity, maintaining a collapsed state in a simulated gastric environment (pH 2.0) and rapidly swelling in a simulated intestinal environment (pH 7.0). Mucoadhesion evaluations using a slope flow system demonstrated that the mucoadhesion of the hydrogel increased with higher gelatin content within the P(AA-co-GelMA) hydrogels. Additionally, the hydrogels retained their mucoadhesion even under harsh shear stress conditions far more severe than those of the actual intestinal tract, indicating that they are highly expected to exhibit superior retention performance in actual in vivo environments. In conclusion, the P(AA-co-GelMA) hydrogel particles developed in this study can serve as a promising platform technology for oral protein drug delivery, maximizing bioavailability by selective drug release and prolonging the residence time in the small intestine.

Key words: pH-responsive, Mucoadhesive, Hydrogels, Oral protein delivery

1. 서 론

최근 바이오 기술의 발전으로 인슐린, 성장호르몬, 항체의약품 등과 같은 단백질 및 펩타이드 기반의 약물이 질병 치료의 핵심적인 역할을 담당하고 있다. 일반적으로 단백질약물들은 주사 형태로

†To whom correspondence should be addressed.
E-mail: bskim@hongik.ac.kr
This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

인체에 투여되는데, 이는 환자의 통증을 유발하고, 감염의 위험이 있으며, 주사를 위한 전문인력이 필요하다는 문제점들을 갖고 있다. 따라서 환자의 편의성을 극대화하고 치료효율을 높일 수 있는 경구투여방식의 단백질약물 전달시스템에 대한 요구가 꾸준히 있어왔다[1-5]. 단백질약물의 성공적인 경구전달을 방해하는 장애물은 크게 두 가지로 요약된다. 첫째, 위장에서의 가혹한 물리화학적 환경이다. 단백질은 위장의 강산성(pH 1.2–2.0) 환경과 펩신과 같은 단백질 분해효소에 의해 쉽게 변성되거나 분해되어 활성을 잃게 된다. 둘째, 소장 점막을 통한 낮은 흡수율이다. 단백질약물은 큰 분자크기와 전하특성으로 인해 소장의 상피 세포층을 통과하는 투과도가 매우 낮아 생체 이용률이 제한적이다. 이러한 단백질약물의 경구투여에 대한 문제점들을 해결하기 위해, 외부 환경에 반응하여 약물 방출을 조절할 수 있는 지능형 약물전달시스템이 주목을 받고 있는데, 특히 pH 감응성 수화젤은 위장의 산성 조건에서는 수축하여 약물을 보호하고, 소장의 중성 조건에서는 팽윤하여 약물을 방출하는 특성을 가져 단백질약물의 경구전달에 적합한 전달체로 알려져 있다. 더불어, 약물이 흡수되는 소장 내벽에 머무르는 시간을 연장하기 위해 이러한 수화젤에 점막점착성(mucoadhesion)을 부여할 수 있다면 단백질약물의 경구투여용 전달체로 이상적이라고 할 수 있다. 점막점착성은 소장 내벽의 점액층과의 물리화학적 상호작용을 통해 소장에서의 체류시간을 증대함으로써 약물의 흡수 효율을 향상시킬 수 있기 때문이다[6-11].

본 연구에서는 인체의 위장과 소장 사이의 pH 차이에 따라 단백질약물을 선택적으로 방출할 뿐만 아니라 인체의 소장에서 장시간 체류할 수 있는 경구투여용 약물전달체를 제작하기 위하여 아크릴산(AA)과 메타크릴레이트 젤라틴(GelMA)을 사용하여 입자 형태의 P(AA-co-GelMA) 수화젤을 합성하였다. P(AA-co-GelMA)에 포함된 젤라틴은 생체 적합성이 뛰어나고 생분해성이 우수한 천연고분자로, 점막의 주성분인 뮤신(mucin)과의 수소결합 및 정전기적 상호작용을 포함한 다양한 물리적, 화학적 상호작용을 통하여 점막점착성을 향상시키는 것으로 알려져 있다[12-15]. 본 연구에서는 젤라틴을 기반으로 pH 감응성을 가진 P(AA-co-GelMA) 수화젤을 입자 형태로 합성하고, 위장과 소장의 pH 환경에 따른 약물의 선택적 방출 거동을 관찰하였다. 또한 수화젤 입자의 점막점착성을 평가하는 방법을 개발하고, 수화젤에 포함된 젤라틴의 조성과 수화젤 입자의 크기가 점막점착성에 미치는 영향을 조사하였다.

2. 실 험

2-1. 사용 재료

실험에 사용된 젤라틴(gelatin from porcine skin), methacrylic anhydride(MA), acrylic acid(AA), 2-hydroxy-2-methylpropiophenone (Irgacure 1173), poly(ethylene glycol) diacrylate(PEGDA, Mn 575), 그리고 뮤신(mucin from porcine)은 Sigma-Aldrich사에서 구입하였다. Dulbecco's phosphate buffered saline(DPBS)와 실리콘 오일은 Welgene사와 Shinetsu사에서 각각 구입하였고, Gelest사에서 구입한 2-methoxy(polyethyleneoxy) 6-9propyl heptamethyl trisiloxane을 사용하였다.

2-2. 메타크릴레이트 젤라틴(GelMA)의 합성

메타크릴레이트 반응기가 함유된 GelMA는 이전에 보고된 방법[16]으로 제조하였다. 간략하게 설명하면, DPBS에 젤라틴을 용해하여 10%(w/v) 젤라틴 용액을 제작한 후, 젤라틴에 메타크릴레이트 반응기를 도입하기 위하여, 제작한 젤라틴 용액 20 ml에 MA 4 ml를 시린지 펌프(NE-300, Just Infusion)를 사용하여 0.5 ml/min의 속도로 투입하였다. 이 혼합물을 65 ℃에서 3시간 동안 교반하여 반응시킨 후, 추가로 과량의 DPBS를 첨가하여 반응을 종료하였다. 반응이 완료된 용액을 투석 카세트(12-14KDa MW cut off, Spectrum Lab)에 넣고 증류수를 사용하여 일주일간 세척하였으며, 세척하는 동안 증류수를 매일 한번씩 교체하였다. 세척이 완료된 용액을 50 ml 튜브에 옮기고 7일 동안 동결건조하여 얻은 최종 GelMA는 -80 ℃에서 보관하면서 향후 실험에 사용하였다. GelMA에 도입된 메타크릴레이트 반응기는 ^{1}H NMR(Unity Inova 500MHz, Varian)을 사용하여 확인하였다.

2-3. P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자의 합성

P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자는 라디칼 현탁중합에 의해 합성하였는데, GelMA와 AA의 중량비가 각각 0:100, 33:67, 67:33, 그리고 100:0으로 혼합한 단량체 혼합물을 제조하고, 분산안정제인 2-methoxy(polyethyleneoxy) 6-9propyl heptamethyl trisiloxane을 포함한 실리콘 오일에 앞서 제조한 단량체 혼합물과 광개시제인 Irgacure 1173을 첨가한 후, 자유 라디칼 반응을 방해하는 용존 산소를 제거하기 위하여 질소가스를 5분간 주입하였다. 단량체 입자를 생성하기 위하여, 호모지나이저(T10 basic Ultra-Turrax, IKA)를 사용하여 30,000 rpm에서 30초간 실리콘 오일과 단량체 혼합물을 혼합한 후, UV(1000 mW/cm^2)를 5분간 조사하여 P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자를 합성하였다. 합성된 수화젤 입자는 탈이온수를 사용한 세척 과정을 거쳐서 오일과 분리하였으며, 분리된 입자는 24시간 동안 동결건조시켜서 실험에 사용하였다.

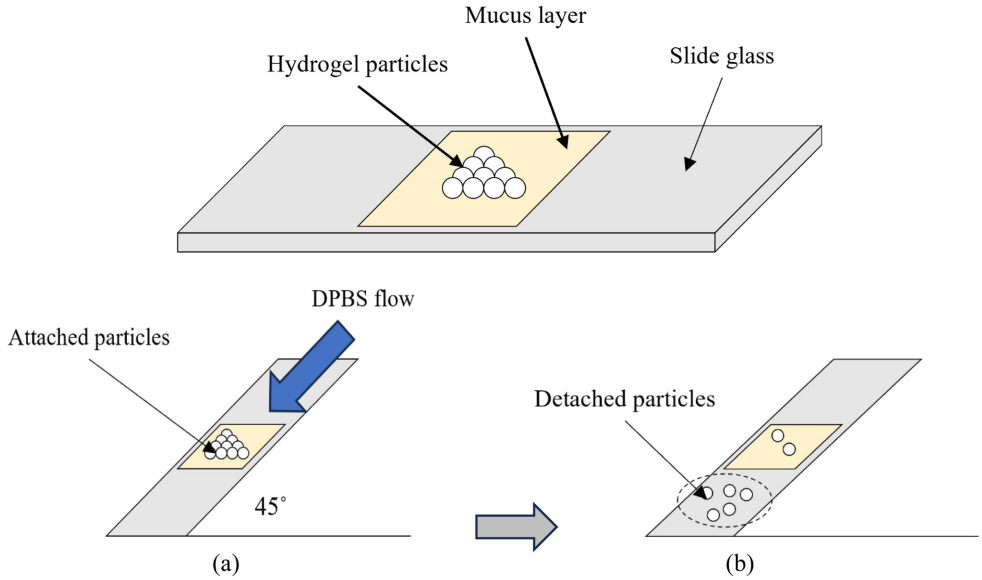
2-4. P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자의 pH 감응성 팽윤거동 평가

합성한 P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자들의 크기와 분산성은 광학현미경(Olympus BX51)과 동적 광산란을 이용한 입도분석기(Partica LA-960, Horiba)를 사용하여 관찰하였다. 특히, P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자의 pH에 따른 팽윤거동을 평가하기 위하여 건조된 수화젤 입자를 pH 2와 7의 완충용액에 각각 투입하여 팽윤시키고, 24시간 경과 후 입자의 크기를 측정하였다.

2-5. P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자의 In vitro 점막점착성 평가

본 연구에서 합성한 수화젤 입자의 점막점착성을 평가하기 위한 방법으로 입자와 점막 사이의 점착성을 경사흐름을 이용하여 측정하는 방법을 개발하였다. 소장 내벽의 점막층을 모사하기 위하여 뮤신을 37 ℃의 DPBS에 10%(w/v) 농도로 용해시켜 슬라이드 글라스에 도포한 후, 그 표면에 동일한 중량의 수화젤 입자를 포함한 완충용액을 투입하여 6시간 동안 안정화를 시켰다. 이렇게 제작한 수화젤 입자가 부착된 슬라이드 글라스를 수평과 45도 경사를 위치하게 고정한 후, 1 mL/min의 유속으로 10분간 37 ℃의 DPBS를 흘려주어 수화젤 입자를 탈착시킨 후, 초기에 투입한 수화젤 입자의 중량과 흐름에 의해 탈착된 수화젤 입자의 중량을 측정하고 식 (1)을 이용하여 점막점착성을 계산하였다.

$$\text{Mucoadhesion}(\%) = \frac{W_a - W_d}{W_a} \times 100 \quad (1)$$



Scheme 1. Measurement of mucoadhesion of P(AA-co-GelMA) hydrogel microparticles using slope flow system; (a) before the flow applied and (b) after the flow applied.

여기서, W_a는 초기에 투입한 수화젤 입자의 중량, W_d는 흐름에 의해 탈착된 수화젤 입자의 중량이다. 이상에서 설명한 점막점착성 경사 흐름을 이용한 평가 장치의 대략적인 모습을 Scheme 1에 나타내었다.

3. 결과 및 고찰

3-1. P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자의 합성

본 연구에서는 젤라틴의 우수한 점막점착성과 AA의 pH 감응성을 동시에 보유하여, 단백질약물의 소장내 체류시간 증대 및 소장에서의 선택적 방출을 유도하고자 하였다. 그러나 천연 젤라틴은 비닐기(vinyl group)와 같은 중합 가능한 반응기가 존재하지 않아서 AA와 공중합을 할 수 없기 때문에, 이를 해결하기 위해 젤라틴 내 아미노기에 메타크릴레이트 그룹을 도입하는 변성 과정을 거쳐 메타크릴레이트 젤라틴(GelMA)를 합성하였다. 젤라틴과 MA(methacrylic anhydride)의 반응을 통해 합성된 GelMA는 Fig. 1에 나타낸 바와 같이 ^{1}H NMR 분석을 통해 메타크릴레이트 그룹이 성공적으로 도입되었음을 확인할 수 있었다.

P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자는 소수성 실리콘 오일을 연속상으로, GelMA와 AA 혼합물을 분산상으로 하는 라디칼 현탁중합을 통해 제조하였다. 현탁중합은 중합 과정 중 발생하는 반응열 제어가 용이하고, 구형의 입자를 고수율로 얻을 수 있는 중합법이다[17,18]. 본 연구의 P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자는 전형적인 자유 라디칼 중합의 3단계를 따라 합성되어졌다. 첫째 단계는 개시반응으로, UV 조사에 의해 광개시제인 Irgacure 1173가 자유 라디칼을 생성하고, 이는 AA 및 GelMA의 메타크릴레이트 내 이중결합을 활성화시킨다. 둘째 단계는 성장반응으로 단량체 방울 내부에 활성화된 단량체들이 사슬 형태로 결합하며 고분자 사슬을 형성한다. 셋째 단계는 단량체의 소모에 따라 활성 사슬이 소멸하며 중합이 완료된

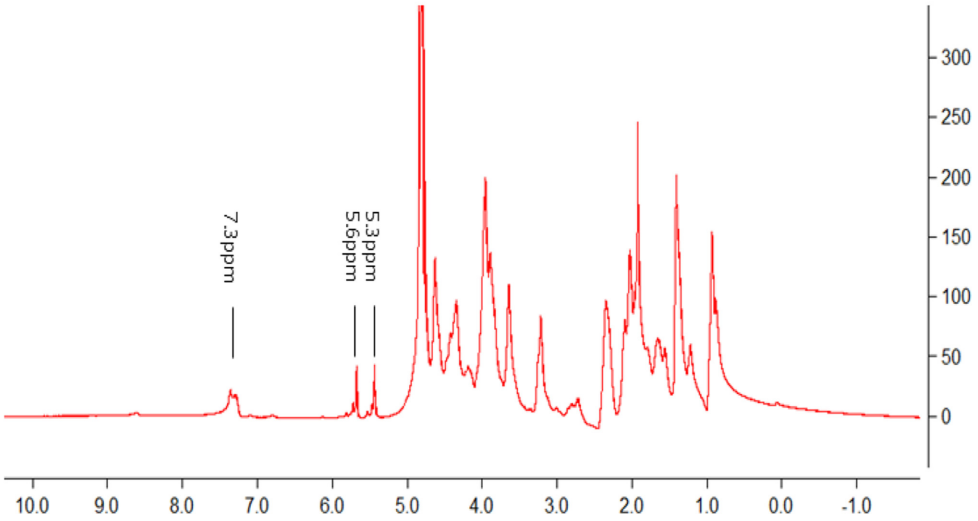


Fig. 1. ^{1}H NMR spectrum of GelMA. The peaks at 5.3 ppm and 5.6 ppm represent the incorporation of double bonds into the natural gelatin.

다. 이 과정에서 GelMA는 단량체인 동시에 가교제의 역할을 하여서 수화젤의 3차원 네트워크 구조를 형성한다. 그러나 GelMA가 포함되지 않은 Gel100(AA 0%) 수화젤의 경우, GelMA가 없으므로 가교구조를 형성할 수 없기 때문에 가교구조 형성을 위해 PEGDA를 가교제로 투입하여 수화젤을 합성하였다.

3-2. P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자의 pH 감응성 팽윤거동

pH 감응형 수화젤은 외부 환경의 pH 변화를 자극으로 인식하여 네트워크 구조를 가역적으로 변화시킬 수 있는 지능형 고분자이다. 이러한 특성은 수화젤 네트워크 내에 포함된 이온화 가능한 작용기의 해리상수(pKa)와 주변 환경의 pH 사이의 상관관계에 의해 결정된다. 본 연구에서 사용된 PAA(poly(acrylic acid))는 대표적인 음이온성 고분자 전해질로, 이온화가 가능한 카르복시기(-COOH)를 보유하고 있다. PAA의 pKa는 약 4.2에서 4.5 범위로 알려져 있으며, 외부 환경의 pH가 이 임계치를 초과할 경우 카르복시기의 탈양성자화가 일어나 음전하를 띤 카르복실레이트 이온($-COO^-$)으로 전환된다. 이러한 이온화는 수화젤 내부의 음전하 밀도를 높여 고분자 사슬 간의 강력한 정전기적 반발력을 유발함과 동시에 전하 중성을 유지하기 위해 외부로부터 수화젤 내부로 카운터이온의 유입을 가져오며 그 결과, 외부 매질인 물이 수화젤 내부로 침투하면서 네트워크 구조가 급격히 팽창하게 된다. 본 연구에서 합성한 P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자의 pH 변화에 따른 평윤거동을 관찰하기 위하여 뮤신으로 만든 점막 표면에 수화젤 입자를 도포하고 pH 2.0 및 pH 7.0 완충용액에서 팽윤시킨 후 현미경으로 관찰한 결과를 Fig. 2에 나타내었다. 대부분 수화젤의 입자크기가 낮은 pH (pH 2.0) 보다 높은 pH (pH 7.0)에서 큰 것으로 관찰되었으나, 현미경 관찰로는 입자 크기의 차이를 명확하게 구분할 수 없었기에 입도분석기를 사용하여 측정한 결과를 Table 1에 정리하였다. 예상한 바와 같이 pH 2.0에서는 카르복시기가 양성자화된 상태로 분자 간 수소결합이 생성됨에 따라 네트워크가 수축되어 작은 크기를 보이는 반면, pH 7.0 환경에서는 AA의 이온화에 의한 네트워크 구조의 급격한 팽윤에 인해 입자의 크기가 pH 2.0 대비 현저하게 증가하는 것을 알 수 있었다. Gel33(AA 67%)의 경우, 입자의 크기가 pH 2.0에서는 2.97 μm인 반면에, pH 7.0에서는 9.83 μm였다. 이러한 결과는 합성된 P(AA-co-GelMA) 수화젤이 위(pH 2.0)에서는 입자의 수축으로 인해 약물의 방출을 막고, 소장(pH 7.0)에서는 입자의 팽윤에 의해 약물을 방출할 수 있을 것으로 예측할 수 있다. 그러나 이온화될 수 있는 AA를 포함하지 않은 Gel100(AA 0%) 수화젤의 경우에는 pH 변화에 따른 입자크기의 차이를 볼 수 없었다. 한편 P(AA-co-GelMA) 수화젤 내 AA의 조성이 증가함에 따라 pH 7.0에서 팽윤된 입자크기가 증가하는 것을 볼 수 있는데, 이는 P(AA-co-GelMA) 수화젤의 AA 함량이 증가함에 따라서 pKa 보다 높은 pH인 pH 7.0에서 이온화되어 음전하를 띌 수 있는 카르복시기가 많기 때문으로 설명할 수 있다.

3-3. P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자의 In vitro 점막점착성

점막점착성은 물체가 점막의 표면에 접촉했을 때 물리화학적 상호작용에 의해 계면에 부착되는 현상을 의미한다. 점막점착성을 지닌 약물 전달 시스템은 점막층이 있는 소장과 같은 곳에서 체류 시간을 연장시킬 수 있고, 상피 세포와의 접촉 면적을 넓혀 약물의 생체 이용률을 향상시킬 수 있다. 본 연구에서는 합성된 P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자의 크기 및 단량체의 조성비가 점막점착성에 미치는 영향을 본 연구에서 개발한 방법을 사용하여 관찰하였다. 수화젤의 점막점착성은 이미 언급한 바와 같이 Scheme 1에서 나타낸 바와 같은 경사흐름을 이용한 장치를 이용하여 측정하였다. Fig. 3은 pH 2.0과 7.0에서 각각 팽윤된 수화젤 입자가 점막점착성에 미치는 영향을 보여준다. pH에 따른 팽윤의 차이가 뚜렷한 Gel0, Gel 33, Gel67 수화젤 입자의 경우, pH 7.0에서 상대적으로 수화젤이 크게 팽윤된 상태에서 점착성이 증가됨을 볼 수 있었다. 한편, pH에 따른 입자 크기의 차이가 거의 없는 Gel100 수화젤 입자는 pH 2.0과 7.0에서 유사한 점착 수준을 보여주었다. 이는 pH 7.0에서 팽윤을 통해 입자의 크기가 증가하여 입자의 표면적이 증가할수록 점

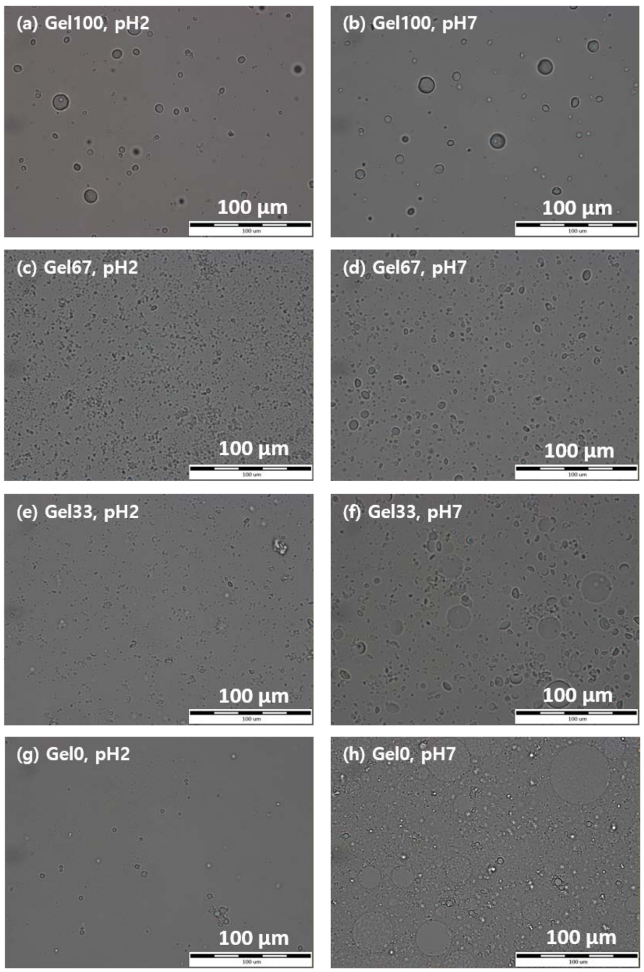


Fig. 2. P(AA-co-GelMA) hydrogel particles swelled at pH 2.0 and pH 7.0 buffer solution; (a) Gel 100/pH 2, (b) Gel 100/pH 7, (c) Gel 67/pH 2, (d) Gel 67/pH 7, (e) Gel 33/pH 2, (f) Gel 33/pH 7, (g) Gel 0/pH 2, and (h) Gel 0/pH 7.

Table 1. Particle size of P(AA-co-GelMA) hydrogel microparticles swelled at pH 2.0 and pH 7.0 buffer solution

Hydrogels	Particle size (μm)	
	pH 2.0	pH 7.0
Gel100 (AA 0%)	9.06 (±4.73)	7.75 (±5.17)
Gel67 (AA 33%)	2.69 (±1.69)	7.92 (±4.86)
Gel33 (AA 67%)	2.97 (±1.38)	9.83 (±6.26)
Gel0 (AA 100%)	3.02 (±1.40)	9.23 (±5.86)

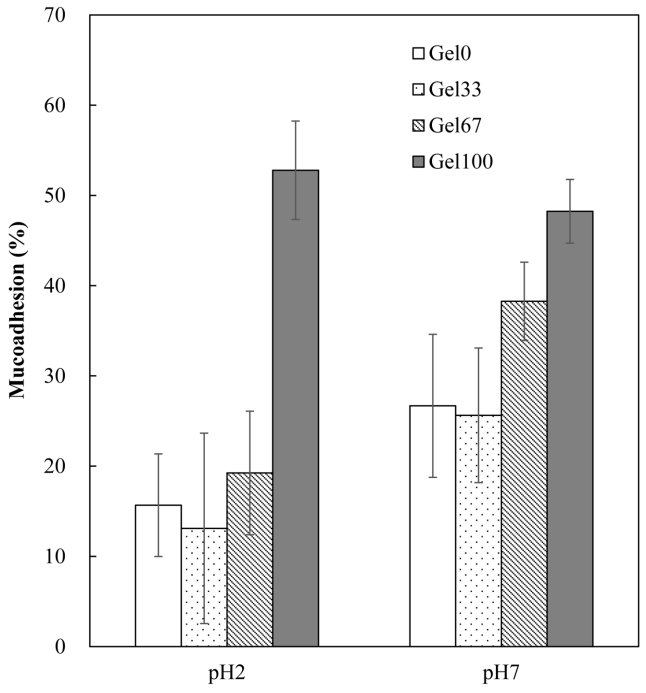


Fig. 3. Mucoadhesion of P(AA-co-GelMA) hydrogel particles according to the particle size swelled at pH 2.0 and pH 7.0 buffer solution.

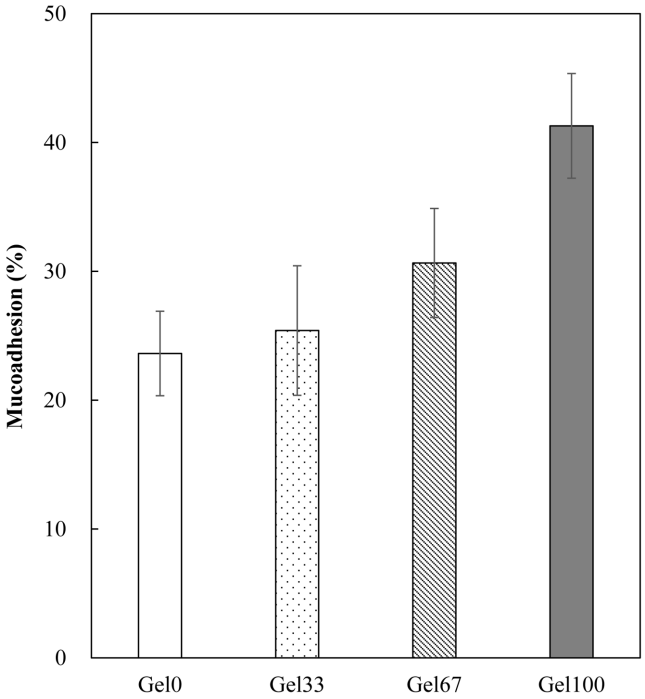


Fig. 4. Mucoadhesion of P(AA-co-GelMA) hydrogel particles according to the composition of P(AA-co-GelMA) hydrogels.

막층과 상호작용할 수 있는 수소결합 및 정전기적 결합이 증가하기 때문이라고 설명할 수 있다.

입자 크기가 미치는 영향을 배제하고 수화젤을 구성하는 단량체의 조성이 점막점착성에 미치는 영향을 조사하기 위해, 기공 크기가 8 및 10 μm인 멤브레인 필터를 사용하여 두 차례 감압 여과 공정을 통해 비교적 크기가 비슷한 수화젤 입자를 준비하여 실험에 사용하였다. 필터를 사용하여 입자의 크기를 조절한 수화젤 입자의 크기를 Table 2에 정리하였다.

Figure 4는 P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자의 단량체 조성이 점막점착성에 미치는 영향을 보여준다. 결과에서 알 수 있듯이 수화젤 내의 GelMA의 함량이 증가할수록 점막점착성이 증가하는 것을 볼 수 있었다. 이는 이미 언급한 바와 같이 수화젤에 포함된 젤라틴이 점막의 주성분인 뮤신과의 다양한 물리적, 화학적 상호작용을 통하여 점막점착성을 향상시키기 때문이다.

Figure 5는 점막점착성 평가에 사용한 유속에 따른 P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자의 점막점착성을 평가하기 위하여, 경사흐름 장치에서 Gel67 수화젤 입자를 사용하고, 다양한 유속을 적용하여 측정한 결과이다. 예상한 바와 같이 유속이 감소할수록 점막점착성이 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. 본 연구에서 사용한 경사흐름 장치는 소장 내의 유체환경을 실험실 상황에서 모사한 것으로, 실제 소장 내 유체 조건을 완벽히 반영하기에는 한계가 있었다. 실제

Table 2. Particle size of P(AA-co-GelMA) hydrogel microparticles controlled by filtration

Hydrogels	Average size (μm)
Gel100 (AA 0%)	9.06 (± 2.57)
Gel67 (AA 33%)	8.64 (± 2.62)
Gel33 (AA 67%)	8.46 (± 2.81)
Gel0 (AA 100%)	8.76 (± 2.71)

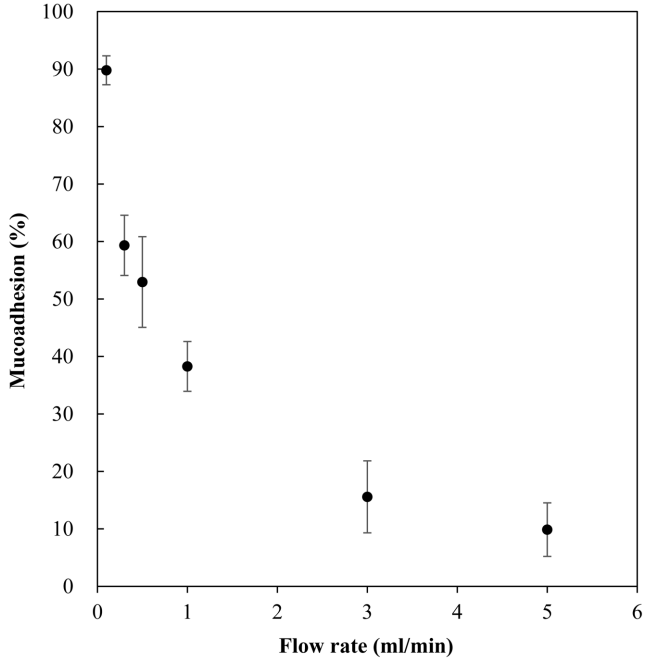


Fig. 5. Mucoadhesion of P(AA-co-GelMA) hydrogel particles according to the flow rate.

소장 내 유속에 의해 발생하는 전단응력은 약 0.2–8.0 mPa 수준으로 알려져 있는데[19,20], 본 실험의 경사흐름 장치에 적용된 유량으로 전단응력을 계산해 보면 약 1–50 mPa 범위의 값을 갖고, 실제 소장에서의 전단응력에 근접한 범위는 유량이 0.5 mL/min 이하인 부분이다. 결과에서 볼 수 있듯이 유량이 0.5 mL/min 이하의 조건에서 높은 점막점착성을 보여 주었고, 그 보다 높은 유량, 즉 실제 소장의 전단응력보다 큰 조건에서도 점막점착성이 있음을 알 수 있

었다. 이는 실제 장관 환경에서는 P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자가 실험에서 평가된 결과보다 높은 점막점착 능력으로 향상된 장내 체류성을 발휘할 수 있을 것으로 기대할 수 있는 부분이다.

4. 결 론

본 연구에서는 단백질약물을 경구투여할 때 발생하는 위장 내 변성 및 낮은 소장 흡수율 문제를 극복하기 위하여, 천연 고분자인 젤라틴과 아크릴산(AA)을 공중합한 지능형 약물전달체인 P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자를 합성하였다. 천연 젤라틴을 중합반응에 참여시키기 위하여 메타크릴레이트 그룹을 도입한 GelMA를 합성하였으며, 이를 AA와 현탁중합시켜 입자형태의 수화젤을 제조하였다. 합성된 P(AA-co-GelMA) 수화젤은 외부의 pH 변화에 따른 pH 감응성을 보여주어, 위장 모사 환경(pH 2.0)에서는 수축된 상태를 유지함으로써 탑재된 단백질약물의 방출을 막을 수 있는 반면, 소장 모사 환경(pH 7.0)에서는 수화젤의 네트워크가 급격히 팽윤하여, 소장에서 약물을 방출할 수 있는 메커니즘을 보유함을 알 수 있었다. 한편, P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자는 수화젤 내 젤라틴의 조성이 증가함에 따라서 소장에서 체류시간을 연장할 수 있는 점막점착성이 증가함을 보여주었다. 특히 pH 7.0 조건에서 입자의 팽윤은 입자의 표면적을 넓혀 점막층과의 점착 효율을 증가시켰다. 또한 경사흐름 장치를 이용한 장내 유체 흐름에서의 점막점착성 평가 결과를 통해서 실제 장관 환경에서도 P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자가 우수한 점막점착 능력을 보여줄 것으로 기대할 수 있었다. 결론적으로, 본 연구의 P(AA-co-GelMA) 수화젤 입자는 위장관의 pH 변화에 대응하여 단백질약물을 선택적으로 방출하고, 소장 내 흡수 효율을 개선할 수 있음을 보여주었다. 이는 향후 펩타이드 및 단백질 기반 바이오 의약품의 경구 제형화 및 차세대 스마트 약물전달체 개발에 있어 매우 유용한 기술로 활용될 수 있을 것이다.

감 사

본 연구는 홍익대학교 학술진흥연구비에 의하여 지원되었으며, 이에 진심으로 감사드립니다.

References

1. Zhang, Y., Yang, Z., Hu, X., Zhang, L., Li, F., Li, M., Tang, X. and Xiao, W., "Development and Evaluation of Mucoadhesive Nanoparticles Based on Thiolated Eudragit for Oral Delivery of Protein Drugs," *J. Nanopart. Res*., **17**, 98(2015).
2. Ensign, L. M., Cone, R. and Hanes, J., "Oral Drug Delivery with Polymeric Nanoparticles: The Gastrointestinal Mucus Barriers," *Adv. Drug Deliv. Rev*., **64**, 557-570(2012).
3. Yang, J., Cho, G., Lee, T.-G. and Kim, B., "pH-Responsive Hydrogel Microparticles as Intelligent Delivery Carriers for α-MSH Antagonists," *AICHE J*., **57**, 1919-1925(2011).
4. Mansuri, S., Kesharwani, P., Jain, K., Tekade, R. K. and Jain, N. K., "Mucoadhesion: A Promising Approach in Drug Delivery System," *React. Funct. Polym*., **100**, 151-172(2016).
5. Aduba Jr., D. C., Hammer, J. A., Yuan, Q., Yeudall, W. A., Bowlin, G. L. and Yang, H., "Semi-interpenetrating Network (sIPN) Gelatin Nanofiber Scaffolds for Oral Mucosal Drug Delivery," *Acta Biomater*., **9**, 6576-6584(2013).
6. Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W. and Ichikawa, H., "Hydrogels in Pharmaceutical Formulations," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50**, 27-46(2000).
7. Langer, R. and Peppas, N. A., "Advances in Biomaterials, Drug Delivery, and Bionanotechnology," *AICHE J*., **49**, 2990-3006(2003).
8. Lee, S. C., Kwon, I. K. and Park, K., "Hydrogels for Delivery of Bioactive Agents: A Historical Perspective," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **65**, 17-20(2013).
9. Saunders, J. R. and Moussa, W., "Dynamic Mechanical Properties and Swelling of UV-photopolymerized Anionic Hydrogels," *J. Polym. Sci. Pt. B-Polym. Phys*., **50**, 1198-1208(2012).
10. Lee, E. and Kim, B., "Preparation and Characterization of pH-sensitive Hydrogel Microparticles as a Biological On–off Switch," *Polym. Bull*., **67**, 67-76(2011).
11. Kim, B., Lim S.H. and Ryoo, W., "Preparation and Characterization of pH-sensitive Anionic Hydrogel Microparticles for Oral Protein-delivery Applications," *J. Biomater. Sci.-Polym. Ed*., **20**, 427-436(2009).
12. Ofokansi, K. C., Adikwu, M. U. and Okore, V. C., "Preparation and Evaluation of Mucin-Gelatin Mucoadhesive Microspheres for Rectal Delivery of Ceftriaxone Sodium," *Drug Dev. Ind. Pharm*., **33**, 691-700(2007).
13. Rohrer, J., Partenhauser, A., Zupancic, O., Leonaviciute, G., Podricnik, S. and Bernkop-Schnurch, A., "Thiolated Gelatin Films: Renaissance of Gelatin As Sustained Intraoral Dosage Form," *Eur. Polym. J*., **87**, 48-59(2017).
14. Shin, H., Olsen, B. D. and Khademhosseini, A., "The Mechanical Properties and Cytotoxicity of Cell-laden Double-network Hydrogels Based on Photocrosslinkable Gelatin and Gellan Gum Biomacromolecules," *Biomaterials*, **33**, 3143-3152(2012).
15. Wang, J., Tabata, Y., Bi, D. and Morimoto, K., "Evaluation of Gastric Mucoadhesive Properties of Aminated Gelatin Microspheres," *J. Control. Release*, **73**, 223-231(2001).
16. Van Den Bulcke, A. I., Bogdanov, B., De Rooze, N., Schacht, E. H., Cornelissen, M. and Berghmans, H., "Structural and Rheological Properties of Methacrylamide Modified Gelatin Hydrogels," *Biomacromolecules*, **1**, 31-38(2000).
17. Dowding, P. J. and Vincent B., "Suspension Polymerisation to Form Polymer Beads," *Colloid Sur. A-Physicochem. Eng. Asp*., **161**, 259-269(2000).
18. Brooks, B. W., "Suspension Polymerization Processes," *Chem. Eng. Technol*., **33**, 1737-1744(2010).
19. Kim, H. J., Huh, D., Hamilton, G. and Ingber, D. E., "Human Gut-on-a-chip Inhabited by Microbial Flora that Experiences Intestinal Peristalsis-like Motions and Flow," *Lab Chip*, **12**, 2165-2174 (2012).
20. Koziolek, M., Michelson, M., Garbacz, P. and Weitschies, W., "Navigating the Human Gastrointestinal Tract for Oral Drug Delivery: Unexplored Physiological and Physicochemical Barriers," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **101**, 75-88(2016).

Authors

Jihwan Oh: Department of Chemical Engineering, Hongik University, Seoul 04066, Korea; wygfevhwan@naver.com

Bumsang Kim: Department of Chemical Engineering, Hongik University, Seoul 04066, Korea; bskim@hongik.ac.kr