

# 혈류타고 환부만 집중 공략한다

글\_ 정서영 한국과학기술연구원 생체과학연구부 syjeong@kist.re.kr

**약**물은 여러 가지 제형으로 환자에게 투여하게 되는데 체내에 투여된 후 혈류를 타고 환부에 도달된 약물에 의해 약효를 나타내며 나머지는 간 등에서 일부 대사되거나 소변 등으로 배설된다. 입으로 먹는 경구제는 투여된 후 위장관을 거쳐 흡수되기 때문에 혈액에 일정 농도를 나타내는데 시간이 걸리게 되고 정맥주사제의 경우에는 혈류에 직접 투여되므로 즉시 약효를 나타내게 된다.

### ‘치료효과 극대화, 부작용 최소화, 복약 편의성’ 달성

어느 약물이든지 일정 농도 이상이 되면 약물의 부작용이 발생되고 이하가 되면 약효가 나타나지 않게 된다. 대부분의 약물의 경우 일정 농도를 계속 유지시켜주는 것이 이상적인 약물 투여방법이므로 링거액을 정맥주사할 때와 같이 일정량을 계속 혈류에 주입해 주는 것이 가장 이상적일 것이나 현실적으로 모든 약물을 투여하기는 어려운 방법이다. 그러므로 약물

투여의 이상적인 방법인 원하는 시간동안 원하는 양을 질환 부위에만 공급하기 위하여, 약물의 생체이용률의 증가, 치료효과의 향상, 환자의 복약순응도 증가 등을 위해 새로운 약물 전달 방법이 활발히 연구되고 있다.

약물전달시스템(Drug Delivery System)은 신제형 제제로 약물의 방출속도 제어, 특정 신체 부위로의 표적화, 생체내 신호 감지에 따른 약물 방출 등을 통해, 치료효과의 극대화, 부작용 최소화, 환자의 복약 편의성을 향상시키는 새로운 약물투여 시스템이다.

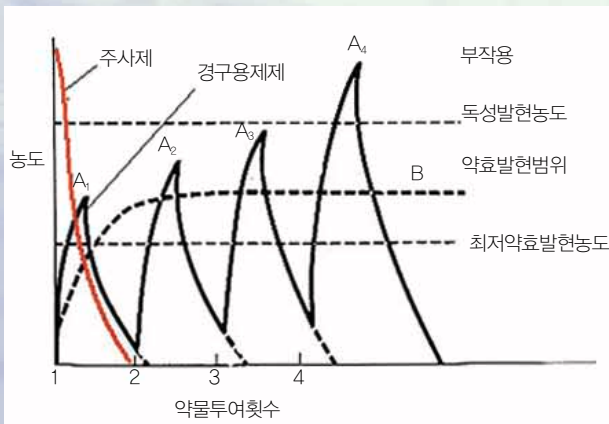
DDS는 약효가 최적으로 발현되고 투여가 간편하여 환자의 삶의 질 향상을 위한 최적의 해법으로 고도성장할 것으로 예측되고 있으며, 또한 이는 신제형 신약으로서, 신물질을 찾는 신약의 개발에 비하여 보다 적은 연구비로 단기간에 개발이 가능하므로, 이의 기술 개발은 고부가가치를 창출하는 경제적 효과를 나타낸다.

DDS는 투여부위에 따라 경구제제, 주사제형, 경피흡수제제, 점막투여제제, 흡입형제제로 크게 나눌 수 있고 제제의 작용에 방출제어형, 흡수촉진형, 표적지향성, 그리고 지능형 DDS로 나눌 수 있다.

대표적인 경구형 DDS는 미국 알자회사의 삼투압을 이용한 제형으로 위장관 중의 수분이 제제내로 침입한 후 삼투압에 의해 약물이 미리 프로그램된 일정한 속도로 방출되게 되어 있어 하루에 한번 먹어도 충분한 약효를 나타내는 제형이다(그림 2 참조).

### 물리학 원리 응용, 용량·지속시간 프로그래밍

작용기전은 이미 잘 알려진 삼투압의 원리를 응용한 것으로,



〈그림 1〉 어느 약물이든지 일정 농도 이상이 되면 약물의 부작용이 발생되고 이하가 되면 약효가 나타나지 않게 된다.



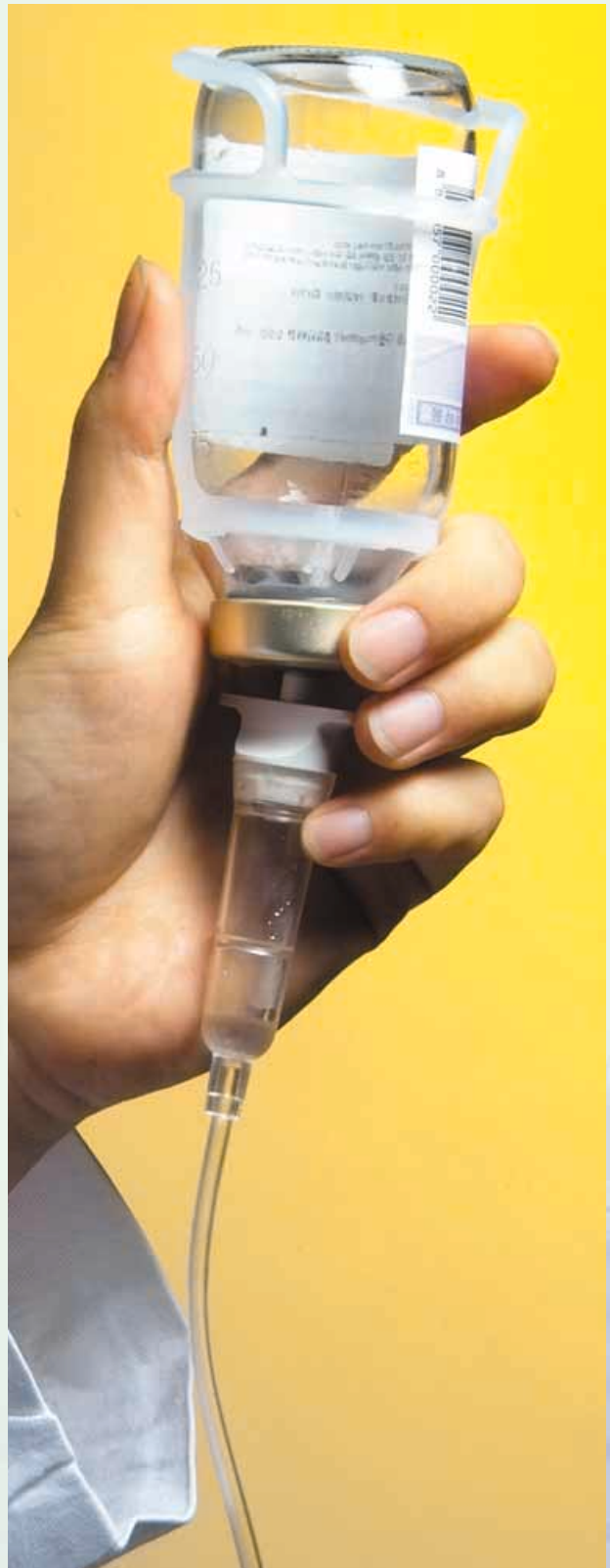
〈그림 2〉 미국 알자에서 만든 대표적인 경구형 DDS

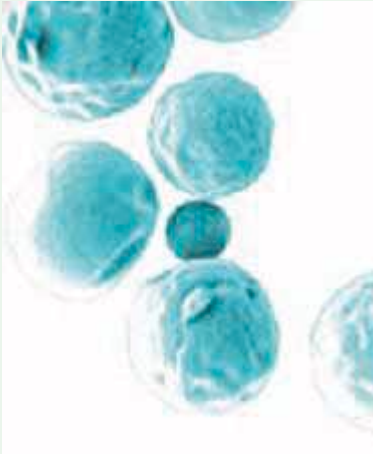
〈그림 2〉에서 보는 바와 같이 갈색으로 보이는 부분은 소금과 같이 물에 잘 녹는 전해물질로 채우고 노란색으로 보이는 약물 부분과의 사이를 고분자막으로 나누고 반투성 고분자로 전체를 코팅하고 아주 조그만 구멍을 약물부분 코팅막쪽에 뚫어놓은 것이다.

제제가 위장관에 있는 물과 접촉하면 삼투압에 의해 전해물질쪽으로 물이 흡수되고 그 수압으로 인해 일정하게 격리고분자막이 팽창하여 약물을 일정 속도로 작은 구멍을 통해 방출하는 원리다. 원리는 간단하지만 매출은 10억 달러 이상을 상회하고 있다. 또한 환자의 복용편의성을 향상시키기 위해 물 없이 복용할 수 있는 속봉해성 경구제제도 시판되고 있다.

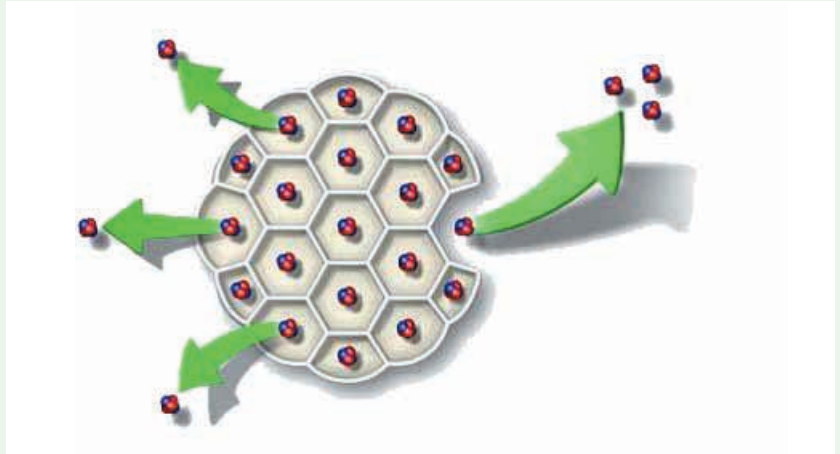
입안에서 10초내에 붕해되어 물 없이 간편하게 복용하는 신기술로 젤라틴과 잔탄검(현탁제)을 사용하여 물에 잘 녹지 않고 입자크기가 비교적 큰 약물이 밑으로 가라앉지 않게 하면서 혼합하여 균일한 현탁제를 만들고 이를 몰드에 주입한 후 액체 질소를 이용하여 냉각시키고 180~500분 동안 진공 건조시킨 후 타정하여 정제를 제조하는 기술이다.

주사제는 간을 통과하지 않고 직접 혈류에 투여될 수 있어 약물의 손실을 최소화할 수 있으므로 경구투여가 불가능한 약물에 대해 사용할 수 있는 경로로 신속히 작용점에 도달한다는 장점이 있는 반면, 체내에서의 소실속도가 매우 빠르다. 그러므로 소실속도를 지연시키고 방출제어법을 사용한 주사제는 매우 유용하다. 주사형 DDS는 거대분자를 전신순환혈류에 도달시킬 수 있는 가장 유효한 방법으로 표적지향형 및 방출제어형 주사제의 시장이 2005년에는 50억 달러에 이를 것으로 추정되는 잠재력이 큰 시장이다.





〈그림 3〉 프로리스



〈그림 4〉 주사형 DDS 데포폼



인텔리포트

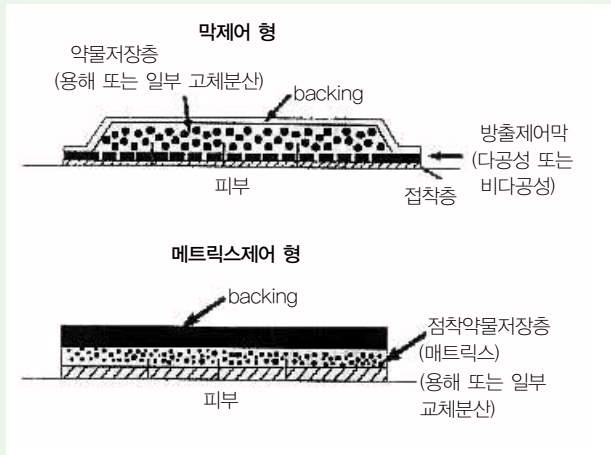
정맥, 주사, 피하주사제형으로 개발되고 있으며 대표적인 제제로는 ‘프로리스(ProLease)’라는 상품명으로 개발된 〈그림 3〉과 같이 마이크로미터 크기로 약물을 고분자로 싸서 주사제로 개발한 신제형이 소개되고 있다.

#### 나노미터 크기로 약물 운반하는 주사제 개발

이런 제형은 제조 과정 중에 물을 사용하지 않으며 저온에서 제조되기 때문에 단백질 약물의 전달체로서 유용하며 주로 분무동결건조기술을 이용하므로 데포형식의 주사제로도 활용이 가능하다. 이외에도 ‘데포폼(DepoFoam)’이란 상품명으로 시판되고 있는 주사형 DDS는 〈그림 4〉와 같이 약물이 봉입된 수백개의 나노미터 사이즈의 크기로 이루어진 미립구의 형태로서 각각의 작은 방은 생분해성 이중층 지질막에 의해 분리되어 있으며, 약물의 방출 속도는 지질막의 조성, 부형제의 종류 및 제제공정 동안의 제조 조건에 의해 조절될 수 있게 만들어져, 원하는 약물을 일정기간 일정량 방출하여 혈중농도를 조절할 수 있다.

그리고 현재 국내시장에 많이 시판되어 우리에게 익숙한 경피흡수제형은 속도 조절 고분자막을 이용한 제형과 일정한 층의 고분자 매트릭스에 약물을 분산시켜 약물의 방출이 제어되는 두 종류로 크게 구분된다(그림 5 참조).

기본적인 형태를 각 제제의 사용 목적에 맞게 변형하여 여러 형태로 응용하는 것도 가능하다. 경피투여제제는 주로 피부에 부착하여 사용하는 것이므로 비교적 단순한 적용이 가능할 것



〈그림 5〉현재 국내 시장에서 시판되고 있는 경피흡수제형

으로 생각하기 쉽지만, 용법상의 간편성, 피부에의 부착력, 부착부위의 피부 자극성 등의 조건을 충분히 고려해야 하며, 그 지속되는 기간동안의 피부 점착력이 뒷받침이 되어야 하므로 기술상의 문제가 있다. 또한 피부의 상태(정상, 질병, 수화 및 탈지 등)와 점착 부위, 연령, 개인차 등 생체로 인한 변동 요인이 많으므로 주의해야 한다.

경피투여제제는 부착부위의 국소 적용을 목적으로 할 수도 있고 흡수되어 전신효과를 나타내는 제제도 가능하다. 예를 들면, 니코틴이나 나이트로글리세린(협심증 치료제)은 전신작용을 목적으로 한 것이고, 비스테로이드성 소염 진통제 등은 국소작용을 목적으로 한 것이다.

**다공성 입자로 통증없는 ‘흡입’ 약제 만들어**

국내에서 자체 개발한 제품도 없고, 국내시장은 매우 미미한 편이나 흡입제제는 사용자가 기구를 통하여 흡입하여 치료효과를 기대하는 제품이 외국에서는 많이 연구되고 있고 시판되고 있다. 이 제제는 큰 표면적을 갖고 있는 폐포를 이용해 약물을 직접 혈류에 투여할 수 있으므로 장점을 가진 제형이다. 그리고 주사제와 같이 통증을 유발하지 않아 환자의 순응도도 매우 높은 제형이다.

나노기술의 발전과 함께 저밀도 다공성 입자를 만들 수 있는 기술이 보편화돼 향후 많은 제형들이 쏟아져 나올 전망이다. 현재 시판되는 흡입제형 제품 전부가 국소 작용형 흡입제형이다. 최근에는 전신작용을 목적으로 하는 흡입제형 연구가 활발



하게 진행되고 있다.

DDS에 관한 연구는 현재까지 기존에 알려진 기술을 대상으로 한 것으로 그 기술에 대한 변동이 있을 때는 능동적으로 대처할 수 있어야 한다. 협심증 치료제로 안전하게 사용할 수 있을 것으로 생각되었던 니트로글리세린 경피흡수제형이 내약성으로 인한 문제 때문에 파동형식의 약물방출이 내약성을 줄인다는 사실을 근거로 약물방출패턴을 바꿔 빠르게 대응한 것과 같이, 앞으로 약물전달에 관한 연구는 기술, 약물, 그리고 생체 정보 등에서 아직 검토해야 할 과제가 많이 남아있다.

또한 분자생물학과 유전공학, 면역학의 발전으로 약물전달 체계도 새로운 방향성을 갖게 되었고, 더욱 큰 효과와 특이적 제제에 대한 가능성이 대두되었다. 그러므로 다양한 분야의 연구자들이 약물전달체계에 대한 관심을 가지기 시작, 여러가지 지식 및 기술을 종합하여 보다 유용한 약물전달체계의 개발이 기대된다. **MD**



글쓴이는 서울대학교 제약학과를 졸업 후, 미국 유타대에서 박사 학위를 받았다.