



최 희 연

해마루 동물병원
serene410@hanmail.net

Korean Veterinary Medical Association

점안 안약의 전달 (Ocular Drug Delivery)

임상에 있어 눈에 적용하는 약물의 적용은 정상적인 조직을 손상시키지 않으면서 원하는 안구 조직에 목표로 하는 용량의 안약을 전달하는 것이 목적이라고 할 수 있다. 그러나 이러한 간단한 목적도 실제로 환자의 성격, 안구 조직의 민감성, 그리고 친지질성 각막 외피세포(lipophilic corneal epithelium), 친수성 각막 그리고 공막의 간질층(hydrophilic corneal and sclera stroma), 결막의 임파 조직, 맥락막의 혈관 등, Blood-ocular barrier 등 안구의 조직 자체의 장벽들로 인해 어려움을 내포하고 있는 것 역시 사실이다. 평소에 처방하고 있는 안약들을 조금 더 효과적으로 전달하기 위해 필요한 눈에 대한 이해에 대해 다루어 보도록 한다.

점안제

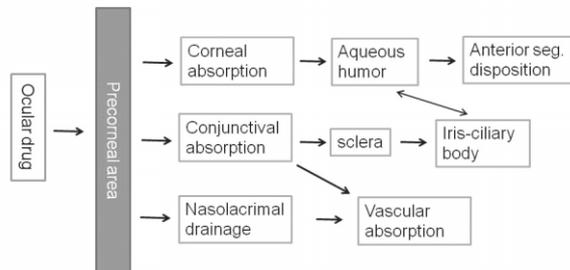
환자에게 처방하는 대부분의 안약들은 환자에게 적용이 쉽고 비용적인 부담이 적은 점안제제라고 할 수 있다. 실제로 이 점안제제들이 필요한 역할을 해주기 위해서는 눈물의 분비, 눈물의 배액, 눈의 깜박임과 같은 전각막 요인(precorneal factor)들을 고려하여야 하며 안약 자체의 특징에 대해서도 이해하여야 한다. 일반적인 점안제는 점도가 적은 액체 형태로 되어 있다. 액체로 되어 있기 때문에 어느 정도는 수용성이라고 할 수 있지만 cyclosporine은 oil base로 되어 있다. 눈에 대한 자극을 줄이기 위해서 점안제제는 반드시 삼투압이 300mOsm/kg의 정상 눈물의 삼투압과 유사하여야 한다. 연구 결과에 따르면 눈이 견딜 수 있는 삼투압의 범위는 200~600mOsm/kg 또는 0.2%~2.0% NaCl 이라고 보고되었다. 이러한 자극에 영향을 주는 또 하나의 요소는 pH이다. pH는 4.5~9사이를 유지하여야 자극을 줄일 수 있는데 안약 투여 후 불편감이 증가하게 되면 투약 후 눈물량이 증가하고 눈을 많이 깜박이게 되기 때문에 눈에 자극적인지 아닌지의 여부는 약의 흡수에 영향을 미치게 된다. 수용성이 떨어지는 성분의 경우는 현탁액(suspension)의 형태로 만들어 지게 된다. 이 현탁액의 입자들은 10 μ m이하의 크기여야 흡수를 돕고 자극을 줄일 수 있다. 이러한 현탁액의 단점은 잘 흔들어서 쓰지 않으면 처음 약물 사용할 때와 마지막 사용할 때의 농도가 달라질 수 있다는 점이다.

앰플 형태의 일회용이 아닌 모든 안약들은 정균 보존제 (Bacteriostatic preservative)가 포함되어 있다. 이러한 보존제에는 benzalkonium chloride, benzethonium chloride, methylparaben, propylparaben, mercurial compound, thimerosal 등이 있다. 적절한 농도가 섞인 제품의 경우 이러한 보존제들은 눈에 안전하게 사용될 수 있으며 사용기간 동안 안약이 감염되는 것을 막아준다. 개봉 이후 1달간은 오염이 잘 되지 않는 것으로 보고되고 있기 때문에 사용 기한을 개봉 후 4주로 하는 것이 안전하다. 책에 따라서는 보존제 첨부된 안약은 하루 6회 까지만 적용하는 것을 자극 저하를 위해 추천하고 있다. 또한 이런 보존제 중에는 각막의 내피와 포도막에 독성을 갖고 있는 경우가 있어 천공된 눈에서의 사용은 주의하여야 한다. 보존제가 없는 안약의 경우 개봉 후에는 2~8℃의 온도에서 보관하며 일주일 이후에는 사용해서 안 된다.

전각막 요인 (Precorneal area factors)

눈물

❖ Topical application



〈 Veterinary ophthalmology, Kirk N. Blackwell 〉

각막 앞에서 약물의 흡수에 영향을 미치는 요인 중 가장 먼저 생각해야 하는 것은 눈물이다. 안약을 눈에 떨어뜨리면 제일 먼저 각막 앞에 있는 눈물과 섞이게 된다. 사람과 토끼에서 연구한 바에 따르면 정상적인 경우 존재하는 눈물의 양은 대략 7~10 μl 정도 되는데 1μl는 각막을 덮고 있으며 3~4μl은 위쪽과 아래쪽 결막낭에 존재하고 있다. 제품화된 안약의 한방울은 평균 40μl(25~70μl)정

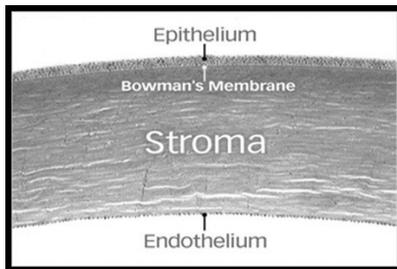
도 되는데 한번에 보유할 수 있는 안구에서의 액체 양이 25~30μl 정도밖에 되지 않기 때문에 많은 양이 15~30초 사이에 비누관 (nasolacrimal duct)을 통해서 빠져 나가게 된다. 또한 정상적인 눈물의 생산에 의한 turnover도 안약의 제거에 영향을 주게 되는데 자극 받지 않은 눈에서의 turnover 속도는 1μl/min 정도로 측정된다. 이러한 것으로 볼 때 점안된 안약의 경우 각막 앞에서 비누관을 통해서 완전히 배액되는데 걸리는 시간은 대략 10분 정도로 생각할 수 있다.

배액에 영향을 주는 요인

이러한 배액 속도에 영향을 주는 요인은 크게 세가지를 생각할 수 있다. 첫번째는 방울의 크기, 두번째는 깜박이는 횟수, 세번째는 눈물의 흐름이다. 점안액의 약이 많을수록 처음에 빠져나가는 양이 많아 진다. 약동학적인 연구 결과에 따르면 25 μ l를 점안한 경우 13 μ l가 50 μ l를 점안한 경우 30 μ l가 처음 1분 동안 빠져나갔다. 토끼의 눈에서 실시한 90%의 안약이 배액되는데 걸리는 시간을 측정하는 연구에 따르면 50 μ l를 점안하였을 때 2분, 25 μ l를 점안하였을 때 4분, 5 μ l를 점안하였을 때는 7.5분이 걸리는 것이 확인되었다.

이러한 연구들을 통해 배액으로 인한 안약의 손실을 최소화할 수 있는 투여량은 5~15 μ l로 확인되었다. 같은 이유로 인해 안약을 투여한 이후 다른 안약을 바로 투여하게 되면 비누관으로 배액되는 양이 늘어나 처음 투여한 안약의 효과를 감소시키게 된다. 이것이 안약 사이의 간격이라는 개념을 생겨나게 하였으며 적정 간격은 10분으로 추천하고 있다. 또한 이전에 언급한 바대로 삼투압과 pH에 의한 자극이 깜박임을 늘리고 눈물의 생성을 늘려 약물의 제거율을 높이는 결과를 낳게 된다.

각막



각막은 내피와 외피의 지질층에 둘러싸인 친수성의 간질이 존재하는 샌드위치 구조를 갖고 있어 하나의 장벽 역할을 수행하고 있다. 연구에 따르면 안약은 외피층을 세포를 통과하여 그리고 세포 사이를 통해서 흡수 되는데 전자는 친지질성에 의해 후자는 분자 크기에 영향을 받게 된다. 간질층은 78%의 수분으로 친수성이 있는 물질은 자유롭게 통과하나 친지질성의 성분에는 장벽의 역할을 수행하게 되나

내피의 경우는 두 성질 모두에 크게 장벽으로 작용하지 않는 것으로 알려져 있다. 그러므로 통과를 위해서는 oil/water partition이 10:1-1000:1정도인 것이 적절하다.

각막을 통한 흡수에 영향을 주는 요인

pH의 변화는 자극에 관련된 것 뿐 아니라 이온화 정도에 영향을 주는데 이를 위해 buffer들이 첨가되어 비이온화된 부분을 증가 시키고 각막 상피를 통과하기 좋도록 만들어 준다. 간단한 예로 트로피카마이드와 아트로핀을 들 수 있다.

트로피카마이드는 아트로핀의 1/70 정도의 muscarinic receptor 친화력을 갖는데 1%의 동일한 농도를 점안하였을 때 동일한 효과를 보이는데 이는 트로피카마이드가 정상 눈물의 pH에서 비이온화 상태로 더 많이 존재하여 각막을 쉽게 통과하기 때문이다.

다른 하나는 단백질과의 결합 여부이다. 약물이 단백질과 결합하게 되면 더 이상 각막을 통과할 수 없는데 염증으로 인해 눈물 내 단백질 농도가 증가하게 되면 점안제의 효과가 감소하게 된다. 실험에 따르면 3% 알부민을 첨가했을 때 75배~100배 정도 필로카르핀의 효과가 감소하는 것으로 확인되었다.

눈에서의 생체이용도를 높이기 위한 전략

점안된 안약의 아주 적은 부분만 안구 내로 흡수되기 때문에 그 효과를 늘리기 위해서 전각막 체류 시간을 늘리는 방법과 각막을 쉽게 통과할 수 있는 방법에 대해 많은 연구들이 이루어져 왔다. 가장 처음 개발된 것은 연고제제이다.

Petrolatum과 mineral oil을 이용해 만들어진 연고들은 결막낭에 존재하면서 체온에 의해 base가 녹아 입자들이 노출되면 눈물에 녹아 약효가 나타나게 된다. 그 이후 개발된 형태가 gel 혹은 점액 형태이다.

이는 methylcellulose, hydrophilic polymer등을 첨가하여 안약의 점도를 높임으로 체류 시간을 늘려주는 방법이다. 단순히 시간을 늘리는 개념이 아닌 bioadhesion의 개념하에 눈물의 mucin 층에 부착되는 효과를 기대하는 polysaccharide와 같은 첨가제들도 개발되고 있는데 이러한 성질을 갖게 됨으로 친수성 약물들이 조금 더 흡수력을 높일 수 있게 되었으며 티모롤과 같은 점도가 있는 안약을 한 예로 생각할 수 있다.

bioadhesion을 위한 polymer들로는 hydroxypropylmethylcellulose, hyaluronic acid, carboxymethylcellulose, polyacryl acid derivat 등 있다. 사람에서 실시한 연구에 따르면 35분 뒤에도 20%의 약물이 남아 있는 것이 확인되었으며 이렇게 체류 시간을 늘림으로 안약 점안 횟수를 감소시키는 효과가 병행되어 나타날 수 있다.

Oil-in-water 형태는 물에 녹지 않는 형태의 제제를 사용할 때 유용하게 이용되는데 이 emulsion은 aqueous phase, lipophilic phase, surfactant phase로 구성되어 있어 소수성(hydrophobic) 약물이 lipophilic phase에서 안정적으로 녹아 있게 된다. 대표적인 약물로는 cyclosporine 연고를 들 수 있다.



결론

안과 질환에 있어서 점안액을 사용하는 것은 가장 손쉬운 방법이라고 할 수 있다. 실제 임상에서 여러 안약을 점안할 때는 5~10분 정도의 간격을 주는 것이 필요하며 염증이 심해 눈꼽이나 삼출물이 있는 경우 이를 제거하고 점안하는 것이 흡수율을 높일 수 있다는 것은 기본적으로 적용하고 있는 원칙이나 이러한 기본적인 원칙들의 이론적인 배경을 이번 기회를 통해서 되 짚어 보아 최소한의 안약을 최대한의 효과를 기대하며 사용하게 되는 계기가 될 것으로 생각한다.

또한 효과적인 안약 전달 방법들은 현재에도 꾸준히 개발되어 수의 영역에서도 collagen corneal shield나 implant, plug 등을 이용하는 방법들도 사용되기 시작하였다.

또한 약물이 도달을 원하는 부위가 어디인지에 따라 이번 글에서 다루진 않았지만 각막이라는 장벽을 우회하는 결막하 주사나 전안방 주사, 전신 약물 등을 사용하는 것도 현명한 선택이라고 할 수 있을 것이다. [데뷔수](#)

