

약물방출 조절 시스템의 현황

김진홍 · 이영무

한양대학교 공업화학과

Controlled Drug Delivery System

Jin-Hong Kim and Young-Moo Lee

Department of Industrial Chemistry, College of Engineering, Hanyang University

요약

지난 20년 동안에 약물방출조절시스템에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 본고에서는 약물방출조절시스템을 약물방출메카니즘에 의해서 구분하고 이를 통한 약물방출거동에 대해서 논하였다. 또한 현재 약물방출조절시스템의 현황에 대해서 투여경로를 중심으로 구분하여 소개하였다.

Abstract : Controlled drug delivery systems have been actively studied for the past twenty years. In the present article controlled drug delivery system was classified by the delivery mechanism and the drug delivery behavior was discussed. Also overall status of drug delivery system was introduced through the route of drug administration.

1. 서론

약물방출조절 system 은 새로운 분야로서 이에 관한 연구가 활발히 진행되고 있으며 많은 상품이 개발되고 있다. 또한 새롭고 다양한 약물방출조절 system 에 관한 연구개발이 활발히 진행되고 있다. 약물방출조절 system 은 의약품 뿐만 아니라 화장품, 농약 및 가정용품 등에도 다양하게 응용되고 있다.

약물방출조절 system 이란 종래에 사용된 상품 투여의 단점을 개선하여 최상의 약효를 얻는 것을 말한다. 종래의 약품 투여방식은 Fig. 1에서 나타낸 것처럼 약물 투여후 빠른 시간내에 약물이 체내로 흡수되어 혈중 농도가 독성농도 이상에 이르게 되어 부작용이 나타나며 반면에 체내에서 빠른 배설작용을

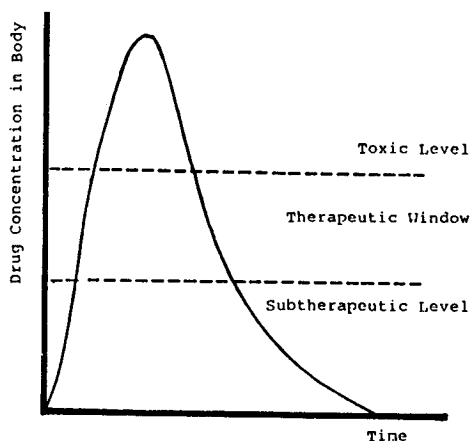


Fig. 1. Hypothetical blood level profiles illustrating theapeutic window.

통해서 약물의 혈중 농도가 치료유효농도 이하로 떨어져서 약효를 나타내지 못하게 된다. 특히 항암제 등과 같은 약물은 독성농도와 치료유효농도 사이의 농도차가 매우 작아서 종래의 방식으로 투여하면 많은 부작용을 동반하게 된다.

따라서 최근 고분자 과학의 눈부신 발전에 힘입어 고분자 재료를 이용하여 일정한 시간동안 일정량의 약물을 특정한 장소에서 방출시키려는 약물방출조절 system 에 관한 연구가 진행되고 있다. 약물방출조절 system 을 이용하여 약물의 전달 형태를 개선하게 되면 Table 1 과 같은 장점을 기대할 수가 있다.

이미 많은 약물방출조절 system 에 관한 총설 및 논문이 발표되고 있으며 또한 상업화된 제품도 개발되어 사용되고 있다[1~10]. 예를 들면 고혈압 치료제인 nitroglycerin 은 transdermal drug delivery system 형태로 제작되어 사용되고 있으며, 여러가지 약물의 방출조절에 이용되는 oral osmotic pump system 이 Alza 사에 의해서 개발되었다. 따라서 본고에서는 먼저 약물방출조절 system 에 대해서 방출형태 별로 구분하여 살펴본 후, 이어서 최근의 약물방출조절 system 의 개발현황과 기술동향에 관해서 논하고자 한다.

2. 본 론

Polymeric delivery system 이 발달함에 따라 약물의 방출조절 뿐만 아니라 약물의 *in vitro, in vivo* 에서의 안정성을 증가시켜 주게 되었고 생물학적 반감기가 짧은 약물을 외부환경으로부터 보호하여 장기간동안 활성을 유지시켜 줄 수 있으므로 종전의 투여방법을

Table 1. Advantages of Drug Delivery System

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) Maintenance of optimum therapeutic drug concentration in the blood with minimum fluctuation 2) Predictable and reproducible release rates for extended duration 3) Enhancement of activity duration for short half-life drugs 4) Elimination of side effects, frequent dosing and waste of drugs 5) Optimized therapy and better patient compliance |
|--|

통해서 투여할 수 없었던 약물의 투여가 가능하게 되었다. 그러나 약물방출조절 system 을 이용하여 많은 형태의 제품이 개발되었음에도 불구하고 개발된 제품의 극히 일부만이 상업화에 성공하였다. 성공적인 약물방출조절 system 개발에 따른 문제점과 개발을 위해서 필요한 정보를 Table 2 에 나타내었다. 따라서 적절한 polymeric drug delivery system 의 선택을 통해서 이상적인 약물방출조절 system 이 개발될 것으로 기대된다.

약물방출조절 system 을 방출형태에 따라서 구분하면 Table 3 과 같다.

2. 1. Chemically controlled system

2. 1. 1. Bioerodible system

생분해성 고분자를 이용한 방출조절 system 은 고

Table 2. Problems and Needs for Current Delivery System

System	Problem Concern	Need
Ocular	Patient acceptability - Foreign body sensation - Stickness of "gels"	Easily applied Long lasting system
Transdermal	Transport rates Irritation Wearability Depot effect Tachyphylaxis	Understand transport process Enhancers
Oral	Absorption does not necessarily parallel release rates	GI transit control
Implants	Erodibility Reproducibility of erosion and release rates	Chemical and biological information on implant erosion and compatibility

분자 matrix 내에 가수분해나 효소분해를 받기 쉬운 결합을 가지고 있으며 약물이 matrix 내에 균일하게 분포되어 있는 형태이다. 생분해성 고분자 matrix는 체내에서 가수분해나 효소분해가 일어나게 되면 약물이 matrix로부터 체내로 방출되어 약효를 나타내게 된다. 생분해성 고분자를 이용한 약물방출조절 system의 장점은 약물이 matrix로부터 모두 방출되어도 체내로부터 제거하지 않아도 된다는 점이다. 또한 생분해성 고분자는 체내에서 분해되더라도 독성물질을 방출하지 않는 고분자를 선택해야 한다[11].

주로 사용되는 고분자는 생분해성 봉합사의 연구 결과에 따라서 poly(lactic acid)[12], poly(glycolic acid)[13]와 이들의 공중합체가 주로 사용이 되며, 이외에도 poly(amino acids)[14], poly(orthoester)[15~18], 등에 관한 연구가 진행되고 있다.

일반적으로 bioerodible과 biodegradable은 같은 의미로 사용되고 있으나, bioerodible은 약물의 방출과 polymer matrix의 분해가 동시에 일어나므로 분해속도가 약물방출에 직접적인 효과를 나타내는 반면에 biodegradable은 polymer matrix의 분해가 약물방출이 모두 끝난 다음에 일어남으로 약물방출은 degradable process와 직접적인 관계를 나타내지 않는다.

Heller 등은 Fig. 2에 나타난 바와 같이 polymer erosion을 크게 3가지 type으로 구분하였다[19].

- 1) Water-soluble polymers insolubilized by hydrolytically unstable cross-links

Table 3. Types of Drug Delivery System

<ul style="list-style-type: none"> • Chemical Controlled System <ol style="list-style-type: none"> a. Bioerodible systems b. Drug-polymer conjugates • Diffusion Controlled Systems <ol style="list-style-type: none"> a. Membrane-reservoir system <ul style="list-style-type: none"> - Solution-diffusion system - Osmotic pumping system b. Matrix System <ul style="list-style-type: none"> - Matrix diffusion - Geometry - Polymer erosion - Polymer swelling - Concentration distribution
--

- 2) Water-insoluble polymers solubilized by hydrolysis ionization or protonation of pendent groups

- 3) Hydrophobic polymers solubilized by backbone cleavage to small water soluble molecule.

이들 메카니즘은 극단적인 경우로 구분되어 있으나 실제 polymer erosion은 이들 메카니즘이 복합적으로 일어나게 된다. 생분해성 고분자를 이용한 약물방출 조절 system에서 약물방출 메카니즘을 구분하면 크게 두가지로 구분할 수 있다. 즉 homogeneous erosion과 heterogeneous erosion이다. homogeneous erosion은 erosion이 matrix의 전체에서 일정한 속도로 균일하게 일어나는 것으로서 bulk erosion이라 하며, homogeneous erosion을 통한 약물의 방출속도는 시간이 지남에 따라 증가하는데 이는 matrix의 diffusion과 erosion이 combination된 상태로 약물의 방출이 일어나 시간이 지남에 따라 방출속도가 점차 증가하기 때문이다. 반면에 heterogeneous erosion은 erosion이 matrix의 surface에 국한됨으로써 surface erosion이라 하며 heterogeneous erosion을 통한 약물의 방출은 일정한 표면적을 갖는 drug devices에 대해 zero order drug release를 얻을 수 있다.

따라서 생분해성 고분자를 이용한 약물방출 조절 system에서 polymer가 가져야 할 이상적인 성질은

- 1) surface erosion mechanism을 통한 약물방출

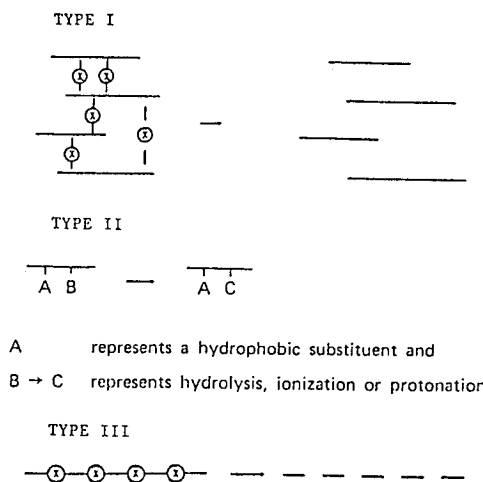


Fig. 2. Schemetic representation of degradation mechanisms.

- 2) surface erosion 이 물의 투과에 비해서 빠르며
- 3) water-labile linkage 를 가진 소수성 주쇄로 이루어져야 한다.

Surface bioreodible system 의 수학적 분석은 Lee 등에 의해서 연구되었으며 이들은 또한 여러가지 기하학적 형태를 가지는 polymer matrix 로부터 약물방출 kinetics 와 초기 약물농도 분포에 대해서 연구하였다[20,21].

2. 1. 2. Drug-polymer conjugates.

Drug-polymer conjugate 는 약물이 고분자 주쇄에 화학적으로 결합되어 있으며 약물은 가수분해나 효소분해를 통해서 방출되게 된다. 이와같은 polymeric drug carrier 를 polymeric prodrug 이라 한다. 약물을 고분자 주쇄에 결합시킴으로써 체내에서 약물의 배설시간의 조절이 가능하며 또한 장기간에 걸친 방출 조절이 가능하게 된다. 또한 prodrug 은 endocytosis process 에 의해서 체내의 특정한 cell 에 의해 약물의 uptake 를 조절하여 약물을 필요로 하는 특정한 cell 에만 선택적으로 약물을 delivery 시킬 수 있다[22].

주로 사용되는 polymeric drug carrier 로는 polysaccharide 와 같은 천연 고분자와 합성고분자로서 poly(amino acid), poly(phosphazenes), vinylpyrrolidone 공중합체 및 2-hydroxypropyl-methacrylamide 공중합체 등이 사용되고 있으며, 이들 고분자의 구조는 소수성 group, sugar moiety, 또는 세포특이성을 얻기 위해서 sulfonyl group 등을 도입하여 변환시킬 수가 있다. 약물과 고분자간의 결합은 공유결합, 이온결합, 이차분자간력 등에 의해서 이루어져 있으며, 고분자의 주쇄는 생분해성이거나 비생분해성이며 약물은 고분자주쇄의 일부 또는 치환기에 직접 또는 특기성이 같은 spacer group 을 통해서 결합하게 된다. 이 spacer group 은 일반적으로 특이한 생체 조건하에서 가수분해나 효소분해하며 따라서 특정한 장소에 대해서 선택적으로 약물을 방출시킬 수 있다. 예를들면 Penicillanic acid, dauno mycin, puro mycin 등은 N-(2-hydroxy propyl)-methacrylamide copolymer[23,24]에, methotrexate 은 poly(L-lysine)[25]에, 그리고 norethindrone 은 poly(hydroxyl alkyl)-L-glutamate[26]에 conjugate 하여 이용하려는 연구가 진행되고 있다.

Polymer-conjugate system 을 통한 약물의 방출속도는 고분자로부터 약물의 분할속도에 우선적으로

좌우된다.

2. 2. Diffusion-controlled system

2. 2. 1. membrane reservoir system

Diffusion controlled polymeric delivery system 을 약물방출조절 system 에 응용하려는 연구가 점차 증가하고 있다. 특히 생물학적 반감기가 짧은 약물을 투여할 경우에 많이 이용되며 diffusion controlled polymeric delivery system 을 사용하는 경우 zero order release 를 얻을 수 있으며, design parameters 에 의해 방출속도를 쉽게 조절할 수 있다는 장점을 가진다. 반면에 사용되는 고분자 자체가 생분해성이 아니므로 약물의 방출이 끝난 후에는 제거해 주어야 하며, 분자량이 높은 약제의 투과가 불가능하다. 또한 제작이 어렵고, 가격이 비싸며, device 의 파열시 과량의 약물이 방출되어 위험하다는 단점이 있다.

용해확산메카니즘에서는 먼저 약물이 막내에 녹아들게 되며, 막 사이의 화학 포텐셜의 차이에 의해 막의 다른 계면으로 확산된 후에, 이들 계면을 통해서 외부로 약물이 방출되게 된다. 이와 같은 용해확산메카니즘은 비다공성막에서 주로 나타나며, 유사한 메카니즘이 다공성막 또는 hydrogel 에서도 얻어지며, 이들을 통한 약물방출은 다공성 네트워크내에 채워진 용매를 통한 확산에 의해서 일어나게 된다.

정상 상태에서, 포화농도 이상의 약물을 가지는 membrane device 는 오랜 시간에 걸쳐서 막내에 일정한 열역학적 활동도를 유지할 수 있어, 결과적으로 zero order release 를 얻을 수 있게 된다. 이 system 에서 약물의 방출속도는 대개 device 의 geometry 와 device 로 이용된 고분자 재료의 물성 및 membrane 의 면적과 크기에 의해서 좌우되며, 방출시간은 drug reservoir 의 크기에 의해서 좌우된다. 이들 system 을 통한 약물방출 메카니즘은 많은 연구자들에 의해서 연구되고 있다[27].

정상 상태에 도달하기 전에 membrane-reservoir device 로부터 약물의 방출속도는 device 의 history 에 의해서 정상상태 하에서의 방출속도에 비해서 크거나 작은 방출속도를 나타내게 된다. 즉 device 가 제작된 직후 막내에서 정상상태의 농도를 유지하기 위해서 time lag 가 필요하다. 또한 device 를 오랜 시간에 걸쳐서 저장한 후에는 막내에 약물이 포화되어 초기의

약물방출속도는 정상상태의 방출속도보다 큰 값을 가지게 된다. 이를 burst effect 라 하며, time lag 와 burst effect 는 membrane 의 두께와 membrane 의 투과계수에 의해서 변화하게 된다.

용해확산메카니즘에 의한 약물방출 system 은 여러 가지 형태로 이용이 될 수 있다. 즉 membrane device, microcapsules, liposomes, hollow fiber 등의 형태로 transdermal system 을 이용한 피임제에서 항암제에 이르는 다양한 약제의 방출조절에 이용이 된다. 또한 여러가지 고분자 물질 즉 silicone rubber, ethylene-vinylacetate copolymers, polyurethane, hydrogel 등이 여러 형태의 membrane reservoir system 의 제작에 이용된다[28].

Membrane reservoir system 을 통한 약물의 방출 조절은 용해확산 메카니즘 이외에 osmotic pumping 메카니즘에 의해서 일어날 수도 있다. Osmotic pumping 메카니즘을 통한 약물방출은 셀룰로오스 아세테이트와 같은 반투막을 이용하여 물의 투과속도를 조절함으로써 막내에 형성된 모세관을 통해서 약물 방출이 일어나게 된다[29]. 따라서 reservoir 내로 uptake 된 물의 양과 같은 양의 약물이 방출되게 된다. 즉 reservoir 내에 과량의 osmotic agent 에 의해서 일정한 열역학적 활동도가 유지되는 한 reservoir 내로 uptake 되는 물의 양과 reservoir 로부터 방출되는 약물의 양은 일정하게 유지된다. 이후 reservoir 내에 들어있는 osmotic agent 의 농도가 포화농도 이하로 감소하게 되면 약물방출속도는 포물선 형태로 감소하게 된다.

Osmotic delivery system 은 zero order release 를 얻을 수 있을 뿐만 아니라 용해확산 메카니즘에 비해 높은 방출속도를 얻을 수 있다. 또한 용해확산 메카니즘에 의해서 방출조절하기 어려운 분자량이 큰 약물이나 여러가지 화학 조성물의 방출속도의 조절이 가능하다. 이와같은 device 로부터의 약물방출조절은 core formulation 에 의한 osmotic pressure 의 조절과 반투막을 통한 osmotic water 의 투과도의 조절에 의해서 가능하다. Osmotic pump 를 통한 release rate 의 식은 Theeuwes 등에 의해서 연구된 바 있다[30].

2. 2. 2. Matrix system

Matrix system 을 이용한 약물방출조절은 오래전 부터 이용된 가장 흔한 약물 방출조절 system 이다.

예를 들면 matrix 내에 약물이 균일하게 분산된 tablets 이나 granules 등과 같이 제작이 간편하며, 가격이 싸다는 장점 때문에 널리 사용되어 왔다. 그러나 matrix system 은 방출속도가 시간에 따라 감소하는 first order release 형태를 나타내며 이는 matrix 를 통한 약물의 투과가 진행됨에 따라 diffusion front 에서의 면적의 감소와 확산저항이 증가되기 때문이다. 균일하게 분산된 약물을 함유하는 matrix 로부터의 약물 방출 메카니즘은 많은 연구자들에 의해서 연구되고 있다. 표면적이 일정한 flat sheet 를 통한 약물방출은 $t^{1/2}$ 상관관계를 통해서 일어나게 된다. 용해된 약물을 포함하는 계에서 방출된 약물의 양을 M/M_{∞} 로 나타내면[27]

$$M_t/M_{\infty} = (4/\ell)(Dt/\pi)^{1/2} \tag{1}$$

이때 M_t 은 일정 시간에 방출된 약물의 양, M_{∞} 는 방출된 약물의 전체량, ℓ 은 matrix 의 두께, D 는 Matrix 을 통한 약물의 투과계수를 나타낸다.

식 (1)은 방출된 약물의 양이 전체의 60% 이하인 경우에는 1% 이하의 오차를 나타낸다. 또한 단위 부피 A 당 loading 된 약물이 포화농도 이상을 함유하는 경우에 대해서는 Higuchi 등에 의해서 다음과 같이 나타낼 수 있다[31].

$$M = [Cs(2A - Cs)Dt]^{1/2} \tag{2}$$

이 식은 loading 된 약물의 양이 약물의 용해도 이상인 경우에 주로 적용이 되며, loading 된 양이 포화농도와 비슷해지면 Higuchi 식은 11.3% 정도의 오차를 나타낸다. 최근들어 Lee 등은 A/Cs 의 전 범위에 걸쳐 적용할 수 있는 식을 다음과 같이 제안하였다.

$$M = Cs(1 + H)(Dt/3H)^{1/2} \tag{3}$$

$$H = Cs^{-1}(5A + (A^2 - Cs^2)^{1/2}) - 4 \tag{4}$$

식 (3) 의 경우에는 A/Cs 가 1.4 이상인 경우에는 1% 이내의 오차를 나타내며, 특히 A/Cs 의 값이 낮은 경우에는 식 (2) 에 비해서 훨씬 정확한 값을 나타내게 된다. 또한 다공성 matrix 을 통한 약물의 방출은 pore 를 채우고 있는 solvent 를 통해서 일어나게 된다. 이 경우 유효확산계수는 matrix 의 구조와 깊은 상관관계를 가지게 된다. 유효확산계수는 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$D_{eff} = D_s \epsilon / \tau \tag{5}$$

ϵ 는 matrix 의 void 공간의 부피분율로 나타내는 다공성도이며 τ 은 tortuosity 를 D_s 는 pore 내 sol-

vent에서의 약물의 확산계수를 나타낸다. ϵ/τ 의 비가 약물 방출에 이용되는 면적과 같기 때문에 다공성도의 증가와 tortuosity의 감소는 주어진 시간내에 약물의 방출속도를 증가시킨다.

matrix system을 통한 약물방출은 시간이 지남에 따라 감소하는 first order release를 통해서 일어나므로 이와 같은 단점을 보완하기 위해서 기하학적 인자가 주로 이용되고 있다. 기하학적 인자는 matrix system에서 주로 만나게 되는 diffusion front에서의 면적의 감소와 확산거리의 증가를 보상하기 위해서 사용이 된다.

중간에 구멍을 제외한 모든 부분을 coating한 반구형의 polymer matrix가 거의 일정한 방출속도를 나타낸다고 보고된 바 있다[32]. 또 다른 형태는 실린더 형태로 이루어진 제형이 있다. 이와 같은 2가지 형태는 확산거리는 증가되고 확산속도는 감소하며 diffusion front에서 면적의 증가에 의해서 균형을 이루어 거의 일정한 방출속도를 나타나게 된다[33,34]. Polymer matrix를 통한 약물의 방출속도는 기하학적 인자이외에 polymer erosion[35], 팽윤도[36,37] 및 농도분포[38] 등 여러가지 인자들의 조절을 통해서 조절할 수가 있다.

2. 3. 현재의 기술

약물방출 조절 system에서 가장 고려해 주어야 할 점은 오랜 기간에 걸쳐서 치료유효농도 이상으로 약물을 방출시켜 주어야 한다는 점이다. 약물방출조절 system에서 사용시간은 투과경로등과 깊은 관계를 가지고 있다. 예를 들면 수개월 이상 약효를 유지시켜 주어야 할 경우에는 이식장치를 사용하는 것이 좋으며, 구강을 통해서 투여하는 경우에는 그다지 오랜 시간동안 약물을 투여할 수가 없다. 또한 device로부터 일정한 속도로 약물이 투과되는 것은 first order release에 비해서 여러가지 장점이 기대되어진다. 특히 생물학적 반감기가 짧은 약제의 경우에 있어서도 일정한 방출속도로 약물이 방출되는 것이 필요하다. 또한 어떤 경우에는 oscillatory와 pulsatile drug release가 *in vivo*에서 분비기관을 자극하거나, Tachyphylaxis을 피하기 위해서 필요하다.

현재 약물방출 조절 system으로서 이용되는 예를 Table 4에 나타내었다.

2. 3. 1. 경구투여

경구투여를 통한 약물방출은 가장 오래되며 혼란 형태이고 가장 기본적인 투과경로이다. 사용되는 device의 형태로는 액체, capsule, tablets 및 osmotic device 등 다양한 형태가 이용되고 있다. 효과적인 system을 design하기 위해서는 생물학적 인자와 체내에서 device가 어떻게 처리되며, device로부터 방출된 약물이 어떻게 처리될 것인지 등을 완전히 이해하는 것이 필요하다.

경구투여된 흡수성 약물은 위로부터 소장 대장으로 이동하면서 흡수되어 전신순환계에 들어가게 된다. 따라서 소화관 내에서 약물의 이동은 약물의 흡수량과 흡수속도에 영향을 미치며 소화관 내에서 체류성을 약제학적으로 제어함으로써 소화관내 특정부위에 대한 작용발현이나 지속성을 기대하는 형태의 경구투여 약물방출조절 system에 관한 연구가 진행되고 있다[39].

약물이 경구투여된 후 소화관 상부에서 지속적인 약물의 흡수를 원할 경우에는 약을 용해시킨 위장내용액의 배출을 제어하여 서서히 소장으로 이동시키

Table 4. Examples of Drug Delivery System

Routes	System	Marked Drug
Ocular	Lacrisert	None
	Ocusert	Policarpine
	Thermogel	None
Transdermal	Skin control	Nitroglycerin
	Device control	Scopolamine
	Enhanced flux	Estradiol
Oral	Polymer coated pellet	Indomethacin
	Oros	
	MODS	
	MODAS	Valium
	Hydrodynamically balanced capsule	
Implant	Silicone	Levo-norgestrel
	Poly(lactide/glycolide)	
	poly(orthoesters)	

거나 또는 고품의 약제의 경우에는 약제를 위장내에 체류시키면서 위장액에 용출된 약물을 서서히 소장으로 배출시키는 방법 등이 고려되고 있다. 또한 생리화학적 방법과 물리화학적 방법을 조합시킨 점막 부착성을 이용한 제형이 제안되고 있다. 이는 소화관 점막표면에 존재하는 점액이나 점막상피세포에 부착이 쉬운 화합물을 이용하는 것에 의해서 소화관내 체류성을 향상시키는 방법이다.

Longer 등은[40] 점막부착성 화합물로서 polycarbophil 을 선택하여 점막부착성알부민소립자와 알부민소립자의 토끼의 소화관내에서 분포를 검토하였다. 알부민 소립자는 대부분이 소장의 중간부위까지 이동한데 비하여 점막부착성알부민 소립자는 대부분이 위내에 체류하였다. 이와같은 각각의 소립자를 토끼에게 경구 투여한 후 chlorothiazide 의 농도는 chlorothiazide 를 함유하는 알부민소립자에 비해서 점막부착성알부민 소립자를 통해서 투여된 경우 최고의 혈중농도를 나타내었으며 8 시간 이후에도 높은 혈중농도를 나타내었다. 이외에도 위와 소장을 통과하는 사이에서는 흡수되지 않고 대장에서 약리작용을 나타내거나[41], 장내세균의 대사에 의해서 혈중농도를 장기간 유지시켜주는 prodrug type 등에 대해서 연구되고 있다[42]. 따라서 경구투여를 통해서 약물이 투여된 경우 흡수부위에서 흡수속도와 presystemic metabolism 등이 효과적인 제제의 선택과 약물의 선택에서 충분히 고려되어야만 한다.

2. 3. 2. Transdermal delivery system

장기간에 걸친 systemic 치료에 있어서 Transdermal delivery system(TDS)에 대한 관심은 점차 증가하고 있다. Transdermal delivery system 은 피부를 투여 경로로 이용하는 것으로서 1970년 초에 Alza사에서 개발되기 시작되었다.

nitroglycerin patches 의 상업적인 성공은 이 분야의 개발을 자극하여 현재에는 다음과 같은 4 가지 형태의 transdermal patch system 이 개발되었다.

- 1) Scopolamine for motion sickness[43,44]
- 2) Nitroglycerin for angina pectoris[45,46]
- 3) clonidine for hypertension[47,48]
- 4) Estradiol for post-menopausal hormone replacement[49,50]

Estradiol system 의 성공은 이미 개발 초기에 인

정받은 반면에 scopolamine 은 시장이 제한되고 있으며, clonidine 의 경우에는 확실한 시장을 확보하지 못하고 있으며, 반면에 nitroglycerin 은 크게 상업적으로 성공하였다.

피부를 투여경로로 사용하는 경우에는 일반적인 first pass metabolism 을 통하지 않고도 약물의 투여가 가능하며, 부작용이 나타나는 경우에 빠른 시간내에 투여를 정지시킬 수 있는 장점을 가지나, 피부가 일반적으로 여러가지 약제를 투과시킬 수 없는 barrier 로 작용되므로 이를 극복하려는 연구가 많이 진행되고 있다. 따라서 다음과 같은 점을 충분히 고려하여 적절한 drug delivery device 를 제작해 주어야 한다.

- 1) 치료유효농도 이상의 약물농도를 얻으면서, 사용하기에 적절한 patch size 를 얻을 수 있을 만큼 충분히 빠른 투과속도를 얻어야 한다.
- 2) 피부에 부착하여 사용하는 동안 피부를 손상시키지 않은채 사용기간 동안 환자가 편리하게 사용할 수 있는 충분한 wearing time 을 가져야 한다.
- 3) Transdermal system 에 사용하기 위한 안정하고 효과적인 enhancer 의 개발.

Fig. 3 에 transdermal delivery system 에서 사용되고 있는 일반적인 메카니즘을 나타냈다. 그러나 이들은 모든 메카니즘을 나타내지 못할 뿐만 아니라 각각의 경우가 특정한 조건과 가정을 기초로 하였기 때문에 실제사용에 있어서는 어려움이 따르지만 특정한 system 으로부터 약물방출에 영향을 미치는 여러가지 factor 들 사이의 상관관계를 이해하고 transdermal delivery system 을 개발하는 데 있어서 좋은 guide 로 사용할 수 있을 것이다.

또한 transdermal drug delivery system 이 상업적으로 성공하기 위해서는 무엇보다도 사용자가 편리하게 사용할 수 있어야 한다. 즉 1 일에 1 회 복용하는 oral 을 1 일에 1 회 사용하는 transdermal drug delivery system 으로 대체한다 하여도 크게 상업화에 성공할 수는 없을 것이다. 따라서 오랜 시간 동안 약물을 투여할 수 있는 system 의 개발은 필수적인 것이나 또한 짧은 생물학적 반감기를 가지며, 효능이 우수한 약제를 TDS 를 이용하여 투여하는 것이 적당할 것이다.

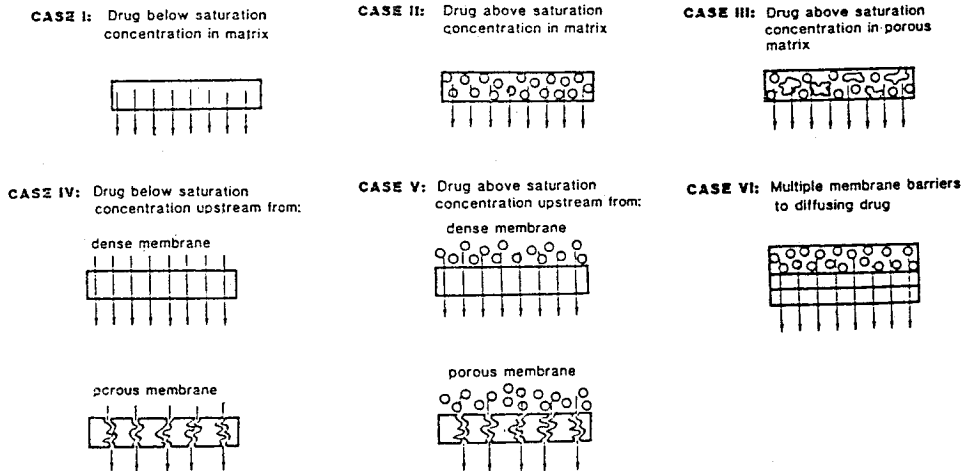


Fig. 3. Several possible mechanisms of drug release from a transdermal formulation.

2. 3. 4. Ocular system

눈은 오래전부터 약물방출조절 system 에 의해서 이용된 부위이다. 다른 신체부위와 달리 눈은 Polymeric materials 의 삽입과 제거가 용이한 특징을 가지며 2 가지의 Ocular delivery system 이 이미 개발되어 상업화 되고 있다.

Ocusert[®] 는 녹내장 치료제인 Pilocarpine 을 투여하는 가장 효과적인 방출조절용 약제로서 Alza 사에 의해서 개발되어 1974 년에 상업화된 membrane reservoir system 이다[51, 52]. Ocusert[®] 에 사용된 고분자는 ethylene-vinylacetate copolymer 이며 Pilocarpine 은 2 가지의 polymer membrane 에 의해서 쌓인 형태이다.[Fig. 4]

Ocusert[®] 는 2 가지 형태가 사용되고 있다. 한 가지는 20 $\mu\text{g/hr}$ 의 방출속도를 나타내는 device 이며 다른 한가지는 40 $\mu\text{g/hr}$ 의 방출속도를 나타낸다. 2 개의 system 모두 정상상태의 방출속도에 비해서 약 3 배 이상의 burst effect 을 나타내며, 2 가지 형태의 Ocusert[®] 로부터 방출거동을 Table 5 에 나타내었다. 그러나 이와 같은 우수한 방출조절용 약제가 개발되었음에도 불구하고 상업화에는 그다지 큰 성공을 거두지 못하였으며 이는 Ocusert[®] 사용시 환자의 불편함과 새로운 녹내장 치료법이 개발되었기 때문이다. 따라서 많은 연구자들은 사용시 불편함을 개선할 목적으로 drug carrier 로서 gels 이나 viscous fluids 을 이용하려는 연구를 하고 있다.

다른 Ocular delivery system 의 예는 건각결막염 치료를 목적으로 수용성 고분자인 hydroxypropyl cellulose 로 만들어진 Lascrisert[®] 이다[53, 54]. [Fig. 5] Lascrisert[®] 는 인공 눈물의 대용품으로서 Merck, Sha-

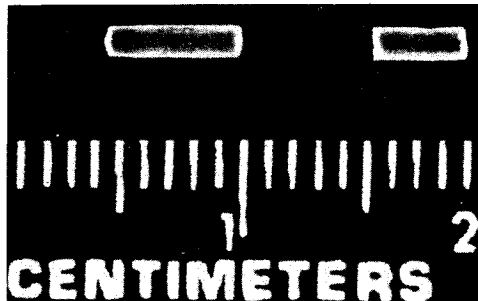


Fig. 4. Photograph of the Ocusert[®] in patient's eye.

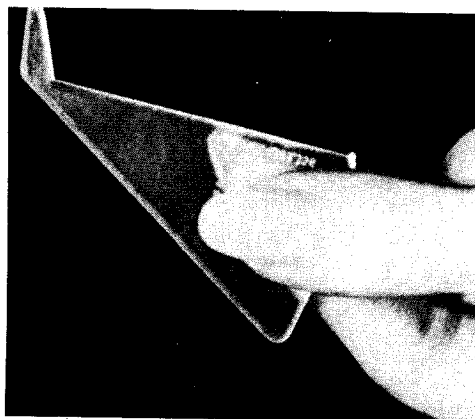
rpe and Dohme사에서 개발하였으며 1981년에 상업화하기 시작했다. Lascrisert®는 특별한 applicator를 이용하여 눈에 삽입시켜주며, 이 system이 눈물샘에 놓여지게 되면 1시간 내에 부드러워서 14-18시간 이내에 용해되게 된다. Lascrisert®는 각막의 눈물막을 안정화하고 두껍게 해주며 눈물막의 파괴 시간을 연장시켜 건각결막염의 치료에 도움을 주게 된다. Lascrisert® 역시 Ocusert®와 마찬가지로 사용시의 문제점은 insertion에 따른 문제점이다. 또한 최근에 와서는 liposome이나 다른 emulsion을 이용하는 연구가 진행되고 있다.

3. 결 론

이상에서 서술한 바와 같이 약물방출조절 system은 새로이 개발이 된 약제나 기존의 약제의 투여 형태 등을 변화함으로써 오랜 시간에 걸쳐 치료유효농도 이상의 약물을 원하는 목적부위에 방출되게 하는 것으로서 많이 연구되고 있는 분야이다. 최근에는 생리학적 환경의 변화를 이용하거나 외부에서의 자극 등을 통한 약물의 투여 Drug targeting 및 중추신경에만 약물을 전달하는 system 등에 관한 연구도 진행되고 있다. 특히 당뇨병의 치료제인 인슐린의 방출은 혈중혈당량의 변화에 따라 조절하거나 thermo-sensitive hydrogel 등을 이용한 약물방출 조절 system에 관한 연구 등도 활발히 진행되고 있다.



a)



b)

Fig. 5. Photograph of a) Lacrisert®, b) Applicator for the Lacrisert®.

참 고 문 헌

- 1) A. Zattaroni, *Chemtech*, 757(1980).
- 2) A. Zattaroni, *Chemtech*, 82(1976).
- 3) S. K. Chandra-sekaran, R. Capozza and P.S.L. Wong, *J. membrane Sci.*, **3**, 271(1978).
- 4) R. Langer, *Chemtech*, 98(1982).
- 5) 中野眞汎 月刊藥師, **22**, 29(1980).
- 6) 村西昌三 月刊藥師, **22**, 37(1980).
- 7) 町田良治, 永井恒司, 月刊藥師, **22**, 43(1980).
- 8) 中野眞汎, 醫藥のあゆみ, **113**, 1017(1980).
- 9) 中野眞汎, 醫藥ジャーナル, **18**, 35(1982).
- 10) 石田雅美, 永井恒司, 醫藥ジャーナル, **18**, 35(1982).
- 11) S. J. Yolles and E. E. Y. Schmitt, *Polymer News*, **1**, 9(1970).

Table 5. Pilo-20 and Pilo-40 Characteristics

Characteristics	Pilo-20	Pilo-40
Functional parameters		
Pilocarpine release rate(mcg/hr)	20	40
Therapeutic lifetime(days)	7	7
Total pilocarpine released, 7days (mg)	3.4	6.7
Pilocarpine content(mg)	5.0	11.0
Size		
Major axis length(mm)	13.4	13.0
Manio axis length(mm)	5.7	5.5
Thickness(mm)	0.3	0.5
Weight(mg)	19.0	29.0

- 12) R. K. Kulkarni, E. G. Moose, A. F. Hegyeli and F. Leonard, *J. Biomed. Mater. Res.*, **5**, 169(1971).
- 13) E. J. Frazza and E. E. Schmitt, *J. Biomed. Mater. Res.*, **1**, 43, (1971).
- 14) K. R. Sidman, A. D. Schwape, W. D. Steber, S. E. Rudolph and S. B. Poulin, *Polym. Prepr.*, **20(2)**, 27(1979).
- 15) Choi. H.S. and J. Heller : U.S. Patent 4,093,709 (1978).
- 16) Choi. H.S. and J. Heller : U.S. Patent 4,131,648 (1978).
- 17) Choi. H.S. and J. Heller : U.S. Patent 4,138,344 (1979).
- 18) Choi. H.S. and J. Heller : U.S. Patent 4,180,646 (1979).
- 19) J. Heller, *Biomaterials*, **1**, 51(1980).
- 20) P.I. Lee, *J. Membrane Sci.*, **7**, 255(1980).
- 21) P.I. Lee, *J. Controlled Release*, **4**, 1(1986).
- 22) R. Duncan J. Kopecek, *J. Adv. Polym. Sci.*, **57**, 51(1983).
- 23) M. V. Solovskii, K. Ulbrich, and J. Kopecek, *Biomaterials*, **4**, 44(1983).
- 24) R. Duncan, J. Kopecek, *Proc. 13th. Int. Symp. Cont. Rel. Bioac. Mater.*, 80(1986).
- 25) H. J. P. Ryser and W. C. Shen, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **75**, 3867(1978).
- 26) R. V. Petersen, J. H. Anderson, S. M. Fang, J. Feizen, D. E. Gregonis. S. W. Kim, *Polym. Prepr.*, **20**, 20(1979).
- 27) R. S. Langer, D. L. Loise, Medical application of Controlled Release., CRC press. Florida(1984).
- 28) S. W. Kim, R. Petersen, J. Feizen, *Drug Design*, **10**, 193(1980).
- 29) F. Theeuwes "Controlled Release Technologies" A. F. Kydonieus Ed., CRC Press, p. 195(1980).
- 30) F. Theeuwes, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1987(1975).
- 31) T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **5**, 874(1961).
- 32) D. S. T. Hsieh, W. D. Ghine, R. S. Langer, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 17(1983).
- 33) D. Brooke, R. I. Washkuhn, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 159(1977).
- 34) R. A. Lipper and W. I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 163(1977).
- 35) 5H. B. Hopfenberg "Controlled Release Polymeric Formulation" ACS Symposium Series No. 33, p. 26(1976).
- 36) D. G. Pedley, P. J. Shelly and B. J. Tighe, *Br. Polym. J.*, **12**, 99(1980).
- 37) N. A. Peppas "Hydrogels in Medical and Pharmacy" CRC press, Boca Raton, Vol. I ~ III(1987).
- 38) P. I. Lee, *Polymer*, **25**, 973(1984).
- 39) H. Park and J. R. Robinson, *J. Controlled Release*, **2**, 47(1985).
- 40) M. A. Longer, H. S. Ching and J. R. Robinson, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 406(1988).
- 41) N. Svartz, *Acta. Med. Scand.*, **110**, 55(1942).
- 42) J. Nakamura, H. Shiota, Y. Haraguchi, H. Sasaki, *J. Pharmacol. Bio. Dyn.*, **11**, 53(1988).
- 43) J. J. Brand and W. L. M. Perry, *Pharmacol. Rev.*, **18**, 895(1966).
- 44) N. M. Price, L. G. Schmitt, J. Mcguire and D. Thorn, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **29**, 282(1981).
- 45) B. Garnier, P. Imhof, F. Spinelli and H. Jost, *Schweiz. Rundsch. Med.*, **71**, 511(1982).
- 46) K. M. Bridgman, M. Car and A. B. Tattersall, *J. Int. Med. Res.*, **12**, 40(1980).
- 47) D. Arndts and K. Arndts, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **26**, 79(1984).
- 48) S. Popli, J. T. Daugirdas, M. J. Norusis, J. E. Hano and V. C. Gandhi, *Clin. Ther.*, **5**, 624(1983).
- 49) K. C. Nichols, L. Schenkel and H. Benson, *Obstet Gynecol Surv.*, **39**, 230(1984).
- 50) M. S. Powers, L. Schenkel, P. E. Darley, W. R. Good and J. C. Bolestra, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **152(8)**, 1099(1984).
- 51) D. M. Worthen J. J. Zimmerman and C. A. Wind, *Invest. Ophthalm.*, **13**, 296(1974).
- 52) R. L. Friedrich, *Ann. Ophthalm.*, **6**, 1279(1974).
- 53) J. M. Goodson, S. Offenbacher, D. H. Farr and P. Hogan, *J. Periodontol.*, **52**, 613(1981).
- 54) R. Dunn, D. H. Lewis and J. M. Goodson, *J. Dent. Res.*, **51**, 274(1982).