약물전달 시스템 기술

2005. 12

KiSTi 한국과학기술정보연구원
Korea Institute of Science and Technology Information
www.kisti.re.kr

머 리 말

우리나라도 점점 노령사회에 접어들면서 국가정책에서 노인들의 사회복지문제를 소홀히 할 수 없는 처지에 있다. 특히 고 연령사회의 질병문제는 큰 사회문제가 되고 있다. 즉 노인성 치매, 파킨슨 질병, 심장순환기 질병 등이 당사자는 물론 가족과 사회에 큰 부담을 주고 있다. 이러한 노인성 질병은 중추신경계 질병으로 뇌신경의 이상이나 퇴행 상태로 발병하는 것이다. 뇌의 질병은 약물로 치료가 어려운 병으로 이는 약물이 혈-뇌장벽 (blood brain barrier)을 잘 통과하지 못하는 데서 기인한다. 최근 들어 유전자 치료로 이러한 노인성 질병을 치료할 수 있는 길이 보이고 있지만 유전자를 뇌에 효과적으로 전달하는 문제가 있다.

이러한 문제를 해결할 수 있는 방법이 본 동향보고서에서 언급하려는 약물전달시스템 기술이다. 신약개발 못지않게 중요한 문제가 개발된 약물들을 질병부위에 전달하는 기술이다. 또한 약물 혈중 농도가 적정선에서 유지되며 생리활성물질이 일정 속도로 방출될 수 있어야 치료효과를 기대할 수 있다. 약물전달은 단어의 뜻 그대로 약물을 운반하는 기술과 방출하는 기술과 같은 두 가지 면에서 고려할 수 있다.

첫 번째 약물을 신체내 국소부위로 수송하는 문제는 정맥주사(i.v.), 경피 혹은 경구 등으로 투여하여 해결할 수 있고 두 번째 문제는 약물을 체내에서 어떻게 방출시키느냐하는 제어기술인 것이다. 투여된 약물이 필요한 신체 내 부위에 도달하기 전에 위에서 위산 등에 의하여 분해되어 방출되어서도 안 되고, 한꺼번에 많은 양이 다 방출되어서도 안 된다. 즉 약물을 필요한 담체에 탑재하여 이러한 문제를 해결하는 것이 약물전달 기술이다. 이 기술은 개발비용이 훨씬 저렴하고, 기간도 짧아 다국적 제약기업과 경쟁에 있어 우리나라 제약회사나 벤처기업에 알맞은 개발과제이며 이미 국내기술의 수출도 실현되고 있다. 또한 특허가 만료되는 시장이 큰 약제들의 새로운 전달기술개발은 좋은 과제가 되고 있어 국내기업들의 참여와 분투가 기대된다.

2005년 12월

한국과학기술정보연구원
원 장 조 영 화

목 차

표 목차

그림 목차

제1장

서 론

1. 기술의 개요

○ 약물전달 시스템(drug delivery system, DDS) 기술이란 일종의 biochemical engineering 기술의 응용으로 제제, 혹은 도구를 사용하여 원하는 신체 부위에 약물을 전달하거나 혹은 적절한 시간에 약물을 방출하는 기술이다. 이 기술은 의약품 자체는 아니나 약물 못지않게 중요하여 약물의 혈중농도를 적절히 유지하여 최대의 치료효과를 가져올 수 있고 이를 사용하여 의약품의 약효 및 안정성 극대화, 약물제제의 시간 연장, 생물학적 이용도 증가, 부작용을 최소화며 필요한 양의 약물을 효율적으로 치료가 필요한 신체부위 즉 세포, 장기 및 조직에 전달할 수 있도록 하는 의약 기술을 말한다. 투여되는 약물이 특별한 특성을 나타내면, 특별한 전달체계의 이용이 요구된다. 또한 치료법에 따른 특별한 요구사항들은 약물전달체계에서 고려해야 할 중요한 부분이다. 만성치료에 사용되는 것으로 주사는 일회 투여되는 독성이 심한 약물, 세포독성을 지닌 불안한 약물, 고 청소율을 지닌 약물, 쉽게 불활성화 되는 약물 및 극

소적용이 요구되는 약물들은 특별하게 설계된 제형에 담겨서 투여되어야 한다. 이렇게 약물을 운반하는 투여경로는 정맥주사, 경피 혹은 경구투여 등이 있다. <표 1-1> 참조.

○ 항암치료 시 항암제를 경구로 투여했을 때 약물이 종양세포에 작용할 경우는 약효를 나타내지만 그 이외의 주위의 건전한 세포에는 부작용을 나타내게 되므로 이러한 부작용을 줄이고 약효를 극대화하도록 약물의 방출 제어시스템을 개발 하는 것이다. 이렇게 하여 전달된 약물의 방출속도를 조절함으로서 약물이 최상의 치료효과가 있도록 하는 것 이다. 이때 투여되는 약물이 물리화학적으로나 약동학적으로 특별한 특성, 예를 들면 높은 수용성, 높은 지용성, 불용해성 등을 나타낸다면 이에 걸 맞는 특별한 전달체계와 제제방식이 요구된다. 대표적인 사

<표 1-1> 투여경로에 따른 제제의 유형

투여부위	제제형태
경구	정제, 캡슐, 액제, 시럽, 엘릭실제, 현탁제, 겔제, 산제, 과립제
설하	정제, 트로키 혹은 lozenges
경피/epicutaneous	연고제, 크림제, 플라스터, 산제, 에어로졸, 로숀, 경피용 (패취, 디스크, 액제)
결막	연고제, contact lens insert
Intraocular/intraaura	액제, 현탁제
경비 (코)	액제, 스프레이제, 흡입제, 연고제
경폐	에어로졸
직장	액제, 연고, 좌제
질	액제, 연고제, 정제, 좌제
요도	액제, 좌제

자료 : www.patentmap.or.kr

례가 일반적으로 사용되는 파스를 들 수 있다. 다른 곳의 부작용 없이 아픈 부위에만 직접 사용해 진통 소염 효과 등을 극대화하는 것이다. 안약처럼 눈에 점안하고, 좌약처럼 삽입하거나 코로 흡입하는 것도 대표적 사례이다. <표 1-1>에서 보여주는 약물은 투여경로에 따라 제제의 유형이 다르며 이 제제들이 약물전달 유형을 결정하는데 주요 역할을 한다.

○ 현재의 관련학문의 진보사항들이 새로운 종류의 약제개발 및 초기에서부터 약제의 합리적인 디자인을 돕고 있다. 약제학의 새로운 지평선을 열기위하여 이들 새로운 진보사항들을 약물전달 방법에 적용하여 약제들의 임상 치료효과를 향상시켜야 한다.

○ 제약 산업에 있어 새로운 그리고 개량된 약제를 개발하기 위하여 수많은 기술들이 사용되고 있다. 특히 유전자학, 고효율 스크리닝, 조합화학, 평행합성, 자동화 그리고 소형화의 진보는 신약개발 초기에 많은 약효가 있고 선택성이 있는 화합물들을 확인시켜주었다. 그러나 약효가 있고 선택성이 있다고 해서 다 신약이 되는 것은 아니다. 이 약효를 임상 후보물질로 만드는 데는 여러 가지 도전이 있다. 임상에 들어간 엄청난 화합물들이 약 동력학이나 독성 때문에 약 65%의 전 임상 물질들이 탈락하여 개발되지 못하고 있는 것이다. 약물동력학적으로나 독성 면에서 문제가 없는 선도화합물들을 확인하기 위하여 신약개발 초기에서부터 흡수, 분포, 대사, 배설(absorption, distribution, metabolism and elimination, ADME)에 관한 평가

가 이루어져야한다[1]. 최근에는 ADME의 최적화를 나중에 하던 것을 개발초기에 하며 아울러 구조-ADME 관계를 구조-활성 관계와 함께 반복적으로 시험하는 것이 보통이다(<표 1-2> 참조). 이러한 제 조건들을 고려한 약제의 방출기술 사용은 과학의 다학제간 지식을 동원한 첨단부문이라고 할 수 있다. 생물학, 약학, 화학, 물리학 그리고 의학이 이 첨단 분야의 신속하고 계속적인 발전을 위하여 동시에 협력하고 있다. 약제들을 선택적으로 병리적 국소에 전달하는 기술은 약제연구에 있어 중요한 부분을 차지하고 있다.

<표 1-2> ADME 연구방향(1)

ADME 특성	실험도구	In silico
제형	Caco-2	다형현상 예측
용해도	Turbidometiric, ne-phelometric, pH-metric	QSAR 및 신경네트워 크
투과도	친지질성(logP/logD), 리포솜, immobilized artificial membranes, biosensor, filter-IAM,	Calculated logP
흡수	Caco-2, Madin-Darby개 신장	QSAR models, simulations
생체이용도	동물 PK	QSAR models
Blood-brain barrier penetration	Bovin brain microvessel endothelial cell	QSAR model
대사	HT assays	Database, protein models, pharma-cophore models, expert system
Clearance	Aminal pK, in vitro	신경 네트워크
약량 예측	Allometric	Physiologically-based pharmacokinetic(PBPK) 모델링

자료 : Daniel B. Kassel, Current Opinion in Chem. Bio., 8:339-345, 2004

○ 각 사람마다 어떤 약제나 복합약제에 반응하는 것이 다르다. 약의 흡수, 분산 그리고 대사가 각 개인마다 많이 다르고 또한집안 식구 간에도 다를 수 있다. 이는 특히 약제가 신체내의 수용체나 다른 곳에 결합하는 경우 특히 그러하다. 따라서 각 환자에 있어 약물을 효율적으로 전달 하기위하여 질병의 진행정도나 생체내의 화학적 변화에 반응정도를 추적할 수 있는 기능은 각 개인의 질병간호에 획기적인 기회를 제공한다. 이러한 개인적 맞춤치료에 있어 가장 적절한 방법은 어떤 표지 분자를 사용하여 질병상태나 이에 상응하는 약제의 투여방법 내지는 투여량을 결정하는 것이다. 화학적 바이오센서를 사용하여 중요한 표지분자의 레벨을 결정하고 치료방법을 고안하여 약제의 안전성과 활성효과를 극대화할 수 있다[2].

2. 약물전달 시스템의 역사

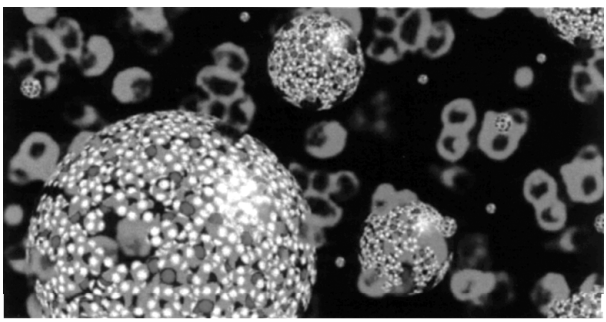
○ 최근 여러 중요한 진보가 있었지만 약물전달 시스템 개념은 새로운 것이 아니다. 수 세기동안 약물전달 시스템은 이어져왔고 이들의 개발은 인간의 역사와 병행되어 왔다고 해도 과언이 아니다. 이 기술은 약제의 창조에서 산업혁명 시기에 이르기까지 거시적인 전달 시스템이 존재했다. 정확히 언제 약물전달 방법이 시작되었는지 언급하기는 곤란하다. 인간들은 약제라는 말이 있기 전부터 이 기술을 사용해 왔다. 메소포타미아, 이집트, 중국 그리고 남미 마야 등의 고대집단들이 화학물질들

을 치료에 사용했다. 고분자 특히 왁스가 첨가된 약물들이 약물활성을 연장시켰고 선택적으로 국소전달 역할을 하였다. 산업혁명이후 1970년대까지 약물전달의 여러 기술들이 발전하여 왔다. 산업혁명은 약제학에 중요한 발전을 가져왔는데 이는 기계의 발달에 의하여 오늘 우리가 사용하는 캡슐, 미소입자들을 생산할 수 있게 하였다. 1970년 후부터 약물의 국소전달 시스템이 급속도로 발전하고 계속 보완되어 오늘날 우리가 사용하는 리포솜(면역리포솜, 전자석리포솜), 나노입자(전자석 나노입자, 고분자 나노입자), 고도 기술의 합성고분자 (dendrimers, <그림 1-1>), 혈청 단백질, immunoglobulins, pharmacosomes, 단클론 항체, 적혈구, 가역 micelles, 그리고 바이러스 등[3, 4]의 전달시스템이 개발된 것이다.

○ DDS기술은 시대에 따라 엄청난 변화를 보이고 있다. 지난 60년대 이전까지는 주로 경구투여에만 의지하였으며 60년대 들

<그림 1-1> Dendrimers

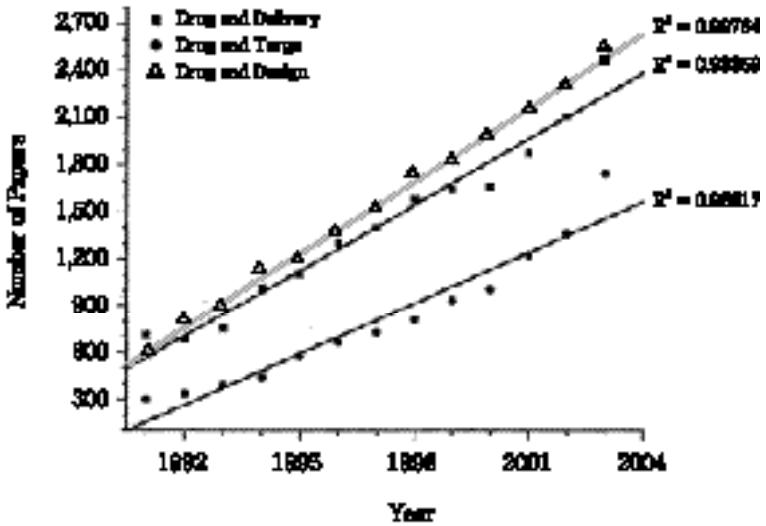
세포내에 있는 고도로 측쇄 화된 덴드리머들(사진 내 녹색물질)



자료 : Center for Biological Nanotechnology, University of Michigan

어와서는 주사 및 주입형태에서 70년대 좌약 식, 80년대 비강 및 구강 투여로 변했다. 이어 90년대에는 피부, 폐, 구강투여로 발전한 후 최근에는 약물전달 마이크로 칩으로까지 진화하고 있다. 2000년대에는 시토카인 혹은 항체치료가 진보된 약물치료로 관심을 끌고 있으며 폭 넓은 단백질을 암, 간염 그리고 류마티스와 같은 질병 치료제로 개발하려는 노력이 시도되고 있다. 이러한 이유로 단백질치료를 위한 약학-단백질학에 근거한 신약개발이 미래의 치료단백질을 위한 기술로 각광을 받고 있다. 20세기 후반에 들어서 많은 생리활성 단백질이 확인되었으며 이들이 잘 낫지 않는 질병을 치료할 수 있을“꿈”의 단백질이라는 기대감을 갖게 했다. 그러나 전에도 그러했듯이 이들 단백질들은 기대이상으로 약효가 부진하여 임상적용에 문제가 있다. 이 제한점들은 이들이 in vivo에서 단백질분해 효소에 의하여 빨리 분해되어 혈액순환에서 분비되는데 있다. 따라서 이들은 많은 양을 자주 투약하여야 해 인체의 항상성을 교란하며 기대하지 못한 부작용들을 가져왔다. 이러한 관점에서 이 문제들을 극복할 수 있는 새로운 약물전달 시스템이 필요하게 되며 해결책으로 아래와 같은 연구가 시도되었다. 즉, 파지 전시기술에 근거한 수용체 특정성과 친화력을 가진 기능성 muteins(mutant proteins)을 형성할 강력한 시스템을 개발하는 것이다. 새로운 고분자-공유결합 시스템을 설립하여 단백질의 in vivo 안정성을 개선하고 선택적으로 치료효과를 향상하며 기능성 고분자 담체를 설계하여 표적 지향적이고 방출이 조절되는 약물전달 시스템을 설계하는 것이다.

<그림 1-2> 연도별 논문 수



자료 : R.M. Mainnardes and L.P. Silva, *Current Drug Targets, 5,* 449-455, 2004

○ 약물전달 연구는 최근 엄청난 속도로 가속화 되고 있어 아래 <그림 1-2>에서 보는 바와 같이 지난 13년간 SCI 저널을 포함한 Institute of Scientific Information - ISI data base에 실린 논문의 수가 매년 증가하고 있다(5)

3. 기술의 내용

○ 약물전달 시스템은 의약품의 단순한 배합에서부터 고도의 기능성을 갖는 제형까지 통칭하는 것으로 경구, 주사, 경피, 점막, 이식 등 인체의 다양한 경로를 통하여 환자에게 적용되고

있다. 약물전달 시스템을 이해하는 데에는 방출이나 전달방법에 따라 분류되어 지속적인 약물방출, 제어된 방출 그리고 표적 지향적 전달 방출들로 나누고 다시 이들이 기능을 어떻게 수행하느냐에 따라 분류할 수 있다. 즉 흡수촉진, 고분자소재와의 conjugate 혹은 complex 등을 만드는 방법 등으로 나눌 수 있다.

가. 약효를지속하는DDS

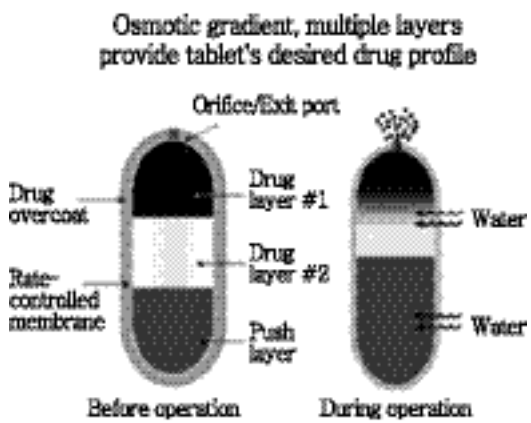
○ 복용 후 신속히 녹고 흡수 속도가 큰 약물들은 체내로부터의 손실이 크기 때문에 빈번히 투여하지 않으면 유효혈중농도를 유지하기가 힘들고 따라서 약효도 오래가지 못하는 문제점을 갖게 된다. 이런 약물들을 피부에 접착된 후 혹은 체내에 투여된 후 제제로부터 서서히 방출되게 하여 약물의 혈중농도를 높게 유지하고, 약효를 지속적으로 유지하게 하는 것이 바로 약효지속형 DDS이다. 이러한 기술은 많은 량의 활성성분을 서서히 지속적으로 방출 시킬 수 있어 AIDS, 심혈관, 중추신경계 질병에 아주 유용하게 사용할 수 있다. 이는 이들 질병들이 지속적인 약물레벨 투여를 필요로 하기 때문이다. 이 DDS는 투여경로에 따라 여러 방법이 있다

(1) 경구투여(먹는 약) 계열

○ 삼투압 제어 시스템 (Oral osmostic system, OROS) 삼투압 제

어 시스템은 1982년 영국에서 개발되었다. 소화관내의 물이 반투막을 통과하여 시스템 내부로 침투하면 시스템내부에 있던 삼투압 물질과 섞여 삼투압을 발생시키고 이 삼투압의 힘으로 시스템 내부에 있는 약물을 레이저로 뚫은 좁은 구멍을 통하여 일정한 속도로 방출하는 제제이다. 본제제의 특징은 체내의 내부 환경(pH 등)에 관계없이 프로그램된 대로 약물을 방출시킬 수 있다는 점이다. 이러한 OROS 시스템을 이용하여 개발된 제제는 매우 많다. <그림 1-3>에서 보여주는 것과 같이 알약의 것과 내부의 osmostic gradient를 이용한 약물전달 시스템으로 세 층이 "push"층과 두 약물 층으로 되어있고 push층은 수분이 알약으로 들어올 때 확장되는 삼투활성 성분으로 되어있다. 이 확장력이 약물을 상층에 있는 좁은 (오른편 그림) 구멍으로 밀어내는 방법이다[6].

<그림 1-3> 삼투압에 의한 약물전달

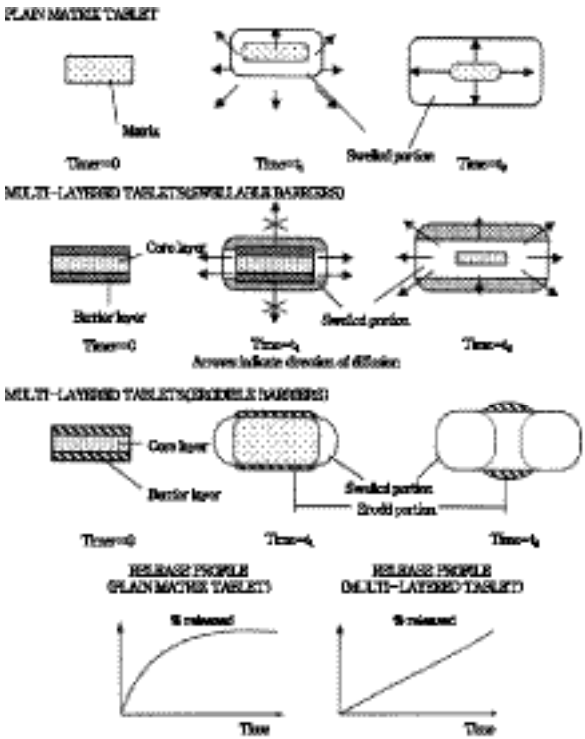


자료 : C&EN, Cover Story, Science/Technology, 78, 49-65, 2000

○ 다층막 시스템

약을 다층으로 만들어 각층의 방출을 달리하여 방출을 조절하는 시스템으로 현재 이 시스템을 이용하여 상품화시킨 제제가 시판되고 있고 현재에도 여러 약물이 개발 중이다. 아직도 많은 약물들이 좁은 흡수 시간을 가져 복용 후 장의 윗부분에서 흡수되고 있어 하루 한 알이란 이상적인 투약이 불가능하다. 그러나 활성약물을 다층막 고분자 필름으로 싸고 내부에 고착

<그림 1-4> 다층 고분자막 시스템과 약물 방출



자료 : S. Abdul and S.S Poddar, J. of controlled release, 97, 393-405

시켜 약물이 위에서 머무르면서 서서히 흡수되게 할 수 있는 기술 등이 개발되었다.

○ Pulse 방출시스템

일정한 시간이 흐른 후에 약물이 방출되도록 하는 것이다. 대표적인 제제인 Pulsincap(개발사 : R.P Scherer, 미국)은 불용성 캡슐에 플러그가 붙어 있고 이것을 다시 수용성 캡으로 뒤집어씌운 캡슐제이다. 체내에 투여하면 캡이 위액에 녹은 다음 플러그가 팽창하다가 튕겨져 빠져 나오게 되어 들어 있던 약물이 방출되기 시작한다. 현재 DDS제품으로 상품화된 것은 없고 최근 진단시약으로 FDA공인을 받았다.

○ 대장을 통한 약물전달 제제

경구투여 약물의 경우 약물이 위장이나 소장에서는 방출 또는 흡수되지 않고 대장에서만 방출 흡수되는 시스템이 대표적 예이다. 치료가 필요한 부위가 소장 말단 또는 대장에 있는 궤양성 대장염 및 대장암, Crohn' disease의 치료에 주로 사용된다. Y. S. R. Krishnaiah 등[7]은 아메바증 치료제 Ornidazole을 guar gum을 담체로 하여 대장표적 제제를 만들어 vitro에서 실험하여 이 제제의 시간별 방출량을 HPLC로 추적하였고 특히 생체의 위, 소장, 대장 내 모의환경을 토대로 방출형태를 추적한 결과 65%, 75% guar gum coated 제제는 첫 5시간 내에 최저의 방출을 보였으며 대장환경에서 주로 방출이 진행되었다.

○ 이온교환수지 방출제어시스템

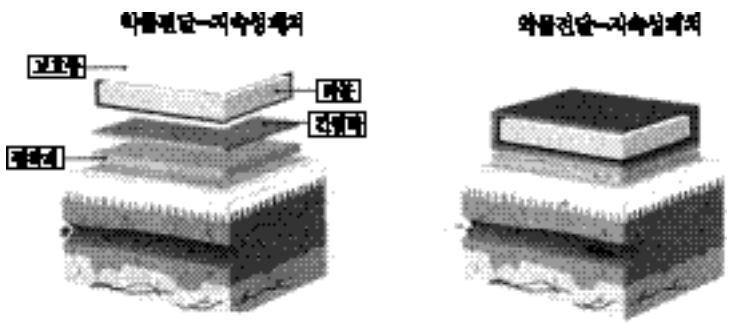
약물을 이온 교환수지의 미립자에 흡착시킨 후 EC로 코팅한 시스템이다. 소화관에 들어와 Na와 K이 약품에 닿으면 약물이 서서히 방출되기 시작한다. 이것은 소화관의 pH나 온도, 소화관의 내용물의 부피 등의 영향을 받지 않고 12시간 동안 방출되는 장점이 있다.

(2) 경피투여(바르거나 붙이는 약) 계열

○ 경피 흡수제제는 간에 부담을 주지 않고 생체이용률을 높일 수 있으므로 장시간 연속 투여가 가능하며, 흡수 속도를 쉽게 조절할 수 있다는 장점이 있다(<그림 1-5>). 참조. 국내에서는 케토톱의 대성공으로 많은 제약회사에서 개발 중이나 기술부재와 막대한 시설투자 부담 때문에 상품화에 성공하는 회사는 몇 회사 되지 않는다.

○ 국내 제품으로는 경피 제품은 한독약품의 Nicoderm, 삼양사의

<그림 1-5> 경피 약물전달 지속성 패치



자료 : http://www.scienceall.com

니코스탑, 명문제약의 키미테, 태평양제약의 케토톱, 상아제약의 케넨서, 제일약품의 케펜텍, SK제약의 트라스트 등이 시판중이다. 최근 개발된 microstructured 경피 투여시스템(Microstructured Transdermal Systems, MTS)은 고통 없이 최상층인 지질 피부 각막층을 괴란시켜 수용성, 극성, 이온성의 약물제제 및 거대분자 (19,500 dalton)들을 성공적으로 전달하며 이는 여러 타입의 피부 및 부착 위치에 구애받지 않는다. 이 시스템은 백신, 단백질 혹은 펩티드 약제들의 전달에 적합하다.

○ 막 제어 시스템

막 제어 시스템은 막을 이용해서 약물의 방출을 제어하는 시스템이다. 약물이 담체 내에 들어있으면서 막을 통하여 투과되면서 방출속도가 제어되는 시스템이다. 예로 녹내장 치료를 위하여 pilocarpine을 방출하는 삽입안약, 멀미용 scopalamine-방출 시스템 그리고 협심증에 대비한 니트로글리세린-방출 시스템 등이 있다.

○ 매트릭스 제어 타입

약물이 속도를 조절하는 고분자 매트릭스 내에 일률적으로 분포 되 어 있다. 약물방출 속도는 고분자 매트릭스를 통한 분산속도로 조절 된다. 앞서 기술한 협심증을 위한 니트로글리세린, 아편중독 치료에 쓰이는 생분해성 고분자 입제 naltrexone 등이다. 이론상으로 이들 막 제어와 매트릭스 제어 두 타입의 방출제어는 Fick's 분산법칙에 따른다. 즉, 분산유동

은 약물의 negative concentration gradient 곱하기 약물분자의 분산도 D이다. 이때 두 시스템의 약물분자 방출운동은 틀리다. 첫째 경우는 일정 두께 고분자막을 통과하는 약물 농도 gradient는 사실상 시간에 무관하여 항상 일정한 반면 매트릭스 타입 시스템의 농도 gradient는 시간에 의존하여 시간이 흐를수록 분산통로의 두께에 따라 점차 감소한다.

- 점착막 시스템 : 약물은 점착성 고분자내에 확산 또는 용해되어 있어서 약물이 고분자내부에 확산되는 과정이 방출을 제어한다.
- 고분자매트릭스 시스템 : 약물이 고분자 매트릭스 내부에 분포하며 약물이 고분자 매트릭스를 확산하는 과정이 방출을 제어한다.
- 마이크로 리저버 (reserver) 시스템 : 리저버 내의 약물과 고분자 매트릭스 간의 약물이 분배, 확산되어 약물 방출을 제어한다.

(3) 경 점막 투여(눈, 점막 등에 사용) 계열

○ 눈 : 주로 녹내장을 치료하기 위해 pilocarpine이 함유된 약물을 투여하면 투여 후 1주일 및 14시간 동안 작용한다. 최근에는 polyactic acid(PA)나 polylactic-co-glycolic acid (PLGA) 같은 생분해성 고분자를 눈에 이식하여 vitreoretinal 질병을 약물의 지속성 방출로 치료하는 방법이 시도되고 있다[8].

○ 비강점막 : 비염치료 등 국소작용을 위해 비강에 투여하였으나

최근에는 전신 작용을 목적으로 하는 제제가 개발 중이다. 대부분 신속한 흡수를 목적으로 개발되었다. 예로 Amphotericin B를 리포솜 건 분말 흡입제제로 만들어 폐의 균 감염을 치료하는 방법이 실험되었다[9].

○ 구강점막 : 흡수성을 향상하고 속효성을 나타내기 위한 투여경로로 개발되었으며 구강점막 점착제제나 츄잉검 형태로 시판된다.

(4) 흡입경로에 의한 전달

○ 폐를 이용한 흡입 전달시스템은 기관지 확장제나 타 천식제제에 국한되어 있지 않고 폐포(肺胞)를 통하여 단백질이나 다른 거대분자들을 전달하는 시스템으로 개발되고 있다. 단백질을 투여하는데 있어 주사제를 대신할 방법은 폐를 통한 전달시스템이 아마도 가장 실현가능한 방법이다.

○ 실제로 다발성 경화증을 치료하는 Avonex나 interferon β1a를 폐를 통한 투여를 개발하고 있다. Avonex는 일주일 일회의 근육주사로 투여되나 그 고통이 엄청나다. 그러나 폐를 통한 투여는 비 침입성이기 때문에 흥미를 끈다. 더불어 폐는 혈액으로의 신속한 흡수를 제공하며 이는 피하주사보다 훨씬 빠를 수 있다. 성인 폐의 표면적은 테니스코트 하나의 넓이가 되어 굉장히 빠를 흡수력을 보인다.

○ 그러나 흡수가 빠른 반면 이 전달방법의 단점은 주사보다 비

효율적이다. 흡입된 인슐린의 생체적합성은 주사의 10-15%에 불과하다. 따라서 폐를 통한 전달시스템은 그 장치가 효율적이어야 한다. 이 방법은 모르핀과 같은 작은 분자에는 적합하나 더 큰분자에는 비효율적이다. 이는 흡수과정이 생화학적 반응 즉 대사나 거식세포와 같은 백혈구 경쟁을 하기 때문이다.

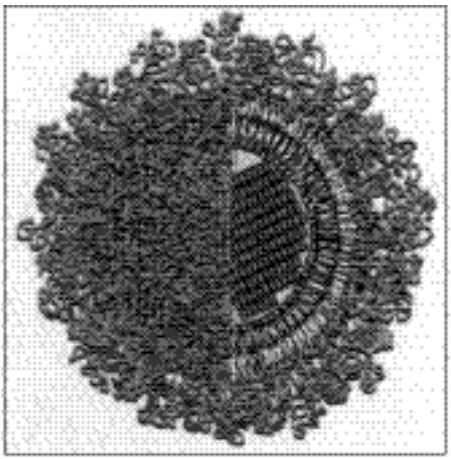
(5) 주사제

○ 1860년도에 주사치료가 시작된 이래 주사투여는 모든 질병에 광범위하게 사용되고 있다. 주사제는 약물의 흡수에 대한 장벽이 없고 신속히 작용점에 도달하며 경구투여시의 초회통과 효과를 피할 수 있다. 그러나 주사제의 단점은 환자의 순응도가 좋지 않고 부작용이 따른다. 또 약물의 손실이 매우 빠르므로 효과를 증강시키거나 부작용을 감소시키기 위한 방출제어 제제의 개발이 요구되고 있다. 이러한 불편을 없애고자 Ireland의 Elan Pharmaceutical Technology사는 환자친화적인 방법으로 주사를 할 수 있는 도구를 개발하였는데 이는 몸에 지니는 일종의 패치 펌프로 가슴, 등 혹은 배에 접착제로 붙일 수 있다. 이 플라스틱 가스작용 펌프는 버튼을 누르면 바늘이 나와 피하주사로 약물을 일정속도로 방출한다. 이 방법은 편리하고 순응도가 좋다. 즉 일상생활에 지장을 주지 않고 도구를 제거하지 않는 한 약물을 일정속도를 방출하기 때문이다. 이 장치는 만성통증을 치료와 생체내 반감기가 짧은 거대분자 약물의 전달에 사용된다.

○ 또 위에서 언급한 주사약물의 방출조절 제제들로서 현탁제, prodrug, 마이크로캡슐 및 microsphere, nanoparticle, 리포솜, 자기성 입자, implant 등이 개발되어 있다.

- San Diego의 SkyePharma사는 방출이 연장되는 주사 제제를 발명하였는데 이들은 생체막과 같은 phospholipids, cholesterol 그리고 triglycerides로 이루어진 지질 막 안에 microsphere 입자들이 들어있다. 이들은 풍선 안에 다른 풍선이 들어있는 형태이다. 이 입자들은 장의 액체와 상호작용으로 방출된다. 방출은 triglycerides의 선택에 따라 고분자의 triglyceride막이

<그림 1-6> Stealth 기능을 가지는 리포솜



Alza's Stealth liposomes encapsulate a drug(red) in a phospholipid bilayer(blue and white). A polyethylene glycol coating (green) allows the liposomes to evade the immune system, increasing the half-life of the drug in the body.

자료 : C&EN, Cover Story, Science/Technology, 78, 49-65, 2000

면 속도가 느리고 그 반대의 막이면 빨라진다. 이 방법은 수용성약물에 적용되며 다수 회 주사를 대신 하여 한 번의 주사로 약물의 방출이 2주내지 한 달 가량 지속된다.

- Alza사는 아래 <그림 1-6>과 같은 구조를 갖는 Stealth 리포솜기술로 항암제를 종양에 특정적으로 전달하여 독성을 줄일 수 있었다.

- 리포솜의 피막은 면역시스템을 피하게 하여 여러 날 동안의 순환 반감기를 갖게 한다. 리포솜은 지질 막의 성분, 수, 크기 및 전하와 내부 수분층의 성분을 변화시켜 여러 가지 치료제에 이용할 수 있다. 이들은 저분자, 단백질, 펩티드 그리고 올리고뉴클레오티드를 전달하는데 사용된다. 현재 Stealth 리포솜은 항암제 doxorubicin의 한 종류 상품인 Doxil로 상품화 되어있다.

<그림 1-7> 지속성 수화겔 주사제

ReGel 고분자 약물전달 시스템으로 액체로 주사면 신체 내에서 체온에 의하여 가역적인 수화겔로 변한다.

자료 : C&EN, Cover Story, Science/Technology, 78, 49-65, 2000

- MacroMed사의 microsphere 기술은 물을 공동용제로 사용하여 한 번의 emulsion 과정으로 생산된다. 이 기술은 ReGel 고분자를 물로 정제하고 제제를 만들기 때문에 유기용매를 이용할 때처럼 단백질에 손상을 끼치는 일이 없다. 이 기술은 microsphere에 단백질의 동질의 분포를 보여 단백질이 microsphere의 표면에 몰려있어 "터지는" 현상을 감소시킨다. MacroMed사의 microsphere는 약물을 수개월에 걸쳐 방출한다. 이는 매주 만성적으로 투여하는 약물을 한 번의 주사로 대신할 수 있다.

(6) 이식전달(Implant delivery)

○ 인체 내에 다양한 소재들이 실험되었다. 약물의 이식전달로 유용한 소재들은 생분해성 물질들이다. 이들은 인체 내에서 원하는 활성물질들의 방출을 조절하게 설계된다. 이식전달 소재들은 약물의 과잉 혹은 과소방출 기회를 감소시키며, 투약의 빈도를 감소시키고, 약물을 좀 더 국지적이고 유용하게 사용함과 동시에 이러한 현상들은 환자의 순응 도를 증가시킨다. 그러나 이러한 편리함은 여러 요소들이 갖추어 져야 가능하다. 즉, 소재의 생분해성, 소재를 이식하는 문제들 그리고 소요되는 많은 비용이 문제들이다. 이 요소들은 이들 소재들을 개발할 때부터 고려되어야 한다.

○ Alza사는 두 종류의 이식전달 기술을 개발하였는데 그 중 하나는 Duro라고 칭하며 이는 비 생분해성 티타늄 합금의 실린

더로 수분이 원통의 한쪽 끝으로 반투막에 의하여 도입되어 다른 끝에 있는 출구로 약물을 방출한다. 이때 막이 osmotic gradient를 조정하여 방출속도를 조절한다. 200mg의 약물 -저분자, 펩티드, 단백질, 유전자 혹은 타 거대분자들을 1년에 걸쳐 까지 방출할 수 있다. 이 기술을 이용한 첫 번째 제품은 전립선암 치료제로 FDA로부터 2000년 3월에 허가를 받았다. 다른 하나는 Alzamer라고 부르며 이는 생분해성 고분자로 주사하였을 때 이식체가 된다. 이 시스템은 약물을 수분으로부터 분리하여 신체 내에 방출하여 1개월까지 지속 전달할 수 있다.

(7) 유전자 전달시스템

○ 20여 년간 과학자들은 유전자 치료로 질병을 없앨 것을 연구하여 왔다. 이러한 타입의 치료는 유전자를 세포들에 전달함으로서 그들이 자신의 치료 단백질을 생산하게 하는 것이다. 연구자들은 유전인자 VIII를 혈우병 A에 그리고 인자 IX를 혈우병 B에 삽입시키는 것을 연구하여 왔는데 이는 이 질병이 흥미 있는 모델로서 하나의 유전자 결함으로 생기는 병이며 정상적인 사람의 5% 단백질을 교체함으로서 치료가 되기 때문이다[19].

○ 유전자 치료는 이와 같이 기존의 치료법으로는 완치가 어려운 선천적 또는 후천적 질병들에 대한 치료를 가능하게 해주는 커다란 잠재력을 가진 분야이다. 바이러스 벡터에 의하여 뇌의

유전자 교체연구가 진행 중이고 이는 CNS 질병에 대한 유전자 치료의 가능성을 보여주고 있다. 현재 유전성 질병은 혈우병, Huntington's disease, 낭포성 섬유증 등을 합하여 약 5,000가지가 있다고 밝혀졌다. 이러한 질병을 가진 환자들에게 있어 유전자치료는 이러한 질병들이 결국 효과적으로 제어되고 치료될 수 있을 것이라는 희망을 주고 있다.

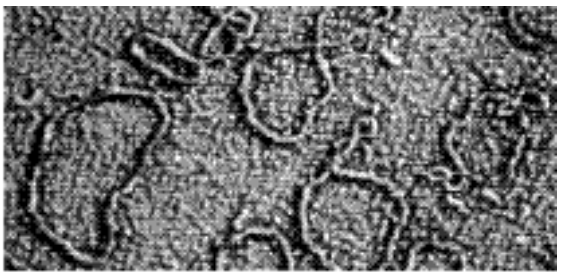
○ 유전자 치료 초기에는 유전자를 바이러스를 전달수단으로 이용하여 세포들을 감염시켜 DNA를 축적하게하고 세포들의 작업을 인수하여 원하는 단백질을 생산하게 하여왔다. 그러나 최

<표 1-3> 약물전달시스템의 종류

주 작 용	
시판 제품	
이식가능 fusion 펌프	카테터를 통하여 체내의 특정 방출 속도로 어떤 장소로든 전달하도록 프로그램 됨(10)
비침습 가역 이온영동 장치	피부에 전류를 통하여 피부 내/피부 하에서 분석 샘플을 추출함(11)
방출조절	
Duro사의 약물이식 기술	개인별로 제작되며 삼투 변화도를 이용한 진통제의 지속적 방출(12)
반응적 전달	
폐쇄 루프	센서 신호에 따라 전달함 : 감지, 방출 시스템을 함께 갖춤(13)
반응성 고분자	자극에 대응하여 스마트 고분자로부터 방출(14)
미세 및 소형 시스템	
미세하게 제작된 " 희생 " 발부	개개로 밀봉된 나노 내지 마이크로리터 부피의 약물 저장소를 포함함 : 전기로 마이크로 바이알의 뚜껑을 열어 약물을 방출함(15, 16)
" 인공근육 " 소형 발부	수화겔과 고분자의 배합 재질로 자연 근육을 흉내 냄(17, 18)

자료 : Sapana K. Doe, et al, *Anal. Chem*, 207A-213A, 2003

<그림 1-8> DNA를 운반하는 플라스미드



DR GOPAL MURTI/SCIENCE PHOTO LIBRARY

RUNNING RINGS Plasmids derived from bacteria carry DNA used for nonviral gene delivery.

자료 : C&EN, Cover story, 79, (48), 2001

근에는 바이러스를 버리고 박테리아에서 생산된 작은 DNA 고리인 플라스미드를 사용하여 표적 세포에 유전자를 전달한다(그림 1-8).

○ 상기와 같은 전달경로에 의하여 투여된 약물이 방출되는 어떠한 기작으로 작용하느냐에 따라 DDS를 분류하여 보면 <표 1-3>과 같다.

나. 흡수를촉진하는DDS

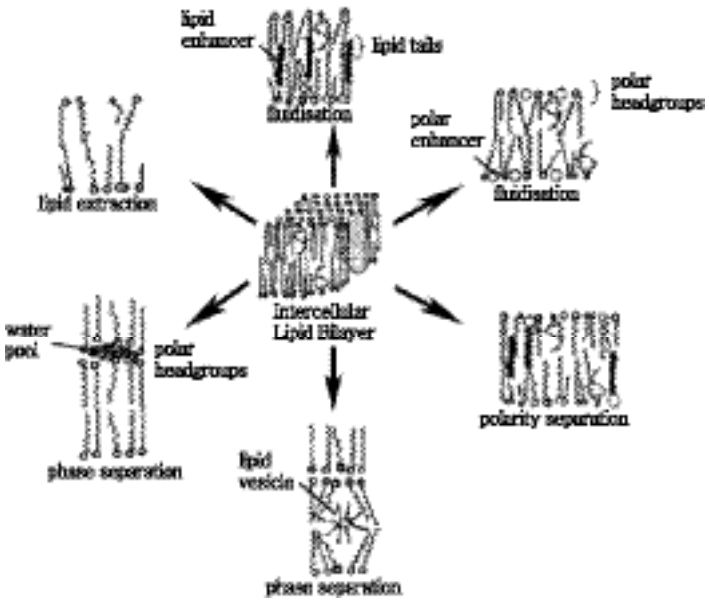
○ 이것은 약품의 흡수율을 높여서 적은 양의 약으로도 최대의 효과를 볼 수 있도록 도움을 주는 약물 전달 시스템이다. 현재 다양한 방법들이 연구되어 실용화되고 있다.

(1) 흡수촉진제(enhancer를 이용하는 방법

○ 약물의 흡수를 촉진시키는 방법으로 흡수촉진제를 이용하여 주로 경피 흡수나 경점막 (직장, 비강, 구강, 안구, 질)을 통해 흡수시키는 약물에 적용한다. 현재 다양한 형태의 흡수촉진제가 사용된 제품이 시판되고 있으며, 특히 피부에 바르는 연고 류의 개발에 있어 유효한 흡수촉진제의 개발은 필수적이다.

- Azon (1-docecylazacyclophptan-2-one or laurocapram)은 피

<그림 1-9> 지질각막에 흡수 촉진제의 활동



자료 : G.K Menson, S.H. Lee, Dermal Absorption & Toxicity Assesment, M.S. Roberts, K.A. Walters Eds., Marcel Dekker, New York, 1998, Chapter 29.

부 침투촉진제로 처음 개발된 화합물이다. 침투촉진제의 활동상황을 눈의 각막의 경우에서 보면 이들은 지질각막의 세포내 keratin에 작용하여 이를 변성시키거나 이의 구조를 개질하여 팽창시켜 수화현상을 증가 시킨다(<그림 1-9>).

(2) Prodrug 나 복합체(complex)를 만드는 방법

○ 주로 약물이 지방분에 녹는 성질을 높여줌으로써 흡수를 촉진시켜주는 방법으로 현재 상품화된 제품이 많다. 약물의 지용성이 낮아 투여된 약물의 생물학적 이용 율이 낮은 경우 수용성 약물의 소화관 흡수개선 시도를 위하여 약물의 구조를 변경시켜 투여한다. 예로 ampicillin의 carboxyl기를 에스테르화 하여 지용성을 높여 prodrug화한 경우다. 아래 <표 1-4>에서 보는 바와 같이 prodrug인 pivamicillin, bacamicillin, talampicillin등은 생체이용율이 증가하였다.

○ 몇몇 연구자들은 정전기적 결합으로 플라스미드 DNA와 공중합 고분자의 미셀-유사 복합체를 형성하여 종래의 치료약물에

<표 1-4> Ampicillin prodrug의 경구투여 후 생체이용 율 비교

약 물	분 석 방 법	생체이용 율
Ampicillin		1
Pivampicillin	뇨 중 배설량(0-6hr) AUC(0-6hr)	2.68 3.13
Bacampacillin	뇨 중 배설량(0-6hr) AUC(0-6hr)	1.43 1.67
Talampicillin	뇨 중 배설량(0-6hr) AUC(0-6hr)	1.70 1.87

부가하여 유전자 전달에도 역할을 할 수 있게 하였다[20].

(3) 운반체(transporter)를 이용하는 방법

○ 흡수가 잘 되지 않는 약물을 흡수하기 위해 생체의 수송계(운

<표 1-5> 유기 용질 운반체 (SLC22A)과(科) 멤버들

운반체 명(유전자기호)	내생 매체	생체 외 화합물/약물
유기 양이온 운반체들		
OCT1 (SLC22A1)	프로스타글란딘 E2, 프로스타글란딘 F2	Tetraethylammonium, 1-methyl-4-phenyl-pyridinium, tributyl-methylammonium, N-methylquinine, N-methyl-quinidine, acyclovir, ganciclovir
OCT2 (SLC22A2)	Choline, histamine, dopamine, serotonin, noradrenaline, agmatine, 프로스타글란딘 E2, 프로스타글란딘F2	Tetraethylammonium, 1-methyl-4-phenyl-pyridinium, N-methyl-nicotinamide, amatadine, memantine
OCT3 (SLC22A3)	Serotonin, adrenaline, noradrenaline, agmatine	1-methyl-4-phenyl-pyridinium, cimetidine
유기 양이온/carnitine 운반체		
OCTN1 (SLC22A4)	l-carnitine	Tetraethylammonium, quinidine, pyrilamine, verapamil
OCTN2 (SLC22A5)	Acetyl-L-carnitine, L-carnitine, D-carnitine	Tetraethylammonium, quinidine, pyrilamine, verapamil
유기 음이온 운반체		
OAT1 (SLC22A6)		p-aminohippurate, adefovir, cidofovir, acyclovir, ganciclovir, zidovudine, methotrexate
OAT2 (SLC22A7)	프로스타글란딘 F2a	Zidovudine, tetracycline, salicylate
OAT3 (SLC22A8)	Estrone-3-sulfate	p-aminohippurate, valscyclovir, zidovudine, methotrexate
OAT4 (SLC22A11)	Estrone-3-sulfate, DHEAS	Zidovudine, methotrexate

자료 : Y. Sai and A. Tsuji, DDS, 9(16), 712-720, 2004

반체)를 이용하는 방법이다. 경구용 세팔로스포린의 dipeptide transporter에 의한 흡수촉진이 좋은 예이다. 각 부위를 구성하는 세포마다 수송계가 다르기 때문에 특정 부위로 약물을 이동시키는 것이 가능할 것으로 전망한다. 예를 들면 유기용질운반체 OCT 1 <표 1-5>는 간세포 및 신장근위 세뇨관 상피세포에서 발현되어 tetraethyammonium 등의 여러 유기 양이온 물질인 체외 화합물들의 흡수를 중재한다.

(4) 이온토프레시스(Iontophoresis)

○ 정전기적 반발력을 사용해서 피부 흡수가 곤란하거나 또는 거대분자약물을 피부로 투과시키는 방법으로 현재 연구 중이고 일부제품은 시판중이다. 현재 국소마취제인 리도카인을 마취목적으로 흡수 촉진시킨 사례가 보고되어 있고, 우리나라에서도 저용량의 인슐린을 투과하는 방법을 개발한 바 있다.

(5) 지능형 전달체계

○ 생체 내에서 발생하는 여러 가지 현상 즉, 체온, pH, 효소, 화학물질, 면역체계, 대사 등의 변화를 스스로 감지하고 이에 반응하여 약물을 방출, 또는 정지하는 등의 약물방출 속도를 조절하는 기능을 가지는 전달시스템을 말한다. 이러한 시스템을 만들기 위해서는 온도, pH, 효소의 방출, 혈당농도 등의 생체 내의 변화를 인식할 수 있는 고분자 신소재의 개발이 선행되어야한다. 지능형 전달시스템에 맞는 약물로 펩티드나 호르몬

등이 있고 체내의 혈당농도에 반응하여 인슐린을 조절 방출하는 시스템 및 염증 반응시스템이 있다. 지능형 기능을 부여하는 방법에 따라 Biomimetic 방법과 Hybrid 방법이 있으며 Biomimetic 방법은 고분자나 세라믹과 같은 인공재료 만으로 지능성기능을 부여하는 것이고 Hybrid 방법은 살아있는 세포와 생체 분자시스템의 조합으로 지능성 기능을 부여하는 방법이다.

(6) 새로운 투여경로를 찾는 방법

○ 먹는 약으로 흡수되지 않거나 불안정한 약물 등에 대해서 구강, 안구, 코, 질, 직장, 피부, 폐 등 새로운 투여경로를 찾는 방법이다. 하나의 예로 폐병에 사용하는 항생제를 리포솜 제제로 하여 흡입경로로 투여하는 것이다[21]. 이와 같은 제제는 약물들의 치료 수치를 획기적으로 증가시킨다. 이 제제는 disteroylphophatidyl choline/ cholesterol 리포솜으로 성형하여 사용하였다. 이 제제를 3주간 방치하였을 때 약물의 손실이나 vesicle의 크기의 변화는 없었다.

제 2 장

연구개발 동향

1. 약물전달 소재

○ 약물을 특정부위에 전달하는 목적을 해결하려는 노력은 당대의 문제가 아니며 이는 계속 아주 중요한 생체의약의 과제로 남을 것이다. 전달매체의 끊임없는 연구개발과 최적의 전달방법을 설계하는 작업이 계속되고 있으며 현재까지 고분자, 나노입자, 리포솜 등과 타 능동적 혹은 수동적 방법들이 개발되어 계속 시험되고 있다.

(1) 고분자

○ 약물전달 기술 및 약물 방출 조절에 있어 고분자가 큰 몫을 하고 있다. 지금까지 미국 FDA에서 승인된 고분자에 근거한 DDS제품은 아래 <표 2-1>과 같다. 약물 전달용으로 원하는 생물학적 그리고 물리적 성질을 가진 고분자를 합성하는데 많은 관심이 쏠리고 있다. 약물전달용 고분자를 분류하는 것은 화학구조 때문에 매우 어렵다. 크게 분류하자면 생분해성 고분자와

그렇지 않은 것으로 분류할 수 있다. 생분해성 고분자는 많은 관심을 끌고 있는데 이들이 체내에 들어간 후 조작이 필요하거나 회수가 필요하지 않기 때문이다. 여러 생분해성 고분자가 조사 되었지만 이중 소수만이 생체적합성이 있었다. 생분해성 고분자는 체내에서 효소에 의해 혹은 다른 방법으로 분해되어 생체적합적인 안전한 부산물로 분해되어 정상적인 경로로 대사된다. 고분자 소재로 구성된 약제들은 이 소재가 고분자 방해물에 의하여 확산되거나 침식에 의하여 파괴됨으로서 혹은 두 가지 경우 모두에 의해 방출된다. 이 기작들은 고분자의 분해속도에 의하여 영향을 받는다. 비 경구용 고분자 조제는 여러 조건을 만족시켜야 하는데 이들은 생체적합성, 약물 적합성, 적절한 생분해 동력학, 기계적 특성 그리고 처리에 있어서의 편리함 등이다.

○ 폴리에스테르 고분자가 가장 많이 특성이 알려졌고 가장 널리 조사된 생분해성 시스템이다. Polylactic acid (PLA), polyglycolic acid (PGA) 그리고 이들의 공중합체 polylactic-glycolic acid (PLGA) 등이 확산/침식, 그리고 생체분해 면에서 약물전달 응용에 가장 많이 사용되고 있으며 이들의 특성 또한 많이 연구 되었다. PLA에 있어 입체화학적 면을 보완함으로써 기계적, 열역학적, 생물학적 특성을 향상 시킬 수 있다. PLGA에 있어서는 생분해성을 PLA/PGA 비율을 조정함으로써 변화시킬 수 있다. Lactic/glycolide 고분자는 가수분해에 의하여 분해되어 천연에 존재하는 대사물질(lactic acid, glycolic

acid)을 형성하여 체내에서 시트르산 순환경로에 의하여 제거된다. 따라서 이 소재는 체내 흡수용 수술용 봉합사로 이용되며 FDA 승인을 받은 체내 이식용 고분자로 허용된다.

○ PLA와 PLGA의 microsperes(ms)는 지난 30년간 가장 많이 연구된 제제로서 캡슐화 되어 분해를 막고 생체적합성을 향상시키며 약물방출의 지속성을 유지해 왔다[22, 23]. 이 제제가 많은 저분자 치료 약물들 즉 cisplatin, prostaglandin E2, progesterone, mitomycin C[24-27], 그리고 인간골 형태발생 단백질, beta-lactoglobulin, 신경성장 인자 등의 단백질[28-30], 최근에는 플라스미드 단백질[31-33]에 이용되어 왔으나 이 전달 시스템은 치료용 단백질의 전달에 가장 적합하다. 단백질 약물을 이들 고분자에 첨가하여 DDS에 사용하는 이유는 1) 단백질약물은 소량 투여하면서도 높은 약효를 보이고 ; 2) 분자량이 큰 이유로 경구 투여 시 흡수와 생 적합성이 낮고 GI 환경에서 빨리 분해되고 ; 3) 효소 (peptidases)와 화학적으로 분해가 쉬워 체액 내에서 짧은 반감기를 가지며 ; 4) 소량의 약물을 계속적으로 장시간 요하는 단백질 약물 특유의 약리작용 때문이고 ; 5) 캡슐화 공정 중 물리적 스트레스 즉, 기계적 소모, 유기용매에 노출 그리고 온도변화에 잘 견디기 때문이다. 지금까지 미국 FDA가 승인된 상기 고분자에 근거한 약물전달 시스템은 다음 <표 2-1>와 같다.

<표 2-1> FDA 승인 고분자기반 DDS

제품명	고분자 소재	방출약물	승인 년도	적용 질병
주사제				
Lupron depot	PLA	leuprolide acetate	1995	전립선암, 자궁내막증
Nutropin depot	PLGA	human growth hormone	1999	신장장애
Trelstar depot	PLGA	triptorelin pamoate	2000	전립선암
이식				
Cypher coronary stent	EVAc+PBMA	sirolimus	2003	관상동맥 질병
Gliadel wafer	pCPP:SA	carmustine	1996	아교모세포 multiforme
Taxus coronary stent	translute*	paclitaxel	2003	관상동맥 질병
Zoladex	PLA	goserelin acetate	2002	전립선암, 자궁내막증

*Boston Scientific 소유권의 비분해 고분자
EVAc: Polyethylene-co-vinyl acetate ; pCPP:SA : poly[bis(p-carboxyphenoxy)propane:Sebacic acid
자료 : K.J. Whittlesey, L.D. Shea, *Experimental Neulogy,* 190, 1-16, 2004

○ 여러 문헌에서 펩티드와, 고분자의 특성 파악방법을 논하고 여러 미세캡슐화 방법 및 여러 동물모델에서 이 제제들을 평가하고 있지만 이들 평가조건과 in vitro 방출에 대한 공통된 규격이 거의 마련되어 있지 않다. 따라서 in vivo에서의 초기 방출, 방출속도, 방출시간 등을 예측할 수 있는 방법이 없다. 가장 보편적으로 사용하는 방법은 ms를 37값에서 방부제와 계면활성제를 포함하는 일정량의 pH 7.4의 phosphate buffer (PB) 방출 매체에서 배양하고 펩티드를 포함하는 ms를 추출

하는 방법이다. 그러나 이러한 in vivo 방출 양상이 in vivo 결과와 대부분 일치 하지 않아 in vitro 방출이 불충분한 것이 된다[34]. 생분해성 고분자 DDS의 in vitro 방출에 영향을 끼치는 요인들은 1) 방출매체 성분들 (buffer system, 이온강도, pH, 계면활성제 등) ; 2) 시험조건 (온도, 교반, 잦은 상부용액 제거) ; 3) 분해매체서의 약물의 안정성, 용해도 및 흡수 ; 4) 내부 산성 microenvironment의 형성 등이다[34, 35]. 이러한 요인들을 고려할 때 in vitro 방출 시험은 주의를 요하는 복잡한 문제이다.

○ 확산기작으로 약물방출을 막고 소재의 표면 고분자 사슬이 가수분해 된 후 방출되도록 하기위하여 polyorthoester 그룹의 방출 소재가 개발되었다[36]. 1970년대부터 연구되어 지금까지 4개의 고분자가 개발되었는데 이들은 기계적 특성이 적절한 diol이나 diol 혼합물을 합성에 선택함으로서[37, 38] 변화하기 때문에 고분자 중에서 특이한 위치를 차지한다. 이 소재는 여러 스테로이드와 cyclobenzaprine 등의 전달용으로 연구되고 있다[39]. 일반적으로 지방족 폴리에스테르가 산 보다 알칼리 하에서 분해가 빨리 진행되는데 반해 이 소재는 산보다 알칼리에서 매우 안전하다. 따라서 이 고분자는 산또는 알칼리의 첨가량에 의하여 분해속도를 조절할 수 있다.

○ Polyanhydride는 빨리 침식되어 빨리 분해하기 때문에 빠른 방출목적으로 사용된다. 동시에 이들은 모노머의 선택에 따라 잘 지속되어 늦게 분해된다. 지방족 polyanhydride는 몇 일내에 분

해하지만 방향족 유도체는 몇 년씩 가기도 한다[40]. 그러므로 이 둘을 적당히 조합하여 분해기간을 조절한다. Polyanhydride는 Langer 등이 주로 약물 전달용 소재로 개발하였는데[41] 이 소재의 분해속도가 빠르므로 표면서부터 분해가 일어나 껍질이 벗겨지는 양상으로 분해가 진행되는 특성을 보인다. 이러한 특성은 약물전달시스템에 약물의 방출을 일정하게 조절하는데 매우 유리하다. 그러나 자체의 방응성이 높아 사용 가능한 약물의 범위가 제한된다.

○ Poly-amino acid는 화학적으로 구조적으로 단백질과 유사하여 많이 생체재료로 연구 되었으나 항원 성 잠재력과 효소에 의해서만 생분해가 가능하여 방출조절이 어려운 이유로 poly(glutamic acid)와 poly(L-lysine)공중합 고분자[42] 및 상기한 단점을 보완 하기위하여 N-protected trans-4-hydroxy-L-proline과 같이 측쇄 및 주쇄를 개질하는 유사 아미노산 고분자 연구가 활발히 진행되고 있다. 몇 개가 후보물질로 개발되고 있다. 측쇄의 다양한 반응성은 약물의 도입이 용이하다. 이 측쇄는 물성의 변화에 매우 유용하며 그 분해물인 아미노산은 생체 내에서 안전하므로 낮은 독성을 나타낸다. 최근까지 알려진 poly-amino acid를 합성하는 방법은 2 가지가 있는데 한 방법은 아미노산 모노머 유닛을 amide 결합하는 방법이고 다른 좀 더 간단한 화학적 방법은 polypeptide를 만드는 방법으로 아미노산 building block들을 비교적 고온 (160-240℃)에서 중합하고 60-80℃에서 약 알칼리로 처리하여 환을 여는 방법이다. 이

후자 방법을 이용하여 L-aspartic 산으로부터 polyaspartate 고분자를 합성한다. Carboxylate group들 때문에 polyaspartate는 polyacrylate와 같은 성질을 갖는다. Polyaspartate는 자연 단백질, 특히 spartate가 풍부한 굴 껍질 단백질과 비슷하다. 이 고분자는 자연물질로부터 합성하였음으로 생분해성이며 polyacrylate나 polyacrylamide와 같은 석유화학제품을 대치할 수 있다.

○ 비교적 새로운 생분해성 고분자로 polyphosphoester가 있는데 이들의 특이한 점은 인의 화학적 반응성 때문에 넓은 범위의 측쇄를 부쳐 분자량을 조절하고, 생체분포도, 생체분해 속도를 조절할 수 있다는 점이다. 유전자를 약물로 전달할 경우 바이러스 벡터대신 DNA와 생분해성 합성고분자인 polyphoshoester와의 복합체를 이용하였다. 이 고분자의 주쇄나 측쇄에 양이온성질의 amino기를 부착하였다. 후자의 경우 phosphate 나 phosphoramidate 결합을 형성시켰다. 이 polyphophoester 고분자는 비 바이러스 유전자전달에 있어 고분자 설계에 있어 원하는 특성을 부여할 수 있음이 밝혀졌다[43]. 생분해성 polyphosphoester가 개발되어 paclitaxel과 같은 불용성 항생제를 계속적으로 공급할 수 있게 되었다[44]. 이 고분자는 주로 lactic acid oligomer이며 이들은 ethylphosphoester 결합으로 분리되어있다. 이 고분자은 여러 동물모델에서 생체적합성을 보이며 분해속도는 lactide와 phosphate 부분을 조절함으로서 가능하다. 10%의 paclitaxel을 함유하는 이 고분자의 microsphere는 paclitaxel

을 in vivo에서 3개월간 계속적으로 방출한다.

○ 키토산은 오래 동안 점막접착제로 많이 연구되었으며 이는 생체적합성 및 생분해성이 좋기 때문이다. 최근에는 in vitro에서 약물전달과 점막 상피세포에 있어 삼투 향상제로 쓰인다. 여러 가지의 측쇄를 붙여 국소-지향적 약물전달에 사용할 수 있다. 최근에는 상기의 polyphosphoester와 함께 DNA 약물전달에 사용되고 있다. 키토산을 수화 겔이나 멤브레인으로 사용 할 경우 생체 이식된 상태에서 약물 혹은 기타 생리활성 물질을 전달하는 역할을 한다. 최근의 한 방법으로 키토산을 interpenetrating newtwork (IPN)의 성분으로 삽입하여 수화겔을 만들어 사용하는 것이다[45]. 이 겔들은 높은 평형 수분함량을 가지고 있으면서도 적당한 기계적 강도를 가지고 있다. 일부 수화 겔 제품은 93%까지 약물을 적재 유지하고 이것을 거의 전부 방출한다. 멤브레인들을 pH에 민감하게 하여 pH에 따라 약물을 방출케 하는 사례가 있고[46] 키토산의 존재 하에 아크릴 산의 광중합으로 점착성 멤브레인을 만들어 트랜스점막 약물을 전달하는 사례도 있다.

○ 마이크로스피어(微小球)들이 앞에서 언급한 키틴 beads 들 보다 약물 전달에 더 효과적이다. 쥐를 모델로 한 생체 실험에서 i.v.로 주사한지 3시간 만에 60%가 전달되어 간과 비장에 축적되어 있는 것을 발견 하였다. 이는 마이크로스피어가 간을 표적으로 하는 약물을 효과적으로 전달 할 수 있음을 보여준다. Sato 등은 키토산의 유전자 전달 부형제로써의 트랜스펙션 효

과를 연구하였는데[47] 생체 내에서 키토산의 분자량, 발광효소(luciferase) 플라스미드의 키토산에 대한 전하 비율 그리고 배양배지의 pH이 트랜스펙션의 효과에 영향을 미친다는 것을 발견하였다. 유전자치료에 있어 키토산이 포유동물에서 아데노바이러스의 감염을 증가시킨다는 사실[48]이 Nakao에 의해 규명되었다. 낮은 농도의 키토산과 작은 분자량의 키토산이 아데노바이러스의 활성을 증가 시킨다.

○ 최근 연구에서는 씻겨 내리지 않는 신속 응고 인회석 시멘트에 키토산을 배합하여 국부 약물전달 성분으로 사용할 수 있음을 보여 주었는데 항생제를 시멘트를 반죽하는 과정에서 첨가하며 키토산 양을 배합에서 증가시키면 약물이 맥박처럼 파동적으로 방출된다는 것을 발견하였다. 따라서 이 항생제를 함유하는 키토산인회석 시멘트를 뼈 관계 수술에 있어 감염을 조절하는데 사용할 수 있을 것이다.

○ Cyclodextrins (CDs), 특히 β-cyclodextrin은 DDS에서 가장 많이 사용되는 화합물이다. 이는 또한 supramolecular 화학에서 잘 알려진 숙주 화합물이다. 이 화합물들은 실린더 모양 혹은 공간이 빈 잘린 원통형의 독특한 공간형태를 가지며 이 공간은 소수성 특성을 가진 반면 분자의 가장자리는 친수성이다. 이 독특한 형태가 분자들을 소수성 공간에 수용할 수 있어 많은 기술적 및 연구 분야에 이용되고 있다. 이와 같이 CDs는 고성능 담체로서 액상, 고체상으로 약제와 복합체를 만들면 이들 약제의 물리학적 생물학적 성질을 변경시킬 수

있다. 알파, 베타, 감마 CD들이 자연에 많이 존재하는 CD로 D-glucopyanose 잔기들이 alpha-1,4-glycosidic 결합을 이루어 거대 고리를 형성하고 있다. 친수, 소수성 CD들은 각각 즉각적인 또는 연장된 약물전달 조제에 사용된다. 최근에는 CD의 이점 (약물용해성 증가)과 리포솜(약물을 표적활동장소로 전달시키는)의 이점, 그리고 마이크로입자 (서방형)등의 이점을 한가지로 묶어 이용하려는 시도가 연구되고 있다[49]. Cyclodextrins (CDs)는 생체적합성과 다양한 기능적 특성 때문에 삽입 복합체를 형성하여 여러 투여경로에서 원치 않는 약물분자의 성질을 많이 완화시킬 수 있어 현재 자연의 혹은 화학적으로 개질된 CDs가 발전된 투여형태로 DDS에 많이 사용되고 있다. 경구 DDS에 있어 친수성 및 이온화 CDs는 빠른 혹은 지연형 방출제제의 강력한 약물 전달 매체로 사용되고 있으며 소수성 CDs들에 의하여 방출속도를 제어할 수 있다. CDs가 약제 조형제의 기능을 확장할 수 있으므로 타 운반체와 혼합하여 약물 분자의 캡슐화를 도우며 약물 제제를 개선하는데 귀중한 소재가 된다. 더구나 약물 전달체의 가장 바람직한 기능은 약물을 표적장기에 전달하는 것인데 약물과 CDs의 conjugates로 새로운 종류의 직장-표적용 prodrug를 설계할 수 있음이 알려졌다.

(2) 고분자 미셀

○ 블록공중합 고분자 미셀은 약물전달 시스템에 있어 촉망되는

전달체이다. 보통 양쪽성 블록공중합 고분자로 구성된 블록공중합 고분자 미셀은 항암제와 같은 소수성 약제들의 전달체로 사용되었다[50]. 하나의 고분자 미셀은 수 백 개의 블록 고분자들로 구성되어 있으며 직경이 20-50nm이다. 이들은 두개의 원형 부분을 가졌는데 밀집하게 채워진 소수성 블록의 중심과 친수성의 껍질 부위이다. Polyethylene oxide (PEO)는 친수성 블록이고, poly-alpha-hydroxy acids, poly-L-amino acids는 소수성 블록이다[51, 52]. 소수성 블록의 분자량은 2000g/mole이다. 약제의 운반체로서 고분자 미셀들은 여러 가지 장점이 있다. 소수성 약제의 용해제로서 미셀은 작은 분자량의 계면활성제보다 더 높은 안정성을 가지고 있어[53, 54] 보통 아주 작은 량의 미셀 농도로도 약제들의 IV 제제에 있어 희석 효과에 영향을 받지 않는다. 이들은 다른 전달 방법에 비교하여 작고 균일한 입자 분포를 갖는다. 이론상으로는 이들의 크기가 10nm 까지 내려갈 수 있다. 이 크기로도 암이나 염증조직을 공격하는데 충분하다. 미셀의 소수성 블록은 혈액성분과 상호작용을 방해하며 이 작은 크기 때문에 면역체계가 인식하는 것을 피할 수 있어 혈액 내에서 오래 동안 순한 될 수 있다. 또 이 고분자의 외주 사슬 끝을 표적에 선택성이 있는 리간드로 변형시켜 능동적인 표적화가 가능하다. 약물이 표적에 도달한 후 분해하며 자극에 반응하는 미셀들이 최근 개발되었다[55-58]. 종래의 치료약물에 부가하여 공중합 미셀들은 유전자 전달에도 역할을 할 것이며 몇몇 연구자들은 정전기적 결합으로 플라스미드 DNA와 공중합 고분자의 미셀-유사 복합체를 형성하였다.

○ 마지막으로 이 블록 공중합체는 열에 예민한 수화 겔을 형성하여 약물전달에 이용되며 진단영상을 위한 새로운 미셀로 만들어 졌다[59, 60]. 약물전달 방법의 독특성 때문에 그리고 나노 크기의 supramolecular 구조 때문에 이 블록 공중합 미셀은 앞으로 더 많은 새로운 전달방법과 조직공학과 같은 유사분야에 사용될 것이다[61].

(3) 고분자 Nanospheres와 Microparticles

○ 지난 수십 년간 생분해성 나노 사이즈의 약물전달 소재에 관심이 집중되어 왔다. 이들은 여러 종류의 약제들을 여러 원하는 장소에 일정한 기간 동안 전달할 수 있다[62, 63, 64]. 최근에는 이들이 작은 합성 DNA 조각들을 전달하는 효과적인 벡터라는 것이 알려졌다[65]. 나노 입자들은 마이크론 이하 크기의 콜로이드 시스템이며 (10-1,000nm) 생분해성이거나 비 생분해성이다. 이들은 생산 방법에 따라 nanosphere이거나 나노 캡슐이 될 수 있다. Nanosphere는 기질과 같은 구조를 가져 생리활성 화합물들이 표면에 흡수되거나, 갇혀 있거나 기질 속에 용해된다. 나노 캡슐은 고분자 껍질과 내부심으로 되어있다. 활성물질들은 보통 이 내부심에 용해되어 있으나 표면에 흡수되어 있을 수도 있다. Microparticles은 마이크로캡슐이나 microsphere의 일반적인 명칭이다. 여기서 spheres와 캡슐의 차이는 상기 한바와 같다. 그러나 이들 전달체의 크기는 1-1000㎛에 이른다[61, 66-68]. Alkermes사는 두 가지 약물의 주사형 지속방출기술을

개발하였는데 이들의 주사 투여로 약물이 약 1개월간 지속한다. 두 가지 다 소재는 PLGA 고분자로서 첫 번째는 Medisorb라 부르는 emulsion-based process이고 ProLease는 두 번째 제제로 cryogenic process에 의하여 생산하였다. Medisorb는 저분자와 펩티드를 위한 것이고 ProLease는 단백질 전달을 위한 것이다[69].

○ 지금까지 보고된 nanoparticles의 생산방법은 여러 가지가 있으나 이 방법들은 고분자, 약물의 특성 및 원하는 사용법 그리고 치료기간 등에 따라 다르다. 보통 방법은 두 범주로 나뉜다. 즉 nanoparticle의 형성이 분산된 모노머의 중합이 필요 한가 혹은 자연 거대분자와 이미 생산된 고분자로부터 직접 emulsification 하느냐에 달렸다[65, 70]. 생산방법은 여러 가지로 emulsification-evaporation[71], salting-out[72], nanoprecipitation[73] 방법들이 있다.

○ In vitro 전달시스템에서 여러 가지 고분자 nanoparticles을 만들 수 있으나 인체에 투여할 수 있는 microsphere와 nanoparticle을 만들 수 있는 고분자들은 제한되어 있다. 이들 중 PLA, PGA 그리고 PLGA와 같은 공중합체가 약물전달 시스템을 위한 microsphere와 nanoparticle을 생산하는데 가장 많이 사용되는 생분해성 고분자들이다[74, 76]. 생체적합성과 이들의 생체경로에 흡수성 때문이다. 생분해 속도 그리고 결과적으로는 약물방출 속도는 소수성을 증가시키는 PLA와 친수성의 PGA의 구성 비율로 조정할 수 있다[77, 83].

○ 이들은 i.v에 사용할 수 있는 크기이고 리간드 결합 특성 때문에 생체의약분야에서 특히 약물의 표적 전달시스템으로 많이 연구되었다[84, 86]. 특정 신체부위로의 표적 지향적 약물전달시스템의 장점은 항암치료, 박테리아 감염, 유전자치료, 성병 등의 여러 질병에 사용할 수 있다는 것이다. 따라서 nanoparticle을 in vivo에서 약물 표적 화에 이용하는 기술은 엄청난 관심을 끌고 있다[85]. 이러한 고분자 microsphere들의 약물전달 연구가 보고된 것은 아래 <표 2-2>, <표 2-3>에서와 같다.

<표 2-2> 저분자약물 전달고분자

약 물	고분자 제형	관찰된 활동	작 용	참 고
Bromo-deoxyuridine	PLGA micro-spheres (ms)	in-vivo 세포 라벨	피질상처 레벨	Maysinger et all, 1994
F-Fluoro-uraci	PLGA ms	in vitro 방출	21일간 방출	Boisdron-Celle et al., 1995 Yeh et al., 2001
		종선 신경교종	방출속도에 따른 동물 생존 연장	Menei et al., 1996. Roullin et al., 2003
Iododeoxyuridir	PLGA ms	in vitro 방출	7-35일간 방출	Reza and Whateley, 1998
Dopamine, nor-epinephrine	PLGA ms	파킨슨 rat 모델	8주간 rotational behavior 감소	McRae and Dahlstrom, 1994
Retinoic acid	PLGA ms	vitreoretinpathy 모델 in-vivo치료	40일간 방출 및 망막분리 감소	Giordano et al., 1993
Paclitaxel	PLGA ms PEG-PLA ms	in vitro 방출 in vivo iv 방출	60일간 방출 직접주사 보다 높은 조직내 레벨	Feng et al., 2000, Kim et al., 2001

약 물	고분자 제형	관찰된 활동	작 용	참 고
Carboplatin	PLGA ms PLGA ms	in vitro 방출 in vivo 뇌 방출	22일간 방출, 30일간 linear 방출	Chen et al., Lu, 1999,
Isoniazid	PLGA ms	in vitro 방출	49 일간 방출	Dutt and Khuller, 2001
	EVAc ms	in vitro 방출	플라스마에 49 일간 발견	〃
Estradiol	PLGA ms	in vitro 방출	40-60일간 방출	Bimbaum et al., 2000
Dopamine	EVAc implant	in vitro 방출	15-30일간 방출	Freese et al., 1989, Winn et al., 1989
		파킨슨 rat 모델	2주간 rotational behavior 감소	Winn et al., 1989
Levodopa	EVAc implant	in vitro 방출	2년간 방출	Sabel et al., 1999
Adenosine	EVAc implant	간질 rat 모델	2주간 경련감소	Boison et al., 1999
Substance P	EVAc implant	촉진성 독성 rat 모델	QA 투여 후 striatal 도파민성 신경손실감소	Sanberg et al., 1993
Carmustine	pCPP:SA 이식	뇌 실질조직내 방출	종위 직접 주사 후 약물 존속증가	Grossman et al., 1992
Hormone agonist	PLGA implant	in vivo 피하방출	20-50일간 방출	Heinrich et al., 1991

EVAc: Polyethylene-co-vinyl acetate ; pCPP: SA, poly[bis(p-carboxyphenoxy)propane-sebacic acid ; QA, quinolinic acid

자료 : K.J. Whittlesey, L.D. Shea, *Experimental Neulogy*, 190, 1-16, 2004

<표 2-3> 단백질 전달 고분자

단백질	고분자 제형	전 달 효 과	참 고
NFG	PLGA	in vitro: 신경돌기연장, 90일 방출; in vivo axotomized 콜린성 신경생존, 신경을 피질상처로부터 보호	Bloch et al., 2001; Camarata et al., 1992; Cao and Schoichet, 1999; Hadlock et al., 2003; Menei et al., 2000; Pean et al,, 2000
	EVAc	in vitro: 신경돌기 연장, 1개월 방출; in vivo: 앞뇌 신경에 콜린아세틸전이효소 발현	Hoffman et al., 1990; Krewson et al., 1996; Powell et al., 1990
	Polyphospho-ester	in vitro: 신경돌기 연장, 10주 방출; in vivo: 좌골 신경모델에서 축색돌기 자라남	Xu et al., 2002
	fibrin	invitro: 신경돌기 자라남; in vivo: 투여에 따라 13mm 피상신경 손상 재생	Lee eet al., 2003; Sakiyama-Elbert et al., 2001
NT-3	EVAc	in vivo:절단된 축쇄돌기 재생	Boch et al., 2001
BDNF	PLGA, chitosan	in vitro; 신경돌기 성장, 60일간 방출, 뇌세포 배양에서 tyrosine hydroxylase-positive 신경 출현	Mittal et al., 1994
CNTF	PLGA, chitosan, alginate	in vitro: 섬모신경절의 신경돌기가 생존, 성장, 24일간 방출	Maysinger et al., 1996
GDNF	PLG	in vivo: 도파민 섬유발생, 파킨슨 모델에서 기능개선	Jollivet et al., 2004
	EVAc	in vitro: rotational behavior 감소, 상처 후 안면 신경 재생촉진	Barras et al., 2002; Tomqvist et al., 2000
bFGF	EVAc	in vitro; 신경돌기 연장, 2주간 방출, in vivo: 손상모델에서 15mm 좌골신경 재생	Aebischer et al., 1989
Insulin	EVAc	in vivo: Euglycemia, 100일간 방출	Brown et al., 1986
다 클론 IgGs	Carboxymethyl-cellulose gel	in vivo: 박테리아 감염에서 생존	Barekziet al., 2002; Poelstra et al., 2002

단백질	고분자 제형	전 달 효 과	참 고
	Polyurethane gel	in vitro: 박테리아 접속감소	Rojas et al., 2000
NGF/ GMI	PLGA	in vivo: 콜린신경 퇴행보호, 콜린아세틸 전화효소 활동증가	Maysinger et al., 1993
HGH	PLGA	in vivo: 30일간 형청레벨 증가	Johnson et al., 1996

자료 : K.J. Whittlesey, L.D. Shea, *Experimental Neulogy,* 190, 1-16, 2004

(4) Nanoparticle 자석

○ 자석으로 조절되는 약물 표적은 최근 개발된 새로운 전달 시스템이다. 자석에 의한 전달방법은 약물을 자석액체 (magnetic fluids, MFs)에 결합시켜 원하는 부위에 집결시키는 방법으로 자석액체는 자석 나노입자(magnetic nanoparticles, MNPs)를 콜로이드 상태로 유기 혹은 무기액체 운반체에 부유시키는 것이다[87, 88, 89, 90]. MNPs는 나노 사이즈의 페라이트 혹은 자석(Fe_3O_4)-유래된 둥근 입자이다. 의료용으로 사용하기 위하여는 이들을 코팅하여 생체안정성이 있고 생분해되며 독성이 없는 물질로 만들어야한다. 그리하면 생체적합물질로 MNPs는 약물전달에 적당하다.

○ NMPs는 높은 떨어져 있는 자력과 반응하여 높은 밀도의 자기장에 끌리게 되어 약물을 표적에 전달한다. 고체 종양의 치료에 약물 MNPs를 이용하면 종양에 약물농도를 증가시켜 약효를 개선할 것이다. 첨가하여 자기장에서의 이력손실은 MNPs의 중요한 역학이다. 왜냐하면 이는 효과적인 열 치료를 가능하게 하기 때문이다. 자석 금속 나노입자로 구성되고 탄소소재

로 캡슐화된 다층 자석캡슐이 개발되었다. 탄소소재의 표면은 약물을 붙일 수 있는 좋은 담체가 되며 밖은 생분해성 고분자로 코팅된다. 이 다층 자석캡슐은 동맥 내에 약물전달에 자기장을 이용하여 제어하여 응용할 수 있다. 지정장소에 약물전달 후 외부 고분자 층을 용해하기위하여 약간의 시간이 필요하며 대체 자장이 가해져 탄소담체에서 약물을 분리할 열을 발생한다. 이 열은 또한 병증의 세포들을 파괴하는 효과도 있다.

(5) 리포솜과 다른 지질 집합체

○ 리포솜은 지방을 포함하는 운반체로서 지방성분은 그 기능성을 유지한다. 이들은 원형의 닻인 구조로 주변의 용매를 그들 내부에 포함한다. 이들은 직경이 나노미터부터 마이크로미터에 이르며 중심을 공유하는 여러 막으로 구성되어있다. 이들은 구조상 크기와 지질 이중 막 수에 따라 다중박막 리포솜 (large multi lamellar lisposomes, MLVs), 작은 단층박막 소포 (small uni lamellar vesicles, SUVs) 혹은 큰 단층 소포 (large unilamella vesicles, LUVs)라 불린다. 이들은 지질의 양쪽 친매성 때문에 여러 종류의 약물전달 방법에 적당하다[91, 92, 93]. 소수성 이중 막과 친수성의 내부 속 때문에 소수성 및 친수성 약물의 용해나 캡슐화를 가능하게 한다. 리포솜에 의한 약물전달은 많은 투여량을 가능하게 할 뿐만 아니라 특정한 세포, 조직 혹은 장기를 표적화한 전달도 가능하다. 많은 연구에 의해 직접 투여 대신 리포솜을 사용함으로서 여러 종류의 약물들의

해로운 부작용을 감소 내지는 피할 수 있다는 것이 판명 되었다[94]. 더불어 리포솜을 단백질, 핵산 그리고 차 생리활성물질들을 세포에 전달하는 불활성 담체로 이용하는 연구가 심도 있게 진행되고 있다[95]. 그러나 타 전달시스템처럼 리포솜을 약물전달에 사용하는데도 약점이 있다. 지질단백질과의 상호작용, 자유라디칼 생산의 증가 그리고 면역시스템의 완전포화 등이 유해성 및 부작용의 예이다.

○ 리포솜이 약물의 운반체가 되려면 첫째로 필요한 것이 양질의 콜로이드이고 생물학적 안정성이 있어야하며 둘째로 약물효과 최적화를 위하여 특정 표적들에 도달하려면 리포솜이 구조적이거나 화학적 변화를 통하여 탄수화물, 항체, 리간드, 성장인자 혹은 자석입자들을 첨부시켜야 한다. 약물전달을 위한 여러

<표 2-4> 리포솜 상품

제 품 명	약 제 명	생산회사 (국가명)
Abelcet R	Amphotericin B	The Liposome Co. (미국)
Allocetin-7TM	LHL-B7 Plasmid	Vical Inc. (미국)
AmBisomeR	Amphotercin B	NeXatar Pharm. (미국)
AmphocilR	Amphotericin B	SEQUUS Pharm. (미국)
AmphotecR	Amphotericin B	SEQUUS Pharm. (미국)
DaunoXomeTM	Daunorubicin	NeXatar Pharm. (미국)
DoxilTM	Doxorubicin	SEQUUS Pharm. (미국)
Doxosome	Doxorubicin	Indian Inst. of Chem Bio(인도)
L-AMP-LRC-1	Amphotericin B	Seth GS Medical College and KEM Hospital (인도)
MiKasome TM	Amiacin	NeXatar Pharm. (미국)

자료 : R. Goyal et al., *Acta Pharm*., 55, 1-25, 2005

방법 중에 아래 3가지가 가장 유망해 보인다. Alza사는 Stealth 리포솜 기술을 이용하여 항암제의 독성을 감소시키며 신체의 특정부위로 전달하는 시스템을 개발하였다. 이 Stealth 리포솜은 약 100nm 직경의 polyethylene glycol로 피막 되었다<그림 1-6>.

○ 리간드-접합 리포솜

기술의 중요성은 인정하나 리포솜의 일부분만이 세포막과 융합한다. 인지분자를 가진 리포솜들은 세포에 좀 더 효과적으로 흡수된다. 이 방법은 특정한 장기, 조직, 세포 혹은 sub-celluar 구조에 특별한 친화성이 있는 리간드와 결합시킴으로서 약물이 표적에 이르도록 하는데 사용한다. 리간드들은 탄수화물[96], 호르몬[97], 렉틴[98], 펩티드[99], 항체[100], 및 수용체 길항제[101] 들이다. 항원에 결합한 리포솜 (면역 리포솜)은 그냥 리포솜보다 효과적으로 세포에 흡수된다. 이 방법은 화학약제[102, 103]와 항바이러스제[104] 를 전달하는데 효과적이다.

○ 자석기반 리포솜

일반적으로 자석리포솜이라고 불리는 자력에 의한 제어 리포솜은 잘 정의된 자장에 의하여 특정표적 장소에 약물농도를 증가시키는데 목적이 있다[105]. 자석리포솜은 나노 크기의 자석들을 리포솜에 채운 것이다. 면역리포솜과 함께 자석리포솜을 사용하면 이 중 하나만 사용하는 것 보다 훨씬 특정성을 높이고 부작용을 줄인다[106].

○ 감광제기반 리포솜

광력학 치료는 피부종양 치료에 유망한 방법이다[107, 108, 109]. 이 치료는 감광제를 전신투여한 후 일정시간 간격으로 종양부위를 비열 등으로 조사한다[110]. 결과는 악성 세포가 광화학적으로 제거된다. 그러나 타 항암치료에서처럼 광력학 치료에서도 종양 옆에 있는 건강한 조직이 손상된다. 그러나 감광제 리포솜을 사용하면 외피종양의 광선역학요법에 아주 유리하며 치료 시 정상세포의 손실을 절감시킬 수 있다[111].

(6) 바이러스

○ 소위 말하는 유전자 치료는 핵산 운반체에 의존한다. 바이러스 벡터가 구상되었고 최근에는 개발되어 유전자를 진핵세포에 전달하여 세포기능을 조절하거나 유용한 단백질을 발현한다[112]. 이때 껍질 속에 치료유전자를 가지고 있는 유전자 조작된 재조합 바이러스를 합성된 바이러스와 유사한 초분자 벡터에 포함시켜 효소에 의한 파괴를 막는다. 이 분야의 많은 연구에도 불구하고 합리적이고 안전한 설계 면에 있어 이 방법은 아직도 좀 더 많은 연구가 필요하다. 현재 가장 많이 시도되고 있는 유전자의 세포내 전달방법으로는 retrovirus나 adenovirus 등 바이러스 전달체를 이용하는 방법이고 전달 효율이 매우 높으나 면역반응에 장기투여의 어려움과 아직까지 병원성 바이러스의 복제 가능성을 완전히 배제하지 못하고 있다.

(7) 단백질

○ 단백질을 약물전달체로 사용하는 것은 오래 동안 연구되어왔다[113]. 알부민 플라스마 단백질은 여러 가지 요인 때문에 약물전달체로 이용하기 가장 좋은 후보물질이다[114]. 그 이유는 첫째 이것은 풍부하게 존재하며 생체적합성이 좋다. 둘째 체내에서 많이 순환되며 셋째 여러 친화성 있는 결합부의를 가졌다. Poly-L-Lysine (PLL)과 같은 합성 양이온 단백질펩티드 등은 비 특정 세포 내 분열을 통하여 oligonucleotide(ON)-PLL 복합체의 세포흡수를 향상시키는데 오래 동안 사용되어 왔다. 이들 복합체내에 함유된 ON은 핵 가수분해 효소의 소화로부터 보호된다. 여러 리간드가 PLL과 연결되어 수용체-중재된 세포내 분열을 통하여 특정적 세포에 흡수된다. 이들의 자연 단백질 즉 프로타민이 ON전달을 위하여 부형제로 사용될 수 도 있다. 더 나아가 아르기닌과 히스티딘이 풍부한 단백질은 ON이 세포질로 엔도솜적 도피를 향상시킨다. Fusogenic 펩티드들은 생체막을 불안정하게 하는 유해특성이 있어 세포질로의 ON방출을 증가시킨다. 추가하여 핵 국소화 서열 특성은 핵으로 ON의 수송을 중재한다[115].

○ 단백질이나 폴리펩티드 약제들은 약점이 있어 이들의 사용이 제한받고 있다. 이들 약점은 단백질 분해효소에 의해 분해가 잘되며 짧은 생체내의 반감기와 짧은 유통기간이다. 또 신장에서 빨리 제거되고 중성화 항체를 유발시키는 경향이 있다. 모든 이들 약제는 피하 혹은 동맥 주사 하여야한다. 과학자들은

이 약점들의 개선을 위해 그 해결책으로 pegylation 기술을 개발 하였다. Pegylation이란 폴리펩티드나, 단백질약제에 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol, PEG)을 붙이는 것으로 이는 단백질의 분자량 증대로 배설속도를 감소시키며 결합된 PEG 유도체에 의하여 단백질분자 표면이 보호되어 단백질 분해효소로부터의 공격을 보호하며 생체 내 반감기를 연장시킨다. 최근에는 리포솜에도 pegylation 하여 doxorubicin과 같은 캡슐화된 항암제제에도 사용한다[116].

(8) 댄드리머

○ 댄드리머<그림 1-1>는 내부 속 주위에 잘 알려진 여러 측쇄로 구성된 고분자 거대분자 복합체이다[117]. 댄드리머는 잘 진행되는 반응 단계를 계속하여 생산한다. 이 과정에서 반응이 반복될 때마다 더 높은 세대 (더 많은 층수에 해당하는) 댄드리머가 된다. 1980년대에 발견된 이래 복합체 시스템 생성할 수 있고 제어가 가능한 합성의 좋은 예가 되고 있다. 댄드리머 합성에 있어 독특한 점은 마치 기계로 작동하듯이 정확하게 크기, 성분 그리고 화학반응을 제어할 수 있다는 것이다. 사실상 어느 고분자건 댄드리머를 생성할 수 있다. 특성이 잘 규명된 첫 번째 구조는 polyamidoamine (PAMAM) 댄드리머 이었다. PAMAM 댄드리머[118]는 계속반복적인 서열과정을 통하여 만들어졌으며 10세대까지 만들 수 있었다. 지난 십년간 수십 개의 흥미로운 댄드리머가 합성되었으며 이들의 응용이 연구되

고 있다.

(9) Micromachines and Nanomachines

○ 약 40년 전, 노벨상 수상자인 양자역학자 Richard Feynman은 구조의 왜소화를 제안한 첫 번째 과학자였다. 그의 유명한 강의인 " There is Plenty of Room at the Bottom"에서 그는 새로운 분야인 소재 나노과학을 언급하였으며 알려진 물리법칙과 양자역학이론을 쫓는 기계로서 그 크기를 얼마나 작게 만들 수 있을까 하는 생각을 언급하였다. 그 후 많은 심각한 토론과 실험이 있었지만 20년 후에야 어느 정도의 결실이 있었다[119]. 그는 통일장 형태로 분자 나노기술을 이용하여 분자 집합체에 근거한 발달된 정확한 정밀시험을 언급하며 분자내지는 원자 레벨의 반응성 분자들을 조작하여 화학반응을 지시할 수 있는 소재들을 제안하였다. 첨부하여 그는 더 나아가 생체구조에 있는 분자기계들처럼 분자조작을 하여 나노미터 치수의 원자적으로 정확한 부품을 가진 복잡한 인공 분자 기계들을 만들 수 있을 것이라고 재안하였다. 이와 같이 되면 마이크로 혹은 나노기계들은 약물전달에 " 지능적 "으로 작용할 수 있을 것이다. 장래에 이 방법들의 중요성은 의심할 여지가 없으며 현재 많은 연구가 진행되고 있다. 그러나 모든 위험가능성이 고려될는지는 확실치 않다.

2. 약물전달시스템에서의 Pharmacokinetic and Pharmacodynamic의 고려

○ 약물전달의 제어 기술은 약물활동의 지속성과 크기를 조절하는데 있다. 최적의 약물제어시스템을 설계하려면 약제의 pharmacokinetic과 pharmacodynamic을 이해하는 것이 기본이다. 현재의 약물들의 pharmacokinetic을 약물전달시스템에 적용하여야 하며 치료전략을 세우는데 있어 목표부위나 그 밖의 부위에 있어서 약물의 투여량-시간 프로필의 최적화가 관건이 되고 있다. 어떤 표적 장기나 세포에서의 약물 프로필은 약물의 투여와 신체에서의 배설속도에 의하여 결정된다. 즉 약물이 표적에 도달하는 속도와 그 표적에서 제거되는 속도이다. Pharmacokinetic은 새로운 약물전달시스템을 개발하는데 중요한 역할을 하는데 이는 이 도구를 이용함으로서 우리들은 약물의 어떤 변형 후에도 정량적으로 약물의 성질을 예측할 수 있기 때문이다[120].

○ 투여형태의 방출제어 pharmacokinetic 결과는 보편적으로 잘 이해하고 있으나 pharmacodynamic은 아직 잘 연구되어 있지 않다. 약물의 전신적인 농도와 치료효과의 관계가 잘 규명되지 않아 최적의 반응을 위한 필요한 약물 투여속도가 약물전달시스템의 폭 넓은 응용을 제한하고 있다. 보통 모든 약물이 원래의 치료기능 외에 부작용이 있고 이질적인 활동이 있다. 특정약물의 전달조제의 중요 장점은 약물 적정농도의 범위를

좁힘으로서 높은 약물농도에 따른 부작용을 최소화 하는 것이다. 이러한 pharmacodynamic 이론이 약물치료를 개선하는데 널리 응용되고 있다[121, 123]. 원하는 효과 내지는 부작용의 pharmaco-dynamics은 투여경로에 따를 수도 있다. 특히 약물을 활동부위에 직접 전달할 때 그러하다. 이들 요소들은 투여방법이 약리학 및 임상결과에 중요한 영향을 끼친다는 것을 보여준다. 또한 이러한 pharmaco-dynamic 고려가 약제개발에서부터 임상사용의 최적화에 첨부되어야 한다는 것을 보여준다.

제 3 장

정보분석

○ 본 장에서는 약물전달시스템에 관한 기술문헌과 한국, 미국, 일본, 유럽의 특허 분석을 통해 현재의 연구개발 현황 및 기술개발 추이를 다각적으로 분석하였다.

1. 문헌정보 분석 및 기술개발 동향

가. 정보분석대상 DB와 검색조건

○ 문헌정보 분석은 특정기술영역별로 등장하는 키워드를 이용하여 문헌을 추출하고 이를 정량적으로 분석하는 것으로 정성적인 연구개발 동향 분석과 함께 기술개발 동향을 가늠해 볼 수 있는 중요한 지표를 제공한다.

○ 본 연구는 미국의 학술정보전문기관인 ISI(Institute for Scientific Information)에서 구축한 SCIE(SCI-Extend) 데이터베이스를 활용하여 약물전달시스템 기술 동향을 분석하였다.

<표 3-1> 문헌정보 분석 대상 DB 및 검색식

대상 DB	DB내용	검색어	검색결과
SCIE	SCI 저널을 포함한 세계 6,000여 종의 과학기술저널	drug, deliver*, target*	6,623

- 검색어는 drug, deliver*, target* 등을 조합하여 사용하였으며 검색 필드는 Title과 Keyword로 제한하여 검색 노이즈를 최소화 하였다.
- 이렇게 검색된 약물전달시스템 관련 논문은 총 6,623건으로 이를 대상으로 연도별, 국가별로 기술개발 추이를 살펴보았다.

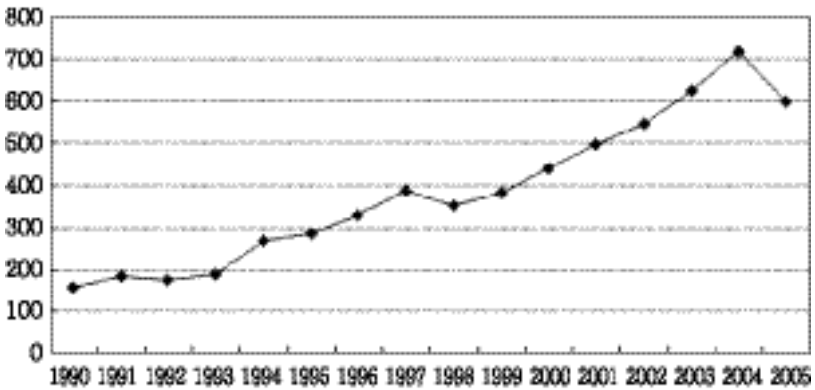
나. 문헌정보분석

○ ISI의 SCIE 데이터베이스는 1986년 이후의 논문만이 검색이 가능하여 1986년 이후의 논문을 대상으로 분석하였다.

- 약물전달시스템에 관한 연구는 1980년대부터 최근까지 논문 발표가 꾸준히 증가하고 있는 연구분야이다. 특히 최근에는 나노기술을 접목한 약물전달체에 관한 논문이 크게 증가하고 있는 추세이다.

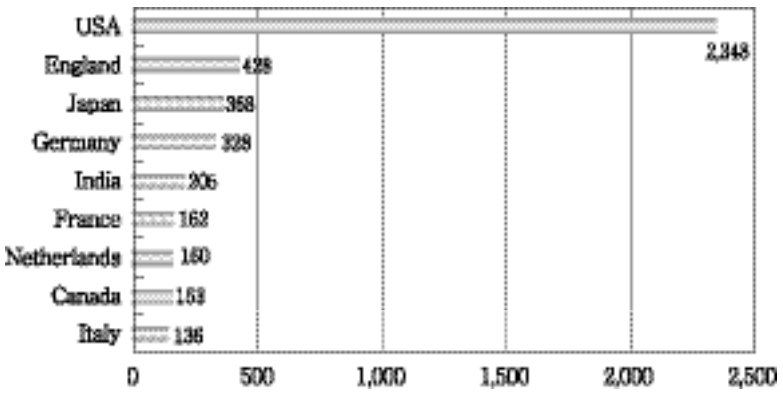
○ 약물전달시스템분야에서 가장 많은 논문을 발표하고 있는 국가는 미국으로 전체 6,623건의 논문중 2,348건을 발표하여 전체의 35%를 차지하고 있고 있다.

<그림 3-1> 약물전달시스템관련 논문의 연도별 추이



- 다음으로는 영국, 일본, 독일, 인도, 프랑스, 네덜란드, 캐나다의 순으로 많은 논문을 발표하였다.
- 한국의 경우는 전체 논문의 1%정도로 아직 선진국에 비해 이 분야의 연구개발이 많이 뒤쳐져 있는 것으로 나타났다.

<그림 3-2> 약물전달시스템분야 국가별 논문 발표 현황



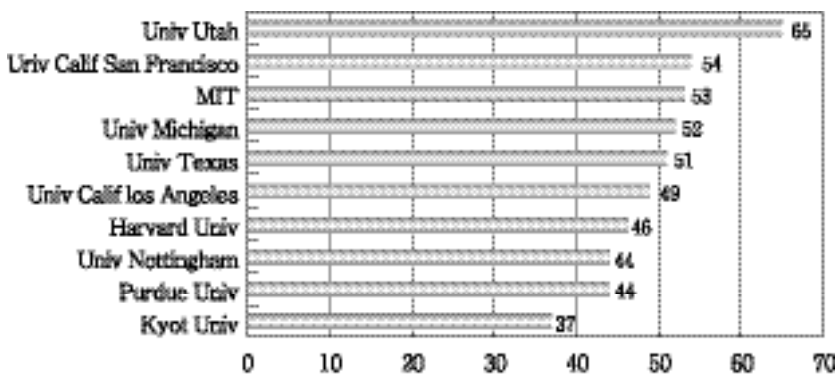
○ 약물전달시스템분야의 연구개발이 가장 활발한 곳은 미국의 유타대학으로 총 65건의 논문을 발표하였으며 다음으로는 샌프란시스코대학, 미시간대학, 텍사스대학 등이다.

- 논문 발표가 활발한 상위 10개 기관중 9개 기관이 미국 기관이며 전부 대학으로 대학내에서 약물전달시스템분야 기초연구가 활발한 것으로 보인다.

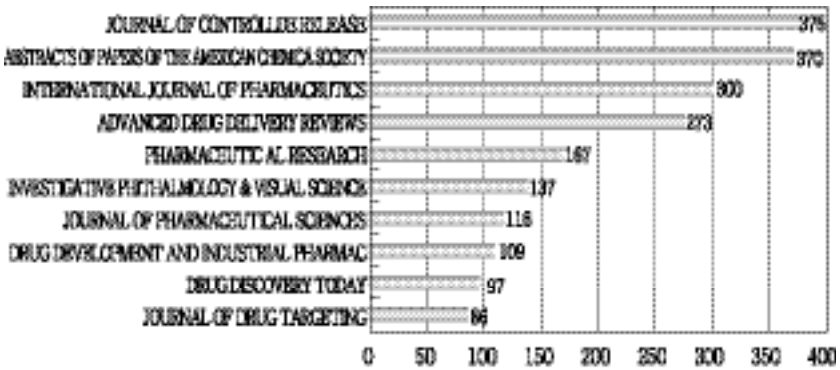
○ 약물전달시스템관련 연구논문 발표가 가장 많은 저널은 Journal of Controlled Release로 총 375건의 논문이 발표되었다. 다음으로는 Abstracts Of Papers Of The American Chemical Society(370건), International Journal Of Pharmaceutics(300건), Advanced Drug Delivery Reviews(273건)의 순이다.

○ ISI SCIE 데이터베이스는 논문의 분야별 필드를 제공하고 있다. 약물전달시스템 관련 논문의 경우는 제약분야가 38%로 가

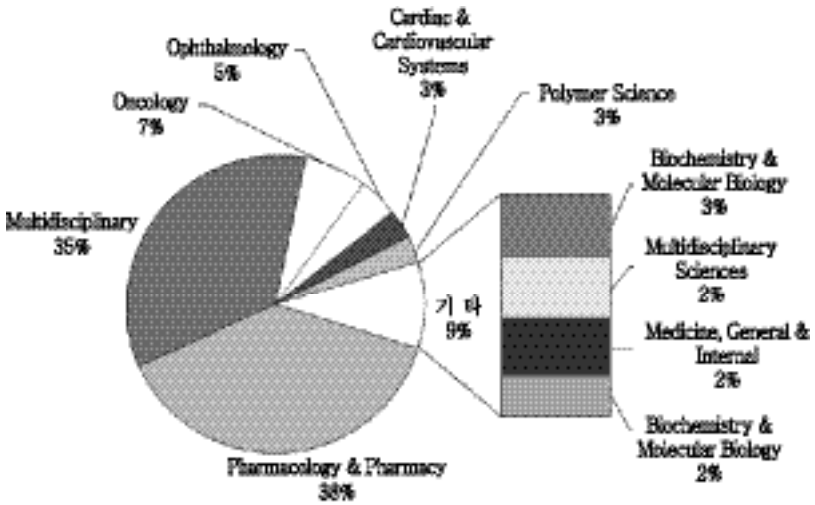
<그림 3-3> 약물전달시스템분야 기관별 논문발표 현황



<그림 3-4> 저널별 논문 발표 현황



<그림 3-5> 약물전달시스템관련 논문의 분야별 분포



장 많은 부분을 차지하고 있으며 화학, 생명, 제약 등의 분야가 복합적으로 섞여있는 다학제 분야가 35%, 종양학 7% 등의 순으로 나타났다.

- 약물전달시스템분야 연구는 화학, 생명, 제약, 재료공학 등의 분야에서 복합적인 연구개발이 이루어지고 있는 것으로 나타났다.

2. 특허정보 분석 및 기술개발 동향

가. 정보분석대상 DB와검색조건

○ 특허자료의 정보 분석을 위한 DB로는 한국과학기술정보연구원(KISTI)에서 제공하고 있는 USPA, JEPA, EUPA, KUPA를 사용하였다. USPA는 미국, EUPA는 유럽, JEPA는 일본의 특허청 공개특허 정보를 재가공한 DB이다. KUPA의 경우는 한국공개특허 DB이다.

나. 특허정보분석

○ 약물전달시스템 관련 특허 분석을 위해 외국 특허 DB의 경우 drug, deliver*, target* 키워드를 사용하여 검색하였으며, 한국 특허 DB의 경우 약물*, 전달* 키워드를 사용하여 검색하였다.

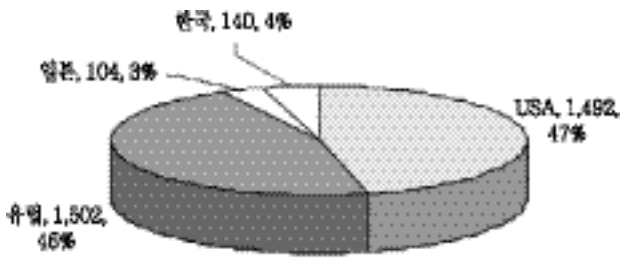
- 검색필드는 특허 검색의 정확도를 높이기 위해 발명명칭 필드로 제한하였다.

○ 검색된 약물전달시스템관련 특허는 총 3,238건으로 미국특허가

<표 3-2> 특허정보 분석대상 DB

특허 DB		검색 키워드	건 수
해외특허	USPA	Drug, deliver*, target*	1,492
	EUPA		1,502
	JEPA		104
한국특허		약물*, 전달*	140

<그림 3-6> 국가별 특허출원 현황



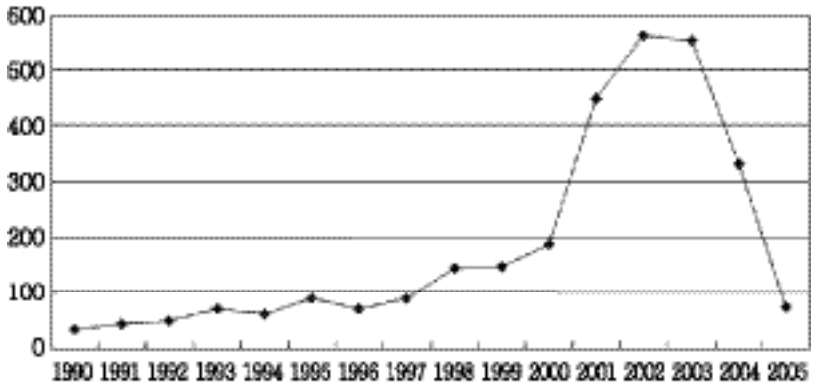
46.1%인 1,492건, 유럽특허가 46.4%인 1,502건, 일본특허가 0.3%인 104건으로 나타났다.

- 한국의 경우 140건의 특허가 검색되었다.

○ 약물전달시스템관련 특허출원은 1990년대부터 지속적으로 증가하고 있는 추세를 보였다. 특히 2000년 들어서는 급격하게 출원이 증가하였다.

○ 2004년 이후 출원이 줄어든 것처럼 보이는 것은 특허 출원시점과 공개되는 시점이 다르고 이를 DB화 하는데 시차를 보이기 때문으로 사료되며, 관련 특허의 출원 동향은 현재까지 꾸

<그림 3-7> 연도별 특허출원 추이

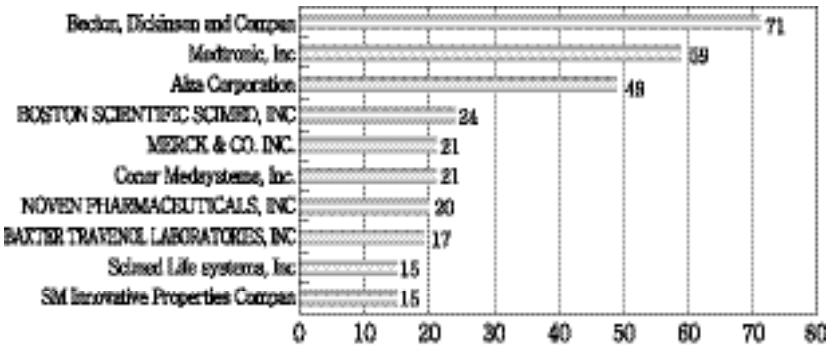


준한 성장세를 보이는 것으로 생각된다.

○ 특허출원이 가장 활발한 출원인은 Becton, Dickinson and Company로 71건의 특허를 출원하였다.

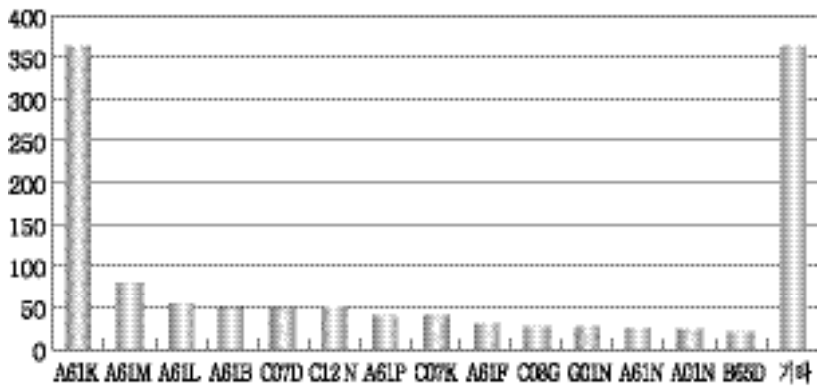
- 다음으로는 Medtronic, Inc가 59건, Alza Corporation이 49건,

<그림 3-8> 약물전달시스템관련 특허 출원인별 현황



BOSTON SCIENTIFIC SCIMED, INC. 24건, MERCK & CO. INC. 21건의 순으로 출원하였다.

<그림 3-9> 약물전달시스템관련 특허의 IPC 분류별 추이



<표 3-3> A61 기술분류 코드 내용

A61 - 위생학; 의학 또는 수의학	
B	진단; 수술; 개인 식별
F	혈관에 이식할 수 있는 필터; 보철; 정형외과용, 간호용 또는 피임기구; 찜질; 눈 또는 귀의 치료 또는 보호; 붕대, 피복용품, 흡수성 패드, 구급함(치과용보철 A61C)
K	의약용, 치과용 또는 화장용 제제
L	재료 또는 물건을 살균하기 위한 방법 또는 장치 일반; 공기의 소독, 살균 또는 탈취; 붕대, 피복용품, 흡수성 패드 또는 수술용품의 화학적 사항; 붕대, 피복용품, 흡수성 패드, 또는 수술용 물품을 위한 재료
M	인체 속에 또는 표면에 매체를 도입하는 장치; 인체용의 매체를 교환하는 또는 인체로부터 매체를 제거하기 위한 용구; 수면 또는 무감각을 도입 또는 각성시키기 위한 장치
N	전기치료; 자기치료; 방사선치료; 초음파치료
P	화합물 또는 의약품제제의 치료효과

<그림 3-10> 한국의 연도별 약물전달시스템관련 특허 출원 추이

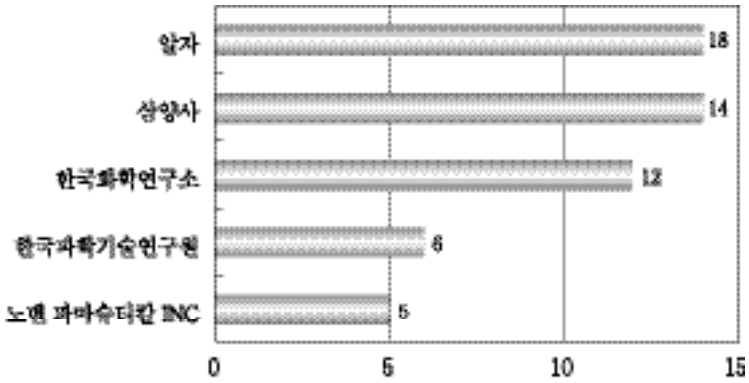
○ 미국, 일본, 유럽특허에 있어 DDS 관련 특허가 많이 출원된 IPC 분야는 A61K 서브클레스로 의약용, 치과용 또는 화장용 제제에 관련된 분야로 나타났다.

○ 국내 약물전달시스템관련 특허 출원 동향을 살펴보면 많은 수의 특허가 출원되는 것은 아니나 매년 꾸준한 증가세를 보이고 있다.

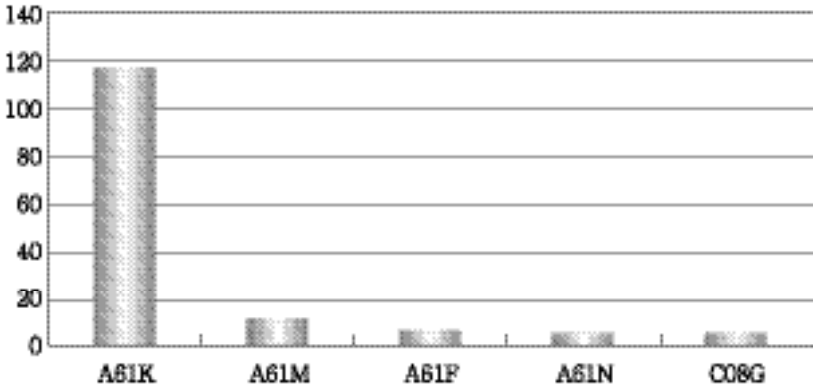
○ 이 분야에서 가장 많은 특허를 출원한 출원인은 미국의 약물전달시스템 개발 전문기업인 알자사로 14건의 관련 특허를 출원하였다. 한국의 삼양사도 14건의 특허를 출원하여 국내에서 이분야의 특허출원이 가장 활발한 기업으로 나타났다.

○ 한국특허에 있어 약물전달시스템관련 특허가 많이 출원된 IPC 분야는 A61K 서브클레스로 의약용, 치과용 또는 화장용 제제에 관련된 분야로 나타났다.

<그림 3-11> 한국출원 특허의 출원인 현황



<그림 3-12> 한국출원 특허의 IPC 분류별 현황



- 이는 미국, 유럽, 일본 특허 분석결과와 유사한 결과로 국내 특허출원 동향은 세계 특허에 비해 규모는 작으나 출원 분야는 비교적 비슷한 것을 알 수 있다.

제 4 장

DDS 제품시장 및 개발전략

1. 개발전략

○ 유전자학, 고효율 스크리닝, 조합화학, 평행합성, 자동화 그리고 소형화의 진보는 신약개발 초기에 많은 약효가 있고 선택성이 있는 화합물들을 확인시켜주었다. 그러나 약효가 있고 선택성이 있다고 해서 다 신약이 되는 것은 아니다. 이 약효를 임상 후보물질로 만드는 데는 여러 가지 도전이 있다. 임상에 들어간 엄청난 화합물들이 약 동력학이나 독성 때문에 약 65%의 전 임상 물질들이 탈락하여 개발되지 못하고 있는 것이다. 이러한 상항 등으로 미루어 볼 때 DDS 제품은 많아야 신약개발 비용의 10분의 1의 개발비용으로 낮은 위험도로 생산이 가능하며 성공시 큰 이익을 가져온다. 따라서 DDS 시장은 약품시장에 있어 일반 의약품보다 높은 성장률을 보이고 있고 이러한 성장률의 격차는 앞으로 계속될 전망이다. 이유는 <표 4-1>의 신약개발과 DDS 제품의 개발상의 문제점 비교를 보면 곧 알 수 있다. 또 New York의 Lux Research사의 분석에 의하면 2007년에 특허가 만료되는 다국적 제약회사들의

<표 4-1> DDS 제품 및 신약 개발의 비교

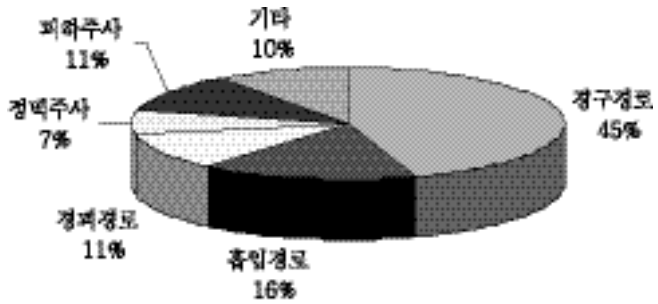
비교항목	DDS제품 개발	신약개발
비 용	5백만 - 3천만불	3억 - 6억불
기 간	3 - 7년	8 - 10년
회사 간의 경쟁	준비된 회사 간	다수 회사
기술적 위험	적음 혹은 약간	높 음
획기적 제품 개발	빈도가 적음	빈도가 높음
이윤 비율	25% (평균)	18% (평균)
전반적 위험도	낮음 - 중간	높 음
실패율	낮음 - 중간	높 음

blockbuster 제품들이 42-53개가 있는데 이들의 새로운 전달시스템을 발명 시장화하면 2007년 예측으로 870억불 시장이 된다고 한다. 이는 모든 제약사들이 주목할 만한 시장이다.

○ 신약개발에서와 같이 DDS에서도 업체들이 원하는 투자분야 및 기술은 <그림 4-1>에서 보듯이 경구분야이다. 다음으로는 폐 흡입식 제형, 경피 흡수제형, 피하 또는 근육을 통한 흡수제형 등이며 환자의 순응도를 고려하여 주사제는 되도록 피하고 있다. 앞으로의 경구투여에서 유망한 약물전달분야 기술로는 흡입경로에 의한 인슐린제제, 건조분말 흡입제형, 경구 인슐린 스프레이, 경구용 헤파린, 경피 크림과 패치, 바늘 없는 주사기, 서방형 삽입물, 볼 패치 등이 있다.

○ 최근에 나노과학이 가장 중요한 R&D의 첨단역할을 하고 있다[125]. 나노기술의 발달로 나노입자를 이용한 약물전달 시스템이 각광을 받고 있다. 이들은 항체, 펩티드 당류 등과 리간드를 함유하는 리포솜으로 표적 지향적 약물전달에 널리 활용되

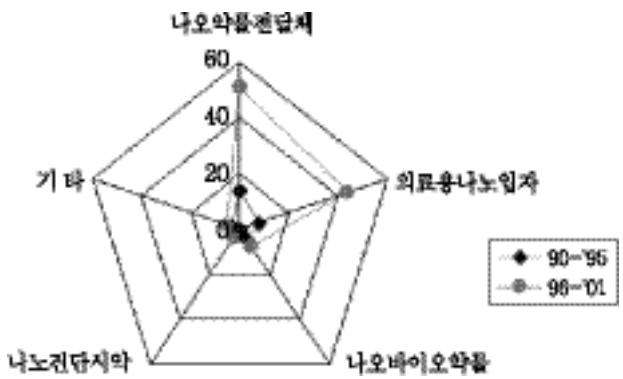
<그림 4-1> DDS 기술의 투자비율



자료 : CMR International

고 있다. 아래 <그림 4-2>는 의료분야에 사용되는 나노기술의 중요도를 나타낸다. 보는 바와 같이 nanospheres, nanoparticles, nanotube 등은 약물전달체로서의 이용이 그 주 용도가 되고 있으며 96년 2001년간 획기적인 수요를 보여 앞으로는 그 사용이 더 확대되리라 생각된다.

<그림 4-2> 의료분야 나노기술의 중요도



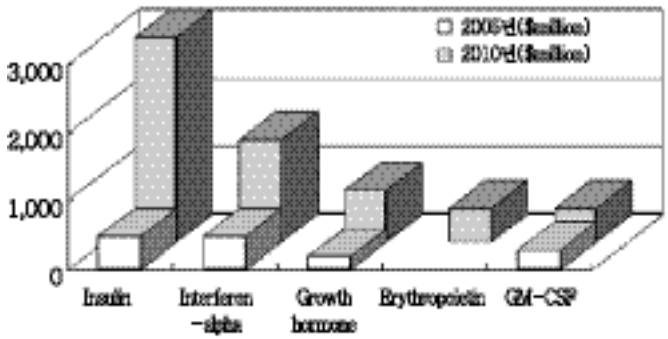
2. DDS의 시장 및 제품

가. 외국의경우

○ 세계적으로 약물전달 시장은 2002년에 250억불에 달했으며 이 시장은 전 세계를 볼 때 앞으로 <그림 4-3>이 보여주듯 몇 년간은 매년 10%이상의 성장이 기대되어 2005년에는 660억불에 도달할 것으로 전망된다. 미국의 DDS 시장은 2008년에 745억불에 이를 것이며[125] 어떤 예측자료에 따르면 2007년에는 1,200억불에 이르리라는 전망도 있다.

○ 여러 요인들이 약물 전달분야의 성장을 유도하고 있는데 특히 이 시장의 성장은 특허가 끝나는 기존 약제의 새로운 전달기술이 그 견인역할을 하고 있다. 또한 유전공학의 발달, 화합물들의 빠른 자동검색 기술과 Genomic/Proteomic 지식 등으로

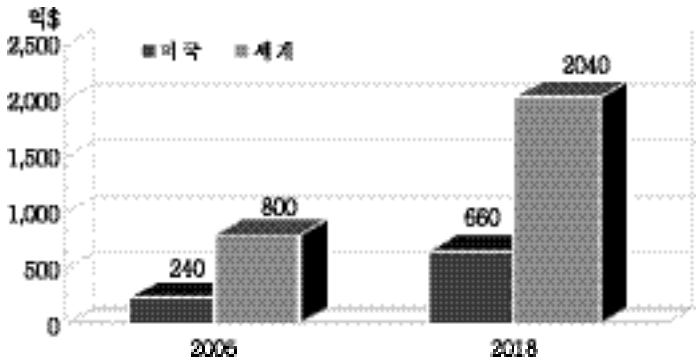
<그림 4-3> DDS 시장예측



자료 : Script, 2001

앞으로 많은 새로운 생리활성 화합물들이 이끌 것이다. 이들 대부분은 단백질 혹은 Peptide (<그림 4-3> 참조) 등의 거대분자들일 것으로 예상된다.

<그림 4-4> 새로운 전달시스템에 의한 단백질약품 시장전망



자료 : Script, 2001

<표 4-2> 투여경로별 2003 - 2005 시장변화

투 여 경 로	2003 ($ billion)	2005 ($ billion)	변화(%)
Oral controlled release	14.9	17.2	+15
Needle-less injection	0.5	0.9	+80
Injectable/implantable	4.2	6.3	+50
Transdermal delivery	7.9	11.9	+50
transnasal delivery	8.2	16	+90
Pulmonary	12.2	10.5	-14
Transmucosal	10.6	15.4	+45
Liposomal delivery	1.2	3.3	+175
Miscellaneous	1.5	2.5	+67
Total	53.0	70.0	

자료 : Script 2001

○ 또한 투여경로별로의 시장예측을 보면 <표 4-2>에서와 같이 역시 경구투여가 가장 큰 시장이고 다음으로는 폐를 통한 흡입투여 시장의 성장이 두드러질 것으로 보는데 이는 경구투여와 같은 첫 관문을 거치지 않고 전달된다는 이점 때문이며 인슐린의 흡입투여 가능성 등에 따른 기대감도 한 몫을 하고 있다.

○ 현재 세계적으로 시판되고 있는 DDS 제품들은 <표 4-3>에서 보는 바와 같이 30여개의 DDS 제품이 1억불 이상의 매출액을 보이고 있으며 당뇨병 치료제 Metformine의 서방성제제인 Glucophage XL이 가장 높은 매출을 보이고 있다. 앞서 언급한 바와 같이 경구용 제제가 가장 높은 비중을 보이며 다음으로 흡입형 DDS 제품이다. Flovent를 선두로 1억불 이상의 제품이 6개나 된다. 경피투여형 DDS 제품과 서방성 주사제형 DDS 제품이 그 뒤를 쫓고 있다. 시판제품을 질병 군으로 보면 고혈압, 당뇨병 및 천식치료제가 절대적인 비중을 차지하고 진통제와 항암제의 DDS 제제가 상업적으로 성공하였다. 아울러 현재 개발 중이거나 임상에 들어간 DDS 품목을 보면 아래 <표 4-4>와 같다.

<표 4-3> 시판중인 주요 DDS 제품

제 품 명	약 물 명	DDS 종류	질 병	매출액* (백만불/년)
Glucophage XL	Metformine	서방성	당뇨병	1,732
Flovent	Fluticasone	흡입제	천식	1,333
Sandimmun	Cyclosporline	흡수개선제	면역억제	1,213
Effexor XR	Venalfaxin	서방성	우울증	1,115
Imitrex	Sumatriptan	서방성	편두통	1,068
Adalat	Nifedipine	서방성(주사제)	고혈압	1,065
Lupron	Leuprolide	서방성(주사제)	전립선암	952
Serevent	Salmeterol	흡입형	천식	942
Depakote	Divalproex	서방성	간질	821
Voltaaren	Diclofenac	서방성	진통소염	801
Zoladex	Gosereline	서방성(주사제)	전립선암	734
Pulmicort	Dudesonide	흡입형	천식	705
Wellbutrine	Bupropion	서방성	우울증	685
Duragesic	Fentanyl	경피제	통증완화	656
Atrovent	Ipratropium	흡입제	천식	601
Toprol XL	Metoprolol	서방성	고혈압	577
Ventoline	Albuterol	흡입제	천식	520
Maicalcin	Calcitonin	경비제	골다공증	424
Combivent	Ipratropium	흡입제	천식	421
Procardia XL	Nifedipine	서방성	고혈압	311
Glocotrol XL	Glipizide	서방성	당뇨병	280
Depo-Provera	Progesterone	서방성	피임제	272
Cardizem	Diltiazem	서방성	고혈압	240
Covera HS	Verapamil	서방성	고혈압	150
Ambisome	AmphoterecineB	리포솜 주사제	카포시육종	141
Nitro-Dur	Nitroglycerine	경피제	협심증	131

자료 : www.patentmap.or.kr. *매출액은 2000년도기준

<표 4-4> 주요 미래 DDS 제품

제품	질병	사용기술	개발회사	개발진도
αInterleron	Cancer	PEG injectable	Enzone	Phase III
Insuline	Diabetes	Pulmonary	Inhale Therapy System	Phase III
Ziconotide	Cancer	Intrathecal	Elan	Phase III
7-day contraception	Contraception	Transdermal	Cygnus	Phase III
Atridox	Peiodental Disease	Implant	Atrix	Awaiting approval
Antegran	Multiple sclerosis	Oral controlled release	Elan	Phase III
Buspirone	Depression	Transdermal	Elan	Phase III
Diabetes management system	Diabetes	Pulmonary	Aradigm	Phase I
Prolease EPO	Chronic renal failure	Implant	Alkermes	NA
Viagra Zydis	Erectile dysfuncion	Rapid dissolve	RP. Scherer	Phase III
Actiq	Breaktrhough pain	Oral	Anesta	Awaiting approval
Interferonα	NA	Implant	Alkermes	Phase I
RFS 2000	Pancreatic cancer	Oral	Supergen	Phase II
Nicotine/mecamylamine	Smoking cessation	Transdermal	Elan	Phase III
Risperidone	Schizophrenia	Implant	Alkermes	Phase II
Albuterol	Asthma	Pulmonary	Dura	Awaiting approval
Blood clotting compds.	Coagulation	Pulmonary	Inhale Therapy System	Phase I
Ditropen XL	Incontinence	Oral controlled release	Alza	Awaiting approval
Glucowatch	Glucose monitering	Iontophoresis	Cygnus	Phase III

제품	질병	사용기술	개발회사	개발진도
Parathyroid hormone	Osteoporosis	Pulmonary	Inhale Therapy System	Phase II
Heparin	Venous thrombosis	Oral carrier	Emisphere	Phase II
Prolease HGH	Growth hormone deficiency	Implant	Alkermes	Phase III
Rogain-SR	Hair loss	Microspange	A.P.S	Preclinical
Zomig OralSov	Migrane	Rapid dissolve	Cima	Preclinica

나. 국내의경우

○ 최근 국내에서도 <표 4-5>에서 보듯이 DDS기술을 이용한 약품개발이 러시를 이루면서 관련시장은 급속히 확대되고 있다 지난 94년 개발된 플라스터 타입의 케토톱은 판매량이 늘면서 지난 97년 3백 70억원 규모의 시장으로 확대되고 5년 만에 1,100억원 시장으로 성장하였다. 또 96년 세계최초의 패치타입 관절염 치료제 트라스트는 연간 1백 50억원의 시장을 형성했다. 한번 붙이면 약효가 48시간 지속되고 점착성, 방수성, 투습성이 뛰어난 타입이 약효를 극대 화 했기 때문이다. 따라서 각종 호르몬제제, 금연제를 비롯한 일반 의약품뿐만 아니라 항생제 등 다양한 제재로 확대될 경우 DDS시장 규모는 기하급수적으로 늘어날 전망이다. 관련 자료에 따르면 최근 약물전달제제 전문 벤처기업들이 생겼으며, 삼양사, 한미약품, 종근당등도 약물전달제제 사업에 큰 관심을 가지고 연구개발이 활발한 기업들이며, 특히 삼양사는 미국 유타주에 연구개발 법인인 삼양리서치를 설립하였다. 전체 DDS시장 중에서 일부를 차지하는

대체 약물전달체계 시장만 해도 내년도에 세계적으로 5백 30억 달러에 이를 전망. 특히 대체 약물전달체계 시장은 고령화와 고분자 전달체계의 발전으로 크게 확대될 전망이며 이중 피부전달계 시장은 매년 17%, 점막전달계 시장은 연간 15%씩 성장할 것으로 예측된다.

○ 우리나라의 DDS 연구 상항을 보면 삼양사(주)가 설립한 삼양제넥솔에서 개발한 항암제 탁솔 제제를 미국 Utah대의 김성완 교수 그룹과 공동으로 개발한 Genexol PM 제제를 시판하기 시작하였으며 KIST의 권익찬 박사는 EPR 효과를 이용한 암 조직을 목표로 하는 고분자 집합체 연구, 이화여대 손연수 교수의 polyphosphazene-platinate 항암제연구, 혈중 장기 체류형 리포좀 제조 기술 (서울대 김종국 교수), Galactose로 수식된 간 지향형 약 물 수송체 개발 (서울대 조종수 교수), MMP를 이용한 암 조직 특이적 고분자 미립자 개발 (KIST 변영로 교수) 등의 연구가 있다. 기업체의 DDS 개발동향으로는 동화약품은 동위 원소를 이용한 방사선 동위원소 간암 치료제 상업화를 상업화 하였고, 동성제약의 온도 감응성 백금항암제 전임상 시험단계에 있다. 또 다양한 구조의 양이온성 지질을 합성하거나 기존의 지질체를 응용한 유전자 전달체 개발연구를 KIST 정서영 박사, 숙명여대 김진석 교수, 중문의대 오유경 교수, KAIST 박태관 교수 등이 수행하고 있다. 서울대에서 최진호 교수는 무기담체를 이용한 유전자 전달체 개발한 바 있고, KIST 정서영 박사는 nanometer의 크기를 가지는

nanocubicle을 이용한 경구 투여용 인슐린 개발 및 경구 투여용 paclitaxel 전달법 개발한 바 있고 화학연구원 이해방 박사는 Nanoparticle을 이용한 항암제 전달체를 개발하였다. PLGA particle을 이용한 단백질 전달체로 동아제약은 EPO , 대웅제약은 hGH 등을 개발한바 있고, 또 LG생명과학은 hyaluronic acid particle을 이용한 hGH 전달체를 개발하였다. KIST에서는 injectable depot 기술을 이용한 단백질 전달체를 개발하였으며 나노하이브리드사는 nanoparticle을 이용한 peptide 약물 전달체를 개발하는 등의 활발한 연구개발 활동이 이루어지고 있다.

<표 4-5> 국내 주요 DDS 제품

제품명	개발사	제 형	성 분 명	제품의 특징
케토톱	태평양제약	플라스터	Ketoprofen	TransdermalDDS 국내순수 의약품 매출 1위
트라스트	선경제약	패 치	Piroxicome	Transdermal DDS
케펜텍	제일약품	플라스터	Ketoprofen	Transdermal DDS
임프란타	한미약품	연질캡슐	Cyclosporine	Microemulsion 기술 노바티스에 기술 수출
사이폴엔	종근당	경질캡슐	Cyclosporine	Microemulsion 기술
라메졸	한미약품	경질캡슐	Omeprazole	안정화 기술
리절트	중외제약	정 제	Omeprazole	안정화 기술
오엠피정	종근당	정 제	Omeprazole	안정화 기술
오메드	선경제약	정 제	Omeprazole	포접기술, 안정화기술
케노펜 겔	일동제약	겔	Ketoprofen	풀록사머를 이용하여 안정성 증대
리키펜	동화약품	좌 약	Acetaminophe	풀록사머를 이용하여 기존제제의 단점개선
코 엔	수도약품	연질캡슐	Pseudo-ephedrine 등	쉐라솔 기술을 이용하여 생체이용율 증대
올판정	건일약품	정 제	Pseudo-ephedrine 등	서방성 제제 기술

제 5 장

결 론

○ 제약 산업에 있어 새로운 그리고 개량된 약제를 개발하기 위하여 수많은 기술들이 사용되고 있다. 특히 유전자학, 고효율 스크리닝, 조합화학, 평행화학, 자동화 그리고 소형화의 진보는 신약개발 초기에 많은 약효가 있고 선택성이 있는 화합물들을 확인시켜주었다. 그러나 약효가 있고 선택성이 있다고 해서 다 신약이 되는 것은 아니다. 이 약효를 임상 후보물질로 만드는 데는 여러 가지 도전이 있다. 임상에 들어간 엄청난 화합물들이 약 동력학이나 독성 때문에 약 65%가 전 임상 단계에서 탈락하여 개발되지 못하고 있는 것이다. 신약이 개발되었다 하더라도 이 약물이 어떤 방법으로든 올바른 시간에 올바른 질병부위에 도달하여야 하며 약물의 혈중농도가 치료를 위한 최적의 농도를 유지하여야 한다.

○ 이러한 상황에서 약물전달시스템이 필요한 것이다. 또한 기존 약품이나 신약의 DDS 제품개발은 신약개발 비용의 20분의 1의 개발비용으로 즉, 신약개발이 6억불이 소요된다며 DDS 제품의 개발 비용은 3천만 불 정도로 투자되지만 이윤은 신약개

발이 평균 18%일 때 DDS의 경우는 25%로 추산되고 있다. 또한 개발기간도 DDS제품 개발은 3-7년이 소요되는데 비해 신약개발은 8-10년 정도가 필요하며 DDS는 실패율 및 시장성에서 낮은 위험도를 갖는 반면 신약개발은 높은 위험도가 있다. 이러한 이유로 세계적으로 DDS 시장은 약품시장에 있어 일반의약품보다 높은 성장률을 보이고 있고 이러한 성장률의 격차는 앞으로 계속될 전망이다. 이렇게 볼 때 자금 사정이 다국적 제약사에 못 미치는 국내 제약업체들에게 DDS는 적당한 개발사업이며 고분자 기술을 보유한 중소기업에서도 해볼 만한 사업이다.

○ 약물전달시스템에 있어 꼭 필요한 약물방출의 제어기술은 약물활동의 지속성과 크기를 조절하는데 있다. 최적의 약물 제어시스템을 설계하려면 약제의 pharmacokinetic과 pharmacodynamic을 이해하는 것이 기본이다. 현재의 약물들의 pharmacokinetic을 약물전달시스템에 적용하여야 하며 치료전략을 세우는데 있어 목표부위나 그 밖의 부위에 있어서 약물의 투여량-시간 프로필의 최적화가 관건이 되고 있다. 어떤 표적 장기나 세포에서의 약물 프로필은 약물의 투여와 신체에서의 배설속도에 의하여 결정된다. 즉 약물이 표적에 도달하는 속도와 그 표적에서 제거되는 속도이다. Pharmacokinetic은 새로운 약물전달시스템을 개발하는데 중요한 역할을 하는데 이는 이 도구를 이용함으로서 우리들은 약물의 어떤 변형 후에도 정량적으로 약물의 성질을 예측할 수 있기 때문이다. 이러한 제 조건들을

고려한 약제의 방출기술 사용은 과학의 다학제간 지식을 동원한 첨단부문이라고 할 수 있다. 생물학, 약학, 화학, 물리학 그리고 의학이 이 첨단 분야의 신속하고 계속적인 발전을 위하여 동시에 협력하고 있다.

○ 우리들은 이미 약물전달 기술의 혜택을 보고 있지만 아직 이 분야의 사업은 유년기에 있다. 다음 10여 년 동안에 엄청난 많은 진보가 있으리라 믿는다. 약물방출 제어기술이 발전됨에 따라 약물의 부작용이 감소할 것이고, 약효와 안정성이 개선되며 환자에게 불편이 없어져 순응도가 높아질 것이다. 더구나 많은 새로운 치료기술이 가능해 질것이다. 유전자 조작에 의한 복잡한 약물전달이 이루어질 것이며 특정한 세포에 목적하는 약물을 좀 더 정확이 전달할 수 있을 것이다. 이는 약물의 효능 및 생체이용성을 향상시킬 것이다.

참고문헌

1. D.B. Kassel, Current Opinion in Chem. Biol., 8, pp.339 ~ 345, 2004
2. S.K. Deo et al., Analytical Chemistry, 267A-213A, May 1, 2003
3. G. Gregoriadis, Nature 265, pp.407 ~ 411, 1977
4. M.J. Pozansky and R. L. Pharmacol. Rev., 36, pp.277 ~ 336, 1993
5. R.M. Mainnardes and L.P. Silva, Current Drug Targets 5, 449-455, 2004,
6. C&EN, Cover Story, Science/Technology, 78, 49-65, 2000
7. Y.S.R. Krishnaiah et al., Drug Delivery, 10(2), 111-117, 2003
8. S.L. Fialho and A. Cunha, Drug Delivery, 12(2), 109-116, 2005
9. S.P. Shah and A. Misra, Drug Delivery, 11(4), 247-253, 2004
10. M. Metzger, et al., Diabetes Care, 25, 1185-1191, 2002
11. J. Robert, J. Horm. Res., 57, 81-84, 2002
12. J.C. Wright, et al. Controlled Release, 75, 1-10, 2001
13. www.chiprx.com
14. T. Miyata, et al., Nature, 399, 766-769, 1999
15. M.J. Madou, M.J. Tierney, U.S Patent 5,368,704, 1994
16. J.T. Sntini, Jr, M.J. Cima, R.S. Lange, U.S. Patent 6,123,861, 2000
17. K.Q. He, S.F. Peteu, M.J. Madou, In Microfluidics and

BioMEMS, SPIE : Bellingham, WA, Vol. 4560, pp.8 ~ 18, 2001
18. L.M. Low, et al., Sens. Actuators, B, 67, 149-160, 2000,
19. C&EN Cover story, 79, (48), 2001
20. D. Lochmann et al., Euro. J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 58, 237-251, 2004
21. O.R. Justo and A.M Moraes, Drug Delivery, 10(3), 201-207, 2003
22. H. Okada, H. Toguchi, Therapeutic Drug Carrier Systems, 12:1-99, 1995
23. M.J. Nitsch, U.V. Banakar, J Biomateria Applications, 8:247-284, 1994
24. G. Spenlehauer, et al., J Pharm Sci., 75:750-755, 1986
25. M.X Zhou, T/M.S. Chang, J Microencapsulation, 5:27-36, 1988
26. L.R. Beck, et al., Fertil Steril, 31:545-551, 1979
27. D.C. Tsai, et al., J Microencapsulation, 3:181-193, 1986
28. J.A. Schrier, P.P. DeLuca, Pharm Dev Technol., 4:611-621, 1999
29. J. Rojas, et al., Int J Pharm. 183:67-71, 1999
30. W.M. Saltzman, et al., Pharm Res., 16:232-240, 1999
31. Y. Capan, et al., Pharm Res. 6:509-513, 1999
32. S. Ando, J Pharm Sci. 88:126-130, 1999
33. D. Wang, J Controlled Release., 57:9-18, 1999
34. M.J. Blanco-Prieto, et al., Int J Pharm., 184:243-250, 1999
35. M.S. Hora, et al., Pharm Res., 7:1190-1194, 1990

36. K.E. Ulrich, et al., Chem. Rev., 99(11), 3181-3198, 1999
37. O. Pillai and R. Panchagnula, Curr. Opin Chem Biol, 5(4), 447-451, 2001
38. J. Heller et al., Adv. Drug Del. Rev., 54(7), 1015-1039, 2002
39. J. Heller ; R.V. Sparer ; G.M. Zentner in Biodegradable Polymers as DDS, M. Chasin, R. Langer Ed., Dekker, New York, 121, 1990
40. A. Gopferich and J. Tessmar, Adv. Drug Del. Rev., 54(7), 911-931 2002
41. A.J. Domb ; C.F. Callardo ; Langer, R., Macromolecules, 22, 3200, 1989
42 S.L. Bourke and J. Kohn, Adv. Drug Del. Rev., 55(4), 447-466, 2003
43. K. W. Leong, US-Japan Sym. on Nanotech. in Adv. Therapy and Diagnosis, Oct. 9-11, 2003, Yokohama, Japan
44. W. Dang, A. Zhao and S. Dordunoo, Symposium NN, Biomaterials for Drug Delivery, Vol. 662, the Mater. Res. Soc. 2000
45. Y.M. Lee, S.S. Kim, J Mater. Sci. Mater. Med., (8) 537-541, 1997
46. S.B. Park, Biomaterials, (22), 323-330, 2001
47. T.I. Sato, Y. Okahata. Biomaterials, (22), 2075-2080, 2001
48. K. Nakao et al., J Biomed Mater Res., (23), 4573-4579, 2003
49. D. Duchene et al., Adv. Drug Del. Rev., 36 (1), 29-40, 1999

50. Y. Kakizawa and K. Kataoka, Adv. Drug Del. Rev., 54(2), 203-222, 2002
51. A. Lavasanifar et al., Adv. Drug Del. Rev., 54(2), 169-190, 2002
52. G.S. Kwon, T. Okano, Adv. Drug Del. Rev., 21(2), 107-116, 1996
53. Y. Kakizawa and K. Kataoka, Adv. Drug Del. Rev., 54(2)203-222, 2002
54. G.S. Kwon et al., Adv. Drug Del. Rev., 54(2), 169-190, 2002
55. Y. Kakizawa and K. Kataoka, Adv. Drug Del. Rev., 54(2)203-222, 2002
56. G.S. Kwon, et al., Adv. Drug Del. Rev., 54(2), 169--190, 2002
57. G.S. Kwon, T. Okano, Adv. Drug Del. Rev., 21(2), 107-116, 1996
58. G.S. Kwon, Adv. Drug Del. Rev., 54(2), 167, 2002
59. V.P. Torchilin, Adv. Drug Del. Rev., 54(2) 235-25, 2002
60. V.S. Trubesskoy, Adv. Drug Del. Rev., 37(1-3)81-88, 1999
61. Y. Kakizawa and K. Kataoka, Adv. Drug Del. Rev., 54(2)203-222, 2002
62. W.E. Rudzinski, J Control. Release, 70(1-2), 2001
63. M.L. Hans and A.M. Lowman, Current Opinion in Solid State & Materials Science, 6(4), 319-327, 2002
64. L. Mu and S.S. Feng, J. Control. Release, 80(1-3), 129-144, 2002

65. P. Couvreur ; G. Cousarraze ; J.P. Devissaguel and F. Puisiex (1996) in Microencapsulation : Methods and Industrial Applications, (Marcel Dekker), New York, pp.183 ~ 184
66. J. Panyam, V. Labhssetwar, Adv. Drug Del. Rev., 55(3), 329-347, 2003
67. R. Gurny et al., Adv. Drug Del. Rev., 34(2-3), 171-189, 1998
68. Y. Nishioka and H. Yoshino, Adv. Drug Del. Rev., 47(1), 55-64, 2001.
69. C&E News, Cover Story, Science/Technology, 78, 49-65, 2000
70. D. Quintanar-Guerrero et al., Int. J. Pharm., 143, 1232-141, 1996
71. R. Gurny et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 7(1), 1-25, 1981
72. E. Allermann and E. Doelker, Int. J. Pharm., 87, 247, 1992
73. H. Fessi et al., Int. J. Pharm., 55 1989
74. R.A. Jain, Biomaterials, 21(23), 2475-2490, 2000
75. T.G. Park, Biometeials, 16(15), 1123-1130, 1995
76. J. Vandervoort and A. Ludwig, Int. J. Pharm., 238(1-2), 77-92, 2002
77. O. Pillai and R. Panchagnla Curr. Opin. Chem. Biol., 5(4), 447-451, 2001
78. F.V. von Burkersroda et al., Biomaterials, 23(21), 4221-4231, 2002 M.
79. Vert et al., J. Control. Release, 53(1-3), 85-92, 1998
80. K.S. Soppimath et al., J. Control. Release, 70(1-2), 1-20, 2001
81. M.L. Hans, Current Opinion in Solid State & Materials science,

6(4), 319--327, 2002
82. S.K. Sahoo et al., J. Control. Release, 82(1), 105-114, 2002
83. J. Vandervoort and A. Ludwig, Int. J. Pharm., 238(1-2), 77-92, 2002
84. E. Allemann, Adv. Drug Del. Rev.,34(2-3), 171-189, 1998
85. H.J. Jeon et al., Int. J. Pharm., 207, 99-108, 2000
86. V. Labhasetwar, Adv. Drug Del. Rev., 24, 63-85, 1997
87. M.L.L. Freitas et al., J. Appl. Phys., 93(10), 8453-8455, 2003
88. M.L.L. Freitas, J. Magn. Magn. Mater., 252(1-3), 396-398, 2002
89 A.F. Bakuzis et al., J. Appl. Phys., 90(2), 1876-1878, 2000
90. B.M. Lacava et al., Appl. Phys. Lett., 77(2), 1786-1877, 2000
91. S.M.T. Nunes et al., Braz. J. Med. Biol. Res., 37(2), 273-284, 2004
92. G. Rdziniak, Pathol. Biol., 51(5)279-281, 2003
93. A. Martini and C. Ciocca, Expert. Opin. Ter. Pat., 13(12) 1801-1807, 2003
94. R. Hrynyk et al., Pol. J. Pharmacol., 55(6), 1063-1070, 2003
95. S.C. Semple et al., BBA-Biomembranes, 1510(1-2), 152-166, 2001
96. N. Yamazaki, Trends Glycosci. Glyc., 13(71), 319-329, 2001
97. Y. Ogawa et al, Lipids, 34(6), 643, 1999
98. F. Gabor and M. Wirth, STP Parma. Sci., 13(1), 3-16, 2003
99. V.P. Torchilin et al., P. Natl. Acad. Sci. USA, 100(4), 1972-

1977, 2003
100. G.A. Koning et al., Cancer Detect. Prev., 26(4), 299-307, 2002
101. A. Lakkaraju et al., J. Biol. Chem., 276(54), 32000-32007, 2001
102. G.A. Koning et al., Cancer Detect. Prev., 26(4), 299-307, 2002
103. L. Xu et al, Mol. Cancer Ther., 1(5), 337-346, 2002
104. R.J.Y. Ho et al., Biophys. J., 51(2), A115, 1987
105. P.C. Morals et al., J. Magn, Magn. Mater., 252(1-3), 418-420, 2002
106. A. Higuchi et al., J. Biomed Mater. Res. A, 60(1), 34-42, 2003.
107. A.C. Tedesco et al., Curr. Org. Chem., 7(2), 187-196, 2003
108. C.N. Lunardi et al., J. Porphyr. Phthalocya., 7(7), 493-499, 2003
109. M.M. Rossa et al., Pharmacol. Res., 48(4), 369-375, 2003
110. C.S. Betz and A. Leunig, HNO, 52(2), 175-190, 2004
111. S.M.T. Nunes et al., Braz. J. Med. Biol. Res., 37(2), 273-284, 2004
112. R.M. Hughes, J Surg. Oncol., 85(1), 28-35, 2004
113. S.P. Vyas et al., Int. J. Pharm., 69(1), 5-12 1991
114. A. Wunder et al., J. Immunol., 170(9), 4793-4801, 2003
115. D. Lochmann et al., European of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 58 237-251, 2004
116. J.M. Harris and R.B. Chess, Nature Reviews, 2, 214-221, 2003
117. U. Boas and P.M.H. Heegaard, Chem. Soc. Rev., 33(1), 43-63,

2004
118. H. Yoo et al., Pharmaceut. Res., 16(12), 1799-1804, 1999
119. Drexler K.E. Drexler, P. Natl. Acad. Sci., USA, 78(9), 5275-5278, 1981
120. A. Hoffman, Adv. Drug Del. Rev., 33(2-3), 185-199, 1998
121. A. Hoffman, Adv. Drug Del. Rev., 33(2-3), 185-199, 1998
122. A. Hoffman et al, J Control. Release, 54(1), 29-37, 1998
123. G. Levy, Adv. Drug Del. Rev., 33(2-3), 201-206, 1998.
124. J. Brange & L. Langkjaer in Protein Deivery Physcial Sytems, (eds Sanders), 343-412, Plenum, New York, 1997
125. Research Studies (Business Communications, Inc.), June, 2003

저자소개

이 재 현

- 이학박사
- 전, 화학연구원 선임부장
- 전, 충북대학교 겸임교수
- 현, 한국과학기술정보연구원 전문연구위원
- 저서 : - 한국의 정밀화학 제품(편저), 향료화학부문, 매일경제신문사 편찬, 1983
  - 한국의 정밀화학 산업, 한국화학연구소, 동경 테크노 트랜스퍼공편, 1988

서 주 환

- 이학석사
- 현, 한국과학기술정보연구원 연구원

BA518 이재현 · 서주환

약물전달 시스템 기술

2005년 12월 15일 인쇄
2005년 12월 20일 발행

발 행 처

KiSTi www.kisti.re.kr 한국과학기술정보연구원 Korea Institute of Science and Technology Information

서울특별시 동대문구 청량리동 206-9
㉾130-742
전화 : 3299-6114
등록 : 1991년 2월 12일 제5-258호

발 행 인
조 영 화

인 쇄 처
이룸출판사