

# 난용성 약물의 가용화기술

# 4

정혜선/한국과학기술연구원 의과학연구센터  
박영택/대화제약주식회사 중앙연구소

## 1. 서 론

가용화란 물에 잘 녹지 않는 물질을 용해시키는 기술을 말하며, 다른 물질의 존재에 의해 용해도가 증가하는 현상을 말한다. 가용화를 통해 형성된 계는 화학에서 일반적으로 말하는 용액과는 다르다. 용액은 용매 속에 용질이 균일하게 섞여 있는 계를 말한다. 따라서 용질분자 자체 또는 용질분자가 용매와 상호작용을 하여, 이를테면 이온화된 화합물을 용매분자들이 둘러싸고 있는 상태를 용액이라 부른다. 단백질을 물에 녹이면 단백질 분자 하나하나를 물분자가 둘러싸게 된다. 염화나트륨을 물에 녹이면 염화나트륨 수용액이 되는데, 이 수용액 속에는 더 이상 염화나트륨이란 화합물은 존재하지 않고 염소 음이온과 나트륨 양이온이 물에 둘러싸여 있다. 경우에 따라서 이량체 등 화합물의 복합체가 용매에 녹기도 한다. 예를 들어, 아세트산을 유기용매에 녹이면 분자 내의 카복실기가 유기용매에 노출되어 불안정해지므로 카복실기 2개가 서로 수소결합을 하여 아세트산 이량체를 만들게 된다.

약물은 몸속에서 특정한 생리활성을 나타내는 물질이다. 일반적으로 약물은 용해되어 있는 상태에서만 약리작용을 나타낼 수 있으므로 약물의 가용화는 약효와 밀접한 관계를 가진다. 물에 잘 녹는 약물은 정제로 복용하면 위장관에서 용해되고 주사제로

도 용이하게 제조되지만, 난용성 약물의 경우에는 가용화가 필수적이다. 난용성 물질이란 물 또는 수용액에 잘 녹지 않는 물질을 말한다. 난용성 약물을 가용화되지 않은 상태에서 복용하면 위장관 내에서 커다란 집합체로 존재하며 단일분자로 용해되지 않으므로 전혀 흡수되지 않는다. 또한 주사제로 사용한다면 혈관이 막혀 혈전이 생기므로 가용화되지 않은 상태에서는 절대로 주사제로 사용할 수 없다.

따라서 잘 녹지 않는 약물을 녹여서 원하는 세포에 전달하기 위해서는 가용화가 필요하다. 난용성 물질의 가용화란 약물을 효율적으로 전달체 내부에 봉입하여 수용액 내에서 침전되지 않고 콜로이드 상태 또는 미세한 입자에 봉입되어 있는 상태로 만들어주는 것을 의미한다. 난용성 약물의 경우 여러 가지 생체적합한 약물전달체계를 이용하여 가용화하여 약효를 나타낼 수 있는 형태로 시판되고 있는데, 주로 지질 또는 고분자집합체들이 약물전달체계로 사용된다. 이러한 약물전달체계는 일반적으로 약물을 내부에 봉입하여 분산계를 이루게 된다.

이 책의 다른 장에서 고분자가 이루는 계에 대해서 다루고 있으므로 여기에서는 약물을 가용화시키는 데 주로 사용되는 지질계에 국한하여 논의하기로 한다. 지질이란 생체 내에 존재하는 화합물로서 수용성기와 지용성기를 모두 나타내는 생물학적 분자를 총칭한다. 세포막을 이루는 성분인 인지질, 중성지질, 콜레스테롤 등이 주로 많이 발견되는 지질이며, 이외에도 자연계에 수천 종의 지질이 존재한다. 지질은 지용성기가 분자 내에 존재하는데, 지용성 부분을 물에 노출시키는 것이 열역학적으로 불안정하므로 수용액에서 감추기 위해서 여러 가지 미세구조를 만든다. 지질이 형성하는 미세구조 중 대표적인 것으로는 마이셀, 리포솜, 에멀전 등이 있다. 이러한 미세구조는 지용성 그룹끼리 뭉쳐서 내부구조를 이루게 되는데, 난용성 약물은 주로 이곳에 잘 녹으므로 지용성 약물을 전달하는 데 유용하게 사용된다. 이제부터 각 미세구조에 대해 알아보기로 한다.

## 2. 마이셀

전통적으로 가용화에 가장 많이 사용된 가용화제는 계면활성제이다. 계면활성제는 분자 내에 친유성기와 친수성기가 함께 들어 있는 양쪽성 물질이다. 계면활성제 중 수용액에서 이온화하여 음이온이 되는 것을 음이온 계면활성제라 하는데, 비누 및 알킬벤젠설푼산염 등이 이에 속한다. 또 이온화하여 양이온이 되는 것을 양이온 계면활성제라 하는데, 고급아민할로겐화물, 제사암모늄염 및 알킬피리디늄염 등이 이에 속한다. 또한 양쪽이 다 되는 것을 양쪽성 계면활성제라고 하는데, 여기에는 인지질 등이 속한다. 계면활성제를 물에 넣으면 임계농도 이상에서 마이셀을 형성한다. 우리 몸속에도 천연적인 계면활성제가 존재한다. 장속에서는 지방을 섭취하면 담낭에서 담즙산이 분비되는데 담즙산은 지방질을 가용화하여 마이셀을 형성한다. 담즙산이 지방과 마이셀을 형성하는 것을 소화현상이라고 할 수 없지만, 마이셀을 형성하므로써 소화현상을 돕는다. 담즙산염의 마이셀이 형성될 때 여러 가지 소화효소가 함께 마이셀 형성에 참여하게 되는데, 마이셀 내부에서 지방과 효소가 서로 섞이면서 분해가 일어나게 된다. 또한 담즙산은 장세포로 지방을 운반해주는 중요한 물질이다. 생체 내에서 발견되는 또 하나의 중요한 계면활성제는 폐 계면활성제로 주성분은 인지질이다. 인지질은 호흡시 폐의 확장 및 수축을 원활하게 해주는 윤활유와 같은 역할을 하는데, 폐에 인지질이 분비되지 않으면 호흡에 큰 어려움을 겪게 된다.

계면활성제를 물에 넣으면 소수성 때문에 물속에서 스스로 소수성 탄화수소 사슬이 가운데로 모이고 친수성 그룹이 물과 만날 수 있도록 둥근 공모양으로 회합하게 된다(그림 4-1). 난용성 약물은 소수성 탄화수소 사슬 속에 주로 분포하게 되는데, 마이셀의 지름은 약 5 nm 정도이다. 경우에 따라 마이셀은 긴 실린더모양의 한쪽이 기다란 구형 또는 둥근 디스크모양의 편원형으로 배열하기도 한다. 마이셀의 가용화 제제는 비누, 샴푸 등

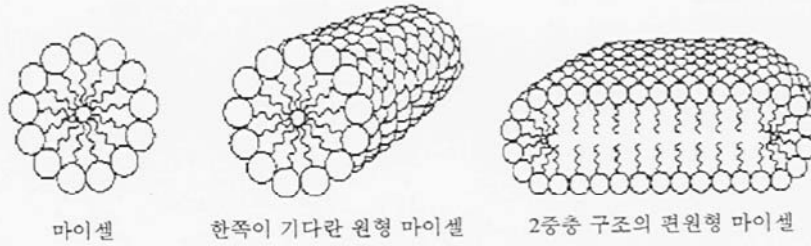


그림 4-1 계면활성제가 형성하는 마이셀구조

에 많이 쓰이며, 난용성 약물의 전달체계로는 거의 사용되지 않는데, 그 이유는 계면활성제가 생체막을 용해시켜 생체 독성을 나타내기 때문이다.

### 3. 리포솜

리포솜은 지질의 양쪽성 성질 때문에 형성된다. 지질의 소수성 탄화수소 체인은 소수성 성질 때문에 물속에서 서로 회합하여 단일지질층을 형성하고, 단일지질층 2개의 끝부분이 서로 만나 지질이중층을 형성한다. 때로는 지질이중층이 샌드위치처럼 여러 겹 겹쳐 있을 수 있으며 이러한 구조를 라멜라구조라 부른다(그림 4-2). 라멜라구조는 세포막구조와 유사하다. 이렇게 회

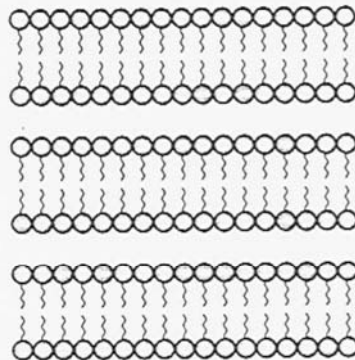


그림 4-2 라멜라구조

지질구조로 이루어진  
라멜라상

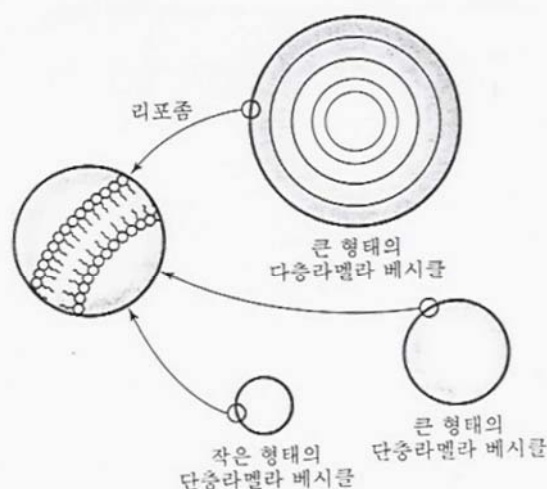


그림 4-3 리포솜구조

합된 지질이중층은 둥그렇게 배열되며, 이중층의 내부와 외부 모두 물로 채워진다(그림 4-2). 라멜라구조로 만들어진 지질구조도 공의 표면처럼 둥글게 회합하며, 이 경우에도 내외부 모두 물로 채워진다. 난용성 물질의 경우 지질의 탄화수소 사슬층에 분포하게 되며, 경우에 따라 내부 물층 속에 침전하여 넣을 수도 있다.

리포솜은 약물전달체제로 널리 이용되고 있으며, 난용성 물질의 용해도를 획기적으로 증가시킬 수 있는 장점이 있으나 혈중 안정성이 낮은 문제점이 있다. 즉, 혈중에서 리포솜이 터지게 되어 의도했던 역할을 수행하지 못하게 되는 경우가 있는데, 최근 리포솜의 안정성을 획기적으로 증가시킬 수 있도록 리포솜의 표면을 개조한 스텔스 리포솜 기술이 개발되어 상용화되고 있다. 스텔스 리포솜이란 리포솜 표면을 안정한 고분자인 폴리에틸렌 글리콜 등으로 수식하여 생체 내에서의 안정성을 획기적으로 개선한 것이다. 스텔스 리포솜은 상업적으로도 이용되어 항암제인 독소루비신 전달체로 상품이 시판되고 있다.

#### 4. 지질 에멀전

에멀전이란 두 액체를 혼합할 때 한쪽 액체가 미세한 입자를



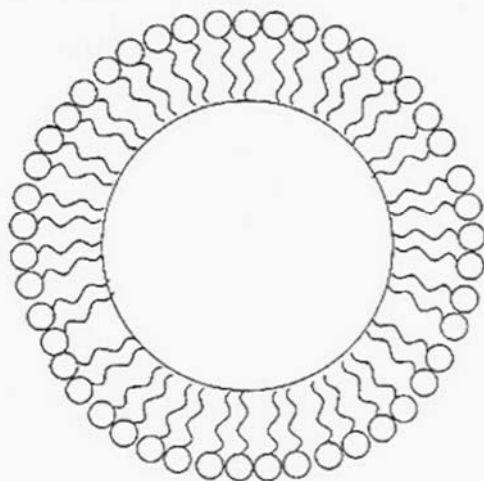


그림 4-4 에멀전구조

형성하여 다른 액체 속에 분산해 있는 계를 말한다. 에멀전의 가장 대표적인 예는 우유이다. 우유의 경우 작은 지방, 단백질 혼합입자들이 물속에 떠 있는 현탁액을 이루고 있다. 물과 기름 처럼 서로 용해되지 않는 두 액체를 흔들어서 섞으면 에멀전이 되지만 이것은 일반적으로 불안정하여 방치해 두면 다시 두 액 상으로 갈라지는 경우가 많으므로 안정화시키기 위하여 유화제를 첨가한다. 물과 기름이 섞여서 에멀전을 형성하는 경우, 물속에 기름이 분산한 o/w형 에멀전과, 기름 속에 물이 분산한 w/o형 에멀전 두 가지를 만들 수 있다.

에멀전은 일반적으로 열역학적으로 불안정한 계를 의미하며, 열역학적으로 안정한 계인 마이크로에멀전과 구분된다. 난용성 약물의 가용화를 위해서 에멀전이 매우 효과적인데, 이는 기름 상에 난용성 물질을 잘 녹일 수 있기 때문이다. 난용성 물질을 o/w 에멀전의 중심부를 형성하는 기름상에 녹인 후 유화제를 이용하여 물에 분산시키면 수백 nm의 지름을 가진 입자의 분산체인 에멀전을 얻을 수 있는데, 입자크기가 충분히 작기 때문에 정맥주사로 사용할 수 있다. 에멀전은 주사제로 널리 응용되고 있는데, 음식을 섭취할 수 없는 중환자에게 영양을 공급하기

위한 공기를 및 계란 인지질로 구성된 주사용 에멀전 등은 정맥으로 주사한다. 많은 난용성 약물이 에멀전형태로 가용화되어 판매되고 있는데, 대표적인 예가 면역억제제인 사이클로스포린과 항암제 파클리탁셀이다. 난용성 약물인 이들은 크레모포어와 에탄올에 용해된 형태로 제조되는데, 이 제형을 물에 넣으면 마이크로에멀전이 형성된다. 사이클로스포린의 경우 마이크로에멀전의 전구체 형태인 액체를 먹으면 장내에서 저절로 마이크로에멀전을 형성하여 몸속으로 흡수된다. 파클리탁셀은 먹어도 잘 흡수되지 않으므로 회석하여 정맥주사를 하는데 정맥으로 작은 입자로 구성된 마이크로에멀전이 들어가게 된다.

## 5. 결 론

이상에서 살펴본 것과 같이 물에 녹지 않는 약물을 녹이는 기술을 가용화라고 부른다. 가용화는 용액을 만드는 것과 달라서 물속에 주로 콜로이드계를 형성하고 난용성 약물을 콜로이드입자에 봉입하는 방법을 택한다. 많은 약물이 이와 같은 형태로 판매되고 있다. 난용성 약물의 경우에는 녹이지 않으면 약효를 나타내지 않으므로 가용화는 필수적이다. 지질이 이루는 미세구조 중에 난용성 약물의 가용화에 사용되는 대표적인 구조로는 마이셀, 리포솜, 에멀전 등이 있다. 이외에도 큐보솜, 바이셀, 튜블 등 여러 가지 구조가 있으며, 이러한 새로운 테크닉을 개발하여 약효를 획기적으로 개선하는 것이 중요한 연구과제로 떠오르고 있다.

### 용어해설

1. 난용성 약물[poorly water soluble drugs] 물에 대한 용해도가  $1 \mu\text{g/ml}$ 로 대부분의 약물이 이 부류에 속함. 이러한

경우에 약물 약효발현을 위한 혈중 약물농도를 올리기 위해서는 잦은 횟수 및 많은 양을 섭취하는 수밖에 없어 위장장애 등 여러 가지 부작용을 초래함.

2. 가용화[solubilization] 난용성 약물을 물에 녹게 하는 과정으로 물리적·화학적으로 약물결정을 잘게 부수는 방법 등이 대표적임.
3. 혈전[thrombus] 혈관 내에 혈전이 형성되어 혈관이 막히는 현상.
4. 콜로이드[colloid] 우유와 같은 상태로 존재하는 것으로 진흙탕과 같은 현탁액과는 대조적인 뜻을 함유하고 있는 것으로 용매가 수용액 내에 침전되지 않고 존재하는 것.
5. 계면활성제[surfactant] 한 분자 내에 양쪽성질, 즉 친수성/소수성기가 있는 것으로 비누 등이 이에 속함. 이온성 및 비이온성 계면활성제로 대별됨. 유화제라고도 불림.
6. 마이셀[micelle] 계면활성제를 이용하여 수용액 내에서 지름이 수 nm~수십 nm 크기의 구를 이루는 것.
7. 리포솜[liposome] 지질을 이용하여 이중막구조를 형성하는 것.
8. 스텔스 리포솜[stealth liposome] 리포솜의 표면을 안정한 고분자로 개질시켜 안정성을 증진시킨 리포솜.
9. 사이클로스포린[cyclosporine] 장기이식을 받은 환자의 면역체계를 돕기 위하여 이 약을 평생 복용하여야 함. 대표적인 난용성 약물임.
10. 파클리탁셀[paclitaxel] 탁솔로도 불리며 암에特效약으로 대표적인 난용성 약물임.