creative commons

COMMONS DEED

저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

[UCI]I804:24011-200000264163

2014 년 2 월
박사학위논문

NSAID의 물리화학적 특성이 경피흡수에 미치는 영향

조선대학교 대학원

식품의약학과

문 환 식

NSAID의 물리화학적 특성이 경피흡수에 미치는 영향

The effect of physicochemical properties of NSAID on the transdermal drug delivery

2014 년 2 월 25 일

조선대학교 대학원

식품의약학과

문 환 식

NSAID의 물리화학적 특성이 경피흡수에 미치는 영향

지도교수 최 후 균

이 논문을 식품의약학 박사학위신청 논문으로 제출함.

2013 년 10 월

조선대학교 대학원

식품의약학과

문 환 식

문환식의 박사학위 논문을 인준함

위원장 숙명여자대학교 교수 오 승 열 (인)

위 원 전남대학교 교수 이 용 복 (인)

위 원 중앙대학교 교수 오 경 택 (인)

위 원 조선대학교 교수 최 홍 석 (인)

위 원 조선대학교 교수 최 후 균 (인)

2013 년 12 월

조선대학교 대학원

목 차

국문 초록 ----------vi

Abstract ----------vii

제 1 장 피부를 통한 약물흡수 예측 연구 동향

1. 서론----------1

2. 경피흡수제제----------3

2.1. 구성성분----------3

2.1.1. 약물----------3

2.1.2. 점착제----------3

2.1.3. 흡수촉진제----------7

2.1.4. 결정 생성 억제제----------12

2.2. 경피흡수 제형----------14

3. 피부를 통한 약물 흡수 예측에 대한 연구 동향----------17

4. 결론----------22

5. 참고문헌----------23

제 2 장 NSAID 의 물리화학적 특성이 경피흡수에 미치는 영향 연구

1. 서론----------29

2. 시약 및 실험방법----------33

2.1. 시약----------33

2.2. 실험방법----------33

2.2.1. 약물을 포함하는 adhesive matrix 의 제조----------33

2.2.2. In vitro 경피투과 실험----------34

2.2.3. 분석방법----------35

3. 결과 및 고찰----------36

3.1. aryl group 의 영향----------36

3.2. 광학이성질체----------36

3.3. Log P----------37

3.4. 분자량----------38

3.5. 용해도----------39

3.6. 녹는점----------39

4. 결론----------41

5. 참고문헌----------42

표목차

Table 1-1. Several marketed transdermal products----------26

Table 2-1. Mobile phase composition and λ_{max} of various model drugs----------44

Table 2-2. Physicochemical properties of various NSAIDs with propanoic acid---45

Table 2-3. Summary of PSA screening with ibuprofen, ketoprofen, naproxen, flurbiprofen, dexibuprofen and loxoprofen----------46

그림목차

Figure 1-1. Transdermal patch of membrane controlled system----------27

Figure 1-2. Transdermal patch of adhesive dispersion-type system----------28

Figure 2-1. Chemical structures of model drugs used in the study: (a) ibuprofen, (b) ketoprofen, (c) naproxen, (d) flurbiprofen, (e) dexibuprofen, and (f) loxoprofen----------47

Figure 2-2. Comparison of drug fluxes from patches containing 5% of NSAIDs in different silicone PSAs----------48

Figure 2-3. Comparison of drug fluxes from patches containing enantiomers (dexibuprofen and ibuprofen) in various PSAs----------49

Figure 2-4. Correlation between fluxes of drugs with similar log P values (flurbiprofen and ibuprofen) in various PSAs----------50

Figure 2-5. Correlation between fluxes of drugs with similar molecular weight (flurbiprofen and loxoprofen) in various PSAs----------51

Figure 2-6. Correlation between fluxes of drugs with similar aqueous solubility (naproxen and ibuprofen) in various PSAs----------52

Figure 2-7. Correlation between fluxes of drugs with similar melting points (flurbiprofen and ketoprofen) in various PSAs----------53

[국문 초록]

NSAID 의 물리화학적 특성이 경피흡수에 미치는 영향

문환식

지도교수: 최후균

식품의약학과

조선대학교 대학원

Propanoic acid 구조를 가진 NSAID 약물 즉, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, flurbiprofen, dexibuprofen, loxoprofen을 모델 약물로 선정하여 약물의 물리화학적 특성과 경피흡수제제로부터 피부를 통한 약물의 플럭스사이의 상관관계를 연구하였다. 이때 고려된 약물의 물리화학적 인자들은 분자량, 분배계수, 녹는점, 용해도 및 광학이성질체이었다. Dexibuprofen과 ibuprofen의 플럭스를 비교하였을 때, dexibuprofen의 플럭스가 더 높았다. 약물의 lipophilicity에 대해서는 대체적으로 상관성이 높았다. 약물의 분자량과 용해도 또한 상관성이 높음을 알 수 있었다. 여러 가지 물리화학적 인자들 중에서 녹는점은 가장 우수한 상관성을 보였다.

ABSTRACT

The effect of physicochemical properties of NSAID on the transdermal drug delivery

By Hwansig Moon

Advisor: Prof. Hoo-Kyun Choi, Ph.D.

Department of Food & Pharmacy,

Graduate School of Chosun University

Propanoic acid derivatives: ibuprofen, ketoprofen, naproxen, flurbiprofen, dexibuprofen and loxoprofen were selected as model drugs for the study. Physicochemical properties of the drugs including the molecular weight, the lipid/water partition coefficient, melting point and aqueous solubility were correlated with the flux values. Properties of the compounds had a profound effect on the release from the transdermal patch and subsequent penetration into the skin. The most reliable parameter was found to be the melting point of drug as best correlation was found between the fluxes of drugs having similar melting points.

제 1 장 피부를 통한 약물흡수 예측 연구 동향

1. 서론

최근 들어 새로운 약물 개발의 어려움이 증가되고 있는 반면, 비교적 쉽게 개발이 가능한 약물전달시스템에 대한 관심이 점점 높아지고 있다. 다양한 약물전달시스템(drug delivery system) 중의 하나인 경피흡수제제(transdermal drug delivery system)는 피부에 부착하여 사용하는 제제 형태로서 장시간 동안 혈중약물농도를 유효혈중농도 범위 내로 일정하게 약물 전달이 가능하여 우수한 치료효과를 얻을 수 있다 (Subedi et al., 2010).

경피흡수제제는 앞서 언급하였듯이, 혈중약물농도를 일정하게 유지할 수 있기 때문에 치료계수(therapeutic index)가 좁은 약물에 대해서도 적용 가능할 뿐만 아니라, 장시간 지속적으로 약물 전달이 가능하기 때문에 짧은 반감기를 갖는 약물에 대해서도 적용할 수 있다. 또한 경구투여시 발생할 수 있는 간초회통과 효과를 회피할 수 있고 필요한 경우 즉시 투약을 중지시킬 수 있고 주사제에서 발생할 수 있는 부작용과 높은 비용을 감수하지 않아도 되는 장점이 있다. 이런 장점으로 인해 환자의 복약 순응도를

향상시킬 수 있어 치료효율을 높일 수 있을 것으로 기대된다.

하지만 실질적으로 경피흡수제제를 성공적으로 개발하는 것은 결코 쉬운 일이 아니다. 왜냐하면 피부를 통한 약물의 흡수 자체가 쉽지 않고, 흡수된다고 할지라도 약물이 혈중으로 들어가기 위해서 통과해야 하는 피부의 구조 및 물리화학적 특성이 단순하지 않기 때문이다. 그럼에도 불구하고 경피흡수제제의 개발은 매력적인 분야이기 때문에 약물의 피부 흡수율을 예측하기 위한 연구가 꾸준히 진행되어 오고 있다 (Lien and tong, 1973; Guy and Hadgraft, 1985; Liou et al., 2009). 이에 본 장에서는 경피흡수제제에 대해서 간략히 다루고, 피부를 통한 약물의 흡수 예측에 대한 연구 동향을 대략적으로 살펴보고자 한다.

2. 경피흡수제제

2.1. 구성성분

2.1.1. 약물

피부를 통한 약물의 흡수는 적절한 물리화학적 특성과 약물학적인 특성을 가진 약물들에 대해서 매우 매력적인 경로라고 할 수 있다. 경피흡수제제에 적합한 약물학적인 특성을 가진 약물로는 간초회통과효과를 극심하게 겪고 있는 약물, 치료계수가 좁은 약물 또는 짧은 반감기로 인해 자주 투약해야 되는 불편함으로 인해 환자의 순응도를 떨어뜨릴 수 있는 약물 등을 들 수 있다.

또한 경피흡수제제에 적합한 약물로서 요구되는 일반적인 물리화학적 특성들을 살펴보면 (1) 비이온성, (2) 낮은 분자량 (500 dalton 이하), (3) 적절한 lipophilicity (1~3 정도의 log P), (4) 낮은 녹는점 (200°C 이하), (5) 높은 potency (수 mg/day 수준의 복용량) 등을 들 수 있다. Table 1-1에 경피흡수제제로 상용화된 몇몇 약물들을 나타내었다.

2.1.2. 점착제 (Pressure Sensitive Adhesive)

경피흡수제제에 사용되는 점착제의 역할을 간략히 살펴보면, 첫째 피부와의 밀착 역할을 담당한다. 약물이 피부를 통하여 흡수되기 위해서는 경피흡수제제가 피부와 밀착되어 있어야 확산을 통하여 피부로 약물이 전달될 수 있다. 둘째 약물의 열역학적 활성도 조절 역할을 한다. 이론적으로 약물이 점착제 내에서 포화 되었을 때 점착제 종류에 상관없이 약물의 피부를 통한 흡수율이 일정하다고 하지만, 실제적으로는 점착제의 종류에 따라 약물의 흡수율이 다르다고 보고되었다 (Kim et al., 2002). 게다가 유사한 계열의 점착제라 할지라도 이 점착제가 가지고 있는 작용기에 따라서 약물의 열역학적 활성도가 영향을 받을 수 있다 (Kim et al., 2002; Myung and Choi, 2002). 셋째 약물과 상호작용을 할 수 있다. 점착제와 약물의 상호작용은 약물방출속도 조절 및 약물의 점착제내 안정성이나 용해도를 증진 시킬 수 있다는 긍정적인 면이 있는 반면, 약물의 확산속도 지연 및 점착력 저하의 부정적인 면이 동시에 존재한다. 넷째 약물의 저장소 역할을 할 수 있다. 다섯째 약물의 방출속도 조절을 담당할 수 있다. 앞서 언급한 바와 같이 점착제로 사용하는 고분자와 약물의 상호작용이나 고분자 매트릭스 내에서의 약물의 열역학적 활성도에 따라 약물의 방출속도는 변화될 수 있

으며 이러한 약물 방출속도 조절 역할은 경피흡수제제가 유효혈중농도 범위 내로 약물혈중농도를 유지시키는 역할을 한다.

경피흡수제제에 사용되고 있는 점착제로는 아크릴계 점착제(Acrylic pressure sensitive adhesive), 폴리이소부틸렌(Polyisobutylene, PIB)과 A-B-A형 공중합체(block copolymer)를 포함하는 고무계 그리고 실리콘(silicone)계 점착제 등이 있다.

Acryl계 점착제는 acrylic ester를 acrylic acid나 이의 유도체들과 공중합시켜 얻을 수 있으며 별도로 점착부여제의 첨가 없이 점착력을 나타낼 수 있는 장점이 있다. 주로 라디칼 개시제를 이용하여 에멀젼(emulsion) 중합 또는 용액(solution) 중합을 통해 합성되며 포화된 탄화수소 골격을 갖는다. 이 계열의 고분자는 acrylic-ester구조 때문에 약간 극성을 띄고 있어 물에 대한 투과도를 어느 정도 가지고 있다. 또한 다양한 약물에 대해 좋은 용해도와 높은 약물 방출 특성을 보이고 있다.

폴리이소부틸렌은 이소부틸렌을 중합하여 제조된 고분자로서 부틸고무와 함께 고무계 점착제로 널리 사용되고 있다. 이중결합 및 반응성이 있는 부위가 적기 때문에 열, 화학약품 등에 안정성을 보이며, 무독·무취하며 낮

은 수분 흡수도와 투과도를 나타낸다. 또한 유리전이온도(glass transition temperature)가 –60°C로 매우 낮기 때문에 실온보다 매우 낮은 온도에서도 유연성을 유지할 수 있다. 비록 점착(tack)은 강하지만 극성이 없기 때문에 기질 표면에 대한 화학적 결합력은 낮은 편이다. 이러한 약한 점착력은 수지 등의 첨가로 개선되어질 수 있다. 폴리이소부틸렌은 다양한 분자량을 가진 중합체로 제조될 수 있으며 일반적으로 고분자량을 가진 폴리이소부틸렌과 저분자량을 가진 폴리이소부틸렌를 혼합하여 제조된다. 분자량이 큰 폴리이소부틸렌은 단단하며 탄성을 가진 고무로서 경피흡수제제내에 기계적 강도를 제공하고 형태를 유지할 수 있도록 한다. 분자량이 작은 폴리이소부틸렌은 상온에서 유동성을 갖고 있어 경피흡수제제내에 점착력과 유연성을 제공하여 기질에 대한 점착력을 증가시킬 수 있다.

A-B-A 블록 공중합체 형태의 열가소성 고무는 다양한 점착성을 가진 고분자를 형성할 수 있는데 여기서 A는 스티렌 중합체를, B는 이소프렌 중합체, 부타디엔 중합체 또는 에틸렌/부틸렌 중합체가 될 수 있다. A-B-A 블록 공중합 형태의 점착제도 폴리이소부틸렌과 마찬가지로 용액형 및 용융형 두 가지 방식으로 사용될 수 있다. 열가소성 고무는 일반 용매에 빠르

게 용해되기 때문에 전처리 과정이 필요 없이 용매에 빠르게 용해될 수 있다. 용매에 용해되었을 때, 점도가 낮아 일반 고무보다 훨씬 더 높은 고체상을 함유한 상태에서 사용 될 수 있으며 열가소성 때문에 용매 없이도 뜨거운 상태에서 혼합되거나 코팅 될 수 있다.

실리콘계 점착제는 두 가지 주요 성분을 포함하고 있다. polydimethylsiloxane 또는 polydimethyldiphenylsiloxane과 같은 고분자와 3차원 silicate구조의 수지로 이루어져 있다. 실리콘계 점착제는 좋은 내수성 및 전기 절연성을 가지고 있으며 표면에너지가 높은 경우에도 잘 점착되며, 무독성이고 화학물질에 대한 안정성이 높다. 생체적합성이 좋아 의료용으로 광범위하게 사용되어 왔다. 이와 같은 많은 장점을 가지고 있지만 가격이 비싼 점이 단점이다.

2.1.3. 흡수촉진제

흡수촉진제를 피부 투과의 가장 큰 장벽인 각질층에 적용함으로써, 장벽으로서의 기능을 저하시키고 약물 투과를 증진시킬 수 있다. 주요 기전으로는 흡수촉진제와 각질층 간의 약물의 분배의 증가, 리피드 도메인의

유동화, 케라틴의 구조변화 등을 들 수 있다. 흡수촉진제의 선택은 사용하려는 제제 형태나 구성성분 및 약물의 물리화학적 성질에 따라 결정되어야 한다. 어떤 흡수촉진제가 효과를 나타내기 위해서는 일정 농도 이상이 필요하다. 즉, 충분한 열역학적 활성도가 있어야 그 효력이 나타나는데, 같은 농도에서도 제제의 구성 성분에 따라 열역학적 활성도가 달라지기 때문에 (Hou, 1987; Choi et al., 1991) 흡수촉진제를 선택할 때는 신중을 기해야 한다. 이상적인 흡수촉진제가 갖추어야 할 조건은 여러가지가 있지만 몇가지를 살펴보면 (Hadgraft, 1984), 첫째 무독성, 무자극성이며 과민 반응을 일으키지 말아야 하며, 자체의약리 작용이 없어야 한다. 둘째 그 효과가 신속히 나타나고 예측 가능해야 하며 가역적이어야 한다. 셋째 물리화학적으로 안정해야 한다. 넷째 제제학적 및 미용적 측면에서 문제가 발생하지 않아야 한다. 현재까지 위의 모든 이상적 조건을 만족시키는 흡수촉진제는 없지만 많은 물질이 위의 이상적 조건 중 주요한 성질들을 갖추고 있다. 다음은 지금까지 연구된 다양한 투과촉진제들을 그 구조적 특성에 따라 간략하게 설명하고자 한다.

Sulfoxide와 그 유도체는 1960년대 이후 steroid, 항생제, 마약성 진통제

등을 포함하여 많은 약물들에 대해 투과촉진제이다. 대표적으로 dimethyl sulfoxide (DMSO)는 가장 많이 연구된 투과촉진제 중의 하나이지만, 매우 높은 농도에서만 그 효과가 나타나고 피부에 대해서 비가역적인 손상을 주기 때문에 그 사용이 제한되어 왔다. Dimethylacetamide (DMA_C)나 dimethylformamide (DMF)도 DMSO와 유사한 구조를 가지고 있기 때문에 griseofulvin, hydrocortisone, lidocaine, naloxone 등의 흡수촉진제로서 사용되었으나 그 효과가 DMSO보다는 약하다 (Munro and Stoughton, 1965; Munro, 1969; Aungst et al., 1986). Alkylmethyl sulfoxide 계열 화합물 중에서는 decylmethyl sulfoxide가 가장 우수한 흡수촉진 효과를 나타내기 때문에 같은 기본 구조를 갖고 있을지라도 alkyl기의 탄소수에 따라 그 효능이 크게 달라질 수 있음을 말해주고 있다. Decylmethyl sulfoxide는 비이온성 계면활성제로서 hydrocortisone, propranolol, acyclovir, enkephalin, sodium nicotinate, thiourea 등의 피부 흡수를 촉진시킨다고 보고되었다 (Hadgraft, 1984; Choi et al., 1990; Sekura and Scala, 1972).

Pyrrolidone과 그 유도체는 최근들어 흡수촉진제로 많은 관심을 받고 있으며, 친유성 물질보다는 친수성 약물에 좋은 효과를 나타내는 것으로

알려져 있다. N-methyl-2-pyrrolidone (NMP)은 mefenamic acid의 흡수를 증가시켰으며 (Naito et al., 1985), Pyrrolidone은 betamethasone-17-benzoate의 흡수를 증진시켰다고 보고되었다 (Barry et al., 1984). 그러나 이러한 Pyrrolidone 및 그 유도체의 사용은 irritation 유발 등의 문제점으로 인해 그 사용이 제한적이다 (Woodford and Barry, 1986).

다음으로는 지방산 및 그 유도체를 들 수 있다. 가장 대표적인 지방산 흡수촉진제는 oleic acid로서 propylene glycol을 용해제로 하여 사용할 때 여러 약물에 대해서 흡수 촉진 효과를 보였으나, 피부에 대한 자극이 심하여 그 사용이 제한되어 왔다 (Aungst, 1989). Naloxone을 대상으로 지방산 사슬의 길이, 결합의 포화도 및 곁사슬의 영향을 조사하였을 때 lauric acid가 가장 우수한 효과를 나타내는 것으로 보고되었다 (Aungst et al., 1986). 지방산의 alkyl 또는 alcohol ester들도 흡수촉진제로서 많이 연구 되어지고 있다.

Azone 및 그 유도체는 흡수촉진제로 개발된 화합물들인데, azone은 pyrrolidone과 같은 cyclic amide와 alkyl sulfoxide의 혼합된 구조를 갖고 있으며, 여러 약물에 대해 낮은 농도에서도 우수한 흡수촉진 효과를 보였다. 또한 azone의 여러 가지 유도체들도 합성되었으며 이들의 투과촉진 효과도

많이 연구 되어지고 있고 (Wiechers and Zeeuw, 1990), azone의 흡수, 대사, 배설 및 독성에 대한 연구도 진행되고 있다 (Wiechers et al., 1989; Wiechers et al., 1990; Ponec et al., 1989).

다양한 계면활성제들이 흡수촉진제로 사용되어 왔으나, 대부분의 이온성 (양이온성 또는 음이온성) 계면활성제는 피부를 자극하여 흡수촉진제로 사용하기에 바람직하지 않기 때문에 비이온성 계면활성제가 주로 사용되어지고 있다. 비이온성 계면활성제인 Tween 20이 hydrocortisone, lidocaine의 흡수를 촉진 시킨다고 보고되었으나 (Sarpotdar and Zatz, 1986a, b), 최근들어 그와 상반된 결과가 보고되었다 (Goodman and Barry, 1989). 이는 사용된 용매, 피부의 종류, 실험 방법 등에 따라 그 결과가 달라질 수 있기 때문에 이를 면밀히 비교 검토하는 것이 필요하다.

다양한 cyclic 불포화 urea 유도체들이 합성되어 생분해성 흡수촉진제로서 연구 되었고 (Wong et al., 1988), alkyl 또는 aryl기가 치환된 유도체도 흡수촉진 효과가 있음이 보고 되었다 (Williams and Barry, 1989). 하지만, Tween 20과 마찬가지로 urea도 시험 조건에 따라 상반된 흡수촉진제로서의 효과를 보였다 (Beastall et al., 1986; Lippold and Hackemuller, 1990).

또한 다양한 alcohol 종류가 흡수촉진제로서 사용되고 있다. 그러나 ethanol을 흡수촉진제로 사용할 때는 ethanol이 약물에 대해서 good sovent로서 작용할 수 있기 때문에 약물의 열역학적 활성도에 미치는 영향을 고려해야 한다. 또한 linolenyl alcohol, lauryl alcohol 등도 흡수촉진제로 사용되고 있으며 (Aungst et al. 1986), propylene glycol, polyethylene glycol 및 그 유도체들도 많이 사용되고 있다.

지금까지 대략 살펴본 흡수촉진제는 자극성, 감압점착제의 adhesive 및 cohesive force에 미치는 영향, 흡수촉진의 영향, 용해성, 결정성 및 점착제와의 적합성을 고려하여 적절한 흡수촉진제를 선택해야 한다.

2.1.4. 결정 생성 억제제 (Crystallization Inhibitor)

매트릭스 내에서 약물의 결정화는 경피흡수제제의 효능과 품질에 미치는 영향력이 크다. 약물의 피부를 통한 투과를 증진시키기 위해 포화 또는 과포화상태로 약물을 함유시켜 열역학적 활성도를 증가시키는 방법이 있지만 이 방법은 열역학적으로 매우 불안정한 상태여서 보관 도중 결정화가 이루어질 수 있고 결정화가 진행되면 약물의 흡수와 점착력이 감소할 수

있으므로 이러한 결정화를 억제하는 것이 바람직하다.

Estradiol을 활성성분으로 함유한 매트릭스 형태의 경피흡수제제에서 Eudragit® RL이나 Eudragit® PO 또는 Eudragit® E PO를 첨가하였을 때 약물의 함량, 두께의 균일성, Peel strength 및 피부투과도 등에 영향을 주지 않고 결정의 생성을 효과적으로 억제할 수 있음이 보고되었다 (Kotiyan and Vavia, 2001).

폴리비닐피롤리돈 (PVP)가 약제의 제형 내에서 결정 생성 억제제로 사용될 수 있음은 널리 알려져 있다. 현탁 용액이나 고체 분산형(solid dispersion)에서 PVP의 결정 억제 기전을 밝히고자 많은 연구자들이 노력해 왔는데, PVP와 약물 결정 핵 사이의 상호작용 또는 PVP의 결정표면에 대한 흡착력에 기인한다고 제시되었다 (Taylor and Zografi, 1997; Yoshioka et al., 1995; Ziller and Rupprecht, 1988). 폴리이소부틸렌 매트릭스 내에서 ketoprofen의 결정화를 억제하는 효과가 있음이 보고되었고 (Kim and Choi, 2002) norethindrone acetate의 아크릴계 매트릭스 내에서 결정화를 억제하는데 효과를 나타내었다 (Ma et al., 1996).

또한 몇몇 계면활성제가 결정 생성 억제제로써 응용될 수 있으며

Tween 80, Labrasol (PEG-8 glyceryl caprylate/caprate)이 효과가 있음이 보고되었으나 (Kim et al., 2002) Oleic acid, polyethylene glycol, polypropylene glycol은 상반된 결과를 보여주었다. 계면활성제의 결정 생성 억제 효과를 밝히기 위해서는 약물의 계면활성제에 대한 용해도, 계면활성제의 극성, 약물의 극성 등을 고려하여 더 많은 연구가 진행 되어야 한다.

그러나 경피흡수제제를 제조할 때 약물의 결정 생성을 억제하기 위해서 결정 생성 억제제를 첨가하는 것도 중요하지만 제조 조건 및 보관 조건을 반드시 고려해야 한다. 왜냐하면 온도가 높을수록 더 빨리 결정화가 이루어지는 것이 보고되었고 (Ma et al., 1996), 수화물 등의 염을 형성하는 경우 무정형으로 존재하던 약물이 결정화되면서 점착력 저하나 피부투과도 저하를 야기 시킬 수 있기 때문이다 (Lipp and Muller-Fahrnow, 1999).

2.2. 경피흡수 제형

약물의 방출속도와 약물의 흡수속도를 제어 가능한 경피흡수 제형들이 성공적으로 개발되었다. 이들 제형들을 다음과 같이 크게 조절막 형태의 제형과 점착제와 약물의 혼합 형태의 제형으로 나눌 수 있다.

조절막 형태 (Membrane controlled system)는 Figure 1-1에서 보는 바와 같이 약물 저장층이 일반적으로 약물 불투과성 metallic plastic laminate와 투과속도를 조절하는 방출 조절막으로 완전히 둘러싸여 있다. 약물저장층 내에는 약물이 고분자 매트릭스 내에 균일하게 분산되어 있거나 점성이 높은 액체에 현탁되어 있으며, 방출조절막을 통해서만 방출될 수 있다.

조절막 형태의 제형에서 약물 방출 속도는 방출 조절막이나 점착제층의 고분자 조성, 막의 두께 및 투과계수 등에 의해 조절 가능하다. 방출 조절막은 그 투과율이 잘 알려져 있으며, 방출 조절막 외부는 점착제를 도포하여 피부 표면과 제제가 밀접하게 접촉할 수 있게 해준다. 이러한 형태의 제형으로부터 약물 방출속도는 방출 조절막이나 접착제층의 고분자 조성, 투과계수, 두께 등을 변화시킴으로써 조절 가능하다.

이 기술을 이용하여 개발된 제품으로는 nitroglycerin을 주성분으로 하는 Transderm-Nitro, scopolamine을 주성분으로 하는 Transderm-Scop, clonidine을 주성분으로 하는 Catapres, 그리고 estradiol을 주성분으로 하는 Estraderm 등을 들 수 있다.

Figure 1-2에서 보는 바와 같이 점착제와 약물의 혼합 형태의 제형에서

는 약물을 직접 점착제 (아크릴계, 고무계 또는 실리콘계 점착제 등) 고분자 매트릭스에 고르게 분산시켜 제조된 약물 저장층과 약물 불투과성 지지층으로 구성되어 있다. 제조 방법은 약물 저장층을 solvent casting 또는 hot melt법을 이용하여 제조한 후 약물 불투과성 지지층을 도포하여 제조한다. 이 기술을 이용하여 개발된 제품으로는 nitroglycerin을 주성분으로 하는 Nitro-Dur 등을 들 수 있다.

3. 피부를 통한 약물 흡수 예측에 대한 연구 동향

약물의 피부를 통한 수동확산을 기반으로 하는 약물 흡수에 대한 이론은 Fick's law에 의해 잘 정립되어 있지만, 실질적으로 경피흡수제제를 성공적으로 개발하는 것은 결코 쉬운 일이 아니다. 왜냐하면 피부를 통한 약물의 흡수 자체가 쉽지 않고, 흡수된다고 할지라도 약물이 혈중으로 들어가기 위해서 통과해야 하는 피부의 구조 및 물리화학적 특성이 결코 단순하지 않기 때문이다. 그럼에도 불구하고 경피흡수제제의 개발은 경구 또는 주사제의 단점을 보완할 수 있는 장점을 갖고 있기 때문에 생체내로의 약물전달의 한 분야로서 지속적인 경피흡수제제의 개발이 이루어지고 있다. 이에 따라 경피흡수제제의 개발이 용이하도록 약물의 피부 흡수율 예측에 대한 연구가 꾸준히 진행되어 오고 있다 (Lien and tong, 1973; Guy and Hadgraft, 1985; Liou et al., 2009). 다음은 피부를 통한 약물 흡수 예측에 대한 연구 동향을 간략히 살펴보고자 한다.

Lien과 Tong은 약물의 물리화학적 특성과 피부를 통한 약물의 흡수에 대해서 연구하였다. 그들이 적용한 상관관계 방정식의 일반식은 아래와 같다. 이 식에서 BR은 molar concentration 또는 permeability constant로 나타낸

biological response를 가르킨다.

$$\log BR = -k_1(\log P)^2 + k_2 \log P + k_3(\text{electronic term}) + k_4(\text{steric term}) + k_5$$

그들은 위에서 나타낸 일반식을 다양한 약물을 포함한 화합물들에 적용하여 피부를 통한 약물 흡수율을 예측하고자 하였으며, 연구 결과 약물의 lipophilic 특성이 가장 중요한 인자라고 보고하였다. 또한 약물의 용해도가 극히 낮을 경우에는 용해도도 중요한 인자가 될 수 있다고 보고하였다. 그리고 electronic term과 steric term은 약물의 흡수에 있어 영향력이 미미하다고 보고하였다 (Lien and Tong, 1973).

Guy와 Hadgraft는 경피흡수제제로부터 흡수된 약물의 속도론적 모델을 연구하였다. 이 연구에서는 clonidine을 모델약물로 사용하였으며, 속도상수는 투과된 약물의 물리화학적 인자를 기반으로 연구되었다 (Guy and Hadgraft, 1985).

Yano 등은 인간을 대상으로 다양한 살리실산 유도체 약물과 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)의 피부 흡수율 연구를 하였다 (Yano et al., 1986). 이 연구를 통해서 그들은 약물의 lipophilicy가 약물의 흡수에 있어 가장 중

요한 역할을 한다고 보고하였으며, 약물 흡수율과 약물의 물리화학적 인자 중 유수분배계수는 parabolic relationship 관계에 있고 최적화된 log P는 약 2.5 정도라고 보고하였다.

Cordero 등은 indomethacin, ketoprofen, diclofenac, piroxicam, tenoxicam, ketorolac, aceclofenac을 포함한 다양한 NSAIDs를 대상으로 인간 피부를 통한 약물 흡수에 관한 연구를 진행하였으며, 경피흡수제제 개발시 적용할 수 있는 흡수 인자로서 흡수속도상수 (Kp), 지연시간, 약물 플럭스를 결정하고자 하였다 (Cordero et al., 1997). 이 연구에서 적용된 상관관계 방정식의 일반식은 Potts와 Guy (1992)에 의해 제안된 intrinsic octanol-water partition coefficient (P_0)와 약물의 분자량 (MW)과 permeability constant (K_p)와의 관계식인 아래와 같은 식이 사용되었다.

$$\log K_p = \log\left(\frac{D^0}{\partial}\right) + f \log P_0 - \beta' MW$$

이 연구에서 피부를 통한 NSAIDs의 흡수에 대한 예측 인자로서 lipophilicity와 분자량은 연구에 사용한 약물 수가 적어 통계학적인 연관성

이 부족하다고 보고하였지만, 이 연구 결과는 기존 연구 결과들과 비슷한 경향을 나타냈다고 보고하였다.

Goosen 등은 BD IX rat을 이용하여 국소용 겔로부터 흡수된 indomethacin, ketoprofen, piroxicam의 혈중약물농도를 측정하여 이들의 물리화학적 특성인 유수 분배계수, 분자량, 이온화 정도, 각질층에서의 약물의 solubility constraint과 AUC와의 상관성을 연구하였다. 이 연구로부터 가장 연관성이 우수한 인자는 log P라고 보고하였다. 그밖에 분자량, solubility constraint, 이온화 정도는 상관성이 낮은 것으로 보고하였다 (Goosen et al., 1998).

Hadgraft 등은 NSAIDs의 물리화학적 특성과 피부 흡수와의 상관성을 Potts와 Guy가 (1992) 제안한 아래 식을 이용하여 상관성을 연구하였다 (Hadgraft et al., 2000).

$$\log k_p = -2.7 + 0.71 \log P - 0.0061\, MW$$

이들은 위 식을 이용하여 계산된 k_p값과 문헌상에 알려진 k_p값 사이에 유의성 있는 상관관계가 있는 것으로 보고하였다. 또한 Yano 등에 (1986) 의

해 보고된 NSAIDs의 최적 log P가 2와 3 사이 값이라는 것을 다시 한번 확인하였다.

Liou 등은 약물의 피부흡수 예측을 위해 quantitative structure-permeability relationship (QSPR)을 이용한 접근을 시도하였다 (Liou et al., 2009). 이 연구로부터 solubility parameter (δ)의 도입으로 clog P 또는 log $K_{o/w}$의 값이 2 이하인 NSAIDs의 피부흡수에 있어 Potts와 Guy가 제안한 log $K_{o/w}$에 기반한 상관관계식보다 permeability coefficient의 예측 정도를 향상시킬 수 있다는 것을 보고하였다.

Valentova 등은 피부를 통한 flurbiprofen의 흡수에 있어서 광학이성질체의 영향에 대해서 연구하였다 (Valentova et al., 2010). 연구 결과, (R)-flurbiprofen이 (S)-flurbiprofen보다 피부 흡수율이 현저히 높음을 보고하였다. 이것은 각질층에 존재하는 keratin과 ceramides의 키랄 구조에 의해 피부의 키랄 환경이 형성된다고 제안하였다. 이런 사실로 인해 광학 활성을 갖는 ceramides 또는 keratin과 enantiomer들 사이에 서로 다른 상호작용이 일어나, 결국 다른 피부 흡수율을 나타낸다고 제안하였다.

4. 결론

약물의 피부를 통한 수동확산을 기반으로 하는 약물 흡수에 대한 이론은 Fick's law에 의해 잘 정립되어 있지만, 실질적으로 경피흡수제제를 성공적으로 개발하는 것은 결코 쉽지 않다. 피부를 통한 약물의 흡수 자체가 쉽지 않고, 흡수된다고 할지라도 약물이 혈중으로 들어가기 위해서 통과해야 하는 피부의 구조 및 물리화학적 특성이 결코 단순하지 않기 때문이다. 그럼에도 불구하고 경피흡수제제의 개발이 용이하도록 약물의 피부 흡수율 예측에 대한 연구가 꾸준히 진행되어 왔다. 이 연구들의 노력으로 약물의 lipophilicity가 약물 흡수에 지대한 영향을 끼치는 것이 밝혀졌지만, 약물의 다른 물리화학적 인자들도 영향을 미치는 것으로 보고되었다. 아직까지는 약물의 물리화학적 인자들과 피부 흡수에 대한 완벽한 예측이 가능한 상관관계 방정식이 정립되어 있지는 않지만, 지속적인 연구가 진행되고 있기 때문에 좀더 상관성이 높은 연구 결과가 도출될 것으로 기대한다.

5. 참고문헌

Aungst, B. J., N. J. Rogers, and E. Shefter, Int. J. Pharm., 33: 225 (1986).

Barry, B. W., D. Southwell, and R. Woodford, J. Invest. Dermatol., 82: 49 (1984).

Beastall, J., R. H. Guy, J. Hadgraft, and I. Wilding, Pharm. Res., 3: 294 (1986).

Choi, H.-K., G. L. Flynn, and G. L. Amidon, Pharm. Res., 7(11): 1099 (1990).

Choi, H.-K., G. L. Amidon, G. L. Flynn, J. Invest. Dermatol., 96(6): 822 (1991).

Cordero, J.A., L. Alarcon, E. Escribano, R. Obach, J. Domenech, J. Pharm. Sci., 86: 503 (1997).

Goodman, M. and B. W. Barry, Int. J. Pharm., 57: 29 (1989).

Goosen, C., J. du Plessis, D.G. Muller, L.F. Janse van Rensburg, Int. J. Pharm., 163: 203 (1998).

Guy, R.H. and J. Hadgraft, Int. J. Pharm., 24: 267 (1985).

Hadgraft, J., Pharm. Int., 5: 252 (1984).

Hadgraft, J., J. du Plessis, C. Goosen, Int. J. Pharm., 207: 31 (2000).

Hou, S. Y. E., Ph. D. Thesis, University of Michigan (1987).

Kim, J.-H., C. H. Lee, H.-K. Choi, Drug Devel. Ind. Pharm., 28(7): 833-839 (2002).

Kim, J.-H. and H.-K. Choi, Int. J. Pharm. 236: 81 (2002).

Kotiyan, P. N. and P. R. Vavia, Eur. J. Pharm. 52:173 (2001).

Lien, E.J. and G.L. Tong, J. Soc. Cosmet. Chem., 24: 371 (1973).

Liou, Y.-B., H.-O. Ho, C.-J. Yang, Y.-K. Lin, M.-T. Sheu, J. Control. Release, 138: 260 (2009).

Lipp, R., A. Muller-Fahrnow, Eur. J. Pharm. Biopharm., 47: 133-138 (1999).

Lippold, B. C. and D. Hackemuller, Int. J. Pharm., 61: 205 (1990).

Ma, X., J. Taw, C.-M. Chiang, Int. J. Pharm. 142: 115 (1996).

Munro, D. D., Br. J. Dermatol., 81 (Suppl): 92 (1969).

Munro, D. D. and R. B. Stoughton, Arch. Dermatol., 92: 585 (1965).

Myung, Y., H.-K. Choi, Drug Delivery, 9(2): 121-126 (2002).

Naito, S. I., S. Nakamori, M. awataguchi, T. Nakajima, and H. Tominaga, Int. J. Pharm., 24: 127 (1985).

Ponec, M., M. Maverkort, Y. L. Soei, J. Kempenaar, J. Brussee, and H. Bodde, J. Pharm. Sci., 78: 738 (1989).

Potts, R.O. and R.H. Guy, Pharm. Res., 9: 663 (1992).

Sarpotdar, P. P. and Z. L. Zatz, Drug Dev. Ind. Pharm., 12: 1625 (1986).

Sarpotdar, P. P. and Z. L. Zatz, J. Pharm. Sci., 75: 176 (1986).

Sekura, D. L. and J. Scala, Adv. Biol. Skin, 12: 257 (1972).

Subedi, R.K., S.Y. Oh, M.-K. Chun, H.-K. Choi, Arch. Pharm. Res, 33: 339 (2010).

Taylor, L. S. and G. Zografi, Pharm. Res., 14: 1691 (1997)

Valentova, J., K. Bauerova, L. Farah, F. Devinsky, Arch. Dermatol. Res., 302: 635 (2010).

Wiechers, J. W. and R. A. de Zeeuw, Drug Design Delivery, 6: 87 (1990).

Wiechers, J. W., R. E. Herder, B. F. H. Drenth, and R. A. de Zeeuw, J. Soc. Cosmet. Chem., 40: 367 (1989).

Wiechers, J. W., B. F. H. Drenth, F. A. W. Adolfsen, L. Prins, and R. A. de Zeeuw, Pharm. Res., 7: 496 (1990).

Williams, A. C. and B. W. Barry, Int. J. Pharm. 56: 43 (1989).

Wong, O., J. Huntington, R. Konishi, J. H. Rytting, and T. Higuchi, J. Pharm. Sci., 77: 967 (1988).

Woodford, R. and B. W. Barry, J. Toxicol. Cutaneous Ocul. Toxicol., 5: 165 (1986).

Yano, T., A. Nakagawa, M. Tsuji, K. Noda, Life Sci., 39: 1043 (1986).

Yoshioka, M., B. C. Hancock, G. Zografi, J. Pharm. Sci., 84: 983 (1995).

Ziller, K. H. and H. Rupprecht, Drug Dev. Ind. Pharm., 14: 2341 (1988).

Table 1-1. Several marketed transdermal products

Drug	Disease/treatment	Product
Scopolamine	Motion sickness	Transderm-Scop
Nitroglycerin	Angina pectoris	Transderm-Nitro, Nitrodisc, etc.
Nicotine	Smoking cessation	Nicoderm, Nicostop, etc.
Estradiol	Postmenstrual syndrome	Estraderm, Climaderm, etc.
Testosterone	Hypogonadism	TestoDerm TTS, AndroDerm
Clonidine	Hypertension	Catapress-TTS
Fentanyl	Analgesia	Duragesic, Matrifen
Buprenorphine	Analgesia	BuTrans
Estradiol/Norethindrone	Hormone replacement therapy	CombiPatch
Selegiline	Depression	EmSam
Lidocaine	Post-herpetic neuralgia	Lidoderm
Ketoprofen	Inflammation/pain	Ketotop
Piroxicam	Inflammation/pain	Trast
Rivastigmine	Alzheimer's disease	Exelon

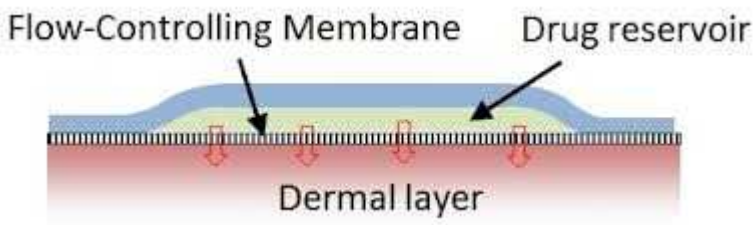

Figure 1-1. Transdermal patch of membrane controlled system

Figure 1-2. Transdermal patch of adhesive dispersion-type system

제 2 장 NSAID의 물리화학적 특성이 경피흡수에 미치는 영향 연구

1. 서론

비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)의 경구투여는 매우 효과적이긴 하지만, 위장관에서 위염이나 위궤양 등의 부작용이 일어날 수 있기 때문에 임상 적용에 있어 제약이 따른다. 만성질환에 대해서 환자의 순응도가 낮은 것도 또한 치료학적인 관점에서 문제가 된다. 왜냐하면, 대부분의 비스테로이드성 소염진통제들은 유효한 혈중농도를 유지하기 위해 지속적으로 복용해야 하기 때문이다 (Jacobs et al., 1988). 피부를 통한 이들 약물의 투여는 경구투여에서 발생할 수 있는 문제점들을 회피할 수 있고, 1회 투여로 경구투여에 비해 상대적으로 장시간 혈중 약물 농도를 유지할 수 있다 (Berba et al., 1991).

경피흡수제제에 대한 제약산업에서의 관심은 최근들어 급증하면서, 다양한 약물들에 대해서 경피투여로의 가능성을 타진하거나 개발 중에 있다. 경피흡수 과정은 경피흡수제제로부터 피부로의 약물이동, 각질층내에서의 약물의 확산, 그리고 진피층으로의 약물의 이동과정을 포함한다 (Riegelman,

1974). 경피를 통한 약물 전달의 문제점 중의 하나는 피부 특히 각질층의 약물 흡수에 대한 장벽 역할을 들 수 있다. 각질층은 지질층에 의해 둘러싸인 corneocyte로 구성되어 있다. 약물이 피부위에 적용되었을 때, 약물의 주요 투과 경로는 지질층을 따라 꼬불꼬불한 세포들 사이를 통과하는 것이다 (Barry, 1987). 다수의 약물들이 피부를 통해 흡수될 수 있음이 밝혀졌고, 이들 약물의 흡수는 약물이 가지고 있는 물리화학적 특성에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있다 (Beckett, 1982). 경피를 통해 투여되는 약물은 복잡한 투과 과정을 거치기 때문에, 약물 투과율은 약물의 물리화학적 특성, 피부 및 제제의 특성에 따라 달라질 수 있다 (Katz and Poulsen, 1971).

비스테로이드성 소염진통제의 경피흡수에 대한 여러 연구들이 진행되어 왔다 (Yano et al., 1986; Hadgraft et al., 2000; Liou et al., 2009; Valentova et al., 2010). 이들 연구들에서 연구자들은 약물의 물리화학적 특성과 약물의 흡수율에 대한 상관관계를 밝히고자 하였다. 또한 이들은 약물의 흡수는 경피흡수제제로부터 친유성을 띄는 epidermis 쪽으로의 이동 및 친수성을 나타내는 dermis 쪽으로의 이동과정을 거치기 때문에, 약물의 여러가지 물리화학적 특성들 중에서 분배계수와 물에서의 용해도가 중요한 인자라고 보

고하였다 (Yano et al., 1986; Liou et al., 2009). 그러나 이들 연구들 중 어떤 연구도 경피흡수제제 내에서 피부 표면으로의 약물 이동에 대한 것을 고려하지 않았다.

만약 다른 인자들이 고정된다면, 경피흡수제제의 물리화학적 특성이 약물의 흡수에 영향을 끼칠 수 있다. 비스테로이드성 소염진통제에 대한 다양한 경피흡수제제들이 연구되어 왔다 (Ki and Choi, 2007; Kim and Choi, 2002; Cheong and Choi, 2003). 이들 연구는 멜록시캄과 에탄올아민 복합체의 경피흡수에 대한 연구 (Ki and Choi, 2007), 폴리이소부틸렌 감압점착제 내에서이 ketoprofen의 결정성 및 경피흡수 연구 (Kim and Choi, 2002) 및 다양한 감압점착제들에서의 피록시캄 복합체의 경피흡수 연구 (Cheong and Choi, 2003)를 포함한다. 이들 연구들에서 약물이 포함된 경피흡수제제를 구성하는 성분들의 물리화학적 특성이 약물의 흡수에 영향을 미치는 것으로 보고되었다. 그러나 비스테로이드성 소염진통제의 물리화학적 특성과 경피흡수제제로부터의 약물의 흡수율에 대한 전반적인 고찰은 보고되지 않은 것으로 알고 있다.

따라서 비스테로이드성 소염진통제를 포함하는 다양한 경피흡수제제들

에서의 약물의 흡수에 대한 전반적인 고찰을 이 연구에서 진행하고자 하였다. 이 연구에서 사용된 비스테로이드성 소염진통제는 propanoic acid 구조를 갖는 ibuprofen [{(RS)-2-4-(2-methylpropyl)phenyl}propanoic acid], ketoprofen [{(RS)2-3-benzoylphenyl}propionic acid], naproxen [{(RS)-2-6-(methoxynaphthalen-2-yl)}propanoic acid], 플루비프로펜 [{(RS)-2-2-(fluorobiphenyl-4-yl)}propanoic acid], dexibuprofen [{(2S)-2-4-(2-methylpropyl)phenyl}propanoic acid]과 loxoprofen [{(RS)-2-4-(2-oxocyclopentyl)methyl phenyl}propanoic acid]을 모델 약물로 선정하였다.

고려된 약물의 물리화학적 특성으로는 분자량, 분배계수, 녹는점, 용해도였으며 다양한 경피흡수제제들로부터 약물의 경피흡수율과의 상관관계를 연구하고자 하였다.

2. 시약 및 실험방법

2.1. 시약

아크릴계 점착제, 폴리이소부틸렌계 점착제 및 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체 점착제는 National Starch and Chemical Company (Bridgewater, NJ, USA)로부터 제공 받았다. 실리콘 점착제는 Dow Corning Chemicals (Midland, MI, USA)로부터 제공 받았다. ketoprofen, ibuprofen, naproxen, 플루비프로펜, dexibuprofen 및 loxoprofen은 ㈜대화제약으로부터 제공 받았다. 다른 모든 시약들은 시약 등급 이상의 시약을 사용하였으며 더 이상의 정제과정은 거치지 않았다.

2.2. 실험방법

2.2.1. 약물을 포함하는 adhesive matrix 의 제조

약물을 ethyl acetate에 녹여 약물 용액을 만들고 다양한 감압점착제 (PSA)와 함께 섞어주었다. 혼합액을 release liner에 도포하고 10분간 상온에 방치하였다. 그 후 80°C에서 20분 동안 건조하여 잔여 유기 용매를 제거하였다. 유기 용매 제거 후, polyester backing film (ScotchPak® 9728, 3M,

USA)위에 전사하였다.

2.2.2. In vitro 경피투과 실험

Diethyl ether로 마취된 6-8주 된 hairless mouse에서 full thickness skin를 절제하였다. 피하지방, 조직 그리고 혈관은 가위와 외과용 메스로 조심스럽게 제거하였다. 구멍 나거나 손상되지 않은 피부만 6 cm^2정도의 크기로 잘라 in vitro 투과 실험을 진행하였다. Flow-through diffusion cell을 이용하여 TDDS에서의 hairless mouse skin을 통한 약물의 경피 투과를 측정하였다. Diffusion cell의 온도는 37^oC로 유지하였다. Receiver cell opening의 표면적은 2 cm^2이며, 부피는 5.5 ml였다. Receiver cell은 pH 6.0의 인산 buffer 용액으로 채워져 있으며 media는 teflon이 코팅된 magnetic bar를 이용하여 stirring하였다. 절제된 skin은 각각의 receiver cell 위에 놓여 졌고 그 위에 O-ring과 cell cap를 놓고 clamp로 고정하였다. Sample은 24시간 동안 4시간마다 모았으며, High Performance Liquid Chromatography (HPLC)를 이용하여 평가하였다.

2.2.3. 분석방법

UV detector (SPD-10A), C18 column (4.6 x 100 mm, 5 μm, Gemini), pump (LC-10AD), automatic injector (SIL-10A)로 구성된 HPLC system (Shimadzu Scientific Instruments, MD)이 사용되었다. UV detector의 파장은 약물의 λmax 값으로 정하였고, column 온도는 30°C를 유지하였다. Flow rate는 1 ml/min이며, injection volume은 20 μl였다. Azole 유도체들의 mobile phase와 λmax 는 Table 2-1에 나타내었다.

3. 결과 및 고찰

3.1. aryl group 의 영향

모델 약물로 사용한 propanoic acid 유도체 중에서 naproxen만이 methoxy naphthyl group을 가지고 나머지는 phenyl aryl group을 갖는다. 재미있게도 silicone matrix (BioPSA®7-4302and7-4502)에서부터 나온 naproxen의 flux가 나머지 다른 약물들에 비해 매우 적었다 (Table 2-2; Figure 2-1). 이는 naphthyl group의 존재로 인하여 silicon matrix에서 naproxen의 열역학적 activity가 감소하여 skin을 통한 투과가 감소되는 것으로 보인다.

3.2. 광학이성질체

dexibuprofen은 라세미 혼합물로 구성된 ibuprofen에 비해서 약효가증진된 것으로 알려져 있다 (Bonabello et al., 2003). 따라서 이들 약물들의 경피흡수율의 차이를 연구하는 것은 의미 있는 것으로 보인다. 다양한 감압점착제들로 구성된 경피흡수제제들에서의 ibuprofen과 dexibuprofen의 플럭스에 대한 상관관계를 조사하였을 때, 우수한 상관성을 나타내었다 (R^2 = 0.953). 그리고 Figure 2-3에서 보는 바와 같이 상관관계식의 기울기에 근거

하여 이들 두 약물의 플럭스를 비교하였을 때, dexibuprofen의 플럭스가 ibuprofen의 플럭스보다 높음을 알 수 있었다. 이는 dextro 형태의 ibuprofen 광학이성질체인 dexibuprofen의 플럭스가 levo 형태의 ibuprofen의 플럭스보다 높다는 것을 가르킨다. 이는 각질층의 keratin과 ceramide 에 의해 형성된 피부의 키랄 환경이 광학이성질체 약물의 흡수에 영향을 미친 것으로 생각된다 (Valentova et al., 2010). 이런 현상은 propranol 광학이성질체의 약물 흡수뿐만 아니라 플루비프로펜의 광학이성질체의 약물 흡수 연구에서도 보고 되었다 (Valentova et al., 2010).

3.3. Log P

Lipophilicity는 피부를 통한 흡수에 있어서 중요한 물리화학적 인자이다. 모델 약물로는 플루비프로펜과 ibuprofen이 사용되었으며 이의 log P 값은 각각 3.57과 3.60이다. Polymer matrix가 없을 때 이들은 비슷한 피부 투과 특징을 가질 것으로 예상된다. 하지만 감압점착제 매트릭스에서는 고분자의 유리전이온도, 약물과 감압점착제 내에 포함되어 있는 functional group과의 상호 작용 등이 약물의 침투에 영향을 줄 수 있다 (Subedi et al., 2010).

Figure 2-4에는 다양한 감압점착제 매트릭스에서 플루비프로펜과 ibuprofen으로 부터 얻은 플럭스의 상관 관계를 나타내었다. 아크릴-고무 하이브리드 점착제인 Duro-Tak® 503A과 폴리이소부틸렌 점착제 매트릭스의 경우를 제외하면, 약물에 따른 플럭스는 뚜렷한 상관 관계가 형성된다. 이 발견은 transdermal 플럭스와 약물의 log P 값의 상관 관계를 증명한 기존의 연구를 통해 뒷받침될 수 있다. Yano 등 (1986)은 NSAIDs의 최적의 log P 값을 2.5 정도라고 하였다. 그들은 log P가 이 값보다 낮으면 흡수 속도가 증가하며, 높으면 흡수 속도가 감소함을 발견하였다.

3.4. 분자량

크기가 작은 분자가 큰 분자보다 빠르게 피부를 투과하기 때문에, 경피 투여 후보 약물에 있어서 분자량은 매우 중요한 물리화학적 인자이다. 이 실험의 모델로 244.3의 분자량을 가진 플루비프로펜과 246.3의 분자량을 가진 loxoprofen이 사용되었다. 다양한 감압점착제 매트릭스를 이용하여 플루비프로펜과 loxoprofen의 플럭스를 얻었는데, 상당히 밀접한 상관 관계를 가짐을 확인할 수 있었다 ($R^2 = 0.929$). Figure 2-5에서 볼 수 있듯이, 두 약물

은 비슷한 transdermal 특성을 가졌다. 이를 통해 분자량이 약물의 방출과 그에 따른 감압점착제 매트릭스로부터의 투과에 중요하게 작용함을 알 수 있다.

3.5. 용해도

naproxen과 ibuprofen의 물에 대한 용해도는 각각 23과 14 μg/ml이다. 감압점착제 매트릭스로부터의 이들의 플럭스는 상당히 밀접한 상관 관계를 보였다 (Figure 2-6). 이를 통해 물에 대한 용해도가 감압점착제 매트릭스로부터의 약물의 피부 흡수에 큰 영향을 준다는 사실을 알 수 있었다. 물질의 용해도가 다르다면 감압점착제 매트릭스에서의 열역학적 activity도 다를 것이므로 다른 release 특징을 보일 것이다.

3.6. 녹는점

Transdermal 플럭스에 대한 녹는점의 효과는 광범위하게 연구되었다. 녹는점의 변화는 피부 지질에서의 약물의 용해도를 변화시켜 투과에 영향을 주게 된다. ketoprofen과 플루비프로펜의 녹는점은 각각 94와 111°C이다.

이들의 플럭스를 비교한 결과 가장 큰 상관 계수 (R^2 = 0.9706)를 얻었다 (Figure 2-7). 이 결과를 통해 녹는점이 감압점착제 매트릭스를 이용한 약물의 피부 흡수에 가장 큰 영향을 준다는 사실을 알게 되었다.

4. 결론

동일계열 약물 (Propanoic acid 구조를 갖는 NSAID)을 모델로 감압점착제(PSA)에 따른 피부투과도의 상관관계를 밝힘으로써, 경피흡수제제 개발 시 점착제 선정이 보다 간편해 질 것으로 예상된다. 따라서 산업체의 경피흡수제제 개발이 보다 용이해 질 것으로 예상된다.

5. 참고문헌

Barry, B. W., J. Control. Rel., 6 : 85 (1987).

Beckett, A.H., In: Aulton, M. (Ed.), Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design. Churchill Livingstone, New York, pp. 154-170 (1982).

Berba, J., S. Goranson, J. Langle, U.V. Banakar, Drug Dev. Ind. Pharm., 17: 55 (1991).

Bonabello, A., M.R. Galmozzi, R.Canaparo, G.C. Isaia, L. Serpe, E. Muntoni, G.P. Zara., Anesth. Analg., 97: 402 (2003).

Cheong, H.-A., H.-K. Choi, Eur. J. Pharm. Sci., 18: 149 (2003).

Hadgraft, J., J. du Plessis, C. Goosen, Int. J. Pharm., 207: 31 (2000).

Jacobs, J., A.G. Golstein, M.E. Kelly, B.S. Bloom, Int. Clin Pharm., 22: 726 (1988).

Katz, M. and B.J. Poulsen, In Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 28, Brodie, B.B., Gillette, J. (eds). Springer-Verlag, Berlin (1971).

Ki, H.M., H.-K. Choi, Arch. Pharm. Res., 30: 215 (2007).

Kim, J.-H., H.-K. Choi, Int. J. Pharm., 236: 81 (2002).

Liou, Y.-B., H.-O. Ho, H.-O, C.-J. Yang, Y.-K, Lin, M.-T. Sheu, J. Control. Release, 138: 260 (2009).

Riegelman, S., Clin. Pharmacol. Ther., 16: 873 (1974).

Subedi, R.K., S.Y. Oh, M.-K. Chun, H.-K. Choi, Arch. Pharm. Res., 33: 339 (2010).

Valentova, J., K. Bauerova, L. Farah, F. Devinsky, Arch. Dermatol. Res., 302: 635 (2010).

Yano, T.T., A. Nakagawa, M. Tsuji, K. Noda, Life Sciences, 39: 1043 (1986).

Table 2-1. Mobile phase composition and λ_{max} of various model drugs.

Compound	λ_{max}	Mobile phase
Ketoprofen	250nm	Water adjusted to pH 3.0 with 85% phosphoric acid/Methanol (30/70)
Ibuprofen		1% chloroacetic acid aqueous solution adjusted to pH 3.0 with 25% ammonium hydroxide solution/Acetonitrile (35/65)
Naproxen		Water adjusted to pH 3.0 with acetic acid/ Acetonitrile (50/50)
Flurbiprofen		0.01 $MolL^{-1}$ phosphate buffer (pH 4.5)/Acetonitrile (32.5/67.5)
Dexibuprofen	220nm	0.01 $molL^{-1}$ phosphate buffer (pH 4.5)/Acetonitrile (37.5/62.5)
Loxoprofen		Water adjusted to pH 3.0 with phosphoric acid/Acetonitrile (52.5/47.5)

Table 2-2. Physicochemical properties of various NSAIDs with propanoic acid.

Compound	Molecular weight	Log P	Melting point (^{o}C)	Aqueous solubility (μg/ml)
Ketoprofen	254.3	2.94	94	150
Ibuprofen	206.3	3.51	76	14
Naproxen	230.3	3.18	155.3	23
Flurbiprofen	244.3	3.57	110.5	2.7
Dexibuprofen	206.3	1.60	52	14
Loxoprofen	246.3	3.35	110	-

Table 2-3. Summary of PSA screening with ibuprofen, ketoprofen, naproxen, flurbiprofen, dexibuprofen and loxoprofen. (n=3).

PSA	Flux (μg/cm^2/h)					
	Ibuprofen	Ketoprofen	Naproxen	Flurbiprofen	Dexibuprofen	Loxoprofen
Polyisobutylene	3.7	1.6	5.8	1.36	6.39	1.06
SBS	4.1	7.4	5.6	8.07	8.22	7.45
BioPSA® 7-4302	21.2	15.6	2.2	22.50	36.16	20.37
BioPSA® 7-4502	22.3	13.7	2.5	20.05	28.50	22.06
Duro-Tak® 87-502A	2.7	4.1	3.5	5.28	5.75	6.79
Duro-Tak® 87-503A	1.5	6.7	3.2	9.40	6.23	6.73
Duro-Tak® 87-504A	3.4	5.1	4.2	5.70	6.80	8.29
Duro-Tak® 87-900A	1.2	2.1	2.2	1.68	2.28	2.77
Duro-Tak® 87-2287	2.8	2.6	3.6	3.89	4.16	4.69
Duro-Tak® 87-2510	2.0	6.1	3.7	4.97	6.25	8.45
Duro-Tak® 87-2852	2.4	2.4	3.1	2.71	3.59	3.97

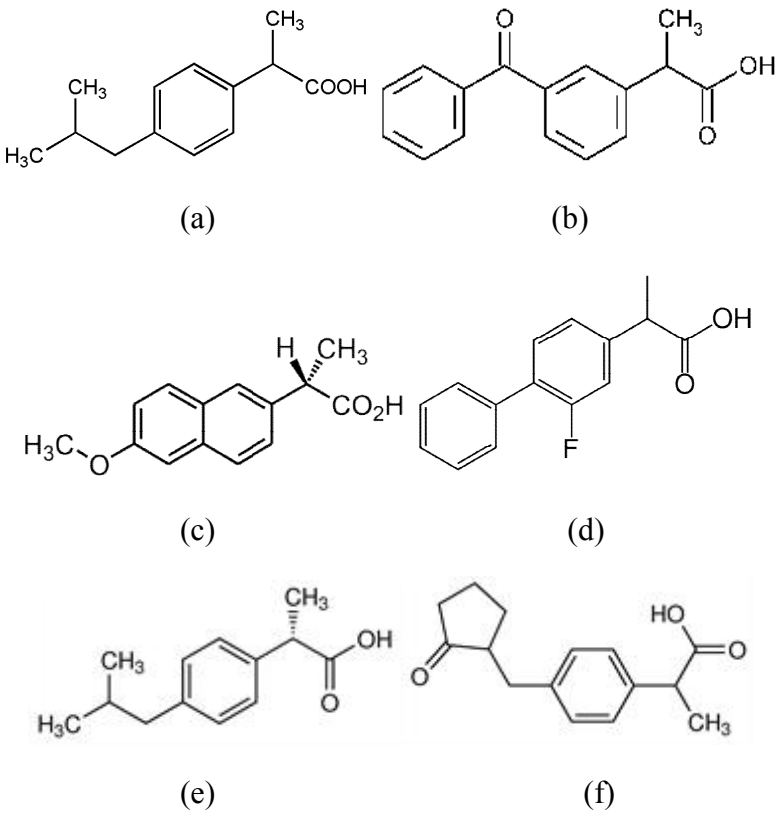

Figure 2-1. Chemical structures of model drugs used in the study: (a) ibuprofen, (b) ketoprofen, (c) naproxen, (d) flurbiprofen, (e) dexibuprofen, and (f) loxoprofen.

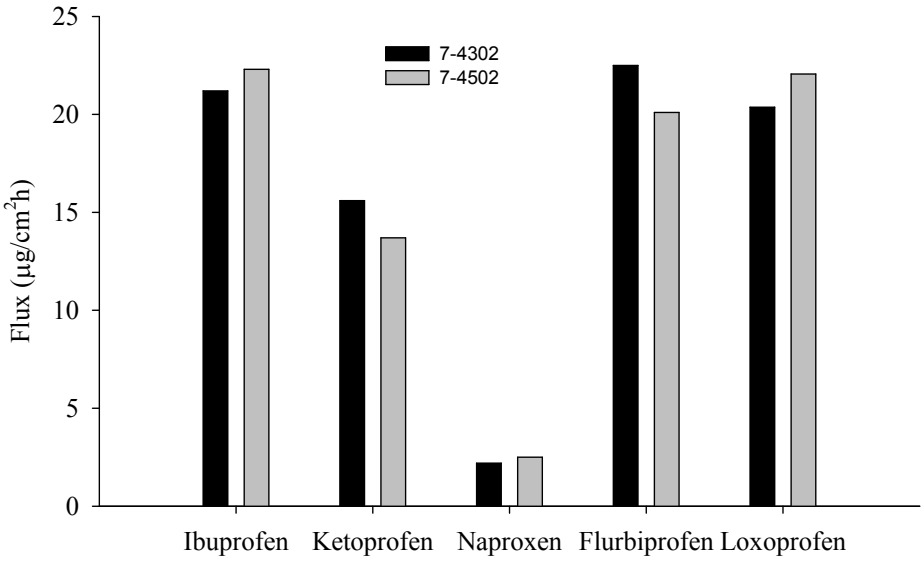

Figure 2-2. Comparison of drug fluxes from patches containing 5% of NSAIDs in different silicone PSAs. (n=3)

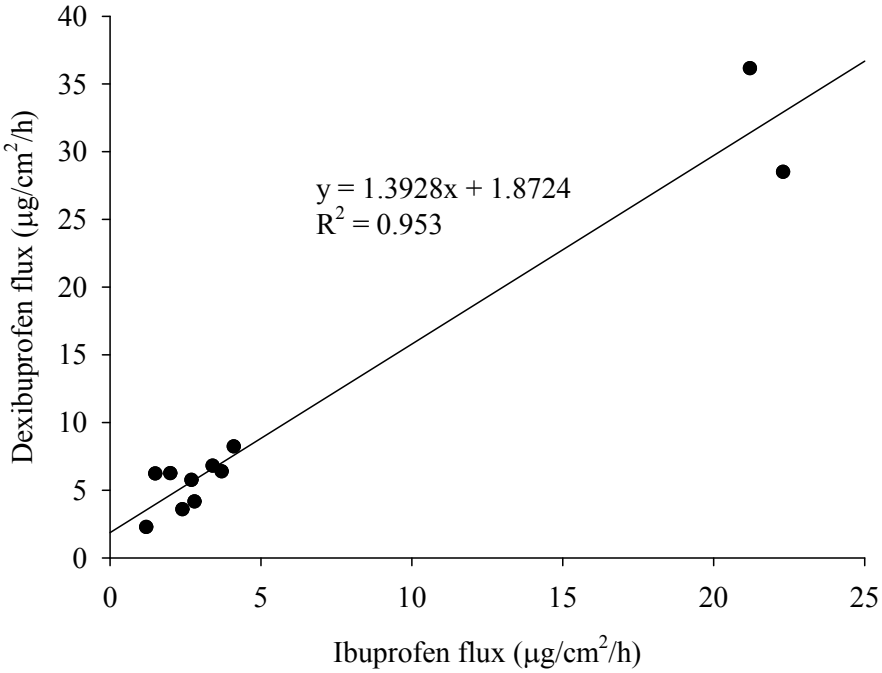

Figure 2-3. Comparison of drug fluxes from patches containing enantiomers (dexibuprofen and ibuprofen) in various PSAs. (n=3)

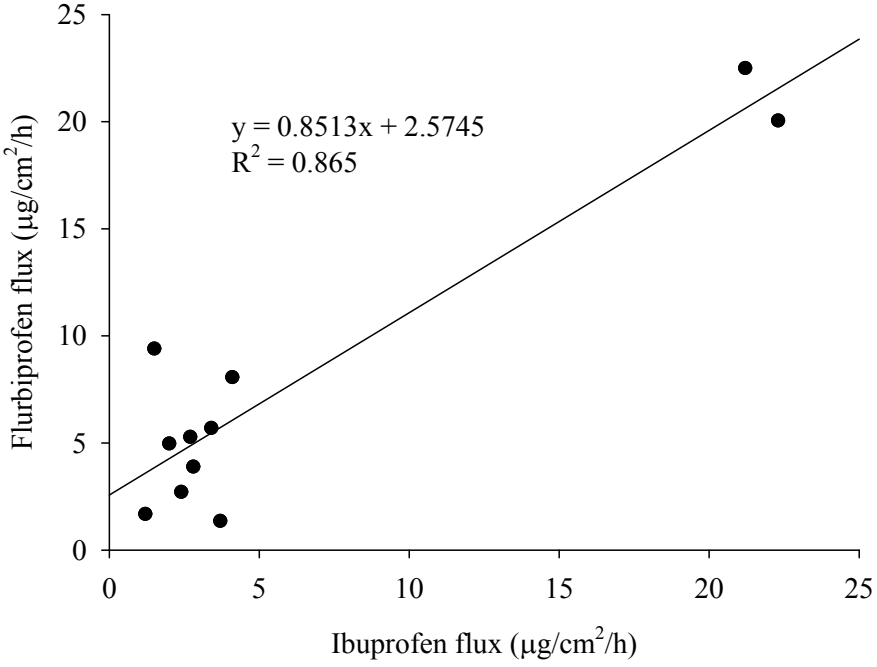

Figure 2-4. Correlation between fluxes of drugs with similar log P values (flurbiprofen and ibuprofen) in various PSAs. (n=3)

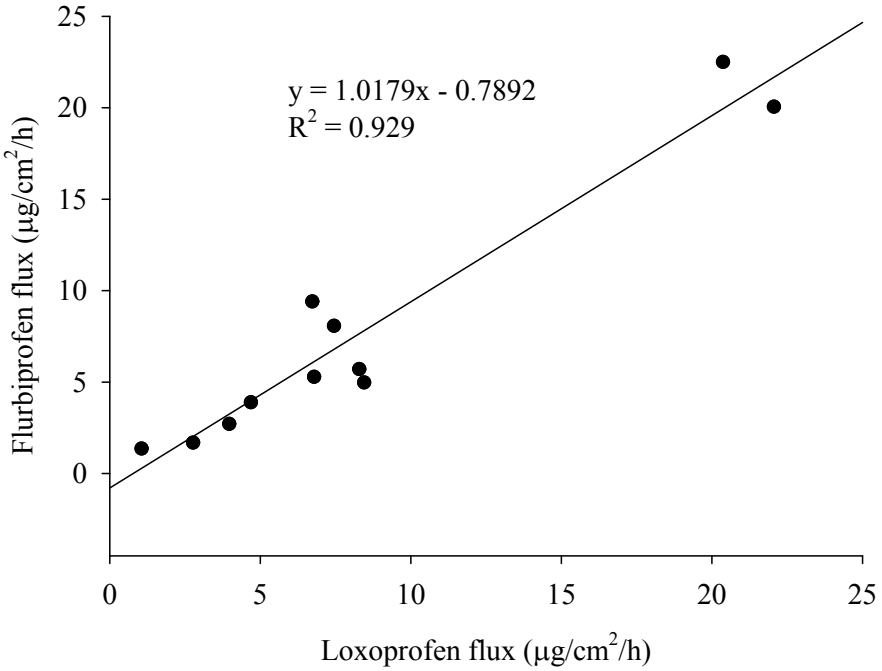

Figure 2-5. Correlation between fluxes of drugs with similar molecular weight (flurbiprofen and loxoprofen) in various PSAs. (n=3)

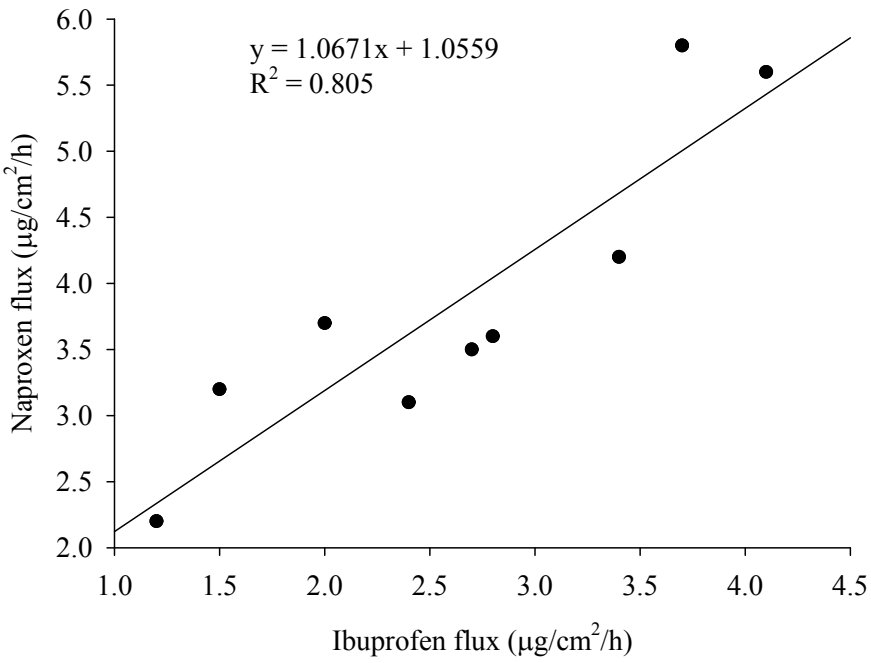

Figure 2-6. Correlation between fluxes of drugs with similar aqueous solubility (naproxen and ibuprofen) in various PSAs. (n=3)

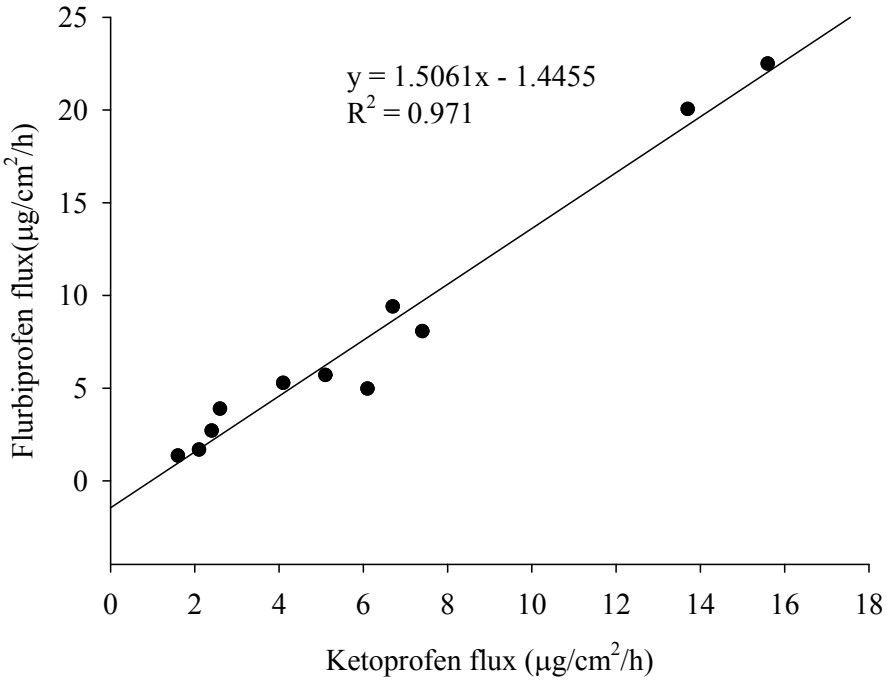

Figure 2-7. Correlation between fluxes of drugs with similar melting points (flurbiprofen and ketoprofen) in various PSAs. (n=3)