



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 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](#)

2016 년 2 월

석사학위논문

Development of transdermal drug delivery system for paroxetine

조선대학교 대학원

약학과

임 다 혜

Paroxetine 의 경피 흡수제제 개발

Development of transdermal drug delivery system for
paroxetine

2016 년 02 월 25 일

조선대학교 대학원

약학과

임 다 혜

Development of transdermal drug delivery system for paroxetine

지도교수 최 후 균

이 논문을 약학석사학위신청 논문으로 제출함.

2015 년 10 월

조선대학교 대학원

약학과

임 다 혜

임다혜의 석사학위 논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 기 성 환 (인)

위 원 조선대학교 교수 신 상 미 (인)

위 원 조선대학교 교수 최 후 균 (인)

2015 년 11 월

조선대학교 대학원

Contents

Contents -----	i
List of Table -----	ii
List of Figures -----	iii
Abstract-----	vii
1. 서론-----	1
2. 재료 및 방법-----	4
2.1. 재료-----	4
2.2. 실험방법-----	6
2.2.1 Paroxetine free base 로의 변환 -----	6
2.2.2 Paroxetine 경피 패치 제조 -----	6
2.2.3 확산 실험 -----	7
2.2.4 경피 패치의 함량 측정 실험-----	8
2.2.5 분석방법-----	8
2.2.6 Ultra violet-visible spectrophotometer-----	8
3. 실험결과 -----	10
3.1. HPLC spectrum 파장 선택 -----	10
3.2. 접착제가 투과율에 미치는 영향 -----	10
3.3. 투과 촉진제가 투과율에 미치는 영향 -----	11
4. 결론 및 고찰-----	12
5. 참고문헌 -----	14
국문초록 -----	18

List of Tables

Table 1 Formulation of paroxetine PSA screening test

Table 2 Formulation of paroxetine with SBS.

Table 3 Trade name and chemical component of selected adhesives used in the study

Table 4 - 1 Summary of the effects of enhancers screened at the level of 10% drug and 5% enhancer load in SBS (Duro-Tak[®] 87-6911 and SBS polymer) matrix and Duro-Tak[®] 87-502B matrix

Table 4 - 2 Summary of the effects of enhancers screened at the level of 10% drug and 5% enhancer load in SBS matrix and Duro-Tak[®] 87-502B matrix

List of Figures

Fig. 1 Spectrum of ultra violet - visible spectrophotometer

Fig. 2 HPLC chromatograms of paroxetine about different wavelength

Fig. 3 Permeation rate of paroxetine from different adhesive matrices at 10% drug load (n=3).

Fig. 4 Permeation rate of paroxetine from different tackifiers at SBS

Fig. 5 Effect of enhancer at 10% drug and 5% enhancer at SBS adhesive

ABSTRACT

Development of transdermal drug delivery system for
paroxetine

By Da hye Im

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

Department of Pharmacy,

Graduate School of Chosun University

Paroxetine (also known by the trade name of Paxil) acts a selective serotonin reuptake inhibitor and is administrated orally. It is used to treat major depressive disorder, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, generalized anxiety disorder and vasomotor symptoms. The purpose of this study was to develop a transdermal drug delivery system of paroxetine.

The permeation rate of paroxetine from patches prepared with styrene-

butadiene-styrene and acrylic-rubber-hybrid adhesive with hydroxyl functional group were higher than that of patches prepared with other acrylic adhesives.

SBS with GTCC 60, MIO and OSU provided high permeation rate of paroxetine. GTCC 60 was chosen because it is the most potent enhancer. Acrylic-hybrid-rubber adhesive (Duro-Tak[®] 87-502B) with Labrafil M 1944 CS provided higher permeation rate of paroxetine. While content, stability and permeation tests were proceeded in the matrix with 10% drug load, recrystallization of paroxetine wasn't observed.

In conclusion, it was feasible to make effective transdermal patches of paroxetine by using GTCC 60 with SBS and Labrafil M 1944 CS with Duro-Tak[®] 87-502B at 10% drug concentration.

1. 서론

Paroxetine (상표명으로 Seroxat, Paxil이 있다)은 선택적 serotonin 재흡수 억제제 (SSRIs)중 하나로 항 우울제이다 [1].

Paroxetine은 serotonin이 결합하는 부위가 아닌 다른 부위에 결합하여 serotonin 수송체 (SERT)의 활성을 변화시켜 항 우울 효과를 나타내며 우울증, 강박장애, 공황장애, 사회공포증 및 범 불안장애의 치료에 사용되며, 미국 FDA에서 공황발작을 치료하기 위해 처음 승인되었다 [2].

Paroxetine은 경구용 현탁제와 정제로 판매되고 있으며, 일일 최대 복용량은 30mg이다 [3]. Paroxetine은 위장관에서 완전히 용해되나,간에서 추가적인 1차 대사가 이뤄지고[4], 중추신경계를 포함한 전신으로 분포되며 투여된 양의 1%만이 혈장에 남는다.경구 투여한 paroxetine의 64%는 소변으로, 36%는 담즙으로 배설된다 [5]. Paroxetine은 간에서 CYP2D6에 의해 대사됨과 동시에 이를 강력하게 억제하여 CYP2D6에 의해 대사되는 삼환계 항 우울약을 함께 복용했을 시, 삼환계 항 우울약의 혈중농도를 증가시켜 원치 않는 독성을 나타낼 수 있다 [6].

Paroxetine과 같은 선택적 serotonin 재흡수 억제약은 중추 신경계의 serotonin성 작용에 기인하여 어지러움, 변비, 입 마름, 졸림, 불면증, 두통, 현기증, 천식, 수전증 등의 부작용이 나타나며 [7,8], 위장관에서 serotonin 신경계를 활성화 시켜 구토, 위장관 운동 이상 항진, 설사 및 다른 위장관 증상 등을 유발한다. 특이적으로 paroxetine 복용 환자에서 체중 증가가 나타나며 [9, 10], 혈장의 paroxetine의 농도가 증가하면 신장 및 간 독성이 나타난다. 하지만

paroxetine과 같이 반감기가 짧은 SSRI 복용을 중단하게 되면 약물 중단 증후군이 나타나기도 한다 [11, 12]. 또한 태아에 미치는 영향 때문에 임신부나 임신을 계획하고 있는 여성에게 복용 중단을 권한다[13].

경피 약물전달시스템 중의 하나인 drug-in-adhesive (DIA)system은 약물의 혈중 농도를 효과적으로 제어함으로써 중추신경계에 미치는 영향을 감소시킬 수 있어 paroxetine을 경구로 투여 했을 때 나타날 수 있는 여러 부작용을 개선시키는데 적절하다.

게다가, 경피 약물전달시스템을 사용하면 간 초회 통과를 피할 수 있고, 위장관에서 약물의 흡수에 영향을 미치는 다양한 요인을 감소시킬 수 있으며, 환자의 복약 순응도를 향상 시키는 등 약물 전달에 많은 장점이 있다.

이렇게 경피 약물전달시스템은 많은 장점이 있지만, 피부 투과성이 낮다는 큰 문제점이 있다 [14-16]. 지금까지, 피부를 통한 약물의 전달을 향상시키기 위해 다양한 방법들이 시도되었다. 여러 방법들 중 하나가 바로 투과 촉진제를 사용하는 것이다. 투과 촉진제는 각질층의 장벽기능을 감소시켜 약물이 투과되는 정도를 향상시킨다 [17]. 피부를 통한 약물의 투과율은 투과 촉진제 뿐만 아니라 압력 민감성 접착제에 의해서도 영향을 받으며,접착제는 약물의 저장 및 열역학적 활성을 조절하는 역할을 한다 [18].

DIA 시스템의 또 다른 문제점은 재결정화 인데, 이는 약물의 투과율을 감소시키고 피부 자극을 유발 할 수 있으며,접착력을 감소시켜 품질을 악화 시킬 수 있다 [19]. 재결정화는 매트릭스 내의 약물의 과포화로 인해 나타난다 [20].

본 연구의 목적은 hairless mouse skin을 이용해 여러 가지 투과 촉진제와

접착제가 경피 패치의 투과도에 미치는 영향을 조사하고 이를 토대로 효과적인 paroxetine 경피 패치를 만드는 것이다.

II. 재료 및 방법

2.1. 재료

Paroxetine hydrochloride hemi-hydrate은 종근당에서 받아 사용하였다. Duro-Tak® 87-502B, Duro-Tak® 87-9301, Duro-Tak® 87-2054, Duro-Tak® 87-2074, Duro-Tak® 87-2510 과 Duro-Tak® 87-6911 (SBS)는 Henkel Corp (Bridgewater, NJ, USA)에서 구입하였다. Propylene glycol mono laurate - type II (Lauroglycol® FCC), Propylene glycol mono laurate - type I (Lauroglycol® 90), Propylene glycol dicaprylate/dicaprate (Labrafac® PG), Polyglycerol-3 dioleate (Plurol oleique® CC 497), Oleoyl polyoxyl-6 glycerides (Labrafil® M 1944 CS), Linoleoyl polyoxyl-6 glycerides (Labrafil® M 2125 CS), and Lauroyl polyoxyl-6 glycerides (Labrafil® M 2130)은 마성상사에서 구입 하였으며, Sorbitan mono oleate (Span® 80), Polyoxethylene sorbitan mono laurate (Tween® 20) 은 Junsei Chemicals (Japan)에서 구입하였다. Polyoxyl-10 oleyl ether (Brij® 97) 은 Sigma Chemical (St. Louis, MO, USA)에서 구입하였으며, Mono/diglyceride of caprylic acid (Capmul® MCM C8)은 ABITEC Corp (Columbus, OH, USA)에서 구입하였다. Isopropyl palmitate (IPP), Diisopropyl dimer dilinoleate (IPD), Isopropyl myristate (IPM), Ethylhexyl palmitate (OP), Caprylyl eicosenoate (EC0-8), Ethylhexyl hydroxystearate (OHS), Caprylic/capric triglyceride (GTCC 60), Diethoxyethyl succinate (DES),

Hexyl laurate (HL-R), C14-18 alkyl ethylhexanoate (M10), Diethylhexyl hydroxystearate (OSU), Isotridecyl isononanoate (TN) and Octyldodecyl lanolate (ODL) 은 Croda (Parsippany, NJ, USA)에서 구입하였다. 기타 모든 시약 및 용매는 시약 등급으로 사용하였다.

2.2. 실험방법

2.2.1. Paroxetine free base로의 변환

Paroxetine hydrochloride hemi-hydrate를 물에 녹인 후, 1N-NaOH를 취한 paroxetine hydrochloride hemi-hydrate의 110%에 해당하는 양을 취해준 후, 교반 시킨다. 교반 시키는 중에 분홍색의 slurry가 생성되는데, 용액이 맑아 질 때까지 계속해서 교반 시킨다. 용액이 맑아지면, 교반 중인 병에 ethyl acetate를 물의 양보다 조금 많이 취하고 12시간 이상 교반 시킨다. 시간이 충분히 지난 후, 교반을 멈추고 ethyl acetate 층과 물 층이 나뉘기를 기다린다. 층이 나뉘면, 용액을 분별 깔때기에 넣고 다시 분리되기를 기다린다. 용액이 맑고 명확하게 분리되면, 하층을 따르고 상층을 vial에 취한다. 이를 vacuum drying oven에서 증발 건조시킨다. 끈적한 gel상태의 paroxetine free base가 얻어진다.

2.2.2. paroxetine 경피 패치 제조

Vial에 paroxetine free base, ethyl acetate와 magnetic bar를 넣어서 paroxetine이 다 녹을 때까지 교반 시킨다 (투과 촉진제 비교 실험에서는 투과 촉진제 5%를 포함한다). 패치의 제조 formulation은 table 1. 에 Form A- F로 나타내었다. Paroxetine이 다 녹으면 pressure sensitive adhesive (PSA)를 취해 1.5 - 2시간 교반 시킨다. Release liner에 이를 붓고 casting knife를 이용해 casting 후, 상온에서 5분, 80°C oven에서 20분 건조시킨다. Polyethylene

Backing film (CoTran[®] 9722, 3M, USA)을 PSA matrix에 부착시켜 패치를 만든다.

SBS의 경우 접착제가 아닌 SBS polymer를 이용해서도 패치를 만들어 실험에 사용하였고, 이에 따른 formulation은 Table 2. 에 나타내었다.

2.2.3. 확산 실험

Flow-through diffusion cell system은 multi-channel peristaltic pump (IPC-24, Ismatec, Switzerland), fraction collector (Retriever IV, ISCO, NE, USA), circulating water bath (Jeio-Tech, South Korea)와 flow-through diffusion cells로 구성된다. 각각의 diffusion cell은 두 개의 팔을 가지고 있어서, 용매가 펌프에서 fraction collector로 이동할 수 있게 하고, 내부 직경이 0.015 인치인 실리콘-고무 튜브로 연결되어 있다. Diffusion cell의 바깥 부분은 항온수조와 연결되어 있어 cell은 37°C로 유지되고 있으며, diffusion cell의 표면적은 2cm², 부피는 약 5.5ml이다. 각각의 diffusion cell에 pH 6.0의 인산 완충용액을 채우고, cell 안의 용액은 magnetic bar에 의해 끊임없이 교반 되도록 한다.

Hairless mouse는 diethyl ether를 치사량 이상을 취해 흡입 마취시킨 후, 핀셋과 가위를 이용해 피부를 벗겨낸다. 벗겨 낸 피부에서 피하 지방조직 및 혈관을 제거한다. 실험 할 패치를 잘라 hairless mouse skin에 부착 한 후, diffusion cell위에 patch 붙인 skin - top cell 순서로 올리고 clamp로 고정시킨다. Sample은 fraction collector에서 4시간 간격으로 24시간 동안 얻어진다. 얻어 진 sample은 high performance liquid chromatography (HPLC)

system을 이용해 분석한다.

2.2.4. paroxetine 경피 패치의 함량 측정 실험

Paroxetine 패치를 4cm^2 크기로 자르고 전체 및 liner의 무게를 측정한다. 패치는 magnetic bar에 부착해서 유리병에 넣고, ethyl acetate 10ml을 취한다. 이를 30분간 초음파 처리한 후, 2시간 정도 강하게 교반 시킨다. 교반이 끝나면 이 용액을 methanol로 100배 희석시키고, nylon membrane filter (Whatman® 15mm, 0.45um)를 이용해 거르고, HPLC system으로 분석한다. Patch를 회수해 matrix를 제거한 후, 무게를 측정한다.

2.2.5. 분석방법

Paroxetine은 UV detector (SPD-10A), reversed-phase C18 column (4.6 x 150mm, 5um, Gemini), pump (LC-10AD)와 automatic injector (SIL-10A)들로 구성된 HPLC system (Shimadzu Scientific Instruments, MD)을 이용해 분석한다. UV detector의 파장은 210nm, flow rate은 1ml/min, injection volume은 10ul이며, column 온도는 30°C로 유지시킨다. 확산 실험 분석 시에 이동상은 pH 3 phosphate buffer (10mM NaH_2PO_4): acetonitrile = 67 : 33의 비율이며, 함량 검사 분석 시에는 pH 3 phosphate buffer (10mM NaH_2PO_4) : acetonitrile = 63 : 37의 비율로 분석된다.

2.2.6. Ultra violet - visible spectrophotometer

HPLC system의 UV-detector를 사용하기 위해서 약물 분석에 최적인 파장 값이 필요하기 때문에 UV-visible spectrophotometer를 이용해 paroxetine이 가장 잘 흡수되는 파장 값을 알아보았다. Paroxetine을 methanol로 수 백배 희석시켜 sample을 만든 후, methanol과 비교하여 파장을 측정한다. 190nm에서 800nm의 범위에서 흡광도를 측정해 나타난 spectrum을 보고 HPLC system에 적용할 파장 값을 선택한다.

III. 실험결과

3.1. HPLC spectrum 파장 선택

UV-spectrophotometer의 측정 결과를 이용해 HPLC system에 사용 가능한 파장 값을 얻을 수 있었고, Fig 1. 에 spectrum을 나타내었다. 높은 흡광도를 나타내었던 210nm와 295nm를 각각 HPLC system에 입력하고, spectrum을 비교해 보았다. 이 결과를 Fig 2. 에 나타내었다. HPLC spectrum의 peak와 base line 등을 비교해 보고 210nm에서 분석을 진행하였다.

3.2. 접착제가 투과율에 미치는 영향

약물의 용해도, 약물과 접착제 관능기와의 상호작용 등 다양한 요인들이 투과율에 많은 영향을 미치기 때문에 경피 패치에서 적절한 접착제를 선택하는 것은 매우 중요하다. 따라서, styrene-butadiene-styrene (SBS), 다양한 관능기를 가진 acrylic 접착제에 10%의 paroxetine을 첨가하여 투과율을 비교해보았다. 투과율은 hairless mouse skin을 이용해 실험되었고, 실험 결과를 Fig 3. 에 그리고 사용된 acrylic 접착제의 상표명 및 관능기를 Table 3. 에 제시하였다. Duro-Tak[®] 87-502B와 SBS를 이용해 만든 patch Form E, F의 투과율이 다른 acrylic 접착제보다 높게 나타났다.

SBS polymer를 이용해 patch를 만들어 투과율을 비교할 때, 함께 첨가된 점착

부여제에 대한 비교 실험을 진행하였고, 그 결과를 Fig 4. 에 나타내었다. Escorze를 사용해 패치를 만들었을 때, 투과율이 더 높게 나타나 escorze를 이용해 남은 실험을 진행하였다.

3.3. 투과 촉진제가 투과율에 미치는 영향

투과 촉진제는 각질층의 투과 정도를 향상시킨다. 투과 촉진제의 작용기전은 약의 확산계수를 증가시키거나, 피부의 keratin 섬유와 상호작용해서 피부조직 및 지방조직을 방해해 피부 투과를 증가시키는 것이다. SBS와 Duro-Tak[®] 87-502B를 여러 가지 투과 촉진제와 결합시켜 만든 패치의 투과 증진 효과를 Table 4.1-2 에 나타내었다.

대부분의 투과 촉진제들이 경피 흡수제제의 투과율을 향상 시켰다. SBS에 GTCC 60, M10 그리고 OSU를 사용 했을 때 상당한 투과 증진 효과를 나타내었다. Fig 5. 에 추가로 진행한 SBS와 세가지 투과 촉진제의 투과율을 나타내었다. 그 결과 GTCC 60이 가장 좋은 증진 효과를 보였다. Duro-Tak[®] 87-502B에는 Labrafil[®] M 1944 CS를 사용 했을 때, 상당한 투과 증진 효과를 보였다.

IV. 결론 및 고찰

Paroxetine 경피 약물전달시스템은 접착제와 투과 촉진제에 영향을 받기 때문에 패치 제제를 만들 때의 접착제와 투과 촉진제의 선택이 상당히 중요하다. 이번 연구 결과로, SBS 와 Duro-Tak[®] 87-502B 접착제를 사용 하였을 때, Duro-Tak[®] 87-9301 접착제를 사용한 기존의 특허[21]에 비해 상당한 투과 증진 효과가 나타나는 것을 알 수 있었다. 또한, 여기에 투과 촉진제를 투여하여 paroxetine 의 투과율을 더욱 향상 시킬 수 있는데, 접착제 SBS 와 Duro-Tak[®] 87-502B 에 각각 GTCC 60 과 Labrafil[®] M 1944 CS 를 이용했을 때, 투과율 향상이 더욱 두드러지게 나타났다.

이러한 성분으로 만든 패치 제제에서 경피 약물전달시스템의 문제점인 재결정화 현상이 나타나지 않았기 때문에 재결정 억제제를 투여하거나, 약물의 함량을 변화시킬 필요가 없었다. 또 다른 문제점으로 패치 제제 바깥으로 접착제가 흘러나오는 cold flow 현상이 있는데 [22, 23], 안정성실험을 하면서 SBS 를 이용해 만든 patch 에서 이러한 현상이 나타났다. 따라서 Duro-Tak[®] 87-502B 와 Labrafil[®] M 1944 CS 를 사용하여 경피 약물 전달시스템을 확립한다면, 앞서 언급한 기존의 특허보다 더 효과적인 경피 흡수제제를 만들 수 있을 것으로 생각된다.

현재까지 다양한 약물 전달시스템에 paroxetine을 도입한 연구가 이뤄졌으나 [24, 25], 경피 패치 제제에 대한 연구는 많이 이뤄지지 않았다. 하지만

paroxetine과 같은 우울증 치료제로는 다양한 경피 흡수 제제에 대한 연구가 이뤄졌다[26-29].

그래서 이 연구가 paroxetine을 이용한 경피 약물전달시스템에 대해 조금이나마 도움이 될 수 있다고 생각된다.

V. 참고문헌

1. Katzman, M.A., *Current considerations in the treatment of generalized anxiety disorder*. CNS Drugs, 2009. **23**(2): p. 103-20.
2. Gorlyn, M., et al., *Treatment-related improvement in neuropsychological functioning in suicidal depressed patients: paroxetine vs. bupropion*. Psychiatry Res, 2015. **225**(3): p. 407-12.
3. El-Nabarawi, M.A., et al., *Transdermal drug delivery of paroxetine through lipid-vesicular formulation to augment its bioavailability*. Int J Pharm, 2013. **443**(1-2): p. 307-17.
4. Hiemke, C. and S. Hartter, *Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors*. Pharmacol Ther, 2000. **85**(1): p. 11-28.
5. "PAROXETINE (paroxetine hydrochloride hemihydrate) tablet, film coated [Mylan Institutional Inc.]". DailyMed. Mylan Institutional Inc. January 2012. Retrieved 22 November 2013.
6. Chen, R., et al., *Cytochrome P450 2D6 genotype affects the pharmacokinetics of controlled-release paroxetine in healthy Chinese subjects: comparison of traditional phenotype and activity score systems*. Eur J Clin Pharmacol, 2015. **71**(7): p. 835-41.
7. Ludwig, J. and D.E. Marcotte, *Anti-depressants, suicide, and drug*

- regulation*. Journal of Policy Analysis and Management, 2005. **24**(2): p. 249-272.
8. Mellerup, E.T. and P. Plenge, *High affinity binding of 3H-paroxetine and 3H-imipramine to rat neuronal membranes*. Psychopharmacology (Berl), 1986. **89**(4): p. 436-9.
 9. Masand, P.S. and S. Gupta, *Selective serotonin-reuptake inhibitors: an update*. Harv Rev Psychiatry, 1999. **7**(2): p. 69-84.
 10. Papakostas, G.I., *Tolerability of modern antidepressants*. J Clin Psychiatry, 2008. **69 Suppl E1**: p. 8-13.
 11. Haddad, P.M., *Antidepressant discontinuation syndromes*. Drug Saf, 2001. **24**(3): p. 183-97.
 12. Tonks, A., *Withdrawal from paroxetine can be severe, warns FDA*. Bmj, 2002. **324**(7332): p. 260.
 13. *ACOG Committee Opinion No. 354: Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy*. Obstet Gynecol, 2006. **108**(6): p. 1601-3.
 14. Mitragotri, S., *Breaking the skin barrier*. Adv Drug Deliv Rev, 2004. **56**(5): p. 555-6.
 15. L Brown, a. and R. Langer, *Transdermal Delivery of Drugs*. Annual Review of Medicine, 1988. **39**(1): p. 221-229.
 16. Brown, M.B., et al., *Dermal and transdermal drug delivery systems:*

- current and future prospects*. Drug Deliv, 2006. **13**(3): p. 175-87.
17. Mitragotri, S., *Synergistic effect of enhancers for transdermal drug delivery*. Pharmaceutical Research, 2000. **17**(11): p. 1354-1359.
 18. Subedi, R.K., et al., *Recent advances in transdermal drug delivery*. Arch Pharm Res, 2010. **33**(3): p. 339-51.
 19. Jain, P. and A.K. Banga, *Inhibition of crystallization in drug-in-adhesive-type transdermal patches*. International journal of pharmaceutics, 2010. **394**(1): p. 68-74.
 20. Kim, J.-H. and H.-K. Choi, *Effect of additives on the crystallization and the permeation of ketoprofen from adhesive matrix*. International journal of pharmaceutics, 2002. **236**(1): p. 81-85.
 21. Chi, S.C., *Transdermal patch comprising paroxetine*. 2008, Google Patents.
 22. Fischer, W., et al., *Patch with reduced cold flow*. 2006, Google Patents.
 23. Zhao, Y., *Quantitative Detection of Cold Flow in Transdermal Drug Delivery System*. 2014.
 24. Hemmul V Patel, N.V.P.a.N.K.P., *In-vitro characterization of matrix type transdermal drug delivery systems of paroxetine hydrochloride using different plasticizers*. 2013.
 25. Costei, A.M., et al., *Perinatal outcome following third trimester*

- exposure to paroxetine*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2002. **156**(11): p. 1129-1132.
26. Gregoire, A., et al., *Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression*. The Lancet, 1996. **347**(9006): p. 930-933.
27. Amsterdam, J.D., *A double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of selegiline transdermal system without dietary restrictions in patients with major depressive disorder*. Journal of Clinical Psychiatry, 2003. **64**(2): p. 208-214.
28. Amsterdam, J.D. and J.A. Bodkin, *Selegiline transdermal system in the prevention of relapse of major depressive disorder: a 52-week, double-blind, placebo-substitution, parallel-group clinical trial*. Journal of clinical psychopharmacology, 2006. **26**(6): p. 579-586.
29. Moses-Kolko, E.L., et al., *Transdermal estradiol for postpartum depression: a promising treatment option*. Clinical obstetrics and gynecology, 2009. **52**(3): p. 516.

[국문 초록]

Paorxetine 의 경피 흡수제제 개발

임다혜

지도교수: 최후균

약학과

조선대학교 대학원

Paroxetine(상품명 Paxil)은 선택적 serotonin 재흡수 억제제로 우울증, 범 불안장애, 강박장애, 공황 장애 등에 사용된다. 본 연구의 목적은 주로 경구로 투여되는 paroxetine 을 경피 흡수 제제로 개발하는 것이다. 이를 위해 styrene-butadiene-styrene (SBS)와 여러 종류의 acrylic 감압 접착제를 이용하여 패치를 만들어 경피 투과도를 측정 및 비교하였다. SBS 와 Hydroxyl 관능 기를 가진 acrylic-rubber-hybrid 접착제 (Duro-Tak[®] 87-502B)가 다른 acrylic 접착제보다 투과속도가 높았다. 피부투과촉진제의 영향을 비교해보았을 때에는 SBS 에 GTCC 60, M10, OSU 를 사용 할 경우 상당한 투과 증진 효과를 나타내었다. 그 중에서도 GTCC 60 의 증진효과가 더 우수해서 투과 촉진제로 선택하였다. Duro-Tak[®] 87-502B 에서는 Labrafil[®] M 1944 CS 가 다른 투과 촉진제들에 비해서 상당한 투과 증진 효과를 나타내어 선택되었다. Matrix 내 약물 함량을 10%로

하여 접착제 및 투과촉진제의 영향을 보는 실험을 진행하는 동안 재결정화 현상이 나타나지 않아 약물 농도에 변화를 주지는 않았다.

결론적으로 10%의 약물에 GTCC 를 사용한 SBS, 그리고 Labrafil[®] M 1944 CS 를 사용한 Duro-Tak[®] 87-502B 를 이용해 효과적인 paroxetine 경피 흡수 제제를 만들 수 있다.

Table 1. Formulation of paroxetine PSA screening test

Form	A	B	C	D	E	F
	9301	2510	2074	2054	502B	SBS
Paroxetine (10%)	0.1g					
PSA (90%, dry 1g)	2.73	2.36	3.15	2.03	2.30	1.72
Ethyl acetate	1.27	1.64	0.85	1.97	1.70	2.28

Table 2. Formulation of paroxetine with SBS polymer

성분	양
Paroxetine (10%)	0.1g
Enhancer (5%)	0.05g
Liquid paraffin (10%)	0.1g
SBS polymer (23%)	0.23g
- Kraton D 1102 TS	
Escorze (52%)	0.52g
solvent	CHCl ₃ 1ml + Hexane 0.5ml

Table 3. Trade name and chemical component of selected adhesives used in the study

Trade name	Chemical component adhesive matrix
Duro-Tak [®] 87-6911	Styrene - Butadiene - Styrene (SBS)
Duro-Tak [®] 87 - 502B	Acrylic - rubber hybrid with hydroxyl functional group
Duro-Tak [®] 87 - 2054	Acryl with carboxyl functional group
Duro-Tak [®] 87 - 2510	Acryl with hydroxyl functional group
Duro-Tak [®] 87 - 2074	Acryl with carboxyl and hydroxyl functional group
Duro-Tak [®] 87- 9301	Acryl without functional group

Table 4 - 1. Summary of the effects of enhancers screened at the level of 10% drug and 5% enhancer load in SBS (Duro-Tak[®] 87-6911 and SBS polymer) matrix and Duro-Tak[®] 87-502B matrix (n=3)

enhancer	enhancement effect*	
	SBS	502B
control	1.00	1.00
L90	0.98	1.11
L FCC	1.18	1.08
POCC497	0.76	1.16
L PG	1.07	1.03
OP	1.21	1.00
IPP	1.26	1.18
IPM	1.18	0.92
IPD	1.19	1.03
brij 97	1.14	1.17
ECO-8	1.11	0.92
OSU	1.45	1.10

* Enhancement effect

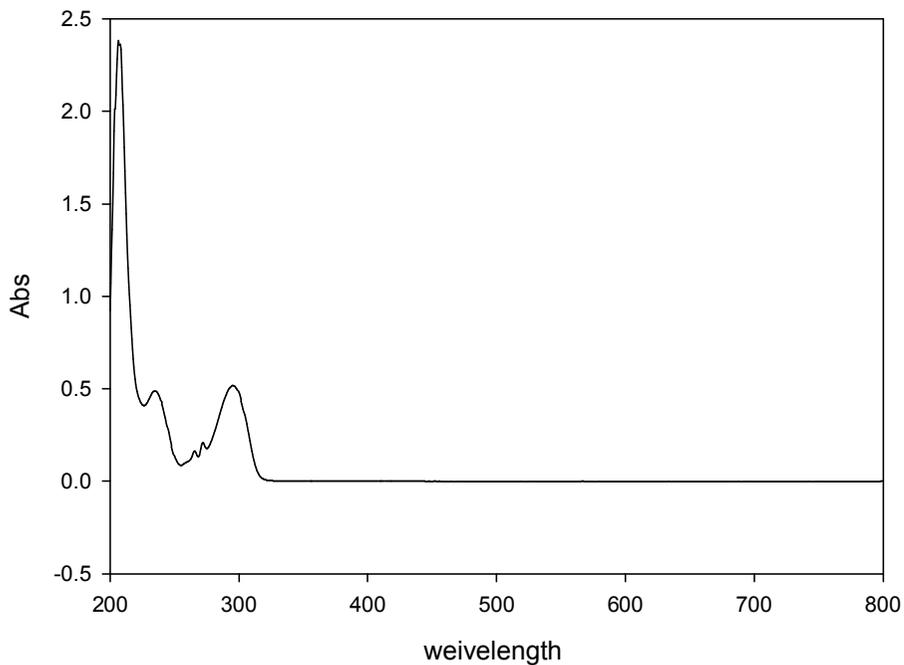
= flux with enhancer / flux without enhance

Table 4 - 2. Summary of the effects of enhancers screened at the level of 10% drug and 5% enhancer load in SBS matrix and Duro-Tak[®] 87-502B matrix (n=3)

enhancer	enhancement effect*	
	SBS	502B
Tween 20	0.79	0.98
Labrafil M 2130	1.32	0.85
GTCC 60	1.48	0.59
MCM C8	0.84	0.98
OHS	1.00	0.95
Span 80	0.92	0.88
Labrafil M 1944	1.19	1.21
Labrasol	0.50	0.77
Labrafil M 2125	0.99	0.96
DES	0.91	1.18
HL-R	1.23	0.62
MIO	1.47	1.00
TN	1.32	0.94
ODL	1.17	0.88

Fig 1. Spectrum of ultra violet - visible spectrophotometer

Paroxetine



Wave length(nm)	Abs
210	2.0353
295	0.5156

Fig 2.HPLC chromatograms of paroxetine about different wavelength

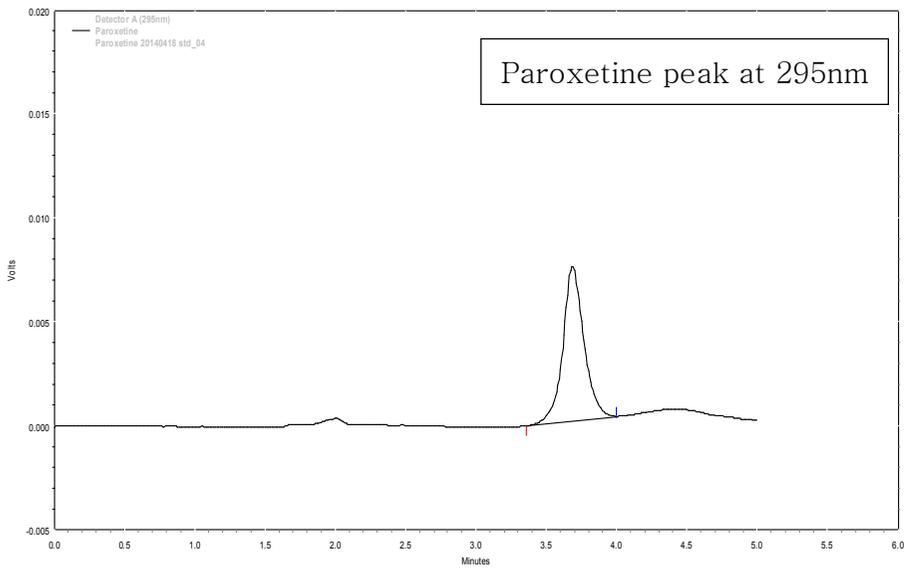
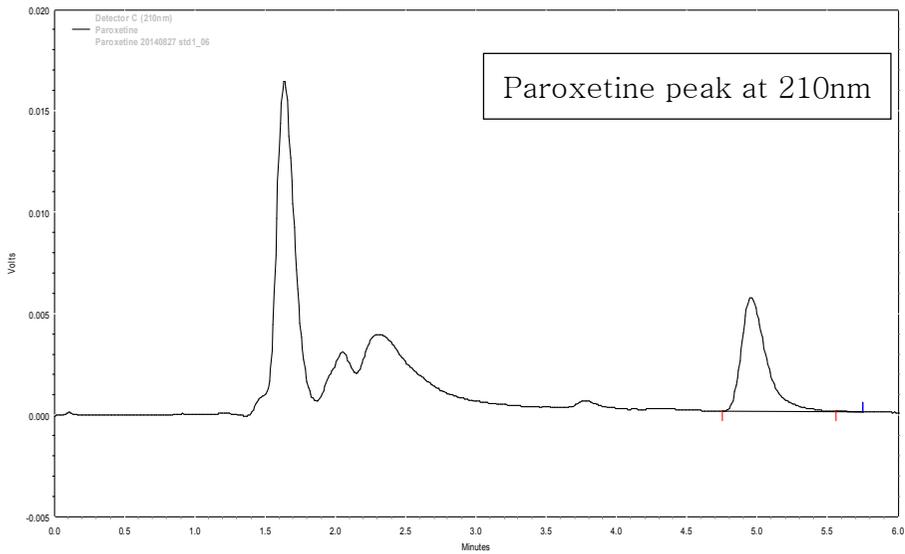


Fig 3. Permeation of paroxetine from different adhesive matrices at 10% drug load (n=3, mean \pm S.D).

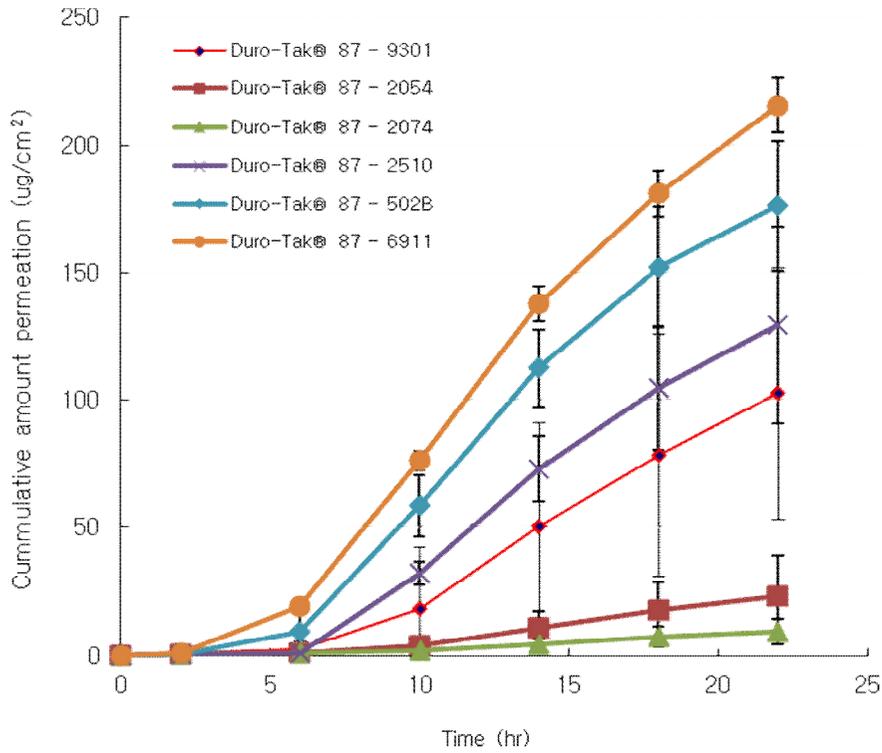


Fig 4. Permeation rate of paroxetine from different tackifiers at SBS.

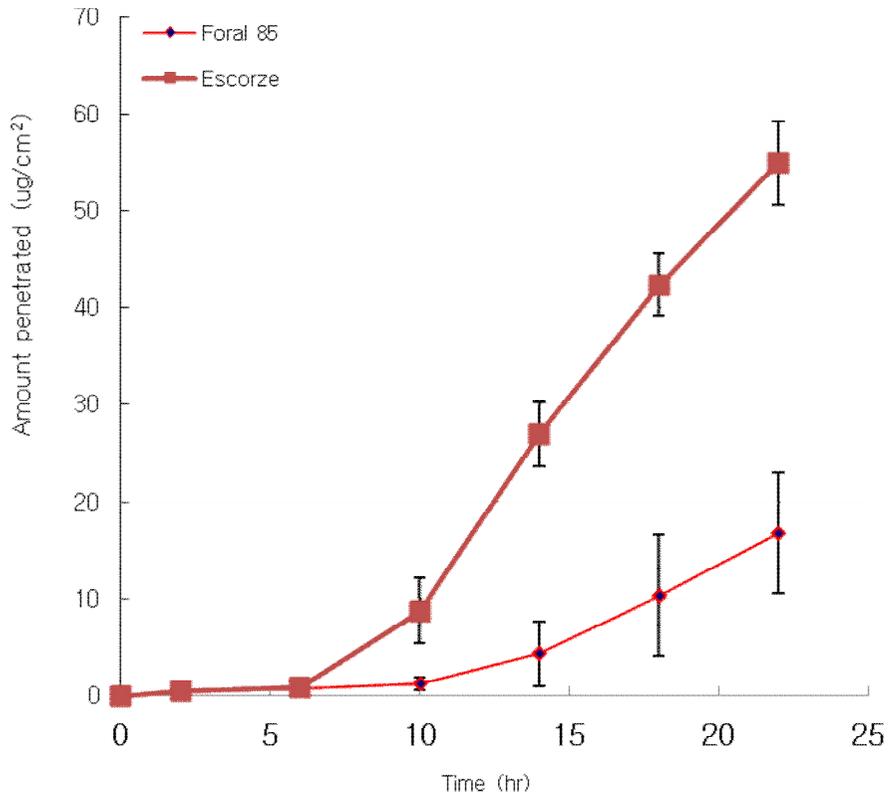


Fig5 Effect of enhancer at 10% drug and 5% enhancer at SBS adhesive

