

공 학 석 사 학 위 논 문

생체고분자를 이용한
천식치료제의
경피 투과 전달 시스템 연구



2007년 2 월

부 경 대 학 교 대 학 원

고분자 공학과

서 성 미

공 학 석 사 학 위 논 문

생체고분자를 이용한 천식치료제의
경피 투과 전달 시스템 연구

지도교수 이 봉

이 논문을 공학석사 학위논문으로 제출함.



2007년 2월

부 경 대 학 교 대 학 원

고분자 공학과

서 성 미

서성미의 공학석사 학위논문을
인준함.

2007년 2월



주	심	공	학	박	사	박	상	보	인
위	원	공	학	박	사	이	원	기	인
위	원	공	학	박	사	이	봉	인	

목 차

목차	i
List of Table	iii
List of Figures	iii
Abstract	vi
제 1 장 서론	1
제 2 장 본론	2
제 3 장 이론	3
3-1 기관지천식	3
3-2 경피흡수제제	6
3-3 피부의 해부생리학적 특성.....	9
3-3-1 피부의 해부학적 구조	9
3-3-2 피부의 투과 경로	13
3-4 경피흡수 촉진 방법	17
3-4-1 물리적 방법	17
3-4-2 화학적 방법	17
3-4-3 생화학적 방법	17
3-5 경피흡수 촉진제	18
3-5-1 경피흡수 촉진제의 조건	18
3-5-2 경피흡수촉진제	18
3-6 경피흡수제제의 종류	20
3-6-1 저장조 형	21
3-6-2 매트릭스 형	21
3-6-3 약물함유 접착제형	22
3-7 경피흡수연구에서의 실험동물	26
제 4 장 실험	28

4-1 실험 동물	28
4-2 시료 및 시약	28
4-3 기기 및 장치	31
4-4 툴로부테롤의 용해도 측정	31
4-5 툴로부테롤의 적출 무모 마우스 피부투과 시험	31
4-5-1 피부의 적출	31
4-6 툴로부테롤 패취의 제조 및 평가	34
4-6-1 툴로부테롤 패취의 제조	34
4-6-2 툴로부테롤 패취의 평가	34
1) 제조된 패취의 약물층의 두께 측정	35
2) 제조된 패취의 약물층의 무게 측정	35
3) 함량 측정	36
4) 제조된 패취로부터 적출 무모마우스 피부투과 시험	36
5) 완충용액의 제조	36
제 5 장 결과 및 고찰	39
5-1 툴로부테롤의 용해도	39
5-2 툴로부테롤 피부투과실험을 위한 skin 선택	40
5-3 점착제가 툴로부테롤의 피부투과에 미치는 영향	44
5-3-1 점착제의 관능기 종류에 따른 영향	45
5-3-2 single-layer 두께에 따른 피부투과 parameter	48
5-3-3 2종 이상 점착제의 혼합에 따른 영향	51
5-4 용제가 툴로부테롤의 피부투과에 미치는 영향	54
제 6 장 결론	57
참고 문헌	59

List of Table

- Table 1. Pharmacokinetics of Tulobuterol after Application of Transdermal Patch, Inhaler, and Oral Administration (Uematsu et al., 1993)*
- Table 2. Solubility of Tulobuterol in various Enhancer*
- Table 3. Permeation Parameters of Tulobuterol through Excised rat skin From single-layer patches*
- Table 4. Effect of single-layer thickness on permeation parameters of tulobuterol from DT-4098 patch*

List of Figures

- Fig. 1. A diagram showing the plasma level of drug that may occur when the drug is administered orally in conventional dosage form and in a controlled release form.*
- Fig. 2. Possible macro routes for drug entry through the skin-across the intact stratum corneum or via the hair follicles and sweat gland. 1) intercellular, 2) transcellular, 3) appendicular(hair follicle, sebaceous gland).*
- Fig. 3. Possible micro route for drug entry through the stratum corneum.*
- Fig. 4. Percutaneous absorption of drug from a topical device - some factor which influence the process.*
- Fig. 5. Cross-section view of a polymer membrane permeation controlled TDD system showing structural components with a liquid drug reservoir.*
- Fig. 6. Cross-sectional view of a microreservoir*

dissolution-controlled TDD system showing structural components with a polymer matrix.

Fig. 7. Cross-section view of an adhesive polymer dispersion type TDD system showing various major structural components.

Fig. 8. Chemical structure of Tulobuterol

Fig. 9. in vitro 실험용 hairless mouse 피부

Fig. 10. Preparation method of single-layer patch

Fig. 11. Valia-Chien diffusion cells

Fig. 12. Permeation profiles of Tulobuterol through excised guinea pig abdominal skin, excised rat dorsal skin and human cadaver skin from Hokunalin[®] patch.

Key: ◆; excised guinea pig, ■; excised rat skin, ▲; human cadaver skin (Mean ± S.D., n=4).

Fig. 13. Comparison between skin permeation parameters of tulobuterol from Hokunalin[®] patch through excised guinea pig skin, excised rat skin and human cadaver skin.

Fig. 14. Permeation profiles of tulobuterol through excised hairless mouse skin from Hokunalin[®] patch.

(Mean±S.D., n=7)

Fig. 15. Permeation profiles of tulobuterol from single-layer patches with non-functional group, hydroxyl group and carboxy group. Key: ◆; Hokunalin[®] Patch, ■;

DuroTak[®] 87-4098(non-functional group), ▲;

DuroTak[®] 87-2516(hydroxyl group), ●; DuroTak[®] 87-2852(carboxy group). (Mean±S.D., n=3)

Fig. 16. Permeation profiles of tulobuterol from DT-4098 patch having 30, 45 and 60 μm thickness. Key: ◆;

30 μm, ■; 45 μm, ▲; 60 μm (Mean±S.D., n=3)

Fig. 17. Permeation profiles of tulobuterol from DuroTak 87-2852/DuroTak 87-4098 mixed patch. Key: ◆;

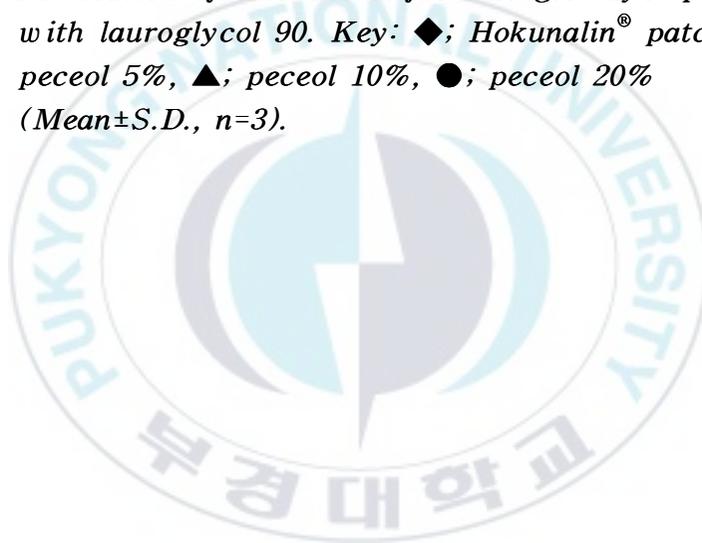
Hokunalin[®] patch, ●; 1: 10, ▲; 1:25, ■; 1:100

(Mean±S.D., n=3).

Fig. 18. Permeation profiles of tulobuterol from DuroTak 87-2852/DuroTak 87-4098 mixed patch. Key: ◆; Hokunalin[®] patch, ■; 1:15, ▲; 1:25 (Mean±S.D., n=3).

Fig. 19. Permeation of tulobuterol from single-layer patches with lauroglycol 90. Key: ◆; Hokunalin[®] patch, ■; lauroglycol 90 5%, ▲; lauroglycol 90 10%, ●; lauroglycol 90 20% (Mean±S.D., n=3).

Fig. 20. Permeation of tulobuterol from single-layer patches with lauroglycol 90. Key: ◆; Hokunalin[®] patch, ■; peceol 5%, ▲; peceol 10%, ●; peceol 20% (Mean±S.D., n=3).



제 1 장 서론

기관지 천식이란 어떤 원인에 의해서 기관지 안쪽에 있는 점막에 염증이 생기고, 이로 인해 여러 가지 자극에 대해 기관지가 예민해 지거나 좁아져서 공기가 드나들기 어렵게 되는 병을 말한다.

톨로부테롤은 기관지 천식, 만성폐쇄성 호흡기 질환치료제로서 살부타몰과 비슷한 용법으로 주로 유럽등지에서 많이 사용되고 있다. 이들 천식치료제는 장기간 사용하는 경우가 많고 또 일정한 치료 농도를 유지해 주어야 하기에 경피흡수제제나 서방성제제등 약물의 흡수를 지속적으로 유지시켜 주는 새로운 제형의 개발대상으로 선호되고 있다. 경피흡수제제의 경우 일반적으로 흡수율이 낮으므로 약물의 치료 용량이 작을 경우에 특히 유효한데 톨로부테롤은 치료 용량이 20~30 $\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$ 로서 이 같은 조건을 잘 만족시킨다. 특히 천식치료제로서 현재 주로 사용되고 있는 제형은 주로 경구용이나 흡입제의 형태이므로 약효의 지속화 및 환자의 편의성 등의 측면에서 매우 유익하므로 패취제 로서의 개발은 더욱 의미가 있다.

따라서 본 연구에서는 톨로부테롤을 함유하는 경피흡수시스템을 개발함으로써 톨로부테롤 뿐 아니라 포괄적으로 적용될 수 있는 새로운 경피흡수제형을 개발하고 본 연구에서 축적된 기술력을 다른 신제품의 개발에 응용하도록 하며 국제기술 경쟁력의 강화에 크게 기여하고자 한다.

제 2 장 본론

천식치료제인 툴로부테롤은 현재 호쿠날린[®] patch(에보트社)가 시판되고 있다. 이 제품은 One-layer patch (Backing, Adhesive layer, Release liner)로 이루어져 있고, 점착제로는 Polyisobutylene(PIB)로 두께가 30 μ m이며, 용량 : 0.5 mg/2.5 cm², 1.0 mg/5 m², 2 mg/10m²로 되어 있다. 또한 흡수지연시간이 4시간정도 이며, 혈중최고농도(Cmax)가 1.4 ng/mL이고, 혈중최고농도에 도달하는 시간(Tmax)가 9~12시간으로 보고되고 있다.

제품의 약물 방출 기전은 Polyisobutylene 층에 용해된 툴로부테롤과 결정을 일정 비율로 분산시켜서 약물이 adhesive 층에서 방출될 때 결정에서 adhesive 층으로 일정한 속도로 용해되는 시스템으로 항상 열역학적 활성도가 최대로 유지하여 패치에서 약물이 방출되는 속도를 항상 일정하게 하고 있다.

한편, 천식환자들은 대부분 새벽녘에 일어나는 발작(morning dip)을 겪는데, 주기적으로 이때의 기관지 기능이 정상인 보다 30%이상 줄어들기 때문이다. Hokunalin[®] patch는 이러한 발작 증세를 예방하기 위하여 저녁 8시에 패치를 환자에 투여하면, morning dip이 주로 발생하는 시간 (다음날 새벽 4시 이후)에 혈중최고농도 (1.4 ng/mL)를 갖도록 설계되었다. 이런 방출을 갖는 시스템을 controled release drug delivery system 또는 retarded transdermal drug delivery system이라고 한다. 본 연구에서는 감압점착제를 비닐아세테이트 계열로 설정하여 약물의 지속적인 방출을 도모하고자 하였다.

제 3 장 이론

3-1. 기관지 천식

여러 가지 자극에 대한 기도의 과민성을 그 특징으로 하는 질환으로 기도의 광범위한 협착에 의한 증상들이 자연히 혹은 치료에 의해 가역성으로 호전될 수 있다. 천명(喘鳴), 호흡곤란, 기침의 전형적인 3대 증상이 발작적으로 나타나게 되는데 비전형적인 경우에는 단순한 만성적인 기침, 혹은 흉부 압박감, 혹은 원인을 알 수 없는 호흡곤란의 증상만 있는 경우도 적지 않다. 가역성 기도협착을 천식의 특징적인 임상증상으로서 기관지 평활근의 수축, 점액전에 의한 기도폐색, 기관지 점막 및 점막하의 부종에 연유한다. 이러한 기도협착은 숨을 내설 때 더욱 악화된다. 원인에 따라 천식을 분류하면 다음과 같다.

- 원인성 천식 : 원인항원에 노출되었을 때 증상이 나타나는 천식을 말한다. 원인 항원에 대한 피부시험이나 기관지 유발시험이 양성 반응을 보이며 발병 연령이 젊은것이 보통이다. 집 먼지, 진드기가 가장 많은 원인 항원이며, 그밖에 꽃가루, 동물의 상피, 곰팡이 등이 원인항원으로 작용한다.
- 내인성 천식 : 상기도 감염, 운동, 정서불안, 한랭 기후 및 습도의 변화 등이 천식을 유발하거나 악화시키는 경우인데 성인형 천식에서 흔히 볼 수 있다.
- 혼합형 천식 : 외인성 및 내인성 요인이 혼합되서 천식이 발작한다. 소아형 천식에 많다.
- 아스피린 유발성 천식 : 아스피린에 대한 일종의 특이체질 반응으로서 기관지천식, 비용종(鼻茸腫), 아스피린 불내성(不耐性)의 3대 증상이 있는 경우를 말한다.
- 운동 유발성 천식 : 모든 과격한 운동은 천식환자 들에게 호흡곤란의 증상을 유발할 수 있는데 운동으로 인한 과호흡, 이에 따른 기도의 열 또는 수분의 손실이 발병에 관여한다. 따라서 차고 건조한

공기를 들이마시게 되는 달리기 같은 운동보다는 따뜻하고 습도 있는 공기를 호흡할 수 있는 수영 같은 운동이 천식환자에게 좋다.

■ 직업성 천식 : 작업장에서 흡입되는 물질에 의해 발생하는 천식을 말한다. 처음 얼마동안은 증상 없이 지내다가 수개월 혹은 수년 후에 천식증상이 나타나게 된다. 증상은 주말이나 휴가 시엔 완화되고 직장에 복귀하면 악화되는 특징을 갖고 있다.

치료법에는 일반요법과 약물요법으로 나뉜다.

1) 일반요법

- 가능한 한 가정과 직장에서 천식 발작을 유발하는 알레르기원과 자극물질을 제거
- 항상 투약을 정기적으로 하며 구급약 필요시에는 전문인에게 문의
- 천식 발작이 일어나면 똑바로 앉아 있도록 함
- 폐속에 축적된 분비물을 뭉개 하기 위해 아침마다 숨을 깊이 들이쉬는 연습을 실시

2) 약물요법

- 거담제: 가래를 뭉개함(ambroxol, carboxymethyl cysteine)
- 기관지 확장제: 공기의 통로를 열어줌(tulobuterol, terbutaline, salbutamol, genoterol, theophylin)
- 코티손약(위급시에만)을 정맥주사함: 체내의 알레르기 반응을 감소시킴
- 예방약으로 Cromolyn sodium을 분무함

Table 1은 Tulobuterol의 여러 투여 경로에 대한 약리학적 요소를 보여주고 있다.

Table 1. Pharmacokinetics of Tulobuterol after Application of Transdermal Patch, Inhaler, and Oral Administration (Uematsu et al., 1993)

Parameter	Inhalation		Transdermal		Oral
	800 µg	2 mg	4 mg	6 mg	1 mg
C_{max} (ng/mL)	2.0±0.2	1.4±0.1	3.3±0.7	4.3±1.0	3.1±0.4
T_{max} (hr)	1.1±0.3	11.8±2.0	9.0±1.0	11.2±0.8	2.0±0.3
AUC_{∞} (ng·mL ⁻¹ ·h)	14.7±3.7	27.8±1.6	53.8±6.4	82.2±16.0	27.8±6.9
$t_{1/2}$ (hr)	4.1±1.1	^a 5.9±0.6	8.4±0.5	8.8±1.1	6.1±1.2
λ_z (hr ⁻¹)	0.3±0.1	0.1±0.01	0.1±0.01	0.11±0.01	0.23±0.1
k_a (hr ⁻¹)	3.8±1.0	0.2±0.08	0.35±0.11	0.20±0.03	3.1±2.2
Lag time (hr)	-	4.0±0.7	3.7±0.5	4.0±0.5	-

a. This value shows the half-life after the removal of the patch

b. Elimination constant

c. Absorption constant

3-2. 경피흡수제제

일반적으로 약물이 체내에 전달되는 방법으로는 경구 투여(oral), 주사 투여(injection), 이식(implants), 경피 투여(transdermal)등으로 분류 할 수 있는데 가장 보편적으로 사용되는 것으로는 경구 투여 및 주사 투여법이며 약물 전달법으로 가장 큰 비중을 차지하고 있는 것이 경구 투여법이다. Figure 1에서 보는 바와 같이 약물의 경구 투여 시 체내에 전달된 약물은 간에서의 극심한 대사 작용으로 상당부분이 분해되기 때문에 일정한 약효를 얻기 위하여 과다한 양의 약물 투여가 요구된다.[1-3] 기존의 약물전달체계에 있어서는 약물 투여와 함께 약물의 혈중 농도가 시간에 따라 증가 하였다가 감소 하게 되며 약물의 농도가 감소에 따라 최소유효농도 (minimum effective level) 아래로 떨어지게 되므로 약효를 유지시키기 위해 약물 투여 횟수의 증가가 요구된다. 이러한 반복적인 투여는 독성 농도(toxic level)이상과 최소 유효농도 이하를 오르내리는 pharmacodynamics를 보게 되고 특히 이 두 level의 농도 차이가 작을 때는 치료유효 농도(therapeutic level) 범위 안에 혈중농도를 유지하기 어렵게 된다.[4-5] 심지어 약물의 독성이 심할 때 아무리 좋은 약물이라도 사용이 실질적으로 불가능한 경우가 발생되기 때문에 관련학계 및 업계에서 항상 지적이 되고 있다. 이러한 요구를 충족시키기 위해서는 약물을 효과적으로 공급하고 인체에 부작용을 최소화시키기 위한 제형의 선택과 전달기구의 개발이 선행되어야 한다. 이를 위해 특별한 약물전달체계(drug delivery system)가 고안되어야 하며 이러한 약물 전달체계를 통하여 약물의 유효한 혈중 농도를 장기간 동안 유지, 목표조직에만 작용, 병이 있을 때만 작용하는 합리적인 기능성을 추구할 수 있다. 이와 같은 관점으로부터도 약물전달체계의 새로운 개념의 확립은 긴급한 과제의 하나로 되고 있다. 지금 까지 연구되고 있는 약물 전달 체계에 대한 분야를 세분화하여 보면 첫째는 환부 지향성 약물 조절전달체계로 미세입자, 리포솜, 항체 및 수용성 고분자 등을 이용한 것이 있으며 둘째는 이식성 약물전달체계로 전래적인 서방성 약물전달체계에 또 다른 방법

을 부여한다. 이 system은 인체 내에서 이식되어 삼투압 작용이나 기계적 활성 및 polymer matrix가 시간에 따라 점차 부식되어 나가면서 약물이 방출되는 생분해성이 여기에 속한다.[6-7] 셋째로 경구 투여용 약물 전달 체계는 hydrodynamically balanced system, polymer coated drug, ion exchange resin complex 및 mucoadhesive coating 등의 여러 가지 개선된 system들이 연구 중이거나 시장에 시판되고 있다. 넷째로 경피 투여용 약물 전달 체계는 적용약물의 대상은 제한되어 있지만 피부를 통한 약물전달법에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 피부 약물전달체계 개발에 있어서 가장 큰 장애요소는 피부이다. 대부분의 약물들은 피부를 통한 체내로의 약물 투여가 불가능하며 단지 피부와의 친화력이 우수한 약물만이 피부를 통한 체내로의 전달이 가능하다. 예를 들어 협심증이나 출혈성 심부전증의 치료에 사용되는 nitroglycerin, 멀미 등을 억제하는 scopolamine, 혈압 강하에 사용되는 clonidine, 우수한 금단 효과를 나타내는 nicotine 및 enhancer 등과 같이 사용되어 체내로 투여되는 steroid 계통의 estradiol 이나 testosterone 등이 있다.[8-11] 피부를 통한 약물전달은 투여되는 약물이 간의 대사 작용을 거치지 않고 직접적이고 조절적으로 체내로 전달되기 때문에 전술한 경구 투여 시에 야기되는 모든 단점들이 해소되며 주사투여에서의 불편함도 없기 때문에 이 분야의 국내기술 축적이 시급한 상황이다.

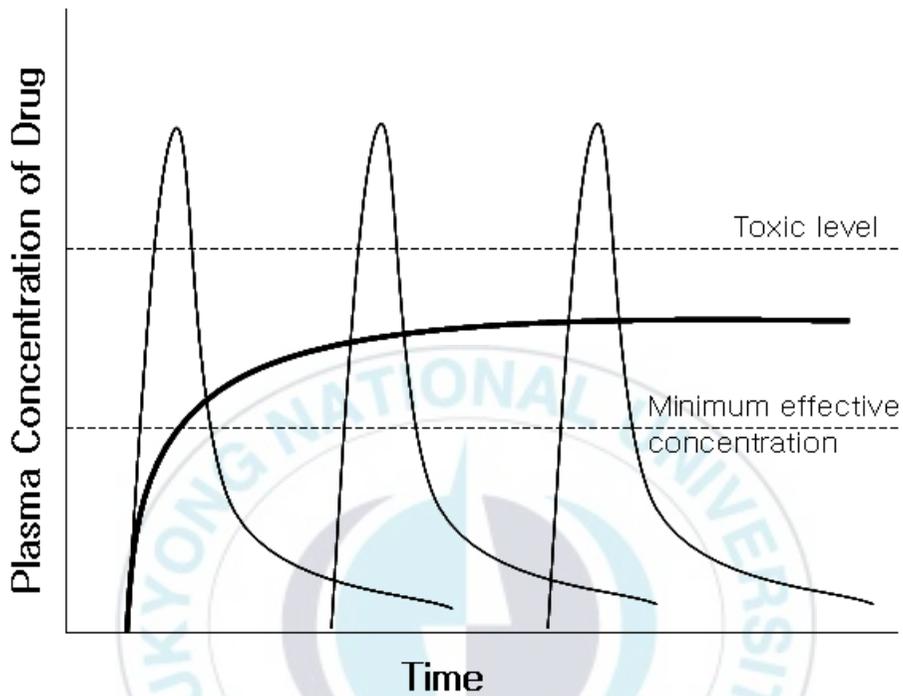


Figure 1. A diagram showing the plasma level of drug that may occur when the drug is administered orally in conventional dosage form (———) and in a controlled release form (—————).

3-3. 피부의 해부생리학적 특성

경피흡수제에 있어서 가장 중요한 문제는 피부가 원래 우수한 보호막으로서 피부를 통한 체순환계로의 약물 흡수가 쉽지 않다는 점이다. 많은 장점을 가지고 있는 경피 흡수용 촉진제의 개발 측면에서 많은 시간과 노력을 기울이고 있는 것은 이러한 이유 때문이다. 피부 해부학적 구조의 복잡성과 더불어 피부를 통한 약물의 이동 기구를 알기 위해 피부의 해부학적 구조를 먼저 기술한다.

3-3-1. 피부의 해부학적 구조(Fig. 2)

신생아의 피부 면적은 약 2400cm^2 이며 건강한 성인은 약 2m^2 에 달하고 몸무게의 16%에 해당하며 전신 혈류량의 1/3이 흐른다.[12-14] 피부의 구조는 다음 그림에서와 같이 표면으로부터 표피, 진피, 피하조직으로 나누고 부속기관으로 땀샘과 모혈이 표피에서 진피까지 관통하고 있다. 피부 1cm^2 당 모낭 10개, 신경섬유 12개, 피지선 15개, 땀샘 100개, 혈관 3개와 세포 3,106개가 존재하는 것으로 알려졌다.[15]

① 표피(epidermis)

표피는 형태학적 분류에서 하부로부터 기저층(stratum basale), 유극층(stratum spinosum), 과립층(stratum granulosum), 투명층(stratum lucidum)(손, 발바닥) 및 각질층(stratum corneum)으로 되어 있는데, 이것은 표피세포가 계속해서 분해하여 상부로 이행하는 과정에 따른 구분이나, 기저층에서 과립층까지를 Malpighi 층이라 하고 표피세포의 분열증식이 일어난다. 손바닥이나 발바닥의 두께는 0.8mm 정도이며 20여개의 세포가 층을 이루고 있고, 눈꺼풀은 3~4개의 세포가 쌓여서 0.06mm 두께를 이루고 있다. 수분 함량은 70% 정도이고 각질층으로 갈수록 수분함량은 급감하며 각질층 최상부에

서는 약 15% 정도가 된다.[16-17]

② 각질층(*stratum corneum*)

기저세포층으로부터 증식되며 대사작용과 분화에 생성된 세포로, 치밀하고 죽은 케라틴화된 세포 덩어리로 전환되는 것이 일반적이며 각질층이라 한다. 기본적인 세포 유형은 fibrous protein으로 형성된 keratinocyte라 한다. 각질층의 지질은 ceramide, free sterol, free acid가 풍부하고, glycolipid, sterol ester, triglyceride, cholesterol sulphate 및 hydrocarbon은 적은 편이다. 그러나 인지질은 전혀 존재하지 않는다.[18-20] 인지질이 존재하지 않음에도 불구하고 이들 지질은 두 막 사이로 들어 갈 수 있고 이의 미세구조는 현미경 관찰에서 확인할 수 있다.[21] 물에 용해되는 단백을 제외하고 구조적으로 별어진 지질의 성분 모두는 필수적으로 각질층의 장벽 기능에 기여한다.[22] 각질층은 10~20겹의 평평한 각질세포로 되어 있는 경피흡수에서 가장 큰 장벽능을 갖는 층이다. 그 두께는 10 μ m 정도이며 수화하면 건조중량의 수배의 물을 함유한다.[23].

손바닥이나 발바닥에서는 400~600 μ m로 두껍고, 각질세포는 세포핵과 세포내 소기관이 모두 죽은 세포로 케라틴 패턴이라 불리는 특수한 구조를 하고 있다.[24] 케라틴 패턴이란 필라멘트가 keratohyalin 유래의 섬유간(纖維間) 물질에 파묻혀 있는 모습이다. Keratohyalin은 histidine이 풍부한 단백질이다.

일반 조직에서는 세포간극이 차지하는 비율이 0.5~1.5%이지만 각질층에서는 10~30%로 크다. 각질층의 세포간극은 여러층의 지질이 중막으로 채워져 있어서 각질층의 장벽 기능에 중요한 역할을 하고 있다. 사람의 각질층은 약 2주마다 교체되지만, 피부를 거즈 등으로 덮으면 길어진다고 한다.[25]

③ 진피(*dermis*) 및 피하조직(*subcutaneous tissue*)

진피는 주로 콜라겐 섬유(collagen 75%, elastin 4%, letiene 0.4%)로

이루어진 두께 3~5 mm인 결합조직의 matrix이며, 진피의 상부에는 혈관, 림프관이 지나므로 피부를 투과하여 온 약물은 여기에서 전신 순환계로 이행한다. 피하조직은 지방을 함유하는 소수성 조직으로 약물의 경피흡수에 주는 영향은 적다.



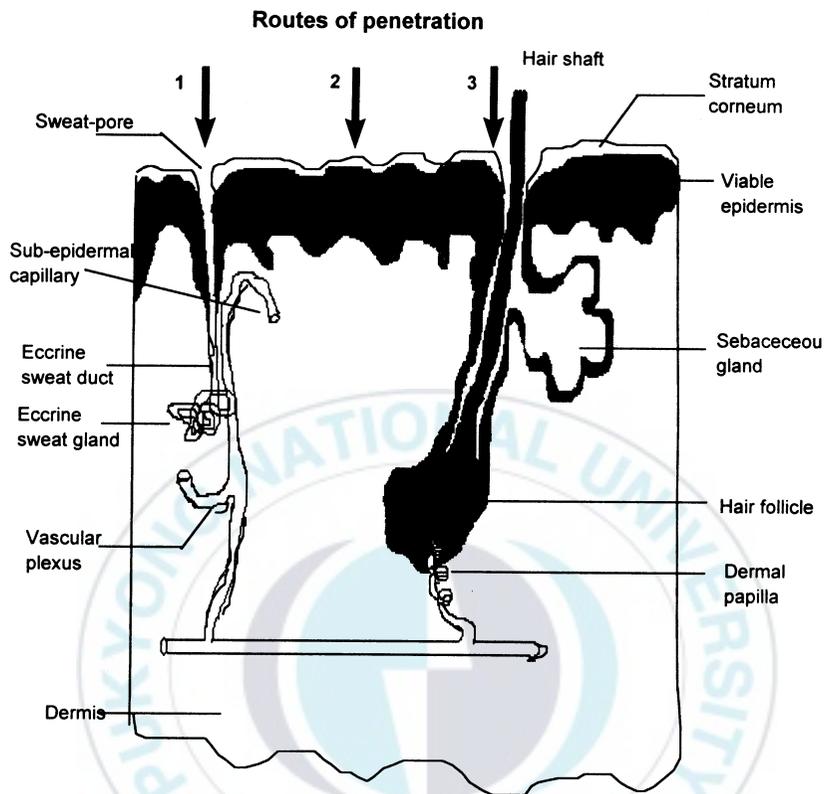


Figure 2. Possible macro routes for drug entry through the skin—across the intact stratum corneum or via the hair follicles and sweat gland.

1) intercellular, 2) transcellular, 3) appendicular(hair follicle, sebaceous gland).

3-3-2. 피부투과 경로(*Fig. 3*)

약물의 피부투과 경로는 2가지로 피부부속기관을 투과하는 경로와 각질층을 투과하는 경로로 크게 나누는데 약물의 물성에 따라 각 투과경로의 기여도는 다르다.[26] 일반적으로 부속기관에서의 흡수는 빠르지만, 그 유효면적은 전체의 0.1% 정도에 불과하다.[27] 따라서 부속 기관중 투과경로의 기여도는 약물투여 후 초기 단계에서는 크지만, 시간이 지나면 작아져 각질층 통과 경로의 기여가 증대한다.[28]

① 부속기관 투여경로

이온이나 극성이 큰 약물은 이 경로를 통한 흡수가 상대적으로 크다.[29] 메토티렉세이트는 기체의 pH가 상승하여 이온형 분율이 증가하면 부속기관의 흡수기여율이 커지며 이부프로펜은 pH 7.4 생리 식염수로부터 피부로 투과될 때 전체의 25%가 부속기관으로 투과한다고 보고되었다.[30]

② 각질층 투과경로(*Fig. 4*)

각질층 투과 경로로 두 주요 경로가 있는데 경피흡수제제의 약물 송달의 주요 경로이다. 두 주요 경로는 경세포경로와 세포간극경로이다. 각질층의 투과경로는 젤라틴으로 채워져 있는 각질 세포의 실질을 통과하는 경로와 지질이 채워져 있는 세포간극을 통과하는 경로이지만 이 두 경로의 기여를 엄밀히 구별하기는 어렵다. 현재 대부분의 연구자들은 대부분의 약물이 지질로 채워진 세포간극의 지질 경로를 통하여 각질층을 투과하고 있다고 생각하고 있다. 사람의 각질층에서 히드로코르티손의 에스텔중 옥탄올/물 분배계수가 1,000 이하의 것은 세포실질 단백질에, 1,000 이상의 것은 세포간극의 지질에 분배된다.[31] 각질층을 투과한 약물은 살아있는 표피 및 진피의

상층부를 통하여 맥관계로 들어간다. 이들 층은 각질층에 비하여 장벽기능은 적지만, 친유성이 높은 약물에서는 상대적으로 이 부분이 장벽으로 작용한다.[32] 무모 마우스 적출피부에 대해 alkanol($C_1 \sim C_{10}$)의 투과검토에서 알킬 사슬길이가 7 이상일 경우에는 살아있는 표피 및 진피층이 상대적으로 큰 투과저항을 나타내었다.[33] 경피 흡수에서는 각질층 등의 투과 장벽 저항이 대단히 크기 때문에 혈류가 율속이 되는 경우는 적다.



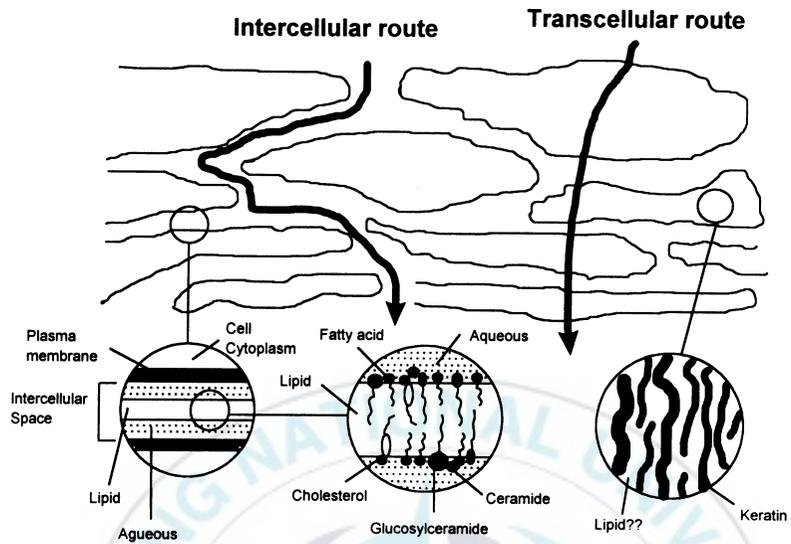


Figure 3. Possible micro route for drug entry through the stratum corneum.

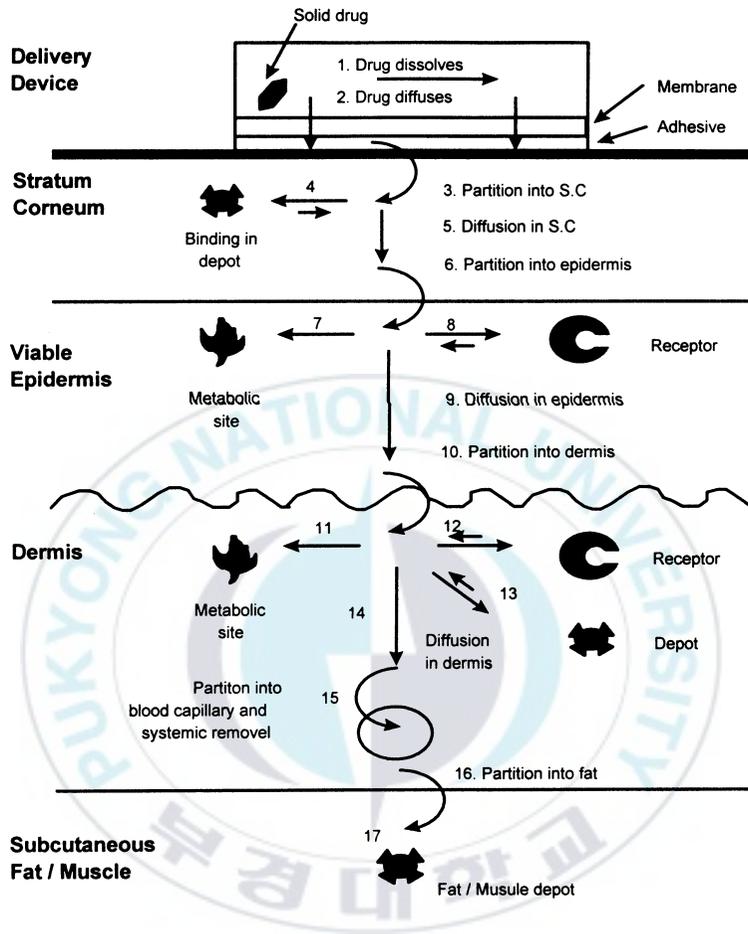


Figure 4. Percutaneous absorption of drug from a topical device - some factor which influence the process.

3-4. 경피 흡수 촉진 방법

각질층은 본래 피부로부터의 이물 침입이나 체내로부터 수분 증발을 막는 장벽으로 작용을 하는 기능을 갖고 있는데 이는 multilamellar lipid domain에 존재하는 단백질이 풍부한 세포들이 규칙적으로 배열되어 있어 이물질의 투과에 저항을 보이고 있다.[34] 이러한 피부의 장벽 기능을 극복하고 약물의 피부 흡수를 촉진시키기 위해 각질층에 가역적으로 작용하는 화학적 흡수 촉진제가 널리 사용되고 있다.[35] 화학적 흡수촉진제로 흔히 사용되는 유기 용매는 일반적으로 각질층의 장벽기능에 영향을 주어 피부를 통한 약물 흡수를 증가시키거나 각질층으로의 약물분배를 증가시키는 작용 양상을 가지고 있다.[36]

3-4-1. 물리적 방법

- ① 각질층의 박리
- ② 각질층의 수화
- ③ Iontophoresis
- ④ Phonophoresis
- ⑤ 열에너지

3-4-2. 화학적 방법

- ① 지용성 화합물의 합성
- ② 각질층의 탈지질화
- ③ 경피흡수 촉진제 첨가

3-4-3. 생화학적 방법

- ① Bioconvertible prodrug의 합성
- ② 피부대사 저해제 첨가

3-5. 경피 흡수 촉진제

경피흡수촉진제의 구비조건과 그 종류는 다음과 같다.

3-5-1. 경피흡수촉진제의 조건

- ① 그 자체는 약리작용, 독성, 자극성, 항원성이 없어야 한다.
- ② 촉진효과가 빠르고 가역적이어야 한다.
- ③ 목적하는 약물의 투과만을 선택적으로 촉진하고 다른 물질의 투과나 체내에서의 소실에는 영향을 미치지 않아야 한다.
- ④ 여러 가지 기제나 약물과 안정하게 공존할 수 있고 여러 가지 제형에 응용할 수 있어야 한다.
- ⑤ 제제의 색, 냄새, 사용감을 손상시키지 않아야 한다.
- ⑥ 가격이 저렴해야 한다.

3-5-2. 경피흡수촉진제

- ① 탄화수소류(알칸류 및 알켄류): 약물 송달 방법으로 다양한 탄화수소류가 용매 및 흡수촉진제로 사용된다. Hori 등(1991)은 탄소원자수 8~9개 사이의 사슬고리를 가진 다양한 n-알칸에 대해 흡수촉진 효과에 대해 평가하였고, 그 결과는 흰쥐와 무모 마우스를 사용하여 에탄올에서 프로프라놀롤과 디아제팜의 흡수촉진이 확인되었으며 각각에서 다르게 나타났다. 가장 높은 흡수촉진은 n-노난이고 다음은 n-옥탄올과 에탄올을 사용하고 squalene과 mineral oil을 용매로서 사용하였을 때 디클로페낙나트륨의 흡수가 상당히 증진되었음을 보였다.[37-38] 이 결과에서 약물의 높은 방출률은 용매에 녹아 있는 흡수촉진제와 상관관계가 있음을 알 수 있다.
- ② 알카놀 및 알케놀류: 알코올류는 용제로서 관련 흡수촉진제(Loth, 1991)로서의 작용을 높이 평가하고 있다. Yum 등(1994)은 에탄올의 흡수촉진 기전을 밝혔는데 그 자체가 피부를 통해 침투와

상관관계가 있음을 밝혔다. 메탄올, 프로판올, 이소프로판올, 1-부탄올, 폴리에틸렌글리콜(PEG), 및 프로필렌글리콜(PG)과 같은 용매를 사용해서 파라벤, 테오필린 및 벤조카인의 흡수에 대해 평가하였다. 제어막 투과에서 이소프로판올이 가장 효과가 좋았고 다음은 다른 알코올류이었다. 다른 다가 알코올에서는 현저히 낮은 투과를 보였다. 투과 촉진제와 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올의 75% 알코올 수용액으로 서로 상당한 상관관계가 있음이 밝혀졌다. 만니톨의 투과 촉진 연구에서 알킬 측쇄길이를 증가시킴으로써 투과 상관관계가 증가함을 알 수 있다.[39] Cho 등(1998)의 케토프로펜의 투과 촉진 연구에서 피부를 다양한 용매로 전처리후 약물의 투과 효과를 측정했는데 그 차례는 oleic acid > octanol > isopropyl myristate(IPM) > PG/oleyl alcohol(1:1) > oleyl alcohol > Labrafil[®] WL 2609 BS > PG > ethanol의 순이었다. 이는 각각의 용매에 의한 피부구조 변화의 정도에 기인하기 때문이라고 여기고 있으며 용매와 약물을 피부에 동시에 투과시키고 약물의 투과 효과를 측정하였을 때 그 차례는 ethanol > octanol > PG/oleyl alcohol(1:1) > IPM > oleic acid > oleyl alcohol > PG > Labrafil[®] WL 2609 BS의 순이었다.[40] 용매를 이용해서 피부투과 속도를 향상시키기 위해서는 용매가 피부에 미치는 영향뿐만 아니라 용매 내에서의 약물의 열역학적 활성도까지 고려해야 하며, oleic acid와 IPM의 경우 피부구조에 변화를 줌과 동시에 용매가 피부를 투과하는 과정에서 용해된 약물이 함께 투과되는 carrier mechanism도 관련되어 있음을 시사하고 있다.

③ 지방산류: 다양한 유기산이 경피흡수제제에서 흡수촉진제로서의 역할이 잘 정리되어 있다.[41] 이러한 유기산을 약물 송달에서 흡수를 촉진하기 위해 이들을 서로 조합해서 사용한다. 지용성 약물인 thiamine disulfide의 약물 송달연구에서 흡수촉진제로서 lauric, myristic 및 stearic acid를 사용하여 흰쥐 피부를 사용한 실험에서 thiamine disulfide의 피부 축적을 촉진하는데 lauric acid가 중요한 역할을 함을 강조했다.[42] 이 결과에서 피부에 축적되는 약물의 양은 제제 처방에 첨가되는 흡수촉진제의 농도에 의존함을 보여주고 있다. Govil 등(1994)은 인간피부를 통한 니트로글리세린의 흡수를

상당히 증가시킨 패취를 개발하였는데 다양한 농도의 oleic acid(2.5~10%)를 사용하였으며 최근 특허 등록이 되었다.

④ 에스텔류: Mura 등(1993)은 클로나제팜의 투과를 평가하기 위해서 피부 지질막 모델로 cellulose nitrate막에 IPM을 입힌 막을 사용하였다. 두 에스텔 유도체, 즉 dibutyl adipate와 IPM을 조합함으로써 경피흡수 촉진에 상승효과가 있음을 밝혔다. Mandal 등(1994)은 서로 다른 경피흡수 필름으로부터 펜타조신의 방출이 IPM에 의해 촉진됨을 밝혔다. Emedastine의 경피흡수 시험에서 여러 종류의 지방산과 모노 및 디에스텔의 역할을 평가하였다. 용매에 약물의 투과성의 변화는 용매로부터 피부로 분배 특징의 변화에 달려있다고 암시하였다. Riker 연구소의 특허에서 IPM과 같은 여러 종류의 monoester, glyceryl monolaurate 및 ethyl oleate는 에스트라디올의 경피흡수를 증대시키고 pressure sensitive adhesive(PSA)에서 유용함을 밝혔다.[43]

⑤ 아미드류: 아크릴산과 환상 알킬아미드는 화학 침투 촉진제의 방대한 그룹을 형성하고 있다. Azone은 최초이면서도 가장 광범위하게 알려져 있고 pyrrolidone은 cyclic amide 계열이고 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 그 유도체로서 단순구조를 가진 지방족 단쇄 아미드는 용제와 같은 성질을 가지고 있다. 이러한 성질 때문에 고농도에서 약물의 침투력을 촉진시킨다.

⑥ 요소 및 유사체류: 요소는 천연성분이며 체내에서 단백질 대사의 최종 산물이다. 가장 중요한 성질 중의 하나는 자체 존재하에서 표피의 수분 보존력을 갖게 하는 것이다. 진피의 수분 barrier에 대해 거의 효과를 갖지 않지만 약 20%까지 진피의 두께를 감소시킨다.[44]

3-6. 경피흡수제제의 종류

경피흡수제제 개발은 과거 20년에 걸쳐서 이루어졌다. 피부를 관통

해서 약물을 송달하는 다양한 시스템이 설계되었다. 경피흡수제제의 설계에서 기본이 되는 4가지 요소는 지지체, 접착제, 박리지 및 약물이다.

3-6-1. 저장조 형(*reservoir-type*)

저장조 형 경피흡수제 구조(Fig. 5)는 약물용액 또는 약물 현탁액을 담고 있는 액체 저장 박막 용기에는 투과막(방출제어막)과 접착제로 덮여 있으며 박리지로 분리할 수 있도록 설계되어 있다. 저장조형의 주요 장점은 0차 방출이 되도록 적절히 설계된 시스템이라는 것이다(Good, 1986). 약물의 투과 속도(flux)는 용매 내에서의 약물의 열역학적 활성도에 비례하기 때문에 최대 활성도를 나타내는 동일한 약물의 포화 용액의 경우, 이론적으로는 용매의 종류에 관계없이 동일한 투과 속도를 나타내게 된다(Twist et al., 1990). 0차 방출의 특징은 용기내의 용액상에서 항상 일정한 약물농도를 유지할 수 있기 때문에 사용된 성분과 제제 처방의 성질에 따라 크게 달라질 수 있다. 상품화된 제품으로는 삼양사 Androderm[®](테스토스테론), 한국안센의 Durogesic[®](펜타닐), 한국시바가이키-셀의 Estraderm[®](에스트라디올)과 한독약품의 Transderm-Nitro[®](니트로글리세린)이 있다.

3-6-2. 매트릭스형(*matrix-type*)

매트릭스형 경피흡수제제 시스템(Fig. 6)은 저장조 형과 유사하지만 두가지 구별되는 점이 있다.

- ① 약물저장이 반고형물 내에 있다.
- ② 방출제어막이 없다.

매트릭스형 패취는 경피 흡수제제 중에서 가장 간단하다. 약물 함유 겔층을 덮고 있는 반창고 테이프에 의해 피부에 접촉된다. 상품화된 제품으로는 Habitrol[®](니코틴), Nitrodisc[®](니트로글리세린), Prostep[®](니코틴)이 있다.

3-6-3. 약물 함유 접착제형 (*drug-in-adhesive*)

Drug-in-adhesive(DIA)형 경피흡수제제(Fig. 7)는 접착제에 약물을 함유하고 있다. DIA 패취는 접착제를 별도로 도포할 필요가 없으며, 액체 약물 저장 용기도 필요없다. DIA 패취는 약물 방출이 전체 면적에서 되므로 최대로 넓은 표면을 활용할 수 있다. 바꿔 말하면 약물의 농도에 비례해서 방출되며, 약물의 농도는 점점 낮아지게 된다. 상품화된 제품은 Cilimara[®](에스트라디올), Minitran[®](니트로글리세린), Nicotrol[®](니코틴), NitroDur[®](니트로글리세린) 및 Testoderm[®](테스토스테론)이 있다.



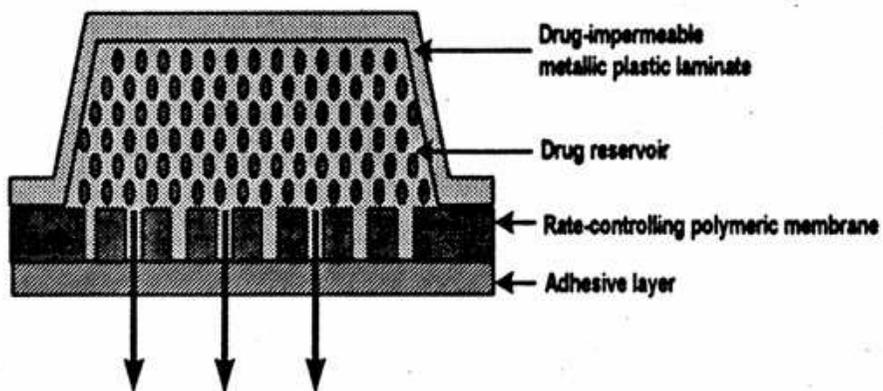


Figure 5. Cross-section view of a polymer membrane permeation controlled TDD system showing structural components with a liquid drug reservoir.

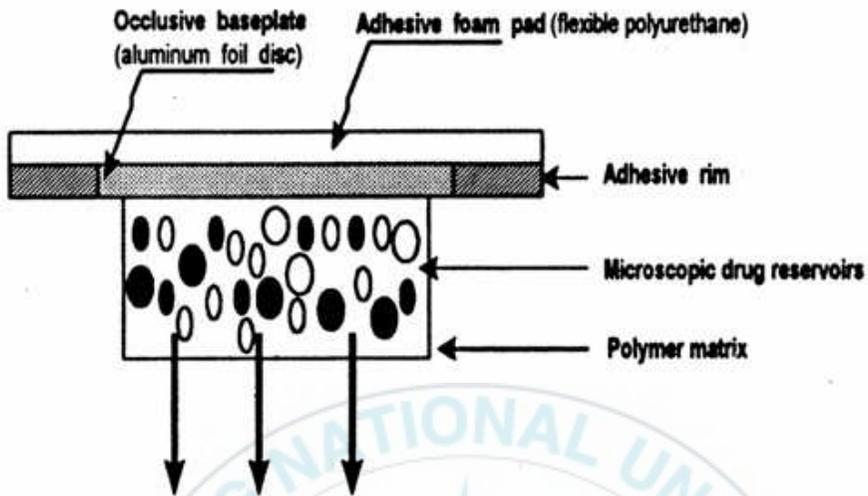


Figure 6. Cross-sectional view of a microreservoir dissolution-controlled TDD system showing structural components with a polymer matrix.

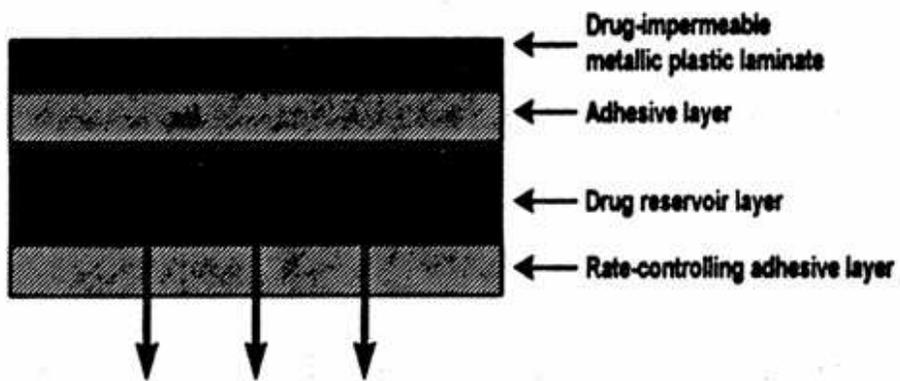


Figure 7. Cross-section view of an adhesive polymer dispersion type TDD system showing various major structural components.

3-7. 경피흡수연구에서의 실험동물

경피흡수제의 투과실험은 인체를 대상으로 하여 수행해야 하는 것이 바람직 하지만 사용량이 적기 때문에 혈중농도의 분석이 어렵고 특히 용량 증가 시 독성의 우려가 있는 경우에는 사람이 아닌 다양한 동물 모델이 고려된다. 선정 시 중요한 사항은 *in vitro* 및 *in vivo*에서 선정한 동물 모델이 인체에서의 자료를 예측할 수 있거나 상관관계를 나타내어야만 임상적용에 응용할 수 있다. 혹은 상관관계가 없더라도 동물 모델을 사용한 경피흡수자료에 일관성이 있어야 한다(Wester and Maibach, 1983).

경피흡수제제들의 평가에 사용되는 동물 모델로는 마우스, 흰쥐, 돼지, 개, 원숭이, 염소, 토끼, 말, 양, 고양이 등 기타 동물류 및 human-skin-grafted nude mouse(man-mouse), pig skin-grafted nude mouse(pig-mouse) 등 grafted 피부류가 사용되고 있다(Reifenrath et al., 1984a).

위에서와 같이 경피흡수에 사용되는 동물 모델은 매우 다양하며 사용한 약물의 종류와 처방에 따라 흡수정도의 차이가 크고 종들 간에 일관성 있는 상관관계는 적으나 대체로 흰쥐나 토끼 등의 피부는 사람의 피부에 비해 투과정도가 큰 반면 뱀의 피부 등은 낮고, 돼지, 원숭이 등은 유사성을 보인다. 특히 Rhesus 원숭이와 weanling pig에 대해 대체 모델로서의 유용성이 보고되었다(Bartet, 1972).

Rhesus 원숭이의 복부나 팔뚝의 털을 제거한 피부에서 안식향산, 테스토스테론, 히드로코르티손을 적용한 실험(Wester and Maibach, 1983)에서 상관관계를 log 함수로 나타내었을 때 투여용량과 경피흡수량과의 상관관계가 상당히 일치하는 양상을 보이고 있다. 또한 머리염색약류와 nitroaromatic 화합물에 대한 경피투과시험(Brobaugh and Vaibach, 1985)에서도 유사한 결과를 얻었다. 이 결과에서 Rhesus 원숭이는 경피흡수를 예측할 수 있는 경피흡수 모델로서의 가능성을 보여주고 있다.

그러나 인체피부를 표방할 수 있는 적절한 모델의 선정은 구입의

용이성, 취급성 등을 고려할 때 많은 제약이 따르기 때문에 인체 피부와는 차이를 보이지만 쉽게 구입할 수 있고 취급하기 편리한 면을 고려하지 않을 수 없다. Reifenrath 등(1984b)은 인체피부에서의 경피흡수와 비교하여 다양한 동물에 대한 경피흡수 평가에서 흰쥐, 토끼 >> 기니아피그, 무모 마우스 ≥ 무모 기니아피그, 무모 흰쥐 ≥ Weanling pig, Rhesus monkey ≈ 사람 피부 > shed snake skin 순이라는 결과를 얻었다. 무모 마우스나 기니아피그는 인체피부 보다는 약간 높은 흡수율을 나타내었다.

Andersen 등(1980)은 기니아피그에 적용한 히드로코르티손, 테스토스테론 및 안식향산에 대하여 사람에서의 결과와 비교하였다. 각각의 동물에서 등쪽 부위의 털을 제거하고 ^{14}C 표지 화합물을 $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 농도로 사용하였다. 히드로코르티손과 안식향산은 이미 보고된 사람에서의 피부흡수 데이터와 유사하였다. 그러나 테스토스테론은 사람에 비해 큰 차이를 보였는데 이는 요에서만 방사선 방출량을 측정하였기 때문이며 분변에서의 방출량을 측정하여 합한 경우 사람에서의 결과와 거의 같은 결과를 나타내었다. 분변에서의 방출량이 많은 경우 보다 정확한 경피흡수 평가를 위해서는 요와 분변 모두에 대해 방사선 방출량을 측정할 필요가 있다고 제시되었다. 이 연구에서 툴로부테롤의 경피흡수연구에 사용한 무모마우스는 위의 결과에서와 같이 그 경피흡수를 인체 피부에 대해서 예측할 수 있는 가능성을 충분히 가지고 있어 무모마우스를 선택하였다.

제 4 장 실험

4-1. 실험동물

피부투과시험에 사용한 hairless mouse(6주령, female)는 오리엔트바이오(경기도, 가평군)에서 구입하여 3일간 순화시켜 사용하였다.

4-2. 시료 및 시약

시료로 사용한 톨로부테롤(Fig. 8)은 Vamsi Labs Ltd.(인도)에서 구입하였다. 피부투과촉진제로는 Propylene glycol monolaurate(Lauroglycol[®]), Propylene glycol carprylate/caprinate(Labrafac[®] PG), PEG-glyceryl caprylate/caprinate(Labrasol[®]), PEG-8 glyceryl linoleate(Labrafil[®] 2609), Polyglyceryl-3 oleate(Plurol oleique[®] cc)는 Masung Co.(Seoul, South Korea)에서 구입하였다. Brij[®] 90, Brij[®] 52, Brij[®] 30 (Aldrich Chem. Co., USA), 폴리소르베이트 80 (Tween 80, Junsei Chem. Co., Japan), Cremophor EL (BASF, Germany), Capryol[®] 90, Lauroglycol[®] 90, Labrasol[®], Labrafil[®] M1944, 라우릴 알코올, 올레일알코올, 올레인산 등은 Sigma Chemical Co.(USA)에서 구입한 것을 사용하였다.

경피흡수용 접착제로는 Duro-Tak[®]87-2196(아크릴 공중합체의 45% 용액, 2100cps), Duro-Tak[®]87-2516(아크릴 공중합체의 41.5% 용액, 4350cps), Duro-Tak[®]87-2852(아크릴 공중합체의 33.5% 용액, 2500cps), Duro-Tak[®]87-4098(아크릴 공중합체의 38.5% 용액, 6500cps)을 National Starch and Company(NJ, USA)에 공급받아 사용하였고, Gelva 737, Gelva 3083은 Solutia(USA)를 사용하였다.

완충액으로는 pH 7.4의 인산염 완충액을 사용하였으며 기타 시약은 시판 시약급을 사용하였다. 또한 HPLC 분석을 위해 메탄올, 아세트 니트릴(Burdick & Jackson, USA)은 HPLC용 용매를 사용하였으며

증류수(Milli-Q, Millipore, France)는 18.2 M Ω -cm의 순수한 것을 사용하였다.



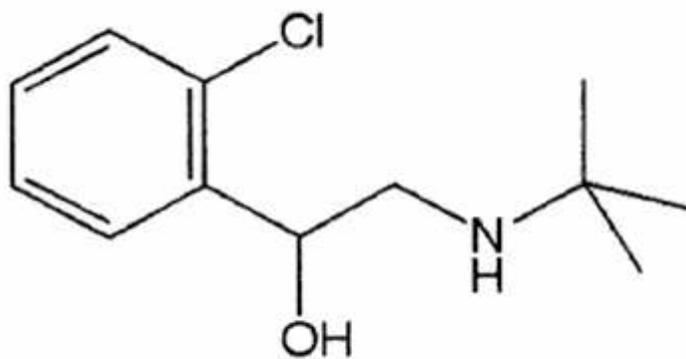


Figure 8. Chemical structure of Tulobuterol



4-3. 기기 및 장치

분석에 사용된 HPLC는 용매펌프(NS-3000i, FUTECS, Co., Ltd, KOREA)와 자동샘플인젝터(NS-3000i, FUTECS, Co., Ltd, KOREA)로 구성되어 있고, 데이터를 처리하기 위한 시스템은 멀티 크로2000(V. 4.2)을 사용하였고, UV검출기는 (UV-3000i, FUTECS, Co., Ltd, KOREA)를 사용하였다. Franz cell 투과시스템(Labfine, Inc., USA)을 사용하였다.

4-4. 툴로부테롤의 용해도 측정

바이알에 용매 1 mL을 넣고 툴로부테롤을 일정 과량 넣은 다음 밀전하여 35°C에서 용해평형에 도달할 때까지 48시간 이상 진탕하였다. 진탕 후 1시간이상 정지하여 상징액을 멤브레인 필터(PVDF, 0.45 μ m)로 여과하였다. 여액 100 μ L를 위하여 희석하되 1차에는 메탄올 10mL로, 2차에는 1차 희석액 100 μ L를 50% 메탄올 10 mL로 희석하였다. 1차 희석액 또는 2차 희석액 20 μ L를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램으로부터 피크 면적비를 구하고 스탠다드 샘플의 면적비와 비교하여 용해량을 산출하였다. 컬럼으로는 Agilent(C18, 5 μ m, 4.0*250 mm, Agilent)을 사용하였고, 이동상으로는 아세트니트릴과 20 mM H₂PO₄ 수용액의 혼합액(80:20, v/v)을 써서 유속 0.8 mL/min으로 유출시켜 파장 211 nm에서 검출하였다.

4-5. 툴로부테롤의 적출 무모마우스 피부투과 시험

4-5-1. 피부의 적출

6주령 된 Hairless mouse의 배와 등쪽 피부를 적당한 크기로 적출하여 사용하였다. 먼저 mouse를 데시케이터 내에서 에테르로 질식

사시켜 수술대위에 고정시킨 뒤, 등과 배쪽 피부를 4cm×7cm 면적이 되도록 떼어내었다. 떼어낸 피부는 안쪽이 노출되도록 수술대위에 고정시킨 뒤 각질층이 손상되지 않도록 조심스럽게 피하지방, 조직 및 혈관 등 불필요한 부분을 제거하였다(Fig. 9). 이렇게 적출한 피부는 실험에 적당한 크기로 자른 후 즉시 투과 시험에 사용하는 것을 원칙으로 하였으나 특별한 경우에는 -70 °C의 deep freezer에서 냉동보관한 후 사용 전 실온에서 녹여 0.9 % NaCl에 등장시켜 사용하였으며 이때 보관기간은 2주일을 넘지 않도록 하였다(Yazdanian, 1994).





Figure 9. *in vitro* 실험용 hairless mouse 피부

4-6. 툴로부테롤 패취의 제조 및 평가

4-6-1. 툴로부테롤 패취의 제조

아래의 표(Fig. 11)와 같이 툴로부테롤을 달아 피부투과촉진제에 녹이고 접착제 용액과 고르게 섞은 후 실리콘 처리된 박리지(ScotchPak[®] 1022, 3M, U.S.A.) 위에 8cm 넓이로 도포될 수 있게 특수 제작된 Laboratory-coating unit(Mathis Labcoater LTE-S(M), Switzerland)로 도포하였다. casting 시 두께의 조절은 thickness knife를 이용하여 조절하였다. 도포물은 100℃로 맞춰진 건조기에서 2분간 방치시킨 후, 지지체(ScotchPak[®] 9732, 3M, U.S.A.)를 밀착시켜 제조하였다.

4-6-2. 툴로부테롤 패취의 평가

① 제조된 플라스터의 약물층의 두께 측정

두께 측정기(0.01mm, microdial gauge, Mitutoyo, Japan)로 박리지, 지지체가 붙어있는 상태로 패취의 전체 두께를 3회 측정한 후 박리지, 지지체 단독의 두께를 따로 측정하여 합하고 이를 전체 두께에서 빼어 그 차로부터 약물 함유 접착체 층의 두께로 하고 평균두께로 나타내었다.

② 제조된 패취의 약물층의 무게 측정

박리지, 지지체가 붙어있는 상태로 패취를 2cm×2cm로 정확히 3조각씩 절단하여 전체 무게를 단 후 박리지, 지지체의 무게를 따로 측정하여 합하고 이를 전체 무게에서 빼어 그 차를 약물함유 접착체 층의 무게로 하여 단위 면적당 평균무게(mg/cm²)로 나타내었다.

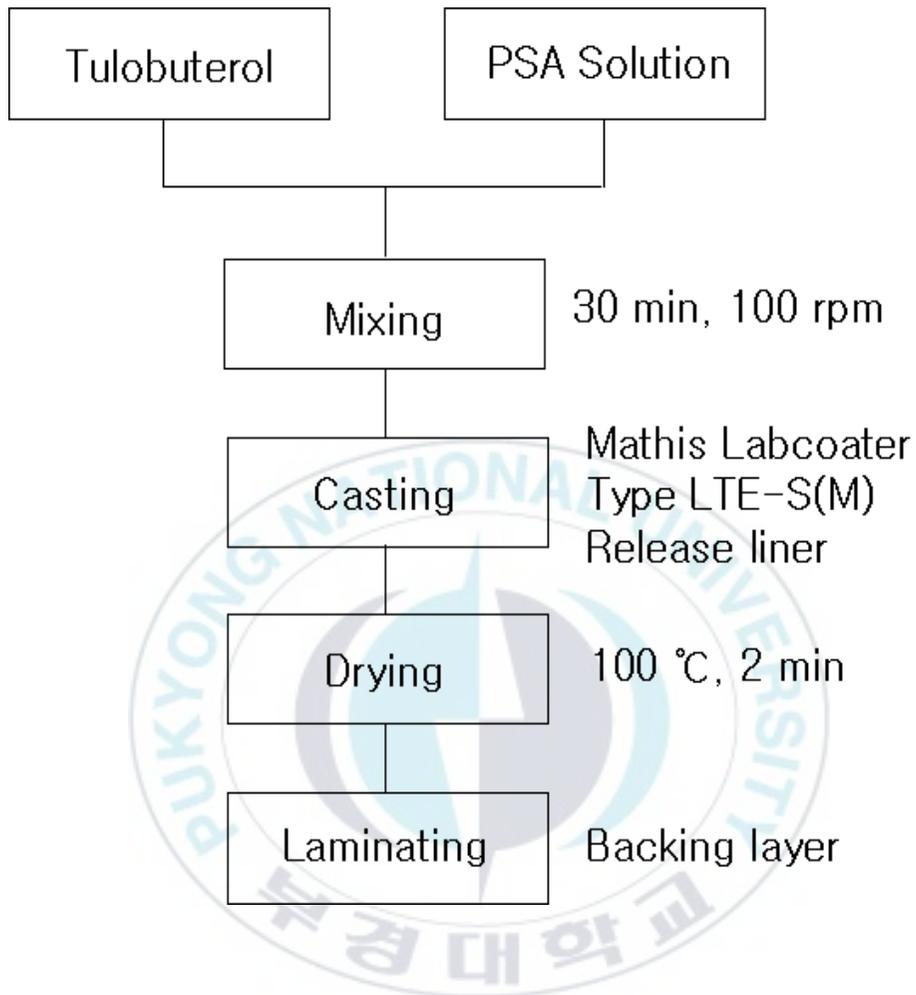


Figure 10. Preparation method of single-layer patch

③ 함량측정

제조된 패취로부터 가로 세로 각각 2cm 크기로 3조각씩 잘라 박리지를 벗겨 낸 후 김스 와이프를 잘라 매트릭스 점착면에 가볍게 덮고 용기의 기벽에 부착되는 것을 차단한 후 100mL 용량플라스크에 넣고 메탄올을 각각 50mL 씩 넣은 다음 패취 절편을 넣고 3시간 이상 sonication시켜 툴로부터를 충분히 추출해낸 후 멤브레인 필터(PVDF, 0.45 μ m)로 여과하였다. 여과한 용액 중 20 μ L를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램의 피크면적비로부터 표준액의 피크면적비와 비교하여 단위 면적당 함량을 측정하였다.

④ 패취로부터 툴로부터의 적출 *hairless mouse* 피부 투과시험

적출 *hairless mouse*의 등피부에 제조한 툴로부터 패취를 밀착시켜 첨부하고 Valia-Chien 투과시스템(Fig 10.)에 마운팅한 다음 receptor solution으로 pH 7.4 인산염완충액 12.5 mL을 각각 넣은 후 34.5 \pm 0.5 $^{\circ}$ C 항온을 유지하면서 12시간 동안 600 rpm에서 magnetic stir-head bar로 교반하였다. 2, 4, 6, 8, 10, 12시간 간격으로 200 μ L씩 취한 다음 pH 7.4 인산염완충액 200 μ L를 넣어 vortexing 한 다음 이 액 20 μ L를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램의 피크면적비로부터 표준액의 피크면적비와 비교하여 패취로부터 투과된 툴로부터의 누적량을 구하였다. 또한 시판 제품과 피부투과를 비교하기 위하여 호쿠날린[®] 패취를 사용하여 같은 방법으로 시험하였다.

⑤ 완충용액의 제조

다음 나열하는 염들을 정량하여 준비한다. 용기에 총량 1L가 되도록 정제수를 채운 뒤 magnetic bar를 이용해서 교반한다. 교반하

면서 염들을 서서히 첨가하여 완전히 녹인다. 완전히 혼합된 후 완충용액의 최종 pH는 7.2~7.5이다.

KCl	0.2g
KH ₂ PO ₄	0.2g
NaCl	8g
Na ₂ HPO ₄	1.145g



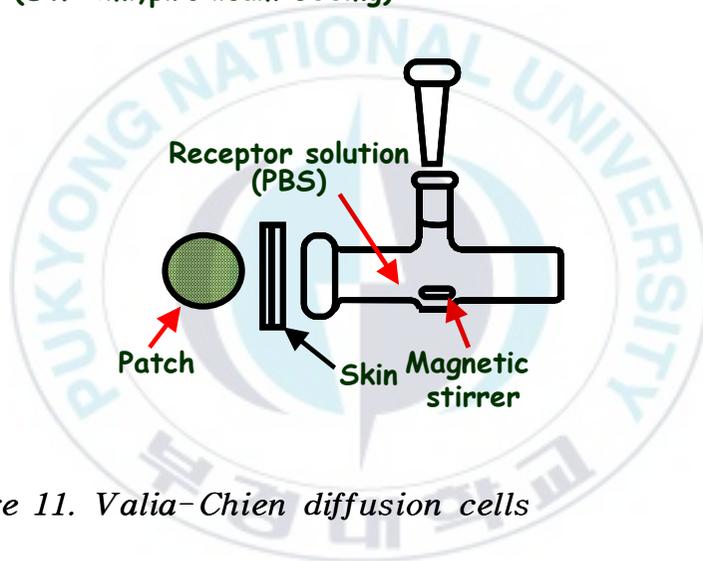
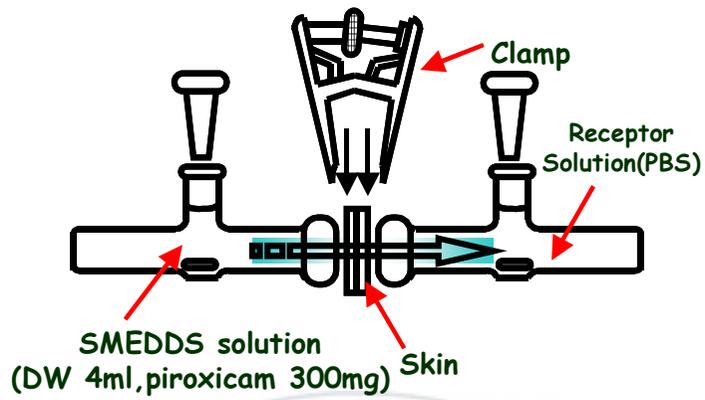


Figure 11. Valia-Chien diffusion cells

제 5 장 결과 및 고찰

5-1. 툴로부테롤의 용해도

여러 단일 용제중 툴로부테롤의 용해도를 측정하여 그 결과를 Table 2에 나타내었다. 툴로부테롤의 용해도 시험 결과 Labrasol, Lauroglycol 90, Peceol이 높게 나타난 반면에, Plurol oleique는 가장 낮은 용해도를 보였다. 이에 대한 결과를 바탕으로 용해성이 높은 용제와 용해성이 낮은 용제에 대한 툴로부테롤의 피부 투과에 대한 영향을 확인하였다.

Table 2. Solubility of Tulobuterol in various Enhancer

피부투과촉진제	용해도, mg/g
Tween 80	20.6±0.2 ^a
Labrasol	30.3±0.2
Lauroglycol 90	30.6±0.1
Peceol	31.4±0.1
Plurol oleique	3.3±0.1
Span 83	4.1±0.3
Labrafac lipophile	18.2±0.1
Labrafac cc	15.4±0.1

a. Mean±S.D., n=3

5-2. 툴로부테롤 피부투과실험을 위한 skin 선택

적출 guinea pig skin, rat skin 및 human skin을 이용한 호쿠날린[®] 패취로부터의 툴로부테롤의 투과 경향은 Fig. 11과 같다.

적출 guinea pig skin를 통한 툴로부테롤 약물 방출이 다른 rat skin과 human skin에서보다 높게 나타나는 것을 확인하였다. 3종류의 skin에 대한 툴로부테롤의 Flux와 lag time은 그림 12에 보여 진다. 적출 guinea pig skin을 통한 툴로부테롤의 약물 방출 속도는 $13.9 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이며 다른 종류의 skin보다 가장 높은 투과 속도를 보인다. 적출 rat skin과 human cadaver skin의 투과 속도는 각각 $7.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 과 $7.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이다. 호쿠날린[®] 패취에서 툴로부테롤의 방출 지연시간은 guinea pig skin 1.2 hr, rat skin 2.1 hr이며 human cadaver skin 3.1 hr이다. 따라서 3종류의 skin을 통한 호쿠날린[®] 패취로부터의 툴로부테롤 투과 속도는 Guinea pig > Rat > Human의 순서이다. 이는 Catz 등의 실험에서 4종류의 skin을 이용하여 levonorgestrel의 투과 속도를 살펴본 바와 유사한 경향을 보인다. 실험 결과에 따라 levonorgestrel의 투과 속도는 hairless mouse > Hairless guinea pig > rat > human의 순서였다(Catz and Friend, 1990).

피부투과에서 주된 장애 요인은 각질층이라 추측되어 지며 동물의 크기가 커질수록 각질층의 두께도 함께 증가된다고 보고되어진다. 툴로부테롤 피부 투과 실험에 선정된 hairless mouse의 방출 경향은 그림 13과 같으며 다른 동물보다 취급의 용이, 전처리의 편리성 및 실험비용을 고려하여 선택을 하였다.

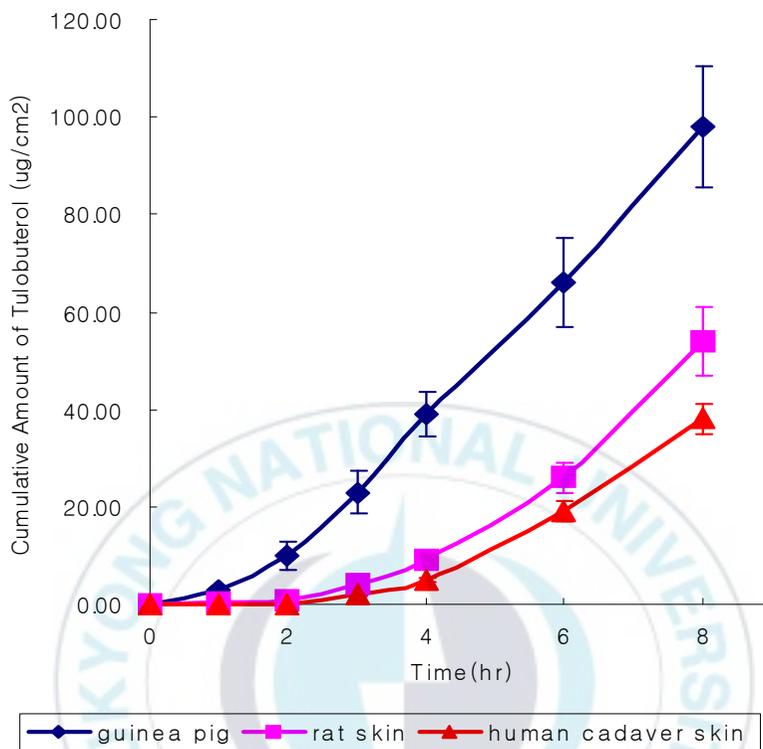


Figure 12. Permeation profiles of Tulobuterol through excised guinea pig abdominal skin, excised rat dorsal skin and human cadaver skin from Hokunalin[®] patch. Key: ◆; excised guinea pig, ■; excised rat skin, ▲; human cadaver skin (Mean ± S.D., n=4).

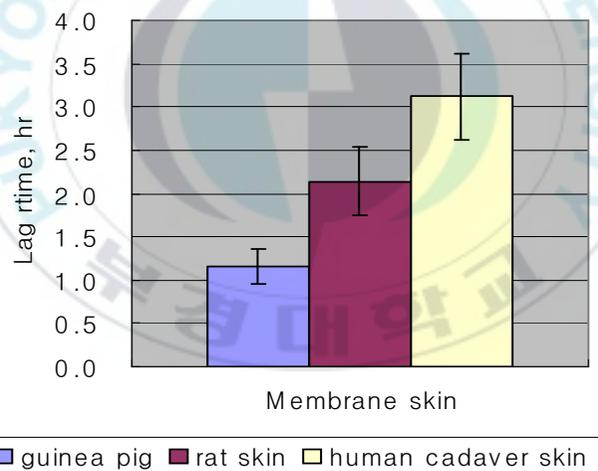
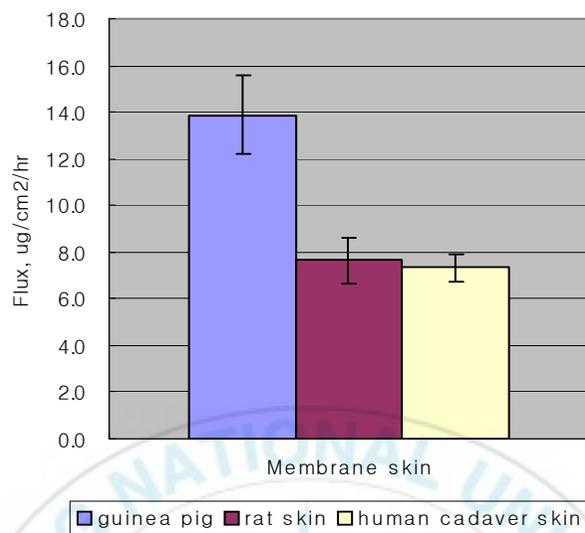


Figure 13. Comparison between skin permeation parameters of tulobuterol from Hokunalin[®] patch through excised guinea pig skin, excised rat skin and human cadaver skin.

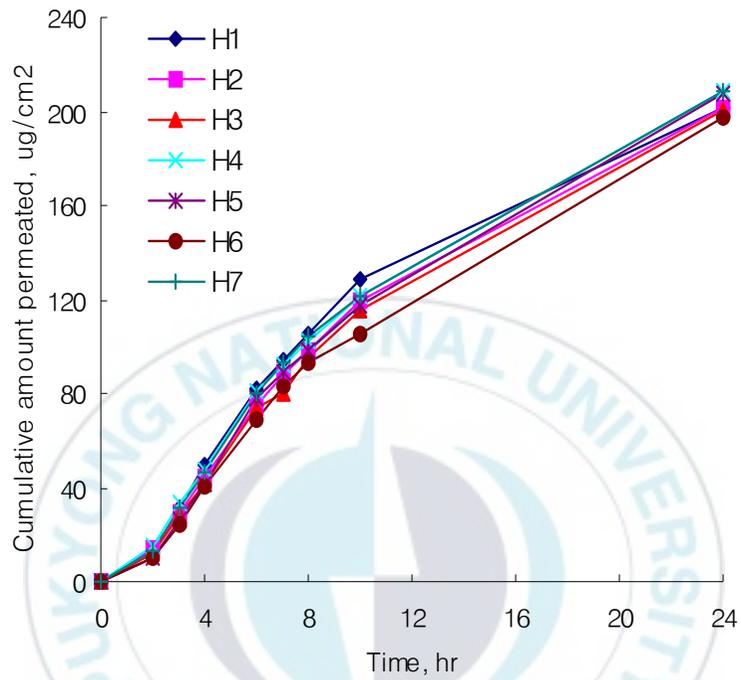


Figure 14. Permeation profiles of tulobuterol through excised hairless mouse skin from Hokunalin[®] patch. (Mean±S.D., n=7)

5-3. 점착제가 툴로부테롤의 피부투과에 미치는 영향

5-3-1. 점착제의 관능기 종류에 따른 영향

우선 점착제 용액이 약물과 혼합되어 건조되었을 때 양호한 피부 부착성과 박리력이 확보될 필요가 있다. 유기용매에 녹여 액상으로 공급된 감압 점착제에 약물을 혼합하여 고르게 섞고 수동식 도포기를 써서 박리지에 고르게 도포한 후 100℃ oven에서 2분 이상 건조시킨 뒤 지지체를 밀착시켜 플라스터를 제조하였다. 이 경우 Duro-Tak® 87-2196의 감압 점착제 용액은 고형분이 45%로 이의 용제는 이소프로판올, 헵탄, 초산에칠, 툴루엔 및 2, 4-펜탄디온 등의 휘발성 용제의 혼합액(44:34:15:7:1 w/w%)으로 되어 있다. 한편 약물을 녹인 용제는 지용성의 비휘발성이라 휘산성이 거의 없다. 따라서 건조과정중 툴로부테롤을 녹인 공용제는 거의 휘산되지 않고 잔류하는 반면 점착제를 녹인 유기용제만이 휘산되어 약물을 녹인 용제의 피부투과촉진효과가 반영될 것으로 생각된다. 한편 관능기별 점착 매트릭스로부터 툴로부테롤의 방출속도를 검토한 결과를 Fig 14에 나타내었다. 또 각 투과프로파일을 Barry(1983)가 제시한 (1) 및 (2) 식에 따라 해석하여 steady-state flux, lag time을 구하여 Table 3에 나타내었다.

$$J_s = 1/A(dQ/dt)_{ss} = DKC/h \quad (1)$$

$$D = h^2/6T_L \quad (2)$$

단, J_s : 평형상태에서의 투과속도($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)

$(dQ/dt)_{ss}$: 평형상태에서의 단위시간당 피부를 통과하는 약물의 양($\mu\text{g}/\text{hr}$)

C : 기체중 약물의 농도 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

K : 약물의 분배계수(피부/기체)

h : 피부의 두께(cm)

D : 피부를 통한 약물의 확산계수(cm^2/hr)

T_L : lag time(hr)

점착제의 관능기별 피부투과촉진효과는 DuroTak 87- 2516 > DuroTak 87-4098> Gelva 3083> Gelva 737> DuroTak 87-2196의 순이었다. non-functional group을 가진 DuroTak 87-4098 및 Gelva 3083의 경우 대조약인 호쿠날린 패취에 비해 높은 피부투과 촉진효과를 보였으며 점착제의 관능기가 -OH로 끝나는 DuroTak 87-2516과 Gelva 737에서도 비슷한 경향을 보인다. 반면 점착제의 관능기가 -COOH로 끝나는 DuroTak 87-2196의 경우 약물의 피부투과촉진효과가 거의 나타나지 않는데 이는 톨로부테롤의 화학적 구조 중 2차 아민과 점착제의 말단 관능기인 카르복시그룹과의 상호작용에 의해 약물의 확산이 방해받는 것이라 사료된다.

Cho와 Choi의 연구에서 Ketoprofen과 아크릴레이트 감압 점착제의 말단 관능기에 따른 피부투과 속도 실험 결과 Ketoprofen과 아크릴레이트 감압점착제중 Carboxyl 그룹과의 강한 상호작용 결과 가장 낮은 투과 속도를 보였다고 밝혔다.

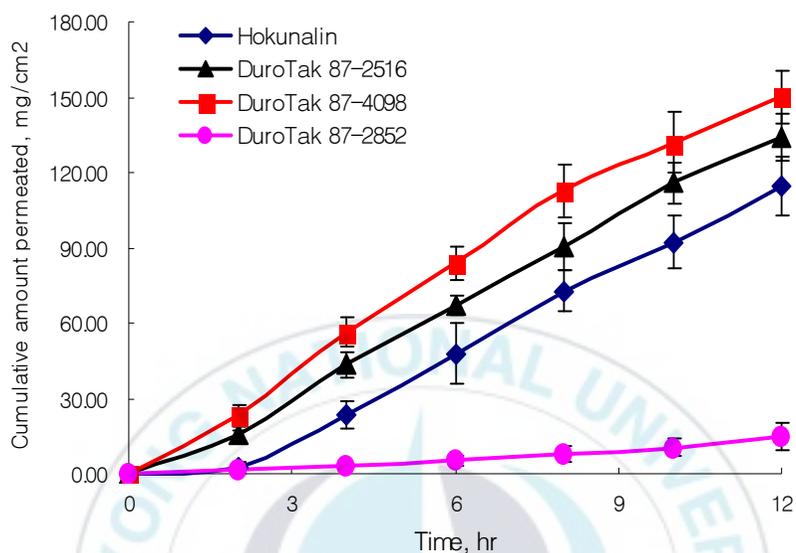
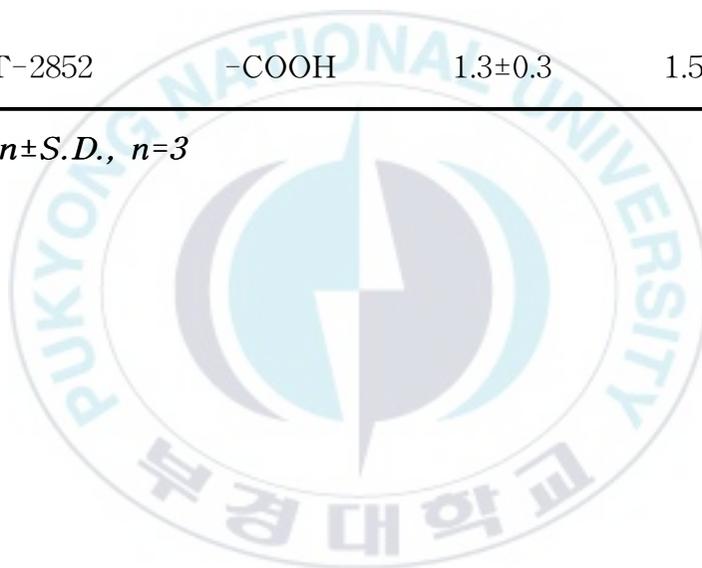


Figure 15. Permeation profiles of tulobuterol from single-layer patches with non-functional group, hydroxyl group and carboxy group. Key: ◆; Hokunalin® Patch, ■; DuroTak® 87-4098(non-functional group), ▲; DuroTak® 87-2516(hydroxyl group), ●; DuroTak® 87-2852(carboxy group). (Mean±S.D., n=3)

Table 3. Permeation Parameters of Tulobuterol through Excised rat skin From single-layer patches

Acrylic polymer	Functional group	Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	Lag time (hr)
DT-4098	non	10.4 \pm 1.5 ^a	0.2 \pm 0.1
DT-2516	-OH	10.7 \pm 1.1	0.8 \pm 0.3
DT-2852	-COOH	1.3 \pm 0.3	1.5 \pm 0.3

a. Mean \pm S.D., n=3



5-3-2. single-layer 두께에 따른 피부투과 parameter

매트릭스 층의 두께에 따른 툴로부테롤의 피부투과 경향을 확인하기 위하여 DuroTak 87-4098 점착제를 사용하여 30, 45 및 60 μm 의 두께로 patch를 제조하여 실험하였다. 실험 결과 피부투과 경향을 Fig. 16와 같다.

Lag time을 확인하기 위하여 적출 rat skin을 사용하였으며 피부투과 parameter에 대한 결과는 표 4에 나타내었다.

DT-4098 patch 30 μm 인 경우 툴로부테롤 투과 속도는 $10.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$, 45 μm 인 경우 $8.4 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이며 60 μm 인 경우 $5.6 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이다.

두께의 증가는 매트릭스 층 내의 약물의 농도 감소와 같다. 40년 전 Higuchi 연구 보고에 따르면 열역학적 활성도는 약물 층 내에서 약물의 방출 능력의 중요한 척도가 되며 피부투과의 운동력이 된다.

Fick's law에 따르면,

$$\text{Rate of diffusion} \propto \frac{\text{Surface area} \times \text{Concentration difference}}{\text{distance}}$$

약물의 피부투과는 약물층내에서 약물의 농도가 용해도 이하일 때 약물층의 농도에 비례한다. 각질층으로 약물의 농도를 높이기 위해서 약물 함유 매트릭스 층의 열역학적 활성도를 높여야 한다.

약물 함유 매트릭스 층의 용해도가 높다면 열역학적 활성도는 낮아질 것이며 약물의 피부투과는 낮아질 것이다.

따라서 약물 함유 매트릭스 층내에서 약물의 농도와 열역학적 활성도는 어떤 종류의 점착제를 선택하느냐 만큼 중요한 요소이다.

비록 DT-4098 patch로부터 툴로부테롤의 방출속도는 두께의 증가에 따라 감소하였지만 lag time의 변화는 없다. 이결과는 single-layer patch system에서 패치의 두께는 툴로부테롤의 방출 지연 시간에는 영향을 주지 않음을 의미한다.

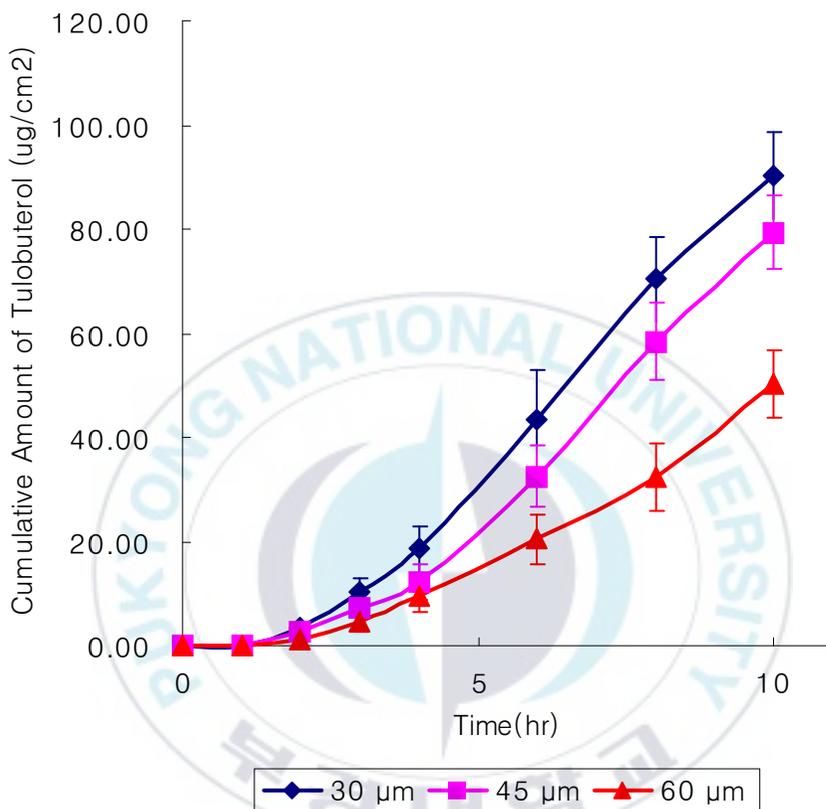
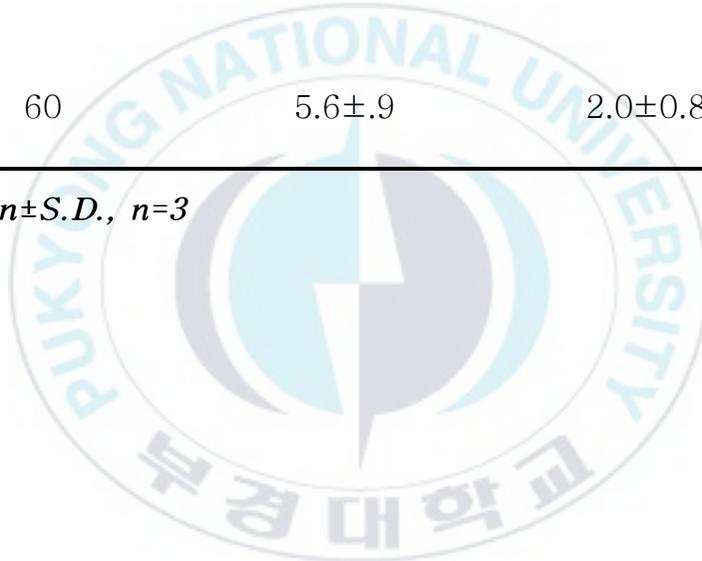


Figure 16. Permeation profiles of tulobuterol from DT-4098 patch having 30, 45 and 60 μm thickness. Key: \blacklozenge ; 30 μm , \blacksquare ; 45 μm , \blacktriangle ; 60 μm (Mean \pm S.D., n=3)

Table 4. Effect of single-layer thickness on permeation parameters of tulobuterol from DT-4098 patch

Thickness (μm)	Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	Lag time (hr)
30	10.3 ± 1.4^a	1.8 ± 1.4
45	8.4 ± 1.1	1.9 ± 1.4
60	$5.6 \pm .9$	2.0 ± 0.8

a. Mean \pm S.D., n=3



5-3-3. 2종 이상 점착제의 혼합에 따른 영향

호쿠날린[®] 패취와의 피부투과속도를 맞추기 위해 약물 방출을 속도를 지연시키는 carboxyl 관능기를 가지는 아크릴레이트 점착제와 non-functional, hydroxy 관능기를 가지는 점착제를 일정 비율로 혼합하여 피부투과 방출 profiles을 살펴보는 실험을 하였다. carboxyl 관능기를 가지는 점착제로는 DuroTak[®] 87-2852를 사용하였고 non-functional 관능기를 가지는 점착제로는 DuroTak[®] 87-4098을 선택하여 실험하였다.

혼합비율에 따른 피부투과 경향은 Fig. 16 및 Fig. 17과 같다. 비율은 총 5가지로 하였으며 카르복실 그룹을 가진 점착제를 1배로 하여 무관능기를 가진 점착제를 10배, 15배, 20배, 25배와 100배의 비율로 혼합하였다.

특히 혼합비율이 1:10의 경우 non-functional 점착제 single system에서와 달리 피부투과 경향이 줄어드는 것을 확실히 확인할 수 있다.

혼합비율이 1:15와 1: 20에서는 피부투과 경향이 우수하다는 것을 확인할 수 있다. 이는 카르복실 그룹이 차지하는 비율이 줄어들어 따라 약물과의 상호작용의 영향력이 감소함을 뜻하며 이로써 약물 방출 지연의 효과를 가져 오지 못하는 것을 나타낸다.

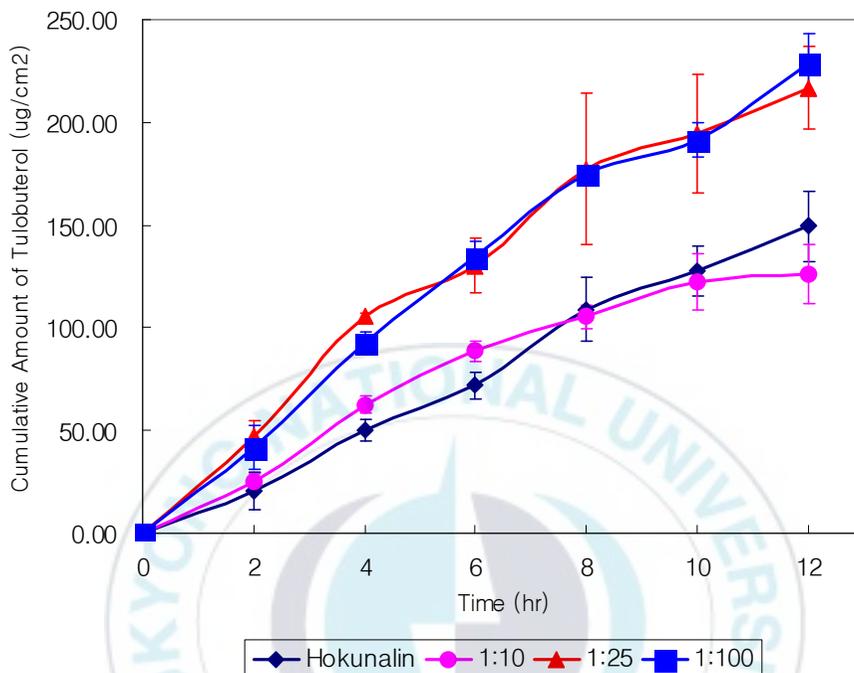


Figure 17. Permeation profiles of tulobuterol from DuroTak 87-2852/DuroTak 87-4098 mixed patch. Key: ◆; Hokunalin[®] patch, ●; 1: 10, ▲; 1:25, ■; 1:100 (Mean±S.D., n=3).

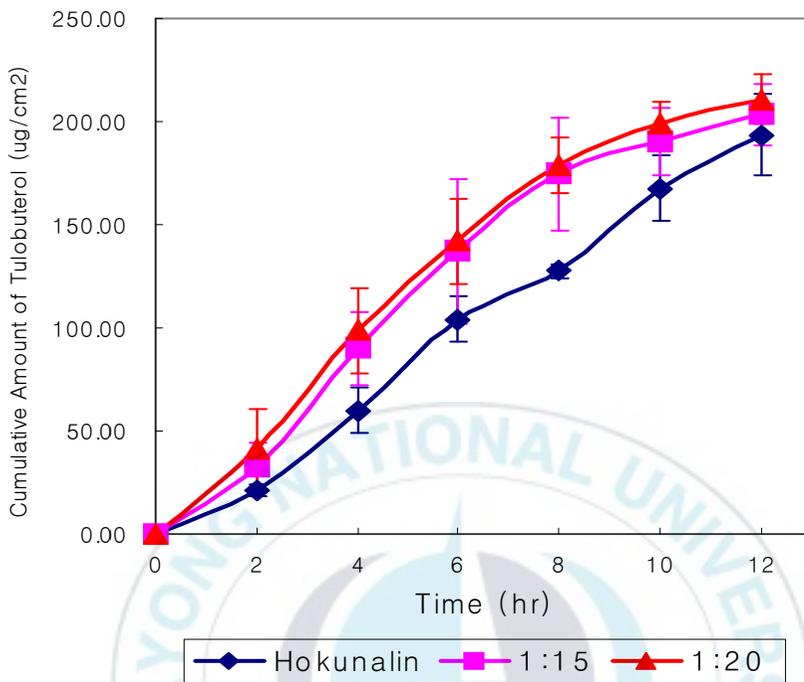


Figure 18. Permeation profiles of tulobuterol from DuroTak 87-2852/DuroTak 87-4098 mixed patch. Key: ◆; Hokunalin[®] patch, ■; 1:15, ▲; 1:25 (Mean±S.D., n=3).

5-4. 용제가 툴로부테롤의 피부투과에 미치는 영향

용제의 툴로부테롤 용해도 실험 결과를 바탕으로 약물의 용해성이 높은 용제를 선택하여 약물 함유 매트릭스 층의 열역학적 활성도를 낮추는 실험을 하였다. 매트릭스 층의 열역학적 활성도를 낮추면 non-functional 혹은 hydroxy 관능기를 가진 점착제 단독으로 사용했을 때 보다 경피투과 방출을 낮추어 호쿠날린 패취와 경피투과 방출 경향이 비슷하리라 예상되기 때문이다. 실험에 사용된 용제는 툴로부테롤에 대한 용해도가 용제 1g당 30.6 mg의 툴로부테롤을 함유하는 Lauroglycol 90과 용제 1g당 31.4 mg의 툴로부테롤을 함유하는 Peceol을 사용하였다. 용제의 함량은 총중량의 5%, 10%, 20%가 되도록 하였다. 실험 결과는 Fig 18, Fig 19과 같다.

lauroglycol 90의 경우 용제의 함량을 총중량의 5%로 하였을 경우 방출 지연이 확인되었으나 호쿠날린[®] 패취보다 낮은 투과율을 보였다. 10%와 20%의 경우 예상했던 함량 증가에 따른 매트릭스 층내의 열역학적 활성도의 감소는 보이지 않고 높은 피부투과 경향을 보였다. 이는 lauroglycol 90의 피부투과 enhancing effect를 보이는 것으로 용제의 HLB(hydrophilic Lipophilic Balance) 및 옥탄올/물 분배계수 등 다른 요인에 의해 영향으로 사려 된다.

Peceol 역시 함량증가에 따라 피부투과 enhancing effect를 보이는데 같은 요인이라 생각된다.

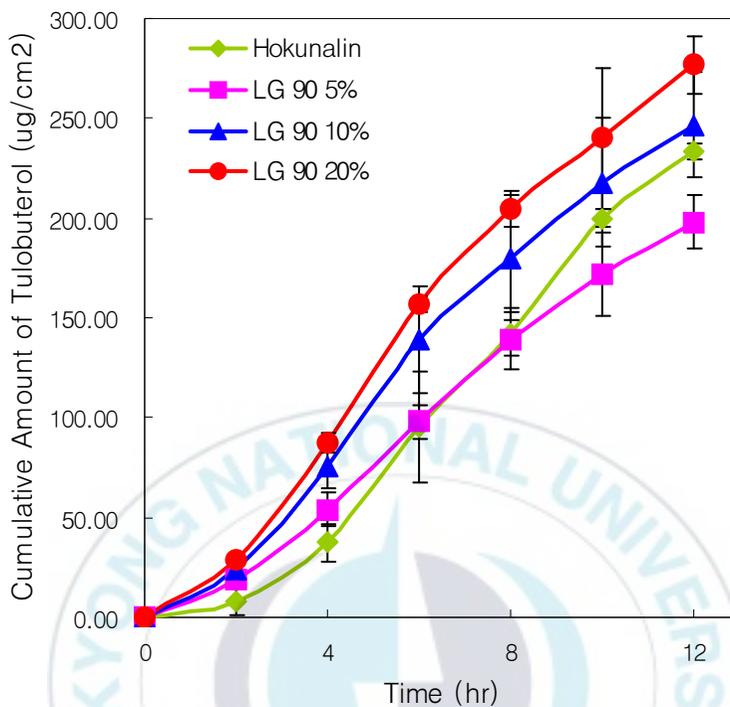


Figure 19. Permeation of tulobuterol from single-layer patches with lauroglycol 90. Key: ◆; Hokunalin[®] patch, ■; lauroglycol 90 5%, ▲; lauroglycol 90 10%, ●; lauroglycol 90 20% (Mean±S.D., n=3).

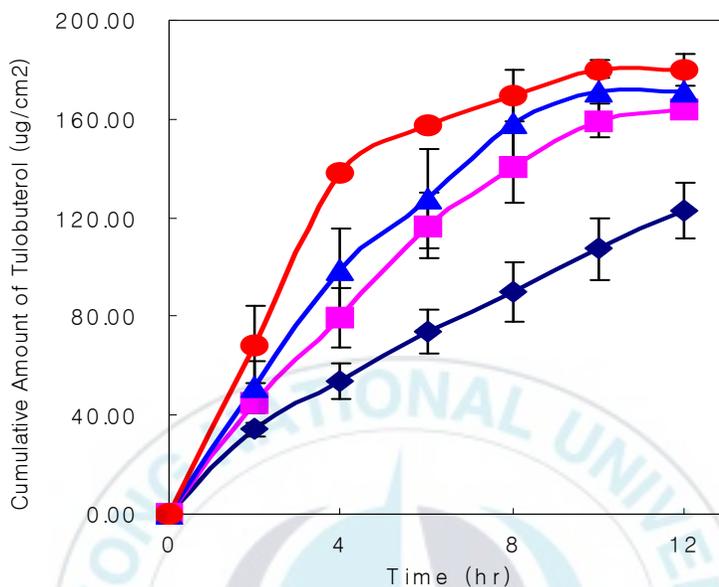


Figure 20. Permeation of tulobuterol from single-layer patches with Peceol. Key: ◆; Hokunalin[®] patch, ■; peceol 5%, ▲; peceol 10%, ●; peceol 20% (Mean±S.D., n=3).

제 6장 결론

본 연구에서는 실험 약물로서 천식치료제인 툴로부테롤을 약물 함유 매트릭스 타입의 패취제로 제조하여 적출 hairless mouse를 이용하여 대조약인 호쿠날린[®] 패취와 경피투과 경향을 살펴보았다. 점착 기제로는 아크릴레이트계 고분자를 사용하였으며, 사용된 점착제의 말단 관능기 종류에 따라 약물의 피부투과 속도가 다르다는 것을 확인할 수 있었다. 특히 카르복실 그룹을 가진 점착제의 경우 약물의 2차 아민과 상호작용하여 약물의 방출을 방해하는 것으로 밝혀졌다. 2종 이상의 점착제를 혼합하여 만든 패취제로 툴로부테롤의 피부투과 실험을 실시하였을 때 카르복실 그룹을 가지는 점착제의 비율을 1로 하고 non-functional 그룹을 가지는 점착제의 비율을 10으로 할 때 약물 방출의 지연을 보여 대조약인 호쿠날린 패취와 비슷한 방출 거동을 보임을 확인하였다.

용제의 사용으로 약물 함유 매트릭스 층의 열역학적 활성도를 낮추는 실험을 하였는데 이는 예상과는 달리 열역학적 활성도보다 용제의 HLB값과 옥탄올/물 분배계수 등 다른 요인에 의한 영향으로 예상했던 방출 지연을 보이지 않았다. 이러한 실험을 통해 천식치료약의 흡입제나 경구투여제형 이용 시 발생하는 부작용의 문제를 피부를 통해 약물을 주입시킴으로써 해결할 수 있고 환자의 약물 투여의 편의성증진 및 부작용 발견 즉시 제거가 용이한 장점을 가지고 있는 패취제제의 국내 기술로 상품화가 가능할 것이라 생각한다.

참고 논문

- [1] Andersen, K.E., Maibach, H.I. and Anjo, M.D., The guinea pig: an animal model for human skin absorption of hydrocortisone, testosterone and benzoic acid, *Br. J. Dermatol.*, **102**, 447 (1980).
- [2] Ansel, H.C., Popovich, N.G. and Allen, L.V., Pharmaceutical dosage forms and drug delivery system, Williams & Wilkins, Malvern, PA, chapter 10, (1995).
- [3] Bartek, M.J., La budde, J.A. and Maibach, H.I., Skin permeability in vivo: comparison in rat, rabbit, pig and man, *J. Invest Dermatol.*, **58**, 114-123 (1972).
- [4] Barry, B.W., Dermatological Formulations, Marcel Dekker, New York, pp. 1-48 (1983).
- [5] Barry, B.W., Lipid-protein-partitioning theory of skin penetration enhancement, *J. Control. Rel.*, **15**, 237-248 (1991).
- [6] Chien, Y.W., Transdermal Controlled Systemic Medications, Dekker, New York, pp. 1-81 (1987).
- [7] Chien, Y.W., Keshary, P.R., Huang, Y.C. and Sarpotdar, P.P., Comparative controlled skin permeation of nitroglycerin from marketed transdermal delivery systems, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 968-970 (1983).
- [8] Chien, Y.W. and Lee, C.S., Controlled release technology, American Chemical Society, Washington D.C., Chapter 21, (1987).
- [9] Flynn, G.L., Durrheim, H. and Higuchi, W.I., Permeation of hairless mouse skin II: membrane sectioning techniques and influence on alkanol permeabilities, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 52-26 (1981).
- [10] Gallin, J.I., Goldstein, I.M. and Synderman, R., Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. Raven Press, New York, (1992).
- [11] Ganem-Quintanar, A., Lafforgue, C., Falson-Rieg, F. and

- Buri, P., Evaluation of transepidermal permeation of diethylene glycol monoethyl ether and skin water loss, *Int. J. Pharm.*, **147**, 165-167 (1997).
- [12] Goates, C.Y. and Knutson, K., Enhanced permeation of polar compounds through human epidermis. I. Permeability and membrane structural changes in the presence of short chain alcohols, *Biochem. Biophys. Acta*, **1195**, 169-179 (1994).
- [13] Good, W.R. Transdermal drug delivery systems, *Medical Device & Diagnostic Ind.*, **8**, 37-42 (1986).
- [14] Govil, S.K., Rudmi, E.M., and Sterner, D.G., Transdermal nitroglycerin patch with penetration enhancer, U.S. Patent 5262165, (1994).
- [15] Harada, S., Takahashi, Y., and Nakagawa, H., Transdermal administration of emedastine, *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 884-888 (1993).
- [16] Harrison, S.M., Barry, B.W. and Dugard, P.M., Effect of freezing on human skin permeability, *J. Pharm. Pharmacol.*, **36**, 261-262 (1984).
- [17] Hori, M., Satoh, S., Maibach, H.I. and Guy, R.H., Enhancement of propranolol hydrochloride and diazepam skin absorption in vitro: effect of enhancer lipophilicity, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 32-35 (1991).
- [18] Hsieh, D.S., Multiple lamination patches, In: Hsieh, S.D., ed., *Controlled Release Systems. Fabrication Technology*, pp. 167-188 (1989).
- [19] Andronis, V., Mesiha, M.S. and Plakogiannis, F.M., Design and evaluation of transdermal chlorpheniramine maleate drug delivery system, *Pharm Acta Helv*, **70**, 301-306 (1995).
- [20] Barry, B.W., Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **14**, 101-114 (2001).
- [21] Bodmeier, R. and Paeratakul, O., Evaluation of drug-containing polymer films prepared from aqueous latexes,

- Pharm. Res.*, **6**, 725-730 (1989).
- [22] Canter, A.S. and Tirtanen, D.J., Novel acrylate adhesives for transdermal drug delivery, *Pharm. Res.*, **26**, 28-38 (2002).
- [23] Cats, P. and Friend, D., Transdermal delivery of levonorgestrel. VIII. Effect of enhancers on rat skin, hairless mouse skin, hairless guinea pig skin, and human skin, *Int. J. Pharm.*, **58**, 93-102 (1990).
- [24] Chedgzoy, P., Winckle, G. and Heard, C.M., Triclosan: release from transdermal adhesive formulations and in vitro permeation across human epidermal membranes, *Int. J. Pharm.*, **235**, 229-236 (2002).
- [25] Cleary, G.W., Transdermal controlled release systems, In Langer, R.S. and Wise, D.L.(Ed.) Medical applications of controlled release, 1, Boca Raton, F.L., CRC Press, pp. 205 (1984).
- [26] Cochrane, G.M. and Clark, T.J.H., A survey of asthma mortality in patients between age 35 and 65 in the greater London hospitals in 1971, *Thorax*, **30**, 300-315 (1975).
- [27] Fuhrman, L.C., Michniak, B.B., B₅, C.R. and Malick, A.W., Effect of novel penetration enhancers on the transdermal delivery of hydrocortisone: an in vitro species comparison, *J. Control Release*, **45**, 199-206 (1997).
- [28] Funke, A.P., Gunther, C., Muller, R.H. and Lipp, R., In-vitro release and transdermal fluxes of a highly lipophilic drug and enhancers from matrix TDS, *J. Control Release*, **82**, 63-70 (2002).
- [29] Hadgraft, J., Lewis, D., Beutner, D. and Wolff, H.M., In vitro assessment of transdermal devices containing nitroglycerin, *Int. J. Pharm.*, **73**, 125-130 (1991).
- [30] Higuchi, T., Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments, *J. Soc. Cosmetic Chem.*, **11**, 85-97 (1990).
- [31] Huang, X. and Brazel, C. S., On the importance and

- mechanism of burst release in matrix-controlled drug delivery systems, *J. Control Release*, **73**, 121-136 (2001).
- [32] Iikura, Y., Uchiyama, H., Akimoto, K., Ebisawa, M., Sakaguchi, N., Tsubaki, T., Ishizu, H., Kabayama, H., Yagi, K., Saito, H., Miura, K. and Onda, T., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tulovuterol patch, HN-078, in childhood asthma, *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **74**(2), 147-151 (1995).
- [33] Jacobson, S. H., modeling can be used to calculate the drug diffusion constant in a particular polymer and to design and modify the adhesives for optimal delivery of a specific drug, *Pharm., Tech.*, **23**(9), 120-125 (1999).
- [34] Jeans, C.W. and Heard, C.M., A therapeutic dose of primaquine can be delivered across excised human skin from simple transdermal patches, *Int. J. Pharm.*, **189**, 1-6 (1999).
- [35] Kim, H. and Fassihi, R., Application of binary polymer system in drug release rate modulation, 2. Influence of formulation variables and hydrodynamic conditions on release kinetics, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 323-328 (1997).
- [36] Kokubo, T., Sugibayashi, K. and Morimoto, Y., Diffusion of drug in acrylic-type pressure-sensitive adhesive matrices, I. Influence of physical property of the matrices on the drug diffusion, *J. Control. Rel.*, **17**, 69-78 (1991).
- [37] Kokubo, T., Sugibayashi, K. and Morimoto, Y., Mathematical models describing the drug release kinetics from pressure sensitive adhesive matrix, *J. Control. Rel.*, **20**, 3-12 (1992).
- [38] Martin, R.J. and Banks-Schlegel, S., Chronobiology of asthma, *Am. J. Respir. Crin. Care Med.*, **158**, 1002-1007 (1998).
- [39] Miyajima, M., Koshika, A., Okada, J. and Ikeda, M., Effect of polymer/basic drug interactions on the two-stage diffusion-controlled release from a poly(L-lactic acid) matrix,

- J. Contr. Rel.*, **61**, 295-304 (1999).
- [40] Panzer, S.E., Dodge, A.M., Kelly, E.A.B. and Jarjour, N.N., Circadian variation of sputum inflammatory cells in mild asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **111**, 308-312 (2003).
- [41] Roy, S.D., Gutierrez, M., Flynn, G.L., and Cleary, G.W., Controlled transdermal delivery of fentanyl: characterization of pressure-sensitive adhesive for matrix patch design, *J. Pharm. Sci.*, **85**, 491-495 (1996).
- [42] Shah, V.P. and Maibach, H.I., Topical drug bioavailability, bioequivalence and penetration, Plenum Press, New York, pp. 7 (1993).
- [43] Theeuwes, F., Hussain, A.R. and Higuchi, T., Quantitative analytical method for the determination of drugs dispersed in polymers using differential scanning calorimetry, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 427-429 (1974).
- [44] Uematsu, T., Nakano, M., Kowuge, K., Kanamaru, M. and Nakashima, M., The pharmacokinetics of the β_2 -adrenoceptor agonist, tulobuterol, given transdermally and by inhalation, *Eur. J. Pharmacol.*, **44**, 361-364 (1993)

감사의 글

짧으면 짧고 길다면 긴 석사 2년의 여정을 뒤돌아보니 좋았던 일과 힘들었던 일이 교차하며 감사의 인사를 전하고 싶은 이들이 떠오릅니다.

먼저 학부 2학년 철없던 학생을 실험실에 데려다 사람 만들어 주신 지도교수님이신 이봉 교수님께 깊은 감사를 드리고 싶습니다.

한국화학연구원에서 2년 동안 한걸음 더 진보된 생각과 꿈을 가질 수 있게 길을 열어주신 이해방 실장님께도 마음속 깊은 존경과 감사를 전하고 싶습니다.

항상 옆에서 아버지 같은 진심어린 마음으로 실험지도 및 인성교육에 앞장서주신 조선행 박사님과 함께 한 2년은 제 평생 잊지 못할 아름다운 추억으로 자리 잡을 것입니다.

한국화학연구원에서 한술밥 먹은 화연신기 멤버 순수하영, 예민 진아, 뜯개 현숙, 최강 지선, 공채2기 혜정, 막내 서희까지.. 동고동락 해줘서 고맷다. 정신적 지주 순희언니, 백만불짜리 미소를 가진 유한선배, 짠돌이 영호선배, 소심쟁이 현훈, 재치만점 인범선배, 동고동락 성찬선배, 똑 부러지는 민숙언니, 재주 많은 금덕언니, 그녀의 배필 용산선배, 애교만점 전라도 사투리 선경, 이뿌니 은정언니, 소녀 같은 선화언니까지 대전에서의 객지생활에 삶의 활력을 준 소중한 인연들.. 잊지 않고 간직하겠습니다.

학부생 때부터 함께 동고동락한 지금은 조교선생님이신 실험실 대빵 방장 영수선배, 형처럼 따랐던 우리 금동이 기환선배, 모성애를 자극하는 여린 정환선배.. 선배들이 있어서 늘 든든했습니다. 대학원 동기인 지빵 지환선배, 몽이 지운이, 예술인 상익선배, 동기 김쫘.. 함께 수업 들을 수 있어서 감사

하게 생각합니다. 졸업해서도 좋은 모습으로 사회에서 만날 수 있길 바랍니다.

학교 방장으로 수고가 많은 최똥 지영이, 연구소 뒤를 이어준 키다리 수영선배, 성격짱 쪼미, 대학동기 꺼스 병수, 당돌한 여자 경숙이, 요조숙녀 정화, 학부생 후배 장금이, 골계, 소라, 동영이, 윤미, 찬영이, 이슬이... 수업 들으러 내려가면 함께 할 수 있어서 행복했다.

수원 가족 희주아빠, 지은엄마, 큰언니 성균, 막내 현숙이 함께 해줘서 고마워.

마지막으로 못난 딸 믿어주시고 물신양면으로 학업에 전념할 수 있도록 지지해 주시는 사랑하는 부모님 사랑합니다. 감사합니다.

사회에 나가서도 늘 감사하는 마음으로 성실히 최선을 다해 노력하며 살아가리라 다짐하며 감사의 글을 마치겠습니다.

