약학회지 제34권 제6호 429~433(1990)
Yakhak Hoeji Vol. 34, No. 6

항바이러스제 Transdermal Patch의 제조와 평가

최승호* · 김종갑
*유타대학교 약학대학, 중앙대학교 약학대학
(Received October 18, 1990)

Evaluation of Transdermal Patch for Antiviral Agent

Seung-Ho Choi* and Johng-Kap Kim
**Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA.*
College of Pharmacy, Chung-Ang University Seoul, Korea

Abstract— Transdermal patches and polymer membrane were prepared and evaluated for their ability to antiviral agent *in vitro*. The membrane perpared with styrene and HEMA by 0.5 and 10% of styrene composition. And the transdermal patches were fabricated with this membrane and silastic silicone sheeting. The antiviral agents used were ACV, BVDU and FEAU. The higher HEMA content membranes exhibited relatively high release rate of each drug. Permeation was enhanced by increasing of drug concentration. The parameters of each drug in diffusion experiment with styrene-HEMA membrane were investigated.

Keywords□ Evaluation, transdermal patch, polymer membrane

항바이러스제인 (E)-5-(2-bromovinyl)-2′-deoxyuridine (BVDU)와 1-(2- deoxy -2- fluoro-β-D-arabinofuranosyl - 5 - ethyluracil (FEAU) 그리고 acyclovir (ACV)는 hairless mouse 모델에 있어서 herpes simplea virus (HSV) type I에 강한 항균력을 가지고 있으며, ACV는 광범위한 항 항균력을, BVDU는 cell culture 실험에서 낮은 농도에서도 강한 항균작용을 하며, FEAU는 특히 cutaneous herpes 감염모델에서 강한 효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다.[1-5]

최근 AIDS 감염의 증가로 인하여 항바이러스제의 관심이 높아가며, 특히 경피흡수를 통한 투여방법이 여러 가지로 시도되어 Higuchi 등은[6-9] 항바이러스제의 경피투여를 위한 물리적 모델에 대하여 발표한 바 있으며, 이에 사용되는 rate controlling membrane에 의한 약물방출의 특성은 *in vitro* 및 *in vivo* 실험에 있어 중요한 자료가 될 것이다.[10]

Okano 등[10]은 *in vitro* 및 *in vivo* 실험을 위한 transdermal patch의 제조와 zero-order에 의한 약물의 조절에 대하여 Miyajima 등은[11] rate controlling membrane의 제조와 hydration이 diffusion coefficient에 미치는 영향에 대하여 발표한 바 있다.

본 연구에서는 Okano[10] 및 Miyajima[11] 등의 제법을 기본으로 하여 polymer membrane과 실험실용 patch를 제조하여 항바이러스제인 ACV, BVDU 및 FEAU의 각 농도에 따른 약물방출의 특성을, 소수-친수성의 비율을 조절한 polymer membrane을 통하여 조사함으로써 지속적이고 조절된 약물의 방출을 시도하고 zero-order release를 통한 약물의 효과적 delivery에 대한 가능성과 특성을 조사하였다.

실험방법

시약 및 기기—실험에 사용한 monomer 및 시약

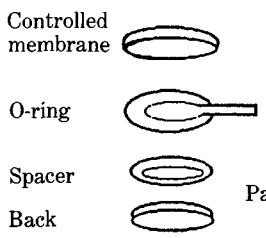

Fig. 1-1

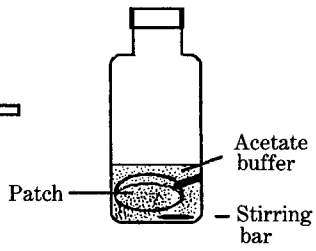

Fig. 1-2

Fig. 1 — Fabrication of transdermal patch (1-1) and diffusion experiment (1-2).

은, 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) Styrene (Sty.), Crosslinker로 ethylenglycol dimethacrylate (EGDMA) 그리고 initiator로는 2,2′-azobis-(isobutylonitrile) (AIBN) (이상은 Polyscience, Warington, PA)을 사용하였다.

항바이러스제로는 BVDU, ACV 그리고 FEAU (Burroughs Welcome Co.)였으며 이의 분석에 사용한 기기로는 Beckman HPLC system (Beckman Instruments Inc., Berkely, CA)이었으며 mobile phase는 methanol/acetate (7/93) buffer 용액 (pH 5.0)을, UV 흡수파장은 254 nm, 사용한 Column은 Ultra-ODS (4.6 mmID×25 cm)이 었다.

Polymer membrane의 제조[11]—AIBN과 EGDMA를 함유한 monomer 용액을 질소 gas로 15분간 bubble하여 용액에 남아있는 산소를 제거한 다음 spacer로는 silicone rubber ring을 이용하여 membrane의 두께를 조절한 mold에 주입시킨 후 60℃의 oven에서 24시간 반응시켰다.

이 membrane을 methanol과 물의 혼합액으로 씻고, 같은 용액에 7일간 방치하여 남아있는 initiator와 monomer들을 제거한 후 사용하였다.

Transdermal patch의 제조—Reservoir type의 transdermal patch 제조는 Dow Corning사의 Silastic^{R} sheeting을 이용하여 silicone backing film (back, 두께 1 mm, 직경 15 mm), spacer (두께 2 mm), O-ring (두께 0.5 mm)을 만들어 Fig. 1-1에서와 같은 순서로 조립한 다음 O-ring 위에 rate contralled membrane을 접착시켰다. 이때 사용된 glue는 Silastic^{R} silicone type A medical adhesive (Dow Corning Co.)이었다.

Diffusion 실험—항바이러스제인 ACV, BVDU 및 FEAU를 몇 가지 농도별로 제조하여 실험에 사용하였는데, 0.2%의 carbopol 934P의 aqueous gel에 suspension시킨 용액으로 patch에 충진시킨 다음 leaking 유무를 확인한 다음, controlled membrane면이 위로 향하도록 Fig. 1-2와 같이 Acetate buffer (pH 5.0)으로 채워진 (10 m*l*) 2.0 m*l* 짜리 유리 vial에 충분히 잠기도록 넣고, 32℃를 유지하여 7일간 실시하였다.

Vial의 밑바닥에는 magnetic stirring bar를 이용하여 계속 교반하였으며 (600 rpm) 일정한 시간 간격으로 1 m*l* 씩의 sample을 receiver로부터 취하고 즉시 같은 양을 신선한 buffer로 보충하여 sink condition이 되도록 유지하였다.

채취한 sample은 HPLC의 분석으로 농도를 계산하고 total release amount, Q_n (단위 μg), 은 아래의 공식 (1)을 사용하여 얻었다.

$$Q_n = V_R \cdot C_n + \sum_{n-1}^{n} V_R \cdot C_{n-1} \quad (1)$$

여기에서 V_R은 receiver의 용량 (m*l*), C_n은 채취한 sample의 농도 (μg/m*l*)를 나타낸다. 각 시간에 따른 Q값을 plot하여 얻어지는 직선의 기울기 $\Delta Q/\Delta t$로부터 각 약물의 농도에 따른 drug delivery rate (μg/min)을 얻었다.

Permeability coefficient, P (cm/sec)의 계산은 공식 (2)[13]을 이용하였으며, 여기에서 M은 receiver의 약물의 양 (mg), h는 controlled membrane의 두께 (cm), D는 diffusion coefficient (cm^2/sec), S는 면적 (cm^2), K는 partition coefficient, C_d는 donor의 약물농도 (mg/m*l*) 그리고 t는 시간을 나타낸다.

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D \cdot S \cdot K \cdot Cd}{h} \quad (2)$$

Partition coefficient는 solution depletion technique[14]에 의하여 실시하였으며 다음 공식 (3)에서 그 값을 계산하였다.

$$K = \frac{V_s (C_o - C_s)}{V_m C_s} \quad (3)$$

여기에서, V_s는 용액의 부피 (cm^3), V_m은 membrane의 용적 (cm^3), C_o는 처음농도 (mg/m*l*) C_s는 equilibrium이 되었을 때의 약물의 농도 (mg/m*l*)를 말한다.

Table I—Rate-controlling membranes for antiviral agents

Thickness cm	P, cm/sec $\times 10^{-8}$	D, cm^2/sec $\times 10^{-8}$	K	tL, day
10% Styrene-HEMA/FEAU				
0.096	3.36	4.23	1.20	4.2
0.090	5.97	4.46	1.20	3.5
0.084	8.63	4.54	1.20	3.0
5% Styrene-HEMA/FEAU				
0.061	4.84	1.43	2.25	0.5
0.059	5.12	1.34	2.25	0.5
10% Styrene-HEMA/BVDU				
0.074	6.79	1.83	2.8	6.8
0.073	7.28	1.90	2.8	5.4

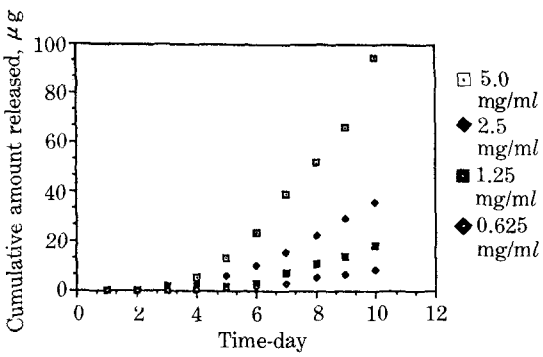

Fig. 2—Cumulative amount of BVDU through 10% styrene-HEMA membrane, 0.73 mm, at 32°C.

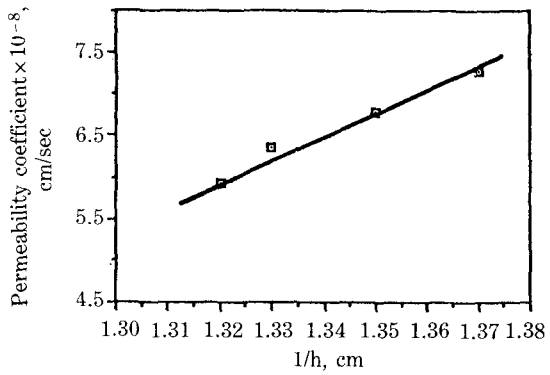

Fig. 3—Dependence of the permeability coefficient for BVDU on the membrane thickness: 10% sty-.HEMA, membrane.

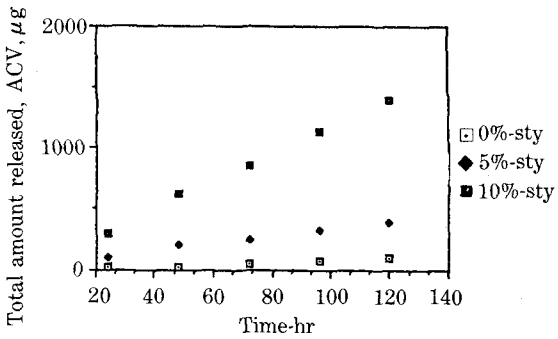

Fig. 4—*In vitro* drug release profiles of ACV transdermal patches with three different compositions of styrene-HEMA membrane.

결과 및 고찰

소수-친수성 monomer의 조성비를 조절하여 제조한 membrane을 통한 항바이러스제의 투과동태를 조사한 결과의 parameter들을 Table I에 정리하였다.

10% sty.-HEMA membrane의 경우 BVDU는 FEAU보다 약 두배의 partition값을 나타냈으며 FEAU의 경우 5% sty.-HEMA membrane이 10% sty-HEMA보다 약 두배의 K값을 보이고 있다.

이 현상으로 보아 membrane의 소수-친수성의 조절이 약물투과에 중요한 역할을 하는 것이 확인되었다.

Fig. 2는 10% sty.-HEMA membrane을 통한 BVDU의 투과동태이며 FEAU 및 ACV에서도 비슷한 결과를 얻었다. 또한, 항바이러스제 ACV가 소수-친수성을 각각 0, 5 및 10%로 조절된 membrane을 통과한 total release량을 측정하여 Fig. 4에 제시하였는데 BVDU 및 FEAU에서도 release의 동태는 같은 형태를 나타내었다.

이와 함께 각 membrane의 두께에 따른 permeation coefficient의 변화관계를 각 약물별로 조사하였는데 Fig. 3에 한 예를 제시하였으며 membrane의 두께가 커짐에 따라 p값이 일정한 비율로 줄어듬으로써 이 membrane들은 transdermal patch 제조용으로서의 가치가 있음을 알 수 있었다. Table II에서는 donor에 사용된 약물의 처음농도가 2배로 증가하면 drug delivery rate도 2배로 증가하는 일반적인 이론에 부합되는 예를 제시하였고, 기타 ACV 및 FEAU도 같은 결과를 얻었다.

이러한 결과들은 transdermal delivery system

Table II—Drug delivery rate of BVDU on 5% and 10% styrene-HEMA membrane

5% sty.-HEMA, 0.06 cm		10% sty.-HEMA, 0.073 cm	
Initial conc. mg/ml	Delivery rate μg/min.	Initial conc. mg/ml	Delivery rate μg/min.
3.0	28.03	5.0	12.96
1.5	13.98	2.5	5.14
0.75	7.11	1.25	2.60
		0.625	1.33

의 *in vitro* 및 *in vivo* 실험의 계획에 있어 중요한 자료가 될 것으로 사료된다.

결 론

1. 항바이러스제인 ACV, BVDU 및 FEAU의 permeability coefficient는 styrene 및 HEMA의 조성비를 변화시키면 그 값을 임의 조절할 수가 있다.

2. Sty.-HEMA membrane을 통한 steady state 상태하에서 ACV, BVDU 및 FEAU의 drug delivery rate은 약물의 initial concentration을 조절함으로써 그 값을 변화시킬 수 있다.

3. 따라서 실험실용 transdermal patch를 통한 항바이러스제의 제조와 평가에 있어서는 membrane의 소수-친수성의 비율조절, membrane의 두께변화, 그리고 약물의 initial concentration을 변화시켜 약물의 방출량 및 permeability coefficient의 예측 및 그 값을 조절할 수 있다.

감사의 말씀

본 실험을 마치기까지 많은 도움을 주신 Dr. W.I. Higuchi(University of Utah)에게 감사드립니다.

문 헌

1) De, Clercq, E., Descamps, J., Descamps, J., De Somer. P, Barr P.J., and Walker, R.T.: (E)-5-(2-Bromovinyl)-2′-deoxyuridine: A potent and Selective antiherpers agent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Medical Sciences* Vol. 76, No. 6, pp. 2947-2951, June 1878.

2) De Clercq, E., Descamps, J. De Somer, P., Barr, P.J., Jones, A.S. and Walker, R.T.: Pharmacokinetics of E-5-(2-Bromovinyl)-2′-Deoxyuridine in mice, *Antimicrobial Agents and chemotherapy*, Vol. **16**, No. 2, p. 234-236, Aug. 1979.

3) Allaudeen, H.S., Kozarich, J.W., Bertino, J.R. and De Clercg, E.: On the mechanism of selective inhibition of herpes virus replication by (E)-5-(2-bromovinyl)-2′-deoxyuridine, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Biochemistry*, Vol. **78**, No. 5, 2698-2702, 1982.

4) Mansuri, M.M., Ghazzouli, I., Chen, M.S., Howell, H.G., Brodfuehren, P.R., Benigni, D.A. and Martin, J.C.: 1-(2-deoxy-2-fluoro-β-D-arabinosyl)-5-ethyluracil: A highly selective Antiherpes Simplex Agent., *J. Med. Chem.*, **30**, 867-871, 1987.

5) Michael E. Perlman, Kyoichi A. Watanabe, Raymond F. Schinazi and Jack J. Fiox: Nucleosides, 133, Synthesis of 5-Alkenyl-1-(2-deoxy-2-fluoro-β-D-arabinofuranosyl)cytosines and related pyrimidine nucleosides as potential Antiviral Agents. *J. Med. Chem.*, **28**, 741-748, 1985.

6) Yu, C.D., Fox, J.L., Ho, N.F.H. and Higuchi, W.I.: Physical model evaluation of topical prodrug of vidarabine-5′-Valerate I: physical model development, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1341-1746, 1979.

7) Yu, C.D., Fox, J.L., Ho, N.F.H. and Higuchi, W.I.: Physical model evaluation of topical prodrug delivery-simulataneous transport and bioconversion of vidarabine-5′-valerate II: parameter determinations, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1347-1357, 1979.

8) Yu, C.D., Gordon, N.A., Fox, J.L., Higuchi, W.I. and Ho, N.F.H.: Physical model evaluation of topical prodrug delivery simultaneous trasport and bioconversion of vidarabine-5′-Valerate III: permeability differences of Vidarabine and n-pentanol in compounds of hairless mouse skin, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 770-772, 1980.

9) Shanon, W.M., Westbrook, L., Higuchi, W.I., Sugibayashi, K., Baker, D.C., Kumar, S.D., Fox, J.L., Flynn, G.L., Ho, N.F.H. and Vaidynathan, R.: Influence of Azone on the topical therapy of cutaneous herpes simplex virus type 1 infection in hairless mice with 2′,3′-di-O-acetyl, -9-β-d-arabinofuranosyladenine., *J. Pharm. Sci.*, **74**, 1157-1161, 1985.

10) Okano, T., Miyajima, M., Komada, F., Imanidis, G.,

Nishiyama, S., Kim, S.W. and Higuchi, W.I.: Control of Drug Concentration-time profiles *in Vitro* by zero-order transdermal delivery systems. *Journal of Controlled Relase,* **6,** 99-106, 1987.

11) Miyajima, J., Okano, T., Kim, S.W. and Higuchi, W.I.: Preformulation of an Ara-a Transdermal delivery system: Membrane Fabrication and characterization. *Journal of controlled Release,* **5,** 179-186, 1987.

12) Gonsho, A., Imanidis, G., Vogt, P., Kern, E.R., Tsuge, H., Su, M.H., Choi, S.H. and Higuchi, W.I.: Controlled dermal. delivery of an Antiviral agent (Acyclovir) I: An *in vivo* animal model for efficacy evaluation in cutaneous HSV-1 infections, *Int. J. Pharm.* in press.

13) Martin, A., Swarbrick J. and Cammarata, A.: Physical pharmacy (3rd edition), chapter 15: Diffusion and Dissolution, p. 400-404, 1983, Lea & Febiger, Philadelphia, PA.

14) Liang, W.Q., Petersen, R.V. Kim, S.W.: Drug permeation though polymer-skin membrane, *Acta. Pharmaceutica Technologica,* **31**(4), 1985.