

에스트라디올 패치의 피부투과 특성 및 난소제거 토끼에서의 비교 효력시험

류제필[†] · 최미숙 · 최종근 · 김수현 · 김응구 · 윤병일
LG 화학 기술연구원 바이오텍연구소

(1995년 1월 5일 접수)

Skin Permeation Characteristics of Estradiol Patches and Their Comparative Efficacy Test in Ovariectomized Rabbits

Je-Phil Ryoo[†], Mi-Suk Choi, Jong-Kun Choi, Soo-Hyeon Kim,
Eung-Goo Kim and Byung-Il Yoon

Biotech Research Institute, LG Chem Research Park, Tainon, Korea

(Received January 5, 1995)

Transdermal patch formulations of estradiol to treat post-menopausal symptoms and prevent osteoporosis in women were developed and evaluated for the permeation characteristics through the excised hairless mouse abdominal skin and the uterotrophic effect on the ovariectomized rabbits. The design of patch formulations was optimized by varying several formulation parameters, such as type of enhancers, amount of enhancers, amount of drug loading and coating thickness. Compared to a commercially available transdermal product, several patch formulations showed the similar skin permeation profiles (following zero-order kinetics), but their skin permeation rates were lasted for the longer period (a week). In one-week uterotrophic efficacy test in the ovariectomized rabbits, the selected patch formulations showed the positive effect in atrophy of the urogenital epithelium. The mean values of uterus weight in rabbits after application of patches containing estradiol were much higher than those in control group (containing no drug).

Keywords—Transdermal patch formulations, Estradiol, Uterotrophic effect, Skin permeation, Zero-order kinetics

경피흡수 제형은 최근 10여년 동안 관심있게 연구되고 있는 새로운 약물 제형중의 하나이다. 이것은 환자나 소비자의 피부를 통하여 필요한 약물이 유효 적절한 농도로 지속적으로 흡수, 투여되는 제형으로서 흡수된 약물은 모세혈관을 통하여 직접 순환되어 간에서의 초회통과 효과가 없고 생체이용율이 다른 투여방법에 비하여 상대적으로 높다는 장점이 있다.¹⁾ 또한 장기간 약물을 복용해야 하는 경우, 경구제나 주사제에 비하여 환자들의 선호도가 좋으며 과대복용으로

인한 부작용도 최소화 시킬 수 있다.²⁾ 그러나 이러한 장점에도 불구하고, 제형의 특성상 몇가지 단점이 있다. 첫째로 사용할 수 있는 약물이 현재까지는 한계가 있다는 것이다. 즉, 경피 흡수 제형의 약물로는 약효가 다른 약물에 비하여 강한 약물(보통 10 mg/일 이하)이어야 하고, 둘째로는 피부에 대한 부작용이 적어야 하며, 분자량이 1000이하의 약물이 적당한 것으로 되어있다.³⁾ 에스트라디올의 내분비적 현상은 1920년대에 월경주기에 따른 변화가 밝혀지고 1930년대에

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

화학적 구조가 밝혀진 이래 최근에는 그 기능이 비로소 알려졌다. 특히 여성에 있어서 나이나 질병과 관련하여 난소의 기능이 감소되거나 정지됨으로써 발생하는 에스트라디올의 결핍 증상들은 여러 가지가 있는데 그 중에서도 안면 홍조, 통증, 칼슘부족, 골다공증, 혈관계 증상, 자궁 위축 등이 대표적이고, 심리적인 증상으로는 불안감, 건망증, 집중곤란 등이 있다.⁴⁾ 이러한 증상(보통 갱년기 장애 증상)을 없애거나 감소시키는 방법으로는 에스트로겐 대체요법이 대표적이며 이것은 에스트로겐에 상응하는 약물을 환자에게 투여하는 것으로서 직접적인 증상뿐만 아니라 골다공증으로의 진행을 방지할 수 있다.⁴⁻⁶⁾ 그러나 이렇게 외부에서 에스트로겐을 투여할 때 유방암 등이 발생할 가능성이 높아진다는 보고가 있으나, 최근에는 이에 대한 이론이 분분하며, 혈관계의 콜레스테롤치를 감소 시킨다는 긍정적인 견해도 있다.⁵⁾

한편 세계적으로 사람의 평균 수명이 증가하는 추세이기에 갱년기 장애 증상과 골다공증을 겪는 여성 환자들도 급격히 증가할 것으로 예견되어 이 치료에 대한 관심이 집중되고 있다. 따라서 위에서 언급한 부작용을 최소화하기 위해서 약물의 혈중 농도를 임상에서 필요한 최소 농도를 유지하도록 하는 제형 개발이 요구되며, 에스트라디올 단독 또는 에스트로겐과 프로게스테론을 병용하는 방법 등도 제시되고 있다.⁷⁾ 임상치료에 있어서 에스트라디올의 최소 유효 혈중농도는 50~120 pg/ml이고 60 pg/ml에서는 안면 홍조 현상이 약 50%가 감소하고 120 pg/ml에서는 그 현상이 완전히 없어진다. 에스트로겐 대체요법은 경구투여에 의해 주로 진행되어져 왔으나 에스트라디올을 포함한 에스트로겐류의 스테로이드 약물은 경구 투여시 간 초회통과 효과로 생체 이용율이 약 30% 밖에 되지 않고 불필요한 대사물이 생산되어져서 원하지 않는 부작용이 나타날 가능성이 많다.⁸⁾ 또한 이들 약물은 혈장중 반감기가 짧아서 경구로 하루에 3번씩은 투여해야 원하는 약물 치료농도를 얻을 수 있다. 한편 경구 투여 이외의 주사, 펠릿, 이식 장치등의 투여법은 초회통과 효과를 피할 수 있는 장점은 있으나 투여방법이 경피투여나 경구투여에 비해 훨씬 불편

하다. 에스트라디올은 등이나 배 또는 팔 상부와 같은 피부를 통해 흡수가 가능하며⁹⁾ 유효 혈중농도도 매우 낮아(100 pg/ml) 경피흡수 제형으로 적당하다는 것이다. 따라서 에스트라디올의 경피투여는 간 초회통과 효과에 의한 원하지 않는 대사물의 생성과 이들에 의한 부작용 없이 소량 투여로써 그리고 낮은 투여 빈도로써 일정한 유효 혈중농도에 도달케 함으로써 갱년기 장애 증상을 조절할 수 있다. 이런 용도로써 현재 수입 시판 중인 제형으로서는 약물 저장층에다 약물 방출속도를 조절하는 막을 부착시켜 약물의 흡수를 조절하는 패취제로 에스트라덤(Estraderm)이 있는데, 이것은 일주일에 2번 적용하도록 설계되어 있다. 에스트라디올 패취제로부터 피부 흡수에 대한 *in vitro* 평가는 용출시험을 통하여 약물 방출에 대한 저장 조건의 영향과 배치별 균일성을 평가할 수 있지만 이러한 결과들이 실제 패취를 *in vivo* 에서 적용했을 때 어떠한 결과를 나타낼지는 별개의 문제가 될 것이다.⁹⁾ 따라서, 많은 경우에 *in vivo* 에서의 피부흡수 결과를 패취를 절개한 사람 피부 또는 동물 피부(무모 랫트, 무모 마우스)에 패취를 부착한 확산셀에서의 *in vitro* 피부투과 실험을 통하여 예측하고 있다.⁹⁻¹¹⁾ 실제 니트로글리세린 패취를 이용한 *in vivo* 시험과 *in vitro* 시험에서는 상당히 좋은 상관 관계가 있었다.¹²⁻¹³⁾

본 연구에서는 유효 적절한 피부 투과율을 가지면서 장기간 투여가 가능한 에스트라디올 패취 제형을 설계하고자 하였으며 설계시 고려해야 할 여러 가지 변수(피부 흡수촉진제, 약물 함량 등)에 따른 약물의 피부투과 영향을 살펴보았다. 또한 각 제형의 *in vitro* 피부투과 시험을 통하여 약물의 피부투과 정도를 비교 평가함으로써 최적의 제형을 설계하는 방법을 제시하고자 하였다. 한편 난소를 제거한 토끼에서 에스트라디올의 피부 흡수로 인한 자궁의 무게 변화와 조직학적 분석을 통하여 에스트라디올 패취의 uterotropic 효과를 비교 평가하고자 하였다.

실험방법

시약 및 재료

에스트라디올(β -estradiol)과 피부 흡수촉진제인 프로필 미리스테이트, 프로필 올레이트, 라우릴 알코올, 프로필렌 글리콜, 에틸알코올 및 모노라우릴 소르비탄, 디메틸설폭사이드는 Sigma Chemical Co. (U.S.A)에서 구입하였고, 아존은 미국의 Whitby Research Inc. 으로부터 제공 받았다. 지지체(backing laminate), 박리막(release liner)은 경피 흡수 제형에 사용되는 제품으로 미국 3M 사로부터 구입하여 사용하였다. 또한 제형 설계시 사용한 접착제로는 폴리 아크릴계 압력 감응 접착제(pressure sensitive adhesive)를 미국의 National Starch & Chemical Company 사로부터 기증을 받아 사용하였다. 기타 일반시약은 모두 특급을 사용하였다.

패취제조

각 패취 제형의 무게 조성에 따라 약물(에스트라디올)과 피부 흡수 촉진제를 혼합하고 접착제를 더하여 총 100%로 정확히 칭량하여 갈색병(4 oz)에 넣고, 회전 교반기(Cole-Parmer Inst. Co., USA)에서 약 2~3 시간 균일한 용액이 될 때까지 교반하였고, 교반이 끝나면 에스트라디올이 완전히 용해 또는 분산된 것을 확인하였다. 그 다음으로 건조 기능이 있는 필름 코팅기(Werner Mathis AG, Swiss)에서 박리막(약 30 cm \times 50 cm)을 고정하고 장착된 micrometer를 이용하여 도포할 두께를 정확히 조절하였다. 그 위에 앞서 준비한 약물이 포함된 각 제형의 혼합 용액을 붓고 knife blade를 앞으로 당겨 도포한 뒤 건조와 숙성 과정을 거쳤다. 숙성이 완료된 약물 저장층은 지지체 필름을 사용하여 기포가 생기지 않도록 접합(laminating)시켰다. 박리막이 덮힌 최종 도포 필름은 압착기(Carver Inc., USA)와 특수 제작된 일정 크기의 형틀(die cutter)을 이용, 서서히 압착하여 원하는 크기의 패취를 제조하였다.

In Vitro 동물 피부 투과 실험

시험에 앞서서 미리 제조한 패취의 무게와 두께를 재어두었다. Receptor solution(40% 폴리에틸렌글리콜 400 : 60% 생리식염수)을 준비하고 Valia-Chien 확산셀(Crown Glass, U.S.A)의 가동 상태를 확인하였다. 사용한 피부로는 사람 피부가

가장 적절 하나, 국내에서는 구입하기 힘들어 무모 마우스(hairless mouse)의 피부를 사용하였다. 무모 마우스(6~10 주령, 암컷)의 복부 피부를 절개하여 일정 크기(2 cm \times 2 cm)로 나누어 사용하였으며, 시험 시작 전에 준비하였다. 항온조를 32 \pm 1 $^{\circ}$ C로 맞추고 피부는 각질층이 셀 바깥을 향하도록 셀에 부착하였다. 각 제형은 피부 위에 조심스럽게 부착하여 양쪽 고정 나사로 고정시켰다. 셀내에는 앞서 준비한 receptor solution(3.4 ml)을 채우며 별모양의 자석바를 작동시켰다. 샘플은 정해진 시간에 0.1 ml 씩 채취하여 분석 전까지 냉장 보관하였다. 정량분석은 고속액체 크로마토그래피법에 의해 실시하였다.

약물분석

피부투과 실험에서 채취한 시료의 약물(에스트라디올) 분석은 programmed multiwavelength detector 490E 와 712 WISP autosampler가 부착된 고속액체 크로마토그래피(HPLC) (Waters, U.S.A.)를 이용하였다. 사용한 컬럼은 Waters μ -Bondapak C₁₈ (안지름 : 3.9 mm, 길이 300 mm, 입자경 10 μ m)이고, 이동상 용매의 조성은 아세트니트릴과 탈이온수를 55 : 45(v/v%)로 혼합하여 사용하였다. 검출기의 UV 파장은 223 nm 이며, 펌프의 유속은 2.0 ml/min로 하였다. 주입량은 20 μ l 이고 약물 피크는 3.5 \pm 0.3분에 나타났으며 각 크로마토그램은 컴퓨터에 의해 자동 분석(Chromate 2.1, Interface Eng., Korea)하였다. 폴리에틸렌글리콜 400을 40% 함유하는 생리식염수 용액에 에스트라디올을 녹여 0.1~100 μ g/ml의 농도로 만들어 표준액으로 사용하였다.

난소제거 토끼에서의 Uterotropic Effect 평가

에스트라디올의 피부 흡수에 따른 비노 생식기 위축에 대한 효과를 측정하기 위해 난소를 제거한 토끼에서 에스트라디올 패취를 부착하고 약물이 없는 대조 패취군과 비교하여 보았다. 우선 패취는 미리 제조한 제형(Table V의 Formulation #1, 약물 1.8 mg)과 대조 패취(약물을 포함하지 않음) 및 수입 시판품인 에스트라덤(Estraderm) TTS-50(약물함량 : 4 mg/패취)을 사용하였다. 사용한 동물은 New Zealand White계 암컷 토끼(체중 2.0~3.0 kg, 연암축산)로 대조군 5 마리, 제조 패취군

Table I—Change in Skin Permeation Rates of Estradiol according to the Various Skin Permeation Enhancers with a Fixed Drug Loading Dose (0.15 Weight %)

Permeation enhancer	Content of permeation enhancer (weight %)	Skin ^a permeation rate ^b (μg/cm ² /hr)
None	0	0.05 ± 0.02
Propyl myristate	15	0.23 ± 0.01
Propyl oleate	15	0.20 ± 0.01
Lauryl alcohol	15	0.16 ± 0.03
Propylene glycol	15	0.06 ± 0.01
Azone	15	0.07 ± 0.01
Ethyl alcohol	15	0.07 ± 0.00
Monolauryl sorbitan	15	0.38 ± 0.07

^aHairless mouse abdominal skin, female 8 weeks,

^bData are expressed as mean ± S.D. (n=3).

4 마리, 에스트라디올 패취군 4 마리씩 각각 사용하였다. 토끼를 먼저 약 1주일간의 순화기간을 거친 후, 개복하여 양측 난소를 제거하였고, 난소 제거 일주일 후에 각 군별로 분리하여 패취를 부착하였다. 패취 부착 2일전에 토끼의 배부 피부의 피모를 전기면도기로 깎고 (체표면적의 약 10% 정도), 패취 부착 1일전, 부착 당일, 면도한 뒤 70% 알코올로 소독하였다. 패취의 부착은 적용부위에 패취를 부착한 뒤 패취의 유실을 막기 위해 overlay film(3M, USA) 및 청테이프(대일정밀공업)로 고정하였다. 시험기간중 외관과 일반증상은 1일 1회 관찰하였고 체중측정은 패취 부착 24시간 전, 부착 직전, 부착후 24시간, 패취 제거 직후, 24시간 후, 48시간 후에 측정하였다. 시험 종료후 각 토끼를 부검하여 각 군별로 자궁의 무게를 측정 비교하였고, 조직을 10% 중성 포르말린에 고정하여 통상적인 조직 처리방법으로 조직을 처리한 뒤 hematoxylin 과 eosin 염색을 실시하여 광학현미경으로 관찰하였다.

실험결과 및 고찰

In vitro 피부 투과 시험

우선 패취제형 설계에 있어서 피부 투과율에 영향을 주는 가장 중요한 인자로는 피부흡수 촉진제, 약물함량, 제조조건, 패취코팅의 두께, 사용

Table II—Comparative Skin Permeation Rates from Different Patch Formulations Having Different Content of Monolauryl Sorbitan as Permeation Enhancer

Permeation enhancer (weight %)	Drug loading (weight %)	Skin ^a permeation rate ^b (μg/cm ² /hr)
0	0.15	0.04 ± 0.00
5	0.15	0.18 ± 0.01
10	0.15	0.21 ± 0.01
15	0.15	0.38 ± 0.07

^aHairless mouse abdominal skin, female 6 weeks,

Data are expressed as mean ± S.D. (n=3).

동물피부 등이 있다.

피부흡수 촉진제의 영향—피부흡수 촉진제에 의한 영향을 알아보기 위해 여러 피부흡수 촉진제를 사용한 각각의 패취제형을 제조하여 무모 마우스의 복부 피부로부터의 피부투과율을 측정하였다. Table I에서 본 바와같이 피부흡수 촉진제 함량을 고정(15% w/w)하고 피부흡수 촉진제 종류를 다르게 했을 때 에스트라디올의 피부 투과율은 피부흡수 촉진제를 넣지 않는 제형(대조제형)의 경우는 0.05 μg/cm²/hr으로 매우 낮은 반면, 피부흡수 촉진제가 첨가된 제형인 경우는 종류에 따라 피부투과율이 대조제형의 1.2~7.6배로 증가하였다. 각 피부흡수 촉진제별 피부 투과율의 순위는 위로부터 모노라우릴 소르비탄, 프로필 미리스테이트, 프로필 올레이트, 라우릴알코올, 아존, 에틸 알코올, 프로필렌 글리콜 순이었다.

또한 피부흡수 촉진제 함량에 따른 피부투과율 변화를 알아보기 위해 약물함량 (0.15 무게%)을 고정하고 피부흡수 촉진제(모노라우릴 소르비탄) 함량을 0에서 15% (w/w)까지 변화시키면서 각 제형(Table II)에서의 약물 피부투과율을 비교 측정하여 보았다. 그 결과 약물의 피부투과율은 흡수촉진제의 함량에 따라 비례하여 증가하는 경향을 나타내었다.

약물 함량의 영향—피부흡수 촉진제(모노라우릴 소르비탄의 경우) 함량을 5%와 10%로 고정하고 각 제형의 약물 함량을 변화시켰을 때 피부투과율의 영향을 Table III에 나타내었다. 두 경우 다 약물함량이 증가함에 따라 비례하여 약물의

Table III—Comparative Skin Permeation Rates from Different Patch Formulations Having Different Drug Loading Dose with a Fixed Content of Monoalanyl Sorbitan as Permeation Enhancer

Drug loading dose (weight %)	Permeation enhancer content (weight %)	Skin ^a permeation rate ^b (μg/cm ² /hr)
0.15	5	0.24 ± 0.02
0.20	5	0.33 ± 0.04
0.25	5	0.36 ± 0.01
0.30	5	0.44 ± 0.07
0.15	10	0.37 ± 0.00
0.20	10	0.49 ± 0.06
0.25	10	0.58 ± 0.08
0.30	10	0.64 ± 0.01

^aHairless mouse abdominal skin, female 10 weeks,^bData are expressed as mean ± S.D. (n=3).

피부 투과율이 증가하였고 흡수촉진제의 함량 증가에 따른 피부투과율 증가도 나타났다.

패취 코팅두께의 영향—같은 조성의 패취 제형의 경우 약물 저장층의 코팅두께에 따른 피부 투과율의 영향을 알아보기 위해 약물 저장층의 코팅두께를 달리한 제형들의 피부 투과율을 비교하여 보았다(Table IV). 시험결과 일정 두께까지는 코팅두께가 증가할수록 피부투과율이 거의 변화가 없거나 약간 증가하는 경향을 보였으나, 1800 μm (wet-base) 이상일 경우는 오히려 감소하였다. 이것은 어느 정도의 코팅두께까지는 패취로부터의 약물 방출속도가 피부로 투과되는 속도보다 커서 전체적인 피부투과는 피부에 의해 좌우되므로 투과율이 유지되나, 두께가 증가함에 따라 방출속도가 점차 줄어들어 피부 투과속도보다도 작아지면 피부투과는 피부보다는 패취 제형에 의해 좌우되므로 투과율은 크게 줄어들게 된다. 그러나 약물을 장기간 투여해야 하는 패취의 경우는 단위 면적당 충분한 양의 약물을 제형 자체에 함유하고 있어야 하기 때문에 코팅 두께를 적절하게 조절하여 필요한 피부투과율을 유지하면서 일정 약물함량을 갖도록 하는 제형을 설계하는 것이 중요하다.

이상의 결과(1-3항)를 토대로 7개의 에스트라디올 패취제형을 설계하여 피부흡수 시험을

Table IV—Comparative Skin Permeation Rates from Patch Formulations Having Different Coating Thickness

Composition of patch formulation (wt %)			Coating thickness (μm)	Skin ^a permeation rate ^b (μg/cm ² /hr)
Drug	Enhancer ^c DMSO MS			
0.15	5	10	450	0.28 ± 0.02
			600	0.29 ± 0.02
			750	0.34 ± 0.02
0.15	10	10	600	0.41 ± 0.05
			1200	0.40 ± 0.02
			1800	0.28 ± 0.02
			2400	0.29 ± 0.08

^aHairless mouse abdominal skin, female 6 weeks^bData are expressed as mean S.D. (n=3)^cDMSO=dimethyl sulfoxide, MS=monoalanyl sorbitan**Table V**—Comparative Skin Permeation Rates of Estradiol from Different Patch Formulations through Hairless Mouse Abdominal Skin

Formulation	Skin ^a permeation rate ^b (μg/cm ² /hr)
1	0.59 ± 0.03
2	0.70 ± 0.06
3	0.84 ± 0.13
4	0.90 ± 0.17
5	0.95 ± 0.11
6	0.95 ± 0.10
7	1.13 ± 0.10

^aHairless mouse abdominal skin, female 7 weeks^bData are expressed as mean ± S.D. (n=3)

하였으며 그 결과를 Table V 에 표시하였다. 한편 에스트라디올에 대한 피부투과율을 측정할 때 피부에 따라 약간의 차이는 있지만 무모 마우스의 복부 피부에서 대략 0.26~0.58 μg/cm²/hr 정도의 피부 흡수도를 나타내었다. Fig. 1 은 Formulation #6과 동일한 제형의 패취와 Reservoir 제형인 에스트라디올 TTS-50을 절개한 무모 마우스 복부 피부를 사용하여 측정된 약물의 비교 피부투과 시험의 전형적인 결과이다. 그림에서 본 바와 같이 Formulation #6의 패취로부터 에스트라디올의 피부 투과는 0차 방출로 일정하게 장시간(168 시간) 유지됨을 알 수 있다. 그러나, 약물저장층

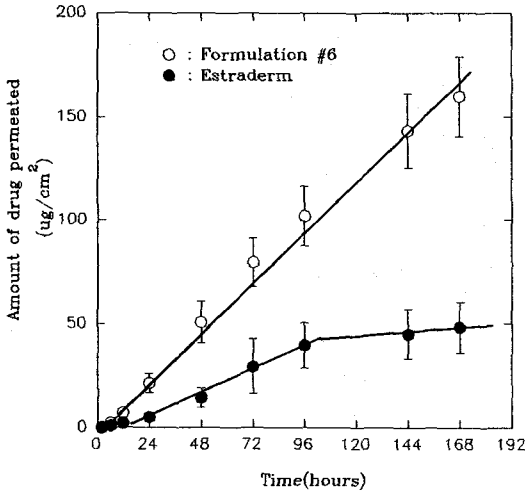


Figure 1—Comparative skin permeation profiles of estradiol across the hairless mouse abdominal skin from 7 patch formulations and Estraderm.

Key : ○ ; Formulation #6, ● ; Estraderm TTS-50

(reservoir) 제형으로서 방출 조절막인 고분자막 (ethyl vinyl acetate copolymer)을 통해 약물이 방출되는 제형인 에스트라덤의 경우는 용법에 나온대로 3-4 일 정도까지는 직선성의 약물 투과 경향(0 차 방출)을 보이나 그 이후에는 상대적으로 낮은 피부 투과율을 나타내었다. 이러한 현상은 다음과 같은 방출기전에 의해서 설명될 수 있다. 우선 단순기질(matrix) 제형으로 설계된 Formulation #6의 경우 약물이 패취제형으로 부터 방출될 때 일반적으로 방출량은 시간의 제곱근에 비례한다는 방출기전에 의하지만 일정시간 방출된 약물의 양이 실제 피부로 투과되는 양보다 훨씬 많을 경우 피부가 마치 하나의 제어막 역할을 함으로써 피부를 통한 피부 투과는 0차의 피부 투과 경향을 장기간 나타낼 수 있다. 한편, 에스트라덤의 경우는 약물 저장층 (reservoir)제형으로 약물이 제어막인 고분자막을 통하여 0 차 방출되지만, 피부를 통하여 투과되는 양상은 방출된 양 만큼만 투과되므로 약물방출이 피부보다는 패취자체의 고분자 조절막에 의한 방출양상에 따라 좌우된다고 볼 수 있다. 또한 두 패취제형의 피부투과율을 비교해 볼때 Formulation #6의 경우는 피부 투과율(168 시간까지)이 에스트라덤 TTS-50의 피부투과율(96 시간까지)에 비하여 약

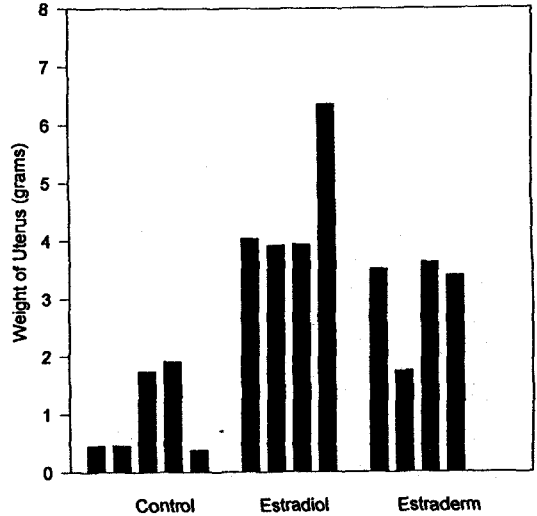


Figure 2—Change of uterus weight of ovariectomized rabbits after one-week patch application.

2 배정도 높으므로 에스트라덤과 비슷한 양의 약물투과를 갖는 패취를 설계할 경우에는 패취 면적을 에스트라덤의 반 정도로 줄여도 될 것이다.

난소제거 토끼에서의 약효실험 : Uterotrophic Test

전 시험기간중 에스트라덤 패취군 1 마리가 순화기간중 사료를 섭취하지 않고 활동성의 감소를 보였으나 나머지 토끼들에서는 사료섭취 및 활동성에 있어서 별다른 변화는 관찰되지 않았다. 따라서 에스트라덤 패취군에서는 1 마리만 순화기간중 사료를 섭취하지 않아 체중감소를 보였고 다른군에서는 전 시험기간에 걸쳐 시험물질에 기인하는 것으로 사료되는 유의성있는 변화는 없었다.

자궁의 평균무게는 대조 패취군 0.98 g, 에스트라디올 패취군 4.57 g, 에스트라덤 패취군 3.07 g 으로 대조 패취군에서 현저히 낮게 나타났는데, 이는 난소절제에 따른 자궁의 위축에 따른 것으로 사료된다. 반면, 다른 두군의 경우는 약물에 의해 자궁이 원 상태로 회복된 것으로 보여진다 (Fig. 2).

난소를 절제한 대조 패취군 토끼의 자궁은 육안적으로 심하게 위축되어 크기가 현저히 감소되었다. 조직학적으로 이러한 자궁(Fig. 3)의 내강

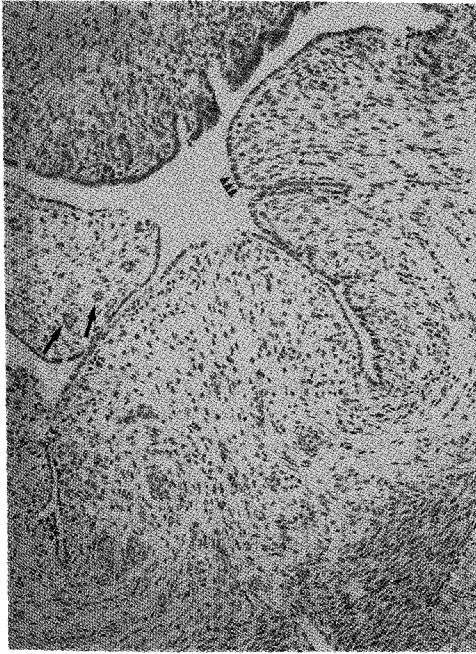


Figure 3—Histopathological findings from uterus in ovariectomized rabbits after one-week patch application using placebo patches containing no drug. The luminal epithelial cells of the uterus were severely atrophied and flattened (▼). The glands were severely atrophied (↑). The connective tissues of the stroma was increased.

상피세포는 편평화 되어있으며, 자궁내막의 선조직들은 심하게 위축되어 흔적만이 남아 있었다. 또한 간질의 기질화(increase of connective tissues) 소견도 관찰되었다. 반면 에스트라디올(Formulation #1) 패취군(Fig. 4)과 에스트라덤 패취군(Fig. 5)에서의 토끼의 자궁 내강세포는 원주상의 형태를 그대로 유지하고 있었으며, 자궁내막의 선조직들도 정상적인 선구조(glandular structure)를 형성하고 있었다. 또한 이러한 선상피 세포질내에서는 공포들이 관찰되어 분비 기능도 유지하고 있음을 보여주었다.

결 론

약물을 직접 고분자 점착제에 혼합하고 여기에 여러 조성의 피부흡수 촉진제를 가하거나, 약물 함량을 변화시키고, 패취 코팅두께를 조정하여 몇가지 최적의 제형을 제조할 수 있었다. 이러한

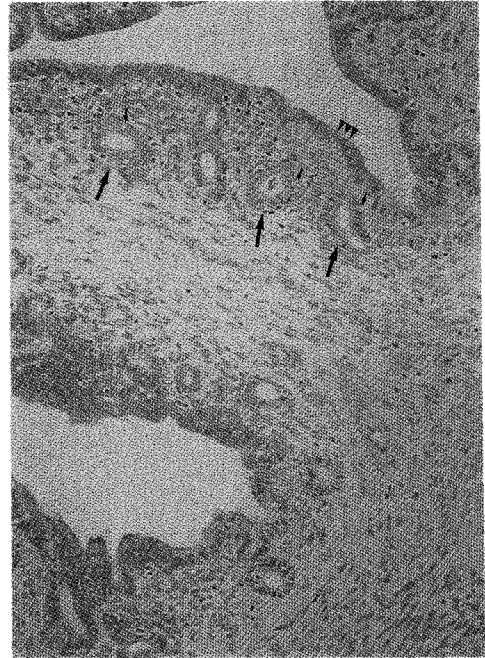


Figure 4—Histopathological findings from uterus in ovariectomized rabbits after one-week patch application using estradiol patches (Formulation #1) containing estradiol (drug loading=1.8 mg/patch). The luminal epithelial cells of the uterus maintained columnar shape (▼). The glands were well defined (↑) and some epithelial cells had vesicles in their cytoplasm (↑).

제형들을 이용하여 무모 마우스 피부에서 약물 투과시험을 실시한 결과 약물이 일정한 속도로 장기간 (7일) 지속적으로 투과되는 것을 알았다. 특히 시판 패취제보다 우수한 피부투과율과 0차의 흡수곡선 특징을 나타냈다. 또한, 각 패취제형으로부터 흡수된 에스트라디올의 유효성을 평가하기 위해 난소를 제거한 암컷 토끼에 있어서 uterotropic effect를 시험한 결과, 대조군(약물 미함유)은 자궁무게가 줄고 조직에 있어서도 상피세포 및 자궁내막에 변화가 있었으나 약물을 함유한 에스트라디올 패취군과 에스트라덤(수입 시판품)의 경우는 자궁위축 현상이 없어지고 조직이나 세포도 정상적인 구조와 기능을 유지하였다. 따라서, 에스트라디올을 피부로 일정량 흡수시킬 경우 난소제거로 인한 자궁변화 현상(무게 및 조직에 있어서)을 방지하는 효과가 있었다.



Figure 5—Histopathological findings from uterus in ovariectomized rabbits after one-week patch application using Estraderm containing 4 mg/patch of estradiol. The luminal epithelial cells maintained columnar shape (▼) and the glands were well defined (↑).

감사의 말씀

이 논문은 1993년도 과기처의 중간핵심기술 개발 시범사업 연구비의 일부 지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드린다. 또한 재료를 제공하여 주신 미국의 Whitby Research Inc.와 (주)한국이프코에 감사드린다.

문헌

- 1) Y.W. Chien, Advanced in Transdermal Systemic medication : In Transdermal controlled systemic medications, Y.W. Chien (Ed.), Merckel Dekker, Inc., New York, U.S.A., pp 1-2 (1989).
- 2) D. Geraets, Sustained-Release Dosage Forms, *Iowa Medicine*, pp 141-146 (1990).
- 3) G.W. Cleary, Transdermal Drug Delivery, *Cosmetics and Toiletries*, **106**, 97-109 (1991).
- 4) I.Blank, Estradiol compositions and methods for topical applications, European patent. # 409,383 (1991).
- 5) S.H. Cho, Osteoporosis, *The Pharmacy Journal (Korean)*, 52-65 (1992).
- 6) H.G. Jung, Osteoporosis, *The Journal of Clinical Pharmacy (Korean)*, 56-59 (1992).
- 7) Scrip report, *Osteoporosis: Research, markets, trend and opportunities*, PJB Pub., Richmond, U.K., 1-107 (1994).
- 8) L. Schenkel, D. Barlier, M. Riera and A. Bamer, Transdermal absorption of estradiol from different body sites is comparable, *J. of Cont. Rel.*, **4**, 195-201 (1986).
- 9) K.R. Brain, J. Hadgraft, V.J. James, V.P. Shah, K.A. Walters and A.C. Watkinson, *In vitro* assessment of skin permeation from a transdermal system for the delivery of oestradiol, *Int. J. Pharm.*, **89**, R13-R16 (1993).
- 10) Y.W. Chien, T. Chien, R.E. Bagdon, Y.C. Huang and R.H. Bierman, Transdermal dual-controlled delivery of contraceptive drug, *Pharm. Res.*, **6**(12), 1000-1010 (1989).
- 11) D.R. Friend, P. Catz, J. Heller and M. Okagaki, Transdermal Delivery of Levonorgestrel. V. Preparation of Devices and Evaluation in Vitro, *Pharm. Res.*, **6**(11), 938-944 (1989).
- 12) J. Hadgraft, D. Lewis, D. Beutner and H.M. Wolff, *In vitro-in vivo* correlations in transdermal nitroglycerine delivery: In Prediction of Percutaneous Penetration, R.C. Scott, R.H. Guy, J. Hadgraft and H.E. Bodde (Eds.), *Merckel Dekker*, **2**, 315-322 (1991).
- 13) J. Hadgraft, D. Beutner and H.M. Wolff, *In vivo-in vitro* comparisons in the transdermal delivery of nitroglycerine, *Int. J. Pharm.*, **89**, R1-R4 (1993).