

아세클로페낙의 경피 제제설계 및 피부투과 특성

정종근*† · 이민석* · 박정화* · 이장원* · 김하형 · 최영욱 · 이광표

*(주)대웅제약 중앙연구소, 중앙대학교 약학대학

(1999년 2월 8일 접수)

Formulation and Skin Penetration Characteristics of Aceclofenac Plaster for Transdermal Delivery

Jong Keun Chung*†, Min Suk Lee*, Jeong Hwa Park*, Jang Won Lee*,
HaHyung Kim, Young Wook Choi and Kwang Pyo Lee

*R&D Center, Daewoong Pharm. Co., Ltd, Sunnam 462-120, Korea

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

(Received February 8, 1998)

ABSTRACT—Aceclofenac is a non-steroidal antiinflammatory drug which has been used in the treatment of rheumatoid arthritis and osteo-arthritis. In order to decrease the gastric ulcerogenic effects and control the plasma level of aceclofenac, we have developed the transdermal delivery system of aceclofenac plaster, which were formulated employing matrix polymers of acrylates and penetration-enhancers such as Lauroglycol[®], Transcutol[®], oleic acid and linoleic acid. Using Franz diffusion cells mounted with a rat skin, transdermal penetration characteristics of the formulations were evaluated by the HPLC assay of aceclofenac and diclofenac, an active metabolite, in the receptor compartment of pH 7.2 phosphate buffered solution. Skin penetration was increased when the content of aceclofenac increased, showing the flux(J, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) of 0.37 and 2.50 for 2% and 6.75% of the content, respectively. The flux(J, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) from plasters made of Durotak[®] 87-2074, Durotak[®] 87-2510 and Durotak[®] 87-2097 were 2.50, 2.77 and 4.39, respectively. Durotak[®] 87-2074 showed the lowest penetration due to the carboxylic acid group in the polymer, which might form a strong hydrogen bonding with a secondary amine of aceclofenac. Although both Durotak[®] 87-2510 and Durotak[®] 87-2097 are amine-resistant adhesives, Durotak[®] 87-2510 showed lower penetration than Durotak[®] 87-2097 because of the hydroxyl group in Durotak[®] 87-2510, which might form a weak hydrogen bonding with aceclofenac. These results reveal that the functional group in acrylic polymers would greatly affect the release of aceclofenac from the matrix, which is the rate-limiting step in the penetration of aceclofenac through rat skins. The penetration of aceclofenac from plasters using different penetration-enhancers increased in the following order : Transcutol < linoleic acid < oleic acid. And the flux from the plasters containing oleic acid as a penetration-enhancer was 2.22 times greater than that of creams, which suggest that a newly developed aceclofenac plaster could be used in the treatment of rheumatoid arthritis and osteo-arthritis as an advanced transdermal delivery system.

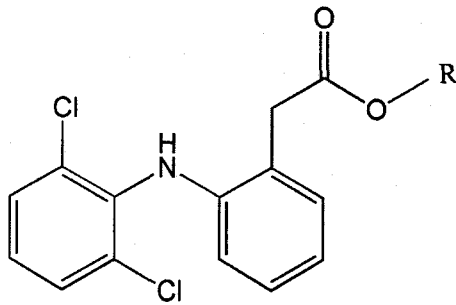
Keywords—Aceclofenac, NSAIDs, Transdermal delivery system, Plaster, Acrylates, Durotak[®], Skin penetration

아세클로페낙(2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]benzeneacetic acid carboxymethyl ester)은 스페인의 Prodesfarma사에서 개발된 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)계 약물로서, 디클로페낙과 구조적으로 유사하며(Figure 1) 다른 NSAIDs계 약물과 마찬가지로 cyclooxygenase를 억제함으로써 arachidonic acid의 대사과정을 방해하는 작용과 연골생성 촉진 작용을 가지고 있어 류마티스관절염 및 골관절염에 사용된다.¹⁻⁴⁾ 현재 1정당 100 mg을 함유하는 정제가 국내에서 발매되고 있으며, 일반적으로 NSAIDs계 약물이 갖는 위장관계의 부작용

을 감소시키고 또한 국소에서 오랜시간 동안 약효를 발휘할 목적으로 아세클로페낙을 1.5% 함유하고 1일 1.5-2.0 g을 3회에 걸쳐 발병부위에 도포하도록 설계된 O/W 에멀전 형태의 크림제가 개발되어 있다.

약물을 피부를 통해 전달하여 약물의 유효혈중농도를 장시간 유지할 수 있도록 고안된 경피흡수 제제는 간 초회통과를 피할 수 있고 간단한 투여 방법 및 일정한 혈중농도를 유지하게 하며 반감기가 짧은 약물의 경우 유효혈중농도를 장시간 유지할 수 있으며 투여중지가 필요한 경우에 손쉽게 제거할 수 있는 장점 등을 가지고 있어 부작용을 최소화하고 가장 좋은 치료 효과를 기대할 수 있다.⁵⁾ 현재 개발되어 발매 중인 대표적인 약물들로는 scopolamine, nitroglycerin, fentanyl,

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 0342)741-7700, E-mail : chungjk@daewoong.co.kr



R = CH₂COOH, Aceclofenac

R = H, Diclofenac

Figure 1—Chemical structure of aceclofenac and diclofenac.

Table I – Comparative Characteristics of Various Acrylates

	Durotak [®] 87-2097	Durotak [®] 87-2510	Durotak [®] 87-2074
Copolymer type	Acrylate-vinylacetate	Acrylate	Acrylate
Functional groups	None	- OH	- COOH, - OH
Cross-linker	N/A	No	Yes
Cohesion	Low-Moderate	Low	High
Tack	Low	Moderate-high	Low

clonidine, testosterone, nicotine, estradiol등이 있고 현재 진행 중인 약물의 약효군은 심혈관계 약물, 진통제, 항히스타민제, CNS계 약물 그리고 호르몬등이 있다.

본 연구에서는 강력한 항염작용과 진통작용을 갖는 NSAIDs계 약물인 아세클로페낙을 경구투여시 나타날 수 있는 위장관 장애를 감소시키고 약물의 혈중농도를 제어하여 적당한 혈중농도 패턴을 유지할 수 있도록 acrylate계열 점착제로서 Durotak[®]을 사용하였으며(Table I), 동시에 다양한 흡수촉진제를 이용하여 플라스타를 제조하였다. 제조한 플라

스타를 우선 제제학적으로 평가하였고 Franz diffusion cell 을 사용하여 흰쥐 피부를 통한 아세클로페낙의 피부투과특성을 관찰하였다.

실험방법

시약 및 기기

표준품으로서 아세클로페낙(Prodesfarma, Spain), 디클로페낙(Prodesfarma, Spain), acrylate계 점착제로서 Durotak[®] 87-2097, 87-2510, 87-2074(National Starch and Chemical Co., USA)을 사용하였으며, 흡수촉진제로서 Lauroglycol과 Transcutol은 Gattefosse사(France)에서, oleic acid와 linoleic acid은 Sigma(USA)에서 구입하였으며, 그외의 시약은 분석용 특급 시약을 사용하였다. 그리고 제조한 플라스타와의 아세클로페낙의 방출을 비교하기 위해 사용한 아세클로페낙의 크림제는 Airtal[®] 크림(1.5% 아세클로페낙, Prodesfarma, Spain)을 사용하였다. 효소가수분해 실험에 쓰이는 피부의 세포질분획을 얻기 위해 사용한 homogenizer는 Kinematica사(Switzerland)의 polytron을 사용하였고 원심분리기는 Beckman 사(Germany)의 ultracentrifuge(Beckman JE-HS)를 이용하였다.

약물의 분석에 사용된 HPLC는 TSP사(USA)의 degasser (SCM1000), gradient pump(P4000), autosampler(AS3000), UV detector(UV1000), integrator(PC1000)를 부착시켜 사용하였고, 컬럼은 Spherisorb ODS-2(10 μm, 250×4.6 mm, Waters, USA)을 이용하였다.

플라스타의 제조

아크릴산계 폴리머와 피부투과촉진제의 혼합비율을 88:6 (W/W)로 고정하고 아세클로페낙을 에틸아세테이트에 녹여 첨가하였다. 이를 release liner(polyethylene film)위에 gardner's knife를 이용하여 두께 500 μm로 전연하고 건조기에 넣어 40°C에서 5시간 건조시킨 뒤, 실온에서 하룻밤 방치한후 건

Table II—Formulations of Aceclofenac Plasters

	A	B	C	D	E	F	G
Acrylates							
87-2097			832.5 mg		968 mg	968 mg	968 mg
87-2510				832.5 mg			
87-2074	880 mg	832.5 mg					
Aceclofenac	20 mg	67.5 mg	67.5 mg	67.5 mg	67.5 mg	67.5 mg	67.5 mg
Lauroglycol	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	50 mg	50 mg	50 mg
Oleic acid					14.5 mg		
Linoleic acid						14.5 mg	
Transcutol							14.5 mg

조된 drug-in-adhesive위에 지지체(Scotchpak®, polyester multi-lam film, Type 1109, 3M Pharmaceutical Co., USA)를 덮어 matrix 형태의 플라스타를 제조하였으며, 각 시험 제제의 처방은 Table II에 정리하였다.

플라스타에 함유된 아세클로페낙의 정량

플라스타 20매를 취하여 필름을 제거하고 평균중량을 구한 다음 반으로 접어 조각을 내고 아세톤 200 ml를 가하여 수회 진탕한 후 여과하였다. 이 여액 10 ml를 정확히 취하여 아세톤을 가하여 100 ml이 되도록 한 액 10 ml를 취하여 메탄올을 가하고 100 ml이 되도록 하여 이 액을 17,400×g로 15분간 원심분리하여 취한 상정액을 검액으로 하였다. 따로 아세클로페낙 표준품 45 mg을 정밀히 취하여 아세톤에 녹여 100 ml가 되도록 한 액을 10 ml 취하여 메탄올을 가하고 100 ml이 되도록 한 후 0.45 µm PVDF 멤브레인필터에 여과한 액을 표준액으로 하여 HPLC로 정량하였다.

흰쥐 피부의 적출

체중 200±20 g의 Sprague-Dawley계 수컷흰쥐의 등피부를 적출하여 실험에 사용하였다. 흰쥐는 에텔 통에서 질식사시키고 등쪽의 털을 제모기(Diata Electric Co., Japan, Model 808)를 사용하여 제거하였으며, 약 5 cm×5 cm의 크기로 등피부를 적출하여 피하지방과 혈관을 피부가 상하지 않도록 조심스럽게 제거하였다. 이렇게 적출한 흰쥐의 등피부는 실험에 사용할 때까지 -20°C에서 보관하였으며, 보관기간은 4일을 넘지 않도록 하였다.

피부투과 실험

Franz diffusion cell의 donor측 시료는 위에서 제조한 각 시료를 적용하고 receptor측은 pH 7.2 인산완충액 12.5 ml씩 채워넣고 확산막으로서 흰쥐 피부를 장착한 후 클램프로 고정시켰다. 이때의 유효확산면적은 2.54 cm²이었다. 32±1°C 수욕상에서 천천히 spin bar를 회전시키면서 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30시간마다 receptor측에서 마이크로피펫을 이용하여 0.5 ml씩 정확히 채취하여 메탄올로 동량 희석하여 0.45 µm PVDF 멤브레인필터로 여과한 액을 검액으로 하였으며 매회 채취 후 receptor측에 인산완충액 용액을 동량 보충하여 주었다.

피부투과 과정에서 아세클로페낙은 디클로페낙으로 대부분 대사되기 때문에, 피부투과된 총 아세클로페낙의 양은 receptor 용액중의 아세클로페낙의 양과 대사체인 디클로페낙의 양을 합하여 계산하였다.

피부내 대사 실험

실험에 사용한 흰쥐의 피부는 6주령의 Sprague-Dawley계 수컷흰쥐로서 피부에 상처나 긁힌 흔적이 없는 것으로 선택하였으며 에텔 통에서 질식사시키고 다음 등피부를 벗겨내고 지방을 제거한 후 냉동보관하였으며 필요시마다 해동시켜 사용하였다. 작은 절편으로 만든 피부에 4°C의 pH 7.2 인산완충용액을 가하여 skin/인산완충용액(w/w)의 비율이 0.15가 되게 한 후 homogenizer로 충분히 분해시켰다. 이와 같은 방법으로 얻은 피부균질액을 17,400×g에서 30분간 원심분리하여 상정액을 취하고 냉동보관하였으며 필요시마다 해동시켜 사용하였다. 제조한 효소용액에 아세클로페낙을 용해시킨 pH 7.2 인산완충용액을 가하여 아세클로페낙의 최종농도가 0.28mM가 되게 하였다. 혼합용액을 32°C 온도의 진탕수욕에서 교반하면서 10, 20, 30, 60분마다 시료를 채취하여 동량의 메탄올을 가하여 제단백하고 원심분리하여 그 상정액을 0.45 µm PTFE 멤브레인 필터로 여과하여 그 여액의 아세클로페낙과 디클로페낙을 HPLC로 정량하였다.

HPLC에 의한 아세클로페낙 및 대사체의 분석

아세클로페낙은 아세클로페낙 표준품 10 mg을 정밀히 취하여 pH 7.2 인산완충액 용액에 녹여 100 ml가 되도록 한 후 이 액을 각각의 아세클로페낙 농도가 5.0 ppm, 2.5 ppm, 1.25 ppm, 0.75 ppm, 0.375 ppm이 되도록 한다. 다시 이 용액을 메탄올로 동량 희석하여 0.45 µm PVDF 멤브레인필터에 여과한 액을 표준액으로 하여 아세클로페낙의

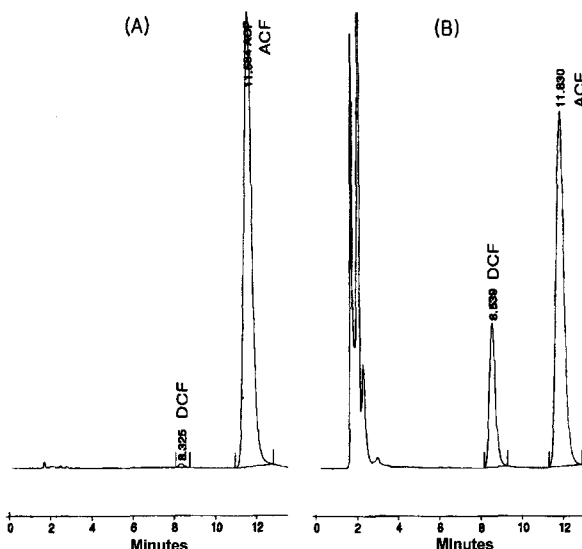


Figure 2—High performance liquid chromatograms of aceclofenac(ACF, RT 8.32) and diclofenac(DCF, RT 11.58) : (A) in pH 7.2 phosphate buffer solution, (B) in pH 7.2 phosphate buffer solution mixed with rat skin homogenates after 60 min.

농도를 x축으로, 피이크면적을 y축으로 하여 검량선을 구하여 아세클로페낙의 함량을 구하였다. 디클로페낙은 디클로페낙 표준품 10 mg을 정밀히 취하여 pH 7.2 인산완충액 용액에 녹여 100 ml가 되도록 한 후 아세클로페낙의 분석과 동일한 방법으로 검량선을 작성하였다.

분석조건은 Spherisorb ODS-2(10 μm, 250×4.6 mm, Waters, USA) 역상컬럼을 사용하여 검출과장 275 nm에서 측정하였고, 이동상은 메탄올과 아세트니트릴 1:2 비율로 혼합한 용액을 35%, 초산나트륨을 가하여 pH 7.0로 조절한 수용액을 65%로 하여 유속은 1.2 ml/min, 주입량은 50 μl로 하였다. 아세클로페낙과 디클로페낙의 retention time은 각각 11.58분과 8.32분이었으며(Figure 2), 피이크 면적을 측정하여 검량선을 작성하였을 때 양호한 직선성(상관계수 r=0.9998)을 나타내었다.

결과 및 고찰

피부내 에스터라제에 의한 아세클로페낙의 대사

경피제제에서 약물은 기제로부터 확산 및 방출되어 barrier 인 각질층을 투과한 후, 표피와 진피의 상층부를 통하여 모세혈관으로 들어가는 투과경로를 거치게 된다. 이 때 표피에는 제1상과 제2상으로 분류되는 몇 종의 대사 효소계가 존재하기 때문에 산화, 환원, 가수분해 및 포합 등의 간에서와 유사한 반응이 일어나지만, 낮은 대사활성과 피부에 존재하는 혈류량이 적기 때문에 실제로 약물은 효소의 영향을 크게 받지 않는다.⁶⁾ 한편, prodrug을 이용하여 투과가 용이하고 투과 과정에서 대사되어 활성 약물로 되면서 약물의 생체 이용률을 높이는 연구가 시도되었는데, 그 예로 acyclovir, methotrexate, zidovudine 등이 있다.⁷⁻¹¹⁾ 또한 피부대사는 매우 친유성이 큰 약물의 경우 직접적으로 투과된 총량에 영향을 미치며, 친수성인 대사체로의 대사속도가 높을수록 피부를 투과하는 양이 커진다고 보고되어 있다.¹²⁾

아세클로페낙의 가수분해로 인해 생성되는 디클로페낙의 양은 실험동물종에 따라 다르다고 알려져 있으며, 아세클로페낙을 경피투여 하여 그 대사의 정도를 실험한 보고는 없으나, 경구투여 할 경우 사람의 경우에는 AUC_{ace}/AUC_{dic} 값이 79.00인데 반해 흰쥐에서는 AUC_{ace}/AUC_{dic} 값이 0.07로서 아세클로페낙이 대부분 디클로페낙으로 가수분해 됨을 알수 있었다.¹³⁾ 따라서 피부투과 실험에 사용한 피부가 흰쥐의 등 피부임을 고려할 때, 아세클로페낙이 피부를 투과하면서 대사체인 디클로페낙으로 상당부분 가수분해 될 것으로 추정되었기 때문에 그 대사정도를 알아보기 위하여 피부 에스터라제를 함유하는 세포질분획을 제조하였고, 이 효소용액에 아세클

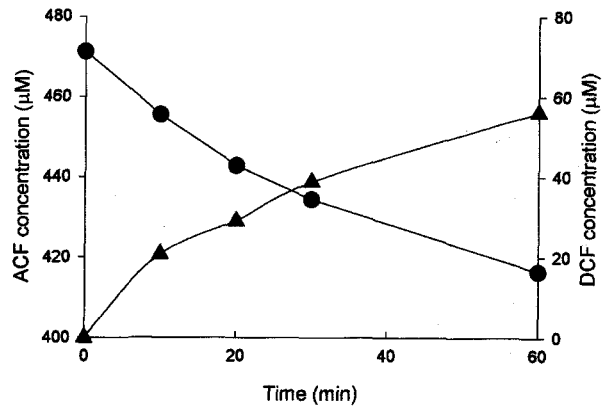


Figure 3 – Concentration change profiles of aceclofenac(ACF; ●) and diclofenac(DCF; ▲) as a function of time by enzymatic hydrolysis.

로페낙을 녹이고 경시적 가수분해에 따른 아세클로페낙의 분해량과 디클로페낙의 생성량의 변화를 관찰하였다.

가수분해 실험에서 60분까지 디클로페낙의 지속적인 생성을 보였으며, 별도로 효소를 함유하지 않은 blank용액에서 가수분해를 비교실험한 결과 디클로페낙은 거의 생성되지 않았으며 따라서 아세클로페낙이 에스터라제에 의해 가수분해되는 것을 확인할 수 있었다(Figure 3). 아세클로페낙은 20분까지 급격히 감소되었다가 그 후 완만한 곡선을 보였으며 60분까지의 데이터를 세미로그 플롯하였을 때 직선이 성립되었으며 따라서 1차 속도식에 따라 가수분해속도상수를 구한 결과, 이 때의 가수분해 속도상수는 0.119 hr^{-1} 이었고, 가수분해 반감기는 5.82 시간으로 계산되었다.

그리고 피부투과 실험 도중의 대사정도를 알아보기 위하여 Airtal® 크림을 이용하여 피부투과실험한 결과, 디클로페

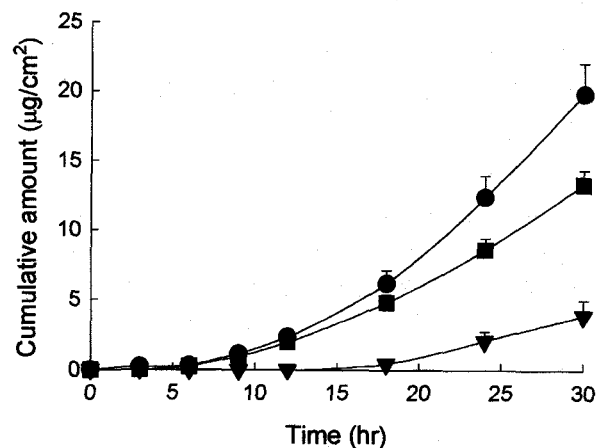


Figure 4 – Comparison of permeation profiles of aceclofenac and diclofenac through excised rat skin from cream. Key: ● ; total aceclofenac amount, ■ ; diclofenac amount, ▼ ; aceclofenac amount.

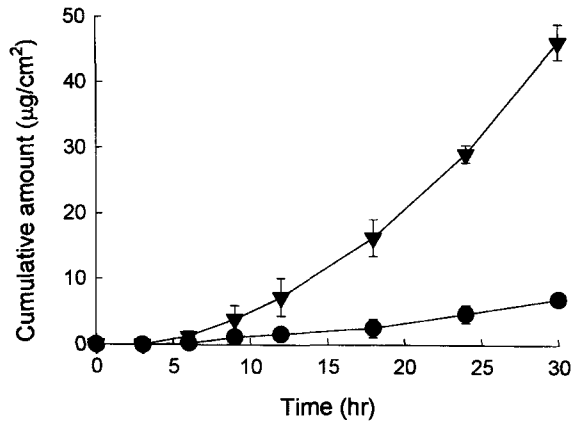


Figure 5—Effect of aceclofenac contents on the permeation of drug through excised rat skin. Key: ● ; 2%(Formulation-A), ▼ ; 6.75%(Formulation-B).

낙은 8시간부터 투과가 시작되어 계속 증가하였으나 아세클로페낙은 12시간까지는 검출되지 않았고 18시간부터 투과가 되는 것을 관찰할 수 있었다(Figure 4). 따라서 앞으로의 피부투과 실험결과는 receptor 용액중의 아세클로페낙의 양과 대사체인 디클로페낙의 양을 합하여 피부투과된 총 아세클로페낙의 양으로 계산하였다.

플라스타중 아세클로페낙의 함량에 따른 피부투과특성

주약의 농도가 피부투과도에 미치는 영향을 판단하기 위하여 약물의 농도를 2%와 6.75%로 조절하여 피부투과시험을 실시하였다. 이때 약물함량의 설정은 기존 시판되고 있는 Airtal® 크림의 1일 적용량(1일 1.5-2.0 g을 3회 투여)을 기준으로 할 때, 투여하는 아세클로페낙의 양이 1일 67.5-90 mg이 되며 1일 1매 적용하도록 설계한 플라스터의 1매에 도포한 주약을 합한 부형제의 총량을 1 g으로 하였을 때 아세클로페낙 67.5 mg에 해당하는 양인 6.75%로 계산하였다. 그 결과, Figure 5에서 볼 수 있듯이 12시간부터 투과량의 차이를 보이면서 2%를 함유한 제제의 투과량은 10 µg/cm²이하인 반면, 6.75%를 함유한 제제의 투과량은 46 µg/cm²을 보여 약물농도가 증가함에 따라 투과량이 증가하는 것으로 나타났다. 2%를 함유한 제제의 lag time과 투과량은 각각 11.28시간과 0.37 µg/cm²/hr이며 6.75%를 함유한 제제의 lag time과 투과량은 11.73시간과 2.50 µg/cm²/hr이었다. 약물의 농도가 약 3배 증가함에 따라 lag time은 거의 변화가 없었으나 투과량은 약 7배 증가한 것으로 나타났다(Table III).

점착제 종류에 따른 피부투과특성

플라스타제의 제조에는 PIB계열 점착제, acrylate계열 점착제와 silicone계열 점착제가 사용되는데, silicone계열 점착제

Table III—Permeation Parameters of Aceclofenac through Excised Rat Skins from Plasters

Formulation	Permeation parameters	
	J _s (mg/cm ² /hr) ^{a)}	T _L (hr) ^{b)}
A (Drug content : 2%)	0.37 ± 0.03	11.28 ± 3.40
B (Drug content : 6.75%)	2.50 ± 0.46	11.73 ± 2.50
B (Durotak 87-2074)	2.50 ± 0.46	11.73 ± 2.50
C (Durotak 87-2097)	4.39 ± 0.27	13.34 ± 0.15
D (Durotak 87-2510)	2.77 ± 0.13	14.66 ± 0.05
E (Oleic acid)	2.53 ± 0.87	12.89 ± 0.60
F (Linoleic acid)	2.27 ± 0.08	12.55 ± 0.43
G (Transcutol)	1.56 ± 0.59	13.34 ± 0.89

^{a)}J_s; steady-state flux, ^{b)}T_L; lag time

는 독성이 약하고 화학물질에 대한 안정성이 높으며 생체 적합성이 뛰어나 의료용으로 광범위하게 이용되어져 왔으나 매우 고가로서 제한적으로 응용되고 있고, PIB계열 점착제는 isobutylene의 단중합체로 매우 안정하며 물에 대한 투과도가 낮으며 점착은 강하지만 극성이 없기 때문에 기질엔 약하게 달라붙는 성질이 있으며, acrylate계열 점착제는 저분자량의 단량체나 불순물의 함량이 적어 이들의 점착표면으로의 이동에 의한 점착력 감소등이 일어나지 않으며 공중합 뿐만 아니라 가교나 분자량 조절에 의한 시스템의 조절이 가능하다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 본 연구에서는 국소적용 제제에 일반적으로 사용되는 acrylate계열 점착제인 Durotak® acrylic polymer를 사용하여 피부투과 실험을 시행한 결과 전체적인 투과양상을 보면 9시간부터 투과가 시작되어 18시간에 급격히 증가하고 30시간의 투과량은 Durotak® 87-2097를 함유한 제제가 가장 높았으며, Durotak® 87-2510과 Durotak® 87-2074를 함유한 제제는 유사하였으나 Durotak® 87-2510이 더 빨리 투과되는 것을 보였다(Figure 6). 이로부터 구한 각 특성치를 비교하면, Durotak® 87-2097를 함유한 제제의 lag time과 투과량은 각각 13.34시간과 4.39 µg/cm²/hr, Durotak® 87-2510를 함유한 제제의 lag time과 투과량은 각각 14.66시간과 2.77 µg/cm²/hr, Durotak® 87-2074를 함유한 제제의 lag time과 투과량은 각각 11.73시간과 2.50 µg/cm²/hr으로 나타나 Durotak® 87-2074, 87-2510, 87-2097순으로 투과량이 증가하는 것으로 나타났다(Table III). Acrylate 계열 점착제의 기능기는 Table I에 나타난 바와 같이 Durotak® 87-2074는 acrylic-ester 구조 때문에 약한 극성을 띄고 있어 비극성을 나타내는 아세클로페낙을 피부쪽으로 밀어내는 힘이 강해 약물방출이 용이할 것으로 추측되었으나 carboxylic acid group을 기능기로 가지고 있어 아세클로페낙의 secondary amine기와 강한 수소결

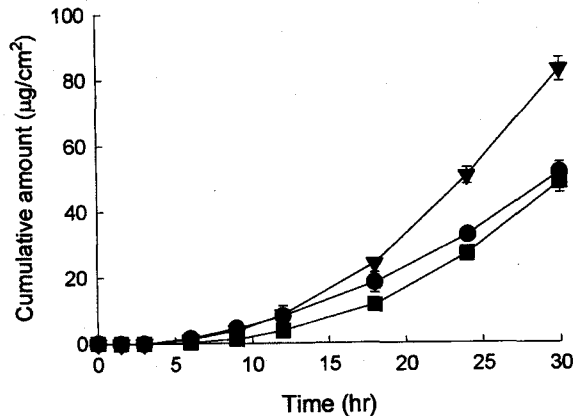


Figure 6—Effect of the functional group in acrylic polymers on the permeation of aceclofenac through excised rat skin. Key: ● ; Durotak 87-2510, ■ ; Durotak 87-2074, ▼ ; Durotak 87-2097.

합을 형성하여 약물방출이 낮은 것으로 사료되었다. Durotak® 87-2097과 87-2510은 amine-resistant 점착제이므로 Durotak® 87-2074와는 달리 아세클로페낙의 secondary amine과 반응을 일으키지 않으며 투과량의 향상을 나타내었다. 그러나 Durotak® 87-2510의 경우 hydroxyl group을 지니고 있어서 아세클로페낙과 약한 수소결합을 형성하여 기능기를 지니지 않은 Durotak® 87-2097에 비해 낮은 투과량을 나타낸 것으로 사료된다.

피부투과에 미치는 흡수촉진제의 영향

피부투과의 가장 큰 장벽인 각질층에 영향을 주어 약물의 투과도를 증진시키고 lag time을 단축시킬 목적으로 흡수촉진제를 사용하며, 일반적으로 sulfoxide, pyrrolidone, 지방산, azone, 계면활성제, urea, alcohols 및 glycol 유도체등이 사용되고 있다.¹⁷⁾

Acrylate계열 점착제와 접합성이 뛰어난 Lauroglycol, oleic acid, linoleic acid, Transcutol(diethyleneglycol monoethyl ether)을 사용하여 피부투과 실험하였으며, 이 때 Lauroglycol은 동일하게 4.5% 함유하도록 하였다. Lauroglycol은 propylene glycol laurate로서 크림제나 에멀전에서 피부투과 촉진제 및 보조 계면활성제로 주로 사용하며 친유성과 친수성의 성질을 모두 가지고 있다. 예비실험에서 Lauroglycol을 함유하는 제제에서의 피부투과율이 높았기 때문에 Lauroglycol을 기재로서 모든 처방에 함유시켰다. Figure 7에서 볼 수 있듯이 피부투과량은 Transcutol, linoleic acid, oleic acid 순으로 증가하였으며, oleic acid를 함유한 제제의 lag time과 투과량은 각각 12.89시간과 2.53 µg/cm²/hr, linoleic acid를 함유한 제제의 lag time과 투과량은 12.55시간과 2.27 µg/cm²/hr, Transcutol을 함유한 제제의 lag time과 투과량은 13.34시간

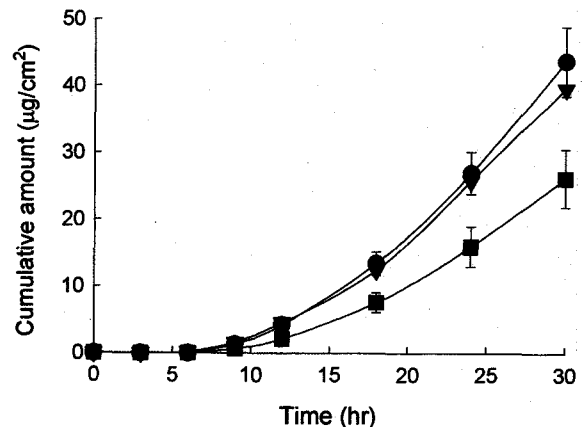


Figure 7—Effect of various enhancers on the permeation of aceclofenac through excised rat skin. Key: ● ; oleic acid, ■ ; Transcutol, ▼ ; linoleic acid.

과 1.56 µg/cm²/hr이었다(Table III). Linoleic acid나 oleic acid와 같은 지방산의 피부투과촉진 작용기전은 피부의 각질층에서 세포간 지질 이중막의 탄화수소 사슬과 반응하여 지질의 유동성을 증가시킴으로써, 결과적으로 수상이 팽창하여 약물의 분배를 증가시키는 것으로 알려지고 있으며,^{18,19)} 이들의 이중 결합 숫자 뿐만 아니라 이성체의 형태도 피부투과도에 차이를 나타낸다고 보고되고 있다.²⁰⁾ Transcutol은 주로 난용성 약물의 용해보조제로 사용되어 특히 연고제, 크림제, 로션제 같은 국소적용 제제에 응용되며, 또한 피부투과 촉진작용이 있다고 알려져 있는데 그 기전은 각질층 지방의 규칙적인 배열을 흩어뜨림으로써, 지방층의 유동성을 증가시켜서 약물의 피부로의 확산성을 높여주는 일반적인 피부투과 촉진제와 달리 각질층내의 약물의 용해도를 증가시킴으로써 약물의 확산을 높이는 기전을 갖고 있다.²¹⁾ 따라서 아세클로페낙의 피부투과는 아세클로페낙의 용해도를 증가시키는 것보다는 피부 각질층의 지질 유동성을 증가시킴으로써 더욱 증가하는 것으로 사료된다.

플라스타제와 크림제의 피부투과도 비교

아세클로페낙을 외용제로 개발하는 데 있어서 개발한 플라스타의 처방중 투과도가 높았던 formulation C와 E를 비교했을 때(Table IV), formulation C에서 아세클로페낙의 함량은 6.75%이며, lag time과 투과량은 각각 13.34시간과 4.39 µg/cm²/hr이었고, formulation E에서 아세클로페낙의 함량은 6.14%이며, lag time과 투과량은 12.89시간과 2.53 µg/cm²/hr으로서 흡수측면에서는 formulation C가 가장 우수하였으나, 개발하고자 목표한 함량과 lag time, 점착력등의 종합적인 인자를 고려한 경우 formulation E가 가장 적합한 것으로

Table IV— Comparison of Skin Permeation of Aceclofenac through Excised Rat Skins between Plasters and Airtal® Cream

Preparations	Permeation parameters		
	Drug contents (mg/g/cm ²)	J _s (μg/cm ² /hr)	T _L (hour)
C	3.03	4.39 ± 0.27	13.34 ± 0.15
E	2.76	2.53 ± 0.87	12.89 ± 0.60
Airtal® cream	7.5	1.14 ± 0.34	12.87 ± 1.14

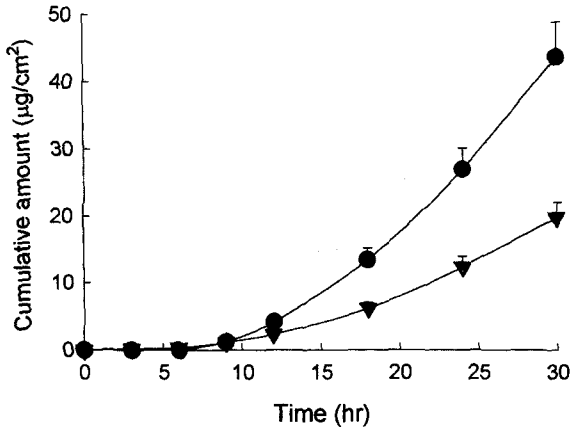


Figure 8—Permeation profiles of aceclofenac through excised rat skin from plaster(●) and cream(▼).

사료되었다. 따라서 Airtal® 크림(1.5% 아세클로페낙)과 oleic acid를 함유한 처방인 플라스틱제 E의 피부투과를 비교한 결과(Figure 8 및 Table IV), Airtal® 크림의 lag time과 투과량은 각각 12.87시간과 1.14 μg/cm²/hr, 플라스틱제 E의 lag time과 투과량은 12.89시간과 2.53 μg/cm²/hr로 크림제보다 2.22배 투과도가 높았다.

일차적으로 Figure 4에서와 같이 약물농도가 증가함에 따라 투과량이 증가하는 것을 알수 있었는데 크림과 플라스틱의 투과도를 비교한 결과, 피부투과 실험시 Franz diffusion cell에 도포한 아세클로페낙의 양은 크림의 경우 7.5mg, 플라스틱의 경우는 2.76 mg으로 플라스틱의 경우 함량이 낮은데도 불구하고 J_s가 크게 관찰되어 크림의 경우보다 훨씬 우수하다고 사료된다.

결 론

약물의 위장관 장애를 감소시키고 약물의 혈중농도를 제어하여 적당한 혈중농도 패턴을 유지할 수 있는 경피제제를 개발하기 위하여 NSAIDs 약물인 아세클로페낙을 플라스틱제로 제조하여 약물의 방출양상을 관찰한 결과, 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 아세클로페낙의 농도가 약 3배 증가함에 따라 lag time은 변하지 않았으나 투과량은 약 7배 증가하였다.

2. Acrylate계열 접착제의 기능기에 따라 피부투과량이 변하였으며, hydroxyl group과 carboxylic acid group을 지닌 Durotak® 87-2074, hydroxyl group을 지닌 87-2510, 기능기가 없는 87-2097순으로 피부투과량이 증가하였다. 이는 아세클로페낙의 secondary amine이 피부투과에 영향을 주는 것으로 사료된다.

3. 흡수촉진제를 사용하였을 때 피부투과량은 Transcutol < linoleic acid < oleic acid 순으로 증가하였다.

4. Airtal® 크림과 본 실험에서 제조한 플라스틱제를 비교 투과실험한 결과, 플라스틱제(Formulation-E)가 크림제보다 2.22배 투과도가 높았다.

이상의 결과를 종합할 때, acrylic polymer를 matrix polymer로 사용하고 흡수 촉진제를 가하여 제조한 플라스틱으로부터 아세클로페낙의 방출이 현재 외국에서 발매되고 있는 아세클로페낙 크림제보다 우수하였으며 또한 약물의 방출을 제어가능할 것으로 사료된다. 따라서 향후 아세클로페낙의 플라스틱을 이용한 경피흡수제제의 개발이 가능하리라 기대된다.

감사의 말씀

본 연구의 일부는 중앙대학교 연구기자재 구입 지원프로그램의 도움을 받아 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) M. Grau, J. Guasch, J.L. Montero, A. Felipe, E. Carrasco and S. Julia, Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac, *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, **41**, 1265-1276 (1991).
- 2) A.P. Torrent, Dose-response study of the analgesic activity of aceclofenac in odontalgia following extraction of the third molar, *Drug Invest.*, **2**, 132-136 (1990).
- 3) G. Pasero, R. Marcolongo, U. Serni, M.J. Parnham and F. Ferrer, A multi-centre, double blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis, *Current Medical Research Opinion*, **13**, 305-315 (1995).
- 4) P.G. Movilia, Evaluation of the analgesic activity and tolerability of aceclofenac in the treatment of postepisiotomy pain, *Drug Exptl. Clin. Res.*, **XV**, 47-51 (1989).
- 5) Y.W. Chien, H. Xu, C.C. Chiang and Y.C. Huang, Transdermal controlled administration of indomethacin I. Enhancement of skin permeability, *Pharm. Res.*, **5**, 103-106

- (1988).
- 6) U. Tauber, Dermal and Transdermal Absorption, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Germany, pp. 133-151 (1982).
 - 7) H. Bando, M. Sahashi, T. Takagi, F. Yamashita, Y. Takakura and M. Hashida, Analysis of *in vitro* skin penetration of acyclovir prodrugs based on a diffusion model with a metabolic process, *Int. J. Pharm.*, **135**, 91-102 (1996).
 - 8) H. Bando, T. Takagi, F. Yamashita, Y. Takakura and M. Hashida, Theoretical design of prodrug-enhancer combination based on a skin diffusion model: Prediction of permeation of acyclovir prodrugs treated with 1-geranylazacycloheptan-2-one, *Pharm. Res.*, **13**, 427-432 (1996).
 - 9) H. Bando, M. Sahashi, F. Yamashita, Y. Takakura and M. Hashida, *In vitro* evaluation of acyclovir prodrug penetration and metabolism through rat skin using a diffusion/bioconversion model, *Pharm. Res.*, **14**, 56-62 (1997).
 - 10) T. Seki, T. Kawaguchi and K. Juni, Enhanced delivery of zidovudine through rat and human skin ester prodrugs, *Pharm. Res.*, **7**, 948-952 (1990).
 - 11) J.J. Fort and A.K. Mitra, Effects of epidermal/dermal separation methods and ester chain configuration on the bioconversion of a homologous series of methotrexate dialkyl esters in dermal and epidermal homogenates of hairless mouse skin, *Int. J. Pharm.*, **102**, 241-247 (1994).
 - 12) H. Bando, S. Mohri, F. Yamashita, Y. Takakura and M. Hashida, Effects of skin metabolism on percutaneous penetration of lipophilic drugs, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 759-761 (1997).
 - 13) R. Bort, X. Ponsoda, E. Carrasco, M.J. Gomez-Lechon and J.V. Castell, Comparative metabolism of the nonsteroidal anti-inflammatory drug, aceclofenac, in the rat, monkey and human, *Drug Metabolism and Disposition*, **24**, 969-975 (1996).
 - 14) T. Kokubo, K. Sugibayashi and Y. Morimoto, Interacion between drugs and pressure-sensitive adhesives in transdermal therapeutic systems, *Pharm. Res.*, **11**, 104-107 (1994).
 - 15) K. Duckova, D. Hadzimova, J. Kucera and J. Heinrich, Transdermal delivery of drugs part 7: Evaluation of the adhesive layer of matrices for TDS, *Pharmazie*, **48**, 705-706 (1993).
 - 16) Y. Morimoto, T. Kokubo and K. Sugibayashi, Diffusion of drugs in acrylic-type pressure-sensitive adhesive matrix. II. Influence of interaction, *J. Control. Rel.*, **18**, 113-122 (1992).
 - 17) K. Sato, K. Sugibayashi and Y. Morimoto, Effect and mode of action of aliphatic esters on the *in vitro* skin permeation of nicorandil, *Int. J. Pharm.*, **43**, 31-40 (1988).
 - 18) E.R. Cooper, Increased skin permeability for lipophilic molecules, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1153-1156 (1982).
 - 19) M.A. Yamane, A.C. Williams and B.W. Barry, Effect of terpenes and oleic acid as skin penetration enhancers towards 5-fluorouracil as assessed with time; permeation, partitioning and differential scanning calorimetry, *Int. J. Pharm.*, **116**, 237-251 (1995).
 - 20) R.B. Walker and E.W. Smith, The role of percutaneous permeation enhancers, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **18**, 295-301 (1996).
 - 21) J.E. Harrison, A.C. Watkinson, D.M. Green, J. Hadgraft and K. Brain, The relative effect of Azone and Transcutol on permeant diffusivity and solubility in human stratum corneum, *Pharm. Res.*, **13**, 542-546 (1996).