

제3세대 레티노이드 Adapalene에 대하여

한국임상약학회 편집실

자료제공: Galderma Korea

Introduction

약 40여년 전 StÜtgen에 의해 Tretinoin이 만성 피부 질환 치료에 효과적이라는 사실이 밝혀졌지만 피부 자극 때문에 널리 사용되지는 못했다. 그 이후 Tretinoin의 피부자극을 해결할 수 있는 보다 덜 자극적인 retinoic acid 유도체를 합성해 내기 위한 노력이 이어져왔으며, 그 결과 제3세대 retinoid인 Adapalene이 합성되기에 이르렀다.

Adapalene은 화학적 구조와 수용체 친화성에 있어서 이전의 1, 2세대 retinoid와는 분명히 차별화되는 새로운 제3세대 retinoid이다.

Pharmacology

Adapalene은 구조 중 aromatic naphthalene ring으로 인해 기존의 1,2세대 retinoid와는 달리 화학적으로 안정하며 광선에도 안정한 특성을 나타낸다.

실제로 Tretinoin과 Adapalene을 8시간 동안 일광에 노출시켰을때 Tretinoin은 약 20%만이 남아있는데 비해 Adapalene은 100%가 그대로 유지되어 기존의 Tretinoin과 비교시 안정성이 탁월한 것으로 평가되었다(Table 1).¹⁾

Adapalene이 기존의 retinoid와 차별화되는 또 다른 큰 특징은 수용체 친화성이다.

Adapalene은 retinoic acid receptor (RAR)의 α , β , γ 3가지 subtypes 중 각질세포 증식에 관여하는 RAR α 에는 거의 결합하지 않고, RAR- β 와 RAR- γ 에 친화력을 보이는데, 정상 표피에서 발견되는 두 RAR중에서는 각질세포 분화에 관여하는 RAR- γ 에 높은 선택성을 나타낸다.²⁾

또한 Tretinoin의 경우 retinoic acid의 세포간 수송과 농축은 cytoplasmic retinol binding proteins (CRABP)에 의해 조절되지만, Adapalene의 경우 CRABP와 결합하지 않아 Tretinoin과 비교시 매우 높은 평형 해리 정수 (equilibrium dissociation constants)를 나타낸다 (Fig. 1).³⁾

Clinical Experiences

Adapalene은 모공 깊숙히 골고루 분포하며 도포한 후 5분후 신속하게 모낭 피지선 깊숙히 침투한다.

면포용해 작용에 있어서도 기존의 Tretinoin보다 유사하거나 우수한 것으로 나타났으며, 면포간의 표피 비후 반응은 더욱 낮은 것으로 나타나 피부 자극이 낮다는 것이 증명되었다.

기존의 Tretinoin이나 Isotretinoin이 매우 약한 항염증 작용만을 나타내는 반면에 Adapalene은 Indomethacin이나 Betamethasone 17-valerate에 필적할만한 항염증 작용을 나타냄으로써 염증성 여드름의 치료에 보다 우수한 효과를 발휘한다.⁵⁾

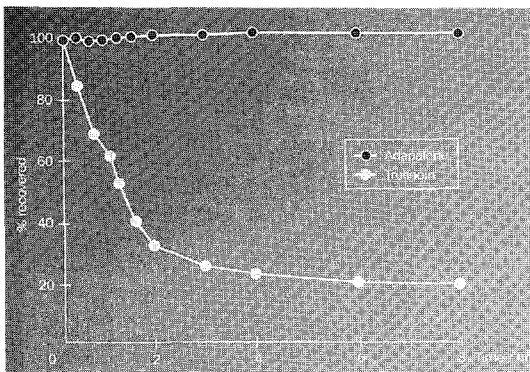


Table 1. Stability of Adapalene with light exposure

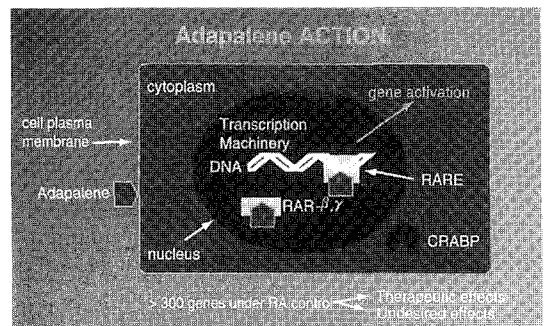


Fig. 1. Signaling pathway between Adapalene and retinoid

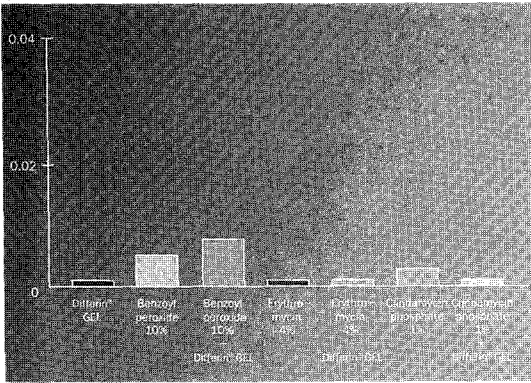


Table 2. Tolerance to Adapalene when treated in combination with other topical acne preparations.

또한 경도-중등도 여드름 환자를 대상으로 한 비교 임상에서 염증성 병소의 감소정도가 Tretinoin의 경우 16% 정도였는데 비해 Adapalene은 33%로 작용 발현이 보다 신속한 것으로 나타났으며, 삶의 질을 개선시키는데 있어서도 보다 효과적이었다.⁹⁾

Adapalene은 겔 자체의 입자 크기로 인해 모낭으로만 선택적으로 흡수되기 때문에 전신으로 흡수되는 양이 극히 적어 전신 부작용이 나타날 가능성은 거의 없다고 보고되고 있다.

실제로 0.1% 겔을 3달간 도포한 후 혈액샘플을 채취하여 조사한 결과 Adapalene의 혈중 농도는 검출한계(0.25 ng/ml) 이하였다.⁶⁾

국소 부작용에 있어서도 Tretinoin 0.025%^{6,7)}과 비교할때 홍반, 인설, 작열감 등의 부작용이 매우 낮거나 경미한 것으로 나타났으며, 건강한 자원자 25명을 대상으로 타 제제와 병용시의 자극성을 연구한 결과 Benzoyl peroxide 10%, Erythromycin 4%, Clindamycin phosphate 1%와 병용하더라도 자극성이 낮은 것으

로 판명되었다(Table 2).⁸⁾

Conclusion

결론적으로 Adapalene은 기존 retinoid와 동등이상의 효과를 발휘하면서도 국소 부작용 발현율은 크게 개선된 약제로 평가되고 있으며, 특히 신속한 작용발현과 낮은 부작용은 환자의 순응도를 증가시키기 때문에 꾸준한 치료가 요구되는 여드름의 경우 기존의 retinoid에 비해 보다 유익한 약제로 판단된다.

References

1. Martin B, Meunier C, Montels D, et al. France, British Journal of Dermatology 1998; 139(suppl. 52): 8-11
2. Michel, S, Jomard A, Demarchez M, et al. France, British Journal of Dermatology 1998; 139(suppl. 52): 3-7
3. Griffiths CEM Ancian P, Humphries J, Poncet M, et al. University of Manchester, UK and Galderma R&D, France, British Journal of Dermatology 1998; 139 suppl. 52: 12-16
4. Ellis CN, Millikan LE, Smith EB, et al. University of Michigan, Galderma R&D, etc. British Journal of Dermatology 1998; 139(suppl. 52): 41-47
5. Hensby C, Cavey D, Bouclier M, et al. Agents Actions 1990; 29: 1-2
6. Clucas A., Verschoore M, Caron D, et al. British Journal of Dermatology, 1996; Vol. 135, N. suppl. 47: 29
7. Shalita A, Weiss JS, Chalker, et al. Acad Dermatol Venereol 1995; 5, suppl. 1, S163: 141
8. Caron D, Sorba V, Clucas A, et al. Journal of American Academy of Dermatology June 1997; Vol. 36, N6/2, S113-115
9. Meynadier J, Alirezai M, Grosshans E, et al. Australian Journal of Dermatology 1997; Vol. 38, N. Sup. 2: 66/5006