

플루비프로펜 함유 경피 패취제의 제제설계 및 약제학적 성질

이계주[#] · 고유현 · 우종수 · 황성주

충남대학교 약학대학

(Received April 16, 1999)

Formulation and Pharmaceutical Properties of Transdermal Patch of Flurbiprofen

Gye ju Rhee^{#1}, Yu Hyun Ko, Jong Su Woo and Sung Joo Hwang

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon, 305-764, Korea

Abstract — The purpose of this study is to prepare the adhesive type patch containing flurbiprofen, and to demonstrate the feasibility of flurbiprofen administration through the intact skin using adhesive type patch preparation. For this purpose, two pressure sensitive adhesives, Polyisobutylene (PIB) and Gelva[®] 737, were selected from the chemical grade of polymers, and the adhesive type patches of flurbiprofen were prepared. The release rate of flurbiprofen from the PIB-based adhesive patch was higher than that from Gelva[®] 737 based adhesive patch. The release rate of flurbiprofen from the PIB-based A-type patch with 1.0 mm, 1.5 mm or 2.0 mm thicknesses followed the first order kinetics. In the skin permeation study, using male hairless mouse skin, a monophasic skin permeation profile was observed with 1% flurbiprofen loading dose. The inclusion of palmitic acid or SLS (0.25~0.5%) as an enhancer produced a remarkable enhancement in the skin permeation rate of flurbiprofen, and the percentile ratio of drug and enhancer appeared to be important for the effective enhancement. In the *in vivo* percutaneous absorption study, the plasma concentration of the optimal formulation was significantly ($p < 0.01$) higher than that of the conventional cataplasma (Bifen[®]). These studies demonstrate a good feasibility of flurbiprofen administration through the intact skin using a transdermal patch, and show a possibility of the development of flurbiprofen patches.

Keywords □ Adhesive type patch, flurbiprofen, polyisobutylene, Gelva[®] 737, drug release rate, skin permeation rate.

피부가 약물의 투여경로로 알려지기 시작하면서 최근에는 전신작용을 목적으로 하는 투여 부위로서 피부의 역할이 주목을 끌고 있다. 체내 약물 농도는 유효 혈중농도 범위 내에서 일정하게 유지될 때 부작용을 최소화하고 가장 좋은 치료 효과를 기대할 수 있다. 이와 같이 일정한 혈중농도를 유지할 수 있는 가장 좋은 방법은 점적투여지만 환자가 통상 입원하여야 하고 수시로 감독을 해야 하는 불편함이 있고 주사제에서 발생할 수 있는 부작용도 감안하여야 한다. 이러한 주

사제의 단점을 보완하고 비교적 일정한 혈중 농도를 유지할 수 있는 투여경로로서 최근 많은 관심을 받고 있는 것은 피부를 통한 투여방법이다.¹⁾ 피부를 통하여 약물을 전달하는 경피흡수제제의 주요한 장점으로는 점적투여와 같이 일정한 속도로 지속적으로 약물을 전달시킬 수 있으며 간 소화통과 효과를 받지 않는다는 점이다.

처음으로 상용화된 경피 흡수 제제는 Transderm-Scop[®]로서 이는 scopolamine을 72 시간 동안 방출시킬 수 있는 제제이다.²⁾ 이후 수종의 약물이 경피 흡수 제제로 개발 되었으며 기대 이상의 상업적 호응을 받았다고 볼 수 있다. Scopolamine을 비롯하여 nitrogly-

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 042-821-5932 (팩스) 042-823-6566

cerine, fentanyl, clonidine, testosterone, nicotine, estradiol 등이 경피 흡수 제제로 개발된 대표적 약물들이다. 또한 현재 다른 약물 들을 대상으로 각계에서 많은 연구와 개발이 진행되고 있으며 더욱 진보된 제품을 개발하고자 노력하고 있다. 개발 대상 약물로는 고혈압 치료제를 비롯하여 협심증 치료제, 항히스타민제, 항염증제, 진통제, 관절염 치료제, 부신피질 호르몬제 및 피임약 등이 연구되고 있다.

플루비푸로펜 {2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid, 이하 FBP}은 비스테로이드성 항염증제로서 항염, 진통, 해열작용을 나타낸다.³⁻⁵ 그러나 경구투여시 복부 불편감, 소화불량, 변비, 구토 등을 포함한 위장관 계통의 부작용이 심하게 나타난다. 따라서 본 연구에서는 이 FBP의 경구투여 시의 부작용을 개선시키고 짧은 반감기로 인한 반복투여의 불편성을 개선하고자 감압 접착제 중 폴리이소부틸렌(이하 PIB) 및 acrylate 계열의 Gelva® 737 adhesive type의 패취(이하 시료 패취)를 제조하고 *in vitro* 방출실험, 피부 투과도 및 *in vivo* 피부흡수 시험을 시행하여 FBP의 지속성 패취제의 개발 가능성을 검토하였다.

실험방법

시약 - Flurbiprofen(Sigma), polyisobutylene high molecule average Mw 1,200,000 Exxon Chemical USA, 이하 PIB-H), polyisobutylene average Mw 42,000, Exxon Chemical USA, 이하 PIB-L), Gelva® 737(Monsanto Co., USA), palmitic acid(Sigma Chem. Co., USA), sodium lauryl sulfate(Sigma Chem Co., USA. 이하 SLS), dialysis tubing(Sigma), isopropyl myristate(Sigma Chem. Co., USA. 이하 IPM), siliconized polyester film(75 µm thickness. 3 M Co.), polyethyleneglycol(PG) 기타 mineral oil, n-octanol 등 일급 또는 특급을 시약을 사용하였다.

기기 - HPLC는 SPD 10A UV-VIS Detector, LC-10AD liquid chromatograph(Shimazu, Japan), Rheodyne 7725 injector(Cotati, CA, USA), Autochro Data Module(Youngin, Korea) 등으로 구성되었으며 Slip/peel tester(model SP-102B, Instrumentors, Inc. U.S.A.), modified Franz diffusion cell(15 ml, Pyrex, 선진상사), diffusion cell drive system(model DDST-300, Fine Scientific Instruments Co.), 전연틀(1.0,

1.5, 2.0 mm thickness, 대유공업) 등을 사용하였다.

실험 동물 - 8~10 주령의 웅성 무모 마우스(Charles River Co., USA)를 20~23°C, RH 55±5% 및 12 시간 명암 교대 시간을 유지하고 실험 중을 제외하고는 물과 사료를 공급하였다.

FBP의 용해도 시험 - 과량의 FBP를 pH 4, 5, 7, 9 및 11의 0.01 M 인산염 완충액과 H₂O, PG, IPM 10 ml에 각각 가해 30±2°C에서 48 시간 동안 150 rpm으로 진탕시켜 평형에 도달시킨 후 2000 rpm으로 10 분간 원심분리하고 0.45 µm milipore filter로 여과하였다.^{6,7} 여액을 취하여 메탄올로 적당히 희석한 후, HPLC로 µ-Bondapak™ C₁₈ 125 Å 10 µm(3.9×300 mm, Waters) 컬럼을 사용하여, 이동상은 CH₃CN : H₂O : Phosphoric acid(65 : 35 : 0.5) 혼합액으로 유속 1.0 ml/min, 검출 파장은 254 nm, 주입 용적은 20 µl 로 컬럼의 온도는 실온에서 측정하였다.

FBP의 유수 분배 계수 - 실험전 미리 수상으로 포화시킨 n-옥탄올, 클로로포름, IPM을 유상으로 사용하고, 수상으로는 유상으로 포화시킨 0.01 M pH 4, 5, 7, 9 및 11의 인산염 완충액을 사용하여 측정하였다. 즉, Kakemi⁸ 등의 방법에 따라 마개 달린 시험관에 수상과 유상을 5 ml씩 넣어 37±1°C에서 1 시간 동안 200 rpm으로 진탕시킨 후 1 시간 동안 방치하여 평형에 도달하게 하였다. 수상을 분취하여 약물의 함량을 HPLC로 분석하고 다음 식에 따라 유수 분배계수(K_{ow})를 계산하였다.

$$K_{ow} = \frac{C_o - C_e}{C_e}$$

C_o: initial concentration of drug in the water phase,

C_e: equilibrium concentration of drug in the water phase

Adhesive type의 패취 제조 - 패취의 기재로서 Gelva® 737⁹ 20 g에 0.3%의 PIB를 첨가하여 3 시간 동안 용해시킨 후, 1 시간 방치하고 1.5 mm 전연틀로 폴리에스타 필름의 점성 쪽 표면에 전연하고 하룻밤 실온에서 건조시켰다.

따로 PIB-L, PIB-H, mineral oil을 일정 비율로 칭량한 후 적당량의 톨루엔을 가하여 이를 24 시간 마그네틱 바로 교반하여 완전히 녹인 다음 약물을 넣어 실온에서 2 시간 이상 mechanical stirrer를 사용

하여, 낮은 약물 함유량에서는 완전히 용해시키고, 높은 약물 함유량에서는 균일하게 분산시켜서, 위 용액을 전연틀을 이용하여 polyester 필름의 점성있는 표면에 전연 시키고, 하룻밤 실온에서 건조시켜 유기용매를 제거하였다.¹⁰⁾

부착성 실험 - 부착 성질(Tack)을 비교하기 위하여 Slip/peel tester를 사용하여 Quick-stick test를 하였다.¹¹⁾ 즉, 패취를 1×3 inch로 절단하고 박리지를 제거한 시료를 스테인레스스틸 판 위에 부착한 후 단일 압력을 가하기 위하여 4.5 파운드 롤러를 12"/min (305 mm/min)의 속도로 조정하여 2 번 통과시키고 90°각도에서 정확히 10 초 동안 시료를 분리시키며 5 번 측정하여 평균 peel force를 산출하였다.

약물 방출 실험 - Franz 확산 셀의 단점을 보완하여 온도 변화를 막을 수 있도록 고안된 modified Franz 확산 셀을 사용하여 방출 실험을 하였다.^{12-14,15,16)} 즉, 1 cm²의 패취를 셀룰로오스막 위에 부착시키고 이 셀룰로오스막을 modified Franz 확산 셀 위에 고정시킨 후 receptor phase로 방출되는 약물양을 일정 시간마다 0.2 ml씩 채취하여 HPLC로 분석하였다. 채취된 양은 즉시 같은 양의 인산염 완충액으로 보충하였다. 이때 receptor phase로는 실험 전 미리 37°C로 가온하여 준비한 0.01 M pH 7.4 인산염 완충액을 사용하고, 셀의 부피는 15 ml로 하였으며, diffusion cell drive system을 사용하여 실험 중 온도는 37±0.5°C, rpm은 600으로 일정하게 유지하였다. 방출량은 다음 식¹⁷⁾을 사용하여 보정하였다.

$$C_n = C_{n1} + \frac{0.2}{15} \sum_{s=1}^{s=n-1} C_s$$

C_n; corrected concentration at the time of the n-th sampling point,

C_{n1}; measured concentration of sample at the time of n-th sampling point

C_s; measured concentration of before sample at the the n-th sampling point,

약물 방출과 감압 접착제의 관계 - PIB와 Gelva® 737의 두 가지를 감압 접착로 사용하여 두께 1.5 mm, 약물 함유량 0.3%의 시료 패취를 제조하고, 약물의 방출 속도를 modified Franz 확산 셀을 이용하여 측정하였다.

약물 방출과 두께 및 약물 함유량과의 관계 - 두께를 1.0, 1.5 및 2.0 mm, 약물 함유량을 0.1%, 0.3% 및 0.5%로 각 각 증가시키면서 패취를 제조하고, 약물 함유량과 두께가 다른 패취로부터 약물의 누적 방출량을 산출하여 시간에 대하여 도식화하고 그래프의 초기 직선의 기울기로부터 약물 방출 속도를 계산하였다.¹⁸⁾

In vitro 피부 투과도 실험¹⁹⁾ - 8~10 주령의 웅성 무모 마우스를 경추 탈골법으로 안락사 시킨 후 등쪽과 복부의 피부를 떼어 내고 피부 밑에 붙어 있는 피하 지방과 조직 들을 pH 7.4 인산염 완충액을 사용하여 수화시킨 후 피부가 상하지 않도록 조심스럽게 제거하여 완충액에 담가 -20°C에 보관하고 1 주일 이내에 사용하였다.^{14,20-22)}

적출한 무모마우스의 피부를 각질층이 위쪽으로 향하고 표피 쪽이 receptor phase 쪽을 향하도록 modified Franz 확산셀 위에 고정하고, 1 cm²의 패취를 고정된 적출 피부 위에 부착한다. 이때 receptor phase로는 실험 전 미리 37°C로 가온한 황산가나마이신 100 ppm을 함유하고 있는 0.01 M(pH 7.4) 인산염 완충액을 사용하였다. 다른 조건은 방출 실험과 동일하며, 투과된 양은 48 시간까지 일정한 시간 마다 0.2 ml씩 채취하여 HPLC로 분석하였다. 채취된 양은 즉시 동량의 인산염 완충액으로 보충하였으며 다른 조건과 보정은 방출실험과 동일하게 하였다.

약물 함유량이 피부투과에 미치는 영향 - 패취의 두께를 1.0 mm로 일정하게 고정하고 약물의 함유량을 0.1, 0.3, 0.5 및 1%로 증가시키면서 시료 패취를 제조하여 약물의 피부 투과 시험을 시행하였다.

투과 촉진제의 영향^{14,23,24)} - 0.5%와 1.0%의 약물을 함유한 각 패취에 대하여 피부 투과 촉진제로 팔미틴산과 SLS를 기체의 0.25% 및 0.5% 함유하도록 각 시료 패취를 제조하고 약물의 피부 투과도를 측정하고 다음 식으로 계산하였다.^{10,18,25)}

$$J = \frac{1}{A} \left(\frac{dQ}{dt} \right)$$

J ; permeation rate at steady state (mg/cm²/hr),

dQ/dt ; drug amount penetrated through skin per unit hour at normal state (µg/hr),

A ; skin permeation area of drug (cm²).

즉 시간(t)에 따르는 단위 면적당 피부를 통과하는

FBP(Q)의 양을 도식화하고 이 직선 부분의 기울기를 이용하여 피부 투과 속도를 계산하여 투과도를 얻고 통계적 차이를 검증하기 위하여 Student t-test를 하여 검증 하였다.

In vivo 피부 흡수 실험 - PIB 패취의 피부 투과도를 무모 마우스를 사용하여 *in vivo* 상태에서 측정하였다. 시험에 사용된 시료 제제는 FBP 40 mg, PIB-H 600 mg, PIB-L 700 mg, 팔미탄산 28 mg, 광유 1.1 g이 함유된 패취(10×14 cm², 두께 1 mm, FBP 40 mg)로서 adhesive type 패취 제조방법에 따라 제조하였다. 대조품은 시판 Bifen 카타플라스마제(10×14 cm², FBP 40 mg)를 사용하였다. 실험 방법은 무모마우스 3 마리씩 복부에 1 cm² 면적(1×1 cm, FBP로서 0.286 mg/마리)으로 시료 제제를 각 시간별로 부착한 후 0(부착전), 1, 3, 6, 9 및 12 시간 후에 각각 심장으로 부터 채혈하여 혈장 중의 FBP의 양을 측정하였다.

분석 방법은 우선 혈장 100 μl를 취하여 튜브에 옮기고, 내부 표준물질로서 100 μg/ml의 ibuprofen-메탄올 용액을 100 μl 가하여 3 초간 vortexing하고 n-hexane과 isopropanol(3:7, v/v) 혼합액을 3 ml 넣고 10 초간 혼합한 다음 1 분간 vortexing 하였다. 이를 100 rpm에서 15 분간 진탕 추출한 다음 3000 rpm에서 10 분간 원심분리하여 상등액 2 ml를 정확히 취하여 block heater(40°C, 질소기체 공급)에서 증발 건조하였다. 이 잔류물에 이동상 200 μl를 넣어 잘 흔들어 녹인 다음 3000 rpm에서 5 분간 원심분리한 후 상등액 100 μl를 HPLC로 분석하였다. 혈장시료 중의 FBP의 농도는 크로마토그램의 FBP의 피크 면적과 내부 표준물질의 피크 면적의 비를 검량선에 대입하여 계산하였다. 사용한 HPLC의 분석 조건은 컬럼 : Inertsil® ODS-2(4.6×250 mm, 5 μm, GL science, Japan), 검출기 : UV 254 nm, 이동상 : 아세토니트릴-물-인산(65 : 35 : 0.5), 유속 : 1.0 ml/min)로 측정하였다.

결과 및 고찰

용해도 - Table I에서 보는데와 같이 FBP는 pH 7 미만의 수용액에는 거의 녹지 않으며 pH 7~11의 수용액에서는 녹기 어렵고, 극성 용매(물) 보다는 비극성 용매(PG)에 비교적 잘 녹음을 알 수 있었다.²⁶⁾

유수 분배 계수 - pH에 따른 FBP의 분배계수는

Table I - Solubility of flurbiprofen on various solvents, and pH of buffer

Solvent	Solubility (mg/ml)	pH ^a	Solubility (μg/ml) ^b
		4	20.97 ± 1.63
H ₂ O	0.032 ± 0.008	5	50.19 ± 0.33
Propylene glycol	135.07 ± 3.06	7	1189.49 ± 5.04
Isopropylmyristate	30.40 ± 0.72	9	1508.32 ± 176.66
		11	2034.38 ± 163.86

^a 0.01 M phosphate buffer, ^b results indicate mean ± S.D. from 3 separate experiments.

Table II - Lipid-Water partition coefficient of flurbiprofen on various pH in water phase (Mean ± S.D., n=3)

Liquid phase	Water phase ^a	K _{ow} ^b
n-octanol	pH 4	2630 ± 360
	pH 5	438 ± 28
	pH 7	9.07 ± 0.15
	pH 9	0.758 ± 0.057
	pH 11	0.194 ± 0.013
chlorform	pH 4	2250 ± 179
	pH 5	271 ± 22
	pH 7	3.25 ± 0.08
	pH 9	0.220 ± 0.011
	pH 11	0.017 ± 0.006
Isopropyl myristate	pH 4	570 ± 12
	pH 5	202 ± 4
	pH 7	2.23 ± 0.13
	pH 9	0.200 ± 0.005
	pH 11	0.019 ± 0.002

^a 0.01 M phosphate buffer, ^b results indicate mean ± S.D. from 3 separate experiments.

Table II와 같다. 즉, pH가 높아질 수록 유수 분배계수가 낮아지는데 이것은 앞의 용해도 실험에서와 같이 FBP가 산성에서는 난용성이고 염기성 수용액일수록 잘 녹기 때문에 pH가 증가할 수록 약물이 수상으로 이행되었기 때문인 것으로 생각된다.

부착성 - 경피 투여 제제를 설계하는데 있어서 고려해야 할 중요한 성질 중의 하나가 부착성이다. Polymer의 부착성은 제형내의 다른 구성 요소에 의하여 변할 수 있는데 membrane type system의 경우 reservoir 층에서 adhesive 층으로 약물이나 부형제가 이동함으로써 그 부착성이 감소할 수 있다. 비슷하게 adhesive-type transdermal drug delivery systems (a-TDD system)에 있어서는 약물과 부형제가 adhesive 내에 직접 분산되므로 이 부착성이 더욱 중요하다고 할 수 있다. a-TDD system의 부착성을 측정하는 몇 가지 방법으로는 peel adhesion, tack 및 shear

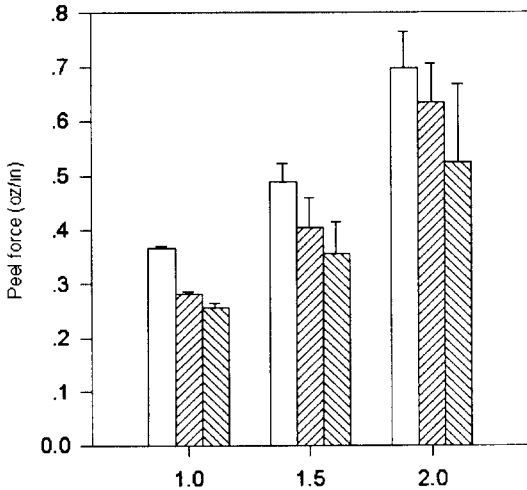


Fig. 1 – Peel forces of adhesiveness of the PIB based adhesive-type patches loading various flurbiprofen and thickness.
Key: □ — 0.1% FBP, ▨ — 0.3% FBP, ▩ — 0.5% FBP.

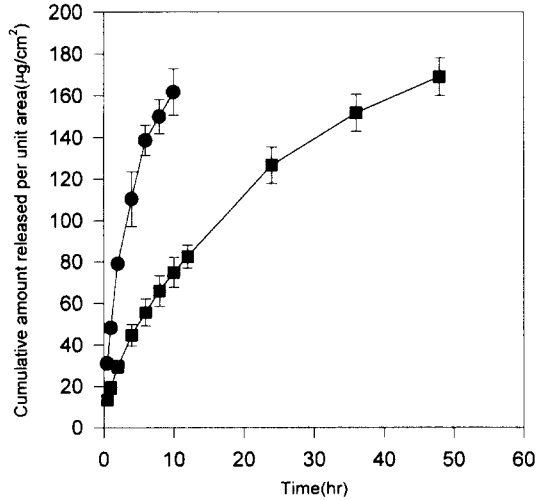


Fig. 2 – Release profile of 0.3% flurbiprofen from adhesive-type patches (1.5 mm) prepared with PIB and Gelva® 737 base.
Key: —●— — PIB, —■— — Gelva® 737

strength의 성질이 있으며, 이와 같은 성질에 따라서 실험에 적합한 각기 다른 양상의 부착성을 측정할 수 있으므로 적용 목적에 따라 각 성질 들의 적절한 배합이 가능하겠다. 이 실험에서는 quick-stick(Peel-Tack) test를 사용하여 감압 접착제 중 PIB를 사용한 시료 패취의 부착성을 실험하였다.

즉, PIB를 사용한 시료 패취의 두께별, 약물 함량별로 peel force를 측정한 결과는 Fig. 1에 나타낸 바와 같이 시료 패취는 약물 함량이 증가함에 따라 peel force가 감소하며 두께가 증가함에 따라 peel force가 증가하는 것을 볼 수 있다. 따라서 peel force는 약물 함량의 과다에 따라 두께를 조절할 필요가 있다고 본다.

In vitro 약물 방출 - *In vitro*에서 약물의 방출은 패취체에 있어서 중요한 시험 항목이며 각 데이터 값은 보통 시간에 따른 누적 약물방출 양으로 표시된다. 보통 확산 장치에 따라 용액내 정수압(hydrodynamics), 혼합 효율 및 온도 조절에 차이가 나기 때문에 다양한 장치의 모델이 연구되고 있으나, 본 실험에서는 수직형으로 Franz 확산 셀의 단점을 보완하여 온도 변화를 막을 수 있도록 고안된 modified Franz 확산 셀이 사용에 편리하였다.

약물 방출과 감압 접착제의 종류 - PIB와 폴리아크릴레이트 계열 Gelva® 737(약물 함유량 0.3%, 두께 1.5 mm) 기제로 만든 각 패취의 약물방출 속도 값은

Gelva® 737이 $19.3 \pm 9.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이고 PIB가 $48.2 \pm 2.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로서 PIB가 보다 큰 방출속도 값을 나타내었다. 이러한 차이는 PIB adhesive가 Gelva® 737 adhesive 보다 친유성 고분자로서 adhesive 내에서 FBP의 용해도가 다르기 때문이라고 생각된다. 즉, PIB adhesive를 사용한 패취로부터 얻어진 방출 속도가 폴리아크릴레이트 adhesive를 사용한 패취로부터 얻어진 방출속도 보다 약 2.5 배 더 높아서 FBP를 함유하는 패취의 설계는 PIB adhesive를 사용하는 것이 적합하다고 생각된다(Fig. 2).

약물 방출과 두께 및 약물 함유량과의 관계- 일반적으로 약물이 기체에 완전히 용해될 때 약물 함유량을 증가시키면 약물의 방출 속도가 비례적으로 증가한다. 그러나 종종 방출 속도와 약물 함유량 사이에 비 직선적인 비례 관계가 나타날 수 있으므로 패취 내의 약물 함유량이 방출에 미치는 영향은 중요하다.

두께 1.0, 1.5 및 2.0 mm, 약물 함유량을 0.1, 0.3 및 0.5%로 각각 두 가지를 증가시키면서 제제를 설계 하였을 때의 약물 방출 양상은 Fig. 3과 같이 1차 반응속도 과정에 따르는 것이 관찰되었고, 시간의 제곱근에 대하여서는 직선적으로 증가하였다(Fig. 4). 속도 상수 값을 Table III에서 비교하여 보면은 약물 함유량의 증가에 따라서 0.1% 에서는 약 $23 \sim 33 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$, 0.3% 에서는 $47 \sim 63 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 그리고 0.5%에서

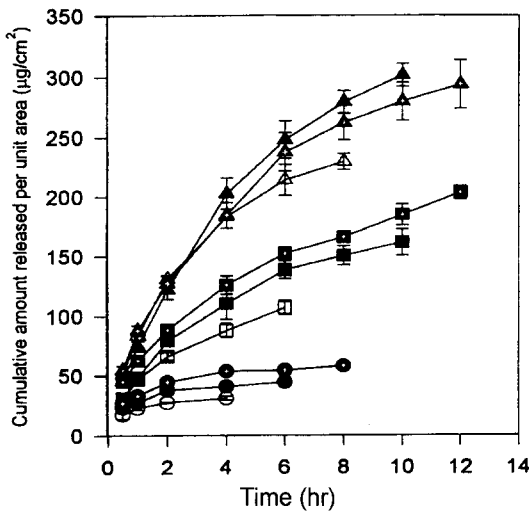


Fig. 3 - The release profile of flurbiprofen from PIB based adhesive-type patch with various loading dose and thickness.

Key: -○- 1.0 mm, 0.1%, -□- 1.0 mm, 0.3%, -△- 1.0 mm, 0.5%, -●- 1.5 mm, 0.1%, -■- 1.5 mm, 0.3%, -▲- 1.5 mm, 0.5%, -⊙- 2.0 mm, 0.1%, -■- 2.0 mm, 0.3%, -▲- 2.0 mm, 0.5%.

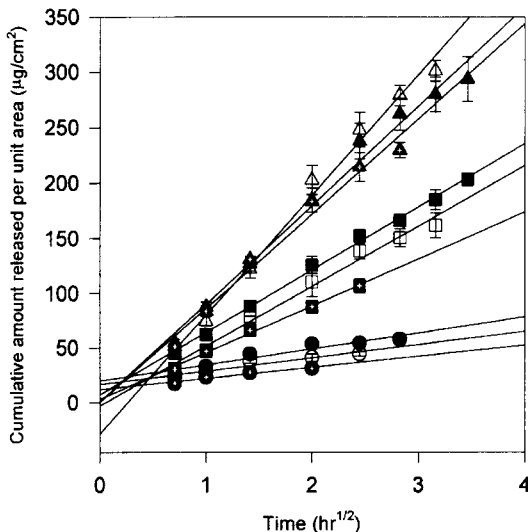


Fig. 4 - The release profile of flurbiprofen as a function of the square root from PIB based adhesive-type patch with various loading and thickness.

Key: -○- 1.5 mm, 0.1%, -□- 1.5 mm, 0.3%, -△- 1.5 mm, 0.5%, -●- 2.0 mm, 0.1%, -■- 2.0 mm, 0.3%, -▲- 2.0 mm, 0.5%, -⊙- 1.0 mm, 0.1%, -■- 1.0 mm, 0.3%, -▲-, 1.0 mm, 0.5%.

Table III - Release rate of flurbiprofen from PIB based adhesive-type patches according to various loading doses and patch thickness

Thickness (mm)	%w/w		Release rate ^a (µ/cm ² /hr)
	Adhesive	Flurbiprofen	
1.0	99.9	0.1	23.2 ± 1.0
	99.7	0.3	46.9 ± 4.9
	99.5	0.5	83.7 ± 3.3
1.5	99.9	0.1	27.6 ± 0.7
	99.7	0.3	48.2 ± 2.3
	99.5	0.5	85.0 ± 1.6
2.0	99.9	0.1	33.1 ± 3.0
	99.7	0.3	62.5 ± 4.2
	99.5	0.5	87.7 ± 4.5

^a results indicate mean ± S.D. from 3 separate experiments.

는 84~88 µg/cm²/hr을 나타내어서 약물 함유량의 증가가 약물 방출 속도를 증가시킴을 알 수 있었다.

그러나 두께 별 영향을 Table III 및 Fig. 4에서 보듯이 두께 1 mm나(23~83 µg/cm²/hr) 1.5 mm(28~85 µg/cm²/hr) 및 2 mm(33~88 µg/cm²/hr)에서 각 속도정수가 유의성 있는 차이를 나타내지 않아서 패취의 두께는 약물의 방출 속도에 별로 영향을 끼치지 않는다고 생각 된다.

In vitro 피부 투과 - 패취의 두께를 1.0 mm로 고정시킨 후 FBP의 양을 0.1, 0.3, 0.5 및 1.0%로 증

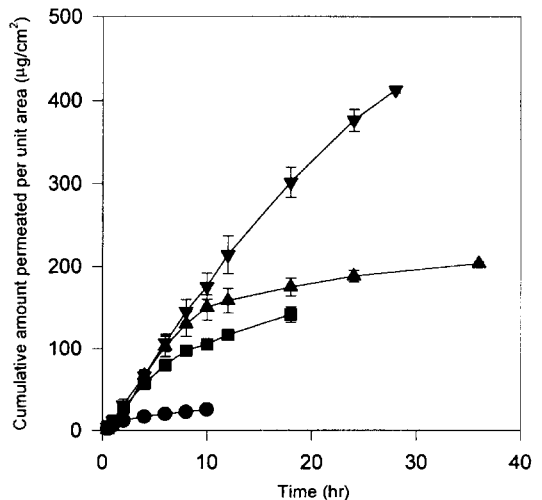


Fig. 5 - Permeation profile of flurbiprofen through excised hairless mouse skin from adhesive-type patch containing various loading doses.

Key: -●- 0.1% FBP, -■- 0.3% FBP, -▲- 0.5% FBP, -▼- 1% FBP

가시킨 패취에 대하여 피부 투과 시험을 시행 하고, 피부를 투과한 FBP의 양을 시간에 대한 함수로 도식화 하면 Fig. 5와 같았다. 즉, 모든 약물 함유량에 있어서 무모 마우스 피부를 투과하는 FBP는 일정한 시간까지 누적 투과량이 시간에 대하여 직선 관계를 나타내었다.

그러나 0.1, 0.3 및 0.5%의 약물 함유량에서는 일정한 시간까지는 정상 상태의 피부 투과를 나타내다가, 일정한 시간 이후부터는 피부 투과속도가 저하되어, 다른 정상상태의 피부투과를 나타내는 이상성(diphasic profile)을 나타내었다. 즉, 약물 함유량이 0.1, 0.3 및 0.5%일 때에는 어느 시점 이하에서는 약물이 방출됨에 따라 방출속도가 감소하여, 피부 흡수속도보다 작아짐으로 피부 투과속도가 끝까지 일정하지 못하고 2 단계로 나누어지는 이상성 형태가 나타난다고 생각된다. 그러나 1% 함유량에서는 0~28 시간까지 정상 상태 피부투과를 나타내는 일상성(monophasic profile)을 나타내었다. 이는 약물 함유량이 1%로 증가시에는 28 시간까지 약물의 방출속도가 피부의 흡수속도보다 대단히 크게 유지되므로 피부 투과속도가 끝까지 일정한 일상성 형태를 나타낸다고 생각된다.

또한 phase I의 피부 투과속도를 비교해 보았을 때, 약물 함유량이 0.1%에서 0.3%로 증가시켰을 때에는 피부 투과속도가 유의성있게 증가하였으나(p<0.01) 0.3% 이상에서는 유의성있는 증가를 보이지 않았다(Table VI). 이는 다음 식²⁵⁾에 의해 설명될 수 있다.

$$\frac{dQ}{dt} = P_s(C_d - C_r), \quad \frac{dQ}{dt} = P_s C_d$$

dQ/dt ; skin penetration rate,
 C_d ; drug concentration in donor phase (incorneous layer),
 C_r ; drug concentration of receptor phase),
 P_s ; penetraion coefficient.

둘째식에 의하여 약물의 피부 투과속도를 일정하도록 하기 위하여 각질층 위의 약물 농도(C_d)를 일정하게 유지할 필요가 있음을 알 수 있다. 또한 각질층 위의 약물 농도를 일정한 값으로 유지하기 위하여서는 약물의 방출 속도가 일정하거나 약물의 방출 속도가 피부의 흡수 속도보다 대단히 크게 하여야 한다. 이렇게 약물의 방출 속도를 피부의 흡수 속도보다 크게 함으로써 각질층 위의 약물 농도가 일정하게 유지되든지 각질층 내 약물의 포화 용해도(C_s) 보다 훨씬 크게 된

Table IV – Steady state flux of flurbiprofen through hairless mouse skin from PIB based A-type patches with various loading doses

Loading dose(%)	Skin permeationrate (mg/cm ² / hr) ^a	
	Phase I(period)	Phase II(period)
0.1	6.6 ± 1.0(0~2 hr)	1.6 ± 0.1(2~10 hr)
0.3	13.4 ± 0.2(0~8 hr)	4.5 ± 0.7(8~18 hr)
0.5	16.3 ± 1.9(0~10 hr)	2.0 ± 0.5(10~36 hr)
1.0	16.2 ± 0.9(0~28 hr)	-

^a results indicate mean ± S.D. from 3 separate experiments.

다(C_d>>C_s). 그리고 약물이 각질층 내에서 포화 용해도 또는 평형 용해도에 도달하게 되면 다음 식과 같이 그 점에서 최대 투과 속도에 도달하게 된다.

$$\left(\frac{dQ}{dt}\right)_m = P_s C_s$$

또한 식에서 얻어진 최대 투과 속도는 투과 촉진제를 사용하여 투과 계수(P_s)를 변화시키지 않는 한 더 이상 증가되지 않는다.

피부 투과 촉진제의 영향 – 두께 1.0 mm의 패취가 약물 함유량이 0.3% 일때에, 피부에 대하여 최대 투과 속도에 도달하나 약물 함유량이 0.5%로 증가시켰을 때에는 유의성 있는 투과 속도의 증가가 일어나지 않았다. 따라서 투과 촉진제를 사용하여 피부 투과계수를 변화시켜 투과속도를 증가시켰다. 투과 촉진제로서 SLS 및 팔미틴산을 각각 0.25%와 0.5%를 함유하

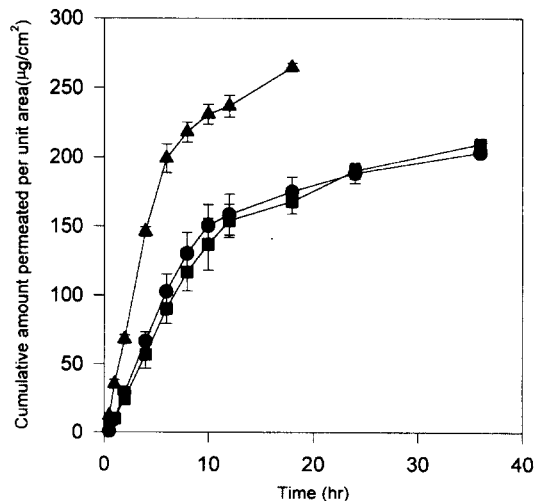


Fig. 6 – Effect of palmitic acid on the flurbiprofen permeation through excised hairless mouse skin from adhesive-type patch containing 0.5% flurbiprofen. Key: ● – control, ■ – 0.5% palmitic acid, ▲ – 0.25% palmitic acid

는 PIB 기체의 시료 패취(약물 함유량 0.5%, 두께 1.0 mm)의 약물 방출시험 결과, 팔미틴산 첨가 시료의 피부 투과는 Fig. 6과 같다. 즉, 대조품이 12 시간까지 겨우 65%의 약물을 투과 시킨 반면, 팔미틴산 0.25%를 첨가한 패취는 95%의 약물을 투과시켜서 46%의 매우 상승된 피부 투과도를 나타내었다. 이는 지방산 팔미틴산이 각질층 지질의 유동성을 증가시키고 약물의 용해성을 증가 시켜서 나타나는 작용으로 생각된다.^{16,27)} 그러나 팔미틴산을 배(0.5%)로 증가시켰을 때에는 대조품과 거의 동일하게 약물을 투과시켜 촉진효과가 없는 것으로 나타났다. 이것은 팔미틴산의 농도가 낮은 농도에서는 약물의 용해성을 증가시켜서 약물 투과가 증가 되지만 투과촉진제의 양이 지나치게 증가하게 되면, 미셀의 응집수(aggregate number)가 증가함으로써 미셀 내부에 용해되어 있는 약물이 미셀 외부로 투과되는 속도가 저하되어, 그 결과 패취 내에서 FBP의 열역학적 활성도가 감소되는 데 원인이 있는 것으로 생각된다.

SLS 0.25%와 0.5%를 함유하는 시료 패취로부터 약물의 피부 투과에 대한 시험 결과는 Fig. 7과 같다. SLS 0.25%를 함유한 패취는 12 시간까지 약물을 74% 투과시켜 대조품보다 13%의 피부 투과도를 상승시켰다. SLS은 음이온성 계면활성제로서 각질층 내의 단백질을 변형시켜서 흡수를 촉진시키는 것으로 생각

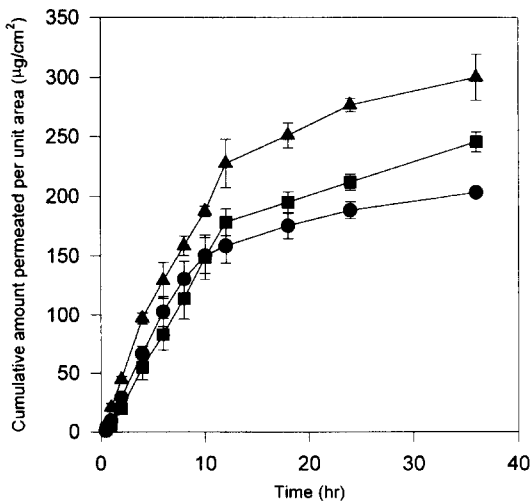


Fig. 7 - Effect of sodium lauryl sulfate on the flurbiprofen permeation through excised hairless mouse skin from adhesive-type patch containing 0.5% flurbiprofen. Key: -●- control, -■- 0.5% SLS, -▲- 0.25% SLS.

된다. 그러나 SLS도 0.5%로 증가시키면 대조품과 별 차이를 나타내지 않았으며 이것은 팔미틴산의 경우와 같이 약물의 가용화에 기인하는 이유라고 생각된다. 또한 SLS의 효과²⁸⁾는 비극성 약물보다는 극성 약물에서 더욱 큰 것으로 알려져 있어 실험 결과에서와 같이 0.25% SLS를 첨가한 패취의 경우에는 FBP가 비극성 약물에 가까워서 팔미틴산보다 낮은 효과를 나타내는 것으로 생각된다.

또한 약물 함유량을 1%, 투과 촉진제의 양을 0.5%로 약물과 촉진제의 양을 같은 비율로 각각 배로 증가하면은 대조품이 12 시간까지 58%의 약물을 투과시키고, 팔미틴산 0.5%를 첨가한 시료는 83%의 약물을 투과시켜서 43%의 피부 투과도를 상승시켰다. SLS의 경우에도 촉진제를 0.5% 가한 시료 패취는 12 시간까지 약 71%의 약물을 투과시켜서, 대조품보다

Table V - Skin permeation rate of flurbiprofen released from adhesive-type patches loading 1%-dose added a 0.5% palmitic acid and sodium lauryl sulfate

Enhancer	Skin permeation rate ^a (µg/cm ² /hr), 0~12 hr)	RPE ^b
Control	22.3 ± 1.2	1.0
Palmitic acid	44.1 ± 0.02	1.98
SLS	31.3 ± 1.3	1.41

^a results indicate mean ± S.D. from 3 separate experiments.
^b Relative penetration enhancement=steady state slope of an enhancer/steady state slope of control

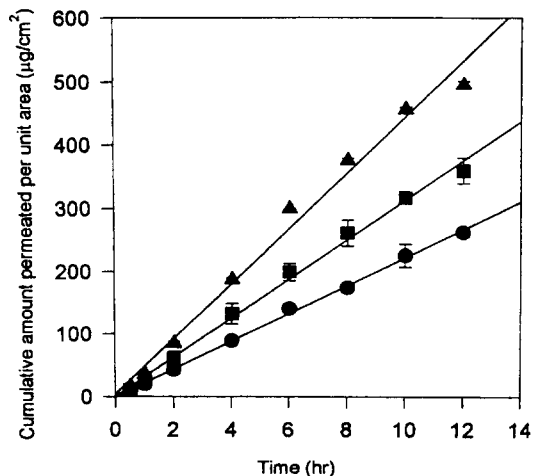


Fig. 8 - Effect of enhancers on the flurbiprofen permeation through excised hairless mouse skin from adhesive-type patch containing 0.5% flurbiprofen. Key: -●- control, -■- 0.5% SLS, -▲- 0.25% SLS.

22%의 투과도를 상승시켰다(Table V, Fig. 8).

이는 약물 0.5% 함유시의 투과 촉진제 0.25% 첨가가 투과 촉진작용을 나타내며, 약물 1.0% 함유 패취에 투과 촉진제 0.5%를 첨가한 경우가 다 같이 투과 촉진 현상을 나타내어서, 투과 촉진제의 양과 약물의 양 간에는 적절한 양적 관계가 성립하는 것으로 생각되며 이는 투과 촉진 기전의 유추와 상통된다.

약물의 방출과 피부 투과도와와의 상관성 - 앞의 FBP의 함량에 따른 피부 투과 속도와 약물 방출 속도를 Table VI과 그래프를 이용하여 비교하였다(Fig. 9). Table VI에서 약물 방출 속도와 무모 마우스의 피부 투과 속도를 비교하여 보면은 약물 함유량에 관계 없이 모든 경우에 있어서 방출 속도가 피부 투과 속도보다 빠른 것을 알 수 있다. 또한 약물 함유량이 증가함에 따라 방출 속도도 증가하였다. Fig. 9에서 보는 바와 같이 실험 범위 내(약물 함유량 0.5%까지)에서는

Table VI - Relationship between release rate and skin permeation rate of flurbiprofen from adhesive-type patch (thickness 1.0 mm)

Loading dose (%)	Release rate ^a (μg/cm ² /t)	Skin permeation rate (mg/cm ² /t) ^b	
		Phase I(period)	Phase II((period))
0.1	23.2 ± 1.0	6.6 ± 0.3 _(0-2hr)	1.7 ± 0.1 _(2-10hr)
0.3	46.9 ± 4.9	13.4 ± 1.2 _(0-8hr)	4.5 ± 0.7 _(8-18hr)
0.5	83.7 ± 3.3	16.3 ± 1.9 _(0-10hr)	2.0 ± 0.5 _(10-36hr)
1.0	96.5 ± 4.5	16.2 ± 0.9 _(0-28hr)	-

^a results indicate mean ± S.D. from 3 separate experiments.

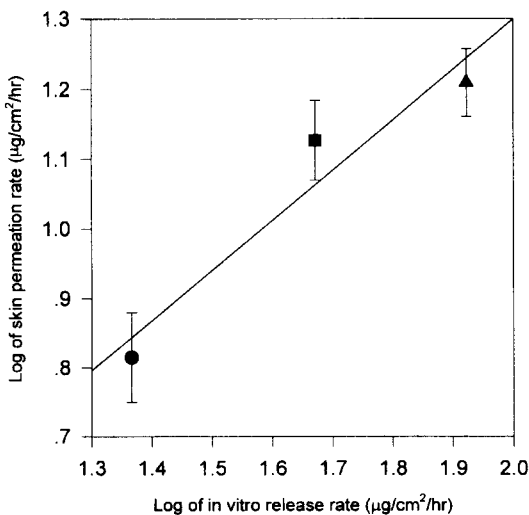


Fig. 9 - Relationship between *in vitro* release rate and skin permeation rate of flurbiprofen from patches.

Key: -●- 0.1%, -■- 0.35%, -▲- 0.5%

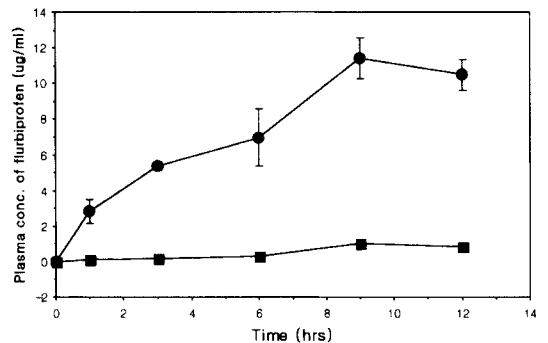


Fig. 10 - Plasma concentration-time profiles following topical administrations (Dose=0.286 mg/mouse) of flurbiprofen in hairless mice.

Key: -●- sample formulation, -■- cataplasma (Bifen®).

방출 속도와 피부 투과 속도 사이에 유의성 있는 상관관계($r=0.96$)를 보였다. 따라서 약물의 방출 속도가 제제설계의 보조수단이나 보다 바람직한 품질 관리를 위하여 이용될 수 있을 뿐만 아니라 피부 투과 속도의 척도로써 사용될 수 있으리라 기대된다.

In vivo 피부 흡수 - 시료 패취와 대조품에 대하여 무모 마우스에서 피부 흡수 실험을 비교 실시 하고, 시간에 따른 FBP의 혈중 농도 곡선을 그려 Fig. 10에 나타내었다. 이 결과 시료 패취제의 혈중 농도가 시판 국소제제보다 각 시간의 유의수준 $p < 0.01$ 에서 유의성 있게 높은 경피 흡수율을 나타내었다. 또한 12 시간까지의 혈중 농도 곡선하 면적 AUC가 시료 제제는 $88.45 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 인데 반하여 대조품은 $5.79 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 로 시료가 유의성 있게 월등히 높은 피부 흡수 증가를 나타내었다.

따라서 본 연구에서 제조한 FBP의 시료 패취 제제는 피부 투과가 일정한 속도로 이루어 짐을 알 수 있었고, 국소 제제에 비하여 높은 피부 흡수를 나타내어서 FBP 함유 경피 제제로 유의성 있게 설계 되었음을 확인 할 수 있었다.

결 론

1. 각종 pH 인산염 완충액(pH 4, 5, 7, 9, 11)에서 FBP 용해도를 측정한 결과 pH가 증가할수록 용해도가 증가하였으며, H₂O, PG, IPM에 대한 용해도는 H₂O < IPM < PG의 순으로 증가하였다.

2. FBP의 유수 분배계수(유상; 옥탄올, 클로로포름,

IPM, 수상; pH 4, 5, 7, 9, 11의 인산염 완충용액)는 pH가 높아질수록 유수 분배 계수가 낮아졌다.

3. PIB를 사용한 시료 패취의 부착성은 패취 두께가 두꺼울수록 약물 함유량이 적을수록 양호하였다.

4. 감압 접촉제로써 Gelva[®]737과 PIB를 사용하여 제조한 패취의 *in vitro* 약물 방출은, PIB를 사용한 패취의 방출속도($48.2 \pm 2.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)가 Gelva 737을 사용한 패취의 방출 속도($19.3 \pm 9.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)보다 약 2.5 배 컸다.

5. PIB를 사용한 패취의 방출속도에 대한 약물함량의 영향은 모든 두께(1.0 mm, 1.5 mm 및 2.0 mm)에 관계 없이 약물 함유량이 0.5%까지는 약물의 방출이 1 차 속도과정에 따르는 것이 관찰되었고, 패취의 두께는 방출 속도에 별 영향을 끼치지 않는 것으로 관찰되었다.

6. 약물 농도를 달리하는 PIB 시료 패취의 피부 투과도는 약물 함유량이 0.3%이상 일때는 유의성 있는 피부 투과속도의 증가가 일어나지 않았고, 약물 함유량 0.1%, 0.3% 및 0.5%의 패취에서는 약물이 방출됨에 따라 피부 투과속도가 상대적으로 감소되어 이분상 형태를 나타내고, 약물 함량이 1%인 시료에서는 28 시간까지 단분상 형태를 나타내었다.

7. 피부투과 촉진제로서 팔미틴산과 SLS가 양호하였으며, 약물 함유량과 투과촉진제 사이에는 촉진효과를 발현 할 수 있는 적절한 양적 상관 관계가 성립하는 것 같다.

이상의 결과로 부터 PIB 기체의 감압접착제를 사용하고 약물 함유량을 조정하며 적당한 농도의 투과 촉진제를 사용함으로써 일정한 속도로 약물이 24 시간 까지 투과되는 플루비프로펜 함유 지속성 패취제 개발의 가능성이 제시되었다.

문 헌

- Shaw J. E., Chandrasekaran S. K., and Campbell P. : Precutaneous absorption; Controlled drug delivery for topical or systemic therapy, *J. Invest. Dermatol.* **67**, 677 (1976).
- Shaw J. E. and Chandrasekaran S. K. : Controlled topical delivery of drugs for systemic action, *Drug. Metab. Rev.* **8**, 223 (1978).
- Aarons L., Salisbury R., Alam-Siddiol M., Taylor L. and Grennan D. M. : Plasma and synovial fluid kinetics of flurbiprofen in rheumatoid arthritis, *Br. J. Clin. Pharm.* **21**, 155 (1986).
- Kean W. F., Antal E. J., Grace E M., Cauvier R. H., Rischke R. J. and Buchanan W. W. : The pharmacokinetics of flurbiprofen in younger and elderly patients with rheumatoid arthritis, *J. Clin. Pharmacol.* **32**, 41 (1992).
- Brogden R. N., Heel R. C., Speight T. M. and Avery G. S. : Flurbiprofen : A review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases, *Drugs*, **18**, 417 (1979).
- Anderson B. D. and Conradi R. A. : Predictive relationships in the water solubility of salts of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, *J. Pharm. Sci.* **74**, 815 (1991).
- Kakemi K., Arita T., Hori R. and Konishi R. : Absorption and excretion of drugs, Absorption of barbituric acid derivatives from rat stomach, *Chem. Pharm. Bull.* **18**, 1534 (1987).
- Oliver, R. : Estradiol transdermal delivery system, *European patent* 0 328 806 A2 (1989).
- Roy S. D., Gutierrez M., Flynn G. L. and Cleary G. W. : Controlled transdermal delivery of fentanyl : Characterizations of pressure-sensitive adhesives for matrix patch design, *J. Pharm. Sci.* **85**, 491 (1996).
- Toddywala R. D., Ulman K., Walters P. and Chein Y. W. : Effect of physicochemical properties of adhesive on the release, skin permeation and adhesiveness of adhesive-type transdermal drug delivery systems (a-TDD) containing silicone-based pressure-sensitive adhesives, *Int. J. Pharm.* **76**, 77 (1991).
- Vlachou M. D., Rekkas D. M., Dallas P. P. and Choulis N. H. : Development of *in vitro* evaluation of griseofulvin gels using Franz diffusion cells, *Int. J. Pharm.* **82**, 47 (1992).
- Ghosh T. K., Chiago K., C. S. and Gokhale R. D. : *In vitro* release and permeation of levobunolol from various transdermal formulations, *Int. J. Pharm.* **82**, 39 (1992).
- Chi S. C., Park E. S., Kim H. : Effect of penetration enhancers on flurbiprofen permeation through rat skin, *Int. J. Pharm.* **126**, 267 (1995).
- Ghosh T. K. and Bagherian A. : Development of a

- transdermal patch of Methadone : In vitro Evaluation across hairless mouse and human cadaver skin, *Pharma. Devel. and Tech.* **1**(3), 285 (1996).
- 15) Ghosh T. K., Habib M. J., Childs K. and Alexander M. : Transdermal delivery of metoprolol I : Comparison between hairless mouse and human cadaver skin and effect of n-decylmethyl sulfoxide, *Int. J. Pharm.* **88**, 391 (1992).
 - 16) Touitou E. : Skin permeation enhancement by n-decylmethyl sulfoxide, effect of solvent systems and insights on mechanism of action, *Int. J. Pharm.* **43**, 1 (1988).
 - 17) Wong O, Tsuzuki N., Ngheim B., Kuehnhoff J., Itoh T., Masaki K. : J. Huntington, R. Konishi, J. H. Rytting and T. Higuchi, Unsaturated cyclic ureas as new non-toxic biodegradable transdermal penetration enhancers. II. Evaluation study, *Int. J. Pharm.* **52**, 191 (1989).
 - 18) Touitou E. and Abed L. : Effect of propylene glycol, Azone and n-decylmethyl sulfoxide on skin permeation kinetics of 5-fluorouracil, *Int. J. Pharm.* **27**, 89 (1985).
 - 19) Aungst B. J., Rogers N. J. and Shafter E. : Enhancement of naloxone penetration through human skin in vitro using fatty acids, fatty alcohols, surfactants, sulfoxides and amides, *Int. J. Pharma.* **33**, 225 (1986).
 - 20) Buckton G., Efentakis M., Al-Hmoud H. and Rajan Z. : The influence of surfactants on drug release from acrylic matrices, *Int. J. Pharm.* **74**, 169 (1991).
 - 21) Michniak B. B., Player M. R., Godwin D. A., Phillips C. A., Sowell Sr J. W. : In vitro evaluation of series of Azone analogs as dermal penetration enhancers : IV . Amines, *Int. J. Pharm.* **116**, 201 (1995).
 - 22) Goshi T. K., Adir J., Xiang S. L. and Onyilofur S. : Tansdermal delivery of Metoprolol II : In vitro skin permeation and bioavailability in hairless rats, *J. Pharm. Sci.* **84**, 158 (1995).
 - 23) Danjo K., Miyakawa Y., Kitamura Y. and Otsuka A. : Release of sodium Guaiazurene-3-sulfonate from Polymer film dosage forms, *Chem. Pharm. Bull.* **40**, 3340 (1992).
 - 24) Gonzalez-Younes I., Wagner J. G., Gaines D. A., Ferry J. J. and Haceman J. M. : Absorption of flurbiprofen through human buccal mucosa, *J. Pharm. Sci.* **80**, 820 (1991).
 - 25) Sasaki H., Kojima M., Mori Y., Nakamura J. and Shibasaki J. : Enhancing effect of pyrrolidone derivatives on transdermal penetration of 5-uracil, triamcinolone acetonide, indometacin and flurbiprofen, *J. Pharm. Sci.* **80**(6), 533 (1991).
 - 26) Hadgraft J., Guy R. H. : Transdermal drug delivery, developmental issues and research initiatives, Marcel Dekker, Inc., New York, U.S.A. pp. 197 (1989).
 - 27) Chein Y. W. : Transdermal Controlled Systemic Medications, Marcel Dekker, Inc., New York, U.S.A, pp. 25-82, 93 (1987).