

용액 처방으로부터 록소프로펜의 기니아피크 피부 투과 증진

김태성 · 전인구[†]

동덕여자대학교 약학대학
(2001년 9월 17일 접수)

Enhanced Penetration of Loxoprofen across Excised Guinea Pig Skin from Solution Formulations

Tae Sung Kim and In Koo Chun[†]

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea

(Received September 17, 2001)

ABSTRACT—To develop a novel transdermal delivery system of loxoprofen (LP), a potent antiinflammatory and analgesic agent, the effects of various vehicles and penetration enhancers on the skin permeation of LP from solution formulations were investigated. The permeation rate of LP through excised guinea pig skin was measured using a side-by-side permeation system at 32°C. The solubilities of LP in various vehicles were determined by the equilibrium solubility method, and partition coefficients (P_c) were determined. The solubility of LP increased in the rank order of water < isopropyl myristate (IPM) < glyceryl dicaprylate/dicaprate < propylene glycol dicaprylate/caprate < propylene glycol laurate (PGL) < polyethylene glycol 400 < diethylene glycol monoethyl ether (DGME) < ethanol. *n*-Octanol-water P_c value was 15.5. Among pure vehicles tested, IPM and PGL showed highest fluxes of 89.9 ± 5.0 and $45.4 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ from saturated solutions, respectively. However, it was not possible to demonstrate any correlation between the solubility of LP and its permeation rate, indicating the change in the barrier property of the skin and/or carrier mechanisms by vehicles tested. The addition of DGME to IPM or PGL markedly increased the solubility of LP, but the permeation rate did not decrease when the concentration of DGME in the cosolvent was increased upto 40%. The addition of linoleic acid (3%) in the cosolvent slightly increased the permeation rate, but others such as lauroyl sarcosine, fatty alcohols and fatty acids tested did not show enhancing effect. In conclusion, the DGME-IPM or DGME-PGL cosolvent system proved to be a good vehicle to enhance the skin permeation of LP.

Keywords—Loxoprofen, Skin permeation, Vehicles, Penetration enhancers

록소프로펜나트륨은 페닐프로피온산계의 소염 진통 약물¹⁾로 활성 대사체인 trans-OH 화합물이 원약물보다 현저히 강한 작용을 나타내는 프로드럭이다. 현재 록소프로펜은 나트륨염을 사용한 정제로 개발되어 있다. 이 약물도 다른 비스테로이드성 소염 진통 약물처럼 위장장애가 있지만 상대적으로 다른 약물에 비해 위궤양 발생율이 다소 낮다.²⁾ 록소프로펜나트륨은 프로스타글란딘 합성효소를 저해함으로써 강력한 항염, 진통 및 해열 효과³⁻⁵⁾가 있으며 특히 진통효과는 케토프로펜보다 10~20배 강하다고 보고되었다.⁶⁾ 최고 혈중 농도는 경구 투여후 미변화체는 30분후, 대사체는 1~1.5시간에 도달되고, 혈장중 소실 반감기는 미변화체가 1.2시간, 대사체는 2.1시간이다.⁷⁾

국소작용을 목적으로 하는 경피흡수제제는 주로 국소마취제, 국소진통제 및 국소소염진통제 등이 연구개발, 임상중 또는 일부가 상품화되어 있다. 소염 진통 약물의 경피흡수 제제의 개발은 케토프로펜, 인도메타신, 플루르비프로펜, 피록시캄, 디클로페낙 등이 플라스터제 등으로 개발되어 있다. 경피흡수 제제는 피부를 통해 근육, 관절부위 등에 소염, 진통 효과를 발휘하는 데 충분한 농도로 침투시킴으로써 적용부위 약물농도에 비해 전신순환혈중의 약물 농도 상승을 낮춤으로써 위장 장애뿐만 아니라 전신 부작용을 경감시킬 수 있다. 또한 피부를 통한 지속적인 약물 침투로 국소 염증부위의 약물 농도를 일정하게 유지함으로써 국소 부위의 약물 농도의 변동을 줄일 수 있고 지속적인 소염 진통효과를 기대할 수 있다.⁸⁻¹²⁾

록소프로펜나트륨은 경구투여시 반감기가 짧고 장기 연용시 위장장애 등 부작용을 일으키며 만성질환에서는 장기요

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)940-4523, E-mail : ikchun@dongduk.ac.kr

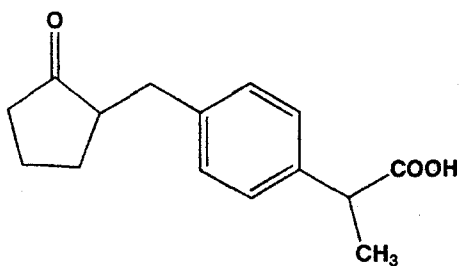


Figure 1—Chemical structure of LP (α -methyl-4-[(2-oxocyclopentyl)methyl]benzeneacetic acid, $C_{15}H_{18}O_3$).

법이 요구되거나 1일 3회의 투여로 불편함이 있다. 현재의 록소프로펜나트륨 정을 새로운 경피흡수제제로 개발한다면 간 초회 통과를 피할 수 있고, 반감기가 짧은 이 약물의 활성을 연장시킬 수 있으며 위장장애 등의 부작용을 감소시킬 수 있는 등의 장점이 기대된다. Chae 등¹³⁾은 록소프로펜나트륨 플라스터의 소염 및 진통효과와 혈중농도를 측정하여 보고한 바 있다. 그러나 이 약물의 피부투과 특성에 관해서는 보고된 바 없다. 따라서 이 연구에서는 록소프로펜의 나트륨염 대신 acid form(Figure 1)을 사용하여 새로운 경피흡수제 개발을 위한 기초 정보를 얻고자 이 약물의 피부 투과에 미치는 여러 용제류와 투과 촉진제류의 영향을 검토하였다.

실험방법

실험동물

피부투과시험에 사용한 Hartly계 기니아피크(6 주령, 수컷, 400 g 내외)는 삼육실험동물연구소(경기도, 오산시)에서 구입하여 3일간 순화시켜 사용하였다.

시료 및 시약

록소프로펜(LP, acid form, 분자량 246.31, 용점 108.5-111°C)은 아래와 같이 합성한 원료를 사용하였다. 용제로는 미리스틴산이소프로필(IPM, Sigma Chemical Co.), 프로필렌 글리콜모노라우레이트(PGL, 라우로글리콜[®]) 및 디에칠렌글리콜모노에칠에틸(DGME, Transcutol[®]) (Gattefossé, France), 프로필렌글리콜디카프릴레이트/디카프레이트(Captex[®] 200) 및 글리세릴디카프릴레이트/디카프레이트(Captex[®] 300) (Karlshamns, USA), 물은 정제수를 가지고 초순수제조장치(UHQPS, Elgastat, London)를 통과시켜 18M Ω 이상인 것을 썼다. 피부투과촉진제로 사용한 라우릴알코올, 올레일알코올, 올레인산, 리놀레인산, 카프린산, 카프릴산 및 라우로일사르코신 등은 Sigma Chemical Co.(USA)에서 구입한 것을 사용하였다. 완충액으로는 pH 4.56 및 7.50의 인산염 완

충액(0.02 M)을 사용하였으며 기타 시약은 시판 시약급을 사용하였다.

기기 및 장치

액체크로마토그래프(Perkin-Elmer series 410, 검출기로 Perkin-Elmer LC 90 UV detector 및 기록장치로 Varian model 4290 integrator 장착), Valia-Chien 투과시스템(Crown Bio Scientific, Inc., USA), 항온진탕수욕장치(Karl Kolb model 171-100, Germany, 정밀도 0.2°C) 등을 사용하였다.

LP의 합성

Terada 등¹⁾의 방법을 준용하여 합성하였으며 ¹H- 및 ¹³C-핵자기공명스펙트럼 측정법 및 질량분석법 등에 의하여 구조와 순도를 확인하였다.

LP의 HPLC 분석조건

칼럼으로는 Radial Pak insert(C_{18} , Waters)가 장착된 μ Bondapak C_{18} 칼럼(10 μ m, 3.9×300 mm)을 사용하고, 이동상으로는 아세토니트릴·메탄올·물·트리에틸아민의 혼합액(35:25:45:0.1 v/v, 인산으로 pH 3.2로 조절)을 써서 검액 20 μ l를 주입하고 유속 1.2 ml/min으로 유출시켜 파장 225 nm에서 검출하였다.

LP의 용해도 측정

바이알에 용매 1 ml를 넣고 LP 일정 과량을 넣은 다음 밀전하여 32°C에서 용해평형에 도달할 때까지 48시간 이상 진탕하였다. 진탕후 1시간 이상 정지하여 상정액을 0.45 μ m 멤브레인 필터(Gelman Sciences, Acrodisk)로 여과하였다. 여액 100 μ l를 메탄올로 적절히 희석하여 그 100 μ l를 나프록센의 50% 메탄올 용액(20 μ g/ml) 100 μ l와 섞고 그 20 μ l를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램으로부터 피크 면적비를 구하고 LP 표준액(100 μ g/ml)의 피크면적비와 비교하여 용해량을 산출하였다.

LP의 분배계수의 측정

물 5 ml에 유상으로 *n*-옥탄올, IPM, 클로로포름 및 헥산 0.5 ml씩을 각각 넣어 vortexing하여 포화시킨 후 유기용제가 포화된 수층을 취하고, 유기용제 각 5 ml씩에 물 0.5 ml씩을 넣어 vortexing하여 포화시킨 후 유층만 분리하였다. 유층으로 포화시킨 수상을 써서 만든 LP 용액(200 μ g/ml) 1 ml, 수상으로 포화시킨 유상 1 ml를 취하여 원심시험관에 넣고 3분간 vortexing하여 분배평형에 도달시킨 후 2,500 rpm으로

3분간 원심분리하였다. 원심분리 후 수층에서 100 µl, 유층에서 100 µl를 취하여 각각에 내부표준액으로 나프록센의 메탄올용액, DGME 용액 또는 에틸 용액 (10 µg/ml) 100 µl씩을 넣어 vortexing한 후 위의 HPLC법에 따라 분석하고 피크면적비를 구하여 유층과 수층 간의 분배비를 계산하였다.

기니아픽 피부 적출

기니아픽의 배쪽 피부를 적당한 크기로 적출하여 사용하였다. 먼저 기니아픽을 데시케이터 내에서 에틸로 마취사시켜 수술대위에 고정시킨 뒤 제모기(Model 808, Diato Electric Co., Japan)를 이용해 배쪽 부위의 털을 제모하였다. 그 다음 면도기로 조심스럽게 잔털을 제거하고 배쪽 피부를 약 5 cm×6 cm 면적이 되도록 떼어내었다. 떼어낸 피부는 안쪽이 노출되도록 수술대위에 고정시킨 뒤 각질층이 손상되지 않도록 조심스럽게 피하지방, 조직 및 혈관 등 불필요한 부분을 제거하였다. 적출한 피부는 적당한 크기로 자른 후 즉시 투과시험에 사용하는 것을 원칙으로 하였으나 특별한 경우에는 -70°C의 deep freezer에서 냉동보관한 후 사용 전 실온에서 녹여 사용하였고 이때 보관기간은 2주일을 넘지 않도록 하였다.

피부 투과시험

기니아픽으로부터 적출한 복부 피부의 두께를 microdial gauge(0.01 mm, Mitutoyo, Japan)로 측정한 다음 곧 32°C로 유지된 Valia-Chien 투과시스템에 표피층이 donor cell을 향하도록 마운팅하였다. 단일 용제로 PEG 400, PG, 에탄올, DGME, PGL, IPM, Captex® 200, Captex® 300를, 공용매로 PGL-DGME 및 IPM-DGME계를 사용하여 LP의 농도를 120 mg/ml 또는 포화용액이 되도록 녹인 액을 donor cell에 넣고 receptor cell에는 PEG 400의 생리식염수액(40%) 3.5 ml를 넣었다. 경시적으로 2, 4, 6, 8, 12 및 24 시간째마다 receptor cell로부터 투과액 100 µl씩 취하고 즉시 PEG 400의 생리식염수액 100 µl를 보충하였다. 투과액 100 µl를 내부표준액(나프록센의 50% 메탄올용액, 10 µg/ml) 100 µl와 섞고 그 20 µl를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램의 피크면적비로부터 LP 표준액(20 µg/ml)의 피크면적비와 비교하여 투과량을 산출하였다.

또 공용매로서 IPM과 DGME의 혼합액(60:40 v/v)에 LP의 농도가 120 mg/ml가 되도록 녹이고 여기에 라우릴알코올, 올레일알코올, 올레인산, 리놀레인산, 라우린산, 카프린산, 카프릴산 및 라우릴사르코신 등의 투과 촉진제의 농도가 각각 3%가 되도록 녹인 액을 donor 액으로 하여 위에서와 같이 시험하여 투과량을 구하였다.

Table I—Solubility of LP in Various Vehicles and Cosolvents at 32°C

Vehicles	Solubility (mg/ml)
Pure vehicle	
Water	1.11±0.06
PEG 400	226.4±10.9
PG	147.2±11.2
Ethanol	409.7±20.7
IPM	21.4±0.5
PGL	81.8±6.1
DGME	362.1±19.2
Captex® 200	52.5±5.0
Captex® 300	29.4±0.99
Cosolvent	
Water-DGME system (v/v)	
80:20	4.7±0.02
60:40	60.3±4.5
40:60	199.2±16.2
20:80	261.5±12.8
PGL-DGME system (v/v)	
80:20	118.6±3.6
60:40	167.5±6.2
40:60	257.7±12.3
20:80	268.0±8.3
IPM-DGME system (v/v)	
80:20	83.2±1.7
60:40	177.8±1.8
40:60	245.2±19.8
20:80	278.1±15.4

결과 및 고찰

여러 용제 중 LP의 용해도

여러 단일 용제 및 공용제 중 LP의 용해도를 측정하여 그 결과를 Table I에 나타내었다. LP은 물에 녹기 어려운 약물이며, 비수성 용제에서의 용해성은 ethanol > DGME > PEG 400 > PG > PGL > Captex® 200 > Captex® 300 > IPM > water의 순이었다. 경피흡수 플라스틱의 설계에는 약물을 충분히 녹일 수 있는 용제를 고려할 필요가 있다. LP의 1회 경구 용량이 60~120 mg으로 케토프로펜 용량(50~100 mg)과 유사하고, 시판 케토프로펜 플라스틱의 국소 침투 약용량이 1매 중 30 mg인 점을 고려하는 한편 침투제의 크기를 1매당 10 cm×7 cm로 하고 점착제와 혼합되는 약물 용액을 0.5 ml 수준으로 할 때 최종 플라스틱의 점착제중에서의 LP 용해성 확보가 필요하지만 우선 용제 1 ml당 LP를 60 mg 이상 용해시킬 수 있는 용제의 선정을 시도하였다. 따라서

Table II—Apparent Partition Coefficients of LP in Various Solvent/Water Systems

Solvent	P_c
Chloroform	11.5±0.5
<i>n</i> -Hexane	0.28±0.02
IPM	8.1±0.3
<i>n</i> -Octanol	15.5±0.3

Data were expressed as mean±SD (n = 3).

LP에 대한 용해력은 낮으나 경피흡수촉진효과가 있을 것으로 기대되는 IPM과 PGL 각각에 가용화 효과가 큰 DGME를 첨가하여 공용매를 제조하고 이들 공용매중 LP의 용해도를 검토한 결과 DGME의 비율이 증대할수록 LP의 용해도를 현저히 증가시켰다. Table I에 나타난 바와 같이 IPM 단독에서는 21.4 mg/ml 수준이었으나 IPM-DGME(60:40 v/v) 공용매 중 LP의 용해도는 178 mg/ml로 약 8.3배 증대되었다.

LP의 분배계수

약물의 피부투과에서는 각질층의 지질장벽을 통과하는 일이 가장 중요한 관건이 된다. 따라서 LP의 지질층으로의 이행을 검토하기 위해 물로부터 클로로포름, 헥산, IPM 및 옥탄올 등 4종의 용제로의 분배성을 검토하였다. 그 결과를 Table II에 나타내었다. 분배계수는 클로로포름에서 11.6, IPM에서 8.1, 옥탄올에서 15.5로 지용성은 비교적 큰 것으로 나타났다.

Kasting 등¹⁴⁾은 세포간 지질경로를 통한 투과계수($k_{p, lipid}$)를 다음 (1)식에 따라 구할 수 있음을 나타내었고, Potts와 Guy¹⁵⁾는 약물의 피부장벽(각질층) 투과계수(k_p)를 다음 (2)식에 따라 분자량과 옥탄올-물 유수분배계수를 사용하여 예측할 수 있음을 제시하였다. 이 식들에 따라 LP(분자량 246.32)의 $k_{p, lipid}$ 와 k_p 를 구한 결과 각각 2.48×10^{-4} cm/hr 및 9.55×10^{-5} cm/hr로 산출되었다. 이로 볼 때 LP는 친수 또는 수성 경로보다 지질 경로를 우선적으로 택할 것으로 추정되며 모공을 통한 투과도 어느 정도 관여된다고 생각된다.

$$\log k_{p, lipid} = \log K_{oct} - 0.0078 MW - 2.87 \quad (1)$$

$$\log k_p = 0.17 \log K_{oct} - 0.0061 MW - 2.72 \quad (2)$$

용제가 LP의 피부투과에 미치는 영향

약물의 국소 이용률을 높이는 방법의 하나는 열역학적 활성도를 높여 계면의 약물을 각질층으로 이행을 좋게 하는 용제를 선택하고 용제가 각질층으로 투과하거나 간접적으로 피부의 수화도를 변화시켜 장벽기능을 변화시키는 용제를 사

용하는 일이다.¹⁶⁾ 따라서 각질층의 약물농도를 높이기 위해서는 용제 중 약물의 열역학적 활성도를 최대로 할 필요가 있다. 용제 중 약물의 용해도가 너무 높으면 용제 중 약물의 열역학적 활성도가 낮아져 용제가 피부의 장벽기능을 변화시키지 않는 한 피부투과속도가 낮아질 것이다. 열역학적 활성도는 대략 용해도에 대한 농도비에 비례하기 때문에 약물의 경피흡수에 미치는 용제의 영향을 비교하는 데에는 두 가지 방법을 사용할 수 있다. 하나는 모든 용제 중 일정 농도를 선택하여 사용하는 방법으로 이 방법은 약물의 농도가 결정되어 있을 때 적합하다. 이 경우에는 약물의 활성도가 용제에 따라 변동될 것이다. 다른 한 방법은 경피흡수속도를 비교하기 위해 약물의 포화용액을 사용하는 방법으로 약물의 활동도는 항상 일정하다. 이 경우에는 모든 용제로부터 얻은 flux는 용매에 기인한 피부 손상이 없는 한 동일해야 할 것이다.¹⁷⁾ 그러므로 여러 용제들의 투과증진 효과를 일정 농도와 포화농도에서 검토하고 이 결과를 경피약물송달시스템의 설계에 활용할 필요가 있다. 따라서 이 연구에서는 선택한 용제 중 약물의 용해성을 고려하여 고정농도와 포화용액을 사용하고 기니아피 피부¹⁸⁾를 사용하여 용제가 피부 투과에 미치는 영향을 검토하였다.

먼저 여러 종류의 단일 용제를 사용하여 LP를 120 mg/ml 또는 이보다 용해도가 낮은 경우는 포화농도를 donor dose로 하여 기니아피 피부 투과시험을 24시간에 걸쳐 시험하였다. 그 경시적인 투과 프로파일을 Figure 2에 나타내었다. 또 각 투과프로파일을 (3) 및 (4) 식¹⁹⁾에 따라 steady-state flux, lag time, 확산계수 및 용제-피부간의 분배계수를 구하여 Table III에 나타내었다. 확산계수와 분배계수는 lag time 법으로 구한 것으로 LP는 2시간대부터 24시간까지 r

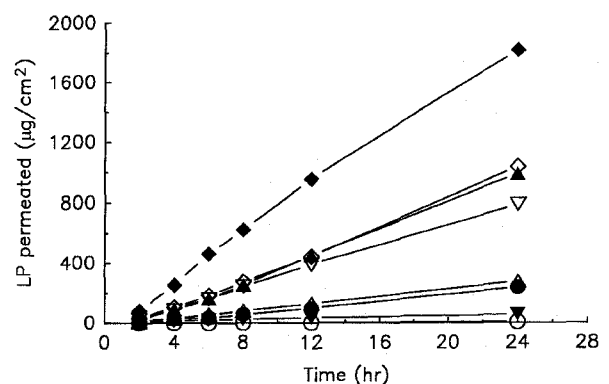


Figure 2—Effect of various vehicles on the cumulative amount of LP permeated through excised guinea pig skin as a function of time (n = 3). Donor dose in vehicle was 120 mg/ml except for PGL, IPM and Captex[®] 300 in which LP was loaded in a saturated solution. Key: ○, PEG 400; ●, PG; △, ethanol; ▲, PGL; ▽, Captex[®] 200; ▼, DGME; ◇, Captex[®] 300; ◆, IPM.

Table III—Permeation Parameters of LP through Excised Guinea Pig Skin from Various Vehicles

Vehicles	J_s ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	T_L (hr)	D ($\times 10^4, \text{cm}^2/\text{hr}$)	K
PG	10.3±0.3	2.5±0.1	1.56±0.08	0.027±0.002
PEG 400	0.4±0.03	3.8±1.1	0.77±0.39	0.0016±0.0005
Ethanol	12.2±0.3	1.4±0.1	2.68±0.08	0.018±0.002
DGME	3.4±0.7	0.5±0.4	6.80±3.62	0.002±0.001
PGL ¹⁾	45.4±0.3	2.2±0.1	1.04±0.15	0.198±0.019
Captex [®] 200 ¹⁾	38.2±4.1	1.7±0.2	1.95±0.18	0.170±0.002
Captex [®] 300 ¹⁾	42.1±6.0	1.5±0.1	1.40±0.45	0.375±0.129
IPM ¹⁾	89.9±5.0	1.1±0.4	4.93±1.78	0.491±0.145

Data were expressed as mean±S.D. (n = 3). Donor dose were 120 mg/ml. ¹⁾ Donor dose was a saturated solution in each vehicle.

값이 0.99 이상인 직선적인 투과속도를 보여 주어 3회 lag time을 측정하고 이로부터 각 파라미터를 구하여 평균값으로 나타내었다. 포화되지 않은 용제계에서는 120 mg/ml의 용량으로 하여 24시간 후 투과량이 donor dose의 1% 미만이었으므로 24시간까지 donor cell에서의 LP의 열역학적 활동도가 거의 그대로 유지되었다고 생각된다. 피부의 두께는 적출 기니아피 피부의 두께를 대회 0.01 mm 단위까지 측정된 값을 사용하였다.

$$J_s = 1/A(dQ/dt)_{ss} = DKC/h \quad (3)$$

$$D = h^2/6T_L \quad (4)$$

단, J_s : 평형상태에서의 투과속도($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$), A : 투과면적(cm^2), $(dQ/dt)_{ss}$: 평형상태에서의 단위 시간당 피부를 통과하는 약물의 양($\mu\text{g}/\text{hr}$), C : 용액 중 약물의 농도($\mu\text{g}/\text{ml}$), K : 약물의 분배계수(피부/용제), h : 적출피부의 두께(cm), D : 피부를 통한 약물의 확산계수(cm^2/hr), T_L : lag time(hr)

이들 용제의 피부투과촉진효과는 IPM » PGL > Captex[®] 300 > Captex[®] 200 » ethanol > PG > DGME > PEG 400의 순이었으며 flux는 용제에 따라 상당히 달랐다. 약물의 구동력과 시간에 따른 피부의 장벽기능의 변화로 다양한 투과 프로파일이 보여졌다. 여러 용제중 IPM의 투과촉진효과가 가장 컸으며 그 flux는 약 89.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 에 달하였고 약물의 확산계수($4.9 \times 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{hr}$)와 피부로의 분배계수(0.49)도 다른 용제에 비해 매우 큰 값으로 나타났다. 24시간후 IPM으로부터의 투과량은 PG(10.3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)나 DGME(3.4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)에서 보다 각각 3.5 및 31.6배 컸다. IPM의 토크소프로펜에 대한 투과촉진효과는 피부구조의 변화(세포간 지질의 유동화)와 용제와 함께 투과되는 carrier mechanism이 관계되어 있다고 보고된 바 있어,²⁰⁾ LP의 피부 투과에도 이러한 기전이 관여되어 있을 것으로 추정된다.

포화용액을 적용한 IPM, PGL, Captex[®] 200 및 Captex[®] 300로부터의 flux는 비교적 높은 값을 나타내었지만 일정하지는 않았다. 이는 일정농도이든 포화용액이든 용제에 따라 피부의 변화 및 약물수송에 미치는 영향이 다르기 때문인 것으로 보인다.

PG는 반고형 및 액상의 외용제제에 널리 사용되어 온 비휘발성의 친수성 용제로 친수성 및 지용성 약물 모두에 대해 양호한 용제이다. PG의 투과촉진작용은 케라틴화된 단백질의 매트릭스 구조를 해체하여 각질층을 용매화하는 작용에 의하여 피부를 투과하는 것으로 알려져 있다.²¹⁾ 그러나 PG도 LP에 대해 현저한 투과증진을 나타내지는 못하였다. 촉진제로 잘 알려진 에탄올은 토크소프로펜의 경우 용매전인기전과 각질층 지질구조의 유동화에 의해 투과를 상당히 증진시킨 것으로 보고되었으나^{22,23)} LP의 투과는 그다지 증대시키지 못하였다.

한편 Table I에서와 같이 DGME는 LP의 가용화효과가 매우 크고 에탄올과 비슷한 포화도를 가지고 있지만 에탄올에 비해 피부투과촉진 효과는 그다지 인정되지 않았다. 이러한 결과는 다른 연구자들의 보고와는 상반되는 것으로 이들 연구자들은 DGME에 의해 투과촉진효과가 보여질 수 있는 성분들을 사용하였다. 그러므로 DGME는 피부 구조에 현저한 영향을 미치지 못하는 것으로 보이며 단지 피부 중 약물의 용해도를 증가시켜 약물의 분배를 용이하게 하는 정도가 아닌가 생각된다. 실제로 DGME의 촉진작용은 약물의 분배 거동에 대한 영향과 물의 흡수능력에 기인하여 약물의 용해도 변화로 인한 열역학적 활성도를 극대화시키는 것으로 알려져 왔다.²⁴⁾ 이 연구에서 나타난 DGME 중 LP의 용해도(362 mg/ml)는 LP의 열역학적 활성도를 위해서는 너무 높아 피부로부터 물을 흡수하는 DGME의 능력에 의해 영향을 받기가 사실상 어렵다.

그러나 IPM과 PGL에서의 투과도는 높은 반면 LP의 용해도가 각각 21.4 및 81.8 mg/ml로 비교적 낮아 이들 용제 중 약물의 용해성을 증대시키고자 가용화제로 DGME를 단계적으로 첨가하여 IPM-DGME 및 PGL-DGME계의 수중공용제를 만들고 이들 공용제의 비율이 LP의 경시적인 피부 투과에 미치는 영향을 검토하여 각각 Figure 3 및 4에 나타내었다. 또 Table IV에는 공용제의 비율에 따른 투과 파라미터를 구하여 나타내었다. PGL-DGME계에서 보다 IPM-DGME계에서 LP의 flux가 현저히 높았으며 각 공용제계에서 DGME의 비율이 40%가 될 때까지는 flux의 별다른 감소가 없었으나 60% 이상에서는 flux가 현저히 감소되는 경향을 보였다. 이는 K 값에서 반영되는 바와 같은 피부로의 분배성 감소와 DGME의 증가에 따른 용해력 증가에 기

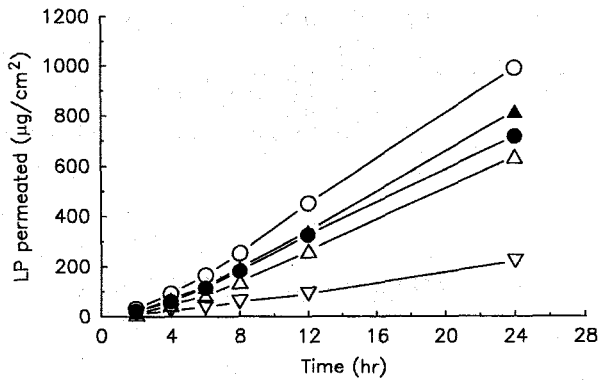


Figure 3—Effect of PGL-DGME ratios on the cumulative amount of LP permeated through excised guinea pig skin as a function of time (n = 3). Donor dose in vehicle was 120 mg/ml except for PGL and PGL-DGME (80:20 v/v) in which LP was loaded in a saturated solution.
Key: ○, PGL alone; ●, 80:20 v/v; △, 40:60 v/v; ▲, 60:40 v/v; ▽, 20:80 v/v.

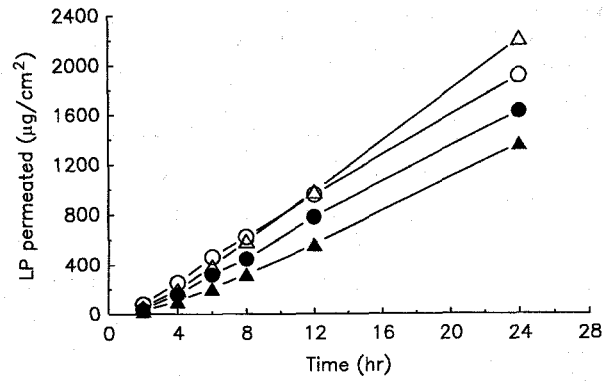


Figure 4—Effect of IPM-DGME ratios on the cumulative amount of LP permeated through excised guinea pig skin as a function of time (n = 3). Donor dose in vehicle was 120 mg/ml except for IPM and IPM-DGME (80:20 v/v) in which LP was loaded in a saturated solution.
Key: ○, IPM alone; ●, 80:20 v/v; △, 60:40 v/v; ▲, 40:60 v/v.

Table IV—Permeation Parameters of LP through Excised Guinea Pig Skin from Various Cosolvents

Cosolvents	Ratio (v/v)	Donor dose (mg/ml)	J_s ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	T_L (hr)	D ($\times 10^4$, cm^2/hr)	K
PGL:DGME	100:0	saturated	45.4±0.3	2.2±0.1	1.04±0.15	0.198±0.019
	80:20	saturated	34.3±0.1	2.6±0.2	1.37±0.17	0.097±0.010
	60:40	120	36.5±2.2	2.7±0.4	1.22±0.36	0.113±0.031
	40:60	120	28.9±0.7	3.1±0.3	1.09±0.11	0.100±0.013
	20:80	120	10.1±5.1	2.4±0.7	1.21±0.34	0.028±0.007
IPM:DGME	100:0	saturated	89.9±5.0	1.1±0.4	4.93±1.78	0.491±0.145
	80:20	120	77.7±9.9	2.3±0.3	1.32±0.24	0.157±0.030
	60:40	120	84.9±4.9	2.5±0.7	1.34±0.19	0.284±0.044
	40:60	120	14.5±3.3	1.5±0.4	1.45±0.21	0.031±0.009

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

인한 열역학적 활동도의 감소 때문인 것으로 생각된다. 그러나 lag time과 확산계수에는 큰 변화가 없었다.

IPM-DGME(60:40 v/v) 공용제에서의 flux도 약 85 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로 매우 높게 유지되었고, LP의 용해도도 약 178 mg/ml로 LP의 투여 용량을 충분히 가용화시킬 수 있었으므로 경피흡수제제의 설계에서 이 조성의 공용제 사용이 기대된다.

투과촉진제가 LP의 피부투과에 미치는 영향

약물의 피부흡수 증대를 위해 투과 촉진제로 지방산알코올, 지방산, 계면활성제, 테르펜류, 갑사이신, 디메틸포름아미드 등 다양한 물질들이 검토되어 왔다.²⁵⁻³⁰⁾ 따라서 이 연구에서는 용제로 IPM-DGME(60:40 v/v) 공용제를 사용하고 라우릴알코올 및 올레일알코올의 지방산알코올 및 카프린산,

Table V—Permeation Parameters of LP through Excised Guinea Pig Skin from IPM-DGME Cosolvent (60:40, v/v) Containing Enhancers

Enhancer	J_s ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	T_L (hr)	D ($\times 10^4$, cm^2/hr)	K
No enhancer	84.9±4.9	2.5±0.7	1.34±0.19	0.284±0.044
Lauryl alcohol	83.3±55.7	2.4±1.0	1.45±0.43	0.222±0.177
Oleyl alcohol	73.7±9.5	1.2±0.1	1.47±0.23	0.136±0.001
Capric acid	32.8±2.7	3.2±0.1	1.59±0.78	0.101±0.036
Caprylic acid	49.2±18.0	2.9±0.04	1.09±0.20	0.167±0.061
Linoleic acid	90.2±36.1	0.7±0.2	2.95±1.41	0.092±0.020
Oleic acid	70.1±17.3	1.1±0.2	1.90±0.38	0.110±0.022
Lauroyl sarcosine	61.8±22.5	1.8±0.5	1.62±0.25	0.141±0.072

Data were expressed as the mean±S.D. (n = 3). Donor dose were 120 mg/ml. The concentration of enhancer added was invariably 3.0%.

카프릴산, 라우린산, 올레인산, 리놀레인산의 지방산류와 라우로일사르코신을 3%로 첨가하여 피부투과촉진효과를 비교 검토하였다. 그 결과 Table V에서 보면 리놀레인산만이 약간의 투과증진과 lag time의 단축을 보였을 뿐 다른 촉진제류는 정도의 차이는 있으나 대체적으로 투과에 별다른 영향을 미치지 않았다. 중쇄 포화지방산인 카프린산과 카프릴산은 오히려 투과를 억제시키는 경향을 보였는데 이의 원인에 대해서는 더욱 추구해 볼 필요가 있다. 이와 같이 투과의 증가나 억제는 용제, 촉진제 및 피부간의 상호작용에 따라 투과촉진효과가 다르게 나타나는 것으로 보이며, IPM-DGME(60:40 v/v) 공용제에서는 용제 단독으로도 투과가 최대로 되어 촉진제류의 작용이 크게 반영되지 않은 것으로 생각된다. 한편 케토프로펜의 경우 옥탄올, 에탄올, PG에 올레일알코올을 20% 농도로 첨가한 혼합액이 현저한 투과증진을 보였고, 아크릴계 접착 매트릭스에 올레인산을 첨가한 경우 flux를 약간(2 µg/cm²/hr) 증대시켰다고 보고된 바 있다.²³⁾

결 론

록소프로펜(LP)의 경피흡수제 개발 가능성을 검토하고자 LP의 용해성 및 분배계수를 측정하고, 용액상태에서 기니아피 피부 투과에 미치는 수증 용제 및 촉진제류의 영향을 검토하여 얻은 주된 결론을 다음과 같았다.

1. LP는 물에 녹기 어려웠으며 검토한 8종의 비수성 용제에서의 용해성은 ethanol > DGME > PEG 400 > PG > PGL > Captex[®] 200 > Captex[®] 300 > IPM의 순이었다. 용해력 낮은 IPM이나 LG의 경우 DGME의 첨가 비율을 증가시킴으로써 LP의 용해성을 현저히 상승시킬 수 있었다. LP의 옥탄올-물 간의 분배계수는 15.5로 피부의 지질장벽을 투과할 것으로 기대되었다.

2. LP에 대한 수증 용제의 피부투과촉진 효과는 IPM » LG > Captex[®] 300 > Captex[®] 200 » ethanol > PG > TC > PEG 400의 순으로 IPM의 투과촉진효과가 가장 컸으며 포화농도에서 IPM에 의한 LP의 flux는 89.9 µg/cm²/hr에 달하였다.

3. LP의 용해도를 향상시킨 공용제에서는 IPM-DGME계가 PGL-DGME계 보다 투과촉진 효과가 높았으며, DGME의 첨가비율이 40%까지 증대되었을 때 LP의 투과성은 별로 감소되지 않았으나 60% 이상에서는 투과성이 현저히 감소되었다.

4. IPM-DGME(60:40 v/v) 공용제에서 리놀레인산은 LP의 피부투과 촉진효과를 보였으나 라우릴알코올, 올레일알코올, 카프린산, 카프릴산, 올레인산, 라우로일사르코신은 별다른 영향이 없거나 다소 감소시키는 경향을 보였다.

문 헌

- 1) A. Terada, S. Naruto, K. Wachi, S. Tanaka, Y. Iizuka and E. Misaka, Synthesis and antiinflammatory activity of [(cycloalkylmethyl)phenyl]acetic acid and related compounds, *J. Med. Chem.*, **27**, 212-216 (1984).
- 2) E. Misaka, T. Yamaguchi, T. Iizuka, K. Kamoshida, T. Kojima, K. Kobayashi, Y. Endo, Y. Misawa, S. Kobayashi and K. Tanaka, Anti-inflammatory antipyretic and analgesic activities of a new antiinflammatory agent: sodium-2[4-(2-oxocyclopentan-1-1-methyl)phenyl]propionate dihydrate (CS-600), *Pharmacometrics*, **21**, 753-771 (1981).
- 3) Y. Uchida, Y. Narita, H. Kushiro, N. Nakajima and T. Hoshiyama, Clinical evaluation of loxoprofen on postexodonic pain, *Oral Ther. Pharmacol.*, **3**, 32-48 (1984).
- 4) T. Amako, N. Takagish, T. Hiruzaki, Y. Sugioka, K. Takagish and K. Suzuki, Evaluation of clinical effect of loxoprofen on cervicobrachial syndrome and periathritis of the shoulder, *Rinsho To Kenkyu*, **62**, 214-229 (1985).
- 5) T. Aoki, S. Sugawara, T. Hoshino and M. Yamamoto, Evaluation of clinical effect of loxoprofen on osteoarthritis of the knee, *Igaku No Ayumi*, **136**, 983-1001 (1986).
- 6) M. Igarashi, N. Ogawa and T. Nobunaga, Double-blind evaluation comparing CD-600 (loxoprofen sodium) and indomethacin in the treatment of rheumatoid arthritis, *Ryumachi*, **25**, 61-72 (1985).
- 7) 阿部重人, 鹽川優一, CS-600 (ロキソプロフェン・ナトリウム)의臨床第I相試験, 炎症, **5**, 67-79 (1985).
- 8) P. Schiantarelli, S. Cadel, D. Acerbi and L. Pavesi, Anti-inflammatory activity and bioavailability of percutaneous piroxicam, *Arzneim.-Forsch.*, **32**, 230-235 (1982).
- 9) D.J. Schrier, S.M. Moniot, I. Gluckman and R.B. Gilbertsem, The anti-inflammatory effect of a topical preparation of meclufenamic acid on carageenan-induced footpad swelling in mice, *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 67-69 (1987).
- 10) W.J. Irwin, F.D. Sanderson and Wan Po A. Li, Percutaneous absorption of ibuprofen : vehicle effects on transport through rat skin, *Int. J. Pharm.*, **66**, 193-200 (1990).
- 11) H. Okada, K. Takayama and T. Nagai, Percutaneous absorption of ketoprofen from acrylic gel patches containing *d*-limonene and ethanol as absorption enhancers, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1906-1910 (1992).
- 12) H.K. Tan, S.C. Chi and H.W. Jun, Percutaneous absorption of ketoprofen from gel preparation, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **24**, 11-16 (1994).
- 13) J.B. Chae, H.R. Jeon, S.M. Lee, N.J. Jeong, S.K. Kim, N.S. Kim, K.D. Cho and D.Y. Kim, Antiinflammatory and analgesic activities, and plasma concentration of loxoprofen sodium plasters, *J. Appl. Pharmacol.*, **7**, 198-203 (1999).
- 14) G.B. Kasting, R.L. Smith and B.D. Anderson, Prodrugs for dermal delivery: solubility, molecular size, and functional group effects. In: Sloan, K.B., ed. *Prodrugs*, New York, Marcel Dekker, U.S.A., pp. 117-161 (1992).

- 15) R.O. Potts and R.H. Guy, Predicting skin permeability, *Pharm. Res.*, **9**, 663-669 (1992).
- 16) B. Mølgaard and A. Hoelgaard, Vehicle effect in topical drug delivery I. influence of glycols and drug concentration on skin transport, *Acta, Pharm. Suec.*, **20**, 433-442 (1983).
- 17) J.N. Twist and J.L. Zatz, The effect of solvents on solute penetration through fuzzy rat skin *in vitro*, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **40**, 231-242 (1989).
- 18) K.E. Andersen, H.I. Maibach and M.D. Ango, The guinea pig: an animal model for human skin absorption of hydrocortisone, testosterone and benzoic acid?, *Br. J. Dermatol.*, **102**, 447-453 (1980).
- 19) B.W. Barry, *Dermatological Formulations*, Marcel Dekker, New York, U.S.A., pp. 49-59 (1983).
- 20) Y.J. Cho and H.K. Choi, Mechanism of action of various vehicles that enhance the permeation of ketoprofen, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28**, 165-169 (1998).
- 21) E.M. Niaz, A.M. Kolokhia and A.S. El-Gorashi, Effect of vehicle and drug concentration on transdermal delivery of dehydroergotamine using excised animal skin, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **16**, 1697-1715 (1990).
- 22) S. Goto, T. Uchida, C.K. Lee, T. Yasutake and J.B. Zhang, Effects of various vehicles on ketoprofen permeation across excised hairless mouse skin, *J. Pharm. Sci.*, **82**, 959-963 (1993).
- 23) Y.J. Cho and H.K. Choi, Enhancement of percutaneous absorption of ketoprofen: effect of vehicles and adhesive matrix, *Int. J. Pharm.*, **169**, 94-104 (1998).
- 24) A. Ganem-Quintanar, C. Lafforgue, F. Falson-Rieg and P. Buri, Evaluation of transepidermal permeation of diethylene glycol monoethyl ether and skin water loss, *Int. J. Pharm.*, **147**, 165-167 (1997).
- 25) C.Y. Goates and K. Nutson, Enhanced permeation of polar compounds through human epidermis. I. Permeability and membrane structural changes in the presence of short chain alcohols, *Biochem. Biophys. Acta.*, **1195**, 169-179 (1994).
- 26) G.D. Irion, M.D. Garrison and W. Abraham, Effect of PGML excipient mixture in a transdermal system on the *in vitro* transport of estradiol across skin, *Pharm. Res.*, **12**, 1618-1622 (1995).
- 27) A. Arellano, S. Santoyo, C. Martin and P. Ygartua, Enhancing effect of terpenes on the *in vitro* percutaneous absorption of diclofenac sodium, *Int. J. Pharm.*, **130**, 141-145 (1996).
- 28) S. Gao and J. Singh, Mechanism of transdermal transport of 5-fluorouracil by terpenes: carvone, 1,8-cineole and thymol, *Int. J. Pharm.*, **154**, 67-77 (1997).
- 29) I.T. Degim, A. Uslu, J. Hadgraft, T. Atay, C. Akay and S. Cevheroglu, The effects of azone and capsaicin on the permeation of naproxen through human skin, *Int. J. Pharm.*, **179**, 21-25 (1999).
- 30) J. Jaiswal, R. Poduri and R. Panchagnula, Transdermal delivery of naloxone: *ex vivo* permeation studies, *Int. J. Pharm.*, **179**, 129-134 (1999).