한국생물공학회지 제16권 제3호
*Korean J. Biotechnol. Bioeng.*
Vol. 16, No. 3, 253-258(2001)

# 수용성과 지용성 항고지단백혈증제에 대한 Xanthan Gum 기재에서의 경피투과

†이 석 우 · 임 윤 택 · [1]공 승 대 · [1]황 성 규 · [2]이 우 윤
산업자원부 기술표준원 생물환경과, [1]명지대학교 화학공학과, [2]인천대학교 자연과학대학 화학생물학부
(접수 : 2001. 3. 27., 게재승인 : 2001. 5. 21.)

# Transdermal Permeation of Xanthan Gum Bases on the Water-soluble and Lipophilic Antihyperlipoproteinemic Drugs

Seok-Woo Lee†, Yoon-Taek Lim, Seung-Dae Kong[1], Sung-Kwy Hwang[1], and U-Youn Lee[2]
Biotechnology & Environmental Engineering Div., Agency for Technology & Standards, Kyunggi 427-010, Korea
[1]Department of Chemical Engineering, Myong Ji University, Kyunggi 449-728, Korea
[2]Division of chemistry and Biology, Natural Science, In Cheon University, Incheon 402-749, Korea
(Received : 2001. 3. 27., Accepted : 2001. 5. 21.)

Recently, there were many studies not only to enhance drug delivery effect but to reduce side effect. Drug delivery system(DDS) is able to improve efficiency with decreasing side effect of drug dosage. Among these application fields, DDS is often used as the method of drug dosage into the epidermic skin. We investigated characters of transdermal therapeutic system(TTS) and the skin permeability of that with applying DDS. We investigated the permeation of xanthan gum containing drug in rat skin using horizontal membrane cell model. Permeation properties of materials were investigated for water-soluble drug with oxiniacic acid and also for lipophilic drug with clofibrate. The permeation rate of lipophilic drug was found to be faster than that of water-soluble drug *in vitro*. The rate differences of both water-soluble drug and lipophilic drug according to drug content were negligible. We used glycerin, PEG 600 and oleic acid as enhancers. These results showed that skin permeation rate of each drug across the composite was mainly dependent on the property of base and chemical property of drug etc.. Proper selection of the polymeric materials which resemble and enhance properties of the delivering drug was found to be important in controlling the skin permeation rate. This result suggests a possible use of natural polymer base as a transdermal delivery system of antihyperlipoproteinemic agent.

**Key Words** : xanthan gum, permeation, clofibrate, oxiniacic acid, enhancer

## 서 론

기존의 투약 체계에서는 약물이 원하는 국소 부위에서 작용하지 못하고 체내 전체에 확산되므로 약물의 효과를 얻기 위해서는 다량의 약물을 투여해야만 하며 이에 따라 치료 후 잔류 약물에 의한 간독성, 신독성, 체내에서의 약물의 불안정성 및 일부 약물의 조기 배설에 의한 약물의 손실 등이 문제점으로 지적되고 있다. 또한 의약품이 체내에서 용해, 흡수 및 전달 과정에서 허용 농도 이상 공급되어 독성을 나타내는 부작용을 유발하게 되며 원하는 장소에 전달되지 못하고 신체 전체 부위에 전달되기 때문에 과량의 의약품 투여가 불가피하며 이로 인한 손실 및 부작용은 매우 크다[1,2]. 그러므로 약물을 효과적으로 인체에 공급하고 부작용을 최소화하기 위해서는 적절한 제형의 선택, 안정한 약물의 배합 및 약물 전달 메카니즘의 선택이 중요하다. 이에 따라 약물을 필요시기와 장소에 적절하게 전달되도록 함으로서 과량 투여 및 부작용과 같은 여러 가지 손실을 감소시키고 최상의 약효를 유지시킬 수 있는 약품 투여 방법에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있으며 그 중에서도 특히, 약물방출 조절 시스템(Drug Delivery System, 이하 DDS)에 대한 연구가 주도적으로 이루어지고 있다. DDS 응용 방법 중에서 현재 가장 각광 받는 분야가 피부를 통해 약물이 흡수되는 경피투과제제(transdermal

†Corresponding Author : Biotechnology & Environmental Engineering Div., Agency for Technology & Standards, Kyunggi 427-010, Korea
Tel : +82-2-509-7251, Fax : +82-2-507-1922
E-mail : seokwoo@ats.go.kr

therapeutic system, 이하 TTS)이다(3-5). 그러나 많은 투여량을 필요로 하는 약물, 피부에 자극이 있는 경우, 약물이 피부내에서 대사 되는 경우 및 약물의 크기가 커서 분자 확산이 불가능한 경우에는 경피투과제제로서 이용이 불가능하다는 단점도 있다. Yano 등(6)은 경구로 사용되던 비스테로이드성 소염진통제들의 피부투과력을 조사한 결과 ketoprofen이 우수한 피부 투과력을 확인하여 수용성 겔제제로의 설계 가능성을 발표하였으며 이미 국내에서도 이를 상용화하고 있다. 또한 고혈압 치료제의 경피흡수제제를 연구한 Yagi 등(7)은 각기 다른 친유성기를 가진 $\beta$-차단제들의 랫드에 대한 *in vitro*와 *in vivo*에서의 경피 투과력을 측정하였는데 cytosol이 가장 우수하였으며 경피 투여시부터 약물의 배설까지의 측정 결과 속도상수는 혈액 순환 단계까지 보다 피부각질에서부터 근육내로 이행되는 단계까지가 약물의 율속 단계임을 보고하였다. 개량된 경피투과제제인 마이크로실드형의 예로서 Mezei 등[8]은 리포솜에 amcinololone acetonide를 봉입하여 연고 형태의 경피투과제제로의 가능성을 관찰하였는데 각질층과 표피에 많은 약물이 축적되고 전신계로는 약물이행이 적은 것으로 보고하였다. 경피투과제제는 피부에 직접 적용시키기 때문에 피부에 적용되었을 때 피부자극 및 홍반, 부종 등의 부작용을 일으키지 않는 재료를 선택하는 것이 중요하다. 부작용을 일으키지 않는 재료로 현재 많이 사용되고 있는 것이 천연고분자이다.

본 연구에서는 경구투여시 오심, 구토, 피부발진 및 간독성 등의 부작용을 나타내는 항고지단백혈증제제를 이용한 경피투과제제를 제조하고자 약물방출조절 기재로서 천연고분자인 xathan gum을 사용하여 약물의 함량 및 투과 촉진제에 따라서 경피투과제제를 제조하고 랫드(rat)를 이용하여 *in vitro*에서 경피투과 실험을 진행시켜 항고지단백혈증제의 연고기재로서의 가능성 등을 연구하였다.

## 재료 및 방법

### 시료 및 시약

경피투과제제의 기재로는 *Xanthomonas campestris*에 의하여 생합성한 xanthan gum(Sigma Co., USA)을 사용하였으며 약물로는 항고지단백혈증제제로서 수용성 약물인 oxiniacic acid [nicotinic acid N-oxide]는 Aldrich사제 특급 시약을 사용하였고 지용성 약물인 clofibrate[2-(4-chlorophenoxy)isobutylic acid ethyl ester]는 TCI사제 특급 시약을 사용하였다. 투과촉진제로는 glycerin, PEG[polyethylene glycol, n : 600], oleic acid(Aldrich Co., USA)를 실험에 사용하였다. 용매로서는 Milipore사의 Milli-Q water system을 사용하여 처리한 탈이온수를 자외선으로 24시간 멸균 처리하여 사용하였다. *In vitro* 실험에서의 대체 혈장용액인 인산염 완충용액으로서 phosphate buffered saline[이하 PBS](Sigma Co., USA)을 이용하여 pH 7.4로 제조하였다. *In vitro*에서의 랫드의 피부를 이용한 경피투과 실험의 측정기기로는 UV spectrophotometer(Simadzu Co., Japan)를 사용하였다.

### 이론적 배경

피부를 통한 약물의 흡수는 약물이 기재와 생체내부 사이

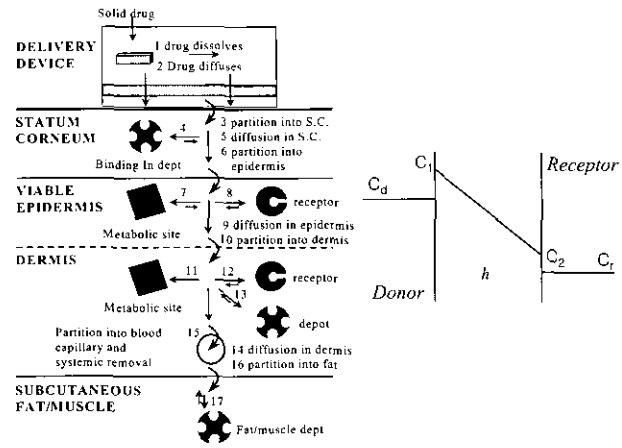



**Figure 1.** Concentration gradient of drug across the diagram of a diffusion cell

의 농도차에 의한 현상이다. 각질층실질을 투과하는 전체 확산과정은 기재 중에서 확산, 각질층으로 분배와 확산, 각질층 이하의 층으로 분배, 표피·진피 중에서 확산 그리고 진피 중에서 혈액으로의 이행으로 나눌 수 있다(13). 이와 같이 약물의 경피 흡수 과정은 확산 과정과 분배 과정의 반복이라 생각되지만 실제로는 조직과의 결합이나 대사 등도 확산과 동시에 일어난다.

확산현상은 약물의 농도 구배와 이동속도의 관계를 나타내는 Fick의 제1식[(1)]으로 표현된다.

$$\frac{J}{A} = -D\frac{\partial C}{\partial X} \tag{1}$$

$A$ : 투과면적, $cm^2$, $C$ : 약물의 농도, $g/ml$,
$D$ : 확산계수, $cm^2/hr$, $J$ : 투과속도, $cm/hr$,
$t$ : 시간, $hr$, $x$ : 투과거리 (막의 두께)$h$, $cm$

약물의 피부투과는 대부분 정상상태에서의 투과속도로 정해진다. 피부가 barrier막이고, 식(1)에서 $(\partial C/\partial X)$가 X에 관계없이 일정하고 피부표면의 약물농도가 0이라고 가정하면, Fick의 1차 법칙에 따르면 정상 상태에서의 약물의 flux는 투과막에서의 농도와 비례하므로 식(1)은 (2)식과 같이 나타낼 수 있다.

$$J_{ss} = \frac{dQ}{dt} = -D\frac{dC}{dx} = D\left(\frac{C_1 - C_2}{h}\right) \tag{2}$$

Figure 1과 같이 피부라는 막에서의 약물의 농도 $C_1$, $C_2$는 실제 측정이 불가능하므로 공여체와 수용체의 농도와 분배계수의 곱으로부터 구한다. 분배계수는 식(3)과 같이 정의된다.

$$K = \frac{C_1}{C_d} = \frac{C_2}{C_r} \tag{3}$$

약물을 현탁액 형태로 적용하여 약물이 분배계수 K에 따라 피부에 분배되고 수용체에서 항상 *sink condition*이 유지되고 있다고 하면 즉, $C_r \cong 0$ 이면 (4)식과 같이 된다.

**Table 1.** The composition of transdermal applying formulatioins(unit : mg)

| | A | B | C | D | E | F | G | H | I |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Xanthan gum | 270 | 240 | 255 | 225 | 225 | 225 | 225 | 225 | 255 |
| Oxiniacic acid | 30 | 60 | - | - | - | - | - | - | - |
| Clofibrate | | | 45 | 75 | 75 | 75 | 75 | 75 | 75 |
| Glycerin | - | - | - | - | 40 | 80 | - | - | - |
| PEG 600 | - | - | - | - | - | - | 40 | 80 | - |
| Oleic acid | - | - | - | - | - | - | - | - | 80 |
| Water | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 |

$$J_{ss} = \frac{DK}{h} C_d = P_s C_d \quad (4)$$

$P_s$: 피부에서의 투과계수, $cm/hr$

$$P_s = \frac{DK}{h}$$

실제로는 $D$, $K$ 혹은 $h$ 값을 따로 계산하여 $P_S$의 값을 얻는 것은 쉽지 않고 또한 그 값들은 정확하지 않다. 그러나 공여체의 농도 ($C_d$)가 항상 일정할 때는 일정 시간 $t$ 동안 수용체쪽으로 투과된 총 약물의 양($Q$)을 측정하여 (5)식으로 약물의 투과속도 및 $P_S$ 값을 계산할 수 있다.

$$Q = P_s C_d t \quad (5)$$

실제의 실험에서는 *in vitro*에서 실시한 경피투과 실험 결과를 해석하기 위해 'lag time method'를 가장 많이 이용하고 있다(11). Lag time method란 일정 시간 간격으로 수용체쪽으로 투과된 약물의 누적 총량을 측정하여 시간의 함수로 플롯한 후 직선성이 있는 부분의 기울기로부터 약물의 투과속도를 계산하고 이 직선과 x축과의 절편으로부터 lag time을 구하는 방법이다.

수용체 층으로의 누적 약물투과량 Q는 다음의 (6)식으로 나타내진다.

$$Q = AKLC_v\left[\frac{D}{L^2}t - \frac{1}{6} - \frac{2}{\pi^2}\sum_{n=1}^{\infty}\frac{(-1)^n}{n^2}\exp\left(-\frac{Dn^2\pi^2 t}{L^2}\right)\right] \quad (6)$$

이 식으로부터 비선형 최소자승법을 이용하여 누적약물 투과량-시간곡선을 해석하여 K와 D를 구할 수 있다(12). 정상상태의 기울기가 투과속도 J이며 이직선을 시간축에 외삽했을 때의 교점이 lag-time LT에 해당하므로 J와 LT는 그래프로부터 구할 수도 있다. 식(6)에서 t→∞(정상상태)가 되면

$$Q = AKLC_v\left[\frac{D}{L^2}t - \frac{1}{6}\right] \quad (7)$$

식(3)으로부터 정상상태의 투과속도 J, lag-time LT, 투과계수 $K_p$는

$$J = AKC_vD/L = A(K_p)C_v \qquad LT = \frac{L^2}{6}D$$

$$K_p = K\frac{D}{L} \quad (8)$$

따라서 피부 barrier의 두께 L을 안다면 lag-time으로부터 D를 구하여 D와 투과계수 $K_p$로부터 K를 구할 수 있다[14].

### 경피투과제제의 제조

멸균처리한 탈이온수에 xanthan gum의 양을 일정하게 취하여 일정시간 동안 균일하게 분산 용해되도록 하였다. 이때 기포생성을 방지하기 위하여 일시적으로 초음파반응을 시켜서 기포생성을 억제하였다. 이와 같이 얻은 겔형의 xanthan gum 기재에 각각 oxiniacic acid, clofibrate와 투과 촉진제를 일정량 첨가하고 다시 기계식 교반기를 사용하여 기재와 약물이 균일하게 섞이도록 교반하였으며 제조한 경피투과제제는 밀봉하여 사용하였으며 제조한 경피투과제제 실험 조건을 Table 1에 나타내었다.

### 실험동물 처리 및 in vitro에서의 투과

(주)대한실험동물센터에서 4주령 된 SPF(Specific Pathogen Free) 수컷 SD(Sprague-Dawley)계 랫드를 분양 받아서 일주일간 적응 순화시킨 후 건강한 동물을 선택하여 랫드의 피부를 적출하였다. 랫드는 클로로폼을 사용하여 마취하였고, 등 부위의 피부에 가로, 세로 10.0 cm 가량 부위의 털을 제모하고 70% 에틸알코올로 소독한 후 멸균된 수술용 칼로 조심스럽게 표피를 절개하였다. 가로, 세로 각각 5.0 cm로 절개하여 피부를 적출하고, 적출한 피부 그대로를 실험장치 중앙에 고정시킨 후 실험을 진행하였다.

앞서 제조한 경피흡수제제를 *in vitro*에서의 경피투과 실험을 위하여 수평막 셀을 직접 제작 사용하였다. 적출한 랫드의 피부가 고정된 투과셀 상층에 제조한 연고기재를 50 mL 적가하고 110 rpm의 회전속도와 37±0.5℃로 유지된 항온조에서 실험하였으며 자석교반기를 사용하여 막 주위의 농도분극이나 boundary resistance를 제거하였다. 투과정도는 UV 분광광도법으로 측정하였는데 시료 3.0 mL를 채취한 후 바로 동량의 PBS를 넣어 sink condition을 유지하였다. 채취된 시료는 millipore filter(pore size : 0.2 $\mu$m)로 여과한 후 oxiniacic acid와 clofibrate의 최대흡수파장($\lambda_{max}$)인 313, 348 nm에서 측정하였으며 각 실험은 3회 실시하여 그 평균치를 사용하였다.

**Table 2.** Permeation parameters of oxiniacic acid and clofibrate through excised rat skin

| Formulation | Permeation parameters | | |
|---|---|---|---|
| | Js($\mu g/cm^2/hr$)[a] | TL(hr)[b] | D($cm^2/hr \times 10^4$)[c] |
| A | 0.139 | 5.04 | 4.01 |
| B | 0.143 | 3.52 | 5.73 |
| C | 1.305 | 3.17 | 6.36 |
| D | 1.315 | 1.79 | 11.27 |
| E | 2.069 | 4.49 | 4.49 |
| F | 1.885 | 4.92 | 4.09 |
| G | 2.515 | 5.15 | 3.92 |
| H | 2.305 | 5.09 | 3.96 |
| I | 1.626 | 4.65 | 4.34 |

a) $J_s$ : steady-state flux, b) $T_L$ : lag time, c) D : diffusivity coefficient

## 결과 및 고찰

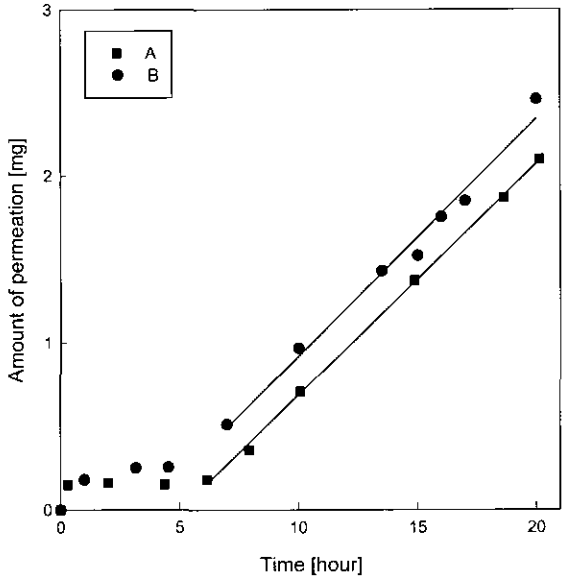
### 약물의 경피투과 측정결과

항고지단백혈증제제 같은 약물을 치료제로 사용할 경우 장시간 사용해야 하기 때문에 복약 순응도가 높은 약물을 개발할 필요가 있으며, 또한 이들 약물이 유효 혈중농도를 유지시켜 주고 부작용을 최소화 할 수 있는 제제로 개발해야 한다. 경피투과제제는 이러한 요구를 충족시킬 수 있는 장점을 갖고 있기 때문에 항고지단백혈증제제의 제형에 적합한 특성을 지니고 있다. 그러나 약물의 경피 투과율은 일반적으로 위장관 흡수 등에 비해 매우 낮으므로 치료용량이 큰 약물의 경우에는 경피투과제제로 개발하기 곤란하다. 이들 항고지단백혈증제제는 경구 투여시에 치료 효과는 좋은 반면 위장 장애와 간독성을 유발하고 장기간 복용해야 하는 단점이 있는데 이를 경피 투여를 통해서 단점들을 극복하고자 이들 약물을 선택하였다.

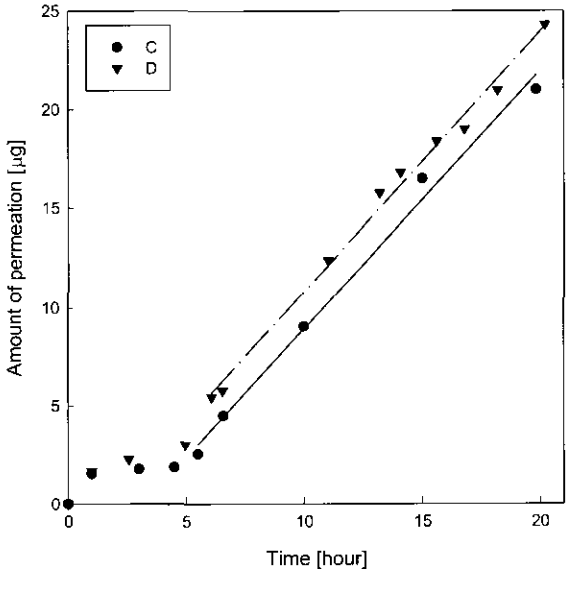
투과속도 계산법을 이용하여 기재와 약물의 조건변화에 따른 랫드의 피부에서의 경피흡수 속도를 연구하여 *in vitro*상태인 랫드 피부에서의 수용성과 지용성 등의 약물의 특성, 약물의 함량, 투과촉진제 등의 변화에 따른 투과 정도를 관찰하여 Table 2와 Figure 2~3에 나타내었다.

결과에서와 같이 수용성 약물인 oxiniacic acid를 사용하여 *in vitro*에서 진행한 투과 실험에서의 투과양상을 보면 약물의 함량이 많아짐에 따라 투과속도가 빠르게 나타났으며 약물의 함량이 10 wt%였을 때 lag time과 투과속도는 5.04 hr과 0.139 $\mu g/cm^2/h$으로 계산되었으며 함량을 20 wt%로 하였을 때는 lag *time*과 투과속도는 3.52 hr과 0.143 $\mu g/cm^2/h$으로 계산되었다. 지용성 약물인 clofibrate의 경우, 함량을 15 wt% 및 25 wt%로 투과실험을 하였으며, 전체적인 투과 양상은 4시간 전후에서 정상상태에 이르며 clofibrate의 함량을 15 wt%로 했을 때 lag time과 투과속도는 3.17 hr과 1.305 $\mu g/cm^2/h$으로 계산되었고 25wt%로 했을 경우는 1.79hr과 1.315 $\mu g/cm^2/h$로 계산되었다.

지용성인 clofibrate와 수용성 항고지단백혈증제제인 oxiniacic acid를 함유한 경피투과제제를 사용하여 진행된 투과 실험에서는 지용성인 clofibrate의 투과속도가 현저하게 빠르게 나타났는데 이는 지용성인 피부 각질과의 친화 즉 lipophilicity를 증가시킴으로써 지용성인 clofibrate의 경피투과를 촉진시키는




(a)




(b)

**Figure 2.** Amount of oxiniacic acid(a) and clofibrate(b) release versus time for gum ointments.

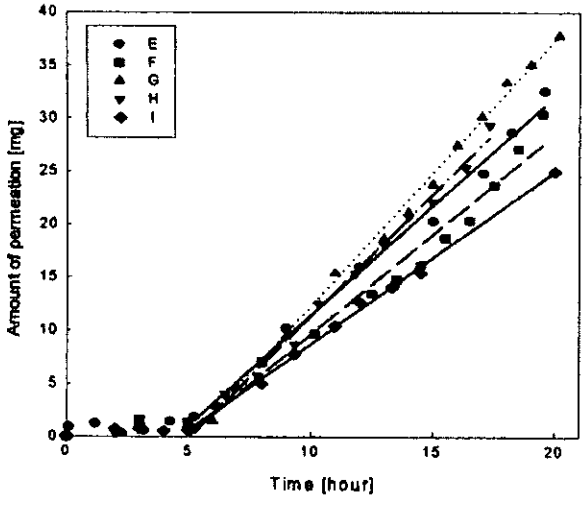



**Figure 3.** Amount of 25% clofibrate release versus time for gums using enhancers.

것이라 생각된다. Figure 2는 빠른 투과정도를 나타낸 지용성 약물의 함량을 고정하고 투과 촉진제로 글리세린, PEG 600, 올레산을 첨가하여 투과 촉진제의 영향을 실험하였다. 결과에서 나타나듯 촉진제를 첨가했을 경우에 그렇지 않은 경우에 비해 lag time과 투과속도가 빠르게 나타났다. 특히 PEG 600을 사용했을 경우가 가장 빠른 투과속도를 나타냈고 글리세린, 올레산의 순으로 투과속도의 증가를 나타냈다. 이는 친수성 및 친유성 약물의 열역학적 활동도와 용해도 파라미터 등과 관련이 있다고 생각된다. 열역학적 활동도는 물질의 도피 경향을 나타내는 개념으로 기제중 약물과 투과 촉진제의 열역학적 활동도에서 유래하는 활동도의 구배가 경피 투과를 촉진한다고 알려져 있다(14). 즉, 경피투과 촉진제의 효과 발현에는 기제의 성질이 크게 영향을 미친다. 예를 들면 기제와 촉진제간의 공용매 효과에 의해 기제중 약물의 용해도가 변하면 겉보기에 같은 농도라도 약물의 기제중 열역학적 활동도가 변하기 때문에 피부 투과량이 변할 수 있으며 기제의 차이로 투과 촉진제 자체의 피부 투과성에 영향을 받을 수 있으리라 생각된다. 확산 현상의 결정 인자중 하나인 분배계수나 활동도 계수를 포괄적으로 이해하는데 유용한 개념이 용해도 파라미터이다. 이중 약물과 투과 촉진제의 지용성을 분배계수로 표현하며 일반적으로 약물과 투과 촉진제의 친유성이 증가하게 되면 분배 계수도 증가하여 피부 투과속도도 증가한다. 이러한 용해도 파라미터는 유사한 분자간의 응집력을 나타내며 일반적으로 약물의 친유성이 증가하면 용해도 파라미터는 작아진다. 즉, 포화 용해도 이하의 농도 범위에서는 약물과 기제 또는 기제와 투과 촉진제간의 용해도 파라미터 차이가 클수록 투과계수가 증가한다. 이는 Uchida(15)의 실험에서도 증명되었듯이 용액중의 용질인 약물의 활동도 구배가 경피 흡수를 촉진한다고 알려져 있으며 약물의 피부 중에서의 mobility에도 투과 촉진제의 종류에 따라 차이가 나는 것으로 생각된다. 또한 대부분의 약물은 지용성인데 피부막을 약물이 용이하게 투과하기 위해서는 단백질과 지방으로 구성된 피부를 swelling 하거나 각 분자가 차지하는 공간을 증가시켜야 한다. 상용 연고 기제 중 일부 사용되는 PEG 600은 글리세린 보다 지용성 약물인 clofibrate에 대해 피부내의 지방과 단백질의 유동성(fluidity)과 피부 각질의 lipophilicity를 증가시킴으로서 각질로의 약물 분배를 촉진한다고 생각된다. 그러나 투과 촉진제의 선택은 사용하려는 제제의 설계, 구성 성분 및 활성 등의 물리 화학적 성질에 따라 결정하여야 한다. 이는 모든 경우에 피부 투과를 촉진시키며 실용성 있는 만능의 투과 촉진제는 존재하지 않음을 시사한다. 즉, 제반 모든 여건을 고려하여 투과 촉진제를 선택하여야 한다. 특히, 무독성 및 무자극성이며 피부에 대한 과민반응을 일으키지 않고 약리 작용을 나타내서는 안되며 약물 제제학적 및 미용학적 측면에서 적절하여야 한다. 이는 기재로 사용할 재료에도 마찬가지로 적용된다. 피부에 직접 적용시키는 제제이기 때문에 피부에 적용되었을 때 피부자극 및 홍반 유무 등의 부작용을 일으키지 않는 재료를 선택하는 것이 중요하다.

## 요 약

항고지단백혈증제제를 이용한 경피투과제제를 제조하고자 기재로서 xathan gum을 사용하여 약물의 함량 및 투과 촉진제에 따라서 경피투과제제를 제조하고 경피투과 항고지단백혈증제의 가능성 등을 연구하였다. 기재로 사용한 xanthan gum의 제타전위를 측정하여 응결, 침전이 나타나는 등전점으로부터 제타전위 값의 차이가 나타나 있으므로 피부와 접촉시 연고제제의 석출 가능성이 없다는 것을 확인할 수 있었다. 각각의 지용성과 수용성 항고지단백혈증제제를 함유한 경피투과제제를 사용하여 진행된 투과 실험에서는 지용성인 clofibrate의 투과속도가 현저하게 빠르게 나타났는데 이는 지용성인 피부 각질과의 친화 즉 lipophilicity를 증가시킴으로써 지용성인 clofibrate의 경피투과를 촉진시키는 것이라 생각된다. 지용성 경피투과제제에 투과촉진제를 첨가했을 경우, 그렇지 않은 경우에 비해 lag time과 투과속도가 빠르게 나타났다. 특히 PEG 600을 사용했을 경우가 가장 빠른 투과속도를 나타냈고 글리세린, 올레산의 순으로 투과속도의 증가를 나타냈다. PEG 600은 다른 투과촉진제 보다 지용성 약물인 clofibrate에 대해 피부내의 지방과 단백질의 유동성(fluidity)과 피부 각질의 lipophilicity를 증가시킴으로서 각질로의 약물 분배를 촉진한다고 생각된다.

## REFERENCES

1. Langer R. S. and Wise D. L. (1984), Medical Applications of Controlled Release, CRC Press, Florida, **2**, 2-12.
2. Johnson P. and Lioyd-Jones J. (1987), Drug Delivery Systems, Ellis Horwood Ltd., England, 7-28.
3. Rohr U. D., Altenburger R., and Kissel T. (1998), Pharmacokinetics of the Transdermal Reservoir Membrane System Delivering $\beta$-Estradiol *In vitro*/*In vivo*-correlation, *Pharmaceu. Res.*, **15(6)**, 877-882.
4. Lipp R., Laurent H., Gunther C., Riedl R., Esperling P., and Tauber U. (1998), Prodrug of Gestodene for Matrix-type Transdermal Drug Delivery System, *Pharmaceu. Res.*, **15(9)**, 1419-1424, 1998.
5. Rohr U. D. and Altenburger R. (1998), Rat Control in

Transdermal β-Estradiol the role of Membrane and Adhesive of layer, *Pharm. Res.*, **15(8)**, 1238-1244.
6. Yano T., Nakagawa A., and Noda K. (1986), Skin Permeability of Various Non-Steroidal AntiInflammatory Drug in Man, *Life Sci.*, **39**, 1043-1052.
7. Cicinelli E., Ignarro L. T., Maria L., and Baizano G. (1998), Effects of Short-term Transdermal Estradiol Administration on Plasma Levels of Nitric Oxide in Postmenopausal Woman, *Fertility and Sterility*, **69(1)**, 58-66.
8. Mezei M. and Gulasekharam V. (1990), A Selective Drug Delivery System for the Topical Route of Administration, Lotion Dosage Form, *Life Sci.*, **26**, 1473-1479.
9. Williams, R. A. (1992), Colloid and Suface Engineering Application in the Process Industries, 14, Butterworth-Heinemann Ltd., London, 188-256.
10. Hunter, R. J. (1981), Zeta Potential in Colloid Science, Academic Press, New York.
11. Barry R. W. (1983), Dermatological Formulations, Marcel Dekker, New York, 49-98.
12. Okamoto, H., Hashida, M., and Sezaki, H. (1988), Analysis of Drug Penetration through Skin Considering Doner Concentration Decrease, *J. Pharm. Sci.*, **77**, 418-424.
13. Bickers, D. R. (1980), The Skin as a Site of Drug and Chemical Metabolism, In Drilln V. A(Eds.), Current Concept in Cutaneous Toxicity, New York, Academic Press, 95-102.
14. Chien W. Y. (1992), Transdermal Drug Delivery and Delivery System. In Novel Drug Delivery Systems, 2nd Ed., Marcel Dekker, New York, 11-53.
15. Uchida T., Kitagawa K., and Yagi A. (1993), Effect of Hydrophilic and Lipophilic Vehicles on Skin Permeation of Tegafur with and without Permeation Enhancers, *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 1264-1269.