

이온토포레시스를 이용한 2-인산 비타민 C의 피부투과

김수연 · 오승열[†]

숙명여자대학교 약학대학

(2004년 5월 10일 접수 · 2004년 6월 3일 승인)

Iontophoretic Delivery of Vitamine C 2-Phosphate

Su Youn Kim and Seaung Youl Oh[†]

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

(Received May 10, 2004 · Accepted June 3, 2004)

ABSTRACT—In order to develop an optimum formulation for iontophoretic flux of vitamine C 2-phosphate (VCP), we have prepared three different hydrogels containing VCP, using carbopol, HPMC and poloxamer, and iontophoretic flux through hairless mouse skin from these hydrogels was carried out. Drug stability in phosphate buffer (PBS) solution (pH 7.4) with and without current application was studied. The effect of various factors, such as drug concentration, current density, and current profile on skin flux was also investigated. Stability study indicated that VCP in PBS (pH 7.4) solution was stable under the experimental condition, irrespective of the presence of current. Cathodal delivery increased the flux markedly, whereas the anodal and passive flux was negligible. Thus, cathodal delivery was used in all experiments. Flux increased as the drug concentration (2.5, 5.0, 7.5%) and current density (0.2, 0.4, 0.6 mA/cm²) increased. Pulsed application of the current showed lower flux than constant current application. The results obtained suggest that VCP can be delivered into the skin and the amount delivered can be controlled by varying hydrogel, current density, drug concentration and current application profile.

Key words—Vitamine C 2-phosphate, Iontophoresis, Transdermal delivery, Hydrogel

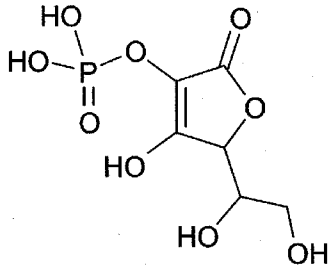
자외선의 조사, 임신, 스트레스 등의 원인으로 피부 세포 속에 멜라닌 색소가 과침착되면 기미, 주근깨가 나타나게 된다. 기미는 이러한 후천성 과색소침착을 특징으로 하는 질환으로 여성에서 흔히 발생하며 미용적 문제를 일으키지만 아직까지 확실한 치료방법은 확립되지 않은 상태이다.¹⁾ 일반적으로 기미는 표피에 침착 되는 표피형 기미, 진피까지 깊숙이 침착 되는 기미인 진피형 기미 그리고 이 두 가지가 모두 있는 혼합형 기미로 나누어 진다. 표피형 기미의 경우는 쉽게 치료가 되지만 진피형 기미는 그 치료가 어려우며 동양인에 있어 기미는 대부분 혼합형 기미이다.

이러한 기미, 주근깨의 생성을 방지하기 위해서는 멜라닌 생성을 억제시켜 주어야 하며 이를 위해 현재 사용되고 있는 치료법으로는 hydroquinone, tretinoin, kojic acid, arbutin, vitamine C 등의 미백성 약물을 이용하는 방법과 glycolic acid 같은 α -hydroxy carboxylic acid를 이용한 화학박피술, 레이저 치료 등이 있다.^{2,3)} 레이저 치료나 화학적 각질층 제거 방법은 안면에 붉은 점을 남기고 상처가 천천히 아물며

심지어는 더 악화된 색소침착을 일으키기도 한다.

멜라닌 생성 억제 물질 중 하나인 비타민C⁴⁻⁷⁾는 타이로시나제 효소의 활성을 억제하여 멜라닌 색소의 생성을 억제함으로써 기미를 치료하고 미백 효과를 나타내며 또한 활성산소나 free radical을 강력하게 제거하는 역할로 주름생성도 억제한다고 알려져 있다. 그러나 비타민 C는 매우 불안정하여 공기 중에서나 제형 내에서 쉽게 산화되어 그 활성을 잃는 것으로 알려져 있으며 이러한 불안정성을 극복하기 위해 ascorbyl palmitate, ascorbyl dipalmitate, ascorbyl stearate, ascorbyl magnesium phosphate 등의 다양한 전구약물이 개발되어 사용되고 있다.⁸⁻¹⁴⁾ 그러나 이러한 유도체들은 그 분자량이 크거나 극성으로 인해 피부를 통한 투과도가 매우 낮은 단점이 있다. 본 연구에서는 이러한 낮은 투과도를 개선하고 기미치료 및 미백효과를 얻기 위해 충분한 양의 약물을 피부 내로 침투시키기 위해 이온토포레시스를 이용한 경피 전달을 시도하였다. 비타민 C 유도체의 이온토포레시스는 활성화된 비타민 C를 진피까지 침투시킬 수 있어 단순한 피부 적용만으로는 치료가 어려웠던 진피형과 혼합형의 기미에도 높은 치료효과를 나타낼 수 있다. 또한 매우 낮은 전류를 사용하므로 피부에 손상을 주지 않으며 전류세기를 조

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)710-9563, E-mail : syoh@sdic.sookmyung.ac.kr



Vitamine C 2-phosphate

Figure 1-Structure of vitamine C 2-phosphate (VCP).

절함으로써 피부투여량을 쉽게 조절할 수 있는 장점이 있다. 본 연구에서는 vitamine C 2-phosphate (VCP, Figure 1)를 함유한 세가지 하이드로겔을 제조하고 극성, 전류세기, 약물 농도 및 전류량이 피부투과에 미치는 영향을 조사하였으며 실험 조건에서의 약물의 안정성에 대해서도 조사하였다.

실험 방법

시약 및 기기

Vitamine C 2-phosphate (VCP)는 Sigma사 (St. Louis, Mo, U.S.A.)에서, Carbopol 971P-NF은 BF Goodrich사 (Cleveland, Ohio, U.S.A.)에서, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)는 풍림무약주 (Seoul, Korea)에서, Poloxamer407 (Lutrol F127)는 BASF사 (Ludwigshafen, Germany)에서 구입하였다. Phosphate buffered saline (이하PBS) 제조에 사용된 KH_2PO_4 , K_2HPO_4 , NaCl 은 덕산이화학(Seoul, Korea)에서 구입하였으며, KCl 은 Yakuri Pure chemical사 (Tokyo, Japan)에서 구입하였다. 실험에 사용된 증류수는 nanopure ultrapure water system (Barnstead, Iowa, U.S.A.)을 사용하여 제조하였으며 HPLC에서 사용된 acetonitrile, methanol (HPLC grade), H_3PO_4 은 덕산이화학 (Seoul, Korea)에서 구입하였다. 피부투과 실험을 위한 side-by-side diffusion cell은 유일과학주 (Pusan, Korea)에서 제작한 것을 사용하였고 multistirrer는 VARIMAG사 (Oberschleissheim, Germany)의 Electronicruhrer Poly15 model을 사용하였다. DC power supply는 Power Tech Co. (Ansan, Korea)에 의뢰 제작한 PT70-10MDC를 사용하였으며 항온 실험을 위한 incubator는 Jeio Tech Co. (Ansan, Korea)의 SI-900을 사용하였다.

전극의 제조

Electrode로는 막대기형 Ag/AgCl 전극과 판상의 Sn/SnCl₂ 전극을 제작하여 사용하였으며 막대기형 전극은 직경 1 mm

의 Ag wire (Aldrich, 99.9%, Milwaukee, WI, U.S.A.)의 한쪽 끝 부분을 AgCl (Aldrich, 99.9%, Milwaukee, WI, U.S.A.) 용액에 수회 침적시켜 제조하였다. 판상의 Sn/SnCl₂ 전극은 polyester film 위에 30 μm 두께로 Sn 입자 (덕산이화학, Seoul, Korea)를 입힌 다음 이를 산화시켜 제조하였다.

VCP 용액 및 하이드로겔 제조

증류수에 약물 농도가 2.5, 5.0, 7.5% (w/v)가 되도록 VCP를 녹여서 제조하였으며 이 용액을 하이드로겔의 제조 시에 사용하여 약물이 하이드로겔 내에 함유되도록 하였다. VCP의 피부투과 연구에 사용된 하이드로겔은 Carbopol,¹⁵⁻¹⁹⁾ HPMC^{15,16,20-21)} 및 Poloxamer^{16,20,22-23)}였으며 다음과 같은 방법으로 제조하였다. Carbopol겔은 약물이 녹아 있는 VCP 용액에 Carbopol을 3% (w/v)가 되도록 넣고 완전히 용해될 때까지 교반하여 제조하였다. HPMC겔은 증류수에 HPMC을 20% (w/v)가 되도록 넣고 80-90°C에서 가열하여 용해시킨 후, 냉장고에 보관된 약물이 녹아 있는 VCP 용액과 혼합하여 4°C 냉장고에서 보관한 후 사용하였다. Poloxamer 겔은 약물이 녹아 있는 VCP 용액에 Poloxamer를 20% (w/v)가 되도록 넣고 교반한 후 4°C 냉장고에서 24시간 동안 균질화시켰다. Flux 연구에 사용된 receptor 용액으로는 pH 7.4인 PBS를 사용하였다.

정량

VCP의 정량은 HPLC를 이용하였다.²⁴⁻²⁷⁾ 사용된 HPLC system으로는 Shimadzu (Kyoto, Japan)사의 CBM-10A system과 SIL-10A auto injector를 사용하였고, 컬럼으로는 Waters사 (Massachusetts, U.S.A.)의 Spherisorb (5 μm , 4.6 \times 250 mm) 아민 컬럼을 사용하였으며 온도는 37°C를 유지하였다. Acetonitrile : potassium phosphate buffer (0.3 M, pH 4.0) = 45 : 55 비율의 이동상을 사용하였고, flow rate은 isocratic으로 1.0 ml/min이었고 injection volume은 30 μl 였다. Detector로는 UV를 사용하였고 254 nm에서의 흡광도를 측정하여 정량하였다.

약물의 안정성 시험

VCP를 PBS용액에 녹여 일정 농도의 용액을 만든 후 36.5°C incubator안에 넣어 놓고 미리 정해진 일정 시간 마다 약물용액을 1 ml씩 취하여 HPLC로 농도 변화를 분석하였다. 또한 전류가 약물의 분해에 미치는 영향을 조사하기 위해 vial에 일정 농도의 VCP 용액을 넣고 36.5°C에서 0.1, 0.2 및 0.3 mA의 전류를 2시간 동안 적용한 후 약물의 농

도변화를 조사하였다.

In Vitro에서 약물 투과 실험

용액으로부터의 약물 투과-VCP의 경피투과에 있어 피부 투과속도에 영향을 미치는 여러 인자들에 대해 검토하였다. 경피투과 실험은 8주된 무모생쥐의 full-thickness skin과 내용량 1 ml, 투과면적 0.5 cm²의 side-by-side diffusion cell을 사용하여 36.5°C incubator에서 실시하였다. Side-by-side diffusion cell 사이에 무모생쥐의 피부를 놓고 clamp로 고정시키고 donor cell에는 약물 용액을 receptor cell에는 PBS 용액을 채운 다음 Ag/AgCl 전극과 spin bar을 각 cell에 넣어 투과실험을 실시하였다. 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120 분 후에 receptor cell의 용액을 모두 취해 검액으로 사용하였고 샘플링 후 즉시 새로운 PBS 용액을 채워 넣었다. 전극 극성이 flux에 미치는 영향을 보기 위해 donor cell에 음극 전극을 넣은 경우 (cathodal delivery), 양극을 넣은 경우 (anodal delivery) 및 전기를 적용하지 않은 passive delivery의 flux를 조사하였으며 약물농도 (2.5, 5.0, 7.5% (w/v)), 전류세기 (0.2, 0.4, 0.6 mA/cm²) 및 전류패턴 (on/off 주기: 2, 5분) 등이 flux에 어떤 영향을 미치는지도 연구하였다.

하이드로겔로부터의 약물 투과

Side-by-side diffusion cell 사이에 무모생쥐의 피부를 놓고 고정시킨 다음 VCP를 함유한 하이드로겔을 피부 위에 일정량 (20 µl) 점적하고 Sn/SnCl₂ 전극을 덮은 후 투과실험을 실시하였다(Figure 2). 용액의 경우와 같이 flux에 영향을 미치는 여러 인자 (약물농도, 전류세기 및 전류패턴)들에 대

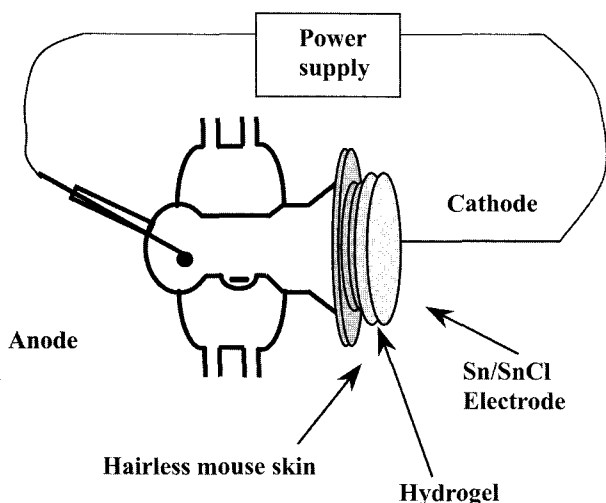


Figure 2—Schematic diagram showing iontophoretic delivery of VCP from hydrogel: VCP loaded hydrogel is the donor and pH 7.4 phosphate buffer is the receptor solution.

한 연구를 실시하였고 그 결과를 비교하여 최적의 피부투과를 나타내는 하이드로겔을 찾고자 하였다.

통계학적 처리

통계학적 분석이 필요한 경우 paired student's t-test를 실시하였으며, p 값이 0.05 미만일 경우에 통계학적으로 유의성 있는 차이가 있다고 판단하였다.

결과 및 고찰

약물의 안정성

일정량의 VCP을 PBS에 녹여 36.5°C에서 24시간 동안 농도 변화를 조사하였는데 이 시간 동안 약물 분해는 0.2%로 매우 낮았으며 이 결과는 약물은 실험 기간 동안인 2시간 동안 매우 안정함을 알려준다(Figure 3). 또한 36.5°C에서 0.1, 0.2 및 0.3 mA의 전류를 2시간 동안 적용하면서 전류에 의해 약물의 분해가 일어나는지 용액의 농도 변화를 조사한 결과 2시간 후의 용액의 농도는 모든 전류세기에서 1% 이내의 변화를 나타내어 전류의 흐름이 약물의 안정성에 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

Cathodal 및 Anodal Delivery

Passive (단순확산) delivery와 이온토포레시스 (cathodal & anodal, 0.4 mA/cm²) flux를 비교해 본 결과, passive와 anodal delivery의 약물투과량이 0에 가까운 값을 나타내는데 비해 cathodal delivery에서는 전류적용 후 약 10분 만에 300 µg/cm²hr에 가까운 큰 flux를 보였으며 20분경에 최대의 flux를 나타내었다(Figure 4). 그 후 flux는 다소 감소하였는

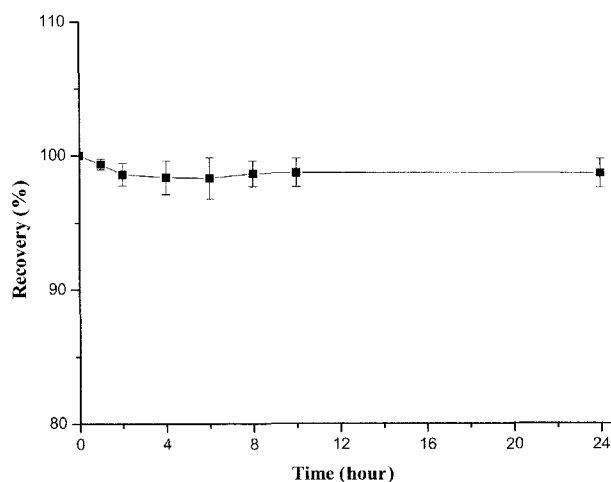


Figure 3—Stability of VCP in pH 7.4 phosphate buffer solution at 36.5°C. Data were expressed as the mean±S.D. (n=3).

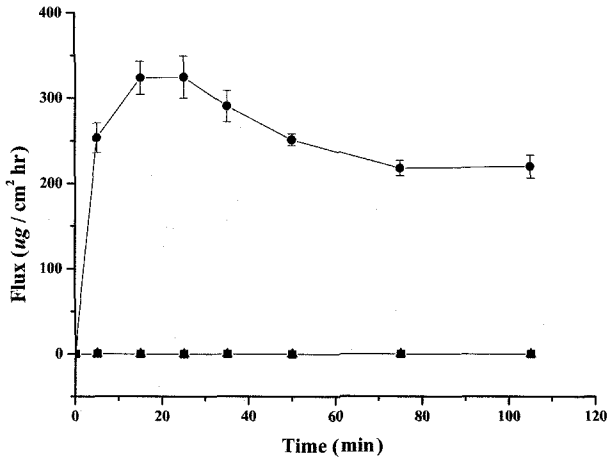


Figure 4—The passive and iontophoretic flux from VCP solution across hairless mouse skin *in vitro*. Direct current of 0.4 mA/cm² was applied. ■: Passive delivery, ●: Cathodal delivery, ▲: Anodal delivery.

데 이는 donor 용액에 있는 VCP의 농도가 시간에 따라 감소하기 때문으로 생각된다. 이같이 cathodal delivery의 flux가 크게 나타난 것은 VCP가 pH 7.4인 PBS 용액에서 음이온으로 존재하고 있음을 알려주고 있다. 따라서 본 연구에서는 이후의 모든 실험을 donor 쪽에는 cathode, receptor 쪽에는 anode를 연결하는 cathodal delivery로 실험을 실시하였다.

용액으로부터의 약물 투과

VCP을 증류수에 녹인 후 약물농도, 전류세기, 전류적용패턴이 flux에 미치는 영향을 살펴보았다. 전류세기를 0.4 mA/cm²로 고정시키고 약물농도를 2.5, 5.0, 7.5% (w/v)로 증가시켜 본 결과 flux가 증가함을 알 수 있었다(Figure 5). 그러나 농도가 2.5%일 때 평균 flux는 199 µg/cm²hr을 나타냈으며 농도가 5%일 때 248 µg/cm²hr, 농도가 7.5%일 때 265 µg/cm²hr을 나타내 농도에 비례적인 flux의 증가를 보이지는 않았다.

Figure 6은 약물농도를 5.0%로 고정하고 전류세기 (0.2, 0.4, 0.6 mA/cm²)를 증가시키면서 2시간 동안 cathodal delivery를 했을 때의 시간에 따른 flux의 변화를 보여주고 있다. 실험결과 최대 flux는 전류세기에 비례하여 증가하지는 않았지만 전체 투과된 VCP의 양에 있어서는 0.2 mA/cm²일 때에 비해 0.4 mA/cm²에서 약 2배의 증가를 나타내었고 0.6 mA/cm²에서는 3배 정도를 나타내 전류의 세기에 따른 비례적인 증가를 보였다. 이 같은 결과는 적용된 전류량이 투과된 VCP의 양과 비례함을 나타내고 있으며 VCP의 피부투과는 전기적인 힘에 의해 이루어짐을 잘 보여주고 있다.

Figure 7은 0.4 mA/cm²의 직류 전류를 연속적으로 적용한

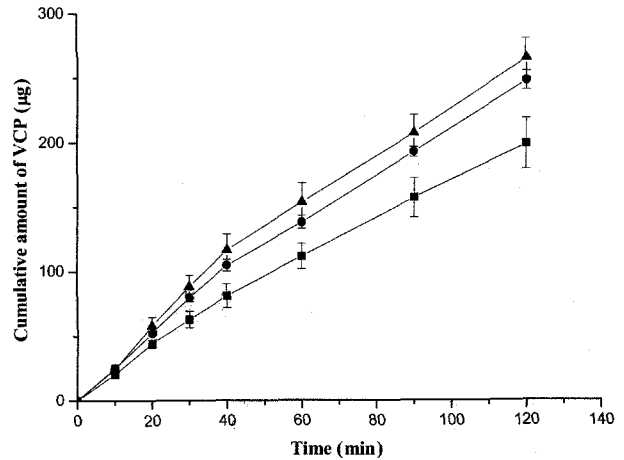


Figure 5—The effect of drug concentration on iontophoretic flux from VCP solution across hairless mouse skin *in vitro* (n=3). Direct current with 0.4 mA/cm² was applied. ■: VCP-2.5%, ●: VCP-5.0%, ▲: VCP-7.5%.

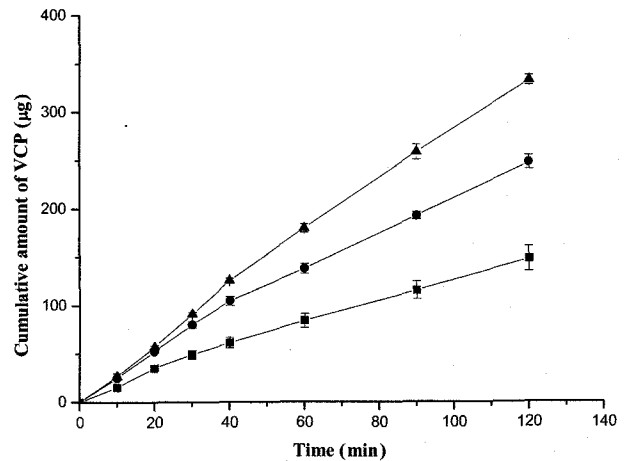


Figure 6—The effect of current density on iontophoretic flux from VCP solution across hairless mouse skin *in vitro* (n=3). Drug concentration was 5% (w/v). ■: 0.2 mA/cm², ●: 0.4 mA/cm², ▲: 0.6 mA/cm².

경우와 2분 또는 5분 마다 전류를 on/off하는 간헐적인 방법으로 적용한 경우의 시간에 따른 flux의 변화를 보여 주고 있다. 이 같은 간헐적 전류 적용이 투과에 미치는 영향을 연속적 적용인 경우와 비교 조사한 이유는 피부의 손상 및 회복에 필요한 시간이 적용된 전류량에 따라 증가하기 때문이다.²⁸⁾ 즉 전류를 연속적으로 적용했을 시 간헐적 적용의 경우보다 피부에 더 큰 손상이 일어나 피부가 비가역적으로 손상을 받거나 또는 원 상태로 회복하는데 너무 오랜 시간이 걸릴 수 있기 때문이며 또한 1/2의 전류량을 적용하면서도 투과된 VCP의 양이 1/2 이상이 될 수 있을지를 알아보기 위해서 본 실험을 진행하였다. 2시간 동안 연속적으로 전류를 적용한 경우 전류를 on/off 시키는 간헐적인 경우에 비해

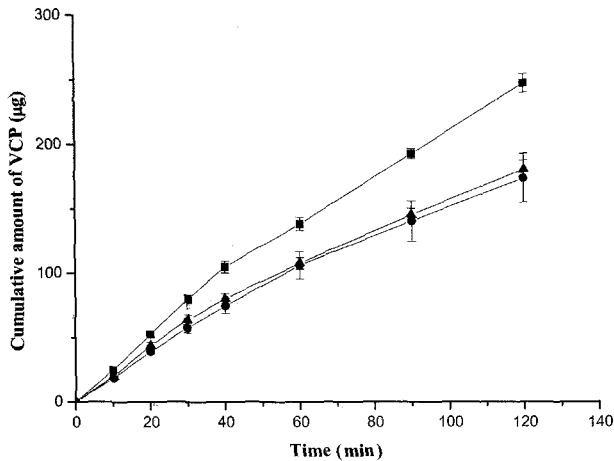


Figure 7—The effect of current profile (continuous and pulsed currents) on iontophoretic flux from VCP solution across hairless mouse skin *in vitro* (n=3). Direct current of 0.4 mA/cm² was applied. ■: Continuous current, ●: On/Off every 2 min, ▲: On/Off every 5 min.

큰 flux를 나타내었으며(Figure 7, $p < 0.05$) 2분과 5분의 간헐적인 전류적용 간에는 그 flux에 별다른 차이를 보이지 않았다($p < 0.05$). 간헐적인 전류 적용의 경우 적용된 전류량이 연속적인 경우 보다 1/2임에도 불구하고 투과된 약물량은 약 2/3를 나타내어 필요 투여량에 따라 간헐적인 전류 적용이 연속적인 전류 적용에 비해 더 적합한 이온토포레시스 조건이 될 수도 있음을 나타내고 있다.

하이드로겔로부터의 약물 투과

이상의 약물 용액으로부터의 투과 실험 결과로 VCP가 피부를 통해 잘 투과될 수 있음을 알 수 있었다. 그러나 실제 이온토포레시스에 의한 VCP의 피부 적용에 있어서 용액을 그대로 사용하기는 힘들고 피부에 적용할 수 있는 형태인 하이드로겔을 사용해야 하므로 본 연구에서는 3가지 하이드로겔 (Carbopol, HPMC, Poloxamer)을 선택하고 이 하이드로겔 내에 약물을 함유시켜 용액에서의 경우와 같이 약물농도, 전류세기 및 전류적용패턴이 flux에 미치는 영향을 조사하였다. 그 결과를 Table I에 나타내었다. 3가지 하이드로겔에서 모두 전류세기가 0.4 mA/cm²로 고정된 상태에서 약물농도가 증가할수록 최대 flux는 증가하였고 Carbopol을 사용한 경우 모든 농도 범위에서 HPMC나 Poloxamer를 사용한 경우 보다 큰 flux를 나타내었으며 또한 약물농도 증가에 따른 최대 flux 증가도 HPMC나 Poloxamer를 사용했을 경우 보다 더 크게 일어났다. 5%의 약물 농도에서 2시간 동안의 평균 flux를 비교해 보면 Carbopol을 사용한 경우 109 µg/cm²hr를 나타내었으나 HPMC의 경우 85 µg/cm²hr, Poloxamer 경우 92 µg/cm²hr를 나타내 Carbopol을 사용한 경우에 가장

큰 투과를 나타내었다. Carbopol 하이드로겔로부터의 flux가 다른 하이드로겔의 경우 보다 더 크게 나타난 것은 pH 7.4에서 HPMC나 Poloxamer의 경우 전기적으로 중성이나 Carbopol은 음전하를 가지고 있어 같은 음전하를 가지고 있는 VCP와 상호 반발을 일으키며 또한 Carbopol 하이드로겔의 경우 고분자 농도가 3%로 다른 두 하이드로겔의 20%보다 낮아 고분자 사슬 간의 함수량이 더 커 약물의 이동이 더 용이하기 때문으로 사료된다. 한편 하이드로겔로부터의 flux를 용액으로부터의 flux와 비교해보면 약물농도가 5%이고 전류세기가 0.4 mA/cm²일 때 평균 flux가 용액에서는 248 µg/cm²hr인데 비해 Carbopol인 경우 109 µg/cm²hr으로 나타나 1/2 이하의 평균 flux를 나타내었다.

전류세기의 flux에 미치는 영향을 보면 모든 하이드로겔(약물농도는 5%)에서 전류세기를 증가시킬수록 flux도 증가하였다. 그러나 용액의 경우와는 달리 전류세기 (즉, 전류량) 증가에 따라 전체투과량이 비례적으로 증가하지 않았는데 HPMC의 경우 전류세기가 0.2 mA/cm²일 때 2시간 동안 약 57 µg의 전체투과량을 나타낸 반면 전류세기가 2배인 0.4 mA/cm²일 때는 85 µg, 전류세기가 3배인 0.6 mA/cm²일 때는 114 µg의 전체투과량을 나타내었다(Figure 8, Table I). 이 같은 결과는 약물의 전달량을 증가시키기 위해 전류세기를 증가시킬 수 있지만 전류적용에 따른 피부손상 및 회복에 소요되는 시간을 고려한다면 약물농도의 조절과 함께 적절한 전류세기를 선택하는 것이 중요함을 알려주고 있다.

Table I에는 0.4 mA/cm²의 직류 전류를 연속적으로 적용한 경우와 2분 또는 5분마다 전류를 on/off하는 간헐적인 방법으로 적용한 경우의 시간에 따른 flux의 변화도 나타나 있

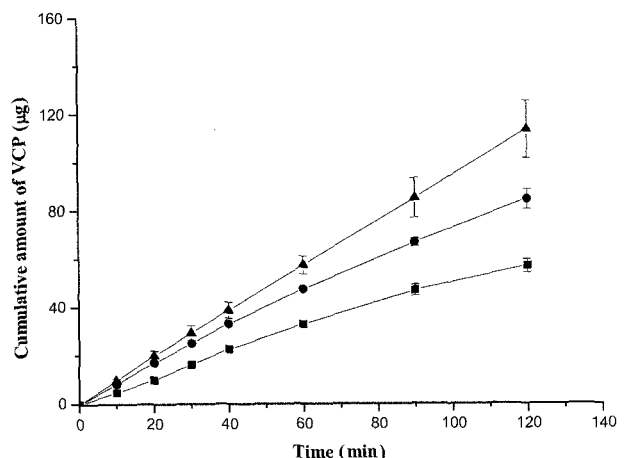


Figure 8—The effect of current density on iontophoretic flux from HPMC across hairless mouse skin *in vitro* (n=6). Drug concentration was 5% (w/v). ■: 0.2 mA/cm², ●: 0.4 mA/cm², ▲: 0.6 mA/cm².

Table I—Effect of Drug Concentration, Current Density and Current Profile on the Average Flux (mg/cm² hr) from 3 Hydrogels

Hydrogels	Drug concentration ^a (% w/v)			Current density ^b (mA/cm ²)			Current profile ^c (min)		
	2.5	5.0	7.5	0.2	0.4	0.6	2	5	120
Carbopol	85.20±14.03	109.38±5.36	136.37±12.26	66.23±5.53	109.38±5.36	140.29±6.84	83.6±9.37	81.47±6.85	109.38±5.36
HPMC	71.74±6.22	84.74±4.08	92.48±15.04	57.08±2.77	84.74±4.08	113.60±11.96	60.38±2.27	62.36±0.74	84.74±4.08
Poloxamer	75.93±5.87	92.03±3.02	95.16±3.42	70.33±1.93	92.03±3.02	109.98±5.07	69.20±4.08	67.95±3.52	92.03±3.02

Data were expressed as the mean±S.D. (n=6).

^aCurrent was fixed at 0.4 mA/cm².

^bDrug concentration was fixed at 5% (w/v).

^cPulsatile application of direct current (0.4 mA/cm²). On/off cycle (2, 5 or 120 min) was repeated for 120 min.

는데 2시간 동안 연속적으로 전류를 적용한 경우 전류를 on/off시키는 간헐적인 경우보다 큰 평균 flux를 나타내었다. 2분과 5분의 간헐적인 전류적용 간에는 평균 flux에 큰 차이를 보이지 않았다. Poloxamer의 경우 연속적으로 전류를 적용하였을 때 평균 flux가 92 µg/cm²hr을 나타내었고 2분과 5분씩 간헐적 전류적용을 하였을 때에는 평균 flux가 각각 69 및 68 µg/cm²hr을 나타내었다. 그러나 전체투과된 약물량을 계산해보면 용액일 경우와 비슷한 경향을 나타내었는데 간헐적인 전류 적용의 경우 연속적인 경우 보다 적용된 전류량이 1/2임에도 불구하고 투과된 약물량은 약 75%를 나타내었는데 이 결과는 간헐적인 전류 적용이 임상적으로 유효한 양 이상의 VCP를 투과시킬 수 있다면 연속적인 전류 적용에 비해 더 적합한 이온토포레시스 조건이라는 것을 나타내고 있다.

이상의 결과를 정리해 보면 Carbopol의 경우, 모든 농도 범위 및 전류세기에서 Poloxamer의 경우 보다 큰 평균 flux를 나타내었고($p < 0.05$) HPMC의 경우 가장 낮은 평균 flux를 보였으며($p < 0.05$) 또한 약물 농도나 전류세기의 증가에 대해 가장 큰 flux의 증가를 나타내 VCP의 피부투과 제형의 개발 시 세 하이드로겔 중 가장 적합하다고 판단된다. 또한 본 연구의 결과는 전류를 적용할 때 전류밀도의 적절한 선택 및 간헐적인 적용을 통해 피부의 손상을 최소화 하며 투과량을 최대화하는 조건을 찾는 것이 중요하다는 것을 알려주고 있다.

결 론

본 연구에서는 이온토포레시스를 이용하여 vitamine C 2-phosphate (VCP)를 피부 내로 전달하는데 사용될 하이드로겔 및 최적의 이온토포레시스 조건을 찾고자 하였다. VCP는 실험을 행한 용액이나 하이드로겔 내에서 안정하였으며 음극전달, 양극전달 및 수동수송을 측정된 결과 음극전달에 의해 현저한 flux의 증가를 나타내었다. 약물농도, 전류세기

및 적용된 전류량이 커질수록 flux는 증가하였으며 세가지 하이드로겔 중 Carbopol이 다른 두 하이드로겔에 비해 모든 약물 농도 및 전류세기 범위에서 큰 flux를 나타내었다. 이상의 결과는 이온토포레시스를 이용하여 VCP를 피부 내로 전달할 수 있으며 하이드로겔, 전류세기, 약물농도 및 전류 적용 방법을 변화시켜 피부 내로 전달하는 VCP의 양을 조절할 수 있음을 알려주고 있다.

감사의 말씀

본 연구는 보건과학기술연구개발사업 (과제번호: 02-PJ1-PG4-PT05-0005)의 지원에 의해 수행되었습니다.

문 헌

- 1) P. Thada, Treatment of melasma: A review with personal experience. *Int. J. Dermatol.*, **37**, 897-9031 (1998).
- 2) A.M. Kligman and I. Willis, A new formula for depigmenting human skin. *Arch. Dermatol.*, **111**, 40-48 (1975).
- 3) R.J. Salo and D.O. Cliver, Inactivation of enteroviruses by ascorbic acid and sodium bisulfite. *Appl. Environ Microbiol.*, **36**, 68-75 (1978).
- 4) D. Darr, S. Combs, S. Dunston, T. Manning and S. Pinnel, Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage, *Br. J. Dermatol.*, **27**, 247-53 (1992).
- 5) S.S. Shapiro and C. Saliou, Role of vitamins in skin care, *Nutrition*, **17**, 839-844 (2001).
- 6) R.M. Colven and S.R. Pinnell, Topical vitamin C in aging, *Clinic Dermatol.*, **14**, 227 (1996).
- 7) Y.W. Chien, H. Xu, C. Chiang and Y. Huang, *Pharmaceutical Research*, **5**, 103 (1988).
- 8) K. Kameyama, C. Sakai, S. Kondoh, K. Yonemoto, S. Nishiyama, M. Tagawa, T. Murata, T. Ohnuma, J. Quigley, A. Dorsky, D. Bucks and K. Blanock, Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis *in vitro* and *in vivo*, *Journal of the American academy of Dermatology*, **34**(1), 29-33 (1996).

- 9) S. Kobayashi, M. Takehana, M. Kanke, S. Itoh and E. Ogata, Postadministration protective effect of magnesium-L-ascorbyl-phosphate on the development of UVB-induced cutaneous damage in mice, *Photochemistry and photobiology*, **67**(6), 669-75 (1998).
- 10) S. Nayama, M. Takehana, M. Kanke, S. Itoh, E. Ogata and S. Kobayashi, Protective effects of sodium-L-ascorbyl-2-phosphate on the development of UVB-induced damage in cultured mouse skin, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **22**(12), 1301-5 (1999).
- 11) S. Kobayashi, M. Takehana, S. Itoh and E. Ogata, Effect of magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate on cutaneous damage induced by UVB irradiation, *Photomedicine and Photobiology*, **17**, 39-40 (1995).
- 12) D.C. Mahan, A.J. Lepine and K. Dabrowski, Efficacy of magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate as a vitamin C source for weanling and growing-finishing swine, *Journal of Animal Science*, **72**(9), 2354-6 (1994).
- 13) T. Ueda, R. Soeda, H. Suzuki and K. Akao, Noninvasive detection of L-ascorbyl-2-phosphate transported into skin by iontophoresis, *Fragrance Journal*, **31**(8), 120-125 (2003).
- 14) Fukushima, Iwai, Fukushima, Nagao, Miwa, Nishida, Ito and Ogata, L-Ascorbyl-2-phosphate magnesium against skin damage induced by UV-B irradiation vitamins (the vitamin society of Japan), **69**(4), P264 (1995).
- 15) 최후균 외 편저, *신기술 의약품*, pp.166 (2002).
- 16) M.K. Chun, B.T. Kwak and H.K. Choi, Preparation of buccal patch composed of carbopol, poloxamer and hydroxypropyl methylcellulose, *Archives of Pharmacal Research*, **26**(11), 973-978 (2003).
- 17) S. Proniuk and J. Blanchard, Anhydrous Carbopol polymer gels for the topical delivery of oxygen/water sensitive compounds, *Pharmaceutical Development and Technology*, **7**(2), 249-255 (2002).
- 18) M. Thanou, J.C. Verhoef and M.T. Nihot, Verheijden Jos H. M., Junginger Hans E., Enhancement of the intestinal absorption of low molecular weight heparin (LMWH) in rats and pigs using Carbopol 934P, *Pharmaceutical Research*, **18**(11), 1638-1641 (2001).
- 19) W. Ainley and J.W. Paul, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Second Edition, Washington, p229-232,352-354 (1994).
- 20) Y.S.R. Krishnaiah, P. Bhaskar and V. Satyanarayana, Penetration-Enhancing Effect of Ethanol-Water Solvent System and Ethanolic Solution of Carvone on Transdermal Permeability of Nimodipine from HPMC Gel Across Rat Abdominal Skin, *Pharmaceutical Development and Technology*, **9**(1), 63-74 (2004).
- 21) E. Mehuys, C. Vervaet and J.P. Remon, Hot-melt extruded ethylcellulose cylinders containing a HPMC-Gelucire core for sustained drug delivery, *Journal of Controlled Release*, **94**(2-3), 273-280 (2004).
- 22) Y.J. Park, C.S. Yong, H.M. Kim, J.D. Rhee, Y.K. Oh, C.K. Kim and H.G. Choi, Effect of sodium chloride on the release, absorption and safety of diclofenac sodium delivered by poloxamer gel, *International Journal of Pharmaceutics*, **263**(1-2), 105-111 (2003).
- 23) E. J. Ricci, M.V.L.B. Bentley and J.M. Marchetti, HPLC assay of lidocaine in an in vitro dissolution test of the Poloxamer 407 gels, *Revista Brasileira de Ciencias Farmaceuticas*, **38**(1), 107-111 (2002).
- 24) A. Semenzato, R. Austria, C. Dall'Aglio and A. Bettero, High-performance liquid chromatographic determination of ionic compounds in cosmetic emulsions: application to magnesium ascorbyl phosphate, *Journal of Chromatography A*, **705**, 385-389 (1995).
- 25) J.Y. Fang, K.C. Sung, H.H. Lin and C.L. Fang, Transdermal iontophoretic delivery of diclofenac sodium from various polymer formulations: in vitro and in vivo studies, *International Journal of Pharmaceutics*, **178**, 83-92 (1999).
- 26) M.K. Kin, H. Zhao, C.H. Lee and D.D. Kim, Formulation of a reservoir-type testosterone transdermal delivery system, *International Journal of Pharmaceutics*, **219**, 51-59 (2001).
- 27) R. Austria, A. Semenzato and A. Bettero, Stability of vitamin c derivatives in solution and topical formulations, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **15**, 795-801 (1997).
- 28) S.Y. Oh and R. Guy, Effect of iontophoresis on the electrical properties of human skin in vivo. *Int. J. Pharm.*, **124**, 137-142 (1995).