

## 수분 감응성 아시클로버 패취제의 설계 및 평가

김아미 · 곽혜선<sup>1\*</sup> · 전인구<sup>†</sup>

동덕여자대학교 약학대학, <sup>1</sup>이화여자대학교 약학대학  
(2006년 11월 14일 접수 · 2006년 12월 12일 승인)

### Formulation and Evaluation of Moisture-activated Acyclovir Patches

Ah Mee Kim, Hye Sun Gwak<sup>1\*</sup> and In Koo Chun<sup>†</sup>

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

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

(Received November 14, 2006 · Accepted December 12, 2006)

**ABSTRACT** – This study was aimed to design, formulate and characterize the moisture-activated patches containing acyclovir for antiviral action. Gel intermediates for film-type patches were prepared with mucoadhesive polymer, viscosity builders, enhancers and acyclovir. Patches containing acyclovir were characterized by *in vitro* measurement of drug release rates through a cellulose barrier membrane, and of drug flux through the hairless mouse skin. Film-type patches obtained were uniform in the thickness and showed a mucoadhesive property when contacted with moisture. The formulation was optimized, which consisted of Gantrez<sup>®</sup> AN-169 (2%), Kollidon<sup>®</sup> VA 64 (1%), Natrosol<sup>®</sup> (1%), hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (1%) and dimethylsulfoxide (0.5%). Release rates of acyclovir patches increased dose-dependently. The addition of terpenes such as *d*-limonene or cineole increased release rates of acyclovir, but decreased permeation rates. The permeation rates were enhanced by 2 and 2.5 times by the addition of glycyrrhizic acid ammonium salt and sodium glycocholate, respectively, compared with that of no enhancer. These results suggest that it may be feasible to deliver acyclovir through the skin or gingival mucosa from the moisture-activated patches.

**Key words** – Acyclovir, Moisture-activated patches, Release rates, Permeation rates

아시클로버 [9-(2-히드록시에톡시메틸)구아닌]는 단순포진과 대상수두 바이러스에 높은 선택성을 지닌 구아노신 유도체로서 바이러스 유전암호가 저장된 티미딘키나제에 의해 아시클로버모노포스페이트로 전환된다. 생성된 아시클로버모노포스페이트는 다시 숙주세포의 키나제에 의해 아시클로버 트리포스페이트로 전환되고 바이러스의 DNA 중합효소작용을 억제하여 뉴클레오타이드의 연쇄반응을 종결시킴으로써 항바이러스 작용을 발현한다고 보고되고 있다. 아시클로버 트리포스페이트는 빠른 속도로 세포내의 포스파타제에 의해 숙주세포에서 분해된다.<sup>1,2)</sup>

아시클로버는 경구, 정맥주사 또는 국소 투여가 가능하며 경구 투여 시 25-30%만 흡수되고 15-20%가 혈장단백과 결합한다. 경구로 200 mg을 투여하였을 때 최고혈중 농도는 0.4-0.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었고 800 mg을 경구투여하였을 때는 1.6  $\mu\text{g}/$

$\text{mL}$ 이었으며 최고혈중농도에 도달하는 시간은 1.8시간(1.5-2 시간)으로 나타났고 평균 소실 반감기는 1.5-2.5시간으로 산출되었다.<sup>2)</sup> 시판 중인 아시클로버의 제형은 정제, 캡슐제, 현탁액, 주사제, 연고제 및 크림제 등이 있다.

바이러스성 구강점막 질환의 치료에 있어서는 대부분 저농도의 국소마취제 또는 소염진통제만이 개발되어 있기 때문에<sup>4,7)</sup> 근본적인 치료제인 항바이러스제는 증상이 심할 경우 전신투여를 하거나 일반 연고제나 크림제를 구강점막에 적용하고 있는 실정이다.<sup>8-10)</sup> 그러나 연고제나 크림제는 피부를 대상으로 하여 개발되었기 때문에 구강점막에 사용하기에는 지속력, 부착력, 흡수 및 안정성 면에서 부적절하다. 또한 항바이러스제의 전신투여는 환부의 크기에 비하여 바람직하지 않으므로 전신 순환계에서의 약물 농도는 낮고, 염증 부위에만 약물의 치료농도에 도달하여 일정시간 유지할 수 있는 패취제를 개발하여 적용한다면 위장관에 대한 자극은 물론 간 초회통과효과도 피할 수 있으며 치료부위에서 신속하고도 지속적인 효과를 얻을 수 있다.

구강점막 패취제는 약물투과에 있어서 중요한 첫 단계가 수화이므로 감압 점착성 패취보다는 수분과 접촉할 때 수화

본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

<sup>†</sup>Corresponding author

Tel: 02)940-4523, E-mail: ikhun@dongduk.ac.kr

\*Co-corresponding author

Tel: 02)3277-4376, E-mail: hsgwak@ewha.ac.kr

하여 점막에 달라붙는 수분 감응성 패취제가 바람직하다. 또한 감압 점착제는 점막과 같이 수분이 많은 부위에는 달라붙지 않아 적용할 수도 없다. 따라서 이 연구에서는 수분 감응성과 필름형성능이 있는 것으로 보고된 Gantrez® AN-계열을 주된 기제로 사용하고 Natrosol®, Carbopol®, Polycarbophil, Kollidon® VA 64를 수분 감응형 점착제의 보조 구성분으로 선정하는 한편 시클로덱스트린류를 약물의 가용화제 및 분산제로 택하여 항바이러스 작용이 있는 아시클로버를 함유하는 필름형 패취제를 설계하고자 하였다. 또 난용성 약물인 아시클로버의 피부 투과를 촉진하기 위하여 테르펜류, 담즙산류 등을 추가하여 패취제를 제조하고 이들의 약물 방출 특성과 무모 마우스의 적출피부를 통한 투과 특성을 검토하였다.

## 실험 방법

### 시료 및 시약

시료로 사용한 아시클로버는 고려제약주식회사(Icheon, Korea)로부터 공급받은 약전급을 사용하였다. 용제로는 폴리에틸렌글리콜 300(PEG 300), 디메틸설폭시드(DMSO), Span 80, 폴리소르베이트 80, 라우릴황산나트륨(SLS), 올레산, 리놀레산(Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Missouri, USA)와 시클로덱스트린류로서는 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린(HPCD, Cargill, Inc., Cedar Rapids, IA, USA), 디메틸-β-시클로덱스트린(DMCD, Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Missouri, USA) 및 β-시클로덱스트린설포부틸에텔나트륨염(SBCD, Captisol®, CyDex, Inc., Overland Park, KS, USA) 등을 사용하였다.

아세트오니트릴 및 메탄올은 LC용을 사용하였고, 수산화나트륨 등은 시판 1급 시약을 사용하였다. 패취의 제조에는 메틸비닐에테르/말레무수물공중합체 (Gantrez® AN-119, AN-139, AN-149 및 AN-169, ISP International Specialty Products, Wayne, NJ, USA), 히드록시에틸셀룰로오스 (Natrosol® 250, Aqualon, Wilmington, DE, USA), 카르보머 (Carbopol® 980 NF, Noveon, Inc., Cleveland, OH, USA), 코폴리비돈 (Kollidon® VA 64, BASF, Ludwigshafen, Germany) 및 폴리카르보필(BFGoodrich, Cleveland, OH, USA)을 썼고, 신네올, l-멘톨, 리모넨, 글리코콜린산나트륨 및 글리시리진산암모늄염은 시판 1급 시약을 사용하였다. 물은 정제수를 가지고 초순수 제조장치(Elagastat, London)를 통과시켜 18 MΩ 이상인 것을 사용하고 식염수는 주사용을 사용하였다. 패취의 점착제로는 3M사(St. Paul, MN, USA)의 #75 아크릴수지 점착제를 사용하고 지지체로는 Scotchpak 1109(3M, St. Paul, MN, USA)의 저알레르기 유발성의 살색 폴리에스

테르 박층 필름을 썼다.

### 기기 및 장치

액체크로마토그래프장치는 송액용 펌프(SLC-100, Intelligent pump, Samsung, Suwon, Korea), 검출기(SLC-200, UV-VIS detector, Samsung, Suwon, Korea), 기록장치(Varian Inc, Palo Alto, CA, USA)로 구성된 것을 쓰고 프란츠형 투과셀(FCDS-900C, Labfine Instruments, Anyang, Korea), 항온진탕수욕장치(Karl Kolb model 171-100, Dreieich, Germany), 고속호모게나이저(ART-Micra D-8, ART moderne Labortechnik, Müllheim, Germany), 내측이 10×10 cm(가로×세로)인 아크릴제 템플레이트(두께 5 mm) 및 특수 제작한 점착력 시험장치를 썼다.

### HPLC법에 의한 아시클로버 분석

칼럼으로는 Radial Park insert(μBondpak C18, Waters Corp., Milford, USA)가 장착된 Luna C18 칼럼(5 μm, 150×4.60 mm, Phenomenex, Torrance, CA, USA)을 사용하고, 물·아세트오니트릴혼합액(96:4, V/V)을 유속 1.8 mL/min로 유출시켜 파장 254 nm에서 검출하였다. 내부표준액으로는 트립토판 수용액(200 μg/mL)을 사용하였다.

### 용해도 측정

바이알에 물을 1 mL씩 넣고 아시클로버 일정 과량을 넣은 후 밀전하여 32°C에서 48시간 이상 진탕한 후 정치하고 상정액을 공경 0.45 μm의 멤브레인필터(PVDF, Whatman)로 여과하였다. 그 여액 50 μL를 취하여 물 10 mL를 넣어 희석한 후 HPLC 법으로 분석하였다.

### 시클로덱스트린류에 의한 가용화 시험

200 mM의 HPCD, SBCD 및 DMCD 원액을 조제하여 초순수로 단계적으로 희석하여 40, 80, 120, 160, 200 mM의 HPCD, SBCD 및 DMCD 용액을 제조하였다. 각 용액 1.0 mL에 아시클로버를 각각 일정 과량씩 넣고, 32°C의 항온진탕기에서 48시간 동안 포화시켜 용해 평형에 도달하도록 하였다. 공경 0.45 μm 멤브레인필터로 여과하고 여액 50 μL를 취하여 물 10 mL를 넣어 희석한 후 HPLC 법으로 분석하였다.

### 아시클로버 수용액의 온도에 대한 안정성 시험

아시클로버를 물에 녹여 4 및 16 μg/mL의 농도로 희석하고 시험관에 넣어 수욕에서 가열하면서 가열 전, 30, 40, 50, 60, 70, 80 및 85°C에서 100 μL씩 취하였다. 또한

85°C로 온도를 유지하면서 0.5, 1, 2시간마다 100 µL씩 취하여 HPLC법으로 분석하였다.

### 히드로겔의 제조

비커에 물 60 mL을 취하여 열판 위에서 95-99°C로 가열하면서 Gantrez®를 소량씩 넣어 약 15분 정도 고속호모게나이저로 섞으면서 맑은 용액으로 한 후 상온에서 천천히 식히면서 아시클로버를 넣고 잘 저어 혼합시켰다. 70°C 정도로 식힌 다음 Carbopol®, Polycarbophil 또는 Kollidon® VA 64를 소량씩 넣어 고속호모게나이저로 분산시켰다. 30°C 이하로 식힌 다음 유발에서 잘 혼합한 Natrosol®과 HPCD 혼합물을 소량씩 넣으면서 거품이 생기지 않도록 서서히 혼합한 다음 2 mol/L 수산화나트륨용액을 넣어 pH를 6.0-6.2로 조정하고 필요에 따라 투과촉진제로서 테르펜유나 DMSO를 넣어 고르게 섞고 질량을 달아 손실된 양만큼 물을 넣어 60 g으로 하였다.

### 수분 감응성 패취의 제조 및 평가

**아시클로버 패취의 제조**- 표면의 먼지를 깨끗하게 제거한 박리지(Gelroflex ALU-PET 100 µ-2S DR, 3M, St. Paul, MN, USA, 폴리에스테르 필름의 한쪽 면에 알루미늄 코팅을 하고 다시 양면을 실리콘 처리한 은색 박리지) 위에 공업용 그리스(Duksan Pure Chemicals, Co., Ltd., Ansan, Korea)로 고정시킨 템플레이트를 평평한 유리판 위에 고정시켰다. 히드로겔을 80°C 수욕에서 가온한 다음 감압하여 탈기하고 템플레이트 내측에 거품이 생기지 않도록 조심스럽게 위쪽에서 아래쪽으로 고르게 흘러 내린 다음 수동식 도포기를 사용하여 윗면이 고르게 되도록 도포하였다. 도포 후 상온에서 48 시간 건조하도록 하였다. 건조된 패취를 박리지로부터 조심하여 떼어내어 필름 내의 흰색 응집물 형성을 육안으로 관찰하여 분산성을 평가하고 두께와 질량을 측정한 다음 75임시고정용스프레이 접착제(3M Korea, Corp., Seoul, Korea)를 지지체에 뿌리고 이것에 건조된 필름형 패취를 밀착시킨 다음 기름종이로 덮어 보존하였다.

**부착력 실험**- 박리지로부터 제거한 패취를 가로 세로 1×1 cm 크기로 3 조각씩 잘라 지렛대 원리를 이용하여 실험실적으로 제작한 부착력 시험기의 adaptor에 패취의 한쪽 면을 접착제로 단단하게 붙였다. 받침대 위에 무모마우스 피부의 표피층을 고정시키고 adaptor에 고정시킨 패취의 다른 한 쪽 면 위에 생리식염액 100 µL를 떨어뜨려 수화시키고 이것을 피부의 진피층 위에 15초간 압착시켰다. 곧 추의 무게를 0.1 g 단위로 증가시켜 패취가 피부로부터 떨어질 때의 질량을 측정하여 부착력을 구하였다.

**피취로부터 방출시험**- 미리 항온수를 순환시켜 프란츠 셀의 온도를 37°C로 유지하고 receiver cell 윗면의 입구를 물로 적신 셀룰로오스 막(dialysis tubing, D 0405, Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, Missouri, USA)으로 덮었다. 제조된 패취를 가로 세로 각각 1.2 cm의 사각형으로 잘라서 약물 함유층 윗면에 생리식염액 100 µL를 떨어뜨려 10초간 수화시킨 다음 셀룰로오스 막 위에 덮고 donor cell을 밀착시켜 마운팅하였다.

Receiver cell에는 시험액으로 5 mL의 pH 7.4 인산염완충액을 넣고 10, 30, 60, 120, 240, 360분에 방출액 100 µL씩을 취하여 같은 양의 내부표준액(트리토판 200 µg/mL)과 섞어 볼텍스 혼합하였다. 이 액 20 µL를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램으로부터 피크면적비를 측정하여 누적방출량을 구하였다.

**피취로부터 적출 무모마우스 피부 투과시험**- 적출 피부 투과 시험에 사용한 무모 마우스는 8-9주된 수컷으로 한림실험동물연구소(Hwaseong, Kyunggi-do, Korea)에서 구입하여 1주 이내에 사용하였다. 무모 마우스를 에테르로 마취사 시킨 다음 수술대 위에 고정시키고 등 피부를 각질층이 손상되지 않도록 조심스럽게 떼어내었다. 식염수로 적신 킴와이프를 사용하여 불필요한 피하지방, 조직 및 혈관들을 제거하였다. 적출된 피부는 약 1.2×1.2 cm 크기로 자른 다음 즉시 투과 시험에 사용하였다. 이때 건조되지 않도록 생리식염액을 소량 떨어뜨려 적셔 두었다. 프란츠 셀의 온도를 37°C로 유지하고 무모 마우스의 적출 피부를 receiver cell 윗면에 고정하고 이 위에 수화시킨 패취를 밀착시킨 다음 donor cell을 덮어 고정하였다. Receiver cell 내부에는 시험액으로 약 5 mL의 pH 7.4 인산염 완충액을 기포가 생기지 않도록 넣고 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12시간 간격으로 투과액 100 µL를 취하여 같은 양의 내부표준액(트리토판 200 µg/mL)과 섞어 볼텍스 혼합한 후 이 액 20 µL를 HPLC로 분석하여 누적 투과량을 구하였다.

**시판 크림제의 적출 무모마우스 피부 투과시험**- 패취의 투과 시험에서와 같이 셀의 온도를 37°C로 유지하고 무모 마우스의 등 피부를 먼저 밀착시켜 고정하였다. 가로 세로 각각 1.2 cm로 자른 지지체 위에 크림 19.0 mg(5% 패취의 1.44 cm<sup>2</sup>에 해당하는 함량인 660 µg이 되는 양)을 잘 펴 바른 다음 피부 위에 밀착시키고 donor cell을 덮어 고정하였다. 이하 위의 투과시험에서와 같이 조작하여 누적 투과량을 구하였다.

## 결과 및 고찰

### 수분 감응성 패취의 제조 및 부착성

아시클로버의 물에서의 용해도는 1.85±0.09 mg/mL로 측정

**Table I**—Effect of Cyclodextrins on the Solubility of Acyclovir at 32°C

Conc. of CD (mM)	Solubility (mg/mL)		
	HPCD	SBCD	DMCD
0	1.85 ± 0.09	1.85 ± 0.09	1.85 ± 0.09
40	2.05 ± 0.08	2.25 ± 0.07	2.55 ± 0.03
80	2.15 ± 0.02	2.73 ± 0.03	2.59 ± 0.05
120	2.51 ± 0.04	2.84 ± 0.04	2.71 ± 0.13
160	2.76 ± 0.03	3.14 ± 0.16	2.94 ± 0.03
200	2.84 ± 0.04	3.43 ± 0.05	2.95 ± 0.10

Data were expressed as the mean±S.D. (n=3). HPCD: 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin, SBCD: sulfobutylether-β-cyclodextrin, DMCD: dimethyl-β-cyclodextrin.

되었으며 이는 녹기 어려운 약물에 해당한다. 또한 Gantrez®와 Natrosol®만을 사용하여 수분 감응성 패취를 제조한 결과 약물이 응집물로 뭉쳐 분산이 균일하지 않은 것으로 관찰되었고 건조된 후에는 패취 필름 내부의 응집과 결합력이 낮아 부스러지기 쉬웠다. 필름형 패취 내에서의 약물의 용해성과 분산성을 향상시키고자 CD류와 약물의 복합체 형성을 검토하였다. CD류로는 난용성 약물의 가용화제로 널리 쓰이는 HPCD, SBCD 및 DMCD를 사용하였다. 수용액 중 CD류의 농도를 40, 80, 120, 160 및 200 mM까지 변화시켜서 아시클로버의 용해도에 미치는 영향을 검토하여 Table I에 나타내었다. Table I에서 보는 바와 같이 아시클로버에 대한 가용화 효과는 200 mM HPCD 용액에서 1.5배, 200 mM SBCD에서 1.9배, 200 mM DMCD에서 1.5배 증가되었다. 이 연구에서는 패취의 점착성에 영향을 주지 않는 범위 내에서 약물의 가용화, 분산성 및 경제성을 고려하여 물 60 g에 HPCD 600 mg을 첨가하였다.

패취 제조 시 Gantrez®의 가수분해를 위해 수욕에서 80°C까지 가온하여야 하므로 아시클로버 수용액을 85°C까지 가열하면서 온도 변화에 따른 분해 정도를 살펴보았다. 85°C에서 60분 이상 가열한 후에도 잔존률이 101.1±1.3% (mean±S.D.)로 나타나 패취 제조 중 아시클로버의 분해는 거의 없는 것으로 나타났다.

수분 감응성 점막 패취제의 경점막 투과 시스템에 있어서 우선 과제는 수화와 필요한 시간 동안 점막에 밀접한 접촉을 유지하는 것이다. 각각 제조한 패취의 부착성을 평가하여 그 결과를 Table II에 나타내었다. Gantrez® AN 계열, Natrosol® 250, Carbopol®만을 사용한 패취에서는 약물이 고르게 분산되지 않았고, 지나치게 건조되어 부스러지기 쉬운 단점이 있었다. PEG 300을 가소제로 첨가하여 만든 패취는 유연성은 개선되었으나 육안으로 관찰할 때 여러 가지 첨가

**Table II**—Adhesive Strength (g/cm<sup>2</sup>) of Acyclovir Patches with Different Additives

Additives	Adhesive strength (g/cm <sup>2</sup> )
Gantrez® AN-119 (2%)	16.4 ± 1.3
Gantrez® AN-139 (2%)	17.2 ± 3.5
Gantrez® AN-149 (2%)	23.3 ± 3.5
Gantrez® AN-169 (2%)	33.3 ± 2.8
Carbopol® (0.5%)	30.2 ± 3.3
Polycarbophil (0.5%)	14.7 ± 5.7
Kollidon® VA 64 (0.5%)	33.3 ± 2.8
Kollidon® VA 64 (1%) + HPCD (1%)	75.7 ± 4.0
Kollidon® VA 64 (1%) without HPCD	99.3 ± 12.1
Span 80 (0.17%)	9.3 ± 0.6
SLS (0.17%)	25.4 ± 2.6
Polysorbate 80 (0.17%)	23.1 ± 5.2

The percentage in parenthesis indicate the added amount in hydrogel base (0.25% drug+2% Gantrez®+0.5% dispersing agent+1.5% Natrosol®+1% HPCD+water and others q.s.). HPCD: 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin, SLS: sodium lauryl sulfate.

제들과 약물의 분산이 고르지 않고 점착성 또한 좋지 못한 단점이 있었다. DMSO는 약물의 가용화와 분산성을 높였으며 패취의 유연성도 개선시켰다. 1% HPCD를 추가하여 제조한 패취제는 그렇지 아니한 패취에 비해 약물의 분산성이 증가하였다. 약물의 분산을 고르게 하기 위하여 계면활성제인 Span 80, SLS, 폴리소르베이트 80을 첨가한 결과 그 효과는 Span 80=SLS>폴리소르베이트 80의 순으로 양호하였으나 부착력이 현저하게 떨어졌으므로 패취제 제조시 분산제로서 계면활성제의 사용은 부적당하다고 생각되었다. Carbopol® 대신에 Polycarbophil이나 Kollidon® VA 64를 사용할 경우 Carbopol®을 사용한 패취제에 비해 유연성은 비슷하였으나 약물의 분산성은 Kollidon® VA 64>Polycarbophil>>Carbopol® 순으로 증가되었고, 부착력은 Kollidon® VA 64>Carbopol®>Polycarbophil 순이었다. 이 중에서 분산성과 부착력이 양호한 Kollidon® VA 64의 농도를 증가시켜서 패취를 제조하였을 때 농도 증가에 따라 약물의 분산성은 비슷했으나 부착력은 증가하였다.

Gantrez®는 증점제 및 현탁화제로서 구강 혹은 경점막 정제나 패취의 부착기제로 사용되는 공중합체이다. Gantrez® AN 계열은 분자량에 따라 Gantrez® AN-119 (M.W. 216,000), Gantrez® AN-139 (M.W. 1,080,000), Gantrez® AN-149 (M.W. 1,250,000), Gantrez® AN-169 (M.W. 1,980,000) 등의 종류로 나뉘고 분자량이 커질수록 점도는 증가한다. 아시클로버 패취제 제조시 동일한 처방에서 Gantrez®의 종류별로 패취를 제조했을 때 약물의 분산성에는 큰 영향이 없으

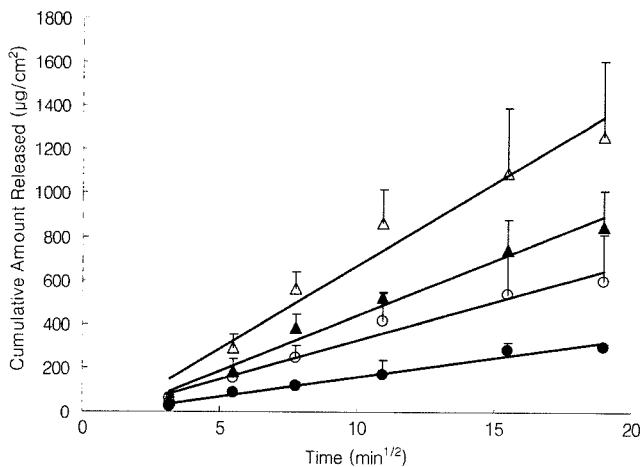
나 부착성에는 차이가 있었으며 부착성은 AN-169>AN-149>AN-139>AN-119 순이었다.

점착제는 경피약물전달시스템의 설계에 있어서 중요한 구성 요소이며 점막 또는 피부와의 밀접한 접촉유지에 중요한 역할을 한다. 이미 시판되었거나 연구중인 막 투과 제어형, 매트릭스 확산 제어형 및 미세저장조형들을 포함한 여러 피부 적용 시스템들은 피부에의 부착성 확보를 위하여 감압점착제를 함유하고 있다.<sup>11,12</sup> 근래에는 많은 시스템들이 점착제에 직접 약물을 분산시키는 방법을 이용하고 있으며 본 연구에서도 수분 감응형 패취제의 설계에서 약물을 직접 분산시키는 방법을 이용하였다. 아시클로버 패취제로부터 반투막을 통과하여 방출되는 특성을 비교하기 위하여 약물의 농도 변화, Polycarbophil과 Kollidon® VA 64 사용에 따른 변화, Kollidon® VA 64의 농도에 따른 변화, 투과 촉진제에 따른 변화 및 HPCD의 영향을 비교 분석하였다. 또한 현재 시판 중인 아시클로버 크림제와도 비교 분석하였다.

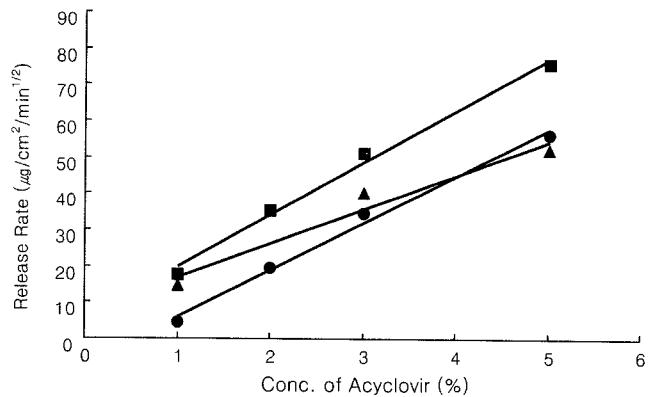
**수분 감응성 패취로부터 약물 방출 특성**

Kollidon® VA 64, Natrosol® 250과 HPCD를 각각 1%의 농도가 되도록 하여 기본 처방으로 하고 약물의 농도를 1, 2, 3 및 5%로 증가시켜 만든 패취로부터 아시클로버의 방출양상은 모두 Higuchi model<sup>13)</sup>을 따랐고 농도 의존적으로 증가하였다 (Figure 1). 아시클로버의 농도가 1, 2, 3, 5%로 증가함에 따라 산출된 Higuchi 속도정수는 각각 17.7, 35.4, 50.9 및 75.8  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$ 이었다.

Gantrez® AN-169(2%), Natrosol® 250(1%), HPCD(1%), DMSO(0.5%)를 기본 처방으로 설계하고 여기에 0.5% Polycarbophil이나 0.5 및 1%의 Kollidon® VA 64를 첨가한 후



**Figure 1**—Effect of drug loading dose on the release amounts of acyclovir from moisture-activated patches. ●: 1%, ○: 2%, ▲: 3%, △: 5%.



**Figure 2**—Relationship between drug loading dose and release rates of acyclovir through cellulose tubing. ●: 0.5% Kollidon® VA 64, ▲: 0.5% Polycarbophil, ■: 1% Kollidon® VA 64.

아시클로버의 농도를 1, 2, 3, 5%로 변화시켜 약물의 농도에 따른 방출속도정수를 Figure 2에 나타내었다. 농도에 따른 방출 그래프로 나타내었을 때 세 처방은 모두 직선성이 있었으며, 그 기울기가 Polycarbophil은 9.37, 0.5% Kollidon® VA 64는 12.9 그리고 1% Kollidon® VA 64는 14.4로 Polycarbophil 보다는 Kollidon® VA 64를 사용하였을 때 약물 농도의 증가에 따른 방출속도의 증가율이 더 컸고 Kollidon® VA 64의 농도가 0.5%일 때보다 1%로 증가시켰을 때 방출률이 더 증가하는 것으로 나타났다.

한편, Gantrez® AN-169(2%), Kollidon® VA 64(1%), Natrosol® 250(1%), HPCD(1%) 및 DMSO(0.5%)의 처방으로 제조된 패취와 HPCD를 넣지 않고 Gantrez® AN-169(3%), Kollidon® VA 64(1%) Natrosol® 250(1%) 및 DMSO(0.5%)로 만든 패취를 각각 1, 2, 3 및 5% 아시클로버 농도로 제조하여 반투막을 사용하여 방출을 비교 분석한 결과 모두 농도 의존적인 방출양상을 나타내었고 HPCD를 넣지 않은 경우 약물의 농도 증가에 따른 방출속도의 증가가 더 크게 나타났다 (아시클로버의 농도증가에 따른 방출속도 직선식; HPCD 함유 처방 대 HPCD 비함유 처방,  $y=14.39x+5.369$  대  $y=17.09x+0.435$ ).

**투과촉진제류가 수분 감응성 패취로부터 약물 방출 및 투과에 미치는 영향**

난용성인 아시클로버의 방출과 투과에 미치는 테르펜류, 담즙산류 및 지방산류의 영향을 알아보기 위하여, Gantrez® AN-169(2%), Kollidon® VA 64(1%), Natrosol® 250(1%), HPCD(1%) 및 DMSO(0.5%)를 기본처방으로 하고 여기에 테르펜류로 신네올, *l*-멘톨 및 *d*-리모넨을, 담즙산류로는 글리코콜린산나트륨을, 지방산류로는 올레산과 리놀레산 그리

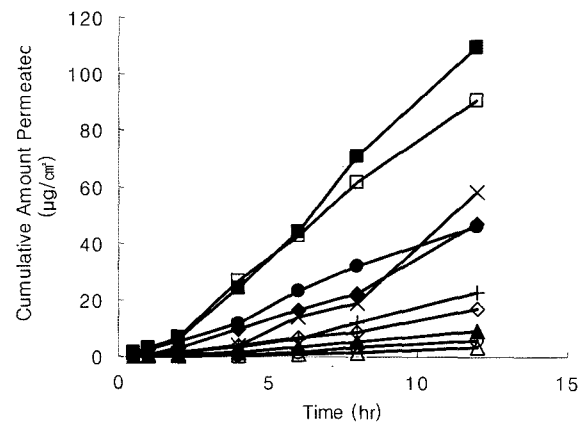
**Table III—Effects of Enhancers on the Release Rates and Permeation Parameters of Acyclovir from Moisture-activated Patches**

Enhancers	Release rate ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$ )	Permeation flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )	Lag time (hr)
None	$75.8 \pm 6.98$	$4.22 \pm 1.13$	0.74
<i>d</i> -Limonene	$103 \pm 14.6$	$0.63 \pm 0.39$	3.00
<i>l</i> -Menthol	$70.4 \pm 23.1$	$0.96 \pm 0.87$	2.40
Cineole	$93.7 \pm 8.75$	$0.38 \pm 0.29$	3.42
SGC	$84.9 \pm 13.4$	$10.8 \pm 2.94$	1.74
GAA	$89.8 \pm 12.9$	$8.07 \pm 7.84$	0.64
Oleic acid	$81.7 \pm 3.64$	$1.66 \pm 1.01$	1.94
Linoleic acid	$84.1 \pm 7.98$	$4.69 \pm 1.97$	2.40
Product A	$47.0 \pm 5.98$	$7.72 \pm 2.65$	4.74
Product B	$72.7 \pm 10.4$	$2.75 \pm 1.38$	3.65

SGC: sodium glycocholate, GAA: glycyrrhizic acid ammonium salt.

고 글리시리진산암모늄염을 각각 0.4%의 농도가 되게 첨가하여 얻은 방출데이터로부터 Higuchi 속도정수를 구하여 Table III에 나타내었다. 패취로부터 아시클로버의 방출 특성을 보면 사용한 첨가제 중 테르펜류인 *d*-리모넨을 첨가하였을 때 1.4배로 가장 높은 방출증진효과를 나타내었고 다음으로 신네올, 글리시리진산암모늄염의 순으로 나타났다.

Williams와 Barry<sup>14)</sup>에 의하면 흡수촉진제들은 각질 세포 사이의 고차 배열 지질 구조의 붕괴 및 세포간 확산성을 증가시키거나, 세포내 단백질의 상호작용 및 각질 세포를 통한 투과촉진 또는 약물이나 배합된 촉진제의 조직으로의 분배를 증가시켰다고 보고하였다. 특히 테르펜류는 분배에 영향을 주거나 케라틴과 상호작용을 하지 않고 세포간 각질층 지질과 상호작용을 하여 확산성을 증가시킴으로써 약물의 투과를 촉진한다고 하였다. 그러나 Figure 3과 Table III에 나타난 바와 같이 투과촉진제를 넣지 않았을 때에 비하여 *l*-멘톨, 신네올, *d*-리모넨과 같은 테르펜류의 사용은 오히려 투과율을 현저히 감소시켰다. 올레산을 첨가한 패취에서는 아시클로버 투과속도는 촉진제를 첨가하지 않은 패취에서보다 낮았고, 리놀레산을 첨가한 패취에서는 촉진제를 첨가하지 않은 패취와 거의 비슷하였다. 글리시리진산암모늄염을 사용한 패취의 투과속도는  $8.07 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로서 흡수촉진제를 사용하지 않은 패취보다 2배 정도의 투과율 상승을 보였고, 글리코콜린산나트륨을 사용한 패취는 약 2.5배 정도의 현저한 투과 촉진 효과가 있었다. 이는 아시클로버의 친수적인 성질로 인하여 지질층으로의 분배보다는 땀샘 등 경부속기관경로를 우선적으로 선택하는 것으로 보이며 테르펜류는 오히려 이러한 투과경로의 접근을 어렵게 하는 반면 담즙산류나



**Figure 3—Effect of enhancers on the permeation of acyclovir from moisture-activated patches. ●: None, ○: *d*-limonene, ▲: *l*-menthol, △: cineole, ■: Sodium glycocholate, □: glycyrrhizic acid ammonium salt, ◆: linoleic acid, ◇: oleic acid, ×: product A, +: product B.**

글리시리진산암모늄염은 아시클로버의 세포간 경로를 통과할 수 있도록 각질층 지질에 영향을 미치기 때문인 것으로 생각되지만 이의 투과역제 또는 촉진기구는 더욱 연구할 필요가 있다.

시판 중인 아시클로버 크림의 아시클로버 투과 flux는 A사의 제품이  $7.72 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  이었고, B사의 제품이 약  $2.75 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 으로 회사별로 투과의 차이를 보였고 높은 투과속도를 나타낸 A사의 제제는 이 연구의 패취제 중 글리코콜린산나트륨이나 글리시리진산암모늄염을 첨가한 경우에 비해 투과속도가 낮았고 lag time은 시판 크림제가 이 연구의 패취제에 비해 길게 나타났다. 한편 방출속도와 투과속도간에는 상관성이 나타나지 않았다.

## 결론

난용성인 아시클로버를 함유하는 수분 감응성 점막 부착형 패취제의 설계를 위하여 물에서의 용해도 측정 및 HPCD에 의한 가용화 효과, 패취제 제조시 약물의 분산상태와 패취의 부착성에 대한 첨가제의 비율의 영향, 셀룰로오스 막과 무모 마우스 피부를 통한 약물 방출 및 투과 특성을 연구하고, 여기에 투과 촉진제로서 테르펜류인 신네올, *l*-멘톨, *d*-리모넨과 담즙산류인 글리코콜린산나트륨, 지방산류인 올레산과 리놀레산, 그리고 글리시리진산암모늄염의 영향을 살펴보았다. 이상의 연구로부터 얻은 결과를 통하여 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 아시클로버의 32°C에서 물에 대한 용해도는  $1.85 \pm 0.09 \text{ mg/mL}$ 이었고, CD류에 의한 가용화 효과로는 SBCE(3.43 ±

0.05 mg/mL) > DMCD(2.95 ± 0.10 mg/mL) > HPCD(2.84 ± 0.04 mg/mL) 순으로 나타났다.

2. 약물의 분산, 부착력 및 방출률을 고려할 때 Gantrez® AN-169(2%), Kollidon® VA 64(1%), Natrosol®(1%), HPCD(1%)로 하여 수분 감응 부착성 고분자 시스템으로 하고 이것에 가용화 및 분산보조제로 DMSO(0.5%)를 첨가하는 처방이 적합하였다.

3. 아시클로버 패취는 농도의 증가에 따라 방출률이 직선적으로 증가하였으며 투과촉진제가 패취의 방출률 증가에 주는 영향은 *d*-리모넨 > 신네올 > 글리시리진산암모늄염 > 글리코콜린산나트륨 > 리놀레산 > 올레산 순이었으며 *l*-멘톨의 경우는 방출률을 오히려 감소시켰다.

4. 투과촉진제가 아시클로버 패취의 피부 투과율에 대한 영향은 *l*-멘톨, 신네올, *d*-리모넨 및 올레산의 경우 촉진제를 사용하지 않은 패취제보다 투과속도가 떨어졌고, 리놀레산의 경우 비슷한 투과율을 보였으며, 글리코콜린산나트륨의 경우 2.5배, 글리시리진산암모늄염을 첨가한 패취는 2배 정도의 누적 투과율의 증가를 보였다. 특히 글리코콜린산나트륨을 첨가한 패취의 투과 flux는 시판 크림제 A와 B의 투과속도보다 각각 1.4 및 3.9배 높았다.

이상의 연구 결과는 난용성 약물인 아시클로버를 함유하는 새로운 제형으로서 수분 감응성 패취의 개발을 위한 기초적인 자료가 될 수 있을 것으로 기대된다.

## 참고문헌

- 1) J. Neyts, G. Andrei and E. De Clercq, The novel immunosuppressive agent mycophenolate mofetil markedly potentiates the antiherpesvirus activities of acyclovir, gancyclovir, and penciclovir in vitro and in vivo, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **181**, 216-222 (1998).
- 2) F.G. Hayden, *Antimicrobial Agents: In The Pharmacological Basis of Therapeutics*, J.G. Hardman, L.E. Limbird and A.G. Gilman (Ed.), McGraw-Hill, New York, USA, pp. 1317-1322 (2001).
- 3) M. Ishida, N. Nambu, and T. Nagai, Mucosal dosage form of lidocaine for toothache using hydroxypropyl cellulose and Carbopol, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 980-984 (1982).
- 4) A.D. Woolfson, D.F. McCafferty and V. Boston, Clinical experiences with a novel percutaneous amethocaine preparation: prevention of pain due to venepuncture in children, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **30**, 273-279 (1990).
- 5) A.D. Woolfson, D.F. McCafferty and G.P. Moss, Development and characterization of a moisture-activated bioadhesive drug delivery system for percutaneous local anaesthesia, *Int. J. Pharm.*, **169**, 83-94 (1998).
- 6) D.F. McCafferty and A.D. Woolfson, New patch delivery system for percutaneous local anaesthesia, *Br. J. Anaesth.*, **71**, 370-374 (1993).
- 7) D.F. McCafferty, A.D. Woolfson and G.P. Moss, Novel bioadhesive delivery system for percutaneous local anaesthesia, *Br. J. Anaesth.*, **84**, 456-458 (2000).
- 8) E. Sozen, A.M. Avunduk and N. Akyol, Comparison of efficacy of oral valacyclovir and topical acyclovir in the treatment of herpes simplex keratitis: a randomized clinical trial, *Chemotherapy*, **52**, 29-31 (2006).
- 9) S.A. Qureshi, M. Jiang, K.K. Midha and J.P. Skelly, *In vitro* evaluation of percutaneous absorption of an acyclovir product using intact and tape-stripped human skin, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **1**, 102-107 (1998).
- 10) G.R. Kinghorn, Topical acyclovir in the treatment of recurrent herpes simplex virus infections, *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.*, **47**, 58-62 (1985).
- 11) M. Ishida, Y. Machida, N. Nambu and T. Nagai, New mucosal dosage form of insulin, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 810-816 (1981).
- 12) T. Nagai, Topical mucosal adhesive dosage forms, *Med. Res. Rev.*, **6**, 227-242 (1986).
- 13) Y.W. Chien and H.J. Lambert, Controlled drug release from polymeric delivery devices. II. Differentiation between partition-controlled and matrix-controlled drug release mechanism, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 515-519 (1974).
- 14) A.C. Williams and B.W. Barry, Terpenes and the lipid-protein partitioning theory of skin penetration enhancement, *Pharm. Res.*, **8**, 17-24 (1991).