

경비 약물전달체계의 최근의 진보

박기배[†] · 이용석 · 이광표

중앙대학교 약학대학
(1992년 5월 4일 접수)

Recent Advances in Intranasal Drug Delivery

Gee-Bae Park[†], Yong-Suk Lee and Kwang-Pyo Lee

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul, 156-756 Korea

(Received May 4, 1992)

In recent years intranasal administration of drugs has received great attention as a convenient and efficient method of drug delivery because of its potential to improve the systemic effect of substances with a poor oral bioavailability. In addition to offering advantages such as rapid absorption, fast onset of action and avoiding the first-pass effect, it provides for delivery of drugs from very lipophilic drugs such as steroids to polar and hydrophilic drugs such as peptides and proteins. However, little is still known about the nature of various barriers existing in the nasal mucosae as well as mechanism by which these molecules are absorbed. This review article therefore intends to discuss nasal physiology, experimental methods and evaluation of absorption from the nasal cavity, factors influencing nasal absorption, mechanism of nasal absorption, approaches to improve the residence time and to obtain the sustained-release effect of intranasally administered drugs, promoters and mechanism for the enhancement of nasal absorption. Several examples for intranasal delivery of various systemically effective drugs will be reviewed and illustrated. Drug metabolism in the nasal mucosae and problems associated with intranasal administration of drugs will be also discussed.

Keywords—intranasal administration, systemic effect, nasal physiology, nasal absorption, mucociliary clearance, nasal promoters, absorption enhancing effect, nasal metabolism.

약물은 투여경로에 따라서 효능과 생체이용율이 크게 영향을 받고 있다. 일반적으로 경구용제제와 주사제를 이용한 투여방법이 많이 이용되고 있지만 당뇨병, 뇌하수체기능감퇴로 인한 왜소증 및 골다공증과 같은 만성질환을 치료하기 위해서는 peptide drugs(insulin, human growth hormone 및 calcitonin 등)들을 장기간 정맥, 근육 혹은 피하주사로 투여해야 하는데 이 약물들은 생물학적 반감기가 짧아 자주 투여해야 하며 사용시 위험과 불편으로 인하여 자가치료가 불가능하며 환자순응도가 시간이 지남에 따라 크게 감소되기 때문에 치료의 극대화를 피할 수 없다.¹⁾ 특히, 현재 항생제가 개발되는 추세와 같이 생명공학의 발달로 인하여 치료효과가 우수한

생리활성 peptide와 protein들이 치료약으로서 앞으로 10년이나 20년 후면 많이 개발될 것으로 전망되는데 이 약물들은 경구투여시 소화관에 있는 단백질분해효소에 의해서 분해되며 불안정하기 때문에 위장관에서 흡수가 거의 안되어 대체할 수 있는 비경구 경점막투여경로가 강구되지 않으면 안된다.^{2,3)}

따라서 최근에 전신작용을 목적으로 해서 피부(transdermal), 눈(ocular), 구강(buccal or sublingual), 코(intranasal), 폐(pulmonary), 직장(rectal) 및 질점막(vaginal) 경로를 통하여 경구투여경로보다 약물의 흡수를 증대시키고 생체이용율을 높이며 주사제보다 사용이 간편한 투여방법들에 대하여 많은 연구가 진행되고 있다. 그 중에서도 비강을 통한

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

경비투여법이 가장 적합한 것으로 알려져 있다. 그 이유는 비점막은 미세용도가 많아서 흡수표면적이 크기 때문에 투과성이 장점막보다 훨씬 크며, 모세혈관이 발달해서 흡수된 약물이 전신순환에 직접 들어감으로써 간초회통과효과를 회피할 수 있다. 또한, 비강은 gastric enzyme과 胃와 같은 강산성의 생리적인 환경이 없기 때문에 소화관에서 불안정한 약물의 투여경로로서도 유리할 뿐만 아니라, 위장관에 비해 회석효과도 적어서 약물의 생체이용율을 극대화 시킬 수 있다. 또한, 경비투여시 주사제와 같이 흡수가 빨라 작용발현시간이 신속하고 정맥주사에 필적할 만한 혈중농도를 얻을 수 있는 장점을 가지고 있다.⁴⁻⁶⁾

그러나 아직도 비점막흡수에 영향을 미치는 여러 가지 요인과 비강을 통한 약물의 흡수 장벽과 기전이 잘 알려져 있지 않기 때문에 본 종설은 코와 비점막의 구조, 비점막흡수에 대한 실험법과 평가, 비점막흡수에 영향을 미치는 인자, 흡수기구, 경비투여된 약물의 체류성 향상과 지속형 방출효과를 얻기 위한 방법, 흡수촉진제와 흡수촉진기구에 대해서 검토하고자 한다. 또 비점막에서의 약물대사를 고찰토록 하며, 경비투여경로를 통하여 전신효과를 위한 약물적용의 실례를 설명하고, 비강을 통한 약물투여시 야기되는 여러가지 문제점과 최근의 연구추세를 분석함으로써 전반적인 경비 약물전달체계의 특징을 고찰하고자 한다.

본 론

코와 비점막의 구조

코는 호흡기중 상기도에 속한다. 코의 주된 기능은 먼지입자를 여과하고 흡입된 공기를 습윤시킨다. 비강은 외비공으로 시작해서 후비공에서 끝나는 腔으로 되고 있고 鼻咽腔(nasopharynx)으로 서로 통할 수 있으며, 鼻中隔(nasal septum)에 의해서 대칭형으로 좌우 2개로 나누어져 있다. 그래서 그의 표면 부위는 上, 中, 下의 鼻甲介(nasal conchae)에 의해서 三鼻道로 나누어져 있으며 비강의 용적은 15-20 ml이며 표면적은 150-180 cm²로서 사람은 보통 20%는 嗅部와 80%는 呼吸部로 구성되어 있고 2-4 mm의 두께를 갖는 비점막으로 둘러싸여 있다. 비점막은 pH가 7.4로서 鼻前庭, 呼吸部上皮(respira-

tory epithelium)와 嗅部上皮(olfactory epithelium)로 구성되어 있으며 각각 다른 성상을 나타낸다.

약물의 비점막흡수는 대부분의 비강하부와 비강내의 후방쪽으로 2/3를 차지하고 있는 呼吸部上皮에서 일어난다. 이 점막상피는 다열 섬모상피로서 점액을 갖고 있는 杯細胞(goblet cells)와 기저세포를 갖고 있으며 상피 아래는 점막고유층(lamina propria)이 있다. 이곳은 혈관, 신경 및 鼻腺(nasal glands)을 갖고 있는 느슨한 탄성막으로 된 결합조직으로 되어 있다. 鼻腺들은 장액(serous) 및 점액(mucous) 분비세포를 함유하고 있다. 섬모는 머리카락과 같은 모양으로 상피세포의 표면에 돌출되어 있고 섬모의 길이는 5-10 μm이며 섬모는 한쪽 방향으로 끊임없이 활발한 섬모운동을 해서 비점액분비물과 이물을 비인강으로 밀어내어 제거하는 작용을 한다. 호흡부상피는 점액층으로 덮여있고 점액(mucus)은 gel과 같으며 비점액분비량은 하루에 1.5-2.0 l에 달하며 1-2%염, 90-95% 물과 2-3% mucin(glycoprotein)을 함유하고 있다. mucin의 작용은 비강에서 물과 약물을 보유하여 점막부착제로서 작용하며, 점막을 보호하고 열을 전도하거나, 유해한 이물질을 배설한다. 嗅部는 비강의 상부비갑개(superior turbinate)와 비강내의 전방쪽으로 1/3의 위치에 있으며 그 상피는 다열 원주상피로서 호흡부상피와 상이한 구조를 갖고 있으며 嗅細胞, 支持細胞, 基底細胞의 3 종류의 상피세포가 특유의 배열을 하고 있다.^{7,8)}

비점막흡수의 실험법과 평가

실험동물 및 수술방법 - 일반적으로 비점막흡수 실험에 랫트, 가토, 개 와 양을 많이 사용하고 있다. 그 중에서 랫트를 모델로 한 실험법은 다음과 같다. 체중 250-300g의 Sprague-Dawley계 음성 랫트를 사용하며 thiopental sodium을 체중 kg당 50mg을 복강내 주사해서 마취시킨 후 목부분을 절개하여 실험하는 동안 호흡을 유지시키기 위해서 기관(trachea)을 노출시켜 polyethylene tube(PE-200)를 폐쪽으로 향해 집어넣어 기관을 cannulation한다. 또한, 기관밑에 있는 식도도 PE-200으로 비강의 후방을 향해서 집어넣은 후 cannulation을 한다. 이 식도 cannula를 통하여 환류액이 비강내로 흘러 들어가게 한다. 비구개(nasopalatine)는 환류액이 비강으로부터 입으로 흘러 나가는 것을 방지하기 위해서 강력접착제로 막는다. Fig. 1은 랫트의 수술방법을 나

Rat Model

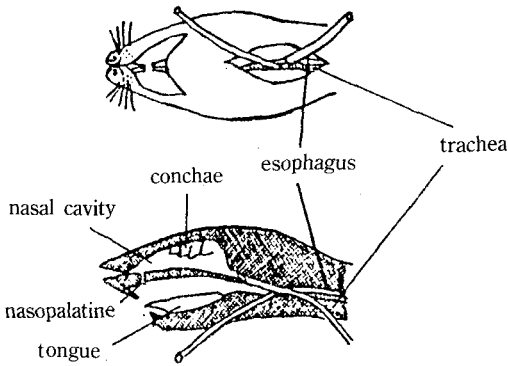


Figure 1—Diagram of surgical procedure used in the *in situ* and *in vivo* nasal absorption studies. (Ref. 9)

타낸 모식도이다.⁹⁾

In Situ 비점막환류법—Hirai 등¹⁰⁾에 의해서 개발된 *in situ* 비점막환류법은 환류액에서의 약물의 잔존량을 경시적으로 측정해서 약물의 비점막흡수 여부를 평가하거나 *in vivo* 비점막흡수속도를 예측할 수 있으며 또한 비점막의 흡수기구와 흡수촉진제와 비점막과의 상호작용을 정량적으로 평가할 수 있으며 흡수촉진효과를 평가하는 유용한 방법이기도 하다. Fig. 2에 나타난 바와 같이 랫트의 코와 reservoir (beaker) 사이에 깔대기를 설치하여 콧구멍(비공)으로부터 흘러나오는 환류액을 안전하게 reservoir에 모은다. Reservoir에 있는 약물의 환류액은 37±0.5℃로 유지하도록 한다. 환류액은 peristaltic pump에 의해서 reservoir로부터 tygon tube를 지난 후 식도의 cannula와 비강을 통해서 계속 환류시킨 다음 reservoir로 recirculation이 되도록 한다. 환류액의 용적은 5.0-20.0 ml이며 환류속도는 일반적으로 분당 2.0 ml이다. 샘플은 일정량씩 magnetic stir bar로 잘 교반되고 있는 reservoir로부터 15분간격으로 일정시간 동안 채취하며 비점막의 흡수를 확인하기 위해서 환류액 속에 남아 있는 약물의 소실량을 측정해서 일정시간 후에 비강내에서의 약물의 흡수량(% absorbed)을 결정한다. 환류액속의 약물농도의 잔존율을 시간에 따라 plot하면 일반적으로 1차 속도식에 따른다. 이 직선의 slope로부터 1차 속도정수를 구하여 비점막흡수를 평가한다.

In Vivo 비점막흡수실험—*In situ* 환류법에 의해서 비점막의 흡수율을 결정하는 것은 신속하고 간단하

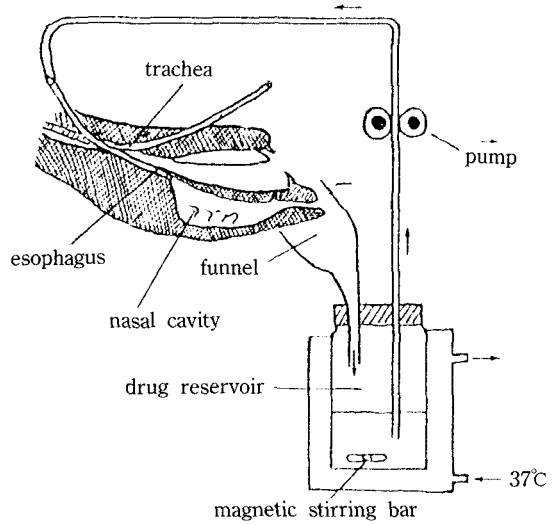


Figure 2—Schematic diagram of the *in situ* perfusion of the rat nasal cavity. (Ref. 10)

지만 이 방법의 결점은 분석의 감도가 떨어지고 생체내 동태에 관한 정보가 결여되어 있다. 그 이유는 환류액의 용적(5-20 ml)이 커서 약물농도의 변화가 크지 않기 때문에 약물이 비강으로부터 흡수가 잘 안될 때는 분석의 감도가 제한적일 수 밖에 없다.¹¹⁾ 수술방법은 Fig. 1과 같이 *in situ* 실험과 똑같으나 콧구멍이나 혹은 식도의 cannula를 통해서 약물용액을 micropipet이나 microsyringe를 이용해서 비강내로 투여한 후 바로 식도의 cannula와 콧구멍을 집착제로 막는 것이 다르다. 혈액시료는 비강내로 약물을 투여한 후에 일정시간 동안 경정맥(jugular vein) 또는 대퇴부정맥(femoral vein)을 통해서 채취한 후 3,000g으로 15분간 원심분리하여 혈장을 분리하고 혈장중 약물농도를 측정해서 혈중농도-시간곡선으로부터 최고혈중농도(C_{max}) 및 최고혈중농도에 도달하는 시간(T_{max})을 구해서 약물의 작용발현의 정도를 평가하고 혈중농도-시간 데이터로부터 경구 또는 정맥투여군과 경비투여군의 AUC를 구하여 생체이용율을 비교하거나, 뇨를 채취해서 뇨배설량으로부터 약물의 농도를 측정해서 경비투여의 유효성을 평가한다.

비점막흡수에 영향을 미치는 인자

일반적으로 많은 약물들이 비점막을 통해서 신속하게 흡수되고 경비투여법이 투여수단으로서 사용상의 편리성 때문에 크게 주목을 받고 있지만, 비

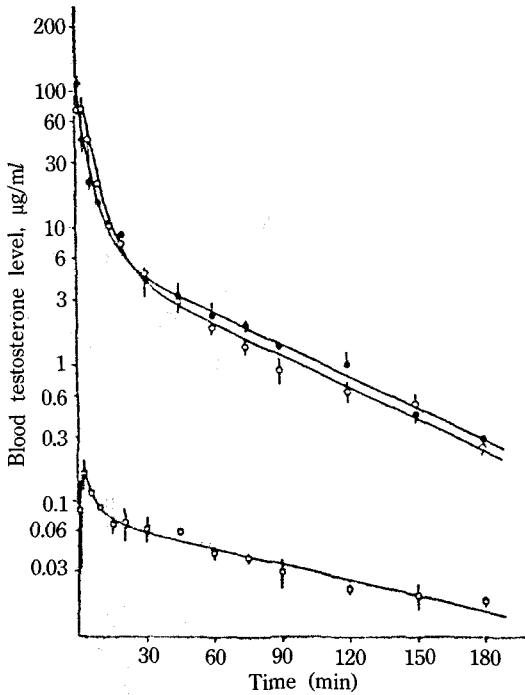


Figure 3—Mean blood levels of testosterone in rats following nasal(○), intravenous(●), and intraduodenal(□) administration of 25-µg testosterone per rat. Points represent mean values of 3 animals±SEM. (Ref. 12)

강내투여는 많은 한계점을 가지고 있기 때문에 비점막흡수에 영향을 미치는 요인을 검토하는 것이 중요하며 그 인자는 다음과 같다.

- 1) 비점막에서의 약물의 고유투과도
- 2) 이온강도, 유·수분배계수, 분자량과 같은 약물의 물리화학적 성상
- 3) 담체수송의 유무
- 4) 비강에서의 국소적 단백질분해효소에 의한 분해
- 5) 비점막의 병태생리화학적 상태(비염, 감기)
- 6) 비점막의 점막섬모운동기능(축적 및 배설)
- 7) 투여방법(drops, sprays, inhalers)
- 8) formulation(powder, solution, suspension, microsphere)
- 9) 투여장치(metered-dose nebulizer, metered-dose aerosol)
- 10) 제제의 물리적 성질(점도, 균질성, 입자도)
- 11) 입체배치(double bond configuration, cis와 trans체)

비점막흡수기구

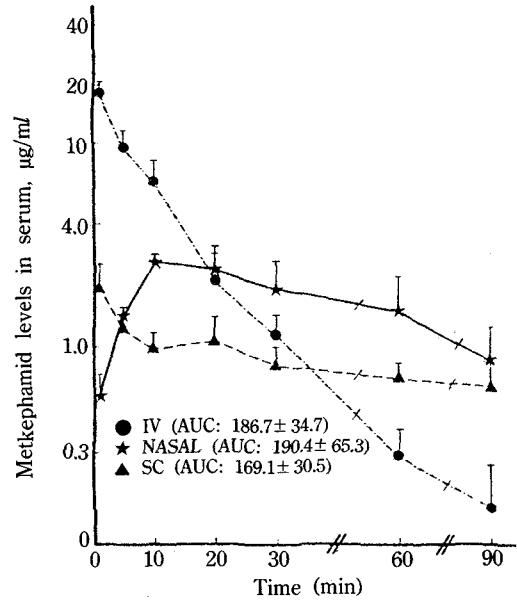


Figure 4—Comparison of serum concentrations of metkephamid after various routes of administration in rats. (Ref. 15)

Sulbenicillin, cephacetrile, cefazolin 및 phenol red¹⁰⁾와 같이 경구투여시 위장관에서 흡수가 안되는 약물과 간초회통과효과를 많이 받는 약물을 경비투여시 비점막을 통하여 흡수가 잘 되고 testosterone도 십이지장투여의 경우 AUC는 정주시의 1%에 지나지 않는데 반하여 경비투여시는 거의 정맥주사에 필적하는 혈중농도를 나타낸다.¹²⁾(Fig. 3)

그러나 이 약물들의 흡수기구는 명확히 밝혀져 있지 않으며 극성약물에 대한 비점막흡수의 barrier能이 낮기 때문에 친수성약물들은 鼻液(nasal fluid)에 녹은 후 약물분자가 비점막으로 확산투과되어 점막 아래에 있는 혈관을 통해 흡수되는 것으로 알려져 있다. 또한, 비점막을 투과하는 과정에서 약물분자는 비점막의 세공(pores)을 통해서 투과되거나(paracellular pathway),¹³⁾ 혹은 tyrosine과 같이 체순환에 들어가기 전에 특수수송기전(carrier-mediated process)에 의해서 비점막으로 수송되기도 하며,¹⁴⁾ enkephalin과 같이 저분자의 polypeptide가 친유성이 결핍되에도 불구하고 수동수송의 흡수기전에 의해서 흡수되는데 Fig.4와 같이 피하주사시 보다는 혈중농도가 높은 것으로 나타났다.¹⁵⁾

일반적으로 비점막의 흡수는 약물자체가 가지고

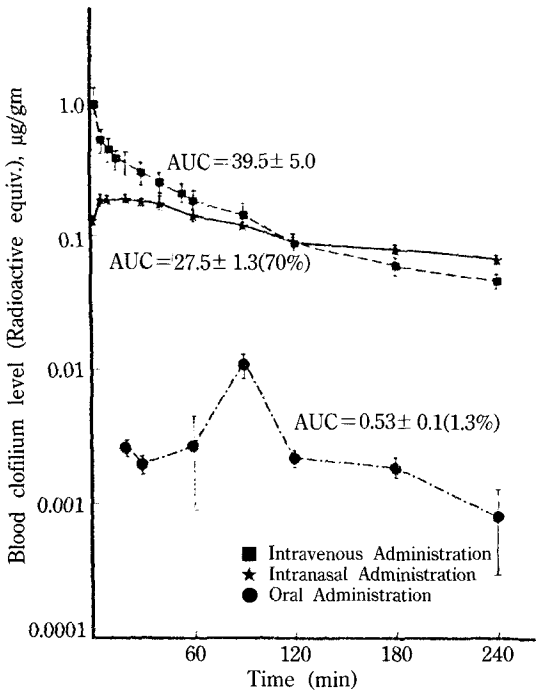


Figure 5—¹⁴C]Clofilium ion in blood of rats after various routes of administration of 1.2 mg/kg dose(n=3). (Ref.16)

있는 지용성, 친수성, pKa 및 분자량과 같은 물리 화학적 성상들에 의해서 영향을 받는다. 친유성 약물의 비점막흡수는 친수성 약물보다는 비교적 크나 분배계수가 증가하는 만큼 비점막흡수율이 비례적으로 증가되지 않으며,¹⁶⁾ 친수성 약물의 비점막흡수는 변동이 크며 다른 점막에 비해 이온형의 흡수가 비교적 큰데, 그 예로 aminopyrine은 분자형 분자의 단순화산에 의해서 흡수되는 반면에 salicylic acid는 완전 이온형으로써 존재하는 pH영역에서도 흡수되어 pH분배설의 이론에 벗어나고 있다.¹⁰⁾ 가장 대표적인 이온형 약물의 비점막으로부터 흡수는 4급 암모늄화합물인 clofilium tosylate가 경구투여에서는 거의 흡수가 되지 않지만 비강에 투여하면 정주에 필적할 만한 혈중농도를 얻을 수 있었다.¹⁷⁾(Fig.5)

Table I은 peptide약물의 비점막흡수율과 분자량 사이의 상관관계를 나타낸 것으로서 insulin과 같이 고분자량의 물질은 비강을 통해서 흡수는 되지만 흡수의 크기는 작은 편이며 일반적으로 약물은 분자량이 증가함에 따라 생체이용율이 감소되는 경향을 나타내고 있다.⁶⁾

Table I—Relationship between Nasal Bioavailability and Molecular Weight (Ref.6)

Peptides	Absorption (%)	Number of amino acids
Thyrotrophin releasing hormone (TRH)	20	3
Vasopressin analogues	6-12	9
LHRH, agonists and antagonists	1-10	9-10
ACTH analogs	12	17-18
Growth hormone releasing factor (GHRF)	1-2	40-44

Table II—Methods for Measurement of Nasal Mucociliary Clearance in Man (Ref.18)

Principle	Detection method
Total clearance of ^{99m} Tc-labeled solutions	Gamma-camera
Mucus flow rate with ^{99m} Tc-labeled particles	Gamma-camera
Mucus flow rate with radiopaque Teflon disks	Fluoroscope image intensifier
Mucocilliary transit time with colouring substances	Pharyngeal inspection
Mucocilliary transit time with saccharin	Sweet taste
Mucocilliary transit time with a combination of dye and saccharin	Sweet taste and pharyngeal inspection

경비투여된 약물의 체류성 향상 및 지속형 방출 효과를 얻기 위한 방법

비점막의 생리적 특징인 점막섬모로 인한 배설 (mucocilliary clearance)은 점막에 의하여 흡입된 유해물질에 대해서 생체를 방어하기 위한 호흡기의 중요한 생리적 방어기능이며 그로 인하여 비강내로 투여한 약물이 비개골부터 비인강, 소화관으로 배설을 하여 비점막에서 약물의 체류성을 저하시킨다. 일반적으로 mucocilliary clearance는 점막층과 점막의 복합작용을 말하며 그 측정방법은 Table II와 같다.¹⁸⁾

배설속도는 일반적으로 5 mm/min이며 50% clearance시간은 20-30분으로서 비점막으로부터 약물의 흡수는 약물과 상피조직 사이의 접촉시간에 의해서

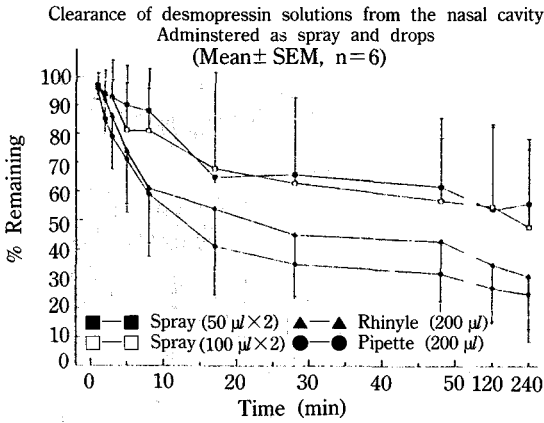


Figure 6—Nasal clearance of the ^{99m}Tc radiolabelled tracer from the nasal cavity after administration of 100 µl spray, 200 µl spray, rhinyle and pipette each to six subjects (Mean ± SEM). (Ref. 20)

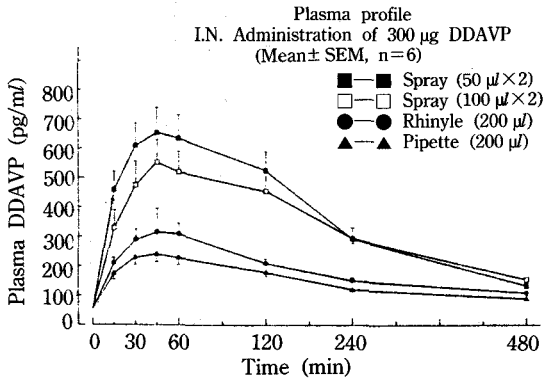


Figure 7—Plasma levels of desmopressin following nasal administration of 300 µg desmopressin 100 µl spray, 200 µl spray and 200 µl drops by rhinyle and pipette each to six subjects (Mean ± SEM). (Ref. 20)

크게 영향을 받는다. 점비액제를 비강내에 투여하면 비점액에 의해서 희석되거나 코의 후방부위에 많이 분포되어 mucocilliary clearance에 의해서 배설되기 때문에 비점막에서 생체이용율과 체류성을 향상시키기 위한 연구가 행해져 오고 있다. 일반적으로 코의 후방부위는 mucocilliary clearance가 코의 전방부위보다는 빠르기 때문에 코의 후방쪽에 축적된 약물은 전방쪽에 축적된 약물보다는 비강으로부터 비인강으로 신속하게 배설된다. 비강내에서 약물의 축적은 제형에 의해서 크게 영향을 받는다. 그래서 코의 전방부위에 약물의 축적이 용이한 분무제(spray)나 흡입제(inhaler)는 점비액제(nasal drops)보

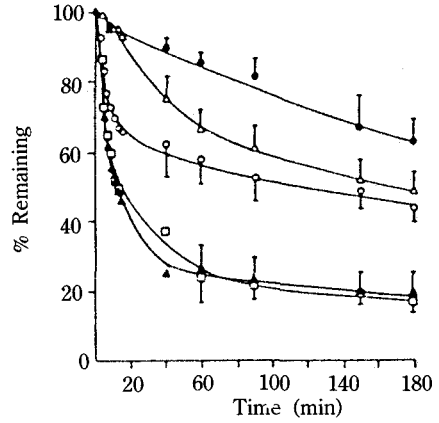


Figure 8—Clearance of different microspheres systems and two control systems from the nasal cavity: (●) DEAE-dextran microspheres; (△) starch microspheres; (○) albumin microspheres; (▲) control nasal solution; (□) control nasal powder. (Ref. 25)

다는 비점막에 손상을 덜 가져오면서 비강의 전방 부위에 분포가 잘되는 보다 유효한 투여제형으로 밝혀졌다.¹⁹⁾ 예를 들면 desmopressin을 pipet이나 rhinyle tube에 의하여 액적으로 투여하는 것보다 nebulizer에 의해서 소용량으로 분무하는 것이 비강내에서 체류성(Fig. 6)과 흡수성(Fig. 7)이 양호한 것으로 나타났다.²⁰⁾

0.25% 메칠셀룰로오스를 함유하는 desmopressin 분무제제는 비점막배설을 감소시키고 지속적 흡수를 나타내었으며,²¹⁾ 미리 결정된 약물의 양을 물리적 힘이나 압축된 힘에 의해 activator를 눌러 약물을 방출시키는 metered-dose nebulizer와 metered-dose aerosol과 같은 장치(device)를 이용해서 보다 정확한 용량으로 비강내로 투여가 가능하게 되었다.²²⁾ 특히, peptide와 protein들의 경비투여를 위한 고형 제제는 액제에 비해서 화학적 안정성을 증가시켜서 방부제의 첨가가 필요하지 않으며 많은 용량을 투여할 수 있는 장점이 있다. 그래서 Nagai 등은 insulin에 유당, 결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스(HPC) 또는 neutralized polyacrylic acid(carbopol 934)와 같은 첨가제를 가해서 냉동건조시킨 분말제제와 결정형 insulin의 생체이용율을 비교한 결과 HPC와 carbopol 934가 첨가된 분말형이 비강내에서 viscous gel을 형성하고 insulin의 dispersion(분포)을 개선하여 생체이용율을 크게 증가시켰

Table III—Effect of Sustained-Release Agents on the Cardiac Contractility Parameters of Dobutamine in Dogs (n=3-5) (Ref.27)

Sustained-release agents	Cardiac contractility activity		
	Onset time ^a (min)	Peak time ^b (min)	Duration (min)
None in formulation	5	10-30	60
Triacetin	5	10-30	60
Span 85	5	10-30	60
Coconut oil	5	10-30	60
Ethyl oleate	5	10-30	60
Olive	5	10-30	60
Oleic acid	5	15-60	240+
Linoleic acid	5	13-30	210+

^aThe time contractility activity was first observed.

^bThe peak time of contractility activity.

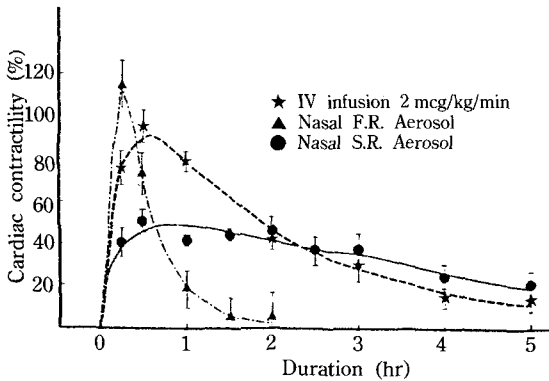


Figure 9—Duration of cardiac contractility of dobutamine in dogs after intravenous infusion and administration of various nasal formulations at the dose of 733 µg/kg (n=4). (Ref. 27)

다고 보고한 바 있다.²³⁾ 액제 및 분말제는 50% clearance시간이 15분인데 반하여 40-60 µm의 albumin, starch 혹은 DEAE dextran의 microsphere제제는 비점막과 접촉해서 gel을 형성한 후 팽윤되어 점막 부착제로 작용하여 50% clearance시간을 3시간 이상 지연시켜 비강내에서 insulin을 오랫동안 체류시켜 방출제어를 나타내게 하였다.²⁴⁾(Fig. 8) 그외 hydroxypropyl methylcellulose(HPMC)를 첨가해서 투여액의 점도를 높여 비점막에서의 체류성을 향상시킨 보고도 있다.²⁵⁾

인슐린과 같은 고분자물질은 흡수촉진제인 so-

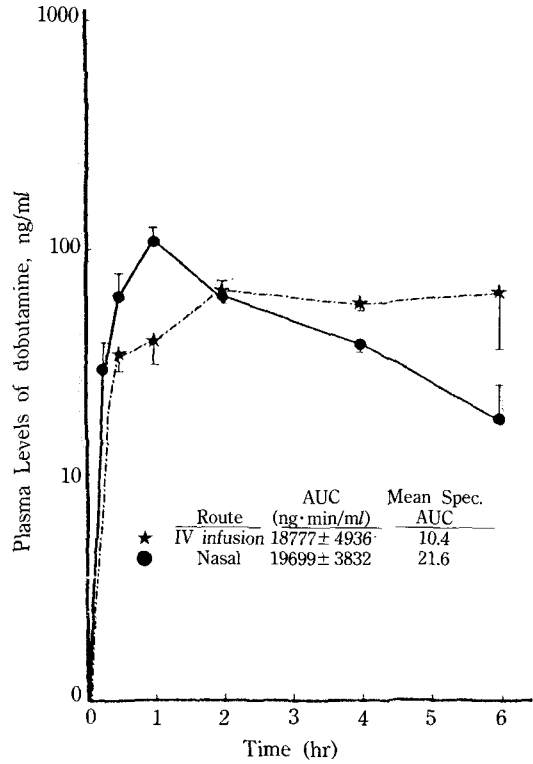


Figure 10—Plasma concentrations of dobutamine after intravenous infusion and nasal administration of dogs (n=4-12). (Ref. 27)

dium tauro-24,25-dihydro-fusidate(STDHF)를 병용해서 비점막의 흡수율을 증가시켰는데 투여방법에 따른 생체이용율의 차이를 양용 모델로 해서 실험한 결과 STDHF를 첨가한 인슐린 점비액제의 생체이용율은 15.7%인데 반하여 분무제는 37.4%로 크게 증가되었으며, STDHF와 인슐린의 mole ratio를 분말형으로 0 : 1에서 16.8 : 1로 할 때 생체이용율은 2.9%에서 37.8%로 크게 증가시키는 formulation 또는 흡수촉진제의 농도의존성을 나타내었다.²⁶⁾ 따라서 약물과 비점막흡수촉진제를 병용할 때도 분말상의 분무형제제로서 제형화 하는 것이 보다 유효한 경비투여법으로 바람직하다.

Dobutamine은 정맥주사로 투여시 반감기가 짧아 점적등속주입으로 일반적으로 투여되는데 경비투여시 정맥투여시와 마찬가지로 작용발현시간이 신속하고 지속시간이 짧아 Table III와 같은 지속형 방출첨가제를 병용했을 때 oleic acid(OA)와 linoleic acid(LA)만이 심장수축력의 지속시간을 크게 증가

Table IV—The Effects of Adjuvants on Rectal, Nasal and Buccal Insulin Efficacy Relative to Intramuscular Insulin Efficacy (Ref. 29)

Adjuvant	Insulin dose (U/kg)	Efficacy Relative to I.M. (%) ^a		
		Rectal	Nasal	Buccal
None	2	10.8±3.1		
	10	17.0±5.6	0.4±0.2 ^b	3.6±2.8
	20	7.0±1.4		
	50	3.2±0.6	2.0±0.5	0.7±0.3
	Avg. all doses	9.5±2.0		
Laureth-9 (5%)	10	31.9±11.0*	28.7±6.9*	27.2±10.3*
Na salicylate (5%)	10	41.7±11.3*	4.1±2.4	2.9±2.0
	50			1.0±0.7
Na ₂ EDTA (5%)	10	31.0±6.7*	3.5±1.0	0.9±0.4 ^b
	50			2.9±1.4
Aprotinin (270 U/ml)	10	15.1±2.8	9.6±4.3	2.4±1.6
Aprotinin+Laureth-9	5	25.7±7.0*	13.0±1.8	5.7±2.8

^aMean±SE of six or more animals per group.

^bMean response was lower than the lowest point on the i.m. dose/response curve; group not used in statistical comparisons.

*Significantly (p<0.05) different from control, by t test.

시켰고 일반분무제(F.R. aerosol)는 지속시간이 1시간인데 반하여 지속성방출분무제(S.R. aerosol)는 4시간의 지속효과를 나타내었다(Fig. 9).

또한, Fig. 10은 개에게 dobutamine을 지속성방출분무제에 의한 경비투여시와 6시간 동안 분당 5 mg/kg의 등속주입속도로서 점적등속주입할 때 나타나는 혈중농도-시간곡선으로서 단위투여량당 AUC에 의해서 구한 비점막흡수의 정도(생체이용율)는 점적등속주입투여군보다 경비투여군이 큰 것으로 나타났다. 따라서 OA나 LA가 첨가된 분무형제제로 비강내 투여시 약효의 작용발현시간이 신속하며 서방형지속효과를 얻을 수 있는 유용한 방법으로 밝혀졌다.²⁷⁾

비점막흡수촉진제 및 흡수촉진기구

경비투여시 고분자약물과 저분자인데도 극성이 높은 약물들은 점막에 대한 투과성이 낮으므로 약물을 전신순환혈중에 신속하고 효율성이 있게 이행시키며 비점막의 투과성을 상승시킬 목적으로 흡수촉진제의 사용을 필요로 하는데 현재 이용되고 있는 비점막흡수촉진제로서는 비이온성 계면활성제, 담즙산염, 지방산, 혼합미셀, 킬레이트화제, enamines, medium chain glycerides, acylcarnitines, phospholipids, fusidate 유도체, cyclodextrin, enzyme inhi-

bitors, polymer 및 starch microsphere들이 있으며 흡수촉진제의 작용기구는 단백분해효소의 억제, 점액점도의 감소, 상피세포를 접합하는 밀착대(tight junction)의 개구나 확장, 점막유동성의 증대, 세포막의 가역적인 미셀을 형성시켜서 일시적인 세공의 형성과 비점막의 섬모운동의 억제에 의한 것으로 알려져 있다.²⁸⁾ 또한 흡수촉진제가 갖추어야 할 조건으로서는 약리학적으로 불활성이어야 하며 촉진효과가 발현된 후에는 체내에 축적되지 않고 신속하게 배설되어야 하며, 독성과 자극성이 없어야 하며, 무미, 무취, 무색이어야 하며, 고가이어서는 안되며, 흡수촉진작용의 발현은 신속하며 작용시간이 지속적인 것으로서 조직에 손상을 주지 않는 안전성을 갖추어야 할 것이다. 비점막흡수촉진제들이 적용된 실험은 다음과 같은 것을 들 수 있다. Table IV는 각 부위점막에 흡수촉진제와 insulin 수용액을 병용투여한 후 혈당강하작용을 근육주사시와 비교한 결과를 나타내고 있다. Insulin 단독투여에서는 직장을 제외하곤 거의 효과가 없는데 반해서, 비이온성 계면활성제인 Laureth-9을 첨가함으로써 점막의 단백질과 지질을 비가역적으로 용해시켜서 rectal, buccal 및 nasal route에서 insulin의 i.m. route와 비교할 때 30%의 유효성을 나타냈으며 insulin과 Na

salicylate와 Na_2 EDTA를 병용투여함으로써 rectal route는 30-40%, nasal과 buccal route는 5%의 유효성을 나타냈으며, 단백분해효소억제제인 aprotinin은 각 투여경로에서 insulin의 유효성을 증가시키지 못함으로써 흡수촉진효과는 투여경로를 달리 함으로서 부위의존성을 나타내었다.²⁹⁾

비점막으로부터 약물흡수에 담즙산염의 영향에 관해서 Hirai 등은 다음과 같은 보고를 하였다.^{30,31)} 비이온성 계면활성제인 BL-9과 saponin이 sodium glycocholate(SGC, NaGC)와 같은 정도의 혈당강화 작용을 나타내었으며 그 효과는 비점막조직에 직접 작용하여 투과성을 증대하는 것이다. SGC의 경우는 점막에 대한 직접작용은 현저하게 약한 편이며, 비점막에서 insulin을 분해하는 단백분해효소(leucine aminopeptidase)에 대한 저해효과에 의한 것으로 밝혀졌다. SGC는 점막에 대하여 자극성은 적고, 회복도 신속한 것으로 알려졌으며 insulin 등의 polypeptide약물의 유력한 흡수촉진제로 밝혀졌다. 또한, insulin은 비강내에서 담즙산염 또는 계면활성제와 같은 흡수촉진제의 병용으로 인해 혈당강화작용이 크게 증가되었지만 생체이용율은 정맥투여군의 10-30% 정도밖에 안되며^{32,33)} gentamicin과 1% SGC의 비강내 병용투여군은 사람에게 있어서 치료효과를 얻는데 유효한 것으로 알려졌으며,³⁴⁾ 또한 polyoxyethylene-9-lauryl ether(Laureth-9) 혹은 deoxycholate의 첨가로 성장호르몬(Met-hGH)의 절대생체이용율이 각각 60-80, 13-23%로서 SGC보다는 비점막흡수율을 크게 증가시켰지만 비점막에 대해서 비가역적인 심한 조직손상을 입혔다.³⁵⁾ SGC 이외의 담즙산을 이용한 예로서 sodium deoxycholate를 흡수촉진제로서 사용하여 실제의 당뇨병환자에게 insulin을 경비투여시 혈당강하를 확인한 예가 보고된 바 있으며,³⁶⁾ 6종류의 담즙산염을 병용한 gentamicin의 랫트 비강에서의 비점막흡수는 sodium cholate가 가장 양호한 편이다.³⁷⁾ Sodium caprylate (C8), sodium caprate(C10) 및 sodium laurate(C12)와 같은 지방산염은 insulin의 비점막흡수를 증가시켰고 그 중에서 sodium caprate가 가장 효과가 컸으며,³⁸⁾ glucagon과 병용시도 피하주사와 똑같은 혈당강화작용을 나타내었는데³⁹⁾ 그 흡수촉진효과는 밀착대를 구성하고 있는 calcium ion과 chelate complex를 형성하거나 leucine aminopeptidase의 작

용을 억제하는 것에 의해서지만 흡수촉진제를 단독으로 사용할 때는 흡수촉진효과가 크지 못해서 최근에는 lipid와 surfactant의 혼합미셀과 같이 흡수촉진제의 병용이 각광을 받기 시작했다. Dipeptide인 [D-Arg]kyotorphin과 같은 친수성약물이 SGC에 의해서 비점막흡수가 증가되었지만 SGC-불포화지방산 혼합미셀에 의해서 SGC를 단독으로 사용할 때 보다는 비강에서 흡수촉진효과가 현저히 증가되었고 trans체의 elaidic acid-SGC 혼합미셀보다는 cis체의 oleic acid-SGC 혼합미셀이 비점막흡수를 크게 증가시켰음을 *in situ* 실험을 통하여 입증하였으며,⁴⁰⁾ 또한 *in vivo* 실험에서 insulin은 흡수촉진제가 없는 비강에서 흡수가 불량하지만 SGC-linoleic acid 혼합미셀에 의해서 비점막흡수가 크게 증가되고 흡수가 빨라 혈당강화작용이 신속하게 나타났으며 비점막의 손상도 별로 크지 않은 것으로 Tengamnuay 등에 의해서 보고된 바 있다.⁴¹⁾ Acylcarnitine 중에서 palmitoyl-DL-carnitine chloride (PCC)는 인간성장호르몬(hGH)의 비점막흡수를 증대시킨 것으로 보고된 바 있으며,⁴²⁾(Fig. 11) acyclovir는 랫트의 비점막에서 *in situ* 실험결과 흡수가 안되지만 acylcarnitine을 병용시 DL-octanoylcarnitine chloride(OCC)와 DL-stearoylcarnitine chloride (SCC)는 비점막흡수가 일어나지 않았지만 PCC만이 비점막흡수촉진효과가 있었으며, PCC를 단독으로 사용할 때 보다는 PCC-NaGC 및 SCC-NaGC 혼합미셀을 사용했을 때 acyclovir의 비점막흡수율이 크게 증대되었음이 본 저자에 의해서 밝혀진 바 있다.⁴³⁾ (Fig. 12)

인지질(phospholipid) 중에서 lysophosphatidyl choline(LPC)은 생체막에서 생성되는 계면작용을 갖는 양친매성화합물로서 Fig. 11과 같이 인간성장호르몬의 비점막흡수율을 증가시켰으며,⁴²⁾ 또한 insulin의 LPC의 병용으로 인하여 생체이용율이 향상되고 혈당강화작용이 큰 반면에 조직손상이 큰 것으로 밝혀졌다.⁴⁴⁾

Fusidate 유도체중 sodium tauro-24,25-dihydrofusidate(STDHF)는 비교적 독성이 적은 흡수촉진제로서 insulin의 생체이용율을 크게 증가시켰으며,⁴⁵⁾ 임계미셀농도 이상인 0.5%의 농도에서 STDHF가 성장호르몬(hGH)의 생체이용율을 랫트와 가토에서는 11배, 양에서는 21배 증가시켰으며, 0.5% glyco-

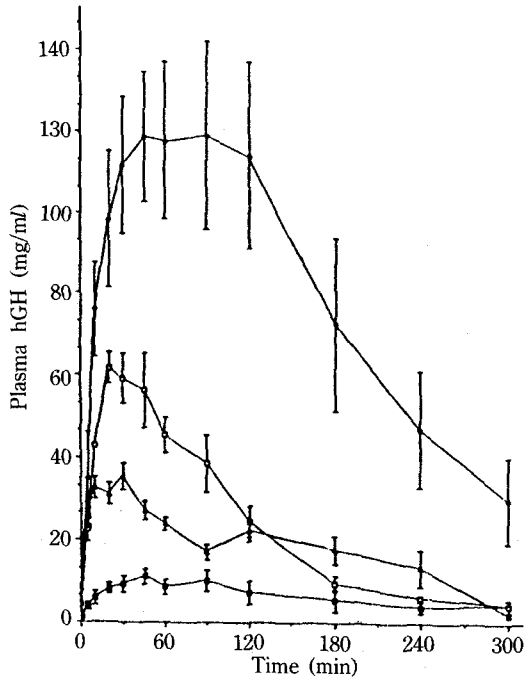


Figure 11—Mean plasma levels of hGH(ng/ml) (n=4) following intranasal administration of 1 mg/kg hGH solution alone(■), in combination with two absorption enhancers, 0.2% lysophosphatidylcholine(□) and 1% palmitoyl-DL-carnitine(▲), following subcutaneous injection of 0.5 mg/kg hGH(◆). (Ref. 42)

cholate와 taurocholate보다는 각각 3배, 5배가 컸다.⁴⁶⁾ 최근 cyclodextrin이 비점막흡수촉진제로서 이용되었는데 그 중에서 α -cyclodextrin(α -CD)이 insulin과 leuprolide(LHRH 유도제)의 비점막흡수를 촉진시킨 것으로 보고된 바 있다. 그 효과는 약물의 포접화합물형성에 의한 것이 아니고 점막층의 지질을 탈리하는 것에 의한 것으로 추측되고 있으며 점막에 대한 작용은 담즙산과 계면활성제에 비해서 상당히 약하지만 leuprolide의 5% α -CD공존하에서 생체이용율은 개와 랫트에서 각각 87.4%, 69.3%로서 상당히 높은 치를 나타내며,⁴⁷⁾ insulin과 α -, β -, γ -CD, dimethyl- β -cyclodextrin(DM β CD) 및 hydroxypropyl- β -cyclodextrin(HP β CD)과 병용해서 경비투여시 5% DM β CD가 정맥주사와 비교해서 생체이용율이 108.9 \pm 36.4%를 나타내며 α -CD는 27.7 \pm 11.5%인데 반하여 HP β CD, β -CD 및 γ -CD는 별로 비점막흡수 촉진효과가 없었다.⁴⁸⁾ 또한, DM β CD이 Fig. 13과 같이 progesterone의 생체이용율을 첨가

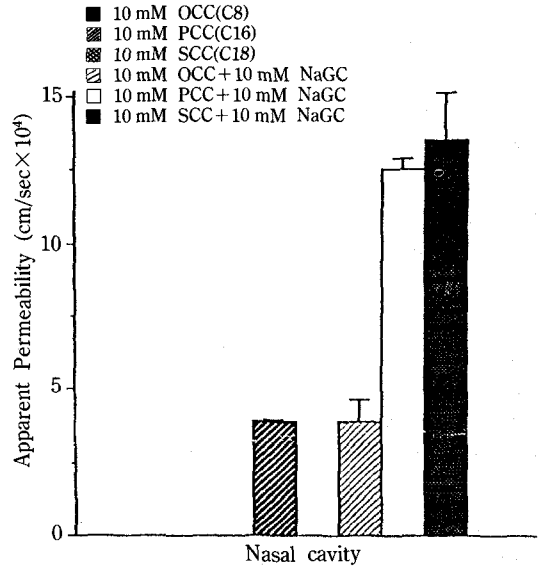


Figure 12—Effect of acyl chain length of acylcarnitines and acylcarnitine-NaGC mixed micelles on acyclovir absorption in the nasal cavity of rats. (Ref. 43)

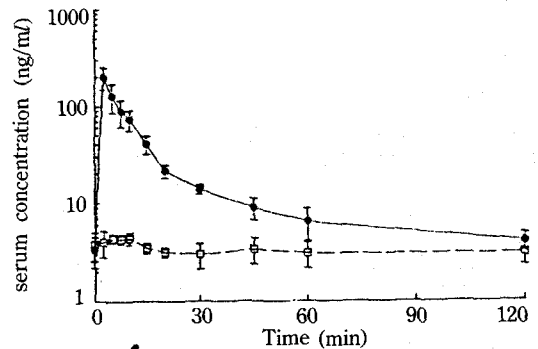


Figure 13—Mean serum concentrations of progesterone in rats following intravenous administration. (□) 0.9% saline; (●) 100 μ g progesterone with DM β CD. (Ref. 49)

제없는 현탁제 투여군(18 \pm 13%)보다는 58 \pm 16%로서 크게 증가시켰으며,⁴⁹⁾ 17 β -estradiol의 생체이용율은 랫트와 가토에서 각각 67.2, 94.6%로서 비교적 흡수촉진효과가 크며 섬모박동횟수(cilia beat frequency)는 비교적 적은 것으로 알려졌다.⁵⁰⁾

Polymer를 이용한 비점막흡수촉진에 대한 예로서는 vasopressin(AVP)과 desmopressin(DAVP)이 sodium hyaluronate의 점성용액의 병용에 의해서 단독투여군에 비해서 각각 2배, 1.6배의 생체이용율을 증가시켰으며 가토의 비점막의 섬모박동회수에는

Table V—Bioavailabilities(BA) after nasal administration of AVP and 1-d-8-DAVP in hyaluronate solutions in rats^a (Ref.53)

AAC(% urine volume·min)		BA(%)
AVP(0.025IU/kg)		
Buffer solution (pH 7.0)	2506.3± 308.5	6.8± 0.8
Hyaluronate solution		
1.0(w/v%), pH 7.0 (1.4×10 ⁶)	4704.6± 61.5	12.7± 0.2**
1.5(w/v%), pH 7.0 (1.4×10 ⁶)	5099.0± 81.1	13.7± 0.2**
1.0(w/v%), pH 7.0 (1.4×10 ⁶)	5405.2± 639.6	14.6± 1.7*
1.0(w/v%), pH 7.0 (3.0×10 ⁶)	3693.1± 341.5	10.0± 1.0*
CMC solution		
1.0w/v%, pH 7.0	3445.4± 457.5	9.3± 1.2
1-d-8-DAVP(9ng/kg)		
Buffer solution (pH 7.0)	3363.7± 529.5	6.0± 0.9
Hyaluronate solution		
1.0(w/v%), pH 7.0 (1.4×10 ⁶)	5655.5± 714.9	10.1± 1.3*
1.5(w/v%), pH 7.0 (1.4×10 ⁶)	6530.0± 412.3	11.4± 0.9*

^aThe AAC was calculated using the trapezoidal method. BA was calculated as $(AAC_{nasal}/ACC_{iv}) \times (D_{iv}/D_{nasal}) \times 100\%$, D being the dose of AVP or 1-d-8-DAVP. Numbers in parentheses indicate the average molecular weight (daltons) of hyaluronate. Each value represents the mean SE of four animals.

*Significantly different from buffer solution (pH 7.0) at $p < 0.05$.

**Significantly different from buffer solution (pH 7.0) at $p < 0.001$.

별로 영향을 미치지 않았다⁵¹⁾(Table V). 또한 polyacrylic acid gel을 이용해서 랫트에서 insulin과 calcitonin의 비점막흡수를 증대시켰다.⁵²⁾ Degradable starch microsphere는 개와 양을 대상으로 해서 실험한 결과 gentamicin과 insulin의 비점막흡수율을 증대시키고 점막에 대한 손상이 극히 적어서 생체에 적합한 흡수촉진제로서 새로이 각광을 받고 있으며 세포간격경로(paracellular route)에 작용을 해서 흡수촉진효과가 있는 것으로 알려졌다.⁵³⁻⁵⁵⁾

비점막에서 약물의 대사

비점막에서의 약물의 대사로 인하여 약물의 경비 투여시 생체이용율을 저하시킬 뿐만 아니라 비강으

Table VI—Drug Metabolism in Microsomes Isolated from Liver and Olfactory Epithelium of Male Hamsters (Ref.57)

Metabolic activity (nmol/mg protein/min)	Liver	Olfactory epithelium
Cytochrome P-450 (nmol/mg protein)		
7-Ethoxycoumarin deethylase	1.15± 0.19	0.58± 0.14
7-Ethoxyresorfin deethylase	3.74± 0.58	27.10± 11.9
Hexobarbitone oxidase	0.21± 0.05	0.56± 0.10
Aniline hydroxylase	1.4	45.9
	0.95± 0.15	4.67± 0.73

로 흡입된 오염물질과 이물질을 비점막에 있는 취부상피에 의해서 대사시켜 독성을 일으키는 문제가 중요한 관심사로 대두되고 있다. 비점막에서 약물의 대사형태는 크게 phase I의 산화반응, phase II의 포합반응과 단백질해반응으로 나눌수 있는데 그에 관여하는 효소와 작용은 다음과 같다.⁵⁶⁾

Phase I의 산화효소인 cytochrome P-450은 흡입된 오염물질은 nasal tumor를 유발시키는 대사산물로 대사시킨다. 그 이유는 cytochrome P-450의 대사능 즉 activity는 비점막이 간보다는 3-4배의 높은 NADPH-cytochrome P-450 reductase를 함유하고 있기 때문이며 간보다는 비점막이 높은 것으로 알려졌다.⁵⁷⁾(Table VI) 그 예로 공기, 물, 식품 및 담배연기속에 존재하는 휘발성인 diethylnitrosamine(DEN)은 코로 흡입될 때 대사되어 특히 가축과 목재를 취급하는 산업에 종사하는 사람에게 비강암을 걸리게 하는 위험성이 높은 물질로 알려졌다.⁵⁸⁾

Progesterone과 testosterone과 같은 부신피질호르몬은 경구투여시 간초회통과로 인하여 생체이용율이 낮기 때문에 대체투여경로를 통한 투여방법을 필요로 한다. Progesterone은 랫트에게 경비투여시 절대생체이용율이 100%인데 반하여 십이지장투여시는 1.2%의 아주 낮은 생체이용율을 나타낸다. 그런데 *in vitro* 실험시 progesterone과 testosterone은 비점막에서 대사를 크게 받는 것으로 알려졌다. 그래서 *in vitro*와 *in vivo* 실험결과의 차이는 취부상피보다는 대사효소가 비교적 풍부하지 않은 호흡부상피에서 신속하게 progesterone이 흡수되는 것에 기인된 것으로 설명할 수 있다.⁵⁹⁾

Cytochrome P-450 효소외에 비점막에 있는 phase I의 효소로서는 flavin을 함유하는 monoxy-

genase,⁵⁰⁾ aldehyde dehydrogenase,⁶¹⁾ epoxide hydroxylase,⁶²⁾ carboxylesterase⁶³⁾와 carbonic anhydrase⁶⁴⁾가 있는 것으로 알려졌다. Phase II의 포합효소로서는 glucuronyl 또는 sulfate transferase⁶⁵⁾와 흡입된 암 유발물질의 효능을 무효화 시키는데 중요한 역할을 하는 glutathione transferase(GST)가 비점막의 호흡부상피와 취부상피에 있다.⁶⁶⁾ 이러한 비점막에서 효소의 확인은 비강을 통한 약물송달법에 있어서 제제설계시 유용한 정보가 될 수 있으며, 간에서 일어나는 초회통과를 회피할 수 있는 경비투여에 대한 관념이 앞으로 논박의 대상이 될 수 있다. 비점막에서의 esterase의 확인은 앞으로 prodrug에 의한 약물분자수식을 통하여 초회통과를 회피할 수 있으며 흡수극대화와 더불어 비점막에서 esterase에 의해서 대사된 후 parent compound의 전신순환효과를 피할 수 있으리라 전망되며 본 저자에 의해서 acyclovir monoester prodrug에 의해서 비강내에서 흡수가 안되는 acyclovir의 비점막 흡수를 크게 향상시킨 결과를 보고한 바 있다.⁶⁷⁾

소화관에 있는 단백분해효소에 의해서 peptide와 protein drug들이 분해를 많이 받기 때문에 경구용으로 선호되고 있지 않다. 그래서 비교적 단백분해효소가 적은 비점막을 통한 경비투여와 같은 비경구 경점막투여경로가 polypeptide drug의 투여경로로써 많은 관심을 받게 되었다. 그러나 일부 peptide 약물은 전신적으로 흡수가 잘 되는 반면에 insulin이나 luteinizing hormone releasing hormone(LHRH)과 같이 분자량이 큰 polypeptide약물은 생체이용율이 낮은 것으로 알려졌다.^{68,69)} 비록 경비투여시 peptide나 protein약물들의 생체이용율이 경구투여할 때 보다는 높지만 정맥투여군과 비교시는 크게 낮다. 이러한 결과는 친수성이 크고 지용성이 낮은 약물 자체의 물리화학적 성상으로 인하여 점막에 대한 투과도가 낮을 뿐만 아니라 비강내에 있는 protease와 proteinase와 같은 효소에 의해서 분해를 받기 때문이다. 비강내의 비점막에는 exopeptidase와 endopeptidase를 포함한 여러 종류의 peptidase와 protease의 활성이 보고된 바 있다.⁷⁰⁾ Lee 등은 methionine enkephalin, [D-Ala²] methionine enkephalinamide, substance P, insulin 및 proinsulin에 대한 가토의 점막조직의 균질액(homogenates)에 함유되어 있는 단백분해효소의 활성이 회장균질

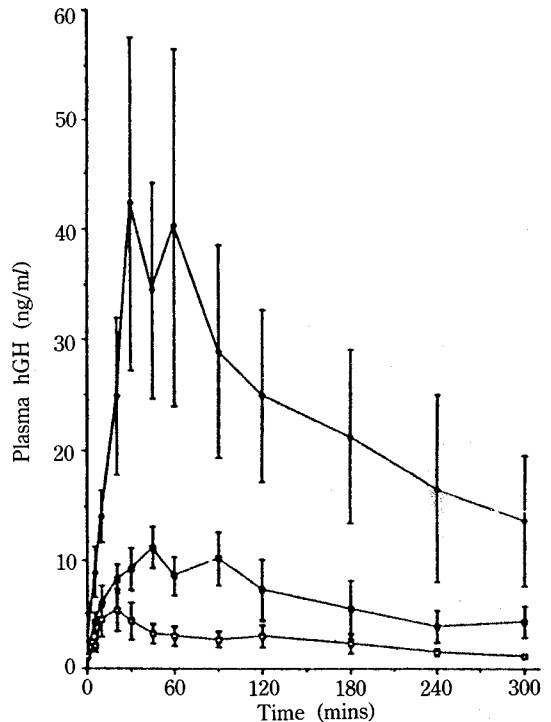


Figure 14—Mean plasma levels of hGH(ng/ml) (n=4) following intranasal administration of 1mg/kg hGH solution alone(□) and in combination with two aminopeptidase inhibitors, 0.015% amastatin(◆) and 0.015% bestatin(■). (Ref. 42)

액의 활성과 동등하다고 보고하였다.⁷¹⁾ 비점막의 균질액에서 enkephalin, leucine-enkephalin과 Met-enkephalinamide들은 대사가 신속하게 일어났으며 그의 작용은 aminopeptidase, dipeptidyl peptidase와 dipeptidyl carboxypeptidase에 의한 것으로서 그 중 aminopeptidase가 단백분해효소의 활성이 가장 큰 것으로 밝혀졌다.⁷²⁾

비점막으로부터 peptide약물의 흡수barrier의 가장 큰 원인이 되는 효소는 aminopeptidase이므로 이 효소의 활성을 억제함으로써 peptide약물의 흡수촉진효과를 증대시킬 수 있을 것이다. Aminopeptidase의 억제제로서는 여러종류의 aminoboronic acid 유도체가 유효한 것으로 알려졌다.^{73,74)} 그 예로서 pentapeptide로서 면역조절기능을 갖고있는 thymopentin은 *in vivo* 경비투여시 소실반감기가 12분으로서 신속하게 분해되어 Lys. Asp. Val. Tyr과 Asp. Val. Tyr의 대사산물을 생성한다. 그러나 Ami-

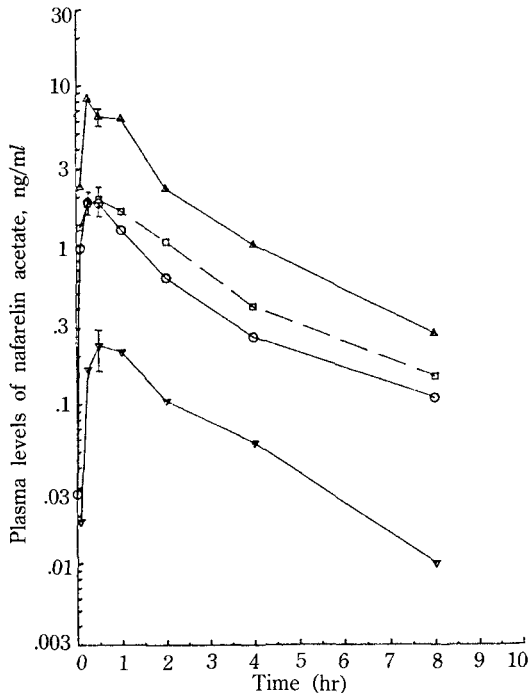


Figure 15—Mean concentrations(\pm SEM) of nafarelin acetate in the plasma of monkeys after a single subcutaneous or intranasal dose. Key: (Δ) 431 μ g, nasal; (\circ) 272 μ g, nasal; (∇) 131 μ g, nasal; (\square) 5 μ g, subcutaneous. (Ref. 65)

nopeptidase의 억제제인 boroleucine의 첨가로 인하여 소실반감기가 3배 증가되어 37분을 나타내며 대사산물인 Lys. Asp. Val. Tyr의 농도가 감소되었다.⁷⁵⁾ 또한 leucine-enkephalin도 aminoboronic acid를 병용함으로써 비점막에서의 대사가 크게 억제되었다.⁷⁶⁾ *In vitro* 실험에 의하여 aminopeptidase의 활성억제는 bestatin이나 puromycin에 의해서 이루어졌고⁷¹⁾ endopeptidase 24.11과 cysteine proteinase의 단백질분해효소는 1,10-phenanthroline과 p-hydroxymercuribenzoate에 의해서 억제되었다고 밝혀졌다.²⁸⁾

그외의 적용례로서는 단백질분해효소의 억제제인 amastatin은 leucine aminopeptidase의 강력한 억제제이며 bestatin은 aminopeptidase-M의 작용을 억제하는 것으로서 Fig. 14와 같이 amastatin이 성장호르몬의 유효한 흡수촉진작용을 나타내는 반면에 bestatin은 비점막흡수를 촉진시키지 못한 결과를 미루어보아 비강내에서 leucine aminopeptidase의

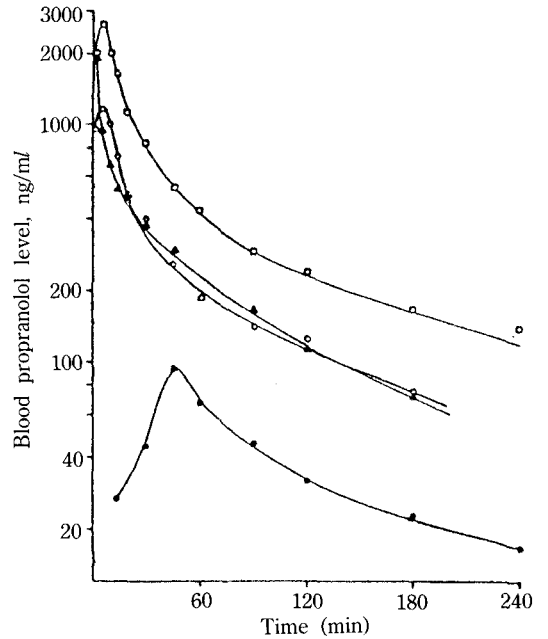


Figure 16—Time course of the average blood propranolol levels in three rats after nasal administration of 1 mg/rat(\circ), intravenous administration of 1 mg/rat (\blacktriangle), oral administration of 1 mg/rat (\bullet), and nasal administration of 2 mg/rat(\square). (Ref. 75)

작용을 억제시킴으로서 비점막흡수율을 증가시킬 수 있음을 알 수 있었다. STDHF와 함께 병용해서 단백질분해효소 억제제인 aprotinin(trypsin억제제) 혹은 bacitracin(aminopeptidase억제제)을 insulin에 첨가해서 경비투여시 비점막흡수율이 단독 STDHF 병용투여군에 비해서 크게 증가되지 않았다. 그 까닭은 insulin이 STDHF의 첨가로 비점막대사가 억제된 것에 의한 것이다.⁷⁷⁾

Vasopressin(AVP)과 desmopressin(DAVP)를 단백질분해효소억제제인 aprotinin, soybean trypsin inhibitor 및 camostat mesylate와 병용해서 경비투여한 후 항이노효과를 관찰한 결과 camostat mesylate만이 aminopeptidase와 trypsin의 작용을 억제해서 AVP와 DAVP의 비점막흡수를 증가시켜 현저한 항이노효과를 나타내었다.⁷⁸⁾ Leucine enkephalin (LE)은 랫트의 비강에서 aminopeptidase에 의해서 신속하게 대사를 받아 분해를 하는데⁷⁹⁾ sodium glycocholate와 puromycin의 첨가에 의해서 대사산물인 des-tyrosine leucine enkephalin(DTLE)의 생성이

현저하게 감소되어 LE의 비점막흡수율이 크게 증가되었음이 Faraj 등에 의해서 보고된 바 있다.⁸⁰⁾

비강을 통한 약물적용의 실례

점막에 투여되는 약물은 과거부터 코감기, 비염 등의 국소질환의 치료를 목적으로 해서 이용되어 왔지만 비점막을 조직학적으로 보면 혈관계와 임파계가 고도로 발달되어 있어 전신작용을 기대할 수 있으며 경구투여시 간에서 대사를 받기 쉬운 약물(nitroglycerin,⁸¹⁾ naloxone, buprenorphine⁸²⁾ 및 hydralazine⁸³⁾들의 투여부위로서 유용한 투여방법이며 경구투여제제보다 생체이용율이 우수한 것으로 알려져 있으며 oxytocin⁸⁴⁾은 partocon과 sytocinon, vasopressin 유도체(desmopressin)⁸⁵⁾는 postaton과 minirin, luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) 유도체⁸⁶⁾는 buserelin의 상품명으로서 전신작용을 목적으로 해서 경비투여제제로서 실용화되어 시판되고 있다.

비강으로의 경비투여는 sodium cromoglycate⁸⁷⁾와 peptide 및 protein(nafarelin acetate⁸⁸⁾(Fig. 15), ACTH analogues,⁸⁹⁾ enkephalin analogues,⁹⁰⁾ interferons,^{91,92)} insulin,⁹³⁻⁹⁵⁾ glucagon⁹⁶⁾ 및 calcitonin⁹⁷⁾과 같은 친수성약물로부터 β -항아드레날린제인 propranolol⁹⁸⁾(Fig. 16)과 스테로이드호르몬제제(progesterone⁹⁹⁾ 및 estradiol¹⁰⁰⁾와 같이 친유성이 높은 약물에 이르기까지 많은 약물에 적용되고 있다. Fig. 15와 16과 같이 친수성약물인 nafarelin acetate와 친유성약물인 propranolol은 경비투여시 경구투여 또는 피하주사시보다는 혈중농도가 높으며 비교적 작용발현시간이 빠른 것으로 나타났다. 그 외 신경안정제로 사용되고 있는 diazepam과 lorazepam을 사람을 대상으로 하여 비강내 투여시 정주만큼 신속한 작용발현과 우수한 생체이용율을 나타내지 않는 반면에¹⁰¹⁾ 불면증치료제인 flurazepam, midazepam 및 triazolam을 개를 모델로 해서 경비투여한 결과 경구투여시보다는 수면을 초래하는 시간을 2배 이상 단축시키며 생체이용율도 2.5배 증가시켰다.¹⁰²⁾ 또한, Alzheimer질환인 치매(dementia)의 치료제인 physostigmine은 경비투여시 절대생체이용율이 100%이며 arecoline은 근육주사투여군과 비교시 생체이용율이 85%를 나타내어 경구투여함으로서 간초회통과효과를 많이 받아서 생체이용율이 낮은 것을 비강내로 대체투여함으로서 크게 개선시켰다.¹⁰³⁾

결론

이 종설을 통해서 많은 약물들이 비강내의 비점막을 통해서 흡수되어 간초회통과효과를 많이 받는 경구용제제의 생체이용율을 크게 증대시켰으며 경비투여시 정주시와 필적할만한 혈중농도를 나타내며 작용발현이 신속하였고, 만성질환의 치료에 유효한 생리활성 peptide와 protein약물들은 장기간 주사제로 투여해야 하는데 경비투여로 인하여 주사제의 결점을 해결할 수 있는 투여가 용이한 대체투여경로로서 비강을 통한 약물의 투여경로는 유용성이 있음을 알 수 있었다. 그러나 비강내 약물투여시 많은 장점을 갖고 있음에도 불구하고 비점막흡수율은 동물의 종, 비공의 폐쇄, 투여방법 및 약물의 단백질분해효소안정성 등에 의해서 크게 다르며, 경비투여시 극복해야하는 많은 한계점과 요인을 갖고 있기에 앞으로 충분히 검토해야 할 것이다. 몇가지 해결해야 할 문제점과 연구과제를 예를 들면 다음과 같은 것을 생각할 수 있다.

1. 약물의 비점막흡수기구를 밝혀 생체의 특수수송계를 이용한 송달 및 약물측의 분자수식을 통하여 비점막흡수를 극대화시키며 여러가지 점막을 대상으로 해서 약물의 고유투과도를 비교검토하여 비강내에 존재하는 흡수barrier를 명확히 밝혀야 할 것이다.

2. 과거에는 약물을 비강내로 투여한 후에 흡수에 국한해서 최고혈중농도, 최고혈중농도에 도달시간 및 생체이용율에 대한 연구가 주로 진행되었는데 앞으로는 약물이 전신순환에 들어간 후 분포, 소실과 같은 생체내 동태를 파악해서 배설속도, 분포용적 및 생물학적 반감기와 같은 pharmacokinetic parameters를 구해야 할 것이다.

3. 비강내에 존재하는 효소는 aminopeptidase A, aminopeptidase B와 aminopeptidase N 등이 있는 것으로 알려졌으며 이 효소들의 작용에 대해서는 enkephalin 유도체를 대상으로 한 실험에 의해서 밝혀진 바 있으나 각종 peptide와 protein 약물을 대상으로 하여 비강내에서 대사여부를 확인할 필요가 있다.

4. 감기나 비염과 같은 코의 질환이 있을 경우 경비투여시 buserelin¹⁰⁴⁾과 desmopressin¹⁰⁵⁾의 생체이용율을 감소시키지 않았고 rhinovirus에 의한 감

기를 예방하는데 유효한 interferon도 비강내에서 체류성의 변화없이 비점막흡수율이 코감기환자와 정상인이 동일하다는 결과가 보고된 바 있으나 요즘 allergy로 인한 만성비염환자가 많기에 여러 약물을 대상으로해서 연구가 행해져야 할 것이다.

5. 일반적으로 분무제와 흡입제가 점막액제보다는 생체이용율이 우수하고 비강내에서 체류성이 향상된 보다 유용한 투여제형인 것으로 밝혀졌다. 그러나 약물의 입자도, 점도와 formulation에 의해서 비점막흡수율이 크게 영향을 받기 때문에 mucocilliary clearance를 감소시키며 지속적 방출을 피할 수 있는 방법이 고안되어야 할 것이며 정확한 투여용량과 비강내 분포가 양호한 장치의 개발이 병행되어야 할 것이다.

6. 분자량이 1,000이상인 고분자 물질은 비강내 투여시 비점막흡수가 양호한 편이 못되어서 정맥투여군과 비교할 때 생체이용율이 높지 않아서 여러 가지 흡수촉진제가 이용되고 있는데 독성과 자극성이 없고, 신속하게 흡수촉진효과를 발현하고 흡수촉진작용을 일정시간 동안 지속시킬 수 있으며, 비점막의 생체성분을 탈리시키지 않고 될 수 있는 한 빨리 흡수부위의 barrier기능을 회복할 수 있는 가역성을 갖음과 동시에 장기간 사용시 점막조직에 손상을 입히지 않는 안전성을 보장할 수 있는 값이 저렴한 흡수촉진제의 개발이 시급하다.

7. 약물을 경비투여시 비강에서 중추신경계로 직접 이행이 잘 된다는 보고가 있는데¹⁰⁶⁾ 선택적 약물수송을 목적으로 약물의 분자수식 및 흡수촉진제를 첨가한 후 약물의 뇌의 이행여부와 개선효과를 연구검토할 필요가 있다.

8. 비점막에는 esterase가 있기 때문에 친수성약물(특히 peptide와 protein drug)의 prodrug化를 통하여 비강내에서의 초회통과효과를 극복하고 비점막흡수율을 증대시켜 전신효과를 극대화시킬 수 있도록 한다.

문 헌

- 1) Y.W. Chien, K.S.E. Su and S.F. Chang: *Nasal Systemic Drug Delivery*, Marcel Dekker, New York (1989).
- 2) Y.W. Chien: *Transnasal Systemic Medications*,

Elsevier, Amsterdam (1985).

- 3) Y.W. Chien and S.F. Chang: Intranasal drug delivery for systemic medications, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, **4**, 67-194 (1987).
- 4) J.L. Colazzi: Pharmacokinetics of intranasal drug administration in *Transnasal Systemic Medications, Fundamentals, Developmental Concepts and Biomedical Assessments* ed. by Y.W. Chien, Elsevier, Amsterdam, 1985, pp. 109-119.
- 5) A.K. Banga and Y.W. Chien: Systemic delivery of therapeutic peptides and proteins, *Int. J. Pharm.*, **48**, 15-50 (1988).
- 6) K.S.E. Su: Intranasal delivery of peptides and proteins, *Pharm. Int.*, 8-11 (1986).
- 7) N. Mygind: *Nasal Allergy*, Blackwell Scientific Publications, Oxford (1979).
- 8) D.R. Adams: Transitional epithelial zone of the bovine nasal mucosa, *Am. J. Anat.* **176**, 157-170 (1986).
- 9) A.A. Hussain, S. Hirai and R. Bawarshi: Nasal absorption of propranolol from different dosage forms by rats and dogs, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 1411-1413 (1980).
- 10) S. Hirai, Y. Takatsuka, T. Matsuzawa and H. Mima: Absorption of drugs from the nasal mucosa of rat, *Int. J. Pharm.*, **7**, 317-325 (1981).
- 11) K.S.E. Su and K.M. Campanale: Nasal drug delivery systems; Requirements, developments and evaluations in *Transnasal Systemic Medications, Fundamentals, Developmental Concepts and Biomedical Assessments* ed. by Y.W. Chien, Elsevier, Amsterdam, 1985, pp. 139-159.
- 12) A.A. Hussain, R. Kimura and C.H. Huang: Nasal absorption of testosterone in rats, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1300-1301 (1984).
- 13) C. McMartin, L.E.F. Hutchinson, R. Hyde and G.E. Peters: Analysis of structural requirements for the absorption of drugs and macromolecules from the nasal cavity, *J. Pharm. Sci.*, **76**, 535-540 (1986).
- 14) C.H. Huang, R. Kimura, R. Bawarchi-Nassar and A. Hussain: Mechanism of nasal absorp-

- tion of drugs II; Absorption of L-tyrosine and the effect of structural modification on its absorption, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 1298-1301 (1985).
- 15) K.S.E. Su, K.M. Campanale, L.G. Mendelsohn and G.A. Kerchner: Nasal delivery of polypeptides I; Nasal absorption of enkephalins in rats, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 394-398 (1985).
 - 16) C.H. Huang, R. Kimura, R.B. Nassar and A. Hussain: Mechanism of nasal absorption of drugs I; Physicochemical parameters influencing the rate of *in situ* nasal absorption of drugs in rats, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 608-611 (1985).
 - 17) K.S.E. Su, K.M. Campanale and C.L. Gries: Nasal drug delivery system of a quaternary ammonium compound; clofilium tosylate, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1251-1254 (1984).
 - 18) N.G.M. Schipper, J.C. Verhoef and F.W.H.M. Merkus: The nasal mucocilliary clearance; Relevance to nasal drug delivery, *Pharm. Res.*, **8**, 807-814 (1991).
 - 19) J.G. Hardy, S.W. Lee and C.G. Wilson: Intranasal drug delivery by spray and drops, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 294-297 (1985).
 - 20) A.S. Harris: Biopharmaceutical aspects on the intranasal administration of peptides in *Delivery Systems for Peptide Drugs* ed. by S.S. Davis, L. Illum and E. Tomlinson, Plenum Press, New York, 1986, pp.191-204.
 - 21) A.S. Harris, E. Svensson, Z.G. Wagner, S. Lethagen and I.M. Nilsson: Effect of viscosity on particle size, deposition and clearance of nasal delivery systems containing desmopressin, *J. Pharm. Sci.*, **77**, 405-408 (1988).
 - 22) A. Bèll: Intranasal delivery devices in *Drug Delivery Devices; Fundamentals and Applications* ed. by D. Tyle, Marcel Dekker, New York and Basel, 1988, pp.477-489.
 - 23) T. Nagai, J. Nishimoto, N. Nambu, Y. Suzuki and K. Sekine: Powder dosage form of insulin for nasal administration, *J. Control. Rel.*, **1**, 15-22 (1984).
 - 24) L. Illum, H. Jörgensen, H. Bisgaard, O. Krugsgaard and N. Rossing: Bioadhesive microspheres as a potential nasal drug delivery system, *Int. J. Pharm.*, **39**, 189-199 (1987).
 - 25) A.K. Pennington, J. H. Ratcliffe, C. G. Wilson and J. G. Hardy: The influence of solution viscosity on nasal spray deposition and clearance, *Int. J. Pharm.*, **43**, 221-224 (1988).
 - 26) W.A. Lee, B.A. Narog, T.W. Patapoff and Y.J. Wang: Intranasal bioavailability of insulin powder formulations; Effect of permeation enhancer-to-protein ratio, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 725-729 (1991).
 - 27) K.S.E. Su, H.C. Wilson and K.M. Campanale: Recent advances in intranasal drug delivery in *Drug Delivery Systems, Fundamentals and Techniques* ed. by Johnson and J.G. Lloyd-Jones, Ellis-Horwood Ltd., Chichester (England), 1987, pp.224-242.
 - 28) V.H.L. Lee: Enzymatic barriers to peptide and protein absorption and the use of penetration enhancers to modify absorption in *Delivery Systems for Peptide Drugs* ed. by S.S. Davis, L. Illum and E. Tomlinson, Plenum, New York, 1986, pp.87-104.
 - 29) B.J. Aungst and N.J. Rogers: Site dependence of absorption-promoting actions of lauric acid, Na salicylate, Na₂ EDTA and aprotinin on rectal, nasal and buccal insulin delivery, *Pharm. Res.*, **5**, 305-308 (1988).
 - 30) S. Hirai, T. Ikenaga and T. Matsuzawa: Nasal absorption of insulin in dogs, *Diabetes*, **27**, 298-299 (1978).
 - 31) S. Hirai, Y. Takatsuka and H. Mima: Mechanisms for the enhancement of the nasal absorption of insulin by surfactants, *Int. J. Pharm.*, **9**, 173-184 (1981).
 - 32) G.S. Gordon, A.C. Moses, R.D. Silver, J.S. Flier and M.C. Carey: Nasal absorption of insulin; Enhancement by hydrophobic bile salts, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **82**, 7419-7423 (1985).
 - 33) S. Hirai, Y. Takatsuka and H. Mima: Effect of surfactants on the nasal absorption of insulin in rats, *Int. J. Pharm.*, **9**, 165-172 (1981).
 - 34) A. Rubinstein: Intranasal administration of gentamicin in human subjects, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **23**, 778-779 (1983).
 - 35) A.L. Daugherty, H.D. Liggitt, J.G. McCabe,

- J.A. Moore and J.S. Patton: Absorption of recombinant methionyl-human growth hormone (Met-hGH) from rat nasal mucosa, *Int. J. Pharm.*, **45**, 197-206 (1988).
- 36) A.C. Moses, G.S. Gordon, M.C. Carey and J.S. Flier: Insulin administered intranasally as an insulin-bile salt aerosol, *Diabetes*, **32**, 1040-1047 (1983).
- 37) G.S.M.J.E. Duchateau, J. Zuidema and F.W.H. M. Merkes: Bile salts and intranasal drug absorption, *Int. J. Pharm.*, **31**, 193-199 (1986).
- 38) M. Mishima, Y. Wakita and M. Nakano: Studies on the promoting effects of medium chain fatty acid salts on the nasal absorption of insulin in rats, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **10**, 624-631 (1987).
- 39) M. Mishima, Y. Wakita and M. Nakano, M. Hirota, S. Ikei and M. Akagi: Promotion of nasal absorption of glucagon in rats and a totally pancreatectomized patient, *J. Clin. Exp. Med.*, **140**, 223-224 (1987).
- 40) P. Tengamnuay and A.K. Mitra: Bile salt-fatty acid mixed micelles as nasal absorption promoters of peptide. I. Effects of ionic strength, adjuvant composition and lipid structure on the nasal absorption of [D-Arg²]kyotorphin, *Pharm. Res.*, **7**, 127-133 (1990).
- 41) P. Tengamnuay and A.K. Mitra: Bile salt-fatty acid mixed micelles as nasal absorption promoters of peptide. II. In vivo nasal absorption of insulin in rats and effects of mixed micelles on the morphological integrity of nasal mucosa, *Pharm. Res.*, **7**, 370-375 (1990).
- 42) D.T. O'Hagan, H. Critchley, N.F. Farraj, A.N. Fisher, B.R. Johansen, S.S. Davis and L. Illum: Nasal absorption enhancers for biosynthetic human growth hormone in rats, *Pharm. Res.*, **7**, 772-776 (1990).
- 43) G.B. Park, Z. Shao and A.K. Mitra: Acyclovir permeation enhancement across intestinal and nasal mucosae by bile salt-acylcarnitine mixed micelles-Mechanistic studies, Accepted for publication, *Pharm. Res.*, (1992).
- 44) L. Illum, N.F. Farraj, H. Critchley, B.R. Johansen and S.S. Davis: Enhanced nasal absorption of insulin in rats using lysophosphatidylcholine, *Int. J. Pharm.*, **57**, 49-54 (1989).
- 45) J.P. Longenecker, A.C. Moses, J.S. Flier, R.D. Silver, M.C. Carey and E.J. Dubovi: Effects of sodium taurodihydrofusidate on nasal absorption of insulin in sheep, *J. Pharm. Sci.*, **76**, 351-355 (1987).
- 46) P.A. Baldwin, C.K. Klingbeil, C.J. Grimm and J.P. Longenecker: The effect of sodium tauro-24,25-dihydrofusidate on the nasal absorption of human growth hormone in three animal models, *Pharm. Res.*, **7**, 547-551 (1985).
- 47) 平井眞一郎, 岡田弘晃, 失數孝司, 島本次雄: 日本藥學會 第105年會 講演要旨集, pp.797 (1985).
- 48) F.W.H.M. Merkus, J.C. Verhoef, S.G. Romeijn and N.G.M. Schipper: Absorption enhancing effect of cyclodextrins on intranasally administered insulin in rats, *Pharm. Res.*, **8**, 588-592 (1991).
- 49) N.G.M. Schipper, W.A.J.J. Hermens, S.G. Romeyn, J. Verhoef and F. W.H.M. Merkus: Nasal absorption of 17-beta-estradiol and progesterone from a dimethyl-cyclodextrin inclusion formulation in rats, *Int. J. Pharm.*, **64**, 61-66 (1990).
- 50) W.A.J.J. Hermens, M.J.M. Deurloo, S.G. Romeyn, J.C. Verhoef and F.W.H.M. Merkus: Nasal absorption enhancement of 17β-estradiol by dimethyl-β-cyclodextrin in rabbits and rats, *Pharm. Res.*, **7**, 500-503 (1990).
- 51) K. Morimoto, H. Yamaguchi, Y. Iwakura, K. Morisaka, Y. Ohashi and Y. Nakai: Effects of viscous hyaluronate-sodium solutions and an analogue, *Pharm. Res.*, **8**, 471-474 (1991).
- 52) K. Morimoto, K. Morisaka and A. Kamada: Enhancement of nasal absorption of insulin and calcitonin using polyacrylic acid gel, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 134-136 (1985).
- 53) L. Illum, N.F. Farraj, H. Critchley and S.S. Davis: Nasal administration of gentamicin using a novel microsphere delivery system. *Int. J. Pharm.*, **46**, 261-265 (1988).
- 54) E. Björk and P. Edman: Characterization of degradable starch microsphere as a nasal delivery system for drugs, *Int. J. Pharm.*, **62**,

- 187-192 (1990).
- 55) N.F. Farraj, B.R. Johansen, S.S. Davis and L. Illum: Nasal administration insulin using bioadhesive microsphere as a delivery system, *J. Control. Rel.*, **13**, 253-261 (1990).
 - 56) M.A. Sarkar: Drug metabolism in the nasal mucosae, *Pharm. Res.*, **9**, 1-9 (1992).
 - 57) C.J. Reed, E.A. Lock and F.D. Matteis: NADPH; cytochrome P-450 reductase in olfactory epithelium, *Biochem. J.*, **240**, 585-592 (1986).
 - 58) N. Bulatti, M. Geddes, F. Carnevale and E. Merier: Nasal cavity and paranasal sinus tumors in woodworkers and shoemakers in Italy compared to other countries, In G. Reznik and S.F. Stinson(eds.), *Nasal Tumors in animals and men*, Vol. 1, CRC Press, Boca Raton, Fla., 1983, pp.111-149.
 - 59) E.B. Brittebo and J.J. Rafter: Steroid metabolism by rat nasal mucosa: Studies on progesterone and testosterone, *J. Steroid. Biochem.*, **20**, 1147-1151 (1984).
 - 60) P.J. Sabourin and A.R. Dahl: Distribution of the FAD-containing monooxygenase in respiratory tract tissues, In M.A. Medinsky and B.A. Muggenburg(eds.), *Annual Report LMF-114*, National Technical Information Service, Springfield, Va., 1985, pp.156.
 - 61) M.S. Bogdanffy, H.W. Randall and K.T. Morgan: Histochemical localization of aldehyde dehydrogenase in the respiratory tract of the Fischer-344 rat, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **82**, 560-563 (1985).
 - 62) J. Baron, J.M. Voigt, T.B. Whitter, T. Bawabata, S.A. Knapp, F.P. Guengerich and W.B. Jakoby: Identification of intratissue sites for xenobiotic activation and detoxification. In R. Snyder(ed.), *Biological Reactive Intermediates III. Molecular and Cellular Mechanisms of Action in Animal Models and Human Disease*, Plenum Press, New York, 1988, pp.324-328.
 - 63) M.S. Bogdanffy, C.R. Kee, C.A. Hinchman and B.A. Trela: Metabolism of dibasic esters by rat nasal mucosal carboxylesterase, *Drug Metab. Disp.*, **19**, 124-129 (1991).
 - 64) Y. Pocker, L. Bjorkquist and D.W. Bjorkquist: Zinc and cobalt bovine carbonic anhydrases. Comparative studies and esterase activity, *Biochemistry*, **16**, 3967-3973 (1977).
 - 65) P.A. Crooks and L.A. Damani: Drug application to the respiratory tract; Metabolic and pharmacokinetic considerations. In P.R. Byron(ed.), *Respiratory Drug Delivery*, CRC Press, Boca Raton, Fla., 1989, pp.61-90.
 - 66) A. Aceto, C. Di Ilio, S. Angelucci, V. Longo, P.G. Gervasi and G. Federici: Glutathione transferases in human nasal mucosa, *Arch. Toxicol.*, **63**, 427-431 (1989).
 - 67) Z. Shao, G.B. Park and A.K. Mitra: Nasal absorption studies of a homologous acyclovir monoester prodrugs-mechanistic studies. Submitted to *Pharm. Res.*, (1992).
 - 68) O. Siddiqui and Y.W. Chien: Nonparenteral administration of peptide and protein drugs, *CRC Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.*, **3**, 195-208 (1989).
 - 69) G. Fink, G. Gennser, P. Liedhol, J. Thorell and J. Mulder: Comparison of plasma levels of luteinizing hormone releasing hormone in men after intravenous or intranasal administration, *J. Endocr.*, **63**, 351-360 (1974).
 - 70) V.H.L. Lee and A. Yamamoto: Penetration and enzymatic barriers to peptide and protein absorption, *Adv. Drug Del. Rev.*, **4**, 171-207 (1990).
 - 71) R.E. Stratford and V.H.L. Lee: Aminopeptidase activity in homogenates of various absorptive mucosae in the albino rabbit; Implications in peptide delivery, *Int. J. Pharm.*, **30**, 73 (1986).
 - 72) S.D. Kashi and V.H.L. Lee: Enkephalin hydrolysis in homogenate of various absorptive mucosae in the albino rabbit; Similarities in rates and involvement of aminopeptidases, *Life Sci.*, **38**, 2019-2028 (1986).
 - 73) A.B. Shenvi: α -Aminoboronic acid derivatives; Effective inhibition of aminopeptidases, *Biochemistry*, **25**, 1286-1291 (1986).
 - 74) R. Bone, A.B. Shenvi, C.A. Kettner and D.A. Agard: Serine protease mechanisms; Structure of an inhibitory complex of α -lytic pro-

- tease and a tightly bound peptide boronic acid, *Biochemistry*, **26**, 7609-7614 (1987).
- 75) M.A. Hussain, C.A. Koval, A.B. Shenvi and B.J. Aungst: An aminoboronic acid derivatives inhibits thymopentin metabolism by mucosal membrane aminopeptidases, *Life Sci.*, **47**, 227-231 (1990).
- 76) M.A. Hussain, A.B. Shenvi, S.M. Rowe and E. Shefter: The use of α -aminoboronic acid derivatives to stabilize peptide drugs during their intranasal absorption, *Pharm. Res.*, **6**, 186-189 (1989).
- 77) M.J.M. Duerloo, W.A.J.J. Hermens, S.G. Romeyn, J.C. Verhoef and F.W.H.M. Merkus: Absorption enhancement of intranasally administered insulin by sodium taurodihydrofusidate(STDHF) in rabbits and rats, *Pharm. Res.*, **6**, 853-856 (1989).
- 78) K. Morimoto, H. Yamaguchi, Y. Iwakura, M. Miyazaki, E. Nakatani, T. Iwamoto, Y. Ohashi and Y. Nakai: Effects of proteolytic enzyme inhibitors on the nasal absorption of vasopressin and an analogue, *Pharm. Res.*, **8**, 1175-1179 (1991).
- 79) A. Hussain, J. Faraj, Y. Aramaki and J.E. Truelove: Hydrolysis of leucine enkephalin in the nasal cavity of the rat-a possible factor in the low bioavailability of nasally administered peptides, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **133**, 923-925 (1985).
- 80) J.A. Faraj, A.A. Hussain, Y. Aramaki, K. Iseki, M. Kagoshima and L.W. Dittert: Mechanism of nasal absorption of drugs. III; Nasal absorption of leucine enkephalin, *J. Pharm. Sci.*, **79**, 698-702 (1990).
- 81) A.B. Hill, C.J. Bowley, M.L. Nahrwold, P.R. Knight, M.M. Kirsh and J.K. Denlinger: Intranasal administration of nitroglycerin, *Anesthesiology*, **54**, 346-348 (1981).
- 82) A.A. Hussain, R. Kimura, C.H. Huang and T. Kashihara: Nasal absorption of naloxone and buprenorphine in rats, *Int. J. Pharm.*, **21**, 233-237 (1984).
- 83) Y. Kaneo: Absorption from the nasal mucous membrane; I. Nasal absorption of hydralazine in rats, *Acta Pharm. Suec.*, **20**, 379-388 (1983).
- 84) K. Devoe, W.C. Rigsby and B.A. McDaniels: The effect of intranasal oxytocin on the pregnant uterus, *Am. J. Obst. Gynec.*, **97**, 208-212 (1967).
- 85) A. Grossman, A. Fabbri, P.L. Goldberg and G.M. Besser: Two new modes of desmopressin (DDAVP) administration, *Br. Med. J.*, **280**, 1215 (1980).
- 86) C. Bergquist, S.J. Nillius and L. Wide: Inhibition of ovulation in women by intranasal treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist, *Contraception*, **19**, 497-505 (1979).
- 87) A.N. Fisher, K. Brown, S.S. Davis, G.D. Parr and D.A. Smith: The nasal absorption of sodium cromoglycate in the albino rat, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 38-41 (1985).
- 88) S.T. Anik, G. Mcrae, C. Nerenberg, A. Worden, J. Foreman, J-Y Hwang, S. Kushinsky, R. E. Jones and B. Vickery: Nasal absorption of nafarelin acetate, the decapeptide [D-Nal (2)⁶] LHRH, in rhesus monkeys I, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 684-685 (1984).
- 89) J. Sandow and W. Petri: Intranasal administration of peptides; Biological activity and therapeutic efficacy in *Transnasal Systemic Medications, Fundamentals, Developmental Concepts and Biomedical Assessments* ed. by Y.W. Chien, Elsevier, Amsterdam, 1985, pp. 183-199.
- 90) K.S.E. Su, K.M. Campanale, L.G. Mendelsohn, G.A. Kerchner and C.L. Gries: Nasal absorption of enkephalins in rats. in *Delivery Systems for Peptide Drugs*, ed. by S.S. Davis, L. Illum and E. Tomlinson, Plenum Press, New York, 1986, pp.221-232.
- 91) Y. Maitani, T. Igawa, Y. Machida and T. Nagai: Intranasal administration of β -interferon in rabbits, *Drug Design and Delivery*, **1**, 65-70 (1986).
- 92) T. Igawa, Y. Maitani, Y. Machida and T. Nagai: Intranasal administration of human fibroblast interferon in mice, rats, rabbits and dogs, *Chem. Pharm. Bull.*, **38(2)**, 549-551 (1990).

- 93) N. Paguot, A.J. Scheen, P. Franchimont, P.J. Lefevre: The intranasal administration of insulin induces significant hypoglycaemia and classical counterregulatory hormonal responses in normal man, *Diabete et Metabolisme*, **14**, 31-36 (1988).
- 94) J.P. Longenecker: Nazlin R-Transnasal systemic delivery of insulin, in *Delivery Systems for Peptide Drugs*, ed. by S.S. Davis, L. Illum and E. Tomlinson Plenum Press, New York, 1986, pp.211-220.
- 95) R. Salzman, J.E. Manson, G.T. Griffing, R. Kimmerle, N. Ruderman: Intranasal aerosolized insulin mixed-meal studies and long term use in type I diabetes, *New Eng. J. Med.*, **312**, 1078-1084 (1985).
- 96) A.E. Pontiroli, M. Alberetto, A. Calderara, E. Pajetta and G. Pozza: Metabolic effects of intranasally administered insulin and glucagon in man in *Delivery Systems for Peptide Drugs* ed. by S.S. Davis, L. Illum and E. Tomlinson, Plenum Press, New York, 1986, pp. 243.
- 97) A.E. Pontiroli, M. Alberetto, A. Calderara, E. Pajetta, V. Manganelli, L. Tessari and G. Pozza: Human calcitonin administered by the nasal route; bioavailability of different formulations and efficacy in postmenopausal osteoporosis in *Delivery Systems for Peptide Drugs* ed. by S.S. Davis, L. Illum and E. Tomlinson, Plenum Press, New York, 1986, pp. 249-253.
- 98) A.A. Hussian, T. Foster, S. Hirai, T. Kashi-hara, R. Batenhorst and M. Jones: Nasal absorption of propranolol in humans, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 1240 (1980).
- 99) A.A. Hussian, S. Hirai and R. Bawarshi: Nasal absorption of natural contraceptive steroids in rats-Progesterone absorption, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 466-467 (1981).
- 100) L. Ohman, R. Hahnenberger and E.D.B. Johansson: 17 β -Estradiol levels in blood and cerebrospinal fluid after ocular and nasal administration in women and female rhesus monkeys (macaca mulatta), *Contraception*, **22**, 349 (1980).
- 101) S.W.J. Lau and J.T. Slattery: Absorption of diazepam and lorazepam following intranasal administration, *Int. J. Pharm.*, **54**, 171-174 (1989).
- 102) C.Y. Lui, G.L. Amidon and A. Goldberg: Intranasal absorption of flurazepam, midazepam and triazolam, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 1125-1129 (1991).
- 103) M.A. Hussain and J.A. Mollica: Intranasal absorption of physostigmine and arecoline, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 750-751 (1991).
- 104) C. Larsen, M.N. Jorensen, B. Tommerup, N. Mygind and E.E. Dargosa: Influence of experimental rhinitis on the gonadotropin response to intranasal administration of busere-lin, *Eur. J. Clin. Pharm*, **33**, 155-159 (1987).
- 105) L.S. Olanoff, C.R. Titus, M.S. Shea, R.E. Gisson and C.D. Brooks: Effect of intranasal histamine on nasal mucosa blood flow and the antidiuretic activity of desmopressin, *J. Clin. Invest.*, **80**, 890-895 (1987).
- 106) M.Y. Madrid and R. Hanger: Intranasal drug delivery to the central nervous system in *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 283-284 (1991).