

지방산 알코올이 플루르비프로펜의 피부투과에 미치는 영향

김 현 · 박은석 · 지상철[†]

성균관대학교 약학대학
(1995년 2월 15일 접수)

Effect of Fatty Alcohols on Skin Permeation of Flurbiprofen

Hyun Kim, Eun-Seok Park and Sang-Cheol Chi[†]

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon, Kyunggi-Do 440-746, Korea
(Received February 15, 1995)

To increase the skin permeation rate of flurbiprofen, fatty alcohols were added in propylene glycol vehicle containing 1% flurbiprofen. Their enhancing effect on the skin permeation of flurbiprofen was evaluated using Keshary-Chien diffusion cells fitted with excised rat skins. Lauryl alcohol and oleyl alcohol increased the skin permeation rate of flurbiprofen 11.3 and 8.5 fold, respectively, compared to the control vehicle.

Keywords—Flurbiprofen, Skin permeation, Fatty alcohols

플루르비프로펜은 프로피온산계의 강력한 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)로서 프로스타글란딘의 생합성을 억제함으로써 류마티스성 관절염과 그 관련 질환에 광범위하게 사용된다.¹⁾ 그러나 플루르비프로펜은 통상의 고형 제제로써 경구 투여시 강력한 소염진통 작용을 나타내는 만큼 전신적인 부작용과 위장관 자극을 동반한다. 플루르비프로펜이 보통 장기간에 걸쳐 사용된다는 점을 고려할 때 이러한 부작용을 줄이는 것이 바람직하다. 현재까지 많은 연구자들이 경구용 제형 이외의 다른 제형을 개발하여 이러한 부작용을 줄이고자 많은 노력을 기울여 왔다. 특히, 플루르비프로펜은 다른 NSAID들에 비하여 상대적으로 높은 피부 투과도를 가지고 있어²⁾ 경피 흡수를 통해 국소적으로 약물을 전달하는 외용제들이 집중적으로 개발되었다.³⁻⁵⁾ 일반적으로 류마티스성 관절염의 병소 부위가 주로 피부와 가까운 조직이므로 이 부위에 약물을 경피 투여하면 적용한 부위에서만 천천히 흡수되므로 국소적으로 유효한 혈중 농도를 부작용없이 얻을 수 있다. 그러나 비록 플루르비프로펜이 다른 NSAID들에 비하여 상대적으로 높은 피부 투과도를 가지고 있다고는 하지만 피부를 통하여 유효 혈중 농도에 도달하기는 쉽지 않다.^{6,7)} 따라서 이를 위하여 피

부 투과 촉진제를 첨가하여야 하는데 본 연구에서는 플루르비프로펜의 피부 투과에 영향을 미치는 지방산 알코올의 투과 촉진제로서의 역할을 평가하였다.

실험 방법

실험에는 1%(w/v)의 플루르비프로펜을 함유하는 프로필렌글리콜(PG)을 사용하여 지방산 알코올로서 5%의 라우릴 알코올(lauryl alcohol) 또는 올레일 알코올(oleyl alcohol)을 첨가하였으며 대조군으로 지방산 알코올을 첨가하지 않은 PG 기제를 사용하였다. 제조한 기제로부터의 적출 피부를 통한 플루르비프로펜의 투과 속도와 양은 Keshary-Chien 확산 셀을 사용하여 측정하였다. 피부 투과 실험에는 무게 280±20 g의 웅성 Sprague-Dawley 랫트의 등 부위 피부를 사용하였으며 약물의 피부 투과 면적은 5.1 cm²이었으며 receptor 콤팩트먼트는 pH 7.4 인산염 완충액(0.01 M)으로 채웠으며 온도는 37±0.5°C로 유지하였다. 약 3 ml의 PG 기제를 donor 콤팩트먼트 쪽의 피부 표면에 투여한 후 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12시간 후에 0.2 ml의 receptor medium을 채취하였고 즉시 동량의 신선한 인산 완충액으로 보충하였다. 채취된

[†]본 논문에 대한 문의는 이 저자에게로

receptor medium에 있는 플루르비프로펜의 농도는 HPLC 법을 사용하여 정량하였다. 동량의 내부표준 물질 용액(oxaprozin 50 µg/ml)과 채취한 receptor medium을 섞은 후 혼액 시료 50 µl을 칼럼에 주입하였다. 분석에 사용된 HPLC 시스템은 등속펌프(Spectra-Physics, Model 8810), 수동주입기(Rheodyne, Model 7125), UV 검출기(Spectra-Physics, Model SC 100), 적분계(Spectra-Physics, Model 4270)로 구성되었다. 이동상은 pH 7.0 인산염 완충액(0.02M)과 아세토니트릴의 75:25(v/v) 혼합액이었으며 유속은 1.4 ml/min 이었다. UV 검출은 254 nm에서 측정하였다. 각 시간대에 랫트 피부를 투과한 플루르비프로펜 양의 누계치를 플랫폼하면 어느 시간 후에는 약물이 일정한 속도로 피부를 투과하게 되는데 이 직선부분으로부터 steady-state에서의 투과 속도를 산출하고 이 직선을 시간축으로 extrapolation시켜 만나는 점(lag time)을 구한 후 확산계수와 분배계수와 같은 투과 상수들을 lag-time 법⁸⁾을 이용하여 구하였다. 각각의 실험은 4~8회 반복하였으며 Table과 Figure에는 평균값과 standard error를 표시하였다.

결과 및 고찰

장쇄 지방산 알코올은 PG와 같은 적당한 용매와 함께 사용하면 여러가지 약물의 피부 투과를 촉진하는 것으로 알려져 있다.^{9,11)} 특히 Aungst 등은 탄소수 8~18의 지방산 알코올이 나록손의 인체 피부 투과에 미치는 영향을 검토하여 최대의 피부투과가 탄소수 12 즉, 라우릴 알코올에서 나타났음을 보고하였다.⁹⁾ 본 연구에서도 PG 기체로부터 플루르비프로펜의 적

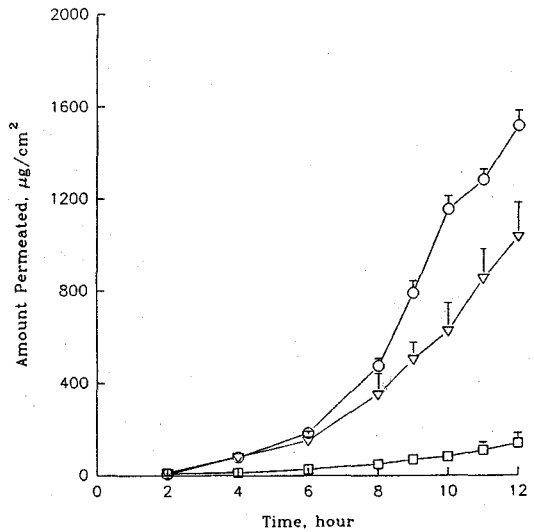


Figure 1—Effect of fatty alcohols in PG vehicles containing 1% flurbiprofen on the drug permeation through rat skins. Key: □: control, ▽: oleyl alcohol 5%, ○: lauryl alcohol 5%, n=4-8 (Mean ±S.E.)

출 랫트 피부를 통한 투과에 미치는 지방산 알코올의 영향을 조사하였다. PG는 그 자체가 피부에 있는 알파 케라틴을 용해시키고 수소 결합 부위를 차지함으로써 약물과 조직간의 결합을 감소시키는 역할을 하여 단독으로도 피부 투과 촉진제로 사용하기도 하나 다른 투과 촉진제와 병용하면 상승적인 투과 촉진 효과를 나타내는 것으로 알려져 있어¹²⁾ 지방산 알코올이 플루르비프로펜의 피부투과에 미치는 영향을 평가하는 본 연구에서도 PG를 기체로 사용하였다. 라우릴 알코올과 올레일 알코올을 각각 5%의 농도로 1% 플루르비프로펜-PG 기체에 용해시켜서 랫트로부터 적절한 피부를 사용하여 투과 실험을 하였으며 그 결과

Table I—Permeation Parameters of Flurbiprofen through Rat Skins from PG Vehicles Containing 1% Flurbiprofen and 5% Fatty Alcohols

Fatty alcohols	Permeation parameters ^a			
	T _L (hour)	J _s (µg/cm ² /hour)	K	D (×10 ⁻³ , cm ² /hour)
None (Control)	6.8±0.3 ^b	22.7±1.7	0.14±0.01	0.76±0.02
Oleyl alcohol	6.0±0.4	193.1±15.7*	1.10±0.08	0.86±0.01
Lauryl alcohol	5.4±0.5	255.7±15.4*	1.11±0.17	1.21±0.02

^aT_L: lag time, K: partition coefficient(skin/vehicle), J_s: steady-state permeation rate, D: diffusion coefficient

^bMean±S.E. (n=4-8)

*significantly different from the control (p<0.05)

는 Fig. 1과 Table I과 같다. 지방산 알코올을 함유하지 않은 PG 기체로부터 약물의 피부투과가 22.7 µg/cm²/hour인데 비해 라우릴 알코올을 함유시 255.7 µg/cm²/hour, 올레일 알코올을 함유시 193.1 µg/cm²/hour의 피부 투과 속도를 나타내었으나 두 지방산 알코올 모두 lag time에는 유의성있는 영향은 없었다. 김 등은 포화 및 불포화 지방산이 PG 기체중에 용해된 플루르비프로펜의 피부투과에 미치는 영향을 검토한 결과 올레인산과 같은 불포화 지방산은 플루르비프로펜의 피부 투과 촉진제로서 작용하였으나 라우린산과 같은 포화 지방산은 투과 촉진 효과가 없었다고 보고하였다¹³⁾. 올레인산이 대조 기체에 비하여 플루르비프로펜의 피부 투과를 6.8배 증가시킨데 비해 본 연구의 올레일 알코올은 8.5배의 피부 투과 촉진 효과를 나타내었으나 라우릴 알코올의 경우는 1.8배의 피부 투과 촉진효과를 나타낸 라우린산과 달리 11.3배 피부 투과를 촉진시켜 큰 차이를 보였다. Table I에 의하면 라우릴 알코올과 올레일 알코올은 모두 확산계수에 대해서는 대조 기체에 비해 유의성 있는 증가를 보이지 않았으나 분배계수는 8배 이상의 큰 증가를 나타내고 있어 지방산 알코올이 플루르비프로펜의 피부 투과에 있어 기체와 피부와의 partition에 주로 영향을 미침을 알 수 있다. 이전의 보고¹⁴⁾에서도 수종의 약물의 피부투과에 대한 지방산 알코올의 투과 촉진 작용 기전이 피부의 stratum corneum의 지질에 영향을 미치는 것이며 그 촉진 효과는 첨가된 지방산 알코올이 지질층에 얼마나 잘 partition되느냐에 따라 결정된다고 하였는데 본 연구의 결과와 잘 일치하고 있다.

감사의 말씀

이 논문은 1993년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

문 헌

1) C. Benvenuti. and L. Longoni, Multicentre study on effectiveness and safety of flurbiprofen versus alternative therapy in 738 rheumatic patients. *Curr. Ther. Res.*, **34**, 30-43 (1982).
 2) T. Yano, A. Nakagawa, M. Tsuji and K. Noda, Skin permeability of various non-

steroidal antiinflammatory drugs, *Life Sci.*, **39**, 1043-1050 (1986).
 3) H. Kitagawa, T. Sakai, H. Saito, M. Mori, R. Tazoe, T. Sugibayashi and A. Nomura, Anti-inflammatory and analgesic actions and skin irritation of flurbiprofen by dermal application, *Iyakuhin Kenkyu*, **13**, 869-878 (1982).
 4) K. Kyuki, K. Tsurumi, H. Fujimura, S. Masumoto and Y. Hashimoto, Anti-inflammatory effect of flurbiprofen for dermal application (FP-A), *Iyakuhin Kenkyu*, **15**, 293-298 (1984).
 5) S. Masumoto, T. Akiba, M. Okumura, K. Ichikawa and Y. Hashimoto, Anti-inflammatory effect of flurbiprofen by topical application, *Iyakuhin Kenkyu*, **13**, 878-885 (1982).
 6) H. Sasaki, M. Kojima, Y. Mori, J. Nakamura and J. Shibasaki, Enhancing effect of pyrrolidone derivatives on transdermal penetration of 5-fluoruracil, triamcinolone acetone, indomethacin and flurbiprofen, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 533-538 (1984).
 7) S.A. Akhter and B.W. Barry, Absorption through human skin of ibuprofen and flurbiprofen: effect of dose variation, deposited drug films, occlusion and the penetration enhancer N-methyl-2-pyrrolidone, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 27-37 (1985).
 8) B.W. Barry, *Dermatological Formulations*, Marcel Dekker Inc., New York, U.S.A., pp. 49-94 (1983).
 9) B.J. Aungst, N.J. Rogers and E. Shefter, Enhancement of naloxone penetration through human skin in vitro using fatty acids, fatty alcohols, surfactants, sulfoxides and amides, *Int. J. Pharm.*, **33**, 225-234 (1986).
 10) E.R. Cooper, E.W. Merrit. and R.L. Smith, Effect of fatty acids and alcohols on the penetration of acyclovir across human skin *in vitro*, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 688-689 (1985).
 11) J. Yukawa, K. Sugibayashi and Y. Morimoto, Effect of various additives on the skin permeation of ketoprofen from the film forming transdermal formulation, *Yakuzaigaku*, **49**, 254-262 (1989).
 12) N. Yata, Recent studies on the absorption promoter, *Pharm. Tech. Japan*, **6**, 13-27 (1989).
 13) H. Kim, E.-S. Park and S.-C. Chi, Effect of penetration enhancers on flurbiprofen per-

- meation through rat skin, submitted for publication in *Int. J. Pharm.*
- 14) K.A. Walters, Penetration enhancers and their use in transdermal therapeutic sys-

tems: *In Transdermal Drug Delivery*, J. Hadgraft and R.H. Guy(Ed) Marcel Dekker, Inc., New York, U.S.A., pp. 197-246 (1989).