

케토프로펜 로오손으로부터 약물의 피부투과

단현광 · 이윤석 · 박은석 · 지상철*

성균관대학교 약학대학

Skin Permeation of Ketoprofen from Lotion

Hyun-Kwang TAN, Yun-Seok RHEE, Eun-Seok PARK and Sang-Cheol CHU*

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746 Korea

(Received October 23, 1997; accepted November 7, 1997)

Abstract – The effects of formulation variables of topical lotion on the skin permeation of ketoprofen were evaluated using excised rat skins. The formulation variables were the amounts of poloxamer 407, drug and ethanol, and penetration enhancers. The Keshary-Chien diffusion cells were used for the diffusion study. The flux of ketoprofen linearly decreased as the concentration of poloxamer increased from 5% to 15% in the preparation, and linearly increased as the amount of drug increased. Penetration enhancers such as fatty acids and fatty alcohols showed markedly enhancing effects at the level of 5%. Among them, the highest flux was shown in linolenic acid. From these results, optimum formula containing 3% ketoprofen, 5% poloxamer 407, 40% ethanol and 5% linolenic acid having the flux of 537.6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ were noted.

Keywords □ ketoprofen lotion, skin permeation, penetration enhancer

비스테로이드성 소염진통제(이하 NSAID라 함)는 류마티스성 관절염과 그 관련된 질환의 치료에 널리 사용된다. 그러나 이 약물들은 경구 투여시 전신 부작용과 위장관 자극을 흔하게 나타내는데 NSAID가 보통 장기간에 걸쳐 반복적으로 투여되기 때문에 이러한 부작용을 줄이는 일은 매우 중요시되어 왔다. 그 중에 한 방법이 NSAID를 경피투여하는 것으로서 현재까지 임상적으로 유용한 경피 NSAID 제제들이 많이 개발되어 있다. NSAID의 대상 질환부위가 보통 체표면에 가까우므로 이 약물을 질환부위 근처의 체표면에 국소적으로 적용하면 약물이 피부를 통과하여 작용부위에 직접 들어가 대상 조직의 약물 농도를 높게 해주는 장점을 갖는다. 또한 이렇게 적용하면 지속적으로 피부를 투과한 약물이 경구투여시보다 전신혈로 이행되는 양이 작기 때문에 경구 투여 후에 나타나는 높은 혈중농도에 기인하는 전신적인 부작용을 줄일 수 있으며 위장관을 통과하지 않게 되어 직접적인 위장관 자극작용이 없으므로 위장장해도 현저히 감소시킬 수 있다.

NSAID중의 대표적인 약물인 케토프로펜은 외용제제 설계에 알맞은 성질들을 많이 가지고 있어 패취제(Yim, et al., 1994), 연고제(Ogiso, et al., 1988), 크림제(Riess, et al.,

1986), 젤제(Van den Ouweland, et al., 1989, Nowack, et al., 1985, Tan et al., 1994) 등으로 체제화되어 있으나 약물이 제제로부터 방출되는 속도가 낮아 피부투과도가 낮은 단점이 있다. 이에 착안하여 본 연구에서는 케토프로펜을 액제의 하나인 로오손제로 설계하여 반고형제에서 나타나는 기제에 의한 약물 방출의 저해 요인을 제거하여 이 약물의 피부투과도를 극대화시키고자 하였다. 케토프로펜 로오손 처방은 저자등의 예비실험 결과에 준하여 폴록사머 407, 에탄올, 약물, 용해보조제, 물 등으로 구성하였으며 이들 제제 설계 인자들이 케토프로펜의 피부투과에 미치는 영향을 평가하여 최적의 케토프로펜 로오손 처방의 설계에 응용하고자 하였다. 아울러 지방산이나 지방산알코올과 같은 피부투과촉진제가 로오손으로부터 케토프로펜의 피부투과에 미치는 영향을 평가하고자 하였다. 케토프로펜의 피부투과도는 적출 랫트피부를 장착한 Keshary-Chien diffusion cell을 사용하여 측정하였다.

실험방법

시약

다음의 시약은 공급자로부터 구입하여 더 이상 정제하지 않고 사용하였다: 케토프로펜, 나프록센(Sigma Chemical

* To whom correspondence should be addressed.

Table I. Formulation Composition for the Preparation of Keto-profen Lotions

Ingredients	Formulations ^a				
	A	B	C	D	E
Ketoprofen	3	1-5	3	3	1
Poloxamer 407	5-15	5	5	5	5
Ethanol	40	40	30-50	40	40
PG or PEG 300				3-5	
Enhancers ^b					5
Buffer ^c	q.s. to 100	q.s. to 100	q.s. to 100	q.s. to 100	q.s. to 100

^aW/W%. ^bFatty acids or fatty alcohols. ^cpH 4.6 citrate buffer.

Co., U.S.A.), 폴록사머 407(BASF Wyandotte Corp., Germany), 폴리에틸렌글리콜 300(이하 PEG 300이라 함), 프로필렌글리콜(이하 PG라 함), HPLC급 아세트니트릴(Merck Co., Germany). 기타 시약은 특급품을 사용하였으며 물은 실험실에서 역삼투수를 여과하여 사용하였다.

케토프로펜 로오손의 제조

실험에 사용된 케토프로펜 로오손들은 Table I에 나타난 처방에 따라 제조하였다. 이 Table에 나타난 각 인자들은 예비실험을 통하여 케토프로펜 로오손을 제조할 수 있는 적정 범위를 알아낸 후 설정한 처방이었다. 실험에 사용된 피부투과촉진제는 포화지방산(카프린산, 라우린산), 불포화지방산(리놀레닌산, 리놀레인산, 올레인산, 팔미토레인산, 아라키도닌산), 지방산알코올(라우릴알코올, 올레일알코올) 등이었다. 로오손의 pH는 구연산완충액을 사용하여 4.6으로 조정하였는데 이는 pKa가 4.6인 케토프로펜이 이 pH에서 기체로부터의 약물방출도가 가장 높았다는 보고에 근거를 두었다(Chi and Jun, 1991). 케토프로펜 로오손을 제조하기 위하여 케토프로펜, 폴록사머 407을 적당한 용기에 넣고 진열기에서 100°C로 20분간 방치하여 전질균등한 액상의 혼합물을 만들었다. 물에 녹는 성분은 완충액에 가하고, 나머지 첨가제들은 에탄올에 용해시켰다. 전질 균등한 액상의 주성분 혼합물의 온도를 80°C로 낮추고 미리 80°C정도로 가온시킨 완충액을 가한 다음 계속하여 교반하였다. 혼합액 온도를 60°C정도로 낮춘 후 첨가물들을 용해시킨 에탄올을 천천히 부으면서 계속 교반하여 투명한 용액이 되면 계속 교반하면서 냉각하여 로오손을 제조하였다.

랫트 피부의 적출

체중 230~270 g의 Sprague-Dawley계 웅성 랫트의 피부를 적출하여 실험에 사용하였다. 랫트는 탄산가스 통안에서 질식사시키고 등쪽의 털을 제모기(Diater Electric Co., Japan, Model 808)를 사용하여 조심스럽게 제거하였다. 대략 5 cm × 6 cm면적의 등쪽 피부를 떼어낸 후 피부 밑에 붙어있는 피하 지방과 조직들을 피부가 상하지 않도록 조심

스럽게 제거하였다. 적출 피부들은 사용 전까지 -20°C에서 보관하였으며, 보관기간은 1주일을 넘지 않도록 하였다.

약물 투과속도의 측정

로오손으로부터 피부를 통한 케토프로펜의 피부투과도는 Keshary-Chien diffusion cell을 사용하여 측정하였다. Receptor phase로는 약 15 ml의 pH 7.4 인산염완충액(0.01 M)을 사용하였으며 이 receptor phase와 접촉하는 피부 면적은 5.07 cm²이었다. 투과시험동안 receptor phase는 항온조를 사용하여 37±0.5°C로 유지하였으며 600 rpm으로 일정하게 교반하였다.

실험을 시작하기 전에, 동결된 피부를 상온에서 녹여, 따뜻한 물로 조심스럽게 닦고 37°C의 pH 7.4 인산염완충액(0.01 M)으로 적신 다음 donor와 receptor compartment 사이에 고정하였다. 약 3 ml의 케토프로펜 로오손을 피부표면에 투여하고 피부표면에 존재하는 기포를 제거한 후, 매 1 시간마다 10시간까지 0.2 ml의 receptor phase를 채취하였으며 채취된 양은 즉시 동량의 37°C 인산염완충액으로 보충하였다. 각각의 실험은 3~8번 반복하였다.

Receptor phase중 케토프로펜의 정량

Receptor phase내로 투과된 케토프로펜의 양은 기존에 보고된 HPLC법(Satterwhite and Boudinot, 1988)을 부분적으로 변경하여 사용하였다. 사용된 HPLC 시스템은 등속펌프(Spectra-Physics, Model SP8810), 수동주입기(Rheodyne, Model 7125), UV/Vis 검출기(Spectra-Physics, Model SC100), 적분계(Spectra-Physics, Model SP4270)로 이루어졌으며, 분석조건으로 이동상은 0.01 M 인산염완충액(pH 7.4)과 아세트니트릴의 혼합액(82:18)이며 그 유속은 1.2 ml/min이었다. 실험에 사용된 칼럼은 Cosmosil 5C₁₈·AR(5 μm particle size, 4 mm × 150 mm, Nacalai Tesque, Japan)이었다. 검출파장은 258 nm이었고 주사용적은 50 μl이었다.

채취한 receptor phase 용액 200 μl에 내부표준용액(나프록센 100 μg/ml) 200 μl를 가하고 혼합하여 시료용액으로 하였다. 검량선은 기지의 케토프로펜 양을 함유하는 표준용액들을 분석하여 내부표준물질과의 피크 높이비를 측정하여 작성하였다.

자료 분석

피부의 단위 면적당 투과된 케토프로펜의 축적된 양을 시간에 대한 함수로 나타내었으며, 이 양상으로부터 lag-time법(Barry, 1983)을 이용하여 lag-time과 flux를 산출하였다. 피부투과 촉진제의 효과는 enhancing factor(E)로 나타내었는데 이는 피부투과 촉진제를 함유하는 로오손으로부터 약물의 flux를 피부투과 촉진제를 함유하지 않은 로오손으로부터 약물의 flux로 나누어 계산하였다.

대조군에 대한 로오손 제제의 설계인자에 의한 flux의 차이의 유의성을 검토하기 위하여 α=0.05에서 t-test로 통계 처리하였다.

결과 및 고찰

약물의 피부투과에 미치는 폴록사머 407 농도의 영향

폴록사머 407은 여러 가지 난용성 약물의 물에 대한 용해도를 증가시키며 이 폴리머 자체가 피부투과를 촉진시키는 것으로 알려져 있어 본 연구의 케토프로펜 로오손 제조에 매우 적합한 특성을 갖고 있다. 하지만 이러한 특성은 폴록사머 407의 함량에 비직선적으로 나타날 수 있기 때문에 폴록사머 407의 농도가 케토프로펜의 피부투과에 미치는 영향을 평가하는 작업이 필요하다(Chi and Jun, 1991). 적출 랫트피부를 통한 약물 투과에 미치는 폴록사머 407 농도의 영향은 Table I에 나타낸 처방 A를 가지고 측정하였다. 즉, 3% 케토프로펜과 40% 에탄올을 함유하는 처방에서 단지 폴록사머 407의 농도만을 5, 7.5, 10, 15%로 변화시켰다.

Fig. 1은 이러한 로오손들을 적용시 피부를 투과한 케토프로펜의 양을 시간의 함수로 표시한 것으로서 전형적인 피부투과 양상을 보여주고 있다. 즉, 약물 투과에 대한 피부의 초기저항 때문에 처음 수시간동안은 피부투과가 거의 이루어지지 않다가 lag-time이 지나면 일정한 피부투과도 즉, 평형 상태에서의 flux를 나타내고 있다.

Table II에 폴록사머 407 사용량에 따른 로오손의 랫트 피부에 대한 투과상수들을 나타내었다. 이 Table에서 보듯이 폴록사머 407 사용량이 증가함에 따라 flux가 감소하고 있다. 케토프로펜의 투과 속도를 로오손내의 폴록사머 407 농도에 대한 함수로써 나타내면 Fig. 2와 같은데 폴록사머 407의 함량이 증가할수록 케토프로펜의 투과 속도가 직선적으로 감소함을 알 수 있다. 이 감소는 피부를 통한 투과 가능한 유리 약물 분자의 양이 감소하는데 원인이 있는 것

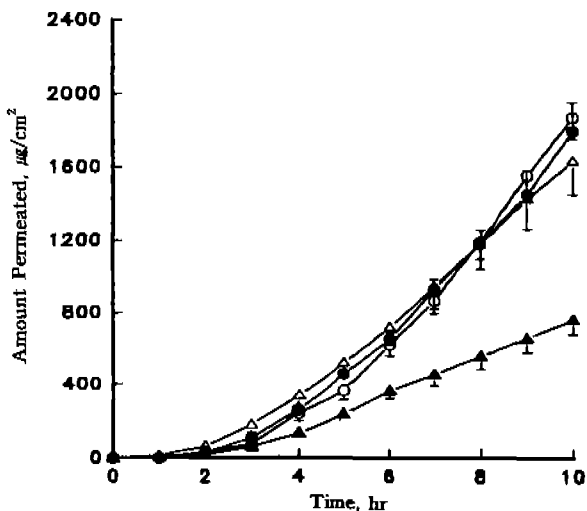


Fig. 1. Permeation profiles from 3% ketoprofen lotion containing 5% (○), 7.5% (●), 10% (△) and 15%(▲) poloxamer 407 through excised rat skin.

Table II. Permeation Parameters of Ketoprofen through Excised Rat Skins from the Various Lotions Formula

Formula	Permeation Parameters ^a			
	Lag-time (hr)	Flux (µg/cm ² /hr)	Relative flux	
A Poloxamer 407	5%	4.3±0.1	66.5±5.8	1.00
	7.5%	4.1±0.2	56.6±6.1*	0.85
	10%	3.3±0.2	49.1±4.0*	0.74
	15%	2.5±0.1	20.0±2.6*	0.30
B Ketoprofen	1%	3.8±0.1	24.0±3.4	1.00
	2%	4.7±0.5	49.6±8.7*	2.07
	3%	4.3±0.1	66.5±5.8*	2.77
	5%	5.5±0.1	129.8±2.6*	5.40
C Ethanol	30%	2.5±0.3	27.6±3.9	1.00
	40%	4.3±0.1	66.5±5.8*	2.41
	50%	5.3±0.4	80.9±6.2*	2.93
D PG	3%	4.6±0.2	53.0±1.5	1.00
	5%	3.8±0.4	60.7±3.7*	1.15
PEG 300	3%	4.2±0.3	77.1±18.4	1.45
	5%	3.7±0.2	81.6±10.4	1.54
E Control		3.8±0.1	24.0±3.4	(1.0) ^b
Linolenic acid		1.7±0.2	381.7±8.0*	(15.9)
Linoleic acid		2.2±0.1	342.8±30.0*	(14.3)
Oleic acid		2.4±0.1	337.3±8.2*	(14.1)
Palmitoleic acid		2.4±0.1	361.4±25.6*	(15.1)
Arachidonic acid		4.1±0.1	240.3±15.6*	(10.0)
Capric acid		1.6±0.2	313.9±22.6*	(13.1)
Lauric acid		1.3±0.4	356.3±11.9*	(14.8)
Lauryl alcohol		0.7±0.2	319.9±8.7*	(13.3)
Oleyl alcohol		3.4±0.1	276.3±13.8*	(11.5)

^aMean±S.D. (n=3~8). ^bEnhancing Factor. *Significantly different at α=0.05 compared to the control or the lotion containing the minimum amount of the drug or the same additive.

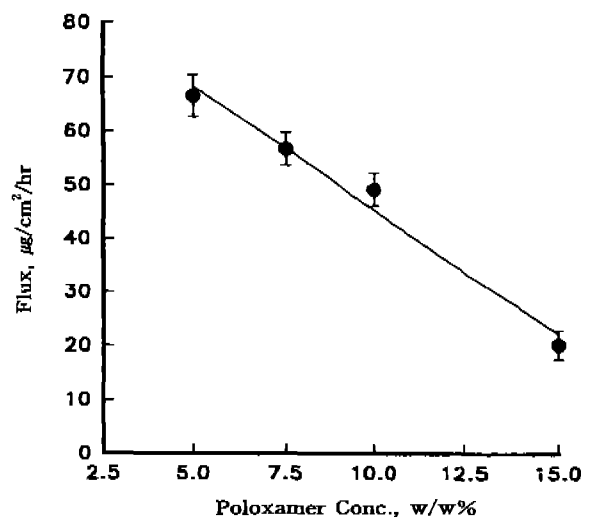


Fig. 2. Flux of 3% ketoprofen lotion as a function of poloxamer concentration.

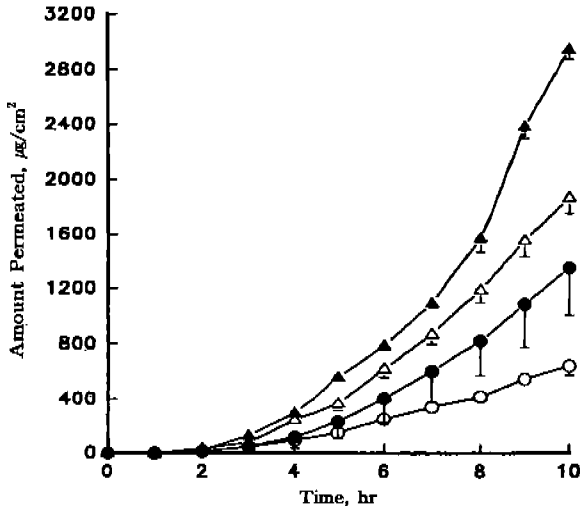


Fig. 3. Permeation profiles from ketoprofen lotion containing 1% (○), 2% (●), 3% (△) and 5% (▲) ketoprofen through excised rat skin.

으로써 폴록사머 407의 농도가 높을수록 보다 많은 미셀이 로오손 내에 형성되고, 더 많은 약물 분자를 둘러싸기 때문인 것으로 사료된다. 즉, 미셀 내에 포함된 약물이 증가할수록 투과에 필요한 유리 약물의 양이 줄어드는 것으로 나타나, 이로 인해 적출 피부를 통한 케토프로펜 투과속도가 감소된 것으로 사료된다.

약물의 피부투과에 미치는 케토프로펜 약물농도의 영향

일반적으로, 어떤 약물이 기체에 완전히 용해될 때 최초 약물 농도를 증가시키면 비례적으로 약물의 투과 속도가 증가한다. 그러나 종종 투과 속도와 약물농도 사이에 비직선적인 비례관계가 기체로부터의 약물의 피부투과 흡수실험에서 관찰되었다(Chen-Chow and Frank, 1981). 본 연구

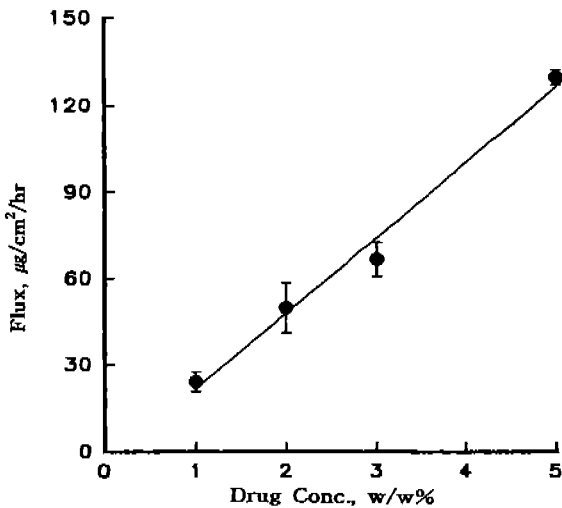


Fig. 4. Effect of drug loadings on the flux of ketoprofen lotion containing 5% poloxamer 407 and 40% ethanol.

에서도 로오손중의 케토프로펜 농도가 약물의 피부투과 흡수에 미치는 영향을 조사하였다. 약물 농도의 영향은 Table I에 나타난 처방 B에 대해 평가하였으며 케토프로펜의 농도만 변화시키고 폴록사머 407과 에탄올은 각각 5%, 40%로 고정시켰다. 약물 농도의 변화에 따른 케토프로펜의 적출 랫트피부를 통한 투과 속도의 양상 및 투과 상수를 Fig. 3과 Table II에 나타내었다. 케토프로펜의 농도가 1%에서 5%로 변함에 따라, 약물의 투과속도는 $24.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 에서 $129.8 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로 증가하였는데 Fig. 4에 나타난 바와 같이 케토프로펜의 피부투과도의 증가는 약물의 함량에 정비례하여 증가하고 있다. 이로부터 케토프로펜 로오손중의 약물의 함량은 포화농도보다 훨씬 적음을 알 수 있다.

약물의 피부투과에 미치는 에탄올의 영향

에탄올은 외용제 설계에서 용해보조제 겸 피부투과 촉진제로 사용되고 있다. 본 연구에서는 로오손에서의 케토프로펜의 피부투과에 대한 에탄올 함량의 영향을 평가하기 위해서 5% 폴록사머 407을 함유하는 3% 케토프로펜 로오손의 에탄올 농도를 30, 40, 50%로 변화시켜 가면서 적출한 랫트피부를 통한 케토프로펜의 경피흡수 정도를 평가하였다(Table I의 처방 C).

에탄올 함량이 다른 로오손으로부터 피부를 통과한 약물의 양은 Fig. 5와 같다. 에탄올 사용량에 따른 상대적 투과계수도 Table II에 표시하였는데 에탄올 사용량을 30%에서 50%로 증가시킬 때 피부와 로오손간의 케토프로펜의 확산계수를 lag-time 법으로 산출한 결과 0.16에서 0.5로 증가하고 있어, 이것은 에탄올이 피부투과 촉진 역할을 하여 보다 많은 약물을 투과시키는 것을 나타낸다. 즉, 에탄올의 케토프로펜 피부투과에 미치는 효과는 에탄올이 피부투과 촉진제로서 작용하는데 기인한다. 이것은 피부의 성질이 에탄

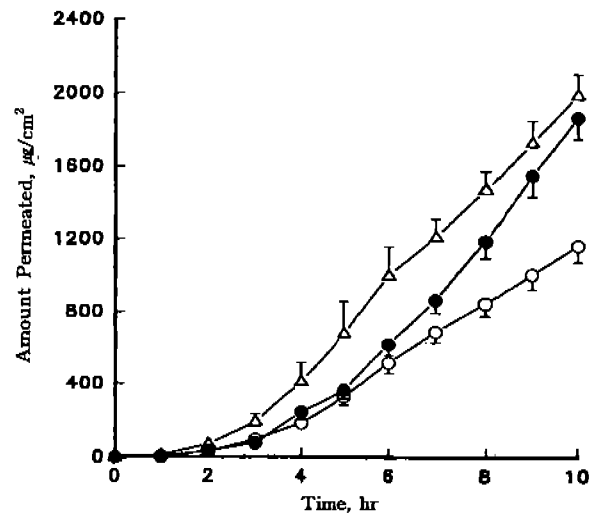


Fig. 5. Permeation profiles from 3% ketoprofen lotion containing 30% (○), 40% (●) and 50% (△) ethanol through excised rat skin.

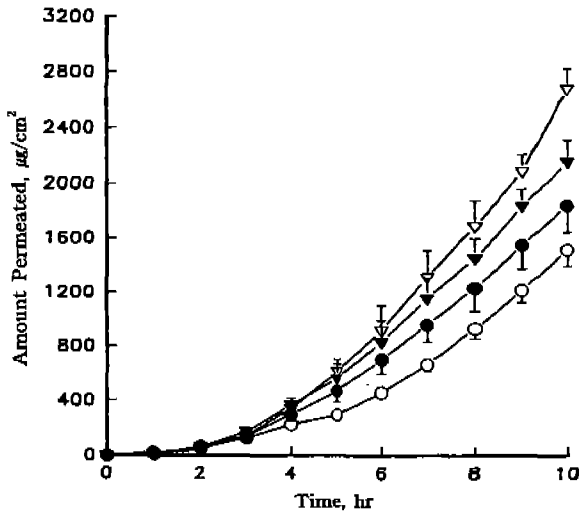


Fig. 6. Permeation profiles from 3% ketoprofen lotion containing 3% PG (O), 5% PG (●), 3% PEG 300 (△) and 5% PEG 300 (▲) through excised rat skin.

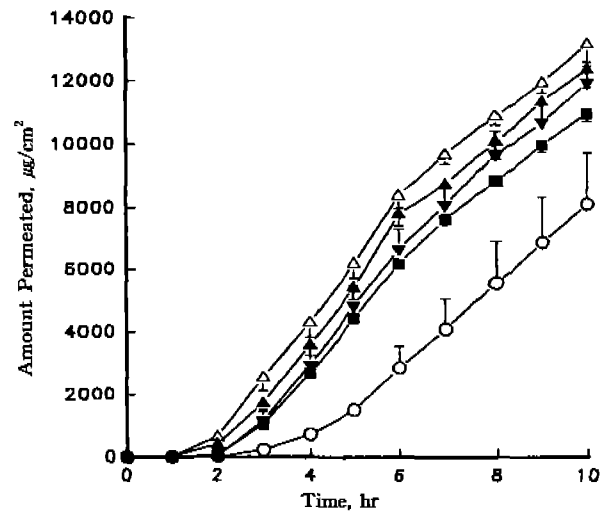


Fig. 7. Permeation profiles from 1% ketoprofen lotion containing 5% linolenic acid (○), linoleic acid (●), oleic acid (■), palmitoleic acid (□) and arachidonic acid (▲) through excised rat skin.

올에 의해 변형되어 약물 분자가 피부를 통과할 수 있게 되었음을 나타낸다.

약물의 피부투과에 미치는 용해보조제의 영향

용해보조제들은 보통 대상약물들을 가용화시키기 위해 사용되기도 하고 투과 촉진제 등과 혼합하여 피부투과 촉진 효과를 증진시키기 위해 사용되기도 한다. 본 연구에서는 용해보조제의 사용 가능성 여부 및 피부투과 촉진 효과를 평가하기 위해 용해보조제로서 많이 사용되는 PG를 각각 3, 5%, PEG 300을 각각 3, 5% 사용하여 실험하였다(Table I의 처방 D).

용해보조제 사용에 따른 피부를 통과하는 약물의 양은 Fig. 6에 나타내었다. PG 사용량에 따른 투과 속도는 53.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 에서 60.7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$, PEG 300 사용량에 따른 투과 속도는 77.1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 에서 81.6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로 사용량에 따른 큰 차이가 없었으며, 2가지 용해보조제간에서도 큰 차이는 보이지 않았으나 PEG 300이 PG 보다는 투과 속도를 크게 하는 것으로 작용되고 있다. Table II에 용해보조제를 사용한 로오손의 랫트피부에 대한 투과상수들을 나타내었는데 이 표에서 보듯이 용해보조제의 사용으로 뚜렷한 lag-time의 감소나 피부투과의 증가, 투과 계수의 증가가 나타나지 않고 있다. 다만 PG에 비하여 PEG 300의 사용으로 약간의 피부투과 증가를 보이며 사용함량간에 변화는 거의 나타나지 않고 있다.

약물의 피부투과에 미치는 불포화지방산의 영향

불포화 지방산은 molsidomine(Yamada, et al., 1987), dihydroergotamine(Niazy, 1991), 카페인(Green, et al., 1988)을 비롯한 많은 약물들에 강력한 투과촉진제로서의 작용을 보여왔다. 많은 연구들에서 지방산들의 피부투과촉진 효과가

나타나고 있다(Barry and Bennet, 1986, Akhter and Barry, 1985).

랫트 피부를 통한 케토프로펜의 피부투과에 대한 불포화 지방산의 투과촉진 효과를 평가하기 위하여 여러 가지 불포화지방산을 각각 5%씩 함유하는 기체에 주성분인 케토프로펜 1%, 폴록사머 407 5%, 에탄올 40%씩을 함유하도록 제조한 로오손을 사용하여 약물의 피부투과 실험을 실시하였다(Table I의 E 처방). 사용된 투과촉진제의 양은 5% 이상을 증가시켜도 사용량에 비하여 피부투과가 거의 증가하지 않거나 오히려 떨어지는 경우가 있어(Nomura, et al., 1990) 촉진 효과는 5%가 한계점으로 사료되어 5% 농도로 사용하였다. 불포화지방산에 의한 랫트피부를 통과한 케토프로펜의 투과량의 누계치를 Fig. 7에 나타내었다. 아울러 이 값들로부터 구한 enhancing factor들 또한 Table II에서 보듯이 아라키돈산 10.0에서 리놀레닌산 15.8까지 모두 증가하였다. 불포화지방산이 인체의 피부투과에 미치는 영향 등을 IR을 이용하여 조사한 Mak 등(1990)은 이런 불포화 지방산들은 각질층내 세포지질의 탄화수소 측쇄의 혼란을 증가시켜 피부투과를 촉진한다고 하였다.

사용된 불포화지방산중에 가장 강력한 투과촉진 작용은 리놀레닌산에서 나타났다. 실험에 사용된 불포화지방산중 탄소수가 16개인 팔미톨레인산과 18개인 리놀레닌산, 리놀레인산, 올레인산에서 높은 피부투과 촉진 작용을 나타냈으며, 탄소수 20개, 이중 결합이 4개인 아라키돈산이 상대적으로 낮은 투과 촉진을 나타내었다. 이것은 케토프로펜의 경우 불포화지방산의 투과촉진 역할은 탄소 원자수 18개가 한계점인 것을 시사하고 있다. Cooper(1984)는 살리실산의 피부투과에 미치는 일련의 불포화, 포화지방산에 대

한 연구에서 투과 촉진 정도는 측쇄의 길이, 위치, *cis/trans* type, 이중 결합의 숫자 등을 포함하는 여러 요소들에 의해 좌우된다는 사실을 밝혔는데, 여기서 그는 *cis* 9위치에 하나의 이중결합을 가지고 있으면, 올레인산으로부터 미리스틀레인산까지 alkyl chain 길이가 줄어드는 것과 반비례하여 촉진정도가 증가한다고 하였다. 또한 alkyl chain 길이가 일정하면 *cis* 이중 결합의 숫자가 늘어날수록 그 촉진작용이 증가하며, 이는 *cis* 이중결합을 가지고 있는 alkyl chain의 굽은 모양에 기인하는 것으로 생각하였다. 이 굽은 모양은 *trans*에 비하여 보다 더 lipid matrices의 packing에 영향을 미쳐 유동성을 증가시키며, 또한 일정한 alkyl chain 길이를 유지하면 흡수속진은 이중결합과 acid group의 거리에 비례한다는 것이다. 불포화지방산들은 그 자체가 *cis* double bond의 이중결합을 갖고 있으며 꼬여 있다. 각질층 지질의 주된 성분은 포화지방산으로 되어 있기 때문에 불포화지방산의 polar heads가 각질층 지질의 polar end와 결합하여 지질구조를 투과하게 되는 것이며, 이런 굽은 구조로 인하여 지질구조가 혼란되거나 유동성이 증가하여 barrier기능이 약화되므로써 약물의 투과가 증가되는 것이다.

약물의 피부투과에 미치는 포화지방산의 영향

Propranolol(Ogiso and Shintani, 1990)과 naphazoline(Green, et al., 1988)과 같은 여러 약물들에 대해 강력한 투과 촉진 작용을 나타낸 포화지방산은 살리실산(Copper, et al., 1985) 등과 같은 일부 약물에 있어서는 불포화지방산에 비하여 그 촉진작용이 현저히 적은 것으로 보고되어 있다. 이와 같은 일부 약물에 대해서만 피부투과 촉진작용이 있는 포화지방산이 케토프로펜 로오손제에 함유되어 있을 때 케토프로펜의 피부투과에 미치는 영향을 조사하기 위하여 카프린산 또는 라우린산을 각각 5%씩 사용하여 로오손을 제조하

였다(Table I의 처방 E).

포화지방산을 함유하는 케토프로펜 로오손으로부터의 케토프로펜의 피부투과 양상을 나타낸 Fig. 8로부터 계산한 투과 상수들을 또한 Table II에 나타내었다. 이 Table에 나타난 바와 같이 포화지방산은 대조군(피부투과 촉진제를 사용하지 않은 1% 케토프로펜 로오손)의 투과속도 $24.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 에 비해 카프린산의 $313.9 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로부터 라우린산의 $356.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 까지 증가를 보여주고 있으며, 이 값들로부터 구한 enhancing factor 또한 카프린산 13.1에서 라우린산 14.8까지 모두 증가하였다. Ogiso와 Shintani(1990)는 12개의 탄소를 구조 중에 가지고 있는 라우린산이 탄소수 6에서 18개의 여러 포화지방산 중에서 가장 강력하게 propranolol의 피부투과를 촉진한다고 보고하였다. 그 기전은 라우린산의 소수기가 피부에 대한 최적의 친화성과 투과계수를 갖는데 기인한다고 설명하였다. 또한 Florence 등(1984)은 그의 연구에서 포화지방산의 탄소수가 증가하면 지질친화성이 증가하는 것을 보여주었다. 작은 탄소수의 포화지방산은 피부투과에 불충분한 지질친화성을 나타내고, 너무 긴 chain은 각질층의 높은 친화성으로 hydrophobic반응으로 인해 propranolol의 투과를 지연시키고 있다. 라우린산이 propranolol을 포함한 여러 약물들에 좋은 투과작용을 나타내는 것과 같이(Barry, 1987, Kim, et al., 1993) 케토프로펜의 경우에도 그 투과작용이 탄소수 16에서 20개의 불포화지방산에 비하여 거의 같은 수준의 피부투과를 보여주고 있다. 라우린산을 포함하는 포화지방산들은 구조 중에 이중결합을 가지고 있지 못하기 때문에 그 형태가 불포화지방산과는 달리 직선적인 모양을 띄고 있다.

이런 형태의 차이로 인해 불포화지방산을 피부투과촉진제로 사용할 때 보다 lag-time의 감소를 예상하였으나, 케토프로펜 로오손에서는 커다란 차이를 발견하지 못하였다. Lag-time은 대조군의 3.8시간에 비하여 약 1.5시간으로 짧게 나타난다.

약물투과에 미치는 지방산알코올의 영향

Yukawa 등(1989)은 케토프로펜의 피부투과에 미치는 지방산알코올의 영향을 평가하는 연구에서 라우릴알코올이 랫트의 피부를 통한 케토프로펜의 투과를 촉진한다는 사실을 확인하였다. 본 연구에서도 로오손에서의 케토프로펜의 적출 랫트피부를 통한 투과에 미치는 지방산알코올의 영향을 Table I의 처방 E를 가지고 조사하였다. 이 지방산알코올들은 Fig. 8과 Table II에서 보는 바와 같이 포화지방산과 비슷한 투과 촉진 효과를 나타내었다. 라우릴알코올과 올레일알코올은 케토프로펜의 투과속도를 대조군의 $24.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 에서 각각 $319.9 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 와 $276.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로 증가시켰고 그 결과 상대적으로 높은 enhancing factor로써 13.3과 11.5를 나타내었다. 지방산알코올이 acyclovir, manitol, hydrocortisone, nifedipine의 피부투과에 미치는 연구

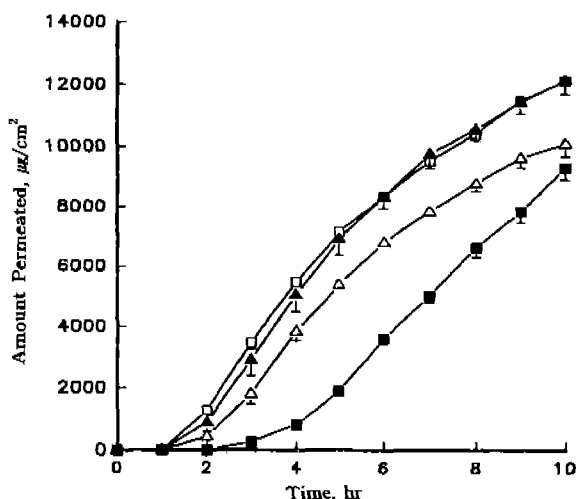


Fig. 8. Permeation profiles from 1% ketoprofen lotion containing 5% capric acid (Δ), lauric acid (\blacktriangle), lauryl alcohol (\square) and oleyl alcohol (\blacksquare) through excised rat skin.

에서 Barry와 Bennet (1986)는 피부투과촉진의 작용기전으로 stratum corneum의 지질에 영향을 미치는 것이고 그 상대적 효율성은 지질층으로의 분배가 얼마나 용이하나에 달려있다고 보고하였다.

이상의 결과로부터 케토프로펜 로오손제로부터 약물의 피부투과도는 5%의 폴록사머 407과 40%의 에탄올, 불포화지방산인 리놀레닌산을 5% 사용할 때 최대로 얻을 수 있을 것으로 나타났으며 실제 3%의 케토프로펜을 함유하는 이 처방을 가지고 피부투과도를 구한 결과 lag-time은 1.3 시간, flux는 $537.6 \pm 16.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이었다.

참고문헌

- Akhter, S. A. and Barry, B. W. (1985). Absorption through human skin of ibuprofen and flurbiprofen; effect of dose variation, deposited drug film, occlusion and the penetration enhancer N-methyl-2-pyrrolidone. *J. Pharm. Pharmacol.* **37**, 27-37.
- Barry, B. W. (1983). *Dermatological Formulations*, Marcel Dekker Inc., New York, 49.
- Barry, B. W. (1987). Mode of action of penetration enhancers in human skin. *J. Control. Rel.* **6**, 85-97.
- Barry, B. W. and Bennet, S. L. (1986). Effect of penetration enhancers on the permeation of mannitol, hydrocortisone and progesterone through human skin. *J. Pharm. Pharmacol.* **39**, 535-546.
- Chen-Chow, P.-C. and Frank, S. G. (1981). In vitro release of lidocaine from Pluronic F-127 gels. *Int. J. Pharm.* **8**, 89-99.
- Chi, S.-C. and Jun, H. W. (1991). Release rates of ketoprofen from poloxamer gels in a membrane diffusion cell. *J. Pharm. Sci.* **80**, 280-283.
- Cooper, E. R. (1984). Increased skin permeability for lipophilic molecules. *J. Pharm. Sci.* **73**, 1153-1156.
- Cooper, E. R., Merrit, E. W. and Smith, R. L. (1985). Effect of fatty acids and alcohols on the penetration of acyclovir across human skin in vitro. *J. Pharm. Sci.* **74**, 688-689.
- Florence, A. T., Tucker, I. G. and Walters, K. A. (1984). Structure performance relationship in *Surfactants*. American Chemical Society, 189-209.
- Green, P. G., Guy, R. H. and Hadgraft, J. (1988). In vitro and in vivo enhancement of skin permeation with oleic acid and lauric acids. *Int. J. Pharm.* **48**, 103-111.
- Kim, C.-K., Kim, J.-J., Chi, S.-C. and Shim, C.-K. (1993). Effect of fatty acid and urea on the penetration of ketoprofen through rat skin. *Int. J. Pharm.* **99**, 109-118.
- Mak, V. H. W., Potts, R. O. and Guy, R. H. (1990). Oleic acid concentration and effect in human stratum corneum: Non-invasive determination by attenuated total reflectance infrared spectroscopy in vivo. *J. Control. Rel.* **12**, 67-75.
- Niazy, E. M. (1991). Influence of oleic acid and other permeation promoters on transdermal delivery of dihydroergotamine through rabbit skin. *Int. J. Pharm.* **67**, 97-100.
- Nomura, H., Kaiho, F., Sugimoto, Y., Miyashita, Y., Dohi, M. and Kato, Y. (1990). Percutaneous absorption of indomethacin from mixtures of fatty alcohol and propylene glycol (FAPG bases) through rat skin: Effects of oleic acid added to FAPG base. *Chem. Pharm. Bull.* **38**, 1421-1424.
- Nowack, H., Marin, U., Reger, R., B hme, H., Schriever, K.-H., Bocionek, P., Elbers, R. and Kampffmeyer, H.-G. (1985). Cutaneous absorption of indomethacin from two topical preparations in volunteers. *Pharm. Res.* **2**, 202-206.
- Ogiso, T. and Shintani, M. (1990). Mechanism for the enhancement effect of fatty acids on the percutaneous absorption of propranolol. *J. Pharm. Sci.* **79**, 1065-1071.
- Ogiso, T., Ito, Y., Iwaki, M. and Atago, H. (1988). Anti-inflammatory activity of ointments of indomethacin and its calcium salt applied to abdominal skin of rat. *Chem. Pharm. Bull.* **36**, 757-762.
- Riess, von. W., Schmid, K., Botta, L., Kobayashi, K., Moppert, J., Schenider, W., Sioufi, A., Strusberg, A. and Tomasi, M. (1986). Die perkutane resorption von diclofenac. *Arzneim.-Forsch.* **36**, 1092.
- Satterwhite, J. H. and Boudinot F. D. (1988). High-performance liquid chromatographic determination of ketoprofen and naproxen in rat plasma. *J. Chromatogr.* **431**, 444-449.
- Tan, H.-K., Chi, S.-C. and Jun, H. W. (1994). Percutaneous absorption of ketoprofen from gel preparations. *J. Kor. Pharm. Sci.* **24**, 11-16.
- Van den Ouweland, F. A., Eenhoorn, P. C., Tan, Y. and Gribnau, F. W. J. (1989). Transcutaneous absorption of naproxen gel. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **36**, 209-211.
- Yamada, M., Uda, Y. and Tanigawara, Y. (1987). Mechanism of enhancement of percutaneous absorption of molindomine by oleic acid. *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 3399-3406.
- Yim, D.-S., Jang, I.-J., Shim, S.-G., Yoo, J.-H. and Eun, H.-C. (1994). Pharmacokinetics and skin irritation of transdermal ketoprofen. *Kor. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **2**, 21-27.
- Yukawa, J., Sugibayashi, K. and Morimoto, Y. (1989). Effect of various additives on the skin permeation of ketoprofen from the film forming transdermal formulation. *Yakuzai-gaku* **49**, 254-262.