약제학회지(2003), 제 33 권 제 3 호
J. Kor. Pharm. Sci., Vol. 33, No. 3, 163-169 (2003)

신규 필름형성제를 이용한 경피흡수제제의 설계

최양규 · 김영소 · 김정주† · 심영철
태평양기술연구원 의약건강연구소
(2003년 4월 28일 접수 · 2003년 7월 18일 승인)

Design of Transdermal Delivery System Using New Film-Forming Agents

Yang Gyu Choi, Young So Kim, Jung Ju Kim† and Young Chul Sim
AMOREPACIFIC R&D Center, 314-1 Bora-ri, Giheung-eup, Yongin-si, Gyeonggi-do 449-729, Korea
(Received April 28, 2003 · Accepted July 18, 2003)

ABSTRACT–In order to develop a film-forming transdermal drug delivery system, polyurethane (PU) based on poly(ethylene glycol) and poly(tetramethylene oxide) was synthesized and characterized. The synthesized PU was blended with Gantrez ES 225 (GT) to improve the adhesion property of film-forming agent to the skin. When film-forming gel formulation containing 3% ketoprofen (KP) was applied, transparent thin film was obtained within 5 minutes and adhered to the skin for 8 hours. *In vitro* percutaneous absorption studies were performed to determine the rate of ketoprofen absorption through guinea pig skin. A prominent effect of limonene on the skin permeability of ketoprofen was observed among the various skin permeation enhancers investigated. Considering mechanical properties of film and skin permeability of ketoprofen, 2% of limonene was optimal content in the film forming transdermal formulation.

Key words–Film forming, Polyurethane, Ketoprofen, Enhancer, Limonene

경피흡수제제는 간에서의 초회통과를 피할 수 있으며, 장시간 동안의 약물 투여 및 흡수 속도의 조절이 가능하며, 약물의 복용에 의한 위장관 부작용을 줄일 수 있기 때문에 국내에서 뿐만 아니라, 해외에서도 활발하게 연구되어 왔다.[1-4] 제형적인 측면에서 이러한 경피흡수제제는 크게 패취, 플라스타, 카타플라스마와 같은 붙이는 제형과 연고, 겔과 같은 바르는 제형으로 나눌 수 있다.[5-7]

붙이는 제형은 투여가 간단하여 복약 순응도를 높일 수 있고, 잘못 복용했거나 부작용이 나타나면 신속히 제거 할 수 있으며, 또한 위장관계 부작용이 심하거나 간 초회통과 영향을 많이 받는 약물들의 투여방법에 용이하다는 장점들이 있으나, 환부가 굴곡 부위 혹은 관절 부위인 경우 부착 후 약물이 피부를 통해 충분히 흡수되기 전에 떨어져 버리거나, 이물감이 크다는 단점들도 있다. 반면 바르는 제형은 경제적이고, 투여 부위의 제한이 적으며, 전통적인 제형으로 익숙하다는 점들을 장점으로 들 수 있으나, 도포된 약물이 쉽게 소실되며, 약물 전달 지속시간이 짧아 수회 반복 도포해야 하며, 끈적임과 함께 옷에 묻어나는 현상 등의 사용감이 좋지 못하다는 점들이 지적되고 있다.

위의 두 가지 제형은 각각의 장점들로 인하여 현재 많은 약물의 투여 수단으로 이용되고 있으며, 이와 더불어 위에서 언급한 단점들을 극복할 수 있는 피부 도포형 필름 제제들에 관한 연구들도 진행되고 있다. 하지만, 피부 도포형 필름 제제로 이용할 수 있는 고분자들이 한정되어 있어 제품화된 경우는 거의 없다. 현재까지 피부 도포형 제제로의 이용 가능성이 조사된 필름형성고분자로는 poly(vinyl alcohol) (PVA), poly(vinyl pyrrolidone) (PVP), ethylene vinyl acetate (EVA), cellulose derivatives, polyacrylic copolymer (Eudragit®) 등이 있다. 이러한 고분자들은 피부에 대한 부착력이 낮거나 혹은 신장율이 부족하고, 필름이 형성된 후 깨어지기 쉬우며, 끈적거린다는 제한요소를 가지고 있고, 약물 투과도 측면에서도 제형으로서의 한계를 보이고 있다.[8-15] 따라서 본 연구에서는 새로운 약물 전달용 고분자의 합성을 통하여 기존의 피부 도포용 필름제들이 가지는 상기의 단점들을 개선하고, 우수한 약물 투과도를 갖는 새로운 타입의 피부 도포용 경피흡수제제에 대한 개발 가능성을 검토하였다.

본 연구의 목적은 피부에 무독성 용매인 물과 에탄올의 혼합용매에 용해되며, 수팽윤성이고, 건조 또는 수팽윤 상태에서 탄성체이며, 열가소성을 갖는 PU를 합성하고, 여기에 부착력을 증진시켜 주는 상용성 고분자인 GT를 혼합하여 피부 도포용 제제의 기제로의 응용 가능성을 조사하며, 기제에 KP를 함유시킨 피부 도포용 경피흡수제제의 개발을 위한 기초 자료를 얻고자 하였다.

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 031)280-5940, E-mail : jjkim@amorepacific.com

이러한 피부 도포용 경피 흡수제는 겔이나 스프레이 형태로 피부에 도포 시 용매가 수분 이내로 휘발되어 필름이 형성되고, 형성된 필름은 투명하여 미관상 수려하며, 우수한 신장력과 부착력을 가지고 있어 굴곡이나 움직임이 많은 환부에서도 떨어짐이 없이 잘 부착되는 특성들을 가지고 있다. 여기에 더하여 기제로 검토된 고분자가 하이드로겔의 특성을 가지고 있기 때문에 우수한 피부 적합성을 가지고 있으며, 고분자의 합성 시 소수성 부분과 친수성 부분의 양을 변화시켜 친수성도를 조절함으로써 약물의 피부 흡수를 극대화할 수 있어 차세대 약물 전달 물질로서의 역할이 기대된다.

실험 방법

시약

Poly(ethylene glycol) (PEG, Mn=2,000, Aldrich Co., U.S.A.), poly(tetramethylene oxide) (PTMO, Mn=2,000, Aldrich Co., U.S.A.)은 80°C 진공 하에서 4시간 동안 건조시켜 사용하였으며, hexamethylene diisocyanate (HDI)는 Aldrich사에서 구입하여 감압 하에서 분별 증류 후 사용 전까지 N_2 가스 하에서 보관하였다. 합성에서 용매로 사용한 tetrahydrofuran (THF, Junsei Chemical, Japan)은 나트륨 금속을 첨가하여 6시간 동안 교반, 수분을 제거하고 사용하였으며, dibutyltin dilaurate (Sigma Co., U.S.A.) 등과 같은 나머지 시약들은 특별한 정제 없이 사용하였다.

약물로 사용된 KP는 의약품 등급을 사용하였고, 피부 흡수 증진제로 사용된 원료들은 원료 업체로부터 공급된 상태 그대로 사용하였다. 그리고 처방 실험 시 사용된 물과 에탄올은 각각 증류수와 특급을 사용하여 처방 실험을 하였다.

Gantrez ES 225 (GT)

Gantrez는 poly(methyl vinyl ether/maleic acid) (linear interpolymer with 1:1 molar ratio)의 alkyl monoesters 고분자를 이르는 상품명이다. 특히, 본 연구에서 사용한 GT는

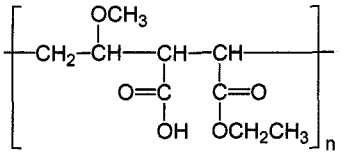

Figure 1–Chemical structure of Gantrez ES 225.

poly(methyl vinyl ether/maleic acid)의 ethyl esters로 화학식은 Figure 1에 나타내었다.

GT는 ISP Technologies, Inc.(Wayne, U.S.A.)에서 시판되고 있으며, 에탄올에 solid content가 50%인 용액 상태로 시판된다. 주 용도는 부착력이 우수한 투명한 필름을 형성하는 필름 형성제로서, 헤어 제품이나 각종 재료의 필름 형성제, 크림이나 로션 등의 emulsion 안정화제, 정제 코팅, 파우더의 binding agent 등으로 사용된다. 안전성은 화장품 및 의약품 용도로 사용가능하며, acute oral toxicity, rabbit eye test, rabbit skin test, 10-day feeding study, inhalation test 등의 시험을 거쳐 안전성이 확보되어 있다.[16]

고분자 합성 및 characterization

우레탄 기를 가진 PEG/PTMO 다중 블록 공중합체는 다음의 방법으로 합성하였다. PEG (Mn=2000) 그리고, PTMO (Mn=2000)를 80°C에서 4시간 동안 수분을 제거할 목적으로 진공 하에서 건조시켰다. 4시간 후, 건조된 PEG (2.5 mmol)와 PTMO (2.5 mmol)를 THF (100 ml)에 녹였다. 그리고, 300 rpm으로 교반하면서 HDI와 촉매인 butyltin dilaurate를 함께 첨가하고, 60°C에서 24시간 동안 반응시켰다(Figure 2). 반응 후, 합성된 고분자를 정제하기 위하여 고분자 용액을 다량(합성된 고분자 용액의 3~5배)의 헥산에 서서히 부어 침전시켰다. 합성된 고분자가 충분히 침전된 후, 거름종이로 걸러 내어 고형의 고분자를 얻었으며, 이 고분자를 다시 한번 헥산에 세척하였다. 합성된 고분자 내 저분자의 친수성 물질들을 제거하기 위하여 1차 증류수에서 두 번 세척하였으며, 최종적으로 정제가 끝난 고분자는 3일 동안 상온, 진공 하

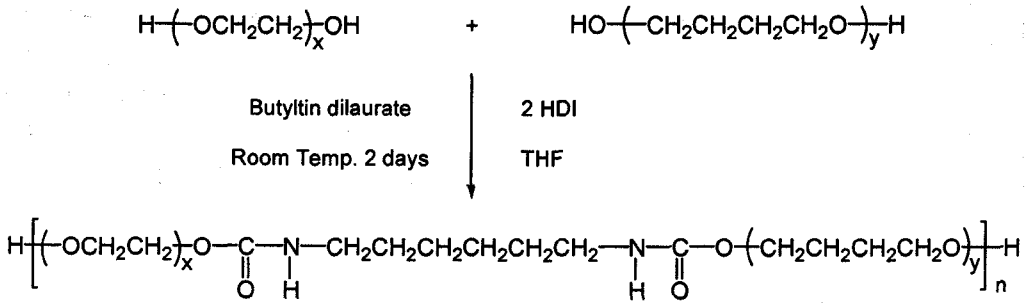

Figure 2–Synthetic scheme of PU based on PEG and PTMO.

에서 건조하여 N_2 하에서 보관하였다.[17,18]

합성된 고분자의 분자량은 GPC (Gel Permeation Chromatography, Waters)를 이용하여 측정하였으며, 표준 물질로 polystyrene이 사용되었다. GPC 측정용 고분자 시료는 THF (tetrahydrofuran)에 0.2%(w/w)로 제조하였고, 이동상으로는 THF를 탈기하여 사용하였으며, flow rate는 1.0 ml/min으로 하였다.

합성된 고분자의 열적 성질은 TA Instrument사(New Castle, U.S.A.)의 DSC 2100(Differential Scanning Calorimeter)을 사용하여 조사하였고, N_2 기류하에서 0°C에서 100 °C까지 heating rate를 10°C/min으로 scanning하여 고분자의 용융점(T_m)을 결정하였다.

또한 합성된 고분자의 기계적 물성은 Instron(Model 5567, Canton, U.S.A.)을 사용하여 측정하였다. 측정 샘플은 American standard test method (ASTM) D368에 의거하여 0.6~0.8 mm의 두께를 갖는 필름을 dog-bone type으로 절단하여 제조하였고, 상온에서 20 mm/min의 crosshead 속도로 각각 3회 측정하여 ultimate elongation, ultimate tensile strength와 Young's modulus를 얻었다.

합성된 고분자의 용해도를 조사하기 위하여 에탄올과 물의 함량을 변화시켜 용매를 제조한 각각의 용매에 고분자의 양이 전체 용액의 10%가 되게 제조하고, 24시간 동안 wetting 후 24시간 교반하여 용해되었는지를 확인하였다.

In vitro skin permeation study

약물의 *in vitro* 피부 흡수 실험에는 무게가 300-350 g 정도인 guinea pig의 피부를 사용하였다. 피부는 guinea pig을 경추 탈골사시켜 복부 부분의 털을 electronic hair clipper를 사용하여 제거한 후 주의 깊게 면도하고, 피부를 떼어내 dermis에 부착되어 있는 지방을 깨끗이 제거하여 준비하였고, 사용 전까지 -20°C에 보관하였다.

약물의 *in vitro* 피부 흡수 실험은 modified Franz diffusion cell을 이용하였으며, 실험 방법은, 먼저 diffusion cell의 receptor compartment에 isotonic phosphate buffer 용액(pH 7.4)을 채우고, 피부의 각질층이 위를 향하도록 diffusion cell 위에 올려놓았다. 마이크로 피펫을 사용하여 피부 도포용 경피흡수제제 200 μl를 취해 각질층 위에 점적하였다. 실험 중에 receptor 용액은 37°C로 유지시켰고, sink condition이 되도록 magnetic stirrer를 사용하여 600 rpm의 속도로 교반하였다.

피부를 통하여 흡수된 약물의 양을 측정하기 위하여 원하는 시간에 샘플링 하여 HPLC를 사용해 분석하였으며, 샘플링은 포트를 통해 receptor 용액을 전량 취하고, 신선한 receptor 용액을 다시 채우는 방법으로 실시하였고, 각각의 처방에 대한 실험횟수는 최소한 3회 이상 실시하였다.

약물 분석

약물 분석은 UV 검출기, automatic sampler, isocratic pump로 구성된 HPLC (Jasco 980 series, Japan) 사용하여 분석하였고, 컬럼은 YMC-AM C18 컬럼(YMC, Japan)을 사용하였으며, 주입량은 20 μl로 하였다. 이동상의 조성은 acetonitrile, methanol, 0.1% acetic acid 수용액이 각각 40:40:20의 부피 조성비로 제조하였으며, flow rate는 1.0 ml/min, UV wavelength는 254 nm에서 검출하였다.

Peel adhesion test (부착력시험)

필름 형성제의 부착력을 평가하기 위하여 PSTC-1[19]을 일부 수정하여 peel adhesion test를 실시하였다. 샘플 준비는 3 mm 두께의 실리콘 고무를 사용해 5 inch 길이와 1 inch 폭의 크기로 몰드를 제조하고, 이를 피착제로 사용할 판넬에 올려 놓았다. 그 후 미리 제조된 10%(w/w)의 고분자 용액을 몰드에 붓어 4시간 동안 상온에서 건조 후 1일 동안 진공에서 건조하여 측정 샘플을 제조하였다. 피착제로 사용될 판넬은 표면의 이물질 및 오일을 제거하기 위하여 10% Na_2CO_3 용액으로 전처리 한 후, 증류수로 세척하여 사용하였다. 피착제에 필름이 형성된 후 실리콘 몰드를 제거하고 universal tester(H500M, Hounsfield Test Equipment Ltd.)를 사용하여 180°로 박리시키면서 걸리는 힘을 측정하였다. 기기는 50 N load cell을 사용하였고, crosshead 속도는 20 mm/min으로 실험하였으며, 각각 샘플은 3회 실시하여 평균값을 얻었다.

피부 도포용 경피흡수제제의 formulation

피부 도포용 경피흡수제제는 약물, 필름 형성 기제, 피부 흡수 증진제, 용매 등을 처방에 맞게 정확히 칭량한 후, 고분자의 용해를 빠르게 하기 위하여 60°C에서 1일 동안 보관 후 교반기를 사용해 충분히 교반하여 균일하게 제조되었다. 각 처방에 약물로는 KP을 3% 첨가하였으며, 피부 흡수 증진제들의 함량은 5%로 하였다(Table I).

결과 및 고찰

피부 도포용 경피흡수제제의 기제로 사용하기 위하여 PEG 2,000과 PTMO 2,000로부터 PU를 합성하였으며, 합성된 고분자의 물리적 성질들을 조사하여 그 결과를 Table II에 나타내었다. 합성된 고분자의 분자량(Mw)은 165,641 정

Table I–*Film-Forming Transdermal Formulation Containing Various Ingredients*

Ingredients	Formulation (w/w %)
PU	8
GT	2
KP	3
Enhancer	5
Ethanol	50.2
Water	q.s. to 100

Table II–*Physical Properties of Synthesized PU*

Molecular weight (Mw)	165,641
Tensile strength (Mpa)	87.3±1.5
Modulus (Mpa)	47.3±0.6
Elongation (%)	3632±89
Melting temperature, T_m (°C)	42

Table III–*Solubility of Synthesized PU in Aqueous Alcoholic Solution*

용매조성, V/V (Ethanol/Water)	0/10	1/9	2/8	3/7	4/6	5/5	6/4	7/3	8/2	9/1	10/0
Solubility*	I	I	I	I	I	I	S	S	S	S	I

*I : Insoluble, S : Soluble

도의 분자량을 보였으며, 용융점은 42°C이었다. 피부 도포용 경피흡수제제에 있어서 매우 중요 물리적 성질인 tensile strength와 modulus는 각각 87.3±1.5과 47.3±0.6 Mpa이었으며, elongation(신장율)은 3632±89%이었다. 또한 합성된 고분자를 물과 에탄올의 혼합용매에 녹인 후 실제 피부에 도포하여 확인 한 결과 기계적 물성측면에서 피부 도포용 경피흡수제제의 기제로서 충분한 가능성을 갖는 것으로 평가되었다.

무독성 용매인 에탄올과 물에 대한 용해도를 조사하기 위해 물과 에탄올의 함량을 변화시켜 각각에 대하여 PU의 용해도를 조사하였다. 합성된 고분자는 순수한 에탄올이나 물에는 용해되지 않았으며, 에탄올의 함량이 60~90%인 용매조성에서 용해되었다(Table III). 국소 제제의 경우 에탄올의 함량이 높을수록 피부에 작열감 및 피부 자극이 일어날 가능성이 있어,[20] 가능한 적은 양의 에탄올을 사용하는 바람직하기 때문에 고분자를 충분히 용해시킬 수 있는 최소의 에탄올 함량인 7/3(에탄올/물)의 비율이 본 제제의 용매로 적절할 것으로 생각되며, 하기의 실험에서 피부 도포용 경피흡수제제의 formulation에 에탄올과 물의 조성비를 7/3으로 고정하였다.

합성된 PU는 우수한 신장율, 기계적 강도 및 필름 형성능을 가지고 있었지만, 피부 부착력 측면에서는 다소 보완이 필요했으며, 피부 도포용 경피흡수제제로서 충분한 부착력을 갖도록 하기 위하여 GT와의 혼합을 시도하였다. PU와 부착력을 부여해 주는 GT를 혼합하여 제조한 피부 도포용 기제를 실리콘 몰드에 필름 케스팅 하는 방법으로 부착력 평가를 위한 시료를 준비하였다. 피착제로는 polyethylene(Cotran 9720, 3M)을 사용하였으며, 혼합 된 고분자의 용매로는 에탄올과 물의 혼합 용매(7/3)를 사용하였다. PU와 GT을 각각 100/0, 90/10, 75/25, 50/50의 혼합 비율로 제조하여 부착력을 측정하였고, 그 결과를 Figure 3에 나타내었다.

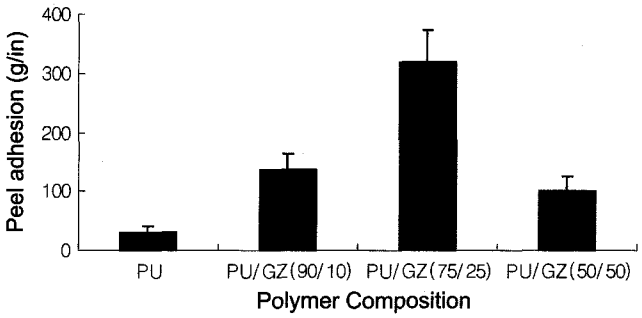

Figure 3–Peel adhesion strength of blended films (PU; polyurethane, GT; Gantrez ES 225).

Figure 3에서 보는 바와 같이 PU 단독으로는 필름형성 기제로서 사용이 불가능할 정도의 낮은 부착력을 보였으며, GT의 첨가로 인해 부착력이 크게 개선되었다. 또한 GT의 함량이 25%의 경우에 가장 높은 부착력을 보였으며, GT의 함량이 50%의 경우에는 부착력이 오히려 감소하였는데, 그 원인으로는 Tg가 높은 GT의 함량이 증가함에 따라 필름의 전체 물성이 단단하게 변화됨으로써 필름의 부착력이 낮아지는 것으로 추정된다. 두가지 고분자의 혼합을 통한 부착력 개선 실험 결과 GT의 함량이 10~20%일 때 우수한 부착력을 보였으며, 이 결과를 토대로 필름 형성 기제는 PU와 GT의 함량비를 8:2로 결정하여, 하기의 피부 흡수 실험을 실시하였다.

KP를 함유하는 피부 도포용 경피흡수제제의 약물 흡수를 증진시킬 목적으로 여러 가지 피부 흡수 증진제를 첨가하여 피부흡수 평가하였다. 피부 흡수 증진제로 사용되기 위해서는 무독성, 무자극성이며 과민 반응을 일으키지 않고 약리작용을 나타내지 않는 물질이어야 하며, 피부 흡수 효과가 일시적으로 일어나며, 가역적이고, 제제학적 및 미용학적 측면에서 적절하여야 한다고 알려져 있다.[21] 또한 가능한 제제화를 위하여 기제와의 서로 섞이는 것도 매우 중요한 사항이다. 따라서 본 연구에서는 이러한 조건들을 고려하여 피부 흡수 증진제를 선택하였다.

선택된 피부 흡수 증진제로는 약물 흡수 증진 효과가 우

Table IV–*Permeation Parameters of KP through Guinea Pig Skin from Film Forming Formulation Containing KP and Various Skin Permeation Enhancers. Concentration of Each Enhancer was 5% (w/w) (mean±S.D., n=3)*

Enhancer	Lag time (hr)	Flux (μg/cm²/hr)	Flux ratio*
Ketofilm gel®	0.68±0.08	41.01±8.02	1.00
Span 20	0.91±0.04	70.14±31.13	1.71
BL-2	1.21±0.34	65.82±45.27	1.61
Limonene	0.72±0.34	188.63±16.72	4.60
Transceutol	0.56±0.12	28.51±17.36	0.70
PGML	2.19±0.46	31.46±8.13	0.77

*Flux ratio=flux of each formulation/flux of Ketofilm gel®.

Table V–*Permeation Parameters of KP through Guinea Pig Skin from Film Forming Formulation Containing KP and Various Skin Permeation Enhancers (Terpenes). Concentration of Each Enhancer was 5% (w/w) (mean±S.D., n=3)*

Enhancer	Lag time (hr)	Flux (μg/cm²/hr)	Flux ratio*
Ketofilm gel®	0.68±0.08	41.01±8.02	1.00
Menthol	0.59±0.10	34.03±4.21	0.83
Limonene	0.72±0.34	188.63±16.72	4.60
Cineole	0.44±0.05	73.17±23.07	1.78
Terpineol	0.51±0.10	35.25±13.42	0.86
α-Terpinene	0.24±0.03	119.00±13.38	2.90

*Flux ratio=flux of each formulation/flux of Ketofilm gel®.

Table VI–*Permeation Parameters of KP through Guinea Pig Skin from Film-Forming Transdermal Formulation as a Function of Limonene Content (mean±S.D., n=3)*

Limonene (%)	Lag time (hr)	Flux (μg/cm²/hr)	Flux ratio*
0	1.88±0.08	25.31±9.50	1.00
1	1.60±0.18	29.04±12.06	1.15
2	0.98±0.04	79.32±36.34	3.13
3	0.89±0.02	139.96±78.62	5.53
5	0.72±0.34	188.63±16.72	7.45

*Flux ratio=flux of each formulation/flux of formulation without limonene.

수한 것으로 알려진 오일류(PGML, Transcutol), terpene 계열의 피부 흡수 증진제(limonene), 비이온성 계면 활성제인 polyoxyethylene (2) lauryl ether와 sorbitan laurate 등이 사용되었다. 피부 도포용 제제는 에탄올과 물의 혼합용액에 적당량의 피부 도포용 기제를 용해시키고, KP를 3%, 피부 흡수 증진제를 5%의 양으로 제조하여 실험하였고, 대조군으로는 케토필름 겔® (KP 3%, 신동방 메딕스)을 사용하였다.

피부 흡수 시험 결과 PGML(propylene glycol monolaurate)과 Transcutol(diethylene glycol monoethyl ether)은 대조군에 비하여 낮은 피부 흡수 결과를 보였으며, limonene, polyoxyethylene (2) lauryl ether (BL-2), sorbitan laurate (Span 20)은 모두 대조군에 비하여 우수한 피부 흡수를 보였으며, 특히 limonene을 사용한 경우 대조군에 비하여 4배 이상의 높은 약물 흡수를 나타내었다(Table IV).

Terpene계열의 피부 흡수 증진제가 다양한 약물의 피부 흡수를 촉진시킨다는 결과가 보고되어 있으며,[22-25] 또한 상기의 결과에서도 terpene계열인 limonene이 가장 우수한 피부 흡수 증진 효과를 보였다. 따라서 다양한 terpene계열의 피부 흡수 증진제를 검토해 볼 필요가 있었다. Table V에 나타낸 바와 같이 terpene계열의 피부 흡수 증진제들을 사용한 실험 결과 terpineol, menthol은 control(케토필름 겔®)과 유사한 피부 흡수 증진 효과를 보였고, α-terpinene, cineole, limonene들은 8시간 후 각각 control에 비하여 2.90배, 1.78배, 4.60배의 증진 효과를 보였으며, 결론적으로 terpene계열 중 limonene이 가장 높은 약물 흡수 증진 효과를 보이는 것으로 확인 되었다.

일반적으로 피부 흡수 증진제의 함량이 증가하면 약물의 피부 흡수는 일정 수준까지 증가하나, 그 이상의 농도에서는 피부흡수의 증진 효과가 크게 증가하지 않는 경향을 보이기 때문에 제품화를 위해서는 제품의 품질 특성을 고려하여 피부 흡수증진제의 함량을 최적화 하는 것이 필요하다. 특히 피부 도포용 경피흡수제제와 같이 끈적임이 없고, 일정 수준의 물리적 강도가 요구되는 필름에서는 첨가되는 부형제의 양의 결정이 매우 중요하다. 피부흡수 증진제로 사용되는 첨가제가 필름 내에서 가소제로 작용하여 첨가제의 양이 증가할수록 끈적임이 증가하고, 기계적 물성은 저하되기 때문이다.

따라서 지금까지의 결과에서 가장 우수한 약물 흡수 증진 효과를 보였던 피부 흡수 증진제인 limonene에 대하여 피부 도포용 경피흡수제제의 처방에서 적정 함유량을 결정하기 위하여 limonene을 1, 2, 3, 5%로 변화시켜 피부 도포용 경피흡수제제를 제조한 후 피부 흡수 시험을 실시하였다. 또한 각 처방을 사람 피부에 적용하여 형성된 필름의 상태를 관능적으로 평가하였다. 피부 도포용 경피흡수제제의 제조는 전과 동일한 방법으로 제조하였으며, limonene의 함량만 변화시켰다.

Table VI에서 볼 수 있듯이 피부 흡수 증진제의 함량이 증가할수록 이에 비례하여 피부 흡수 증진 효과는 증가하였다. 하지만, 피부 도포용 경피흡수제제를 피부에 적용하여 실시한 관능시험 결과, limonene을 3, 5% 사용한 제제의 경우 필름이 형성된 후에도 끈적임이 있었고, 탈착 시 깔끔하게 제거되지 않았으며, 필름이 쉽게 찢어지는 것으로 보아 필름의 기계적 강도가 현저하게 저하되었음을 예측할 수 있었다. 따라서 지금까지의 약물 흡수 및 기계적 물성 실험을 고려한 결과 limonene의 함량이 2% 이하로 사용되어야 끈

적임이 없으며, 충분한 기계적 강도를 갖는 피부 도포용 경피흡수제의 설계에 적합한 것으로 결론지었다.

결 론

필름 도포용 경피흡수제제의 개발 가능성을 검토하기 위하여 새로운 고분자를 합성하고 피부 부착성을 증가시키기 위해서 GT와 혼합하여 필름 형성 기제를 제조하고 여기에 약물로 KP를 사용해 피부 도포용 경피흡수제제를 디자인하였다. 그 결과 필름 형성 기제는 PU에 GT의 혼합비율이 10~20%정도 함유되었을 때 우수한 피부 부착력을 보였다. 또한 피부 도포용 경피흡수제제의 약물 흡수를 증진시키기 위하여 다양한 피부 흡수 증진제를 검토한 결과 terpene계의 limonene을 약물 흡수 증진제로 사용할 때 가장 우수한 피부 흡수 증진 효과를 나타내었다.

상기의 결과들을 토대로 피부 도포용 기제의 안정성 및 제제에서의 약물에 대한 안정성 등에 관해 보다 심도 있는 연구를 통하여 KP를 함유하는 피부 도포용 경피흡수제제 개발이 가능할 것으로 생각되며, 또한 동일한 피부 도포용 기제를 적용하여 KP 이외의 다양한 약물들을 피부를 통해 전달할 수 있는 새로운 제제의 개발이 가능할 것으로 기대된다.

감사의 말씀

본 연구는 산업자원부에서 시행한 산업기술개발사업 과제(과제번호: 00010261)의 일부 연구비 지원을 통하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

1) A.F. Kydonieus, Fundamental of transdermal drug delivery : In *Transdermal delivery of drugs, Vol. I,* A.F. Kydonieus and B. Berner (Ed.), CRS Press, Florida, U.S.A., pp. 3-28 (1987).
2) R.H. Guy, Current status and future prospects of transdermal drug delivery, *Pharm. Res.*, **13**, 1765-1769 (1996).
3) T.K. Ghosh and W.R. Pfister, Transdermal and topical delivery systems : An overview and future trends : In *Transdermal and topical drug delivery system*, T.K. Ghosh, W.R. Pfister and S.I. Yum (Ed.), Interpharm Press, Buffalo Grove, U.S.A., pp. 1-32 (1997).
4) Y.W. Chien, Advances in transdermal systemic medication : In *Trandermal controlled systemic medication*, Y.W. Chien (Ed.), Marcel Dekker, New York, U.S.A., pp. 1-21 (1987).
5) Y. Yamaguchi, T. Usami, H. Natsume, T. Aoyagi, Y. Nagase, K. Sugibayashi and Y. Morimoto, Evaluation of skin permeability of drugs by newly prepared polymer membranes, *Chem. Pharm, Bull.*, **45**, 537-541 (1997).
6) S. Magdassi and E. Tuoitou, Cosmeceutics and delivery system : In *Novel cosmetic delivery systems*, S. Magdassi and E. Tuoitou (Ed.), Marcel Dekker, New York, U.S.A., pp. 1-7 (1999).
7) S. Venkatrama, R. Gele, Skin adhesive and skin adhesion 1. Transdermal drug delivery systems, *Biomaterials*, **19**, 1119-1136 (1998).
8) P.R. Rao and P.V. Diwan, Formulation and *in vitro* evaluation of polymeric films of diltiazem hydrochloride and indomethacin for transdermal administration, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **24**(4), 327-336 (1998).
9) J.D. Dell, Film-forming composition containing an antimicrobial agent and methods, US patent 4,542,012.
10) S.Y. Lin, C.J. Lee and Y.Y. Lin, The effect of plasticizers on compatibility, mechanical properties, and adhesion strength of drug-free Eudragit E films, *Pharm. Res.*, **8**, 1137-1143 (1991).
11) S.Y. Lin, C.J. Lee and Y.Y. Lin, Drug-polymer interaction affecting the mechanical properties, adhesion strength and release kinetics of piroxicam-loaded Eudragit E film plasticized with different plasticizers, *J. Controlled Release*, **33**, 375-381 (1995).
12) E.V. Hosny, S.S. Abdel Hady and E.M. Niazy, Effect of film composition and various penetration enhancers concentrations on Prazosin release from acrylic polymeric film, *Pharm. Acta. Helv.*, **72**, 247-245 (1998).
13) J.C. Sciarra and S.P. Patel, *In vitro* release of therapeutically active ingredients from polymer matrixes, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1519-1522 (1976).
14) R.K. Chang, C.H. Hsiao and J.R. Robinson, A review of aqueous coating techniques and preliminary data on release from a theophylline product., *Pharm. Technol.*, **11**, 56-68 (1987).
15) L.C. Li and N.T. Vu, An *in vitro* evaluation of silicon elastomer latex for topical drug delivery, *J. Pharm. Pharmacol.*, **47**, 447-452 (1995).
16) Brochure of Gantrez ES Monester Resins (ISP Technologies, Inc.): Tests conducted by Industrial Biology Research and Testing Laboratories, Inc. according to procedures described in the regulations for the Federal Hazardous Substances Act.
17) Y.J. Li, T. Yokawa, K.H. Matthews, T.M. Chen, Y.F. Wang, M. Kodama and T. Nakaya, Synthesis and blood compatibility evaluation of segmented polyurethanes based on cholesterol and phosphatidylcholine analogous moieties, *Biomaterials*, **17**, 2179-2189 (1996).
18) P.N. Lan, S. Corneille, E. Schacht, M. Davies and A. Shard, Synthesis and characterization of segmented polyurethanes based on amphiphilic polyether diols, *Biomaterials*, **17**, 2273-2280 (1996).
19) Test Methods for pressure sensitive adhesive tapes (10th edition), Pressure Sensitive adhesive Tape Council, Chicago, U.S.A., pp. 23-24 (1992)
20) S.I. Yum, E. Lim, L.Taskovich and F. Theeuwes, Permeation

enhancement with ethanol : Mechanism of action through skin : In *Durg permeation enhancement theory and application*, D. S. Hsieh (Ed.), Marcel Dekker, New York, U.S.A., pp. 143-170 (1994)

21) N. Buyuktimkin, S. Buyuktimkin and J. H. Rytting, Chemical means of transdermal drug permeation enhancement : In *Transdermal and topical drug delivery system*, T.K. Ghosh, W.R. Pfister and S.I. Yum (Ed.), Interpharm Press, Buffalo Grove, U.S.A., pp. 357-475 (1997).

22) Y. Nakamura, K. Takayama, K. Higashiyama, T. Suzuki and T. Nagai, Promoting effect of O-ethylmenthol on the percutaneous absorption of ketoprofen, *Int. J. Pharm.*, **145**, 29-36 (1996).

23) H.O. Ho, L.C. Chen, H.M. Lin and M.T. Sheu, Penetration enhancement by menthol combined with a solubilization effect in a mixed solvent system, *J. Controlled Release*, **51**, 301-311 (1998).

24) O. Shirakura, A. Ohshima, S. Tsunemi, S. Ishimaru, T. Sakaguchi and K. Takayama, Synergistic effect of d-limonene and ethanol on the transdermal permeation of NB-818, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **21**, 411-25 (1995).

25) K. Takayama and T. Nagai, Limonene and related compounds as potential skin penetration promoters, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **20**, 677-684 (1994).