

천식치료용 경피전달 패취에 관한 연구

A study of Transdermal Drug Delivery System (TDDSs) using Patch for Asthma treatment

*, #조선행¹, 김수지¹, 김효정¹, 정석현¹, 성하수¹, 신병철¹, 서중기², 박영택²

*, #Sun Hang Cho(shcho@krick.re.kr)¹, Suji Kim¹, Hyo Jeong Kim¹, Suk Hyun Jung¹,

Hasoo Seong¹, Byung Cheol Shin¹, Jung Gi Seo², Yeong Taek Park²

¹한국화학연구원, ²대화제약

Key words : Transdermal drug delivery system (TDDSs), Asthma, Drug delivery system (DDS), Patch

1. 서론

일반적으로 약물이 체내에 전달되는 방법으로는 경구, 주사, 이식, 경피투여 등으로 분류 할 수 있다. 경피 약물전달 시스템은 약물을 피부를 통해 전달하고 전신 순환계에 도달시킴으로써 약물이 전신작용을 나타나게 한다.⁽¹⁾ 이는 위장관 내의 pH, 효소의 활성, 음식과 같은 경구로 투여된 다른 약물들 간의 상호작용에 의해 발생하는 위장관을 경유하는 약물 흡수의 난점을 피할 수 있으며 약물 저장소와이들의 조절된 방출을 통해 짧은 반감기를 갖는 약물의 활성을 지속시킬 수 있다. 또한 체내 약물 농도를 유효 혈중 농도 범위 내에서 일정하게 유지하여 부작용을 최소화 하는 장점을 갖는다.⁽²⁻⁵⁾ 실험에 사용된 약물인 툴로부테롤은 천식, 만성폐쇄성 호흡기 질환치료제로서 살부타몰과 비슷한 용법으로 많이 사용되고 있으며 장기간 사용하는 경우가 많고 일정한 치료 효능 농도유지 및 편의성을 고려해야 하나 툴로부테롤과 같이 치료 용량이 작은 경우 경피 흡수 제제나 서방성제제의 조건에 적합하다.

본 연구에서는 감압점착제를 비닐아세테이트 계열로 약물의 지속적인 방출을 도모하여 발작 증세를 예방하기 위하여 저녁 8시에 패취를 환자에 투여하면, morning dip이 주로 발생하는 시간에 혈중최고농도를 갖는 방출 제어 약물전달시스템 또는 서방성 경피 약물 전달 시스템으로 설계하여 툴로부테롤을 함유하는 경피흡수시스템을 개발함으로써 툴로부테롤 뿐 아니라 포괄적으로 적용될 수 있는 새로운 경피흡수제형을 개발하고자 하였다.

2. 실험 방법

2.1 기기 및 시약

무모마우스 또는 SD 랫트 (6주령, 암컷, 오리엔트바이오, 경기도, 가평군), 툴로부테롤 (Vamsi Labs Ltd., 인도), 피부투과촉진제로는 마성상사(Seoul, South Korea)와 Aldrich (USA)에서 제공받았다. 폴리소르베이트 80 (Junsei Chem. Co., Japan), Cremophor[®](BASF, Germany), Capryol[®], Lauroglycol[®], Labrasol[®], Labrafil[®](Sigma Chemical Co., USA) 경피흡수용 점착제로는 Duro-Tak[®](National Starch and Company., NJ, USA), Gelva (Solutia., USA)를 사용하였다. 분석기기로는 HPLC (NS-3000i, FUTECS, Co., Ltd, KOREA), Franz cell 투과시스템(Labfine, Inc., USA)을 사용하였다.

2.2 툴로부테롤의 용해도 측정

용매 1ml에 툴로부테롤을 일정과량을 넣은 후 36°C에서 용해평형에 도달할 때까지 48시간 이상 진탕한 후 상층액을 멤브레인 필터로 여과하였다. 여액을 메탄올로 희석하여 HPLC로 얻은 피크 면적비를 비교하여 용해량을 산출하였다.

2.3 툴로부테롤의 적출 무모마우스 피부투과 시험

2.3.1 피부의 적출

무모마우스를 에테르로 질식사시켜 피부를 4cm×4cm 면적의 크기로 각질층이 손상되지 않도록 피하지방, 조직 및 혈관 등 불필요한 부분을 제거하여 피부를 적출하여 사용하였다.

2.4 툴로부테롤 패취의 제조 및 평가

2.4.1 툴로부테롤 패취의 제조

툴로부테롤을 달아 피부투과촉진제에 녹이고 점착제 용액과 고르게 섞은 후 실리콘 처리된 박리지 위에 8 cm 넓이로 도포될 수 있게 특수 제작된 Laboratory-coating unit (Mathis Labcoater LTE-S (M), Switzerland)로 도포하였다. Casting 시 두께의 조절은 thickness knife를 이용하여 조절하였다. 도포물은 공온 건조기에서 방치시킨 후, 지지체를 밀착시켜 제조하였다.

2.4.2 툴로부테롤 패취에 대한 피부 투과시험

제조한 툴로부테롤 패취를 적출 무모마우스의 등 피부에 밀착시켜 첨부하고 Valia-Chien 투과시스템에 마운팅한 다음 receptor solution을 각각 넣은 후 34.5±0.5°C 항온을 유지하면서 12시간 동안 교반 하였다. 2, 4, 6, 8, 10, 12시간 간격으로 200 µl씩 취하여 적당한 농도로 희석한 다음 HPLC로 분석한 다음 대조약인 호쿠날린[®]패취 역시 같은 방법으로 실험하여 분석하였다.

3. 실험 결과 및 고찰

3.1 툴로부테롤의 용해도

툴로부테롤의 용해도를 Table 1에 나타내었다. 그 결과 용해도는 Enhancer 2, Enhancer 3, Enhancer 4가 높게 나타난 반면에, Enhancer 5가 가장 낮은 용해도를 보였다.

Table 1. Solubility of tulobuterol in various enhancer

Enhancer	Solubility, mg/g
Enhancer 1	20.6±0.2 ^a
Enhancer 2	30.3±0.2
Enhancer 3	30.6±0.1
Enhancer 4	31.4±0.1
Enhancer 5	3.3±0.1
Enhancer 6	4.1±0.3
Enhancer 7	18.2±0.1
Enhancer 8	15.4±0.1

3.2 점착제가 툴로부테롤의 피부투과에 미치는 영향

3.2.1 점착제의 관능기 종류에 따른 영향

관능기별 점착 매트릭스로부터 툴로부테롤의 방출속도를 검토한 결과를 Fig 1에 나타내었다. 또한 steady-state flux, lag time를 계산하였다.(Table 2) 점착제의 관능기별 피부투과촉진 효과는 Adhesive 1 > Adhesive 2 > Adhesive 3 > Adhesive 4 > Adhesive 5의 순이었다. non-functional group을 가진 Adhesive 2 및 Adhesive 3의 경우 대조약에 비해 높은 피부투과 촉진효과를 보였으며 점착제의 관능기가 하이드록시기로 끝나는 Adhesive 1과 Adhesive 4에서도 비슷한 경향을 보인 반면 점착제의 관능기가 카르복실산으로 끝나는 Adhesive 5의 경우 약물의 피부투과촉진효과가 거의 나타나지 않는데 이는 툴로부테롤의 화학구조 중 2차 아민과 점착제의 말단 관능기인 카르복시그룹과의 상호작용에 의해 약물 확산이 방해받는 것이라 사료된다.

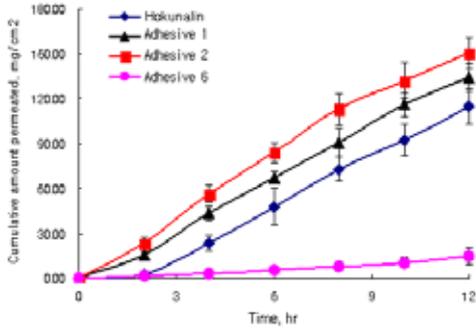


Figure 1. Permeation profiles of tulobuterol from single-layer patches with non-functional group, hydroxyl group and carboxy group.

Table 2. Permeation parameters of tulobuterol through excised rat skin form single-layer patches

Acrylic polymer	Functional group	Flux (µg/cm ² /hr)	Lag time (hr)
Adhesive 2	non	10.4±1.5	0.2±0.1
Adhesive 1	-OH	10.7±1.1	0.8±0.3
Adhesive 6	-COOH	1.3±0.3	1.5±0.3

5-3-2. Single-layer 두께에 따른 피부투과 parameter

매트릭스 층의 두께에 따른 툴로부테롤의 피부투과 경향을 확인하기 위하여 Adhesive 2를 사용하여 30, 45 및 60 µm의 두께로 patch를 제조하여 실험하였다(Fig.2). Lag time을 확인하기 위하여 적출 rat skin을 사용하였으며 피부투과 parameter에 대한 결과는 Table 4에 나타내었다. Adhesive 2 patch 30 µm인 경우 툴로부테롤 투과 속도는 10.3 µg/cm²/hr, 45 µm인 경우 8.4 µg/cm²/hr 이며 60 µm인 경우 5.6 µg/cm²/hr이다. 두께의 증가는 매트릭스 층 내의 약물의 농도 감소와 같다. Fick's law에 따라 약물 함유 매트릭스 층의 용해도가 높다면 열역학적 활성도는 낮아 질 것이며 약물의 피부투과는 낮아질 것이다. 따라서 약물 함유 매트릭스 층 내에서 약물의 농도와 열역학적 활성도는 점착제의 선택이 중요한 요소이며, single layer patch system에서 패치의 두께는 툴로부테롤의 방출 지연 시간에는 영향을 주지 않음을 의미한다.

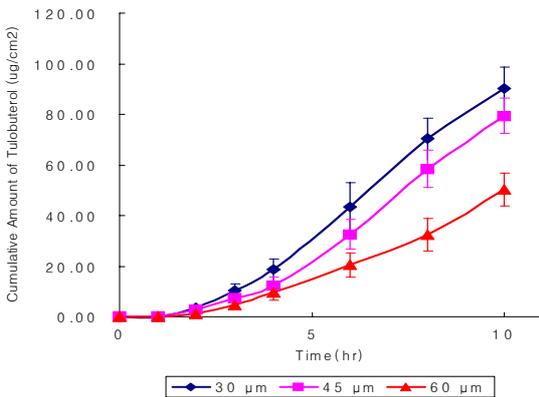


Figure 2. Permeation profiles of tulobuterol from Adhesive 2 patch having 30, 45 and 60 µm thickness. (key: ◆; 30 µm, ■; 45 µm, ▲; 60 µm)

Table 4. Effect of single-layer thickness on permeation parameters of tulobuterol from Adhesive 2 patch.

Thickness (µm)	Flux (µg/cm ² /hr)	Lag time (hr)
30	10.3±1.4	1.8±1.4
45	8.4±1.1	1.9±1.4
60	5.6±.9	2.0±0.8

5-4. 용제가 툴로부테롤의 피부투과에 미치는 영향

용제의 툴로부테롤 용해도 실험 결과를 바탕으로 약물의 용해성이 높은 용제를 선택하여 약물 함유 매트릭스 층의 열역학적 활성도를 낮추는 실험을 하였다. 실험에 사용된 용제는 툴로부테롤에 대한 용해도가 용제 30.6 mg/g의 툴로부테롤을 함유하는 Enhancer 3으로 31.4 mg/g의 툴로부테롤을 함유하는 Enhancer 4를 사용하였다. 용제의 함량은 총중량의 5%, 10%, 20%가 되도록 하였다(Fig 3). Enhancer 3의 경우 용제의 함량을 총중량의 5%로 하였을 경우 방출 지연이 확인되었으나 대조약보다 낮은 투과율을 보였다. 10%와 20%의 경우 예상했던 함량 증가에 따른 매트릭스 층내의 열역학적 활성도의 감소는 보이지 않고 높은 피부투과 경향을 보였다. 이는 용제의 HLB (hydrophilic lipophilic balance) 및 옥탄올/물 분배계수 등 다른 요인에 의해 영향으로 사료된다.

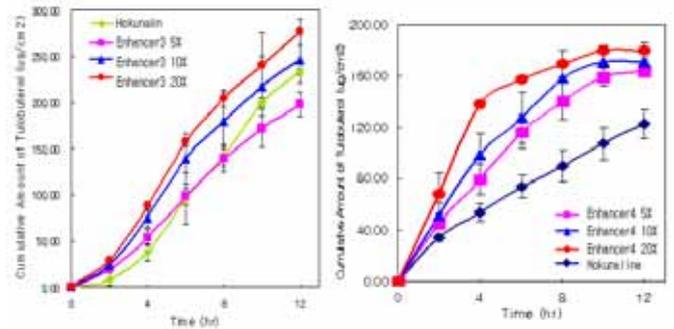


Figure 3. Permeation of tulobuterol from single-layer patches with Enhancer 3 and Enhancer 4

4. 결론

본 연구에서는 천식치료제인 툴로부테롤을 약물함유 매트릭스 타입의 패취제로 제조하여 대조약인 호쿠날린® 패취제와 경피투과 경향을 살펴보았다. 제조된 매트릭스 타입의 패취제는 천식 치료약의 흡입제나 경구투여제형 이용 시 발생하는 부작용의 문제를 피부를 통해 약물을 주입시킴으로써 해결할 수 있고 환자의 약물 투여의 편의성증진 및 부작용 발견 즉시 제거가 용이한 장점을 가지고 있는 패취 제제의 국내 기술로 상품화가 가능할 것이라 생각한다.

참고문헌

1. Stoughton RD, Percutaneous absorption, Toxicol Appl Pharmacol 7, 1-8, 1965
2. J. E. Shaw, S. K. Chandrasekaran, and P Campbell, J Invest. Dermatol., 67, 677, 1976
3. Andersen, K.E., Maibach, H.I. and Ango, M.D., The guine-pig: an animal model for human skin absorption of hydrocortisone, testosterone and benzoic acid, Br. J. Dermatol., 102, 447, 1980
4. Ansel, H.C., Popovich, N.G. and Allen, L.V., Pharmaceutical dosage forms and drug delivery system, Williams & Wilkins, Malvern, PA, chapter 10, 1995
5. Bartek, M.J., La budde, J.A. and Maibach, H.I., Skin permeability in vivo: comparison in rat, rabbit, pig and man, J. Invest Dermatol., 58, 114-123, 1972