

제 목	토끼의 수종 점막을 통한 [D-알라 ²]-메치오닌엔케팔린아미드의 투과 증진
연구자	전인구 ⁰ , 현 진, 신영희 ¹⁾ , 이치호 ²⁾
소 속	동덕여자대학교 약학대학, ¹⁾ 경성대학교 약학대학, ²⁾ 부산대학교 약학대학
내 용	<p>목적 : Opioid 펜타펩타이드로서 아미노펩티다제류에 대해 저항성이 크도록 설계 합성된 메치오닌엔케팔린 유사체인 [D-알라²]-메치오닌엔케팔린아미드 (YAGFM) 에 대해 토끼의 비강, 직장, 질 및 눈점막의 투과 증진을 도모하고자 수종의 효소억제제와 투과촉진제의 효과를 검토하였다.</p> <p>방법 : 토끼의 비강, 직장 및 질점막을 적출하여 곧 Valin-Chien 투과시스템에 마운팅하고 등장인산염완충액 (각각 pH 8.0, 7.2 및 6.0)을 donor cell에 2,850 μl씩 넣고 YAGFM 원액 (4,000 μg/ml) 150 μl를 넣어 200 μg/ml의 농도를 donor dose로 하였다. Receptor cell에는 pH 7.4 등장 완충액을 3.0 ml씩 넣고 magnetic star-head bar를 써서 600 rpm으로 37°C에서 24시간에 걸쳐 양측 셀을 교반하면서 경시적으로 시료를 100 μl씩 취하여 HPLC법으로 donor cell 중의 잔존량과 receptor cell로의 투과량을 측정하였다. 또한 효소억제제로 치메로살 (TM)과 EDTA (0.5 mM/10 mM) 또는 염화벤잘코늄 (BC)과 EDTA (141 μM/10 mM)를 donor 및 receptor cell에 첨가하고 이것에 타우로디히드로푸시딘산나트륨 (STDHF), 데옥시콜린산나트륨 (SDC), 글리코콜린산나트륨 (SGC), 글리실리진산암모늄 (GAA), L-α-리소포스파티딜콜린 (LPC) 및 혼합미셀 [STDHF (15 mM) + 리놀레인산 (5 mM)]을 donor cell에 첨가하여 YAGFM의 투과에 미치는 영향을 검토하였다.</p> <p>결과: 효소억제제와 투과촉진제를 첨가하지 않은 경우 비강, 직장 및 질점막을 통한 YAGFM의 투과정도를 검토한 결과 donor측 잔존률이 경시적으로 급격히 감소하여 24시간후 각각 7.04, 4.21 및 51.34% 잔존하였다. 또한 receptor측으로의 투과량은 비강점막의 경우 8시간대에 3.9%의 투과율을 기점으로 다시 분해되었으며 직장 점막에서는 최대 0.72%로 거의 검출되지 않았다. 질점막의 경우에는 24시간대에 1.8%의 투과에 머물렀다. 한편 혼합효소억제제로 TM과 EDTA를 양측 셀에 첨가한 조건에서는 첨가되지 않은 경우와 비교하여 donor측에서의 YAGFM이 서서히 감소된과 동시에 receptor cell로의 투과량이 다소 증대되었다. 더욱 양측 셀에 혼합효소억제제를 넣고 donor cell에 투과촉진제를 첨가한 경우 점막투과성을 현저히 증대시켰으며 LPC를 사용한 경우 효소억제제만을 사용한 경우와 비교하여 비강에서 3.6배, 직장에서 3.2배 및 4.1배 투과 flux를 증가시켰다.</p> <p>결론: 점막투과성이 낮고 투과부위에서 효소적으로 빠르게 분해되는 YAGFM을 혼합효소억제제를 사용하여 분해를 현저히 억제시킬 수 있었으며 더욱 투과촉진제를 첨가함으로써 비강, 직장 및 질 점막을 통한 YAGFM의 투과성을 현저히 향상시킬 수 있었으므로 이러한 사실은 YAGFM의 경점막 수송에 유용한 정보가 된다고 생각된다.</p>