

## 리도케인의 이온토포레시스에 있어서 이온 피부투과증진제의 영향

김재홍\* · 신병철† · 최호석\* · 김승수 · 박영도\*\*

한국화학연구소 화학소재연구단 2팀, \*충남대학교 화학공학과,

\*\* 동신제약(주) 중앙연구소

(1999년 4월 17일 접수)

### Effect of Ionic Enhancers in the Iontophoresis of Lidocaine

Jae-Hong Kim\*, Byung-Chul Shin†, Ho-Suk Choi\*, Sung-Soo Kim and Young-Do Park\*\*

Biomaterials Division, Korea Research Institute of Chemical Technology, Taejon 305-600, Korea

\*Department of Chemical Engineering, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

\*\*Central Research Institute, Dong Shin Pharm. Co., Ltd., Kyunggido 447-320, Korea

(Received April 17, 1999)

**ABSTRACT**—Lidocaine(2-Diethylaminoaceto-2', 6'-xylylidide) was transdermally delivered by iontophoresis and the effect of enhancer on the delivery of lidocaine was studied. We delivered lidocaine through the skin of hairless mouse using diffusion cell and investigated the effect of the amount of cation salts such as sodium chloride, calcium acetate, zinc acetate and aluminum acetate on the drug delivery. The amounts of transported drugs and adsorbed metal ions were measured by HPLC(High Performance Liquid Chromatography) and AAS(Atomic Absorption Spectrophotometry), respectively. The addition of zinc acetate and aluminum acetate greatly enhanced the delivery of lidocaine. The detection of two metal ions by AAS seemed to support the idea that the astringency effect of these ions were the main reason for the enhancement of transdermal delivery.

**Keywords**—Lidocaine, Iontophoresis, Astringency, Ionic enhancer

이온토포레시스(Iontophoresis)는 양쪽 전극에 전위차를 주었을 때 이온 형태의 약물이 전기적인 반발력에 의해 반대의 전하를 가진 전극으로 이동하는 성질을 이용한 약물전달 시스템이다.<sup>1)</sup> 최근 피부는 다양한 방법을 통한 약물의 투여 경로로서 많은 관심을 받고 있으며 이중 이온토포레시스는 피부를 전달막으로 하여 분자량이 큰 단백질, 펩타이드류의 약물, 또는 전하를 띄고 있는 친수성 약물을 전달할 수 있는 방법으로 많이 연구되고 있다.<sup>2)</sup>

이온토포레시스에 의해 약물이 전달되는 경로는 주로 피부의 각질화된 세포(keratinized protein)와 부속기관(appendageal route)인 것으로 알려져 있으며 전기적 반발력(electrorepulsion)과 농도차이에 의한 단순확산(passive diffusion)을 통해 전달된다. 또한 Wearley 등은 피부에 전기장이 가해질 때 피부단백질의 극성화를 통해 지질층의 유동성이 증가되고 결과적으로 약물의 경피 흡수가 개선된다고 하였다.<sup>3)</sup>

한편 초기에는 이온토포레시스를 사용하였을 때 약물의 전달량은 이온성 약물에 가해지는 전기장의 세기(driving

force)에 비례한다고 해석되었으나 Gangarosa 등은 전기장을 가하였을 때 중성 입자의 전달 역시 증가하는 것을 발견하였다.<sup>4)</sup> 이후 Burnette 등은 중성의 THR(Thyrotropin releasing hormone)과 마니톨(Mannitol)을 이 기구의 양극에서 전달할 때 투과가 증진된다고 발표하였는데 이러한 중성입자의 전달 현상은 전기삼투압(electroosmosis) 개념을 이용해 설명할 수 있다.<sup>5)</sup> 전기삼투압은 생리학적 pH 하에서 음전하를 가지는 피부내 단백질이 도난배제효과(Donnan exclusion effect)에 의해 음이온 보다 양이온을 우선적으로 투과시키기 때문에 발생한다.<sup>4,5)</sup>

마취제, 호르몬, 단백질 등 다양한 형태의 약물이 이온토포레시스 시스템에 응용되어 연구되어왔다. 그중 리도케인(Lidocaine; 2-Diethylaminoaceto-2', 6'-xylylidide)은 국소마취제로서 여러 가지 제제로 개발되어 태양광에 의한 화상, 벌레 물린 곳, 치질(Hemorrhoids) 등 가려움증과 통증을 수반하는 경미한 피부질환으로부터 이명 치료 및 발치 등의 경미한 외래수술에 가장 많이 사용되고 있는 마취제의 하나이다. 그런데 리도케인에 의한 중독은 다른 약물들에 비해 자주 일어나는 편이고 이는 주로 정맥주사에 의한 투여 시 주입과 주입속도의 조절에 실패해서 과다하게 투여되는 경우 발생

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 042)860-7251, E-mail : bcshin@pado.kriict.re.kr

하며 그에 따라 저혈압증(Hypotension), 부전수축(Asystole), 호흡정지(Apnoea), 발작(Seizure), 혼수(Coma)등의 부작용을 초래하는 것으로 알려져 있다.<sup>6)</sup> 이온토포레시스는 주사에 의한 처방에 비해 환자가 사용하기에 거부감이 덜하고 약물 전달 속도 조절이 용이하며 특히 과다 투여의 우려가 현저히 줄어드는 등의 장점이 있다.

본 연구의 목적은 이온토포레시스를 이용해 리도케인을 경피 전달할 때 금속이온을 투과증진제로 사용하여 약물투과를 증진시키고, 이때 투과증진제의 역할을 고찰하는 것이다. 이를 위해 1, 2, 3가의 원자가를 가지는 이온들을 선정해서 각 이온의 농도와 전류밀도를 변화시키면서 유효약물인 리도케인의 피부투과량을 HPLC(High Performance Liquid Chromatography)법으로 측정하였고 약물전달시 피부 속에 흡착된 금속이온의 양을 AAS(Atomic Absorption Spectrophotometry) 법으로 측정하였다.

## 실험방법

### 시약

유효약물로는 리도케인(분자량 234.3)을 Sigma Chemical 사(St. Louis, MO)로부터 구입하여 사용하였다. 아세트나이트릴과 빙초산은 Fisher Chemical 사(Fair Lawn, NJ)로부터 HPLC 등급을 구입해 사용하였고 염화칼륨, 수소화칼륨인산염, 수소화나트륨인산염, 염화나트륨은 Junsei Chemical 사(Japan)로부터 구입하였다. 이온 피부투과증진제로는 알루미늄아세테이트, 아연아세테이트, 칼슘아세테이트를 선택하였으며 Aldrich Chemical Company(Milwaukee, WI)로부터 구입하였다. 기타 첨가제로서 이소프로필알콜, 에탄올, 수산화나트륨, 염산을 Junsei Chemical 사(Japan)로부터 구입해 사용하였다. 모든 시약은 구입 후 따로 정제하지 않았으며 실험에서 사용된 초순수(저항  $\geq 18 \text{ M}\Omega\text{cm}$ )는 Millipore System(Milli-Q UF plus)(Bedford, MA)을 이용해 실험실적으로 제조해 사용하였다.

### 실험동물

약물전달을 위한 피부는 6~8주령의 무모생쥐(hairless mouse, Charles River Laboratories)(Wilmington, MA)를 이산화탄소로 질식사킨 후 피부를 절개하여 등 부분만을 취하였다. 한 마리의 무모생쥐로부터 두 개의 독립적인 실험이 가능하며 각각  $4 \text{ cm}^2$ 의 면적이 되도록 잘라 사용하였는데 실제로 실험에 적용된 면적은  $0.7\sim 1 \text{ cm}^2$  정도이다. 수화작용 등의 피부변화가 실험 후 1시간 사이에 일어나는 것을 고려하여 실험중의 임피던스(impedance) 변화를 최소화하기 위

해 실험에 앞서 사용할 피부를 2시간동안 완충용액에 담가 놓았다. 모든 실험은 완충용액 처리 후 30분내에 실시되었고 각 항목 당 3회의 실험을 실시하여 모든 데이터를 평균  $\pm$  표준편차의 형태로 표현하였다.

### 이온토포레시스 실험장치

확산셀로는 valia-chien 셀을 변형하여 사용하였는데 강화유리재질로서 투과단면적은  $0.785 \text{ cm}^2$ , 용량은  $4 \text{ ml}$ 이다. 온도조절을 위한 자켓(Jacket)은 제거하고 마그네틱 바를 이용해 용액을 연속적으로 교반할 수 있도록 하였으며 인큐베이터(Sanyo 사, Japan)를 이용해  $37^\circ\text{C}$ 의 항온조건을 유지하였다.

은전극(Ag wire,  $1 \text{ mm} \times 35 \text{ mm}$ , 99.9% 순도)과 백금전극(Pt wire,  $0.1 \text{ mm} \times 35 \text{ mm}$ , 99.9% 순도)은 Aldrich Chemical Company(Milwaukee, WI)로부터 구입하였고 염화은(AgCl) 전극은 실험실적으로 제조하였는데 약물 투과율이 가장 높고 전기저항이 적은 은/백금전극을 선택하였다.

### 피부투과 실험

모든 실험은 일단 셀룰로스 막(MWCO : 1000)(Spectrum 사, California)을 이용해 수행한 후 무모생쥐의 피부를 통해 재현하였다. 우선 두 개의 확산셀 사이에 셀룰로스 막이나 무모생쥐 피부를 고정시킨 후 도너 셀(donor cell)에는 약물용액을 리셉터 셀(receptor cell)에는 인산염완충용액(pH 7.5)을 일회용주사기로 주입하였다. 약물용액은 리도케인, 용매(알콜, 초순수), pH 조절용 산/염기, 이온 피부투과증진제로 구성되어 있으며 수 시간 균일하게 혼합하여 사용하였다.

약물이 국소마취제임을 감안하여 실험시간은 총 3시간으로 하였다. 이온토포레시스의 영향을 조사하기 위하여 초기 1시간은 정전류를 흘려주고 후기 2시간은 단순확산을 통한 약물전달현상을 관찰하였으며 시료는 0.5, 1, 1.5, 2, 3시간에 한번씩 채취하여 분석하고 채취한 양만큼 새로운 인산염완충용액으로 보충하였다. 실험 중 셀 내의 용액은 연속적으로 교반하여 셀내에 농도차이를 최소화하였다. 전류는 직류전원장치(PT 70-10MDC 모델, (주)파워테크)를 이용해서  $0.2 \text{ mA} \sim 5 \text{ mA}$  사이의 정전류를 공급하였으며 도너 셀(donor cell)에 양극을, 리셉터 셀(receptor cell)에 음극을 넣고 도전으로 연결하였다.

### Atomic Absorption Spectrophotometry(AAS) 분석

약물용액내의 이온 피부투과증진제가 이온토포레시스 시 약물전달에 미치는 영향을 관찰하고자 피부내에 흡착된 이온 피부투과증진제( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ )의 양을 AAS 법으로 측정하였다. 사용된 이온 피부투과증진제의 농도는 알

루미늄아세테이트의 포화 수용액을 제조한 후에 상등액을 따라내어서 AAS 분석 하여 알루미늄의 농도를 정하고 이것의 몰농도를 기준으로 다른 이온 피부투과증진제의 농도를 결정하였다. 이것은 알루미늄아세테이트의 용해도가 비교대상의 다른 재료들에 비해 현저히 낮기 때문이다. 이미 농도를 알고 있는 이온 피부투과증진제 용액을 변형된 valia-chien 셀의 도너 셀(donor cell)에 4ml 주입하고 리셉터 셀(receptor cell)에는 동부피의 인산염완충용액을 넣었다. 도너 셀(donor cell)에는 Pt 전극(양극)을, 리셉터 셀(receptor cell)에는 Ag 전극(음극)을 넣고 도선을 연결한 후 정전류를 장치에 흘려주었다. 1시간의 이온토포레시스 후에 전류를 차단하고 약물용액과 인산염완충용액을 채취하였다. 각 셀 내의 용액은 회석하여 AAS 분석을 실시하고 피부내의 이온 피부투과증진제 농도를 측정하기 위하여 무모생쥐의 피부 중 약물이 전달된 부위만을 가수분해한 시료를 AAS 법으로 분석 하였다. 또한 비교를 위해 아무런 처리도 가하지 않은 동질량의 무모생쥐 피부를 가수분해하여 AAS 법으로 분석하였다. 사용된 장치는 Perkin Elmer 2380 AAS이며 기기의 검출한계는 1.0 ppm이다.

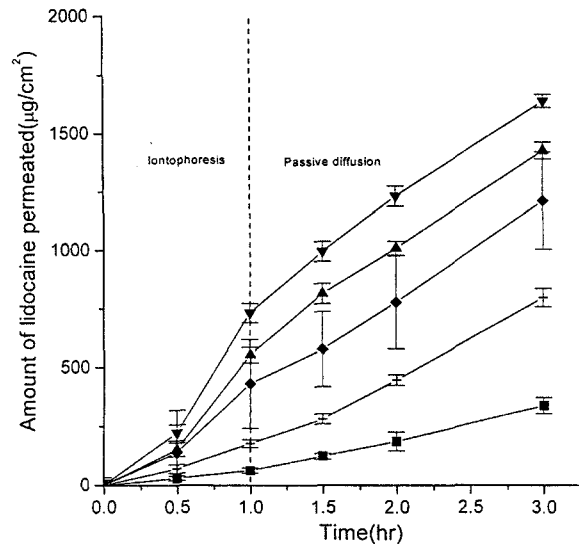
**High Performance Liquid Chromatography(HPLC) 분석**

투과된 약물의 분석을 위하여 Jasco 880-PU 펌프(Japan)와 자외선 검출기(Jasco 870-UV 모델, Japan)로 구성된 HPLC(High Performance Liquid Chromatography) 시스템을 사용하였으며 분리용 컬럼(column)은  $\mu$ Bondapak<sup>TM</sup> C<sub>18</sub> 3.9 X 300 mm 컬럼(Waters사)을 이용하였다. 이동상 용액은 1.5 ml/min의 유량으로 일정하게 흘러주었고 이때 리도케인은 파장 254 nm에서 5~10분 사이에 검출되었다. 이동상은 빙초산 50 ml, 초순수 930 ml 그리고 아세트나이트릴 245 ml를 균일하게 혼합하고 혼합액에 1N 수산화나트륨용액을 가해 pH 3.4로 맞추어 제조하였다.

**결과 및 고찰**

**전해질의 농도**

이온토포레시스 장치는 전기적 구동력을 이용해 경피흡수가 힘든 약물을 피부를 통해 효과적으로 전달하는 수단이다. 전위차가 발생하였을 때 약물의 전하만으로는 충분한 전도성을 얻지 못하므로 원활한 전류의 흐름을 위한 전해질이 요구 되었고 본 장치에는 소량의 염화나트륨을 첨가해 영향을 관찰하였다. Figure 1은 2.55 mA/cm<sup>2</sup>의 전류밀도하에 염화나트륨 양의 증가에 따른 약물전달량감소 현상을 관찰한 것이다. 염화나트륨은 0.1~1%의 범위에서 변화되었으며 전반

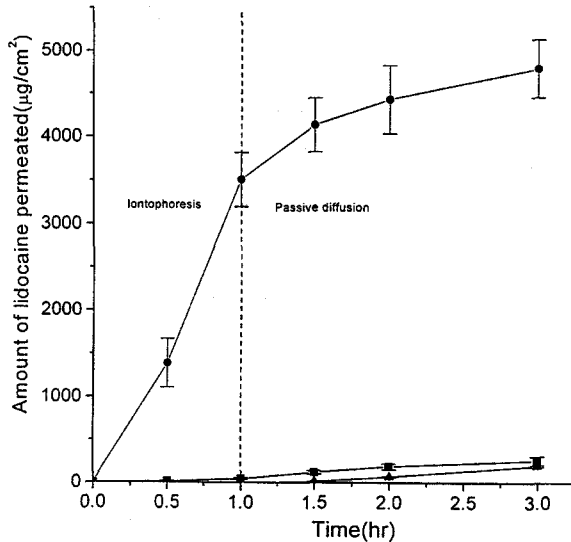


**Figure 1**—The effect of NaCl concentration on the permeation of lidocaine through cellulose membrane (Current density : 2.55 mA/cm<sup>2</sup>, lidocaine : 2%). Key : ■; NaCl free(passive diffusion), ▲; NaCl 0.05%, ▼; NaCl 0.1%, ◆; NaCl 0.5%, +; NaCl 1%(means  $\pm$  S.D., n = 3).

적으로 염화나트륨의 양이 증가함에 따라 리도케인의 투과량은 감소하였다. 가장 많은 투과량을 보인 경우 염화나트륨의 첨가량은 0.1%이며 단순확산(passive diffusion)에 비해 약 4.8배 투과량이 개선되었고 가장 많은 양인 1%의 염화나트륨이 첨가된 경우 약 2배 투과량이 개선된 것을 볼 수 있었다. 나트륨의 원자량은 리도케인에 비해 10분의 1밖에 되지 않아서 그 운동성(mobility)은 상당히 크다고 할 수 있다. 따라서 전위차가 발생하였을 때 나트륨이온은 리도케인과 경쟁하여 우선적으로 전달될 것으로 예상된다. 이와 같이 일반 전해질이 약물층에 많이 존재하면 시스템의 전기적 저항은 매우 감소하여 전류의 효율이 증가하지만 유효약물의 전기적 이동에 경쟁적으로 작용하여 오히려 약물의 투과량을 저하시킨다.<sup>7,8)</sup>

**이온 피부투과증진제의 첨가**

나트륨이온 외에 다른 종류의 금속이온이 첨가되었을 때 약물의 전달량에 미치는 영향을 관찰하였다. Figure 2는 농도차이에 의한 단순 확산, 약물의 양극전달(anodal delivery), 음극전달(cathodal delivery) 세가지 경우에 대한 약물의 전달량을 비교한 것이다. 도너 셀(donor cell)은 리도케인, 용매(이소프로필알콜/증류수), 이온 피부투과증진제(Al<sup>3+</sup>)로 구성되어있는데 Figure 1에서 최대의 전달량을 보인 염화나트륨 0.1%첨가의 경우 약 1634  $\mu$ g/cm<sup>2</sup>의 투과속도를 보인 반면 Al<sup>3+</sup>로 대체시 약 4896  $\mu$ g/cm<sup>2</sup> 으로 약 3배 투과량이 개선되었다.



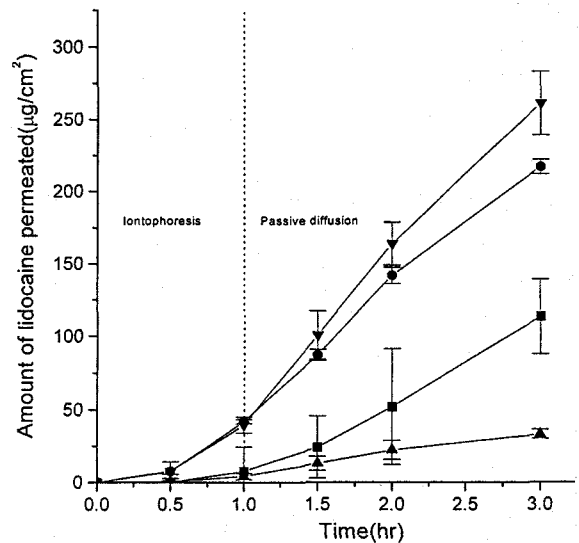
**Figure 2**—The effect of polarity on the permeation of lidocaine through hairless mouse skin (Current density : 2.55 mA/cm<sup>2</sup>, lidocaine : 2%, ionic enhancer : 5%). Key : ■; passive diffusion, ●; anodal delivery, ▲; cathodal delivery(means ± S.D., n = 3).

대부분의 처방에 사용되는 국소마취제는 pKa 값이 8 근처인 약염기성이어서 대부분의 생리학적 pH 조건하에서 전하를 가진 것과 그렇지 않은 것이 공존하게 된다. 리도케인의 pKa 값 또한 7.9로서 동일한 조건하에서 구조내의 아미노기가 전하를 가진 것과 그렇지 않은 두 형태가 같이 존재한다.<sup>9,11</sup> 따라서 전기적 반발력과 함께 전기삼투압에 의한 약물 전달량 역시 전체 약물 전달량에 기여하는 정도가 클 것으로 기대된다. 그 이유는 생리학적 pH 하에서 피부에 음전하의 밀도가 크므로 양전하를 가진 이온이 선택적으로 잘 투과되고 그에 따른 전기삼투압(electroosmosis) 효과에 의해 다른 양전하나 중성입자의 전달량을 개선시키기 때문이다.<sup>2</sup> 전해질로 사용된 나트륨이온은 리도케인 입자에 비해 운동성(mobility)이 크므로 일정 농도 이상 적용된 경우 오히려 약물의 전달을 방해한다. 이처럼 적당한 원자량을 가진 양성의 이온 피부투과증진제가 도너 셀(donor cell) 내에 포함되면 약물전달에 유의할 만한 영향을 미칠 수 있다.<sup>4,12</sup> 한편 도너 셀(donor cell)에 음극을 연결하면(cathodal delivery) 약물이 전혀 전달되지 않았으며 전원이 차단된 뒤로는 단순 확산에 의한 전달과 유사한 양의 약물이 이동하였다. 약물의 음극전달시 셀의 pH 환경은 초기에 중성이었던 것이 백금전극 사용으로 인한 물의 가수분해 때문에 점차 증가하게 되어 pKa 7.9의 리도케인은 전하를 띄지 않는 아미노기를 가지는 분율이 상대적으로 높아진다.<sup>4,5</sup> 따라서 약물 전달은 전기적 반발력에 비해 농도차이에 의한 단순 확산과 전기삼투압에 의한 전달을 고려해 볼 수 있는데 대류흐름(Convective

flow)은 양극에서 음극으로 향하게 되어 농도차이에 의한 약물전달과 전기삼투압에 의한 약물전달방향이 반대로 상쇄되므로 전달량은 현저히 감소한다. 이어서 전원이 차단되자 농도차이에 의해 약물이 농도 희박영역으로 확산되어나가며 이를 통해 상기에 언급한 단순확산과 동일한 혹은 유사한 양의 약물을 전달한다.

**이온 피부투과증진제의 종류에 따른 약물전달경향**

이온 피부투과증진제는 그 종류에 따라서 이온토포레시스에 의한 약물 전달 시 각각 다른 형태의 영향을 미친다. 이온 피부투과증진제의 크기, 원자가, 수화도(hydration)등과 그에 따른 운동성이 이온토포레시스에 영향을 주는 인자로 알려져 있는데 그외에 다른 인자들은 아직 많은 연구의 여지가 남아있다.<sup>7,13</sup> 이 연구에서는 Al<sup>3+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup> 이온들을 첨가하여 그 영향을 관찰하였다. 각 이온 피부투과증진제의 농도가 14.8 µmole이고 0.5 mA/cm<sup>2</sup>의 전류밀도가 가해졌을 때 약물 전달량에 미치는 영향을 Figure 3에 나타냈는데 이온 영동을 실시한 1시간 까지의 결과를 비교하면 Ca<sup>2+</sup> ≤ Na<sup>+</sup> < Zn<sup>2+</sup> ≤ Al<sup>3+</sup>의 순서로 약물 전달량에 차등을 보인다. 이들 중 Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>를 사용하였을 때에 비해 Zn<sup>2+</sup>, Al<sup>3+</sup>를 사용하였을 때가 월등히 우세한 전달량을 보였다. 특히 Ca<sup>2+</sup> 이온이 있을 때 다른 이온 피부투과증진제들에 비해 낮은 전달량을 보였는데 이는 Burnette와 Ongpipattanukul의 마니톨 양극전달 실험 결과와 동일하다. 그들의 연구에서 도너 셀(donor cell)내에 Ca<sup>2+</sup> 이온이 존재하면 전기삼투압에 의한



**Figure 3**—The effect of ionic enhancers on the permeation of lidocaine through hairless mouse skin (Current density : 0.5 mA/cm<sup>2</sup>, lidocaine : 2%, ionic enhancer : 14.8 µmole). Key : ■; Na<sup>+</sup>, ●; Al<sup>3+</sup>, ▲; Ca<sup>2+</sup>, ▼; Zn<sup>2+</sup>(means ± S.D., n = 3).

**Table I**—Amount of the Various Cations in Diffusion Cell and Skin before and after the Iontophoresis(Current Density : 1.21 mA/cm<sup>2</sup>, Duration : 1hr, Means ± S.D., n = 3)

Metal Ions	Before Iontophoresis(μmole)			After Iontophoresis(μmole)		
	Donor	Skin	Receptor	Donor	Skin	Receptor
Na <sup>+</sup>	14.6 ± 0.248	7.62	0.13 <sup>a)</sup>	3.48 ± 0.278	2.18 ± 0.0652	15.8 ± 0.360
Zn <sup>2+</sup>	281 ± 0.462	0.19	0	232 ± 0.304	2.76 ± 0.077	0
Ca <sup>2+</sup>	110 ± 0.419	0.15	0.02	89.8 ± 0.380	0.52 ± 0.047	0.38 ± 0.490
Al <sup>3+</sup>	69.7 ± 0.418	0	0	57.8 ± 0.437	3.34 ± 0.057	0

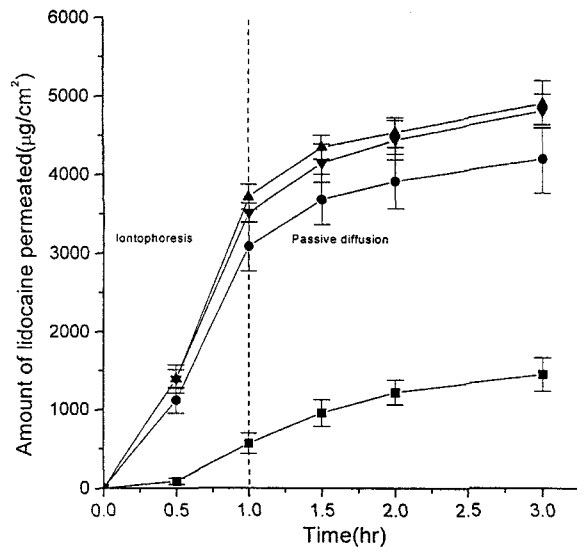
a) 0.9% KCl aqueous solution.

마니톨의 전달량이 현저히 감소하였으며 그 이유를 Ca<sup>2+</sup> 이온이 피부단백질내에 일부 음전하와 결합하여 피부의 선택적 투과성(Permselectivity) 및 대류흐름을 저하시키기 때문이라고 설명하고 있다.<sup>8)</sup> 이때 음극에서 양극으로 전달된 Cl<sup>-</sup> 이온의 전달량이 증가하였는데 이는 피부단백질에 과잉의 Ca<sup>2+</sup> 이온이 결합되어 표면전하를 바꿔서 대류흐름의 방향이 변하게 하였음을 시사한다.

이러한 이온들의 영향을 이해하기 위해 이온토포레시스 과정 중 피부내에 흡착되는 각 이온들의 농도를 AAS법으로 정량화 하였으며 Table I같은 결과를 보였다. 피부내의 각 이온 양의 변화와 리도케인 전달량 증가와는 정량적인 관계를 발견하기 어렵다. 하지만 Na<sup>+</sup>는 그 우수한 운동성에 의해 피부와 도너 셀(donor cell)에서의 농도가 감소한 반면 리셉터 셀(receptor cell)에서의 농도가 크게 증가하였고 Ca<sup>2+</sup>는 이동중에 피부내 단백질과 결합하여 실험후 이온의 농도가 증가하였다. 이와 같은 현상은 Burnette과 Onpipattanakul의 결과와도 일치한다.<sup>8)</sup> 이와는 대조적으로 Al<sup>3+</sup> 이온과 Zn<sup>2+</sup> 이온은 리셉터 셀(receptor cell)에서 전혀 발견되지 않았고 피부내의 이온농도는 각각 증가하였다. Table I과 Figure 3의 결과는 Al<sup>3+</sup> 이온과 Zn<sup>2+</sup> 이온이 Ca<sup>2+</sup> 이온 및 Na<sup>+</sup> 이온과는 다른 작용을 통해 약물의 전달량 증가에 기여하고 있음을 보여준다. Al<sup>3+</sup> 이온과 Zn<sup>2+</sup> 이온의 독특한 효과에 대해 더 많은 추가연구가 수행되어야 할 것이다. 다만 두 이온은 세포의 단백질 표면에만 작용하는 강력한 단백질 수렴제로 알려져 있으며<sup>13)</sup> 단백질 수렴과정중에 응축을 통해 세포간 약물 전달 경로를 넓혀주는 효과를 가질 것으로 기대된다.

**이온 피부투과증진제의 농도**

한가지 이온 피부투과증진제(Al<sup>3+</sup>)를 선정하여 그 첨가량이 리도케인의 전달량에 미치는 영향을 관찰하였다. Figure 4에서 보는 바와 같이 전류밀도를 2.55 mA/cm<sup>2</sup>로 고정하여 이온토포레시스 하였을 때 이온 피부투과증진제를 첨가한 경



**Figure 4**—The effect of aluminum acetate on the permeation of lidocaine through hairless mouse skin (Current density : 2.55 mA/cm<sup>2</sup>, lidocaine : 2%). Key : ■; 0%, ●; 0.1%, ▲; 0.5%, ▼; 5% (means ± S.D., n = 3).

우가 그렇지 않은 경우에 비해 뚜렷한 약물 전달량 증가현상을 보였으며 첨가량을 0.1%, 0.5%, 5%로 증가시켜본 결과 이온 피부투과증진제 양의 증가에 따라 약물 전달량이 약간의 증가를 보이고 있다. 이것은 Figure 1의 결과와도 대비되며 약물 전달량이 이온세기의 제공근에 반비례한다는 기존의 연구결과와 상반된다.<sup>14)</sup> Figure 1과 Figure 4의 결과는 Al<sup>3+</sup> 이온이 이온토포레시스에 의한 약물전달에 기여하고 있으며 이온세기와 약물전달량 사이에는 기존의 결과와 상반됨을 보여준다.

피부내의 이온 피부투과증진제 농도와 약물전달량과의 상관관계를 확인하기 위해 도너 셀(donor cell)내의 Al<sup>3+</sup> 이온 농도를 3.71~69.7 μmole로 변화시켜 이온토포레시스를 실시하였다. 실험 후 피부를 수거하여 가수분해 후 AAS 법으로 분석하였으며 결과를 Table II에 나타냈으나 이온세기의 증가, 피부 중 이온 피부투과증진제의 흡착량, 약물 전달량 사

**Table II** –Amount of the Aluminium Ion in Diffusion Cell and Skin before and after the Iontophoresis(Current Density : 0.5 mA/cm<sup>2</sup>, Duration : 1hr, Means ± S.D., n = 3)

Al <sup>3+</sup> (μmole)	Before Iontophoresis(μmole)			After Iontophoresis(μmole)		
	Donor	Skin	Receptor	Donor	Skin	Receptor
69.7 ± 0.671	0	0	-	57.8 ± 0.169	3.34 ± 0.200	-
29.7 ± 0.852	0	0	-	25.2 ± 0.212	1.71 ± 0.598	-
14.8 ± 0.490	0	0	-	12.0 ± 0.296	2.41 ± 0.199	-
7.41 ± 0.441	0	0	-	5.78 ± 0.395	1.28 ± 0.142	-
3.71 ± 0.566	0	0	-	2.37 ± 0.455	1.48 ± 0.119	-

**Table III**–Amount of the Various Cations in Diffusion Cell before and after the Iontophoresis(Current Density : 0.6 mA/cm<sup>2</sup>, Duration : 2 hrs, Means ± S.D., n = 3)

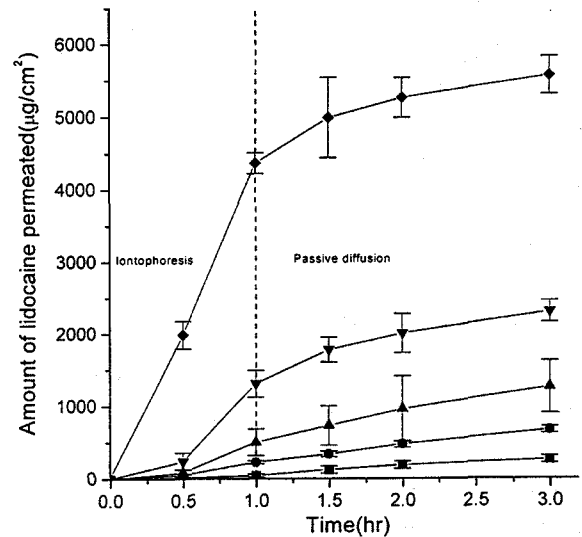
Duration(hr)	Amount after iontophoresis(μmole)
0	0
0.5	1.96 ± 0.022
1.0	1.92 ± 0.020
1.5	2.67 ± 0.052
2.0	2.96 ± 0.038
Passive diffusion after iontophoresis	
1	2.67 ± 0.017
2	2.52 ± 0.012

이에 유의할 만한 정량적 상관관계는 보이지 않았다.

Table III은 Al<sup>3+</sup> 이온 69.7 μmole을 0.6 mA/cm<sup>2</sup>의 전류 밀도하에 2시간 동안 경피흡수 시킨 결과로서 피부에 흡착된 이온 피부투과증진제의 농도 변화를 30분 간격으로 보여주고 있는데 마지막 두 데이터는 이온토포레시스 후 단순확산시켰을 때 피부에 흡착되었던 이온 피부투과증진제가 완충용액으로 탈착되어 나가는 현상을 보여준다. 피부로 이동한 이온 피부투과증진제의 양은 초기 30분에 가장 큰 폭으로 증가하였고 그 후 2시간 동안 점진적으로 증가하였으며 전류 차단 후 흡착된 Al<sup>3+</sup>은 단순확산을 통해 점차 완충용액으로 확산되었다. 이 결과는 Al<sup>3+</sup>이 전기장 하에 빠른 속도로 피부로 이동하는 것을 간접적으로 보여주었다.

**전류밀도의 영향**

Figure 5는 정전류로 전류밀도를 증가시켰을 때 약물의 전달량에 미치는 영향을 관찰한 결과이다. Nernst-Planck 전달 방정식에서 정전류를 사용한 이온토포레시스 장치에서 약물의 전달량은 전류의 세기에 비례하여 증가하는 것을 확인할 수 있다.<sup>12)</sup> Figure 3에서도 전류밀도의 증가에 따라 급격한 약물 전달량의 증가현상을 보인다. 이것은 직접적으로는 구



**Figure 5**–The effect of current density on the permeation of lidocaine through hairless mouse skin (Lidocaine : 2%, ionic enhancer : 5%). Key : ■; passive diffusion, ●; 0.255 mA/cm<sup>2</sup>, ▲; 0.64 mA/cm<sup>2</sup>, ▼; 1.27 mA/cm<sup>2</sup>, ◆; 2.55 mA/cm<sup>2</sup>(means ± S.D., n = 3).

동력증가에 따른 결과이며 또한 전류 밀도의 증가는 피부단백질의 극성화(polarization)를 통해 지질층 내의 유동성을 증가시켜 약물의 피부 투과성을 개선시킬 수 있다.<sup>3)</sup> 이상과 같이 구동력증가와 피부의 장벽특성(barrier properties)의 저하로 전류밀도 증가에 따라서 리도케인의 투과량이 개선되었다.

**결 론**

본 연구에서는 국소마취제인 리도케인이 이온토포레시스에 의해 단순 확산에 의한 약물전달 때보다도 최대 20배까지의 플럭스(flux)증가를 이룰 수 있음을 보았다. 본 실험에서는 또한 이온토포레시스에 의한 약물전달을 개선할 목적으로 다양한 조건을 변화시켜 그 결과를 관찰하였다.

전해질로서 첨가된 Na<sup>+</sup> 이온은 약물이온의 전달을 저해

하였으며 그 양이 증가할수록 약물이온의 전달을 감소시켰다. 이에 극소량의 이온 피부투과증진제를  $\text{Na}^+$  이온 대신 첨가하였더니 리도케인의 양극전달 시 약물 투과속도가 유의할만한 정도로 증가하였다. 4종의 이온 즉,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  이온들을 첨가하여 각각의 이온이 약물 투과 속도에 미치는 영향을 관찰한 결과 특이하게  $\text{Al}^{3+}$  이온과  $\text{Zn}^{2+}$  이온의 경우 약물의 투과 속도를 다른 두 종의 이온에 비해 월등히 개선시켰다. 또한 기존의  $\text{Na}^+$ 와 같은 이온은 이온토포레시스 과정에서 약물 이온과 경쟁적으로 전달되어 약물 투과에 부정적인 영향을 미친 반면  $\text{Al}^{3+}$  이온과  $\text{Zn}^{2+}$  이온을 첨가하였을 때는 이온 피부투과증진제의 양이 증가하면 약물 투과 속도도 따라서 증가하였다. 전류밀도를 증가시킨 경우 약물의 투과속도가 크게 증가한 기존의 결과를 재확인할 수 있었다.

$\text{Al}^{3+}$  이온과  $\text{Zn}^{2+}$  이온이 약물전달에 미치는 정확한 메카니즘은 아직 밝혀지지 않았다. 다만 두 이온 가속제는 강력한 단백질 수렴제로 알려져 있으며 금속의 유입에 의한 단백질 수렴작용이 약물전달에 미치는 영향에 대한 자세한 연구가 차후에 이루어져야 할 것이다.

### 감사의 말씀

이 논문은 1997년 4월 21일부터 1998년 4월 20일간 주식회사 동신제약으로부터 지원받은 연구비에 의해 수행되었으며 연구비를 지원하여주신 동신제약에 감사를 드립니다.

### 문헌

- 1) J.E. Riviere and M.C. Heit, Electrically-assisted transdermal drug delivery, *Pharm. Res.*, **14**, 687-697 (1997).
- 2) R.R. Burnette, Iontophoresis : In *Transdermal drug delivery*, J. Hadgraft and R.H. Guy (Eds.), Marcel Dekker, New York, U.S.A., pp. 247-265 (1989).
- 3) S. Ganga, P. Ramarao and J. Singh, Effect of azone on the

- iontophoretic transdermal delivery of metoprolol tartrate through human epidermis *in vitro*, *J. Control. Release*, **42**, 57-64 (1996).
- 4) M.J. Pikal, Transport mechanisms in iontophoresis. I. A theoretical model for the effect of electroosmotic flow on flux enhancement in transdermal iontophoresis, *Pharm. Res.*, **7**, 118-126 (1990).
- 5) S.P. Lee and J.F. Nicholls, Diffusion of charged ions in mucus gel : effect of net charge, *Biorheology*, **24**, 565-569 (1987).
- 6) The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, *MARTINDALE(30<sup>th</sup>)*, James E. F. Reynolds (Ed.), The Pharmaceutical Press, London, England, pp. 1010-1014 (1993).
- 7) P. Santi and R.H. Guy, Reverse iontophoresis-Parameters determining electroosmotic flow : I. pH and ionic strength, *J. Control. Release*, **38**, 159-165 (1996).
- 8) P. Santi and R.H. Guy, Reverse iontophoresis-parameters determining electroosmotic flow : II. Electrode chamber formulation, *J. Control. Rel.* **42**, 29-36 (1996).
- 9) S. Engstrom and L. Engstrom, Phase behaviour of the lidocaine-monoolein-water system, *Int. J. Pharm.*, **79**, 113-122 (1992).
- 10) C.C. Mueller-Goymann and S.G. Frank, Interaction of lidocaine and lidocaine-HCl with the liquid crystal structure of topical preparations, *Int. J. Pharm.*, **29**, 147-159 (1986).
- 11) O. Siddiqui, M.S. Roberts and A.E. Polack, The effect of iontophoresis and vehicle pH on the *in vitro* permeation of lignocaine through human stratum corneum, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 732-735 (1985).
- 12) S. Kevin Li, A.-H. Ghanem, K.D. Peck and W.I. Higuchi, Iontophoretic transport across a synthetic membrane and human epidermal membrane : A study of the effect of pemeant charge, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 680-689 (1997).
- 13) S. C. Harvey, Topical drug : In *Remington's pharmaceutical sciences*, A.R. Gennaro (Eds.), Mack, Pennsylvania, U.S.A., pp. 777-779, (1985).
- 14) W. Thormann, C.X. Zhang, J. Caslavaska, P. Gebauer and R.A. Mosher, Modeling of the impact of ionic strength on the electroosmotic flow in capillary electrophoresis with uniform and discontinuous buffer systems, *Anal. Chem.*, **70**, 549-562 (1998).