

다양한 비스테로이드성 소염진통제의 쥐 피부 투과

김민정 · 도희정 · 조원제* · 용철순** · 최한곤** · 이치호 · 김대덕†

부산대학교 약학대학, *전남대학교 약학대학, **영남대학교 약학대학

(2002년 10월 12일 접수 · 2002년 11월 7일 승인)

In vitro Rat Skin Permeation of Various NSAIDs

Min-Jung Kim, Hea-Jeong Doh, Won-Jea Cho*, Chul-Soon Yong**, Han-Gon Choi**,
Chi-Ho Lee and Dae-Duk Kim†

College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan, South Korea

*College of Pharmacy, Chonnam National University, Kwangju 500-757, South Korea

**College of Pharmacy, Yongnam University, Kyungsan 712-749, South Korea

(Received October 12, 2002 · Accepted November 7, 2002)

ABSTRACT—Rat skin permeation of various nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) was investigated *in vitro* using Franz diffusion cell at 37°C. The effect of various skin permeation enhancers was also observed as a preliminary study of developing transdermal delivery systems of NSAIDs. Lipophilicity of NSAIDs was determined from the partition coefficient (log P) in 1-octanol/water and 1-octanol/IPB mutual-saturated solutions. The solubility was determined in water, isotonic phosphate buffer (IPB), and propylene glycol (PG) at 37°C. The rat skin permeation rate of acetaminophen, piroxicam, and aceclofenac was almost negligible, although they were saturated in PG. Addition of 1% permeation enhancer increased the permeation rate of ketoprofen, ketorolac, and diclofenac. However, the skin permeation rate of ibuprofen did not increase with the addition of various enhancers. Among the permeation enhancers tested, oleic acid was the most effective for various NSAIDs. Based on the daily dose, lipophilicity, and the skin permeation rate achieved in this study, ketoprofen and ketorolac seem to be the most promising drug candidates for transdermal delivery systems, especially when formulated with unsaturated fatty acids, such as oleic acid.

Key words—NSAID, Enhancer, Skin permeation

비스테로이드성 소염진통제(Nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)는 조직손상이나 염증 반응시 prostaglandin의 생합성 및 유틸을 억제한다. Prostaglandin의 합성에는 COX I과 COX II라는 2가지 효소가 작용하는데, COX I은 혈관, 위, 신장 등에서 발견되며, COX II는 염증부위에서 유도된다. 대부분의 NSAID는 COX I, II 모두에 비선택적으로 작용하기 때문에 경구로 투여할 경우 심각한 위장장애를 초래할 수 있다. 또한 간초회통과 효과(hepatic first-pass elimination)가 크기 때문에 약물의 생체이용률이 떨어지는 단점이 있다.¹⁾ 따라서 이러한 부작용을 최소화 하기 위해 경구 투여 이외의 다양한 경로에 대한 연구가 보고되고 있다. 이 중에서도 특히 피부를 통한 transdermal therapeutic system (TTS)을 이용한 많은 연구가 진행되고 있다.^{2,3)}

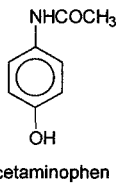
약물이 피부를 통하여 흡수되기 위해서는 각질층의 지질

장벽을 통과해야 하는데 피부각질층(stratum corneum)은 피부의 가장 바깥층으로서 외부환경으로부터 피부를 보호하고, 대부분의 물질에 대한 투과장벽으로서 작용을 한다. 이러한 장벽으로서의 작용은 각질층의 특이한 조성(ceramides, cholesterol, fatty acids)과 구조(lamellar packing)와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 각질층으로 인한 낮은 투과도의 문제점을 극복하고 TTS에 적합한 후보 약물의 수를 증가시키기 위하여 피부장벽의 저항성을 가역적으로 제거할 수 있는 다양한 방법들이 연구되어왔고 그 방법들 중의 대표적이 하나가 흡수촉진제를 첨가하는 것이다. 흡수촉진제는 그 자체로는 약리학적인 작용이 없지만 각질층 조성과의 상호작용을 통해 약물의 확산에 대한 저항성을 감소시키는 것으로 알려져 있다.^{4,5)}

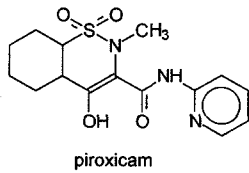
본 연구에서는, 다양한 종류의 NSAID 약물을 선택하여 경피흡수제제로서의 개발가능성을 시험하고자 쥐 피부를 통한 흡수를 *in vitro*에서 관찰하였다. 모델 약물로는 paraminophenol계열(acetaminophen), enolic acid계열(piroxicam),⁶⁾

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 051) 510-2800, E-mail : ddkim@pusan.ac.kr

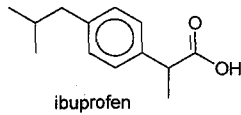
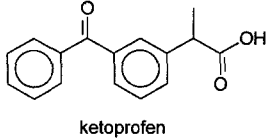
1. Paraminophenol derivatives



2. Enolic acids

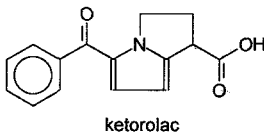


3. Aryl propionic acid derivatives



4. Acetic acids

1) Heteroaryl acetic acid derivatives



2) Aryl acetic acid derivatives

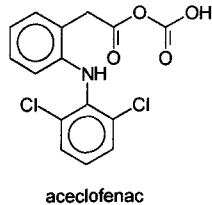
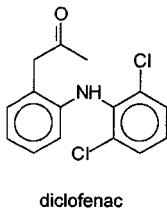


Figure 1—Chemical structures of various NSAIDs.

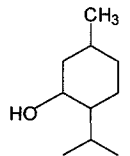
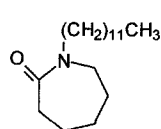
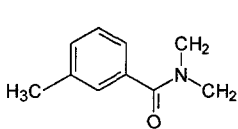
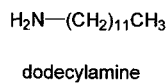
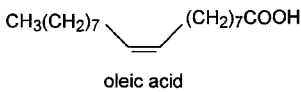


Figure 2—Chemical structures of various permeation enhancers.

arylpropionic acid계열(ketoprofen, ibuprofen),^{7,8)} heteroaryl acetic acid계열(ketorolac), aryl acetic acid 계열(diclofenac, aceclofenac)의 NSAID를 다양하게 선택하였다(Figure 1). 흡수촉진제로는 지방산 계열인 oleic acid,⁹⁾ 아민 계열인 dodecylamine, DEET (N-diethyl-m-toluamide), 합성품인 Azon, 방향성 정유성분인 menthol을 각각 선택하였다(Figure 2).

또한 pH에 따른 이온화의 영향을 배제하기 위하여 모든 약물은 염을 제거하였다.¹⁰⁾

실험방법

시약

Acetaminophen, piroxicam, ibuprofen, ketoprofen은 Sigma에서 구입하여 사용하였다. Diclofenac, ketorolac aceclofenac은 안국약품에서 공급받아 염을 제거한 후 사용하였다. HPLC용 methanol과 acetonitrile은 Merck (Darmstadt, FRG)에서 구입한 후 0.22 μm 필터로 여과하고 사용하였다.

실험동물

실험동물로는 7주령 (체중 220~250 g)의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐 (대한 실험 동물 센터, 대전)의 등쪽 피부를 적출하여 사용하였다. 실험 직전까지는 충분한 먹이와 물을 주었으며 실험하기 직전에 이산화탄소를 이용해 질식사 시킨 후, 제모기를 이용해 털을 제거한 후 피부를 적출하였다. 생리식염수로 적출한 피부를 씻고 적당한 크기로 잘라서 투과실험에 사용하였다.

용해도 측정

NSAIDs의 인산등장원충액 (IPB, pH 7.4), 프로필렌글리콜(PG), 및 물에 대한 용해도를 37°C에서 측정하였다. 유리 시험관에 각각의 용매를 약 1.0 mL씩 넣고, 각 약물을 일정 과량 넣은 후 1분간 vortex시킨 다음, 37°C shaking incubator에서 24시간 동안 포화시켰다. 이 용액을 Minisart RC 4 filter (0.45 μm, Sartorius, Germany)를 사용하여 여과한 후, methanol로 적당히 희석하여 HPLC로 분석하였다.

지용성 측정

약물들이 피부투과를 위한 적당한 지용성을 가지는지를 확인하기 위해 1-octanol을 이용한 유수분배계수(log P)를 측정하였다. 먼저, 1-octanol과 물, 혹은 1-octanol과 IPB를 용기에 넣고 각 상이 서로 포화되도록 하루 동안 교반시켰다. 유리관에 메탄올에 녹인 약물 (1.0 mg/mL)을 적당량 (약 50 μL) 넣고 메탄올을 휘발시킨 후, 미리 포화시킨 1-octanol과 물, 혹은 1-octanol과 IPB를 각각 1.0 mL씩 넣고 다시 37°C의 shaking incubator에서 150 rpm으로 24시간 동안 충분히 교반하여 약물이 각 상에 이행되어 평형을 이룰 수 있도록 하였다. 이 혼합액을 5000 rpm에서 20분 동안 원심분리하여 각 상을 완전히 분리시킨 후, 각 상에 녹아있는 약물 농도를 HPLC로 분석하였다.

피부투과실험

약물의 쥐 피부투과 실험은 유효확산면적이 2.14 cm²인 Franz-diffusion cell을 이용하여 37°C에서 시행하였다. Receptor cell에는 IPB와 polyethylene glycol 400(PEG 400) 혼합 용액 (60:40)을 12.0 mL 가하였고, donor cell에는 PG에 각 약물을 24시간 포화시킨 용액 3.0 mL를 가하고 parafilm으로 밀봉시켰다. 일정시간 간격으로 receptor로부터 검액을 1.0 mL씩 취하고 동량의 receptor 용액으로 보충하였다. 검액은 HPLC를 이용해 분석하였다.

HPLC 분석조건

본 실험에서 사용한 HPLC는 binary pump (Gilson Model 305 and 306), automatic injector (Gilson Model 234), UV detector(Gilson Model 118)로 구성되어 있고, column은 Merck C₁₈ LiChroCART 124-4 column (5 µm, 125×4 mm, Merck, Darmstadt, Germany)을 이용하였다. Acetaminophen은 acetic acid로 pH 4.25를 맞추는 물과 methanol을 80:20의 비율로 섞어 사용하였고, 검출파장은 254 nm이었다. Ibuprofen과 ketoprofen은 모두 검출파장이 230 nm이고, 이 동상은 ibuprofen의 경우 acetate buffer (0.01 M, pH3.0)와 acetonitrile을 40:60의 비율로 섞어 사용하였고, ketoprofen의 경우 acetate buffer (0.05M, pH5.0)와 acetonitrile을 58:42의 비율로 섞어 사용하였다. Piroxicam은 acetate buffer (0.04 M, pH8)와 methanol을 60:40의 비율로 혼합한 용액을 사용하였고, 검출파장은 326 nm이었다. Ketorolac은 methanol과 acetonitrile을 10:25로 혼합한 용액과 acetate buffer (0.05 M, pH 3.6)를 50:50의 비율로 섞어 사용하였으며, 검출

파장은 314 nm이었다. Diclofenac과 aceclofenac은 ketorolac과 같은 조성의 유기용매에 acetate buffer (0.05 M, pH 6.5)를 35:65의 비율로 섞어 사용하였고, 검출파장은 두 약물 모두 275 nm이었다. 유속은 모든 약물에서 1.0 mL/min로 하였다.

결 과

지용성

약물의 지용성을 측정하기 위해 가장 보편적으로 쓰이는 유수분배계수 (Log P)값을 측정한 결과를 Table I에 나타내었다. 각 약물의 분자량과 pKa값은 ACD software를 사용하여 계산하였고, 융점(melting point)은 문헌치를 참고하였다.^{3,10-12} 1-oct/IPB와 1-oct/water에서 측정한 Log P값은 ketoprofen과 diclofenac을 제외하고는 유의성있는 차이를 보이지 않았다. 약물이 피부를 투과하기에는 Log P값이 1.0~2.5 사이가 적당한 것으로 알려져 있으나¹³ 문헌에 따라서 실측치가 조금의 차이가 있으므로 정확한 값의 범위를 정하기는 어려울 것으로 생각된다. 본 연구실의 보고에 의하면¹⁴ Log P값과 피부투과속도는 포물선의 관계가 있으며 대체로 실측한 Log P값이 3.0 정도인 약물이 피부투과에 최적인 것으로 연구되었으므로 본 연구에 사용된 NSAID는 피부투과하기에는 지용성이 약간 낮은 것으로 생각된다.

용해도

Table I에서와 같이 acetaminophen을 제외한 대부분의 약물은 물에 대한 용해도가 대체로 낮았으나 PG에 대해서는

Table I—Physicochemical properties of various NSAIDs

Drug	Formula	Molecular weight ^a (g/mol)	Melting point (°C)	Log P		pKa ^a	Solubility		
				(oct/IPB)	(oct/wat)		Propylene glycol (mg/mL)	IPB (mg/mL)	Water (µg/mL)
Acetaminophen	C ₈ H ₉ NO ₂	151.2	169~171 ^b	0.34(±0.07)	0.29(±0.02)	9.86	54.60(±8.00)	10.08(±3.25)	13255.50 (±2243.00)
Piroxicam	C ₁₄ H ₁₆ N ₃ O ₄ S	331.4	199 ^c	1.10(±0.05)	1.30(±0.04)	4.50	0.97(±0.27)	1.04(±0.06)	21.27(±2.65)
Aceclofenac	C ₁₆ H ₁₃ NO ₄ Cl ₂	354.1	180 ^c	1.02(±0.14)	0.90(±0.07)	2.60	28.81(±2.30)	15.39(±0.62)	76.78(±11.26)
Ibuprofen	C ₁₃ H ₁₈ O ₂	206.3	76 ^d	1.79(±0.05)	1.55(±0.14)	4.41	310.84(±37.17)	3.93(±0.39)	12.85(±0.82)
Ketoprofen	C ₁₆ H ₁₄ O ₃	254.3	94 ^c	1.05(±0.04)	0.70(±0.06)	4.23	263.69(±16.17)	5.36(±0.46)	20.98(±2.65)
Ketorolac	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃	255.3	156 ^e	0.80(±0.02)	0.98(±0.02)	4.47	48.70(±1.90)	10.30(±0.20)	114.20(±9.98)
Diclofenac	C ₁₄ H ₁₂ NO ₂ Cl ₂	296.2	157 ^c	1.59(±0.34)	2.17(±0.01)	4.18	16.64(±1.95)	2.10(±0.11)	37.65(±0.63)

a. Calculated by the ACD software
 b. The Merck Index (13th Ed.)¹²
 c. Cordero *et al.* (1997)³
 d. Hadgraft *et al.* (2000)¹⁰
 e. Roy *et al.* (1994)¹¹

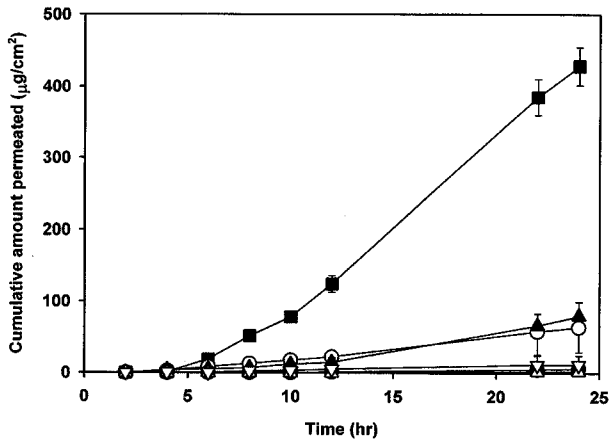


Figure 3—Rat skin permeation profiles of NSAIDs saturated in propylene glycol at 37°C. Each point represents the mean (\pm S.D.) of three experiments. (Δ) piroxicam; (\bullet) diclofenac; (\circ) ketorolac; (\blacktriangle) ketoprofen; (\blacksquare) ibuprofen; (∇) aceclofenac.

이 보다 약 100배 이상 월등히 높았다. 따라서, 약물을 녹이는 용매의 선택에 따라 약물의 용해도를 $\mu\text{g/mL}$ 에서 mg/mL 단위까지 폭넓게 조절할 수 있었으며 본 실험에서는 약물의 염을 제거하였으므로 물보다 용해도가 높은 PG를 피부투과 실험의 vehicle로서 선택하였다.

피부투과 시험

각 약물을 24시간 동안 PG에 포화시킨 후 *in vitro* 상에서 흰쥐의 피부를 투과하는 양상을 관찰한 결과는 Figure 3와 같았으며 이로부터 피부투과속도를 계산한 결과를 Table II에 나타내었다.

Acetaminophen의 경우, 가장 높은 용해도에도 불구하고 피부투과를 전혀 관찰할 수 없었다. 약물이 피부를 투과하기 위해서는 분자량이 작고 피부투과에 있어 첫번째 방어벽인 각질층을 통과할 수 있을 정도의 지용성을 가져야 한다. Acetaminophen의 경우 분자량은 151.2 (g/mol)으로 작지만, 용해도 측정과 지용성 측정을 통해 수용성이 높은 약물임을

알 수 있었고, Log P 값 역시 0.34로 피부 각질층을 통과하기에 지용성이 충분하지 않은 것으로 생각된다.

Piroxicam의 경우, Log P값은 1.1로서 acetaminophen보다 높았지만 다른 약물에 비해 낮은 피부투과속도($0.18 \mu\text{g/hr/cm}^2$)를 나타내었는데 이는 vehicle인 PG에서의 용해도가 매우 낮기 때문인 것으로 생각된다. 하지만 피부투과계수(permeability coefficient)는 가장 높은 값을 나타낸 것으로 보아 피부로의 분배나 약물 자체의 투과도는 높은 것으로 생각되며 따라서 vehicle에서의 용해도를 향상시킬 경우 피부투과속도를 증가시킬 수 있을 것으로 생각된다.

Aceclofenac의 경우, 가장 낮은 피부투과계수를 나타내었으므로 피부로의 분배나 약물 자체의 피부 투과도가 매우 낮은 약물인 것으로 생각되며 이로 인해 다른 약물에 비해 낮은 피부투과속도를 나타내었다. 따라서, 피부로의 분배를 증가시키거나 흡수촉진제 등을 사용하여 투과도를 높이는 것이 이 약물의 피부투과속도를 높이는 효과적인 방법인 것으로 생각된다.

Table II에서와 같이 피부투과속도는 $\text{ibuprofen} > \text{ketoprofen} > \text{ketorolac} > \text{diclofenac}$ 의 순으로 큰 값을 나타내었다. 같은 propionic acid계열의 약물인 ibuprofen 과 ketoprofen 의 경우, 두 약물의 PG에 대한 용해도는 비슷하지만 ibuprofen 의 Log P값이 ketoprofen 보다 약간 높은 것에 비하여 피부투과속도 및 투과계수는 ibuprofen 이 약 4배정도 높은 값을 보여 피부에 대한 투과도가 높은 약물임을 알 수 있었다. 그러나, 모든 약물의 lag time은 4시간 이상으로서 경피흡수 제제로 개발하기에는 길었다. 이상의 결과를 바탕으로 피부투과속도가 높은 4가지 약물(ibuprofen , ketoprofen , ketorolac , diclofenac)을 선택하여 흡수촉진제의 영향을 관찰하기 위한 피부투과실험을 진행하였다.

피부투과에 미치는 흡수촉진제의 영향

각각 다른 계통의 흡수촉진제인 oleic acid, Azon, dode-

Table II—*In vitro* rat skin permeation parameters of NSAIDs, saturated in PG at 37°C

Drug	Permeation rate ($\mu\text{g/hr/cm}^2$)	Permeability coefficient (cm/hr) $\times 10^5$	Lag time (hr)
Acetaminophen	N.D.	N.D.	N.D.
Piroxicam	$0.18(\pm 0.0015)$	$19.05(\pm 0.16)$	$11.97(\pm 0.05)$
Aceclofenac	$0.28(\pm 0.04)$	$0.97(\pm 0.14)$	$6.10(\pm 2.45)$
Ibuprofen	$21.74(\pm 3.78)$	$6.99(\pm 1.20)$	$5.87(\pm 0.45)$
Ketoprofen	$4.62(\pm 1.18)$	$1.75(0.45)$	$7.84(\pm 0.99)$
Ketorolac	$0.99(\pm 0.34)$	$2.03(\pm 0.70)$	$4.86(\pm 1.56)$
Diclofenac	$0.43(\pm 0.05)$	$2.59(\pm 0.30)$	$10.29(\pm 2.55)$

N.D.; not determined

Each point represents the mean (\pm S.D.) of three experiments.

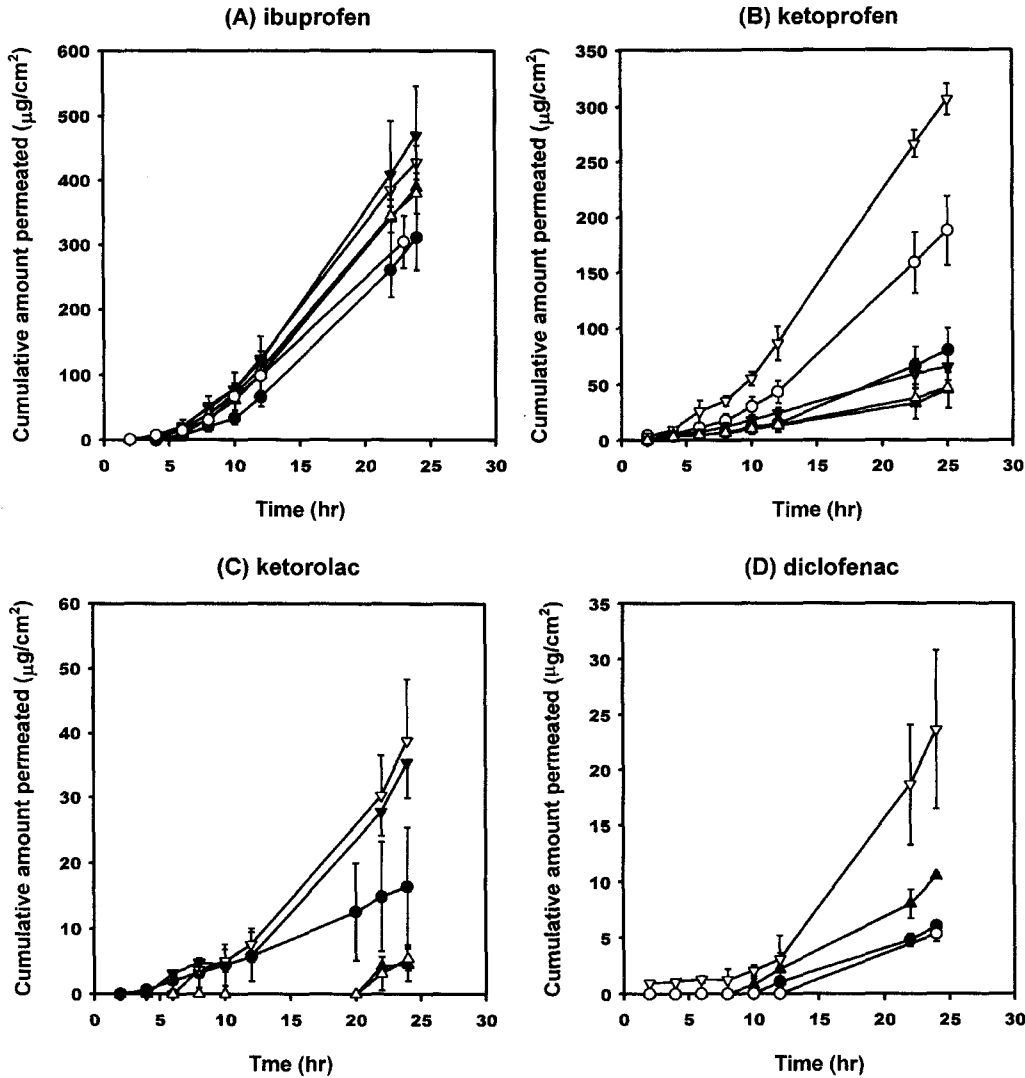


Figure 4—Effect of various permeation enhancers (1%) on the rat skin permeation of (A) ibuprofen, (B) ketoprofen, (C) ketorolac and (D) diclofenac, saturated in propylene glycol at 37°C. (●) no enhancer; (○) menthol; (▲) dodecylamine; (△) DEET; (▼) azon; (▽) oleic acid

Table III—In vitro rat skin permeation parameters of ibuprofen, saturated in PG containing 1% of various enhancer at 37°C

Enhancer	Permeation rate ($\mu\text{g}/\text{hr}/\text{cm}^2$)	Permeability coefficient (cm/hr) $\times 10^5$	Lag time (hr)	Solubility (mg/mL)
No enhancer	21.74(± 3.78)	6.99(± 1.20)	5.87(± 0.45)	310.84(± 37.17)
oleic acid	19.88(± 2.93)	4.80(± 0.71)	8.79(± 0.23)	413.80(± 27.32)
dodecylamine	19.67(± 8.23)	5.80(± 2.40)	6.57(± 1.01)	339.42(± 47.15)
DEET	20.99(± 1.46)	7.10(± 0.50)	6.33(± 0.11)	294.89(± 14.54)
Azon	28.65(± 3.88)	8.20(± 1.10)	7.84(± 0.79)	349.05(± 68.05)
menthol	16.93(± 1.84)	5.59(± 0.61)	6.09(± 1.54)	302.84(± 17.59)

ylamine, DEET, 및 menthol을 선택하여 PG에 1%의 농도로 첨가한 후 각 약물을 포화시켜 피부투과 실험을 수행한 결과는 Figure 4와 같았다.

Ibuprofen의 경우, 다른 약물에 비해 permeation rate 및

permeability coefficient 값이 크고 lag time이 짧았으나 (Table II), 흡수촉진제에 의한 더 이상의 투과속도 증가는 관찰되지 않았다(Table III).

Ketoprofen의 경우, 흡수촉진제를 첨가하지 않았을 때 투

Table IV—*In vitro* rat skin permeation parameters of ketoprofen, saturated in PG containing 1% of various enhancer at 37°C

Enhancer	Permeation rate ($\mu\text{g/hr/cm}^2$)	Permeability coefficient (cm/hr) $\times 10^5$	Lag time (hr)	Solubility (mg/mL)
No enhancer	4.62(± 1.18)	1.75(± 0.45)	7.84(± 0.99)	263.69(± 16.17)
oleic acid	16.47(± 0.79)	4.48(± 0.22)	6.39(± 0.90)	367.31(± 198.49)
dodecylamine	2.15(± 0.77)	1.21(± 0.43)	5.51(± 1.29)	177.72(± 3.84)
DEET	2.06(± 1.11)	0.996(± 0.54)	4.24(± 1.16)	206.95(± 17.89)
Azon	3.22(± 0.72)	1.58(± 0.35)	4.20(± 0.49)	204.47(± 27.70)
menthol	10.69(± 1.91)	4.84(± 0.87)	7.55(± 0.83)	221.00(± 27.90)

Table V—*In vitro* rat skin permeation parameters of ketorolac, saturated in PG containing 1% of various enhancer at 37°C

Enhancer	Permeation rate ($\mu\text{g/hr/cm}^2$)	Permeability coefficient (cm/hr) $\times 10^5$	Lag time (hr)	Solubility (mg/mL)
No enhancer	0.99(± 0.34)	2.03(± 0.70)	4.86(± 1.56)	48.70(± 1.90)
oleic acid	2.19(± 0.44)	5.70(± 1.14)	7.43(± 1.11)	38.49(± 4.39)
dodecylamine	0.63(± 0.30)	0.910(± 0.43)	15.43(± 5.69)	68.79(± 2.18)
DEET	0.41(± 0.18)	0.55(± 0.24)	12.43(± 0.45)	74.23(± 3.78)
Azon	2.25(± 0.25)	5.32(± 0.60)	9.00(± 0.50)	42.39(± 9.01)
menthol	N.D.	N.D.	N.D.	68.79(± 2.18)

N. D.; not determined

Table VI—*In vitro* rat skin permeation parameters of diclofenac, saturated in PG containing 1% of various enhancer at 37°C

Enhancer	Permeation rate ($\mu\text{g/hr/cm}^2$)	Permeability coefficient (cm/hr) $\times 10^5$	Lag time (hr)	Solubility (mg/mL)
No enhancer	0.43(± 0.05)	2.59(± 0.30)	10.29(± 2.55)	16.64(± 1.95)
oleic acid	1.61(± 0.59)	9.71(± 3.58)	9.63(± 0.80)	16.55(± 0.39)
dodecylamine	0.71(± 0.17)	2.97(± 0.71)	9.34(± 3.99)	23.78(± 0.62)
DEET	N.D.	N.D.	N.D.	12.71(± 1.13)
Azon	N.D.	N.D.	N.D.	15.18(± 1.50)
menthol	0.44(± 0.06)	5.05(± 0.67)	12.0($\pm 1.69\text{E-}07$)	8.78(± 0.43)

N. D.; not determined

과속도가 4.62 ($\mu\text{g/hr/cm}^2$)인데 비해 oleic acid 및 menthol 을 첨가한 경우 각각 16.47 ($\mu\text{g/hr/cm}^2$) 및 10.69 ($\mu\text{g/hr/cm}^2$)로서 약 3.6배 및 2.3배 정도 증가하였다. 그러나, dodecylamine, DEET, 및 Azon을 첨가한 경우에는 오히려 투과속도가 감소하는 경향을 나타내었다(Table IV).

Ketorolac의 경우, oleic acid 및 Azon을 첨가했을 때 피부투과속도가 각각 2.19 ($\mu\text{g/hr/cm}^2$) 및 2.25 ($\mu\text{g/hr/cm}^2$)로서 약 2배 정도의 증가를 나타내었다(Table V). 그러나, dodecylamine, DEET에서는 대조군 보다 오히려 낮은 값을 나타내었고, menthol의 경우 전혀 약물의 피부투과를 측정할 수 없었다. 또한 흡수촉진제의 첨가에 따른 용해도 값이 크게 차이가 남을 알 수 있었는데, 특히 dodecylamine, DEET 및 menthol의 경우 대조군 보다 훨씬 높은 용해도 값을 나타내었지만, 피부투과속도는 오히려 감소하였다.

Diclofenac의 경우, oleic acid를 첨가하였을 때 피부투과속도가 0.43 ($\mu\text{g/hr/cm}^2$)에서 1.61 ($\mu\text{g/hr/cm}^2$)로 3.7배 증

가하였다(Table VI). 그외, dodecylamine의 첨가에 의해 약간의 증가를 보였을 뿐 다른 흡수촉진제는 유의성있는 증가를 나타내지 않았다. 흡수촉진제의 첨가에 따라 용해도는 큰 차이를 나타내지는 않았지만 menthol의 경우에만 용해도가 8.78 (mg/mL)로서 흡수촉진제가 없을 때(16.64 mg/mL)에 비해 절반 정도의 값을 나타내었다.

고 찰

각기 다른 계통의 NSAIDS 약물 4가지에 대해 다양한 흡수촉진제를 사용하여 피부투과 실험을 한 결과, 약물마다 흡수촉진제의 효과가 서로 다름을 알 수 있었다. Ibuprofen의 경우, Azon이 가장 효과적이었고, ketoprofen은 oleic acid와 menthol이, ketorolac은 oleic acid와 Azon이, diclofenac은 oleic acid와 dodecylamine이 각각 효과적인 흡수촉진제임을 알 수 있었다. 따라서 NSAID계통의 약물에 대해 공통

적으로 Azon이나 oleic acid가 흡수촉진제로서의 효과가 뛰어나다는 것을 알 수 있었다. 특히, ketorolac과 diclofenac의 경우 1% oleic acid를 첨가했을 경우 피부투과속도가 약 2~4배 정도의 증가를 나타내었다. Permeability coefficient 값 역시 다른 흡수촉진제를 첨가한 경우보다 oleic acid를 첨가한 경우 대조군에 비해 훨씬 증가함을 알 수 있었다. Oleic acid로 대표되는 불포화 지방산 계열의 흡수촉진제는 피부투과의 최고 장벽으로 작용하는 피부각질층 (stratum corneum) 내에서 약물의 유통성을 증가시키기 때문에 약물의 피부투과속도를 증가시키는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾

Ibuprofen의 경우, 1% Azon첨가시 피부투과속도가 28.65 µg/hr/cm²로서 다른 약물에 비해 월등히 높지만 1일 상용량 (300~600 mg)이 높아서 피부 투과를 통해 유효혈중농도를 얻는 것이 효과적이지 않을 것으로 생각되었다. 이에 비해 ketoprofen은 1% oleic acid를 첨가시 피부투과속도가 16.47 µg/hr/cm²로 상대적으로 낮았지만 ibuprofen 보다 상용량이 낮으므로 쉽게 유효혈중농도에 도달할 수 있을 것으로 생각되며 실제로 다양한 경피흡수제제가 개발되어 국내에서 시판되고 있다. 또한, ketoroalc 및 diclofenac의 경우 피부투과속도는 ketoprofen보다는 낮았지만 1일 상용량이 10~40 mg 정도로 상대적으로 적으며 흡수촉진제에 의해 피부투과속도가 2~4배 정도의 증가를 나타내었으므로 경피흡수를 통해서 유효혈중농도를 유지하는 것이 가능한지에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 국내에서는 diclofenac의 경피흡수제제는 개발되어서 시판되고 있으나 ketorolac의 경우 아직 개발되어 있지 않은 상태이며 특히 oleic acid를 비롯한 불포화지방산 계열의 흡수촉진제의 효과에 대한 체계적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

감사의 말씀

본 논문은 한국과학재단의 1999년 특정기초연구의 연구비 (과제번호 : R1-1999-000-00157-0)를 지원 받아 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) C.A. Heyneman, C. Lawless-Liday and G.C. Wall, Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: A comparison, *Drugs*, **60**, 555-574 (2000).
- 2) Y. Maitani, K. Shimada and T. Nagai, 1-Menthol, oleic acid,

- and lauricidin in absorption enhancement of free and sodium salt of diclofenac using ethanol treated silicone membrane as model for skin, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 403-408 (1996).
- 3) J.A. Cordero, L. Alarcon, E. Escribano, R. Obach and J. Domenech, A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 503-508 (1997).
- 4) B.W. Barry, Mode of action of penetration enhancers in human skin, *J. Controlled Rel.*, **6**, 85-97 (1987).
- 5) B.W. Barry, Liquid-protein partitioning theory of skin penetration enhancement, *J. Controlled Rel.*, **15**, 237-248 (1991).
- 6) L. Edno, F. Bressolle, B. Combe and M. Galtier, A reproducible and rapid HPLC assay for quantitation of piroxicam in plasma, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **13**, 785-789 (1995).
- 7) T. Hirai, S. Matsumoto and I. Kishi, Simultaneous analysis of several non-steroidal anti-inflammatory drugs in human urine by high-performance liquid chromatography with normal solid-phase extraction, *J. Chromatogr B.*, **692**, 375-388 (1997).
- 8) E.G. De Jalon, M. Josa, M.A. Campanero, S. Santoyo and P. Ygartua, Determination by high-performance liquid chromatography of ketoprofen *in vitro* in rat skin permeation samples, *J. Chromatogr A.*, **870**, 143-149 (2000).
- 9) S. Santoyo, A. Arellano, P. Ygartua and C. Martin, Penetration enhancer effects on the *in vitro* percutaneous absorption of piroxicam through rat skin, *Int. J. Pharm.*, **117**, 219-224 (1995).
- 10) J. Hadgraft, J. Du Plessis and C. Goosen, The selection of nonsteroidal anti-inflammatory agents for dermal delivery, *Int. J. Pharm.*, **207**, 31-37 (2000).
- 11) S.D. Roy and E. Manoukian, Permeability of ketorolac acid and its ester analogs (prodrug) through human cadaver skin, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 1548-1553 (1994).
- 12) The Merck Index (13th Ed.), Merck & Co., Inc., New Jersey, USA, pp.46 (2001).
- 13) C. Goosen, J. Du Plessis, D.G. Müller and L.F. Janse van Rensburg, Correlation between physicochemical characteristics, pharmacokinetic properties and transdermal absorption of NSAIDs, *Int. J. Pharm.*, **163**, 203-209 (1998).
- 14) M.K. Kim, C.H. Lee and D.D. Kim, Rat skin permeation of testosterone and its ester derivatives, *J. Pharm. Pharmacol.*, **52**, 1-7 (2000).
- 15) T.M. Suhonen, J.A. Bouwstra and A. Urtti, Chemical enhancement of percutaneous absorption in relation to stratum corneum structural alterations, *J. Controlled Rel.*, **59**, 149-161 (1999).