

## 스코폴라민의 흰쥐 피부투과에 대한 투과촉진제들의 영향

정재영 · 감성훈 · 김건남 · 지상철 · 박은석<sup>†</sup>

성균관대학교 약학부

(2003년 5월 15일 접수 · 2003년 6월 10일 승인)

## Effect of Various Enhancers on Permeation of Scopolamine through Excised Rat Skin

Jae-Young Jung, Sung-Hoon Kam, Keon-Nam Kim, Sang-Cheol Chi and Eun-Seok Park<sup>†</sup>

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon, Kyonggi-Do 440-746, Korea

(Received May 15, 2003 · Accepted June 10, 2003)

**ABSTRACT**—The transdermal therapeutic system (TTS) of scopolamine has various advantages over its oral dosage forms. The ideal scopolamine TTS requires high skin permeation rate in short time after it is applied on the skin. In order to increase the initial skin permeation rate of scopolamine from TTS, various permeation enhancers were employed. Enhancers employed were fatty acids (oleic and linolenic acids), cyclic monoterpenes (menthol, camphor, cineole and limonene) and others (isopropyl myristate, sodium lauryl sulfate and glyceryl monostearate). The concentration of enhancers in the base were fixed to 5% (w/w). While fatty acids had little enhancing effect on the skin permeation of scopolamine, cyclic monoterpenes, isopropyl myristate and sodium lauryl sulfate resulted in 1.5~2.6-fold higher skin permeation rate of the drug compared to the control. However, lag time was not affected by enhancers studied.

**Keywords**—Scopolamine, TTS, Fatty acids, Cyclic monoterpenes, Skin permeation enhancers

동요병의 치료 (anti-emetics)에 사용되는 스코폴라민은 경구 또는 주사제 투여 시 치료 용량 내에서 졸음, 도취감, 기억상실, 피로, 속발성 안구운동 (REM), 수면의 단축을 동반한 꿈 없는 수면 등의 부작용을 일으킨다고 보고되어 있다.<sup>1)</sup>

이러한 부작용은 주로 치료용량을 얻기 위하여 투여되는 과용량에 기인하는데 이를 개선하기 위하여 Alza사에서는 1981년 피부를 통하여 약물을 흡수시키는 Transderm Scop<sup>®</sup>을 개발하였고 국내에서도 같은 형태로 명문제약의 Kimite<sup>®</sup>가 개발되었다. 그러나 이들 제제는 경피투여 제품이라는 점에서는 선구적인 역할을 하였으나 약물의 lag time이 길어 약효를 발현하기 위해서는 사용 약 2~4시간 전에 부착하여야 한다는 문제점을 가지고 있다. 또한 스코폴라민은 피부에 적용 시 경피흡수단계에서 부분적인 저류현상이 발생하기 때문에 짧은 시간 내에 높은 피부투과율을 나타내는 것이 바람직하다고 알려져 있다.<sup>2)</sup> 이에 따라, 본 실험에서는 기존 처방을 개선할 수 있는 방법을 찾고자 피부투과촉진제로서 그 동안 가장 많이 사용되어진 것으로 보고된 cyclic monoterpene류,<sup>3-5)</sup> 불포화지방산류<sup>6-8)</sup> 및 기타 피부투과촉진제들이 스코폴라민의 피부투과속도 증가 및 lag time 감소에 미치는

영향을 평가하고자 하였다.

### 실험방법

#### 시약 및 기기

브롬화수소산스코폴라민, 이소프로필미리스테이트 (이하 IPM) (Sigma Chemical Co., U.S.A.), 올레인산 (Junsei Chemical Co., Japan), 리놀레닌산, 리모넨, 시네올 (Wako Chemical Co., Japan), 멘톨 (Janssen Chemical Co., Japan), 캄파 (Hongsung Pharmaceutical Co., Korea), 라우릴황산나트륨 (이하 SLS) (Kanto Chemical Co., Japan), 모노스테아린산 글리세린 (이하 GMS) (Nihon Emulsion Co., Japan)는 구입 후 더 이상 정제하지 않고 사용하였으며, 기타 유기용매는 시판 특급 및 일급시약을 사용하였고, 물은 실험실에서 증류수를 탈이온화시켜 사용하였다.

HPLC system은 펌프 (Hitachi, Model L-6000, Japan), 수동주입기 (Rheodyne, Model 7125, Japan), 검출기 (Hitachi, Model L-4000, Japan), 기록계 (Hitachi, Model D-2500, Japan)를 사용하였으며, 왕복진탕기 (제일과학, Model 911103), 원심분리기 (비전과학, Model VS-5000) 및 프란츠확산셀 (Frantz diffusion cell)을 사용하였다.

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 031)290-7715, E-mail : spark@skku.ac.kr

### 실험동물

Sprague Dawley계 웅성 흰쥐 (체중 210~250 g)를 사용하였다. 흰쥐는 에틸통에서 치사시키고 등부위의 털은 전기 제모기를 사용하여 제거하였다. 약 5 cm×5 cm 면적으로 피부를 적출하여 피하지방과 혈관을 피부가 상하지 않도록 조심스럽게 제거한 후 실험에 사용할 때까지 -20°C에서 보관하였다. 보관기간은 4일이 넘지 않도록 하였다.

### 스코폴라민 free base의 제조

스코폴라민 free base (이하 스코폴라민)는 다음과 같은 방법으로 제조하였다. 먼저 브롬화수소산스코폴라민 표준용액을 제조한 후 pH 9.0 중탄산나트륨 용액을 가하여 30분간 왕복진탕기에서 진탕하고 dichloromethane을 가해 다시 30분간 진탕시켰다. 그 후 2,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 40°C에서 2 ml가 될 때까지 질소 가스로 증발시켜 농축하였다.

### 스코폴라민 용액의 제조

본 실험에서는 스코폴라민의 피부투과에 미치는 피부투과 촉진제들의 영향을 검토하기 위하여 PEG 400을 기제로하는 스코폴라민 용액을 제조하였다. 즉 스코폴라민 5.0 g과 피부투과촉진제를 종류별로 전체중량의 5% 비율로 넣고 기체인 PEG 400에 용해시킨 후 전체중량을 100 g으로 맞추고 1시간 동안 교반하여 제조하였다.

### 스코폴라민의 피부투과도 측정

약물의 피부투과도에 피부투과촉진제가 이에 미치는 영향을 평가하기 위하여 스코폴라민과 피부투과촉진제가 함유된 용액으로부터 적출피부를 통한 스코폴라민의 피부투과도를 프란츠확산셀을 사용하여 측정하였다. 이 때 receptor phase와 접촉하는 피부의 면적은 3.97 cm<sup>2</sup>, receptor phase의 용량은 12.5 ml이었다. 피부는 donor compartment와 receptor compartment 사이에 끼우고 실험 중 피부의 표면은 실온에 노출시켰다. 실험 전에 동결되어 있던 피부를 상온에서 서서히 녹인 후 37°C의 생리식염수에 약 20분간 적신 다음 사용하였다. Receptor phase는 pH 7.4 인산염완충액 (0.01 M)이 있으며 star-head stirring bar와 magnetic stirrer를 사용하여 600 rpm으로 계속 일정하게 교반하였으며 항온 순환 펌프로 물을 순환시켜 37±0.5°C로 유지하였다. 약 10 ml의 용액을 donor compartment의 피부표면에 투여하고 피부표면에 존재하는 기포를 제거하고 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14시간째에 receptor phase를 0.2 ml씩 채취하고 즉시 동량의 신선한 인산염완충액 (receptor phase medium)으로 보충하였다. 채취

된 시료는 HPLC를 사용하여 분석하여 투과된 스코폴라민의 양을 구하였으며 위의 실험은 5회 반복하였다.

Receptor phase내의 스코폴라민의 농도는 HPLC방법으로 정량하였다. 칼럼은 Cosmosil C<sub>18</sub> column (4.6×150 mm, 5 μm)을 사용하였으며, 이동상은 triethylamine phosphate buffer : 메탄올혼합액 (525:250)을 0.8 ml/min의 유속으로 흘려주었으며 220 nm에서 검출하였다.

피부의 단위 면적당 투과한 스코폴라민의 측정된 양은 시간에 대한 함수로 나타내었으며 평형상태에서의 투과속도 및 lag time을 다음의 식을 이용하여 구하였다. 즉, 피부의 단위 면적당 투과한 스코폴라민의 누적량을 시간의 함수로 나타낸 후 직선성이 있는 부분의 기울기로부터 J<sub>s</sub>를 구하였으며 이 직선과 시간축과의 절편으로부터 lag time (hr)을 구하였다.

$$J_s = \frac{1}{A} \left( \frac{dQ}{dt} \right)_{ss}$$

단, J<sub>s</sub>는 평형상태에서의 투과속도 (μg/cm<sup>2</sup>/hr), A는 투과가 일어나는 피부의 면적 (cm<sup>2</sup>), (dQ/dt)<sub>ss</sub>는 평형상태에서의 단위시간당 피부를 통과하는 약물의 양 (μg/hr)이다.

## 결과 및 고찰

### Receptor phase 중 스코폴라민의 HPLC분석

Receptor phase내의 스코폴라민을 분석하기에 앞서 20 μg/ml~500 μg/ml의 농도 범위 내에서 검량선을 작성하였고, 정밀성과 정확성을 구하였다. 분석에 사용된 20 μg/ml~500 μg/ml 농도의 전 범위에 걸쳐 검량선은 모두 직선적이었고 절편은 원점과 유의성 있는 차이가 없었다. 스코폴라민 검량선의 평균기울기는 1.374×10<sup>-5</sup>이었고 변동계수는 10% 이하였으며 검량선의 상관계수는 모두 0.999 이상으로 직선성이 우수함을 보여주었다. 또한 정밀성과 정확성의 지표로 사용한 % CV와 absolute % deviation은 모두 표준농도에서 10% 이하로 본 분석방법이 매우 신뢰성이 높고 정확함을 알 수 있다. 따라서 receptor phase내의 스코폴라민 농도는 이 검량선에 적용하여 농도를 정확하고 재현성 있게 측정할 수 있었다.

### 스코폴라민의 피부투과에 미치는 cyclic monoterpene류의 영향

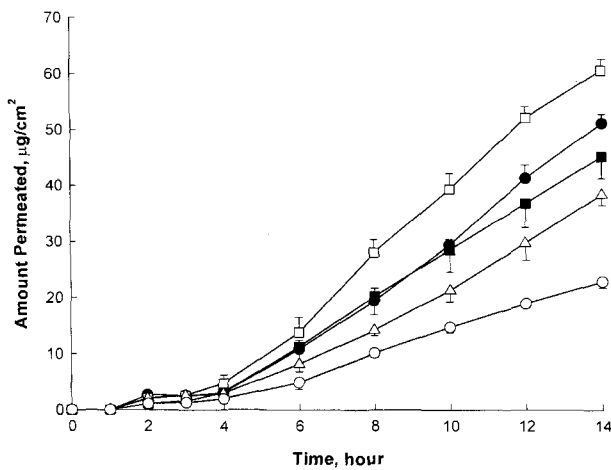
본 실험에서 사용된 cyclic monoterpene류의 피부투과 촉진제는 시네올, 리모넨, 캄파, 멘톨이었으며 이들은 세포간 지질 구조를 교란시켜 피부투과 촉진효과가 있는 것으로 알

려져 있다.<sup>9)</sup> 피부투과촉진제가 함유된 각 시료 중 피부를 투과한 스코폴라민의 양을 시간의 함수로 Figure 1에 나타내었다. 이들의 투과 양상은 실험시작 3~4시간까지는 약물이 거의 투과되지 않았는데 이는 약물투과에 대한 피부의 초기 저항 때문인 것으로 사료된다. 각 피부투과촉진제를 가하였을 때 피부투과촉진제가 함유되어있지 않은 대조군에 비해 약물의 투과속도는 유의성 있게 증가되었으며 14시간 후의 약물방출량은 대조군에 비하여 약 1.7~2.6배 증가되었다. 스코폴라민의 피부투과속도 Table I에 나타낸 바와 같이 멘톨, 캄파, 리모넨 및 시네올의 경우 각각 5.13, 5.89, 4.22, 3.80  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로 대조군의 피부투과속도에 비하여 각각 2.3, 2.6, 1.9 및 1.7배 유의성 있게 증가되었음을 알 수 있었으

며 이는 cyclic monoterpene류의 피부투과촉진제가 수용성 약물의 피부투과 촉진효과가 있다는 보고<sup>3)</sup>와 일치하는 결과이었다. 그러나 lag time은 대조군에 비하여 유의성 있는 차이가 관찰되지 않았다.

**스코폴라민의 피부투과에 미치는 지방산류의 영향**

본 실험에서는 세포간 지질의 유동성을 증가시켜 피부투과 촉진효과가 있다고 알려진 지방산 중 올레인산과 리놀레닌산 두 종류를 사용하였다. Figure 2에서 보듯이 지방산을 피부투과촉진제로 사용하였을 경우 약물에 대한 피부투과촉진효과가 관찰되지 않았으며 lag time의 경우도 대조군에 비하여 유의성 있는 차이가 관찰되지 않았다.



**Figure 1**—Permeation profiles of scopolamine through excised rat skin from solutions containing various cyclic monoterpene. Key : ○; control, ●; menthol, □; camphor, ■; limonene, △; cineole. Each point and bar represent the mean±S.D. (n=5).

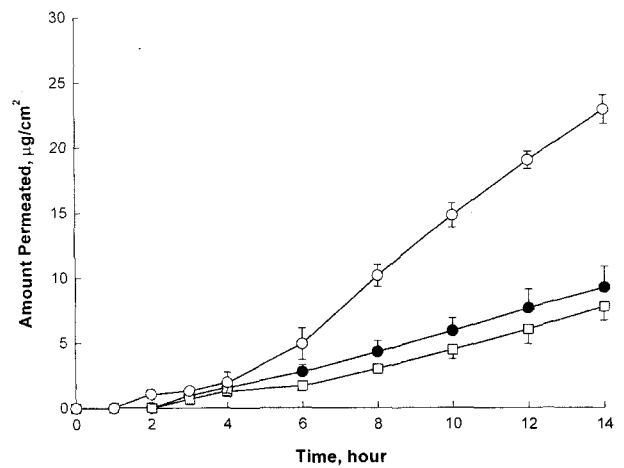
**Table I**—Permeation Parameters of Scopolamine through Excised Rat Skin from Solutions Containing Various Enhancers (5w/w%)

Enhancers	Permeation parameters <sup>a</sup>	
	$J_s$ ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )	$T_L$ (hour)
Control	2.24±0.21 <sup>b</sup>	3.63±0.33
Menthol	5.13±0.63 <sup>+</sup>	4.08±0.15
Camphor	5.89±0.47 <sup>+</sup>	3.45±0.33
Limonene	4.22±0.22 <sup>+</sup>	3.27±0.28
Cineole	3.80±0.32 <sup>+</sup>	4.14±0.43
Oleic acid	0.82±0.13	2.87±0.27
Linolenic acid	0.72±0.11	3.80±0.19
IPM	5.28±0.58 <sup>+</sup>	3.37±0.28
SLS	4.67±0.44 <sup>+</sup>	4.01±0.32

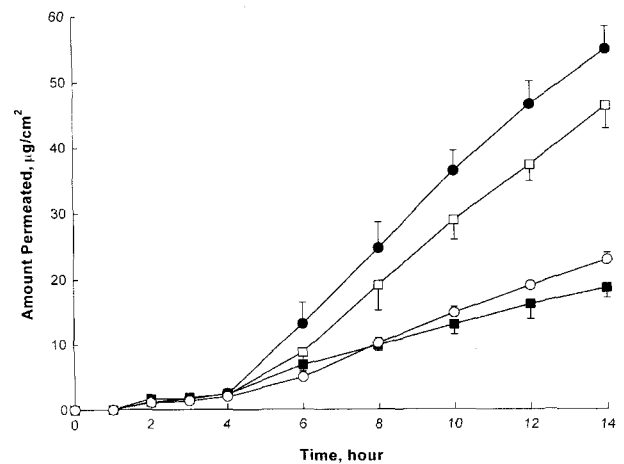
<sup>a</sup> $J_s$  : steady-state flux,  $T_L$  : lag time

<sup>b</sup>Mean±S.D. (n=5)

<sup>+</sup>significantly different from control (p<0.05)



**Figure 2**—Permeation profiles of scopolamine through excised rat skin from solutions containing oleic acid and linolenic acid. Key : ○; control, ●; oleic acid, □; linolenic acid. Each point and bar represent the mean±S.D. (n=5).



**Figure 3**—Permeation profiles of scopolamine through excised rat skin from solutions containing other enhancers. Key : ○; control, ●; IPM, □; SLS, ■; GMS. Each point and bar represent the mean±S.D. (n=5).

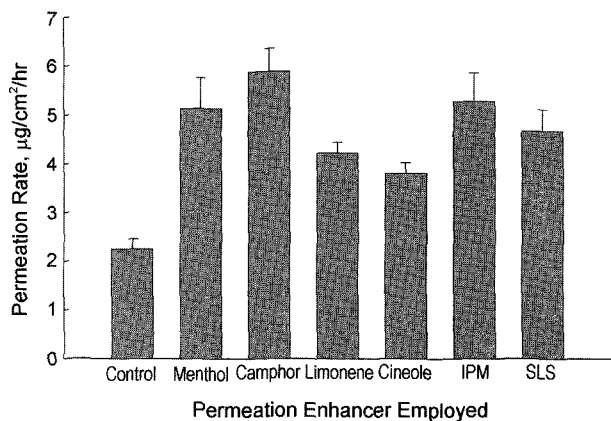


Figure 4—Effect of various enhancers on scopolamine permeation rate through excised rat skin from solutions. Each point and bar represent the mean±S.D. (n=5).

### 스코폴라민의 피부투과에 기타 피부투과촉진제들이 미치는 영향

본 실험에서는 기존에 cyclic monoterpene류와 유사한 작용기전으로 피부투과촉진효과가 있다고 알려진 것 중 3가지, 즉 IPM, SLS, GMS를 선정하여 그 효과를 평가하였다 (Figure 3). 이 중 IPM과 SLS는 14시간 후의 피부투과의 양과 피부투과속도가 대조군에 비하여 각각 2.4배 및 2.1배 유의성 있게 증가되었으나 GMS는 대조군에 비해서 큰 차이가 없음이 관찰되었다 (Table I). Lag time의 경우는 cyclic monoterpene류의 피부투과촉진제와 마찬가지로 대조군과 유의성 있는 차이를 보여주지 못하였다.

Figure 4에는 스코폴라민 피부투과속도에 대한 cyclic monoterpene류, IPM 및 SLS의 영향을 대조군과 비교하여 나타내었다.

### 결 론

여러 가지 피부투과촉진제를 첨가한 스코폴라민 용액을 제조하여 적출 흰쥐피부에 대한 경피흡수도를 측정하여 피부투과촉진제가 스코폴라민의 피부투과속도 및 lag time에 미치는 영향을 평가하여 다음의 결론을 얻었다.

1. Cyclic monoterpene류는 스코폴라민에 대해서 캄파, 멘톨, 리모넨, 시네올의 순으로 대조군에 비하여 약 1.7~2.6배 높은 피부투과촉진작용을 보여주었다.
2. 지방산류는 스코폴라민의 피부투과촉진제로서의 작용이 없었다.
3. IPM과 SLS는 스코폴라민의 피부투과도를 대조군에 비해 각각 약 2.4배 및 2.1배 증가시켜 주었으나 GMS는 피부투과촉진작용을 보여주지 못하였다.
4. 실험에 이용된 피부투과촉진제들은 모두 lag time 감소에는 효과가 없었다.

### 문 헌

- 1) J. Shaw, Development of transdermal therapeutic systems., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **9**(4), 579-603 (1983).
- 2) 松村, 小西, 皮膚適用醫藥品, 經皮適用製劑開發マニユアル, 22-23 (1987).
- 3) Y. Obata, K. Takayama, H. Okabe and T. Nagai, Effect of cyclic monoterpenes on percutaneous absorption in the case of a water soluble drug (diclofenac sodium), *Drug Des. Deliv.*, **6**(4), 319-328 (1990).
- 4) K. Takayama and T. Nagai, Limonene and related compounds as potential skin penetration promoters, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **20**, 677-684 (1994).
- 5) M. Hori, S. Satoh, H.I. Maibach and R.H. Guy, Enhancement of propranolol hydrochloride and diazepam skin absorption in vitro : effect of enhancer lipophilicity, *J. Pharm. Sci.*, **80**(1), 32-35 (1991).
- 6) E.M. Niazy, Influence of oleic acid and other permeation promoters on transdermal delivery of dihydroergotamine through rabbit skin, *Int. J. Pharm.*, **67**, 97-100 (1990).
- 7) T. Ogiso and M. Shintani, Mechanism for the enhancement effect of fatty acids on the percutaneous absorption of propranolol, *J. Pharm. Sci.*, **79**(12), 1065-1071 (1990).
- 8) M. Yamada, Y. Uda and Y. Tanigawara, Mechanism of enhancement of percutaneous absorption of molsidomine by oleic acid, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**(8), 3399-3406 (1987).
- 9) T.K. Ghosh, W.R. Pfister and S.I. Yum, *Transdermal and topical drug delivery systems*, Interpharm Press, Buffalo Grove, U.S.A., pp. 358-363 (1997).