

[P(AA-co-PEGMM)] 공중합체 필름으로부터 Butorphanol Tartrate의 구강점막 투과 특성 및 투과촉진제의 검색

김준식 · 박정숙 · 정연복 · 한 건[†]

충북대학교 약학대학

(2003년 4월 26일 접수 · 2003년 6월 13일 승인)

Transport Characteristics and Screening of Penetration Enhancer through Buccal Mucosa of Butorphanol Tartrate from [P(AA-co-PEGMM)] Copolymer Films

Joun Sik Kim, Jeong Sook Park, Yeon Bok Jeong and Kun Han[†]

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 361-763, Korea

(Received April 26, 2003 · Accepted June 13, 2003)

ABSTRACT—The feasibility of [P(AA-co-PEGMM)] film as a buccal mucoadhesive patch was previously reported by estimating mucoadhesiveness and release characteristics. To find a rational penetration enhancer of [P(AA-co-PEGMM)] film containing butorphanol tartrate (Bt), penetration of Bt from [P(AA-co-PEGMM)] film which contained various additives was estimated by measuring its flux, Papp and lag time in in vitro buccal membrane of porcine. EDTA showed almost no increase of Bt permeability, whereas SGC, STDHF and SLS increased the permeability of Bt with the order of SGC > STDHF > SLS. The rational additive concentration of SGC was 4% and its Papp and lag time were $1.93 \times 10^{-4} \pm 4.21 \times 10^{-6}$, 126.60 ± 21.88 min (control : Papp 0.45×10^{-4} ; lag time 211.01 ± 16.77 min), respectively.

Key words—Butorphanol tartrate, Buccal mucoadhesive film, Penetration enhancer, Sodium glycocholate

구강점막의 중요한 기능은 기계적 손상에 대해 하부조직을 보호하고 미생물이나 독성물질의 유입을 억제하는 역할을 한다. 구강상피는 항상 타액에 의해 수화되어 있으며, 특히 구강이나 설하같은 부위는 케라틴층으로 덮혀 있지 않기 때문에 일반적으로 피부보다 약물의 침투가 더 쉽게 일어난다. 반면, 장관막보다 침투력이 낮아 구강 점막에서의 carboxyfluorescein 투과는 장관막에 비해 1/5 정도 낮은 것으로 보고되고 있다.¹⁾

구강점막을 통해 송달하고자 시도된 약물은 주로 펩타이드 및 단백질 약물로 인슐린,²⁾ calcitonine,^{3,4)} α -interferon⁵⁾과 testosterone, progesterone 및 estradiol과 같은 스테로이드성 호르몬류⁶⁾들이다. 상기 약물 중 인슐린의 연구 사례가 많은 수를 점유하고 있으며, 이들 펩타이드 및 단백질 약물의 구강점막에서의 흡수를 촉진시키기 위해 흡수촉진제로써 담즙산,⁷⁾ 계면활성제,⁸⁾ 지방산,⁹⁾ 킬레이트화제^{10,11)} 및 salicylate 류¹²⁾ 등의 사용 예가 보고되고 있다. 흡수촉진제들의 작용기전은 투여부위의 점막에서 효소로부터 약물의 분해를 억제하거나¹³⁾ 세포막에 존재하는 Ca^{2+} 의 농도를 감소시켜 밀착

대(tight junction) 부위로의 약물의 투과를 촉진 시키거나^{10,11)} 세포의 지질막을 변성시킴으로써¹⁴⁻¹⁶⁾ 약물의 흡수를 증진시킨다는 기전이 제시되고 있다. 흡수촉진제 이외에 점착성 폴리머를 이용하여 펩타이드성 약물인 인슐린¹⁷⁾ 및 Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LH-RH) 등의 흡수를 촉진시키려는 연구도 시도되고 있으며, 이들 양자를 결합시킨 연구도 시도되고 있다. 즉, Ishida 등¹⁷⁾은 hydroxypropyl cellulose와 carbopol 934와 같은 점막점착성 matrix내에 인슐린과 수종의 흡수촉진제를 함유시킨 패취를 제조하여 개의 구강 점막에 부착시킨 결과 sodium tauro-24, 25-dihydrofusidate (STDHF), sod. dodecylsulphate와 palmitoyl carnitine 같은 흡수촉진제들과 병용시 높은 생체이용율을 나타냈음을 보고하였다.

저자들은 전보¹⁸⁾에서 [P(AA-co-PEGMM)] 공중합체 필름의 합성 및 물리화학적 특성을 보고하였고, 아울러 butorphanol tartrate 함유 이 필름의 구강점막 점착특성을 보고한 바 있다.¹⁹⁾

본 연구에서는 이 [P(AA-co-PEGMM)] 공중합체 필름을 이용한 butorphanol tartrate의 구강 점막을 통한 송달체계를 확립하기 위한 연구를 수행하였다. 즉 구강 점막 균질액 중에서 butorphanol tartrate 용액의 안정성을 평가하였고 투과촉진

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 043)261-2820, E-mail : khan@chungbuk.ac.kr

제로서 disodium ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA),¹⁰⁾ sodium laurylsulfate (SLS),²⁰⁾ sodium tauro-24, 25-dihydrofusidate (STDHF)¹⁷⁾ 및 sodium glycocholate (SGC)²¹⁾의 butorphanol tartrate의 구강 점막투과 촉진효과를 평가하고자 하였다.

실험 방법

시약

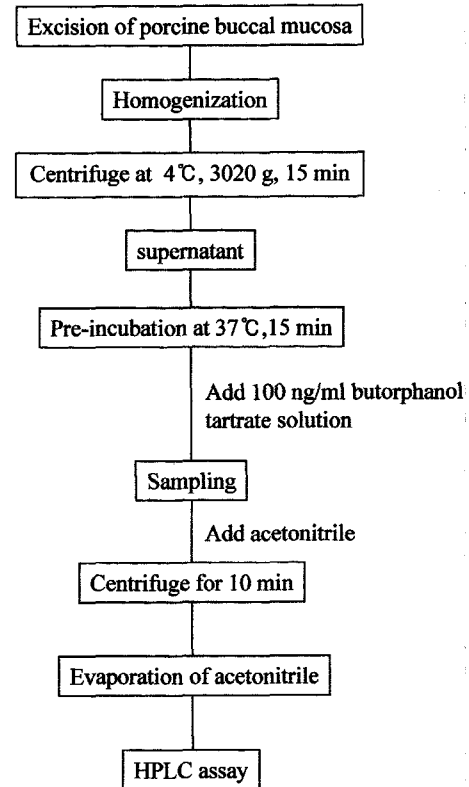
Butorphanol tartrate(경동제약, Korea)는 약전품을 사용하였다. 또한 sodium tauro-24, 25-dihydrofusidate, disodium ethylene diamine tetra acetic acid는 Sigma Chem. Co. (U.S.A.)의 것을, sodium laurylsulfate, sodium glycocholate는 Tokyo Chemical Industries Co. (Japan)의 것을 사용하였으며 acetonitrile, methanol 및 기타 시약은 모두 분석용 및 특급품을 사용하였다.

구강 점막 균질액 중에서 butorphanol tartrate의 안정성 시험

전보¹⁹⁾에서의와 동일한 방법으로 돼지의 구강 점막을 채취하여 결합조직을 제거한 후, 구강 점막 조직에 pH 6.8 인산염 완충액을 가하여, 얼음주머니 상에서 호모게나이저(Ultra-Turax T25, Janke & Kunkel GmbH, Germany)를 사용하여 균질화하였다. 이 균질액을 저온 원심분리기(Himac CR 15D, Hitachi Co. Ltd., Japan)를 사용하여 4°C에서 15분 간 원심분리(3020 g)하여 세포와 핵 파편을 제거한 후, 상등액 1 ml를 취하여 37°C에서 15분간 진탕수조(KHW-0910, Kum Hwa Industrial Co. Ltd., Korea)에서 미리 배양(preincubation)하였다. 여기에 100 ng/ml의 butorphanol tartrate를 함유한 완충용액 5 ml를 넣어 배양하고 10시간 동안 일정 간격으로 검액 100 μ l를 채취한 후, acetonitrile 100 μ l를 첨가하여 반응을 종결시켰다. 이것을 10분 동안 원심분리(10,000 g)하여 응고된 물질을 제거하고, 상등액을 취하여 질소기류하에서 아세토니트릴을 증발시킨 다음 이동상을 가하여 75 μ l를 HPLC에 주입하여 butorphanol을 정량하였다 (Scheme I).

[P(AA-co-PEGMM)] 공중합체 필름의 제조

[P(AA-co-PEGMM)] 공중합체는 Xialong 및 Shojaei의 방법²²⁾을 개량하여 제조하였다. 즉 AA와 PEGMM을 각각 24시간 동안 De-hibit 200 이온교환수지를 통과시켜 잔여 이온과 불필요한 이온을 제거한 후 질소가스 주입하에 AA와 PEGMM을 같이 용해시키고, 반응 개시제로서 약 3%의 과



Scheme I—Procedure of incubation of butorphanol tartrate in buccal mucosal homogenate supernatants and sample preparation for stability test of butorphanol tartrate by HPLC assay.

산화수소수를 넣은 다음 초음파 세척기를 이용하여 산소를 제거하였다. 이렇게 제조한 AA와 PEGMM 혼합물을 유리판 사이에 실리콘 막대를 끼우고 진공상태로 만들어 주형의 틀로써 고정시킨 후 주사기를 사용하여 주형에 넣고 오븐에서 온도를 서서히 증가시키면서 60°C에서 4시간, 80°C에서 14시간 동안 반응시켜 공중합체를 합성하여 1 cm 두께의 필름을 제조하였다. 형성된 P(AA-co-PEGMM) 필름을 tetrahydrofuran(THF)에서 24시간, 메탄올에서 16시간, 탈이온수에서 24시간 동안 세척하여 반응하지 않은 단량체(monomer)와 개시제를 제거한 후 24시간 동안 실온에서 건조시켜 [P(AA-co-PEGMM)] 공중합체를 제조하였다.

수중 투과촉진제의 butorphanol tartrate의 점막투과에 미치는 영향

안정성 시험에서의와 같은 방법으로 채취한 돼지의 구강 점막에 butorphanol tartrate(120 μ g/g film)를 봉입한 [P(AA-co-PEGMM)] 공중합체 필름을 붙여 Keshary-Chien 투과셀²³⁾ (K-C cell)에 장착하여 막투과 시험을 실시하였다. K-C cell의 donor와 receptor cell의 부피는 각각 1 ml, 5 ml이고, cell의 투과 유효표면적이 0.785 cm²이었다. 먼저 K-C 투과

셀의 receptor 부위에 pH 6.8 인산염 완충액 5 ml를 채우고 구강 점막 상피면을 donor cell에 접하도록 하여 점막을 두 cell 사이에 끼운 다음 donor cell에 butorphanol tartrate 용액(10 µg/ml) 1 ml를 넣고 점막과 두 cell 사이에 공간이 생기지 않도록 클립으로 단단히 고정시킨 후 donor cell의 윗부분은 파라 필름으로 덮고 막투과 시험을 하였다. Receptor cell로부터 10시간 동안 일정 시간 간격으로 검액 100 µl를 취하여 약물의 투과량을 정량하였다. 또한 butorphanol tartrate 용액(10 µg/ml)의 구강 점막 투과촉진제로서 2%의 EDTA, SLS, STDHF, SGC 등을 butorphanol tartrate 용액에 첨가하여 구강점막투과 증진효과를 비교 평가하였다.

[P(AA-co-PEGMM)] 공중합체 필름으로부터 butorphanol tartrate의 구강 점막 투과촉진제 검색

전보¹⁹⁾의 방법으로 제조한 butorphanol tartrate 함유(120 µg/g film) [P(AA-co-PEGMM)] 공중합체 필름을 구강 점막의 상피 뒷면에 붙여 butorphanol tartrate 용액의 점막투과 실험에서와 같은 방법으로 투과실험을 시행하였다. 이때 구강 점막 투과촉진제의 효과를 관찰하기 위해 EDTA, SLS, STDHF, SGC 등의 농도를 2~10%로 변화시켜가며 [P(AA-co-PEGMM)] 공중합체 필름에 첨가하여 이들의 투과촉진 효과를 평가하였다.

Butorphanol tartrate의 정량

각 시험액 중에서 butorphanol tartrate의 정량은 전보¹⁹⁾와 같은 방법으로 HPLC를 사용하여 정량하였다.

결과 및 고찰

구강 점막 균질액 중에서 butorphanol tartrate의 안정성 시험

구강 점막 균질액 중에서의 butorphanol tartrate의 안정성 시험 결과로 10시간 동안 약물의 농도는 구강 점막내의 약물 분해효소에 의한 영향을 받지 않고 거의 일정하게 유지되었다(Figure 1).

수종 투과촉진제의 butorphanol tartrate 용액의 구강 점막 투과촉진 효과

Figure 2는 butorphanol tartrate 용액(10 µg/ml)의 구강 점막 투과실험에서 투과촉진제로서 2%의 EDTA, SLS, STDHF, SGC 등을 butorphanol tartrate 용액에 첨가하여 약물의 점막 투과 효과를 비교한 것으로 EDTA는 거의 투과촉진 효과를 보이지 않았으며, 그 외의 투과촉진제들의 투과촉진 효과는

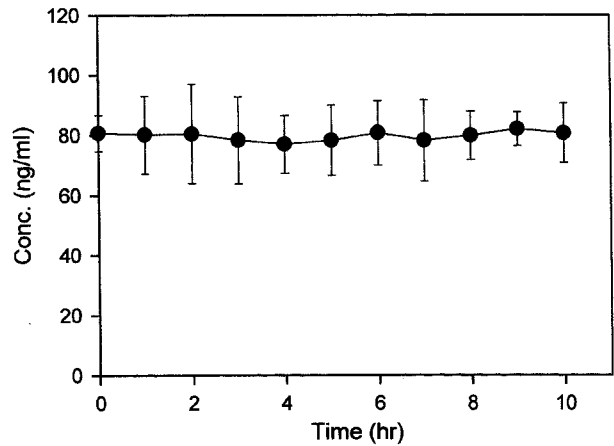


Figure 1—Stability of butorphanol tartrate solution (100 ng/ml) in buccal mucosal homogenate in pH 6.8 phosphate buffer at 37°C. Error bars represent the mean±S.E. of three experiments.

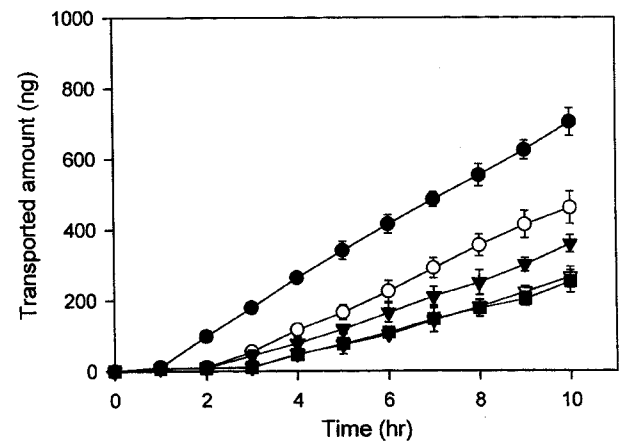


Figure 2—Promoting effect of various enhancers (2%) on penetration of butorphanol tartrate solution (10 µg/ml) across buccal mucosa in pH 6.8 phosphate buffer at 37°C. Error bars represent the mean±S.E. of three experiments. Key : ●; sodium glycocholate, ○; STDHF, ▼; sodium laurylsulfate, ▽; EDTA, ■; control (solution).

SLS < STDHF < SGC 순으로 나타났다. 본 실험에 있어 세포 접합부에 존재하는 Ca²⁺ 이온과 킬레이트를 형성하여 밀착대 부위의 Ca²⁺ 이온을 고갈시켜 약물의 세포간극 투과를 촉진시키는 것으로 밝혀진 EDTA¹⁰⁾는 거의 투과촉진 효과가 없는 것으로 나타났다. 다른 투과촉진제와는 달리 첨가 농도가 증가함에 따라 오히려 lag time이 증가한 결과(Table II)로부터 유추해 볼 때 이와 같은 결과는 EDTA가 세포에 작용하기보다는 copolymer의 망목상 구조와 결합하여 copolymer로부터 약물의 유리의 억제에 기인한 것으로 생각된다.

Table I은 수종의 투과촉진제(2%)가 첨가된 butorphanol tartrate 용액(10 µg/ml)의 구강 점막 투과시 flux, Papp, lag time을 각각 나타낸 것으로 EDTA의 lag time은 214.7분으로 대조군의 211.0분과 거의 차이가 없었으며, SLS과

Table I—Penetration Flux (ng/min),^{a)} Papp (cm/sec)^{b)} and Lag Time (min) of Butorphanol Tartrate Solution (10 µg/ml) Containing Various Enhancers (2%) through Buccal Mucosa in pH 6.8 Phosphate Buffer at 37°C

Enhancers	Flux (ng/min)	Papp (cm/sec)	Lag time (min)
Control	0.56±0.05	0.79E-04±4.50E-06	211.01±9.77
EDTA	0.60±0.08	0.85E-04±7.30E-06	214.74±11.46
SLS	0.72±0.13	1.02E-04±1.24E-05	114.32±18.96
STDHF	0.97±0.14	1.37E-04±1.52E-05	113.83±24.76
SGC	1.26±0.19	1.79E-04±1.97E-05	52.76±24.76

^{a)}Flux (ng/min) : Slope of equations of amount transported versus time.

$$^b) Papp = \frac{Flux}{Co \times A \times 60}$$

(Co : initial concentration, A : 0.785 cm², 60 : coefficient to convert min into sec).

STDHF는 각각 114.3분, 113.8분으로 약 2배 정도 짧아졌으며, SGC는 52.7분으로 4배 정도 단축된 결과를 나타냈다. 또한 SGC는 Papp도 대조군에 비해 2.3배 큰 것으로 나타나 [P(AA-co-PEGMM)] 공중합체 필름에 첨가시 butorphanol tartrate의 투과촉진제로써의 이용 가능성을 나타내었다.

Butorphanol tartrate 함유 [P(AA-co-PEGMM)] 공중합체 필름의 구강 점막 투과촉진제의 검색

Butorphanol tartrate 용액(10 µg/ml)과 butorphanol tartrate (120 µg/g film)를 함유하는 [P(AA-co-PEGMM)] 공중합체 필름의 구강 점막 투과 양상을 비교해 볼때 용액으로부터의 약물 투과가 [P(AA-co-PEGMM)] 공중합체 필름에 비해 약간 빠른 것으로 나타났다(Figure 3). 이것은 필름으로부터의

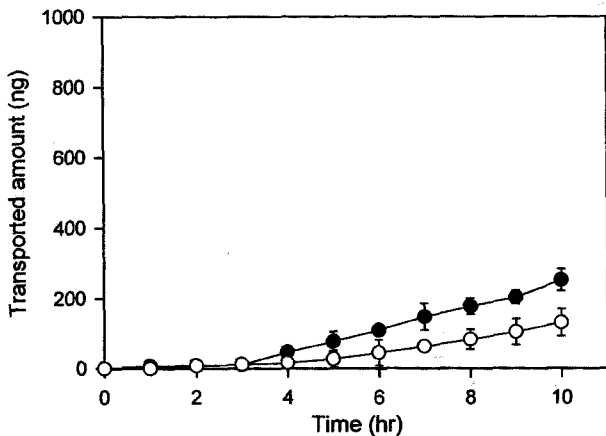


Figure 3—Penetration profiles of solution (butorphanol tartrate 10 µg/ml) and [P(AA-co-PEGMM)] copolymer film (butorphanol tartrate 120 µg/g film) across buccal mucosa in pH 6.8 phosphate buffer at 37°C. Error bars represent the mean±S.E. of three experiments. Key : ●; solution, ○; [P(AA-co-PEGMM)].

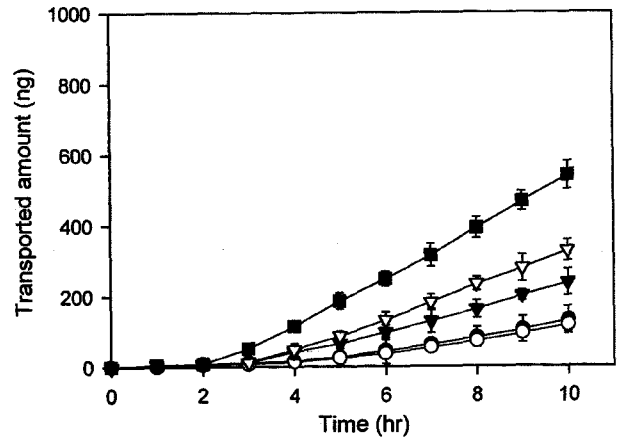


Figure 4—Promoting effect of various enhancers on penetration of [P(AA-co-PEGMM)] copolymer film containing butorphanol tartrate (120 µg/g film) across buccal mucosa in pH 6.8 phosphate buffer at 37°C. Error bars represent the mean±S.E. of three experiments. Key : ■; sodium glycocholate, ▽; STDHF, ▼; sodium laurylsulfate, ●; EDTA, ○; control.

약물 방출 및 유효투과 농도에 도달하는데 걸리는 시간 때문이라 생각되나 이 필름 제제도 상당히 빠른 막투과성을 보였다고 할 수 있다.

Figure 4는 butorphanol tartrate를 함유한 [P(AA-co-PEGMM)] 공중합체 필름의 구강 점막 투과에 있어서 수증 투과 촉진제의 영향을 살펴본 것으로 투과량은 용액에 비해 적었으나 투과촉진제의 투과촉진 효과는 용액과 마찬가지로 양상을 나타내었다. EDTA는 투과촉진 효과가 거의 없었으며 다른 투과촉진제들은 SLS < STDHF < SGC 순으로 투과 촉진 효과가 큰 것으로 나타났다

SGC의 최적농도를 찾기 위해 butorphanol tartrate를 함유한 [P(AA-co-PEGMM)] 공중합체 필름의 구강 점막 투과에 있어서 SGC의 투과촉진 효과를 농도별로 비교할 때 8%까지 투과가 증가되는 결과를 나타내었으며, 10%에서는 오히려 감소한 것으로 나타났다. 따라서 SGC의 최대 첨가 농도는 8%인 것으로 보인다(Figure 5).

Table II, III, IV, V는 각각 EDTA, SLS, STDHF 및 SGC의 농도 변화에 따른 투과 지표를 산출한 것으로 EDTA (Table II)는 flux 증가나 lag time 감소에 그다지 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다. 반면 SLS 및 STDHF (Table III, IV)는 첨가량이 증가함에 따라 flux가 증가되었으며, 8%에서 최대 flux를 나타내었고, 이 때 flux는 각각 0.77 ng/min 및 1.26 ng/min으로 SLS에 비해 STDHF가 1.6배 큰 것으로 나타났으며, 이는 대조군에 비해 각각 2.4배, 3.9배 큰 것이다. 그러나 10%를 첨가했을 경우 flux는 오히려 약간 감소한 것으로 나타났고, lag time은 각각 122.60분 및

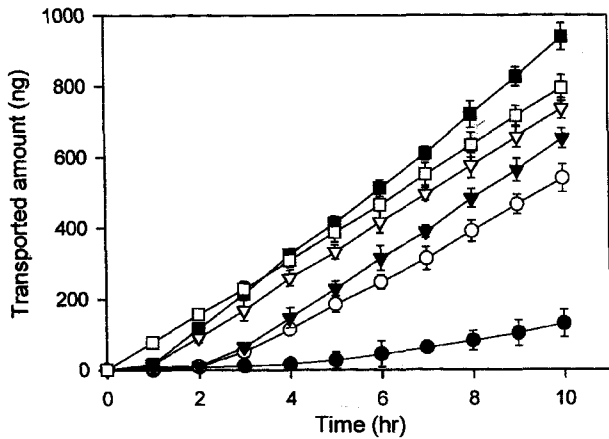


Figure 5—Promoting effect of sodium glycocholate on penetration of [P(AA-co-PEGMM)] copolymer film containing butorphanol tartrate (120 µg/g film) across buccal mucosa in pH 6.8 phosphate buffer at 37°C. Error bars represent the mean±S.E. of three experiments. Key : ■; 8%, □; 10%, ▽; 6%, ▼; 4%, ○; 2%, ●; control.

Table II—Penetration Flux (ng/min), Papp (cm/sec) and Lag Time (min) of [P(AA-co-PEGMM)] Copolymer Film Containing Butorphanol Tartrate (120 µg/g film) with EDTA Across Buccal Mucosa in pH 6.8 Phosphate Buffer at 37°C

EDTA (%)	Flux (ng/min)	Papp (cm/sec)	Lag time (min)
0	0.32±0.07	0.45E-04±3.70E-06	211.01±16.77
2	0.32±0.03	0.45E-04±1.30E-06	213.16±15.51
4	0.37±0.05	0.53E-04±2.46E-06	222.45±31.79
6	0.40±0.08	0.56E-04±4.02E-06	214.74±10.46
8	0.32±0.04	0.47E-04±2.47E-06	237.37±28.88
10	0.31±0.07	0.44E-04±3.06E-06	236.97±18.77

Table III—Penetration Flux (ng/min), Papp (cm/sec) and Lag Time (min) of [P(AA-co-PEGMM)] Copolymer Film Containing Butorphanol Tartrate (120 µg/g film) with Sod. Laurylsulfate (SLS) Across Buccal Mucosa in pH 6.8 Phosphate Buffer at 37°C

SLS (%)	Flux (ng/min)	Papp (cm/sec)	Lag time (min)
0	0.32±0.07	0.45E-04±3.70E-06	211.01±16.77
2	0.32±0.03	0.45E-04±1.91E-06	211.01±10.59
4	0.53±0.04	0.76E-04±2.25E-06	168.37±18.95
6	0.65±0.07	0.92E-04±3.68E-06	113.45±28.75
8	0.77±0.08	1.09E-04±3.51E-06	114.31±18.96
10	0.61±0.04	0.86E-04±2.96E-06	122.61± 9.87

68.18분으로 STDHF가 1.8배 빠른 것으로 나타났다. 한편, SGC(Table V)의 경우 첨가 농도 4%에서 flux가 대조군에 비해 4.3배 큰 것으로 나타났으며 4% 이상에서는 더 이상의 flux 증가 효과는 관찰되지 않은 반면, lag time은 첨가량의 증가에 따라 지속적으로 감소되는 결과를 나타내어 10% 첨가의 경우 4.18분으로 대조군에 비해 50배, STDHF

Table IV—Penetration Flux (ng/min), Papp (cm/sec) and Lag Time (min) of [P(AA-co-PEGMM)] Copolymer Film Containing Butorphanol Tartrate (120 µg/film) with STDHF Across Buccal Mucosa in pH 6.8 Phosphate Buffer at 37°C

STDHF (%)	Flux (ng/min)	Papp (cm/sec)	Lag time (min)
0	0.32±0.07	0.45E-04±3.70E-06	211.01±16.77
2	0.76±0.06	1.08E-04±3.94E-06	177.50±11.77
4	1.01±0.07	1.44E-04±4.54E-06	183.01±18.46
6	1.16±0.10	1.65E-04±6.72E-06	118.67±10.75
8	1.26±0.14	1.78E-04±7.31E-06	113.83± 9.99
10	1.04±0.10	1.47E-04±4.36E-06	68.18±18.77

Table V—Penetration Flux (ng/min), Papp (cm/sec) and Lag Time (min) of [P(AA-co-PEGMM)] Copolymer Film Containing Butorphanol Tartrate (120 µg/g film) with Sod. Glycocholate (SGC) Across Buccal Mucosa in pH 6.8 Phosphate Buffer at 37°C

SGC (%)	Flux (ng/min)	Papp (cm/sec)	Lag time (min)
0	0.32±0.07	0.45E-04±3.70E-06	211.01±16.77
2	1.125±0.07	1.59E-04±3.74E-06	130.82±16.77
4	1.360±0.17	1.93E-04±4.21E-06	126.60±21.88
6	1.34±0.14	1.90E-04±4.18E-06	50.53± 8.67
8	1.69±0.07	2.40E-04±3.81E-06	52.76±10.76
10	1.33±0.11	1.88E-04±4.02E-06	4.18± 1.77

에 비해 16.3배 빠른 것으로 나타났다. EDTA의 경우를 제외한 이들의 결과를 종합하면 살펴보면 최대 flux를 나타내는 첨가농도는 SLS < STDHF < SGC 순으로 낮아지는 경향을 나타내었으며, 이에 따라 lag time의 감소가 수반되었고 특히 STDHF 및 SGC의 경우 최대 flux를 나타내는 첨가량 이상에서도 지속적인 lag time 감소가 있었다. 이것으로 미루어 볼 때 최대 flux를 나타내는 첨가 농도 이상에서는 세포에 비가역적인 손상을 일으킬 가능성을 시사하는 것으로 보이며,²⁴⁾ 따라서 이를 피하기 위해서는 STDHF 및 SGC의 첨가량이 각각 8% 및 4%를 넘지 말아야 될 것으로 생각된다. 또한 이러한 관점에서 볼 때 비록 본 연구에서 검토한 투과촉진제 중 SGC가 flux 증가 및 lag time 감소에 있어 가장 좋은 것으로 나타났으나 이들 투과촉진제의 세포손상 정도에 대한 연구가 좀더 수행되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

1. 구강 점막을 통한 butorphanol tartrate 함유 [P(AA-co-PEGMM)] 공중합체 필름에 투과촉진제로서 2~10%의 EDTA, SLS, STDHF 또는 SGC를 사용하여 점막투과 촉진 효과를 관찰한 결과 EDTA < SLS < STDHF < SGC 순으로 투과촉진 효과가 큰 것으로 나타났다.

2. 최대 flux를 나타내는 첨가 농도는 SLS와 STDHF의 경우 양쪽 모두 8%, SGC의 경우 4%인 것으로 나타났으며, 이때의 flux는 대조군에 비해 각각 2.4배, 3.9배 및 4.3배인 것으로 나타나 STDHF 및 SGC가 투과촉진제로써의 이용 가능성을 나타내었다.

3. STDHF 및 SGC의 경우 시험농도 범위(2~10%)에서 지속적인 lag time 감소가 관찰되었으며 최대 flux 이후의 lag time 감소는 세포의 비가역적인 손상으로 인한 것으로 추정되는 바 이들의 최대 첨가 농도는 최대 flux를 나타내는 농도인 8% 및 4% 이하가 바람직할 것으로 사료된다.

문 헌

- 1) Y. Rojanasakul, L.Y. Wang, M. Bhat, D.D. Glover, C.J. Malanga and J.K.H. Ma, The transport barrier of epithelia: a comparative study on membrane permeability and charge selectivity in the rabbit, *Pharm. Res.*, **9**, 1029 (1992).
- 2) C.K. Oh and W.A. Ritschel, Biopharmaceutical aspects of buccal absorption of insulin, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **12**, 205-212 (1990).
- 3) Y. Nakada, N. Awata, C. Nakamichi and S. Goto, The effects of additives on the oral mucosal absorption of human calcitonin in rats, *J. Pharmacobio-Dyn.* **11**, 395-401 (1988).
- 4) Y. Nakada, N. Awata, Y. Ikuta and S. Goto, The effects of bile salts on the oral mucosal absorption of human calcitonin in rats, *J. Pharmacobio-Dyn.* **12**, 736-743 (1989).
- 5) A. Stward, D.L. Bayley, and C. Howes, The effect of enhancers on the buccal absorption of hybrid (BDBB)-interferon, *Int. J. Pharm.*, **104**, 145 (1994).
- 6) J. Pitha, S.M. Harman and M.E. Michel, Hydrophilic cyclodextrin derivatives enable effective oral administration of steroidal hormones, *J. Pharm. Sci.* **75**, 165-167 (1986).
- 7) T. Murakami, Y. Sasaki, R. Yamajo and N. Yata: Effect of bile salts on the rectal absorption of sodium ampicillin in rats, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1948-1955 (1984).
- 8) K. Sakai, T. M. Kutsuna, T. Nishino, Y. Fujihara and N. Yata: Contribution of calcium ion sequestration by polyoxyethylated nonionic surfactants to the enhanced colonic absorption of *p*-aminobenzoic acid, *J. Pharm. Sci.*, **75**, 387-389 (1986).
- 9) 西村憲一: 經皮經粘膜吸收製齊の開發と新しい試驗實驗評價法の實濟 (日本科學技術協會編), テクノアイ出版部, 278-298 (1986).
- 10) S. Yamashita, S. Saitoh, H. Nakanishi, M. Masada, T. Nadai and T. Kimura: Effects of diclofenac sodium and disodium ethylenediamine tetra-acetate on electrical parameters of the mucosal membrane and their relation to the permeability enhancing effects in the rat jejunum, *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 621-626 (1987).
- 11) M.M. Cassidy and C.S. Tidball: Cellular mechanism of intestinal permeability alterations produced by chelation depletion, *J. Cell. Biol.* **32**, 685-698
- 12) T. Suzuka, A. Furuya, A. Kamada, M. Yamazaki and T. Nishihata: Effect of diethyl maleate and sodium salicylate on cefmetazole transport in the *in vitro* rat everted sac: Influence of Ca²⁺ and vanadate in the media, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1619-1623 (1987).
- 13) E. Hayakawa, A. Yamamoto, Y. Shoji and V.H.L. Lee: Effect of sodium glycocholate and polyoxyethylene-9-lauryl ether on the hydrolysis of varying concentrations of insulin in the nasal homogenates of the albino rabbit, *Life Sci.*, **45**, 167-174 (1989).
- 14) H. Kajii, T. Horie, M. Hayashi and S. Awazu: Fluorescence study on the interaction of salicylate with rat small intestinal epithelial cells: possible mechanism for the promoting effects of salicylate on drug absorption *in vivo*. *Life Sci.*, **37**(6), 523-530 (1985).
- 15) H. Kajii, T. Horie, M. Hayashi and S. Awazu: Fluorescence study of the membrane-perturbing action of sodium caprylate as related to promotion of drug absorption, *J. Pharm. Sci.*, **77**, 390 (1988).
- 16) H. Fukui, M. Murakami, H. Yoshikawa, K. Takada and S. Muranishi: Studies on the promoting effect of lipid-surfactant mixed micelles (MM) on intestinal absorption of colloidal particles, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **10**(6), 236-242 (1987).
- 17) M. Ishida, Y. Machida, N. Nambu and T. Nagai, New mucosal dosage form of insulin, *Chem. Pharm. Bull.* **29**, 810-816 (1981).
- 18) J.S. Kim, J.S. Park and K. Han, Synthesis of [P(AA-co-PEGMM)] copolymer films and its physicochemical characteristics, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **31**(3), 173-180 (2001).
- 19) J.S. Kim and K. Han, Evaluation of buccal mucoadhesive [P(AA-co-PEGMM)] copolymer films containing butorphanol tartrate, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**(1), 1-6 (2002).
- 20) S. Hirai, T. Yashiki and H. Mima, Effect of surfactants on the nasal absorption of insulin in rats, *Int. J. Pharm.*, **9**, 165-172 (1981)
- 21) G.S.M.J.E Duchateau, J. Zuidema and S.W.J Basseleur, Influence of some surface-active agents on nasal absorption in rabbits, *Int. J. Pharm.*, **39**, 87-92 (1987).
- 22) A.H. Shojaei and L. Xiaoling, Mechanisms of buccal mucoadhesion of novel copolymers of acrylic acid and polyethylene glycol monomethylether monomethacrylate, *J. Control. Release* **47**, 151-161 (1997).
- 23) Y.W. Chien (Ed.), *Transdermal Controlled Systemic Medications*, Marcel Dekker, New York, 1987, pp. 127.
- 24) R. Gandi and J.R. Robinson, Mechanism of penetration enhancement for transbuccal delivery of salicylic acid, *Int. J. Pharm.*, **85**, 129-140 (1985).