

전류 전처리의 경피 투과도에 미치는 효과

이정화 · 오승열[†]

숙명여자대학교 약학대학

(2005년 2월 3일 접수 · 2005년 3월 2일 승인)

Current Pretreatment of Skin and Its Effect on the Permeability

Jung-hwa Lee and Seaung-youl Oh[†]

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

(Received February 3, 2005 · Accepted March 2, 2005)

ABSTRACT – We have prepared karaya gum patches containing ketoprofen and investigated the effect of short-time current pretreatment of skin on the permeability. Hairless mouse skin was treated with current before the patch was mounted on the skin. The effect of current density and current duration on the flux of ketoprofen was studied. The possibility of additive effect with penetration enhancer (PGML) was also investigated. Iontophoretic pretreatment of skin increased the passive flux up to 3 folds at 0.4 mA/cm² current density, when the matrix contained no PGML. As the duration of current-pretreatment and current density increased, flux increased. PGML increased the average passive flux markedly, about 6 to 12 folds, depending on the concentration in the patch. Current pretreatment further increased the flux from this PGML containing patch, exhibiting additive effect. These results indicate that short-duration current pretreatment of skin can be an useful method for the enhancement of ketoprofen permeability through skin.

Key words – Ketoprofen, Current-pretreatment, PGML, Flux, Additive effect

피부를 통한 약물송달시스템은 경구투여 시 나타날 수 있는 여러 가지 단점을 최소화시켜줄 수 있는 시스템으로 간의 초회통과효과를 피할 수 있고 위장관 장애를 유발하지 않으며 사용이 간편하고 단독투여로 수일간 유효혈중농도의 유지가 가능하여 환자순응도를 높일 수 있으며 필요 시 약물 투여를 손쉽게 중단할 수 있는 등 장점을 가지고 있다.^{1,2)} 이러한 여러 가지 임상적 및 편리성 때문에 비록 짧은 개발 역사를 갖고 있지만 1981년에 Scopolamine 패취가 처음으로 미국 FDA로부터 허가를 받은 후 지금까지 지난 20여 년간 10종류 이상의 약물 (fentanyl, nitroglycerin, estradiol, ethinyl estradiol, norethindrone acetate, testosterone, clonidine, nicotine, lidocaine, prilocaine, scopolamine, tulobuterol, oxybutynin)들에 대해 35가지 이상의 경피전달패취 제제가 허가를 받아 판매되고 있다.^{3,4)} 국내에서도 estradiol, testosterone, nicotine, scopolamine 등의 약물에 대한 다양한 패취 제형이 개발되었으며 NSAID 약물로는 케토프로펜, 디클로페낙, 피록시캄 등의 패취 제형이 개발 시판되고 있다. 그러나 시판되고 있는 기존의 패취제형들은 약물의 피부부를 통

한 단순확산에 의한 수동적인 패취로서 패취 적용 후 4 내지 6시간이 지나야 약효를 나타내며 투과되는 약물의 양의 조절이 어렵다. 이러한 단점을 개선하여 약물의 피부투과량 및 피부투과속도를 증대시키기 위해 prodrug⁵⁾ 또는 화학적 투과증진제⁶⁾를 사용하는 화학적 방법을 사용하며 이온토포레시스,⁷⁾ 소노포레시스,⁸⁾ electroporation⁹⁾ 등의 물리적 방법을 사용하기도 한다.

이온토포레시스의 기구에 대한 과학적인 실험은 1908년에 토끼를 이용한 strychnine sulfate 피부전달 실험을 통해 Leduc에 의해 실시되었다.¹⁰⁾ 이후로 많은 전해질 물질에 대한 이온토포레시스 연구가 실시되었으며 1980년대 초에 유전공학의 발전에 힘입어 펩타이드 약물들이 등장하자 이들의 체내 전달 수단으로 많은 연구가 진행되었다.¹¹⁾ 현재 이온토포레시스는 저분자량의 약물 및 펩타이드 약물의 체내 전달,¹²⁾ hyperhidrosis의 치료,¹³⁾ cystic fibrosis의 진단,¹⁴⁾ lidocaine에 의한 국소마취,¹⁵⁾ 마약성 진통제인 fentanyl citrate의 투여,¹⁶⁾ 피부미백을 위한 vitamine C의 투여¹⁷⁾ 그리고 electroosmosis를 이용한 혈당측정¹⁸⁾ 등에 이용되고 있다. 이온토포레시스는 전하를 가진 약물에 대해 큰 투과도 증가를 나타내며 피부약물투과 지연시간을 줄여주고 투과속도 및 시간을 손쉽게 조절할 수 있는 등 다양한 장점이 있다.¹⁹⁾

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)710-9563, E-mail : syoh@sdic.sookmyung.ac.kr

본 연구에서는 짧은 시간 동안 전류를 적용하여 피부자극을 최소화하고 약물의 전달을 극대화하는 방법에 대한 연구를 시도하였다. 피부에 장시간 전류를 적용하며 약물을 체내로 전달하는 연속적인 이온토포레시스는 피부에 발적이나 부종 같은 피부 자극을 발생할 수 있으며 장기간에 걸친 사용이 어렵다. 피부에 전류를 통과시키면 전류의 세기에 따라 매우 짧은 시간(수초-수분) 만에 피부의 전기적 저항은 감소하게 되며 피부의 약물에 대한 투과도는 증가하게 된다.^{20,21)} 그러므로 이온토포레시스 패치를 피부에 붙이고 짧은 시간 동안 전류를 적용하고 전류를 중단한 다음 계속해서 단순 확산이 일어나도록 하였을 때 전류를 적용하지 않았을 때에 비해 큰 flux의 증가를 얻을 수 있으며 또한 약물투과에 있어 그 지연시간을 크게 감소시킬 수 있으리라 예상된다. 한편 전기를 먼저 적용하고 그 다음에 패치를 붙이는 방법도 또 다른 방법이 될 수 있을 것이다. 이러한 방법은 화학적 피부투과 증진제를 투여한 것과 유사한 효과를 얻게 되는데 화학적 투과증진제의 투여 후 피부의 전기적 저항을 측정해보면 크게 감소하는 것으로 보고되어 있다.^{22,23)} 본 연구에서는 케토프로펜을 모델약물로 선택하여 짧은 시간 동안의 전류 전처리가 피부투과속도 및 양에 미치는 영향을 조사하였고 그 결과를 단순 확산 시의 결과와 비교하였다. 케토프로펜은 비스테로이드성 소염진통제 (NSAID)로서 중증도의 통증, 만성 골관절염, 류마티스 관절염의 치료 등에 널리 사용되고 있으나^{24,25)} 경구투여 시 10-30%의 환자에서 위장관 장애와 같은 부작용이 나타나고 있고 약 10%의 환자에서 그 증상이 심각하여 투여를 중단하는 것으로 알려져 있으며 또한 반감기가 짧아 환자순응도를 저하시키는 단점이 있다.^{26,27)} 따라서 케토프로펜은 경피패취 제형으로의 개발에 매우 적합한 약물로 볼 수 있다.

실험 방법

시약 및 기기

케토프로펜, 카라야검, HEPES(N-[2-Hydroxyethyl] piperazine-N'-[2-ethanesulfonic acid]), sodium azide(NaN_3), Propylene glycol monolaurate (PGML), AgCl, Ag선 (직경 1 mm)은 Aldrich사 (Milwaukee, WI, U.S.A.)에서 구입하였다. 글리세린, NaCl, Sn, acetonitrile, H_3PO_4 및 propylene glycol 은 덕산이화학 (서울, 한국)에서 구입하였고 NaH_2PO_4 및 Na_2HPO_4 는 Junsei chemical사 (Tokyo, Japan)에서 구입하였다. 피부투과 실험을 위해 4 ml의 내용량과 0.75 cm^2 의 투과면적을 가진 side-by-side 확산셀을 제조(유일과학, 부산, 한국)하여 사용하였다. Multi-stirrer는 Variomag사 (Oberschlei-

ssheim, Germany)의 Electronicruhrer Poly 15를 사용하였고 항온 실험을 위한 항온기와 패취보관을 위한 오븐은 각각 Jeio Tech사 (안산, 한국)의 SI-900과 VO-10X를 사용하였으며 직류 공급 장치는 Power Tech사 (안산, 한국)의 PT 70-10 MDC를 사용하였다. HPLC 시스템으로는 Shimadzu사 (Kyoto, 일본)의 CBM-10A와 SIL-10A auto injector를 사용하였고, 컬럼으로는 Waters사의 μ -Bondapak TM C_{18} (3.9 \times 300 mm, Waters, Milford, MA, U.S.A.)을 사용하였다. 전극으로는 Sn/SnCl₂ 및 Ag/AgCl 전극을 자체 제작하여 사용하였으며 피부는 무모생쥐 (암컷, 8-12주령, 연세대학교 동물센터, 서울, 한국)의 whole skin을 제거한 후 Deep freezer (Model 825, Forma Scientific Inc.)에 보관 후 실험 시 꺼내어 사용하였다. 실험에 사용된 증류수는 Nanopure ultrapure water system (Barnstead, Iowa, U.S.A.)을 사용하여 제조하였다.

카라야검 패치의 제조

케토프로펜을 함유한 카라야검 패취는 프레스를 이용하여 1.0 mm 두께로 제조하였다. 먼저 케토프로펜 (0.5 g)과 PGML (0.4 or 1.0 g)을 프로필렌글리콜 (PG) 2.0 g에 완전 용해시킨 후 글리세롤 (7.6 g), 카라야검 (6.0 g)과 충분히 혼합하였다. 이 혼합물에 인산완충액 (PBS, pH 7.4) 4.0 g을 넣고 잘 섞은 후 상기된 두께의 스페이서가 있는 두 스테인레스스틸 판 사이에 놓은 후 프레스로 70°C에서 5분간 압착 (압력 200 kg/cm^2)하여 패취를 제조하였다. PGML 농도가 각각 0%, 2% (0.4 g 넣은 것), 5% (1.0 g 넣은 것)인 3가지의 패취를 제조하였다. 펀치를 이용하여 1.6 cm 직경의 원형 디스크 (케토프로펜 1.5 mg 함유)로 잘라내어 실험에 사용하였다.

전극의 제조

막대기형 전극은 직경 1 mm의 Ag wire (Aldrich, 99.9%, Milwaukee, WI, U.S.A.)의 한쪽 끝 부분을 AgCl (Aldrich, 99.9%, Milwaukee, WI, U.S.A.) 용액에 수회 침적시켜 제조하였다. 판상의 Sn/SnCl₂ 전극은 폴리에스터 필름 위에 30 μm 두께로 Sn 입자 (덕산이화학, Seoul, Korea)를 입힌 다음 이를 산화시켜 제조하였다.

약물의 정량

케토프로펜의 정량은 HPLC를 이용하였다. HPLC 시스템으로 Shimadzu CBM-10A system과 SIL-10A auto injector를 사용하였고, 컬럼은 μ -Bondapak TM C_{18} (3.9 \times 300 mm)을 사용하였으며, 오븐의 온도는 36°C를 유지하였다. 인산완

층액 (pH 3):acetonitrile=50:50 비율의 이동상을 사용하였고, 유속은 1 ml/min이었다. 검출기로는 UV를 사용하였으며 258 nm에서의 흡광도를 측정하여 정량하였다.

In vitro 피부 투과

케토프로펜의 투과실험은 무모생쥐의 whole skin과 side-by-side 확산셀을 사용하여 multistirrer가 장착된 36.5°C 항온기에서 실시하였다. 확산셀의 공여체 (donor phase)로는 케토프로펜 용액 (1 mg/ml, 25 mM HEPES buffer 용액) 또는 카라야검 패취를 사용하였고 수용체 (receptor phase)로는 25 mM HEPES buffer saline (133 mM, pH 7.4)를 사용하였다. 용액 실험의 경우 side-by-side diffusion cell 사이에 무모생쥐의 피부를 놓고 고정시킨 다음 공여체 용액이 들어있는 확산셀을 연결하였다. 전류의 전처리는 약물을 함유하지 않은 패취를 피부 위에 올려놓고 판상의 전극 (Sn/SnCl₂)을 덮은 다음 전류를 적용하였다. 전류 전처리 (cathodal, 0.2, 0.4 mA/cm²)를 일정 시간 (20, 40, 60분) 실시하고 그 자리에 약물을 함유한 패취를 부착하여 10시간 동안 투과량을 조사하였고 단순확산에 의한 투과 결과와 비교하였다.

다. 0.25 mA/cm²의 전류를 2시간 동안 적용하였다. 전류를 전혀 적용하지 않은 단순확산에 의한 투과는 매우 작았으며 8시간 후에 28.0 ± 4.6 µg/cm²의 총투과량을 나타내었다. Anodal 전달 시에는 이보다 약 4배의 총투과량을 나타내었는데 초기에는 전기적 인력에 의해 단순확산의 경우와 유사한 투과를 나타내었으나 전류를 끊은 이후에 투과도가 증가하는 양상을 나타내었다. 이 같은 증가는 전류투과에 의해 피부가 손상을 받아 투과도가 증가했기 때문으로 사료된다. Cathodal 전달 시에는 초기에 급격히 투과도가 증가하다가 전류를 끊은 후 서서히 투과도가 감소하였고 10시간 후 단순확산에 비해 약 11배의 총투과량을 나타내었다. 이 결과는 케토프로펜이 pH 7.4 용액 내에서 대부분 음전하를 나타내기 때문에 전기적인 반발에 의해 초기에는 높은 투과도를 나타낸 것이며 전류 차단 후에도 10시간 까지 높은 투과량을 나타낸 것은 전류 적용 기간 중에 피부 내로 다량의 케토프로펜이 축적되었고 또한 전류투과에 의해 투과도가 증가했기 때문으로 사료된다. 이 같은 결과를 바탕으로 본 연구에서는 패취를 붙이기 전 피부의 전류전처리를 cathodal 전처리로 실시하였다.

결과 및 고찰

약물용액으로부터의 투과

먼저 전류 전처리를 하기 전에 본 연구에서는 용액으로부터의 투과를 조사하였다. Donor 용액의 케토프로펜의 농도는 1.0 mg/ml로 하였으며 Figure 1에 그 결과가 나타나 있

피부 전처리의 효과

약물을 함유하지 않은 카라야검 패취를 피부에 놓고 0.2, 0.4 mA/cm²의 전류를 20분 동안 전처리한 후 패취를 제거하고 다시 약물이 함유된 패취를 피부에 부착하고 10시간 동안 투과를 조사한 결과가 Figure 2에 나타나 있다. 10시간 동안의 총 투과량을 보면 단순확산에 의한 투과는 35.9 ±

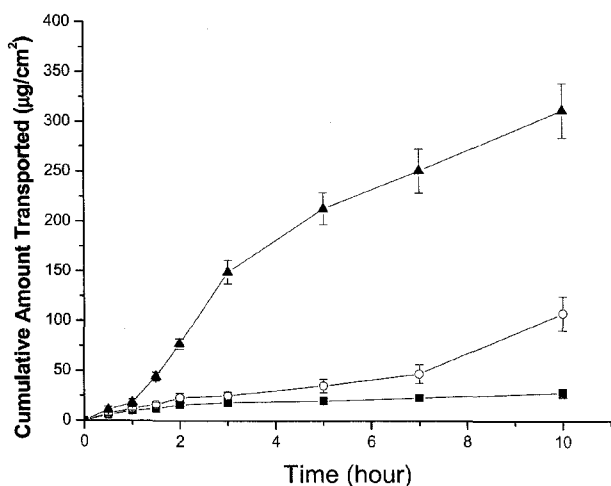


Figure 1—The effect of polarity on the transport of ketoprofen across hairless mouse skin *in vitro* at pH 7.4. Current was applied for 2 hours at 0.25 mA/cm². Results are expressed as mean ± S.D. of three experiments. ■: passive delivery, ○: anodal delivery, ▲: cathodal delivery.

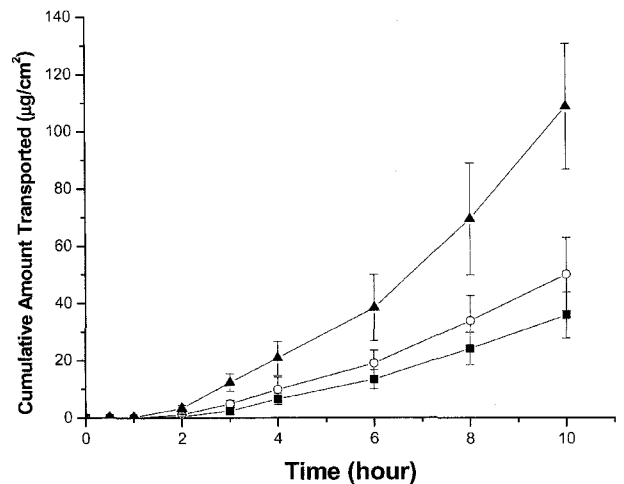


Figure 2—The effect of pretreatment-current density on transport of ketoprofen from karaya gum patch without penetration enhancer across hairless mouse skin *in vitro*. Pretreatment-current was applied for 20 minutes. Results are expressed as mean ± S.D. of three experiments. ■: passive delivery, ○: 0.2 mA/cm², ▲: 0.4 mA/cm².

8.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 를 나타내었고 0.2 mA/cm²의 전류로 전처리 하였을 때에는 50.2 \pm 12.8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 0.4 mA/cm²의 전류로 전처리 하였을 때에는 108.9 \pm 21.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 를 나타내어 전류적용에 의해 투과량이 증가하였고 또 전류세기에 비례하여 증가함을 알 수 있다. 한편 전처리 전류 (0.2 mA/cm²)의 적용 시간이 총투과량에 미치는 효과가 Fig. 3에 나타나있는데 20, 40, 60분 전처리의 경우 10시간 동안 각각 50.2 \pm 12.8, 78.2 \pm 16.4, 212.6 \pm 41.8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 총투과량을 나타내 시간을 증가시킬수록 총투과량이 증가함을 나타내었다. 특히 60분 전처리한 경우 213 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 를 나타내 40분 전처리한 경우보다 약 3배의 증가를 나타내 전처리 시간이 길수록 총투과량에 있어 직선적 증가 이상의 증가를 나타내었다.

이같이 짧은 시간 동안 전류를 적용하여 약물의 피부 투과를 증진시키는 방법은 보통의 이온토포레시스 방법이나 화학적 투과증진제를 사용하는 방법에 비해 피부자극을 최소화 한다는 장점이 있다. 피부에 장시간 전류를 적용하며 약물을 체내로 전달하는 연속적인 이온토포레시스나 화학적 투과증진제는 피부에 발적이나 부종 같은 피부 자극을 발생시킬 수 있으며 장기간에 걸친 사용이 어렵다. 피부에 전류를 통과시키면 전류의 세기에 따라 매우 짧은 시간 (수초-수분) 만에 피부의 전기적 저항은 크게 감소하여 원래 저항의 약 10% 이하의 값까지 떨어지게 된다.²⁰⁾ 한편 화학적 투과증진제의 투여 후에도 피부의 전기적 저항을 측정해보면 그 크기가 크게 감소하는 것으로 보고되어 있으며^{22,23)} 피부의 전기적 저항은 약물의 투과도와 상관관계가 있다고 알려져 있다.²¹⁾ 또한 짧은 시간 동안 전류를 전처리하는 이같은 방법

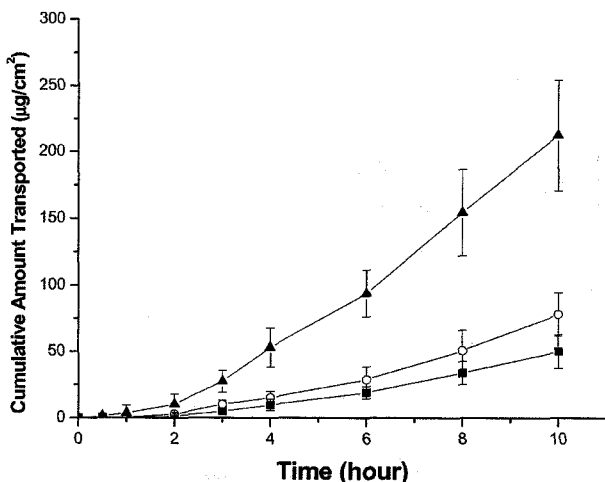


Figure 3—The effect of pretreatment-current duration on transport of ketoprofen from karaya gum patch without penetration enhancer across hairless mouse skin *in vitro*. Pretreatment-current density applied was 0.2 mA/cm². Results are expressed as mean \pm S.D. of three experiments. ■: 20 min, ○: 40 min, ▲: 60 min.

은 전류를 적용하지 않았을 때에 비해 flux의 증가를 얻을 뿐만 아니라 약물투과에 있어 그 지연시간을 크게 감소시킬 수 있다. Figure 2 및 3를 보면 단순화산의 경우에 비해 전류를 전처리한 경우 약물의 초기 투과속도가 훨씬 크게 나타남을 알 수 있다.

투과증진제와의 부가작용

화학적 피부투과 증진제의 투여 시 다양한 기구에 의해 피부의 물리화학적 성질이 변하게 되며 투과도는 증가한다. Azone이나 여러 지방산의 경우 피부 각질층 내의 질서 있게 배열된 액정형태인 지질의 구조를 유동성 있게 만든다고 알려져 있으며²⁸⁾ ethanol은 피부 각질층 내의 지질을 추출해냄으로써 그 투과증진 작용을 나타낸다고 알려져 있다.²⁹⁾ 또한 피부 각질세포 내의 단백질의 팽윤 및 denaturation에 의해서도 약물의 투과를 증진시킨다고 알려져 있다.²⁹⁾ 이 같은 피부 약물 투과증진제들은 대부분 피부의 전기적 저항 (resistance)을 크게 감소시키고 축전용량 (capacitance)을 증가시키는 것으로 알려져 있다. Azone의 경우에 초기에는 사랍 피부의 전기적 저항을 증가시키지만 시간이 지나면서 점점 전기적 저항을 감소시키며 또한 피부의 축전용량을 크게 증가시키는 것으로 보고되어 있다.²²⁾ Oleic acid의 경우에도 전기적 저항이 크게 감소되며 또한 피부의 축전용량이 시간에 따라 점점 증가되는 것으로 보고되어 있다.²³⁾

Yamamoto 등은 피부가 전기적으로 저항과 축전용량의 parallel RC circuit으로 볼 수 있다고 제안하였다.³⁰⁾ 전기적 저항은 주로 모낭이나 땀구멍에 있는 ion conducting pore의 전기 흐름에 대한 저항에 기인한다고 알려져 있으며^{31,32)} 적용 전류의 세기가 높아지면 모낭이나 땀구멍 같은 해부학적인 구조가 없는 부위에 새로운 pore가 형성된다고 알려져 있다.³³⁾ 한편 축전용량은 테이프를 이용하여 각질층을 점차 제거하는 방법에 의해 각질층의 세포 사이에 존재하는 지질층에 기인됨이 알려졌다.³⁰⁾ 그러므로 각질 지질층 내의 질서 있게 배열된 지질의 구조가 유동성 있게 변하면 이 부분으로의 물의 침투가 용이해지며 따라서 유전상수가 증가해 축전용량이 증가하며 전류의 흐름이 용이해져 전기적 저항도 감소한다고 예측할 수 있다.³⁴⁾ 그러므로 전기적 저항 및 축전용량의 변화는 ion conducting pore 및 각질층의 lipid 구조에 변화가 일어났음을 의미하며 따라서 피부의 투과도가 변화한다고 사료된다.

본 연구에서는 PGML을 사용하여 투과증진효과를 조사하였는데 PGML은 propylene glycol에 lauric acid 한 분자가 결합한 것으로 buprenorphine 및 tenoxicam의 투과증진에 사용되었으며 deacetyl norgestimate이나 estrogen의 투과증진

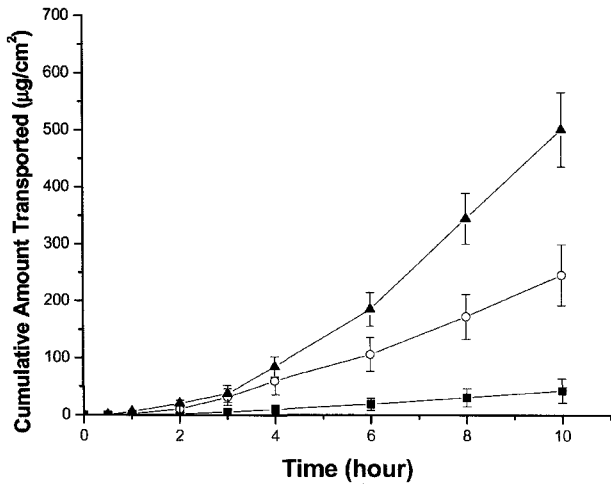


Figure 4—The effect of PGML on passive flux of ketoprofen from karaya gum patch across hairless mouse skin *in vitro*. Results are expressed as mean \pm S.D. of three experiments. ■: 0%, ○: 2%, ▲: 5%.

에도 사용되고 있다.³⁵⁻³⁷⁾ Figure 4에 패취 내 PGML의 농도에 따른 10시간 동안의 총투과량의 변화가 나타나 있다. 2% 농도에서 6배, 5%의 농도에서 약 12배의 증가를 나타내어 농도가 증가할수록 총투과량이 크게 증가하였다. 0.2, 0.4 mA/cm²의 전류를 20분 동안 전처리한 후 패취를 제거하고 다시 약물 및 PGML (5%)이 함유된 패취를 피부에 부착하고 10시간 동안 투과를 조사한 결과가 Figure 5에 나타나 있다. 10시간 동안의 총 투과량을 보면 단순확산에 의한 투과는 501.3 \pm 65.5 μ g/cm²를 나타내었고 0.2 mA/cm²의 전류로 전처리 하였을 때에는 583.8 \pm 53.2 μ g/cm², 0.4 mA/cm²

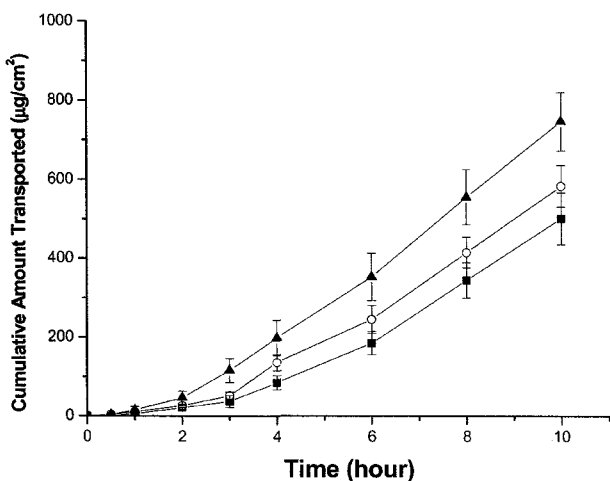


Figure 5—The effect of pretreatment-current density on transport of ketoprofen from karaya gum patch with PGML across hairless mouse skin *in vitro*. Pretreatment-current was applied for 20 minutes. Results are expressed as mean \pm S.D. of three experiments. ■: passive delivery, ○: 0.2 mA/cm², ▲: 0.4 mA/cm².

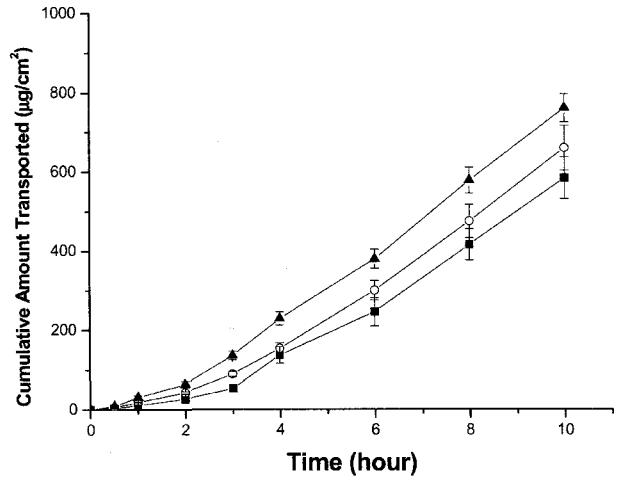


Figure 6—The effect of pretreatment-current duration on transport of ketoprofen from karaya gum patch with PGML across hairless mouse skin *in vitro*. Pretreatment-current density applied was 0.2 mA/cm². Results are expressed as mean \pm S.D. of three experiments. ■: 20 min, ○: 40 min, ▲: 60 min.

의 전류로 전처리 하였을 때에는 747.4 \pm 74.1 μ g/cm²을 나타내어 전류적용에 의해 투과량이 증가하였고 또 전류세기에 비례하여 증가하였다. 또한 Figure 6을 보면 전류세기가 일정 (0.2 mA/cm²) 할 때 전류 전처리 기간이 20분에서 40, 60분으로 증가함에 따라 10시간 동안 총투과량이 583.8 \pm 53.2 μ g/cm²에서 각각 660.0 \pm 56.6, 760.7 \pm 35.4 μ g/cm²으로 증가하였다.

이 같은 결과는 투과증진제인 PGML의 투과증진 효과뿐만 아니라 전류의 투과증진 효과가 부가적으로 작용하고 있음을 나타내고 있다. 즉 피부투과증진제의 효과에 의해 전류의 효과가 사라지는 것이 아니고 전류에 의한 효과가 추가적으로 작용할 수 있음을 나타낸다. 대부분의 패취 제형이 투과증진제를 함유하고 있다는 점에서 이 결과는 전류 전처리 방법의 실제 적용에 있어 유용성을 보여준다고 볼 수 있다. 한가지 주목해서 보아야 할 점은 전류세기를 0.2 mA/cm²로 하여 40분 적용한 경우와 0.4 mA/cm²로 하여 20분 적용한 경우 그 투여 전류량은 같은 값이지만 총투과량은 각각 660.0 \pm 56.6 및 747.4 \pm 74.1 μ g/cm²을 나타내어 약 87 μ g/cm²의 차이를 나타낸다는 점이다. 즉 전류세기가 강할수록 더 큰 투과증진 효과를 나타내는데 이 결과는 피부의 전기적 저항의 변화와 상관관계가 있다고 판단된다. *In vivo* 상태에서 volar forearm 피부를 대상으로 하여 전류 적용 시 피부저항 감소 및 전류를 차단한 후의 피부의 회복 속도를 연구한 결과를 보면 투여 전류량이 같은 양일 때 작은 전류세기로 길게 전류를 적용한 경우보다 큰 전류세기로 짧은 기간 동안 전류를 적용한 경우에 전기적 저항은 더 크게

감소하고 또한 전류 적용 전의 저항으로 회복되는 기간도 길어진다.²¹⁾ 상기된 투과량의 차이도 이 같은 전기적 저항의 변화 차이 때문에 기인된다고 사료된다.

결 론

짧은 시간 동안 패취 적용 피부 부위에 전류를 전처리하였을 때에 패취로부터의 단순확산에 의한 약물의 투과도가 크게 증가함을 관찰하였다. 또한 투과증진제를 패취에 함유하였을 때에 투과증진제의 증진 효과 뿐 아니라 전류 전처리에 의해 투과도의 부가적인 증가가 일어남을 알 수 있었다. 이 같은 결과는 단시간의 전류 전처리가 연속적인 이온토포레시스에 의한 피부의 자극을 최소화하며 피부를 통한 약물의 증가를 크게 증가시킬 수 있는 유용한 투과증진 방법으로 사용될 수 있음을 알려주고 있다.

감사의 글

이 연구는 한국과학재단 여자대학교 연구기반확충사업(R06-2002-015-01003-0)의 연구비로 수행되었습니다.

문 헌

- 1) S. Chong, H.L. Fung, J. Hadgraft and R.H. Guy, Transdermal drug delivery systems: pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerance development : In *Transdermal Drug Delivery, Developmental Issues and Research Initiatives*, J. Hadgraft and R.H. Guy (Ed.), Marcel Dekker, New York, U.S.A., p 135 (1989).
- 2) M.C. Audet, M. Moreau, W.D. Koltun, A.S. Waldbaum, G. Shangold, A.C. Fisher and G.W. Creasy, Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs. an oral contraceptive: a randomized controlled trial, *JAMA*, **285**(18), 2347-2354 (2001).
- 3) Electronic Orange Book, Food and Drug Administration, December 2004.
- 4) Retail and Provider Perspective, IMS Health, 2001.
- 5) E.F. Sherertz, K.B. Sloan and R.G. McTiernan, Transdermal delivery of 5-fluorouracil through skin of hairless mice and humans in vitro: a comparison of the effect of formulations and a prodrug, *Arch. Dermatol. Res.*, **282**(7), 463-468 (1990).
- 6) R.O. Potts, G.M. Golden, M.L. Francoeur, V.H.W. Mak and R.H. Guy, Mechanism and enhancement of solute transport across the stratum corneum, *J. Controlled Release*, **15**, 249-260 (1991).
- 7) 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).
- 8) H.A.E. Benson, J.C. McElnay, R. Harland and J. Hadgraft, Influence of ultrasound on the percutaneous absorption of nicotinate esters, *Pharm. Res.*, **8**, 204-209 (1991).
- 9) S.L. Chang, G.A. Hofmann, L. Zhang, L.J. Deftos and A.K. Banga, The effect of electroporation on iontophoretic transdermal delivery of calcium regulating hormones. *J. Controlled Release*, **66**, 127-33 (2000).
- 10) S. Le Duc, *Electric ions and their use in medicine*, Rebman, London, England (1908).
- 11) P.G. Green, R.S. Hinz, A. Kim, C. Cullander, G. Yamane, F.C. Szoka Jr. and R.H. Guy, Transdermal iontophoresis of amino acids and peptides *in vitro*, *J. Controlled Release*, **21**, 187-190 (1992).
- 12) R.R. Burnette, J. Hadgraft and R.H. Guy, Iontophoresis : In *Transdermal Drug Delivery*, R.H. Guy and J. Hadgraft (Ed.), Marcel Dekker Inc., New York, U.S.A., 247-291 (1989).
- 13) G. Hritzo, Management of postsurgical hyperhidrosis with direct current and tap water: a case report, *J. Hand Ther.*, **17**, 42 (2004).
- 14) P.M. Farrell and R.E. Kosciak, Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis, *Pediatrics*, **97**, 524-528 (1996).
- 15) W.T. Zempsky and T.M. Parkinson, Lidocaine iontophoresis for topical anesthesia before dermatologic procedures in children: a randomized controlled trial, *Pediatr. Dermatol.*, **20**, 364 (2003).
- 16) M.A. Ashburn, J. Streisand, J. Zhang, G. Love, M. Rowin, S. Niu, J.K. Kievit, J.R. Kroep and M.J. Mertens, The iontophoresis of fentanyl citrate in humans, *Anesthesiology*, **82**, 1146-53 (1995).
- 17) S.Y. Kim and S.Y. Oh, Iontophoretic Delivery of Vitamine C 2-phosphate, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **34**, 201-207 (2004).
- 18) A. Sieg, R.H. Guy and M.B. Delgado-Charro, Reverse iontophoresis for noninvasive glucose monitoring, *The Internal Standard Concept*, **92**, 2295-2302 (2003).
- 19) P. Singh and H.I. Maibach, Iontophoresis in drug delivery: basic principles and applications, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **11**, 161-213 (1994).
- 20) R.R. Burnette and T.M. Bagniefski, Influence of constant current iontophoresis on the impedance and passive Na⁺ permeability of excised mouse skin, *J. Pharm. Sci.*, **77**, 492-497 (1988).
- 21) S.Y. Oh and R.H. Guy, Effect of iontophoresis on the electrical properties of human skin in vivo, *Int. J. Pharm.*, **124**, 137-142 (1995).
- 22) S.Y. Oh and R.H. Guy, Effect of enhancers on the electrical properties of skin: The effect of Azone and ethanol, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **24**, S41-S47 (1994).
- 23) S.Y. Oh and R.H. Guy, The effect of oleic acid and propylene glycol on the electrical properties of skin, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **24**, 281-287 (1994).
- 24) S.C. Chi and H.W. Jun, Anti-inflammatory activity of

- ketoprofen gel on carrageenan induced paw edema in rats, *J. Pharm. Sci.*, **79**, 974-977 (1990).
- 25) G.R. Hanson, Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory drug, In *Remington: The Science and practice of pharmacy*, 19th Ed., A.R. Gennaro (Ed.), Mack Publishing Company, Easton, U.S.A., p. 1214 (1995).
- 26) J. Jacobs A.G. Golstein, M.E. Kelly and B.S. Bloom, NSAIDs dosing schedules and compliance, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **22**, 726-727 (1988).
- 27) M.F. Cuthbert, Adverse reactions to non-steroidal anti-rheumatic drugs, *Curr. Med. Res. Opin.*, **2**, 600-609 (1974).
- 28) K. Sugibayashi, K. Nakayama, T. Seki, K. Hosoya and Y. Morimoto, Mechanism of skin penetration-enhancing effect by laurocapram, *J. Pharm. Sci.*, **81**, 58 (1992).
- 29) S.I. Yum, Permeation enhancement with ethanol : In *Drug permeation enhancement*, Hsieh, D.S. (Ed.), Marcel Dekker: New York, U.S.A., pp. 3-17 (1994).
- 30) T. Yamamoto and Y. Yamamoto, Electrical properties of the epidermal stratum corneum, *Med. Biol. Eng.*, **March**, 151-158 (1976).
- 31) E.R. Scott, H.S. White and J.B. Phipps, Direct imaging of ionic pathways in stratum corneum using scanning electrochemical microscopy, *Solid State Ionics*, **53-56**, 176-183 (1992).
- 32) C. Cullander and R.H. Guy, Sites of iontophoretic current flow into the skin: Identification and characterization with the vibrating probe electrode, *J. Invest. Dermatol.*, **97**, 55-64 (1991).
- 33) R.R. Burnette and B. Ongpipattanakul, Characterization of the pore transport properties and tissue alteration of excised human skin during iontophoresis, *J. Pharm. Sci.*, **76**, 765-773 (1987).
- 34) S.Y. Oh, L. Leung, D. Bommaman, R.H. Guy and R.O. Potts, Effect of current, ionic strength and temperature on the electrical properties of skin, *J. Controlled Release*, **27**, 115-125, (1993).
- 35) S.D. Roy, E. Roos and K. Sharma, Transdermal delivery of buprenorphine through cadaver skin, *J. Pharm. Sci.*, **83**(2), 126-30 (1994).
- 36) H.S. Gwak, I.K. Chun, Effect of vehicles and penetration enhancers on the *in vitro* percutaneous absorption of tenoxicam through hairless mouse skin, *Int. J. Pharm.*, **236**, 57-64 (2002).
- 37) J. Jona, J. Audett and N. Singh, Transdermal patch and method for administering 17-deacetyl norgestimate alone or in combination with an estrogen, United States Patent: 6,071,531.