

## Slim Patch Type을 이용한 카페인 경피흡수에 관한 연구

김정수 · 권동환 · 임도형 · 김구서 · 강진양\*

삼육대학교 약학과

(2006년 3월 18일 접수 · 2006년 4월 7일 승인)

### In Vitro Study of Transdermal Delivery System for Caffeine in Slim Patch Type

Jung-Soo Kim, Dong-Hwan Kwon, Do-Hyeong Lim, Gu-Seo Kim and Chin-Yang Kang\*

Department of Pharmacy, Sahm Yook University, Seoul 139-742, Korea

(Received March 18, 2006 · Accepted April 7, 2006)

**ABSTRACT** – The aim of this study was to investigate the feasibility and optimize permeability of slim patch type as a transdermal delivery system of caffeine. Slim patch type was formulated and tested in modified Franz diffusion cell across cellulose membrane and hairless mouse skin in pH 5.8 phosphate buffer solution (PBS). The effect of Pharmsolv® and drug concentration on permeation at four model, 1, 2% Pharmsolv® with 0.12 mg/cm<sup>2</sup> caffeine and 0.12, 1.2 mg/cm<sup>2</sup> caffeine with 2% Pharmsolv® through hairless mouse skin was studied *in vitro*. The release of caffeine from slim patch with various loading was fitted by the Higuchi's diffusion equation. The result showed that chemical Pharmsolv® produced a large and significant increase of permeation. The effect of 2% Pharmsolv® on permeation of caffeine was greater about 10-fold greater than 1% Pharmsolv® in first 60 minutes. The effect of drug concentration, however, was lower than that produced by chemical Pharmsolv®. Within the tested system, the most efficient combination for caffeine slim patch type was 0.12 mg/cm<sup>2</sup> caffeine with 2% Pharmsolv®, although 1.2 mg/cm<sup>2</sup> caffeine with 2% Pharmsolv® showed highest amounts permeation, because permeated percentages were significantly lower about 1/4~1/5 times.

**Key words** – Caffeine, Slim patch, Transdermal delivery system, Pharmsolv®, Modified Franz cell

카타플라스마(습포제)제의 특징은 사용하는 용매가 수용액이며, 기본 조성으로 수용성 점착성물질과 결합제, 가교제, 습윤용해제, 부형제 및 유효성분 그리고 관련 기타 물질로 구성되어 있다. 특히 제제 특성상 전체 조성에 사용한 수분의 함량이 60~65% 이하가 되면 기대효과가 많이 저하되기 때문에 수분의 감소를 억제하기 위해 조성 가운데 유상이 필요하며 수상 가운데 분산(O/W)되어 있다. 일반적으로 제조시 따로 유상에 정유성분인 멘톨과 캄파, 티몰을 혼합하여 국소접촉시 접촉면의 혈관확장과 혈액순환의 촉진을 통해 주요 성분의 피부내 투과를 돕고 있으며 그리고 조성 가운데 글리세린은 수분의 증발을 억제하며 동시에 보습작용을 하고 있다. 또한 유효성분의 방출이 서방성이기 때문에 장시간에 걸친 효과가 기대되는 이점이 있어 제제상 수분의 함량이 매우 중요하며, 첩부제와 비교시 제조법이 solvent process인 경우 사용하는 용매가 첩부제들은 유기용매인 반면 카타플라스마제는 수용액이므로 피부에 대한 자극등 유기용매로 인한 부작용이 상대적으로 없는 장점을 가지고 있다. 그러나 면적당 고

체도포량이 많고 또한 1매당 15~20g 정도로 경우에 따라 차이가 심하여 효과적인 약물전달이 어려우며 비후하여 적용과 사용이 불편한 단점이 있다. Slim patch type이라는 용어는 화장품분야에서 최근 몇 년전부터 사용하고 있는 제제형태로서 제제총칙에는 없는 것이다. 특히 기능성화장품의 확대로 보습 또는 미백작용이 있는 성분을 활용한 마스크팩의 수요가 증가하면서 더욱 기대효과를 증강시키고 피부에 거부감이 적은 제제의 필요성에 따라 유럽과 북미 지역에서 부터 개발되고 현재 많이 사용되고 있는 제제형태이다. 이에 slim patch type은 기능성화장품으로서 현재 카타플라스마제의 장점을 활용하고 점착성 및 도포량을 조절하여 비후하거나 사용상의 불편한점을 개선하면서 흡수촉진제를 통해 특정성분의 피부내 투과를 기대하는 제제형태로 개선되고 있다.

카페인을 커피, 홍차, 녹차, 코코아, 청량음료와 같은 기호음료에 다량 함유되어 있어 식생활 문화를 통하여 매우 가깝게 접하는 물질이다. 또한 의학적으로는 중추신경계 흥분, 심장 흥분, 관상혈관과 말초혈관 확장, 뇌혈관 수축, 골격근 흥분, 위산분비 촉진, 이노 촉진 등의 작용을 나타내어 신생아 무호흡증, 각성 유지, 중추흥분 등의 치료목적으로 사용한다. 최근에는 체지방을 감소시키기 위한 용도로 경구투여

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)3399-1600, E-mail : kangcy1215@hanmail.net

및 피하주사를 이용한 국소적용을 하고 있다. 이는 카페인이 부신수질로부터 catecholamine의 분비를 증가시켜 adenylate cyclase를 활성화 하고 cAMP 분해효소인 phosphodiesterase (PDE)를 억제하여 지방세포내의 cAMP농도를 증가시키기 때문이다. 즉, 체지방으로부터 유리지방산 (Free Fatty Acid; FFA)으로의 산화를 촉진하는 lipoprotein lipase(LPL)를 활성화하는 cAMP의 농도가 증가하기 때문인 것으로 알려져 있다.<sup>1,3)</sup>

그러나, 경구 투여 시, 약효 발현과 함께 전신적 부작용으로 진전, 오심, 불면, 초조 등의 증상과 장기간 사용 하는 경우에는 금단증상 등의 부작용이 나타난다. 또한 피하주사 시 사용의 불편함 때문에, 일정 약물농도의 국소 적용이 힘들다. 그러므로 카페인을 경피 흡수를 이용하여 투여할 경우 이와 같은 부작용을 줄일 수 있을 뿐 아니라 위장관을 통과하지 않으므로 위장장애도 현저히 줄일 수 있고 초회통과도 피할 수 있다. 또한 일정속도로 지속적으로 약물을 전달시킬 수 있어 적용자의 사용이 용이하며 필요시 약물투여를 손쉽게 중단할 수 있다. 아울러 목표 부위에 투여하면 그 부위에만 흡수 침투되어 목표부위에 많은 약물을 집중시킬 수 있는 등 여러 가지 장점이 있다.

카페인(1,3,7-Trimethylxanthine)은 theophylline, theobromine과 함께 methylxanthine계 alkaloid이다. 다른 methylxanthine계와 마찬가지로 직접 또는 간접적으로 세포내  $Ca^{2+}$ 을 증가시키거나 cyclic nucleotide phosphodiesterase를 억제시켜 세포내 cyclic AMP를 증가시키며 adenosine 수용체를 봉쇄한다.  $T_{max}$ 는 15~45분이며  $T_{1/2}$ 는 성인에서 3~7.5시간으로 평균 4.9시간이다.<sup>4,7)</sup>

본 연구에서는 가능성화장품으로 활용하기 위한 slim patch의 기본 조성을 확립하고, 녹차추출물과 Citrus aurantium 성분을 혼합한 slim patch를 제조한 뒤 그 가운데 특히 체지방을 산화시켜 FFA로 유리시키는 Methylxanthine계 물질인 카페인의 경피투과 정도를 확인하고자 하였으며, 일정한 농도 패턴의 유지와 흡수촉진물질에 따른 경피투과 변화를 확인하여 가장 적절한 흡수촉진물질의 농도결정을 통해 기대되는 효과 및 적용시 편의성등을 향상시킨 가능성화장품 제제로 개발 가능성을 연구하고자 하였다. 먼저 카페인 함유 slim patch제조를 위해 제제화를 실시하였는데, slim patch는 cataplasma와 patch의 중간형태로 일반적인 조성은 cataplasma를 기본으로하여 점착제와 경화제 성분 함량을 조정하였으며, 코팅량과 두께는 patch와 비슷하게 제조하면서 사용 시 부착의 편리성과 피부친화성 그리고 다양성을 개선시킨 제제이다. 계속해서 제제학적 평가를 하고자 modified Franz diffusion cell을 이용한 셀룰로오즈막(인공막)과 마우스피부

투과 실험을 통해 녹차추출물과 Citrus aurantium 성분 가운데 카페인의 투과특성을 관찰하였으며, 투과 촉진제와 혼합물의 함량에 따른 카페인 투과의 변화 추이를 측정 하였다. 이에 slim patch로의 가능성과 기능적이고 지속적인 제제형태로서의 몇 가지 결과를 얻었다.

## 실험 방법

### 시약

카페인 표준품은 Korea United Pharm사 제품을 사용하였으며, Slim patch제조를 위한 gelatin, glycerin, polyvinyl alcohol은 Yakuri Pure Chemicals사, polyacrylate는 Samwon Chemical사, Pharmsolve<sup>®</sup>는 ISP Technologies에서 구입하였다. Receptor phase 제조를 위한 potassium phosphate monobasic과 sodium hydroxide 그리고 mobile phase 제조를 위한 trifluoroacetic acid는 Yakuri Pure Chemicals사, acetonitrile와 deionized water는 J.T. Baker 제품을 사용하였다.

### 실험동물

실험에 사용된 동물은 실험실 환경에 적응된 것으로 6~8 주령의 웅성 무모 마우스를 사용하였다. 동물사육조건은 온도 20~25°C, 습도는 60±5%, 명암교대 시간은 12시간을 유지하였다. 실험 중을 제외하고는 물과 먹이를 충분히 공급하였고 실험 24시간 전에는 절식하였다.

### Slim Patch의 제조

수용성 점착성분들인 젤라틴, 폴리비닐알콜과 부형제인 카올린을 전체함량에 80%인 정제수에 혼합하여 A액으로 하고 50~70°C정도 온도에서 교반하면서 내용물을 용용시킨다. 그 밖에 주요성분(녹차추출물질, citrus aurantium, 흡수촉진제인 Pharmsolv<sup>®</sup>)과 폴리아크릴산나트륨등은 글리세린에 혼합하고 교반하여 B액으로 한 뒤 A액중에 B액을 교반하면서 혼합시켜 시간이 경과 되면서 점착력이 증가된 조성을 얻었다. 이를 코팅기에 옮긴 후 5~6 mm이하의 두께로 코팅하되 도포면적은 10×7 cm<sup>2</sup>(가로×세로), 도포량을 7~9 g 정도로 조정된 slim patch를 제조 하였다. 처방조성은 Table I에 기술하였으며, 전체의 제조과정을 Scheme 1에 나타내었다.

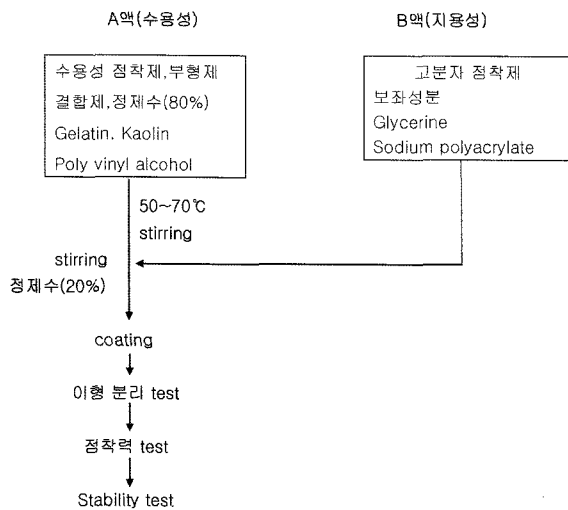
### 점착력 시험

제조한 slim patch의 점착정도를 알아보기 위해 Quick-Stick법(PSTC test)으로 시험을 하였던 비교하기위해 제조후 1시간 경과된것과 1, 2, 3일간 숙성 시킨제제를 가지고 시험 하였다.

**Table 1**–The Formulation Composition of Slim Patch

Ingredients	Ratio(%)
Gelatin	3.68
PVA	4.40
EDTA	0.15
Water	42.5
SPA	4.50
Gricinal	0.10
Glycerine	42.5
Extracts of Green tea	1.17
Citrus aurantium	1.00

## Formulation

**Scheme 1**–Slim patch의 제조순서.

### 피부투과

피부투과 실험은 modified Franz cell(11 mL, pyrex)에서 하였고, pH meter는 Cyberscan pH 1000사 제품을 사용하였다. 셀룰로오즈막은 Sigma Chemical, 그리고 0.45 PVDF Membrane filter는 WOONG KI Science의 제품을 사용하였다.

### 약물 방출 시험

Modified Franz diffusion cell을 사용하여 slim patch로부터의 혼합물중 카페인의 방출량을 구하였는데 slim patch 면적은 4 cm<sup>2</sup>의 slim patch를 셀룰로오즈막(dialysis tubing, Sigma)위에 부착시키고 receptor phase로는 실험 전 미리 37°C로 가온하여 준비한 pH 5.8 인산완충액을 사용하였다. 셀의 부피는 11 mL, 실험 중 온도는 37±0.5°C, 교반 속도는 600 rpm으로 일정하게 유지하였다. 실험을 진행하면서 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8시간 간격으로 receptor측에서 마이크로피펫을 이용하여 1 mL씩 정확히 채

취하여 0.45 μm PVDF Membrane filter로 여과한 액을 검액으로 하여 HPLC로 분석하였고, 매회 채취 후 receptor 측에 인산완충액 용액을 동량 보충하여 주었다.

### 약물 방출에 미치는 약물 함량의 영향

카페인의 양이 0.12, 0.48, 0.84, 1.2 mg/cm<sup>2</sup>이 되는 포화 용액을 준비해 예비실험을 하였다. 그 결과, 농도차이에 의한 방출량이 유의적인 변화가 적어 카페인의 양이 0.12 mg/cm<sup>2</sup>와 1.2 mg/cm<sup>2</sup>인 slim patch를 제조하여 방출실험을 하였다.

### In vitro 피부 투과 실험

무모마우스를 cervical dislocation으로 희생시키고 복부 쪽의 남은 털을 제모크림을 사용하여 제거하였으며, 약 5 cm × 5 cm의 크기로 적출하여 피하지방과 혈관을 피부가 상하지 않도록 조심스럽게 제거하였다. 이렇게 적출한 무모마우스의 복부피부는 실험에 사용할 때까지 -20°C에서 보관하였으며, 보관기간은 4일을 넘지 않도록 하였다. 사용 시에는 4의 크기로 잘라서 사용하였다.

### 피부 투과도의 측정

Modified Franz diffusion cell을 사용하여 slim patch로부터의 약물의 방출량을 구하고 약물 방출 속도를 구하였다. 4 cm<sup>2</sup>의 slim patch를 적출 피부에 붙이고, 적출 피부를 donor와 receptor phase 사이에 고정시킨 후 receptor phase로는 실험 전 미리 37°C로 가온하여 준비한 pH 5.8 인산완충액을 사용하였다. 셀의 부피는 11 mL, 실험 중 온도는 37±0.5°C, 교반 속도는 600 rpm으로 일정하게 유지하였다. 실험을 진행하면서 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 시간 간격으로 receptor측에서 마이크로피펫을 이용하여 1 mL씩 정확히 채취하여 0.45 μm PVDF Membrane filter로 여과한 액을 검액으로 하여 HPLC로 분석하였고 매회 채취 후 receptor 측에 인산완충액 용액을 동량 보충하여 주었다.

### 투과촉진제에 의한 약물방출의 영향

투과촉진제로 Pharmsolve<sup>®</sup>를 선택하여 각각 1, 2% 함유 되도록 slim patch를 제조하여 in vitro 피부 투과 실험을 통해서 약물의 피부 투과량을 측정하였다. 실험방법과 분석 방법은 동일하게 적용하였다.

### HPLC 분석 조건

정량분석 기기는 Shiseido Co.의 Shiseido Nanospace SI-2 3001 Pump, Shiseido Nanospace SI-2 3002 Detector,

Shiseido Nanospace SI-2 3004 Column oven로 구성된 HPLC를 사용하였으며 Donam Instrument Inc.(Korea)의 ds CHROM<sup>2000(PI)</sup>으로 제어하였다. 분석조건으로 Column은 Xterra C<sub>18</sub>(5 μm, Size 3.9×150 mm, Waters), mobile phase는 acetonitrile:0.05% trifluoroacetic acid(13:87), flow rate는 500 μL/min, UV detector는 254 nm에서, temperature는 35°C, injection volume은 20 μL으로 분석하였다.

**Data 분석**

Slim patch로부터 내용물중 카페인의 피부 투과도는 modified Fick's equation을 사용하여 계산되었다.<sup>8)</sup>

$$J = V \frac{d_c}{A d_t}$$

J=steady-state flux(μg/cm<sup>2</sup>/hr)

d<sub>c</sub>/d<sub>t</sub>= 평형상태에서 단위 시간당 피부를 통과하는 약물농도

V=receptor compartment 의 volume(cm<sup>2</sup>)

A= 약물의 투과가 일어나는 피부의 면적(cm<sup>2</sup>)

즉, 시간(t)에 따르는 단위 면적당 피부를 통과하는 카페인(Q)의 양을 plot하고, 이 plot의 직선 부분의 기울기를 이용하여 피부 투과 속도를 계산하였으며, 특정 시간에서 피부를 통과하는 약물의 양은 아래의 식을 이용하여 계산되었다.

$$Q = \frac{ADKC_d}{h}$$

Q : 시간 t에서 피부를 통과하는 약물의 양

D : 확산계수(cm<sup>2</sup>/sec)

K : 피부내 약물의 분배계수

A : 피부의 effective surface area

h : 피부의 두께

C<sub>d</sub> : donor phase내 약물 농도

T<sub>L</sub> : lag-time(hr)

또한, 투과계수를 구하기 위하여 우선 특정시간에서의 피부투과 약물의 양을 시간에 대하여 미분하였고,

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DSK(C_d - C_r)}{h}$$

만약, receptor phase sink 상태가 유지된다면,

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DSK C_d}{h} = PSC_d$$

으로 이로부터 투과계수를 위의 식으로 이용하여 구하였다.

**결과 및 고찰**

**점착력시험**

Quick stick법에 따라 실시한 점착력시험에서 제조후 1시간 정도 지난 경우 잔류물이 남았지만 1, 2, 3일간 숙성한 제제 모두가 강판에 잔류물이 남지않아 적당한 응집력을 형성하였음을 알았다.

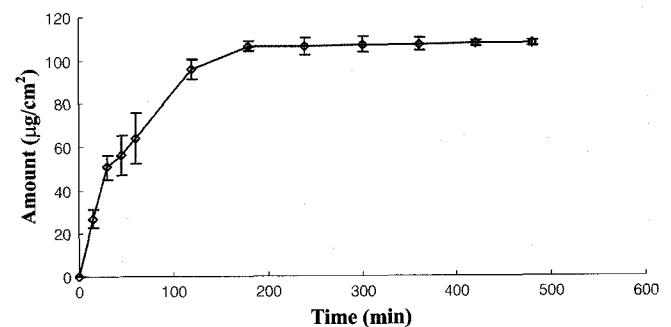
**셀룰로오즈막을 통한 약물방출의 양상**

경피용 TDS제제로부터의 약물의 방출 양상은 USP 용출제 3, 4, 5법이나 Franz 확산 장치를 사용하며, 반고형상의 크림, 용액, 겔 등은 Franz 확산 장치에 합성막을 사용하여 수행한다. 보통 확산 장치에 따라 용액 내에 수동력(hydrodynamics), 혼합 효율 및 온도 조절에 차이가 나기 때문에 다양한 장치의 모델이 연구되고 있다.

본 실험에서는 수직형으로 Franz cell의 단점을 보완하여 온도 변화를 막을 수 있도록 고안된 modified Franz cell을 사용하여 방출 실험을 하였는데 약물 방출은 Higuchi 모델에 따르는 것이 관찰되었다. 그 결과를 Figure 1에 나타내었으며 후기 방출 속도가 전기에 비하여 상대적으로 작게 관찰되었는데, 그 이유는 초기에는 약물의 확산 거리가 짧고, 확산층을 포화시키는 약물의 농도가 커서 많은 양이 방출되지만 시간이 경과함에 따라 slim patch내의 약물 농도가 작아져 방출량도 작아지기 때문이라고 사료된다.

**In vitro 피부 투과 실험**

Pharmsolv<sup>®</sup> 농도에 따른 약물 투과 영향-Pharmsolv<sup>®</sup>의 함량을 1, 2%로 달리 하고 카페인의 농도는 0.12 mg/cm<sup>2</sup>로 고정하여 제조한 slim patch를 무모 마우스피부에서의 약물 방출량과 방출률을 실험하였다. Figure 2를 보면, 검체중 카페인의 피부투과는 초기의 비정상상태를 제외하고는 시간 t에



**Figure 1**—Cumulative amounts-time profiles of caffeine across cellulose membrane from 0.12 mg/cm<sup>2</sup> caffeine loading slim patch with 1% enhancer (n=3, ±S.E.M.).

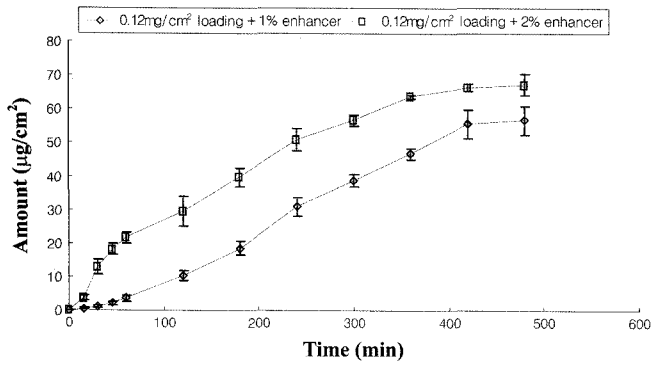


Figure 2—Cumulative amounts-time profiles of caffeine across hairless mouse skin from 0.12 mg/cm<sup>2</sup> caffeine loading slim patch with 1% and 2% enhancer (n=3, ± S.E.M.).

서 투과량 Q가 시간 t에 대하여 평형상태인 정상상태에 도달하기 까지 직선으로 평형상태인 0차 속도식을 나타내었다. 이것은 피부투과가 정상상태에 도달하기 까지 일정농도를 유지하면 카페인이 마우스피부를 일정한 속도로 투과함을 나타낸다.

2% Pharmsolv<sup>®</sup> 함유 slim patch는 1%에 비해 초기 1시간동안은 약 10배의 투과량과 투과율 증진을 나타내고, 그 후 8시간까지는 약 3배의 투과량과 투과율 증진 증진을 나타내었다.

셀룰로오즈막과 마우스피부에서의 약물투과 비교—카페인 0.12 mg/cm<sup>2</sup>와 Pharmsolv<sup>®</sup> 1% 함유한 slim patch의 셀룰로오즈막과 마우스피부를 이용한 투과량과 투과율을 비교하였다. 셀룰로오즈막을 투과한 투과속도가 마우스피부 보다 약 4.5배 빨랐고, 투과량과 투과율은 약 2배 가량 높았다.

카페인의 membrane 투과는 cellulose와 마우스피부 모두에서 초기의 비정상상태를 제외하고는 시간 t에서 투과량 Q가 시간 t에 대하여 직선적으로 평형상태인 0차 속도식을 나타내었다. 이것은 피부투과가 정상상태에 도달하면 카페인이 membrane을 일정한 속도로 투과함을 나타낸다.

카페인의 농도에 따른 약물 투과 영향—카페인 함량에 따른 투과양상을 확인하기 위해 함량을 각각 0.12, 1.2 mg/cm<sup>2</sup>로 달리하고 Pharmsolv<sup>®</sup> 2%를 함유하는 slim patch를 마우스피부에서만 카페인 투과량과 투과율을 실험하였다.

Figure 3을 보면 1.2 mg/cm<sup>2</sup> 카페인 함유 slim patch가 0.12 mg/cm<sup>2</sup> slim patch보다 약 2배의 투과량을 나타내었다. 이는 loading dose의 증가가 투과량 증가에 영향을 미치는 하지만 결과적으로 카페인의 경우 10배의 농도 차이에 비해 극소량의 카페인 전달 효율은 높지않음을 알 수 있다.

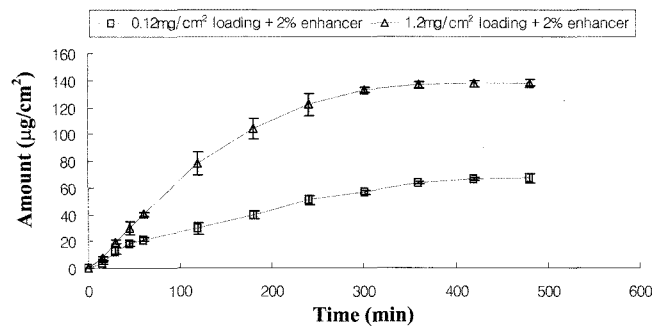


Figure 3—Cumulative amounts-time profiles of caffeine across hairless mouse skin from 0.12 mg/cm<sup>2</sup> and 1.2 mg/cm<sup>2</sup> caffeine loading slim patch with 2% enhancer (n=3, ±S.E.M.).

## 결론

본 연구에서는 녹차추출물과 citrus aurantium을 함유한 slim patch를 제조하고 주요성분 가운데 카페인에 대한 셀룰로오즈막과 적출한 마우스피부를 통한 *in vitro* 상피부투과시험을 수행하였으며 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 카타플라스마제의 장점과 단점을 보완한 slim patch를 Table I에 나타난 처방조성에 따라 제조하고 1일 이상 실온에서 숙성한 결과 기능성화장품의 한 제제형태로 가능함을 확인 하였다.
  2. *In vitro* 피부 투과실험 결과와 셀룰로오즈막 및 마우스피부 모두가 Higuchi 확산식을 따라 투과됨을 알 수 있었다.
  3. Slim patch제조시 제제로부터 주요성분의 방출 양상을 확인하기 위해 실시한 셀룰로오즈막 투과시험 결과 마우스피부 투과 때 보다 투과 속도가 약 4.5배 빨랐고 투과량과 투과율은 약 2배 가량 높았다.
  4. 카페인 함유 slim patch의 제제화 실험결과 Pharmsolv<sup>®</sup>가 1%인 경우보다 2%일때 카페인 1.2 mg/cm<sup>2</sup>에서 가장 높은 투과량과 투과 속도를 나타내었다.
  5. Pharmsolv<sup>®</sup>를 1%와 2%로 하고 각각 카페인을 0.12 mg/cm<sup>2</sup>와 1.2 mg/cm<sup>2</sup>씩 함유하는 slim patch를 제조하여 *in vitro* 실험에서 피부투과시험을 수행한 결과 각각의 제제가 농도의 차이가 10배 정도 나지만 실제 투과율에 있어서는 2배밖에 차이가 나지 않았다. 이는 농도를 많이 증가시켜도 효율은 높지않다는 것을 의미하였다.
- 이상의 결과를 종합하여 볼 때 녹차추출물과 Citrus aurantium을 함유한 slim patch의 경우 2% Pharmsolv<sup>®</sup>와 1.2 mg/cm<sup>2</sup>을 포함하는 slim patch의 투과량이 가장 높았지만 투과효율을 고려할 때 2% Pharmsolv<sup>®</sup>, 0.12 mg/cm<sup>2</sup>가 적당함을 알 수 있었다. 이에 약물의 농도를 어느정도 조절 하므로서 피부로의 투과효율을 극대화 시킬수 있고, 지속적

인 기대효과가 가능한 기능성화장품의 한 제제형태로 slim patch 개발이 가능하리라 기대된다.

### 감사의 말씀

본 연구는 (주)코바스의 지원에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

### 참고문헌

- 1) J.K. Chen, K. Xu, J.P. Petzer, R. Staal, Y.H. Xu, M. Beistein, P.K. Sonsalla, K. Castagnoli, N. Castagnoli and M.A. Schwarzschild, Neuroprotection by caffeine and A<sub>2A</sub> adenosine receptors inactivation in an model of Parkinson's disease, *J. Neuroscience*, **21**, 1-6 RC143 (2001)
- 2) G. Potard, C. Laugel, A. Baillet, H. Schaefer and J.P. Marty, Quantitative HPLC analysis of sunscreens and caffeine during in vitro percutaneous penetration studies, *Int. J. Pharm.*, **189**, 249-260 (1999)
- 3) F.P. Bonica, V. Carelli, G. Di Colo, L. Montenegro and E. Nannipieri, Vehicle effects on *in vitro* skin permeation of and stratum corneum affinity for model drugs caffeine and testosterone, *Int. J. Pharm.*, **100**, 41-47 (1993)
- 4) P.A. Daly, D.R. Krieger, A.G. Dullo, *et al.*, Ephedrine, caffeine and aspirin: Safety and efficacy for treatment of human obesity. *Znt J. Obes.*, **17**, S73-S78 (1993)
- 5) A. Astrup, S. Toubro, S. Cannon, *et al.*, Caffeine: A double blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic and cardiovascular effects in healthy volunteers. *Am. J. Clin Nutr.*, **51**, 759-767 (1990)
- 6) A. Astrup and S. Toubro, Thermogenic, metabolic, and cardiovascular responses to ephedrine and caffeine in man. *Znt. J. Obes.*, **17**, S41-S43 (1993)
- 7) T.J. Horton and C.A. Geissler, Post-prandial thermogenesis with ephedrine, caffeine, and aspirin in lean, pre-disposed obese and obese women. *Znt. J. Obes.*, **20**, 91-97 (1996)
- 8) 최후균, patch의 개발과 전임상 단계에서의 평가, 제 8회 제제 기술 워크샵, 한림원, 3-32 (1996).