

## Alzheimer형 치매치료제인 Tacrine의 경피 투과 특성 연구

이한섭<sup>†</sup>

<sup>†</sup>용인대학교 환경과학대학 환경학과  
(2012년 10월 16일 접수 ; 2012년 12월 17일 수정 ; 2012년 12월 19일 채택)

### Percutaneous Absorption Characteristics of Tacrine in Alzheimer-type Dementia Treatment

Han-Seob Lee<sup>†</sup>

<sup>†</sup>*Department of Environment, University of YongIn, YongIn, 449-714, Korea*  
(Received October 16, 2012 ; Revised December 17, 2012 ; Accepted December 19, 2012)

**요약** : 약물 전달 시스템은 약물의 방출 프로파일, 흡수, 분배 및 제품의 효율성과 안전성, 환자의 편의성과 협조를 향상시키기 위한 제어를 개선하는 명백하게 보호화된 공식화 기술이다. 가장 일반적으로 쓰이는 transdermal 시스템은 다양한 종류의 기술을 사용하는 skin patch다. 다른 투약 방법과 달리, transdermal 시스템은 장기간 사용이 가능하다. 또한, 부작용이 생길 경우, 약물 투약의 중단이 가능하다. karaya gum and locust bean gum(LBG)/water-soluble chitosan oligomer(WSCO)과 같은 Polysaccharide를 TDS의 기본 물질로 선택하였다. 또한, 이 polymers들은 tacrine 물질, 강화제로 규정되어진다. 이러한 polysaccharide 중에서, karaya gum matrix의 침투율은 lipophilic drug *in vitro* 와 같은 tacrine 내에서 가장 빠르다. 우리는 glycerin, PEG 400, and PEG 800를 강화제로 사용하였다. 그러므로, transdermal의 tacrine 흡수율은 vehicle 구성을 바꿈으로써, 혹은 침투 강화제를 사용함으로써 향상되었을 것이다. 특히, vehicle이 스스로의 효과를 강화하는 것과 더불어, vehicle에 강화제를 첨가함으로써 높은 침투 효율이 얻어질 것으로 기대된다.

주제어 : 타크린, 알츠하이머-형 치매, 경피 흡수.

**Abstract** : Drug delivery technologies are patent protected formulation technologies that modify drug release profile, absorption, distribution, and elimination for the benefit of improving product efficacy and safety, as well as patient convenience and compliance. The most commonly used transdermal system is the skin patch using various types of technologies. Compared with other method of dosage, it is possible to use for a long term. It is also possible to stop the drug dosage are stop if the drug dosage lead to side effect. Polysaccharide, such as karaya gum and locust bean gum(LBG)/water-soluble chitosan oligomer(WSCO) were selected as base materials of TDS. Also, these polymers were characterized in terms of enhancers, tacrine contents. Among these polysaccharide, the permeation rate of karaya gum matrix was fastest in tacrine such as lipophilic drug *in vitro*. We used glycerin, PEG 400, and PEG 800 as enhancers.

<sup>†</sup>주저자 (E-mail : hslee@yongin.ac.kr)

Therefore, transdermal absorption of tacrine could be improved by changing vehicle composition or by using penetration enhancers. Especially it would be anticipated that the high permeation efficacy could be obtained by using vehicle that has enhancing effect for itself and by adding enhancers to it.

*Keywords : Tacrine, Alzheimer-type dementia, percutaneous absorption.*

## 1. 서 론

노년인구의 증가와 더불어 노인건강과 질환에 대한 사회적 인식과 관심은 높아지고 있으나 신경계 노인질환 특히 치매에 대한 예방대책이나 치료제가 부족한 실정이다. Dementia(치매)는 노년의 가장 흔한 정신적인 질환이다. 치매를 일으킬 수 있는 원인은 다양하지만 주된 원인이 되는 질환은 Alzheimer's Disease(AD)와 혈관성 치매이다[1-3]. 알츠하이머 치매는 치매환자 대부분을 차지하는 뇌변성 질환이다. 알츠하이머는 남자보다 여자에게 2배 더 발병하며 유전적 요인도 중요하지만 다른 환경적 요인도 작용한다고 알려져 있다[4-5]. 현재까지 치료는 증상완화 또는 진행속도 지연뿐이며 질병자체를 치료하지는 못하고 있다. 미 FDA에서 치료제로 승인한 4개의 acetylcholinesterase(AChE) 억제제가 있다. 이 중에서 tacrine은 cholinesterase 억제뿐 아니라 potassium channels의 차단, monoamine oxidase의 억제보다 더 광범위한 약물학적인 작용을 나타냄이 밝혀졌다. Tacrine의 용량은 80~160 mg/day로 치료효과는 경도~중등도인 것으로 알려져 있으며, 이약은 치료용량 범위에서 비선형적인 약동력학적 성질을 나타내며 치료효과와 부작용면에서 용량-반응관계가 성립한다. 효과를 나타낼 때까지 소요되는 기간이 확실하지 않으므로 가능한 오랜 기간 투여하는 것이 좋다고 알려져 있다. 그러나 경구 투여하는 tacrine의 부작용이 용량 제한적으로 처치되는 환자의 1/3이 식욕부진, 구토, 설사, 간독성 및 어지러움 등을 나타내고 있다[6-8].

한편, 약물의 필요한 량, 필요한 부위에 필요한 시간 동안 지속적으로 전달, 공급하는 서방효과(TRS/time release system)의 발현이 약물전달시스템의 목적이다. 약물의 투여 형태로서는 소화관으로부터 흡수된 약물이 간장에서의

불활성화를 피하기 위하여 전신의 순환계를 관장하는 경로 즉, 점막이나 피부를 개입시키는 방법이 고안되고 있다. 해열 좌제, 흡입제, 설하정 등 점막 경로의 제제는 오래 전부터 이용되어 왔다. 최근에는 간편성이나 효력의 지속성이라는 관점 및 환부부근에 적용하여 부작용이 전신에 퍼지는 것을 억제한다는 이점으로부터 피부를 이용하는 경피투과 치료시스템(TTS/transdermal therapeutic system)이 개발되었다[9-11]. 그러나 다량의 투여가 필요한 약물, 제제가 피부에 자극을 발생시키는 경우, 약물이 피부 내에서 대사되는 경우 및 인슐린과 같이 분자량이 커서 피부침투가 불가능한 경우에는 경피투과제로서 이용이 불가능하다는 단점도 있다.

인체에서 가장 큰 기관인 피부는 외부물질에 대해 낮은 투과성을 가지고 있다. 이는 피부 각질이라는, corneocyte 세포가 박혀진 지질성 매트릭스의 단계적 구조 때문이다. 이 각질 장벽을 극복하는 가장 편리한 방법은 화학적 투과촉진제를 이용하는 것이다. 그러나 약물 전달을 촉진시키기 위한 투과촉진제 연구는 그 연구 대상의 수가 제한적이다. 현재까지 연구를 통해 알려진 바는 약물에 따라 투과촉진제의 효과가 다르다는 것이다. [12-13].

경피투과제는 피부에 직접 적용시키기 때문에 피부에 적용되었을 때 피부자극 및 홍반 유무 등의 부작용을 일으키지 않는 재료를 선택하는 것이 중요하다. 피부를 통해 약물을 효과적으로 전달하는 기술인 경피약물전달 시스템은 일정한 혈중농도를 유지할 수 있으며 위장관에 독성을 나타내는 약물의 경우, 이를 피할 수 있기 때문에 약물 부작용을 최소화할 수 있는 장점이 있다. 그러나 경피 약물전달 방법이 여러 가지 장점을 가지고 있음에도 불구하고 각종 질환의 치료에 폭넓게 사용되지 않고 있는 이유는 피부가 외부로부터 이물질의 침입이

나 체내로부터의 수분의 증발을 막는 피부 장벽으로서 작용하고 있어서 일반 생체막에 비해 물질의 투과성이 매우 낮아 유효 혈중 농도가 매우 낮은 약물들인 경우에만 가능하기 때문이다. 이 같은 문제점을 해결하기 위해 현재 경피 약물전달 분야의 많은 연구들이 약물의 경피투과를 촉진시키는 방법으로 개발의 초점이 맞추어져 있다[14-16].

본 연구에서는 치매치료제 경구 복용 단계의 가장 큰 문제로 지적됐던 부작용인 구토, 설사, 오심, 간독성 및 위장장애를 최소화하고 경피투과 효과를 보기 위하여 Alzheimer형 치매치료제인 tacrine을 겔 연고형태의 경피투과제로 조합하여 이에 대한 특성에 대하여 연구하였다.

## 2. 실험

### 2.1. 재료 및 기기

실험에 사용된 천연고분자 matrix는 인도중앙부 고원지대에 생육하는 *Sterculia urens Roxb.* 또는 *Cochlospermum gossypium A. P. De Candolle*의 줄기와 가지에 인공적으로 상처를 내었을 때 침출되는 검상분비물을 건조·고화하여 얻은 것으로서 갈락토스, 람노스 및 갈락투론산을 주성분으로 하는 다당류인 karaya gum과 carob tree에서 채취한 후 배유 부분을 분리 정제하여 얻은 사슬 모양 중합체의 주성분인 마노스와 갈락토스(4:1)로 구성되었다. 분자량은 약 30만의 중성 다당류인 locust bean gum(LBG)과 D-Glucosamine (2-amino-2-deoxy-D-glucose)의  $\beta$ -(1→4)중합체인 water-soluble chitosan oligomer(WSCO)에는 Sigma사의 시약을, 약물로서 tacrine에는 Sigma사제 특급시약을, 그리고 투과촉진제로 사용된 glycerin, PEG 400과 800에 대해서는 IC Chem 사제 특급시약을 사용하였다. 경피투과제 제조 과정에서는 용매로 Millipore사의 Puris MR-RO 1600을 사용하여 처리한 초순수를 사용하였다. *In vitro* 실험에서의 대체 혈장용액은 Sigma사의 phosphate buffered saline(이하 PBS)을 이용하여 pH 7.4로 제조하였으며 실험에 사용한 기타 용매는 국산용매를 재증류하여 사용하였다. 실험동물은 (주)대한바이오링크에서 4주령 된 체중 100~150 g의 특정 병원체 부재(Specific Pathogen Free, SPF) 숫컷

SD(Sprague-Dawley)계 랫드를 분양 받아서 일주일간 적응 순화시킨 후 건강한 동물을 선택하여 *In vitro*에서의 실험을 위해 막으로 사용할 랫드의 피부를 적출하였다. 랫드는 halomethane을 사용하여 마취하였고, 털을 제거하고 ethanol로 소독한 후 멸균된 수술용 칼로 표피를 가로, 세로 각각 5.0 cm의 크기로 피부를 적출하여 피하지방과 혈관 등을 상하지 않게 제거하였으며 이때 피하지방과 혈관 등을 상하지 않게 주의하였다[17]. 적출한 피부를 장치 중앙에 고정시킨 후 실험을 진행하였다. 실험을 위해 제작된 Fig. 1의 Franz 수평막 셀 drive console을 사용하여 투과실험을 진행하였고, Tacrine의 분자구조는 Fig. 2와 같다.



Fig. 1. Photograph of *In Vitro* transdermal absorption apparatus of drug release.

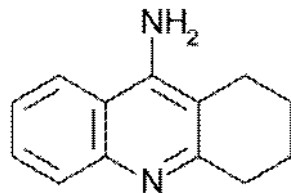


Fig. 2. The structure of tacrine.

### 2.2. 실험 방법

#### 2.2.1. 경피투과제의 제조

수용액에 일정 양의 matrix로 사용된 천연다당류, 약물인 tacrine과 투과촉진제의 양을 일정하게 취하여 각각 용해시켰다. 점성을 지닌 겔상의 수용액은 교반기를 사용하여 일정시간 동안 균일하게 분산 용해하여 만들었다. 이때 LBG와 WSCO는 중량 % 50 : 50으로 서로 섞

Table 1. Composition of Transdermal Forming [unit : mg]

|               | A    | B    | C    | D    | E   | F   | G   | H   | I   |
|---------------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Karaya gum    | 270  | -    | 240  | -    | 240 | 240 | 240 | 240 | 240 |
| LBG/WSCO(1/1) | -    | 270  | -    | 240  |     |     |     |     |     |
| Tacrine       | 30   | 30   | 60   | 60   | 60  | 60  | 60  | 60  | 60  |
| Glycerin      | -    | -    | -    | -    | 40  | -   | 80  | -   | -   |
| PEG 400       | -    | -    | -    | -    | -   | 40  | -   | 80  | -   |
| PEG 800       | -    | -    | -    | -    | -   | -   | -   | -   | 80  |
| Water         | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 960 | 960 | 920 | 920 | 920 |

은 후 탈이온수에 완전 분산 용해 후 LBG/WSCO의 겔 상의 천연고분자 기제를 제조하였다. 제조한 경피투과제들의 조건을 Table 1에 나타내었다.

### 2.2.2. *In vitro*에서의 경피 투과

제조된 tacrine 경피 흡수제를 50 mL의 부피를 가지며 적출한 랫드의 피부가 고정된 투과셀 상층에 제조한 겔 형태의 tacrine 경피 투과제를 넣고 37±0.5 °C로 유지된 항온조에서 실험하였으며 교반기를 사용하여 막 주위의 농도분극이나 boundary resistance를 제거하였다[13]. 투과가 진행되는 동안 투과정도는 spectrophotometry로 측정하였으며 시료 3.0 mL를 채취한 후 바로 동량의 PBS를 넣어주는 sink condition을 유지하였다. 채취된 시료는 millipore filter(pore size : 0.2 μm)로 그대로 여과한 후 tacrine의 UV max(MeOH): 252.0 nm(log ε 4.25)에서 측정하였으며 각 실험은 5회 실시하여 그 평균치를 사용하여 계산하였다.

### 2.2.3. 경피투과 이론

약물의 경피 흡수 경로는 수동확산에 의해서 진행된다[18]. 피부에 투여된 약물의 대부분은 각질층에서부터 표피를 거쳐 흡수된다. 피부는 표피, 지피 및 피하조직으로 되어있고 땀샘이나 모공이 표피로부터 진피까지 관통한다. 약물의 경피 흡수는 대별하여 표피 최외층을 피복하고 있는 각질층 경로와 땀샘이나 모공과 같은 피부부속기관 경로로 나누어진다. 피부부속기관을 개입하는 경로는 약물투과에 대하여 경피 흡수가 유리하나 그 유효표면적은 피부 전체의

0.1% 가 되게 매우 작기 때문에 특별한 경우를 제외 약물투과에 대한 피부부속기 경로의 기여도는 크지 않다. 각질층경로는 다시 각질세포를 개입하는 경로와 각질 세포간 지질을 경유하는 경로로 분류될 것이다.

경피 약물의 흡수는 약물이 matrix와 생체내부 사이의 농도 차이에 의한 현상이다. 각질층을 투과하는 전체 확산과정은 기재 중에서 확산, 각질층으로 분배와 확산, 각질층 이하의 층으로 분배, 표피와 진피 중에서의 확산 그리고 진피 중에서 혈액으로의 이행되는 수동확산으로 나눌 수 있다. 확산현상은 약물의 농도 구배와 이동속도의 관계를 나타내는 Fick의 제1식 (1)으로 표현된다.

$$\frac{J}{A} = -D \frac{\partial C}{\partial X} \quad (1)$$

$A$  : 투과면적,  $cm^2$ ,

$C$  : 약물의 농도,  $g/mL$ ,

$D$  : 확산계수,  $cm^2/hr$ ,

$J$  : 투과속도,  $cm/hr$ ,

$t$  : 시간,  $hr$ ,

$X$  : 투과거리 (막의 두께) $h$ ,  $cm$

약물의 경피투과는 대부분 정상상태에서의 투과속도로 정해진다. 경피가 barrier막이고, 식 (1)에서( $\partial C/\partial X$ )가  $X$ 에 관계없이 일정하고 피부표면의 약물농도가 0이라고 가정하면, 피부라는 막에서의 약물의 농도는 실제 측정이 불가능하므로 공여체와 수용체의 농도와 분배계수의 곱으로부터 구한다. 약물을 현탁액 형태로

적용하여 약물이 분배계수 K에 따라 피부에 분배되고 수용체에서 항상 sink condition이 유지되고 있다고 하면 수용체 층으로의 누적 약물 투과량 Q는 다음 (2)식으로 나타내진다.

$$Q = AKL C_v \left[ \frac{D}{L^2} t - \frac{1}{6} - \frac{2}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \exp\left(-\frac{Dn^2\pi^2 t}{L^2}\right) \right] \quad (2)$$

이 식으로부터 비선형 최소자승법을 이용하여 누적약물 투과량-시간곡선을 해석하여 K와 D를 구할 수 있다. 정상상태의 기울기가 투과 속도 J이며 이 직선을 시간축에 외삽했을 때의 교점이 lag-time LT에 해당하므로 J와 LT는 그래프로부터 구할 수도 있다. 따라서 피부 barrier의 두께 L을 안다면 lag-time으로부터 D를 구하고 D와  $K_p$ 로부터 K를 구하면 된다 [19-20].

### 3. 결과 및 고찰

Matrix로 사용한 천연고분자에 tacrine을 첨가하고 이들을 랫드 피부에서의 약물의 함량, 투과촉진제 등의 변화에 따른 투과정도를 관찰하였다. 즉, 지용성 약물인 tacrine 함량을 30 mg, 60 mg으로 경피투과제를 제조하여 실험을 하였으며, 투과촉진제로 글리세린, PEG400, PEG800을 첨가하여 투과촉진제의 영향을 실험하였다.

약물은 피부 중에서 대사, 흡착, 체류가 문제인데, 이는 피부에서 흡수속도에 관련한다. 그리고 마지막으로 약물의 선관계로의 이행이다 [21].

Fig. 3은 tacrine의 함량에 따른 투과속도의 변화인데 *in vitro*에서 진행한 투과 실험에서의 전제적인 투과 양상은 3시간 전후에서 정상상태(lag time)에 이르고 있으며 약물의 함량이 30 mg이었을 때 karaya gum은  $1.168 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 이며 LBG/WSCO은  $0.988 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 으로 계산되었다. 약물의 함량을 60 mg으로 하였을 때는 karaya gum은  $1.275 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 이며 LBG/WSCO은  $1.218 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 으로 계산되었으며 약물함량과 matrix의 차이에 따른 피부접촉면 즉 각질에서의 hydration에 의한 투과속도 차이라 생각된다. 결과에서 약물의 함량이 많은 경우가 상대적으로 빠른 투과속도를 나타냈다.

Fig. 4의 (a)와 (b)는 약물인 tacrine의 투과 속도가 상대적으로 빠른 karaya gum에 약물의 함량을 60 mg으로 고정하고 투과촉진제의 종류와 첨가량의 변화에 따른 결과를 나타내었다.

Matrix중 글리세린 40 mg(E)는  $1.761 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , 글리세린 80mg(G)는  $2.115 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , PEG400 40 mg(F)는  $1.677 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , PEG400 80 mg(H)는  $1.989 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  그리고 PEG800 80 mg(I)는  $1.536 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 로 계산되었다.

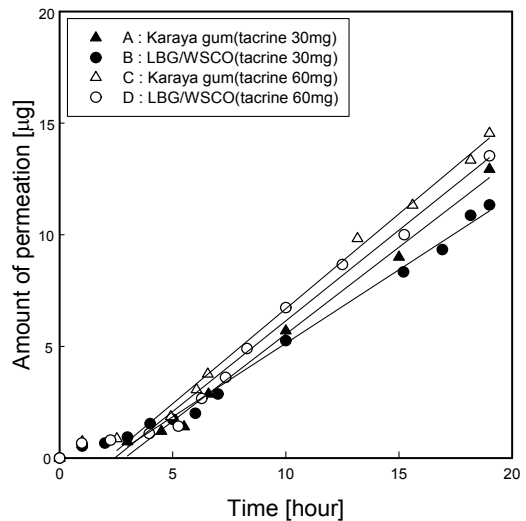


Fig. 3. Amount of tacrine release versus time with karaya gum and LBG/WSCO matrix.

실험결과, 투과촉진제를 첨가했을 때 경피 투과속도가 빠르게 나타났으며 특히 glycerine을 사용했을 경우가 가장 빠른 투과속도를 나타냈고 glycerine, PEG 400, PEG 800의 순으로 투과속도의 증가를 나타냈다. 일반적으로 glycerine과 PEG는 지용성 약물의 용해보조제로 사용되고 있으며 각질층을 수화시키며 지방을 solubilization시키거나 fluidize시킴으로써 경피투과를 촉진한다. 불포화지방산과 극성용매로 구성된 binary system은 각질층에 존재하는 지방의 유동성을 변화시킨다. 예로써, propylene

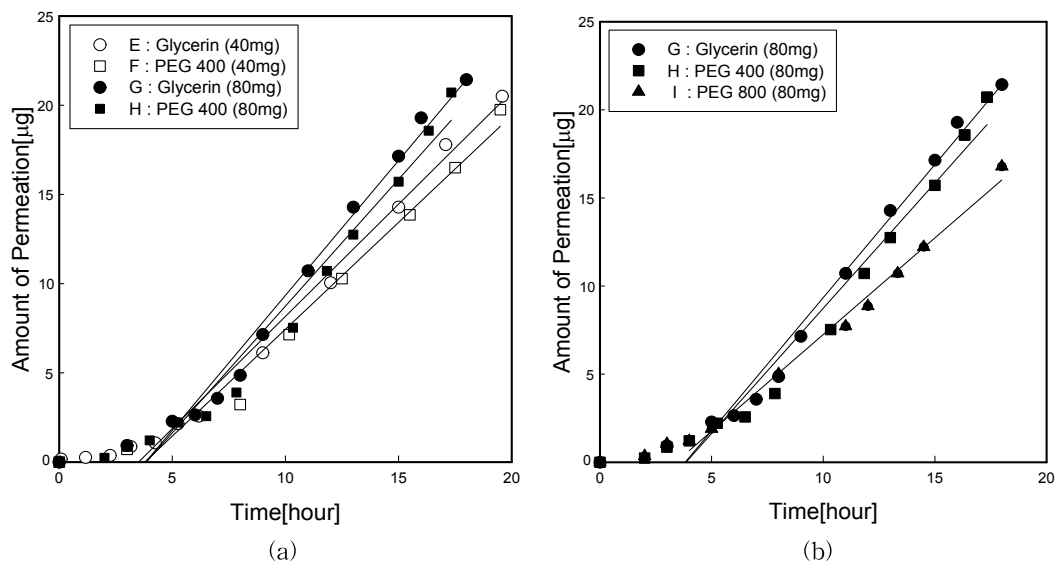


Fig. 4. Amount of tacrine release versus time with karaya gum using various enhancers.

Table 2. Permeation Parameters of Tacrine through Rat Skin from Tansdermal

| Formulation   |                   |                   | Permeation parameters                                      |                         |   |
|---------------|-------------------|-------------------|--|-------------------------|---|
|               |                   |                   | $J_s$ [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ] <sup>a</sup> | $T_L$ [hr] <sup>b</sup> | $D$ [ $\text{cm}^2/\text{hr} \times 10$ ] <sup>4c</sup> |
| karaya gum    | A(tacrine 30 mg)  | 1.168             | 2.89   | 5.79                    |   |
| LBG/WSCO      | B(tacrine 30 mg)  | 0.988             | 2.93   | 5.56                    |   |
| karaya gum    | C(tacrine 60 mg)  | 1.275             | 2.90   | 6.15                    |   |
| LBG/WSCO      | D(tacrine 60 mg)  | 1.218             | 2.91   | 5.33                    |   |
| karaya gum    | E(Glycerin 40 mg) | 1.761             | 4.33   | 5.31                    |   |
| karaya gum    | F(PEG 400 40 mg)  | 1.677             | 4.41   | 5.78                    |   |
| Tacrine 60 mg | karaya gum        | G(Glycerin 80 mg) | 2.115  | 4.23                    | 5.19  |
|               | karaya gum        | H(PEG 400 80 mg)  | 1.989  | 4.31                    | 5.66  |
|               | karaya gum        | I(PEG 800 80 mg)  | 1.536  | 4.27                    | 6.08  |

a)  $J_s$  : steady-state flux, b)  $T_L$  : lag time, c)  $D$  : diffusivity coefficient

glycol과 함께 polar lipid를 사용하면 salicylic acid 같은 비극성물질의 흡수를 촉진한다고 알려져 있다[22].

각질층에 대한 친화성이 높을수록 또한, 동일한 농도의 약물인 경우에는 matrix에서의 용해성이 나쁠수록 물질은 각질층에 이행하기 쉽고, 분배는 각질층 쪽으로 높아지게 된다고 한다. 이때의 약물의 피부 중으로의 확산, 이행은 농도차이가 구동력으로 될 것이다. 약물의 피부 중에서의 대사, 흡착, 체류가 문제로 될 것이다. 이 대사, 흡착, 체류가 흡수속도에 관련하면 된다.

즉 피부 투과 속도는 피부라는 막의 두께에 반비례하고 matrix 중의 약물농도, 피부 중의 확산계수 및 matrix-피부막 사이의 분배계수에 비례한다[23].

피부는 인체에서 가장 큰 기관으로 외부 물질에 매우 낮은 투과성을 가지고 있다. 이는 피부 각질이라는, corneocyte 세포가 박혀진 지질성 매트릭스의 단계적 구조 때문이다. 화학적 투과 촉진제를 이용하는 것이 이 각질 장벽을 극복하는 편리한 방법임에도 불구하고 지금까지 약물 전달을 촉진시키는 데 단지 몇 가지 투과촉진제만이 연구되어 왔으며 약물에 따라 투과촉진제의 효과는 다르다고 알려져 있다. 각질층이 수화하면 약물의 투과량이 증대한다. 각질층을 수화하여 팽윤시키면 케라틴의 폴리펩타이드 chain을 이루는 수소결합이 파괴되어 세포 또는 세포사이가 형태적, 구조적으로 영향을 받는다. 약물의 피부 안에서의 활동계수가 일정하면, 약물의 기체 안에서의 활동도가 흡수성을 지배하게 된다. 따라서 경피 흡수는 matrix, 약물 및 피부와의 상호작용의 결과이다 [24].

본 연구의 결과, 투과촉진제인 glycerine은 PEG 보다 지용성 약물인 tacrine에 대해 피부 내의 유동성과 피부 각질의 compatibility를 증가시킴으로서 각질로의 약물 분배를 촉진한다고 생각된다. 이와 같이 투과촉진제를 사용함으로써 약물의 투과도를 증가시킬 수 있었다.

#### 4. 결론

경피투과 실험에서의 천연고분자 matrix로서 karaya gum과 LBG/WSCO을 겔 형태로 사용

하고 인 Alzheimer형 치매치료제인 tacrine과 혼합하여 matrix의 종류, 약물의 함량 및 투과 촉진제의 종류에 따라서 경피 흡수제를 제조하고 *in vitro*에서의 경피투과 실험을 진행하였다.

1. Matrix가 karaya gum일 경우가 빠른 투과속도를 나타내었으며 tacrine의 함량이 많을수록 matrix의 종류에 상관없이 상대적으로 빠른 투과속도를 나타내었다. 이는 일정 시간의 lag time에 도달 후 지용성인 생체 피부가 지용성 약물인 tacrine를 투과시키기 때문이라 생각된다.
2. 투과촉진제를 첨가했을 때가 순수 약물만의 투과속도보다 빠른 투과속도를 나타내었으며 특히 glycerine을 사용했을 경우가 가장 빠른 투과속도를 나타냈고 glycerine [80 mg] > glycerine [40 mg] > PEG 400 [80 mg] > PEG 400 [40 mg] > PEG 800 [40 mg]의 순으로 투과속도가 결정 되었다.
3. *In vitro*이기는 하나 본 실험을 통하여 Alzheimer형 치매치료제인 tacrine의 경피투과 가능성을 확인 할 수 있었다.

#### 감사의 글

이 연구는 용인대학교 2011년도 교내 자체연구비 지원에 의하여 수행된 것으로 이에 감사드립니다.

#### 참고문헌

1. Y. Takatori, Mechanisms of Neuroprotective Effects of Therapeutic Acetylcholinesterase Inhibitors used in Treatment of Alzheimer's Disease, *Yakugaku Zasshi*, **126(8)**, 607(2006).
2. D. M. Du, and P. R. Carlier, Development of Bivalent Acetylcholinesterase Inhibitors as Potential Therapeutic Drugs for Alzheimer's Disease. *Curr Pharm Des*, **10(25)**, 3141(2004).
3. N. Qizilbash, A. Whitehead, and J. Higgins, Cholinesterase Inhibition for

- Alzheimer Disease: a meta-analysis of the Tacrine Trials. *JAMA*. **280(20)**, 1777(1998).
- 4 M. Ahmed, J. B. Rocha, and M. Correa, Inhibition of Two Different Cholinesterases by Tacrine. *Chem. Biol. Interact.*, **162(2)**, 165(2006).
  - 5 M. Villarroya, A. G. Garcia, J. L. Marco, New classes of AChE Inhibitors with Additional Pharmacological Effects of Interest for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Pharm Des.* **10(25)**, 3177(2004).
  6. J. L. Marco, M. C. Carreiras, Recent Developments in the Synthesis of Acetylcholinesterase Inhibitors. *Mini Rev Med Chem.*, **3(6)**, 518(2003).
  7. H. Wang, X. C. Tang, Anticholinesterase Effects of Huperzine A, E2020, and Tacrine in Rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* **19(1)**, 27(2008).
  8. A. Fini, V. Bergamante, G. C. Ceschel, C. Ronchi, and De Moraes CA, Control of Transdermal Permeation of Hydrocortisone Acetate from Hydrophilic and Lipophilic Formulations. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **9(3)**, 762 (2008).
  9. Z. Nachum, A. Shupak, Transdermal Scopolamine for Prevention of Motion Sickness : Clinical Pharmacokinetics and Therapeutic Applications, *Clinical Pharmacokinetics*, **45(6)**, 543(2006).
  10. S. Mutalik, and N. Udupa, Transdermal Delivery of Glibenclamide and Glipizide : In Vitro Permeation Studies through Mouse Skin, *Pharmazie.*, **12**, 838(2002).
  11. T. E. K Murthy, V. S. Kishore., Effect of Casting Solvent on Permeability of Antihypertensive Drugs through RS 100 Films, *Asian J Pharm.* **1**, 108(2002).
  12. A. D. Krustev, M. D. Argirova, Calcium-independent Tacrine-induced Relaxation of Rat Gastric Corpus Smooth Muscles, *Can J. Physiol. Pharmacol.* **84(11)**, 1133(2006).
  13. V. Vijay, E. M. White, M. D. Kaminski, J. E. Riviere, R. E. Baynes, Dermal Permeation of Biocides and Aromatic Chemicals in Three Generic Formulations of Metalworking Fluids, *J. Toxicol Environ Health A.* **72(13)**, 832(2009).
  14. K. R. Brain, K. Walters, D. Green, Percutaneous Penetration of Diethanolamine through Human Skin in vitro: Application from Cosmetic Vehicles, *Food Chem. Toxicol.* **43**, 681(2005).
  15. S. E. Macpherson, C. N. Barton, R. L. Bronaugh, Use of in vitro Skin Penetration Data and a Physiologically Based Model to Predict in vivo Blood Levels of Benzoic Acid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **140**, 436(1996).
  16. X. R. Xia, R. E. Baynes, N. A. Monteiro-Riviere, An Experimentally Based Approach for Predicting skin Permeability of Chemicals and Drugs using a Membrane-coated Fiber Array. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **221**, 320(2007).
  17. A. Schreiber, A. Mahmoud, A. Vuia, Reconstructed Epidermis Versus Human and Animal Skin in Skin Absorption Studies. *Toxicol. In Vitro.* **19**, 813(2005).
  18. G. Lian, L. Chen, L. Han, An Evaluation of Mathematical Models for Predicting Skin Permeability. *J. Pharm. Sci.* **97**, 584(2008).
  19. D. Brogioli, A. Vailati, Diffusive Mass Transfer by Nonequilibrium Fluctuations: Fick's Law Revisited, *Phys. Rev.* **63**, 1(2001).
  20. B. M. Magnusson, S. E. Cross, G. Winckle, and M. S. Roberts, Percutaneous Absorption of Steroids: Determination of in vitro Permeability and Tissue Reservoir Characteristics in Human Skin Layers. *Skin Pharmacol. Physiol.* **19**, 336(2006).
  21. E. Macpherson, C. N. Barton, R. L. Bronaugh, Use of in Vitro Skin Penetration Data and a Physiologically Based Model to Predict in Vivo Blood Levels of Benzoic acid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **140**, 436(1996).



22. H. Morimoto, Y. Woda, T. Seki, K. Sugibayashi, In Vitro Skin Permeation of Morphine Hydrochloride During the Finite Application of Penetrationenhancing System Containing Water, Ethanol and L-menthol. *Biol. Pharm. Bull.* **25**, 134(2002).
23. Kanikkannan N, Kandimalla K, Lamba SS, Singh M. Structures Activity Relationship of Chemical Penetration Enhancers in Transdermal Drug Delivery. *Current Medicinal Chemistry*, **6**, 593(1999).
24. C. Amnuaikit, I. Ikeuchi, K. Ogawara, Higaki, K., and T. Kimura, Skin Permeation of Propranolol from Polymeric Film Containing Terpene Enhancers for Transdermal use, *Int. J. Pharm.*, **289**, 167(2005).