

비다공성 막을 이용한 마취제의 경피투여 치료 시스템 (I) : Vinylacetate 함량에 따른 EVA 막의 에탄올 투과 효과

권 현* · 강길선** · 송해영* · 이해방†

한국화학연구소 생체고분자실, *충남대학교 고분자공학과, **전북대학교 고분자공학과
(1999년 1월 20일 접수)

Transdermal Therapeutic System of Narcotic Analgesics Using Nonporous Membrane (I) : Effect of the Ethanol Permeability on Vinylacetate Content of EVA Membrane

Hyun Kwon*, Gilson Khang**, Hae Young Song*, and Hai Bang Lee†

Biomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology,
P. O. Box 107, Yusong, Taejeon 305-343, Korea

*Dept. of Polymer Sci. and Eng., Chungnam National University, Taejeon 305-764, Korea

**Dept. of Polymer Sci. and Tech., Chonbuk National University, Chonju 561-756, Korea

†e-mail : hblee@pado.kRICT.re.kr

(Received January 20, 1999)

요약: 현재 마취제로 많이 사용되는 fentanyl base (FB)을 이용한 경피투여용 패치의 기본 물성을 알아보았다. 확산 셀과 hairless mouse 피부를 이용하여 제조된 FB 패치로부터 약물과 에탄올의 방출특성을 조사한 결과 ethylene-co-vinyl acetate (EVA)막의 vinyl acetate (VA) 함량, gelling agent의 에탄올 함량에 영향을 받는 것으로 나타났다. 또한 에탄올 용액 하에서 VA 함량에 따른 조절막의 평형 팽윤특성을 고찰하여 보았다. 일반적으로 에탄올은 경피 치료 장치내에서 피부표면에 약과 enhancer의 전달 속도를 조절할 수 있다. *In vitro* 상태에서 조절막의 피부 투과 분석은 에탄올 flux가 에탄올 부피에 직접적으로 영향을 받음을 보여준다. 이러한 결과로 약물의 투과도는 VA 함량이 증가할수록 증가함을 보여준다. 그러나 수화된 에탄올 용액에서의 FB flux는 에탄올 부피비 80% 까지 증가하나 80%를 넘어서는 피부를 통한 FB flux는 에탄올 부피에 영향을 받지 않는다. 이러한 결과는 dehydration에 기인한 피부 투과의 감소가 주된 효과임을 보여준다.

ABSTRACT: The fundamental properties of transdermal therapeutic patch as narcotic analgesics agent has been investigated. From the study of drug and ethanol release patterns from the fentanyl base (FB) patches through diffusion cell and hairless mouse skin, it was observed that the FB release patterns were largely affected by the content of vinyl acetate (VA) of ethylene-co-vinyl acetate (EVA) membrane, and volume fraction of ethanolic solution. Additionally, a variety of control membrane as a function of VA content were examined for swelling following equilibration with ethanolic solutions. Generally, ethanol was incorporated into a transdermal therapeutic device to enable the controlled delivery of enhancer and drug to the skin surface. *In vitro* skin permeation analysis of the control membrane showed that ethanol flux was linearly related to the ethanol volume fraction. This result was shown that drug permeability increased with increasing as the content of VA. But, the FB flux from saturated aqueous ethanol solutions increases until 80% ethanol volume fraction. Over 80% ethanol volume fraction, the FB flux through skin samples is independent of ethanol volume. These results showed that the decrease in skin permeation due to dehydration is the dominant effect.

Keywords: fentanyl base, EVA membrane, ethanol, permeability, transdermal therapeutic device.

서 론

Fentanyl base (FB)은 마약성의 4-anilino-phenylpiperidine 계열의 합성물이다. FB는 마취약으로서 몰핀보다 약 80~200배 정도 효능이 있다고 보고되고 있으며 빠른 작용과 짧은 지속 기간 그리고 높은 약효 때문에 적은 양의 사용으로도 진통효과를 일으킬 수 있고 충분한 투약시에 마취를 일으킬 수 있다.¹ 경구로 투여할 때, FB는 넓은 범위의 초회통과 대사작용을 수행하므로,^{2,3} 원하는 효과를 얻기 위하여 비경구적인 방법으로 투여하는 것이 좋다고 알려져 있다. 신속한 대사작용을 일으킬 수 있는 정맥주사의 단점은 사용되는 약이 지용성일 때 사용할 수 없다는 점이다. 따라서 지용성 약을 정맥주사로 응용할 때 구연산 같은 친수성기를 붙여 정맥주사용으로 사용하고 있다. 이렇게 정맥주사용으로 응용될 때 나타나는 단점으로는⁴⁻⁶ 첫번째로, 혈중 약의 농도가 신속하게 감소하므로 약효가 일시적이고 빨리 제거된다. 두번째로, 진통효과를 지속하기 위하여, 많은 약의 주입이 초기에 주어지므로 인하여 혈중농도가 위험 수준까지 도달할 수 있게 되어 부작용이 유발될 수 있다. 이처럼 신속한 약효의 감소로 인해 약물의 혈중농도가 낮아지게 되어 치료효과가 적으며 이에 따라 빈번하게 사용해야 하는 단점을 가지고 있다. 그러므로 생체 이용률의 증진, 치료 계수의 증진, 부작용의 감소, 환자의 약물 복용 순환도의 증가 등은 피부 전달에 의한 약물의 계속적인 투입으로써 얻을 수 있다.⁷⁻⁹ 이러한 노력으로 Michaels 등은¹⁰ FB를 이용하여 사람피부에 대한 *in vitro* 상태의 투과를 연구하였다. 그들은 투과계수를 포화된 수용액으로부터 $0.8 \sim 3.5 \times 10^{-2}$ cm/hr의 범위로 얻었다고 보고하였다. 또한, Sebel 등은¹¹ radiolabel된 약을 이용하여 자원자들의 FB의 *in vivo* 상태의 피부 흡수를 수행하였다. 피부를 통한 약 투여량의 30~40%가 24시간 후 소변에서 회수되었음을 관찰하였다.

주어진 약의 경피 전달의 가능성은 특정한 약의 피부 투과를 높이는 적당한 용매의 선택에 달려 있다.^{12,13} 에탄올은 estradiol,^{14,15} nitroglycerine,^{16,17} 그리고 FB¹⁸ 등의 경피 치료계에서 약의 피부 투과를 높이는 용매로 사용되어지고 있다. 최근에는 막을 통한 약과 용매 투과가 사람 피부에 적용시 발생하는 현상에 대한 연구

가 보고되고 있다.^{19,20} 이에 더하여, *in vitro* 실험에서 hairless mouse 피부 투과의 에탄올의 효과가 상세하게 연구되고 있다. 최근, 용액 흡수에 관계된 연구에서 모델 약물과 물, 에탄올의 투과 물성은 피부와 막 투과의 공통 상승 효과의 면에서 논의되고 있다. Berner 등은²¹ nitroglycerine과 에탄올의 피부 투과 현상에서 donor 용액의 에탄올/물 비에 대하여 연구하여 에탄올/물 혼합물의 적정 범위와 에탄올 flux에 대한 nitroglycerine의 직선화 의존도는 피부안에서 에탄올 용해도에 대한 nitroglycerine의 직선화 의존도와 일정한 확산계수에 영향을 받는다고 보고하였다.

이러한 에탄올/물 계에서 피부 투과의 상호 증가는 새로운 경피계 디자인의 기초가 될 것이며 따라서 에탄올/물 계에서 지용성 모델 약물로서의 FB의 용해물성과 비다공성 막인 ethylene-co-vinyl acetate (EVA)를 통한 FB와 에탄올의 투과특성을 본 연구에서 논의하고자 한다.

실 험

시료 및 시약. 본 연구에서 모델 약물로 사용한 FB는 영국 MacFaran Smith Limited사의 제품을 사용하였고, 에탄올은 삼전화학사 제품 (95%)을 특별한 정제 없이 사용하였다. EVA는 VA의 함량이 12, 15 및 21%의 한양화학 제품을 사용하였고 T-die blow molding으로 각각 40 μ m의 균일한 두께의 막을 사용하였다. 고분자 막에 도포되는 점착제는 VA 함량 45%의 EVA와 소나무 rosin ($M_w=160K$, 우인화학)을 톨루엔에 55:45의 비율로 혼합하여 사용하였다. 고분자 젤로 사용한 poloxamer는 독일 BASF사의 Lutrol® F 127을 사용하였으며 비교군으로 사용된 hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC)는 홍성약품사의 제품을 구입하여 사용하였다.

팽윤특성 실험. EVA 막의 팽윤특성을 조사하기 위해 에탄올 함량을 0~100%까지 조절하여 3일간 침적시킨 후 그 무게 변화를 조사하였다. 팽윤비는 다음의 식을 이용하였다.

Swelling ratio=

$$\frac{\text{weight after immersion} - \text{weight before immersion}}{\text{weight before immersion}}$$

막 투과 실험. VA 함량에 따른 EVA 막의 투과 특성을 Franz 셀을²² 사용하여 조사하였고, 이 때 셀의 부피는 11 mL, 확산 면적은 $1.77 \pm 0.02 \text{ cm}^2$ 이며 $36.7 \pm 0.2 \text{ }^\circ\text{C}$ 의 일정한 온도를 유지하여 실험하였고, 사용되어진 receptor 용액은 인산염 완충용액 (phosphate buffer saline (PBS), pH 7.4)을 사용하였다.

에탄올 투과 실험. 투과된 에탄올의 함량을 분석하기 위하여 gas chromatography (GC, 일본 Shimadzu 사 모델 GC-9A)을 사용하였다. 질소의 유속은 20 mL/mm, 170 $^\circ\text{C}$ 에서 FID detector로 검출하였으며 6 ft \times 2 mm glass 컬럼 (Supelco, Bellefonte, PA, USA)을 사용하였다. 주입 온도와 컬럼 온도는 각각 135, 110 $^\circ\text{C}$ 이었고 주입량은 2 μL 로 고정하였다. 이 방법은 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서 2000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 범위에서 표준편차는 약 0.999로 잘 일치하였다.

In vitro 투과 실험. FB 패취를 통한 약물의 피부 투과 특성을 조사하기 위해 hairless mouse의 피부를 채취하여, $36.7 \pm 0.2 \text{ }^\circ\text{C}$ 에서 피부 투과 실험을 하였다. 피부를 채취하기 위하여 생후 6주된 hairless mouse를 안락사시키고 피부를 박리한 후 피부 안쪽의 피하지방을 주의깊게 제거, 세척한 다음 사용하였다. 막을 통하여 방출되어진 FB의 양은 high performance liquid chromatography (HPLC, Rainin사의 SD-200 solvent pump가 부착된 Dynamax[®] model UV-1)를 사용하여 측정하였다. HPLC 분석을 위해 사용되어진 조건은 다음과 같다: Column, Waters Spherisorb[®] S5CN (4.6 \times 250 mm); detector, UV 205 nm; flow rate, 1.5 mL/min.; mobile phase, 3% 1 M phosphate buffer, 7% acetonitrile, 14% methanol, and 76% water). 이 방법은 50 ng/mL에서 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 범위에서 표준편차는 약 0.999로 잘 일치하였다.

결과 및 고찰

Gelling Agent의 선택. 본 연구에서 제조한 경피투여용 FB 패취를 도식화하면 Fig. 1과 같다. 사용된 약인 FB는 morphine, indomethacin, ketamine 등과 함께 널리 사용되고 있는 마약성 진통제로서 1-(2-phenylethyl)-4-(*N*-propionylphenylamino)pi-peridine으로 불리며 Fig. 2와 같은 화학적 구조를

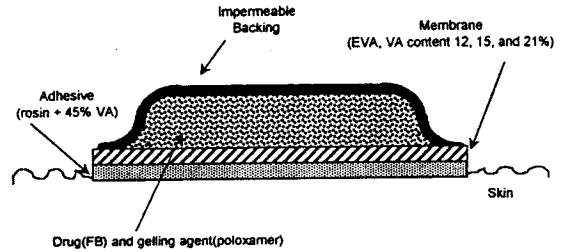


Figure 1. Schematic diagram showing FB patch as a transdermal delivery system.

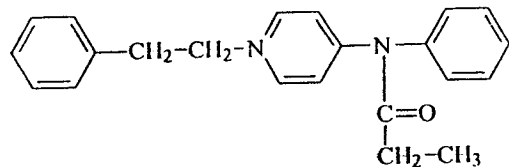


Figure 2. Chemical structure of FB.

가지는 비교적 소수성인 물질이다. 미국 Alza사에서 Durogesic[®]이란 상품명으로 시판되는 FB 패취의 gelling agent로 사용되는 물질은 hydroxy ethyl cellulose (HEC) 계열의 물질이며, 이와 비슷하게 겔을 형성할 수 있는 Lutrol[®] 127은 백색을 띤 분말형태이다. 따라서 수분 또는 에탄올 존재하에서 쉽게 겔을 형성하는 poloxamer 계열의 Lutrol[®] 127을 사용하여 적용 가능성이 있는지를 비교 검토하였다. Poloxamer에 첨가되는 에탄올은 poloxamer 분말의 용해제, 가소제 및 팽윤제 역할을 하며 poloxamer와 에탄올은 그 자체가 피부 투과 촉진제로도 사용된다. Fig. 3은 VA 함량에 따른 EVA 막의 투과특성을 고찰한 결과를 나타내었다. VA 함량이 증가함에 따라 에탄올의 투과가 증가하는 것을 본 실험에서 확인할 수 있었으나 이 경우 HPMC의 경우 에탄올 100%의 배합비로 gelling agent를 제작하였고 poloxamer의 경우 에탄올/물의 비율이 80/20으로 고정하였으므로 그 경향이 기존의 HEC 계열의 물질인 HPMC와 비교하였을 때 약간의 차이가 있다고 할지라도 사용상에 별 문제가 없음을 예상할 수 있었다. 또한 Fig. 4에 나타난 에탄올의 피부 투과 flux에서 보여지는 바와 같이 HPMC에서는 VA 함량에 따라 약 12시간까지 급격한 증가를 보이는데 비해 poloxamer의 경우는 Durogesic[®]과 비교하여¹⁸ 비슷한 flux를 보여주며

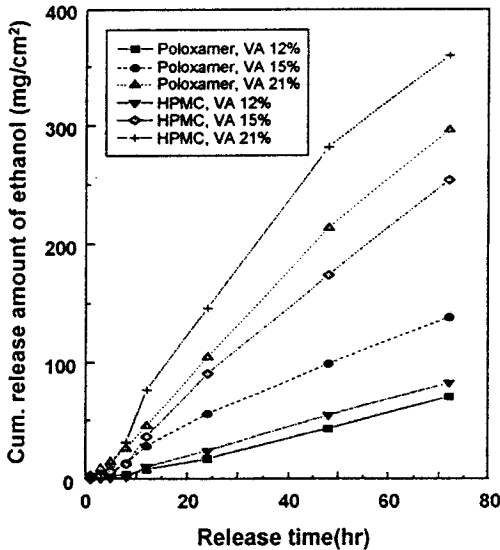


Figure 3. Release pattern of ethanol from poloxamer and HPMC gel with various content of EVA membrane (n=3).

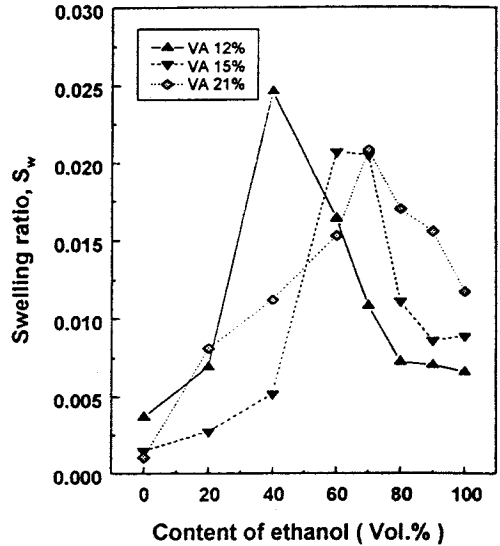


Figure 5. Swelling property of the EVA membrane in various content of ethanol (n=3).

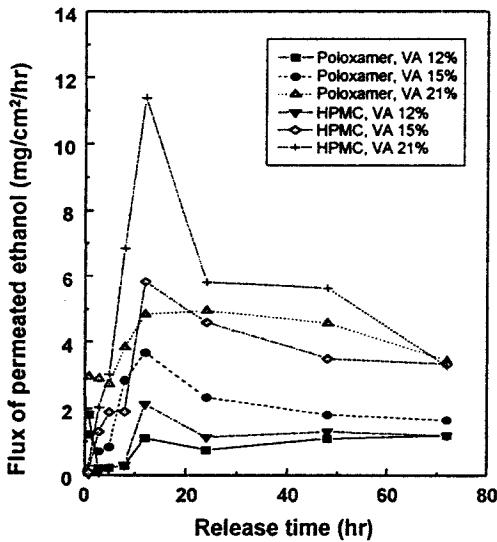


Figure 4. Release pattern of ethanol flux from poloxamer and HPMC gel with various content of EVA membrane (n=3).

로 본 연구에서 사용하기에 적당하다고 사료된다.

EVA 막의 팽윤특성 분석. Fig. 5는 에탄올 함량에 따른 EVA 막의 VA 함량에 따른 영향을 고찰하기 위하여 팽윤거동을 측정하였다. 각각의 EVA 막

의 크기는 2×5 cm 및 두께는 $40 \mu\text{m}$ 로 고정하였다. 막의 팽윤현상은 에탄올 농도의 증가에 따라 증가하였고, 전반적인 팽윤은 EVA 막의 VA 함량이 증가함에 따라 증가하였다. Dinh 등은²³ 에탄올/물 용액 안에서 EVA 막의 팽윤은 에탄올 농도의 증가함에 따라 증가한다고 보고하였고, 이것은 본 연구의 결과와 일치하였다. 전체적인 막의 팽윤현상 관찰에서 에탄올이 이러한 현상에 기여 정도는 에탄올 농도가 증가함에 따라 증가하였으나, VA 함량이 21%인 경우 에탄올 함량이 70%까지 증가함에 따라 최고 팽윤도를 나타내었고, 15%의 경우 60%, 12%의 경우 40%에서 최고 팽윤도를 보임을 알 수 있었다. 이는 EVA 막에서 VA의 영향으로 물보다 에탄올을 선택 투과하였다고 추측된다. 비슷한 결과를 Good과 Mueller가²⁴ 보고하였다. 그들은 poly(2-hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA)를 이용한 실험에서 에탄올 농도를 변화시키면서 관찰한 결과 PHEMA의 용해계수가 특정한 에탄올/물 혼합비에서 떨어짐을 보고하였고, 또한 팽윤도는 그 지점에서 최고점을 보임을 관찰하였다. 따라서 Fig. 6에 나타나는 에탄올 투과는 VA 함량의 증가와 함께 증가하는데 이러한 현상은 에탄올의 투과에서 VA 함량이 증가할수록 결정화도가 감소함에 따른 자유 부피의

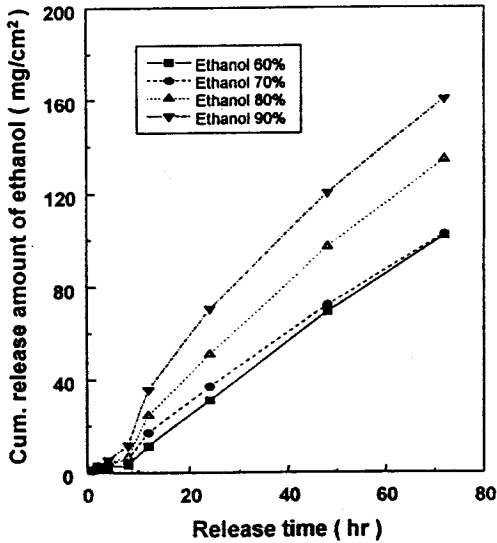


Figure 6. Cumulative amount of ethanol permeating through 15% EVA membrane as content of ethanol (n=3).

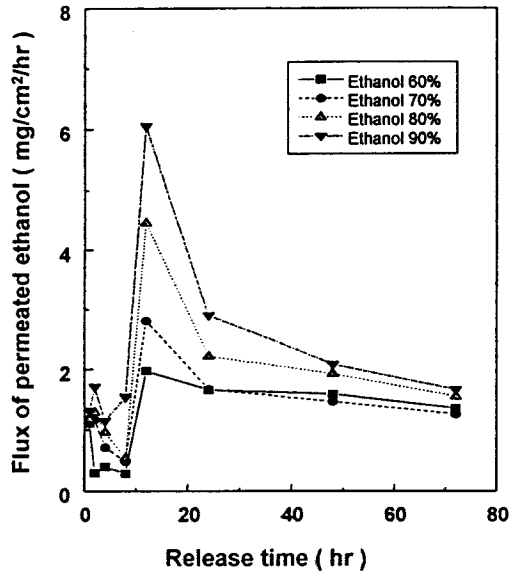


Figure 7. Release pattern of ethanol flux from various content of ethanol at 15% EVA membrane (n=3).

생성에 기인한 것으로 생각된다. 또한 Fig. 5에 나타난 에탄올 함량에 따른 막의 팽윤현상에서 보인 것과 마찬가지로 자유 부피의 생성으로 인하여 VA 함량이 증가할수록 에탄올/물 혼합물에서 에탄올 함량이 많은 곳으로 최고 팽윤점이 이동됨을 보이고 있고 또한 Yamaguchi 등에²⁵ 의하면 피부 각질층의 수화되는 정도와 방출조절용 막으로 사용된 막의 팽윤되는 속도는 거의 유사하다고 보고되고 있다. 따라서 Fig. 3으로부터 관찰되는 VA 함량이 증가함에 따라 에탄올의 투과도가 poloxamer나 HPMC 모두 증가하는 현상을 설명할 수 있다.

In vitro 방출특성. Fig. 6은 VA 함량 15%인 EVA 막의 에탄올/물 함량변화에 따른 에탄올의 방출 특성을 보여주고 있다. 각각의 패취에 도포된 점착제의 두께는 80 μ m로 고정하였다. 그림에서 보면 에탄올의 함량이 증가할수록 loading되어 있는 에탄올의 방출정도가 증가하고 있다. Fig. 6으로부터 loading된 gelling agent의 양을 1g으로 고정하였을 때 에탄올의 함량에 따른 단위면적당 에탄올의 flux를 Fig. 7에 나타내었는데 이로부터 에탄올의 함량이 80%일 때 Durogesic[®]과 비슷한 방출형태를 보임을 알 수 있었다. Fig. 6과 7의 결과로부터 에탄올/물 함량에 따른 에탄올의 방출특성을 조사하였는데 이

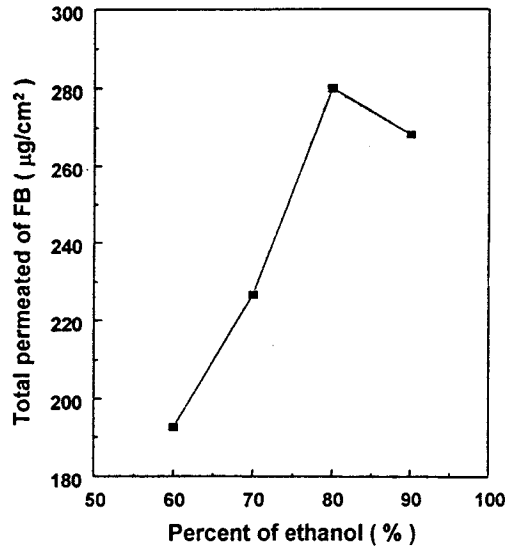


Figure 8. Relationship between FB skin flux vs. the volume fraction of ethanol (n=3).

부터 에탄올의 함량이 많아짐에 따라 에탄올의 방출이 증가함을 예상할 수 있었고 이로부터 FB의 방출도 함께 증가함을 예상할 수 있었다.

이를 확인하기 위하여 패취에 도포된 점착제의 두께를 80 μ m로 고정하고 VA 함량 15%인 EVA 막

을 이용하여 FB를 4 mg/g씩 loading하여 방출 특성을 조사하여 Fig. 8에 나타내었다. 그림에서 보면 에탄올의 함량이 증가할수록 loading되어 있는 FB의 방출정도가 증가하다가 80%를 기준으로 다시 감소함을 볼 수 있다. Berner 등에^{21,22} 의하면 에탄올 flux는 함량이 증가할수록 계속 증가를 하지만 모델 약물의 투과 flux는 에탄올의 함량에 의존하지 않는다고 보고하였다. 이와 같은 보고와 본 실험에서의 결과로써 에탄올의 지배적인 효과로서 에탄올 함량이 증가할수록 에탄올 투과도도 함께 증가하지만 FB의 투과현상에서의 경우 에탄올 함량이 80% 이상일 때 감소하는 것은 Berner 등이²⁶ 보고한 것과 마찬가지로 dehydration 현상이 지배적으로 작용하므로 임계점인 80%에서 최대 flux를 얻을 수 있었다.

결 론

EVA 막을 이용한 에탄올 투과특성과 난용성 물질인 FB의 투과특성을 알아보았다. 확산 셀과 hairless mouse를 이용한 FB의 방출특성을 조사한 결과 EVA 막의 VA 함량, gelling agent, 그리고 에탄올의 농도에 영향을 받음을 알 수 있었다. 이는 VA 함량에 따른 방출특성의 경우 VA 함량이 증가함에 따라 EVA의 결정화도가 감소하게 되어 나타나는 결과로 해석할 수 있고, 에탄올 농도에 따른 방출특성의 경우 각 모델약물마다 특성이 다르지만 본 FB 계의 경우 에탄올의 영향보다는 dehydration 현상이 지배적으로 작용하므로 에탄올의 농도가 80%일 때 최대 투과도를 보임을 알 수 있었다.

감사의 글: 본 연구는 보건복지부의 G-7 연구 지원 (과제번호 : HMP-95-G-2-0033)으로 이루어졌기에 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. P. A. J. Janssen, C. J. E. Niemegeers, and J. G. H. Dony, *Drug Res.*, **13**, 502 (1963).
2. D. A. McClain, and C. C. Hug, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **28**, 106 (1980).
3. M. Michiels, R. Hendriks, and J. Heykants, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **12**, 153 (1977).
4. C. C. Hug, *J. Anesth. Analg.*, **57**, 704 (1978).
5. R. Schieleimer, E. Benjamini, J. Eisele, and G. Henderson, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **23**, 188 (1977).
6. C. C. Hug, *J. Anesthesiology*, **53**, 441 (1980).
7. R. Miguel, P. S. Sebel, and J. B. Eisenkraft, *Anesthesiology*, **83**, 470 (1995).
8. M. A. Southan, *Anti-cancer Drugs*, **6**, 29 (1995).
9. R. Vanbever, G. Langers, S. Montmayeur, and V. Preat, *J. Controlled Release*, **50**, 225 (1998).
10. A. S. Michaels, S. K. Chandrasekaran, and J. E. Shaw, *AIChE*, **21**, 985 (1975).
11. P. S. Sebel, C. W. Barret, C. J. C. Kirk, and J. Heykamts, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **32**, 529 (1987).
12. S. Y. Jeong, J. H. Lee, S. H. Yuk, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **20**, 347 (1996).
13. B. Aungst and R. C. DiLuccio, U. S. Patent 4,626,539 (1985).
14. W. R. Good, M. S. Powers, P. Campbell, and L. Schenkel, *J. Controlled Release*, **2**, 89 (1985).
15. P. S. Campbell and S. K. Chandrasekaran, U. S. Patent 4,379,454 (1983).
16. R. M. Gale and R. G. Berggren, U. S. Patent 4,615,699 (1986).
17. R. M. Gale and R. G. Berggren, U. S. Patent 4,681,584 (1987).
18. R. M. Gale, E. S. Lee, L. T. Taskovich, and S. I. Yum, U. S. Patent 4,588,580 (1986).
19. J. R. Varvel, S. L. Shafer, S. S. Hwang, P. A. Coen, and D. R. Stanski, *Anesthesiology*, **70**, 928 (1989).
20. T. Izumoto, A. Aioi, S. Uenoyama, K. Kuriyama, and M. Azuma, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 456 (1992).
21. B. Berner, J. H. Otte, G. C. Mazzenga, R. J. Steffens, and C. D. Ebert, *J. Pharm. Sci.*, **78**, 314 (1989).
22. A. Manosroi and K. H. Bauer, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **16**, 1521 (1990).
23. S. M. Dinh, B. Berner, Y. M. Sun, and P. I. Lee, *J. Memb. Sci.*, **68**, 223 (1992).
24. W. R. Good and K. F. Mueller, "Controlled Release of Bioactive Materials", ed. R. W. Baker, p. 155, Academic press, New York, 1980.
25. Y. Yamaguchi, T. Usami, H. Natsume, T. Aoyagi, Y. Nagase, K. Sugibayashi, and Y. Morimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 537 (1997).
26. B. Berner, G. C. Mazzenga, J. H. Otte, R. J. Steffens, R. H. Juang, and C. D. Ebert, *J. Pharm. Sci.*, **78**, 402 (1989).