

## 아미노필린을 함유한 패취제의 제조 및 평가

송승은, 배유라, 김도훈, 김영일<sup>†</sup>  
건양대학교 제약생명공학과  
e-mail:tmddms6085@naver.com

### Preparation and evaluation of patches containing aminophylline

Seung-Eun Song, Yu-Ra Bae, Do-Hun Kim, Young-Il Kim<sup>†</sup>  
Dept. of Pharmaceutics & Biotechnology, Konyang Univ.

#### Abstracts

For aminophylline transdermal delivery system patch was prepared and evaluated using as base of gelatin and glycerine and transdermal stimulator of several surfactants such as Span, Tween, and Transcutol etc. Prepared patches showed good weight variation as 0.135~0.185g and Tween was the higher transdermal permeation than another surfactants and as a good sustained releases patterns. Patch containing aminophylline could be a good candidate for asthma treatment.

#### 1. 서론

천식(asthma)은 알레르기 염증 반응에 의한 호흡기 질환으로 기도 과민성과 기도 평활근의 수축을 특징으로 하는 만성 질환이다. 주로 반복적인 천명, 호흡곤란, 가슴 답답함, 기침 등의 증상을 일으킨다. 천식의 유병률은 전 세계적으로 꾸준히 증가하고 있으며, 국내에서도 소아연령층에 이어 고령자에서 높은 유병률을 보이고 있다.<sup>1)</sup> 천식은 기관지 폐쇄의 증상을 신속히 완화시키고, 기도개형으로 인한 만성화를 줄이기 위해 약물요법<sup>2)</sup>으로 흡입 스테로이드,  $\beta_2$ -항진제, 항류코트리엔제, 테오필린 등이 사용 된다.<sup>3)</sup> 테오필린은 기관지확장 효과, 항염증효과 및 면역조절효과가 있으며 경증 천식에서는 흡입스테로이드의 대체약물로, 중등도 이상의 천식에서는 흡입스테로이드의 보조약물로 사용되고 있다.<sup>4)5)6)7)</sup>

아미노필린(Aminophylline)은 테오필린을 용해도를 높이기 위해 테오필린과 에틸렌디아민을 2 : 1로 혼합한 약물로서 기관지 확장제로 사용된다.<sup>8)9)</sup> 아미노필린의 적절한 치료농도는 급성천식에서는 5-15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>10)</sup>, 영아에서는 과량투여를 피하기 위해 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$  이하로 유지하도록 권고하고 있다.<sup>11)</sup>

패취제는 위장관의 pH, 효소, 장내 세균 등의 방해 없이 약물을 체내에 전달이 가능하며 일정한 양의 약물이 방출되어 지속적인 약물의 투여가 이루어지는 제형이다. 패취의 경우

부작용이 적으며 필요시 약물 투여 차단이 용이하고 통증 없이 주사제와 같은 효과를 볼 수 있다.<sup>12)</sup> 또한 적용 방법이 편리하고 간단하여 복약 순응도를 높일 수 있다. 따라서 하루 한번 부착으로 지속적인 기관지 확장 효과를 줄 수 있으며, 소아의 경우 큰 어려움 없이 약제를 투여할 수 있다는 장점이 있다. 그러나, 장시간 부착해야 하는 패취의 경우 국소적 자극의 가능성이 존재하는데, 이는 얇은 매트릭스 내에 약물이 균일하게 용해되거나 분산되도록 설계된 제형인 매트릭스(matrix)구조를 선택해 피부 자극을 최소화하였다. 또한 패취제는 다른 제형에 비해 상대적으로 낮은 피부 투과도를 가지는 단점이 있다. 이를 보완하기 위해 투과촉진제를 이용하여 피부 투과도를 높이고자 하였으며, 그 중 투과율이 가장 뛰어난 투과 촉진제의 함량을 찾는 것을 목표로 하였다.<sup>13)</sup>

본 연구에서는 아미노필린을 이용한 패취제를 제조하여 기존 제형의 단점들을 보완하고 투과 촉진제의 종류와 함량을 달리해 투과율을 비교한 뒤, 천식 환자를 위한 최적 제형을 연구하였다.

#### 2. 사용 기기 및 시약

### 2.1 기기

위 연구를 위하여 피부투과기(VCT-300, Logan, Usa), HPLC(Waters Alliance 2695, Usa), 가열 교반기(MSH-20D, Wis laboratory instruments, USA), Balance(CB-2000, AND, Korea)를 사용하였다.

### 2.2 시약

위 연구를 위하여 화원약품에서 SIEGFRIED 사의 Aminophylline을 제공받았으며, Gelatin(DUKSAN), Glycerol(SAMC HUN), 2-(2-Ethoxyethoxy), Ethanol(SAMCHUN), Tween #20 (SAMCHUN), Tween #60(SAMCHUN), Tween #80(SAMCHUN), Titanium(IV) oxide(SAMCHUN), Polyethylene glycol #400 (SAMCHUN), Oleic acid(SAMCHUN), Span #60(DAEJUNG)을 사용하였다.

## 3. 실험 방법

### 3.1 패취의 제조

Aminophylline을 함유한 패취제를 [표 1]의 처방에 따라 제조하였다. 먼저 Beaker 1에 Gelatin과 증류수를 첨가하여 11 0°C에서 200rpm으로 교반 후 용해시켰다. 충분히 용해시킨 뒤 Titanium Oxide을 첨가해 마찬가지로 가열·교반시켜 용해시켰다.

Beaker 2에는 주성분인 Aminophylline과 증류수를 첨가하여 교반 후 용해시킨 뒤 Glycerol과 Transcutol, 그리고 투과 촉진제의 역할을 하는 계면활성제 Tween#20, Tween #40, Tween #60을 분자량에 따라 각각 첨가하여 제조하였다.

표면의 먼지를 깨끗하게 제거한 은색 필름지 위에 윗면이 고르게 되도록 서서히 도포하였다. 도포 후 상온에서 2시간 정도 건조시킨 뒤 패취를 필름지로부터 분리해내었다.

필름지로부터 제거한 패취를 가로 세로 1.0 x 1.0 cm 크기로 잘라 10개의 무게를 각각 측정하고 평균무게를 구하여 각각의 패취의 무게와 전체 패취의 평균 무게 편차를 측정하였다. 패취의 중량 편차 결과는 mean±SD로 나타내었다.

### 3.3 함량평가

제조된 패취의 Aminophylline 함량을 측정하기 위해 면적 1cm<sup>2</sup>로 3조각씩 잘라 HPLC로 분석하여 얻은 피크면적비로부터 표준액의 피크면적비와 비교하여 단위 면적당 함량을 측정하였다. 함량의 범위는 90.0%~110.0%일 때 적합하다고 판정하였다.

### 3.4 피부투과시험

Aminophylline의 피부 투과량을 확인하기 위하여 VTC-300 Franz diffusion cell drive console(Logan, USA)을 사용하였다. 사용된 필터는 Start-M<sup>®</sup> membrane transdermal diffusion test model(vertical type, dia : 25mm, EMD millipore corporation, USA)이며, Nacl 0.9% 생리 식염수를 시험액으로 하였다. Cell 내부 온도는 37±0.5°C를 유지하도록 하였으며 교반속도는 500rpm으로 하여 실험을 진행하였다.

### 3.5 Calibration curve

직선성이란 분석 대상 물질의 농도에 대하여 측정값이 직접적인 비례관계를 나타냄을 의미하는 것으로, 이때 상관계수 R<sup>2</sup>≥0.99가 성립하여야 한다. 직선성을 확인하기 위하여 Aminophylline 표준액을 20, 30, 40, 50, 60ug/ml의 농도로 제조하여 얻어진 측정값을 통해 검량선을 작성하였다. 분석조건은 [표 2]에 나와 있는 조건으로 진행하였다.

### 3.6 HPLC 분석

[표 2]에 나와 있는 조건으로 HPLC 분석을 진행하였다. 피부투과실험에서 채취한 midium을 검액으로 하여 얻어진

[표 1] Formulation of matrix patch containing Aminophylline

|                | A    | B    | C    | D    | E    | F    | G    |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Aminopylline   | 2.0  | 2.0  | 2.0  | 2.0  | 2.0  | 2.0  | 2.0  |
| Gelatin        | 4.0  | 4.0  | 4.0  | 4.0  | 4.0  | 4.0  | 4.0  |
| Glycerol       | 5.0  | 5.0  | 5.0  | 5.0  | 5.0  | 5.0  | 5.0  |
| Titanium Oxide | 1.0  | 1.0  | 1.0  | 1.0  | 1.0  | 1.0  | 1.0  |
| Transcutol     | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.75 |
| Tween#20       | -    | 1.5  | -    | -    | 3.0  | 4.5  | 6    |
| Tween#40       | -    | -    | 1.5  | -    | -    | -    | -    |
| Tween#60       | -    | -    | -    | 1.5  | -    | -    | -    |
| Water          | 15   | 15   | 15   | 15   | 15   | 15   | 15   |

### 3.2 중량편차

검량선 식에 대입하여 투과량을 확인하였다.

[표 2] HPLC conditions for analysis of Aminophylline

| HPLC Conditions    |  |
|--------------------|--|
| Flow rate          | 6.25ml/min                                 |
| HPLC column        | C <sub>18</sub> (4.6 x 150mm, 5μm)         |
| Detection          | 270nm                                      |
| Mobile phase       | 1% CH <sub>3</sub> COOH / Methanol = 4 / 1 |
| Injection Volume   | 10μl                                       |
| Column temperature | 40°C                                       |

### 3.7 통계처리

본 연구에서는 통계학적 유의성 평가를 위해 Anova test를 사용하여 평가하였다. Tween의 분자량에 따른 실험과 Tween #20의 함량에 따른 실험에 대하여 분산분석을 시행한 후 유의확률 P값이 0.05 이하일 경우 상관관계가 있다고 판단하였다.

## 4. 결과 및 고찰

### 4.1 패취의 제조

Aminophylline을 함유한 패취제를 표 1의 처방과 같이 Tween의 분자량을 다르게 하여 제조하였으며 이물감이나 안정성 측면의 문제가 나타나지 않는 패취제로서 적합한 성상을 나타내었다.

이후 실험결과에서 좋은 결과를 보인 Tween #20을 사용해서 함량을 다르게 한 처방 B, E, F, G 그리고 A가 비교대상으로 선택되었다.

### 4.2 중량편차

건조시킨 패취제의 중량은 0.135~0.185g으로 대체적으로 균일한 경향을 나타내었으며 편차가 1% 이내에 들어 기준에 적합하다고 판정하였다.

[표 3] Mass deviation test of Aminophylline patch(Mean±SD, n=10)

| Formulation | Weight variation(g) |
|-------------|---------------------|
| A           | 0.135±0.003         |
| B           | 0.168±0.009         |
| C           | 0.151±0.005         |
| D           | 0.165±0.005         |
| E           | 0.185±0.005         |
| F           | 0.179±0.008         |
| G           | 0.181±0.010         |

### 4.3 함량평가

처방에 따라 제조한 패취제에서 Aminophylline의 함량을 측정된 결과 Tween #20은 98.3±0.9%, Tween #40 95.3±1.1%, Tween #60은 96.2±1.5%로 모두 적합한 함량 균일성을 나타냈으며, Tween #20이 가장 높은 함량을 보였다.

[표 4] Content of patch containing Aminophylline (Mean±SD, n=3)

| Formulation | Content(%) |
|-------------|------------|
| B           | 98.3±0.9   |
| C           | 95.3±1.1   |
| D           | 96.2±1.5   |

그에 따라 Tween #20의 함량을 다르게 한 결과, 전체 중량의 10%을 함유한 처방이 가장 우수한 함량을 나타내었다.

[표 5] Content of patch containing Aminophylline (Mean±SD, n=3)

| Formulation | Content(%) |
|-------------|------------|
| A           | 95.1±0.8   |
| B           | 98.3±0.9   |
| E           | 99.8±1.2   |
| F           | 95.6±1.1   |
| G           | 92.8±0.9   |

### 4.4 Calibration curve

표준액의 농도를 X, 피크 면적을 Y축으로 설정하여 검량선을 작성하였다. 이때 얻어진 검량선 식은  $y=86134x+300227$ 이며, 상관계수  $R^2=0.9998$ 로 우수한 직선성을 보였다.

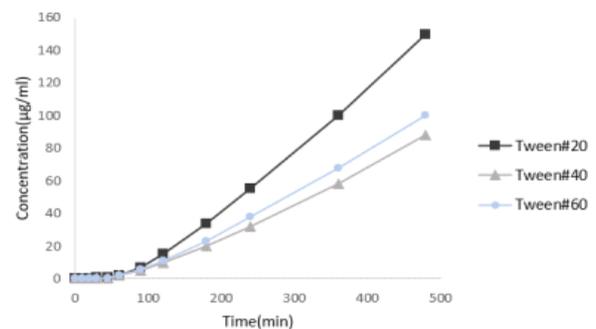
### 4.5 피부투과시험

Tween의 분자량에 따른 투과율을 확인하기 위하여 Tween #20, #40, #60을 사용해 제조한 패취의 피부투과시험을 진행하였고, 그 결과를 [그림 3]에 나타내었다.

Tween #20을 사용한 처방의 피부 투과율이 가장 높은 것을 확인할 수 있었다.

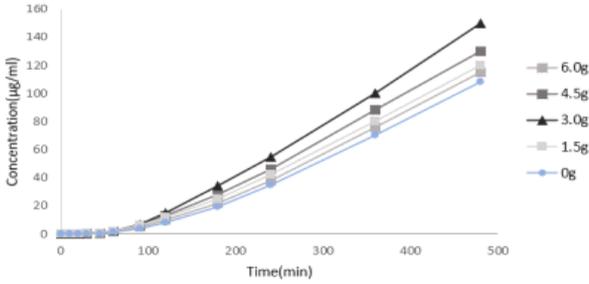
이후 Tween #20의 함량에 따른 투과율을 확인해보고자 하였으며 전체 중량에 대한 Tween의 비율을 0, 5, 10, 15, 20%로 설정하여 제조한 패취의 피부투과시험을 진행하였고, 그 결과를 [그림 4]에 나타내었다. 실험 결과 전체 중량에 대하여 Tween의 비율이 10%인 처방이 가장 투과율이 우수함을 확인하였고, 최종 처방을 확립하였다.

최종 처방의 시간에 따른 투과율을 확인하기 위하여 시간을 1, 2, 3, 4, 5, 6시간으로 설정한 후 피부투과 실험을 진행하였고, 그 결과를 [그림 5]에 나타내었다. 그 결과 지속적인 약물의 방출이 이루어짐을 확인하였다.



[그림 1] molecular weight of the tween of Aminophylline over time.

## 6. 참 고 문 헌



[그림 2] Amount of change in the concentration of Aminophylline over time.

### 4.6 통계처리

Anova test의 결과를 [표 6]에 나타내었다. 두 실험 모두 분산분석 결과 유의확률 p의 값이 0.05 이하로 통계학적 유의성을 확인하였다.

[표 6] Result of Anova test. (Mean±SD, n=3)

| Sample                        | P-value  |
|-------------------------------|----------|
| Molecular weight of the Tween | 0.000102 |
| Content of Tween #20          | 0.00368  |

## 5. 결 론

본 연구는 Aminophylline을 사용한 matrix형 패취제로 설계하여 제조 및 평가를 진행하였다. 투과 촉진제인 tween을 사용하여 분자량에 따른 투과율과 최적치방을 찾아 in vitro 피부 투과 실험을 진행하였다. 이에 따른 실험 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Aminophylline 2.0g, Tween #20 3.0g, Gelatin 4.0g, Glycerol 5.0g, Titanium 1.0g, Transcutol 0.75g, Distilled water 15mL를 사용하여 최적의 패취제를 제조하였다.
2. 투과 촉진제인 Tween의 분자량 별로 패취를 제조하여 투과율을 확인했을 때 Tween 20이 제일 높았다.
3. 투과 촉진제의 양이 증가할수록 투과율이 증가하였으나 일정 함량을 벗어나면 오히려 투과에 악영향을 끼쳐 최종 흡수 촉진제의 함량은 3.0g으로 선정하였다.
4. 패취의 중량은 0.135~0.185g으로 대체적으로 균일한 경향을 나타냈다.
5. 피부투과 실험을 3번 진행한 결과 비슷한 경향의 그래프를 보여주었고 연구 결과 Aminophylline을 함유한 패취제는 지속적인 약물방출이 가능해 제제화 가능성이 높을 것으로 사료된다.

- [1] Global Initiative For Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. revised 2006. 2006 MCR vision.2006: 23-47.
- [2] oean Academy of Pediatric Allergy and Respiratoy Disease.Pediatric Allergy Respiratology Immunology. 1st ed. Seoul:Kunja, 2005: 119-124.
- [3] Lee HR. Update in asthma management. Korean J Pediatr 2006;49:581-8.
- [4] Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J.Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. Lancet 1994;343:1006-8.
- [5] Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF,Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma.demonstration by withdrawal of therapy. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1907-14.
- [6] Markham A, Faulds D. Theophylline. A review of its potential steroid sparing effects in asthma. Drugs 1998;56:1081-91.
- [7] National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: NIH;2007.
- [8] Yung M, South M. Randomised controlled trial of amino pphylline for severe acute asthma. Arch Dis Child 1998;79: 405-10.
- [9] British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. Thorax 2008;63(Suppl 4):1-121.
- [10] Self TH, Heilker GM, Alloway RR, Kelso TM, Abou-Shala N. Reassessing the therapeutic range for theophylline on laboratory report forms. Pharmacotherapy 1993;13:590-4.
- [11]Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. New Japanese pediatric guidelines for the treatment and managemen
- [12] 이태완, 2004, 『하이드로겔 패치의 설계 및 그의 약제학적 응용』, 충남대학교 대학원 박사학위논문
- [13] 서성미, 2007, 『생체고분자를 이용한 천식치료제의 경피 투과 전달 시스템 연구』, 부경대학교 대학원 석사학위논문