

생체고분자를 이용한 항 AIDS Virus제의 경피투여 전달 시스템 연구

정 상 영 · 이 진 호[†] · 육 순 홍* · 이 해 방*

한남대학교 고분자학과, *한국화학연구소 생체의료고분자연구팀

(1995년 11월 28일 접수)

Transdermal Delivery System of Anti-AIDS Virus Agent Using a Biopolymer

Sang Young Jeong, Jin Ho Lee[†], Soon Hong Yuk*, and Hai Bang Lee*

Department of Macromolecular Science, Han Nam University, Taejeon 300-791, Korea

*Biomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, Taejeon 305-606, Korea

(Received November 28, 1995)

요약: 현재 AIDS 치료제로 가장 널리 사용되는 AZT (일명 Zidovudine)가 가지는 부작용을 줄이고, 치료에 필요한 최소한의 양 (혈장 내 농도, $1\mu\text{M}$)을 지속적으로 체내에 투여할 수 있도록 하기 위하여, 천연 고분자인 Karaya gum을 이용한 경피 투여용 AZT 패치를 제조하였다. Diffusion cell과 hairless mouse 피부를 이용하여 제조된 AZT 패치로부터 약물의 방출 특성을 조사한 결과, Karaya gum 매트릭스의 두께, 도포된 점착제의 두께, 첨가한 피부 투과 촉진제 (enhancer)의 종류에 따라서 AZT의 방출 특성이 상당히 영향을 받는 것으로 판명되었다. 특히 소수성인 피부 각질층의 다공성 경로를 친수성인 AZT가 투과해야 하므로, 피부 투과 촉진제의 역할이 상당히 중요한 것으로 나타났다. 여러가지 촉진제를 사용하여 AZT의 피부 투과량을 조사한 결과, propylene glycol (PG)/oleic acid (OA)/sodium dodecyl sulfate (SDS)로 이루어진 삼성분계 촉진제를 사용하였을 때가 AZT 피부 투과량이 가장 우수하였고 이때 AZT의 hairless mouse 피부 투과 속도는 약 $0.21\mu\text{mol}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로 산출되어 항 AIDS 바이러스제의 경피 투여 전달 시스템으로의 사용 가능성을 보여주었다.

ABSTRACT: To minimize the side effects of AZT(or Zidovudine) which is most popularly used as an anti-AIDS virus agent and to administer AZT in the body in a fashion of controlled release within a therapeutic range(minimum plasma concentration, $1\mu\text{M}$), AZT patches for transdermal delivery were made using Karaya gum. From the study of drug release patterns from the AZT patches through diffusion cell and excised hairless mouse skin, it was observed that the AZT release patterns were largely affected by the thickness of Karaya gum matrix, the thickness of adhesive coated on the matrix, and the kinds of enhancer added in the matrix. Particularly, enhancers seem to play very important role for AZT permeation through the skin since AZT, which is hydrophilic, should pass the hydrophobic pathway of skin stratum corneum. Among the enhancers used, propylene glycol(PG)/oleic acid(OA)/sodium dodecyl sulfate(SDS) ternary system showed best enhancing effect: the rate of hairless mouse skin permeation of AZT was about $0.21\mu\text{mol}/\text{cm}^2/\text{hr}$. This result suggests a possible use of the patch as a transdermal delivery system of anti-AIDS virus agent.

Keywords: Karaya gum, anti-AIDS virus agent, AZT, transdermal delivery system.

서 론

AIDS란 후천성 면역 결핍증(acquired immunodeficiency syndrome)의 영어 첫글자를 따서 만든 약자로서 출생후 병원성 물질의 감염에 의해 인체의 면역기능이 현저히 떨어져 나타나는 증상을 말하는데, 오늘날은 일반적으로 인체 면역 결핍 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV)에 감염된 환자의 말기 증상으로 알려져 있다.¹ HIV가 인체내에 침투하면 인체 면역기능의 핵심을 담당하는 도움 T 세포(helper T cell)에 감염되고 이 세포를 파괴시키게 되어 환자의 면역성이 크게 떨어지게 된다. 이를 기회로 여기까지 다른 병원성 균들이 외부에서 침투하거나 혹은 체내에 이제까지 면역성을 피해 잠복해 있던 균들이 급속히 성장하면서 환자의 상태를 더욱 악화시켜 결국 사망하게 된다.

1983년 AIDS의 원인균으로 HIV가 발견된 이래,² 엄청난 연구가 진행되어 왔고 항 AIDS 바이러스 물질들이 개발되어 AIDS 치료제로 사용되고 있다. 현재 사용되고 있는 AIDS 치료제들은 환자의 면역성 지속 내지 수명 연장에는 효능이 있는 것으로 나타나고 있으나 불면증, 근육통, 두통, 구역질, 혈액 성분들의 파괴, 독성 등 상당한 부작용을 수반하고 있는 실정이다.

1964년 항암제로 개발되어 사용되다가 1985년 항 AIDS 바이러스 효능이 입증되어 미국 FDA로부터 AIDS 치료제로 공인되어 현재 가장 널리 사용되고 있는 AZT(일반명 Zidovudine)의 경우를 예로 들면, 체내에서 항 AIDS 바이러스 효능을 가지기 위해서는 혈장내 AZT의 농도가 $1\mu\text{M}$ 이상이 되어야 하는 것으로 알려져 있다.³ 현재 AIDS 감염 환자에게 가장 널리 사용되는 AZT 투여 방법은 경구 투여법(oral administration)이다. 그러나 경구 투여된 AZT는 위를 통과해 장 점막에 의해 빠르게 흡수되고 최초 경로에서 약 40%의 효능을 잃으며, 빠르게 몸밖으로 배출된다(반감기, 약 1시간).⁴ 따라서 체내에서 혈장(plasma)내 AZT 농도를 $1\mu\text{M}$ 이상으로 계속 유지시키기 위해서는 매 4시간마다 5~10 mg/kg 정도(60 kg 성인의 경우, 300~600 mg)로 과량 AZT를 복용해야만 한다. 현재 AIDS 치료제로서 사용되는 AZT가 가지는 부작용의 가장 큰 원인은

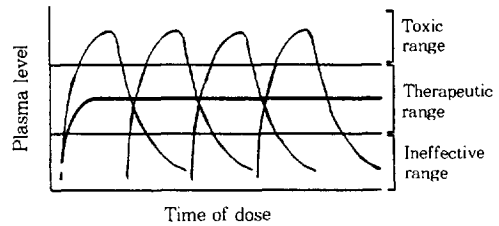


Fig. 1. A diagram showing the plasma level of a drug that may be occur when the drug is administered orally in conventional dosage form (—) and in a controlled release form (---).

AZT 복용 직후에 혈장내 AZT 농도의 급격한 상승으로 인한 독성에 기인하는 것으로 알려져 있다(Fig. 1 참조). 만약 우리가 고분자 소재를 이용하여 AZT를 Fig. 1에 나타낸 바와 같이 치료영역(therapeutic range) 내에서 서서히 지속적으로 방출시킬 수 있는 약물 방출 시스템(controlled release drug delivery system)을 제조한다면, 기존의 AZT 경구 투여가 가지는 독성문제와 매 4시간마다 복용해야하는 번거로움을 동시에 해결할 수 있을 것을 기대된다.

AZT의 전달시스템에 관한 연구는 최근에 와서 시도되고 있으며, 1990년도 이후에 체내 이식 펌프를 통한 지속적인 AZT 투여,⁵ 체내 이식용 세라믹 AZT 전달 시스템,⁶ 리포솜을 이용한 경구 투여용 AZT 전달 시스템,⁷⁻⁹ 경피 투여용 AZT 전달 시스템(transdermal AZT delivery system)¹⁰⁻¹² 등 연구 결과가 보고되고 있다.

본 연구에서는 AIDS 치료제로서 현재 가장 널리 사용되고 있는 AZT를 model drug으로 하여 치료에 필요한 최소한의 양을 지속적으로 zero-order로 체내에 투여할 수 있도록 하기 위하여, 천연고분자인 Karaya gum을 이용한 경피 투여용 AZT 전달 시스템을 개발하는 것을 목적으로 하고 있다.

실 험

시료 및 시약. 본 연구에서 model drug으로 사용한 AZT는 일본 Wako Pure Chemicals사 제품을 구입하여 사용하였고, 고분자 매트릭스로 사용한 Karaya gum은 미국 Sigma사 제품을 에탄올로 여러번 세척하여 정제후 사용하였다.

고분자 매트릭스의 첨가제로서 글리세린은 Jin Chemical사 제품을 사용하였고, 피부 투과 촉진제 (enhancer)로서 propylene glycol (PG, (주) 소화 화학), oleic acid OA, Jin Chemical사), sodium dodecyl sulfate (SDS, Sigma사) 등을 사용하였다. 고분자 매트릭스에 도포되는 점착제는 아크릴 계통의 의료용 점착제인 Primal®(미국 Rohm & Haas사)을 사용하였다.

AZT 패취 제조. 글리세린에 AZT와 피부 투과 촉진제를 용해시킨 혼합액을 기계식 교반기를 사용하여 Karaya gum 분말에 서서히 첨가하여 균일하게 배합하였다. 이렇게해서 얻은 pre-gel을 패취형으로 만들기 위해 일정한 두께의 stainless steel 금형 내에 붓고 금형 위 아래에 이형지를 놓고, 80 °C에서 200 kg/cm²의 일력으로 10분간 압착, 경화시켜 AZT가 함유되어 있는 패취형의 Karaya gum 매트릭스를 제조하였다. 제조한 Karaya gum 매트릭스에 점착제를 도포하기 위하여 Gardner knife(독일, BYK-Gardner GmbH, 30 µm 이상의 두께 도포)와 Meyer bar(미국, 30 µm 이하의 두께 도포)를 사용하였다.

In Vitro 약물 방출 실험. AZT 패취를 통한 약물 방출 특성을 조사하기 위해 Franz 형 diffusion cell(미국 Crown Glass사)을 사용하였다. Diffusion cell의 부피는 약 3.6 mL, 확산 면적은 0.64 cm²이었고 실험은 36.5 °C의 일정한 온도를 유지하며 행하였다. 사용되어진 receptor 용액은 인산염 완충용액(phosphate buffered saline (PBS), pH 7.4)이었고 패취를 통해 방출되어진 AZT의 양은 high performance liquid chromatography(HPLC, 일본 JASCO 사 모델 821-FP)를 사용해 측정하였다. HPLC 분석을 위해 사용되어진 조건은 다음과 같다: Column, Waters µ Bondapak™ C18 (3.9 × 300 mm); detector, UV 265 nm; flow rate, 1.0 mL/min; mobile phase, 0.1 % acetic acid 85 %/acetonitrile 15 % 또는 0.1 % acetic acid 75 %/acetonitrile 25 %.

AZT 패취를 통한 약물의 피부 투과 특성을 조사하기 위해 hairless mouse의 피부를 채취하여, 36.5 °C에서 AZT의 피부 투과 실험을 하였다. 피부를 채취하기 위하여 사후 6주된 hairless mouse를 안락사시키고 피부를 분리한 후 피부 안쪽의 피하지방을 주

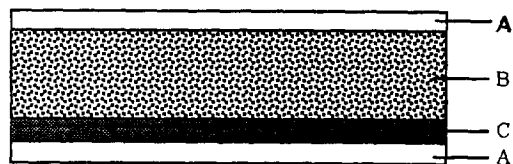


Fig. 2. Schematic diagram showing AZT patch as a transdermal delivery system. (A) Release liner, (B) Karaya gum matrix containing AZT, and (C) pressure sensitive adhesive.

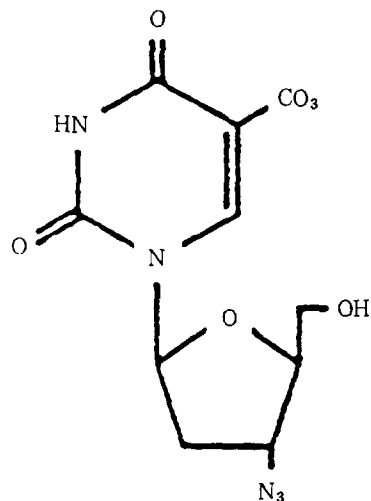


Fig. 3. Chemical structure of AZT.

의 깊게 제거, 세척한 다음 사용하였다.^{13,14}

결과 및 고찰

AZT 패취에 대한 고찰. 본 연구에서 제조한 경피투여용 AZT 패취를 개략적으로 도식화하면 Fig. 2와 같다. Model drug으로 사용한 AZT는 현재 가장 널리 사용되고 있는 AIDS 치료제로서 일명 zidovudine, azidothymine, 또는 3'-azido-3'-deoxythymine으로 불리며 Fig. 3과 같은 화학적 구조를 가지고 있는 비교적 친수성인 화합물이다(분자량 267).

AZT 패취의 고분자 매트릭스를 이루는 Karaya gum은 *Sterculia urens* 나무로부터 추출되는 친수성 천연산 수지로서 다당류의 일종이다(분자량 9.5×10^5).¹⁵ 일반적으로 백색을 띤 미세 분말 형태이며 수

분 또는 글리세린 존재 하에 쉽게 겔을 형성하여 점착력과 점탄성을 가지며 피부에 부착시 수분, 땀, 염분, 열 등을 흡수하므로 장기간 부착하더라도 점착력을 감소시키지 않고, 값이 저렴하다는 장점을 가져 현재 심전도 측정용 전극 패치로 널리 사용되고 있다.

Karaya gum 매트릭스에 첨가되는 글리세린은 Karaya gum 분말의 용해제, 가소제, 팽윤제 역할을 한다. 또한 글리세린은 AZT의 용해제 역할을 하며 그 자체가 피부 투과 촉진제로도 사용되고, 본 연구에 사용한 피부 투과 촉진제들이 글리세린과 잘 혼합되므로, AZT 패치의 매트릭스로서 Karaya gum/글리세린 겔 시스템을 선택한 것은 나름대로 큰 장점을 지닌다고 할 수 있다. 고분자 매트릭스 없이 점착제에 직접 AZT를 혼합하여 경피 투여용 패치를 제조할 수도 있으나, 이 경우에는 AZT의 loading 양이 상당히 작을 수 밖에 없고 AZT의 혼합으로 인해 패치의 점착력이 감소할 우려가 있으므로, 고분자 매트릭스에 AZT를 loading하고 매트릭스 바깥층에 점착제를 도포해주는 것이 바람직할 것으로 판단된다.

Karaya gum과 글리세린의 혼합에 있어서 글리세린의 양이 증가할수록 고분자 매트릭스의 점착력은 향상되나 점탄성 및 복원력 등이 저하되는 경향을 보였다. 본 연구에서는 매트릭스의 물성을 고려하여 Karaya gum과 글리세린의 혼합비를 50 : 50 (무게 %)으로 택하였다. Karaya gum 매트릭스에 loading된 AZT의 양은 diffusion cell을 사용할 때는 7.5 mg/g으로 하고 피부 투과 실험시는 37.5 mg/g으로 하였다.

In vitro 약물 방출 특성 조사. Fig. 4는 AZT가 7.5 mg/g loading된 Karaya gum/글리세린 매트릭스의 두께에 따라 AZT의 방출 특성을 보여주고 있다. 각각의 매트릭스에 도포된 점착제의 두께는 100 μ m로 고정하였다. 그림에서 보면 매트릭스의 두께가 얇아질수록 loading되어 있는 AZT의 방출 정도가 증가하고 있다. 매트릭스의 두께가 0.5 mm인 경우, 24시간 경과후 loading되어진 AZT의 약 22%가 방출되는 것으로 나타났다. Fig. 4로부터 도포된 점착제의 두께를 100 μ m로 고정하였을 때 매트릭스의 두께 변화에 따라 매트릭스 단위면적당 실제로 방출되어지는 AZT의 양을 Fig. 5에 나타냈는데, 매트릭

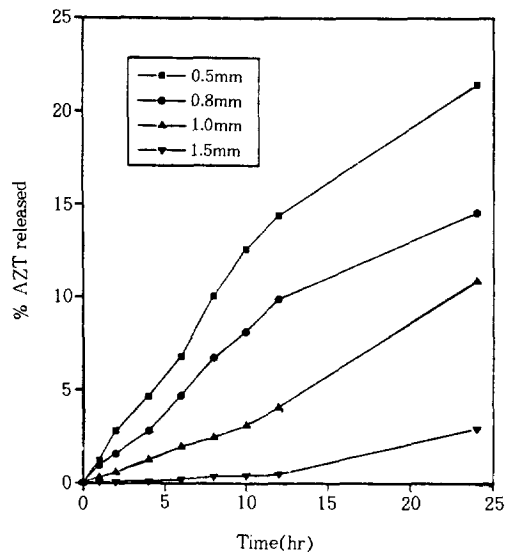


Fig. 4. Release pattern of AZT from Karaya gum matrix with different thickness (adhesive thickness, 100 μ m; AZT loading amount, 7.5 mg/g).

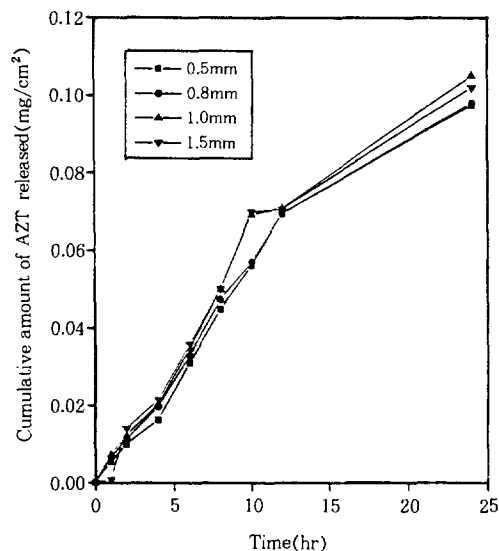


Fig. 5. Cumulative amount of AZT released from Karaya gum matrix with different thickness (adhesive thickness, 100 μ m; AZT loading amount, 7.5 mg/g).

스의 두께에 상관없이 방출되어지는 AZT의 양이 거의 같음을 볼 수 있다. Fig. 4와 5의 결과로부터, 매트릭스가 두꺼워지면 방출되지 못하고 매트릭스 내에

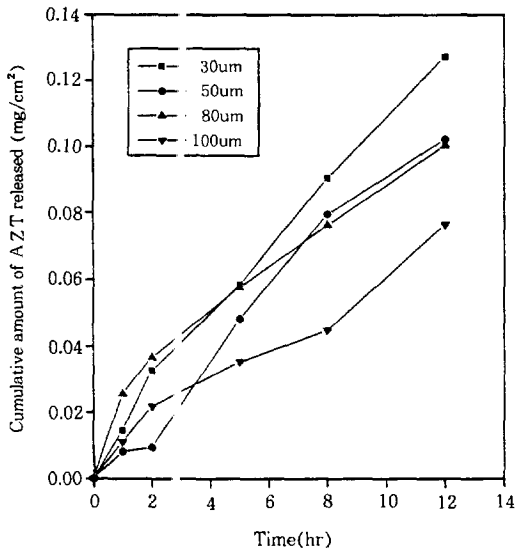


Fig. 6. Effect of adhesive thickness on the AZT release pattern from Karaya gum matrix (Karaya gum matrix thickness, 0.5 mm; AZT loading amount, 7.5 mg/g).

잔존하는 AZT의 양이 많아져 그다지 효율적이지 못할 것으로 판단되며, 매트릭스 두께가 0.5 mm 보다 더 얇아지면 균일한 매트릭스 형성이 어려워 AZT 패취의 매트릭스 두께 0.5 mm로 선정하였다.

Fig. 6은 Karaya gum 매트릭스의 두께를 0.5 mm로 하였을 때 도포된 점착제의 두께에 따른 AZT 방출량 변화를 보여 주고 있다. 그림에서 보면 점착제 두께가 얇을수록 AZT 방출량이 증가하는 것으로 나타났다. 즉 도포된 점착제가 AZT 방출에 어느정도 차단제(barrier) 역할을 하는 것으로 보인다. 따라서 Karaya gum 매트릭스의 두께가 0.5 mm이고 점착제 도포 두께가 30µm인 AZT 패취를 제조하여 hairless mouse의 피부를 통한 AZT의 투과 실험을 행하였다.

피부는 크게 각질층(stratum corneum), 표피층(epidermis), 진피층(dermis)으로 이루어져 있고, lipid를 포함해서 소수성 성분이 주가 되므로 친수성인 AZT가 쉽사리 피부를 통해 투과되기가 힘들다. 따라서 피부 투과 효과를 높이기 위해서 여러가지 피부 투과 촉진제를 사용하였는데, Table 1은 여러가지 피부 투과 촉진제를 Karaya gum 매트릭스에 혼합하여 만든 AZT 패취의 매트릭스 조성비를 나타내

Table 1. Composition of Karaya Gum Matrices used for AZT Permeation Test through Hairless Mouse Skin^a (unit, gram)

Matrix Component	A	B	C	D	E
Karaya Gum	4	4	4	4	4
Glycerin	4	3	3	3	3
PG	—	1	1.5	1	1
OA	—	—	—	1	1
SDS	—	—	—	—	1

^a AZT loading amount, 37.5 mg/g.

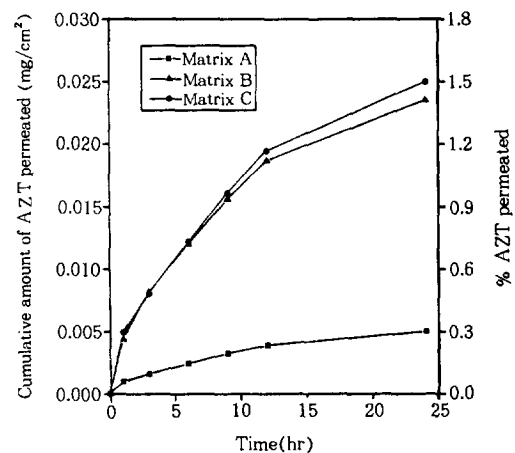


Fig. 7. Effect of PG as an enhancer on the AZT permeation from matrix through excised hairless mouse skin (matrix thickness, 0.5 mm; adhesive thickness, 30 µm; AZT loading amount, 37.5 mg/g).

고 있다. 각 매트릭스에 loading된 AZT의 양은 37.5 mg/g으로 일정하게 하였다. Fig. 7은 피부 투과 촉진제를 사용하지 않았을 때와 촉진제로서 PG를 사용하여 AZT 패취를 만들었을 때 hairless mouse 피부를 통한 AZT 투과 특성을 비교해 나타내고 있다. 촉진제를 사용하지 않았을 때도(매트릭스 A) Karaya gum 매트릭스에 첨가되는 글리세린 자체가 어느정도 피부 투과 촉진 효과를 가져 AZT가 hairless mouse 피부를 약간 투과하는 것으로 나타났으나, 촉진제로서 PG를 사용하였을 때 AZT의 투과량이 향상되는 것을 볼 수 있다. PG는 물과 기름에 동시에 용해될 수 있는 극성 용매이고 AZT는 친수성 화합물이므로, 소수성인 각질층으로의 PG 침투 및

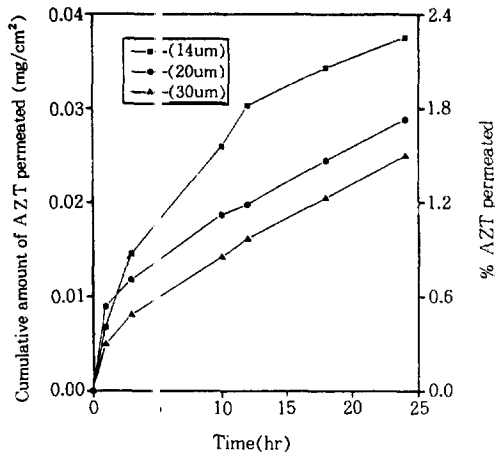


Fig. 8. Effect of adhesive thickness on the AZT permeation from matrix C through excised hairless mouse skin (matrix thickness, 0.5 mm; AZT loading amount, 37.5 mg/g).

lipid 용해로 인해¹ 피부를 통한 AZT 투과를 용이하게 해주는 것으로 판단된다. Fig. 7에서 매트릭스 B와 C를 비교해보면 PG의 첨가량이 피부 투과 촉진 효과에 크게 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

PG를 촉진제도 사용하였을 때 피부 투과 촉진 효과는 어느 정도 있는 것으로 나타나고 있으나 24시간 경과후 loading되어 있는 AZT의 약 1.5% 정도만이 피부를 투과하는 것으로 나타나 좀더 효율적으로 AZT를 투과시키는 방안이 필요하다고 판단되어, 점착제를 매트릭스에 좀더 얇게 도포해 준 다음 피부 투과 실험을 행한 결과 (Fig. 8), 점착제 두께를 얇게 했을 때 피부 투과 효과가 어느정도 향상되는 것으로 나타났다. Gander knife를 사용했을 때는 30 μm 이하의 두께를 균일하게 매트릭스에 도포하는 것이 불가능하였으나 Meyer bar를 사용시 14 μm 두께까지는 균일한 도포가 가능하였다. 도포된 점착제의 두께가 14 μm이었을 때, 24시간 경과후 loading되어 있는 AZT의 약 2.2%가 피부를 투과하는 것으로 나타나 30 μm의 두께로 도포된 경우보다 다소 피부 투과량이 상승하였지만, PG 단일성분계 촉진제로는 피부 투과 촉진 효과에 한계가 있는 것으로 판단되었다.

따라서 극성용매인 PG와 불포화 지방산의 일종인 OA를 1:1로 혼합한 이성분계 촉진제를 첨가한 매트릭스 (매트릭스 D, Table 1 참조)에, 점착제를 14

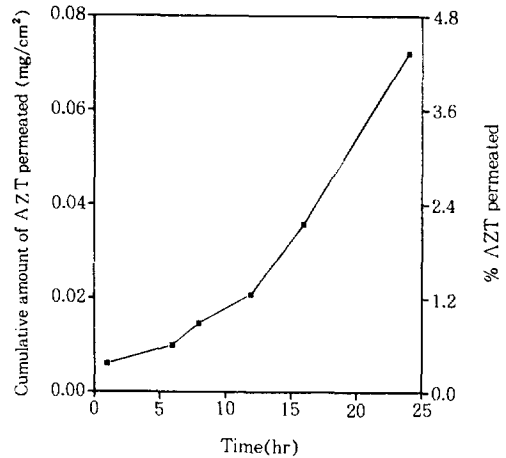


Fig. 9. Effect of PG/OA as a binary enhancer on the AZT permeation from matrix through excised hairless mouse skin (matrix thickness, 0.5 mm; adhesive thickness, 14 μm; AZT loading amount, 37.5 mg/g).

μm 두께로 도포해 만든 AZT 패취를 사용해 hairless mouse 피부를 통한 AZT 투과 특성을 조사하였다. Fig. 9에서 보듯이 PG와 OA로 구성된 이성분계 촉진제를 사용한 결과, 피부 투과 효과가 PG만을 사용했을 때보다 훨씬 크게 나타나, 24시간 경과 후 loading되어 있는 AZT의 약 4.3%가 피부를 투과하는 것으로 나타났다. 극성용매인 PG와 불포화 지방산인 OA를 이성분계 촉진제로 사용하였을 때, 피부 각질층 내의 불균일 다층 다공성 경로 (heterogeneous multilaminate pathway)를 확장시켜 주는 역할을 하여,¹⁶ AZT 투과량이 상승하는 것으로 예측하고 있다. Fig. 10은 친수성 약제의 피부 투과 촉진제로서 상당한 효과가 있는 것으로 알려진 계면활성제의 일종인 SDS를 추가하여 PG, OA, SDS를 1:1:1로 혼합한 삼성분계 촉진제를 첨가한 매트릭스 (매트릭스 E)를 사용해 만든 AZT 패취를 통한 피부 투과 특성을 나타낸 그림이다. SDS가 추가된 삼성분계 촉진제를 사용하였을 때 AZT의 피부 투과량이 급격히 증가함을 볼 수 있다. Fig. 10으로부터 산출한 AZT의 피부 투과속도는 약 0.21 μmol/cm²/hr로 나타났으며 24시간 경과후 loading되어 있는 AZT의 약 60%가 피부를 투과하는 것으로 나타났다. 따라서 SDS가 피부를 통한 AZT의 투과에는 상당한 효과를 나타내는 것으로 확인되었는데,

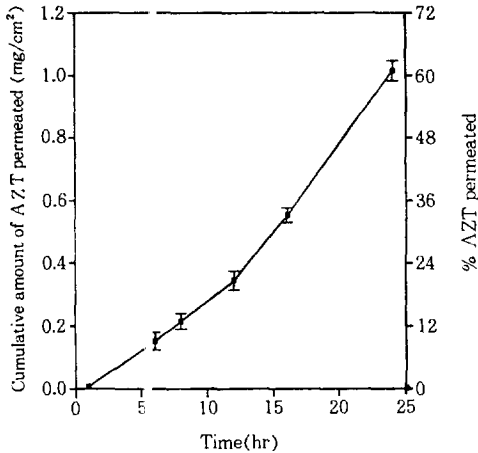


Fig. 10. Effect of PG/OA/SDS as a ternary enhancer on the AZT permeation from matrix through excised hairless mouse skin (matrix thickness, 0.5mm; adhesive thickness, 14 μ m; AZT loading amount, 37.5 mg/g; sample numbers, n=3).

문제는 SDS가 피부 및 주변 조직에 자극성(irritation)을 어느정도 나타내는 것으로 보고되고 있으므로 생체 적합성 측면에서 볼때 촉진제로서 과량 사용하는 것은 그다지 바람직하지 못할 것으로 판단된다. 따라서 자극성이 거의 없으면서 촉진효과가 우수한 계면활성제를 찾아 촉진제로서 사용하는 방안과 이온영동법(iontophoresis)을 사용하여 AZT의 피부 투과를 향상시키는 방안을 검토 중에 있다.

결 론

천연산 친수성 수지인 Karaya gum을 매트릭스로 하여 글리세린과 여러가지 피부 투과 촉진제를 첨가하여 경피 투여용 AZT 패취를 제조하였다. Diffusion cell과 hairless mouse 피부를 이용하여 제조된 AZT 패취로부터 약물의 방출 특성을 조사한 결과, Karaya gum 매트릭스의 두께, 도포한 점착제의 두께, 첨가한 피부 투과 촉진제의 종류에 따라서 AZT의 방출 특성이 상당히 영향을 받는 것으로 판명되었다. 특히 피부의 다공성 경로들은 소수성을 띠므로 친수성인 AZT가 경로를 따라 체내에 투과되기 위해서는 촉진제의 역할이 상당히 중요한 것으로 나타났다. PG/OA/SDS로 이루어진 삼성분계 촉진제를 사

용하였을 때 AZT의 피부 투과성이 가장 우수하였고 이때 AZT의 피부 투과속도가 약 0.21 μ mol/cm²/hr로 나타났다. 이를 근거로, 체내 항 AIDS 바이러스 효능을 가지기 위한 혈장 내 AZT 농도, 1 μ M을 유지하기 위한 AZT 패취의 면적을 계산해보면 약 370 cm² 정도로 상당히 적용면적이 커야됨을 알 수 있었다. 따라서 적용면적을 감소시키기 위해서는 Karaya gum 매트릭스 내에 loading되는 AZT의 양을 지금보다 훨씬 증가시켜 주어야 할 것으로 생각되며, SDS를 대체할 수 있는 조직 자극성이 거의 없고 AZT 피부 투과 효과가 우수한 촉진제의 선정, 또는 이와 병행해 이온영동법을 사용하는 방안 등이 앞으로 계속 연구되어야 할 과제이다.

감사의 글: 이 논문은 1994년도 한국학술진흥재단의 대학부설연구소 연구과제 연구비에 의하여 연구되었으며 이에 깊은 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

1. 배용수, 분자생물학 논문, **6**, 25 (1994).
2. F. Barre-Sinoussi, J. C. Chermann, F. Rey, M. T. Nugeyre, and S. Shamarel, *Science*, **220**, 868 (1983).
3. T. Kawaguchi, T. Endoh, T. Seki, and K. Juni, *J. Pharmaceutical Sci.*, **80**, 404 (1991).
4. R. W. Klecker, Jr., J. M. Collins, R. Yarchoan, R. Thomas, J. F. Jenkins, S. Broder, and C. E. Myers, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **41**, 407 (1987).
5. J. M. Gallo, Y. Sanzgiri, E. W. Howerth, T. S. Finco, J. Wilson, J. Johnston, R. Tackett, and S. C. Budsberg, *J. Pharmaceutical Sci.*, **81**, 11 (1992).
6. M. R. Cannon and P. K. Bajpai, *Trans. Soc. Biomaterials*, **18**, 295 (1995).
7. N. C. Phillips, E. Skamene, and C. Tsoukas, *J. AIDS*, **4**, 959 (1991).
8. N. C. Phillips and C. Tsoukas, *Blood*, **79**, 1137 (1992).
9. N. C. Phillips, *Bull. Inst. Pasteur.*, **90**, 205 (1992).
10. T. Seki, T. Kawaguchi, K. Sugibayashi, K. Juni, and Y. Morimoto, *Int. J. Pharmaceutics*, **57**, 73 (1989).
11. T. Seki, C. Toeda, T. Kawaguchi, K. Juni, K. Sugibayashi, and Y. Morimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 3086 (1990).

12. T. Seki, T. Kawaguchi, K. Juni, K. Sugibayashi, and Y. Morimoto, *J. Controlled Release*, **17**, 41 (1991).
13. 심창구, 정연복, 강영숙, “약물송달학,” p. 98, 도서출판 한림원, 1993.
14. Y. W. Chien, H. Xu, C. Chiang, and Y. Huang, *Pharm. Res.*, **5**, 103 (1988)
15. A. M. Goldstein and E. N. Alter, in “Industrial Gums : Polysaccharides and Their Derivatives,” eds. by R. L. Whister and J. N. BeMiller, 2nd ed., p. 273, Academic Press, New York, 1973.
16. E. R. Cooper and B. Berner, in “Transdermal Delivery of Drugs,” eds. by A. F. Kydonieus and B. Berner, vol. II, p. 57, CRC Press, Boca Raton, 1987.