

질산술코나졸겔의 제조 및 약물방출에 관한 연구

현종목 · 김경국 · 지웅길*

충남대학교 약학대학

(1996년 8월 30일 접수)

Study on Preparation and Drug Release of Sulconazole Nitrate Gels

Jong-Mok Hyun, Kyung-Kook Kim and Ung Kil Jee[†]

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejeon, Korea

(Received August 30, 1996)

Sulconazole nitrate(SCN), an imidazole derivative which has been effective in the treatment of dermatophytosis, tinea versicolor and candidiasis, was formulated as a gel containing drug, poloxamer 407, ethanol and propylene glycol. The resulting SCN gels were evaluated with respect to their viscosity, drug release rate, skin permeation rate. The apparent viscosity of SCN gel increased in proportion to poloxamer 407, drug and propylene glycol concentration. In case ethanol was added, the apparent viscosity decreased. The drug release rate of SCN gel increased in proportion to temperature and ethanol concentration. But the drug release rate decreased as the concentration of poloxamer 407 increased. The increase of drug concentration induced nonlinear increase of drug release rate. When propylene glycol was added at the level of 10%, the drug release rate increased but from 15% it decreased. The skin permeation rate decreased in high concentration of poloxamer 407. The skin permeation rate of SCN gel containing 15% ethanol increased about twice than that of gel without ethanol. The increase of drug concentration induced nonlinear increase of skin permeation rate. When propylene glycol was added at the level of 10%, the skin permeation rate increased but from 15% it decreased.

Keywords— Sulconazole nitrate, Poloxamer, Gel, Drug release rate, Viscosity, Skin permeation rate

반고형제제는 대표적인 것이 연고제이고 그 이외에 크림제, 파프제, 로오손제, 겔제, 좌제, 경고제 및 파스타제 등의 제형이 포함된다. 이들의 적용부위는 주로 피부나 점막등의 국소에 적용하는 것을 목적으로 하는 외용제이나 최근 좌제,¹⁻³⁾ 연고제⁴⁻⁶⁾ 또는 겔제⁷⁻⁹⁾를 이용하여 경피 또는 경점막제제의 연구가 진행되고 있다. 일반적으로 국소에 사용되는 반고형제는 약물, 기제 및 첨가제로 구성되어 있는데 기제와 첨가제는 약물의 유효성과 안전성을 확보하고 사용성이 우수한 제제를 설계하는데 큰 비중을 차지한다.

반고형제제에 사용되는 기제의 물리화학적 성질인 확산계수, 분배계수 및 용해도 등은 기제로부터의 약물 확산과 방출 등에 영향을 준다. 따라서 약물의 유효성과

안전성을 확보하고 사용성이 우수한 제제를 설계하기 위해서는 우선 기제와 첨가제의 선택으로 이들이 피부의 환부에 적용시 자극성이 없어야 하고 피부 상층에서 피부에 대한 보호능이 있는 것이 좋으며 약물은 기제에서 적당한 속도로 방출되어 환부의 치료농도를 유지하면서 지속적으로 약효를 발현하는 것이 바람직하다. 따라서 현재 새로운 외용기제들과 첨가제들의 개발과 연구가 다양하게 진행되고 있다. 이러한 외용기제중 약물의 경피흡수성과 사용성이 좋은 폴록사머 407(poloxamer 407)을 이용한 투명한 겔제제가 개발되었는데¹⁰⁻¹⁹⁾ 이는 화상이나 국소마취의 목적으로 silver nitrate,¹⁴⁾ silver lactate¹⁴⁾ 및 lidocaine¹⁵⁾ 등의 외용제로 연구되었고 5-fluorouracil,¹⁰⁾ adriamycin,¹⁰⁾ diclofenac,¹⁸⁾ ketoprofen,¹⁹⁾ mitomycin C¹¹⁾ 및 indomethacin¹²⁾ 등의 국소투여에 의한 전신효과를 연고자 하

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

는 목적으로도 연구되었으며 pilocarpine nitrate의 안과투여¹⁶⁾ 및 indomethacin의 직장투여^{2,3)}의 제제에 기제로서 근래에 많은 연구가 보고되고 있다.

따라서 이 연구에서는 항진균제를 함유한 겔제제를 설계하기 위하여 폴록사머 407을 사용하고 진균에 의한 피부질환에 사용하는 이미다졸계 항진균제의 일종인 질산술코나졸을 모델 약물로 사용하여 겔을 제조한 후 약물의 농도, 폴록사머 407의 농도 및 첨가제들의 농도에 따른 겔제제의 점도 및 약물의 방출율, 무모마우스의 피부 투과정도를 평가하고자 한다.

실험방법

시약 및 기기

다음의 시약들은 구입한 후 정제하지 않고 그대로 사용하였다. : 폴록사머407(BASF Wyandotte Corp., Germany), 폴리에틸렌글리콜 400 (Sigma Chemical Co., U.S.A., 이하 PEG 400으로 약함), 프로필렌글리콜(Junsei Chemical Co., Japan), 이소프로필미리스테이트(Sigma, U.S.A., 이하 IPM으로 약함)를 사용하였다. 질산 술코나졸은 동국제약(주)에서 제공받았고 기타 시약 및 용매는 일급 또는 특급을 사용하였다.

실험에 사용한 기기는 HPLC(SPD 10A UV-Vis Detector, LC-10AD Liquid Chromatograph, C-R 6A Chromatopac, Shimadzu, Japan), Micro volume centrifuge(Vision, VS-15000, Korea), Mechanical stirrer(Chang Shin Scientific Co. Ltd., Korea), UV/Visi Spectrophotometer (Uvikon 860, Kontron Instruments Co., Zürich, Switzerland), Rotary viscometer (Rotovisco[®], Haake Inc., Saddle River, Germany; Rheocontroller model RC20, Rotovisco Model RV20, Measuring system N5 Osc. Circulator F3-C)등이다.

질산술코나졸겔의 제조

질산술코나졸겔의 제조는 Schmolka¹³⁾의 방법을 응용하여 Table I에 나타난 처방에 따라 제조하였다. 폴록사머 407을 증류수에 가한 후 하룻밤 냉장방치하여 완전히 용해시키고 프로필렌 글리콜 또는 에탄올을 가하였다. -2°C정도에서 냉열식 교반기를 사용해 교반해 주면서 질산술코나졸을 소량씩 가하였다. 1시간정도 계속 교반하여 완전히 현탁시킨 후 60°C정도로 가온하여 약물을 용해시켰다. 약물을 완전히 용해시킨 후 거

품을 제거하기 위해 1시간 냉장방치하여 용액상태로 한 뒤 다시 상온으로 가온해 겔을 제조하였다.

겔보기 점도

회전 점도계인 Rotovisco[®]를 사용하여 측정하였으며 측정 셀은 MV 3 type을 사용하였고 시료의 양은 70 ml를 사용하였으며 온도 조절 장치로부터 일정 온도의 물을 순환시켜 측정온도를 25°C로 일정하게 유지시켰다. 질산술코나졸겔을 30분동안 냉장보관하여 용액상태로 해준 후 측정 셀에 넣고 일정한 전단속도(5 s⁻¹)에서 각 처방제제의 겔보기 점도(apparent viscosity, η)를 측정하였다.

약물 방출 실험

Chi¹⁹⁾등의 방법에 따라 membrane을 사용하지 않고 확산 셀을 사용해 겔제에서 직접 IPM으로의 약물 방출량을 측정하였다. IPM은 폴록사머 407과 섞이지 않으며 피부의 지질성분과 유사하게 극성부분과 비극성 부분을 모두 포함하고 있기 때문에 사용하였다.¹⁹⁾ 질산술코나졸겔을 30분 동안 냉장 방치하여 용액상태로 한 후 시료용기(지름 2.5 cm, 높이 1.07 cm)에 5g을 가하고 37°C로 가온하여 겔을 형성시킨 후에 미리 37°C로 유지시킨 확산 셀에 장착하였다. 수용상에 있는 확산 셀내에 37°C로 미리 가온한 IPM 100 ml를 부어 주고 mechanical stirrer와 3개의 날개가 달린 프로펠러를 사용해 100 rpm으로 저어 주었다. 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 및 6시간에 300 μ l의 IPM을 취하고 채취된 양은 즉시 동량의 IPM(37°C)으로 보충하였다.

IPM중의 질산술코나졸 정량

질산 술코나졸을 IPM과 메탄올을 1:3으로 혼합한 액으로 표준용액을 만들어 HPLC로 측정하여 검량선을 작성하였고 검체는 일정시간마다 300 μ l씩 취하여 메탄올 900 μ l를 가해 희석시킨 다음 검액으로 하였다. 시료 주입량을 20 μ l로 하고, 칼럼은 Polygosil[®] C₁₈(Metachem Technologies Inc.)을 사용하고 이동상은 인산염완충액(pH 8.0)과 아세트니트릴(66:34 v/v)이었으며 유속은 1.5 ml/min, 검출파장은 229 nm이었다.

약물 방출 자료의 분석

균일하게 용해된 반고형제에서 일어나는 약물의 방출을 나타내는 Higuchi식을 이용하여 IPM상으로 방출된 약물의 양으로부터 확산계수(D)를 계산하였다.²⁰⁾

$$q = 2Co\left(\frac{Dt}{\pi}\right)^{1/2}$$

q는 단위면적당 방출된 약물의 양($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), C_0 는 초기약물농도($\mu\text{g}/\text{cm}^3$), D는 약물의 확산계수(cm^2/sec)이고 t는 시간(hr)이다.

무모 마우스 피부의 적출

8~10주령의 웅성 무모 마우스의 피부를 적출하여 실험에 사용하였다.^{11,21,22} 무모 마우스는 경추탈골법으로 안락사시킨 후 등쪽 피부를 떼어낸 후 피부 밑에 붙어있는 피하 지방과 조직들을 생리식염수를 사용해 피부가 상하지 않도록 조심스럽게 제거하였다. 보관과정 없이 적출 즉시 실험에 사용하였으며 피부의 일부를 동결시킨 후 두께를 측정하였다.

피부 투과속도의 측정

질산술코나졸겔로부터 적출 피부를 통한 약물의 피부 투과속도를 Franz형 확산 셀을 사용하여 측정하였다.^{21,23} 겔을 투여한 피부 면적은 4.909 cm^2 이었으며 receptor phase의 부피는 15 ml 이었다. PEG 400은 40%까지 피부의 투과성에 영향을 미치지 않으므로 Receptor phase로서 40% PEG 400생리식염수액을 사용하였으며 온도는 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 유지하였다.²¹ Receptor phase는 star-head stirring bar와 magnetic stirrer를 사용하여 600 rpm으로 일정하게 교반하였다. 실험을 시작하기 전에 확산 셀을 37°C 로 유지시킨 후 적출 피부를 donor와 receptor phase사이에 고정하고 37°C 로 미리 가온한 40% PEG 400생리식염수액을 receptor phase로 가하였다. 3g의 질산술코나졸겔을 30분정도 냉장하여 용액상태로 한 후 피부표면에 투여하고 24시간까지 경시적으로 0.1ml의 receptor phase를 microsyringe를 사용해 채취하여 HPLC에 직접 주입하였다. 채취된 양은 즉시 동량의 40% PEG 400생리식염수액(37°C)으로 보충하였다.

Receptor phase중의 질산술코나졸의 정량

질산술코나졸을 40% PEG 400생리식염수액(용해도 $5.48 \text{ mg}/\text{ml}$)에 용해시켜 표준용액을 만들어 HPLC로 측정하여 검량선을 작성하였다. 일정시간마다 취한 검체중 $30 \mu\text{l}$ 를 검액으로 해서 IPM중의 질산 술코나졸 정량과 동일한 조건으로하여 함량을 측정하였다.

피부투과자료의 분석

피부의 단위 면적당 투과된 질산술코나졸의 축적된 양은 시간에 대한 함수로 나타내었으며 피부를 통한 약물의 동태를 관찰하기 위해 lag-time방법을 자료분석에 사용하였다.²² 평형 상태에서의 투과속도와 피부와 기재간의 분배계수등 필요한 파라메타들은 아래의 식을 이용하여 계산하였다.

$$J_s = \frac{1}{A} \left(\frac{dQ}{dt} \right)_{ss} = \frac{DKC}{h}$$

$$D = \frac{h^2}{6T_L}$$

여기서 J_s 는 평형상태에서의 투과속도($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)이고 A는 약물의 투과가 일어나는 피부의 면적(cm^2), $(dQ/dt)_{ss}$ 는 평형상태에서의 단위 시간당 피부를 통과하는 약물의 양($\mu\text{g}/\text{hr}$), C는 투여된 약물 농도($\mu\text{g}/\text{ml}$)이고 K는 약물의 분배계수(skin/vehicle), h는 피부의 두께(cm), D는 피부를 통한 약물의 확산계수(cm^2/hr), T_L 은 lag-time(hr)이다.

결과 및 고찰

겔보기 점도

각 처방제에 대해 측정된 겔보기 점도 값은 Table II에 나타난 바와 같이 폴록사머 407과 프로필렌 글리콜의 농도가 증가할수록 겔보기 점도가 증가한 반면 에탄올의 농도가 증가하였을 때는 감소하였다. 또한 초기의 약물 농도가 증가할수록 점도가 증가하였다. 폴록사머 407의 농도가 30%인 경우와 프로필렌 글리콜의 농도가 15%이상인 경우는 기기의 측정한계를 넘어 측정할 수 없었다

Miller^{24,25}등이 보고한 바와 같이 프로필렌 글리콜에 대한 폴록사머 407의 용해도는 $0.01 \text{ g}/\text{ml}$ 이하이지만 물에 대한 용해도는 $0.1 \text{ g}/\text{ml}$ 이상이다. 따라서 프로필렌 글리콜을 함유한 겔에서 폴록사머 407은 물만이 존재하는 겔에서 보다 용해도가 낮기 때문에 프로필렌 글리콜의 농도가 증가할수록 폴록사머 407의 탈용매화와 분자간의 엉킴(entanglement)이 증가해 점도가 증가한 것으로 보인다. 반면 에탄올의 경우 폴록사머 407의 용해도가 물과 비슷하고 에탄올의 첨가에 의해 폴록사머 407의 propylene oxide기간의 소수성 결합(hydrophobic interaction)이 감소되어 점도가 감소

Table I—Formulation of Sulconazole Nitrate Gels Containing Each Concentration of Ingredient.

Ingredients ^a	Formulation
Sulconazole nitrate	0.2, 0.5, 1, 1.5, 2
Poloxamer 407	20, 25, 30
Ethanol	0, 5, 10, 15
Propylen glycol	0, 5, 10, 15, 20
Water	q.s. to 100

^a W/W %

Table II— Apparent Viscosities of Each Sulconazole Nitrate Gels at Constant Shear Rate 5 s^{-1} (25°C , Mean \pm S.D., $n=5$).

	Formulation (% W/W)				Apparent Viscosity (poise)
	Poloxamer 407	Drug	Ethanol	PG ^a	
A	20	1	0	0	439 \pm 8.5
B	25	1	0	0	860 \pm 12.5
C	30	1	0	0	^{-b}
B-1	25	1	5	0	813 \pm 13.6
B-2	25	1	10	0	779 \pm 5.6
B-3	25	1	15	0	746 \pm 8.7
B-4	25	1	0	6	885 \pm 13.5
B-5	25	1	0	10	954 \pm 21.2
B-6	25	1	0	15	^{-b}
B-7	25	1	0	20	^{-b}
D	25	0.2	15	0	730 \pm 5.3
E	25	0.5	15	0	737 \pm 4.9
F	25	1.5	15	0	756 \pm 6.2

^aPG : propylene glycol

^b- : can not measured because it was very viscous

한 것으로 보인다.^{24,26)}

겔제의 약물방출

약물 방출에 미치는 질산 숄코나졸 농도-일반적으로, 어떤 약물이 기체에 완전히 용해될 때 초기 약물 농도를 증가시키면 비례적으로 약물의 방출 속도가 증가한다. 그러나 종종 방출 속도와 초기 약물 농도에 비직선적인 비례관계가 나타날 수 있다. 따라서 질산숄코나졸겔의 초기 약물 농도가 방출에 미치는 영향을 조사하였다. 폴록사머 407과 에탄올의 농도를 각각 25와 15%로 고정하고 약물의 농도를 0.2, 0.5, 1, 1.5 및 2%로 변화시켰을 때 질산숄코나졸겔로부터 방출된 약물량을 시간의 1/2 지수에 대한 함수로 하여 나타내었을 때 겔로부터의 약물방출양상은 Higuchi²⁰⁾식에 따라 모두 6시간까지 직선적으로(r)0.99) 나타났다. Higuchi²⁰⁾식으로부터계산한 확산계수, D 값은 약물의 농도가 0.2, 0.5, 1, 1.5 및 2%로 변할 때 12.736×10^{-7} , 12.119×10^{-7} , 11.813×10^{-7} , 10.695×10^{-7} 및 $8.847 \times 10^{-7}\text{ cm}^2/\text{sec}$ 으로 감소되었다(Figure 1). 즉 약물의 농도가 증가한 만큼의 비례적인 방출량의 증가는 일어나지 않았다. 이것은 Barry²²⁾가 보고한 바와 같이 매질의 점도에 따라 확산이 영향을 받은 것으로서 확산계수의 감소는 약물 농도 증가에 의한 겔보기 점도의 증가에 기인하는 것으로 추정된다.

약물 방출에 미치는 폴록사머 407 농도

약물 방출에 미치는 폴록사머 407의 영향을 알아보

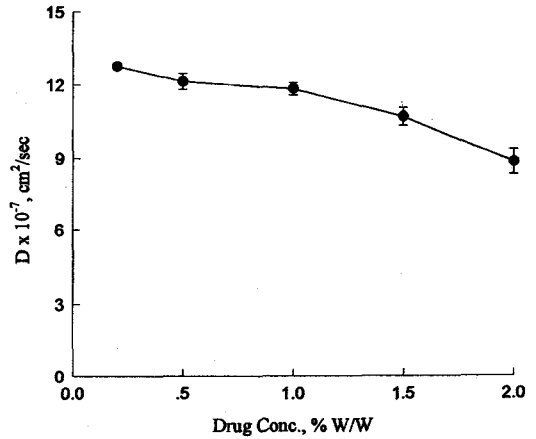


Figure 1— Apparent diffusion coefficients for sulconazole nitrate release from gels containing 25% poloxamer 407, 15% ethanol and each concentration of drug at 37°C (Mean \pm S.D., $n=5$).

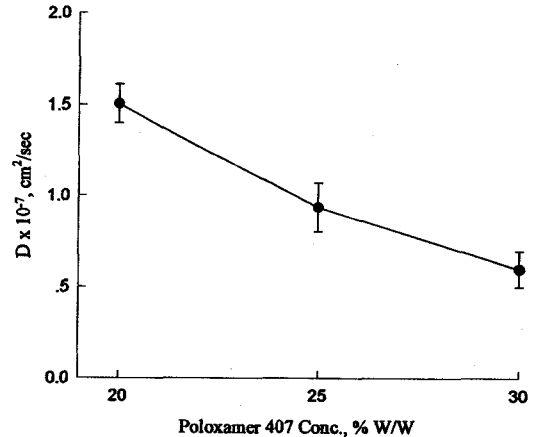


Figure 2— Apparent diffusion coefficients for sulconazole nitrate release from gels containing 1% drug and each concentration of poloxamer 407 at 37°C (Mean \pm S.D., $n=5$).

기 위하여 약물의 농도는 1%로 고정하고 폴록사머 407의 농도를 20, 25 및 30%로 변화시켰을 때, 겔로부터 방출된 약물량은 폴록사머 407의 농도가 증가할수록 감소되었다. 또한 확산계수, D 값은 폴록사머 407의 농도가 20, 25 및 30%로 변할때 5.42×10^{-7} , 3.36×10^{-7} 및 $2.13 \times 10^{-7}\text{ cm}^2/\text{sec}$ 로 감소되었다(Figure 2). 이처럼 폴록사머 407의 농도가 증가할수록 확산계수가 감소하는 것은 폴록사머 407의 농도가 증가할수록 크기가 크고 많은 수의 미셀이 형성되고 미셀에 의한 용해도가 증가되어 더욱 더 많은 약물분자를 둘러싸거나 물이 통과할 수 있는 통로의 크기가 감소되어 약물의

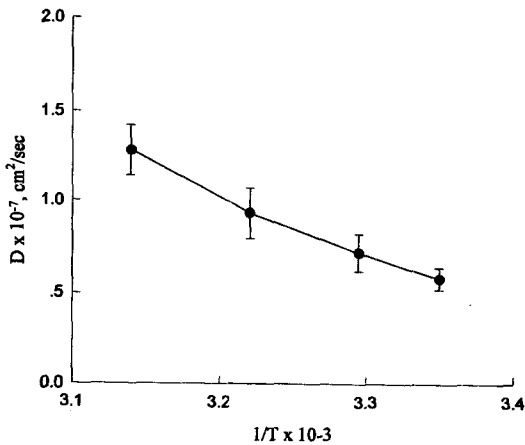


Figure 3—Apparent diffusion coefficients for sulconazole nitrate release from gels containing 1% drug and 25% poloxamer 407 at each temperature (Mean±S.D., n=5).

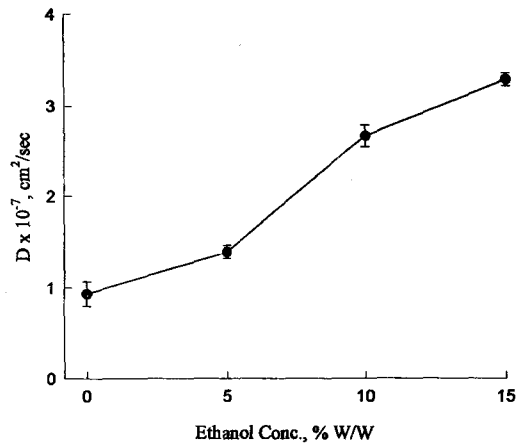


Figure 4—Apparent diffusion coefficients for sulconazole nitrate release from gels containing 1% drug and 25% poloxamer 407 at each concentration of ethanol at 37°C (Mean±S.D., n=5).

방출이 감소된 것으로 추정된다.^{12,19)}

약물 방출에 미치는 온도의 영향

약물 방출에 미치는 온도의 영향을 알아보기 위하여 폴록사머 407과 약물의 농도를 25%와 1%로 고정하고 온도를 25, 30, 37 및 45°C로 변화시켰을 때, 질산술코나졸겔로부터의 약물방출량은 온도가 높아질수록 증가하였다. 또한 확산계수, D값은 온도가 25, 30, 37 및 45°C로 높아질수록 확산계수가 2.102×10^{-7} , 2.607×10^{-7} , 3.364×10^{-7} 및 4.61×10^{-7} cm²/sec로 증가하였다 (Figure 3). 이처럼 온도가 높아질수록 확산계수가 증가하는 것은 온도가 증가할수록 수상의 활성도가 커져 약물방출량은 증가한 것으로 추정된다.^{15,18,19)}

온도 상승에 대한 확산계수의 증가를 아래의 Arrhenius 식에 적용하여 약물확산의 열역학적특성을 알아 보았다.^{15,18,19)}

$$D = D_0 \times e^{-E_a/RT}$$

D는 약물의 확산 계수(cm²/sec)이고, D₀는 log D에 대해 1/T를 도식화 했을 때의 절편이고, R은 기체상수 (1.9872×10^{-3} kcal/mol)이며 E_a는 확산을 위한 활성화 에너지(kcal/mol)이며 T는 절대온도이다.

Arrhenius식에 의해 약물과 폴록사머 407를 각각 1%와 25%를 함유하는 질산술코나졸겔의 확산을 위한 활성화 에너지를 구하면 7.354 kcal/mol이었다. 이 값은 액상의 매질을 자유로이 확산하는 비전해질의 활성화 에너지와(4-5 kcal/mol) 비슷한 값인데 이것은 질산술코나졸겔로부터의 약물 방출시 첫번째 윌

속단계가 겔로부터 다른 매질로 확산하는 단계가 아니고 겔중의 수상을 확산하는 단계라는 것을 알 수 있다.^{15,18,19)}

약물 방출에 미치는 에탄올 농도

외용제의 경우 약물이 어떤 기체에 용해되지 않을 때 이를 용해시키기 위한 용해보조제로 에탄올을 많이 사용해 왔다. 이러한 용해보조제로서의 역할뿐만 아니라 겔로부터의 약물 방출 증가를 위해서 이 실험에도 에탄올을 사용하게 되었다. 약물과 폴록사머 407의 농도를 각각 1과 25%로 고정하고 에탄올의 농도를 0, 5, 10 및 15%로 변화시켰을 때, 질산술코나졸겔로부터의 약물방출량은 에탄올의 농도가 증가할수록 증가하였다. 또한 확산계수, D값은 에탄올의 농도가 0, 5, 10 및 15%로 변할 때 3.364×10^{-7} , 5.019×10^{-7} , 9.55×10^{-7} 및 11.818×10^{-7} cm²/sec로 증가하였다(Figure 4). 이처럼 에탄올의 농도가 증가할수록 확산계수가 증가하는 것은 에탄올의 농도가 증가함으로 인해 질산술코나졸의 용해도가 증가되어 겔내에 형성된 미셀안의 약물분자를 수층으로 끌어내어 약물의 열역학적 활동도가 증가됨으로서 많은 약물분자가 방출되는 것이며 또한 겔보기 점도 실험 결과에서 보듯이 에탄올 첨가에 의해 질산술코나졸겔의 점도가 감소되었기 때문으로 추정된다.¹²⁾

약물 방출에 미치는 프로필렌 글리콜 농도

프로필렌 글리콜은 에탄올과 마찬가지로 용해보조제로 흔히 사용되고 있으며 피부 투과 촉진의 목적으로도 사용된다.²⁷⁾ 따라서 이 실험에서 약물과 폴록사머

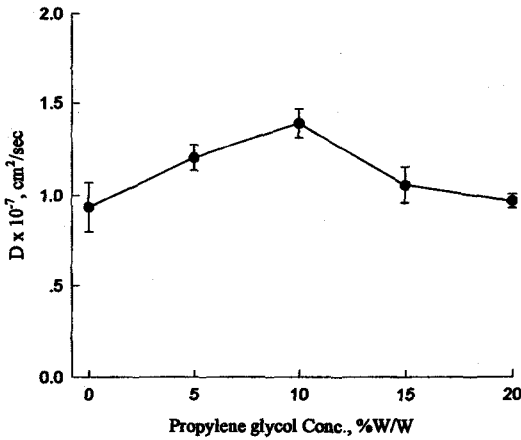


Figure 5—Apparent diffusion coefficients for sulconazole nitrate release from gels containing 1% drug and 25% poloxamer 407 at each concentration of propylene glycol at 37°C (Mean±S.D., n=5).

407의 농도를 각각 1과 25%로 고정하고 프로필렌 글리콜의 농도를 5, 10, 15 및 20%로 변화시킨 결과, 질산 숄코나졸겔로부터 방출된 약물량은 프로필렌 글리콜의 농도가 0, 5 및 10%로 증가했을 경우는 약물 방출이 다소 증가했으나 그 이상에서는 약물방출량이 다시 감소되었다. 그리고 확산계수 D값은 프로필렌 글리콜 농도가 0, 5, 10, 15 및 20%로 증가함에 따라 확산계수는 각각 3.364×10^{-7} , 4.34×10^{-7} , 5.002×10^{-7} , 3.808×10^{-7} 및 3.482×10^{-7} cm²/sec로 나타났다(Figure 5). 이처럼 용해보조제인 프로필렌 글리콜의 농도가 10%까지 증가할 때 까지는 확산계수가 증가하였다가 다시 감소되는 경향을 나타내는 것은 프로필렌 글리콜의 농도 증가에 의해 점도가 크게 증가하기 때문에 프로필렌 글리콜의 농도가 10%를 넘으면 다시 방출속도가 작아지는 것으로 생각된다.

겔제의 피부투과

약물의 피부 투과에 미치는 질산숄코나졸 농도-질산 숄코나졸의 초기 농도를 0.2, 0.5, 1, 1.5 및 2%로 변화시키고 폴록사머 407과 에탄올의 농도는 각각 25와 15%로 고정시켰을 때 피부를 투과한 질산 숄코나졸의 양을 시간에 대한 함수로 하여 나타내었다(Figure 6). 2시간까지는 매우 소량의 약물만이 피부를 투과하고 4시간 이후부터 피부를 투과한 약물량이 일정한 비율로 증가하는 평형 상태(steady-state permeating rate)에 도달하였다. 이것은 약물 투과에 대한 피부의 초기저항 때문으로 생각된다.^{12,22)} 질산숄코나졸의 농도가 0.2,

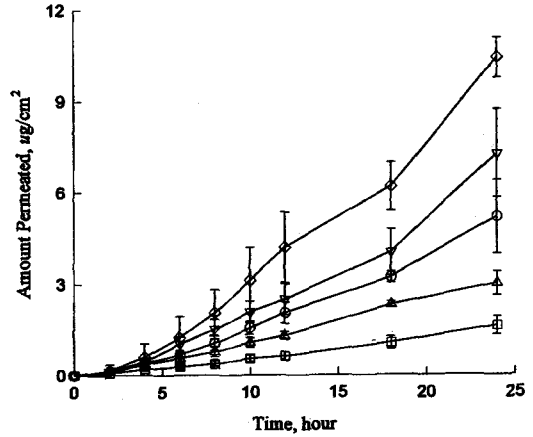


Figure 6—Permeation profiles of sulconazole nitrate through excised hairless mouse skin from gels containing 25% poloxamer 407, 15% ethanol and each concentration of drug at 37°C (Mean±S.D., n=3). Key : -□- 0.2% -△- 0.5% -○- 1.0% -▽- 1.5% -◇- 2.0%

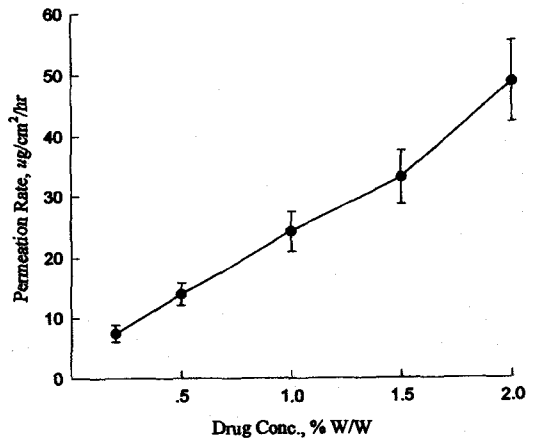


Figure 7—Effect of initial drug concentration on the sulconazole nitrate permeation rate through excised hairless mouse skin from gels containing 25% poloxamer 407, 15% ethanol and each concentration of drug at 37°C (Mean±S.D., n=3).

0.5, 1, 1.5 및 2%로 변화함에 따라, 약물의 투과속도는 7.46×10^{-2} , 13.96×10^{-2} , 24.31×10^{-2} , 33.07×10^{-2} 및 48.79×10^{-2} μg/cm²/hr로 증가하였다(Figure 6, 7). 또한 약물의 함량이 증가할수록 확산계수는 감소하고 피부/기체간의 분배계수는 거의 차이가 없었다(Table III). 이것은 IPM으로의 약물 방출 실험에서와 같은 이유, 즉 약물량이 증가함에 따른 점도의 증가때문에 확산계수가 감소되었기 때문으로 추정된다.²²⁾

약물의 피부 투과에 미치는 폴록사머 407 농도

Table III—Permeation Parameters of Sulconazole Nitrate through Hairless Mouse Skin from Gels of Each Formula.

Formulation variables	Permeation Parameters ^a				
	T _L (hour)	K(×10 ²)	J _S ×10 ⁻² (μg/cm ² /hour)	Relative J _S ^b	D(×10 ⁶ , cm ² /hour)
Drug conc.					
0.2	2.2±0.2 ^c	4.95±0.77	7.46±1.38	1.00	7.54±0.21
0.5	2.3±0.2	3.92±0.59	13.96±1.49	1.87	7.12±0.19
1	2.8±0.1	3.97±0.88	24.31±5.10	3.26	6.12±0.27
1.5	3.3±0.2	4.37±0.92	33.07±3.77	4.43	5.04±0.14
2	3.4±0.3	4.93±1.29	48.79±5.05	6.54	4.95±0.28
Poloxame 407 conc.					
20	3.0±0.7 ^c	5.27±0.67	29.73±8.03	1.00	5.64±1.30
25	3.1±1.6	3.01±0.70	13.04±2.91	0.44	4.33±0.80
30	3.3±1.3	2.85±0.85	11.71±2.97	0.39	4.11±0.22
Ethanol conc.					
0	3.1±1.6 ^c	3.01±0.70	13.04±2.91	1.00	4.33±0.80
5	3.0±0.2	2.25±1.37	12.55±2.20	0.96	5.59±0.52
10	2.9±0.3	2.58±1.74	14.65±0.99	1.12	5.67±0.61
15	2.8±0.1	4.02±0.89	24.31±5.10	1.86	6.12±0.27
Propylene glycol conc.					
0	3.1±1.6 ^c	3.01±0.70	13.04±2.91	1.00	4.33±0.80
5	2.8±0.3	2.28±0.24	13.58±1.92	1.04	5.96±0.61
10	2.9±0.3	2.42±0.97	14.10±1.02	1.08	5.82±0.82
15	3.5±0.6	2.65±1.01	12.71±1.32	0.97	4.80±0.85
20	3.5±0.2	2.42±0.71	11.44±1.08	0.95	4.73±0.28

^a T_L : lag time, K : partition coefficient (skin/vehicle), J_S : steady-state permeation rate, D : diffusion coefficient
^b compared to the gel containing 0.2% sulconazole nitrate ^c Mean ± S.D.

약물의 농도를 1%로 고정하고 폴록사머 407의 농도를 20, 25 및 30%로 변화시켰을 때, 폴록사머 407의 농도가 20, 25 및 30%로 증가하면서 피부를 투과한 질산술코나졸의 양과 투과속도는 29.73×10⁻², 13.04×10⁻² 및 11.71×10⁻² μg/cm²/hr로 감소되었다(Figure 8). 또한 폴록사머의 농도가 증가할수록 확산계수가 감소하고 피부와 기재간의 분배계수가 감소한 것을 볼 수 있다(Table III). 이것은 약물 방출 실험에서 나타난 바와 같이 폴록사머 407의 농도가 높을수록 보다 많은 미셀이 겔내에 형성되기 때문으로 생각된다.^{12,19)}

약물의 피부 투과에 미치는 에탄올 농도

질산술코나졸과 폴록사머 407의 농도를 각각 1과 25%로 고정하고 에탄올의 농도를 0, 5, 10 및 15%로 변화시켰을 때, 투과속도는 13.04×10⁻², 12.55×10⁻², 14.65×10⁻² 및 24.31×10⁻² μg/cm²/hr로 증가하였다(Figure 9). 5, 10% 에탄올을 함유한 질산술코나졸겔의 상대투과속도는 에탄올을 함유하지 않은 겔과 큰 차이가 없었으나 15% 에탄올을 함유한 경우에는 약 2배의 차이가 있는 것을 볼 수 있다. 그리고 에탄올의

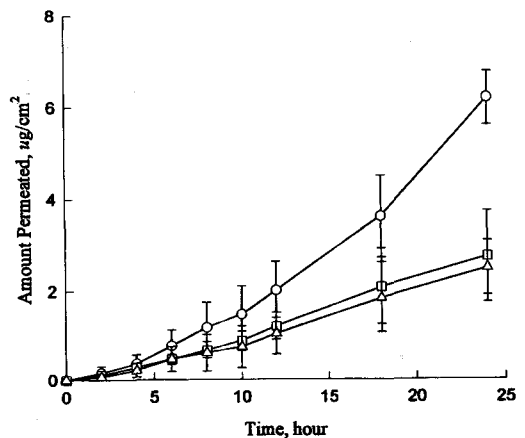


Figure 8—Permeation profiles of sulconazole nitrate through excised hairless mouse skin from gels containing 1% drug and each concentration of poloxamer 407 at 37°C (Mean±S.D., n=3).
 Key : -△- 20% -□- 25% -○- 30%

농도가 증가할수록 확산계수가 증가하는 것을 볼 수 있다(Table III). 이것은 에탄올이 피부의 성질을 변화

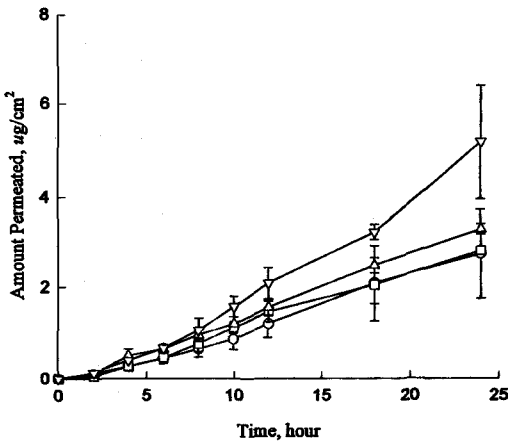


Figure 9—Permeation profiles of sulconazole nitrate through excised hairless mouse skin from gels containing 1% drug and each concentration of ethanol at 37°C (Mean±S.D., n=3). Key : -○- 0% -□- 5% -△- 10% -▽- 15%

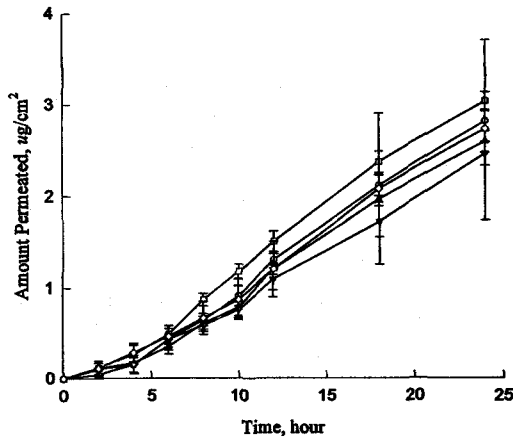


Figure 10—Permeation profiles of sulconazole nitrate through excised hairless mouse skin from gels containing 1% drug and each concentration of propylene glycol at 37°C (Mean±S.D., n=3). Key : -◇- 0% -○- 5% -□- 10% -△- 15% -▽- 20%

시켜서 약물분자가 피부를 좀 더 용이하게 통과할 수 있게 하는 피부 투과 촉진제로 작용하기 때문이며, 앞의 실험결과처럼 에탄올에 의해 겔로부터의 약물 방출이 증가되었기때문으로 생각된다.¹²⁾

약물의 피부 투과에 미치는 프로필렌 글리콜 농도

에탄올과 같이 프로필렌 글리콜 역시 용해보조제로서 많이 사용되며 피부의 단백질과 반응하여 피부 투과촉진을 나타내기 때문에 질산술코나졸겔에 프로필렌 글리콜을 첨가함으로써 나타나는 질산술코나졸의 피부 투과에 대한 효과를 알아보았다.²⁷⁾ 질산술코나졸과 폴

록사머 407의 농도를 각각 1과 25%로 고정하고 프로필렌 글리콜의 농도를 0, 5, 10, 15 및 20%로 변화시켰을 때, 투과속도는 13.04×10^{-2} , 13.58×10^{-2} , 14.10×10^{-2} , 12.71×10^{-2} 및 $11.44 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로 프로필렌 글리콜의 농도가 10%일 때까지는 증가하고 그 이후로는 다시 감소하였다(Figure 10). 프로필렌 글리콜의 투과 촉진작용외에 프로필렌 글리콜의 첨가에 의해 점도가 크게 증가하기 때문에 질산술코나졸의 피부 투과량이 크게 증가하지 않았으며 일정농도 이상에서는 오히려 투과량이 감소되는 현상을 나타낸 것으로 생각된다.^{24,25)}

결 론

항진균제인 질산 술코나졸을 폴록사머 407을 이용하여 겔제를 제조하고 첨가제로서 에탄올, 프로필렌 글리콜 등을 첨가하여 제제의 성질, 약물방출 및 피부투과속도 등을 측정한 결과는 다음과 같다.

1. 폴록사머 407, 프로필렌 글리콜 및 약물의 농도가 증가함에 따라 겔보기점도는 증가하였으며 에탄올의 농도가 증가할수록 겔보기 점도는 감소했다.

2. 겔로부터 약물의 방출량은 폴록사머 407의 농도가 20, 25 및 30%로 증가할수록 감소하였으며 약물 함량에 대한 방출량은 비직선적으로 증가하였다. 온도가 25, 30, 37 및 45°C로 높아질수록, 에탄올의 농도가 0, 5, 10 및 15%로 증가할수록 약물방출량은 증가하였다. 프로필렌 글리콜은 농도가 0, 5 및 10%로 증가할 때까지는 약물방출량이 증가되었으나 15와 20%일 때에는 다시 감소되었다.

3. 무모 마우스의 적출 피부에 대한 피부 투과속도는 폴록사머 407의 농도가 20, 25 및 30%로 증가할수록 감소하였으며 약물 함량에 대한 피부 투과속도는 비직선적으로 증가하였다. 에탄올의 농도가 0, 5 및 10%일 때는 피부 투과속도의 차이가 작았으며 에탄올의 농도가 15%일 때 에탄올을 사용하지 않은 경우 보다 피부 투과속도가 약 2배 정도 증가하였다. 프로필렌 글리콜의 농도가 0, 5 및 10%로 증가할 때까지는 피부 투과속도가 증가하였으나 15와 20%일 때는 다시 감소되었다.

문 헌

1) C.H. Lee, S.J. Hwang, S.J. Oh, and G.J. Rhee, Formulation of rectal suppositories of omeprazole, *Yakhak Hoeji*, 37(4), 370~

- 372(1993).
- 2) S. Miyazaki, C. Yokouchi, T. Nakamura, N. Hahiguchi, W.M. Hou and M. Takada, Pluronic F-127 gels as a vehicle for rectal administration of indomethacin, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**(4), 1801~1808(1986).
 - 3) S. Miyazaki, C. Yokouchi, T. Nakamura and M. Takada, Effect of Pluronic gels on the rectal absorption of indomethacin in rabbits, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**(3), 1243~1248(1987).
 - 4) S.J. Naito, S. Nakamori, M. Awataguchi, T. Nakajima and H. Tomminaga, Observations on and pharmacokinetic discussion of percutaneous absorption of mefenamic acid, *Int. J. Pharm.*, **24**, 127~147(1985).
 - 5) F. Kaiho, T. Ishibashi and Y. Kato, Effect of water-soluble polymers on the crystalline conversion of prednisolone in oil-in-water type ointment bases, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**(3), 985~991(1982).
 - 6) A. Takamura, F. Ishii, S. Noro and M. Koishi, Physicopharmaceutical characteristics of an oil-in-water emulsion type ointment containing diclofenac sodium, *J. Pharm. Sci.*, **73**(5), 676~681(1984).
 - 7) M. Meizei and V. Gulasekharam, Liposomes-A selective drug delivery system for the topical route of administration. I. Lotion dosage form, *Life sciences*, **26**, 1473~1477(1980).
 - 8) A.J.M. Vermorken, M.W.A.C. Hukkelhoven, A.M.J. Vermeesch-Markslag, C.M.A. Goos, P. Wirtz and J. Ziegenmeyer, The use of liposomes in the topical application of steroids, *J. Pharm. Pharmacol.*, **36**, 334~336(1984).
 - 9) V. Masini, F. Bonte, A. Meybeck and J. Wepierre, Cutaneous bioavailability in hairless rats of tretinoin in liposome or gel, *J. Pharm. Sci.*, **82**(1), 17~21(1993).
 - 10) S. Miyazaki, S. Takeuchi, C. Yokouchi and M. Takada, Pluronic F-127 gels as a vehicle for topical administration of anticancer agents, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**(10), 4205~4208(1984).
 - 11) S. Miyazaki, Y. Ohkawa, M. Takada and D. Attwood, Antitumor effect of Pluronic F-127 gel containing Mitomycin C on Sarcoma-180 ascites tumor in mice, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**(8), 2224~2265(1992).
 - 12) S.H. Kam, E.S. Park and S.C. Chi, Skin permeation of indomethacin from gels, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **25**(2), 129~136(1995).
 - 13) I.R. Schmolka, Artificial skin I. Preparation and properties of Pluronic F-127 gels for the treatment of burns, *J. Biomed. Mater. Res.*, **6**, 571~582(1972).
 - 14) R.M. Nalbandian, R.L. Henry and H.S. Wilks, Artificial skin II. Pluronic F-127 silver nitrate or silver lactate gel in the treatment of thermal burns, *J. Biomed. Mater. Res.*, **6**, 583~590(1972).
 - 15) P.C. Chen-Chow and S.G. Frank, In vitro release of lidocaine from Pluronic F-127 gels, *Int. J. Pharm.*, **8**, 89~99(1981).
 - 16) S.C. Miller and M.D. Donovan, Effect of poloxamer 407 gel on the motile activity of pilocarpine nitrate in rabbits, *Int. J. Pharm.*, **12**, 147~152(1982).
 - 17) J.C. Gilbert, J. Hadgraft, A. Bye and L.G. Brookers, Drug release from Pluronic F-127 gels, *Int. J. Pharm.*, **32**, 223~238(1986).
 - 18) H. Tomida, M. Shinohara, N. Kuwada and S. Kiryu, In vitro release characteristics of diclofenac and hydrocortisone from Pluronic F-127 gels, *Acta. Pharm. Suec.*, **24**, 263~272(1987).
 - 19) S.C. Chi and H.W. Jun, Release rates of ketoprofen from poloxamer gels in a membraneless diffusion cell, *J. Pharm. Sci.*, **80**(3), 280~283(1991).
 - 20) W.I. Higuchi, Analysis of data on the medicament release from ointments, *J. Pharm. Sci.*, **51**(8), 802~804(1962).
 - 21) K. Tojo, C.C. Chiang and Y.W. Chien, Drug permeation across the skin: Effect of penetrant hydrophilicity, *J. Pharm. Sci.*, **76**(2), 123~126(1987).
 - 22) B.W. Barry, *Dermatological Formulations*, Marcel Dekker Inc., New York, 49~94(1983).
 - 23) M.D. Vlachou, D.M. Rekkas, P.P. Dallas and N.H. Choulis, Development of and in vitro evaluation of griseofulvin gels using Franz diffusion cells, *Int. J. Pharm.*, **82**, 47~52(1992).
 - 24) Technical Data on Pluronic Polyols: BASF Company Organic Specialities & Fine Chemical Dept.: Parsippany, NJ: Publication No. OS796
 - 25) S.C. Miller and B.R. Drabik, Rheological properties of poloxamer vehicles, *Int. J. Pharm.*, **18**, 269~276(1984).
 - 26) M. Vadrere, G. Amidon, S. Lindenbaum and J.L. Haslam, Thermodynamic studies on the gel-sol transition pluronic polyol, *Int. J. Pharm.*, **22**, 207~218(1984).
 - 27) F. Kaiho, Y. Takahashi, R. Ichihara, A. Watanabe, T. Yamashita and Y. Kato, Application of fatty alcohol to pharmaceutical dosage form. III. Percutaneous absorption of indomethacin from fatty alcohol and propylene glycol(FAPG) bases consisting of a mixture of fatty alcohol and propylene glycol, *Yakugaku Zasshi*, **106**(1), 47~53(1986).