

케토프로펜 겔의 함염증작용

단현광¹ · 지상철^{2†} · 전홍원³

¹일동제약중앙연구소, ²성균관대학교 약학대학, ³미국 조지아대학교 약학대학
(1994년 1월 31일 접수)

Antiinflammatory Activity of Ketoprofen Gel

Hyun-Kwang Tan¹, Sang-Cheul Chi^{2†} and H. Won Jun³

¹Central Research Laboratories, Il Dong Pharmaceutical Co., Ltd.

²College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon, Kyunggi-Do 440-746, Korea
and ³College of Pharmacy, University of Georgia, Athens, GA 30602, U.S.A.

(Received January 31, 1994)

The antiinflammatory and antirheumatic activities of a 3% ketoprofen gel (ID-GEL) were evaluated using carrageenan-induced paw edema method and adjuvant-induced arthritis method, respectively, after its transdermal administration of 50 mg on rat paws in reference to existing transdermal preparations containing 3% ketoprofen and other nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). The % inhibition of carrageenan-induced edema by ID-GEL was 56.2-65.0%, close to the maximum inhibition obtainable with this model, while the % inhibition by existing 3% ketoprofen gels and other NSAID transdermal preparations were 33.8-47.7% and 18.7-29.2%, respectively. ID-GEL had a pronounced antirheumatic activity in both preventive and curative studies with adjuvant-induced arthritis in rats in respect with the inhibition of edema, arthritis score and weight gain, in reference to existing 3% ketoprofen gel.

Keywords—Ketoprofen, Gel, Antiinflammatory activity, Antirheumatic activity, Carrageenan, Adjuvant

케토프로펜은 급만성 관절염 및 그 관련질환의 치료에 광범위하게 사용되는 강력한 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)이다.^{1,2)} 이 약물은 cyclooxygenase을 억제하여 아라키돈 산이 프로스타글란딘으로 전환되는 단계를 차단하므로써 프로스타글란딘의 합성을 억제하여 약효를 나타낸다. 다른 NSAID처럼 케토프로펜은 캡셀과 같은 기존의 고형제제로 경구 투여하면 강력한 약효에 비례한 전신적 부작용과 위장 자극작용을 나타낸다. 이와 같은 경구투여시의 부작용을 경감시키는 한편 질환부위에는 국소적으로 높은 약물 농도를 유지시킬 목적으로 케토프로펜을 질환 부위에 국소적으로 직접 적용하는 외용제제가 설계되어 있다.³⁾ 그러나 주로 크림이나 연고제의

형태로 개발된 이들 기존의 케토프로펜 외용제제들은 제제내에 겔 형성제로 약알칼리에서만 겔이 되는 카보폴(Carbopol)을 사용하였기 때문에 제제내의 pH를 약알칼리로 조정해 주었을 뿐만 아니라 케토프로펜을 용해시키기 위하여 유기용매를 다량 함유하여 피부 자극성이 있으며 약알칼리성의 기제에서는 약산성 약물인 케토프로펜이 피부투과가 잘 되지 않는 이온화된 약물분자로 되어 피부 흡수도가 매우 낮은 편이다.⁴⁾ 이에 착안하여 본 연구자들은 겔 형성제로 플루로닉 F-127(Pluronic F-127; PF-127)을 이용하여 유기용매를 전혀 사용하지 않거나 매우 소량 함유하는 케토프로펜 겔제제를 제조하여 기존의 케토프로펜 외용제제들이 지니고 있는 이러한

† 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

단점들을 없앨 수 있었으며 플루로닉 F-127을 사용하여 설계된 케토프로펜 겔은 카보폴을 사용하여 설계된 케토프로펜 겔보다 같은 농도에서 피부투과도가 약 6배 정도 높게 나타나 실제 약효면에서도 훨씬 우수할 것으로 기대된다.⁴⁾ 본 연구에서는 이와 같이 제조된 3% 케토프로펜 겔(ID-GEL)에 대하여 기존의 케토프로펜 외용제제들을 대조군으로 하여 이 겔의 약효를 비교 평가하고자 하였다.

실험 방법

시약

다음의 시약은 구입하여 더 이상 정제하지 않고 사용하였다: Type lambda IV 카라기난, 경질 유동 파라핀(Sigma Chemical Co., U.S.A.), Mycobacterium butyricum 사균(Difco, U.S.A.), 생리식염수(중의제약)

실험에 사용된 제제

실험에 사용된 케토프로펜 겔제제는 ID-GEL을 비롯하여 S겔(일본 H사), E겔(일본 N사), C연고(S사) 등 3% 케토프로펜 겔제제이다. 또한 ID-GEL의 부종억제작용은 현재 시판되고 있는 1% 인도메타신 제제(Y사의 I크림 및 C사의 B크림), 0.5% 피록시카 제제(S사의 R겔), 5% 에토페나메이트 제제(B사의 M연고) 등 케토프로펜이외의 NSAID 외용제제들과도 추가로 비교실험하였다.

실험동물

카라기난 유발 족부종 실험에는 체중 200±20g의 Sprague-Dawley계 웅성 랫트 6마리를 한 군으로 하여 실험군으로 사용하였다. 대조군으로는 동일한 종류의 랫트 8마리를 사용하였다. 랫트는 실험기간 동안 금식시키고 물은 자유롭게 마시게 하였다.

Adjuvant 유발 관절염 실험에는 체중 275±25g의 Sprague-Dawley계 웅성 랫트 10마리를 한군으로 하여 실험군으로 사용하였다. 대조군은 동일한 종류의 랫트 각각 12마리를 2가지 대조군 즉, adjuvant를 주사한 군(ADA 대조군)과 adjuvant를 주사하지 않은 군(순수 대조군)으로 하여 사용하였다. 랫트는 실험기간동안 음식과 물은 정상적으로 공급하였다.

족부종 억제작용 측정

랫트의 족부종 실험은 Winter 등⁵⁾이 개발한 방

법에 따라 실험하였다. 랫트의 왼쪽 뒷발바닥에 카라기난으로 염증을 일으키기 3시간 전에 케토프로펜 겔제제 또는 NSAID 외용제제를 30 mg 또는 50 mg씩 랫트의 왼쪽 발등에 집게 손가락으로 50번 가볍게 문질러 투여하였다. 다음 생리식염수를 사용하여 제조한 1% 카라기난 용액 0.1 ml를 약물을 투여한 발바닥에 주사하고 곧바로 주사한 발의 부피를 plethysmometer(Ugo Basile, Model 7150)를 사용하여 측정하였다. 그후 3시간이 지나서 다시 동일한 발의 부피를 앞서와 같이 측정하였다. 시료를 마르고 3시간 동안 랫트를 관찰한 결과 랫트가 발에 발라진 제제에 거부감을 느끼거나 제거하려 하지않아 다른 연구자들⁶⁾과 같이 랫트의 발을 뺏이나 호일로 감싸주지 않았다. 카라기난 주사 직후 및 3시간째의 발 부피의 변화를 이용하여 다음 식과 같이 각 시험군에 있어 족부종율(% Swelling)을 구하였다.

$$\text{족부종율(\%)} = \frac{V - V_i}{V_i} \times 100$$

여기서, V는 카라기난을 주사하고 3시간 후의 발부피이며 V_i는 주사직후 발부피이다.

약물처리한 랫트의 평균 족부종을 대조 랫트의 평균 족부종과 비교하여 케토프로펜 겔제제 또는 NSAID 외용제제의 투여에 의해 랫트의 족부종이 얼마나 억제되었나 즉, 부종억제율(% Inhibition)을 다음의 식을 이용하여 산출하였다.

$$\text{부종억제율(\%)} = \left[1 - \frac{\text{약물처리군의 족부종율}}{\text{대조군의 족부종율}} \right] \times 100$$

관절염 예방효력 측정

겔을 바르기 한시간 전에 랫트의 뒷쪽 양발의 부피를 측정하고 유동파라핀에 유화시킨 0.6% Mycobacterium butyricum 사균(adjuvant용액)을 실험군과 ADA 대조군의 랫트의 오른쪽 발바닥에 0.1 ml씩 주사하였다. 순수 대조군은 adjuvant용액을 주사하지 않았다. 그후 각각의 겔을 매일 adjuvant를 주사한 오른쪽 발등에 50 mg씩 가볍게 문질러서 발랐으며 양발의 부피를 2일 간격으로 24일간 측정하였다. 랫트 발의 부피는 plethysmometer를 사용하여 측정하였다.

별도로 첫날부터 2일 간격으로 24일까지 랫트의

체중을 측정하였다. 주사후 13일째부터는 2일 또는 3일 간격으로 앞쪽 두다리, 주사하지 않은 왼쪽 뒷발, 꼬리 등의 관절염 상태를 종합적으로 관찰하여 측정하였으며, 그의 판정점수는 5; 매우 심한 상태, 4; 심한 상태, 3; 약간 심한 상태, 2; 완만한 상태, 1; 매우 완만한 상태, 0; 변화가 없는 상태로 구별하여 종합 20점으로 환산하여 평균 수치를 측정하였다.

관절염 치료효과 측정

제조된 adjuvant 용액을 실험군과 ADA 대조군의 랫트의 오른쪽 뒷 발바닥에 0.1 ml씩 주사하였다. 그후 20일째부터 각각의 겔을 매일 주사하지 않은 왼쪽 뒷발에 50 mg씩 가볍게 문질러서 발랐으며 adjuvant 용액 주사후 20일째 부터 주사하지 않은 왼쪽 뒷발의 부피 변화를 2일 간격으로 34일까지 측정하였다. 랫트 발의 부피는 plethysmometer를 사용하여 측정하였다.

체중은 첫날부터 34일까지 2일 간격으로 측정하였으며 관절염 정도의 측정은 관절염 예방효과 측정시와 동일한 방법으로 측정하여 기록하였다.

결과 및 고찰

족부종 억제실험

카라기난 족부종법은 각종 NSAID에 대한 실험치와 인체에서의 약효사이에 우수한 상관관계가 있어⁶⁾ NSAID의 제제 개량이나 새로운 제형 개발 또는 NSAID의 신약개발시 항염증 작용 측정에 항상 사용되는 방법이다. 본 연구에서도 랫트를 실험동물로 케토프로펜 겔제제 또는 NSAID 외용제제의 경피투여후 부종억제작용 정도를 측정하여 ID-GEL의 항염증 작용을 평가하였다. 먼저 ID-GEL 및 동일한 함량의 케토프로펜을 함유하는 일본제품 2가지와 국내제품 1가지를 선택하여 랫트의 발등에 30 mg을 경피투여하고 부종억제 작용을 측정하였으며 그 결과는 Table I과 같다. 제제를 투여하지 않은 대조군의 족부종율에 대한 시험군의 부종억제율을 산출한 결과 ID-GEL은 56.2%, E겔은 47.7%, S겔은 38.6%, C연고는 33.8%의 부종억제율을 나타내 ID-GEL은 대조군으로 사용된 기존의 3% 케토프로펜 겔제제보다 우수한 항염증작용을 나타내었으며 랫트를 이용한 카라기난 유발 족부종 실험에서 부종이 억제되는 최대치가 약 60%⁶⁾이라고 보고되어 있어

Table I—Percent Inhibition of Edema Formation by 3% Ketoprofen Gels at the Dose of 30 mg/rat

Group	No. of Rats	% Swelling	% Inhibition ^r
Control	8	64.0± 12.7*	—
ID-GEL	6	28.0± 9.1	56.2
E gel	6	33.5± 18.9	47.7
S gel	6	39.3± 13.7	38.6
C ointment	6	42.4± 15.4	33.8

*mean± S.D.

ID-GEL은 30 mg을 경피 투여하였을 때 최대의 부종억제율을 나타낸 것으로 사료된다. 이와 같이 동일한 양(3%)의 케토프로펜을 함유하는 겔을 경피투여하였는데도 각기 다른 부종억제 효과를 나타낸 것은 제제설계에 사용된 부형제에 기인한다. 특히 ID-GEL이 높은 부종억제율을 나타낸 것은 이 겔의 제제 설계에 사용된 겔 형성제인 PF-127에 기인한 것으로 사료된다. 기존에 판매되고 있는 3가지 케토프로펜 외용제제에서 겔 형성제로써 사용되어진 카보폴이 격자모양인 3차원 구조의 망고형 상태를 유지하고 있어 약물이 제제로부터 방출되는 것을 더디게 하는 반면 PF-127은 제제내에서 미셀을 형성하여 미셀 내부의 약물과 제제내 aqueous phase내의 약물이 평형상태를 이루면서 aqueous phase로부터 약물이 방출되기 때문에 신속히 약물이 방출될 수 있다. 비이온성 계면활성제인 PF-127가 다른 비이온성 계면활성제와 마찬가지로 여러가지 약물의 피부투과단계에서 좋은 투과촉진제로서의 작용을 나타낸 것도 피부투과를 높여 약효를 증진시킨 것으로 사료된다. 또한 PF-127을 사용하여 케토프로펜 겔을 제조하여 피부투과 실험을 한 결과 제제내 pH의 값이 약물이 피부를 투과하는데 있어 중요한 설계인자로서 작용하는 것을 근거로 하여⁷⁾ 본 연구의 케토프로펜 겔내의 pH도 최대의 피부투과를 나타낸 pH 4.6으로 조정한 것도 상기와 같이 높은 약효를 나타낸 것에 영향을 미친 것으로 사료된다.

다음으로 ID-GEL의 항염증 작용을 기존에 국내 시장에서 판매되고 있는 NSAID 외용제제와 비교하기 위하여 카라기난 유발 족부종법을 이용하여 항염증작용을 측정하였다. 비교 실험에 사용된 NSAID 외용제제는 2가지 1% 인도메타신 제제인 K크림과 B크림, 0.5% 피록시삼 제제인 R겔, 5% 에

Table II—Percent Inhibition of Edema Formation by Various NSAIDs Transdermal Preparations at the Dose of 50 mg/rat

Group	No. of Rats	%	
		Swelling	Inhibition ^r
Control	8	70.5± 12.5*	—
ID-GEL (3% ketoprofen)	6	24.7± 6.5	65.0
I cream (1% indomethacin)	6	49.9± 11.2	29.2
B cream (1% indomethacin)	6	60.0± 13.5	14.9
R gel (0.5% piroxicam)	6	56.0± 8.9	20.6
M ointment (5% etofenamate)	6	57.3± 9.6	18.7

*mean± S.D.

토페나메이트 제제인 M연고로써 그 결과는 Table II와 같다. 각 제제 공히 50 mg을 랫트의 발등에 투여한 후 상기와 동일한 방법으로 부종억제율을 산출하였는데 ID-GEL이 65.0%, I크림이 29.2%, B크림이 14.9%, R겔이 20.6%, M연고가 18.7%의 부종억제율을 보였다. 실험에 사용된 NSAID중 ID-GEL만이 카라기난 유발족부종 실험에서 얻을 수 있는 최대의 부종억제율을 보였으며 나머지 제제는 15-30%의 부종억제율을 나타냈다. 부종 억제율이 피부를 통하여 국소에 도달된 약물량의 log값에 정비례하는 것을 감안하면 ID-GEL과 다른 제제사이에는 피부를 투과한 약물의 양에 있어 상당히 차이가 있음을 의미한다. 이 차이는 크게 두 가지로 나누어 고찰할 수 있다. 첫째 약물 자체의 피부투과 능력에 기인한다. Yano 등⁸⁾이 흔히 사용되는 NSAID의 약물 자체의 피부투과 능력을 측정된 결과에 의하면 인체의 피부에 약물을 바르고 4시간 동안 흡수된 약물의 양을 측정하였을 때 케토프로펜이 43.9%가 흡수되는 반면 인도메타신은 그 1/5인 9.1%만이 흡수되었다. 따라서 비슷하게 제제설계된 NSAID 외용제제간에는 이와 같이 약물자체의 피부투과 능력이 좋은 약물이 그에 비례하여 강한 약효를 나타내게 된다. 이것이 1% 인도메타신제제인 I크림이나 B크림 등이 낮은 부종억제율을 나타내는 큰 원인이라 하겠다. 두번째는 제제의 설계에 따라 제제

간에 다른 약효를 나타내게 된다. 앞서 언급한 대로 비록 동일한 양의 약물을 함유하는 케토프로펜 겔제제라 하더라도 무슨 부형제를 사용하여 어떻게 설계하였느냐에 따라 차이가 남을 알 수 있다. 실험에 사용된 대부분의 NSAID 외용제제들에서는 카보폴을 겔형성제로 사용된 반면 ID-GEL에서만 약물방출능력 및 피부투과 능력이 우수한 PF-127을 사용한 것이 같은 NSAID 외용제제라도 Table II와 같은 상이한 약효를 나타내게 된 것으로 추정된다.

이상과 같이 ID-GEL은 국내의 시장에서 파냄되고 있는 같은 3% 케토프로펜 겔제제 뿐만 아니라 약물이 다른 NSAID 외용제제와 카라기난 유발 족부종 실험으로서 항염증작용을 비교할 때 훨씬 우수한 약효를 보이고 있다. 앞서 언급한 바와 같이 카라기난 유발 족부종 실험으로 평가된 NSAID의 항염증약효는 인체에 사용되었을 때의 약효와 정비례한다고 보고되어 있어 ID-GEL을 인체에 사용할 때 이들 제제보다 우수한 약효를 기대할 수 있다고 사료된다.

관절염 예방효력

실험동물을 사용한 관절염 모델에는 adjuvant 유발 관절염, collagen 유발 관절염, 항원 유발 관절염 등이 있는데 이 중에서 인체에서 발생하는 류마티스성 관절염과 가장 비슷한 것이 랫트의 발에 adjuvant를 주사하여 유발시킨 일종의 만성염증 질환인 관절염으로서 NSAID의 장기적인 항염증작용을 평가하는 모델로 가장 광범위하게 사용되고 있다. 본 실험에서는 Pearson⁹⁾이 고안한 실험방법에 따라 랫트의 발에 adjuvant를 주사하여 관절염을 유발시킨 후 3% 케토프로펜 겔제제를 adjuvant를 주사한 발에 국소적으로 적용하였을 때 이 제제에 의한 관절염의 예방효력 및 주사하지 않은 발에 적용하였을 때 관절염의 치료효력을 측정하였다.

Adjuvant를 랫트의 발바닥에 주사하면 통상 그 발은 급격히 부어오르게 되며, 3일째부터 10일째까지 팽윤된 후 안정되었는데 이를 급성기(acute phase)라고 한다. 본 실험에서도 Fig. 1에 나타난 바와 같이 주사 10일째까지는 발이 팽윤되고 나서 일정한 부피를 유지함을 알 수 있다. 그러나 10일 이후부터 다시 부피가 커지는데 이를 만성기(chronic phase)라고 한다. 한편 반대편 발(adjuvant를 주사하지 않은 왼쪽 발)은 Fig. 2에서와 같이 급성기가

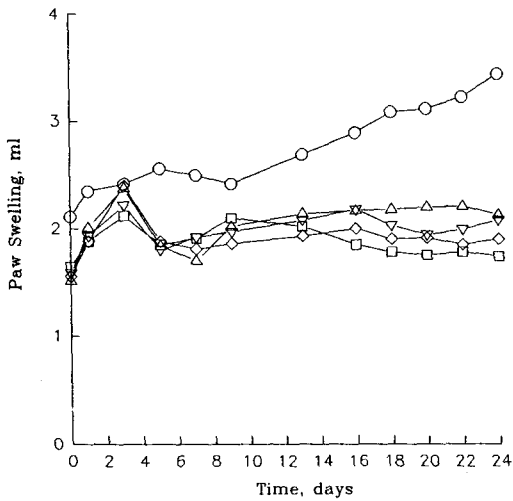


Figure 1—Adjuvant arthritis (Preventive). Absolute volume of rat paws inoculated with adjuvant.
Key: ○; ADA control, □; ID-GEL, △; S gel, ▽; E gel, ◇; ointment.

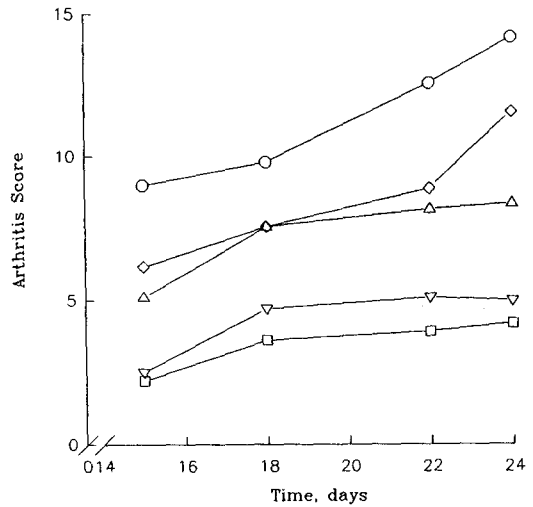


Figure 3—Adjuvant arthritis (Preventive). Cumulative score of arthritic changes in both forelegs, uninoculated hind paw and tail of rats.
Key: ○; ADA control, □; ID-GEL, △; S gel, ▽; E gel, ◇; C ointment.

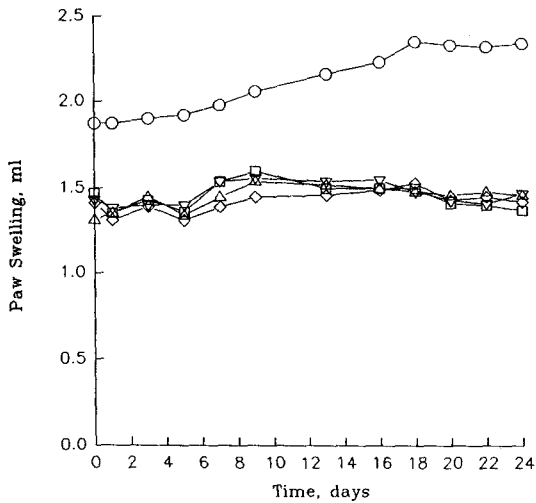


Figure 2—Adjuvant arthritis (Preventive). Absolute volume of uninoculated untreated hind paw of rats.
Key: ○; ADA control, □; ID-GEL, △; S gel, ▽; E gel, ◇; C ointment.

나타남이 없이 계속해서 발 부피가 증가하였다. 이는 관절염 정도의 측정에서도 알 수 있듯이 adjuvant의 주사에 의해 전신적으로 관절염 증세가 나타났기 때문이며 adjuvant를 주사하지 않은 왼쪽 발의 부피는 adjuvant를 주사한 오른쪽 발의 부피에 비하여 약 79% 증가한 것으로 나타났다. 이 예방효력 실험

에서는 3% 케토프로펜 겔제제를 급성기와 만성기를 걸쳐 투여하였다. 실험에 사용된 ID-GEL, E겔, S겔, C연고의 4가지 3% 케토프로펜 겔제제를 국소에 경피투여하므로써 모두 ADA 대조군에 비하여 급성기와 만성기에서 현저히 랫트의 발부피가 증가하는 것을 억제시켰다(Fig. 1, 2 참조). Fig. 2에서와 같이 3% 케토프로펜 겔제제를 투여하지 않은 랫트의 왼쪽 발도 ADA 대조군에 비하여 팽윤이 억제된 것은 케토프로펜이 국소에 경피로 투여된 후 순환 기계로 들어가 겔을 투여하지 않은 발에서도 충분히 약효를 나타낼 정도로 많은 양이 피부를 투과하였음을 의미한다. 실험 마지막 날인 24일째에는 ADA 대조군을 기준으로 할 때 adjuvant를 투여한 오른쪽 발에 대한 각 3% 케토프로펜 겔의 부종억제율은 E겔이 39.4%, S겔이 37.9%, C연고가 44.6%인데 비하여 ID-GEL은 49.3%의 부종억제율을 나타내었으며 adjuvant를 투여하지 않은 왼쪽 발의 경우 E겔이 37.2%, S겔이 37.6%, C연고가 39.3%인데 비하여 ID-GEL은 41.5%의 부종억제율을 나타내어 기존의 3% 케토프로펜 겔제제들보다 ID-GEL이 다소 높은 부종억제율을 보이고 있다.

또한 adjuvant 주사로 야기된 관절염은 Fig. 3에 나타난 바와 같이 실험 전만에 걸쳐 3% 케토프로펜

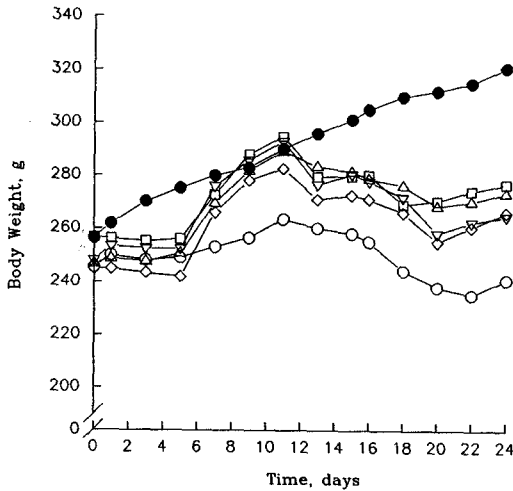


Figure 4—Adjuvant arthritis (Preventive). Development of body weight of rats.

Key: ●; Control intact, ○; ADA control, □; ID-GEL, △; S gel, ▽; E gel, ◇; C ointment.

겔제제의 경피투여에 의해 억제되고 있는데 실험 마지막 날인 24일째의 관절염 정도는 20점 만점에 ADA 대조군이 14.2점인데 비하여, ID-GEL이 4.2점, E겔이 5.0점, S겔이 8.9점, C연고가 10.6점으로서 이를 관절염 억제율로 환산하면 ID-GEL이 70%, E겔이 65%, S겔이 37%, C연고가 25%이었다.

실험기간 동안 랫트의 체중은 Fig. 4에 나타낸 바와 같이 adjuvant 주사에 의해 약 6일째까지 감소하다가 그후에는 정상적으로 체중이 증가하였다. 만성기가 시작되는 10일째 정도부터 20일까지는 체중이 다시 감소하다가 그후 약간의 체중 증가가 나타났다. 3% 케토프로펜 겔제제 처리군은 ADA 대조군보다 체중 저하가 적었다. 이는 겔의 국소치리에 의한 항염증효과를 나타낸 것으로 사료되는데 시험 기간동안 adjuvant를 주사하지 않은 순수대조군 랫트의 체중은 25.0%가 증가하였으며, ID-GEL은 7.8%, E겔은 6.6%, S겔은 9.7%, C연고는 8.7%이 각각 증가하였으나, ADA 대조군은 오히려 1.9%가 줄어들었다.

Adjuvant로 유발된 관절염의 예방효력을 측정할 상기의 결과로부터 실험에 사용된 3% 케토프로펜 겔제제들은 모두 ADA 대조군에 비하여 adjuvant를 주사한 랫트의 발 및 주사하지 않은 발의 부종 억제와 종합적인 관절염 측정 및 체중측정에서 볼 때

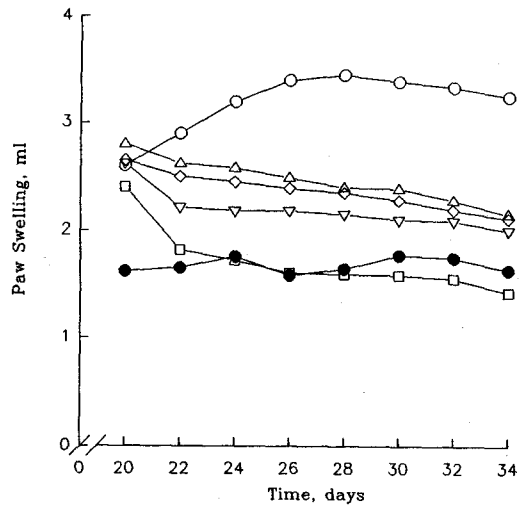


Figure 5—Adjuvant arthritis (Curative). Absolute volume of uninoculated, untreated hind paw of rats.

Key: ●; Control intact, ○; ADA control, □; ID-GEL, △; S gel, ▽; E gel, ◇; C ointment.

현재한 항관절염 작용을 보이고 있으며 그중 특히 ID-GEL은 국내외에서 판매되고 있는 기존의 3% 케토프로펜 겔제제보다 월등히 좋은 효과를 보이고 있다.

관절염 치료효력

예방효력 측정시와 달리 치료효력 측정은 만성기에서만 약물을 적용시키고 adjuvant를 주사하지 않는 발의 부피를 측정하였는데 이는 전신적인 효과만을 측정하기 위한 것으로서 adjuvant를 주사한 후 20일째부터 3% 케토프로펜 겔제제를 적용시켰다. E겔, S겔, ID-GEL은 각각 겔 적용후 8일째 15.0~35.0%까지 랫트의 발부피 증가를 감소시켰다. 적용 후 8일째부터의 랫트의 발부피 변화 곡선의 모양은 ADA 대조군과 비슷하였다. 이 실험에서도 ID-GEL은 adjuvant를 주사하지 않은 순수대조군의 발부피와 큰 차이가 없을 정도로 기존 제품보다 상대적으로 우수한 효과를 나타내었다. 그후로도 34일까지 서서히 발 부피를 감소시켰다. C연고는 발부피의 감소가 약간 낮게 나타났다(Fig. 5 참조). 실험 마지막 날인 34일째에서 ADA 대조군을 기준으로 할 때 adjuvant를 투여하지 않은 왼쪽 발에 대한 각 3% 케토프로펜 겔의 부종억제율은 E겔이 38.5%, S겔이 33.9%, C연고가 35.1%인데 비하여 ID-GEL은 56.3%의 부종억제율을 나타내어 기존의 3% 케토프

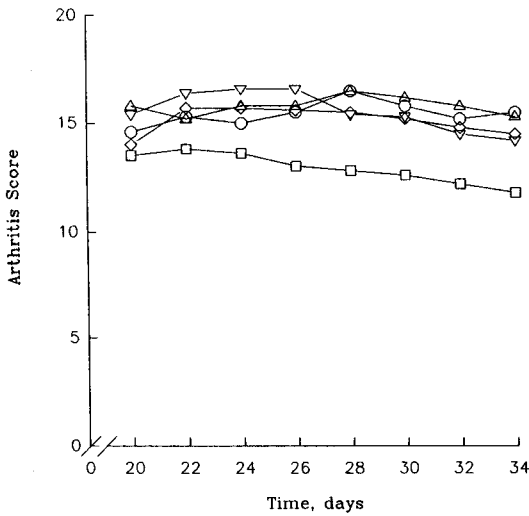


Figure 6—Adjuvant arthritis (Curative). Cumulative score of arthritic changes in both forelegs, uninoculated hind paw and tail of rats.
Key: ○; ADA control, □; ID-GEL, △; S gel, ▽; E gel, ◇; C ointment.

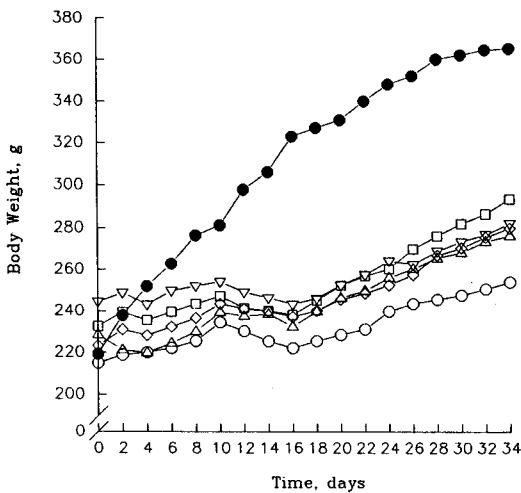


Figure 7—Adjuvant arthritis (Curative). Development of body weight of rats.
Key: ●; Control intact, ○; ADA control, □; ID-GEL, △; S gel, ▽; E gel, ◇; C ointment.

로펜 겔제제보다 ID-GEL이 높은 부종억제율을 보이고 있다.

만성기에서 관찰되는 랫트의 발부피의 증가는 연조직의 부종보다는 변성된 뼈의 증식에 기인하는 것으로 사료되며 ADA 대조군에서 볼 수 있는 뼈

강도의 저하는 케토프로펜 겔을 국소적으로 경피투여하므로써 효과적으로 저지될 것으로 추정됩니다. Adjuvant 주사로 야기된 관절염은 실험 전반에 걸쳐 실험에 사용된 겔의 경피투여에 의해 억제되고 있는데 마지막 날을 기준으로 하여 20점 만점에 ADA 대조군이 15.6점인데 비하여, ID-GEL이 11.8점, E 겔이 14.2점, S 겔이 15.3점, C 연고가 14.5점으로서 이를 관절염 억제율로 환산하면 ID-GEL이 24%, E 겔이 9%, S 겔이 2%, C 연고가 7%로 나타나 예방 효력실험 결과에 비하여 상대적으로 낮은 수치를 보이고 있다. 이와 같이 이 실험에서도 대조군으로 사용된 제품이 2-9%의 낮은 관절염 억제작용을 나타낸 반면 ID-GEL은 24%의 관절염억제율로서 기존의 제품에 비해 현저하게 생성된 관절염의 치료 작용을 나타내고 있는 것으로 보여준다(Fig. 6 참조).

실험기간중 체중 증가는 Fig. 7에 나타난 바와 같이 각각의 겔 모두 비슷한 비율로 증가하였다. 실험기간 동안 adjuvant를 주사하지 않은 순수대조군의 랫트 체중은 66.6%가 증가하였으며 ADA 대조군은 18.1%가 증가한 반면 ID-GEL은 26.2%, E 겔은 15.4, S 겔은 20.9%, C 연고는 25.4%가 각각 증가하였다.

상기의 결과로부터 실험에 사용된 3% 케토프로펜 겔제제들은 모두 ADA 대조군에 비하여 볼 때 현저한 항관절염 작용을 보이고 있으며 그중 특히 ID-GEL은 국내외에서 판매되고 있는 기존의 3% 케토프로펜 겔제제보다 월등히 좋은 효과를 보이고 있다.

감사의 말씀

이 논문은 1993년도 과기처의 중간핵심기술개발 시범사업과제의 연구비에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) T.G. Kantor, Ketoprofen: A review of its pharmacological and clinical properties, *Pharmacotherapy*, **6**, 93-103 (1986).
- 2) F. Jamali and D.R. Brocks, Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers, *Clin. pharmacokinet.*, **19**, 197-217 (1990).

- 3) M. Saita, H. Takenoshita, Y. Taniguchi, K. Furuta, T. Aoki, Y. Shimozono, A. Toda, T. Mizoguchi, A. Nakagawa, K. Matsuura and M. Tsuji, Pharmacological Studies of Ketoprofen Gel-type Ointment (KPG) (1) Anti-inflammatory and Analgesic Activities of KPG by Topical Application, *Oyo Yakuri*, **29**, 833-843 (1985).
- 4) S.-C. Chi, Biopharmaceutic and Pharmacokinetic Studies of Ketoprofen Topical Gel Preparations Using Pluronic F-127, *Ph.D. Dissertation*, University of Georgia (1989).
- 5) C.A. Winter, E.A. Risley and G.W. Nuss, Carrageenan-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544-547 (1962).
- 6) J.G. Lombardino, *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*, John Wiley & Sons, New York (1985).
- 7) S.-C. Chi and H.W. Jun, Release rates of ketoprofen from Poloxamer gels in amembraneless diffusion cell, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 280-283 (1991).
- 8) T. Yano, A. Nakagawa, M. Tsuji and K. Noda, Skin Permeability of Various Non-steroidal Antiinflammatory Drugs, *Life Sci.*, **39**, 1043-1050 (1986).
- 9) C.M. Pearson, Development of Arthritis, Periarthritis and Periostitis in Rats Given Adjuvants, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **91**, 95-101 (1956).