

## 병풀(*Centella asiatica*) 엑스 - 베타시클로덱스트린 고체 분산체를 함유한 폴록사머 407 히드로겔 제조 및 피부투과

김경국 · 광은선 · 이계원 · 박진규\* · 박목순\* · 지웅길†

충남대학교 약학대학, \*동국제약 주식회사  
(1997년 12월 28일 접수)

### Preparation and Skin Permeation of Poloxamer 407 Hydrogel with Extract of *Centella asiatica*- $\beta$ -Cyclodextrin Solid Dispersion System

Kyoung-Kook Kim, Eun-Sun Kwak, Gye-Won Lee, Jin-Kyu Park\*, Mork-Soon Park\* and Ung-Kil Jee†

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon, Korea  
\*Dong kook Pharm. Co., Ltd., Chungbook, Korea

(Received December 28, 1997)

Extract of *Centella asiatica*(ECA), which is poorly water-soluble extract from the *Centella asiatica* is known to express excellent wound healing properties. ECA- $\beta$ -cyclodextrin (asiaticoside- $\beta$ -cyclodextrin and genin- $\beta$ -cyclodextrin) solid dispersion system, which was prepared by freeze-drying method, was formulated as gels containing poloxamer 407 and propylene glycol, and evaluated with respect to their viscosity, stability, skin permeation and drug amount in the skin of hairless mouse. The average molar ratio asiaticoside- $\beta$ -CD and genin- $\beta$ -CD was 1:1.7 and 1:22, respectively. When the molar ratio of genin and  $\beta$ -CD was 1:5, madecassic acid made 100% solid dispersion system and asiatic acid about 65%. In dissolution study, >99% of asiaticoside from asiaticoside- $\beta$ -CD was dissolved in 5 minutes, and >99% madecassic acid and >64% asiatic acid from genin- $\beta$ -CD. The apparent viscosity of poloxamer 407 gels with ECA- $\beta$ -CD solid dispersion system increased in proportion to poloxamer 407 and propylene glycol concentration. In the accelerated stability test, all ECA- $\beta$ -CD poloxamer 407 gels showed that asiaticoside was most stable and madecassic acid stable and asiatic acid similar to stability of gel with free ECA. The permeation amount of asiaticoside in poloxamer gels through hairless mouse skin decreased as the concentration of poloxamer 407 increased. When propylene glycol was added at the level of 10%, the permeation amount of asiaticoside at poloxamer gels through hairless mouse skin increased but from 15% it decreased. The permeation of asiaticoside into the skin of hairless mouse was estimated to be about 0.10  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

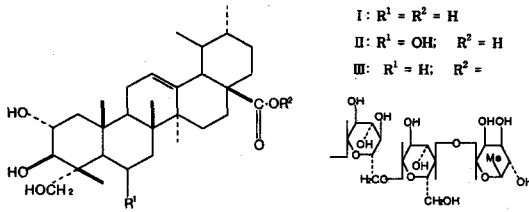
**Keywords**—ECA, Asiaticoside, Genin(madecassic acid:asiatic acid=1:1), Poloxamer, Gel, Viscosity,  $\beta$ -CD, Skin permeation, Solid dispersion system

일반적으로 반고형 제제는 피부나 점막 등의 국소에 적용하는 것을 목적으로 하는 외용제이었으나 최근에는 좌제,<sup>1)</sup> 연고제<sup>2,3)</sup> 또는 겔제<sup>4,5)</sup>를 이용하여 전신 작용을 목적으로 하는 경피 또는 경점막 제제의 개발이 많이 이루어지고 있다. 이와 같이 경피 흡수 또는 점막 흡수를 통한 전신효과는 기제를 구성하는 원료의 성질이나 첨가제에 따라 의약품의 안정성, 효력의 발현에

크게 영향을 받는다.

현재 사용되고 있는 여러가지 외용 기제 중 약물의 경피 흡수성과 사용성이 좋은 폴록사머 407 (Poloxamer 407)을 이용한 투명한 겔제제가 근래에 개발되어 사용되는데<sup>6,8-13)</sup> 5-fluorouracil,<sup>6)</sup> adriamycin,<sup>6)</sup> diclofenac,<sup>12)</sup> ketoprofen<sup>13)</sup> 및 indomethacin<sup>7)</sup>등의 국소 투여에 의한 전신 효과 목적으로 연구되었고 화상이나 국소마취의 목적으로 질산은,<sup>9)</sup> silver lactate<sup>9)</sup> 등의 외용제로도 연구되었으며 pilocarpine nitrates의 안과 투여<sup>10)</sup> 및 indo-

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로



**Scheme I**—Structure of asiatic acid(I), madecassic acid(II) and asiaticoside(III).

methacin의 직장투여<sup>1)</sup>등에 사용하는 기제로도 연구되었다.

Extract of *Centella asiatica*(이하 ECA라 약함)는 *Centella asiatica*(산형과, *Umbelliferae*)의 추출물로서 물에 녹지 않으며 주성분으로는 asiaticoside 40%, genin 60%(madecassic acid와 asiatic acid 각각 30%씩 혼합된 형태)를 함유하고 있으며(Scheme 1) 상처 부위의 피부 재생을 촉진시키는 탁월한 성질을 가지고 있다.<sup>14)</sup>

ECA는 수상에서 안정성이 떨어지는 문제점이 있으므로 베타시클로덱스트린과 고체분산체를 형성시켜 안정성을 개선하고 젤형성 기제로 폴록사머 407를 사용하여 젤을 제조한 후 폴록사머 407의 농도 및 첨가제의 농도에 따른 점도, 안정성, 무모 마우스를 이용한 피부투과 실험 및 피부내 약물을 측정하여 의용제로서의 적용 가능성을 평가하고자 한다.

### 실험방법

#### 시약 및 기기

시약으로는 폴록사머 407(BASF Wyandotte Corp., Germany), 베타시클로덱스트린(미원식품), 폴리에틸렌 글리콜(Junsei Chemical Co., Japan)을 사용하였다. ECA는 동국제약(주)에서 제공받았고 기타 시약 및 용매는 일급 또는 특급 시약을 사용하였다.

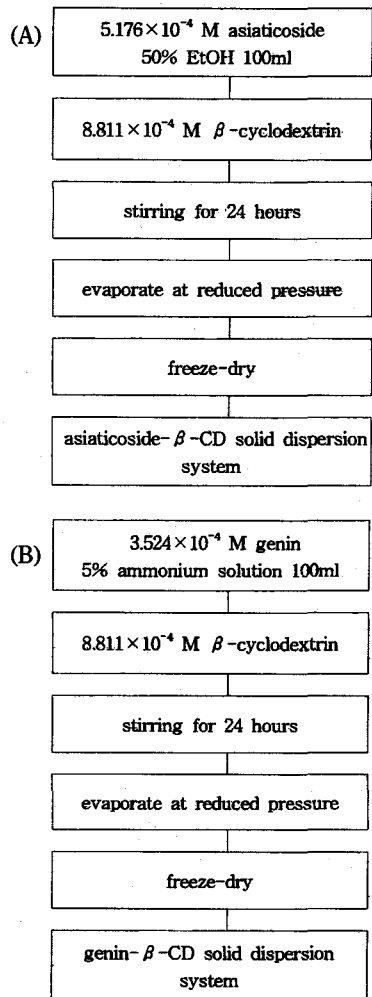
기기로는 HPLC(SPD 10A UV-Vis Detector, AC-10AD Liquid Chromatograph, C-R6A Chromapac, Shimadzu, Japan), 미량원심분리기(Vision, VS-15000, Korea), 동결건조기(FDU-506, Rikaikikai Co. Ltd., Tokyo, Japan), 시차열량분석기(DSC V4.0B, Dupont 2100), 적외부 분광 광도계(JASCO Report-100, JASCO, Japan), 진탕배양기(Changsin Sci., Korea), 자동용출 실험기(SORTEX type AT 7, sortax, Switzerland), 항온항

습기(Freund Industrial Co. Ltd., Tokyo, Japan), 점도계(Brookfield Engineering Labs Inc., U.S.A., Model DV-III), Franz형 확산 셀 등이다.

#### 용해도 측정

Higuchi<sup>16)</sup>의 상용해도법에 따라 일정과량의 asiaticoside(100 mg)를 취하여 0~8.811×10<sup>-4</sup> M 농도의 베타시클로덱스트린 용액 100 ml에 넣고 25°C에서 3일간 반응시켜 평형에 도달시켰다. 반응 용액을 15000 rpm으로 원심 분리하고 상정액을 취하여 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한 후 이를 직접 HPLC에 주입하여 분석하였다.

일정과량의 genin(200 mg)을 취하여 asiaticoside와 동일한 방법으로 실시하였다.



**Scheme II**—Preparation of freeze-dried asiaticoside-β-CD(A) and genin-β-CD(B) solid dispersion system.

**고체분산체의 제조**

Asiaticoside-베타시클로덱스트린 고체분산체는 Takahashi 등<sup>17)</sup>의 방법에 따라 asiaticoside와 베타시클로덱스트린을 1:1.7의 몰비로 50% 에탄올에 용해시켜 24시간 동안 교반한 다음 감압여과하고 이를 동결 건조시켜 제조하였다(Scheme IA).

Genin-베타시클로덱스트린 고체분산체는 Kurozumi 등<sup>18)</sup>의 방법에 따라 산성 성분인 genin과 베타시클로덱스트린을 1:5의 몰비로 5% 암모니아수에 용해시켜 24시간 동안 교반한 다음 감압여과하여 암모니아를 제거하고 동결 건조시켜 제조하였다. 검체 중의 암모니아 이온의 잔존 여부는 네슬러 시약을 사용하여 확인하였다(Scheme IB).

**시차 주사 열량(DSC) 및 적외선 흡수 스펙트럼**

Asiaticoside, genin, 베타시클로덱스트린과의 물리적 혼합물(asiaticoside는 1:1.7, genin는 1:5), asiaticoside-베타시클로덱스트린 및 genin-베타시클로덱스트린 고체분산체 2~3 mg을 취하여 50~300°C의 범위에서 20°C/min의 속도로 DSC thermogram을 측정하였다. 또한 KBr 정제법으로 적외선 흡수 스펙트럼을 측정하였다.

**고체분산체의 용출 시험**

ECA 1g에 해당하는 ECA-베타시클로덱스트린 고체분산체를 취하여 K.P.VI의 제2법(paddle법)에 따라 물 900 ml를 시험액으로 하여 37°C, 100 rpm의 속도로 용출 시험을 실시하였다. 이 때 일정 시간마다 5 ml의 검액을 취하고 즉시 동온 동량의 물을 첨가하였다. 검액은 0.45 µm 멤브레인 필터로 여과한 후 이를 직접 HPLC에 주입하여 분석하였으며 이 때 시료 주입량은 50 µl로 하고 칼럼은 Polygosil® C<sub>18</sub>(3.9×300 mm, 10 µm, Metachem Technologies Inc.)을 사용하고 이동상은 asiaticoside인 경우는 증류수:메탄올:아세토니트릴(58:22:20), genin은 증류수:메탄올:아세토니트릴(50:20:30)이었으며 유속은 1.0 ml/min, 검출파장은 214 nm이었다.

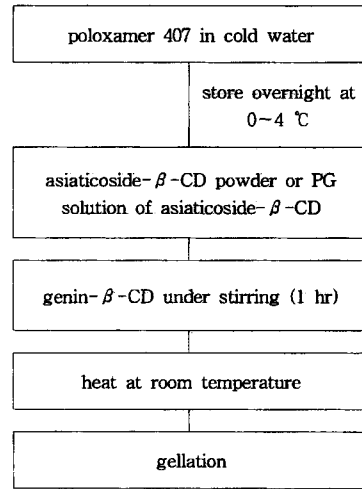
**ECA-베타시클로덱스트린(asiaticoside-베타시클로덱스트린) 와 genin-베타시클로덱스트린) 고체분산체를 함유하는 겔제의 제조**

ECA-베타시클로덱스트린(asiaticoside-베타시클로덱스트린과 genin-베타시클로덱스트린) 고체분산체를 함유하는 겔제의 제조는 첨가제의 조성비에 따른 영향을 알아보기 위하여 폴록사머 407의 농도를 20~30%, 프로필렌 글리콜의 농도를 10~20%로 변화시킨 처방

**Table I**—Formulation of poloxamer 407 gels with ECA-β-CD solid dispersion system containing various concentrations of poloxamer 407 and propylene glycol.

Ingredients <sup>a</sup>	Formulation					
	A	A-1	A-2	A-3	B	C
Asiaticoside-β-CD	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
Genin-β-CD	7.7	7.7	7.7	7.7	7.7	7.7
Poloxamer 407	20	20	20	20	25	30
PG <sup>b</sup>		10	15	20		
Water	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Total	100	100	100	100	100	100

<sup>a</sup>W/W %, <sup>b</sup>PG: propylene glycol



**Scheme III**—Preparation of poloxamer 407 gel with ECA-β-CD solid dispersion system.

(Table I)을 사용하여 Scheme III의 방법에 따라 제조하였다.<sup>8)</sup> 즉 폴록사머 407을 증류수에 가한 후 하룻밤 냉장 방치하여 완전히 용해시키고 -2°C에서 교반해주면서 asiaticoside-베타시클로덱스트린과 genin-베타시클로덱스트린 고체분산체를 소량씩 가하면서 1시간 동안 교반하여 완전히 현탁시킨 후 상온에서 제조하였다. 프로필렌 글리콜이 들어간 처방에는 asiaticoside-베타시클로덱스트린 고체분산체를 프로필렌 글리콜에 녹인 후, 이를 폴록사머 407 겔에 가하고 -2°C의 냉열식 교반기를 사용하여 교반해 주면서 genin-베타시클로덱스트린 고체분산체를 소량씩 가하였다.

**겔보기 점도**

각 처방제제의 겔보기 점도는 cp-51 type의 측정 셀에 5 ml의 시료를 가하여 25°C, 0.38 s<sup>-1</sup>의 전단속도에서 측정하였다.

**폴록사머 겔제제중 약물의 안정성 실험**

ECA, 프로필렌 글리콜 15% 및 폴록사머 407을 20% 넣어 만든 처방 제제를 대조군으로 하여 각 처방 제제와 안정성을 비교 검토하였다.

각 처방제제를 밀봉하여 실온과 40°C에 30일동안 보관하면서 10, 20 및 30일마다 100 mg을 취하여 메탄올 10 ml를 가해 용해시킨 후 남아있는 약물양을 HPLC로 분석하였다.

**피부 투과량의 측정**

ECA-베타시클로덱스트린 고체 분산체를 함유하는 겔 제제로부터 피부 투과량은 8~10주령의 웅성 무모 마우스의 피부를 적출하여<sup>7)</sup> Franz형 확산 셀을 사용하여 37±0.5°C에서 측정하였다. 이 때 약물의 피부 투과 면적은 4.909 cm<sup>2</sup>, receptor phase는 pH 7.4 인산염 완충액과 0.9% 염화 나트륨 용액의 1:1 혼합액 15 ml이었다. 3 g의 ECA-베타시클로덱스트린 고체분산체를 함유하는 겔을 피부 표면에 바르고 24시간 동안 일정시간마다 receptor phase에서 0.1 ml씩 취하였고 즉시 동온 동량의 receptor phase액으로 보충하였다. 채취된 용액을 직접 HPLC에 직접 주입하여 투과된 약물의 양을 정량하였다.

**피부내 약물 침적**

8~10주령의 웅성 무모 마우스의 사지를 결박하여 배를 위로 향하게 한 후 고정대에 고정하고 각 제제 200 mg을 지름 2.5 cm의 원안에 고르게 바른 다음 6 및 12시간 후에 피부에 남은 약물을 메탄올로 완전히 씻은 다음 피부를 적출하였다.<sup>19)</sup> 적출된 피부는 잘게 잘라 메

탄올 5 ml를 가하여 5분간 vortexing해준 다음 하룻밤 방치한 후, 30분간 sonication했다. 15000 rpm으로 원심 분리 한 뒤에 상층액을 취하여 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과하여 이를 HPLC에 직접 주입하였다.

**결과 및 고찰**

**용해도 상도 및 안정도 정수**

Uekama<sup>20)</sup>의 용해도 분석법에 따라 용해도 상도를 작성한 결과 asiaticoside와 genin은 모두 베타시클로덱스트린을 첨가함에 따라 용해도가 직선적으로 상승하는 AL<sup>21)</sup>형을 나타냈으며 평균 1 : 1.7와 1:22의 몰비율로 베타시클로덱스트린과 고체분산체를 형성하였다(Figure 1).

베타시클로덱스트린과 genin이 몰비로 약 1:5인 경우 madecassic acid는 100% 고체분산체를 형성하였으나 asiatic acid는 약 65.4%만이 고체분산체를 형성하였다.

용해도 상도로부터 직선의 식을 얻어 다음 식에 따라 겔보기 안정도 정수 K를 산출한 결과

$$K = \frac{\text{slope}}{\text{intercept} (1 - \text{slope})}$$

Asiaticoside-베타시클로덱스트린과 genin-베타시클로덱스트린 고체분산체의 안정도 상수 K는 107082과 37690 M<sup>-1</sup>이었다.

**시차 열량 분석(DSC) 및 적외선 흡수 스펙트럼**

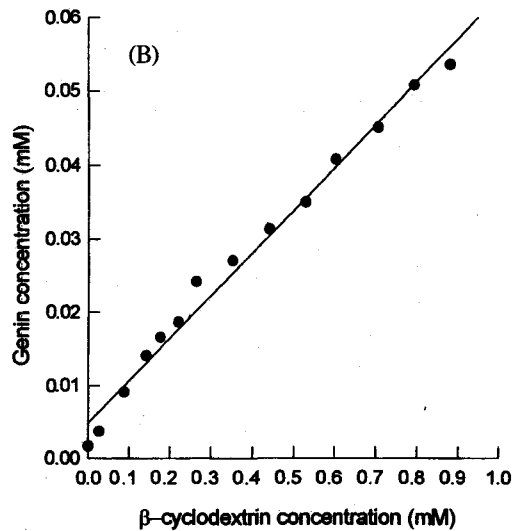
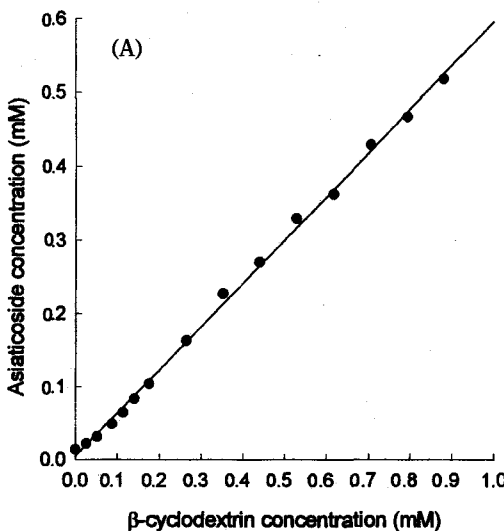
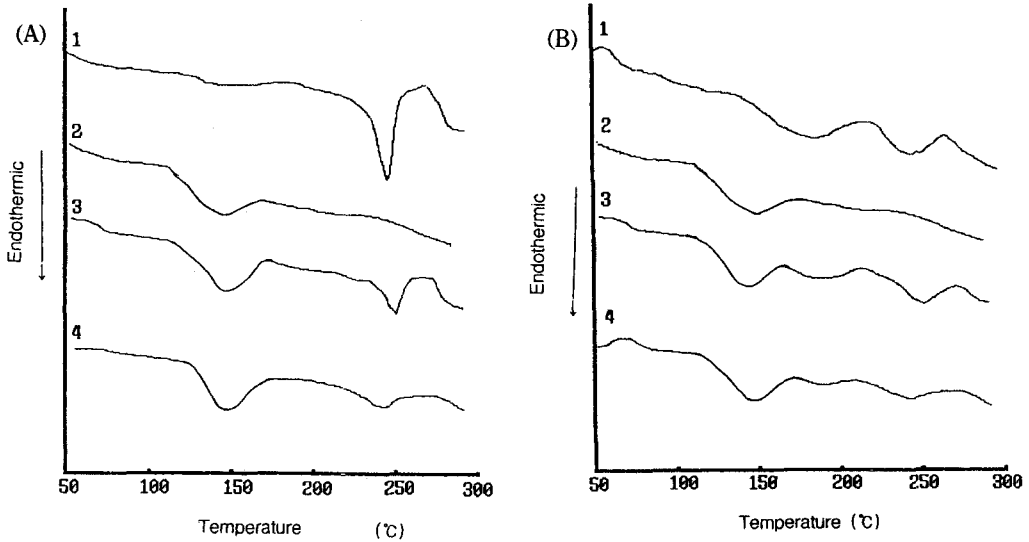


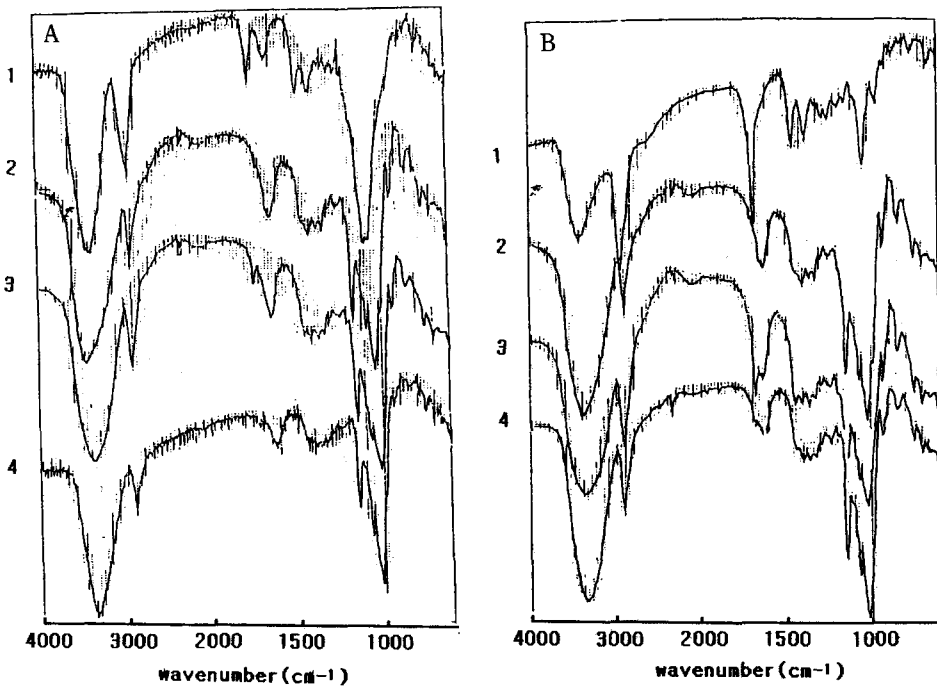
Figure 1—Phase-solubility diagram of asiaticoside-β-CD(A) and genin-β-CD(B) in water at 25°C.

Asiaticoside와 베타시클로덱스트린과의 물리적 혼합물에서 asiaticoside의 endothermic peak가 248°C에서 나타났지만 asiaticoside-베타시클로덱스트린 고체

분산체에서는 매우 작게 나타났으므로 asiaticoside-베타시클로덱스트린 고체 분산체가 형성되었음을 확인하였다(Figure 2A). 또한 genin의 endothermic peak는



**Figure 2**—DSC thermograms of asiaticoside- $\beta$ -CD(A) and genin- $\beta$ -CD(B) solid dispersion system. key: 1: Asiaticoside and genin, 2:  $\beta$ -CD, 3: Physical mixture of  $\beta$ -CD and asiaticoside(A) and genin(molar ratio, 1.7:1, 5:1) (B), 4: Freeze-dried asiaticoside- $\beta$ -CD(A) and genin- $\beta$ -CD(B) solid dispersion system.



**Figure 3**—IR absorption spectra of asiaticoside- $\beta$ -CD(A) and genin- $\beta$ -CD(B) solid dispersion system. key: 1: Asiaticoside and genin, 2:  $\beta$ -CD, 3: Physical mixture of  $\beta$ -CD and asiaticoside(A) and genin(molar ratio, 1.7:1, 5:1) (B), 4: Freeze-dried asiaticoside- $\beta$ -CD(A) and genin- $\beta$ -CD(B) solid dispersion system.

242°C에서 베타시클로덱스트린과의 물리적 혼합물과 고체분산체 모두 나타났지만 고체분산체에서 피크가 작게 나타났다. (Figure 2B) 이는 고체분산체를 형성하지 않은 asiatic acid에 의한 것으로 생각된다.

Figure 3에 asiaticoside, genin, 베타시클로덱스트린과의 물리적 혼합물 및 고체분산체의 적외선 흡수 스펙트럼을 나타내었다. 즉 C=O 피크가 1700  $\text{cm}^{-1}$ 에서 asiaticoside, genin 및 베타시클로덱스트린과의 물리적 혼합물에서는 나타났지만 고체분산체는 나타나지 않았으므로 asiaticoside와 genin의 C=O group 부분이 베타시클로덱스트린과 고체분산체를 형성한 것으로 사료된다.

### 고체분산체의 용출 시험

ECA-베타시클로덱스트린과 베타시클로덱스트린의 고체분산체의 용출시험 결과를 Figure 4에 나타내었으며 베타시클로덱스트린과의 고체분산체를 형성함으로써 용해도가 향상되어 asiaticoside와 madecassic acid는 5분 이내에 90%이상 용출되었으나 asiatic acid는 60%정도 용출되었다. 이는 용해도 상도에서도 알수 있듯이 1:5의 몰비에서는 asiatic acid가 65.4%의 고체분산체를 형성하기 때문이다.

### 겉보기 점도

Table II에 나타난 바와 같이 각 처방제제의 겉보기 점도 값은 폴록사머 407과 프로필렌 글리콜의 농도가 증가할수록 증가하였다. Miller 등<sup>15)</sup>의 보고에 의하면 폴록사머 407의 용해도는 프로필렌 글리콜에서 0.01 g/ml이하이지만 물에서 0.1 g/ml이상이었다. 따라서 프로필렌 글

리콜을 함유하는 겔에서 폴록사머 407의 용해도가 떨어지기 때문에 프로필렌 글리콜의 농도가 증가할수록 폴록사머 407의 탈용매화와 분자간의 엉킴(entanglement)이 증가해 점도가 증가한 것으로 사료된다.

### 가속 안정성 실험

실온과 40°C에서 30일간 가속 안정성 실험을 실시한 결과를 Figure 5와 6에 나타내었다. 즉 대조군에서 asiaticoside는 5%, madecassic acid는 20~25%, asiatic acid는 25%이상 감소되었으나 각 처방제제에서는 madecassic acid는 10% 감소하였고 asiaticoside는 20일까지 매우 안정하여 대조군에 비해 안정성이 매우 개선되었다. 그러나 asiatic acid는 20~22%정도 감소하여 비슷한 안정성을 나타내었다.<sup>23)</sup>

### 약물의 피부 투과에 미치는 폴록사머 407 농도

폴록사머 407 농도를 20, 25 및 30%로 변화시켰을 때 투과된 asiaticoside의 양은 0.176, 0.157 및 0.123

Table II—Apparent Viscosities of Various Poloxamer 4-7 Gels with ECA- $\beta$ -CD solid dispersion system at constant shear rate 0.38  $\text{s}^{-1}$  (25°C, Mean $\pm$ S.D., n=5)

	Formulation (% W/W)		Apparent viscosity(cp)
	Poloxamer 407	PG <sup>a</sup>	
A	20	0	1024.0
B	25	0	6522.9
C	30	0	<sup>b</sup>
A-1	20	10	5427.2
A-2	20	15	6942.7
A-3	20	20	8990.7

<sup>a</sup>PG: propylene glycol, <sup>b</sup>-: no determination

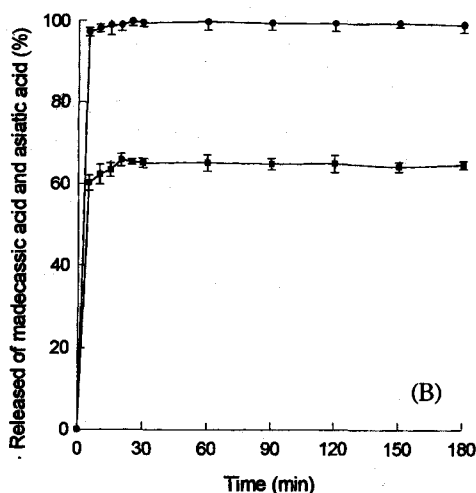
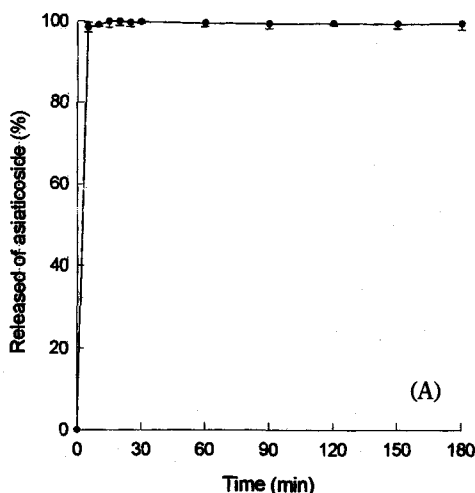
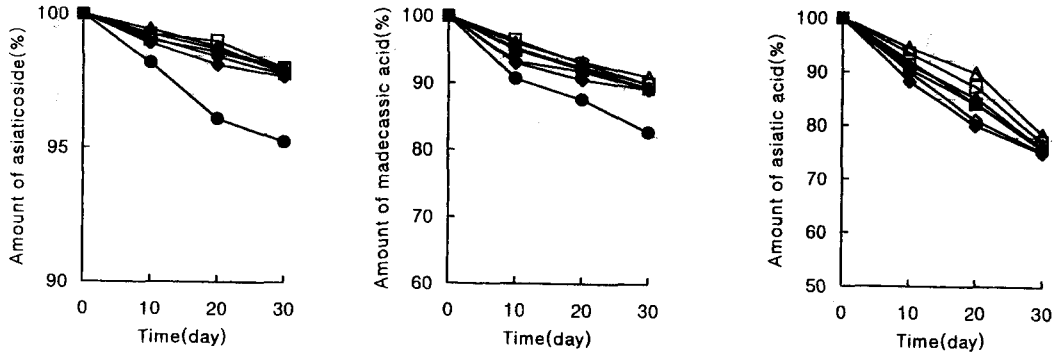
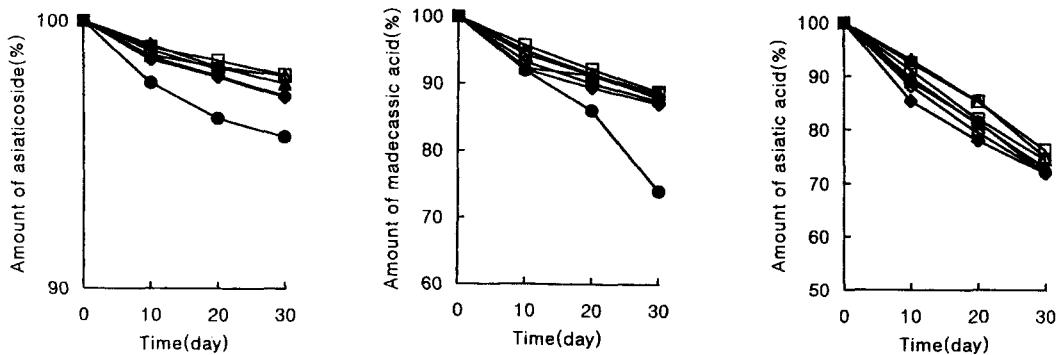


Figure 4—Dissolution profiles of asiaticoside- $\beta$ -CD(A) and genin- $\beta$ -CD(B) solid dispersion system in distillation water at 37 $\pm$ 0.5°C (Mean $\pm$ S.D., n=3). key:  $\bullet$ —Asiaticoside(A) and Madecassic acid(B),  $\blacksquare$ —Asiatic acid.



**Figure 5**—Stability of ECA in poloxamer gels at 20°C. key : -●- free ECA gel, -□- 20% poloxamer(A), -▲- 10% propylene glycol(A-1), -■- 25% poloxamer(B), -◇- 15% propylene glycol(A-2), -△- 30% poloxamer(C), -◆- 20% propylene glycol(A-3).

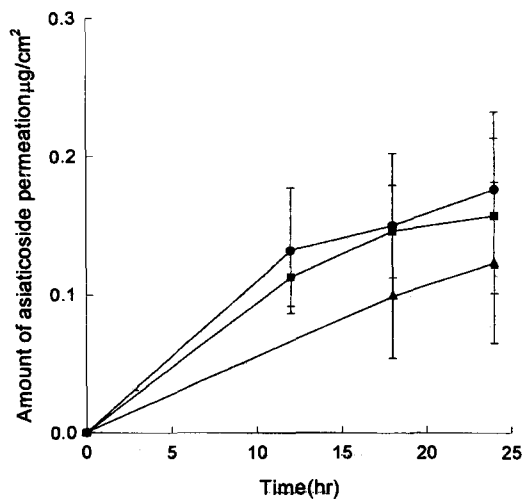


**Figure 6**—Stability of ECA in poloxamer gels at 40°C. key : -●- free ECA gel, -□- 20% poloxamer(A), -▲- 10% propylene glycol(A-1), -■- 25% poloxamer(B), -◇- 15% propylene glycol(A-2), -△- 30% poloxamer(C), -◆- 20% propylene glycol(A-3).

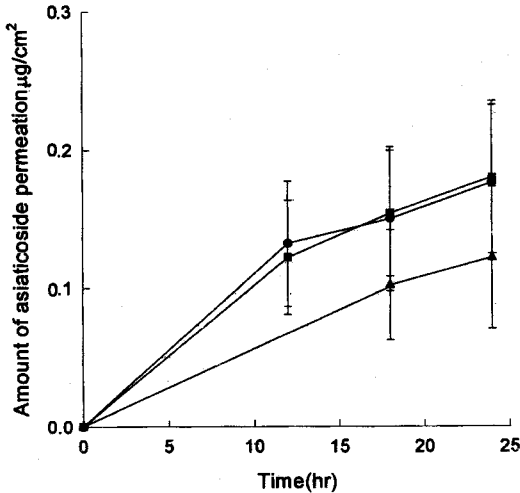
$\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 으로 감소하였으며 genin은 전혀 투과되지 않았다(Figure 7). 이것은 폴록사머 407의 함량이 증가함에 따라 점도가 증가하여 겔로부터의 asiaticoside 방출량이 감소되기 때문으로 사료된다.<sup>7,13)</sup>

**약물의 피부 투과에 미치는 프로필렌 글리콜**

일반적으로 프로필렌 글리콜은 용해보조제로 많이 사용되고 피부의 단백질과 반응하여 피부 투과 촉진 작용을 나타낸다.<sup>5,22)</sup> ECA와 폴록사머 407의 농도를 20%로 고정하고 프로필렌 글리콜의 농도를 0, 10 및 15 변화시켰을 때 asiaticoside의 투과량은 0.176, 0.180 및 0.122  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  이었으며 20%에서는 검출되지 않았다(Figure 8). 또한 genin은 전혀 투과되지 않았다. asiaticoside의 피부투과량이 프로필렌 글리콜이 10%이상에서 감소하는 것은 낮은 농도의 프로필렌 글리콜에서는 약물을 용해시켜 피부의 단백질과 반응하여 투과 촉진작용을 하지만 농도가 증가하면 점도가 증가되므로 일정농도이상에서는 투과량이 감소하는 것



**Figure 7**—Permeation profiles of asiaticoside through excised hairless mouse skin from gels containing 1% drug and various concentration of poloxamer 407 at 37°C(Mean±S.D., n=3). key : -●- 20% Poloxamer 407, -■- 25% Poloxamer 407, -▲- 30% Poloxamer 407.



**Figure 8**—Permeation profiles of asiaticoside through excised hairless mouse skin from gels containing 1% drug and various concentration of propylene glycol at 37°C (Mean±S.D., n=3). key: ●—not add propylene glycol, ■—10% Propylene glycol, ▲—15% Propylene glycol.

**Table III**—Asiaticoside concentration in excised hairless mouse skin after 6 and 12 hours application of poloxamer 407 gels with ECA-β-CD solid dispersion system (Mean±S.D., n=3)

Formulation (% W/W)	Poloxamer 407	PG <sup>a</sup>	Amount of asiaticoside (µg/cm <sup>2</sup> )	
			6 hr	12 hr
A	20	0	0.101±0.055	0.122±0.062
A-1	20	10	0.103±0.053	0.120±0.070
A-2	20	15	- <sup>b</sup>	0.100±0.044

<sup>a</sup>PG: propylene glycol, <sup>b</sup>-: no determination

으로 사료된다.

#### 피부내 약물 침적

각 제제를 무모마우스의 복부에 바른 뒤 6 및 12시간 후에 피부중에 남아 있는 약물량을 Table III에 나타내었다. 처방 B, C 및 A-3은 피부중에서 약물이 검출되지 않았으며 genin은 모든 처방에서 검출되지 않았다. 처방 A와 A-1은 asiaticoside가 6과 12시간에 각각 0.10과 0.12 µg/cm<sup>2</sup>이었고 처방 A-2는 6시간에는 검출되지 않았으나 12시간에는 약 0.10 µg/cm<sup>2</sup>가 검출되었다.

#### 결론

상처부위의 피부재생을 촉진하는 약물인 ECA를 배

타시클로텍스트린을 이용하여 고체분산체를 얻은 다음 폴록사머 407을 겔제제로 하여 고체분산체 겔제를 얻고 첨가제로 프로필렌 글리콜을 첨가하여 제제의 점도 및 피부투과량을 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. ECA-베타시클로텍스트린 고체분산체는 베타시클로텍스트린이 첨가됨에 따라 용해도가 직선적으로 증가하는 AL형이었으며 asiaticoside-베타시클로텍스트린과 genin-베타시클로텍스트린의 결합 조성비는 각각 평균 1:1.7과 1:2.2이었고 안정도 상수는 107082과 37690 M-1이었다. Genin과 베타시클로텍스트린이 몰비로 약 1:5일 때 madecassic acid는 100% 고체분산체를 형성하였으나 asiatic acid는 약 65%만이 고체분산체를 형성하였다.

2. 형성된 고체분산체의 확인은 DSC와 IR로 측정하였다.

3. ECA-베타시클로텍스트린 고체분산체 중 asiaticoside와 madecassic acid는 5분 이내에 99% 이상이 용출되었으며 asiatic acid는 64% 이상이 용출되었다.

4. ECA-베타시클로텍스트린 고체분산체 겔제의 겔보기 점도는 폴록사머 407과 프로필렌 글리콜의 농도가 증가할수록 높았다.

5. 각 처방제제의 안정성은 asiaticoside는 20일까지 안정하였고 madecassic acid는 10%정도 감소하였으나 asiatic acid는 20~22%정도 감소하여 대조군과 비슷하였다.

6. ECA-베타시클로텍스트린 고체분산체 중 asiaticoside의 피부 투과량은 폴록사머 407의 농도가 20, 25 및 30%로 증가할수록 감소하였으며 프로필렌 글리콜의 농도가 10%에서는 증가하였으나 15%일 때는 감소하였고 20%에서는 검출되지 않았다. 그러나 genin은 검출되지 않았다.

7. 무모마우스의 피부내 약물침적량은 처방 A, A-1과 A-2 각 처방에서 asiaticoside가 12시간에 약 0.10~0.12 µg/cm<sup>2</sup>이었고 genin은 검출되지 않았다.

#### 문헌

- 1) S. Miyazaki, C. Yokouchi, T. Nakamura and M. Takad, Effect of Pluronic gels on the rectal absorption of indomethacin in rabbits, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1243-1248 (1987).
- 2) 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).
- 3) 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**, 985-991 (1982).
  - 4) M. Meizei and V. Gulasekharam, Liposomes- A selective drug delivery system for the topical route of administration. I. Lotion dosage form, *Life sci*, **26**, 1473-1477 (1980).
  - 5) A.J.M. Vermorcken, 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).
  - 6) 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**, 4205-4208 (1984).
  - 7) S.H. Kam, E.S. Park and S.C. Chi, Skin permeation of indomethacin from gels, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **25**, 129-136 (1995).
  - 8) 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).
  - 9) 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).
  - 10) S.C. Miller and M.D. Donovan, Effect of poloxamer 407 gel on the mitotic activity of pilocarpine nitrate in rabbits, *Int. J. Pharm.*, **12**, 147-152 (1982).
  - 11) 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).
  - 12) H. Tomida, M. Shinohara, N. Kuwada and S. Kiryu, In vitro release characteristics of diclofenac and hydrocortisone from Pluronic F-127 gels, *Acta. Pharm. Succ.*, **24**, 263-272 (1987).
  - 13) S.C. Chi and H.W. Jun, Release rates of ketoprofen from poloxamer gels in a membraneless diffusion cell, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 280-283 (1991).
  - 14) L.F. Chasseaud, B.J. Fry, D.R. Hawkins, J.D. Lewis, I.P. Sword, T. Taylor, and E. Hathway, The metabolism of asiatic acid, madecassic acid and asiaticoside in the rat. *Arzneim-Forsch. (Drug Res.) Jahrgang 21*. (1971).
  - 15) S.C. Miller and B.R. Drabik, Rheological properties of poloxamer vehicles, *Int. J. Pharm.*, **18**, 269-276 (1984).
  - 16) T. Higuchi and K. A. Connors, Phase solubility technics., *Adv. Anal. Chem. Instrum.*, **1**, 117-212 (1965).
  - 17) Y. Takahashi, T. Tsukuda, C. Izumi, K. Ike-moto, K. Kokubun, N. Yagi, and M. Takada, Preparation of solid dispersion systems of dipyramide with polyvinylpyrrolidone and  $\gamma$ -cyclodextrin. *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2708-2710 (1988).
  - 18) M. Kurozumi, N. Nambu and T. Nagai, Interaction of  $\alpha$ - and  $\beta$ -cyclodextrin with several non-steroidal antiinflammatory drugs in aqueous solution., *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1205-1211 (1975).
  - 19) B. Herculim, M. Delauany-Vantrou, F. Alam-ichel, M. Mazza and J.P. Marty, Pharmacokinetics of cutaneous sulconazole nitrate in the hairless rat: absorption, excretion, tissue concentrations, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet*, **18**, 149-154 (1993).
  - 20) K. Uekama, F. Hirayama, K. Esaki, A. Fujise, M. Otagiri, K. Inaba, and H. Saito, Inclusion complexation of prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  with  $\alpha$ - and  $\beta$ -cyclodextrins in aqueous solution. *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 1195-1199 (1978).
  - 21) K.C. James, Solubility and Related Properties. Marcel Dekker, New York, U.S.A., pp. 251-257 (1986).
  - 22) 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**, 47-53 (1986).
  - 23) A. Wade and P.J. Weller, *Handbook of pharmaceutical excipients*, second edition, American Pharmaceutical Association, 302-303 (1994).