

경피제제로서 수종의 플루비프로펜 Vehicle과 O/W 마이크로에멀전의 평가

이계원[†] · 지웅길

충남대학교 약학대학

(1998년 5월 15일 접수)

Evaluation of Various Vehicles and O/W Microemulsions of Flurbiprofen as Transdermal Delivery System

Gye-Won Lee[†] and Ung-Kil Jee

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

(Received May 15, 1998)

In order to reduce systemic side effects following administration, flurbiprofen was formulated as O/W microemulsion consisting of the surfactant, oil phase and aqueous phase. Particle size distribution, apparent viscosity, solubility and skin permeation of flurbiprofen in various vehicles and microemulsion were evaluated. The domain of O/W microemulsion's phase diagram had difference between oil types and the area of O/W microemulsion was wide distributed by adding to PG and cosurfactant than that of water alone. As increasing 10, 15 and 20% of Brij 97 content and 1, 2.5, 5% of oil content, the solubility of flurbiprofen in O/W microemulsions and various vehicles was 400~1,000 and 10~500 times higher than that of control. Also, apparent viscosity of soybean oil microemulsions was higher than that of IPM microemulsions and that of vehicle were increased as increasing vehicle content. Since skin permeation of flurbiprofen decreased as increasing viscosity, in each vehicle, it was not affected 2% β -CD and decreased as increasing PG content and to 2, 5 and 10% of HP- β -CD. In O/W microemulsion, 5% soybean oil, 20% Brij 97 and 75% water(A-1) with high viscosity showed low skin penetration.

Keywords—Flurbiprofen, O/W microemulsion, β -CD, HP- β -CD, Surfactants, Enhancers

마이크로에멀전은 외관이 투명하거나 반투명하며 열역학적으로 안정한 유상과 수상의 두개의 상으로 이루어졌고 방치시 분리되지 않는 계로서 1943년 Hoar와 Schulman¹⁾에 의해 처음으로 발견되어 1980년대에 이르러 약물송달제로서의 잠재성이 평가된 이래²⁾ 마이크로에멀전은 입자크기가 매우 작고 열역학적으로 안정하며 제조하기 쉽고 여과에 의해 멸균될 수 있다는 등의 장점을 가지고 있어 약물 송달제와 향장품 등에서 많은 관심이 모아지고 있다.^{3,4)} 즉 Halbert 등⁵⁾은 지용성 항종양제를 마이크로에멀전에 가용화시키는 것을 연구하였고 Jayakrishnan 등⁶⁾은 상용화된 계면활성제인 Arlacel 186과 Brij 35를 사용하여 히드로코르티손의 가용화에 관한 것을 연구하였으며 β -차단제를 마이크로에멀전으로 하여 경피흡수제형으로 투여하였

을 때의 약물동력학적 연구도 발표되었다.⁷⁾

플루비프로펜은 프로피온산계의 강력한 비스테로이드성 소염진통제로서 프로스타글란딘의 생합성을 억제함으로써 류마티스성 관절염과 그 관련질환에 광범위하게 사용되지만 다른 약물과 같이 경구투여시 전신적인 부작용과 위장관 자극을 동반하는 문제점이 있다.⁸⁾ 이러한 부작용을 줄이기 위하여 많은 노력이 이루어졌으며 특히 플루비프로펜은 다른 NSAID들에 비하여 상대적으로 높은 피부 투과도를 가지고 있어 경피흡수를 통해 국소적으로 약물을 전달하는 외용제들이 집중적으로 개발되었다.^{9,10)}

따라서 이 연구에서는 여러 보고를 바탕으로 수종의 vehicle과 IPM 및 대두유를 이용한 수중유형 마이크로에멀전을 제조하여 플루비프로펜의 용해도, 겔보기 점도, 상평형도, 입도 분포를 측정하였다. 또한 이들 계를 피부에 적용하였을 때 피부투과도를 측정하여 경

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

피흡수제형으로서의 가능성을 검토하고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기

시약으로는 플루비프로펜, β-시클로덱스트린(이하 β-CD, (주)미원), 하이드록시프로필 시클로덱스트린(이하 HP-β-CD, 풍림무약), PEG-8 글리세릴카프릴레이트(Labrasol®, GATTEFOSSE, France), 디에칠렌글리콜 모노에틸(Transcutol®, GATTEFOSSE, France), 폴록사머 407(F 127, BASF Wyandotte, Germany), 대두유, 이소프로필미리스테이트(IPM) 및 폴리옥시에틸렌 10 올레일에틸(Brij 97)은 Sigma사, 프로필렌글리콜(PG), 폴리에틸렌글리콜 400(PEG 400), 글리세롤 및 에탄올은 Junsei사에서 구입하여 사용하였다.

기기로는 Franz diffusion cell(BUIL Co. Ltd., Korea), HPLC(Waters™ 486, Tunable absorbance detector, 510 pump, U.S.A.), 광산란 측정기(Brookhaven Instrument Co., U.S.A) 및 점도계(Model DV-III, BROOKFIELD En. Lab, Inc., U.S.A.) 등이다.

상평형도의 작성

유상으로는 대두유와 IPM을 사용하였고 계면활성제는 Brij 97을 그리고 수상으로는 3차 증류수, 20 및 60% PG 그리고 Transcutol : PG : 물(2 : 2 : 1)을 사용하여 실온에서 안정한 3성분계 O/W 마이크로에멀전이 존재하는 조성을 결정하여 상평형도를 작성하였다.

플루비프로펜의 O/W 마이크로에멀전의 제조¹⁾

O/W 마이크로에멀전은 Table I과 같은 처방에 따라 대두유(또는 IPM), 물 및 Brij 97을 칭량하여 70°C에서 자석교반기로 교반하면서 5분간 가열하여 제조하였다.

입도 분포 및 점도 측정

제조된 마이크로에멀전의 입도분포는 동적광산란법을 사용하여 He-Ne laser 광원으로 파장 632.8 nm 및 90°의 산란각도에서 측정하였다.

점도는 BROOKFIELD DV-III Rheometer를 사용하여 실온에서 측정하였으며 시료는 0.5 ml, cp-40 type sensor를 사용하였다.

용해도 측정

용해도는 대두유, 물 및 Brij 97의 3성분으로 이루어진 O/W 마이크로에멀전과 수종의 vehicle 5g에 일정과량의 플루비프로펜을 각각 넣고 25°C에서 24시간동안 300 rpm으로 교반한 후, 원심분리하고 상정액 일부를 취하여

Table I — Composition of Flurbiprofen O/W Microemulsions

	Oil Phase		Surfactant					Aqueous Phase				
	Soybean oil	IPM	Brij 97	EtOH * L	T	F127	20% PG	60% PG	100% PG	10% HP-β-CD	Water	Mixed
A-1	5	-	20	-	-	-	-	-	-	-	75	-
A-2	5	-	16	-	-	4	-	-	-	-	75	-
A-3	1	-	10	10	-	-	-	-	-	-	79	-
A-4	1	-	10	-	-	10	-	-	-	-	79	-
A-5	5	-	20	-	-	-	-	-	-	75	-	-
B-1	-	5	20	-	-	-	-	-	75	-	-	-
B-2	-	5	20	-	-	-	-	75	-	-	-	-
B-3	-	5	16	-	-	4	-	75	-	-	-	-
C-1	-	1	10	-	-	-	-	-	-	-	89	-
C-2	-	1	10	-	-	-	89	-	-	-	-	-
C-3	-	1	10	-	-	-	-	89	-	-	-	-
C-4	-	1	5	5	-	-	89	-	-	-	-	-
C-5	-	1	5	-	5	-	89	-	-	-	-	-
C-6	-	1	5	-	-	5	89	-	-	-	-	-
C-7	-	1	5	-	-	5	89	-	-	-	-	-
C-8	-	1	5	5	-	-	-	-	-	-	-	89
D	-	0.25	2.5	-	-	-	97.25	-	-	-	-	-

Mixed : transcutol : PG : water(2:2:1)

L : Labrasol

T : Transcutol

메탄올로 적당히 희석하여 HPLC로 측정하였다.

이 때 컬럼은 Inertsil® ODS-3 (particle size : 5 µm, 4.6×250 mm), 이동상은 물 : 아세토니트릴 (45 : 55, 0.5 % 인산 함유), 유속은 1.5 ml/min으로 245 nm에서 측정하였다.

무모마우스를 통한 in vitro 피부투과^{12,13)}

Table I과 같은 처방의 O/W 마이크로에멀전과 여러 가지 vehicle로부터 플루비프로펜의 피부 투과 실험은 Franz형 확산 셀을 사용하여 37±0.5°C 에서 측정하였으며 8~10주령의 웅성 무모 마우스의 등쪽 피부를 적출하여 보관과정없이 즉시 실험에 사용하였고 피부의 일부를 동결건조시킨 후 두께를 측정하였다. 이때 플루비프로펜의 농도는 마이크로에멀전에서는 2 mg/ml, 여러 가지 vehicle에서는 약물을 완전히 포화시킨 용액을 각각 5 ml씩 donor phase의 피부에 적용하였고, 약물의 투과 면적은 4.909 cm²이었으며 receptor phase는 40% PEG 400 용액 15ml로 채웠다. 2, 4, 6, 8, 10, 12 및 24시간에 0.2 ml의 receptor phase를 채취하여 즉시 같은양의 40% PEG 400 용액으로 보충하였다. 채취된 receptor phase에서 투과된 약물의 양은 용해도 실험과 같은 조건의 HPLC로 측정하였다.

피부의 단위 면적당 투과된 플루비프로펜의 축적된 양은 시간에 대한 함수로 나타내었으며 lag-time 방법¹⁴⁾을 자료분석에 사용하여 평형상태에서의 투과속도와 피부와 기재간의 분배계수 등 필요한 파라미터들은 아래의 식을 이용하여 계산하였다.

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

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

여기에서 J_{ss}는 평형상태에서의 투과속도(µg/cm²/hr)이고 A는 약물투과가 일어나는 피부의 면적(cm²), (dQ/dt)_{ss}는 평형상태에서의 단위시간당 피부를 통과하는 약물의 양(µg/hr), C는 투여된 약물농도(µg/ml)이고 K는 약물의 분배계수(skin/vehicle), h는 피부의 두께(cm), D는 피부를 통한 약물의 확산계수(cm²/hr), T_L은 lag-time(hr)이다.

결과 및 고찰

상평형도

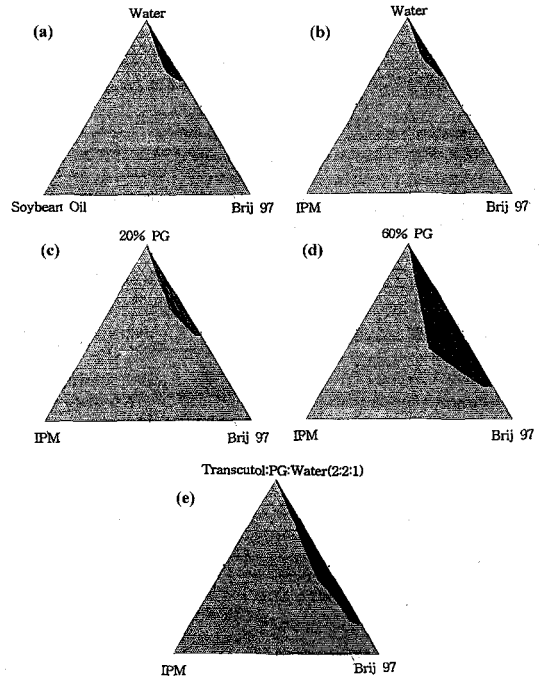


Figure 1—Phase diagram of O/W microemulsions not containing cosurfactant. Key : (a) :soybean oil, (b) : IPM, (c) : 20% PG (IPM), (d) : 60% PG (IPM), (e) : Brij 97 : Transcutol : water(2 : 2 : 1)

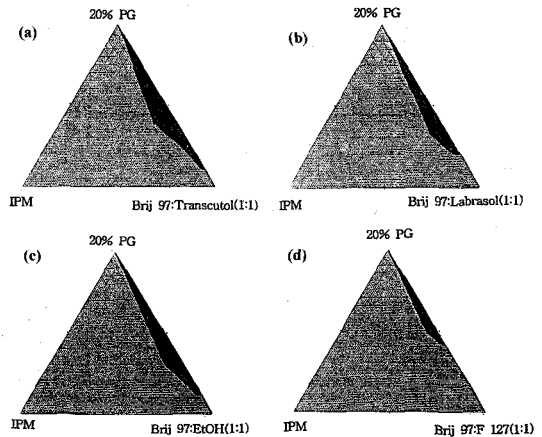


Figure 2—Phase diagram of O/W microemulsions containing cosurfactant. Key : (a) : Brij 97 : Transcutol(1 : 1), (b) : Brij 97 : Labrasol(1 : 1), (c) : Brij 97 : Ethanol(1 : 1), (d) : Brij 97 : poloxamer 407(1 : 1)

기름, 물 및 비이온성계면활성제로 이루어진 상평형도를 작성하여 Figure 1과 2에 나타내었다. 이 상평형도에 나타난 수중유형 마이크로에멀전 영역은 투명한 상으로 실온에 방치하였을 때 그 상태를 그대로 유지하는 것이다. Brij 97을 사용하여 대두유와 IPM의 마

이크로에멀전 형성 영역은 대두유가 IPM보다 계면활성제쪽으로 약간 넓게 분포하였다. 오일을 IPM으로 고정하고 수상으로 PG vehicle을 사용하였을 때 물보다 더 넓은 영역에 걸쳐 형성되는 것을 볼 수 있었으며 20%에서는 물과 큰 차이가 없이 오일쪽으로 약간 넓게 분포하는 경향이 있었지만 60%에서는 오일과 계면활성제쪽으로 더 넓게 분포하였다. 또한 cosurfactant를 1:1로 첨가한 경우 오일과 계면활성제쪽으로 더 넓게 분포하였으며 특히 Transcutol은 다른 cosurfactant에 비해 쉽게 제조되었으며 오일쪽으로 더 넓게 분포함을 볼 수 있었다. 이는 PG 자체와 cosurfactant가 물보다 친유성이 강하기 때문인 것으로 사료된다.

입도분포 및 겔보기 점도

Table I의 처방에 따라 마이크로에멀전을 제조하여 입도를 측정된 결과를 Table II에 나타내었으며 모든 처방에서 평균 입자 크기는 10~20 nm이었다. 즉 유상으로 대두유를 사용하였을 때 계면활성제로서 Brij 97만 사용한 처방 A-1보다는 cosurfactant를 사용한 A계열의 다른 처방에서 약간 높은 입도를 나타내었다. 특히 폴록사머 407이 첨가된 처방 A-2와 A-4에서 높아 각각 17.4와 20.72 nm이었다.

또한 유상으로 IPM 5%를 사용한 B 계열에서도 같은 형태로 폴록사머 407이 첨가된 B-3에서 가장 높아 16.6 nm 이었다. 그러나 1%를 사용한 C 계열에서는 cosurfactant를 사용한 경우에도 큰 차이가 없었다.

Table II—Particle Size Distribution and Apparent Viscosity of O/W Microemulsion

Formulation	Mean diameter (nm)	Apparent viscosity (cps)
A-1	14.7±0.7	17.2
A-2	17.4±0.0	36.5
A-3	13.2±0.05	11.6
A-4	20.7±1.0	46.7
A-5	15.9±0.3	20.5
B-1	13.5±0.2	57.9
B-2	13.1±0.2	79.5
B-3	16.6±0.1	169.8
C-1	9.5±0.2	10.5
C-2	11.4±0.3	11.4
C-3	11.1±0.8	23.7
C-4	11.3±0.7	10.2
C-5	13.3±0.7	10.1
C-6	12.7±0.5	10.9
C-7	18.0±0.2	19.8
C-8	10.9±0.2	25.1
D	10.5±0.9	10.1

피부의 투과에 미치는 점도의 영향을 알아보기 위하여 마이크로에멀전 제제와 여러 가지 vehicle의 겔보기 점도를 측정된 결과를 Table II와 IV에 나타내었다. 즉 오일상으로 IPM보다는 대두유를 사용한 경우에 점도가 컸다. 특히 폴록사머 407이 첨가된 처방 A-2, A-4 및 B-3은 각각 36.5, 46.7 및 169.8 cps로 대두유의 경우 점도는 오일의 양보다는 폴록사머 407의 양에 의해 영향을 받은 것으로 사료된다. 그러나 오일상으로 1% IPM을 수상으로 20% PG를 사용해 제조한 C계열은 모두 10~30 cps의 겔보기 점도값을 나타내는 것으로 보아 오일과 계면활성제의 양 두가지에 의해 영향을 받는다는 것을 알 수 있었다.

모든 vehicle의 점도는 함량이 높아질수록 높아졌으며 특히 20% PG에서 13.2 cps이었으나 100% PG에서는 100.9 cps로 크게 증가된 값을 보여 주었다. 60% vehicle 중 글리세롤과 PG는 비슷한 점도를 나타내었고 에탄올은 낮은 값을 나타내었다. 또한 HP-β-CD보다는 β-CD에서 더 높은 점도를 나타내었으며 10% HP-β-CD와 2% β-CD에서 각각 21.4와 22.7 cps이었다.

용해도

오일상으로 대두유를 사용한 마이크로에멀전에 대한 약물의 용해도를 측정된 결과를 Table III에 나타내었다. 물에서 플루비프로펜의 용해도(0.033 mg/ml)에

Table III—Solubilities of Flurbiprofen from Soybean Oil Microemulsions

Formulation	Solubility(mg/ml)
Control	0.033
1:10:89 ^a	12.47±0.43 ^b
1:15:84	16.47±3.06
1:20:79	18.69±2.60
1:25:74	23.32±2.04
2.5:10:77.5	14.77±0.56
2.5:15:72.5	17.40±1.54
2.5:20:67.5	21.23±0.67
2.5:25:62.5	22.60±1.03
5:10:85	13.92±1.03
5:15:80	25.29±2.78
5:20:75	26.44±0.54
5:25:70	30.03±2.33
5:16:4:75*	31.28±2.51
5:13.33:6.67:75*	27.10±2.55
6:20:74	28.73±1.50
7:20:73	32.04±0.68

a: Soybean oil : Brij 97 : Water ratio

b: Mean±S.D. (n=5)

*: Soybean oil : Brij 97 : Poloxamer 127 : Water ratio

Table IV—The Solubility, Viscosity and Permeation Parameters of Flurbiprofen Through Excised Hairless Mouse Skin from Various Vehicles Containing Saturated Flurbiprofen

Vehicle	Permeation parameters				Solubility (mg/ml)	Apparent viscosity (cps)
	T _L	J _s	K×10 ⁴	D×10 ⁻⁶		
20% PG	3.28±0.53 ^{a)}	14.67±1.11	55.07±45.36	5.42±1.49	0.0414±0.005	13.2
40% PG	3.25±1.24	13.86±1.26	19.17±8.67	5.82±2.69	0.144±0.01	14.0
60% PG	2.22±0.43	6.55±0.53	1.19±0.23	7.70±1.56	0.736±0.13	20.9
80% PG	3.97±0.24	2.21±1.22	0.26±0.13	4.21±0.25	8.500±1.40	29.9
100% PG	6.08±2.12	1.34±0.72	0.27±0.18	2.97±0.98		100.9
40% EtOH	1.42±0.66	7.80±3.11	0.86±0.33	14.11±7.92	0.696±0.06	11.0
60% EtOH	1.56±0.64	18.19±5.3	0.99±0.57	12.26±5.61	16.020±0.16	12.9
60% Glycerol	1.95±1.16	2.12±0.87	4.23±7.78	11.64±8.20	0.068±0.01	25.7
2% HP-β-CD	1.83±0.18	3.94±1.16	27.44±7.31	9.18±0.87	1.484±0.02	13.2
5% HP-β-CD	1.98±0.19	3.45±0.39	20.51±3.35	8.46±0.88	3.236±0.04	16.2
10% HP-β-CD	2.87±0.29	1.97±0.33	15.44±2.29	5.82±0.57	6.290±0.122	21.4
2% β-CD	9.13±0.95	0.11±0.05	0.55±0.19	1.52±0.64	0.102±0.01	22.7

T_L: Lag time, K: Partition coefficient(Skin/Vehicle)
 J_s: Steady-state permeation rate, D: Diffusion coefficient
 a: Data were Mean±S.D. (n=3)

비해 400~1,000배정도 증가하였다. 오일의 양을 1%로 고정하고 계면활성제인 Brij 97의 양을 10, 15, 20 및 25%로 증가할 때 플루비프로펜의 용해도는 12.47, 16.47, 18.69 및 23.32 mg/ml이었고 Brij 97을 20%로 고정하고 오일의 양을 1, 2.5, 5, 6 및 7%로 증가할 때 각각 18.69, 21.23, 26.44, 28.73 및 32.04 mg/ml이었다. 즉 O/W 마이크로에멀전제제에서 플루비프로펜의 용해도는 오일과 계면활성제의 양이 증가할 수록 증가함을 알 수 있었다.

또한 Table IV에서와 같이 플루비프로펜의 용해도는 vehicle의 종류에 따라 10~500배 증가하였으며 PG, 에탄올, β-CD 및 HP-β-CD의 양이 증가할수록 증가하였다. 특히 60% 에탄올, PG 및 글리세롤 vehicle에서 용해도는 16.02, 0.74 및 0.07 mg/ml으로 에탄올에서 가장 높았다.

무모마우스를 통한 in vitro 피부투과

여러가지 vehicle에서 피부 투과 실험결과를 Figure 3, 4, 5 및 Table IV에 나타내었다.

일반적으로 PG류는 지용성 약물의 용해보조제로서 그리고 세포간 지질 혹은 keratinocyte의 구조에 영향을 미쳐 피하내 solution capacity를 증가시키는 기전에 의해 피부 투과를 촉진시켜 주는 투과 촉진제로서 약물에 따라 PG의 함량이 증가할 수록 투과가 증가되다가 어느 정도의 함량에서는 감소되는 경향을 나타내는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾ 이러한 결과는 플루비프로펜의 피부 투과 실험 결과에서도 일치하여 24시간 후에

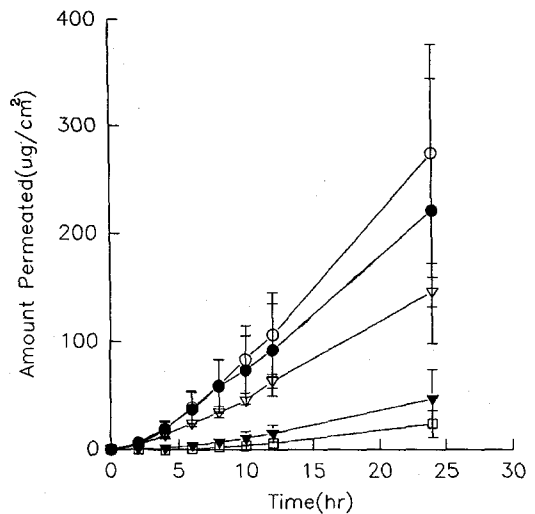


Figure 3—Permeation profiles of flurbiprofen through excised hairless mouse skin from PG vehicles. Key: ○: 20% PG, ●: 40% PG, ▽: 60% PG, ▼: 80% PG, □: 100% PG

20% PG에서 274.55±102.07 μg/ml로서 가장 높은 투과량을 나타내었고 40, 60, 80 및 100%로 증가할수록 투과는 감소하여 각각 221.29±123.16, 146.00±13.60, 47.41±26.93 및 24.09±12.62 μg/ml이었다 (Figure 3). 즉 PG의 함량이 높아질수록 용해도와 점도는 모두 증가하지만 피부 투과량은 감소하는 것으로 보아 용해도보다는 점도에 의해 더 큰 영향을 받는 것으로 사료된다.

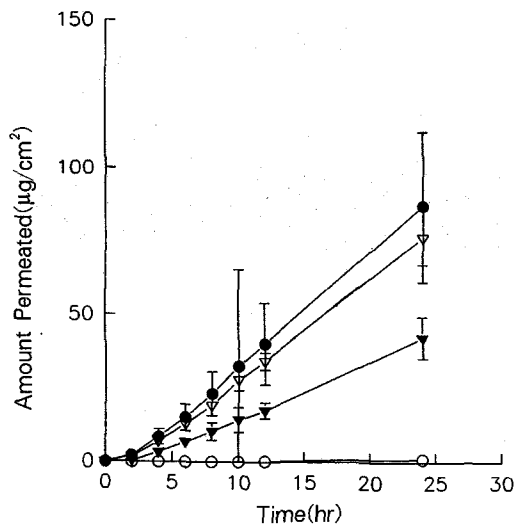


Figure 4—Permeation profiles of flurbiprofen through excised hairless mouse skin from β -CD and HP- β -CD vehicles. Key: \circ : β -CD, \bullet : 2% HP- β -CD, ∇ : 5% HP- β -CD, \blacktriangledown : 10% HP- β -CD

일반적으로 약물의 피부투과는 β -CD나 HP- β -CD에 의해서 촉진된다고 알려져 있다.^{16,17)} HP- β -CD의 양이 2, 5 및 10%로 증가하면 24시간이후에 상대적으로 투과되는 플루비프로펜의 양은 87.06 ± 25.93 , 76.35 ± 9.21 및 $42.42 \pm 6.99 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 감소하였고 2%의 β -CD에서

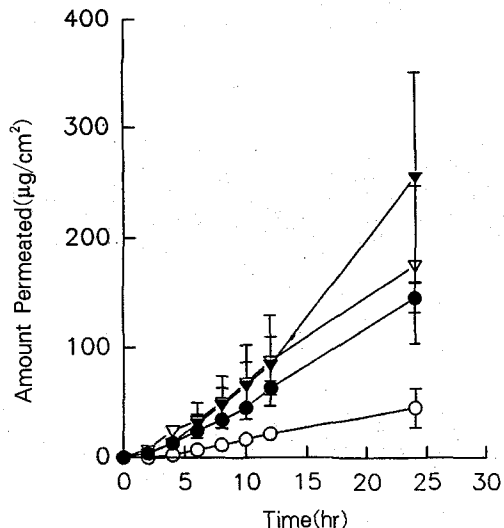


Figure 5—Permeation profiles of flurbiprofen through excised hairless mouse skin from 60% Vehicles. Key: \circ : 60% Glycerol, \bullet : 60% PG, ∇ : 40% EtOH, \blacktriangledown : 60% EtOH

는 12시간부터 투과가 이루어졌다(Figure 4). 이 때 플루비프로펜의 용해도는 1.48, 3.24 및 6.28 mg/ml로 증가하고 점도도 13.2, 16.2 및 21.4 cp로 된 것으로 보아 PG의 실험결과와 같이 플루비프로펜의 투과는 점도에

Table V—Permeation Parameters of Flurbiprofen Through Excised Hairless Mouse Skin from O/W Microemulsions

Formulation	T_L (hour)	J_s ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hour}$)	$K \times 10^2$	$D \times 10^{-6}$ (cm^2/hour)
A-1	0.86 ± 0.00^a	0.39 ± 0.23	0.94 ± 0.68	19.39 ± 0.01
A-2	3.64 ± 1.47	0.83 ± 0.49	9.25 ± 7.24	5.21 ± 0.21
A-3	1.39 ± 0.09	1.36 ± 0.94	5.58 ± 3.66	12.02 ± 0.79
A-4	1.23 ± 0.31	1.10 ± 0.66	3.96 ± 2.37	14.20 ± 3.57
A-5	0.60 ± 0.50	0.73 ± 0.59	2.48 ± 2.40	18.52 ± 4.91
B-1	6.55 ± 0.76	1.00 ± 0.68	19.14 ± 12.37	2.57 ± 0.30
B-2	6.56 ± 0.40	2.37 ± 1.63	46.78 ± 29.02	2.55 ± 0.14
B-3	6.49 ± 0.77	1.31 ± 0.76	24.98 ± 12.36	2.57 ± 0.22
C-1	2.78 ± 0.68	3.25 ± 0.53	26.42 ± 2.88	5.13 ± 0.78
C-2	2.76 ± 0.54	3.45 ± 0.23	28.27 ± 3.78	6.20 ± 1.25
C-3	2.50 ± 0.69	5.63 ± 0.51	41.55 ± 9.03	6.10 ± 3.58
C-4	2.39 ± 0.18	6.93 ± 1.05	50.83 ± 4.66	6.79 ± 0.54
C-5	2.61 ± 0.2	6.02 ± 1.27	43.69 ± 11.88	6.98 ± 0.52
C-6	2.61 ± 0.20	6.87 ± 1.23	53.92 ± 11.07	6.40 ± 0.52
C-7	3.15 ± 0.53	4.35 ± 0.54	41.29 ± 9.66	5.40 ± 1.00
C-8	3.87 ± 0.38	5.40 ± 2.91	63.95 ± 35.97	4.34 ± 0.43
D	2.51 ± 0.34	9.51 ± 2.23	67.92 ± 7.82	6.74 ± 0.61

T_L : Lag time, K: Partition coefficient (Skin/Vehicle)
 J_s : Steady-state permeation rate, D: Diffusion coefficient

의해 영향을 받는다는 것을 시사해 주는 결과라 할 수 있다.

또한 글리세롤, 에탄올 및 PG가 각각 함유된 60% vehicle에서 24시간에 투과된 양을 비교해 보면 가장 낮은 점도를 가지는 60% 에탄올이 $256.39 \pm 95.83 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 가장 좋은 투과촉진 효과를 나타내었다(Figure 5).

결론적으로 플루비프로펜의 피부 투과는 점도와 vehicle의 종류에 의해서도 촉진 효과가 달라진다고 할 수 있다.

마이크로에멀전 제제의 피부투과실험 결과를 Table V, Figure 6 및 7에 나타내었다. vehicle에서의 실험결과와 같이 점도에 의해 영향을 받아 비교적 높은 점도값을 보여주었던 대두유를 오일상으로 사용한 처방 A 계열은 IPM을 사용한 처방 B와 C 계열에 비해 투과가 잘 이루어지지 않았다. 또한 각 처방에서 lag-time을 살펴보면 대두유가 IPM에 비해 약간 빨라졌으며 점도가 50 cp이상으로 높았던 처방 B 계열은 6시간 정도를 나타내었다.

처방 B와 C 계열에서는 점도가 높은 처방 B 계열보다는 점도가 낮은 처방 C 계열에서 더 높은 투과를 보여 주었다. 그러나 100% PG를 수상으로 사용했던 처방 B-1은 처방 B 계열에서 가장 낮은 점도를 가졌음에도 불구하고 투과된 양은 24시간 후에 $28.92 \pm 13.08 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 으로서 60% PG를 사용한 처방 B-2와 B-3의 46.45 ± 8.59 와 $65.68 \pm 21.39 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 에 비해 낮은 투

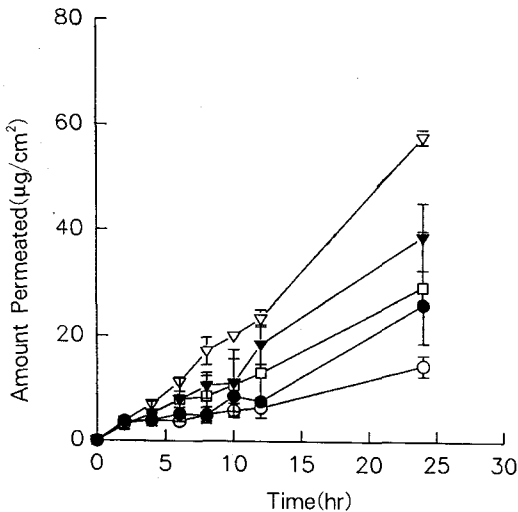


Figure 6—Permeation profiles of flurbiprofen through excised hairless mouse skin from O/W microemulsions (Soybean oil 1 and 5%, surfactant 20%, water). Key: ○: A-1, ●: A-2(4% F127), ▽: A-3(10% EtOH), ▼: A-4(10% F127), □: A-5(10% HP-β-CD)

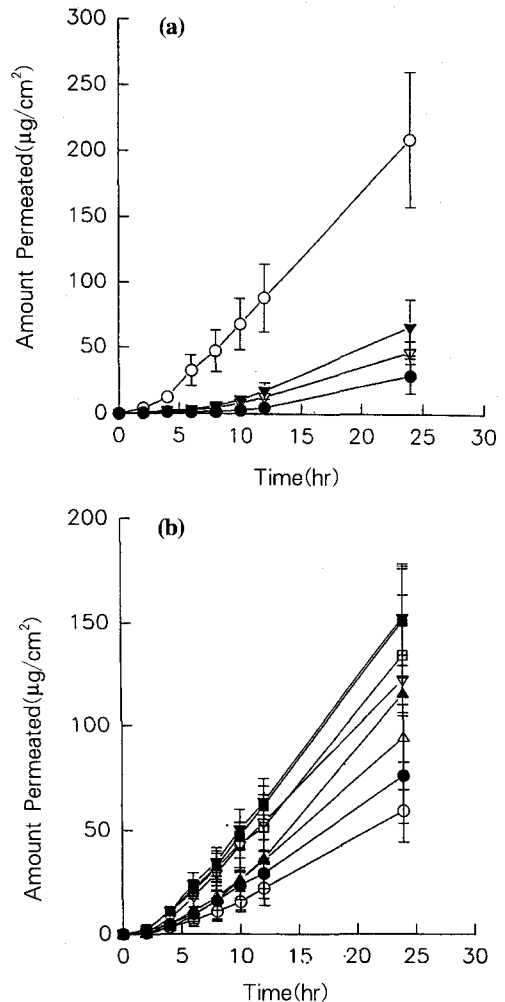


Figure 7—Permeation profiles of flurbiprofen through excised hairless mouse skin from O/W microemulsions (IPM). Key: (a) ○: D, ●: B-1, ▽: B-2, ▼: B-3 (b) ○: C-1(water), ●: C-2(20% PG), ▽: C-3(60% PG), ▼: C-4(20% PG, 5% EtOH), □: C-5(20% PG, Labrasol), ■: C-6(20% PG, Transcutol), △: C-7(20% PG, 5% F 127), ▲: C-8(mixed, 5% EtOH)

과를 보여 주었다. 결과적으로 플루비프로펜의 피부 투과는 vehicle에서 나타난 바와 같이 점도뿐만 아니라 수상으로 사용된 PG vehicle의 종류에 의해서도 영향을 받아 60% PG vehicle을 수상으로 사용한 처방에서 더 높은 투과를 나타낸 것으로 생각된다. 또한 처방 C 계열에서는 수상을 물로 사용했던 처방 C-1에 비해서 20% PG를 사용한 다른 처방에서 더 높은 투과 효과를 보여 주었다.

또한 투과촉진제로서 널리 알려져 있는 5% 에탄올, Labrasol 및 Transcutol을 각각 cosurfactant로서 5%

의 Brij 97과 혼합하여 사용한 처방 C-4, 5 및 6에서는 24시간 이후에 투과된 양은 Brij 97을 10%로 제조한 처방 C-2의 $75.77 \pm 6.52 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 에 비하여 152.38 ± 23.55 , 133.89 ± 29.42 및 $150.69 \pm 27.63 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 으로 높게 나타났다. 수상을 물로 사용했던 처방 C-1에 비해서는 모두 증가된 투과량을 보였으나 이들 cosurfactant는 20% PG의 vehicle에 비해 모두 낮은 투과량을 보여 주었다.

결과적으로 플루비프로펜의 피부 투과는 점도에 의해서 영향을 받으므로 낮은 점도로 처방 설계할 필요가 있으며 점도이외의 vehicle의 설계에 의해서도 영향을 받는 것으로 사료된다.

결 론

1. 플루비프로펜의 용해도는 control에 비해 vehicle과 O/W 마이크로에멀전에서 각각 10~500 및 400~1,000배 높아졌으며 Brij 97과 오일의 양이 증가할수록 증가하였다.

2. O/W 마이크로에멀전의 형성 영역은 IPM보다 대두유에서 계면활성제쪽으로 넓게 분포되었으며 수상과 cosurfactant를 첨가함에 따라 넓어졌다.

3. O/W 마이크로에멀전의 입자 크기는 오일의 종류에 따라 큰 차이가 없었으며 모든 처방에서 평균 입자 크기는 10~20 nm이었다.

4. 겔보기 점도는 IPM보다 대두유를 이용한 마이크로에멀전 제제에서 높았으며 vehicle의 함량이 높아질수록 높아졌다.

5. 플루비프로펜의 피부투과는 점도와 vehicle의 종류에 의해 영향을 받아 PG 또는 HP- β -CD의 양이 증가할수록 감소되었다.

6. 마이크로에멀전은 대두유에서 lag-time은 짧아졌으나 투과량은 적었으며 수상으로 20% PG를 사용한 처방 C 계열에서 가장 우수한 투과효과를 나타내었다.

7. 마이크로에멀전의 cosurfactant 첨가로 흡수율은 증가하였으나 그 종류의 차이는 크지 않았다.

이상의 실험을 통하여 마이크로에멀전을 이용한 플루비프로펜의 피부흡수전달계의 설계는 점도와 피부투과 촉진제의 조절로서 경피제제로서 개발 가능성을 시사해 준다.

문 헌

1) T.P. Hoar and J.H. Schulman, Transparent

- water-in-oil dispersions: The oleopathic hydro-micelle, *Nature*, **152**, 3847 (1943).
- 2) H.N. Bhargawa, A. Narurkar and L.M. Lieb, Using microemulsions for drug delivery, *Pharm. Tech.*, March, 46-54 (1987).
- 3) M.J. Schick, *Nonionic surfactants-Physical Chemistry*, Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 109-183, 297-368 (1987).
- 4) L.M. Prince, *Microemulsions-Theory and Practice* Academic Press, Inc., New York, 1-32 (1977).
- 5) G.W. Halbert, J.B. Stuart and A.T. Florence, The incorporation of lipid soluble antineoplastic agents into microemulsions protein-free analogues of low density lipoprotein, *Int. J. Pharm.*, **21**, 219-232 (1984).
- 6) A. Jayakrishnan, K. Kalaiarsi and D.O. Shah, Microemulsions: Evolving technology for cosmetic applications, *J. Soc. Cosmec. Chem.*, **34**, 335 (1983).
- 7) J. Kenkem, A. Ziegler and B.W. Müller, Investigations into the pharmacodynamic effects of dermally administered microemulsions containing β -blocker, *J. Pharm. Pharmacol.*, **43**, 679 (1991).
- 8) C. Benvenuti and L. Longoni, Multicentre study on effectiveness and safety of flurbiprofen versus alternative therapy in 738 rheumatic patients, *Curr. Ther. Res.*, **34**, 30-43 (1982).
- 9) H. Kitagawa, T. Sasaki, H. Saito, M. Mori, R. Tazoe, T. Sugibayashi and A. Nomura, Anti-inflammatory and analgesic actions and skin irritation of flurbiprofen by dermal application, *Iyakuhin Kenkyu*, **13**, 869-878 (1982).
- 10) K. Kyuki, K. Tsurumi, H. Fujimura, S. Masumoto and Y. Hashimoto, Antiinflammatory effect of flurbiprofen for dermal application (FP-A), *Iyakuhin Kenkyu*, **15**, 293-298 (1984).
- 11) U.K. Jee, S.J. Hwang, E.U. Chang and J.M. Hyun, Characteristics of non-ionic micellar and O/W microemulsion systems and solubilization of sudan IV, *Yakhak Hoeji*, **39**(5), 495-505 (1995).
- 12) K. Tojo, C.C. Chiang and Y.W. Chien, Drug permeation across the skin: Effect of penetration hydrophilicity, *J. Pharm. Sci.*, **76**(2), 123-126 (1987).
- 13) M.D. Valchou, D.M. Rekkas, P.P. Dallas and N.H. Choulis, Development and in vitro evaluation of griseofulvin gels using Franz diffusion cells, *Int. J. Pharm.*, **82**, 47-52 (1992).
- 14) B.W. Barry, *Dermatological Formulations*, Marcel Dekker Inc., New York, 49-94 (1983).
- 15) E.W. Smith, and H.I. Maibach, *Percutaneous*

- penetration enhancers*, CRC press Inc., 61-76 (1995).
- 16) U. Vollmer, B.W. Muller, J. Peters, J. Mesens, B. Wiffert and T. Peters. A study of the percutaneous absorption enhancing effects of cyclodextrin derivatives in rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, **46**, 19-22 (1994).
- 17) H. Okamoto, H. Komatsu, M. Hashida and H. Sezaki, Effects of β -cyclodextrin di-O-methyl- β -cyclodextrin on the percutaneous absorption of butylparaben, indomethacin and sulfanilic acid, *Int. J. Pharm.*, **30**, 35-45 (1986).