

## 피록시캄의 피부투과 및 소염효력에 대한 알코올성 하이드로겔 시스템의 영향

기민호<sup>†</sup> · 신희종 · 이강우\* · 김재욱\* · 김정우 · 홍청일

중근당 종합연구소 \*삼성의료원  
(1999년 6월 30일 접수)

### The Effect of Hydroalcoholic Gel System on Skin Permeation of Piroxicam and its Anti-inflammatory Activity

Min-Hyo Ki<sup>†</sup>, Hee-Jong Shin, Kang-Woo Lee\*, Jae-Wook Kim\*,  
Jung-Woo Kim and Chung Il Hong

Chong Kun Dang Research Institute, Chonan 330-830, Korea

\*Samsung Medical Center, Seoul 135-230, Korea

(Received June 30, 1999)

**ABSTRACT**—These studies were designed to determine the effect of hydroalcoholic gel system (lower alkanol concentration : 40-60%) compared to general hydrogel system (lower alkanol concentration : 10-35%) on transdermal delivery of piroxicam and its anti-inflammatory activity. Piroxicam was incorporated into a hydroalcoholic gel and a hydrogel containing polymers, solvents, and cosolvents. The pH of gel was about 6.3-7.3 and the solvent mixtures were composed of water and various concentrations of ethanol (35, 40, 50, and 60%). For the *in vitro* study, the skin permeation of piroxicam from the gel formulations was investigated using Franz modified diffusion cells fitted with hairless mouse skin. For the *in vivo* study, the anti-inflammatory activity of hydroalcoholic gel was compared to other commercial products (piroxicam hydrogel and ketoprofen hydrogel) in rat and human. The anti-inflammatory activity was determined using carrageenan-induced foot edema model in rat. For the clinical study, it was evaluated from determining efficacy and acceptability with 98 patients suffering from musculoskeletal pain. A novel piroxicam hydroalcoholic gel was successfully formulated in the range of 40-50% of ethanol as solvent, more than 10% of propylene glycol, 5% of Transcutol<sup>®</sup> and 1% of benzyl alcohol. The skin permeation of piroxicam using hydroalcoholic gel system was greater than that of general hydrogel system (flux : 139.1-148.2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  vs. 43.0-84.5  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) *in vitro*. In carrageenan-induced edema model, the anti-inflammatory activity of hydroalcoholic gel was better than that of piroxicam hydrogel for edema inhibition (75.1% vs. 62.9%,  $p<0.01$ ). In clinical study, each visual analogue of pain scale (improvement point: 15.57 point vs. 3.61 point,  $p<0.05$ ) and global acceptability assessment (satisfied patients: 76.2% vs. 47.7%,  $p<0.05$ ) of new hydroalcoholic gel was significantly increased compared to ketoprofen hydrogel. The inclusion of piroxicam to the hydroalcoholic gel system was found to improve significantly the skin permeation *in vitro* and the anti-inflammatory activity *in vivo*.

**Keywords**—Hydroalcoholic gel system, Piroxicam, Skin permeation, Anti-inflammatory effects, Efficacy, Acceptability

피록시캄 외용제제들은 기체에 따라서 에멀전 기제, 친수성 기제, 겔제 등의 형태로 나눌 수 있는데 일반적으로 겔제, 친수성 기제, 에멀전 기제의 순으로 피부투과율이 우수한 것으로 보고<sup>1)</sup>되고 있으며 이러한 기제를 이용한 외용제제들은 임상적으로도 유효성이 인정되고 있다.<sup>2-4)</sup> 하지만 기존의 외용제제들은 모두 물 또는 오일을 주용매로서 선택함으로써 건조시간이 상당히 소요되어 의복이나 세척에 의하여 많은 양의 약물이 소실되고 환자의 순응도가 감소하는 단점이 있다. 본 실험에서는 패치를 제외한 소염진통 외용제제

들이 갖는 이러한 단점을 보완하기 위하여 알코올성 하이드로겔 시스템(hydroalcoholic gel system)<sup>5-8)</sup>을 피록시캄에 적용하여 환자의 순응도 향상과 함께 피부흡수의 증가를 목적으로 외용제 제제를 제조하였다. 일반적으로 하이드로겔 제제는 저급알코올을 10-35% 함유하고 물을 주용매로서 선택하고 있으나 알코올성 하이드로겔 제제는 저급알코올을 주용매로서 40-60%로 함유하는 것을 특징으로 하고 있다. 이러한 알코올성 하이드로겔 시스템은 피부도포시 신속한 건조로 환자의 순응도를 높일 수 있으며 적절한 용매계(solvent system)의 선택을 통하여 피부투과도의 향상을 가져올 수 있다. 특히 용매 휘발에 의한 약물의 과포화(supersaturation) 유도와 저급알코올 자체의 약물에 대한 용해도 향

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 0417)529-3108, E-mail : mhki@ckd.co.kr

상 및 피부각질층에 대한 흡수촉진 역할은 알코올성 하이드로겔 시스템이 약물의 피부투과를 증가시키는 중요한 요인이 될 수 있다.

피록시캄은 pKa 5.3<sup>9)</sup>이며 분배계수(octanol/pH 7.4 buffer)가 1.8<sup>10)</sup>인 친유성의 분자구조를 가지는 약물로서 물에는 거의 녹지 않으며 기타의 오일 및 유기용매에 대한 용해도도 5 mg/ml 이하의 난용성 약물이다.<sup>11)</sup> 또한 물에의 노출을 통하여 생성되는 피록시캄 수화물은 피록시캄 자체에 비하여 더 낮은 용해도를 나타내고 이 수화물은 점차로 피부흡수가 되지 않는 침전(황침)을 형성하여 약물의 이용도를 현저히 감소시키는 문제점을 가지고 있다. 따라서 약물의 특성상 알코올을 주용매로 하는 알코올성 하이드로겔의 설계는 상기의 문제를 해결하는 중요한 해결책이 될 수 있다. 현재 피록시캄과 같은 지용성 약물은 각질층의 비극성 부위인 세포간 라멜라 지질구조에 의하여 피부투과도가 많은 영향을 받는 것으로 보고되고 있다.<sup>12)</sup> 이러한 흡수기전으로 인하여 올레인산을 포함한 불포화 지방산 및 디메틸설폭사이드(DMSO) 등을 이용하여 지질구조의 유동성을 증가시켜 피록시캄의 피부흡수를 증가시키는 연구<sup>13)</sup>가 행해져 왔으며 최근에는 테르펜류(terpenes)를 이용하여 피록시캄의 피부흡수를 특이적으로 향상시키는 방법이 개발되고 있다.<sup>14,15)</sup> 하지만 이러한 방법들은 우수한 피부흡수율의 향상에도 불구하고 점도의 급격한 저하로 인하여 겔제제로서의 적용이 불가하거나 피부각질층에 비가역적 손상을 유발함으로 인하여 그 사용에 많은 제약을 가지고 있는 것이 사실이다.

따라서 본 실험에서는 불포화 지방산 및 테르펜류 등의 흡수촉진제를 배제한 상태에서 용매 및 용해보조제의 조성에 따른 알코올성 하이드로겔을 제조하고 알코올성 하이드로겔 시스템이 피록시캄의 *in vitro* 피부투과도 및 *in vivo* 소염약효에 미치는 영향을 관찰하고자 하였다. 이를 위하여 주용매로서 에탄올과 물을, 겔기제로서 카보머 940과 히드록시프로필셀룰로오스를 이용하여 맑은 겔상을 유지하도록 하였으며 용해보조제로서 유기알코올과 다가알코올을 사용하여 0.5% 피록시캄 겔을 제조하였다. 저급알코올로서 에탄올의 함량은 35%(hydrogel) 및 40, 50, 60%(hydroalcoholic gel)가 되도록 하였으며 pH는 6.3-7.3 으로 조절하였다. 그리고 각 조성의 겔제에 대한 피부투과도를 무모마우스 피부를 이용하여 비교 측정하였다. 그리고 선정된 처방의 알코올성 하이드로겔 제제는 랫트의 카라기난 유발 족부종 모델을 이용하여 그 소염효력을 평가하고 이와함께 98명의 환자를 대상으로 임상시험을 병행하여 유효성(efficacy)과 만족도(acceptability)를 관찰하였다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

시약으로서 피록시캄과 카보머 940(카보폴 940), 벤질알코올, 프로필렌글리콜은 약전규격품을 사용하였고 히드록시프로필셀룰로오스(Klucel MF<sup>®</sup>)는 Hercule사(USA), 디이소프로판올아민은 Sakura사(Japan), 디에칠렌글리콜 모노에틸에테르(Transcutol<sup>®</sup>)은 Gattefosse사(France), 폴리올프리폴리머-2<sup>®</sup>(PP-2)는 Penederm사(USA),  $\lambda$ -카라기난은 Sigma사(USA)의 제품을 사용하였다. 그 외의 시약은 특급 및 1급 시약을 그대로 사용하였다.

기기로는 겔제의 제조기기로서 AGI-Homomixer(Nissei AM-8, Nihonseiki Kaisha Ltd., Japan)를 사용하였고 피부투과 실험기기로서 Microette<sup>™</sup> topical and transdermal diffusion cell system(Hanson Research, USA), Franz modified diffusion cell(vertical type, dia.: 15 mm, effective vol.: 7ml, Hanson Research, USA)와 분석기기로서 Hewlett Packard HPLC 1050 series system(Hewlett Packard, USA), Capcell Pak C<sub>18</sub>(UG 120 Å, 5  $\mu$ m, 4.6×250 mm, Shiseido, Japan)을 사용하였다.

### 겔의 제조

피록시캄의 함량이 0.5(w/w)%가 되도록 제조하였다. 먼저 homomixer에 에탄올 전량의 2/3와 물을 혼합하고 용해보조제인 Transcutol<sup>®</sup>과 벤질알코올, 프로필렌글리콜을 첨가하여 용해시켰다. 여기에 카보머 940 1%를 투입하고 팽윤용해하였으며 pH 조절제로서 디이소프로판올아민 적량을 첨가하여 pH가 5.5-6.0이 되도록 하였다. 이후 히드록시프로필셀룰로오스(Klucel MF<sup>®</sup>) 0.7%를 첨가하여 팽윤시켰다. 따로 에탄올 1/3량에 피록시캄을 투입하고 디이소프로판올아민 잔량을 모두 넣어 피록시캄의 맑은 용액을 제조하고 고분자가 팽윤되어 있는 homomixer에 투입하였다. 이후 감압하에서 3,000 rpm으로 교반하여 맑은 겔을 제조하였다. 제조된 겔의 pH는 6.3-7.3이 되도록 하였으며 에탄올의 함량은 35%(hydrogel)와 40, 50, 60%(hydroalcoholic gel)가 되도록 각각 제조하였다.

### 피부투과실험

피록시캄 피부투과량을 관찰하기 위하여 Microette<sup>™</sup> topical and transdermal diffusion cell system(USP apparatus, Hanson Research, USA)과 Franz modified diffusion cell (vertical type, dia.: 15 mm, effective vol.: 7 ml, FDA recommended, Hanson Research, USA)을 이용하였다. 무모마우스

(4주령, 웅성, Charles River Labs., USA)피부는 복부를 절개하고 피하지방을 제거한 후 -60°C에서 보관하여 3일 이내에 사용하였으며 시험액은 10(w/v)% PEG 400 함유 생리식염수(pH 7.4)를 제조하여 사용하였다. Franz modified diffusion cell에 무모마우스 피부를 장착하고 겔시료를 0.5 g씩 도포한 후, open cap을 덮어 겔시료가 자연건조가 가능하도록 하였다. 그리고 분획수집기를 이용하여 채취시간마다 1 ml씩을 취하고 새로운 배지를 자동 주입하였다. 배지는 32±0.5°C를 유지하도록 하였으며 cell 내의 교반속도는 500 rpm으로 하였다.

**약물정량**

피록시캅 표준품 적량을 배지에 용해하여 표준액(50 µg/ml)으로 사용하였으며 각각의 겔시료에서 일정시간마다 채취한 배지를 시험액으로 사용하였다. 분석기기로는 Hewlett Packard HPLC 1050 series system을 이용하여 30°C를 유지하며 자외부 254 nm의 파장에서 검출하였다. 고정상은 Capcell Pak C<sub>18</sub> 칼럼을 사용하였고 이동상으로는 메탄올과 원충액(무수 구연산 7.72 g과 인산일수소나트륨 5.35 g을 물 1 L로 표선)의 70 : 30의 혼액을 사용하였다.

**카라기난 유발 족부종 억제실험**

실험동물로서 체중 180 g 전후의 스포라그-돌리계 랫트(웅성, 대한실험동물)를 사용하였다. 그리고 부종생성을 위하여 1% λ-카라기난(Type IV) 용액 0.1 ml를 대조군과 실험군 랫트의 발바닥에 주사하고 주사직후 및 3시간 30분후에 족용적을 측정하였다. 카라기난 주사 직후에 약물투여로서 겔시료를 50 mg씩 카라기난 주사한 랫트의 발등에 도포하고 마사지한 후 약 2분간 자연건조하여 케이지에 넣었다. 본 실험 방법에서 겔시료의 도포시간은 예비실험을 통하여 대조군에 비하여 약효발현이 유의성있게 나타나는 시간을 설정한 것이다. 그리고 족용적은 족부종측정기(Plethysmometer®, Italy)를 사용하여 측정하고 다음 (1)과 (2)의 식을 이용하여 족팽윤율과 부종억제율을 산출하였다. t-test를 통하여 각 실험군의 족팽윤율을 대조군과 비교하였으며 부종억제율은 시판되고 있는 하이드로겔 제제와 비교하여 유의성을 평가하였다.

$$\text{족팽윤율 (\%)} = \frac{\text{카라기난주사 3.5시간 경과 족용적} - \text{주사직후 족용적}}{\text{카라기난주사 직후 족용적}} \times 100 \quad (1)$$

$$\text{부종억제율 (\%)} = \left[ 1 - \frac{\text{실험군의 족팽윤율}}{\text{대조군의 족팽윤율}} \right] \times 100 \quad (2)$$

**유효성 및 만족도에 대한 임상평가실험**

임상시험 계획서(C&R Consulting Co. 작성)는 IRB의 승

**Table I—Demographic Data of Patients for Clinical Study**

Parameters		K-gel (N=49)	HA-Alc 50 (N=49)
Age (years)		52.3 ± 21.9	53.3 ± 22.1
Height (cm)		159.9 ± 10.4	158.9 ± 9.4
Weight (kg)		59.1 ± 10.1	56.4 ± 9.2
Sex	Male	12(24.5)	9(18.4)
	Female	37(75.5)	40(81.6)
Duration of pain	Below 1 week	6(12.2)	4(8.2)
	1 week-1 month	5(10.2)	12(24.5)
	1-3 months	4(8.2)	4(8.2)
	3-12 months	6(12.2)	5(10.2)
	Above 12 months	28(57.1)	24(49.0)

Values are given as mean ± S.D. & number(percentage)

인(98년 8월)을 받았으며 삼성서울병원 재활의학과에서 3개월간 98명의 피험자를 대상으로 임상평가를 실시하였다. 외래를 방문한 18세 이상의 성인 남녀 중 건염, 건주위염, 근육통 및 염좌 등의 근골격계 질환으로 통증을 호소하는 환자를 피험자로 하였으며 이에 대한 인적 자료는 Table I과 같다. 대조약(K-gel, 3% ketoprofen hydrogel)과 시험약(HA-Alc 50, 0.5% piroxicam hydroalcoholic gel)은 연구자 및 피험자 모두 부여되는 약을 모르도록 하는 이중 맹검법으로 설계하였고 무작위 배정방법을 통해 시험군과 대조군으로 나누었다. 대조약과 시험약은 아침, 점심, 저녁, 취침 전으로 1일 4회 통증이 있는 부위에 적정량(약 1 g/회)을 도포하였다. 유효성(efficacy)에 대한 평가를 위하여 도포 전과 도포 후 2일 째 및 7일 째에 안정시 동통, 압통, 운동통, 운동 제한, 동창, 국소 열감, 일상 생활 장애의 7개로 구성된 항목 각각에 대해 등급표를 이용하여 점수화하였으며 이와함께 시각적 상사 척도(visual analogue of pain scale)로서 각각 10 cm 선상에 피험자의 주관적인 통증을 표시하게 하였다. 만족도(acceptability)평가를 위해서는 임상 시험 종료시 건조시간, 청량감의 지속, 도포감, 끈적임, 약물 손실도에 대해 등급표를 이용하여 점수화하였다. 단, 1주간의 임상시험 과정을 끝마치고 동시에 순응도(실제 도포한 횟수/총 도포해야 하는 횟수×100)가 50%이상인 피험자를 본 연구의 완료자로 간주하였다.

**결과 및 고찰**

**0.5% 피록시캅 외용겔의 제조**

모든 겔제제에 대하여 고분자로서 카보머 940과 히드록시프로필셀룰로오스(HPC)를 1 : 0.7의 비율로 사용하여 맑은 알코올성 하이드로겔을 제조할 수 있었다. 하지만 알코올성 하이드로겔은 계면활성력이 높은 부형제에 의하여 쉽게 줄상

으로 변환되는 단점을 가지고 있어 용해보조제의 사용에 많은 제약이 있는 것이 사실이다. 따라서 본 실험에서는 용해보조제로서 카보머-HPC 겔상의 점도 유지를 가능하게 하고 피록시캄에 대한 용해도가 우수한 용해보조제로서 벤질알코올 및 Transcutol®을 사용하였으며 비휘발성 용해보조제로서 프로필렌글리콜을 사용하였다.

먼저 겔제제의 pH에 따른 피부투과량의 변화를 관찰하기 위하여 에탄올 함량 45%의 알코올성 하이드로겔을 제조하고 디이소프로판올아민을 이용하여 pH를 Table II과 같이 pH 6.3-7.3 사이로 조절하였다. pH 6.3 이하는 카보머의 특성상 겔의 점도가 급격히 저하되어 제외하였으며 용해보조제로서 벤질알코올 1%, 프로필렌글리콜 10%은 동일하게 첨가하여 제조하였다. 그리고 용매계(solvent system)의 조성에 따른 피부투과량을 비교하기 위하여 에탄올 함량을 Table III와 같이 함유하도록 하여 일반적인 하이드로겔(H-Alc 35)과 알코올성 하이드로겔(HA-Alc 40, HA-Alc 50, HA-Alc 60)을 제조하였으며 용해보조제로서 프로필렌글리콜 10%, 벤질알코올 1% 및 Transcutol® 5%를 동일하게 첨가하여 제조하였다. 또한 알코올성 하이드로겔에서 용매계의 조성과 함께 용해보조제는 약물의 피부석출을 억제할 수 있는 중요한 인자이므로 용해보조제(cosolvent)의 조성에 따른 피부투과량을 비교하기 위하여 Table IV과 같은 부형제의 조성으로 겔제를 제조하였다. 여기서 HA-1은 타 부형제는 고정하고 프로필렌글리콜의 양을 변화시켜 제조하였으며, 동일한 방법으로 HA-2는 벤질알코올, HA-3은 Transcutol®, HA-4는 폴리올프리폴리머-2®(PP-2)의 양을 변화시켜 제조하였다. 단, Transcutol®은 겔제의 투명도를 떨어뜨려 10% 이하

Table II—pH of Hydroalcoholic Gels containing 0.5% Piroxicam

Formulations	DIPA <sup>1</sup> /Carbomer 940(w/w)	pH
HA-pH 6.3	0.75	6.3
HA-pH 6.7	1.0	6.7
HA-pH 7.3	1.1	7.3

<sup>1</sup>diisopropanolamine

Table III—Alcohol Contents in Hydrogel and Hydroalcoholic Gels containing 0.5% Piroxicam

Formulations	Ethanol content	Water content	pH	
Hydrogel	H-Alc 35	35	about 45	6.7
Hydroalcoholic gel	HA-Alc 40	40	about 40	6.7
	HA-Alc 50	50	about 30	6.7
	HA-Alc 60	60	about 20	6.7

Values are given as percentage (w/w%).

J. Kor. Pharm. Sci., Vol. 29, No. 3(1999)

Table IV—Contents of Cosolvents in Hydroalcoholic Gels containing 0.5% Piroxicam

Ingredients	HA-1	HA-2	HA-3	HA-4
Piroxicam	0.5	0.5	0.5	0.5
Carbomer 940	1	1	1	1
Hydroxypropyl cellulose	0.7	0.7	0.7	0.7
Diisopropanolamine	1	1	1	1
Ethanol	40	50	50	50
Propylene glycol(PG)	5-10	5-20	10	5-10
Benzyl alcohol(BA)	1	1	0-2	1
Transcutol® (TC)	5	5	5	0-8
Polyolprepolymer-2® (PP-2)	0	0	0.5	0.5
Water	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Total	100			

Value are given as percentage (w/w%).

로 첨가하여 사용하였으며 PP-2는 각질층 친화력이 우수한 액상의 고분자 물질로서 알코올에 의한 자극감 완화를 위하여 첨가하였다.

#### In vitro 피부투과실험을 통한 제제설계

알코올성 하이드로겔에 대한 pH의 영향을 관찰하기 위하여, pH 조절제 외의 모든 부형제를 동량 사용하여 제조한 에탄올 45%의 알코올성 하이드로겔에 대하여 피부투과량을 비교하였다. 최종 pH 6.3 및 pH 6.7, pH 7.3의 겔제에 대한 피부투과 실험결과는 Figure 1과 같이 pH 6.7에서 가장 높은 피부투과량이 관찰되었다. 이론적으로 피록시캄(pKa=5.3 in water, 6.3 in dioxan/water=2/1 soln.)의 pKa 값에 근접할수록 해리형에 비하여 비해리형(non-ionized form) 약물이 증가되어 약물의 피부투과량이 증가할 것으로 예상

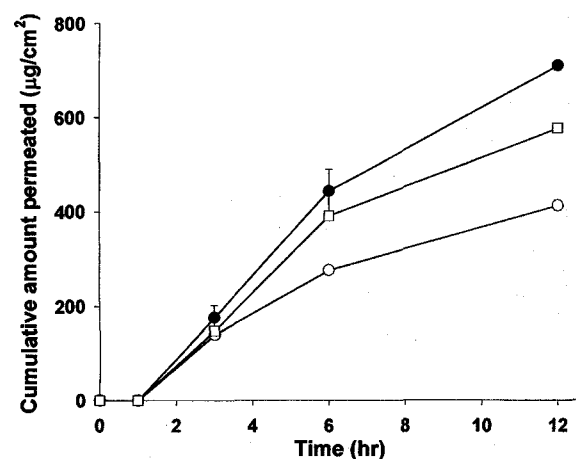
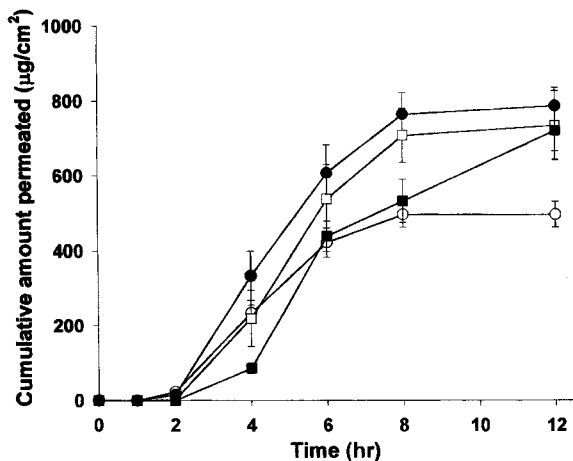


Figure 1—Permeation profiles of piroxicam through hairless mouse skin from formulations having different pH. Data are expressed as the mean ± S.E. (n = 6). Key : ○; HA-pH 6.3, ●; HA-pH 6.7, □; HA-pH 7.3.

되었으나 pH 6.3에서는 피부투과량의 증가가 관찰되지 않았다. 이것은 고분자로서 사용된 카보머의 물성에 의한 것으로 추측된다. 즉 카보머는 pH 6.5-8.0 사이로 중화되었을 때 규칙적인 격자구조를 통하여 겔상을 형성하게 되는데 pH 6.3 이하에서는 카보머의 겔형성 능력이 감소되어 약물의 확산을 저해하기 때문으로 생각된다. 따라서 pH에 영향을 받지 않는 알코올성 하이드로겔의 제조는 피록시캄의 피부투과량을 더욱 향상시킬 수 있으리라 예상된다.

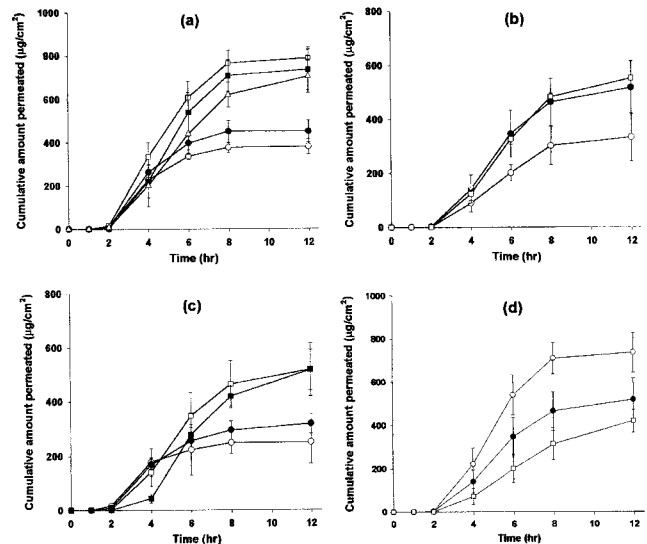
상기의 결과를 바탕으로 pH 6.7을 피록시캄을 함유하는 카보머-HPC 겔의 최적 pH로 설정하여 저급알코올의 함량이 피부투과에 미치는 영향을 관찰하였다. 이를 위하여 저급알코올로서 에탄올의 함량을 35 및 40, 50, 60%로 달리하여 제조한 피록시캄 겔의 피부투과량을 비교하였다. 그 결과는 Figure 2에 나타난 것과 같이 에탄올 함량 35%의 하이드로겔 시스템의 경우, 12시간까지의 피부투과량이 497  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이었으며 에탄올 함량 40 및 50, 60%의 알코올성 하이드로겔 시스템의 경우, 12시간까지의 피부투과량이 722-788  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 측정되었다. 이것은 용매계(solvent system)의 조성이 피록시캄의 피부투과량에 영향을 미치는 것을 의미하며 특히 저급알코올(에탄올)의 함량이 40-50%인 용매조성이 피부투과율을 증가시킬 수 있는 적합한 용매계인 것을 나타낸다. 일반적으로 에탄올을 포함한 탄소수 4 이하의 저급알코올에 의한 피부흡수율 증가는 각질층에 대한 흡수촉진제(enhancer)로서의 작용과 약물의 용해도에 관한 작용<sup>15,16</sup>으로 보고되고 있다. 에탄올과 같은 저급알코올을 사용한 경우와 사용하지 않은 경우 사이의 피부흡수율 증가에 대한 인자는 에탄올의 흡수촉진제로서의 작용이 주된 인자라고 생각되나



**Figure 2**—Permeation profiles of piroxicam through hairless mouse skin from formulations containing different alcohol content. Data are expressed as the mean  $\pm$  S.E. (n=6). Key :  $\circ$ ; H-Alc 35(ethanol 35%),  $\bullet$ ; HA-Alc 40(ethanol 40%),  $\square$ ; HA-Alc 50(ethanol 50%),  $\blacksquare$ ; HA-Alc 60(ethanol 60%).

Figure 2와 같이 에탄올 35%의 함량과 40% 이상의 함량에서 피부투과량에 차이를 나타내는 것은 흡수촉진제로서의 역할보다는 약물에 대한 용해도에 영향을 미치기 때문으로 생각된다. 즉 알코올성 하이드로겔과 같이 주용매로서 물보다 저급알코올이 많이 사용된 경우에는 용해된 약물의 비헤리형을 증가시킴으로써 각질층에 대한 분배계수(partition coefficient)를 상승시켜 피부투과율을 향상<sup>17</sup>시키는 것으로 사료된다. 하지만 에탄올 함량이 60%로 증가되었을 때 피록시캄의 피부투과량이 오히려 감소하고 lag time이 길어지는 것은 그 기전이 명확히 밝혀지지 않았으나 이것은 용매계의 조성에서 에탄올과 물의 비가 5:4에서 높은 피부투과도를 나타내며 7:2에서 피부투과도가 급격히 감소한다는 기존의 연구내용<sup>16</sup>과 일치하고 있다.

또한 알코올성 하이드로겔에서 용매계의 조성 and 함께 용해보조제(cosolvent)의 조성은 매우 중요한 요소이다. 특히 글리세린, 프로필렌글리콜 등의 다가알코올과 같은 비휘발성 용해보조제는 알코올성 하이드로겔의 필수 조성물이라 할 수 있으며 이와 함께 약물에 대한 용해도가 높은 용해보조제는 피부에서 약물의 석출을 억제하는 역할을 하게 된다. 따라서 피록시캄 알코올성 하이드로겔에 적합한 용해보조제의 선택을 위하여 용해보조제의 조성에 따른 피부투과량을 비교하여 Figure 3에 나타내었다. 먼저 HA-1의 처방과 같이 기타



**Figure 3**—Permeation profiles of piroxicam through hairless mouse skin from formulations containing different contents of cosolvents. Data are expressed as the mean  $\pm$  S.E. (n=6). Key : (a) HA-1( $\circ$ ; PG 5%, ethanol 40%,  $\bullet$ ; PG 5%, ethanol 50%,  $\square$ ; PG 10%, ethanol 40%,  $\blacksquare$ ; PG 10%, ethanol 50%,  $\triangle$ ; PG 20%, ethanol 50%), (b) HA-2( $\circ$ ; BA 0%,  $\bullet$ ; BA 1%,  $\square$ ; BA 2%), (c) HA-3( $\circ$ ; TC 0%, PG 5%,  $\bullet$ ; TC 5%, PG 5%,  $\square$ ; TC 5%, PG 10%,  $\blacksquare$ ; TC 8%, PG 8%), (d) HA-4( $\circ$ ; PP-2 0%,  $\bullet$ ; PP-2 0.5%,  $\square$ ; PP-2 1%).

의 조건을 동일하게 고정하고 비휘발성 용해보조제로서 프로필렌글리콜(PG)의 함량이 변화를 주었을 때, 5%보다 10%의 사용에서 높은 피부투과량의 증가가 나타났으며 그 이상의 사용에서는 유의성 있는 피부투과량의 증가가 나타나지 않았다. 이러한 경향은 에탄올 함량 40 및 50%의 알코올성 하이드로겔 시스템에서 모두 동일하게 관찰되었다. 그리고 동일한 방법으로 HA-2의 처방과 같이 벤질알코올(BA)의 함량에만 변화를 주었을 때, 0% 보다 1% 이상에서 피부투과량의 증가가 나타났으며 그 이상의 사용에서는 유의성 있는 피부투과량의 증가가 나타나지 않았다. 또한 HA-3의 처방과 같이 프로필렌글리콜(PG)과 Transcutol®(TC)의 함량을 주었을 때, 프로필렌글리콜은 5% 보다 8% 이상으로 사용하는 것이 12시간까지의 피부투과량의 증가를 나타내었으며 Transcutol®은 0% 보다 5% 이상으로 사용하는 것이 피부투과량의 증가를 나타내었으며 8% 이상으로 사용하는 것은 오히려 lag time의 지연을 야기하는 것으로 관찰되었다. 알코올성 하이드로겔은 피부도포시 저급알코올 휘발에 의한 피록시캄의 과포화(supersaturation)를 유도하게 되는데 이러한 과포화 상태의 유지는 각질층에 대한 분배계수를 변화시켜 피부투과속도를 증가<sup>18)</sup>시키는 것으로 보고되어 있다. 따라서 피부도포시 피록시캄의 침전을 유발하지 않고 포화도를 증가시키는 것은 피록시캄의 피부흡수에 가장 유리한 조건이 될 수 있으며 역으로 용해보조제의 과다한 사용은 오히려 피록시캄의 피부흡수에 불리한 조건을 제공하게 되므로 적정량의 용해보조제의 사용이 중요하다고 하겠다. 즉 Figure 3의 결과와 같이 알코올성 하이드로겔의 용해보조제로서 프로필렌글리콜 10% 및 Transcutol® 5%, 벤질알코올 1% 이하의 사용은 피록시캄의 침전을 유발하여 피부흡수율이 감소하고 그 이상의 과다한 사용은 피록시캄의 피부석출을 억제하는 능력은 증가시키더라도 도포된 겔 중의 피록시캄의 포화도를 떨어뜨려 피부투과속도를 감소시키게 될 것으로 생각된다. 이를 통하여 본 실험에서는 비휘발성 흡습제(humectant)의 역할로서 프로필렌글리콜은 10% 이상의 사용이 적절하며 약물에 대한 용해력이 높은 용해보조제로서 Transcutol® 5%, 벤질알코올 1%의 사용이 적정량의 용해보

조제의 조성으로 판단되었다. 그리고 본 실험에서는 부가적으로 도포감 개선제로서 피부각질층에 대한 친화력이 매우 높다고 알려져 있는 PP-2<sup>19)</sup>를 HA-4의 처방과 같이 첨가하여 피록시캄의 피부투과에 대한 영향을 관찰하였다. Figure 3의 결과와 같이 PP-2는 0.5% 이상의 첨가에서 비례적으로 피부투과량을 감소시키는 것으로 나타났다. 이것은 PP-2와 같은 각질층 친화성 물질에 의하여 피록시캄과 같은 지용성 약물이 각질층에 축적되어 피부투과속도가 감소하기 때문으로 여겨지며 이러한 PP-2의 물성은 각질층 도포가 필요한 약물에 적절한 부형제로 응용가능할 것으로 생각된다.

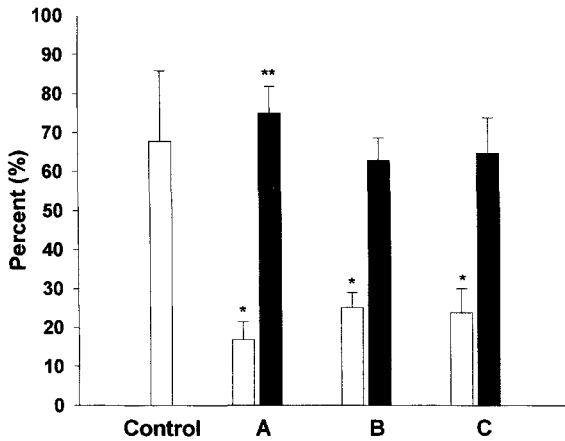
최종적으로 선택된 에탄올 함량 40% 및 50%의 피록시캄 알코올성 하이드로겔을 시판되고 있는 두 종류의 피록시캄 하이드로겔 제제와 피부투과실험을 실시하여 비교하였다. 그 결과는 Table V와 같이 알코올성 하이드로겔 시스템을 적용한 피록시캄겔들(HA-Alc 40, HA-Alc 50)은 각각 148.16과 139.09( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )의 높은 피부투과속도(flux)와 31.36과 29.91( $\text{cm}/\text{hr} \cdot 10^{-3}$ )의 투과계수(permeation coefficient)를 나타내었으며 기존의 하이드로겔들(시판제품 : R-gel, T-gel)은 각각 84.45와 43.02( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )의 피부투과속도와 17.40과 8.66( $\text{cm}/\text{hr} \cdot 10^{-3}$ )의 투과계수를 나타내었다. Lag time의 경우 알코올성 하이드로겔에서 다소의 지연이 관찰되었으나 6시간까지의 피부투과량과 피부투과속도에서 알코올성 하이드로겔 시스템이 유의성있게 높은 결과를 나타내어 lag time 이후에 피부투과량이 급격히 증가하는 것을 알 수 있다. 이러한 결과들을 종합해 볼 때, 피록시캄에 대한 알코올성 하이드로겔 시스템의 적용은 피부도포시 과포화를 유도하며 약물의 비례형을 증가시켜 약물의 피부각질층에 대한 분배를 촉진함으로써 피부투과계수를 향상시키는 것으로 판단되어 진다.

#### 카라기난 유발 족부종 억제실험

각각의 실험군의 족팽윤율을 대조군과 비교하여 유의성 평가하고 부종억제율을 산출하였다. 카라기난 유발 족부종 억제실험의 염증억제 약효범위는 약 60%로 알려져 있어 외용제제가 효과적으로 카라기난 부종을 억제했을때의 부종억

**Table V—Permeation Parameters for Hydroalcoholic Gels compared to Hydrogels (Commercial Products) containing 0.5% Piroxicam**

Formulations	Cumulative amount for 6 hr ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )	Lag time (hr)	Permeability coefficient ( $\text{cm}/\text{hr} \cdot 10^{-3}$ )
HA-Alc 40	608.47 $\pm$ 75.09	148.16	1.84	31.36
HA-Alc 50	538.84 $\pm$ 92.46	139.09	2.10	29.91
R-gel	362.80 $\pm$ 27.60	84.45	1.69	17.40
T-gel	215.70 $\pm$ 9.56	43.02	0.70	8.66



**Figure 4**—The percentage of edema and edema inhibition in carrageenan-induced foot edema model in rat. \*significantly different from control( $P<0.001$ ), \*\*significantly different from R-gel( $P<0.01$ ) and data are expressed as the mean  $\pm$  S.E. (n=6). Key: □; percentage of edema, ■; percentage of edema inhibition, A; HA-Alc 50 (piroxicam hydroalcoholic gel), B and C; R-gel and K-gel (piroxicam hydrogel and ketoprofen hydrogel as commercial products).

제율이 약 60%로 산출되는 실험이다.<sup>20,21</sup> 본 실험에서는 알코올성 하이드로겔의 소염약효를 비교평가하기 위하여 HA-Alc 50의 겔과 시판되고 있는 피록시캠 하이드로겔(R-gel), 케토프로펜 하이드로겔(K-gel)을 실험군으로서 평가하였다. 그 결과 Figure 4와 같이 3가지의 겔제제는 모두 유의성있게 대조군에 비하여 족부종을 감소시키고 부종억제율이 60% 이상으로 관찰되었으며 특히 HA-Alc 50의 겔은 기존의 피록시캠 하이드로겔에 비하여 유의성 있는 75.1%의 높은 부종억제율의 상승을 나타내었다. 따라서 알코올성 하이드로겔 시스템을 이용한 피록시캠 겔은 기존의 하이드로겔의 약효와 비교하여 동등하거나 우수한 항염증효력을 나타내는 것으로 판단되었다.

**유효성 및 만족도에 대한 임상평가실험**

피부투과시험을 통하여 피부투과속도가 우수한 HA-Alc 40과 HA-Alc 50 중에서 도포감이 우수한 HA-Alc 50을 임상평가하였다. 알코올성 하이드로겔인 HA-Alc 50의 평가를 위하여 비교제제로서 케토프로펜 하이드로겔(시판제품 : K-gel)과 비교임상을 실시하여 유효성(efficacy)과 만족도(acceptability)를 평가<sup>22</sup>하였다. 시험종료시 HA-Alc 50 군과 K-gel 군에서 순응도 50% 미만 및 방문거부, 이상반응으로 인하여 평가에서 제외한 피험자가 각각 7명과 5명이었으며 이를 제외한 각 군의 순응도는  $78.1 \pm 22.0\%$ 와  $79.2 \pm 15.8\%$ 이었다. 유효성 평가를 위하여 외용제 도포 전과 도포 후 2일 째 및 7일 째에 안정시 동통, 압통, 운동통, 운동 제한, 동창, 국소 열감, 일상 생활 장애의 7개 항목에 대하여 평가

**Table VI—Comparisons of Global Efficacy between Two Groups**

Parameters	HA-Alc 50 (N=42)	K-gel (N=43)
<b>Improved</b>	31(73.8)	24(55.8)
Markedly improved	12(28.6)	4(9.3)
Slightly improved	19(45.2)	20(46.5)
<b>Not improved</b>	11(26.2)	19(44.2)
Not improved	11(26.2)	18(41.9)
Slightly aggravated	0(0)	1(2.3)
Markedly aggravated	0(0)	0(0)

Values are given as number(percentage)

**Table VII—Comparisons of Visual Analogue Pain Scale between Two Groups**

Parameters	HA-Alc 50 (N=42)	K-gel (N=44)
Baseline	50.57 $\pm$ 20.67	39.75 $\pm$ 23.97
2nd day	44.36 $\pm$ 23.17*	36.05 $\pm$ 23.74
7th day	35.00 $\pm$ 26.48**	36.14 $\pm$ 27.44
Change (2nd-baseline)	6.21 $\pm$ 17.81	3.71 $\pm$ 18.7
Change (7th-baseline)	15.57 $\pm$ 25.11 <sup>†</sup>	3.61 $\pm$ 23.92

Values are given as mean  $\pm$  S.D. \*Significantly different from the results between at baseline and at 7th day(paired t-test,  $P<0.05$ ), \*\*Significantly different from the results between at baseline and at 7th day(paired t-test,  $P<0.01$ ), <sup>†</sup>Significantly different from Ketoprofen group(two sample t-test,  $P<0.05$ ).

하였으며 이를 종합적으로 Table VI에 나타내었다. 이 결과를 통하여 현저히 개선된 사람과 약간 개선된 사람을 합쳐 개선된 군으로 보았을 경우, HA-Alc 50 군은 전체 42명의 피험자 중 31명(73.8%)이었고 K-gel 군은 전체 44명의 피험자 중 25명(56.9%)으로 HA-Alc 50 군에서 개선된 사람의 비율이 컸으나 통계적으로 유의하지는 않았다(비율차 검정,  $p=0.0526$ ). 그리고 통증에 대한 시각적 상사 척도(visual analogue pain scale)를 측정하여 Table VII에 나타내었다. 이에 의하면 외용제 바르기 전 수치는 HA-Alc 50 군은 50.57, K-gel 군은 39.75로 측정되어 HA-Alc 50 군이 K-gel 군에 비해 높은 무작위 배정의 결과를 나타내었고 HA-Alc 50 군은 외용제 바르기 전에 비해 2일 째 및 7일 째 각각 유의한 호전을 보였다( $p<0.05$ , 0.01). 두 군간 비교에서도 외용제 바르기 전과 비교해 7일 후 호전된 점수는, K-gel 군은 3.61에 불과했던 반면 HA-Alc 50 군은 15.57로 유의한 통증 경감 효과를 보였다( $p<0.05$ ).

그리고 만족도 평가를 위하여 외용제 투여 시작 후 7일 째인 평가 종료시에 건조시간, 청량감의 지속, 도포감, 끈적임, 약물 손실도로 구성되어진 5개 항목에 대해 그 정도를 4등급으로 나누어 평가하였으며 이를 종합적으로 Table VIII에 나타내었다. 이 결과를 통하여 ‘매우 좋다’ 및 ‘좋다’라

Table VIII—Comparisons of Global Acceptability between Two Groups

Parameters	HA-Alc 50 (N=42)	K-gel (N=44)
<b>Satisfied</b>	32(76.2)	21(47.7)
Very good	4(9.5)	0(0)
Good	28(66.7)	21(47.7)
<b>Not satisfied</b>	10(23.8)	23(52.3)
Not bad	10(23.8)	20(45.5)
Bad	0(0)	3(6.8)
Very bad	0(0)	0(0)

Values are given as number(percentage)

고 말한 군을 합쳐 만족한 군으로 보았을 때, HA-Alc 50 군은 전체 42명의 피험자 중 32명(76.2%)이었고 K-gel 군은 전체 44명의 피험자 중 21명(47.7%)으로 HA-Alc 50 군에서 만족한 군의 비율이 통계적으로 유의하게 컸다(비율차 검정,  $p < 0.01$ ).

## 결론

1. pH 6.7에서 피록시카의 피부투과량이 증가된 카보머-HPC 겔을 제조할 수 있었으며 용매계의 조성으로서 저급알코올(에탄올) 40-50%과 물 40-30%을 사용하여 피부투과량이 향상된 0.5% 피록시카 알코올성 하이드로겔을 제조할 수 있었다. 그리고 비휘발성 합습제로서 프로필렌글리콜은 10% 이상의 첨가와 약물에 대한 용해력이 높은 용해보조제로서 Transcutol® 5%, 벤질알코올 1%의 사용이 피부투과량을 향상시키는 적량의 용해보조제의 조성으로 관찰되었다.

2. *In vitro* 피부투과실험 결과, 알코올성 하이드로겔 시스템의 피록시카겔들(HA-Alc 40, HA-Alc 50)은 각각 148.16과 139.09( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )의 높은 피부투과속도(flux)와 31.36과 29.91( $\text{cm}/\text{hr} : 10^{-3}$ )의 투과계수를 나타내었으며 기존의 피록시카 하이드로겔들(시판제품 : R-gel, T-gel)은 각각 84.45와 43.02( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )의 피부투과속도와 17.40과 8.66( $\text{cm}/\text{hr} : 10^{-3}$ )의 투과계수를 나타내었다.

3. 카라기난 족부종 억제실험결과, 알코올성 하이드로겔 시스템의 피록시카겔(HA-Alc 50)은 75.1%의 높은 부종억제율을 나타내었다. 그리고 비교임상 실험결과에서도 케토프로펜 하이드로겔(시판제품 : K-gel)과 비교하여 시각적 상사 척도(visual analogue pain scale) 면에서 K-gel 군은 3.61에 불과했던 반면 HA-Alc 50 군은 15.57로 유의한 통증 경감 효과를 보였고 전체적인 만족도(global acceptability assessment)에서 HA-Alc 50군은 76.2%로서 K-gel 군의 47.7%에 비하여 높게 관찰되었다.

## 감사의 말씀

본 연구에 협조해 주신 제제기술실 모든 실원들께 감사드립니다. 아울러 임상시험에 도움을 주신 삼성서울병원에도 감사드립니다.

## 문헌

- 1) A. Babar, U.D. Solanki, A.J. Cutie and F. Plakogiannis, Piroxicam release from dermatological bases : *in-vitro* studies using cellulose membrane and hairless mouse skin, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **16**, 523-540 (1990).
- 2) M.P. Kroll, R.L. Wiseman and M. Guttadauria, A clinical evaluation of piroxicam gel : an open comparative trial with diclofenac gel in the treatment of acute musculoskeletal disorders, *Clin. Ther.*, **11**, 382-391 (1989).
- 3) R. Marks and P. Dykes, Plasma and cutaneous drug levels after topical application of piroxicam gel : a study in healthy volunteers, *Skin Pharmacol.*, **7**, 340-344 (1994).
- 4) A.L. Russell, Piroxicam 0.5% topical gel compared to placebo in the treatment of acute soft tissue injuries : a double-blind study comparing efficacy and safety, *Clin. Invest. Med.*, **14**, 35-43 (1991).
- 5) A. Rolland, G. Demichelis, J.C. Jamouille and B. Shroot, Influence of formulation, receptor fluid and occlusion on *in vitro* drug release from topical dosage forms, using an automated flow-through diffusion cell, *Pharm. Res.*, **9**, 82-86 (1992).
- 6) J. Holst, Percutaneous estrogen therapy. Endometrial response and metabolic effects, *Acta Obstet Gynecol. Scand. Suppl.*, **115**, 1-30 (1983).
- 7) Method for percutaneous delivery of ibuprofen using hydroalcoholic gel, *US Patent*, No. 5,093,133.
- 8) S. Waikakul, P. Penkitti, K. Soparat and W. Boonsanong, Topical analgesics for knee arthrosis : a parallel study of ketoprofen gel and diclofenac emulgel, *J. Med. Assoc. Thai.*, **80**, 593-597 (1997).
- 9) C.D. Herzfeldt and R. Kummel, Dissociation constants, solubilities and dissolution rates of some selected nonsteroidal antiinflammatories, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **9**, 767-793 (1983).
- 10) J.G. Lombardino, E.H. Wiseman and J. Chiaini, Potent antiinflammatory n-heterocyclic 3-carboxamides of 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazine 1,1-dioxide, *J. Med. Chem.*, **16**, 493-496 (1973).
- 11) S.H. Klang, A. Baszkin and S. Benita, The stability of piroxicam incorporated positively-charged submicron emulsion for ocular administration, *Int. J. Pharm.*, **132**, 33-44 (1996).
- 12) L.R. Hsu, Y.H. Tsai and Y.B. Huang, The effect of pretreatment by penetration enhancers on the *in vivo* percutaneous absorption of piroxicam from its gel form in rabbits, *Int. J. Pharm.*, **71**, 193-200 (1991).
- 13) S. Santoyo, A. Arellano, P. Ygartua and C. Martin, Penetration



- enhancer effects on the *in vitro* percutaneous absorption of piroxicam through rat skin, *Int. J. Pharm.*, **117**, 219-224 (1995).
- 14) Y.B. Huang, P.C. Wu, H.M. Ko and Y.H. Tsai, Cardamom oil as a skin permeation enhancer for indomethacin, piroxicam and diclofenac, *Int. J. Pharm.*, **126**, 111-117 (1995).
- 15) Y.B. Huang, P.C. Wu, H.M. Ko and Y.H. Tsai, Effect of pretreatment by cardamom oil on *in vivo* percutaneous absorption of piroxicam gel: pharmacokinetic analysis in rabbits, *Int. J. Pharm.*, **134**, 183-191 (1996).
- 16) Y.B. Huang, P.C. Wu, H.M. Ko and Y.H. Tsai, Effect of pretreatment by cardamom oil on *in vitro* percutaneous penetration of piroxicam gel, *Int. J. Pharm.*, **131**, 137-141 (1996).
- 17) E. Escribano, H.S. Martin, A. Calpena, J. Moreno, R. Obach and J. Domenech, Influence of ternary solvent systems on transdermal penetration of piroxicam, *S.T.P. Pharma Sci.*, **5**, 461-467 (1995).
- 18) M.A. Pellett, A.F. Davis and J. Hadgraft, Effect of supersaturation on membrane transport : 2. Piroxicam, *Int. J. Pharm.*, **111**, 1-6 (1994).
- 19) S.M. Niemiec, H.L. Wu, G. Hisoire, D. Bucks, C. Ramachandran, N. Weiner and S. Jayaraman, Effect of polyolpre-polymer on the disposition of retinoic acid in various strata of hamster ear following topical *in vivo* application of gel formulations: correlation with disposition in human skin, *Drug Deliv.*, **4**, 33-36 (1997).
- 20) K.F. Swingle, T.J. Grant, L.W. Jaques and D.C. Kyam, Interations of anti-inflammatory drugs in carrageenan-induced foot edema of the rat, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **172**, 423-425 (1974).
- 21) S.C. Chi and H.W. Jun, Anti-inflammatory activity of ketoprofen gel on carrageenan-induced paw edema in rats, *J. Pharm. Sci.*, **79**, 974-977 (1990).
- 22) K.W. Lee and J.W. Kim, The efficacy and acceptability of Skin gel<sup>®</sup>(0.5% piroxicam gel) in treating patients suffering from musculoskeletal pain, *Newest Med. J.*, **42**, 31-39 (1999).