

## 리도카인을 함유하는 마이크로에멀전 겔의 피부침투성 및 *in vivo* 마취효과

신현우 · 이기봉 · 이상길 · 최영욱<sup>†</sup>

중앙대학교 약학대학  
(2000년 11월 15일 접수)

### Skin Penetration and *in Vivo* Local Anesthetic Effect of Microemulsion-based Hydrogels Containing Lidocaine

Hyun-Woo Shin, Gi-Bong Lee, Sang-Kil Lee and Young Wook Choi<sup>†</sup>

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

(Received November 15, 2000)

**ABSTRACT**—Several topical preparations containing lidocaine, a widely used local anesthetic agent, have been developed and marketed recently for the treatment of premature ejaculation. In this study, microemulsion(ME)-based hydrogels containing lidocaine were prepared by dispersing ME to hydrogel bases such as Carbopol, sod. alginate, and sod. carboxymethylcellulose. Lidocaine-containing ME was thermodynamically stable over 6 months and had a diameter ranging from 10 to 100 nm. *In vitro* skin penetration of lidocaine from ME-based hydrogels followed apparent zero-order kinetics. ME-based hydrogel showed higher drug penetration during fifteen minutes after application than alcoholic hydrogel, reference preparation. Tail flick test in rat was introduced to compare *in vivo* local anesthetic effects of different hydrogels, and the results showed that ME-based hydrogels are superior to other hydrogels. In optical microscopy, recrystallization of lidocaine was observed within 5 min after application of reference hydrogel, but there was no change in ME-based hydrogels even after 30 min. These results indicated that ME-based hydrogels had some advantages in skin penetration, anesthetic effect and physical stability compared with alcoholic hydrogels. Finally it is possible to conclude that ME-based hydrogels containing lidocaine is a good topical drug delivery system for the treatment of premature ejaculation.

**Keywords**—Microemulsion, Hydrogel, Skin penetration, Lidocaine

Lidocaine(2-Diethylamine-N-(2',6'-dimethylphenyl)acetamide)은 국소마취와 항부정맥약으로 사용되는 디에칠아미노아세타미드계 약물로, 국소마취작용은 염산프로카인의 2-4배가 강하고 표면마취에서는 염산테트라카인의 약 5배로, voltage-gated Na<sup>+</sup> channel을 억제하여 신경흥분의 발생 및 전도를 억제함으로써 국소마취작용을 나타내며 amide 구조를 가지고 있어 ester 계통의 국소마취약에 민감한 환자에게 사용할 수 있다.<sup>1)</sup> 대한제약협회에서 보고한 '99년도 성분별 총 생산액표에 따르면, 남성 성기 축각의 예민성 감소 목적의 리도카인을 함유한 크림, 스프레이, 젤 등 다양한 제제들이 개발되었음이 보고되었으며, 최근에는 사용성을 보다 개선시킨 제품들이 많이 소개되고 있다. 이 중 젤 제제는 크림이나 연고에 비해 수세가 매우 용이하여 사용시의 편리성을 개선시킨 대표적인 예라 할 수 있으며, 현재는 빠른 약물흡수기술을 바탕으로 신속한 약효를 나타낼 수 있고 피부에 자극이

없으면서 사용이 편리한 제제 개발이 활발히 이루어지고 있다.

마이크로에멀전은 통상의 에멀전과는 달리 열역학적으로 안정하여 시간에 따른 입자 크기의 변화가 적고 매우 균질하여 특히 난용성 약물의 생체이용율을 높일 수 있기 때문에 약제학적으로 관심을 받고 있다.<sup>2,3)</sup> 1980년 후반부터 마이크로에멀전의 외용제로서의 가능성이 보고되기 시작하였는데, 약물의 종류나 사용되는 첨가제의 종류에 따라 다를 수 있지만 일반적으로 경피투과성을 촉진시키며,<sup>4,5)</sup> 피부 자극은 매우 적은 것으로 보고되었다.<sup>6,7)</sup>

본 연구에서는 lidocaine을 함유하는 안정한 마이크로에멀전을 제조하고 이를 Carbopol, sod. CMC, sod. alginate 등의 친수성 고분자에 분산시켜 마이크로에멀전 기법을 이용한 수용성 겔제제를 제조하고 각 제제로부터의 약물방출 특성과 피부침투효과를 평가하기 위하여 반투막과 흰쥐의 등피부를 사용하여 Franz 확산셀에서의 약물의 방출 및 경피투과실험을 실시하였다. 또한 제제의 *in vivo* 국소마취효과를 평가하기 위하여 흰쥐를 실험동물로 사용하여 tail flick

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)820-5609, E-mail : ywchoi@cau.ac.kr

test를 실시하였으며, 제제의 물리적 안정성을 평가하기 위해 각 제제를 슬라이드 글라스에 얇게 도포한 후 실온에 방치하면서 현미경으로 시간에 따른 결정생성정도를 관찰하였다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

사용한 시약은 lidocaine (Hwa-II Chemical Co., Korea), sod. alginate (Yakuri puri chemical Co., Japan), Cremophor EL(BASF Wyandotte, Germany), ethyl alcohol (Duk-san Pure Chemical, Co., Korea), Labrafil M1944CS (Gattefosse, France), Carbopol 940(Goodrich, U.S.A), sod. CMC(Yakuri puri chemical Co., Japan), Ethyl Digol (Yakuri puri chemical Co., Japan), HPLC grade Acetonitrile(Sigma Chemical Co., U.S.A), HPLC grade Methanol(Sigma Chemical Co., U.S.A), Camphor(Yakuri pure chemical Co., Japan), Menthol(Yakuri pure chemical Co., Japan)를 사용하였다.

Lidocaine의 분석에 사용한 기기는 HPLC(Chromato Integrator D2500, Pump L7100, UV Detector L4200H, Hitachi, Japan), Franz type diffusion cell 및 circulating water bath (Fine Instrument, Korea), cellulose membrane (Spectrum Laboratories, Spectra/Por® molecularporous membrane, U.S.A), stirrer(Hot Plate Stirrer(PC351), Corning Glass Works CO., U.S.A), pH meter(Orion Co., Portugal), electric valence(Handy Co., Germany), tail-flick tester(Varèse, Italy), Leica microscopy(Wetzlar Co., Germany)를 사용하였다.

### 마이크로에멀전 겔의 제조

마이크로에멀전을 제조하기 위해 마이크로에멀전의 상평형도를 작성하였다. 먼저 계면활성제, 보조계면활성제, oil로서 각각 Cremophor EL, Ethanol(EtOH), Labrafil M1944 CS를 선택한 뒤 계면활성제와 보조계면활성제의 비율을 2 : 1로 하고 oil의 함량비를 변화시키면서 마이크로에멀전 전구 농축액을 제조하였다. 여기에 수상을 일정량씩 증량시키면서 마이크로에멀전의 3성분계 상평형도(oil-계면활성화제/보조계면활성화제-물)를 작성하였으며 마이크로에멀전이 형성되는 영역중 입자가 작고 균질한 마이크로에멀전을 형성하는 지점의 조성을 택하여 마이크로에멀전 겔의 처방으로 택하였다. 마이크로에멀전 겔의 제조는 Cremophor EL, EtOH, Oil에 lidocaine을 녹여 수상에 적가하여 마이크로에멀전을 형성시킨 뒤 친수성 고분자(Carbopol, sod. alginate, sod.

CMC)를 첨가하여 마이크로에멀전을 함유하는 하이드로겔 (이하 고분자의 명칭을 따서 ME-Carbo Gel, ME-Algi Gel, ME-CMC Gel이라 명명함)을 제조하였다. 대조제제는 시험제제와 동일하게 친수성 고분자를 겔기제로 선정하였고, 난용성 약물인 lidocaine을 가용화하기 위해 EtOH을 다량 함유(40 w/w%)하는 알코올성 하이드로겔로 제조하였다. 그 방법은 Lidocaine을 EtOH에 녹여 물과 균질하게 섞은 뒤 여기에 고분자로서 Carbomer를 첨가하여 제조한다.

### 약물 방출실험

Franz 확산셀을 사용하여 cellulose membrane을 통한 lidocaine의 방출을 평가하였다. 약물자체의 특성상 경시적으로 빠른 방출을 평가할 필요가 있기 때문에 샘플의 채취시간은 30분 이내 즉 5, 10, 15, 20분으로 하였다. 제제의 loading양은 1.5 g으로 하였고 방출매질은 pH 7.4 phosphate buffer : EtOH = 70 : 30 혼합액을 사용하였으며 Franz 확산셀의 유효확산 면적은 1.76 cm<sup>2</sup>이었다.

실험전 미리 circulator를 이용하여 확산셀 내의 온도를 37±0.5°C를 유지하고 spin bar를 이용하여 receptor측의 약물농도를 균질하게 유지시킨 뒤 일정시간 마다 sample을 채취하였고 매회 채취시 동량의 receptor 매질을 보충해주었다. 분석시에는 sample을 EtOH로 50배 희석하여 HPLC로 분석하였다.

### 약물의 피부침투실험

약물의 피부침투효과를 평가하기 위하여 체중 120±10 g의 수컷 Sprague Dawley계열 흰쥐의 털을 제모기를 사용하여 제거한 뒤 등의 피부를 적출 후 피하지방과 혈관을 제거하여 실험 전까지 conical tube에 넣어 -70°C deep freezer에 보관하였다가 실험직전에 상온에서 서서히 녹여 37°C 생리 식염수액에 담그어 실험 직전에 해동하여 사용하였으며, 피부침투실험은 약물 방출실험과정과 동일한 방법으로 진행하였다.

### In vivo 마취효과실험

체중 120±10 g인 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 실험동물로 하였고, 예비 실험을 통하여 제제를 적용하지 않은 흰쥐의 꼬리를 위치에 따라 몸 쪽에서부터 상, 중, 하 3부분으로 구분하여 tail flick test를 하였을 때 자극에 가장 민감한 반응을 나타내는 부위를 선택하였다. 즉, 몸 쪽 1/3 이하인 지점에 전압을 8 v로 일정하게 유지하며 복사열을 가하고 그때부터 자극으로 인하여 흰쥐의 꼬리가 반응하는 때까지 걸리는 시간(초)을 측정하였다. 실험동물은 4군으로 나누었고

한 군 당 5마리씩 임의로 배정하였다. 1시기(비처치군)는 제제를 적용하지 않았고, 2시기부터 4시기까지 해당 제제를 적용한 뒤 tail flick test를 실시하였으며, 다음시기까지의 시간 간격은 lidocaine의 반감기인 1.5시간<sup>1)</sup>을 고려하여 12시간으로 하였다.

**Lidocaine의 정량**

Lidocaine 100 mg을 정밀히 칭량하여 무수 EtOH 100 ml에 녹여 stock solution을 조제하고 희석하여 사용하였다. HPLC 조건은 다음과 같다. 이동상은 MeOH : buffer(1 l 중 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.006 M, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0.06 M (pH 8.0))=60 : 40 용액을 사용하였고 파장 220 nm, 유속은 1 ml/min, 주입량은 20 µl로 하여 분석하였다.

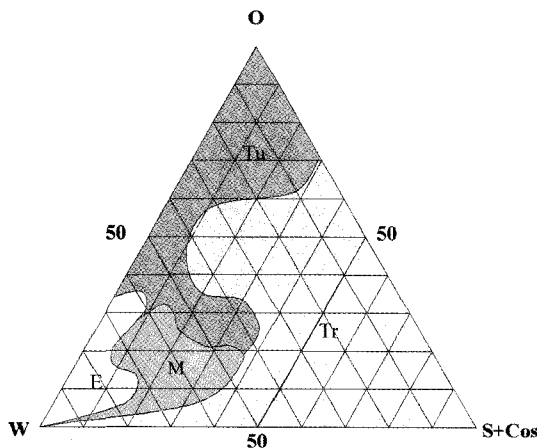
**현미경 관찰**

마이크로에멀전 겔(ME-Carbo Gel, ME-Algi Gel)과 알코올성 하이드로겔을 슬라이드 글라스에 얇게 도포한 후 실온에 방치하면서 0, 5, 30분의 시간별로 겔의 성상 변화를 현미경으로 관찰하였다.

**결과 및 고찰**

**상평형도**

실온하에서 Cremophor EL과 EtOH의 비를 2로 고정하고 oil인 Labrafil M1944CS의 함량비를 달리하면서 마이크로에멀전 전구농축액을 제조한 뒤 소량의 수분을 첨가하면서 상평형도를 작성하였다. Figure 1에서 볼 수 있듯이 마이크로에멀전 전구농축액 중 oil 함량이 15-70%인 영역에서 불이

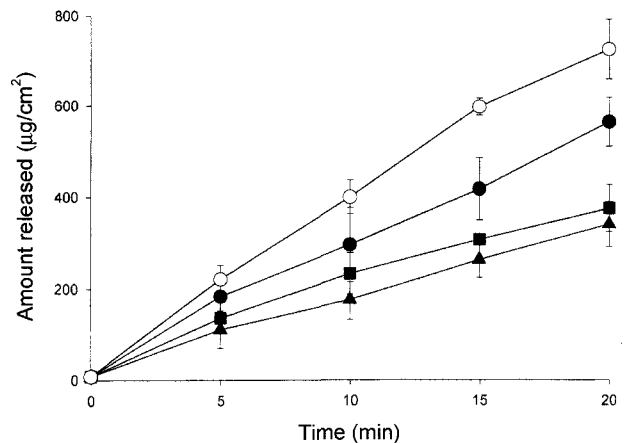


**Figure 1**—Phase diagram of microemulsion system containing lidocaine : M; Microemulsion area, E; Emulsion area, Tu; Turbid solution, Tr; Translucent solution.

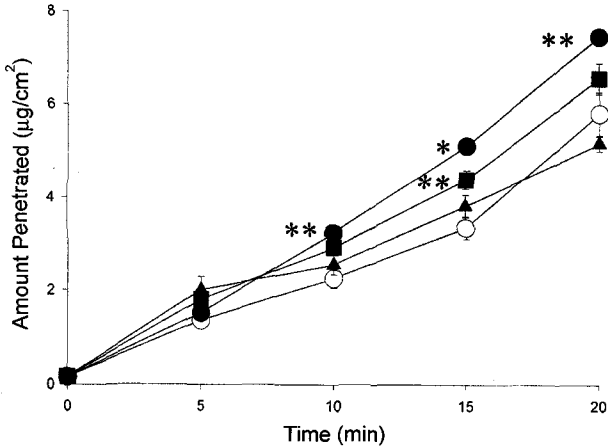
증가할 때, 물의 함량이 50% 이상이 함유되는 위치에서 마이크로에멀전이 형성됨을 확인할 수 있었다. 이 영역에서 형성된 마이크로에멀전을 DLS(Dynamic Light Scattering)를 이용하여 입도를 분석하였고 이 중 입자가 작고 안정한 마이크로에멀전을 형성하는 지점을 택하여 마이크로에멀전 겔의 처방으로 사용하였으며 이 때 마이크로에멀전의 입도는 대부분이 10-100 nm안에 들어오는 작고 안정한 에멀전입을 확인하였다.

**약물방출특성**

Figure 2를 통해 알 수 있듯이 모든 겔들은 전형적인 0차 속도식에 따른 방출양상을 나타내었다. 각 겔들의 flux를 비교하여 보면 알코올성 하이드로겔이 40.0 µg/cm<sup>2</sup>/min으로 가장 높았고 ME-Carbo Gel, ME-Algi Gel, ME-CMC Gel 이 각각 28.0 µg/cm<sup>2</sup>/min, 20.6 µg/cm<sup>2</sup>/min, 17.7 µg/cm<sup>2</sup>/min으로 나타났다. Gasco 등<sup>8)</sup>은 소수성 약물은 oil에 대한 분배계수가 크기 때문에 분산체인 마이크로에멀전에 더 많이 분배되고 마이크로에멀전은 약물의 reservoir역할을 하며 약물을 지속적으로 방출한다고 보고하였고, Trotta 등<sup>9)</sup>은 마이크로에멀전에 용해된 약물이 방출될 때는 먼저 분산체인 마이크로에멀전으로부터 연속적인 수상으로 배출이 된 후 방출이 된다고 보고하였다. 따라서 lidocaine을 함유하는 마이크로에멀전 겔과 알코올성 하이드로겔의 방출결과를 비교하여보았을 때, 마이크로에멀전 겔로부터의 약물방출속도가 느린 이유는 마이크로에멀전에 봉입된 lidocaine이 마이크로에멀전으로부터 연속상으로 나온 후 2차적으로 겔 매트릭스를 통해 방출되는 속도가 단계적으로 제어되기 때문일 것으로



**Figure 2**—Lidocaine release from ME-based hydrogels and control alcoholic hydrogel : ●; ME-Carbo Gel , ■; ME-Algi Gel , ▲; ME-CMC Gel and ○; Alcoholic hydrogel. Data are expressed as the Mean ± S.E. (n=3).



**Figure 3**—Percutaneous penetration of lidocaine from ME-based hydrogels and alcoholic hydrogel : ●; ME-Carbo Gel, ■; ME-Algi Gel, ▲; ME-CMC Gel and ○; Alcoholic hydrogel. Data are expressed as the Mean ± S.E. (n=3).  
 \* : Significantly different from the control alcoholic hydrogel (p<0.05)  
 \*\* : Significantly different from the control alcoholic hydrogel (p<0.1)

사료된다.

**약물의 피부침투효과**

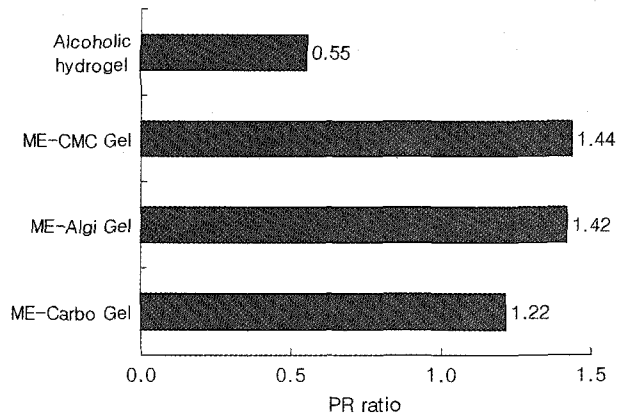
Figure 3을 통해 20분까지의 lidocaine의 경피투과 결과를 보면 마이크로에멀전 겔 제제가 알코올성 하이드로겔에 비해 경피투과량이 많음을 알 수 있다. 초기 5분까지는 네 제제 모두 매우 유사한 경피투과양상을 나타내었으나, 10분 이후에서는 마이크로에멀전 겔이 알코올성 하이드로겔에 비하여 약물투과량이 높음을 알 수 있다. 일반적으로 조투치료용 의용제는 적용 후 10-15분 후에 수세한다는 점을 고려할 때 10-15분까지의 약물의 경피투과 양상이 매우 중요하다고 할 수 있다. 각 제제의 초기 15분까지의 flux를 비교해 보면 ME-Carbo Gel, ME-Algi Gel과 ME-CMC Gel이 각각 0.34 µg/cm²/min, 0.29 µg/cm²/min, 0.25 µg/cm²/min로 세 제제 모두 알코올성 하이드로겔의 flux(0.22 µg/cm²/min) 보다 높았으며, p<0.1에서 ME-Carbo Gel, ME-Algi Gel은 알코올성 하이드로겔에 비해 유의성 있는 차이를 나타내었다. 약물의 방출량과 피부침투량을 비교해 보면 방출실험에서는 알콜성 하이드로겔이 마이크로에멀전 겔보다 더 높은 방출양상을 나타내었으나 피부침투실험에서는 오히려 마이크로에멀전 겔이 우수한 결과를 나타냄으로써 약물의 방출 실험과 경피투과실험 결과가 반드시 일치하지는 않았다. 일반적으로 약물의 방출량이 많으면 피부침투량이 높은 것이 일반적인 현상이나 본 실험에서 사용한 대조제제인 알코올성 하이드로겔과 시험제제인 마이크로에멀전 겔은 고분자 함

량, 알코올 함량 및 마이크로에멀전의 유무라는 측면에서 서로 다르기 때문에 두 제제간의 객관적인 평가가 어렵다. 따라서 겔 매트릭스로부터 방출된 약물이 얼마나 효율적으로 피부를 침투하였는지를 평가하기 위해 방출된 약물의 양에 대한 피부투과량의 비(PR ratio : Penetration-to-Release ratio)를 다음식에 따라 구하였다.

$$PR\ ratio = \frac{\text{투과된 총 약물량}}{\text{방출된 총 약물량}} \times 100$$

PR ratio는 각 제제에서 같은 양의 약물이 방출되었다고 가정하였을 때, 방출된 약물이 피부를 투과해 들어간 양을 상대적으로 나타낸 수치이다. Figure 4를 통해 마이크로에멀전 겔은 모두 PR ratio가 1 이상이지만 알코올성 하이드로겔은 약 0.6 정도로 마이크로에멀전 겔에 비해 2배 이상 낮은 것을 알 수 있는데, 이를 통해 마이크로에멀전 제제가 알코올성 하이드로겔에 비하여 약물의 피부투과속도가 2배 이상 높음을 알 수 있다. 에탄올은 각질층에 있는 단백질의 구조를 변성시키고 지질의 polar head를 재구성하며, 또한 lipid extraction에 의해 지질의 변화를 일으킴으로서 약물의 경피투과를 촉진한다고 알려져 있는데,<sup>10-12)</sup> 대조제제로 사용된 알코올성 하이드로겔은 이러한 작용을 갖는 에탄올을 다량(제제 중 40 w/w %) 함유하기 때문에 경피투과 양상이 우수할 것으로 예상되었다. 그럼에도 불구하고 이와 같은 차이가 나타난 것은 마이크로에멀전에 의해 약물의 피부투과가 촉진되었기 때문으로 해석된다.

Thacharoi 등<sup>13)</sup>은 그의 실험에서 nifedipine을 100% 에탄올에 용해시킨 것 보다 마이크로에멀전에 가용화시킨 시스템의 경피투과도가 더 높아 마이크로에멀전이 약물의 vehicle로 작용하여 약물의 경피투과도를 높임을 보고하였다. 그는



**Figure 4**—Penetration-to-release (PR) ratio of various hydrogels in 15 min after applications.

경피로 마이크로에멀전을 적용하면 마이크로에멀전의 lipid domain에 녹아 있는 약물은 각질층에 직접적으로 분배되거나 lipid vesicle 그 자체가 각질층의 lipid chain 사이로 침투함으로써 지질 이중층의 구조를 변화시켜 약물로 하여금 피부를 잘 투과하도록 한다고 보고하였다. 또한 Walter 등<sup>14)</sup>은 계면활성제가 각질층의 lipid와 상호작용함으로써 inter-cellular lipid의 fluidity를 증가시키기 때문에 약물의 경피투과를 촉진한다고 보고하였다. 이상의 결과를 종합할 때 마이크로에멀전을 이용한 겔의 피부투과속도를 결정짓는 요인은 마이크로에멀전 입자로 부터의 약물의 방출속도가 아니라 마이크로에멀전을 구성하는 구성물질의 조성과 극성과 같은 물리 화학적 특성에 달려 있음을 알 수 있다. 결국 마이크로에멀전 겔은 하이드로겔 매트릭스에 단순 분산시킨 겔에 비하여 두 배 이상의 PR ratio를 나타냄으로써 피부친화적인 약물수송체임을 알 수 있었다.

**In vivo** 마취효과의 평가

마이크로에멀전 겔 중 경피투과 실험에서 더 높은 투과율을 보였던 ME-Carbo Gel과 ME-Algi Gel을 시험제제로 택하고 알코올성 하이드로겔을 대조제제로 하여 in vivo 마취 효과를 평가하여 보았다. 복사열이 가해지는 부위에 각 제제를 0.5 g씩 10분간 적용한 뒤, 증류수를 적신 솜으로 깨끗이 닦아내고 마른 휴지로 물기를 제거한 뒤 tail flick test를 실시하였다.

시험결과를 Student's t-test에 의해 유의성을 검정하였는데, Table I을 보면 알코올성 하이드로겔을 포함한 약물처리군은 비처리군에 대해 모두 유의성있는 차이(p<0.05)를 나타내며 국소마취효과를 나타내었다. 한편 ME-CarboGel 및 ME-AlgiGel은 tail flick score가 각각 24.3±2.5, 24.9±2.8로

**Table I**—Tail flick score of various hydrogels in rats(unit : sec). Data are expressed as the Mean ± S.E. (n=5)

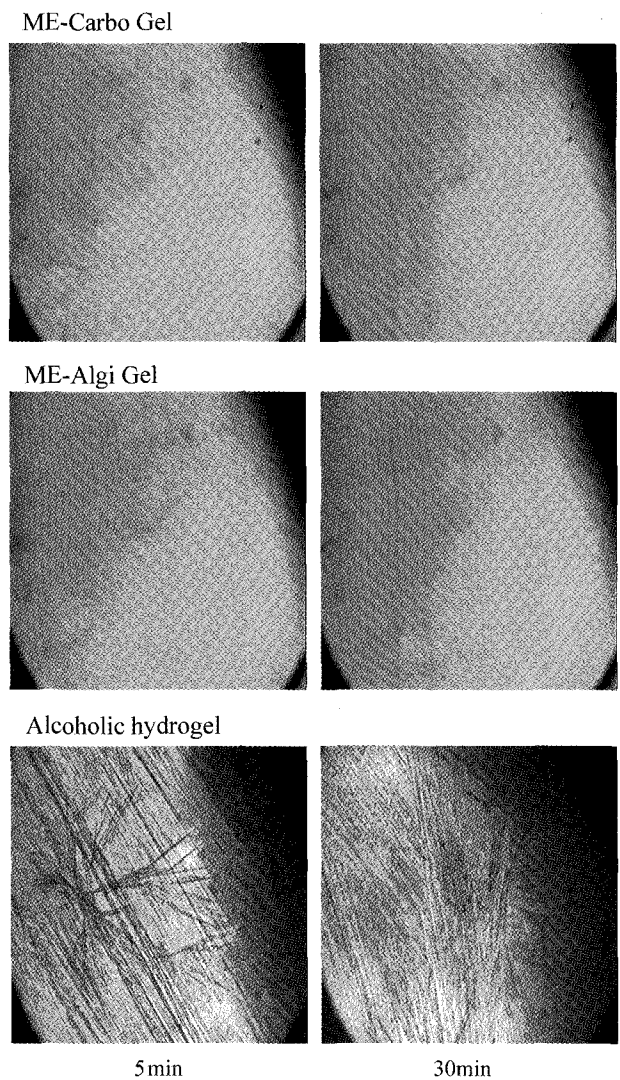
Rat	Untreated	ME-Carbo Gel	ME-Algi Gel	Acoholic hydrogel
Group A	6.0 ( ± 0.7)	22.4 ( ± 3.6)	28.6 ( ± 1.4)	15.0 ( ± 1.2)
Group B	5.3 ( ± 0.2)	25.5 ( ± 2.5)	25.3 ( ± 6.2)	18.2 ( ± 1.2)
Group C	6.4 ( ± 0.4)	27.2 ( ± 3.0)	22.8 ( ± 6.7)	14.9 ( ± 2.3)
Group D	6.5 ( ± 0.3)	22.0 ( ± 2.5)	22.8 ( ± 2.7)	15.6 ( ± 1.8)
Mean( ± S.E.)	6.0 ( ± 0.5)	24.3 ( ± 2.5) <sup>a,b</sup>	24.9 ( ± 2.8) <sup>a,b</sup>	15.9 ( ± 1.6) <sup>a</sup>

a : Significantly different from the untreated (p<0.05)  
b : Significantly different from the control alcoholic hydrogel (p<0.05)

모두 알코올성 하이드로겔의 15.9±1.6에 비해 p<0.05에서 유의성 있는 차이를 나타내면서 더 우수한 국소마취 효과를 나타내었으며, 이러한 결과는 경피실험결과와 일치하였다.

**현미경 관찰**

마이크로에멀전 겔과 대조용 알코올성 하이드로겔을 슬라이드글라스에 얇게 도포한 후 시간경과에 따라 현미경으로 관찰한 결과 마이크로에멀전 겔들은 공기중에 방치한지 30분이 지나도 원래의 성상을 그대로 유지하고 있는데 반하여 알코올성 하이드로겔은 육안적으로도 5분 이내에 맑고 투명한 성상을 잃고 점차 탁하며 거칠게 변화하였으며, 현미경 관찰 결과 석출된 lidocaine의 결정이 관찰되었다(Figure 5). 이것은 알코올성 하이드로겔의 경우 lidocaine의 용해도를 유지하기 위해서 고농도의 에탄올을 사용하는데 에탄올이 공



**Figure 5**—Photomicrographs of hydrogels.

기 중으로 휘발되면서 lidocaine의 용해도가 떨어지게 되어 약물이 쉽게 석출하기 때문인 것으로 사료된다. 반면 마이크로에멀전 겔은 lidocaine 가용화에 있어서 매우 소량의 에탄올을 사용하기 때문에 lidocaine의 용해도는 에탄올의 농도에 크게 의존적이지 않을 뿐 아니라 열역학적으로 안정한 마이크로에멀전 입자 내에 약물이 봉입됨으로써 외기와 차단효과로 인해 lidocaine이 석출되지 않고 안정하였던 것으로 사료된다. 마취평가 실험에서 마이크로에멀전 겔의 효과가 더 우수했던 것은 마이크로에멀전의 경피흡수 촉진효과 뿐 아니라 약물을 안정적으로 가용화시켜 주었기 때문이라고 사료된다.

## 결 론

피부침투효과가 우수하고 물리적으로도 안정한 lidocaine의 국소마취 외용제를 개발하기 위하여 마이크로에멀전 시스템을 이용한 하이드로겔의 경피흡수특성과 *in vivo* 마취효과 실험을 통해 다음과 같은 결론을 얻었다.

마이크로에멀전 겔은 통상의 알코올성 하이드로겔보다 약물의 방출성에서는 낮았으나, 경피투과성에서는 오히려 높은 양상을 나타내어 마이크로에멀전이 경피투과 촉진제의 역할을 하는 것을 알 수 있었고, tail flick test를 이용한 *in vivo* 실험에서도 더 우수한 마취효과를 나타냄으로서 마이크로에멀전을 이용한 하이드로겔이 단순 알코올성 하이드로겔에 비하여 더 우수한 특성을 가짐을 알 수 있었다. 또한 외용도포 시 마이크로에멀전 겔은 마이크로에멀전이 약물의 reservoir 역할을 하여 약물을 안정하게 가용화 상태를 유지시켜줌으로써 제제의 물리적 특성을 유지시켜 줌을 알 수 있었다.

마이크로에멀전은 열역학적으로 안정하고 난용성인 약물들에 대한 가용화기법이며, 경피투과를 촉진하는 등 여러 장점들을 가지고 있기 때문에 마이크로에멀전 겔은 국소마취제로서 lidocaine을 전달하는 우수한 약물 전달 시스템으로 평가된다.

## 문 헌

1) 약전분과회, 대한약전 제7개정 해설서 의약품각조, 문성사,

- pp.140-141 (1998)
- 2) P.P. Constantinides, Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption : physical and biopharmaceutical aspects, *Pharm. Res.*, **12**, 1561-1570 (1995)
  - 3) E.A. Mueller, F.M. Kovarik, J.B. van Bree, W. Tetzloff, J. Grevel and K. Kutz, Improved dose linearity of cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation, *Pharm. Res.*, **11**, 301-304 (1994)
  - 4) M.R. Gasco, M. Gallarate and F. Pattarino, *In vitro* permeation of azelaic acid from viscosized microemulsions, *Int. J. Pharm.*, **69**, 193-196 (1991)
  - 5) G. Ktistis and I. Niopas, A study on in-vitro percutaneous absorption of propranolol from disperse systems, *J. Pharm. Pharmacol.*, **50**, 413-418 (1988)
  - 6) F. Dreher, P. Walde, P. Walther and E. Wehrli, Interaction of a lecithin microemulsion gel with human stratum corneum and its effect on transdermal transport, *J. Control. Release*, **45**, 131-140 (1997)
  - 7) F. Fevrier, M.F. Bobin, C. Lafforgue, and M.C. Martini, Topical drug delivery using microemulsion, *S. T. P. Pharm. Sci.*, **1**, 60-72 (1991)
  - 8) M.R. Gasco, M. Gallarate, M. Trotta, L. Bauchiero, E. Gremmo and O. Chiappero, Microemulsions as topical delivery vehicles : ocular administration of timolol, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **7**, 433-439 (1989)
  - 9) M. Trotta, M.R. Gasco and Morel, Release of drugs from oil-water microemulsions, *J. Control. Release*, **10**, 237-243 (1989)
  - 10) Y. Obata, K. Takyama, Y. Machida and T. Nagai, Combined effect of cyclic monoterpenes and ethanol on percutaneous absorption of diclofenac sodium. *Drug Design Discovery*, **8**, 137-144 (1991)
  - 11) K. Takayama, K. Kikuchi, Y. Obata, H. Okabe, Y. Machida and T. Nagai, Terpenes as percutaneous absorption promoters, *S. T. P. Pharm. Sci.*, **1**, 83-88 (1991)
  - 12) D. Bommannan, R.O. Potts and R.H. Guy, Examination of the effect of ethanol on human stratum corneum in vivo using infrared spectroscopy, *J. Control. Release*, **16**, 299-204 (1991)
  - 13) D. Thacharodi, K.P. Rao, Transdermal absorption of nifedipine from microemulsions of lipophilic skin penetration enhancers, *Int. J. Pharm.*, **111**, 253-240 (1994)
  - 14) K.A. Walters, A.T. Florence, P.H. Dugard, Interaction of polyoxyethylene alkyl ethers with cholesterol monolayers, *J. Colloid. Interf. Sci.*, **89**, 584-587 (1982)