

## 경피흡수를 위한 케토롤락 하이드로겔의 제제설계 및 평가

조인숙 · 이계원<sup>1</sup> · 이종화 · 지웅길<sup>†</sup>  
충남대학교 약학대학, <sup>1</sup>건양대학교 제약공학과  
(2002년 10월 12일 접수 · 2003년 2월 21일 승인)

### Formulation Design and Evaluation of Ketorolac Tromethamine Hydrogel for Transdermal Delivery System

In Sook Cho, Gye Won Lee<sup>1</sup>, Jong Hwa Lee and Ung Kil Jee<sup>†</sup>

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejeon, Korea  
<sup>1</sup>Pharmaceutical Engineering, Konyang University, Nonsan 320-711, Korea

(Received October 12, 2002 · Accepted February 21, 2003)

**ABSTRACT**—Ketorolac tromethamine(KT) is a nonsteroidal agent with potent analgesic and moderate anti-inflammatory activity. The lipid-water partition coefficient of KT was evaluated and KT gel was formulated as a gel containing different pH, different concentrations of polymer (poloxamer 407, carbopol 941), propylene glycol, ethanol and various enhancers. The resulting KT gels were evaluated with respect to their viscosity, *in vitro* drug permeation rate through hairless mouse skin and stability. In *n*-octanol and chloroform, the lipid-water partition coefficient of KT was the highest at pH 4 phosphate buffer. The apparent viscosity of KT gel increased with an increase in gel pH, polymer and enhancer concentration. But the apparent viscosity of KT gel decreased with an increase in ethanol concentration. The permeation rate of KT through hairless mouse skin from gels different pH was maximum at pH 4 which is close to KT pK<sub>a</sub> 3.54. The permeation rate decreased with an increase in polymer, propylene glycol concentration. But the permeation rate increased with an increase in ethanol. The increase of drug concentration from 1 to 3% induced linear increase in permeation rate. The best enhancer was the combination of Labrasol<sup>®</sup>, Transcutol<sup>®</sup>, oleic acid and *l*-menthol. In the accelerated stability test(25, 40 and 50°C), pH 5 gel was most stable and pH 4 gel was most unstable for 90 days.

**Key words**—Ketorolac tromethamine(KT), Hydrogel, Poloxamer 407, Carbopol 941, Transdermal delivery system, Enhancer

Ketorolac tromethamine(KT)은 매우 탁월한 진통작용을 나타내며 항염증 효과를 가지고 있는 비스테로이드 소염진통제로서 수술 후 통증환자에게 경구 또는 근육주사로 투여된다. 1회 투여량의 진통효과는 나프록센의 8배, 인도메타신의 60배, 아스피린의 800배이며 몰핀, 페치딘, 펜타존보다 큰 것으로 나타났다. 또한 항염증 작용도 페닐부타존의 36배, 인도메타신의 2배, 나프록센의 3배인 것으로 보고되었다.<sup>1)</sup>

KT의 용해도는 23°C에서 알코올에 3 mg/ml, 물에는 500 mg/ml 이상이며 pK<sub>a</sub>는 수용액에서 3.54이다.

비스테로이드 소염진통제들은 대부분 경구투여시 위장장애 등의 전신적인 부작용을 일으키므로 장기투여를 요하는 관절염 등 질환의 경우 이러한 부작용을 경감시키는 것이 필요하다. 이러한 목적으로 근래 비스테로이드 소염진통제

의 경피흡수제 개발 특히 하이드로겔 제제가 많이 이용되고 있다.

하이드로겔은 물과 접촉하였을 때 팽윤되며 그 구조내에 물을 함유할 수 있는 폴리머로서 화학결합 또는 이온성 상호작용, 수소결합, 소수성 상호작용 같은 결합력에 의하여 교차 결합되어 있는 친수성 폴리머이다. 이 폴리머들은 물과 접촉 시 물에 용해되지 않고 3차원 구조를 유지하므로 많은 물을 흡수할 수 있으며<sup>2)</sup> 건조된 하이드로겔은 자신의 무게의 20배정도의 수용액을 흡수할 수 있다.<sup>2,3)</sup> 또한 생체적응성이 우수하고 약물투과도의 조절 능력을 지니므로 약물 전달체로서의 활용성이 높으며 피부와 친수성 가교를 형성하므로 피부를 수화시켜 피부를 통한 약물의 흡수를 촉진시킨다. 이러한 하이드로겔을 형성하는 폴리머로서 젤라틴, 알긴산, 크산틴, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 하이드록시 에칠메타크릴레이트 등<sup>4,6)</sup>이 있으며, 지속적 방출, 구강흡수, 생분해성 하이드로겔 등<sup>7)</sup> 여러 분야에서 제제개발에 이용되고 있다.

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 042)821-5934, E-mail : ukjee@cnu.ac.kr

폴록사머 407은 분자량 12,500이고 에틸렌 옥사이드와 30% 프로필렌 옥사이드로 구성되어 있고 백색의 고체로 융점은 56°C이고 HLB값은 22이며 독성과 피부자극이 적고 다른 화합물과의 배합성이 좋으며 약물의 용해도를 증가시키고 약물방출이 우수하다.

그리고 20% 이상의 수용액은 냉장온도(4~5°C)에서는 투명한 점조성 액체이지만 실온이나 체온에서는 맑은 반고형 겔 제제가 형성된다. 이와 같은 특성을 이용하여 화상치료, 국소마취 및 소염진통제 등의 약물을 제제화하기 위한 연구들이 발표되었다.<sup>8-10)</sup>

카보폴 941은 poly(acrylic acid)로서 분자량은  $1 \times 10^6$  이고 1% W/V 수용액의 pH는 2.5~3.0이며 성상은 백색, 융점은 260°C로서 물에 분산하면 산성콜로이드 용액을 형성하지만 액성을 증화하면 점조성 겔을 형성한다. 카보폴 겔은 점막 부착성을 나타내고 피부에 적용 시 무독성, 무자극성이므로 점막부착 겔, 패취, 경구약물송달 등 약물 수송체 및 약물의 지속작용등에 이용되며 또한 액상제제나 반고형 제제, 현탁화제 등에 사용된다.<sup>11,12)</sup>

따라서 KT의 하이드로겔에 대한 경피 흡수제 개발을 위해 폴록사머 407과 카보폴 941의 고분자를 혼합하여 pH 조절 및 점도 조절 등을 통한 제제를 설계하고 평가하였다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

케트로락 트로메타민(KT, Dongkook pharm. Co., Korea)을 약물로 사용하였고, 카보폴 941(BF Goodrich Co., U.S.A.)과 폴록사머 407(BASF Wyandotte Co., Germany)를 하이드로겔 폴리머로, 프로필렌 글리콜(Junsei chemical Co., Japan), 디에틸렌글리콜 모노에틸 에텐(Tanscutol®, GATTE FOSSE Co., France), PEG-8 glyceryl caprylate/caprinate(Labrasol®, GATTEFOSSE Co., France), 올레인산(Doosan Co.,

Korea) 및 L-멘톨(MOYCO, U.S.A.)은 흡수촉진제로, 아세트 니트릴(Tedia, U.S.A.) 및 기타 시약, 용매는 일급 또는 특급을 사용하였다.

기기로는 HPLC System(Waters 486 Tunable Absorbance Detector, Waters 510 pump, Waters, U.S.A.), Cone and Plate viscometer(Brookfield Engineering Labs Inc., U.S.A.: programmable viscometer Model DV-III), Franz형 확산셀(Whain Co., Korea)을 사용하였다.

### 실험동물

8~10주령 웅성 무모마우스를 삼육실험 동물연구소에서 구입하여 온도 20~23°C, 상대습도 55±5%, 명암 교대시간 12시간의 사육조건에서 1주일간 적응시킨 후에 사용하였다.

### KT의 유수분배계수

유상으로는 n-옥탄올, 클로르포름을 사용하였으며 실험전 수상으로 포화시켰으며, 수상으로는 0.01 M 인산염완충액 pH 4, 5, 6과 7.4 완충액을 유상으로 포화시켜 사용하였다.

Kakemi 등<sup>13)</sup>의 방법에 따라 약물을 수상에  $1 \times 10^{-4}$  M이 되도록 용해시켜 마개달린 시험관에 수상과 유상을 각각 10 ml씩 취하고 37±0.5°C에서 1시간동안 200 rpm으로 진탕시켜 평형에 도달시킨 다음 1시간 후, 수상을 분취하여 약물의 함량을 HPLC로 정량하여 유수분배계수( $K_{o/w}$ )를 산출하였다.

이때 Column은  $\mu$ -Bondapak™( $C_{18}$  3.9×300 mm), 이동상은 아세트니트릴:물:초산=40:60:0.2, 유속은 1.3 ml/min, 주입량은 20  $\mu$ l로 313 nm에서 측정하였다.

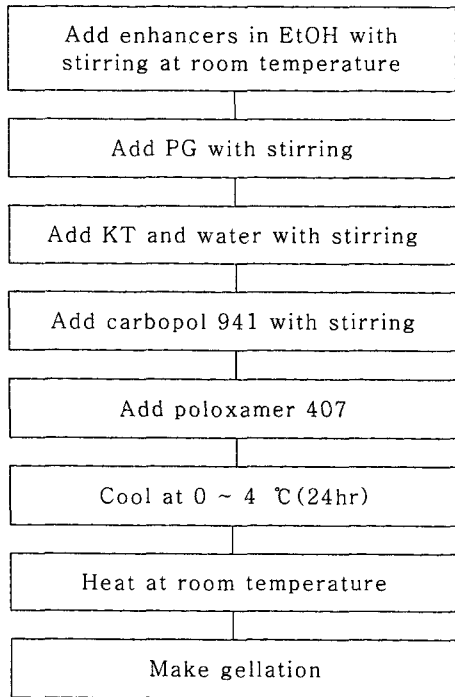
### KT 하이드로겔의 제제설계

폴록사머 단독 겔은 그 성상은 좋으나 피부에 적용시 점착력이 높았고 카보폴 단독 겔은 피부에 도포하였을 때 막이 형성되었다. 따라서 이러한 불편함을 개선하기 위해서 카

Table I—Formulation of KT gels containing different concentrations of polymer, propylene glycol, ethanol and KT

Ingredients	Formulation(w/w%)									
	A	B	C	D	A-1	A-2	A-3	A-4	A-5	A-6
Poloxamer 407	10	10	15	15	10	10	10	10	10	10
Carbopol 941	0.5	1	0.5	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Propylene glycol	5	5	5	5	7.5	10	5	5	5	5
EtOH	30	30	30	30	30	30	20	40	30	30
Enhancers <sup>a</sup>	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
KT	2	2	2	2	2	2	2	2	1	3
Water	q.s to 100	q.s to 100	q.s to 100	q.s to 100	q.s to 100	q.s to 100	q.s to 100	q.s to 100	q.s to 100	q.s to 100

<sup>a</sup> mixture of 1% Labrasol®, 1% Transcutol®, 1% oleic acid



Scheme I-Preparation of KT gel.

보폴과 폴록사머를 혼합하여 혼합 겔을 제조하였고, 첨가제들의 조성비에 따른 영향을 알아보기 위하여 Table I과 같은 처방에 따라 폴리머(폴록사머 407, 카보폴 941)를 0.5~16%, 프로펠렌 글리콜을 5~10%, 에탄올을 20~40% 및 약물을 1~3%로 변화시켜 Scheme I에 따라 제조하였다. 또한 A처방을 기본으로 흡수촉진제의 영향을 조사하기 위해 Labrasol®, Transcutol®, 올레인산 및 l-멘톨을 각각 0.5~2%로 변화시켜 제조하였으며 피부흡수에 미치는 겔기제 pH의 영향을 알아보기 위하여 처방 A대로 겔을 제조한 후, 인산과 트리에탄올아민으로 겔의 pH를 3.5, 4, 4.5, 5 및 6으로 조정하였다.

**KT 하이드로겔 제제의 평가실험**

**KT 하이드로겔의 점도측정**-Blookfield 점도계(cone and plate)를 사용하여 점도와 경피흡수의 상관성을 검토하였으며 이때 측정셀은 cp-50 type, 시료의 양은 0.5 ml, 측정온도는 25±1°C로 유지시키고 측정 전에 0점 조절을 하였다. 시료를 측정셀에 가하고 일정한 전단 속도 76.8 sec<sup>-1</sup>에서 각 처방 제제의 겔보기 점도(apparent viscosity)를 측정하였다.

**In vitro 피부투과 실험**

**KT 겔의 피부 투과 실험**-8~10 주령의 웅성 무모 마우스의 등쪽 피부를 떼어내어 피하 지방과 조직들을 생리식염수로 피부가 상하지 않도록 주의하여 제거한 다음 보관 과정

없이 즉시 실험에 사용하였다.

KT 겔로부터 피부 투과 실험은 Franz형 확산셀을 사용하여<sup>10,12</sup> 폴리머의 농도, 흡수촉진제의 종류와 용량 및 약물의 농도에 따라 실시하였다.

이때 겔을 투여 한 피부 면적은 2.303 cm<sup>2</sup>, receptor phase는 pH 7.4 등장 인산염 완충액 11.8 ml로 채웠으며 온도는 37±0.5°C로 유지시키면서 600 rpm으로 교반하였다.

KT겔 0.5 g을 피부 표면에 도포하고 8시간까지 경시적으로 0.1 ml씩 receptor phase를 취하여 HPLC로 직접 정량하였다. 채취된 양은 즉시 동량의 용액으로 보충하였다.

**피부 투과에 대한 파라메타 측정**-피부의 단위면적 당 투과된 약물의 양은 시간에 대한 함수로 나타내었으며 피부를 통한 약물의 동태를 관찰하기 위하여 lag-time 방법을 자료 분석에 사용하였다.

평형상태에서의 투과 속도와 피부와 기제간의 분배계수 등 필요한 파라메타들은 아래의 식을 이용하여 산출하였다.

$$J_s = \frac{1}{A} \left( \frac{dQ}{dt} \right)_{ss} = \frac{DKC}{h} = PC \quad D = \frac{h^2}{6T_L}$$

J<sub>s</sub>는 평형상태에서의 투과속도(μg/cm<sup>2</sup>/hr)이고, A는 약물의 투과가 일어나는 피부의 면적(cm<sup>2</sup>)과 (dQ/dt)<sub>ss</sub>는 평형상태에서의 단위 시간당 피부를 통과하는 약물의 양(μg/hr), C는 투여된 약물의 농도(μg/ml)이고, K는 약물의 분배계수(skin/vehicle), h는 피부의 두께(cm), D는 피부를 통한 약물의 확산계수(cm<sup>2</sup>/hr)이며 P는 피부를 통한 투과계수(cm/hr), T<sub>L</sub>은 lag-time(hr)이다.

**KT 겔의 가속 안정성 실험**

처방 A 제제를 pH 4, 5 및 6으로 조절한 것을 일정량씩 용기에 담고 밀봉한 다음 25, 40 및 50°C에서 90일간 항온조에 보관하면서 10일마다 0.5 g을 취하여 50% 에탄올 10 ml를 가하여 진탕한 다음 원심분리 후, 막 여과기로 여과하여 HPLC로 약물을 정량하였다.

**결과 및 고찰**

**유수 분배 계수**

약산성 약물인 KT의 유수 분배 계수는 n-옥탄올과 클로르포름 모두 수상의 pH가 낮을수록 높아 4에서 각각 9.32 및 7.97로 최대치를 보였다(Table II). 이는 pH가 증가할수록 KT의 해리가 늘어나 친수적이 되는 반면 pH가 낮아지면 비해리형의 비율이 증가하여 상대적으로 지용성이 증가하기 때문이다.

**Table II**—Partition coefficient of KT

	pH of water phase			
	4	5	6	7.4
n-octanol	9.32	4.41	1.23	0.23
Chloroform	7.97	3.24	0.80	0.22

**Table III**—Apparent viscosities of different pH and various gels at constant shear rate 76.8 sec<sup>-1</sup>(25°C, Mean ±S.D., n=3)

Formulation	Viscosity (cps)
3.5*	1925 ± 11
4.0	1920 ± 13
4.5	2463 ± 14
5.0	3323 ± 23
6.0	2678 ± 15
A	896 ± 5
A-1	632 ± 3
A-2	910 ± 3
A-3	1351 ± 11
A-4	336 ± 3
A-5	947 ± 5
A-6	701 ± 5
B	4284 ± 13
C	1779 ± 8
D	4697 ± 8

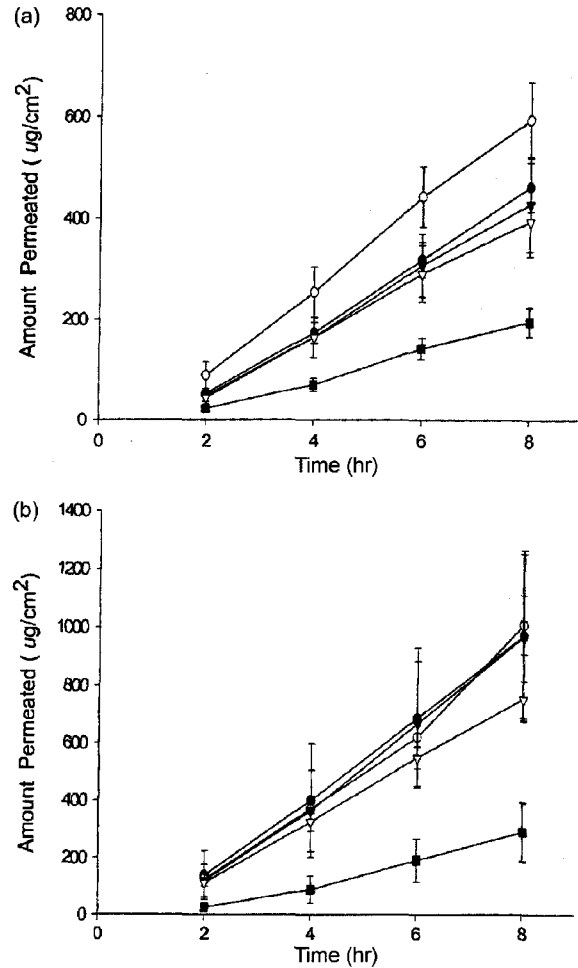
\*pH of gel

**KT 겔의 점도**

점도는 pH가 높아질수록 폴리머의 농도가 증가함에 따라 (처방 A, B, C 및 D) 증가하였고, 에탄올의 농도가 증가함에 따라(처방 A-3, A 및 A-4) 급격히 감소하였다. 일반적으로 겔을 이루는 고분자인 카보폴은 카복실기가 있기 때문에 용액은 산성이지만 pH를 높여 중성이 되면 점도는 카복실기가 해리되어 이온을 띠므로 겔의 함수율이 증가할 뿐만 아니라 이온간의 반발력으로 고분자 구조가 팽창되어 점도가 증가하는 것이다. 또한 투과 촉진제로 쓰인 Labrasol®, Transcutol®, 올레인산 및 l-멘톨의 농도가 증가함에 따라 증가하였으나 약물의 농도(처방 A-5, A, 및 A-6)와 프로필렌 글리콜의 농도(처방 A, A-1 및 A-2)는 큰 영향을 미치지 않았다(Table III).

**In vitro 피부 투과 시험**

pH의 영향- 약산성 또는 약염기성 약물의 경피 흡수는 기체의 pH 변화에 따라 비해리형의 분율이 매우 차이가 커 흡수율에 차이가 나타남으로 경피 흡수는 기체의 pH에 영향을 받는다고 알려져 있다.<sup>14)</sup> KT의 투과에 대한 기체의 pH 영향을 측정하여 Figure 1과 Table IV에 나타내었다. 즉



**Figure 1**—Permeation profiles through excised hairless mouse skins from 1 and 2% KT gels with different pH at 37°C (Mean ±S.D., n=3). (a) 1%, (b) 2%, Key : -●- pH 3.5, -○- pH 4 -▼-, pH 4.5 -▽-, pH 5 -■- pH 6.

**Table IV**—Permeation parameters of KT through hairless mouse skins from gels containing 1% drug and different gel pH

겔의 pH	Permeation Parameters <sup>a</sup>			
	T <sub>L</sub> (hr)	K	J <sub>s</sub> (μg/cm <sup>2</sup> /hr)	D (*10 <sup>5</sup> , cm <sup>2</sup> /hr)
3.5	1.34 ± 0.04 <sup>b</sup>	1.53 ± 0.05	68.90 ± 7.52	2.24 ± 0.07
4	0.96 ± 0.03	2.67 ± 0.08	85.39 ± 9.43	1.59 ± 0.05
4.5	1.32 ± 0.04	1.46 ± 0.04	60.76 ± 11.26	2.20 ± 0.06
5	1.21 ± 0.04	1.46 ± 0.04	58.90 ± 1.82	2.02 ± 0.06
6	1.37 ± 0.08	0.65 ± 0.04	29.57 ± 4.44	2.28 ± 0.01

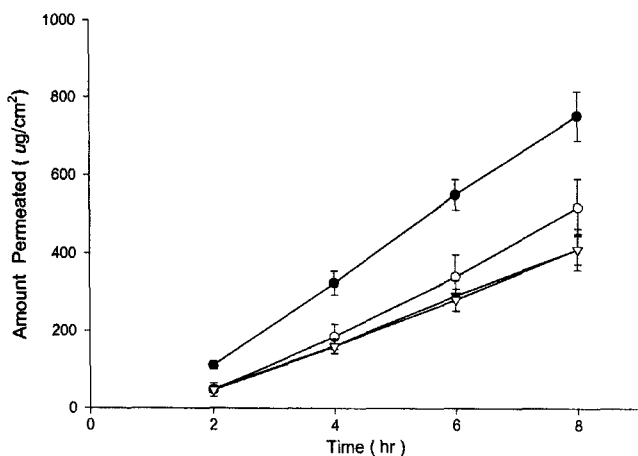
<sup>a</sup>T<sub>L</sub> : lag time, K: partition coefficient(skin/vehicle), J<sub>s</sub> : steady-state permeation rate, D : diffusion coefficient, <sup>b</sup>Mean ± S.D

KT의 pK<sub>a</sub>(3.54)에 가까운 pH 4에서 모두 가장 높은 투과를 나타내었고 1% KT를 사용한 경우 pH가 3.5, 4, 4.5, 5 및 6으로 증가함에 따라 투과 속도는 68.90, 85.39, 60.76,

**Table V**—Permeation parameters of KT through hairless mouse skins from gels containing various components and different concentrations of ethanol and KT

Formulations	Permeation Parameters <sup>a</sup>			
	T <sub>L</sub> (hr)	K	J <sub>s</sub> (μg/cm <sup>2</sup> /hr)	D (*10 <sup>5</sup> , cm <sup>2</sup> /hr)
A	0.95 ± 0.15 <sup>b</sup>	3.43 ± 0.28	107.43 ± 10.81	1.58 ± 0.24
B	1.51 ± 0.24	1.58 ± 0.36	78.34 ± 11.00	2.53 ± 0.39
C	1.23 ± 0.04	1.48 ± 0.16	60.64 ± 8.20	2.05 ± 0.06
D	1.29 ± 0.10	1.41 ± 0.21	60.75 ± 5.20	2.16 ± 0.17
A-1	1.10 ± 0.11	2.28 ± 0.47	83.58 ± 19.33	1.83 ± 0.19
A-2	1.62 ± 0.21	1.50 ± 0.08	80.70 ± 7.26	2.70 ± 0.35
A-3	1.38 ± 0.27 <sup>c</sup>	1.50 ± 0.47	66.14 ± 9.06	2.30 ± 0.46
A-4	0.49 ± 0.27	13.45 ± 5.63	183.98 ± 8.47	0.81 ± 0.45
A-5	1.23 ± 0.26	2.98 ± 0.89	58.91 ± 8.75	2.06 ± 0.43
A-6	0.98 ± 0.23	2.88 ± 1.07	132.17 ± 20.12	1.63 ± 0.38

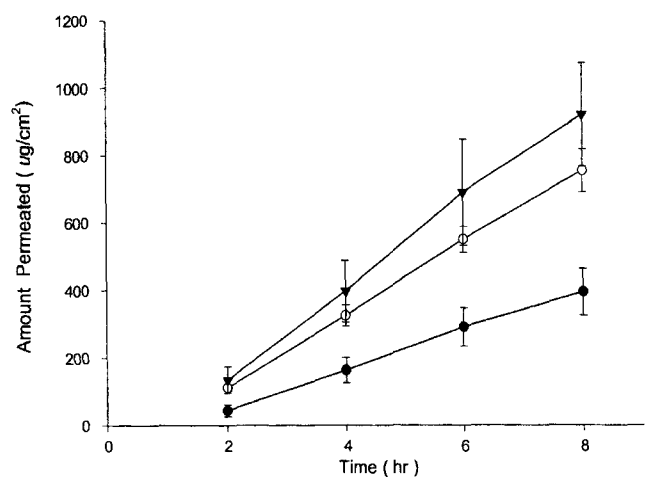
<sup>a</sup>T<sub>L</sub> : lag time, K: partition coefficient(skin/vehicle), J<sub>s</sub> : steady-state permeation rate, D : diffusion coefficient <sup>b</sup>Mean ± S.D



**Figure 2**—Permeation profiles through excised hairless mouse skins from 2% KT gels with different concentrations of polymer at 37°C (Mean ± S.D., n=3). Key : -●- 10% poloxamer 407 and 0.5% carbopol 941, -○- 10% poloxamer 407 and 1% carbopol 941, -▼- 15% poloxamer 407 and 0.5% carbopol 941, -▽- 15% poloxamer 407 and 1% carbopol 941.

58.90 및 29.57 μg/cm<sup>2</sup>/hr로서 pH가 5에서 6으로 증가할 때 투과속도가 현저히 감소하였다. 이는 약산성 물질인 KT가 겔 기재의 pH가 높아짐에 따라 비헤리형 분율이 감소하므로 생체막의 투과율이 감소되는 것으로 사료된다.

**폴리머 농도의 영향**—약물의 피부 투과에 미치는 폴리머 농도의 영향을 알아보기 위하여 폴록사머의 농도를 10과 15%, 카보폴의 농도를 0.5과 1%로 변화시켜 제조한 후, 피부를 투과한 KT의 양을 시간에 대한 함수로 나타낸 결과 폴리머의 농도가 증가할수록 투과된 약물량이 감소하였다 (Figure 2, Table V). 즉 카보폴의 농도를 0.5에서 1%로 증가시킨 처방 B에서 투과 속도는 107.43에서 78.34 μg/cm<sup>2</sup>/hr로 감소하였으며 폴록사머의 농도를 10에서 15%로 증가시킨 처방 C에서도 107.43에서 60.64 μg/cm<sup>2</sup>/hr로 감소하였지만 폴



**Figure 3**—Permeation profiles through excised hairless mouse skins from KT gels with different concentrations of drug at 37°C (Mean ± S.D., n=3). Key : -●- 1%, -○- 2%, -▼- 3%.

록사머를 15%, 카보폴을 1%로 첨가한 처방 D에서는 처방 C에 비해 점도는 증가하였으나 피부 투과에서 거의 차이가 없었다. 이는 두 고분자로 인해 점도가 높을 뿐 아니라 증가된 폴록사머로 인해 겔내에 미셀의 다분자 집합체가 형성되어 겔로부터의 KT 방출량이 감소된 원인으로 사료된다.<sup>10)</sup>

**KT 농도의 영향**—일반적으로 약물이 기재에 완전히 용해되면 최초 약물 농도를 증가시키면 비례적으로 약물의 투과 속도가 증가한다. 그러나, 종종 투과 속도와 약물 농도 사이에 비직선적인 비례 관계가 기재로부터의 피부 투과 흡수에 관찰되었다.<sup>14)</sup> 그러므로 최초의 KT 농도가 피부 투과 흡수에 미치는 영향을 연구하는 것이 중요하다. 따라서 KT의 농도를 1, 2 및 3%로 변화시킨 처방 A-5, A 및 A-6을 사용하여 KT의 농도가 증가함에 따라 투과 속도는 58.91, 107.43 및 132.17 μg/cm<sup>2</sup>/hr로 증가하여 직선성을 나타내었

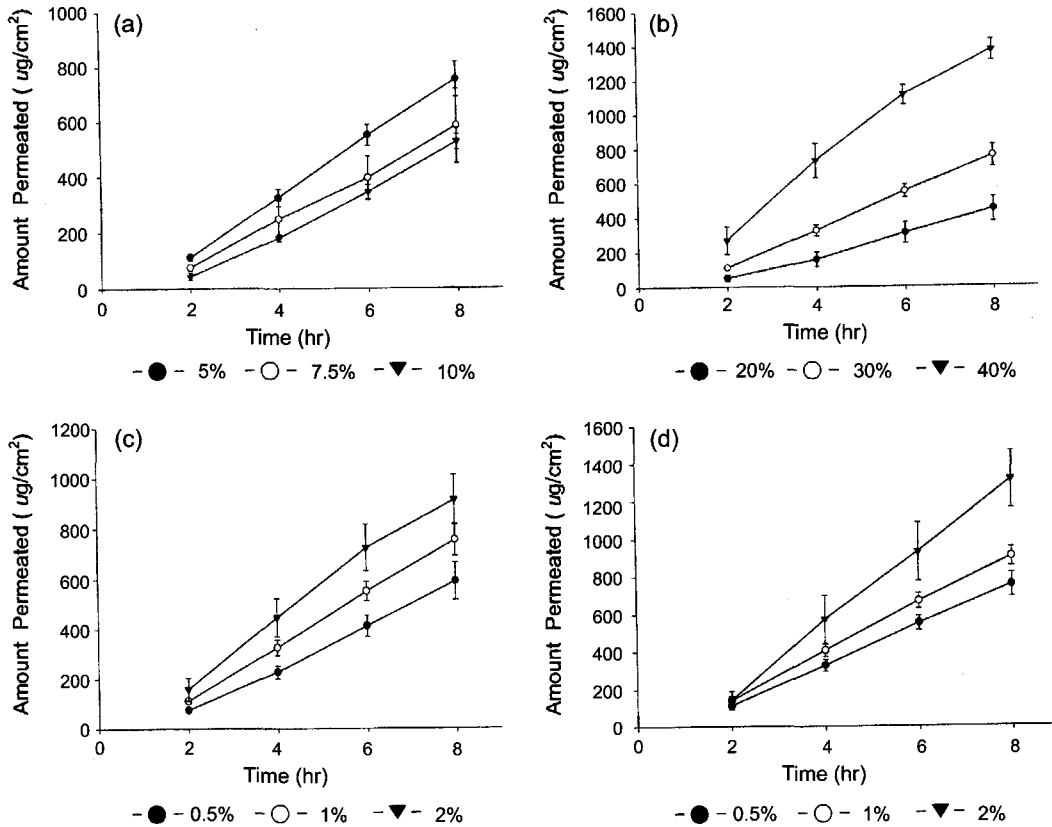


Figure 4—Permeation profiles through excised hairless mouse skins from 2% KT gels with different concentrations of propylene glycol (a), ethanol (b), oleic acid (c) and *l*-menthol (d) at 37°C (Mean±S.D., n=3).

다(Figure 3, Table V).

**프로필렌 글리콜의 영향**—피부투과촉진의 목적으로 사용되는 프로필렌 글리콜은<sup>15)</sup> Figure 4의 (a)에서 보듯이 농도를 증가함에 따라 피부 투과 속도, 투과 계수 및 피부와 기체간의 분배 계수 모두 감소하였다.

**에탄올의 영향**—용해 보조제 및 피부 투과 촉진의 목적으로 널리 사용되고 있는 에탄올의 피부투과촉진에 미치는 영향을 알아보기 위하여 20, 30 및 40%의 농도로 변화시켰다. 즉 에탄올의 농도를 증가시키기에 따라 투과 속도와 피부/기체간의 분배계수가 크게 증가하였다. 특히 40%에서 현저하게 증가되었는데 이는 에탄올의 농도가 증가하면서 겔의 접도가 감소할 뿐만 아니라 피부 투과 촉진 효과가 함께 나타난 것으로 사료된다(Figure 4 (b)).

**Labrasol® 및 Transcutol® 영향**—Labrasol®은 계면 활성제의 일종이고, Transcutol® 용해 보조제나 투과 촉진제로 사용되는 물질이다. Labrasol® 0.5, 1 및 2% 제제에서 투과 속도, 확산 계수 그리고 피부/기체간의 분배계수의 차이를 보이지 않아 KT의 피부 투과에 영향을 미치지 않았다. 또한 Transcutol®이 0.5, 1 및 2%로 증가할수록 투과 속도는

113.10, 107.43 및 106.26  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로 약간 감소하였으나 확산 계수는 1.70, 1.59 및 1.96  $\text{cm}^2/\text{sec}$ 로 2%가 최고치를, 피부/기체간의 분배계수는 3.33, 3.38 및 2.71로 1%가 최고치를 보임으로 일정하지 않았고 제제간의 큰 차이가 없어 KT의 피부 투과에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

**올레인산의 영향**—올레인산은 구조상 피부에 적용시 피부의 지질층을 느슨하게 함으로써 약물의 피부 투과를 촉진시키는 물질이다.<sup>15)</sup> KT의 피부 투과에 미치는 올레인산 농도에 대한 투과 속도는 올레인산의 농도가 2%에서 약 1.5배 증가하였으며 lag time은 1.23, 0.95 및 0.59 hr로서 1과 2% 제제 간의 현저한 차이를 나타내었다(Figure 4 (c)).

**l-멘톨의 영향**—l-멘톨은 방향의 역할과 피부 투과 촉진의 역할을 하는 물질로서 0.5, 1 및 2%의 멘톨농도에서 투과 속도는 107.43, 127.68 및 193.67  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로 증가하였고 확산 계수는 1.59, 1.43 및 1.98  $\text{cm}^2/\text{sec}$ , 피부/기체간의 분배 계수는 3.38, 4.45 및 4.88을 lag time은 0.95, 0.86 및 1.19 hr를 보였다. 또한 현저한 투과량 차이가 2시간 이후에 나타나므로 멘톨은 초기의 피부투과에는 영향을 미치지 않는 것으로 사료된다(Figure 4 (d)).

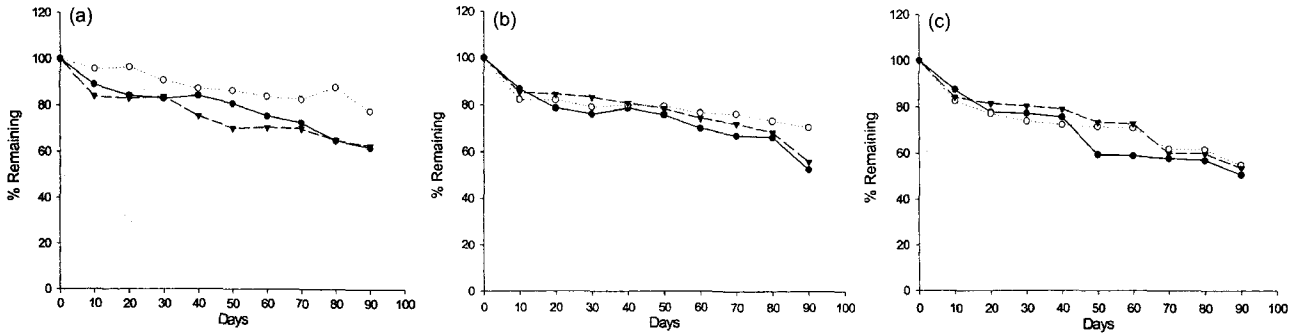


Figure 5—Stability of KT in gel at 25, 40 and 50°C. (a) 25°C, (b) 40°C (c) 50°C. Key : -●- pH 4, -○- pH 5, -▼- pH 6.

**안정성 시험**

A 처방으로 제조하여 pH를 4, 5 및 6으로 조정한 겔을 25, 40 및 50°C에서 90일간 밀봉하여 항온조에서 보관하면서 가속 안정성 시험을 실시한 결과를 Figure 5에 나타내었다. pH 4의 겔에서 가장 불안정하고 5에서 가장 안정하였으며 온도에 따른 약물의 잔존량은 90일에서 pH 4, 5 및 6 겔에서 각각 61.94, 52.53 및 50.71%, 77.70, 70.55 및 55.00% 그리고 62.81, 55.90 및 53.64%이었다.

**결 론**

KT의 하이드로겔에 대한 경피흡수제 개발을 위한 제제설계로 KT의 유수분배계수를 측정하고 폴록사머 407과 카보폴 941을 폴리머로 사용하여 KT 겔을 제조한 후, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 약물의 농도 및 투과 촉진제 등의 조성비에 따라 겔보기 점도, 피부 투과 시험 및 겔의 안정성 시험을 행한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. KT의 유수 분배 계수는 n-옥탄올과 클로르포름 모두 수상의 pH가 낮을수록 높았다.
2. KT 겔의 겔보기 점도는 pH가 높아질수록, 폴리머의 농도가 증가할수록, 투과 촉진제의 농도가 증가할수록 커졌으나 에탄올의 농도가 증가할수록 작아졌다.
3. KT 겔의 피부 투과 속도는 KT의 pKa에 가까운 pH 4의 겔에서 최대를 보였고 중성 쪽으로 증가할수록 감소하였다.
4. 폴리머와 프로필렌 글리콜의 농도가 증가할수록 피부 투과 속도는 감소하였고, 에탄올은 20과 40% 제제 비교시 3배 정도의 피부 투과 속도 증가를 보였으며, 약물의 농도가 1, 2 및 3%로 증가하였을 때 직선적인 투과 속도 증가를 보였다.
5. 가장 좋은 투과 촉진제는 Labrasol®, Transcutol®, 울레인산 및 L-멘톨을 혼합한 경우였다.

6. KT 겔의 가속 안정성은 90일에서 pH 5 겔이 가장 안정하였고 pH 4 겔이 가장 불안정하였다.

**문 헌**

- 1) M.M.T. Buckley and R.N. Brogden, Ketorolac: A review of its pharmacokinetic properties and therapeutic potential, *Drugs*, **39**(1), 86-109 (1990).
- 2) J.R. Gross, The evolution of absorbent materials : In *Absorbent Polymer Technology*, L. Brannon-Peppas and R.S. Harland(Ed.), Elsevier, New York, U.S.A., pp. 3-22 (1990).
- 3) A.S. Hoffman, Hydrogels-A Broad Class of Biomaterials : In *Polymers in Medicine and Surgery*, R.L. Kronenthal, Z. Oser and E. Martin(Ed.), Plenum Press, New York, U.S.A., pp. 34-44 (1975).
- 4) M.M. Welz and C.M. Ofner III, Examination of self-crosslinked gelatin as a hydrogel for controlled release, *J. Pharm. Sci.*, **81**(1), 85-90 (1992).
- 5) C.K. Shim and S.H. Yeo, Albumin-crosslinked PVP hydrogel as a gastric retention platform, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **23**(3), 145-153 (1993).
- 6) H.L. Lueen, J.C. verhoef, G. Borchard, C.M. Lehr, A.G. de Boer and H.E. Junginger, Mucoadhesive polymers in peroral peptide drug delivery. II. Carbomer and polycarboxiphil are potent inhibitors of the intestinal proteolytic enzyme trypsin, *Pharm. Res.*, **12**(9), 1293-1298 (1995).
- 7) M. Singh, R. Rathi, A. Singh, J. Heller, G.P. Talwar and J. Kopecek, Controlled release of LHRH-DT from bioerodible hydrogel microspheres, *Int. J. Pharm.*, **76**, R5-R8 (1991).
- 8) 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).
- 9) S. Miyazaki, Y. Ohkawa, M. Takeda and D. Attwood, Antitumor effect of Pluronic F-127 gel containing mitomycin C on sarcoma-180 ascites tumor in mice, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**(8), 2224-2265 (1992).
- 10) S.H. Kam, E.S. Park and S.C. Chi, Skin permeation of indomethacin from gels, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **25**(2), 129-136

- (1995).
- 11) C.M. Lehr, J.A. Bouwstra, W. Kok, A.G. de Boer, J.J. Tukker, J.C. Verhoef, D.D. Breimer and H.E. Junginger, Effects of mucoadhesive polymer polycarbophil on the intestinal absorption of a peptide drug in the rat, *J. Pharm. Pharmacol.*, **4**, 402-407 (1992).
  - 12) M.D. Vlachou, D.M. Rekkas, P.P. Dallas and N.H. Choulis, Development of and *in vitro* evaluation of griseofulvin gels using Franz diffusion cells, *Int. J. Pharm.*, **82**, 47-52 (1992).
  - 13) K. Kakemi, T. Arita, R. Hori and R. Konish, Absorption and excretion of drugs XXX. Absorption of barbituric acid derivatives from rat stomach, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**(10), 1534-1539 (1967).
  - 14) P.C. Chen-Chow and S.G. Frank, *In vitro* release of lidocaine from Pluronic F-127 gels, *Int. J. Pharm.*, **8**, 89-99 (1981).
  - 15) 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**(1), 47-53 (1986).