

## 케토프로펜 소프트 히드로겔의 항염증효과

이은경 · 신영희\* · 이치호†

부산대학교 약학대학, \*경성대학교 약학대학  
(1999년 5월 12일 접수)

### Anti-inflammatory Activity of Ketoprofen Soft Hydrogel

Eun-kyung Lee, Young-hee Shin\* and Chi-ho Lee†

College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea

\*College of Pharmacy, Kyungsoo University, Pusan 608-736, Korea

(Received May 12, 1999)

**ABSTRACT**—Ketoprofen together with various permeation enhancers was incorporated into a novel soft hydrogel which is semi-solid in a container and to form a thin film within a few minutes after applying on the skin. The effect of various enhancers on the skin permeation of ketoprofen from a soft hydrogel was investigated using *in vitro* and *in vivo* method. *In vitro* rat skin permeation of ketoprofen from soft hydrogel was conducted using modified Keshary-Chien diffusion cells. *In vivo* ketoprofen absorption was also investigated in rats, and the results were compared with that of commercial products. Anti-inflammatory activities were determined using carrageenan-induced paw edema method and adjuvant-induced arthritis method in rats. The anti-inflammatory activity of ketoprofen soft hydrogel formulation with that of commercial products were compared. *In vitro* as well as *in vivo* studies showed that HPE-101<sup>®</sup> was the most effective skin permeation enhancer among those used in this study. Addition of an adhesive (polyisobutylene) in the soft hydrogel decreased skin permeation of ketoprofen. Paw edema and anti-arthritis tests showed that soft hydrogel containing HPE-101<sup>®</sup> was more effective than the commercial products, which was consistent with the *in vivo* absorption experiment results.

**Keywords**—Soft hydrogel, Ketoprofen, Permeation enhancer, Percutaneous absorption, Anti-inflammatory activity, Carrageenan-induced paw edema, Adjuvant-induced arthritis

경피 흡수 제제(Transdermal Therapeutic System, TTS)는 약물 송달 시스템(Drug Delivery System)의 한 분야로서 널리 알려져 있다.<sup>1)</sup> 이 제제는 1970년대 중반부터 임상적으로 사용되기 시작하였으며, 현재는 다양한 타입의 제제들이 연구, 개발되어 응용되고 있다. 이 중 전신작용을 기대하기 위한 목적으로 사용되는 제제들은 주로 피부에 부착하는 패취제제로 막 제어 시스템(membrane-controlled system)과 매트릭스 제어 시스템(matrix-controlled system)으로 구분할 수 있다. 또 국소 효과를 목적으로 하는 외용제는 주로 외용 연고, 젤상태의 크림제 및 카타플라스마제가 주류를 이루고 있다.

비스테로이드성 소염·진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)는 시클로옥시게나제의 활성을 저해하여 아라키돈산이 프로스타그란딘으로 전환되는 단계를 차단함으로써 프로스타그란딘의 생합성을 억제하여 소염, 진통 작용을 나타내며, 적용범위는 류마티스성 관절염, 골관절염 등

다양하다. 그러나, 이들 소염·진통제의 경구용 제제는 약물에 따라 차이는 있으나 대부분 위장장애, 발진, 신독성 등의 전신적 부작용이 나타난다.<sup>2)</sup> 그러므로 경피흡수제제를 개발함으로써 피부를 통해 근육, 관절부 등에 소염, 진통효과를 발휘하는데 충분한 농도의 약물을 침투시켜 전신 순환 약물 농도를 낮춤으로써 위장장애뿐 아니라 전신적으로 부작용을 경감시키고, 피부를 통한 지속적인 약물침투로 염증 국소부위의 약물농도를 일정하게 유지함으로써 지속적인 소염·진통효과를 기대할 수 있을 것이다.<sup>3-5)</sup> 기존의 NSAID 경피흡수제제들은 약물자체의 피부투과력이 약하거나, 약물이 기체 내에서 불안정하거나, 기체로부터 약물의 방출이 매우 늦는 등의 몇가지 단점을 가질 수 있는데 이런 경우 경구투여시에 비하여 생체이용율이 1~20% 정도로 매우 낮아 대량으로 투여하여야 할 경우가 있다.<sup>6)</sup>

본 실험에서는 NSAID 중 혈중반감기가 짧아 경피흡수형 제제로서의 개발이 적합한<sup>7,8)</sup> 케토프로펜을 모델 약물로 선정하고, 여러종류의 경피흡수촉진제를 사용하여<sup>9,10)</sup> 케토프로펜이 3% 함유된 soft hydrogel 제제를 제조하였다. 실험에 사용한 soft hydrogel은 방출제어성을 나타내는 peel-off

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Tel : (051)510-2810, E-mail : chiho@hyowon.pusan.ac.kr

type으로 기밀용기에 보관하고 있을 때에는 연고 모양의 반고형 상태를 유지하고 있지만, 피부에 도포하면 겔화되고 탁막(thin film)이 형성되어, 외부로부터 피부보호 작용은 물론이고, 형성된 film으로부터 약물이 서서히 방출, 흡수됨으로써 지속적인 효과를 기대할 수 있도록 제조한 새로운 타입의 제형이다. 랫트를 실험동물로 이용하여 *in vitro* 및 *in vivo* 경피 흡수 실험을 행하여 현저한 흡수촉진효과를 나타내는 흡수촉진제를 검토하였으며, 또한 부착 증강제(polyisobutylene)를 함유한 제제 및 NSAID 시판 외용제제들과의 피부 투과효과를 비교 검토하였다.<sup>11,12)</sup> 그리고 케토프로펜을 함유하는 soft hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>)의 항염증 효과를 카라기난 유발 족부종법<sup>13,14)</sup>와 adjuvant 유발 관절염법<sup>15-17)</sup>를 이용하여 검토하였으며 비교제품으로 시판되고 있는 NSAID 외용제제들을 사용하여 비교 평가 하였다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

아세트니트릴(HPLC 급)은 Merck Co.로부터 디메틸포름아미드는 Rots Chemical(Belgium)로부터 에탄올은 Hayman Limited. Co.(England)에서 구입하였다. 글리세린은 Junsei Chem. Co.(Japan)로부터 폴리이소부티렌(PIB)은 Aldrich Chem. Co.로부터 유동파라핀은 Yakuri Pure Chem. Co.(Japan)로부터 구입하였다. Span60, Tween60은 Wako Pure Chem. Co.(Japan)로부터 *Mycobacterium butyricum* 사균은 Difco Laboratories(USA)에서 구입하였다. 실험에 사용한 흡수촉진제 HPE-101<sup>®</sup>(1-[2-(Decylthio)ethyl]azacyclopenta-2-one)은 Hisamitsu Pharm. Co.(Japan), transcutol(Diethylene glycol monoethylether)은 상아제약으로부터 각각 기증 받아 사용하였으며, 우레아, 디메칠우레아, 1, 1, 3, 3-테트라메칠우레아 및 2-메칠피로리돈, 케토프로펜, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐알콜(PVA), 폴리비닐피로리돈  $\alpha$ -아크릴산, 및 카라기난(Type lambda IV)은 Sigma Chem. Co. (USA) 사에서 구입하였고, 기타 시약은 특급시약을 사용하였다.

약물 방출 실험에는 modified Keshary-Chien permeation cell을 사용하였으며, 항온조는 Haake S model과 동경이화학사의 것을, 교반기는 Eylea사의 Z-2210(Japan) model을 사용하였다. 약물 분석용 HPLC System은 Waters LC Module 1 Plus, Waters 746 Data Module, Waters In-Line Degasser로 구성된 것을 사용하였다. 랫트의 발 부피를 측정하기 위하여 이태리 Ugo Basile 사의 plethysmometer를 사용하였다. 비교제품으로는 NASID 시판 외용제제 3종

[A Product ;0.75% indomethacin 함유제제, 일본 D사 제품(Lot No:L20XT), B Product ;3% 케토프로펜 함유제제, 일본 I사 제품(Lot No:508K03), C Product ;3% 케토프로펜 함유제제, 한국 I사 제품(Lot No:610007)]을 사용하였다.

### Soft hydrogel의 제조방법

피부에 도포시 형성되는 피막형성 기재로서는 폴리비닐피로리돈  $\alpha$ -아크릴산과 PVA를 사용하였으며, 경피흡수 촉진제 및 부착증강제등을 함유하는 soft hydrogel을 Table I에 나타낸 성분들을 사용하여 제조하였다. 제조과정을 간략히 설명하면 PVA, 에탄올과 물을 일정량 혼합한 후 50°C 항온조에서 3시간 saking 한 후 85°C로 가온하였다(①). PEG, PG, 글리세린, Tween 60, 에탄올과 물을 일정량 혼합한 후 85°C로 가온하였다(②). 폴리비닐피로리돈  $\alpha$ -아크릴산에 물을 가하여 85°C로 가온하였다(③). 케토프로펜, 투과촉진제, 에탄올, 디메칠포름아미드와 Span 60 일정량을 혼합한 후 50°C로 가온 하였다(④). ①용액에 ②, ③용액을 첨가한 후 40% PIB를 가하여 85°C 항온조에서 800 rpm으로 30분간 교반한 용액에 ④용액을 혼합한 후 50°C 항온조에서 800 rpm으로 30분간 더 교반한 후 기밀용기에 보관하여 실험에 사용하였다.

### 실험동물

대한 실험동물원(충북, 음성)에서 분양받은 체중 250 ± 10 g의 Sprague-Dowley계 웅성 랫트 5마리를 한 군으로하여 생체 흡수 실험, 카라기난 유발 족부종 실험, adjuvant 유발 관절염 실험 및 ADA 대조군(adjuvant를 주사한 후 약물을 투여하지 않은 군)으로 각각 사용하였다. 랫트는 실험기간 동안 음식과 물은 정상적으로 공급하였다.

Table I—Composition of Soft Hydrogel

Poly vinyl pyrrolidone $\alpha$ -acrylic acid
Poly (vinyl alcohol) (PVA)
Polyisobutylene (PIB)
Glycerine
Poly(ethylene glycol) (PEG)
Propylene glycol (PG)
Dimethylformamide
Ethanol
Tween 60
Span 60
Penetration enhancer
Ketoprofen
Aq. Dest

**Soft Hydrogel 생체흡수 실험**

*흡수촉진제의 종류에 의한 in vitro 흡수실험*<sup>19,20)</sup>

랫트를 에틸로 희생시켜 전기제모기(Oster, USA)로 털을 제거한 다음 주의하여 abdominal intact skin을 분리한 후 modified Keshary-Chein permeation cell을 이용하여 in vitro 흡수실험을 행하였다. Receptor cell에는 pH 7.4 등장 인산염 완충액 50 ml를 가하고, 분리한 intact skin membrane의 진피층(표면적 7.79 cm<sup>2</sup>)을 receptor cell 측으로 장치하였다. 처방에 따라 각각의 흡수촉진제를 함유하도록 조제한 soft hydrogel 1g을 donor compartment에 적용한 후 37°C에서 실험을 행하며 일정 시간 간격으로 receptor compartment로부터 1 ml 씩 시료를 취하고, 즉시 동량의 신선한 등장 인산염 완충액(pH 7.4)으로 보충하였다. 시료는 HPLC로 분석하였다.<sup>21)</sup>

*케토프로펜을 함유한 soft hydrogel의 in vivo 흡수실험*

랫트를 우레탄으로 마취한 후 abdominal skin의 털을 전기제모기로 제거하였다. 기본처방에 각각의 흡수촉진제를 함유하도록<sup>22)</sup> 조제한 케토프로펜 soft hydrogel과 비교실험용으로 사용한 NASID 외용제제들을 각각 1g 씩 abdominal skin(표면적 16 cm<sup>2</sup>, 4×4 cm)에 적용한 후 일정시간 간격으로 경정맥으로부터 혈액 0.4 ml를 채취하였다. 이를 8000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈장 150 µl를 취하였다. 여기에 초산염 완충액(0.1 M, pH 3.0) 0.5 ml 및 물 1 ml를 가하고 에칠아세테이트 6.0 ml를 가하여 10분간 강진탕하여 추출한 후 3000 rpm으로 원심분리하였다. 에칠아세테이트층 5.0 ml을 새로운 시험관에 이행한 후 내부표준물질인 페페 남산(500 µg/ml)의 메탄올용액 10 µl을 가하고 질소기류하에서 증발건조 하였다. 이를 이동상 100 µl에 용해한 후 HPLC로 분석하였다.

*HPLC 분석조건*

칼럼은 µ-Bondapak C<sub>18</sub> 칼럼(3.9×300 mm, Waters, U.S.A.)을 사용하였다. 이동상은 아세토니트릴과 구연산염완충액(50 mM, pH 4.5)을 각각 45 : 55의 비율로 혼합하여 사용하였다. 이동상의 유속(flow rate)은 1.0 ml/min으로 하였고, 주입용적(injection volum)은 15 µl로 하여 254 nm에서 흡광도를 측정하였다.

**항염증 효과 실험**

*족부종 억제 작용 측정*

랫트의 족부종 실험은 Winter 등<sup>23)</sup>이 개발한 방법에 따라 실험하였다. 랫트의 왼쪽 발에 카라기난으로 염증을 일으키기 3시간 전에 랫트의 왼쪽 발등에 soft hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>)과 NASID 외용제제들을 각각 30 mg 씩 일정하게 문

질러 투여하였다. 다음 생리식염수를 사용하여 제조한 1% carrageenan 용액 0.1 ml를 약물을 투여한 왼쪽 발바닥에 주사하고 주사한 즉시 발의 부피를 plethysmometer를 사용하여 측정하였다. 3시간 경과 후 왼쪽 발의 부피를 측정하였다. 카라기난 주사 직후 및 3시간 쯤의 발부피의 변화를 이용하여 다음 식과 같이 각 시험군에 있어 족부종을 구하였다.

$$\text{족부종율(\%)} = \frac{V - V_1}{V_1} \times 100$$

여기서, V는 카라기난을 주사하고 3시간 후의 발부피이며, V<sub>1</sub>는 주사직후 발부피이다.

약물처리한 랫트의 평균 족부종을 대조 랫트의 평균 족부종과 비교하여 약물투여에 의한 랫트의 부종 억제율(% Inhibition)을 다음의 식을 이용하여 산출하였다.

$$\text{부종억제율(\%)} = \left[ 1 - \frac{\text{약물 처리군의 족부종율}}{\text{대조군의 족부종율}} \right] \times 100$$

*관절염 예방효력 측정*

관절염의 예방 및 치료 효력 측정은 Pearson<sup>17)</sup>이 고안한 실험방법에 따라 실험하였다. 약물투여 한시간 전에 랫트의 뒤쪽 양발의 부피를 측정한 후 유동과라핀에 유화시킨 0.6% Mycobacterium butyricum 사균(adjutant 용액)을 실험군과 ADA대조군의 랫트의 오른쪽 발바닥에 0.1 ml 씩 주사하였다.<sup>21,22)</sup> 그 후 soft hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>)과 NASID 함유 외용제제를 각각 adjutant를 주사한 오른쪽 발등에 매일 50 mg 씩 가볍게 문질러서 발랐으며 양발의 부피를 2일 또는 3일 간격으로 24일간 측정하였다. 별도로 첫날부터 2일 또는 3일 간격으로 24일까지 랫트의 체중을 측정하였다.

*관절염 치료 효과 측정*

유동과라핀에 유화시킨 0.6% Mycobacterium butyricum 사균(adjutant 용액)을 실험군과 ADA 대조군의 랫트의 오른쪽 발바닥에 0.1 ml 씩 주사하였다. 그후 20일째부터 adjutant를 주사하지 않은 왼쪽 발에 soft hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>)과 NASID 함유 외용제제를 각각 매일 50 mg 씩 가볍게 문질러서 발랐으며 주사후 20일째부터 주사하지 않은 왼쪽 뒷발의 부피변화를 2일 또는 3일 간격으로 34일까지 측정하였다. 체중은 첫날부터 34일까지 2일 또는 3일 간격으로 측정하였다.

**통계처리**

모든 실험결과는 평균±표준편차로 나타내었으며, 자료분석은 student's t test를 이용하여 검증하였고 이때 유의수준

은  $p < 0.05$  또는  $p < 0.01$  로 하였다.

### 결과 및 고찰

#### Soft hydrogel의 생체 흡수 실험

##### 흡수촉진제의 종류에 의한 in vitro 흡수 실험

Figure 1에서 보는 바와 같이 soft hydrogel로 부터의 케토프로펜 투과량은 6시간 째에 경피흡수촉진제로 HPE-101<sup>®</sup>을 사용한 제제는 32.84  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , 부착증강제인 PIB을 함유한 제제는 25.60  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , 대조군(흡수촉진제를 사용하지 않은 군)은 14.20  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , Transcutol를 경피흡수촉진제로 사용한 제제는 6.04  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , 그리고 비교제품으로 사용한 product C는 5.80  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 를 나타내었다. 이외 실험에 사용한 흡수촉진제중에서 우레아, 디메틸우레아, 1,1,3,3-테트라메틸우레아 및 2-메틸피리리돈을 함유한 soft hydrogel제제 4종은 모두 대조군과 매우 비슷한 방출양상을 나타내었다 (Data not shown). 따라서, soft hydrogel로 부터의 약물 방출속도에 가장 큰 영향을 미치는 흡수촉진제는 HPE-101<sup>®</sup>이었으며, 부착증강제인 PIB를 함유하게 되면 PIB를 함유하지 않고 HPE-101<sup>®</sup>를 함유한 제제에 비하여 약물의 방출이 저하 되었다. 그러나 대조군, 비교제품 및 그 외 본 실험에 사용한 흡수촉진제를 함유한 제제에 비하여 우수한 방출 양상을 나타냄을 알 수 있었다.

##### 케토프로펜을 함유한 soft hydrogel의 in vivo 흡수실험

Figure 2에서 보는 바와 같이 soft hydrogel를 적용한 후 피부 투과에 의한 혈장중 케토프로펜의 농도는 6시간 째에

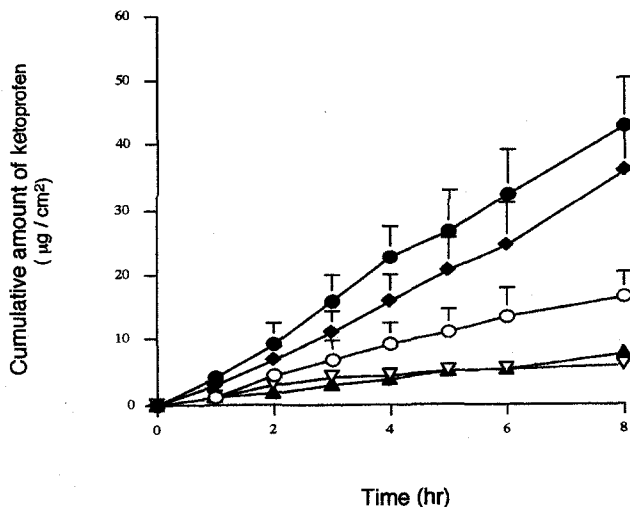


Figure 1—Skin permeation profiles of ketoprofen from soft hydrogel containing various enhancers in vitro test. The values are mean  $\pm$  S.D.(n=5). Key : ○ ; Control, ● ; HPE-101<sup>®</sup>, ◆ ; PIB-HPE-101<sup>®</sup>, ▽ ; C Product, ▲ ; Transcutol.

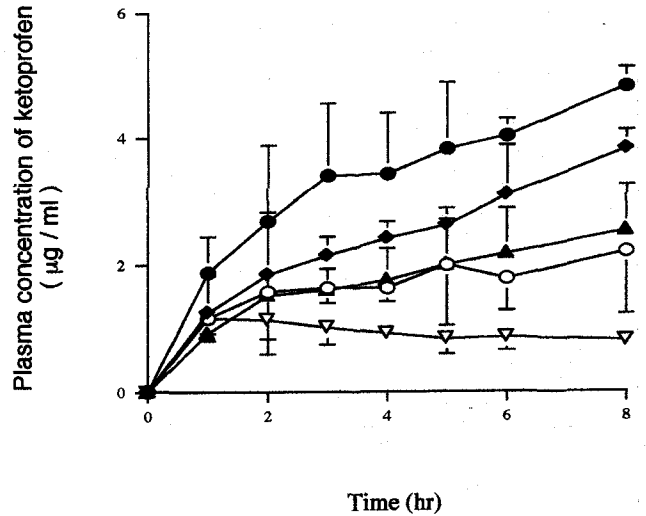


Figure 2—Plasma concentration profiles of ketoprofen from soft hydrogel containing various enhancers in vivo test. The values are mean  $\pm$  S.D.(n=5). Key : ○ ; Control, ● ; HPE-101<sup>®</sup>, ◆ ; PIB-HPE-101<sup>®</sup>, ▲ ; Transcutol, ▽ ; C Product.

경피흡수촉진제로 HPE-101<sup>®</sup>을 사용한 제제는 4.09  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 부착증강제인 PIB을 함유한 제제는 3.14  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , Transcutol를 경피흡수촉진제로 사용한 제제는 2.19  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 대조군은 1.79  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , product C는 0.88  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 를 나타내었다. 따라서, 경피흡수촉진제로서 효과는 HPE-101<sup>®</sup>이 가장 우수하였으며, Transcutol은 대조군보다 약간 우세함을 알 수 있었다. 부착증강제인 PIB를 함유하게 되면 약물의 경피 흡수가 다소 저하됨을 보여주고 있으나, HPE-101<sup>®</sup>에 의한 흡수촉진 효과가 현저하므로 실질적으로는 실험에 사용한 비교제품에 비하여 높은 혈중농도를 나타냄을 알 수 있었다.

#### 항염증 효과 실험

##### 족부종 억제 작용

카라기난 유발 족부종법은 각종 NSAID에 대한 실험치와 인체에서의 약효사이에 우수한 상관관계가 있어 NSAID의 새로운 제형개발 또는 NSAID의 신약개발시 항염증 작용 측정 에 많이 사용되는 방법이다. 3% 케토프로펜 함유 soft hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>)과 동일한 함량의 케토프로펜을 함유하는 기존 시판제품 또는 인도메타신 함유 외용제제의 카라기 난 유발 족부종억제작용에 대한 결과는 Table II와 같다. Table II에서 보는 바와 같이 약물을 적용하지 않은 대조군의 족 부종율에 대한 시험군의 부종억제율을 산출한 결과 soft hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>)의 부종억제율이 61.37%, 0.75% 인도메타신 함유제제인 A product는 37.24%, 그의 3% 케 토프로펜 함유제제인 B product는 45.52%, C product는 42.29%를 나타냄으로써 실험에 사용한 시판 NSAID 외용제

**Table II**—Inhibition Percent of Edema Formation in Carrageenan-induced Paw Edema Test by Various NSAID's Transdermal Preparations at the Dose of 30 mg/rat

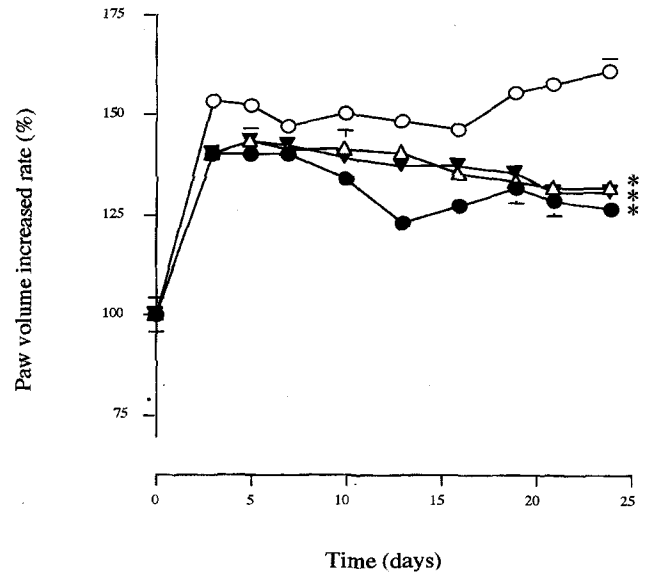
Group	No. of Rats	% Swelling	% Inhibition
ADA-Control	18	63.53 ± 9.51*	-
A Product (0.75% Indomethacin)	24	39.87 ± 8.75	37.24
B Product (3% Ketoprofen)	24	34.61 ± 5.48	45.52
C Product (3% Ketoprofen)	24	36.65 ± 4.85	42.29
Soft Hydrogel (3% Ketoprofen)	24	24.54 ± 6.65	61.37

\*mean ± S.D.

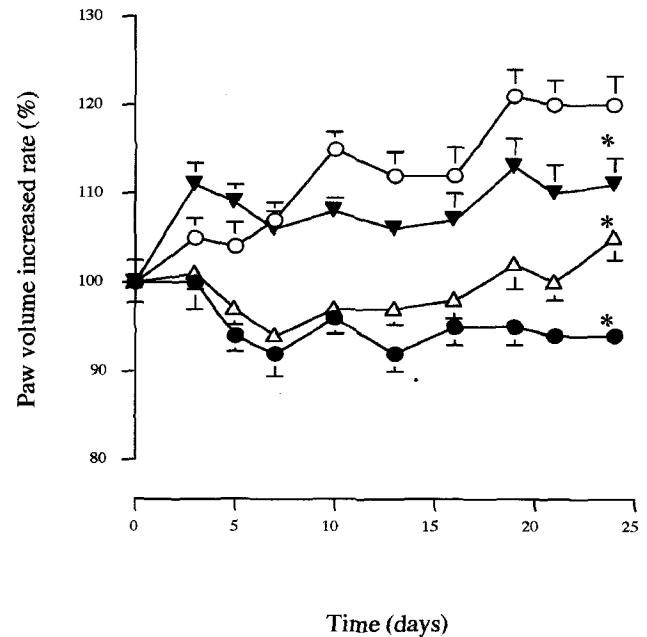
제들에 비하여 우수한 항염증 효과를 나타내었다. 랫트를 이용한 카라기난 유발 족부종 실험에서 부종이 억제되는 최대치가 약 60%라고 보고<sup>24)</sup> 되어 있어 본 실험에 이용한 soft hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>) 30 mg을 경피 투여하였을 때 최대의 부종억제율을 나타낸 것으로 사료된다.

**관절염 예방효과**

본 실험에서는 Pearson<sup>17)</sup>이 고안한 실험방법에 따라 랫트의 오른발에 adjuvant를 주사하여 관절염을 유발시킨다. Adjuvant를 주사한 오른발에 soft hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>) 및 비교제품들을 국소적으로 적용하였을 때 적용한 제제에 의한 관절염의 예방 효력을 측정하였다. Adjuvant를 랫트의 발바닥에 주사하면 일반적으로 그 발은 급격히 부어오르며, 3일째부터 10일까지 팽윤된 후 안정되는데 이를 급성기(acute phase)라 한다. 그리고 10일 이후부터는 다시 팽윤하게 되는데 이를 만성기(chronic phase)라 한다. 그리고 adjuvant를 주사하지 않은 발은 급성기가 나타남이 없이 계속하여 발의 부피가 증가하게 되는데 이는 adjuvant의 주사에 의하여 전신적으로 관절염 증세가 나타나기 때문이다. Figure 3에서 보는 바와 같이 실험에 사용된 모든 제품은 ADA 대조군에 비하여 만성기와 급성기에서 랫트의 발부피의 증가를 유의성 있게 억제하였다(p < 0.05). 각각의 실험군에서 마지막 날인 24일째 adjuvant용액을 주사한 후 약물을 투여한 랫트의 오른쪽발의 부피 증가율은 ADA 대조군은 60.05%, 0.75% 인도메타신 함유 A product는 31.3%, 3% 케토프로펜 함유 B product는 30.5%, 그리고 soft hydrogel (HPE-101<sup>®</sup>)은 26.5%로 나타나 soft hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>)이 가장 낮은 부피증가율을 보이고 있다. Figure 4에서 보는 바와 같이 약물을 투여하지 않은 군의 왼쪽발의 부피증가율은 ADA 대조군은 19.01%, 0.75% 인도메타신 함유 A product는 10.0%, 3% 케토프로펜 함유 B product는 3.94%, 그리고 soft



**Figure 3**—Absolute volume of rat paws inoculated with adjuvant for preventive anti-arthritis activity in adjuvant-induced arthritis model. The values are mean ± S.D.(n=5). Key : ○ ; ADA control, △ ; A Product, ▼ ; B Product, ● ; Soft hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>).\*Significantly different from control group(p < 0.05).



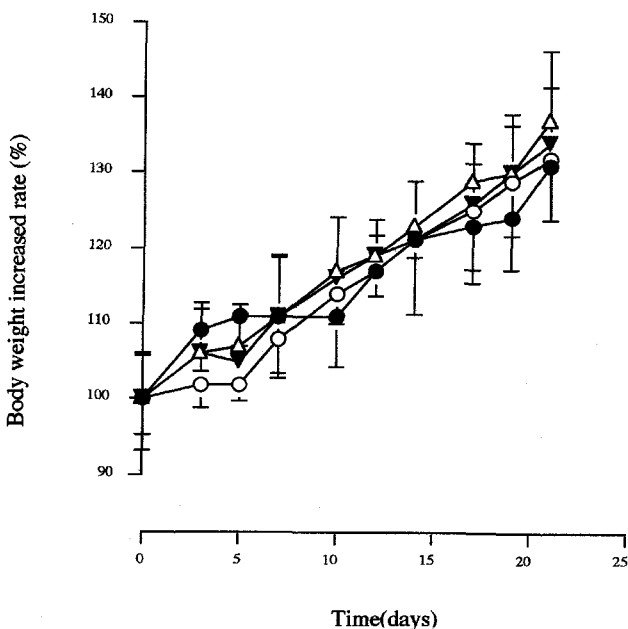
**Figure 4**—Absolute volume of uninoculated, untreated hind paw of rats for preventive anti-arthritis activity in adjuvant-induced arthritis model. The values are mean ± S.D.(n=5). Key : ○ ; ADA control, △ ; A Product, ▼ ; B Product, ● ; Soft hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>).\*Significantly different from control group(p < 0.05).

hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>)은 -7.09%로 나타났다. 각각의 실험군에 adjuvant를 주사한 후 약물을 투여한 랫트의 오른쪽발 및 왼쪽발의 최종 부피증가는 모두 soft hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>) 군

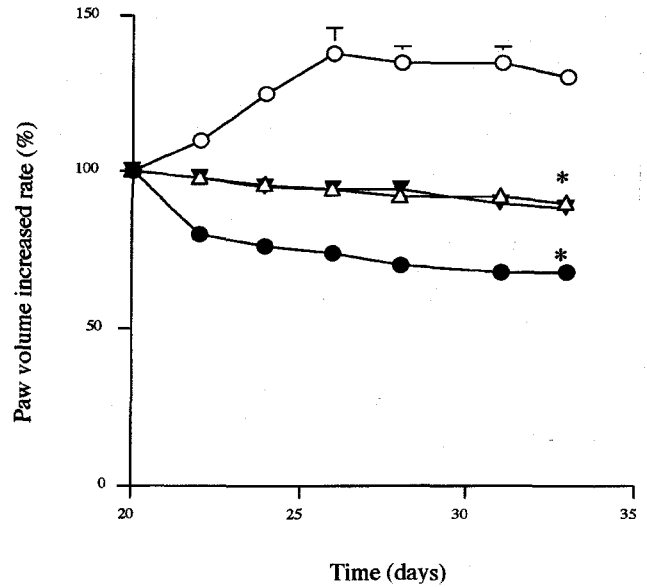
이 가장 낮은 증가를 보였다. 이와같이 NSAID 함유 외용제 제들이 ADA 대조군에 비하여 팽윤이 억제된 것은 국소에 경피로 투여한 약물이 전신흡수되어 약물을 투여하지 않은 쪽의 발에도 효력을 나타낼 수 있는 정도의 충분한 양이 흡수된 것으로 사료된다. 실험기간 동안 약물투여에 의한 랫트의 유의성있는 체중변화는 없었다 (Figure 5).

**관절염 치료 효과**

약물의 관절염 예방 효과 측정시와 달리 관절염 치료 효과 측정은 adjuvant를 주사하지 않은 발에 soft hydrogel (HPE-101<sup>®</sup>) 및 NASID 함유 외용제제들을 만성기에만 적용한 후 적용한 제제에 의한 관절염의 치료 효력을 측정하였다. 이는 전신적인 효과만을 측정하기 위한 것으로 adjuvant를 주사한 후 20일째부터 각각의 제제를 적용시켰다. Figure 6에서 보는 바와 같이 adjuvant를 주사하여 야기된 관절염은 실험 전반에 걸쳐 각각의 적용제제들에 의하여 유의성 있게 억제되었다( $p < 0.01$ ). 실험 마지막날인 34일째의 ADA 대조군을 기준으로 할 때 adjuvant를 주사하지 않은 왼쪽발에 대한 부종억제율은 0.75% 인도메타신 함유 A product는 30.7%, 3% 케토프로펜 함유 B product는 32.3%, 그리고 soft hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>)은 47.7%로 나타났다. 이와같이 NSAID 함유 외용제제들이 ADA 대조군에 비하여 팽윤이 억제된 것은 국소에 경피로 투여한 약물이 전신흡수되어 약물을 투여하지 않은 쪽의 발에서의 관절염 치료효과를 나타내는 것으



**Figure 5**—Percentage of body weight increase of rats for preventive anti-arthritis activity in adjuvant-induced arthritis model. The values are mean  $\pm$  S.D.(n=5). Key :  $\circ$  ; ADA control,  $\triangle$  ; A Product,  $\blacktriangledown$  ; B Product,  $\bullet$  ; Soft hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>).



**Figure 6**—Absolute volume of uninoculated, untreated hind paw of rats for therapeutic anti-arthritis activity in adjuvant-induced arthritis model. The values are mean  $\pm$  S.D.(n=5). Key :  $\circ$  ; ADA control,  $\triangle$  ; A Product,  $\blacktriangledown$  ; B Product,  $\bullet$  ; Soft hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>). \*Significantly different from control group ( $p < 0.01$ ).

로 사료된다.

**결 론**

1. Soft hydrogel로부터 케토프로펜의 방출속도에 가장 큰 영향을 미치는 투과 증진제는 *in vitro* test 에서 HPE-101<sup>®</sup> 이었음을 알 수 있었다. 또한 임상에 적용되고 있는 NSAID 함유 시판 외용제제와 *in vivo* test 비교 결과 시판 외용제제는 투과 증진제를 사용하지 않은 soft hydrogel과 비슷한 방출 양상을 보여주었으며, soft hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>)이 가장 우수한 방출 양상을 나타내었다.
2. 피부 접착력을 증강시킬 목적으로 부착 증강제 (polyisobutylene)를 첨가한 soft hydrogel(PIB-HPE-101<sup>®</sup>)의 *in vitro* 약물 방출 및 *in vivo* 흡수 속도는 PIB가 첨가되지 않은 soft hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>) 제제에 비하여 다소 감소하는 경향을 나타내었다.
3. 항염증 작용 측정방법중의 하나인 카라기난 유발 족부 종 실험에서 soft hydrogel(HPE-101<sup>®</sup>)의 부종 억제율은 61.37%로 비교제품 즉, 3% 케토프로펜 함유 제품들의 42.29%, 45.52% 그리고 0.75% 인도메타신 함유제제의 37.24%에 비하여 우수함을 나타내었다.
4. Adjuvant로 유발된 관절염 예방효과는 soft hydrogel (HPE-101<sup>®</sup>)군 및 NSAID 함유 시판 제품군을 ADA 대조

군과 비교 검토한 결과 유의성 있게 우수한 관절염 예방효과를 나타내었다( $p < 0.05$ ). 또 Adjuvant로 유발된 관절염 치료 효과는 ADA 대조군에 비하여 실험에 사용한 NSAID 함유 제제군들이 모두 유의성 있는 관절염 치료효과를 나타내었다( $p < 0.01$ ).

### 감사의 말씀

본 연구는 보건복지부 보건의료기술개발과제의 연구비 및 부산대학교 발전기금 학술연구조성비로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

### 문헌

- 1) V.V. Ranade, Drug delivery systems. 6. Transdermal drug delivery, *J. Clin. Pharmacol.*, **31**, 401-418 (1991).
- 2) American Hospital Formulary Service, Drug Information®, 1416-1422 (1996).
- 3) S.H. Kam, E.S. Park and S.C. Chi, Skin permeation of indomethacin from gels, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **25**, 129-136 (1995).
- 4) S. Miyazaki, T. Tobiyama, M. Takada and D. Attwood, Percutaneous absorption of indomethacin from pluronic F127 gels in rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, **47**, 455-457 (1995).
- 5) F.D. Vos, C.D. Muynck, M. Geerts and J.P. Remen, Percutaneous absorption of indomethacin from transparent Oil/Water gels in rabbits, *J. Pharm. Pharmacol.*, **43**, 237-241 (1991).
- 6) T. Yano, A. Nakayawa, M. Jsuji and K. Noda, Skin permeability of various non-steroidal anti-inflammatory drugs in man, *Life Sci.*, **39**, 1043-1050 (1986).
- 7) 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).
- 8) H.K. Tan, S.C. Chi and H.W. Jun, Anti-inflammatory activity of ketoprofen gel, *J. Kor. Phar. Sci.*, **24**, 17-24 (1994).
- 9) T. Yano, N. Higo, K. Fukuda, M. Tsuji, K. Noda and M. Otagiri, Futher evaluation of a new penetration enhancer, HPE-101, *J. Pharm. Pharmacol.*, **45**, 775-778 (1993).
- 10) T. Yano, N. Higo, K. Furukawa, M. Tsuji, K. Noda and M. Otagiri, Evaluation of a new penetration enhancer 1-[2-(Decylthio)ethyl]azacyclopenta-2-one(HPE-101), *J. Pharmacobio. Dyn.*, **15**, 527-533 (1992).
- 11) D.S. Yim, I.J. Jang, S.G. Shin, J.H. Yoo and H.C. Eun, Pharmacokinetics and skin irritation of transdermal ketoprofen, *Kor. J. Chin. Pharm. Ther.*, **2**, 21-27 (1994).
- 12) H.K. Tan, S.C. Chi and H.W. Jun, Percutaneous absorption of ketoprofen form gel preparations, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **24**, 11-16 (1994).
- 13) M. Fukuhara and S. Tsurufuji, The effect of locally injected anti-inflammatory drugs on the carrageenan granuloma in rats, *Bio. Pharm.*, **18**, 475-484 (1969).
- 14) S.W. Martin, A.J. Stevens, B.S. Brennan, D. Davies, M. Rowland and J.B. Houston, The six-day-old rat air pouch model of inflammation : Characterization of the inflammatory response to carrageenan, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, **32**, 139-147 (1994).
- 15) S. Yoshino, Suppression of adjuvant arthritis in rats by oral administration of type II collagen in combination with type I interferon, *J. Pharm. Pharmacol.*, **48**, 702-705 (1996).
- 16) S.W. Martin, A.J. Stevens, B.S. Brennan, M. Rowland and J.B. Houston, Pharmacodynamic comparison of regional drug delivery for non-steroidal anti-inflammatory drugs, using the rat air-pouch model of inflammation, *J. Pharm. Pharmacol.*, **47**, 458-461 (1994).
- 17) C.M. Pearson, Development of arthritis, peri-arthritis and periostitis in rats given adjuvants, *Proc. Exp. Bio. Med.*, **91**, 95-101 (1956).
- 18) *Hisamitu confidential paper*, Hisamitsu pharmaceutical Co. INC., Tokyo, Japan (1992).
- 19) P.C. Wu, J.Y. Fang, Y.B. Huang and Y.H. Tsai, *In vitro* effect of penetration enhancers on sodium nonivamide acetate in rat skin, *Biol. Pharm. Bull.*, **18**, 1790-1792 (1995).
- 20) C.H. Liu, H.O. Ho, M.C. Hsieh, T.D. Sokoloski and M.T. Sheu, Studies on the *in-vitro* percutaneous penetration of indomethacin from gel systems in hairless mice, *J. Pharm. Pharmacol.*, **47**, 365-372 (1995).
- 21) J.H. Satterwhite and F.D. Boudinot, High-performance liquid chromatographic determination of ketoprofen and naproxen in rat plasma, *J. Chromato.*, **431**, 444-449 (1988).
- 22) K. Sugibayashi, S. Nakayama, T. Seki, K. Hosoya and Y. Morimoto, Mechanism of skin penetration-enhancing effect by laurocapram, *J. Pharm. Sci.*, **81**, 58-64 (1992).
- 23) C.A. Winter, E.A. Risley and G.W. Nuss, Carrageenan-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs, *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.*, **111**, 544-547 (1962).
- 24) J.G. Lombardino, *Nonsteroidal antiinflammatory drugs*, John Wiley & Sons, New York, U.S.A. (1985).