

## 록소프로펜 플라스터의 제제설계 및 평가

김태성 · 전인구\*  
동덕여자대학교 약학대학

### Formulation and Evaluation of Loxoprofen Plasters

Tae Sung KIM and In Koo CHUN

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea

(Received October 7, 2001; accepted December 7, 2001)

**Abstract** – To develop a novel transdermal delivery system of loxoprofen (LP), a potent antiinflammatory and analgesic agent, the effects of vehicle composition and drug loading dose on the skin permeation property were investigated. And in vivo skin absorption property studied by analysing the  $C_{max}$  and AUC was investigated after applying the developed plaster systems on rabbit back skin. Addition of isopropyl myristate (IPM) and IPM-diethylene glycol monoethyl ether (DGME) cosolvent in the plaster showed higher permeation rates than those from propylene glycol laurate-DGME cosolvent systems. As the concentration of LP in the plaster increased from 0.56 mg/cm<sup>2</sup> to 1.19 mg/cm<sup>2</sup>, the drug release and skin permeation rates increased linearly. At loading dose of 1.19 mg/cm<sup>2</sup>, the flux reached 35.6 µg/cm<sup>2</sup>/hr. New LP plasters showed a good adhesive property onto skin, and showed no crystal formation. The AUC<sub>0-24hr</sub> and  $C_{max}$  after dermal application of LP plaster (60 mg/70 cm<sup>2</sup>) were found to be 6951 ± 230 ng · hr/ml and 400 ± 44 ng/ml, respectively. And the plasma concentration maintained above 300 ng/ml up to 24 hr period. In the carrageenan-induced rat paw edema test, LP plaster showed similar inhibition rate with marketed ketoprofen (Ketotop<sup>®</sup>) plaster.

**Key words** □ Loxoprofen, Plaster, Pressure-sensitive adhesive, Release, Permeation, Percutaneous absorption, Antiinflammatory effect

록소프로펜나트륨은 페닐프로피온산계의 말초성 진통소염 약물(Terada 등, 1984)로 다른 NSAIDs처럼 위장장애가 있지만 상대적으로 다른 약물에 비해 위궤양 발생이 다소 낮으며 강력한 항염증 진통 효과(Uchida 등, 1984; Amako 등, 1985; Igarashi 등, 1985; Aoki 등, 1986)가 있으며 케토프로펜보다 10~20배 진통작용이 높은 것으로 보고되었다(Misaka 등, 1981). 그러나 이 약물은 경구투여후 미변화체는 30분후, 대사체는 1~1.5시간에 최고혈중농도에 도달되고, 혈중 소실 반감기는 미변화체는 1.2시간, 대사체는 2.1시간으로 보고되어 있다(阿部와 鹽川, 1985). 이 약물은 prodrug으로 전신 순환혈에서 aldehyde-ketone reductase에 의해 cyclopentanone 부위의 입체 특이적인 환원에 의해 *trans*-OH체로 대사되며 이 대사체가 프로스타글란딘 합성효소를 효과적으로 억제하는 것으로 알려져 있다(Matsuda 등, 1982; Tanaka 등, 1983; Sugimoto 등, 1991).

그러나 록소프로펜나트륨은 반감기가 짧고 장기 연용시 위장장애 등 부작용을 일으키며 1일 3회의 경구투여로 불편함

이 있다. 따라서 경구투여시의 단점을 보완하고 국소 관절 질환의 환부에 직접 적용하기 위해서는 경피흡수제제로 개발할 필요성이 있다. 경피흡수제제는 간초회 통과를 피할 수 있고, 반감기가 짧은 약물의 경우 그 활성을 연장시킬 수 있으며 위장장애 등의 부작용을 감소시킬 수 있는 등의 장점을 가지고 있다. Chae 등(1999)은 록소프로펜나트륨 플라스터를 제조하고 소염진통 효과와 혈중농도를 측정하여 보고한 바 있다. 또 Kim과 Chun(2001)은 록소프로펜의 acid form을 가지고 용액처방으로부터 기니아피크 적출 피부 투과에 미치는 용제 및 투과촉진제의 영향을 검토하여 보고하였다.

따라서 이 연구에서는 록소프로펜(LP)의 새로운 피부 부착형의 경피흡수제제를 개발하고자 경피흡수시스템을 구성하는 접착제, 용제 및 약용량이 방출 및 피부 투과에 미치는 영향을 검토하고 체내 흡수와 항염증 효과를 측정하였다.

#### 실험방법

#### 실험동물

Hartly계 기니아피크(6 주령, 숫컷, 400 g 내외) 및 Sprague

\*To whom correspondence should be addressed.

**Table I.** Formulations of LP plasters

LP loaded (mg)	Vehicle (v/v)	Amount of vehicle used (ml)	Duro-Tak® PSA used	Amount of PSA (g)	Thickness of wet mix (mm)
60	PGL-DGME = 80 : 20	1.5	87-2196	4	0.40
60	PGL-DGME = 80 : 20	1.0	87-2196	4	0.36
60	PGL-DGME = 80 : 20	0.5	87-2196	4	0.32
60	PGL-DGME = 80 : 20	0.2	87-2196	4	0.30
120	PGL-DGME = 80 : 20	1.0	87-2196	4	0.18
180	PGL-DGME = 80 : 20	1.0	87-2196	4	0.36
60	PGL-DGME = 80 : 20	1.0	387-2510	4	0.36
60	PGL-DGME = 80 : 20	1.0	387-2287	4	0.36
60	IPM-DGME = 100 : 0	1.0	87-2196	4	0.36
60	IPM-DGME = 80 : 20	1.0	87-2196	4	0.36
60	IPM-DGME = 60 : 40	1.0	87-2196	4	0.36
30	IPM-DGME = 60 : 40	1.0	87-2196	4	0.36
120	IPM-DGME = 60 : 40	1.0	87-2196	4	0.36
180	IPM-DGME = 60 : 40	1.0	87-2196	4	0.36
60	IPM-DGME = 60 : 40	1.0	87-2196	4	0.51
120	IPM-DGME = 60 : 40	1.0	87-2196	4	0.51
180	IPM-DGME = 60 : 40	1.0	87-2196	4	0.51

Dawley계 흰쥐(140-150 g, 숫컷)는 삼육실험동물연구소(경기도, 오산)에서 구입하여 사용하였다. New Zealand White 계 토끼(체중 2-3 kg)는 한림실험동물연구소(경기도, 화성)에서 구입하여 사용하였다.

**재료 및 시약**

재료로 사용한 LP는 아래와 같이 합성한 원료를 사용하였다. 용제로 프로필렌글리콜라우레이트(PGL, Lauroglycol®) 및 디에칠렌글리콜모노에칠에텔(DGME, Transcutoll® P)은 Gattefossé사(France)로부터 구입하였으며, 미리스틴산이소프로필 및 폴리에틸렌글리콜(PEG) 400은 시판 시약급을 사용하였고 물은 정제수를 가지고 초순수제조장치(UHQPS, Elgastat, London)를 통과시켜 18 MΩ 이상인 것을 썼다. 점착제로는 Duro-Tak® 87-2196(자가 가교 아크릴 공중합체의 45% 용액, 3000 cps, 용해도 파라미터 16), Duro-Tak® 387-2510(비가교 아크릴 공중합체의 40.5% 용액, 4200 cps, 용해도 파라미터 16) 및 Duro-Tak® 387-2287(비가교 아크릴 공중합체의 50.5% 용액, 18000 cps, 용해도 파라미터 16)를 National Starch and Chemical Company (Bridgewater, NJ, USA)로부터 제공받았다.

**기기 및 장치**

액체크로마토그래프(Perkin Elmer series 310, 검출기로 Perkin-Elmer LC 90 UV detector 및 기록장치로 Varian model 4290 integrator 장착), Valia-Chien 투과시스템(Crown Bio Scientific, Inc., USA), 180° 박리강도측정기(Universal Testing Machine, Hounsfield, England), polaroid microcam

camera 부착 입체현미경(Carton, Japan) 등을 사용하였다.

**LP의 합성**

LP는 Terada 등(1984)의 방법을 준용하여 합성하였으며 <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR 및 MS 등에 의하여 확인하였다.

**LP 플라스틱의 제조**

Table I의 조성에 따라 LP를 용제에 녹이고 점착제 용액과 고르게 섞은 후 실리콘 처리된 박리지(Gelroflex ALU-PET 100 μ-2S DR, 3M, USA, 폴리에스텔 필름의 한 측면에 알루미늄 코팅을 하고 다시 양면을 실리콘 처리한 은색 박리지, 무게 140±7 g/m<sup>2</sup>, 두께 95-106 μm)를 11 cm 넓이로 절단하여 유리판 위에 수평으로 고정하고 수동식 도포기를 사용하여 일정 높이의 10 cm의 넓이로 도포하였다. 도포면적은 4 g의 PSA와 약물 용액 1 ml의 혼합액을 도포하는 경우 10 cm×14 cm(140 cm<sup>2</sup>)로 하였다. 도포물은 실온에서 4시간 말리고 37°C에서 하룻밤 방치하여 건조한 후 지지체(Scotchpak 1109, 3M, USA, 저알레르기 유발성의 살색 폴리에스텔 박층 필름, 두께 34.0±2.8 μm)를 밀착시켜 제조하였다.

**점착력 시험**

제조한 플라스틱의 점착력은 박리강도측정기를 이용하여 측정하였다. 스테인레스스틸 판을 미리 37°C에서 30분 동안 방치한 다음 시험용 검체를 폭 12 mm, 길이 100 mm로 절단하여 박리지를 제거하고 시험 판의 한쪽 끝에 맞추어 붙인 다음 850 g 무게의 고무 롤러를 1분에 300 mm

의 속도로 4회 눌러주고 다시 37°C에서 30분간 방치한 다음 나머지 한쪽 끝을 180°로 젖혀서 약 10 mm 잡아 떼어서 점착력시험기의 윗쪽 클램프에 고정시키고 나머지 시험편은 아래 클램프에 고정시킨다. 1분간 300 mm 속도로 클램프를 잡아당기면서 나타나는 최대 하중을 읽었다. 약 20 mm 간격으로 4회 하중을 측정하여 평균치를 구하였다.

### HPLC 분석조건

전처리된 혈청시료는 다음의 HPLC 조건에서 정량하였다. 장치로는 Perkin-Elmer Series 410을, 검출기로는 LC-90 자외부 검출기를, 칼럼으로는 역상  $\mu$ Bondapak C18(10  $\mu$ m, 3.9×300 mm, Waters)을, 데이터 처리장치로는 Varian model 4290 integrator를 쓰고 PreColumn으로는  $\mu$ Bondapak™ C18 PreColumn insert가 내장된 Guard-Pak™ PreColumn Module(Waters)을 사용하였다. 이동상으로는 아세트니트릴·물·메탄올·트리에틸아민 혼합액(35:45:20:0.1 v/v, 인산수용액으로 pH를 3.2로 조절)을 사용하고 유속은 1.2 ml/min로 하였으며 검출은 파장 225 nm에서 행하였다.

### 함량 측정

제조된 플라스터로부터 가로 세로 각각 2 cm 크기로 3 조각씩 잘라 박리지를 벗겨낸 후 킴와이프를 잘라 매트릭스 점착면에 가볍게 덮고 용기의 기벽에 부착되는 것을 차단한 다음 100 ml 용량플라스크에 넣고 메탄올을 각각 50 ml씩 넣은 다음 플라스터 절편을 넣고 90분 이상 sonication시켜 LP를 추출한 후 물을 넣어 100 ml로 한 다음 섞고 0.2  $\mu$ m 멤브레인필터(Minisart N, Sartorius)로 여과하였다. 여액 150  $\mu$ l에 내부표준액(나프록센의 50% 메탄올 용액, 10  $\mu$ g/ml) 150  $\mu$ l를 넣어 섞고 그 20  $\mu$ l를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램의 피크면적비로부터 표준액(LP 100  $\mu$ g/ml)의 피크면적비와 비교하여 단위 면적당 함량을 측정하였다.

### 방출시험

플라스터를 1.5×1.5 cm 크기로 각각 3개씩 잘라 박리지를 떼어내고 약물 함유 점착제층을 Valia-Chien 투과시스템에 잘 부착시켜 마운팅하였다. 시험액으로 1/15 M 인산이 수소칼륨 완충액(pH 4.56 및 pH 7.5) 3.5 ml를 각각 넣은 후 32±0.5°C 항온을 유지하면서 24시간 동안 600 rpm에서 magnetic star-head bar로 교반하였다. 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 12, 24시간 간격으로 100  $\mu$ l씩을 취하여 내부표준액(나프록센 100  $\mu$ g/ml) 100  $\mu$ l를 넣어 섞고 vortexing한 후 이 액 20  $\mu$ l를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램의 피크면적비로부터 표준액(LP 100  $\mu$ g/ml)의 피크면적비와 비교하여 누적 방출량을 구하였다. 방출률은 3회 측정하여 평균값으로 나타내었다.

### 피부 투과시험

적출 기니아피의 등피부에 LP 플라스터를 밀착시켜 침부하고 Valia-Chien 투과시스템에 마운팅한 다음 receptor solution으로 PEG 400의 생리식염수 용액(40%) 3.5 ml를 각각 넣은 후 32°C 항온을 유지하면서 24시간 동안 600 rpm에서 magnetic star-head bar로 교반하였다. 2, 4, 6, 8, 12, 24시간 간격으로 100  $\mu$ l씩을 취한 다음 시험액 100  $\mu$ l를 보충하였다. 투과액 100  $\mu$ l에 내부표준액(나프록센 5  $\mu$ g/ml) 100  $\mu$ l를 넣어 vortexing한 다음 이 액 20  $\mu$ l를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램의 피크면적비로부터 표준액(20  $\mu$ g/ml)의 피크면적비와 비교하여 LP의 누적 투과량을 구하였다. 투과량은 3회 측정하여 평균값으로 나타내었다.

### 플라스터로부터 LP의 경피흡수 실험

NZW계 토끼(2-3 kg) 4 마리를 1 군으로 하여 토끼의 등 부위의 털을 제모기로 잘 깎은 다음 1 매(10 cm×7 cm)당 30, 60 및 90 mg 함유 LP 플라스터를 마리당 1 매씩 밀착시켜 침부한 다음 1, 3, 6, 9, 12, 24 시간마다 귀정맥으로부터 2 ml씩 채혈한 다음 10,000 rpm으로 20분간 원심 분리하여 혈청을 분리하고 분석시까지 -20°C에 보존하였다. LP를 물에 녹이고 공혈청 0.4 ml에 LP의 농도가 ml당 0.25, 0.5 및 0.75  $\mu$ g이 되도록 100  $\mu$ l씩을 넣은 다음 나프록센 수용액(0.5  $\mu$ g/ml) 100  $\mu$ l 및 1N 염산 200  $\mu$ l씩을 넣고 3초간 vortexing하여 섞었다. 다음에 헥산·에틸 혼합액(7:3 v/v) 7.0 ml를 넣어 7분간 vortexing하여 추출하고 3000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 유층 5.0 ml를 원심분리관에 옮긴 다음 0.1% 트로메타민 용액 200  $\mu$ l를 넣고 3분간 vortexing하여 역추출하였다. 이것을 3000 rpm에서 5분간 원심분리하고 수층으로부터 30  $\mu$ l를 취하여 HPLC에 주입하였다. 얻은 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크면적에 대한 LP의 피크면적 비를 구하여 검량선을 작성하였다. 토끼로부터 얻은 동결 혈청을 실온에 방치하여 녹이고 1분간 vortexing한 다음 이 혈장 0.4 ml에 내부표준물질로서 나프록센 수용액(0.5  $\mu$ g/ml) 100  $\mu$ l 및 1N 염산 100  $\mu$ l씩을 넣고 3초간 vortexing하여 섞었다. 이하 위와 같게 조작하여 혈청 중 LP의 농도를 측정하였다.

### 카라기난 유발 흰쥐 족부종 억제 실험

체중 150~180 g 내외의 SD계 웅성 흰쥐를 사용하여 실험하였다. 16 시간 동안 절식하여 사용하였으며, 절식시 음수는 자유로이 섭취하도록 하였다. 플라스터를 뜯어내는 것을 방지하기 위해 실험 전날 미리 치아를 제거한 후 플라스터를 부착할 발목 부위의 털을 제모제를 이용하여 제거하였다. 발목에 1.2 cm×4 cm의 넓이의 control, LP를 30, 60 및 90 mg 함유하는 플라스터를 각각 부착하였다. 3시간

동안 약물이 흡수되도록 방치한 후 플라스터를 제거하였다. 발목부위에 기준선을 그어준 후 plethysmometer(Ugo Basile, model 7150)로 기준선까지의 부피를 측정하고 즉시 1% carrageenan 용액을 0.1 ml 씩 발바닥에 피하주사하였다. 주사후 3시간, 5시간에 늘어난 부피를 측정하고 그 때 마다 각각의 플라스터를 재부착하였다. 부종을 및 부종 억제율은 다음의 (1) 및 (2) 식과 같이 계산하였다. 유의성은 Student's t-test로 검정하였다.

$$\text{부종을 (increase of volume)} = (V_t - V_0)/V_0 \times 100 \quad (1)$$

단,  $V_0$  : 초기 부피(ml)

$V_t$  : 일정 시간 후의 부피(ml)

$$\text{부종 억제율 (\% inhibition)} = (E_c - E_d)/E_c \times 100 \quad (2)$$

단,  $E_d$  : 약물 투여군의 평균 부종율,

$E_c$  : 대조군의 평균 부종율

### 결과 및 고찰

#### LP 플라스터의 제조

접착제는 경피약물송달시스템의 주요한 구성 요소이며 시스템이 피부와 밀접한 접촉을 유지하는 데에 중요한 역할을 한다. 막투과 제어형, 매트릭스 확산 제어형 및 미세저장조형 등은 피부에의 부착성을 확보하기 위해 감압접착제(PSA)를 함유하고 있다(Chien, 1987). 근래에는 많은 시스템들이 접착제 중 약물 분산법을 이용하고 있다. 이 연구에서는 이러한 시스템의 설계와 제조가 용이한 아크릴계 PSA를 선택하였다. 이들 접착제는 자극과 독성이 없고 충분한 접착과 박리성을 가지고 있다.

PSA형 시스템의 설계에는 약물의 투과속도를 증가시키고 용해성을 향상시킬 수 있는 적절한 용제의 선택이 요구된다. 전보(Kim과 Chun, 2001)에서는 용액 처방으로부터 LP의 피부 투과를 향상시킬 수 있는 용제로 IPM과 PGL 및 이들과 DGME 간의 공용제를 제시한 바 있다. 따라서 이들 용제와 PSA류 3종을 택하여 LP 함유 플라스터를 Table I과 같은 여러 조성으로 제조하여 방출 및 피부투과 특성을 검토하였다.

우선 접착제가 약물 용액과 혼합되어 건조되었을 때 양호한 피부 부착성과 박리력이 확보될 필요가 있다. 따라서 유기용매에 녹여 액상으로 공급된 3종의 PSA 각 4g에 PGL-DGME(80:20 v/v)의 약물 용액(60 mg/ml) 1.0 ml를 혼합하여 고르게 섞고 탈기하여 수동식 도포기를 써서 두께 0.36 mm, 넓이 10 cm로 박리지에 고르게 도포한 후 실온에서 4시간 접착제 용제를 휘산시키고 다시 37°C에서 12시간 이상 건조한 후 지지체를 밀착시켜 플라스터를 제조하였다. Duro-Tak® 87-2196은 고형분이 45%로 이의 용제는 이소프로판올, 헵탄, 초산에칠, 톨루엔 및 2,4-펜탄디온

등의 휘발성 용제의 혼합액(44:34:15:7:1 w/w%)으로 되어 있다. 한편 약물을 녹인 PGL은 지용성의 비휘발성이며 DGME는 비점이 201°C로 휘산성이 낮다. 따라서 건조과정 중 LP를 녹인 공용제는 거의 휘산되지 않고 잔류하는 반면 PSA를 녹인 유기용제가 주로 휘산되어 약물을 녹인 용제가 LP의 피부투과에 영향을 미칠 것으로 생각된다. Duro-Tak® 87-2196의 경우 유기용제가 모두 휘산된 경우 약물 용액과 접착제 고형분의 비율은 1:1.8의 비율이 된다.

접착제에 따른 3종의 플라스터를 가지고 박리지의 박리성을 검토하였을 때 Duro-Tak® 87-2196은 박리지가 양호하게 벗겨졌으나 Duro-Tak® 387-2510과 387-2287은 응집력의 저하로 인하여 끈적끈적한 접착성 물질로 되고 지지체와 박리지 양측에 부착되어 박리상태가 다소 불량하였다.

#### PGL-DGME 공용제 함유 LP 플라스터의 평가

##### PGL-DGME 공용제 함유시 PSA 종류가 LP의 방출에 미치는 영향

Duro-Tak® 87-2196, 387-2510 및 387-2287로 제조한 3종의 플라스터로부터 LP의 방출속도를 검토한 결과 초기 1시간대에 각각 170±8, 148±11 및 173±14 µg/cm<sup>2</sup>의 급속한 방출을 보인 후 24시간대에는 각각 290±4, 249±32 및 349±26 µg/cm<sup>2</sup>의 방출속도를 보였다. 초기에 높은 방출속도를 나타내는 것은 표면 약물의 신속한 방출에 의한 burst-effect와 PSA 매트릭스 중 약물 용액의 함유비율이 약 46%에 달하여 매트릭스에 분산된 약물이 시험액으로 신속히 확산되기 때문인 것으로 생각된다. 그 이후부터는 잔여 약물이 곡도도가 큰 매트릭스 층을 확산제어와 1차식에 따라 방출되는 것으로 생각된다. 실제로 방출 데이터를 가지고 1차식 또는 Higuchi의 확산제어식에 따라 검토하였으나 방출 양식은 이들 두 형태의 어느 한쪽에도 양호한 상관성을 보여 주지 않았다.

접착 매트릭스로부터의 초기 빠른 방출은 피부로의 약물 접촉과 각질층의 약물 포화를 가능하게 하여 피부투과에 유리하게 작용할 것으로 기대된다. 따라서 PSA로는 방출성과 박리력이 양호한 Duro-Tak® 87-2196을 선택하고 여러 제조조건이 방출에 미치는 영향을 검토하였다.

##### 약물 용액과 PSA의 비율이 LP의 방출에 미치는 영향

PGL:DGME(80:20 v/v)의 공용매 0.2, 0.5, 1.0 및 1.5 ml에 LP를 각각 60 mg씩 녹이고 4g의 Duro-Tak® 87-2196 과 섞어 단위 면적당 약물농도가 일정하게 되도록 도포 두께를 조절하여 박리지에 도포하여 플라스터를 제조하였다. PSA와 용제의 배합비율을 달리한 4종의 플라스터는 박리력과 접착성이 양호하였다. PSA와 용제의 비율이 4:0.2, 4:0.5, 4:1.0 및 4:1.5일 때 24시간대의 각각

137±25, 251±28, 290±4 및 243±27 µg/cm<sup>2</sup>의 방출량을 보여 주었다. 즉, 접착제에 대한 용제의 비율이 감소함에 따라 매트릭스의 망목구조가 치밀하여져 확산이 제어되어 약물의 방출속도가 감소되고, 반면 그 비율이 커지면 PSA 매트릭스 중 상대적으로 친유성인 PGL이 많이 잔류하고 가소성 또한 커져 LP가 완충액으로 이행되는 것을 억제하기 때문인 것으로 보인다. 따라서 PSA와 약물 용액의 비율을 약물의 방출이 최대가 되도록 할 필요가 있다. 따라서 4 g의 Duro-Tak® 87-2196에 대해 LP 용액 1 ml를 사용하는 것으로 하였다.

#### 접착제 중 LP 농도가 방출에 미치는 영향

4 g의 Duro-Tak® 87-2196에 LP를 PGL-DGME 공용제(80:20)에 녹여 60, 120 및 180 mg/ml로 한 용액 1.0 ml를 넣어 섞고 제조방법에 따라 플라스터를 만들고 방출 시험을 행하였다. 그 결과를 1시간대에 각각 170±8, 254±13 및 320±39 µg/cm<sup>2</sup>의 방출량을 보여 주었고, 24시간대에는 각각 290±4, 480±4 및 795±72 µg/cm<sup>2</sup>의 방출량을 보여 주었다. 이와 같이 PSA 매트릭스 중 약물 농도가 증가할수록 누적 방출량도 증가되었다. 이는 LP의 피부 투과성이 높은 경우 PSA 매트릭스내 약물이 용량 의존적으로 이용될 수 있음을 나타낸다.

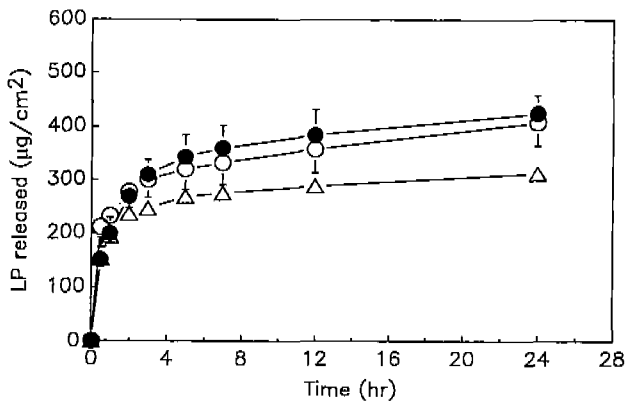


Fig. 1. Effect of IPM-DGME cosolvents on the release of LP from PSA matrix plasters (n = 3). Key: ○, IPM alone; ●, IPM : DGME = 80 : 20 v/v; △, IPM : DGME = 60 : 40 v/v

#### IPM-DGME 공용제 함유 LP 플라스터의 방출 및 피부 투과

PSA로는 Duro-Tak® 87-2196을 사용하고 용제로는 IPM-DGME계 공용제를 사용하여 약물 용량을 달리하여 플라스터를 제조하였다. 먼저 공용매 중 DGME의 비율을 0, 20, 40%(v/v)로 변화시키고 약물농도를 60 mg/ml로 일정하게 하여 용제의 조성이 PSA 매트릭스로부터 LP의 방출과 피부투과에 미치는 영향을 검토하여 각각 Fig. 1 및 2에 나타내었다. 친유성 용제인 IPM만을 사용하여 제조한 매트릭스로부터 LP는 매우 양호하게 방출되었으며, IPM-DGME 공용제 중 DGME의 비율이 20%일 때와 별다른 차이없이 초기 1시간에 급속한 방출을 보인 후 24시간까지 지속적으로 증가되었다. 그러나 DGME의 비율이 40%로 증가되었을 때는 방출속도가 다소 감소되었다. 이는 방출이 진행됨에 따라 친수성 용제인 DGME가 보다 빨리 방출되면서 매트릭스 층을 통한 약물의 확산이 지연되기 때문인 것으로 추정된다. 또한 초기 8시간까지의 투과속도는 IPM 중 DGME의 비율이 20 및 40%로 증가할수록 투과속도가 감소되었다. 그 이후 24시간대의 누적 투과량을 보면 40%가 첨가된

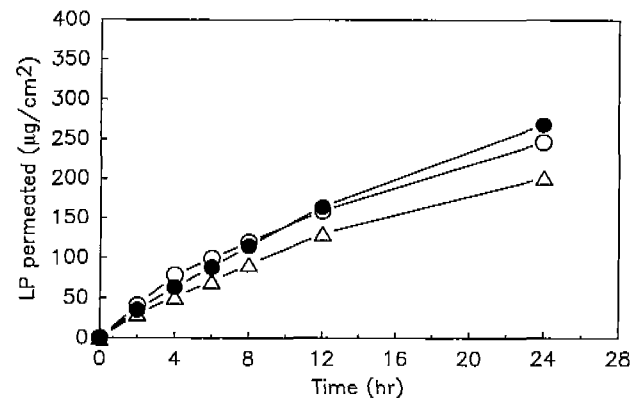


Fig. 2. Cumulative amount of LP permeated through excised guinea pig skin from PSA matrix plasters containing IPM-DGME cosolvents as a function of time (n = 3). Key: ○, IPM alone; ●, IPM : DGME = 80 : 20 (v/v); △, IPM : DGME = 60 : 40 (v/v)

Table II. Flux and lag time through excised guinea pig skin of LP plasters containing different doses and vehicles

Dose added into vehicle (mg/ml)	IPM : DGME ratio (v/v)	Thickness of wet mix applied (mm)	Drug content in dry adhesive (mg/cm <sup>2</sup> )	J (µg/cm <sup>2</sup> /hr)	T <sub>L</sub> (hr)
60	100 : 0	0.36	0.32 ± 0.04	12.1 ± 1.6	NA
60	80 : 20	0.36	0.30 ± 0.01	12.5 ± 1.6	NA
60	60 : 40	0.36	0.29 ± 0.03	10.6 ± 2.2	NA
60	60 : 40	0.51	0.56 ± 0.08	14.2 ± 3.0	0.32 ± 0.76
120	60 : 40	0.51	0.85 ± 0.01	24.5 ± 4.2	0.98 ± 0.55
180	60 : 40	0.51	1.19 ± 0.11	35.6 ± 6.0	0.84 ± 0.19

Data were expressed as the mean ± S.D. (n=3). J: steady state flux. T<sub>L</sub>: lag time. NA: not available.

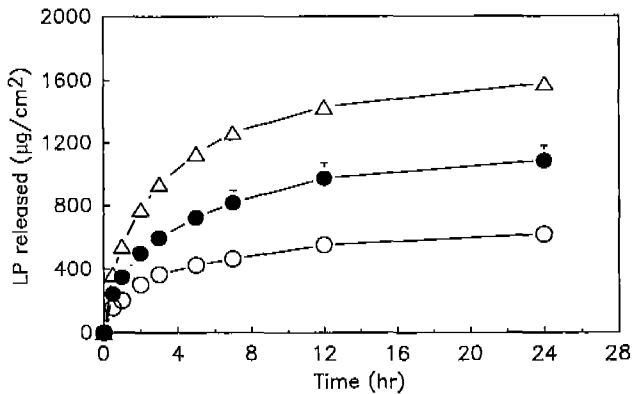
경우는 다소 낮은 투과율을 보인 반면, IPM 단독이나 이것에 DGME를 20% 첨가시킨 것 사이에는 큰 차이는 없었다. DGME의 첨가 비율이 커질수록 투과속도가 다소 낮아지는 것은 매트릭스 중 LP의 열역학적 활성도가 감소되고 피부 투과 촉진효과가 큰 IPM의 함유 비율이 상대적으로 감소되었기 때문인 것으로 생각된다. Table II에는 투과 프로파일로부터 구한 flux와 lag time을 나타내었다.

**약물 용량이 LP 플라스터의 방출과 피부투과에 미치는 영향**

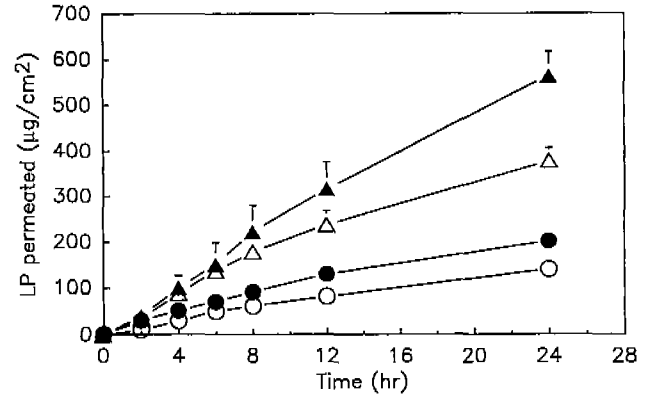
PGL-DGME(80 : 20) 및 IPM-DGME(60 : 40) 공용제 중 LP의 농도를 30-180 mg/ml로 달리하여 플라스터를 제조하고 이로부터 방출과 피부 투과에 미치는 약물 용량의 영향을 검토하였다. 24시간까지의 방출액과 투과액으로부터 LP의 분해에 기인한 피크는 전혀 관찰되지 않음으로 보아 LP는 이들 액 중에서 매우 안정함을 알았다. Fig. 3에는

IPM-DGME계의 공용제를 써서 만든 플라스터로부터의 LP 방출거동을 나타내었다. Loading dose가 30 mg/70 cm<sup>2</sup>에서 90 mg/70 cm<sup>2</sup>로 증대됨에 따라 방출속도도 용량 의존적으로 커졌다. PGL-DGME 공용제 중 LP의 용량을 증가시켜 제조한 플라스터로부터의 피부 투과 프로파일을 Fig. 4에 나타내었다. 또 IPM-DGME 공용제 중 LP의 용량을 달리한 플라스터로부터의 피부 투과 프로파일을 Fig. 5에 나타내었고 이로부터 구한 투과 flux와 lag time을 Table II에 정리하였다. 이에서 보면 IPM-DGME계로부터의 피부투과 속도는 PGL-DGME계보다 약 2배 컸다. IPM-DGME (60 : 40) 공용제 중 LP의 포화농도에 해당하는 농도(180 mg/ml)로 녹여 플라스터를 제조한 경우 방출속도와 투과속도를 극대화할 수 있었으며 투과 flux는 35.6±6.0 µg/cm<sup>2</sup>/hr에 달하였다.

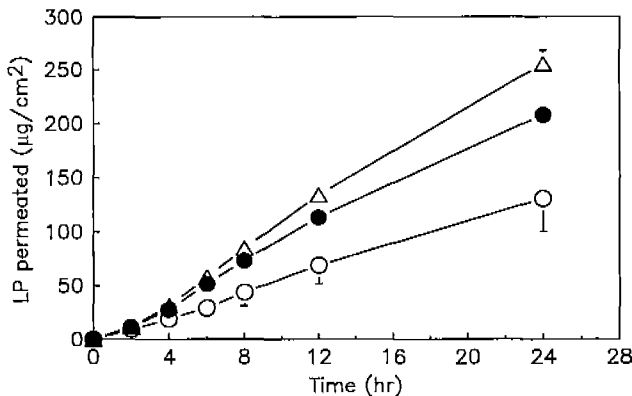
또 투과 flux를 플라스터의 단위 면적당 약물 함량에 대하여 플로트한 결과를 Fig. 6에 나타내었다. 단위 면적당



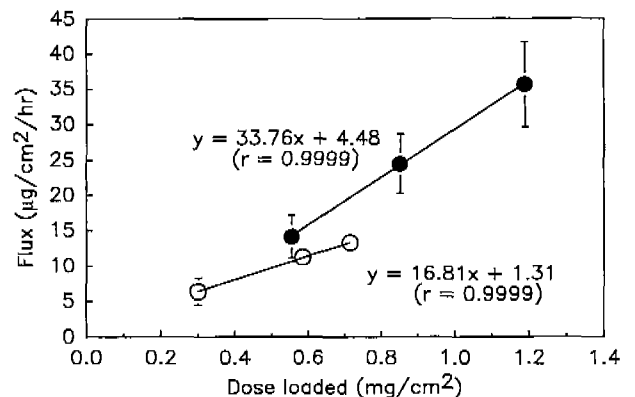
**Fig. 3.** Effect of loading dose on the release of LP from PSA matrix plasters containing IPM-DGME cosolvent (60 : 40 v/v) (n = 3). Key: ○, 30 mg/70 cm<sup>2</sup>; ●, 60 mg/70 cm<sup>2</sup>; △, 90 mg/70 cm<sup>2</sup>



**Fig. 5.** Effect of loading dose on the permeation of LP through excised guinea pig skin from PSA matrix plasters containing IPM-DGME cosolvent (60 : 40 v/v) (n = 3). Key: ○, 15 mg/70 cm<sup>2</sup>; ●, 30 mg/70 cm<sup>2</sup>; △, 60 mg/70 cm<sup>2</sup>; ▲, 90 mg/70 cm<sup>2</sup>



**Fig. 4.** Effect of loading dose on the permeation of LP through excised guinea pig skin from PSA matrix plasters containing PGL-DGME cosolvent (80 : 20 v/v) (n = 3). Key: ○, 30 mg/70 cm<sup>2</sup>; ●, 60 mg/70 cm<sup>2</sup>; △, 90 mg/70 cm<sup>2</sup>



**Fig. 6.** Relationship of dose and flux for LP plasters containing different cosolvents. Key: ○, PGL : DGME = 80 : 20 v/v; ●, IPM : DGME = 60 : 40 v/v

**Table III.** Physical properties of adhesive layer of LP plasters containing different doses

Doses loaded (mg/70 cm <sup>2</sup> )	Thickness (μm)	Weight (mg)	Drug content (mg/cm <sup>2</sup> )	Peeling strength (g/mm)
30	16.7 ± 2.2	34.7 ± 2.2	0.56 ± 0.08	258.0 ± 56.0
60	16.5 ± 1.5	34.5 ± 1.5	0.85 ± 0.01	262.9 ± 40.0
90	15.9 ± 1.7	33.9 ± 0.2	1.19 ± 0.11	294.1 ± 141.2

Data were expressed as mean ± SD (n = 3) except for peel test (n = 4).

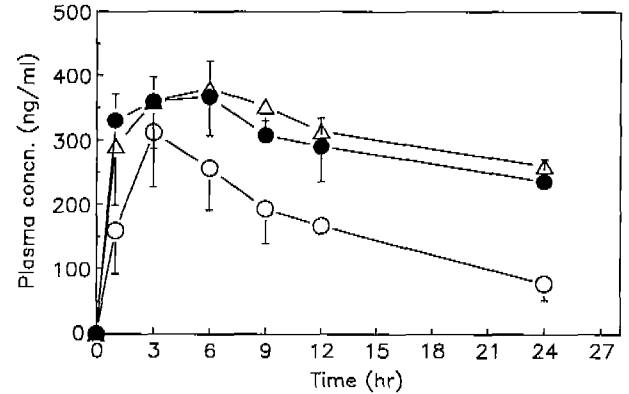
Peeling strength of Ketotop<sup>®</sup> plaster as a reference was determined to be 187.4 ± 9.1 g/mm.

약물의 함량이 증가할수록 두 공용제 처방 모두 피부투과가 직선적으로 증가되었다. 이러한 결과는 경피약물송달시스템의 설계에서 용량의 조절로 필요한 혈중농도의 달성이 가능함을 제시하는 것이다.

### LP 플라스터의 물성 평가

이상의 연구결과로부터 약물방출과 피부 투과성이 확보된 PSA 플라스터를 설계하였다고 생각된다. 따라서 용량별로 3종의 LP 플라스터를 제조하여 두께, 단위 면적당 중량 및 함량, 결정성장, 박리강도 등을 평가하였다. 그 결과를 Table III에 나타내었다. 이에서 보면 점착제 조성 중 약물의 용량 증가는 전체적인 두께와 중량에 별다른 영향이 없었다. 약물의 평균 함량은 0.51 mm로 도포한 경우의 결과로 용량증가에 따라 단위면적당 함량이 용량 의존적으로 증가되었다. 동일한 용량의 경우라도 약물 함량에 다소의 편차가 있는 것은 수공법에 따른 부위별 두께의 차이가 있기 때문으로 생각되며 대량 자동화 공정에서는 편차가 거의 없어질 것으로 기대된다. 또한 제조 후 실온 방치하에 1주일 경과한 후 점착제 매트릭스 층에 대해 20×4배로 표면을 현미경으로 관찰한 결과 결정이나 침전물의 생성은 전혀 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 용제 중 용해성이 낮거나 loading dose가 높은 경우 경시 보존 중 흔히 일어날 수 있는 결정 성장에 따른 방출 및 투과 감소의 문제점이 없을 것임을 제시한다.

점착제는 사용시 박리지를 제거할 때 점착제가 박리지에 묻어나오거나, 사용후 피부로부터 떼어낼 때 피부로부터 양호하게 떨어져 나와야 한다. 이를 위해서는 점착제가 적절한 점착력과 응집력이 균형을 이루어야 한다. 피부에 대한 점착력은 경피적용시스템의 플라스터에서는 12시간 또는 그 이상의 기간에 걸쳐 양호한 밀착상태를 유지할 필요가 있으며 피부로부터의 수분이나 지방 등 분비물 및 기계적 운동 등에 의해 점착력이 감소되어 일부 들뜨거나 쉽게 벗겨져서는 안된다. 이러한 점착력 정도의 기준치는 보통 150 g/mm인 것으로 알려져 있다. 비교로 측정된 케토포<sup>®</sup> 점착력(박리강도)은 187 ± 9 g/mm로 나타난 반면 이 연구의 LP 플라스터 3종의 점착력은 다소의 편차는 있으나 모두 250 g/mm 이상으로 나타나 용량에 관계없이 점착력이 매우 양호하였다. 부위별로 점착력의 편차가 있는 것은 용매의 휘산 과정에서 생긴 기포형성에 기인하는 것으로 건조방법의



**Fig. 7.** Plasma drug concentration profiles after dermal application of LP plasters in rabbits (n = 4). Key: ○, 30 mg/70 cm<sup>2</sup>; ●, 60 mg/70 cm<sup>2</sup>; △, 90 mg/70 cm<sup>2</sup>

검토로 기포형성은 억제될 수 있다고 생각된다.

### LP 플라스터의 경피 흡수

플라스터 1매(10 cm×7 cm)당 LP를 30, 60 및 90 mg 함유하도록 제조한 3종의 플라스터를 토끼의 등부위에 1매씩 밀착시키고 경시적으로 얻은 혈장의 약물농도를 측정하였다. 그 혈장중 농도시간곡선을 Fig. 7에 나타내었다. LP의 혈장중 농도는 LP 용량이 30 mg에서 60 mg으로 2배 증가함에 따라 현저히 증대하였으나 60 mg과 90 mg 함유 플라스터들 간에는 큰 차이가 없었다. 그러나 혈장중 농도-시간 곡선에서 보는 바와 같이 함량이 30 mg인 경우는 혈장중 농도가 3시간대를 기점으로 12시간까지 다소 빠르게 감소된 후 24시간까지 지속된 반면 60 및 90 mg인 경우는 1시간대부터 24시간까지 혈장중 농도가 높게 유지되었다. 저용량(30 mg)의 경우 혈중농도가 피크에 이른 후 다소 빠르게 감소되는 것은 투과 후 분해 효소의 공격을 고용량에 비해 상대적으로 크게 받기 때문으로 추정된다. LP를 1매당 30, 60 및 90 mg 함유하는 플라스터의 최고혈장중농도(C<sub>max</sub>, mean ± S.E.)는 각각 392 ± 42, 400 ± 44 및 417 ± 72 ng/ml로 산출되었으며, 최고혈장중농도 도달시간(T<sub>max</sub>)은 각각 4.0 ± 1.7, 3.8 ± 0.8 및 5.3 ± 0.8 hr로 나타났다. C<sub>max</sub>나 T<sub>max</sub> 모두 용량에 따른 유의적인 차이는

없었다. 한편  $AUC_{0-24}$ 는 각각  $4118 \pm 59$ ,  $6951 \pm 230$  및  $7448 \pm 1315$  ng · hr/ml로 산출되었다. 용량이 30 mg인 플라스터에 비해 60 및 90 mg에서 각각 약 1.7 및 1.8배 증대되었다.

**LP 플라스터의 소염효과**

LP를 1 매당 30, 60, 90 mg 함유하는 플라스터 3종에 대해 카라기난 유발 흰쥐 족부중실험을 행하였다. 대조군 (n=9)의 부종률은 3 및 5시간째에 각각  $56.9 \pm 5.6$  및  $75.6 \pm 5.6\%$ 로 나타나 대체로 양호한 부종 유발률을 보였다. 부종 유발시 플라스터를 적용한 경우 부종 유발이 약간 저하되는 경향이 있으나 이 실험에서는 카라기난을 주사한 후 3시간에서 60% 가까운 부종이 유발되었으므로 검체의 효과를 검증하기에는 적절할 것으로 예상되었다. LP 플라스터를 적용한 후의 시험군(n=8)의 부종억제율은 2, 4, 6 mg 용량과 케토톱®(2 mg)에서 3시간대에 각각 7.4, 5.9 및 6.6 및 18.8%, 5시간대에 각각 14.6, 15.2, 16.5 및 20.5%이었으나 상호 유의성 있는 차이는 없었다. 이로 볼 때 LP의 용량 의존적인 부종 억제는 관찰되지 않았고, 케토톱® 유의성 있는 차이가 없었다. 일반적으로 카라기난 유발 족부중 실험에 있어서 경구투여시 부종억제효과를 확인하기 위해서는 30% 이상의 억제율을 나타낼 필요가 있다. 그러나 LP 플라스터의 부종억제 효과가 5시간대에서 케토톱® 유사하고, Fig. 7에서와 같이 LP의 혈중농도가 높게 지속되는 점을 고려하면 경피흡수제제로의 개발 가치가 매우 높다고 하겠다.

LP는 전신순환에서 방향환이 활성형인 *trans*-OH의 대사체로 환원되어 이것이 프로스타글란딘 합성효소를 억제하는 것으로 알려져 있다(Matsuda *et al.*, 1982; Tanaka *et al.*, 1983). 따라서 류마티스 관절염 등 국소의 피부를 투과한 LP는 곧 환원되어 본래의 약작용을 나타낼 것으로 예측된다. 또한 LP는 말초성 진통·해열약으로 케토프로펜보다 진통작용이 10-20배 강하고 소염효과도 동등 이상이며 위장장애가 상대적으로 약하다는 보고(Misaka *et al.*, 1981; Terada *et al.*, 1984)를 고려할 때 소염효과가 있고 국소 진통작용이 강한 새로운 경피흡수 플라스터의 개발이 기대된다. 제품화 연구를 위해서는 진통효과 및 피부자극시험 등이 더욱 수행되어야 할 것이다.

**결 론**

록소프로펜(LP)을 함유한 감압 점착성(PSA) 플라스터를 제조한 후 이로부터 약물 방출, 피부투과에 미치는 여러 인자와 경피흡수 및 소염효과 등을 검토하였다. 그 결과 얻은 주된 결론은 다음과 같다.

1. PSA 매트릭스로서는 Duro-Tak® 87-2196이, 용제로서

는 IPM-DGME(60 : 40 v/v)의 공용제가 적합하였으며 이로 부터 약물방출은 신속하며 지속적이었고 용량 의존적이었다. 제조된 LP 플라스터는 두께와 중량이 균일하였으며 양호한 점착력을 가졌고, 경시적인 침전형성이나 결정성장 등이 인정되지 않았다.

2. IPM-DGME(60 : 40 v/v)의 공용제 중 LP를 180 mg/ml 까지 녹일 수 있었다. 이 공용제 중 DGME의 비율이 0~40% 범위에서 방출과 투과에 별다른 변화가 없었다.

3. PSA 플라스터로부터 기니아피프 피부투과는 LP의 용량을 30, 60 및 90 mg/70 cm<sup>2</sup>로 증가시켰을 때 flux가 각각 14.2, 24.5 및 35.6 μg/cm<sup>2</sup>/hr로 증대되었다.

4. LP 플라스터는 토끼 피부를 신속히 투과하여 혈중농도가 24시간 지속되었다. LP 30, 60 및 90 mg 용량에서 최고혈중농도는 392-417 ng/ml로 용량에 따른 차이는 별로 없었으나  $AUC_{0-24hr}$ 는 각각  $4118 \pm 59$ ,  $6951 \pm 230$  및  $7448 \pm 1315$  ng · hr/ml이었다.

5. LP 플라스터는 카라기난 유발 흰쥐 족부중 시험에서 2-6 mg/rat의 용량에서 용량 의존적인 부종 억제는 나타나지 않았으나 적용 5시간에서의 부종억제율은 시판 케토프로펜 제제(케토톱®)와 유의성 있는 차이는 관찰되지 않았다.

이상으로 볼 때 LP의 새로운 투여제형으로 drug-in-adhesive 매트릭스형 경피약물송달시스템의 개발이 기대된다.

**문 헌**

Amako, T., Takagish, N., Hiruzaki, T., Sugioka, Y., Takagish, K. and Suzuki, K. (1985). Evaluation of clinical effect of loxoprofen on cervicobrachial syndrome and periathritis of the shoulder. *Rinsho To Kenkyu* **62**, 214-229.

Aoki, T., Sugawara, S., Hoshino, T. and Yamamoto, M. (1986). Evaluation of clinical effect of loxoprofen on osteoarthritis of the knee. *Igaku No Ayumi* **136**, 983-1001.

Chae, J. B., Jeon, H. R., Lee, S. M., Jeong, N. J., Kim, S. K., Kim, N. S., Cho, K. D. and Kim, D. Y. (1999). Antiinflammatory and analgesic activities, and plasma concentration of loxoprofen sodium plasters. *J. Appl. Pharmacol.*, **7**, 198-203.

Chien, Y. W. (1987). *Transdermal Controlled Systemic Medications*, Dekker, New York, pp. 1-81.

Igarashi, M., Ogawa, N. and Nobunaga, T. (1985). Double-blind evaluation comparing CD-600 (loxoprofen sodium) and indomethacin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ryumachi* **25**, 61-72.

Kim, T. S. and Chun, I. K. (2001). Enhanced penetration of loxoprofen from solution formulations across excised guinea pig skin. *J. Kor. Pharm. Sci.* **31**, 217-224.

Matsuda, K., Onishi, K., Sha, T., Yamazaki, M., Tanaka, Y. and Tanaka, K. (1982). Mechanism of action of a new antiinflammatory agent, CS-600, mainly on its inhibitive action of prostaglandin synthesis. *Jap. J. Inflamm.* **2**, 263-



- 266.
- Misaka, E., Yamaguchi, T., Iizuka, T., Kamoshida, K., Kojima, T., Kobayashi, K., Endo, Y., Misawa, Y., Kobayashi, S. and Tanaka, K. (1981). Anti-inflammatory antipyretic and analgesic activities of a new antiinflammatory agent: sodium-2[4-(2-oxocyclopentan-1-ylmethyl)phenyl]propionate dihydrate (CS-600). *Pharmacometrics* **21**, 753-771.
- Sugimoto, M., Kojima, T., Asami, M., Iizuka, Y. and Matsuda, K. (1991). Inhibition of prostaglandin production in the inflammatory tissue by loxoprofen-Na, and antiinflammatory prodrug. *Biochem. Pharmacol.* **42**, 2363-2368.
- Tanaka, Y., Nishikawa, Y. and Hayashi, R. (1983). Species differences in metabolism of sodium 2-[4-(2-oxocyclopentylmethyl)-phenyl]propionate dihydrate (loxoprofen sodium), a new antiinflammatory agent. *Chem. Pharm. Bull.* **31**, 3656-3664.
- Terada, A., Naruto, S., Wachi, K., Tanaka, S., Iizuka, Y. and Misaka, E. (1984). Synthesis and antiinflammatory activity of [(cycloalkylmethyl)phenyl]acetic acid and related compounds. *J. Med. Chem.* **27**, 212-216.
- Uchida, Y., Narita, Y., Kushiro, H., Nakajima, N. and Hoshiyama, T. (1984). Clinical evaluation of loxoprofen on postexodontic pain. *Oral Ther. Pharmacol.* **3**, 32-48.
- 阿部重人, 鹽川優一. (1985). CS-600 (ロキソプロフェン・ナトリウム)の臨床第I相試験, 炎症 **5**, 67-79.