

케토프로펜 패취제의 제제설계 및 피부 투과 특성

오홍설* · 이용석 · 김하형 · 이광표

중앙대학교 약학대학

(Received June 20, 2001; Revised July 11, 2001)

Formulation and Skin Permeation Characteristics of Ketoprofen Patches

Heung Seol Oh*, Yong Seok Lee, HaHyung Kim and Kwang Pyo Lee

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

Abstract — Ketoprofen (KP) was formulated as a transdermal patch using the percutaneous penetration enhancers sorbitan monooleate (SMO), polyvinylpyrrolidone (PVP). The control patch without penetration enhancers showed a KP flux of $8.9 \pm 0.75 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. The flux was increased in proportion to the concentration of SMO added. Furthermore, lag times were decreased upon addition of SMO. Conversely, the skin flux of KP was decreased in proportion to the concentration of PVP added. Pharmacokinetic parameters including C_{max} , T_{max} , and AUC were increased when SMO was added. However, C_{max} was significantly decreased by the addition of PVP. T_{max} was not significantly different in 2%, 4%, and 8% PVP patches. Patches containing 4% PVP showed the highest AUC value ($19.158 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$). We found that the effectiveness of the two percutaneous penetration enhancers for topical KP patches was similar, with the addition of appropriate amounts of HPC modifying both skin flux and lag time of KP in the patches. In conclusion, it is possible to manufacture KP patches exhibiting high AUC, high skin flux, and short lag time using percutaneous penetration enhancers of SMO and PVP.

Keywords □ Ketoprofen, transdermal patch, enhancer, pharmacokinetic parameter

케토프로펜(Ketoprofen, KP)의 화학명은 2-(3-benzoylphenyl)propionic acid로서 약산성 비스테로이드계 항염증제이며 진통, 해열작용도 갖고 있다.^{1,2)} KP는 물에는 난용성이나 알코올, 클로로포름, 에테르에는 쉽게 녹고, 경구 투여한 후 소화관에서 신속하게 흡수되어 1~2시간 이내에 최고혈중농도에 도달하며, 음식물은 흡수속도를 감소시키지만 흡수정도를 감소시키지는 않는 것으로 알려져 있다. 혈장 중에서는 99%가 혈장 단백질에 결합되며 약 2시간의 짧은 생물학적 반감기를 가지고 있고, 간에서는 glucuronic acid와 콘쥬게이션을 하여 그 포합체는 뇨로 배설된다.³⁻⁷⁾ KP는 NSAIDs와 유사한 약리작용을 가지고 있으며, 소염,

진통 및 해열 작용을 나타내며 정확한 작용기전은 밝혀지지 않았으나 주로 prostaglandin합성의 저해와 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. 즉, arachidonic acid로부터 prostaglandin 전구체들(endoperoxides)이 생성되는데 촉매작용을 하는 효소인 cyclooxygenase를 저해함으로써 신체조직 내에서의 prostaglandin의 합성을 저해하는 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹⁰⁾

한편 KP의 경구투여는 바람직하지 못한 전신성 부작용과 궤양을 수반할 수 있는 위장관 자극을 나타낸다.^{11,12)} 그 결과로서 Borsa 등¹³⁾은 착물인 ketoprofen lysine을 제조하여 서방성을 약물속도론적으로 시험하였고, Chevallard 등¹⁴⁾은 ketoprofen lysine의 유효성과 내성을 시험하였다. Caruso 등¹⁵⁾은 새로운 서방형 제제에 대한 생체이용률에 관한 연구를 실시하였고, Hagan¹⁶⁾은 KP의 지연방출성 송달법을 새로이 개발하

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-820-5612 (팩스) 02-823-5612

려고 시도하였으며, Kamiya 등¹⁷⁾은 flurbiprofen, ketoprofen, indomethacin 등 약물의 polyacrylic acid 수성·젤 제제를 제조하여 직장내 흡수의 실험을 시행하였다. 한편 KP의 전신성 부작용과 위장관 자극을 감소시키려는 시도로서 Saita 등¹⁸⁾은 젤 제제를 약물학적으로 시험하였고, Kyuki 등¹⁹⁾은 KP의 크립제의 소염작용을 시험하였으며, Fujimura 등²⁰⁾은 KP연고제에 대한 약물학적 실험을 실시하였다.

그러나 KP의 용량이 과도하게 큰 경우에는 이상 열거한 각종 제형을 만드는데 지장을 초래하였으며, 이를 극복하기 위하여 Yukawa 등²¹⁾은 KP의 각종 경피 흡수촉진제를 모색하였다. 현재까지 알려진 KP의 유효한 경피흡수촉진제로 지방산과 요소 이외에 cis-p-menthane, d-limonene, menthone, l-menthol, carveol, cineole 등 terpenes가 개발되었다.^{22,23)}

KP는 혈중반감기가 짧아 경피흡수형 제제로의 개발에 적합한 소염, 진통제이며,²⁴⁾ KP의 피부를 통한 국소투여의 시도는 젤 타입이 최초로 개발되었으나 연속 사용시 조직내 유효한 혈중농도를 유지하기가 어려운 결점이 지적되었다. 그 이후 적절한 흡수촉진제를 첨가한 액상의 reservoir 형태의 제제와 matrix type의 첩포제가 국내에서 개발되어 시판되고 있다.

본 연구에서는 유효한 흡수촉진제와 matrix를 검색하고 피부투과성이 신속하고 생체이용률이 높으며 피부자극성이 적은 KP의 matrix type patch를 사람 카다베르 피부에 부착하여 KP의 경피투과성을 시험함으로써 인체피부에 부착하였을 때의 경피투과 특성을 연구하고자 하였으며, 이를 위하여 각 패취의 skin permeation enhancer 첨가 효과를 평가하고 각 formulation에서의 첨가 효과를 사람 카다베르 피부를 통한 skin flux로 확인 한 다음 이를 흰쥐를 대상으로 한 동물실험과 비교하였으며, 동물실험에서는 AUC, C_{max}, T_{max}를 구하여 생체이용률을 비교하였다.

실험방법

시약 및 기기 - Ketoprofen은 Sigma에서 구입하여 사용하였다. l-menthol, K₂CO₃, 수소화나트륨인산염, 염화나트륨, 메탄올은 Junsei Chemical사로부터 구입하였다. 패취 제작시 사용한 acrylate계 접착제는 DuroTak으로 National Starch사의 제품을 사용하였으며 hydroxypropyl cellulose(HPC), sorbitan monooleate

(SMO)는 ICI사, polyvinyl pyrrolidone(PVP)는 BASF사의 제품을 사용하였다. Triacetin은 Eastman사에서 구입하였으며, GC/MS분석에 internal standard로 이용한 flurbiprofen은 삼일제약에서 공급받아 사용하였다. 기타 시약은 일급 또는 특급 시약을 사용하였다. 실험에 사용한 초순수(저항≥18 Mohm·cm⁻¹)는 Millipore System(Milli-Q UF plus)을 이용해 실험실적으로 제조하여 사용하였다. 피부투과 실험에 이용한 Franz cell은 vertical type으로 한국 화인(주)에서 제작한 것으로 receptor 부피는 5 ml, 투과면적은 0.636 cm²이며, water bath는 Brookfield사의 TC 500을 사용하였다. 또한 혈청을 분리하기 위해서 원심분리기는 한일과학산업(주)의 Micro 17TR을 사용하였으며, 교반기는 Thermolyne의 Maxi Mix II를 사용하였다.

패취의 제조방법 - 대조 검체 젤의 제조는 메탄올에 우선 l-menthol을 녹인 후 다시 여기에 triacetin을 가한 다음 KP 약물을 녹이고, 여기에 acrylate계 접착제 용액을 가하여 24시간 rolling mixer에서 잘 혼합하였다. 시험 검체 젤의 제조는 메탄올에 KP를 녹인 후 여기에 l-menthol, triacetin, SMO를 가한 다음 여기에 HPC와 PVP를 혼합하여 rolling mixer에서 24시간 용해시켰다. 그 다음 용매가 혼합된 DuroTak(acrylate계 접착제)을 가하여 다시 24시간 rolling mixer에서 혼합하고, 필름코팅 전에 균일한 혼합을 위하여 추가로 2시간 초음파를 이용한 혼합을 실시하였다. 실리콘이 코팅된 polyester필름을 시험용 coating/drying장치의 바닥에 고정시킨 후 코팅 브레이드를 장착하여 고정된 필름과 적절한 간격이 400 micrometer가 되도록 마이크로 조절 나사로 조정하였다. 그 다음 젤을 필름에 적당량 부은 후 곧바로 브레이드로 젤을 밀면서 코팅하였다. 코팅 후 3-5분간 공기 중에서 용매를 휘발시킨 후 코팅판을 coating/drying장치의 급배기 시스템이 작동하는 오븐 안으로 밀어 넣고 100°C에서 10분간 건조시키면서 접착제가 curing되도록 하였다. 완전히 건조된 코팅필름을 장치에서 풀어 낸 후 고정된 backing film과 밀착시킨 후 로울러로 잘 문지르고, 코팅된 접착층이 backing film으로 전사되었는지 확인하여 전사가 될 때까지 로울러로 잘 문지러 접착층을 전사시켰다. 이 때 backing film으로는 Scotchpak(3M, USA)을 사용하였다. Laminating된 패취 필름은 적절한 면적을 갖는 형태로 절단하였다.

Table I - Composition of ketoprofen patches

Composition (%)	RS	S ₀	S ₅	S ₁₀	S ₁₅	P ₀	P ₂	P ₄	P ₈	H ₁	H ₂
Ketoprofen(KP)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Triacetin	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Hydroxypropyl cellulose (HPC)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Sorbitan monooleate (SMO)	0	0	5	10	15	10	10	10	10	10	10
Polyvinylpyrrolidone (PVP)	0	4	4	4	4	4	2	4	8	4	4
Menthol	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
DuroTak	92	88	83	78	63	78	80	78	74	77	76
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

시험검체의 조성 - 시험에 이용한 KP 패치의 조성은 Table I과 같이 control patch를 제조한 후 triacetin의 함량을 1%로 하고 SMO 농도에 따른 투과도를 알아보기 위해 SMO가 0, 5, 10, 15% 함유된 패치를 제조하였다. 또한 PVP의 농도에 따른 투과영향을 알아보기 위해 PVP가 0, 2, 4, 8% 함유한 패치를 제조하였으며 HPC 1, 2% 함유된 패치로 제조하여 투과도를 비교하였다.

사람 카다베르 피부의 처리 - 사람 카다베르 피부는 사망 한 사체에서 72시간 이내 적출하여 글리세린으로 처리한 후 냉동 보관된 것을 IIAM(International Institute for the Advancement of Medicine, USA)에서 구입하여 -70°C 냉동고에 보관하였다. Franz cell을 이용한 투과도 실험을 실시하기 전에 skin을 꺼내 필요한 만큼의 크기로 자른 후 해동시키고 남은 skin은 다시 냉동 보관하였다. 해동된 skin은 피부에 묻어 있는 glycerin을 제거하기 위해 2~3차례 milli-Q수로 세척하여 제거한 후 60°C의 수욕상에 넣어 2~3분간 방치한 다음 꺼내 핀셋을 이용하여 조심스럽게 표피층을 분리하였다. 분리된 표피층은 확대경을 이용하여 손상된 부분을 확인하였다.

피부 투과도 실험 - Modified Franz cell의 투과면적 부위를 덮을 만큼의 크기로 자른 사람 카다베르 피부의 표피 각질층을 receptor phase의 윗 부분에 놓고 적출한 각질층이 위쪽으로 향하고 표피쪽이 receptor phase 쪽을 향하도록 modified Franz cell 위에 고정시켰다. 이때 receptor phase로는 실험 전 미리 32±1°C로 가온한 인산염 완충액(pH 7.4)을 사용하였으며, 황산가나마이신 0.002%를 첨가하여 표피의 bacterial degradation을 방지하였다. 실험 직전에 receptor phase 위에 skin을 올려놓고 그 위에 1

cm² 크기의 patch를 붙였다. Skin은 실험하기 전에 37±0.5°C의 인산염 완충액에서 30분간 방치하여 평형에 도달하게 하였고, 셀의 부피는 5 ml, 온도는 37±0.5°C이 유지되도록 하였으며 투과된 약물이 신속하게 혼합되도록 magnetic stirrer를 이용하여 일정한 속도를 유지하면서 교반하였다. Receptor phase로 방출되는 약물량을 일정 시간마다 0.1 ml씩 채취하여 GC/MS로 분석하였다. 채취된 양은 즉시 같은 양의 인산염 완충액으로 보충하였다.

GC/MS에 의한 KP의 분석 - KP의 추출 및 유도체화 방법으로는 시료를 일정량 취해(혈액은 0.5 ml) 내부표준품으로 10 µg/ml의 flurbiprofen 100 ml씩을 넣고 5M-HCl을 가해 pH 2~3으로 조정된 뒤 3 ml의 diethyl ether를 넣고 20분간 rotator를 이용하여 추출하였다. 추출한 뒤 2,300 rpm에서 10분간 원심분리하여 유기용매층을 취한 뒤 질소농축하였다. 농축된 잔사에 150 µl의 acetone를 넣고 무수 K₂CO₃ 50 mg, methyl iodide 50 µl를 넣고 밀봉하여 60°C 진공 오븐에서 60분간 반응시킨 뒤 냉각하여 GC/MS에 2 µl씩 주입하여 분석하였다. GC/MS는 HP 5972 MSD를 사용하였으며 column은 HP-5MS fused silica capillary column(30 m×0.25 mm i.d. 0.1 µm)을 사용하였다. Carrier gas인 He의 유속은 0.5 ml/min이었으며 column온도는 100°C부터 200°C까지는 25°C/min씩, 200°C부터 300°C까지는 15°C/min씩 상승시켰으며 300°C에서 3분간 머무르게 하였다. 주입구의 온도는 280°C, transfer line의 온도는 250°C, electron multiplier는 1600V, electron energy는 70 eV이었다. SIM mode 사용하기 위하여 메칠화된 KP의 base ion인 209 m/z, 내부표준물질로는 메칠화된 flurbiprofen의 base ion인 199 m/z를 선택하여 각각의 유지시간대에서 이들 이온을 측정하여 함량시험을

실시하였다.

경피 흡수 실험 - 체중 250~300 g의 Sprague-Dawley계 흰쥐 5마리를 이용하여 경피투여할 때의 약물동력학적 특성 및 생체이용률을 산출하기 위해서 제작한 KP 패취를 사용하여 흰쥐의 등 부위에 경피투여하였다. 이때 사용한 흰쥐 등 부위의 털은 실험 하루 전날 제모기를 이용하여 털을 제거한 후 3% thioglycolic acid 크림을 이용하여 잔털을 제거하였다. 투여방법으로는 하루 전날 털을 제거한 등 부위의 피부에 제작한 패취를 부착한 후 패취부분은 밖으로 노출될 수 있도록 청테이프에 구멍을 만든 후 테이프로 흰쥐의 몸통을 감아서 부착하는 방법으로 하여 패취가 떨어지거나, 흰쥐에 의해서 손상 받는 것을 방지하였다. 경피 투여한 후 0.5, 1, 2, 4, 6, 9, 12, 18, 24, 36시간 간격으로 눈에 있는 안정맥을 통해서 100 µl 씩을 채혈하였다.

실험동물 및 채혈 - 체중 250~300 g의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 실온 20±2°C로 유지되도록 관리되는 중앙대학교 약학대학 실험 동물실에서 2주 이상 사육하여 적응시킨 후 실험에 사용하였고, 고형 사료 및 물은 충분히 공급하였다. 실험동물은 실험 하루 전에 절식 시켰고, 실험시 채혈을 위하여 에테르 마취를 시킨 후 일정한 시간마다 안 정맥에서 채혈하였다. 채혈한 혈액은 원심분리기를 이용하여 4,000 rpm에서 3분간 원심분리하여 혈장을 얻은 후, -70°C에서 분석 시까지 보관하였다.

Pharmacokinetic Parameters의 산출 - 제작한 KP 패취를 이용한 *in vivo* 실험에서 KP의 약물속도론적 파라미터로서 AUC_{0-36hr}, C_{max} 및 T_{max}를 구하였다. AUC_{0-36hr}는 각 흰쥐의 혈장중 약물농도-시간곡선으로부터 사다리꼴 공식으로 구하였고, 최고혈중농도인 C_{max}와 최고혈중농도 도달시간 T_{max}는 혈장중 약물농도-시간 곡선에서 직접 읽어 구하였다. 경피투여의 AUC_{0-36hr}, C_{max} 및 T_{max}에 대하여 Student's t-test를 이용하여 유의성 검정을 하였다.

실험결과 및 고찰

KP의 GC/MS 정량 - 시료 및 혈장중의 정량은 100~1,000 ng범위에서 검량선을 작성하였으며 상관계수의 값은 0.99이상이었으며, *in vitro* 패취 투과액의 0.2~5 µg범위에서 검량선을 작성하였으며 상관계수의 값은 0.99이상이었다.

사람 카다베르 피부를 통한 KP의 투과 - 흡수촉진제로 triacetin 1%를 첨가하고 여기에 0%, 5%, 10%, 15%의 SMO를 함유하는 패취(S₀, S₅, S₁₀, S₁₅), 0%, 2%, 4%, 8%의 PVP를 함유하는 패취(P₀, P₂, P₄, P₈), SMO와 PVP를 각각 10%, 8%씩 함유하고 HPC를 0%(S₁₀P₈), 1%(S₁₀P₈+H₁), 2%(S₁₀P₈+H₂) 함유한 KP 패취로부터 KP가 사람 카다베르 피부를 투과하는 누적량을 시간의 함수로 나타낸 그래프에서 산출된 flux와 lag time은 Table II에 나타내었다.

SMO를 함유하는 경우 flux는 첨가한 SMO의 농도에 비례하여 0% < 5% < 10% < 15%의 순으로 증가하였으며 lag time은 5% SMO를 첨가한 경우에 가장 짧은 2.24±0.46 hr이었다. SMO 15%첨가는 패취의 skin flux를 가장 크게 증가시켰고 lag time을 지연시키는 효과가 가장 컸다. SMO는 점착제 기재 내에서의 약물의 용해도를 높이며 curing된 후에 기재 내에서의 약물의 거동을 좋게 하는 작용을 하는데 이 경우 약물의 피부에 대한 분배가 좋아지고 기재 내에서의 약물거동이 개선됨에 따라 피부를 투과하는 능력이 증가한 것으로 보여진다.

PVP를 함유하는 경우에는 flux가 감소하는 순서는 0% > 2% > 4% > 8%의 순이었으며 lag time은 4중 농도의 PVP를 첨가한 경우에 유의한 차가 없었다. PVP는 말단에 pyrrolidone작용기를 가지고 있어 전하간의 상호작용이 매우 큰 고분자로서 이 경우 약물과 점착제 사이에서의 상호작용이 skin penetration에 영향을 미친 것으로 사려된다. 특히 PVP를 8% 혼합한 경우 skin flux는 3.9±0.55 µg/cm²/h로서 PVP를 첨

Table II - Skin flux and lag time of ketoprofen patches containing SMO, PVP and S₁₀P₈ added by 1% or 2% HPC

Parameter	S ₀	S ₅	S ₁₀	S ₁₅	P ₀	P ₂	P ₄	P ₈	S ₁₀ P ₈	S ₁₀ P ₈ +H ₁	S ₁₀ P ₈ +H ₂
Skin flux (µg/cm ² /h)	8.9 ± 0.75	10.9 ± 2.21	11.6 ± 1.30	13.8 ± 2.25	9.4 ± 1.02	7.5 ± 0.85	6.4 ± 1.10	3.9 ± 0.55	6.4 ± 1.10	12.2 ± 3.10	10.7 ± 2.24
Lag time (hr)	4.05 ± 1.12	2.24 ± 0.46	2.54 ± 0.53	3.08 ± 0.65	3.07 ± 0.41	2.87 ± 0.42	2.85 ± 0.39	2.89 ± 0.27	2.85 ± 0.39	3.17 ± 0.66	3.73 ± 0.54

Each value represents the mean ± S.D. (n=3)

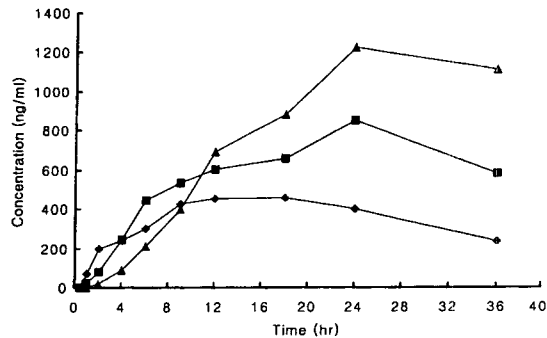


Fig. 1 - Plasma concentration-time profiles of KP after topical application of patches to the back skin of rats. Key; \blacklozenge : S₅, \blacksquare : S₁₀, \blacktriangle : S₁₅.

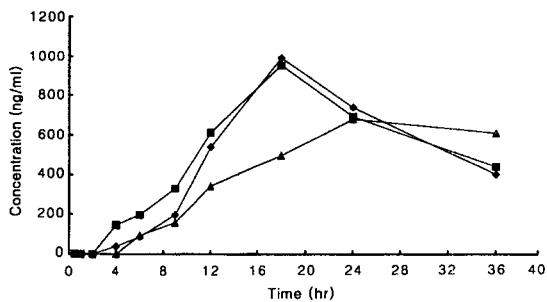


Fig. 2 - Plasma concentration-time profiles of KP after topical application of patches to the back skin of rat. Key; \blacklozenge : P₂, \blacksquare : P₄, \blacktriangle : P₈.

가하지 않은 대조패취보다 2.4배 감소하였다.

한편, HPC를 첨가한 S₁₀P₈+H₁과 S₁₀P₈+H₂의 경우는 HPC를 첨가하지 않은 S₁₀P₈보다 skin flux에서 1.7~1.9배 정도의 증가되었다. 그러나 lag time에서는 유의한 변화가 일어나지는 않았으나 HPC가 증가함에 따라 lag time이 지연되는 경향을 나타냈다.

KP 패취의 경피흡수양상 - Fig. 1에는 5%, 10%, 15%의 SMO를 함유하는 패취, Fig. 2에는 2%, 4%, 8%의 PVP를 함유하는 패취를 흰쥐의 등위에 부착한 후 혈장중 KP의 농도를 일정한 시간 간격으로 측정할 결과를 나타내었으며, 각각의 혈장농도-시간곡선의 실측 데이터를 이용하여 약물동력학적 파라미터를 산출

한 결과를 Table III에 나타내었다.

SMO함유 패취의 경우에는 SMO의 농도가 증가함에 따라 AUC와 AUMC의 값이 증가하여 약물의 흡수량과 생체이용률이 증대됨을 알 수 있었다. 이 결과는 SMO의 농도가 증가함에 따라 skin flux가 증가하는 경향을 갖는 것과 일치하는 결과로 피부로의 분배능력을 개선시킨 결과로 보여진다. 그러나 SMO의 분배능력 증가는 피부에서뿐만 아니라 기체 내에서도 작용하여 오히려 피부로의 분배를 나쁘게 할 수도 있는데 S₁₅의 경우 24시간 이후 배설속도 이상의 흡수는 일어나지 않으며 이는 S₁₀의 경우와 같았다(Fig. 1).

한편, PVP함유 패취의 경우에는 PVP의 농도가 증가함에 따라 AUC는 약간 증가하였다가 감소하였으나 P₂와 P₄에서의 유의성있는 변화를 나타내지는 않았으며, P₄에서 AUC가 19.158 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 로서 가장 크게 나타났다. 이 결과는 P₄에서 KP의 생체이용률이 가장 컸으나 흡수지속시간은 가장 짧았다는 것을 시사한다(Fig. 2).

결 론

케토프로펜 패취를 설계하는데 있어 sorbitan monooleate, polyvinylpyrrolidone을 흡수촉진제로 이용하고 이 효과를 확인하기 위하여 사람 카다베르 피부를 이용한 skin flux와 rat를 이용한 pharmacokinetic parameter를 측정하였다. 혈액검체는 전처리하여 GC/MS로 측정하여 적용 후 36시간까지 측정하였으며 본 연구에 의해 얻어진 결론을 정리하면 다음과 같다.

흡수촉진제로 1%의 triacetin을 첨가후 SMO의 첨가는 농도가 증가할수록 skin flux가 증가하였으며, 15%에서는 약 60%의 증가를 나타냈다. 특히 lag time에 있어서 80%정도의 단축을 보여 약물의 피부투과분배에 있어 유의성있는 효과를 나타냈으며, 이는 동물실험에서 5% SMO에 비해 15% SMO에서 C_{max}가 3배 이상 증가하여 혈장 최고농도임을 확인하였다. 한

Table III - Pharmacokinetic parameters of ketoprofen patches containing SMO and PVP

Parameters	SMO			PVP		
	S ₅	S ₁₀	S ₁₅	P ₂	P ₄	P ₈
C _{max} (ng/ml)	460	865	1,237	996	956	684
T _{max} (hr)	18	24	24	18	18	24
AUC _{0-36hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	12.771	21.450	28.237	18.390	19.158	15.042

편, PVP의 첨가는 skin flux를 감소시켰으며 이는 PVP의 상호작용에 의한 방출지연으로 이는 HPC의 첨가로 개선되었다. 또한, PVP는 약물의 결정형성 방지와 피부 부착시 swelling 등으로 점착력 개선에 도움을 주나 약물방출 지연이 있을 수 있는데 HPC의 병용이 이러한 작용을 방지하였다.

이상의 결과로부터 1% triacetin, 4% PVP, 15%이상의 SMO, 1~2%의 HPC를 첨가하는 것이 flux값이 크고 lag time값이 적은 우수한 KP패취제를 제조하는데 최적조성임을 확인하였다.

문 헌

- 1) Kanto, T. G. : Ketoprofen; A review of its pharmacological and clinical properties. *Pharmacotherapy*. **6**, 93 (1986).
- 2) Julou, L., Guyonnet, J. C., Ducrot, R., Fournel, J. and Pasquet, J. : Ketoprofen. Main pharmacological properties-Outline of toxicological and pharmacokinetic data. *Scan. J. Rheumatol. Suppl.*, **14**, 33 (1976).
- 3) Debruyne, D., de Ligny, B. H., Ryckelynck, J., Albessard, F. and Moulin, M. : Clinical Pharmacokin. of ketoprofen after single intravenous administration as a bolus or infusion. *Clin. Pharmacokinetics*. **12**, 214 (1987).
- 4) Flouvat, B., Roux, A. and Delhotal-Landes, B. : Pharmacokinetics of ketoprofen in man after repeated percutaneous administration. *Drug Res.* **39**, 812 (1989).
- 5) Jamali, F., Russell, A. S., Foster, R. T., Lemko, C. : Ketoprofen pharmacokinetics in humans : Evidence of enantiomeric inversion and lack of interaction. *J. Pharm. Sci.* **79**, 460 (1990).
- 6) Ishizaki, T., Sasaki, T., Suganima, T., Horai, Y., Chiba, K., Watanabe, M., Asuke, W. and Hoshi, H. : Pharmacokinetics of ketoprofen following single oral, intramuscular and rectal doses and after repeated oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **18**, 407 (1980).
- 7) Upton, R. A., Buskin, J. N., Williams, R. L., Holford, N. H. G. and Riegelman, S. : Negligible excretion of unchanged ketoprofen, naproxen or probenecid in urine. *J. Pharm. Sci.* **69**, 1254 (1980).
- 8) Rainsford, K. O. : "Inflammation Mechanism and Actions of Traditional Drugs", Vol. I. "Anti-Inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs". CRS Press, Boca Raton, Fla. (1985a).
- 9) Rainsford, K. O. (ed.) : "Newer Anti-Inflammatory Drugs" Vol. II. "Anti-Inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs". CRC Press, Boca Raton, Fla. (1985b).
- 10) Lewis, A. J. and Furst, D. W. (eds) : "Nonsteroidal Anti Inflammatory Drugs. Mechanism and Clinical Use". Marcel Dekker, New York (1987).
- 11) Harris, R. H. and Vavra, I. : Ketoprofen. In Rainsford, K. D. (Ed.), "Anti-inflammatory and Anti-rheumatic Drugs". Vol. II. CRC Press, Boca Raton, pp. 151 (1985).
- 12) Sugawara, S. : Tissue penetration of ketoprofen after cutaneous application of HKP-210 in patients. *Therapeutic Research*. **6**, 591 (1986).
- 13) Borsa, M., Tonon, G. C., Ronchi, C., Zanolo, G. and Canali, S. : Pharmacokinetics of a slow-release preparation of ketoprofen lysine in man. *Arzneim.-Forsch.* **33**, 1497 (1983).
- 14) Chevallard, M., Mele, G., Borsa, M., and Tonon, G. C. : Effectiveness and tolerability of ketoprofen lysine, once a day, in patients with rheumatic disorders. *Drugs Exp. Clin. Res.* **13**, 294 (1987).
- 15) Caruso, I., Frigerio, E., Fumagalli, M., Liverta, C., Moro, L. and Tamassia, V. : Bioavailability study on a new slow release formulation of ketoprofen. *J. Int. Med. Res.* **10**, 229 (1982).
- 16) Hagan, K. H. : New developments in delayed-release delivery. *Chem. Drug.* **218**, 382 (1982).
- 17) Kamiya, E., Morimoto, K., Takeeda, T., Nakamoto, Y. and Morisaka, K. : Rectal absorption of flurbiprofen, ketoprofen and indomethacin in polyacrylic acid aqueous gel preparation in rats. *Int. J. Pharm.* **17**, 273 (1983).
- 18) Saita, M., Takenoshita, H., Taniguchi, Y., Fruta, K., Aoki, T., Shimozone, Y., Toda, A., Mizoguchi, T., Nakagawa, A., Matsuura, K. and Tsuji, M. : Pharmacological studies of ketoprofen gel-type ointment (KPG)(1). Anti-inflammatory and analgesic activities of KPG by topical application. *Oyo Yakuri*. **20**, 833 (1985).
- 19) Kyuki, K., Tsurumi, K. and Fujimura, H. : Anti-inflammatory activity of ketoprofen cream in topical

- application. *Oyo Yakuri*. **29**, 969 (1985).
- 20) Fujimura, H., Hiramatsu, V., Tamura, Y., Maekawa, K. and Yokota, H. : Pharmacological studies of ketoprofen ointment. *Yakuri to Chiryō*. **13**, 4115 (1985).
- 21) Yukawa, H., Sugibayashi, K. and Morimoto, V. : Effect of various additives on the skin permeation of ketoprofen from the film forming transdermal formulation. *Yakuzaigaku*. **49**, 254 (1989).
- 22) Lim, C. L., Kim, J. J., Choi, S. C. and Shim, C. K. :
Effect of fatty acids and urea on the penetration of ketoprofen through rat skin. *Int. J. Pharm.* **99**, 109 (1993).
- 23) Williams, A. C. and Barry, B. W. : Terpenes and the lipid-protein-partitioning theory of skin penetration enhancement. *Pharm. Res.* **8**, 17 (1990).
- 24) Ghosh, T. K., Pfister, W. R. and Yum, S. I. : “ *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*”. Interpharm. Press Inc., Buffalo Grove, Illinois, p. 414 (1997).