

## 겔제제로부터 케토프로펜의 방출특성 시험법

김호정 · 윤미옥 · 이수정 · 최현철 · 김지영 · 김인화<sup>1</sup> · 심창구<sup>1</sup> · 강신정<sup>†</sup>

식품의약품안전청 의약품평가부, <sup>1</sup>서울대학교 종합약학연구소  
(2002년 4월 30일 접수 · 2002년 5월 25일 승인)

### A Release Test for Gels Containing Ketoprofen

Ho Jeong Kim, Mi Ok Yun, Su Jung Lee, Hyun Chul Choi, Ji Young Kim,  
In Wha Kim<sup>1</sup>, Chang-Koo Shim<sup>1</sup> and Shin Jung Kang<sup>†</sup>

Department of Drug Evaluation, Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea

<sup>1</sup>Institute of Pharmaceutical Research, College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

(Received April 30, 2002 · Accepted May 25, 2002)

**ABSTRACT**—A method that describes the determination of the *in vitro* release of ketoprofen from gels was suggested. The experimental system of the method consists of a Franz diffusion cell, which contains a pH 7.4 phosphate buffer as a receptor medium, and a 70  $\mu$ m mesh woven nylon membrane as a diffusion barrier. Under the given condition of the system, the diffusion of ketoprofen across the membrane was rapid enough that the apparent release profile of ketoprofen obtained from the present method could represent the release of the drug from gel preparations. The release of ketoprofen in the present method was reproducible, and the rate increased in proportion to the concentration of ketoprofen in the gel. These suggest that the present method is applicable to the quality evaluation of gel preparations containing ketoprofen.

**Keywords**—Ketoprofen, gels, *in vitro* release, Franz diffusion cell, nylon membrane.

크림제, 로오손제, 연고제 및 겔제와 같은 반고형제제의 품질은 주로 확인시험, 함량시험, 미생물허용시험 등의 이화학적 시험을 통해 평가되고 있을뿐, 정제나 캡셀제와 같은 경구용 제제에 적용되는 용출시험을 통해 평가할 수 없는 것이 현실이다.<sup>1)</sup> USP에서는 전신작용을 목적으로 적용하는 경피흡수제제에 대하여서는 장치 5(paddle over disk 법), 장치 6(cylinder 법) 및 장치 7(reciprocating holder 법)을 이용한 약물 방출시험법을 규정하고 있다. 그러나 국소작용을 목적으로 하는 반고형제제에 대한 방출시험에 대해서는 아직 어느 공정에서도 규정하고 있지 않다. 따라서 미국의 FDA 및 제약회사 등에서는 반고형제제에 대한 방출시험을 규격을 설정하기 위한 연구를 진행하고 있다.<sup>2)</sup>

반고형제제의 *in vitro* 약물방출시험법을 확립할 수 있다면, 주성분의 함유량, 약물 입자의 크기 및 기체의 점도와 같은 제제특성이 약물의 방출에 미치는 영향을 예측할 수 있을 뿐만 아니라, 반고형제제의 제품간 및 유통간 품질의 균질성을 확보할 수 있고, 따라서 의약품의 품질을 향상시킬 수 있을 것이다.<sup>3,4)</sup>

이 연구에서는 반고형제제의 약물 방출 특성을 간편하고, 재현성이 있게 측정할 수 있는 방출시험법을 확립하여, 반고형제제의 설계 및 시판 제제의 품질 평가에 활용할 수 있도록 하고자 하였다.

### 실험방법

**재료 및 시약**—케토프로펜 함유 겔제로는 퇴행성 관절염 및 근육통 등을 적응증으로 하여 일반의약품으로서 현재 시판 중인 A제조사(3롯데(A-a, A-b, A-c)(제제 1g 중 케토프로펜 30mg 함유)를 사용하였다. 기타 시약은 특급 또는 일급을 사용하였다.

**기기**—방출시험 장치로는 Transdermal Diffusion Cell Autosampling System(Microette<sup>TM</sup>, Hanson Research, Chatsworth, CA, U.S.A), Franz diffusion cell(용량 : 10 mL, 표면적 : 4.906 cm<sup>2</sup>)를 사용하였다. 방출액 중의 케토프로펜은 Waters사의 HPLC 시스템(510 pump, 717 plus Autosampler, 486 Tunable Absorbance detector, 746 Data module, Waters Co. Milford, MA, U.S.A)를 사용하여 정량하였다.

**겔제로부터 케토프로펜의 방출시험**—Franz diffusion cell을 사용하여 32°C를 유지하며 방출시험을 하였다. A제조사

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)380-1716, E-mail : sapium@kfda.go.kr

시판 케토프로펜 겔제 약 300 mg을 loading한 후 미리 규정한 시간에 시험액을 채취하여 케토프로펜 농도를 HPLC로 정량하였다. 이 때 실온의 Capcellpak C<sub>18</sub>(5 µm, 250×4.6 mm) 칼럼을 사용하였으며, 이동상으로는 아세트니트릴·물 혼합액(7:3)을 1.0 mL/분의 유속으로 흐르게 하였으며, UV 254 nm에서 검출하였다.

**시험액의 선정**- 방출시험시 sink condition을 유지할 수 있도록 케토프로펜의 용해도가 가장 높은 pH의 시험액을 선정하고자 하였다. 이를 위하여 실온에서 케토프로펜 과량을 pH 2-12의 각 시험액에 넣고 용해평형을 이룬 다음 여과(0.45 µm)후 여액 중 케토프로펜 농도를 HPLC로 분석하여 용해도를 측정하였다.

**합성 확산 막(synthetic support membrane)의 선정**- 약물(케토프로펜)의 방출 특성을 측정하기 위해서는 약물투과도가 높은 확산막을 사용하여야 한다. 바꾸어 말하면 확산막의 투과 과정이 겔보기 방출과정의 율속단계(rate limiting step)로 작용할 우려가 없도록 투과성이 큰 막을 선정하여야 한다. 본 연구에서 투과성을 검토한 합성 막은 다음과 같다. Spectra/Mesh(70 µm woven nylon mesh, Spectrum Houston, TX, U.S.A.); Nylasorb(1, 0.2 µm, nylon, Gelman Sciences, Ann Arbor, MI, U.S.A.); polypropylene separators (nomial 10 µm, Gelman Sciences, Ann Arbor, MI, U.S.A.); Supor(0.2, 0.45 및 0.8 µm, polysulfone, Gelman Sciences, Ann Arbor, MI, U.S.A). 케토프로펜 용액(pH 7.0, 10 mg/mL) 1mL를 각 합성막이 장착된 Franz diffusion cell에 loading 한 다음, 방출시험을 하였다.

**방출시험의 검증(method validation)**- 일단 방출시험의 조건이 결정되면 시험법의 검증(validation) 및 처방의 중요한 인자(즉, 약물농도, 점도 및 약물의 입자크기 등)가 변화되었을 때 이 변화를 반영할 수 있는 시험법이여야 한다.<sup>3)</sup> 이 논문에서는 우선 약물농도에 대한 검증으로 케토프로펜을 시판품과 동일한 조성의 기체에 0, 1.5, 3 및 3.6%의 농도로 혼합하여 만든 겔제를 가지고 방출시험을 하여 주성분의 양이 변화되었을 때의 용출양상을 시험하여 방출시험을 검증하였다. 또한 선정된 방출시험법에서 A 제조산의 3룻트(A-a, A-b, A-c)에 대하여 방출시험하여 룻트간의 균질성을 검토하였다.

## 결과 및 고찰

**방출시험액의 선정**- *In vitro* 방출시험에서 sink condition에 도달할 수 있는 시험액을 선정하기 위하여 케토프로펜의 pH에 따른 용해도를 측정하였다. pH 2-pH 12의 시

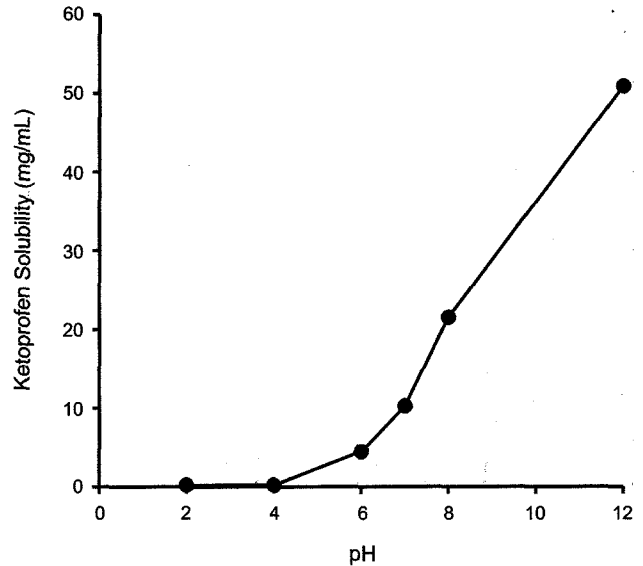
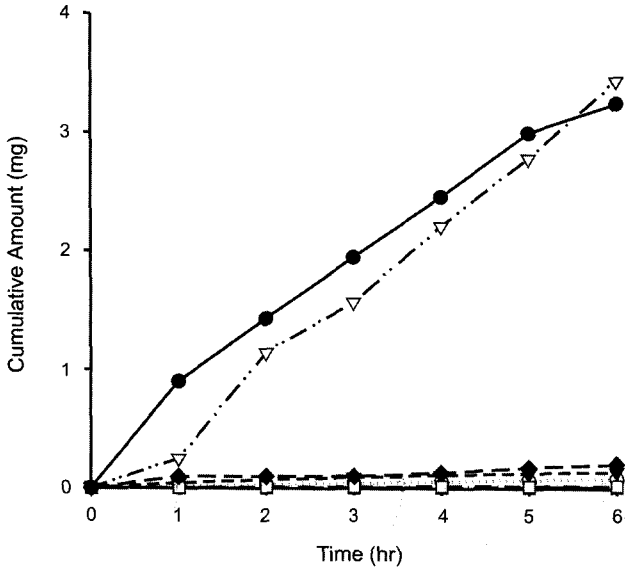


Figure 1-A pH solubility profile of ketoprofen in a phosphate buffer.

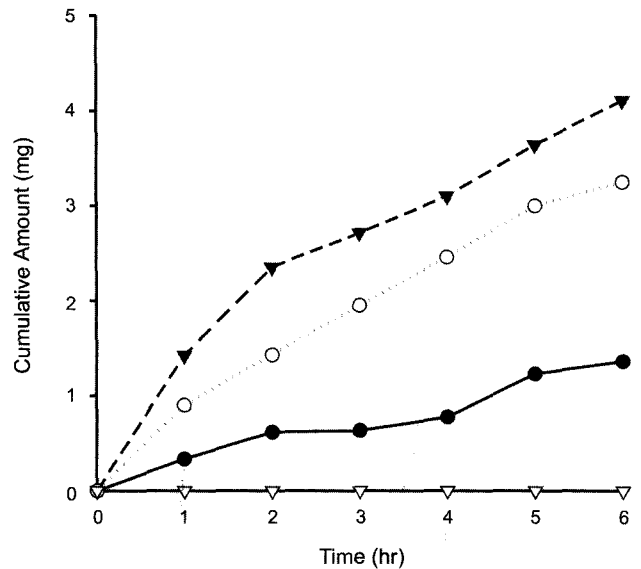
험액에서 케토프로펜의 용해도를 측정된 결과는 Fig. 1과 같다. 케토프로펜은 pH 4 이상에서 pH가 높아질수록 잘 용해하였는데, 이는 케토프로펜의 pKa가 3.7<sup>5)</sup>인 점을 감안하면 타당하다고 생각된다. 그러나 이 용해도는 Herzfeldt 등의 결과와 약간 차이가 있는데, 이는 실험방법의 차이 때문이라고 생각된다. 일반적으로 시험액에서의 용해도가 방출시험시 얻어지는 최대 농도의 6.7배 이상이면 sink condition을 유지할 수 있는 시험액으로 본다.<sup>3)</sup> 본 시험에서 pH 7.0에서의 용해도는 약 10 mg/mL로, 예비시험에서 3 mg/mL의 케토프로펜 용액 1 mL를 Franz diffusion cell에 loading한 후 방출시험 하였을 때 시험액중 케토프로펜의 최대 농도인 0.9 mg/mL 보다 10배 이상 높았다. 따라서 피부표면의 pH(pH 4.0~7.0)를 고려하여, 시험액을 pH 7.0의 인산염 완충액으로 결정하였다.

**방출시험시 확산 막(synthetic support membrane)의 선정**- 시판 케토프로펜 겔제(A사 제품) 약 300 mg을 확산막이 장착된 Franz diffusion cell에 loading하고 방출시험을 한 결과 Fig. 2와 같았다. 대체로 막의 pore size가 클수록 투과속도가 높았다. 즉, 70 µm nylon woven filter의 투과도가 제일 높았고, 다음은 10 µm polypropylene separators가 높았다. 다른 합성막들의 투과도는 매우 낮았다.

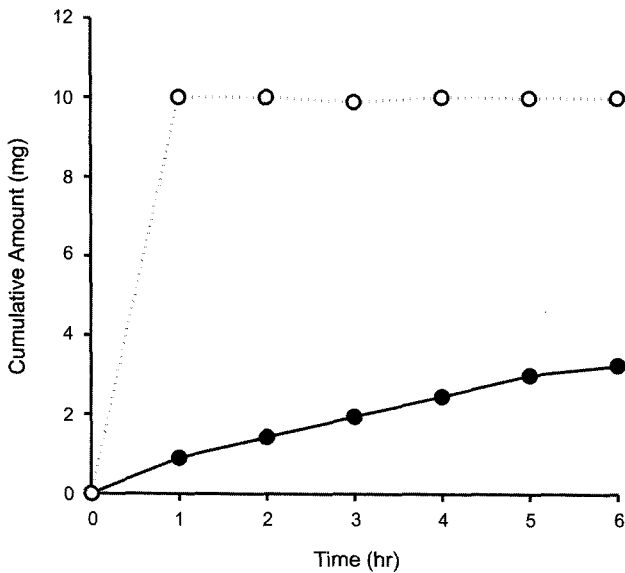
또한 케토프로펜 용액(pH 7.0 인산완충액 용액, 케토프로펜 농도 10 mg/mL) 1 mL을 70 µm nylon woven filter가 장착된 Franz diffusion cell에 loading하고 방출시험을 한 결과 1시간 이내에 케토프로펜 전량(100%)을 투과시킴을 확인할 수 있었다. 시판 겔제의 방출을 이 합성막을 사용하여



**Figure 2**—Effects of artificial support membranes on in vitro release of ketoprofen from a commercial product A (●: 70 μm woven nylon mesh, ○: 1 μm nylon, ▼: 0.2 μm nylon, ▽: 10 μm polypropylene separators, ■: 0.2 μm polysulfone, □: 0.45 μm polysulfone, ◆: 0.8 μm polysulfone).

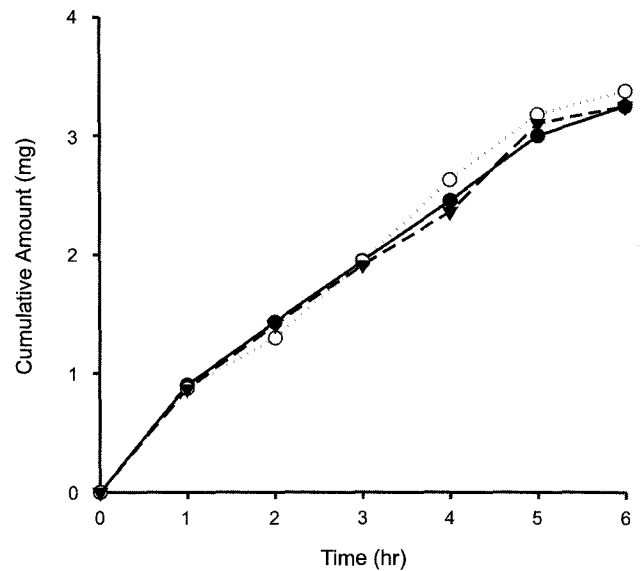


**Figure 4**—Effects of ketoprofen concentration in a gel formulation on in vitro release of ketoprofen (●: 1.5 %, ○: 3.0 %, ▼: 3.6 %, ▽: placebo).



**Figure 3**—Comparison of the release of ketoprofen from a commercial product A (●) and a 1% (w/v) ketoprofen solution (○) using a 70 μm nylon woven filter.

추정된 결과, 용액으로부터의 방출에 비해 현저하게 느린 방출 특성을 보였다(Fig. 3). 따라서 70 μm nylon woven filter를 케토프로펜 겔제의 방출시험용 확산막으로 선택하면 겔제로부터 케토프로펜의 길보기 방출추이(예컨대 Fig. 2 및 Fig. 3의 시판품에 대한 곡선)는 제제로부터의 케토프로펜의 방출을 반영하는 것으로 볼 수 있음을 알았다.



**Figure 5**—In vitro release of ketoprofen from 3 lots of a commercial product A (●: a, ○: b, ▼: c).

**방출시험의 검증(method validation)**—이상의 시험결과로부터 케토프로펜 겔제의 방출시험은 pH 7.4 인산염완충액을 시험액으로 사용하고, 확산막으로 70 μm nylon woven filter를 사용하여 Franz diffusion cell에서 시험하는 것이 적절할 것으로 생각하였다. 시판품 A와 동일한 조성의 기체에 케토프로펜을 0, 1.5, 3.0 및 3.6%의 농도로 혼합하여 만든 겔제에 대하여 방출시험 한 결과 loading한 겔제 중 케토프로펜의 농도에 비례하여 케토프로펜의 방출속도가 각각 0, 0.308,

0.716 및 1.177 mg/hr로 증가하였다(Fig. 4). 또한 시판품 A에 대하여 2회 반복하여 측정하였을 때 완벽하게 동일한 방출 곡선이 얻어졌다(데이터 미표시). 이로부터 이 시험법은 겔 제제중 케토프로펜 농도의 변화를 반영하는 재현성 있는 방법임을 확인할 수 있었다. 참고로 상기한 시험 조건에서 시판품 A 3롯트(A-a, A-b, A-c)에 대하여 방출시험을 한 결과, 3롯트 모두 유사한 케토프로펜 방출양상을 보여 시판품 A는 방출 특성 면에서ロット간 균질함을 추정할 수 있었다(Fig. 5).

## 결 론

겔제제로부터 케토프로펜의 방출 특성을 측정할 수 있는 방출시험법을 확립하고자 하였다. 그 결과 Franz diffusion cell을 사용하여 pH 7.4 인산염완충액에서 70  $\mu$ m nylon woven filter 합성막을 사용하여 방출 시험을 하는 것이 겔제제 중 케토프로펜의 농도를 반영하며 재현성 있는 방출 특성을 보임을 알았다. 이 방법은 보다 광범위한 요소(예컨대 겔제제의 처방, 함량)에 대한 추가적인 검토를 거치면, 시판 케토프로펜 겔제제의 방출 특성을 비교 평가하는 시험법으로 응용할 수 있을 것으로 추정되었다.

## 문 헌

- 1) V.P. Shah, J.S. Elkins and R.L. Williams, *In vitro* drug release measurement for topical glucocorticoid creams, *Pharmacoepial Forum*, **19**(2), 5048-5060 (1993).
- 2) G.L. Flynn, V.P. Shah, S.N. Tenjarla, M. Corbo, D. DeMaggistris, T.G. Feldman, T.J. Franz, D.R. Miran, D.M. Pearce, J.A. Sequeira, J. Swarbrick, J.C. Wang, A. Yacobi and J.L. Zatz, Assessment of value and applications of *in vitro* testing of topical dermatological drug products, *Pharm. Res.*, **16**(9), 1325-1330 (1999).
- 3) M. Corbo, T.W. Schultz, G.K. Wong and G.A. Van Buskirk, Development and validation of *in vitro* release testing methods for semisolid formulations, *Pharm. Tech.*, *SETEMBER*, 112-128 (1998).
- 4) V.P. Shah, J.S. Elkins and R.L. Williams, Determination of *in vitro* drug release from hydrocortisone creams, *Int. J. Pharm.*, **53**, 53-59, (1989).
- 5) C.D. Herzfeldt and R.Kummel, Dissociation constants, solubilities and dissolution rates of some selected nonsteroidal antiinflammatories, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **9**, 767-793 (1983).