

## 이온토포레시스를 이용한 케토프로펜의 경피전달

김정애 · 오승열<sup>†</sup>

숙명여자대학교 약학대학

(2004년 6월 3일 접수 · 2004년 7월 8일 승인)

### Iontophoretic Transport of Ketoprofen

Jung-ae Kim and Seung-young Oh<sup>†</sup>

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, 53-12 Chungpa-Dong 2ka Yongsan-Ku Seoul, Korea

(Received June 3, 2004 · Accepted July 8, 2004)

**ABSTRACT**—We have studied the effect of polarity, current density, current duration, crosslinking density, swelling ratio, and permeation enhancers on the transdermal flux of ketoprofen from acrylamide hydrogel. Hydrogel was prepared by free radical crosslinking polymerization of acrylamide. Drug loading was made just before transport experiment by soaking the hydrogel in solution containing drug. *In vitro* flux study using hairless mouse skin was performed at 36.5°C using side-by-side diffusion cell, and the drug was analysed using HPLC/UV system. The result showed that, compared to passive flux, the total amount of drug transported increased about 18 folds by the application of 0.4 mA/cm<sup>2</sup> cathodal current. Anodal delivery with same current density also increased the total amount of drug transported about 13 folds. It seemed that the increase in flux was due to the electrorepulsion and the increase in passive permeability of the skin by the current application. Flux increased as current density, the duration of current application and loading amount (swelling duration) increased. As the crosslinking density of the hydrogel increased, flux clearly decreased. The effect of hydrophilic enhancers (urea, N-methyl pyrrolidone, Tween 20) and some hydrophobic enhancers (propylene glycol monolaurate and isopropyl myristate) was minimal. However, about 3 folds increase in flux was observed when 5% oleic acid was used. Overall, these results provide some useful information on the design of an optimized iontophoretic delivery system of ketoprofen.

**Key words**—Ketoprofen, Iontophoresis, Flux, Hydrogel

비스테로이드성 소염진통제(NSAID)인 케토프로펜은 중등도의 통증, 만성 골관절염, 류마티스 관절염의 치료 등에 널리 사용되고 있으나<sup>1,2)</sup> 경구투여 시 10–30%의 환자에서 위장관 장애와 같은 부작용이 나타나고 있으며 반감기가 짧아 환자순응도를 저하시키는 단점이 있다.<sup>3,4)</sup> 이러한 단점을 극복하기 위하여 피부를 통한 약물송달시스템이 연구되고 있다. 피부를 통한 약물송달시스템은 간의 초회통과효과를 피할 수 있고 위장관 장애를 유발하지 않는다. 또한 사용이 간편하고 단독투여로 유효혈중농도의 유지가 가능하여 환자순응도를 높일 수 있으며 필요시 약물투여를 손쉽게 중단할 수 있는 장점을 가지고 있다.<sup>5)</sup> 이러한 장점으로 인하여 현재 케토프로펜을 비롯한 NSAID의 투여경로로 각광받고 있다.

약물의 피부투과량을 증대시키기 위해 피부투과촉진제를 사용하거나, 이온토포레시스, 소노포레시스, 전기영동 등의 물리적 방법을 사용하기도 한다. 이 중 이온토포레시스는 케

토프로펜과 같이 전하를 띠고 있는 약물의 피부투과량을 월등히 상승시킬 수 있다. 특히 전기전도성을 향상시킬 수 있는 수분을 다량 함유한 하이드로겔을 사용할 경우 이온토포레시스의 효과가 크게 증대<sup>6,7)</sup>될 뿐 아니라 임상에 적용 시 용액에 비해 더 용이하게 사용될 수 있다.<sup>8,9)</sup> 하이드로겔은 수분을 다량 함유하고 있어 생체적합성이 뛰어난 뿐 아니라 산소, 영양소, 대사산물에 대한 투과력이 높고 물이나 체액에 대한 계면장력이 낮으며 팽윤된 후의 부드럽고 탄력성 있어 생체물질, 조절형방출시스템, 크로마토그래피의 컬럼충진물, 전기영동 시의 겔 등으로 널리 이용되고 있다.<sup>10,11)</sup> 본 논문에서는 케토프로펜의 이온토포레시스 시스템에 사용될 수 있는 하이드로겔의 제조, 팽윤, 약물함유 및 약물의 투과도(flux)에 영향을 미치는 여러 가지 인자들에 대해 연구하였다.

### 실험 방법

#### 시약 및 기기

케토프로펜, 카라야검, HEPES(N-[2-Hydroxyethyl] piperazine-

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)710-9563, E-mail : syoh@sdic.sookmyung.ac.kr

N'-[2-ethanesulfonic acid]), urea, NN'-methylene bisacrylamide는 Sigma사 (St. Louis, MO, 미국)에서 구입하였다. 아크릴아마이드, Tween 20, isopropyl myristate는 Aldrich사 (Milwaukee, WI, 미국)제품을 ammonium peroxodisulfate는 Katayama chemical사 (Kansai, 일본)에서 구입하였다. Propylene glycol, oleic acid, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>는 Junsei chemical사 (Tokyo, 일본)에서 글리세린, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>는 Yakuri chemical사 (Osaka, 일본)에서 구입하였다. Propylene glycol monolaurate와 폴리프로필렌 부직포는 태평양 제약 (서울, 한국)과 준일상사 (서울, 한국)에서 각각 제공받아 사용하였다. 확산셀은 4 ml의 내용량과 0.75 cm<sup>2</sup>의 투과면적을 가진 side-by-side 확산셀을 제작하여 사용하였다. Multi-stirrer는 Variamag사의 Electronicrührer Poly 15를 사용하였고 항온기와 오븐은 각각 Jeio Tech사 (안산, 한국)의 SI-900과 VO-10X를 사용하였다. 직류 공급 장치는 Power Tech사 (안산, 한국)의 PT 70-10 MDC를 사용하였다. HPLC 시스템으로는 Shimadzu사 (Kyoto, 일본)의 CBM-10A와 SIL-10A auto injector를 사용하였고, 칼럼으로는 Waters사의  $\mu$ -Bondapak TM C<sub>18</sub> (3.9×300 mm, Waters, Milford, MA, 미국)을 사용하였다. 전극은 Ag/AgCl을 사용하였으며 피부는 무모생쥐 (암컷, 8-12 주령, 연세대학교 동물센터, 서울, 한국)의 whole skin을 사용하였다.

#### 폴리아크릴아마이드 하이드로겔의 제조

이온토포레시스 시스템에 사용될 하이드로겔로 수분함유율이 매우 좋은 폴리아크릴아마이드를 선택하였으며 ammonium peroxodisulfate(이하 APDS)를 개시제로, methylene bisacrylamide(이하 MBAA)를 가교제로 사용하여 자유라디칼 가교중합에 의해 제조하였다. 먼저 아크릴아마이드 3 g와 MBAA 0.1 g, APDS 0.3 g를 증류수 75 ml에 완전히 용해시킨 후 40 ml을 폴리프로필렌 부직포가 설치되어 있는 실리콘 형틀에 주입하였다. 형틀을 70°C 오븐에 넣어 2.5시간 동안 중합시킨 후 형틀을 제거하고 반응하지 않고 남아 있는 단량체를 제거하기 위해 얻어진 하이드로겔을 24시간 증류수에 침적시켰다. 하이드로겔에 흡수된 물을 제거하고 형태를 바르게 유지하기 위해 50% 에탄올 수용액에 5시간동안 침적시킨 후 50-60°C 오븐에서 고르게 펴 건조시켰다. 건조된 하이드로겔은 데시케이터에 넣어 보관하였으며 펀치를 이용하여 1.3 cm 직경의 원형 디스크로 잘라내어 실험에 사용하였다.

#### 카라야검 패치의 제조

케토프로펜을 함유한 카라야검 패치는 knife doctor를 이용한 casting method로 제조하였다. 먼저 케토프로펜을 프로

필렌글리콜에 완전 용해시킨 후 글리세롤, 카라야검과 충분히 혼합하였다. 이 혼합물 일정량을 전극물질로 코팅된 폴리 에스터 필름에 놓은 후 knife doctor를 이용하여 두께 200  $\mu$ m가 되도록 casting 하였다. 제조된 패치는 30°C 오븐에서 보관하였으며 펀치를 이용하여 1.3 cm 직경의 원형 디스크로 잘라내어 실험에 사용하였다. 케토프로펜은 이 원형 디스크에 1.5 mg이 함유되도록 그 함량을 조절하여 프로필렌글리콜에 용해시켜 패치의 제조에 사용하였다.

#### 하이드로겔 내로의 약물 함유

1N-NaOH 용액 0.6 ml에 케토프로펜 150 mg을 녹인 후 HEPES(pH 7.4) 20 ml을 서서히 가해 pH 7.4 용액을 제조한 후 실험 직전 하이드로겔을 일정시간 침적시켜 약물을 함유시켰다.<sup>12)</sup> 약물의 함유량은 침적 전·후의 하이드로겔의 중량차이 및 용액 내의 약물농도로부터 계산하였으며 또한 하이드로겔로부터 추출을 실시하여 실제 함유량을 조사하였고 이 값을 이론적 계산 값과 비교하였다.<sup>13)</sup>

#### 팽윤비(swelling ratio) 측정

일정크기로 자른 건조된 하이드로겔의 무게를 측정 한 후 1N-NaOH/HEPES(pH 7.4) = 0.6:20(v/v) 혼합용액에 침적하였다. 미리 정해진 시간 마다 팽윤된 하이드로겔을 꺼내어 Kimwipes로 가볍게 표면을 닦은 후 무게를 측정하고 바로 용액에 다시 침적하였다. 팽윤비는 침적 전·후의 무게비로 계산하였다.<sup>14)</sup>

$$\text{Swelling ratio} = \frac{\text{Swollen hydrogel weight}}{\text{Dried hydrogel weight}}$$

#### 하이드로겔 내의 함유약물량 측정

약물이 함유된 하이드로겔을 1N-NaOH 24 ml와 HEPES (pH 7.4) 180 ml로 이루어진 혼합용액에 48시간 침적하여 약물을 추출한 후 HPLC 정량법으로 농도를 측정하여 전체 함유약물량을 구하였다.<sup>13)</sup>

#### 약물의 정량

케토프로펜의 정량은 HPLC를 이용하였다. HPLC 시스템으로 Shimadzu CBM-10A system과 SIL-10A auto injector를 사용하였고, 컬럼은  $\mu$ -Bondapak TM C<sub>18</sub>(3.9×300 mm)을 사용하였으며, 오븐의 온도는 36°C를 유지하였다. 인산완충액(pH 3):acetonitrile = 50:50 비율의 이동상을 사용하였고, 유속은 1 ml/min이었다. Detector는 UV를 사용하였으며 258 nm에서의 흡광도를 측정하여 정량하였다.

**시험관내(in-vitro) 피부 투과도 측정**

케토프로펜의 투과실험은 무모생쥐의 whole skin과 side-by-side 확산셀을 사용하여 multistirrer가 장착된 36.5°C 항온기에서 실시하였다. 확산셀의 공여체(donor phase)로는 약물이 함유된 하이드로겔 또는 카라야검을 사용하였고 수용체(receptor phase)로는 HEPES buffer(pH 7.4)를 사용하였다. 전극의 극성에 따른 투과도 양상, 하이드로겔의 제조 배치에 따른 투과도 변화 및 전류세기, 전류적용시간, 피부투과증진제, 가교도, 팽윤기간 등이 투과도에 미치는 영향을 연구하였다. 또한 카라야검을 이용한 비교실험을 실시하여 하이드로겔을 통한 케토프로펜의 투과도와 비교하였다.

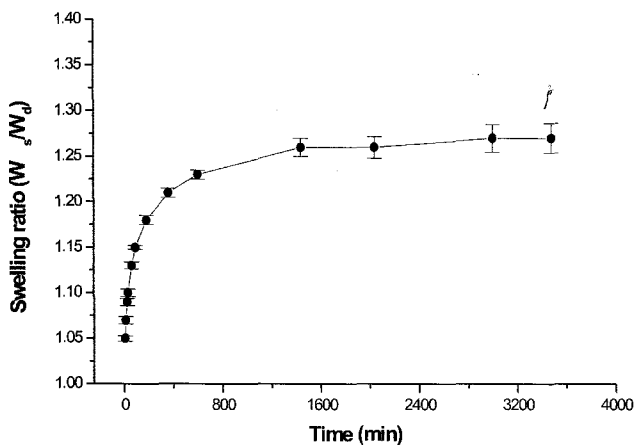
**결과 및 고찰**

**팽윤비**

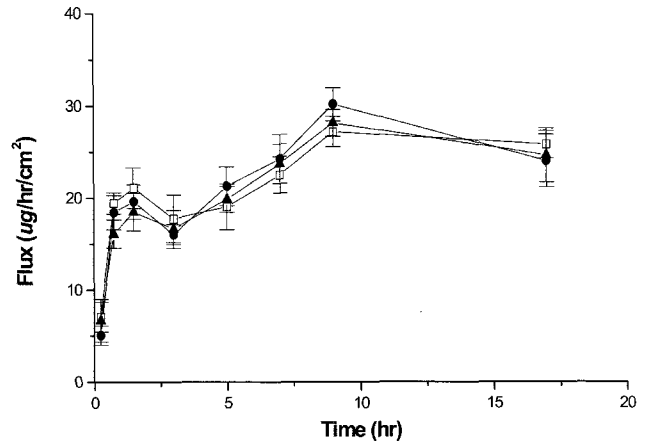
제조된 하이드로겔에 대해 1N-NaOH:HEPES(pH 7.4) = 0.6:20(v/v) 혼합 용액에서 58시간 동안 팽윤비를 측정하였다. 실험결과 팽윤비는 6시간까지 급격한 증가를 보였으며 그 이후 증가폭이 감소하다 약 30시간 이후에 정상상태에 도달하였다(Figure 1). 정상상태에서의 팽윤비 값은 1.27로 나타났다.

**하이드로겔 내의 함유약물량**

하이드로겔의 팽윤 전·후의 무게차로 계산한 이론적 함유약물량과 실제측정치의 차이를 알아보기 위하여 일정량의 약물이 함유된 하이드로겔에 대해 1N-NaOH/HEPES(pH 7.4)용액에서 약물의 추출실험을 실시하였다. 실험 결과(N=4) 실제 측정된 함유량이 이론적인 함유량에 비해 모든 경우에



**Figure 1**—Swelling kinetics of hydrogel in 1N-NaOH:HEPES (pH 7.4) = 0.6:20 (v/v) solution at 25°C. W<sub>s</sub>; weight of swollen hydrogel, W<sub>d</sub>; weight of dried hydrogel.



**Figure 2**—The effect of hydrogel batch variation on flux. Cathodal current of 0.4 mA/cm<sup>2</sup> was applied for 10 hours. Drug loading in hydrogel disc was 1.5 mg. Results are expressed as mean ± S.D. of three experiments. Batch to batch variation of hydrogel was very low (P > 0.1). ●: batch 1, □: batch 2, ▲: batch 3.

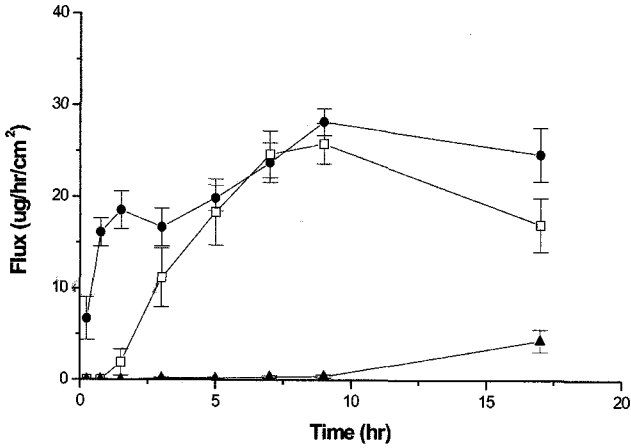
약간 크게 나타났으나 그 비가 1.04 ± 0.01로 나타나 두 값에 큰 차이가 없음을 알 수 있었다. 따라서 일정 시간 팽윤시켰을 때 약물이 얼마나 함유되었는지를 팽윤비로부터 계산할 수 있으며 아래의 모든 투과도 실험에서 이 같은 방법으로 함유약물량을 조절하였다.

**하이드로겔 배치의 투과도에 미치는 영향**

하이드로겔 합성 배치의 차이가 투과도에 미치는 영향을 알아보기 위하여 3개의 배치에서 각각 3개의 하이드로겔 디스크를 잘라내어 0.4 mA/cm<sup>2</sup>의 전류세기를 적용하여 양극전달을 실시하였다. 그 결과가 Figure 2에 나타나 있는데 각 배치로부터의 하이드로겔 디스크 간에 투과도가 큰 차이를 나타내지 않았으며 따라서 하이드로겔 합성 배치가 투과도에 미치는 영향이 미미함을 알았다.

**음극전달(anodal delivery)과 양극전달(cathodal delivery)**

극성에 따른 투과도의 변화를 연구하기 위하여 수동, 양극 및 음극 전달을 0.4 mA/cm<sup>2</sup>의 전류세기에서 실시하고 그 투과도를 서로 비교하였다. 실험결과 양극전달과 음극전달은 수동전달에 비해 각각 18배와 13배의 AUC 증가를 보였다. 특히, 양극전달의 경우 음극전달에 비해 약 1.5배의 AUC 증가를 보였는데, 이는 pH 7.4에서 하이드로겔 내에 용해되어 있는 음전하를 가진 케토프로펜이 정전기적 반발에 의해 신속히 투과되며 또한 전류의 흐름에 의한 각질층의 투과도 증가로 인해 확산속도가 증가하기 때문으로 판단된다 (Figure 3).<sup>15)</sup> 또한 전류를 중단한 10시간 이후에는 음극 및 양극전달 모두 flux가 감소하였다. 한편 케토프로펜이 음전하를 띠

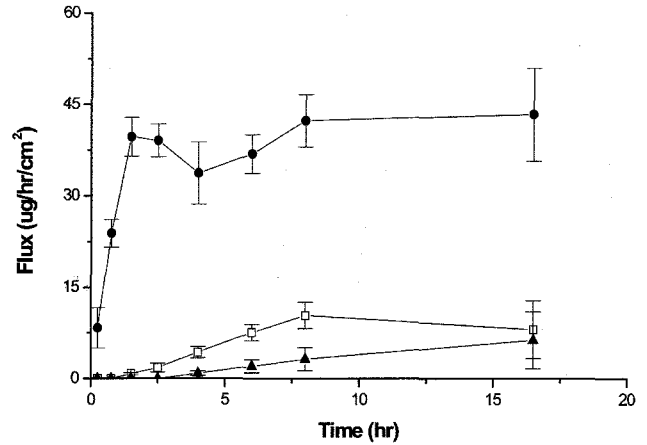


**Figure 3**—The effect of polarity on flux. Drug loading was made just before transport experiment by swelling in 1N-NaOH/HEPES (pH 7.4) = 0.6:20 (v/v) solution (pH 7.4) containing ketoprofen. Drug loading in hydrogel disc was 1.5 mg. Current of 0.4 mA/cm<sup>2</sup> was applied for 10 hours. Results are expressed as mean ± S.D. of three experiments. ●: cathodal delivery, □: anodal delivery, ▲: passive delivery.

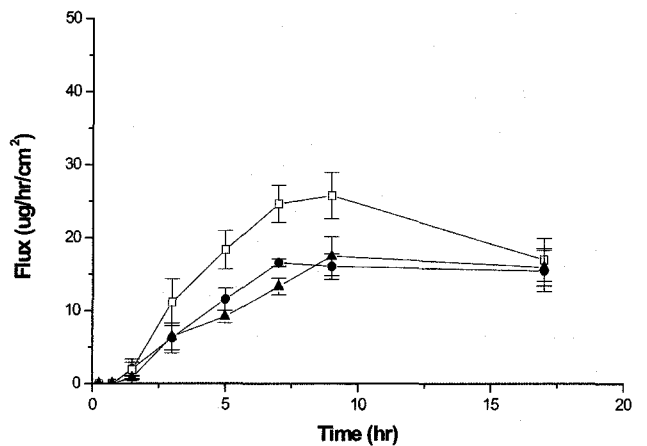
고 있어 음극전달에 의한 투과도가 크지 않을 것으로 예상되었으나, Figure 3에서 볼 수 있는 바와 같이 단순확산 양상의 큰 투과를 나타내었다. 이는 하이드로겔 내에 함유된 약물 중 비이온형 약물이 일부 존재하며, 이러한 약물의 단순확산에 의한 투과도가 전류의 적용에 의해 크게 증가했기 때문으로 사료된다. 이러한 판단은 더 높은 pH에서의 투과도를 조사한 다음의 실험 결과와 잘 일치한다. 즉 약물용액의 pH를 상승시켜 이온형 약물의 분율은 더욱 증가시키고 비이온형 약물은 더욱 감소시켰을 때 음극전달에 의한 투과는 정전기적 인력에 의해 더욱 감소될 것이고 단순확산에 의한 비이온형 약물의 투과도 감소할 것이라고 추측된다. 이러한 예측 하에 약물용액의 조성을 1N-NaOH/HEPES(pH 7.4) = 2:15로 변화시켜 pH를 12로 상승시킨 후 투과도 실험을 실시하였다. 함유된 약물의 양은 pH 7.4에서와 동일하게 1.5 mg이 되도록 팽윤시켰으며 추출을 통해 그 양을 확인하였다. 실험결과 양극전달에 의한 투과도는 예상한 바와 같이 급격한 감소를 나타내 pH 7.4에서는 단순확산에 의한 투과가 크게 작용했음을 알 수 있었다(Figure 4). 한편 양극전달의 경우에는 pH 12에서 pH 7.4일 때에 비해 약 1.5배의 AUC 증가가 관찰되었는데, 이는 정전기적 반발에 의한 투과도가 더욱 증가했기 때문이라고 사료된다(Figure 4).

**전류세기가 투과도에 미치는 영향**

음극전달시 전류세기에 따른 투과도—앞서 언급한 바와 같이 음극전달에 의한 투과도 증가가 전류의 적용에 따른 각 질층의 투과도 증가 및 이에 따른 비이온형 약물의 단순확

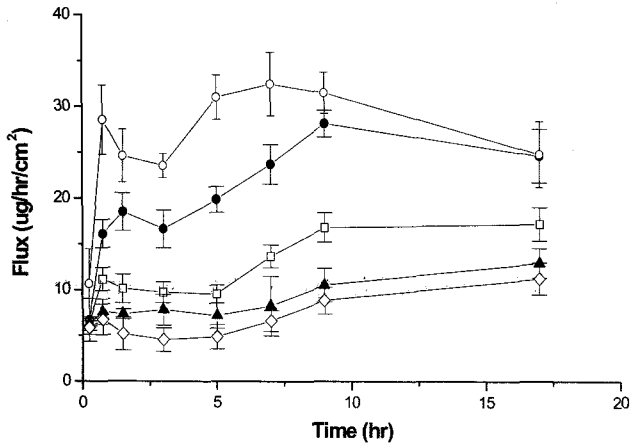


**Figure 4**—The effect of polarity on flux. Drug loading was made just before transport experiment by swelling in 1N-NaOH/HEPES (pH 7.4) = 2:15 (v/v) solution (pH 12) containing ketoprofen. Drug loading in hydrogel disc was 1.5 mg. Current of 0.4 mA/cm<sup>2</sup> was applied for 10 hours. Results are expressed as mean ± S.D. of three experiments. ●: cathodal delivery, □: anodal delivery, ▲: passive delivery.

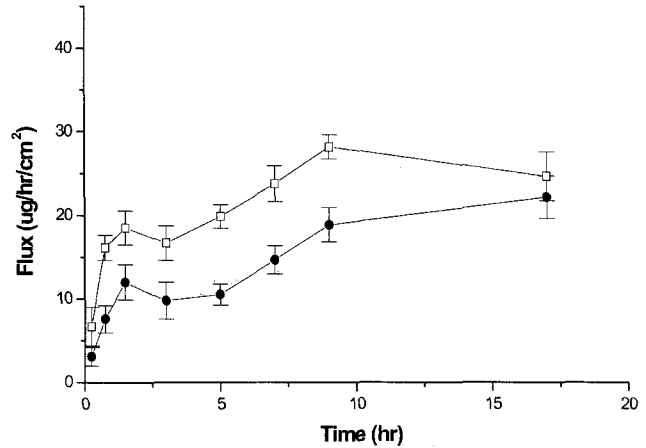


**Figure 5**—The effect of current density on flux. Drug loading was made just before transport experiment by swelling in 1N-NaOH/HEPES (pH 7.4) = 0.6:20 (v/v) solution (pH 7.4) containing ketoprofen. Anodal current of 0.2, 0.4 or 0.6 mA/cm<sup>2</sup> was applied for 10 hours. Drug loading in hydrogel disc was 1.5 mg. Results are expressed as mean ± S.D. of three experiments. ●: 0.6 mA/cm<sup>2</sup>, □: 0.4 mA/cm<sup>2</sup>, ▲: 0.2 mA/cm<sup>2</sup>.

산의 증가에 기인한다면, 전류의 세기를 증가시킬 경우 투과도도 증가할 것이다. 이를 조사하기 위해 전류세기를 0.2, 0.4, 0.6 mA/cm<sup>2</sup>로 증가시키면서 투과도를 조사하였다. 실험 결과 전류세기가 0.2 mA/cm<sup>2</sup>에서 0.4 mA/cm<sup>2</sup>로 증가함에 따라 예상한 바와 같이 음극전달의 투과도의 증가가 관찰되었다. 그러나 0.6 mA/cm<sup>2</sup>에서는 오히려 투과도가 감소하는 경향을 나타내었다(Figure 5). 이는 다음과 같은 이유 때문이라 사료된다. 비이온형 약물은 피부를 투과하여 수용체 용액으로 이행하게 되며 이 용액 내에서 다시 해리평형에 도



**Figure 6**—The effect of current density on flux. Drug loading was made just before transport experiment by swelling in 1N-NaOH/HEPES (pH 7.4) = 0.6:20 (v/v) solution (pH 7.4) containing ketoprofen. Cathodal current of 0.05, 0.1, 0.2, 0.4 or 0.6 mA/cm<sup>2</sup> was applied for 10 hours. Drug loading in hydrogel disc was 1.5 mg. Results are expressed as mean ± S.D. of three experiments. ○: 0.6 mA/cm<sup>2</sup>, ●: 0.4 mA/cm<sup>2</sup>, □: 0.2 mA/cm<sup>2</sup>, ▲: 0.1 mA/cm<sup>2</sup>, ◇: 0.05 mA/cm<sup>2</sup>.



**Figure 7**—The effect of crosslinking density on flux. Cathodal current of 0.4 mA/cm<sup>2</sup> was applied for 10 hours. 1.5 mg of ketoprofen was loaded into hydrogel. Results are expressed as mean ± S.D. of three experiments. ●: 10%, □: 3.3%.

달하여 일부는 해리되어 음전하를 띠게 된다. 음극전달 시에 이 음전하의 약물은 정전기적 인력에 의해 공여체 쪽으로 역이행할 수 있다. 전류세기가 약할 경우 수용체로 이행되는 약물양에 비해 공여체로 역이행되는 약물양이 크지 않아 투과도가 증가하지만, 전류의 세기가 더 강해질 경우 공여체로 역이행되는 약물양의 증가로 투과도는 오히려 감소할 수 있다. 따라서 0.4 mA/cm<sup>2</sup>의 전류세기까지는 투과도의 증가가 관찰되나, 전류세기가 0.6 mA/cm<sup>2</sup>로 증가할 경우 정전기적 인력이 강해져 투과도가 오히려 감소하는 것으로 추정된다.

**양극전달시 전류세기에 따른 투과도**—전류세기가 증가할수록 투과도는 비례하여 증가하였다. 0.4 및 0.6 mA/cm<sup>2</sup>의 전류세기로 적용하였을 때 투과도는 초반 2시간 정도까지 급격한 증가를 보이다가 서서히 감소한 다음 다시 증가하는 양상을 나타내었다(Figure 6). 초반 급격한 투과도의 증가는 하이드로겔 표면에 존재하는 약물의 burst effect에 의한 것으로 사료된다. 전류세기를 0.2, 0.1 및 0.05 mA/cm<sup>2</sup>로 낮추었을 때 여전히 burst effect는 관찰되었으나 그 크기는 현저히 감소하였으며 이후의 감소현상도 감소하였다. 음극전달에서는 이 같은 burst effect가 관찰되지 않았으며 이는 음극전달이 비이온화된 약물의 단순확산에 의해 피부를 투과한다는 것을 말해주고 있다.

**가교도가 투과도에 미치는 영향**

가교중합에 의해 합성된 하이드로겔의 경우, 가교도의 변화에 의해 swelling kinetics를 비롯한 다양한 물리적 성질이

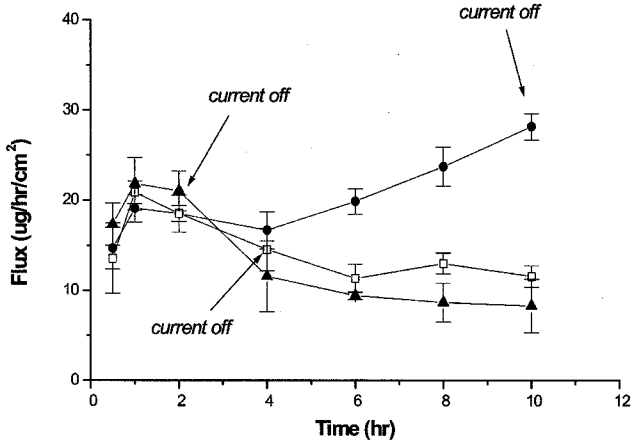
변하게 된다. 따라서 하이드로겔의 가교도가 약물의 방출에 영향을 미칠 것으로 사료되어 가교도에 따른 투과도의 변화를 조사하였다. 가교도는 합성 시 사용된 가교제 MBAA의 양에 의해 조절하였다. 이 실험에서는 하이드로겔 내의 함유된 약물의 양을 동일하게 하기 위해 두 디스크를 각각 다른 시간 동안 팽윤시켜 팽윤 정도를 같게 하였다. 실험결과 가교도가 증가할수록 약물의 투과도는 감소하였다(Figure 7). 이는 가교도의 증가로 인하여 하이드로겔 내에서 약물의 확산이 감소되었기 때문으로 사료된다. 이 결과는 이온토포레시스에 의한 약물전달 시 하이드로겔의 가교도를 조절함으로써 약물의 투과를 조절할 수 있음을 알려주고 있다.

**전류적용시간이 투과도에 미치는 영향**

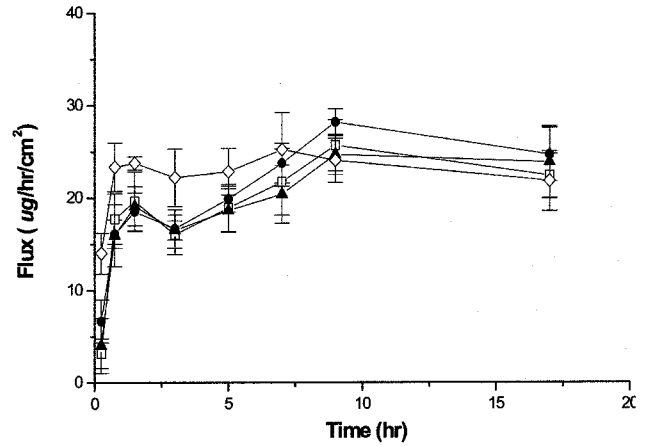
전류의 적용시간을 달리 할 경우 피부의 투과에 대한 저항 및 하이드로겔 내의 농도구배 등에 영향을 미쳐 투과도가 변화할 것으로 사료되어 전류의 적용시간에 따른 투과도 변화를 조사하였다. 그 결과가 Figure 8에 나타나 있는데 두 경우 모두 전류공급을 중단한 후 투과도의 감소가 나타났다. 연속적으로 전류를 적용하였을 때에는 투과도가 초기 burst effect 이후 감소하다가 다시 증가한 반면 전류를 끊었을 경우에는 계속적으로 투과도가 감소하였으며 이 결과는 약물의 투과가 주로 정전기적 반발에 의해 일어나고 있음을 알려주고 있다.

**약물함유량이 투과도에 미치는 영향**

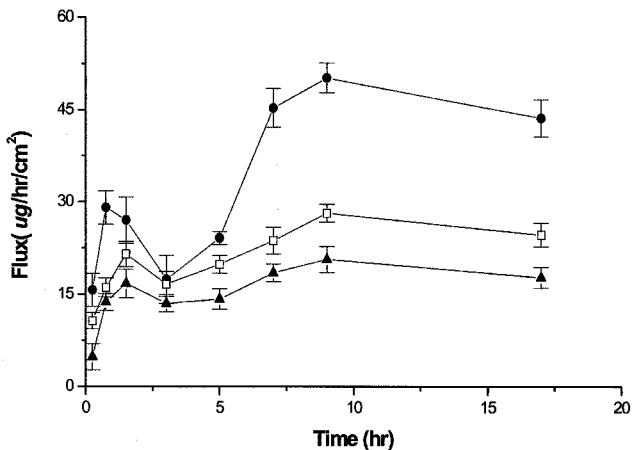
하이드로겔 내의 약물함유량에 비례하여 투과도가 증가하는지를 조사하였다. 하이드로겔 내의 함유된 약물량은 약물



**Figure 8**—The effect of duration of current application on flux. Cathodal current of 0.4 mA/cm<sup>2</sup> was applied for 2, 4 and 10 hours. Drug loading in hydrogel disc was 1.5 mg. Results are expressed as mean ± S.D. of three experiments, ●: 10 hrs, □: 4 hrs, ▲: 2 hrs.



**Figure 10**—The effect of hydrophilic enhancer on flux. Cathodal current of 0.4 mA/cm<sup>2</sup> was applied for 10 hours. Drug loading in hydrogel disc was 1.5 mg. Results are expressed as mean ± S.D. of three experiments, ●: no enhancer, ◇: 5% urea, □: 5% N-methyl pyrrolidone, ▲: 5% Tween 20.



**Figure 9**—The effect of swelling duration (loading amount) on flux. Cathodal current of 0.4 mA/cm<sup>2</sup> was applied for 10 hours. Results are expressed as mean ± S.D. of three experiments, ●: 30 min (2 mg loading), □: 15 min (1.5 mg loading), ▲: 5 min (1.0 mg loading).

용액에서의 팽윤시간에 의해 조절하였다. 실험결과 약물함유량이 1 mg이었을 때 10시간 동안의 전체 투과 약물량은 160 µg이었고 약물함유량이 1.5 mg이었을 때는 212 µg, 약물함유량이 2.0 mg이었을 때는 313 µg으로 나타나 하이드로겔 내의 약물함유량에 따라 투과량이 비례적으로 증가하는 것을 알았다(Figure 9).

**피부투과촉진제가 투과도에 미치는 영향**

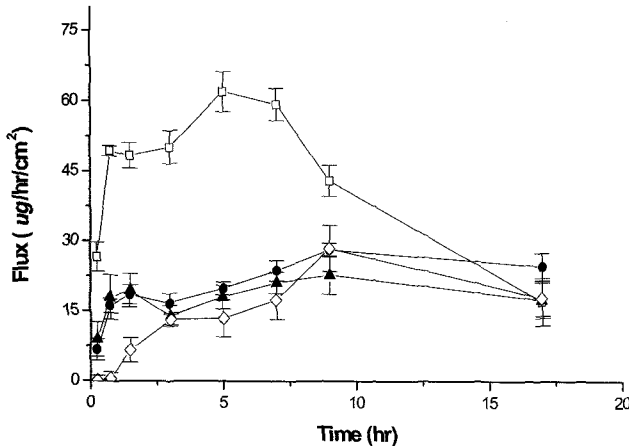
여러 종류의 피부투과촉진제에 의한 투과도의 변화를 연구하기 위하여 수용성 피부투과촉진제와 지용성 피부투과촉진제를 사용하여 실험을 실시하였다. 실험은 약물용액(1N-NaOH 0.6 ml + HEPES 20 ml + 케토프로펜 150 mg)에 용액

무게의 5%에 해당하는 enhancer를 첨가한 후 혼화하여 사용하였다. 지용성 피부투과촉진제의 경우 약물용액과 잘 혼화되지 않아 계면활성제를 사용하였다. 수용성 피부투과촉진제로써 urea, N-methyl pyrrolidone(NMP) 및 Tween 20을 사용하였다. 실험 결과를 보면(Figure 10) 수용성 피부투과촉진제를 적용한 경우 케토프로펜의 피부 투과도가 피부투과촉진제를 적용하지 않은 경우와 비슷하게 나타났다. 이 같은 결과는 이온토포레시스에 의해 약물이 투과될 때 정전기적 반발이 피부투과촉진제의 투과증진 효과보다 지배적임을 나타낸다. 한편 지용성 피부투과촉진제로서는 5% (w/w)의 propylene glycol monolaurate(PGML), isopropyl myristate (IPM) 및 oleic acid(OA)를 사용하였다. 약물용액과의 혼화를 위해 계면활성제로 0.2% Tween 20을 선택하였는데 그 이유는 Figure 10에서 알 수 있듯이 Tween 20이 투과도에 미치는 영향이 거의 없기 때문이다. 실험결과를 보면 PGML 또는 IPM의 경우 투과도에 거의 변화가 없거나 오히려 약간 감소하는 결과를 보였다. 그러나 OA의 경우 약 2배의 AUC 증가가 관찰되었다(Figure 11). OA에 의한 투과도의 증가는 각질층의 keratinocyte 사이에 존재하는 지질이층에 OA가 침투하여 aqueous permeable defect를 형성하며 이 수용성 통로를 통해 약물이온이 쉽게 투과되어 투과도가 증대되는 것으로 추정된다.<sup>16)</sup>

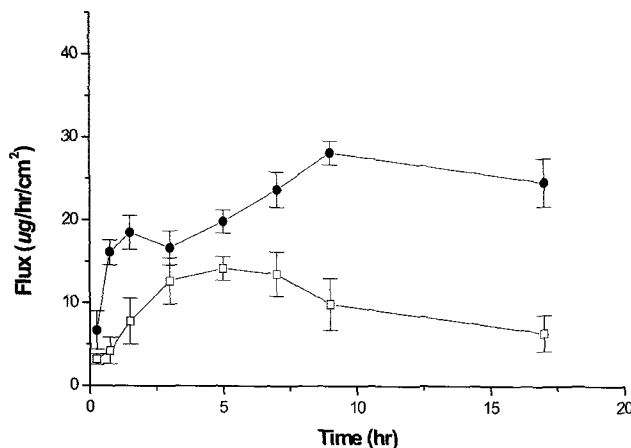
**아크릴아마이드 하이드로겔과 카라야검**

함수율이 높은 아크릴아마이드 하이드로겔을 공여체로 사용할 경우 전도율이 증가하여 카라야검 패치에 비해 이온토포레시스의 효과가 상승될 것으로 기대되어 카라야검 패치

## 문 헌



**Figure 11**—The effect of hydrophobic enhancer on flux. Cathodal current of  $0.4 \text{ mA/cm}^2$  was applied for 10 hours. Drug loading in hydrogel disc was 1.5 mg. Results are expressed as mean  $\pm$  S.D. of three experiments. ●: no enhancer, □: 5% oleic acid, ▲: 5% propylene glycol monolaurate, ◇: 5% isopropyl myristate.



**Figure 12**—Comparison of flux between acrylamide hydrogel and karaya gum. Cathodal current of  $0.4 \text{ mA/cm}^2$  was applied for 10 hours. 1.5 mg of ketoprofen was loaded into the disc (acrylamide hydrogel or karaya gum). Results are expressed as mean  $\pm$  S.D. of three experiments. ●: acrylamide hydrogel, □: karaya gum.

와의 비교실험을 실시하였다. 실험결과 아크릴아미드 하이드로겔을 사용할 경우 카라야검을 사용한 경우에 비해 약 2.5배의 AUC 증가를 확인할 수 있었다(Figure 12). 이러한 결과로부터 이온토포레시스 시 공여체로서 함유율이 높은 하이드로겔을 사용하는 것이 카라야검을 사용하는 것에 비해 더 유용함을 확인할 수 있었다.

## 감사의 글

본 연구는 본 연구는 숙명여자대학교 2003년도 교내연구비 지원에 의해 수행되었습니다.

- 1) S.C. Chi and H.W. Jun, Anti-inflammatory activity of ketoprofen gel on carrageenan induced paw edema in rats, *J. Pharm. Sci.*, **79**, 974-977 (1990).
- 2) A.R. Gennaro, Remington: The Science and practice of pharmacy, 19th Ed., Mack Publishing Company, Easton, pp. 1207-1218 (1995).
- 3) J. Jacobs, A.G. Golstein, M.E. Kelly and B.S. Bloom, NSAIDs dosing schedules and compliance, *Drug. Intell. Clin. Pharm.*, **22**, 726-727 (1988).
- 4) M.F. Cuthbert, Adverse reactions to non-steroidal antirheumatic drugs, *Curr. Med. Res. Opin.*, **2**, 600-609 (1974).
- 5) A.C. Willinams and B.W. Barry, Skin absorption enhancers; *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier System*, **9**(3,4), 305-353 (1992).
- 6) J.Y. Fang, Y.B. Huang, P.C. Wu and Y.H. Tassi, Transdermal iontophoresis of sodium nonivamide acetate : Optimization and evaluation on solution and gels, *Int. J. Pharm.*, **145**, 175-186 (1996).
- 7) J.Y. Fang, Y.B. Huang, P.C. Wu and Y. H. Tassi, Transdermal delivery of sodium nonivamide propionate by iontophoresis, *Biol. Pharm. Bull.*, **21**(10), 1117-1120 (1998).
- 8) R. Langer, New methods of drug delivery, *Science*, **249**, 1527-1533 (1990).
- 9) J.Y. Fang, K.C. Sung, H.H. Lin and C.L. Fang, Transdermal iontophoretic delivery of diclofenac sodium from various polymer formulations: *in vitro* and *in vivo* studies, *Int. J. Pharm.*, **178**, 83-92 (1999).
- 10) A.M. Mathur, S.K. Moorjani and A.B. Scranton, Methods for synthesis of hydrogel networks: a review, *J.M.S. - REV. Macromol. Chem. Phys.*, **C36**(2), 405-430 (1996).
- 11) M.D. Blanco, O. Garcia, R. Olmo, J.M. Teijon and Issa Katime, Release of 5-fluorouracil from poly (acrylamide-co-monopropyl itaconate) hydrogels, *J. Chromatog. B*, **680**, 243-253 (1996).
- 12) M. Iza, G. Staoianovici, L. Viora, J.L. Grossiord and G. Couarraze, Hydrogels of poly(ethylene glycol): mechanical characterization and release of a model drug, *J. Controlled Rel.*, **52**, 41-51 (1998).
- 13) O. Munjeri, J.H. Collett and J.T. Fell, Hydrogel beads based on amideated pectins for colon-specific drug delivery: the role of chitosan in modifying drug release, *J. Controlled Rel.*, **46**, 273-278 (1997).
- 14) V.R. Pate and M.M. Amiji, Preparation and characterization of freeze-dried chitosan-poly(ethylene oxide) hydrogels for site-specific antibiotic delivery in the stomach, *Pharm. Res.*, **13**(4), 588-593 (1996).
- 15) S.Y. Oh and R. Guy, Effect of iontophoresis on the electrical properties of human skin *in vivo*, *Int. J. Pharm.*, **124**, 137-142 (1995).
- 16) B. Ongpipattanakul, R.R. Burnette, R.O. Potts and M.L. Francoeur, Evidence that Oleic acid exists in a separate phase within stratum corneum lipids, *Pharm. Res.*, **8**(3), 350-354 (1991).