

Comparison of the Properties of Almotriptan PVA Hydrogel Depending on the Ratio of PEG and Confirmation of Potential as Transdermal Formulation

Se Mi Kang, Young Jin Jung and Jae Ho Lee*

Department of Biomaterials Science, College of Natural Resources and Life Science, Pusan National University, Miryang 627-706, Korea

Received January 9, 2014 / Revised April 14, 2014 / Accepted April 18, 2014

Problems appear when triptans are taken orally. For example, the bioavailability of triptan is reduced by the digestive system, and the drug level in the blood reduces rapidly over time; there is also a possibility of gastrointestinal disorder. To improve side effects, a transdermal patch has been prepared in hydrogel form. The polymer matrix that makes up the hydrogel uses PVA; PEG is used as an additive to induce inter/intra hydrogen bonding of the PVA and almotriptan drug is added. In addition, to accelerate micro-phase separation between PVA chains, liquid nitrogen is used. In FT-IR analysis, the absorption bands of PVA, PEG, and almotriptan were found. The degree of crystallinity, the water uptake ability and tensile strength were increased with increasing PEG content. In drug release tests, the amount of drug released increased depending on the PEG content. In this study, hydrogels with 10 wt% PEG showed better performance in drug release. Approximately 60% of the total drug amount was released in 2 hr, and the drug continued to release for 1 day. Thus, the prepared hydrogel patch is suitable as a transdermal formulation for the second dose administration of triptans to patients who require recurrent migraine treatment within 24 hr after the first administration.

Key words : Almotriptan, drug release, Hydrogel, PEG, PVA

서 론

최근 지속적인 과학 기술과 생명 공학의 발전으로 인해 인류의 건강 증진 및 질병의 예방, 더 나아가 생명 연장에 대한 관심이 높아지고 있으며, 그 결과 의학 및 약학 관련 연구들이 활발히 진행되고 있다. 이와 관련된 여러 분야 중 약물 전달 시스템(Drug Delivery System; DDS)은 질병 치료용 약물을 원하는 부위에 효과적으로 전달하여 부작용을 줄이면서 효과는 높이는 첨단 기술로서, 많은 연구자들이 이 기술을 21세기 약물 요법의 초석이 될 것이라 기대하고 있다[16, 28]. 이러한 DDS는 의약품뿐만 아니라 화장품, 농약 및 생활용품 등에도 다양하게 응용할 수 있다[28].

DDS 중 비주사형 약물 전달 기술은 경구, 호흡기 및 피부로 약물을 전달할 수 있는 기술을 말하며 환자의 주사에 대한 거부감을 완화시킬 수 있는 기술이다[28]. 특히 피부로 약물을 전달하는 경피 흡수 제제(Transdermal Drug Delivery; TDD)는 바늘에 의한 공포와 고통을 없앴기 때문에 환자들이 선호하는 약물 투여 방법으로, 종래에는 대개 피부 표면을 살균하

거나 국소 부위에서의 작용을 목표로 약물을 피부에 도포하였다. 그러나 피부 투과의 경우 위장관 내 약물 흡수 시 부담감의 해소, 환자의 거부감 감소 및 경구 투여를 실시할 수 없는 경우에 사용이 가능하고 간(liver)에서의 초 회 통과 효과(first-pass effect)를 피할 수 있으며 장시간 투여가 가능하고 부작용이 나타나면 즉시 투여를 중지할 수 있는 등의 여러 가지 장점 때문에 최근에 전신 치료의 목적으로 피부에 약물을 적용하게 되었다[35]. 이러한 점에서 TDD는 의약이나 화장품 관련 업계에서 관심을 갖고 지속적으로 연구를 진행하고 있는 흥미로운 분야이다[16, 28, 35].

TDD에 관한 연구로서 Hemangi 등[13]은 경피전달을 위한 항고혈압 약 베실산 아로디핀(amlodipine besilate)의 침투력 연구를, An 등[2]은 에토솜 입자크기와 멤브레인 특성 조절을 통해 약물의 경피흡수능을 향상시키는 연구를 하였다. 또한 Schuetz 등[34]은 펩티드와 단백질 약물의 경피전달을 위한 새로운 전략에 대해 연구하였으며, Mutalik 등[29]은 당뇨병 치료제의 종류인 위장 장애, 황달, 저혈당 등의 부작용을 나타내는 글리벤클라마이드와 심혈관사건 및 심장사 발생률이 높은 글리피지드에 대한 경피전달에 대해, Kim [18]은 마이크로니들을 이용한 경피약물전달의 피부 미용학적 접근에 대해 연구하였다. 또 다른 방법에 의한 TDD 연구로서는 이온영동법을 도입한 것으로 Prasad 등[30-32]과 Figueroa 등[10]의 백혈병, 용모상피암 등의 질환에 있어 제암제로 사용하는 엽산 길항제의 일종으로 골수억제 등의 부작용 나타내는 메토타렉세이트의 경피 이온도입 전달의 물리화학적 고려가 있으며, Kinoshita 등[19]의 중추성 진통제 트라마돌의 *in vitro*와 *in*

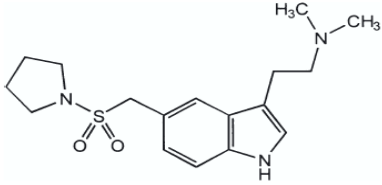
*Corresponding author

Tel : +82-55-350-5386, Fax : +82-55-350-5389

E-mail : james007din@pusan.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. The physicochemical properties of almotriptan malate [33]

Chemical structure	
IUPAC name	1-[[[3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl]methyl] sulfonyl]pyrrolidine(±)-hydroxybutanedioate (1:1)
Molecular weight	469.56 g/mol
Dosage forms	almost Oral
Oral bioavailability	69.1 %
Octanol / water partition coefficient	Log P=1.87

*in vivo*에서 이온도입에 의한 경피전달에 대해서, Kochhar 등[21]은 정전류 적용하에서 호르몬 제제인 류프롤리드의 이온도입에 의한 경피전달에 대해 보고하였다.

이러한 많은 연구에도 불구하고 TDD로서의 개발에 성공한 약물은 매우 한정적이다. 따라서 고분자 약물과 약물의 경피 투과를 촉진시키는 방법인 투과 촉진제, 이온 자극법 및 초음파 자극법 등의 개발에 초점이 맞춰지고 있다[35].

Almotriptan은 Table 1과 같은 약리학적 특성을 가지는 편두통 치료제로서 매우 선택적으로 작용하는 세로토닌(5-hydroxytryptamin; 5-HT) 1B/1D (5-HT1B/1D) receptor agonist이다[4, 23, 24]. 편두통이 발생했을 때 almotriptan이 투여되면 5-HT1B/1D receptor agonist가 5-HT1B/1D receptor를 자극하여 세로토닌의 작용을 증가시켜 편두통을 완화시킨다[38, 39, 41]. 많은 종류의 5-HT receptor 중에 1B receptor에는 central autoreceptor와 crabiocvascular receptor가 포함되며, 1D receptor에는 trigeminal neuronal receptor가 포함된다[9, 31, 32].

편두통의 급성기 약물에는 ergotamine 계열 약물과 triptan 계열 약물이 있는데, triptan 계열 약물은 ergotamine 계열 약물에 비하여 단순하고 지속적인 약물 역동을 보이며 효과가

좋고 부작용이 적은 점, 안전한 용량이 정해져 있다는 장점을 갖는다. 반면에 triptan 계열 약물은 Table 2와 같이 편두통 지속시간에 비하여 반감기가 매우 짧아 약효 또한 짧은 단점을 갖는다[33]. 또한 편두통 약물에 권고된 진통제의 용량은 통상 사용되는 진통제의 용량보다 많으며, 이 진통제가 통증 및 염증과 관련된 체내 효소 'COX-2'를 차단해서 약효를 나타냄과 동시에 위장 보호 기능을 하는 'COX-1'도 차단하기 때문에 편두통 약물을 빈번하게 복용하게 되면 위장 장애를 나타내게 된다[21]. 또 triptan 계열 약물이 위 저부를 이완(fundus-relaxing)시켜서 위장 장애가 일어날 가능성도 있다[15]. 이러한 문제점 때문에 triptan 계열 약물 복용 환자는 하루 최대 용량을 정확히 지켜야 한다.

현재 triptan 계열 약물의 제형은 경구형, 설하형, 주사형, 흡입형 제제로 나와 있는데 주로 경구형과 주사형이 처방되고 있다. 경구 복용 시에 triptan은 소화 시스템에 의하여 약물이 target 동맥에 도달하기 전에 위에서 분해되므로 현저한 bio-availability의 감소를 겪게 되며 약효가 늦게 나타난다. 또 주사제는 경구형보다도 bioavailability가 낮으며 혈중 약물 농도가 시간의 경과에 따라 급격히 감소한다[6].

본 연구에서는 위에서 언급한 triptan 계열 약물의 단점을 개선한, 즉 위장을 거치지 않음에 따라 정확한 용량의 약물이 빠르게 흡수되는 동시에 위장 장애의 가능성을 극복하면서 지효성을 갖는 triptan의 새로운 제형인 patch의 제조와 이 patch의 경피흡수형 제제로서의 가능성을 살펴보았다. 편두통 환자의 약 1/3에서 24시간 이내에 편두통이 재발하는데[38, 40, 43] 비하여 종래에 나와 있는 triptan 제형의 지속 시간은 약 3~6시간 정도로 짧다. 따라서 24시간 이내에 재발하는 편두통 환자들을 대상으로 triptan의 second dose 투여를 진행하기 위하여 12~24시간 이상의 장시간 동안 triptan을 방출하여 재발하는 편두통을 예방하고 완화시킬 수 있는 경피흡수형 patch를 제조해보고자 하였다. 또한 일반 겔 patch의 부작용, 예를 들어 부착 부위의 통증과 얼얼함, 가려움증, 온열감, 불편감 등[5]을 개선하기 위하여 patch는 하이드로겔 형태로 제조하였다.

하이드로겔을 구성하고 있는 고분자의 가교 형태에 따라 하이드로겔은 크게 화학적 또는 물리적 하이드로겔로 분류될 수 있다. 화학적 가교 방법에는 알데히드류(glutaraldehyde,

Table 2. The pharmacological properties of triptans [33]

Drug	Minimal effective dose (mg)	One day maximum dose (mg)	T _{max} (hr)	Bioavailability (%)	Half life (hr)
Almotriptan	6.25	12.5	2.0-3.0	69.1	3-4
Eletriptan	-	80	2.8	50	4-5
Frovatriptan	2.5	7.5	3.0	24-30	26
Naratriptan	1.0	5.0	-	63-74	6
Rizatriptan	5	30	1.0	47	1.8
Sumatriptan	50	200	2.5	14	2

acetaldehyde, formaldehyde, and other monoaldehyde)와 같은 가교제를 사용하거나[11, 14, 25], 방사선[44]이나 전자빔[8]과 같은 고에너지를 사용하여 하이드로겔을 제조하는 방법이 있다. 하지만 화학적 하이드로겔은 제조 시 사용한 가교제로 인하여 제조된 하이드로겔의 내부에 독성 용매가 잔존해 있거나 내부에 기포가 생성될 수 있으며 제조된 하이드로겔의 기계적 물성이 물리적 하이드로겔에 비하여 비교적 떨어진다는 단점을 갖는다. 화학적 가교에 의한 하이드로겔의 문제점을 해결하고자 많은 연구자들이 어떠한 독성 용매도 사용하지 않고 우수한 기계적 물성을 갖는 하이드로겔을 제조할 수 있는 물리적 가교 방법에 많은 관심을 갖게 되었다. 가장 대표적인 물리적 가교방법은 동결-해동(freezing-thawing) 방법으로, 어떠한 첨가제도 넣지 않은 상태로 고분자 수용액을 동결시켰다가 해동시키는 과정을 수차례 반복하여 물과 고분자 사슬 간의 미세 상분리(micro phase separation)를 일으켜서 고분자 사슬의 결정화를 유도하여 하이드로겔을 형성시키는 방법이다[3, 11, 12]. 하지만 물리적 가교 방법의 가장 큰 문제점으로는 동결 및 해동 과정을 수차례 반복시키기 때문에 제조에 3일 이상이 소요되므로 제조상의 효율성을 꼽을 수 있다.

이를 해결하기 위해 본 연구에서는 하이드로겔의 제조에 있어 물리적 가교방법의 원리인 미세 상분리에 주목하였다. 고분자 수용액의 용해도를 감소시켜 물과 고분자 사슬 간의 미세 상분리를 형성시켜서 고분자 사슬이 풍부한 영역(polymer rich region)을 형성시켜줌으로써 고분자의 분자 간/분자 내 수소결합(inter/intra hydrogen bonding)을 유도하기 위하여 polyethylene glycol (PEG)을 사용하였다[3].

PEG는 보습 상태를 유지하는 기능을 가진 물질로서 의약품 및 화장품에 많이 쓰이는 무독성 수용성 고분자로, 생체적합성이 좋아 넓은 범위의 생체의학 응용에 이용되어 오고 있으며 이러한 물성 때문에 PEG를 첨가하여 제조한 하이드로겔은 생체 재료로서 적합하다고 할 수 있다[7]. 또한 조직 공학용 고분자는 일정한 수준의 기계적 강도가 있어야 생체에 적용되었을 때 그 형태를 유지할 수 있는데, 하이드로겔은 생체 조직이 재생되는 동안 일정한 공간을 제공하고 형태를 유지하는 역할을 하기 때문에 기계적 성질의 조절은 조직 공학용 하이드로겔에 있어 매우 중요하다[22]. 따라서 중합도의 조절이 용이한 PEG의 양을 조절하여 하이드로겔의 기계적 강도를 조절하였다.

고분자 수용액을 아주 짧은 시간 동안에 동결시켜 고분자 사슬 간의 미세 상분리를 가속화시켜 우수한 기계적 물성을 갖게 하기 위해 극저온의 액체질소(liquid nitrogen, LN₂)에서 동결시킨 후 상온에서 해동시키는 과정을 거쳐 하이드로겔을 제조하였다[9].

하이드로겔 patch의 주가 되는 matrix의 고분자는 polyvinyl alcohol (PVA)을 사용하였는데, 이는 무독성(non-toxicity), 비발암성(non-carcinogenicity), 생체적합성(biocompat-

ibility), 우수한 기계적 특성(high mechanical properties), 쉬운 가공성(easy process), 높은 흡수량(high water uptake) 등의 특성을 지녀[26, 37], 생체 의료분야의 약물 전달 매체(drug delivery system), 상처 드레싱(wound dressing), 보형물(filler), 콘택트렌즈(contact lens), 인공 연골(artificial cartilage) 그리고 바이오센서(biosensors) 등으로 응용하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다[20, 36, 37].

재료 및 방법

재료

우수한 기계적 물성을 갖는 하이드로겔을 제조하기 위하여 평균 분자량이 80,000~120,000인 polyvinyl alcohol (PVA)을 Sigma-Aldrich사(WI, USA)에서 구입하여 사용하였다.

PVA와 물 분자 간의 미세 상분리를 유도하기 위한 첨가제로 사용한 polyethylene glycol (PEG, Mw 400) 또한 Sigma-Aldrich사(WI, USA)에서 구입하여 사용하였다.

본 실험에서 사용된 약물인 almotriptan은 ㈜유한양행 (Seoul, Korea)에서 생산된 알모그란정(1정 중 almotriptan malate 17.5 mg, 알모트립탄으로서 12.5 mg)을 구입하여 사용하였다.

또한 혼합용액의 얼음 결정을 매우 짧은 시간 내에 생성시켜 PVA 사슬이 풍부한 영역을 순간적으로 생성시키기 위하여 액체질소(LN₂, -196°C)를 사용하였다.

Almotriptan PVA 하이드로 겔의 제조

10 wt%의 PVA를 초순수(ultrapure water)에서 80-90°C의 열을 가하며 천천히 교반시키며 녹여주었다. 이 PVA 용액에 PEG의 최종 농도가 0, 2, 5, 10 wt%가 되도록 하여 서서히 첨가하며 녹여주었다. 이 때 PVA 용해 시와 동일하게 80-90°C의 열을 가하며 천천히 교반시키며 녹인 후 이 용액을 3회 필터링시켰다. 제조된 PVA/PEG 혼합용액에 almotriptan의 최소효과 용량인 6.25 mg씩을 potassium chloride와 함께 0.5M PBS (pH 7.4) 용액에 용해시켜 pH 7.0이 되도록 제조한 용액을 첨가한 후 천천히 교반시키며 녹여주었다. 이렇게 제조된 PVA/PEG/almotriptan 혼합용액을 polyimide film 위에 solution casting한 후, -196°C의 액체질소를 사용하여 3분간 동결시켜준 후 상온에서 12시간 동안 해동시켜주었다(Fig. 1).

기기 분석

Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR)

제조된 PVA 하이드로겔 내부에 약물이 함유되어 있는지 확인하기 위하여 Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR, IR Affinity-1, Shimadzu corp., Japan)을 사용하여 4000-500 cm⁻¹의 파장 범위에서 FT-IR 스펙트럼을 얻었다. FT-IR은 2개의 광속 간섭계를 이용하여 얻어지는 간섭 줄무늬

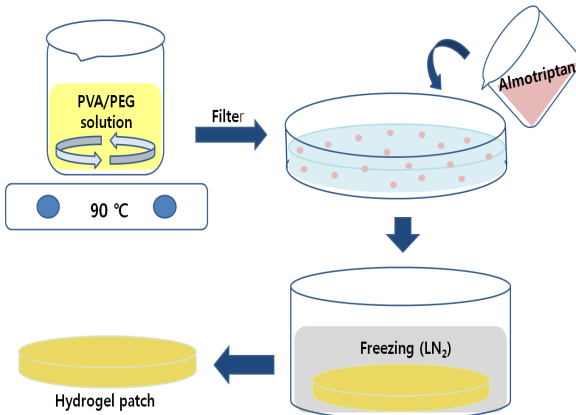


Fig. 1. Preparation process of PVA hydrogel.

를 equation 1 [27]에 따라 푸리에 변환하여 적외선 흡수 스펙트럼을 얻은 뒤 이를 분석하는 비분산형 분광기로, 유기 화합물을 구성하는 작용기의 특성 흡수대를 이용하여 미지 시료의 동정, 정량, 구조 해석 등에 흔히 이용된다.

$$F(v) = \int_{-∞}^{+∞} f(t)e^{i(2v)vt} dt$$

$$F(t) = \int_{-∞}^{+∞} f(v)e^{i(2v)vt} dv \dots\dots\dots \text{equation 1}$$

시료 준비는 곱게 가루로 빻은 고체 시료를 분말형 potassium bromide와 혼합한 후 그것을 600 kg/cm²의 압력으로 압축하는 방법을 사용하였으며, 이를 KBr 펠릿(pellet)이라 한다. 이 방법은 400 cm⁻¹ 이하까지 투과하지만 potassium bromide가 공기 중의 수분을 흡수하므로 스펙트럼에 영향을 줄 수도 있다. FT-IR 스펙트럼은 Thermo Nicolet, Avatar 370 상에 기록되었다.

Wide Angle X-ray Diffractometer (WAXD)

제조된 하이드로겔의 결정화도를 분석하기 위하여 Wide Angle X-ray Diffraction (WAXD, Rigaku corp., Japan)을 사용하여 40 kW, 30 mA에서 단색 CuKα 방사선을 이용한 반사법으로 분석되어 5°/min의 스캔속도로 기록되었다. 또 광각 X-ray 회절의 파장은 1.3807 Å이고 시료와 검출기 간의 거리는 약 9 cm이며 측정 시간은 10초로 하였다. 시료는 1 mm 두께의 film 형태의 하이드로겔을 사용하였다.

광각 WAXD 분석은 고분자의 결정화도와 결정화 구조를 확인하는 데 유용하다. 고분자가 입사 X-ray에 의해 조사되면 2차 X-ray는 원자의 결정화 구조에 따른 회절을 나타낸다. Lattice plane (격자상 면)의 원자 간의 거리는 equation 2, Bragg's law [42]에 의해 계산된다.

$$n\lambda = 2d\sin\theta \dots\dots\dots \text{equation 2}$$

이 때 n은 정수이며, θ는 CuKα 방사선에서 1.54 값을 갖는다.

접촉각 (Contact angle)

접촉각은 contact angle meter (AMS2001 G-1, Mirero sys-

tem, Korea)를 사용하여 5회 반복 측정하여 평균값을 사용하였다. 본 실험에서는 액적(droplet of liquid)을 시료 상에 떨어트리는 정적법(sessile drop method)을 사용하였으며, 이 방법의 전제는 떨어트리는 액체의 표면에너지, 액적의 모양, 접촉각을 알아야 하며, 액체의 표면에너지는 고체 샘플의 표면에너지를 계산하는 데 사용되는 파라미터가 된다. 이러한 실험에 사용되는 액체를 probe liquid(탐침 액체)라 하며, 본 실험에서는 probe liquid로서 초순수가 사용되었으며, 초순수의 표면에너지는 72.28 dyne/cm이다.

고체 샘플의 표면에너지는 equation 3-6 [17]에 의해 계산되었다.

$$Y_{SG} = Y_{SL} + Y_{LG} \cos\theta \dots\dots\dots \text{equation 3}$$

이 때, 접촉각(θ)과 계면장력(γ)은 Fig. 2와 equation 3에서와 같이 Young's equation으로 나타내진다.

고체-기체 계면과 액체-기체 계면의 장력이 고체-액체의 계면장력보다 약하다면 (Y_{SG}, Y_{LG} << Y_{SL}) 식은 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$Y_S = Y_{SL} + Y_L \cos\theta \dots\dots\dots \text{equation 4}$$

두 물질 간의 부착력(work of adhesion)을 나타내는 Dupre' equation은 다음과 같다.

$$W_{SL}^a = Y_S + Y_L - Y_{SL} \dots\dots\dots \text{equation 5}$$

따라서 Young-Dupre' equation은 equation 4와 5에 의해 정의된다.

$$W_{SL}^a = Y_L(1 + \cos\theta) \dots\dots\dots \text{equation 6}$$

W_{SL}^a은 고체-기체 계면의 고체의 표면에너지, Y_L은 물의 표면장력이다.

수분 흡수력(Water uptake ability) 측정

극저온 동결 방법을 이용하여 제조된 하이드로겔의 수분 흡수력은 Fig. 3과 같이 동결건조(freeze dry)된 10 mm × 10 mm × 1 mm의 직육면체 형태의 하이드로겔의 무게를 측정 후, 이것을 상온의 초순수에 담가두고 7일 후에 꺼내 무게를 측정하여 구하였다. 그 계산식은 equation 7 [1]과 같으며, 5회 반복 측정하여 평균값을 사용하였다.

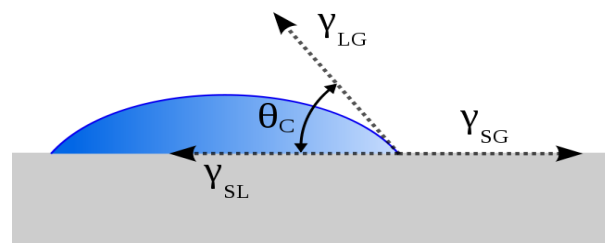


Fig. 2. The contact angle between gas (G), liquid (L) and solid (S).

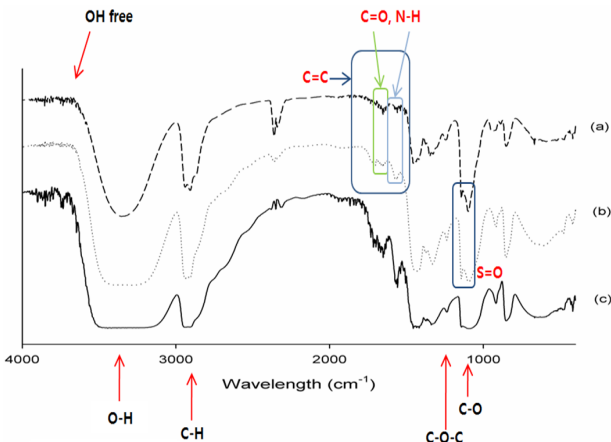


Fig. 3. The FT-IR spectra of hydrogels, (a) PEG/Almotriptan/PVA, (b) Almotriptan/PVA and (c) PVA.

$$\text{Water Uptake(\%)} = \frac{W_s - W_d}{W_d} \times 100 \dots\dots\dots \text{equation 7}$$

여기서 W_d 는 동결건조된 하이드로겔의 무게, W_s 는 동결건조된 하이드로겔을 초순수에서 7일간 팽윤시킨 상태에서의 무게를 의미한다. 따라서 하이드로겔의 수분 흡수력(Water uptake, %)은 건조된 하이드로겔을 팽윤시킨 후의 무게에서 건조된 하이드로겔의 무게를 뺀 무게, 즉 수분 흡수량의 백분율 값이 된다.

인장강도(Tensile strength) 측정

인장강도는 Universal Testing Machine (UTM; SSTM-1, United corp., USA)을 사용하여 측정하였다. 하이드로겔의 인장강도는 하이드로겔의 양쪽 끝에서 하이드로겔이 절단될 때까지 당기는 힘을 증가시키면서 하이드로겔을 인장시켜 하이드로겔의 인장 길이와 응력 및 인장력을 측정하는 방법으로 결정하였다. UTM의 0점을 조정한 다음 재물대(stage)의 계측기에서 측정할 하이드로겔의 인장 거리 간격을 5 cm로 고정하였다. 이어서 하이드로겔을 기기에 장착한 후, 50 mm/min의 cross-head speed로 5회 반복 측정하여 평균값을 사용하였다.

약물 방출 실험(Drug release test)

하이드로겔의 약물 방출 실험 시 사용한 방출 용액 및 검량곡선 측정 용액으로 phosphate buffered saline (PBS, pH=5,6)을 사용하였으며(사람의 정상 피부의 pH 범위: pH 4.8-6.5), 방출 실험에 사용된 시료의 크기는 10 mm ×10 mm ×1 mm이며, 5회 실험하여 평균값을 사용하였다.

각 조건 별로 제조된 하이드로겔을 10 ml의 PBS에 담가 incubator에서 속도는 130 rpm, 온도는 37°C로 고정시킨 상태에서 1, 2, 4, 8, 16, 24 시간 동안 약물 방출 실험을 진행하였다. 특정 시간에서 1 ml의 방출 용액을 빼낸 후 1 ml의 fresh buffer를 첨가해주었다. 빼낸 샘플 용액 내에 함유된 약물의 농도는 UV-Vis spectrometer (UV/Visible Spectrophotometer Optizen 2120UV)를 사용하여 λ_{max} 268 nm에서 흡광도를 측정

하고 검량곡선을 이용하여 약물방출량을 측정하였다.

방출 실험 전 하이드로겔의 약물 로딩율은 에탄올로 추출함으로써 알 수 있었다. 샘플 시료를 10 ml의 에탄올이 든 병에 넣고 15분 동안 초음파 처리한 후 6시간 동안 teflon coated magnetic bar로 교반시켜 얻어진 용액을 필터 처리한 후 UV-Vis spectrometer를 사용하여 약물 로딩율을 구하였다.

통계처리 분석

그룹간의 유의성은 One way ANOVA (SPSS for Window, Release 10.10, Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하였다. 모든 결과에서 $p < 0.05$ 를 유의성 있는 값으로 인정하였으며, $p < 0.05$ 는 *, $p < 0.01$ 은 **, $p < 0.001$ 은 ***로 표시하였다.

결 과

구조 분석(Structural analysis)

제조된 almotriptan PVA hydrogel patch에 약물이 함유되어 있는지 확인하기 위하여 Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR)를 사용하여 측정한 결과는 Fig 3과 같다.

Fig. 3으로부터 약물의 C=O, N-H, C=C, S=O기의 피크는 각각 1730, 1540과 3350, 1400-1600, 1094 cm^{-1} 임이 확인되었다. PVA의 C-H, C-O, O-H기는 각각 2850-3000, 1000-1150, 3200-3600 cm^{-1} 의 흡수 구간에서 피크가 나타났으며, PEG의 C-O-C 기는 1158 cm^{-1} 의 흡수 구간에서 피크가 나타났다. 따라서 제조된 almotriptan PVA hydrogel patch에 약물이 함유되어 있음을 확인하였다.

또한 제조된 하이드로겔의 결정화도를 분석하기 위하여 WAXD를 사용하여 측정한 결과를 Fig. 4에 나타내었다. Fig. 4로부터 PEG의 함량이 증가할수록 제조된 하이드로겔의 결정화도가 증가하는 것을 확인할 수 있다. 이는 PEG가 물과 PVA 간의 미세 상분리를 가속화시켜서 인접한 PVA 분자 간

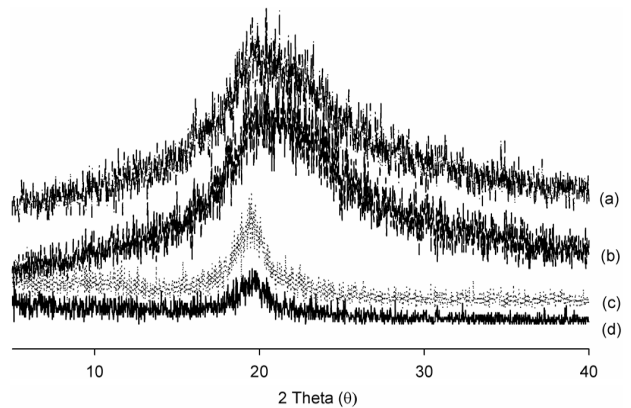


Fig. 4. The WAXD profiles of hydrogels. (a) PVA + Almotriptan + PEG 10 wt%, (b) PVA + Almotriptan + PEG 5 wt%, (c) PVA + Almotriptan + PEG 2 wt% and (d) PVA + Almotriptan.

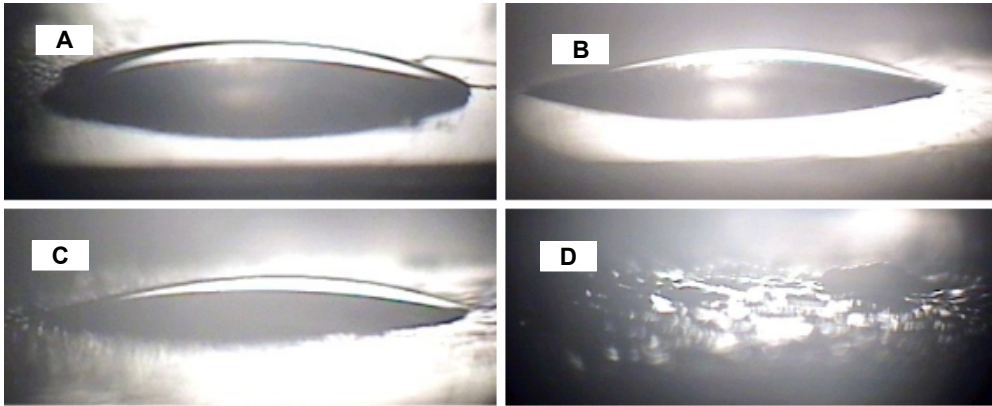


Fig. 5. Contact angle images of hydrogels. (A) PVA + Almotriptan, (B) PVA + Almotriptan + PEG 2 wt%, (C) PVA + Almotriptan + PEG 5 wt% and (D) PVA + Almotriptan + PEG 10 wt%.

수소결합이 증가하여 PVA의 규칙적인 배향에 의해 고분자가 더욱 치밀하게 되어 결정화도가 증가한 것이라고 생각할 수 있다[7].

표면에너지(Surface energy)

PVA 수용액에 첨가한 PEG가 최종 하이드로겔에 어떠한 영향을 미치는지, 그리고 제조된 하이드로겔에 대한 극저온의 액체질소(LN₂) 동결 효과를 알아보하고자 접촉각(contact angle)을 측정하여 표면에너지를 구하였다.

Fig. 5에 나타난 접촉각으로부터 구한 표면에너지는 Table 3과 같다. 접촉각이 작아질수록 젖음(wetting) 성질이 커지므로 더욱 친수성이라고 할 수 있으며, 따라서 접촉각이 작을수록 표면에너지 값은 커진다.

이를 다시 표현하면 PEG의 함량이 증가할수록 수분 함유량이 증가했다고 할 수 있다[7]. 즉 PEG를 PVA 수용액에 첨가함으로써 PVA 수용액의 용해도를 떨어트려 물과 PVA 사슬 간의 미세 상분리를 형성시켜서 PVA 사슬이 풍부한 영역을 형성시켜주어 PVA의 분자 간/분자 내 수소결합(inter/intra hydrogen bonding)을 유도하였다. 수소결합 수가 많아질수록 더욱 친수성을 띄므로 PEG의 함량이 증가할수록 수분 함유량이 증가함을 알 수 있다[9].

또한 액체질소는 매우 짧은 시간이나마 극저온에서 PVA 수용액을 동결시키기 때문에 얼음 결정이 순간적으로 생성되면서 물과 PVA 사슬 간의 미세 상분리를 가속화시키는 역할을 하여, 이후에 하이드로겔이 상온에서 해동될 때 PVA의 수

소결합이나 결정화 영역이 생성되게 하여 우수한 기계적 물성을 갖게 하는 것으로 사료된다[9].

수분 흡수력(Water uptake ability)

PVA 수용액에 첨가한 PEG의 역할과 제조된 하이드로겔에 대한 극저온의 액체질소(LN₂) 동결 효과를 알아보하고자 수분 흡수력을 측정한 결과를 Fig. 7에 나타냈다.

Fig. 6에서 알 수 있듯이 제조 시 첨가한 PEG의 함량이 증가할수록 제조된 하이드로겔의 수분 흡수력이 증가하였다. 이는 동결건조 과정에서 하이드로겔의 내부 구조를 이루는 PVA 매트릭스가 무너져서 초순수 용액에서 팽윤시키더라도 다시 원상태로 돌아오지 못하는 이유도 있겠지만, PEG의 함량이 증가할수록 PVA 수용액의 용해도를 더욱 떨어트려 물과 PVA 간의 미세 상분리가 더 많은 영역에 거쳐 일어나서 PVA 분자 간/분자 내 수소결합(inter/intra hydrogen bonding)이 많이 일어나게 되므로 PVA 매트릭스가 점차 강화되어 수분 함유량이 증가되었을 것으로 사료된다[9].

Table 3. The surface energy values of hydrogels

	(A)	(B)	(C)	(D)
Contact angle(°)	28.21	25.02	17.96	0
Surface energy(J/m ²)	137.58	139.05	141.70	144.56

(A) PVA + Almotriptan, (B) PVA + Almotriptan + PEG 2 wt%, (C) PVA + Almotriptan + PEG 5 wt% and (D) PVA + Almotriptan + PEG 10 wt%

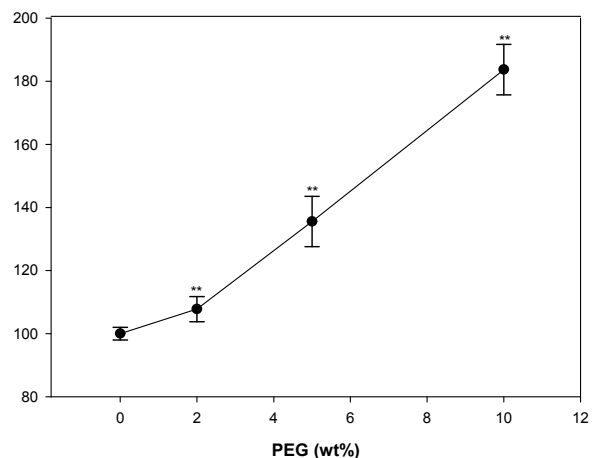


Fig. 6. Water uptake ability of hydrogels depending on content of PEG. (In case of $p < 0.05$; *, $p < 0.01$; **, $p < 0.001$; ***)

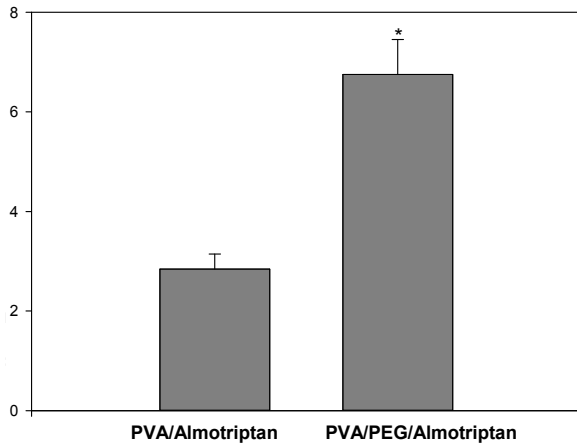


Fig. 7. Tensile strength of hydrogels without the addition of PEG and with the addition of 5 wt% PEG. (In case of $p < 0.05$; *, $p < 0.01$; **, $p < 0.001$; ***)

인장강도(Tensile strength)

PVA 수용액에 첨가한 PEG의 역할과 제조된 하이드로겔에 대한 극저온의 액체질소(LN₂) 동결 효과를 알아보기 위하여 인장강도(tensile strength) 실험한 결과를 Fig. 7에 나타냈다.

Fig. 7에서 알 수 있듯이 PEG를 첨가하지 않고 제조한 PVA 하이드로겔에 비하여 5 wt%의 PEG를 첨가하여 제조한 PVA 하이드로겔의 인장강도가 훨씬 증가하였다. PEG 함량의 증가에 따라 인장강도의 증가가 이루어지는 것은 PEG가 물과 PVA 간의 미세 상분리를 형성시켜서 PVA 간의 수소결합이나 결정화 영역을 형성시켰기 때문이라고 보인다[22].

또한 액체질소(LN₂)는 물과 PVA 사슬 간의 미세 상분리를 가속화시키는 역할을 하여, 이후에 하이드로겔이 상온에서 해동될 때 PVA의 수소결합이나 결정화 영역이 생성되게 하여 우수한 기계적 물성을 갖게 하는 것으로 사료된다[9].

약물 방출(Drug release)

어떤 조건으로 제조된 PVA 하이드로겔 patch가 triptan의 경피흡수형 제제로서 가장 적합한지 확인하기 위하여 약물 방출 실험을 진행하였으며, 방출된 약물의 양은 UV-Vis spectrometer를 사용하여 λ_{max} 268 nm에서 흡광도를 측정하고 검량곡선을 이용하여 약물방출량을 측정하였다.

Fig. 8과 9에서 확인할 수 있듯이 PEG의 함량이 높을수록 수분 흡수력이 높은 하이드로겔이 되어 약물 방출 시에 팽윤이 더 잘되기 때문에 약물의 방출량이 증가한 것으로 보인다 [7, 9, 22]. 따라서 약물 방출은 PEG의 함량이 높은 하이드로겔을 사용할수록 좋아짐을 알 수 있으나 추가 실험이 필요하다 고 사료되며, 본 실험에서 제조된 하이드로겔 중에는 10 wt%의 PEG를 첨가하여 제조한 하이드로겔의 약물 방출률이 가장 좋았다.

또 10 wt%의 PEG가 함유된 하이드로겔은 2시간째까지 전체 약물의 약 60 %가 방출됨을 확인하였고, 24시간째까지도

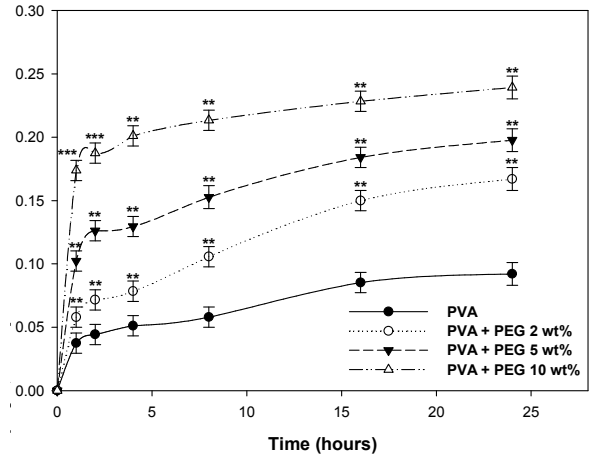


Fig. 8. Amount of drug release of hydrogels according to the time at pH 5. (In case of $p < 0.05$; *, $p < 0.01$; **, $p < 0.001$; ***)

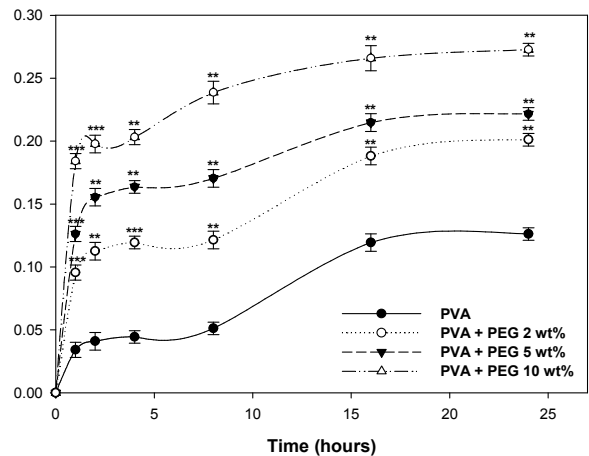


Fig. 9. The graph showing amount of drug release of hydrogels according to the time at pH 6. (In case of $p < 0.05$; *, $p < 0.01$; **, $p < 0.001$; ***)

방출이 계속됨을 확인함으로써 triptan의 first dose 투여 이후 24시간 이내에 재발하는 편두통 환자들을 대상으로 한 triptan의 second dose 투여를 위한 경피흡수형 patch로서 적합함을 확인하였다.

또한 pH 5일 때에 비하여 pH 6에서 약물의 방출이 좀 더 잘 이루어졌다. 이는 pH 2 이하에서는 크게 팽윤하지 않으나 pH 6-7에서는 급격히 팽윤하는 하이드로겔의 성질 때문에 나타난 결과로 보이며, 이 급격한 팽윤으로 인해 약물의 방출률은 pH 5에서보다 pH 6에서 높게 나타났다.

고 찰

본 연구에서는 almotriptan PVA hydrogel patch가 극저온을 이용한 동결방법, 즉 액체질소(LN₂)를 사용한 물리적 방법으로 PEG의 함량에 따라 제조되었다.

제조된 하이드로겔의 구조는 FT-IR과 WAXD에 의해 분석되었다. FT-IR에 의해 제조된 하이드로겔 내부에 약물이 포함되어 있음이 확인되었으며, WAXD에 의해 PEG의 함량이 증가함에 따라 물과 PVA 간의 미세 상분리가 많은 영역에 걸쳐 일어나므로 결정화도가 증가함을 확인하였다.

하이드로겔의 표면에너지는 접촉각으로부터 구하였다. 접촉각이 작을수록 표면에너지 값은 커졌다. 즉 PEG의 함량이 증가할수록 수분 함유량이 증가하였다. 또한 액체질소는 매우 짧은 시간 동안 극저온에서 PVA 수용액을 동결시킴으로써 물과 PVA 사슬 간의 미세 상분리를 가속화시키는 역할을 한 것으로 생각된다.

하이드로겔의 수분 흡수력은 제조 시 첨가한 PEG의 함량이 증가할수록 증가하였다. 이는 동결건조 과정에서 하이드로겔의 내부 구조를 이루는 PVA 매트릭스가 무너져서 초순수 용액에서 팽윤시켜도 다시 원상태로 돌아오지 못하는 이유도 있겠지만, PEG의 함량이 증가할수록 물과 PVA 간의 미세 상분리가 더 많은 영역에 걸쳐 일어나서 PVA 분자 간/분자 내 수소결합이 많이 일어나게 되므로 PVA 매트릭스가 점차 강화되어 수분 함유량이 증가된 것으로 사료된다.

하이드로겔의 인장강도는 PEG를 첨가하지 않고 제조한 것에 비하여 PEG를 첨가하여 제조한 것이 훨씬 좋았다. 이는 PEG 함량의 증가에 따라 PVA 간의 수소결합이나 결정화 영역이 많이 형성되었기 때문이다. 또한 액체질소가 물과 PVA 사슬 간의 미세 상분리를 가속화시키는 역할을 하여, 이후에 하이드로겔이 상온에서 해동될 때 PVA 간의 수소결합이나 결정화 영역이 생성되게 하여 우수한 기계적 물성을 갖게 하는 것으로 사료된다.

하이드로겔의 약물 방출량 역시 PEG의 함량이 높을수록 증가했는데, 이는 PEG의 함량이 높을수록 수분 흡수력이 높은 하이드로겔이 되어 약물 방출 시에 팽윤이 더 잘 이루어졌기 때문으로 보인다. 본 실험에서 제조된 하이드로겔 중에는 10 wt%의 PEG를 첨가하여 제조한 하이드로겔의 약물 방출량이 가장 좋았으나 추가 실험이 필요할 것으로 사료된다.

PEG의 함량이 증가함에 따라 PVA의 분자 간/분자 내 수소결합 수가 증가하며, 이는 곧 PVA의 결정화도, 하이드로겔의 수분 함유량, 수분 흡수력, 인장강도의 증가로 이어졌다. 또한 PEG의 함량이 높을수록 수분 흡수력이 높은 하이드로겔이 되어 약물 방출 시에 팽윤이 보다 잘 이루어졌기 때문에 약물 방출량 또한 증가하였다.

10 wt%의 PEG가 함유된 하이드로겔은 2시간째까지 전체 약물의 약 60%가 방출됨을 확인하였고, 24시간째까지도 방출이 계속됨을 확인함으로써 triptan의 first dose 이후 24시간 이내에 재발하는 편두통 환자들을 대상으로 한 triptan의 second dose를 위한 경피흡수형 patch로서 적합함을 확인하였다. 따라서 10 wt%의 PEG를 첨가하여 제조한 almotriptan PVA hydrogel patch는 24시간째까지도 약물이 방출되어 효

과가 지속됨이 확인됨에 따라 triptan의 second dose 투여를 위한 경피흡수형 patch로서 적합하다고 할 수 있다.

감사의 글

이 논문은 부산대학교 자유과제학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

References

- Al-Qadhi, M., Merah, N. and Gasem, Z. M. 2013. Mechanical properties and water uptake of epoxy-clay nanocomposites containing different clay loadings. *J Mater Sci* **48**, 3798-3804.
- An, E. J., Shim, J. W., Choi, J. W., Kim, J. W., Park, W. S., Kim, H. K., Park, K. D. and Han, S. S. 2010. Enhanced transdermal delivery of drug compounds using scalable and deformable ethosomes. *J Soc Cosmet Scientists Korea* **36**, 105-113.
- Bodugoz S. H., Choi, J., Oral, E., Kung, J. H., Macias, C. E., Braithwaite, G. and Muratoglu, O. K. 2008. The effect of polyethylene glycol on the stability of pores in polyvinyl alcohol hydrogels during annealing. *Biomaterials* **29**, 141-149.
- Chen, L. C. and Ashcroft, D. M. 2008. Meta-analysis of the efficacy and safety of zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Headache* **48**, 236-247.
- Choi, D. S., Lee, D. Y. and Yoon, B. K. 2012. Effects of transdermal estrogen gel in postmenopausal Korean woman. *J Korean Soc Menop* **18**, 113-118.
- Chung, C. S. 2007. Drugs therapy for migraine. *J Korean Med Assoc* **50**, 917-923.
- Drury, J. L. and Mooney, D. J. 2003. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. *Biomaterials* **24**, 4337-4351.
- Eun, J. B., Shin, B. K., Nho, Y. C., Lim, Y. M., Park, J. S., Park, J. S., Park, J. S. and Huh, K. M. 2012. Preparation of poloxamer based hydrogels using electron beam and their evaluation for buccal mucoadhesive drug delivery. *Polymer (Korea)* **36**, 182-189.
- Ferrari, M. D., Roon, K. I., Lipton, R. B. and Goadsby, P. J. 2001. Oral triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment, ameta-analysis of 53 trials. *Lancet* **358**, 1668-1675.
- Figueroa, M., Charro, D. and Mendez, J. 2001. Passive and iontophoretic transdermal penetration of methotrexate. *Int J Pharm* **212**, 101-107.
- Hassan, C. M. and Peppas, N. A. 2000. Structure and applications of polyvinyl alcohol hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing / thawing methods. *Adv Polym Sci* **153**, 37-65.
- Hassan, C. M., Ward, J. H. and Peppas, N. A. 2000. Modeling of crystal dissolution of polyvinyl alcohol gels produced by freezing / thawing processes. *Polym* **41**, 6729-6739.
- Hemangi, J. P., Jitendra, S. P., Desai, B. G. and Keyur, D.

- P. 2010. Permeability studies of anti-hypertensive drug amlodipine besilate for transdermal delivery. *Asian J Pharm and Clin Res*, **3**, 31-34
14. Hoffman, A. S. 2002. Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev* **54**, 3-12.
 15. Jan, T. and Sebastien, K. 2005. Pathogenesis and therapy for idiopathic dyspepsia. *Curr Gastro Rep* **7**, 437-444.
 16. Jin, H. E., Kim, J. H. and Park, I. Y. 2005. Transdermal drug delivery system. *J Korean Ind Eng Chem* **16**, 15-20.
 17. Kazmierczak, A. 2004. The new ring seal of the combustion engines and its surface free energy. *Ind Lubri Tribol* **56**, 6-13.
 18. Kim, S. J. 2011. A study on transdermal drug delivery system with microneedle system in the field of skin care. *Korean Soc Biotech Bioeng* **26**, 277-282.
 19. Kinoshita, M., Yamamoto, R. and Kominami, K. 2011. *In-vitro* and *in-vivo* transdermal iontophoretic delivery of tramadol, a centrally acting analgesic. *J Pharm Pharmacol* **63**, 1437-1445.
 20. Kobayashi, M., Toguchida, J. and Oka, M. 2003. Preliminary study of polyvinyl alcohol-hydrogel (PVA-H) artificial meniscus. *Biomaterials* **24**, 639-647.
 21. Kochhar, C. and Lmanidis, G. 2004. *In-vitro* transdermal iontophoretic delivery of leuprolide under constant current application. *J Contro Release* **98**, 25-35.
 22. Kopecek, J. 2007. Hydrogel biomaterials: A smart future. *Biomaterials* **28**, 5185-5192.
 23. Lavudu, P., Rani, A. P., Divya, C., Sekaran, C. B. 2013. High performance liquid chromatographic analysis of almotriptan malate in bulk and tablets. *Adv Pharm Bull* **3**, 183-188.
 24. Lavudu, P., Rani, A. P., Divya, C., Sekaran, C. B. 2013. Development and validation of HPLC method for the determination of almotriptan malate in bulk and tablet dosage forms. *Int J Pharm Tech Res* **5**, 459-466.
 25. Lee, K. Y., Bouhaddir, K. H. and Mooney, D. J. 2000. Degradation behavior of covalently cross-linked polyaldehyde guluronate hydrogels. *Macromol* **33**, 97-101.
 26. Lim, C. S., Oh, S. H., Jeon, H. J., Song, H. H. and Lee, J. H. 2010. Fabrication and characterization of polyvinyl alcohol hydrogel beads by quenching technique for the treatment of urinary incontinence. *Biomater Res* **14**, 186-194.
 27. Michel, M., Hartmann, M., Gemmer, J. and Mahler, G. 2003. Fourier's Law confirmed for a class of small quantum systems. *Eur Phys J B* **34**, 325-330.
 28. Mignani, S., Kazzouli, S. E., Bousmina, M. and Majoral, J. P. 2013. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: A concise overview. *Adv Drug Deliv Rev* **65**, 17-20.
 29. Mutalik, S., Udapa, N. and Kumar, S. 2006. Glipizide matrix transdermal system for diabetes mellitus : *in-vitro* and pre-clinical studies. *Life Sci* **79**, 1568-1577.
 30. Prasad, R., Koul, V. and Khar, R. 2005. Transdermal iontophoretic delivery of methotrexate: physicochemical considerations. *Trends Biomater Artif Organs* **19**, 18-25.
 31. Prasad, U. V., Bab, M. S. and Ramu, B. K. 2012. Development of new visible spectrophotometric methods for quantitative determination of almotriptan malate as an active pharmaceutical ingredient formulations. *Int J Drug Dev Res* **4**, 369- 374.
 32. Prasad, U. V., Bab, M. S. and Ramu, B. K. 2012. Visible spectrophotometric analysis of almotriptan malate in bulk and formulations. *Int J Scien Tech Res* **1**, 86-91.
 33. Sandrini, G., Perrotta, A., Leal, N. L. A., Buscone, S. and Nappi, G. Almotriptan in the treatment of migraine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* **3**, 799-809.
 34. Schuetz, Y. B., Naik, A., Guy, R. H. and Kalia, Y. N. 2005. Emerging strategies for the transdermal delivery of peptide and protein drugs. *Expert Opin Drug Deliv* **2**, 533-548.
 35. Shingada, G. M., Aamer, Q., Sabale, P. M., Grampurohit, N. D., Gadhave M. V., Jadhav, S. L. and Gaikwaed, D. D. 2012. Recent trend on transdermal drug delivery system. *J Drug Delivery Therapeutics* **2**, 66-75.
 36. Stammen, J. A., Williams, S., Ku, D. N. and Guldberg, R. E. 2001. Mechanical properties of a novel PVA hydrogel in shear and unconfined compression. *Biomaterials* **22**, 799-806.
 37. Stasko, J., Kalnins, M., Dzene, A. and Tupureina, V. 2009. Polyvinyl alcohol hydrogels. *Proc Est Acad Sci* **58**, 63-66.
 38. Suneetha, A., Ravi teja, R. and Kathirvel, S. 2012. Spectrophotometric estimation of amotriptan malate in bulk and pharmaceutical formulations by multivariate technique. *Int J Medici Chem Anal* **2**, 76-80.
 39. Suneetha, A. and Sundar, B. S. 2010. A validate RP-HPLC method for estimation of almotriptan malate in pharmaceutical dosage form. *J Chin Chem Soc* **57**, 1067-1070.
 40. Suthisang, C. C., Poolsup, N., Suksomboon, N., Lertpipopmetha, V. and Tepwitukgid, B. 2010. Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine. *Headache* **50**, 808-818.
 41. Tfelt-Hansen, P., De Vries, P. and Saxena, P. R. 2000. A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy of triptans in migraine. *Drugs* **60**, 1259-1287.
 42. Wang, H. R., Kim, H. B. and Lee, S. Y. 2013. Structural and Optical Properties of Multilayer Films of IGZO / Ag / IGZO for Low emissivity applications. *J KIEEME* **26**, 321-324.
 43. Wiehe, M., Fuchs, S. C., Moreira, L. B., Moraes, R. S. and Fuchs, F. D. 2002. Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure: a population-based study. *J Hypertension* **20**, 1303-1306.
 44. Zhao, L., Mitomo, H., Nagasawa, N., Yoshii, F. and Kume, T. 2003. Radiation synthesis and characteristic of the hydrogels based on carboxymethylated chitin derivatives. *Carbohydr Polym* **51**, 169-175.

초록 : PEG의 함량에 따른 알모트립탄 PVA 하이드로겔의 성질비교와 경피흡수형 제제로서의 가능성 확인

강세미 · 정영진 · 이재호*

(부산대학교 생명자원과학대학 바이오소재과학과)

트립탄 계열의 약물을 경구 복용 시에 트립탄은 소화 시스템에 의하여 생물학적 이용도가 감소되며, 혈중 약물 농도가 시간의 경과에 따라 급격히 감소되고, 위장 장애의 가능성 등이 있다는 문제들을 나타낸다. 일반 겔 패치의 부작용을 개선하기 위하여 패치는 하이드로겔 형태로 제조하였다. 하이드로겔 패치의 주가 되는 매트릭스의 고분자는 PVA를 사용하였고, PEG는 PVA의 분자 간/분자 내 수소결합을 유도하기 위해 첨가물로서 사용되었고 알모트립탄 약물이 부가되었다. 또한 PVA 체인간의 미세 상분리를 가속하기 위해 매우 낮은 온도에서 액체질소가 사용되었다. FT-IR 분석에서 PVA, PEG 그리고 알모트립탄의 흡수 밴드를 확인하였다. PEG 함량이 증가함에 따라 결정화도, 수분흡수력과 인장강도들은 증가하였다. 약물방출 실험에서 약물 방출량은 PEG의 함량이 높은 하이드로겔이 약물 방출 시에 팽윤이 더 잘 이루어져 증가하였다. 본 실험에서 10 wt%의 PEG를 첨가하여 제조된 하이드로겔의 약물 방출량이 가장 좋았다. 또한 10 wt%의 PEG가 함유된 하이드로겔은 2시간째까지 전체 약물의 약 60%가 방출됨을 확인하였고, 24시간째까지도 방출이 계속되었다. 따라서 제조된 하이드로겔은 triptan의 1차 투여 이후 24시간 이내에 재발하는 편두통 환자들을 대상으로 한 트립탄의 2차 투여를 위한 경피흡수형 패치로서 적합하다.