

## Preparation and evaluation of hydrogels containing Loratadine for the treatment of allergic diseases

Chul-Tae Kim\*, Kwang-Soon Kang\*\*

\*Associate Professor, Department of Emergency Medical Service, Konyang University, Daejeon, Korea

\*\*Assistant Professor, Department of Emergency Medical Technology, Daejeon Health institute of Technology, Daejeon, Korea

### [Abstract]

Anti-histamines are drugs used to relieve allergic diseases such as urticaria. Loratadine is a second-generation antihistamine that works better with fewer side effects such as sleepiness and headaches. However, even if the effect is good, it takes a long time for the effect to take a pill. The method of delivering drugs to the skin is a way to overcome these shortcomings and show quick effects. Therefore, hydrogels containing Loratadine were produced and their properties were evaluated. The content of Loratadine was more than 98%, and the uniformity of the contents was good. When manufacturing hydrogels, the higher the amount of carbomer, the higher the viscosity of the gel. As a result of evaluation of the prepared hydrogel, it was obtained that most of it fell within the range of commercially available gels.

▶ **Key words:** Anti-Histamine, Loratadine, Hydrogel, Allergic disease, Carbomer

### [요 약]

항히스타민제는 두드러기와 같은 알레르기 질환을 완화하는 데 사용되는 약물이다. 로라타딘은 졸음과 두통과 같은 부작용이 적고 더 잘 작동하는 2세대 항히스타민이다. 그러나 효과가 좋더라도 알약을 복용하는데 오랜 시간이 걸린다. 피부에 약물을 전달하는 방법은 이러한 단점을 극복하고 빠른 효과를 나타내는 방법이다. 따라서 로라타딘을 함유한 하이드로 겔을 생산하고 그 특성을 평가했다. 로라타딘의 함량은 98% 이상이었고 내용물의 균일성이 좋았다. 하이드로겔을 제조할 때, 카보머의 양이 많을수록 겔의 점도가 높아진다. 제조된 하이드로겔을 평가한 결과, 대부분이 시판되는 겔의 범위 내에 있는 것으로 나타났다.

▶ **주제어:** 항히스타민, 로라타딘, 하이드로겔, 알러지, 카보머

- 
- First Author: Chul-Tae Kim, Corresponding Author: Kwang-Soon Kang
  - \*Chul-Tae Kim (kct3531@konyang.ac.kr), Department of Emergency Medical Service, Konyang University
  - \*\*Kwang-Soon Kang (kks@hit.ac.kr), Department of Emergency Medical Technology, Daejeon Health institute of Technology
  - Received: 2024. 11. 04, Revised: 2024. 11. 25, Accepted: 2024. 11. 25.

## I. Introduction

천식, 두드러기 및 알레르기성 비염과 같은 알레르기 질환은 일반적인 인간 질병이다. 병원성 요인은 복잡하지만, 조사에 따르면 이러한 질병은 주로 히스타민에 의해 발생한다[1][2]. 이러한 알레르기 질환은 황사, 미세먼지, 꽃가루 등에 의해 발생하는 계절성과 증상이 계속 지속되는 만성형으로 나눌 수 있는데 계절성이라 하더라도 만성형으로 전환될 수 있다[3-6].

1995년 의료보험 연합회의 지출내용에 따르면 연간 천식 및 알레르기 질환으로 지출된 금액이 입원 162억 원, 외래 474억 원으로 1987년에 비해 20배 정도 증가하였다[7]. 또한, 알레르기 환자도 매년 꾸준히 증가하는 추세이다.

보건복지부와 질병관리본부에서 발표한 2015년 국민건강통계(Fig. 1)에 따르면 1998년에서 2015년에 이르기까지 만성 질환의 유병률은 천식과 아토피의 경우 소폭 증가, 비염은 해가 지날수록 크게 증가함을 알 수 있다.

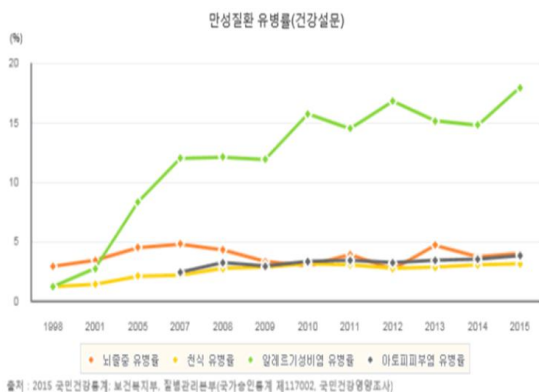


Fig. 1. Chronic disease prevalence graph

이러한 알레르기 질환을 치료하는 방법에는 항히스타민제를 사용하는 약물요법이 가장 보편적이다.

삼환계 항히스타민 화합물인 Loratadine은 좋은 선택성과 함께 말초 히스타민 H1 수용체 활성(2세대 H-1 수용체 길항제) 기능을 가지고 있고, 장시간 지속되는 효과를 가지고 있으며 진정제가 필요하지 않다[8-9]. 또한, 중추 신경계와 콜린 역제 부작용이 적다. 그렇기 때문에 Loratadine은 cetirizine 및 astemizole과 함께 1세대 항히스타민제를 대체하여 피부 발진, 가려움증, 재채기, 눈물, 두드러기, 콧물 등 다양한 계절성 알레르기 증상을 완화하는 데 널리 사용되는 약물이다(Fig. 2)[10-14].

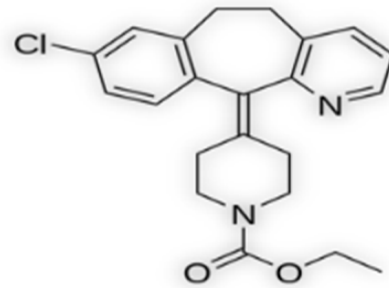


Fig. 2. Chemical structure of Loratadine

하지만 현재 정제로 판매되고 있는 항히스타민 치료제는 빠른 효과를 볼 수 없다는 단점을 가지고 있다. 이 단점을 보완하고자 고안한 제형이 Hydrogel제이다.

Hydrogel은 다량의 물을 흡수하고 보유할 수 있는 3차원 네트워크를 가진 친수성 분자로 Hydrogel 분자가 갖는 수많은 친수성 그룹으로 인해 건조 상태의 하이드로 겔은 일반적으로 건조 중량의 수십 배의 물을 흡수 할 수 있다. 그렇기 때문에 Hydrogel은 액체와 고체의 중간 상태를 띄며 반고체의 물리, 화학적 특성을 활용해 소프트 콘택트렌즈, 상처 치료용 인공피부, 인공관절, 보철재료, 약물 전달체 등의 다양한 분야에서 활용되고 있다[15-16]. 또한, Hydrogel은 다음과 같은 메커니즘을 통하여 약물 치료 효능을 향상시킬 수 있다[17-19].

1. 적용 부위에서 약물 체류 시간 연장
2. 표적 부위에서 약물의 지속적인 방출
3. 여러 약물의 공동 전달

Hydrogel은 전해질인 물을 분산매로 사용하기 때문에 사용 시 이물감이 적고 흡수가 빠르다는 장점이 있어 피부 수화 시스템과 약물 전달 시스템으로 활용되고 있는 생체 친화적인 물질이다[19-20].

본 실험에서는 이와 같이 이물감이 적고 흡수가 빠른 Hydrogel을 활용하여 기존 정제의 단점을 보완하고, Hydrogel의 장점을 이용하여 알레르기로 인한 두드러기 반응 시 빠른 시간 내에 효과적으로 치료할 수 있는 Loratadine을 주성분으로 함유한 Hydrogel를 제조하여 살펴보았다.

## II. Device & Regent

### 1. Device

본 연구를 위해 Balance(FX -300i, AND), Homogenizer(HG -15A, DAIHA Scientific), 교반기(MSH-20D, WISD LABORATORY INSTRUMENTS), UV-Spectrophotometry(UV-1280, SHIMADZU), 점도계(DV3TLV, Brookfield), 건조기(SH-D0-250FG, SAMHEUNG), 항온수조(Water Bath, WiseBath)를 사용하였다.

### 2. Regent

본 연구를 위해 Loratadine(WHAWON, KOREA), Carbomer980(DAIN, USA), N-Methyl-2-pyrrolidone(SAMCHUN, KOREA), Propylene Glycol(SAMCHUN, KOREA), Ethyl alcohol 95.0%(SAMCHUN, KOREA), Glycerol(SAMCHUN, KOREA), Triethanolamine(SAMCHUN, KOREA), Peppermint Oil을 사용하였다(Table. 1).

Table 1. Formulation of Loratadine hydrogel

(g)	A	B	C	D	E
Loratadine	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13
Carbomer 980	0.50	1.00	0.50	0.50	1.00
Glycerol	5.00	10.0	10.0	10.0	10.0
Propylen Glycol	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
Triethanolamine	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
Ethyl alcohol	40.0	40.0	40.0	40.0	36.0
NMP	3.00	4.00	0.00	4.00	1.50
D.W	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
Peppermint oil	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

## III. Materials & Methods

### 1. Hydrogel manufacture

먼저 Ethyl alcohol에 Carbomer980을 첨가하여 용해시켜준 다음 Glycerol과 Propylene Glycol을 첨가하고 천천히 섞어준다. 이후 Triethanolamine과 주성분인 Loratadine을 녹인 Ethyl alcohol을 첨가하고 기포가 발생하지 않도록 천천히 섞어준다. 발생한 기포를 제거해 주기 위해 N-Methyl-2-pyrrolidone과 알코올 향을 보완하기 위해 Peppermint oil을 적당량 첨가한다. 이후 Homogenizer를 사용하여 균질한 겔제를 완성하였다(Fig. 3).

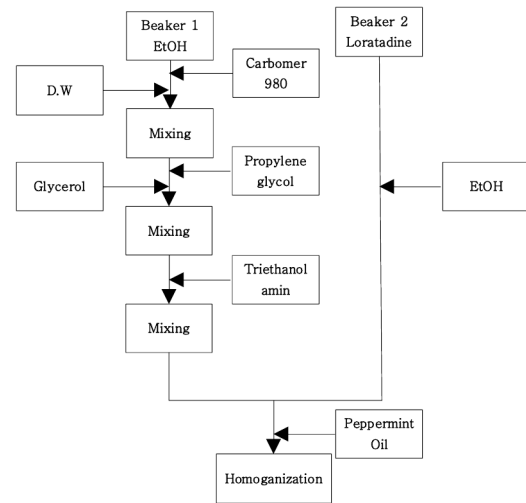


Fig. 3. Scheme 1. The preparation of hydrogel containing Loratadine

### 2. Viscosity measurement

Hydrogel의 점도는 점도계를 이용하여 측정하였다. 점도는 LV-4 spindle을 이용하여 5개의 시료를 같은 torque 값을 나타내는 rpm으로 5분 동안 3회씩 측정 후 그 평균값을 계산하였다.

### 3. Gelation rate

겔화율을 측정하기 위해 Loratadine을 함유한 Hydrogel을 일정량 취하여 초기 무게( $W_i$ )를 측정하였다. Hydrogel을 37.5°C의 항온수조에 넣어 물에서 24시간 침지하여 가교에 참여하지 않은 고분자를 제거해준다. 가교에 참여하지 않은 고분자가 모두 제거되었을 때 겔을 37.5°C에서 24시간 건조기에 건조시킨 후 건조된 겔의 무게( $W_d$ )를 측정하고 아래의 식을 사용하여 겔화율을 측정하였다[21-22].

$$\text{겔화율(\%)} = \frac{W_d}{W_i} \times 100$$

$W_d$ : 건조된 겔의 무게

$W_i$ : 건조 전 겔의 무게

### 4. Swelling degree

팽윤도를 측정하기 위해 Loratadine을 함유한 Hydrogel 일정량을 증류수에 넣은 후 37.5°C의 항온수조에 넣어 24시간 침지하여 팽윤을 시킨다. 겔 표면에 묻은 물기를 제거한 후 팽윤된 Hydrogel의 무게( $W_s$ )를 측정하고 다시 겔을 건조하여 건조된 겔의 무게( $W_d$ )를 측정

하고 아래의 식을 사용하여 팽윤도를 측정하였다[21-22].

$$\text{팽윤도}(\%) = \frac{W_s - W_d}{W_d} \times 100$$

$W_s$  : 팽윤된 겔의 무게

$W_d$  : 건조된 겔의 무게

## 5. Content evaluation

Loratadine을 용량플라스크에 넣어 에탄올로 표선을 맞춘 후 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$  농도의 표준원액을 만들고 희석한 것으로 검량선을 구하였다. UV 측정 지점은 표준액을 제외한 5지점을 측정한 뒤 검량선을 작성하였다. 이후 일정량의 겔을 용량플라스크에 넣어 에탄올로 표선을 맞춘 후 UV로 흡광도를 측정하여 함량을 구했다[23].

## IV. Results and Discussion

### 1. Hydrogel manufacture

Loratadine을 함유한 Hydrogel제를 Table 1의 처방과 같이 제조하였다. Carbomer 980, Glycerol, 그리고 N-Methyl-2-pyrrolidone의 함량을 다르게 하여 제조한 결과 Carbomer 980의 함량이 높아졌을 때 높은 점성을 나타내고 N-Methyl-2-pyrrolidone의 함량에 따라 기포가 제거되는 것을 육안으로 확인하였다. 또한, Glycerol의 함량이 높아졌을 때 점도는 높아지는 양상을 보였고, 유분기가 증가하여 보습력이 향상됨을 알 수 있었다. 이를 고려하여 5개의 처방을 평가시험에 따라 평가하였다.

### 2. Viscosity measurement

Hydrogel의 점도 측정 결과는 다음 Table II에 나타났다. 각 처방 모두 경화가 일어나지 않아 안전성에 문제가 없다고 판단하였다[24]. 시판되는 Hydrogel제와 비교하였을 때 5,000~430,000cP 사이의 값으로 처방 A와 C를 제외하고 나머지 처방은 모두 시판되는 Hydrogel제 점도 범위에 포함되어 적합하다고 판단하였다.

Table 2. Viscosity for Hydrogel containing Loratadine

Sample	Torque(%)	Viscosity(cP)
A	61.66	1479.77
B	65.17	66704.19
C	65.59	2663.61
D	65.51	13301.94
E	64.68	38812.26

### 3. Gelation rate

Hydrogel의 겔화율을 측정하기 위해 초기 Hydrogel을 취하여 37 $\pm$ 5 $^{\circ}\text{C}$  증류수에 24h 이상 충분히 침지 후 겔화시킨 뒤 24h 동안 37 $\pm$ 5 $^{\circ}\text{C}$ 에서 열 건조한 Hydrogel의 무게를 측정하여 겔화율을 계산하였다. 실험 결과 모든 처방이 60~100% 이내로 Hydrogel에 적합한 겔화율을 나타내었다(Fig. 4).

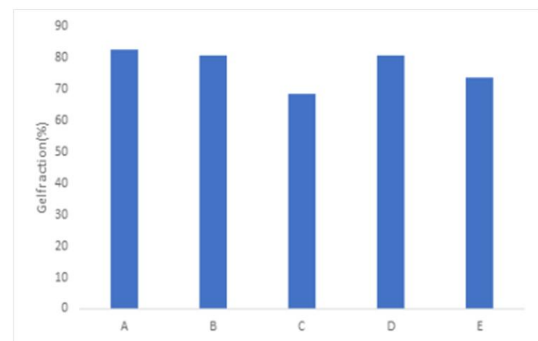


Fig. 4. Gel fraction of hydrogels containing Loratadine

### 4. Swelling degree

Hydrogel의 팽윤도를 측정하기 위해 일정 무게의 Hydrogel을 37 $\pm$ 5 $^{\circ}\text{C}$  증류수에 24h 충분히 침지하여 팽윤시키고, 따로 Hydrogel을 살레에 올려 50 $^{\circ}\text{C}$ 에서 24h 건조시켜 무게를 잰 후 팽윤도를 계산하였다. 실험 결과 Carbomer 980과 증류수의 함량에 따라 팽윤도가 달라지는 양상을 보였다. 또한, 모든 처방이 200~300% 이내로 Hydrogel에 적합한 팽윤도를 나타내었다(Fig. 5).

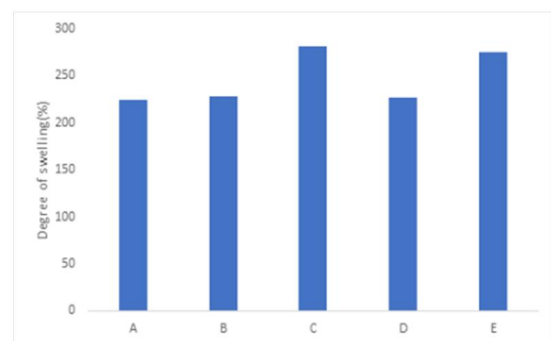


Fig. 5. Degree of swelling of hydrogels containing Loratadine

### 5. Content evaluation

Table 1의 처방에 따라 제조한 Hydrogel에서 Loratadine의 함량을 측정한 결과 모든 처방이 98.0~101.0%의 함량 범위 내에 들어 우수한 함량 균일성을 나타내었다(Fig. 6, Table III).

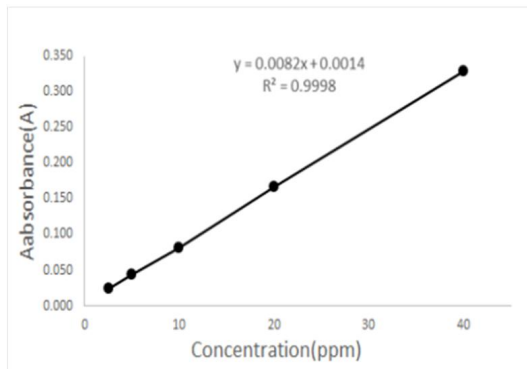


Fig. 6. Calibration curve of Loratadine

Table 3. Content uniformity of Loratadine hydrogel

Sample	content (%)
A	99.53±0.70
B	98.913±0.81
C	100.233±0.38
D	99.563±1.36
E	100.383±0.04

## V. Conclusions

Loratadine을 함유한 Hydrogel제를 제조하고 그에 따른 점도, 겔화율, 팽윤도, 함량평가를 통해 얻은 결과로 다음과 같은 결론을 내렸다.

1. Loratadine을 함유한 Hydrogel제를 제조하였다.
2. Hydrogel의 점도는 시판되고 있는 겔제의 점도와 비교하였을 때, A 번과 C 번을 제외한 모든 겔이 시판 중인 겔에 점도 범위에 적합하였다.
3. 겔화율은 E 번이 가장 낮은 값을 나타내었지만 모두 비슷한 결과를 얻었다.
4. 팽윤도는 겔화율에 반비례하는 값을 나타내었으며 겔 제조 시 Carbomer의 비율이 높은 E 번에서 가장 큰 값을 나타내었다.
5. 함량평가에서는 A, B, C, D, E 모두 98.0~101.0%의 범위 내에 들어 우수한 함량 균일성을 나타내었다.

본 연구 결과 Loratadine을 함유한 Hydrogel제의 제조 및 평가는 겔기제로 Carbomer 980을 1.00g 사용하고 에탄올의 양이 상대적으로 적은 E가 가장 적합한 Hydrogel제에 해당한다는 결과를 얻을 수 있었다. 이러한 결과는 전해질인 물을 분산매로 Hydrogel는 흡수가 빠르다는 장점이 있어 알레르기 반응에 즉각적으로 반응할 뿐만 아니라 장시간 지속되는 효과가 있을 것으로 사료된다. Loratadine은 알레르기 증상을 완화시키는 약물로

Loratadine을 함유한 Hydrogel 적용 시 알레르기 증상을 장시간 완화 시키는데 도움이 될 수 있다. 또한, 완성 제품 특유의 향을 지우기 위해서 Peppermint Oil과 같은 향을 첨가하면 더 좋은 제품이 될 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- [1] F. Simons, K. J. Simons, "The Pharmacology and Use of H1-Receptor antagonist Drugs", *The New England Journal of Medicine*, Vol. 330 No. 23, pp. 1663-1670, Jun 1994. DOI: 10.1056/NEJM199406093302307
- [2] M. Buckley, C. Walters, W. Wong, M. Cawley, S. Ren, L.B. Schwartz, "Mast Cell Activation in Arthritis: Detection of  $\alpha$ - and  $\beta$ -tryptase, Histamine and Eosinophil Cationic Protein in Synovial Fluid", *Clinical Science*, Vol. 93 No 4, pp. 363-370, Oct 1997. DOI: 10.1042/cs0930363
- [3] Y. C. Lei, C. C. Chan, P. Y. Wang, C. T. Lee, T. J. Cheng, "Effects of Asian dust event particles on inflammation markers in peripheral blood and bronchoalveolar lavage in pulmonary hypertensive rats, *Environmental Research*", Vol. 95 No 1, pp. 71-76, May 2004. DOI: 10.1016/S0013-9351(03)00136-1
- [4] P. K. Min, C. W. Kim, Y. J. Yun, J. H. Chang, "Effect of Yellow sand on respiratory flow in patients with bronchial asthma", *Journal of Asthma, Allergy and Clinical Immunology*, Vol. 21, pp. 1179-1186, 2001.
- [5] H. J. Kwon, S. H. Cho, Y. Chun, F. Lagarde, G. Pershagen, "Effect of Asian dust storm events on daily mortality in Seoul, Korea", *Environmental Research*, Vol. 90, pp. 1-5, Mar 2002. DOI: 10.1006/enrs.2002.4377
- [6] M. Nakaya, M. Dohi, K. Okunishi, K. Nakagome, "Prolonged allergen challenge in murine nasal allergic rhinitis: Nasal airway remodeling and adaptation of nasal airway responsiveness", *Laryngoscope*, Vol. 117, pp. 881-885, May 2009. DOI: 10.1097/MLG.0b013e318033f9b0
- [7] H. S. Yoon, H. R. Lee, W. K. Kim, "An Assessment of Asthmatic Knowledge of School Teachers", *Pediatric allergy and respiratory disease*, Vol. 8, pp. 179-189, 1998. DOI: 10.3109/02770909009073316
- [8] M. Roushani, A. Nezhadali, Z. Jalilian, A. Azadbakht, "Development of novel electrochemical sensor on the base of molecular imprinted polymer decorated on SiC nano particles modified glassy carbon electrode for selective determination of Loratadine", *Materials Science and Engineering: C*, Vol. 71, pp. 1106-1114, Feb 2017. DOI: 10.1016/j.msec.2016.11.079
- [9] G. W. Canonica, M. Blaiss, "Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence", *World*

- Allergy Organization Journal, Vol. 4, pp. 47-53, 2011.
- [10] J. Menardo, F. Horak, M. Danzig, W. Czarlewski, "A review of loratadine in the treatment of patients with allergic bronchial asthma", *Clinical Therapeutics*, Vol. 19, pp. 1278-1293, Feb 1997. DOI: 10.1016/S0149-2918(97)80005-7
- [11] A. Kantar, J. Rihoux, R. Fiorini *Eur. J. Pharm.*, "Effect of cetirizine on plasma membrane of human eosinophils, neutrophils and platelets: a dose response study", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 4, pp. 101-107, March 1996. DOI: 10.1016/0928-0987(95)00037-2
- [12] Y. Wang, J. Wang, Y. Lin, L. Sima, D. Wang, L. Chen, D. Liu, "Synthesis and antihistamine evaluations of novel loratadine analogues", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 21, pp. 4454-4456, Aug 2011. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.06.012
- [13] W. Crawford, W. Klaustermeyer, P. Lee, I. Placik, "Comparative Efficacy of Terfenadine, Loratadine, and Astemizole in Perennial Allergic Rhinitis", *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, Vol. 118, pp. 668-673, May 1998. DOI: 10.1177/019459989811800517
- [14] L. F. Delgado, A. Pferferman, D. Sole, C. Naspitz, "Evaluation of the Potential Cardiotoxicity of the Antihistamines Terfenadine, Astemizole, Loratadine, and Cetirizine in Atopic Children", *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Vol. 80, pp. 333-337, Apr 1998. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62979-1
- [15] E. Baek, B. Shin, Y. Nho, Y. Lim, J. Park, J. Park, K. Huh, "Preparation of Poloxamer-based Hydrogels Using Electron Beam and Their Evaluation for Buccal Mucoadhesive Drug Delivery", *Polymer Korea*, Vol. 36 No. 2, pp. 182-189, Aug 2011. DOI: 10.7317/pk.2012.36.2.182
- [16] K. Kim, Y. Na, M. Lee, "Preparation and Electrochemical Performances Comparison of Carbon and Hydrogel Electrocatalysts for Seawater Battery", *Journal of the Korean Electrochemical Society*, Vol. 21 No. 4, pp. 61-67, Nov 2018. DOI: 10.5229/JKES.2018.21.4.61
- [17] G. Fang, X. Yang, Q. Wang, A. Zhang, B. Tang, "Hydrogels-based ophthalmic drug delivery systems for treatment of ocular diseases", *Materials Science and Engineering: C*, pp. 112212, Aug 2021. DOI: 10.1016/j.msec.2021.112212
- [18] Y. Zhan, W. Fu, Y. Xing, X. Ma, C. Chen, "Advances in versatile anti-swelling polymer hydrogels", *Materials Science and Engineering: C*, pp. 112208, Aug 2021. DOI: 10.1016/j.msec.2021.112208
- [19] E. Tsanaktsidou, O. Kammona, C. Kiparissides, "On the synthesis and characterization of biofunctional hyaluronic acid based injectable hydrogels for the repair of cartilage lesions", *European Polymer Journal*, Vol. 114, pp. 47-56, May 2019. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2019.02.024
- [20] J. Lee, J. Youm, H. Ju, J. Kim, "Influence of N-vinyl-2-pyrrolidone and methacrylic acid on thermal curing process of 2-hydroxyethyl methacrylate hydrogel", *Applied Polymer*, Vol. 137, pp. 48622, Oct 2020. DOI: 10.1002/app.48622
- [21] Y. Nho, S. Moon, K. Lee, C. Park, T. Suh, Y. Jung, W. Ahn, H. Chun. "Enauations of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Cross-linked under  $\gamma$ -Ray Irradiation", *Macromolecular Research*, Vol. 12 No. 2, pp 219-224, Feb 2004.
- [22] K. Kim, Y. Lee, W. Lyoo, S. Noh. "Preparation of High Molecular Weight Atactic Poly(vinyl alcohol) Hydrogel by Electron Beam Irradiation Technique", *Polymer(Korea)*. Vol. 32 No. 6, pp 587-592. Sep 2008.
- [23] J. Park, H. Kim, J. Choi, H. Gwon, Y. Lim, Y. Nho. "Preparation of Silver Nanoparticles on the Poly(vinyl alcohol)/Poly(ethylene glycol) Hydrogel", *Journal of Radiation Industry*, Vol. 5 No. 2, pp 119-124, May 2011.
- [24] H. Kim, C. Kim. "Manufacture and evaluation of hydrogel preparations that are easy to use in emergency allergy situations", *Journal of Digital Convergence*. Vol. 19 No. 3, pp. 287-293, March 2021. DOI: 10.14400/JDC.2021.19.3.287

## Authors



Chul-Tae Kim received the Ph.D. degree in Doctor of medicine from Konyang university, Korea, in 2007. He is currently an associate Professor of the Department of emergency medical service at Konyang University,

Daejeon, Korea in 2012. He is interested in health science and emergency medical.



Kwang-Soon Kang received the Ph.D. degree in Doctor of medicine from Geimyung university, Korea, in 2015. He is currently an assistant Professor in the Department of emergency medical technology,

He is interested in health science and emergency medical.