

자가유화 약물전달시스템을 이용한 이부프로펜의 용출개선 및 흰쥐에서의 생체이용률 평가

김형수 · 이상길 · 최성업 · 박혜숙 · 전현주 · 최영욱†

중앙대학교 약학대학

(2002년 1월 11일 접수 · 2002년 2월 25일 승인)

Improved Dissolution Characteristics of Ibuprofen Employing Self-Microemulsifying Drug Delivery System and Their Bioavailability in Rats

Hyung Soo Kim, Sang Kil Lee, Sung Up Choi, Hye Sook Park, Hyun Joo Jeon and Young Wook Choi†

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

(Received January 11, 2002 · Accepted February 25, 2002)

ABSTRACT—A self-microemulsifying drug delivery system(SMEDDS) composed of Cremophor EL[®], Labrasol[®], and Lauroglycol FCC[®] was prepared for the enhancement of solubility, dissolution rate and bioavailability of ibuprofen(IBP), which is water-insoluble but soluble in oils and surfactants. Phase diagram with various regions including microemulsion area was depicted. The SMEDDS was encapsulated in soft gelatin capsules and their dissolution characteristics in various media were observed in comparison to the generic products commercially available in the market. Soft capsules of SMEDDS formulation showed better dissolution profiles, especially in acidic condition, than the others. For the period of 1 hr dissolution in pH 1.2 medium, it reached over 70% dissolution from soft capsules, compared to less than 40% dissolution from commercial reference tablets. On the other hand, in vivo pharmacokinetic parameters were obtained after oral administrations of different IBP preparations to Sprague Dawley rats. SMEDDS formulation showed higher C_{max} and greater AUC_{0-5hr} than the suspension of reference tablet or IBP powder. Therefore, it is possible to conclude that a newly developed soft capsules employing SMEDDS provides an alternative preparation to improve oral bioavailability of IBP.

Keywords—Ibuprofen, SMEDDS, Soft capsule, Dissolution, Bioavailability

일반적으로 난용성 약물은 위장관내에서의 용출속도가 느려 흡수속도가 낮고 그에 따른 약효의 발현 및 생체이용률도 낮은 경우가 많기 때문에 난용성 약물의 경우 용출률이 우수한 제제를 설계하는 것이 생체이용률을 증가시킬 수 있는 중요한 요인이 된다.¹⁾ 일반적인 용출률 증대의 방법은 수용성 고분자 물질에 의한 고체 분산법,²⁾ 가용성 복합체의 형성,³⁾ 계면활성제 등을 이용한 미셀화 방법⁴⁾ 등이 알려져 있으며, 마이크로에멀전의 전구농축액인 자가유화약물전달시스템(Self-MicroEmulsifying Drug Delivery System:SMEDDS)을 이용하여 약물의 용출률 및 생체이용률을 증가시킨 보고들도 잇따르고 있다.^{5,6)} SMEDDS는 오일과 바이온성 계면활성제로 구성되는 균질 혼합물로서 인체에 투여시 체액과 같은 수상에 노출되었을 때 위장관운동과 같은 비교적 약한 교반에 의해서도 쉽게 o/w 마이크로에멀전을 형성할 수 있는 약물송달 시스템으로 알려져 있다.⁷⁾ SMEDDS의 특성은 i) 미세입자(< 5 μm)의 에멀전을 형성시키는 혼합물의 자가

유화능과 ii) 수상으로 빠르게 약물을 방출시키는 오일방울의 극성에 의해 결정되며, 생성된 마이크로에멀전의 안정성은 i) 분산된 오일상의 용적이 작을 때 ii) 입도분포가 좁을 때 증가하는 것으로 알려져 있다.^{8,9)} 자가유화 현상은 J. Gad에 의하여 1878년에 처음 발견되어 제초제와 살충제 산업에 수년간 이용되어 왔는데, 많이 사용되는 제초제와 살충제들이 물에 대한 용해도가 낮아서 농축된 수용액으로 제조할 수 없었으므로 부피가 커지는 문제점이 있었으나 유기용매와 계면활성제를 이용하여 자가유화 제형으로 만들어 물에 분산시킴으로써 부피를 줄일 수 있었다.¹⁰⁾ 이러한 특징으로 인하여 SMEDDS는 계면활성제 및 오일에 용해할 수 있는 난용성 약물을 경구로 투여할 수 있는 좋은 약물 수송체로 평가되고 있다.

이부프로펜은 프로피온산계열의 비스테로이드성 소염진통제로서 cyclooxygenase를 억제하여 arachidonic acid의 대사 과정을 방해하는 작용이 있어 해열, 항염, 진통 및 류마치스성 관절염, 강직성 척수염 등의 동통과 염증치료에 널리 사용되는 의약품이나, 낮은 용해도로 인하여 위장관 출혈 및 소화성 궤양 등의 부작용을 일으키는 것으로 알려져 있

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)820-5609, E-mail : ywchoi@cau.ac.kr

다.^{11,12)} 이에 본 연구에서는 이부프로펜을 SMEDDS로 제제화하여 약물의 용해도를 증가시킴으로써 이러한 부작용을 줄일 수 있는 제형을 설계하고, 이를 젤라틴 연질캡셀로 제조한 뒤 용출기준¹³⁾에 따라 시판되고 있는 대조제제들과의 용출특성을 비교 평가하고 흰쥐에 경구투여한 뒤 약물속도론적 파라미터들을 구하여 SMEDDS를 이용한 IBP 연질캡셀제의 특성을 평가하였다.

실험방법

시약

실험에 사용한 이부프로펜 원료분말은 BASF(Germany)에서 구입하였고, 시판정제인 S사 B정(Lot No.: 4294)과 D사 F정(Lot No.: 12-021)은 시중에서 구입하여 대조제제로 사용하였으며, 1정당 이부프로펜 함량은 200 mg이었다. capryl-caproyl macrogolglycerides인 Labrasol®, propylene glycol laurate인 Lauroglycol FCC®는 Gattefossé(France)에서, polyoxyl 35 castor oil인 Cremophor EL®은 BASF (Germany)에서 polyvinylpyrrolidone K-30은 ACROS ORGANICS (U.S.A)에서, methylcellulose는 Shin-Etsu(Japan)에서 구입하였으며, ethyl alcohol(Duksan Chemical Co., Korea), chloroacetic acid(Fluka Chemical, Japan), acetonitrile(HPLC Grade J.T. Baker, U.S.A), ammonium hydroxide(Yakuri pure Chemical Co., Japan) 등은 시판 특급품을 사용하였다.

기기 및 기구

기기 및 기구로는 HPLC 시스템(Pump: Waters 501, U.S.A, Detector: Waters 484, U.S.A, Intergrator: Waters 740, U.S.A), UV/VIS spectrophotometer(Varian carry 3, Varian Inc., Australia), Dissolution Tester(DST-600A, Fine Chemical Co., Korea), Rotary die machine(Changsung machine Co., Korea), Homo-mixer(Young Hana Tech., Korea), Water bath(M6, Zipperer GmbH, Germany), Electro balance(EB-2200HU, Shimadzu, Japan), Centrifuge(5415C, Eppendorf Co., Germany) 등을 사용하였다.

이부프로펜의 용해도 측정

이부프로펜의 용해도는 평형용해도 측정방법에 따라 다음과 같이 실시하였다. 먼저 과량의 이부프로펜을 각 용제에 가한 뒤 35~40°C에서 24시간 동안 진탕하여 포화시켰다. 이를 원심분리기를 이용하여 2,000×g에서 10분간 원심분리시킨 후 상정액을 취하여 0.45 µm filter(Whatman, England)로 여과하고 여액을 취하여 이동상에 희석한 뒤 HPLC로

정량하였다.

이부프로펜의 HPLC 정량

분석컬럼은 reverse phase µ-Bondapak C₁₈ column (Waters, 3.9×300 mm, particle size 10 µm)을 사용하였고 이동상은 아세트니트릴과 pH 3.0으로 조정한 물의 혼액(60 : 40 v/v)을 사용하였으며, 검출파장은 223 nm, 주입용량은 20 µl, 유속은 1 ml/min로 하였다. 이 조건에서 이부프로펜의 RT는 6.2분이었으며, 농도범위 0.5~50 µg/ml에서 양호한 직선성(R²=0.9998)을 나타내었다.

상평형도 작성

계면활성제로는 Cremophor EL®, 보조계면활성제로는 Labrasol®의 비율을 1:1로 고정시키고 오일로 사용한 Lauroglycol FCC®의 함량을 증가시키면서 다양한 비율의 SMEDDS를 제조한 뒤 각 조성물에 수분을 첨가하면서 발견되는 상을 관찰하였다. 본 실험에서는 자가유화기제가 수상과 접촉시 생길 수 있는 다양한 영역을 물의 양 증가에 따른 탁도의 변화에 따라 3성분계 상평형도를 작성하여 마이크로에멀전을 형성하는 영역에서의 계면활성제, 보조계면활성제, 오일의 비율을 찾고자 하였으며, 상평형도는 시료를 상온에서 1주일 동안 방치한 뒤 나타나는 상을 관찰하여 작성하였다.

이부프로펜 연질캡셀의 제조

연질캡셀 내용액은 상평형도에서 찾은 SMEDDS 영역중 한 처방을 선택하였으며, 제조과정은 과정은 다음과 같다. 먼저 Labrasol®에 이부프로펜을 습윤시킨 뒤 35~40°C를 유지시키면서 Cremophor EL®, Lauroglycol FCC®를 가하여 교반, 용융시키고 여기에 PVP K-30을 첨가함으로써 최종 이부프로펜 연질캡셀 내용액을 제조하였다. 젤라틴 연질캡셀의 성형은 Rotary die machine(Changsung Co., Korea)을 이용하였으며, 대한약전 캡셀제 항에 준하여 연질캡셀을 제조하였다.

비교용출시험

이부프로펜 연질캡셀과 시판 B정 및 F정의 용출특성을 비교평가하기 위하여 시험액은 pH 1.2(대한약전 제 7 개정 붕해시험법 제 1 액-인공위액), pH 4.0(영국약전 1998, phosphate buffer), pH 6.8(대한약전 제 7 개정 붕해시험법 제 2 액-인공위액) 및 물을 사용하였고, 시험방법은 대한약전 제 7 개정 용출시험법 제 2 법(꺾들법)으로 하였으며, 시험액의 온도는 37±0.5°C, 교반속도는 50 rpm에서 실시하였다. 본

실험에서는 약효동등성시험관리지침 및 대체조제의약품지정 고시안의 비교용출시험 기준에 따라 pH 1.2 매질을 제외하고 85% 이상이 용출되는 시점까지 비교용출시험을 실시하였다. 검액은 30분까지는 매 5분마다 채취하였고, 이후 45분, 60분, 90분, 120분에 1.0 ml씩 채취한 뒤 희석하여 UV/VIS Spectrophotometer를 이용하여 223 nm에서 정량하였으며, 검액 채취 후 동량의 용매를 보충해 주었다.

흰쥐에서의 체내 동태

동물의 처치/생후 6주령의 Sprague Dawley계 수컷 흰쥐를 물과 사료를 공급하여 3일 이상 실험실 조건에서 사육한 후 체중 200~250 g 범위의 외견상 건강한 흰쥐를 선별하여 실험에 사용하였다. 실험동물은 채혈을 위해 좌 경동맥에 polyethylene cannular(i.d. 0.58 mm, o.d. 0.97 mm, Becton Dickinson Co., U.S.A)를 삽입하였다.

약물투여 및 혈중농도의 측정 이부프로펜 연질캡셀은 캡셀을 절개하여 내용액인 SMEDDS를 물에 현탁하고 B정은 유발로 분쇄하여 물에 현탁하였으며, 원료분말은 메칠셀룰로오스 0.5% 수용액에 현탁시킨 후 각각 이부프로펜으로써 40 mg/kg에 해당하는 양을 경구용 존데를 이용하여 투여하였다. 약물 투여 후 10, 20, 30, 45, 60, 120, 180, 300 분마다 heparin으로 처리한 주사기를 사용하여 혈액 0.25 ml을 정확히 취하였으며, 이를 microcentrifuge에서 11,000×g로 10분간 원심분리하여 혈장을 취한 뒤 분석 전까지 -20°C에서 냉동 보관하였다가 분석시 해동한 후 0.45 µm filter로 여과하여 HPLC로 정량하였다.

약물 속도론적 파라미터- 최고혈중 농도(C_{max})와 최고혈중 농도 도달시간(T_{max})은 혈중농도그래프로부터 직접 구하였으며, 혈중농도 곡선하면적(AUC_{0-5hr})은 사다리꼴 공식에 따라 계산하였다. 시험제제인 SMEDDS 및 대조제제의 상대적 생체이용률(Relative Bioavailability : RBA)을 원료분말의 메칠셀룰로오스 현탁액의 AUC에 대한 각 제제의 AUC의 비율로 구하여 비교하였으며, 최종적으로는 체내 약물농도 분석결과들을 student's *t*-test를 이용하여 유의성($p < 0.05$)을 검정하였다.

결과 및 고찰

이부프로펜의 용해도

다양한 오일 및 계면활성제에서의 이부프로펜의 용해도를 측정 한 결과(Table I) Cremophor EL®, Labrasol® 및 Lauroglycol FCC®에서의 용해도가 물에 비해 수 백배 이상 증가함을 알 수 있었으며, 이들을 35 : 30 : 35의 비율로 혼합

Table I-Solubility of Ibuprofen in Water, Oil and Surfactants at 30°C

Solvent	Solubility (mg/ml) ^{a)}
Water	0.03~2.5 ^{b)}
Cremophor EL®	792.4 ± 33.3
Labrasol®	841.2 ± 76.7
Lauroglycol FCC®	470.4 ± 11.6
SMEDDS	764.5 ± 18.9

^{a)}Data are expressed as mean ± S.D.(n=3).

^{b)}From Ref. 14

한 SMEDDS에서의 용해도는 764.5 mg/ml로 나타났다. 이부프로펜의 용해도를 증가시키기 위한 노력은 여러 문헌에서 보고되어 왔는데 Oh²⁾은 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린으로 이부프로펜 포집복합체를 형성하였을 때 용해도가 약 100배 이상 증가함을 보고한 바 있으며, Choi⁵⁾은 glyceryl tricaprilate 및 Tween85®를 이용한 자가유화 시스템을 이용하여 이부프로펜의 용해도를 약 46~64배까지 증가시켰다. 또한 Lee 등¹⁴⁾은 다양한 보조용매와 계면활성제들을 이용한 가용화 방법에 의하여 이부프로펜의 용해도를 약 200~900 배까지 증가시킨 바 있으며, 특히 비이온성 계면활성제인 Cremophor RH40®(HLB : 14~16)을 사용하였을 때 이부프로펜의 용해도가 극대화됨을 보고하였다. Lee 등은 이 논문에서 Cremophor RH40®이 지용성 약물의 가용화에 매우 유리하며, 이부프로펜의 용해도가 Cremophor RH40®의 농도에 비례하여 증가함을 보고하였으며, HLB값이 낮아질수록 이부프로펜의 가용화능이 증가한다는 사실을 통해 계면활성제의 이온화 형태가 이부프로펜의 용해도에 영향을 미치고 있음을 고찰하였다. 따라서 본 연구에서 사용한 Cremophor EL®(HLB : 12~14)은 Cremophor RH40®에 비하여 다소 낮은 HLB값을 가졌기 때문에 이부프로펜의 가용화에 더 유리할 것으로 사료되었다. 이부프로펜은 물에 대한 용해도가 0.03~2.5 mg/ml로 용해도가 매우 낮은 약물이지만¹⁴⁾ 본 연구의 오일 및 계면활성제 모두에서 물에 비해 매우 높은 용해도를 나타내었고, 특히 이들을 적절한 비율로 혼합하여 제조한 SMEDDS에서도 수 백배 이상의 높은 용해도를 나타내었기 때문에 결론적으로 본 연구의 SMEDDS는 기존의 연구결과들과 마찬가지로 이부프로펜의 용해도를 수백배 이상 증가시킬 수 있는 우수한 가용화시스템임을 알 수 있었다.

상평형도 작성

용해도 시험에 사용한 오일과 계면활성제를 이용하여 SMEDDS를 제조한 뒤 수분의 양이 증가함에 따라 나타나

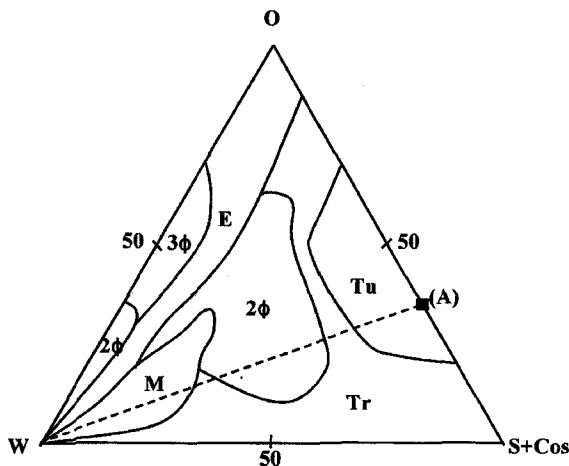


Figure 1—Phase diagram of ternary systems composed of oil(Lauroglycol FCC[®]), surfactant(Cremophor EL[®]), cosurfactant(Labrasol[®]), and water. M : Microemulsion area, E : Emulsion area, Tr : Transparent isotropic solution, Tu : Turbid solution, 2φ : separated by 2 phase, 3φ : separated by 3 phase. Point (A) represents the selected formular for soft capsule preparation.

는 상 영역을 Attwood 등¹⁶⁾이 제시한 방법에 따라 Figure 1에 나타내었다. M은 마이크로에멀전 영역, E는 에멀전 영역, Tr은 투명한 용액, Tu는 매우 탁한 불투명한 용액을 나타낸다. 또한 2φ는 상이 2개의 상으로 분리된 영역을, 3φ는

상이 3개로 분리된 영역을 나타낸다. 상평형도작성을 통하여 마이크로에멀전 영역은 SMEDDS에서 오일이 차지하는 양이 30~70%인 영역에서 수분이 50% 이상 첨가될 때 나타남을 확인할 수 있었다. 따라서 본 이부프로펜 연질캡셀 제조에 사용할 처방은 SMEDDS 중 안정한 마이크로에멀전을 형성할 것으로 예상되는 오일의 함량이 30~70%인 영역에서 한 처방(A)을 선택하였다.

이부프로펜 연질캡셀의 비교 용출시험

이부프로펜의 비교용출시험 결과 pH 1.2 매질을 제외하고 모든 용출 매질에서 1시간 이내에 plateau에 도달하였고 85% 이상의 용출률을 나타내었기 때문에 본 실험에서는 1시간까지 용출시험을 실시하였다. 각 매질에서의 용출특성을 보면(Figure 2) pH 1.2 완충액에서는 B정 및 연질캡셀은 15분 경에 각각 38%, 64%의 용출률을 나타내면서 plateau에 도달하였고 I정은 1시간째에도 13%의 낮은 용출률을 나타내었으며, pH 4.0 완충액에서 B정 및 연질캡셀은 각각 15분, 30분 경에 36%와 87%의 용출률을 나타낸 반면 I정은 1시간째에도 약 18%의 낮은 용출률을 나타내었다. 한편 pH 6.8 완충액에서 B정 및 I정은 15분 이내에 100%에 가까운 용출률을 나타내었고 연질캡셀은 15분경에 연질캡셀이

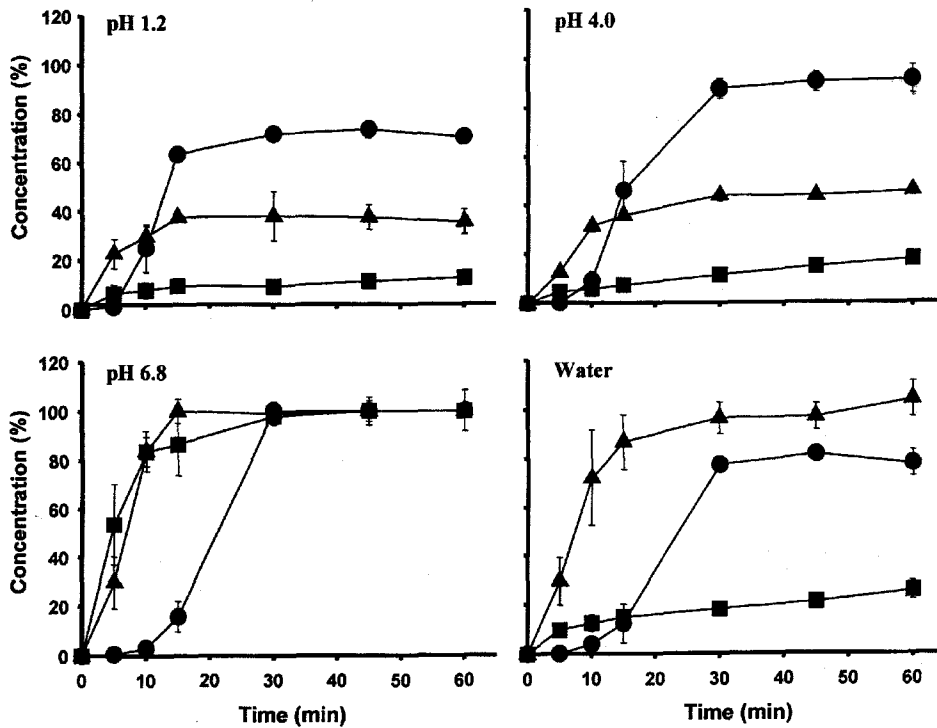


Figure 2—Dissolution profile of ibuprofen preparations in different dissolution media. Data are expressed as mean ± S.E. (n=3). ▲, reference B; ●, ibuprofen soft capsule; ■, reference I.

붕해되기 시작하여 30분경에 100%에 가까운 용출률을 나타내었으며, 물에서 B정은 15~30분만에, 그리고 연질캡셀은 30분만에 80% 이상의 용출률을 나타내면서 plateau에 도달한 반면 I 정은 1시간째에도 25%의 낮은 용출률을 나타내었다. 1시간까지의 용출결과를 비교하여 볼 때 pH 1.2 완충액과 pH 4.0 완충액과 같은 산성의 pH에서 연질캡셀은 B 정에 비해서 약 2배 이상, I 정에 비해서는 약 5배 이상의 높은 용출률을 나타낸 반면 pH 6.8 완충액에서는 세 제제의 용출양상은 비슷하였고, 물에서는 B정, 연질캡셀, I정 순으로 용출률이 높게 나타났다. 용출 후 1시간째의 약물의 용출량과 pH와의 관계를 plotting하여 본 결과(Figure 3), Lee¹⁴⁾등의 보고와 마찬가지로 pH 증가에 비례하여 용출률이 증가함을 알 수 있었는데, 이는 약산성 물질인 이부프로펜의 이온화 분율 증가에 따른 현상으로 생각된다. 산성의 pH에서 연질캡셀은 빠르게 붕해되어 약물의 용출 역시 빠르게 일어났지만 pH 6.8 완충액과 물에서는 연질캡셀로 부터 약물의 용출이 일어날 때까지 약 15~30분 정도의 lag time이 존재하여 중성쪽의 pH에서 젤라틴 피막은 이부프로펜 용출에 있어서 율속단계로 작용하고 있음을 알 수 있다. 그러나 이부프로펜은 pKa가 5.2인 약산성 약물로써 경구로 투여된 약물의 80% 이상이 위장관에서 흡수되는 약물이기 때문에¹⁶⁾ 산성 pH에서의 용출특성이 매우 중요하다고 말할 수 있다. 즉, Figure 2를 통해 알 수 있듯이 산성의 pH에서는 연질캡셀 피막이 10분 이내에 붕해되어 용출이 시작된 이후 15~30분에 plateau에 도달하기 때문에 중성의 pH에서 나타난 연질캡셀의 붕해과정에 소요되는 lag time은 실제 사람에게 투여하였을 때에는 큰 문제가 되지 않을 것으로 사료되었으며, 결론적으로 SMEDDS로 제제화한 이부프로펜 연질캡셀은 정제에 비하여 위장관 내에서의 약물의 용출 및 약물의 흡수 측면에서 매우 유리한 제형으로 평가되었다. 한편 B정제와 I정제의 용출특성을 비교하여 볼 때 시판정제간에도 용출률의 편차가 매우 컸으며, pH 6.8을 제외하고 pH 1.2, pH 4.0과 같은 산성의 pH 및 물에서 I정제는 B정에 비하여 용출률이 매우 낮았기 때문에 이후의 *in vivo* 동물실

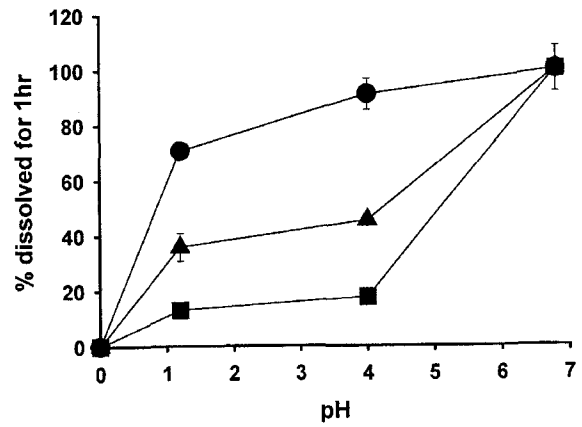


Figure 3—The pH dependence of dissolution of different ibuprofen preparations for 1 hr. ▲, reference B; ●, ibuprofen soft capsule; ■, reference I.

험은 용출률이 우수한 S사의 B정을 선택하여 진행하였다.

흰쥐에서 이부프로펜의 체내 동태

이부프로펜 제제들의 생체이용률을 평가하기 위하여 이부프로펜 분말의 0.5% 메칠셀룰로오스 현탁액에 대한 이부프로펜 연질캡셀 내용액(SMEDDS)과 B정의 물 현탁액의 약물체내동태를 비교하였으며 혈중농도 분석결과 얻어진 약물 속도론적 파라메타를 Table II에 나타내었다. 세 가지 시료를 rat에 각각 경구투여 한 후 혈중농도를 측정 한 결과(Figure 4), 최고혈중농도(C_{max}) 및 혈중농도 곡선하 면적(AUC_{0-5hr})은 이부프로펜 연질캡셀, B정, 원료분말 순으로 높게 나타났으며, 최고혈중농도에 도달하는 시간(T_{max})은 이부프로펜 연질캡셀과 B정은 비슷하였고 원료분말의 T_{max} 가 가장 늦은 것으로 평가되었다. Student's *t*-test를 이용하여 유의성을 검정한 결과 Choi⁵⁾등의 실험결과와 마찬가지로 이부프로펜 SMEDDS와 B정은 이부프로펜 원료분말에 비하여 C_{max} , T_{max} 및 AUC_{0-5hr} 가 유의적으로 높았으나($p < 0.05$), SMEDDS는 B정에 비하여 C_{max} , AUC_{0-5hr} 값이 높게 나타났음에도 불구하고 통계적으로 유의성 있는 차이를 나타내지는 않았다. 용출실험결과를 미루어 볼 때 SMEDDS가 B정

Table II—Pharmacokinetic Parameters of Ibuprofen following Oral Administration of SMEDDS, the Suspension of Ibuprofen Powder and Reference Tablet.^a

Parameters	Ibuprofen SMEDDS	Ibuprofen powder suspension	Suspension of reference B
C_{max} (µg/ml)	125.4 ± 8.4*	69.8 ± 15.8	96.0 ± 6.9
T_{max} (min)	18.0 ± 2.6*	28.0 ± 11.1	16.7 ± 6.7
AUC_{0-5hr} (µg · min/ml)	7866.2 ± 435.7*	6661.7 ± 140.7	7329.2 ± 361.3
RBA ^b (%)	118.1	-	110.0

Each value represents the mean±S.E.(n=5). ^aAll preparations were administered after dispersion into the aqueous vehicle. Details are explained in the text. ^bRBA(relative bioavailability) was calculated by AUC_{0-5hr} ratio with the standard of ibuprofen powder suspension. *Significantly different from ibuprofen powder suspension($P < 0.05$).

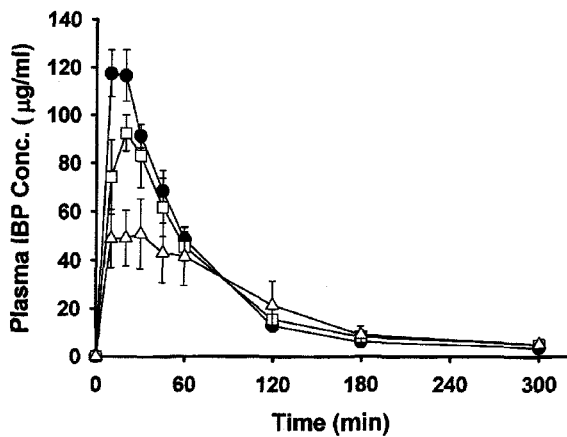


Figure 4—Plasma concentration of ibuprofen following oral administrations of ibuprofen SMEDDS, reference B suspension and ibuprofen powder suspension at a dose of 40 mg/kg to rats. Each bar represents the Mean \pm S.E.(n=5). ●, ibuprofen SMEDDS; □, reference B; △, ibuprofen powder suspension.

에 비하여 높은 생체이용률을 나타낼 것으로 기대되었으나 큰 차이를 나타내지 않았던 이유는 실험에 사용한 동물이 랫트여서 제제를 원형 그대로 투여할 수 없었기 때문에 B정제와 연질캡셀 내용액을 물에 현탁하여 투여함으로써 실제 체내에서 제제로부터의 약물의 용출속도 및 용출률이 흡수에 미치는 영향 등이 실험에 반영되지 않았고, 무엇보다도 실험 전 동물을 절식하여 사용하였기 때문에 위내용배출시간이 짧고 위 흡수표면적이 매우 작아 흡수된 약물의 총량에는 큰 차이가 나지 않을 수도 있을 것으로 사료된다. 따라서 이 부분에 대해서는 개 또는 사람을 대상으로 한 추후 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

난용성 약물인 이부프로펜을 가용화하기 위하여 계면활성제로는 Cremophor EL®, 보조계면활성제로는 Labrasol®, 오일로는 Lauroglycol FCC®를 이용하여 SMEDDS로 제제화함으로써 물에 매우 난용성인 이부프로펜의 용해도를 증가시킬 수 있는 가용화시스템을 제조할 수 있었으며, SMEDDS 중 오일 함량이 30~70%인 영역에서 수분이 50% 이상 함유될 때 마이크로에멀전이 형성됨을 확인함으로써 경구투여시 자발적으로 마이크로에멀전을 형성시킬 수 있는 처방을 확립할 수 있었다. 시판제제들과의 비교용출시험을 실시한 결과 본 실험에서 제조한 이부프로펜 연질캡셀은 시판제제들에 비하여 특히 산성의 pH에서 우수한 용출양상을 나타냄으로써 위장관 내에서 약물을 빠르게 용출시켜 약물의 흡수를 증진시킬 수 있을 것으로 기대되었다. 또한 *in vivo* 약

물의 체내동태를 확인한 결과 이부프로펜 연질캡셀은 이부프로펜 원료분말에 비하여 C_{max} , 및 AUC_{0-5hr} 가 유의성 있게 증가하였고($p < 0.05$), T_{max} 역시 유의성 있게 단축되었음을 알 수 있었으며($p < 0.05$), 비록 시판정제에 비하여서는 약물 속도론적 파라미터값의 유의성 있는 증가를 나타내지 않았으나, 용출시험결과를 미루어 볼 때 시판 제품에 비하여 동등 이상의 생체이용률을 나타낼 것으로 기대되었다.

문 헌

- 1) I.J. Oh, J.G. Park, Y.B. Lee and S.C. Shin, Inclusion complex of analgesic and antiinflammatory agents with cyclodextrins(I): Enhancement of dissolution of ibuprofen by 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **23**, 11-18 (1993).
- 2) S.C. Shin, I.J. Oh and I.B. Koh, Enhancement of dissolution properties of poorly soluble drugs(V): Enhanced dissolution of furosemide by cogrinding or coprecipitating with povidone, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **20**, 193-198 (1990).
- 3) C.K. Kim and H.J. Shin, Soluble complex formation of rifampicin with alginate, *YakhakHoeji.*, **27**, 11-19 (1983).
- 4) Y.B. Jun, S.I. Kim and Y.I. Kim, Effect of surfactants on dissolution rate of mefenamic acid capsules, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **20**, 121-127 (1990).
- 5) J.H. Choi, J.Y. Kim and Y.S. Ku, Self-emulsifying drug delivery system containing ibuprofen for oral use, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **29**, 99-103 (1999).
- 6) K.H. Kim, Y.S. Rhee, J.H. Bae, S.C. Chi and E.S. Park, Improvement of dissolution rate of poorly water soluble drug using self-microemulsifying drug delivery system, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **29**, 37-45 (1999).
- 7) S.A. Charman, W.N. Charman, M.C. Rogge, T.D. Wilson, F.D. Dutko and C.W. Pouton, Self-emulsifying drug delivery systems: Formulation and biopharmaceutical evaluation of an investigational lipophilic compound, *Pharm. Res.*, **9**, 87-93 (1992).
- 8) N.H. Shah, M.T. Carvajal, C.I. Patel, M.H. Infeld and A.W. Malick, Self-emulsifying drug delivery systems with polyglycolized glycerides for improving *in vitro* dissolution and oral absorption of lipophilic drugs, *Int. J. Pharm.*, **106**, 15-23 (1994).
- 9) D.Q.M. Craig, S.A. Baker, D. Banning, S.W. Booth, An investigation into the mechanism of self-emulsification using particle size analysis and low frequency dielectric spectroscopy, *Int. J. Pharm.*, **114**, 103-110 (1995).
- 10) M.J. Groves and R.M.A. Mustafa, Measurement of the spontaneity of self-emulsifiable oils, *J. Pharm. Pharmacol.*, **26**, 671-681 (1974).
- 11) A.K. Bansal, R.K. Khar, R. Dubey and A.K. Sharma, Effect of group substitution on the physicochemical properties of ibuprofen prodrugs, *Pharmazie*, **49**, 422-424 (1994).

- 12) P.A. Insel, Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents: *In Goodman Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, A.G. Gilman, T.W. Rall, A.S. Nies and P. Taylor (Eds.), McGraw Hill, Inc., New York, U.S.A., pp 664-668 (1991).
- 13) 식품의약품안전청고시 제2000-26호, 약효동등성시험 관리지침 및 대체조제의약품지정고시안.
- 14) J.W. Lee, E.S. Park and S.C. Chi, Solubilization of ibuprofen in aqueous solution, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **27**, 279-286 (1997).
- 15) D. Attwood, C. Mallon and C.J. Taylor, Phase studies on oil-in-water phospholipid microemulsions, *Int. J. Pharm.*, **84**, R5-R8 (1992).
- 16) AHFP Drug Information, p1499 (1997).