

폴록사머 188 및 멘톨에 의한 이부프로펜의 용해도 증가

용철순 · 정세현 · 박상만 · 이종달 · 최한곤[†]

영남대학교 약학대학

(2002년 10월 24일 접수 · 2003년 1월 9일 승인)

Enhanced Solubility of Ibuprofen with Poloxamer 188 and Menthol

Chul Soon Yong, Se Hyun Jung, Sang Man Park, Jong-Dal Rhee and Han-Gon Choi[†]

College of Pharmacy, Yeungnam University, 214-1, Dae-Dong, Gyongsan 712-749, Korea

(Received October 24, 2002 · Accepted January 9, 2003)

ABSTRACT—To enhance the solubility of poorly water-soluble ibuprofen with poloxamer and menthol, the effects of menthol and poloxamer 188 on the aqueous solubility of ibuprofen were investigated. In the absence and presence of additives such as ethanol and poloxamer 188, the solubility of ibuprofen increased until the ratio of menthol to ibuprofen increased from 0:10 to 4:6 followed by an abrupt decrease in solubility above the ratio of 4:6, indicating that 4 parts of ibuprofen formed eutetic mixture with 6 parts of menthol. In the presence of poloxamer, the solutions with the same ratio showed abrupt increase in the solubility of ibuprofen. Furthermore, in the presence of poloxamer, the solution with ratio of 4:6 showed more than 2.5- and 6-fold increase in the solubility of ibuprofen compared with that without additives and that without menthol, respectively. The solution with menthol/ibuprofen ratio of 1:9 and higher than 15% poloxamer 188 showed the maximum solubility of ibuprofen, 1.2 mg/ml. Thus, menthol gave the greatly enhanced solubility of ibuprofen with poloxamer 188.

Key words—Ibuprofen, Menthol, Poloxamer 188, Solubility

이부프로펜은 비스테로이드성 진통해열제로서 정제 및 현탁제 등 경구용 제제로, 좌제 등 직장 점막용 제제로 현재 많이 사용되고 있다. 그러나 이부프로펜은 물에 난용성이기 때문에 경구로 투여할 경우 생체내이용률이 낮고 위장 장애를 일으킨다는 문제점을 가지고 있다.^{1,2)} 따라서 난용성인 이부프로펜의 용해도를 증가시키기 위하여 프로드럭,^{3,4)} 포집,^{1,5)} 미립구^{6,8)} 및 고체분산계^{9,10)} 등 여러 경구용 제제로 연구함으로써 이런 문제점을 해결하고자 하는 시도가 이루어지고 있다. 또한 이부프로펜의 위장 장애를 해결하기 위하여 비경구용 제형인 경피 제제^{11,12)} 및 직장 점막 적용 제제^{2,13)} 등에 대한 연구가 이루어지고 있다.

본 연구에서는 이부프로펜의 용해도를 증가시킴으로서 생체내이용률을 증가시킨 새로운 이부프로펜 제제, 즉 액제, 경피 및 직장 점막제제를 개발하기 위한 기초 연구로서 멘톨, 에탄올 및 폴록사머 188 등 용해보조제를 병용으로 사용함으로써 단독으로 사용할 경우보다 수용성에서의 이부프로펜의 용해도를 증가시키고자 시도하였다. 멘톨은 이부프로펜과 공용혼합물을 형성할 수 있는 능력을 가지고 있으며^{14,15)} 이

런 공용혼합물은 난용성 약물의 용점 저하에 의한 용해도를 증가시킬 수 있기 때문에¹⁶⁾ 본 연구에서는 멘톨을 용해보조제로 사용하였다. 또한 이부프로펜은 에탄올에 잘 녹으며 또한 물과 병용할 경우 (에탄올 30% 이하)에는 침전되는 현상을 나타내는 경향을 보이거나 멘톨과 병용할 시 이부프로펜의 용해도에 미치는 영향을 보기 위하여 보조 용해보조제로 사용하였다.¹¹⁾ 폴록사머 시리즈 중 폴록사머 188를 용해보조제로 선택한 이유는 점막에서 이부프로펜의 흡수를 촉진할 수 있다는 보고가 있기 때문에 경피나 점막 적용제제에 적용할 경우 이부프로펜의 생체내 이용율을 증가시킬 수 있다는 예상으로 사용하였다.^{17,18)}

실험방법

원료 및 기기

이부프로펜 및 멘톨은 동화약품(주) (안양, 대한민국)에서 공급을 받았으며 폴록사머 188은 BF Goodrich (Bresville, 미국)에서 구입하였다. 에탄올은 약전품을 사용하였다. 기기로는 자석식 교반기(pc-320, Corning, 영국) 및 UV 측정기 (Philips, Model PU8730, 독일) 등을 사용하였다.

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : (053)810-2813, E-mail : hangon@yu.ac.kr

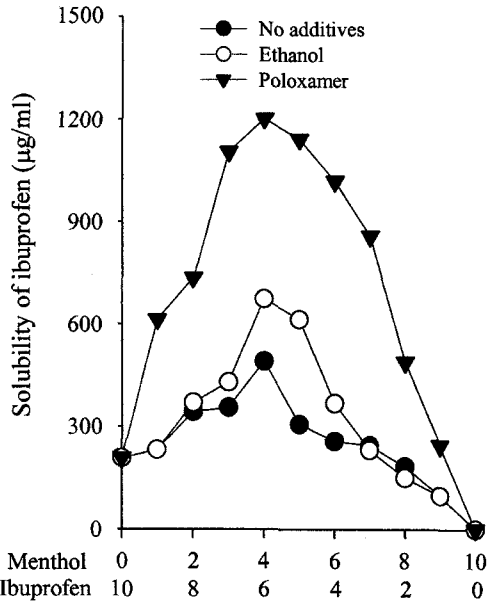


Figure 1—Effects of menthol, ethanol and poloxamer 188 on the aqueous solubility of ibuprofen.

수용액에서의 이부프로펜의 용해도 평가

멘톨 및 이부프로펜의 비율을 0:10-10:0으로 변경시키며 유발 및 유봉을 이용하여 혼합물을 제조하였다. 이 혼합물 과량 (100 mg)을 각각 정제수, 에탄올 5% 용액 및 폴록사머 5% 용액 10 ml에 첨가하고 멘톨 등 첨가제가 휘발되지 않도록 바이알에 넣은 후 실링하여 실온에서 7일간 교반하였다. 이 용액을 밀리포아여과기 (0.45 µm)로 여과하고 이부프로펜의 용해도를 220 nm에서 UV 측정하였다.¹⁹⁻²¹⁾

결과 및 고찰

여러 비율의 멘톨 및 이부프로펜 (0:10-10:0)을 정제수, 에탄올 5% 용액 및 폴록사머 5% 용액 등에 첨가하고 측정 한 이부프로펜의 용해도에 대한 결과는 Figure 1과 같다.

에탄올 및 폴록사머 등의 첨가제 없이 정제수에서는 멘톨/이부프로펜 비율이 0:10에서 4:6으로 증가할수록 이부프로펜의 용해도가 증가하였으나 비율이 4:6에서 10:0으로 용해도는 감소하였다. 특히, 비율 4:6에서의 약물의 용해도는 약 0.5 mg/ml로서 이부프로펜 자체보다 약 2.5 배 정도 증가하였다. 이런 용해도 증가는 이부프로펜이 멘톨에 의해 공용혼합물을 형성하기 때문이라고 사료된다. 그리고 비율 4:6을 기점으로 하여 이부프로펜의 용해도가 감소하는 것으로 보아 공용혼합물을 형성하는 멘톨/이부프로펜의 비율이 4:6임을 나타내고 있다.¹⁶⁾

멘톨 400 mg 및 이부프로펜 600 mg을 가지고 제조한 공

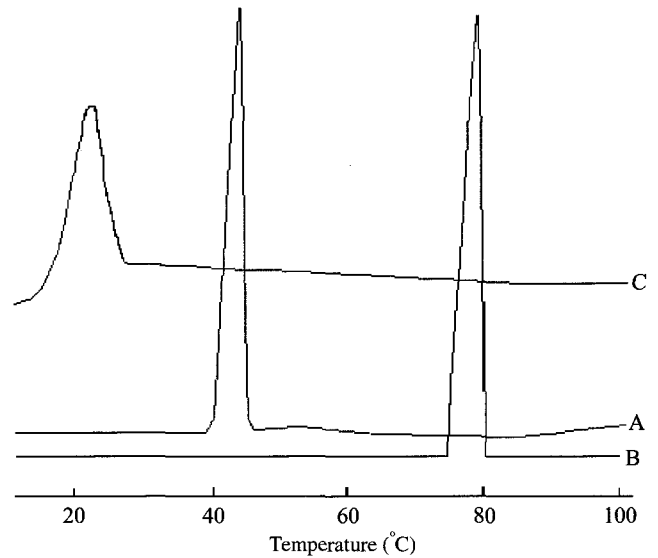


Figure 2—DSC curves: (A), menthol; (B), ibuprofen; (C), eutectic mixture (4:6).

용혼합물의 DSC 곡선은 Figure 2와 같다. 멘톨 및 이부프로펜은 용점 온도인 약 40 및 80°C에서 각각 피크를 나타내는 반면 공용혼합물에서는 약 40 및 80°C에서의 피크는 나타나지 않고 20°C에서 새로운 피크를 나타내었다. 따라서 이런 결과는 멘톨/이부프로펜 비율인 4:6에서 거의 완전한 공용혼합물을 형성하는 것을 의미하며 이 공용혼합물의 용점은 20°C임을 나타내고 있다. 또한 Figure 1 및 Figure 2의 결과로 이부프로펜의 수용액에서의 용해도 증가는 멘톨에 의한 공용혼합물 형성에 의한 용점 저하에 기인한다는 것을 간접적으로 시사하고 있다.¹⁴⁻¹⁵⁾

에탄올 및 폴록사머 188 등을 첨가하였을 경우에는 이부프로펜의 용해도는 마찬가지로 멘톨/이부프로펜의 비율이 0:10에서 4:6으로 증가함에 따라 증가하고 그 이후에는 감소하는 경향을 보였다. 에탄올이 존재하였을 경우 이부프로펜의 용해도는 동일한 멘톨/이부프로펜 비율에서 정제수에서의 약물의 용해도보다 약간 증가하는 경향을 보이는 반면 폴록사머가 존재하였을 경우에는 크게 증가하는 경향을 보였다. 특히, 멘톨/이부프로펜 4:6 비율에서는 이부프로펜의 용해도는 에탄올이 존재할 경우 1.2배, 폴록사머가 존재할 경우 2.5배의 증가를 보였다. 또한 에탄올 및 폴록사머 존재하의 멘톨/이부프로펜 4:6 비율에서는 이부프로펜의 용해도는 이부프로펜 자체보다 3배 및 6배의 증가함을 보였다. 따라서 에탄올보다는 폴록사머를 용해보조제로 사용하는 것이 이부프로펜의 용해도 증가를 향상시켰으며 폴록사머 또는 멘톨 단독보다는 병용하는 것이 용해도를 증가시키는 경향을 보였다.^{10,23)}

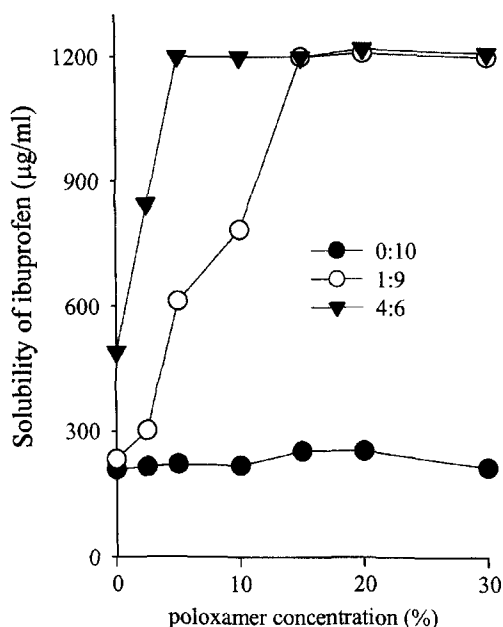


Figure 3—Effects of poloxamer 188 on the aqueous solubility of ibuprofen.

수용액에서의 이부프로펜의 용해도에 미치는 폴록사머 188의 영향을 보기 위하여 멘톨/이부프로펜의 여러 비율 (0:10, 1:9 및 4:6)을 폴록사머 188 0-30% 용액에 첨가하여 이부프로펜의 용해도를 조사하였다 (Figure 3). 멘톨/이부프로펜 비율 0:10에서는 폴록사머가 이부프로펜의 용해도에 거의 영향을 미치지 않았다. 그러나 1:9에서는 폴록사머의 양을 15%까지 증가시킬수록 약물의 용해도가 증가하였으나 그 이후에는 거의 용해도의 변화를 보이지 않고 이부프로펜의 최대 용해도인 1.2 mg/ml를 유지하였다. 또한, 4:6에서는 폴록사머의 양을 5%까지 증가시킬수록 증가하였으며 마찬가지로 그 이후에는 거의 용해도의 변화를 보이지 않고 이부프로펜의 최대 용해도인 1.2 mg/ml를 유지하였다. 이런 결과는 이부프로펜을 폴록사머 188 단독으로 사용하였을 경우에는 이부프로펜의 용해도를 증가시키지 못하나 폴록사머 188 및 멘톨을 병용 사용하였을 경우에는 이부프로펜의 용해도를 크게 증가시키는 것을 보여주고 있다. 이런 결과는 이부프로펜이 고체로 존재할 경우 폴록사머 188의 용해 능력을 발휘하지 못하나 멘톨에 의해 공융혼합물 형성에 의해 액체로 변화했을 경우 또는 구조의 변경에 의해 폴록사머 188의 용해 능력이 발휘되는 것이라 예상할 수 있다. 따라서 이런 이유에 대한 연구를 앞으로 더 진행할 예정이다. 또한 멘톨과 폴록사머를 병용 사용하여 이부프로펜의 용해도를 증가시키는 것에는 한계가 있음을 나타내고 있으며 그 용해도 한계는 1.2 mg/ml 이었다. 그리고 최대 약물의 용해도를 나타

내기 위해서는 멘톨/이부프로펜의 비율이 낮을수록 폴록사머의 양이 더 필요하다는 것을 나타내고 있다.

멘톨은 맛에서 자극적이고 점막에 손상을 줄 우려가 있기 때문에 제제의 첨가제로 첨가할 경우 소량을 사용하여야 한다.²⁴⁻²⁵ Figure 3에서 멘톨 및 폴록사머의 양이 가장 적고 이부프로펜이 최대의 용해도 (1.2 mg/ml)를 나타내는 처방은 멘톨/이부프로펜 비율이 1:9이고 폴록사머의 양이 15% 이상일 경우이다. 따라서 앞으로의 연구 계획은 이부프로펜의 용해도를 크게 향상시키는 상기의 조성을 가지고 경구용, 경피용 및 직장점막용 제형을 개발하고자 한다.

결론

멘톨은 이부프로펜과 공융혼합물을 형성함으로써 이부프로펜의 용점저하를 일으켜 이부프로펜의 용해도를 저하시킬 수 있으며 폴록사머 188과 병용 사용할 경우 약물의 용해도 증가를 상승시켰다. 특히, 이부프로펜의 용해도는 멘톨/이부프로펜 비율이 1:9이고 폴록사머의 양이 15% 이상일 경우 1.2 mg/ml로서 최대이다.

감사의 말씀

이 논문은 한국과학재단 (KOSEF: 2000-1-21700-001-3)으로부터 연구비 지원에 의해 수행되었으며 지원에 감사를 드립니다.

문헌

- 1) M.K. Ghorab and M.C. Adeyeye, Enhancement of ibuprofen dissolution via wet granulation with beta-cyclodextrin, *Pharm. Dev. Technol.*, **6**, 305-314 (1994).
- 2) F.K. Glowka, Stereoselective pharmacokinetics of ibuprofen and its lysinate from suppositories in rabbits, *Int. J. Pharm.*, **199**, 159-166 (2000).
- 3) 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).
- 4) J.L. Murtha and H.Y. Ando, Synthesis of the cholesteryl ester prodrugs cholesteryl ibuprofen and cholesteryl flufenamate and their formulation into phospholipid microemulsions, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 1222-1228 (1994).
- 5) M. Charoenchaitrakool, F. Dehghani and N.R. Foster, Utilization of supercritical carbon dioxide for complex formation of ibuprofen and methyl-beta-cyclodextrin, *Int. J. Pharm.*, **239**, 103-112 (2002).
- 6) C.M. Adeyeye and J.C. Price, Development and evaluation

- of sustained-release ibuprofen-wax microspheres. II. *In vitro* dissolution studies, *Pharm. Res.*, **11**, 575-579 (1994).
- 7) R. Bodmeier, J. Wang and H. Bhagwatwar, Process and formulation variables in the preparation of wax micro-particles by a melt dispersion technique. I. Oil-in-water technique for water-insoluble drugs, *J. Microencapsul.*, **9**, 89-98 (1992).
 - 8) K. Kachrimanis, I. Nikolakakis, S. Malamataris, Spherical crystal agglomeration of ibuprofen by the solvent-change technique in presence of methacrylic polymers, *J. Pharm. Sci.*, **89**, 250-259 (2000).
 - 9) R. Bodmeier, J. Wang, Microencapsulation of drugs with aqueous colloidal polymer dispersions, *J. Pharm. Sci.*, **82**, 191-194 (1993).
 - 10) D.J. Greenhalgh, A.C. Williams, P. Timmins and P. York, Solubility parameters as predictors of miscibility in solid dispersions, *J. Pharm. Sci.*, **88**, 1182-1190 (1999).
 - 11) P.W. Stott, A.C. Williams and B.W. Barry, Transdermal delivery from eutectic systems: enhanced permeation of a model drug, ibuprofen, *J. Control. Rel.*, **50**, 297-308 (1999).
 - 12) E.S. Park, S.Y. Chang, M. Hahn and S.C. Chi, Enhancing effect of polyoxyethylene alkyl ethers on the skin permeation of ibuprofen, *Int. J. Pharm.*, **209**, 109-119 (2000).
 - 13) G.M. Khan and Z. Jiabi, Preparation, characterization, and dissolution studies of ibuprofen solid dispersions using polyethylene glycol (PEG), talc, and PEG-talc as dispersion carriers, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **24**, 455-462 (1998).
 - 14) R. Miguel, Eutectic mixture of local anesthetics: not just for kids, *Reg. Anesth.*, **19**, 75-76 (1994).
 - 15) R.F. Jr. Wagner, C.A. Flores and L.F. Argo, A double-blind placebo controlled study of a 5% lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for topical anesthesia during thermolysis, *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, **20**, 148-150 (1994).
 - 16) P.W. Stott, A.C. Williams and B.W. Barry, Transdermal delivery from eutectic systems: Enhanced permeation of a model drug, ibuprofen, *J. Control. Rel.*, **50**, 297-308 (1998).
 - 17) M. Iervolino, B. Cappello, S.L. Raghavan and J. Hadgraft, Penetration enhancement of ibuprofen from supersaturated solutions through human skin, *Int. J. Pharm.*, **212**, 131-141 (2001).
 - 18) E.S. Park, S.Y. Chang, M. Hahn and S.C. Chi, Enhancing effect of polyoxyethylene alkyl ethers on the skin permeation of ibuprofen, *Int. J. Pharm.*, **209**, 109-119 (2000).
 - 19) H.G. Choi, B.J. Lee, C.S. Yong, J.D. Rhee, J.H. Han, M.K. Lee, K.M. Park and C.K. Kim, Terfenadine-cyclodextrin inclusion complex with the anti-histaminic activity enhancement, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **27**, 857-862 (2000).
 - 20) M.M. de Villiers, W. Liebenberg, S.F. Malan and J.J. Gerber, The dissolution and complexing properties of ibuprofen and ketoprofen when mixed with N-methylglucamine, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **25**, 967-972 (1999).
 - 21) L.K. Ghosh, N.C. Ghosh, M. Chatterjee and B.M. Gupta, Product development studies on the tablet formulation of ibuprofen to improve bioavailability, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **24**, 473-477 (1998).
 - 22) M.D. Hussain, J.A. Rogers, R. Mehvar and G.K. Vudathala, Preparation and release of ibuprofen from polyacrylamide gels, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **25**, 265-271 (1998).
 - 23) N. Passerini, B. Albertini, M.L. Gonzalez-Rodriguez, C. Cavallari, L. Rodriguez, Preparation and characterisation of ibuprofen-poloxamer 188 granules obtained by melt granulation, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **15**, 71-78 (2002).
 - 24) C.J. Li, K. Higashiyama, Y. Yoshimura, T. Nagai, K. Takayama and Y. Obata, Promoting mechanism of menthol derivative, 1-O-ethyl-3-butylcyclohexanol, on the percutaneous absorption of ketoprofen, *Biol. Pharm. Bull.*, **24**, 1044-1048 (2001).
 - 25) Y. Obata, H. Sato, C.J. Takayama, K. Higashiyama, T. Nagai, K. Isowa, Effect of synthesized cyclohexanol derivatives using L-menthol as a lead compound on the percutaneous absorption of ketoprofen, *Int. J. Pharm.*, **198**, 191-200 (2001).