

## 이부프로펜의 가용화

이장원 · 박은석 · 지상철<sup>†</sup>

성균관대학교 약학대학  
(1997년 11월 10일 접수)

### Solubilization of Ibuprofen in Aqueous Solution

Jang-Won Lee, Eun-Seok Park and Sang-Cheol Chi<sup>†</sup>

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746 Korea

(Received November 10, 1997)

In order to formulate 2% ibuprofen solution, the effects of various solubilizing agents, such as cosolvents (propylene glycol, polyethylene glycol, glycerin), a complexing agent (CELDEX<sup>®</sup> CH-20), surfactants (Poloxamers and Cremophor<sup>®</sup> RH40) on the solubility of ibuprofen in aqueous solution were evaluated. Among them, Poloxamer 407 and Cremophor<sup>®</sup> RH40 showed the excellent capacity on the solubilization of ibuprofen. After 2% ibuprofen solution of choice were administered orally to rats, in reference to a 2% ibuprofen syrup in the market, the pharmacokinetic parameters were determined. The absorption rate of ibuprofen from the solution was higher than that from the suspension.

**Keywords**—Ibuprofen, Solubilization, Pharmacokinetics

비스테로이드성 소염진통제인 이부프로펜은 인도메타신 및 아스피린 등에서 심하게 나타나는 위장관 자극이 경미하며 우수한 진통소염 효과를 발현하여 만성 관절염의 치료에 빈용되고 있다.<sup>1-4)</sup> 또한, 저용량에서도 우수한 해열작용을 나타내며 반복투여로 인한 체내 축적이 거의 없어<sup>5)</sup> 소아를 위한 해열진통의 목적으로 그 사용이 증가하고 있다. 소아의 경우 이부프로펜은 주로 시럽제의 형태로 투여되고 있다. 그러나 시럽제는 액제 (solutions)와 비교하여 그 점도가 높아 계량이 불편하며 위장관에서의 낮은 용해도로 인하여 약효의 발현속도가 지연되는 단점을 가지고 있다. 이러한 문제점들은 이부프로펜 액제의 개발로 해결될 수 있리라 사료된다. 즉, 액제의 경우 계량의 편리성과 복용 순응도를 높이며 시럽제와 달리 소화관에서의 용출과정이 생략되기 때문에 일반적으로 빠른 흡수로 인한 신속한 약효의 발현을 기대할 수 있다. 그러므로 이부프로펜 액제는 갑작스런 소아의 고열이나 통증의 경감에 시럽제에 비하여 보다 효율적으로 대처할 수 있리라 사료된다. 하지만 이부프로펜의 물에 대한 낮은

용해도 (0.03~2.5 mg/ml)는 이 약물의 액제 설계에 가장 커다란 장애요인으로 알려져 있다. 그러므로 기존의 시럽제와 동등한 2% 이상의 함량을 갖는 이부프로펜 액제의 설계를 위해서는 이 약물의 수용액 중의 용해도 향상을 위한 가용화 연구가 선행되어야 한다.

난용성 약물의 가용화를 위해서는 용해보조제 및 계면활성제와 같은 가용화제를 이용한 방법<sup>6,7)</sup> 등이 가장 널리 사용되고 있으며 또한 수용성 분자들과의 유도체화 방법<sup>8)</sup>, 고분자화합물과의 포접화합물 형성 방법<sup>9)</sup> 및 수용성 담체와의 고체분산체 형성법<sup>10)</sup> 등이 자주 응용되어 왔다. 에탄올, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 글리세린 등이 보조용매로 빈용되고 있으며 수용성 유도체의 형성을 위해서는 리신, 아르기닌 등의 수용성 아미노산들이 널리 쓰여 왔고<sup>11)</sup>, 시클로덱스트린과 같은 고분자화합물과의 포접화합물 형성을 이용한 가용화 연구도 많이 시도되어 왔다. 최근에는 난용성 약물의 가용화의 목적으로 계면활성제들의 사용이 증가하고 있는데 특히 비이온성 계면활성제로 무색 무취이고 낮은 독성과 저자극성으로 인하여 경구투여제 및 국소외용제 개발에 사용이 용이한 폴록사머류 및 경화식물유 등이 많은 주목을 받아왔다.<sup>12,13)</sup>

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

본 연구는 물에 난용성 약물인 이부프로펜을 충분히 용해시킬 수 있는 수용성 용매계를 설계하고자 하였다. 이를 위하여 먼저 대상 용매를 스크리닝하고 액체 설계에 사용이 가능한 용해보조제와 계면활성제들을 대상으로 이들이 이부프로펜의 용해도에 미치는 영향을 평가하고자 하였다. 이 결과를 통하여 기존 현탁시럽제 처방과 동등한 함량인 2g/100 ml 이상의 이부프로펜을 함유할 수 있는 이부프로펜 액체의 설계에 응용하고자 하였다. 또한 선택된 용매계를 이용하여 제조한 2% 이부프로펜 액체를 랫트에 경구 투여한 후 약물속도론적 파라메타들을 평가하여 제형 변경에 따른 각 파라메타 값의 변화를 기존의 현탁시럽제를 대조군으로 하여 비교하고자 하였다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

**시약**—아래의 화합물들을 구입한 후 더 이상 정제하지 않고 사용하였다: 프로필렌글리콜 (이하 PG라 함, Junsei Chemical Co., Japan), 폴리에틸렌글리콜 300 (이하 PEG 300라 함, Sigma Chemical Co., U.S.A.), 폴록사머 (Poloxamer 188, 388, 407), polyoxyl 40 hydrogenated castor oil (Cremophor® RH40, BASF Wyandotte Co., Germany), CELDEX® CH20 (Nihon Shokuhin Kako Co., Japan), HPLC급 아세토니트릴, 이소옥탄, 이소프로판올 (Merck Co., Germany). 이부프로펜과 옥사프로진은 일동제약(주)에서 제공받았으며 기타 시약은 시판 특급품을 사용하였다.

**기기**—이부프로펜의 정량에 사용한 HPLC 시스템은 등속펌프 (Spectra-Physics, Model 8810), 수동주입기 (Rheodyne, Model 7125), UV/Vis 검출기 (Spectra-Physics, Model Spectra-Chrom 100), 적분계 (Spectra-Physics, Model 4270)로 이루어졌으며 칼럼은 Cosmosil 5C<sub>18</sub> AR (5 µm particle size, 4.6 mm×150 mm, Nacalai Tesque, Japan)이었고 칼럼의 온도는 실온이었다. HPLC 분석조건은 Satterwhite와 Boudinot<sup>14</sup>가 개발한 HPLC 분석법을 변형하여 사용하였다. 이동상으로 pH 7.0 인산염 완충액 (0.04 M):아세토니트릴 (73:27 V/V%)의 혼합액을 사용하였으며 유속은 1.0 ml/min이었고 검출파장은 223 nm이었으며 주입용적은 100 µl이었다. 단, 랫트 혈장중 약물의 함량 분석에는 내부표준물질로 옥사프

로진을 사용하였으며 수용액중의 이부프로펜의 분석에는 내부표준물질을 사용하지 않았다. 내부표준물질 용액은 옥사프로진 10 mg을 아세토니트릴 10 ml에 녹인 용액을 보관용 시약으로 조제한 후 사용 직전에 이동상으로 100배 희석하여 사용하였다.

그의 항온왕복진탕기 (기우화학, Model KWSK-400)와 pH메타 (Fisher Scientific Co., Model Accumet 925)를 사용하였다.

### 수용액중의 이부프로펜의 용해도 측정

pH 변화에 따른 수용액중의 이부프로펜의 용해도 측정을 위하여 pH 3, 4, 5, 6, 7의 0.5 M 인산염 완충액 각각 5 ml에 과량의 이부프로펜 분말을 넣고 25±1°C로 온도를 일정하게 유지한 항온왕복진탕기를 사용하여 45 rpm으로 진탕하였다. 48시간 후 이부프로펜 현탁액을 멤브레인 필터 (0.45 µm, Gelman, U.S.A.)를 사용하여 여과한 후 그 여액중의 이부프로펜의 양을 상기의 HPLC방법으로 정량하였다. HPLC 분석을 위한 시료는 이동상을 사용하여 100~1,000배로 희석하여 주입하였다. 각 실험은 3회씩 실시하여 평균치를 구하였다.

### 수용액중의 이부프로펜의 용해도에 미치는 용해보조제의 영향 평가

난용성 약물의 물에 대한 용해도 향상을 위하여 사용되는 용해보조제는 보조용매, 계면활성제, 약물과 포접화합물을 형성하여 용해도를 향상시키는 용해보조제 등이 있다. 본 실험에서는 이부프로펜의 물에 대한 용해도를 증가시키기 위하여 보조용매로서 PG, PEG 300, 글리세린을 사용하였으며 계면활성제로서는 폴록사머류 (188, 388, 407), Cremophor® RH40을 사용하였으며 포접화합물 형성제로는 CELDEX® CH-20을 사용하였다. 사용한 용해보조제들의 사용량은 Table I에 나타내었다. 특히, 보조용매는 중량비로 20-100%범위에서 그 사용량을 변화시켜 이부프로펜의 용해도 증가 정도를 관찰하였고, CELDEX® CH-20과 계면활성제는 1-10% 범위 내에서 사용하였다. 용해보조제가 함유된 용액중에서의 이부프로펜의 용해도는 용해보조제와 물을 혼합하여 균일한 혼합용매를 제조하였고, 이 혼합용매 5 ml에 과량의 이부프로펜 분말을 가한 후 수용액중의 용해도 측정 방법과 동일한 방법으로 이부프로펜의 용해도를 측정하였다. 특히, 가용화제로 폴록사머를 사용할 때는 폴록사머를 먼저 4°C에서 1일 방치하여 물에 용해시킨 후 과량의 약물을 넣어 그 용해도를 측정하는 Schmolka의 "cold

**Table I**—Additives and their Contents Used to Solubilize Ibuprofen in Water

	Additives	Contents of additives (% w/w)
Cosolvents	Glycerin	
	Propylene glycol	20, 40, 60, 100
	Polyethylene glycol 300	
Complexing agents	CELDEX® CH-20	1, 2, 5, 10, 20
Surfactants	Poloxamer 188	10
	Poloxamer 388	10
	Poloxamer 407	1, 2, 5, 10
	Cremophor® RH40	1, 2, 5, 10

method<sup>15)</sup>를 사용하여 실험을 행하였다. 각 실험은 3회씩 반복하여 시행하여 평균치를 구하였다.

**이부프로펜 용액의 처방 설정**

용해도 시험의 결과를 이용하여 이부프로펜 수용액의 제조에 충분한 용해도를 갖는 용매를 선정하였으며 이때 용매는 충분한 용해도와 함께 제조공정에 미치는 용향을 고려하여 선택하였다. 최종 수용액은 이부프로펜과 계면활성제를 물과 보조용매에 넣고 수욕중에 80°C로 이부프로펜이 완전히 녹을 때까지 약 10~20분간 중탕하여 제조하였으며, 실온에서 2주간 방치하며 재침전 여부를 흑색 배경하에서 관찰하였다.

**랫트를 이용한 이부프로펜 용액의 경구투여 흡수 실험**

동일 함량의 이부프로펜 액제와 현탁시럽제를 각각 랫트에 경구 투여한 후 체형 변경에 따른 약동력학적 파라미터들의 변화를 관찰하기 위하여 약물의 혈중농도로부터 약물속도론적 파라미터들을 구하였다. 시험약으로 사용한 이부프로펜 액제는 Cremophor® RH40 20%를 함유하는 수용액중 이부프로펜을 2% 함유하도록 시험 하루전날 제조하였으며, 대조약으로는 시판중인 동일 함량의 이부프로펜 시럽제(부루펜® 시럽, Lot# SK-9413, 제조일자 95년 6월 23일, 삼일제약(주))를 사용하였다. 실험동물은 320±20g의 Sprague-Dawley계 웅성 랫트 6마리를 각각 1군으로 하여 사용하였으며 이들은 실험 전날 에틸로 마취한 후 각각 경정맥에 Silastic tube (0.025" ID, 0.047" OD, Dow Corning, U.S.A.)와 PE50 tube (Fisher Scientific Co., U.S.A.)를 이용하여 cannulation하였다. 경구용 존대를 사용하여 시료는 2ml (이부프로펜 40mg 해당량)을 투여하였으며 투여 후 10, 20, 30, 45분, 1, 2, 3,

5, 8, 12시간째에 혈액 250 µl씩을 채취하였다. 채취한 혈액은 즉시 소량의 헤파린을 함유하는 0.25 ml 폴리프로필렌 관에 옮기고 7,000 rpm에서 3분간 원심 분리한 후 상등액인 혈장 100 µl를 취하고 이를 분석하기 전까지 -20°C에서 보관하였다.

랫트 혈장 내의 이부프로펜의 분석은 냉동 보관한 혈장을 녹인 후 혈장 100 µl에 내부표준물질 표준용액을 30 µl 가하고 4.0 M 과염소산 50 µl를 추가하여 단백질을 제거하였다. 여기에 0.5 M 인산염 완충액 (pH 2.0)을 가하여 전체 부피를 2ml로 맞추고 진탕한 후 10ml의 이소옥탄과 이소프로판올의 혼합액 (90:10)을 가하여 왕복진탕기를 사용하여 15분간 진탕하였다. 이 용액을 2,000 rpm에서 5분간 원심 분리한 후 상층의 유기층을 취하여 시험관에 옮긴 후 실온에서 질소가스 기류를 사용하여 증발시켰다. 증발 후 잔사를 300 µl의 이동상으로 reconstitution시킨 후 시료 100 µl를 칼럼에 주입하였다. 각 시료의 혈중농도-시간곡선으로부터 최고혈중농도 (C<sub>max</sub>), 최고혈중농도 도달시간 (t<sub>max</sub>) 및 혈중농도-시간곡선하 면적 (AUC)을 구하였으며 이들의 값을 서로 비교하였다. 이때 C<sub>max</sub>와 t<sub>max</sub>는 혈중농도-시간곡선의 제일 높은 혈중농도값과 이를 나타내는 시간을 각각 읽어 구하였으며 AUC는 사다리꼴 공식을 이용하여 12시간까지의 값을 구하였다. 또한 파라미터들 값의 비교는 유의수준=0.05에서의 Student의 t-test를 이용하여 수행하였다.

**결과 및 고찰**

**수용액 및 랫트 혈장중 이부프로펜의 정량**

용해도 측정 실험에서 얻은 이부프로펜의 대표적인 크로마토그램은 Figure 1에 나타내었는데 약물의 피크가 사용한 첨가제 및 약물의 분해산물의 피크와 겹치지 않았으며 이부프로펜의 유지시간은 약 7분이었다. 경구투여 흡수 실험에서도 Figure 2에 나타난 것과 같이 랫트의 blank 혈장과 경구 투여후의 혈장 시료의 경우 모두 혈장 내의 불순물로 인한 간섭이 보이지 않았으며 기타 대사산물에 의한 영향이 없음을 보여주었다. 랫트 혈액시료중의 내부표준물질 및 이부프로펜의 유지시간은 각각 10.4분과 7.3분이었으며 정량한계는 50 ng/ml였다.

**수용액중의 이부프로펜의 용해도**

Figure 3에 수용액의 pH 변화에 따른 이부프로펜의 용해도를 나타내었다. 이부프로펜의 용해도는 이 약물

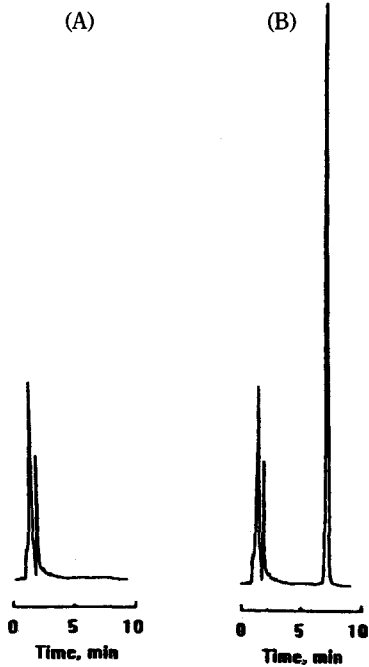


Figure 1—Representative chromatograms of ibuprofen in mobile phase (A) and in aqueous preparation (B)

의  $pK_a$  (5.2)보다 높은 pH조건에서 크게 증가하였음을 보여주고 있는데 이는 약산성 물질인 이부프로펜이  $pK_a$  이상의 pH 조건에서는 이온의 형태로 존재하므로써 나타나는 결과로 사료되며 각 pH 조건에서의 용해도의 값은 기존 문헌의 자료<sup>16)</sup>와 거의 차이가 없었다.

**수용액중의 이부프로펜의 용해도에 미치는 용해보조제의 영향**

Table II와 Table III은 이부프로펜을 가용화하기 위하여 보조용매, 계면활성제 및 고분자화합물이 각각 함유된 수용액중에서의 이 약물의 용해도를 측정된 결과이다. 이부프로펜의 용해도에 미치는 각 용해보조제의 영향은 다음과 같다.

**보조용매의 영향**—에탄올, PG, PEG, 글리세린 등의 보조용매는 수용액중 여러 가지 약물의 용해도를 증가시키기 위해 사용되어 왔다. 사용한 보조용매중 PG 및 PEG 300는 수용액중의 첨가량이 증가함에 따라 약물의 용해도를 지수적으로 증가시켰으나 글리세린은 물만을 사용하였을 때보다 오히려 용해도를 감소시킨 결과를 나타내고 있다 (Table II). 물과 보조용매를 사용한 혼합용매에서의 약물의 용해도 변화는 약물, 물, 보조용매간의 극성을 간접적으로 표시한 분배계수 (partition coefficient)를 이용하여 설명할 수 있

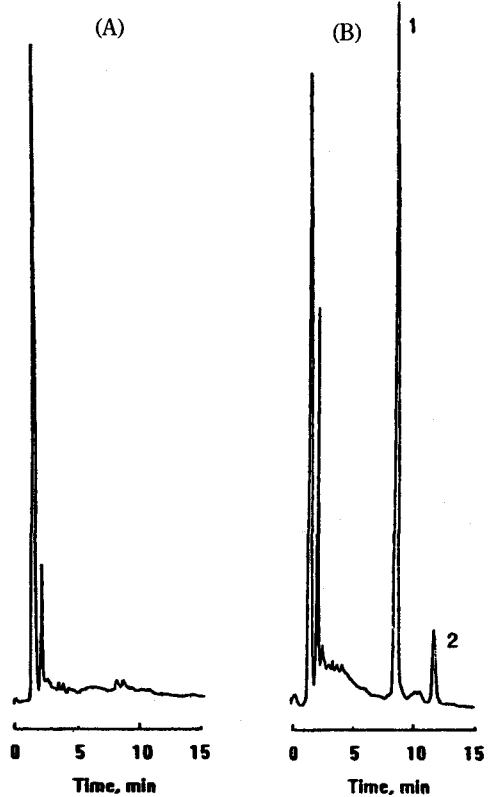


Figure 2—Representative chromatograms of blank rat plasma (A) and ibuprofen in rat plasma sample (B). 1: Ibuprofen 2: I.S.

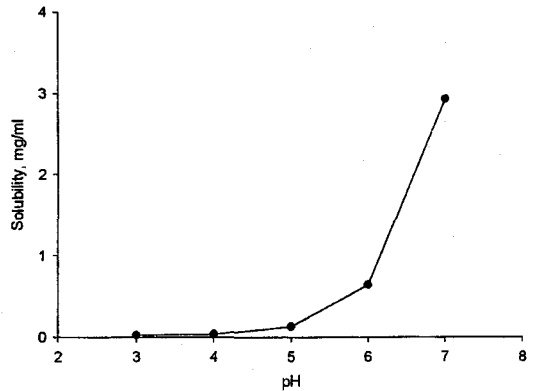


Figure 3—pH-solubility profile of ibuprofen at 25±1°C.

는데 일반적으로 물과 보조용매를 적당히 혼합하여 약물에 대한 분배계수가 큰 혼합용매를 사용하면 약물의 용해도를 증가시킬 수 있다고 알려져 있다. 글리세린, PG, PEG 300의 분배계수는 각각  $2.5 \times 10^{-3}$ ,  $4.0 \times 10^{-2}$ ,  $5.0 \times 10^{-2}$ 으로서<sup>17)</sup> 이는 본 실험에서의 이부프로

펜 용해도의 변화가 보조용매의 분배계수에 비례적으로 증가함을 보여주고 있다. 특히, 물과 보조용매의 혼합용매에 대한 이부프로펜의 용해도의 차이는 보조용매의 혼합비율에 따라 그 차이가 매우 큰데 이는 물과 보조용매를 같이 사용하였을 경우 함량비가 변화함에 따라 혼합용매의 분배계수가 변하여 증가 또는 감소하게 되며 특히 비극성약물의 용해도는 보조용매의 함량의 지수배에 비례하여 증가한다는 기존의 연구결과<sup>6)</sup>와 잘 일치하고 있다. 한편, 각각 100% 순수한 보조용매를 사용하였을 때 PG (pH 2.35) 및 PEG 300 (pH 3.50)는 동일한 pH값의 완충액의 경우와 비교하여 PG는 약 700배, PEG 300은 약 900배 높은 이부프로펜의 용해

도를 나타내었다.

**고분자화합물의 영향**—최근에는 용해도를 증가시키는 방법으로 고분자화합물을 사용하여 약물을 포접시키는 방법이 이용되고 있으며 시클로덱스트린을 이용하여 이부프로펜의 용해도를 증가시켰다는 보고가 있었다<sup>18)</sup>. 본 실험에서는  $\alpha$ -시클로덱스트린을 18~22% 함유하는 CELDEX<sup>®</sup> CH-20의 용매내 첨가량을 1~20%까지 변화시키며 첨가량의 변화가 이부프로펜의 용해도에 미치는 영향을 측정하여 그 결과를 Table III에 나타내었다. 이부프로펜의 용해도는 CELDEX<sup>®</sup> CH-20의 수용액중의 함량에 직선의 관계식에 따라 비례하여 증가하였다. CELDEX<sup>®</sup> CH-20 20%를 함유하는 이부프로펜 수용액의 이부프로펜의 용해도는 6.36 mg/ml로서 동일한 pH를 갖는 물에서의 용해도에 비하여 약 233배의 용해도의 증가 효과를 보여주었다.

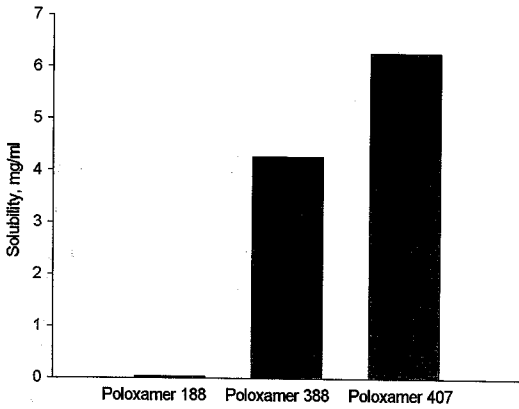
**계면활성제의 영향**—본 실험에서는 최근에 난용성 약물의 가용화의 목적으로 많이 응용되고 있는 비이온성계면활성제인 폴록사머와 Cremophor<sup>®</sup> RH40이 이부프로펜의 가용화에 미치는 영향을 평가하였다. 폴록사머는 친수성인 폴리옥시에틸렌 (polyoxyethylene, POE)과 소수성인 폴리옥시프로필렌 (polyoxypropylene, POP)으로 구성된 ABA (POE-POP-POE)형 블록공중합체로 수용액 중에서 POP로 형성된 지용성인 내핵 (core)과 친수성인 POE이 외층을 이루는 미셀을 형성하며 지용성 내핵에 봉입된 난용성 약물이 용해되고 수용성 외층이 물과 잘 섞여 난용성 약물을 가용화시킬 수 있다고 알려졌다. 한편, 다른 비이온성계면활성제인 Cremophor<sup>®</sup> RH40은

**Table II**—Effect of Cosolvents on the the Solubility of Ibuprofen in Water at 25°C±1

Cosolvents	Content of cosolvents (% w/w)	Final pH of solution	Solubility (mg/ml)
Glycerin	20	6.62	0.050
	40	6.62	0.050
	60	6.61	0.089
	100	6.60	0.263
PG	20	3.20	0.694
	40	2.80	0.265
	60	2.50	1.710
	100	2.35	16.941
PEG 300	20	2.65	0.159
	40	2.60	0.428
	60	2.50	5.533
	100	3.50	23.369

**Table III**—Effect of Surfactants and Complexing Agent on the Solubility of Ibuprofen in Water at 25°C±1

Group	Additives	Content of additives (% w/w)	Final pH of solution	Solubility (mg/ml)
Surfactants	Poloxamer 407	1	3.10	0.140
		2	3.65	0.313
		5	3.20	1.593
		10	3.99	6.279
	Poloxamer 188	10	4.21	0.031
	Poloxamer 388	10	4.29	4.261
	Cremophor <sup>®</sup> RH40	1	2.80	0.782
		2	2.80	1.469
		5	3.15	3.553
		10	3.40	6.362
Complexing agent	CELDEX <sup>®</sup> CH-20	1	3.10	0.164
		2	3.65	0.185
		5	3.20	0.365
		10	3.68	0.714
		20	3.58	6.363



**Figure 4**—Comparison of the solubility of ibuprofen in poloxamer solutions at  $25\pm 1^\circ\text{C}$ . Each solution contains 10% poloxamer in 100 ml water.

폴록사머와 마찬가지로 POE과 POP의 공중합체로 그 형태가 폴록사머와는 반대인 BAB (POP-POE-POP)형 블럭공중합체이다. 폴록사머 188, 388, 407의 HLB 값은 각각 통상의 HLB 값의 최대치인 20을 넘는 29, 27, 22이며 Cremophor® RH40은 HLB 값이 14~16으로 모두 친수성 계면활성제이다. 특히, Cremophor® RH 40은 폴록사머에 비하여 친유성이 강하며 또한 물에 매우 잘 혼화하여 지용성 약물의 가용화에 더 적합하다고 알려졌다. 이부프로펜의 용해도는 이들 비이온성계면활성제의 함량이 증가함에 따라 증가하였으며 이 결과를 Table III에 나타내었다. 특히, 중량비로 10%씩을 함유시켰을 때 폴록사머 407과 Cremophor® RH40은 이부프로펜의 용해도를 각각 약 233배 및 236배씩 각각 증가시키는 효과를 나타냈으며 폴록사머들간의 비교에서는 폴록사머 407>388>188의 순서로 용해도 증가에 더 큰 효과를 보여주었다 (Figure 4). 이 결과는 이부프로펜의 용해도 향상에 대한 이온성계면활성제의 영향<sup>19)</sup>과는 반대로 비이온성계면활성제의 경우는 HLB값이 낮아 질수록 높은 용해도를 나타내는 것으로 보아 계면활성제의 이온화 형태가 이부프로펜의 용해도에 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있다.

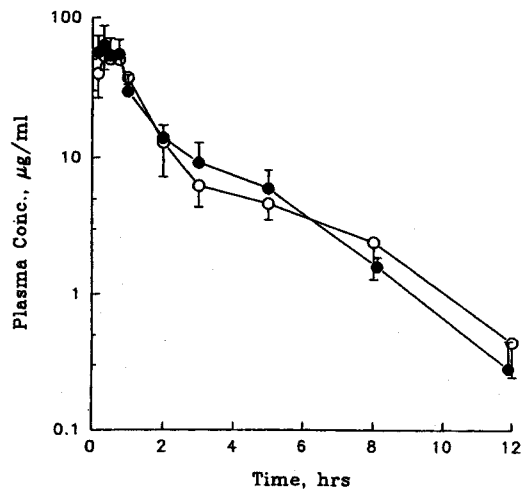
#### 이부프로펜 용액의 처방 설정

물 및 용해보조제가 함유된 수용액중에서의 이부프로펜 용해도 시험의 결과는 비이온성계면활성제들의 이부프로펜 용해도 증진 효과가 보조용매 및 포접화합물형성체에 비하여 우수함을 나타내었다. 특히 Cremophor® RH40과 폴록사머 407은 이부프로펜의 용해도 향상에 현저한 효과를 보여주어 이부프로펜 액제 설계에 모두 효과적인 용해보조제로 사료된다. 그러나

폴록사머 407은 Cremophor® RH40에 비하여 물과의 혼화성이 떨어지며 또한 사용량의 증가에 따라 쉽게 겔화되는 단점을 갖고 있어 본 연구에서는 최종적으로 Cremophor® RH40을 용해보조제로 선택하여 이부프로펜 액제의 제조에 사용하였다. 한편, Cremophor® RH40이 수용액중의 이부프로펜의 용해도를 현저히 향상시켰지만 10%의 농도로 사용하였을 경우에는 액제의 제조에 필요한 충분한 용해도 (20 mg/ml 이상)를 제공하지 못하였다. 이에 저자 등은 수용액중에서 20 mg/ml 이상의 이부프로펜의 용해도 확보를 위하여 Cremophor® RH40의 함량을 20%까지 증량하여 용해도 시험을 반복하여 Cremophor® RH 40의 함량이 15% 및 20%일 때  $25^\circ\text{C}\pm 1$ 에서 이부프로펜의 용해도가 각각 18.4 mg/ml 및 22.6 mg/ml임을 확인하였다. 이 결과를 이용하여 최종 액제는 Cremophor® RH 40을 20% 함유하는 수용액에 이부프로펜을 2% 함유하도록  $80^\circ\text{C}$ 의 수용액에서 20분간 중탕하여 제조하였다. 제조한 이부프로펜 액제는 실온에서 2주간 방치하였을 때 재침전이 관찰되지 않았으며 투명한 상태를 유지하여 만족할만한 물리적 안정성을 나타내었다.

#### 랫트를 이용한 이부프로펜 용액의 경구투여 흡수 실험

일반적으로 액제는 경구투여의 경우 약물의 용출과정이 필요한 현탁제에 비하여 더 빠른 약효의 발현을 나타내게 될 것으로 예측된다. 이에 본 실험에서는 랫트에 이부프로펜 현탁제와 액제를 동일한 용량으로 경



**Figure 5**—Plasma concentrations following oral administration of ibuprofen solution and syrup (Brufen®) at the dose of 4 mg ibuprofen/kg to rats. (n=6) Key: ○ : Syrup, ● : Solution

**Table IV**—Pharmacokinetic Parameters in Rats after the Oral Administration of 2% Ibuprofen Solution and Suspension Syrup at the Dose of 4 mg/kg

Parameters	Suspension*	Solution
AUC <sub>0</sub> <sup>12</sup> (μg · hr/ml)	101.24±16.74**	107.28±26.74
t <sub>max</sub> (min)	36.7±6.8	28.3±6.8
C <sub>max</sub> (μg/ml)	52.96±15.3	63.51±33.7

\*Brufen<sup>®</sup>

\*\*Mean±S.D. (n=6)

구투여한 후 혈중농도로부터 약물속도론적 파라메타들을 구하여 비교하였다 (Table IV). 2% 현탁제를 대조군으로 하여 최종 처방으로 제조한 이부프로펜 액제를 랫트에 경구로 투여한 후 일정한 시간 간격으로 혈장 중의 이부프로펜 농도를 측정하여 각각의 혈중농도-시간곡선을 작성하여 Figure 5에 나타내었다. 이부프로펜의 C<sub>max</sub>는 액제가 63.5 μg/ml, 현탁제가 53.0 μg/ml로서 액제의 경우가 19.8% 높았으며, t<sub>max</sub>의 평균값은 액제가 28분, 현탁제가 36분으로서 액제의 t<sub>max</sub>가 현탁제에 비해 22% 단축되었음을 보여주었다. 이 결과는 이부프로펜의 t<sub>max</sub>는 정제와 현탁제의 경구투여시 각각 2시간 및 1시간으로 알려진 문헌의 보고<sup>20)</sup>와는 그 값에 차이가 있었으나 제형의 변경에 의하여 이 약물의 t<sub>max</sub>가 정제<현탁제<액제의 순서로 빨라지는 현상으로부터 소화액에서의 용출속도의 변화가 이부프로펜의 흡수속도 또는 약효의 발현 속도에 영향을 미친다고 사료된다. 단, 혈중농도-시간곡선하 면적 (AUC)은 액제가 107.3 μg · hr/ml, 시럽제가 101.3 μg · hr/ml로 통계적으로 유의성 있는 차이가 없었는데 이는 경구투여시 95%이상으로 보고된<sup>1,21)</sup> 이부프로펜의 높은 절대생체이용률에 기인하는 결과로 사료된다.

## 결 론

이부프로펜을 2% 액제로 제제화하기 위하여 각종 용해보조제가 이부프로펜의 용해도 향상에 미치는 영향을 평가하였으며 이 결과를 이용하여 제조한 액제의 생체이용률을 동일 함량의 현탁시럽제를 대조군으로 하여 비교한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 보조용매중 PG와 PEG 300은 함량이 증가함에 따라 이부프로펜의 용해도를 지속적으로 증가시켰으며 글리세린은 이부프로펜의 용해도를 감소시켰다.
2. 비이온성계면활성제인 폴록사머 407과 Cremophor<sup>®</sup> RH40은 첨가량의 증가에 따라 이부프로펜

의 용해도를 증가시켰으며, 10%의 농도로 사용할 경우 HLB치가 낮은 순서인 Cremophor<sup>®</sup> RH40>폴록사머 407>388>188의 순서로 이부프로펜의 용해도를 향상시켰다.

3. 시클로덱스트란을 함유하는 CELDEX<sup>®</sup> CH-20은 첨가량의 증가에 따라 20%까지 이부프로펜의 용해도를 직선관계에 따라 비례적으로 증가시켰다.

4. 현탁시럽제에 비하여 Cremophor<sup>®</sup> RH40 20%를 함유하는 수용액중 이부프로펜 2%를 함유하는 액제 처방이 랫트를 사용한 경구투여 흡수실험에서 현탁시럽제와 비교하여 t<sub>max</sub>를 22% 단축하였고, C<sub>max</sub>는 19% 높였으나 AUC는 액제와 현탁시럽제간에 차이가 없었다.

## 문 헌

- 1) S.S. Adams, R.G. Bough, E.E. Cliffe, B. Les-sel and R.F.N. Mills, Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **15**, 310-330 (1969).
- 2) R.V. Tomlinson, H.J. Rigold, M.C. Qureshi and E. Forchholi, Relationship between inhibition of prostaglandin synthesis and drug efficacy: Support for the current theory on mode of action of aspirin-like drugs, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **46**, 552-559 (1972).
- 3) M.C. Schweitz, D.J. Nashel and F.P. Alepa, Ibuprofen in the treatment of acute gouty arthritis, *J. Am. Med. Assoc.*, **239**, 34-41 (1978).
- 4) K. Nazu, Ibuprofen: highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis, *Biochim. Biophys. Acta*, **529**, 493-494 (1978).
- 5) A.A. Boobis, D. Burley, D.M. Davies, D.S. Davies, P.I. Harrison, M. L'E. Orme, B.K. Park and L.I. Goldberg, Ibuprofen: In *Therapeutic Drugs* vol. 1, Sir C. Bollyer(Ed.), Churchill Livingstone, New York, p. 11 (1991).
- 6) S.H. Yalkowsky and T.J. Roseman, Solubilization of drugs by cosolvents: In *Techniques of Solubilization of Drugs*, S.H. Yalkowsky(Ed.), Marcel Dekker Inc., New York and Basel, pp.91-143 (1981).
- 7) A.T. Florence, Drug solubilization in surfactant systems: In *Techniques of Solubilization of Drugs*, S.H. Yalkowsky(Ed.), Marcel Dekker Inc., New York and Basel, pp.15-90 (1981).
- 8) G.L. Amidon, Drug derivatization as a means of solubilization: Physicochemical and biochemical strategies: In *Techniques of Solubilization of Drugs*, S.H. Yalkowsky(Ed.), Marcel Dekker Inc., New York and Basel, pp.183-211 (1981).

- 9) I.K. Chun and I.S. Park, Solubilization and dissolution enhancement of benzimidazole antelmintic drugs by cyclodextrin complexation, *Yakhak Hoeji*, **37**, 216-227 (1993).
- 10) M. Fernandez, M.V. Margarit, I.C. Rodriguez and A. Cerezo, Dissolution kinetics of piroxicam in solid dispersions with polyethylene glycol 4000, *Int. J. Pharm.*, **98**, 29-35 (1993).
- 11) M.S. Suleiman, N.M. Najib, M.A. Hassan and M.E. Abdel-Hamid, Physicochemical characterization of a new salt of ibuprofen, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **8**(4), 321-327 (1990).
- 12) J.-W. Hong, E.-S. Park and S.-C. Chi, Formulation of multivitamin solutions for infants, *Yakhak Hoeji*, **40**(3), 243-250 (1996).
- 13) S.H. Khidr, Effect of block copolymers on the dissolution of some water-insoluble drugs: 1. Nifedipine-Pluronic F-127 solid dispersion system, *Bull. Pharm. Sci.*, **17**(1), 81-86 (1994).
- 14) J.H. Satterwhite and F.D. Boudinot, High-performance liquid chromatographic determination of ibuprofen in rat and human plasma, *J. Chromatogr.*, **497**, 330-335 (1989).
- 15) I.R. Schmolka, Artificial skin I: Preparation and properties of Pluronic F-127 gels for the treatment of burns, *J. Biomed. Mater. Res.*, **6**, 571-582 (1972).
- 16) C.D. Herzfeldt and R. Kummel, Dissociation constants, solubilities and dissolution rates of some selected nonsteroidal antiinflammatories, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **9**(5), 767-793 (1983).
- 17) C. Hansch and A. Leo, Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, Wiley-Interscience, New York, U.S.A., pp.35-87 (1979).
- 18) D.D. Chow and A.H. Karara, Characterization, dissolution and bioavailability in rats of ibuprofen- $\beta$ -cyclodextrin complex system, *Int. J. Pharm.*, **28**, 95-101 (1986).
- 19) A.A. Kassem, Adsorption and solubilization of ibuprofen by pharmaceutical additives, *Bull. Fac. Pharm.*, **27**(1), 16-19 (1989).
- 20) P.S. Collier, P.F. D'Arcy, D.W.G. Harron and N. Marrow, Pharmacokinetic modelling of ibuprofen, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **5**, 528-533 (1978).
- 21) R.C. Glass and A.J. Swannell, Concentrations of ibuprofen in serum and synovial fluid from patients with arthritis, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **6**, 453-454 (1978).