

플루비프로펜 및 플루비프로펜 악세틸이 함유된 마이크로에멀전의 제조 및 평가

신광현 · 황성주 · 박경미* · 김종국**

충남대학교 약학대학, *서울대학교 약학대학

(Received July, 7 1997)

Preparation and Evaluation of Flurbiprofen- and Flurbiprofen Axetil-loaded Microemulsion

Kwang-Hyun Shin, Sung-Joo Hwang, Kyung-Mi Park*
and Chong-Kook Kim**

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

*College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

Abstract—Flurbiprofen- and flurbiprofen axetil-loaded microemulsions composed of soybean oil, poloxamer 407, glycerine and water were prepared by generator-type homogenizer and ultrasonic probe system. The particle size of microemulsions was measured by the dynamic light scattering method. The pharmacokinetics and organ distribution of flurbiprofen were investigated after intravenous injection of flurbiprofen solution, flurbiprofen-loaded microemulsion and flurbiprofen axetil-loaded microemulsions equivalent to 10 mg/kg of flurbiprofen to rats. Blood samples were collected from the anterior ciliary artery of rats for 24 hr. and flurbiprofen in plasma and organs was analyzed by HPLC. Stable microemulsions were prepared. Even though there is a little change in droplet size just after the preparation, no creaming and no separation were occurred during the storage period for 6 months at 4, 21, 37 and 45°C. Pharmacokinetic parameters and organ distribution of flurbiprofen after intravenous injection of flurbiprofen- and flurbiprofen axetil-loaded microemulsions emulsified with poloxamer 407 were not significantly different from those of commercial lipid microemulsion emulsified with lecithin. Therefore, it is concluded that flurbiprofen- and flurbiprofen axetil-loaded microemulsion prepared with poloxamer 407 could be used as a parenteral formulation.

Keywords □ Flurbiprofen, Flurbiprofen axetil, Poloxamer 407, Microemulsion, Parenteral formulation.

임상에서 고칼로리 영양공급원으로 환자에게 투여하고 있는 정맥주사용 지방유제는 대두유 등(유상)의 식물유를 레시틴으로 유화시킨 지질 마이크로에멀전이다. 이 제제는 평균입자경이 200 nm내외로 초미세입자이면서도 균일하고 안정성이 높을 뿐만 아니라 생체 주요 구성 성분 중의 하나인 인지질을 유화제로 사용하기 때문에 생체 적합성에도 아무런 문제가 없다. 이러한 특성 때문에 최근에는 물에 난용성이거나 안정

성이 불량한 지용성 약물 또는 기름상 약물의 운반체로서 많은 연구가 이루어지고 있다.¹⁾ 또한 지질 마이크로에멀전은 체내에서 효소에 의하여 분해되는 약물을 보호하면서 약물을 서서히 방출시킬 수 있는 초미세입자성 약물수송체로서 관심의 대상이 되어 있다.^{2,3)} 즉, 지질 마이크로에멀전은 다른 콜로이드성 운반체들처럼 간과 비장같은 세포내망상계(reticuloendothelial system)가 풍부한 장기와 비만세포(macrophage)에 의해서 체내에서 빠르게 포획된다. 이는 세포내망상계에 존재하는 질병을 치료하거나 비만세포에 약물을 송달하고자 할 경우에는 장점이 될 수 있

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-880-7867 (팩스) 02-873-7482

다. 그러나 세포내망상계가 아닌 다른 부위에 발생하는 질병을 치료하고자 할 경우에는 세포내망상계에 신속하게 포획되는 것은 바람직하지 않다. 순환계에서 약물운반체가 빠르게 소실되면 세포내망상계가 없는 조직에 도달하는 약물량이 줄어들기 때문에 순환계 내에서 장시간 약물을 서서히 방출시키고자 할 때는 이러한 콜로이드성 약물 수송체를 제한적으로 이용할 수 밖에 없다.^{4, 6)}

약물의 사용 목적에 따라, 세포내망상계가 풍부한 기관보다는 혈장과 특정조직에서 높은 농도를 나타낼 수 있도록 체내에서 운반체의 분포양상을 변화시킬 필요가 있다. 세포내망상계에 의한 콜로이드성 약물 운반체의 포획을 피하기 위하여 운반체의 크기, 표면전하, 친수성 등을 변화시켜야 하지만 입자의 크기를 감소시키는 것은 쉽지가 않다. 그러나 친수성 물질로 소수성 입자를 코팅하면 세포내망상계에서 포획되는 입자수를 감소시켜 운반체들이 다른 부위로 도달하도록 할 수도 있다.^{7, 12)}

이 연구에서 사용된 모델 약물인 플루비프로펜(2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid)은 류마티스성 관절염을 포함하여 염증성 관절 질환의 치료에 사용되는 항염증작용, 진통작용, 해열작용이 있는 비스테로이드성 소염진통제로서 다른 비스테로이드성 소염진통제처럼 프로스타글란딘의 생합성에 관여하는 효소를 저해함으로써 소염진통효과를 나타낸다.¹³⁾ 플루비프로펜 약세틸(flurbiprofen axetil)은 플루비프로펜의 지용성을 증가시키기 위하여 합성된 프로드럭으로 상온에서 기름상의 약물로서 Fig. 1과 같이 체내에서 활성형인 플루비프로펜으로 신속히 가수분해 된다.

이 연구에서는 유화제로서 레시틴 대신 친수성이 매우 크며 독성이 적은 비이온성 계면활성제인 폴록사머 407을 선정하고 대두유를 기름상으로하여 플루비프로펜과 플루비프로펜 약세틸이 함유된 마이크로에멀전을 각각 제조하였다.¹⁴⁾ 그리고 제조된 마이크로에멀전에 대하여 크리밍, 상분리, 입자크기 변화 등의 물리적 안정성을 평가하였다. 또한 폴록사머 407이 봉입된 약물의 표적성에 미치는 영향을 고찰하기 위하여 *in vivo*에서 약물속도론적 파라미터 및 조직분포 특성을 평가하고, 플루비프로펜 약세틸이 함유된 지질 마이크로에멀전(Lipfen[®] Injection)과 비교하여 폴록사머 407을 이용한 마이크로에멀전의 제제로의 개발 가능성을 평가하였다.

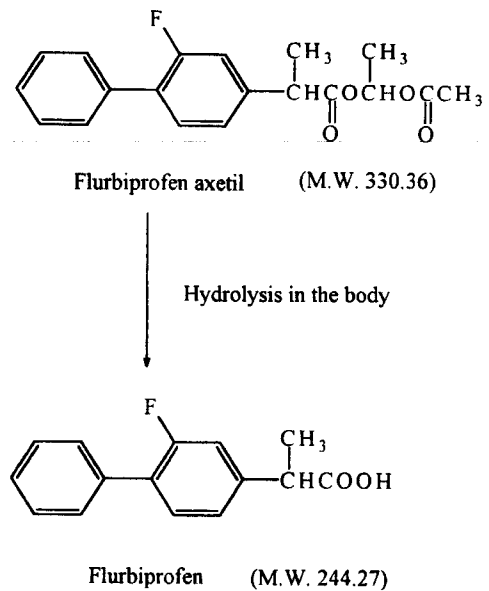


Fig. 1 — Hydrolysis mechanism of flurbiprofen axetil in the body.

실험 방법

재료 및 시약

시약은 플루비프로펜, 플루비프로펜 약세틸(flurbiprofen axetil, Asia Pharm. Co., Seoul, Korea), 리펜 주사액(Lipfen[®] Injection, Lot No. C 016, Midorijyuji Co., Japan), 대두유 (Sigma Chemical Co., MO, USA), 폴록사머 407(BASF Co., NJ, USA), 헤파린(Choong Wae Pharm. Co., Seoul, Korea), 글리세린(Duksan Pharm. Co., Yongin, Kyongkido, Korea), 아세트니트릴, 메탄올, n-헥산, 이소프로필알코올(Merck, German) 등을 사용하였으며, 기타 사용된 시약은 모두 일급 및 특급을 사용하였다. 실험 동물로는 Sprague Dowlery계 흰쥐(200~250 g) 수컷을 사용하였다. 동물 사육 조건은 온도 20~23°C, 상대습도 55±5%, 명암 교대시간 12 시간을 유지하였다. 실험 중을 제외하고는 물과 먹이를 충분히 공급하였으며, 사료는 항생제 무첨가용을 사용하였다. 또한 흰쥐는 실험전 24시간 동안 물만을 공급해 주고 절식시켜 사용하였다.

지질마이크로에멀전(LM)의 제조

플루비프로펜 약세틸을 봉입한 마이크로에멀전(FLA-P)의 제조 - 최종 조성이 대두유 10%, 폴록사머

407 2%, 글리세린 2.25%, 플루비프로펜 약세틸 1%가 되도록 조절하여 다음과 같은 방법으로 제조하였다. 폴록사머 407을 70°C에서 증류수에 녹인 후, 여기에 글리세린을 가한 다음 플루비프로펜 약세틸을 녹인 대두유를 섞고 homogenizer(10,000 rpm, Model×1030 D, CAT Co., Eberstaadt, Germany)로 3 분 동안 유향시켜 거친 유탕액을 만들었다. 이 거친 유탕액을 probe type 초음파진탕기(100 watt, Model VCX400, So-cics & Materials Inc.)로 20 분 동안 얼음 수욕상에서 초음파진탕하여 플루비프로펜 약세틸이 봉입된 마이크로에멀전을 제조한 다음 구경이 0.45 μm 인 멤브레인필터로 여과하여 이보다 큰 입자 혹은 불용성 이물질을 제거하였다. 이 마이크로에멀전은 바이알에 담아 밀봉하여 실온에서 보관하였다.

플루비프로펜을 함유하는 마이크로에멀전(FL-P)의 제조 - 최종 조성이 대두유 10%, 폴록사머 407 2%, 글리세린 2.25%, 플루비프로펜 1%가 되도록 조절하여 다음과 같은 방법으로 제조하였다. 70°C에서 폴록사머 407을 증류수에 녹인 다음 플루비프로펜을 가하고 자석젓개로 1 시간 동안 교반하였다. 여기에 대두유와 글리세린을 넣고 다시 1 시간 동안 자석젓개로 교반하였다. 이 용액을 homogenizer로 3분 동안 유향시켰다. 다음에 probe type 초음파 진탕기로 20분 동안 얼음 수욕상에서 초음파 진탕하고 구경이 0.45 μm 인 멤브레인필터로 여과하여 플루비프로펜이 함유된 마이크로에멀전을 제조하였다. 이렇게 제조한 마이크로에멀전은 바이알에 담아 밀봉하여 실온에서 보관하였다.

플루비프로펜 용액(FL solution)의 제조 - 플루비프로펜 용액(5 mg/ml) 50 ml를 만들기 위하여 플루비프로펜 250 mg을 정확히 취한 다음 증류수를 가하여 50 ml로 하였다. 플루비프로펜은 물에 매우 난용성이기 때문에 자석젓개로 저으면서 1 N NaOH를 소량씩 가하여 녹였고 이 때의 pH를 측정하였다. 이렇게 만든 플루비프로펜 용액은 동물실험에 사용하였다.

안정성 실험

육안 관찰 - 저장 온도에 따른 유탕액의 안정성 실험을 하였을 때 Herbert 등은 45°C 또는 50°C에서는 2~3개월, 37°C에서는 5~6개월, 실온에서는 12~18개월 그리고 4°C에서는 1개월 후에도 눈에 보이는 분리가 없는 안정한 것이어야 한다고 하였다.¹⁵⁾ 이 실험에서는 제조한 마이크로에멀전을 4, 21, 37 그리고

45°C에서 마개가 달린 10 ml 메스실린더에 10 ml씩 넣고 상분리가 일어나는가를 6개월 동안 육안으로 관찰하였다.

평균 입자크기 및 입자크기 분포 변화 측정 - 입자크기의 변화는 동적광산란(dynamic light scattering : DLS) 기법을 이용하여 측정하였다. 마이크로에멀전 입자에 의한 레이저 광선의 산란이 유효한 범위를 유지하도록 하기 위하여 일정량을 취하여 100배 희석하였다. 이때 사용한 광원은 He-Ne laser, 측정 파장은 632.8 nm, 온도는 30°C로 일정하게 유지되도록 하였고 pin hole size는 100 μm 로 하였다. 산란 각도는 빛의 흔들림이나 불순물 등에 의한 영향을 가장 적게 받는 90°로 설정하였다. Cell vat 내의 기름은 빛의 굴절을 피하기 위하여 유리과 굴절률이 비슷한 톨루엔을 사용하였으며, cell vat는 온도 조절 순환 장치에 일정 온도의 물을 순환시켜 온도를 조절하였으며, 측정 전에 cell vat 용액 내의 불순물을 제거하기 위하여 1 분 정도 여과장치를 작동시켜 톨루엔내의 불순물을 제거하였다. 이러한 조건에서 측정된 입자도 결과는 Brookhaven사의 BI-9000AT digital correlator 프로그램을 이용하여 분석하였다.

약물 동태 실험(Pharmacokinetics)

시료의 투여 및 혈액 채취 - 흰쥐(SD rat, 200~250 g)의 꼬리 정맥(tail vein)을 통해서 각각의 약물(FL solution, 플루비프로펜 용액; FL-P, 폴록사머 407로 유향시킨 플루비프로펜 함유 마이크로에멀전; FLA-P, 폴록사머 407로 유향시킨 플루비프로펜 약세틸 함유 마이크로에멀전; FLA-L, 레시틴으로 유향시킨 플루비프로펜 약세틸 함유 지질 마이크로에멀전(Lipfen[®] Injection))을 플루비프로펜으로 환산하여 10 mg/kg 투여하였다. 투여 후 2, 5, 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 360, 480 분 및 12, 24 시간 경과시마다 안구동맥으로부터 혈액 300 μl 를 채취하였다. 채취한 혈액은 즉시 원심분리하여 혈장을 취한 다음 -20°C에서 동결시켜 보관하였다.

혈장 시료의 전처리 - 채취한 혈장을 해동시킨 후 100 μl 를 취하여 프로필렌 튜브에 옮기고, 여기에 내부 표준물질로서 이부프로펜을 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 가 되도록 메탄올에 용해시킨 용액 100 μl 를 넣어 3 초간 진탕 교반하고 핵산 및 이소프로판올 혼합액(3:7, v/v) 1 μl 를 넣고 10 초간 혼합한 다음 1분간 진탕 교반하였다. 이를 100

rpm에서 15분간 진탕 추출한 다음 3000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 용매층 1 ml를 정확히 취하여 dry block bath(40°C, 질소기체 공급)에서 증발건고하고, 이 잔류물에 이동상 200 μ l를 넣어 잘 흔들어 녹인 다음 3000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 그 다음 상등액 100 μ l를 HPLC에 주입하여 분석하였다. 얻은 크로마토그램에서 플루비프로펜의 피크면적과 내부표준물질의 피크면적의 비를 가지고 작성한 검량선으로부터 혈장 시료 중의 플루비프로펜의 농도를 계산하였다 (HPLC 조건 : 칼럼: Symetry™ C₁₈, 5 μ m(100 × 3.9 × 150 mm HPLC Cartridge Column, Waters), 이동상: 아세토니트릴 : 탈이온수 = 인산 = 55:45:0.5, 유속: 1.0 ml/min, 자외부 245 nm에서 측정).

약물속도론적 파라미터 계산 - 흰쥐의 혈장 중 플루비프로펜 농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터를 계산하였다. AUC_{0-∞}는 사다리꼴 공식에 의하여 계산하였으며, AUC_{t-∞}는 C_{v/K}로부터 계산하였다.

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = AUC_{0-t} + AUC_{t \rightarrow \infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_t}{K}$$

여기서 K는 마지막 측정점에서의 직선회귀선으로부터 얻은 겉보기 소실속도 상수값을 의미하며, 이 마지막 측정점에서의 겉보기 반감기(T_{1/2})도 계산하였다. 또한, 전신 클리어런스(CL), AUMC, 평균 체류시간(MRT) 및 분포용적(V_{ss}) 등은 다음 식에 의하여 계산하였다.

$$CL = \frac{\text{dose}}{AUC}$$

$$AUMC = \int_0^{\infty} t \cdot C_{\text{sub}} dt$$

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC}$$

$$V_{ss} = CL \times MRT$$

여기서 C_p는 시간 t일 때 혈장 중 플루비프로펜 농도이다.

장기 분포 실험

유화제로 폴록사머 407을 사용하여 제조한 플루비프로펜 및 플루비프로펜 약세틸을 함유하는 두 마이크로에멀전 제제와 유화제로 레시틴을 사용한 플루비프로펜 약세틸을 함유하는 기존의 지질 마이크로에멀전 제

제(Lipfen® Injection)를 흰쥐에 각각 정맥주사한 후 시간에 따라 간, 심장, 비장, 폐, 신장 등의 장기를 채취하여 플루비프로펜을 정량하였다.

장기 채취 - 흰쥐(SD rat, 200~250 g)의 꼬리 정맥을 통해서 FL solution, FL-P, FLA-P 및 FLA-L을 플루비프로펜으로 환산하여 10 mg/kg의 양으로 각각 투여하였다.

주사후 30 분과 6시간에서 비장, 심장, 간, 폐 및 신장 등의 장기를 채취하였다. 취한 장기들은 찬 생리식염수로 세척하여 혈액을 제거하였다. 특히, 심장, 간 및 신장의 경우에는 지질막을 제거하였으며, 각 장기들은 여지로 불기를 제거한 다음 무게를 측정하였다. 채취한 각 장기를 -75°C에서 보관하였다.

장기 시료의 처리 - 75°C에서 얼린 장기들을 꺼내어 실온에서 해동시켰다. 각 장기에 생리식염수 1 ml를 넣고 homogenizer로 분쇄하였다. 이 분쇄물을 3000 rpm에서 5분간 원심분리한 후 상등액 0.4 ml를 취하고, 여기에 내부 표준물질로서 이부프로펜 메탄올 용액(100 μ g/ml) 100 μ l와 핵산 및 이소프로판올 혼합액(3:7, v/v) 1 ml를 넣고 10 초간 혼합한 다음 1분간 진탕 교반하였다. 이를 100 rpm에서 15분간 진탕 추출한 다음 3000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 용매층 1 ml를 정확히 취하여 dry block bath(40°C, 질소기체 공급)에서 증발건고하고, 이 잔류물에 이동상 200 μ l를 넣어 잘 흔들어 녹인 다음 3000 rpm에서 5분간 원심분리하여 상등액 100 μ l를 HPLC에 주입하여 앞의 방법으로 정량하였다.

통계 처리

약물동태 실험과 장기분포의 결과는 분산분석법을 이용하여 p<0.05에서 제제들간의 유의성을 검정하였다.

결과 및 고찰

물리적 안정성

약물을 함유하지 않는 마이크로에멀전(대두유 10%, 폴록사머 407 2%, 글리세린 2.25%, 3차 증류수로서 homogenizer와 probe type 초음파 진탕기로 제조한 마이크로에멀전)을 6개월 동안 4, 21, 37 그리고 45°C에서 마개가 달린 10 ml 메스실린더에 보관하면서 육안으로 관찰하였을 때 상분리, 크리밍 등 안정성에 영향을 주는 물리적인 변화는 전혀 없었다. 또한 플루비프로펜

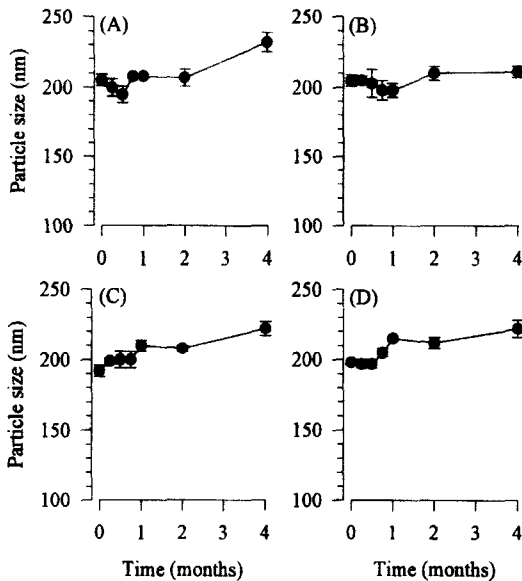


Fig. 2 — Change in droplet size at 4°C(A), 21°C(B), 37°C(C) and 45°C(D) during the storage period for 4 months. Bar represents the standard deviation (n=3).

을 함유하는 마이크로에멀전을 6개월 동안 4°C와 실온에서 같은 실험을 실시한 결과 육안으로 확인 가능한 상분리나 크리밍 등의 물리적인 변화가 전혀 없었다. 따라서 homogenizer와 초음파 진탕기를 이용하여 만든 마이크로에멀전은 약물 함유 여부와 무관하게 물리적으로 매우 안정함을 알 수 있었다.

또한 제조한 마이크로에멀전을 4개월 동안 4, 21, 37 및 45°C에서 보관하면서 입자크기 변화를 측정하였다. 1개월 동안은 일주일 간격으로 측정하였고, 그 이후 4개월까지는 1개월 또는 2개월 간격으로 측정하였다 (Fig. 2).

보관 기간 동안 평균 입자크기 변화를 측정하였을 때, 21°C에서 저장한 것은 저장 후 2개월 부터 입자크기 변화가 있는 것으로 나타났다. 또한 4, 37 및 45°C에 저장한 마이크로에멀전은 저장 후 1개월 부터 입자 크기에 변화가 있는 것으로 나타났다. 4개월 후 각 저장 조건에서의 변화된 평균 입자 크기는 4, 21, 37 및 45°C에서 각각 233.04 nm, 210.02 nm, 225.80 nm와 223.06 nm이었다. 각 온도 조건에서 저장한 마이크로에멀전은 미세한 입자크기 변화가 초기에 약간 있기는 하나 유의성 있는 차이를 나타내지 않았으며, 보관조건에서 매우 안정함을 알 수 있었다.

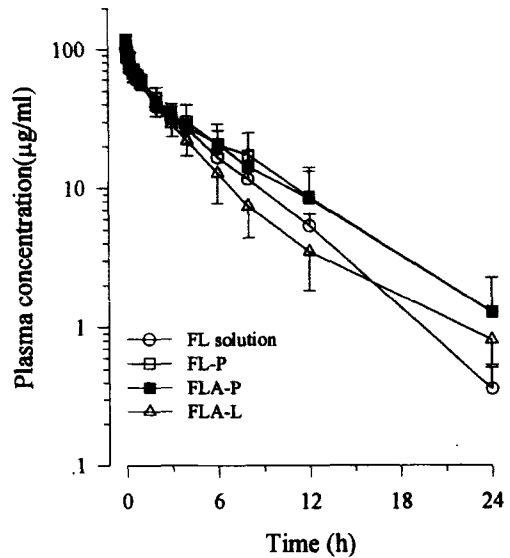


Fig. 3 — Mean plasma concentration-time profiles of flurbiprofen after intravenous injection of flurbiprofen solution (FL solution), FL-P, FLA-P and FLA-L (10 mg/kg as flurbiprofen) to rats.

약물동태 및 장기분포

Fig. 3은 약물 용액과 마이크로에멀전 제제를 흰쥐에 정맥 주사한 후 얻은 플루비프로펜의 혈장 농도-시간 곡선이다. 초기의 혈장농도는 플루비프로펜 용액 (FL solution)과 마이크로에멀전 제제들이 비슷한 양상을 나타내었다. 또한 4시간 이후 FL solution과 레시틴으로 유화시킨 마이크로에멀전 (FLA-L)은 폴록사머 407로 유화시킨 마이크로에멀전 제제들 (FL-P와 FLA-P)보다 혈장 농도가 약간 낮은 경향을 나타내었으나 유의성 있는 차이를 나타내지는 않았다 (p<0.05). 폴록사머 407로 유화된 두 마이크로에멀전 제제 (FL-P와 FLA-P) 역시 서로 비슷한 혈장농도 추이를 나타내었다.

FL-P 제제에서 플루비프로펜이 물에는 매우 난용성이고 유상에서도 소량만 용해되기 때문에 완전히 마이크로에멀전 안에 봉입된 상태가 아니라 일부는 폴록사머 407에 둘러싸여 수상에 존재하고 나머지가 마이크로에멀전 안에 봉입되어 유상에 존재할 것으로 생각된다.

Table I에는 혈장농도추이로부터 계산된 T_{1/2}, AUC, AUMC, MRT, CL 및 V_{ss}를 나타내었다. 혈장에서 T_{1/2}는 플루비프로펜 용액이 3.21±0.26 시간, FL-P가 4.26±0.89 시간, FLA-P가 4.39±1.09 시간 그리고 FLA-L은 4.23±0.28 시간이었다. 플루비프로펜 용액

Table I—Pharmacokinetic parameters of flurbiprofen after tail vein injection of flurbiprofen solution, FL-P, FLA-P and FLA-L (10 mg/kg as flurbiprofen) to rats

Parameters	Preparation	Flurbiprofen solution	FL-P ^a	FLA-P ^b	FLA-L ^c
T _{1/2} (hr)		3.21±0.26d	4.26±0.89	4.39±1.09	4.23±0.28
AUC (μg · hr/ml)		306.72±21.39	384.49±118.00	373.27±70.34	275.17±53.10
AUMC (μg · hr ² /ml)		1491.78±218.73	2391.29±1172.62	2296.04±997.18	1292.78±427.61
MRT (hr)		4.84±0.37	5.89±1.43	5.94±1.46	4.60±0.63
CL (l/hr)		32.72±2.18	28.41±9.77	27.58±5.06	37.38±6.53
V _{ss} (l)		157.92±4.72	156.85±18.454	158.57±18.19	168.88±12.71

^a FL-P: flurbiprofen-loaded microemulsion emulsified with poloxamer 407

^b FLA-P: flurbiprofen axetil-loaded microemulsion emulsified with poloxamer 407

^c FLA-L: flurbiprofen axetil-loaded microemulsion emulsified with lecithin

^d mean±SD (n=6).

은 흰쥐에 투여하기 위하여 플루비프로펜을 용해시킬 때 0.1 N NaOH로 용액의 pH를 8로 조절하여 녹였기 때문에 혈중에서 분포 및 소실이 비교적 신속하게 이루어지며 상대적으로 입자성 약물의 경우 혈중 체류 시간이 증가되어 생체내 반감기가 증가하는 경향이 있다. AUC는 FL-P 및 FLA-P가 FLA-L보다 더 크며, CL는 플루비프로펜 용액과 FLA-L이 더 크게 나타났다. 또한 MRT는 플루비프로펜 용액과 FLA-L이 각각 4.84, 4.60 시간인데 비해 FL-P와 FLA-P 제제의 값은 각각 5.89와 5.94 시간으로 증가되는 경향이 있다. 이러한 결과는 폴록사머 407과 같은 보다 친수성 물질로서 소수성 입자를 코팅할 경우 세포내망상계로 포획되는 양이 감소되며 혈중 체류성이 증가하기 때문이다. 그러나, 모든 파라미터들은 분산분석(ANOVA)시 유의성 있는 차이를 나타내지는 않았다.

Fig. 4는 플루비프로펜 용액과 세 종류의 마이크로에멀전 제제(FL-P, FLA-P, FLA-L)를 흰쥐에 정맥 투여한 후 30분에 각 장기를 적출하여 얻어진 약물 농도를 나타낸 그림이다.

마이크로에멀전은 다른 콜로이드성 운반체들처럼 정맥주사된 후 간과 비장같은 세포내망상계가 풍부한 장기나 미반세포들에 의하여 빠르게 포획된다. 세포내망상계가 풍부한 비장과 간의 경우 30 분에서는 FLA-L 제제가 타제제에 비하여 가장 고농도로 투여 후 초기에 세포내 망상계에 많이 포획된 때문이다.

유화제로서 레시틴을 사용한 경우에 비하여 폴록사머 407을 사용하였을 때 간 및 비장에 축적되는 약물량이 감소되었다. 이것은 폴록사머 407과 같은 친수성 물질로서 소수성 입자를 코팅할 경우 세포내망상계로 포획되는 것을 감소시키기 때문이다. 또한 축적되는 약물

의 양은 기존의 지질 마이크로에멀전 제제(FLA-L)와 본 실험에서 제조된 마이크로에멀전 제제들간의 제조 방법(전자는 리포솜 제조기술과 유사한 방법이고, 후자는 homogenizer와 초음파와 진탕기를 이용하여 제조)의 차이에 따른 입자 크기 분포의 차이에도 영향을 받을 것으로 생각된다. 실제로, 동물실험에 사용한 FLA-L의 평균 입자 크기는 196.4 nm이었고, FLA-P의 평균 입자 크기는 233 nm이었으며, 또한 입자도의 분포 양상도 크게 차이가 있었다(Fig. 5).

이러한 결과로 볼 때 세포내망상계로 마이크로에멀

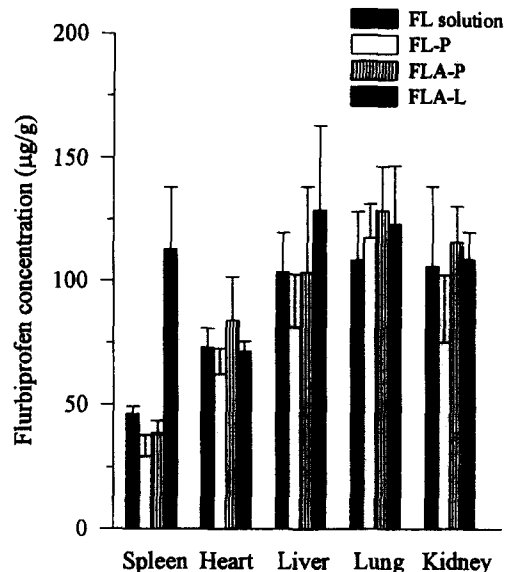


Fig. 4—Organ distribution of flurbiprofen at 30 min after intravenous injection of flurbiprofen solution(FL solution), FL-P, FLA-P and FLA-L to rats.

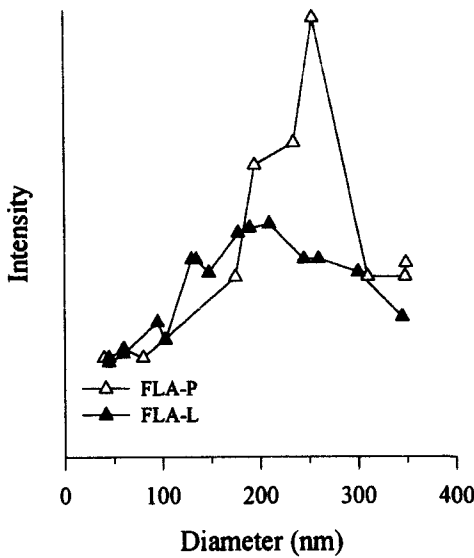


Fig. 5 - Size distribution of microemulsions.

전의 포획을 감소시킬 수 있는 요소로서 친수성 물질로 소수성 물질을 코팅하는 것 이외에도 운반체 입자 크기가 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다.

또한 FL-P와 FLA-P를 비교하면 FLA-P는 플루비프로펜과 약세틸의 공유결합체가 에스테라제의 효소작용에 의하여 플루비프로펜이 유리되면서 에멀전 입자에서 방출된다. 그러나 FL-P는 플루비프로펜 분자 자체가 마이크로에멀전에 봉입되어 있기 때문에 농도 구배에 따라서 약물 분자가 용이하게 방출되기 때문에 FLA-P보다 FL-P에서 약물의 장기간 내 소실 속도가 빠르며 장기간 체류시간이 측정되는 약물의 양이 감소된다고 생각된다.

결 론

이상의 결과로부터 폴록사머 407을 이용하여 만든 마이크로에멀전은 6개월 동안 보관하였을때 실온 (21°C)뿐만아니라 4, 37 및 45°C에서도 매우 안정한 제제임을 알 수 있었다. 또한 플루비프로펜 약세틸보다 지용성이 작은 플루비프로펜을 함유하는 마이크로에멀전 제제도 4 및 21°C에서 6개월 동안 육안으로 확인 가능한 침전의 생성이나 상분리가 일어나지 않는 안정한 제제임을 알 수 있었다. 폴록사머 407로 유화시킨 마이크로에멀전은 레시틴으로 유화시킨 마이크로에멀전 제제(FLA-L, Lipfen[®] Injection)와 비교

할 때 통계적인 유의성은 없으나 비교적 높은 혈중 농도를 유지하는 경향이 있다. 또한 물에 난용성인 플루비프로펜 자체를 폴록사머 407로 유화시킨 마이크로에멀전에 봉입시켰을 때 장기간 내 축적이 감소되며 높은 혈중 농도를 유지하는 것을 알 수 있다. 따라서 이러한 결과는 유화제로서 폴록사머 407을 사용한 마이크로에멀전은 물에 난용성이거나 물에서 안정성이 불량한 지용성 약물 및 지용성 프로드럭의 운반체로서 응용 및 제제개발이 가능하리라 기대된다.

감사의 말씀

본 연구는 한국과학재단 특정기초연구비(94-0403-18-01-3)의 지원에 의해 연구되었으며, 이에 감사 드립니다.

문 헌

- 1) Jianmin L. and Caldwell, K. D. : Structural studies of commercial fat emulsions used in parenteral nutrition. *J. Pharm. Sci.* **83**, 1586 (1994).
- 2) Constantinides, P. P., Scalart, J.-P., Lancaster, C., Marcello, J., Marks, G., Ellens, H. and Smith, P. L. : Formulation and intestinal absorption enhancement evaluation of water-in-oil microemulsions incorporating medium-chain glycerides. *Pharm. Res.* **11**, 1385 (1994).
- 3) Westesen, K. and Wehler, T. : Investigation of the particle size distribution of model intravenous emulsion. *J. Pharm. Sci.* **82**, 1237 (1993).
- 4) Davis, S. S. and Hansrani, P. : The influence of emulsifying agents on the phagocytosis of lipid emulsions by macrophages. *Int. J. Pharm.* **23**, 69 (1985).
- 5) Kim, C.-K., Lee, M.-K. Han, J.-H. Lee, B. J. : Pharmacokinetics and tissue distribution of methotrexate after intravenous injection of differently charged liposome-entrapped methotrexate to rats. *Int. J. Pharm.* **108**, 21 (1994).
- 6) Paborji, M., Riley, C. M. and Stella, V. J. : A novel use of intralipid for the parenteral delivery perilla ketone (NSC-348407), an investigational cytotoxic drug with a high affinity for plastic. *Int. J. Pharm.* **42**, 243 (1988).

- 7) Illum, L., Davis, S. S., Wilson, C. G., Thomas, N. W., Frier, M. and Hardy, J. G. : Blood clearance and organ disposition of intravenously administered colloidal particles. The effect of particle size, nature and shape. *Int. J. Pharm.* **12**, 135 (1982).
- 8) Porter, C. J. H., Moghimi, S. M., Davies, M. C., Davis, S. S. and Illum, L. : Differences in the molecular weight profile of poloxamer 407 affect its ability to redirect intravenously administered colloids to the marrow. *Int. J. Pharm.* **83**, 273 (1992).
- 9) Johnston, T. P., Beris, H., Wout, Z. G. and Kennedy, J. L. : Effects on splenic, hepatic, hematological, and growth parameters following high-dose poloxamer 407 administration to rats. *Int. J. Pharm.* **100**, 279 (1993).
- 10) Illum, L., Hunneyball, I. M. and Davis, S. S. : The effect of hydrophilic coatings on the uptake of colloidal particles by liver and by peritoneal macrophages. *Int. J. Pharm.* **29**, 53 (1986).
- 11) Van Oss, C. J. : Phagocytosis as a surface phenomenon. *Annu Rev. Microbiol.* **32**, 19 (1978).
- 12) Illum, L., Hunneyball, I. M., Davis, S. S. : The effect of hydrophilic coatings on the uptake of colloidal particles by the liver and by peritoneal macrophages. *Int. J. Pharm.* **29**, 53 (1986).
- 13) Adams, S. S., Burrow, C. A., Skeldon, N. and Tastes, D. B. : Inhibition of prostaglandin synthesis and leucocyte migration by flurbiprofen. *Curr. Med. Res. Opin.* **5**, 11 (1977).
- 14) BASF Wyandotte Co. Report : The analysis of the polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers Lutrol F-68 and Lutrol F-127 and their pharmaceutical application, DFC/en/8639 (1990).
- 15) Lieberman, H. A., Rieger, M. M., Banker, G. S. : *Pharmaceutical Dosage forms*: Disperse Systems. Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, **1**, p. 231 (1988).