

자가미세유화를 이용한 이부프로펜 액상제제의 제조와 특성

안용산 · 송지희 · 강복기 · 김문석* · 조선행* · 이종문 · 이해방* · 강길선†

전북대학교 고분자·나노공학과, *한국화학연구원 생체의료고분자팀
(2004년 1월 9일 접수 · 2004년 2월 10일 승인)

Preparation and Characterization of Liquefied Ibuprofen Using Self-Microemulsion Drug Delivery System (SMEDDS)

Yong San Ahn, Ji Hee Song, Bok Ki Kang, Moon Suk Kim*, Sun Hang Cho*,
John M. Rhee, Hai Bang Lee* and Gilson Khang†

Department of Polymer · Nano Science and Technology, Chonbuk National University, 664-14, Dukjin, Jeonju 561-756, Korea
*Nanobiomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusung, Daejeon 305-600, Korea
(Received January 9, 2004 · Accepted February 10, 2004)

ABSTRACT—Ibuprofen (IBU), is a non-steroidal anti-inflammatory drug, used to treat rheumatoid arthritis, removal of fever and mild to moderate pain. Because of small dosage and very low accumulation in the body, IBU has been used to heal children's fever. However, IBU was very low solubility in a low pH and water (in water 0.03~2.5 mg/ml). A nanoemulsion containing IBU by means of self-microemulsion drug delivery system (SMEDDS) was prepared in order to enhance the solubility of IBU. The SMEDDS was composed of cosurfactant, oil and surfactant. The solubility of IBU in various components such as cosurfactant, oil and surfactant was examined. Carbitol® (386.99 ± 20.5 mg/ml) as a cosurfactant, Labrafil® M1944CS (90.16 ± 1.60 mg/ml) as an oil and Cremopher® RH-40 (239.01 ± 2.8 mg/ml) as a surfactant were used in this study for preparing SMEDDS. Optimized formulation of SMEDDS was obtained by phase diagram which express the section of nanoemulsion formation. The SMEDDS containing IBU had higher dissolution rate than conventional IBU sirups. Thus the SMEDDS was a potential candidate of stable conventional and effective oral dosage form for IBU.

Key words—Ibuprofen, SMEDDS, Phase diagram, Cosurfactant, Surfactant, Oil

이부프로펜(IBU, α -methyl-4-(2-methylpropyl)-benzene acetic acid)은 프로피온산계열의 비스테로이드성 약물로 불포화 지방산의 대사과정을 방해하는 작용이 있어 해열, 진통, 만성 관절염 등 통증완화와 염증치료에 이용되는 약물이다.¹⁻³⁾ 체내 축적이 적고, 우수한 해열 작용을 나타내어 해열제로 널리 이용되고 있다.³⁻⁶⁾ 그러나 IBU는 물에 대해 낮은 용해도와 위장관 출혈 및 소화성 궤양 등의 부작용을 일으키는 것으로 알려져 있다.^{7,8)} IBU의 이러한 낮은 용해도(0.03~2.5 mg/ml)로 인하여 소염, 진통 작용을 얻기 위해서는 약물의 복용량을 증가시켜야 하는 결과가 초래된다.³⁾

이러한 난용성 약물의 가용화 방법으로는 분말의 입자크기를 작게하여 표면적을 증가시키거나, 결정형을 무정형으로 바꾸는 방법, 용매화물이나 수용성 염 또는 혼합 분쇄법, 미세화, 공용 혼합물, 수용성 고분자를 이용한 고체 분산체 제조, 사이클로 덱스트린 등을 이용한 포접 복합체 형성, 프로

드릭 및 마이셀 형성 등이 있다.⁹⁻²⁰⁾

본 연구에서는 IBU를 모델약물로 이용, 난용성 약물의 가용화 방법 중 하나인 자가미세유화 약물전달 시스템(self-microemulsion drug delivery system, SMEDDS)을 이용하여 흡수율을 증진시키고자 하였다.^{15,16)} 이 방식은 보조계면활성제, 오일 그리고 계면활성제를 약물과 혼합하여 마이크로에멀전을 형성, 약물의 용해도를 증가시키는 방식이다.¹⁸⁻²¹⁾ 본 연구에서 이용된 SMEDDS는 반(半)고형의 성상으로 체액과 같은 수상에 노출되었을 때 위장관 운동과 같은 비교적 약한 교반에 의해서도 용이하게 오일/수상의 마이크로에멀전을 형성 할 수 있는 약물 송달 시스템이다.^{22,23)} 이러한 SMEDDS의 특성은 마이크로에멀전을 형성시키는 혼합물의 자가유화능과 오일 방출의 극성에 의해 결정되며, 생성된 마이크로에멀전의 안정성은 분산된 오일상의 부피가 작고 입자 크기가 균일할수록 증가하는 것으로 알려져 있다.^{24,25)}

SMEDDS를 이용하여 제조된 마이크로에멀전은 입자 크기가 수십 nm로 형성될 경우 위장관에서 흡수가 가능하다.

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 063)270-2336, E-mail : gskhang@chonbuk.ac.kr

보조계면활성제, 오일 그리고 계면활성제의 선택과 양은 SMEDDS에서 마이크로에멀전의 형성 및 크기를 결정하는 가장 큰 요소이다.²⁶⁻³⁰ 따라서 본 연구에서는 계면활성제/보조계면활성제, 오일 그리고 물을 통한 3상 그래프를 작성하여 최적의 형성조건을 모색하였으며,^{31,32} 대조군 시약으로는 해열제로 빈용되고 있는 S사 B시럽과 H사 S시럽을 정하여 각각의 입도분석과 생체의 방출실험을 통하여 약물의 용출률을 측정하였다.

실험 방법

시약

모델 약물로 사용된 IBU 원료 분말은 Donghwa Pharm. Co., Ltd. (Korea)에서 구입하여 사용하였다. 보조계면활성제로는 Carbitol[®](diethylene glycol monoethylether, TCI, 도쿄, 일본), 폴리에틸렌 글리콜(PEG400, Sigma Chem. Co., 밀워키, 미국), 테트라 글리콜(tetraglycol, Aldrich Chem. Co., 미주리, 미국)을 사용하였다. 오일은 Labrafil[®] M1944 CS 및 M2125CS, M1349CS(Gattefosse Co., 리용, 프랑스)를 구입하여 사용하였다. 계면활성제는 폴리솔베이트 80 (Tween 80, Junsei Chem. Co., 도쿄, 일본), Cremophor[®] RH-40과 EL은 BASF(루드비히스하펜, 독일)에서 구입하였다. 대조군으로 사용한 시판 약물은 B시럽과 S시럽을 이용하였다. 또한 HPLC분석을 위한 아세토니트릴(Burdic & Jackson, 마이애미, 미국)은 HPLC 등급을 이용하였다. 증류수(Milliq-Q, Millipore, 몰심, 프랑스)는 18.2 MΩ-cm의 순수한 것을 사용하였다.

기기 및 기구

생체의 방출실험을 위한 용출기는 Fine Sci. Instr.(DST-610A, 서울, 한국)를 이용하였다. IBU의 SMEDDS 제제 및 2 가지 대조군 약물의 유적크기 측정을 위해 전기영동 광산란측정기(ELS-8000, Photal, Otsuka Electronics, 도쿄, 일본)를 이용하였다. 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)시스템 중 펌프와 UV 검출기는 Thermo Separation[®] Products(P2000, 플로리다, 미국)를, 자동 주입기는 Spectra System AS1000을 이용하였다. 컬럼은 Nova-Pak C₁₈(3.9×300 mm, Waters, 메사추세츠, 미국)를 사용하였다.

보조계면활성제, 오일 및 계면활성제 용해도 측정

SMEDDS 제제제조에 필요한 성분인 보조계면활성제, 오일 그리고 계면활성제에 대한 약물의 용해도를 측정하였다 (Table I). 우선 일정량의 용매(10 ml)에 과량의 IBU를 첨가

Table I—Solubility of Ibuprofen with Various Solvents at 20°C (n=3, mean standard error)

Solvents	Solubility(mg/ml)
Carbitol [®]	386.99 ± 20.5
Labrafil [®] M1944CS	90.16 ± 1.60
Cremophor [®] RH-40	239.01 ± 2.8
PEG 400	2.54 ± 0.12
Propylene glycol	0.25 ± 0.04
Cremophor [®] EL	0.56 ± 0.02
Tween 40	1.34 ± 0.17
Tetraglycol	3.38 ± 0.42
Triacetin	0.77 ± 0.02
Beji [®] 30	0.90 ± 0.03
Labrafil [®] M2125CS	0.53 ± 0.02
Labrafil [®] M1349CS	0.58 ± 0.07
Carypol [®] 90	0.73 ± 0.15
Tributyryn	0.31 ± 0.08
Tween 80	1.49 ± 0.39

하여 36.5 ± 0.5°C에서 24시간 동안 교반시켰다. 이를 10분간 13,000 rpm으로 원심분리, 상층액만을 취하여 용해되지 않은 IBU를 멤브레인 필터(Nylon Acrodisc, 0.45 μm, Whatman, 캔트, 영국)를 이용하여 여과하였다. 이 포화된 용액을 이동상으로 100배 희석한 후, 충분히 교반하여 HPLC를 이용하여 정량하였다.

보조계면활성제, 오일 및 계면활성제 배합 실험

약물 1회 복용량인 200 mg을 녹일 수 있는 보조계면활성제의 최소량을 감안하여 실험을 수행하였다. Table I에서 확인된 우수한 용해도를 지닌 보조계면활성제(Carbitol[®], PEG 400, tetraglycol)에 약물을 용해시킨 후 오일 및 계면활성제를 순서대로 혼합하여 세 가지 성분간의 혼용 가능여부를 실험하였다.

상평형도의 작성

용해도 측정 및 배합 실험을 통해 선정된 오일, 계면활성제 그리고 보조계면활성제들 사이의 3상 그래프를 작성하여 마이크로에멀전을 형성하는 영역을 확인하였다. 우선 계면활성제와 보조계면활성제를 일정비율로 고정하고 시험관에 IBU를 보조계면활성제에 용해시킨 다음, 오일을 첨가 한 후 보조계면활성제의 비율을 고려하여 계면활성제를 넣고 보텍스 혼합기로 충분히 혼합하였다(계면활성제/보조계면활성제간의 비율은 각각 0.5, 1.0, 2.0 및 4.0). 여기에 물을 첨가하면서 마이크로에멀전 형성 유무를 육안으로 확인하였으며, 2시간 이상 응집 또는 침전이 발생하지 않는 샘플에 대해 입자 크기를 측정하였다.

입자 크기 측정

액상인 실험군 SMEDDS, 대조군 B시럽 및 S시럽의 입자 크기를 전기영동 광산란측정기를 이용하여 측정하였다. 시료들은 동일한 양을 취하여 사용하였으며, 실험군인 SMEDDS 제제는 1 ml을 20 ml의 증류수에 희석하여 자가미세유화를 형성시킨 후 측정하였다. B시럽과 S시럽의 경우에는 현탁제임을 감안하여 충분히 혼합한 후 측정하였다.

생체의 방출 실험

제조한 실험군 SMEDDS 제제 및 현탁제인 두 시럽제를 정량하여 용출기에 투입하였다. 각 시료의 IBU 함량은 200 mg으로 고정하였다. 인큐베이터를 이용하여 온도를 보정한 인공위액 또는 인공장액을 500 ml씩 첨가한 후, 일정 간격으로 시료를 취하였다. 36.5 ± 0.5°C에서 100 rpm으로 실험을 수행하였다. 1회당 1.5 ml씩 채취하였으며, 동일한 온도의 인공위액 혹은 인공장액 동량을 보충해 주었다. 실험에 사용한 인공위액은 대한약전(제 8개정 붕해 실험법 제 1액-인공위액)에 따라 제조하였으며, 시험액의 온도는 36.5 ± 0.5°C, 시험 방법은 대한약전 제 8개정 용출시험법 제 2법(패들법)으로 하였다. 실험에 사용한 인공 장액 또한 대한 약전(제 2액)에 따라 제조하여 실험하였다.

HPLC 분석 조건

분석을 위한 이동상은 66:34(v/v)비율로 NaH₂PO₄(0.2 M, pH 6.5)와 아세트니트릴을 혼합하여 제조하였으며, 유속은 1.0 ml/min, 검출 파장은 236 nm 및 시료 주입량은 20 µl이었다.

pH에 따른 용해도 실험

IBU가 위장관에서 흡수되기 위해서는 위액 및 장액에 용해되어 입자가 작아져야 한다. 이를 확인하기 위한 작업인 pH가 다른 상에서 용해도 시험을 실시하였다. 각각 pH 2.0, 4.0, 6.0, 7.0 및 8.0인 인산염 완충 용액(phosphate buffer solution, PBS) 10 ml에 과량의 IBU를 첨가하여 24시간 동안 36 ± 0.5°C에서 진탕한 후 1.5 ml씩 취하여 10분간 13,000 rpm으로 원심분리하였다. 상층액 700 µl를 취하여 이동상으로 100배 희석한 후, HPLC로 정량하였다(Table II).

안정성 측정

SMEDDS 제제의 안정성을 평가하기 위하여 시료제조 후, 가속조건 하에 방치하여 색변화, 상분리, 침전의 생성여부 및 혼탁도의 변화 등을 육안으로 확인하였고, IBU의 안정성을 확인하고자 상온에서 2개월 동안 보관하면서 약물의 침전

Table II—Solubility of Ibuprofen in Phosphate Buffer Solution (pH 2, 4, 6, 7 and 8)

pH	Solubility of ibuprofen (mg/ml)
2	0
4	0
6	47.22 ± 12.42
7	239.70 ± 38.08
8	372.96 ± 49.66

및 마이크로에멀전 형성에 대해 관찰하였다. 36 ± 0.5°C의 위액 및 장액 일정량(500 ml)에 두 시간 용해 후, HPLC로 IBU 함량을 측정하였다(N=3).

결과 및 고찰

용해도 측정

다양한 보조계면활성제, 오일 및 계면활성제에 대한 약물 용해도를 Table I에 나타내었다. Table I에서 확인 할 수 있듯이 SMEDDS에 이용 가능한 대부분의 오일에 대해서 IBU의 용해도는 높지 않았다. 용해도 향상을 위해 보조계면활성제를 이용하였으며,^{19,20} 이 중 난용성 약물의 용해제로 이용되는 Carbitol[®]은 가장 우수한 용해도(386.99 mg/ml)를 나타내어 보조계면활성제로 이용하였다. IBU에 대한 용해도와 hydrophilic/lipophilic balance 수치(HLB)를 감안하여 Labrafil[®] M1944CS를 오일로 선정하였다.^{27,28} 보조계면활성제(Carbitol[®]), 오일(Labrafil[®] M1944CS)과의 혼용성 및 IBU의 용해도를 고려하여 계면활성제를 Cremorphor[®] RH-40으로 정하였다.

상평형도

IBU의 일정량(1회 복용량 200 mg)을 용해시킬 수 있는 보조계면활성제(Carbitol[®])의 양을 측정하였다. Carbitol[®] 300 mg에 IBU 200 mg은 40°C로 온도를 상승시키면 용이하게 용해됨을 확인하였다. 이에 오일(Labrafil[®] M1944CS)과 계면활성제(Cremorphor[®] RH-40)를 순서대로 첨가하여 완전히 혼합하였다. 여기에 물을 첨가하면서 마이크로에멀전 형성을 육안으로 관찰하였다. 계면활성제와 보조계면활성제 비율(v/v, %)이 0.5인 경우 물을 첨가함에 따라 대부분의 영역에서 약물이 석출되어 흰색을 띄며, 시간이 경과함에 따라 결국 침전이 발생하였다. 이는 오일 대비 계면활성제 양이 부족하여 미세유화 형성이 되지 않았기 때문이다. 비율이 1.0인 경우 물을 첨가한 직후에는 미세유화가 형성되었으나 시간이 지남에 따라 응집 현상이 관찰되었다. 24시간 후에는 흰색의 약물 침전을 확인 할 수 있었다. 이에 반해 비율이 4.0

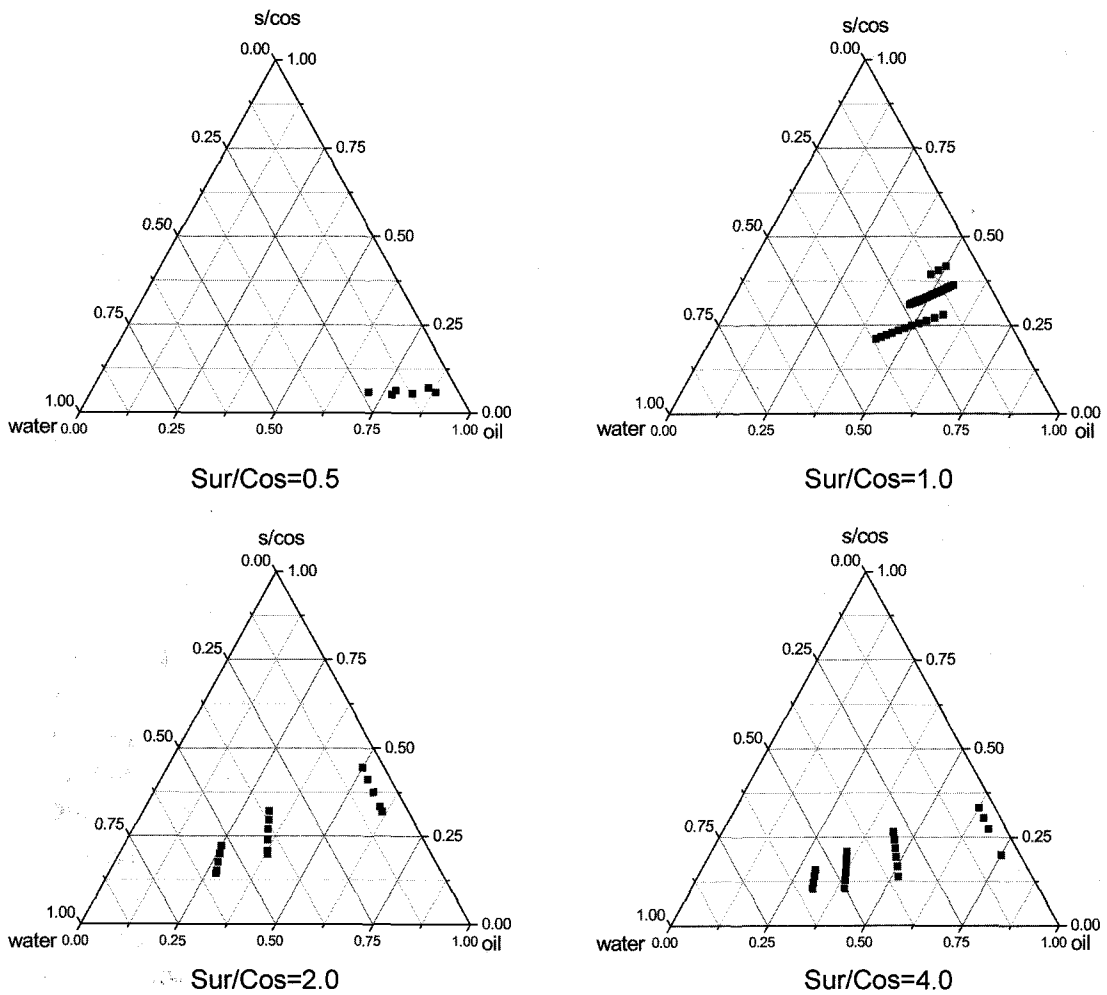


Figure 1–Phase diagram with various ratio of cosurfactant (Carbitol®), oil (Labrafil® M1944CS) and surfactant (Cremorphor® RH-40) (Surfactant/Cosurfactant=0.5 1.0, 2.0 and 4.0).

인 경우, 미세유화 형성은 우수하나 투명한 침전물이 관찰되며 이는 계면 활성제의 잉여 때문으로 예상된다. 비율이 2.0인 경우, 미세유화 형성을 나타내는 면적은 비율이 4.0인 경우와 비슷하였다. 또한 이 영역에서는 24시간 후에도 응집이나 침전 없이 수상에서 안정한 마이셀을 형성하였다. 이는 미세유화를 형성하는 보조계면활성제와 오일 그리고 계면활성제간의 배합이 최적이 되었음을 의미한다.^{26,28)} 비율이 각각 0.5, 1.0, 2.0 및 4.0에 대한 3상 그래프를 Figure 1에 나타내었다. 3상 그래프를 통해 확인한 가장 안정한 비율인 2.0에서 첨가제의 양이 가장 적은 조성(IBU/Carbitol®/Labrafil M1944CS/Cremorphor® RH-40, 0.2/0.3/0.4/0.6)을 최종 실험군으로 선택하였다.

최적의 조성 선정을 위한 다양한 SMEDDS제조

위에서 선정한 Carbitol®, Labrafil M1944CS 및 Cremor-

phor® RH-40의 배합이 최적인지 판단하기 위해 여러 보조 계면활성제, 오일 및 계면활성제 등을 이용하여 다양한 SMEDDS를 설계하여(Table III) 육안으로 침전 여부를 확인하였고, 입자 크기를 전기영동 광산란측정기를 이용하여 측정하였다(Table IV). 물을 첨가하였을 때 나타나는 침전의 양태는 크게 두 가지로 관찰되었다. 하나는 약물이 침전되거나 오일 등이 미세유화 형성에 참여하지 못해 수상에서 단순히 현탁되어 흰색을 띄는 경우이고, 다른 하나는 투명한 형태로 침전이 발생하는 경우이며, 이는 계면활성제의 잉여 때문으로 예상된다.

입자 크기 분석

제조한 SMEDDS, B시럽 및 S시럽에 대해 입자 크기를 측정하였다. Figure 2에서와 같이 B시럽과 S시럽의 경우 크기가 수십 μm였으나, 제조한 SMEDDS의 경우는 21.5 nm

Table III—The Compositon of SMEDDS with Various Amounts of Oil, Surfactant and Cosurfactant

Composition	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
Ibuprofen	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Carbitol®	0.3	0.3	0.3	0.3	—	—	—	—	0.3	0.3	—	—	—	—
PEG400	—	—	—	—	0.3	0.3	0.3	0.3	—	—	—	—	—	—
Tetraglycol	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.3	0.3	0.3	0.3
Labrafil® M2125CS	0.4	—	—	—	0.4	—	—	—	—	—	0.4	—	—	—
Labrafil® M1944CS	—	0.4	—	—	—	0.4	—	—	0.4	0.4	—	0.4	—	—
Labrafil® M1349CS	—	—	0.4	—	—	—	0.4	—	—	—	—	—	0.4	—
Tributrin	—	—	—	0.4	—	—	—	0.4	—	—	—	—	—	0.4
Cremophor® RH-40	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	—	—	0.6	0.6	0.6	0.6
Tween 80	—	—	—	—	—	—	—	—	0.6	—	—	—	—	—
Cremophor® EL	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.6	—	—	—	—

Table IV—The Physical Stability of Ibuprofen with SMEDDS in Distilled

Composition	A	B	C	D	E	F	G
Particle size (nm)	23.0	21.5	27.9	28.8	22.1	24.5	32.1
Result	○	⊙	⊙	⊙	○	○	○
Composition	H	I	J	K	L	M	N
Particle size (nm)	23.8	24.3	23.6	21.1	19.8	23.3	96.7
Result	○	○	○	○	●	●	●

⊙ = good
 ○ = precipitation
 ● = phase seperation

였다. 입자 크기가 μm일 경우 위장관에서의 약물흡수는 현저히 저하된다.^{18,19)} 본 실험에서 제조한 SMEDDS 제제의 경우, 입자 크기가 작아 현탁제형인 두 시럽에 비해 흡수가 용이할 것으로 예상된다.²⁴⁾

pH에 따른 용해도 실험

IBU는 pH가 낮은 용매에는 거의 용해되지 않는다.⁶⁾ IBU 원료 분말을 이용한 용해도 측정에서 높은 pH를 가진 용매에서 용해됨을 확인하였다(Table II). pH가 다른 위액 및 장액에서 우수한 용해 현상을 얻기 위해서 SMEDDS가 이용되었다. 현탁제인 두 가지 시럽제과 제조한 SMEDDS제형을 인공위액 및 인공 장액에서 용출률을 비교하였다.

IBU SMEDDS 제제와 두 가지 시럽제의 용출 비교

HPLC 분석을 위한 실험에서 IBU의 피크 출현시간은 43분, 검량선 농도 범위 100~1,000 μg/ml에서 양호한 직선성을 나타내었다(R²=0.999). IBU의 SMEDDS 제제와 두 가지 시럽의 용출은 인공위액 및 인공장액에서 각각 실시되었다. Figure 3의 그래프에서 확인 할 수 있듯이 IBU의 SMEDDS

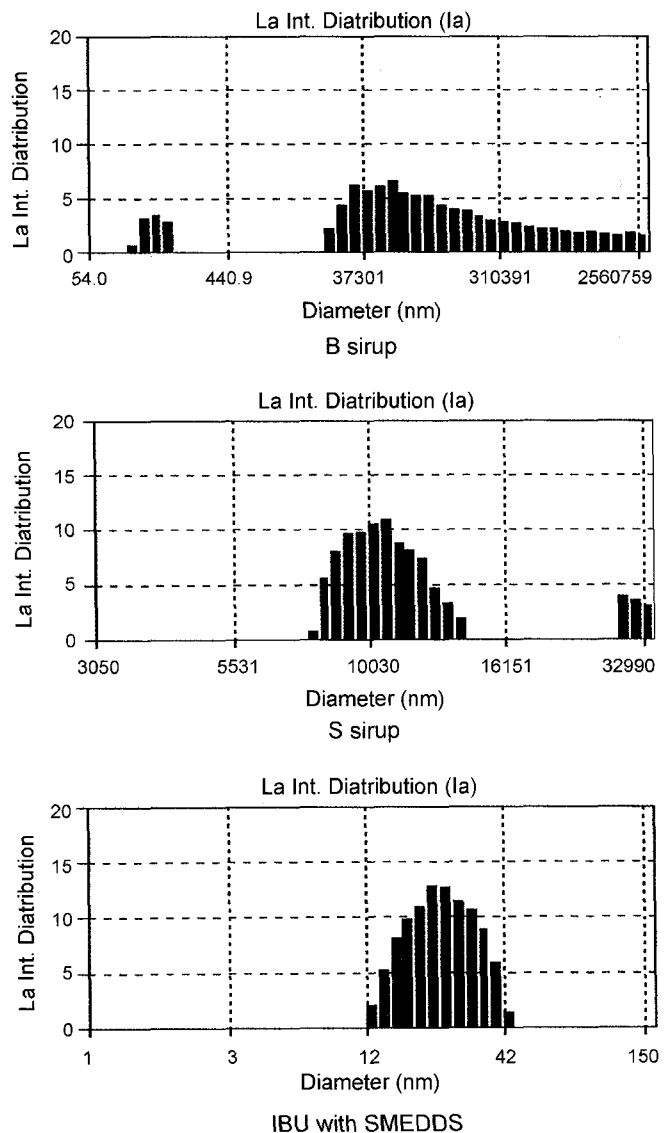


Figure 2—Particle size distribution of B sirup, S sirup and ibuprofen with SMEDDS.

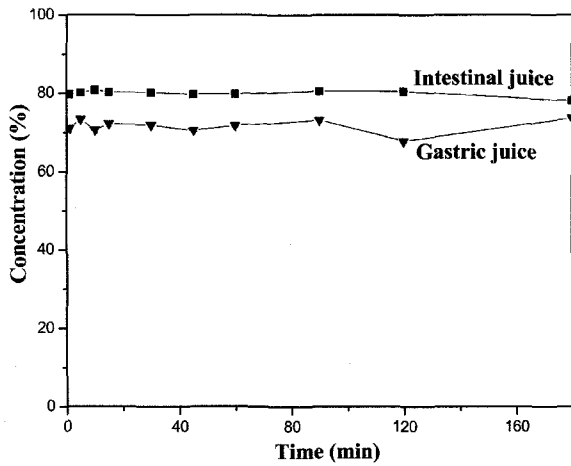
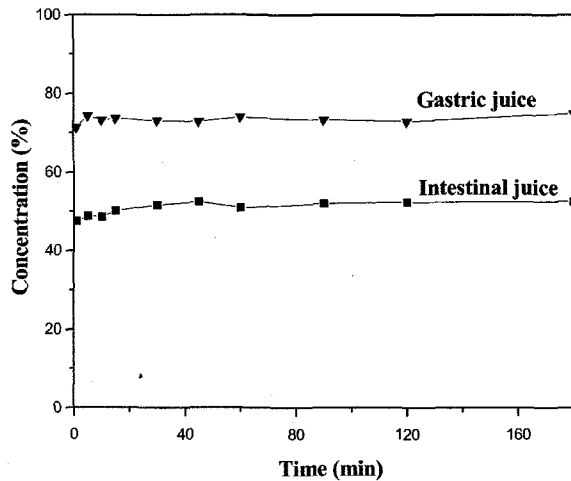
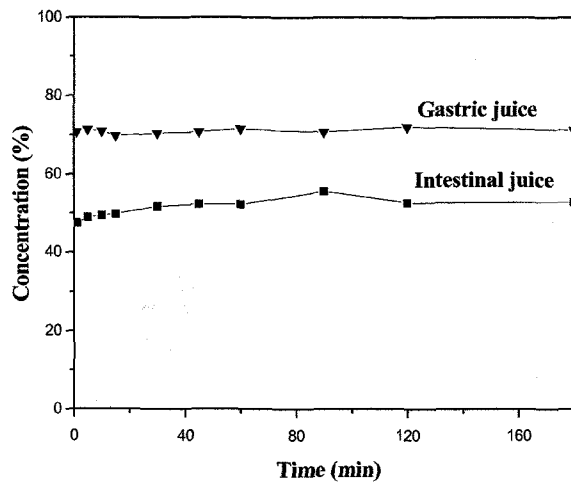


Figure 3—Dissolution profile of ibuprofen with SMEDDS.



(A) B sirup



(B) S sirup

Figure 4—Dissolution profile of B sirup and S sirup.

제제는 위액과 장액에서 모두 우수한 용출률을 보였다. 위액에서는 70%, 장액에서는 80%의 높은 용출률을 확인하였으며, 또한 실험 초기부터 높은 용해저동을 보이는데 이는 자가미세유화현상이 체내의 수상과 접촉했을 때 위장관의 약한 연동 운동에 의해서도 충분히 일어날 수 있음을 입증한다.²⁴⁾

이에 반해 대조군인 두 가지 시럽은 장액에서 모두 50%의 낮은 용출을 보였다(Figure 4). 이는 시럽 내에서 현탁 상태 중에서도 일부 용해되어 있는 IBU가 체내에서 단순히 확산되기 때문으로 사료된다. 초기 용출률에서 시간의 경과에도 불구하고 더 이상 용출률이 증가하지 않음이 이것을 반증한다. 이로서 IBU의 SMEDDS가 속방형 제제로서 위액에서의 높은 용해도와 지속적인 흡수를 위한 장액에서의 용해 또한 우수함을 확인 할 수 있었다.

안정성 측정

IBU의 SMEDDS 제제는 가속 조건 하에서 한달 동안 색변화, 상분리, 침전의 생성여부 및 혼탁도의 변화 등 육안으로 관찰 가능한 변화 없이 투명하며 옅은 푸른 빛을 띄었다. 입자크기 측정 결과 또한 큰 차이를 보이지 않았다(Figure 5). 상온에서 두달간 방치하며 실시한 안정성실험 결과 약물함량의 변화는 거의 발견되지 않음을 알 수 있었다(Figure 6).

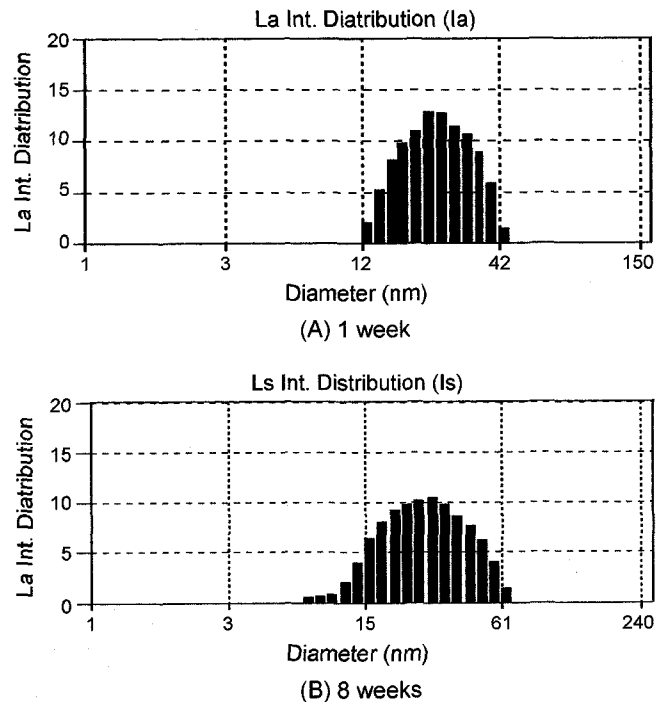


Figure 5—Particle size distribution of ibuprofen with SMEDDS.

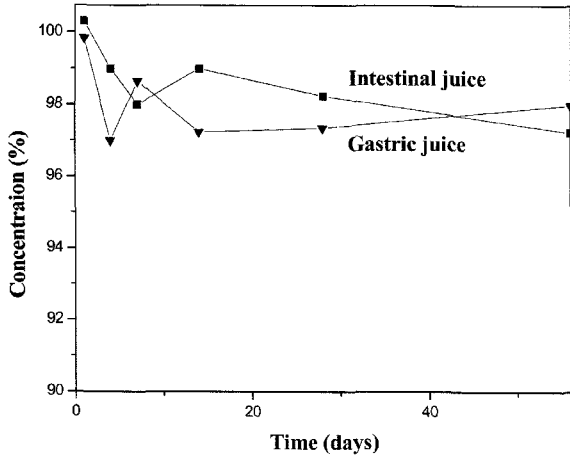


Figure 6—Stability test of ibuprofen with SMEDDS in intestinal and gastric juice.

결 론

본 연구에서는 IBU의 SMEDDS 제제 설계를 통한 최적의 조성 설계 및 용출률 향상에 대한 실험을 수행하였으며, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 난용성 약물인 IBU는 SMEDDS에 의해 가용화되어 수용성 환경에서도 쉽게 용해됨을 확인하였다.
2. 자가미세유화의 안정성을 높이기 위한 보조계면 활성제로 Carbitol®을, IBU에 대한 높은 용해 거동을 보이는 오일인 Labrafil® M1944CS을 주요 용해제로, 에멀전을 완성하기 위한 계면활성제로 Cremophor® RH-40을 이용하여 IBU의 SMEDDS를 제조할 수 있음을 확인하였다.
3. 기존의 정제형이나 현탁제형이 극복하지 못한 IBU의 pH변화에 따른 용해도 차이를 SMEDDS를 이용하여 보다 안정한 방출 거동을 얻을 수 있었다.
4. 현재 시판 제제는 약의 쓴맛을 감추기 위한 부형제의 과량 투여로 인해 환자 특히 소아의 복용에 불편함이 있었다. IBU의 SMEDDS 제제는 이를 개선시킬 수 있을 것으로 사료된다. 또한 2배나 증가한 약물의 1회 투여량도 본 연구에서 제시한 자가미세유화를 이용하여 감소시킬 수 있을 것이다.

문 헌

1) M. Maheshwari, A.R. Ketkar, B. Chauhan, V.B. Patil and A.R. Paradkar, Preparation and characterization of ibuprofen cetyl alcohol beads by melt solidification technique : Effect of variables, *Int. J. Pharm.*, **261**, 57-67 (2003).
 2) C.S. Yong, S.H. Jung, S.M. Park, J.D. Rhee and H.G. Choi, Enhanced solubility of ibuprofen with poloxamer and

mentol, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **33**, 57-60 (2003).
 3) J.W. Lee, E.S. Park and S.C. Chi, Solubilization of ibuprofen in aqueous solution, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **27**, 279-286 (1997).
 4) P. Santi, S. Nicoli, G. Colombo, R. Bettini, M. Artusi, S. Rimondi, C. Padula, P. Rizzo and P. Colombo, Post-iontophoresis transport of ibuprofen lysine across rabbit ear skin, *Int. J. Pharm.*, **266**, 69-75 (2003).
 5) A.A. Bousfiha, A. Maaroufi, A. Abid and S. Tahiri, Antipyretic activity of ibuprofen syrup in children emergency unit, *J. de Pediatrie et de Puericulture.*, **16**, 407-410 (2003).
 6) S. Schiermeier and P.C. Schmidt, Fast dispersible ibuprofen tablets, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **15**, 295-305 (2002).
 7) M.K. Ghorab and M.C. Adeyeye, Enhancement of ibuprofen dissolution via wet granulation with beta-cyclodextrin, *Pharm. Dev. Technol.*, **6**, 305-314 (1994).
 8) F.K. Glowka, Stereoselective pharmacokinetics of ibuprofen and its lysinate from suppositories in rabbits, *Int. J. Pharm.*, **199**, 159-166 (2000).
 9) T.P. Shakhshneider, M.A. Vasilchenko, A.A. Politov and V.V. Boldyrev, The mechanochemical preparation of solid disperse system of ibuprofen-polyethylene glycol, *Int. J. Pharm.*, **130**, 25-32 (1996).
 10) J.K. Jeong, G. Khang, J.M. Rhee, H.C. Shin and H.B. Lee, Effect of molecular weights and mixture ratios of polyvinylpyrrolidone on the bioavailability of ipriflavone solid dispersion, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **30**, 235-239 (2000).
 11) L.A. Hergert and G.M. Escandar, Spectrofluorimetric study of the β -cyclodextrin-ibuprofen complex and determination of ibuprofen in pharmaceutical preparation and serum, *Talanta.*, **60**, 235-246 (2003).
 12) Y.B. Lee, I.C. Oh, J.K. Park 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).
 13) Y.E. Nashed and A.K. Mitra, Synthesis and characterization of novel dipeptide ester prodrugs of acyclovir, *Spectrochi. Acta, Part A: Molec. Biomolec. Spectroscopy*, **59**, 2033-2039 (2003).
 14) P. Jolimaître, M. Malet-Martino and R. Martino, Fluorouracil prodrugs for the treatment of proliferative vitreoretinopathy : Formulation in silicone oil and *in vitro* release of fluorouracil, *Int. J. Pharm.*, **259**, 181-192 (2003).
 15) R.H. Christopher, J.H. Porter, G.A. Edwards, A. Müllertz, H.G. Kristensen and W.N. Charman, Examination of oral absorption and lymphatic transport of halofantrine in a triple-cannulated canine model after administration in self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) containing structured triglycerides, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **20**, 91-97 (2003).
 16) H.J. Kil, S.H. Cho, G. Khang, S.Y. Jeung, K.S. Seo, B.Y. Yoon, B. K. Kang and H.B. Lee, Preparation of solid dosage form containing SMEDDS of simvastatin by microencapsulation, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **33**, 121-127 (2003).

- 17) R. Arky, Physician's Desk Reference, Medical Economics Company, **53**, 875-889 (1999).
- 18) P.S. Khiew, N.M. Huang, S. Radiman and S. Ahmad, Synthesis of NiS nanoparticles using a sugar-ester nonionic water-in-oil microemulsion, *Materials Letters*, **58**, 762-767 (2004).
- 19) J.H. Yang, Y.I. Kim, H.J. Kim and K.H. Chung, Preparation and characterization of microemulsion containing ibuprofen, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **45**, 634-640 (2001).
- 20) D. Langevin, Microemulsions-interfacial aspects, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **34**, 583-595 (1991).
- 21) C.W. Pouton, Self-emulsifying drug delivery system : Assessment of the efficiency of emulsification, *Int. J. Pharm.*, **27**, 335-348 (1985).
- 22) L.M. Prince, A theory of aqueous emulsion. I. Negative interfacial tension at the oil/water interface, *J. Colloid Interface Sci.*, **23**, 165-173 (1967).
- 23) K. Shinoda and S. Friberg, Microemulsions. Colloidal aspects., *Adv. Colloid Interface Sci.*, **4**, 281-300 (1975).
- 24) H.S. Kim, S.K. Lee, S.U. Choi, H.S. Park, H.J. Jeon and Y.W. Choi, Improved dissolution characteristics of ibuprofen employing self-microemulsifying drug delivery system and their bioavailability in rats, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**, 27-33 (2002).
- 25) J. Tabony, Formation of cubic structures in microemulsions containing equal volumes of water and oil, *Nature*, **319**, 400 (1986).
- 26) D. Attwood, C. Mallon and C.J. Taylor, A study on factors influencing the droplet size in nonionic oil-in-water microemulsions, *Int. J. Pharm.*, **88**, 417-422 (1992).
- 27) P. Fini, M.L. Curri, M. Castagnolo, F. Ciampi and A. Agostiano, Calorimetric study of CdS nanoparticle formation in w/o microemulsions, *Mater. Sci. Eng.*, **23**, 1077-1081 (2003).
- 28) S.A. Charman, W.N. Charman, M.C. Rogge, T.D. Wilson, F.J. Dutko and C.W. Pouton, Self-emulsifying drug delivery system : Formulation and biopharmaceutical evaluation of an investigational lipophilic compound, *Pharm. Res.*, **9**, 87-93 (1992).
- 29) R. Aboofazeli, N. Patel, M. Thomas and M.J. Lawrence, Investigations into the formation and characterization of phospholipid microemulsion IV. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water-lecithin-alcohol and oil; The influence of oil, *Int. J. Pharm.*, **125**, 107-116 (1995).
- 30) R.M. Evans and S.J. Farr, The development of novel, pressurised aerosols formulated as solutions, *J. Biopharm. Sci.*, **3**, 33-40 (1992).
- 31) D. Attwood, C. Mallon and C.J. Taylor, Phase studies of oil-in-water phospholipid microemulsions, *Int. J. Pharm.*, **84**, R5-R8 (1992).
- 32) R. Aboofazeli, C.B. Lawrence, S.R. Wicks and M.J. Lawrence, Investigations into the formation and characterisation of phospholipid microemulsions. III. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water-lecithin-isopropyl myristate and either an alkanolic acid, amine, alkanediol, polyethylene glycol alkyl ether or alcohol as cosurfactant, *Int. J. Pharm.*, **111**, 63-72 (1994).