Journal of the Pharmaceutical Society of Korea
20, 6-11 (1976)

Hydrophobic Drug-Soluble Carrier 共沈物의 溶出

李 民 和

서울大學校 藥學大學

(Received December 18, 1975)

Min Hwa Lee (*College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151*): Dissolution Characteristics of Hydrophobic Drug-Soluble Carrier Coprecipitates

生體에 投與된 藥物의 胃腸管에서의 吸收가 dissolution rate limit 일때 藥物의 溶出速度를 增進시킨다는 것은 곧 藥物의 消化管吸收를 促進 내지는 增加시키는 것이 될 수 있다. 때문에 公定書에서도 製劑에 따라서는 특별히 試驗을 規定하고 있으며 特히 hydrophobic drug의 溶出速度 또는 溶解度의 增進은 物理藥劑學에서나 生物藥劑學에서나 모두 重要한 研究 課題로 하고 있다.

溶出速度 또는 溶解度를 增進시키는데는 여러가지 方法이 있으나 여기서는 hydrophobic drug와 藥理的으로 不活性인 soluble carrier와의 coprecipitate의 吸收 및 溶出의 增加에 關한 것이다.

Macromolecule과 藥物과의 interaction은 溶解度의 增加를 가져오며[1-3] polymer와의 coprecipitate는 溶出速度 및 溶解度를 훨신 增加시킨다는 研究結果가 發表되고 있다.

藥理的으로 不活性인 carrier로 쓰인것은 polyvinylpyrrolidone (PVP), polyethylene glycol polymers, pentaerythritol, pentaerythrityl tetraacetate, succinic acid, citric acid 및 urea 等이며 coprecipitate의 製造方法은 direct melting method와 solvent method의 두 方法이 있다.

Sekiguchi 等[4]이 sulfathiazole-urea의 coprecipitate (또는 eutectic mixture)를 成人 2名에게 經口投與했을 때 3時間後의 血中濃度는 coprecipitate가 ordinary sulfathiazole의 그것보다 2倍의 높은 값을 나타내었으며 sulfathiazole과 PVP (mol. wt.=10,000) 1:3 比率의 coprecipitate는 20分에서 sulfathiazole의 溶出量은 ordinary sulfathiazole의 그것보다 6倍의 增加를 보이고 있다. 또한 carrier인 PVP의 分子量의 크기에 따라 溶出速度의 差異를 보이며 sulfathiazole, PVP가 1:2比率의 coprecipitate를 形成했을 때 PVP의 分子量 10,000>40,000>360,000의 順次이며 分子量의 差異뿐만아니라 drug-carrier의 比率에 따라서도 差異를 보이며 sulfathiazole: PVP의 cocprecipitate는 比率 1:3>1:5>1:10>1:20의 順이다[5]. Coprecipitate 形成比率의 差에따라 溶出速度의 差를 나타내는 現象은 sulfathiazole뿐만아니라 거의 모든 다른

藥物에서도 나타난다.

難溶性인 griseofulvin은 polyethylene glycol과 gris-PEG 4000, gris-PEG 6000 및 gris-PEG 20,000의 coprecipitate를 形成하며 이밖에도 pentaerythritol, pentaerythrityl tetraacetate, 및 succinic acid와도 coprecipitate를 形成하여 溶出速度의 增加를 보이며 特히 5% gris-PEG 4000, 5% gris-PEG 6000, 10% gris-PEG 6000, 5% gris-PEG 20,000, 7.5% gris-pentaerythritol, 5% gris-citric acid 및 20% gris-citric acid는 현저한 增加를 나타낸다.

이들 coprecipitate는 50% 溶出速度(T_{50}%)가 30~40分(micronized griseofulvin, wetted)에서 0.2~14分으로 단축된다[6].

Stupak 等[7]은 digitoxin을 PVP (mol. wt.=40,000)와 1:9比率의 coprecipitate를 만들었을 때 約 2倍의 溶解度 增加를 나타냈으며 이것을 rat에 經口投與하고 LD_{50}測定으로 間接的인 相對的吸收를 보면 藥物만은 88 mg/kg이고 coprecipitate는 7.8 mg/kg였다. 이는 약 10倍의 吸收增加를 나타내고 있다. 1:9比率의 physical mixture는 溶解度의 增加를 볼 수 없었다.

Reserpine도 PVP (mol. wt.=40,000)와 coprecipitate를 形成한다. 이들 coprecipitate의 溶出速度는 1:10>1:5>>>1:2≫1:0 (pure reserpine, 6~30μ)>1:0.5의 順으로 減少한다. log-probit plot로 測定한 이들 T_{50}%는 1:10이 0.8分, 1:5가 1.0分, 1:2가 10分, 1:0.5가 57分이였고 reserpine은 34分이였다. 1:5比率의 coprecipitate를 rat에 經口投與했을 때 4時間內의 尿中累積排泄量은 reserpine의 約 2.5倍, 48時間의 그것은 約 3倍의 增量을 보이고 있다. 이는 bioavailability의 현저한 증가를 의미하는 것이며 이경우 25分間의 溶出量과 4時間 및 48時間의 尿中排泄累積量과 直線相關關係를 나타내고 있다[8,9]. 著者의 硏究室에서 數種藥物의 coprecipitate에 關한 檢討에서 phenylbutazone을 macromolecule polymer로서 水溶性 carrier인 polyvinylpyrrolidone (mol. wt.=40,000)과 solvent method로 1:1, 1:5 및 1:9 (w/w)의 coprecipitate를 形成시켰다. 이들 coprecipitate들의 equilibrium solubility 및 溶出速度들을 보면 Table I 및 II와 같다.

Coprecipitate는 30分間의 溶出에서 再結晶한 것보다 약 10倍의 增加를 보이고 있다.

Indomethacin은 PEG 4000, 6000 및 PVP와 coprecipitate를 形成한다. pH 6.0, 37°에서

Table I—Comparison of the experimental equilibrium solubility of the various phenylbutazone test preparations

Test system	Equilibrium solubility (mg/ml)
Pure phenylbutazone	2.02
Pure phenylbutazone*	2.30
Coprecipitates	
1:1(w/w)	1.90
1:5(w/w)	4.30
1:9(w/w)	5.07
Physical mixtures	
1:1(w/w)	1.52
1:5(w/w)	2.67
1:9(w/w)	4.42

* Recrystallization in methanol, the vehicle in solvent method.

Table II—Effect of drug-to-polymer ratio on the dissolution rate of phenylbutazone from phenylbutazone-polyvinylpyrrolidone coprecipitates and physical mixtures at 37°

Test system	T_{50}%(min)[a]	Amount dissolved in 30 min(mg)
Phenylbutazone[b]		11.7
Phenylbutazone[c]		25.5
Phenylbutazone[d]		79.6
Physical mixtures		
1 : 1(w/w)		53.5
1 : 5(w/w)		63.4
1 : 9(w/w)		50.2
Coprecipitates		
1 : 1(w/w)	8.0	263.6
1 : 5(w/w)	10.0	229.4
1 : 9(w/w)	13.5	232.1

a) Determined from log-probit plots of dissolution data, *b*) Pure phenylbutazone, *c*) Pure phenylbutazone recrystallized, *d*) Suspenoid pure phenylbutazone.

Table III—Twenty, fifty and seventy percent dissolution times for various forms of indomethacin at pH 6.5

Test system	T_{20}% min	T_{50}% min	T_{70}% min
100～200 mesh pure drug, nonwetted	10～20	50～60	—
100～200 mesh pure drug, wetted	<5	20～25	50.0
5% Indomethacin-PEG 6000	≪1.0	0.2	0.4
10% Indomethacin-PEG 6000	≪1.0	0.3	0.6
20% Indomethacin-PEG 6000	≪1.0	0.8	1.3
5% Indomethacin-PEG 4000	≪1.0	0.3	0.4
10% Indomethacin-PEG 4000	≪1.0	0.5	1.5
20% Indomethacin-PEG 4000	≪1.0	2.0	6.0
1 : 1w/w Indomethacin-PVP	≪1.0	2.0	3.0
1 : 5w/w Indomethacin-PVP	2.0	5.0	9.0
1 : 9w/w Indomethacin-PVP	≪1.0	1.2	2.2

5% indomethacin-PEG 6000, 10% indomethacin-PEG 6000, 및 20% indomethacin-PEG 6000, 및 coprecipitate의 溶出은 Fig. 1과 같다. 어느 경우나 純藥物의 溶解度를 훨신 능가하고 있으며 그것도 10分以內에 나타난다. 이밖에 PEG 4000 및 PVP 와의 coprecipitate의 溶出은 Table III과 같다.

PVP와 1 : 9, 1 : 5, 및 1 : 1의 coprecipitate를 形成시킨후 5日間 및 15日間 經過한 다음의 pH 6.0, 37°에서의 溶出은 Fig. 2 및 3과 같다. Coprecipitate를 形成한후 時日이 經過하여도 溶出의 pattern에 큰 變化가 없음을 보여주고 있다.

Carrier인 PEG 또는 PVP의 溶出에 미치는 영향에 관한 것을 보기위하여 溶出 medium에

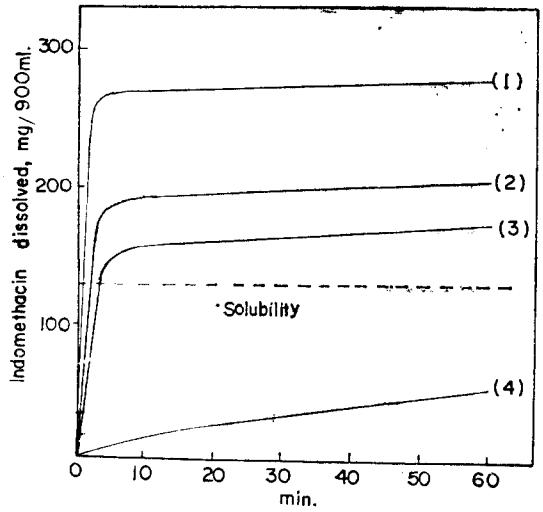

Fig. 1—Dissolution rates of indomethacin-PEG 6,000 coprecipitates, 300 mg/900 ml. pH 6.0 at 37°.
Key: (1) 5%—, (2) 10%—, (3) 20%—, (4) nonwetted, 100~200 mesh pure drug.

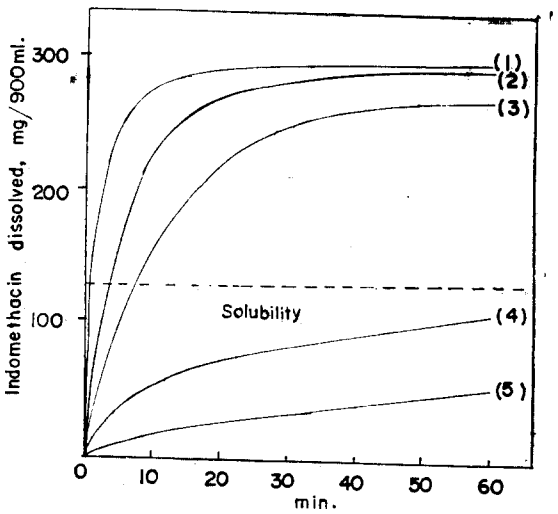

Fig. 2—Indomethacin dissolution rate studies. on the 5th day after test system prepared, 300 mg/900 ml. pH 6.0 phosphate buffer at 37°.
Key: (1) 1 : 9 w/w Indomethacin-PVP coprecipitate, (2) 1 : 1 w/w Indomethacin-PVP coprecipitate, (3) 1 : 5 w/w Indomethacin-PVP coprecipitate, (4) 1 : 9 w/w Indomethacin-PVP physical mixture, (5) Nonwetted, 100~200 mesh pure drug.

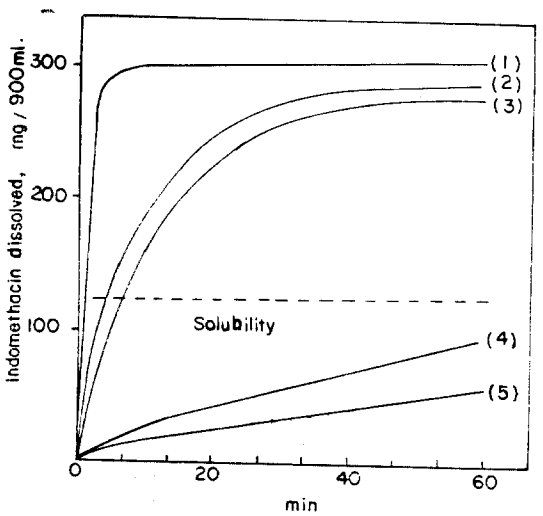

Fig. 3—Dissolution rates of indomethacin-PVP coprecipitates on the 15th day after test system prepared, 300 mg/900 ml. pH 6.0 buffer at 37°.
Key: (1) 1 : 9 ratio, (2) 1 : 1 ratio, (3) 1 : 5 ratio, (4) wetted, 100~200 mesh pure drug, (5) nonwetted, 100~200 mesh pure drug.

carrier가 溶存해 있을 때의 indomethacin의 溶出은 Fig. 4와 같다. 이들 carrier가 溶出을 약간 增加시키나 이는 physical mixture의 그것과 差異가 없다. 즉 coprecipitate의 溶出增加는 carrier의 共存때문만은 아님을 알 수 있다.

利尿劑인 furosemide도 PVP, PEG 4000, 및 PEG 6000과 coprecipitate를 形成한다. Fig. 5에서 볼 수 있는 바와 같이 PVP와의 1 : 2, 1 : 5 및 1 : 9 比率의 coprecipitate에서는 약 11, 30 및 38倍의 溶出增加를 보인다. PEG 4000 및 PEG 6000과의 1 : 4, 1 : 9 및 1 : 19 比率의 coprecipitate는 Fig. 6에 나타난 바와 같이 PEG 4000은 1.7, 2 및 4倍의 增加를 보이며 PEG 6000의 경우에는 Fig. 7과 같이 약 3, 5, 및 7倍의 增加를 보였다.

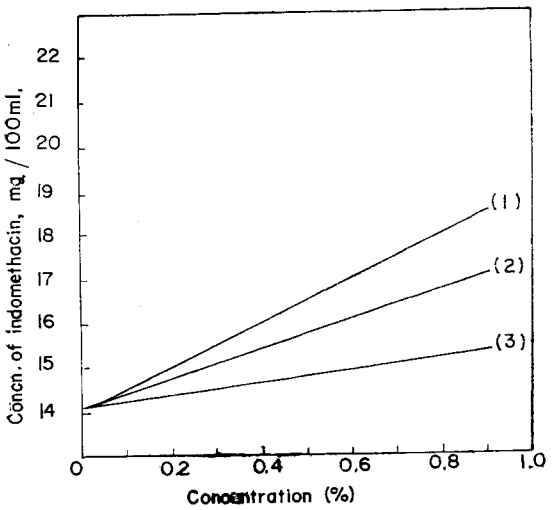

Fig. 4—Effects of PEG 4000, PEG 6000 and PVP on the aqueous solubility of indomethacin at pH 6.0 phosphate buffersolution.
Key: (1) PVP, (2) PEG 6000, (3) PEG 4000.

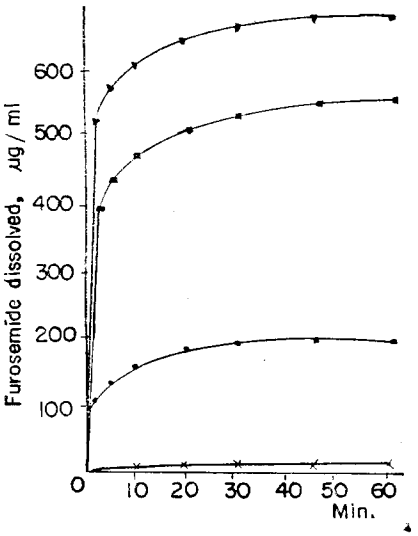

Fig. 5—Dissolution rates of furosemide in furosemide-PVP coprecipitates.
Key: ×; Pure furosemide, •; 1 : 2 ratio, ■; 1 : 5 ratio, ▲; 1 : 9 ratio.

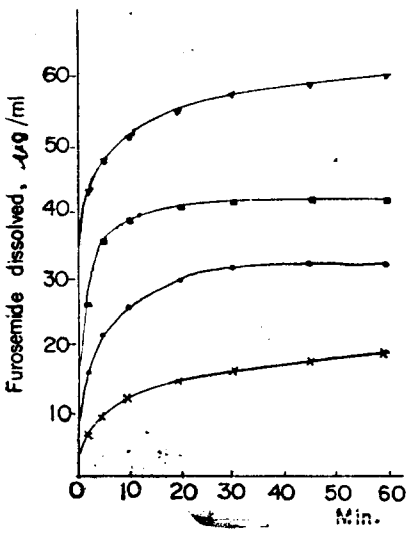

Fig. 6—Dissolution rates of furosemide in furosemide-PEG 4000 coprecipitates.
Key: ×; Pure furosemide, •; 1 : 4 ratio, ■; 1 : 9 ratio, ▲; 1 : 19 ratio.

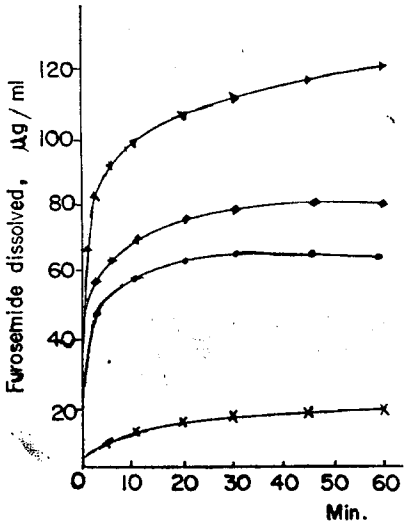

Fig. 7—Dissolution rates of furosemide in furosemide-PEG 6000 coprecipitates.
Key: ×; Pure furosemide, •; 1 : 4 ratio, ■; 1 : 9 ratio, ▲; 1 : 19 ratio.

Furosemide의 copreciptiate는 PEG의 그것보다 PVP의 coprecipitate가 훨신 더 增加된 溶出速度를 보이고 있음을 알 수 있다.

以上과 같이 hydrophobic drug—water soluble carrier의 coprecipitate는 hydrophobic drug

의 溶出速度와 溶解度의 增加를 가져올 수 있는 方法을 提供해 줄 수 있음을 보여주고 있으며 따라서 製劑의 **bio**availability의 增加를 가져올 수 있음을 보여주고 있다. 그러므로 이 方面의 보다 많은 知識의 蓄積으로 새로운 藥物의 製劑設計에 寄與할 수 있을 것으로 期待된다.

文 獻

1. T. Higuchi and R. Kuramoto, *J. Pharm. Sci.*, **43**, 393 (1954).
2. T. Higuchi and R. Kuramoto, *ibid.*, **43**, 398 (1954).
3. D. Guttman and T. Higuchi, *ibid.*, **45**, 659 (1956).
4. K. Sekiguchi and N. Obi, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866 (1961).
5. A.P. Simonelli, S.C. Mehta and W.I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 538 (1969).
6. W.L. Chiou and S. Riegelman, *ibid.*, **58**, 1505 (1969).
7. E.I. Stupak and T.R. Bates, *ibid.*, **62**, 1806 (1973).
8. T.R. Bates, *J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 710 (1969).
9. E.T. Stupak, H.A. Rosenberg and T.R. Bates, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **2**, 511 (1974).