

## Metoclopramide-Polyvinylpyrrolidone

### 共沈物에 관한 生物藥劑學的 研究

龍在益 · 柳鳳信

淑明女子大學校 藥學大學

## Biopharmaceutical Studies on the Coprecipitate of Metoclopramide-Polyvinylpyrrolidone

Jae Ick Yong, Bong Shin Yu

(Received Jun. 30, 1980)

In order to increase the solubility of metoclopramide, various ratio coprecipitates with polyvinylpyrrolidone (M.W. 40,000) were prepared. The experiments of the solubility, physicochemical characteristics were quantitatively developed. The solubility increased as the ratio of metoclopramide to polyvinylpyrrolidone in metoclopramide-polyvinylpyrrolidone coprecipitate increased.

In powder state, the dissolution rate of metoclopramide-polyvinylpyrrolidone coprecipitate was greater than that of metoclopramide and metoclopramide-polyvinylpyrrolidone physical mixture. Dissolution characteristics of non-disintegrating disk with constant surface area was in accord with Noyes-Nernst equation.

The intrinsic dissolution rate,  $G$ , at 37°C was  $3.98 \times 10^{-7} \text{ M/cm}^2 \cdot \text{min}$  for metoclopramide,  $2.26 \times 10^{-6} \text{ M/cm}^2 \cdot \text{min}$  for 1:5 metoclopramide-polyvinylpyrrolidone coprecipitate, respectively. Accordingly, activation energy of metoclopramide was 15,061 cal/M, 9,178 cal/M for 1:5 metoclopramide-polyvinylpyrrolidone coprecipitate and the activation energy decreased as the coprecipitate was formed.

X-ray diffraction study revealed the fact that metoclopramide was crystalline, in contrast, there was no crystallinity evident in the 1:5 metoclopramide-polyvinylpyrrolidone coprecipitate. There was no difference between physical mixture and coprecipitate in TLC, UV and NMR studies. From the comparison between physical mixture and coprecipitate in IR spectrum, the interaction such as association between metoclopramide and polyvinylpyrrolidone was considered. But the association was easily dissociated in methanol solution.

治療藥物中 難溶性藥物은 溶出速度가<sup>1-4)</sup> 胃腸管 흡수과정에서 律速段階이며 약물의 溶出速度의 증가가 위장관흡수속도를 촉진시킨다<sup>5-18)</sup>.

최근 難溶性 藥物의 生體利用率에 관한 문제에 많은 관심을 갖게 되었고 固體分散法이 보고<sup>19)</sup>된 이래 난용성 약물과 수종의 可溶性 擔體와의 共沈物을 제조하여 용해성 및 용출특성에 대한 연구가 보고<sup>10-39)</sup>되고 있다.

著者는 소화기 기능이상 치료제로 쓰이는 難溶性藥物인 metoclopramide<sup>40,41)</sup>의 용해도를 증가시키기 위하여 polyvinylpyrrolidone<sup>42)</sup> 40,000을 擔體로 용매법으로 共沈物을 제조하여 物理化學的 方法으로 共沈物을 검토하고 이들의 溶出特性에 대한 결과를 보고하는 바이다.

## 實 驗

**試藥**—Metoclopramide(Dong Wah Pharm.), polyvinylpyrrolidone USP(K-30 M.W. 40,000 General Aniline & Film Co. Linden, N.J. U.S.A.), chloroform(E. Merck. Darmstalt, West Germany), methanol(E. Merck. Darmstalt, West Germany), buthanol(E. Merck. Darmstalt, West Germany), acetic acid(E. Merck. Darmstalt, West Germany), silicagel 60 F 254(E. Merck. Darmstalt, West Germany), methylcellulose(Wako pure chemical industry), ethanol(E. Merck), boric acid(Wako pure chemical industry), bromthymolblue(Wako pure chemical industry), heparin(2,000units)

**器具 및 機器**—rotary vacuum evaporator(Tokyo Rikakikai Co. LTD.), dissolution tester(USP XIX Erweka-Apparatebau G.M. bH), spectrophotometer(Beckman DU spectrophotometer), IR spectrophotometer(Perkin-Elmer 157), NMR spectrometer(Varian HA-100D), pH meter(Fisher titrimeter), shaking water bath(Model WB-SH International instruments Inc. Seoul. Korea), clinical centrifuge(Kokusan instrument Co.), flash mixer(Type FMI, Mitamura Riken kogyo), sartorius solubility simulator(Sartorius-Membranfilter Gm bH, W. Germany)

**共沈物의 製造**—Metoclopramide(MCP)와 polyvinylpyrrolidone 40,000(PVP)의 組成비가 1:2, 1:5 및 1:9(w/w)를 Stupak등의 방법에 따라 chloroform에 溶解하고 減壓下에서 蒸發시키고 殘渣는 desiccator(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)에서 항량이 될때까지 건조하여 粒子度를 100-150 mesh로 조절하였고 組成比는 定量하여 확인하였다.

**物理的 混合物의 製造**—MCP와 PVP의 組成비가 1:5(w/w)인 것을 幾何學的 稀釋法에 따라 製造하였다.

**非崩解 Disk의 製造**—MCP 및 1:5MCP-PVP共沈物을 각각 500mg씩 취하여 Stupak<sup>24)</sup>의 방법에 따라 직경 13mm의 disk를 만들어 한면을 남기고 paraffin wax로 被覆하여 plexiglas holder에 끼워서 고정시켰다.

**MCP의 定量**—MCP 100mg을 秤取하여 소량의 methanol에 溶解하고 증류수(pH6.4)를 가하여 ml당 5mcg이 되도록 稀釋하여 272nm에서 吸光度를 測定하여 檢量曲線을 작성하였다 in vitro실험에서의 모들 檢液中的 MCP濃度는 측정된 吸光度의 檢量曲線에서 구하였다.

**溶解度 測定**—過량의 1:2, 1:5 및 1:9(w/w) MCP-PVP 共沈物에 각각 증류수(pH6.4) 100ml를 加하고 200ml 有栓 flask에 넣고 37±0.5°C 항온진탕기에서 진탕하면서 평형상태에 도달한 후 1.0ml씩 취하여 millipore filter(0.45μ pore size)로 여과한 여액중의 MCP濃度를 測定하였다.

**粉末試料의 溶出速度 測定**—MCP, 1:5 MCP-PVP物理的 混合物 및 1:5 MCP-PVP共沈物의 粒子度가 100—150mesh인 분말을 각각 MCP 200mg에 해당량을 秤取하여 정제수 200 ml를 가한 dissolution vessel에 넣고  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 를 유지하면서 150r.p.m으로 교반하여 10, 20, 30, 40, 50, 및 60분에 1.0ml씩 취한 다음 동량의 정제수를 補充하고 millipore filter로 여과한 濾液中の MCP濃度を 測定하였다.

**非崩解 disk의 溶出速度 測定**—MCP와 1:5 MCP-PVP共沈物의 disk(直徑 13mm)를 回轉 disk法<sup>39)</sup>에 의하여 plexiglas holder에 끼워 dissolution basket에 고정시킨 다음 정제수 200 ml를 加하고  $25^\circ$ ,  $37^\circ$  및  $50^\circ\text{C}$ 에서 150r.p.m으로 교반하면서 10, 20, 30, 40, 50 및 60분에 1.0ml씩 取한 後 同量의 정제수를 보충하고 millipore filter로 濾過한 濾液中の MCP濃度を 測定하였다.

**T. L. C.**—MCP 및 PVP 각 20mg과 1:5 MCP-PVP共沈物 및 1:5 MCP-PVP物理的 混合物 각 100mg을 methanol 5ml에 용해한 용액  $5 \times 20$  silicagel 60 F<sub>254</sub> plate에 spotting하여 乾燥한 다음 溶媒 buthanol : acetic acid : water(4:1:1)에서 展開시킨 다음 紫外線 下에서 확인하였다. 또 1:5 MCP-PVP共沈物과 1:5 MCP-PVP物理的 混合物의 溶解度를 측정한 後 殘査를 濾過 乾燥한 것. 各 100mg에 對하여도 同一한 方法으로 確認하였다.

**UV absorption spectra**—MCP  $10\mu\text{g/ml}$ , PVP  $50\mu\text{g/ml}$ , 1:5 MCP-PVP共沈物  $60\mu\text{g/ml}$  및 1:5 MCP-PVP物理的 混合物  $60\mu\text{g/ml}$ (溶媒는 0.5% methanol水溶液을 使用하였다)에 對하여 200~350nm에서 吸光度를 測定하였다.

**X-Ray diffraction**—Norelco X-ray diffractometer로서 Cu Ka  $30-50\text{prop } 1.5 \text{ Kv att } 5\text{bl O. T. C. Z scan speed } 20/\text{min}$  下에서 MCP와 1:5 MCP-PVP共沈物의 X-ray diffraction을 確認하였다.

**IR spectra**—Perkin-Elmer 157 IR spectrophotometer를 使用하여 KBr disk法에 依하여 MCP, PVP, 1:5MCP-PVP共沈物 및 1:5 MCP-PVP物理的 混合物에 對한 IR spectra를 檢討하였다.

**NMR spectra**—1:5 MCP-PVP共沈物과 1:5 MCP-PVP物理的 混合物에 對하여 檢討하였다.

**家兔의 血中MCP濃度測定**—體重 1.9~2.3kg의 健康한 雄性家兔를 일정한 조건하에서 미리 2週日間 사육한 것을 對照群(MCP投與群)과 實驗群(1:5 MCP-PVP物理的 混合物 投與群과 1:5 MCP-PVP共沈物 投與群)으로 나누어 각각 5마리씩으로 하여 實驗前 12시간 絶食한 다음 血中濃度 測定에 사용하였다. MCP檢量線作成은 plasma 1.0ml에 MCP 25mg, 0.1M borate buffer sol. (pH8.0) 20ml 및 bromthymol blue soln. 2.0ml를 넣고 chloroform 20 ml씩으로 3回 추출하여 미리 boric acid ethanol soln. 25ml를 가한 messflask에 넣어 전량 100ml로 하고 MCP가 0.2— $25\mu\text{g/ml}$ 가 되도록 稀釋하여 425nm에서 吸光度를 測定하여 檢量線을 작성하였다.

**血液(plasma)中 MCP濃度測定**—MCP, 1:5 MCP-PVP物理的 混合物 및 1:5MCP-PVP共沈物을 體重 kg당 150mg(MCP해당량)을, 0.25% methyl cellulose溶液에 懸濁시켜 stomach tube를 使用하여 各群마다 투여後 10, 20, 30, 60, 100 및 120分에서 血液 2.5ml씩 採取하여 遠心分離하여 plasma 1.0ml씩 취하여 有栓試驗管에 넣고 以下 b項의 MCP檢量線 作成法에 따라 처리하여 425nm에서 吸光度를 測定하여 檢量線으로부터 MCP濃度を 구하였다.

## 結果 및 考察

溶解度測定—MCP의 溶解度を 증가시킬 목적으로 제조한 1:2, 1:5 및 1:9 MCP-PVP 공침물에 대한 溶解도를 平衡상태가 된 후 측정한 결과는 Table I과 같다.

Table I—Equilibrium Solubility of Metoclopramide in Powder State at 37°, 150r.p.m.

Test System	Time(min)				
	10	20	30	60	180
MCP	0.200	0.267	0.320	0.387	0.480
1:2MCP-PVP coprecipitate	1.040	1.174	1.254	1.254	1.254
1:5MCP-PVP coprecipitate	2.401	2.668	2.668	2.668	2.668
1:9MCP-PVP coprecipitate	3.468	4.083	4.083	4.083	4.083

Table I을 보면 共沈物中の PVP의 量이 增加함에 따라 1:2<1:5<1:9의 順으로 溶解도가 增加하였으며 MCP의 溶解도보다 1:2는 2.6배, 1:5는 5.5배 1:9는 8.5배로 溶解도의 增加를 나타내고 있다.

粉末試料의 溶出速度 測定—MCP와 PVP의 組成비가 1:5인 共沈物과 物理的混合物의 溶出速度를 MCP를 對照로 하여 測定한 결과를 Fig. 1에 나타내었다.

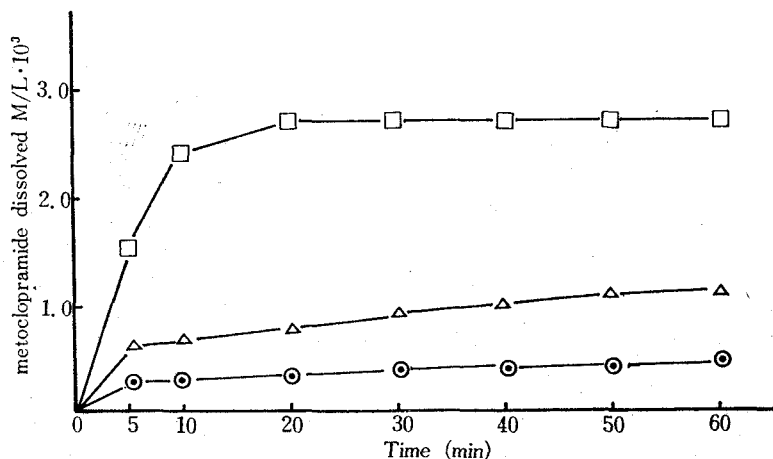


Figure 1—Dissolution rates of metoclopramide in powder state at 37°C. key: ○, pure metoclopramide; △, 1:5 MCP-PVP physical mixture; □, 1:5 MCP-PVP coprecipitate.

Fig. 1의 결과에 나타난 바와 같이 1:5 MCP-PVP 物理的混合物에 있어서 그 溶出速度의 증가는 60분에서 MCP보다 약 2.1배가 增加되었고 1:5 MCP-PVP 共沈物에 있어서는 약 5.5배의 溶出速度의 增加를 나타내고 있다. 또 物理的 混合物에 있어서는 plateau value에 到達하는 시간이 50분이요 共沈物에 있어서는 20분이므로 共沈物이 약 2.5배의 빠른 溶出速度를 나타내고 있다. 이와 같이 溶出되는 藥의 粒子度가 일정함에도 MCP와 1:5 MCP-PVP 物理的 混合物로부터의 溶出速度는 상이하다.

物理的 混合物에 있어서 溶出速度의 약간의 增加는 hydrophobic MCP粒子의 濕潤性을 增加시키는 可溶性 重合體의 능력에 기인하는 것 같다.

共沈物의 경우에 용해도 및 용출속도가 증가하는 것은 보다 活性이며 準安定狀態의 無晶形 또는 多形態의 藥物은 가장 熱力學的으로 안정한 藥物보다 溶解度와 溶出速度가 더 빠르다는 사실로 추리할 때 MCP-PVP共沈物을 製造하는 동안 MCP가 熱力學的으로 活性化되었기 때문<sup>10, 21, 44)</sup>인 것으로 추리된다. 따라서 1:5 MCP-PVP共沈物과 1:5 MCP-PVP物理的 混合物의 溶出特性을 비교해 볼 때 共沈物에 있어서의 溶出速度가 훨씬 크게 나타나고 있다. 이것은 PVP의 단순한 존재로는 溶出速度를 增加시키는데 原因이 되지 못하며 共沈物에 있어서의 PVP의 역할은 어떤 특성을 나타내고 있음을 平衡狀態의 溶解度와 비교해 볼 때 알 수 있다.

**非崩解Disk의 溶出速度 測定**—粉末狀態 시료의 溶出速度 測定 실험에서는 溶出하는 粒子들의 表面積이 시간의 函數로 변하므로 溶出特性도 변화한다. 따라서 表面積이 일정한 崩解하지 않는 disk를 回轉하므로써 (rotating disk method)<sup>44)</sup> MCP의 溶出特性을 測定하였다. 溶出이 transport controlled type인 용해에서는 Noyes-Nernst<sup>45)</sup>式이 적용된다.

$$dc/dt = S/V \cdot D/h(C_s - C) \dots\dots\dots(1)$$

$dc/dt$ , 溶出速度;  $C_s$ , 溶解度;

$S$ , 溶出媒質에 直接 노출되는 藥物의 表面積;

$V$ , 溶出媒質의 容積;  $D$ , 擴散係數;  $h$ , 擴散層의 두께.

表面積이 일정하게 유지되는 동안  $D$ ,  $C_s$ , 및  $h$ 는 一定하며  $C$ 는  $C_s$ 에 비하여 극히 작으므로 Noyes-Nernst式(1)은 (2)式으로 表示되며  $K$ 는 겉보기 0次速度常數이다.

$$dc/dt = K' \cdot C_s = K \dots\dots\dots(2)$$

$$c = Kt \dots\dots\dots(3)$$

一定한 表面積下에서 MCP의 溶解된 量을 시간에 대한 mol濃度로서 Fig. 2, Fig. 3에 나타내었다.

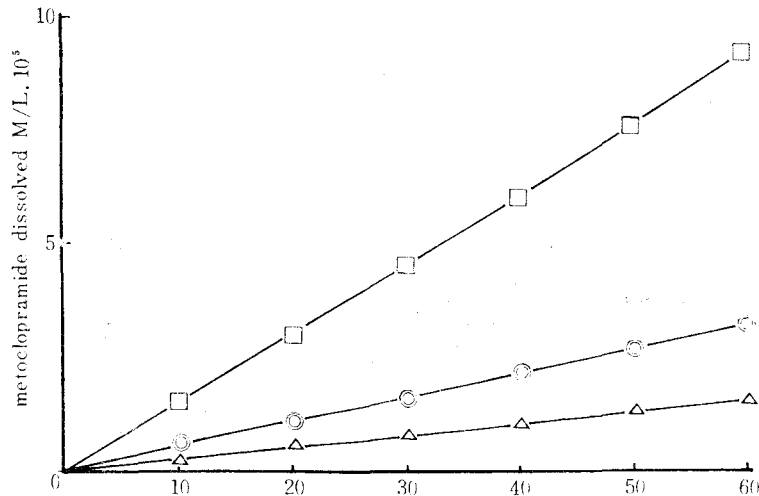


Figure 2—Dissolution rates of metoclopramide from metoclopramide disk.

key: △, 25°; ◎, 37°; □, 50°.

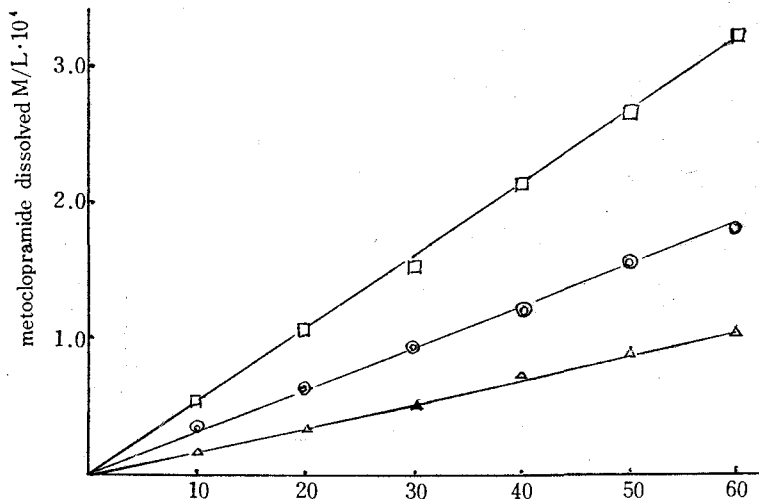


Figure 3—Dissolution rates of metoclopramide from 1:5 MCP-PVP disk.  
key:  $\Delta$ 25°C  $\odot$  37°C  $\square$  50°C

Fig. 2과 Fig. 3의 결과를 보면 Noyes-Nernst식에 잘 일치됨을 알 수 있다. 이들의 결과기 0次速度常數(K)를 150r. p. m. 37°C에서 測定한 값을 最小自乘勾配로부터 구하면 MCP는  $5.3 \times 10^{-7}$  M/min, 1:5 MCP-PVP는  $2.97 \times 10^{-6}$  M/min이다.

1:5 MCP-PVP 物理的 混合物에서는 disk가 곧 崩解되므로 表面積을 일정하게 유지할 수 없으며 따라서 溶出特性을 測定할 수 없었다. 특히 ( $C < 0.1 C_s$ )인 sink condition<sup>46)</sup>下에서

$$\frac{dw}{dt} = \frac{D_s}{h} (C_s - C) \dots (4)$$

$$\frac{dw}{dt} \frac{1}{S} = \frac{D}{h} C_s \dots (5)$$

$$\frac{W}{S} = \frac{D}{h} C_s \cdot t \dots (6)$$

$\frac{W}{S} = G \cdot t \dots (7)$ 이므로 式 (7)로부터 intrinsic rate of dissolution, G를 산출할 수 있으

며 本實驗에서 37°C 150r. p. m.에서 媒質 200ml를 使用했을 때 일정한 제한된 時間 60分 동안에 溶出過程에서 式 (5)의 적용은 가능하였으며 (5)式에 依하여 산출된 값을 Table I에 나타내었다.

Table II—Intrinsic Rate of Dissolution, G, at 37°C

Test system	Intrinsic Rate of Dissolution M/cm <sup>2</sup> ·min
MCP	$3.98 \times 10^{-7}$
1:5 w/w MCP-PVP coprecipitate	$2.26 \times 10^{-6}$

Table I의 결과는 MCP보다 1:5 MCP-PVP共沈物의 intrinsic rate of dissolution이 5.4 배 빠른 것으로 나타나고 있다. 그러므로 共沈物形成에 依하여 增加됨을 알 수 있다.

溶出速度의 溫度에 依한 影響을 보면 MCP와 1:5 MCP-PVP共沈物의 溶出速度를 150r. p. m.에서 溫度를 25°, 37° 및 50°로 하여 측정한 결과를 Fig. 5에서 1/T에 對한 logk의 plot로서 나타내었다.

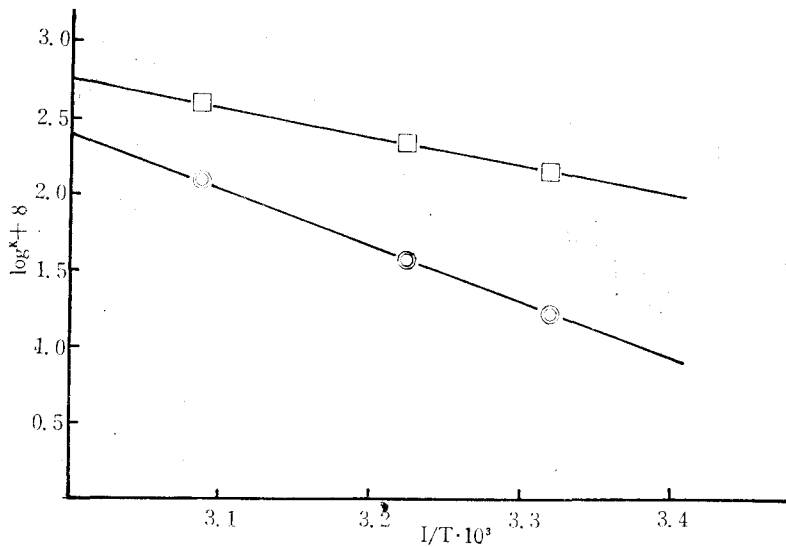


Figure 4—Dependence of rate constant, K, of metoclopramide.

key:  $\odot$ , pure metoclopramide;  $\square$ , 1:5 MCP-PVP coprecipitate.

Fig. 4의 결과는 MCP와 1:5 MCP-PVP共沈物이 温度가 상승함에 따라 비례적으로 溶出速度가 증가되었고 MCP의 直線句配는 1:5 MCP-PVP共沈物의 直線句配보다 훨씬 큰 것으로 나타나고 있으며 또한 이 直線의 句配로부터 活性化 energy를 산출한 값을 Table II에 나타내었다.

Table III—Activation Energy for Dissolution

Test System	Activation Energy for Dissolution, cal/M
MCP	15,061
1:5 w/w MCP-PVP coprecipitate	9,178

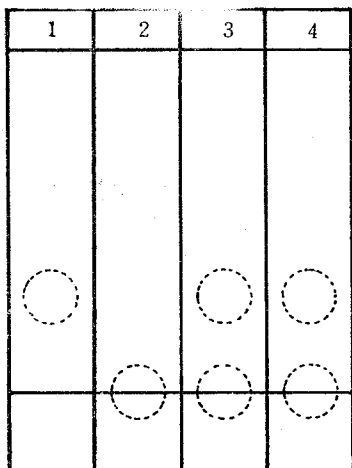
Table III의 결과는 共沈物의 形成에 따라 活性化 energy가 감소함을 나타내고 있다.

T. L. C—MCP( $R_f$ 值 0.29)와 PVP를 대조로 하여 1:5 MCP-PVP物理的 混合物과 1:5 MCP-PVP共沈物에 對한 構造上의 차이점을 TLC法에 依하여 檢討한 결과는 Fig.6 및 Fig.7과 같다.

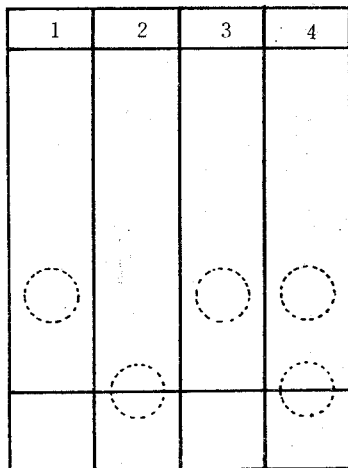
Fig. 5의 결과를 보면 1:5 MCP-PVP物理的 混合物과 1:5 MCP-PVP共沈物에 있어서 동일한 결과를 나타내고 있다.

즉 PVP와 MCP의 존재를 확인할 수 있으며 溶解度測定을 한 殘渣에서는 1:5 MCP-PVP共沈物에서는 PVP와 MCP의 존재를 確認할 수 있으나 1:5 MCP-PVP物理的 混合物로부터는 MCP의 존재는 확인되나 PVP를 확인할 수 없다. 그러므로 共沈에서는 MCP와 PVP가 하나의 結合體로서 작용하는 것이고 物理的 混合物에서는 MCP와 PVP가 각각 단독으로 작용하는 것이라 사료된다.

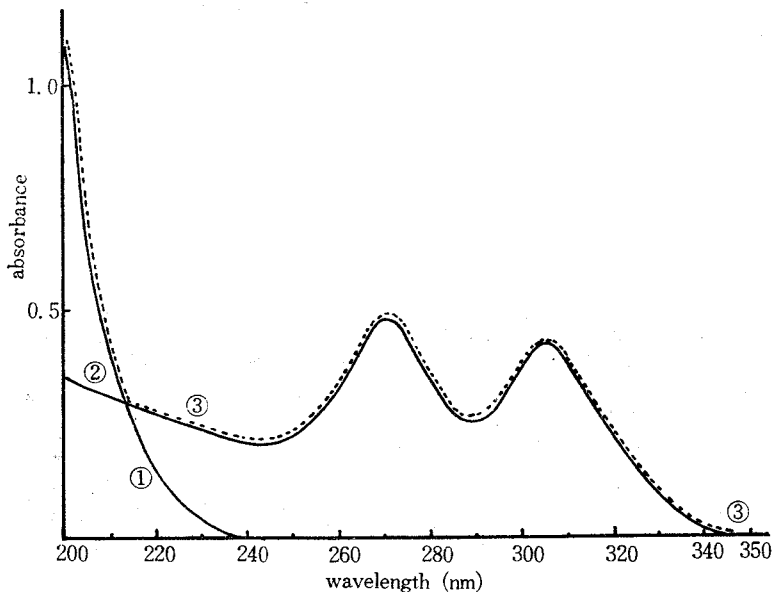
UV absorption spectra—MCP와 PVP를 對照로 하여 1:5MCP-PVP共沈物과 1:5MCP-PVP物理的 混合物에 대한 UV absorption spectra은 Fig. 7과 같다.



**Figure 5**—Thin layer chromatogram of metoclopramide test preparations.  
Key: 1, pure metoclopramide; 2, pure polyvinylpyrrolidone(40,000); 3, 1 : 5 MCP-PVP physical mixture; 4, 1 : 5 MCP-PVP coprecipitate.



**Figure 6**—Thin layer chromatogram of metoclopramide test preparations after solubility experiments.  
Key: 1, pure metoclopramide; 2, pure polyvinylpyrrolidone(40,000); 3, MCP-PVP physical mixture; 4, MCP-PVP coprecipitate.



**Figure 7**—Ultra violet absorption spectra of metoclopramide test preparations.  
key: ①, pure polyvinylpyrrolidone; ②, pure metoclopramide; ③, 1 : 5 MCP-PVP physical mixture and 1 : 5 MCP-PVP coprecipitate.

Fig. 7의 결과에 나타난 바와 같이 MCP는 272nm와 307nm에서 각각 最大吸收値를 나타냈고 PVP는 200nm에서 最大吸收値를 나타내고 있다. 따라서 MCP와 PVP는 各各 다른 Pattern을 나타내었고 1 : 5 MCP-PVP物理的 混合物과 1 : 5 MCP-PVP共沈物에 있어서 용매



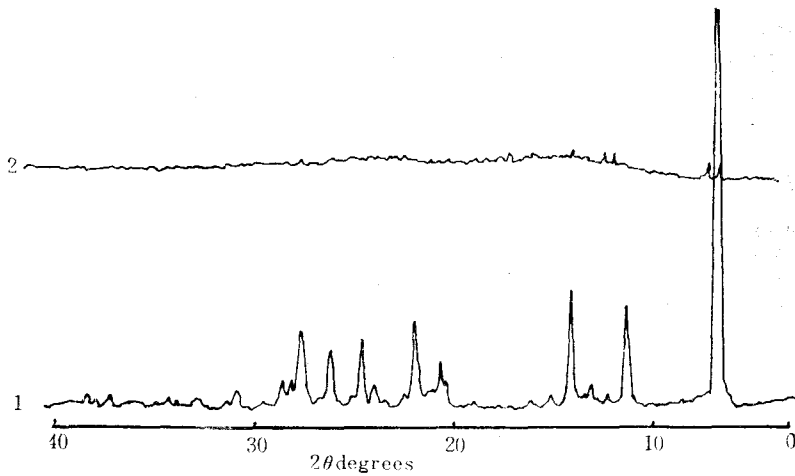


Figure 8—Comparison of X-ray diffraction spectra.

key: 1, Pure metoclopramide; 2, 1:5MCPVP coprecipitate.

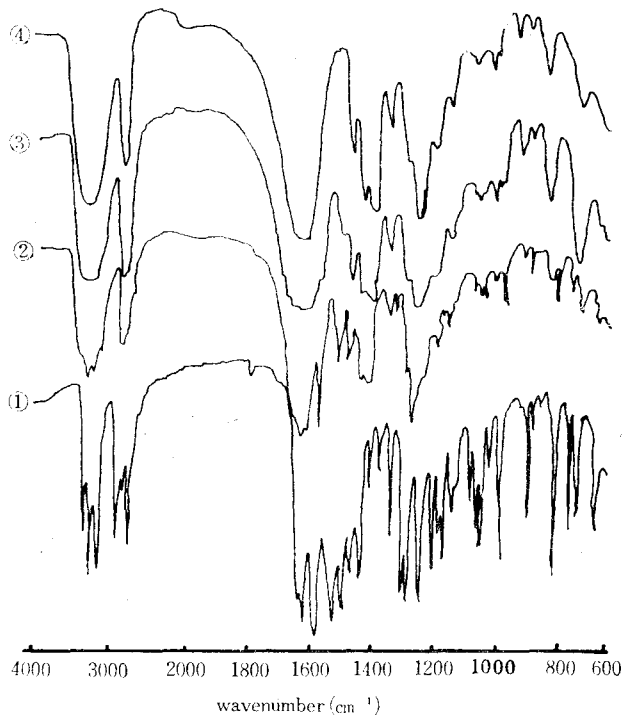


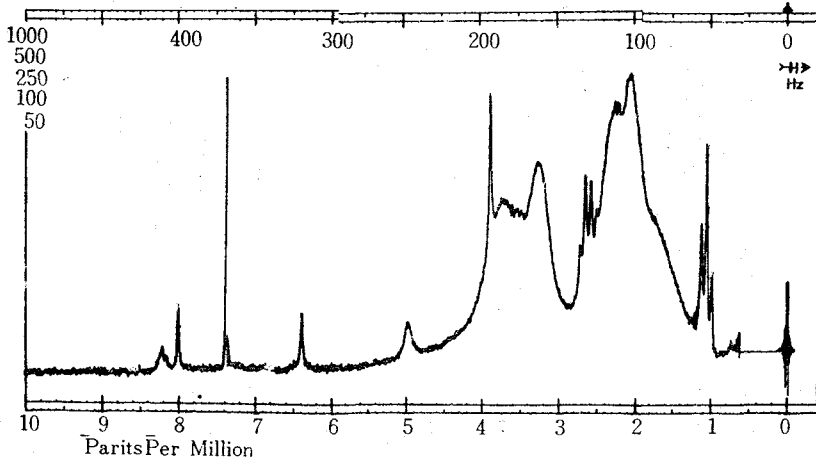
Figure 9—Comparison of Infra-red spectra.

key: ①, Pure metoclopramide; ②, MCP-PVP physical mixture; ③, MCP-PVP coprecipitate; ④, Polyvinylpyrrolidone 40,000.

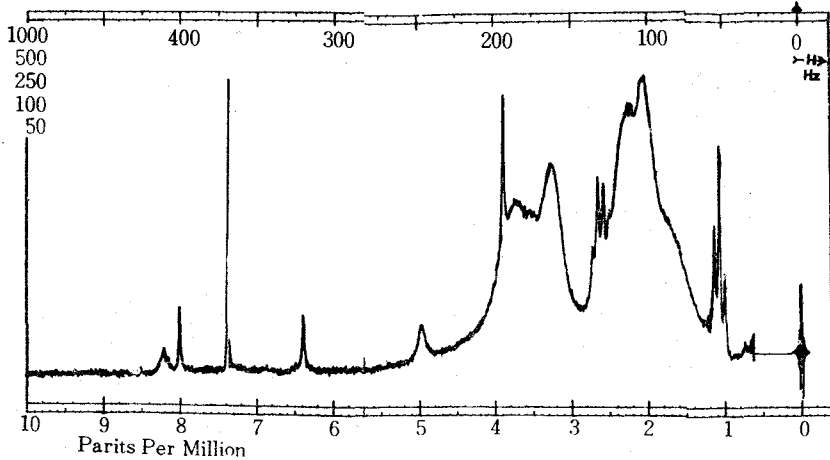
에 의하여 MCP와 PVP間的 結合이 쉽게 끊어지는 것으로 사료된다.

**X-Ray diffraction**—MCP를 對照로 하여 1:5 MCP-PVP共沈物의 X-ray diffraction을 Fig. 8에 나타내었다. Fig. 8의 결과를 보면 MCP는 結晶形이나 1:5MCP-PVP共沈物은 無晶形임을 알 수 있다.

**IR spectra**—MCP와 PVP를 對照로 하여 1:5 MCP-PVP物理的 混合物과 1:5MCP-PVP共沈物에 대한 IR spectra결과를 Fig. 9에 나타내었다.



**Figure 10**—NMR spectrum of 1:5 MCP-PVP coprecipitate.



**Figure 11**—NMR spectrum of 1:5 MCP-PVP physical mixture.

Fig. 11 및 Fig. 12의 結果를 보면 共沈物과 物理的 混合物이 동일한 Spectrum pattern을 나타내고 있으므로 methanol 溶媒에서 MCP와 PVP의 어떤 結合은 쉽게 끊어지는 것으로 사료된다.

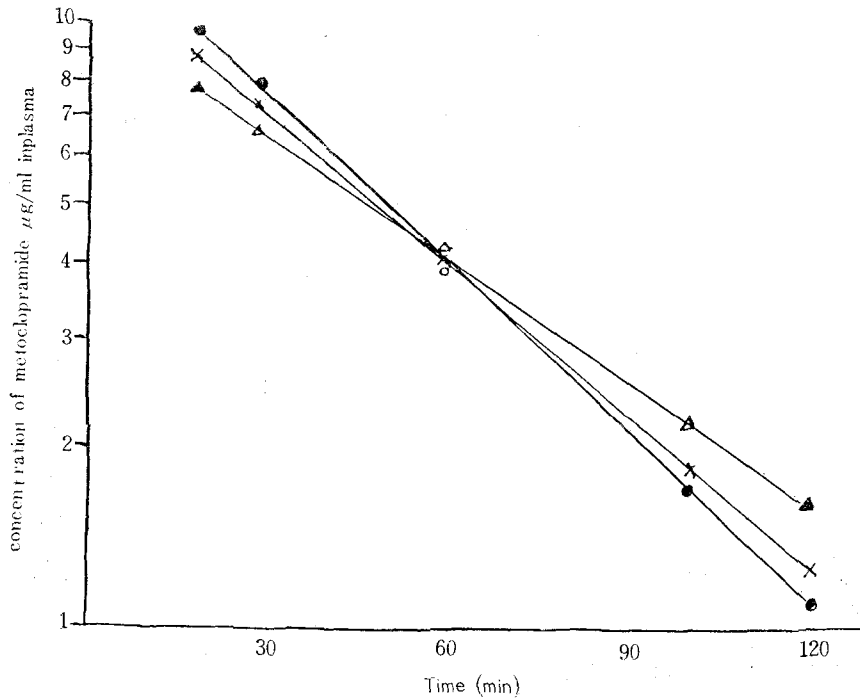
Fig. 9에 나타난 MCP IR spectrum은  $3340\text{cm}^{-1}$ 와  $3270\text{cm}^{-1}$ 에서는 第一級 amine의 NH伸縮振動.  $3170\text{cm}^{-1}$ 에서 第二級 amine의 NH伸縮振動  $2770\text{--}2930\text{cm}^{-1}$ 에서 脂肪族CH伸縮振動 및  $1640\text{cm}^{-1}$ 과  $1625\text{cm}^{-1}$ 에서 第二級 amide의  $>C=O$ 伸縮振動的 흡수대가 관찰되고 PVP IR spectrum은  $1650\text{cm}^{-1}$ 에서  $>C=O$ 伸縮振動과  $2920\text{cm}^{-1}$ 에서 脂肪族 CH伸縮振動的 흡수대가 확인되며  $3200\text{--}3500\text{cm}^{-1}$ 에서의 OH伸縮振動은 PVP에 흡착된 水分에 의한 것으로 思料된다.

MCP와 PVP의 IR spectrum을 대조로 한 物理的 混合物의 IR spectrum에서는 MCP와 PVP의 존재를 認知할 수 있고 共沈物에 있어서는  $3350\text{cm}^{-1}$ 과  $1650\text{cm}^{-1}$ 에서의 吸收帶가 폭

이 넓어지고 둔화되었으며 이러한 변화는 MCP의 amine group과 PVP의 carbonyl group 사이의 分子間結合 즉 會合이 된 것으로 推定할 수 있다.

**NMR spectra**—1:5 MCP-PVP共沈物과 1:5 MCP-PVP物理的 混合物의 NMR Spectra를 Fig. 10과 Fig. 11에 나타내었다.

**家兎의 血中濃度 測定**—1:5 MCP-PVP共沈物의 吸收를 평가하기 위하여 MCP를 대조로 1:5 MCP-PVP共沈物, 1:5 MCP-PVP物理的 混合物를 家兎에 經口投與하여 血中濃度を 測定한 결과는 Fig. 12와 같다.



**Figure 12**—Concentration in plasma after oral administration of metoclopramide in rabbits given  $150\text{mg kg}^{-1}$  (mean of 5 subjects).

key: □-□, 1:5 MCP-PVP coprecipitate; △-△, 1:5 MCP-PVP physical mixture; ◎-◎, pure metoclopramide

Fig. 12에서 보는 바와 이같은 吸收量은 최초로 1:5 MCP-PVP共沈物이 최대치를 나타내며 다음이 1:5MCP-PVP物理的 混合物이고 다음이 MCP의 順이다. 또한 最高吸收値는 모두 20分으로 동일한 시간에 나타났으며 그 後 速히 濃度가 감소함을 보여주고 있다. 排泄速度는 1:5MCP-PVP共沈物이 제일 빠르고 다음이 1:5MCP-PVP 물리적 混合物이고 다음이 MCP의 順이다.

血中濃度の 감소로부터 구한 消失速度와 生物學的 半減期를 Table IV에 나타내었다.

Table IV의 結果와 같이 排泄速度는 1:5MCP-PVP가  $2.30 \times 10^{-2} \text{min}^{-1}$ 으로 제일 빠르고 反對로 生物學的 半減期는 MCP가 제일 길며 그 값은 41.4min이다. 이 값은 Bakke 및 Segura<sup>47)</sup>의 測定値 45.2min과 거의 비슷한 값을 보이고 있다.

**Table IV**—Elimination Constant and Half-Life of MCP in Plasma after Oral Administration in Rabbits Given 150mg kg<sup>-1</sup>

Test System	Elimination Constant (min) <sup>-1</sup>	Half-life(min)
MCP	$1.67 \times 10^{-2}$	41.4
1:5 w/w MCP-PVP physical mixture	$2.01 \times 10^{-2}$	34.4
1:5 w/w MCP-PVP coprecipitate	$2.30 \times 10^{-2}$	30.1

## 結 論

metoclopramide의 溶解度를 증가시키기 위하여 polyvinylpyrrolidone (M.W. 40,000)과 共沈物을 製造하고 이에 대한 溶解度, 物理化學의 特性 및 家兎에 대한 血中濃度를 實驗한 결과 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. metoclopramide-polyvinylpyrrolidone 共沈物에서 metoclopramide에 대한 polyvinylpyrrolidone 의 비율이 증가함에 따라 溶解度가 증가하였다.
2. 表面積이 일정한 非崩解 disk의 溶出特性은 Noyes-Nernst式에 일치하였다.
3. intrinsic rate of dissolution G는 37°C에서 metoclopramide는  $3.98 \times 10^{-7} \text{M/cm}^2 \text{min}$ 이고, 1:5 metoclopramide-polyvinylpyrrolidone 共沈物은  $2.26 \times 10^{-6} \text{M/cm}^2 \text{min}$ 이었다
4. 活性 energy는 metoclopramide는 15,061cal/M이고 1:5 metoclopramide-polyvinylpyrrolidone共沈物은 9,178cal/M이다. 共沈物이 형성됨에 따라 活性 가 감소하였다.
5. X-ray diffraction은 metoclopramide는 結晶形인데 反하여 1:5 metoclopramide-polyvinylpyrrolidone共沈物은 無晶形이었다.
6. IR spectrum을 物理的 混合物과 비교하였을 때 共沈物에 있어서 metoclopramide와 polyvinylpyrrolidone間에 分子間 會合이 이루어졌다고 認定되었고 이 結合은 methanol 溶液에서 쉽게 分해됨을 확인하였다.

## 文 獻

- 1) W.L. Chiou and S. Riegeluman, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1505 (1969)
- 2) B. Katchen and S. Symchowicz, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1108 (1967)
- 3) S. Symchowicz and B. Katchen, *ibid.*, **57**, 1383 (1968)
- 4) M. Rowland, S. Riegelman and W.L. Epstein, *ibid.*, **57**, 984 (1968).
- 5) Wagner, J.G., *J. Pharm. Sci.*, **50**, 359 (1961)
- 6) Levy, G., *Am. J. Pharm.*, **135**, 78 (1963)
- 7) Lees, K.A., *Pharm. J.*, **239** (1963)
- 8) H. Sekikawa, M. Nakano and T. Arita, *Yakugaku Zasshi*, **98**, 62 (1978)
- 9) R.K. Reddy, S.A. Khail and M.W. Gouba, *J. Pharm. Sci.*, **65**, (12), 1753 (1976)
- 10) E.I. Stupak and T.R. Bates, *J. Pharm. Sci.*, **62**, (11), 1807 (1973)
- 11) A.H. Goldberg, M. Gibaldi, and J.L. Kanig, *J. Pharm. Sci.*, **55**, (5), 482 (1966)
- 12) K. Sekiguchi, N. Obi, and Y. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, (2), 134 (1964)
- 13) K. Sekiguchi, and N. Obi, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866 (1961)

- 14) A.H. Goldberg, M. Gibaldi and J.L. Kanig, *J. Pharm. Sci.*, **55**, (5), 487(1966)
- 15) J.H. Ficher, *J. Pharm. Sci.*, **57**, (11) 1825 (1968)
- 16) Gibaldi, M., Peldman, S., Bates, T.R., *J. Pharm. Sci.*, **57**, 708 (1968)
- 17) A.J. Aguiar, J.K.R.C. Jr., A.W. Kinkel and J.C. Samyn, *J. Pharm. Sci.* **56**, 847(1967)
- 18) A.S. Geneidi, A.A. Ali and R.B. Salama (1976), CAIROUNIV., EGYPT 114.
- 19) K. Sekiguichi and N. Obi, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 886 (1961)
- 20) T. Tachibana and N. Nakamura, *Kolloid Z. Polym.*, **203**, 130 (1965)
- 21) M. Mayersohn and Gibaldi, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 1323 (1966)
- 22) P. Simonelli, S.C. Mehta and W.I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 1323 (1966)
- 23) W.L. Chiou and S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1505 (1969)
- 24) E.I. Stupak and T.R. BATES, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 400(1972)
- 25) W.L. Chiou and S. Niazi, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 581 (1966)
- 26) T.R. Bates, *J. Pharm. Pharmac.*, **21**, 710 (1969)
- 27) A.H. Goldberg, Gibaldi, J.L. Kanig and M. Mayersohn, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 581(1966)
- 28) D.J. Allen and K.C. Kwan, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1190(1969)
- 29) R.G. Stoll, T.R. Bates, K.A. Nieforth and J.Swarbrick, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1457(1969)
- 30) W.L. Chiou, *ibid.*, **60**, 1406 (1971)
- 31) W.L. Chiou and S. Niazi, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1337 (1971)
- 32) E.I. Stupak and T.R. Bates, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 400 (1972)
- 33) A.P. Simonelli, S.C. Mehta and W.I. Higuch, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 355 (1976)
- 34) H. Matsumaru, S. Jsuciya and T. Hosono, *Chem. Pharm., Bull.*, **22**, 2504 (1977)
- 35) M. Wildermann, *Z. Physik. Chem.*, **66**, 445 (1909)
- 36) K. Florey, "Analytical profiles of Drug Substances," **1**, 408 (1972)
- 37) Y.I. Kim(1978) Biopharmaceutical Study on Rifampicin Polyvinylpyrrolidone coprecipitate. Chung-Ang Univ.
- 38) O.I. Corrigan, R.F. Timoney and M.F. Shelan, *J. Pharm. Pharmacol.*, **27**, 759(1975)
- 39) 新醫藥品과 그 試驗法 日本公定書協會編, 380 (1973)
- 40) 醫藥品要覽 藥業時報社 598 (1976)
- 41) National Formulary 580 (1970)
- 42) A.J. Aguiar and J.E. Zelmer, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 983 (1969)
- 43) I.K. Jeon, M.H. Lee and S.K. Kim, *J. Korean Pharm. Sci.*, **6**, 58 (1976)
- 44) G. Levy and B.A. Sahli, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 58 (1962)
- 45) Millo Gibaldi and H. Weintraub, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 832 (1968)
- 46) J.G. Wagner, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1253 (1969)
- 47) O.M. Bakke and J. Segura, *J. Pharm. Pharmac.*, **28**, 32 (1976)