

# Enhancement of Dissolution from Pharmaceutical Preparation of Hydrophobic Drugs ( II )

Sulpiride-Polyethylene Glycol  
Coprecipitates의 溶出速度에 관한 研究

具 永 順

梨花女子大學校 藥學大學

## Dissolution Rates of Sulpiride-Polyethylene Glycol Coprecipitates

Young Soon Ku

(Received May 5, 1983)

Coprecipitates of sulpiride and polyethylene glycol (PEG) decrease the dissolution rate of sulpiride and the degree of decrease is reversely proportional to molecular size of PEG and proportional to increase of PEG ratios in coprecipitates.

The physical mixtures of sulpiride and PEG increase the dissolution rate of sulpiride.

非經口로 投與된 藥劑는 吸收過程을 거쳐 體循環血에 들어가 그 藥效를 發現하게 된다. 適用하는 醫藥品이 難溶性일 때는 그 藥劑의 溶出速度가 律速段階인 경우가 많으며 難溶性 藥物의 溶出速度 및 溶解度는 製劑의 安定性, 體內吸收 調節과 함께 drug delivery system에서 의 藥物放出調節과 관련하여 藥劑의 製劑設計에서 주요 研究課題로 되어 있다.

難溶性 藥物의 溶出速度增大를 위한 藥劑學的 方法으로는 醫藥品의 粒子度調節<sup>1)</sup>, polymorphism의 應用<sup>2)</sup>,  $\beta$ -cyclodextrin과의 包接化合物形成<sup>3)</sup>, 水溶性 carrier와의 solid solution

College of Pharmacy, Ewha Womans University

이 研究는 1982年度 梨花女子大學校 韓國生活科學研究院의 研究費로 이루어진 것임.

形成<sup>4)</sup>에 의한 方法들에 관한 연구가 보고되고 있다.

著者は 難溶性인 sulpiride[5-(aminosulfonyl)-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidiny) methyl]-2-methoxybenzamide]의 溶出速度에 관한 연구의 一環으로 前報<sup>5)</sup>에서 親水性 高分子化合物인 polyethylene glycol(PEG)의 重合도와 sulpiride의 polymorphs간의 transformation의 관계를 究明하였다.

本 研究는 이의 계속으로 sulpiride와 PEG와의 coprecipitate와 physical mixture와의 溶出速度의 관계를 연구하여 PEG의 重合度 및 共沈比率와 溶出速度와의 관계에서 얻은 知見을 報告코자 한다.

## 實驗 및 方法

試藥—sulpiride (Fujisawa Pharm. Co.), polyethylene glycol 20000, polyethylene glycol 6000(KPN), polyethylene glycol 4000 (KPN),

試驗裝置—Dissolution test system (Hanson research corporation) 및 spectrophotometer (Beckman DU 8)를 연결하여 연속 측정할 수 있는 장치를 사용하였다.

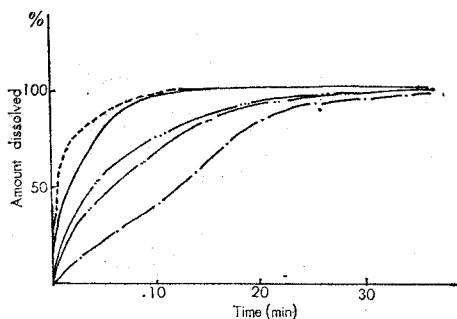
**Coprecipitate의 調製**—Sulpiride-polyethylene glycol의 coprecipitates(重量比 1:1, 1:2, 1:3, 및 1:5)는 각 해당량을 methanol을 溶媒로 하여 solvent method<sup>6)</sup>로 調製하였다. Methanol에 녹인 후 40°C 減壓下에서 methanol을 증발시키면 粘稠性的 半透明한 乾燥物이 남는다. 이 coprecipitate를 眞空 乾燥器에서 恒量이 될 때까지 건조시키고 篩分하여 20~30mesh의 粒子를 사용하였다.

Sulpiride와 polyethylene glycol과의 重量比는 coprecipitate 중의 sulpiride를 UV spectrophotometer를 사용하여 290nm에서 측정하여 그 比를 구하였다.

**溶出試驗**—Sulpiride-polyethylene glycol coprecipitates(1:1, 1:2, 1:3, 및 1:5) 및 physical mixture의 溶출시험은 각 coprecipitate 및 physical mixture는 sulpiride로서 100mg에 해당하는 量을 精確하게 秤量하여 dissolution testing system의 basket에 넣어 溶出 溶媒로는 pH 5.5 인산염 완충액 900ml를 사용하고 Beckman DU 8 spectrophotometer로 290nm에서 연속적으로 吸光度를 측정하여 그 溶出量을 測定하였다.

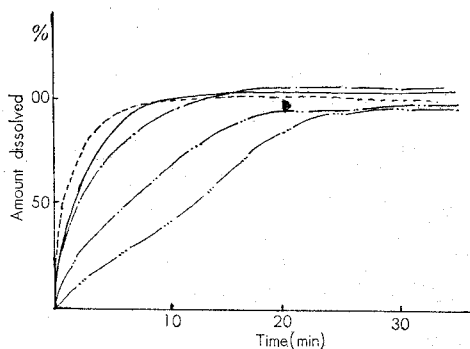
## 結果 및 考察

Polyethylene glycol의 重合도와 sulpiride의 溶出速度와의 관계는 Fig. 1에서와 같다. Sulpiride-PEG coprecipitates는 다른 研究報告들과는 달리 sulpiride 보다 溶出速度는 오히려 減少되며 重量比 1:5의 경우 PEG의 重合도가 작을수록 그 현상은 더 증가한다. 이에 비해 physical mixture는 溶出初期에는 sulpiride 보다 溶出이 빠르게 나타나나 곧 sulpiride



**Figure 1**—Dissolution rates of sulpiride in coprecipitates with PEG due to molecular size of PEG and physical mixture.

Key: —, sulpiride; - · -, PEG 4000 (1:5); - · · -, PEG 6000 (1:5); - · · · -, PEG 20000 (1:5); · · · · ·, physical mixture.



**Figure 2**—Dissolution rates of sulpiride in coprecipitate with PEG 4000 and physical mixture.

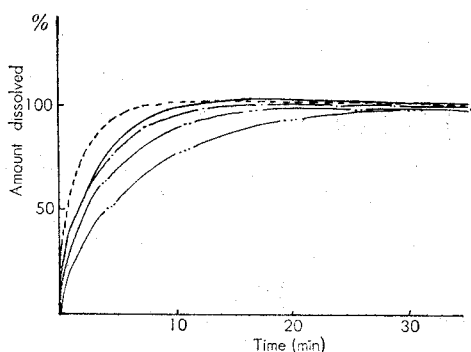
Key: —, sulpiride; - · -, 1:1; - · · -, 1:2; - · · · -, 1:5; · · · · ·, physical mixture (1:1).

와 거의 같은 현상을 보이고 있다(Fig. 1).

Sulpiride에서의 이와같은 현상은 水溶性 高分子物質과의 coprecipitate는 일반적으로 溶出速度 및 溶解度를 증가시킨다는 연구보고와는 다르다.

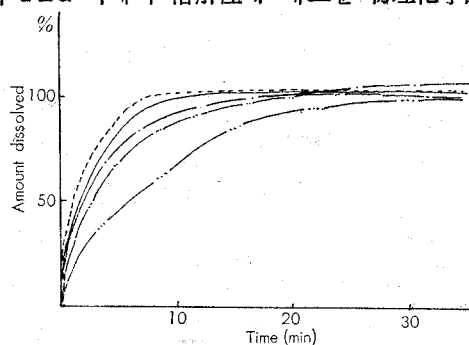
Physical mixture가 溶出速度의 初期段階에서 sulpiride의 용출속도를 증가시키는 것은 親水性이고 水溶性인 PEG가 sulpiride 粒子表面의 濕潤性を 증가시키므로써 일어날 수 있다고 생각된다.

Sulpiride-PEG coprecipitate의 溶出速度가 감소하는 것은 첫째 sulpiride의 分子가 PEG의 分子사이에 dispersion되어 있는 것이 아니고 entrap되어 있어서 溶出速度가 감소되거나 또는 sulpiride 分子가 PEG matrix에 entrap되어 PEG 자체의 溶解性에 새로운 物理化學的



**Figure 3**—Dissolution rates of sulpiride in coprecipitates with PEG 6000 and physical mixture.

Key: —, sulpiride; - · -, 1:1; - · · -, 1:2; - · · · -, 1:5; · · · · ·, physical mixture(1:1).



**Figure 4**—Dissolution rates of sulpiride in coprecipitate with PEG 20000 and physical mixture.

Key: —, sulpiride; - · -, 1:1; - · · -, 1:2; - · · · -, 1:5; · · · · ·, physical mixture (1:1).

현상이 일어나 溶出速度의 감소가 있을 것으로 가정할 수 있다고 사료된다. 그것은 Fig. 2에서 polyethylene glycol 4000의 coprecipitate가 PEG의 배합비율이 클수록 용출속도가 지연되는 것으로 보아 가정할 수 있다.

Sulpiride와 같이 水溶性 高分子物質과의 coprecipitate가 難溶性 藥物의 溶出速度를 감소시키는 현상에 관하여는 앞으로 그 원인을 究明하는 연구가 있어야 할 것이다.

Fig. 3 및 4에서는 polyethylene glycol 6000 및 20000의 경우이며 polyethylene glycol 4000에서와 같이 뚜렷하지는 않지만 Fig. 2에서와 마찬가지로 coprecipitate의 용출속도를 감소시킨다.

Table I은 PEG 4000 coprecipitate의 50%가 용출되는데 소요되는 시간을 측정한 것이며 PEG 4000의 비율이 클수록 시간이 연장됨을 알 수 있다.

**Table I**—Time of 50% Dissolution of Sulpiride in Case of Polyethylene Glycol 4000 Coprecipitates due to Polyethylene Glycol Ratios

Coprecipitates	Time, min
1 : 1	2.1
1 : 2	5.9
1 : 5	11.8
Sulpiride	1.6
Physical Mixture	0.7

## 結 論

Sulpiride와 polyethylene glycol 類 (4000, 6000 및 20000)와의 coprecipitate의 溶出速度는 sulpiride 자체의 그것보다도 지연되었으며 polyethylene glycol의 重合度가 적을수록 지연 경향이 크다.

謝辭—이 연구를 진행함에 있어서 적극 협력해 주신 서울대학교 대학원 金熙駿 學士에게 감사드립니다.

## 文 獻

- 1) G. Levy, *Am. J. Pharm.*, **135**, 78(1963)
- 2) A.V. Aquiar, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 847(1967)
- 3) K. Uekama, F. Hirayama, Y. Yamada, K. Inaba, and K. Ikeda, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1059(1979)
- 4) L.J. Lesson and J. T. Carstensen, "Dissolution Technology" Am. Pharm. Assoc. Washington D.C. 1974
- 5) Y.S. Ku, *J. Korean Pharm. Sci.*, **12**, 145 (1982)
- 6) W.L. Chiou and S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1505(1969)