

## 인도메타신의 용해도에 미치는 계면 활성제의 영향

金景舜·崔英惠

효성여자대학교 약학대학

(Received March 19, 1984)

### Effect of Surfactants on the Solubility Properties of Indomethacin

Kyung Soon Kim and Young Hye Choe

College of Pharmacy, Hyosung Women's University, Daegu 634, Korea

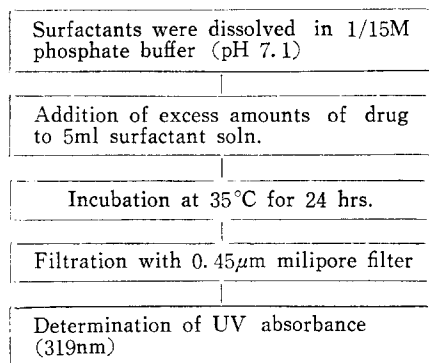
**Abstract**—To improve the solubility properties of indomethacin, a poorly water-soluble drug, some attempts were made with surfactants, such as sodium deoxycholate, sodium laurylsulfate and polysorbate-80. The enhancement effect in solubility was found to be due to the micellar solubilization and dependent on the concentration of surfactants, pH and temperature. The mechanism of interaction was suggested to be attributed to the formation of mixed micelles between the drug and solubilizers.

인도메타신은 관절류마티스 및 비류마티스 염증질환에 널리 사용되고 있는 비스테로이드성 항염증제로서 물에 극히 난용성이다.<sup>1)</sup> 난용성약물을 경구투여할 경우에 대체로 소화관에서의 흡수속도는 그 약물의 용출속도에 의존하게 된다는 사실이 알려짐으로써,<sup>2-3)</sup> 근래에 난용성약물의 용출성을 증대시키려는 한 방안으로 여러가지 가용화방법에 관한 연구에 많은 관심을 기울이게 되었으며, 특히 입자의 크기를 작게하여 표면적을 증대시키는 방법,<sup>4)</sup> 수용성 고분자화합물을 사용하여 공침등의 방법으로 solid dispersion을 만드는 방법,<sup>5-7)</sup> 가용성 complex를 제조하는 방법,<sup>8-10)</sup> 또 계면활성제의 micelle상호작용을 이용한 용해도 증가법<sup>11-15)</sup> 등이 이미 보고된 바 있다. 저자들은 인도메타신을 생체내 투여시 낮은 용해도로 인해 흡수속도가 지연될 뿐만 아니라 심한 위장장애를 일으키는 부작용이 있다는 사실에 착안하여, 그 용해도만 증가시킨다면 bioavailability 개선은 물론 부작용경감도 기대할 수 있으리라 생각되어, 가용화촉진제로서, 생리적 계면활성제인 sodium deoxycholate를 비롯해, 약품제제의 첨가제로서 빈용되어지는 sodium laurylsulfate, polysorbate-80을 사용하여 그 용해도 증가기구 및 그 현상에 영향을 미치는 각종 요인에 대한 계면활성제간의 차이점을 비교검토한 결과를 보고하고자 하는 바이다.

### 實驗方法

**시약**—본 실험에 사용한 시약은 인도메타신(신전약품, 약전품), sodium deoxycholate(SDC; sigma, U.S.A.), sodium laurylsulfate (SLS; 關東化學, 日本) 그리고 polysorbate-80(PS-80; 關東化學, 日本)로서 더 이상 정제하지 않고 사용했으며, 기타 시약은 일급 및 특급시약을 사용했다.

**용해도 측정**—약물의 용해도 측정은 Scheme I에 나타난 바와같이 20mM의 각계면활성제를 포함한 pH 7.1 인산완충액 5ml에 일정과량의 약물을 넣어, 35°C 수욕상에서 가끔 진탕하면서 24시간 방치후, 0.45 $\mu$ m Millipore filter (Millipore, U.S.A.)로 여과하고 그 여액 일정소량을 취



Scheme I-Solubility determination.

또한 pH의 영향을 검토할 때 사용한 완충액은 pH 1.1 (0.1M NaCl-0.1N HCl), pH 3.0 ~5.0 (0.1M citric acid-0.2M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), pH 6.0~8.0 (1/15M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-1/15M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)였다.

**Micelle 상호작용과 분배계수(K)의 산출**—25°C, 35°C, 50°C의 3온도에서 위 용해도법과 동일한 조작을 하여 Millipore filter로 여과한 여액을 다시 micropartition system (MPS-1, Amicon, U.S.A.)<sup>17)</sup>을 사용하여 1,500rpm에서 5분간 원심분리하고 여기에서 얻어진 여액 일정소량을 적절히 희석시켜 UV흡광도를 측정하여 얻어진 인도메타신의 농도를 nonmicellar phase에 분배된 약물의 농도로 하고, 따로 Millipore filter로 여과한 여액 일정량을 취해 얻어진 약물의 전체 용해도로부터 micelle 상호작용%와 분배계수(K)를 다음과 같이 산출하였다.

$$\text{micellar interaction (\%)} = \frac{[D_T] - [D_{NM}]}{[D_T]} \times 100$$

$$K = \frac{[D_M]}{[D_{NM}]} = \frac{[D_T] - [D_{NM}]}{[D_{NM}]}$$

[D<sub>T</sub>]: 약물의 전체 용해도

[D<sub>NM</sub>]: nonmicellar phase에 분배된 약물의 농도

[D<sub>M</sub>]: micellar phase에 분배된 약물의 농도

### 실험 결과 및 고찰

**농도 의존성**—각 계면활성제를 0~40mM까지 농도를 변화시켜 가면서 인도메타신의 용해도에 미치는 영향을 검토하였다.

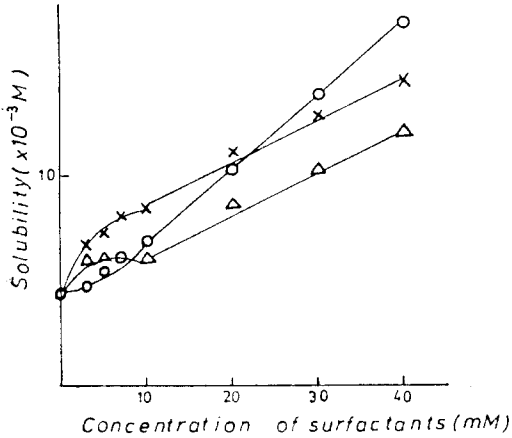
Fig. 1에 나타난 바와같이 10~40mM사이에서는 농도증가와 더불어 용해도가 모두 직선적으로 증가됨을 알 수 있으며, 이는 micellar solubilization에서 흔히 볼 수 있는 현상으로, 계면활성제가 응집하여 micelle을 생성하기 시작하는 CMC 이상의 농도에서는 그 농도증가와 더불어 용해도가 증가됨이 이미 다른 약물에서도 밝혀진 바 있다.<sup>11-14)</sup>

또한 10mM이하의 “nonlinear”부분으로부터 산출한 각 계면활성제의 인도메타신에 대한 CMC는 SDC가 5mM, SLS가 3mM 그리고 PS-80이 3mM로 나타났다. 또한 각 계면활성제의 “linear”부분으로부터 최소사승법에 의해 그 기울기를 계산한 값인 saturation ratio와 그 역수를 Table I에 표시해 두었다.

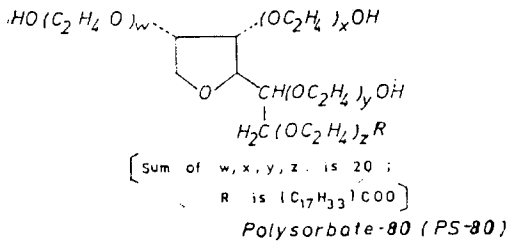
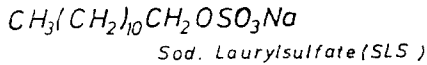
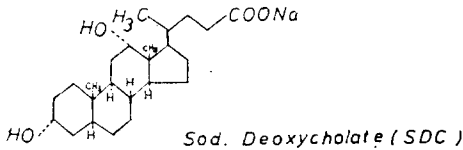
SDC가 0.353으로 가장 크고, 그 다음 PS-80, SLS순이었으며, 이를 다시 역수로 나타낸 값,

하여 적절히 희석시킨 후 319nm에서 Pye-Unicam SP 8-100 type spectrophotometer를 사용하여 흡광도를 측정한 후 용해된 인도메타신의 농도를 산출했다. 또한 방치시간은 예비실험결과 12시간에서 이미 평형상태에 달하였으나 실험편의상 24시간으로 하였다.

따로 계면활성제를 포함하지 않은 인산완충액에 대해서도 위와 동일한 조작을 하여 산출된 약물의 용해도를 대조군으로 하고 계면활성제 용액중의 약물의 용해도와 비교검토했다.



**Fig. 1**—Effect of surfactants concentration on the solubility of indomethacin in pH 7.1 phosphate buffer at 30°C.  
○: SDC, △: SLS, ×: PS-80.



**Fig. 2**—The structures of surfactants used in the experiment.

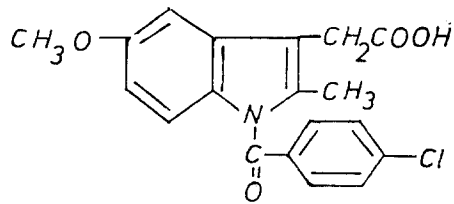
친수성부분을 共有하고 있고(Fig. 3 참조) 또 saturation ratio도 높은 값을 나타내고 있으므로 palisade layer에 침투, 混合 micelle을 生成하여 “polar-nonpolar” 可溶化機構에 의해 溶解되는 것으로 示唆되어진다.

**pH의 影響**—藥物과 micelle 相互作用에 pH가 至大한 役割을 寄與하고 있음은 cetaben의 溶解度 研究<sup>14)</sup>에서도 잘 밝혀져있다.

**Table I**—Maximum solubilizing power of surfactants for indomethacin at 35°C.

Surfactants	Saturation ratio <sup>a)</sup>	Reciprocal of saturation ratio
SDC	0.353	2.83
SLS	0.193	5.18
PS-80	0.207	4.83

a)  $\left(\frac{\text{mole of micellar drug}}{\text{mole of micellar surfactant}}\right)$  was determined from the slope of liner portion of solubilization curve by the least square method.



**Fig. 3**—Indomethacin [1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetic acid].

즉, 藥物 1mole과 상호작용을 한 계면활성제의 mole수를 환산해 보면, SDC가 약 3mole인데 비해, SLS, PS-80은 모두 약 5mole로서, 인도메타신의 SDC micelle에 대한 친화력이 약간 더 강함을 알 수 있겠다. 이는 구조상 두 물질이 다른 2개의 계면활성제보다는 더 유사성을 갖고 있기때문인 것으로 추측되어진다. (Fig. 2, Fig. 3 참조) 또한 계면활성제간의 saturation ratio에 차이를 나타내는 것은 藥物분자와 계면활성제와의 micelle 상호작용의 程度나 作用機構에 基因함이 一連의 담즙산염을 對象으로 그 구조와 物理化學的性質이 각기 다른 수종의 藥物에 대한 可溶化 作用機構 檢討結果에서도 여실이 나타났다.<sup>11)</sup> 인도메타신에서도 구조상 소수성부분과 -COOH의

사용한 pH範圍는 藥物을 生體內 投與했을 경우, 接하는 消化管内 pH환경을 감안해서 pH 1.1 ~ 8.0으로하여 檢討했다.

Fig. 4에서 나타난 바와같이 界面活性劑 3種 모두 pH 1.1~3.0 범위내에서는 거의 溶解作用이 發現되지 않았고, pH 5.0에서 약간 溶解되기 시작해서 그 以上の pH에서는 급격한 溶解度 增加 現象을 보였다. 이와같은 結果의 原因이 인도메타신의 pKa가 4.5로서, pH 5.0을 기준으로 한 藥物自體의 ion狀態가 micelle相互作用에 영향을 미친 것으로 추측되어, 분자형으로 존재하면서도 상당한 micelle相互作用을 나타내는 것으로 밝혀진 아스피린<sup>17)</sup>을 model 藥物로 使用하여 pH 1.1에서 SLS 혹은 PS-80과의 상호작용 有無를 檢討하였다. Table II에 나타난 바와같이 두 可溶化劑 모두 현저한 相互作用을 나타내어, 낮은 pH에서도 강한 micelle形成力이 있음이 示唆되었다. 그럼에도 불구하고 pH 5.0이하에서 인도메타신의 溶解度 增加現象이 나타나지 않는 것은 계면활성제보다는, 藥物 그 自體에 原因이 있는 것으로 생각되어진다. 지방산유도체인 cetaben溶解度研究<sup>14)</sup>에서도 이와같은 樣相을 띠었으며, 또 인도메타신의 可溶化機構가 “polar-nonpolar”입이 밝혀졌으므로 인도메타신의 용해도가 증가되기 위해서는 藥物構造內的 -COOH가 ion型으로 存在해야 할 必要가 있을 것 같다. 다시 말해서, pH 5.0 以上에서는 藥物이 이온화되기 시작하여,

Table II—Micellar interaction of SLS or PS-80 with aspirin at pH 1.1.

Surfactants	Micellar interaction(%)
SLS	59.0
PS-80	50.0

Surfactant: 20mM, drug: 5mM.

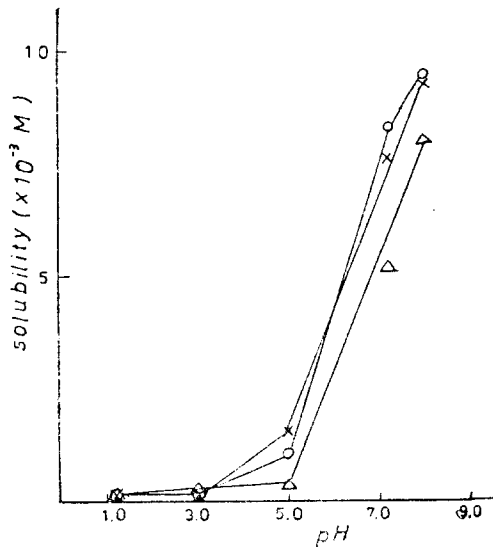


Fig. 4—Effect of pH on the solubility of indomethacin at 35°C.

○: SDC, △: SLS, ×: PS-80.

구조내에 소수성 부분과 친수성 부분을 共有하게 되며, micelle의 palisade layer중에 도입되어 혼합 micelle의 한 구성성분으로 작용하게 되고, 이것은 다시 micelle수를 증가시켜 藥物의 溶解도가 향상되는 것으로 고찰되어진다.

溫度의 影響—藥物단독 뿐만아니라, 可溶化劑 共存時에도 그 溶解도에 溫度가 相當한 影響을 미치고 있음은 이미 밝혀진 事實로서,<sup>18)</sup> 온도 25°, 35°, 50°의 3온도에서 계면활성제의 可溶化力の 有無를 檢討했다.

먼저, Fig. 5는 각 온도에서의 용해도를 plot한 結果이다. 계면활성제를 共存시켰을때 보다는 aqua phase만 存在할 때의 溶解도가 온도의 影響을 더 예민하게 받고 있으며, 이것은 溫度上昇에 의해 熱運動이 증가되므로 藥物分子의 습윤이 增大된 結果, 分子分散의 程度가 增大되어 나타난 結果라 사료되며, 다시 이 現象은 다음에 記述하는 분배계수(K)감소의 한 원인이 되고 있다.

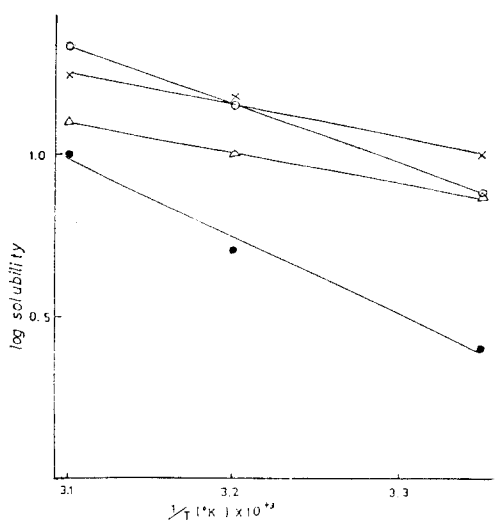
또 界面活性劑 모두 溫度增加와 더불어 그 溶解도는 여전히 增大되는 “positive temperature effect”를 나타내었다. 일반적으로 온도가 상승하면 CMC는 증대되어 micelle形成이 어렵게되고 可溶化力도 저하된다는게 통념이지만,<sup>18)</sup> 여기서 나타난 온도상승에 따른 계면활

**Table III**—Standard thermodynamic functions for the interaction of indomethacin with solubilizers.

Solubilizers	$\Delta H^{\circ a)}$ (Kcal/mol)	$\Delta F^{\circ}$ (Kcal/mol)			$\Delta S^{\circ}$ (Kcal/deg/mol)		
		25°	35°	50°	25°	35°	50°
SDC	-4.8	-3.0	-2.8	-2.8	-6	-6	-6
SLS	-3.5	-3.4	-3.4	-3.5	-0.3	-0.3	0

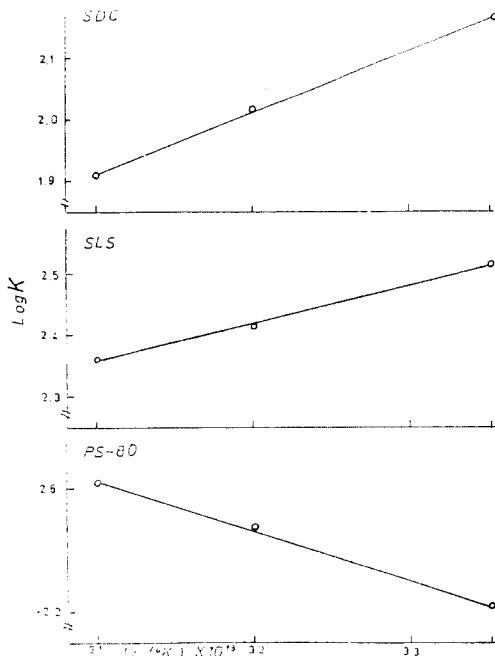
Concentration of solubilizers was all 20mM.

a) Slope of the linear portion of logK vs 1/T determined by the least square methods.



**Fig. 5**—Clausius-Clapeyron type plot.

○: buffer, ○: SDC  
△: SLS, ×: PS-80



**Fig. 6**—Plots of log K versus 1/T for indomethacin in surfactant solutions.

성제의 용해도증대는 micelle size의 감소에 기인하는게 아닌가 생각되어지며, 이 점을 좀 더 확실히 하기위해, 용해도에 관여한 micellar drug의 농도를 추정하기위해 MPS-system을 사용해서, 25°, 35°, 50°에서 micellar phase와 nonmicellar phase에 分布된 藥物의 濃度比, K를 각각 測定했다.

Fig. 6에 나타나 있듯이, PS-80은 온도증가와 더불어 K는 증가했으나, SDC, SLS는 오히려 감소하는 경향을 나타내었다. 이같은 K의 저하현상은, Fig. 5에서 나타난 “positive temperature effect”를 감안할 때, micelle size 감소에 기인하는 것으로 사료되어진다. 이 결과는 또 D. Small<sup>16)</sup> 등의 SDC의 인지질과의 혼합 micell 生成力에 관한 NMR 研究에 의해서도, 온도증가와 더불어 소수성 결합력은 증가하나, ion성 group의 정전기적 반발력증가등의 요인으로 micelle 크기가 감소된다는 사실로부터도 잘 입증이 된다. 이와 더불어 PS-80인 경우, K가 증가하는 이유는 정전기적 반발원인이 되고있는 ion성 group이 구조내에 없기 때문이 아닌가 사료되어진다.

열역학적인 평가—이상의 결과에서 micelle 가용화작용에는 온도가 중요한 역할을 기여하고 있음이 밝혀졌으므로, 계면활성제-약물계의 상호작용을 열역학적인 면에서 다시 검토하여 약물분자의 aqua phase에서 micellar phase로 이행되는 과정에 관여한 에너지를 다음 식에 의해 산출했다. PS-80은 SDC, SLS와 기울기가 다르므로 제외하였다.

$$\log K_1/K_2 = -\frac{\Delta H^\circ}{2.303R} \left( \frac{T_2 - T_1}{T_1 \cdot T_2} \right) \quad (1)$$

( $K_1, K_2$ 는  $T_1$  및  $T_2$ 에서의 partition coefficient)

$$\Delta F^\circ = -2.303 RT \log K \quad (2)$$

$$\Delta S^\circ = \frac{\Delta H^\circ - \Delta F^\circ}{T} \quad (3)$$

Table III에 나타난 바와같이 이 용해과정과 관련된 표준 엔탈피 변화( $\Delta H^\circ$ )는 약물의 결정적자간의 견고한 결합이 절단되면서 외부에 행한 일에서 약물-계면활성제의 complex를 형성할 때 방출하는 에너지의 차로 생각할 수 있으며, 모두 —값을 나타내고 있으므로 발열반응임을 알 수 있으며, 이는 계면활성제에 의한 가용화 반응에서 흔히 볼 수 있는 현상이다.<sup>11)</sup> 또 표준 자유에너지 변화( $\Delta F^\circ$ )가 —값이므로 이 과정이 자발적으로 일어나는 반응을 나타내며, 표준 엔트로피 변화( $\Delta S^\circ$ )는 약물의 결정적자간의 결합이 절단되면서 각 단분자상으로 해방될 때의 엔트로피 변화와 약물-계면활성제간의 complex를 형성하여 다시 질서를 얻을 때 생기는 엔트로피 변화와의 차이로 생각할 수 있으며, 그것이 —로 나타난 것은 micelle 상호작용을 함으로서 주위의 물분자 배열의 질서도가 증가되었기 때문인 것으로 사료된다.

## 結 論

비스테로이드성 소염제로서 극히 난용성으로 알려져 있는 인도메타신의 용해도 증가방안을 생리적 계면활성제인 SDC를 비롯해서 제제학적으로 빈용되고 있는 SLS와 PS-80을 사용하여 검토했다.

실험결과, SDC, SLS와 PS-80의 공존으로 인도메타신의 용해도는 크게 증가되었으며 이러한 현상은 계면활성제의 농도, 온도 및 pH에 의존하는 것으로 나타났다.

또한 pH 영향에 있어서도 사용한 계면활성제 모두 약물이 이온형으로 존재하는 pH범위내에서 급격한 용해도 증가를 나타내어, 가용화기구가 “polar-nonpolar” 상호작용에 의한 것으로 결론지어진다.

## 文 獻

1. 대한약전 4개정, p. 503-504, 보건사회부(1983).
2. K. Kakemi, T. Arita and S. Ohashi, The effects of metal salts and various particle sizes of chloramphenicol on rabbit blood level. *Yakugaku Zasshi* 2, 1468 (1962).
3. S. Miyazaki, T. Yamahira, H. Inoue and T. Nadai, Effect of bile on the absorption of indomethacin and phenylbutazone in rats. *Chem. Pharm. Bull.* 28, 323 (1980).
4. R.M. Atkinson, C. Bedford, K.J. Child and E.G. Tomich, Relationship of extent of absorption of griseofulvin with its surface area. *Nature* 193, 588 (1962).
5. E.I. Stupak and T.R. Bates, Enhanced absorption of digitoxin from orally administered digitoxin-polyvinylpyrrolidone coprecipitates. *J. Pharm. Sci.* 62, 1806 (1973).

6. H. Matsumura, S. Tsuchiya and T. Hosono, Interaction and dissolution characteristics of Ajmaline-PVP coprecipitates, *Chem. Pharm. Bull.* **22**, 2504 (1977).
7. M. Sekikawa, N. Nakano and T. Arita, Dissolution behaviors and gastrointestinal absorption of sulfisoxazole in sulfisoxazole-polyvinylpyrrolidone coprecipitates. *Yakugaku Zasshi* **98**, 62 (1978).
8. K. Uekama, F. Hirazama and N. Takasugi, Soluble complex formation of 6-ethyl-2, 3, 6-tetrahydro-3-methyl-2, 9-dioxothiazole-[5, 4-f]-quinoline-8-carboxylic acid (Tioxacin) with aliphatic amines *Yakugaku Zasshi* **99**, 476 (1979).
9. M. Yoshida, Studies on complexes XVII, XVIII, XIX. *Yakugaku Zasshi* **93**, 149, 737, 1452 (1973).
10. C.K. Kim and H.J. Shim, Soluble complex formation of rifampicin with arginine. *Yakhak Hoeji* **27**, 11 (1983).
11. T.R. Bates, M. Gibaldi and J.L. Kanig, Solubilizing properties of bile salt solutions I,II. *J. Pharm. Sci.* **55**, 191, 901 (1966).
12. A.L. Thakkar and P.B. Kuehn, Solubilization of some steroids in aqueous solutions of a steroidal nonionic surfactants. *ibid* **58**, 850 (1969).
13. A.L. Thakkar, Solubilization of some steroid hormones in aqueous solutions of bile salts. *ibid* **59**, 1499 (1970).
14. S.L. Chow and B.E. Sims, Micellar solubilization of cetaben sodium in surfactant and lipid solutions. *ibid* **70**, 924 (1981).
15. S. Miyazuki, T. Yamahira, Y. Morimoto and T. Nadai, Micellar interaction of indomethacin and phenylbutazone with bile salt. *International J. of Pharmaceutics* **8**, 303 (1981).
16. D.M. Small, S.A. Penkett and D. Chapman, Studies on simple and mixed bile salt micelles by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Biochim. Biophys. Acta.* **176**, 178 (1969).
17. K.S. Kim, T. Kimura and H. Sezaki, Effect of taurine on the gastric absorption of drugs. *J. Pharm. Dyn.* **5**, 509 (1982).
18. 高橋越民, 界面活性劑ハンドブック, 工學圖書, 東京, p.204. (1968)