

溶媒沈着法을 이용한 페닐부타존의 용출速度에 관한 研究

龍 在 益·孫 英 玉

淑明女子大學校 藥學大學

(Received April 6, 1985)

Studies on the Dissolution Rate of Phenylbutazone Deposited on Excipients by Solvent Deposition Method

Yong Jae Ick and Son Young Ok

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140, Korea

Abstract—A dissolution characteristics of phenylbutazone deposited on Avicel and dibasic calcium phosphate by solvent deposition method were studied. The solvent deposition was confirmed by scanning electron microscopy. Avicel was superior to dibasic calcium phosphate as excipient in dissolution rate. Total amount of phenylbutazone dissolved from Avicel deposition system at 30minutes were enhanced 1.2~1.6 times compared with physical mixtures of them. The dissolution rate of 10% solvent deposition system was highest and that of 75% solvent deposition system was lowest in Avicel system and dibasic calcium phosphate system. Dissolution profile of commercial products was dependent on manufacturing conditions and dissolution rate of 10% Avicel system was greater than that of commercial products.

生體에 投與된 藥劑는 吸收過程을 거쳐 體循環血에 들어감으로써 그 藥効를 發現하게 된다. 특히 難溶性 藥物을 經口投與할 때 대부분의 경우 그 藥物의 溶出速度가 消化管 吸收過程에서 律速段階가 되며 溶出性의 差가 藥物의 生體內利用率에 현저한 영향을 미치므로 難溶性 藥物의 溶解度 및 溶出速度의 증진은 生物學的 利用率에서 매우 重要하다.¹⁻⁸⁾ Noyes-Whitney와 Nernst^{9,10)}의 式에서 나다난 바와 같이 溶出速度를 調節하는 여러 物理化學的 因子的 條件들을 변경하거나 또는 可溶性鹽, 結晶多形, 無結晶, 水和物이나 溶媒和化合物, 共融物과 共沈 등의 方法을 利用하여 溶出速度를 변화시킬 수 있다.¹¹⁻¹⁴⁾ 溶出速度를 증진시키는 또 하나의 方法으로 溶媒沈着法이 利用되고 있는데 Termansen¹⁵⁾이 메칠테스토스테론의 舌下劑를 만드는데 이 方法을 사용하여 양호한 吸收性을 보이는 微粒子の 메칠테스토스테론을 얻었으며, Monkhouse 등^{16,17)}은 醫藥品을 微分化된 吸着劑의 表面에 分散시키면 分子微分化를 할 수 있고 빠른 溶出을 관찰할 수 있다고 보고하였다. 또한 具 등¹⁸⁾은 溶媒沈着法을 利用하여 인도메타신의 溶出速度 增加에 대해 보고한 바 있다. 著者 등은 難溶性이며 消炎鎮痛劑로 사용되어지는 페닐부타존^{19,20)} (4-butyl-1,2-diphenyl-3,5-pyrazolidinedione)을 溶媒沈着法을 利用하여 아세톤溶媒 中에서 결정셀룰로스²¹⁾ 및 인산일수소칼슘²²⁾ 表面에 페닐부타존을 沈着시킨 Solvent Deposition System(SDS)의 確認 및 溶出速度를 測定하였고 그 結果를 市販製劑와 比較檢討하였다.

實 驗 方 法

試料 및 試藥—페닐부타존(U.S.P. XX Apwest, Germany), 결정셀룰로스(J.P. X. Asahi Chem.

Japan), 인산일수소칼슘(G.R. Wako Pure Chem), 아세톤(G.R. Junsei Chem), 인공장액(U.S.P. XX) 및 시판 페닐부타존 제제(시판품 중 제조회사별로 a, b, c 3종)를 사용하였다.

實驗機器—용출시험장치(Eyela DE-IS, Japan), 紫外可視部흡광광도계(Hitachi M200-20, Japan), 走査전자현미경(Hitachi X-650, Japan), Milipore여지(0.45 μ m Whatman, Japan) 및 Magnetic Stirrer(Corning PC-101, U.S.A) 등을 사용하였다.

Solvent Deposition System(SDS)의 調製—主藥으로 페닐부타존을, 賦形劑로는 결정셀룰로스 및 인산일수소칼슘을 사용하였다. 賦形劑에 대한 페닐부타존의 중량 %가 각각 2, 10, 30, 50 및 75%가 되게 取하여 300ml용량의 비이커에 넣고 이의 약 5배량의 아세톤에 溶解시킨 후 이 溶液을 常溫에서 賦形劑에 소량씩 가하면서 계속 교반하여 溶媒를 揮散시킨 試料를 70mesh(200 μ m)의 체를 통과시켜 실험에 사용하였다.

SDS의 確認—走査현미경(SEM)을 사용하여 主藥인 페닐부타존과 賦形劑인 결정셀룰로스, 인산일수소칼슘 및 각각의 賦形劑에 沈着시킨 SDS의 사진촬영을 하였다.

SDS中에 含有된 페닐부타존의 定量—K.P IV²³⁾에 준하여 定量하였다.

物理的 混合物의 製造—페닐부타존 含量百分率이 2, 10, 30, 50 및 75%가 되게 페닐부타존과 결정셀룰로스 및 인산일수소칼슘을 幾何學的 稀釋法으로 物理的 混合物를 製造하였다.

SDS의 溶出速度 測定—U.S.P XX²⁴⁾에 준하여 溶出速度를 測定하였다. 인공장액(효소제거)을 溶媒로 하여 페닐부타존 100mg을 정밀히 달아 1, 2, 3, 5 및 10 γ /ml의 농도로 한 후 264nm에서 吸光度를 測定하여 檢量曲線을 求하여 回歸式 $Y=0.06674x+3.0748 \times 10^{-3}$ 을 얻었다.

溶出實驗方法은 回轉바스켓法²⁵⁾을 준용하여 회전속도 100r.p.m에서 溶出溶媒를 인공장액(효소제거) 900ml로 하였다. 페닐부타존 100mg 相當量의 SDS를 정확히 평량하여 바스켓에 넣고 液溫은 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 를 유지하였다. 試料로 부터의 페닐부타존 溶出量은 결정셀룰로스系에 경우는 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25 및 30분에, 인산일수소칼슘系의 경우는 1분, 5분, 10분부터 60분까지는 10분간격으로 60분부터 180분까지는 20분간격으로 각각 2.0ml의 檢液을 取하여 milipore여지로 여과하고 264nm에서 吸光度를 測定하였다. 採取한 檢液대신에 곧 새로운 溶出溶媒를 加하여 溶媒의 量을 一定하게 유지시켰다. 市販製劑와의 溶出速度 比較는 調製되어진 SDS試料를 페닐부타존 100mg해당량 取하여 1호캡셀에 충전한 것과 3種의 페닐부타존 시판캡셀제를 前記한 溶出實驗方法에 따라 溶出速度를 測定하였다.

實驗結果 및 考察

SDS의 確認—Fig. 1a~1d는 主藥인 페닐부타존, 賦形劑인 결정셀룰로스와 페닐부타존을 아세톤 溶媒 中에서 결정셀룰로스 및 인산일수소칼슘의 表面에 沈着시킨 S.D.S.의 代表的인 SEM 사진이다.

Fig. 1a는 針狀의 結晶모양인 페닐부타존으로 그 表面이 平滑함을 알 수 있었다. Matrix로 사용한 결정셀룰로스의 表面 또한 平滑하였다. (Fig. 1b) 그러나 Fig. 1c는 페닐부타존을 결정셀룰로스에 沈着시킨 10% SDS로 페닐부타존의 結晶이 결정셀룰로스 表面에 沈着되어진 것이 관찰되어진다. Fig. 1d는 Matrix로서 인산일수소칼슘을 사용한 SDS의 SEM사진으로서 결정셀룰로스系와는 差異가 있음을 관찰할 수 있었다. 이상의 4개의 SEM사진에서 관찰되어진 것처럼 賦形劑의 종류에 따라 外觀의 현저한 差異를 관찰할 수 있었다. 이것은 賦形劑의 物理的 狀態가 다르기 때문이라고 思料된다.



Fig. 1a—Scanning electron micrograph of phenylbutazone (3,000 \times).



Fig. 1b—Scanning electron micrograph of Avicel (3,000 \times).



Fig. 1c—Scanning electron micrograph of phenylbutazone deposited on 90% (w/w) Avicel (2,000 \times).



Fig. 1d—Scanning electron micrograph of phenylbutazone deposited on 90% (w/w) dibasic calcium phosphate (2,000 \times).

SDS中에 含有된 페닐부타존의 定量—결정셀룰로스 및 인산일수소칼슘을 사용하여 페닐부타존 含量이 2, 10, 30, 50 및 75%로 調製되어진 SDS의 組成을 確認한 結果는 Table I과 같다.

Table I—Content of phenylbutazone in SDS deposited on excipients from acetone.

Excipients	Content of Phenylbutazone (%)				
	2%	10%	30%	50%	75%
Avicel*	1.8±0.46	8.2±0.61	25.3±1.21	47.5±10.8	71.2±1.19
CaHPO ₄	1.9±0.57	9.5±0.72	29.3±1.72	49.4±2.61	74.6±1.03

Each value is the mean±S.D. of three experiments.

溶出速度의 測定—Fig. 2는 페닐부타존을 결정셀룰로스에 沈着시킨 SDS를 溶出시킨 結果이다. 결정셀룰로스系에서는 페닐부타존含量이 10%인 SDS가 가장 높은 용출을 나타내고 있으며, 가장 낮은 것은 75%의 SDS임을 알 수 있었다. SDS가 溶出되어지는 모습은 賦形劑의 量이 많을수록 쉽게 바스켓網을 벗어남을 관찰할 수 있었다. 가장 높은 溶出을 보여준 10%의 SDS는 5분이내에 60% 이상의 溶出을 나타냈으나 75%의 SDS는 20분이 지나서야 60%에 도달하였다. Fig. 3은 페닐부타존을 결정셀룰로스에 沈着시킨 SDS와 物理的 混合物간의 溶出差異를 관찰하기 위해 플롯트한 것이다. 여기서 알 수 있는 것은 SDS에서 溶出이 양호한 경우(10% SDS 50% SDS)가 物理的 混合物에서도 비교적 溶出이 양호함을 알 수 있었다. 그러나 언제나 SDS가 物理的 混合物보다 높은 溶出성을 나타내었다. Fig. 4는 페닐부타존을 인산일수소칼슘에 沈着시킨 SDS를 溶出시킨 結果이다. 인산일수소칼슘을 賦形劑로 사용한 경우는 결정셀룰로스를 賦形劑로 사용한 경우와는 달리 30분까지의 溶出速度가 너무 낮아

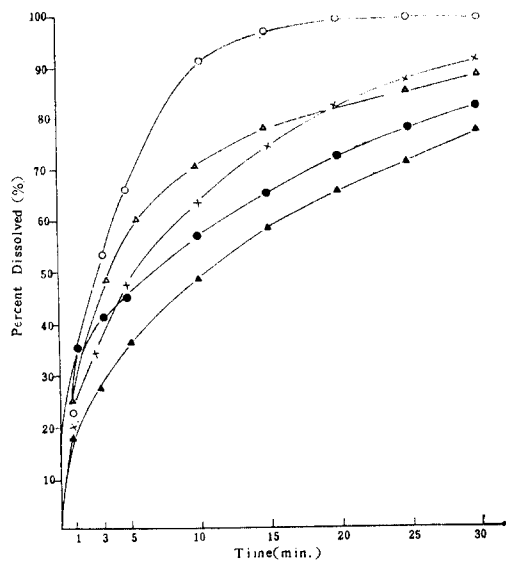


Fig. 2—Dissolution profiles of phenylbutazone deposited on Avicel. (pH 7.5, 100 r.p.m., $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$).
Key: Δ —75%, \times —50%, \triangle —30%,
 \circ —10%, \bullet —2% phenylbutazone

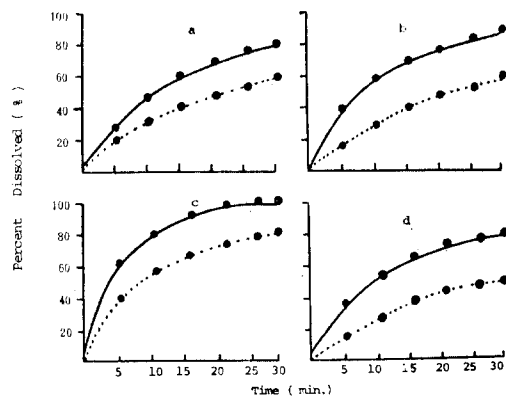


Fig. 3—Dissolution profiles of phenylbutazone deposited on Avicel and its physical mixtures.

Key: a—75%, b—50%, c—10%,
d—2% phenylbutazone.
— solvent deposition system,
..... physical mixture.

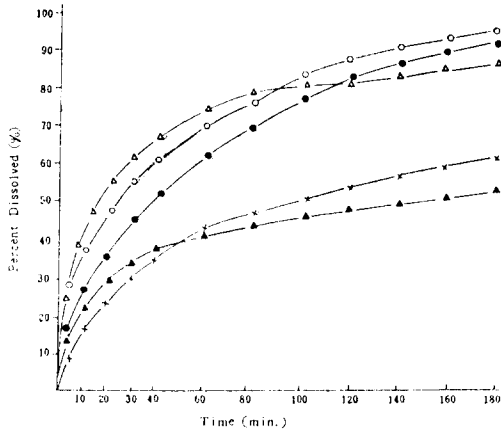


Fig. 4—Dissolution profiles of phenylbutazone deposited on dibasic calcium phosphate. (pH 7.5, 100 r.p.m., $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$)
Key : \blacktriangle —75%, \times —50%, \triangle —30%,
 \circ —10%, \bullet —2% phenylbutazone

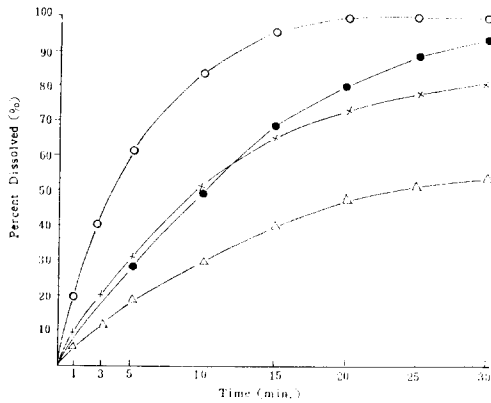


Fig. 6—Comparative dissolution profiles of phenylbutazone commercial capsules and SDS capsule. (pH 7.5, 100 r.p.m., $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$)
 \circ —10% phenylbutazone deposited on Avicel, \bullet —product A, \times —product B, \triangle —product C.

3종의 市販製劑보다 양호한 溶出을 나타내었다.

結 論

消炎鎮痛劑로 사용되는 難溶性藥物인 페닐부타존을 아세톤 溶媒 中에서 溶媒沈着法을 利用하여 賦形劑인 결정셀룰로스 및 인산일수소칼슘을 matrix로 하여 賦形劑의 종류와 醫藥品과 賦形劑와의 比를 변화시켜 만든 Solvent Deposition System(SDS)의 確認 및 溶出速度를 測定하였고

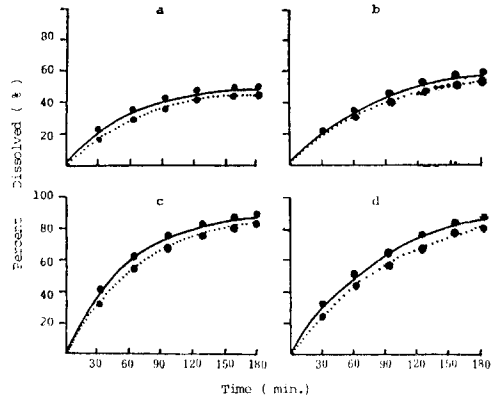


Fig. 5—Dissolution profiles of phenylbutazone deposited on dibasic calcium phosphate and its physical mixtures.
Key : a—75%, b—50%, c—10%,
d—2% phenylbutazone.
— solvent deposition system,
..... physical mixture.

서 溶出時間을 3시간까지 연장시켰음에도 불구하고 결정셀룰로스系에서보다 낮은 溶出을 나타내었다. 페닐부타존 含量百分率이 10%인 SDS가 3시간 溶出시점에서 溶出이 가장 높았으며 가장 낮은 것은 75% SDS임을 알 수 있었다. Fig. 5는 페닐부타존을 인산일수소칼슘에 沈着시킨 SDS와 物理的 混合物간의 溶出速度差異를 관찰한 것이다. 결정셀룰로스를 賦形劑로 사용한 경우와는 달리 SDS와 物理的 混合物간의 커다란 溶出의 差異를 관찰할 수 없었다. Fig. 6은 가장 溶出이 양호했던 결정셀룰로스에 沈着시킨 10%의 SDS를 페닐부타존 100mg 해당량 取하여 1호 캡셀에 충전시킨 것과 市販되고 있는 페닐부타존 캡셀제와의 溶出을 比較한 結果이다. 10%의 SDS가

市販製劑와 比較檢討하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 製造한 페닐부타존의 SDS를 走査현미경으로 確認한 結果 沈着의 生成이 관찰되었다.
2. 결정셀룰로스 및 인산일수소칼슘을 賦形劑로 사용한 SDS의 溶出速度를 測定한 結果 결정셀룰로스系가 인산일수소칼슘系보다 溶出速度가 현저히 증가됨을 알 수 있었으므로 결정셀룰로스系가 賦形劑로서 더 우수하였다.
3. 결정셀룰로스系의 경우 溶出時間을 30분으로 기준했을때 SDS의 溶出量은 物理的 混合物에 비해 1.2~1.6배를 증가하였다.
4. 결정셀룰로스系나 인산일수소칼슘系에서 페닐부타존 含量百分率이 10%인 SDS가 가장 溶出이 높았으며, 75%인 SDS가 가장 溶出이 낮았다.
5. 페닐부타존製劑의 市販品은 生産業所에 따라 溶出速度에 差異가 있으며 결정셀룰로스를 賦形劑로 사용한 10% SDS가 3종의 市販製劑보다 溶出速度가 컸다.

文 獻

1. J.G. Wagner, *J. Pharm. Sci.* **50**, 359 (1961).
2. K. Kakemi, T. Arita and S. Ohashi, *藥學雜誌* **82**, 1468 (1962).
3. A.J. Aguiar, KRC. John JR., A.W. Kinkel and C. Samyn, *J. Pharm. Sci.* **56**, 847 (1967).
4. K. Sekiguchi, N. Obi and Y. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* **12**, 134 (1964).
5. A.H. Goldberg, M. Gibaldi and J.L. Kanig, *J. Pharm. Sci.* **55**, 482 (1966).
6. A.H. Goldberg, M. Gibaldi and J.L. Kanig, *J. Pharm. Sci.* **55**, 487 (1966).
7. M. Gibaldi, S. Feldman and T.R. Bates, *J. Pharm. Sci.* **57**, 708 (1968).
8. A.P. Simonelli, S.C. Mehta and W.I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.* **58**, 538 (1969).
9. A.A. Noyes and W.R. Whitney, *J. Amer. Chem. Soc.* **19**, 930 (1897).
10. W.Z. Nernst, *Phys. Chem.* **47**, 52 (1904).
11. K. Sekiguchi and N. Obi, *Chem. Pharm. Bull.* **9**, 866 (1911).
12. A.H. Goldberg, M. Gibaldi, J.L. Kanig and M. Mayersohn, *J. Pharm. Sci.* **55**, 581 (1966).
13. M. Mayersohn and M. Gibaldi, *J. Pharm. Sci.* **55**, 1323 (1966).
14. W.L. Chiou and S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.* **59**, 937 (1970).
15. J.B. Termansen, *Arch. Pharm. Chemi.* **66**, 1214 (1959).
16. D.C. Monkhouse and J.L. Lach, *J. Pharm. Sci.* **61**, 1430 (1972).
17. D.C. Monkhouse and J.L. Lach, *J. Pharm. Sci.* **61**, 1435 (1972).
18. 具永順, 許鎮旭, *藥劑學會誌* **12**, 74 (1982).
19. *醫藥品 要覽*, *藥業時報社* **58** (昭和 58年).
20. Martindale 28th Ed. 273 (1982).
21. 第十改正 日本藥局方解說書, D-509 (1981).
22. 第十改正 日本藥局方解說書, D-968 (1981).
23. K.P IV, 667 (1982).
24. U.S.P XX, p. 617 (1980).
25. U.S.P XX, p. 400 (1980).