

수용성 담체와의 공침물 형성에 의한 메토클로프라미드의 용출 증가

용재익[†]·정차옥
숙명여자대학교 약학대학
(1988년 3월 10일 접수)

Dissolution Enhancement of Metoclopramide by Cocprecipitation with Water-Soluble Carriers

Jae Ick Yong[†] and Cha Ok Jeong
College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea
(Received March 10, 1988)

In order to increase the dissolution characteristics of relatively water-insoluble metoclopramide (MCP), coprecipitates of MCP with polyvinylpyrrolidone (PVP), polyethylene glycol (PEG) 1000, 4000 or 6000 were prepared in various drug to polymer ratios. The dissolution rate of MCP-PVP coprecipitate was greater than those of MCP alone, MCP-PVP physical mixture and MCP-PEG coprecipitates. The dissolution rate of MCP-PEG 6000 coprecipitate was greater than those of MCP-PEG 1000 and MCP-PEG 4000 coprecipitates. The dissolution half-lives ($T_{50\%}$) for MCP alone and 1:5 (w/w) MCP-PEG 6000 coprecipitate were determined by the log-probit method at 37°C and found to be 4.17 and 0.98 min, respectively.

수용성 고분자인 담체와 물에 난용성인 약물간의 공침물은 용출속도가 현저하게 증가된다. 용해 과정이 약물흡수의 율속단계인 경우 약물의 용출 속도의 증가는 약물의 위장관 흡수속도를 향상시킬 수 있다¹⁻⁵⁾.

약물입자를 미세화하여 용출속도와 흡수속도를 증가시키는 방법으로 Sekiguchi 등⁶⁾은 고체분산법을 보고하였다. 이의 제법으로는 용융법과 용매법이 있으며, 많은 연구자들이 이들 방법으로 난용성 약물들과 공침물을 제조하여 용출속도를 증가시켰다. Tachibana 등⁷⁾은 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 같은 수용성 고분자를 이용함으로써 β -carotene과의 공침물을 용매법으로 만들고 물에 분산시킴으로써 콜로이드 분산을 얻을 수 있다고 하였으며, Mayersohn 등⁸⁾은 그리세오폴빈-PVP 공침물이 그리세오폴빈 분말보다 용출

속도가 빠르다는 것을 입증하였다. Chiou 등⁹⁾은 그리세오폴빈과 폴리에틸렌글리콜(PEG) 4000, 6000과 20000, pentaerythritol, pentaerythrityl tetraacetate, 호박산 및 구연산과의 고체분산체를 만들어 그리세오폴빈 단독의 용출속도보다 훨씬 빠르나 사용한 모든 가용성 담체의 배합비율이 증가함에 따라 용출속도가 늦어졌다고 하였다. Shin은 푸로세미드-수용성 담체간의 공침물에서, Jeon 등¹¹⁾은 인도메타신의 고체분산체에서 용해도와 용출속도의 현저한 증가를 보고하였다. Kim¹²⁾은 리팜피신-PVP 공침물에 관한 연구에서 그 용출속도가 현저히 증가하였다고 하였다.

저자 등은 소화기 기능이상치료제로 널리 쓰이는 난용성 메토클로프라미드^{13,14)}(이하 MCP로 약함)의 용해성을 향상시키기 위하여 수용성 담체로서 PVP와 PEG류를 이용하여 공침물을 제조하고

[†] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

이의 용해도와 용출속도를 약물단독과 비교 검토 하였다.

실험방법

시약 및 기기

메토클로프라미드(동아제약, K. P.), PEG 1000, 4000 및 6000(Kokusen Chemical Works Ltd.제, Japan), PVP(K-30 M, Mol. wt. 40,000, USP), 클로로포름 및 메탄올(E. Merck 제) 등을 사용하였다.

기기로는 회전식 진공농축기(Tokyo Rikakikai Co., LTD.), 흡광도측정기(Beckman DU spectrophotometer), pH 측정기(Fisher titrimeter), 항온진탕수욕장치(model WB-SH, 국제이화학) 및 용출시험장치(K. P.) 등을 썼다.

MCP-PVP 공침물의 제조

MCP와 PVP의 비율을 1:0.5, 1:2, 1:5 및 1:9(w/w)로 하여 Stupak 등¹⁵⁾의 방법에 따라 클로로포름에 녹이고 감압하에서 용매를 증발시키고 잔사는 데시케이터(황산)에서 항량이 될 때까지 건조하여 입자도를 100~150 mesh로 조절하였고 성분 조성비는 다음의 정량법에 따라 구하였다.

MCP-PEG 공침물의 제조

MCP와 PEG 6000의 비율은 1:5, 1:9 및 1:19(w/w)로 것과 MCP와 PEG 1000 또는 4000의 비율은 1:5(w/w)로 하여 Geneidi 등¹⁶⁾의 방법에 따라 공침물을 만들었다. 먼저 PEG 1000, 4000, 6000을 각각의 비율로 정밀히 달아 수욕상에서 용융시키고 일정한 비율로 MCP를 정밀히 달아 용융시킨 PEG에 넣어 녹인 다음 유리판 위에 부어 냉각시키고 실온에서 고체로 하였다. 이것을 가루로 하여 데시케이터(황산)에서 항량이 될 때까지 건조시키고 입자도를 100~150 mesh로 조절하였다. 성분 조성비는 다음의 정량법에 따라 구하였다.

물리적 혼합물의 제조

MCP와 PVP의 비율을 1:5(w/w)로 하고 연화하여 물리적 혼합물을 만들었다.

MCP의 정량

MCP 100mg을 정확히 달아 약 5ml의 메탄올에 녹이고 물을 넣어 ml당 5~30 µg이 되도록

희석한 다음 272nm에서 흡광도를 측정하여 검량선을 작성하고 이로부터 검액중의 MCP의 양을 구하였다.

용해도 측정

과량의 MCP와 1:2, 1:5 및 1:9(w/w) MCP-PVP 공침물과 1:5, 1:9 및 1:19(w/w) MCP-PEG 6000 공침물을 Stupak 등¹⁷⁾의 방법에 따라서 각각 200ml 공전 플라스크에 넣고 물 100ml를 넣어 37±0.5°C에서 진탕하면서 10, 20, 30, 40, 50, 60 및 180분마다 1.0ml씩 취하여 Millipore filter(0.45µm)로 여과하고 여액을 물로 적절히 희석하여 흡광도를 앞의 MCP 정량법에 따라 측정하여 경시적으로 MCP의 용해량을 구하였다.

용출속도 측정

MCP 분말, 1:5(w/w) MCP-PEG 1000, 1:5(w/w) MCP-PEG 4000, 1:5(w/w) MCP-PEG 6000 공침물과 1:0.5, 1:2, 1:5 및 1:9(w/w) MCP-PVP 공침물 및 1:5 MCP-PVP 물리적 혼합물에 대하여 100~150 mesh인 분말을 Reddy 등¹⁸⁾의 방법에 따라서 각각 MCP 200mg에 해당되는 양을 정밀히 달아 물 200ml를 넣은 1l 비이커에 넣고 37±0.5°C로 유지하면서 150rpm으로 교반하면서 10, 20, 30, 40, 50 및 60분마다 1.0ml씩 취한 다음 동량의 물을 넣어 용량을 일정하게 유지하고 Millipore filter로 여과한 여액중의 MCP의 용출량을 앞의 MCP의 정량법에 따라 구하였다.

실험결과 및 고찰

용해도

MCP를 PEG 6000과 1:5, 1:9 및 1:19(w/w)의 비율로 만든 공침물의 용해도를 경시적으로 측정한 결과는 Table I과 같다. 이에서 보면 공침물중의 PEG 6000의 비율이 증가함에 따라 1:5 < 1:9 < 1:19의 순으로 용해도가 증대하였으며 공침물에서는 모두 60분대에 용해평형에 도달되었다. 또 MCP-PEG 6000의 중량비에 따라서 1:5, 1:9 및 1:19에서 각각 MCP 단독에 비해서 1.3, 1.5 및 2.0배의 용해도 증가를 나타내었다.

한편 1:2, 1:5 및 1:9(w/w) MCP-PVP

Table I—Solubility ($M \times 10^3$) of MCP-PEG 6000 Coprecipitates in Water at 37°C.

Ratio of MCP to PEG 6000 (w/w)	Time (min)				
	10	20	30	60	180
MCP alone	0.200	0.267	0.320	0.387	0.480
1:5	0.420	0.551	0.562	0.600	0.600
1:9	0.507	0.623	0.670	0.728	0.728
1:19	0.710	0.758	0.812	0.960	0.960

Table II—Solubility ($M \times 10^3$) of MCP-PVP Coprecipitates in Water at 37°C.

Ratio of MCP to PVP (w/w)	Time (min)				
	10	20	30	60	180
MCP alone	0.200	0.267	0.320	0.387	0.480
1:2	1.040	1.174	1.254	1.254	1.254
1:5	2.401	2.668	2.668	2.668	2.668
1:9	3.468	4.083	4.083	4.083	4.083

공침물의 용해도를 MCP를 대조로 하여 경시적으로 측정된 결과는 Table II와 같다. 이에서 보면 공침물중의 PVP의 비율이 증가함에 따라 1:2 < 1:5 < 1:9의 순으로 용해도가 증대하였으며 공침물인 경우에는 20-30분에 용해평형에 도달되었다. 또 MCP와 PVP의 중량비에 따라서 1:2, 1:5 및 1:9에서 각각 약물 단독에 비하여 2.6, 5.5 및 8.5 배의 용해도 증가를 나타내었으며 Table I과 II로부터 PVP가 PEG보다 현저히 MCP의 용해도를 증가시켰음을 알 수 있다.

용출속도

MCP를 PEG 1000, 4000, 6000과 1:5(w/w)의 같은 비율로 공침물을 만들어 용출속도를 측정된 결과는 Fig. 1과 같다. 이에서 보는 바와 같이 PEG 1000 < PEG 4000 < PEG 6000의 순으로 용출속도가 증가하였으며 MCP 단독의 용출속도보다 MCP-PEG 1000은 1.09배, MCP-PEG 4000은 1.2배, MCP-PEG 6000은 1.4배의 증가를 나타내었다.

또한 1:2, 1:5 및 1:9(w/w) MCP-PVP 공침물에 대한 용출속도를 MCP 단독과 비교하여 측정된 결과는 Fig. 2와 같으며 PVP의 중량비가

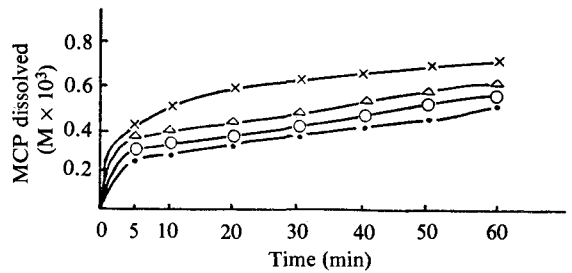


Figure 1—Dissolution rates of 1:5 (w/w) MCP-PEG coprecipitates in water at 37°C.

Key: ●, MCP alone; ×, PEG 6000; △, PEG 4000; ○, PEG 1000

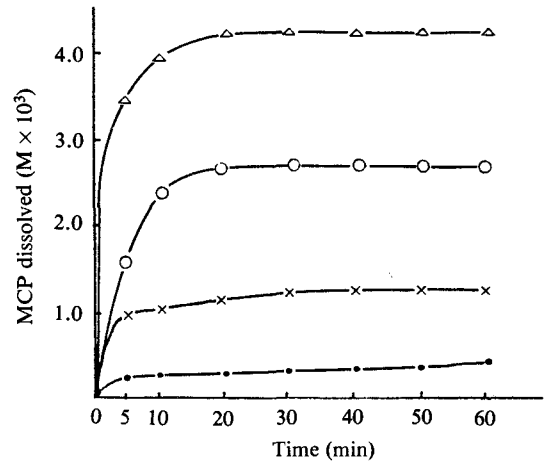


Figure 2—Dissolution rates of MCP-PVP coprecipitates with different weight ratios in water at 37°C.

Key: ●, MCP alone; ×, 1:2; ○, 1:5; △, 1:9

증가함에 따라 MCP의 용출속도가 증대함을 알 수 있다. MCP와 1:5(w/w) MCP-PEG 6000 공침물, 1:5(w/w) MCP-PVP 공침물, 1:5(w/w) MCP-PVP 물리적 혼합물의 용출속도를 MCP 단독과 비교한 결과는 Fig. 3과 같다. 이에서 보는 바와 같이 MCP < 1:5 MCP-PEG 6000 공침물 < 1:5 MCP-PVP 물리적 혼합물 < 1:5 MCP-PVP 공침물의 순으로 MCP의 용출속도가 증가되었다.

한편 1:0.5(w/w) MCP-PVP 공침물의 용출속도를 MCP 단독과 비교한 경우는 1:0.5(w/w) MCP-PVP 공침물의 용출속도가 MCP 단독보다 1.06배의 증가에 그쳐 용출속도의 PVP 함량 의존성이 현저함을 알 수 있다.

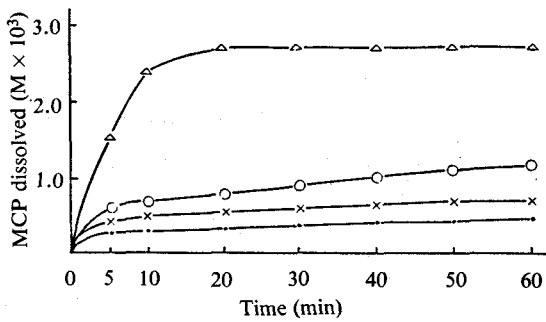


Figure 3—Dissolution rates of MCP-carrier system in water at 37°C.

Key: ●, MCP alone; ×, 1:5 MCP-PEG 6000 coprecipitate; ○, 1:5 MCP-PVP physical mixture; △, 1:5 MCP-PVP coprecipitate

Table III—Effect of Drug to Polymer Ratios on the Dissolution Rates of MCP from MCP-PEG Coprecipitates, MCP-PVP coprecipitates and Physical Mixture in Water at 37°C.

Test system	T _{50%} (min) ^{a)}	Amount dissolved in 30 min (M × 10 ³)
MCP alone	4.17	0.360
1:5(w/w)MCP-PEG 4000 coprecipitates	1.10	0.420
1:5(w/w)MCP-PEG 6000 coprecipitates	0.98	0.594
1:5(w/w)MCP-PVP physical mixture	—	0.930
1:2(w/w)MCP-PVP coprecipitates	—	1.256
1:5(w/w)MCP-PVP coprecipitates	—	2.701
1:9(w/w)MCP-PVP coprecipitates	—	4.250

^{a)}Determined from log-probit plots of dissolution data

MCP 단독, MCP-PEG 4000 공침물, MCP-PEG 6000 공침물로부터의 MCP의 용출속도를 log-probit법으로 구한 것을 Table III에 나타내었다. 이에서 보면 MCP의 T_{50%}는 4.17분이고 1:5(w/w) MCP-PEG 4000 및 1:5(w/w) MCP-PEG 6000 공침물은 각각 1.10 및 0.98분을 나타내었다. 그 중에서 1:5(w/w) MCP-PEG 6000 공침물의 log-normal probability

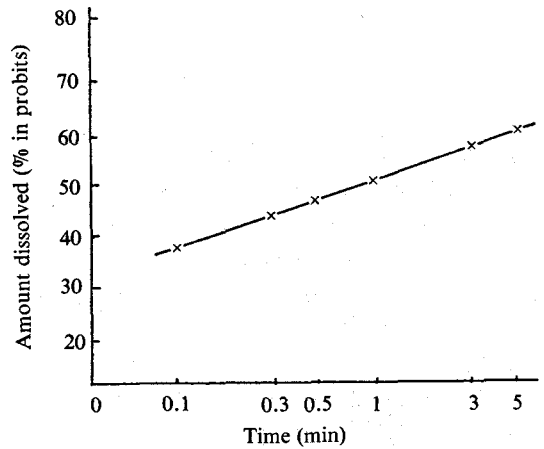


Figure 4—Log-normal probability plot of dissolution rate data for 1:5(w/w) MCP-PEG 6000 coprecipitate in water at 37°C.

plot를 Fig. 4에 나타내었다.

결론

메토클로프라미드(MCP)의 용해성을 증가시키기 위하여 폴리에틸렌글리콜(PEG) 1000, 4000, 6000 및 폴리비닐피롤리돈(PVP) (분자량 40,000)을 수용성 담체로 이용하여 공침물을 제조하고 이의 용해도와 용출속도를 측정된 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. MCP와 PEG 1000, 4000 또는 6000간의 공침물에서 PEG의 평균 분자량이 커짐에 따라서 MCP의 용출속도가 증가하였으며, MCP-PEG 6000 공침물에서 MCP에 대한 PEG 6000의 중량비가 커짐에 따라서 용해도가 증가하였다. 또 MCP-PVP 공침물에서 MCP에 대한 PVP의 중량비가 커짐에 따라 용해도와 용출속도가 증가하였다.

2. MCP-PVP 공침물의 용해도 및 용출속도는 MCP-PEG 공침물 및 MCP-PVP 물리적 혼합물의 그것보다 현저히 증가하였다.

3. log-probit법으로 구한 MCP의 T_{50%}는 4.17분, 1:5(w/w) MCP-PEG 4000 공침물은 1.10분 및 1:5(w/w) MCP-PEG 6000 공침물은 0.98분이었다.

문 헌

- 1) K. Sekiguchi, N. Obi and Y. Ueda, *J. Pharm. Sci.*, **12**, 134 (1964)
- 2) A.H. Goldberg, M. Gibaldi and J.L. Kanig, *ibid.*, **55**(5), 482 (1966)
- 3) A.H. Goldberg, M. Gibaldi and J.L. Kanig, *ibid.*, **55**(5), 487 (1966)
- 4) M. Gibaldi, S. Feldman and T.R. Bates, *ibid.*, **57**, 708 (1968)
- 5) A.P. Simonelli, S.C. Mehta and W.I. Higuch, *ibid.*, **58**(5), 538 (1969)
- 6) K. Sekiguchi and N. Obi, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866 (1961)
- 7) T. Tachibana and N. Nakamura, *Kolloid Z. Polym.*, **203**, 130 (1965)
- 8) M. Mayersohn and M. Gibaldi, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 1323 (1966)
- 9) W.L. Chiou and S. Riegelman, *ibid.*, **58**, 1505 (1969)
- 10) S.C. Shin, M.H. Lee and C.H. Woo, *J. Korean Pharm. Sci.*, **6**(3), 48 (1976)
- 11) I.K. Jeon, M.H. Lee and S.K. Kim, *ibid.*, **6**(3), 58 (1976)
- 12) Y.I. Kim, *Biopharmaceutical study on rifampicin polyvinylpyrrolidone coprecipitate*, Chong Ang Univ. (1978)
- 13) 新医薬品とその試験法, 日本公定書協会編, 1973, p. 380
- 14) 医薬品要覧, 薬業時報社, 1970, p. 598
- 15) E.I. Stupak and T.R. Bates, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 400 (1972)
- 16) A.S. Geneidi, A.A. Ali and R.B. Salama, *Solid dispersions of nitrofurantoin, ethotoin and cumarin with PEG 6000 and their coprecipitates with povidone 25000*, Cairo Univ., Egypt, 114 (1976)
- 17) E.I. Stupak and T.R. Bates, *J. Pharm. Sci.*, **62**(11), 1807 (1973)
- 18) R.K. Reddy, S.A. Khail and M.W. Gouda, *ibid.*, **65**(12), 1753 (1976)