

# 의약품의 용출에 관한 연구(제 15보)

## 데옥시콜린산나트륨에 분산된 이부프로펜의 용출 특성

박태암·서성훈·김수억†

경희대학교 약학대학

(1988년 12월 6일 접수)

### Studies on Dissolution Rate of Drugs (XV) Dissolution Characteristics of Ibuprofen Dispersed in Sodium Deoxycholate

Tea-Am Park, Seong-Hoon Seo and Soo-Uck Kim†

College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 131-701, Korea

(Received December 6, 1988)

Coprecipitates of ibuprofen (IPF)-sodium deoxycholate (DC-Na) were prepared at various mixing ratios of IPF to DC-Na. X-ray diffraction measurements indicated that IPF in 1:3 and 1:5 IPF-DC-Na coprecipitate did not exist in the crystal form, however in the 1:8 coprecipitate, IPF remained its crystalline form. The dissolution rate was tested in pH 7.4 phosphate buffer by the paddle method of dissolution test of KP V. The dissolution rates of IPF from 1:1, 1:3, 1:5, 1:8 and 1:10 (w/w) IPF-DC-Na coprecipitates and physical mixtures were compared with that of IPF alone. It was found that the dissolution rate of 1:5 (w/w) coprecipitate was greater than that of pure IPF, coprecipitate and physical mixture at any other ratios of the two components. The concentration of IPF released from the IPF-DC-Na coprecipitates reached a plateau within 10 min, and thereafter gradually decreased indicating that IPF released from the coprecipitate was recrystallized due to the transient supersaturation.

**Keywords**—ibuprofen, sodium deoxycholate, coprecipitate, dissolution

물에 난용성인 약물의 *in vitro*에 있어서의 용출거동은 경구투여시 생체내이용율에 크게 영향을 주며, 특히 소화관내에서 약물의 용출속도는 흡수의 율속단계로 된다고 알려져 있다.<sup>1)</sup>

물에 난용성인 약물은 고형제제로부터의 용출이 늦으며 제형, 입자도,<sup>2-4)</sup> 제제방법<sup>3)</sup> 등에 의해 용출속도 및 흡수속도가 다르다고 알려져 있으며 이밖에 이에 관한 다수의 보고가 있다.<sup>5-10)</sup> 난용성 약물의 용출성을 증가시키는 방법에는 포비돈 및 폴리에틸렌글리콜과 같은 수용성 고분자화합물에 약물을 분산시키는 방법이 있으며 Takayama

등<sup>11)</sup>이 보고한 케토프로펜과 수용성 고분자화합물과의 공침법이 있으며 이 외에 많은 보고가<sup>12-19)</sup> 있다.

이부프로펜(이하 IPF로 약함)은 비스테로이드성 소염, 진통, 해열제로 류마치스성 관절염 및 골관절염 등에 널리 쓰이는 약물이다. 그러나 IPF는 물에 난용성이며 용출속도를 개선시키기 위해 결정셀룰로오스와 혼합분쇄 및 포비돈과의 공침법 등이 시도되어 IPF의 용출성을 현저히 개선시켰다고 보고되었다.<sup>20)</sup>

한편 데옥시콜린산나트륨(이하 DC-Na로 약

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

함), 콜린산나트륨, 리토콜린산나트륨과 같은 담즙산염은 계면활성작용을 가지고 있어서 담체로 이용될 경우 약물의 가용화와 용출속도에 큰 효과를 나타내어 약물의 흡수 증대에 기여한다고 보고되어 있다.<sup>21,23)</sup>

저자는 이러한 점에 착안하여 IPF의 용출성을 개선시키기 위한 방법으로 수용성 담체로서 DC-Na를 이용하여 IPF와 공침을 조제하였다. 얻어진 IPF 공침물의 시차주사 열량측정, 분말 X선 회절 측정을 행하여 공침물의 물성을 검토하였으며 용출거동을 조사하였다.

## 실험방법

### 재료 및 기기

재료로는 이부프로펜(홍성약품, KP V) 및 데옥시콜린산나트륨(Fluka AG, 시약급)을 사용하였으며 기타 시약은 시판 시약급을 사용하였다.

기기로는 회전식 진공농축기(Büchi), 흡광도측정기(Jasco, Uvidec-220B.), X선 회절 분석기(Rigaku), 시차주사열량계(Perkin Elmer DSC-4) 및 용출시험장치(제일이화학기 제) 등을 썼다.

### 검체의 조제

공침물의 조제 - IPF와 DC-Na를 그 조성비가 각각 1:1, 1:3, 1:5, 1:8 및 1:10(w/w)이 되도록 혼합하고 에탄올을 가하여 가열, 교반하여 완전히 용해시킨 다음 여지(Whatman)를 사용하여 여과하였다. 여액을 회전식 진공농축기로 50°C, 감압 하에서 서서히 에탄올을 제거한 후 실리카겔 데시케이터 중에서 방냉하고 진공건조하였다. 이것을 분쇄하고 사과하여 100-200mesh로 분급하여 시료로 하였다.

물리적 혼합물의 조제 - IPF와 DC-Na를 사과하여 100~200mesh로 분급하였다. 사과한 IPF와 DC-Na를 일정한 중량비가 되도록 병에 넣어 5분간 흔들어 섞어 물리적 혼합물을 조제하였다.

### 시차주사열량측정

IPF 및 DC-Na 단독, 여러 혼합비의 공침물과 물리적 혼합물에 대하여 시차주사열량을 측정하였

Table I—Content of Ibuprofen in Ibuprofen (IPF)-Sodium Deoxycholate (DC-Na) Coprecipitate.

Mixing ratio of IPF to DC-Na	Coprecipitates equivalent to 200 mg of IPF (mg)	Content of IPF in coprecipitate (%)
1:1	400	97.8
1:3	800	101.5
1:5	1,200	100.8
1:8	1,800	101.9
1:10	2,200	98.4

다. IPF로서 약 3mg에 해당하는 시료를 50~250°C의 범위에서 알루미늄판을 사용하여 20°/min의 속도로 측정하였다.

### 분말 X선 회절 측정

IPF 및 DC-Na 단독, 혼합비의 공침물과 물리적 혼합물에 대하여 분말 X선 회절 pattern을 측정하여 각 물질의 결정 상태를 조사하였다. 조작 조건은 Ni-filtered Cu-K $\alpha$ 선에 의해 전압 30 kV, 전류 15mA의 조건으로 회절각(2 $\theta$ ) 5~50°의 범위에서 주사속도 12°/min로 측정하였다.

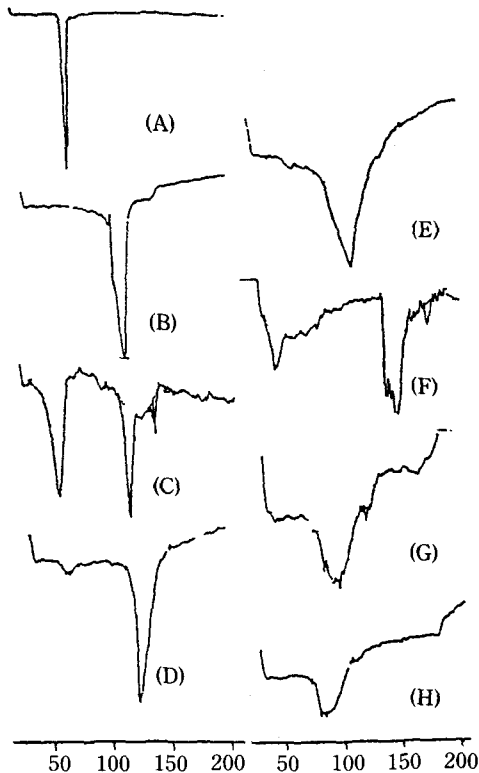
### 용출시험

용출시험은 KP V 용출시험법 제2법(paddle 법)에 준하여 행하였다. 용출 시험액은 pH7.4 인산염 완충액 1,000ml를 사용하였으며 37±0.5°C를 유지하면서 IPF로서 100rpm으로 행하였다. IPF로서 200mg에 해당하는 양의 공침물 또는 물리적 혼합물을 시험액에 투입한 후 5, 10, 20, 30, 40, 60분마다 용출액 5ml를 취하여 멤브레인 필터를 사용하여 여과하였다. 여액을 적절히 희석하여 pH7.4 인산염 완충액을 대조액으로 하여 파장 264nm에서 흡광도를 측정하고 미리 작성된 검량선으로부터 용출량을 산출하였다. 용출액을 채취한 후 즉시 동용량의 완충액으로 보충하였으며 용출시험은 각 시료에 대해 3회씩 행하고 그 평균값을 용출량으로 하였다.

## 실험결과 및 고찰

### 공침물 중의 이부프로펜 함량

IPF와 DC-Na를 가지고 여러 비율로 조제한 공침물 중의 IPF의 함량을 측정된 결과는 Table



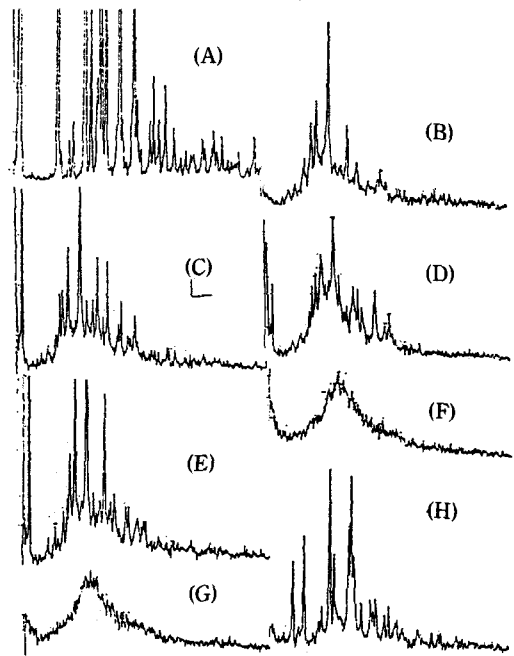
**Figure 1**—Differential scanning calorimetric curves of ibuprofen-sodium deoxycholate system

Key: (A), ibuprofen; (B), sodium deoxycholate; (C), 1:1 physical mixture; (D), 1:5 physical mixture; (E), 1:10 physical mixture; (F), 1:3 coprecipitate; (G), 1:8 coprecipitate; (H), 1:10 coprecipitate

I에서 보는 바와 같이 각종 혼합비의 공침물중 IPF의 함량은 97.7~101.9%로 양호한 값을 나타내었다.

#### 시차주사열량 분석

시차주사열량측정 결과를 Fig. 1에 나타내었다. IPF 원말은 75°C에서 용해에 의한 흡열 피크를 나타내었다. IPF 원말, 공침물 및 물리적 혼합물을 비교하여 볼 때 물리적 혼합물에서는 IPF의 흡열 피크가 거의 그대로 존재하였으나 1:3(w/w) IPF-DC-Na 공침물에서 IPF의 용해에 수반한 흡열 피크가 많이 소실되고 IPF의 흡열 피크가 저온으로 이동한 점과 1:5 및 1:10(w/w) IPF-DC-Na 공침물에서는 IPF의 흡열 피크가 완전히 소실된 점으로 보아 IPF가 비정질화된 것으로 생각된다.<sup>23)</sup>



**Figure 2**—Powder X-ray diffraction patterns of ibuprofen-sodium deoxycholate system

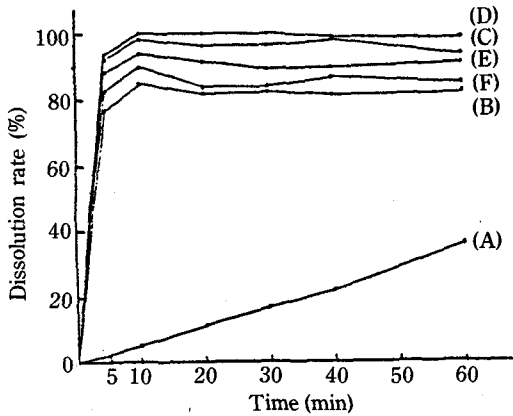
Key: (A), ibuprofen; (B), sodium deoxycholate; (C), 1:3 physical mixture; (D), 1:5 physical mixture; (E), 1:8 physical mixture; (F), 1:3 coprecipitate; (G), 1:8 coprecipitate; (H), 1:10 coprecipitate

한편 1:5(w/w) 이상의 물리적 혼합물에서 IPF의 흡열 피크가 현저히 둔화되고 DC-Na의 흡열 피크가 낮은 온도로 이동하는 점과 공침물에서도 DC-Na에 기인한 흡열 피크가 넓어지고 DC-Na 단독인 경우보다 낮은 온도로 이동되는 등 혼합비 및 공침비에 따라 흡열 피크가 변동되는 것으로 보아 IPF와 DC-Na 간에는 어떤 분자간 상호작용이 있음이 시사된다.

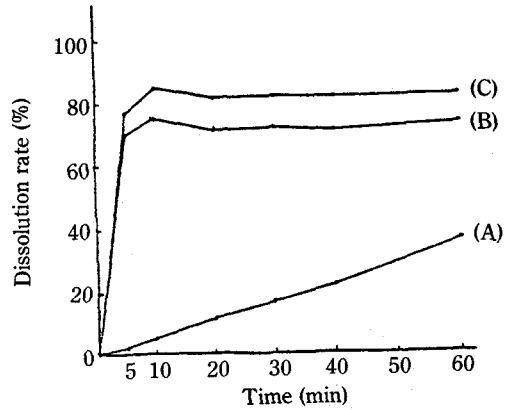
#### 분말 X선 회절 양상

Fig. 2에는 IPF 결정, DC-Na 원말, IPF와 DC-Na 간의 공침물 및 물리적 혼합물의 분말 X선 회절 양상을 나타내었다. 물리적 혼합물의 경우에는 IPF 원말에 비해 결정성 피크가 감소하기는 하였으나 여전히 결정성이 남아 있었다.

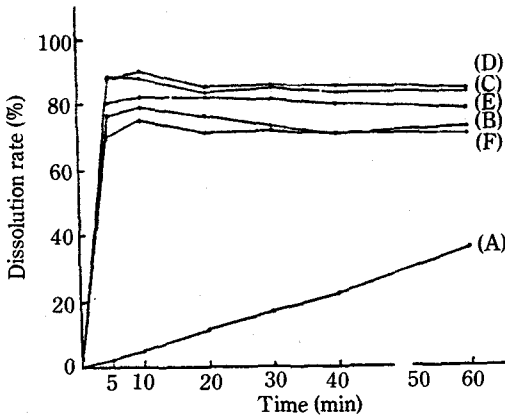
한편 IPF와 DC-Na의 혼합비가 1:8인 공침물의 경우에 결정성 피크가 감소하기는 하였으나 완전히 비정질화 되지는 않았다. 그러나 IPF와 DC-Na의 혼합비가 1:3 및 1:5인 공침물에



**Figure 3**—Dissolution profile of ibuprofen-sodium deoxycholate coprecipitates.  
Key: (A), ibuprofen; (B), 1:1 coprecipitate; (C), 1:3 coprecipitate; (D), 1:5 coprecipitate; (E), 1:8 coprecipitate; (F), 1:10 coprecipitate



**Figure 5**—Dissolution profile of 1:1 ibuprofen-sodium deoxycholate coprecipitate and physical mixture.  
Key: (A), ibuprofen; (B), 1:1 physical mixture; (C) 1:1 coprecipitate



**Figure 4**—Dissolution profile of ibuprofen-sodium deoxycholate physical mixture.  
Key: (A), ibuprofen; (B), 1:1 physical mixture; (C), 1:3 physical mixture; (D), 1:5 physical mixture; (E), 1:8 physical mixture; (F), 1:10 physical mixture.

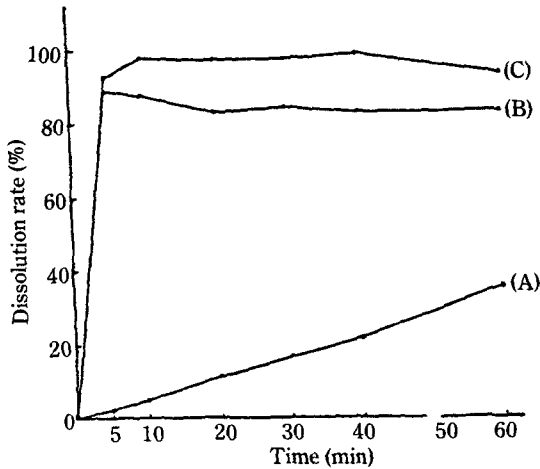
서는 결정성 피이크가 완전히 소실되어 비정질화 되었음을 확인하였다. 이로 볼 때 IPF의 비정질화에는 IPF와 DC-Na의 혼합비를 1:3 및 1:5로 하여 공침물을 조제할 필요가 있다고 생각된다.

#### 공침물의 용출거동

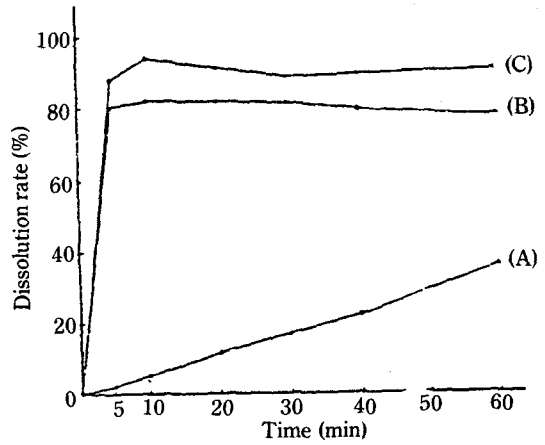
IPF와 DC-Na를 가지고 여러 혼합비율로 조제한 공침물에 대해 용출시험을 행한 결과는 Fig. 3과 같다. 용출시험 개시 10분 후에 대부분 최고

용출량에 도달되었으며 10분까지의 용출결과는 혼합비가 1:5 > 1:3 > 1:8 > 1:10 > 1:1인 공침물 순으로 용출량이 증가하였으며 시험 개시 10분에서는 1:1 공침화합물은 IPF 원말이 용출시험 개시 60분 후에 용출된 양의 약 2.4배이었고 1:3 공침물에서는 약 2.8배, 1:5 공침물에서는 약 2.9배, 1:8 공침물에서는 약 2.7배, 1:10 공침물에서는 약 2.5배로 증가되어 IPF 원말에 비하여 공침물의 용출성이 상당히 증가되었고 IPF와 DC-Na의 혼합비가 1.5일 때 용출성이 가장 양호하였다. IPF와 DC-Na의 물리적 혼합물에 대한 용출시험 결과는 Fig.4에서 보는 바와 같이 IPF와 DC-Na의 혼합비가 1:5 > 1:3 > 1:8 > 1:1 > 1:10의 물리적 혼합물 순으로 용출성이 증가되었으며 1:5의 비에서 용출성이 가장 우수하였다.

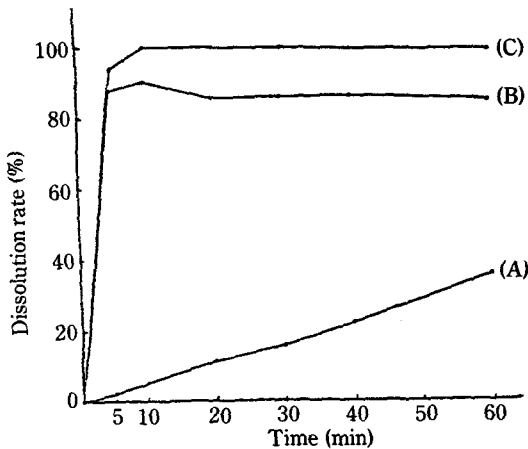
IPF와 DC-Na의 혼합비가 1:1인 공침물과 물리적 혼합물의 용출성을 비교한 결과는 Fig.5와 같다. 이 때 60분에서의 공침물의 용출성은 IPF의 용출율에 비해 약 2.4배, 물리적 혼합물은 약 2.2배 증가되어 공침물의 용출성은 물리적 혼합물에 비해 약 1.1배 증가되었다. IPF와 DC-Na의 혼합비가 1:3인 공침물과 물리적 혼합물의 용출 거동은 Fig.6과 같다. 용출 개시 60분 후의 공침물의 용출량은 IPF의 2.8배이고 물리적 혼합물은



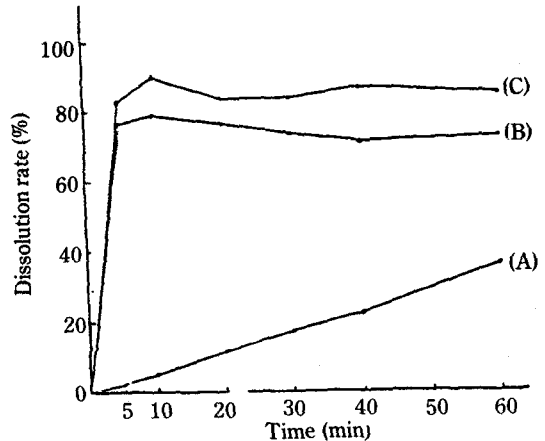
**Figure 6**—Dissolution profile of 1:3 ibuprofen-sodium deoxycholate coprecipitate and physical mixture  
Key: (A), ibuprofen; (B), 1:3 physical mixture; (C), 1:3 coprecipitate



**Figure 8**—Dissolution profile of 1:8 ibuprofen-sodium deoxycholate coprecipitate and physical mixture.  
Key: (A), ibuprofen; (B), 1:8 physical mixture; (C), 1:8 coprecipitate



**Figure 7**—Dissolution profile of 1:5 ibuprofen-sodium deoxycholate coprecipitate and physical mixture.  
Key: (A), ibuprofen; (B), 1:5 physical mixture; (C), 1:5 coprecipitate



**Figure 9**—Dissolution profile of 1:10 ibuprofen-sodium deoxycholate coprecipitate and physical mixture.  
Key: (A), ibuprofen; (B), 1:10 physical mixture; (C), 1:10 coprecipitate

약 2.5배로서 상당히 증가하였고 공침물은 물리적 혼합물에 비해 약 1.1배이었다.

IPF와 DC-Na의 혼합비가 1:5인 공침물과 물리적 혼합물의 용출 거동은 Fig. 7에서와 같이 물리적 혼합물은 IPF 원말의 약 2.5배이고 공침물은 물리적 혼합물의 약 1.1배이었다.

IPF와 DC-Na의 혼합비가 1:8인 공침물과 물리적 혼합물의 용출거동은 Fig. 8에 나타내었다. 실험 개시 60분 후의 물리적 혼합물의 용출량은

IPF 원말의 약 2.3배이었으며 공침물은 물리적 혼합물의 약 1.1배이었다.

또 IPF와 DC-Na의 혼합비가 1:10인 공침물과 물리적 혼합물의 용출거동은 Fig. 9에 나타내었고 60분 후의 물리적 혼합물의 용출량은 IPF 원말의 2.1배이었으며 공침물은 물리적 혼합물의 약 1.2배이었다.

이러한 결과를 볼 때 같은 혼합비의 공침물과 물리적 혼합물 간에 용출율의 차이가 그다지 크지 않

은 것은 DC-Na의 현저한 계면활성작용으로 물의 표면장력을 저하시키고 IPF의 습윤성을 촉진시키고 동시에 미세형성에 의한 가용화 현상이 크게 관여되기 때문인 것으로 생각된다.

또한 용출시험 개시 10분 후에 최고농도에 도달한 후 농도가 약간씩 감소하는 것은 초기 급속한 용출로 IPF가 과포화된 후 서서히 안정한 결정상태로 이행하기 때문인 것으로 생각된다.

IPF와 DC-Na의 혼합비가 다른 여러 공침물 중 1:5 공침물의 용출율이 가장 높다는 점과 분말 X선 회절 분석으로부터 1:3 및 1:5 공침물만이 비정질화 되어 DC-Na의 담체 중에 분산되어 있음을 고려할 때 용출 특성을 현저히 개선시키기 위해서는 IPF와 DC-Na의 혼합비를 1:5로 하여 공침물을 조제하는 것이 필요하다.

## 결 론

이부프로펜 (IPF)과 데옥시콜린산나트륨 (DC-Na) 간의 공침물을 여러 혼합비율로 조제하고 시차주사열량분석, 분말 X선 회절분석 및 용출시험을 행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. IPF와 DC-Na의 혼합비가 1:3 및 1:5인 비에서 공침화합물의 형성이 가장 양호하였음이 확인되었다.

2. IPF와 DC-Na 간의 공침물 및 물리적 혼합물의 용출거동은 IPF 원말에 비해 현저히 향상되었으며 공침물의 용출성은 물리적 혼합물의 그것과 거의 유사하였다.

3. 공침물의 용출성은 IPF와 DC-Na의 혼합비가  $1:5 > 1:3 > 1:8 > 1:10 > 1:1$ 인 공침물들로 증가되었으며 IPF를 비정질화하여 용출 특성을 개선시키기 위해서는 그 혼합비를 1:5로 하는 것이 필요하였다.

## 문 헌

- 1) B.E. Ballard, Prolonged-action Pharmaceuticals, Remington's Pharmaceutical Science, 14th ed., Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania, 1975, p. 1618
- 2) D. Shinkuma, H. Hashimoto, Y. Yamanaka,

- Y. Morita and N. Mizuno, Bioavailability of phenytoin, *Yakuzaigaku*, **39**, 121 (1979)
- 3) S. Yakou and K. Umehara, Effect of manufacturing procedure on the dissolution and human bioavailability of diphenylhydantoin, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 319 (1982)
- 4) S. Yakou, K. Umehara, T. Sonobe, T. Nagai, M. Sugihara and Y. Fukuyama, Particle size dependency of dissolution rate and human bioavailability of phenytoin in powders and phenytoin-PEG solid dispersions, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4130 (1984)
- 5) J.G. Wagner, Biopharmaceutics: Absorption aspects, *J. Pharm. Sci.* **50**, 359 (1961)
- 6) F.A. Campagna, G. Cureton, R.A. Mirigian and E. Nelson, Inactive prednisone Tablets, *ibid.*, **52**, 605 (1963)
- 7) A.J. Aguiar, Krc. J. Jr., A.W. Kinkel and J.C. Samin, Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate, *ibid.*, **56**, 847 (1967)
- 8) M. Gibaldi, S. Feldman and T.R. Bates, Correlation of pharmacologic activity and dissolution rates of reserpine-desoxycholic acid dispersions, *ibid.*, **57**, 708 (1968)
- 9) J.H. Fincher, Particle size of drugs and its relationship to absorption and activity, *ibid.*, **57**, 1825 (1968)
- 10) R.K. Reddy, S.A. Khalil and M.W. Gouda, Dissolution characteristics and oral absorption of digitoxin and digoxin coprecipitates, *ibid.*, **65**, 1573 (1976)
- 11) K. Takayama, N. Nambu, and T. Nagai, Factors affecting the dissolution of indomethacin dispersed in various water-soluble polymers, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 673 (1982)
- 12) A.P. Simonelli, S.C. Mehta and W.I. Higuchi, Dissolution rates of high energy PVP-sulfathiazole coprecipitates, *J. Pharm. Pharmacol.*, **58**, 538 (1969)
- 13) R. Iwaoku, Y. Okamatsu, S. Kino, K. Arimori and M. Nakano, Enhanced absorption of phenobarbital from suppositories containing phenobarbital povidone coprecipitate, *Chem. Pharm. Bull.* **32**, 1091 (1984)

- 14) A. Sh. Geneidi, A.A. Ali and R.B. Salama, Solid dispersions of nitrofurantoin, ethotoin and coumarin with PEG 6000 and their coprecipitates with povidone 25000, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 114 (1978)
- 15) E.I. Stupak, and T.R. Bates, Enhanced absorption of digitoxin from orally administered digitoxin-PVP coprecipitates, *ibid.*, **62**, 1806 (1973)
- 16) E.I. Stupak, and T.R. Bates, Enhanced absorption and dissolution of reserpine from reserpine-PVP coprecipitates, *ibid.*, **61**, 400 (1972)
- 17) A.A. Badawi and A.A. El-Sayed, Dissolution studies of povidone-sulfathiazole coacervated system, *ibid.*, **69**, 492 (1980)
- 18) A.P. Simonelli, S.C. Mehta and W.I. Higuchi, Dissolution rates of high energy sulfathiazole-povidone coprecipitates II: Characterization of form of drug controlling its dissolution rate via solubility studies, *ibid.*, **65**, 355 (1976)
- 19) H. Sekikawa, J.-E. Fujiwara, T. Naganuma, M. Nakano and T. Arita, Dissolution behaviors and gastrointestinal absorption of phenytoin in phenytoin-PVP coprecipitate, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3033 (1978)
- 20) M.S. Chang, S.H. Seo and S.U. Kim, Dissolution characteristics of ibuprofen-polyvinylpyrrolidone and release of ibuprofen, *Bull. K. H. Pharm. Sci.*, **13**, 45 (1985)
- 21) T.R. Bates, M. Gibaldi and J.L. Kanig, Solubilizing properties of bile salt solutions II, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 901 (1966)
- 22) S. Miyazaki, H. Inoue, T. Yamahira and T. Nadai, Interaction of drugs with bile components I. Effects of bile salts on the dissolution behavior of indomethacin and phenylbutazone, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2468 (1979)
- 23) S. Yakou, S. Yamazaki, T. Sonobe and M. Sugihara, Dissolution characteristics of phenytoin dispersed in bile salts, *Yakuzaigaku*, **46**(2), 140 (1986)