

라우릴황산나트륨과의 Roll 혼합에 의한 메페남산의 용출성 개선

박성연 · 서성훈[†]

경희대학교 약학대학
(1992년 12월 2일 접수)

Improvement of Dissolution Rate of Mefenamic Acid by Roll Mixing with Sodium Lauryl Sulfate

Seong Yeon Park and Seong Hoon Seo[†]

College of Pharmacy, Kyung-Hee University, Seoul 130-701, Korea

(Received December 2, 1992)

Dissolution rate of practically insoluble mefenamic acid was improved by roll mixing with sodium lauryl sulfate (SLS) or polyvinylpyrrolidone (PVP). The dissolution rate of the drug roll mixtures with SLS was superior to that of roll mixtures with PVP. The maximal dissolution rate was found in the roll mixtures system with SLS content of 60%. The dissolution rate of mefenamic acid roll mixtures with SLS content of 60% reached to the maximum value after 10 min of roll mixing. The transport of roll mixtures with SLS across rat jejunum was studied by the perfusion method using everted rat jejunum *in vitro*. The absorption rate of roll mixtures was superior to that of mefenamic acid.

Keywords—Dissolution rate, Mefenamic acid, Roll mixture, Sodium lauryl sulfate, Everted rat jejunum, Absorption.

일반적으로 난용성 약물을 경구 투여시 위장관에 서의 약물 용출속도가 생체내 흡수의 율속단계가 되며,^{1,2} 생체내 이용율에 중요한 영향을 미치므로 그 개선에 많은 연구가 되어 왔다. 약물의 비정화와 미세화가 이루어지면 용출속도가 향상되는데, 이를 위해 용매화법,³ 미분쇄화법,⁴ 고체표면흡수법,⁵ 혼합분쇄법, 결정다형법,⁶ 고체분산법^{7,8} 등이 시행되어 왔으며, 결정다형을 제외한 모든 과정은 첨가제와 함께 약물을 혼합함으로써 이루어졌다.

이들중 고체분산법은 1종 또는 수종의 약물을 단분자상으로 불활성 고분자에 분산시켜, 약물의 포화농도 도달시간을 단독 약물에 비해 매우 신속하게하여 용출속도를 증가시켰으며, 여기에 사용되는 고분자로서 폴리비닐피롤리돈(PVP),⁹ 폴리에틸

렌글리콜(PEG),¹⁰ dextran sulfate,¹¹ 펙틴,¹² 폴록사머,¹³ Eudragit¹⁴ 등이 알려져 있다. 이들 공침물의 경우, 약물 함량이 낮으면 약물은 고분자 matrix에 분자분산되어 일종의 분자고용체와 유사하게 되나, 약물의 함량이 증가하면 약물의 부분적 재결정화가 되어 비정질체의 약물을 얻기가 어려우며, 조작시 용매의 제거와 잔류 용매의 안전성 등의 문제점이 제기되었다.

또한 저분자 유기물의 결정은 분쇄 등의 기계적 방법으로 용이하게 비정질화된다는 것이 보고되었다.¹⁵ 실제 혼합분쇄의 경우, 장시간의 분쇄와 비분쇄물의 첨가가 90% 이상 필요하였다. 그러나 최근 단시간의 조작으로 고함량의 약물을 얻을 수 있는 roll 혼합법을 이용하여 용출성을 개선하였다는 보

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

고가 다수 발표 되었다. 즉 페나세린,¹⁶⁾ 페니토인,¹⁷⁾ 인도메타신,¹⁸⁾ 니페디핀,¹⁹⁾ 키타사마이신²⁰⁾ 등의 약물을 PVP와 roll 혼합하여서 공침물보다 현저한 용출증가가 얻어짐이 보고되었다.

이에 저자는 물에 난용성이면서 소염 진통제로 널리 쓰이고 있는 fenamic acid 유도체인 메페남산(MA)을 생체내 흡수의 개선을 위하여 용출성을 향상시킬 목적으로 라우릴황산나트륨(SLS) 또는 PVP와 약물을 각각 roll 혼합한 후 분말의 결정성 변화와 용출속도를 측정하였다.

실험방법

실험재료, 시약 및 기기

메페남산(Hongsung Pharm.), PVP(Sigma), SLS (Junshow Chem.), 인산염 완충액(KH_2PO_4 3.40g, Na_2HPO_4 3.55g, H_2O 1,000 ml, pH 7.4 12 ml), 흡광도측정기(UVIDEC-220B, JASCO), 분말 X-선 회절측정기(Rigaku, Japan), roll 혼합기(Erweka, Germany)

실험동물

Wistar계 수컷 흰쥐(180~220g)를 24시간 전부터 사료를 주지 않고 물만 공급하였다.

실험약물의 조제

물리적 혼합물의 조제—SLS와 MA의 중량비혼합물 SLS로서 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 및 90%를 유발에서 충분히 혼합 조제하였다. 동일한 조성비로 PVP를 사용하여 같은 방법으로 조제하였다.

Roll 혼합물의 조제^{16,21)}—물리적 혼합물 약 3g을 roll 혼합기를 사용하여 조제하였다. 우선 분말 혼합물을 매초 1.5회전으로 roll상에 소량씩 공급하였다. 검체의 대부분은 roll에 부착하여 혼합되지만, 일부는 roll 표면상에서 박리하여 아래로 떨어지므로 이것을 신속하게 roll 상부로 되돌려 놓아 실온에서 60분간 roll 혼합을 행하여 100 mesh의 체를 통과시키고 3시간 이상 데시케이터 내에서 충분히 건조시킨 것을 검체로 하였다.

분말 X-선 회절 측정

Cu-Target 30 kv, 30 mA 조건으로 회절각 5~70°의 범위로 실온에서 측정하였다.

용출시험²²⁾

분말상의 각 검체를 1.5회/sec의 속도로 37±0.5℃의 용출시험액에 넣어 실험하였다. 각 해당시간에 일정량의 검체를 채취한 후 동량의 37±0.5℃의 용매로 보충하고, 검체량은 MA 50 mg에 해당하는 양을 취하였으며 채취한 검액은 285 nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다.

In vitro 장관 투과실험^{23,24)}

흰쥐를 에텔로 마취시켜 장관을 적출하여 saline으로 세척한 다음 37℃의 saline으로 채워진 circulation apparatus에 장치한다. 장관의 serosal side에는 Krebs-Ringer solution으로 보충하였다. 이 검액을 용출시험과 동일한 방법으로 정량하였다.

결과 및 고찰

SLS-MA계에서의 용출속도

여러가지 조성으로 혼합된 MA와 SLS의 혼합물에 대해서 증류수를 시험액으로하여 용출시험을 행한 결과 물리적 혼합물의 경우는 Table I과 같다. MA 단독일 때 5, 10, 20, 30, 60, 90분에서 각각 1.10, 1.40, 1.91, 2.24, 2.55, 2.73%의 용출율을 나타내는데 비하여 SLS의 양이 점차 증가함에 따라서 용출속도가 증가하였다. 즉 25, 50, 60, 70, 80, 90%로

Table I—Percent Dissolved of Mefenamic Acid from Various Physical and Roll Mixtures with SLS in Water

Systems	SLS %	% Dissolved						
		0	5	10	20	30	60	90 min.
MA only	—	0.00	1.10	1.40	1.91	2.24	2.55	2.73
Physical mixture	25	0.00	1.27	1.75	2.54	3.15	3.51	3.80
	50	0.00	1.85	2.40	3.10	3.60	4.00	4.35
	60	0.00	1.95	2.55	3.42	3.87	4.35	4.70
	70	0.00	2.35	3.61	4.80	5.80	6.50	7.00
	80	0.00	2.55	3.62	5.20	6.28	7.23	8.10
	90	0.00	3.91	4.78	6.22	7.01	7.91	8.93
Roll mixture	25	0.00	5.50	6.05	6.80	7.45	8.65	9.20
	50	0.00	5.92	6.49	7.20	7.85	9.10	9.90
	60	0.00	6.20	6.85	7.70	8.40	9.80	10.60
	70	0.00	6.70	7.50	8.60	9.40	10.91	11.91
	80	0.00	7.00	7.92	9.23	10.01	11.50	12.34
	90	0.00	8.00	8.88	9.91	10.62	12.00	12.89

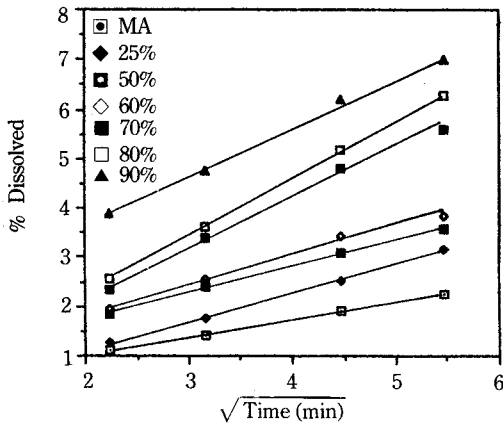


Figure 1—Dissolution profiles of MA from various physical mixtures with SLS in water.

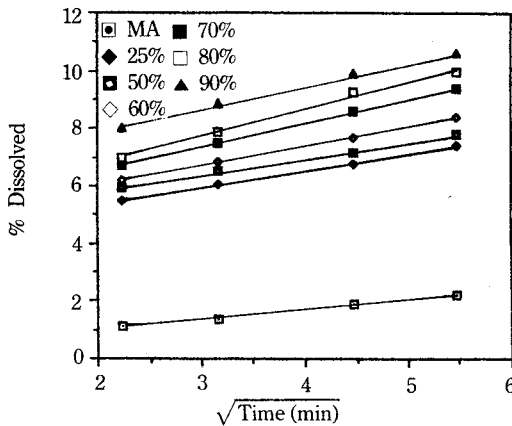


Figure 2—Dissolution profiles of MA from various roll mixture systems with SLS in water.

SLS의 양을 증량함에 따라 용출량이 MA 단독에 비하여 5분에서 1.15~3.55배의 증가하였으며, 30분에서는 1.41~3.14배, 60분에서는 1.42~3.10배, 90분에서는 1.39~3.27배로 증가하였다. 특히 초기 30분간 용출량(%)을 시간의 평방근에 대하여 도시한 결과 Fig. 1과 같은 직선을 얻었다. 이 그림에서 60%까지의 SLS 첨가는 MA 단독에 비하여 현저한 차이는 없으나 70% 이상에서는 용출속도가 현저하게 증가하였다. 기울기를 비교하여도 25~60%의 SLS를 함유할 때는 $1.202 \times 10^{-6} \sim 1.228 \times 10^{-6}$ mol/min의 용출속도를 나타내었다.

Table II는 pH를 안정화한 인산염 완충액(pH 6.8)을 용출시험액으로 하여 SLS와 MA의 물리적 혼

Table II—Percent Dissolved of Mefenamic Acid from Various Physical and Roll Mixtures with SLS in pH 6.8 Phosphate Buffer Solution

Systems	SLS %	% Dissolved							
		0	5	10	20	30	60	90 min.	
MA only	—	0.00	3.08	4.21	6.40	7.81	10.00	10.66	
Physical mixture	10	0.00	9.87	12.16	16.18	18.29	23.52	26.24	
	20	0.00	10.08	13.00	17.04	20.00	24.87	27.07	
	30	0.00	11.44	14.20	18.52	21.06	25.29	27.34	
	40	0.00	12.04	16.03	20.05	23.58	26.31	28.71	
	50	0.00	12.45	16.66	21.12	25.00	27.05	29.34	
	60	0.00	13.75	17.54	22.53	26.50	30.53	31.50	
Roll mixture	10	0.00	44.34	51.20	61.08	67.82	70.39	71.13	
	20	0.00	46.87	55.50	67.29	75.08	79.82	82.03	
	30	0.00	53.13	60.09	70.24	76.66	81.07	83.34	
	40	0.00	58.97	65.55	74.08	80.50	85.55	86.93	
	50	0.00	62.55	69.21	77.00	83.15	87.71	90.13	
	60	0.00	65.45	71.71	79.29	85.54	90.52	91.97	

합물과 roll 혼합물의 용출시험결과를 나타낸 것이다. MA 단독일 경우 5, 10, 20, 30, 60, 90분대에 3.08, 4.21, 6.40, 7.81, 10.00, 10.66%의 용출율을 나타냄으로써 증류수에서 보다 3~4배의 용출증가가 있었다. 이때 SLS의 함량을 10, 20, 30, 40, 50, 60%로 증가시킨 결과 물리적 혼합물의 경우 5분에서는 MA 단독에 비하여 3.20~4.46배의 용출이 증가하였으며, 30분에서는 2.34~3.39배, 90분에서는 2.46~2.96배의 용출증가를 나타내었다.

그러나 roll 혼합인 경우에는 5분에서 14.39~21.25배, 30분에서 8.68~10.95배, 90분에서는 6.67~8.63배의 용출증가를 나타내었다. Fig. 3의 물리적 혼합물의 용출거동은 MA 단독에 비하여 현저하나 SLS 함량에 따른 영향차이는 증류수만큼 현저하지 않았으며, Fig. 4의 roll 혼합의 경우에도 SLS의 함량에 따른 변화는 현저하지 않았다. 그러나 용출속도를 비교하면 20%의 SLS를 함유한 때가 1.804×10^{-5} mol/min의 속도로 가장 크게 나타났다. 이와 같이 roll 혼합물의 용출증가는 roll 혼합에 의하여 일부 약물의 입자가 파쇄되고, 파쇄된 입자의 표면적 증가로 SLS의 작용부위가 확대되므로서 용출을 증가함과 동시에 결정의 비정질화에 기인하는 것으로 사료된다.

PVP-MA계에서의 용출속도

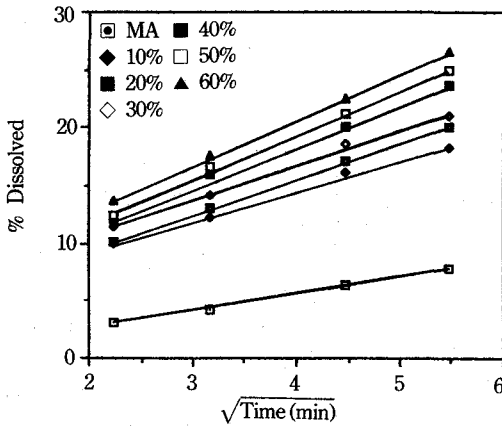


Figure 3—Dissolution profiles of MA from various physical mixtures with SLS in pH 6.8 phosphate buffer solution.

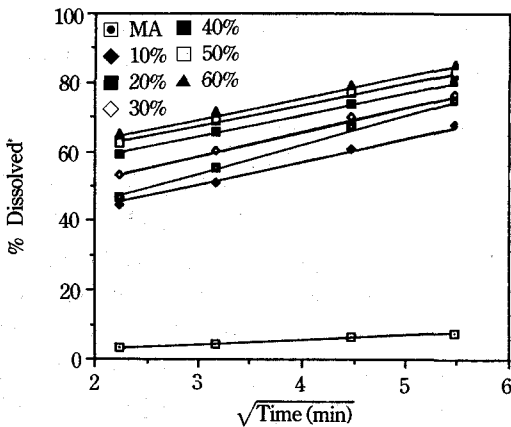


Figure 4—Dissolution profiles of MA from various roll mixtures with SLS in pH 6.8 phosphate buffer solution.

MA와 PVP의 각 조성비에 따른 혼합물을 용출 시험액인 인산염 완충액(pH 6.8)에서 실험한 결과를 Table III 및 Fig. 5에 나타내었다. 물리적 혼합물의 경우 PVP가 10, 20, 30, 40, 50, 60% 배합시 5분에서는 MA 단독에 비하여 1.01~2.17배의 용출증가를, 30분에서는 1.03~1.54배, 90분에서는 1.25~1.59배로서 전반적으로 현저한 용출증가가 없었으나 roll 혼합에서는 5분 안에 1.38~2.41배, 30분에서는 1.54~2.10배, 90분에서는 1.86~2.43배로서 용출이 현저하게 증가하였다. 이것을 시간 평방근에 대하여 도시하면 Fig. 5에서 보는 바와 같이 물리적 혼합물은 MA 단독과 거의 유사한 기울기를 나타낸 반면에 Fig. 6의 roll 혼합물은 MA 단독에 비하여 현저히

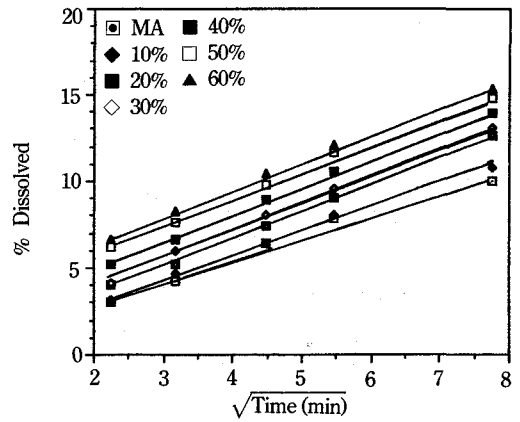


Figure 5—Dissolution profiles of MA from various physical mixtures with PVP in pH 6.8 phosphate buffer solution.

Table III—Percent Dissolved of Mefenamic Acid from Various Physical and Roll Mixtures with PVP in pH 6.8 Phosphate Buffer Solution

Systems	SLS %	% Dissolved						
		0	5	10	20	30	60	90 min.
MA only	—	0.00	3.08	4.21	6.40	7.81	10.00	10.66
Physical mixture	10	0.00	3.13	4.62	6.46	8.06	10.80	13.29
	20	0.00	3.97	5.19	7.41	9.00	12.61	14.82
	30	0.00	4.18	5.99	8.00	9.60	13.08	15.08
	40	0.00	5.22	6.61	8.88	10.55	13.92	15.71
	50	0.00	6.19	7.61	9.82	11.58	14.80	16.18
	60	0.00	6.67	8.21	10.40	12.02	15.35	16.97
Roll mixture	10	0.00	4.24	6.40	9.59	12.00	16.80	19.87
	20	0.00	4.76	7.21	10.15	12.21	17.40	20.29
	30	0.00	5.48	7.72	10.80	13.19	18.00	20.71
	40	0.00	6.39	8.71	11.82	14.00	18.79	21.50
	50	0.00	6.78	9.20	12.40	14.82	19.83	23.18
	60	0.00	7.41	10.01	13.58	16.39	22.00	25.87

다른 기울기를 보이고 있다. 즉 용출속도 정수를 비교해 보면 물리적 혼합물은 $2.885 \times 10^{-6} \sim 3.347 \times 10^{-6}$ mol/min이나 roll 혼합의 경우에는 $4.724 \times 10^{-6} \sim 4.908 \times 10^{-6}$ mol/min의 속도를 보임으로서 PVP 함량에 따른 영향이 현저하지 않았음을 나타내었다. 다만 MA 단독에 비하여 물리적 혼합물에서는 약 1.5배, roll 혼합물은 약 2~5배의 용출증가를 나타내었다. 이러한 증가에 대하여 Arida²⁵⁾는

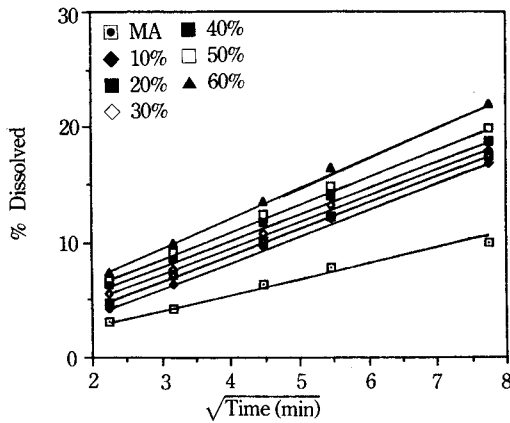


Figure 6—Dissolution profiles of MA from various roll mixtures with PVP in pH 6.8 phosphate buffer solution.

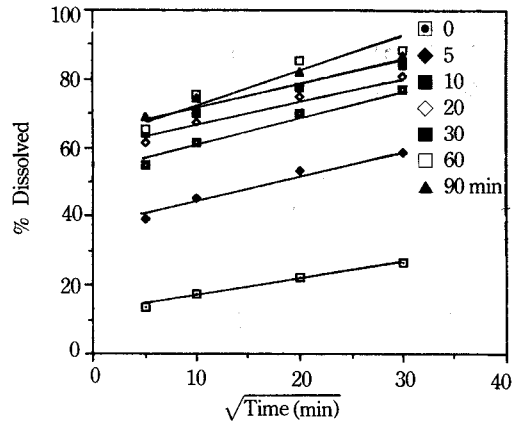


Figure 7—Effect of mixing time on dissolution rate of MA with 60% SLS in pH 6.8 phosphate buffer solution.

비정질체가 대체로 결정체에 비하여 준안정환, 보다 높은 에너지 상태에 있는 바 용해시 안정계로의 전이와 재결정화 등으로 용해도가 저하한다고 하였으며, Sekigawa²⁶⁾는 PVP의 존재가 안정계로의 전이를 억제하여 과포화 상태로 있는 약물의 재결정화를 억제하여 용해도를 증가한다고 보고한 바 있다. 따라서 본 실험에서의 용출증가도 PVP에 의한 약물의 결정 안정화 억제에 기인하는 것으로 생각된다.

SLS 혼합물과 PVP 혼합물의 비교

물리적 혼합물에서는 10% SLS 또는 PVP를 함유할때 SLS가 PVP에 비하여 5~10분에서는 약 3배, 20~30분에서는 약 2.5배, 60~90분에서는 약 2배로 용출속도가 신속하였으며, 20~30%를 함유할 때 유사한 용출증가가 있었다. 40~60%를 함유할 때는 약 2배 정도였다.

그러나 roll 혼합시는 그 차이가 현저하여서 10% 함유시는 3.6~10.5배, 20% 함유시는 4~10배, 30% 함유시는 4~9.7배, 40~50% 함유시는 4~9배, 60% 함유시는 약 3.5~8.8배로서 전반적으로 SLS를 함유한 roll 혼합이 PVP보다 4~10배의 용출효과가 있음을 보여주고 있다. 이것은 SLS의 계면활성작용이 혼합성에서 약간 달리하여 반영되므로서 나타나는 현상으로 사려된다.

용출속도에 미치는 Roll 혼합시간의 영향

SLS 60%를 함유한 roll 혼합물에서 5, 10, 20, 30, 60, 90분간 roll 혼합한 경우의 MA용출거동을 Table IV와 Fig. 7에 표시하였다. Roll 혼합하지 아니한

Table IV—Effect of Roll Mixing Time on Dissolution Rate of Mefenamic Acid with 60% SLS in pH Phosphate Buffer Solution

Mixing time (min)	% Dissolved						
	0	5	10	20	30	60	90 min.
0	0.00	13.75	17.54	22.53	26.50	30.53	31.53
5	0.00	39.29	45.23	53.52	58.95	64.39	69.77
10	0.00	54.63	61.49	70.05	76.98	81.24	82.21
20	0.00	61.34	67.45	75.03	81.13	86.50	87.97
30	0.00	64.29	69.96	77.59	83.98	86.97	88.87
60	0.00	65.45	75.71	85.29	88.54	90.52	91.97
90	0.00	69.29	76.52	86.84	89.92	91.66	93.03

경우에 비하여 5분간 roll 혼합한 경우는 2.2~2.9배, 10분일 때는 2.6~4배, 20분에서는 2.8~4.5배, 30분에서는 2.8~4.7배, 60분에서는 2.9~4.8배, 90분에서는 3~5배의 증가를 나타내므로서 roll 혼합시간이 길어질수록 비정질화 및 미세화현상이 증가되어 용출속도가 커지는 것으로 사려된다. 특히 Fig. 7에서 30분간의 용출거동은 roll 혼합으로 매우 신속한 용출이 이루어지며, 10분 이상에서 더욱 현저함을 나타내고 있다. 그러나 초기에는 3~5배의 증가가 있었지만 30분 이후에는 2~3배 정도의 용출속도를 나타내어서 장시간의 roll 혼합이 좋은 것만은 아니며, 대체로 10분 이상이면 양호한 것으로 추정된다. 용출속도정수도 5분에서 90분에 이르는 정수가 거의 $1.127 \sim 1.476 \times 10^{-5}$ mol/min.의 범위에

서 일정하였다.

SLS용액에서의 MA의 용출속도

용출율이 비교적 양호한 20%, 30%의 SLS를 함유한 roll 혼합검체를 0.5% SLS용액에서 용출실험한 결과를 Table V와 Fig. 8에 나타내었다. MA 단독일 때 5, 10, 20, 30, 60, 90분에서 5.60, 8.45, 11.66, 14.61, 19.34, 21.92%의 용출이 있었으며, 이것은 인산염 완충액에 비하여 1.82~2.05배의 용출증가를 나타낸 것이며, 용출속도정수도 5.761×10^{-6} mol/min.로 인산염 완충액의 약 2배의 용출의 신속함을 나타내었다. 20%의 SLS를 함유한 물리적 혼합물은 MA 단독에 비하여 약 1.3~2.1배의 용출증가가 있었으나, 인산염완충액과 비교하면 별 차이가 없었다. 용출속도정수는 5.991×10^{-6} mol/min.로 인산염완충액에서의 6.343×10^{-6} mol/min.과 거의 비슷하였다. 그러나 roll 혼합물에서는 20% SLS를 함유하였을 때 MA 단독에 비하여 5.6~11.5배의 현저한 용출

증가가 있었으며, 인산염완충액과는 1.4배의 약간 높은 용출증가를 보였다. 그러나 용출속도정수는 오히려 완충액에서가 다소 컸다. 30%의 SLS 물리적 혼합물은 MA에 비하여 1.5~2.3배 증가되었으며, 완충액과 비교하면 1.1~1.2배로서 거의 유사하나, 30%의 SLS의 roll 혼합물에서는 MA 단독과 완충액에 비하여 각각 4~12배, 1.1~5.8배의 현저한 용출증가가 있었다.

이들 5종을 함께 비교한 것이 Fig. 8로서 MA 단독에 비하여 물리적 혼합물이 다소 높고, roll 혼합물이 현저히 증가됨을 알 수 있었다. 이것으로 MA 용출은 용출액중의 SLS의 함량에 의해서도 영향을 받지만, roll 혼합물중에 존재하는 20% 상당의 소량의 SLS에 의해서도 큰 영향을 받는다는 것을 알 수 있으며, 이것은 주로 약물의 소수표면이 SLS와의 roll 혼합으로 친수화하는데 기인하는 것이므로 roll 혼합법은 약물의 표면을 개선하는데 유용한 특징을 가지고 있는 것으로 시사된다.

In vitro에서 MA의 흰쥐 장관투과에 미치는 SLS-Roll 혼합의 영향

흰쥐의 소장관막에서 MA의 투과력을 시험한 실험성적을 Table VI과 Fig. 9에 표시하였다. MA 단독일 때는 10분에서 10.65%, 30분에서 14.79%, 60분에서 25.12%, 120분에서 70.79%의 투과율을 나타내었으며, 60%의 SLS-roll 혼합물은 MA 단독에 비하여 1.2~1.9배, 70%의 SLS-roll 혼합물은 1.3~2.1배, 80%의 SLS-roll 혼합물은 1.3~2.6배의 투과증가가 있었다. 이러한 투과율을 대수값으로 하여 시

Table V—Percent Dissolved of Mefenamic Acid in 0.5% SLS Solution

Systems	% Dissolved						
	0	5	10	20	30	60	90 min.
MA ¹⁾	0.00	5.60	8.45	11.66	14.61	19.34	21.92
20%-PM ²⁾	0.00	11.66	14.21	18.45	21.03	26.82	28.34
20%-RM ³⁾	0.00	64.29	69.73	76.71	82.50	87.13	88.03
30%-PM	0.00	12.76	16.06	20.18	23.43	30.58	33.17
30%-RM	0.00	66.87	72.09	79.58	84.97	89.13	90.50

¹⁾Mefenamic acid. ²⁾Physical mixture. ³⁾Roll mixture

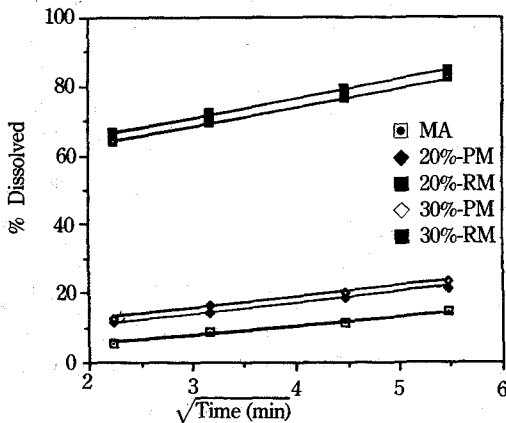


Figure 8—Dissolution profiles of MA in 0.5% SLS solution.

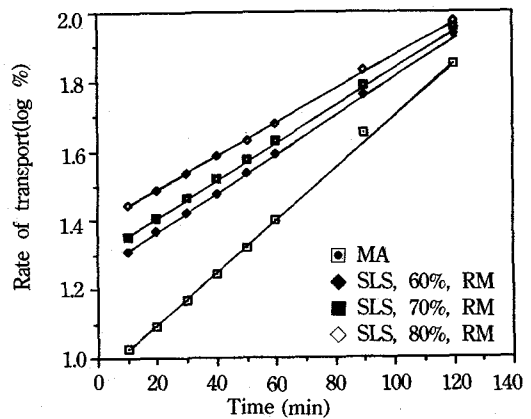


Figure 9—The effect of SLS on mefenamic acid transport across rat jejunum *in vitro*.

Table VI—Effect of SLS on Mefenamic Acid Transport Across Rat Jejunum *in vitro*

Systems	% Dissolved								
	0	10	20	30	40	50	60	90	120 min
MA	0.00	10.65	12.45	14.79	17.58	20.89	25.12	44.67	70.79
60%-SLS RM	0.00	20.40	23.44	26.61	30.20	34.67	39.36	57.81	85.73
70%-SLS RM	0.00	22.67	25.70	29.17	33.11	37.58	42.66	61.66	89.98
80%-SLS RM	0.00	27.73	30.90	34.67	38.46	42.66	47.86	67.61	93.65

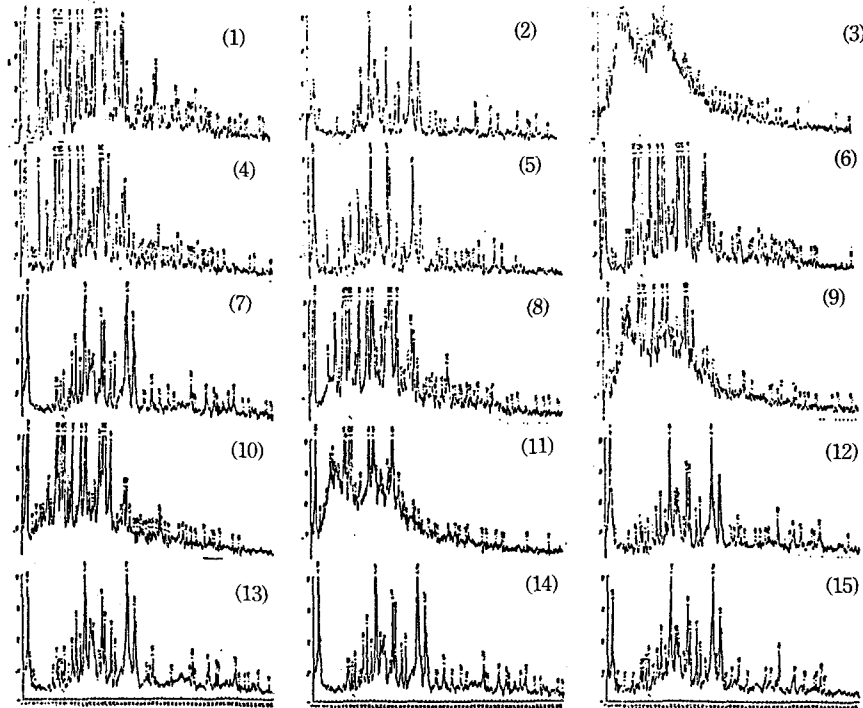


Figure 10—X-ray diffraction patterns of various systems containing mefenamic acid.

(1) Mefenamic acid, (2) SLS, (3) PVP, (4) 20%-SLS physical mixture, (5) 60%-SLS physical mixture, (6) 20%-SLS roll mixture, (7) 60%-SLS roll mixture, (8) 20%-PVP physical mixture, (9) 60%-PVP physical mixture, (10) 20%-PVP roll mixture, (11) 60%-PVP roll mixture, (12) Roll mixing time: 5 min, (13) Roll mixing time: 30 min, (14) Roll mixing time: 60 min, (15) Roll mixing time: 90 min

간에 대해서 도시하면 Fig. 9와 같은 직선을 얻으므로 MA 흡수는 pseudo first order의 과정으로 이루어짐을 확인할 수 있었으며, 이들 4종을 비교할 때 MA 단독일 때의 투과율이 SLS를 함유한 경우에 비하여 다소 지연되지만 SLS의 함량이 60~80%인 경우는 서로 현저한 차이를 발견할 수 없었다. 따라서 *in vitro* 투과실험에서도 SLS와 roll 혼합물이 유용함을 알 수 있었다.

X선 회절 측정

Fig. 10에 MA, SLS, PVP 그리고 SLS의 20, 60%와의 물리적 혼합물과 roll 혼합물, PVP의 20, 60%와의 물리적 혼합물과 roll 혼합물, 5, 30, 60, 90분간 roll 혼합시간에 따른 결정격자의 변화에 대한 x-선 회절 양상을 나타내었다. SLS의 물리적 혼합물의 피크에 비하여 roll 혼합물의 피크가 약간 완만해 졌으나, 뚜렷한 변화는 인정되지 않았으며,

SLS를 60% 함유한 roll 혼합물에서도 MA의 회절 피크가 확인되었다. 대체로 피크의 강도는 SLS의 함량이 많을수록 약간 감소하였다.

위의 결과로 보아 본 실험조건 하에서 roll 혼합에 의한 기계적 방법에서는 MA의 결정형이 완전히 무정형으로 변화되지 못한다는 것을 나타냈으며, 이는 함유한 SLS에 의하여 약물 결정간의 마찰이 감소하고, roll간의 압력이 결정에 직접 영향을 주지 못하기 때문인 것으로 생각된다. 따라서 roll 혼합물에서의 용출성 증대는 roll 혼합으로 일부 약물의 입자가 파쇄되고, SLS에 의하여 재응집이 방지되고, 약물의 소수표면이 친수화하는 등 약물과 SLS와의 혼합성이 향상된 결과로 나타나는 것으로 생각된다.

PVP 혼합물에서도 PVP의 첨가비율에 따라 피크의 강도가 변화하였으며, SLS계에서와 마찬가지로 물리적 혼합물과 roll 혼합물의 뚜렷한 차이는 인정되지 않았다. Roll 혼합시간에 따른 SLS 60% 함량의 roll 혼합물의 x-선 회절양상에서 5분간의 roll 혼합한 검체의 회절양상은 MA 원말에 비하여 차이가 인정되었으나, 그 이상으로 roll 혼합한 검체에 비해서는 큰 변화가 인정되지 않았다.

이것으로 약물 결정의 파쇄는 5분까지의 roll 혼합으로 어느 정도 평형에 이르지만 10분 이상의 roll 혼합으로 용출율이 향상되었으므로 혼합하는 동안 약물 소수표면의 친수화가 달성되는 것으로 사료된다.

결 론

1. MA의 용출속도는 증류수에 비하여 인산염완충액에서 약 3~4배의 용출이 증가하였다.
2. SLS와 roll 혼합한 MA는 그것의 물리적 혼합물, PVP와의 물리적 혼합물 및 roll 혼합물에 비해 높은 용출율을 나타내었으며 SLS-roll 혼합물중에서 SLS의 함량이 증가할수록 용출율은 증가하였다.
3. PVP와의 혼합으로 MA의 용출속도는 증가하였으며, 특히 PVP와의 roll 혼합물의 용출속도가 컸다.
4. SLS 함량이 60%인 roll 혼합물에서 roll 혼합시간이 10분 이상의 혼합물에서 비교적 높은 용출율을 나타내었다. 또 0.5%-SLS용액에서의 용출은

모두 증가하였으며, 특히 roll 혼합물이 현저하였다.

5. *In vitro*에서 흰쥐의 장관투과실험 결과 SLS-roll 혼합물이 MA 원말에 비하여 높은 투과율을 나타내었다.

6. X-ray 회절측정결과 용출율이 현저히 개선된 roll 혼합물에서 MA의 결정형의 존재를 확인하였다.

이것으로 roll 혼합법은 MA의 결정을 일부 파쇄시키고, SLS와의 혼합성을 증대시켜 MA의 소수표면을 친수화하여 용출성을 향상시킨다는 것을 확인하였으므로 앞으로 난용성 약물의 용출성 개선에 유효한 방법으로 기대된다.

문 헌

- 1) K. Yamamoto, M. Nakano, T. Arita, Y. Takayama and Y. Nakai, Dissolution behavior and bioavailability of phenytoin from a ground mixture with microcrystalline cellulose, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1484-1487 (1976).
- 2) H. Sekikawa, M. Nakano and T. Arita, Dissolution mechanisms of drug-PVP coprecipitates in aqueous solution, *Chem. Pharm. Bull.* **27**, 1223-1230 (1979).
- 3) K. Sekiguchi, K. Ito, E. Owada and K. Ueno, Studies on the method of size reduction of medicinal compounds. II. Size reduction of griseofulvin by solvation and desolvation method using chloroform, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**(10), 1192-1197 (1964).
- 4) A. Affonso, Microcrystallization methods for aspirin, mebutamate and quinine sulfate, *J. Pharm. Sci.*, **60**(10), 1572-1574 (1971).
- 5) K.Y. Yang, R. Glemza and C.I. Jarwski, Effects of amorphous silicon dioxide on drug dissolution, *J. Pharm. Sci.*, **68**(5), 560-565 (1979).
- 6) A.J. Aguiar, J. KRC, Jr. W., A. Kinkel and J.C. Samyn, Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate, *J. Pharm. Sci.* **56**, 847-853 (1967).
- 7) K. Sekiguchi and N. Obi, Studies on absorption of eutectic mixture. 1. A comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866-872 (1961).

- 8) M. Mayersohn and M. Givaldi, New method of solid-state dispersion for increasing dissolution rates, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 1323-1324 (1966).
- 9) A.P. Simonelli, S.C. Mehta and W.I. Higuchi, Dissolution rates of high energy PVP-sulfathiazole coprecipitates. *J. Pharm. Sci.*, **58**, 538-549 (1969).
- 10) W.L. Chiou and S. Riegelman, Preparation and dissolution characteristics of several fast release solid dispersion of griseofulvin, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1525-1510 (1969).
- 11) Y. Takahashi and M. Hashida, The Pharmaceutical Society of Japan, Lecture Summary Bull., **96**, 172-176 (1976).
- 12) M.Y. Takahashi and N. Nambu, The Pharmaceutical Society of Japan, Lecture Summary Bull., **96**, 224 (1976).
- 13) S.T. Anik and L. Sukumar, Extreme vertexes design in formulation development: Solubility of butoconazole nitrate in a multicomponent systems. *J. Pharm. Sci.*, **70**(8), 897-900 (1981).
- 14) A. Ghanemi, M. Meshali and F. Hashem, Pharmaceutical study of the coprecipitates of tetracycline with acrylic resins, *Pharm. Acta Helv.*, **55**(3), 61-64 (1980).
- 15) Y. Nakai, Mechanochemical effects of grinding mixture on organic crystallin, *J. Micromeritics*, **16**(8), 31-39 (1979).
- 16) Y. Nozawa, T. Mizumoto and F. Higashide, Increasing dissolution rate of phenacetin by roll mixing with PVP, *Yakuzaigaku*, **44**(3), 134-140 (1984).
- 17) Y. Nozawa, T. Mizumoto and F. Higashide, Improving dissolution rates of practically insoluble drug phenytoin by roll mixing with polyvinylpyrrolidone, *Pharm. Acta Helv.*, **60**(5-6), 175-177 (1985).
- 18) Y. Nozawa, T. Mizumoto and F. Higashide, Increase in dissolution rates of some practically water-insoluble drugs by roll mixing with PVP, *Kobunshi Ronbunshu*, **42**(11), 825-828 (1985).
- 19) Y. Nozawa and F. Higashide, Improving dissolution rate of slightly soluble drug nifedipine by procedures of roll mixing with PVP, *Yakuzaigaku*, **45**(4), 291-297 (1985).
- 20) Y. Nozawa, T. Mizumoto and F. Higashide, Improving dissolution rate of practically insoluble drug kitasamycin by forcibly roll mixing with additives, *Pharm. Ind.* **48**(8), 967-969 (1986).
- 21) Y. Nozawa and T. Taniyama, Improved dissolution rate of griseofulvin by roll mixing with sodium laurylsulfate, *Yakuzaigaku*, **47**(4), 197-203 (1987).
- 22) I.K. Kim and M. Kiyozumi, Studies on poisonous metals. I. Transfer of drugs (X), Dissolution characteristics of mefenamic acid microcapsule by gelatin acacia coacervation, *Bull. K. H. Pharma. Sci.*, **14**, 43-49 (1986).
- 23) S. Kojima and M. Kiyozumi, Studies on poisonous metals. I. Transfer of cadmium chloride across rat small intestine *in vitro* and effect of chelating agents on its transfer, *Yakugaku Zasshi*, **94**(6), 695-701 (1974).
- 24) W.H. Streng, H.E. Huber, J.L. Deyoung and M.A. Zoglio, Ionization constants of cephalosporin zwitterionic compounds, *J. Pharm. Sci.*, **65**(7), 1035-1038 (1976).
- 25) T. Arita, Gastrointestinal absorption and solubility of insoluble drugs, *Gekan Yakushi*, **21**(12), 2737-2745 (1979).
- 26) H. Sekigawa, Inhibitory effect of PVP on the crystallization of drugs, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**(1), 118-126 (1978).