

## 고체분산체 및 포접화합물을 이용한 난용성 약물인 이부프로펜의 용출 속도의 증가

이범진<sup>†</sup> · 이태섭

강원대학교 약학대학

(1994년 12월 15일 접수)

### Enhancement of Dissolution Rate of Poorly Water-soluble Ibuprofen using Solid Dispersions and Inclusion Complex.

Beom-Jin Lee<sup>†</sup> and Tae-Sub Lee

College of Pharmacy, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea

(Received December 15, 1994)

Solid dispersions and inclusion complex were prepared for the enhancement of solubility and dissolution rate of poorly water-soluble ibuprofen(IPF) as a model drug. Polyethylene glycol 4000(PEG4000) and polyvinylpyrrolidone(PVP) were used for the preparation of solid dispersion. 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin(2-HP $\beta$ CD) was also used for the preparation of inclusion complex. The solubility of IPF increased as the concentration of PEG4000, PVP and 2-HP $\beta$ CD increased. Solubilization capacity of 2-HP $\beta$ CD was increased about 10 times when compared to PEG 4000 and PVP. The dissolution rate of drug from solid dispersions and inclusion complex in the simulated gastric fluid was enhanced when compared to pure IPF and commercial BR4<sup>®</sup> tablet as a result of improvement of solubility. In case of solid dispersions, dissolution rate of drug was proportional to polymer concentration in the formulation. The marked enhancement of dissolution rate of drug by inclusion complexation with 2-HP $\beta$ CD was noted. However, dissolution rate of drug from solid dispersions and inclusion complex in the simulated intestinal fluid was not significant because IPF was readily soluble in that condition. From these findings, water-soluble polymers and cyclodextrin were useful to improve solubility and dissolution rate of poorly water-soluble drugs. However, easiness and reliability of preparation method, scale-up and cost of raw materials must be considered for the practical application of solid dispersion and inclusion complex in pharmaceutical industry.

**Keywords**—Ibuprofen, Solid dispersion, Inclusion complex, Solubility, Dissolution rate

많은 난용성 약물은 낮은 용해도와 용출 속도가 위장관내에서 약물 흡수의 율속 단계이기 때문에 흡수가 덜되고 (또는 적게 되고) 생체이용율이 낮아 제제상의 어려움이 있다.<sup>1,2)</sup> 제제화 수단에 의한 난용성 약물의 가용화나 용출 속도의 증대는 사용 방법에 따라 증가 정도가 다양하다.<sup>2,3)</sup> 가용화 및 용출 속도의 증가에 의한 생체이용율의 향상 방법으로 미세화(micronization)법, 계면활성제에 의한 미셀

화법, 용매침착(solvent deposit)법, dry elixir법, spray drying법, 수용성 고분자물질(inert water soluble carrier)에 의한 공침 및 고체분산(solid dispersion)과 cyclodextrin류에 의한 포접 복합체(inclusion complex) 등이 폭넓게 보고되었다.<sup>1,4-10)</sup> 그러나 용출 속도 및 생체이용율의 향상외에도 제제의 용이성, 대량생산, 산업화 가능성 및 제조원가 등을 고려하여 실용성 있는 적당한 제제를 설계할 필요가

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

있다.

대부분의 비스테로이드성 소염 진통제(NSAIDs)들은 난용성으로 낮은 생체이용율을 나타내기 때문에 제제화에 의한 용해도 및 용출 속도의 증가에 많은 연구가 시도되었다.<sup>1,2,12-14)</sup> 또한 위장관에 대한 NSAIDs의 부작용의 경감을 위해서 cyclodextrin류에 의한 포접화합물이 이용된 보고도 있다.<sup>11)</sup> Ibuprofen(이하 IPF로 약함)은 스테로이드성 진통, 소염 및 해열 효과를 나타내나 물에 거의 녹지 않는 난용성 약물로 용출 속도 및 생체이용율이 낮기 때문에 수용성 고분자를 사용한 고체분산체 및 cyclodextrin류에 의한 포접화합물은 많은 난용성 약물들의 용해도 및 용출 속도를 증가시키기 위해 빈번히 사용되었다.<sup>12-14)</sup> 그러나 제조 방법에 따라 난용성 약물인 IPF의 용해도 및 용출 속도의 증가 정도를 상호 비교한 논문은 적었다.

본 연구에서는 난용성 약물인 IPF를 모델 약물로 하여 polyethylene glycol 4000(PEG4000)과 polyvinylpyrrolidone(PVP)을 사용하여 고체분산체를 제조하였고, 또한 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin(2-HP $\beta$ CD)를 이용한 포접화합물을 제조하여 IPF의 용해도를 비교하였으며 인공 위액 및 장액(simulated gastric and intestinal fluid)에서 고체분산체와 포접화합물의 용출속도와 시판 제제인 BR4<sup>®</sup>를 상호 비교함으로써 제제화 가능성을 타진하고자 하였다.

## 실험방법

### 재료 및 시약

시료로는 ibuprofen(IPF) 분말(유한양행)과 시판 정제인 BR4<sup>®</sup>(삼일제약)를 사용하였고, polyethylene glycol 4000(PEG4000)은 Hayashi Pure Chemical Ind., Ltd(Japan)에서 구입하였다. Polyvinylpyrrolidone(PVP, K value 26~35)와 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin(2-HP $\beta$ CD, 평균분자량 1,500)은 Sigma Chemical Co., (St. Louis, MO, USA) 및 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI, USA)에서 각각 구입하였다. 기타 시약들은 특급을 사용하였으며 정제하지 않고 사용하였다.

### 약물의 용해도 측정

고체분산체나 포접화합물을 형성하기 위해 사용하는 PEG4000, PVP 및 2-HP $\beta$ CD의 농도에 따른

용해도 변화를 고찰하였다. 실험은 Higuchi와 Connors<sup>15)</sup>의 방법을 응용하여 수행하였다. 증류수에 PVP 및 PEG4000의 농도가 0, 2, 4, 6, 8, 20 및 40% 용액과 2-HP $\beta$ CD 경우에는 0, 2, 4, 6 및 8%의 용액을 각각 제조한 후 여기에 과량의 IPF를 포화시켜 37°C에서 약 3일간 항온조에서 교반하여 평형에 도달하도록 하였다. 용액이 평형에 도달한 후 시료를 취해 0.2  $\mu$ m Millipore 여과지(Waters, Milford, MA, USA)를 이용하여 여과하고 적절히 희석한 후 파장 264 nm에서 UV/VIS spectrophotometer를 사용하여 흡광도를 측정하였다. 약물의 용해도는 미리 작성했던 검량선으로부터 산출하였다.

### 고체분산체의 제조

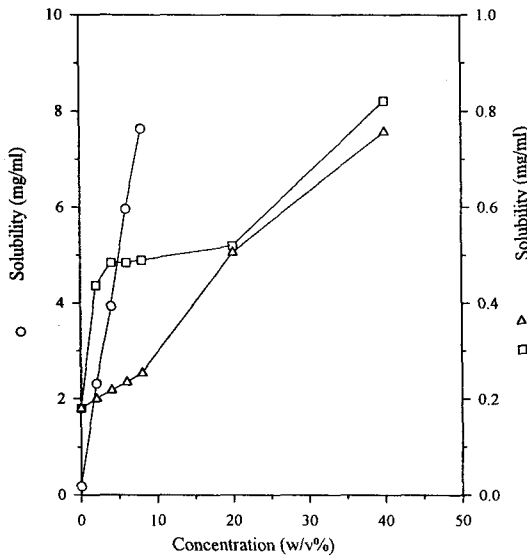
IPF : PEG4000 및 IPF : PVP를 각각 1 : 19 및 3 : 7의 비율로 혼합하여 충분한 에탄올(약400~500 ml)에 완전히 녹인 후 회전증발기를 사용하여 40°C 감압하에서 완전하게 증발시켰다. 증발시킨 고형 건조물을 상온 감압용 데시케이터에서 하루이상 더 건조시킨 후 사용할 때까지 방치하였다. 형성된 고체분산체는 유발에서 부드럽게 간 후 체로 쳐서 입자가 250  $\mu$ m 이하의 것만을 사용하였다.

### 포접화합물의 제조

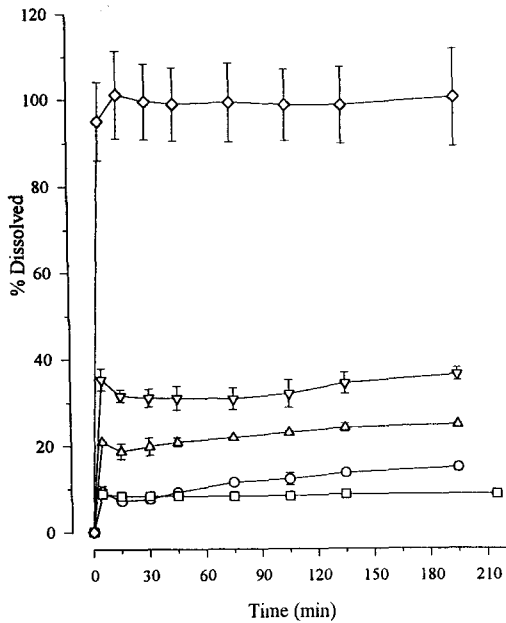
IPF : 2-HP $\beta$ CD를 1 : 1의 몰비로 혼합하고 5% 암모니아수를 가하여 완전히 녹인 후 1일 동안 냉동 건조기(II Sin Engineering Co., Seoul)를 사용하여 포접화합물을 얻었으며 과량의 약물은 에틸로 세척한 후 실온에서 감압 건조시켰다. 형성된 고형 포접화합물은 고체분산체와 마찬가지로 유발에서 간 후 체를 사용하여 입자가 250  $\mu$ m 이하의 것만 모아 실험에 사용하였다.

### 약물의 용출

고체분산체, 포접화합물 및 시판 IPF 제제인 BR4<sup>®</sup>로부터의 용출시험은 KP VI의 paddle법을 사용하여 인공 위액 및 인공 장액<sup>2)</sup>에서 각각 수행하였다. 온도는 37  $\pm$  0.5°C를 유지하였고 paddle의 회전 속도는 50 rpm이었다. 시료는 인공 위액의 경우 5, 15, 30, 45, 75, 105, 135 및 195분에 약 3 ml씩 취하였고 인공 장액의 경우에는 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 및 10시간에 걸쳐 취하였다. 각 용출액 채취 후에는 즉시 미리 같은 온도인 동량의 인공위액이나 인공장액으로 보충하였다. 취한 시료는 0.2  $\mu$ m Millipore(Milford, MA, USA) 여과지로 여과 후 파장

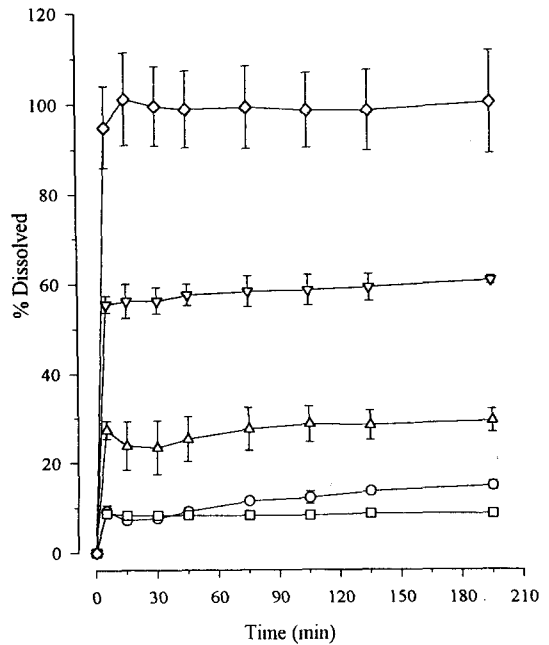


**Figure 1**—Phase solubility diagram of ibuprofen (IPF) as a function of polymer and 2-HPβCD concentration (w/v %).  
Key: ○; 2-HPβCD, □; PVP, △; PEG4000



**Figure 2**—Comparison of dissolution profiles of ibuprofen (IPF) from PEG4000 solid dispersions and inclusion complex in the simulated gastric fluid.  
Key: ○; pure IPF, □; Commercial BR4®, △; IPF : PEG 4000 (1 : 19), ▽; IPF : PEG4000(3 : 7), ◇; 2-HPβCD

264 nm에서 UV/VIS spectrophotometer를 사용하여 흡광도를 측정하였다.

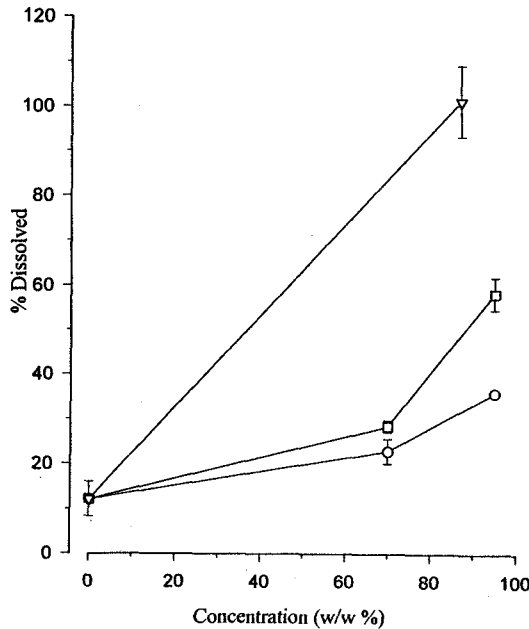


**Figure 3**—Comparison of dissolution profiles of ibuprofen (IPF) from PVP solid dispersions and inclusion complex in the simulated gastric fluid.  
Key: ○; pure IPF, □; Commercial BR4®, △; IPF : PVP (3 : 7), ▽; IPF : PVP(1 : 19), ◇; 2-HPβCD

### 결과 및 고찰

#### 용해도 실험

PVP와 PEG4000 및 2-HPβCD의 농도의 변화에 따른 IPF의 용해도 변화를 Fig. 1에 나타내었다. IPF는 상온상태의 증류수에서 0.18 mg/ml 정도 녹았던 것에 비해 고체분산체나 포접화합물 모두 용해도가 증가함을 보여주고 있다. 특히 2-HPβCD의 경우에는 PEG4000이나 PVP에 비하여 용해도의 증가가 현저하였으며 약 10배 이상 더 높았다. 2-HPβCD의 농도가 증가함에 따라 약물의 용해도가 직선적으로 증가하였다. 직선적인 농도의 증가는 Higuchi 및 Connors<sup>15)</sup>가 정의한 A<sub>1</sub>형을 나타내었으며 Oh 등이 보고한 결과<sup>16)</sup>와 유사함을 알 수 있었다. PVP와 PEG4000의 경우 초기에는 PVP용액에서는 용해도가 크게 증가하였으나 30~40%에서는 PEG4000과 비슷한 결과를 보였다. 즉, PVP와 PEG4000의 경우에는 PVP가 약간 더 높은 용해도를 나타내었다. 그러나 PVP나 PEG4000의 용해도 증가는 포접화합물에 비하여 현저히 낮았다.



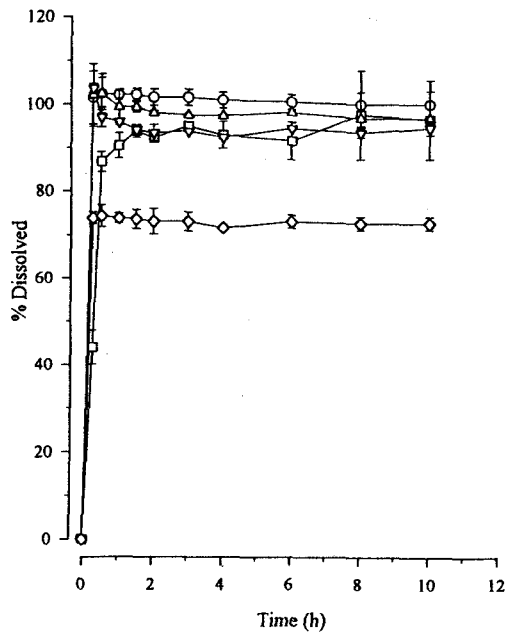
**Figure 4**—Comparison of dissolution rate of ibuprofen(IPF) as a function of polymer concentration in the simulated gastric fluid.

Key: ○; PEG4000, □; PVP, ▽; 2-HPβCD

포접화합물 및 수용성 carrier인 PVP, PEG4000에 의해 난용성 약물인 IPF의 용해도는 증가되었으며 용해력(solubilization capacity)은 2-HPβCD가 PVP 및 PEG4000에 비하여 약 10배 이상 큼을 알 수 있었다.

**용출 실험**

제제의 용출을 단순한 증류수가 아닌 인공 위액의 조건에서 수행함으로써 생체이용율의 간접 지표로 사용하였다. 인공 위액에서 제조한 고체분산체, 포접화합물 및 시판 IPF제제인 BR4<sup>®</sup>로 부터 약물의 용출 속도를 Fig. 2와 Fig. 3에 나타내었다. 인공 위액에서는 순수 약물 및 시판 BR4<sup>®</sup>의 용출율은 약 10% 정도만을 나타내었으나 고체분산체들의 경우 PEG4000과 PVP모두 농도가 증가(30%~95%)함에 따라 용출 속도가 점차 증가하였다. 특히 2-HPβCD의 경우는 5분 이내에 거의 용출이 완결됨을 고찰하였다. 또한 약물과 PEG4000 및 PVP와의 비율이 1:19와 3:7인 고체분산체와 비교할 때 2-HPβCD의 용출율이 월등히 우수함을 알 수 있었다. 인공

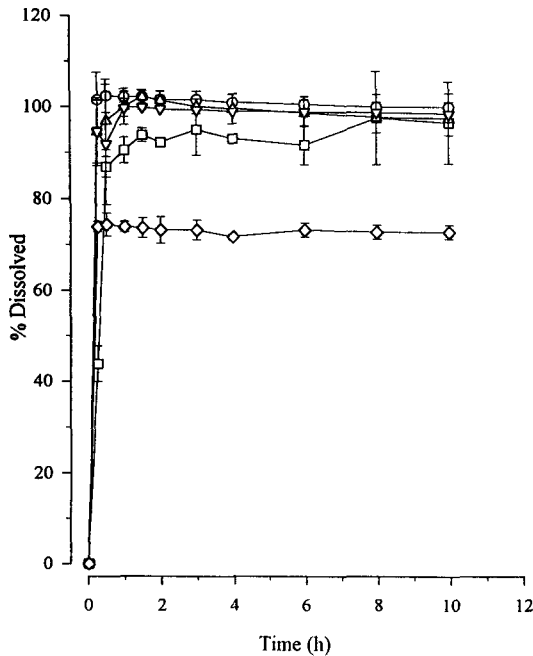


**Figure 5**—Comparison of dissolution profiles of ibuprofen (IPF) from PEG4000 solid dispersions and inclusion complex in the simulated intestinal fluid.

Key: ○; pure IPF, □; Commercial BR4<sup>®</sup>, △; IPF:PEG4000(3:7), ▽; IPF:PEG4000(1:19), ◇; 2-HPβCD

위액에서 고체분산체나 포접화합물 모두 용출이 시작한 후 5분여 만에 최고 용출량에 도달하였으며 순수 약물이나 시판 BR4<sup>®</sup> 정제와 비교할 때 용출 속도의 향상을 고찰할 수 있었다. Fig. 4는 PVP 및 PEG4000과 2-HPβCD의 농도에 따른 용출 정도를 나타낸 그림이다. 고분자의 농도나 2-HPβCD의 농도가 증가함에 따라 용출 속도가 점차 증가하였다. 고분자 carrier의 양을 많이 사용할수록 즉 IPF:PVP 및 PEG4000의 농도가 3:7에서 1:19로 증가할 때 PVP는 약30% 정도의 용출 증가를 나타내고 있으며 PEG4000의 경우엔 약13% 정도의 증가를 관찰하였다. 특히 2-HPβCD의 용출 속도에 미치는 영향은 현저하였다. 따라서 난용성 약물인 IPF의 용출 속도의 증가는 수용성 carrier인 PEG4000 및 PVP와 포접체로 사용한 2-HPβCD에 의한 약물의 용해도 증가에 기인한 것으로 사료되었다.

한편 인공 장액에서 고체분산체, 포접화합물 및 시판 IPF제제로부터 약물의 용출 속도를 Fig. 5와 Fig. 6에 나타내었다. IPF는 인공 장액에서 용해성이



**Figure 6**—Comparison of dissolution profiles of ibuprofen (IPF) from PVP solid dispersions in the simulated intestinal fluid.

Key: ○; pure IPF, □; Commercial BR4®, △; IPF : PEG 4000(3 : 7), ▽; IPF : PEG4000(1 : 19), ◇; 2-HPβCD

우수하여 용출 시작후 약 15분 만에 거의 100%까지 도달하였다. 시판 정제인 BR4®도 거의 1시간 이내에 최고 용출 속도를 나타내었다. 또한 PVP 및 PEG 4000을 사용한 경우도 순수 IPF와 유사한 용출 양상을 나타내었다. 그러나 2-HPβCD를 사용한 경우에 위액에서와는 달리 용출이 오히려 감소함을 알 수 있었다. 즉 난용성 약물인 IPF는 장액의 조건에서는 용출 속도에 큰 문제가 없었다.

본 연구에서 2-HPβCD는 용해도와 용출 속도의 큰 증가 및 위장 장애의 감소 효과<sup>11)</sup> 등을 고려할 때 좋으나 포접방법에 따른 재현성<sup>2)</sup> 및 포접체로 사용한 2-HPβCD의 가격등을 고려할 필요도 있다. 한편 고체분산체로 사용한 PEG4000와 PVP는 용출 속도의 증가가 포접화합물보다는 낮으나 제법의 용이성 및 대량화, 제조 원가면에서 더 바람직 할 수도 있다. 따라서 실용적인 면에서 용출 속도 및 생체 이용율의 증가외에도 제법의 용이성 및 재현성, 대량화 가능성 및 제조 원가 등을 고려하여 제형을 결정할 필요가 있다고 사료된다.

## 결 론

이상의 결과를 요약하면 2-HPβCD, PVP 및 PEG 4000의 순서로 인공 위액에서 용출이 증가되었는데 특히 2-HPβCD의 용해력은 PVP 및 PEG4000에 비하여 약 10배 이상 증가하였다. 인공 위액에서 2-HPβCD의 포접에 의한 용출 속도의 증가는 매우 현저하였으며 고체분산체의 경우에도 수용성 carrier인 PVP와 PEG4000의 농도가 증가함에 따라 용출 정도가 증가되었다. 그러나 인공 장액에서는 IPF자체의 용출이 커서 고체분산체와 큰 차이를 보이지 않았으며 포접화합물의 경우는 오히려 순수 IPF보다 용출이 저하되었다. 즉 난용성 약물인 IPF의 용출 속도의 증가는 수용성 carrier인 PEG4000 및 PVP와 포접체로 사용한 2-HPβCD에 의한 약물의 용해도 증가에 기인한 것으로 사료되었다. 따라서 수용성 고분자에 의한 고체분산체나 2-HPβCD에 의한 포접화합물 등이 인공 위액에서 난용성 약물의 용해도를 증가시키고 결국 용출 및 생체이용율을 증가시킬 수 있으리라 사료되었다.

## 감사의 말씀

이 연구는 과학재단 연구과제(과제번호 : 941-07 00-015-2)의 기초 자료로 활용하고자 수행되었으며 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) C-K. Kim, J-Y. Choi, Y-S. Yoon, J-P. Gong, H-G. Choi, J-Y. Kong and B-J. Lee, Preparation and evaluation of a dry elixir for the enhancement of the dissolution rate of poorly water-soluble drugs, *Int. J. Pharm.*, **106**, 25-32 (1994).
- 2) B-J. Lee and J-R. Lee, Enhancement of solubility and dissolution rate of poorly water-soluble naproxen by complexation with 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin, *Arch. Pharm. Res.*, (in press).
- 3) J. Hyun and I.K. Chun, Dissolution characteristics of biphenyl dicarbonate from solid dispersions and permeation through rabbit duodenal mucosa, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **24**(2),

- 57-65 (1994).
- 4) K. Yamamoto, M. Nakamo, T. Arita, Y. Takayama and Y. Nakaia, Dissolution behavior and bioavailability of phenytoin from a ground mixture with microcrystalline cellulose, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1484-1488 (1976).
  - 5) G.K. Vudathala and J.A. Rogers, Dissolution of fludrocortisone from phospholipid coprecipitates, *J. Pharm. Sci.*, **81**(3), 282-286 (1992).
  - 6) Y.B. Jun, S.I. Kim and Y.I. Kim, Effect of surfactant on dissolution rate of mefenamic acid capsules, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **20**, 121-127 (1990).
  - 7) B.K. Choi and J.I. Yong, Studies on dissolution rates of flubiprofen from solvent deposition, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **15**, 100-112 (1985).
  - 8) Y. Kawashima, M. Saito and H. Takanaka, Improvement of solubility and dissolution rate of poorly water-soluble salicylic acid by spray drying technique, *J. Pharm. Pharmacol.*, **27**, 1-5 (1975).
  - 9) R.L. Gupta, R. Kumar and A.K. Singla, Enhanced dissolution and absorption of trimethoprim from coprecipitates with polyethylene-glycols and polyvinylpyrrolidone, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **17**, 463-468 (1991).
  - 10) S.M. Ahmed, A.A. Abdel-Rahman, S.I. Saleh and M.O. Ahmed, Comparative dissolution characteristics of bropirimine- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex and its solid dispersion with PEG 6000, *Int. J. Pharm.*, **96**, 5-11 (1993).
  - 11) N. Nambu, K. Kikuchi, T. Kikuchi, Y. Takahashi, H. Ueda and T. Nagai, Influence of inclusion of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with  $\beta$ -cyclodextrin on the irritation to stomach of rats upon oral administration, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**(12), 3609-3612 (1978).
  - 12) N.M. Najib, M. Suleiman and A. Malakh, Characteristics of the *in vitro* release of ibuprofen from polyvinylpyrrolidone solid dispersions, *Int. J. Pharm.*, **32**, 229-236 (1986).
  - 13) I.J. Oh, J.G. Park, Y.B. Lee and S.C. Shin, Inclusion complex of analgesic and antiinflammatory agents with cyclodextrins(I): Enhancement of dissolution of ibuprofen by 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **23**(1), 11-18 (1993).
  - 14) T-A. Park, S-H. Seo and S-U. Kim, Studies on dissolution rate of drugs(XV): Dissolution characteristics of ibuprofen dispersed in sodium deoxycholate, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **19**(1), 1-7 (1989).
  - 15) T. Higuchi and K. Connors, Phase solubility techniques, *Adv. Anal. chem. Instru.*, **4**, 117-212 (1965).