

이프리플라본 고체분산체의 생체이용률에 미치는 폴리비닐피롤리돈의 분자량 및 혼합비율의 영향

정제교 · 강길선 · 이종문 · 신호철* · 이해방**†

전북대학교 고분자공학과, 한국화학연구소 *약물독성동태팀, **생체의료고분자팀
(2000년 6월 2일 접수)

Effect of Molecular Weights and Mixture Ratios of Polyvinylpyrrolidone on the Bioavailability of Ipriflavone Solid Dispersion

Je Kyo Jeong, Gilson Khang, John M. Rhee, Ho Chul Shin* and Hai Bang Lee**†

Department of Polymer Science and Technology, Chonbuk National University, Chonju, Chunbuk 561-756, Korea

*Pharmacokinetics & Toxicokinetics Laboratory, Korea Research Institute of chemical Technology, Taejon 305-606, Korea

**Biomaterials Laboratory, Korea Research Institutes of Chemical Technology, Taejon 305-606, Korea

(Received June 2, 2000)

ABSTRACT—Ipriflavone (3-phenyl-7-isopropoxy-4H-1-benzopyran-4-one, IP) is a well-known antiosteoporotic drug with poor bioavailability. In the previous study, we reported that the IP formulation prepared by spray-drying method with polyvinylpyrrolidone (PVP) (SIP) was very effective in improving the bioavailability of IP. In this study, we examined the effects of molecular weight and mixture ratios of PVP to IP on the systemic absorption of IP following oral administration of SIP at a dose of 50 mg/kg to rats. In the effect of molecular weight, the C_{max} of spray-dried IP with PVP K30 (SIP-K30) was significantly higher than those of spray-dried IP with PVP 360 (SIP-360), spray-dried IP with PVP K90 (SIP-K90), and spray-dried IP with PVP K17 (SIP-K17) ($p < 0.05$). The AUC of SIP-K30 was about 2, 3, and 5.5 times higher than those of SIP-360, SIP-K90, and SIP-K17, respectively. The AUC value of SIP-K30 was significantly greater than those of SIP-K17 and SIP-K90 ($p < 0.05$) except for SIP-360. In the ratio of PVP K30 to drug, the C_{max} and the AUC value of 3 : 7 IP-PVP solid dispersion were similar to those of 5 : 5 IP-PVP and significantly higher than those of the other solid dispersions ($p < 0.05$). It was concluded that the spray-dried IP with PVP K30 at the ratio of 3:7 (w/w) was the best formulation for improving the bioavailability of IP.

Keywords—Ipriflavone, Solid dispersion, Bioavailability, Spray-drying, PVP.

요소와 sulfathiazole을 사용한 고체분산법이 Sekikuchi와 Obi¹⁾에 의해 처음 시도된 이후 수용성 고분자인 폴리에틸렌 옥사이드(PEO, polyethylene oxide)²⁻⁶⁾와 폴리비닐피롤리돈(PVP)⁷⁻¹⁴⁾을 이용한 고체분산법이 널리 이용되어 왔다. 특히, PVP는 제제분야 뿐만 아니라 물리화학분야에서도 널리 사용되고 있는 합성 고분자이다. Sekikawa 등¹⁰⁾은 용액 상태에서 PVP는 다양한 유기분자들과 상호작용 관련성이 있다는 것을 보고하였고 또한 결정화 억제제의 매카니즘은 약과 고분자와의 상호작용 정도에 관련이 있다고 제안하였다.

이프리플라본(ipriflavone, 3-phenyl-7-isopropoxy-4H-1-benzopyran-4-one, IP)은 노년층이나 폐경기 여성들에서 빈발하는 골다공증의 치료 및 예방제로 잘 알려진 약물이

지만 결정성 구조를 가진 난용성 약물로서 일부가 소장 상부에서 흡수될 뿐 체내에 거의 흡수되지 않는 것으로 잘 알려져 있다.^{15,16)}

전보¹⁷⁾에서 IP의 제형에 따른 생체이용률을 비교하였는데 여러 가지 제형 중 수용성 고분자인 PVP와 함께 분무건조하여 제조한 것의 생체이용률이 양호한 결과를 나타내었다. 본 연구에서는 IP의 체내흡수율 향상을 목적으로 수용성 고분자인 PVP를 이용한 분무건조법을 응용하여 PVP의 분자량 및 PVP와 IP의 배합비율에 따른 고체 분산체의 생체이용률을 비교 검토하였다.

실험방법

시료

이프리플라본(순도 99.2%, 동방미래화학)과 수용성 고분

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 042)860-7220, E-mail : hblee@pado.kriict.re.kr

자인 PVP K17, K30, K90(BASF, 분자량: 각각 10,000, 40,000, 1,100,000 g/mol) 및 PVP 360(Sigma, 360,000 g/mol)을 사용하였다.

실험동물

Sprague-Dawley 계통의 수컷 흰쥐(한국화학연구소 안전성 연구센터 SPF실험동물육종실)를 사용하였다. 동물의 체중범위는 250~300 g 이었으며, 실험에 사용되기 전에 약 1주일 이상을 SPF 사육실에서 순화시킨 후 사용하였다.

분무건조법에 의한 고체 분산체의 제조

유동층코팅기(Uniglatt, Glatt Co., Binzen, Germany)를 이용하여 에탄올과 아세톤의 혼합 용매에 PVP를 IP와 함께 용해시킨 후 분무건조시켜 PVP내에 IP가 잘 분산되도록 제조하였으며 IP와 PVP의 제조비율은 50:50(w/w%)으로 하였다. 분무건조한 고체 분산체에 사용한 PVP의 종류는 K17, K30, K90 및 PVP 360 이었다. 또한 PVP K30과 IP의 배합비율을 변화시켜 고체분산체를 제조하였다. PVP K17을 사용하여 분무건조한 IP(SIP-K17), PVP K30을 사용하여 분무건조한 IP(SIP-K30), PVP 360을 사용하여 분무건조한 IP(SIP-360) 및 PVP K90을 사용하여 분무건조한 IP(SIP-K90)를 대상으로 하였으며 IP와 PVP의 배합비율은 IP:PVP K30을 1:9(SIP-K30-1), 3:7(SIP-K30-3), 5:5(SIP-K30-5), 7:3(SIP-K30-7) 및 9:1(SIP-K30-9)의 비율로 분무건조한 것을 대상으로 하였다. 유동층코팅기의 제조조건으로는 유입공기온도가 40~70°C, 분사공기압은 20~40 psi 그리고 분무속도는 12 ml/min으로 하였다.

약물투여 및 혈액처리

약물의 투여량은 50 mg/10 ml/kg으로 하였으며 투여액의 조제는 시험물질을 일정량 칭량하여 유발을 이용하여 증류수에 현탁 시키는 방법으로 조제하였다. 투여는 경구투여용 존데를 장착한 주사기를 이용하여 강제로 경구투여하였다. 투여액량의 계산은 투여 당일 측정된 체중을 기준으로 하였으며 투여 전 절식은 실시하지 않았다. 채혈은 꼬리정맥으로부터 반복 채혈하였으며 채혈량은 1회 200 µl 정도로 하였다. 채혈시각은 투약 직전, 약물투여 후 30분, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 및 24시간이었다. 채취한 혈액은 헤파린 처리로 혈장을 분리하여 -20°C 냉동고에 분석시까지 보관하였다.

약물분석

혈장중의 약물분석은 UV 검출기(UV-2000, Thermo Separation Products, Ferment, CA, USA), 펌프(P2000, Thermo

Separation Products), 자동시료주입기(AS3500, Thermo Separation Products)로 구성된 HPLC를 사용하였다. 분석용컬럼은 Inertsil ODS 컬럼(5 µm, 250×4.6 mm I.D., GL Sciences Inc., Tokyo, Japan)을, 가드컬럼은 C₁₈ Nova-Pak 컬럼(Waters, Milford, MA, USA)을 사용하였다. 이동상은 물/아세토니트릴 혼합액(30:70, v/v)을 사용하였고 유속은 1.0 ml/min로 하였다. 컬럼온도는 상온을 유지하였고 검출파장은 250 nm를 선택하였다. 주입량은 20 µl로 하였으며 혈장중 단백분리는 메탄올을 3배수 첨가하는 단순 유기용매법을 이용하였다. 본 분석 시스템에서 IP는 내인성 물질에 의한 방해피크 없이 선택적으로 분리되었다. 정량한계(LOQ)는 신호 대 잡음비(S/N ratio)를 5로 하였을 때 10 ng/ml 이었으며 회수율은 90% 이상이었다.

약물동태 해석

C_{max}(최고혈장중 농도) 및 t_{max}(최고혈장중 농도 도달시간)는 실측데이터로부터 직접 산출하였다. AUC(혈장중 농도곡선하면적)는 trapezoidal rule을 이용하여 산출하였다. 한편, 모든 측정치는 평균±평균오차로 나타내었으며 통계처리는 Student의 t-test(p<0.05)를 통해 유의성을 검증하였다.

결과 및 고찰

PVP 분자량에 따른 생체이용률 비교

SIP-K17, SIP-K30, SIP-360 및 SIP-K90을 각각 흰쥐에 경구투여한 후 혈액을 채취하여 HPLC로 분석한 결과, Figure 1에서와 같은 혈장중 농도곡선을 나타내고 있다. 각 분자량 가운데 SIP K30의 경우가 다른 것에 비해 가장 높은 혈장중 농도를 보여 주고 있다.

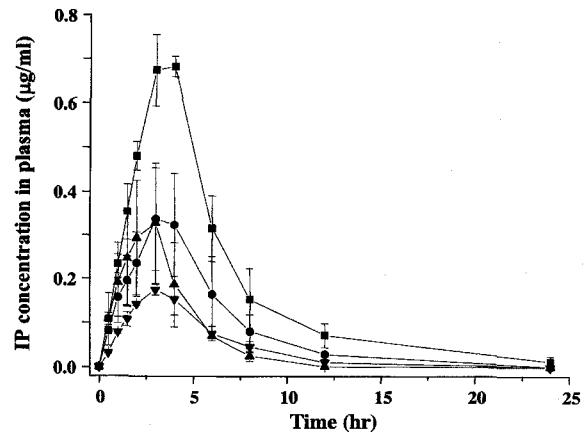


Figure 1—Plasma concentration-time curves of IP following oral administration of IP preparations in rats. Keys: ■; SIP-K30, ●; SIP-360, ▲; SIP-K90 and ▼; SIP-K17. Values are mean ± S.E. (n=3).

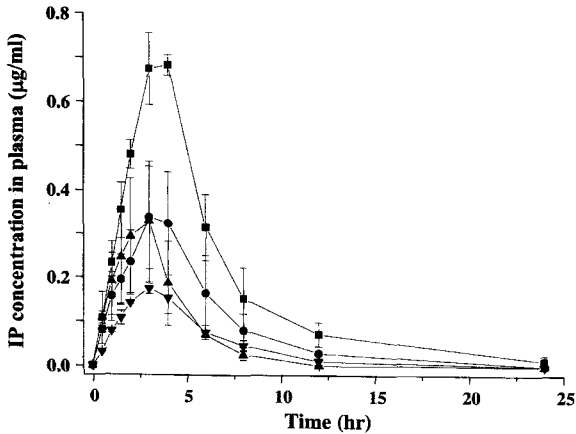


Figure 2—Maximum plasma concentration of IP following oral administration of IP preparations in rats. Values are mean \pm S.E. (n=3). *Significantly different from SIP-K30 group (P<0.05).

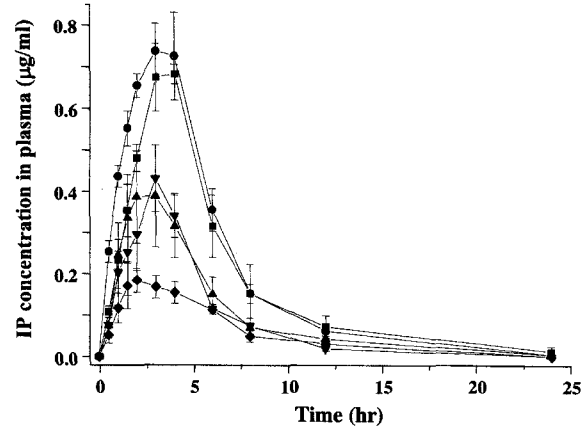


Figure 4—Plasma concentration-time curves of IP following oral administration of IP preparations in rats. Keys: ●; SIP-K30-3, ■; SIP-K30-5, ▲; SIP-K30-1, ▼; SIP-K30-7 and ◆; SIP-K30-9. Values are mean \pm S.E. (n=3).

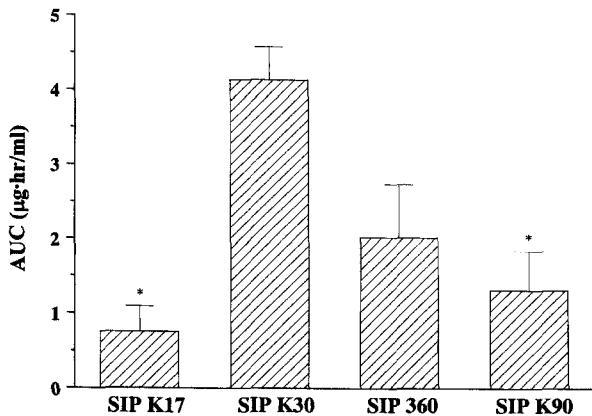


Figure 3—Area under the plasma concentration curve of IP following oral administration of IP preparations in rats. Values are mean \pm S.E. (n=3). *Significantly different from SIP-K30 group (P<0.05).

Figure 2 및 Figure 3에서는 SIP-K17, SIP-K30, SIP-360 및 SIP-K90의 투여 후 C_{max} 및 AUC의 값을 각각 나타내었다. SIP-K30이 다른 고체 분산체들에 비해 높은 값을 보여주고 있다. C_{max} 의 경우 SIP-K30이 $0.723 \pm 0.049 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 SIP-360의 $0.337 \pm 0.118 \mu\text{g}/\text{ml}$ 및 SIP-K90의 $0.334 \pm 0.137 \mu\text{g}/\text{ml}$ 에 비해 약 2배, SIP-K17의 $0.187 \pm 0.021 \mu\text{g}/\text{ml}$ 에 비해서는 3.6배 정도로 유의성($p < 0.05$) 있게 높은 값을 나타내었다. AUC의 경우는 SIP-K30이 $4.143 \pm 0.436 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 로 SIP-360의 $2.025 \pm 0.725 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 에 비해 2배 정도 높은 값을 나타내었고, SIP-K90의 $1.320 \pm 0.526 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 에 비해서는 약 3배 그리고 SIP-K17의 $0.750 \pm 0.337 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 에 비해서는 5.5배 정도로 유의성($p < 0.05$) 있게 높은 값을 나타내었다. Jeong등¹⁷⁾은 냉동분쇄한 IP와 냉동분쇄한 PVP를 물리적으로 혼합한 것의 AUC값이 $0.538 \pm 0.115 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 이었다고 보고하였는데 IP의 생체이용률을 개선시

키는 방법으로 PVP와의 분무건조법이 효과가 뛰어나며 SIP K30을 사용할 때 그 효과가 가장 좋음을 알 수 있었다. PVP의 분자량이 약물의 용해도에 영향을 주는 예로서 indomethacin-PVP 분산체⁸⁾의 경우를 보면 용해도는 PVP 분자량이 40,000 g/mol 일 때 가장 좋다는 보고가 있다. 따라서 본 연구에서는 SIP-K30의 용해도가 나머지 다른 분자량과의 고체 분산체(SIP-K17, SIP-360 및 SIP-K90)에서보다 더 좋을 것으로 추정된다.

IP와 PVP의 비율에 따른 생체이용률 비교

SIP-K30-1, SIP-K30-3, SIP-K30-5, SIP-K30-7 및 SIP-K30-9를 각각 흰쥐에 경구투여한 후 혈액을 채취하여 HPLC로 분석한 결과, Figure 4에서와 같은 혈장중 농도곡선을 나타내고 있다. 각 비율 가운데 SIP-K30-3의 경우가 다른 것에 비해 높은 혈장중 농도를 보여 주고 있다.

Figure 5 및 Figure 6에서는 SIP-K30-1, SIP-K30-3, SIP-K30-5, SIP-K30-7 및 SIP-K30-9의 투여 후 C_{max} 및 AUC의 값을 나타내고 있는데 SIP-K30-3이 다른 것들에 비해 높은 값을 보여주고 있다. C_{max} 의 경우 SIP-K30-3이 $0.760 \pm 0.089 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 SIP-K30-5의 $0.723 \pm 0.049 \mu\text{g}/\text{ml}$ 와는 비슷하며 SIP-K30-1의 $0.413 \pm 0.112 \mu\text{g}/\text{ml}$ 및 SIP-K30-7의 $0.431 \pm 0.081 \mu\text{g}/\text{ml}$ 에 비해서는 1.8배 정도, SIP-K30-9의 $0.193 \pm 0.036 \mu\text{g}/\text{ml}$ 에 비해서는 약 4배로 유의성($p < 0.05$) 있게 높은 값을 나타내었다. AUC의 경우는 SIP-K30-3이 $4.630 \pm 0.327 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 로 SIP-K30-5의 $4.143 \pm 0.436 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 와는 비슷하며 SIP-K30-1의 $2.355 \pm 0.560 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, SIP-K30-7의 $2.039 \pm 0.311 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 및 SIP-K30-9의 $1.333 \pm 0.182 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 에 비해서는 2~3.5배의 유의성($p < 0.05$) 있

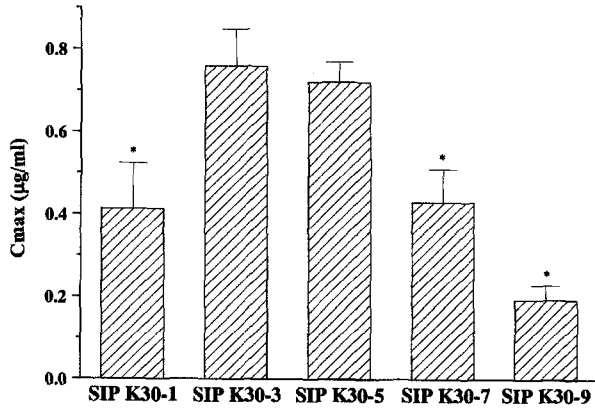


Figure 5—Maximum plasma concentration of IP following oral administration of IP preparations in rats. Values are mean ± S.E. (n=3). *Significantly different from SIP-K30-3 group (P<0.05).

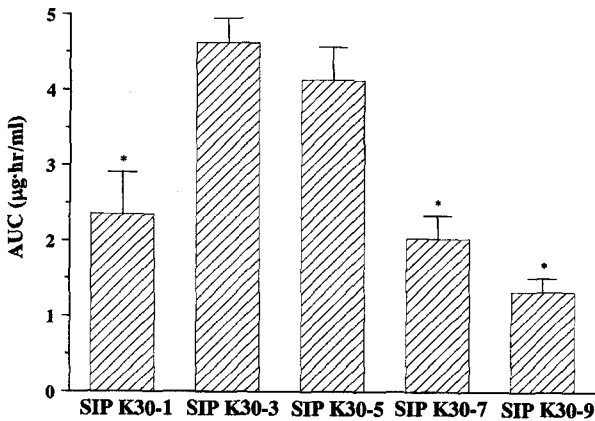


Figure 6—Area under the plasma concentration curve of IP following oral administration of IP preparations in rats. Values are mean ± S.E. (n=3). *Significantly different from SIP-K30-3 group (P<0.05).

게 높은 값을 나타내었다. 비록 약물과 PVP의 비율의 차이는 있지만 이와 유사한 결과가 reserpine-PVP 분산체^{18,19)} 및 hydroflumethiazide-PVP 분산체²⁰⁾ 등의 보고에서도 나타난다. 결국 이것은 약물과 PVP의 분산체에서 이들의 혼합 비율이 용해속도와 생체내흡수율에 영향을 미친다는 것을 의미한다고 볼 수 있다. 이상의 결과로 볼 때 본 연구에서 제조된 IP:PVP의 비율은 3:7로 하여 분무건조하는 것이 IP 생체이용률을 높이는데 가장 좋은 배합방법으로 사료되었다.

결 론

난용성 약물인 IP의 생체이용률 개선 방법으로 수용성 고분자인 PVP를 이용한 분무건조법으로 제조한 고체분산체의 생체이용률에 미치는 PVP의 비율 및 분자량의 영향을 검토하였다. 그 결론은 다음과 같다.

1. SIP-K30이 C_{max} 값을 SIP-360에 비해 2배정도 향상시켰고, SIP-K17 및 SIP-K90에 비해서는 2~3.6배정도 유의성(p<0.05) 있게 향상시켰으며 AUC 값은 SIP-K17, SIP-360 및 SIP-K90에 비해 2~5.5배 유의성(p<0.05) 있게 향상시켰다.

2. SIP-K30-1, SIP-K30-3, SIP-K30-5, SIP-K30-7 및 SIP-K30-9에서 SIP-K30-3의 C_{max} 값은 SIP-K30-5와 비슷하며, 나머지 고체 분산체들에 비해서는 1.8~4배 유의성(p<0.05) 있게 높았으며, AUC 값도 SIP-K30-5와는 비슷하며, 나머지 고체 분산체들에 비해서는 2~3배 유의성(p<0.05) 있게 높았다.

3. 이상으로 볼 때 IP와 PVP-K30의 비율을 3:7로 하여 분무건조한 고체분산체가 가장 양호한 생체이용률을 나타낼 수 있었다.

감사의 말씀

본 연구는 보건복지부의 선도기술·의료공학 기술사업 연구지원(Grant No.: HMP-98-G-2-050-A)에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) K. Sekiguchi and N. Obi, Studies on absorption of eutectic mixture. a comparison of behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866-872 (1961).
- 2) W. L. Chiou and S. Riegelman, Increased dissolution rates of water-insoluble cardiac glycosides and steroids via solid dispersions in polyethylene glycol 6000, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1569-1571 (1971).
- 3) C. W. Witworth, H. W. Jun and L. A. Luzzi, Stability of aspirin in liquid and semisolid bases: substituted and nonsubstituted polyethylene glycols, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1184-1185 (1973).
- 4) R. L. Williams, C. D. Blume, E. T. Lin, N. H. G. Holford and L. Z. Benet, Relative bioavailability of chlorthalidone in humans: adverse influence of polyethylene glycol, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 533-535 (1982).
- 5) O. I. Corrigan, C. A. Murphy and R. F. Timoney, Dissolution properties of polyethylene glycols and polyethylene glycol-drug systems, *Int. J. Pharm.*, **4**, 67-74 (1979).
- 6) M. J. Miralles, J. W. McGinty and A. Martin, Combined water-soluble carriers for coprecipitates of tolbutamide, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 302-304 (1982).
- 7) A. P. Simonelli, S. C. Mehta and W.I. Higuchi, Dissolution rates of high energy polyvinylpyrrolidone (PVP)-sulfathiazole coprecipitates, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 538-548 (1969).
- 8) K. Takayama, N. Nambu and T. Nagai, Analysis of interfacial

- transfer of indomethacin following dissolution of indomethacin/polyvinylpyrrolidone coprecipitates, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2718-2721 (1981).
- 9) Q. Lu and G. Zografi, Phase behavior of binary and ternary amorphous mixtures containing indomethacin, citric acid, and PVP, *Pharm. Res.*, **15**, 1202-1206 (1998).
- 10) H. Sekikawa, M. Nakano and T. Arita., Inhibitory effect of polyvinylpyrrolidone on the crystallization of drugs, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 118-126 (1978).
- 11) C. Ahlneck and G. Zografi, The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state, *Int. J. Pharm.*, **62**, 87-95 (1990).
- 12) L. S. Taylor and G. Zografi, Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions, *Pharm. Res.*, **14**, 1691-1698 (1997).
- 13) M. Yoshioka, B. C. Hancock and G. Zografi, Inhibition of indomethacin crystallization in poly(vinylpyrrolidone) coprecipitates, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 983-986 (1995).
- 14) M. Yoshioka, B.C. Hancock and G. Zografi, Crystallization of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 1700-1705 (1994).
- 15) D. Agnusdei, F. Zancchei, S. Bigazzi, C. Cepollaro and C. Gennari, Metabolic and clinical effects of ipriflavone in established, *Drugs under Experimental and Clinical Research*, **15**, 97-100 (1989).
- 16) I. Rondelli, D. Acerbi and P. Ventura, Steady-State pharmacokinetics of ipriflavone and its metabolites in patients with renal failure, *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, **11**, 183-192 (1991).
- 17) J. K. Jeong, G. Khang, J. M. Rhee, H. C. Shin and H. B. Lee, Comparative bioavailability of ipriflavone by pharmaceutical preparation types, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **30**, 21-26 (2000).
- 18) T. R. Bates, Dissolution characteristics of reserpine-polyvinylpyrrolidone coprecipitates, *J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 710-712 (1969).
- 19) E. I. Stupak, H. A. Rosenberg and T. R. Bates, Biopharmaceutical and physicochemical studies on reserpine-polyvinylpyrrolidone coprecipitates, *J. Pharmako. Biopharm.*, **2**, 511-524 (1974).
- 20) O. I. Corrigan and R. F. Timoney, The influence of polyvinylpyrrolidone on the dissolution properties of hydroflumethiazide, *J. Pharm. Pharmacol.*, **27**, 759-764 (1975).