

Ampicillin-polyvinylpyrrolidone 共沈物에 관한 藥劑學的 研究

金 鍾 甲 · 嚴 珍 燮

中央大學校 藥學大學

Pharmaceutical Study on Ampicillin-polyvinylpyrrolidone Coprecipitate

Johng Kap Kim and Jin Soop Eam

Ampicillin-polyvinylpyrrolidone coprecipitates, 1:5 ratio w/w, were prepared by the solvent method to increase the solubility and dissolution rate of ampicillin anhydrous. It was found that the solubility and dissolution rate of the coprecipitate were higher than that of ampicillin anhydrous, mechanical mixture of ampicillin and polyvinylpyrrolidone in powder state.

The intrinsic, dissolution rate, G , are 1.15×10^{-4} mole cm^{-2} min^{-1} for the coprecipitate, 1.09×10^{-5} mole cm^{-2} min^{-1} for ampicillin anhydrous, and the activation energy of the coprecipitate and ampicillin anhydrous are 9.091×10^3 cal/mole and 1.854×10^3 cal/mole, respectively.

藥物이 體內에서 治療效果를 나타내기 위하여서는 溶解되어 胃腸管에서 吸收되어 藥物作用 部位인 受容體까지 到達해야 한다. 溶出速度가 律段階인 藥物의 溶出速度 증가는 흡수속도의 증가를 左右할 뿐 아니라 藥物의 安定性도 지배를 받게 된다.

Sekignch等¹⁾에 의하여 粒子를 微細化하여 溶出速度와 吸收速度를 增加시키는 固體分散法이 最初로 報告되었으며, 이것은 生體에 不活性이고 물에 可溶性인 擔體에 一種 또는 그 이상의 難溶性 藥物을 分散시키는 方法으로 sulfathiazole과 urea와의 公용혼합물을 만들었다.

Tachibana等²⁾은 polyvinylpyrrolidone과 같은 水溶性重合體를 使用하여 β -carotene과 重合體擔體를 共通的인 溶媒에 의한 共沈物을 만들었다. Reserpine-polyvinylpyrrolidone 共沈物에 對하여 溶出速度와 吸收速度를 試驗한 結果, 共沈物의 溶出速度는 배합비율에 따라

差異가 있음을 報告하였다.³⁾ 이밖에 여러가지 難溶性醫藥品の 共沈物에 對한 최근의 研究는 활발하다.⁴⁻¹¹⁾

이와같이 固體分散法은 溶出速度를 신속하게 하여 吸收速度, 吸收量 또는 生體利用率을 증대시킬 뿐 아니라 이 以外에도 부형제로서의 利用, 不安定한 藥物의 安定化, 액체 藥物의 固型劑形化, 난용성 불용성인 擔體의 利用에 의한 가용성 藥物의 지속성 제제화등 새로운 劑形 개발에도 전망이 크다. 이에 著者는 β -lactamase antibiotics인 ampicillin의 용해도를 증가시키기 위해 수용성 重合體로서 polyvinylpyrrolidone을 擔體로 하여 용매법으로 여러가지 비율의 共沈物을 만들어 분말상태의 용해도와 용출속도를 측정하고, 表面積이 일정한 disk의 용출특성을 측정하는 한편 藥劑學的 性質을 檢討하여 다소의 知見을 얻었기에 이를 報告하는 바이다.

實 驗 方 法

試藥—Ampicillin anhydrous(955 μ g/mg, Chong Kun Dang Pharm Co.), polyvinylpyrrolidone, average m. w. 40000, U.S.P. (K-30: General Aniline & Film Co. Linden, N. J. U.S.A), methanol(extra pure), potassium chloride, phosphorous pentoxide, potassium hydroxide, hydrochloric acid, kieselgel DG(400mesh, Riedel D.E. HAEN AG Seelze-Hannover)

機器—dissolution tester(Doyama Industrial Co. U.S.P.), spectrophotometer(Beckmann DU-2), pH-meter(Horiba F-5), IR spectrophotometer(Perkin Elmer 157), Fisher-Kahn shaker(Fisher Scientific Co.)

共沈物의 제조—Ampicillin anhydrous(以下 AMP라 한다)와 polyvinylpyrrolidone(以下 PVP라 한다)의 조성비가 1:1, 1:3, 1:5(w/w)의 共沈物을 溶媒 methanol을 使用하여 減압하(10^{-3} mmHg)에서 증발시키고 잔사는 dessicator(P_2O_5)에서 恒량이 될때까지 건조시켰다. 입자도는 40~50mesh로 조절하여 使用하였다.

物理的 混合物의 製造—AMP(ampicillin) (40~50mesh)와 PVP의 조성비가 1:1, 1:3, 1:5(w/w)인 것을 기하학적 회석법에 따라 製造하였다.

定量—Ampicillin: 정량은 iodometric procedure¹²⁾에 의하여 실시하였다. 즉 試料(AMP 해당량 100mg)을 정밀하게 달아 0.5M KCl에 녹여 100ml로 하고, 이 액 2.0ml를 취하여 iodoflask에 넣고 IN-NaOH 2.0ml를 가해 잘 섞고, 15分間 방치한 다음 1.2N-HCl 2.0ml 및 0.01N-요도액 10ml를 정확히 넣고 가끔 흔들면서 暗所에서 15分間 방치한 후 여분의 요도액을 0.01 N- $Na_2S_2O_3$ 溶液으로 적정한다. 試料 2ml를 취해 위와 같은 방법으로 공시험하여 보정하였다.

共沈物: AMP 150mg 해당량을 정밀하게 달아 0.5M KCl에 녹여 100ml로 하고, 이 액 2.0ml를 취해 ampicillin의 항에 준하여 실험한다.

物理的 混合物: AMP 150mg 해당량을 정밀하게 달아 0.5M KCl에 녹여 100ml로 하고, 이 액 2.0ml를 취해 위와 같은 방법으로 실험한다.

Polyvinylpyrrolidone: 0.5M KCl 200ml에 750mg을 녹여 2.0ml를 취해 위와 같은 방법으로 실험한다.

溶解度の 測定—Ampicillin¹²⁾: AMP 과량을 밀전 flask에 넣고 KOH와 HCl로 pH를 조절

한 각종 0.5M KCl 용액 (pH 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 용액)을 가한 다음 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 항온조에서 2시간 진탕한 후 0.45μ millipore filter로 여과한 여액 중의 AMP를 측정하였다.

共沈物: AMP-PVP 1:5(w/w) 共沈物의 과량을 밀전 flask에 넣고 前項 ampicillin의 측정방법에 準해 실험한다.

物理的 混合物: 物理的 混合物 과량을 ampicillin의 측정방법과 같은 方法으로 실험한다.

溶出速度 測定—Ampicillin powder: dissolution chamber內에 용출매질 0.5M KCl 200ml를 가하고 AMP 150mg을 넣은 다음 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 를 유지하면서 150 RPM으로 교반하여 5, 10, 30, 40, 50, 및 60분마다 2.0ml씩 검액을 취하여 0.45μ milipore filter로 여과하여 액중 AMP 농도를 ampicillin에 따라 측정하였다.

共沈物: AMP 150mg 해당량을 취해 ampicillin과 동일한 방법으로 실시하였다.

物理的 混合物: AMP 150mg 해당량을 취해 ampicillin과 같은 방법으로 실시하였다.

Ampicillin disk—試料 1200mg을 취하여 직경이 1cm인 disk를 회전 disk法⁸⁾에 의해서 溶出速度를 다음과 같이 측정하였다. Dissolution chamber內에 0.5M KCl 200ml를 가하고 solid paraffin으로 피코한 것의 한면만 노출시키고 그 밖의 면은 피복한 상태에서 disk를 plexiglas holder에 끼워서 dissolution basket에 고정시킨 다음 이 basket를 150 RPM으로 교반하면서 5, 10, 20 및 30분마다 용액 2.0ml씩 취하여 ampicillin을 정량한다.

共沈物 disk: AMP 200mg 해당량을 취해 위와 같은 방법으로 실험한다.

物理的 混合物 disk: AMP 200mg 해당량을 취해 위와 같은 방법으로 한다.

Disk의 製造—AMP와 AMP-PVP 共沈物 1:5(w/w) 및 物理的 混合物 1:5(w/w)을 각각 1200mg을 취하여 Punch-die assembly에서 압력 0.5 ton/cm^2 , 높이 12mm, 직경 11mm의 pellet를 성형한다.

박층 chromatography—AMP 20mg과 共沈物 1:5(w/w), 物理的 混合物 1:5(w/w) 각각 20mg 및 PVP 100mg을 증류수 1l에 溶解하여 kiesel gel DG plate에 점적하여 건조한 다음 전개용매 butanol: water: acetic acid=10:10:1.2에 전개시킨 다음¹⁴⁾ ninhydrin溶液을 분무하여 정색 확인하였다. (전개시간 1시간, 전개온도 20°C).

자외선 spectrum—AMP 共沈物(1:5 w/w) 각각 30 γ /ml 해당량 2.0ml를 취하고 copper sulfate buffered* pH 5.2 solution¹⁵⁾ 2.0ml를 가하여 $75 \pm 0.5^\circ\text{C}$ water bath에서 30분間 가온시킨 후 실온에서 30분 방치한 다음 200~340nm에서 측정하였다. 이때 scanning speed는 5inch/min이었다.

* Copper sulfate buffered(pH 5.2) solution: citric acid 21g에 증류수를 가해 1000ml로 하고 (I), sodium phosphate dibasic, anhydrous 15.22g에 증류수를 가해 536ml로 하여 上記 용액(I)으로 pH 5.2로 한다(II). Copper sulfate 393mg을 증류수에 녹여 100ml로 하여 이 용액 15ml를 용액(II)에 가한다.

적외선 spectrum—KBr disk法에 의해 AMP-PVP共沈物 1:5(w/w), 物理的 混合物 1:5(w/w)에 대한 IR spectrum을 檢討하였다.

이때 測定조건은 다음과 같다.

Concentration, 200:1; cell length, 1cm; press, 600kg/cm² 5—6min.

結果 및 考察

溶解度の 測定—AMP와 AMP-PVP共沈物(1:5C/W)의 용해도 測定結果는 Table I 과 같으며, U字型的 pH-solubility 곡선을 나타내었고, 최소의 溶解度는 등전점 근처에서 관찰 되었다.

Table I—The Solubility-pH Profiles of Ampicillin Anhydrous and Ampicillin-polyvinylpyrrolidone Coprecipitate 1:5(w/w)

Test System Solubility (mole $\times 10^{-2}$)	pH						
	2	3	4	5	6	7	8
Ampicillin anhydrous	21.0	6.0	4.5	4.2	4.3	6.1	22.0
Ampicillin- polyvinylpyrrolidone Coprecipitate 1:5(w/w)	99.0	60.0	21.0	20.0	20.8	59.0	103.0

試料의 溶出速度—粉末試料의 AMP와 1:1, 1:3, 1:5의 AMP-PVP 共沈物 및 物理的 混合物의 溶出速度의 測定結果는 Table II와 같다.

Table II—Dissolution Rates of Ampicillin in Powder State, at 37° and 150 RPM

Test System Concentration (mole $\times 10^{-3}$)	Time(min)						
	5	10	20	30	40	50	60
Ampicillin anhydrous	0.70	1.0	1.25	1.38	1.39	1.40	1.40
Mechanical mixture							
1:1(w/w)	0.75	0.80	0.93	0.94	0.95	0.97	1.00
1:3(w/w)	0.80	1.10	1.30	1.50	1.52	1.55	1.58
1:5(w/w)	1.13	1.50	1.68	1.75	1.77	1.79	1.79
Coprecipitate							
1:1(w/w)	1.08	1.38	1.60	1.60	1.60	1.60	1.60
1:3(w/w)	1.37	1.68	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80
1:5(w/w)	1.50	1.88	2.13	2.13	2.13	2.13	2.13

위의 結果로 볼때 溶出速度는 AMP가 60분에 plateau value에 到達하는 反面, AMP-PVP 共沈物 1:5(w/w)은 20분에 도달되므로 3배의 빠른 溶出速度를 나타내고 있다. 物理的 化合物에 있어서 溶出速度가 약간 증가하는 것은 AMP粒子의 沈수화를 增加시키는 가용성 중합체의 능력에 기인하는 것 같다.

Disk 試料의 溶出速度 測定에는 溶출하는 粒子들의 表面積이 시간의 함수로 變化하므로 溶출특성도 變化한다. disk法은 表面積이 일정한 崩해하지 않는 disk를 제조하여 AMP의 溶출 특성을 측정하였다. 분말과 비교하기 위하여 disk를 製造하여 一定時間의 溶출량을 측정하여 그 結果를 Fig.1,2에 나타내었으며, 이를 Noyes-Nernst式¹⁶⁾에 적용시켰다.

物理的 混合物에서는 AMP와 PVP의 두 조성이 각각 단독으로 作用하고, 共沈物에서는 두 조성이 함께 作用하는 것을 인정할 수 있다. 따라서 公沈物에 있어서 PVP의 역할은 용해도

를 증가시키며 물리적 특성 즉 AMP와 PVP間에 결합인력이 존재한 것이라고 사료된다.

Fig. 1, 2에 의하여 0次속도상수 K를 구하면 AMP는 $7.1 \times 10^{-6} \text{M/min}$ 이고 AMP-PVP 共沈物 1 : 5(w/w)은 $8.4 \times 10^{-5} \text{M/min}$ 이었다.

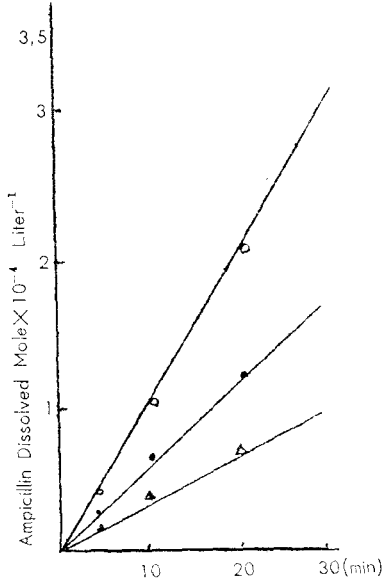


Figure 1—Dissolution rates of AMP from AMP disk.
Key: Δ , 25°C; \bullet , 37°C; \circ , 50°C

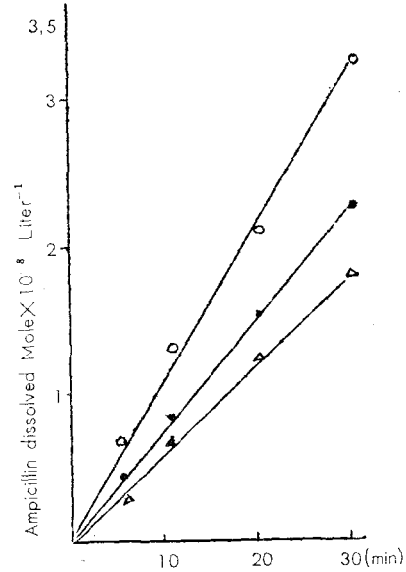


Figure 2—Dissolution rates of AMP from AMP-PVP 1 : 5(w/w) disk.
Key : Δ , 25°C; \bullet , 37°C; \circ , 50°C.

실제 용출속도 G^{17-19} 를 求하여 Table III에 나타내었다.

Table III— Intrinsic Rate of Dissolution, G, at 37° and 150 RPM

Test System	Intrinsic Rate of Dissolution $\text{mole cm}^{-2} \text{min}^{-1}$
Ampicillin anhydrous	1.15×10^{-4}
Ampicillin-polyvinylpyrrolidone Coprecipitate 1 : 5(w/w)	1.09×10^{-5}

Table III에서 AMP보다 AMP-PVP 共沈物 1 : 5(w/w)의 intrinsic rate of dissolution이 10.6배 빠르므로, 共沈物형성에 의하여 증가됨을 알 수 있다. 또 용출속도의 온도에 의한 영향을 25°, 37° 및 50°에서 測定하여 Arrhenius式에 의하여 求한 活性化에너지는 AMP가 18542 cal/mole이고, AMP-PVP 共沈物 1 : 5(w/w)은 9091 cal/mole로 共沈物형성에 따라 活性化에너지(Ea)가 감소하였다.

Thin layer chromatography—AMP, AMP-PVP 共沈物 1 : 5(w/w), AMP와 PVP의 物理的 混合物 1 : 5(w/w)은 단일한 spot를 나타내었으므로 단일 물질임이 확인되었다. 이 때 어느 것이나 R치는 0.55였다

Ultraviolet absorption spectra—UV spectrum을 측정한 결과 AMP와 共沈物이 모

두 220nm와 320nm에서 최대 흡수치를 나타내었다.

Infra red absorption spectra—AMP와 PVP를 대조로 하여 AMP-PVP 物理的混合物 1:5(w/w)과 AMP-PVP 共沈物 1:5(w/w)에 對한 IR spectrum結果는 AMP는 1190, 1380, 1460, 1500, 1600, 1690, 2600, 2700, 3420 cm^{-1} 의 흡수를 나타냈고, PVP는 1950, 2920 cm^{-1} 에서 흡수대가 확인되며 3200~3500 cm^{-1} 에서의 수산기의 신축진동은 PVP에 흡착된 수분에 의한 것으로 사료된다.

AMP와 PVP의 IR spectrum을 대조로한 물리적 혼합물의 IR spectrum에서는 AMP와 PVP의 존재를 인지할 수 있고, 共沈物에서는 3350 cm^{-1} 과 1650 cm^{-1} 에서 흡수대 폭이 넓어지고 둔화되었으며 이러한 변화는 AMP의 amino group과 PVP의 carbonyl group이 회합된 것으로 추정할 수 있다.

結 論

Ampicillin의 溶解度와 溶出速度를 增加시키기 위하여 ampicillin-polyvinylpyrrolidone (m. w. 40,000) 共沈物을 製造하여 이에 對한 藥劑學的 實驗을 실시하여 얻은 結果는 다음과 같다.

1. 실제의 溶出速度 G는 AMP가 1.09×10^{-5} mole min^{-1} cm^{-2} 이고, AMP-PVP 共沈物 1:5(w/w)는 1.15×10^{-4} mole min^{-1} cm^{-2} 이었다.

2. 溶出速度 常數 K는 AMP가 7.1×10^{-6} mole min^{-1} 이고, AMP-PVP 共沈物 1:5(w/w)는 8.4×10^{-5} mole min^{-1} 이었다.

3. 1:1, 1:3, 1:5(w/w)의 AMP-PVP 共沈物 중 AMP-PVP 共沈物 1:5(w/w)의 溶出速度가 가장 빨랐다.

4. 活性化에너지는 AMP가 18542cal/mole이고, AMP-PVP 共沈物 1:5(w/w)은 9091 cal/mole이었다.

5. AMP와 PVP와의 物理的 混合物과 AMP-PVP 共沈物의 IR spectrum을 비교하였을때 共沈物에 있어서는 AMP와 PVP사이에 分子間 會合이 이루어진 것이 확인되었으며, 이 結合은 methanol溶液에서 쉽게 分解되었다.

本 研究를 함에 있어 助言과 激勵를 하여 주신 김봉희선생님께 深謝를 드리며 또한 實驗에 協助해 준 보건의연구소 직원일동과 藥劑班員 一同에게 感謝를 드립니다.

文 獻

- 1) K. Sekiguchi and N.O.; *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866 (1961)
- 2) T. Tachibana and A. Nakamura; *Kolloid-Z. Polym.*, **203**, 130 (1965)
- 3) E.I. Stupak, H.A. Rosenberg and T.R. Bates; *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **2**, 511 (1974)
- 4) H. Matsumaru, S. Tsuchiya and T. Hosono; *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2504 (1977)
- 5) H. Sekikawa, M. Nakano and T. Arita; *J. Pharm. Sci. Japan*, **98**, 62 (1978)
- 6) W.L. Chion and S. Niazi; *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1333 (1971)
- 7) A.P. Simonelli, S.C. Mehta and W.I. Higuchi; *ibid.*, **65**, 355 (1976)
- 8) S.C. Shin, M.H. Lee and C.H. Woo; *J. Korean Pharm. Sci.*, **6**, 48 (1976)
- 9) I.K. Jeon, M.H. Lee and S.K. Kim; *ibid.*, **6**, 58 (1976)

- 10) M.H. Lee; *Yakhak Hoeji*, **20**, 6 (1976)
- 11) Young Il Kim; *ibid.*, **23**, 81 (1979)
- 12) B.S. Yu, 숙명여자대학교 박사 논문집 (1980)
- 13) A. Tsuji, E. Nakashima, S. Hamono and T. Yamana; *J. Pharm. Sci.*, **67**, 1059 (1978)
- 14) J. Kad Kim and S. K. Lee; *J. Pharm. Sci. Korea*, **7**, 21, (1977)
- 15) British Pharmacopeia (1968)
- 16) Millo Gibaldi and H. Weintraub; *J. Pharm. Sci.*, **57**, 832 (1968)
- 17) G. Levy and B.A. Sahli; *ibid.*, **51**, 58 (1962)
- 18) J.G. Wagner; Biopharmceutics and Relevant Pharmacokineties (1971)
- 19) J.G. Wagner; *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1253 (1969)