

二成分系 共沈物에 관한 研究

白于玆 · 金正優 · 宋泳俊

株式會社 忠 근 당

(Received December 7, 1981)

Woo Hyun Paik, Joung Woo Kim and Young Joon Song

Research Laboratories, Chong Kun Dang Corporation, Seoul 150, Korea

Studies on the Coprecipitates of Two Ingredients with PVP

Abstract—In order to increase the dissolution rate on the mixture of sulfamethoxazole and trimethoprim (SMX-TMP), their coprecipitates with polyvinylpyrrolidone (PVP) were studied. Coprecipitates prepared with various ratios of SMX and TMP were examined such as hygroscopicity, apparent solubility, apparent partition coefficient and the dissolution behavior of SMX-TMP's coprecipitates and their physical mixtures. The hygroscopicity of coprecipitates were less than that of physical mixtures. The apparent solubility and dissolution rate of SMX-TMP's coprecipitates were found to be greatly increased. The dissolution rates of SMX and TMP in the coprecipitates were decreased when the ratio of two ingredients to PVP was smaller, and the dissolution rate of SMX was increased when the ratio of SMX to TMP was larger.

藥物を 經口投與할 경우 藥物の 血中濃度에 미치는 가장 重要한 것은 藥物이 胃腸管內에서 어느 정도 吸收되느냐 하는 것이다. 藥物の 吸收는 一般的으로 passive transport에 따라 吸收되므로 吸收는 胃腸管內의 藥物濃度에 比例하게 된다. 吸收를 促進시키는 方法으로 R. M. Atkinson¹⁾ 등은 griseofulvin의 表面積을 增加시켜 血中濃度を 增加시켰으며, K. Sekiguchi²⁾ 등은 Urea와 sulfathiazole의 共融混合物에 의한 方法으로, T. Tachibana³⁾ 등은 polyvinylpyrrolidone과 β -carotene, M. Mayersohn⁴⁾ 등은 polyvinylpyrrolidone과 griseofulvin, H. Sekikawa 등은 polyvinylpyrrolidone과 sulfisoxazole을 共沈物에 의한 方法으로 溶出速度와 bioavailability를 增加시켰다. 그러나 polymer로서 主로 使用되는 polyvinylpyrrolidone과 難溶性의 單一成分의 共沈物에 對해서는 많이 研究되었으나 polymer에 對한 難溶性의 二成分系에서의 共沈物에 對하여서는 별다른 報告가 없다. 이에 著者들은 sulfamethoxazole과 trimethoprim 製劑에서와 같이 成分比率이 藥効에 至大한 影響을 주는 製劑를 polyvinylpyrrolidone과 二成分의 比率을 달리한 共沈物을 製造하여 實驗한 結果 知見을 얻었기에 報告하고자 한다.

實驗 方法

試料—Sulfamethoxazole (Chong Kun Dang Corp.) trimethoprim (Chong Kun Dang Corp.) Polyvinylpyrrolidone (PVP; K-30)

共沈物의 製造^{6~7)}—溶媒法에 따라 SMX-TMP (ratio : X:Y)와 PVP의 造成比가 1 : 1, 1 : 2, 1 : 3, 1 : 4(w/w)인 共沈物을 製造하였으며 溶媒는 methanol을 使用하였다. 試料(共沈物, 物

物理的混合物, 對照用 SMX, TMP)의 粒子度는 60mesh를 通過시켜 使用하였다.

溶解度 實驗⁸⁻⁹⁾—過量의 檢體(一定量)를 加한 水溶液을 $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 恒溫에서 平衡狀態가 될때 까지 振盪한 後, 溶液을 取하여 membrane filter($0.45\mu\text{m}$)로 濾過한 後, 濾液中的 SMX와 TMP의 濃度를 測定하여 求하였다.

引濕性 實驗—檢體 一定量 (500mg)을 相對濕度 30, 40, 55, 75 및 90%인 desiccator 에 넣어 30°C 에서 48時間 密封하여 保管한 後 重量 增加量을 求하여 引濕性을 比較하였다.

分配係數 測定—檢體 一定量 (10mg)을 n-octanol 50ml 에 溶解시킨 後 蒸溜水 50ml 를 加하고 $20 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 에서 平衡狀態가 될때까지 振盪한後 n-octanol 層과 水層의 SMX와 TMP 量을 求하여 分配係數를 求하였다.

溶出實驗—Sartorius Solubility Simulator를 使用하여 一定時間 經過後 2ml 씩 取하여 實驗하였으며 定量은 B. P. (1973)法에 準하여 求하였다.

實驗結果와 考察

共沈物의 製造—(SMX : TMP)-PVP 共沈物 製造時 溶媒를 完全히 蒸發시키면 外觀이 透明한 共沈物이 얻어지는데 이는 PVP의 結晶成長 抑制 效果 中 SMX, TMP가 分子粒子 크기의 程度까지 그 粒子가 작아져서 分散되었기 때문이라 추정되며 SMX와 TMP의 X-ray diffraction spectrum은 Fig. 1, 2와 같고 [SMX : TMP(5 : 1)] : PVP=1 : 1(w/w) 共沈物과 [SMX : TMP(5 : 1)] : PVP=1 : 3(w/w) 共沈物과 物理的混合物의 X-ray diffraction spectrum은 Fig. 3과 같다.

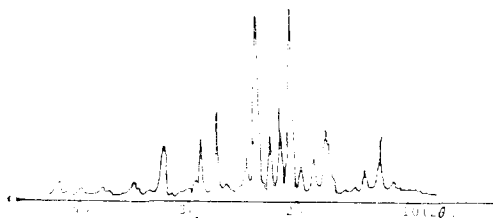


Fig. 1—X-ray diffraction spectra of SMX.

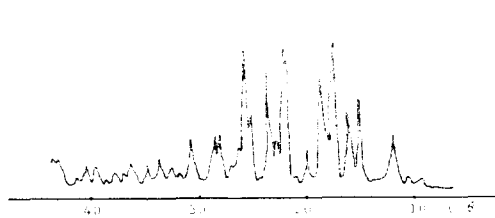


Fig. 2—X-ray diffraction spectra of TMP.

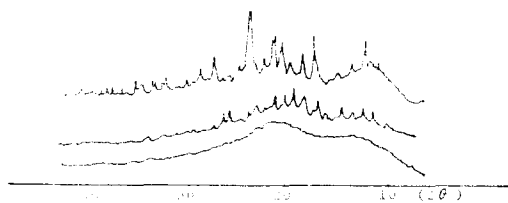


Fig. 3.—Comparison of X-ray diffraction spectra. under curve [SMX : TMP(5 : 1)] : PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate
middle curve [SMX : TMP(5 : 1)] : PVP=1 : 1(w/w) Coprecipitate
upper curve [SMX : TMP(5 : 1)] : PVP=1 : 3(w/w) Physical mixture.

Fig. 1, 2, 3에서 처럼 使用한 SMX, TMP는 結晶性이고 [SMX : TMP(5 : 1)] : PVP=1 : 3(w/w) 共沈物은 無晶形이나 [SMX : TMP(5 : 1)] : PVP=1 : 1(w/w) 共沈物은 結晶性物質과 無晶形物質이 混在되어 있는 것을 보여주고 있다. 이러한 結果로 보아 [SMX : TMP(X : Y)] : PVP에서 共沈物이 形成되려면 藥物과 polymer의 組成비가 1 : 2 以上이어야 한다는 것을 알 수 있다.

또한 [SMX : TMP(5 : 1)] : PVP=1 : 3(w/w) 共沈物과 物理的 混合物의 水溶液에서의 UV 및 visible absorption spectrum은 Fig. 4

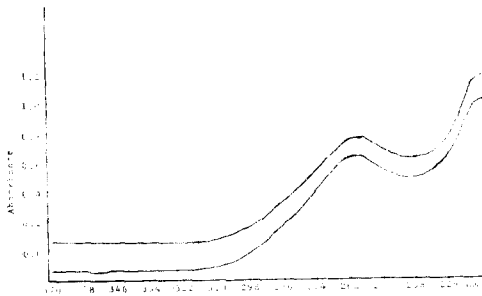


Fig. 4—UV and visible absorption spectra of[SMX:TMP (5 : 1)] : PVP=1 : 3 (w/w). Physical mixture(upper) and coprecipitate (under) in aqueous solution.

와 같다.

Fig.4의 UV 및 visible absorption Spectrum을 볼때 共沈物과 物理的 混合物의 SMX와 TMP는 同一吸收 pattern을 나타내는 것으로 보아 同一한 分子狀態로 存在한다는 것을 나

Table I—Apparent partition coefficient of SMX and TMP from several test preparations in n-octanol and distilled water at 37 ±1 °C.

Sample	SMX	TMP
A	1.29	—
B	—	4.34
C	0.57	—
D	—	6.20
E	0.74	2.39
F	1.91	1.04
G	2.01	1.33

- A : SMX, B : TMP
- C : SMX-PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate
- D : TMP-PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate
- E : [SMX : TMP(1 : 1)] : PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate
- F : [SMX : TMP(3 : 1)] : PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate
- G : [SMX : TMP(5 : 1)] : PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate

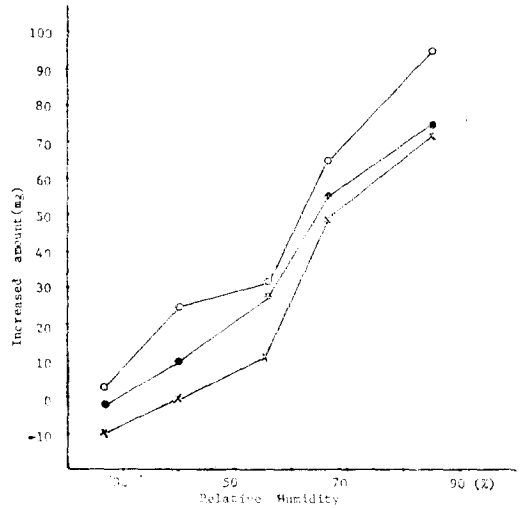


Fig. 5—Hygroscopic data of 3 test preparations in various relative humidities at 30 °C after 48 hours.

- [SMX ; TMP(3 : 1)] : PVP=1 : 3 (w/w) Physical mixture.
- [SMX ; TMP(3 : 1)] : PVP=1 : 3 (w/w) Coprecipitate.
- ×—×[SMX ; TMP(5 : 1)] : PVP=1 : 3 (w/w) Coprecipitate.

타내주고 있다.

引濕性 實驗—相對濕도가 30, 40, 55, 75, 및 90%인 desicator 에 [SMX : TMP(3 : 1)] : PVP=1 : 3(w/w) 共沈物 및 物理的 混合物를 500mg씩 넣고 30 °C에서 48時間 保管後 重量 增加量을 求하면 Fig. 5와 같다.

Fig. 5에서 처럼 共沈物이 物理的 混合物에 比하여 引濕性이 작은 것을 보여주고 있다.

分配係數 測定—前記한 方法으로 n-octanol 과 蒸溜水에서 SMP와 TMP의 分配係數를 求하면 Table I과 같다.

Table I에서 보는 것처럼 一貫性을 찾기는 어려웠으나 SMX와 TMP의 比率이 變함에 따라 SMX와 TMP의 分配係數가 變하는 것을 알 수 있으며 이는 SMX와 TMP의 比率에 따라 SMX와 TMP의 吸收가 變할 수 있다는 것

Table II—Solubility of SMX and TMP from several test preparations in distilled water at $37 \pm 1^\circ \text{C}$.

Sample	SMX(mg/ml)	TMP(mg/ml)
A	0.43	—
B	—	0.52
C	2.03	—
D	—	1.79
E	2.14	1.91
F	2.48	2.08
G	2.41	2.11
H	2.42	2.23
I	2.50	2.06

A : SMX B : TMP
 C : SMX-PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate
 D : TMP-PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate
 E : [SMX : TMP(1 : 1)] : PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate
 F : [SMX : TMP(3 : 1)] : PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate
 G : [SMX : TMP(5 : 1)] : PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate
 H : [SMX : TMP(5 : 1)] : PVP=1 : 2(w/w) Coprecipitate
 I : [SMX : TMP(5 : 1)] : PVP=1 : 4(w/w) Coprecipitate.

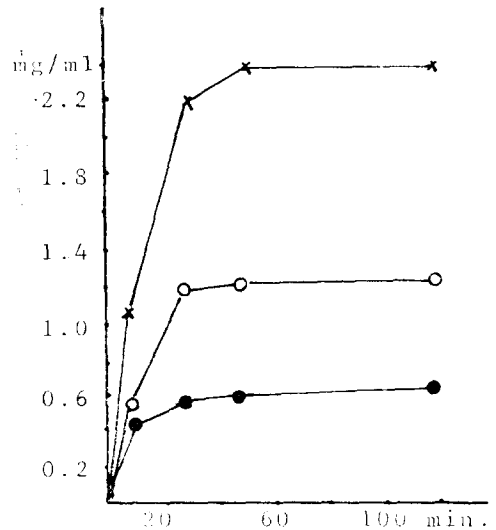
을豫測할 수 있다.

溶解度實驗

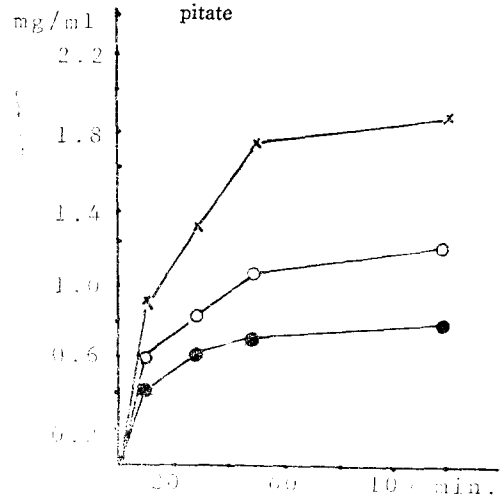
一前記한 方法으로 $25 \pm 0.5^\circ \text{C}$ 의 蒸溜水에서 各 檢體의 SMX와 TMP의 溶解度를 求하면 Table II와 같다.

Table II에서 처럼 SMX, TMP 單獨 共沈物은 SMX, TMP 溶解度에 比하여 各各 5倍, 3.5倍의 溶解度 增加를 가져 왔으며 SMX, TMP 二成分系 共沈物에서의 SMX, TMP 溶解度는 SMX, TMP 單一 共沈物에서 보다 多少 增加하였고 二成分系 共沈物에서 PVP量이 增加하면 SMX 溶解度는 같거나 비슷하였으며 TMP 溶解度는 오히려 減少하는 現象을 나타냈다.

溶出速度—Sartorius solubility simulator로서 SMX, TMP와 SMX : PVP=1 : 3(w/w) 및

**Fig. 6**—Dissolution rate of SMX from several test preparations in distilled water at $37 \pm 1^\circ \text{C}$.

○—○ SMX : PVP=1 : 3 (w/w) Physical Mixture
 ●—● SMX
 ×—× SMX : PVP=1 : 3 (w/w) Coprecipitate

**Fig. 7**—Dissolution rate of TMP from several test preparations in distilled water at $37 \pm 1^\circ \text{C}$.

○—○ TMP : PVP=1 : 3 (w/w) Physical Mixture
 ●—● TMP
 ×—× TMP : PVP=1 : 3 (w/w) Coprecipitate

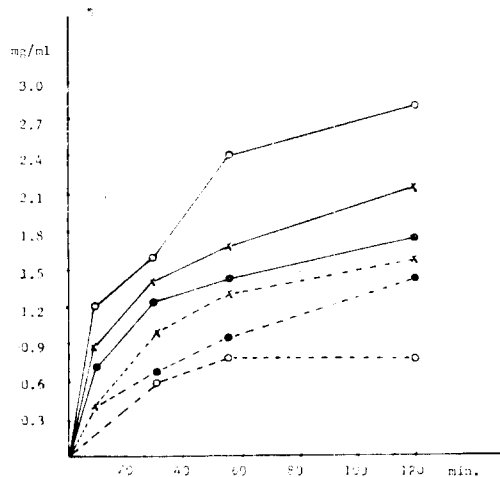


Fig. 8—Dissolution rate of SMX and TMP in various ratio of SMX and TMP of several coprecipitates in distilled water at $37\pm 1^\circ\text{C}$.

- SMX in [SMX : TMP (1 : 1)] : PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate
-● TMP in [SMX : TMP (1:1)] : PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate
- ×—× SMX in [SMX : TMP (3:1)] : PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate
- ×.....× TMP in [SMX : TMP (3:1)] : PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate
- SMX in [SMX : TMP (5 : 1)] : PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate
-○ TMP in [SMX : TMP (5 : 1)] : PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate.

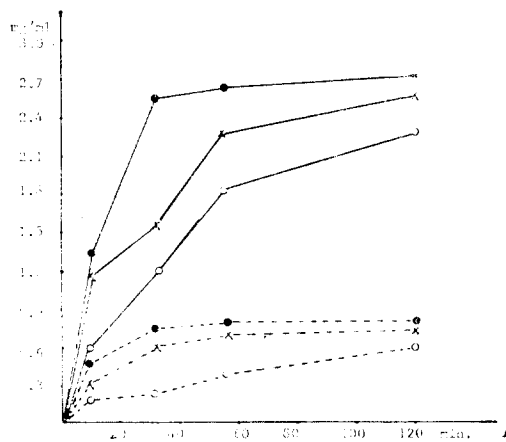


Fig. 9—Dissolution rate of SMX and TMP in various concentration of PVP in distilled water at $37\pm 1^\circ\text{C}$.

- SMX in [SMX : TMP (5 : 1)] : PVP=1 : 2(w/w) Coprecipitate
-● TMP in [SMX : TMP (5 : 1)] : PVP=1 : 2(w/w) Coprecipitate
- ×—× SMX in [SMX : TMP (5:1)] : PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate
- ×.....× TMP in [SMX : TMP (5:1)] : PVP=1 : 3(w/w) Coprecipitate
- SMX in [SMX : TMP (5:1)] : PVP=1 : 4(w/w) Coprecipitate
-○ TMP in [SMX : TMP (5:1)] : PVP=1 : 4(w/w) Coprecipitate.

TMP : PVP=1 : 3(w/w) 共沈物과 物理的 混合物의 溶出速度를 求하면 Fig. 6, 7 과 같다. Fig. 6, 7 에서 처럼 SMX : PVP 共沈物은 SMX 에 比하여 溶出速度가 5 倍 增加하였으며 物理的 混合物은 2 倍 정도 的增加을 나타냈으며 TMP인 경우에도 共沈物은 3 倍, 物理的 混合物은 2 倍 정도 增加하였다. 이러한 現象은 SMX나 TMP가 PVP와 共沈物을 形成하면 可溶性인 PVP에 의하여 微分化 될 뿐만 아니라 引濕性이 增加되어 溶出速度가 현저히 促進되나 物理的 混合物은 PVP가 단지 引濕性만을 增加시키기 때문에 共沈物에 比하여 溶出速度 增加가 작은 것이라 생각된다. SMX와 TMP의 造成比의 變化에 따른 溶出速度를 求하면 Fig. 8 과 같다.

Fig. 8에서 처럼 SMX의 比率이 增加하면 SMX의 溶出速度는 增加하나 TMP의 경우에는 SMX와 同一한 結果를 나타내지는 않았다. 또한 PVP의 影響을 알기 위하여 SMX : TMP를 5 : 1(w/w)로 一定하게 한後 PVP量을 變化시켜 溶出速度를 求하면 Fig. 9와 같다.

Fig. 9에서 처럼 PVP量이 增加하면 SMX나 TMP 모두 溶出速度가 減少하였으며 그 이유는

PVP량이 증가하면 溶解中の 粘度가 增加하여 SMX나 TMP의 溶出速度가 抑制된 것이라 생각된다.

結 論

[SMX : TMP] : PVP = 1 : x (w/w) 共沈物에서 PVP가 1 : 1 以上이어야 完전한 共沈物이 形成될 수 있으며 共沈物은 物理的 混合物에 比하여 引濕性이 작았다.

[SMX : TMP($x:y$)] : PVP 共沈物에서 SMX : TMP 組成比率이 變함에 따라 SMX, TMP의 分配係數가 變하며 SMX 造成比가 增加하면 SMX의 溶出速度는 比例하여 增加하였다. 共沈物의 溶出速度는 SMX 5倍 TMP 2倍 정도 增加하였으며 PVP量 增加는 SMX, TMP 溶出速度를 모두 減少시켰다.

文 獻

1. R. M. Atkinson, *et al.*, *Antibiot. Chemother.*, **12**, 232 (1962).
2. K. Sekiguchi and N. Obi, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866 (1961).
3. T. Tachibana and A. Nokamura, *Kolloid. Z. Polym.* **203**, 130 (1965).
4. M. Mayersohn and M. Gibaldi, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 1323 (1966).
5. H. Sekikawa *et al.*, *藥學雜誌*, **98**, 62 (1978).
6. A. P. Simonelli *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 538 (1969).
7. E. I. Stupak *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1806 (1973).
8. A. P. Simonelli *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 355 (1976).
9. H. Matsumara *et al.*, *chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2504 (1977).