

Indomethacin Coprecipitate 중 Indomethacin 溶出에 미치는 Carrier의 影響

具 永 順 · 安 泳 美

梨花女子大學校 藥學大學

Effect of Carrier on Dissolution Characteristics of Indomethacin from its Coprecipitates

Young Soon Ku, and Young Mee Ahn

(Received January 20, 1984)

Effects of water soluble carrier on the dissolution characteristics of indomethacin coprecipitates were investigated. Water soluble carriers used were polyvinylpyrrolidone, dextrose, mannitol and their mixtures of various ratios. The dissolution rates of indomethacin from coprecipitate with ratios of drug-to-carrier, kinds of carrier and ratios of carriers were as follows:

1. The dissolution rates increased proportionally to the ratios of carrier in the case of both single and combined carrier, and the dissolution rate of coprecipitate with the combined carrier was more rapid than that with single carrier.
2. The combined carrier of PVP-dextrose (1:2) in the case of the coprecipitate of drug-to carrier (1:1) and PVP-dextrose (4:1) in the case of the coprecipitate of drug-to carrier (1:3) yield the most rapid dissolution rate.
3. The dissolution rate of indomethacin was the most markedly enhanced in the case of the combined carrier of PVP and dextrose.

經口 투여된 難溶性 藥劑의 위장관 흡수에 있어서 주약의 溶出速度가 律速단계일 때 제제로부터의 藥物 溶出速度는 藥物의 吸收速度, 吸收量 즉 bioavailability에 영향을 미치며^{1~3)} 이에 따라 藥効 및 藥害發現, 強度 등에 미치는 영향은 크다.

難溶性 藥物의 溶出速度 증대를 위한 약제학적 방법으로서는 粒子度 감소에 의한 表面積의

증가⁴⁾, 界面活性劑 등 溶解補助劑의 이용^{5~6)}, polymorphism^{7~8)} 및 solvent deposition method에 의한 難溶性 藥物의 溶出速度 증대에 관한 연구 보고⁹⁾가 있으며 eutectic mixture,¹⁰⁾ solid solution의 利點^{11~14)} 및 drug-water soluble carrier를 이용한 coprecipitate에 관한 연구가 활발하다⁹⁾.

본 연구에서는 酸性에서 不溶性이며 消化管에서 容易하게 吸收되나 製劑의 粒子形態에 따라 吸收의 차가 생기는 indomethacin의 溶出速度 증대를 위하여 solvent deposition method를 이용했을 때 matrix로서는 lactose system이 potato starch system보다 우수함을 밝힌 바 있으며⁹⁾ 계속하여 drug-to-carrier의 比의 변화 및 combined water soluble carrier를 이용한 coprecipitates에 있어서의 indomethacin의 溶出速度 증대에 관한 연구에서 얻은 새로운 知見을 발표한다.

實驗方法

試藥—indomethacin(USPXX), ployvinylpyrrolidone(和光純藥工業株式會社), dextrose (Shinyo pure chemical Co., Ltd), mannitol(Hayashi pure chemical industries, Ltd)

機器—dissolution tester (Freund/Jasco DT-300), spectrophotometer (Varian-634), rotary vacuum evaporator (Eyela)

Indomethacin Coprecipitates의 調製—indomethacin과 PVP, mannitol 및 dextrose의 比를 1:1, 1:3으로 하고 PVP:mannitol과 PVP:dextrose의 combined carrier의 比를 8:2, 6:4, 5:5 및 2:8의 重量比가 되도록 정확히 칭량하여 충분한 양의 methanol에 용해시키고 rotary vacuum evaporator로 용매를 제거하여 여러가지 indomethacin carrier의 coprecipitates를 만들었다.

이 공침물은 24시간 이상 상온에서 건조시킨 후 분쇄하여 60~80mesh의 것을 試料로 사용하였다.

試料 중의 indomethacin의 定量—indomethacin 100mg을 정밀히 달아 methanol을 사용하여 50,40,30,20,10mcg/ml의 농도로 희석한 후, 320nm에서 吸光度를 측정하여, least-square method로 검량곡선식 $Y=0.0181X-0.0028$ 을 얻었다.

각 試料 약 10mg을 정확하게 취하고 methanol에 용해하여 100ml로 하여 320nm에서 吸光度를 측정하고 상기한 검량곡선에 의하여 試料중 indomethacin의 함량을 계산하였다.

Dissolution Test—indomethacin을 정밀히 달아 pH 7.2 phosphate buffer: 정제수=1:4를 용매로 50,40,30,20,10(mcg/ml)의 농도로 희석하여 320nm에서 吸光度를 측정하고 least square method로 검량곡선식

$$Y=0.0182X-0.0122 \text{를 얻었다.}$$

實驗方法은 USPXX의 paddle법을 사용하였다. 회전속도는 100rpm으로 하고 溶出溶媒는 phosphate buffer(pH 7.2): 정제수(1:4) 500ml를 사용하였다.

Indomethacin 50mg 상당량의 試料를 정확히 달아 溶出溶媒에 넣고 온도를 $37.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 로 유지하였다.

Indomethacin 용출량은 1,2,3,4,5,10,15,20,25,30,40,50,60분에 일정량을 취하여 millipore filter (pore size $0.45\mu\text{m}$)로 여과하고 320nm에서 吸光度를 측정하였다.

探取한 용액 대신 곧 새로운 溶出溶媒로 보충하였다. 사용한 각 carrier는 indomethacin정량에 아무런 영향도 미치지 않음을 UV 측정으로 확인하였다.

結果 및 考察

PVP, dextrose 및 mannitol을 사용하여 indomethacin과 carrier와의 比를 1:1 및 1:3으로 하고 single carrier 및 combined carrier의 組成은 Table 1과 같이하하여 indomethacin coprecipitates를 調製하였다.

Table II는 drug-to-carrier의 比 및 combined carrier의 比를 변화시켜 만든 indomethacin coprecipitates中 indomethacin의 함량을 표시한 것이다.

Carrier의 종류에는 관계없이 각 比의 coprecipitates中의 indomethacin의 함량은 거의 균일하였다.

Fig. 1에서 각 carrier와의 coprecipitates는 indomethacin 자체의 溶出速度 보다 훨씬 증가하였으며 60分에서의 결과에서 drug-to-single carrier의 比가 1:1인 경우, mannitol 및 PVP를 사용했을 때의 溶出速度는 dextrose를 사용했을 때에 비해 훨씬 빠르다. 그 比가 1:3

Table I—Composition of 1:1 and 1:3 indomethacin coprecipitates

polyvinylpyrrolidone, %	dextrose, %	mannitol, %
100	0	0
0	100	0
0	0	100
80	20	0
80	0	20
60	40	0
60	0	40
50	50	0
50	0	50
20	80	80
20	80	80

Table II—Indomethacin content (%) in coprecipitates prepared under various matrixes and drug-to-carrier ratios

ratio of drug-to-carrier	drug	carrier	ratio of carrier-to-carrier	content (%)
1:1	IMC*	single carrier		
		PVP**		50.4
		mannitol		48.4
		dextrose		53.9
		combined carrier		
		PVP:mannitol	8:2	47.1
			6:4	46.5
			5:5	47.6
			2:8	49.5
		PVP:dextrose	8:2	49.2
	6:4	54.0		
	5:5	47.9		
	2:8	46.2		
1:3	IMC	single carrier		
		PVP		26.7
		mannitol		21.7
		dextrose		22.9
		combined carrier		
		PVP:mannitol	8:2	25.5
			6:4	27.3
			5:5	29.6
			2:8	27.4
		PVP:dextrose	8:2	21.2
	6:4	24.1		
	5:5	24.9		
	2:8	24.7		

IMC* : Indomethacin

PVP** : Polyvinylpyrrolidone

인 경우에는 1:1에 비하여 溶出速度를 지연시키고 있으나 dextrose와의 1:1비율보다는 증가되었다.

Fig 2-a에서 drug-to-carrier와의 비가 1:1이고 PVP와 dextrose의 combined carrier를 사용한 coprecipitate의 0~10분에서의 溶出速度를 보면 PVP와 dextrose의 비가 5:5인 carrier에서 가장 증대되었고, 또 각각의 single carrier를 사용한 coprecipitates보다도 증가되었으나 PVP와 dextrose와의 combined carrier의 비율이 8:2, 6:4 및 2:8인 coprecipitates에서는 indomethacin과 PVP와의 비가 1:1인 single carrier때보다 溶出速度는 감소되었다.

PVP와 mannitol과의 combined carrier (Fig. 2-b)에 있어서는 0~10분에서 각각의 single carrier와의 coprecipitates때보다는 감소된 溶出速度를 나타내고 있다.

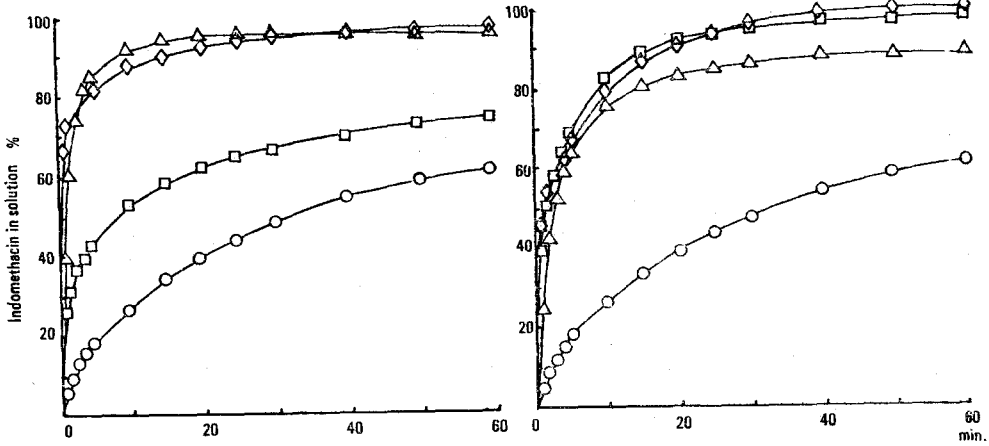


Figure 1—Dissolution profiles of indomethacin from its 1:1(left) and 1:3(right) coprecipitates using single carriers. Total amount of indomethacin: 50mg.
Key: ○, indomethacin; □, indomethacin with dextrose; ◇, indomethacin; △, indomethacin with PVP.

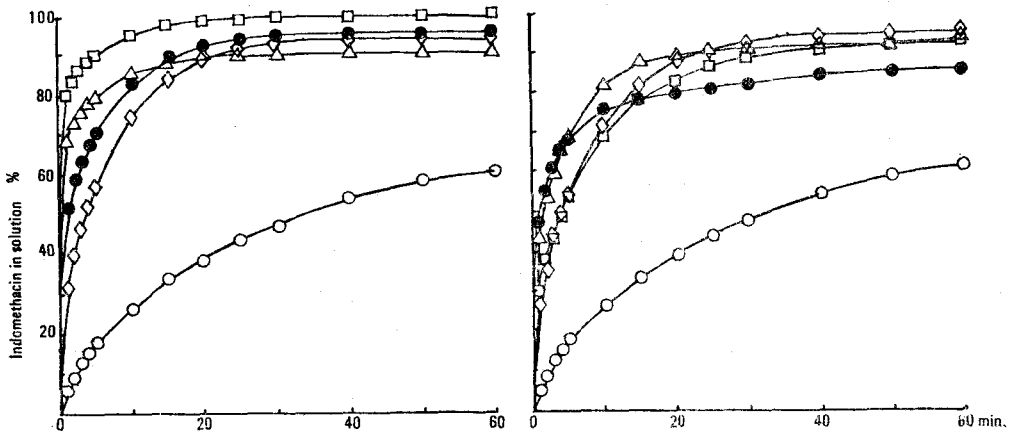


Figure 2-a—Dissolution profiles of indomethacin from its 1:1 coprecipitates using combined carriers. Total amount of indomethacin: 50mg. Key: ○, indomethacin; ●, indomethacin with 80% PVP-20% dextrose; △, indomethacin with 60% PVP-40% dextrose; □, indomethacin with 50% PVP-50% dextrose; ◇, indomethacin with 20% PVP-80% dextrose.

Figure 2-b—Dissolution profiles of indomethacin from its 1:1 coprecipitates using combined carriers. Total amount of indomethacin: 50mg. Key: ○, indomethacin; ●, indomethacin with 80% PVP-20% mannitol; △, indomethacin with 60% PVP-40% mannitol; □, indomethacin with 50% PVP-50% mannitol; ◇, indomethacin with 20% PVP-80% mannitol.

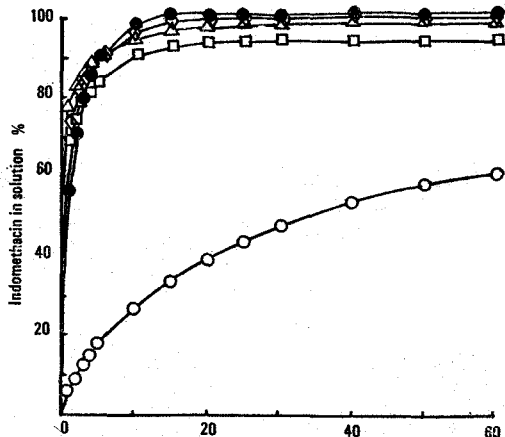


Figure 3-a—Dissolution profiles of indomethacin from its 1:3 coprecipitates using combined carriers. Total amount of indomethacin: 50mg. Key: ○, indomethacin; ●, indomethacin with 80% PVP-20% dextrose; △, indomethacin with 60% PVP-40% dextrose; □, indomethacin with 50% PVP-50% dextrose, ◇; indomethacin with 20% PVP-80% dextrose.

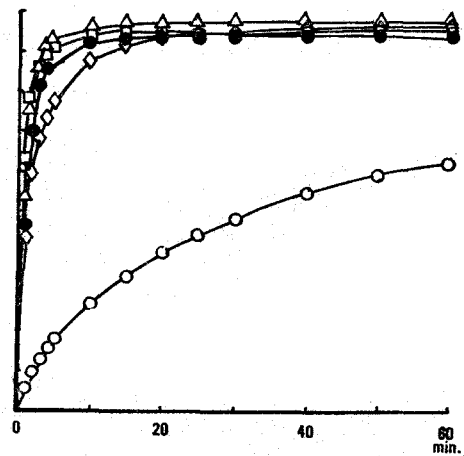


Figure 3-b—Dissolution profiles of indomethacin from its 1:3 coprecipitates using combined carriers. Total amount of indomethacin: 50mg. Key: ○, indomethacin; ●, indomethacin with 80% PVP-20% mannitol; △, indomethacin with 60% PVP-40% mannitol; □, indomethacin with 50% PVP-50% mannitol; ◇, indomethacin with 20% PVP-80% mannitol.

Fig. 1의 오른쪽과 Fig. 3-a를 비교해 보면 drug-to-carrier의 비가 1:3인 경우에는 1:1인 경우와 달리 0~10분에서는 모든 경우에 있어서 PVP와 dextrose와의 combined carrier와의 coprecipitates는 single carrier인 때보다 증가된 溶出速度를 보이며 또한 Fig. 3-b의 PVP와 mannitol과의 combined carrier를 사용한 coprecipitate에서도 single carrier를 사용하였을 때보다 증가된 溶出速度를 보였다.

또 Fig. 3에서는 溶出이 시작된 후 10분에서 PVP:dextrose의 combined carrier와의 coprecipitate는 PVP:mannitol을 사용하여 調製한 coprecipitate보다 溶出速度가 증대되고 특히 PVP:dextrose (8:2)일 때 최고 溶出速度를 나타내나(Fig. 3-a) PVP와 mannitol의 경우에는(Fig. 3-b) PVP:mannitol(6:4)일 때 최고 溶出速度를 나타내었다.

이상의 combined carrier의 각 비율에서의 溶出速度를 비교해 보면 Fig. 4~Fig. 7과 같다 Table III에 나타낸 $T_{80\%}$ 로 비교하면 combined carrier에서 drug-to-carrier의 비가 1:1인 경우가 1:3보다 $T_{80\%}$ 가 느리다. 즉 1:1인 경우 10분 이내였고 특히 溶出量이 많았던 PVP:dextrose의 비가 5:5인 때는 1분 이내로 가장 $T_{80\%}$ 가 빨랐다. 1:3인 경우 PVP:mannitol의 비가 2:8인 때(4분)를 제외하고는 2분 이내였다.

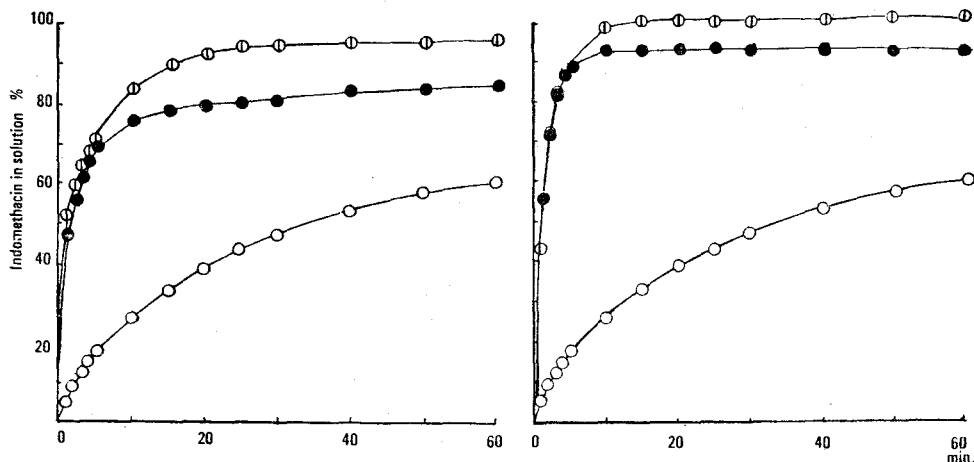


Figure 4—Dissolution profiles of indomethacin from its 1:1 (left) and 1:3 (right) coprecipitates using combined carriers. Total amount of indomethacin : 50mg.
Key : ○, indomethacin; ○, indomethacin with 80% PVP-20% dextrose;
●, indomethacin with 80% PVP-20% mannitol.

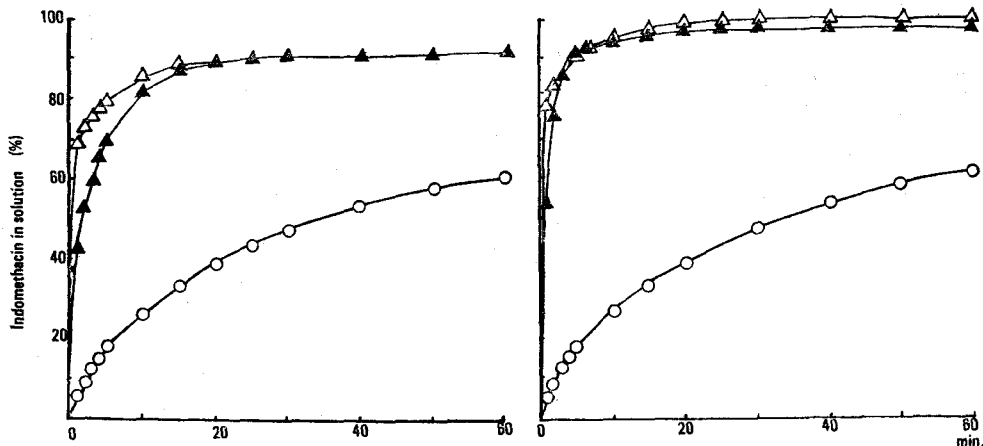


Figure 5—Dissolution profiles of indomethacin from its 1:1 (left) and 1:3(right) coprecipitates using combined carriers. Total amount of indomethacin : 50mg.
Key : ○, indomethacin; △, indomethacin with 60% PVP-40% dextrose;
△, indomethacin with 60% PVP-40% mannitol.

이상과 같은 연구 결과를 고찰해 볼 때 combined carrier와의 coprecipitates의 溶出速度증대 효과는 難溶性 藥物의 溶出 증대를 위한 고분자 물질에 結合되는 carrier의 종류 및 비율에 따라 그 차이를 알 수 있다. 그 기구의 究明을 위해서는 難溶性 藥物의 溶出 증대를 위한 combined carrier의 일반적인 영향에 관하여 보다 많은 연구의 축적이 있어야 할 것이다.

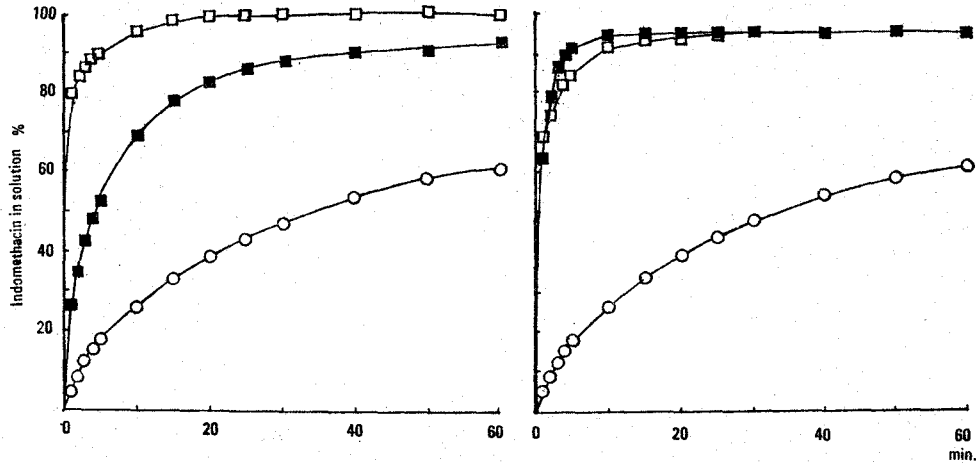


Figure 6—Dissolution profiles of indomethacin from its 1:1 (left) and 1:3 (right) coprecipitates using combined carriers. Total amount of indomethacin : 50mg.
Key : ○, indomethacin; □, indomethacin with 50% PVP-50% dextrose;
■, indomethacin with 50% PVP-50% mannitol.

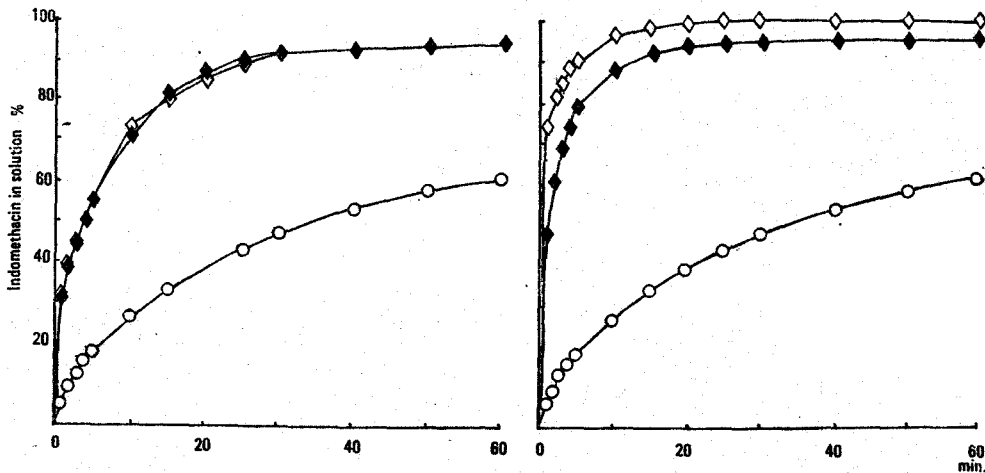


Figure 7—Dissolution profiles of indomethacin from its 1:1 (left) and 1:3 (right) coprecipitates using combined carriers. Total amount of indomethacin : 50mg.
Key : ○, indomethacin; ◇, indomethacin with 20% PVP-80% dextrose;
◆, indomethacin with 20% PVP-80% mannitol.

Table III—Time required to dissolve 80% of the indomethacin content (T_{80} , min.) from some preparations in pH 7.2

ratio of drug-to-carrier	drug	carrier	ratio of carrier-to-carrier	min.
1 : 1	IMC*	single carrier		
		PVP**		3
		mannitol		1.5
		dextrose		60
		combined carrier		
		PVP : mannitol	8 : 2	10
			6 : 4	5
			5 : 5	10
			2 : 8	10
		PVP : dextrose	8 : 2	5
	6 : 4	2		
	5 : 5	1		
	2 : 8	10		
1 : 3	IMC	single carrier		
		PVP		6
		mannitol		7.5
		dextrose		7.5
		combined carrier		
		PVP : mannitol	8 : 2	2
			6 : 4	2
			5 : 5	1.5
			2 : 8	4
		PVP : dextrose	8 : 2	>1
	6 : 4	>1		
	5 : 5	1.5		
	2 : 8	>1		

IMC* : Indomethacin

PVP** : Polyvinylpyrrolidone

結 論

1. Single carrier의 경우 carrier의 비가 증가할수록 溶出速度가 증가되었다.
2. Combined carrier에서 drug-to-carrier의 비가 1 : 1인 때, PVP : dextrose=5 : 5인 경우가 가장 큰 溶出速度를 나타내었고, 1 : 3인 경우, PVP : dextrose=8 : 2가 가장 증가되었다.
3. drug-to-carrier의 비가 1 : 3인 경우, single carrier를 사용하였을 때 難溶性 藥物의 溶出증대는 현저하였다.
4. combined carrier에서는 1 : 1 및 1 : 3의 어느 경우에도 dextrose를 사용하였을 때 좋은 溶出速度를 보였다.

文 獻

1. A. J. Aguiar, J. Krc., Jr. A. W. Kinkel and J. C. Smyn, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 847 (1967).
2. S. A. Kaplan, *Drug Metab. Revs.*, **1**, 15 (1972).
3. M. J. Miralles, J. W. McGinty and A. Martin, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 302 (1982).
4. A. Hoelgard and N. Moler, *Arch. Pharm. Chem. Sci.*, Ed. **1**, 1 (1973).
5. W. L. Chiou, S. J. Chen and N. Athanikar, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1702 (1976).
6. A. P. Simonelli, S. C. Mehta, and W. I. Higuchi, *Ibid.*, **65**, 355 (1976).
7. K. Florey, *Analytical profiles of drug substances*, Vol. 1, Academic, New York, N. Y., 1972, p. 408.
8. J. Haleblan and W. McCrone, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 911 (1969).
9. 具永順, 許鎮旭, 藥劑學會誌, **12**, 74 (1982).
10. K. Sekiguchi and N. Obi, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866 (1961).
11. A. H. Goldberg, M. Gibaldi and J. L. Kanig, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1145 (1965).
12. *Ibid.*, **55**, 482 (1966).
13. *Ibid.*, **55**, 487 (1966).
14. A. Golberg, M. Gibaldi, J. L. Kanig and M. Mayersohn, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 581 (1966).