

의약품의 용출에 관한 연구(제 16보) 고분자 고체분산체로부터 인도메타신의 지속 방출

송라미·김수억·서성훈[†]

경희대학교 약학대학
(1989년 3월 6일 접수)

Studies on Dissolution Rate of Drugs (XVI) Sustained Release of Indomethacin from Polymer Solid Dispersions

Ra-Mi Song, Soo-Uck Kim and Seong-Hoon Seo[†]

College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 131-701, Korea

(Received March 6, 1989)

Dissolution characteristics of indomethacin (IMC) from hydrophobic polymer solid dispersions were investigated. IMC-polyvinyl chloride (PVC) and IMC-ethylcellulose (EC) solid dispersions were prepared. The dissolution patterns of pure IMC, IMC-PVC and IMC-EC solid dispersions prepared at various ratios (1:1, 1:3, 1:5, 1:9 and 1:19 w/w), and those of corresponding physical mixtures were compared. It was found that the dissolution rates of IMC from solid dispersions with PVC or EC decreased in the order of 1:1 > 1:3 > 1:5 > 1:9 > 1:19 as the drug to polymer ratios decreased. Also the dissolution rates of IMC from EC solid dispersions increased according to flow rate, but PVC solid dispersions were not affected significantly. After all, PVC and EC matrices could be applied in sustained-release preparation of IMC.

Keywords—solid dispersion, indomethacin, ethylcellulose, polyvinyl chloride, dissolution, sustained release

약물이 약효를 발휘하기 위해서는 일반적으로 일정농도 이상의 혈중농도를 유지하여야 한다. 그러나 보통의 내용 고형제제에서는 1회 복용 후의 혈중농도-시간곡선은 일정 시간에서 혈중농도가 피이크에 도달되고 그 후 급속히 감소된다.

따라서 내용 고형제제에 있어 유효 혈중농도를 유지하기 위해서 빈번히 투여되는 등의 불편을 없애고 치료효과를 장시간 지속시키기 위한 약물방출의 지속화 방법이 여러가지로 제시되고 있다.¹⁻³⁾

고체분산체의 약제학적 응용에 대해서는 Chiou 등⁴⁾이 광범위하게 조사한 종설이 있다. 대체로 고

형 제제의 방출지연은 피복한 펠릿을 함유한 연결 매트릭스, 방출속도가 각기 다른 과립의 혼합, 서방성 과립의 다층화, 이온교환수지와와 불용성 매트릭스 형성, 약물의 지질에의 분산 등이 있다.⁷⁾

이러한 목적을 위하여 합성수지나 폴리염화비닐 (PVC), 포비돈 (PVP) 및 폴리에틸렌글리콜 (PEG) 등의 고분자 물질이 자주 이용되어 왔는데 PVP나 PEG는 난용성 약물의 용출증가에 주로 이용되며,⁶⁻⁹⁾ PVC를 서방성 제제의 매트릭스로 이용하기도 하였다.⁵⁾ 기타 서방성 제제로는 젤라틴으로 피막을 입힌 마이크로캡셀이 있으며 설프 이속사졸, 페페남산, 염산딜티아젼, 디클로페낙나

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

트롬 등 여러 약물에 대해서 발표되었다.¹⁰⁻¹⁴⁾ 또한 유 등¹⁵⁾은 EC 매트릭스를 이용하여 약물의 방출을 지연시켰다고 하였다.

서방성 제제에서 약물의 방출에 영향을 미치는 인자로서 매트릭스의 조성구 형태, 시험액의 pH, 약물의 용해도 및 교반조건 등을 들 수 있고¹⁶⁾ 몇몇 보고서에서는 약물의 방출을 시험액의 역할로 설명하기도 하였으며,¹⁷⁻¹⁹⁾ Jambheker 등¹⁹⁾은 pH와 flow rate를 달리하여 서방성 정제의 방출 거동을 검토하였다.

이에 저자 등은 비스테로이드성 소염, 진통, 해열제로 널리 쓰이는 인도메타신(이하 IMC로 약함)이 1일 수회 투여되어야 하고 위장장애가 크다는 점에 착안하여 지속성제제 개발을 위한 기초적 정보를 얻고자 EC 및 PVC를 소수성 고분자 매트릭스로 하여 IMC와 고체분산체를 조제하고 이의 용출특성을 검토하였다.

실험방법

재료 및 기기

약물로 IMC는 약전품을 사용하였으며, EC 및 PVC 및 기타 시약류는 모두 시판일급 이상의 것을 사용하였다. 기기로는 흡광도측정기

(UVIDEC-220B, JASCO)와 용출시험장치(제일이화학)를 사용하였다.

고체분산체의 조제

IMC-EC계 물리적 혼합물은 IMC와 EC를 각각 1:1, 1:3, 1:5, 1:9 및 1:19의 비율(w/w)로 칭량하여 혼합하였다. 소수성 고분자와의 고체분산체는 IMC와 EC를 물리적 혼합물과 같은 비율로 섞은 후 적당량의 에탄올에 녹인 다음 감압 농축하고 건조하여 유발에서 분쇄한 후 60 mesh의 분말로 하였다. IMC-PVC계의 물리적 혼합물은 IMC와 PVC를 각각 위와 같은 비율로 혼합하였으며, 공침물도 EC의 경우와 동일하게 조제하였다.

용출시험

대한약전 일반시험법의 용출시험법 중 제2법을 이용하였다. IMC로서 25 mg에 해당하는 검체를 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 의 pH 7.4 인산염 완충액 1l에 넣어 50, 100 및 150 rpm으로 회전시켰다. 5, 10, 20, 30, 40, 50 및 60분에 일정량의 용출액을 채취한 후 동량이 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 의 pH 7.4 인산염 완충액을 넣어 용량을 일정하게 유지하였다. 용출액은 파장 318 nm에서 흡광도를 측정하고 미리 작성한 검량선으로부터 용출량을 산출하였다.

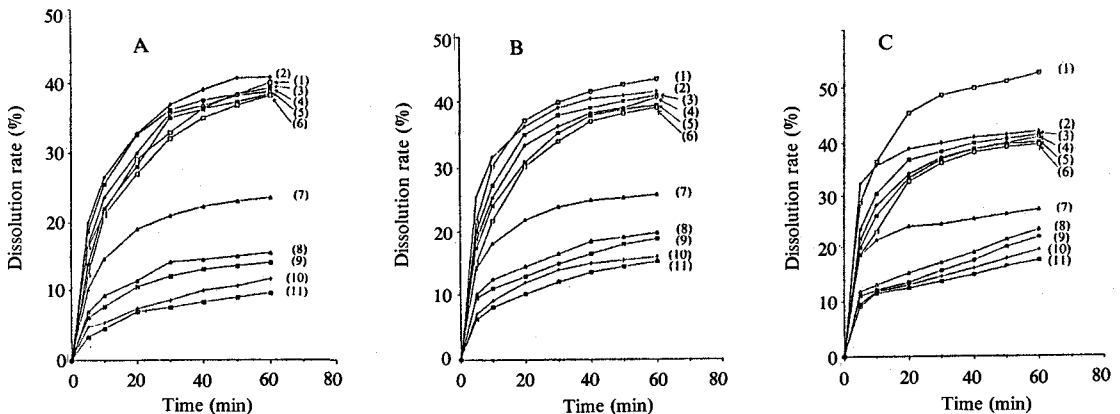


Figure 1—Dissolution profile of indomethacin from EC solid dispersions and physical mixtures in pH 7.4 phosphate buffer at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, and 50 (A), 100 (B) and 150 rpm (C).

Key: (1), drug alone; (2), 1:1 physical mixture; (3), 1:3 physical mixture; (4), 1:5 physical mixture; (5) 1:9 physical mixture; (6), 1:19 physical mixture; (7), 1:1 EC dispersion; (8), 1:3 EC dispersion; (9), 1:5 EC dispersion; (10), 1:9 EC dispersion; (11), 1:19 EC dispersion

실험결과 및 고찰

EC와의 고체분산체로부터의 IMC 용출

pH 7.4 인산염 완충액에서 IMC 단독, 여러 조성비의 IMC-EC 물리적 혼합물 및 공침물의 용출 시험 결과를 회전속도 별로 Fig. 1에 나타내었다.

물리적 혼합물의 경우, 50 rpm에서 그 용출율이 1시간 동안의 38.2~40.9%로서 약물 단독의 40.1%와 거의 같았으나 고체분산체의 경우 9.7~23.5%로서 현저한 용출저하를 나타내었다. 1:1의 분산체는 약물 단독에 비하여 약 59%, 조성비가 1:3 및 1:5인 것은 약 35~39%, 1:9인 것은 29%, 1:19인 것은 24%의 감소율을 나타내었다(Fig. 1의 A). 이것은 Fig. 1의 A에서와 같이 물리적 혼합물은 각 조성비에 관계없이 거의 유사하였지만 고체분산체에서는 현저한 감소를 보이므로써 약물과 고분자의 공침비율이 약물의 용출에 현저한 영향을 미친다는 것을 나타낸다.

100 rpm (Fig. 1의 B)에서 실시한 용출저동도 50 rpm과 거의 유사한 용출경향을 나타내었다. 물리적 혼합물은 1시간내 39~41.5%, 고분자 분산체는 15.3~26.0%로서 50 rpm에서의 용출율보다 약간 증가한 경향이 있으나 유의한 차이는 없었다. 다만 고체분산체의 용출율만이 50 rpm에서의 용출율에 비해 다소 높게 나타났다.

150 rpm에서 용출시험을 행한 경우 Fig. 1의 C에서와 같이 물리적 혼합물은 39.7~42.1%로서 50 rpm에 비하여 약간 높은 용출증가가 있었으나 유의성은 없었다. 즉 EC와의 물리적 혼합물은 회전속도의 영향을 거의 받지 않음을 알 수 있었다. 고분자 분산체의 용출율은 17.5~27.4%로서 약물 단독에 비해 약 33~52%의 감소를 나타내었다. 즉 1:1의 물리적 혼합물은 초기용출에서 다소 증가가 있었으나 60분간의 용출경향은 거의 동일하고 고분자 분산체도 1:1인 경우만을 제외하고 다른 조제비율에서 모두 유사하였다. 이러한 결과는 EC의 높은 다공성으로 인하여 약물의 수용력이 비교적 크다는 점에 기인하는 것으로 생각된다.

PVC와의 고체분산체로부터의 IMC 용출

IMC와 PVC와의 조성비를 여러가지로 달리 한 물리적 혼합물, 고분자 분산체 및 약물 단독이 용출시험 결과를 Figs. 2에 표시하였다. 약물과 PVC의 물리적 혼합물은 50 rpm (Fig. 2의 A)에서 60분간 용출이 35.9~44.6%로 주약의 용출율인 40.1%와 거의 유사한 용출속도를 나타내었다. 이것은 PVC와의 물리적 혼합물이 IMC의 용출에 크게 영향을 미치지 못함을 나타낸 것이다. 다만 1:1 IMC-PVC 물리적 혼합물에서 다소 용출의 증가가 보였으며 1:5 이상의 물리적 혼합물에서는 주약의 용출을 저하시키는 경향이 있었다.

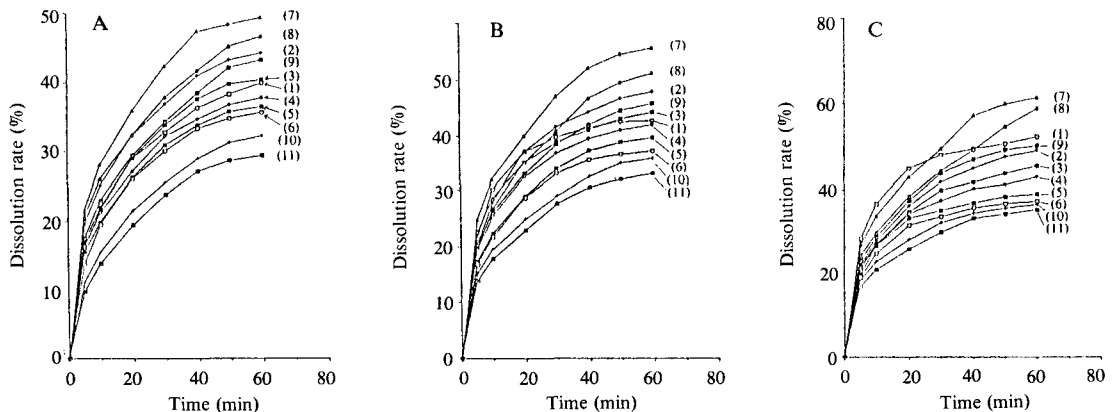


Figure 2—Dissolution profile of indomethacin from PVC solid dispersions and physical mixtures in pH 7.4 phosphate buffer at 37 ± 0.5 °C, and 50 (A), 100 (B) and 150 rpm (C).

Key: (1), drug alone; (2), 1:1 physical mixture; (3), 1:3 physical mixture; (4), 1:5 physical mixture; (5), 1:9 physical mixture; (6), 1:19 physical mixture; (7), 1:1 PVC dispersion; (8), 1:3 PVC dispersion; (9), 1:5 PVC dispersion; (10), 1:9 PVC dispersion; (11), 1:19 PVC dispersion

그러나 PVC를 이용한 분산체에서는 1:5의 조성 비에서 43.5%의 용출율을 나타내므로써 약물의 용출을 증가하며, 1:9 이상으로 PVC의 양이 증가하면 29.5~32.5%로 현저히 저하하는 경향을 나타내고 있다. 물리적 혼합물은 약물 단독의 용출곡선을 중심으로 거의 비슷한 경향이 있으나 IMC-PVC 분산체는 1:5의 공침비율을 경계로 뚜렷한 차이를 보이고 있다.

100rpm에서의 용출거동은 Fig. 2의 B에서와 같이 50rpm에서의 결과와 비슷한 경향이지만 IMC-PVC 분산체에서 PVC 함량이 50~83.3% 일 때는 50rpm에 비하여 현저한 용출증가를 나타내었으나 90% 이상 함유하면 50rpm에서의 용출결과에 비해서 현저한 증가는 없었다.

또한 150rpm에서 시행한 용출시험의 결과도 Fig. 2의 C에서처럼 용출이 다소 증가하였으며, 물리적 혼합물은 37.5~49.5%로 약물 단독의 52.7%보다 모두 저하하였다. 특히 1:3 이상의

IMC-PVC 물리적 혼합물은 현저한 용출감소를 보였다. 한편 IMC-PVC 분산체의 용출율은 35.5~61.5%로서 역시 1:3 이하의 공침비에서는 증가하고, 1:5의 경우는 거의 같지만 1:9 이상의 공침비에서는 더욱 현저한 용출저하가 있었다. 물리적 혼합물은 50rpm에 비해 다소 증가하나 큰 의의는 없으며 고분자 분산체는 1:5의 공침비를 경계로 큰 차이를 나타내고 있다.

이러한 결과로 볼 때 PVC는 IMC에 비하여 5배량 첨가시는 용출을 증가하고, 9배 이상에서는 용출을 저하한다. 이것은 아마도 PVC의 함유 비율이 낮을 때에는 IMC가 소수성 PVC 매트릭스 내에 미세분산되는 정도가 감소하여 시험액과의 접촉이 용이하고, 다량의 경우에는 PVC 매트릭스 중 약물 분산도가 커져 시험액의 침투 및 약물의 확산이 저하되기 때문인 것으로 생각된다.

회전속도가 고분자 분산체로부터의 IMC 용출에 미치는 영향

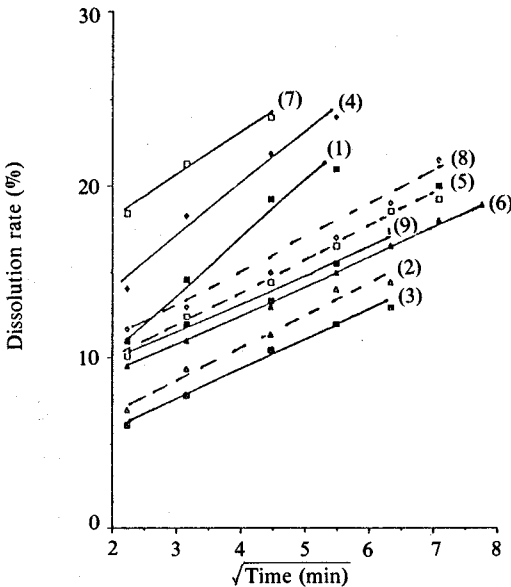


Figure 3—Effect of rotation speed on dissolution profile of indomethacin from EC solid dispersions in pH 7.4 phosphate buffer at 37 ± 0.5°C.

Key: (1), 50rpm-1:1 EC dispersion; (2), 50rpm-1:3 EC dispersion; (3), 50rpm-1:5 EC dispersion; (4), 100rpm-1:1 EC dispersion; (5), 100rpm-1:3 EC dispersion; (6), 100rpm-1:5 EC dispersion; (7), 150rpm-1:1 EC dispersion; (8), 150rpm-1:3 EC dispersion; (9), 150rpm-1:5 EC dispersion

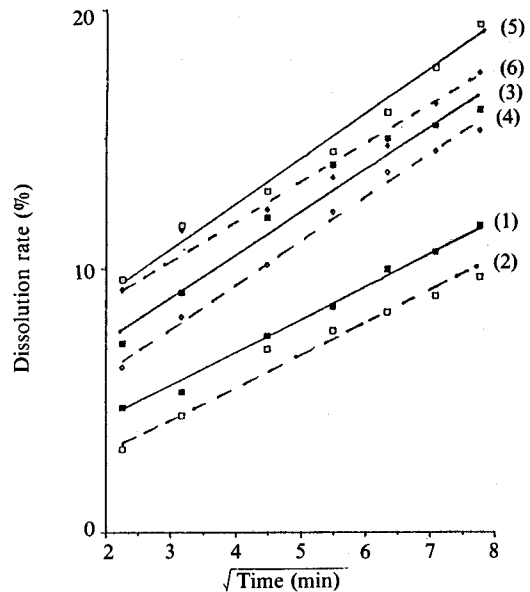


Figure 4—Effect of rotation speed on dissolution profile of indomethacin from EC solid dispersions in pH 7.4 phosphate buffer at 37 ± 0.5°C.

Key: (1), 50rpm-1:9 EC dispersion; (2), 50rpm-1:19 EC dispersion; (3), 100rpm-1:9 EC dispersion; (4), 100rpm-1:19 EC dispersion; (5), 150rpm-1:9 EC dispersion; (6), 150rpm-1:19 EC dispersion

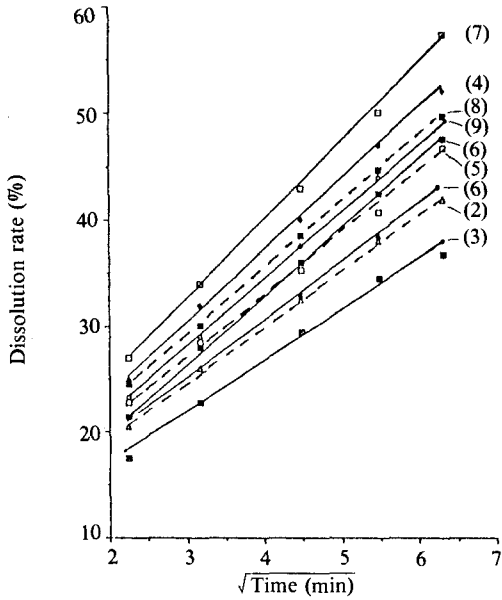


Figure 5—Effect of rotation speed on dissolution profile of indomethacin from PVC solid dispersions in pH 7.4 phosphate buffer at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

Key: (1), 50rpm-1:1 PVC dispersion; (2), 50rpm-1:3 PVC dispersion; (3), 50rpm-1:5 PVC dispersion; (4), 150rpm-1:1 PVC dispersion; (5), 100rpm-1:3 PVC dispersion; (6), 100rpm-1:5 PVC dispersion; (7), 150rpm-1:1 PVC dispersion; (8), 150rpm-1:3 PVC dispersion; (9) 150rpm-1:5 PVC dispersion

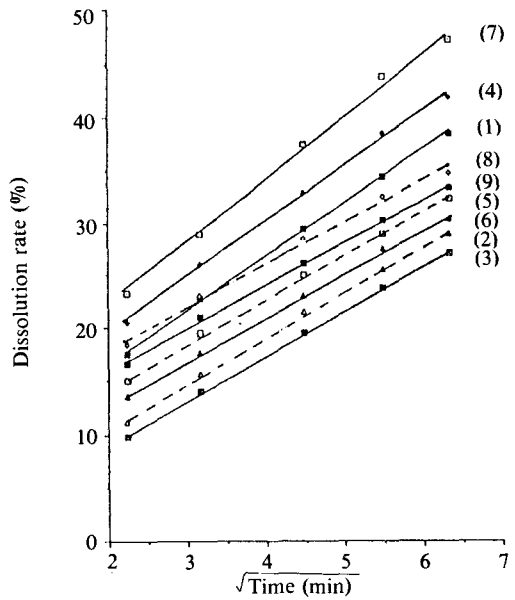


Figure 6—Effect of rotation speed on dissolution profile of indomethacin from PVC solid dispersions in pH 7.4 phosphate buffer at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

Key: (1), 50rpm-1:5 PVC dispersion; (2), 50rpm-1:9 PVC dispersion; (3), 50rpm-1:19 PVC dispersion; (4), 100rpm-1:5 PVC dispersion; (5), 100rpm-1:9 PVC dispersion; (6), 100rpm-1:19 PVC dispersion; (7), 150rpm-1:5 PVC dispersion; (8), 150rpm-1:9 PVC dispersion; (9), 150rpm 1:19 PVC dispersion

용출시험의 회전조건을 달리 하여 IMC-EC 고체분산체로부터 IMC 용출을 Higuchi의 확산식에 따라 플로트한 결과를 Fig. 3 및 4에 나타내었다. Fig. 1에서 보면 IMC 단독인 경우 시험개시 5~20분의 초기단계에서는 50 rpm에 비하여 100 rpm에서는 1.27~1.4배, 150 rpm에서는 1.56~1.76배의 용출증가가 있었으며, 50~60분에서는 100 rpm일 때 약 1.1배, 150 rpm에서는 약 1.32배의 용출증가가 있었으며 전반적으로 100 rpm에서는 50 rpm보다 1.22배, 150 rpm에서는 1.5배의 용출증가를 나타내었다.

EC와 IMC의 물리적 혼합물에서는 모두 회전속도의 영향이 거의 없는 것으로 나타났으며 고분자 분산체 (Fig. 3 및 4)에서는 16.6~80.4%의 용출증가가 있어서 회전속도가 매우 크게 작용함을 확인하였다. 즉 50 rpm에서 1:1 분산체는 1.7배, 1:3인 경우는 1.5배, 1:5 및 1:9인 경우

1.6배, 1:19인 분산체에서는 1.8배의 증가가 있었다. 이와 같이 IMC-EC 고체분산체에서 rpm의 증가에 따라 현저한 용출증가를 나타내고 있다. 이러한 결과는 회전속도가 증가할수록 EC의 고분자 매트릭스로부터 약물의 용해·확산이 촉진되기 때문인 것으로 생각된다.

PVC를 담체로 하는 경우도 물리적 혼합물에서 회전속도의 증가에 따라 모두 10% 미만의 용출증가를 나타내었으므로 사실상 회전속도에 의한 영향이 별로 없는 것으로 추정되며, IMC-PVC 고체분산체 (Fig. 5 및 6)에서는 약 13% 증가가 있으므로 다소 증가 추세를 보였다. 대체적으로 IMC 단독의 용출에 미치는 회전속도의 영향은 30~70%로서 비교적 큰 것에 반하여 PVC와의 물리적 혼합물 및 고체분산체는 그 영향이 적거나 거의 없는 경향이 있다.

50, 100 및 150 rpm의 각 조건에서 모두 EC를

담체로 한 경우 현저한 용출저하가 있었다. 50 rpm에서 1:1 IMC-EC 분산체는 1:19 IMC-PVC 분산체와 초기용출율이 유사하고, 100 rpm에서도 EC의 경우 모두가 PVC를 담체로 한 것의 용출율보다 훨씬 적었으며 150 rpm에서도 같은 경향이였다.

이러한 결과를 종합할 때 EC를 고분자 매트릭스로 한 고체분산체가 제제에 응용될 수 있다고 생각되지만 유효 혈중농도의 유지에 필요한 투여량의 결정은 더욱 검토되어야 할 것이다. 또한 PVC와의 고체분산체를 지속성 제제에 응용할 경우에는 최소한 IMC에 대해 9배 이상의 PVC가 분산체에 함유되어야만 가능하다고 사료된다.

결 론

이상의 실험결과를 종합하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 폴리염화비닐(PVC) 및 에칠셀룰로오스(EC)와 인도메타신(IMC)간의 물리적 혼합물은 IMC의 용출이 그 조성비에 의해 별로 영향을 받지 않았다.

2. PVC와의 고체분산체는 1:5 이하의 조성에서 용출이 증가하고, 1:9 이상의 조성에서는 IMC의 용출이 현저히 억제되었다.

3. EC와의 고체분산체는 1:1의 모든 조성에서 용출이 현저히 억제되었다.

4. 회전속도는 IMC 단독의 용출에 영향을 크게 미쳤으나 PVC 및 EC와의 물리적 혼합물에서는 거의 영향을 미치지 않았다. 반면 회전속도가 고분자 분산체로부터의 IMC 용출에 미치는 영향은 PVC에서는 거의 없었으나, EC에서는 회전속도에 따라 16.6~80.4%의 용출을 변화를 나타내었다.

5. PVC와의 고체분산보다는 EC와의 고체분산이 IMC의 용출을 보다 현저히 억제시켰다.

이로 볼 때 PVC 및 EC와의 고체분산체는 IMC의 지속성 제제개발에 이용될 수 있다고 생각된다.

문 헌

- 1) Remington's Pharmaceutical Sciences 14th Ed., Mark Publishing Co., Eastern Pennsylvania, 1975, p. 1618
- 2) L. Lachman, H.A. Lieberman and J.L. Kanig, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2nd Ed., 1971, p. 439
- 3) J.R. Nixon, *et al.*, Microencapsulation, Marcel Dekker Inc., N.Y. (1976)
- 4) W.L. Chiou and S. Riegelman, Pharmaceutical applications of solid dispersion systems, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1281 (1971)
- 5) M.S. Vora, A.J. Zimmer and P.V. Maney, Sustained-release aspirin tablet using a insoluble matrix, *ibid.*, **53**, 487 (1964)
- 6) 서성훈, 약물의 용출속도에 관한 연구(2). PVP가 ibuprofen capsule의 용출속도에 미치는 영향에 관하여, 경희대약대논문집, **8**, 31 (1980)
- 7) 서성훈, sulfisoxazole의 용출속도와 bioavailability에 관한 연구, 경희대약대논문집, **9**, 1(1981)
- 8) 장미숙, 서성훈, 김수익, 의약품의 용출에 관한 연구(9). Ibuprofen-PVP 공침 화합물의 용출특성, 경희대약대논문집, **13**, 45(1985)
- 9) 정보영, 서성훈, 김수익, 의약품의 용출에 관한 연구(12). Chlorzoxazone-povidone 共沈화합물에 대하여, 경희대약대논문집, **15**, 31 (1987)
- 10) 강동천, 서성훈, 김수익, 의약품의 용출에 관한 연구(6). Sulfisoxazola의 gelatin microcapsule에 대하여, 경희대약대논문집, **12**, 103(1984)
- 11) 김인규, 서성훈, 김수익, 의약품의 용출에 관한 연구(10). Gelatin-acacia coacervation에 의한 mefenamic acid microcapsule에 관하여, 경희대약대논문집, **14**, 43(1986)
- 12) 윤형중, 서성훈, 김수익, 염산 diltiazem의 microcapsule에 관한 약제학적 연구, 경희대약대논문집, **14**, 1(1986)
- 13) 허재두, 서성훈, 김수익, diclofenac sodium microcapsule에 관한 약제학적 연구, 경희대약대논문집, **15**, 1(1987)
- 14) L.A. Luzzi, Microencapsulation, *J. Pharm. Sci.* **59**, 1367 (1970)
- 15) 유래현, 서성훈, 김수익, Indomethacin과

- ethylcellulose 의 고체분산계에서 indomethacin 의 용출속도에 관한 연구, 경희대약대논문집, **6**, 53(1978)
- 16) I.S. Hamid and C.H. Becker, Release study of sulfaethylthiazidiazole (SETD) from a tablet dosage form prepared from spray congealed formulation of SETD and wax, *J. Pharm. Sci.* **59**, 511 (1970)
- 17) W.A. Ritschel, Drug Design, Vol. I, Academic Press, N.Y. 1973, p.38 (1973)
- 18) F.W. Goodhart, R.H. McCoy and F.C. Ninger, Release of a water-soluble drug from a wax matrix timed-release tablet, *J. Pharm. Sci.* **63**, 1748 (1974)
- 19) S.S. Jambhekar and J. Cobby, pH- and flow rate-independent release of drug from uncoated slow-release tablets, *ibid.*, **74**, 991 (1985)