

의약품의 용출에 관한 연구(제 17보) 데옥시콜린산나트륨에 분산된 클로르프로피마이드의 용출 특성

문기주·서성훈[†]·김수억
경희대학교 약학대학
(1989년 8월 31일 접수)

Studies on Dissolution Rate of Drugs (XVII) Dissolution Characteristics of Chlorpropamide Dispersed in Sodium Deoxycholate

Gi-Ju Moon, Seong-Hoon Seo[†] and Soo-Uck Kim
College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea
(Received August 31, 1989)

Coprecipitates of chlorpropamide (CPA)-sodium deoxycholate (DC-Na) were prepared at various ratios of CPA to the DC-Na. The X-ray diffraction and DSC measurements indicated that CPA in 1:1 and 1:3 w/w CPA-DC-Na coprecipitates did not exist in amorphous form, but the others were amorphous. The dissolution rate of CPA from the CPA-DC-Na coprecipitates increased in distilled water and KP V 2nd disintegration test fluid (pH 6.8), but decreased extremely in KP V 1st disintegration test fluid (pH 1.2). The dissolution rates of CPA-DC-Na coprecipitates were compared with those of CPA alone and CPA-DC-Na physical mixtures. Especially, it was found that the dissolution rate of CPA markedly increased in the case of 1:5 CPA-DC-Na coprecipitate. The concentration of CPA dissolved from CPA-DC-Na coprecipitate reached a plateau within 5-10 min, and thereafter gradually decreased, indicating that CPA released from the coprecipitate was recrystallized.

Keywords—chlorpropamide, sodium deoxycholate, coprecipitates, x-ray diffractometry, differential scanning calorimetry, dissolution

난용성 약물의 위장관 흡수는 약물의 용해성이 율속단계가 된다고 보고된 바 있다.¹⁻³⁾ 또한 약물의 제형, 입자경, 제제방법에 의해서 용출속도가 달라지며 이로 인해 흡수속도 및 생체내 이용율이 변화된다고 보고되어 있다.⁴⁻⁷⁾

난용성 약물의 용출성을 증가시키기 위하여 포비돈(PVP), 폴리에틸렌글리콜(PEG), 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC) 등 약리학적으로 불활성인 담체를 이용한 고체분산체의 연구가 활발히 진행되고 있다.⁸⁻¹⁵⁾

근래 담즙산염의 일종인 데옥시콜린산나트륨

(DC-Na)이 계면활성작용을 가지고 있어서 담체로 사용할 때 그 공침물이 약물의 가용화에 큰 효과를 발휘하여 흡수증대에 기여한다는 다수의 보고가 있었다.¹⁶⁻¹⁸⁾

클로르프로피마이드(이하 CP로 약함)는 난용성 약물로서 경~중증의 성인병, 당뇨병을 억제하는 경구 혈당 강하제로서 흡수 및 배설율이 초기 투여 후 5~7일 후에야 안정된다.^{19,20)} 약물의 이러한 성질을 개선하고자 고체분산법에 의한 약물의 soluble form 및 그의 생체내 이용율을 증가시키고자 하는 연구가 시도되고 있다.²¹⁾ CP의 용출성

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

개선에 관한 연구는 Deshpande 등²²⁾에 의하여 PEG 6000 및 PVP 등의 담체를 사용한 고체분산법으로서 혼용법, 공침법이 보고된 바 있으나 데옥시콜린산나트륨과의 고체분산법에 대한 연구는 보고된 바 없다.

이에 저자는 CP의 용출성을 향상시키기 위하여 DC-Na를 담체로 하여 일정한 조성비의 공침물 및 물리적 혼합물을 조제하였으며 각 공침물의 형성을 확인하기 위해 분말 X선 회절과 시차주사열량을 측정하였고 각 공침물의 용출 양상을 검토하였다.

실험 방법

재료 및 기기

재료는 클로로프로파미드(대한원료의약품, KP V) 및 데옥시콜린산나트륨(Sigma Chem. Co.)을 사용하였으며 기타 시약은 모두 일급 이상의 것을 사용하였다.

기기는 흡광도 측정기(Jasco, Uvidec-220B), X선 회절분석기(Rigaku), 시차주사열량계(Perkin Elmer DSC-4), 회전식 진공농축기(Büchi), 용출시험장치(제일이화학) 등을 사용하였다.

공침물의 조제

CP와 DC-Na를 (1:1, 1:3, 1:5, 1:7 및 1:10의 중량비(w/w)로 혼합하여 에탄올을 가한 후 가열 및 교반하여 완전히 용해시켜 여지(Whatman No.2)로 여과한 여액을 회전식 진공농축기로 55°C 감압 하에서 서서히 에탄올을 제거하고 실리카겔 데사게이타 중에서 24시간 방냉하였다. 이것을 분쇄하고 사과하여 100~200 mesh로 분급한 것을 시료로 하였다. 물리적 혼합물은 CP 및 DC-Na를 각각 위와 같은 체로 사과하여 100~200 mesh의 입자도로 분급한 다음 사과한 CP 및 DC-Na를 일정 중량비로 병에 넣어 5분간 흔들어서 섞은 것을 시료로 하였다.

분말 X선 회절 측정

CP 및 DC-Na 단독과 각 혼합비의 농침물, 물리적 혼합물에 대하여 X선 회절 pattern을 측정하여 각 물질의 결정상태를 조사하였다. 조작조건은 monochloro-filter로 Cu-target에 의해 전압

30 kV, 전류 30 mA의 조건으로 회절각(2θ) 5~60°, 주사속도는 0.02°C/0.1sec로 측정하였다.

시차주사열량 측정

CP 및 DC-Na의 단독과 여러 혼합비의 공침물 및 물리적 혼합물에 대하여 시차주사열량을 측정하였다. CP로서 약 4 mg의 시료를 50~180°C의 범위에서 aluminum cap을 사용하여 10°C/min의 주사속도로 측정하였다.

용출시험

용출시험은 KP V 용출시험법 제2법(paddle 법)에 준하여 시행하였다. 용출시험액은 pH 1.2인 묽은염산용액, pH 6.8인 인산염완충액과 증류수 1l를 사용하였으며 37±0.5°C를 유지하면서 100 rpm에서 행하였다. 시료량은 CP로서 50 mg에 해당하는 양의 공침물 또는 물리적 혼합물을 시험액에 투입한 후 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60분마다 용출액 5 ml를 취하여 membrane filter를 써서 여과하고, 최초의 10적을 버린 후 나머지 여액을 시료용액으로 하였다. 시료용액을 각 용출시험액을 대조액으로 하여 232 nm에서 흡광도를 측정하고 미리 작성한 검량선으로부터 약물농도를 산출하였다. 또 시험 중에는 채취한 용출액과 동용량의 시험액을 보충하였으며 용출시험은 각 시료에 대해 3회씩 행하여 그 평균값을 용출량으로 하였다.

공침물 중의 CP 함량 측정

각 조성비의 공침물에서 CP 10 mg 상당량을 정밀히 달아 에탄올 10 ml에 완전 용해시킨 후 물을 넣어 1l로 만들고 5 µg/ml로 희석하여 232 nm에서 흡광도를 측정한 다음 미리 작성한 검량선으로부터 CP의 함량을 구하였다.

실험결과 및 고찰

공침물 중 CP의 함량 측정

각 조성비의 공침물 중 CP의 함량측정 결과는 Table I과 같다. CP-DC-Na 각 조성비의 공침물 중 CP의 함량은 98.3~101.5%로 양호한 값을 나타내었다.

분말 X선 회절 Pattern

Table I—Contents of Chlorpropamide in Chlorpropamide-Sodium Deoxycholate Coprecipitate.

Chlorpropamide-DC-Na ratio (w/w)	Amount of coprecipitate equivalent to 10 mg of chlorpropamide (mg)	Content of chlorpropamide (%)
1:1	20	98.3*
1:3	40	99.8
1:5	60	101.5
1:7	80	100.0
1:10	110	100.0

*Each value represents the average of two samples.

Fig. 1은 CP 원말, DC-Na 원말, CP-DC-Na 공침물(1:1, 1:3, 1:5, 1:7, 1:10 w/w)과 물리적 혼합물의 X선 회절 pattern이다. Fig. 1에서 각 물리적 혼합물(H, I, J)들은 CP 결정 특유의 회절 피크가 CP 원말에 비해 1:10 조성비를 제외하고 약간 감소하였으나 여전히 예민한 피크가 남아 있어 무정형화가 되지 않았음을 알 수 있다. 공침물에서는 1:5의 조성비 이상에서는 CP의 결정성 피크가 완전히 소실하여 CP의 무정형화를 확인하였다. CP-PVP 및 CP-PEG 6000의 일정 조성비의 공침물에서도 CP가 무정형화 되었다는 보고²²⁾에 따르면 공침물 중 약물의 무

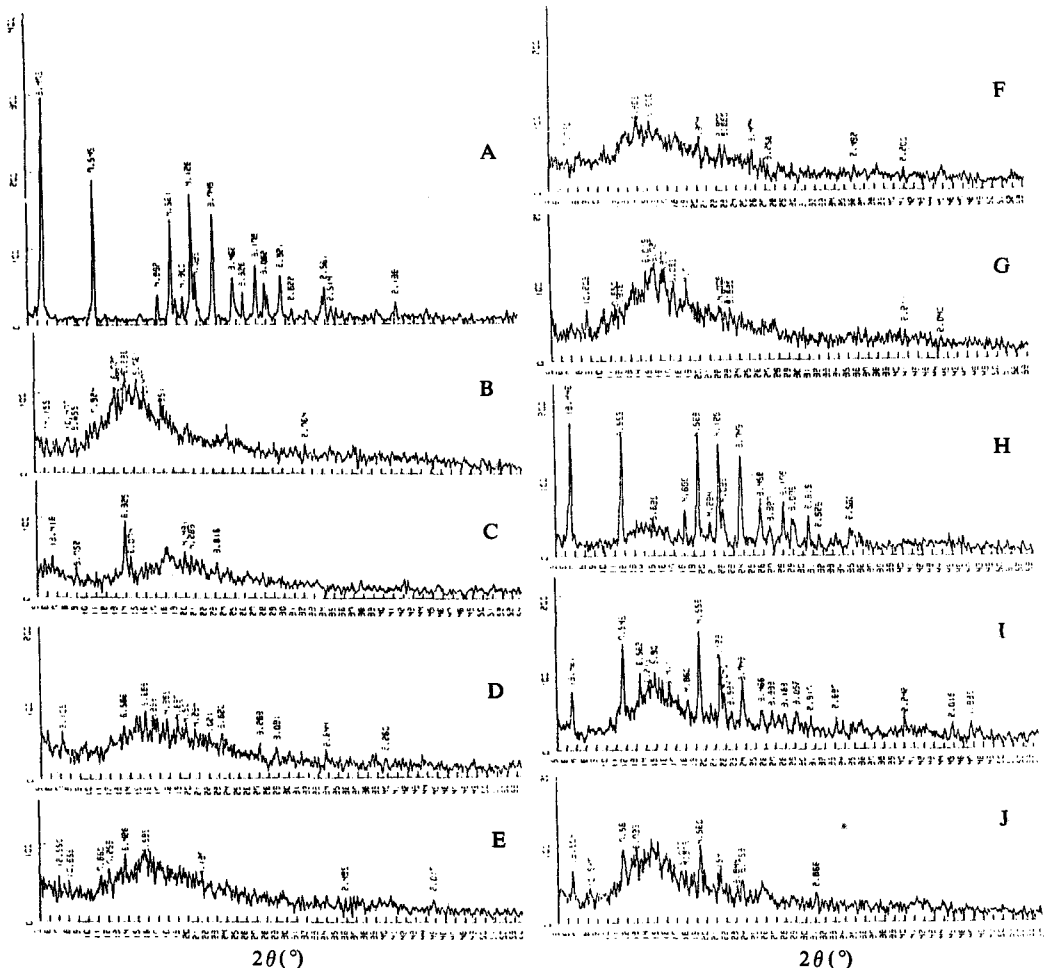


Figure 1—Powder X-ray diffraction pattern of chlorpropamide-DC-Na system

Key: A, pure chlorpropamide; B, DC-Na; C, 1:1 coprecipitate; D, 1:3 coprecipitate; E, 1:5 coprecipitate; F, 1:7 coprecipitate; G, 1:10 coprecipitate; H, 1:1 physical mixture; I, 1:5 physical mixture; J, 1:10 physical mixture

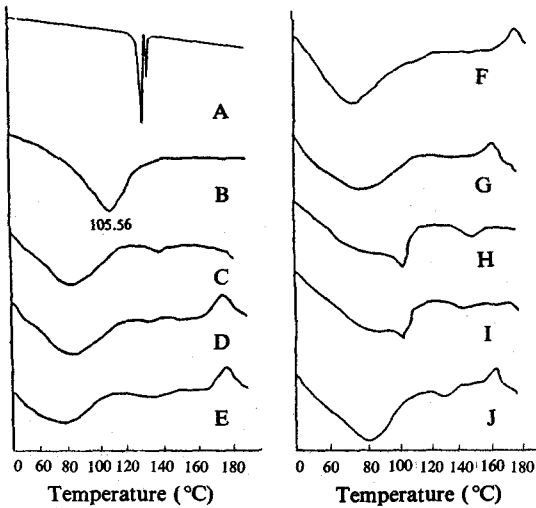


Figure 2—DSC curves of chlorpropamide-DC-Na system.

Key: A, pure chlorpropamide, B, DC-Na alone, C, 1:1 coprecipitate; D, 1:3 coprecipitate; E, 1:5 coprecipitate; F, 1:7 coprecipitate; G, 1:10 coprecipitate; H, 1:1 physical mixture; I, 1:7 physical mixture; J, 1:10 physical mixture

정형화는 약물과 담체의 배합비, 담체 또는 약물의 종류에 따라서 생성되며²³⁾ 본 실험에서도 같은 현상을 나타내었다. 또한 Fig. 1에서 각 공침물의 X선 회절 피이크를 보면 조성비 1:1 및 1:3에서 고유의 피이크가 소실하기 시작하여 1:5 이상에서는 완전히 없어진 것으로 보아 CP의 무정형화에는 1:5 이상의 비율로 DC-Na와 공침물을 조제하는 것이 바람직하다는 것을 나타낸다.

이러한 결정성 약물의 비결정화는 약물의 용해와 용출성을 향상시킨다는 보고¹⁸⁾로 미루어 볼 때 본 공침물의 무정형화도 용출 특성을 개선시킬 수 있다고 기대된다.

시차주사열량분석

Fig. 2는 CP 및 DC-Na의 원말, CP-DC-Na 공침물(1:1, 1:3, 1:5, 1:7, 1:10 w/w) 및 물리적 혼합물(1:1, 1:5, 1:10 w/w)의 시차주사열량을 측정된 곡선이다. CP 원말의 용해에 기인한 흡열 피이크가 127~129°C에서 예민하게 나타났으며, 물리적 혼합물(Fig. 2의 H, I, J)에서는 흡열 피이크가 CP 원말보다 약간 저온에서 완만하게 나타나고 있다. 그러나 공침물에서는 모두

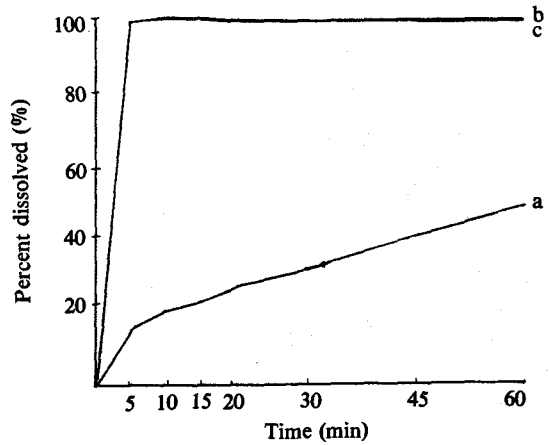


Figure 3—Dissolution profiles of 1:5 (w/w) chlorpropamide-DC-Na coprecipitate.

Key: a, KP V 1st disintegration test fluid (pH 1.2); b, KP V 2nd disintegration test fluid (pH 6.8); c, distilled water

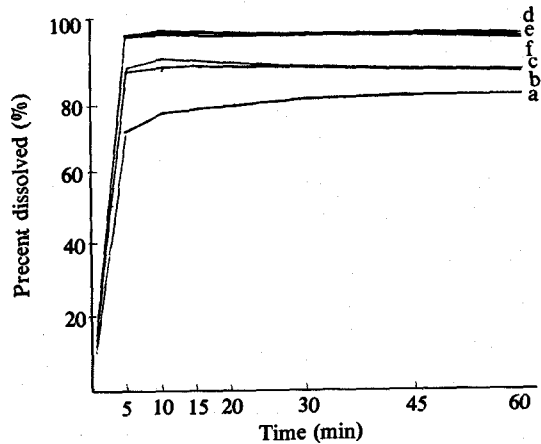


Figure 4—Dissolution profiles of chlorpropamide-DC-Na coprecipitates in KP V 2nd disintegration test fluid.

Key: a, pure chlorpropamide; b, 1:1 coprecipitate; c, 1:3 coprecipitate; d, 1:5 coprecipitate; e, 1:7 coprecipitate; f, 1:10 coprecipitate

흡열 피이크가 완전히 소실되고 있어서 CP와 DC-Na 간에 어떤 상호작용이 있는 것으로 된다.

용출거동

Fig. 3은 1:5 w/w CP-DC-Na 공침물의 용출에 미치는 용출시험액의 영향을 비교한 것이다. 용출 시험액으로는 KP V의 봉해시험법, 제 1액(pH 1.2), 제 2액(pH 6.8) 및 증류수를 사용하였다. pH 1.2인 제 1액에서는 DC-Na 자신이 거의 용해하지 않고 또한 공침물의 분산도 불량하였다. 용

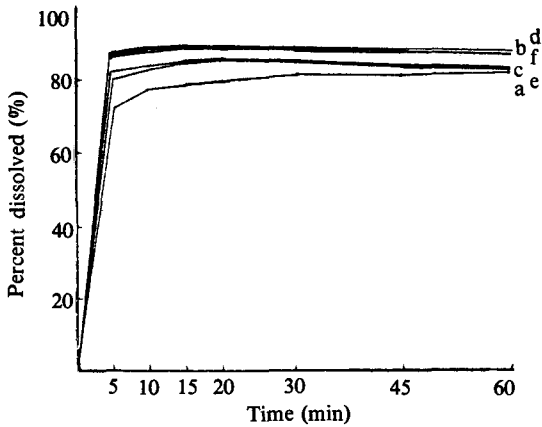


Figure 5—Dissolution profiles of chlorpropamide-DC-Na physical mixtures in KP V 2nd disintegration test fluid.

Key: a, pure chlorpropamide; b, 1:1 physical mixture; d, 1:5 physical mixture; e, 1:7 physical mixture; f, 1:10 physical mixture

출에 영향을 주는 입자의 유효 표면적이 입자의 응집으로 극단적으로 감소하기 때문이며, pH 6.8 인 제 2액 및 증류수에 비하여 낮은 용출량을 나타내었다. 이러한 결과는 Yakou 등의 보고와 일치된다. 즉 제 2액 및 증류수에서는 공침물의 분산이 양호하여 우수한 용출성을 나타낸 것으로 보아서 CP-DC-Na 공침물의 용출속도는 사용한 용출시험액의 pH에 크게 의존함을 알 수 있었다.

Fig. 4 및 5는 CP 원말과 CP-DC-Na 공침물 및 물리적 혼합물의 용출거동이다. Fig. 4에서는 모든 공침물이 용출 개시 후 5~10분 이내에 높은 용출평형에 도달하였으며 그 용출량은 원말에 비하여 10분에서 1:1 공침물은 약 12%, 1:3에서는 약 15%, 1:5에서는 23%, 1:7에서는 22%, 1:10에서는 21%의 증가를 나타내었다. 즉 DC-Na 배합비가 큰 공침물일수록 용출성이 우수하지만, 조성비가 1:5 이상에서는 거의 동등한 용출거동을 보여 주었다. 특히 1:3과 1:5를 경계로 현저한 용출 증대를 나타내었다. 또한 용출 초기 단계에서 단번에 최고농도에 도달하고 5~10분 경과 후에 서서히 용출액의 농도가 감소하는 현상을 보였는데 이것은 CP가 급속히 과포화에 도달한 후 서서히 안정한 결정상태로 이행하기 때문이라고 사료되며, 다른 무수물이나 무정형을 가지

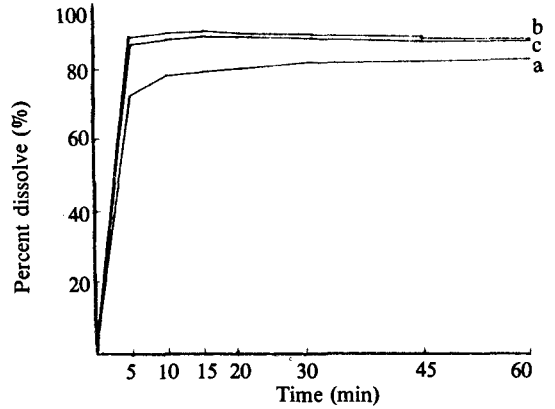


Figure 6—Dissolution profiles of pure chlorpropamide (a), 1:1 chlorpropamide-DC-Na coprecipitate (b), 1:1 chlorpropamide-DC-Na physical mixture (c) in KP-V 2nd disintegration test fluid.

는 약물에서도 같은 현상을 보인다고 하는 보고가 있으며,^{25,26)} 미세한 결정 또는 비결정상태로 분산되어 있는 약물이 단시간에 다량으로 용출하기 때문이라고 생각한다.

Fig. 5에서와 같이 물리적 혼합물의 용출거동에서는 용출개시 후 15~20분 이내에 모든 물리적 혼합물이 용출평형에 이르렀으며, 그 농도는 조성비 간에 큰 차이가 없지만 CP 원말에 비하여 1:1의 경우 15분에서 10.1%, 1:3의 경우 20분에서 약 6%, 1:5의 경우 20분에서 10.2%, 1:7의 경우 20분에서 약 6%, 1:10의 경우 15분에서 약 10% 증가를 보였으며 1:5>1:10>1:1>1:3>1:7의 순으로 용출성이 감소하였고 1:5의 비에서 용출성이 가장 우수하였다. 여기서 물리적 혼합물이 원말보다 용출성이 다소 양호한 이유는 담즙산염의 존재로 물의 표면장력이 저하하여 CP의 습윤성을 증대시키고 또한 미세 형성에 의한 가용화 현상이라고 생각된다.^{27,28)}

Fig. 6~8은 1:1, 1:5, 1:10의 조성비를 가지는 CP-DC-Na 공침물, 물리적 혼합물 및 CP 원말의 용출성을 비교한 것이다. 용출개시 후 10분에서 1:1의 경우 공침물이 물리적 혼합물보다 약 2%, 원말보다 12.7%의 증가를 보였으며 1:5의 경우 공침물이 물리적 혼합물보다 약 11%, 원말보다 22% 증가를, 그리고 1:10의 경우, 공침

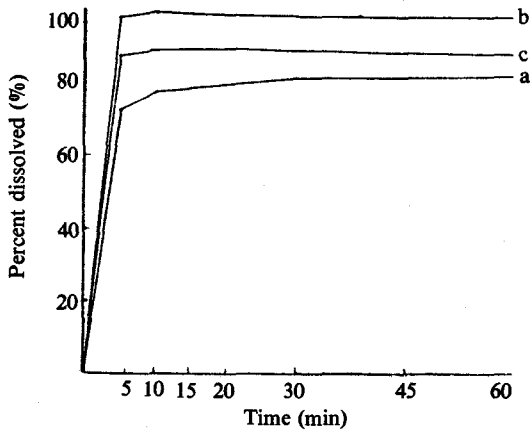


Figure 7—Dissolution profiles of pure chlorpropamide (a), 1:5 chlorpropamide-DC-Na coprecipitate (b), and 1:5 chlorpropamide-DC-Na physical mixture (c) in KP V 2nd disintegration test fluid.

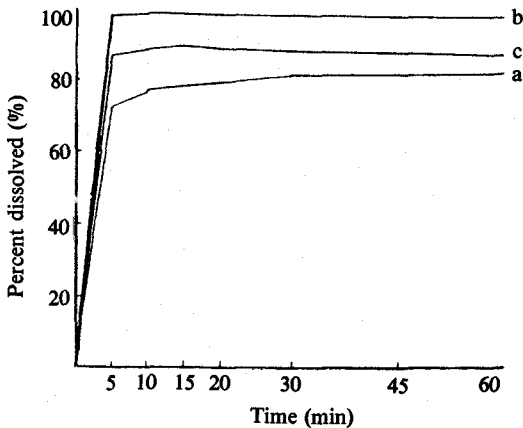


Figure 8—Dissolution profiles of pure chlorpropamide (a), 1:10 chlorpropamide DC-Na coprecipitate (b) and 1:10 chlorpropamide-DC-Na physical mixture (c) in KP V 2nd disintegration test fluid.

물이 물리적 혼합물보다 약 12%, 원말보다 약 21%의 용출 증가를 나타내었다. 결과적으로 용출 거동을 고찰해 보면 공침물이 물리적 혼합물 및 원말보다 용출성의 증대를 나타낸 것은 Fig. 1 및 2에서와 같이 공침물 중 약물이 무정형화되었고 또한 담체로 사용한 DC-Na의 계면활성작용 때문이라고 사료된다.

결 론

물에 난용성 약물인 클로로프로파미드(CP)의

*in vitro*에서 용출성을 개선시키기 위하여 데옥시 콜린산나트륨(DC-Na)을 담체로 공침물 및 물리적 혼합물을 조제하여 대한약전 용출시험법 제 2법으로 용출성을 시험하고 분말 X선 회절 및 시차 주사열량측정으로 공침물 및 물리적 혼합물의 결정상태를 조사한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. CP-DC-Na 공침물은 1:5 조성비(w/w) 이상에서 X선 회절 및 시차주사열량분석으로 CP가 무정형화되었음이 확인되었다.
2. CP-DC-Na 공침물의 용출성은 대한약전의 봉해시험 제 1액(pH 1.2)에서 매우 감소되었으며, 제 2액(pH 6.8)에서는 현저히 증가하므로써 시험액 pH 변화에 크게 영향을 받았다.
3. CP-DC-Na 공침물 > 물리적 혼합물 > CP 원말의 순으로 용출이 증대되었으며 여러 조성비의 공침물 중 1:5(w/w) CP-DC-Na 공침물이 가장 높은 용출증대를 나타내었다.

문 헌

- 1) A.J. Aguiar, J. KRC Jr, A.W. Kinkel and J.C. Samyn, Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenical from chloramphenical palmitate, *J. Pharm. Sci.*, **56**(7), 847 (1967)
- 2) D.E. Wurster and P.W. Taylor, Dissolution rates *ibid.*, **54**(2), 169 (1965)
- 3) T. Arita, Absorption of gastrointestin and dissolution increasing of slightly soluble drugs, *Pharm. Manth*, **21**(21), 2737 (1979)
- 4) D. Shinkuma, H. Hashimoto, Y. Yamanaka, Y. Morita and N. Mizuno, Bioavailability of phenytion, *Yakuzaigaku*, **39**(3), 121 (1979)
- 5) S. Yakou, Y. Yazima, T. Sonobe, M. Sugihara and Y. Fukuyama. Effect of manufacturing procedures on the dissolution and human bioavailability of diphenylhydantoin, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**(1), 319 (1982)
- 6) S. Chakrabarti, E. Moerman and F. Belpaire, Bioavailability of phenytion in dogs. Effect of crystal form and particle sizes, *Pharmazie*, **34**(H 4), 242 (1979)

- 7) M. Moriyama, A. Inoue, M. Isoya, M. Tanaka and M. Hanano, Dissolution Properties and Gastrointestinal absorption of chloramphenicol from hydrophilic high molecular compound coprecipitates, *Yakugaku Zasshi*, **98**(8), 1012 (1978)
- 8) H. Sekikawa, M. Nakano and T. Arita, Inhibitory effect of polyvinylpyrrolidone on the crystallization of drugs, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**(1), 118 (1978)
- 9) E. Shefter and K.C. Cheng, Drug-polyvinylpyrrolidone (PVP) dispersion. A differential scanning calorimetric study, *Int. J. Pharm.*, **6**, 179 (1980)
- 10) A. Ghanem, Meshali and I. Ramadaan, Dissolution rate of trimethoprim polyvinylpyrrolidone coprecipitate, *Pharmazie*, **35**(H 11) 689 (1980)
- 11) N. Fukuda, N. Higuchi, M. Ohno, H. Kenmochi, H. Sekikawa and M. Takada, Dissolution behavior of prednisolone from solid dispersion systems with cyclodextrins and polyvinylpyrrolidone, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**(3), 1366 (1986)
- 12) S.V. Bogodanova, N. Lambov and E. Minkov, Enhanced dissolution of cinnarizine from solid dispersions, *Pharmazie*, **36**(H 1), 415 (1981)
- 13) R.G. Stoll, T.R. Bates, K.A. Nieforth and J. Swarbrick, Some physical factors affecting the enhanced blepharoptotic activity of orally administered reserpine-cholanic acid coprecipitates, *J. Pharm. Sci.*, **58**(12), 1457 (1969)
- 14) I. Sugimoto, Preparation of solid solution on nifedipine, *Ind. Pharm. Chem.*, **2**, 17 (1981)
- 15) I. Sugimoto, K. Sasaki, A. Kuchiki, T. Ishihara and H. Nakagawa, Stability and bioavailability of nifedipine in fine granules, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**(12), 4479 (1982)
- 16) T.R. Bates, M. Gibaldi and J.L. Kanig, Solubilizing properties of bile salt solution (I). Effect of glutethimide, griseofulvin, and hexoestrol, *J. Pharm. Sci.*, **55**(2), 191 (1966)
- 17) S. Miyazaki, H. Inoue, T. Yamahira and T. Nadai, Interaction of drugs with bile components I. Effects of bile salts on the dissolution behavior of indomethacin and phenylbutazone, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**(10), 2468 (1979)
- 18) S. Yakou, S. Yamazaki, T. Sonobe and M. Sugihara, Dissolution characteristics of phenytoin dispersed in bile salts. *Yakuzaigaku*, **46**(2), 140 (1986)
- 19) The Merck Index, 10th ed., Merck & Inc., 1983, p. 2167
- 20) P.I. Covington *et al.*(ed.), Antidiabetic Agents-Sulfonylureas, in: Drug Facts & Comparisons, J.B. Lippincott, Co., 1987, pp. 376-382
- 21) A.V. Deshpande and D.K. Agrawal, Bioavailability studies of chlorpropamide from its polyvinylpyrrolidone coprecipitate, *Pharmazie*, **40**(H 7), 496 (1985)
- 22) A.V. Deshpande and D.K. Agrawal, Increasing the dissolution rate of chlorpropamide by dispersion technique using various dispersing agents, *ibid.*, **38**(H 7), 539 (1983)
- 23) H. Sekikawa, M. Nakano and T. Arita, Dissolution behaviors and gastrointestinal absorption of sulfisoxazole in sulfisoxazole-polyvinylpyrrolidone coprecipitate, *Yakugaku zasshi*, **98**(1), 62 (1978)
- 24) R.G. Stoll, T.R. Bates and J. Swarbrick, *In vitro* dissolution and *in vivo* absorption of nitrofurantoin from deoxycholic acid coprecipitates, *J. Pharm. Sci.*, **62**(1), 65 (1973)
- 25) S. Yakou, K. Umehara, T. Sonobe and M. Sugihara, Effect of processing temperature and time period on *in vitro* dissolution characteristic and human bioavailability of phenytoin-polyethylene glycol fused mixture, *Yakuzaigaku* **46**(2), 148 (1986)
- 26) K. Nanai, Pharmacokinetics, Nam Ei Do (Tokyo), 1979, p. 108
- 27) B.R. Hajratwala and D.S.S. Ho, Effect of aging in hydrocortisone-polyethylene glycol 4000 and hydrocortisone-polyvinylpyrrolidone dispersions, *J. Pharm. Sci.*, **73**(11), 1539 (1984)
- 28) S.V. Bogdanova, N. Lambov and E. Minkov, Enhanced dissolution of cinnarizine from solid dispersions, *Pharmazie*, **36**(H 6), 415 (1981)