

## 의약품의 용출에 관한 연구(제 23보) 폴리에틸렌글리콜 고체분산계로부터 케토프로펜의 용출

김지호 · 서성훈<sup>†</sup> · 김수억

경희대학교 약학대학  
(1991년 2월 5일 접수)

### Studies on Dissolution Rate of Drugs(XXIII) Ketoprofen-Polyethyleneglycol Solid Dispersion System

Ji-Ho Kim, Seong-Hoon Seo<sup>†</sup> and Soo-Uck Kim

College of Pharmacy, Kyung Hee University

(Received February 5, 1991)

The purpose of this study was for the enhancement of dissolution rate of ketoprofen. The solid dispersions composed of ketoprofen(KP) and polyethylene glycol(PEG) 4000 or 6000 were prepared by fusion method at various ratios of KP to PEG (0.5 : 10, 1 : 10, 2 : 10, 3 : 10 and 4 : 10(w/w)) and their physical mixtures were also prepared at the above ratios. Dissolution tests, X-ray diffraction study and differential scanning calorimetry study were carried out. It was found that the dissolution rates of solid dispersion and physical mixture at any ratio of the two components described above were greater than that of the pure ketoprofen. X-ray diffraction studies of ketoprofen suggested that less than 1 to 10 ratio of ketoprofen to PEG4000 (or 6000) was required to dispersion amorphous state in the carrier. In addition, the studies of DSC showed that ketoprofen had a sharp endothermic peak at 94°C but not for the solid dispersion at the same temperature.

**Keywords**—Ketoprofen, polyethyleneglycol, solid dispersion, dissolution.

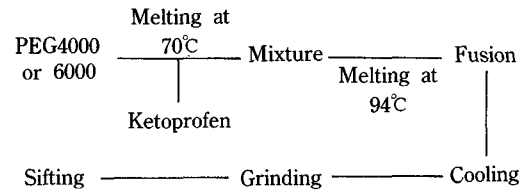
난용성 약물을 경구투여 했을 때, 생체내의 흡수는 위장관에서의 약물의 용출속도가 율속단계로 된다고 알려졌다.<sup>1,2)</sup> 최근 몇년간, 난용성 약물의 높은 생체 이용율을 얻기 위하여 용출속도를 개선하는 많은 연구가 이루어져 왔다.<sup>3-6)</sup>

난용성 약물의 용출속도는 약리학적으로 불활성인 수용성 담체와 약물의 고체분산계에 의해 증가될 수 있으며, 가장 많이 쓰이는 담체로는 폴리비닐피롤리돈(이하 PVP)과 폴리에틸렌글리콜(이하 PEG) 등이 보고되었다.<sup>7-11)</sup> Chiou와 Riegelman<sup>12-14)</sup>은 글리세오폴빈-PEG6000의 고체분산계에 관하여, Ford와 Rubinstein<sup>15)</sup>은 인도메타신-PEG의 고체분

산계에 대하여, Corrigan<sup>16)</sup> 등은 hydroflumethiazide와 bendrofluazide-PEG의 고체분산계에 관하여 연구하였고, Dubois와 Ford<sup>17)</sup>는 PEG6000에 클로람페니콜의 9종의 약물들을 고체분산시켜 이것의 용출특성을 보고하는 등 이 밖에 다수의 연구가 이루어져 왔다.<sup>18-23)</sup>

이에 저자는 임상에서 널리 사용하는 비스테로이드성 소염, 진통, 해열제인 케토프로펜이 난용성 약물이므로, 이것의 생체내 흡수를 개선하기 위하여, 이 약물의 용출성을 향상시킬 목적으로 케토프로펜과 PEG4000, PEG6000의 고체분산계를 조제하여 이것의 용출특성을 조사하였고, 이들의 X-선 회절

<sup>†</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



**Scheme I**—Preparation of PEG4000(or 6000)-Ketoprofen Solid Dispersion.

측정과 시차주사열량측정(DSC)의 결과를 검토하여 몇가지 지견을 얻었기에 보고하고자 한다.

### 실험 방법

#### 재료 및 기기

시약으로는 케토프로펜(삼성제약, 99.79%), PEG 4000(Osaka, Hayashi Pure Chemical사) 및 PEG 6000(Wako, Pure Chemical사)을 사용하였으며, 기기로는 UV 분광광도계(UVIDEC-220B, Jasco/Cary-170, Varian), X-선 굴절계(Rigaku, Japan), 시차주사열량계(Perkin Elmer) 및 용출시험기(제일이화학기기)를 사용하였다.

#### 물리적 혼합물의 조제

케토프로펜과 PEG4000 또는 6000의 조성비가 각각 0.5 : 10, 1 : 10, 2 : 10, 3 : 10 및 4 : 10이 되도록 기하학적 희석법으로 혼합하여 케토프로펜-PEG4000 또는 케토프로펜-PEG6000의 물리적 혼합물을 조제하였다.

#### 고체분산물의 조제

물리적 혼합물과 같은 비율로 조제하였으며, 용융법에 의하여 혼합물이 균등한 용융물이 되도록 일정하게 교반하면서, 수욕상에서 94°C까지 가열시킨 후, 용융된 혼합물을 4°C로 냉각시킨 스테인레스 철판 위에 재빠르게 부은 다음, 일주일간 실리카겔 데시케이터 속에 저장한 후 약절구에서 분쇄하여 체로 쳐서 50~100 mesh와 100~200 mesh 사이의 입자들을 분류하여 고체분산물의 시료로 사용하였다(Scheme I).

#### 케토프로펜의 정량

케토프로펜 원말 일정량을 달아 증류수에 용해하여 각 농도 1 µg/ml에서 10 µg/ml까지 조제하여 파장 255 nm에서 UV 분광광도계로 흡광도를 측정하여 원점을 통과하는 직선성의 검량선을 얻었으며, 각

**Table I**—Content of ketoprofen in ketoprofen-PEG4000 solid dispersion.

Ketoprofen : PEG4000	mg of solid dispersion equivalent to 10 mg of ketoprofen	Content of ketoprofen(%)
0.5 : 10	210	96.3± 0.31*
1 : 10	110	100.1± 0.27
2 : 10	60	97.6± 0.45
3 : 10	43.3	100.3± 0.15
4 : 10		103.6± 0.28

\*Mean± S.D.

검체를 증류수에 일정비율로 희석하여 255 nm에서 흡광도를 측정된 후 이 검량선으로부터 농도를 산출하여 함량을 측정하였다.

#### 용출시험(약전 제 5개정, 패들법)

입자크기가 50~100 mesh인 각 검체를 10 mg의 케토프로펜에 해당하는 양만큼 취하여 37± 0.5°C에서 증류수 1,000 ml를 시험액으로 하여 100 rpm의 속도로 교반하면서, 각 해당시간에 일정량의 검액을 채취한 후 동량의 37± 0.5°C 증류수로 보충하였다. 각 검체에 대하여 3회 측정하여 평균치를 구하였다.

#### X-선 회절측정

Cu-target 40 KV 30 MA 조건으로 회절각(2θ) 5~35° 범위에서 주사속도 0.02°/0.1 sec로 케토프로펜 원말, PEG4000, PEG6000, 각 조성비율의 물리적 혼합물 및 고체분산물에 대하여 각각 측정하였다.

#### 시차주사열량측정(DSC)

시차주사열량의 측정은 aluminium pan이 2.44~4.80 mg의 시료를 봉입하여 10°C/min의 주사속도로 측정하였다.

### 결과 및 고찰

#### 고체분산물에서의 케토프로펜의 함량

각 조성비의 고체분산물 중의 케토프로펜 함량은 Table I, II에서와 같이 96.3~103.6%로 나타났다.

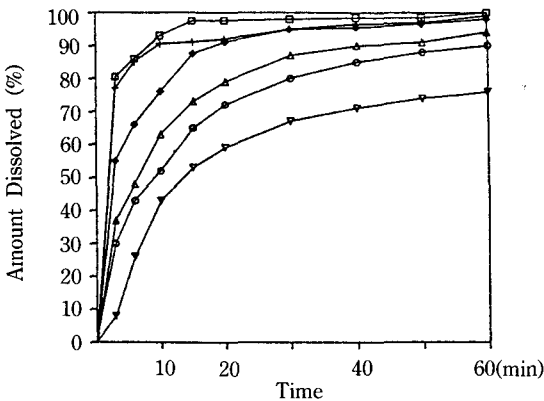
#### 고체분산물 및 물리적 혼합물로부터의 케토프로펜의 용출

케토프로펜과 PEG4000의 각 조성비에 따른 고체분산물로부터의 케토프로펜의 용출은 Fig. 1과 같았다.

**Table II**—Content of Ketoprofen in Ketoprofen-PEG 6000 solid dispersion.

Ketoprofen : PEG6000	mg of solid dispersion equivalent to 10 mg of ketoprofen	Content of ketoprofen(%)
0.5 : 10	210	96.7± 0.43*
1 : 10	110	100.3± 0.17
2 : 10	60	100.7± 0.65
3 : 10	43.3	99.8± 0.35
4 : 10	35	103.1± 0.37

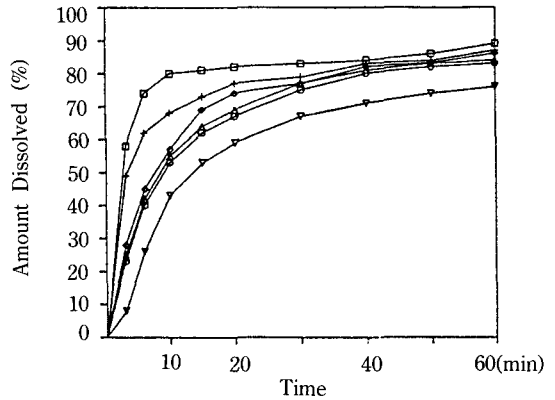
\*Mean± S.D.



**Figure 1**—Dissolution profile of ketoprofen from ketoprofen-PEG4000 solid dispersion in distilled water at 37 ± 0.5°C 100 rpm.

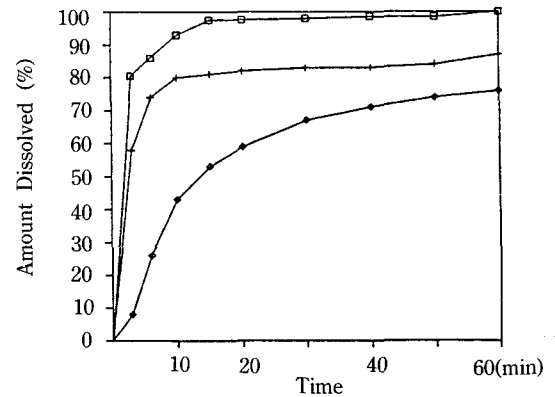
▽ Pure ketoprofen, □ Solid dispersion 0.5 : 10, + Solid dispersion 1 : 10, ◇ Solid dispersion 2 : 10 △ Solid dispersion 3 : 10, ○ Solid dispersion 4 : 10

고체분산물에서의 용출은 케토프로펜에 대한 PEG 4000의 비가 증가함에 따라 용출량이 증가되었다. 그 용출속도는 케토프로펜과 PEG4000의 비가 0.5 : 10 > 1 : 10 > 2 : 10 > 3 : 10 > 4 : 10의 순으로 감소하였으며 특히 10분 이내에서 용출속도의 차가 매우 커서 3분 동안 용출된 양은 0.5 : 10의 고체분산물이 원말에 비해 10배 증가하였으며, 1 : 10에서는 9.6배, 2 : 10에서는 6.9배, 3 : 10일 때에는 4.6배 그리고 4 : 10에서는 3.8배 증가하였다. 10분 동안 용출된 양은 0.5 : 10일 때 2.2배, 1 : 10은 2.1배, 2 : 10은 1.7배, 3 : 10은 1.5배, 4 : 10은 1.2배 증가하였다. 즉, 이 실험에서는 케토프로펜과 PEG4000의 비가 0.5 : 10 및 1 : 10인 고체분산물이 용출속도가 특히 높아 양호하였다.



**Figure 2**—Dissolution profile of ketoprofen from ketoprofen-PEG4000 physical mixture in distilled water at 37 ± 0.5°C 100 rpm.

▽ Pure ketoprofen, □ Physical mixture 0.5 : 10, + Physical mixture 1 : 10, ◇ Physical mixture 2 : 10 △ Physical mixture 3 : 10, ○ Physical mixture 4 : 10



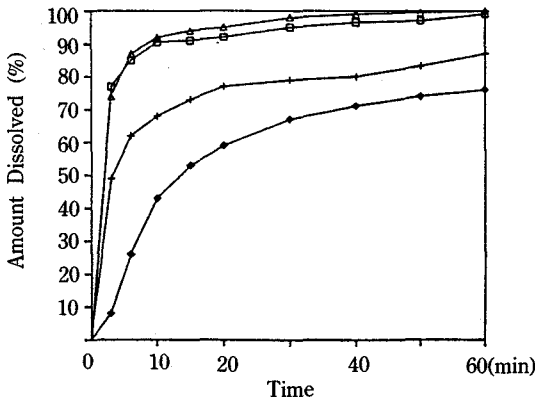
**Figure 3**—Dissolution profile of ketoprofen from ketoprofen-PEG4000 0.5 : 10 (w/w) solid dispersion and physical mixture.

◇ Pure ketoprofen, □ Solid dispersion 0.5 : 10, + Physical mixture 0.5 : 10

물리적 혼합물에 대한 용출 실험결과는 Fig. 2와 같다. 고체분산물보다 용출량이 적으나, 0.5 : 10 또는 1 : 10의 물리적 혼합물에서 용출이 신속하여 비교적 양호하였다.

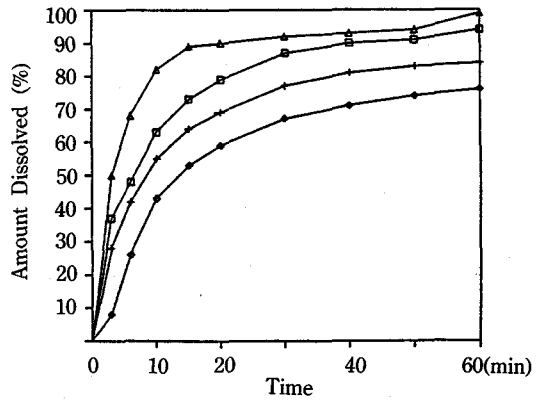
케토프로펜 원말과 케토프로펜과 PEG4000의 각 조성비율의 물리적 혼합물과 고체분산물의 용출성을 비교한 실험결과는 다음 Fig. 3~7과 같았다.

Fig. 3과 4에서는 케토프로펜과 PEG4000의 비율이 0.5 : 10, 1 : 10인 고체분산물과 물리적 혼합물의



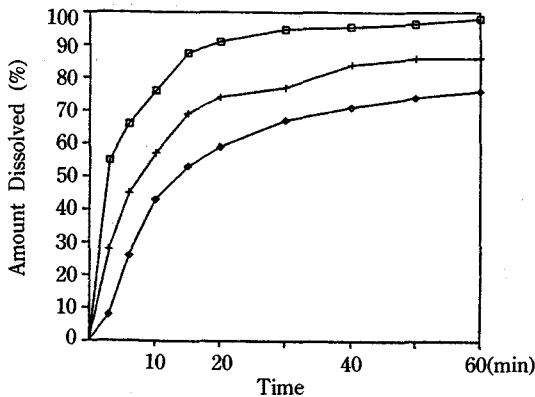
**Figure 4**—Dissolution profile of ketoprofen from ketoprofen-PEG4000 1 : 10 (w/w) solid dispersion and physical mixture.

◇ Pure ketoprofen, □ Solid dispersion 1 : 10 (50-100 Mesh), + Physical mixture 1 : 10, △ Solid dispersion 1 : 10 (100-200 mesh)



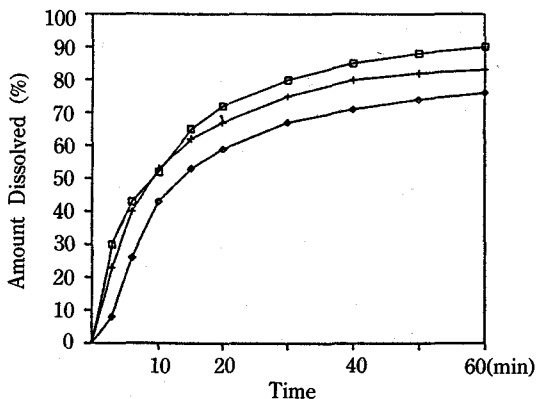
**Figure 6**—Dissolution profile of ketoprofen from ketoprofen-PEG4000 3 : 10 (w/w) solid dispersion and physical mixture.

◇ Pure ketoprofen, □ Solid dispersion 3 : 10 (50-100 Mesh), + Physical mixture 3 : 10, △ Solid dispersion 3 : 10 (100-200 mesh)



**Figure 5**—Dissolution profile of ketoprofen from ketoprofen-PEG4000 2 : 10 (w/w) solid dispersion and physical mixture.

◇ Pure ketoprofen, □ Solid dispersion 2 : 10, + Physical mixture 2 : 10



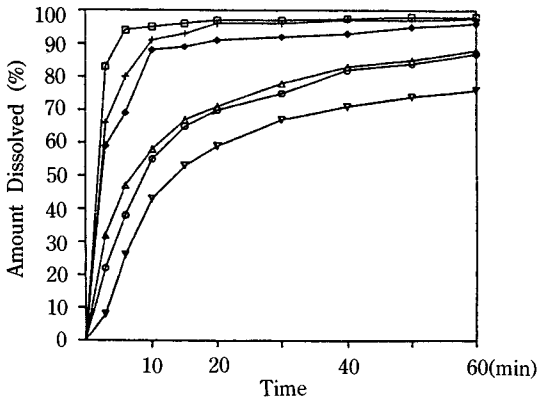
**Figure 7**—Dissolution profile of ketoprofen from ketoprofen-PEG4000 4 : 10 (w/w) solid dispersion and physical mixture.

◇ Pure ketoprofen, □ Solid dispersion 4 : 10, + Physical mixture 4 : 10

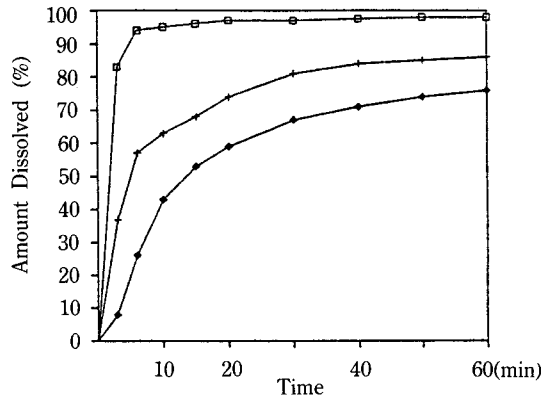
용출성을 비교한 것으로 모두 고체분산물이 원말에 비해 10분 이내에서의 용출율의 차가 매우 커서 3분 동안 용출된 양은 고체분산물이 케토프로펜 원말의 약 10배이고, 물리적 혼합물은 약 6~7배로 나타났다. 특히 Fig. 4에서는 100~200 mesh 입자의 용출율이 50~100 mesh 입자의 용출율보다 높게 나타났는데, 이것은 입자도가 작을수록 용출성이 증가한다는 것을 나타낸다.

Fig. 5, 6, 7에서는 케토프로펜과 PEG4000의 비

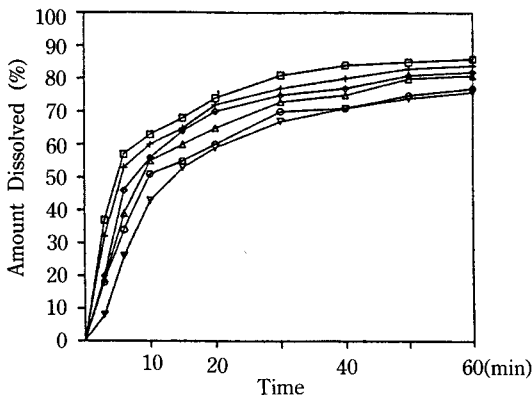
율이 2 : 10, 3 : 10, 4 : 10인 고체분산물과 물리적 혼합물의 용출성을 비교하였는데, 2 : 10인 경우, 3분 동안 용출된 양은 고체분산물이 케토프로펜 원말에 비해 약 6.8배, 물리적 혼합물은 약 3.5배로 증가하였다. 3 : 10인 경우에는 10분에서 고체분산물이 케토프로펜 원말에 비해 약 1.7배로, 물리적 혼합물은 약 1.6배로 나타났으며, 4 : 10인 경우, 20분에서 고체분산물과 물리적 혼합물이 약 1.1배로 나타나서 케토프로펜 원말의 양이 많아질수록 고체



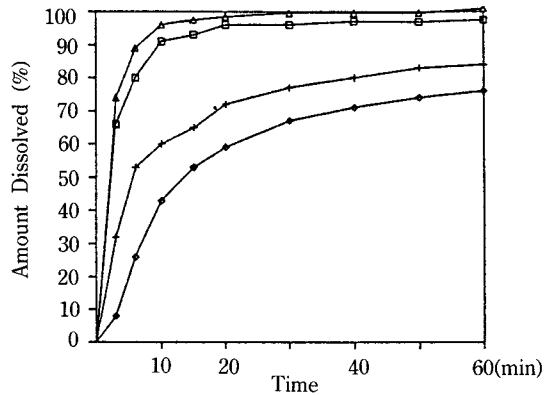
**Figure 8**—Dissolution profile of ketoprofen from ketoprofen-PEG6000 solid dispersion in distilled water at  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  100 rpm.  
 ▽ Pure ketoprofen, □ Solid dispersion 0.5 : 10, + Solid dispersion 1 : 10, ◇ Solid dispersion 2 : 10 △ Solid dispersion 3 : 10, ○ Solid dispersion 4 : 10



**Figure 10**—Dissolution profile of ketoprofen from ketoprofen-PEG6000 0.5 : 10 (w/w) solid dispersion and physical mixture.  
 ◇ Pure ketoprofen, □ Solid dispersion 0.5 : 10, + Physical mixture 0.5 : 10



**Figure 9**—Dissolution profile of ketoprofen from ketoprofen-PEG6000 physical mixture in distilled water at  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  100 rpm.  
 ▽ Pure ketoprofen, □ Physical mixture 0.5 : 10, + Physical mixture 1 : 10, ◇ Physical mixture 2 : 10 △ Physical mixture 3 : 10, ○ Physical mixture 4 : 10



**Figure 11**—Dissolution profile of ketoprofen from ketoprofen-PEG6000 1 : 10 (w/w) solid dispersion and physical mixture.  
 ◇ Pure ketoprofen, + Physical mixture 1 : 10, □ Solid dispersion 1 : 10 (50-100 mesh), △ Solid dispersion 1 : 10 (100-200 Mesh)

분산물과 물리적 혼합물에서의 용출속도의 차이는 감소하였다. 상기와 같은 실험결과는 PEG4000이 케토프로펜의 용출성을 증가시킨 것으로 사려된다.

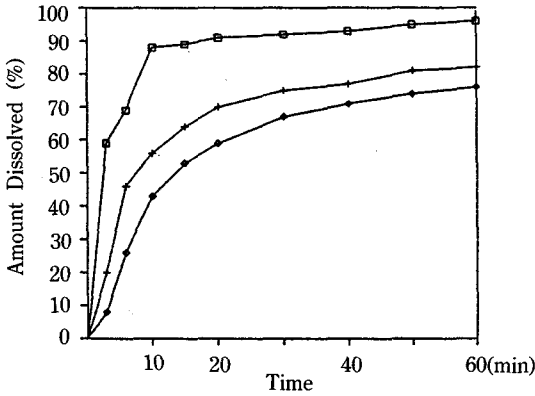
이상의 실험결과를 종합하면 케토프로펜과 PEG 4000의 조성비가 0.5 : 10, 1 : 10에서 고체분산물과 물리적 혼합물이 대체로 양호한 용출결과를 나타내었다.

케토프로펜과 PEG6000 각 조성비의 고체분산물

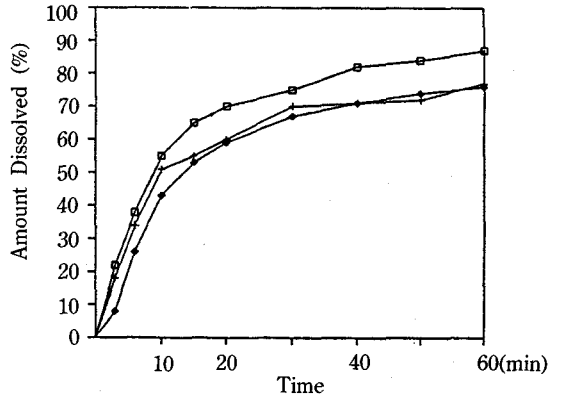
및 물리적 혼합물의 용출 실험결과는 각각 Fig. 8, 9와 같았다.

Fig. 8에서와 같이, 케토프로펜과 PEG6000의 고체분산물 각 조성비간의 용출 양상은 Fig. 1의 PEG 4000과 유사한 패턴을 나타내고 있으나, PEG4000에 비해 용출율이 다소 떨어지는데, 이는 PEG의 분자량의 차이로 인한 것이라 추정되며, 조성비가 0.5 : 10, 1 : 10에서 높은 용출율을 나타내었다.

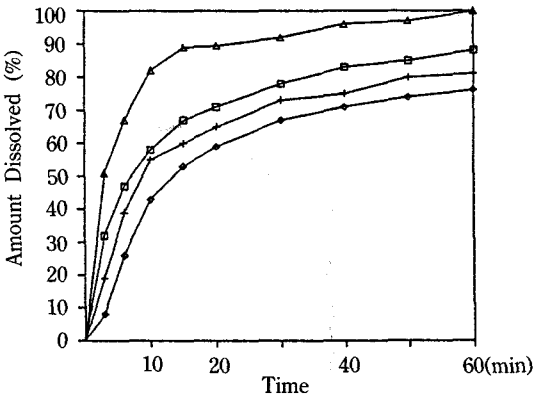
물리적 혼합물의 각 조성비간의 용출 실험결과는



**Figure 12**—Dissolution profile of ketoprofen-PEG6000 2 : 10 (w/w) solid dispersion and physical mixture.  
 ◇ Pure ketoprofen, □ Solid dispersion 2 : 10, + Physical mixture 2 : 10



**Figure 14**—Dissolution profile of ketoprofen-PEG6000 4 : 10 (w/w) solid dispersion and physical mixture.  
 ◇ Pure ketoprofen, □ Solid dispersion 4 : 10, + Physical mixture 4 : 10



**Figure 13**—Dissolution profile of ketoprofen-PEG6000 3 : 10 (w/w) solid dispersion and physical mixture.  
 ◇ Pure Ketoprofen, + Physical mixture 3 : 10, □ Solid dispersion 3 : 10 (50-100 mesh), △ Solid dispersion 3 : 10 (100-200 mesh)

Fig. 9로, Fig. 2의 PEG4000의 경우와 유사한 패턴을 나타내었다.

Fig. 10~14는 케토프로펜과 PEG6000의 조성비가 각각 0.5 : 10, 1 : 10, 2 : 10, 3 : 10 및 4 : 10인 고체분산물과 물리적 혼합물, 케토프로펜 원말의 용출 결과를 나타낸 것으로, Fig. 3~7의 PEG4000에서의 결과와 유사하게 나타났다.

이와 같은 결과는 고체분산물이 물리적 혼합물 및 원말에 비해 대체로 높은 용출 결과를 나타낸 것으로 수용성 담체인 PEG4000과 PEG6000이 케

토프로펜의 용출성을 증가시킨 것으로 사려된다.

**X-선 회절**

케토프로펜, PEG4000, PEG6000, 케토프로펜-PEG4000과, 케토프로펜-PEG6000의 조성비가 0.5 : 10, 1 : 10, 2 : 10, 3 : 10 및 4 : 10인 고체분산물, 물리적 혼합물의 X-선 미분스펙트럼은 다음 Fig. 15~18과 같다.

Fig. 15는 케토프로펜 원말과 PEG4000, 그리고 각 조성비가 0.5 : 10인 고체분산물과 물리적 혼합물, 1 : 10인 고체분산물과 물리적 혼합물의 X-선 굴절 패턴으로 케토프로펜과 PEG4000는 피크가 예리한 결정형 상태로 나타났으며, 케토프로펜과 PEG4000의 조성비가 0.5 : 10 및 1 : 10인 고체분산물에서는 케토프로펜이 PEG4000의 담체속에 약간 무정형의 상태로 분산되었다고 사려된다.

Fig. 16은 케토프로펜과 PEG4000의 조성비가 2 : 10, 3 : 10 및 4 : 10인 고체분산물과 물리적 혼합물의 X-선 굴절 패턴으로, 대체로 고체분산물이 물리적 혼합물의 피크 보다는 덜 날카로운 피크를 나타내었고, 2 : 10 > 3 : 10 > 4 : 10의 순으로 고체분산물이 더 무정형에 가까웠다. 결과적으로 PEG4000에 대한 케토프로펜의 양이 적어질수록 무정형에 가까워졌음을 알 수 있었으며, 고체분산물이 물리적 혼합물 보다는 결정성이 적으므로 용출성이 증가되었을 것으로 추정된다.

Fig. 17은 케토프로펜과 PEG6000의 원말과 0.5 :

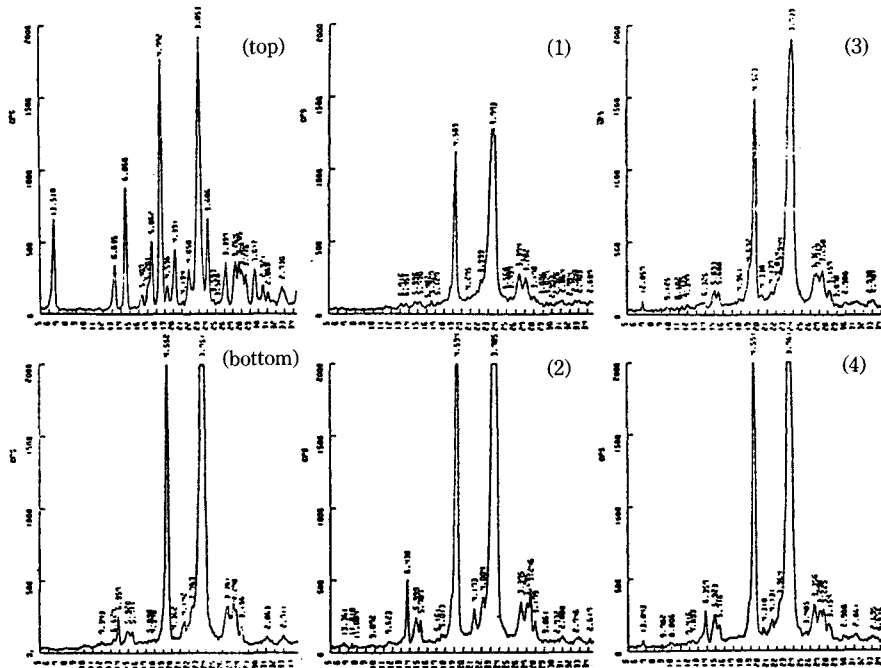


Figure 15—Comparison of X-ray diffraction spectra of pure ketoprofen (top), PEG4000 (bottom), ketoprofen-PEG4000 solid dispersion 0.5 : 10 (1), physical mixture 0.5 : 10 (2), ketoprofen-PEG4000 solid dispersion 1 : 10 (3) and physical mixture 1 : 10 (4)

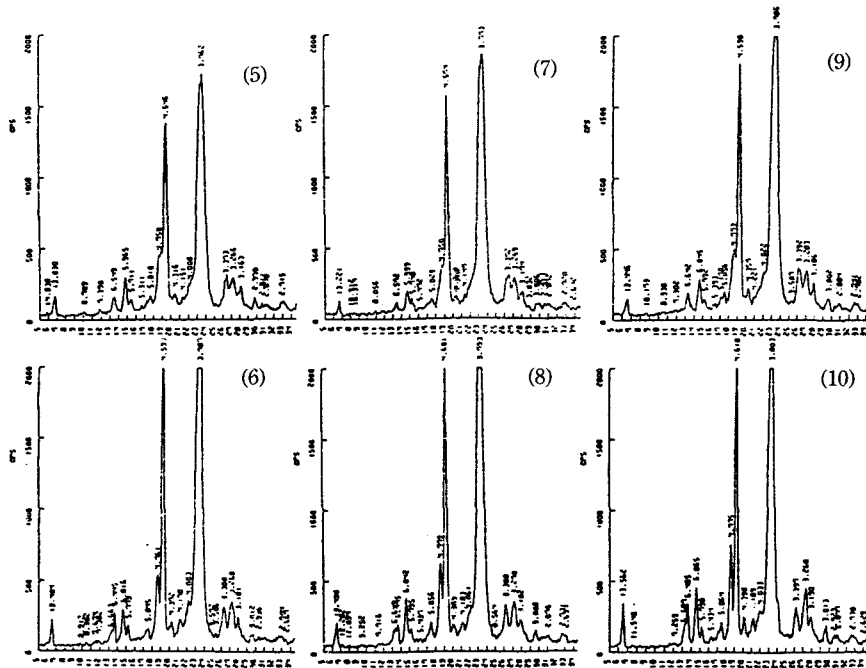


Figure 16—Comparison of X-ray diffraction spectra of ketoprofen-PEG4000 solid dispersion 2 : 10 (5), physical mixture 2 : 10 (6), ketoprofen-PEG4000 solid dispersion 3 : 10 (7), physical mixture 3 : 10 (8), ketoprofen-PEG4000 solid dispersion 4 : 10 (9) and physical mixture 4 : 10 (10).

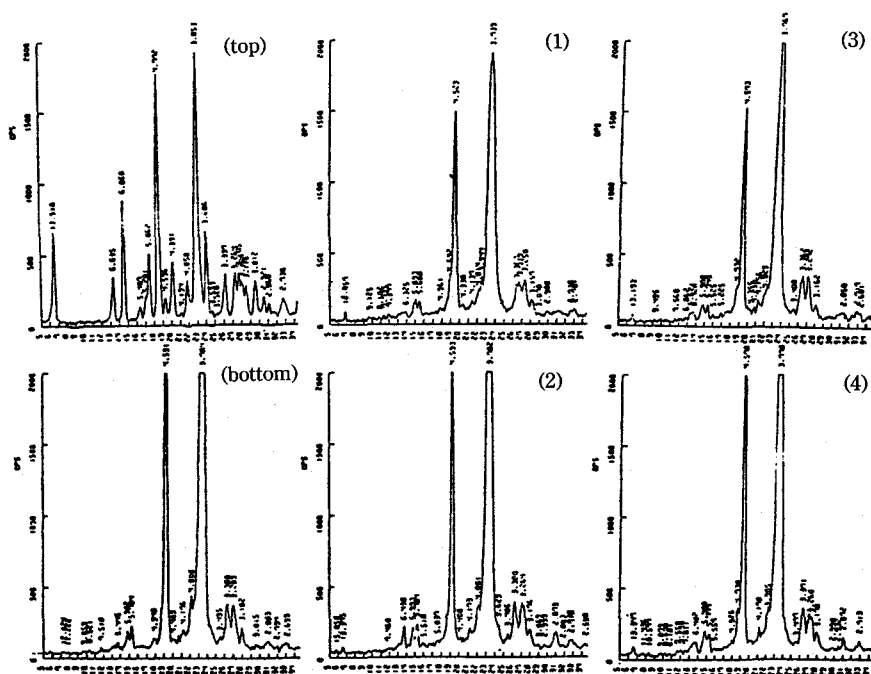


Figure 17—Comparison of X-ray diffraction spectra of pure ketoprofen (top), PEG6000 (bottom), ketoprofen-PEG6000 solid dispersion 0.5 : 10 (1), physical mixture 0.5 : 10 (2), ketoprofen-PEG6000 solid dispersion 1 : 10 (3) and physical mixture 1 : 10 (4).

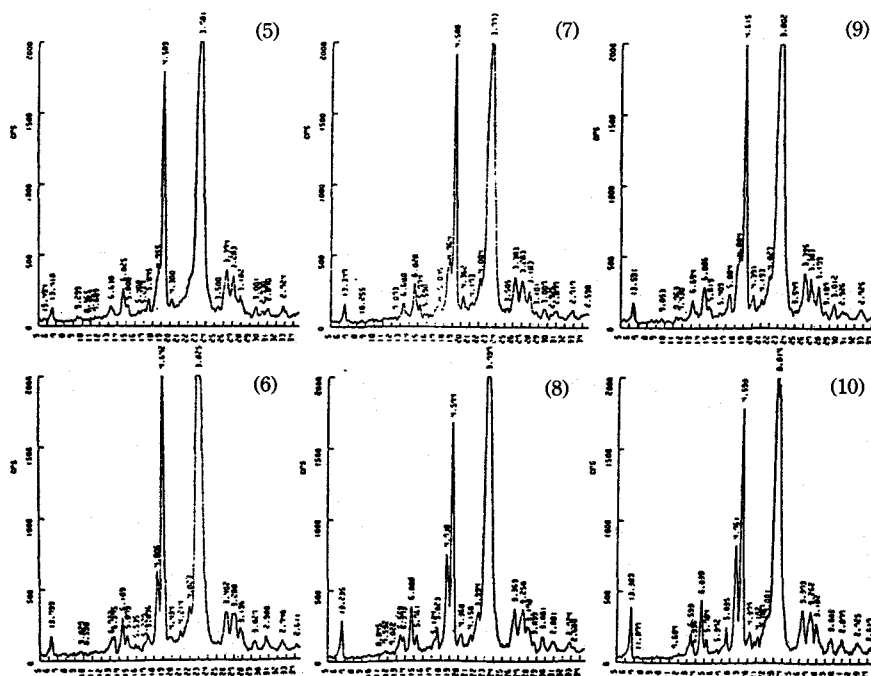


Figure 18—Comparison of X-ray diffraction spectra of ketoprofen-PEG6000 solid dispersion 2 : 10 (5), physical mixture 2 : 10 (6), ketoprofen-PEG6000 solid dispersion 3 : 10 (7), physical mixture 3 : 10 (8), ketoprofen-PEG6000 solid dispersion 4 : 10 (9) and physical mixture 4 : 10 (10).



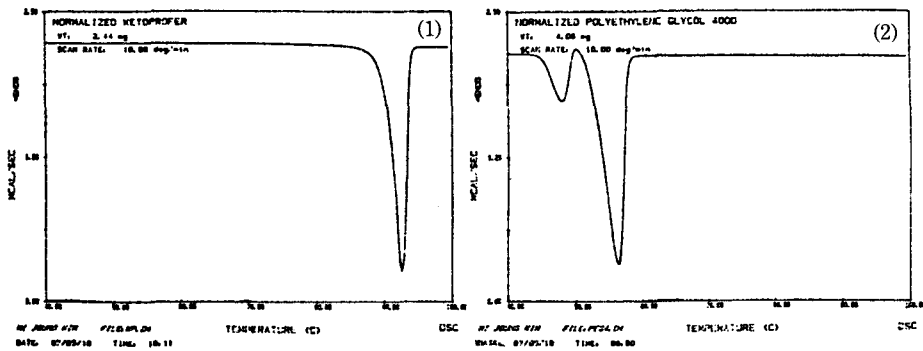


Figure 19—Comparison of DSC curves of pure ketoprofen (1) and PEG4000 (2)

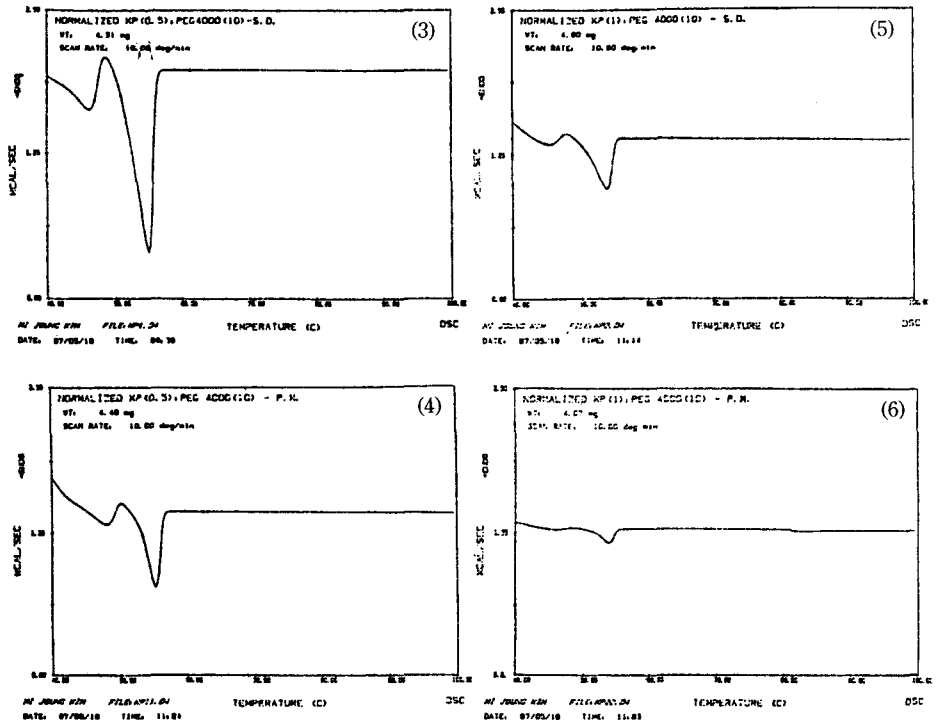


Figure 20—Comparison of DSC curves of ketoprofen-PEG4000 solid dispersion 0.5 : 10 (3), physical mixture (4), ketoprofen-PEG4000 solid dispersion 1 : 10 (5) and physical mixture (6).

10 고체분산물과 물리적 혼합물, 그리고 1 : 10 고체분산물과 물리적 혼합물의 X-선 굴절 패턴으로 Fig. 15와 유사한 결과로 나타났다.

Fig. 18은 케토프로펜과 PEG6000의 2 : 10, 3 : 10, 4 : 10의 고체분산물과 물리적 혼합물의 X-선 굴절 패턴으로 Fig. 16과 유사하게 나타났다.

위 Fig. 15~18가지에서 고체분산물과 물리적 혼합물의 회절 패턴은 비슷하여 물리적 혼합물에서는

피크가 약간 나타났으나 고체분산물에서는 덜 나타난 경향이 있었다. 또한 고체분산물과 물리적 혼합물이 모두 케토프로펜 원말의 피크는 나타나지 않고, 18.5°와 23°에서 두 개의 뚜렷한 피크가 보였는데, 이것은 PEG4000, PEG6000에 의한 것으로 확인되었다. 이로써, 대체로 결정형의 상태로 분산되었다고 사려된다.

시차주사열량측정

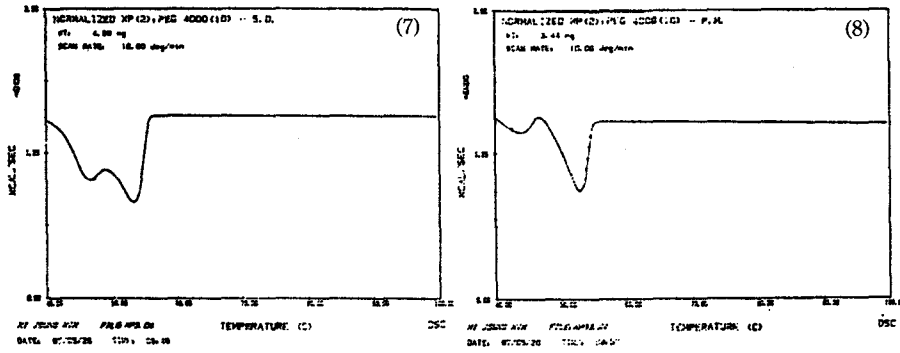


Figure 21—Comparison of DSC curves of ketoprofen-PEG4000 solid dispersion 2 : 10 (7) and physical mixture (8).

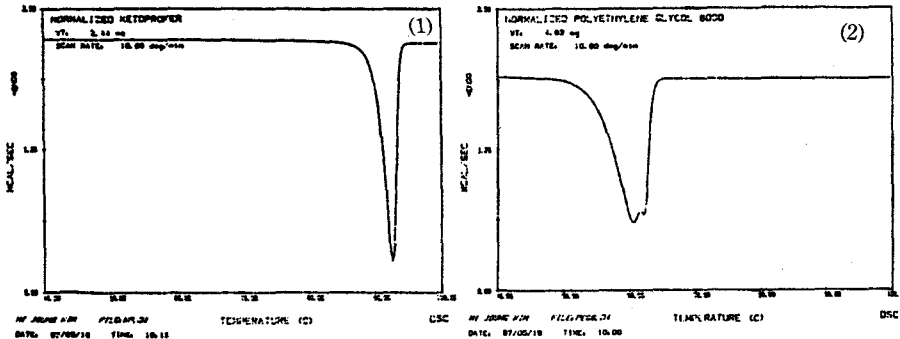


Figure 22—Comparison of DSC curves of pure ketoprofen (1) and PEG6000 (2).

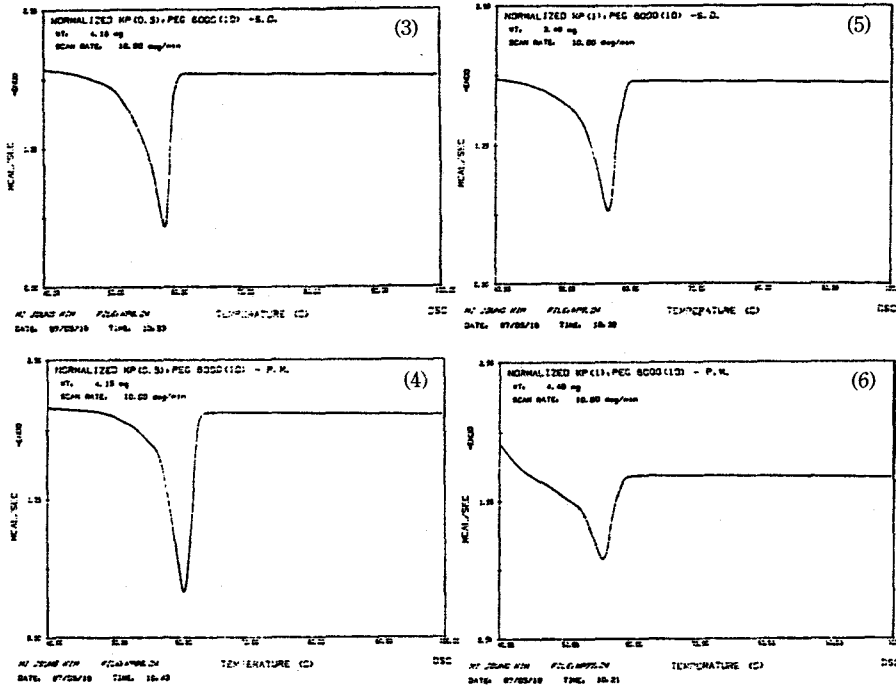


Figure 23—Comparison of DSC curves of ketoprofen-PEG6000 solid dispersion 0.5 : 10 (3), physical mixture (4), ketoprofen-PEG6000 solid dispersion 1 : 10 (5) and physical mixture (6).

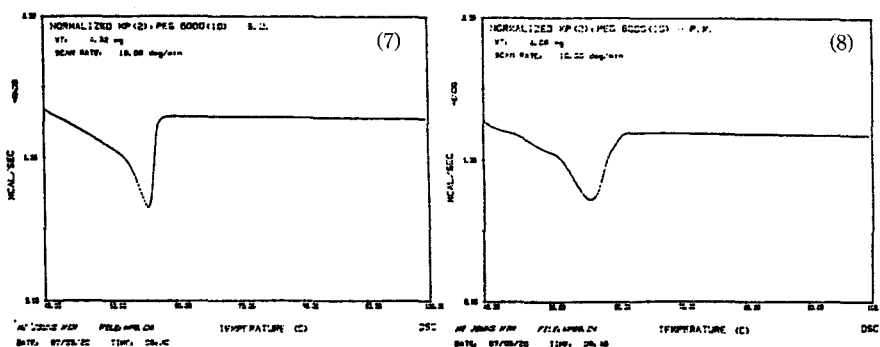


Figure 24—Comparison of DSC curves of ketoprofen-PEG6000 solid dispersion 2 : 10 (7) and physical mixture (8).

케토프로펜 원말, PEG4000, PEG6000, 케토프로펜-PEG4000과 케토프로펜-PEG6000의 조성비가 0.5 : 10, 1 : 10 및 2 : 10인 고체분산물과 물리적 혼합물의 DSC는 Fig. 19~24로 나타났다.

Fig. 19는 케토프로펜 원말과 PEG4000의 DSC 패턴으로, 케토프로펜의 용해에 기인하는 피크는 94°C에서, PEG4000은 약 47°C와 56°C에서 나타났다.

Fig. 20, 21은 케토프로펜-PEG4000의 조성비가 0.5 : 10, 1 : 10 및 2 : 10인 고체분산물과 물리적 혼합물의 DSC 패턴으로 케토프로펜의 용해에 기인하는 피크인 94°C에서는 피크가 소실되었고, 이보다 낮은 약 55°C에서 피크가 나타났다.

Fig. 22는 케토프로펜 원말과 PEG6000의 DSC 패턴으로 PEG6000의 용해에 기인하는 피크가 약 60~62°C에서 나타났다.

Fig. 23, 24는 케토프로펜-PEG6000의 조성비가 0.5 : 10, 1 : 10 및 2 : 10인 고체분산물과 물리적 혼합물의 DSC 패턴으로 케토프로펜의 용해에 기인하는 피크가 94°C에서 소실되었고, 이보다 낮은 약 58~60°C 정도에서 피크가 나타났다.

위 Fig. 19~24에서 어떤 조성비율의 고체분산물이나 물리적 혼합물에서도 케토프로펜의 용해에 기인하는 피크가 소실되었다.

### 결 론

이상의 실험결과를 고찰한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 케토프로펜 원말보다 케토프로펜-PEG4000 고체분산물과 케토프로펜-PEG6000의 고체분산물 각각의 물리적 혼합물의 용출성이 크게 증가하였다.

2. 케토프로펜과 PEG4000, PEG6000의 각 조성비에서의 고체분산물과 물리적 혼합물의 용출성은 모두 고체 분산물이 물리적 혼합물에 비하여 증가하였다.

3. 케토프로펜-PEG4000, PEG6000에 있어서, 고체분산물 각 조성비 간에는 0.5 : 10, 1 : 10(w/w) 고체분산물에서 용출성이 크게 증가하였으며, 2 : 10, 3 : 10, 4 : 10의 고체분산물의 순으로 용출성이 감소되었다.

4. X-선 회절 측정에서 케토프로펜 원말의 예리한 피크가 케토프로펜-PEG계에서, 케토프로펜의 비율이 PEG4000, PEG6000에 대하여 감소할수록 예리한 피크가 점차 작아지는 것으로 보아 0.5 : 10 및 1 : 10인 고체분산물에서는 케토프로펜이 PEG4000, PEG6000의 담체속에 무정형에 가까운 상태로 분산되어 용출성이 크게 증가하였다고 추정된다.

5. 시차주사열량측정(DSC) 패턴에서 케토프로펜의 용해에 기인하는 피크가 94°C에서 나타난데 비하여 케토프로펜-PEG4000(or 6000)계에서, 모두 케토프로펜의 용해에 기인하는 피크가 94°C에서 소실되었고, 약 50~60°C에서 피크가 나타났다.

6. DSC와 분말 X-선 회절 결과로부터 각 조성비가 다르더라도 거의 같은 형태의 고체분산물이 생성되었고, 케토프로펜의 고체분산물의 용출성이 향상되었음을 알 수 있었다.

### 문 헌

- 1) K. Yamamoto, M. Nakano, T. Arita, Y. Takayama and Y. Nakai, Dissolution behavior and bioavailability of phenytoin from a ground mixture with microcrystalline cellulose, *J. Pharm.*

- Sci.*, **65**, 1484 (1976).
- 2) H. Sekikawa, M. Nakano and T. Arita, Dissolution mechanisms of drug-polyvinylpyrrolidone coprecipitates in aqueous solution, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1223 (1979).
  - 3) D. Shinkuma, H. Hashimoto, Y. Yamanaka, Y. Morita and N. Mizuno, Bioavailability of phenytoin, *Yakuzaigaku*, **39**, 121 (1979).
  - 4) S. Yakou, Y. Yajima, T. Sonobe, M. Sugihara and Y. Fukuyama, Effect of manufacturing procedures on the dissolution and human bioavailability of diphenylhydantoin. *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 319 (1982).
  - 5) J.L. Vila-Jato, J. Blanco and M.J. Alonso, The effect of the molecular weight of polyethylene glycol on the bioavailability of paracetamol-polyethylene glycol solid dispersions. *J. Pharm. Pharmacol.*, **38**, 126 (1986).
  - 6) S. Yakou, K. Uehara, T. Sonobe, T. Nagai, M. Sugihara and Y. Fukuyama, Particle size dependency of dissolution rate and human bioavailability of phenytoin in powders and phenytoin-PEG solid dispersions. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4130 (1984).
  - 7) Eli Shefter and K.C. Cheng, Drug-polyvinylpyrrolidone (PVP) dispersions. A differential scanning calorimetric study. *Int. J. Pharm.*, **6**, 179 (1980).
  - 8) A. Ghanem, M. Meshali and I. Ramadaan, Dissolution rate of trimethoprim polyvinylpyrrolidone coprecipitate. *Pharmazie*, **35**(H.11), 689 (1980).
  - 9) 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**, 1366 (1986).
  - 10) S.V. Bogdanova, N. Lambov and E. Minkov, Enhanced dissolution of cinnarizine from solid dispersions, *Pharmazie*, **36**(H.6), 415 (1981).
  - 11) B.R. Hajratwala and D.S.S. Ho, Effect of aging on hydrocortisone-polyethylene glycol 4000 and hydrocortisone-polyvinylpyrrolidone dispersions, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1539 (1984).
  - 12) W.L. Chiou and S. Riegelman, Oral absorption of griseofulvin in dogs: Increased absorption via solid dispersion in polyethylene glycol 6000. *J. Pharm. Sci.*, **59**, 937 (1970).
  - 13) W.L. Chiou and S. Riegelman, Absorption characteristics of solid dispersed and micronized griseofulvin in man. *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1376 (1971).
  - 14) W.L. Chiou and S. Riegelman, Increased dissolution rates of water-insoluble cardiac glycosides and steroids via solid dispersions in polyethylene glycol 6000. *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1569 (1971).
  - 15) J.L. Ford and M.H. Rubinstein, Phase equilibria and dissolution rates of indomethacin-polyethylene glycol 6000 solid dispersions, *Pharm. Acta Helv.*, **53**, 327 (1978).
  - 16) O.I. Corrigan, C.A. Murphy and R.F. Tomoney, Dissolution properties of polyethylene glycols and polyethylene glycol-drug systems. *Int. J. Pharm.*, **4**, 67 (1979).
  - 17) S.L. Dubois and J.L. Ford, Similarities in the release rate of different drugs from polyethylene glycol 6000 solid dispersions. *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 494 (1985).
  - 18) J.L. Ford, The influence of polyethylene glycol molecular weight variation on the properties of glutethimide-polyethylene glycol solid dispersions. *Pharm. Acta Helv.*, **59**, 280 (1984).
  - 19) R. Kinget and R. Kemel, The compression of granulates containing solid dispersions, *Pharmazie*, **40**(H.7), 475 (1985).
  - 20) J.L. Ford, A.F. Stewart and J.-L. Dubois, The properties of solid dispersions of indomethacin or phenylbutazone in polyethylene glycol. *Int. J. Pharm.*, **28**, 11 (1986).
  - 21) S.H. Seo, Studies on dissolution rate and bioavailability of sulfisoxazole, *Bull. K.H. Pharma. Sci.*, **9**, 1 (1981).
  - 22) M.S. Chang, S.H. Seo and S.U. Kim, Studies on dissolution rate of drugs(XI), Dissolution characteristics of ibuprofen-polyvinylpyrrolidone and release of ibuprofen, *Bull. K.H. Pharma. Sci.*, **13**, 45 (1985).
  - 23) K. Kubota, K. Yasuda and H. Maeda, Studies on the anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effect of ketoprofen(KP) after rectal administration. *應用藥理*, **18**, 449 (1979).