

## 카르바마제핀 정제 용출패턴과 용출액 조성과의 상관성

이현태 · 김정호 · 김현주 · 사흥기<sup>†</sup>

대구가톨릭대학교 약학대학

(2004년 5월 1일 접수 · 2004년 5월 22일 승인)

### Relationship Between Dissolution Patterns of Carbamazepine Tablet and Dissolution Medium Composition

Hyeontae Lee, Jeongho Kim, Hyunjoo Kim and Hongkee Sah<sup>†</sup>

College of Pharmacy, Catholic University of Daegu, Hayang-Up, Gyeongsan City, Gyeongbuk 712-702, Korea

(Received May 1, 2004 · Accepted May 22, 2004)

**ABSTRACT**—The objective of this study was to evaluate the effects of surfactant type and concentration upon dissolution rates of carbamazepine from an immediate-release tablet. The dissolution media used in this study were aqueous solutions containing 0.1~2% sodium lauryl sulfate, cetyltrimethylammonium bromide, or polysorbate 80. The solubility of carbamazepine in the dissolution media was determined at first. A dissolution study was then conducted by using the USP dissolution apparatus II (paddle method) with an agitation rate of 75 rpm. Aliquots of the dissolution media were taken at predetermined time intervals, and the amount of carbamazepine dissolved was measured spectrophotometrically at 285 nm. The dissolution data obtained were fitted into a biphasic exponential equation with four parameters. Excellent correlations were observed between the experimental data and the theoretical ones predicted by the equation. This equation permitted the calculation of  $T_{50\%}$  (the time required for dissolving 50% of carbamazepine) under various experimental conditions. Differentiation of the equation also led to the attainment of dissolution rates at dissolution time points. The addition of a surfactant to an aqueous solution led to increasing the solubility of carbamazepine by 3- to 12-folds, depending upon its type and concentration. This event also resulted in enhancing the magnitude of a sink condition during the dissolution study. As a result, the dissolution rate of carbamazepine was affected by the aqueous surfactant concentration in a proportional manner. Subsequently,  $T_{50\%}$  values declined rapidly, as the surfactant concentration increased. Such effects were observed in decreasing order of sodium lauryl sulfate, cetyltrimethylammonium bromide, and polysorbate 80. These results clearly demonstrated that it was possible to tailor a dissolution rate and  $T_{50\%}$  of carbamazepine by manipulating the type and concentration of a surfactant. Relevant information would be beneficial to setting up dissolution specifications for poorly water-soluble drug products.

**Key words**—Dissolution rate, Solubility, Surfactant, Carbamazepine, Sink condition

물에 잘 녹지 않는 난용성 약물제품의 경우 약물의 용출 속도가 생체이용률을 결정짓는 유효속도로 작용하곤 한다.<sup>1)</sup> 그러므로 생물약제학적 약물분류체계(BCS)에서 제 2군(Class II)에 속하는 약물제품인 경우 생체외-내 연관성(*In Vitro-In Vivo* Correlation, IVIVC)이 잘 성립된다고 알려져 있다. 따라서, 난용성 약물제품의 용출시험법을 확립하는 것은 새로운 제제 조성 개발뿐만 아니라, 제품 허가 후 조성/배치 크기/제조공정/생산장비/생산지 등과 관련한 변경 사항의 발생시 제품 동등성 여부를 판명하는데 아주 요긴하게 활용된다. 특정한 경우, 인체를 대상으로 하는 생체이용률시험을 대신하여 비교용출시험으로서 그 의약품의 동등성을 가늠할 수도 있다.<sup>2)</sup> 난용성 약물의 용해도를 증가시키기 위한 방안으로

용출액에 유기용매를 첨가한다든지, 용출액 부피를 늘리거나, 또는 교반속도를 빠르게 하는 방법들을 일반적으로 생각할 수 있을 것이다. 그러나, 유기용매를 이용한 용출 개선 방법은 생리학적 연관성이 부족할 뿐만 아니라 약물의 급작스런 초기 대량 용출로 인해 제품간의 비교용출이 거의 불가능하다는 단점이 있다.<sup>3)</sup> 그리고 용출액의 부피나 교반속도 변화로는 난용성약물의 용해도를 증가시키는데 한계가 있다. 최근에는 분자간의 포합체 또는 싸이클로덱스트린 유도체를 이용한 포접포합체 형성을 통한 용해도 증가 방법이 모색되어지기도 하였다.<sup>4,9)</sup> 난용성 약물 제품을 경구투여하였을 때 생체 내에 존재하는 레시친, 타우로콜린산, 담즙산과 같은 자연 계면활성제가 그들의 용해도를 증가시켜 약물의 흡수를 도와주는 것으로 알려져 왔다. 이러한 점을 인식하여, 용출액에 계면활성제를 첨가하여 용출시험 중 난용성 약물의 용해도를 증가시켜주는 방법이 일반적으로 사용되고 있

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 053)850-3612, E-mail : hsah@cu.ac.kr

다. 현재 국내 의약품동등성 관리지침에도 난용성 약물의 비교용출시험에는 수용액, pH 1.2 염산액, pH 4.0, 6.0/6.8 완충액에 폴리소르베이트(polysorbate) 80을 첨가하도록 고시되어져 있다.

여러 연구자들이 몇몇 난용성 약물에 대한 비교용출시험 결과를 보고하고 있지만<sup>10-15)</sup> 용해도와 용출곡선의 상관성에 대한 구체적인 연구 결과는 아직 미진한 실정이다. 또한 난용성 약물의 물리화학적 성질과 계면활성제 특성이 용출시험에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구도 부족한 상태이다. 한편 제표허가 후 원료의약품의 조성이나 분량에 변경사항이 발생한 경우에 실시해야하는 비교용출시험의 경우, 국내 관련규정에 따르면, 상기에서 언급한 4가지 이상의 용출액을 반드시 사용하게끔 명시되어져 있다. 하지만, 이에 대한 과학적 타당성에 대한 논의 역시 보고된 바가 없다. 본 연구에서는 이러한 여러 이슈들을 토의하기 위한 첫 번째 단계로서, 국내 규정에 의해 난용성약물로 분류된 카르바마제핀 정제인 테그레톨®의 용출패턴이 용출액 조성변화에 따라 어떻게 영향을 받는지를 체계적으로 조사하고자 하였다. 특히, 여러 가지 종류의 계면 활성제를 이용한 카르바마제핀 용해도 개선이 용출패턴에 어떠한 영향을 미치는지를 분석하여 용해도와 용출속도의 연관성을 고찰하고자 하였다.

## 실험 방법

### 실험재료

카르바마제핀 함유 속방성 정제(lot no. 2087)는 시중에서 구입하였으며, 카르바마제핀 표준품 및 라우릴 황산나트륨(sodium lauryl sulfate, SLS), 폴리소르베이트 80(polysorbate 80, POL80), 세틸트리메틸암모늄 브로마이드(cetyltrimethylammonium bromide, CTAB), 기타 완충액 제조에 사용한 제1인산나트륨( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ), 제2인산나트륨( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), 염산(HCl), 인산(phosphoric acid)은 Sigma사(St. Louis, MO, 미국)에서 구입하였다. 메탄올 및 다른 용매는 분석 시약급을 사용하였다.

### 용해도 측정

시험하고자 하는 각 용출액 10 ml가 들어있는 시험관에 과포화량의 카르바마제핀 표준품(Ca. 40 mg)을 넣고  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  항온조에서 24시간 진탕하였다. 일정량의 현탁액을 채취하여  $0.45 \mu\text{m}$  Whatman syringe filter로 여과한 후, 이 여액 일부를 시험하고자 하는 각각의 새로운 용출액으로 40배 비율로 희석하고 285 nm(Ultraspec 2100 Pro, Amersham Biosciences, Buckinghamshire, 영국)에서 흡광도를 측정하였

다. 카르바마제핀 표준용액(1.2 mg/ml)을 만들기 위하여 우선 60 mg의 카르바마제핀 표준품을 50 ml 메탄올에 녹였다. 이 용액 10 ml를 100 ml 용량플라스크(volumetric flask)에 옮긴 후, 메탄올로 10배 희석하였다. 이 용액을 대상으로 일련의 희석을 실시하여 카르바마제핀 표준용액(3, 6, 9, 그리고 12  $\mu\text{g/ml}$ )을 만든 후, 카르바마제핀 표준 검량선을 작성하였다. 이를 바탕으로 시험 시료의 농도를 측정하였다. 시료 6개를 반복 실시하여 평균치±표준편차(standard deviation, S.D.)를 계산하였다.

### 함량균일성 실험

분말화한 카르바마제핀 함유 정제를 250 ml의 메탄올이 들어있는 용량플라스크에 넣고 실온에서 약 900 rpm으로 2 시간 교반한 다음,  $0.45 \mu\text{m}$  Whatman syringe filter로 여과하였다. 여액 1 ml을 취해 99 ml의 메탄올이 들어있는 용량플라스크에 넣고 희석하여 285 nm에서 흡광도를 측정하였다. 연후에 미리 작성한 카르바마제핀 표준검량선으로부터 시료의 농도를 계산하였다. 시료 10개를 반복 시험하여 평균치±표준편차를 계산하였다.

### 용출시험

계면활성제(SLS, CTAB, 또는 POL80) 0.1 내지 2%를 함유하는 수용액, pH 1.2인 0.1N HCl/NaCl, pH 4.0인 50 mM 인산완충액 그리고 pH 6.8인 50 mM 인산완충액을 용출액으로 사용하였다. 용출시험 제 2법(패들법)에 따라 900 ml의 각 용출액을 시험액으로 하여  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 에서 75 rpm의 교반속도에 의존하여 용출시험을 실시하였다. 용출액 시료 5 ml를 일정시간(7, 15, 30, 45, 60, 75, 그리고 90분)마다 채취하고  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 항온한 동량의 새로운 시험액을 보충하였다. 시료를  $0.45 \mu\text{m}$  Whatman syringe filter로 여과하고 일정비율로 희석하여 285 nm에서 UV 흡광도를 측정하였다. 카르바마제핀 표준품으로부터 작성한 검량선을 이용하여 용출된 약물 농도( $\mu\text{g/ml}$ )를 계산하고 용출율(%)를 평균치±표준편차로 구하였다.

### 용출시험 결과의 분석

계면활성제의 농도와 종류를 달리하는 각각의 용출조건에서 일정시간(7, 15, 30, 45, 60, 75, 그리고 90분)마다 측정된 평균용출율±표준편차(%)를 이용하여 그래프를 작성하였다. 용출되는 카르바마제핀의 양은 초기에는 시간이 증가함에 따라 기하급수적으로 증가하다가 나중에는 감소하면서 평면역(plateau)에 도달하는 양상을 나타내었기에, 용출양상을 다음과 같은 4개의 매개변수를 가진 biphasic exponential

equation을 사용하여 묘사하였다.

$$Q = a(1 - e^{-bt}) + c(1 - e^{-dt}) \quad (1)$$

여기서 Q는 특정 시간(t)에 용출되는 카르바마제핀 용출율(%)이며 a, b, c, 그리고 d는 상수이었다. 곡선적합(curve fitting) 정도를 판단하기위해 상관계수를 계산하였다. 또한 식 1을 이용하여 카르바마제핀 50%가 용출되는데 요구되는 시간(T<sub>50%</sub>; 단위는 min)을 산출하였다.

**용출패턴의 유사성 분석**

여러 시험조건에서 관찰된 용출양상의 유사성은, 여러 지침서<sup>16,17)</sup>에 추천된 바와 같이, 유사인자(similarity factor, f<sub>2</sub>)를 이용하여 평가하였다. 유사인자는 다음의 식에 따라 계산하였다.

$$f_2 = 50 \log \left( \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}} \right) \quad (2)$$

식 2에서 n은 용출율(Q)을 측정된 시점 수, R<sub>t</sub>는 시점 t에서 관측한 대조약 검체 12개의 평균용출율 %, 그리고 T<sub>t</sub>는 시점 t에서 관측한 시험약 검체 12개의 평균용출율 %를 나타낸다. 용출율이 85%를 상회하는 시점이 하나 이상일 때에는 오직 하나의 측정값만을 f<sub>2</sub> 계산에 이용하였다. f<sub>2</sub>가 50보다 크면 두 용출곡선이 서로 유사성이 있다고 판단하였다.

**결과 및 고찰**

정제 10개를 대상으로 함량균일성시험을 하였을 때, 관측된 카르바마제핀의 함량은 192.8~208.5 mg 범위내에 존재하였다. 관측된 평균함량±표준편차는 103.3±2.7%이었으며, 상대표준편차는 2.69%이었다. 정제 10개로부터 측정된 판정값이 15% 이내에 존재하였으므로, 대한약전이 제시하는 함량균일성시험 적합 요구조건에 모두 충족함을 알 수 있었다.

수용액(37°C)에서 측정된 카르바마제핀의 용해도는 237.2±5.2 mg/l이었다. 그러므로, 카르바마제핀 200 mg을 함유하는 정제 한 개의 용출시험액으로 900 ml의 물을 사용할 때 sink condition에 도달하지 않음을 알 수 있었다. 카르바마제핀 용해도 증가를 위하여 용출시험액에 계면 활성제(SLS, CTAB, 또는 POL80)를 첨가하였을 때, 카르바마제핀 용해도는 현저히 증가함을 관측하였으며 또한 용해도 증가효과는 계면활성제 농도에 비례하였다(Figure 1). 각 계면활성제를 첨가한

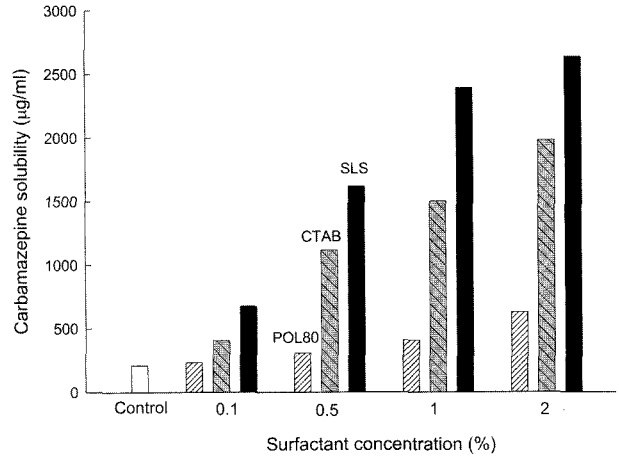


Figure 1—The solubility data of carbamazepine determined in aqueous solutions containing 0.1–2% SLS, CTAB or POL80. The control stands for surfactant-free water.

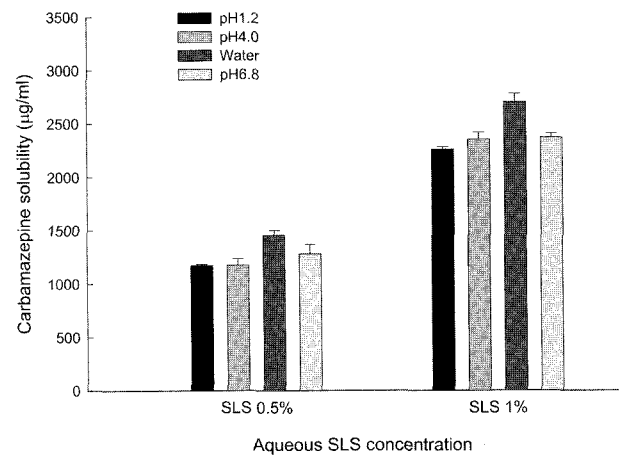
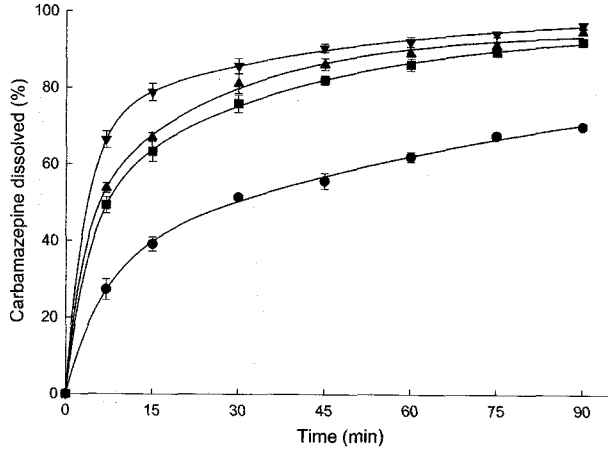
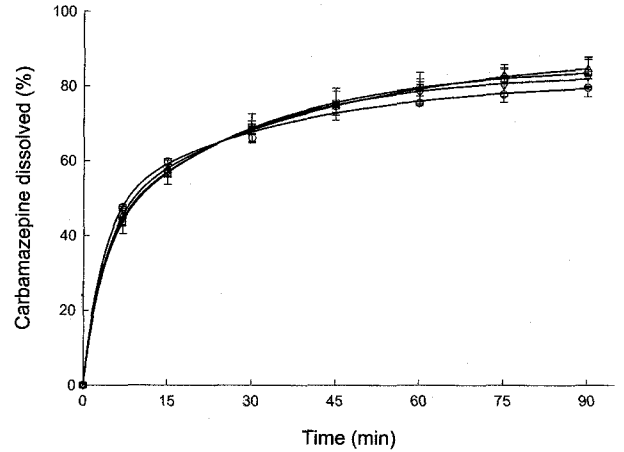


Figure 2—Effect of dissolution medium type upon the solubility of carbamazepine. The dissolution media used were 0.1 N-HCl/NaCl (pH 1.2), water, pH 4 and 6.8 phosphate buffers containing 0.5 or 1% SLS.

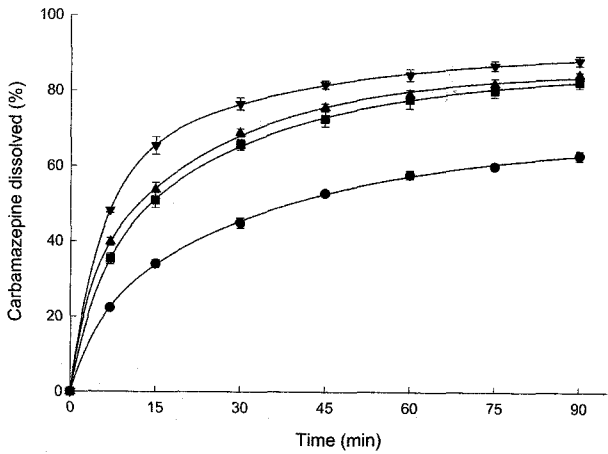
용출액은 첨가하지 않은 용출액에 비해 약 3~12배정도 이상 용해도를 증가시켜 용출시험 시 sink condition을 구축할 수 있는 것으로 판명되었다. 계면활성제 종류에 따른 용해도 증가 효과를 비교하여 보았을 때, 음이온성인 SLS가 가장 좋은 효과를 보여주었으며, 그 다음으로 양이온성 계면활성제인 CTAB가 뒤따랐다. 하지만 3 종류의 계면활성제 중 비이온성인 POL80이 가장 낮은 용해도 증가효과를 보여주었다. 이러한 결과는 각 계면활성제가 미셀 형성을 통해 물에 난용성인 약물의 용해도를 증가시킨다는 이전의 연구결과와 잘 일치한다.<sup>11)</sup> 하지만, 용출액 시험조건에서 pH를 1.2에서 6.8로 변화시켰을 때 카르바마제핀 용해도에 현저한 변화가 발생되지 않았다(Figure 2). 이러한 용해도 시험 결과는 사용한 용출액의 pH 변화 범위가 카르바마제핀이 보유한 관능



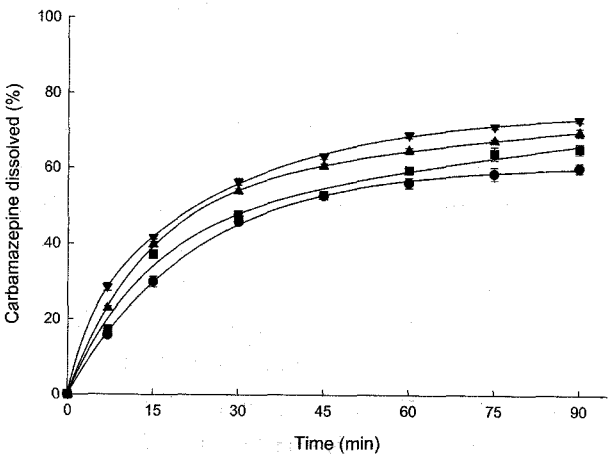
**Figure 3**—Dissolution profiles observed with water containing (●) 0.1, (■) 0.5, (▲) 1, or (▼) 2% SLS.



**Figure 6**—Dissolution profiles observed with (○) water, (□) 0.1 N-HCl, (△) pH 4 and (▽) pH 6.8 phosphate buffers containing 1% SLS.



**Figure 4**—Dissolution profiles observed with water containing (●) 0.1, (■) 0.5, (▲) 1, or (▼) 2% CTAB.



**Figure 5**—Dissolution profiles observed with water containing (●) 0.1, (■) 0.5, (▲) 1, or (▼) 2% POL 80.

때 카르바마제핀 용출이 어떻게 영향을 받는지를 조사하여 보았는데, 그에 대한 용출시험결과는 Figures 3부터 9에 걸쳐 나타나 있다. 그림에서 보여지듯이, 용출액에 첨가한 계면활성제의 농도 증가는 카르바마제핀 용출율을 상당히 촉진시켰다. SLS를 첨가한 용출액에서 용출결과가 가장 좋았으며 다음은 CTAB를, 그리고 마지막은 POL80을 첨가한 용출액 순이었다. 그러나 용출액 pH 변화는, 용해도시험 결과에서와 마찬가지로, 용출율에 별다른 영향을 초래하지 않았다. 예를 들면, Figure 6은 1%의 SLS를 함유하는 수용액, pH 1.2, 4.0 그리고 6.8 용출액 각각에서 실측된 카르바마제핀의 용출을 결과를 나타내는데, pH 변화에도 불구하고 용출 패턴에 차이가 없음을 증명하고 있다. 다양한 농도의 CTAB와 POL80을 함유한 용출액의 pH를 변화시켰을 때에도 유사한 결과를 확인할 수 있었다. 관측된 모든 용출패턴을 대상으로 유사인자( $f_2$ )를 이용하여 용출곡선을 분석하였을 때, 유사인자 수치가 50 이상으로 판명되어 이들의 용출양상이 서로 유사성을 지님을 확증할 수 있었다.

현재 BCS 제 2군(class II)에 속하는 제품의 경우, SUPAC-IR 지침서는 의약품동등성 확인을 위한 용출액으로 수용액, 0.1 N-HCl, pH 4.5, 6.5, 그리고 7.5의 USP 완충액(총 5종류)을 사용하도록 추천하고 있는데<sup>18)</sup> 그러한 요구조건의 비효율성/부당성을 지적하는 의견이 활발히 개진되었다.<sup>19)</sup> 그러한 점을 극복하기 위하여 사용하여야 하는 용출액의 수를 2~3가지로 줄이자는 건의가 산·학계로부터 제시되었다. 시험하여야 할 용출액 수를 줄이면 용출시험 효율성을 크게 향상시켜 제품 허가 후 변경사항이 발생하였을 때 SUPAC-IR 지침서의 활용도가 증진될 것으로 사료된다. 제 2군 제품에 속하는 카르바마제핀 속방성 정제에 대한 본 실험실의 결과

기의 이온화 정도를 변화시키지 않는다는 사실을 제시한다. 계면활성제의 종류, 농도, 그리고 pH 조성을 변화하였을

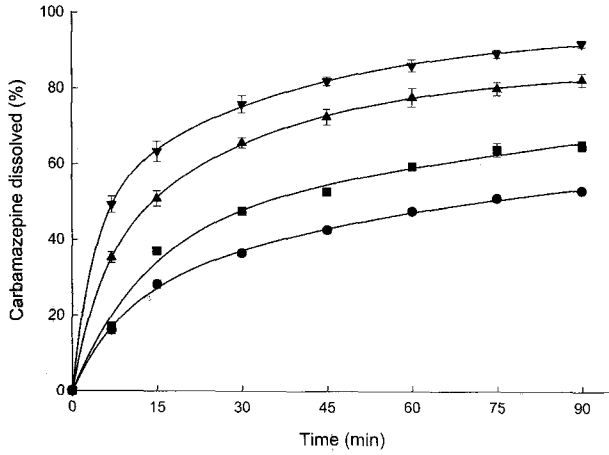


Figure 7—Dissolution profiles observed with (●) water without any surfactant and 0.5% (▼) SLS-, (▲) CTAB-, or (■) POL80-containing water.

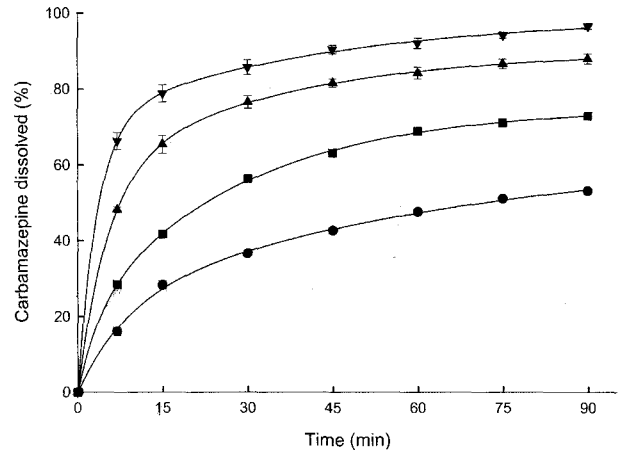


Figure 9—Dissolution profiles observed with (●) water without any surfactant and 2% (▼) SLS-, (▲) CTAB-, or (■) POL80-containing water.

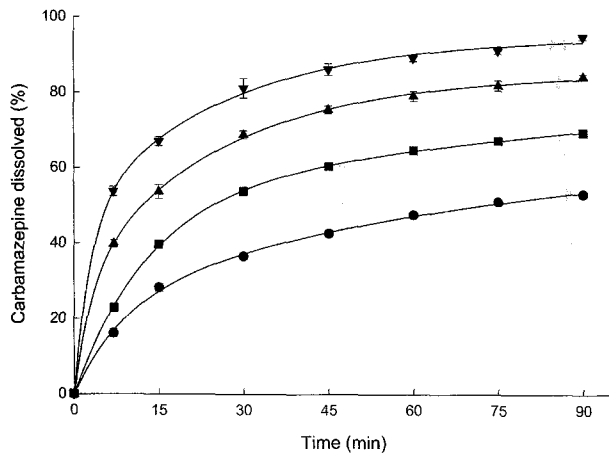


Figure 8—Dissolution profiles observed with (●) water without any surfactant and 1% (▼) SLS-, (▲) CTAB-, or (■) POL80-containing water.

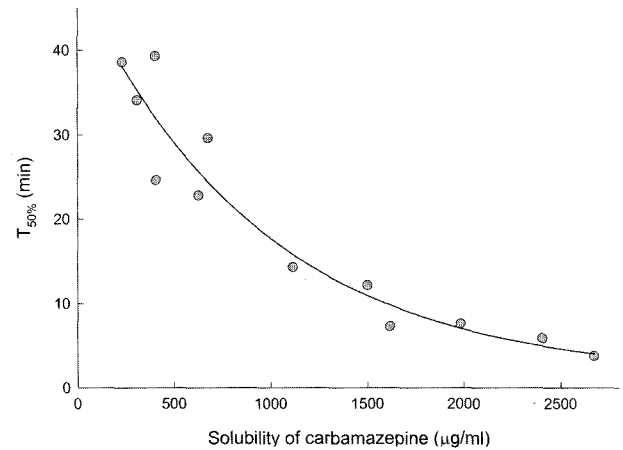


Figure 10—Correlation of  $T_{50\%}$  values calculated from equation (1) to carbamazepine solubility data determined in aqueous solutions containing 0.1–2% SLS, CTAB, and POL80.

도 그러한 지적에 동조하고 있다. 그러나, 이러한 결론이 다른 제 2군 약물, 특히 이온화기를 가진 약물에 대해서도 일 반화되어질 수 있는가에 대한 고찰이 필요할 것이다.

약물 방출이 평균용출시간에 의해 정량화될 수 있음이 논문에서 이미 보고된 바 있다.<sup>20,21)</sup> 또 다른 논문에서는 약물의 용출이 0차, 1차, Hixson-Crowel, Higuchi, Baker-Lonsdale, quadratic, logistic, Weibull, 그리고 Gompertz 방식과 같은 모델 의존성 수식으로 설명할 수 있음이 주장된 바 있다.<sup>22-27)</sup> 대조적으로 본 연구에서는 얻어진 용출결과를 four-parameter biphasic exponential equation(식 1)으로 수식화시켰다. 커브 피팅을 해 본 결과, 모든 경우 0.999 이상의 상관계수가 산출되어 식 1의 유효성을 입증할 수 있었다. 식 1을 사용하여 다양한 용출시험 조건에서 관측되는  $T_{50\%}$  값을 계산하여 본 결과, 흥미롭게도, 용출액의 계면활성제 농도가 높으면 높

을수록  $T_{50\%}$  수치가 급격히 감소한다는 것을 밝혀내었다. 이는 곧 계면활성제에 의한 카르바마제핀 용해도 증가가 곧 바로 용출속도의 향상으로 이어진다는 것을 의미하는데, 이러한 결론은 Noyes-Whitney 식이 제시하는 바와 부합한다. 이러한 추론을 보다 구체적으로 뒷받침하기위해, 12가지 다양한 실험조건 - 3종류의 계면활성제를 0.1, 0.5, 1, 그리고 2% 농도가 되도록 수용액에 녹임 - 조건 하에서 얻어진  $T_{50\%}$  수치들을 카르바마제핀 용해도 함수로 도식화 시켜보았다 (Figure 10). 그 결과  $T_{50\%}$  값은 다음의 식으로 표시될 수 있었다.

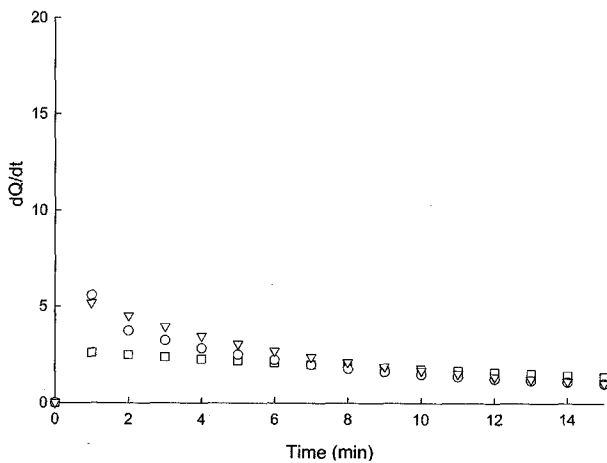
$$T_{50\%} = 47.18e^{-0.0011Cs} + 1.22 \quad (r^2 = 0.92) \quad (3)$$

식 3은  $T_{50\%}$ 와 카르바마제핀 용해도(Cs) 사이에는 밀접한 상호관계가 존재함을 보여주고 있다. 계면활성제별로 분석하

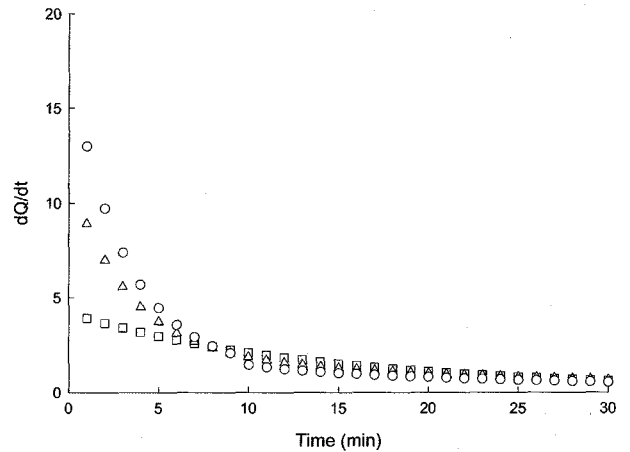
면, POL80의 경우는  $T_{50\%} = 87.4e^{-0.0067C_s} + 20.84$  ( $r^2 = 0.947$ ), CTAB의 경우는  $T_{50\%} = 70.68e^{-0.0019C_s} + 6.79$  ( $r^2 = 0.995$ ), 그리고 SLS의 경우는  $T_{50\%} = 114.51e^{-0.0022C_s} + 4.35$  ( $r^2 = 0.996$ )으로 표현될 수 있었다. 모든 경우, 계면활성제 농도가 0.1%에서 0.5%로 이동함에 따라  $T_{50\%}$  값이 급격히 감소하다가, 1% 이상의 농도에서는 감소의 정도가 점차 둔화됨을 보여주고 있다. 이러한 모든 결과는 계면활성제의 종류와 농도가 카르바마제핀 용해도 정도를 결정하며, 이러한 결과로 인하여 용출율이 영향을 받는 현상이 발생함을 알 수 있었다.

식 1의 미분방정식( $dQ/dt = ab \cdot e^{-bt} + cd \cdot e^{-dt}$ )을 이용하여 용출시험 기간동안 용출속도가 어떻게 변화하는지를 살펴보고 또한 계면활성제 종류 및 농도가 용출속도에 어떤 영향

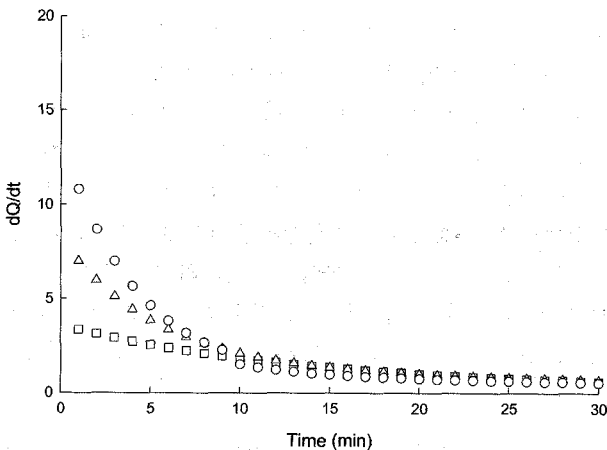
을 미치는가를 분석하여 보았다. 계면활성제 3종류(SLS, CTAB 또는 POL80)를 0.1, 0.5, 1, 그리고 2% 농도가 되도록 수용액에 녹인 용출액을 사용하여 얻은 용출시험결과를 위의 방법으로 분석한 결과가 Figures 11~15에 나타나 있다. 높은 농도의 계면활성제를 포함한 용출액, 바꾸어 말하면, 카르바마제핀의 포화용해도를 보다 향진시키는 용출액일수록 빠른 용출속도를 보여준다는 사실이 잘 구현되어져 있다. 또한 용출속도에 미치는 계면활성제 효과를 비교하여 보았을 때, 용해도 시험결과와 마찬가지로, SLS를 첨가한 용출액이 가장 빠른 용출속도를 보여주었고, 다음으로 CTAB 그리고 POL80을 첨가한 용출액 순이었다. 단 한가지 언급할 필요가 있는 사실은 용출액이 계면활성제 농도가 0.1%



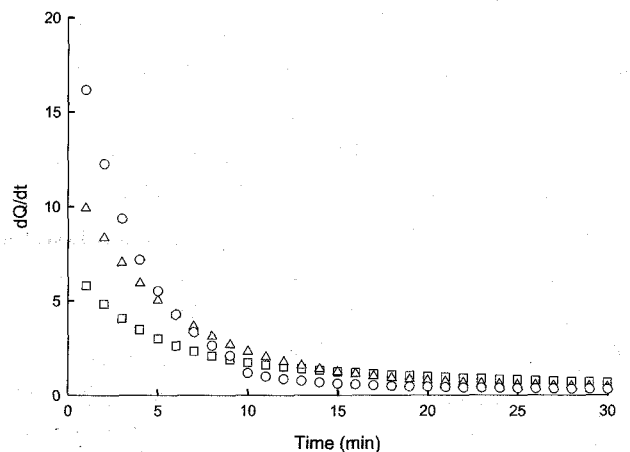
**Figure 11**—Dynamic changes in dissolution rate ( $dQ/dt$ ) as a function of time and their dependence upon surfactant type. The dissolution medium used for the dissolution test was water containing 0.1% (○) SLS, (△) CTAB, or (□) POL80.



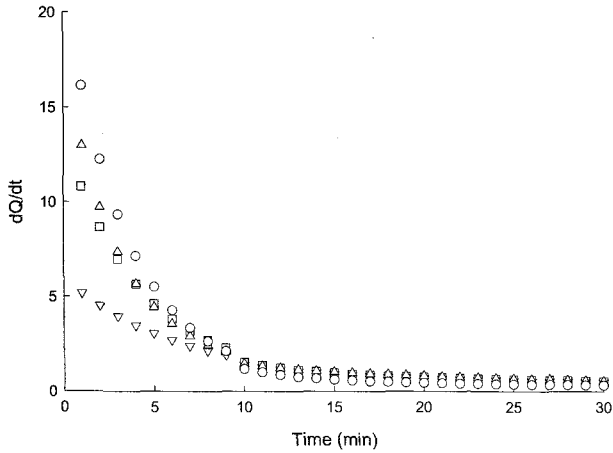
**Figure 13**—Dynamic changes in dissolution rate ( $dQ/dt$ ) as a function of time and their dependence upon surfactant type. The dissolution medium used for the dissolution test was water containing 1% (○) SLS, (△) CTAB, or (□) POL80.



**Figure 12**—Dynamic changes in dissolution rate ( $dQ/dt$ ) as a function of time and their dependence upon surfactant type. The dissolution medium used for the dissolution test was water containing 0.5% (○) SLS, (△) CTAB, or (□) POL80.



**Figure 14**—Dynamic changes in dissolution rate ( $dQ/dt$ ) as a function of time and their dependence upon surfactant type. The dissolution medium used for the dissolution test was water containing 2% (○) SLS, (△) CTAB, or (□) POL80.



**Figure 15**—Effect of SLS concentration upon dissolution rates (dQ/dt) observed during dissolution. The aqueous concentration of SLS was (▽) 0.1, (□) 0.5, (△) 1, or (○) 2%.

이였을 때에는, 계면활성제의 종류가 용출속도에 미치는 영향은 미미하였다. 그러한 이유는 0.1% 계면활성제 농도에서는 sink condition에 이르지 않았기 때문으로 판단된다. 요약하자면, 용출액의 조성이 카르바마제핀 정제의 용해도, 용출율 및 용출속도에 얼마나 큰 영향을 미치는지를 체계적으로 규명할 수 있었다.

### 결 론

계면활성제는 제제의 습윤성을 증가시키고 미셀 형성을 통해 약물 용해도를 증가시켜 약물 용출을 증가시키미 알려져 있다. 본 연구에서는 계면활성제 종류 및 농도를 변화시켜 카르바마제핀 용해도 및 용출시험 시 sink condition 정도를 조절할 수 있었다. 모든 시험조건에서 관측된 용출결과는 four-parameter biphasic exponential equation을 통하여 설명할 수 있었다. 또한 이 식을 사용하여 카르바마제핀의 용출율, 용출속도, 그리고 T<sub>50%</sub> 값들에 끼치는 계면활성제의 효과를 실체화할 수 있었다. 특히 용출액에 녹은 계면활성제의 농도를 증가하면 할수록 비례적으로 용해도와 용출속도가 증가하여 T<sub>50%</sub> 값이 감소하였다. 본 연구에서 사용한 3가지의 계면활성제를 비교하여 보았을 때, SLS를 사용한 용출액에서 가장 높은 용해도와 용출속도가 관측되어 가장 낮은 T<sub>50%</sub> 값이 구해졌다. CTAB를 포함하는 용출액이 그 다음을 뒤따랐으며, 마지막으로 POL80을 함유하는 용출액에서 상대적으로 가장 낮은 용해도 및 용출속도가 관측되었다. 하지만 용출액 pH 변화에 따른 용출율의 차이는 거의 없었는데 이 이유는 카르바마제핀의 이온화 상태가 주어진 pH 변화에 무관하여 용해도에 영향을 받지 않는 사실에 기인하

는 것으로 사료되었다. 결론적으로, 일률적인 조건 하에서 용출시험을 실시하는 것보다 약물의 특성을 고려하여 용출액의 pH, 계면활성제의 종류 및 농도와 같은 시험조건을 탄력적으로 최적화하여 적용하는 것이 필요하다고 사료된다. 이러한 시도를 통하여 제조사가 용출율, 용출속도 및 용출시험 실시시간 등을 추구하는 용출시험 실시 목적에 따라 자유롭게 결정할 수 있을 것이며 또한 용출시험 효율성을 제고할 수 있을 것이다.

### 감사의 말씀

본 연구는 2004년도 대구가톨릭대학교의 교내 연구비 지원에 의해 수행되었기에 이에 감사드립니다.

### 문 헌

- 1) G.L. Amidon, *et al.*, A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification, *Pharm. Res.*, **12**, 413-420 (1995).
- 2) V.P. Shah, *et al.*, *In vitro* dissolution of sparingly water-soluble drug release forms, *Int. J. Pharm.*, **125**, 99-106 (1995).
- 3) L.J. Naylor, *et al.*, Comparison of the mechanism of dissolution of hydrocortisone in simple and mixed micelle systems, *Pharm. Res.*, **10**, 865-870 (1993).
- 4) V.M. Rao, *et al.*, Controlled and complete release of a model poorly water-soluble drug, prednisolone, from HPMC matrix tablets using (SBE)(7μ)-beta-cyclodextrin as a solubilizing agent, *J. Pharm. Sci.*, **90**, 807-816 (2001).
- 5) A.A. Rasool, *et al.*, Solubility enhancement of some water-insoluble drugs in the presence of nicotinamide and related compounds, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 387-393 (1991).
- 6) R. Torantino, *et al.*, N-methyl-2-pyrrolidone as a cosolvent: relationship of cosolvent effect with solute polarity and presence of proton donating groups on model drug compounds, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 1213-15 (1994).
- 7) A. S. Uch, *et al.*, Use of 1-methyl-pyrrolidone as a solubilizing agent for determining the uptake of poorly soluble drugs, *Pharm. Res.*, **16**, 968-971 (1999).
- 8) A.C. Jain and M.C. Adeyeye, Hygroscopicity, phase solubility and dissolution of various substituted sulfobutylether-cyclodextrins (SBE) and danazol-SBE inclusion complexes, *Int. J. Pharm.*, **212**, 177-186 (2001).
- 9) J.A. Castillo, J. Palomo-Canales, J.J. Garcia, J.L. Lastres, F. Bolas and J.J. Torrado, Preparation and characterization of albendazole-cyclodextrin complexes, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **25**, 1241-1248 (1999).
- 10) J.R. Crison, N.D. Weiner and G.L. Amidon, Dissolution media for *in vitro* testing of water-insoluble drugs: effect of surfactant purity and electrolyte on *in vitro* dissolution of carbamazepine

- in aqueous solutions of sodium lauryl sulfate, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 384-388 (1997)
- 11) V.P. Shah, J.J. Konecny, R.L. Everett, B. McCullough, A.C. Noorizadeh and J.P. Skelly, *In vitro* dissolution profile of water-insoluble drug dosage forms in the presence of surfactants, *Pharm. Res.*, **6**, 612-618 (1989).
  - 12) H. Schott, *et al.*, The role of surfactant in the release of very slightly soluble drugs from tablets, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1038-1045 (1982).
  - 13) J. Post, *et al.*, Dissolution rate limited bioavailability of flutamide, and *in vitro-in vivo* correlation, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **49**, 35-39 (2000).
  - 14) J. Jinno, *et al.*, Dissolution of ionizable water-insoluble drugs: the combined effect of pH and surfactant, *J. Pharm. Sci.*, **89**, 268-274 (2000).
  - 15) W. Sun, C.K. Larive and M.Z. Southard, A mechanistic study of danazol dissolution in ionic surfactant solutions, *J. Pharm. Sci.*, **92**, 424-435 (2003).
  - 16) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, August (1997).
  - 17) M. Cho, J. Kim, H. Lee and H. Sah, Understanding of  $f_2$  metrics used to evaluate similarity of dissolution profiles, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **33**, 245-253 (2003).
  - 18) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry - Immediate release solid oral dosage forms; Scale-up and postapproval changes: Chemistry, manufacturing, and controls, *in vitro* dissolution testing, and *in vivo* bioequivalence documentation, November (1995).
  - 19) H. Sah, S.A. Park, M.O. Yun and S.J. Kang, Scrutiny made to SUPAC-IR dealing with postapproval changes in immediate release solid oral dosage forms, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **34**, 57-71 (2004).
  - 20) B. Abrahamsson, D. Johansson, A. Torstensson and K. Wingstrand, Evaluation of solubilizers in the drug release testing of hydrophilic matrix extended-release tablets of felodipine, *Pharm. Res.*, **11**, 1093-1097 (1994).
  - 21) S. Riegelman and P. Collier, The application of statistical moment theory to the evaluation of the *in vivo* dissolution time and absorption time, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **8**, 509-534 (1980).
  - 22) M.V.R. Velasco-De-Paola, M.I.R.M. Santoro and M.N. Gai, Dissolution kinetics evaluation of controlled-release tablets containing propranolol hydrochloride, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **25**, 535-541 (1999).
  - 23) S. Dawoodbhai, *et al.*, Optimization of tablet formulation talc, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **17**, 1343-1371 (1991).
  - 24) A. Pena Romero, *et al.*, Water uptake and force development in an optimized prolonged release formulation, *Int. J. Pharm.*, **73**, 239-248 (1991).
  - 25) F. Langernbacher, Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution, *J. Pharm. Pharmacol.*, **24**, 979-981 (1972).
  - 26) L. Kervinen and J. Yliruusi, Modelling S-shaped dissolution curves, *Int. J. Pharm.*, **92**, 115-122 (1993).
  - 27) P. Costa and J.M.S. Lobo, Influence of dissolution medium agitation on release profiles of sustained-release tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **27**, 811-817 (2001).