

Polysorbate 80이 Sulfanilamide 및 Sulfacetamide 과립의 용출에 미치는 영향

具 永 順 · 李 正 順

梨花女子大學校 藥學大學

(Received May 3, 1987)

Effect of Polysorbate 80 on the Dissolution of Sulfanilamide and Sulfacetamide Granules

Young Soon Ku and Jeong Soon Lee

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120, Korea

Abstract This study was carried out to investigate the effect of surfactant on the dissolution of relatively hydrophilic drugs, such as sulfanilamide (SF) and sulfacetamide (SFA) granules prepared by wet granulation. The additive incorporated in the granules is starch or microcrystalline cellulose(MCC) as an excipient, PVP as a binder, and polysorbate 80 (P-80) as a surfactant. The dissolution characteristics of SF and SFA granules in distilled water were as follows:

The values of $T_{75\%}$ were 4.60 and 2.50min, respectively for SF and SFA granules. Incorporation of 0.1% P-80 in SF granule retarded the dissolution of SF as compared with control, but addition of 0.1% P-80 to SFA granule improved the dissolution of SFA in comparison with control. In SF and SFA granules formulated with either starch or PVP, the release of the drug was increased as compared with control. In SF granule, the dissolution of the drug was further reduced by the inclusion of P-80 in the granule containing starch or PVP. Incorporation of P-80 in SFA granule with starch or PVP affected little on the dissolution of the drug.

Addition of a nonswelling excipient, MCC decreased the dissolution rate of SF and SFA granules as compared with each control. The presence of P-80 in these granules made the dissolution rate slower in comparison with the granules containing only MCC.

製劑에 있어 용해보조제 등의 첨가제로 사용되는 계면활성제는 경제의 붕해시간을 감소시키기도 하고 증가시키기도 하는데, Aoki등¹⁾은 수용성 약물의 과립조제때 비이온성 계면활성제를 연합시키면 붕해시간을 감소시키지 못하며 난용성 약물의 과립인 경우에는 계면활성제의 영향이 나타난다고 보고하고 있다.

physiological surfactant인 담즙산의 나트륨염은 난용성 약물인 griseofulvin 등의 용해도를 증대시킨다.^{2,3)} Dioctyl sodium sulfosuccinate와 poloxalene은 phenobarbital 등의 용해를 촉진시키며 또한 흡수를 증대시킨다.⁴⁻⁸⁾ Polyoxyethylene lauryl ether와 lysolecithin은 aspirin 정제의 용출속도를 증가시키지만 캡셀제 aspirin의 용출 속도에는 영향을 미치지 않으며,⁹⁾ octoxynol은

prednisolone의 용해속도를 증가시킬 뿐 아니라 정제에 연합시 용출속도를 크게 증가시키고 있다.¹⁰⁾ 정제에 계면활성제를 연합시켜 조제할 때 대부분의 경우 붕해시간을 단축시킨다.¹¹⁾

Polysorbate 20, 40, 60 및 80을 함유하는 phenacetin정제의 경우, 이들 계면활성제는 붕해시간을 감소시키지 않았으며,¹²⁾ starch로 성형시킨 sulfanilamide 정제에 연합된 polysorbate 80은 붕해시간을 연장시키고,¹³⁾ sulfanilamide 과립에 연합시킨 polysorbate 80은 sulfanilamide의 용출을 감소시킨다.¹⁴⁾

이와 같이 정제나 과립제에 연합시킨 polysorbate 80은 주약과 첨가되는 부형제의 물리화학적 성질에 따라 붕해시간 또는 용출속도를 감소시키기도 한다.

본 연구에서는 과립의 용출에 미치는 여러 첨가제의 영향에 대한 연구의 일환으로 hydrophilic drug에 대한 계면활성제의 영향 및 다른 첨가제와의 상호작용에 관하여 검토하고자 sulfonamide 중 sulfanilamide(이하 SF)와 sulfacetamide(이하 SFA)를 model drug으로 선택하고 starch, microcrystalline cellulose(이하 MCC) 및 polyvinylpyrrolidone(이하 PVP)을 첨가제로 하여 과립을 조제할 때, 비이온성 계면활성제인 polysorbate 80(이하 P-80)을 연합시켜 SF 및 SFA의 용출에 미치는 영향을 연구하여 얻은 知見을 발표한다.

實驗 方法

實驗材料—Sulfanilamide (USP XX), Sulfacetamide (USP XX), Polyoxyethylene Sorbitan Monooleate(KP IV), Corn Starch(KP IV), Microcrystalline Cellulose(Wei Ming Pharm. Mfg Co.), Polyvinyl-pyrrolidone(GAF Co.)

試驗機器—Dissolution Tester(Erweka, Type DT), UV-Spectrophotometer(Shimadzu, UV-240)

과립의 조제—습식과립법¹⁵⁾으로 과립을 제조하였다. 각 조성의 과립은 18 mesh(1.0mm)체를 통과하여 조립하고 60°C에서 2시간 건조시킨 후 18 mesh체를 통과하고 24 mesh(0.71mm)체에 남는 것을 시료로 사용하였다. 여기서 사용한 의약품 및 첨가제의 평균 입자경(Martin 경)은, SF : 100~200 μ m(60~80mesh), SFA : 100~200 μ m(60~80mesh), Starch : 30~100 μ m(150~200 mesh), MCC : 50~110 μ m(150~200 mesh), PVP : 50~100 μ m(150~200mesh)이다.

과립 중 Sulfanilamide 및 Sulfacetamide의 정량¹⁴⁾—검량곡선은 SF 및 SFA 약 100mg을 각각 정밀히 칭량하여 증류수에 용해하여 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0 μ g/ml로 희석한 후 SF는 258nm, SFA는 265nm에서 흡광도를 측정하여 SF ($Y=0.095X+0.0049$) 및 SFA($Y=0.0698X-0.05$)의 검량식을 얻었다.

정량은 시료 약 100.0mg을 정밀하게 칭량하여

증류수에 녹여 각 시료 중에 함유된 SF 및 SFA의 함량을 상기 검량식에 의해 계산하였다.

용출시험—USP XX의 회전 Basket method¹⁶⁾를 준용하여 Erweka DT로 측정하였다. 회전속도는 100 rpm으로 하고 용출 용매로 900ml의 증류수를 사용하였다. SF 및 SFA 약 100mg 상당량의 시료를 각각 정밀하게 칭량하여 basket에 넣고 액온은 37.0 \pm 0.2°C를 유지하였다. 검액은 일정시간 간격으로 3.0ml를 취하여 millipore filter(pore size : 0.45 μ m)로 여과하고, SF는 258nm, SFA는 265nm에서 흡광도를 측정하였다. 채취한 검액은 곧 새로운 용출용매로 보충하였다.

結果 및 考察

SE 및 SFA에 Starch, MCC, PVP 및 P-80의 양을 변경하여 조제한 과립의 조성은 Table. I. II.와 같다.

Fig. 1-1은 SF에 P-80의 양을 변경하여 연합시킨 과립의 용출 특성을 나타낸 것이다. Control에 비해 0.1% P-80의 첨가시에만 용출이 지연되었고 기타 농도에서는 유사하였다.

Fig. 1-2는 SFA에 P-80의 양을 변경시켜 만든 과립의 용출 특성이다. Control에 비해 P-80을 0.2% 첨가했을 때를 제외하고는 전반적으로 용출이 증대되었다.

Fig. 2-1은 SF에 Starch 및 P-80을 첨가하여 조제한 과립의 용출 pattern이다. Control에 비해 starch양의 증가와 함께 용출량이 증가하였다. 그런데 starch에 P-80을 0.1% 첨가하여 조립하면 starch만으로 만든 과립보다 용출이 억제되었다.

Fig. 2-2는 starch와 P-80을 사용한 SFA 과립의 용출특성을 나타낸 것이다. 모든 경우에, control에 비해 용출이 크게 증대되었다.

Fig. 3-1은 MCC 및 P-80을 사용한 SF과립의 용출특성이다. Control에 비해 모든 과립에서 용출이 지연되었다. 과립내 MCC양이 20%일 때가 10%일 때보다 용출을 더 억제하였는데, MCC는 starch와는 달리 swelling effect가 없으므로 SF과립의 용출을 전부 억제하였다고 본다. 그러

Table I-Formulations of SF Granules

Granules	Active Ingredient(w/w%)		Additives(w/w%)		
	SF*1	P-80	Starch*2	MCC*3	PVP*4
SF- 1	100	—	—	—	—
SF- 2	99.999	0.001	—	—	—
SF- 3	99.99	0.01	—	—	—
SF- 4	99.9	0.1	—	—	—
SF- 5	90	—	10	—	—
SF- 6	80	—	20	—	—
SF- 7	89.9	0.1	10	—	—
SF- 8	79.9	0.1	20	—	—
SF- 9	90	—	—	10	—
SF-10	80	—	—	20	—
SF-11	89.9	0.1	—	10	—
SF-12	79.9	0.1	—	20	—
SF-13	99	—	—	—	1
SF-14	98.9	0.1	—	—	1

*1 sulfanilamide: 100—200 μ m(60—80mesh)*2 corn starch: 30—100 μ m (150—200 mesh)*3 microcrystalline cellulose: 50—110 μ m(150—200 mesh)

*4 polyvinylpyrrolidone: 50—200 mesh)

Table II-Formulations of SFA Granules

Granules	Active Ingredient(w/w%)		Additives(w/w%)		
	SFA*	P-80	Starch	MCC	PVP
SFA- 1	100	—	—	—	—
SFA- 2	99.999	0.001	—	—	—
SFA- 3	99.99	0.01	—	—	—
SFA- 4	99.9	0.1	—	—	—
SFA- 5	99.8	0.2	—	—	—
SFA- 6	99.5	0.5	—	—	—
SFA- 7	90	—	10	—	—
SFA- 8	80	—	20	—	—
SFA- 9	89.99	0.01	10	—	—
SFA-10	79.99	0.01	20	—	—
SFA-11	90	—	—	10	—
SFA-12	80	—	—	20	—
SFA-13	89.99	0.01	—	10	—
SFA-14	79.99	0.01	—	20	—
SFA-15	89.9	0.1	—	10	—
SFA-16	79.9	0.1	—	20	—
SFA-17	99	—	—	—	1
SFA-18	98.99	0.01	—	—	1
SFA-19	98.9	0.1	—	—	1

* sulfacetamide: 100—200 μ m (60—80 mesh)

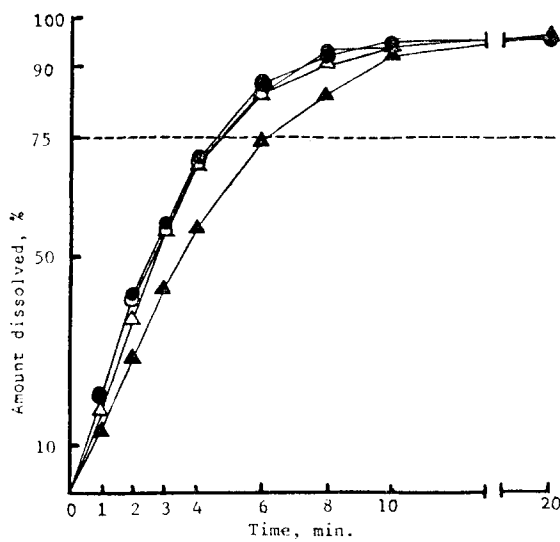


Fig. 1-1-Effect of P-80 on the dissolution of SF granules with various concentrations of P-80 in distilled water.

Key: ●, SF-1; ○, SF-2;
 △, SF-3; ▲, SF-4

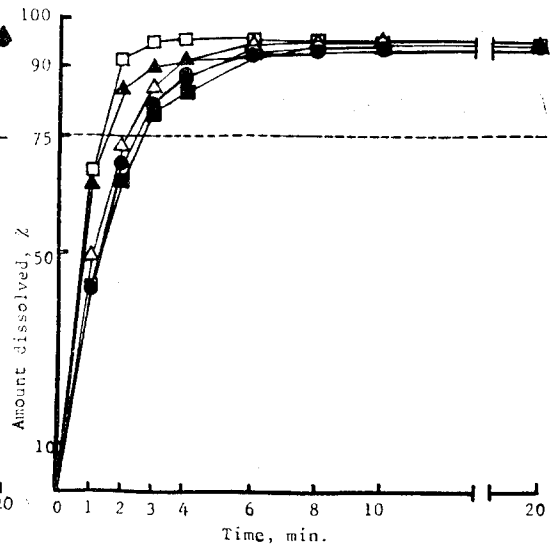


Fig. 1-2-Effect of P-80 on the dissolution of SFA granules with various concentrations of P-80 in distilled water.

Key: ●, SFA-1; ○, SFA-2;
 ▲, SFA-3; △, SFA-4;
 ■, SFA-5; □, SFA-6

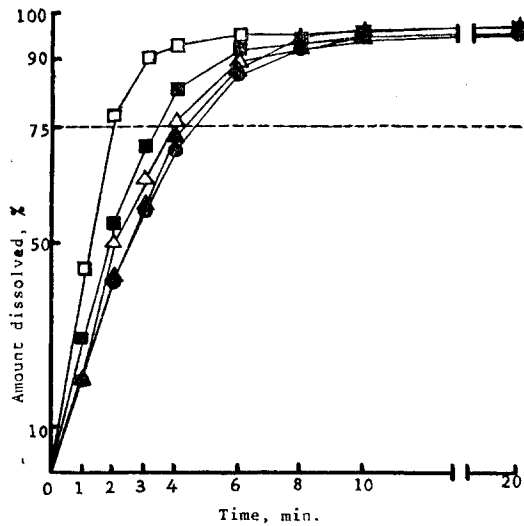


Fig. 2-1-Effect of P-80 on the dissolution of SF granules with starch in distilled water.

Key: ●, SF-1; △, SF-5;
 □, SF-6; ▲, SF-7;
 ■, SF-8

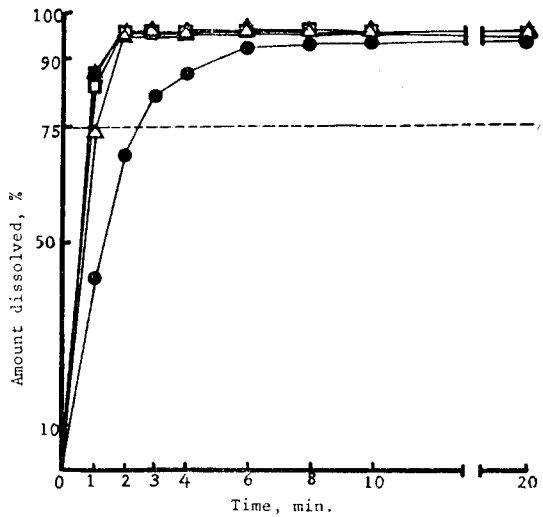


Fig. 2-2-Effect of P-80 on the dissolution of SFA granules with starch in distilled water.

Key: ●, SFA-1; △, SFA-7;
 □, SFA-8; ▲, SFA-9;
 ■, SFA-10

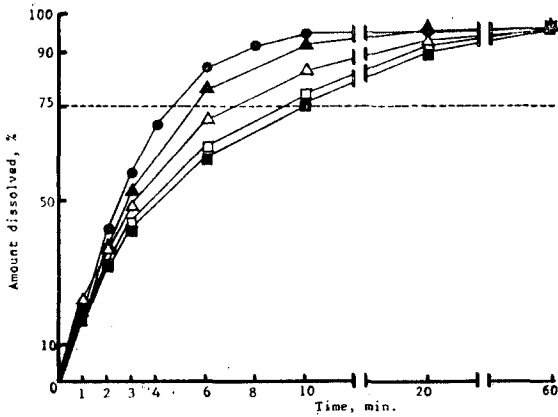


Fig. 3-1-Effect of P-80 on the dissolution of SF granules with MCC in distilled water.
 Key: ●, SF-1; △, SF-9;
 □, SF-10; ▲, SF-11;
 ■, SF-12

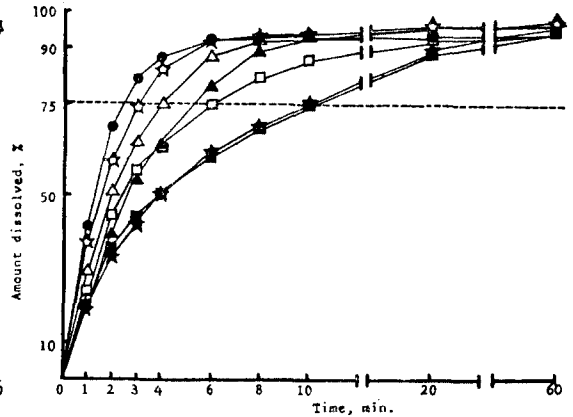


Fig. 3-2-Effect of P-80 on the dissolution of SFA granules with MCC in distilled water.
 Key: ●, SFA-1; △, SFA-11;
 □, SFA-12; ▲, SFA-13;
 ■, SFA-14; ☆, SFA-15;
 ★, SFA-16

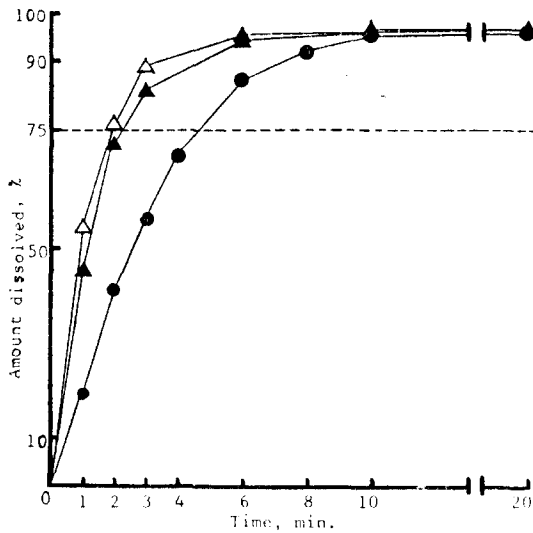


Fig. 4-1-Effect of P-80 on the dissolution of SF granules with PVP in distilled water.
 Key: ●, SF-1; △, SF-13;
 ▲, SF-14

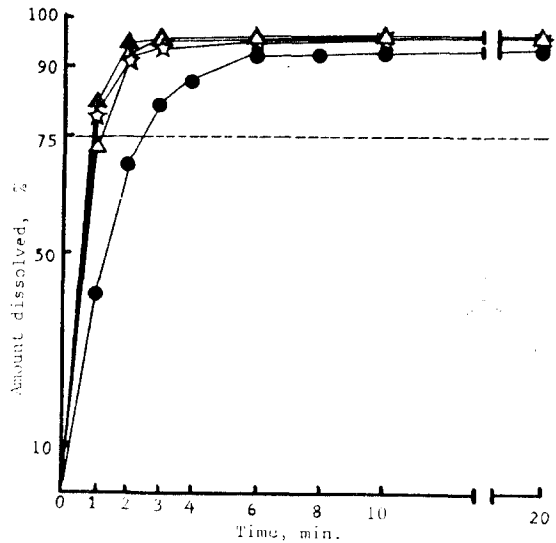


Fig. 4-2-Effect of P-80 on the dissolution of SFA granules with PVP in distilled water.
 Key: ●, SFA-1; △, SFA-17;
 ▲, SFA-18; ☆, SFA-19

나 P-80을 첨가하면 MCC를 10% 첨가한 과립에서는 용출을 증대시켰으나, MCC를 20% 첨가한 과립에서는 용출을 지연시켰다.

SFA에 MCC와 P-80을 사용하여 만든 과립의 용출특성은 Fig. 3-2와 같다. 모든 경우, control에 비해 용출이 억제되었다. 20% MCC-SFA

과립은 10% MCC-SFA 과립 보다 용출이 더 지연되었으며, 여기에 P-80을 첨가하면 용출은 더욱 지연된다. 그러나 10% MCC에 0.1% P-80을 첨가한 SFA과립의 경우, P-80이 첨가됨으로써 용출속도가 빨라졌다.

Fig. 4-1은 SF에 PVP 및 P-80을 첨가하여 만

Table III-T_{75%}, T_{90%} of SF and SFA granules in distilled water

Granules	T _{90%} (min.)	T _{75%}	Granules	T _{75%} (min.)	T _{90%}
SF- 1	4.60	7.60	SFA- 1	2.50	5.08
SF- 2	4.84	7.60	SFA- 2	2.45	4.95
SF- 3	4.86	7.95	SFA- 3	1.50	3.40
SF- 4	6.20	9.70	SFA- 4	2.15	3.90
			SFA- 5	2.75	5.75
			SFA- 6	1.28	1.95
SF- 5	3.95	7.50	SFA- 7	1.05	1.75
SF- 6	2.30	2.97	SFA- 8	0.86	1.50
SF- 7	4.25	6.80	SFA- 9	0.84	1.50
SF- 8	3.40	5.70	SFA-10	0.88	1.60
SF- 9	6.95	14.75	SFA-11	3.95	7.05
SF-10	9.10	17.30	SFA-12	6.15	12.75
			SFA-13	5.30	8.35
			SFA-14	10.10	22.20
SF-11	5.50	9.40	SFA-15	3.10	5.63
SF-12	9.80	19.90	SFA-16	9.90	20.00
SF-13	1.95	3.35	SFA-17	1.10	1.83
			SFA-18	0.90	1.60
SF-14	2.25	4.65	SFA-19	0.95	1.85

든 과립의 용출특성이다. Starch의 경우와 유사하다.

Fig. 4-2는 PVP 및 P-80을 첨가하여 만든 SFA 과립의 용출특성을 나타낸 것이다. Starch를 첨가한 과립에서의 같이 control에 비해 용출이 증대되었다.

SF와 SFA의 T_{75%} 및 T_{90%}는 Table. III과 같다. SF의 control에서는 T_{75%}가 4.60분인데 대해 SFA의 control은 2.50분으로 SFA가 SF보다 용출속도가 빠르다. P-80이 과립의 용출에 미치는 영향을 보면, SF에서는 control에 비해 용출이 지연되었으나 SFA에서는 0.2% P-80의 첨가에만 용출이 지연되었을 뿐 기타의 P-80농도에서는 control에 비해 용출이 증대되었다. Starch만의 과립에서는 SF 및 SFA 모두 control에 비해 용출이 증대되었으며, 특히 SFA의 경우에는

T_{90%}가 2분이내로 control의 5.08분에 비해 용출속도가 빠르다. Starch에 P-80을 첨가하면 SF의 경우에는 starch만 첨가된 과립에서 보다 용출이 지연되었지만, SFA에서는 P-80의 영향은 받지 않고 starch만의 과립과 유사하다. MCC의 첨가 과립에서는 SF 및 SFA의 경우, 모두 control에 비해 용출을 지연시켰다. MCC에 P-80을 첨가하였을 경우, 10% MCC에 0.1% P-80을 연합한 과립에서는 SF 및 SFA 모두 10% MCC만 연합된 과립에 비해 용출이 증대되었으며 나머지는 지연시켰다. 특히 20% MCC에 0.1% P-80을 첨가한 SFA과립에서 T_{75%} 및 T_{90%}는 control에 비해 SF 및 SFA의 모든 과립에서 용출이 가장 지연되었다. PVP를 첨가한 SF 및 SFA 과립에서는 PVP가 용출을 크게 증대시켰다. PVP에 P-80을 연합한 SF과립에서는 PVP만의 과립

보다 용출이 지연되었으나, SFA 과립의 경우, 용출이 약간 증대되었다. SF과립 및 SFA과립의 용출에 대한 P-80의 영향을 보면, 일반적으로 hydrophilic한 약물에 대해서 P-80은 약물의 용출을 억제한다고 하였는데,^{14,18)} 보다 hydrophilic한 약물의 경우에는 오히려 용출을 촉진시키는 것으로 나타났다. 이로 보아 P-80이 hydrophilic한 약물의 용출에 미치는 영향은 약물의 hydrophilicity와 보다 밀접한 관계가 있는 것임을 알 수가 있는데 여기에 첨가제를 가하면, 과립의 용출에 미치는 P-80의 영향의 pattern은 SF 및 SFA에서와 같다. Starch의 경우, starch의 shielding effect보다는 particle size의 차로 인한 유효표면적이 훨씬 커서 starch의 shielding effect를 감소시키고, 반면 starch의 swelling effect^{1,17)}로 과립이 보다 작은 입자로 붕해되어 용출을 증대시켰을 것으로 사료된다. P-80이 첨가된 경우에는, Duchene¹⁸⁾과 Schott¹⁰⁾ 등이 언급한 것 같이 particle size에 따라서는 용출이 억제되는 경우 P-80이 용출에 대해 물리적인 장벽(physical barrier to dissolution)으로 작용하는 동시에 액의 점성을 높여주기 때문이라고 사료된다. MCC의 경우, 10% MCC에 P-80을 첨가하여 조제한 SF 과립에서는 P-80이 MCC와 SF입자와의 binding을 약하게 하여 약물입자를 액에 신속하게 노출시켜주었기 때문에 용출을 증대시켰다고 사료된다. 그런데 MCC 20%에 P-80을 첨가한 과립에서는 P-80의 입자분산 효과보다는 protective effect로 인해 용출을 촉진시키지 못한 것이 아닌가 생각된다.

이상에서 SF 및 보다 친수성인 SFA의 과립에서 첨가제의 종류, 양 및 약물의 입자경에 따라 용출특성은 크게 변동한다. 이것은 약물의 hydrophilicity 등이 용출에 factor로 작용하기 때문이며, 입자경에 따른 용출 pattern에 대해서는 더 추구하고야 할 것이다.

結 論

Sulfanilamide 및 sulfacetamide에 starch, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone 및

polysorbate 80의 양을 달리하여 만든 과립의 용출특성에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) Sulfanilamide에 polysorbate 80을 연합하여 만든 과립은 control에 비해 용출이 지연되었으나, sulfacetamide에 polysorbate 80을 연합한 과립의 경우, 0.2% polysorbate 80을 연합한 과립의 $T_{75\%}$ 가 2.75분으로 control의 2.50분에 비해 용출이 다소 지연되었으며 기타의 polysorbate 80의 농도에서는 용출이 증대되었다.

2) Starch로 된 sulfanilamide과립에서는 polysorbate 80은 용출을 지연시켰고, sulfacetamide에서는 영향을 주지 않았다.

3) Microcrystalline cellulose를 첨가한 sulfanilamide 및 sulfacetamide 과립의 용출은 polysorbate 80을 연합함으로써 용출이 지연되었으나, 10% microcrystalline cellulose에 0.1% polysorbate 80을 첨가한 과립은 10% microcrystalline cellulose만의 과립에 비해 용출량이 증가하였다.

4) Polyvinylpyrrolidone 첨가의 sulfanilamide 및 sulfacetamide과립에서는, polysorbate 80은 sulfanilamide의 경우 용출을 지연시켰으나, sulfacetamide의 경우는 영향을 받지않고 용출이 약간 증대되었다.

文 獻

- 1) Werner Lowenthal, *J. Pharm. Sci.* 61, 1695 (1972).
- 2) Theodore R. Bates, Milo Gibaldi and Joseph L. Kanig, *J. Pharm. Sci.* 2, 191 (1966).
- 3) Song Ling Lin, Johanne Menig, and Leon Lachman, *ibid.* 57, 2143 (1968).
- 4) M. Wafik Gouda, *Can. J. Pharm. Sci.* 9, 37 (1974).
- 5) Shah N. Malik, Donald H. Canaham, and M. Wafik Gouda, *J. Pharm. Sci.* 64, 987 (1975).
- 6) Nawal Khalafallah, M. Wafik Gouda, and Said A. Khalil, *ibid.* 64, 991 (1975).
- 7) M. Wafik Gounda, Shah N. Malik, and Said A. Khalil, *Can. J. Pharm. Sci.* 10, 25 (1975).
- 8) R.K. Reddy, said A. Khalil, and M. Wafik Gouda, *J. Pharm. Sci.* 65, 115 (1976).

- 9) Howard Weintraub and Milo Gibaldi, *ibid.* 58, 1368 (1969).
- 10) Hans Sphott, Lilian Chong Kwan, and Stuart Feldman, *ibid.* 71, 1038 (1982).
- 11) Ben F. Cooper and E.A. Brecht, *J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed.* 46, 520 (1957).
- 12) Lucy S.C. Wan, *Can. J. Pharm. Sci.* 12, 34 (1977).
- 13) Heng Wan Sia, Lucy S.C. Wan, *Pharm. Acta Helv.* 59, 41 (1984).
- 14) Paul W.S. Heng and, Lucy S.C. Wan, *J. Pharm. Sci.* 74, 269 (1985).
- 15) 具永順, “新藥劑學”, 梨花女子大學校, 254 (1983).
- 16) USP XX, p.400 (1980).
- 17) H. Matsumaru, 藥學雜誌, 78, 66 (1958).
- 18) D. Duchene, A. Djiane et F. Puisieux, *F. Ann. Pharm. Fr.* 28, 289 (1970).