

난용성 약물의 용출 증가 (제 4보) 재결정법에 의한 푸로세미드의 미세화

고익배·신상철[†]·오인준
전남대학교 약학대학
(1988년 4월 21일 접수)

Enhancement of Dissolution Properties of Poorly Soluble Drugs (IV) Micronization of Furosemide by Recrystallization Method

Ik-Bae Koh, Sang-Chul Shin[†] and In-Joon Oh

College of Pharmacy, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

(Received April 21, 1988)

The size of furosemide was reduced by the recrystallization method in order to increase the dissolution rate of the drug. Surfactants or hydrophilic polymers were used to suppress the aggregation in the crystal formation-growth process of microparticles by dispersing action. Dissolution rate of microparticles increased remarkably due to the size reduction of microparticle. The particle size decreased with increasing the concentration of the drug and the dispersing agents, i.e., surfactants or hydrophilic polymers. No polymorphic transition occurred during the microcrystallization process, but the habit of crystal formation was altered in the case of anionic surfactant.

난용성 약물의 생물학적 이용율을 높이기 위한 수단으로서 약물의 용출속도를 증대시키는 연구가 많이 보고되고 있다. 용출속도의 증대 방법으로는 수용성 고분자 물질과의 공침물에 의한 고체 분산¹⁾, 가용성 복합제 형성²⁾, 용매침착법³⁾, 혼합분쇄법⁴⁾, 계면활성제의 미셀 상호작용을 이용한 방법⁵⁾, 미세화⁶⁾ 등을 들 수 있다. 그 중 약물의 미세화 방법은 용출속도의 증대 뿐만 아니라 약물의 유동학적 성질, 현탁제의 흡수속도 등에도 영향을 준다.

미세화 방법으로는 연쇄법⁷⁾이나 연마법⁸⁾ 등의 기계적 방법과 침전법 또는 재결정법⁹⁾ 등의 물리화학적 방법이 있다. 기계적 방법은 미세화 과정 중에 이물질이나 미생물이 혼입될 염려가 있는 단점이 있으나 조작이 간단하여 널리 실용화되고 있다. Hirakawa 등⁹⁻¹³⁾은 물에 난용성인 약산성

의약품의 알칼리용액이 pH의 감소에 따라 결정이 석출되는 원리를 이용하여 옥솔린산, 페니토인, 페노바르비탈 등의 약물에 대한 미세 결정의 제조법을 보고한 바 있다.

본 연구에서는 분자내에 산성기를 가진 난용성 약물중 이노제로 널리 쓰이는 푸로세미드의 용출속도를 증대시킬 목적으로 재결정법에 의한 미세화를 시도하여, 미세화에 미치는 약물 농도의 영향, 분산제(계면활성제, 고분자 물질) 첨가의 영향 등을 검토하였다.

실험방법

재료 및 기기

푸로세미드(일양약품공업주식회사 제공)는 약전품을 사용하였고 기타 시약은 시판 특급 혹은 일급

[†] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

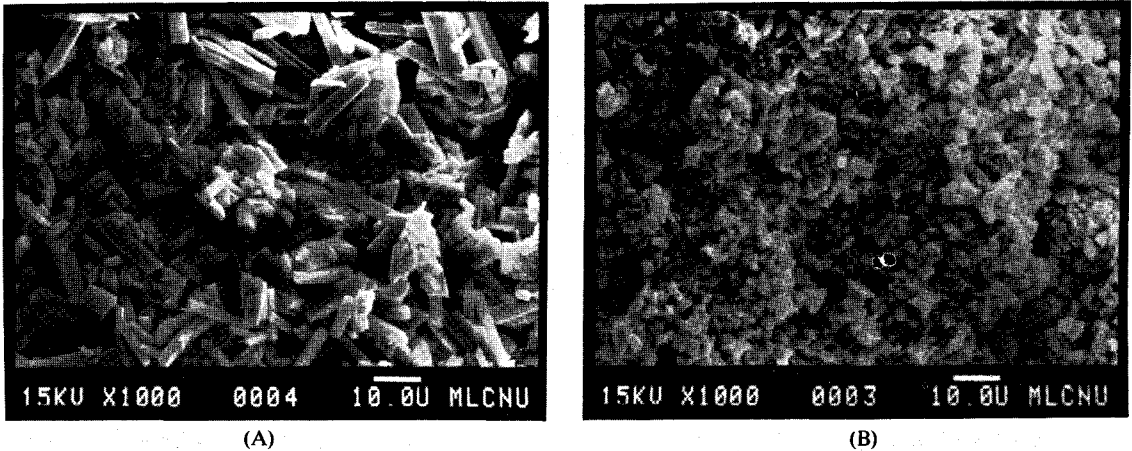


Figure 1—Scanning electron micrographs of furosemide particles.
Key: (A), original furosemide; (B), microparticles prepared

을 사용하였다. 기기로는 자외부 흡광도측정기 (Perkin-Elmer Co.), 원심분리기 (Beckmann), 용출시험기 (Prolabo dissolution tester), 주사전자현미경 (Zeol) 등을 사용하였다.

미세 입자의 제조

입자의 미세화 방법은 Hirakawa 등⁹⁾이 보고한 방법을 응용하였다. 고체 푸로세미드 5g에 라우릴 황산나트륨(이하 SLS로 약함) 1g을 넣어 100ml의 1% 수산화나트륨용액에 녹이고 이 용액을 교반기로 교반하면서 0.25 N 염산을 적가하였다. 용액의 pH가 4가 되었을 때 조작을 중지하고 생성된 현탁액의 입자를 원심분리한 후 푸로세미드의 포화용액으로 여러번 시료를 세척하여 혼재한 계면활성제와 염을 제거한 다음 동결 건조하여 미세화된 푸로세미드의 결정을 얻었다.

입자도 측정

입자의 모양 및 크기는 주사 전자현미경을 사용하여 분석하였다. 건조한 분말을 금으로 코팅하였고, 입자의 크기는 전자현미경 사진으로부터 측정하였다.

용출시험

미세 입자의 용출시험은 다음과 같이 시행하였다. pH 1.1인 염산용액 300ml를 시험액으로 하여 시료를 100mg 넣고 온도를 37°C로 유지하면서 150rpm으로 회전시켰다. 용출액을 1분에서 30분까지 2ml씩 채취하여 적당히 희석한 다음 274nm에서의 흡광도를 측정하여 용출량을 산출하였

다.

침강용적 및 부착량 측정

분산물질의 영향을 검토하기 위하여 현탁액 상태의 침강용적 및 유리벽에의 부착량을 측정하였다. 각 시료를 10분간 sonication한 후 내경 10mm, 높이 240mm인 유리관에 10ml를 가한 후 실온에서 세운 후 평형에 도달한 100일 후의 침강용적을 구하였다. 길이 75mm, 높이 26mm, 두께 1mm인 유리판을 같은 방식으로 처리된 시료가 들어 있는 용기에 수직으로 20mm 깊이까지 2초 동안 담그고 이 조작을 3회 행하였다. 유리판에 부착된 시료를 0.1N 수산화나트륨액으로 씻고 전량을 100ml로 하여 274nm에서의 흡광도를 측정하였다.

실험결과 및 고찰

미세화 입자의 성상 및 크기

Fig. 1의 전자현미경 사진을 보면 원 입자에 비해 그 크기가 현저하게 감소함을 알 수가 있다. 재결정법에 의해 얻은 결정의 모양은 조건에 따라서 막대형이거나 판 모양을 이루고 있다. 미세화 과정 중에는 어떠한 다형 변화도 일어나지 않았고 이것은 IR이나 X-선 회절법으로 확인된 바 있다¹⁰⁾. 분산제의 첨가에 의한 입자의 미세화는 Table I에서 보면 원 물질(약 15.6 μm)보다 약 1/5로 줄어듦을 알 수 있다. 분산제로는 폴리소르베이트

Table I—Size of Original Furosemide and Microparticles Prepared.

Dispersing agents	Concentration (w/v %)	Mean particle size (μm)
Original	—	15.6
Control	0	5.9
Polysorbate 80	0.04	3.7
SLS	0.04	3.2
PVP	0.04	3.4
MC	0.04	3.8
PEG	0.04	2.1

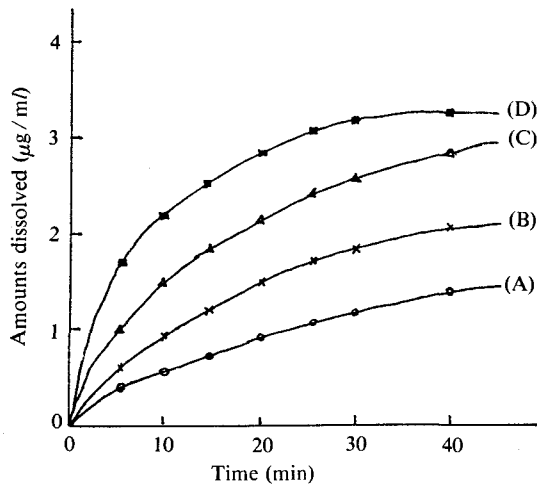


Figure 2—Dissolution behaviors of furosemide at 37°C and 150 rpm.

Key: (A), original; (B), prepared by 0.04 w/v% SLS system; (C), prepared by 0.04 w/v% MC system; (D), prepared by 0.04 w/v% PVP system

80, SLS와 같은 계면활성제와 폴리비닐피롤리돈, 메칠셀룰로오스 및 폴리에틸렌글리콜(이하 각각을 PVP, MC 및 PEG로 약함)과 같은 친수성 고분자 물질을 사용하였다. 분산제를 사용하지 않은 경우는 작은 입자가 생성되지만 그 입자들이 서로 응집되어 분산된 미립자를 얻을 수 없었다. 계면활성제나 고분자 물질이 결정의 성장을 억제한다는 보고¹⁵⁻¹⁷에 따르면 이러한 분산제는 결정 미립자에 흡착되어 결정 성장을 억제한다는 이론에 근거를 두고 있다. Table I에서 보면 여러 분산 물질에서 제조된 입자의 크기는 비슷하게 감소하였다.

Table II—Effect of Concentration of Furosemide on the Size of Microparticles in the Presence of Dispersing Agents.

Concentration of furosemide (w/v %)	Mean particle size (μm)		
	PVP	MC	SLS
0.2	3.4	3.8	3.2
1.0	2.6	3.2	2.7
5.0	1.9	2.7	1.6

Table III—Effect of Concentration of Dispersing Agents on the Particle Size of Furosemide.

Concentration of dispersing agent (w/v %)	Mean particle size (μm)	
	SLS	MC
0.05	3.4 × 1.6	6.3
0.10	2.2 × 0.9	3.9
0.25	2.2 × 0.9	3.4
0.50	8.2 × 1.6	2.9
1.00	8.8 × 1.7	2.7

미세화 입자의 용출속도

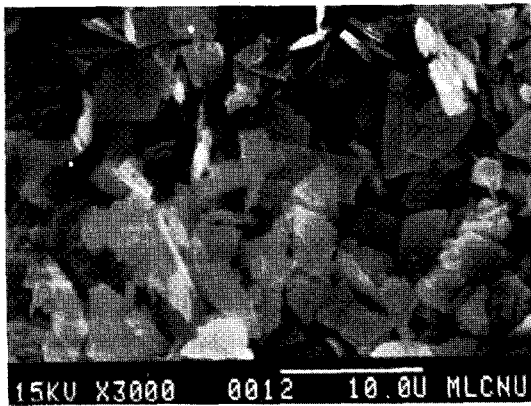
여러 조건에서 제조된 미세 입자의 용출속도를 Fig. 2에 나타내었다. 미세화된 입자의 경우 원래의 푸로세미드보다 용출속도가 증대된 것을 알 수 있다. 이 용출속도의 증가는 입자도의 감소가 주 원인이라고 볼 수 있다. 결정의 제조과정에서 푸로세미드의 포화용액으로 여러번 세척하였으므로 결정 입자에 혼재한 계면활성제나 고분자 물질이 거의 제거되었다고 본다. 이것은 IR이나 X-선 회절 및 TLC 분석법¹⁴으로 확인할 수 있었다.

약물 농도가 미세화에 미치는 영향

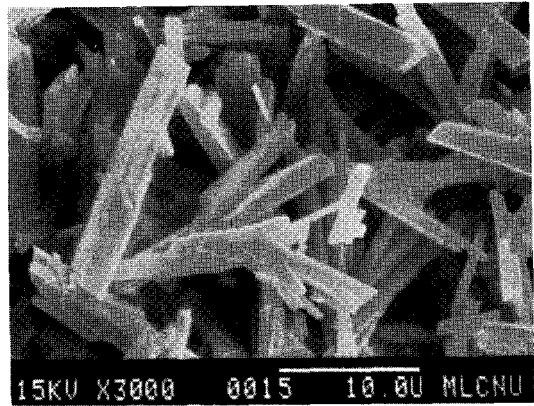
Table II에서 보면 푸로세미드의 농도가 클수록 입자의 크기가 작아짐을 알 수 있다. 일반적으로 결정 성장속도는 용질의 과포화도와 용해도의 차이에 비례한다고 알려져 있다¹⁸. 일정 용량의 염산에 의한 과포화도와 용해도 차이는 농도가 높을 때보다 농도가 낮을 때 더 커서 결정의 성장속도 또한 더 커져서 입자의 크기가 커진다고 볼 수 있다. 또한 농도가 높을 때는 결정 핵이 더 많이 생성되므로 결정의 크기가 작아진다고 볼 수 있다.

분산제 농도의 영향

계면활성제인 SLS와 고분자 물질인 MC의 농도



(A)



(B)

Figure 3—Scanning electron micrographs of furosemide microparticles.

Key: (A), prepared by 0.05 w/v% SLS system; (B), prepared by 0.5 w/v% SLS system

에 의한 입자의 크기 변화를 Table III에 나타냈다. MC의 경우에는 그 농도가 증가함에 따라 입자도가 약간씩 감소하고 있으나 SLS의 경우에는 크기가 감소하였다가 다시 약간 증가하는 경향을 보이고 있다. Fig. 3에 SLS를 0.05% 및 0.5%로 첨가하여 제조된 푸로세미드의 전자현미경 사진을 나타냈다. 농도가 낮을 때는 판상을 이루다가 농도가 높아지면 막대 모양에 가깝게 변화된 것을 알 수 있었다. Florence 등¹⁹⁾에 의하면 adipic acid의 결정 성장시 음이온성 계면활성제의 첨가시에는 가는 막대 모양을 나타내지만 양이온성 계면활성제에서는 얇은 판 모양을 이루고 있었다고 하였다. 본 연구에서도 푸로세미드 결정이 보통 판상을 이루다가 SLS의 농도가 높아지면 길쭉한 막대 모양으로 성장하는 결정 습성을 가지고 있기 때문에 크기의 변화가 있지 않았나 사료된다. 그러나 어떤 경우에도 푸로세미드의 다형전이는 일어나지 않았다¹⁴⁾. MC나 PVP의 경우에는 농도에 따른 결정 습성 변화가 일어나지 않았고 농도가 증가하면서 입자의 크기가 약간 감소하였다.

침강용적 및 부착량

계면활성제나 고분자 물질이 분산작용을 나타내는 기전은 이러한 물질이 분산 입자에 흡착하여 그의 주위에 흡착층 및 수화층을 형성하면 이 입체적 장애에 의해 입자간 접근을 막아주고 있다고 볼 수 있다^{15,16)}. 침강용적이 크다는 것은 분산질의 분산작용이 약해 미세 입자가 응집 침강계를 이루고 있

Table IV—Sedimentation Volume and Adhesion of Furosemide Microparticles in the Presence of Dispersing Agents.

Concentration of dispersing agent (w/v %)	Sedimentation volume		Adhesion ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	
	SLS	MC	SLS	MC
0.05	0.26	0.23	0.40	0.88
0.10	0.20	0.10	0.38	0.39
0.25	0.19	0.09	0.32	0.36
0.50	0.19	0.08	0.30	0.32
1.00	0.17	0.07	0.25	0.29

다는 것을 나타내고 있고, 침강용적이 작을 경우 분산질의 분산작용이 증대하여 입자가 잘 분산하여 자유 침강계가 형성된다는 것을 알 수 있다¹¹⁾. Table IV에서 보면 MC나 SLS는 그 농도가 낮으면 분산작용이 약해 미세 입자들의 응집이 일어나고 0.1% 이상이 되면 거의 비슷하게 됨을 알 수 있다. 그러나 SLS보다 MC가 더 침강용적이 작으며 현탁액 상태에서 입자를 보아도 더 미세하게 분산된 결과를 얻었다.

유리판 벽에 입자의 부착량 및 부착상태를 살펴봄으로써 입자들의 상태를 간접적으로 추측할 수 있다¹¹⁾. 입자들이 서로 엉김이 일어나 느슨한 응집결과를 형성하면 유리판에 많이 부착되고 만일 입자들이 잘 분산된 상태면 유리판에 적은 양이 고르게 분포될 것이다. Table IV에서의 결과는 침강

용적의 결과와 비슷하게 나타났다.

결 론

재결정법에 의하여 푸로세미드의 미세화를 시도한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 미세화법으로 푸로세미드의 입자크기를 감소시킬 수 있었으며, 이 과정 중에는 어떠한 다형 변화도 일어나지 않았다.
2. 계면활성제, 고분자물질 등의 분산제를 사용하지 않고 미세화를 시키면 미세 입자끼리의 응집 현상이 일어나지만 분산제의 첨가는 푸로세미드의 미세화에 유효하였다.
3. 미세화된 푸로세미드의 용출속도는 주로 입자도의 감소에 의해 미세화 전보다 증대되었다.
4. 미세화 과정에서 푸로세미드의 농도가 클수록 입자크기는 감소하였다.

문 헌

- 1) S.C. Shin, Studies on hydrophobic drug-soluble carrier coprecipitates, *Arch. Pharm. Res.*, **2**, 49 (1979)
- 2) C.K. Kim and H.J. Shin, Soluble complex formation of rifampicin with arginine, *Yakhak Hoeji*, **27**, 11 (1983)
- 3) Y.S. Ku and G.J. Han, Enhancement of dissolution rates of furosemide solvent disposition matrices by solvent disposition method and diuretic effects in rats, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **13**, 73 (1983)
- 4) I.B. Koh, S.C. Shin and Y.B. Lee, Enhanced dissolution rates of piroxicam from the ground mixtures with chitin or chitosan, *Arch. Pharm. Res.*, **9**, 55 (1986)
- 5) K.S. Kim and Y.H. Choe, Effect of surfactants on the stability properties of indomethacin, *Yakhak Hoeji*, **28**, 161 (1984)
- 6) R.M. Atkinson, C. Bedford, K.J. Child and E.G. Tomich, Relationship of extent of absorption of griseofulvin with its surface area, *Nature*, **193**, 588 (1962)
- 7) Y. Kato and M. Kouketsu, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 968 (1980)
- 8) W.L. Chiou, S. Chen and N. Athanikar, Enhancement of dissolution rates of poorly water-soluble drugs by crystallization in aqueous surfactant solution, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1702 (1976)
- 9) Y. Hirakawa and K. Harada, Studies on development of the ultrafine size reduction methods of slightly soluble medicinal crystals. (I) Evaluation of size reduction effect for oxolinic acid by the polycarbonate membrane filtration, *Yakugaku Zasshi*, **102**, 951 (1982)
- 10) *Idem.*, (II) various factors affecting the ultrafine size reduction of oxolinic acid crystals, *ibid.*, **103**, 690 (1983)
- 11) *Idem.*, (III) The influence of origin for ultrafine size reduction of oxolinic acid crystals, *ibid.*, **103**, 1215 (1983)
- 12) *Idem.*, (IV) Enhanced bioavailability of oxolinic acid by ultra-fine reduction, *ibid.*, **103**, 1190 (1983)
- 13) *Idem.*, (V) Size reduction of phenytoin and phenobarbital, *ibid.*, **104**, 91 (1984)
- 14) The unpublished data.
- 15) A.P. Simonelli, S.C. Mehta and W.I. Higuchi, Inhibition of sulfathiazole crystal growth by polyvinylpyrrolidone, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 633 (1970)
- 16) A. Otsuka, H. Sunada and Y. Yonezawa, Adsorption of nonionic surfactants on sulfathiazole and naphthalene and flocculation-deflocculation behavior of these suspensions, *ibid.*, **62**, 751 (1973)
- 17) F.G. Hutchison, Medical and pharmaceutical applications of water soluble polymers, in Chemistry and technology of water-soluble polymers, ed. by C.A. Finch, Plenum Press, N.Y., 1983, pp. 267-285
- 18) S.C. Mehta, P.D. Bernardo, W.I. Higuchi and A.P. Simonelli, Rate of crystal growth of sulfathiazole and methylprednisolone, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 638 (1970)
- 19) A.T. Florence and D. Attwood, *Physicochemical Principles of Pharmacy*, Macmillan Press Ltd., 1983, pp. 16-18