

## 결정형(Habit)이 아스피린과 페나세틴의 용출 속도에 미치는 영향

조지운 · 손영택<sup>†</sup>  
강원대학교 약학대학  
(1990년 5월 1일 접수)

### Effect of Crystal Form(Habit) on Dissolution Rate of Aspirin and Phenacetin

Ji Woon Cho and Young Taek Sohn  
College of Pharmacy, Kang Weon National University, Chuncheon 200-701, Korea  
(Received May 1, 1990)

Some studies reported physicochemical factors of drugs affecting solubility and dissolution rate. However, few have been reported about pharmaceutical application of crystal forms (habits). Therefore, using acetylsalicylic acid and phenacetin as model substances, we monitored the effects of crystal forms on the dissolution rates.

**Keywords**—crystal form, habit, aspirin, acetaminophen, dissolution.

생체이용률은 투여약물 전량에 대한 체순환혈에 들어간 약물량 및 들어가는 속도이므로 약물의 물리화학적 성질뿐 아니라 제제가공의 양부나,<sup>1-3)</sup> 생체측의 생리적 요인<sup>4)</sup> 등도 고려에 넣은 지표이다. 고형제제나 현탁제제에 있어서 용해속도는 약물흡수의 율속단계이므로, 난용성 약물의 경우 용해속도를 증가시킴으로써 흡수율을 증가시키고 궁극적으로 생체이용률을 향상시킬 수 있다.

용해도 및 용해속도에 미치는 약물의 물리화학적 성질에 관한 많은 연구 보고가 있었다.<sup>5-11)</sup> 그러나 Halebian의 분류에서 보듯이<sup>12)</sup> 결정의 내부구조는 동일하지만 결정의 외부모양을 달리하는 결정형(habit)에 관한 연구보고는 거의 없었다.<sup>13,14)</sup> 이에 본 연구자는 acetylsalicylic acid(이하 아스피린으로 칭함)와 페나세틴을 모델물질로 하여 결정형이 용해 속도에 미치는 영향을 검토하였다.

### 실험 방법

#### 재료 및 기기

시약으로는 아스피린(한국 바이엘 중), 페나세틴(Fluka, Switzerland) 및 기타 일급 및 특급 시약을 사용하였다. 기기로는 가시부·자의부흡광도 측정기(perkin Elmer, 550 SE, West Germany), 분말 X-선 회절측정장치(Philips, PW 1710, Netherlands), 용출시험장치(Apex, Type DT, England), 타정기(Apex, Type 337, England) 등을 사용하였다.

#### 결정형의 제조

아스피린-아스피린을 40°C 에탄올에 포화용해한 다음 실온에서 방냉하여 판상을 얻었고, 50°C 에틸 아세토아세테이트에 포화용해한 다음 노말 헥산을 가하고 실온에서 방냉하여 침상을 얻었다.

페나세틴-페나세틴을 50°C 클로로포름에 포화용

<sup>†</sup>이 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

해한 다음 벤젠을 가하고 실온에서 방냉하여 판상을 얻었고, 50°C 메탄올에 포화용해한 다음 증류수를 가하고 실온에서 방냉하여 침상을 얻었다.<sup>16)</sup>

#### 내부구조의 확인

이상에서 제조한 결정형들을 분말 X-선 회절측정 장치로  $2\theta$  angle 5~40° 범위에서 측정하였다.

#### 정제의 제조

425~850  $\mu$ m의 결정형들을 취하여, 아스피린은 침상과 판상 각각 350 mg씩을, 페나세틴은 침상과 판상 각각 300 mg씩을 타정기로 첨가제없이 직타하여 제조하였다.

#### 접촉각의 측정

아스피린과 페나세틴 각각의 포화수용액 5  $\mu$ l로 입자의 면과 정제의 상면에 액적을 형성시킨 후 접촉각을 구하였다.<sup>16)</sup>

#### 용출시험

입자의 크기를 일정하게 하기 위하여 사별법으로 425~850  $\mu$ m의 입자를 취하여 약전 용출시험법 제 2법인 회전날개법으로 시험하였다. 시험액으로, 아스피린은 pH 10.6 탄산염완충액, 페나세틴은 pH 6.8 인산염완충액을 사용하였다.<sup>17)</sup>

입자의 경우에 있어서 아스피린은 5.0g, 페나세틴은 1.5g을 각각 Polysorbate 20 0.1 w/v% 시험액 50 ml에 미리 습윤시켜 시작시에 투입하였고, 아스피린 입자는 25  $\pm$  0.1°C로 유지하면서 100 rpm으로 하여 시험하였고, 페나세틴 입자는 37  $\pm$  0.1°C로 유지하면서 200 rpm으로 하여 시험하였다.

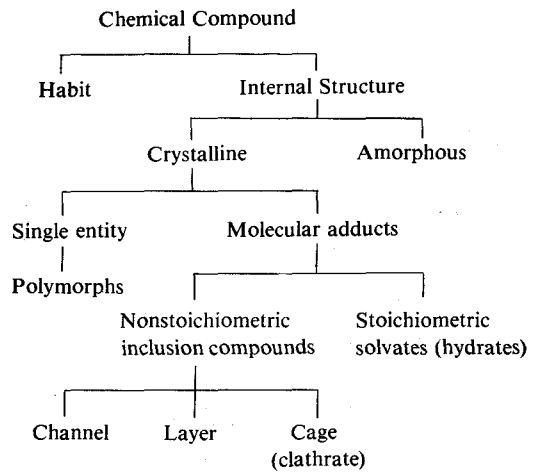
정제의 경우, 아스피린과 페나세틴을 동일하게 37  $\pm$  0.1°C로 유지하며 200 rpm으로 하여 시험하였다.

입자와 정제 모두 일정시간마다 1 ml씩을 취하여 적당량 희석하고 시험액을 대조로 하여 아스피린은 289 nm, 페나세틴은 236 nm에서 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량선으로부터 용출량을 산출하였다.

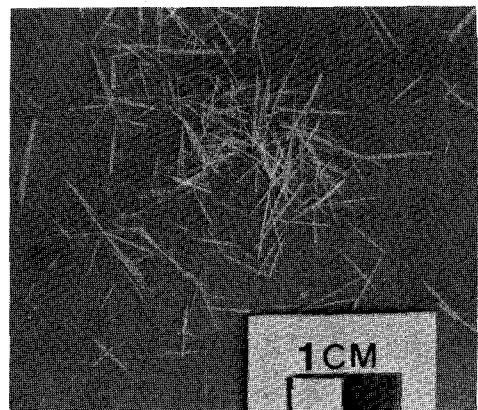
### 실험 결과

#### 결정형의 확인

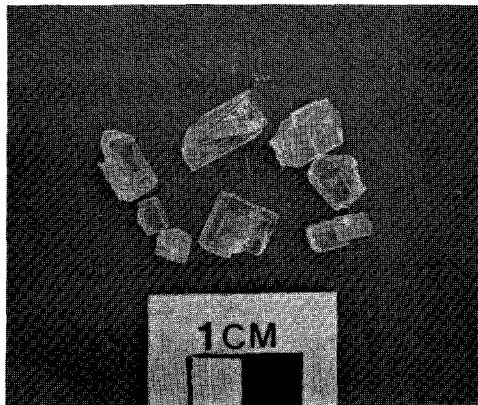
Scheme I에서와 같은 Haleblan의 분류에 의거하면<sup>12)</sup> 결정의 내부구조는 동일하지만 결정의 외부모양의 차이로 결정형을 확인할 수 있는 바, Fig. 1, 2에서 보듯이 외부모양은 달랐으며, 분말 X-선 회절측정장치로 측정시  $2\theta$  angle의 5~40° 범위에서 측정된 결



Scheme 1—Outline differentiating habit and chemistry of a chemical compound.

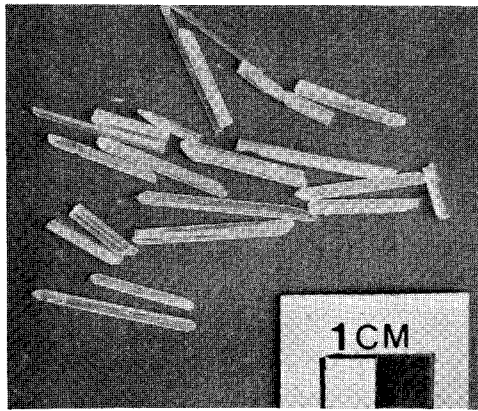


a)

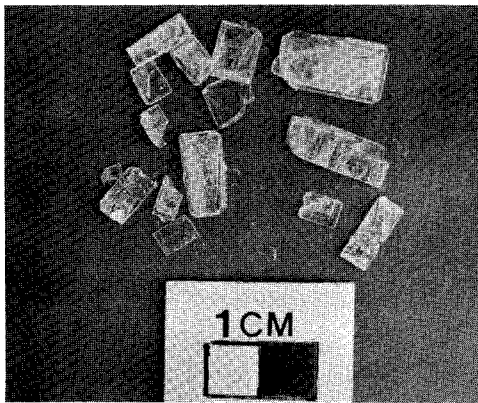


b)

Figure 1—Crystal forms of aspirin particles. Key: a) needle form particles, b) plate form particles.



a)



b)

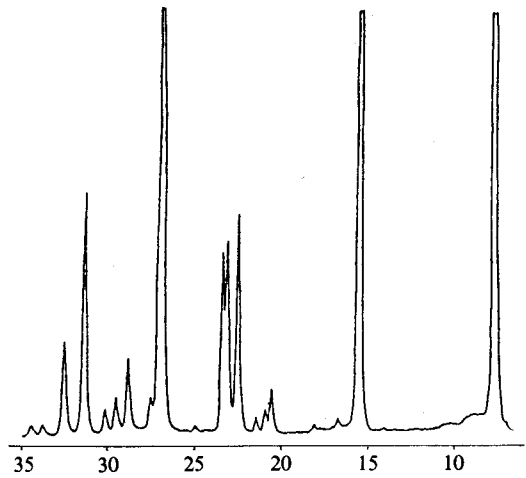
**Figure 2**—Crystal forms of phenacetin particles.  
Key: a) needle form particles, b) plate form particles.

과 중 아스피린의 경우를 Fig. 3에 나타내었고, 페나세틴의 경우도 두 결정형의 X-선 회절데이터가 동일하였다. 이는 두 약물결정의 내부구조는 동일하다는 의미로 해석된다.

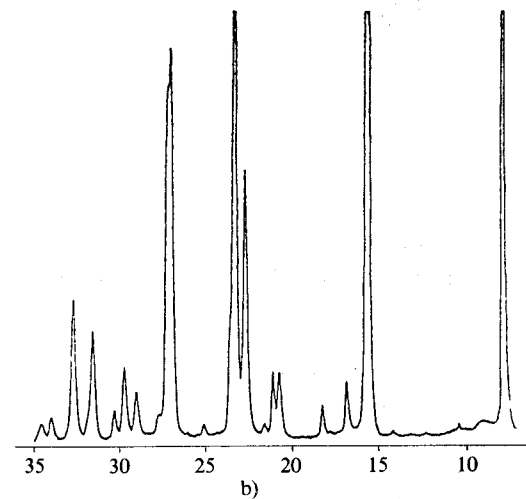
#### 접촉각의 측정

앞으로의 각 면의 명칭은 Fig. 4에서와 같이 x, y, z축을 나타내었을 때 x축 방향의 면을 100면, y축 방향의 면을 010면, z축 방향의 면을 001면이라 칭하였다.<sup>18)</sup>

Fig. 5~8에서와 같이 측정한 접촉각의 결과는 Table I에 나타내었는데, 아스피린 침상입자의 경우는 측정이 불가능하였고, 페나세틴 입자의 경우에 판상입자가 침상입자보다 상대적으로 접촉각이 작았다. 정제 상면의 접촉각 측정결과는 아스피린 정제의 경우, 판상입자로 직타한 정제가 침상입자로 직타한



a)



b)

**Figure 3**—X-ray diffraction data of aspirin.  
Key: a) needle form particles, b) plate form particles.

정제보다 상대적으로 접촉각이 작았고, 페나세틴 정제의 경우는 침상입자로 직타한 정제가 판상입자로 직타한 정제보다 상대적으로 접촉각이 작았다.

#### 용출속도

아스피린 입자는 1, 2, 4, 6분 간격으로 3회 측정하여 그 용출률을 Fig. 9에 나타내었는데, 침상입자가 판상입자보다 유의성( $P < 0.01$ )있게 빠른 용출률을 나타내었다.

페나세틴 입자는 5, 10, 20, 30, 45, 60분 간격으로 5회 측정하여 그 용출률을 Fig. 10에 나타내었는데, 판상입자가 침상입자보다 유의성( $P < 0.01$ )있게 빠른

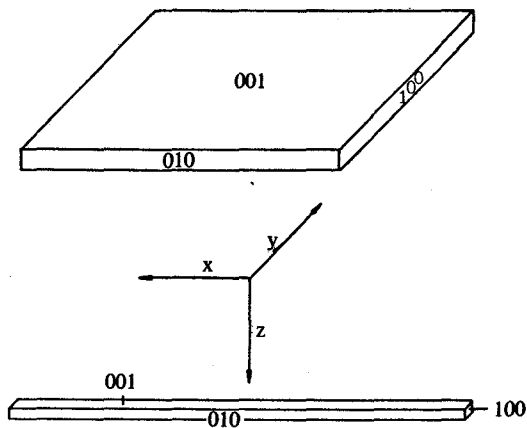


Figure 4—Names of each plane by Miller index.

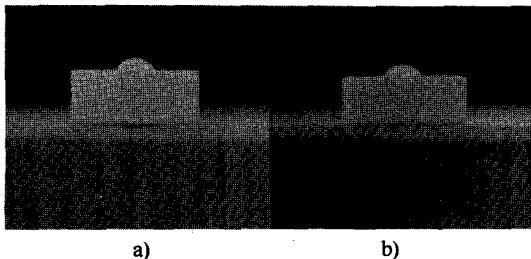


Figure 5—Contact angles of aspirin tablets.  
Key: a) prepared from needle form particles, b) prepared from plate form particles.

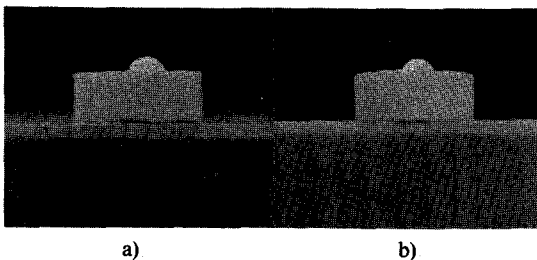


Figure 6—Contact angles of phenacetin tablets.  
Key: a) prepared from needle form particles, b) prepared from plate form particles.

용출물을 나타내었다.

아스피린 정제는 5, 10, 15, 20, 25분 간격으로 7회 측정하여 그 용출률을 Fig. 11에 나타내었는데, 판상 입자로 직타한 정제가 침상입자로 직타한 정제보다 유의성( $P < 0.01$ ) 있게 빠른 용출률을 나타내었다.

페나세틴 정제는 1, 2, 3, 4, 5, 7시간 간격으로 5회 측정하여 그 용출률을 Fig. 12에 나타내었는데, 침상

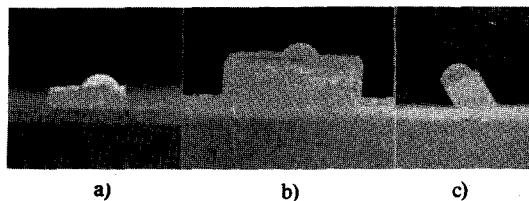


Figure 7—Contact angles of aspirin particles (plate form).  
Key: a) 001 plane, b) 010 plane, c) 100 plane.



Figure 8—Contact angles of phenacetin particles.  
Key: a) needle form particles, b) plate form particle.

Table I—Contact angles of aspirin and phenacetin.

	Particle		Tablet	
	needle form	plate form	needle form	plate form
Aspirin		001:76.9°		
Aspirin		010:51.9°	61.1°	54.9°
		100:60.0°		
Phenacetin	72.2°	64.1°	74.3°	79.1°

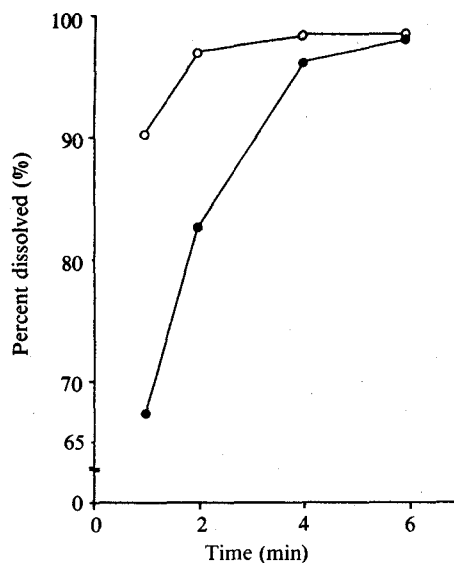
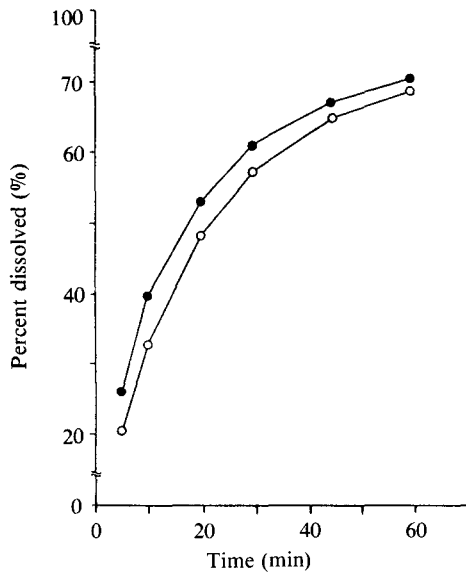
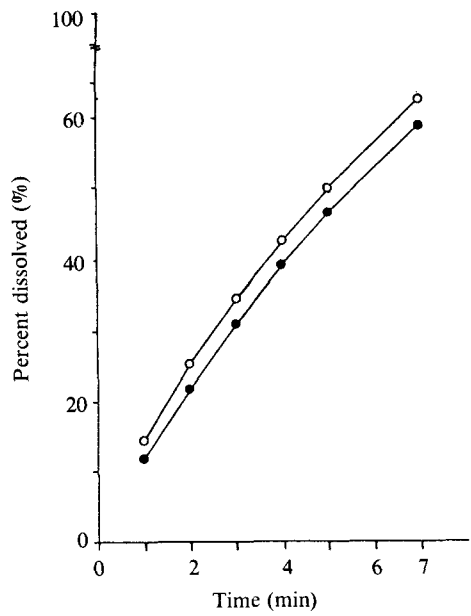


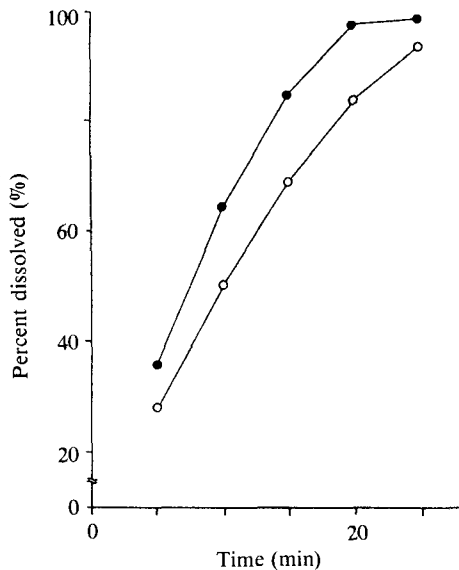
Figure 9—Dissolution rate of aspirin particles in pH 10.6  $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-NaHCO}_3$  buffer and at 25°C.  
Key: ○, needle form particles; ●, plate form particles.



**Figure 10**—Dissolution rate of phenacetin particles in pH 6.8,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-KH}_2\text{PO}_4$  buffer and at  $37^\circ\text{C}$ .  
Key: ○ : needle form particles, ● : plate form particles.



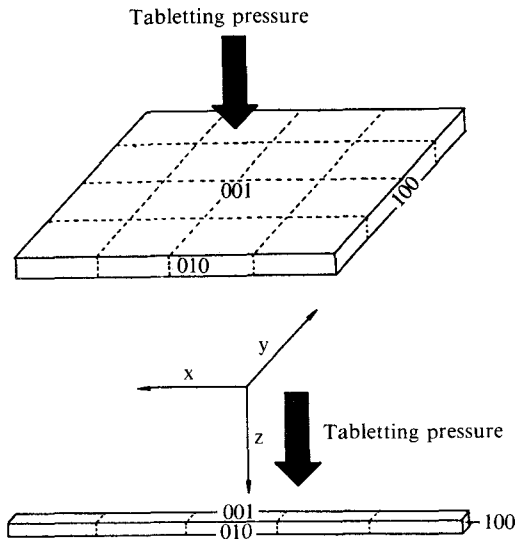
**Figure 12**—Dissolution rate of phenacetin tablets in pH 6.8  $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-KH}_2\text{PO}_4$  buffer and at  $37^\circ\text{C}$ .  
Key: ○ : tablet prepared from needle form particles, ● : tablet prepared from plate form particles.



**Figure 11**—Dissolution rate of aspirin tablets in pH 10.6  $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-NaHCO}_3$  buffer and at  $37^\circ\text{C}$ .  
Key: ○ : tablet prepared from needle form particles, ● : tablet prepared from plate form particles.

입자로 직타한 정제가 판상입자로 직타한 정제보다 유의성( $P < 0.01$ ) 있게 빠른 용출률을 나타내었다.

## 고 찰



**Figure 13**—Crushing tendency of particles within a die cavity.

결정화 용매의 극성도에 따라서 입자의 생성에 있어 친화성이 있는 면의 생성을 저해하며, 그 결과 극성용매에서는 비극성면이 강조된 입자가, 비극성용매에서는 극성면이 강조된 입자가 생성된다.<sup>19)</sup> 따

라서, 비극성용매에서 재결정시킨 결정형(아스피린의 침상과 페나세틴의 판상)이 극성용매에서 재결정시킨 결정형(아스피린의 판상과 페나세틴의 침상)보다 용출속도가 유의성( $P < 0.01$ )있게 빨랐다.

정제의 경우에 있어서 접촉각의 측정결과와 용출속도 측정결과는 유의성 있는 상관관계를 보였다. 즉, 정제 상면에서의 접촉각이 작은 정제는 용출속도가 빨랐다. 이로 보아서도 정제의 용출속도에 wetting이 큰 영향을 준다는 사실을 확인하였다.<sup>9)</sup>

결정형들의 입자와 정제에서의 용출속도는 역전되었는데, 이는 Fig. 13에 도시한 tableting behavior로 설명되어질 수 있다.

아스피린의 경우, 침상입자의 용출속도가 빠르다는 사실에서 100면이 상대적으로 비극성이라는 것을 알 수 있는데, 침상입자는 die 내에서 preferred orientation되고 z축 방향에서 가해지는 타정압에 의해 y축 방향으로 분쇄되므로, 100면이 입자 전체면에서 차지하는 상대적인 분포비는 증가된다.<sup>20)</sup> 한편, 판상입자의 용출속도와 접촉각의 측정결과로 보아 001면이 상대적으로 비극성이라는 것을 알 수 있는데, 판상입자는 die 내에서 preferred orientation되고 z축 방향에서 가해지는 타정압에 의해 x, y축 방향으로 분쇄되므로, 001 면이 입자 전체면에서 차지하는 상대적인 분포비는 감소한다. 페나세틴의 경우, 판상입자의 용출속도가 빠르다는 사실과 접촉각 측정결과는 001면이 상대적으로 극성이라는 것을 알 수 있는데, 판상입자는 die 내에서 아스피린 판상에서와 같이 분쇄되므로 001 면이 입자 전체면에서 차지하는 상대적인 분포비는 감소한다. 한편, 침상입자의 용출속도와 접촉각 측정결과로 100면이 상대적으로 극성이라는 것을 알 수 있는데, 침상입자는 die 내에서 아스피린 침상에서와 같이 분쇄되므로 100면이 입자 전체면에서 차지하는 상대적인 분포비는 증가된다. 이상에서와 같은 결과로 입자와 정제에서의 용출속도가 역전되었다. 이러한 결론은 tableting mechanism 중 입자의 분쇄가 중요한 역할을 담당한다는 것을 보여준다고 사료된다.

## 결 론

1. 결정화 용매의 극성도에 따라 친화성이 있는 면의 성장을 저해하며 그 결과 극성용매에서는 비

극성면이 강조된 입자가, 비극성용매에서는 극성면이 강조된 입자가 생성된다.

2. 정제의 경우에 접촉각의 측정결과와 용출속도 측정결과는 유의성 있는 상관관계를 나타내었는데 이로 보아서도 용출속도에 wetting이 큰 영향을 미친다는 사실을 확인하였다.

3. 아스피린과 페나세틴 모두가 입자와 정제에서의 용출속도는 역전되었다. 이는 tableting mechanism 중 입자의 분쇄가 중요한 역할을 담당한다는 것을 보여준다.

이상의 결과로 보아 결정형(habit)은 용출속도에 심각한 영향을 준다는 것을 알았다.

## 감사의 말씀

본 연구는 88년도 한국과학재단 연구비 지원(883-0303-007-2)에 의한 결과의 일부로 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) G. Lewy, A. Antikowiak, J. Procknal and D. White, Effects of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient. II. Granule size, starch concentration and compression pressure, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1047 (1963)
- 2) G. Levy and R.H. Gumtow, Effects of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient. III. Tablet lubricants, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1139 (1963)
- 3) T. Higuchi, L.N. Elowe and L.W. Busse, Physics of tablet compression, V. Studies on aspirin, lactose, lactose-aspirin and sulfadiazine tablets, *J. A.m Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **43**, 685 (1954)
- 4) M. Gibaldi, *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, 2nd ed., Philadelphia, Lea and Febier, 1977
- 5) A.A. Noyes and W.R. Whitney, The rate of solution of solid substances in their own solutions, *J. Am. Chem. Soc.*, **19**, 930 (1897)
- 6) J.H. Fincher, Particle size of drugs and its relationship to absorption and activity, *J.*

- Pharm. Sci.*, **57**, 1825 (1968).
- 7) R. Jachowicz, Dissolution rates of partially water-soluble drugs from solid dispersion systems. II. Phenytoin, *Int. J. Pharm.*, **35**, 7 (1987).
  - 8) 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).
  - 9) A. Martin, J. Swarbrick and A. Cammarata, *Physical Pharmacy*, 3rd ed., Philadelphia, Lea and Febiger 1983.
  - 10) J.K. Halehlian and W. McCrone, Pharmaceutical applications of polymorphism, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 911 (1969).
  - 11) E. Shefter and T. Higuchi, The influence of hydrate and solvate formation on rates of solution and solubility of drugs, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 781 (1963).
  - 12) L. Lachman, H.A. Lieberman and J.L. Kanig, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd ed., Philadelphia, Lea and Febiger, 1986.
  - 13) J. W. Shell, X-ray and crystallographic applications in pharmaceutical research III. Crystal habit quantitation, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 100 (1963).
  - 14) E. Shotton and B.A. Obiorah, The effect of particle shape and crystal habit on properties of sodium chloride, *J. Pharm. Pharmac., suppl.*, **25**, 37 (1973).
  - 15) A.B. Ayyuce, Dissertation Universitat Braunschweig, 1984.
  - 16) C.F. Lerk, A.J.M. Schoonen and J.T. Fell, Contact angles and wetting of pharmaceutical powders, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 843 (1976).
  - 17) D.D. Perrin and B. Dempsey, *Buffer for PH and Metal Ion Control*, London, Chapman and Hall, 1974.
  - 18) H. Krischner, Einführung in die Röntgenfeinstrukturanalyse, Braunschweig, Vieweg, 1980.
  - 19) J.K. Halehlian, Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1269 (1975).
  - 20) Y.T. Sohn, Dissertation Universitat Braunschweig, 1986.