

## 시판 Furosemide 정제의 생체내 이용율

최준식<sup>†</sup> · 이진환 · 이종기 · 신귀호

조선대학교 약학대학  
(1990년 9월 20일 접수)

### Bioavailability of Commercially Available Furosemide Tablet

Jun Shik Choi<sup>†</sup>, Jin Whan Lee, Chong Ki Lee and Gui Ho Shin

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

(Received Sep. 20, 1990)

This study was attempted to investigate the dissolution rate and bioavailability of commercially available furosemide preparations, A, B, and C. The dissolution test was conducted in an artificial gastric juice using the basket method, and furosemide (40 mg) was administered orally to 8 normal volunteers by cross-over design. The results were as follows: the AUC and dissolution rate in 100 min ( $D_{100 \text{ min}}$ ) were higher in order of preparations,  $A > C > B$ . But the peak concentration, time to reach peak concentration ( $T_{max}$ ), and mean dissolution time (MDT) were in order of preparations,  $C > A > B$ . There were significantly linear correlations between the AUC and the  $D_{100 \text{ min}}$ , and between the  $T_{max}$  and the MDT.

From the results of this experiment, it can be concluded that commercially available preparations bioavailability of furosemide, which may be predicted from the dissolution rate.

## 서 론

동일 유효성분을 동일량 함유하는 제제라 할지라도, 임상효과에 차이가 있거나 부작용을 일으키는 이유는 생체내 이용율의 차이에 기인한다. 따라서 제제의 화학적 동등성 뿐만 아니라, *in vivo*에서 생체내 이용율을 검토하여, 제제를 평가할 필요성이 있다. 특히 생물약제학과 약물 동태학의 발전과 더불어 제제의 평가 수단으로, 용출시험과 생체내 이용율의 연구<sup>1-10)</sup>가 중요시 됨으로서, 새로 개발된 의약품이나 또는 이미 시판되고 있는 의약품이라 할지라도, 효율적이고 안전한 투여계획을 위한 연구가 필요하다.

Furosemide는 anthranilic acid 유도체로 강력한 이뇨제중 하나이며,<sup>11,12)</sup> 주로 헨렌의 관에서  $\text{Na}^+$  재흡수를 억제하여<sup>13,15)</sup> 심장 및 신장에 2차적으로 생

기는 부종 치료에 사용되고 있으며, furosemide의 생체내 이용율<sup>16-19)</sup>과 약물동태학<sup>20-26)</sup> 및 상호작용에 대한 보고<sup>27-33)</sup>가 많이 되어있다.

저자 등은 국내 시판 furosemide 정제의 생체내 이용율을 시험하기 위해, 용출 시험과 인체시험을 하여, 실제 임상에서 제제 선택에 도움이 되고자 한다.

## 실험방법

### 1. 시료, 시약 및 기기

Furosemide 40 mg을 함유하는, 국내 시판 3개 회사제품(A, B, C)을 사용했으며, 용출시험에서 표준품은 Sigma의 furosemide를 사용하였다. 시약은 propyl-p-oxybenzoic acid, acetonitrile, ether, acetic acid 등은 특급품을 사용하였으며, 기기로는 disso-

<sup>†</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

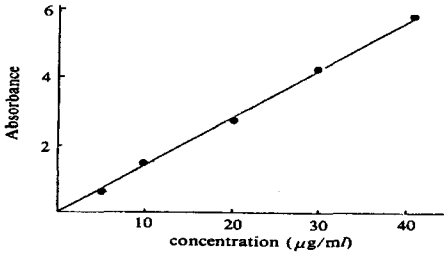


Fig. 1. Calibration of furosemide in artificial gastric juice.

lution apparatus(Fine scientific lab), fluorospectrophotometer(Bausch and Lomb), water bath(Eyela), shaker(Eyela), HPLC(Waters)를 사용하였다.

**2. 용출시험**

회전 검체법에 따라, 인공위액 900 ml를 사용하여 37±0.5℃에서 100 rpm으로 교반하면서 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100분에서 2 ml를 취했으며 보충하지 않았다. 이 검액에 완충용액 2 ml를 넣고, 5 N-HCl을 0.2 ml넣어 원심분리 후, 여기파장 347 nm, 형광파장 410 nm에서 흡광도를 측정하여, 표준액으로부터 용출액을 산출하였다. 용출시험은 lot별로 6차례 반복하였으며, 검량곡선은 Fig.1과 같다.

**3. 인체시험**

특별한 질환이 없는 65 kg 전후의 약대 3,4학년 남학생 지원자(Table I)를 선정하였다. 실험 1주일 전부터 약물에 효소유도나 억제에 영향을 줄 수 있는 약물 및 과도한 음주를 삼가하게 하였으며, S-GOT, S-GPT, uric acid 및 BUN을 검사하여 진단결과 모두 정상범위에 들었다. Cross-over 법(Table II)으로 1주일 간격으로 투여계획을 수립하여, 시험일 아침을 절식한 후, furosemide 40 mg을 붙아 200 ml로 2분 간격으로 복용하게 한 후, 팔 정맥에 scalp vein set을 설치하고 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 6, 9, 12시간에 약 4 ml를 채혈하여, 혈장 1 ml를 취해 영하 약 20℃에서 분석시까지 보관하였다. 혈액 응고를 방지하기 위해, 헤파린을 넣은 생리식염수를 넣었다.

**4. Furosemide 분석**

Table I. Profile of volunteers.

| Volunteers No. | Name      | Age   | Weight (kg) | Height (cm) |
|----------------|-----------|-------|-------------|-------------|
| 1              | S.H. Kim  | 22    | 74          | 169         |
| 2              | S.T. Lee  | 21    | 60          | 173         |
| 3              | S.J. Park | 25    | 76          | 172         |
| 4              | G.S. Kim  | 24    | 68          | 175         |
| 5              | J.N. Kim  | 26    | 62          | 173         |
| 6              | C.K. Park | 23    | 63          | 169         |
| 7              | K.J. Lee  | 22    | 74          | 171         |
| Mean           |           | 23.38 | 67.38       | 172.5       |

Table II. Cross-over schedule of furosemide preparations

| Group | Volunteers No. | Period |    |     |
|-------|----------------|--------|----|-----|
|       |                | I      | II | III |
| 1     | 1)             |        |    |     |
|       | 2)             | A      | C  | B   |
|       | 3)             |        |    |     |
|       | 4)             |        |    |     |
| 2     | 5)             |        |    |     |
|       | 6)             | B      | A  | C   |
|       | 7)             |        |    |     |
|       | 8)             |        |    |     |

Nakano 등<sup>24)</sup>의 방법을 수정하여, HPLC로 분석하였다. 시료 혈장 1 ml에 내부 표준물질 propyl-poxybenzoic acid(100µg/ml)을 100µl을 넣은 후 acetonitrile 0.2 ml와 2 N-HCl 0.2 ml를 넣고 혼합하였다. 여기에 ether 7 ml을 넣어 추출한 후, 원심분리 후 상등액을 5 ml을 취하였다. 이 상등액을 water bath상에서 증발시킨 후, 잔사에 acetonitrile 0.4 ml을 넣어 용해시킨 후, millipore로 여과시켜 20µl를 HPLC에 주입하였다. column은 µ-Bondapak C18을 사용하여 mobile phase로 acetonitrile(1% acetic acid 함유)와 증류수를 42대 58을 사용하였으며, flow rate는 1.8 ml/min으로, 여기파장 254 nm, 형광파장 400 nm에서 분석하였다. 분석과정 및 chromatogram은 Fig.2 및 Fig.3과 같으며, 검량곡선은 Fig.4와 같다.

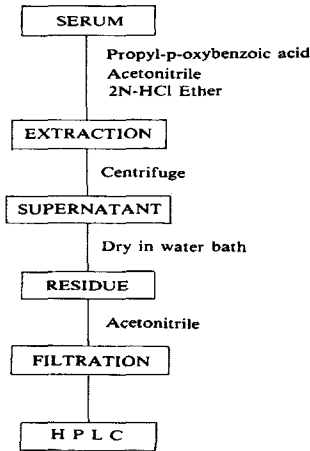


Fig. 2. Analytic procedure of furosemide.

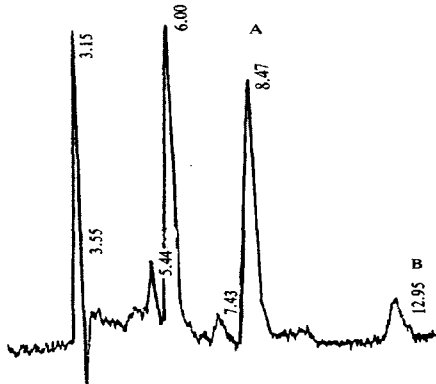


Fig. 3. Chromatogram of an extract of furosemide (A) and internal standard (B) from serum.

5. 약물동태학적 분석

약물동태학적 파라메타는 noncompartment 방법으로 계산하였다. Cmax와 Tmax는 실제 측정치를 사용하였고, AUC(area under the concentration-

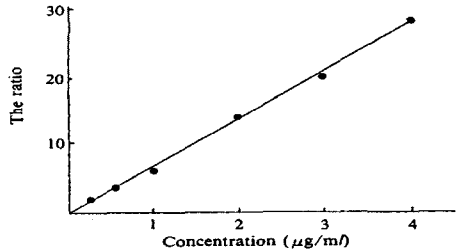


Fig. 4. Plot of the ratio of peak area furosemide to the internal standard against the concentration of furosemide.

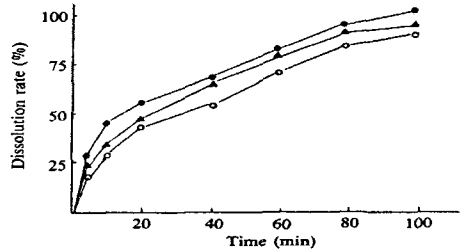


Fig. 5. Mean dissolution rate of furosemide for 6 tablets in artificial gastric juice.

● A preparation, ○ B preparation, ▲ C preparation

time profile)와 AUMC(area under the first moment of the concentration-time profile)은 trapezoidal rule과 Kel을 이용하여 구했으며, MRT(mean residence time) = AUMC/AUC식으로 구했다. 상대적 생체내이용율은 AUC가 가장 큰 A제에 대한 백분율로 구했으며, Kel은 분비 상에서 log-linear regression으로 구했다. 용출시험은 T75% (75%가 용출되는 시간)와 D20 min 및 D100 min (20분 및 100분에서의 용출율)과 MDT(mean dissolution time)은 MRT와 같은 방법으로, dissolution ratetime profile에서 구했다.

실험결과 및 고찰

1. 용출율

**Table III.** Dissolution parameters of furosemide

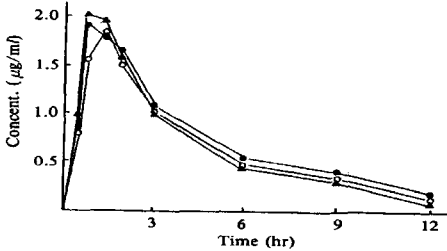
| Parameters               | Preparations |              |              |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|
|                          | A            | B            | C            |
| T <sub>75%</sub> (min)   | 52.0 ± 17.3  | 76.0 ± 30.3  | 56.0 ± 21.4  |
| D <sub>20 min</sub> (%)  | 58.3 ± 28.2  | 40.2 ± 18.2  | 41.7 ± 10.2  |
| D <sub>100 min</sub> (%) | 91.7 ± 32.1  | 81.7 ± 40.1  | 86.6 ± 28.1  |
| MDT (min)                | 26.99 ± 10.1 | 33.46 ± 12.1 | 25.77 ± 15.4 |

Mean values ± S.D.

T<sub>75%</sub>: time for dissolution 75% (min)

D<sub>20 min</sub>: dissolution rate in 20 min (%)

MDT: mean dissolution time (min)



**Fig. 6.** Mean plasma concentration of furosemide administered orally in human (n = 8).

● A preparation, ○ B preparation, ▲ C preparation

3종의 furosemide 정제의 용출율은 Fig. 5 및 Table III과 같다. T<sub>75%</sub>는 A, C 제제에서 60분 이내였으나, B제제에서는 76분이었으며, D<sub>20 min</sub>은 모든 제제에서 60%미만으로 용출율이 낮았다. D<sub>100 min</sub>은 A 제제에서 91.7%, B제제에서 81.7%, C제제에서 86.6%로 A>C>B순이었으나, MDT는 C>A>B순이었다.

**2. 혈중농도**

3종의 furosemide 정제의 혈중농도 변화는 Fig. 6과 같다. Furosemide는 2-compartment model을 나타냈으며, 최고 혈중농도는 C제제에서 가장 높았으며 최고 혈중농도 도달시간은 B제제에서 가장 느렸다. 분비 곡선은 비슷한 profile을 나타냈다.

**3. 생체내 이용률**

3종의 furosemide 정제의 생체내 이용률 파라메

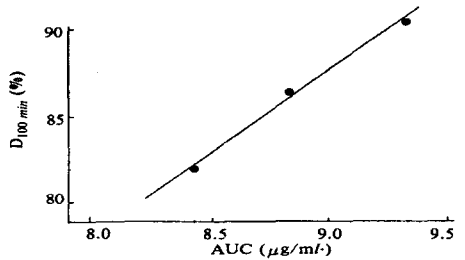
**Table IV.** Bioavailability and pharmacokinetics parameters of furosemide

| Parameters               | Preparation   |               |               |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                          | A             | B             | C             |
| C <sub>max</sub> (µg/ml) | 2.43 ± 0.81   | 2.21 ± 0.72   | 2.51 ± 0.94   |
| T <sub>max</sub> (hr)    | 1.49 ± 0.51   | 1.69 ± 0.43   | 1.44 ± 0.89   |
| AUC (µg/ml·hr)           | 9.36 ± 3.31   | 8.47 ± 4.21   | 8.81 ± 2.29   |
| R. B (%)                 | 100           | 90.5 ± 30.1   | 94.1 ± 28.1   |
| MRT (hr)                 | 4.09 ± 1.28   | 4.03 ± 1.01   | 3.78 ± 1.49   |
| Kel (hr <sup>-1</sup> )  | 0.152 ± 0.052 | 0.161 ± 0.082 | 0.168 ± 0.074 |
| t <sub>1/2</sub> (hr)    | 4.56 ± 1.92   | 4.30 ± 2.01   | 4.13 ± 1.21   |

Mean values ± S.D

R.D: relative bioavailability to A preparation

MRT: mean residence time.



**Fig. 7.** The correlation of AUC and D<sub>100 min</sub> of furosemide.

y = 11.2x - 12.6 (r = 0.9984, p = 0.035).

타는 Table IV와 같다. C<sub>max</sub>와 T<sub>max</sub>는 MDT값이 가장 적은 C제제에서 가장 높고, 빠르게 나타났으며, AUC는 A제제에서 9.36µg/ml·hr, B제제에서 8.47 µg/ml·hr, C제제에서 8.81µg/ml·hr로 A제제에 대한 상대적 생체내 이용율은 B제제에서 90.5%, C제제에서 94.1%로 A>C>B순이었다. MRT값은 C제제에서 가장 빨랐으며 A, B제제는 비슷하였다. Kel은 A>B>C순이었으며, t<sub>1/2</sub>은 4시간대로 비슷하였다.

**4. 생체내 이용률과 용출율과의 상관관계**

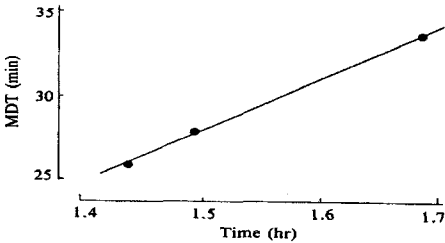


Fig. 8. The correlation of  $T_{max}$  and MDT of furosemide.  $y = 31.2x - 19.3$   $r = 0.9991$  ( $p = 0.027$ ).

AUC와  $D_{100min}$ 과의 상관관계(Fig. 7)는  $y = 11.2x - 12.6$  ( $r = 0.9984$ )로 유의성( $p = 0.035$ ) 있는 상관관계를 나타냈으나,  $T_{max}$ 나  $C_{max}$ 와는 상관관계가 낮았다.  $T_{max}$ 와 MDT와의 상관관계(Fig. 8)는  $y = 31.2x - 19.3$  ( $r = 0.9991$ )로 유의성( $p = 0.027$ ) 있는 관계를 나타냈으며,  $C_{max}$ 와도 높은 상관관계( $r = -0.9937$ )를 나타냈으나, MRT나 AUC와는 상관관계가 낮았다.

이상의 결과에서 furosemide 제제는 용출율로부터 생체내 이용율을 부분적으로 예측할 수 있다고 사료되며, 화학적으로 동등한 제제라 할지라도, 용출율과 생체내 이용율에 차이가 있기 때문에, 효율적이고 합리적인 치료를 위해서는 furosemide의 생체내 이용율의 평가가 필요하다고 사료된다.

### 결 론

화학적으로 동등한 3종의 시판 furosemide 제제의 생체내 이용율을 평가하기 위해, 용출시험과 인체 시험을 행한 결론은 다음과 같다.

- 1) 100분에서의 용출율은 A제제에서 91.7%, B제제에서 81.7%, C제제에서 86.6%이었으며, MDT는 A, B, C제제에서 각각 26.99, 33.46, 25.77분이었다.
- 2)  $C_{max}$ 는 A제제에서  $2.43\mu\text{g/ml}$ , B제제에서  $2.21\mu\text{g/ml}$ , C제제에서  $2.51\mu\text{g/ml}$ 이었으며,  $T_{max}$ 는 A, B, C제제에서 각각 1.49, 1.69, 1.44시간이었다.
- 3) AUC는 A제제에서  $9.36\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ , B제제에서  $8.47\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ , C제제에서  $8.81\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 이었으며, A제제에 대한 상대적 생체내 이용율은 B제제에서

90.5%, C제제에서 94.1%이었다.

4) AUC와  $D_{100min}$  그리고  $T_{max}$ 와 MDT 사이에서 각각 유의성( $r = 0.9984$ ,  $r = 0.9991$ ) 있는 상관관계가 있었다.

5) 이상의 결론에서 furosemide는 제제간에 용출율과 생체내 이용율의 차이가 있기 때문에, 효율적인 치료를 위해, 생체내 이용율의 평가를 통한 제제의 선택이 중요하며, 용출율로부터 생체내 이용율의 부분적인 예측이 가능하였다.

### 문 헌

- 1) Macdonald, H., Pisano, F., Burger, J. and Peleak, E.: Physiology availability of various tetracyclines, *Clinical Medicine*, December (1969).
- 2) Attila, M., Kahela, P., Panelisu, M. and Aaltonen, R.: Comparative bioavailability of two commercially preparation of carbamazepine tablets, *Europ. J. Pharmacol.*, **15**, 421 (1979).
- 3) Farina, P.R., Macgregor, T.R., Horhota, S.T. and Keirns, J.J.: Relative bioavailability of chlorthalidone in human after single oral doses, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 995 (1985).
- 4) Sotirpoulos, J.B., Deutsch, T. and Plakogianis, F.M.: Comparative bioavailability of three commercially acetaminophen tablets, *J. Korean Pharm. Sci.*, **70**, 422 (1981).
- 5) Lee, C.K. and Kim, J.B.: Studies on the bioavailability of acetaminophen tablets, *J. Korean Pharm. Sci.*, **11**, 12 (1981).
- 6) Gillespie W.R., Disanto, A.R., Monovich, R.E. and Albert, K.S.: Relative bioavailability of commercially available ibuprofen oral dosage forms, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1034 (1982).
- 7) Hollister, L.E., Curry, S.H., Derr, J.E. and Kanter, S.L.: Plasma levels and urinary excretion of four different dosage forms of chlorpromazine, *Clin. Pharmacol. Thera.*, **11**, 49 (1969).
- 8) Powell, M.L., Weisberger, M., Gural, R., Chung, R. and Symchowicz, S.S.: Comparative bioavailability and pharmacokinetics of three formulations of albuterol, *J. Pharm. Sci.*,

- 74, 217 (1985).
- 9) Butes, T.R. and Sequeira, J.A.: Bioavailability of micronized griseofulvin from corn oil in water emulsion, aqueous suspension, and commercially tablet dosage form in humans, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 793 (1975).
  - 10) Lloyd, B.L., Greenbalt, D.J., Allen, M.D., Har- matz, M.S. and Smith, T.W.: Pharmacokinetics and bioavailability of digoxin capsules, solutions and tablets after single and multiple doses, *Am. J. Cardiology*, **42**, 129 (1978).
  - 11) Kim, K.E., Onesti, G., Moyer, J.H. and Swartz, C.: Ethacrynic acid and furosemide: Diuretics and hemodynamic affects and clinical uses, *Am. J. Cardiol.*, **27**, 407 (1971).
  - 12) Kirkendall, T. and Stein, J.M.: Clinical phar- macology of furosemide and ethacrynic acid, *Am. J. Cardiol.*, **22**, 162 (1968).
  - 13) Jacobson, H.R. and Kokk, J.P.: Diuretics; Sites and mechanisms of action. *Ann. Rev. Phar- macol. Toxicol.*, **16**, 201 (1976).
  - 14) Deetjen, P.: Micropuncture studies on site and mode of diuretics action of furosemide, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **139**, 408 (1966).
  - 15) Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F.: The pharmacological basis of ther- apeutics, 7th ed. Macmillan Pub. Co. N.Y. p.640 (1985).
  - 16) Waller, E.S., Hamilton, S.F. Massarella, J.W. and Smith, R.V.: Disposition and absolute bio- availability of furosemide in healthy males, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1105 (1981).
  - 17) Martin, B.K., Uihlein, M., Ings, R.M.J., Stevens, L.A. and Mcewen, J.: Comparative bio- availability of two furosemide formulation in human, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 437 (1984).
  - 18) Ogata, H., Zugarni, S., Ejima, A. and kawatu- su, Y.: Bioavailability of two preparations of furosemide and their pharmacological activity in normal volunteers, *Eurp. J. Clin. Pharmacol.*, **24**, 791 (1983).
  - 19) Stranughn, A.B., Wood, G.C., Raghov, G. and Meyer, M.C.: Bioavailability of seven furose- mide tablets in man, *Biopharm. Drug. Disp.*, **7**, 113 (1986).
  - 20) Benet, L.Z.: Pharmacokinetics and phar- macodynamics of furosemide in man, *J. Phar- macokin. Biopharm.*, **7**, 1 (1979).
  - 21) Rupp, W.: Pharmacokinetics and phar- macodynamics of lasix, *Scot. Med. J.*, **19**, 5 (1974).
  - 22) Lee, M.G., Li, T. and Chiou, W.L.: Effects of intravenous infusion time on the phar- macodynamics of the total dose of furosemide, *Biopharm. Drug. Disp.*, **7**, 537 (1986).
  - 23) Kelly, M.R., Culter, R.E., Forrey, A.W. and Kimpel, B.M.: Pharmacodynamics of orally ad- ministered furosemide, *Clin. Pharm. Ther.*, **15**, 178 (1973).
  - 24) Andreasen, F., Chirstensen, K., Jacobsen, F.K., Jansen, J. and Mogensen, C.E.: The individual variation in pharmacokinetics and phar- macodynamics of furosemide in young normal male subjects, *Eur. J. Clin. Invest.*, **12**, 247 (1982).
  - 25) Chiou, W.L., Lam, G., Chen, M. and Lee, M.G.: Instantaneous input hypothesis in phar- macokinetics studies, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 1037 (1981).
  - 26) Culter, R.E. and Blain, A.D.: Clinical phar- macokinetics of furosemide. *Clin. Pharmacoki- net.*, **4**, 279 (1979).
  - 27) Olliv, E., Kover, G., Larsson, C. and Anggard, E.: Reduction by indomethacin of furosemide effects in the rabbit, *Eur. J. Pharmacol.*, **38**, 95 (1976).
  - 28) Brater, D.C.: Analysis of the effect of in- domethacin on the response to furosemide in man, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **210**, 386 (1979).
  - 29) Kirch, W.S.K.M., Axthelm, T., Kohler, H. and Mutschler, E.: Interaction of atenolol with furosemide and calcium and aluminum salts, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **30**, 429 (1981).
  - 30) Chiariello, M., Volpe, M., Rengo, F. and Con- dorelli, M.: Effect of furosemide on plasma con- centration and  $\beta$ -blockade by propranolol, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **15**, 178 (1973).
  - 31) Tilstone, W.J., Sample, P.E., Lawson, D.H. and Boyle, J.A.: Effects of glomerular filtra- tion rate and clearance of practolol, digoxin,

- cephaloridine and gentamicin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **22**, 389 (1977).
- 32) Honari, J., Blair, A.D. and Culter, R.E.: Effect of probenecid on furosemide kinetics and natriuresis in man, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **22**, 395 (1977).
- 33) Brown, D.D., Dormois, J.W., J.C. and Abraham, G.N.: Effect of furosemide on the renal excretion of digoxin, *Clin. Pharmacol.*, **20**, 395 (1976).
- 34) Nakano, M., Hirotsani, Y., Goto, S. and Araki, Y.: Plasma protein binding renal clearance and pharmacokinetics of diuretics in rabbits, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2301 (1980).