

## Solvent Deposition Method를 이용한 Furosemide 製劑의 溶出增大와 Rat에서의 利用效果에 관한 研究

具 永 順\* · 韓 圭 貞

\*梨花女子大學校 藥學大學

### Enhancement of Dissolution Rates of Furosemide Solvent Deposition Matrixes by Solvent Deposition Method and Diuretic Effects in Rats

Young Soon Ku\* and Gyu Jung Han

(Received April 11, 1983)

The matrix affects the dissolution of furosemide, which is almost insoluble in the dissolution medium.

In order to understand the effect of the matrix on the dissolution of furosemide, lactose, starch, Avicel<sup>®</sup> pH 101, Avicel<sup>®</sup> pH 301, SiO<sub>2</sub> and talc were used as the matrix and the solvent deposition method were used.

The dissolution characteristics of four dissolution medium were compared to each other using various ratio of drug-to-matrix.

The results are as follows:

1) Lactose was shown to be superior and talc was to be inferior to the other matrixes investigated.

2) A maximum dissolution rate and dissolution amount of furosemide were observed in 1:10 ratio of the drug-to-matrix.

3) T<sub>50%</sub> of 1:10 ratio of the drug-to-matrix in pH 7.2 was 1 min. from FM-lactose and 30 min. from FM-talc.

T<sub>50%</sub> in pH 4.2 is 2 min. from furosemide-lactose and 150 min. from furosemide-talc. Total amount of furosemide in pH 1.2 at 30 min. were enhanced 13.3 fold in furosemide-lactose and 3.5 fold in furosemide-talc compared to the control.

Diuretic action of those furosemide-lactose and furosemide-talc was also evaluated by monitoring changes in urinary excretion of sodium, potassium and

\*College of Pharmacy, Ewha Womans University

urine volume in rat. The accumulated urine volume were enhanced 1.7 fold in furosemide-lactose (1.5) compared to the furosemide.

경구 투여된 藥物の 위장관에서의 흡수는, 溶出速度가 율속단계일 때, 제제로부터의 藥物 溶出速度는 생체내의 약의 吸收量과 吸收速度 즉, 生體內利用率에 영향을 미치며<sup>1~5)</sup> 그에 따라 약물학적 반응의 작용발현, 지속시간, 강도등에 미치는 영향은 크다.

이와같이 生體內利用率에 미치는 溶出速度에는 물리화학적인 인자로서 온도, 교반속도, pH, 溶解度, 溶出溶媒<sup>6)</sup>, 계면활성제의 첨가<sup>7)</sup>, polymorphism<sup>8~9)</sup>, 표면적<sup>10)</sup> 등이 관련된다. 이들은 溶出速度和 溶出량을 加減시켜 生體內利用率을 증가, 지연 또는 지속시킬 수 있으며 難溶性 藥物에서는 더욱 현저하여 難溶性 藥物의 溶出速度를 증가시키는 것은 藥劑學에서 중요한 연구과제로 되고 있다.

溶出速度의 증대를 위한 방법으로서 粒子度감소에 의한 표면적의 증가<sup>11)</sup>는 griseofulvin<sup>12~15)</sup>, spironolactone<sup>16)</sup>, chloramphenicol<sup>17~18)</sup> 및 여러 sulfonamide<sup>19, 20)</sup>와 같은 難溶性 醫藥品의 溶出이나 生體內利用率을 증가시켰다. 그러나 단순히 微粉化한 難溶性 藥物을 溶出溶媒에 노출시키면 응집이 일어나 溶出은 감소되는 일이 있다<sup>21)</sup>. 이는 醫藥品 粉末의 표면에너지가 증가하여 무극성 분자들간의 Van der Waals인력이 강해져서 微粉末이 응집되고 또한 미세화로 인해 습윤성이 저하되기 때문이다<sup>22)</sup>.

이러한 문제점을 극복하고 溶出을 증대하기 위하여 matrix의 利用이 대두되었고<sup>23)</sup> solid solution<sup>24~35)</sup>의 연구가 활발하다.

또 다른 溶出증대의 방법으로서 solvent deposition method(이하 SDM)를 이용한 solvent deposition system이다(이하 SDS).

이 방법을 이용했을 때, Banker<sup>36)</sup>는 radioactivity tracer technique로 확인한 결과, 미량 함유의 固形製劑에서 함량이 균일하였다고 발표하였고, Termansen<sup>37)</sup>은 methyltestosterone의 linguets제제를 만드는데 이 방법을 사용하여 만족할만한 吸收를 하는 methyltestosterone을 얻었으며, Monkhouse<sup>17, 38)</sup>는 醫藥品을 미분화된 matrix의 표면에 분산시키면 molecular micronization을 할 수 있고 빠른 溶出을 얻을 수 있다고 하면서 “minuscular form”이라는 용어를 소개하였다.

具<sup>39)</sup>는 matrix로서 lactose 및 starch가 indomethacin 제제의 溶出 特性에 미치는 영향에 관하여 검토 연구하였다.

본 연구에서는 SDM을 이용할 때 보다 많은 matrix의 영향에 관한 정보가 필요하다는 생각에서, 難溶性 藥物의 model로는 부종, 율혈성 심부전증, 고혈압 등에 사용하는 이노제이며 작용발현은 신속하나 작용시간이 매우 짧고 pH에 의한 溶解度の 영향이 큰 furosemide<sup>40)</sup> (4-chloro-N-furfuryl-5-sulfamoyl anthranilic acid)를 이용하고, 6種의 matrix를 사용하여 drug-to-matrix의 比를 변화시켜서 SDS를 調製하고, 溶出溶媒의 pH의 변화에 따르는 溶出

속도와 용출량을 측정하여 검토하고 또 難溶性 藥物과 inert soluble carrier와의 공침물인 furosemide-PVP coprecipitate와 furosemide-solvent deposited(이하 SD-furosemide)와의 용출속도, 용출량의 비교 및 physical mixture와 SD-furosemide와의 용출속도, 용출량 비교 검토하고 이를 rat에 經口投與했을 때의 尿量, sodium 및 potassium 排泄量에서 얻은 知見을 報告하는 바이다.

## 實驗 및 方法

**試藥**—furosemide (USP XX), lactose (KP IV), potato starch (JP X), silicone dioxide (USP XX), microcrystalline cellulose (Avicel® PH 101 및 Avicel® PH 301), talc(USP XX)  
**試驗機器**—dissolution tester (Erweka, type DT), spectrophotometer (Beckman DU-2)

**Solvent Deposition System의 調製**—Furosemide와 lactose, starch, silicon dioxide, Avicel® PH 101, Avicel® PH 301 및 talc등을 각각 1:2, 1:5, 1:10, 1:15 및 1:20 重量比로 취하여 具<sup>39)</sup>의 方法에서와 마찬가지로 調製하였다.

Furosemide 및 matrix는 100 mesh(149 $\mu$ m)체를 통과한 것을 사용하였고 또한 용매를 완전히 휘발시킨 furosemide-solvent deposited(이하 SD-FM)는 60mesh(250 $\mu$ m)체를 통과하고 80 mesh(177 $\mu$ m)체에 잔류한 것을 試料로 사용하였다.

**Physical Mixture의 調製**—Furosemide 및 각 matrix는 100mesh(149 $\mu$ m)체를 통과시킨 후 1:2, 1:5, 1:10, 1:15, 1:20 w/w의 比로 칭량하고, 유발 유봉을 사용하여 균질하게 혼합한 후 60mesh(250 $\mu$ m)체를 통과하고 80mesh(177 $\mu$ m)체에 잔류된 試料만을 사용하였다.

**Coprecipitate의 調製**—申<sup>30~32)</sup>의 方法에 의해 1:2(furosemide: PVP 40000) w/w의 比로 만든 試料를 사용하여 60mesh(250 $\mu$ m)체를 통과하고 80mesh(177 $\mu$ m)체에 잔류된 試料만을 사용하였다.

各 試料 中에 함유된 **Furosemide의 定量**—Furosemide 약 100mg을 정밀히 칭량하고 methanol을 溶媒로 使用하여 2,4,6,8 및 10( $\gamma$ /ml)의 농도로 희석한 후, 274nm에서 吸光度를 測定하여 검량곡선  $Y=0.6505X+0.0098$ 을 얻었다.

各 試料 약 40mg을 정확하게 칭량하여 取하고 methanol에 용해하여 吸光度를 測定하고 上記한 검량곡선에 의하여 試料중에 함유된 furosemide의 含量을 계산하였다.

**Dissolution Test**—*Calibration curve*: dil. NaOH soln.을 溶媒로 furosemide 약 100mg을 정밀히 칭량하고 2,4,6,8 및 10( $\gamma$ /ml)의 농도로 희석하여 274nm에서 吸光度를 測定하고 검량곡선  $Y=0.0556X+0.0186$ 을 얻었다.

**實驗方法**: USP XX의 回轉 basket method를 준용하였다. 회전속도는 150rpm으로 하고

溶出溶媒로는 4종류의 ① pH 1.2 ② pH 3.0 ③ pH 4.2 ④ pH 7.2의 완충액을 사용하였으며  
溶出溶媒의 量은 900ml로 하였고 furosemide 40mg 相當量의 試料를 정확히 칭량하여 basket  
에 넣고 液温을  $37 \pm 0.2^\circ\text{C}$ 로 유지하였다.

Furosemide의 溶出量은 일정시간 간격으로 3.0ml씩의 檢液을 채취하여 millipore filter  
(pore size  $0.45\mu\text{m}$ )로 여과하고 274nm에서 吸光度를 測定하였다. 채취한 檢液 대신 곧 새  
로운 溶出溶媒로 보충하였다. 사용한 각 matrix 및 PVP 40000은 furosemide정량에 아무런  
영향도 미치지 않음을 확인하였다.

**Furosemide의 溶解度 測定**—4종류의 溶出溶媒에 과량의 furosemide를 가한 현탁액을  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$   
항온조내에서 평형상태에 도달할 때까지 진탕한 후 용액을 취하여 millipore filter  
( $0.45\mu\text{m}$  pore size)로 여과한 여액중의 furosemide의 농도를 측정하였다.

**粒子度 測定**—粒子度는 현미경법으로 測定하였다.

**Scanning Electron Micrograph**—pure furosemide, lactose, microcrystalline cellulose  
silicon dioxide, talc를 사용해 1:5 w/w의 비로 만든 SDS를 JEOL model JSM-35로 scanning  
electron micrograph를 촬영하였다.

**利尿作用**—實驗動物로 체중 240~260g, sprague dawley계 rat(♂)를 사용하였다. 利尿劑  
에 의한 反應性때문에 攝水量과 尿量은 個體差가 크므로 미리 체중의 2.5%에 상당하는 증류  
수를 經口投與하여 2시간 후 尿량이 투여한 攝水量의 40%가 넘는 rat를 선별하여 실험에 사  
용하였다. 이와같이 미리 선별한 rat를 各群 10마리로 하여 對照群과 實驗群으로 나누어 18  
시간 絶食시킨 후 furosemide 및 furosemide:lactose와 FM:talc는 각각 1:5의 비로 만든  
試料를 rat 체중 100g당 furosemide 6mg에 해당하도록 칭량하여 증류수 2.5ml에 현탁하여  
經口投與하고 採尿 cage에 한마리씩 넣고 1, 2, 3, 4, 6, 8 및 24시간 간격마다 배설된 尿量과 尿  
中 potassium, sodium의 量을  $\text{K}^+$ ; vis 383nm, filter, function EM,  $\text{Na}^+$ ; vis 295nm,  
function EM의 각 조건에서 frame method를 이용한 atomic absorption spectrophotometer  
로 측정하였다<sup>41)</sup>.

## 結果 및 考察

本實驗에서 사용한 furosemide 및 6種의 matrix를 100mesh의 체로 篩分하여 현미경으로  
측정한 平均粒子徑은 furosemide  $25 \sim 30\mu\text{m}$ , lactose  $100\mu\text{m}$ , potato starch  $20 \sim 40\mu\text{m}$ ,  
Avicel® PH 101  $120 \sim 250\mu\text{m}$ , Avicel PH 301  $150 \sim 200\mu\text{m}$ ,  $\text{SiO}_2$   $100 \sim 140\mu\text{m}$  및 talc  
 $50\mu\text{m}$ 였다.

Drug-to-matrix의 比를 다르게 하여 만든 SDS중에 함유된 furosemide의 함량은 Table I  
과 같다. Matrix의 종류에 관계없이 각 ratio에서의 furosemide의 침착량은 균일하였다.

Table II에 표시한 용해도에서 알 수 있는 것 같이 furosemide는 pH의 영향을 크게 받아

**Table I**—Furosemide Content(%) in Solvent Deposited Preparations Prepared under Various Matrixes and Drug-to-Matrix Ratio

Matrix	Drug-to-Matrix Ratio				
	1:2	1:5	1:10	1:15	1:20
Lactose	29.29	17.64	9.15	6.55	5.71
Starch	34.78	18.69	9.72	6.73	5.30
Avicel® PH101	32.54	15.57	9.07	6.88	5.01
Avicel® PH301	30.26	14.11	9.14	6.46	4.86
SiO <sub>2</sub>	35.22	15.22	8.57	6.17	5.13
Talc	32.13	16.52	9.49	6.54	5.27

**Table II**—The Solubility of Furosemide in Various Dissolution Medium at 37±0.5°C

pH	Solubility of Furosemide, mg/ml
1.2	0.014
3.0	0.024
4.2	0.070
7.2	89.496

용매를 pH 1.2, pH 3.0 및 pH 4.2로 하였을 때는 pH 7.2에 비해 크게 낮은 값을 보여 주었다.

복용된 약물의 全吸收과정에서 우선 胃에서의 吸收는 산성에서의 藥物의 溶解度 및 溶解速度가 관계되므로, 용해도가 낮은 pH 1.2 및 pH 4.2에서의 drug-to-matrix의 比를 바꾸었을 때의 총 용출량(150분 일때)을 검토하여(table III) 용출량이 많은것 가운데 1:5 w/w比 및 1:10 w/w比로 만든 SDS를 선택하고 pH 7.2, pH 4.2 및 pH 1.2에서의 용출속도 및 용출량을 측정 한 결과는 table IV 및 V와 같다. pH에 관계없이 control에 비해 용출속도가 빠르고 용출량도 증대된 것을 알 수 있다.

Table IV 및 V를 T<sub>80%</sub>로 관찰하면(table VI) matrix와의 ratio의 변화에 따라 T<sub>80%</sub>의 순위가 조금씩 바뀌기는 했으나 1:5 w/w 比 以上에서는 talc를 제외하고 3분이내였고 1:10w/w比로 만든 SDS에서는 talc를 제외한 5種의 matrix가 전부 1분이내에 T<sub>80%</sub>의 용출을 보였다. Talc는 matrix와의 ratio 변화에 따라 용출속도가 빨라지고는 있으나 T<sub>50%</sub>는 30-150분이었다. 즉 pH 7.2에서는 talc를 제외하고 matrix의 종류에 따르는 영향은 크지 않았다. 그리고 30분에서의 총 용출량은 control의 1.1~1.4배였다.

Table VII은 pH 4.2에서 각 比로 만든 SDS의 T<sub>50%</sub>를 표시한 것이다. Table IV 및 V와 함께 검토했을때 pH 7.2에서 용출속도가 빨랐던 1:10 w/w比 및 1:15 w/w比에서는 lactose, starch, SiO<sub>2</sub>, Avicel® PH 101 및 Avicel® PH 301의 순위대로 용출되었고, T<sub>50%</sub>는 전체적으로 10분이내 였다. 그 중에도 lactose, starch 및 SiO<sub>2</sub>는 4분이내 였다.

**Table II**—Cumulative Amount(%) of Furosemide Dissolved from the Solvent Deposited Preparations Prepared under Various Matrixes and Drug-to-Matrix Ratio and Physical Mixtures in pH 4.2 or pH 1.2 at the End 150 min.

Dissolution Medium	Control	Matrix	Sample				
			Drug-to-Matrix Ratio				
			1:2	1:5	1:10	1:15	1:20
pH 4.2	26.08	Lactose	88.19	89.82	99.11	99.11	87.05
		Starch	84.30	88.23	96.18	86.05	84.07
		Avicel® PH101	69.32	80.03	81.49	61.69	82.22
		Avicel® PH301	71.58	83.79	82.54	84.00	82.61
		SiO <sub>2</sub>	73.33	81.05	95.16	79.70	79.89
		Talc	30.12	43.81	50.46	48.84	47.13
		Lactose*	39.53	76.23	77.84	68.21	75.89
		Starch*	43.43	68.69	72.12	73.59	68.12
		SiO <sub>2</sub> *	48.38	66.54	68.21	67.59	67.84
pH 1.2	23.33	Lactose	51.68	62.24	72.25	68.13	62.35
		Starch	40.24	56.17	79.07	68.21	57.12
		Avicel® PH101	36.44	53.44	61.93	57.33	55.42
		Avicel® PH301	38.50	42.31	50.26	52.28	53.90
		SiO <sub>2</sub>	40.69	48.63	57.69	41.99	46.54
		Talc	24.17	25.26	27.58	27.06	25.86
		Lactose*	32.28	39.76	48.48	43.34	43.84
		Starch*	26.17	36.65	44.34	42.03	43.68
		SiO <sub>2</sub> *	31.22	41.00	44.48	42.63	43.49

\*Physical mixtures

pH 7.2의 경우와는 달리 matrix의 종류의 변화에 따라 용출속도에 차가 있음을 관찰할 수 있다. 1:5 w/w 및 1:20 w/w比로 만든 SDS는 거의 같은 경향으로 T<sub>50%</sub>는 20분이내 였다. Talc는 pH 4.2에서도 가장 용출속도가 느리고 어떤 比로 만든 SDS에서도 T<sub>50%</sub>는 150분이상 이었다. 또 1:10의 比로 만든 SDS의 30분에서의 총용출량은 talc(5배)를 제외하 고는 control의 약 8.3-12배로 pH 7.2의 경우보다 matrix의 영향이 상당히 크다는 것을 알 수 있었다(table VII).

Table VIII은 matrix의 종류와 比를 바꾸어 만든 SDS의 pH 1.2에서의 30分까지의 총 용 출량을 나타낸 것으로 pH 4.2에서의 결과와 거의 같은 순위로 용출량이 많았고, talc(1.5~ 3.5배)를 제외한 matrix는 control의 약 7.8~14배의 용출량이었다. pH 4.2에서 보다 mat- rix의 영향이 더 큰 것을 알 수 있었다.

이상에서 pH의 영향을 크게 받는 furosemide를 matrix의 표면에 침착시키면 talc와 같이 matrix의 종류에 따라 용출의 차이를 보이는 것도 있으나 거의 하지 않았던 pH 1.2 및 pH 4.2에서도 상당한 양의 용출을 얻을 수 있었다. 이는 matrix가 그 약물의 용출에 크게 영향

**Table N**—Amounts(%) of Furosemide Dissolved from the SD Preparations Prepared under Various Matrixes and Physically Mixtures in pH 1.2, pH 4.2 and pH 7.2(Drug-to-Matrix Ratio=1:5)

Dissolution Medium	Matrix	Time(min.)				
		1	2	5	10	30
pH 1.2	Control	0.00	0.00	0.36	1.76	5.24
	Lactose	32.88	35.30	37.59	37.10	44.58
	Starch	19.95	23.85	29.95	30.75	41.28
	SiO <sub>2</sub>	22.80	26.81	29.88	30.06	39.05
	Talc	2.33	2.82	6.05	7.47	10.26
	Avicel® PH101	14.31	14.80	23.98	28.12	39.39
	Avicel® PH301	12.04	13.98	17.22	22.24	30.33
	Lactose*	4.19	6.70	11.23	15.93	27.26
	Starch	1.76	2.41	5.64	9.21	20.78
	SiO <sub>2</sub> *	8.16	10.79	13.24	17.26	23.45
pH 4.2	Control	0.00	0.48	2.92	5.32	11.16
	Lactose	29.73	36.25	51.68	58.30	73.68
	Starch	26.73	34.63	44.15	54.53	72.35
	SiO <sub>2</sub>	33.94	35.21	45.47	56.61	70.68
	Talc	6.83	9.45	13.84	17.80	26.77
	Avicel® PH101	27.46	31.02	44.00	52.78	67.56
	Avicel® PH301	24.99	28.71	38.10	47.19	61.03
	Lactose*	11.31	14.63	26.62	39.63	58.61
	Starch*	12.69	14.79	26.29	38.27	51.38
	SiO <sub>2</sub>	14.31	19.81	30.33	36.62	50.01
pH 7.2	Control	11.23	17.43	27.58	40.13	72.10
	Lactose	90.20	95.55	97.23	97.23	98.80
	Starch	74.02	90.23	95.58	98.32	98.32
	SiO <sub>2</sub>	84.31	88.68	91.13	95.94	99.72
	Talc	43.85	49.69	57.53	60.22	62.58
	Avicel® PH101	77.19	81.24	96.29	97.10	98.37
	Avicel® PH301	83.90	84.29	89.26	96.30	99.78
	Lactose*	79.32	89.09	92.74	91.60	92.65
	Starch*	53.72	56.56	70.29	75.09	84.37
	SiO <sub>2</sub> *	51.04	63.98	80.26	78.43	82.69

\*Physical mixtures

을 미치는 것이라고 생각된다.

이와같이 산성에서 matrix의 종류 및 침착 비에 의한 영향이 컸으나 製劑로서의 SDS가 원래의 一次粒子까지 분해했을 때를 고려하여 용출속도가 빠르고 용출량이 많은 lactose, starch 및 SiO<sub>2</sub>를 그대로 furosemide에 혼합한 physical mixture에 대하여 비교 검토해 보

**Table V**—Amounts(%) of Furosemide Dissolved from SD Preparations and from Physical Mixtures in Various Dissolution Medium (Drug-to-Matrix Ratio=1:10)

Dissolution Medium	Matrix	Time(min.)				
		1	2	5	10	30
pH 1.2	Control	0.00	0.00	0.36	1.76	5.24
	Lactose	30.01	33.47	40.13	46.05	55.99
	Starch	26.13	30.75	41.08	44.51	54.61
	SiO <sub>2</sub>	27.38	28.68	33.54	38.88	46.97
	Lactose*	6.05	6.70	12.04	18.95	28.97
	Starch*	4.50	5.73	11.88	13.34	24.99
	SiO <sub>2</sub> *	7.79	9.94	13.46	17.57	24.93
pH 4.2	Control	0.00	0.48	2.92	5.32	11.16
	Lactose	42.70	52.83	64.14	70.53	82.63
	Starch	38.81	45.55	61.03	67.39	80.13
	SiO <sub>2</sub>	36.63	43.42	54.59	62.69	75.31
	Lactose*	13.00	23.37	37.78	48.63	64.97
	Starch*	15.44	16.98	30.42	38.19	57.29
	SiO <sub>2</sub> *	9.93	16.90	32.73	42.35	57.64
pH 7.2	control	11.23	17.43	27.58	40.13	72.10
	Lactose	81.23	93.32	98.68	98.57	98.26
	Starch	83.53	91.91	97.68	97.25	98.38
	SiO <sub>2</sub>	90.44	91.26	95.22	97.24	99.63
	Lactose*	87.39	88.69	96.51	97.43	96.54
	Starch*	60.93	65.30	74.69	80.43	86.73
	SiO <sub>2</sub> *	60.29	78.56	80.92	79.41	79.59

\*Physical mixtures

**Table VI**—Time Required to Dissolve 80% of the Furosemide Content (T<sub>80%</sub> min.) from Some Preparations in pH 7.2

Matrix	Drug-to-Matrix Ratio				
	1:2	1:5	1:10	1:15	1:20
Lactose	1	<1	<1	2	2
Starch	3	2	<1	<1	<1
Avicel® PH101	10	2	<1	2	2
Avicel® PH301	10	<1	<1	2	3
SiO <sub>2</sub>	5	<1	<1	<1	<1
Talc	>150	60	30	40	50

았다.

1:10의 비로 된 SDS와 同一比의 physical mixture와의 溶出速度는 table VI과 같다.

兩者는 모두 control에 비해 溶出量의 增加를 보이고 있다.



**Table VII**—Time Required to Dissolve 50% of the Furosemide Content ( $T_{50\%}$ , min.) from Some SD Preparations in pH 4.2 Medium

Matrix	Drug-to-Matrix Ratio				
	1 : 2	1 : 5	1 : 10	1 : 15	1 : 20
Lactose	20	5	2	2	5
Starch	25	8	3	4	8
Avicel® PH101	40	10	4	8	8
Avicel® PH301	50	20	10	10	15
SiO <sub>2</sub>	10	10	4	5	15
Talc	>150	>150	150	>150	>150

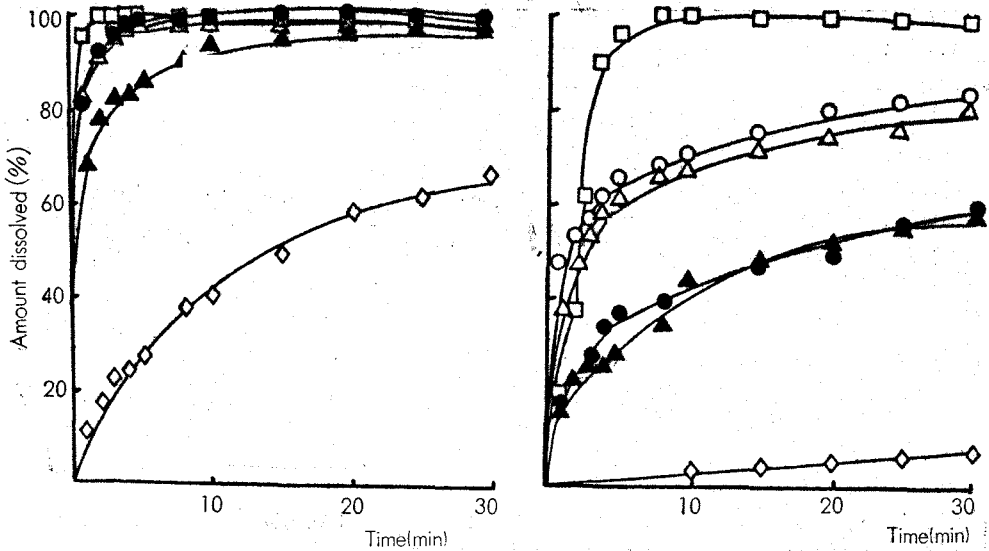
**Table VIII**—Cumulative amount(%) of Furosemide Dissolved from Some Solvent Deposited Preparations in pH 1.2 at the End 30 min.

Control	Matrix	Sample				
		Drug-to-Matrix Ratio				
		1 : 2	1 : 5	1 : 10	1 : 15	1 : 20
4.19	Lactose	34.28	44.58	55.90	52.58	48.50
	Starch	19.83	41.28	54.60	47.43	35.38
	Avicel® PH101	28.72	39.39	42.47	37.71	38.57
	Avicel® PH301	25.39	30.33	32.60	30.24	30.24
	SiO <sub>2</sub>	30.63	39.05	46.97	36.29	30.63
	Talc	6.54	10.26	14.79	13.09	14.96

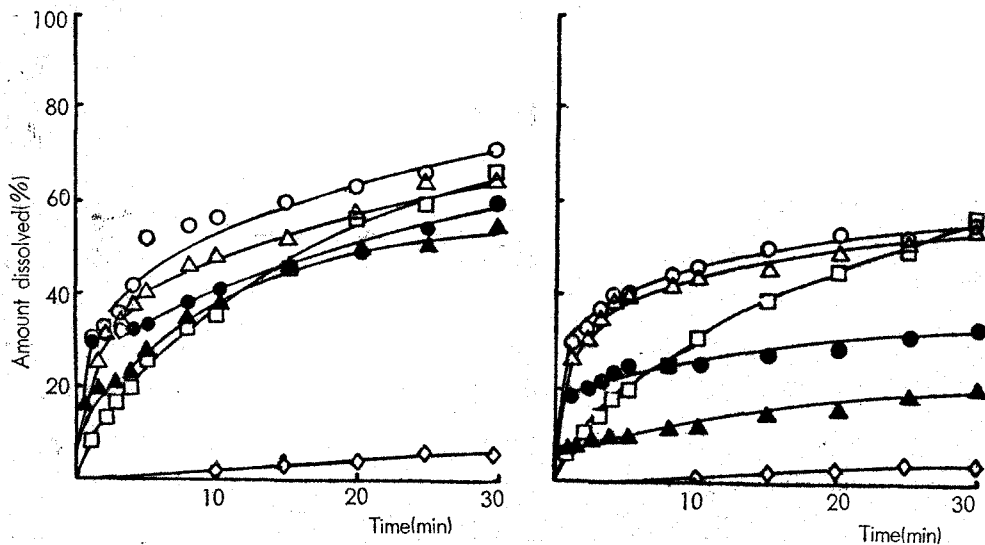
pH 4.2에서 lactose의 physical mixture는 SiO<sub>2</sub> 및 starch의 physical mixture 보다는 용출량이 많으나 SDS에 비해 약 20% 정도의 낮은 용출을 보였고 용출속도는 느렸으며 pH 1.2에서는 그 경향이 더욱 현저했다.

용출증대의 또 다른 方法으로서의 coprecipitate와의 용출속도에 관한 비교를 하였다. 申<sup>30~32)</sup>의 보고에 의하면 FM-PVP와의 비가 1 : 2일때 가장 큰 용출속도를 나타내었으므로, SDS도 coprecipitate와 同一한 비 및 가장 좋은 용출을 보인 1 : 10 w/w의 비로 조제한 것을 함께 plot하였다(Fig. 1a, 1b). pH 7.2에서의 용출 pattern에서는 조제방법 및 matrix와의 비의 차이를 인정할 수 없었고, pH 4.2에서는 coprecipitate의 용출량이 많았다. 그러나 pH 3.0, pH 1.2에서 SDS는 초기의 용출속도 및 용출량에서 coprecipitate보다 우수하고 pH 3.0에서는 matrix와의 비에도 큰 차이를 인정할 수 없었다. 즉 산성이 강해질수록 초기의 용출속도 및 용출량에서 조제방법의 差別 인정할 수 있었고 또 조제방법에 따라 용출속도 및 용출량의 증대를 볼 수 있는 가장 좋은 drug-to-matrix의 비도 달랐다.

Figure 2a-2e에 pure furosemide와 furosemide에 lactose, Avicel® 및 SiO<sub>2</sub>를 1 : 5의 비로 침착시킨 SDS 입자의 표면을 scanning electron microscope로 찍은 것인데 matrix의 변화에 따라 표면 침착 형상이 달랐다.



**Figure 1a**-Dissolution profiles of furoseamide solvent deposited on lactose and starch and of furoseamide-PVP coprecipitate in pH 7.2 (left) and pH 4.2 (right).  
Key: ○, FM-lactose=1:10; △, FM-starch=1:10; ●, FM-lactose=1:2; ▲, FM-starch=1:2; □, FM-PVP coprecipitate; ◇, pure furoseamide.  
All experiments were carried out in triplicate.



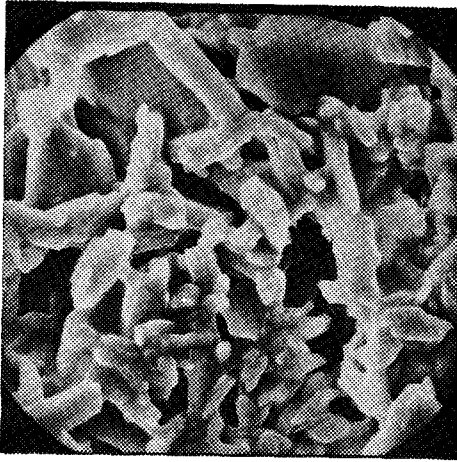
**Figure 1b**-Dissolution profiles of furoseamide solvent deposited on lactose and starch and of furoseamide-PVP coprecipitate in pH 3.0(left) and pH 1.2 (right).  
Key: ○, FM-lactose=1:10; △, FM-starch=1:10; ●, FM-lactose=1:2; ▲, FM-starch=1:2; □, FM-PVP coprecipitate; ◇, Pure Furoseamide  
All experiments were carried out in triplicate.

Table X—Urinary Excretion Data of Furosemide Solvent Deposited on Matrixes

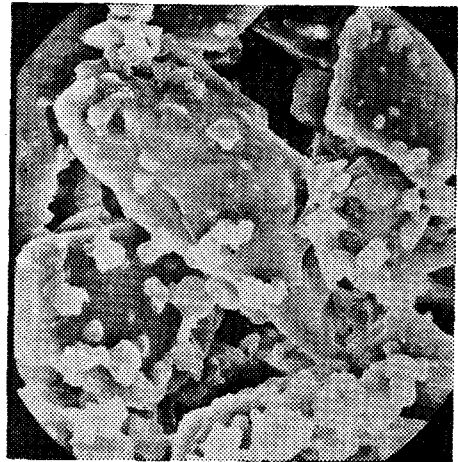
System	Variable	Interval (hrs.)							
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-6	6-8	8-24	
Control	Na <sup>+</sup>	1200±182.4	2293±107.5					2986±441.5	6556±576.4
	K <sup>+</sup>	2513±389.9	3556±330.2					6580±776.5	20487±1,559.7
	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup>	0.793	0.645					0.454	0.320
	Volume	0.4±0.099	0.75±0.150					1.73±0.233	3.74±0.278
Furosemide	Na <sup>+</sup>	3761±560.0	6936±1656.0	7344±2052.4	6868±333.8	10561		10813	12952±1,141
	K <sup>+</sup>	4559±1861.8	7256±3087.9	8648±3446.4	6963±1334.3	12019		13499±1452.6	16374±934
	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup>	0.825	0.956	0.849	0.986	0.879		0.871	0.791
	Volume	1.43±0.561	2.83±0.689	3.3±0.757	3.35±0.500	5.8±0.379		7.525±1.483	9.22±1.935 <sup>b</sup>
Furosemide Solvent Deposited on Lactose (1:5)	Na <sup>+</sup>	5223±469.1	8517±593.0	12951±935.0	14471±767.0	14962±26495		16996±1049.2	18375±1178.4
	K <sup>+</sup>	1935±218.2	4368±465.5	6675±711.5	8679±103.7	9841±1518.9		13411±854.2	15504±1941.8
	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup>	2.700	1.950	1.877	1.667	1.520		1.267	1.185
	Volume	4.07±0.561	7.867±0.154	10.15±0.350	19±1.100	11±2.100		12.23±0.811	15.8±1.069 <sup>b</sup>
Furosemide Solvent Deposited on Taic (1:5)	Na <sup>+</sup>	2092±442.6	2148	2075	4385±600.4			5460±343.5	7585±892
	K <sup>+</sup>	3207±786.3	1768	4360	6574±1352.7			11253±235.6	14214±1868
	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup>	0.652	0.215	0.476	0.667			0.485	0.534
	Volume	0.85±0.150				1.5		2.3	3.6±0.123 <sup>b</sup>

Mean±S.E.

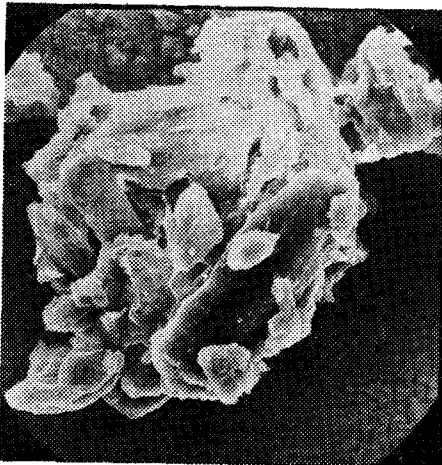
1) significant p&lt;0.01, 2) significant p&lt;0.001, 3) nonsignificant



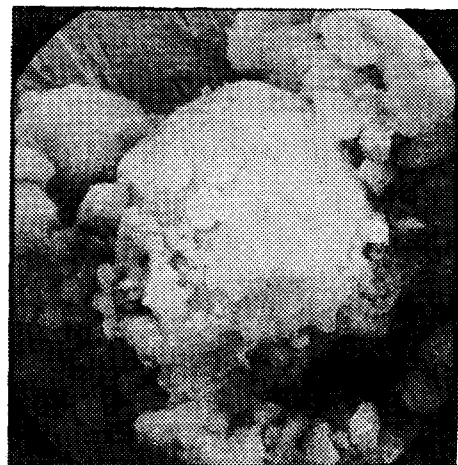
**Figure 2a**—Scanning electron micrographs of pure Furosemide powder (X 2000)



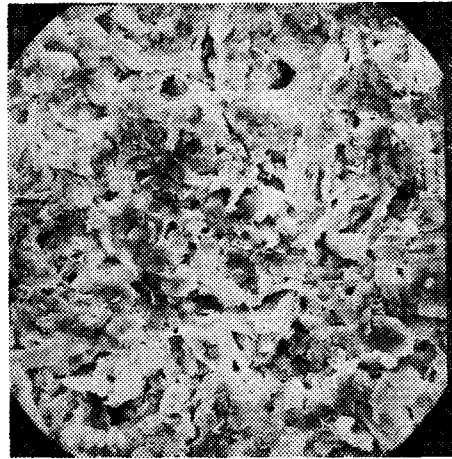
**Figure 2b**—Scanning electron micrographs of SD preparations of Furosemide-to-lactose ratio=1:5 (X2000)



**Figure 2c**—Scanning electron micrographs of SD preparations of Furosemide-to-Avicel® ratio=1:5 (X2000)

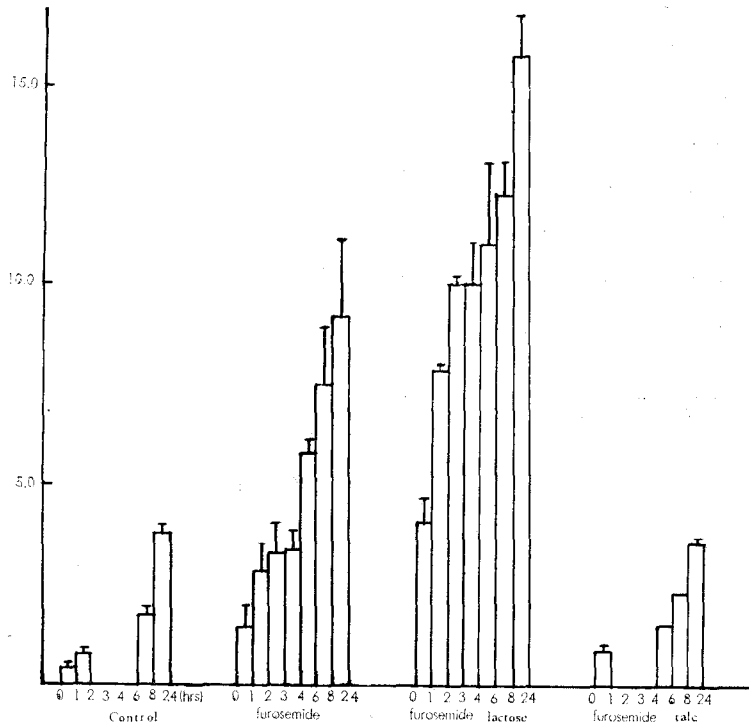


**Figure 2d**—Scanning electron micrographs of SD preparations of Furosemide-to-SiO<sub>2</sub> ratio=1:5 (X2000)



**Figure 2e**—Scanning electron micrographs of SD preparations of Furosemide-to-talc ratio=1:5 (X 2000)

용출량이 컸던 lactose의 경우는 매끈한 표면에 furosemide가 침착되어 있는 것을 확실히 볼 수 있으나 용출속도 및 용출량이 낮은 talc는 lactose처럼 뚜렷한 표면 침착은 관찰할 수 없었다. Talc는 非晶形으로 表面이 平滑하지 않은 粉體여서 比표면적이 크고 吸着能이 크므



**Figure 3**—Comparison of accumulated urine volume for 24 hrs of furosemide and furosemide solvent deposited on matrixes by solvent deposition method.

로<sup>42-43)</sup> furosemide가 吸着된 상태여서 용출이 낮은 것으로 推定된다.

利尿作用—排泄된 尿量 및 尿中  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ 의 量을 측정 한 결과는 table VII과 같으며 排泄된 累積尿量은 Fig. 3과 같다.

Furosemide, 용출속도가 빠르고 용출량이 많았던 furosemide-lactose 및 용출량이 낮았던 furosemide-talc의 각 시료를 rat에 투여한 群을 對照群과 비교한 결과 furosemide는 24시간 동안의 累積尿量이 약 2.4배의 증가를 보였고 furosemide-lactose는 약 4.2배 증가하였으나 furosemide-talc는 尿量의 증가를 전혀 볼 수 없었다. 또 furosemide와 furosemide-lactose를 비교해 보면 후자는 전자보다 有意性있게 약 1.7배의 증가를 보여주고 있다.

이상의 결과로 talc는 furosemide의 利尿作用을 억제하고 있음을 알 수 있고 lactose는 현저하게 증가시키고 있어서 藥物의 藥効發現에 賦形劑가 미치는 영향이 큰 것을 알 수 있다.

## 結 論

SD preparation에서 難溶性 藥物의 溶出에 미치는 matrix의 영향에 관한 이상의 실험 결과에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) pH의 영향을 크게 받는 furosemide는 matrix에 의하여 용출량이 크게 증대되었고, 특히 산성에서 그 영향이 컸다. 또 matrix의 종류의 변화에 따르는 영향도 컸다. 사용한 lactose, starch, Avicel® PH 101, Avicel® PH 301, silicon dioxide, talc 등 matrix 가운데 lactose가 가장 우수하였고 talc가 가장 저조하였다.

2) drug-to-matrix의 비도 용출속도 및 용출량에 영향을 주었고, 가장 많은 용출량을 보인 것은 1:10 w/w比였다.

3) 용출용매가 pH 7.2일 때, 1:10 w/w 比의 SDS에서 matrix가 lactose일 때의  $T_{50\%}$ 는 1分이고, Talc는 30分이었다.

pH 4.2에서 matrix가 lactose일 때는  $T_{50\%}$ 가 2分이고 talc는 150分 이었다.

pH 1.2에서 30分에서의 총용출량은 matrix가 lactose 일 때 control의 13.3배, talc는 3.5배 이었다.

4) 累積尿量은 對照群에 비해 furosemide는 2.4배의 증가였고 matrix가 lactose일때는 약 4.2배 증가 하였으며 matrix가 talc일 때는 尿量의 증가는 관찰할 수 없었다. 또 matrix로 lactose에 침착시켰을 때는 furosemide에 비해 1.7배의 증가를 보였다.

## 文 獻

- 1) A. J. Aguiar, J. Krc. Jr., A. W. Kinkel and J. C. Smyn, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 847 (1967)
- 2) S. A. Kaplan, *Drug Metab. Revs.*, **1**, 15 (1972).
- 3) 掛見喜一郎, 有田隆一, 大橋貞, *藥學雜誌*, **82**, 1468 (1962).

- 4) 有田隆一, 月刊藥事, **21**, 45(1979).
- 5) M.J. Miralles, J.W. McGinty and A. Martin, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 302 (1982).
- 6) D.E. Wurster and P.W. Taylor, *ibid.*, **54**, 169 (1965).
- 7) W.L. Chiou, S.J. Chen and N. Athanikar, *ibid.*, **65**, 1702 (1976).
- 8) K. Florey, "Analytical Profiles of Drug Substances," Vol. 1, Academic, New York, N. Y., 1972, p.408.
- 9) J. Haleblian and W. McCrone, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 911 (1969)
- 10) J. Swarbrick, "Current Concepts in the Pharmaceutical Science: Biopharmaceutics" Lea & Febiger, Philadelphia, 1970, p.268.
- 11) A. Hoelgaard and N. Møller, *Arch. Pharm. Chemi. Sci. Ed.*, **1**, 1 (1973).
- 12) R.M. Atkinson, C. Bedtord, K.J. Child and E.G. Tomich, *Antibiot. Chemother.*, **12**, 232 (1962).
- 13) K. Sekiguchi and N. Obi, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866 (1961).
- 14) R.G. Stoll, T.R. Bates, K.A. Nieforth and J. Swarbrick, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1457 (1969).
- 15) M. Mayersohn and M. Gibaldi, *ibid.*, **55**, 1323 (1966).
- 16) G. Levy, *Lancet*, **2**, 723(1962).
- 17) D.C. Monkhouse and J.L. Lach, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1430 (1972).
- 18) A.H. Goldberg, M. Gibaldi, J.L. Kanig and M. Mayersohn, *ibid.*, **55**, 581 (1966).
- 19) A.J. Aguiar, L.M. Wheeler, S. Fusari and J.E. Zelmer, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1844 (1968).
- 20) K. Kakemi, T. Arita and S. Obashi, *Yakagaku Zasshi*, **82**, 261 (1962).
- 21) A.J. Aquiar J.E. Zelmer and A.W. Kinkel, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1243 (1967).
- 22) H. Johanson and N. Møller, *ibid.*, **67**, 135 (1978).
- 23) D.C. Monkhouse and J.L. Lach, *ibid.*, **61**, 1430 (1972).
- 24) A.H. Goldberg, M. Gibaldi and J.L. Kanig, *ibid.*, **54**, 1145 (1965).
- 25) *Ibid.*, **55**, 482 (1966).
- 26) *Ibid.*, **55**, 487 (1966).
- 27) R.K. Reddy, S.A. Khalil and M.W. Gouda, *ibid.*, **65**, 1753 (1976).
- 28) N.A. El-Gindy and F. El-Khawas, *Pharm. Ind.*, **39**, 84 (1977).
- 29) W.L. Chiou and S. Niazi, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1212 (1976).
- 30) S.C. Shin, *Arch. Pharm. Res.*, **2**, 35 (1979).
- 31) *Ibid.*, **2**, 49 (1979).
- 32) S.C. Shin, *J. Korean. Pharm. Soc.*, **9**, 7 (1979).
- 33) W.L. Chiou and S. Riegerman, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1281 (1971)
- 34) E.I. Stupak, H.A. Rosenberg and T.R. Bates, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **2**, 511 (1974).
- 35) W.L. Chiou and S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1505 (1969).
- 36) G.S. Banker, J.E. Christian and H.G. Dekay, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci., Ed.* **47**, 628 (1958).
- 37) J.B. Termansen, *Arch. Pharm. Chemi.*, **66**, 1214 (1959).
- 38) D.C. Monkhouse and J.L. Lach, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1435 (1972).
- 39) 具永順, 許鎮旭, 藥劑學會誌, **12**, 74(1982).
- 40) USP XX, p. 344(1980).

- 
- 41) "*Analytical Method for Atomic Absorption Spectrophotometry*", Perkin-Elmer U.S.A. (1973),
  - 42) 有田隆一, 中垣正幸, "製劑物理化學", 朝倉書店, 1968.
  - 43) 野呂俊一, 小石眞純, "基礎製劑物理化學", 廣川書店 (1979).