

Sulfamerazine-Sugar Glass Dispersion 의 용출속도에 관한 연구

구영순 · 성경수

이화여자대학교 약학대학

(Received April 12, 1990)

The Effect on the Dissolution Rate of Sulfamerazine from Sugar Glass Dispersion System

Young Soon Ku and Kyung Soo Sung

College of Pharmacy, Ewha Woman's University, Seoul 120-750, Korea

Abstract— Three sugar glass dispersions of sulfamerazine were prepared using dextrose, galactose and sucrose as the carriers, with the ratio of the drug to the carrier was 1:9.

The chemical stability of sulfamerazine in the glass dispersion system was studied using TLC. TLC revealed no additional spot and there was good correspondence with the Sulfamerazine itself.

While time required to dissolve 50% ($T_{50\%}$) of sulfamerazine powder was 390 min that of dextrose glass dispersion system was 1.5 min. and galactose system was 4.0 min. in distilled water. 23)

$T_{50\%}$ of physical mixture with dextrose, galactose and sucrose were 26.4 min., 26.5 min., and 26.0 min. respectively in distilled water.

$T_{50\%}$ of control was 54 min. and those of all of the glass dispersion systems were within 1 min. in 0.1N HCl.

The dissolution rates of sulfamerazine from sugar glass dispersion system in distilled water was greater than that in 0.1N HCl.

Keywords □ Sulfamerazine, Sugar glass dispersion.

난용성 약물의 위장관흡수에 있어서 주약의 용출속도가 흡수의 율속단계인 경우 제제로부터의 약물의 용출속도는 bioavailability에 큰 영향을 미치며^{1,2)} 따라서 난용성 약물의 용출속도 증대³⁾는 난용성 약물의 제제설계에 있어서 주요 연구과제로 되고 있다.⁴⁾

난용성 약물의 용출속도를 증대시키기 위한 약제학적 방법⁵⁾으로 입자도의 미분화,⁶⁾ polymorphism,⁷⁾ 계면활성제의 첨가,⁸⁾ solvent deposition method의 이용,⁹⁾ 공침물의 형성,¹⁰⁾ β -cyclo-dextrin과의 inclusion complex¹¹⁾ 등이 있다.

Seigiguchi 등은 Sulfathiazole 과수용성 carrier인 Urea와의 eutectic mixture를 만들어 용출속

도를 증대시킴으로써 흡수속도를 증대시켰고,¹²⁾ Goldberg 등¹³⁻¹⁶⁾은 solid solution의 이점에 관해 연구 보고하였으며 Chiou 등은 Griseofulvin을 polyethylene glycol 6000과 함께 용융시켜 얻은 solid dispersion system이 보통의 정제나 캡셀제에 비해 흡수를 현저히 증가시킨다는 것을 보고하였다.¹⁷⁻¹⁹⁾

또한 Chiou는 Chloramphenicol-Urea solid dispersion system으로부터 chloramphenicol의 용출속도와 흡수가 증대되는 이유가 입자경의 영향이라는 것을 확인하였으며²⁰⁾ liquid dosage form을 solid dosage form으로 전환시키는 데에도 이 방법이 적용되었다.²¹⁾

Chiou 등은 용용물을 급냉하여 얻은 새로운 형태의 glass solution의 개념을 도입시켰다.²²⁾

Allen 등²³⁾은 여러 종류의 corticosteroids를 glass dispersion technique으로 glass dispersion system을 조제하고 용출특성을 관찰한 결과 Sugar carrier를 사용한 모든 corticosteroids의 용출속도가 현저히 증가되었다는 것을 보고하였고 Ghanem 등²⁴⁾은 sulfamethoxazole을 sugar glass dispersion system으로 하여 용출특성을 연구한 결과, control에 비해 용출속도가 현저히 증가되었으며 또한 Sulfamethoxazole의 항균력이 변하지 않았다는 것을 발표하였다.

본 연구에서는 독성이 없으며 저렴하고 생리적으로 이용될 수 있는 Dextrose, Galactose 및 Sucrose와 난용성 약물인 Sulfamerazine을 glass dispersion technique으로 sugar glass dispersion system을 조제하고 그 용출특성을 검토하였다.

實驗 및 方法

試藥—Sulfamerazine(USPXX), Dextrose (Hayashi Pure Chemical Ind.), Galactose (BDH Chemicals Ltd.), Sucrose (Junsei Chemical Co.).

試驗機器—Dissolution Tester (Fine Scientific Ind., DST-600), UV Spectrophotometer (Hitachi 220S), Hot plate (Jeil Scientific Co. C-MS 351), Scanning Electron Microscope (Hitachi S-510).

實驗方法

Dispersion system의 調製—Sulfamerazine과 Dextrose, Galactose 및 Sucrose를 각각 1:9의 중량비로 정확히 칭량하여 유발에 취해 유봉으로 균질하게 혼합한 후, 직경 6 cm, 높이 5 cm의 aluminium foil 용기에 넣고 미리 가열된 hot plate 위에서 magnetic stirrer를 사용하여 500 rpm으로 교반하면서 용용시켰다. 얻어진 용용물은 점성이 있으며 즉시 얼음위에서 냉각, 고화시켜 dispersion

system을 얻고 수분의 응축을 방지하기 위해 desiccator (silicagel)에 24시간 방치하였다. 이 glass dispersion system을 유발에 취해 유봉으로 분쇄하여 60 mesh (250 μ m)를 통과하고 100 mesh (149 μ m)체에 남는 것을 시료로 사용하였다.

Physical mixtures의 調製—Sulfamerazine과 각 carrier를 각각 1:9의 중량비로 정확하게 칭량하여 균질하게 혼합하고 시료로 사용하였다.

각 시료 중에 함유된 Sulfamerazine의 精量²⁵⁾—검량곡선은 Sulfamerazine 약 100 mg을 정밀하게 칭량하여 0.1 N 염산 및 증류수에 각각 용해하여 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 및 10.0 μ g/ml의 농도로 희석한 후 304 nm와 239 nm에서 흡광도를 측정하여 검량선식을 얻었다.

$$0.1 \text{ N 염산: } Y = 0.0200X + 0.0034$$

$$\text{증류수: } Y = 0.0577X + 0.0086$$

정량은 시료 약 100 mg을 정밀하게 칭량하여 0.1 N 염산에 용해하고 각 시료 중에 함유된 Sulfamerazine의 양을 위의 검량선식에 의해 계산하였다.

용출시험—KP V의 회전검체통법을 준용하여 회전속도는 100 rpm으로 하고 용출용매로 900 ml의 증류수 및 0.1 N 염산을 사용하였다. Sulfamerazine 약 10.0 mg에 해당하는 시료를 각각 정밀하게 칭량하여 basket에 넣고 액온은 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 를 유지하였다. 검액은 일정시간 간격으로 3.0 ml를 취하여 millipore filter (pore size 0.45 μ m)로 여과하고 용출용매가 증류수인 경우 304 nm, 0.1 N 염산인 경우에는 239 nm에서 흡광도를 측정하여 각 시료 중에 함유된 Sulfamerazine의 정량의 검량선식에서 Sulfamerazine의 함량을 측정하였다. 채취한 검액대신 곧 새로운 용출용매로 보충하였다.

Sulfamerazine의 안정성—Dispersion system의 조제과정 중의 Sulfamerazine의 화학적 안정성을 확인하기 위해 methanol에 녹여 plate (Silicagel 60 F₂₅₄)에 점적하고 TLC 전개용매로 chloroform : methanol = 9 : 1의 혼합액을 사용하여 전개 후 UV light 아래서 관찰하였다.

Dispersion system의 단기 안정성—Desiccator에 시료를 넣고 실온에서 20일 동안 방치한 후 각 시료 중에 함유된 Sulfamerazine의 정량 및 용

출시험의 방법으로 함량측정 및 용출시험을 하였다.

Scanning Electron Micrography—pure Sulfamerazine 과 각 dispersion system 을 scanning electron microscope (SEM)으로 촬영하였다.

結果 및 考察

난용성인 Sulfamerazine 의 용출속도를 증대시키고자 가용성이며 저렴하고 생체에 무해하고 용점이 200°C보다 낮으면서 그 용점까지는 열적으로 안정한 Dextrose, Galactose 및 Sucrose 를 carrier 로 선택하여 drug : carrier 를 1 : 9의 중량비로 하고 glass dispersion technique 으로 dispersion system 을 조제하였다.

Drug : carrier 의 중량비가 1 : 9보다 높을 수록 硬度가 커서 유발에서 분쇄하기 어려웠고 낮은 중량비에서는 조제 후 공기 중에 접하게 되면 즉시 인습

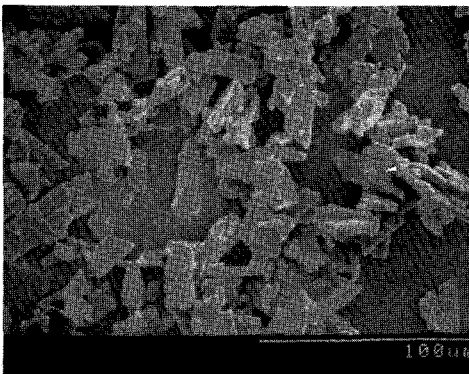
되므로 시료로 사용하지 못하였다.

이 glass dispersion system 을 조제할 때 Sulfamerazine 의 분해를 방지하기 위하여 carrier 의 용점보다는 높고 Sulfamerazine 의 용점보다는 낮은 온도를 선택하였다.

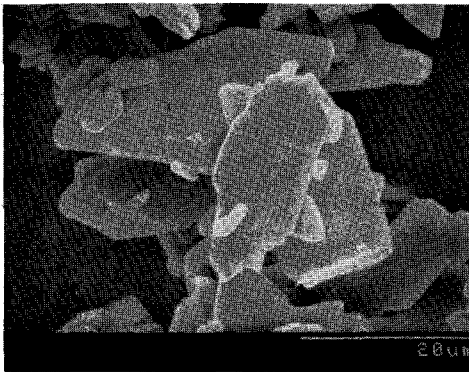
Sulfamerazine 과 Dextrose, Galactose 및 Sucrose 의 혼합물을 각각 168, 170 및 182°C로 가열시켜 용융물을 얻었다. 얻어진 용융물은 점성이 있으며 급냉하였을 때 쉽게 glass 를 형성하였고 미황색을 띠었으며, 세 종류의 Dispersion system 은 desiccator 에서 보관하였다.

Fig. 1은 Sulfamerazine 분말의 표면으로 그 표면이 매끈하다. Fig. 2-4는 세 종류의 carrier 를 사용하여 만든 glass dispersion system 의 SEM 사진으로 그 표면이 거칠고 glass dispersion 이 이루어진 것을 확인할 수 있었다.

Table I 은 조제된 각 dispersion system 에서

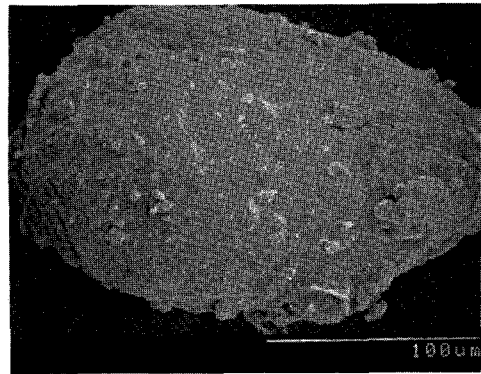


a (×500)

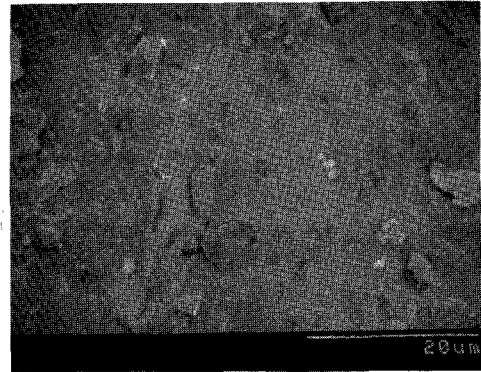


b (×2000)

Fig. 1—Scanning electron micrographs of Sulfamerazine.



a (×500)



b (×2000)

Fig. 2—Scanning electron micrographs of dextrose glass dispersion.

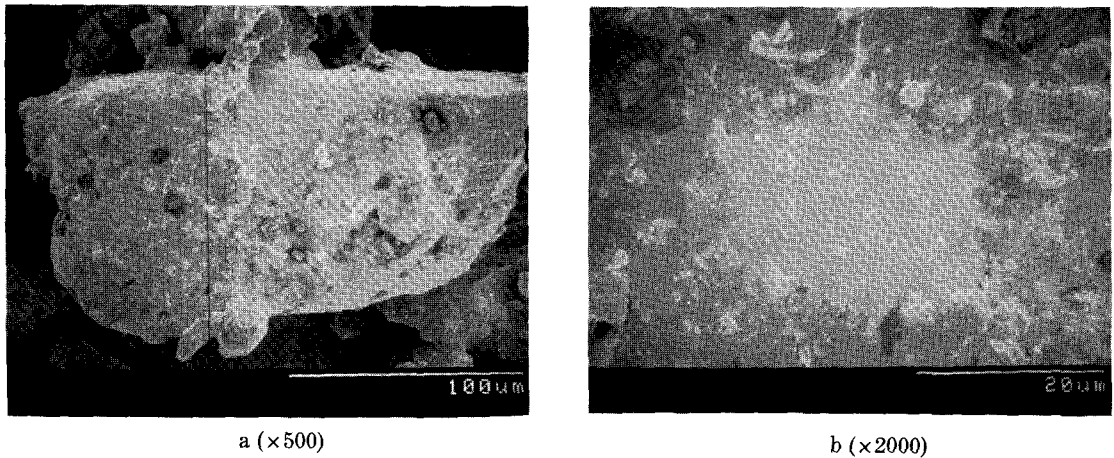


Fig. 3—Scanning electron micrographs of lactose glass dispersion.

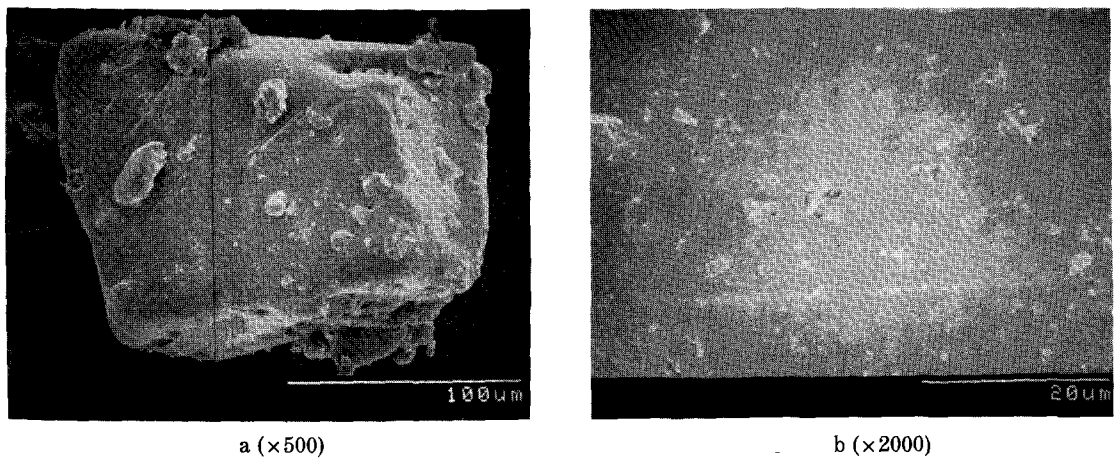


Fig. 4—Scanning electron micrographs of sucrose glass dispersion.

의 Sulfamerazine 수득물이다.

이 dispersion system의 제조과정 중의 Sulfamerazine의 안정성은 TLC를 이용하여 확인한 결과 TLC plate에서는 Sulfamerazine 이외의 다른 분해산물의 spot가 발견되지 않았다.

Fig. 5-8은 증류수를 용출용매로 사용하였을 때의 용출거동이다. 초기 10분에 control이 15.69%의 용출량을 나타낸 것에 비해 Dextrose, Galactose 및 Sucrose glass dispersion system에서의 용출량은 각각 79.92, 82.37 및 63.81%로서 용출속도가 현저히 증가하였다.

Fig. 9는 0.1N 염산에서의 용출거동을 나타낸 것으로 초기 5분에 control이 28.98%의 용출량을 나타낸 것에 비해 Dextrose, Galactose 및 Su-

Table I—Sulfamerazine yield (%) in Sugar Glass Dispersion

Carrier Used	Yield (%)
Dextrose	97.64
Galactose	96.50
Sucrose	96.90

crose glass dispersion은 97.77, 77.67 및 99.12%를 나타내어 control에 비해 용출속도가 현저히 증가됨을 알 수 있었다.

이상의 용출특성을 $T_{50\%}$ (Table II 및 III)로 비교하면 증류수를 용출용매로 사용하였을 때 control의 $T_{50\%}$ 가 390분인데 비해 Dextrose, Galactose

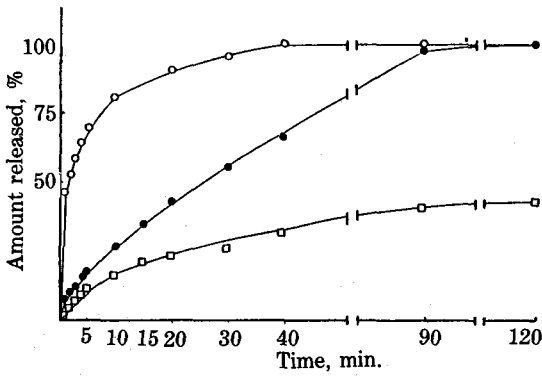


Fig. 5—Dissolution rate of Sulfamerazine from Dextrose glass dispersion system and physical mixture in distilled water.
Key: □, Control; ○, Glass dispersion; ●, Physical mixture.

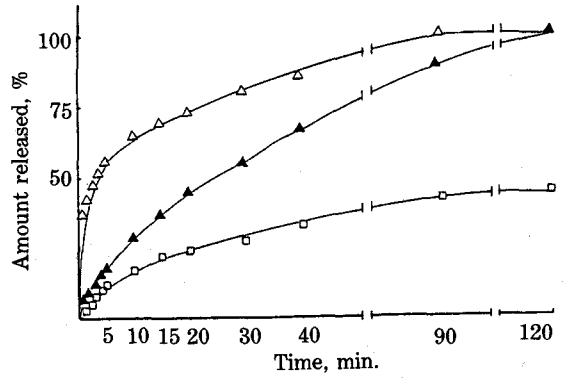


Fig. 7—Dissolution rate Sulfamerazine from Sucrose glass dispersion system and physical mixture in distilled water.
Key: □, Control; △, Glass dispersion; ▲, Physical mixture.

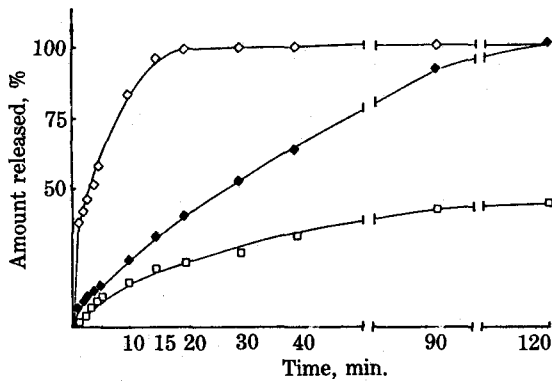


Fig. 6—Dissolution rate of Sulfamerazine from Galactose glass dispersion system and physical mixture in distilled water.
Key: □, Control; ◇, Glass dispersion; ◆, Physical mixture.

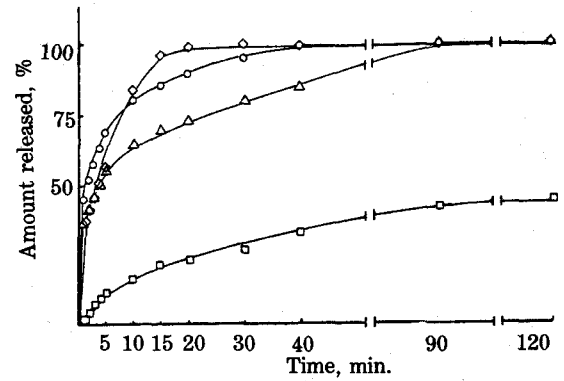


Fig. 8—Dissolution rate of Sulfamerazine from Sugar glass dispersion system in distilled water.
Key: □, Control; ○, Dextrose glass dispersion; ◇, Galactose glass dispersion; △, Sucrose glass dispersion.

및 Sucrose와의 physical mixture에서의 $T_{50\%}$ 는 각각 26.4분, 26.5분 및 26.0분이었으며 carrier의 종류에 관계없이 모두 유사한 용출 pattern을 나타내었다.

그러나 glass dispersion system의 경우에는 $T_{50\%}$ 가 Dextrose는 1.5분, Galactose에서는 3.6분, Sucrose는 4.0분이며 $T_{75\%}$ 는 Dextrose, Galactose 및 Sucrose에서 8.0분, 8.5분 및 25.5분으로 Sucrose dispersion system이 용출속도가 느리고 carrier의 종류에 따라 용출 pattern에도 차이가 있다.

0.1N 염산의 용출용매에서는 control의 $T_{50\%}$ 가 54분인데 비하여 세 종류의 Glass dispersion system의 $T_{50\%}$ 는 모두 1분 이내로 control에 비하여 용출속도가 현저히 증가되었다.

Fig. 5-9에서 용출시험의 결과를 고찰해 볼 때 glass dispersion system에서의 Sulfamerazine의 용출 pattern은 control이나 physical mixture와는 달리 두 phase로 나타난다. 용출이 매우 빠른 초기의 phase와 더 느리고 지연된 두번째 phase이다. 초기 phase가 용출이 빠르게 나타나는 것은 glass dispersion system이 수성용매에

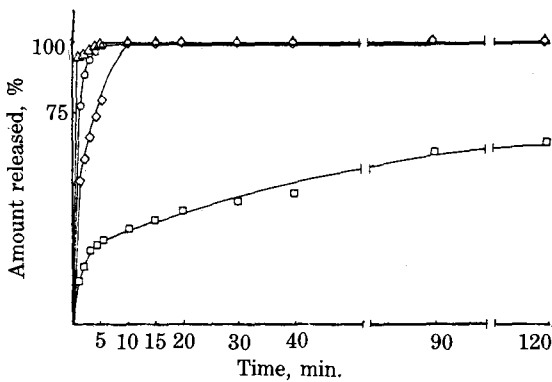


Fig. 9—Dissolution rate of Sulfamerazine from Sugar glass dispersion system in 0.1 N HCl.

Key: □, Control; ○, Dextrose glass dispersion; ◇, Galactose glass dispersion; △, Sucrose glass dispersion.

Table II—Time required to dissolve 50% ($T_{50\%}$, min.) of Sulfamerazine from Sugar glass dispersion system and physical mixture in distilled water

System	Carrier used	$T_{50\%}$
Control		390.0
Glass dispersion	Dextrose	1.5
	Galactose	3.6
	Sucrose	4.0
Physical mixture	Dextrose	26.4
	Galactose	26.5
	Sucrose	26.0

접하게 되면 분자상태로 존재하던 Sulfamerazine 이 즉시 방출되기 때문이며 입자상태로 있던 Sulfamerazine 이 서서히 방출되면서 두번째 phase 를 이룬다.²³⁾ 용출속도가 증가된 원인으로는 일상적인 방법으로는 쉽게 얻을 수 없는 범위까지 입자의 크기를 감소시켰고 친수성 carrier 인 sugar 가 sulfamerazine 의 습윤성을 증가시키며 약물입자들간의 응집을 막아줌으로써 용해속도를 증가시켰다고 추정된다.²⁷⁾

Sugar 는 제제의 첨가제로 사용되고 있는데 주로 physical mixture 상태이다. 그러나 이상과 같은 결과로 미루어 볼 때 용점이 높은 난용성 또는 불용성 약물을 sugar glass dispersion technique 을 이용하면 용출속도를 증대시킬 수 있을 것으로 기대

Table III—Time required to dissolve 50% ($T_{50\%}$, min.) of Sulfamerazine from Sugar glass dispersion system and physical mixture in 0.1 N HCl

System	Carrier used	$T_{50\%}$
Control		54.0
Glass dispersion	Dextrose	1.0
	Galactose	1.0
	Sucrose	1.0
Physical mixture	Dextrose	2.4
	Galactose	2.3
	Sucrose	6.3

된다.

結 論

난용성 약물인 Sulfamerazine 과 Dextrose, Galactose 및 Sucrose 를 1 : 9의 중량비로 하여 균질하게 혼합한 후 Glass dispersion technique 으로 Glass dispersion system 을 조제하고 그 용출 특성을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Sulfamerazine-sugar glass dispersion system 의 제조과정 중의 Sulfamerazine 의 안정성을 TLC로 확인한 결과 분해산물의 spot 가 나타나지 않았다.

2. 증류수를 용출용매로 사용한 경우 control 의 $T_{50\%}$ 는 390.0분인데 비해 Dextrose, Galactose 및 Sucrose glass dispersion system 의 $T_{50\%}$ 는 1.5분, 3.6분 및 4.0분이었고, physical mixture 에서는 $T_{50\%}$ 가 Dextrose 는 26.4분, Galactose 는 26.5분, Sucrose 는 26.0분이었다. Glass dispersion system 으로 함으로써 용출속도가 현저히 증가하였다.

3. 0.1 N 염산을 용출용매로 사용한 경우에는 Sulfamerazine 의 $T_{50\%}$ 는 54분이며 Dextrose, Galactose 및 Sucrose glass dispersion system 의 $T_{50\%}$ 는 모두 1분 이내이고 control 에 비해 용출속도가 증가되었다.

이상에서 증류수에서의 Glass dispersion system 의 영향은 0.1 N 염산에서 보다 컸다.

문헌

- 1) W.A. Cressman, C.A. Janicki, P.C. Johnson, J.T.:
Doluisio and G.A. Braun: *J. Pharm. Sci.*, **58**(12), 1516
(1969).
- 2) L.K. Mather, J.M. Jaffe, R.I. Poust, H. Barry, III,
T.J. Goehl, V.P. Shah and J.L. Colaizzi: *ibid.*, **68**(6),
699 (1979).
- 3) 具永順, 新藥劑學: 이화여자대학교 출판부(1983)
- 4) 具永順, 許鍾旭, *J. Korean Pharm. Sci.*, **12**(3),
74(1982)
- 5) L.J. Leeson and J.T. Cartensen: *Dissolution Techno-*
logy, Whitlock Press (1974).
- 6) G. Levy: *Am. J. Pharm.*, **135**, 78 (1963).
- 7) S.S. Yang and J.K. Guillory: *J. Pharm. Sci.*, **61**(1), 27
(1972).
- 8) H. Schott, L.C. Kwan and S. Feldman: *ibid.*, **71**(9),
1038 (1982).
- 9) 具永順, 韓圭貞: *J. Korean Pharm. Sci.*, **13**
(2), 73(1983)
- 10) 具永順, 안영미: *ibid.*, **14**(1), 1(1984)
- 11) 정경혜, 金吉洙, 具永順: 약학회지, **30**(2), 87(1986)
- 12) K. Sekiguchi and N. Ob: *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866
(1961).
- 13) A.H. Goldberg, M. Gibaldi and J.L. Kanig: *J. Pharm.*
Sci., **54**(8), 1145 (1965).
- 14) *ibid.*, **55**(5), 482 (1966).
- 15) *ibid.*, **55**(5), 487 (1966).
- 16) *ibid.*, **55**(6), 581 (1966).
- 17) W.L. Chiou and S. Riegelman: *J. Pharm. Sci.*, **59**(7),
937 (1970).
- 18) *ibid.*, **60**, 1376 (1971).
- 19) W.L. Chiou and S. Niazi: *ibid.*, **65**, 1212 (1976).
- 20) W.L. Chiou, *ibid.*, **60**(9), 1406 (1971).
- 21) W.L. Chiou and L.D. Smith: *ibid.*, **60**(1), 125 (1971).
- 22) W.L. Chiou and S. Riegelman: *J. Pharm. Sci.*, **58**(12),
1505 (1969).
- 23) L.V. Allen, Jr., V.A. Yanchick and D.D. Maness: *J.*
Pharm. Sci., **66**(4), 494 (1977).
- 24) A. Ghanem, M. Meshali and Y. Ibrabeem: *J. Pharm.*
Pharmacol., **32**, 675 (1980).
- 25) S. Bolton: *Pharmaceutical Statistics*, Marcel Dekker,
Inc., (1984).
- 26) A. Martin, J. Swarbrick and A. Cammarata: *Physical*
Pharmacy, Lea and Febiger (1983).