

난용성 약물의 용출 증가(제 5보) 포비돈과의 혼합분쇄 또는 공침에 의한 푸로세미드의 용출 증대

신상철[†] · 오인준 · 고익배

전남대학교 약학대학

(1990년 10월 15일 접수)

Enhancement of Dissolution Properties of Poorly Soluble Drugs (V) Enhanced Dissolution of Furosemide by Cogrinding or Coprecipitating with Povidone

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

College of Pharmacy, Chonnam National University

(Received October 15, 1990)

To increase the dissolution rate of furosemide, cogrinding or coprecipitating of furosemide with povidone was carried out. The ground mixture of furosemide with povidone was prepared by cogrinding in a ceramic ball mill and the coprecipitate was prepared by solvent method using methanol. The povidone ground mixture and the coprecipitate showed a faster and more enhanced dissolution rate than the physical mixture or intact furosemide. The IR, DTA and TGA studies showed the physico-chemical modifications of furosemide from the ground mixture and the coprecipitate. An interaction, in the ground mixture and in the coprecipitate, such as association between the functional groups of furosemide and povidone might occur in the molecular level. The coprecipitating and cogrinding techniques with povidone provided a promising way to increase the dissolution rate of poorly soluble drugs.

Keywords—Dissolution rate, Poorly soluble drug, Furosemide, Povidone, Cogrinding and coprecipitate

비교적 난용성 약물을 경구 투여시 약효의 발현이 용출속도의 율속 단계일때 용출속도의 증가를 위해 많은 시도를 해왔다.¹⁻¹²⁾ 그런데 용출속도는 입자도의 크기에 따라 많은 차이가 나므로 분말 제제를 제조한 경우, 입자도를 감소시키기 위해 분쇄를 많이 한다. 분쇄는 입자의 크기를 감소시키는 동시에 입자 표면의 활성화 에너지의 증가^{13,14)} 및 결정 격자의 변형을^{15,16)} 일으킨다고 보고되어 있다.

최근에는 약물을 미결정셀룰로오스,^{17,18)} 젤라틴,¹⁹⁾ 키틴 또는 키토산²⁰⁻²³⁾ 등과 혼합 분쇄를 시도함으로 비교적 난용성 약물의 용출속도를 증가 시킬수 있

다는 보고가 있다.

소수성 약물의 용출속도를 증가시키기 위한 또 하나의 수단으로는 약리적으로 활성이 없는 고분자 물질과의 공침물을 형성시키는 것이다. 수많은 연구자들은 비교적 난용성 고분자 물질과의 공침물 형성을 함으로써 용출속도 또는 생체내 흡수 이용율을 상당히 증가시킬수 있다고 보고 하였다.

최근, 연구자는 피록시캄,²¹⁾ 케토프로펜,²²⁾ 푸로세미드²³⁾ 등을 키틴 또는 키토산과 혼합 분쇄함으로써 용출속도를 증가시킬수 있다고 보고한 바 있다 따라서 본 연구에서는 푸로세미드의 용출속도를 증가

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

시킴을 위해 포비돈과의 혼합 분쇄 또는 공침물 형성을 시도하였다. 그리고 용출실험, 적외부 흡광도법, X선 회절법, 시차열분석 및 열중량분석을 통해 공침물 및 분쇄 혼합물의 용출 특성 및 물리 화학적 특성을 비교 검토하였다.

실험 방법

재료 및 기기

푸로세미드(일양약품공업주식회사 제공)와 포비돈은 약전품을 사용하였고, 기타 시약은 일급품을 사용하였다. 기기로는 용출시험장치(Prolabo), 자외부흡광도측정기(Perkin-Elmer, 783), X선회절분석기(Rigaku Geigerflex), TG-DTA분석기(Rigaku Thermoflex) 등을 사용하였다.

푸로세미드 시료의 제조

물리 혼합물은 푸로세미드와 포비돈을 1:2(w/w)비율로 단순 혼합을 하였고, 분쇄 혼합물은 동일 조성의 물리 혼합물을 볼-밀에서 24시간 분쇄하여 제조하였다. 그리고 공침물은 동량의 비율을 용매법⁸⁾에 의해 제조하였다.

용출시험

각종의 시료에서의 푸로세미드의 용출시험은 용출 시험액으로 붕해도 시험액 제1액(pH1.2, 대한 약전)을 사용하여 37°C, 150 rpm에서 실시하였다. 즉 모든 시료는 푸로세미드로서 40 mg에 해당하는 양을 취하여 용출 시험액 300 ml에서 실시 하였다. 적당한 시간 간격으로 시료액 3 ml를 취하여 밀리포아 여과(0.45 μm)를 하였고 즉시 동량의 새로운 시험액으로 치환하였다. 그리고 적당한 농도로 희석하여 274 nm에서 흡광도를 측정하여 용출된 푸로세미드의 양을 구하였다.

박층 크로마토그래피

전개제로는 아세톤 : 클로로포름 : 메칠알콜 : 벤젠 : 암모니아수 (3 : 3 : 5 : 2 : 1 v/v)을 사용하였고 발색제로는 요오드 증기를 사용하였다.

적외부 분광도 시험

브롬화 칼륨법에 의해 적외부 분광광도계를 사용하여 측정하였다.

X선 회절분석

푸로세미드 시료에 X선 회절분석을 실시하였다. 조작 조건은 Ni-filtered Cu-target, 전압 35 KV 전류

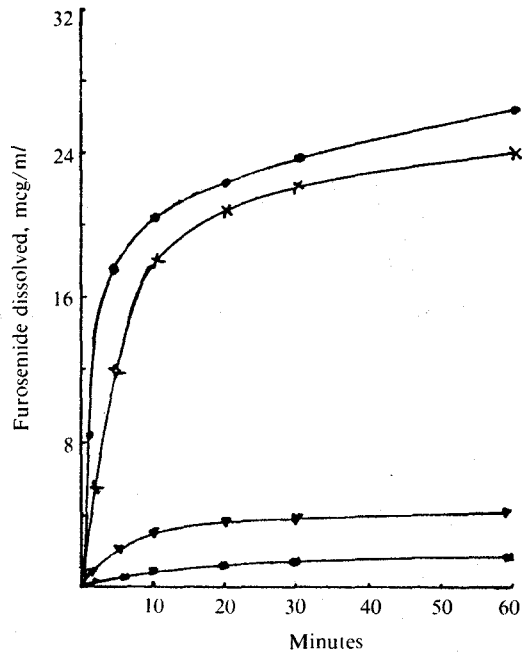


Figure 1—Dissolution rates of furosemide at 37°C, 150 rpm.

Key: ■, intact furosemide; ▲, 1:2 furosemide-povidone physical mixture; ●, 1:2 furosemide-povidone ground mixture; ×, 1:2 furosemide-povidone coprecipitate

15 mA의 조건으로 회절각(2θ), 10~50°의 범위에서 측정하였다.

열분석

백금 접시가 장착된 TGA-DTA 분석기로 수행하였다. 대조 물질로는 알파 알루미늄 5 mg, 가열 속도는 10°C/min, 상한온도 600°C까지 측정하였다.

실험 결과 및 고찰

용출시험액에서의 푸로세미드의 안정성

용출시험 동안의 푸로세미드의 안정성을 확인하기 위해 시험시간동안 용출시험액에 보존한 결과 푸로세미드의 농도변화는 없었다.

용출시험

푸로세미드에 대한 포비돈의 영향을 검토하기 위하여 용출시험을 실시하였다. 물리 혼합물에서 용출된 푸로세미드 양은 푸로세미드보다 약간 증가되었지만 푸로세미드와 포비돈의 분쇄 혼합물이나 공침물에서는 물리 혼합물보다 훨씬 더 신속하고 많은

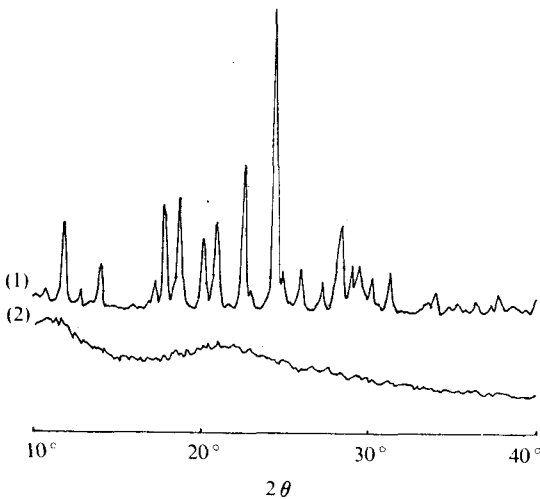


Figure 2—Comparison of X-ray diffraction spectra.
Key: (1), pure furosemide; (2), pure povidone

양의 용출량을 나타내었다(Fig. 1). 용출 시험액과의 접촉 할 수 있는 약물의 입자도가 같지만 푸로세미드와 물리 혼합물에서의 용출 속도가 차이 난 것은 흥미롭다. 그런데 용출 시험시 푸로세미드 단일 물질은 물리 혼합물보다 용출 시험액의 상부에 상당히 오래 떠 있는 것이 관찰되었다. 따라서 물리 혼합물보다 약간 증가된 것은 친수성 고분자 물질인 포비돈이 소수성 푸로세미드 입자의 침윤성을 증대시키기 때문이라고 사료된다. 그러나 공침물에서는 푸로세미드의 용출 속도가 상당히 빠르고 크게 증가된 것은 어떤 다른 현상이 존재한다는 것을 시사해준다. 불-밀 분쇄 및 물러 분쇄에 의해 제조한 분쇄 혼합물이 물리 혼합물보다 디곡신의 용출속도를 현저히 증가시킨 보고와도 일치하고 있다.^{24,25)} 즉 푸로세미드와 포비돈을 혼합 분쇄함으로써 푸로세미드의 용출 속도를 상당히 증가시킬 수 있다. 결론적으로, 물리 혼합물에서는 푸로세미드와 포비돈은 각각 존재하고 있지만 분쇄 혼합물이나 공침물에서는 상호작용이 존재하여 푸로세미드의 물리 화학적 특성을 변화시키고 있다는 것을 시사해 준다.

박층 크로마토그래피

공침물이나 분쇄 혼합물에서 화학 구조상의 변화를 초래한다면 푸로세미드와 포비돈과의 새로운 화합물의 형성으로 인한 새로운 반점이 TLC에서 나타나리라고 사료된다. 푸로세미드와 포비돈은 잘

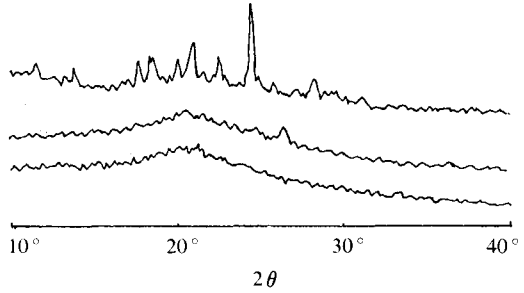


Figure 3—Comparison of X-ray diffraction spectra.
Key: (1), 1:2 furosemide-povidone physical mixture; (2), 1:2 furosemide-povidone ground mixture; (3), 1:2 furosemide-povidone coprecipitate

분리되었지만 다른 반점은 나타나지 않았다.

X선 회절분석

용출 속도가 입자도의 크기에 따라 큰 차이가 나기때문에 분말 제제에서는 입자도를 감소시키기 위해 분쇄를 많이 하게 된다. 그러나 약물과 포비돈의 비율이나 입자도가 똑 같지만 공침물이나 분쇄 혼합물에서는 물리 혼합물보다 푸로세미드의 용출 속도가 훨씬 더 증가하였다. 이런 현상을 규명하기 위하여 푸로세미드와 포비돈과의 공침물, 분쇄 혼합물, 물리 혼합물의 X선 회절분석을 실시하였다. 순수 푸로세미드는 2θ로서 18.0°, 18.9°, 24.7° 및 28.6°에서 푸로세미드의 결정 피크를 나타내었다(Fig. 2). 그리고 물리 혼합물에서도 역시 결정성 푸로세미드의 흔적을 나타내는 결정 피크를 꼭 같이 나타내었으며 그 정도는 푸로세미드와 포비돈과의 혼합 비율만큼 나타내었다. 한편 공침물이나 분쇄 혼합물은 푸로세미드의 결정 피크를 나타내지 않았으며 실온에서 1년이상 보존하였어도 푸로세미드의 결정 피크를 나타내지 않았다(Fig. 3). 즉 1:2 푸로세미드-포비돈의 공침물이나 분쇄 혼합물에는 푸로세미드가 무정형으로 존재한다는 것을 알 수 있었다. 일반적으로 포비돈은 많은 유기물과 molecular adducts를 형성한다.²⁶⁾ 따라서 포비돈은 거대 분자의 고분자이므로 포비돈의 frame structure에 서로 interweave되고 또한 푸로세미드와 포비돈의 관능기가 서로 상호 작용을 일으켜 푸로세미드의 결정 피크를 나타내지 않는다고 사료된다.

적외부 분광광도 시험

X선 회절시험에서 볼때 푸로세미드와 포비돈을

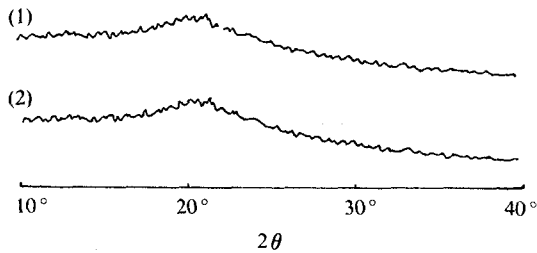


Figure 4—Comparison of X-ray diffraction spectra.
Key: (1), 1:2 furosemide-povidone coprecipitate (immediately); (2), 1:2 furosemide-povidone coprecipitate (after 10 years)

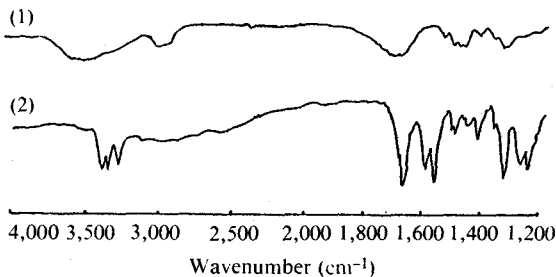


Figure 5—Comparison of infrared spectra.
Key: (1), pure povidone; (2), pure furosemide.

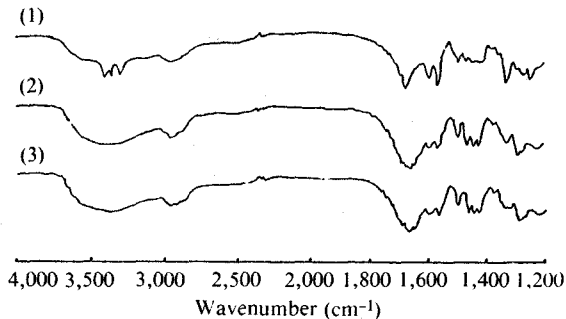


Figure 6—Comparison of infrared spectra.
Key: (1), 1:2 furosemide-povidone physical mixture; (2), 1:2 furosemide-povidone ground mixture; (3), 1:2 furosemide-povidone coprecipitate

같이 분쇄하였을 때 푸로세미드의 결정 피크가 나타나지 않았다. 이러한 현상을 규명하기 위해 적외선 분광광도 실험을 실시하였다. 푸로세미드는 3340 cm^{-1} , 3260 cm^{-1} 에서 그리고 1655 cm^{-1} , 1560 cm^{-1} 에서 강한 흡수 밴드를 나타내었다(Fig. 5). 즉 3340 cm^{-1} 에서 Ar-NHCH₂기의 -NH신축 진동에 의한 피크를, 그리고 3260 cm^{-1} 에서 -SO₂NH₂기에 의한 신축진동 피크를 나타내었다. 포비돈은 1680 cm^{-1}

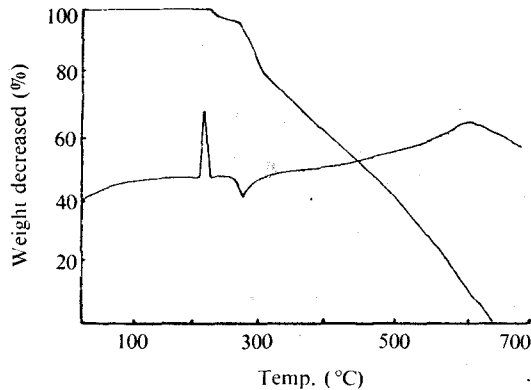


Figure 7—DTA and TGA thermogram of furosemide.

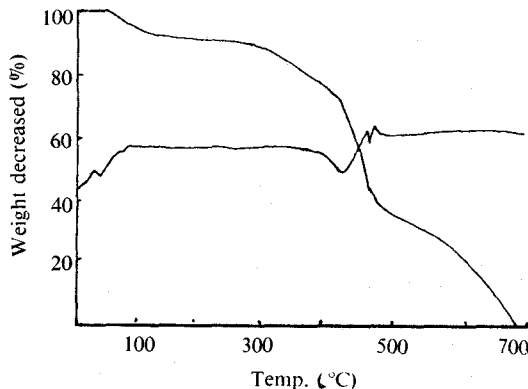


Figure 8—DTA and TGA thermogram of povidone.

에서 carbonyl기에 의한 흡수 밴드를 2940 cm^{-1} 에서 -CH신축 진동 피크를 나타내었다. 그리고 물리 혼합물에서는 푸로세미드와 포비돈의 흡수 밴드를 각각 나타내었으며(Fig. 6), 공침물과 분쇄 혼합물에서는 3200~3500 cm^{-1} 에서의 강한 흡수 밴드가 약하고 넓게 나타났다. 즉 물리 혼합물과 공침물에서의 흡수 밴드를 비교해 볼 때 푸로세미드의 방향족 imino기와 sulfonyl amide기에 의한 피크가 물리 혼합물에서는 강하게 나타났지만 공침물에서는 약하고 넓게 나타났다. 따라서 공침물의 경우에는 푸로세미드와 포비돈이 분자 level에서 상호작용이 일어났는데 그것은 푸로세미드의 imino기 및 Sulfonyl amide기와 포비돈의 carbonyl기에 의한 회합체 형성에 의한 것이라고 사료된다.

열중량 분석 및 시차 열분석

푸로세미드는 융점인 205°C까지 암모니아 분해에 의한 약 3.3%의 중량 감소를 나타내었고 300°C까

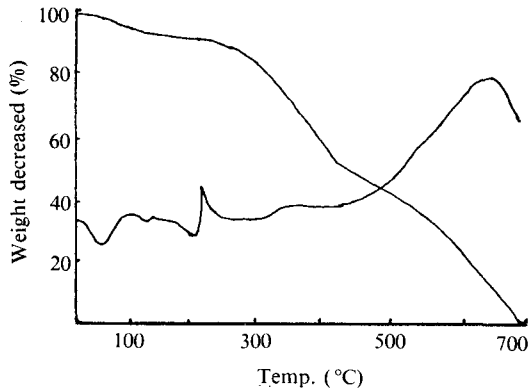


Figure 9—DTA and TGA thermogram of 1:2 furose-mide-povidone physical mixture.

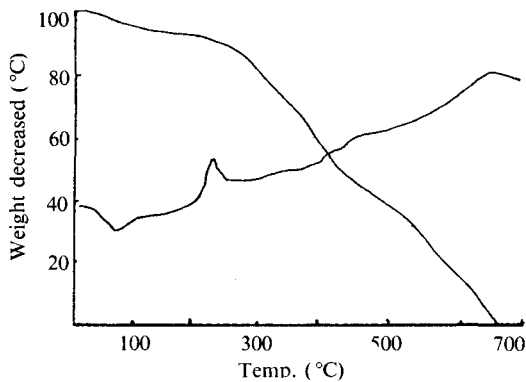


Figure 10—DTA and TGA thermogram of 1:2 furose-mide-povidone ground mixture.

지는 약 22% 정도의 중량 감소를 나타내며 서서히 분해하였다(Fig. 7). 또한 약 220°C에서 하나의 강한 발열 피크를 나타내고 280°C 부근에서 흡열 피크를 나타내었다. 그리고 포비돈은 100~250°C의 범위에서 약간의 중량 감소를 나타내었고 400~450°C에서 분해가 두드러지게 일어났다. 문헌에 의하면²⁶⁾ 54-174°C에서 유리 천이를 나타내는데 이것은 포비돈의 흡습성때문이라고 보여진다. 공침물 및 분쇄 혼합물과 물리 혼합물의 TGA곡선은 비슷한 양상을 나타내었다(Fig. 8 및 9). 즉 100°C까지는 탈수에 의한 약 5%의 중량 감소를 나타내었고 250~400°C 사이의 심한 감소는 분해에 의한 것이다. 이것은 안식향산을 미결정 셀룰로오스같이 진동형 불-밀 분쇄기에 의해 혼합 분쇄를 했을 때도 안식향산의 비정질화가 일어난 것과도 일치한다.²⁸⁾ 따라서 불-밀

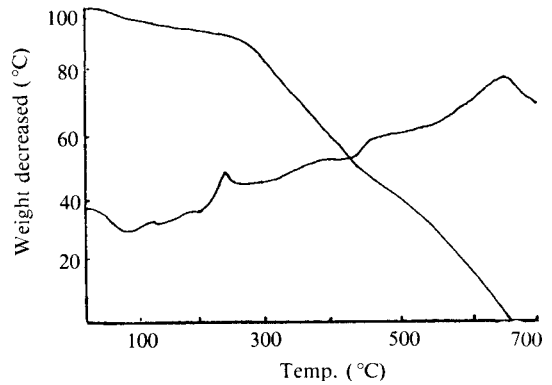


Figure 11—DTA and TGA thermogram of 1:2 furose-mide-povidone coprecipitate.

분쇄 과정에서 shear stress나 impact stress²⁹⁾에 의해 결정형 푸로세미드가 부분적으로 용융되어서 포비돈과 상호 작용을 일으켜 무정형으로 되었으리라 사료된다.

결 론

푸로세미드와 포비돈과의 분쇄 혼합물 또는 공침물에 관한 실험 결과 다음과 같은 결론을 얻었다

1. 포비돈과 혼합 분쇄 또는 공침물을 형성함으로써 푸로세미드의 용출속도는 빠르고 현저히 증가되었다.
2. X선 회절분석에 의하면 물리 혼합물에서는 푸로세미드의 결정성 피크를 그대로 나타내었지만 분쇄 혼합물 또는 공침물에서는 10년간 보존하여도 푸로세미드의 결정성 피크를 인지할 수 없었다.
3. 적외부 분광광도법에 의하면 공침물이나 분쇄 혼합물은 푸로세미드와 포비돈이 관능기끼리의 복합체 형성을 나타내었다.
4. 분쇄 혼합물 및 공침물에서의 푸로세미드의 중량 감소 곡선은 비슷한 양상을 나타내었다. 시차 열분석 결과에 의하면 다른 열적 성상을 나타내었다.
5. 포비돈과의 공침물 형성 또는 혼합 분쇄에 의해 비교적 난용성 약물의 용출 속도를 증가시킬 수 있다.

문 헌

- 1) W.L. Chiou, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 986 (1977)

- 2) O.I. Corrigan and R.F. Timoney, *J. Pharm. Pharmac.*, **27**, 759 (1975).
- 3) M.B. Dexter, *J. Pharm. Pharmac.*, **27**, Supp. 1-2, 58 (1975).
- 4) A.P. Simonelli, S.C. Metha and W.I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 633 (1970).
- 5) A.P. Simonelli, S.C. Metha and W.I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 538 (1969).
- 6) P. Molyneux and H.P. Frank, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 3169 (1961).
- 7) D. Gutman and T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **45**, 659 (1956).
- 8) S.C. Shin, *Arch. Pharm. Res.*, **2**, 35 (1979).
- 9) S.C. Shin, *Arch. Pharm. Res.*, **2**, 49 (1979).
- 10) S.C. Shin, M.H. Lee and C.H. Woo, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **6**, 48 (1976).
- 11) S.C. Shin, M.H. Lee and C.H. Woo, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **8**, 11 (1975).
- 12) S.C. Shin, Y.B. Kim and M.H. Lee, *Seoul Univ. J. Pharm. Sci.*, **2**, 95 (1975).
- 13) H.J. Hatcher and L.Y. Sadler, *J. Catalysis*, **38**, 73 (1975).
- 14) G. Goujon and B. Mutaftshiev, *J. Colloid and Interface Sci.*, **57**, 148 (1976).
- 15) G. Yamaguchi and K. Sakamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **32**, 1364 (1956).
- 16) C.E. Pearce and D. Lewis, *J. Catalysis*, **26**, 318 (1972).
- 17) K. Yamamoto, M. Nakano, T. Arita and Y. Nakaki, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **2**, 487 (1974).
- 18) K. Yamamoto, M. Nakano, T. Arita, Y. Takayama and Y. Nakaki, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1484 (1976).
- 19) K. Kigasawa, K. Maruyama, M. Tanaka, K. Watabe and O. Koyama, *Yakugaku Zasshi*, **101**, 733 (1981).
- 20) Y. Nakaki, *Farumashia*, **17**, 601 (1981).
- 21) I.B. Koh, S.C. Shin and Y.B. Lee, *Arch. Pharm. Res.*, **9**, 55 (1986).
- 22) I.B. Koh, S.C. Shin and Y.B. Lee, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **16**, 36 (1986).
- 23) S.C. Shin, I.J. Oh, K.C. Lee, Y.B. Lee and I.B. Koh, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **17**, 175 (1987).
- 24) C. Ampolsuk, J.V. Mauro, A.A. Nyhuis, N. Shah and C.I. Jarowski, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 117 (1974).
- 25) N. Shah, R. Pytelewski, H. Eisen and C.I. Jarowski, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 339 (1974).
- 26) GAF Corporation, *PVP, An Annotated Bibliography*, General Aniline & Film Corporation, New York, Vol. 1, p. 16 (1967).
- 27) G. Oster and E.H. Immergut, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1393 (1954).
- 28) Y. Nakaki, Fukuyoda, S. Kakajima and K. Yamamoto, Presented at the 93rd annual meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, April 1973, to be Published.
- 29) K. Yamamoto, M. Nakano, M. Tanaka, K. Watabe and O. Koyama, *Yakugaku Zasshi*, **101**, 733 (1981).