

Lorazepam製劑의 溶出速度에 미치는 因子

李昌紀 · 宋仁政 · 崔定容 · 徐聖垣

國立醫療院 藥劑科

Some Factors Influencing the Dissolution Rate of Lorazepam Formulations

Chang Ki Lee, In Jung Song, Jung Young Choi and Sung Won Suh

The effect of diluents and lubricants on the dissolution rate of lorazepam was studied. The results were as following.

1. An average order of dissolution rate can be stated as; lactose > avicel > starch > kaolin.
2. The effects of lubricants is not significant generally but in the case of starch the dissolution rate is greatly effected by magnesium stearate.

고형제제 의약품에 있어서 그것을 제형화할 때 부형제 또는 활탁제 등에 의하여 주약의 용출 속도가 영향을 받는 것으로 알려져 있다.¹⁻³⁾ 특히 복용 단위량이 적은 의약품의 제제는 그것을 제형화 할 때 자연적으로 부형제의 양이 많아지고 부형제의 양이 많아짐에 따라 주약의 용출속도에 상당한 영향을 미칠 것이 예상된다. Stewart⁴⁾ 등은 riboflavin을 사용하여 캡셀제에서의 부형제 및 활탁제가 그 용출속도에 미치는 영향을 연구하여 encompress등이 상당히 영향을 미친다고 보고하고 있다. Bastami 등은 phenytoin정 및 캡셀제에서의 주약의 용출속도에 미치는 인자에 대하여 연구한 바 있으며 본 연구에서 lactose와 corn starch의 배합비율에 따른 용출속도 및 magnesium stearate, sodium lauryl sulfate 등 활탁제에 의한 영향을 연구하였다. 본 연구에서는 lorazepam을 제형화할 때 사용되는 각종 부형제 즉 starch, lactose, avicel 및 kaolin과 활탁제인 magnesium stearate 및 talc가 분말상태에서 lorazepam의 용출속도에 미치는 영향을 검토하였다.

實 驗 方 法

시약 및 시료—lorazepam(Wyeth사 제품), avicel(Heneywillstein사 제품), lactose(K.P. III), starch(K.P. III), magnesium stearate(K.P. III), talc(K.P. III)

* Department of Pharmacy. The National Medical Center, Seoul, Korea

본 연구비는 국립의료원에서 지급 받음.

사용기기—Dissolution tester; UV-Visible Spectrophotometer 및 Peristaltic pump가 부착되어 연속적으로 흡광도를 측정할 수 있는 NF-dissolution apparatus⁷⁾를 사용했으며 분말상태에서 실험하기 때문에 basket의 밑부분을 80 mesh의 망으로 대치하여 사용하였다.

정량법—lorazepam을 0.1N HCl에 용해하여 4mcg/ml의 농도로 희석하여 파장236 nm에서 흡광도를 측정하였다.⁶⁾

용출시험—부형제로서 lactose, starch, avicel 및 kaolin을 사용하여 각 부형제에 대한 lorazepam의 농도를 4%되게 시료를 조제하고 또한 각 활탁제 즉 talc 및 magnesium stearate의 농도가 각각 1.0% 및 2.0%를 함유하고 부형제와 활탁제를 합한 양에 대하여 lorazepam 4.0%를 함유하도록 시료를 각각 조제하였다. 시료의 혼합에서는 각 시료의 random sampling한 것의 분석결과가 lorazepam의 함량이 4.0+0.05%가 되도록 혼합하여 사용하였다. 각 시료의 분말상태에서 1g을 정밀히 취하여 dissolution tester의 basket에 넣고 용출용매로서 0.1N HCl 1l을 사용하여 회전속도 100rpm, 용매온도 37°에서 계속해서 흡광도를 측정하여 용출된 lorazepam의 양을 계산한다.

結果 및 考察

정량법 검토

상기 정량법에 따라 lorazepam의 각 농도별 흡광도를 측정하여 calibration curve를 그리면 Fig. 1에서와 같으며 10~14mcg/ml에서 정량성이 우수하였다.

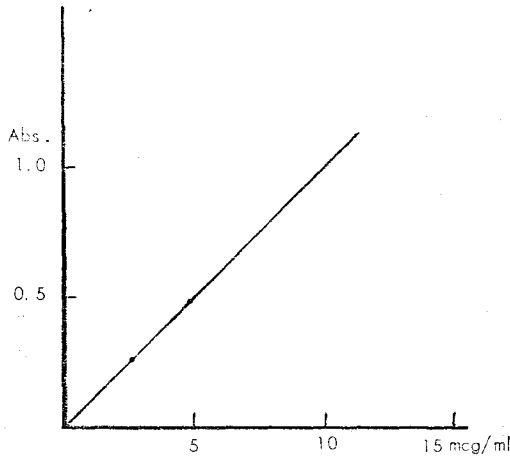


Figure 1—Calibration curve of lorazepam in 0.1N HCl

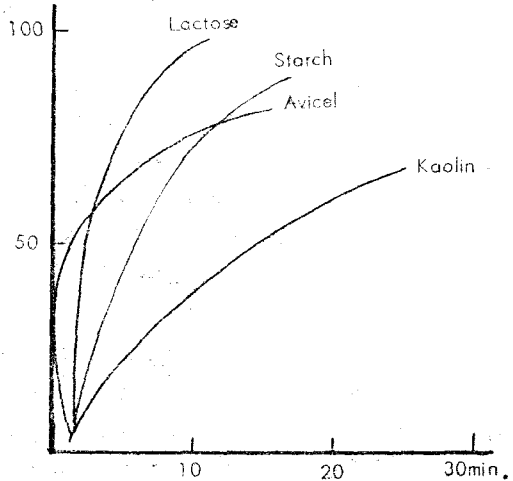


Figure 2—Dissolution rate of lorazepam by the type of diluents in no lubricants.

용출시험

첫째 활탁제를 함유하지 않은 시료에 있어서 각 부형제 및 lorazepam의 시간에 따른 용출량은 Fig. 2에서와 같으며 그림에서 보는 바와 같이 lactose, avicel, starch, kaolin의 순서로 용출속도가 늦어지는 것을 알 수 있다.

Fig. 3 및 Fig. 4에서는 활탁제로서 talc를 각각 1.0% 및 2.0%를 함유하고 있을 때의 부

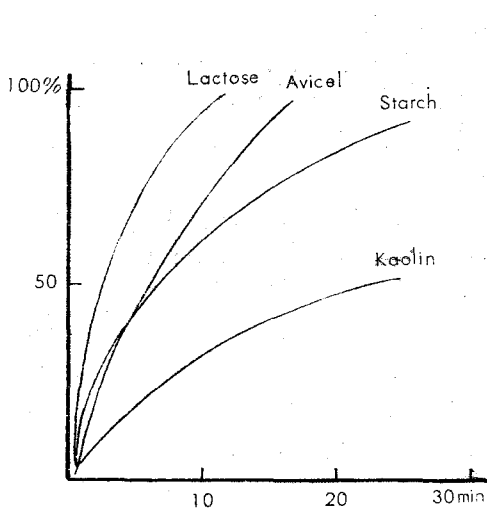


Figure 3—Dissolution rate of lorazepam by the type of diluents at magnesium stearate 1.0%

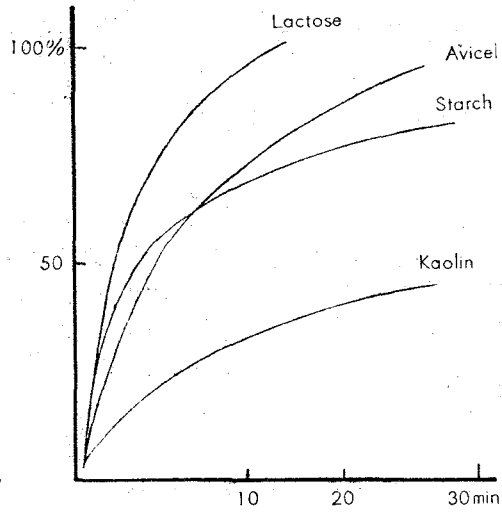


Figure 5—Dissolution rate of lorazepam by the type of diluents at talc concentration 1.0%

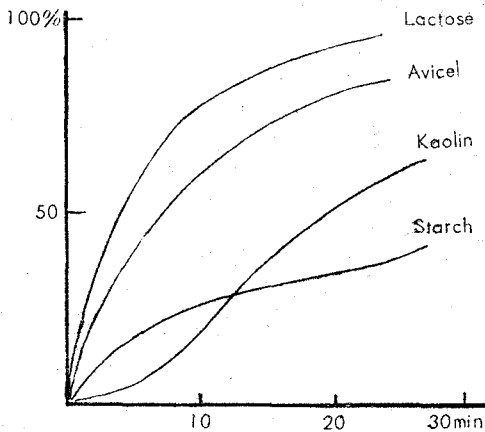


Figure 4—Dissolution rate of lorazepam by the type of diluents at magnesium stearate 2.0%

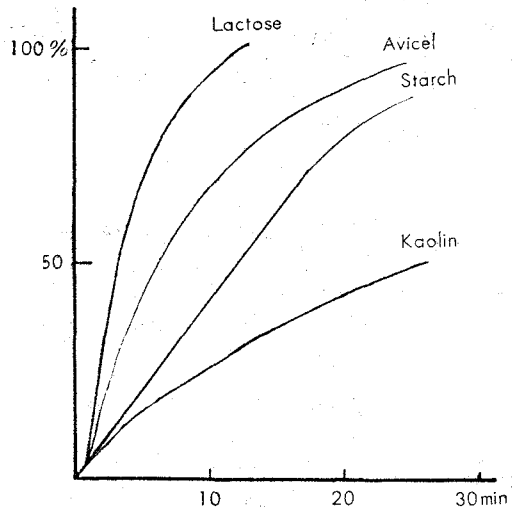


Figure 6—Dissolution rate of lorazepam by the type of diluents at talc concentration 2.0%

형제에 의한 용출량을 나타내고 있으며 이때는 talc를 함유하지 않았을 때와 별차이가 없이 lactose, avicel, starch, kaolin의 순서로 용출속도가 늦어지고 있다.

Fig. 5 및 Fig. 6에서는 활탁제로서 magnesium stearate를 1.0% 및 2.0%를 각각 함유하고 있을 때의 각 부형제에 의한 용출의 영향을 나타내고 있다. 여기에서 보면 magnesium stearate의 함유량이 많아질수록 starch에 의한 lorazepam의 용출속도가 현저히 지연되고 있음을 알 수 있다.

Fig. 7에서는 부형제로서 kaolin를 사용했을 때의 활탁제인 magnesium stearate 양에 따

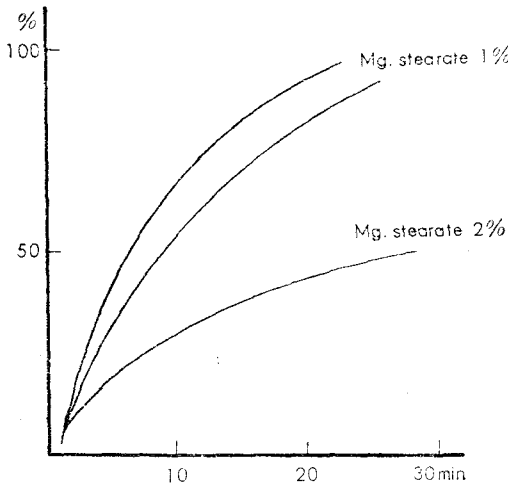


Figure 7—Dissolution rate of lorazepam by the amount of magnesium stearate in kaolin as diluents.

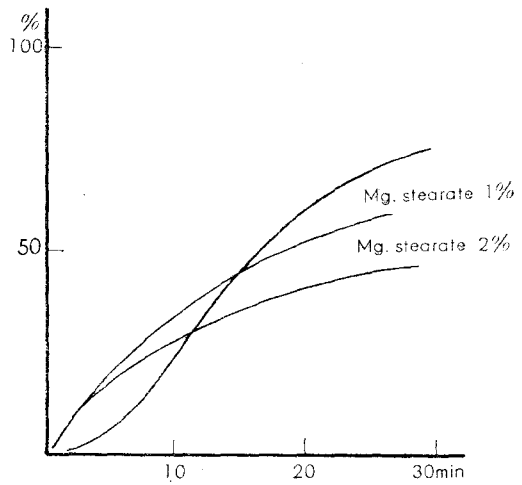


Figure 8—Dissolution rate of lorazepam by the amount of magnesium stearate in starch as diluent

른 lorazepam의 시간에 따른 용출량을 나타낸 것이며 그림에서와 같이 활탁제에 의한 영향은 거의 없는 것으로 나타났다.

Fig. 8에서는 starch의 경우 활탁제인 magnesium stearate의 양에 의한 영향을 나타내고 있으며 여기서는 kaolin에서와 다르게 talc에 의한 영향은 거의 없으나 magnesium stearate를 사용했을 때 그 농도에 따라 현저한 차이를 나타내고 있음을 보여준다.

結 果

상기 실험결과를 종합해 보면 다음과 같은 결론을 얻을 수 있다.

1. 일반적으로 lorazepam의 용출속도에 미치는 영향은 lactose, avicel, starch, kaolin의 순서로 커지며,
2. 활탁제의 영향은 일반적으로 큰 영향은 없으나 starch의 경우는 활탁제인 magnesium stearate에 의하여 현저한 영향을 받는다.

文 獻

- 1) J.T. Carstensen, Theory of Pharmaceutical Systems, Vol. II. Academic Press(1973)
- 2) L.L. Lachman, H.A. Lieberman and J.L. Kanig, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy 2nd Ed, Lea and Febiger, 1976.
- 3) L.J. Leeson, J.T. Carstensen, Dissolution Technology, Whitlock Press, Inc. 1974.
- 4) A.G. Stewart, D.J.W. Grand and J.M. Newton, *J. Pharm. Pharmacol.*, **31**, 1~6(1979)
- 5) S.M. Bastami and M.J. Groues, *Inter. J. Pharmaceutics*, **1**, 151(1978)
- 6) E.G.C. Clarke, Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press(1971)
- 7) N.F. 14ed, Mack Printing Company (1975)