

## Indomethacin 製劑의 溶出에 관한 研究

白完淑 · 金熙駿 · 金吉洙 · 李海彬

國立保健院 藥品部

### Dissolution Rates of Indomethacin Preparations

W.S. Paik, H.J. Kim, K.S. Kim, and H.B. Lee.

(Received August 31, 1983)

The effect of diluents on the dissolution rate of indomethacin was studied and the dissolution rate for the marketed products was compared to establish the quality standard for indomethacin preparation.

The results are as follows

1. The effect of test methods was not significant in the case of paddle method but was greatly effected in the case of basket method.
2. The effect of diluents was not significant generally, but in the case of starch dissolution rate was greatly effected.
3. The dissolution rate was remarkably decreased in proportion to increase of capsule size.
4. The marketed products met the KP dissolution requirement but showed a little difference due to manufacturers.

고형제제의 의약품에 있어서 그것을 제형화 할 때 부형제 또는 활탁제등에 의하여 주약의 용출속도가 영향을 받는 것으로 알려져 있다.<sup>1),2),3)</sup>

특히 복용단위량이 적은 의약품의 제제는 그것을 제형화 할 때 자연적으로 부형제의 양이 많아지고 부형제의 양이 많아 짐에 따라 주약의 용출속도에 상당한 영향을 미칠 것이 예상 된다.

Stewart<sup>4)</sup> 등은 riboflavine을 사용하여 캡셀제에서의 부형제 및 활탁제가 그 용출 속도에 미치는 영향을 연구하였으며 Bastami<sup>5)</sup> 등은 phenytoin정 및 캡셀에서의 주약의 용출속도에 미치는 인자에 대하여 연구한 바 있으며 여기에서 유당과 corn starch의 배합비율에 따른 용

Department of drugs, National Institute of Health

출속도 및 스테아린산마그네슘 및 라우릴황산나트륨 등 활탁제에 의한 영향을 연구하였다. 본 연구에서는 非 steroid성 消炎劑로서 널리 쓰이고 있는 indomethacin (1-(p-chlorobenzyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetic acid)의 국내시판 정제 및 캡셀제에 대한 용출속도에 관한 연구로서 basket법 및 paddle 법으로 비교하였으며, 캡셀제와 정제의 경우 부형제로 사용되는 유당 및 전분의 혼합비율 및 캡셀의 크기에 따른 용출속도의 영향을 검토하였다

## 實驗 및 方法

시료—Indomethacin (KP IV), lactose (KP IV), starch (KP IV), calcium carboxymethylcellulose (KP IV), talc (KP IV) 인산염완충액 pH 7.2(KP IV)

**Indomethacin 정 및 캡셀**—시판품중 제조회사별로 a, b, c, d 및 시제품을 사용했으며 1정 또는 1캡셀중 인도메타신 25mg을 함유한 제품임

**기구 및 기기**—Dislution tester는 UV-Visible spectrophotometer에 peristaltic pump가 부착되어 연속적으로 흡광도를 측정할 수 있는 USP dissolution apparatus를 사용하였다.

**시료의 제조**—캡셀은 주약 1.0g을 취하여 부형제 lactose, starch를 가해 12g으로 하고 Erwaka mixer를 사용 10분 혼합하여 조제하였다.

정제는 Table 1과 같은 처방으로 원료를 배합하고 결합제로 starch를 사용하여 과립을 만들고 50°C에서 2시간 건조하여 50mesh~100mesh의 과립을 취하여 직경 9mm의 die 및 punch를 사용하여 일정압력으로 타정하였다.

**Table 1**—Specification for Experimental Tablets

Tablet No.	Main ingredient(mg)	Additives(mg)		
	indomethacin	lactose	starch	other additives
1	25	250	—	25
2	25	187.5	62.5	25
3	25	125	125	25
4	25	62.5	187.5	25
5	25	—	250	25

제조한 5종의 시료정제에 대하여 증량편차 시험한 결과는  $\pm 3\%$  以内로서 KP IV 기준 300 mg 以上 일때의 규정  $\pm 5\%$  이내로서 이에 적합하였다.

**정량법**—Indomethacin을 메탄올 pH 7.0의 인산염 완충액 혼합액(1:1)에 용해하여 20mcg/ml의 농도로 희석하여 파장 320nm에서 흡광도를 측정하였다.

**용출시험**—부형제로서 lactose, starch를 사용하여 각 부형제에 대한 indomethacin의 용출속도 및 용출시험 방법이 indomethacin의 용출에 미치는 영향을 검토하였다.

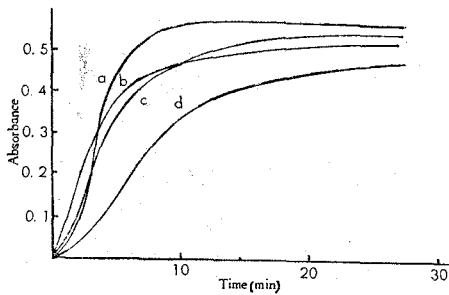
시험방법은 KP 및 USP에 수재된 방법으로 용출액으로는 물 pH 7.2의 인산염 완충액 혼

함액(4:1) 900ml를 사용하였으며 회전속도는 basket 법 및 paddle 법에서 동일하게 100rpm으로 시험하였고 판정기준은 대한 약전의 기준에 따라 paddle법으로 실험하였을 경우 이 약의 30분간의 용출률이 80% 이상일 때 적합으로 하였다.

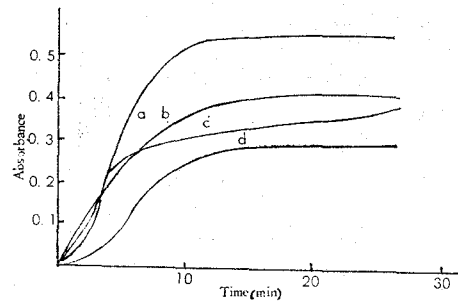
### 結果 및 考察

**용출시험**—첫째 국내 시판되고 있는 4개회사(a,b,c,d)의 paddle법에 의한 indomethacin 캡셀 및 정제의 시간에 따른 용출량은 Fig. 1에서와 같으며 그림에서와 같이 캡셀제 및 정제 모두가 제조회사에 따른 용출속도의 차이는 있었으나 paddle법에 의하여서는 시판품 전부가 공정서 규격에 적합하였다. 그러나 정제와 캡셀제의 차이점은 크게 나타나지 않았다. Fig. 2에서는 국내 시판되고 있는 4개회사의 basket 법에 의한 용출속도를 나타낸 것으로 제품에 따라 용출속도의 차이를 관찰할 수 있었으며 정제와 캡셀제의 차이점은 크게 나타나지 않았다

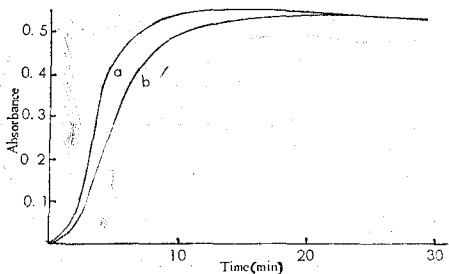
Fig. 3은 국내시판 제품중 캡셀제 a제품에 대하여 basket법과 paddle법을 비교한 것으로서 시험방법에 의한 차이가 별로 없었다. Fig. 4에서는 국내시판 캡셀제 d제품에 대하여 basket



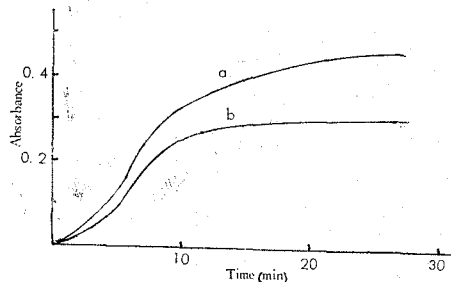
**Figure 1**—Dissolution profiles of indomethacin capsules and tablets by paddle method.  
Key: a, d, capsules; b, c, tablets



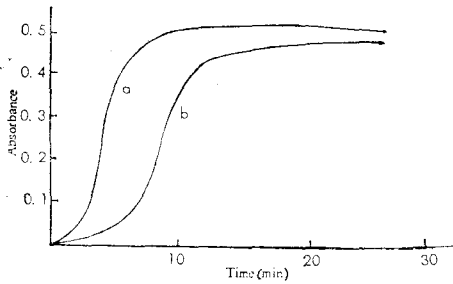
**Figure 2**—Dissolution profiles of indomethacin capsules and tablets by basket method.  
Key: a, d, capsules; b, c, tablets



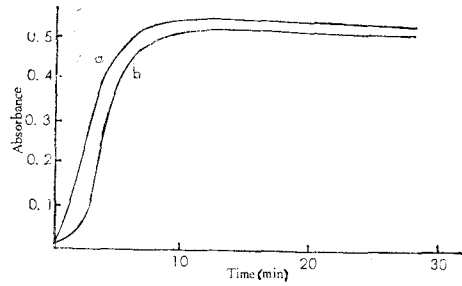
**Figure 3**—Dissolution profiles of indomethacin capsules due to test method.  
Key: a, paddle method; b, basket method



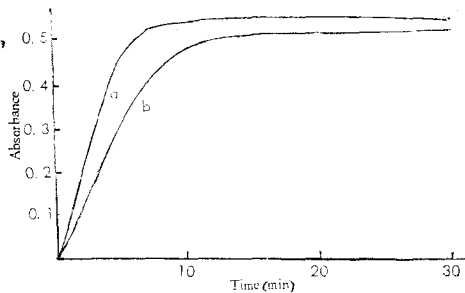
**Figure 4**—Dissolution profiles of indomethacin capsules due to test method.  
Key: a, paddle method; b, basket method



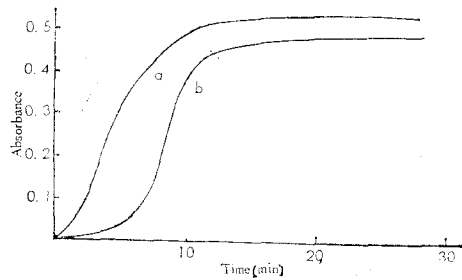
**Figure 5**—Dissolution profiles due to the excipient in the case of basket method.  
Key: a, lactose; b, starch



**Figure 6.** Dissolution profiles due to the excipient in the case of paddle method.  
Key: a, lactose; b, starch



**Figure 7**—Dissolution profiles due to the test method in the case of lactose as excipient.  
Key: a, paddle method; b, basket method

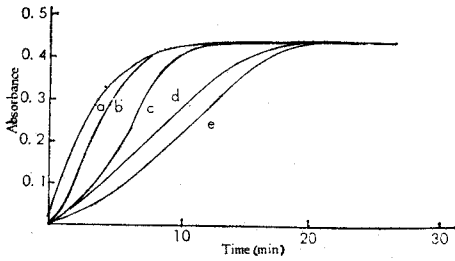


**Figure 8**—Dissolution profiles due to the test method in the case of starch as excipients.  
Key: a, paddle method; b, basket method

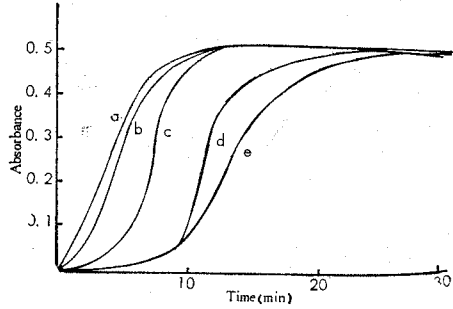
법과 paddle 법을 비교한 것으로서 a는 paddle법 b는 basket 법으로 시험방법에 의한 차이가 현저하게 나타났다. 이것으로 볼 때 제품에 따라서 용출시험 방법에 의한 차이가 다르다는 것을 알 수 있었다.

Fig. 5 및 Fig. 6 에서는 indomethacin 25mg을 취하여 부형제를 가하여 300mg으로 하고 잘 섞은 다음 2호캡셀에 충전한 캡셀제의 용출을 부형제의 종류 및 용출시험 방법(basket법 및 paddle법)에 따른 용출 속도의 차이를 비교한 것으로 Fig. 5에서 보는 바와 같이 basket 법 일 때는 부형제에 따라 용출 속도에 현저한 차이가 있었다. 그러나 paddle법의 경우는 Fig. 6에서와 같이 부형제의 종류에 의해서는 용출속도에 별다른 영향이 없었다.

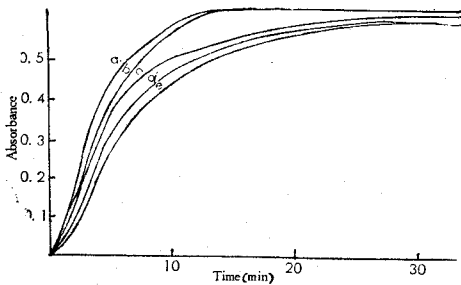
Fig. 7 및 Fig. 8에서는 부형제에 따른 용출속도의 차이를 나타내고 있으며 부형제가 lactose 일 경우는 Fig. 7에서와 같이 용출시험 방법에 의한 차이는 거의 없었다. 그러나 부형제로 starch를 사용할 경우는 Fig. 8에서와 같이 용출시험 방법이 용출속도에 현저한 영향을 미쳤다. Fig. 9에서는 동일 부형제를 사용할 경우 캡셀의 크기에 의한 용출속도를 나타낸 것으로 캡셀의 크기가 클수록 용출이 지연되는 것으로 나타났다.



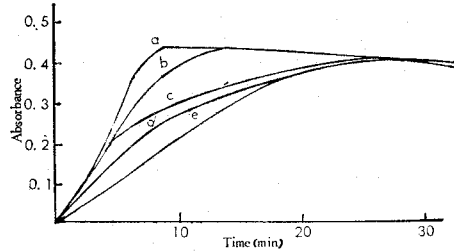
**Figure 9**—Dissolution profiles due to the capsule size.  
Key: a, number 4; b, number 3; c, number 2; d, number 1; e, number 0.



**Figure 10**—Dissolution profiles due to the ratio of lactose and starch as excipient.  
Key: a, lactose; b, lactose : starch(3 : 1); c, lactose : starch(1 : 1); d, lactose : starch(1 : 3)



**Figure 11**—Dissolution profiles due to the excipient in the case of paddle method.  
Key: a, lactose; b, lactose : starch(3 : 1); c, lactose : starch(1 : 1); d, lactose : starch(1 : 3); e, starch



**Figure 12**—Dissolution profiles due to the excipient in the case of basket-method  
Key: a, lactose; b, lactose : starch(3 : 1); c, lactose : starch(1 : 1); d, lactose : starch(1 : 3); e, starch

Fig. 10에서는 starch과 lactose의 혼합 비율에 의한 용출속도를 나타낸 것으로 전분의 비율이 클수록 용출속도가 지연되었다.

Fig. 11 및 Fig. 12에서는 indomethain 25mg을 취하여 부형제를 가하여 300mg으로 하고 타정한 제제의 용출을 부형제의 종류 및 용출 시험 방법(basket법 및 paddle법)에 따른 용출속도의 차이를 비교한 것으로 캡셀제의 경우와 동일하게 basket법의 경우는 부형제의 종류에 따라 용출속도에 현저한 차이가 있었다. 그러나 paddle법의 경우는 Fig. 12에서와 같이 부형제의 종류에 의해서는 용출속도에 별다른 영향이 없었다.

### 結 論

상기 실험 결과를 종합해 보면 다음과 같은 결론을 얻을 수 있다.

1. 국내 시판 정제 및 캡셀제의 경우 basket법에 의하여는 용출속도의 차이를 관찰할 수

있으며 공정서의 방법인 paddle 법에 의하여는 시판품 건부가 공정서 규격에 적합하였다.

2. 캡셀제의 경우 용출시험 방법이 용출속도에 미치는 영향은 부형제로 starch를 사용할 경우에는 크게 영향을 받으나 lactose일 경우에는 용출속도에 별다른 영향이 없었다.

3. 정제의 경우 용출시험 방법이 용출속도에 미치는 영향은 basket법의 경우는 부형제의 종류에 의해서 현저한 차이가 있으나 paddle 법의 경우는 용출속도에 별다른 영향이 없었다.

4. 캡셀크기에 의한 용출속도의 영향은 캡셀이 클수록 용출속도가 지연되었다.

5. Starch과 lactose의 혼합비율에 의한 영향은 starch의 비율이 클수록 용출 속도가 지연되었다.

## 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, 1967
- 3) L. J. Leeson, and J.T. Carstensen, Dissolution technology, Whitlock Press. Inc. 1974.
- 4) A.G. Stewart, and D.J. W. Grand and J.M. Netwon, *J. Pharm. Pharmacol.* **31**. 1(1979)
- 5) S.M. Bastami, and. H.J. Groves, *International Journal of Pharmaceutics.* **1**. 151 (1978)