

Lorazepam 製劑의 溶出에 관한 研究

梁 在 憲

全州又石大學 藥學科

Studies on Dissolution of Lorazepam Preparation

Jae Heon Yang

The tests of dissolution and bioavailability of six formulas of lorazepam tablet under various binders were performed.

Lorazepam can be separated in pharmaceutical preparation and biological plasma by high performance liquid chromatograph.

Dissolution process of lorazepam tablet was largely influenced by binder and the dissolution rate was increased by sodium starch glycolate and microcrystalline cellulose, the slower dissolution rate in starch.

Bioavailability of lorazepam tablet got relationship with dissolution rate, because tablets containing sodium starch glycolate and microcrystalline cellulose as binder maintained higher plasma level than other binders.

Lorazepam [7-chloro-5-(0-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepine-2-one]은 精神神經安定劑로서 benzodiazepine誘導體 中 效果가 優秀하고 安全域이 넓은 藥物의 하나로서 높이 評價되고 있다.¹⁻⁵⁾ David 등⁶⁾은 lorazepam의 bioavailability에 관한 研究에서 lorazepam을 經口投與하였을 때 1시간 내지 4시간 사이에서 높은 血中 濃度を 維持하였으며 투여후 14~15시간까지 lorazepam의 存在를 確認할 수 있었다고 報告하였고, Marcia 등⁷⁾은 lorazepam을 人體에 投與時 unchanged form으로 血中에 存在하다가 尿를 통하여 排泄될 때는 lorazepam glucuronide로서 배설된다고 報告하였다.

Franke 등⁸⁾은 生體中의 lorazepam과 lorazepam glucuronide metabolite를 gas chromatography에 의하여 分離定量하였으며 Weber⁹⁾은 high performance liquid chromatography에 의하여 in vitro에서 benzodiazepine 유도체인 ketazolam, diazepam, nitrazepam을 分離定量하는 데 성공하였다.

著者は lorazepam이 모든 benzodiazepine 유도체 중 가장 服用量이 적고 물 또는 위액에

College of Pharmacy, Jeon-Ju Woosouk University

不溶性인 점에 着眼하여 lorazepam錠劑의 添加劑에 따른 dissolution rate 및 生體內 有效性을 比較한 結果 몇가지 知見을 얻게되어 報告하는 바이다.

實 驗 方 法

試藥—Lorazepam(Wyeth Lab., U.S.A.), hydroxypropylcellulose, cellulose acetate phthalate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, calcium carboxymethyl cellulose, amberlite IRP 88은 Sigma Chem. Co.의 製品을 使用하였다.

機器—High performance liquid chromatograph (model 244 Water's associates Inc., U.S.A.), spectrophotometer model 210 A (Shimazu Co. LTD., Japan), dissolution tester (USP XX) model NTR-SS (Toyama Co. Japan), Kilian tablet machine.

錠劑의 製造—Lorazepam錠劑의 製造는 結合劑로서 starch를 위시하여 hydroxypropylcellulose, cellulose acetate phthalate, microcrystalline cellulose 및 sodium starch glycolate를 使用하였고 崩解劑로서는 calcium CMC 및 Amberlite IRP-88을 사용하여 그 溶出效果를 比較檢討하였다. 打錠時 활택제로서는 스테아린산마그네슘을 0.5% 添加하였고 정제기는 Kilian rotary tablet machine을 사용하였으며 압력은 5.5~8.5kg/cm로서 타정하였다 (Tablet I).

Table I —Formulas of Lorazepam Tablet Manufactured by Various Binders

Ingredients	A	B	C	D	E	F	G
Lorazepam	1.0 ^{a)}	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Lactose	67.5	94.5	96.5	67.5	87.5	67.5	87.5
Starch	30						
HPC		3.0					
CAP			1.0				
MCC				30		30	
SSG					10		10
Calcium CMC	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0		
Amberlite IRT						1.0	1.0
Mag. Stearate	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Total	100	100	100	100	100	100	100

a) unit, mg

定量法—Lorazepam 錠劑의 溶出試驗 및 生體內 利用率 試驗에서 主成分 定量은 HPLC를 利用하였다. 錠劑의 溶出率은 試料를 직접 HPLC injector에 注入시켰으며 plasma level 測定은 動物로부터 血液 5ml를 遠心分離시킨 다음 上澄液 1ml를 취하여 1.5% isoamyl alcohol을 함유하는 benzene 6ml를 넣어 잘 흔들어진 후 원심분리시키고 benzene층 3ml를 취하여 80°C에서 蒸發乾固시킨 후 methanol 1ml를 넣어 녹인 다음 HPLC injector에 注入시

켰다. 이 때 HPLC 조건은 다음과 같다.

Column; μ -Bondapak C₁₈

Solvent; acetonitrile : glacial acetic acid : water (45 : 2 : 55)

Flow rate; 2.0ml/min

Detector; UV 280nm, 0.1aufls

한편 尿中濃度測定은 動物의 尿 2ml를 취하고 ether 10ml를 넣어 흔들어준 후 ether층 5ml를 취하여 40°C에서 감압건고시킨 다음 1M-KH₂PO₄ 溶液 1ml를 넣어 水溶上에서 加溫하여 녹이고 β -glucosidase 용액 50ml를 넣어 37°C에서 18시간동안 放置시킨 다음 0.1N-NaOH로서 pH 7.0으로 調整하고 benzene 6ml를 넣어 잘 흔들어준 다음 遠心分離시키고 benzene층 3ml를 취하여 以下 plasma 濃度測定法과 同一하게 操作한 후 50 μ l를 HPLC injector에 注入시켰다(Fig. 1).

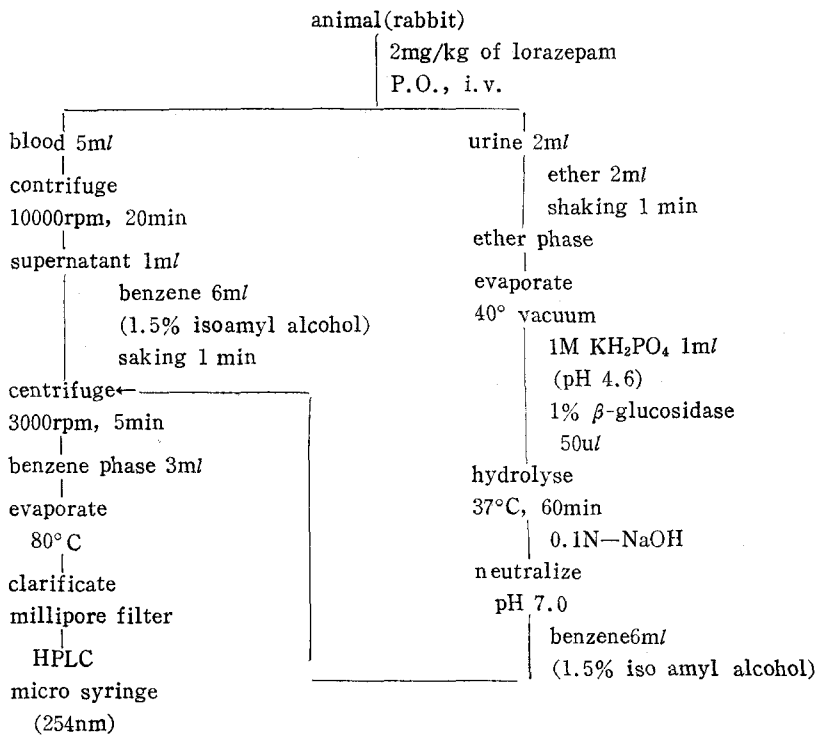


Figure 1—High performance liquid chromatography of lorazepam in blood and urine of animals.

溶出試驗—Lorazepam 製劑의 dissolution test는 Hiroyasu Ogata⁹⁾의 dissolution method를 應用하여 實驗하였으며 lorazepam錠(A, B, C, D, E, F)을 시료로 사용하였다.

dissolution tester는 USP XX 規格을 使用하였으며 용기內에 lorazepam錠을 넣은 rotatin basket를 一定速度로 회전시키면서 溶出狀態를 觀察하였으며 이를 basket內에서 oscillating basket을 使用하여 上下運動시켰을 때의 용출현상과 比較檢討하였다.

먼저 용기에 증류수 500ml를 넣고 lorazepam 1錠을 取하여 rotating basket에 넣은 후 $37 \pm 0.2^\circ\text{C}$ 를 維持하면서 100rpm으로 basket을 회전시켰으며 10分, 20分, 30分 및 50分마다 반응액 10ml씩을 取하여 HPLC injector에 注入시켰다.

生體內 利用率—Lorazepam製劑의 bioavailability 實驗은 Greenblatt⁹⁾등의 方法을 응용하였는데 lorazepam錠劑 7種을 實驗動物에 투여한 후 그 血中濃度를 各 添加劑別로 比較觀察하였다.

實驗動物로서는 體重 2.0~2.5kg의 발육이 양호한 雄性家兎를 12시간 굶긴다음 實驗에 使用하였다.

먼저 lorazepam錠劑를 家兎에 경구투여시킨 다음 30分, 1時間, 2時間, 3時間 및 10時間 후에 채혈하여 血中濃度를 HPLC method에 의하여 測定하였으며 尿中濃度 역시 一定時間 경과후 채뇨하여 主成分 濃度를 測定하여 比較하였다.

結果 및 考察

製造條件의 檢討—Starch를 結合劑로 使用한 lorazepam錠(A)은 물을 넣어 wet granulation method에 의하여 製粒하였고 hydroxy propyl cellulose(HPC)와 cellulose acetate phthalate(CAP)를 結合劑로 使用한 lorazepam錠(B, C)은 ethanol 및 methylethyl keton을 溶媒로 하여 製粒하였으며 microcrystalline cellulose(MCC)와 sodium starch glycollate(SSG)를 結合劑로 使用한 lorazepam錠(D, E, F, G)은 溶媒를 쓰지 않고 direct compression method를 적용하였다.

打錠압력은 5.5~8.5kg/cm인 데 비하여 hardness는 4.0~6.0kg/cm를 維持하였다.

붕해시간은 starch에서 16分인데 비하여 MCC 및 SSG에서는 2分에 붕해되었고 MCC와 SSG에 Amberlite를 使用한 것은 1分 이내에 붕해되었다(Table II).

Table II—Disintegration Time and Hardness of Lorazepam Tablet

Formula	Binder	Pressure(kg/cm)	Disintegration		Water(%)
			Time(min)	Hardness(kg/cm)	
A	Starch	6.5	16	4.5	3.3
B	HPC	5.5	7	5.5	2.0
C	CAP	8.0	9	6.0	1.6
D	MCC	7.0	2	4.0	0.9
E	SSG	8.5	2	4.0	0.8
F	MCC+Amberlite	7.5	1	5.5	0.8
G	SSG+Amberlite	8.0	1	5.0	0.7

定量條件의 檢討—HPLC 測定에서 lorazepam peak는 injection 후 약 4分 後에 나타났는데 peak 면적이 좁게 나타나 peak height로서 含量을 算出할 수 있었다.

尿中濃度 測定時에는 HPLC注入 약 3分 후에 lorazepam glucuronide의 peak가 높게 나

타났으나 pH를 4.6으로 調整하여 β -glucosidase를 넣어 37°C에서 60분동안 방치시켰을 때, 容易하게 加水分解되어 lorazepam의 量을 測定할 수 있었다(Fig. 2).

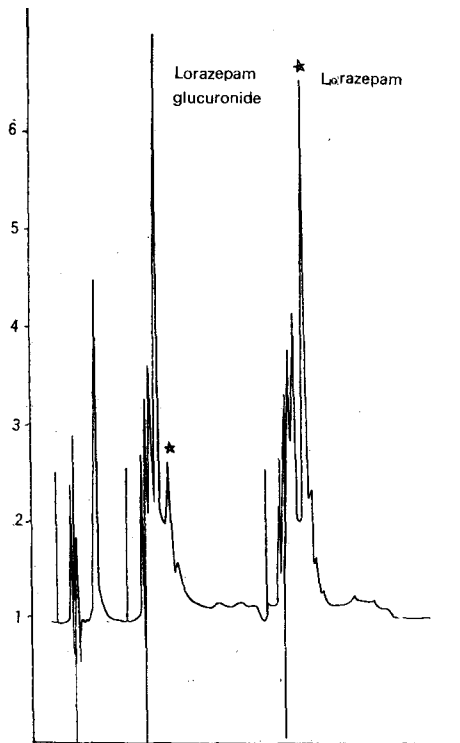


Figure 2—High performance liquid chromatogram of urine level of lorazepam tablets in rabbit.

錠劑의 溶出率—Lorazepam錠을 dissolution tester의 rotating basket안에 넣어 100rpm으로 一定時間씩 회전시킨 후 10ml씩을 取하여 定量할 때 tester의 각 部位에 따라 現저한 濃度差를 나타내었으며 이는 lorazepam의 물에 대한 不溶性이 크게 영향을 주는 것으로 생각되어 部位에 따른 誤差를 줄이기 위하여 測定用 試料를 水面 中央 上部로부터 1cm 아랫부분에서 取하였다.

蒸溜水를 溶媒로 使用하여 basket을 100rpm으로 회전시켰을 때 結合劑로서 starch를 使用한 것은 50分 後의 dissolution rate가 49.4%로서 가장 낮았고 HPC 55.1%, CAP 52.7%, MCC 70.8%이었으며 SSG에서 81.0%로 모든 結合劑 中 가장 높은 性能을 보여주었다(Table III).

崩解劑로서 Amberlite를 加한 것은 dissolution rate를 4.5% 가량 촉진시키는 것으로 나타났다. 蒸溜水대신 人工胃液을 使用한 것은 蒸溜水를 使用한 것에 비해 2~4%정도 높게 나타났으나 큰 差異를 보여주지는 못하였다.

한편 oscillating basket을 使用한 것은 rotating basket을 使用한 것에 비하여 월등하게

높은 dissolution rate를 나타내었는데 이는 上下運動이 回轉運動에 比하여 溶出속도를 촉진시킨다는 것을 證明하여 주고 있다(Table IV).

人工胃液에서는 rotating basket을 사용한 경우 starch에서 51.0%의 溶出率을 나타낸 반면 SSG에서 89.6%의 溶出率을 나타내었고 SSG에 Amberlite를 가한 것은 89.6%의 溶出率을 나타내었다(Fig. 3).

結合劑로서 starch를 使用한 것이 75.7%의 dissolution rate를 보여주었고 HPC 83.5%, CAP 79.6%, MCC 94.7%이었으며 SSG에서는 96.4%로서 역시 가장 높은 성적을 나타내었다. 또한 SSG에 Amberlite를 가한 것은 100.0%로서 主成分이 完全히 溶出되어 나왔다(Fig. 4).

일반적으로 dissolution rate는 wet granulation method에 依하여 製造된 錠劑에서는 저조한 편이었고 direct compression method에서는 良好하였다.

Table III—Dissolution Rate of Lorazepam Tablet in Water (Rotating Basket)

Formula	Binder	10	20	30	50 min
A	Starch	16.3 ^{a)}	20.1	28.2	49.4
B	HPC	23.6	31.7	37.2	55.1
C	CAP	19.4	25.7	30.6	52.7
D	MCC	30.0	37.4	43.6	70.8
E	SSG	38.3	45.7	51.4	81.0
F	MCC+Amberlite	33.6	40.9	48.0	74.6
G	SSG+Amberlite	42.7	49.3	59.2	85.3

a) unit, %

Table IV—Dissolution Rate of Lorazepam Tablet in Water (Oscillating Basket)

Formula	Binder	10	20	30	50 min
A	Starch	20.6 ^{a)}	28.7	41.8	07.9
B	HPC	36.3	47.9	59.3	80.1
C	CAP	29.7	39.4	50.6	72.8
D	MCC	42.3	61.8	80.3	90.2
E	SSG	50.9	68.6	84.7	94.9
F	MCC+Amberlite	45.5	64.0	80.8	91.4
G	SSG+Amberlite	60.3	78.7	88.9	96.6

a) unit, %

Bioavailability—Greenblatt⁷⁾ 등은 lorazepam의 生體內 代謝에 관한 研究에서 lorazepam이 血中에서 유리형으로서 存在하였으며 尿에서의 排泄은 주로 lorazepam glucuronide 형태로 이루어진다고 보고하였다.

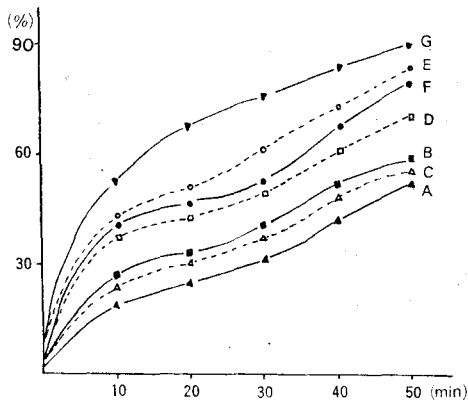


Figure 3—Dissolution curves of lorazepam tablet under dissolution tester in simulated gastric fluid (rotating basket).

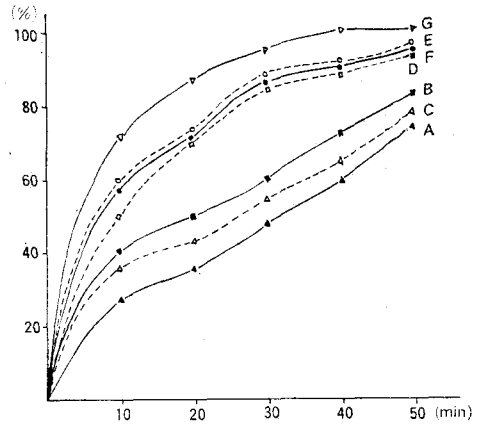


Figure 4—Dissolution curves of lorazepam tablet under disintegration tester in simulated gastric fluid (oscillating)

Lorazepam錠을 家兎에 經口投與시켰을 때 투여후 1시간 후에 最高血中濃度를 維持하였는데 SSG와 MCC에서 60.7, 52.4 $\mu\text{g/ml}$, 로서 높은 수치를 나타내었으며 stable 46.6 $\mu\text{g/ml}$, HPC 45.3 $\mu\text{g/ml}$ 이었고 CAP에서 30.9 $\mu\text{g/ml}$ 로 가장 낮았다(Table V). 시간이 경과하면서 plasma濃度는 서서히 減少되었는데 投與 24時間 경과후에도 5.6~7.6 $\mu\text{g/ml}$ 의 血中濃度를 維持하여 lorazepam이 長時間 血中에 채류함을 알 수 있다.

Urine에서의 lorazepam glucuronide 배설량은 전반적으로 투여 7시간까지는 급격히 증가하다가 서서히 減少되었으며 12시간 이후 배설량이 아주 적었다(Fig. 5).

Table V—Comprison of Plasma Level of Lorazepam Tablet after Oral Administration in Rabbit ($\mu\text{g/ml}$)

Formula	Binder	0.5	1	2	3	12	24hr
A	Starch	22.7 ^{a)}	46.6	43.4	39.7	11.3	5.6
B	HPC	22.0	45.3	44.8	42.1	17.2	7.4
C	CAP	19.6	30.9	38.7	40.6	14.6	6.1
D	MCC	28.1	5.4	49.7	46.2	18.2	7.0
E	SSG	35.1	60.7	57.4	56.7	19.4	7.2
F	MCC+Amberlite	27.6	54.8	50.2	45.3	15.9	6.4
G	SSG+Amberlite	38.4	60.3	58.1	58.4	18.2	7.6

a) unit, %

結 論

Lorazepam錠劑의 溶出現象은 結合劑에 의하여 크게 영향을 받으며 SSG 및 MCC에서 양호한 dissolution rate를 보여주었고 starch에서는 훨씬 저조하였다.

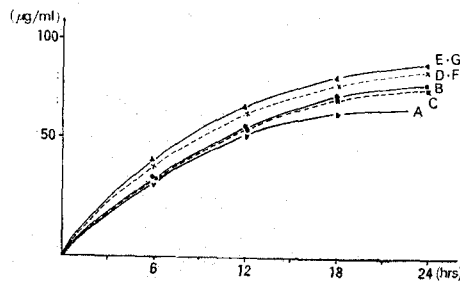


Figure 5—Cumulative excretion of lorazepam glucuronide after oral administration in rabbit.

Lorazepam 錠劑의 dissolution rate測定時 rotating basket을 사용하여 회전운동을 시키는 것보다는 oscillating basket을 사용하여 上下運動을 시키는 것이 용출속도를 촉진시켰다.

Lorazepam 錠劑를 rabbit에 經口投與했을 때 투여 1時間 後에 最高血中濃度를 나타내었고, 徐徐히 그 濃度가 減少되었으며 24時間 後까지 殘存量을 維持하였다.

Lorazepam 錠劑의 結合劑 中 SSG 및 MCC는 生體內에서도 다른 結合劑에 比하여 比較的 높은 血中濃度를 維持하였다.

文 獻

- 1) B.J. Alps, T.V.A. Harry, *Curr. Med. Res. Opi.*, **1**, 239 (1973)
- 2) Waltex H. Comer, Henry W. Elliott, *J. Inter. Med. Res.*, **1**, 216 (1973)
- 3) David J. Greenblatt, Tomas H. Joyce, *Clin. Pharm. Thera.*, **21**, 222 (1977)
- 4) J. Bobon, S. Bourdouxhe, M. Breulet, *Psychopharm.*, **33**, 377 (1973)
- 5) B.B. Bacellar, *Curr. Med. Res. Opi.*, **3**, 16 (1975)
- 6) David J. Greenblatt, Richard I. Shader *J. Pharm. Sci.*, **68**, 57 (1979)
- 7) David J. Greenblatt, Marcia D. Allen, *Clin. Pharm. and Thera.*, **26**, 153 (1979)
- 8) Kate Franke, David J. Greenblatt, *J. Chrom.*, **146**, 311 (1978)
- 9) D.J. Weber, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1797(1972)
- 10) Hiroyasu Okata, Toshio Shibazaki, *ibid.*, **68**, 708(1979)
- 11) D.R. Sheth, N.H. Shah, W. Pool, *ibid.*, **66**, 1567(1977)
- 12) J. Arthur, Carl V. Puglisi, *ibid.*, **63**, 521 (1974)
- 13) Richard B. Knapp, Louis Fierro, *Anes. Anal.*, **53**, 122(1974)
- 14) David V. Heisterkamp, Peter, J. Cohen, *Bri. J. Anes.*, **47**, 79(1975)
- 15) Hiroyasu Okata, Toshio Shibazaki, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 712 (1979)
- 16) David J. Greenblatt, Roger T. Schillings, *Clin. Pharm. Thera.*, **20**, 329 (1977)
- 17) R. Verschlaegen, G. Rolly, *Acta. Anes.*, **25**, 68 (1974)
- 18) Morton A. Schwartz, Edward Postma, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1501 (1971)

- 19) S.A. Kaplan, M.L. Jack, *ibid.*, **62**, 1789 (1973)
- 20) Lewis A. Gottschalk, Henry W. Elliott, *Clin. Pharm. and Thera.*, **13**, 323 (1972)
- 21) Morton A. Schwartz, Edward Postma, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1777 (1973)
- 22) W. Sadee, E. Vander Kleijn, *ibid.*, **60**, 135 (1971)
- 23) Abraham Nudelman, R.J. McCaully, *ibid.*, **63**, 1881 (1974)
- 24) Richard E. Huettemann, Arvin P. Shroff, *ibid.*, **64**, 1339 (1975)
- 25) H.V. Maulding, J.P. Nazareno, *ibid.*, **64**, 279 (1975)
- 26) A.G. Bulterfield, F.F. Matsui, *ibid.*, **66**, 687 (1977)
- 27) E.G. Lovering, C.A. Mainville, *ibid.*, **65**, 207 (1976)