

Piroxicam 製劑의 溶出率試驗에 관한 研究

毒性藥品科

李 鐘 泌 · 金 明 姬

In Vitro Dissolution Study of Piroxicam from Various Dosage Forms

Toxicopharmaceutical Division

Jong Pill Lee and Myung Hee Kim

= Abstract =

Piroxicam is a widely used nonsteroidal antiinflammatory drug available worldwide under various trade names by several manufacturers. The purpose of this studies was to evaluate and compare the dissolution performance of several Piroxicam products using the Korea Pharmacopeia (KP) dissolution test for Piroxicam capsules and the Notice of the National Institute of Health for the tablets. The 15 brands of Piroxicam products were evaluated, the 8 cases samples failed to meet the KP requirement that should be above the 75% of dissolution rate.

And the raw materials of Piroxicam were studied the physical properties. They had difference in crystallic form of powder, color, solubility and melting point. But we could not find any difference of IR, GC-MSD and UV full spectrum. And then solubility of raw material was increased when it was made fine powder by the mortar.

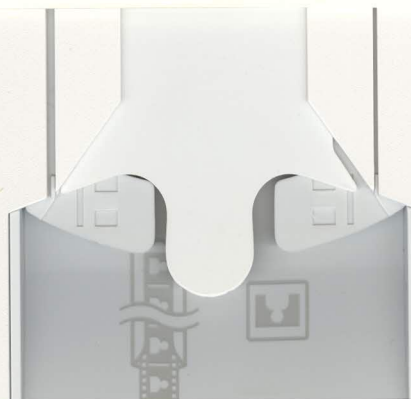
Although comparative bioavailability studies would be required to establish any definitive relationship between dissolution test performance and bioavailability, the failure of lots of these products to meet the KP requirement for dissolution indicates formulation difference that could result in altered bioavailability. The substantial difference in dissolution performance observed among the tested Piroxicam oral dosage forms have implications concerning the equivalence and standards of multisource products available on the domestic market, and should be taken into account by health care providers.

緒 論

Piroxicam은 1970년대 初 開發되어 최근 脚光을 받는 비스테로이드성 소염제이며, 진통, 해열작용을 함께 갖는 2H-1,2-Benzothiazine계 藥物이다. 또한 이 製劑

는 血漿 반감기가 길어 産에 安定하므로 胃腸管에서 신속히 吸收되어 藥效發現이 빠르고 持續的이다.

2-alkaly-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid-1,1 dioxide를 Xylene 溶液에서 aminoheterocycles로 reflux하여 合成한 이 藥物은 enolform으로 存在하고 pKa(2:1 dioxane-H₂O) 6.3



을 나타내며 물과 묽은 酸에는 거의 녹지 않으나 有機溶媒나 알칼리 水溶液에서는 조금 녹는다¹⁻⁴⁾.

한편 좋은 藥物일지라도 製劑의 組成과 製造方法 및 그 藥物의 物理的, 化學的 性質의 差異로 體內 吸收가 治療效果에 期待할 수 없는 製品이 있어 生體內利用率 (bioavailability)에 관한 研究가 상당히 報告되고 있다^{5,6)}. 그러므로 大韓藥典 5개정과 美國藥典 22개정 등의 公定書에서는 生體內利用率과 밀접한 關聯性을 갖는 Piroxicam 製劑의 溶出率을 規定하고 있다⁷⁻⁹⁾. 또한 또한 Barone 등은 다양한 商品名으로 流通되고 있는 Piroxicam 製劑의 溶出率을 美國藥典에 따라 測定한 바 72%가 미국약전의 基準值에 못 미친다고 發表하였다¹⁵⁾.

따라서 國內 流通되고 있는 Piroxicam 製劑中에도 公定書의 溶出率 規定에 미치지 못하는 製劑가 많을 것으로 思料되어 130여 品目の Piroxicam 製劑中 10개 會社의 15종 製品에 대하여 溶出率을 비교 檢討하였으며, 國內에 供給되는 原料의 性狀이 서로 相異하여 사용된 原料가 溶出率에 미치는 影響을 物理的, 化學的 性質 側面에서 알아 보았다.

材料 및 方法

1. 器機

Dissolution apparatus (Japan Spectroscopic-Model DT 600)
Spectrophotometer (Beckman-DU 70)
Ultrasonic bath (Branson 8200)
Microscopy (Carlzeiss-Jenaval)
GC/MSD (HP-5890)
TGA (DuPont 2000)
DSC (Seiko SSC-5000)
FT-IR (Perkin Elmer 1600) 등을 使用하였다.

2. 試藥

Piroxicam (99.9%)은 NIH의 USP standard를, 기타 試藥 등은 GR 等級을 使用하였다.

3. 試料

製劑는 한 개당 10~20 mg을 含有하는 10개 會社의 製品을 錠劑 5種, 軟膠劑 10種 그리고 原料 2種을 求得하여 使用하였다.

4. 實驗方法

1) 標準液調製

Piroxicam 약 50 mg 해당량을 精密하게 달아 100 ml 메스플라스크에 넣고 30분간 超音波 진탕하여 methanol로 표신을 맞춘 다음 溶出 試驗液으로 2.5, 5, 10, 20 $\mu\text{g/ml}$ 가 되도록 稀釋하였다. Piroxicam의 最大 波長인 333 nm에서 吸光度를 測定하여 檢量線을 作成하였다 (Fig. 1).

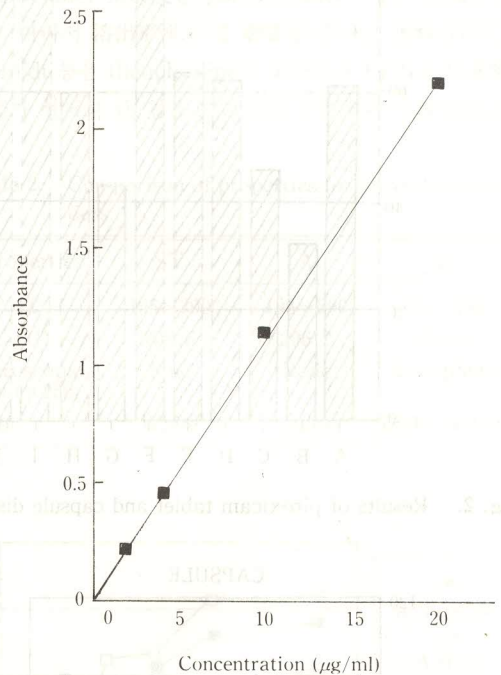


Fig. 1. Calibration curve of piroxicam.

2) 溶出實驗

大韓藥典 5개정과 美國藥典 22개정 및 醫藥品基準 및 試驗方法 附錄 6에서 規定하고 있는 實驗方法에 따라 軟膠劑는 Basket法으로, 錠劑는 Paddle法으로, 回轉速度 50 rpm으로 하여 15, 30, 45, 60, 90分 間隔으로 溶出液을 취하였다. 試料의 濃도가 10 $\mu\text{g/ml}$ 가 되도록 溶出 試驗液으로 稀釋한 후 溶出 試驗液을 對照로 波長 333 nm에서 吸光度를 測定하여 溶出率을 구하였다.

3) 溶出試驗液에서의 原料의 溶解度實驗

5개의 플라스크에 두종의 原料와 尤발에 固結한 狀態의 原料를 각각 200 mg씩 精確히 취하여 溶出 試驗液 1 L를 넣고 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 에서 超音波 진탕하여 15, 30, 45,

