

## 腸溶皮基劑에 관한 研究(第 1 報)

## Invitro Test에 의한 基劑의 選擇에 對하여

金壽億 池達顯 文正鉉 李金貞

Soo Uck Kim, Dal Hyun Chi, Jung Hyun Mun, and Kum Jung Lee :

Studies on Enteric Coating Bases. I

Selection of Enteric Coating Bases by Invitro Test

(National Chemistry Laboratories)

The importance of enteric coating technique among the pharmaceutical firms has recently risen very significantly. This study of enteric coating bases was made in order to determine the most suitable bases and dusting powders. Materials and equipment used in this experiment are shown in table 1 and kinds of enteric coating bases and their formulas are shown in table 2.

The evaluation of the suitability for enteric coating bases and dusting powder was made by disintergration test after measuring the thickness of the enteric coated layer as shown in the tables 4 and 5.

Based on the results of this study, the base D(shellac 20 Gm, anhydrous lanoline 5 Gm, 96% alcohol 75 ml) and the base E (shellac 10 Gm, cetyl alcohol 10 Gm, acetone 80 ml) are selected among the 8 kinds of bases studied in a preliminary test and it was found that Mg-stearate and Ca-stearate were in most suitable dusting powders among the 6 kinds studied for the bases D and E.

Further study on bases D and E was carried out by varying the proportions of the materials which were the original constituents of bases D and E.

According to the result of this further study shown in table 6, the shellac 15 Gm cetyl alcohol 5 Gm Acetone 80 ml of base E is recommended as the most suitable dusting powder.

(Received November 25, 1959)

## 緒 論

近來에 이르러 國內製藥界에 있어서 製劑가 急速度로 發展함에 따라 腸溶皮製劑가 少量이나다 生産되고 있으며 또 이製劑가 製劑學的인 見地에서 볼 때 앞으로 內服藥에 있어 廣範圍하게 使用될 것으로 생각되어 著者等은 國內實情에 適合한 腸溶皮基劑를 研究調査하여 製藥技術의 發展을 圖謀코져 本研究에 着手한 것이다.

現在까지 文獻에 發展된 基劑는 大端히 많으며, 이것을 大略 적으면, keratin salol, formalized gelatin, cellulose acetate와 cellulose nitrates 등의 cellulose誘導體, stearic acid, palmitic acid, myristic acid, opal wax, castor oil, 등의 脂肪 및 脂肪酸 그리고 cholesterol, sodium taurocholate, paraffin, bees wax, carnauba wax, boyberry wax, hydrocarbon wax, n-butyl stearate, wool fat, caudelilla wax, glyceryl monostearate, diglycol stearate, cetyl-alcohol 등의 wax類, shellac 그리고 abietic acid, benzoin, tolu balsam, sandarac masltic, 등의 天然樹脂樣物質, cellulose acetate phthalate와, 이것과 비슷한 cellulose誘導體, 合成重合體로서 vinyl butyl ether-maleic acid의 polymer 등이 있다. 그러나 그중에서 國內에서 購入하기 容易하고 또 工場에서 多量 生産하는데 便利하고 優秀한 腸溶皮作用을 가진 것이라고 生覺되는 基劑에 關하여서 Thompson과 Lee<sup>1)</sup>는 stearic acid, mutton tallow tolubalsam의 acetone과 無水 alcohol溶液이 良好하다고 發表하였고 Lascoff<sup>2)</sup> Hawkins and Thompson<sup>3)</sup> 그리고 Tunager<sup>4)</sup> 등은 shellac의 alcohol溶液에 對하여 報告하였고, Mills<sup>5)</sup>, Abbott와 Allport<sup>6)</sup> 등은 基劑로서 shellac과 cetyl alcohol, 撒布劑로서는 Mg. stearate가 良好하다고 하였고, Defelice<sup>7)</sup>는 stearic acid, shellac, tolubalsam의 ether alcohol

溶液에 對하여 報告한 바 있으며, Mogosny<sup>8)</sup>는 shellac과 wool fat의 mixture와 talcum을 使用했는데 Abbott와 Allport<sup>6)</sup>는 이것은 實地 使用하는데 不便하다고 報告하였다. Bauer와 Geraughty<sup>9)</sup>는 n-butyl stearate와 carnauba wax에 對하여 發表하였으며 Stoklosa와 Omhart<sup>10)</sup>는 前記 n-butyl stearate와 carnauba wax에 stearic acid를 追加함으로써 優秀한 效果를 보았다고 發表하였다. 그리하여 國內諸般實情에 適合한 基劑 8種과 撒布劑 6種을 選定하여 至適施衣條件을 究明코져 다음과 같은 實驗을 하였다,

### 材 料

本實驗에서 使用된 器具와 重要藥品類는 다음과 같다.

第 1 表

No.	Description	Manufacturer or grade
1.	Disintegration test apparatus U.S.P.	Designed following the U.S.P.XV at this Institute
2.	Micrometer precision 1/100 min.	Mitutoyo Seisakusho
3.	Experimental coating mechie 1/4 H.P. pan:pylex glass diameter:12cm	Designed at this Institute
4.	Single punch tablet mechine	Sankyo Seisakusho
5.	Torsion Balance Sensivility 3~5mg	The Torsion Balance co.
6.	Stearic acid	U.S.P.XV
7.	Anhydrous Lanoline	U.S.P.XV
8.	Tolu Balsam	U.S.P.XV
9.	Shellac	Technical Grade
10.	Cetyl alcohol	K.P.
11.	Pine resin	Technical
12.	Butyl Stearate	Chemical pure, prepared at this Institute
13.	Yellow wax	K.P.
14.	Talc	K.P.
15.	Ca-Stearate	Chemical pure, prepared at this Institute
16.	Mg-Stearate	U.S.P.
17.	Precipitate Calcium Carbonate	K.P.

Table 1 The Equipments and materials used in this experiment.

### 方法 및 結果

各 基劑의 腸溶皮作用의 比較와 至適施衣回數決定은 文獻에 나타난 基劑를 主로 하여 國內에서 容易하게 入手할 수 있는 것 8種을 選擇하였으며 이에 對한 腸溶皮基劑의 種類 및 組成은 다음 第2表와 같다.

第 2 表

A.	Stearic acid	8 gm.	B.	Shellac	20 gm.
	Anhydrous Lanoline	6 gm.		Alcohol	Total 100 ml.
	Tolu Balsam	2 gm.			
	Absolute Alcohol Acetone(1 : 1)	Total 100 ml			
C.	a. Cetyl alcohol	11.5 gm.	D.	Shellac	20 gm.
	Pine resin	30.5 gm.		Anhydrous Lanoline	5 gm.
	Absolute alcohol	60.0 ml.		96% alcohol	75 ml.
	b. Tolu Balsam	50.0 gm.			
	Aceton	36.0 ml.			
E.	Shellac	10 gm.	F.	Stearic acid	5 gm.
	Cetyl alcohol	10 gm.		Shellac	10 gm.
	Aceton	80 ml.		Tolu Balsam	10 gm.
				Ether	50 ml.
				Alcohol	50 ml.
G.	Buthyl Stearate	15 gm.	H.	Bees wax	20 gm.
	Bees wax	10 gm.		Ether	40 ml.

Alcohol	35 ml.	Alcohol	35 ml.
Ether	35 ml.		

Table 2 Kinds and formula of the enteric coating bases.

여기 第2表에 表示된 基劑液을 가지고 健胃錠을 一般糖衣法에 依하여 smoothing coat까지 한 sugar coated tablet에 對하여 各各 3回, 6回, 9回, 12回, 15回, 18回까지 施衣하였으며 이때 撒布劑로서는 talc를 使用하였다. 여기서 1回라 함은 coating pan內에서 錠劑가 均等히 基劑液에 依하여 被包되고 다음에 역시 撒布劑에 依하여 均等히 被包되는 한 操作單位를 말한다. 이에 對하여 母錠劑에 使用되는 基劑液, 撒布劑의 量, 腸溶皮膜의 두께, 人工胃腸液內에서의 崩解時間을 測定하였다. 이 때 崩解度試驗은 主로 U.S.P. XV版에 依據하였으며, 이에 對한 結果는 第4表와 같다.

各 撒布劑중 第4表의 實驗結果에서 가장 適合한 基劑로서 base D와 base E가 決定되었고 이에 다음 6種의 撒布劑를 使用하여 腸溶皮作用을 調査한 結果는 第5表와 같다.

Kinds of Dusting Powders

a. Talc

b. Subcoating powder { precipitated calcium carbonate.....400 gm.  
starch .....50 gm.  
sugar .....50 gm.

c. Starch.

d. Magnesium stearate

e. Calcium stearate

f. Magnesium oxide

組成을 變更시킨 至適基劑의 腸溶皮作用 比較 第4表에서 選定된 至適基劑 D.E.의 組成을 다음 第3表와 같이 各各 a.b.c. 3種으로 變動하고 第5表에서 選定된 撒布劑 Ca-stearate, Mg-stearate를 使用하여 일은 試驗結果는 第6表와 같다.

第 3 表

Formulas		a	b	c
Bases.				
D	Shellac	20 gm Shellac	15 gm Shellac	12.5 gm
	Anhydrous Lanoline	5gm Anhydrous Lanoline	10 gm Anhydrous Lanoline	12.5 gm
	96% alcohol	75 cc96% alcohol	75 cc 96% alcohol	75 cc
E	Shellac	10 gm Shellac	15 gm Shellac	17.5 gm
	Cetyl alcohol	10 gm Cetyl alcohol	5 gm Cetyl alcohol	2.5 gm
	Aceton	80 cc Acetone	80 cc Acetone	80 cc

Table 3 Composition of the modified base D and E

第 4 表

Bases	times coated	Base solution used per 1 tab.	Dusting powder used per 1 tab.	Thickness of enteric coated layer	Disintegration time		results ※
					Gastric fluid, simulated	Intestinal fluid, simulated	
A	3	0.0310 ml	0.0150 gm	0.0135 mm	6 min		N.A.
	6	0.0641	0.0322	0.0620	40 min		N.A.
	9	0.0999	0.1222	0.1655	1 hr.		N.A.
	12	0.1353	0.1475	0.2145	Insoluble	45 min.	A.
	15	0.1720	0.1805	0.3830	Insoluble	56 min.	A.
	18	0.2012	0.2103	0.4025	Insoluble	1 hr 8 min.	A.
B	3	0.0236	0.0200	0.0739	54 min	1 hr 8 min.	N.A.
	6	0.0496	0.0420	0.1539	Insoluble	1 hr 38 min.	A.
	9	0.0726	0.0520	0.1806	Insoluble	3 hr 48 min.	A.
	12	0.0941	0.0659	0.1919	Insoluble	more than 4 hr.	N.A.
	15	0.1171	0.0929	0.2615	Insoluble	more than 4 hr.	N.A.

C	18	0.1421	0.1144	0.3217	Insoluble	more than 4 hr.	N.A.
	21	0.1581	0.1374	0.3862	Insoluble	more than 4 hr.	N.A.
	2	0.0158	0.0200	0.1080	45 min		N.A.
	4	0.0312	0.0413	0.2695	Insoluble	3 hr.	A
	6	0.0485	0.0673	0.3737	Insoluble	more than 4 hr.	N.A.
	8	0.0153	0.0930	0.4911	Insoluble	more than 4 hr.	N.A.
D	10	0.0830	0.1210	0.5573	Insoluble	more than 4 hr.	N.A.
	12	0.0630	0.1530	0.6424	Insoluble	more than 4 hr.	N.A.
	3	0.0142	0.0220	0.1646	40 min		N.A.
	6	0.0263	0.0439	0.1316	Insoluble	1 hr 50 min.	A
	9	0.0399	0.0699	0.1339	Insoluble	2 hr 44 min	A.
	12	0.0520	0.0857	0.1503	Insoluble	more than 4 hr	N.A.
E	15	0.0637	0.1032	0.2444	Insoluble	more than 4 hr.	N.A.
	18	0.0750	0.1332	0.3055	Insoluble	more than 4 hr.	N.A.
	21	0.0887	0.1552	0.3800	Insoluble	more than 4 hr.	N.A.
	3	0.0116	0.0200	0.0899	33 min		N.A.
	6	0.0205	0.0350	0.1255	Insoluble	2 hr 38 min.	A.
	9	0.0352	0.0564	0.1650	Insoluble	3 hr 23 min	A.
F	12	0.0588	0.0772	0.2367	Insoluble	3 hr 45 min.	A.
	15	0.0823	0.0892	0.2710	Insoluble	more than 4 hr.	N.A.
	18	0.1073	0.1025	0.3194	Insoluble	more than 4 hr.	N.A.
	21	0.1303	0.1157	0.4035	Insoluble	more than 4 hr.	N.A.
	3	0.0190	0.0132	0.0671	18 min		N.A.
	6	0.0360	0.0284	0.1508	40 min		N.A.
G	9	0.0540	0.0439	0.1693	55 min		N.A.
	12	0.0710	0.0609	0.1748	Insoluble	1 hr 45 min.	A.
	15	0.0885	0.0779	0.2109	Insoluble	2 hr 40 min.	A.
	18	0.1058	0.0949	0.2467	Insoluble	2 hr 48 min.	A.
	21	0.1258	0.1014	0.2839	Insoluble	3 hr 40 min.	A.
	3	0.0180	0.0120	0.0791	25 min		N.A.
H	6	0.0376	0.0248	0.1491	45 min		N.A.
	9	0.0546	0.0367	0.1667	Insoluble	3 hr 25 min.	A.
	12	0.0716	0.0477	0.1390	Insoluble	more than 4 hr.	N.A.
	15	0.0846	0.0580	0.2629	Insoluble	more than 4 hr.	N.A.
	18	0.1529	0.0713	0.3233	Insoluble	more than 4 hr.	N.A.
	21	0.1202	0.0867	0.3572	Insoluble	more than 4 hr.	N.A.
H	3	0.0180	0.0010	0.0878	9 min		N.A.
	6	0.0364	0.0210	0.1788	11 min		N.A.
	9	0.0509	0.0329	0.2357	24 min		N.A.
	12	0.0665	0.0513	0.3617	52 min		N.A.
	15	0.0826	0.0704	0.5235	55 min		N.A.
	18	0.0976	0.0837	0.6503	Insoluble	2 hr 40 min.	A.
21	0.1267	0.1067	0.7999	Insoluble	2 hr 55 min.	A.	

※ A; Agreeable N.A.; Not agreeable.

Table 4 Disintegration time

第 5 表

Bases dusting powders	Coated times	Base solution per 1 tab.	Dusting powder per 1 tab.	Thickness of enteric coated layer	Disintegration time in gastric fluid, simulated			Disintegration time in intestinal fluid, simulated			result
					1 tab.	6 tab.	average	1tab.	6tab.	average	
Talc	9	ml 0.06	gm 0.070	mm 0.177	insoluble	insoluble	insoluble	1 hr. 50 min	2 hr. 35 min	2 hr. 13 min	※ A.

D	Subcoating powder	9	//	0.137	0.485	//	//	//	45 min	1 hr. 19 min	1 hr. 2 min	A.
	Starch	7	//	0.107	0.384	6 min 30 sec	41 min 30 sec	24 min				N.A.
	Mg-stearate	9	//	0.060	0.291	insoluble	insoluble	insoluble	40 min	1 hr. 20 min	2 hr.	A.
	Ca-stearate	9	//	0.050	0.310	//	//	//	2 hr. 12 min	4 hr. 24 min	3 hr. 28 min	A.
	MgO	9	//	0.063	0.363	6 min 30 sec	22 min 30 sec	15 min				N.A.
E	Talc	9	0.075	0.071	0.173	38 min	1 hr. 28 min	1 hr. 3 min	15 min	50 min	30 min	A.
	Subcoating powder	6	//	0.117	0.191	26 min 30 sec	52 min 30 sec	40 min				N.A.
	Starch	6	//	0.117	0.118	33 min	59 min	46 min				A.
	Mg-stearate	7	//	0.063	0.112	insoluble	insoluble	Insoluble	18 min	1 hr. 2 min	40 min	A.
	Ca-Stearate	8	//	0.062	0.129	//	//	//	21 min	58 min	40 min	A.
	MgO	5	//	0.070	0.053	24 min	35 min	30 min				N.A.

※ A. : agreeable

N.A. : not agreeable

Table 5 Results of dusting powder studies

第 6 表

For Kinds of bases	m of of bases	Dusting powder	Ti- mes co- ated	Base solution used		Dusting powder used per 1 tab.	Thickness of enteric coated layer.	Disintegration time in gastric fluid, simulated			Disintegration time in intestinal fluid, simulated			result
				cc 1 tab.	gm 1 tab.			mm	1 tab.	6 tab.	average.	1 tab.	6 tab.	
D	a	Mg-stearate	6	0.06	0.045	0.121	insoluble	insoluble	insoluble	2hr. 30min	4hr.	3hr. 45min	A.	
			9	0.089	0.065	0.142	//	//	//	insoluble	insoluble	insoluble	N.A.	
			12	0.116	0.085	0.215	//	//	//	//	//	//	//	
		Ca-stearate	6	0.065	0.063	0.121	//	//	//	//	//	//	//	
			9	0.094	0.083	0.661	//	//	//	//	//	//	//	
			12	0.124	0.103	0.215	//	//	//	//	//	//	//	
	b	Mg-stearate	6	0.06	0.045	0.100	//	//	//	3hr. 45min	//	//	//	
			9	0.089	0.065	0.172	//	//	//	insoluble	//	//	//	
			12	0.119	0.085	0.215	//	//	//	//	//	//	//	
		Ca-stearate	6	0.06	0.045	0.206	//	//	//	//	//	//	//	
			9	0.089	0.065	0.268	//	//	//	//	//	//	//	
			12	0.119	0.085	0.335	//	//	//	//	//	//	//	
c	Mg-stearate	6	0.06	0.045	0.144	//	//	//	2hr. 45min	3hr. 15min	3hr.	A.		
		9	0.089	0.065	0.189	//	//	//	insoluble	insoluble	insoluble	N.A.		
		12	0.119	0.085	0.273	//	//	//	//	//	//	//		
	Ca-stearate	6	0.06	0.045	0.171	//	//	//	3hr. 30min	//	//	//		
		9	0.089	0.065	0.214	//	//	//	insoluble	//	//	//		
		12	0.119	0.085	0.265	//	//	//	//	//	//	//		
a	Mg-stearate	6	0.06	0.045	0.109				45min	45min	45min	//		
		9	0.089	0.065	0.140				1hr. 15min	1hr. 15min	1hr. 15min	//		
		12	0.119	0.085	0.170	insoluble	insoluble	insoluble	1hr. 40min	1hr. 40min	1hr. 40min	A.		
	Ca-stearate	6	0.06	0.045	0.105	//	//	//	40min	40min	40min	//		
		9	0.089	0.065	0.182	//	//	//	1hr. 15min	1hr. 15min	1hr. 15min	//		
		12	0.119	0.085	0.199	//	//	//	1hr. 50min	1hr. 50min	1hr. 40min	//		

E	b	Mg-stearate	6	0.06	0.045	0.077	//	//	//	30min	1hr. 30min	1hr.	//
			9	0.089	0.065	0.150	//	//	//	1hr. 20min	2hr. 30min	1hr. 45min	//
			12	0.119	0.085	0.197	//	//	//	1hr. 45min	1hr. 55min	1hr. 55min	//
		Ca stearate	6	0.06	0.045	0.095	//	//	//	1hr. 25min	1hr. 45min	1hr. 8min	//
			9	0.089	0.065	0.144	//	//	//	1hr. 20min	1hr. 2hr.	1hr. 40min	//
			12	0.119	0.085	0.200	//	//	//	1hr. 45min	1hr. 45min	1hr. 45min	//
	c	Mg-stearate	6	0.06	0.045	0.103	//	//	//	1hr. 25min	1hr. 25min	1hr. 25min	//
			9	0.089	0.065	0.155	//	//	//	insoluble	insoluble	insoluble	N.A.
			12	0.119	0.085	0.174	//	//	//	//	//	//	//
		Ca-stearate	6	0.16	0.045	0.087	//	//	//	1hr. 25min	1hr. 25min	1hr. 25min	A.
			9	0.089	0.065	0.155	//	//	//	2hr. 15min	2hr. 15min	2hr. 15min	//
			12	0.119	0.085	0.212	//	//	//	3hr.	insoluble	insoluble	N.A.

※ A : agreeable

N.A. : not agreeable

Table 6 Results of further study.

### 考察 및 結論

第4表의 實驗結果로 보아 基劑 A와 F는 12回 以上, 基劑 H는 18回以上 施衣를 했을 때 適合하므로 많은 時間과 基劑液이 消費되었고, 基劑 B는 6回 9回 基劑 C는 4回, 基劑 G는 9回때만 各各 適合하였으므로 實際의 生産面에서 볼 때 대단히 어려운 것으로 生覺되며, 基劑 D는 6~9回, 基劑 E는 6~12回까지가 適合하였으므로 基劑로서는 D.E가 좋다고 생각된다.

第5表의 實驗結果로 보아 撒布劑 starch 및 MgO, subcoating powder는 基劑 D.E에서 다 不適合하였고 talc는 實驗結果로서는 比較의 良好하나 胃粘膜을 刺戟하므로 그리 優秀한 것이라고는 볼 수 없으며, Ca-stearate 및 Mg-stearate는 가장 良好한 成績을 보였으며 優秀한 것으로 생각되었다.

第6表에 있어서 基劑 D의 a와 c는 6回만이 適合하였으며 其他回數 및 b는 全部 不適合하였고 基劑 E에서는 a와 c는 比較의 良好하였고 b가 가장 優秀한 基劑로서 認定되었다, 끝으로 本研究에 關하여 指導와 鞭撻을 하여 주신 本研究所 許 鈴所長과 蔡禮錫副所長 그리고 試驗에 協力하여 주신 鄭敬順, 金忠姬兩人에게 深甚한 謝意를 드리는 바이다.

(國立化學研究所 製藥科)

### 文 獻

- 1) Thompson, H.O and Lee, C.O: *J. Am. Pharm. Assoc.* **34**, 135(1945); *C.A.* **39**, 3121(1945)
- 2) Lasoff, J.L. *Druggist, s Circulation*, **74**, 17, (1930)
- 3) Hawkins, Doris B, and Thompson, H.D: *J. Am. Pharm. Assoc. Sci.Ed.* **42**, 24(1953)
- 4) Junager, S.A: *Arch. Pharm. Chemi.* **53**, 425(1946); *Pharm. Abs.* **13**, 51(1947)
- 5) Mills, Lucille M: *J. Am. Pharm. Assoc.* **26**, 479, (1937) *C.A.* **31**, 5945 (1937)
- 6) Abbott A.H.A., and Allport, N.L: *J. Pharm. and Pharmacol.*, **16**, 183 (1943); *C.A.* **37**, 6403 (1943) *Pharm. J.* **151**, 52, (1943); *Chemist and Druggist*, **140**, 122, (1943) *C.A.* **38**, 830 (1944)
- 7) Defelice, L.F, *Rov. farm* (Buenos Aires), **78**, 453, (1936), *C.A.* **31**, 1553 (1937)
- 8) Mozsonyi, S: *Ber. Unager. Pharm. Ges.*, **13**, 275 (1937); *C.A.* **31**, 5943 (1937)
- 9) Baver, C.W. and Geraughty, R.T: *J. Am. Pharm. Assoc., Pract. Pharm. Ed.*, **14**, 504 (1953) *C.A.* **48**, 949 (1954)
- 10) Stoklosa, M.J., and Omhart, L.M: *J. Am. Pharm. Assoc., Pract. Pharm. Ed.* **14**, 507, (1953) *C.A.* **48**, 949 (1954)