

醫藥品 製造設計 및 操作分析의 最適化에 關한 研究

錠劑製造의 最適化

金 瑢 培

(Received December 15, 1973)

Yong Bae Kim: Mathematical Optimization Techniques in Drug Product Design and Process Analysis. Optimization Techniques in Tablet Design.

Abstract—Tablet product design problem was structured as constrained optimization problem and subsequently solved by multiple regression analysis and Lagrangian method of optimization. Aluminum flufenamate was the drug chosen and microcrystalline cellulose and starch were the binder and disintegrant, respectively. The effect of the binder and disintegrant concentration on tablet hardness, friability, volume, *in vitro* release rate, and urinary excretion rate of drug in human subjects was recorded. Since a reasonably rapid release rate of drug is generally an important objective in the design of solid dosage form, optimization of this parameter was employed in studying the applicability of constrained optimization to a pharmaceutical product design problem. In addition to finding optimal solutions to constrained pharmaceutical problems, the application of sensitivity analysis studies to such problems was also illustrated. It would appear that prediction of the *in vivo* $t'_{50\%}$ response from a knowledge of the *in vitro* $t_{50\%}$ response can be made fairly accurately for the tablet system used in this study.

醫藥品の設計는 製品の單位原價, 物理化學的安定性과 有効成分의 生體內効率 및 劑型의 特性과 密接한 關係가 있으므로 綿密한 製品設計와 製劑工學的인 技術이 뒷받침되어야 한다.

이러한 目的을 爲하여 製造條件의 最適化의 方法이 導入되고 있으며 施行錯誤反復實驗을 하여 統計的方法으로 資料를 處理하고 있다.

統計的方法만에 依한 問題解決은 時間과 經費의 損失이 많으며 信賴度가 比較的 낮고 特別 變數要因의 增加는 最適條件의 核心을 찾아내는데 많은 難點이 있다.

따라서 이와 같은 複雜한 資料의 處理에 constrained optimization method¹⁾가 利用되고 있

From the Dong-A Pharm. Co., Ltd., Seoul, Korea.

으며 이 중에서도 統計의 方法에 Lagrange 函數를 應用한 Lagrangian method¹⁻⁴⁾는 (1) 最小의 時間과 經費로 信賴도가 높고, (2) 最適領域과 最適點을 바로 求할 수 있으며, (3) 等 혹은 不等制約條件을 모두 처리할 수 있고, (4) 非線型函數도 取扱할 수 있는 長點이 있는 가장 有用한 最適化法의 一種이다.

Reier 等⁵⁾은 capsule의 充填時 充填速度, capsule의 大小, 體積 및 充填量의 相互關係를 重回歸分析으로 最適條件을 求하였으며 Holstius 및 Dekay⁶⁾, Marlowe 및 Shangraw⁷⁾도 錠劑의 設計에 統計의 方法을 利用하고 있다.

특히 Fonner Jr. et al.⁸⁾은 重回歸分析과 Lagrange 函數를 同時에 應用하여 phenyl propylamine hydrochloride의 打錠條件을 stearic acid 및 澱粉量을 變數로 하여 最適化하였다.

著者は aluminum flufenamate 製錠時에 問題가 되고 있는 錠劑의 硬度, *in vitro* 50% 溶出速度(*in vitro* $t_{50\%}$), 磨損度 및 體積을 結合劑와 崩解劑를 各各 獨立變數로 하였을 때 錠劑의 物理的安定性을 維持하면서 速効性을 期待할 수 있는 條件을 Lagrangian method로 究明하였으며 *in vitro* 溶出時間과 *in vivo* 尿中 排泄時間과의 相關關係의 有意性 有無를 比較 檢討하였다.

實 驗 方 法

材 料—Aluminum flufenamate(大正, mp 118°), flufenamic acid(mp 125°), N-heptane (Chameleon), sodium hydroxide (Chameleon), microcrystalline cellulose (Avicel®) (NF XIII), calcium hydrogen phosphate dihydrate (KP II), magnesium stearate (KP II), corn starch (KP II), polyoxyethylene castor oil (Nikkol HCO-60®)(Atlas powders Co.).

器具, 機器—Computer (Cyber 72-14), Beckman DU-2 spectrophotometer, Stoke's tablet machine, punch (diameter 10m/m, gauge 4.4-4.8m/m, 曲率半徑 1/2 inch), Erweka (all purpose type) equipment (Erweka), Monsanto hardness tester (Monsanto), friability tester (Erweka), speed adjustable stirrer (Fisher Sci. Co.), dissolution tester (N.F. XIII), calipers.

實驗錠劑의 處方 및 打錠—實驗錠製의 處方은 다음과 같다.

Aluminum flufenamate	125 mg
Calcium hydrogen phosphate dihydrate	q.s.
Magnesium stearate	q.s.
Nikkol HCO-60®	q.s.
Corn starch	5-30%
Avicel®	5-30%

全重量 400 mg

打錠은 Stoke 打錠機를 使用하여 直徑 10m/m, gauge 4.4-4.8m/m 및 曲率半徑 1/2 inch의 punch로 4 ton/cm² 壓力下에서 直打하였으며 組成은 Table I과 같다.

物理 恒數의 測定—硬度는 各 處方의 錠劑 5個씩을 取하여 Monsanto 硬度計로 測定하였고 磨損度는 Shafer⁹⁾의 方法에 따라 測定하였다. 即 錠劑 10個를 取하여 磨損度 測定裝置中에 넣고 25 rpm으로 4分間 回轉시킨후 前後 重量의 差를 計算하여 磨損度로 하였다.

錠劑의 體積은 다음 公式¹⁰⁾에 依하여 求하였다.

Table I— Tablet formulations used in the optimization study.

Formulation No.	Mg. of ingredient per tablet					
	Aluminum flufenamate ^a	Nikkol HCO-60 ^b	Magnesium stearate ^b	CaHPO ₄ 2H ₂ O ^c	Corn starch ^d	Avicel ^{®e}
1	125	8	12	115	20(5%)	120(30%)
2	125	8	12	65	70(17.5%)	120
3	125	8	12	15	120(30%)	120
4	125	8	12	165	20	70(17.5%)
5	125	8	12	115	70	70
6	125	8	12	65	120	70
7	125	8	12	215	20	20(5%)
8	125	8	12	165	70	20
9	125	8	12	115	120	20

The particle sizes were a; less than 5 μ , b; 250 mesh, c; 120 mesh, d; 200 mesh, and e; 150 mesh.

$$V=1/6\pi h(3r^2+h^2)$$

V: 體積 r: 錠劑의 曲率半徑 h: 길이

In vitro $t_{50\%}$ 의 測定—NF XIII dissolution tester 를 使用하여 蒸溜水 200ml 를 加한후 37 \pm 1 $^{\circ}$ 로 調節하고 disk內에 錠劑 1個를 넣은 後 130 rpm 으로 回轉시키고 一定時間마다 5ml 를 取하며 millipore SM 으로 濾過한 후 檢液에 相當하는 量의 蒸溜水를 加하여 蒸溜水의 量은 一定하게 유지시킨다. 檢液은 EtOH로 稀釋하여 290nm 에서 aluminum flufenamate 標準液과 比較定量하였다.

尿中排泄試驗(in vivo $t'_{50\%}$)—檢體는 Table I中 1, 3, 4, 7 네 處方을 擇하여 健康한 男子 五人을 對象으로 各各 2錠씩 投與한 후 2時間마다 採尿하였다. 이 尿 20ml 를 取하여 250ml 分液여두에 넣고 N-heptane 30ml 씩으로 3回抽出하고 N-heptane 層은 合하여 다시 250ml 分液여두에 옮기고 2N-NaOH 20ml 씩으로 4回 抽出하였다. alkali 層을 取하여 290nm 에서 flufenamic acid 一定量을 2N-NaOH 에 녹혀 12.5 γ /ml 의 濃도가 되도록 調節한 標準液과 比較 定量하였다.

結果 및 考察

Table I에서도 알 수 있는 바와 같이 3² 要因分析의 實驗計劃으로 資料를 處理하였으며 變量 X_1 및 X_2 는 12.5%의 等間隔으로 定하였을 때 Avicel (X_1) 및 澱粉(X_2)에 依한 錠劑의 硬度(y_1), *in vitro* $t_{50\%}$ (y_2), 磨損度(y_3) 및 體積(y_4)에 미치는 影響은 Table II 와 같다.

重回歸分析—多項式의 回歸係數 算出은 重回歸分析¹¹⁻¹³⁾에 依하였으며 그 結果는 Table III 과 같다.

Table III 에서 알 수 있는 바와 같이 回歸係數는 2次 \times 2次 交互作用까지 求하였으며 Avicel[®] 및 澱粉에 對한 錠劑의 硬度, *in vitro* $t_{50\%}$, 磨損度, 體積의 重相關係數는 모두 95% 信賴區間內에 있음을 나타내고 있다. 回歸方程式의 妥當性を 檢討하기 위하여 本實驗에서 設定하지 않았던 實驗條件을 擇하여 比較하였다.

Table II—Effect of Avicel® and starch concentration on certain physical and chemical properties of the tablets.

Avicel®		Percentage of starch, X_2											
		5				17.5				30			
		Response variables				Response variables				Response variables			
X_1	y_1^a	y_2^b	y_3^c	$y_4^d \times 10$	y_1^a	y_2^b	y_3^c	$y_4^d \times 10$	y_1^a	y_2^b	y_3^c	$y_4^d \times 10$	
5	Mean	10.96	58.21	0.60	0.200	6.84	26.64	0.68	0.222	4.84	18.56	1.14	0.231
	SD	0.877	6.174	0.108	0.003	0.377	0.251	0.066	0.004	0.783	4.853	0.272	0.009
17.5	Mean	12.84	81.11	0.22	0.214	10.58	52.90	0.36	0.224	8.06	24.24	0.48	0.245
	SD	0.634	5.939	0.042	0.003	0.411	2.351	0.014	0.003	1.003	5.888	0.041	0.003
30	Mean	16.28	201.17	0.21	0.221	12.04	72.74	0.27	0.226	9.9	47.59	0.42	0.246
	SD	1.022	14.223	0.058	0.005	1.042	11.513	0.078	0.005	1.860	5.109	0.154	0.003

^aThe y_1 is tablet hardness in Monsanto kilogram units. ^bThe y_2 is *in vitro* release rate as measured by time in seconds for 50% of the drug to be in solution ($t_{50\%}$). ^cThe y_3 is tablet friability as measured by percentage weight loss. ^dThe y_4 is tablet volume in cubic inches.

Table III—Results of multiple regression analysis*.

Coefficients and trend components	Trend component name	Regression coefficient value			
		Tablet hardness, y_1	<i>in vitro</i> $t_{50\%}$, y_2	Tablet friability, y_3	Tablet volume, $y_4 \times 10^2$
B_{i0}	Y-intercept	1.0260×10^1	6.4467×10^1	4.8556×10^{-1}	2.2500×10^0
$B_{i1}X_1$	Linear in X_1	2.0773×10^{-1}	2.9345×10^0	-2.0186×10^{-2}	5.9733×10^{-3}
$B_{i2}X_2$	Linear in X_2	-2.3040×10^{-1}	-3.3346×10^0	1.3626×10^{-2}	1.1573×10^{-2}
$B_{i3}X_1^2$	Quadratic in X_1	-2.2400×10^{-3}	1.1352×10^{-1}	1.2821×10^{-3}	-1.6640×10^{-4}
$B_{i4}X_2^2$	Quadratic in X_2	4.2240×10^{-3}	1.3903×10^{-1}	4.7573×10^{-4}	3.2000×10^{-4}
$B_{i5}X_1X_2$	Linear \times linear interaction	-4.1600×10^{-4}	-1.8227×10^{-1}	-5.4400×10^{-4}	-1.0880×10^{-2}
$B_{i6}X_1X_2^2$	Linear \times quadratic interaction	-2.5600×10^{-6}	9.7075×10^{-3}	-3.3280×10^{-5}	2.3552×10^{-4}
$B_{i7}X_1^2X_2$	Quadratic \times linear interaction	-3.7632×10^{-4}	-1.0173×10^{-2}	3.3280×10^{-5}	-5.6320×10^{-5}
$B_{i8}X_1^2X_2^2$	Quadratic \times quadratic interaction	4.8332×10^{-5}	1.3480×10^{-3}	5.1200×10^{-6}	-2.9491×10^{-5}
Multiple correlation coefficient		0.9461	0.9359	0.9007	0.8704

*These analyses were performed on a polynomial of the form $y_i = B_{i0} + B_{i1}X_1 + B_{i2}X_2 + B_{i3}X_1^2 + B_{i4}X_2^2 + B_{i5}X_1X_2 + B_{i6}X_1X_2^2 + B_{i7}X_1^2X_2 + B_{i8}X_1^2X_2^2$, where $i=1, 2, 3$ and 4.

即 Avicel® (X_1) 10%, 澱粉(X_2) 10%의 比率로 錠劑를 設計하였을 때 上記回歸式에 依하여 硬度, *in vitro* $t_{50\%}$, 磨損度 및 體積을 求하고 다시 이를 試驗打錠하여 理論值와 實驗值를 比較한 것을 Table IV에 表示하였다.

實驗值中 硬度 및 *in vitro* $t_{50\%}$ 에서 各各 1개씩을 除外하고 모두 95% 信賴區間內에 있으며 따라서 本回歸方程式이 實驗結果의 豫測에 利用할 수 있는 妥當性이 있음을 證明할 수 있었다.

Contour Graphs의 作成—Avicel®(X_1) 및 澱粉(X_2)를 여러가지 比率로 配合하여 打錠하였

을 때 應答을 나타내는 contour curve 는 Fig.1-4 에 圖示하였다.

contour curve 의 作成은 變量에 對한 應答을 나타낼 뿐만 아니라 各各의 graph 로부터 이 것을 同時에 結合시켜 願하는 數值의 값을 얻을 수 있다.

例를 들면 Fig.5 에서와 같이 硬度의 contour curve 와 *in vitro* $t_{50\%}$ 의 contour curve 를 한 graph 에 옮기면 여기에서 斜線에 該當하는 部分은 錠劑의 硬度와 *in vitro* $t_{50\%}$ 를 同時에 만족시키는 Avicel®(X_1) 및 澱粉(X_2)의 量의 領域이 됨을 알 수 있다.

이 때의 X_1 , X_2 의 量은 製造經費等을 考慮하여 選擇한다.

Table IV—Verification of generated polynomial models.

%Avicel®, X_1	%Starch, X_2	Variable	Predicted y_i from polynomial	95% Confidence interval	Experimental results
10.0	10.0	Hardness (y_1), kg	10.3	9.7—10.9	10.9
				8.6—12.0	8.6
				9.4—11.2	9.8
				8.5—12.1	* 8.3
10.0	10.0	<i>In vitro</i> $t_{50\%}$ (y_2), sec.	79.51	70.60—88.42	*65.89
				72.47—86.55	72.74
				76.82—82.20	79.35
				77.24—81.78	81.16
10.0	10.0	Tablet friability(y_3), %wt. loss	0.59	0.47—0.71	0.48
				0.49—0.69	0.66
				0.51—0.67	0.54
				0.56—0.62	0.60
10.0	10.0	Tablet volume (y_4), $\text{in.}^3 \times 10$	0.222	0.218—0.226	0.223
				0.215—0.229	0.226
				0.215—0.229	0.227
				0.212—0.232	0.227

*This values fell slightly outside the 95% confidence range.

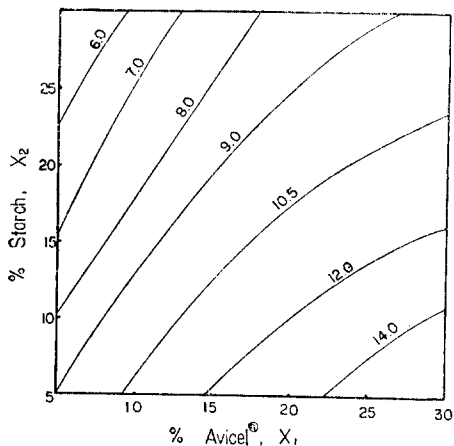


Fig. 1—Contour curves for tablet hardness (kg), illustrating levels of Avicel® and starch producing similar responses.

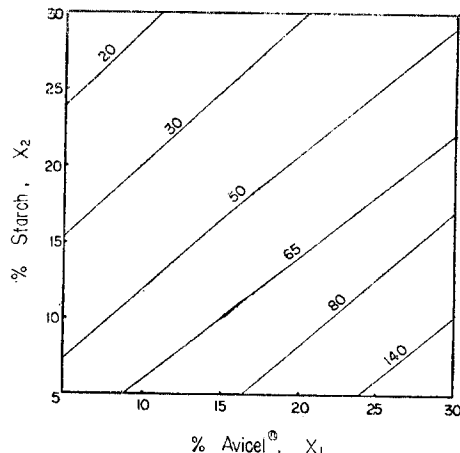


Fig. 2—Contour curves for *in vitro* $t_{50\%}$ (sec), illustrating levels of Avicel® and starch producing similar responses.

Constrained Optimization—藥品の 體內에서의 作用의 發現은 製劑上의 特別한 問題를 考慮하지 않는 限 迅速한 溶出이 先行條件이 된다.

따라서 製劑設計에서는 製劑의 物理化學的 安定性を 維持하면서 주어진 條件下에서 迅速히 溶出할 수 있는 最適條件을 찾는데 constrained optimization 을 利用하면 편리하다.

本實驗에서는 Avicel® (X₁) 및 澱粉(X₂)의 變化에 따라 *in vitro* t_{50%} (y₂)를 最小로하는 錠劑의 設計가 된다. 即

$$y_2 = f_2(X_1, X_2) \dots\dots\dots(1)$$

式을 最小로하는 X₁ 및 X₂의 값을 求한다.

이때 錠劑의 平均體積을 0.0225 in.³ 平均磨損度는 0.49% 以下の 條件을 주고 Avicel® 및 澱粉의 使用量은 5~30% 이므로

$$5 \leq X_1 \leq 30 \dots\dots\dots(2)$$

$$5 \leq X_2 \leq 30 \dots\dots\dots(3)$$

$$y_3 = f_3(X_1, X_2) \leq 0.49 \dots\dots\dots(4)$$

$$y_4 = f_4(X_1, X_2) \leq 0.0225 \dots\dots\dots(5)$$

의 式이 成立한다.

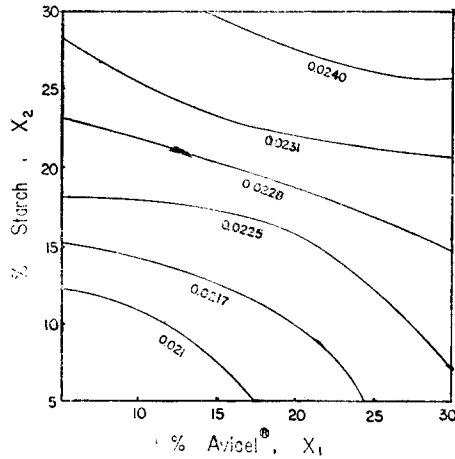
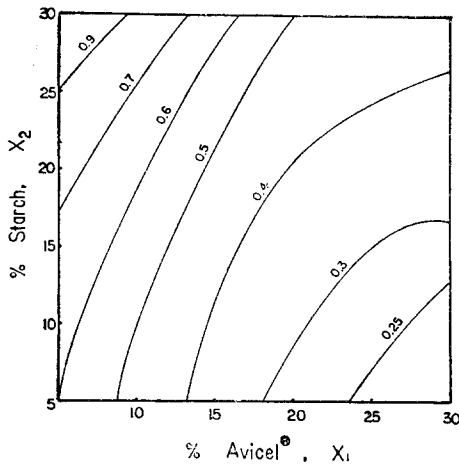


Fig. 3—Contour curves for tablet friability (per cent weight loss), illustrating levels of Avicel® and starch producing similar responses.

Fig. 4—Contour curves for tablet volume(cubic inch), illustrating levels of Avicel® and starch producing similar responses.

Table III 에서

$$y_2 = B_{20} + B_{21}X_1 + B_{22}X_2 + B_{23}X_1^2 + B_{24}X_2^2 + B_{25}X_1X_2 + B_{26}X_1X_2^2 + B_{27}X_1^2X_2 + B_{28}X_1^2X_2^2 \dots\dots(6)$$

이며

$$B_{30} + B_{31}X_1 + B_{32}X_2 + B_{33}X_1^2 + B_{34}X_2^2 + B_{35}X_1X_2 + B_{36}X_1X_2^2 + B_{37}X_1^2X_2 + B_{38}X_1^2X_2^2 + q_1^2 - 0.49 = 0 \dots\dots\dots(7)$$

$$B_{40} + B_{41}X_1 + B_{42}X_2 + B_{43}X_1^2 + B_{44}X_2^2 + B_{45}X_1X_2 + B_{46}X_1X_2^2 + B_{47}X_1^2X_2 + B_{48}X_1^2X_2^2 + q_2^2 - 2.25 \times 10^{-2} = 0 \dots\dots\dots(8)$$

이므로 上記式 (6), (7) 및 (8)式을 Lagrange 函數로 變形하면

$$\begin{aligned}
 F = & B_{20} + B_{21}X_1 + B_{22}X_2 + B_{23}X_1^2 + B_{24}X_2^2 + B_{25}X_1X_2 + B_{26}X_1X_2^2 + B_{27}X_1^2X_2 \\
 & + B_{28}X_1^2X_2^2\lambda_1(B_{30} + B_{31}X_1 + B_{32}X_2 + B_{33}X_1^2 + B_{34}X_2^2 + B_{35}X_1X_2 + B_{36}X_1X_2^2 \\
 & + B_{37}X_1^2X_2 + B_{38}X_1^2X_2^2 + q_1^2 - 0.49) + \lambda_2(B_{40} + B_{41}X_1 + B_{42}X_2 + B_{43}X_1^2 \\
 & + B_{44}X_2^2 + B_{45}X_1X_2 + B_{46}X_1X_2^2 + B_{47}X_1^2X_2 + B_{48}X_1^2X_2^2 + q_2^2 - 2.25 \times 10^{-2}) \dots \dots \dots (9)
 \end{aligned}$$

이 때 *constrained optimization* 問題는 *unconstrained optimization* 의 單一式으로 된다.

但, 이때 q_1, q_2 는 *slack variable* 이며 λ_1 및 λ_2 는 *Lagrange multiplier* 이다.

上記 *Lagrange* 函數는 各 變數에 對하여 零으로 놓고 6 個의 方程式을 *computer* 로 풀면 이 때의 解는

$$X_1^* = 13.7\%$$

$$X_2^* = 17.0\%$$

이며 *in vitro* $t_{50\%}$ 를 最小로 하는 값은 $t_{50\%}^* = 46$ 초를 얻을 수 있다.

Fig. 6 는 式(1)~(5)에서 定義된 *constrained optimization* 問題를 圖解한 것이다.

그림에서 斜線으로 둘러 쌓인 部分은 解가 可能한 部分이다.

即 주어진 條件內의 解로서 얻어질 수 있는 領域이다.

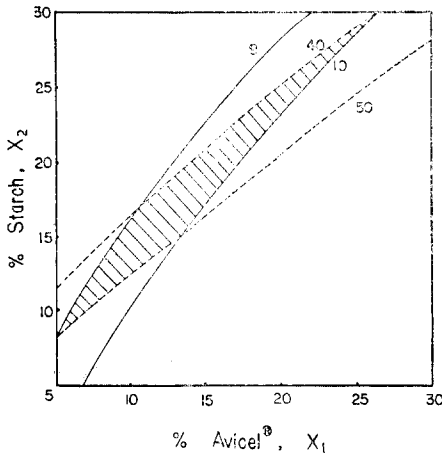


Fig. 5—Feasible solution space defined by hypothetical restrictions on tablet hardness and *in vitro* $t_{50\%}$ release rate.

Key; —, hardness contours (kg), and \dots , *in vitro* $t_{50\%}$ contours (second).

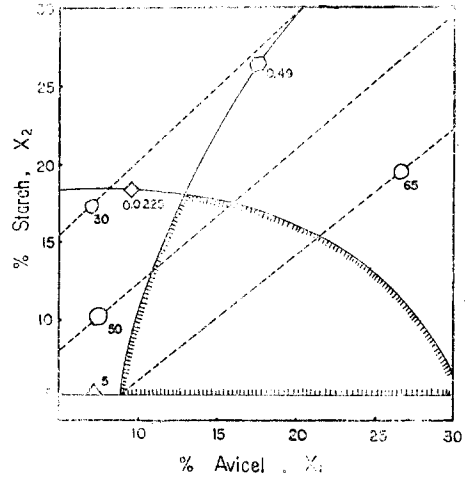


Fig. 6—Graphical analysis of constrained optimization problem defined by Eqs. 1-5.

Key; \circ , *in vitro* $t_{50\%}$ (minute), \diamond , volume (cubic in.), \square , hardness (kg.), and \triangle , per cent starch.

Sensitivity Analysis—*Constrained optimization* 의 解는 주어진 條件에 依해서 決定되므로 條件을 약간만 修正하여도 얻어지는 값은 顯著한 差異가 난다.

例를 들면 앞의 問題에서 y_2 를 最小로 하는 條件은

$$y_3 \leq ak \dots \dots \dots (10)$$

$$\begin{aligned}
 5 \leq X_1 \leq 30 \\
 5 \leq X_2 \leq 30
 \end{aligned} \dots \dots \dots (11)$$

에서 磨損度(y_3)를 얼마 以下로 하는 것이 좋은가를 究明하기 위하여 磨損度를 *in vitro* $t_{50\%}$ 와 連關시킨 것이 Fig. 7 이다.

그림에서 ak 0.49%를 境界로하여 $t_{50\%}^*$ 는 현저히 增加하며 0.49% 以上에서는 $t_{50\%}^*$ 의 變

화가 적다.

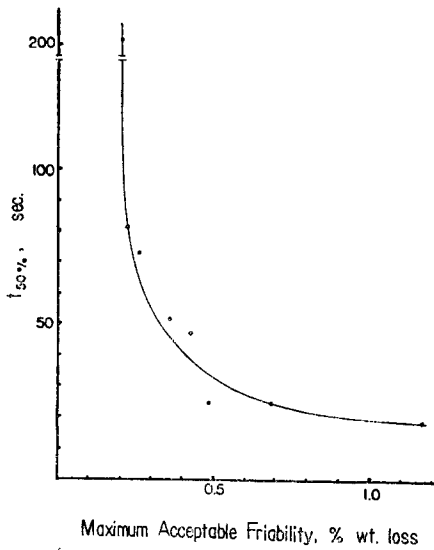


Fig. 7—Optimum *in vitro* $t_{50\%}$ release rate as a function of restrictions on tablet friability.

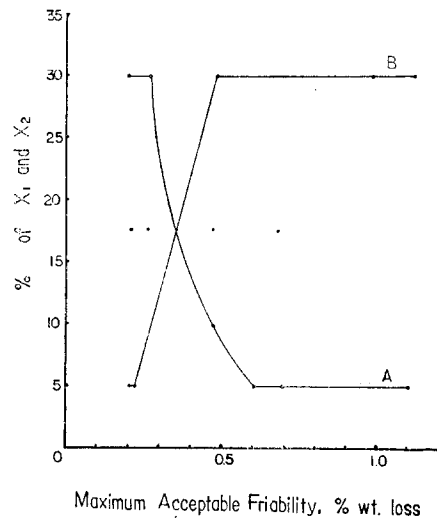


Fig. 8—Optimizing values of Avicel® and starch as a function of restrictions on tablet friability. Key; A, Avicel®, and B, starch.

이러한 結果로 보아 本實驗에서는 磨損度의 限界點 設定이 $t_{50\%}$ 에 큰 影響을 미침을 쉽게 알 수 있다.

Table V—Optimizing percentages of Avicel® and starch and the corresponding optimal *in vitro* release rate as a function of simultaneous restraining values on tablet friability and volume.

Maximum acceptable constraints		Optimizing values of controllable variables		Optimum <i>in vitro</i> release rate, ($t_{50\%}$ sec.)
Friability, (% wt. loss)	Volume, ($\text{in}^3 \times 10$)	%Avicel®, X_1	%Starch, X_2	
0.30	0.220	20.5	11.9	70.08
	0.225	22.6	14.2	68.85
	0.230	28.7	19.3	67.48
0.50	0.220	12.6	15.4	46.10
	0.225	13.6	17.5	43.25
	0.230	15.8	21.9	38.12
0.70	0.220	3.2	16.2	27.13
	0.225	5.0	17.8	27.20
	0.230	10.5	23.4	26.50

또 X_1 과 X_2 는 ak 의 函數로 Fig. 8 과 같이 圖示함으로써 磨損度의 變更으로 因한 錠劑의 處方設定에 X_1 및 X_2 量의 任意調節이 可能하며 條件의 種類에 따라서 여러가지 Lagrange 解를 얻을 수 있고 이 때에도 感度分析은 매우 重要하다.

錠劑의 磨損度를 ak , 體積을 βk 라 하면 ak 와 βk 의 變化에 따라서 X^*_1 , X^*_2 및 $t^*_{50\%}$ 의 값이 定해진다.

Table V 에는 ak 및 βk 를 9 가지로 配合했을 경우 X^*_1 , X^*_2 및 $t^*_{50\%}$ 를 表示하였으며 Fig. 9 는 $t^*_{50\%}$ 를 ak 및 βk 의 函數로 하여 圖解한 것이다.

Fig. 9 에 依하면 ak 및 βk 를 調節함으로써 $t^*_{50\%}$ 를 定할 수 있으며 $ak=0.49$ 以上에서는 slope 가 緩慢하여 $t^*_{50\%}$ 의 改善에 큰 影響을 미치지 못하고 $\beta k=0.0225$ 근처에서는 전체적으로 큰 變化는 볼 수 없다.

尿中 50% 排泄速度(*in vivo* $t'_{50\%}$)—*In vitro* $t_{50\%}$ 와 *in vivo* 尿中排泄과의 關係는 直打法에 依한 錠劑로서는 本實驗에서 *in vitro* $t_{50\%}$ 値가 가장 높은 것이 220 초 근방이므로 *in vivo* 尿中排泄과 關聯시키는 것은 곤란하여 같은 處方으로 濕式打錠한 試料를 使用하였다.

Aluminum flufenamate 를 人體에 投與했을 때 50% 排泄되는 時間을 $t'_{50\%}$ 로 定하였으며 Table VI 에 表示하였다. Fig. 10 은 *in vitro* $t_{50\%}$ 와 *in vivo* $t'_{50\%}$ 의 相關關係를 圖示한 것으로 5%의 危險率로서 有意性이 있음을 確認하였다.

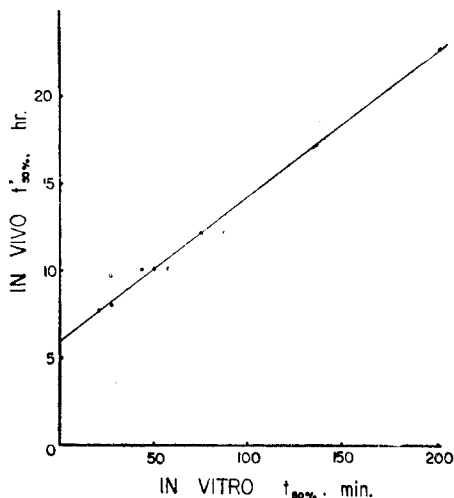
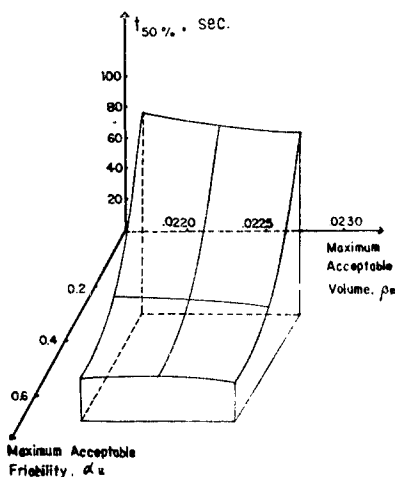


Fig. 9—Optimum $t_{50\%}$ as a function of restrictions on tablet friability and volume.

Fig. 10—Correlation of *in vivo* and *in vitro* release rate data.

Table VI—Results of urinary excretion studies for tablets containing various concentrations of Avicel® and starch.

Formulation No.	Urinary excretion rate, mean ($t'_{50\%}$) hr.	Standard deviation
Solution of drug	6.22	0.515
7	7.70	0.956
4	10.45	0.956
3	12.17	1.981
1	22.52	2.313

結 論

Aluminum flufenamate 를 主藥으로 하고 microcrystalline cellulose 및 澱粉을 各各 賦形劑로 하였을 때 錠劑의 硬度, *in vitro* 50% 放出速度, 磨損度 및 體積에 미치는 影響을 檢討하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 錠劑의 硬度, *in vitro* 50% 溶出速度, 磨損度 및 賦形劑와의 量相關係數는 危險率 5%로서 有意의이었다.

2. Sensitivity analysis 를 함으로써 應答域을 概測할 수 있으며 이는 錠劑設計의 最適領域을 찾는데 큰 役割을 하였고 錠劑의 平均體積 0.0225 in.³ 平均磨損度 0.49%를 維持하면서 *in vitro* 50% 溶出時間을 最少로 하는 microcrystalline cellulose 및 澱粉의 含量은 各各 13.7% 및 17.0%이었다.

3. Aluminum flufenamate 錠劑의 *in vitro* 50% 溶出速度和 尿中 50% 排泄速度와는 有意的인 相關性이 있었다.

本 研究를 遂行함에 있어서 指導하여 주신 圓光大學校 藥學大學 金在百博士에게 深甚한 感謝를 드리며 始終實驗에 協助하여준 東亞製藥株式會社 李祥義博士 및 閔信弘 博士에게 感謝하는 바이다.

아울러 computer 處理를 위하여 programming을 해주신 韓國科學技術研究所 電算部의 尹定老氏에게도 感謝하는바이다.

文 獻

1. H.A.Spang, *SIAM Rev.*, 4, 343 (1962)
2. A.H.Boas, *Chem. Eng.*, 70, 195 (1863)
3. H.Everett, *Oper. Res.*, 11, 399 (1963)
4. A.H.Boas, *Chem. Eng.*, 70, 95 (1963)
5. G.Reier, R.Cohh, S.Rock, and F.Wagenblast, *J. Pharm. Sci.*, 57, 660 (1968)
6. E.A.Holstius and H.G.Dekay, *ibid.*, 41, 505 (1952)
7. E.Marlowe and R.E.Shangraw, *ibid.*, 56, 498 (1967)
8. D.E.Fonner, Jr. J.R.Buck, and G.S.Banker, *ibid.*, 59, 1587 (1970)
9. E.G.E.Shafer and E.G.Engel, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 45, 114 (1956)
10. N.A.Lange "Handbook of Chemistry", 9th Ed., Handbook Publishers Sandusky, Ohio, 1956, p-1878, 1879.
11. H.C.Hamaker, *Statist. Neer.*, 16, 31(1962)
12. 田口, 新版實驗計劃法, 下(丸善), 1962, p-586
13. 安藤, 朝尾, 實驗計劃法演習(日科技連), 1968, p-188