

製劑設計와 製劑試驗

— 固形製劑를 中心으로 —

閱 信 弘

東亞製藥 研究部 次長

緒 論

醫藥品の 藥效再評價는 原料自體 및 製劑에 있어서 藥物이 갖고 있는 藥理作用에 依하여 그 效能의 範圍를 規定하는 狹意의 藥效再評價에서 製劑條件에 따른 藥物의 效率追試에로 점차 擴大되어 가고 있다.

이것은 製劑方法에 따라 藥作用의 發現에 影響을 미칠 수 있는 因子가 많으며 特히 藥物이 藥物療法上 重要한 支障을 超來할 수 있는 抗痙攣劑, 抗炎症劑, 抗凝固劑, 催眠鎮靜劑, Hormone劑, 強心利尿劑 等に 있어서는 生體內效率과 關聯하여 製劑設計에 따라서 현저한 藥作用의 差異를 나타내고 劑型에 따라서는 有効性, 無効性의 問題까지 論難이 되고 있기 때문이다.

따라서 製劑設計와 製劑試驗에서의 化學的等價性(Chemical equivalence)에만 만족할 수는 없고 化學等價性이 治療的等價性(therapeutic equivalence)에 그대로 이어질 수 있는 條件의 追求, 나아가서는 生體內效率을 向上시킬 수 있는 製劑條件을 中心으로 檢討되어야 할 것이며 生體內投與以前의 劑型으로서의 安定性を 갖추어야 하고 生體內에서의 吸收, 代謝, 排泄의 最適化를 必要로 하고 있다.

醫藥品の 生體內效率에 基礎를 둔 製劑設計와 評價는 生體에 가장 類似한 狀態에서 이루어져야 하기 때문에 物理藥劑學의 도움을 빌어 生物藥劑學에서 다루어져야 한다.

그러나 試驗條件의 번잡성과 難點은 *in vitro*와 *in vivo*의 相關性을 찾게되며 이의 有意性은 藥物의 種類 및 試驗個體에 따라 다르나 *in vitro* 試驗은 아직도 가장 많이 利用되고 있다.

本 symposium에서는 固形製劑, 特히 錠劑, capsule劑의 物理藥劑學的인 製劑設計를 中

心으로 比較的 製劑試驗法으로 生體內效率과 連關性이 있다고 報告되고 있는 溶出試驗에 關해서 說明하기로 한다.

製劑設計

醫藥品 製劑設計에서의 問題點들은 溶液, 粉末, 分散系의 物理化學, 藥物의 安定化 등이 研究對象이 되고 化合物의 種類, 物性, 添加劑, 製造方法이 여기에 屬한다. 이와같은 要因들의 影響은 劑型에 따라서 各各 달라진다.

固形製劑에서는 製劑로서의 物理·化學的 安定化의 最適化, 體內에서의 吸收, 代謝, 排泄의 最適化가 이루어져야 하며 固形藥品の 溶出速度는 崩解度와는 별도로 가장 重要한 問題이다.

最適條件을 求하는 것은 一般統計處理에 依하여 解를 算出할 수 있으나 時間, 經費, 勞力을 短縮시킬려는 試圖는 最適化 方法의 選擇에 左右된다.

1970年 Fonner 等¹⁾은 錠劑製造에 있어서 Lagrange 函數^{2,3)}를 利用하여 最適化를 試圖하였다. 이 方法은 最小의 實驗으로 最適領域 뿐아니라 最適點을 바로 求할 수 있고 等 혹은 不等制約條件의 問題를 取扱할 수 있으며 非線型函數도 쉽게 풀 수 있는 長點을 가지고 있다. 錠劑製造의 最適化는 錠劑의 硬度, 體質, 磨損度의 最適化와 특히 錠劑의 溶出度를 *in vivo*의 排泄速度와 連關시켜 溶出度를 最適化하여 效率을 增加시키기 위한 製劑化를 試圖하였다.

即 獨立變數 x 에 對한 從屬變數를 y 라고 할때

$$y_i = f(x_i) \quad i = 1, 2, 3, \dots, n$$

로 y 는 x 의 函數로 表示되며

獨立變數에 다음과 같은 制約條件을 준다면

$$g_j(x_i) = \alpha_j \quad j = 1, 2, 3, \dots, p \leq n$$

$$g_j(x_i) \geq \alpha_j \quad j = p+1, \dots, m$$

와 같은 等 혹은 不等式이 된다.

上記의 不等式은 slack 變數, q ,를 넣어서

$$g_j(x_i - q_j^2) = \alpha_j \quad j = p+1, \dots, m$$

이 되며 여기에 Lagrange multiplier를 使用하여 다음과 같은 Lagrange 函數를 만들수 있다.

$$F = f(x_i) + \sum_{j=1}^p \lambda_j [g_j(x_i) - \alpha_j] + \sum_{j=p+1}^m \lambda_j [g_j(x_i) - q_j^2 - \alpha_j]$$

이 式을 適當한 方法에 依하여 풀면 變數 x 의 解를 求할 수 있다.

실제로 Lagrange法은 重回歸分析에 依한 多項式을 包含하는 constrained optimization

에 利用된다.

Fonner 等은 phenylpropanol amine hydrochloride를 主藥으로 하여 아래와 같은 處方을 設定하여 賦形劑量의 最適條件을 求하였다.

Px

Phenylpropanolamine hydrochloride	50mg
Dicalcium phosphate dihydrate	q. s.
Corn starch	1~41%
Stearic acid	5~45%

total weight 400mg

이때 實驗條件은 9가지를 擇하였으며 從屬變數로서 錠劑의 硬度, 磨損度, 體積 및 *in vitro* t50%를 求하였다.

Table I에서 얻은 數值로 回歸 model을 作成하여 Table II와 같은 重回歸分析을 하여 各各의 回歸係數를 求한다음 實驗值로부터 錠劑의 平均體積 0.027in.³) 以內, 平均磨損度 2.72% 以內에서 *in vitro* 溶出時間은 最小로 하는 條件은

$$y_2 = f_2(x_1, x_2)$$

$$5 \leq x_1 \leq 45$$

$$1 \leq x_2 \leq 41$$

$$y_3 = f_3(x_1, x_2) \leq 2.72$$

$$y_4 = f_4(x_1, x_2) \leq 0.027$$

와 같은 制約條件下에서

$$\text{In } y_2 = B_{20} + B_{21}x_1 + B_{22}x_2 + B_{25}x_1x_2 + B_{26}x_1x_2^2 + B_{28}x_1^2x_2^2$$

를 最小로 하는 것이다.

이때 같은 方法으로 磨損度 및 體積에 대해서도 多項式을 만들어 Lagrange 函數를 만들면 다음과 같다.

$$F = B_{20} + B_{21}X_1 + B_{22}X_2 + B_{25}X_1X_2 + B_{26}X_1X_2^2 + B_{28}X_1^2X_2^2 + \lambda_1(B_{30} + B_{32}X_2 + B_{33}X_1^2 + B_{35}X_1X_2 + B_{36}X_1X_2^2 + B_{37}X_1^2X_2 + B_{38}X_1^2X_2^2 + q_1^2 - 4,000) + \lambda_2(B_{40} + B_{41}X_1 + B_{42}X_2 + B_{43}X_1^2 + B_{45}X_1X_2 + B_{46}X_1X_2^2 + B_{48}X_1^2X_2^2 + q_2^2 - 2.70)$$

上記 式을 computer 等に 依해서 x_1 및 x_2 의 量을 求한다.

Fig. 1 및 Fig. 2는 이 解을 圖示한 것이다.

물론 *in vitro* 溶出時間과 *in vivo*의 挑泄關係는 實驗에 依하여 相關性이 있음을 確認하였다.

固形製劑에 있어서 이와같은 實驗法의 適用은 비단 錠劑 뿐 아니라 capsule 劑等⁴⁾에 있어서도 粉末의 流動性, 粒子度, 賦形劑量, capsule 充填速度, capsule 크기, 粒子의 體積을 最適化 할 수 있다.

Table I. Effect of stearic acid and starch concentration on certain physical and chemical properties of the tablets (data from Fonner et. al.)

Stearic Acid, X_1	Percentage of Starch (X_2)											
	1				21				41			
	Response Variables				Response Variables				Response Variables			
	y_1^a	y_2^b	y_3^c	$y_4^d \times 10^3$	y_1	y_2	y_3	$y_4 \times 10^3$	y_1	y_2	y_3	$y_4 \times 10^3$
5	11.7	52.5	4.49	2.36	5.4	15.0	13.12	2.53	1.5	5.1	40.03	2.72
	12.0	44.3	4.68	2.37	4.0	14.2	13.71	2.56	1.3	5.4	47.20	2.72
	10.8	47.9	4.43	2.37	4.4	15.7	15.07	2.56	1.3	5.9	41.21	2.69
	10.2	56.3	5.28	2.38	4.2	17.3	15.88	2.54	1.0	1.0	47.92	2.69
	9.5	51.0	4.33	2.37	5.8	35.8	14.80	2.55	2.5	5.4	42.74	2.70
Mean	10.8	50.4	4.64	2.37	4.8	15.6	14.52	2.55	1.5	5.6	41.82	2.70
SD	1.04	4.56	0.378	0.005	0.79	1.15	1.102	0.012	0.71	0.38	3.498	0.010
25	15.0	118.0	1.13	2.52	11.0	27.2	1.55	2.67	6.5	12.5	4.74	2.82
	16.2	141.9	0.99	2.53	9.5	25.2	1.69	2.66	5.4	11.8	5.03	2.85
	16.4	123.5	1.10	2.53	9.8	23.2	1.48	2.66	6.7	13.5	5.17	2.84
	14.6	116.0	1.21	2.53	10.3	28.3	1.78	2.66	6.4	12.0	4.79	2.81
	15.5	123.0	1.09	2.53	11.2	24.0	1.64	2.64	7.2	11.1	5.75	2.83
Mean	15.5	124.5	1.10	2.53	10.4	25.6	1.63	2.66	6.4	12.2	5.10	2.83
SD	0.77	10.25	0.080	0.001	0.74	2.14	0.115	0.010	0.61	0.89	0.406	0.013
45	17.1	300.0	0.08	2.73	13.5	36.2	0.49	2.86	9.8	19.6	0.88	3.00
	17.7	270.0	0.08	2.74	13.0	39.2	0.45	2.87	9.2	18.2	0.95	3.01
	17.8	324.0	0.10	2.73	13.1	43.1	0.40	2.85	9.8	20.7	0.79	2.99
	17.8	285.0	1.10	2.71	13.0	38.4	0.38	2.86	10.2	19.8	0.84	2.97
	16.1	281.0	0.08	2.73	12.8	41.7	0.38	2.86	11.0	21.7	0.74	2.97
Mean	17.3	292.0	0.09	2.73	13.1	39.7	0.42	2.86	10.0	20.0	0.84	2.99
SD	0.73	20.88	0.011	0.008	0.64	2.73	0.049	0.005	0.66	1.32	0.081	0.016

^a The y_1 is tablet hardness in Pfizer kilogram units. ^b The y_2 is *in vitro* release rate as measured by time in minutes for 50% of the drug to be in solution (t_{50} %). ^c The y_3 is tablet friability as measured by percentage weight loss. ^d The y_4 is tablet volume in cubic inches.

Table II. Results of multiple regression analyses^a (data from Fonner et. al.)

Coefficients and trend Components	Trend component name	Regression coefficient value			
		Tablet candness, y_1	<i>In Vitro</i> t_{50} -, $\ln y_2^b$	Tablet friability, $\ln y_3 + 3.0^b$	Table volume, $y_4 \times 10^2$
B_{10}	y-Intercept	0.96089×10^1	0.37657×10^1	$0.45164 \times 10_0$	0.23441×10^1
$B_{11}X_1$	Linear in X_1	0.31689×10^0	0.45581×10^{-1}	0.0	0.49647×10^{-2}
$B_{12}X_2$	Linear in X_2	-0.33759×10^0	-0.55720×10^{-1}	0.72057×10^{-1}	0.83571×10^{-2}
$B_{13}X_1^2$	Quadratic in X_1	-0.29915×10^{-2}	0.0	-0.20254×10^{-2}	0.79259×10^{-4}
$B_{14}X_2^2$	Quadratic in X_2	0.21832×10^{-2}	0.0	0.0	0.0
$B_{15}X_1X_2$	Linear \times linear interaction	0.12626×10^{-2}	-0.17935×10^{-2}	-0.77965×10^{-2}	-0.52103×10^{-4}
$B_{16}X_1X_2^2$	Linear \times quadratic interaction	0.0	0.45949×10^{-4}	0.11249×10^{-2}	0.11770×10^{-5}
$B_{17}X_1^2X_2$	Quadratic \times linear interaction	0.0	0.0	0.18878×10^{-2}	0.0
$B_{18}X_1^2X_2^2$	Quadratic \times quadratic interaction	0.0	-0.20698×10^{-6}	-0.30361×10^{-5}	-0.19681×10^{-7}
multiple correlation coefficient		0.9899	0.9982	0.9975	0.9983

^a These analyses were performed on a polynomial of the form $y_i = B_{10} + B_{11}X_1 + B_{12}X_2 + B_{13}X_1^2 + B_{14}X_2^2 + B_{15}X_1X_2 + B_{16}X_1X_2^2 + B_{17}X_1^2X_2 + B_{18}X_1^2X_2^2$, where $i=1, 2, 3,$ and 4. ^b Since the logarithmic transformation was applied to *in vitro* t_{50} % and tablet friability data to stabilize the variances, trend and regression analyses were performed on the transformed data.

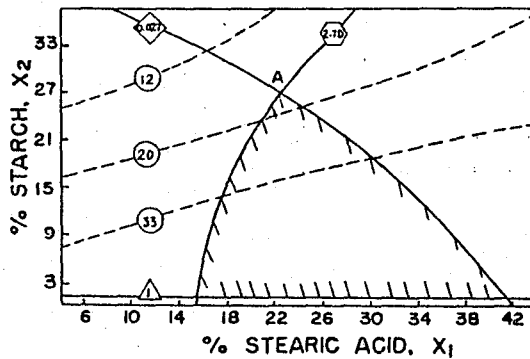


Fig. 1. Graphical analysis of constrained optimization problem key: ○, *in vitro* t_{50} % (minute); ◇, volume (cubic in); ◻, hardness (kilogram); and △, percent starch. (Data from Fonner et. al. 1970)

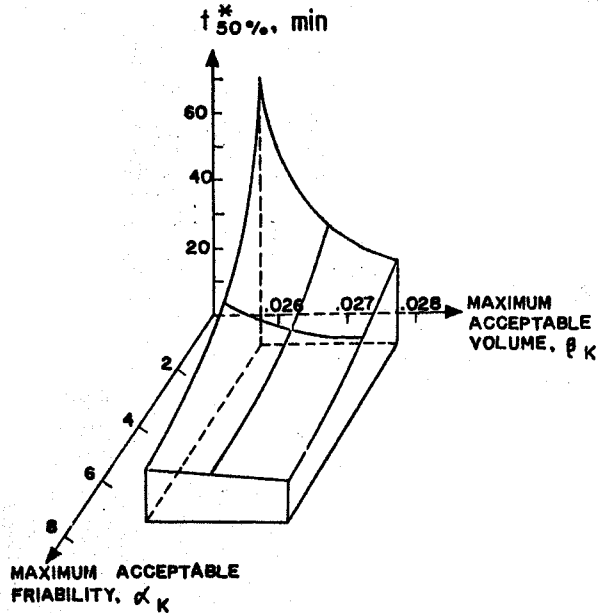


Fig. 2. Optimum $t_{50\%}$ as a function of restriction on tablet friability and volume (data from Fonner et. al. 1970)

製劑試驗

劑型中에서도 液劑, 注射劑 등은 그의 安定性이 維持되면 藥物의 性狀이 完全히 溶解되어 있으므로 固形製劑에 比해서 有効性은 어느정도 確保된 셈이다. 그러나 固形製劑는 主藥이 溶解되어 吸收되어야 한다.

溶出이 빠르다고 吸收過程도 빠른 것으로 斷定할 수는 없으며 反對로 溶出이 느리다고 吸收가 반드시 느린 것으로 보기는 어려워 比例的인 相關關係를 認定할 수는 없으나 이제까지의 溶出試驗結果로 보아 溶出速度는 in vitro 資料로서 in vivo의 效果를 類推할 수 있음을 많은 報文에 依해서 확인되었다⁵⁾.

固體의 溶解速度式은 擴散이 律速段階인 溶解狀態에서 1897년에 Noyes-Whitney⁶⁾가 benzoic acid의 圓筒體를 浸漬시켜 다음과 같은 式을 유도하였다.

$$dc/dt = k(c_s - c)$$

但 c_s : 固體의 溶解度 c : t 時間後의 濃度 k : 速度定數

이때 表面積 s 를 考慮하면

$$dc/dt = k's(c_s - c)$$

이 된다.

그後 Hixon-Crowell⁷⁾은 上記 式에서 濃度差가 거의 一定한 狀態에서는 다음과 같은 Cube root rule이 適用됨을 發見하였다.

$$FN^{1/3}_t = W_0^{1/3} - W^{1/3}$$

但 $w_0 : t=0$ 일때의 重量

$w : t=t$ 일때의 重量

물론 固體의 溶解過程에서 界面反應過程이 律速段階인 경우, 또는 擴散反應과 界面反應이 律速段階인 경우에는 溶解速度式이 약간씩 變形되나 그 母體는 noyes-whitney 式이다.

藥物の 溶出速度에 影響을 주는 因子로서는 粒子度, 溶解度 등의 粒子의 物理化學의 特性, pH, Ion強度, 溫度, 攪拌條件 등의 全反應系의 變化, 結合劑, 崩解劑, 滑劑 등의 製造方法에 依한 添加劑, 製造工程을 들 수 있다.

이중에서 全反應系의 變化는 生體內에서는 어느정도 固定되어 있다. 參考로 錠劑, Capsule劑에 있어서 溶解度에 影響을 주는 要因을 보면 Table III과 같다.

Table III. Factors affecting rate of dissolution of drugs from capsules and tablets *in vitro* and *in vivo* (from Wagner, 1971)

<p>I. Environmental factors during dissolution</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Intensity of agitation, rate and type of flow of fluids and geometrical factors. 2. Concentration gradient, <i>i.e.</i>, the difference in concentration between the solubility of the drug in the dissolution medium and the average concentration in the bulk fluid. 3. Composition of the dissolution medium. The pH, ionic strength, viscosity, surface tension, etc., are all important and are determined by the composition of the medium. 4. Temperature of dissolution medium. <p>II. Factors related to the physico-chemical properties of the drug.</p> <p>A. Factors affecting solubility.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Polymorphism 2. Amorphous state and solvation 3. Free acid, free base or salt form 4. Complexation, solid solutions and eutectics 5. Particle size 6. Surfactants <p>B. Factors affecting surface area available for dissolution</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Particle size 2. Manufacturing variables <p>III. Factors Related to the composition and method of manufacture</p> <p>A. Tablets</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Amount and type of diluent or filler and other adjuvants such as neutral salts 2. Type of tablet manufacture employed 3. Granule size and size distribution 4. Amount and type of disintegrant and method of incorporating it 5. Amount and type of surfactant (if any) and method of incorporating it 6. Compressional force and speed of compression. <p>B. Capsules</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Amount and type of diluent or filler and other adjuvants such as neutral salts 2. Method used to reduce bulk (<i>e.g.</i>, granulating or slugging) 3. Granule or powder size and size distribution 4. Amount and type of lubricant and method of incorporating it 5. Amount and type of surfactant (if any) and method of incorporating it 6. The "pressure" applied during filling 7. Composition and properties of the capsule shell <p>IV. Environmental factors involved with dosage forms</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Humidity during manufacture 2. Storage conditions for dosage forms 3. Age of dosage forms
--	--

有効成分의 溶出速度는 錠劑나 Capsule 劑에 있어서 賦形劑의 잘못 선택이나 主藥의 粒子가 작아도 處方設정이 잘못되었을 때에는 원하는 溶出速度를 얻을 수 없다. 錠劑製造나 Capsule 充填時에 滑劑에 依한 疎水性, 粒子表面에의 空氣의 吸着, 表面起電力⁸⁻¹¹⁾ 등은 微細粒子일지라도 오히려 큰 粒子보다 溶出速度가 더느리므로 粒子와 賦形劑의 特性은 考慮되어야 한다.

Table IV. Dissolution test of drugs

Antibiotics	Triamcinolone acetonide ⁶⁶⁾
Chloramphenicol ²⁻¹⁶⁾	Diethyl stilbesterol ^{35) 38) 67)}
Tetracycline ¹⁶⁾	Ethinylestradiol ³⁵⁾
Griseofulvin ¹⁷⁻²⁵⁾	Dienosterol ¹⁹⁾
Penicillin ²⁶⁻²⁷⁾	Hormones
Ampicillin ²⁸⁾	Hexesterol ¹⁹⁾
Erythromycin ²⁹⁾	Testosterone ⁶⁸⁾
Cardio vascular Drugs & diuretics	Fluprednisolone ⁶⁹⁾
Hydrochlorothiazide ¹³⁾	Hypnotics and Sedatives
Spironolactone ³⁰⁾	Barbital
Digoxin ³¹⁻³⁴⁾	Phenobarbital ^{35) 53) 70)}
Digitoxine ³⁵⁾	Amobarbital ⁷¹⁾
Sulfadruugs	Glutethimide ²⁰⁾
Sulfadiazine ³⁶⁻³⁸⁾	Meprobamate ⁷²⁾
Sulfathiazole ³⁹⁻⁴⁰⁾	Chlordiazepoxide ⁷³⁾
Sulfamethazine ⁴¹⁾	Chemotherapeutics
Sulfathiazide ¹³⁾	Nitrofurantion ⁷⁴⁾
Sulfamethoxydiazine ⁴²⁾	Nalidixic acid ⁷⁵⁾
Anti-inflammatory drugs & analgesics	Antidiabetics
Aspirin ^{13) 43-50)}	Tolbutamide ⁷⁶⁻⁷⁸⁾
Salicylamide ^{49) 51-52)}	Antihistamines
Phenacetine ^{53) 73)}	Diphenylhydramine ⁷²⁾
Acetaminophen ⁵⁴⁻⁵⁸⁾	Tripelennamine ⁷⁹⁾
Indomethacin ¹³⁾	The others
Phenylbutazone ³⁵⁾	Amphetamine ⁶⁰⁾
Mefenamic acid ⁹⁾	Orcinine ⁸¹⁾
Anticoagulants	Cholesterol ⁸²⁾
Warfarin ⁵⁶⁻⁵⁷⁾	Levodopa ⁶⁵⁾
Coumarin ³⁵⁾	Chlorpromazine ⁸³⁾
Hormones	Reserpine ^{13) 33)}
Prednisone ^{5, 59)}	Cithium Carbonate ⁸⁴⁾
Prednisolone ⁶⁰⁻⁶¹⁾	Diazoxide ⁸⁵⁾
Methyl Prednisolone ^{43) 62-63)}	PVP ⁸⁶⁾
Hydrocortisone ^{35) 64-65)}	

固形製劑에서의 藥物의 溶出은 崩解度測定에 依해서 間接的으로 確認하였으나 差異가 큰 것으로 判明되어 溶出試驗은 藥物에 따라서는 必學的인 試驗項目으로 되고 있다. 溶出試驗이 論議된 根本原因은 藥物의 効率が 同一含量의 製劑에서도 다르게 나타나며 特히 生體內 効率が 問題가 되고 있는

- 1) 藥物療法上 重要한 支障을 超來할 수 있는 藥物
- 2) 比較的 물에 難溶性의 藥物로 消化管으로부터 吸收速度가 變動되기 쉬운 藥物
- 3) 有効量과 中毒量의 範圍가 좁은 藥物
- 4) 治療上 有効性에 關해서 論議되는 藥物

等은 生體內 効率が 溶出速度의 變化에 따라서 銳敏하게 달라지기 때문에 溶出試驗이 一次的으로 檢討되어야 한다. Table IV는 溶出試驗이 報告되고 있는 藥物을 나타낸 것이다.

Tetracycline:

Nelson¹⁶⁾이 4種의 tetracycline 製劑를 200mg씩 人體에 投與하여 挑泄量과 *in vitro* 溶出速度와를 比較한 實驗은 Table V와 같다. 重曹 200mg 정도 同時에 투여하였다.

Table V. Rank order correlation of urinary excretion of tetracycline hydrochloride activity in man with *in vitro* rate of dissolution (data from Nelson, 1959)

Form	No. subjects	Average amount(mg) excreted to time indicated			<i>In vitro</i> rate of dissolution (mg/cm ² /hr.)		
		1 hr.	2 hr.	3 hr.	Gastric fluid	Neutral intestinal fluid	Alkaline intestinal fluid
Tetracycline	10 ^a	0.2	1.5	3.3	2.6	<.001	<.001
Tetracycline phenolsulfonphthaleinate	10 ^a	0.5	3.5	7.7	0.12	0.09	3.0
Tetracycline sodium hexa-metaphosphate complex	6 ^b	1.1	5.3	10.4	6.1	1.7	26.
Tetracycline hydrochloride	6 ^b	3.0	12.0	20.4	4.1	7.8	38.

^a- Same 10 subjects

^b- Same 6 subjects, with were included in the panel of 10 subjects above.

Tolbutamide:

Wagner 등은 tolbutamine의 市販經口製劑 3種 및 2種의 tolbutamide鹽을 使用하여 *in vitro* 溶出과 血糖低下作用을 調査한 결과 溶出速度가 클수록 血糖低下能도 큰것을 發見하였으며 Nelson 등⁷⁹⁾도 이와 비슷한 實驗을 하여 sodium salt, 2-amino-2-methyl-1-propanol salt 및 유리산은 尿中排泄 및 血糖低下作用이 *in vitro* 溶出速度에 比例함을 發見하였다.

그러나 tolbutamide의 1-amino-2-propanol鹽은 이와는 다른 結果를 나타내었다.

Table VI는 이 결과를 Table로 나타낸 것이다.

Table VI. The average differences in blood sugar in the 0-1 hour and 0-2 hour periods in 23 normal volunteers after single oral doses of 1 gram equivalent of tolbutamide and the *in vitro* rates of dissolution from the disks by the hanging pellet method (from Nelson *et. al.*, 1962)

Form of tolbutamide	Difference in blood sugar level (mg%) in 23 normal volunteers				In vitro rate of dissolution by hanging pellet method (mg tolbutamide/cm ² /hr.)	
	0-2 Hour		0-2 Hour		pH 7.2	
	Ave.	S.E. ^a	Ave.	S.E.	0.1 N HCl.	Tris buffer
1-Amino-2-propanol salt	27.2	1.8	17.0	1.0	207	280
Sodium salt	19.1	2.3	23.7	1.8	1069	868
2-Amino-2-methol-1-propanol salt	16.0	1.5	20.0	1.2	0.28	14
Tolbutamide (acid)	5.2	1.3	7.0	1.1	0.21	3.1

^a- S.E. Standard error of the average

Ampicillin:

Ampicillin 製劑는 3水和物과 無水物の 2種이었다. 1968년에 poole²⁸⁾ 등은 capsule 및 suspension으로 ampicillin 250mg을 개와 사람에게 投與한후 30分, 1, 2, 4, 6시간 후에 採血하여 血中濃度를 測定한 結果 無水物の *in vitro* 溶出度는 3水和物에 比해서 빠르며 血中濃度도 無水物이 相對的으로 큰것을 確認하였다. (Table VII)

Table VII. Areas under serum concentration curves in dogs and man and *in vitro* T₅₀ values for ampicillin in Anhydrous and trihydrate forms (data of Poole *et. al.*, 1968)

Form of ampicillin	Area(cm ²) under serum concentration curve				in Vitro	
	Dog studies		Human studies		T ₅₀ %(mins.) for capsules	Aqueous solubility at 37°(mg/ml)
	suspension	capsules	suspension	capsules		
Anhydrous	152.5	100.2	143.5	127.8	7.5	10
Trihydrate	95.0	77.5	119.5	109.0	45	8

Acetyl salicylic acid:

Acetyl salicylic acid⁴³⁾ 0.65g을 錠劑로 만들어 물 100ml와 함께 아침 食前服用한후 1시간후에 尿中에 排泄된 salicylate를 12人을 實驗對象으로 考察하였다.

3種類의 市販 acetyl salicylic acid 錠劑의 溶出度는 0.1N HCl 溶液(37°C)에서 測定하였다.

Table VIII는 이를 나타낸 것으로 역시 *in vitro*의 溶出速度가 빠를수록 尿中排泄量도 增加함을 볼 수 있다.

Table VIII. Milligrams of apparent salicylate excreted in the urine in one hour and amounts of aspirin in solution in 10 minutes (data of Levy, *et al.*, 1961)

Dosage form	Mg apparent salicylate excreted in urine in one hour			Amount of aspirin in solution in 10 mins. <i>in vitro</i> ^a
	Arithmetic mean	Geometric mean	Range	
C. T. ASA (Brand A)	12.5	11.5	4.23 to 17.1	257
C. T. ASA (Brand B)	14.6	12.5	3.93 to 28.3	313
Buffered tablets	17.2	15.8	6.11 to 28.4	411
ASA Solution	22.3	20.9	8.61 to 41.8	

^a - Estimated from Figure 2 of Levy, *et al.* (1961)**

Griseofulvin:

4種의 griseofulvin 製劑²³⁾ 50mg을 사람에게 1回療法으로 投與하고 3種은 同量을 1日 1回 7日間 投與했을 때의 血中濃度와 이 溶出度를 人工腸液에서 60分間 試驗한 結果는 Table IX와 같다. 이것을 圖示하면 single dose 및 multiple dose 모두 *in vitro* $t_{50}\%$ 에서의 griseofulvin 溶出量의 對數와 平均血中濃度는 直線關係에 있음을 나타내었다.

Table IX. Mean plasma levels after single and multiple doses of 500 mg of griseofulvin administered to human subjects in six different preparations and correlation with *in vitro* dissolution rate results

Griseofulvin preparation	Mean plasma level ($\mu\text{g/ml}$) in man		Mg dissolved in 30 mins. ^a	in vitro data	
	Single dose	Multiple dose		$T^{50}\%$ (mins.)	100/ $T^{50}\%$
1	1.02	—	97	8.5	11.8
5	—	1.65	94	9.5	10.5
4	0.93	—	55	21.8	4.58
2	0.83	1.50	50	28.5	3.51
3	0.74	—	35	55.0	1.82
6	—	1.42	33	81.0	1.23

^a - Data of symchowicz and Katchen (1968)

^b - Estimated by J.G. Wagner from linear logarithmic-probability plot of percent dissolved (on probability axis) versus time (on logarithmic axis)

*in vitro*에서의 溶出 試驗은 測定裝置, 攪拌條件, medium 種類에 따라서 달라지므로 아직까지 統一性을 찾기는 어려우나 USP X VIII 및 NF X VIII부터는 試驗方法이 規定되어 있으며 USP XIX 및 NF XIV에 記載되어 있는 溶出試驗藥物을 보면 Table X 및 Table XI과 같다.

Table X. Dissolution test (USP XIX)

Drugs	Release time min. (t ₆₀ %)	Medium	R. P. M	Temp. (°C)
Hydrochlorothiazide tab.	30	HCl (1 : 100)	150	37±0.5
Meprobamate tab.	30	H ₂ O(deaerated)	100	"
Prednisone tab.	20	"	"	"
Prednisolone tab.	20	"	"	"
Sulfisoxazole tab.	30	HCl (1 : 12.5)	"	"
Toloutamide tab.	30	Trihydroxymethyl aminomethane (1 : 40) pH 7.2	"	"
Phenylbutazone tab	30	Simulated intestinal fluid T. S. (without enzyme)	"	"
Lithium carbonate cap.	30	H ₂ O (deaerated)	"	"

Table XI. Dissolution test (NF XIV)

Drugs	Release time min.	Medium	R. P. M.	Temp. (°C)
Acetohexamide tab.	15% 20 30% 40 50% 60	Buffer (pH7.6)	100	37±0.5
Methandrostenolone tab.	50% 45	Polysorbate 20(1 : 1000)	"	"
Methylprednisolone tab.	50% 30	H ₂ O	"	"
Sulfamthoxazole tab.	50% 20	HCl (7 : 100)	"	"
Methaqualone tab.	70% 20	HCl (1 : 2000)	"	"
Methaqualone HCl cap.	60% 60	"	"	"
Thiothixene cap.	80% 10	NaCl, HCl, H ₂ O (2 : 7 : 1000)	"	"

結 論

固形製劑, 特히錠劑, 坎셀劑에 있어서 藥效再評價에 關聯하여 物理藥劑學的인 製劑設計를 中心으로 溶出試驗에 關하여 報告하였다.

1. 藥劑學에서의 藥效再評價는 製劑法の 向上에 依한 效率의 增加에 있다.
2. Lagrange 函數를 利用한 最適化法은 固形製劑의 設計法으로서는 가장 適當한 方法으로 思料된다.
3. 固形製劑試驗에 있어서 *in vivo*와 聯關시킨 *in vivo*의 溶出速度는 安定性和 함께 우선적으로 考慮되어야 한다.

文 獻

- 1) D.E. Fonner Jr., J.R. Buck and G.S. Banker, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1587 (1970)
- 2) H. Everett, III, *Oper. Res.*, **11**, 399 (1963)
- 3) A.H. Boas., *Chem. Eng.*, **70**, 95 (1963)
- 4) G.Reier, R. Cohn, S, Rock and F. Wagenblast, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 660 (1968)
- 5) J.G. Wagner, *Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics* 1st Ed., Drug Intelligence p-125(1971)
- 6) A.A. Noyes and W.R. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.*, **19**, 930 (1897)
- 7) A.W. Hixon and J.H. Crowell, *Ind. Eng. Chem.*, **23** 931, (1931)
- 8) G. Levy, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1039 (1963)
- 9) G. Levy, J.M. Antkowiak., J.A. Procknal and D.C. White, *ibid.*, **52**, 1047 (1963)
- 10) G. Levy and R.H. Gmutow, *ibid.*, **52**, 1139 (1967)
- 11) W.A. Strickland Jr., E. Nelson, L.W. Busse and T. Higuchi, *ibid.*, **45**, 51 (1956)
- 12) K. Sekiguchi, N. Obi, and Y. Useda, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 134 (1964)
- 13) D.C. monkhouse and J.L. Lach, *J. Pharm. Sci.*, **61.**, 1430 (1972)
- 14) A.J. Aguiar, L.M. Wheeler, S. Fusari and J.E. Zelmer, *ibid.*, **57**, 1844 (1968)
- 15) A.J. Aguiar and J.E. Zelmer, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 983 (1969)
- 16) E. Nelson, *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, **48**, 96 (1959)
- 17) R.M. Alkinson, *Nature*, **193**, 588 (1962)
- 18) M.S. Vora, A.J. Zimmer and P.V. Many, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 487 (1964)
- 19) T. Bates, S-L, Lin and M. Gibaldi, *ibid.*, **56**, 1492 (1967)
- 20) S-L Lin, J. menig and L. Lachman, *ibid.*, **57**, 2143 (1966)
- 21) A.H. Goldberg, M. Gibaldi and J.L. Kang, *ibid.*, **55**, 487 (1966)
- 22) M. Mayersohn and M. Gibaldi, *ibid.*, **55**, 1323 (1966)
- 23) S. Symchowicz and B. Katchen, *ibid.*, **57**, 1383 (1968)
- 24) I. Ullah and D.E. Cadwallader, *ibid.*, **60**, 230 (1971)
- 25) W-L Chiou and S. Riegelman, *ibid.*, **58**, 1505 (1969)
- 26) J.W. Poole and C.K. Bahl, *ibid.*, **59**, 1265 (1970)
- 27) B.E. Ballard, *ibid.*, **55**, 515 (1966)
- 28) J.W. Poole and C.K. Bahl, *ibid.*, **57**, 1945 (1968)
- 29) E. Nelson, *Chem. Pharm. Bull.* **10**, 1099 (1962)
- 30) G. Levy, *Lancet*, *October*6, **723** (1962)
- 31) J. Lindenbaum, V.P. Bulter Jr., J.E. Murphy and R.M. Cresswell, *Lancet.*, **1**, 1215 (1973)
- 32) B.F. Johnson, H. Greer, J. McCrerie, C. Bye and A. Fowle, *ibid.*, **1**, 1473 (1973)
- 33) A.A. Beckett and D.A. Cowan, *Pharm. J.*, **211**, 111 (1973)
- 34) E.J. Fraser, R.H. Leach, J.W. Poston, A.M. Bold, L.S. Culank and A.B. Lipede, *J. Pharm. Pharmacol.*, **25**, 968 (1973)
- 35) F.S. Hom and J.J. Miskel, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 827 (1970)

- 36) J.G. Reinhold, *Am. J. Med. Sci.*, **210**, 141 (1945)
- 37) H. Nogami, T. Nagai and A. Susuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 329 (1966)
- 38) H. Nogami T. Nagai and A. Susuki, *ibid.*, **14**, 339 (1966)
- 39) J. Piccolo and R. Tawashi, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 59 (1971)
- 40) G. Milosovich, *ibid.*, **53**, 484 (1964)
- 41) R.N. Nasipuri and S.A.H. Khalil, *ibid.*, **62**, 473 (1973)
- 42) G.P. Bettinetti, F. Giordano and A. Lamanna, *Frarmaco, Ed. Prat.*, **28**, 330 (1973),
Through Chem. Abstr., **79**, 70154h (1973)
- 43) G. Levy and J.A. Procknal, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 656 (1964)
- 44) R.V. Griffiths and A.G. Mitchell, *ibid.*, **60**, 267 (1971)
- 45) G. Levy and L.E. Hollister, *ibid.*, **54**, 1121 (1965)
- 46) G. Levy, J.R. Leonards and J.A. Procknal, *ibid.*, **54**, 1719 (1965)
- 47) L. Levy, J.R. Leonards and J.A. Procknal, *ibid.*, **56**, 1367 (1967)
- 48) H. Weintraub and M. Gibaldi, *ibid.*, **58**, 1368 (1969)
- 49) K.A. Javaid and D.E. Cadwallader, *ibid.*, **61**, 1370 (1972)
- 50) M. Gibald, and H. Weintraub, *ibid.*, **59**, 725 (1970)
- 51) A.H. Goldberg, M. Gibaldi, J.L. Kanig and J. Shanker, *ibid.*, **54**, 1722 (1965)
- 52) C.D. Shively and D.O. Kildsig, *ibid.*, **61** 1959 (1972)
- 53) P. Finholt and S. Solvang, *ibid.*, **57**, 1322 (1966)
- 54) G.L. Mattok, I.J. McGilveray and C.A. Mainville, *ibid.*, **60**, 561 (1971)
- 55) A.H. Goldberg, M. Gibaldi and J.L. Kanig, *ibid.*, **55**, 482 (1966)
- 56) R.A. Oreilly, E. Nelson and G. Levy, *ibid.*, **55**, 435 (1966)
- 57) A. Amann, *ibid.*, **62**, 1573 (1973)
- 58) F.A. Campagna, G. Cureton, R.A. Merigian and E. Nelson, *ibid.*, **52**, 605 (1963)
- 59) S.R. Dorey and D. Marsden, *J. Hosp. Pharm.*, **30**, 237 (1972)
- 60) D.E. Wurster and P.W. Taylor, Jr., *J. Pharm. Sci.*, **54**, 670 (1965)
- 61) P.W. Taglorland D.E. Wurster, *ibid.*, **54**, 1654 (1965)
- 62) W.I. Higuchi, E.L. Rowe and E.N. Hiestand, *ibid.*, **52**, 162 (1963)
- 63) W.E. Hamlin, E. Nelson, B.E. Ballard and J.G. Wagner, *ibid.*, **51**, 432 (1962)
- 64) M.P. Short, P. Sharkey and C.T. Rhoids, *ibid.*, **61**, 1732 (1972)
- 65) P. Pothisiri and J.T. Carstensen, *ibid.*, **62**, 1468 (1973)
- 66) L.H. Block and R.N. Patel, *ibid.*, **62**, 617 (1973)
- 67) J. Piccolo and R. Tawashi, *ibid.*, **60**, 1818 (1971)
- 68) A. L. Thakkar and N.A. Hall, *ibid.*, **58**, 68 (1969)
- 69) J.K. Haleblian, R.T. Koder and J.A. Biles, *ibid.*, **60**, 1488 (1971)
- 70) H. Nogami, T. Nagai and T. Yotsuyanagi, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 499 (1969)
- 71) E.G. Lovering and K.B. Mcrae, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 971 (1973)
- 72) P.T. Shah and W.E. Moore, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1034 (1970)
- 73) D.L. Simmons, M. Frechette, R.J. Ranz, W.S. Chen and N.K. Patel, *Can. J. Pharm. Sci.*, **7**, 62 (1972)
- 74) G.L. Mattock, R.D. Hossie and I.J. McGilveray, *ibid.*, **7**, 84 (1972)
- 75) W.E. Moore, G.A. Portmann, H. Stander and E.W. McChesney, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 36 (1965)
- 76) K.C. Commons, A. Bergen and G.C. Walker, *ibid.*, **57**, 1253 (1968)

- 77) S. A. H. Khalil, L. M. Mali and M. M. A. Khalek, *J. Pharm. Pharmacol.*, **23**, 125 (1971)
- 78) E. Nelson, E. L. Knoechel, W. E. Hamlin and J. G. Wagner, *ibid.*, **51**, 509 (1962)
- 79) J. Lazarus, M. pagliery and L. Lachman, *J. Pharm, Sci.*, **53**, 798 (1964)
- 80) J. Royal, *Drug Std.*, **27**, 1 (1959)
- 81) S. Rasmussen, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1360 (1968)
- 82) W. I. Higuchi and H. Y. Saad, *ibid.*, **54**, 74 (1965)
- 83) B. Desta and M. Parnarowski, *ibid.*, **62**, 1029 (1973)
- 84) R. E. Shepherd, J. C. Price and L. A. Luzzi, *ibid.*, **61.**, 1152 (1972)
- 85) B. Calesnick, B. Katchen and J. Black, *ibid.*, **54**, 1277 (1965)
- 86) H. Nogami, T. Nagai and A. Kondo, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1185 (1970)