

消化酵素錠劑의 製造에 關한 研究(第 3 報)

金蓉培 · 李炳國 · 閔信弘 · 申鉉宗

東亞製藥(株)

Studies on the Preparation of Digestive Enzyme Tablets(III)

Yong Bae Kim, Pyong Kuk Yi, Shin Hong Min and Hyun Jong Shin*

(Received May 21, 1976)

Tablet product design problem was structured as constrained optimization problem and subsequently solved by multiple regression analysis and Lagrangian method of optimization. We used Lagrangian method for the purpose of finding the reason of the previous results. Bodiastase and cellulase were the enzymes, chosen, Avicel® and corn starch or calcium carboxy methyl cellulose were the binder and disintegrant, respectively. The effect of the dry binder and disintegrant concentration on tablet hardness, friability, volume, disintegration time was recorded.

Optimization of this parameter was studied by using the constrained optimization method. In addition to finding a optimal condition of the enzyme tablets, the application of sensitivity analysis studies to such problems was also illustrated. In order to get a stable preparations of the enzyme tablets, accelerated test of coating tablets was carried out in this study. the results are as follows.

- 1) The minimum disintegration time, such that the average tablet volume did not exceed 0.0154 cubic inch and the average friability value did not exceed 0.62%, was 6.6 minutes and then Avicel® and corn starch were 15.4% and 17.2%, respectively.

* Dong-A Pharm. Co., LTD.

- 2) The multiple—correlation coefficients for the regression models of tablet hardness, friability, disintegration time and volume were within the 95% confidence range.
- 3) According to the test results, calcium carboxymethyl cellulose can be used as a disintegrant instead of corn starch.

緒 論

微生物이 產生하는 消化酵素는 製劑化 過程中 溫度, 濕度, 壓力, 光, 細菌, 곰팡이의 發生, 自己消化 등 複雜한 外的 因子에 依한 經時變化와¹⁻³⁾ 力價減少가 甚하여 安定化 시키려는 努力이 繼續되고 있다^{4,5)}.

이 要因을 L8 直交配列方法⁶⁾의 統計的 處理로써 究명한 결과 水分에 依한 영향이 가장 크게 나타났고(第1報), 製造法에 따라 水分에 依한 역가변화를 擴大 檢討하여 直打法의 混合工程中 水分 5.7%(重量의 5% 追加)含有時 經時的으로도 가장 安定된 製劑를 얻을 수 있음(第2報)을 報告하였다⁷⁾.

本報에서는 그 原因을 製劑設計面에서 從來의 反復實驗方法을 止揚하고 錠劑의 硬度, 磨損度 및 體積關係를 相互連關시켜 Lagrange 函數와 重回歸分析을 同時에 使用한 最適化 方法으로 各부 형제의 影響을 分析 檢討하였다^{8,9)}.

即 Biodiastase의 製錠時에 問題가 되고 있는 錠劑의 硬度, 磨損度, 崩解度, 및 體積을 結合劑와 崩解도를 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하고 同時에 重回歸分析을 應用하여 打錠條件을 最適化하였고, 또한 dry binder의 影響을 고려하여 各 結合劑의 同等한 條件에서 成型을 比較하고, 各 溫도와 濕度 下에서 糖衣錠의 虛待實驗으로 經過的으로 安定한 條件도 追試하였다.

實 驗 方 法

材料—Biodiastase[Ⓢ] (1000 X, 東亞), cellulase Ap3(天野), microcrystalline cellulose (Avicel(R), NF X III), calcium hydrogen phosphate dihydrate (K. P. II), magnesium stearate(K. P. II), corn starch(K. P. II), calcium carboxymethyl cellulose(J P VIII), polyvinyl acetal diethyl amino acetate(AEA[Ⓢ]), sugar(K. P. II), arabic gum powder (K. P. II), titanium dioxide(K. P. II), calcium carbonate precipitate(K. P. II), talc (K. P. II), acetone(K. P. II), isopropyl alcohol(K. P. II), chromium trioxide(林純, 特級) ammonium sulfate(關東, 特級), sodium thiosulfate(K. P. II), hydroxy propyl cellulose (J P VIII), carbowax 4000(USP X VIII), sodium carboxy methyl cellulose(K. P. II), elcema (De Gussa) PEP 101(ethylene propylene oxide polymer, Italy, S. E. C. I).

器具, 機器—titration apparatus, Stoke's, tablet machine, punch(diameter 10m/m, gauge 4.8m/m, 曲率半徑 1/2inch), coating pan(36'' diameter), hardness tester (Monsanto), friability tester(Shafer), calipers, disintegration tester(K. P. II), life tester (恒温 40°C), desiccator(恒濕 40, 80% RH).

實驗錠劑의 處方 打錠 및 糖衣—實驗錠劑의 處方은 다음과 같다.

Biodiastase®(1000X)	65.65mg
cellulose	26.25mg
magnesium stearate	q. s.
calcium hydrogen phosphate dihydrate	q. s.
corn starch	1~31%
Avicel®	5~31%
	380mg

打錠은 Stoke打錠機를 使用하여 直徑 10m/m, gauge 4.8m/m 및 曲率半徑 1/2inch의 deep concave punch로 380mg/tablet씩 直打하였으며, 그 組成은 Sable I 과 같다.

糖衣는 AEA를 基劑로 使用하여 防濕하고, paste 및 dusting powder로 本皮工程까지 同一條件으로 실시하였다.

Table I—Tablet Formulations Used in the Optimization Study

Formulation NO.	Biodiastase (×1000)	mg. of Ingredient per Tablet					Total (mg.)
		Cellulose	Mg. Stearate	CaHPO ₄ · 2H ₂ O	Corn Starch	Avicel®	
1	65.65	26.25	8	257.3	3.8(1%)	19 (5%)	380
2	65.65	26.25	8	200.3	3.8	76(20%)	380
3	65.65	26.25	8	143.3	3.8	133(35%)	380
4	65.65	26.25	8	200.3	60.8(16%)	19	380
5	65.65	26.25	8	143.3	60.8	76	380
6	65.65	26.25	8	86.3	60.8	133	380
7	65.65	26.25	8	143.3	117.8(31%)	19	380
8	65.65	26.25	8	86.3	117.8	76	380
9	65.65	26.25	8	29.3	117.8	133	380

S-amylase 力價測定—Fehling-Lehmann-Schoorl法¹⁰⁾에 依하여 0.05N sodium thiosulfate 수용액으로 적정하고 다음 式에 따라서 算出한다.

$$\frac{1.62 \times (\text{Blank} - \text{적정치})}{10} \times F \times 5000(\text{unit})$$

物性の 測定—硬度는 各 處方의 錠劑 5個씩을 取하여 Monsanto 硬度計로 測定하고, 崩解度는 K. P. II 方法에 依하였다. 磨損度는 Shafer¹¹⁾의 方法에 따라 測定하였다. 即 錠劑 10個를 取하여 마손도 측정장치에 넣고 25rpm으로 4分間 회전시킨 후 前後 重量의 差를 計算하여 磨損度로 하였다.

體積은 다음 公式¹²⁾에 依하여 求하였다.

$$V = 1/6\pi h(3r^2 + h^2), \quad V: \text{體積} \quad r: \text{曲率半徑} \quad h: \text{높이}$$

處待條件—內藤¹³⁾의 포화용액에 의하여 40%RH와 80%RH의 恒濕을 維持할 수 있는 密封용기에 sample을 넣고, 室溫과 40°의 life tester에 各各 보관하여, 1週, 2週, 4週, 6週 및 8週후에 그 性狀과 力價를 測定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하였고 變量 x_1 및 x_2 는 15%의 等間隔으로 定하였을 때 Avicel(R)(x_1) 및 澱粉(x_2)에 依한 錠劑의 硬度(y_1), 崩解度(y_2), 磨損度(y_3), 體積(y_4)에 미치는 影響은 Table II와 같다.

Table II—Effect of Avicel® and Starch Concentration on Certain Physical and Chemical Properties of Tablets

Avicel® x_1	1				16				31			
	y_1	y_2	y_3	$y_4 \times 10$	y_1	y_2	y_3	$y_4 \times 10$	y_1	y_2	y_3	$y_4 \times 10$
5	5.4	6.5	0.70	0.147	4.4	3.7	0.75	0.152	4.2	3.7	1.07	0.159
	5.5	6.1	0.53	0.143	5.5	4.3	0.69	0.151	5.3	2.3	0.18	0.158
	4.9	5.0	0.61	0.146	4.3	3.5	0.75	0.153	5.2	3.9	1.53	0.160
	5.2	4.7	0.21	0.146	5.6	3.6	0.75	0.153	4.3	3.3	1.03	0.161
	5.1	5.2	0.64	0.144	5.6	3.0	0.98	0.153	3.5	3.3	1.15	0.160
Mean	5.21	5.5	0.54	0.145	5.06	3.6	0.75	0.152	4.48	3.3	1.12	0.160
S D	0.199	0.77	0.193	1.204	1.314	0.45	0.127	1.000	0.727	0.62	0.263	1.000
20	7.5	10.8	0.12	0.149	6.8	8.3	0.51	0.153	7.5	6.7	1.02	0.160
	7.9	11.6	0.27	0.149	7.3	8.1	0.52	0.154	6.2	6.9	0.94	0.161
	7.9	11.8	0.26	0.150	7.5	7.4	0.53	0.153	6.9	6.4	1.05	0.161
	7.4	10.2	0.21	0.149	8.4	7.7	0.60	0.154	6.0	8.5	1.11	0.161
	8.2	12.6	0.25	0.147	7.3	7.5	0.48	0.154	6.5	6.0	0.98	0.162
Mean	7.79	11.4	0.22	0.149	7.45	7.8	0.53	0.154	6.78	6.3	1.02	0.161
S D	0.625	0.93	0.123	0.118	0.571	0.39	0.041	0.707	0.495	0.56	0.065	0.701
35	14.4	19.2	0.16	0.150	13.5	14.6	0.31	0.157	10.2	8.6	0.75	0.164
	15.4	23.8	0.14	0.148	12.4	11.3	0.33	0.156	10.4	9.1	1.00	0.164
	12.1	22.0	0.16	0.151	12.2	11.8	0.35	0.158	9.6	8.1	1.02	0.162
	13.2	22.0	0.12	0.150	13.0	10.1	0.37	0.156	9.3	8.8	0.84	0.163
	12.2	21.8	0.17	0.151	12.3	9.9	0.48	0.157	9.8	10.8	0.89	0.163
Mean	13.45	21.8	0.15	0.150	12.63	11.5	0.37	0.157	9.87	9.1	0.90	0.163
S D	0.480	1.62	0.020	1.180	0.665	1.89	0.066	0.860	0.440	1.04	0.112	0.701

The y_1 is tablet hardness in Monsanto kg units. The y_2 is disintegration time as measured in minutes. The y_3 is tablet friability as measured by percentage weight loss. The y_4 is tablet volume in cubic inches.

重回歸分析—多項式의 回歸係數 算出은 重回歸分析¹⁴⁾에 依하였으며, 그 結果는 Table III과 같다.

Table III—Results of Multiple Regression Analysis

Coefficients and Trend Components	Trend Component Name	Regression Coefficient Value			
		Hardness, y_1	Disintegration, y_2	Friability, y_3	Volume, $y_4 \times 10^3$
Bi_0	y-intercept	9.0800×10^0	8.9222×10^0	6.2222×10^{-1}	1.5455×10^1
Bi_1x_1	Linear in x_1	2.3565×10^{-1}	3.3286×10^{-1}	-1.0955×10^{-2}	1.4222×10^{-2}
Bi_2x_2	Linear in x_2	-5.8888×10^{-2}	-2.2198×10^{-1}	2.3644×10^{-2}	4.4222×10^{-2}
$Bi_3x_1^2$	Quadratic in x_1	4.9777×10^{-3}	2.8145×10^{-3}	2.0888×10^{-4}	2.9629×10^{-5}
$Bi_4x_2^2$	Quadratic in x_2	-2.0888×10^{-3}	8.4590×10^{-3}	4.8888×10^{-4}	1.6296×10^{-4}
$Bi_5x_1x_2$	Linear \times linear interaction	-3.2000×10^{-3}	-1.1644×10^{-4}	1.8888×10^{-4}	-1.3333×10^{-4}
$Bi_6x_1x_2^2$	Linear \times quadratic interaction	-1.1852×10^{-4}	4.5930×10^{-4}	1.1407×10^{-5}	-2.9629×10^{-6}
$Bi_7x_1^2x_2$	Quadratic \times linear interaction	-1.7481×10^{-4}	-3.4677×10^{-4}	-1.6703×10^{-5}	2.3703×10^{-5}
$Bi_8x_1^2x_2^2$	Quadratic \times quadratic interaction	-8.8888×10^{-6}	2.5297×10^{-5}	5.0370×10^{-7}	-2.7654×10^{-6}

The analysis were performed on a polynomial of the form $y_i = Bi_0 + Bi_1x_1 + Bi_2x_2 + Bi_3x_1^2 + Bi_4x_2^2 + Bi_5x_1x_2 + Bi_6x_1x_2^2 + Bi_7x_1^2x_2 + Bi_8x_1^2x_2^2$, where $i = 1, 2, 3$ and 4.

Table IV—Verification of Generated Polynomial Models

New Experimental Conditions		Variable	Predicted y_i from Polynomial	95% Confidence Interval	Experimental Results
% Avicel [®] x_1	% Starch x_2				
12.5	8.5	Hardness(y_1) kg	6.36	4.44 ~ 8.34	7.56
27.5	8.5		10.05	8.1 ~ 12.00	10.14
12.5	23.5	Disintegration(y_2) min	5.85	3.9 ~ 7.8	6.90
27.5	23.5		8.81	6.86 ~ 10.76	7.98
12.5	8.5	Friability(y_3) % wt. loss	6.85	3.81 ~ 9.89	6.7
27.5	8.5		12.20	9.16 ~ 15.24	*8.2
12.5	23.5	Tablet Volume(y_4) $\text{in}^3 \times 10^{-1}$	4.88	1.84 ~ 7.92	4.6
27.5	23.5		8.48	5.44 ~ 11.52	8.3
12.5	8.5	Friability(y_3) % wt. loss	0.475	0.246 ~ 0.704	0.34
27.5	8.5		0.253	0.024 ~ 0.482	0.25
12.5	23.5	Tablet Volume(y_4) $\text{in}^3 \times 10^{-1}$	0.802	0.573 ~ 1.031	*0.24
27.5	23.5		0.635	0.406 ~ 0.864	0.60
12.5	8.5	Tablet Volume(y_4) $\text{in}^3 \times 10^{-1}$	0.1500	0.1464 ~ 0.1536	0.150
27.5	8.5		0.1520	0.1484 ~ 0.1556	0.153
12.5	23.5	Tablet Volume(y_4) $\text{in}^3 \times 10^{-1}$	0.1566	0.1530 ~ 0.1602	0.157
27.5	23.5		0.1578	0.1542 ~ 0.1614	0.157

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

Table III에서 알 수 있는 바와 같이 回歸係數는 2次×2次 交互作用까지 求하였으며, Avicel(R) 및 澱粉에 對한 錠劑의 硬度, 崩解度, 磨損度, 體積의 重相關係數는 모두 95% 信賴區分間內에 있음을 나타내고 있다. 回歸方程式의 妥當性을 檢討하기 위하여 本實驗에서 設定하지 않았던 條件을 擇하여 比較하였다. 即 Avicel®(x_1) 12.5%와 27.5%, 澱粉(x_2) 8.5%와 23.5%의 비율로 錠劑를 設計하였을 때 上記回歸式에 依하여 硬度, 崩解度, 磨損度 및 體積을 求하고 다시 이것을 試驗打錠하여 理論値와 實驗値를 比較한 것을 Table IV에 表示하였다.

實驗値中 崩解度 및 磨損度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(R)(x_1) 및 澱粉(x_2)를 여러가지 比率로 配合하여 打錠하였을 때 應答을 나타내는 contour curve는 Figure. 1~4에 圖示하였다.

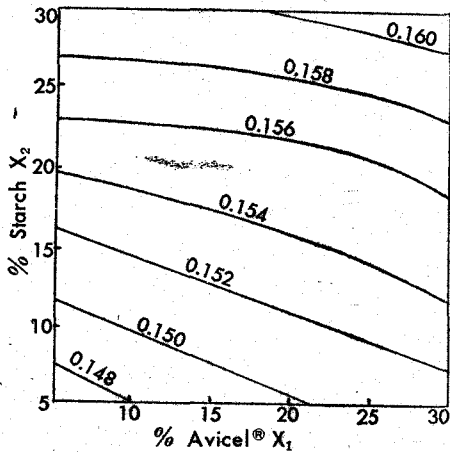


Figure 1—Contour curves for tablet hardness(kg), illustrating levels of Avicel® and starch producing similar responses.

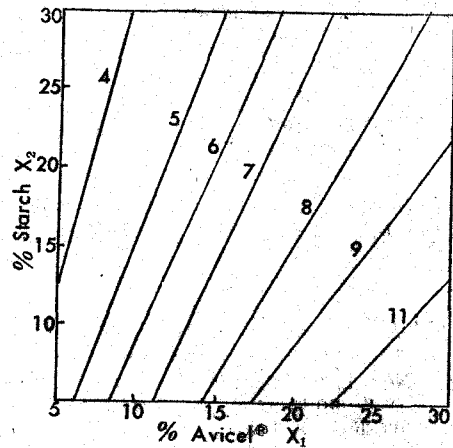


Figure 2—Contour curves for disintegration time(min), illustrating levels of Avicel® and starch producing similar responses.

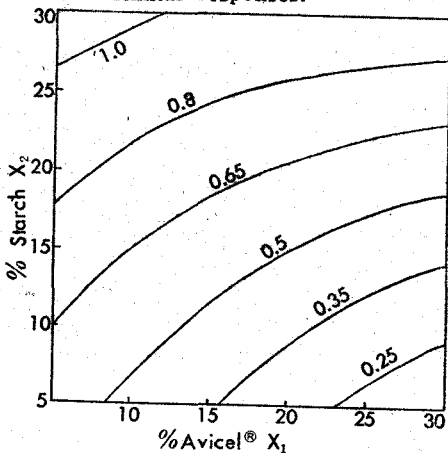


Figure 3—Contour curves for tablet friability (percent weight loss), illustrating levels of Avicel® and starch producing similar responses

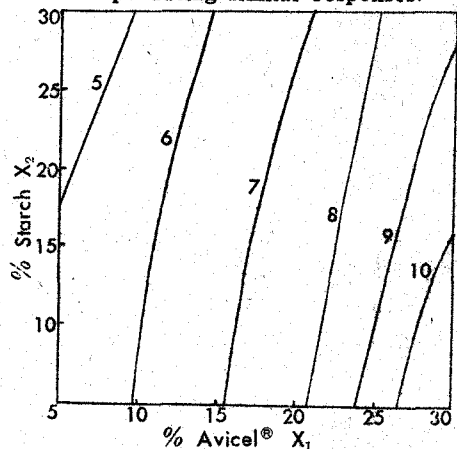


Figure 4—Contour curves for tablet volume (in³×10), illustrating levels of Avicel® and starch producing similar responses.

Figure 5에는 S-amylase의 力價를 測定하여 物性 測定値와의 關係를 比較하기 위하여 contour curve로 나타낸 것으로 體積의 contour curve와 一致하는 것을 알 수 있다.

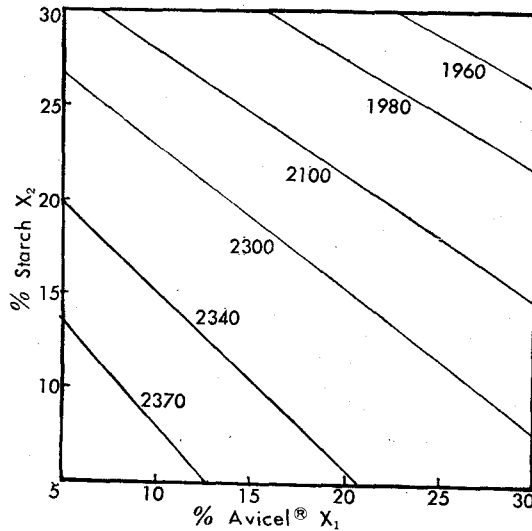


Figure 5—Contour curves for activity of S-Amylase(units per 2 tablets), illustrating levels of Avicel® and starch producing similar responses (calculated activity 2524u).

contour curve의 作成은 變量에 對한 應答을 나타낼 뿐만 아니라 各各의 graph로 부터 이것을 同時에 結合시켜 원하는 數値의 값을 얻을 수 있다.

즉 Fig. 6에서와 같이 硬度和 崩解度의 contour curve를 한 graph에 옮기면 여기에서 斜線에 該當하는 部分은 錠劑의 그 條件을 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 製造經費等を 考慮하여 選擇한다.

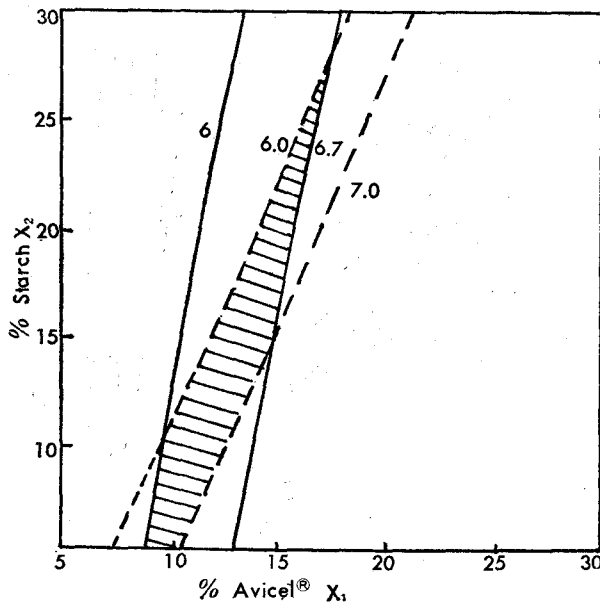


Figure 6—Feasible solution space defined by hypothetical restrictions on tablet hardness and disintegration time. key: —, hardness contours(kg); and....., disintegration time contours (minute).

Constrained Optimization—藥品の 體內에서의 迅速한 溶出, 吸收를 爲하여 有効成分은 製劑上의 特別한 問題가 없는 限 迅速히 崩解溶出이 되어야 한다.

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 찾기 위하여 constrained optimization을 利用한다.

本報에서는 Avicel(R)(x_1) 및 澱粉(x_2)의 變化에 따라 崩解度(y_2)를 最小로 하는 것으로 다음 式을 最小로 하는 x_1 및 x_2 의 값을 求한다.

$$y_2 = f_2(x_1, x_2) \dots\dots\dots (1)$$

이때 錠劑의 平均磨損度는 0.62%, 平均體積은 0.0154 in³. 以下の 條件을 주고 Avicel(R) 및 澱粉의 使用量은 5~35%와 1~31%이므로

$$5 \leq x_1 \leq 35 \dots\dots\dots (2)$$

$$1 \leq x_2 \leq 31 \dots\dots\dots (3)$$

$$y_3 = f_3(x_1, x_2) \leq 0.62 \dots\dots\dots (4)$$

$$y_4 = f_4(x_1, x_2) \leq 0.0154 \dots\dots\dots (5)$$

의 式이 成立한다.

Table III의 式을 Lagrange 函數로 變形하면

$$F = B_{20} + B_{21}x_1 + B_{22}x_2 + B_{23}x_1^2 + B_{24}x_2^2 + B_{25}x_1x_2 + B_{26}x_1x_2^2 + B_{27}x_1^2x_2 + B_{28}x_1^2x_2^3 + \lambda_1 (B_{30} + B_{31}x_1 + B_{32}x_1^2 + B_{33}x_2^2 + B_{34}x_2^2 + B_{35}x_1x_2 + B_{36}x_1x_2^2 + B_{37}x_1^2x_2 + B_{38}x_1^2x_2^2 + q_1^2 - 0.62) + \lambda_2 (B_{40} + B_{41}x_1 + B_{42}x_2 + B_{43}x_1^2 + B_{44}x_2^2 + B_{46}x_1x_2 + B_{46}x_1x_2^2 + B_{47}x_1^2x_2 + B_{48}x_1^2x_2^2 + q_2^2 - 1.54 \times 10^{-2}) \dots\dots\dots (6)$$

이 되어 unconstrained optimization의 單一式이 된다. 但, 이때 q_1, q_2 는 slack variable 이며 λ_1, λ_2 는 Lagrange multiplier이다.

上記 Lagrange 函數를 各 變數에 對하여 편미분하여 零으로 놓고 以上の 6개 방정식을 풀면 이 때의 解는

$$x_1 = 15.4\%, x_2 = 17.2\%$$

이며 이 때의 崩解도는 6.6分을 얻었다.

Figure 7은 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으로 주어진 條件內의 解로서 얻어질 수 있는 領域이다.

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

即 앞의 式에서 y_2 를 最小로 하는 條件은

$$y_3 \leq \alpha_k \dots\dots\dots (7)$$

$$5 \leq x_1 \leq 35$$

$$1 \leq x_2 \leq 31 \dots\dots\dots (8)$$

Figure 7—Graphical analysis of constrained optimization problem defined by Eqs. Keys: o, disintegration time (min.); \diamond , Volume (cubic in.) o, Friability (%); and \triangle , percent starch.

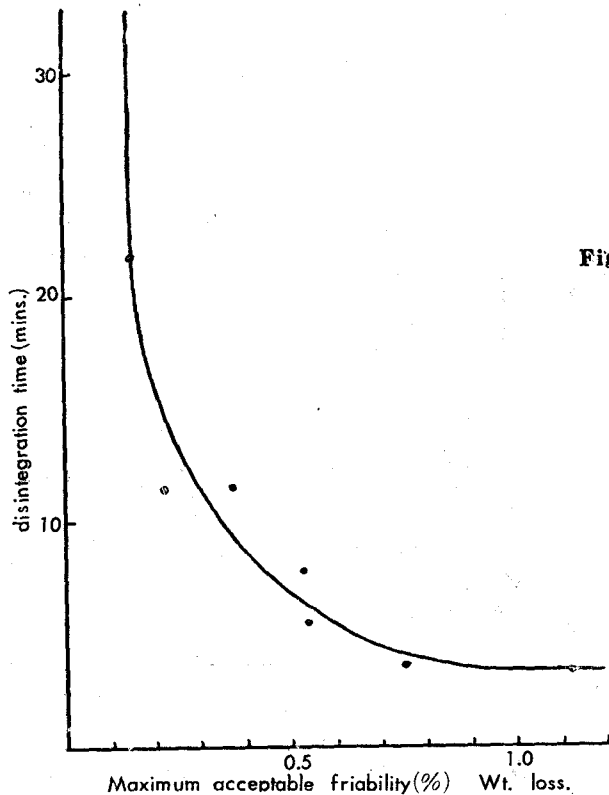
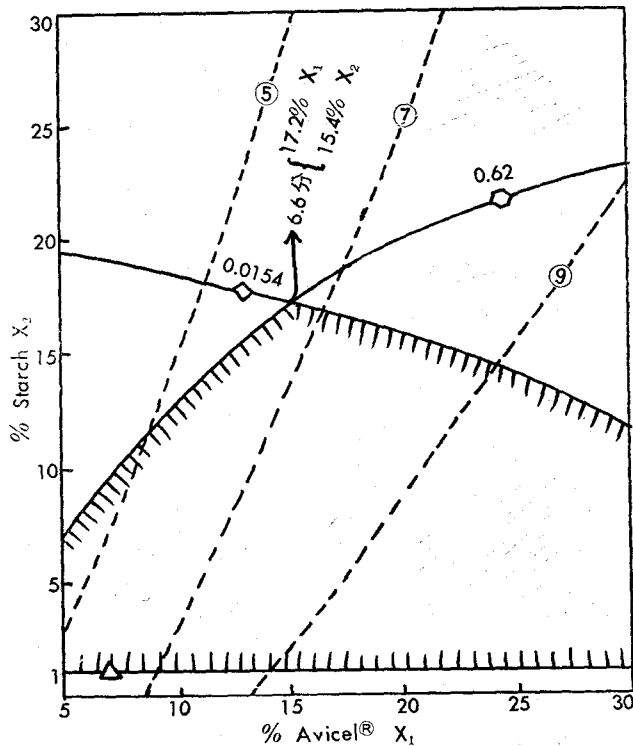


Figure 8—Optimum disintegration time as a function of restrictions on tablet friability.

에서 磨損度(y_3)를 얼마 以下로 하는 것이 좋은가를 究明하기 위하여 磨損度を 崩解도와 連關시킨 것이 Fig. 8이다.

그림에서 α_k 0.62%를 境界로 하여 崩해도는 현저히 증가하며 그 以上에서는 變化가 完滿하다. 그러므로 本實驗에서는 마손도의 限界點 設定이 崩해도에 큰 영향을 미침을 쉽게 알 수 있다.

또 x_1 과 x_2 는 α_k 의 函數로 Fig. 9와 같이 圖示함으로써 마손도의 變更으로 因한 錠劑의 處方設定에 x_1 및 x_2 량의 任意調節이 可能하며 條件에 따라서 여러가지 Lagrange解를 얻을 수 있고 이 때에도 이 感度分析은 매우 重要하다.

錠劑의 磨損度 및 體積의 變化에 따라서 x_1 , x_2 및 崩解도의 값이 定하여지기 때문에 9가지로 配合했을 경우의 x_1 , x_2 및 崩解도를 Table V에 表示하였다.

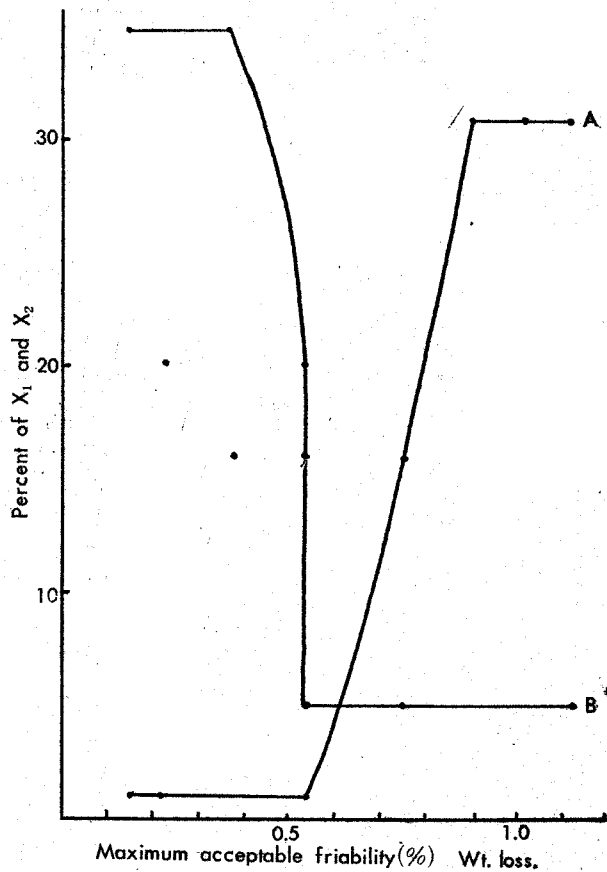


Figure 9- Optimizing values of Avicel[®] and starch as a function of restrictions on tablet friability. Key: A, starch; and B, Avicel[®].

Table V—Optimizing Percentages of Avicel® and Starch and the Corresponding Optimal Disintegration time as a Function of Simultaneous Restraining Values on Tablet Friability and Volume

Maximum Acceptable Constraints		Optimizing Values of Controllable Variables		Optimum Disintegration Time (min)
Friability (% wt. loss)	Volume (inch ³ ×10)	% Avicel® x_1	% Starch x_2	
0.35	0.150	17.2	6.7	8.6
	0.154	26.8	13.1	10.1
	0.158	38.4	15.9	14.6
0.60	0.150	8.5	10.1	5.2
	0.154	16.4	16.8	7.0
	0.158	30.5	22.6	9.1
0.80	0.150	1.3	13.2	3.4
	0.154	6.8	19.3	4.0
	0.158	19.3	25.4	6.7

改善實驗—以上の最適化結果가 糖衣錠의 經時的 安定條件과 關係가 있는가를 究明하기 위하여 改善實驗을 실시하였다.

붕해제로 使用한 澱粉은 濕度에 依하여 팽윤하는 性質이 있으므로, 糖衣할 때 防濕效果에

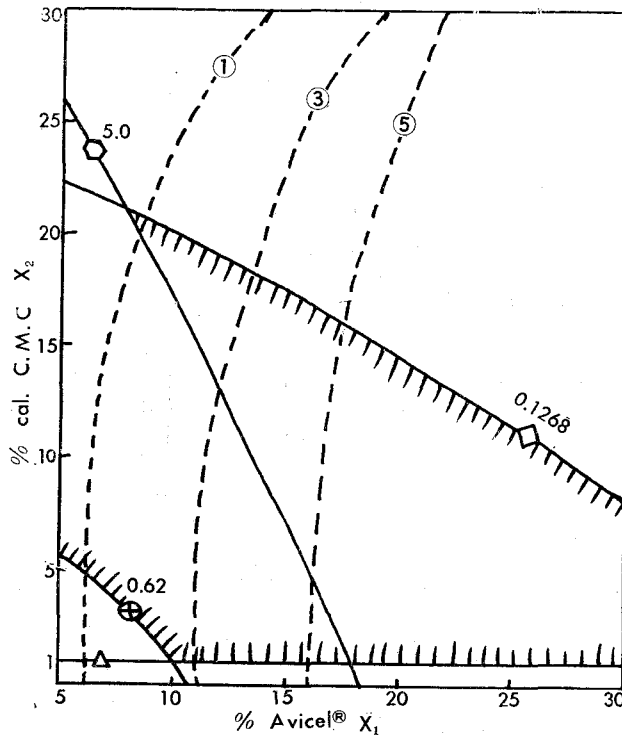


Figure 10—Graphical analysis of constrained optimization problem used by Cal.CMC for disintegrant. Key: ◎, disintegration time (min); ◇, volume(cubic); ◐, hardness(kg); and △, percent Cal.CMC; ⊕, friability(%).

따라 그 安定性이 左右된다. 本實驗에서는 이 點을 比較改善하기 위하여 防濕基劑로 A. E. A 용액을 spray方法으로 充分量, 同一條件 防濕하고, 붕해제를 calcium CMC로 대체하여 以上과 같은 最適化實驗을 反復한 結果가 Fig. 10과 같다.

Figure 7과 비교해보면, 同一 농도에서 calcium CMC의 比容積때문에 體積은 증가하고, 붕해시간은 短縮되었으며, 같은 마손도에서 그 安定領域이 넓어진 것을 바로 알 수가 있다.

虐待實驗—糖衣錠을 40%와 80% RH의 恒濕槽에 넣고 室溫과 40°C의 恒溫 life tester에 보관하여 一定期間마다 各處方別로 그 性狀과 力價測定을 하여 安定域을 表示한 것이 Fig. 11이다.

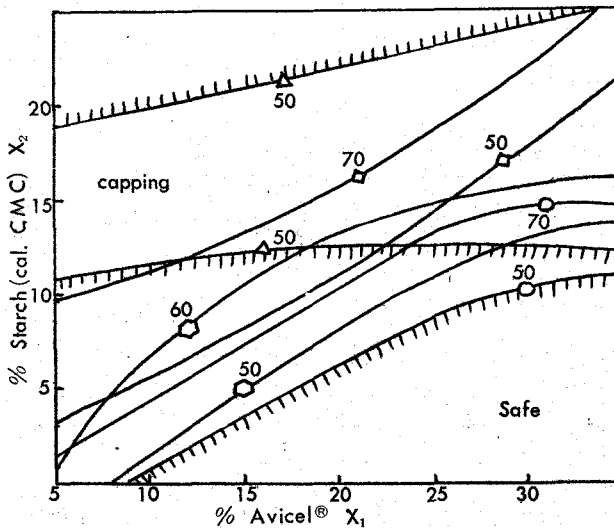


Figure 11- Contour curve for the change rate(%) of coating tablet appearance in hard accelerated conditions. Key: ◇, 40°C, 80% RH, 1 week; ◻, room temp., 80% RH., 2 weeks; ⊙, room temp., 80% RH, 6 weeks; △, 80% RH, 8 weeks- Calcium CMC

Figure. 11에서도 알 수 있는 바와 같이 糖衣錠을 最惡條件으로 虐待하였을때 붕해제로 澱粉을 사용하면 그 安定域은 結合력이 강한 농도의 處方이 有利하며 成分自體의 팽윤성 때문에 50%이상 安定域도 비교적 좁으나 Calcium CMC를 사용하였을 때는 현저하게 改善되어 2개월 경과후에도 최대학대조건에서 그 領域이 넓고, Avicel®의 농도에 관계없이 安定하게 나타났다.

S-amylase 力價는 製劑의 性狀變化에 따라 예민하게 變한다. 消化酵素도 一種의 amino 酸結合體이므로 그 活性部分이 製劑의 性狀變化로 外部環境에 露出되면 즉시 失活하기 때문에 藥劑學的으로 어느 虐待條件에서도 견뎌어 낼 수 있는 劑型과 處方 또는 包裝이 必要하다.

直打法에서 結合劑로 사용되는 各種 dry binder의 製劑上 效果를 比較한 것이 Table VI에 表示되어 있다.

Table V. Combining Effect of 20% Dry Binders

Dry Binders		Hardness (kg/cm ²)	Friability (%)	Disintegration (min)	Disintegrant (16%)
Official Title	Alternate Title				
Avicel	Microcrystalline Cellulose	7.45	0.53	7.8	Corn Starch
Sod. CMC + Water	Sod. Carboxymethyl Cellulose	5.15	0.38	8.7	Corn Starch
Elcema G250	Microfine α -Cellulose	5.97	0.84	4.5	Corn Starch
Elcema G250	Microfine α -Cellulose Granule	4.30	0.598	23.0	Cal. CMC
Elcema P100	Microfine α -Cellulose Powder	4.68	1.256	11.0	Cal. CMC
PEP 101	Ethylene propylene Oxide Copolymer	5.17	0.925	25.4	Cal. CMC
Avicel	Microcrystalline Cellulose	6.19	0.285	6.43	Cal. CMC
HPC	Hydroxypropyl Cellulose	4.44	0.715	35.45	Cal. CMC
Carbowax 4000	Polyethylene Glycol 4000	2.06	4/10	26.0	Cal. CMC
Sod. CMC + CaHPO ₄	Sod. Carboxymethyl Cellulose	4.37	0.729	4.0	Cal. CMC
Lactose Gr.	Lactose Granule	8.27	0.437	21.0	Cal. CMC

Tablet weight, 380mg; Diameter, 10m/m; Gauge, 1.8m/m.

붕해제로서 澱粉이나 Calcium C. M. C를 16%로 固定하고 各種 dry binder를 20%로 대체시켜 打錠한 후 역시 硬度, 磨損度, 崩解도를 同一條件으로 測定比較하였다. 結合력은 同一濃度에서 崩解劑의 種類에 따라 Avicel[®]이 우수하게 나타났다.

結 論

Biodiastase 및 cellulase를 主藥으로 하고 microcrystalline cellulose 및 澱粉을 賦形劑로 하였을 때 錠劑의 硬度, 磨損度, 崩解度 및 體積에 미치는 影響을 檢討하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 錠劑의 磨損度 0.62%이하, 體積 0.0154in³. 이내에서 崩해시간을 最小로 하는 最適條件은 Avicel[®] 15.4%, 澱粉 17.2%이며, 이 때의 崩해시간은 6.6分이다.
2. 錠劑의 硬度, 마손도, 崩해도, 體積에서 各 賦形劑와의 重相關係數는 危險率 5%로서 매우 有意의이었다.
3. 求한 最適條件은 糖衣, 虛待試驗에서 力價와 性狀面에서도 經時的으로 安定하였으며 直打法에서 崩解劑와 dry binder의 種類와 量에 따른 結合力的 差異로 安定화가 可能하였다.
4. 澱粉의 高濃度, 高濕度에서의 팽윤성은 崩解劑인 Calcium CMC로 바꾸어 더욱 우수

한 安定性을 나타내었다.

文 獻

- 1) 杉浦衛, 外木曾太郎, 藥劑學, **27**, 314 (1967)
- 2) 杉浦衛, 長瀬啓三, 加藤精宏, *ibid.*, **26**, 296 (1966)
- 3) 杉浦衛, 小木曾太郎, 中野忠夫, *ibid.*, **28**, 250 (1968)
- 4) 杉浦衛, 長瀬啓三, 伊佐治考典, 廣瀬一雄, *ibid.*, **25**, 47 (1965)
- 5) 杉浦衛, 淺野弘, 田中英郎, *ibid.*, **27**, 31 (1967)
- 6) 石川馨, 藤森利美, 久米均, 實驗計劃法 下, (東京化學同人), 303 (1967)
- 7) 金瑛培, 李炳國, 金政洙, 申鉉宗, 第21回 大韓藥學會 報告, (1972)
- 8) D. E. Fonner, Jr. J. R. Buck, and G. S. Ban Ker, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1587 (1970)
- 9) 金瑛培: 藥學會誌, **18**, 49 (1974)
- 10) 東京大學農學部, 實驗農藝化學 下, (朝倉書店), 638 (1961)
- 11) E. G. E Shafer and E. G. Engel, *J. Am. Pharm. Assos. Sci. Ed.*, **45**, 114 (1956)
- 12) N. A. Lange "Handbook of Chemistry." (Handbook Publishers Sandusky, Ohio), **9**, (1956)
- 13) 內藤俊一, 藥劑의 安定性, (廣川書店), 10 (1972)
- 14) 安藤貢一, 朝尾正, 實驗計劃法演習(日科技連), 188 (1968)