

消化酵素劑의 製造에 關한 研究(第 4 報)

金璿培 · 金玩會 · 李炳國 · 申鉉宗

東亞製藥株式會社

Studies on the Preparation of Digestive Enzyme Tablest (IV)

Yong Bae Kim, Whan Hoe Kim, Pyong Kuk Yi, and Hyun Jong Shin*

(Received Nov. 15 1978)

Since the active center of digestive enzymetic preparations, while under storage, lose their activity and potency by the exposure to moisture, colorization, solidifying and other physical changes.

It is more important than beautiful package form that protected packaging form from moisture to get a pharmaceutical safety preparations and to maintain a definite potency.

Then, in order to get a desirable conditions of storage and packaging, we used shellac and AEA® as a coating base, and blister package, foil and bottle container as a packaging material.

Temperature were set on room temperature and 37°C, moisture was adjusted to 40 % RH and 80 % RH as a accelerated conditions. Accelerated test was carried out 6 times. The results are as follows:

- 1) The effect of packaging conditions give great influence on the maintenace of the stable potency.
- 2) Best result was produced with bottle container package.
- 3) AEA® is more useful than shellac as a coating base of prevention from moisture.
- 4) Absorption of moisture gave considerable effects on potency and it has a limited point.
- 5) Difference in potency between optimal and worst condition is 472 u/2T, and difference in effective period is about 44 months.

* Dong-A Pharm. Co., LTD.

結 論

酵素劑는 製劑化 過程中 溫度, 濕度, 光, 細菌, 壓力, 곰팡이發生, 自己消化등의 複雜한 外的 因子에 依한 失活이 甚하여¹⁾ 이를 安定化시키려는 研究가 前報文에서 報告된 바 있다²⁻³⁾.

그러나 酵素는 保管中 습윤, 固化, 着色, 變質로 그 단백질 高次構造의 活性中心이 變性하여 失活하므로 適當한 防濕手段을 강구하지 않으면 안되고 이것이 製劑의 經時的으로 安定한 條件을 左右하므로 均一한 力價를 維持하기 위하여 外觀보다는 防濕이 完全한 包裝形態의 要求가 製造條件에 못지않게 重要하다⁴⁾.

따라서 本報에서는 包裝材料의 防濕效果를 比較하여 安定化條件에 기여하고자 糖衣基劑로서 shellac과 AEA[®]를, 포장재료로서는 blister package(以下 B.P로 略함), foil과 瓶(略字 Btl.)을, 학대조건으로 溫度를 室溫과 37°C, 濕度を 40%와 80% RH로 하여 經時的으로 6차에 걸쳐 力價와 水分을 각각 측정하였다.

實 驗 方 法

材料—Biodiastase(1000x, 東亞), cellulase AP₃(天野), calcium hydrogen phosphate dihydrate(KP III), magnesium stearate(KP III), sodium carboxymethyl cellulose(KP III), lactose(KP III), microcrystalline cellulose(Avicel[®] NF XIV), sugar(KP III), polyvinyl-acetal diethyl amino acetate(AEA[®]), 精製 shellac(JPX), arabic gum powder(kP III), titanium dioxide(KP III), calcium carbonate precipitated(KP III), talc(KP III), acetone(NF. XIV), isopropyl alcohol(KP III), chromium trioxide(林純特級), ammonium sulfate(關東特級), ethanol(KP III), aluminium foil(7μ 4重紙), glass bottle, sodium thiosulfate(林純一級), methylene blue(島久一級).

器具, 機器—Titration apparatus, Stocke's tablet machine, coating pan, life tester (恒溫 37±2°C), desiccator, 自動包裝壓搾機, 自動水分測定機(Brabender) foil 壓搾包裝機, thickness gauge(Mitutoyo), 崩解度試驗器(KP III).

實驗錠劑의 製造—實驗錠劑의 處方은 다음과 같다.

Biodiastase(1000x)	65.63 mg
Cellulase	26.25 mg
Lactose	q. s.
Magnesium stearate	q. s.
Calcium hydrogen phosphate dihydrate	q. s.
Sodium carboxymethyl cellulose	q. s.
Avicel	q. s.

380 mg per tablet.

打錠은 Stoke 打錠機를 使用하여 前報文과 同一方法으로 하였으며, 糖衣는 AEA[®]의 acetone, isopropyl alcohol용액과 shellac의 ethanol용액으로 각각 1錠當 平均 12.16 mg과 5 mg씩 防濕하고, paste 및 dusting powder로 本皮工程까지 同一條件으로 實施하였고, 包裝은 自動包裝壓搾機를 使用한 B.P포장과 foil압착포장기에 依한 aluminium 箔 foil포장 그리고 密栓한 瓶

포장의 방법으로 나누어 製造하였다.

S-Amylase力價測定—Fehling—Lehmann—Schoorl法⁵⁾에 의하여 前報文과 同一 方法으로 滴正한 후 算出하였다.

水分測定—自動水分測定機를 使用하여 105°C에서 4시간 건조한 후 前後의 重量差로서 乾燥減量(%)을 求하였다.

處待條件—內藤의 포화용액⁶⁾에 의하여 40%와 80% RH의 密封容器에 試料를 넣고 室溫과 37±2°C의 恒溫機에 各々 보관하여 10일, 23일, 37일, 49일, 65일, 79일 후의 力價와 水分을 測定하였다.

結果 및 考察

室溫放置條件—糖衣基劑와 包裝材料의 影響을 알아보기 위하여 실온방치조건에서 79일간에 걸쳐 經時的으로 s-amylase力價를 測定한 結果는 Table I과 같다.

Table I -Variation of Activity under Room Temperature (Activity-1600)/10 Unit/2T

Period	Coating Base						Total	
	AEA			Shellac				
	Packing Type		Btl. b).	Packing Type		Btl.		
	B. P ^{a)}	Foil		B. P	Foil			
10	10	15	16.8	10.1	10.1	15.2	77.2	
23	5.8	10	10	10.1	10	10.4	56.3	
37	3.6	6	9.3	5.7	5	5.3	34.9	
49	3.6	5.8	8.7	3.6	3	5.8	30.5	
65	1.5	4.9	6.7	-2.7	2	2.5	14.9	
79	-2.7	1.5	6.1	-11.3	2.8	2.8	-0.8	
Total	21.8	43.2	57.6	15.5	32.9	42	213	
		122.6			90.4			
		37.3						
			76.1					
				99.6				

a), blister package; b), bottle

내략적으로 糖衣基劑로서는 shellac보다는 AEA^{a)}가, 포장재료로서는 B.P보다는 foil, 그것보다는 瓶쪽이 有利한 것을 알 수가 있다.

分散分析—室溫放置條件에서 統計的으로 要因을 分析하면⁷⁾

$$\text{修正項 } CT = 213^2 / 36 = 1260.25$$

$$\text{全變動 } ST = 10^2 + 5.8^2 + \dots + 2.5^2 + 2.8^2 - 1260.25 = 1003.59$$

$$\text{級間變動 經過日數 } S_k = \frac{1}{6} \{77.2^2 + 56.3^2 + \dots + 14.9^2 + (-0.8)^2\} - 1260.25 = 656.49$$

$$\text{處理 } S_c = \frac{1}{6} (21.8^2 + 43.2^2 + \dots + 32.9^2 + 42^2) - 1260.25 = 197.4$$

$$\text{糖衣基劑 } S_A = \frac{1}{18} (122.6^2 + 90.4^2) - 1260.25 = 28.86$$

$$\text{包裝材料 } S_B = \frac{1}{12} \{(21.8 + 15.5)^2 + (43.2 + 32.9)^2 + (57.6 + 42)^2\} - 1260.25 = 165$$

$$\text{交互 } S_{A \times B} = 197.4 - 28.86 - 165 = 3.54$$

$$\text{誤差變動 } S_e = 1003.59 - 656.49 - 197.4 = 151.7$$

이러 이 것으로 分散分析表를 作成하면 Table II와 같다.

Table II - Variance under Room Temperature

Factor	N F	S S	M S	F
Total	35	1003.59		
Period	5	654.49	130.9	16.3**
Treatment	5	197.4	39.5	4.1**
A, Coating Base	1	28.86	28.86	—
B, Packing Type	2	165	82.5	10.3**
A×B Interaction	2	3.54	1.77	—
Error	(20)	(151.7)	(7.6)	
Pool e	23	184.1	8.00	

Point of significance: **, 1%; *, 5%.

即 실온방치조건에서 經時的으로 安定한 力價를 維持하기 위해서는 包裝形態의 影響이 가장 有意의이다.

效果推定——室溫放置條件에서 포장형태의 影響을 推定하기 위하여 母平均의 95% 信賴限界를 求하면

$$B_1 = (37.3/12 \times 10 + 1600) \pm \sqrt{\frac{4.13 \times 8.0}{12}} \times 100 = 1631 \pm 16.6$$

$$B_2 = 1663 \pm 16.6 \quad B_3 = 1683 \pm 16.6$$

結果를 graph로 比較하면 Fig. 1과 같고, 포장형태중 防濕效果는 密封이 可能한 瓶포장이 가장 有利하고, foil은 압착조건과 aluminium箔에 存在할 수 있는 pin hole 때문에 完全한 防濕이 어렵고, B.P포장 역시 防濕效果가 적다.

處待條件——糖衣基劑와 包裝材料의 防濕效果를 比較하여 酵素의 安定化條件에 寄與하고자 處待條件으로 室溫이외에 $37 \pm 2^\circ\text{C}$, 濕度 40 및 80% RH에서 79일간에 걸쳐 經時的으로 s-amylase力價와 水分을 測定한 結果가 Table III과 같다.

分散分析——이것을 統計的으로 간단히 分析하기 爲하여 포장조건에 對한 3×8 의 보조표를 만들면 Table IV와 같다.

Table III - Variation of Activity and LOD under Accelerated Condition (Activity-1600)/10 U/2T. LOD %

Factor	Period, days										Total			
	A	B	C	D	10	23	37	49	65	79				
0 0 0 0	10	3.51	7.9	3.58	5.3	3.68	3.6	3.56	1.5	3.04	-4.9	2.78	23.4	20.15
0 0 0 1	18	3.76	10	3.9	10	4.56	1.5	4.9	1.5	4.02	-11.2	3.76	29.8	24.9
0 0 1 0	10	3.62	10	4.26	3.6	4.0	-2.7	4.92	-2.7	4.34	-7	3.1	11.2	24.24
0 0 1 1	10	4.02	10	4.76	1.5	5.25	-4.9	5.46	-7	4.84	-7	4.24	2.6	28.57
0 1 0 0	14.2	3.32	-4.9	3.56	10	3.61	10	3.47	-2.7	3.18	-0.6	2.7	26	19.84
0 1 0 1	24.8	3.72	3.6	4.1	5.7	4.36	5.7	4.9	5.8	3.94	-7	3.47	38.6	24.49
0 1 1 0	5.7	3.57	12.1	3.8	14.2	3.83	-7	3.75	5.8	4.24	-7	3.05	23.8	22.24
0 1 1 1	5.7	3.9	5.7	5.2	10	5.6	10	5.4	-2.7	4.7	-0.6	3.81	28.1	28.61
0 2 0 0	14.4	3.16	1.74	3.52	7.78	3.6	20.1	3.4	-3.62	3.02	5.25	2.7	45.65	19.4
0 2 0 1	28.4	3	4.6	3.9	3.2	4.22	8.8	4.1	16.8	3.78	1.2	3.17	63	22.17
0 2 1 0	8.9	3.53	-0.1	3.84	1.5	3.7	-5.4	3.63	4.4	3.32	2.7	2.9	12	20.92
0 2 1 1	9.3	5.31	5.3	4.62	12.2	5.24	7.8	4.8	-19.3	4.6	1.2	4.1	16.5	28.67
1 0 0 0	10.2	3.63	10.2	4.53	-2.7	5.17	1.5	4.9	1.5	4.02	-24	3.15	-3.3	25.4
1 0 0 1	22.8	3.53	10	3.78	-2.7	4.73	1.5	5.43	3.1	4.74	1.5	4.06	36.2	26.27
1 0 1 0	7.8	3.7	7.9	4.41	-0.6	5.3	5.8	5.47	-15.5	4.9	-7	4.4	-1.6	28.18
1 0 1 1	5.7	4.08	7.9	3.95	-7	4.6	-2.7	5.37	-15.5	4.82	-11.2	4.28	-22.8	27.1
1 1 0 0	14.2	3.63	-0.7	3.6	-4.1	3.58	-7	3.62	10	3.25	-7	2.9	5.4	20.58
1 1 0 1	5.7	3.92	1.5	3.86	-7	3.64	-7	3.47	-7	3.11	-2.8	2.76	-16.6	20.76
1 1 1 0	5.7	3.34	-7	3.5	1.5	3.7	5.4	3.74	5.8	3.53	-7	3.33	4.4	21.14
1 1 1 1	5.7	3.68	5.7	4.84	-7	5.43	-7	4.85	-19.7	4.16	-2.8	3.48	-25.1	26.44
1 2 0 0	16.1	3.48	0.1	4.09	-0.8	4.07	-15.2	3.4	-0.8	3.12	2.3	2.8	1.7	20.96
1 2 0 1	15.7	2.96	-0.2	3.23	-5	4.24	-15.2	5	2.5	4.45	2.7	3.93	0.5	23.81
1 2 1 0	18.9	3.13	10.9	3.42	9.4	3.9	9.3	4.12	7.5	3.83	3	3.57	59	21.97
1 2 1 1	9.8	5.36	7.6	4.41	2.7	3.52	2.7	3.57	-2	3.36	-13.2	3.15	7.6	23.37
Total	297.7	88.86	119.8	96.66	61.7	103.5	19.6	105.2	-32.3	94.3	-100.4	81.6	366.05	570.2

Factor	AEA®	
	0	1
A. Coating base	Shellac	Shellac
B. Packing type	Blister package	Foil
C. Temperature	Room Temp.	37±2°C
D. Humidity	40% RH	80% RH
	bottle	bottle

Table IV-Variance for The Change of Activity under Accelerated Condition

A	C	D	B			Total
			0	1	2	
0	0	0	23.4	2.6	45.65	95.05
0	0	1	29.8	38.6	63	131.4
0	1	0	11.2	23.8	12	47
0	1	1	2.6	28.1	16.5	47.2
1	0	0	-3.3	5.4	1.7	3.8
1	0	1	36.2	-16.6	0.5	20.1
1	1	0	-1.6	4.4	59	61.8
1	1	1	-22.8	-25.1	7.6	-40.3
Total			75.5	84.6	205.95	366.05

Factor	NF	SS	MS	F ₀
Total	143	11134.9		
Period	5	3999.1	799.8	18.9**
A	1	526.1	526.1	12.4**
C	1	125.9	125.9	—
AC	1	117.1	117.1	—
D	1	16.8	16.8	—
AD	1	104	104	—
CD	1	165.9	165.9	3.92*
ACD	1	47	47	—
B	2	451.3	225.65	5.3**
AB	2	226.8	113.4	—
BC	2	126.4	63.2	—
ABC	2	413.5	206.8	4.88**
BD	2	43.2	21.6	—
ABD	2	162	81	—
BCD	2	83	41.5	—
ABCD	2	40.1	20.1	—
Pool E	132	5579	42.3	

Point of significance: **, 1%*, 5%.

虐待試驗後의 力價變化를 分散分析한 것으로서

修正項 $CT = 366.05^2/144 = 930.5$

全變動 $ST = 12065.4 - 930.6 = 11134.9$

級間變動 經過日數

$S_k = \frac{1}{24} \{297.7^2 + \dots + (-100.45)^2\} - 930.5 = 3999.1$

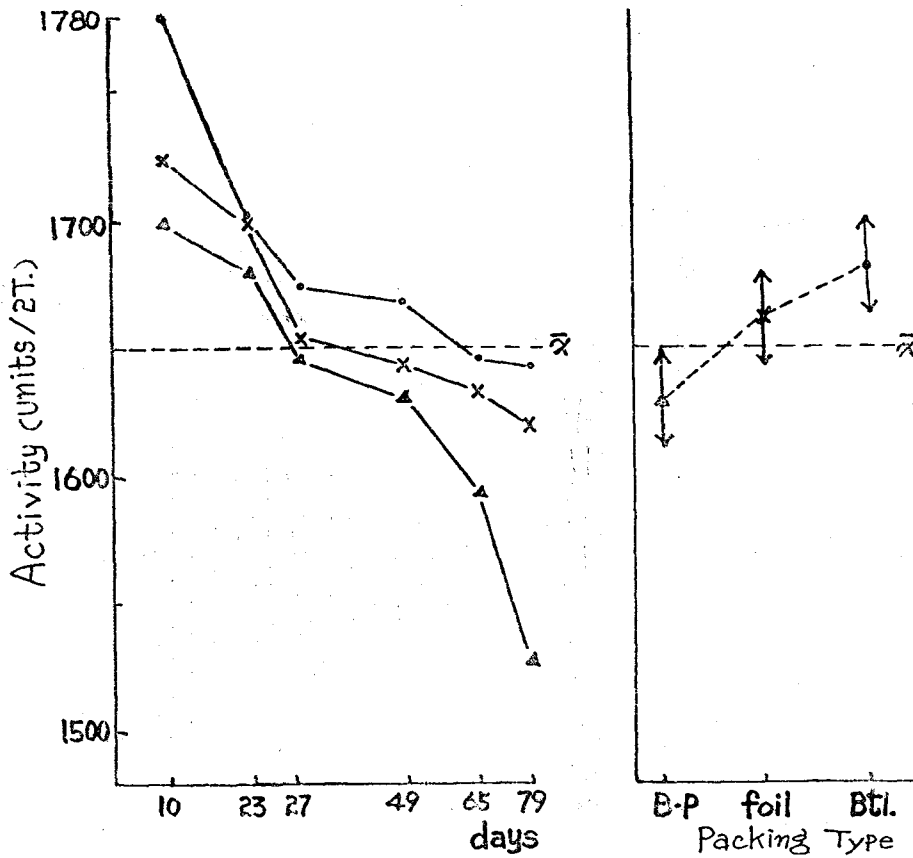


Fig 1-Variation of activity and effect of packing type under room temperature. key: - - - bottle; -x-, foil and -▲-, blister package.

糖衣基劑 $S_A = (58.5 - 148.4 - 68.75)^2 / 3 \times 8 \times 6 = 526.1$

包裝材料 $S_B = \frac{1}{5 \times 8} (75.5^2 + 84.6^2 + 205.95^2) - 930.5 = 451.3$

溫度 $S_C = (-96.7 - 22.2 - 15.75)^2 / 144 = 125.9$

濕度 $S_D = (16.1 - 34.6 - 30.75)^2 / 144 = 16.8$

$S_{AC} = (-17.9 + 3.2 + 144.55)^2 / 3 \times 8 \times 6 = 117.1$

$S_{AD} = (20.5 - 68.4 - 74.45)^2 / 144 = 104.0$

$S_{CD} = (-75.1 - 15.8 - 63.05)^2 / 144 = 165.9$

$S_{AB} = \frac{1}{40} (-58.5^2 + 148.4^2 + 68.75^2) - 526.1 = 226.8$

$S_{BC} = \frac{1}{40} (96.7^2 + 22.2^2 + 15.75^2) - 125.9 = 126.4$

$S_{BD} = \frac{1}{40} (16.1^2 + 34.6^2 + 30.75^2) - 16.8 = 43.2$

$S_{ABC} = \frac{1}{40} (17.9^2 + 3.2^2 + 144.55^2) - 117.1 = 413.5$

$$S_{ABD} = \frac{1}{40}(20.5^2 + 68.4^2 + 74.45^2) - 104 = 162$$

$$S_{ACD} = (-45.7 + 0.8 - 37.35)^2 / 144 = 47$$

$$S_{BCD} = \frac{1}{40}(75.7^2 + 15.8^2 + 63.05^2) - 165.9 = 83.0$$

$$S_{ABCD} = \frac{1}{40}(45.7^2 + 0.8^2 + 37.35^2) - 47 = 40.1$$

이상을 pooling한 結果는 表에서 보는 바와 같이 糖衣基劑에 따른 條件이 가장 有意的으로 나타나고 있다.

效果推定—名水準의 母平均의 推定精度인 95% 信賴限界를 求하고 各要因의 效果를 算出하여 比較한 것이 Fig. 2이다.

$$AEA^{\circ} \text{糖衣}(A_0) \frac{320.65}{72} \times 10 + 1600 \pm \sqrt{\frac{3.92 \times 42.3}{72}} \times 100 = 1644.5 \pm 15.2U/2T.$$

$$\text{Shellac糖衣}(A_1) \frac{45.4}{72} \times 10 + 1600 \pm 15.2 = 1606.3 \pm 15.2U/2T.$$

$$B.P \text{포장}(B_0) \frac{75.5}{48} \times 10 + 1600 \pm \sqrt{\frac{3.92 \times 42.3}{48}} \times 100 = 1615.7 \pm 18.6U/2T.$$

$$\text{Foil포장}(B_1) \frac{84.6}{48} \times 10 + 1600 \pm 18.6 = 1617 \pm 18.6 U/2T.$$

$$\text{瓶포장}(B_2) \frac{205.95}{48} \times 10 + 1600 \pm 18.6 = 1642.9 \pm 18.6 U/2T.$$

$$\text{室温 } 40\% \text{보관}(C_0D_0) \frac{95.05 + 3.8}{36} \times 10 + 1600 \pm \sqrt{\frac{3.92 \times 42.3}{36}} \times 100 = 1627.5 \pm 21.5U/2T$$

$$37^{\circ}C \text{ } 80\% \text{보관}(C_1D_1) \frac{47.2 - 40.3}{36} \times 10 + 1600 \pm 21.5 = 1601.9 \pm 21.5 U/2T.$$

$$C_0D_1 \frac{131.4 + 20.1}{36} \times 10 + 1600 \pm 21.5 = 1642.1 \pm 21.5 U2/T.$$

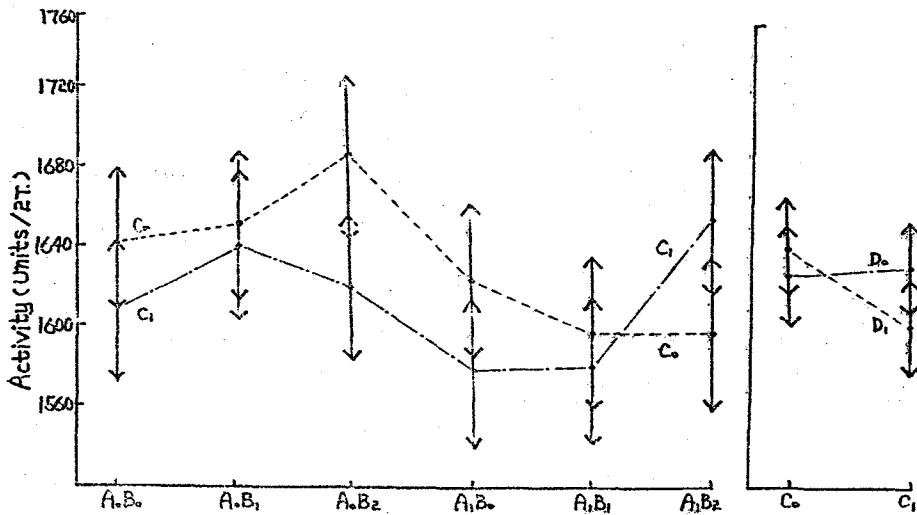


Fig 2-Comparison of effect under accelerated condition. Key: A₀, AEA^o; A₁, shellac; B₀, blister package; B₁, foil; B₂, bottle; C₀, room temperature; C₁, 37±2°C; D₀, 40% relative humidity and D₁, 80% relative humidity.

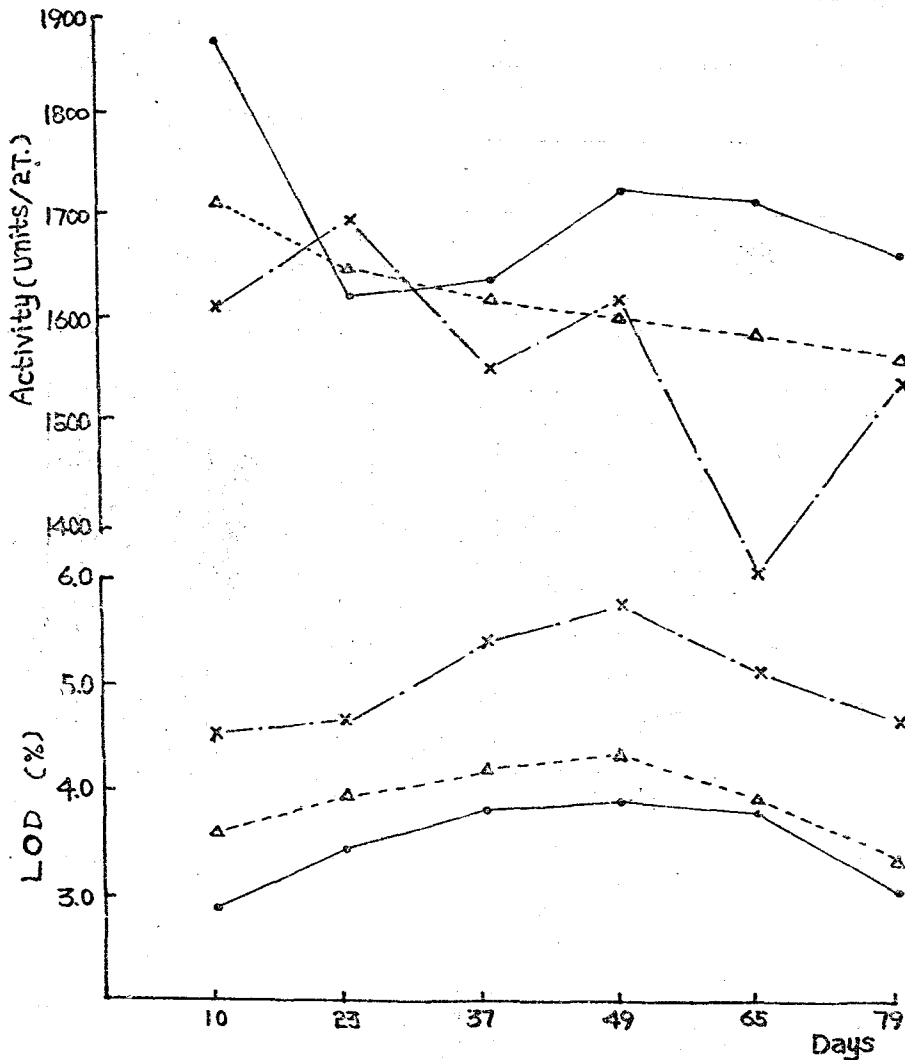


Fig. 3-Variation of activity and LOD on each condition during experimental period. Key: optimum condition; $\Delta \cdots \Delta$, average condition and $x \cdots x$, worst condition.

$$C_1D_0 \cdot \frac{47 + 61.8}{36} \times 10 + 1600 \pm 21.5 = 1630.2 \pm 21.5 \text{ U/2T.}$$

$$A_0B_0C_0 \cdot \frac{23.4 + 29.8}{12} \times 10 + 1600 \pm \sqrt{\frac{3.92 \times 42.3}{12} \times 100} = 1644.3 \pm 37.2$$

以下 같은 方法에 依해서 $A_0B_0C_1$, $A_0B_1C_0$, $A_0B_1C_1$, $A_0B_2C_0$, $A_0B_2C_1$, $A_1B_0C_0$, $A_1B_0C_1$, $A_1B_1C_0$, $A_1B_1C_1$, $A_1B_2C_0$, $A_1B_2C_1$ 을 各各 計算하여 Fig.2를 얻을 수 있다. 이상의 結果에서 最適條件은 AEA®糖衣와 瓶포장으로 室温條件이 가장 有利하고 反對로 Shellac糖衣와 B.P 포장으로 37°C보관조건이 가장 不利하다.

豫想效果—外的因子가 複雜하여 經時變化로 豫想力價를 推定한다는 것은 어려운 일이지 만 一般的으로 酵素反應을 一次反應으로 보고, 最適條件(A_0 , B_2 , $A_0B_2C_0$, C_0D_1 에서 $A_0B_1C_0$ + C_0D_1 - T)과 最惡條件($A_1B_0C_1$ + C_1D_1 - T) 그리고 平均條件에서 各各 有効期間과 1년 후의

Table V-Comparison of Available Period and Activity under Accelerated Condition

Condition	Period, Days							Rate Constant k	Estimated Activity after 1 year (U/2T)	Available period (days)	Remarks
	0	10	23	37	49	65	79				
optium	1668.5	1,882	1,631	1,636	1,729	1,717	1,658	8.0168×10^{-5}	1620.4	1,328	
Worst	1668.5	1,620	1,699	1,558	1,618	1,348	1,539	1.0229×10^{-3}	1148.72	104	
Average	1668.5	1,724	1,650	1,626	1,608	1,587	1,558	8.6756×10^{-4}	1215.72	122	

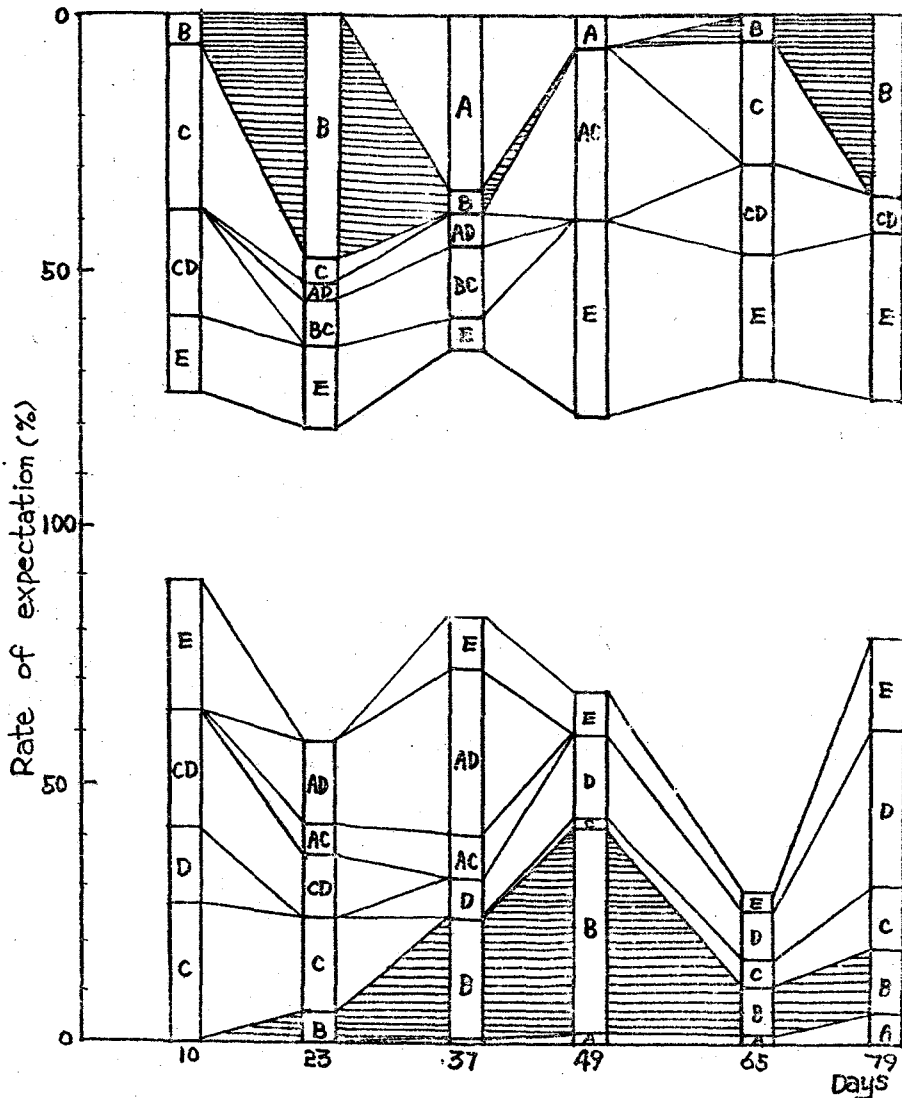


Fig 4-Comparison of variation factor and rate of expectation during experimental period.
Key: A, coating base; B, packing type; C, temperature; D, humidity and E, others.

力價를 推定 比較해 보면 Table V와 같다.

最適條件에서 $C_0 = 1668.5U/2T$. $C = 1658U/2T$. $t = 79$ 日間

$$\log 1658 = \log 1668.5 - k \times 79/2.303$$

$$k = 8.0168 \times 10^{-5}$$

基準力價 $750U/T$ 를 維持하기 위한 有効期間은

$$t = 2.303/k \times \log 1668.5/1,500 \text{에서 } t = 1328.3(\text{日}) \text{ 1년 경과후의 力價는}$$

$$\log x = \log 1668.5 - k \times 365/2.303 \text{에서 } 1620.4(U/2T.)$$

따라서 最適條件과 最惡條件의 一年後 豫想力價 差異는 $472U/2T$.이고, 有効期間 差異는 3.4年으로 安定性에 미치는 영향은 매우 크다.

Fig. 3은 豫상力價와 水分의 영향을 각각 經時的 條件別로 同時に 比較한 것으로, 經時的으로 水分은 最適條件일수록 낮으며, 水分의 吸濕程度는 力價에 영향이 크고, 49일 경과시 平均 4.9%에서 吸濕의 임계점을 갖는 것을 알 수 있다.

寄與率——各 要因別 經過日數에 따른 力價와 水分變化의 不偏分散期待値는 Fig. 4와 같다.

要因別 交互作用까지의 有意値를 算出하여 $\rho_A = (S_A - \phi_A \cdot V_E)/ST$ 에 依하여 求한 것으로 10일후의 分散分析한 結果는 Table VI과 같다.

力價는 糖衣基劑에 依한 영향이 가장 크고, 水分은 包裝效果에 依하여 左右된다고 할 수가 있다. 即 S-amylase力價는 防濕包裝과 防濕基劑條件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 外部環境에 露出되면 즉시 失活하기 때문에 藥劑學的으로 어느 虐待條件에서도 견디어 낼 수 있는 處方과 方法 못지않게 包裝條件이 매우 重要하다.

經時的 變化——지금까지의 虐待條件에서 經時的으로 外形과 崩解度를 比較한 結果를 Table VII에 나타내었다.

外形 性狀을 살펴보면 共通의으로 高濕度에서 變質이 되지만, 密封이 可能な 瓶용기에서는 性狀變化가 防止되었고, 特히 B.P압착포장에서의 變化가 심하였다.

또한 崩解度變化를 比較해 보면 같은 裸錠으로 糖衣를 했어도 基劑差異에 따라 AEA[®]가 有利하며, 崩解時間도 速하다. 그러나 經時的으로 崩解時間이 지연된다고는 말할 수 없겠다.

다시 말해서 防濕을 爲한 包裝材料로서 透濕도가 작은 것을 選擇하는 것⁹⁾이 消化酵素劑의 經時變化防止及 安定化에 寄與하는 重要한 要因이 된다. 여기에서 포장재료의 透濕도를 比較해 보면, B.P포장은 윗면이 商品價値를 높이기 위한 透明材料인 polyvinyl chloride로 透濕度 $4.000g/m^2/24hrs$.이며 不安定하고, 밑면 aluminum foil은 투습도는 良好하나, 內容物의 이탈을 容易하게 하기 爲하여 pin hole 및 經時條件에 노출되는 경향이 있다. 또 Aluminum foil포장재료는 透濕度 $0.055g/m^2/24hrs$.이하로서 4重紙포장이 추천되나, 역시 pin hole 有無가 重要하고, 瓶포장인 경우는 密封遮光이 可能하나, 大量포장에는 不適合하고 運搬時多重量의 短點이 있다¹⁰⁾.

Table V-Variance of Activity and LOD after 10 Days(Yates method)

No.	y_1	(1)	(2)	(3)	(4)	(4) ²	(4) ² /16	X_1	(1)	(2)	(3)	(4)	(4) ²	(4) ² /16	Factor
1	10	28.0	48.0	109	216	466.5	2,916	3.51	7.27	14.9	29.9	59.7	3,573	223.3	CF
2	18	20.0	61.0	107	23.4	547.5	34.2	3.76	7.64	15.0	29.8	4.2	18.15	1.13	D
3	10	42.8	46.5	22.4	-55.2	3,047	190.4	3.62	6.16	14.9	2.3	5.7	32.7	2.04	C
4	10	18.2	60.5	1.0	-45.0	2,025	126.6	4.02	8.84	14.9	1.9	5.3	28.3	1.77	C × D
5	14.4	33.0	8.0	-32.6	27.0	729	45.5	3.16	7.16	0.6	3.1	0.1	0.006	0.0004	B
6	28.4	13.5	14.4	-22.6	-13.6	184.9	11.5	3.00	7.78	1.6	2.7	2.4	5.8	0.36	B × D
7	8.9	31.8	10.5	-21.6	-0.2	0.04	0.0025	3.53	6.44	0.3	2.1	3.7	13.9	0.87	B × C
8	9.3	28.7	-9.5	-23.4	0.4	0.16	0.01	5.31	8.49	1.7	3.2	4.1	16.5	1.03	BCD
9	10.2	8.0	-8.0	13.0	-2.0	4	0.25	3.63	0.25	0.4	0.1	-0.04	0.0016	0.0001	A
10	22.8	0	-24.6	14.0	-21.4	457.9	28.6	3.53	0.4	2.7	-0.01	-0.3	0.08	0.005	A × D
11	7.8	14.0	-19.5	6.4	10.0	100	6.25	3.7	-0.16	0.6	0.9	-0.4	0.1	0.01	A × C
12	5.7	0.4	-3.1	-20.0	-1.8	3.2	0.2	4.08	1.78	2.1	1.4	1.1	1.3	0.08	ACD
13	16.1	12.6	-8.0	-16.6	1.0	1	0.06	3.48	-0.1	0.15	2.3	-0.1	0.01	0.0006	A × B
14	15.7	-2.1	-13.6	16.4	-26.4	696.9	43.5	2.96	0.38	1.9	1.4	0.5	0.2	0.01	ABD
15	18.9	-0.4	-14.7	-5.6	33.0	108.9	68.1	3.13	-0.5	0.5	1.8	-0.9	0.8	0.05	ABC
16	9.8	-9.1	-8.7	6.0	11.6	134.5	8.4	5.36	2.2	2.8	2.3	0.5	0.2	0.01	ABCD
Factor	S	ϕ	V	Fo	P	Remarks	Factor	S	ϕ	V	Fo	P	Remarks		
A	0.25	(1)	-	-	-	-	A	0.0001	(1)	-	-	-	-		
B	45.56	1	45.56	4.62	6.3	-	B	0.0004	(1)	-	-	-	-		
C	190.44	1	190.44	19.3**	32.0	Temp.	C	2.04	1	2.04	38.8	27	Temp.		
D	34.2	1	34.2	3.47	4.3	-	D	1.13	1	1.13	21.5	14.6	-		
C × D	126.6	1	126.6	12.8**	20.7	-	B × C	0.87	1	0.87	16.5	11.1	-		
ABC	68.06	1	68.06	6.9*	10.3	-	C × D	1.77	1	1.77	33.6	23.3	-		
E	98.68	10	9.87	-	-	-	BCD	1.03	1	1.03	19.6	13.3	-		
Total	563.79	15	-	-	100	-	Total	7.37	15	-	-	-	100	-	

Table VI-The Change of Appearance and Disintegration Time under Various Conditions
(Unit: time, mins.; appearance, $\#\#> \#> +> -$ per 30 tablets.)

		AEA 21													
Period		B. P ^{a)}					Foil					Btl. b)			
(days)	BL.	R. T		H. T		BL.	R. T		H. T		BL.	R. T		H. T	
		40	80	40	80		40	80	40	80		40	80	40	80
10	19	19	20	19	18	22	21	21	20	24	21	20	20	21	19
23	18	18	17	19	20	22	21	20	24	17	21	19	18	20	18
37	18	17	18	20	17	25	20	21	16	21	23	20	19	19	18
49	(-)	(-)	(+)	(-)	(+1)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+1)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	17	17	22	20	12	22	18	20	16	17	22	19	20	21	17
65	17	18	17	20	18	18	18	18	18	17	20	18	17	19	18
79	22	21	17	18	18	21	23	26	18	20	21	22	18	20	19
109	(-)	(-)	(#16)	(-)	(+18)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+1)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Average	18.5	18.4	18.5	19.4	17.1	23.3	20.2	21	18.7	19.4	21.3	19.7	18.7	20	18.2

Shellac 26

		Shellac 26													
Period		B. P.					Foil					Btl.			
(days)	BL.	R. T		H. T		BL.	R. T		H. T		BL.	R. T		H. T	
		40	80	40	80		40	80	40	80		40	80	40	80
10	22	23	19	22	22	22	25	20	22	22	26	25	25	25	24
23	20	20	19	20	20	24	24	26	23	25	24	25	23	24	23
37	19	23	21	24	22	27	29	22	23	29	25	24	23	24	24
49	(-)	(-)	(+1)	(-)	(+2)	(-)	(-)	(+2)	(-)	(+2)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	18	25	20	22	23	23	20	23	24	24	24	22	20	23	23
65	23	23	23	23	23	23	22	23	24	24	24	24	23	23	23
79	26	26	22	26	26	28	18	27	19	20	26	25	23	24	23
109	(-)	(-)	(#6)	(-)	(+30)	(-)	(-)	(+2)	(-)	(+2)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Average	21.3	23.3	20.6	22.8	22.6	24.5	24.6	23.5	24.1	24	24.8	24.2	22.8	23.8	23.3

a), blister package; b), bottle

結 論

糖衣基劑와 包裝材料의 防濕效果를 比較하여 安定化條件에 寄與하고자, 溫度와 濕度の 虐待條件에서 經時的으로 檢討하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 經時的으로 安定한 力價를 維持하기 위해서는 包裝條件의 영향이 가장 크다.
2. 防濕效果는 포장형태 중 瓶包裝이 가장 有利하다.
3. 糖衣防濕基劑로서는 Shellac보다 AEA[®]가 우수하다.
4. 水分의 吸濕程度는 力價에 影响이 크며, 吸濕의 限界點을 가지고 있다.
5. 最適條件과 最惡條件의 一年後 豫想力價 差異는 約 470U/2T.이며, 有効期間 差異는 約 44.3個月이다.

文 獻

- 1) 杉浦衛, 長瀬啓三, 加藤精宏; 藥劑學, 26, 296 (1966)
- 2) 金瑢培, 李炳國, 金政洙, 申鉉宗; 第21回大韓藥學會 報告 (1972)
- 3) 金瑢培, 李炳國, 閔信弘, 申鉉宗, 藥劑學會誌, 6 (2), 69 (1976)
- 4) 杉浦衛, 藥局, 23, 1259 (1972)
- 5) 東京 大學農學部, 實驗農藝化學下(朝倉書店), 638 (1961)
- 6) 內藤俊一, 藥劑安定性(廣川書店), 10 (1972)
- 7) 眞壁肇, 新版品質管理便覽(日本規格協會), 129 (1977)
- 8) 嶋田正三, 新版品質管理便覽(日本規格協會), 428 (1977)
- 9) 武藤政一郎, 新包裝技術便覽(日本生産性本部), 1492 (1971)
- 10) Lachman, Liberman and Kanig, The Theory & Practice of Industrial Pharmacy, 2nd Ed. 694 (1976)