

錠劑의 顆粒度 및 臨界打錠壓이 溶出速度에 미치는 影響

柳 長 夏 · 金 鍾 甲

中央大學校 藥學大學

Influence of Compression and Granule Size on Dissolution Rate of Acetaminophen, Fenbufen, and Mefenamic Acid Tablets

Jang Ha Ryu and Johng Kap Kim

(Received October 12, 1983)

Acetaminophen, fenbufen, and mefenamic acid tablets were formulated with the same additives, granulated to different sizes, ranging 30~200mesh, and compressed by pressure of 0.5~2.0 ton·cm⁻².

The hardness and disintegration time of the three tablets were determined. The dissolution rates of the three tablets at critical point of pressure were investigated. The results showed that fenbufen, and mefenamic acid tablet had critical compression pressure of 1.0 ton·cm⁻², but acetaminophen tablet had that of 1.5 ton·cm⁻².

Nevertheless, three tablets were disintegrated within 5 min. Among the three tablets, mefenamic acid tablet followed zero order of dissolution and the rate constants were as follows; 1.68 mg·min⁻¹ (30~50mesh), 1.76mg·min⁻¹ (50~80 mesh) and 4.85 mg·min⁻¹ (80~200mesh).

藥物の 溶出은 藥効에 重要な 影響을 미치며 이는 다음 4가지 인자¹⁾ 즉 固有溶出速度定數, 有效表面積, 溶解度 및 製劑의 處方과 工程에 의해 지배되며 이는 生體利用率과 직결된다.

College of Pharmacy, Chung Ang University

특히 疎水性藥物の 製劑化에 있어서 顆粒化工程은 表面性質을 疎水性에서 親水性으로 변화시킨다.²⁾ 만약 疎水性藥物の 溶出率을 높이려면 顆粒化劑로써 藥物の 表面을 親水性으로 변화시켜주는 물질을 쓸 필요가 있고 여기에 表面 energy나 air pocket의 제거에 관한 研究 등이 있어야 하며 이런 때 흔히 gelatin은 이와 같은 性質을 가지고 있다고 보고되어 있다³⁾. 錠劑의 處方과 打錠壓에 따른 製劑物性 및 吸收, 排泄에 관하여서는 많은 研究⁴⁾⁻¹⁶⁾가 행하여졌으며, Van Oudtshoorn 등은 sulphadimidine 錠劑의 崩解時間과 溶出率 사이에는 상관관계가 成立되지 않았으며 溶出이 吸收의 律速段階에 關聯된다고 發表하였다¹⁷⁾. 어느 打錠壓力 이상에서는 崩解時間이 급격히 增加하게 되는데 이 壓力을 臨界壓力이라 하며 이점에서 錠劑는 適正硬도를 가지며 崩解時間이 適當한 錠劑가 형성된다. 이 臨界壓力은 藥物의 種類, 添加劑 및 顆粒의 크기 등에 따라 달라질 수 있으며 이는 物理的 現象으로 毛細管分布 및 濕潤性의 增減을 주계 冨으로 製劑工學次元에서 重要하다.

著者は 鎮痛劑로 使用되고 있는 溶解도가 다른 3種 藥物 mefenamic acid, fenbufen과 acetaminophen에 대해 添加劑를 固定시키고 顆粒度를 달리하여 試料錠劑를 製造하고 臨界打錠壓에서의 藥物의 溶出速度를 測定하여 崩解와 溶出에 어떠한 影響을 주는가를 檢討하였다.

實 驗 方 法

實驗材料—Acetaminophen(KPⅣ), mefenamic acid (BP1980), fenbufen(Lederle Co, U. S. A.), microcrystalline cellulose(avicel® PH 101), pregelatinized starch(USPXX), methylcellulose 400 CPS (KPⅣ), magnesium stearate (KPⅣ).

機器—Sieve shaker (Siemens W. Germany), hydraulic press (Carver Laboratory Press U. S. A.), hardness tester(Heberlein), disintegration tester (KPⅣ type) dissolution tester (Erweka DFD, W. Germany), granulator (Erweka AR-400), spectrophotometer (Varion 634 U. S. A), sieve 30, 50, 80, 200 mesh, pHmeter(Mettler).

試料錠劑의 製造

試料 1. Acetaminophen 錠劑

R Acetaminophen 250mg

Additives

make to q. s. 400mg tablet.

試料 2. Fenbufen 錠劑

R Fenbufen 250mg

Additives

make to q. s 400mg tablet.

試料 3. Mefenamic acid 錠劑

R Mefenamic acid 250mg
 Additives
 make to q. s. 400mg tablet.
 ※ Additives
 Avicel pH 101 103mg
 Pregelatinized starch 40mg
 Methycellulose 3mg
 Mg. stearate 4mg

試料番號 1, 2 및 3의 내용에 따라서 添加劑를 bag blending으로 充分히 混合한 다음 methylcellulose를 물에 녹여 paste (5~20%)로 만든 다음 이를 binder로 하여 kneading한 후 granulator (16mesh)로 製粒한 다음 50°C 에서 水分이 1.5~2.0%될 때까지 乾燥하고 이 乾燥物을 30, 50, 80 및 200mesh의 篩로 整粒한 후 各各을 30~50, 50~80, 80~200 mesh 등으로 分割하여 여기에 滑劑를 加한 다음 hydraulic press (10mm diameter)로써 0.5, 1.0, 1.5 및 2.0ton·cm⁻²의 壓力으로 試料錠劑를 製造하였다.

臨界打錠壓의 산출—試料錠劑 1, 2 및 3을 規定된 崩解試驗法¹⁸⁾에 따라 崩解時間을 測定하고 이를 Y축, 打錠壓力을 X축으로 하여 崩解時間이 급격히 증가하는 점을 구하였다.

溶出試驗—臨界打錠壓에서 製造한 各 試料錠 1, 2 및 3에 대해서 그 溶出速度를 다음의 조건에서 測定하였다. 試料 1 acetaminophen錠; USPXX型 dissolution tester를 使用하여 溶出溶媒¹⁹⁾로는 pH 5.8 인산염완충액 900ml를 試驗液容器內에 넣고 37±0.5°C로 維持시키고 paraffin wax로 한면만 露出되도록 被服한 disk를 disk holder에 끼워서 150 rpm으로 回轉시키고 일정시간마다 5ml씩을(5分까지는 millipore filter로 여과한 후 取함) 取하고 새로 5ml의 溶出溶媒를 加하여 溶媒의 量을 一定하게 유지시켰다. 檢液은 波長 249nm에서 pH 5.8 인산염완충액을 對照로 하여 吸光度를 測定하고 따로 구한 檢량선으로부터 各 試料의 溶出量을 구하였다. 試料 2 fenbufen錠; 溶出溶媒는 pH 7.5의 人工腸液(효소不包含)을 使用하여 試料 1 acetaminophen錠과 같이 試驗하였다. 단 吸光度는 283nm에서 測定하였다. 試料 3 mefenamic acid錠; 溶出溶媒는 pH 7.5의 人工腸液(효소不包含)을 使用하여 試料 acetaminophen錠과 같이 試驗하였다. 단 吸光度는 285nm에서 測定하였다.

結果 및 考察

打錠壓과 崩解와의 관계—打錠壓과 崩解와의 관계를 나타낸 Fig.1에서 acetaminophen錠의 경우에는 30~50mesh 顆粒으로 製造된 錠劑단 1.5ton·cm⁻²에서 臨界打錠壓을 가지고 있었으며 崩解時間은 1分 15秒이었다.

Fenbufen錠의 경우는 50~80 mesh 顆粒으로 製造된 錠劑단 1.0ton·cm⁻²에서 臨界打錠壓

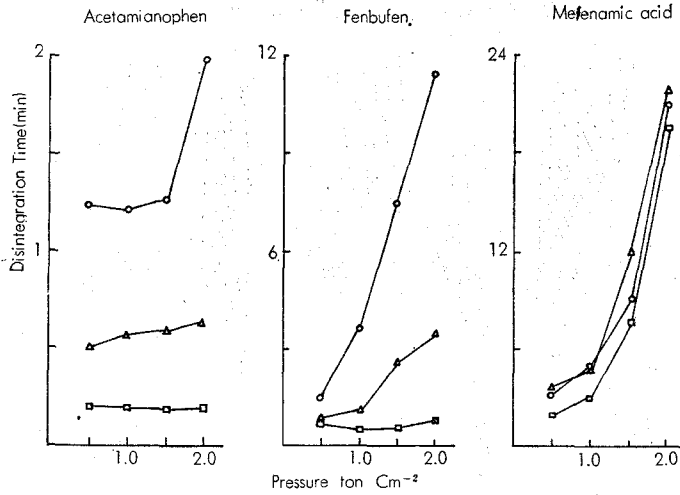


Figure 1—Disintegration time of experimental tablets as a function of pressure.
Key: □, 80-200mesh; △, 50-80mesh; ○, 30-50mesh.

을 구할 수 있었으며 崩解時間은 1분이었다.

Mefenamic acid 錠은 30~50mesh, 50~80mesh 와 80~200mesh 모두 臨界打錠壓을 갖고 있었으며 그 壓力은 1.0ton·cm⁻²이었다. 崩解時間은 各各 5分, 4分 50秒 및 3分이었다.

비교적 親水性藥物인 acetaminophen 錠의 경우 顆粒의 size가 작으면 입계점을 구하기 힘들며 崩解度의 조정도 잘 되지 않았으나 疎水性藥物인 mefenamic acid 錠에서는 顆粒度에 관계없이 모두 입계점을 구할 수 있었다. 이와 같은 차이는 主成分의 物性에 의한 것으로 추정된다.

溶出速度—臨界打錠壓으로 製造한 試料錠 1,2 및 3에 대한 溶出速度測定結果는 Fig.2와 같

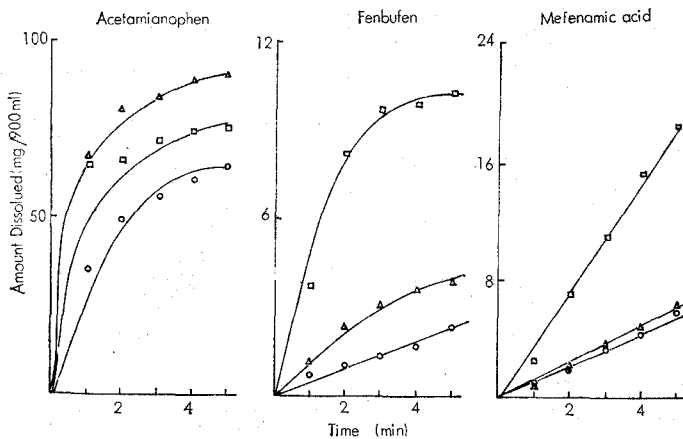


Figure 2—Dissolution rates of experimental tablets at critical point of press.
key: □, 80-200mesh; △, 50-80mesh; ○, 30-50mesh

았다. mefenamic acid錠만 0차속도정수를 적용할 수 있었으며 그 값은 각각 $1.68\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$, $1.76\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$ 및 $4.85\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$ 으로 80~200mesh로 製造된 錠劑가 가장 큰 溶出速度를 갖고 있었다. fenbufen錠에서는 30~50mesh만 0차속도가 적용되며 그 값은 $3.29\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$ 이었다. 各試料錠의 3분까지의 溶出量은 主成分의 溶解度 크기의 순서와 일치했으며 acetaminophen>fenbufen>mefenamic acid의 순서이다. 實驗錠의 溶出速度는 主成分의 溶解度 및 顆粒의 크기에 支配된다고 할 수 있으며 顆粒이 작을수록 컸다.

結 論

1. 各試料錠劑의 臨界打錠壓에서의 崩解時間은 5분이내이었으며, 溶出速度는 親水性 및 疎水性藥物 모두 顆粒의 크기가 작을수록 증가하였다.
2. 3種의 試料錠劑中 mefenamic acid錠은 $1.0\text{ton}\cdot\text{cm}^{-2}$ 의 臨界打錠壓에서 溶出速度를 0차速度常數로 구할 수 있었으며 30~50mesh; $1.68\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$, 50~80mesh; $1.76\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$ 및 80~200mesh; $4.85\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$ 의 값을 갖었다.

文 獻

- 1) J.T. Carstensen, *Pharmaceutical of Solid Dosage Forms*, p-233, A Wiely-Interscience publication, New York, 1977.
- 2) L.T. Leeson, *Dissolution Technology*, p-110, Academy of Pharmaceutical Science, New York, 1974.
- 3) *Ibid.*, p-117.
- 4) E. Shotton *et al.*, *J. Pharm. Pharmac.*, **12** *Suppl.*, 87 T(1960).
- 5) E. Shotton *et al.*, *ibid.*, **12** *Suppl.*, 93 T(1960).
- 6) E. Shotton *et al.*, *ibid* **13** *Suppl.*, 144 T(1961).
- 7) C.J. Lelvis *et al.*, *ibid.*, **17** *Suppl.*, 82 S(1965).
- 8) J.A. Hersey *et al.*, *ibid.*, **21**, 65(1969).
- 9) D. Ganderton *et al.*, *ibid.*, **21** *Suppl.*, 9 S(1969).
- 10) D. Ganderton *et al.*, *ibid.*, **22**, 345 (1970).
- 11) D. Ganderton *et al.*, *ibid.*, **22** *Suppl.*, 79 S(1970).
- 12) D.R. Fraser *et al.*, *ibid.*, **23** *Suppl.*, 18 S(1971).
- 13) Shi Kifumi Kitazawa *et al.*, *ibid.*, **29** 453(1977).
- 14) J.F. Bavitz *et al.*, *Drug Cosm. Ind.*, April 60 (1976).
- 15) G. Levy *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1047(1963).
- 16) C.F. Lerk *et al.*, *ibid.*, **68**, 205(1979).
- 17) M.C.B. Van Oudtshoorn *et al.*, *J. Pharm. Pharmac.*, **23**, 583(1971).
- 18) 대한약전 제 4개정, 1982, p.1166, 세문사.
- 19) The United States Pharmacopeia, **XX** *Suppl.*, 22.