

## 공용 혼합물의 錠劑化에 관한 연구 : 아스피린 및 이소프로필안티피린 함유 錠劑의 제조

김 종 국 · 최 성 옥 · 최 한 곤

서울대학교 약학대학

(Received June 28, 1985)

### Tablet Formulation of Eutectic Mixture: Preparation of Tablet Containing Aspirin and Isopropylantipyrene

Chong-Kook Kim, Seung-Ok Choi and Han-Gon Choi

*College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea*

**Abstract**—In formulation technology, the drugs forming eutectic mixture cause many pharmaceutical problems. In this study, the method to prevent such problems has been investigated. The combined drugs of aspirin and isopropylantipyrene forming eutectic mixtures were granulated by using three kinds of binders (PVP, HPMC, starch) and these granules were made into pellets by compacting them with various compressional forces. It was possible to select optimum conditions in granulating, tableting, *etc.* Disintegration time and dissolution pattern were investigated about this formulation, too.

해열진통제 및 류마치스치료제로 널리 사용되고 있는 아스피린과 이소프로필안티피린을 복합제로 제제화할 경우에 이 두 약물이 공용혼합물을 형성하므로<sup>1,2)</sup> 열과 압력을 수반하는 제조공정을 거치는 과정에서 제품의 품질이 변하게 된다. 본 연구에서는 상기의 두 약물을 가지고 복합제 형태의 정제로 제조할 경우에 열적 불안정으로 인한 제조상의 문제점을 제거하기 위한 방법으로 결합제의 선택, 타겟압력의 변화등에 따른 공용혼합물의 생성정도, 붕해도 및 용출양상에 대하여 연구하여 지견을 얻었기에 보고하고자 한다.

#### 실 험 방 법

재료 및 기기—본 실험에 사용된 재료는 다음과 같다.

아스피린 (Rhone-Franc Co.), isopropyl antipyrene (IPA : Rhone-Franc Co.), hydroxypropylmethyl cellulose (Pharmacoat 606 : Shin Etsu Co.), polyvinyl pyrrolidone (PVP. K-30 : BASF), corn starch(미원주식회사), microcrystalline cellulose (Avicel. PH 102 : Asahi Chem. Co.), kolidone CL (BASF), L-HPC (LH-22) (Shin Etsu Co.), Ca-CMC (BOLAK). 기타 시약은 일급 및 특급 시약을 사용하였다.

본 실험에 사용한 기기는 다음과 같다.

대한약전 (4개정) 표준체 (12 및 14mesh, 삼성철망 주식회사), forced drying oven(삼화기계), IR판 제작용 압축기(RTIC research & industrial instrument Co.), 붕해측정기(현대과학사), 용접측정기(Gallenhamp), DTA(differential thermal analyser; Stanton Redcrofton, model 671), dissolution tester (Hanson Research Co., model 72-RL), UV spectrophotometer (Hitachi).

과립의 제조—Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) 및 polyvinyl pyrrolidone (PVP)을 각각 5g씩 취하여 각각 12ml의 증류수에 넣고 교반한 다음 실온에서 8시간 방치하고, 또한 corn starch는 5g을 증류수 12ml에 넣고 끓인 다음 상온으로 식혀서 3종의 결합제를 조제하였다.

아스피린 및 IPA 과립은 이 두 약물을 각각 50g씩 정확히 평량하여 각각 다른 6개의 스텐레스 용기에 넣고 위에서 조제한 3종의 결합제를 서서히 가하면서 손으로 충분히 연합한 다음 이것을 12mesh체로 제립한 후 forced air drying oven에서 50°C로 4시간 건조 시킨 다음<sup>3)</sup> 14mesh체로 정립하여 제조 하였다.

**Pellet의 제조**—1) 열분석용 시제 : 타정압에 따른 열적 변화를 측정하기 위하여 각각의 아스피린 과립과 IPA 과립을 5g씩 취하며 2종의 과립을 균등히 혼합하여 3종의 혼합과립을 각각 만들고 또한 각각의 IPA 과립 5g에 아스피린 원말 5g씩을 가하며 균등히 혼합하여 3종의 혼합과립을 만든 다음, 이 각각을 100mg 씩 취하여 IR판 제작용 압축기 (최대 25톤)로 3, 5, 7, 9, 11, 13톤의 압력을 3분간 가하여 실험용 pellet을 제조하였다.

2) 봉해도 및 용출시험용 시제 : 각각의 혼합과립을 500mg 씩 취하여 여기에 봉해보조제를 첨가한 다음 보통 타정기의 타정 압력인 2톤의 압력을 가하여 제조하였으며 이때 압력을 가하는 시간은 2톤에 도달하는 즉시 압력을 풀어 실제 제조소에서 타정하는 것과 유사하게 제조하였다. 이때 결합제로 사용한 PVP. K-30과 봉해보조제로 사용한 PVP. K-30은 동일하다.

**相圖 설정실험**—대시케이 터속에서 충분히 건조시킨 원말을 가지고 아스피린 對 IPA의 중량비율이 0:10, 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1, 10:0 이 되도록 정확히 평량하여 잘 혼합한 후 용점측정용 모세관에 3mm 정도 되게 넣은 후 용점측정기의 온도를 1분간 약 3°C씩 상승하도록 가온한 후 예상한 용점보다 약 5°C 낮은 온도부터는 1분간 1°C씩 상승하도록 가열을 계속하면서 액체의 흔적이 나타나는 점부터 고체를 전혀 발견할 수 없을 때까지 눈금을 기록한 후 相圖를 작성하였다.

**열분석**—제조된 pellet을 유발에서 분쇄한 후 시료량 6mg을 취하여 DTA의 시료 plate에 넣고 표준물질로서는 알루미늄을 같은 량 취하여 표준 plate에 넣은 후 차트속도 1cm/50sec, 가열속도 10°C/min, 온도범위 20°C~100°C로 조정하여 흡수열량을 측정하였다. 그래프에 나타난 피크면적으로부터의 흡수열량 계산은 아래의 식으로 구하였다.<sup>4)</sup>

$$E = \frac{\Delta H \cdot M \cdot a}{A \cdot T_s \cdot \Delta T_s} \quad (\text{Eq. 1})$$

$E$  : calibration coefficient (7.5 m · cal/mg)

$H$  : heat of fusion. (m · cal/mg)

$M$  : sample mass (6mg)

$a$  : heating rate (10 °C/min.)

$A$  : peak area (cm<sup>2</sup>)

$T_s$  : x-axis sensitivity (50/6) °C/cm

$\Delta T_s$  : y-axis sensitivity (1°C/cm)

$\Delta H = 1.042A$

$A = 0.004 \text{ peak weight}$

\* 피크면적은 아래 Scheme 1 과 같이 피크의 모양을 구획하여 잘라서 그 무게를 칭량하여 원식에 넣어  $\Delta H$ 를 구한다.<sup>4)</sup>

**봉해시간 측정**—K.P IV 봉해시험법에 의해서 앞의 pellet 제조장에서 제조한 봉해시험용 pellet

6개를 가지고 시험하였으며 봉해액으로는 증류수를 사용하였다. 봉해시간은 6개의 pellet이 봉해되는 시간의 평균으로 하였다.

**용출시험**—제제화된 정제가 봉해시험 결과 봉해도가 양호했으므로 과립을 가지고 실험하였다. 단, 아스피린 과립에 대한 용출 자료는 기발표된 것이 있기 때문에<sup>9)</sup> 생략하고 IPA의 3가지 과립을 시료로 사용하였다.

용출 시험기<sup>7)</sup>에 용출액으로 증류수 800 ml를 넣고 시료 1.76 g 이 들어 있는 basket을 넣은 다음 온도를  $37^{\circ}\pm 1^{\circ}\text{C}$ 로 유지 시키고 basket을 120 rpm으로 회전시키면서 정해진 시간마다 4 ml 씩 주사기로 취하여 여과지(공극크기  $0.45\mu$ )를 통과시켜 바이알에 담는다. 이때 증류수 4 ml를 보충하여 준다. 바이알에 취한 시료 2 ml를 취해 증류수를 넣어 100 ml로 한 것을 266 nm에서 IPA의 흡광도를 측정하여 검량선으로부터 농도를 구하였으며 실제용출액의 농도는 다음과 같은 방법으로 보정하였다.

$$C_{\text{corr}} = C_{\text{read}} + \frac{4}{800} \sum_{i=1}^{n-1} C_{\text{uncorr}} \quad (\text{Eq. 2})$$

이 식에서  $C_{\text{corr}}$ 은 시간  $t$ 에서의 보정된 농도이며  $C_{\text{read}}$ 은 시간  $t$ 에서 spectrophotometer로 측정된 보정되지 않은 농도,  $\frac{4}{800}$ 는 용출액 800 ml로 부터 취한 시료 4 ml를 말한다. 또한  $\sum_{i=1}^{n-1} C_{\text{uncorr}}$ 은 앞에서 계속 측정된 보정되지 않은 농도의 합이다.

따라서 위 식은 용출액으로부터 시료로 취하여 없어진 부분에 대해서 보정을 해줌으로써 실제 농도를 결정하는 식이다.

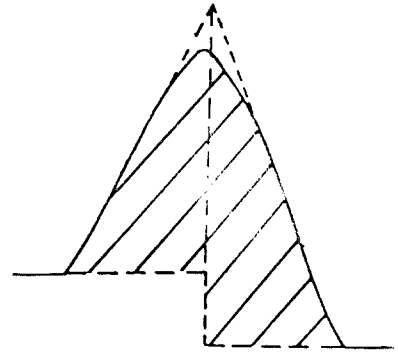
### 실험 결과 및 고찰

Fig. 1에 나타난 것 처럼 아스피린과 IPA의 중량비를 변화시키면서 용점을 측정하여 相圖를 작성하였을 때 이 두 물질의 공용점은 중량비 약 48 : 52에서  $54^{\circ}\text{C}$  부근임을 알 수 있다. 이 무게비는 분자량비(180.16 : 230.31)와 거의 일치하므로 어떤 비율에서든지  $54^{\circ}\text{C}$  부근이면 물비 1 : 1에 해당하는 양은 공용혼합물을 형성하여 액화현상을 나타낸다.

Fig. 2는 아스피린과 IPA 원말을 1 : 1로 혼합한 것을 IR판 제작용 압축기에서 압력을 변화시켜 가면서 pellet을 제조한 것을 DTA에 넣어 열 모양을 본 것이다. 압력이 증가 될수록  $54^{\circ}\text{C}$  부근에서의 열 흡수가 많아지는 것을 볼 수 있는데 즉 압력이 증가함에 따라 두 약물간의 접촉간격이 가까워지고 또한 열전도율이 높아져서 공용혼합물의 생성이 많아져 용융시 흡수되는 열량이 많아짐을 알 수 있다.<sup>8)</sup>

Fig. 3에서 결합제로서 starch paste를 사용하여 실험한 결과를 비교하여 보면 IPA만 과립으로 한 것은 공용혼합물이 생성되나 반면 두 약물 모두 과립으로 한 것은 7톤의 압력을 주어야만 공용혼합물이 생성되었다.

따라서 한쪽만 과립으로 한 것 보다는 양쪽 모두 과립으로 하였을 때 공용혼합물이 생성되기가 어렵다는 것을 알 수 있다. 한편 7톤 이상에서 흡수열량이 줄어든 것은 그 압력이상에서는 압력으로 인한 열 발생으로 인하여 이미 공용 혼합물이 생성되었기 때문에 다시 열을 가하면 잔



Scheme 1.

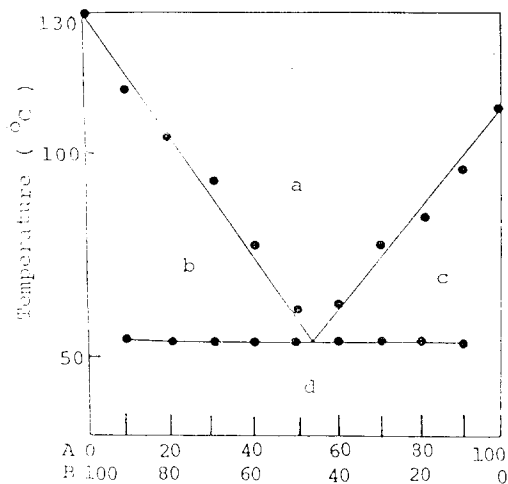


Fig. 1—The phase diagram of aspirin and isopropylantipyrene.

- Key; A: isopropylantipyrene(w/w%)  
 B: aspirin(w/w%)  
 a: one liquid phase  
 b: solid aspirin+liquid  
 c: solid isopropylantipyrene+liquid  
 d: solid isopropylantipyrene+solid aspirin

여분만 공용혼합물이 생성되므로 흡수열량이 줄어드는 것이다. 결합제로서 PVP를 사용하였을 경우에는 3톤 이하에서는 생성되지 않았고 둘다 과립으로 한 것은 5톤까지도 생성되지 않았다.

그러나 이 그림에는 표시하지 않았으나 실제 실험결과로는 9톤 이상에서는 corn starch 과립한 것과 마찬가지로 열흡수가 감소되었다. 또한 결합제로 HPMC를 사용하였을 때는 한쪽만 코팅한 것이 1톤부터 발생한 반면 양쪽 모두과립으로 한 것도 7톤 이상에서 발생하였고 그 생성된 량 역시 한쪽만 과립으로 한 것보다 훨씬 적었다. 이상과 같은 개개의 실험결과를 전체적으로 종합분석 하였을 때 양쪽성분 모두 과립으로 한 것이 한쪽만 과립으로 한 것보다 그 생성율이 적었으며 결합제 별로 볼때는 PVP가 가장 효과적이고 starch paste가 효과가 제일 적은 것을 알 수 있다. 이것은 PVP의 과립막이 공극률이 적고 점도가 커서 두 성분의 접촉 가능성이 제

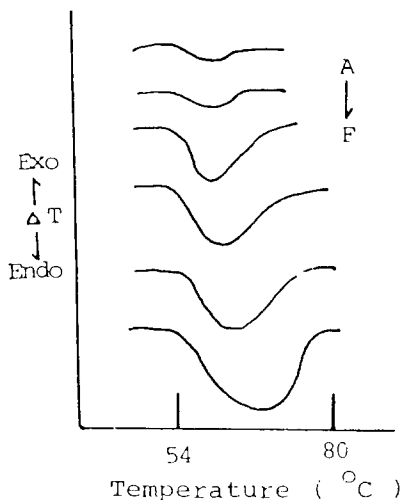


Fig. 2—DTA thermograms of aspirin and isopropylantipyrene.

- Key; A: 1 ton, B: 3 ton, C: 5 ton, D: 7 ton, E: 9 ton, F: 1:1 powder mixture

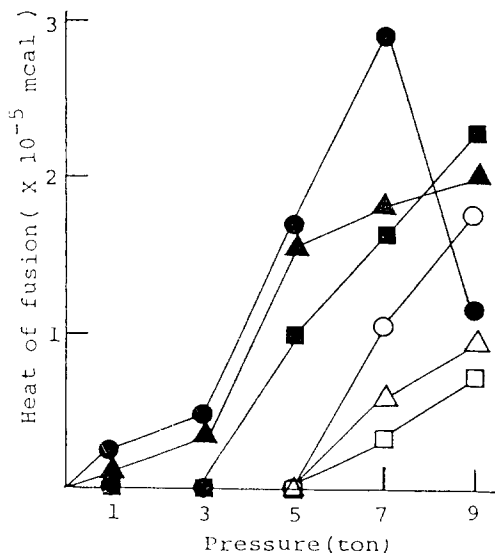


Fig. 3—Heat of fusion versus the pressure.

- Key; ○ aspirin granule+IPA granule(starch paste)  
 ● aspirin powder+IPA granule(starch paste)  
 △ aspirin granule+IPA granule(HPMC)  
 ▲ aspirin powder+IPA granule(HPMC)  
 □ aspirin granule+IPA granule(PVP)  
 ■ aspirin powder+IPA granule(PVP)

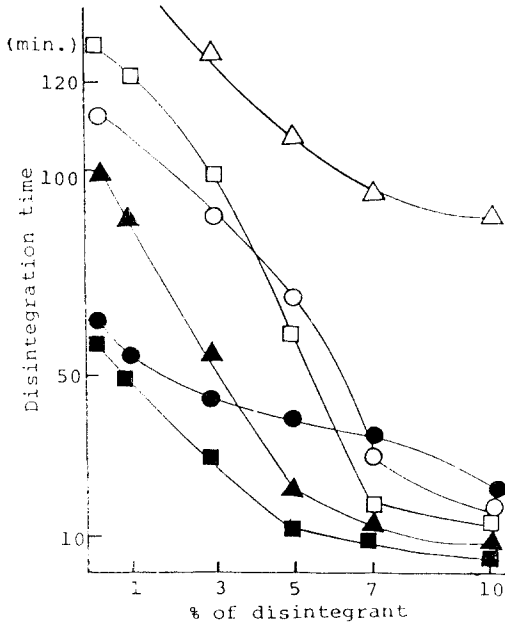


Fig. 4—Disintegration time versus % of disintegrant (binder: HPMC).

Key;  $\triangle$  PVP(K-30),  $\blacksquare$  Avicel PH-102,  
 $\square$  Kollidon CL,  $\circ$  L-HPC(LH-22),  
 $\blacktriangle$  corn starch,  $\bullet$  Ca-CMC

일 적었기 때문인 것으로 생각된다.

Fig. 4는 2톤의 압력을 주어 제조한 pellet을 약전 규정대로 봉해시험한 결과로서 10분 이상 90분이 경과되어도 봉해가 되지 않아 봉해보조제를 증가시켜가면서 봉해 실험을 한 것이다. 여기서는 봉해보조제로 microcrystalline cellulose가 제일 좋은 것으로 나타났다.

Fig. 5는 결합제로 PVP를 사용한 시제의 봉해결과로서, 사용한 봉해보조제들 중에서 PVP K-30과 Avicel PH 102를 제외한 Kollidon CL, L-HPC, corn starch 및 Ca-CMC의 경우는 모두 1분내에 봉해되는 탁월한 봉해보조 효과를 나타내었다. 한편 corn starch로 과립한 것은 상기 봉해보조제들을 10% 넣어도 봉해 보조 효과가 거의 없었고 40분 이상이 경과되어 그 자료를 생략하였다.<sup>7)</sup>

Fig. 6에서 보듯이 HPMC로 과립한 것은 40분 정도 되어 용출이 거의 완료 되었으며 corn

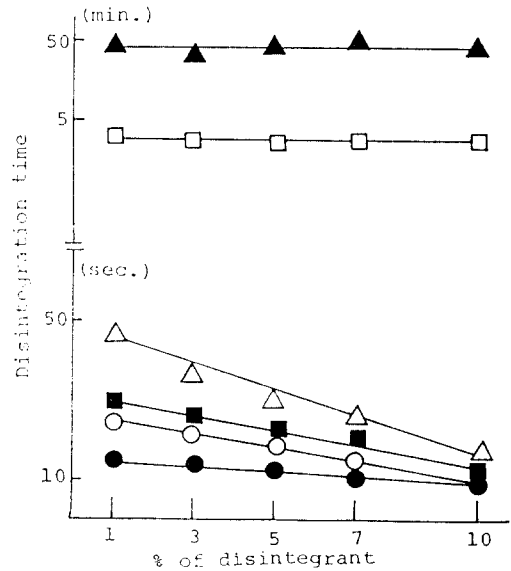


Fig. 5—Disintegration time versus % of disintegrant (binder: PVP).

Key;  $\blacktriangle$  PVP(K-30),  $\square$  Avicel PH-102,  
 $\triangle$  Kollidon CL,  $\blacksquare$  L-HPC(LH-22),  
 $\circ$  corn starch,  $\bullet$  Ca-CMC

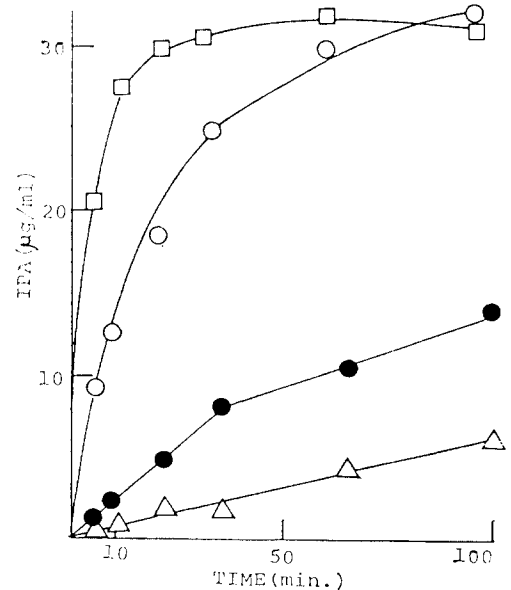


Fig. 6.—Dissolution profiles of Isopropylantipyrine from its coated granules.

Key;  $\square$  HPMC,  $\circ$  corn starch,  $\bullet$  PVP,  
 $\triangle$  not coated (isopropylantipyrine itself)

starch로 과립한 것은 1시간 정도되면 거의 완료되었다. 그러나 PVP로 과립한 것은 거의 3시간 정도 경과되어야 용출이 완료될 것으로 추정된다.

한편 IPA 원말 자체에 대한 용출은 더욱 안되는데 이것은 원말에 물이 들으면 응집현상이 일어나 물이 침투하지 못하기 때문이다. 따라서 IPA는 용출속도를 증가시키기 위해서는 과립을 만들어야 한다는 것이 증명된 셈인데 이 이유로는 기재 자체의 수용성으로 해서 물의 흡수가 빨라지기 때문에 용출이 빨라지는 것과 기재들이 주약사이에서 물이 흡수될 수 있는 모세관의 역할을 해주거나 공극을 형성하여 수분의 통로를 만들어 주기 때문인 것으로 생각된다.<sup>5,6)</sup>

## 결 론

1. 결합제 중에서 PVP. K-30이 다른 결합제들보다 공융 혼합물 생성 방지에 효과가 가장 좋았으며 코팅 정도에서는 양쪽 다 과립으로 한 것이 한 쪽만 과립으로 한 것에 비해 공융혼합물 형성정도가 훨씬 적었다.

2. 일반적인 타정 공정에서의 타정 압력인 2톤의 압력으로 제조한 pellet의 봉해는 봉해보조제를 넣지 않고는 봉해가 되지 않았으며 HPMC로 과립화한 것의 봉해보조제로서는 Avicel(microcrystalline cellulose)이 가장 효과적이었으며 PVP로 과립화한 것은 실험한 봉해보조제중 PVP를 제외하고는 모두 적합하였다.

## 문 헌

1. A.M. Golderg, M. Gibaldi and J.L. Kanig, *J. Pharm. Sci.* 54, 1145 (1965).
2. M. Kata, M. Wayer and G. Kedvessy, Investigation of mixing drug powders susceptible to eutetic formation. *Aus. J. Pharm. Sci.* 5, 115(1970).
3. J.T. Carstensen and M.A. Zoglio, Tray drying of pharmaceutical wet granulations. *J. Pharm. Sci.* 71, 35 (1982).
4. J. K. Guillory, Heats of transition of methylprednisolone and sulfathiazole by a differential thermal analysis method. *J. Pharm. Sci.* 56, 74 (1967).
5. K.A. Khan and C.T. Rhodes, Water sorption properties of tablet disintegrants. *J. Pharm. Sci.* 64, 450 (1975).
6. P. M. Hill, Effect of compression force and corn starch tablet disintegration time. *J. Pharm. Sci.* 65, 1695 (1978).
7. R.E. shepherd, J.C. Price and L.A. Luzzi, Dissolution profiles for capsules and tablets using a magnetic basket dissolution apparatus. *J. Pharm. Sci.* 61, 1153 (1972).
8. R. P. Bhatia and N. G. Lordi, Electrical conductance of directly compressible materials under pressure. *J. Pharm. Sci.* 68, 223 (1979).
9. K.A. Javaid and D.E. Cadwallader, Dissolution of aspirin from tablets containing various buffering agents. *J. Pharm. Sci.* 61, 1370 (1972).