

## 아세트아미노펜 정제의 제조 및 평가

전영빈·민병희·김승인·김영일<sup>†</sup>

유한양행 중앙연구소  
(1989년 6월 9일 접수)

### Preparation and Evaluation of Acetaminophen Tablets

Young Bin Jun, Byung Hee Min, Seung In Kim and Young Il Kim

Yuhan Research Center, Yuhan Corporation

(Received June 9, 1989)

A study was made to investigate the effects of various binders on the physical properties of acetaminophen granules and tablets prepared by wet and fluidized bed granulation methods. The binders used were povidone (K-90), hydroxypropylcellulose (HPC-L) and gelatin. The fluidized bed granules were more porous than the wet massed, and the tablets prepared by fluidized system showed improved disintegration and dissolution characteristics. The dissolution rate was fast in the order of gelatin > povidone > hydroxypropylcellulose in tablets prepared by fluidized system, and povidone > hydroxypropylcellulose > gelatin in tablets prepared by wet granulation.

**Keywords**—acetaminophen, fluidized-bed granulation, gelatin, povidone (K-90), hydroxypropylcellulose, dissolution.

유동층 과립제조방식이 1959년 Wurster<sup>1)</sup>에 의해 소개된 이래 기존의 습식과립제조방식에 비하여 제조시간 및 경비의 절감, 설비 및 설비공간의 감소 등의 경제적인 이점이 보고되어 왔으며,<sup>2,3)</sup> 앞으로도 과립 및 정제 생산에 널리 이용되리라 생각된다. 그러나 유동층과립 제조기를 이용한 과립의 제조에 있어 사용되는 과립기의 성능 등 기계인자, 흡기의 양 및 온·습도 등의 공정인자 그리고 사용되는 원료 즉 처방에 따른 생산인자 등에 의해 영향을 받기 때문에 이들 인자, 즉 제조조건의 최적화가 선결되어야 한다.<sup>4-13)</sup>

아세트아미노펜은 *p*-아미노페놀계 약물로서 약간 쓴 맛을 가진 백색 결정성 가루이며 해열·진통제로 널리 사용되고 있다.<sup>14)</sup> 저자 등은 아세트아미노펜 정제를 제조하기 위한 과립물을 포비돈, 젤라틴 및 히드록시프로필셀룰로오스 등 3종류의

결합제를 사용하여 유동층 과립제조방식과 습식 과립제조방식으로 만든 후 정제화하여 각각의 과립물의 물성이 정제의 물성에 미치는 영향을 비교 검토하였다.

### 실험방법

#### 재료 및 기기

약물로는 아세트아미노펜(이하 AAP로 약함, 단일화학)은 약전품(KPV)을 사용하였으며 결합제로는 젤라틴(USP XXII, Rousselot), 폴리비닐피롤리돈 K-90(이하 PVP로 약함, KPV, GAF), 히드록시프로필셀룰로오스(이하 HPC-L로 약함, JP XI, Shin Etsu Chemical Co.)을 사용하였다. 부형제로 유당(KPV, HMS)과 옥수수전분(KPV, 선일화학), 활제로 스테아린산

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

**Table I—Composition of Experimental Tablets.**

Ingredient	Composition (%)	Quantity per tablet (mg)
Acetaminophen	60.0	300.0
Lactose	12.0	60.0
Corn Starch	23.5	117.5
Binder	4.0	20.0
Mg. Stearate	0.5	2.5
Total	100.0	500.0

**Table II—Condition of Fluidized Bed Granulation Parameters**

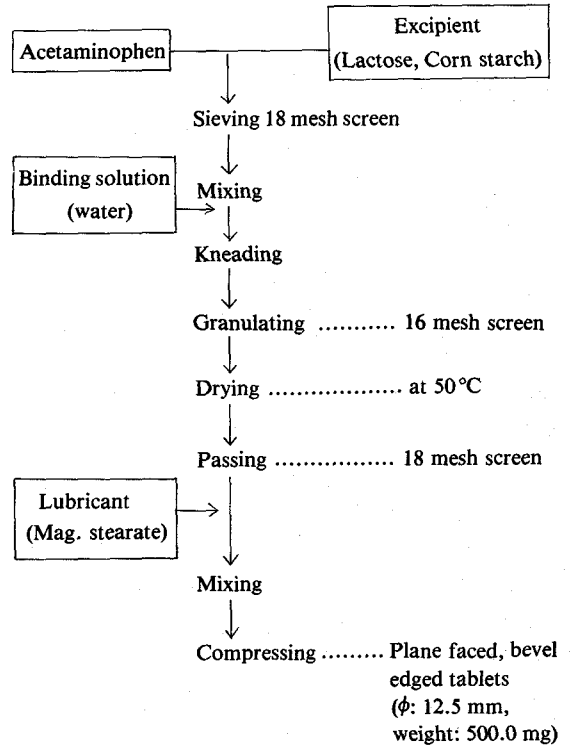
Parameter	Condition
Batch size	500g (1000T)
Concentration of binder	4 w/v% (500ml)
Binder spray rate	10 ml/min
Atomizing air	1.5 bar
Inlet-air temperature	100 °C
Outlet-air temperature	38 °C
Drying temperature	45 °C
Total running time	90 min

마그네슘(USP XXII, Stan Chem)을 시중에서 구입하여 사용하였다. 기타 시약은 시판 일급 및 특급품을 썼다.

기기로는 유동층과립 제조기(Uni-Glatt, Freund), 혼합기(Erweka, AR-400), 적외선 수분계(Kett, F-1A), 분체물성 측정기(Tsuitsui Scientific Co.), 타정압 측정기(Load Washer 9031A, Kistler), 경도계(2E, Schleuniger), 단발 타정기(F3, Manesty), 마손도 시험기(FAT-1, Fine Scientific Co.), 붕해도 시험기(DT-4, Fine Scientific Co.), 용출시험기(Automated Dissoette, Hanson Research), 진밀도 측정기(pycnometer style, Tsuitsui Scientific Co.) 및 열풍 건조기(삼영산업) 등을 사용하였다.

**제조방법**

유동층 과립법에 의한 조립—Table I의 처방중 AAP, 유당 및 옥수수 전분을 1,000 정분에 해당하게 칭량하고 사과 혼합한 후 유동층 과립기에 넣고 결합제 용액을 분무한다. 이를 건조하여 유동층 과립을 제조하며 이때 유동층 과립기의 조건은



**Scheme 1—Preparation of acetaminophen tablets by wet granulation method.**

Table II와 같다.

Table I에서 결합제로 사용하는 젤라틴, PVP, HPC-L의 일반적인 사용량은 2-5% 범위이며, 유동층 과립 및 습식 과립으로 정제를 성형하기 위한 적절한 결합제 농도로 4%를 사용하였다.

습식과립법에 의한 조립-습식과립은 Scheme 1에 나타낸 방식으로 제조하였다. 즉 AAP, 유당, 옥수수 전분을 1,000 정분에 해당하는 양만큼 칭량하여 사과 혼합한 후 결합제 용액(16%)을 넣고 연합하여 16호체를 써서 조립하고, 건조(50°C), 정립(18호체)하여 과립을 만들었다.

정제의 제조—두 방법으로 제조한 과립물 각각에 활제로 스테아린산마그네슘을 넣고 1분간 혼합한 후 단발 타정기로 분당 50정의 속도로 타정하였다. 정제 하나당 무게는 500±12mg으로 하였으며 경도는 6-7KP 범위에 들도록 타정하였다. 펀치는 직경 12.5mm로 면이 편평하고 가장자리가 각진 것을 썼다.

### 물성 측정

건조감량 - Kett 적외선 수분계로 90°C에서 20분간 건조하였다.

안식각 측정 - ABD 분체 측정기를 사용하였으며 진동체를 통해 수평면으로 떨어져 쌓이는 과립물로부터 측정하였다.

분말도 측정 - 약전 (KP V) 규정 100 호체를 통과한 분말의 비율을 측정하였다.

밀도 측정 - ABD 분체 측정기를 사용하여 겉보기 밀도와 충전밀도를 측정하였다. 충전밀도는 3분간 200회 tapping 한 후 측정하였다. 압축도는 다음 식으로부터 구하였다.

$$\text{압축도}(\%) = \frac{(\text{충전밀도} - \text{겉보기 밀도})}{\text{충전밀도}} \times 100$$

진밀도 측정 - Tsuitsui 사의 pycnometer style 밀도 측정기로 광유를 사용하여 25°C에서 측정하였다. 과립의 공극율<sup>17,18)</sup>은 다음 식으로부터 구하였다.

$$\text{공극율} = 1 - \frac{\text{과립의 겉보기 밀도}}{\text{진밀도}} \times 100$$

경도 측정 - Schleuniger 2E 경도계를 사용하여 정제의 경도를 측정하였다.

타정압 측정 - Kistler의 Load Washer 9031A 타정압 측정기를 사용하였다.

중량 편차 - Mettler AE163 전자 저울을 사용하여 정제의 무게를 측정하였다.

마손도 측정 - Fine Scientific Co.의 FAT-1 마손도 측정기를 사용하였으며 시험기의 회전속도를 분당 25회전으로 4분간 회전시킨 후 마손도를 측정하였다.

붕해 시험 - KP V 일반시험법 규정에 맞는 Fine Scientific Co.의 DT-4 붕해도 시험기를 사

용하여 정제의 붕해시간을 측정하였다.

정제의 겉보기 밀도 측정 - 스테아린산을 이용하여 AAP 정제와 같은 두께로 타정하였다. 스테아린산 정제의 부피를 광유를 사용하여 측정하고 이로부터 AAP 정제의 겉보기 밀도를 다음 식으로부터 구한다.

$$\text{겉보기 밀도} = \frac{\text{정제의 무게}}{\text{정제의 부피}}$$

정제의 공극율<sup>17,18)</sup>은 다음 식으로 계산한다.

$$\text{공극율} = 1 - \frac{\text{정제의 겉보기 밀도}}{\text{진밀도}} \times 100$$

### 용출 시험<sup>19)</sup>

USP XXII AAP 정제의 용출시험법(제 2법) 규정에 따라 Automated Dissoette Hanson Research사의 용출시험기를 사용하여 용출시험을 행하였다. 정제 1정을 37±0.5°C의 pH 5.8 인산염 완충액 900 ml에 넣어 50 rpm으로 paddle을 회전시켰다. 5, 10, 20, 30 및 60분에 3 ml의 용출액을 채취한 후 동량의 37±0.5°C의 pH 5.8 인산염 완충액을 보충하였다. 채취한 용출액은 완충액으로 30배 희석하여 파장 249 nm에서 흡광도를 측정하고 미리 작성한 검량선으로부터 용출량을 산출하였다.

## 실험결과 및 고찰

### 과립의 물성

Table III과 IV에 각각 유동층 과립법과 습식 과립법에 의해 제조한 과립의 물성을 종합하였다. 과립물의 유동성을 판별하는 데 있어 지표가 되는 안식각에서는 유동층 과립법으로 제조한 과립(이

**Table III**—Properties of Granules Prepared by Fluidized Bed Granulation with Different Binders

Binder	Moisture content (%)	Angle of Repose (Degree)	Percent Fines (100mesh pass)	Bulk density (g/ml)	Compressibility (%)	Porosity (%)
Gelatin	1.0	37	31.3	0.37	14.9	73.0
HPC-L	1.0	37	2.0	0.33	9.7	76.0
PVP(K-90)	1.0	36	1.1	0.32	12.0	76.5

**Table IV**—Properties of Granules Prepared by Wet Massed Granulation with Different Binders

Binder	Moisture content (%)	Angle of repose (Degree)	Percent fines (100 mesh pass)	Bulk density (g/ml)	Compressibility (%)	Porosity (%)
Gelatin	1.0	44	0.6	0.44	11.1	67.9
HPC-L	1.0	42	13.7	0.49	10.5	64.9
PVP (K-90)	1.0	42	3.9	0.42	12.6	69.6

**Table V**—Properties of Tablets Prepared by Fluidized bed Granulation with Different Binders

Binder	Hardness (KP)	Compression force (KN)	Weight (mean ± S.D.·mg)	Thickness (mm)	Friability (%)	Disintegration time (sec)	Dissolution at 30 min (%)	Porosity (%)
Gelatin	6.4	10.5	500.6 ± 1.4	3.67	0.57	300	97.0	21.5
HPC-L	6.3	7.8	505.8 ± 3.2	3.74	0.56	60	82.7	21.5
PVP (K-90)	7.1	8.2	498.7 ± 5.4	3.74	0.61	30	90.6	21.9

**Table VI**—Properties of Tablets Prepared by Wet Massed Granulation with Different Binders

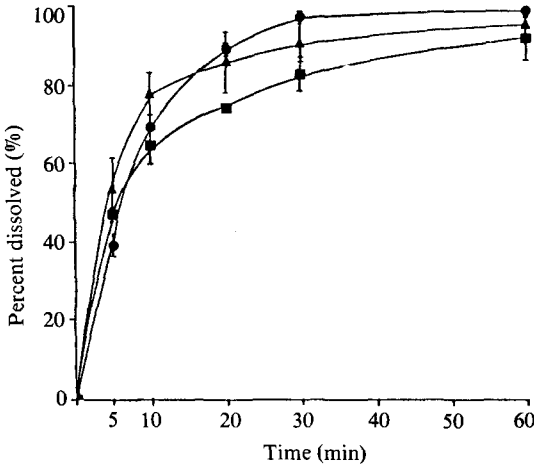
Binder	Hardness (KP)	Compression force(KN)	Weight (mean ± S.D.·mg)	Thickness (mm)	Fiability (%)	Disintegration time (sec)	Dissolution at 30 min (%)	Porosity (%)
Gelatin	6.3	16.5	505.7 ± 6.2	3.53	0.83	1080	56.6	19.7
HPC-L	6.5	13.0	501.9 ± 3.7	3.57	0.96	60	81.8	20.3
PVP (K-90)	6.8	12.5	502.7 ± 5.7	3.63	0.61	50	89.4	20.0

하 유동층 과립)이 습식 과립법으로 제조한 과립 (이하 습식 과립)보다 안식각이 낮은 것으로 보아 유동성이 좋다고 할 수 있다. 겔보기 밀도에서는 유동층 과립이 습식 과립에 비해 현저하게 낮은 값을 나타내었는데 이는 과립의 공극율에서 유동층 과립이 더 높은 값을 보인 것과 같은 결과이며 또한 유동층 과립 중 PVP를 사용한 과립의 겔보기 밀도 0.32와 안식각 36°는 Patel 등<sup>20)</sup>이 보고한 PVP 3% 또는 5%를 사용하여 제조한 유동층 과립의 겔보기 밀도 및 안식각과 어느 정도 일치하는 결과를 얻었다. 유동층 과립이 습식 과립에 비해 겔보기 밀도가 작고 공극율이 큰 것은 그 제조원리에 관련이 있는 것으로, 유동층 과립기 몸체 내에서 위쪽으로 송풍되는 공기 중 현탁된 분체에 결합액을 분무함과 동시에 분체끼리의 응집이 일어나고 곧 바로 건조되는 과립화 과정 중에 과립의 공기 함유율이 많아져서 공극율이 커지고 겔보기 밀

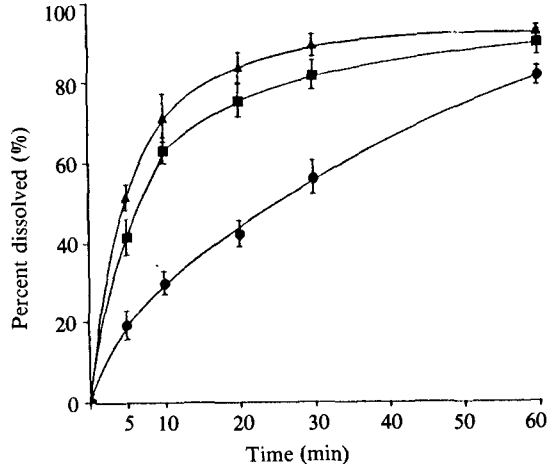
도가 작아진 것이라 생각된다. Carr<sup>18)</sup>은 압축도 값이 20-21% 이하이면 유동성이 좋은 물질이라고 하였는데 본 실험에서 제조한 모든 과립은 20% 이하의 값을 가지고 있어 타정시 유동성에 있어서 별 문제가 되지 않았다.

#### 정제의 물성

Table V와 VI에 각각 유동층 과립으로 제조한 정제(이하 유동층 정제)와 습식 과립으로 제조한 정제(이하 습식 정제)의 물성을 종합하였다. 두 제조방법으로 정제를 제조할 때 동일 경도를 나타내기 위한 타정압을 비교해 보면 유동층 정제에 비해 습식 정제의 타정압이 약 1.5배 높은 값이 요구되는데 이는 유동층 과립이 습식 과립보다 정제 성형이 더 용이하다 하겠고 이러한 결과는 유동층 과립 제조에 있어서 유동층 과립 표면에 결합액이 균등하게 분무되어 습식 과립에 비해 과립간 결합력이 더 증대된 것에 기인되었다고 생각된다. 유동



**Figure 1**—Dissolution profile of acetaminophen tablets prepared by fluidized bed granulation with different binders.  
Key: ●, Gelatin; ■, HPC-L; ▲, PVP (K-90)



**Figure 2**—Dissolution profile of acetaminophen tablets prepared by wet massed granulation with different binders.  
Key: ●, Gelatin; ■, HPC-L; ▲, PVP (K-90)

층 정제에 있어서 습식 정제보다 정제의 무게에 비해 정제 두께가 다소 두꺼운 것은 정제의 공극율과 관련이 있는 것으로 생각되며 정제의 공극율은 유동층 정제가 습식 정제에 비해 조금 높은 값을 보였다. 마손도 값은 유동층 정제가 습식 정제보다 낮은 값을 나타낸 바 이는 타정압에서 설명한 유동층 과립 제조 중 과립 표면에 고르게 분포한 결합액에 기인한 것으로 사료된다.

HPC-L을 결합제로 쓴 경우는 유동층 정제와 습식 정제 간에 봉해의 차이가 없었으나 젤라틴과 PVP의 경우는 유동층 정제가 봉해시간이 더 짧았다. 봉해도는 정제의 공극율에 의해서도 영향을 받지만<sup>15)</sup> 결합제의 종류에 따른 영향이 더 큰 것으로 판단되며 PVP>HPC-L>젤라틴 순으로 봉해가 빨랐다.

30분까지의 용출율을 비교하여 볼 때 젤라틴을 결합제로 사용한 습식 정제의 56.6%만 제외하고는 USP XXII의 AAP 정제의 용출규정(30분, 80% 이상)<sup>19)</sup>에 적합하였다. Fig. 1과 2에서 알 수 있는 바와 같이 유동층 정제에 있어서 젤라틴을 결합제로 사용한 경우 PVP나 HPC-L에 비해 초기 용출은 느리지만 후기 용출이 빨라서 전체적으로 젤라틴을 결합제로 사용한 정제가 우수하였다. 결합제로 젤라틴을 사용한 정제의 초기 용출이 느린 것은 봉해도가 다른 결합제의 경우보다 느렸기

때문이라고 생각된다. 정제의 용출속도에 있어서 초기 용출이 봉해도와 관련이 있는 것으로 보아 과립간 결합에 영향을 받는 것으로 판단되며 후기 용출속도는 과립내 결합에 영향을 받는 것으로 생각된다<sup>15)</sup>. 습식 정제의 용출에 있어서는 PVP를 결합제로 사용한 경우가 젤라틴이나 HPC-L 경우보다 우수하였다. 젤라틴을 결합제로 사용한 습식 정제의 경우 봉해시간이 1080초로 봉해가 느리고 30분 용출율이 56.6%로 낮은 이유로는 젤라틴의 고유 결합능에 기인한 것으로 사료되며, 결합제로서 젤라틴을 사용한 유동층 정제가 습식 정제보다 봉해 및 용출이 빠른 원인으로는 다음과 같은 가정을 생각해 볼 수 있겠다. 즉 젤라틴은 아미노산으로 구성된 단백질이므로 PVP나 HPC-L에 비해 열에 의한 영향을 받기 쉽고 과립의 제조에 있어서 젤라틴을 결합제로 사용하는 경우 젤라틴을 물에 팽윤시키고 이를 80°C로 가온하여 점도가 낮은 액으로 만든다. 이를 유동층 과립기 내로 분무해 주게 되는데 이 때 결합액의 온도가 떨어지면 고형화되기 때문에 분무시간 동안 계속 80°C로 온도를 유지해 주어야 한다. 결국 유동층 과립 제조시 결합액이 습식 과립 제조시의 결합액보다 열에 의한 영향을 받는 시간이 길어지게 된다. 젤라틴은 수용액 중에서 불안정하며 80°C로 가온하면 젤라틴을 구성하는 펩타이드 결합 간의 공유결합이 끊어

지게 되어 저분자량을 가진 젤라틴이 된다고 알려져 있다.<sup>21)</sup> 따라서 유동층 과립 제조시 저분자량을 가진 젤라틴이 과립에 분무된 경우로 생각할 수 있으며 결합액이 열에 훨씬 덜 노출되는 습식 과립보다 젤라틴 고유의 결합능이 떨어진 것이라 판단된다.

위의 결과를 미루어 볼 때 정제의 물성에 있어 유동층 과립으로 제조한 정제가 습식 과립으로 제조한 정제에 비해 우수하다고 할 수 있으며 용출에 있어서는 유동층 과립으로 제조한 정제의 경우는 젤라틴>PVP>HPC-L 순으로, 습식 과립으로 제조한 정제에서는 PVP>HPC-L>젤라틴 순으로 양호하였다. 이러한 결과는 결합제의 특성에 기인한 것으로 사료되나 정확한 원인은 정제를 형성하는 결합제의 상태를 규명함으로써 가능하리라 생각된다.

## 문 헌

- 1) D.E. Wurster, Air suspension technique of coating drug particles, a preliminary report, *J. Am. Assoc. Sci. Ed.*, **48**, 451-454 (1959)
- 2) W.J. Thiel, The theory of fluidization and application to the industrial processing of pharmaceutical products, *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, **2**(4), 5-8 (1981)
- 3) M.J. Story, Granulation and film coating in the fluidized bed, *ibid.*, **2**(4), 19-23 (1981)
- 4) J.A. Hersey, Fluidized bed technology-an overview, *ibid.*, **2**, 3-4 (1981)
- 5) W.L. Davies and W.T. Gloor, Jr., Batch production of pharmaceutical granulation in a fluidized bed I: Effects of process variables on physical properties of final granulation, *J. Pharm. Sci.*, **60**(12), 1869-1874 (1971)
- 6) W.L. Davies and W.T. Gloor, Jr., Batch production of pharmaceutical granulations in a fluidized bed II: effects of various binders and their concentrations on granulations and compressed tablets, *ibid.*, **61**(4), 618-622 (1972)
- 7) W.L. Davies and W.T. Gloor, Jr., Batch production of pharmaceutical granulations in a fluidized bed III: Binder dilution effects on granulation, *ibid.*, **62**(1), 170-171 (1973)
- 8) M.E. Aluton and M. Banks, The factors affecting fluidized bed granulation, *Manuf. Chem. & Aerosol News*, Dec. 50-56 (1978)
- 9) M.E. Aulton and M. Banks, Fluidized bed granulation factors influencing the quality of the product, *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, **2**(4), 24-29 (1981)
- 10) A.Y. Gore, D.W. Mcfarland, and N.H. Baturiyos, Fluid-bed granulation; Factors affecting the process in laboratory development and production scale-up, *Pharm. Tech.*, Sep., 114-122, (1985)
- 11) D.M. Jones, Factors to consider in fluid-bed processing, *ibid.*, Apr., 50-62, (1985)
- 12) M.H. Alkan and A. Yuksel, Granulation in a fluidized bed II; Effect of binder amount on the final granules, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **12**(10), 1529-1543 (1986)
- 13) F.A. Rowley, Scale-up factors in adapting a conventional granulating process to a fluid-bed granulator, *Pharm. Tech. Sep.*, **76-79**, (1987)
- 14) G.K. McEvoy (ed.), Drug Information, American Hospital Formulary Service, 1988, p. 1087
- 15) M.J. Gamlen, H. Seager, and J.K. Warrack, The structure and tablet properties of paracetamol granules prepared in a fluidized bed and by wet massing, *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, **3**(4), 108-114, (1982)
- 16) F. Higashide, Y. Miki, Y. Nozawa, and K. Ishibashi, Dependence of drug content uniformity on particle sizes in fluidized bed granulation, *Pharm. Ind.*, **47**(11), 1202-1205 (1985)
- 17) J.T. Carstensen, Pharmaceutics of solids and solid dosage forms, John Wiley & Sons, 1984, pp. 240-242
- 18) H.A. Lieberman and L. Lachman (ed.), Pharmaceutical dosage forms; Tablets, Volume 2, Marcel Dekker, 1981, pp. 157-160, 214
- 19) U.S. Pharmacopeia XXII, 1989, pp. 14-15
- 20) N.K. Patel, N.R. Poola, A. Babar, and F.M. Plakogiannis, Fluidized bed agglomeration of

acetaminophen: Direct compression of tablets and physiologic availability, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **15**(8), 1175-1198 (1989)

21) A. Veis, The macromolecular chemistry of gelatin, Academic Press Inc. (London) Ltd., 1964, pp. 156-157