

효소정제의 봉해에 미치는 첨가제의 영향

김승환[†] · 최문상 · 차봉진 · 권종원 · 민신희

동아제약중앙연구소
(1989년 11월 26일 접수)

Effect of Additives on Disintegration of Enzyme Tablets

Seung Hwan Kim[†], Moon Sang Choi, Bong Jin Cha, Jong Won Kwon and Shin Hong Min

Research Lab., Dong-A Pharm. Co. 47-5, Sanggal-Ri, Kiheung-Up, Yongin-Gun, Kyunggi-Do Korea

(Received November 6, 1989)

In case of the slowly disintegrating tablets such as enzyme preparations, disintegration time (DT) may be the important factor in formulating those preparations. The effects of tablet hardness, lubricants and disintegrants on DT were investigated in this approach. Disintegration time was significantly affected by disintegrants, moderately by lubricants, but not by tablet hardness. The effect was in the order of magnesium stearate > talc, PEG, sodium benzoate in case of lubricants, and of Ac-Di-Sol > L-HPC > Primogel > Kollidon in case of disintegrants. Because lubricants and disintegrants influenced the tablet hardness and DT profile showed complicated pattern, it should be remembered that all factors mentioned above should be simultaneously considered in the formulation of enzyme tablets.

Keywords—tablets, enzyme preparations, hardness, lubricants, disintegrant, tablet disintegration

일반적으로 효소정제의 경우에 있어서는 수분을 흡수하여 끈적끈적한 점성을 나타내는 효소 주성분 자체의 물성으로 인하여 통상적인 제제설계시에 봉해의 지연현상이 자주 관찰된다. 특히 효소 성분이 50% 이상인 고함량 효소정제에 있어서는 이러한 현상이 더욱 심하게 나타나 봉해시간의 단축문제는 매우 중요한 인자로 등장하게 된다. 따라서 이러한 제제의 제제화에는 봉해에 영향을 미칠 수 있는 요인들을 충분히 검토하지 않으면 안된다.

일반적으로는 정제의 경도, 결합제, 활제, 봉해제의 종류 및 첨가량 등이 봉해에 영향을 미칠 수 있다.¹⁾ 이들 중 정제의 처방에 거의 필연적으로 사용되는 소수성 활제의 경우에는 봉해에 미치는 영향이 상세히 검토된 바 있다.²⁻⁸⁾ 한편 봉해제에 있어서는 전분, 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로

오스(CMC) 등의 종래의 봉해제 이외에, 최근에는 매우 적은 양으로도 봉해시간을 급격히 단축시킬 목적으로 super disintegrant로 지칭되는 새로운 봉해제류가 등장하여 그 이용에 대한 연구가 진행되어 왔다.⁹⁻¹⁰⁾

본 실험에서는 고함량 효소정제의 단순한 모델을 설정하여 정제의 경도, 부형제, 활제, 봉해제 등을 변화시켜 가면서 봉해시간을 최소로 할 수 있는 방법을 모색하였다.

실험방법

재료 및 기기

본 실험에서는 주성분으로서 Biodiastase 1000(동아제약), 부형제로서 미결정셀룰로오스(Avicel® PH-101, 旭化成), 라우릴황산나트륨, 활제

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

Table I—Model Formulation of Enzyme Preparation.

Ingredient	Percent (%)
Biodiastase 1000	50.0
Avicel PH-101	49.5
Magnesium stearate	0.5

The weight of tablets was 500 mg and the diameter of tablets was 12.9 mm.

로서 스테아린산마그네슘, 탈크, 안식향산나트륨, 로이신, 폴리에칠렌글리콜, 붕해제로서는 sodium starch glycolate (Primogel®, Avebe America, Inc.), cross-linked sodium carboxymethyl cellulose (Ac-Pi-Sol®, FMC Corp.), 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 (L-HPC®, Shin Etsu Chemical Co., Ltd.), cross-linked polyvinylpyrrolidone (Kollidon CL®, BASF)을 사용하였다.

기기로는 붕해시험기 (model DIT-200, Fine Scientific), hydraulic press (지름 13 mm, Carver Laboratory Press, model C, Fred S. Carver Inc.), 혼합기 (model AR400, Erweka Apparatebau GmbH)를 사용하였다.

정제의 시험처방

본 실험에 사용한 처방은 Table I와 같이 단순하게 설정하였다. 붕해가 매우 느린 제제이므로 처음부터 이를 어느 정도 개선하기 위해 붕해제로서도 자주 쓰이는 Avicel을 부형제로 사용하여 직타하였다 (Table I).

정제의 경도와 활제가 효소 정제의 붕해에 미치는 영향

Table I의 처방을 기초로, 스테아린산마그네슘의 양을 0~5%로 변화시키면서 각각의 처방에 대해 타정압을 0.5~2.0 ton/cm²로 변화시키면서 타정한 후 붕해시간 < 붕해시험액 : 제 1액 (pH 1.2) 및 제 2액 (pH 6.8) >을 비교하였다. 아울러 스테아린산마그네슘의 영향을 어느 정도 줄일 수 있는 것으로 생각되는 계면활성제인 라우릴황산나트륨을 첨가한 경우와도 비교하였다.

붕해제가 효소 정제의 붕해에 미치는 영향

현재 붕해력이 매우 우수하다고 알려져 있는 Primogel, Ac-Di-Sol, L-HPC, Kollidon의 첨가

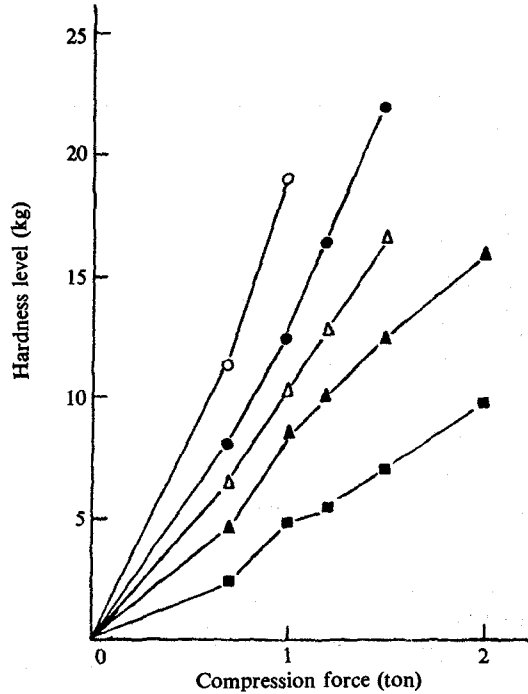


Figure 1—Effect of magnesium stearate on tablet hardness.

Key: ○, 0%; ●, 0.5%; △, 1%; ▲, 2%; ■, 5%

량을 0~10% 변화시키는 동시에 각각의 경우 타정압을 0.7~2.0 ton/cm²로 변화시키면서 제조한 정제의 붕해시간을 비교하였다.

실험결과 및 고찰

정제의 경도와 활제가 붕해에 미치는 영향

먼저 Fig.1에서 보는 바와 같이 소수성 활제인 스테아린산마그네슘의 첨가량이 많을수록 동일한 타정압에서 타정한 정제의 경도는 현저히 떨어지는 현상을 나타내었다. 스테아린산마그네슘이 부형제의 결합력에 좋지 않은 영향을 미치는 이러한 현상은 이미 여러 논문에서 보고된 바 있다.¹¹⁻¹³⁾ 한편 붕해시간은 동일 타정압에서도 스테아린산마그네슘의 첨가량이 많을수록 다소의 지연현상이 관찰되었는데 (Fig.2), 이는 이미 잘 알려진 것처럼^{1,14,15)} 스테아린산마그네슘의 소수성으로 인해 정제 분말의 습윤성이 감소하였기 때문이다. Fig. 2 및 3을 종합해 볼 때, 효소 주성분의 함량이

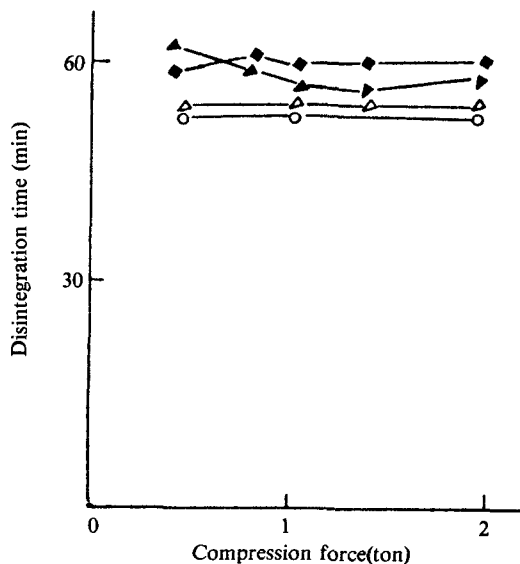


Figure 2—Effect of magnesium stearate on tablet disintegration.

Key: ○, 0%; △, 1%; ▲, 2%; ■, 5%

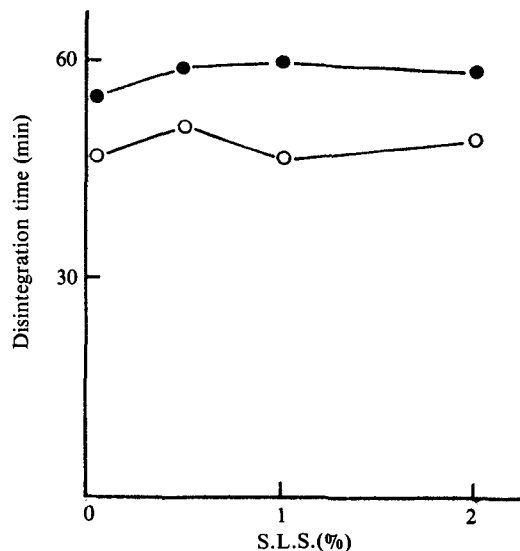


Figure 3—Effect of addition of sodium lauryl sulfate on the disintegration of tablets containing 0% (○) and 0.5% (●) magnesium stearate.

50%를 차지하는 본 처방에 있어서는 정제의 경도는 봉해에 별 영향이 없고 스테아린산마그네슘의 첨가가 봉해에 더 큰 영향을 미치는 것을 알 수 있다. 한편 정제 분말의 습윤성을 증가시키는 것으로 알려져 있는 라우릴황산나트륨^{1,15-18)}을 2%까지

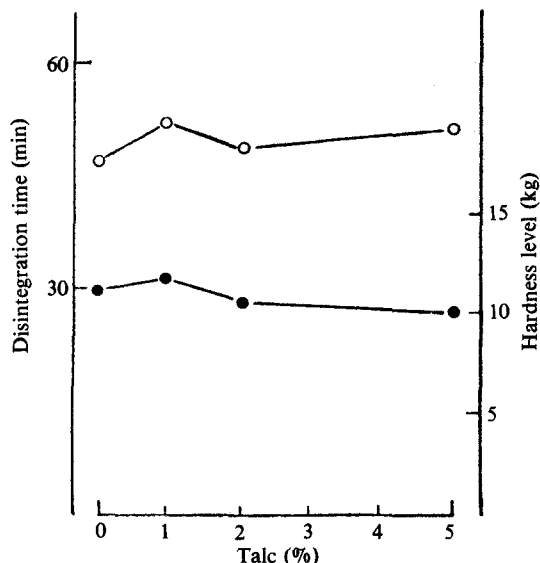


Figure 4—Effect of talc on the disintegration time (○) and hardness (●) of enzyme tablets.

Table II—Effect of Soluble Lubricants on Tablet Hardness and Disintegration Time.

Lubricants	Hardness (kg)	DT ^{a)} (min)
Sod. benzoate	10.5 ± 0.6	45 ± 2
PEG 4000	11.1 ± 0.3	46 ± 2
Leucine	11.0 ± 0.3	44 ± 3
Control	11.3 ± 1.0	47 ± 2

^{a)}Disintegration time.

첨가해도 앞에서 나타난 스테아린산마그네슘의 영향 이외엔 별다른 효과가 나타나지 않았다(Fig. 3). 이는 효소 주성분의 소수성 점액질 형성으로 인하여 라우릴황산나트륨의 습윤성 증가효과가 차단되었기 때문이라 생각된다.

활제보다는 주로 유동화제로 사용되는 탈크의 경우는 상용농도범위(0~5%) 내에서 정제의 경도 및 봉해시간에 거의 영향을 미치지 않았다(Fig. 4).

한편 분말의 습윤성을 개선시키는 데에 유효하다고 알려져 있는 수용성 활제인 안식향산나트륨, PEG 4000, 로이신^{1,15,18)}을 사용하였을 때에도 별다른 차이를 볼 수 없었다(Table II). 이러한 결과들을 종합하여 볼 때, 본 제제에 있어서 일반적

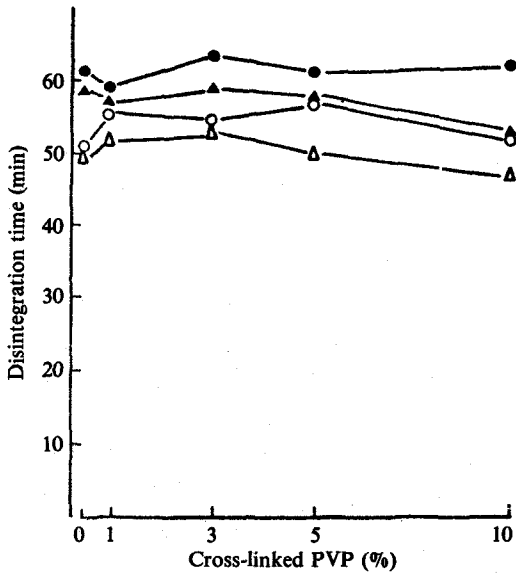


Figure 5—Effect of Kollidon on disintegration time of enzyme tablets at different compression forces.
Key: \triangle , 0.7 ton; \circ , 1.0 ton; \blacktriangle , 1.5 ton; \bullet , 2.0 ton

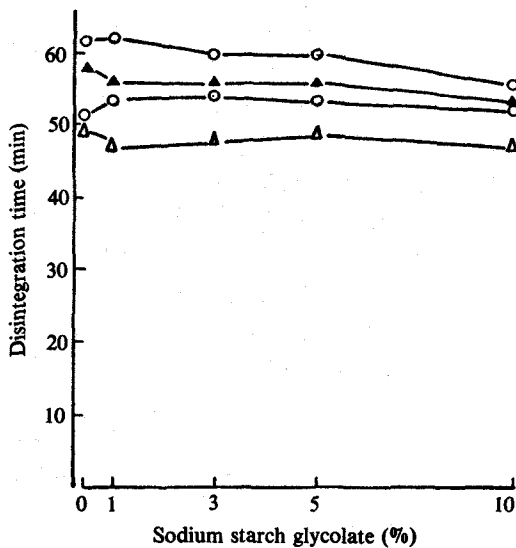


Figure 6—Effect of Primogel on disintegration time of enzyme tablets at different compression forces.
Key: \triangle , 0.7 ton; \circ , 1.0 ton; \blacktriangle , 1.5 ton; \bullet , 2.0 ton

인 경우와는 달리 정제의 경도 및 활제의 영향이 봉해에 그다지 큰 비중을 차지하지 못하는 것은 효소분말 자체의 점액질성 물성이 봉해에 주된 요인으로 작용하고 있음을 시사해 주는 것이다.

봉해제에 의한 봉해시간의 단축

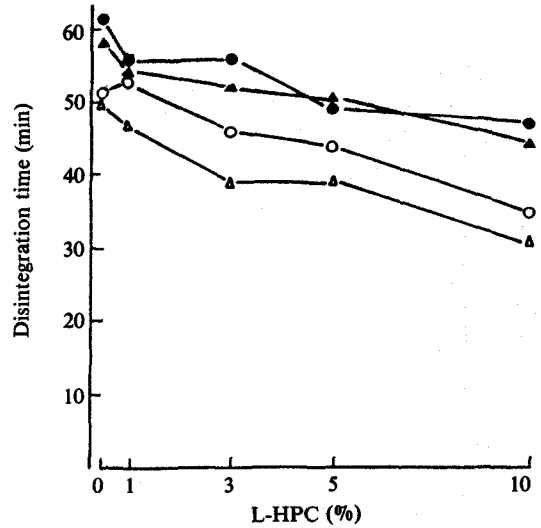


Figure 7—Effect of L-HPC on disintegration time of enzyme tablets at different compression forces.
Key: \triangle , 0.7 ton; \circ , 1.0 ton; \blacktriangle , 1.5 ton; \bullet , 2.0 ton

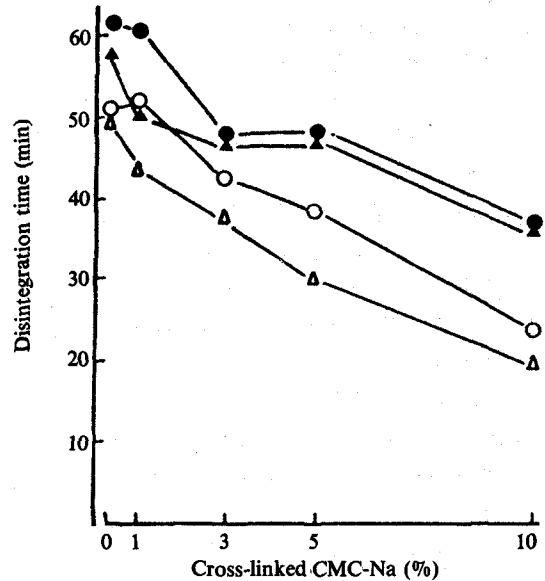


Figure 8—Effect of Ac-Di-Sol on disintegration time of enzyme tablets at different compression forces.
Key: \triangle , 0.7 ton; \circ , 1.0 ton; \blacktriangle , 1.5 ton; \bullet , 2.0 ton

최근에 우수한 봉해촉진제로 각광받고 있는 Kollidon, Primogel, L-HPC 및 Ac-Di-Sol의 첨가량 변화에 따른 봉해시간의 변화를 Fig.5-8에 나타내었다. 네 가지 봉해제 모두 스테아린산마그네슘을 첨가한 Fig.2의 경우와는 달리 동일 첨가

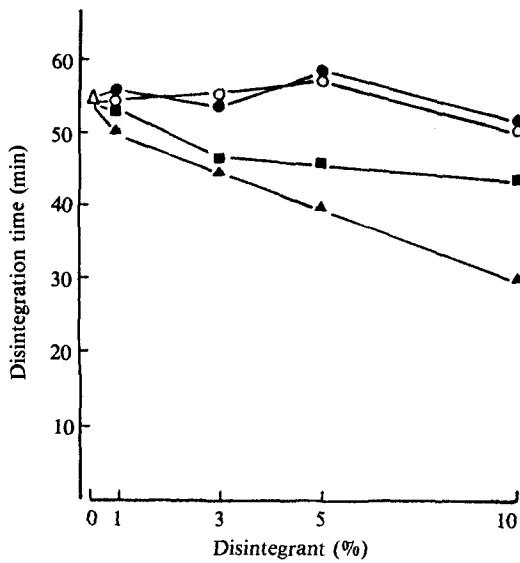


Figure 9—Effect of four kinds of disintegrants on disintegration time of enzyme tablets at the tablet hardness of 8.0-10.0 kg.

Key: ○, sodium starch glycolate; ●, cross-linked PVP; ■, L-HPC; ▲, cross-linked CMC-Na

량의 경우 타정압이 낮을수록 봉해가 다소 빨랐는데, 이는 경도에 의한 영향을 나타내는 것이다. 본 효소제제에 대해서는 Ac-Di-Sol > L-HPC > Primogel > Kollidon의 순서로 우수한 봉해력을 나타내었다. Fig.9에서와 같이 정제의 경도를 일정하게 유지한 경우에도 이러한 현상은 동일하게 나타났다.

또한 전자의 두 경우와 후자의 두 경우는 확연한 봉해력의 차이가 관찰되었는데 그 이유로는 다음과 같은 설명이 가능하리라 본다. 본 실험에 사용한 Primogel 등의 starch계 봉해제는 봉해의 두 가지 기구로 알려져 있는 모세관 효과와 팽윤효과를 모두 가지고 있는 반면, L-HPC와 Ac-Di-Sol의 셀룰로오스계 봉해제는 주로 팽윤효과를 가지는 것으로 분류되며,¹⁵⁾ 팽윤하는 힘(최대 팽윤율)은 후자의 경우가 2~3배 더 크고 최대 팽윤율에 도달하는 시간은 모두 대체로 유사하다. 한편 본 제제는 봉해시험액에 노출될 때 효소 자체의 점액질 형성으로 인해 정제 외층에 물의 침투가 곤란한 점막이 생성되어 water channel을 유지시키는 모세관효과는 별로 영향을 미치지 못하게 된다. 따

라서 일단 소량의 물이라도 정제 내부에 침투하게 되면 좀더 크게 팽윤하는 셀룰로오스계 봉해제가 우수한 효과를 나타내리라 생각된다.

한편 Ac-Di-Sol과 L-HPC 두 봉해제의 경우는 첨가량을 10%까지 증량하였을 때 봉해시간의 급격한 단축을 볼 수 있었다. 일반적으로 봉해시간은 봉해제의 첨가량이 증가할수록 단축된다는 것은 주지의 사실이다.¹⁹⁻²¹⁾ 그러나 어느 정도를 넘어 첨가하게 되면 봉해시간은 그 이상 크게 단축되지는 않으며 오히려 봉해시간을 연장시킬 수 있다는 보고도 있다.²²⁾ 더구나 위의 네 경우의 봉해제들은 종래의 봉해제와는 전혀 달리 봉해력이 대단히 우수하여 보통 3% 이내의 농도에서도 충분한 효과를 발휘한다. 따라서 본 제제의 경우에는 우선적으로 최적 봉해제의 선정과 처방화에 무리가 가지 않는 범위 내에서 그 첨가량이 신중히 고려되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

Biodiastase를 50% 함유하는 효소 정제를 제조하고 이의 봉해에 미치는 수종 첨가제와 경도의 영향을 검토하여 얻은 주된 결론은 다음과 같다.

1. 소수성 활제인 스테아린산마그네슘은 본 효소 정제의 봉해에 다소의 영향을 미쳤으나 탈크나 수용성 활제는 전혀 영향을 나타내지 않았다.
2. 정제의 경도는 봉해에 영향을 나타내지 않았으나 봉해제의 사용시에는 다소의 영향을 나타내었다.
3. 수종 봉해제의 첨가로 봉해가 현저히 촉진되었으며 Ac-Di-Sol > L-HPC > Primogel > Kollidon의 순서로 봉해력이 우수하였다.

문 헌

- 1) A.R. Gennaro, *Remington's Pharmaceutical Science*, 17 ed., Mack Publishing Co., 1985, p. 1606
- 2) W.A. Strickland, Jr., E. Nelson, L.W. Busse and T. Higuchi, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 45, 51 (1956)

- 3) K.C. Kwan, F.O. Swart and A.M. Mattocks, *ibid.*, **46**, 236 (1957)
- 4) N.J. Abbe and J.T. Rees, Amberite resin XE-88 as a tablet disintegrant, *ibid.*, **47**, 487 (1958).
- 5) F. Jaminet, L. Delattre and J. P. Delporte, *Pharm. Acta Helv.*, **44**, 418 (1969)
- 6) E. Shotton, Compression of powders, *Pharm. Ind.*, **34**, 256 (1972)
- 7) N.O. Lindberg, Evaluation of some tablet lubricants, *Acta Pharm. Suec.*, **9**, 207 (1972)
- 8) L. Delattre, J. Gillard, F. Jaminet and M.R. Land, *J. Pharm. Berg.*, **31**, 497 (1976)
- 9) A. Mitrejev and Hollenbeck, Photomicrographic analysis of water vapor sorption and swelling of selected super-disintegrants, *Pharm. Tech.*, October, 48 (1982)
- 10) E.M. Rudnick, C.T. Rhodes, J.F. Bavitz and J.B. Schwartz, Some effects of eight tablet disintegrants on a direct compression system, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **7**, 347 (1981)
- 11) G.K. Bolhuis, C.F. Lerk, H.T. Zijlstra and A.H. de Boer, Film Formation by magnesium stearate during mixing and its effect on tableting, *Pharm. Weekbl.*, **110**, 317 (1975)
- 12) C.F. Lerk, G.K. Bolhuis and S.S. Smedema, Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients. I. Its effect of tableting, *Pharm. Acta Helv.*, **52**, 33 (1977)
- 13) A.H. de Boer, G.K. Bolhuis and C.K. Lerk, Bonding Characteristics by scanning electron microscopy of powders mixed with magnesium stearate, *Powder Technol.*, **20**, 75 (1978)
- 14) E. Mendell, Evaluation of carboxymethyl starch as a tablet disintegrant, *Pharm. Acta Helv.*, **49**, 248 (1974)
- 15) G.S. Banker and C.T. Rhodes, *Modern Pharmaceutics*, Marcel Dekker, 1979, p. 378
- 16) G. Levy and R.H. Gumtow, Effect of certain tablet formulation factors on solution rate of the active ingredient (III): Tablet lubricants, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1139 (1963).
- 17) D. Stephenson, *Pharm. Weekbl.*, **96**, 689 (1961)
- 18) H.A. Lieberman and L. Lachman, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol 1*, Marcel Dekker, 1980, p. 129
- 19) H. Spengler and E. Schenker, Accuracy of dosage, firmness and friability of tablets, *Pharm. Acta Helv.*, **12**, 337 (1937)
- 20) H. Spengler and J. Jud, Preparation of compressed tablets for internal use as directed in the Swiss Pharmacopeia V, *ibid.*, **18**, 1565 (1943)
- 21) W. Feinstein and A.J. Bartilucci, Comparative study of selected disintegrating agents, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 332 (1966)
- 22) T.A. Fakouki, N.F. Billups and R.W. Sager, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 700 (1963)