

수종의 붕해제가 살리실아미드정제의 제제특성에 미치는 영향

황성주[†] · 이계주 · 지용길 · 곽효성* · 김종국**

충남대학교 약학대학, *중근당 중앙연구소 **서울대학교 약학대학

(1992년 2월 17일 접수)

The Effect of Disintegrants on the Properties of Salicylamide Tablets

Sung-Joo Hwang[†], Gye Ju Rhee, Ung Kil Jee, Hyo-Sung Kwak* and Chong-Kook Kim**

College of Pharmacy, Chung-nam National University,

*Chong Kun Dang Central Research Laboratory

and **College of Pharmacy, Seoul National University

(Received February 17, 1992)

Six common tablet disintegrants (corn starch, Avicel PH102, calcium carboxymethylcellulose, Primojel, Kollidon CL and Ac-Di-Sol) were used at the concentration of 0, 2, 4 and 6% (w/w) in salicylamide tablets made with wet granulation method. Certain physical parameters of the disintegrants (moisture sorption, hydration capacity and bulk density) were determined to evaluate their relative efficiency. The disintegration time and dissolution rate of the tablets were correlated well with the ranks of initial rate of moisture sorption for each disintegrant as follows; Ac-Di-Sol, Kollidon CL, primojel, calcium CMC, corn starch and Avicel PH102. The initial rate of moisture sorption was important for the disintegration capacity as well as hydration capacity. The effect of storage at different temperatures and relative humidity upon the tablets containing various disintegrants was evaluated in terms of tablet hardness and disintegration time. Storage at high temperature reduced the hardness substantially and retarded the disintegration of the all tablets studied. Especially, the hardness of tablets containing Kollidon CL was significantly reduced. Although the tablet hardness was decreased and the disintegration time was increased under a moderate humid condition, both of them were decreased under the severely high humid condition of 80 or 90% RH, which was due to the breakrupture of tablet matrix bonds by the excessive uptake of moisture. Therefore, the stability caused by moisture sorption should be considered, when disintegrants having high moisture sorption such as Kollidon CL, Ac-Di-Sol and Primojel were employed in the tablets containing water-labile or hygroscopic drugs.

Keywords—disintegrants, calcium carboxymethylcellulose, Primojel, Kollidon CL, Ac-Di-Sol, moisture sorption, hydration capacity, disintegration time, hardness.

정제의 붕해성은 약물의 용출속도 및 생체이용을
과 밀접한 관계가 있으므로 제제설계시 중요한 연
구대상이 되며, 이는 주성분 및 첨가한 붕해제의
종류와 그 양에 따라 다르며,¹⁾ 결합제,²⁾ 활택제³⁾ 및
그 밖의 부형제의 종류와 양, 과립중의 흡습도^{2,4)} 및
타정제의 압축력⁵⁾ 등에 의하여 영향을 받는다.^{6,7)}

붕해제의 작용기전으로는 water uptake(수분의

침투, wicking 현상),^{8,9)} 팽윤, 타정압력에 의해 변
형된 붕해제 입자의 복원력, 입자간 전기적인 반발력
및 물에 흡윤되었을 때의 미소발열현상 등이 보고
되어 있으나, 하나의 작용기전만으로는 모든 붕해
제에 적용할 수 없고 각 작용기전이 복합적으로
작용하여 붕해작용을 한다고 알려져 있다.^{6,10)}

붕해제의 흡습성은 그 비표면적과 직선적인 관계

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

가 있고, cross-linked polyvinylpyrrolidone은 팽윤 작용은 거의 없는데도 불구하고 흡습성이 커서 수분의 침투속도가 매우 신속하여 봉해작용이 우수하다고 보고되어 있으며,¹¹⁾ 전분의 봉해기전은 전분 분자의 히드록실기가 물에 의해서 수화됨으로서 봉해작용을 나타낸다고 알려져 있다.¹²⁾ 또한, 봉해제는 주성분을 흡착할 가능성이 있는데, cross-linked polyvinylpyrrolidone의 경우 phenol기가 있는 약물을 흡착(sorption)하지만, 탈흡착(desorption)도 잘 일어나는 가역적 반응이므로 위장관에서의 약물의 흡수에는 거의 영향을 주지 않는다고 보고되어 있다.¹³⁾ Ac-Di-Sol과 같은 carboxymethylcellulose의 고분자 유도체는 중합도가 큰 경우에는 카르복시메틸기의 치환도가 낮을수록 봉해효과가 더 우수하며, 중합도가 낮은 경우에는 치환도에 관계없이 봉해효과가 미약하다고 알려져 있다.¹⁴⁾

봉해제를 가하게 되면, 봉해나 정도 뿐만 아니라 과립의 유동성이나 타정시 압축성에도 영향을 주며,¹⁾ 습식과립제조시 봉해제를 과립내에 첨가하거나 과립외에 첨가하는냐에 따라 봉해과정에서 표면적이 달라져 봉해 및 용출속도에 영향을 준다고 알려져 있다.¹⁵⁾

봉해제의 흡습성은 정제의 경시적인 흡습량, 정도 및 봉해도에 영향을 미치므로,⁶⁾ 보관온도 및 습도에 따라 정도, 봉해도 및 용출속도에 영향을 주며,¹⁶⁾ 그 정도는 봉해제의 종류와 양에 따라 영향을 받을 것으로 예상된다.

본 연구에서는 봉해제로 많이 사용되는 옥수수전분, Avicel PH102, calcium carboxymethylcellulose, sodium starch glycolate, crosslinked polyvinylpyrrolidone, Ac-Di-Sol를 사용하여 봉해제의 물리적 변수(흡습율, 수화력, 부피밀도), 봉해제의 함량, 봉해시험액의 pH에 따른 봉해 및 용출특성을 알아보고, 압축정제의 보관온도와 습도에 따른 봉해 및 정도의 경시적 변화 등을 연구함으로써, 이들 봉해제의 봉해특성 및 제제의 안정성에 미치는 영향을 검토하고 제제설계시 봉해제의 선택에 필요한 기초적인 정보를 얻고자 하였다.

실험 방법

시약 및 재료

실험에 사용한 시약 및 재료는 살리실아미드, 옥수수전분, 유당, 젤라틴, calcium carboxymethylcellulose(Calcium CMC), 스테아린산마그네슘 등은 약전품을 사용하였으며, 주요 봉해제로서 microcrystalline cellulose(Avicel® PH102, Asahi Chemical Ltd. Co.), sodium starch glycolate(sodium carboxymethylstarch, ultra-amylopectin, Primojel®, KSH-Deutschland GmbH), cross-linked polyvinylpyrrolidone, (crospovidone, Kollidon CL®, BASF AG), cross-linked sodium carboxymethylcellulose(croscarmellose, Ac-Di-Sol®, FMC Corp.)를 사용하였다. 또한 상대습도 조절시약으로는 Freund Co. Ltd.의 제품을 사용하였으며 기타 시약은 시판 특급품을 그대로 사용하였다.

기기

실험에 사용한 주요기기로는 화학천칭(Mettler H 51AR), life tester(Freund Co. Ltd., Model LT-10), 원심분리기(Kokusan Ensinki Co., Ltd.), 자동압축정제기(Kikusaisakusho No.5), 용출시험기(Hanson Research Corp., Model No.64-700-006), UV-spectrophotometer(Hitachi model 200-20), 경도측정기(Schleuniger-2E), 봉해시험기(약전규격품, 동양과학), moisture balance(Shmadzu Seisakusho Ltd., Type MO-1 No.33221) 등을 사용하였다.

봉해제의 흡습을 측정¹¹⁾

봉해제인 옥수수전분, Avicel PH102, Calcium CMC, Primojel, Kollidon CL 및 Ac-Di-Sol를 각각 60°C에서 24시간 건조시킨 후 각 봉해제를 10g씩 정밀히 달아 무게를 알고 있는 직경 89 mm petri dish에 담은 다음 이 검체를 증류수가 담긴 소형 테시케이터(상대습도 100%)에 넣어 40°C의 life tester에 보존하면서 경시적으로 무게를 달아 각 봉해제의 흡습율을 측정하였다.

봉해제의 수화력 측정¹¹⁾

상기 6종의 봉해제를 각각 2g씩 취하여 무게를 알고 있는 50 ml 원심분리관에 넣고 증류수 40 ml를 가한 다음 마개를 닫고 검체를 교반한 후 4,000 rpm에서 15분간 원심분리하였다. 원심분리 후 상정액을 조심스럽게 제거한 다음 침전물의 무게를 달았다. 수화력을 다음과 같은 식으로 계산하였다.

$$\text{수화력} = \frac{\text{침전물의 무게}}{\text{건조물로서의 검체의 무게}}$$

부피밀도 측정

각 붕해제 20g을 정밀히 달아 100 ml 메스실린더에 가한 다음 120회 낙하시킨 후 검체의 부피를 눈금으로 읽어 분말용적을 측정하였다. 용적밀도는 분말의 질량을 분말용적으로 나누어 계산하였다.

시험정제의 제조

60°C에서 24시간 건조한 붕해제를 각각 0, 2, 4, 6% 함유한 살리실아미드정제를 Table I과 같은 처방으로 습식법으로 과립을 제조하여 직경 10 mm flat punch로 타정하였다. 타정용과립의 제조방법을 간단히 기술하면, 우선 살리실아미드, 옥수수전분, 유당을 70 mesh체로 통과시켜 혼합한 다음 여기에 결합제로서 젤라틴 수용액을 가하여 연합하고 이 연합물을 10 mesh체로 제립한 후 건조하였다. 건조가 끝나면, 14 mesh체로 정립하고 이 과립에 붕해제와 스테아린산마그네슘을 가하여 혼합한 것을 타정용과립으로 사용하였다. 또한, 과립중 수분량은 적외선 간이수분측정기(40 volt, 15분)에서 0.8%가 되도록 건조하였으며 경도는 6-8 kp가 되도록 타정하였다.

붕해시험

제조한 각 시험정제에 대하여 대한약전 제5개정 붕해시험법에 따라 37±1°C에서 보조판을 사용하여 시험하였다. 시험액으로는 대한약전에 수재된 증류수, 제1액, pH 3.5 염산·초산암모늄 완충액, pH 5.5 염산·초산암모늄 완충액 및 제2액 등을 사용하였다.

용출시험

시험방법은 대한약전 제5개정의 용출시험법항의 제2법에 따라 시험액으로 증류수 1l를 가하고 37±

0.5°C로 유지시키면서 시험정제 2정을 넣고 120±2 rpm의 회전속도로 교반하였다. 일정 시간마다 검액을 취하여 0.45 µm membrane filter(Millipore Corp.)로 여과한 다음, 이 액 1 ml를 100 ml volumetric flask에 넣고 증류수로 희석한 후 증류수를 대조로 하여 흡수극대파장인 300 nm에서 흡광도를 측정하여 용출량을 산출하였다.

결과 및 고찰

붕해제의 물리적 특성

본 실험에 사용한 6종의 붕해제의 흡습율, 수화력, 부피밀도를 Table II에 나타내었으며, 각 붕해제를 40°C RH 100%에 보관하여 시간경과에 따라 측정된 흡습율은 Fig. 2에 나타내었다. Khan과 Rhodes⁸는 각종 붕해제의 흡습성을 연구한 결과, 우수한 붕해제의 요건으로 붕해제 입자가 정제 내의 다공성 network 내로 물을 빨아들이는 능력, 즉 wicking 현상이 큰 성질이 필수적이라고 제안하였다.

Table II에서 처럼 20시간 후의 흡습율은 Ac-Di-Sol, Kollidon CL, Primojel, Calcium CMC, 옥수수전분, Avicel PH102 순으로 감소하였으며, 수화력은 Primojel, Ac-Di-Sol, Calcium CMC, Kollidon CL, Avicel PH102, 옥수수전분 순으로 감소하였다. Fig. 1에서와 같이 Primojel에서는 흡습율이 초기에는 상대적으로 낮았지만 40시간 이후에는 가장 높았다. 붕해가 잘되기 위해서는 수분의 침투량도 중요하지만 많은 붕해제의 있어서는 수분의 침투속도가 더 중요하다는 보고가 있는데,⁸⁻¹⁰ 본 연구에서도 붕해제의 초기의 흡수속도가 최대흡수량보다도 붕해 및 용출속도에 더 중요한 의미를 갖는 것으로 나

Table I—Tablet Composition Used to Compare Disintegration Property for Corn starch, Calcium CMC, Avicel PH102, Primojel, Kollidon CL and Ac-Di-Sol

| Ingredient | Quantity per tablet, mg | | | |
|--------------------|-------------------------|-------|--------|--------|
| | Control tablet | I | II | III |
| Salicylamide | 325 | 325 | 325 | 325 |
| Corn starch | 35 | 35 | 35 | 35 |
| Lactose | 30 | 22 | 14 | 6 |
| Gelatin (binder) | 6 | 6 | 6 | 6 |
| Disintegrant | 0 | 8(2%) | 16(4%) | 24(6%) |
| Magnesium stearate | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Total | 400 | 400 | 400 | 400 |

Table II—Physical Properties of Several Disintegrants

| Disintegrant | Physical property | | | |
|--------------|---------------------------|--------|--------------------|-------------------|
| | Moisture sorption % (w/w) | | Hydration capacity | Bulk density g/ml |
| | 20 | 150 hr | | |
| Corn starch | 13.7 | 19.9 | 1.7 | 0.64 |
| Avicel PH102 | 8.9 | 12.7 | 2.8 | 0.61 |
| Calcium CMC | 21.5 | 34.4 | 10.0 | 0.53 |
| Primojel | 25.3 | 92.7 | 33.0 | 1.00 |
| Kollidon CL | 30.0 | 45.0 | 5.5 | 0.27 |
| Ac-Di-Sol | 32.2 | 80.5 | 12.5 | 0.69 |

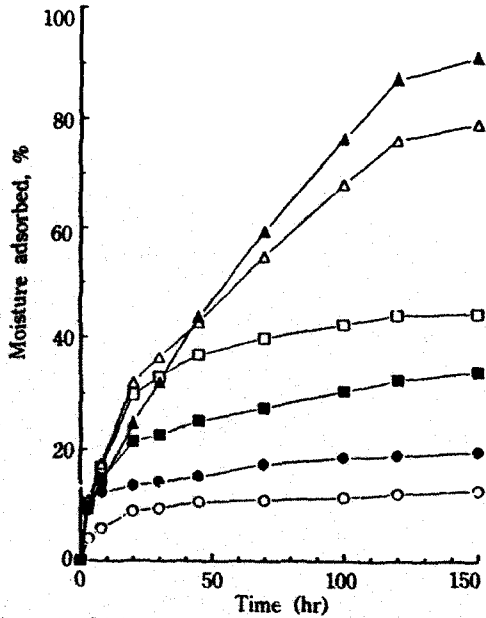


Figure 1—Moisture sorption profile for the six disintegrants at 100% RH and 40°C

Key: ●-; corn starch, ○-; Avicel PH102, ■-; Calcium CMC, ▲-; Primojel, □-; Kollidon CL, △-; Ac-Di-Sol

타났다(Figs. 1-4).

Kornblum 등¹¹⁾은 봉해제의 흡습율은 수분친화력의 척도로서 봉해시 capillary activity로 작용하고 수화력은 봉해시의 팽윤력으로 작용한다고 보고하였다. 옥수수전분과 Avicel PH102는 흡습율과 수화력이 모두 낮으므로 capillary activity와 팽윤력도 약하게 작용하리라 예상되므로, 이들 봉해제는 정제중 낮은 농도에서는 봉해제로서의 작용이 미약하리라 사료된다.

Calcium CMC는 흡습율은 중간 정도이고 수화력은 높은 편이므로 봉해시 팽윤력이 상대적으로 더 강하게 작용한다고 사료된다. Primojel과 Ac-Di-Sol는 흡습율과 수화력이 매우 높으므로 봉해효율이 좋은 봉해제라고 사료된다. Kollidon CL은 흡습율은 매우 높으나 수화력은 중간 정도이므로, 봉해시 capillary activity는 1차적으로 작용하고 팽윤력은 2차적으로 작용한다고 사료된다. 또한 Kollidon CL은 부피밀도가 가장 낮았으므로 소량을 사용할 경우에도 과립 중에 잘 분산되리라 예상된다.

봉해제의 함량에 따른 봉해도

Table I의 처방으로 6종의 봉해제의 사용량을

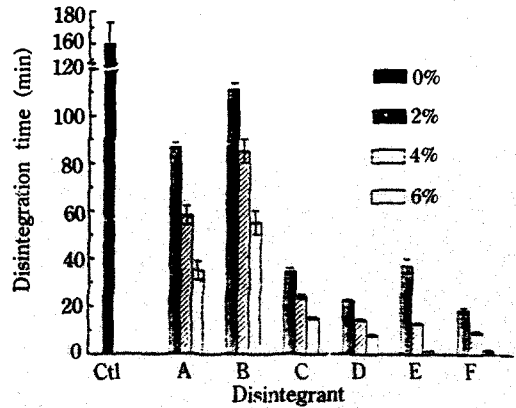


Figure 2—Effect of the amount of disintegrants on the disintegration of salicylamide tablets in distilled water. The bars represent standard deviation.

Key: Ctl; control tablets, A; corn starch, B; Avicel PH 102, C; Calcium CMC, D; Primojel, E; Kollidon CL, F; Ac-Di-Sol

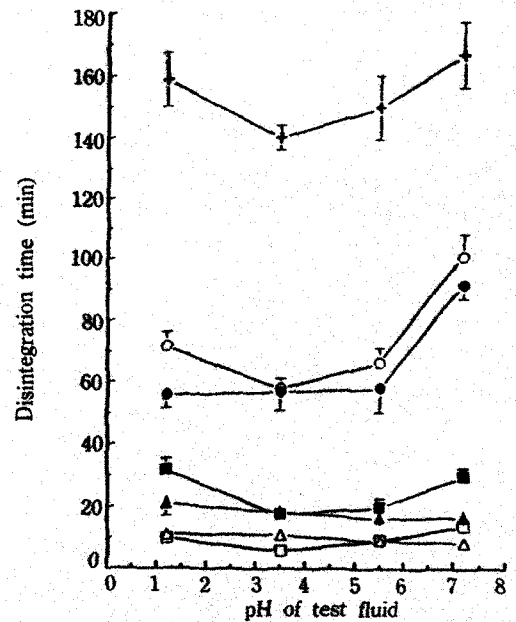


Figure 3—Effect of the pH of test fluid on the disintegration of salicylamide tablets containin different disintegrants. The bars represent standard deviation.

Key: +; control tablets, ●-; corn starch, ○-; Avicel PH102, ■-; Calcium CMC, ▲-; Primojel, □-; Kollidon CL, △-; Ac-Di-Sol

달리 하여 봉해도를 측정된 결과물 Fig. 2에 나타내었다. Fig. 2에서 보는 바와 같이 봉해제를 사용하지 않은 대조 정제의 봉해시간은 160±13분이었으나,

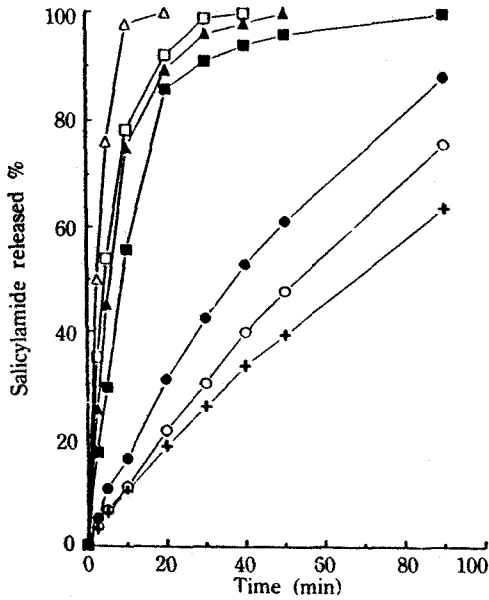


Figure 4—Dissolution profiles of salicylamide tablets containing with or without 4% disintegrants.
Key: -○-; control tablets, -●-; corn starch, -□-; Avicel PH102, -■-; Calcium CMC, -▲-; Primojel, -◇-; Kollidon CL, -△-; Ac-Di-Sol

붕해제를 2, 4, 6%씩 사용하였을 경우에는 붕해시간이 현저히 단축되었고, 그 사용량이 증가할수록 정제의 붕해는 비례적으로 촉진되었으며, 붕해촉진 효과는 Ac-Di-Sol, Kollidon CL, Primojel, Calcium CMC, 옥수수전분, Avicel PH102 순으로 저하하였다. 또한, Kollidon CL을 2% 함유한 정제의 붕해시간은 37±3.1분으로 Primojel을 함유한 정제(22.5±1.5분)에 비하여 길었으나, 4% 사용한 경우에는 13±0.5분으로 붕해가 현저히 촉진되었다.

붕해시험액의 pH에 따른 붕해도

대조 정제와 붕해제를 4% 함유한 정제를 제1액 (pH 1.2), pH 3.5 염산·초산암모늄 완충액, pH 5.5 염산·초산암모늄 완충액 및 제2액(pH 7.5)을 시험액으로 하여 붕해시험한 결과를 Fig. 3에 나타내었다.

대조 정제가 pH가 3.5와 5.5인 약산성 시험액에서 붕해가 빠른 이유는 주성분인 살리실아미드의 pKa가 8.2이므로 이 pH 영역에서는 용해도가 크기 때문이라 생각된다. 붕해제로서 옥수수전분, Avicel pH 102, Calcium CMC, Kollidon CL 등을 사용한 정제의 붕해 pattern도 대조 정제의 붕해 pattern과

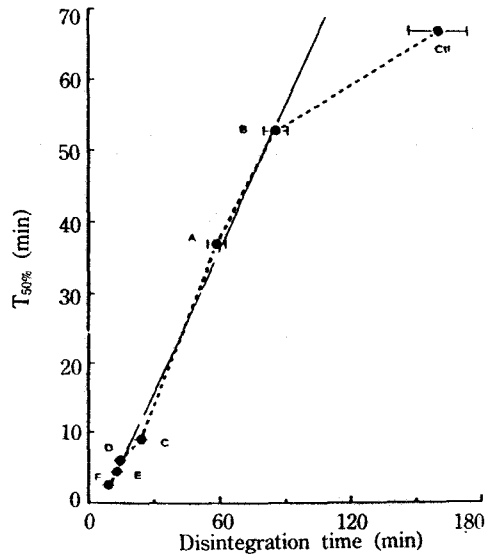


Figure 5—Relationship between disintegration time and dissolution time ($T_{50\%}$) required for 50% of drug release from salicylamide tablets. The bars represent standard deviation.
Key: Ctl; control tablets, A; corn starch, B; Avicel PH 102, C; Calcium CMC, D; Primojel, E; Kollidon CL, F; Ac-Di-Sol

동일하게 약산성에서 붕해가 더 빨랐다. 이는 주성분에 의한 영향이 크기 때문이라 생각되며 붕해제 자체의 붕해성이 pH에 따라 영향을 받은 결과라고는 생각되지 않는다. 그러나, Primojel이나 Ac-Di-Sol이 함유된 정제에서는 pH와 관계없이 거의 일정한 붕해시간을 나타내었는데, 이는 살리실아미드의 pH에 따른 용해도 효과보다 붕해제의 붕해촉진효과가 훨씬 크기 때문이 아닌가 생각된다.

시험정제의 용출속도

대조 정제와 붕해제를 4% 함유한 정제를 증류수를 시험액으로 하여 용출시험을 행한 결과를 Fig. 4에 나타내었다.

Fig. 4에서 보는 바와 같이 각 정제의 용출속도는 Ac-Di-Sol, Kollidon CL, Primojel, Calcium CMC, 옥수수전분, Avicel PH102를 함유한 순서로 감소하였으며 이는 20시간 이후의 흡습율(초기흡습속도) 및 붕해도의 순서와 일치하였다. 즉, 흡습율과 수화력이 큰 Ac-Di-Sol, Kollidon CL, Primojel, Calcium CMC 등을 함유한 정제에 있어서는 용출속도가 빨랐으나 흡습율과 수화력이 낮은 옥수수전분, Avicel

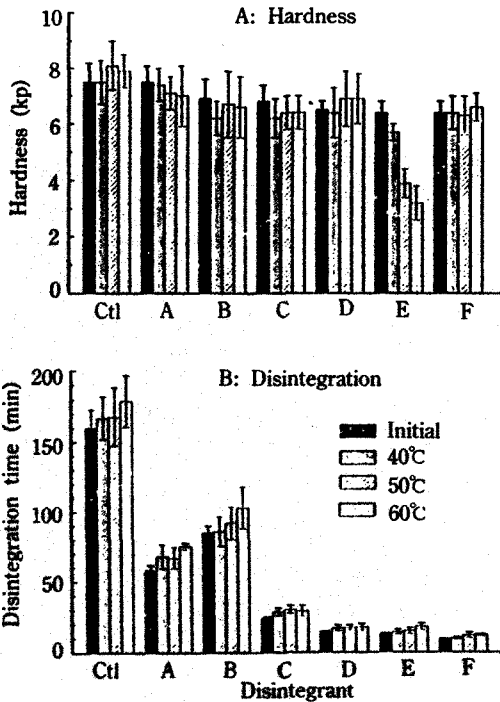


Figure 6—Effect of storage temperature on the hardness (Fig. A) and disintegration time (Fig. B) of salicylamide tablets containing with or without 4% disintegrants with blister packages when stored for 30 days. The bars represent standard deviation.

Key: Ctl; control tablets, A; corn starch, B; Avicel PH 102, C; Calcium CMC, D; Primojel, E; Kollidon CL, F; Ac-Di-Sol

PH102를 함유한 정제에 있어서는 용출이 매우 느렸다. 7종의 살리실아미드 정제에 있어서 봉해시간과 용출속도와의 상관관계를 알아 보기 위하여 봉해시간과 살리실아미드 전체량의 50%가 방출하는데 소요되는 시간($T_{50\%}$)을 plot해 본 결과 Fig. 5와 같았다. 이 그림에서 보는 바와 같이 봉해제가 첨가되지 않아 봉해시간이 160.0 ± 13.3 분으로 너무 긴 대조 정제를 제외하고는 매우 상관관계가 큼을 알 수 있었다. 즉, 각 정제의 봉해시간과 $T_{50\%}$ 은 각각 160.0 ± 13.3 vs 67.5 (대조 정제), 58.2 ± 4.1 vs 37.0 (옥수수전분), 85.3 ± 5.5 vs 53.0 (Avicel PH102), 4.1 ± 1.2 vs 9.0 (Calcium CMC), 14.5 ± 0.6 vs 6.0 (Primojel), 12.9 ± 0.4 vs 4.4 (Kollidon CL) 및 9.2 ± 0.3 vs 2.5 분(Ac-Di-Sol)이었다. 따라서 본 실험에서는 봉해시험만으로도 용출속도를 충분히 예측할 수 있으리라 생각된다.

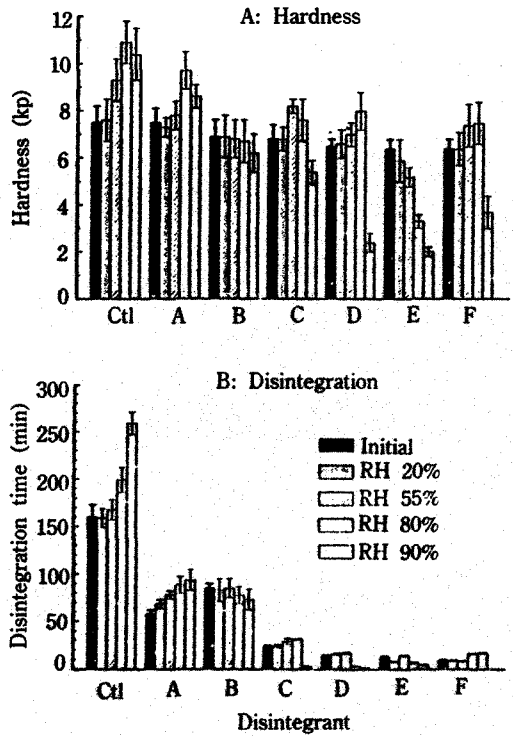


Figure 7—Effect of relative humidity on the hardness (Fig. A) and disintegration time (Fig. B) of salicylamide tablets containing with or without 4% disintegrants with blister packages when stored for 30 days at 50°C. The bars represent standard deviation.

Key: Ctl; control tablets, A; corn starch, B; Avicel PH 102, C; Calcium CMC, D; Primojel, E; Kollidon CL, F; Ac-Di-Sol

보관온도에 따른 봉해 및 경도

대조 정제와 봉해제를 4% 함유한 정제를 blister 포장한 후 40, 50 및 60°C에서 30일간 보관한 후 측정된 경도 및 봉해는 Fig. 6의 A 및 B에 나타내었다.

Kollidon CL을 함유한 정제에 있어서는 보관온도가 높아짐에 따라 경도가 유의성 있게 감소하였으나, 나머지 정제에 있어서는 보관온도에 따라 경도가 약간 감소하는 경향을 보였으나 유의성 있는 차이는 없었다. 또한, 정제의 봉해는 보관온도가 높아짐에 따라 지연되는 양상을 나타내었다. 이 결과는 보관온도가 높을수록 경도가 감소하고 봉해가 지연된다는 Horhota 등¹⁶⁾의 연구와 일치하는 결과이며, 이는 높은 온도에서 정제내의 일부 분자가 용융되어

network의 다공성이 감소하여 수분의 침투가 방해되기 때문이라 사료된다.

보관습도에 따른 봉해 및 경도

대조 정제와 봉해제를 4% 함유한 정제를 50°C에서 상대습도를 20, 55, 80 및 90%로 달리 하여 30일간 보관한 후 경도 및 봉해도를 측정된 결과는 Fig. 7의 A 및 B와 같았다.

봉해제가 함유되어 있지 않은 대조 정제와 옥수수전분을 함유한 정제의 경우에는 습도가 증가함에 따라 경도가 증가하고 봉해가 지연되는 경향을 보였으며, 흡습성이 적은 Avicel PH102를 함유한 정제의 경우에는 봉해 및 경도의 변화가 거의 없었다. 또한, 흡습성이 크면서 점성이 큰 Ac-Di-Sol,¹⁴⁾ Primojel, Calcium CMC를 함유한 정제에서는 80%까지는 습도가 증가함에 따라 경도가 증가하다가 90%에서는 격감하는 경향을 보였고 봉해도 지연되다가 매우 높은 상대습도(80 또는 90%)에서는 봉해가 신속하였는데, 이는 정제 내부로 수분이 과다하게 침투되어 정제내에 있는 구성 입자간의 결합력이 거의 상실되었기 때문이라 생각된다. 그러나, 흡습성이 크면서 점성을 적게 띄는 Kollidon CL을 함유한 정제에서는 보관습도가 증가함에 따라 경도가 감소하고 봉해도 촉진되는 경향을 보였다.

Khan 등^{5,6)}은 흡습성이 크고 주로 팽윤에 의하여 작용하는 봉해제를 함유한 정제를 높은 상대습도에서 보관하면 봉해시간이 지연되고 경도가 감소한다고 하였다. 본 실험에서도 상대습도가 증가함에 따라 봉해시간이 지연되고 경도가 감소하였으나, 아주 높은 상대습도에서 장시간 보관하였을 때에는 봉해시간과 경도가 현저히 감소하였다. Ac-Di-Sol를 함유한 정제는 상대습도가 증가함에 따라 봉해시간이 지연되었는데, 이는 보관시 수화하여 점성이 증가하였기 때문이라 사료된다.

결 론

정제의 봉해성은 압축성, 정제의 결합력, 경도, 마손도 등의 제제학적 특성 및 안정성과 상호관계가 있으므로 전체적인 제제특성을 고려하여 설계되어야 하며, 이들 제제학적 특성을 만족시키면서 목적하는 봉해 및 용출속도를 갖도록 봉해제의 종류, 양 및

가하는 방법 등을 선택해야 할 것이다. 본 실험에서는 다음과 같은 결론을 얻었다.

초기의 흡습속도는 Ac-Di-Sol, Kollidon CL, Primojel, Calcium CMC, 옥수수전분, Avicel PH102의 순서로 감소하였으며, 이는 봉해 및 용출속도의 순서와 일치하였고 수화력에도 상관관계가 있었으므로 봉해제의 물리적 변수인 흡습율과 수화력은 봉해제의 봉해효율을 예측 평가하는 척도로서 유용하리라 생각된다. 시험액의 pH에 따른 봉해제의 봉해효율은 거의 영향을 받지 않았으므로 다른 성분의 성질에 따른 영향이 더 중요하다고 사료된다. 보관온도가 높을수록 정제의 경도는 감소하고 봉해가 지연되는 경향을 보였으며, 특히 Kollidon CL 함유정제는 봉해 및 경도가 유의성있게 영향을 받았으므로 제제 설계시 보관온도에 따른 안정성을 고려해야 한다. 또한, 흡습성이 크면서 점성을 적게 띄는 Kollidon CL을 함유한 정제에서는 보관습도가 증가함에 따라 경도가 감소하고 봉해도 촉진되는 경향을 보였으나, Ac-Di-Sol, Primojel, Calcium CMC와 같이 흡습성이 크고 주로 팽윤에 의하여 작용하는 봉해제를 함유한 정제를 높은 상대습도에서 보관하면 봉해시간이 지연되고 경도가 감소하는 경향을 보였으며, 상대습도가 80% 이상으로 아주 높은 조건에서 장시간 보관하였을 때에는 봉해시간과 경도가 현저히 감소하였으므로 흡습속도가 큰 Primojel, Ac-Di-Sol, Kollidon CL을 함유하는 정제의 포장이나 수분에 불안정한 약물 및 인습성 약물과의 제제설계시에는 인습에 유의하여야 한다.

문 헌

- 1) E.M. Rudnic, C.T. Rhodes, J.F. Bavitz and J.B. Schwartz, Some effects of relatively low levels of eight tablet disintegrants on a direct compression system, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 7, 347 (1981).
- 2) Z.T. Chowhan, Role of binders in moisture-induced hardness increase in compressed tablets and its effect on *in vitro* disintegration and dissolution, *J. Pharm. Sci.*, 69, 1 (1980).
- 3) K.T. Jaiyeoba and O.O. Oladiran, The effect of lubricants on the properties of chloroquine

- phosphate tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **9**, 267 (1983).
- 4) Z.T. Chowhan and Y.P. Chow, Compression properties of granulations made with binders containing different moisture contents, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 1134 (1981).
 - 5) K.A. Khan and D.J. Rooke, Effect of disintegrant type upon the relationship between compressional pressure and dissolution efficiency, *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 633 (1976).
 - 6) W. Lowenthal, Disintegration of tablets, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1695 (1972).
 - 7) J. Cooper and J.E. Rees, Tableting research and technology, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1511 (1972).
 - 8) K.A. Khan and C.T. Rhodes, Water-sorption properties of tablet disintegrants, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 447 (1975).
 - 9) E. Fukuoka, S. Kimura and M. Yamazaki, The rate of penetration of liquid into tablets, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 205 (1981).
 - 10) J.L. Kanig and E.M. Rudnic, The mechanisms of disintegrant action, *Pharm. Technol.*, April, 50 (1984).
 - 11) S.S. Kornblum and S.B. Stoopak, A new tablet disintegrating agent: cross-linked polyvinylpyrrolidone, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 43 (1973).
 - 12) W. Lowenthal and J.H. Wood, Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant VI: location and structure of starch in tablets, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 287 (1973).
 - 13) K.H. Frömming, W. Ditter and D. Horn, Sorption properties of cross-linked insoluble polyvinylpyrrolidone, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 738 (1981).
 - 14) N.H. Shah, J.H. Lazarus, P.R. Sheth and C.I. Jarowski, Carboxymethylcellulose: Effect of degree of polymerization and substitution on tablet disintegration and dissolution, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 611 (1981).
 - 15) M.H. Rubinstein and D.M. Bodey, Disaggregation of compressed tablets, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1749 (1976).
 - 16) S.T. Horhota, J. Burgio, L. Lonski and C.T. Rhodes, Effect of storage at specified temperature and humidity on properties of three directly compressible tablet formulations, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1746 (1976).