

粉末性製劑의 安定性에 關한 研究

製劑中の Ascorbic Acid의 分解에 미치는 Talc의 影響

鄭淇化, 李民和, 禹鍾鶴, 金信根

서울大學校 藥學大學

Study on the Effect of Talc on the Degredation of
Ascorbic Acid in its Diluted Preparation

Kee Hwa Chung, Min Hwa Lee,
Chong Hak Woo and Shin Kenn Kim*

(Received Feb. 18, 1972)

There are many reports on the stability of drugs in powders and various dosage forms.

The auther studied on the stability of ascorbic acid mixed with talcs.

From the result of this experiment, it was considered that talcs markedly accelerated oxidative degredation of ascorbic acid in powders and the acceleration rate depends on the varieties of crude talcs.

Iron salts seem to be the principal factor influencing the degradation of ascorbic acid

Degradation rate of ascorbic acid mixed with purified talc is significantly slower than that with the crnde talcs.

The more the concetration of ascorbic acid is diluted, the faster the degradation rate and degredation rate of Ascorbic acid is the function of tme.

緒 論

固形製劑에 있어서 ascorbic acid의 安定性에 對해서는 많은 研究가 行해지고 있다. Worthy¹²⁾는 Mg-stearate, Ca-stearate, 含水 Silico Aluminate-Natrium, Talc등의 활택제

* College of Pharmacy, Seonl National University.

에 의하여 촉진됨을 보고 한바 있으며 Campfell, Kubo등에 의하여 talc는 原石의 선택, 분쇄, 정제법 및 산지에 따라 그 조성이 일정하지 않으며 조성에 따라 talc의 색도 일정치 않음을 보고한바 있다. 또 Tukamoto)등은 散劑 中の ascorbic acid의 분해에 미치는 Talc의 영향에 관한 보고에서 분해에 현저한 영향을 미친다는 것을 발표한바 있다.

著者등은 國產 產地別 talc 六種에 對해 ascorbic acid의 분해에 effect를 준다고 생각되는 Fe, Cu等の 含量과 ascorbic acid의 분해와의 관련성에 對해 知見을 얻었기에 이를 보고 코저 한다.

實 驗

1. 試料 및 試藥

Talc는 100-200 mesh의 產地別 talc(동양활석광산, 평안활석광산, 여주활석광산, 동양활석인접광산, 천덕활석광산, 심보활석광산)및 위의 各試料를 약 5배량의 희연산을 넣고 10분간 끓인 다음 방냉 후 여과, 물을 씻고 건조, 정제 한것을 사용했다. 물은 사용직전에 증류한 재증류수를 사용했다. 모든 시료는 미리 황산 desiccator中에서 충분히 건조하여 사용한다.

試 藥

O-phenanthroline(0.25%) 수용액

Hydroquinone(1%) 수용액

Sodium citrate

Bromphenol blue 지시약

표준철용액 : 특급유황제일철 ammonium 0.702g을 0.2% HCl 1l에 녹인다.

四鹽化炭素

carbamin산 시약

표준동용액 : 純硫酸銅結晶 0.1964g을 0.1N HCl 500ml에 녹인다.

Dichloro phenol Indophenol 시액

Meta-燐酸-酢酸試液

2. 實驗操作

Ascorbic acid 5%, 10%로 배합한 ascorbic acid-talc散劑 1.0g씩을 직경 약 3cm의 페트리 접시에 정밀하게 달아 일정온도의 小型 desiccator (공간용적 약 70ml)에 넣어 37°C의 incubator中에 보존한 것에 對해 ascorbic acid의 함량변화를 經時的으로 측정했다.

3. 定 量 法

Ascorbic acid : (8時間, 16時間, 24時間 마다) 취한 試料 (ascorbic acid-talc散劑 1.0g)에 meta-燐酸-酢酸 試液을 가해서 용해하고 불용물을 여별하여 여액과 세액을 합해서

100ml로 한것을 검액으로 하고 indophenol法에 의하여 정량한다. Fe은o-phenanthroline法으로 Cu은 sod. diethyl dithiocarbamate法으로 정량하였다.

測定機器

Beckmann DU 分光光度計

實驗結果 및 考察

1. Talc의 種類와 ascorbic acid의 安定性. A. B. C. D. E. F.의 產地別 talc를 各各 talc A, talc B, talc C, talc D, talc E, talc F라 하고 이들을 부형제로 5%, 10%의 ascorbic acid散을 調製하여 37°C RH 100%에서 一定時間當 ascorbic acid의 殘存率을 검토해 보면 Fig. 1. Fig. 2.에서 보는바와 같다.

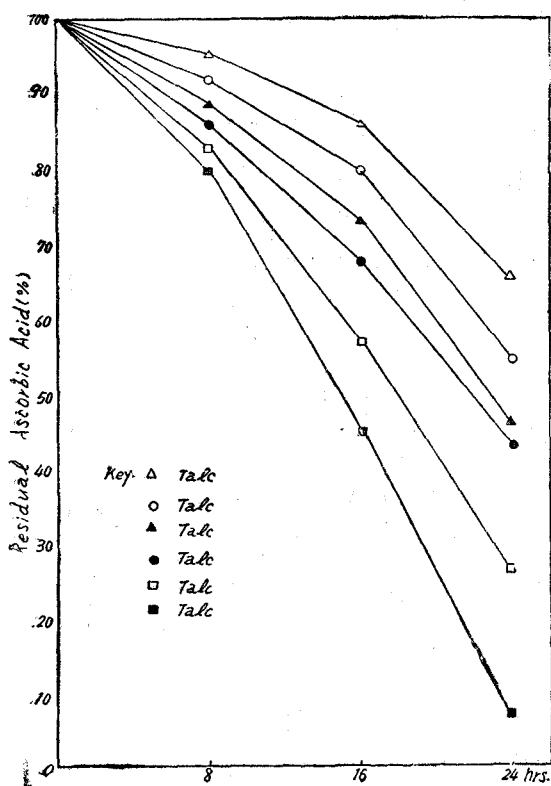


Fig. 1. Plots showing the residual percent of ascorbic acid in crude talcs (Ascorbic acid concn. 5%) at 37° and 100% R.H.

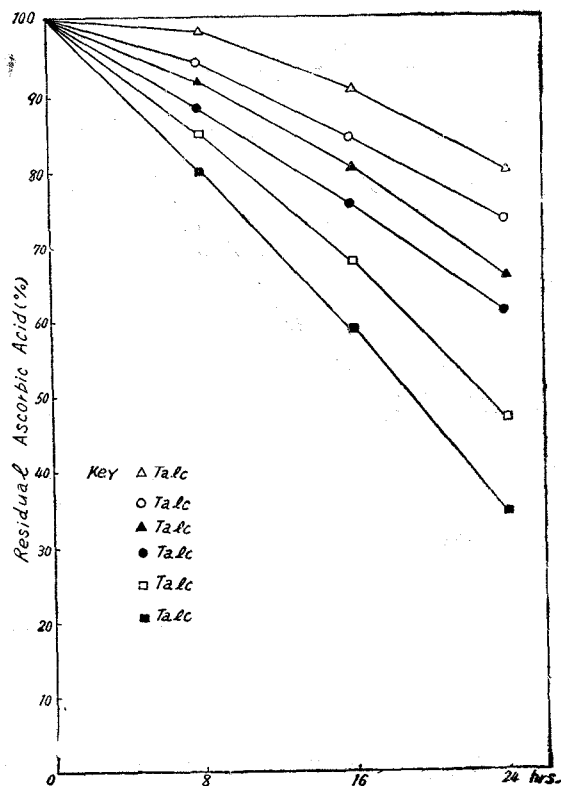


Fig. 2. Plots showing the residual percent of ascorbic acid in crude talcs (Ascorbic acid concn. 10% at 37° and 100% R.H.

Fig. 1. Fig. 2.의 결과로 부터 ascorbic acid-talc散은 같은 농도에서도 talc의 種類에 따라 ascorbic acid의 分解의 차가 큰 것을 알수 있다. 또 5% ascorbic acid散, 10% ascorbic acid散 어느 경우나 ascorbic acid의 分解는 talc E를 사용했을 때가 最大이고

以下 B>F>D>C>A의 順序임을 알수 있다.

Table 1. Percentage of remaining ascorbic acid

Time(hr)	Sample	A	B	C	D	E	F
8		95.5	83	92	89	80	86
16		86	57	80	73	45	68
24		66	27	54.5	46.5	7.5	43.5

Table 2. Percentage of the remaining ascorbic acid

Time(hr)	Sample	A	B	C	D	E	F
8		98.7	85	95	92	80	89
16		91	68	85	80.5	59	76
24		80	47	74	66	34	62

2. Talc中에 존재하는 酸可溶性 金屬中 Fe, Cu의 含量%

Table 3. 產地別 talc中의 철과 구리의 含量比較

Metal	Sample	A	B	C	D	E	F
Fe		0.0186	0.444	0.026	0.0316	0.492	0.092
Cu		0.00043	0.00233	0.00069	0.00076	0.00298	0.00046

上記 data로부터 Fe와 Cu의 함량을 비교하면 Cu의 량은 Fe에 비해 극히 미량이다. Fe와 Cu의 함량만을 가지고 ascorbic acid의 분해관계를 고찰해 본다면 ascorbic acid의 분해와 一致하는 것은 Fe의 含量이다. 따라서 talc中의 Fe含量이 많을수록 ascorbic acid의 분해가 증가됨을 알수 있다.

3. Talc A를 使用한 ascorbic acid 5%散 및 10%散을 비교해 보면 시간의 경과에 따라 그 殘存率은 5%散의 경우가 더 적으며 또 時間의 경과에 따라 5%散 및 10%散의 殘存率의 폭이 커감을 볼수있다.

이런 현상은 talc B, talc C, talc D, talc E, talc F에서도 同一하다.

Ascorbic acid-散劑의 吸濕에 依한 분해는 ascorbic acid의 溶液相과 空氣相과의 界面에 律速段階가 있어 그 접촉면적에 依한 依存度가 크다고 생각되지만 일반적으로 talc粒子는 多層狀構造를 갖고 있고 물에는 不溶性이므로 ascorbic acid-talc散의 talc量을 增加할수록 ascorbic-acid의 공기와의 접촉면적이 확대된다. 즉 ascorbic acid의 농도가 희박할수록 공기와의 접촉면적이 커져 ascorbic acid의 분해 속도가 증가 된다고 생각한다.

4. Fig. 4.는 정제 Talc를 부형제로 쓴 5% ascorbic acid-talc散과 ascorbic acid末 50mg을 비교하기 위해 上記實驗과 同一條件인 37°, RH 100%에서 보존할때 ascorbic acid의 殘存率을 나타낸 것이다. 이때 產地別 talc를 使用할때 보다 ascorbic acid의 분해속도가 현저하게 감소함을 알수 있다.

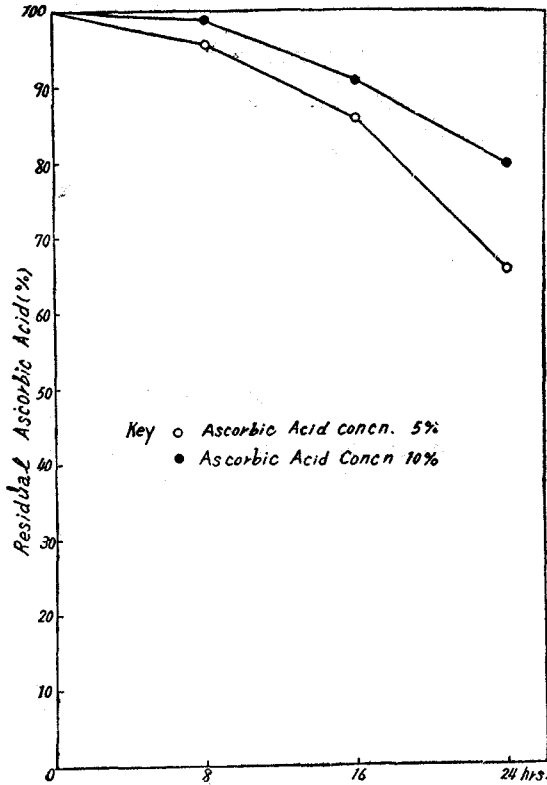


Fig. 3. Plots showing the residual percent of ascorbic acid in crude talc a at 37° and 100% relative humidity

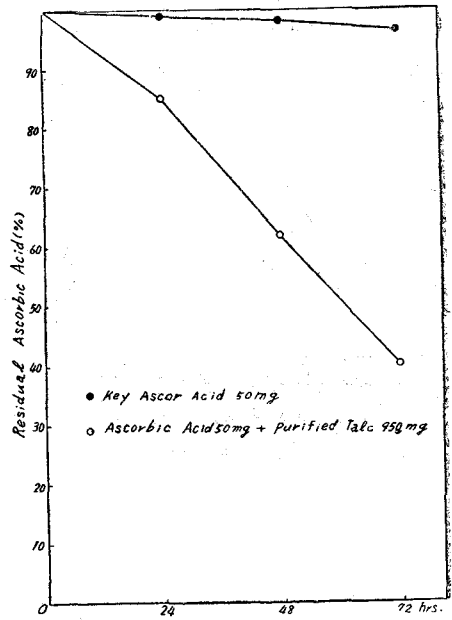


Fig. 4. Plots showing the residual percent of ascorbic acid at 37°, 100% Relative humidity

Table 4. Percentage of remaining Ascorbic Acid

Concen.	Time(hr)	8	16	24
10% Asorbic acid		98.7	91	80
5% Asorbicaic acid		95.5	86	66

Table 5. Percentage of remaining ascorbic acid

Concen.	Time(hr)	24	48	72
Ascorbic acid		98.7%	98.3	96.7
Ascorbic acid + talc		85.3	60	40

結 論

1. Ascorbic acid-talc 散은 talc의 종류에 따라 ascorbic acid의 分解差가 크며 順序는

E>B>F>D>C>A의 차례다.

2. Talc 中の Fe의 含量이 많을수록 ascorbic acid의 分해가 증가 됨을 알수 있다.
3. Ascorbic acid의 濃도가 희박할수록 分해속도가 커지고 또 시간의 경과와 더불어 分해속도가 증가 된다는 것을 알수 있다.
4. 정제 talc를 부형제로 쓸 경우 ascorbic acid의 分해속도가 현저하게 감소함을 알수 있다.

參 考 文 獻

- 1) 塚本, 尾關, 谷; 藥劑學 29, 291(1969)
- 2) 日本化學會編: "實驗化學講座, 15. 分析化學" 丸善, 東京(1958)
- 3) 大谷: 藥劑學 24, 293(1964)
- 4) " : " 24, 59(1964)
- 5) " : " 25, 36(1965)
- 6) 山本, 河谷: 藥劑學 19, 35(1959)
- 7) 田中, 大谷: 藥劑學 22, 41(1962)
- " " " 22, 150(1962)
- 8) 大谷: 藥劑學 23, 138(1963)
- 9) 江川: 藥劑學 21, 177(1961)
- 10) 三木, 粟田: 22, 41(1962)
- 11) 機器分析 핸드ブック 編集委員會; 機器分析 핸드ブック(1965)
- 12) R.B. Wortz: *J. Pharm. Sci.*, 56, 1199(1967)
- 13) Dalla valle J.M.: "Micro meritics" 2nd Ed. Pitman Publishing Co.
- 14) Hermans J.J.: "Flow properties of Dispersed System"(1953)
- 15) G. Gold: *J.A. Campfell J. pharm. Sci.*, 53, 52(1964)
- 16) "The physics of particle size Amalysis" British J. Apply phys. Supplement, No.2.
- 17) 水度英二, 中川有三, 久保揮一郎, 早川宗八郎 "粉體" 丸善, 東京(1958)