

錠劑의 製造設計에 관한 研究. 直打法에 의한 Prednisolone 錠劑의 製造에 있어서 無水乳糖 및 옥수수澱粉의 影響

權琮遠 · 閔信弘 · 李祥羲 · 金瑢培

東亞製藥株式會社

(Received January 26, 1976)

Jong Won Kwon, Shin Hong Min, Shanghi Rhee and Yong Bae Kim (*Dong-A Pharmaceutical Co., Ltd., Seoul*): Studies on the Tablet Product Design. Effects of Anhydrous Lactose and Corn Starch on the Preparation of Prednisolone Tablet by Direct Compression Method.

Abstract—Prednisolone tablet product design problem was structured as constrained optimization problem and subsequently solved by multiple regression analysis and Lagrangian method of optimization. Prednisolone was the drug chosen and anhydrous lactose and corn starch were the adjuvants. The effect of anhydrous lactose and corn starch concentrations on tablet hardness, volume, disintegration time and *in vitro* release rate was studied. The concentrations of anhydrous lactose and corn starch used in this experiment were 30~60 percent and 5~30 percent, respectively. A full second-order (quadratic) model with all possible two-factor interactions was employed. To obtain the values of anhydrous lactose and corn starch which minimize the *in vitro* release time ($t_{60\%}$) subject to the constraint on tablet hardness, disintegration time and volume, we solved the Lagrange function. Multiple correlation coefficients for the regression models were correlated at less than 0.05 level and it was found that the optimum concentrations of anhydrous lactose and corn starch were 45 percent and 21 percent, respectively.

製劑의 安定성을 維持시키며 効率을 極大化시키는 條件을 찾는 醫藥品の 製劑設計는 醫藥品の 物理化學的 安定性追求와 效率改善의 面에서 가장 바람직한 것이다. 最適條件을 찾는 最適化法은 最少의 條件下에서 問題解決을 위한 constrained optimization method¹⁻³⁾에 의하여 이

를 적절히 利用함으로써 資料處理의 效率化를 期하고 있다.

製劑中에서 錠劑의 製造는 濕粒法에 의한 打錠法과 乾粒法에 의한 直打法으로 大別할 수 있으며 濕粒法에 의한 不安定性, 溶媒選擇의 問題點 및 主藥의 效率減少로 因하여 直打法으로 轉換이 試圖되고 있으며 여기에 使用할 수 있는 賦形劑의 選擇은 여러 方面으로 檢討되고 있다.

直打用 賦形劑로서 가장 많이 利用되고 있는 乳糖 및 澱粉에 대해서는 많은 研究가 이루어졌으며⁴⁻¹⁰⁾ 最近에 Fonner Jr. *et al.*¹¹⁾이 Lagrange 函數를 利用하여 phenyl propanolamine hydrochloride의 打錠條件을 stearic acid와 澱粉을 變數로 하여 最適化한 것은 錠劑製造에 있어서 좋은 例가 되고 있다.

안정성이 이루어진 固型製劑에서의 效率測定은 *in vivo*에서의 資料로서 意義를 찾을 수 있으나 固型製劑의 溶出速度는 效率測定の 間接的인 手段으로 看做되고 있으며 公定書에서는 점차 이를 強化하고 있는 실정이다. 따라서 著者들은 直打法에 의한 prednisolone 錠劑의 製造時에 無水乳糖과 澱粉을 賦形劑로 使用하였을 때 賦形劑 含量變化에 따른 錠劑의 硬度, *in vitro* 溶出速度, 體積 및 崩解度を 比較檢討하였으며 이들을 聯關시켜 統計的 方法 Lagrange 函數를 應用하여 prednisolone 錠劑 製造의 最適條件을 究明하였다.

實 驗 方 法

材料 및 機器—使用한 藥物은 prednisolone(KP II), 磷酸一水素 칼슘(KP II), 옥수수澱粉(KP II), 無水乳糖(USP XIX), 스테아린산 마그네슘(KP II)이고 機器는 Beckman DU-2 Spectrophotometer(Beckman), Erweka equipment(Erweka), Monsanto hardness tester(Monsanto), Dissolution tester(Erweka), Calipers 등이다.

實驗錠劑의 處方 및 打錠主藥으로서 prednisolone을 使用하였으며 賦形劑로서는 磷酸一水素칼슘, 스테아린산 마그네슘, 無水乳糖 및 옥수수 澱粉을 使用하여 全量 250 mg을 1錠으로 하고 打錠은 Erweka 打錠機를 使用하여 直徑 9mm double punch로 3 ton/cm² 壓力下에 直打하였으며 그 組成은 Table I과 같다.

Table I—Tablet formulations used in the optimization study

Formulation No.	Wt.(mg) of ingredient per tablet				
	Prednisolone ^a	Magnesium stearate ^b	CaHPO ₄ · 2H ₂ O ^c	Corn starch ^d	Anhydrous ^e lactose
1	5	5(2%)	2.5	87.5(35%)	150(60%)
2	5	5	40	50 (20%)	150
3	5	5	77.5	12.5(5%)	150
4	5	5	40	87.5	112.5(45%)
5	5	5	77.5	50	112.5
6	5	5	115	12.5	112.5
7	5	5	77.5	87.5	75 (30%)
8	5	5	115	50	75
9	5	5	152.5	12.5	75

The particle sizes were a; 250mesh, b; 250 mesh, c; 120 mesh, d; 200 mesh, e; 100 mesh.

物理恒數의 測定. 硬度: 錠劑의 硬度는 各處方의 錠劑 5個씩을 取하여 Monsanto 硬度計를 使用하여 kg 單位로 測定하였다.

崩解度: 錠劑의 崩解度는 各處方의 錠劑 60個를 取하여 KP II 崩解度 試驗器를 利用하여 1회에 6個씩 10회 測定하였다.

體積: 錠劑의 體積은 다음 公式에 依하여 求하였다.

$$V = h \cdot \pi r^2 \quad V: \text{體積}$$

h: 錠劑의 높이

r: 錠劑의 半徑

In vitro $t_{60\%}$ 의 測定: NF XIV dissolution tester를 使用하여 蒸溜水 500ml를 加한후 $37 \pm 1^\circ$ 로 調節하고 disk內에 錠劑 1個를 넣은 후 100rpm으로 回轉시키고 一定時間마다 5ml를 取하여 millipore SM으로 여과후 檢液에 相當하는 量의 蒸溜水를 加하여 medium의 量을 一定하게 維持시킨다. 檢液은 Beckman DU-2 spectrophotometer를 使用하여 波長 246nm에서 prednisolone 標準液과 比較定量하여 *in vitro* $t_{60\%}$ 를 算出하였다.

結果 및 考察

Table I에서도 알 수 있는 바와 같이 3^3 要因分析의 實驗計劃으로 資料를 處理하였으며 變量 無水乳糖 (X_1) 및 옥수수 澱粉 (X_2)을 15%의 等間隔으로 定하였을 때 X_1 및 X_2 에 의한 錠劑의 硬度(Y_1), *in vitro* $t_{60\%}$ (Y_2), 體積(Y_3), 崩解度(Y_4)에 미치는 影響은 Table II와 같다.

重回歸分析—多項式의 回歸係數算出은 重回歸分析에 依하였으며 그 結果는 Table III과 같다.

Table III에서 알 수 있는 바와 같은 回歸係數는 2次×2次 交互作用까지 求하였으며 無水乳糖 및 옥수수 澱粉에 對한 錠劑의 硬度, *in vitro* $t_{60\%}$, 體積, 崩解度의 重相關係數는 모두 95% 信賴區間內에 있음을 나타내고 있다.

Table II—Effect of anhydrous lactose and corn starch concentration on the certain physical and chemical properties of tablets

Anhydrous lactose X_1		Percentage of corn starch, X_2											
		5				20				35			
		Response variables				Response variables				Response variables			
		Y_1^a	Y_2^b	Y_3^c	Y_4^d	Y_1^a	Y_2^b	Y_3^c	Y_4^d	Y_1^a	Y_2^b	Y_3^c	Y_4^d
30	Mean	12.14	31.5	0.145	15.10	11.5	2.635	0.157	2.04	9.51	1.300	0.165	1.25
	±SD	1.262	3.728	0.002	3.469	3.205	0.145	0.003	0.390	0.780	0.245	0.001	0.503
45	Mean	15.54	42.4	0.155	19.66	12.46	5.075	0.166	4.05	10.46	2.35	0.177	2.625
	±SD	1.425	5.628	0.001	4.154	1.718	0.456	0.001	0.894	0.715	0.461	0.005	0.635
60	Mean	16.9	49.4	0.160	25.08	15.08	7.86	0.172	5.25	7.28	5.14	0.188	4.250
	±SD	1.755	2.182	0.002	4.749	2.016	0.521	0.002	1.000	0.876	0.415	0.002	0.698

a. The Y_1 tablet hardness in Monsanto kilogram units.

b. The Y_2 is *in vitro* release rate as measured by time in min for 60% of the drug to be in solution ($t_{60\%}$).

c. The Y_3 is tablet volume in cubic centimeters.

d. The Y_4 is tablet disintegration time as measured by KP II method.

Table III—Results of multiple regression analysis

Coefficient and trend component	Trend component name	Regression coefficient value.			
		Tablet hardness, Y_1	<i>In vitro</i> $t_{60\%}$, Y_2	Tablet volume, Y_3	Disintegration time, Y_4
B_{i_0}	Y-intercept	1.2319×10^1	1.6407×10^1	1.6455×10^{-1}	8.8120×10^0
$B_{i_1}X_1$	Linear in X_1	6.5555×10^{-2}	2.9955×10^{-1}	6.0444×10^{-4}	1.7924×10^{-1}
$B_{i_2}X_2$	Linear in X_2	-1.9022×10^{-1}	-1.2724×10^0	8.1555×10^{-4}	-5.7433×10^{-1}
$B_{i_3}X_1^2$	Quadratic in X_1	-1.7037×10^{-3}	-1.3333×10^{-3}	-6.2222×10^{-6}	$+1.6593 \times 10^{-4}$
$B_{i_4}X_2^2$	Quadratic in X_2	-2.9926×10^{-3}	7.4755×10^{-2}	-3.1111×10^{-6}	3.3548×10^{-2}
$B_{i_5}X_1X_2$	Linear \times linear interaction	3.1978×10^{-3}	-1.5622×10^{-2}	1.8944×10^{-6}	-7.7089×10^{-3}
$B_{i_6}X_1X_2^2$	Linear \times quadratic interaction	-3.5852×10^{-4}	8.3704×10^{-4}	6.9630×10^{-7}	4.8163×10^{-4}
$B_{i_7}X_1^2X_2$	Quadratic linear interaction	6.0726×10^{-4}	4.1926×10^{-4}	1.0370×10^{-7}	-4.9333×10^{-5}
$B_{i_8}X_1^2X_2^2$	Quadratic \times quadratic interaction	-6.5580×10^{-5}	-1.3926×10^{-5}	2.9741×10^{-8}	1.3304×10^{-5}
Multiple correlation coefficient		0.8580	0.8971	0.9925	0.8897

* These analysis were performed on a polynomial from $Y_i = B_{i_0} + B_{i_1}X_1 + B_{i_2}X_2 + B_{i_3}X_1^2 + B_{i_4}X_2^2 + B_{i_5}X_1X_2 + B_{i_6}X_1X_2^2 + B_{i_7}X_1^2X_2 + B_{i_8}X_1^2X_2^2$, where $i=1, 2, 3$ and 4 .

Table IV—Verification of generated polynomial models

New experimental conditions		Variable	Predicted Y_1 from polynomial	95% Confidence range	Experimental result
% Anhydrous, lactose, X_1	% Corn starch, X_2				
37.5	12.5	Hardness (Y_1) kg	12.4	10.5~14.5	10.7
37.5	27.5		10.5	8.9~12.2	*8.8
25.5	12.5		16.1	13.1~19.1	15.2
52.5	27.5		11.8	10.1~12.5	10.7
37.5	12.5	<i>In vitro</i> $t_{60\%}$ (Y_2), min.	9.2	8.0~10.4	9.1
37.5	27.5		2.9	2.6~3.2	2.8
52.5	12.5		29.8	23.3~34.3	28.2
52.5	27.5		5.0	4.1~5.9	5.1
37.5	12.5	Tablet volume (Y_3) cm^3	0.151	0.148~0.154	0.150
37.5	27.5		0.163	0.160~0.166	0.163
52.5	12.5		0.163	0.160~0.166	0.165
52.5	27.5		0.175	0.172~0.178	0.171
37.5	12.7	Disintegration time (Y_4), min.	9.8	8.5~11.1	9.3
37.5	27.5		2.5	2.2~2.8	2.4
52.5	12.5		16.2	13.2~19.2	15.1
52.5	27.5		4.1	3.08~5.12	4.5

*This values fell slightly outside the 95% confidence range.

回歸方程式의 妥當性을 檢討하기 위하여 本 實驗에서 設定하지 않았던 實驗條件을 取하여 比較하였다.

即 無水乳糖 37.5%와 52.5%, 옥수수澱粉 12.5%와 27.5%의 比率로 錠劑를 設計하였을때 Table III의 回歸方程式에 依하여 硬度, *in vitro* $t_{60\%}$, 體積, 崩解度를 求하고 다시 이를 시험 打錠하여 理論值와 實驗值를 比較한 것을 Table IV에 表示하였다. 實驗值中 硬度 및 體積에서

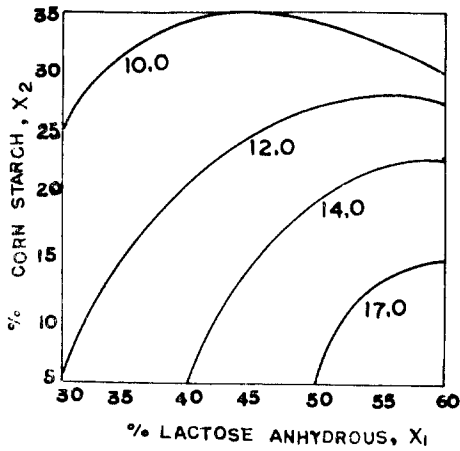


Fig. 1—Contour curves for tablet hardness (kg), illustrating levels of anhydrous lactose and corn starch producing similar responses.

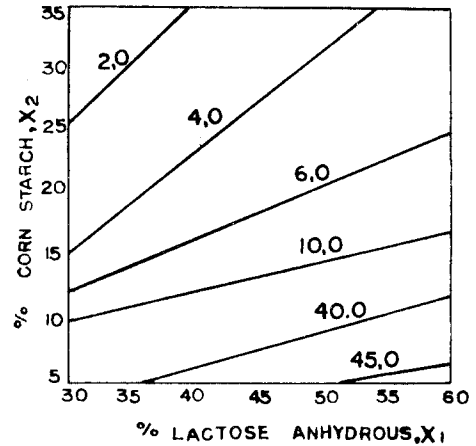


Fig. 2—Contour curves for *in vitro* $t_{60\%}$ (min), illustrating levels of anhydrous lactose and corn starch producing similar responses.

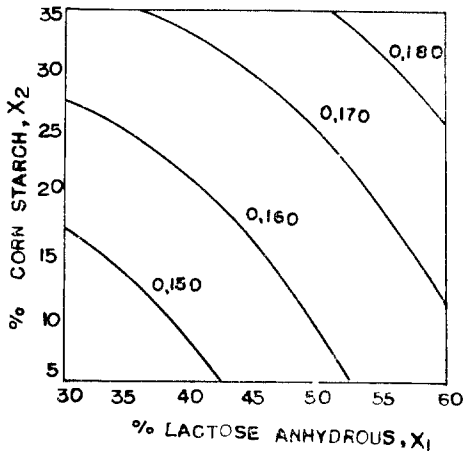


Fig. 3—Contour curves for tablet volume (cm^3), illustrating levels of anhydrous lactose and corn starch producing similar responses.

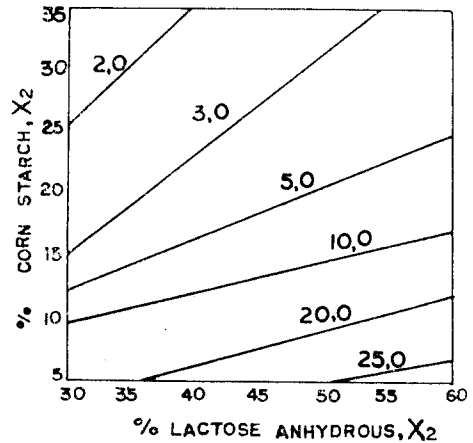


Fig. 4—Contour curves for tablet disintegration time (min), illustrating levels of anhydrous lactose and corn starch producing similar responses.

各各 1個씩을 除外하고는 모두 95% 信賴區間內에 있으며 따라서 本 回歸方程式이 實驗結果의 豫測에 利用할 수 있는 妥當性이 있음을 證明할 수 있다.

Contour graph의 作成—無水乳糖(X_1) 및 옥수수 澱粉(X_2)을 여러가지 比率로 配合하여 打錠하였을 때 應答을 나타내는 contour curve는 Fig. 1~4에 圖示하였다. Contour curve의 作成은 變量에 對한 應答을 나타낼 뿐 아니라 各各의 graph로부터 이것을 同時에 綜合시켜 願하는 數値의 값을 얻을 수 있다.

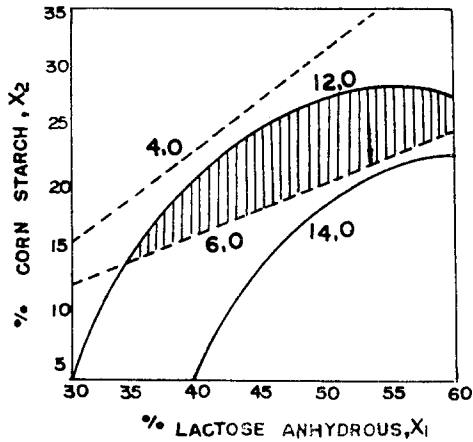


Fig. 5—Feasible solution space defined by hypothetical restrictions on tablet hardness and *in vitro* t_{60%} release rate.
Key: —; hardness contours (kg) and ---; *in vitro* t_{60%} contours (min).

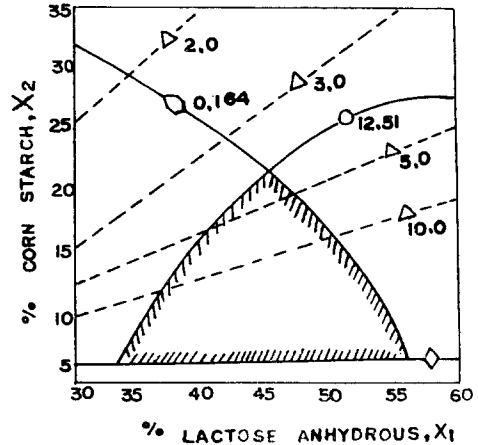


Fig. 6—Graphical analysis of constrained optimization problem defined by Figs. 1~5.
Key: Δ ; *in vitro* t_{60%} (min), \circ ; hardness (kg); \square ; volume (cm³), \diamond ; percent corn starch.

예를 들면 Fig. 5에서와 같이 硬度的 contour curve와 *in vitro* t_{60%}의 contour curve를 한 graph에 옮기면 여기에서 斜線에 해당하는 部分은 錠劑의 硬度和 *in vitro* t_{60%}를 同時에 만족시키는 無水乳糖(X₁) 및 옥수수 澱粉(X₂)의 量이 됨을 알 수 있다.

Constrained optimization—藥品の 體內에서의 作用의 發現은 製劑上의 特別한 문제를 考慮하지 않는 限 迅速한 溶出이 先行 條件이 된다. 本 實驗에서는 無水乳糖(X₁) 및 옥수수 澱粉(X₂)의 變化에 따라 *in vitro* t_{60%} (Y₂)를 最少로 하는 錠劑의 設計를 試圖하였다. 물론 錠劑의 安定性은 미리 檢討되어야 한다.

$$\text{즉, } Y_2 = f_2(X_1, X_2) \dots\dots\dots(1)$$

式을 最少로 하는 X₁ 및 X₂의 값을 求하였다. 이때 錠劑의 平均體積을 0.1645 cm³, 崩解度 8.812 分以下の 條件을 주고 無水乳糖 및 옥수수 澱粉의 使用量은 各各 30~60%, 5~35% 이므로

$$30 \leq X_1 \leq 60 \dots\dots\dots(2)$$

$$5 \leq X_2 \leq 35 \dots\dots\dots(3)$$

$$Y_3 = f_3(X_1, X_2) \leq 0.1645 \dots\dots(4)$$

$$Y_4 = f_4(X_1, X_2) \leq 8.812 \dots\dots\dots(5)$$

의 式이 成立한다.

Table III에서

$$Y_2 = B_{20} + B_{21}X_1 + B_{22}X_2 + B_{23}X_1^2 + B_{24}X_2^2 + B_{25}X_1X_2 + B_{26}X_1X_2^2 + B_{27}X_1^2X_2 + B_{28}X_1^2X_2^2 \dots\dots(6)$$

이며

$$B_{30} + B_{31}X_1 + B_{32}X_2 + B_{33}X_1^2 + B_{34}X_2^2 + B_{35}X_1X_2 + B_{36}X_1X_2^2 + B_{37}X_1^2X_2 + B_{38}X_1^2X_2^2 + q_1^2 - 0.1649 = 0 \dots\dots\dots(7)$$

$$B_{40} + B_{41}X_1 + B_{42}X_2 + B_{43}X_1^2 + B_{44}X_2^2 + B_{45}X_1X_2 + B_{46}X_1X_2^2 + B_{47}X_1^2X_2 + B_{47}X_1^2X_2^2$$

$$B_{48}X_1^2X_2^2 + q_2^2 - 8.812 = 0 \dots\dots\dots(8)$$

이므로 上記式 (6), (7) 및 (8)을 Lagrange 函數로 變形하면

$$F = B_{20} + B_{21}X_1 + B_{22}X_2 + B_{23}X_1^2 + B_{24}X_2^2 + 25X_1X_2 + B_{26}X_1X_2^2 + B_{27}X_1^2X_2 + B_{28}X_1^2X_2^2 + \lambda_1(B_{30} + B_{31}X_2 + B_{32}X_1 + B_{33}X_1^2 + B_{34}X_2^2 + B_{35}X_1X_2 + B_{36}X_1X_2^2 + B_{37}X_1^2X_2 + q_1^2 - 0.1649) + \lambda_2(B_{40} + B_{41}X_1 + B_{42}X_2 + B_{43}X_1^2 + B_{44}X_2^2 + B_{45}X_1X_2 + B_{46}X_1X_2^2 + B_{47}X_1^2X_2 + B_{48}X_1^2X_2^2 + q_2^2 - 8.812) \dots\dots(9)$$

이 되어 constrained optimization 은 unconstrained optimization 의 單一式으로 된다. 但, 이때 q_1 , q_2 는 slack variable 이며 λ_1 및 λ_2 는 Lagrange multiplier 이다.

上記 Lagrange 函數를 各變數에 對하여 0으로 놓고 6個의 方程式을 풀면

$X_1=45\%$, $X_2=21\%$ 이며 *in vitro* $t_{60\%}$ 를 最少로 하는 값은 $t_{60\%}=4.6$ 分을 얻을 수 있다. Fig. 6 은 式 (1)~(5)에서 定義된 constrained optimization 問題를 圖解한 것이다.

結 論

Prednisolone 을 主藥으로하고 無水乳糖 및 옥수수 澱粉을 各各 賦形劑로 하였을때 錠劑의 硬度, *in vitro* $t_{60\%}$, 體積 및 崩解度에 미치는 影響을 檢討하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 錠劑의 硬度, *in vitro* $t_{60\%}$, 體積, 崩解度와 賦形劑와의 重相關係數는 危險率 5%로서 有意의이었다.

2. 錠劑의 平均體積, 平均硬度를 維持하며 *in vitro* $t_{60\%}$ 를 最少로 하는 無水乳糖과 옥수수 澱粉의 含量은 各各 45% 및 21%이며 이때의 *in vitro* $t_{60\%}$ 는 4.6分이었다.

文 獻

1. H.A. Spang, *SIAM Rev.*, 4, 343 (1962).
2. W.S. Dorn., *Management Science*, 9, 171 (1963).
3. P.E. Gill and W. Murray, *Numerical Methods for Constrained Optimization*, Academic Press., 1974.
4. K.S. Manudhane, A.M. Contractor, H.Y. Kim and R.F. Shangraw, *J. Pharm. Sci.*, 58, 616 (1969).
5. N.L. Henderson and A.J. Bruno, *ibid.*, 59, 1337 (1970).
6. N.H. Batuyios, *ibid.*, 55, 727 (1969).
7. R.N. Duvali, K.T. Koshy and R.E. Dashiell, *ibid.*, 54, 1196 (1965).
8. Fr. Jaminet and H. Hess, *Pharm. Acta. Helv.*, 41, 39 (1966).
9. E. Nürnberg, *Pharm. Ind.*, 34, 193 (1972).
10. L.A. Bergman and F.J. Bandelin, *J. Pharm. Sci.*, 54, 445 (1965).
11. D.E. Fonner Jr., J.R. Buck and G.S. Banker, *ibid.*, 59, 1587 (1970).