

Lactose 및 Corn'starch가 Furazolidone의 壓縮成型에 미치는 影響

廉 潤 姬 · 龍 在 益

淑明女子大學校 藥學大學

The Effect of Lactose and Corn'starch on Compressed Dosage Form Design of Furazolidone

Yoon Hee Yeom and Jae Ick Yong*

(Received Feb. 28, 1979)

Furazolidone tablets were made of lactose and corn'starch as adjuvants by compression method.

Six formulations were used with variation of lactose and starch contents. Dissolution, disintegration, content uniformity, hardness, and weight variation were examined for furazolidone tablets.

Furazolidone tablets showed good results by the ratio of 4:1 or 3:2 (lactose: starch), and the pressure of 2500kg/cm².

固形製劑中 錠劑, coating錠劑는 그 生産量이 많고 市販製劑와 病院藥局의 投藥用 製劑로서도 이 劑形이 가장 많다. 이것은 錠劑가 한 개의 計量單位로서 取扱하기 쉽고 服用하기 쉬우며 그 製法이 간단할 뿐 아니라 이것에 製劑操作을 加하고 必要하면 다시 coating을 하여 보통의 速溶性 以外에 腸溶性, 持續性등의 여러가지 技能을 갖는 錠劑를 만들수 있으므로 劑型的 범위가 다른 固形製劑에 비해 훨씬 廣範圍하다.

錠劑製法¹⁾의 發展은 1843年 W. Brockedon이 濕式錠劑(molded tablets)의 製法을 紹介한 以來 1874~1876年에 J. A. Mcferran(U. S. Pat. 152. 666), J. P. Reminton, J. Dulton (U. S. Pat. 174. 790) 등이 간단한 壓縮錠劑機를 考案하였고 1855年에 Killian社, 1890年에 Colton社등이 創立되어 錠劑機가 改良開發됨에 따라 製錠法에도 많은 發展이 되었으며 劑型的 設計도 多樣하게 되었다.

* College of Pharmacy, Sookmyung Women's University

錠劑는 一般의 藥劑 단독 또는 藥劑의 混合物에 各種 添加劑를 加하여 製造하는 것으로 이때 藥劑나 添加劑의 物理的·化學的 性質과 그 配合量은 當然히 錠劑의 成型, 기계적 強度, 崩壞性 등의 諸特性에 影響을 미친다.

따라서 添加劑의 選擇이나 添加劑의 量의 決定은 製錠技術上 매우 重要한 것이다. 錠劑의 製造工程中 賦形劑는 그 種類, 主藥과 賦形劑의 配合比率 등의 相異한 경우가 많으며 同一한 경우라도 原料藥品이나 顆粒의 粒度 및 打錠條件 등 物理的 因子에 따라 藥效學的 面에서 治療 效果에 影響을 미치고 있음은 周知의 事實이다.^{2,3)}

K. P. II에서는 錠劑의 崩解度試驗, 重量偏差試驗이 規定되. 있으며 K. P. III에서는 U. S. P. XIX, N. F. XIV 등과 마찬가지로 生體內利用效率 bioavailability와 相互관련성 때문에 固型 製劑의 dissolution rate 및 content uniformity가 추가 規定되어 있다. 弓岡⁴⁾는 錠劑組成의 硬度에 미치는 影響에 대하여 澱粉 및 乳糖의 混合比率를 달리하고 打錠壓力을 一定하게 하고 硬度를 測定한 結果를 澱粉含量이 40% 前後가 最大硬度를 나타내었으며 成型時의 打錠壓力의 大小에는 커다란 關係가 없다고 報告하였고 Sissel, Solvang⁵⁾ 등은 顆粒 및 錠劑中에서 主藥의 溶出速度를 人工胃液中에서 實驗한 結果를 報告하였으며 申, 龍⁶⁾ 등의 prednisolone 錠劑의 dissolution rate에 관한 報告, 白, 龍⁷⁾ 등의 phenformin hydrochloride 錠 및 chlorpheniramine maleate의 content uniformity(含量均一性試驗)에 관한 報告 등 國內外에 많은 報告가 있다.

著者는 錠劑製造에 관한 研究의 一端으로 細菌性 腸內感染症 治療에 使用되는 furazolidone^{8,9)}을 主藥으로 하고 廉價이고 많이 使用하는 lactose 및 corn starch 만을 添加劑로 하여 그 配合比率를 數種으로 하고 打錠壓力을 달리하여 實驗錠劑를 打錠한 다음 硬度, 重量偏差, 崩解度, 溶出速度, content uniformity 등 製劑學的 試驗을 하여 furazolidone의 錠劑製造條件을 檢討한 結果를 報告코저 한다.

實 驗

實驗材料—Furazolidone powder (SQIBB Co. 99.8% N. F. XIII), lactose (U. S. P), corn'starch (U. S. P), N, N', - dimethylformamide (石津製藥. 一級)

機器—Tablet machine (Erweka), kneader & mixer (Erweker), Beckman DU-2 Spectrometer, hardness tester (Monsanto), dissolution tester (U. S. P. XIX type), disintegration tester (K. P. III).

實驗錠劑의 製造—Table I 과 같은 處方으로 原料를 Erweker mixer를 利用하여 配合하고 蒸溜水 少量을 使用하여 顆粒을 만들고 50°C에서 2時間 乾燥하여 100 mesh의 顆粒을 取하여 直徑 8mm의 plate die-punch로 打錠壓力 2500kg/cm² 및 4000kg/cm²에서 打錠하였다.

重量偏差試驗¹²⁾—重量偏差試驗은 K. P. III의 規定에 따라 實施하였다.

硬度試驗—硬度試驗은 Monsanto hardness tester를 使用하고 5回 測定하여 平均하였다.

崩解度試驗¹³⁾—K. P. III의 崩解度 試驗法에 따라 測定하였다.

溶出速度試驗¹⁴⁾—Dissolution tester (USP XIX type)를 使用하여 medium으로 蒸溜水 500 ml를 넣고 37±2°에서 disk 內에 錠劑 一錠을 넣은 다음 150 r. p. m.으로 回轉시키고 綿栓 pipet를 使用하여 一定時間마다 檢液 5ml를 取하고 全體液은 檢液에 相當하는 量의 蒸溜水로 一定하게 維持시켰다.

Table I—Specification for Experimental Tablets and Tableting Pressure

Tablet No.	Active Ingredient (mg)		Adjuvants (mg)		Tableting Pressure	
	Furazolidone		Lactose	Starch	(kg/cm ²)	
I	50	—	—	250	2500	4000
II	50	—	250	—	2500	4000
III	50	—	200	50	2500	4000
IV	50	—	150	100	2500	4000
V	50	—	100	150	2500	4000
VI	50	—	50	200	2500	4000

檢液을 각각 367nm에서 蒸溜水를 對照液으로 하여 Beckmann-D. U. 2 spectrometer를 使用하여 Furazolidone의 溶出量을 測定하였다.

Content uniformity¹⁵⁾—Furazolidone 10錠씩을 取하여 U. S. P XIX의 規定에 따라 試驗하였으며 各 錠劑를 N. N'-dimethylformamide로 溶解하여 濾過하고 10 μ 로 희석하여 Beckman-DU2-spectrometer로 367nm에서 absorbance를 측정하며 含量을 計算하였다.

實驗結果 및 考察

重量偏差試驗—製造한 6種의 實驗錠劑에 對하여 重量偏差試驗한 結果는 平均 重量은 30.4.3~307.0mg 이었으며 平均偏差는 $\pm 1.85 \sim \pm 2.55$ 로서 K. P III 기준에 適合하였다.

硬度試驗—打錠壓力으로서 2500kg/cm²을 加했을 때의 硬度는 Table I과 같으며 1.5~9.0kg/cm²이었다.

錠劑 I (lactose:starch=0.5)와c錠劑 VI (lactose: starch=1:4)이 1.5kg/cm²으로 가장 작고 錠劑 III (lactose: starch=4:1)이 가장 컸다. 打錠壓力으로 4000kg/cm²을 加했을 때의 硬度는 Table III과 같으며 1.7~9.3kg/cm²이었다. 錠劑 I이 1.7kg/cm²로 가장 작고 錠劑 III이 9.3kg/cm²으로 가장 크다.

以上에서 錠劑 I, II는 硬度가 낮고, 錠劑 IV, V는 硬度가 適當하였으며, 錠劑 II, III은 Table IV, V에서와 같이 8.6~9.3kg/cm²으로서 硬度가 약간 强하다.

Table II—Hardness of Furazolidone Tablets (Tableting Pressure, 2500kg/cm²)

Subgroup	Sample No. (kg/cm ²)					
	I	II	III	IV	V	VI
1	1.5	8.5	8.9	4.8	4.2	1.5
2	1.5	8.1	9.2	4.9	4.5	1.4
3	1.5	7.6	8.8	4.8	4.0	1.7
4	1.4	10.4	9.0	4.7	4.0	1.5
5	1.6	8.3	8.9	4.9	4.2	1.5
Mean	1.5	8.6	9.0	4.8	4.2	1.5

Table III—Hardness of Furazolidone Tablets (Tableting Pressure, 4000kg/cm²)

Subgroup	Sample No. (kg/cm ²)					
	I	II	III	IV	V	VI
1	1.7	9.1	9.3	5.0	5.0	2.3
2	1.8	9.0	9.5	5.2	5.0	2.2
3	1.7	8.7	9.0	5.3	4.7	2.1
4	1.8	9.3	9.5	5.0	5.0	2.2
5	1.7	9.0	9.4	5.2	4.8	2.0
Mean	1.7	9.0	9.3	5.1	4.9	2.2

崩解度 試驗——各群의 錠劑에 對하여 崩解度 試驗을 K.P III 規定에 따라 5回 試驗하였을 때 그 結果는 Table IV, V과 같으며 K.P. III 기준 30分을 초과하는 경우는 錠劑 II (lactose: starch=5:0)와 錠劑 V (lactose:starch=2:3)이였으며, 그 外의 錠劑는 基準에 適合하였다. 崩解時間이 가장 짧은 것은 錠劑 III (lactose:starch=4:1)으로 16分 (2500kg/cm²), 20分 (400kg/cm²)이였으며 가장 긴것은 錠劑 II (lactose:starch=5:0)로서 60分 (2500kg/cm²), 63分 (400kg/cm²) 이었다.

Table IV—Disintegration Time of Furazolidone Tablets (Tableting Pressure, 2500kg/cm²)

Subgroup	Sample No. (min.)					
	I	II	III	IV	V	VI
1	25	60	16	23	41	24
2	28	61	16	22	41	25
3	26	60	17	22	39	23
4	23	57	15	23	44	24
5	24	62	16	21	37	24
Mean	25	60	16	22	40	24

Table V—Disintergration Time of Furazolidone Tablets (Tableting Pressure, 4000kg/cm²)

Subgroup	Sample No. (min.)					
	I	II	III	IV	V	VI
1	27	65	21	25	49	27
2	29	64	20	27	51	29
3	28	64	19	27	48	26
4	29	63	19	26	50	24
5	30	60	21	24	49	24
Mean	29	63	20	26	49	26

溶出速度 試驗——溶出速度 測定結果는 Table VI. Fig I, Table VI. Fig II와 같으며 t60% dissoultion time(in vitro)은 9~50分이였으며 錠劑 III이 9分 (2500kg/cm²), 13分 (4000kg/cm²)

cm²)으로 가장 짧고, 錠劑 V가 55分(2500kg/cm²), 69分(4000kg/cm²)으로 가장 길었다. 打錠 壓力으로 2500kg/cm²과 4000kg/cm²을 사용한 것은 2500kg/cm²을 사용한 것이 溶出時間이 짧으며 Fig. I, Fig. II에서 보는 바와 같이 같은 配合比率을 使用한 것은 dissolution test 에서도 같은 경향성을 나타내었다.

Table VI—Dissolution Rate (%) of Furazolidone Tablets (Tableting Pressure, 2500kg/cm²)

Time (min)	Sample No.					
	I	II	III	IV	V	VI
5	6.8	7.8	39.3	24.2	5.2	9.4
10	25.0	14.3	62.0	40.0	11.2	24.8
15	33.3	21.4	75.6	51.4	18.3	43.2
20	41.5	26.5	79.3	56.3	23.7	49.7
25	51.6	35.7	84.3	70.1	41.9	70.5
30	53.4	43.3	89.7	74.9	43.2	80.7
40	68.4	65.1	97.4	92.8	52.8	97.7
60	78.8	85.3	100.0	100.0	69.8	100.0

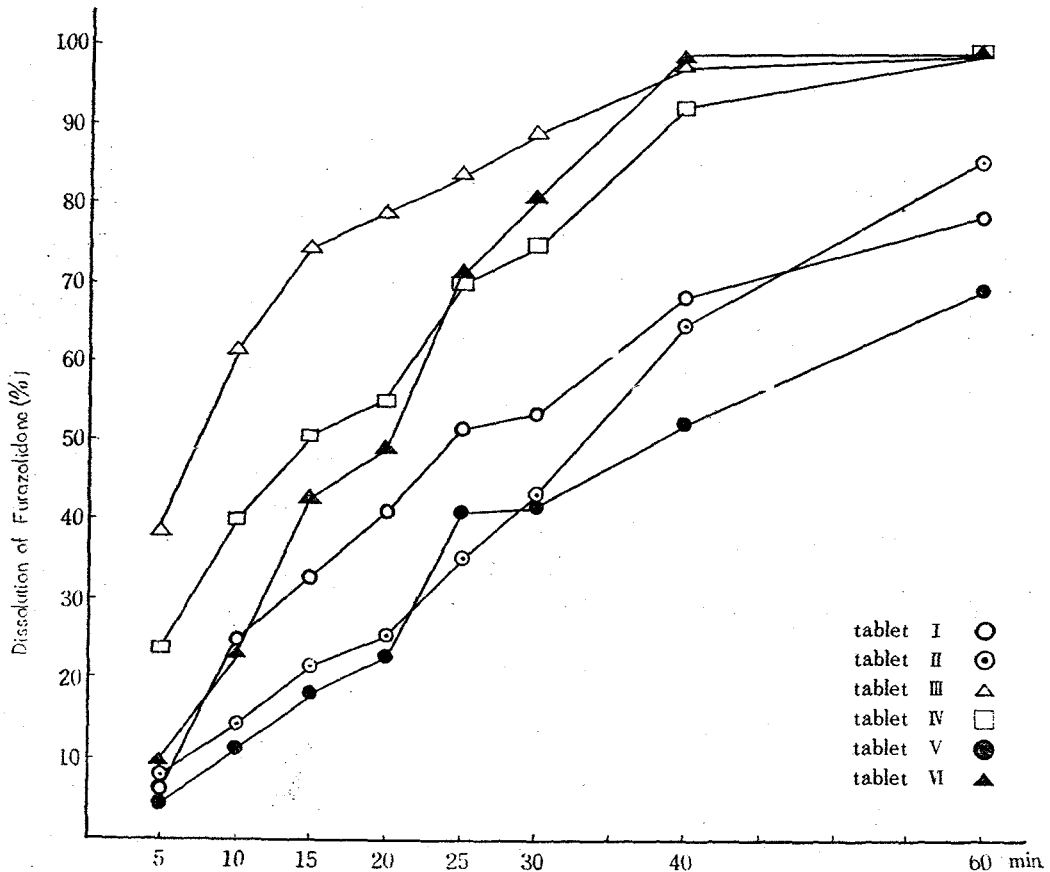


Figure 1—Dissolution rate of furazolidone tablets (2500kg/cm²)

Table VII—Dissolution Rate (%) of Furazolidone Tablets (Tableting Pressure, 4000kg/cm²)

Time (min.)	Sample No.					
	I	II	III	IV	V	VI
5	4.9	6.4	29.3	20.4	2.7	4.0
10	20.2	10.6	51.7	31.2	5.1	14.8
15	23.5	20.3	62.0	42.9	10.5	35.2
20	37.6	22.4	69.8	52.3	18.7	42.7
25	50.1	24.7	80.2	70.3	28.9	58.4
30	53.4	33.2	82.1	72.7	29.9	63.5
40	58.3	50.4	90.3	89.7	38.2	82.5
60	64.1	65.3	100.0	100.0	48.8	100.0

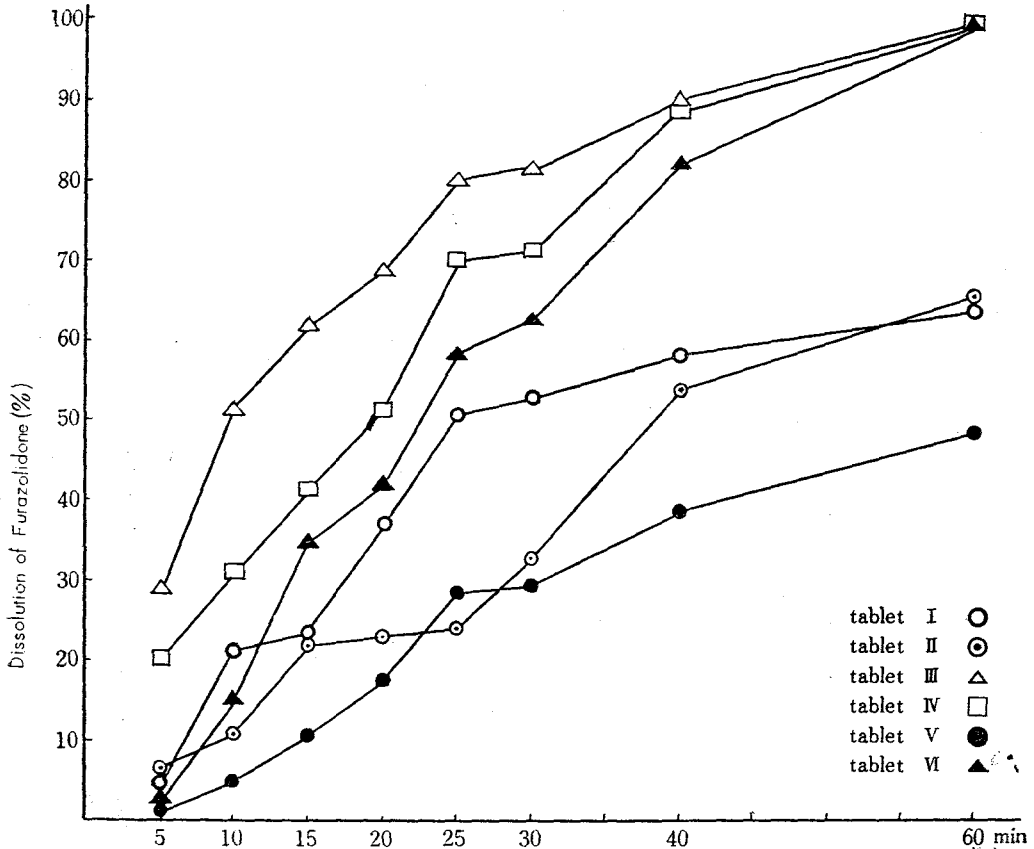


Figure II—Dissolution rate of furazolidone tablets (4000kg/cm²)

Content uniformity—錠劑의 主藥含量分布를 알기 위해 U.S.P XIX의 一般錠劑規定에 따라 各群 10錠 씩을 取하여 content uniformity를 測定하였을 때의 結果는 Table VIII.

Table K과 같으며 91.9~109.8%로서 U.S.P 기준 85~115% 以內의 規定에 適合하였다.

Table VIII—Content Uniformity of Furazolidone Tablets (Tableting Pressure, 2500kg/cm²)

Subgroup	Sample No. (%)					
	I	II	III	IV	V	VI
1	100.6	93.0	100.2	105.0	100.1	95.1
2	101.4	92.7	97.4	92.6	98.0	95.6
3	94.8	99.9	98.6	100.3	103.5	100.4
4	107.2	105.7	107.7	98.7	106.2	96.8
5	92.7	108.9	99.8	103.6	97.8	103.1
6	97.7	98.0	92.9	102.1	106.8	99.8
7	96.8	96.4	94.5	100.3	101.1	94.6
8	101.7	98.8	96.7	92.6	104.3	103.2
9	94.0	99.1	104.4	107.3	91.9	109.8
10	102.3	101.3	101.9	106.1	92.0	96.8
Mean	98.9	99.4	99.4	100.9	100.2	99.5

Table IX—Content Uniformity of Furazolidone Tablets (Tableting Pressure, 4000kg/cm²)

Subgroup	Sample No. (%)					
	I	II	III	IV	V	VI
1	96.4	107.4	92.1	108.9	94.0	96.7
2	93.6	100.3	101.3	91.9	95.2	92.7
3	103.7	105.4	106.8	100.1	99.9	103.7
4	107.6	93.2	100.3	109.3	107.3	107.6
5	101.4	91.9	100.2	99.1	108.5	97.6
6	92.5	107.3	98.9	103.7	104.0	92.0
7	93.4	98.3	107.3	100.2	93.2	97.6
8	96.8	96.0	105.4	96.2	105.0	99.8
9	107.4	94.7	106.7	95.5	104.7	96.0
10	108.2	104.9	94.1	94.0	100.2	100.9
Mean	100.1	99.9	101.3	99.9	101.2	98.5

結 論

以上 實驗結果 및 考察에 依하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 賦形劑로서 lactose와 corn starch를 4:1로 配合한 錠劑, 3:2로 配合한 錠劑의 溶出速度가 良好하였으며 反對로 1:4로 配合한 錠劑 및 2:3로 配合한 錠劑의 溶出速度가 低下되었다.

2. 崩解度 試驗은 lactose와 corn'starch를 4:1로 配合한 錠劑, 3:2로 配合한 錠劑의 結

果가 가장 良好하였으며, lactose만을 使用한 錠劑Ⅱ 및 lactose와 corn starch를 2:3으로 配合한 錠劑의 경우가 崩結時間이 길었다.

3. 打錠壓力은 2500kg/cm²일 때가 4000kg/cm²일 때 보다 溶出速度, 崩解도가 良好하였다.

4. Furazolidone의 實驗錠劑에 對한 製劑試驗成績을 綜合한 結果 lactose 및 corn starch만을 添加劑로 하여 打錠할 때는 그 配合比率을 4:1 또는 3:2 로 하고 打錠壓力은 2500kg/cm²함이 良好하였다.

文 獻

- 1) 野上壽, 津田茶介, 醫藥品開發基礎講座 XI-19. 藥劑製造法. 55. (1971)
- 2) 野上壽, 津田茶介, 醫藥品開發基礎講座 XI-18. 製造工學 161. (1971)
- 3) 井上哲男, 醫藥品添加物, 3, (1975)
- 4) 弓岡榮三郎. 今里雄. 中島信夫, 藥劑學, 23. 55. (1963)
- 5) Sissel Solvang and Per Finholt: *J. Pharm. Sci.*, 59, 49 (1970)
- 6) 申任湜, 龍在益, *J. Korean pharm. Sci.*, 4 (4) 26~27 (1974)
- 7) 白景子, 龍在益, *ibid.*, 6 (2) 58~68 (1976)
- 8) National Formulary XIII, 323
- 9) 赤堀謙, 久保文苗, 新藥の知識, 45 (1970)
- 10) E.M. Craine and W.H. Ray, *J. Pharm. Sci.*, 61, 1495 (1972)
- 11) 大韓藥品工業協會: 醫藥品便覽, 325, (1975)
- 12) 適用解説 大韓藥典 第二改正: 文聖社. 51.
- 13) 適用解説 大國藥典 第二改正: 文聖社. 592.
- 14) National Formulary XIII. 802
- 15) United States of Pharmacopeia XIX. 648