

直打法에 의한 Phenylbutazone 錠劑의 製造設計에 관한 研究

金玉男·龍在益

淑明女子大學校 藥學大學

Study on Drug Product Design of Phenylbutazone Tablets by Direct Compressing

Ock Nam Kim and Jae Ick Young

(Received Dec. 12, 1979)

Drug product design of phenylbutazone tablets by direct compressing was investigated. Weight variation, hardness, friability, disintegration time, apparent volume and dissolution rate for experimental tablets of nine formulations which were considered to be the effect of the additive concentration were measured.

It was found out that direct compressing by the formulation No. 5 was the most suitable condition (phenylbutazone 16.7%, lactose 25%, calcium phosphate dibasic 15%, Avicel® 41.83% and magnesium stearate 1.5%).

The coefficient of correlation between disintegration time and dissolution rate, r , was $= -0.97$ ($p < 0.01$).

醫藥品の有効性, 安全性 및 安定性を確保増進시키기 爲하여 醫藥品製造設計에 있어서의 物理化學的 因子는 勿論, 醫藥品의 吸收, 分布, 排泄, 生體內利用率等 生物藥劑學的 研究가 活發히 進行되고 있다. 藥物의 利用率에 미치는 製劑化計劃 및 製造法의 影響은 매우 크며 壓縮錠劑는 가장 널리 使用되고 있는 劑形으로서 錠劑의 製造는 濕粒法에 의한 間接打錠法과 乾粒法에 의한 直接打錠法(直打法)으로 大別할 수 있다. 濕粒法은 溶媒選擇의 問題點, 不安定性 및 主藥의 効率減少等 缺點이 있기 때문에 近來 原料粉末을 그대로 直接打錠함으로써 醫藥品의 安定性維持, 製造施設의 單純化, 製造工程의 簡單 迅速化로 時間이 短縮되고 經濟的인 利點이 있는 直打法으로의 轉換이 試圖되고 있다.¹⁻³⁾

* College of Pharmacy, Sookmyung Women's University

直打法에 의한 打錠은 原料가 流動性, 結合性 및 滑澤性을 가져야 한다⁴⁾. 直打法에 關한 研究로서는 乳糖, 澱粉 및 結晶셀룰로스等 直打用 添加劑에 對한 研究 및 이들 添加劑의 混合比率에 따른 錠劑의 物理的 恒數測定等 報告가 많다⁵⁻¹⁴⁾.

Phenylbutazone (3,5-dioxo-1,2-diphenyl-n-butyl pyrazolidine)은 慢性急性關節류마치스¹⁵⁾, 痛風等에 使用되는 白色結晶性藥物로서 KPⅢ¹⁶⁾, JPⅩ¹⁷⁾, USPⅩⅨ¹⁸⁾等에 收載되어 있으며 USP ⅩⅨ에는 溶出試驗 對象藥物이다.

Phenylbutazone에 關한 研究報告로 D.Barrett와 J.T. Fell¹⁹⁾은 agings이 phenylbutazone 錠劑의 物理的 性狀에 미치는 影響, Annie Hoelgard와 Niels Møller는²⁰⁾ solid dispersion 으로부터 藥物의 溶出特性, Hans Johansen과 Niels Møller는²¹⁾ phenylbutazone의 溶物과 粒子度에 미치는 賦形劑 및 溶媒의 影響等 報告가 있다. 著者는 phenylbutazone 錠劑를 直打法에 依하여 製造하고 添加劑의 含量에 따른 錠劑의 重量偏差, 硬度, 磨損度 및 生物學的 利用率과 關係있는 溶出速度試驗等 物理恒數를 測定하여 打錠의 條件을 檢討하였다.

實 驗

實驗材料—Phenylbutazone(USP lactose anhydrous(KPⅢ), calcium phosphate dibasic dihydrate(KPⅢ), 結晶셀룰로스(Aricel®, KPⅢ), magnesium stearate(KPⅢ), Simulated intestinal fluid test solution(without enzyme) (USP ⅩⅨ)

機器—Tablet machine(ERWEKA type Ku-1), hardness tester(ERWEKA type TB24), friabilater(ERWEKA type TAP), disintegration tester(ERWEKA type 2T-2), mixer(ERWEKA type Ku-1), dissolution tester(USP ⅩⅨ type), 139 HITACHI UV-VIS spectrophotometer, AINSWORTH balance(type 1N. U.S.A.), dial calipers(Japan Code No. 505—633).

實驗錠劑의 製造—Table I의 處方대로 各 原料를 秤取하고 16號篩(1190 μ m)로 10回씩 篩別하여 混合機(ERWEKA)로 充分히 混合한 다음 ERWEKA 錠劑機로 12mm die-punch로서 2250kg/cm² 壓力으로 實驗用錠劑를 直打法으로 打錠하였다.

Table I —Tablet Formulation Used in the Drug Product Design

Formulation No.	Phenyl-butazone	Lactose	Calcium phosphate, dibasic	Avicel®	Mg. stearate
	mg	mg	mg	mg	mg
1	100(16.7%)	60(10%)	30(5%)	401(66.83%)	9(1.5%)
2	100	60	90(15%)	341(56.83%)	9
3	100	60	150(25%)	281(46.83%)	9
4	100	150(25%)	30	311(51.83%)	9
5	100	150	90	251(41.83%)	9
6	100	150	150	191(31.83%)	9
7	100	240(40%)	30	221(36.83%)	9
8	100	240	90	161(26.83%)	9
9	100	240	150	101(16.83%)	9

* Compression force : 2250kg/cm², Tablet weight : 600mg.

重量偏差測定—KP 規定에 따라 各 處方別로 20個씩을 取하여 試驗하였다.

硬度測定—ERWEKA hardness tester를 使用하여 各 處方別로 10個씩을 取하여 測定, 平均値를 내고 每處方마다 5回씩 測定하였다.

磨損度測定—Shafer²⁴⁾의 方法에 따라 ERWEKA friabilator를 使用하여 各 處方別로 10個씩을 取하여 25r. p. m. 의 速度로 10分間 回轉시킨 다음 磨損度를 測定하였으며 各 處方마다 5回 測定하였다.

崩解度測定—崩解度試驗은 KP 規定에 따라 實施하였으며 5回 實施하여 平均値를 取하였다

外見容積測定—各 處方別로 錠劑의 直徑 및 두께를 dial calipers를 使用하여 測定하고 $V = \pi r^2 h$ 의 式에 따라 外見 容積을 求했으며 每處方 10個의 錠劑를 各各 測定, 平均値를 내었다.

溶出速度測定—USP XIX²³⁾ type dissolution tester를 使用하여 溶出溶媒는 人工腸液(酵素 不包含) 900ml를 試驗液容器內에 넣고 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 에서 disk內에 錠劑 一錠을 넣은後 100r. p. m. 으로 回轉시키고 5分마다 5ml씩 millipore filter를 使用하여 取하고, 檢液에 相當하는 量의 人工腸液을 加하여 溶媒의 量을 一定하게 維持시켰다. 檢液은 HITACHI spectrophotometer를 使用하여 波長 264nm에서 人工腸液을 對照로 하여 phenylbutazone 標準液과 比較 定量하여 *in vitro* 60% 를 算出하였다.

實驗結果 및 考察

重量偏差試驗—Table I의 各 處方別로 錠劑를 KP 規定에 따라 實施한 結果, 平均重量은 584.80~605.20mg이였으며, 平均偏差는 3.25±13.72로서 KP III基準에 適合하였다.

硬度·磨損度·崩解度·外見容積·溶出速度試驗—硬度, 磨損度, 崩解度, 外見容積 및 溶出速度를 測定한 結果는 Table II 및 Table III과 같다.

Table II—Physical Constants of Experimental Tablets

Formulation No.	Hardness(±SE) (kg)	Friability(±SE) (%)	Disintegration Time(±SE) (min.)	Apparent Volume(±SE) (mm ³)
1	5.54±0.66	2.23±0.12	1.30±0.27	525.86±0.50
2	12.56±1.07	0.28±0.11	5.28±0.22	458.04±4.41
3	13.14±0.56	0.39±0.13	7.26±0.25	425.93±4.48
4	10.80±0.48	0.66±0.12	3.76±0.25	416.21±3.87
5	9.08±0.57	0.82±0.14	1.10±0.14	438.60±4.31
6	10.34±0.95	0.68±0.15	3.08±0.11	416.89±4.48
7	8.34±0.36	0.92±0.14	1.56±0.38	443.57±2.95
8	9.10±0.31	0.92±0.14	2.78±0.54	429.33±2.81
9	8.64±0.93	1.68±0.11	6.62±0.74	435.20±1.79

☆ Each value is the mean of five determinations.

Table II에 있어서 硬度測定結果를 보면 1, 5, 7, 8, 9,番 處方은 適當하며 其他 處方은 硬度가 너무 커서 不適當하고 磨損度는 處方 1, 處方 9를 除外하고는 모두 適當하다. 崩解度는 全處方이 30分 以內에 崩解하여 藥典規定에 適合하였다.

Table III—Dissolution Rate of Experimental Tablets

Time(min.)	Formulation No.								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	0.917* (25.5)**	0.270 (4.8)	0.173 (4.8)	0.415 (11.5)	0.806 (22.4)	0.458 (12.7)	0.763 (21.2)	0.454 (12.6)	0.183 (5.1)
10	1.357 (37.7)	0.386 (10.7)	0.280 (7.8)	0.748 (20.8)	1.424 (39.5)	0.724 (20.1)	1.168 (32.4)	0.758 (21.0)	0.309 (8.6)
15	1.540 (42.7)	0.487 (13.5)	0.333 (9.2)	0.951 (26.4)	1.811 (50.3)	0.966 (26.8)	1.477 (41.0)	1.115 (30.9)	0.386 (10.7)
20	1.656 (46.0)	0.555 (15.4)	0.391 (10.9)	1.154 (32.0)	2.081 (57.8)	1.246 (34.6)	1.816 (50.4)	1.357 (37.7)	0.550 (15.3)
25	1.840 (51.1)	0.647 (18.0)	0.429 (11.9)	1.294 (35.9)	2.332 (64.7)	1.434 (39.8)	2.159 (59.9)	1.545 (42.9)	0.627 (17.4)
30	1.898 (52.7)	0.695 (19.3)	0.502 (13.9)	1.429 (39.7)	2.443 (67.8)	1.569 (43.5)	2.245 (62.3)	1.613 (44.8)	0.685 (19.0)
35	1.989 (55.2)	0.748 (20.8)	0.545 (15.1)	1.564 (43.4)	2.472 (68.6)	1.661 (46.1)	2.381 (66.1)	1.632 (45.3)	0.748 (20.8)

* Concentration, mole $\times 10^{-4}$ and at $t_{50}\%$ is 2.161×10^{-4} mole/l.

** Number in parentheses is the percent dissolved.

溶出速度試驗結果는 USP XIX 醫藥品各條의 phenylbutazone *in vitro* $t_{50}\%$ 30분에 適合하는 것이 Table III, Fig. 1에서 보는 바와 같이 處方 5와 處方 7이 適合하고 其他處方은 全部 不適合하였다.

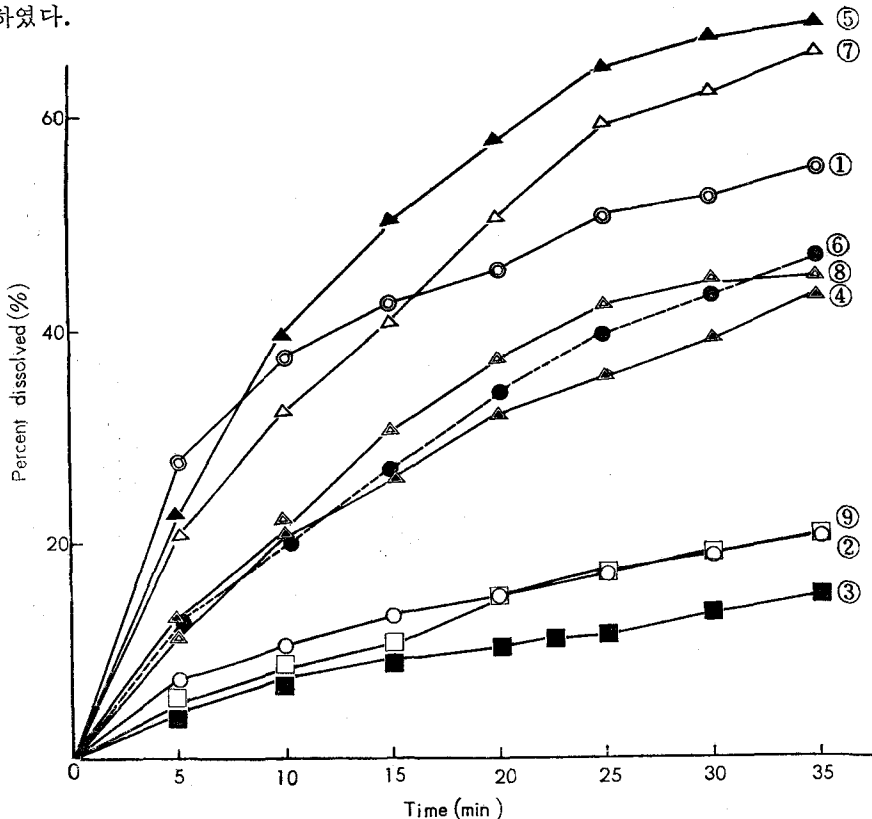


Figure 1—Dissolution rate of experimental tablets. Numbers indicate the formulation number.

添加劑의 比率에 따른 實驗錠劑의 物理的恒數 變化—Fig. 2, 3, 4는 添加劑의 比率에 따른 實驗錠劑의 物理的恒數의 變化를 본 것이다.

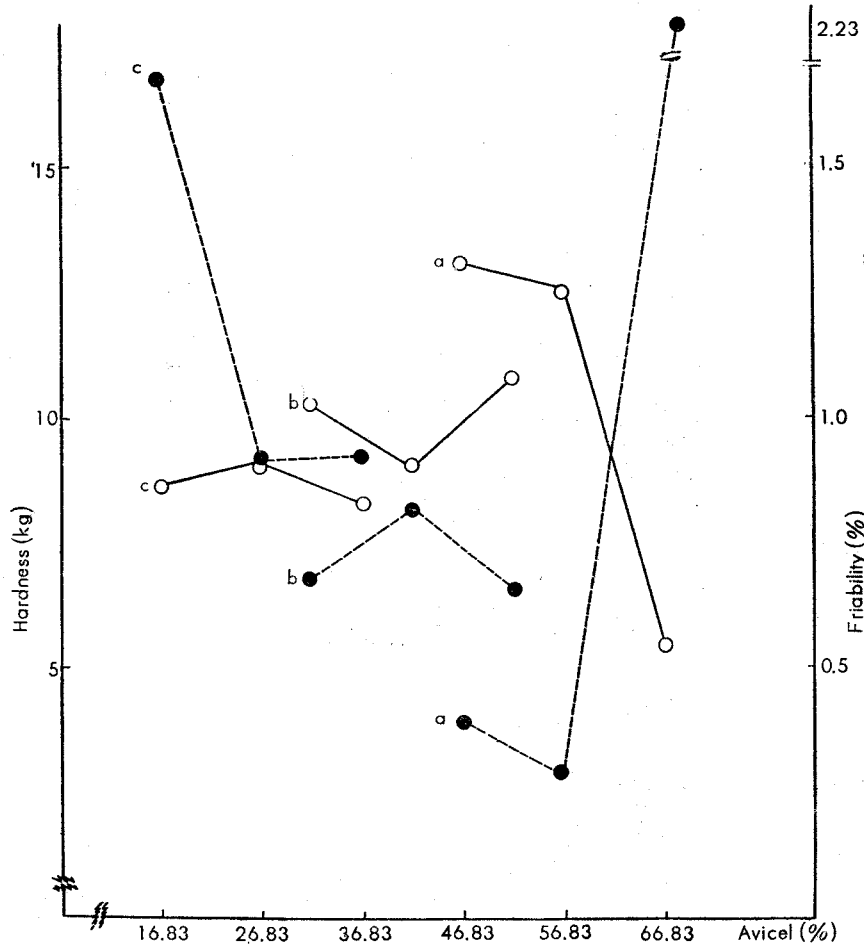


Figure 2—Hardness(○—○) and friability(●—●) of experimental tablets as a function of various amount of Avicel® Key: a, 10% per tablet of lactose; b, 25% per tablet of lactose; c, 40% per tablet of lactose.

Fig. 2는 賦形劑 lactose를 10%, 20%, 40%로 固定시키고 結合劑 겸 崩解劑 役割을 하는 結晶셀룰로스의 量의 變化에 따른 硬度和 磨損度를 나타낸 것이다.

硬도는 lactose를 10%로 固定시키고 結晶셀룰로스량을 46.83, 56.83, 66.83%로 하였을 때 硬도는 漸次 低下되었고, lactose를 25%로 固定시키고 結晶셀룰로스량을 31.83, 41.83, 51.83%로 하였을 때 增加추세를 보였으나 41.83%에서 일단 急激한 減少를 보여 “valley”를 形成하였다. 또한 lactose를 40%로 固定시키고 結晶셀룰로스량을 16.83, 26.83, 36.83%로 하였을 때 硬도는 26.83%에서 약간 增加되었다가 36.83%에서 低下되었으나 현저한 差異는 볼 수 없었다.

磨損도는 lactose를 10%로 固定시키고 結晶셀룰로스량을 46.83, 56.83, 66.83%로 하였을

때 急激한 增加추세를 나타내었고 lactose를 25%로 固定시킨 경우 硬度와는 反對로 41.83%의 結晶셀룰로스量에서 "peak"를 形成하였다.

Lactose를 40%로 固定시키고 結晶셀룰로스量을 16.83, 26.83, 36.83%로 하였을때 磨損度는 全般的으로 減少하는 경향을 나타내었다.

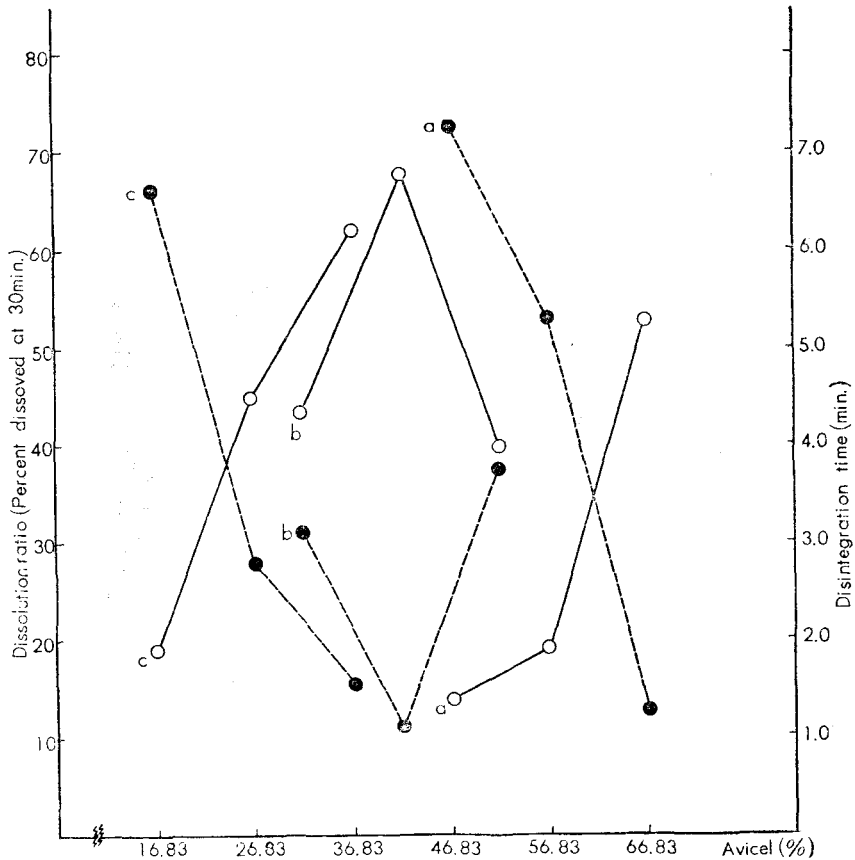


Figure 3—Dissolution ratio(○—○) and disintegration time(●—●) of experimental tablets as a function of various amount of Avicel® Key: a, 10% per tablet of lactose; b, 25% per tablet of lactose; c, 40% per tablet of lactose.

Fig. 3은 Fig.2의 경우와 같이 lactose를 10%, 25%, 40%로 固定시켰을때 이에 添加하는 結晶셀룰로스量의 變動에 따른 實驗錠劑中の phenylbutazone의 溶出速度와 實驗錠劑의 崩解時間을 나타낸 것이다.

溶出速度를 보면 lactose를 10%로 固定시키고 結晶셀룰로스量을 46.83, 56.83, 66.83%로 하였을때 溶出速度는 急激하게 增加하였고, lactose를 25%로 固定시킨 경우 Fig.2의 경우와 같이 結晶셀룰로스量 41.83%에서 "peak"가 形成되었다. 即, 41.83%를 境界로 그 以下에서는 增加하고 그 以上에서는 減少하였다. Lactose量을 40%로 固定시킨 경우 역시 增加추세를 보였다.

한편 崩解度는 lactose를 10%로 固定시킨 경우 結晶셀룰로스量의 增加에 따라 急激한 低下

現狀을 나타내었고 lactose를 25%로 固定한 경우, 結晶셀룰로스量 41.83%를 경계로 “valley”를 形成하였다. lactose를 40%로 固定한 경우 崩解度는 急激한 減少現狀을 나타내었다.

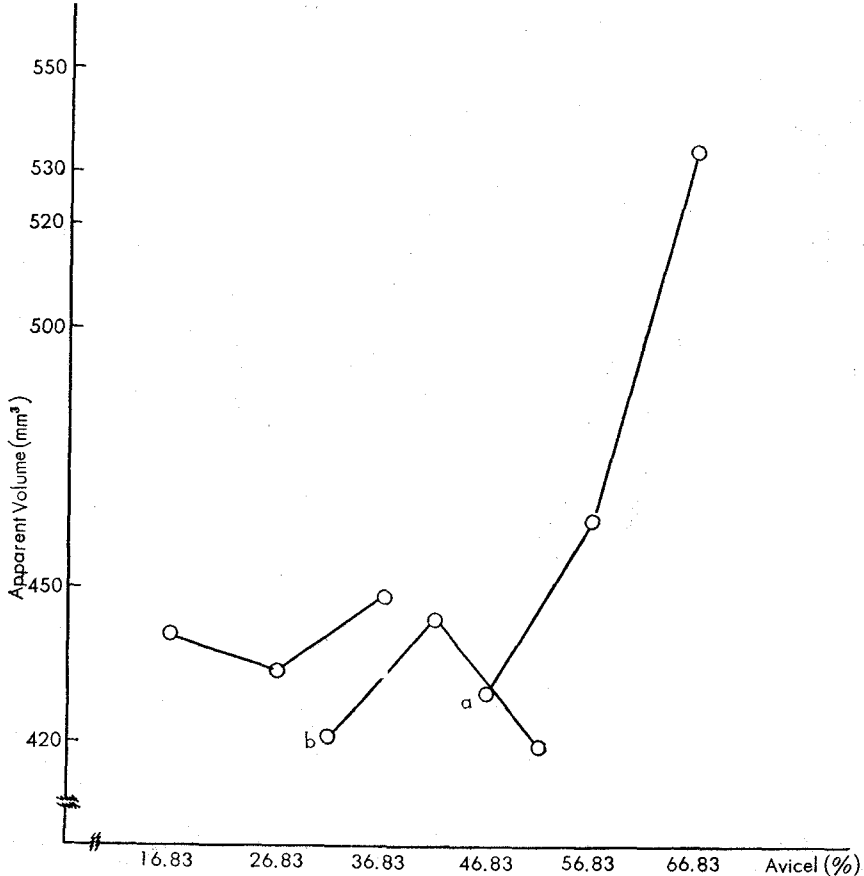


Figure 4—Apparent volume(○—○) of experimental tablets as a function of various amount of Avicel® Key: a, 10% per tablet of lactose; b, 25% per tablet of lactose; c, 40% per tablet of lactose.

Fig. 4는 Fig. 2, Fig. 3의 경우와 같이 lactose를 10%, 25%, 40%로 固定시켰을때 結晶셀룰로스量에 따른 實驗錠劑의 外見容積을 나타낸 것이다. 外見容積은 lactose를 10%로 固定시키고 結晶셀룰로스量을 46.83, 56.83, 66.83%로 하였을때 急激히 增加하였으며 lactose를 25%로 固定시킨 경우는 結晶셀룰로스量을 31.83%, 51.83%로 하였을때 Fig. 2, Fig. 3의 경우와 같이 41.83%에서 “Peak”를 形成하였고 lactose를 40%로 固定한 경우 結晶셀룰로스量 26.83%에서 약간 減少하였다.

崩解도와 溶出速度와의 相關關係—Fig. 5는 崩解도와 溶出速度와의 相關關係를 나타낸 것이며 $r = -0.97$ 로 有意성이 있었다. ($p < 0.01$)

한편 硬度和 溶出速度, 그리고 外見容積과 溶出速度와의 相關關係에서는 有意성을 認定할 수 없었다.

Fig. 6은 實驗錠劑에 對한 硬度, 磨損度, 崩解度 및 溶出速度의 實驗結果를 總括 表示한 것

이다.

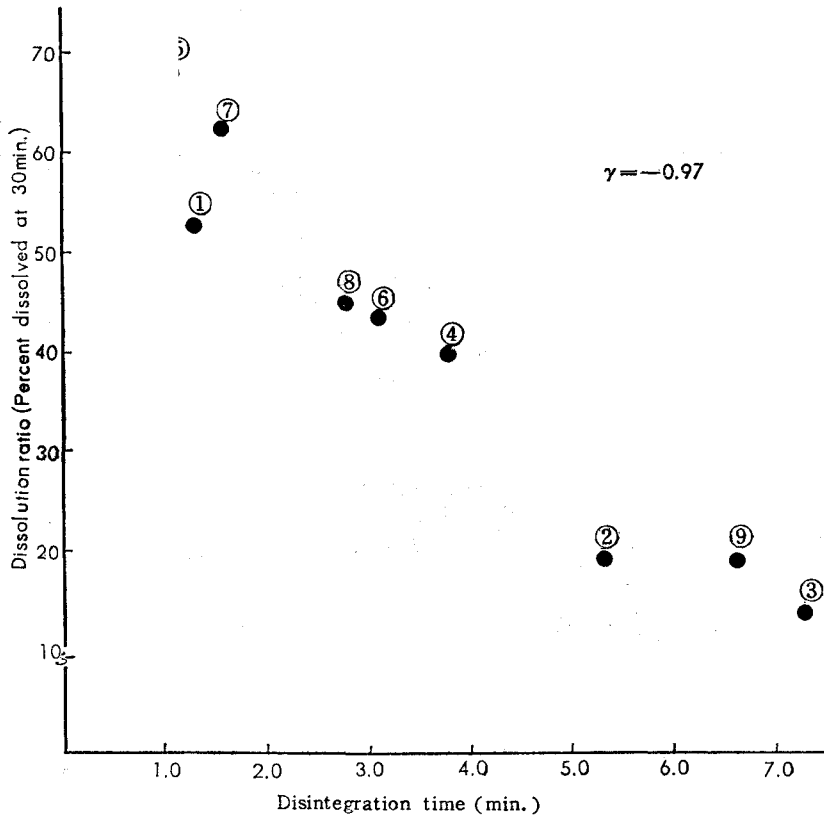


Figure 5—Relationship between disintegration time and dissolution ratio of phenylbutazone tablets. Numbers indicate the formulation number.

圖表에서 보면錠劑에 있어서 適切한 硬度는 一般으로 3~9kg인 바 Table I의 處方番號 1, 5, 7, 8, 9가 適合하고 磨損度는 1%以下이면 適合하므로 處方 1, 處方 9를 除外한 全 處方이 適合하고 崩解度는 30分 以內에 全部가 崩解하므로 모두 適合하다. 한편, 溶出速度는 30分內의 每錠中の 成分이 60% 溶出해야 하므로 *in vitro* t_{60} 30分에 適合한 것은 處方 5와 處方 7뿐임을 알 수 있다.

結 論

直打法에 依하여 phenylbutazone 錠劑를 製造코자 無水乳糖, 磷酸水素칼슘, 結晶셀룰로스(Avicel®), 테아린酸마그네슘 등을 添加劑로 하여 Table I과 같은 製造設計를 하여 打錠하고 重量偏差試驗, 硬度試驗, 崩解度試驗, 溶出度試驗, 外見容積 등을 測定하고 添加劑 乳糖과 結晶셀룰로스含量에 따른 錠劑의 物理恒數 및 溶出速度와 崩解度, 硬度, 外見容積과의 相關關係를 檢討하고 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Phenylbutazone 100mg 錠劑를 無水乳糖, 磷酸水素칼슘, 結晶셀룰로스, 스테아린酸마그네슘으로 直打할 때는 打錠壓力 2250kg/cm²일때 Table I의 處方 5 (Phenylbutazone

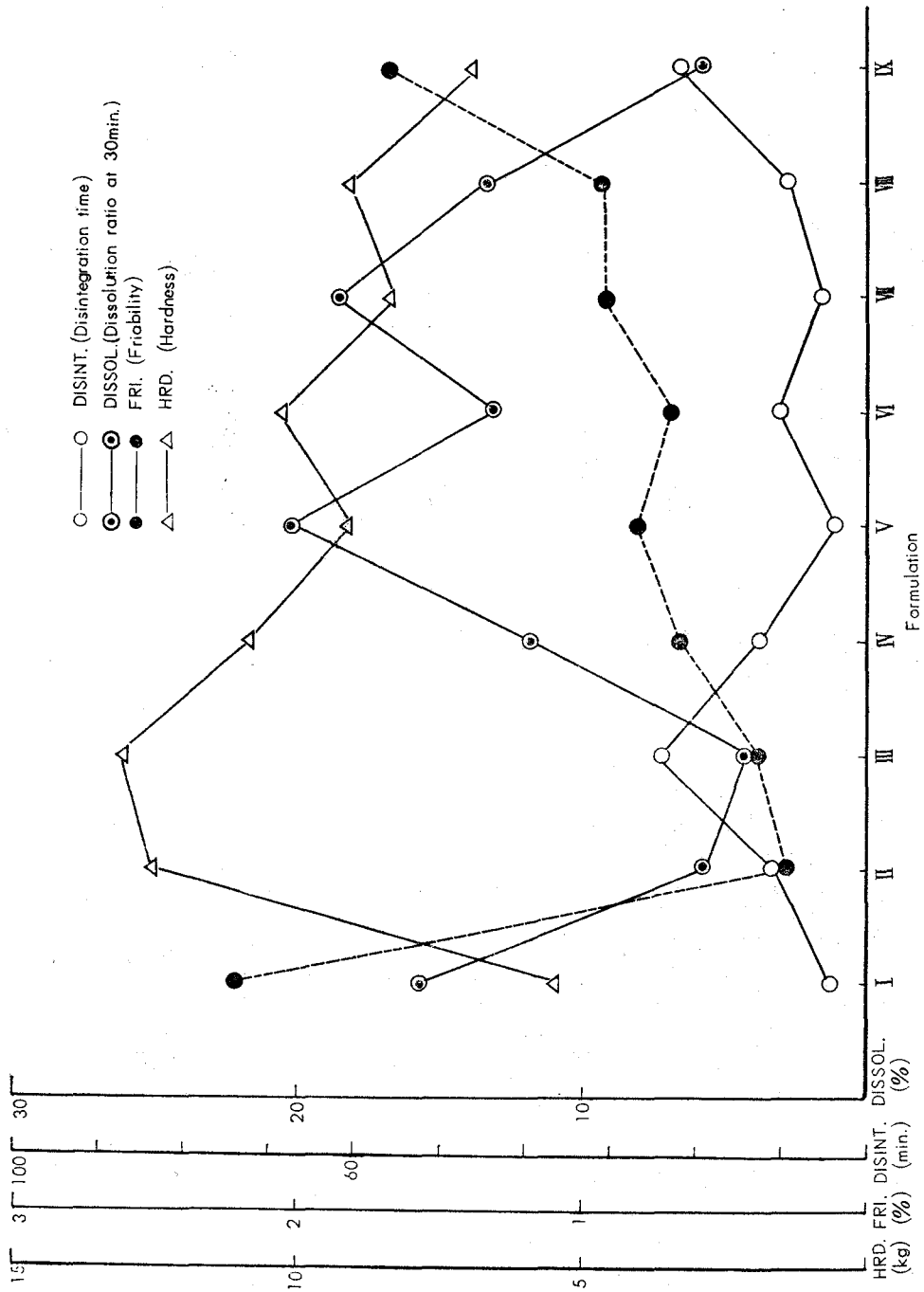


Figure 6—Assessment of total results.

16.7%, lactose 25%, calcium phosphate dibasic 15%, Avicel® 41.83%, Mg. stearate 1.5%)가 가장 適合하다.

2. 溶出速度와 崩解度와의 相關關係는 相關係數 $r = -0.97$ 로 有意性이 있다($p < 0.01$).

文 獻

- 1) 龍在益 等：最新藥劑學(文聖社發行) 126 (1970).
- 2) 大塚昭信：粉體を 中心とした 製劑學(廣川書店), 139 (1970).
- 3) 醫藥品開發基礎講座Ⅹ, 製劑設計法上(地人書館), 94 (1972).
- 4) 大塚昭信：粉體を 中心とした 製劑學(廣川書店), 165 (1970).
- 5) N.L. Henderson *et al*, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1336 (1970).
- 6) Nicholash, Batuios, *ibid*, **55**, 727 (1966).
- 7) K.S. Manudhane, A.M. Contractor, H.Y. Kimand R.F. Shamgraw, *J. Pharm.Sci.*, **58**, 616 (1969).
- 8) N.F. XIV, 784(1975).
- 9) 井上哲男：醫藥品添加物(南山堂), 12 (1972).
- 10) 水間典昭：Avicel時報, 23(1970).
- 11) G.E. Reier *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 510 (1966).
- 12) M. Shah *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 181 (1968).
- 13) 玉秀貞, 龍在益：韓國藥劑學會誌 **5**, 58(1975).
- 14) 權琮遠 等：大韓藥學會誌 **20**, 63(1976).
- 15) Goodman and Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th Ed., 339(1975).
- 16) 大韓藥典 第3改正, 564(1975).
- 17) 第九改正 日本藥局方註解(廣川書店)
- 18) United States Pharmacopeia XIX, 377 (1975).
- 19) D. Barrett and J.T. Fell., *J. Pharm. Sci.*, **64**, 335 (1975).
- 20) Annie Hoelgaard & Niels Møller, *Arch. Pharm. Chemi. Sci. Ed.*, **3**, 65 (1975).
- 21) Hans Johansen & Niels Møller, *Arch. Pharm. Chemi. Sci. Ed.*, **4**, 114 (1976).
- 22) E.G.E. Shafer, E.G. Wollishand C.E. Engel, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **45**, 114 (1956).
- 23) United States Pharmacopeia XIX, 651 (1975).