J. Kor. Pharm. Sci., Vol.17, No.3, 101~110(1987)

푸마르산철글리신 복합체의 약제학적 연구 (제2보)
지속성 푸마르산철글리신 정제의 최적화에 관한 연구

신현종* · 이완하
보령제약 (주) 중앙연구소*, 성균관대학교 약학대학
(1987년 5월 19일 접수)

Pharmaceutical Studies on Ferroglycine Fumarate (II)
Studies on Optimization of Controlled Release Ferroglycine Fumarate Tablets

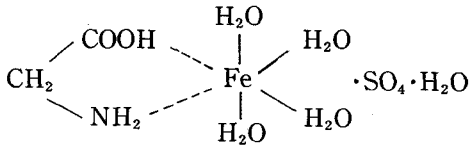
Hyun Jong Shin* and Wan Ha Lee
BoRyung Pharm. Co., Ltd. and College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University*
(Received May 19, 1987)

In order to reduce gastric irritation in the stomach of iron preparations, ferroglycine fumarate (FGF) granules coated with hydroxyethylcellulose was made by matrix granulator, and the constrained optimization method, employing the Lagrange equation, was successfully applied to the manufacturing process design of controlled release tablets. The effects of stearic acid and dried corn starch on tablet hardness, friability, dissolution rate $t_{50\%}$ and tablet volume were found to be very significant. In rabbit test, pharmacokinetic parameters (K_a, C_{max} and AUC^{0-12}) and urinary excretion rate (K_e) of the controlled release FGF tablets were higher than those of controlled release ferroglycine sulfate tablets which were manufactured in the same optimal conditions. Controlled release FGF tablets were more stable than controlled release ferroglycine sulfate tablets in accelerated storage conditions.

부족한 철분을 공급하기 위하여 투여되는 철제 중에는 흡수가 불량하기 때문에 대량 투여해야 치료효과를 얻을 수 있으나, 반면 hemodiderosis 또는 hemosiderin 침착증을 일으키고 위장내에서는 제이철이온으로 흡수가 어렵고 위장내 자극, 설사 등의 부작용이 심하므로 철 용출을 조절하여야 하며[1] 복용을 간편히 하고 유효혈중농도를 장시간 유지시키고 맛의 차폐, 산화방지, 위장장해, 위벽주위 보호 등의 목적으로 microcapsule화시킬 필요가 있다[2]. 그래서 시판중인 철제로 mucoprotease를 함유시켜 경구투여시 생체이용율을 증가시키거나, polymaltose complex로 active iron이 신장에서 배설되게 하고 용성 ferric pyrophosphate로 생체내 친화력을 증가시킨 제제들이 있다.

한편 ferroglycine sulfate(이하 FGS로 약함)는 a=6.86, b=13.6, c=6.01Å, α=96.1, β=96.8, γ=92.5°의 수소결합으로서 아미노산의 chelate 결합과 다른 glycine 복합체이며[3] $FeSO_4$를 45-49%, glycine을 21-25% 함유하는 담록~담황색의 결정으로 맛은 약간 달고 수렴성이며 경구 급성 독성은 LD_{50}이 2.92g/kg이며 수용액은 약산성이고 입자밀도가 1.87인 약물이다[4].

저자 등은 前報[5]에서 만든 ferroglycine fumarate complex (이하 FGF로 약함)와 FGS를 hydroxyethylcellulose (이하 HEC로 약함)로 코팅하고



$C_2H_{15}O_{11}NFeS$ Mol. wt. 317.06

Ferroglycine sulfate complex

결합제와 붕해제의 양을 여러가지 비율로 첨가하여 정제화한 다음 제제적 조건을 측정하고 Banker 등[6]의 중회귀분석과 Lagrange 함수[7]를 동시에 응용한 constrained optimization method[8]를 제제설계의 방법으로 하여 원하는 용출속도로 서방성 정제의 방출을 조절하고 유효혈중농도를 장시간 유지시키고자 연구 검토하였다.

실험방법

재료 및 시약

hydroxyethylcellulose (Ichimaru), heparin injection (5,000 u/ m*l*, 대한중외제약)을 사용하였으며 기타 시약은 시판 1급품을 사용하였다.

기기

matrix과립기 (model PMA-65, Nara), Erweka all-purpose equipment (model AR 400, Erweka), 용출시험기 (model DT 6, Erweka), 마손도시험기 (4SJ 10 GA-A, Kayagaki), 경도측정기 (TBH 28, Erweka), computer (Exp, OXN) 및 학대시험기 (LH-30, Nagano) 등을 사용하였다.

실험동물

체중 1.8~2.5 kg의 가토를 23℃, 65% RH의 동물실험실에서 2주일 이상 사육하고 24시간 절식시킨 다음 사용하였다.

지속성 정제의 제조

FGF와 FGS에 각각 3% HEC 수용액을 가하여 matrix 과립기내에서 과립을 만든 다음 최적조건을 검토하기 위하여 먼저 FGS 과립을 1정당 Fe^{2+} 40 mg에 대응하는 FGS 과립을 취하고 부형제로 인산일수소칼슘, 결합제로서 스테아린산, 붕해제로서 옥수수전분을 Table I과 같이 변화시켜 혼합하였다.

옥수수전분은 120℃에서 4시간 건조한 것을 사용하였다. Colton 타정기를 써서 직경 11.6 mm, 두께 3.6~4.5 mm, 곡율반경 17 cm의 punch로 직접 타정하여 중량 520 mg의 정제를 만들었다.

정제의 물성 측정

결합제와 붕해제의 양을 다르게 함으로써 가장 영향을 많이 받는 정제의 경도, 마손도, 체적, 용출시험을 하였다.

경도측정 —각 처방의 정제 5개씩을 취하여 ErweKa 경도 측정기로 측정하였다.

마손도시험 —Shafer 등[9]의 방법에 따라 정제 10개를 취하여 마손도시험기에 넣고 25 rpm으로 4분간 회전시킨 후 전후의 무게차이로부터 마손도를

Table I—*Composition of Tablet Formulations Used in the Optimization.*

Formulation No.	mg. of ingredient per tablet			
	FGS coated with HEC	Cal. hydrogen phosphate·$2H_2O$	Stearic acid X_1	Corn starch X_2
1	223.6(43%)	265.2(51%)	26.0(5%)	5.2(1%)
2	223.6(43%)	200.2(38.5%)	26.0(5%)	70.2(13.5%)
3	223.6(43%)	135.2(26%)	26.0(5%)	135.2(26%)
4	223.6(43%)	200.2(38.5%)	91.0(17.5%)	5.2(1%)
5	223.6(43%)	135.2(26%)	91.0(17.5%)	70.2(13.5%)
6	223.6(43%)	70.2(13.5%)	91.0(17.5%)	135.2(26%)
7	223.6(43%)	135.2(26%)	156.0(30%)	5.2(1%)
8	223.6(43%)	70.2(13.5%)	156.0(30%)	70.2(13.5%)
9	223.6(43%)	5.2(1%)	156.0(30%)	135.2(26%)

산출하였다.

정제의 체적 측정 —정제의 곡율반경 (r)과 깊이 (h)를 caliper로 측정하여 다음 공식[6]에 의하여 체적 (V)을 산출하였다.

$$V = 1/6\pi h(3r^2 + h^2) \quad (1)$$

용출시험

대한약전 용출시험법 제 2법에 따라 증류수 500 m*l*를 용기에 넣고 100 rpm으로 회전시켰으며 30, 60, 120, 180분마다 용출액 10 m*l*를 취하고 곧 동일 온도의 증류수를 추가하고, 0.45 μm의 Millipore filter로 여과하여 흡수극대파장인 240 nm에서 물을 대조액으로 하여 흡광도를 측정하고 미리 작성한 검량선으로부터 용출율을 산출하였다.

정량법

영국약전법 —원료약품의 Fe^{2+} 정량과 정제의 경시변화측정에 이용하였다.

o—*Phenanthrolin* 법[10]—검체에 10% 염산 3 m*l*, 염산히드록실아민용액 1 m*l*, *o*-phenanthrolin용액 5 m*l* 및 초산완충액 20 m*l*를 가하고 물로 전량이 100 m*l*되게 한 다음 진탕하여 약 30분간 정치 후 파장 510 nm 부근에서 흡광도를 측정하였다. 따로 Fe 표준용액을 동일하게 처리하여 작성한 검량선에서 Fe^{2+}의 농도를 구하였다.

요중 배설량 측정

최적조건으로 제조한 FGF와 FGS 정제를 가토에 경구투여하여 2시간마다 채뇨하여 요중 누적 배설량을 측정하였다. 그리고, 처방 1, 2, 3, 4를 사용하여 역시 가토에 경구투여한 다음 2시간마다 채뇨하여 요중 배설량을 측정하여 50%가 배설된 량의 시간을 산출하여 용출속도와 상관관계를 비교하였다. 정량법은 Heimlich 등[11]의 방법에 따라 5 m*l*를 취하여 원심분리관에 넣고, *n*-heptane 5 m*l*를 추가하여 진탕추출하고, 3000 rpm으로 원심분리하여 *n*-heptane 층 3 m*l*를 취한 후 1 N 황산 3 m*l*로 다시 진탕추출하여 원심분리하고 수층을 취하여 앞의 *o*-phenanthrolin법[10]에 따라 조작하고 파장 510 nm에서 흡광도를 측정하였다. 따로 시료 투여전의 채뇨분을 동일한 조작을 하여 보정하였다.

혈중농도 측정

Hanano 등[12]의 방법에 따라 가토 3마리를 1군으로 하여 50% urethane 수용액 1 m*l*/kg을 근육주사하여 마취시킨 다음 2시간 후에 고정대에 고정시켜 heparin액을 0.5 m*l*/kg으로 귀정맥에 투여하고 최적조건으로 제조한 FGF와 FGS 정제를 각각 경구투여한 후 0.5, 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12시간마다 대퇴부 동맥에서 20% sod. citrate 수용액으로 전처리한 주사기로 채혈하여 원심분리관에 넣고 3000 rpm으로 15분간 원심분리하여 얻은 혈장 0.5 m*l*에 3% isoamyl alcohol을 함유한 *n*-heptane 10 m*l*씩을 넣고 micromixer로 진탕추출 후 다시 원심분리하여 *n*-heptane 층 5 m*l*를 취하고 1 N 황산 5 m*l*로 15분간 진탕추출하여 다시 원심분리한 후 1 N 황산 층을 취하여 앞의 *o*-phenanthrolin법[10]에 따라 조작하고 510 nm에서 흡광도를 측정하였다. 따로 시료 투여전의 채혈한 혈장을 동일한 조작을 하여 보정하였다.

Table II—*Effect of Stearic Acid and Corn Starch Concentration on Physical Properties of the Tablets.*

Stearic acid X_1 (%)	Starch X_2 (%)											
	1				13.5				26			
	y_1	y_2	y_3	$y_4 \times 10$	y_1	y_2	y_3	$y_4 \times 10$	y_1	y_2	y_3	$y_4 \times 10$
5	0.876±	90.0±	7.114±	1.028±	2.646±	67.8±	3.468±	1.033±	5.326±	15.4±	2.532±	1.078±
	0.040	3.03	0.100	0.096	0.616	1.60	0.139	0.007	0.460	2.06	0.127	0.016
17.5	6.850±	120±	1.166±	1.044±	6.454±	71.6±	1.284±	1.105±	6.322±	18.6±	1.350±	1.158±
	0.988	1.94	0.061	0.067	0.293	2.06	0.023	0.013	0.356	1.20	0.075	0.014
30	9.154±	135±	0.200±	1.095±	9.032±	80.8±	0.320±	1.161±	6.686±	26.8±	0.732±	1.236±
	0.630	3.76	0.049	0.012	0.227	3.82	0.061	0.010	0.100	2.04	0.035	0.006

y_1, hardness of tablet (kg/cm^2); y_2, dissolution rate $t_{50\%}$ (min); y_3, friability of tablet (%); y_4, tablet volume (cubic inch)

Table III—*Results of Multiple Regression Analysis.*

Coefficients and trend component	Trend component name	Regression coefficient value			
		y_1	y_2	y_3	$y_4 \times 10^2$
Bio	y-intercept	5.928×10^{-1}	6.960×10	2.018×10^{-1}	1.104×10^{-1}
Bi_1X_1	linear in X_1	2.137×10^{-2}	9.280×10^{-2}	-1.582×10^{-2}	4.715×10^{-4}
Bi_2X_2	X_2	1.491×10^{-3}	3.795×10^{-1}	-5.155×10^{-3}	4.080×10^{-4}
$Bi_3X_1^2$	quadratic in X_1	-1.653×10^{-3}	-1.280×10^{-3}	1.804×10^{-3}	5.013×10^{-6}
$Bi_4X_2^2$	X_2	-1.893×10^{-4}	-9.120×10^{-3}	7.867×10^{-4}	1.141×10^{-5}
$Bi_5X_1X_2$	linear × linear interaction	-1.107×10^{-2}	5.408×10^{-2}	8.182×10^{-3}	1.462×10^{-4}
$Bi_6X_1X_2^2$	linear × quadratic interation	-4.012×10^{-4}	3.917×10^{-3}	-3.095×10^{-4}	-3.968×10^{-6}
$Bi_7X_1^2X_2$	quadratic × linear interaction	4.749×10^{-4}	-1.037×10^{-2}	-5.655×10^{-4}	-4.838×10^{-6}
$Bi_8X_1^2X_2^2$	quadratic × quadratic interaction	-2.583×10^{-5}	-2.150×10^{-4}	3.181×10^{-5}	5.796×10^{-7}
Multiple correlation coefficient		0.9847	0.9976	0.9989	0.9809

경시변화

경시변화시험[13,14]은 FGF와 FGS 정제를 실온과 항온(40℃), 항습(70±5% RH)의 life tester에 넣고, 12주간까지 2주간마다 Fe^{2+}의 잔존량을 앞의 영국약전법에 따라 정량하였다.

실험결과 및 고찰

정제의 물성

스테아린산(X_1) 및 옥수수전분(X_2)의 첨가량 변화에 의한 정제의 경도(y_1), 용출율 $t_{50\%}$ (y_2), 마손도 (y_3) 및 체적 (y_4)에 미치는 영향을 측정한 결과는 Table II와 같다. 이의 결과를 가지고 통계분석에 이용하였다.

중회귀분석

다항식의 회귀계수 산출은 중회귀분석[11,15]에 의하였다. 회귀계수는 2차×2차 교호작용까지 구하였고, 스테아린산 및 옥수수전분에 대한 정제의 경도, 용출율 ($t_{50\%}$), 마손도, 체적의 중상관계수는 모두 95% 신뢰한계내에 들었다 (Table III).

그중 용출율 측정 결과를 보면 증류수내에서 스테아린산 30%와 옥수수전분 1%의 처방이 135.2분으로 가장 지속성을 나타내는 것을 알 수 있고, 스테아린산 5%, 옥수수전분 26%인 처방이 15.4분으로서 가장 빠르게 나타났다 (Fig. 1).

이상의 용출율 $t_{50\%}$에 대한 스테아린산과 옥수수전분의 유의성을 요인 분석한 결과 Table IV와 같이 매우 유의성 있게 나타났으며, 경도, 마손도, 체적에 대한 분산분석결과도 매우 유의성 있게 나타났다.

회귀방정식의 타당성을 검토하기 위하여 본 실험에서 설정하지 않은 실험조건인 스테아린산 (X_1) 10%, 옥수수전분(X_2)10%의 비율로 첨가하고 이론치와 실험치를 비교하였을 때 Table V와 같이 경도와 용출율 $t_{50\%}$에서 각각 1개씩을 제외하고는 모두 95% 신뢰한계내에 있다. 즉 본 회귀방정식에 의한 예측치가 신뢰한계내에서 유의성이 있음을 알 수 있다.

Contour Curve[5]의 작성

스테아린산 (X_1) 및 옥수수전분(X_2)를 여러가지 비율로 첨가하여 만든 정제의 경도, 용출율 $t_{50\%}$,

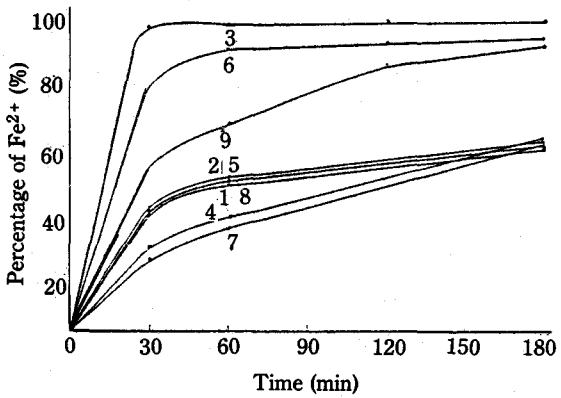


Figure 1—Dissolution profile of the tablet formulations. Key: 1-9, tablet formulation number in Table I.

Table IV—*Results of Variance Analysis of Dissolution Rate $t_{50\%}(y_2)$ for Stearic Acid and Corn Starch.*

Factor	S.S.	d.f.	m.S.	F_o
X_1 Stearic acid	4.043×10^{-1}	2	2.022×10^{-1}	249.6**
Linear	4.037×10^{-1}	1	4.037×10^{-1}	498.4**
Quadratic	6.400×10^{-4}	1	6.400×10^{-4}	0.8**
X_2 Corn starch	6.782	2	3.391	4186.6**
Linear	6.750	1	6.750	8333.0**
Quadratic	3.249×10^{-2}	1	3.249×10^{-2}	40.1**
Stearic acid×Corn starch	2.050×10^{-1}	4	5.124×10^{-2}	63.3**
Linear×Linear	1.428×10^{-1}	1	1.428×10^{-1}	176.[a]**
Error	2.916×10^{-2}	36	8.100×10^{-4}	
Total	7.241			

F_4^2 *(0.05)=6.94. **(0.01)=18.0. Bio $\bar{\bar{y}}_2=69.6+0/45=69.6$.
$P_{AB}=73915.2-8\times8.1/74206.8=0.9952$. $r_{AB}\fallingdotseq0.9976$

Table V—*Verification of Generated Polynomial Models.*

Variable	Predicted y_i from polynomial	95% C.I.	Experimental results
Hardness	3.755	3.331~	4.052
(kg/cm²)		4.169	3.617
			4.111
			3.206*
Dissolution rate	75.5	71.7~	73.3
$t_{50\%}$ (min)		79.3	82.0*
			77.1
			75.5
Friability	2.955	2.910~	2.911
(%)		2.990	2.989
			2.970
			2.910
Volume	1.050	1.048~	1.048
(in³x10)		1.052	1.051
			1.052
			1.048

* Outside the 95% C.I. for a single prediction.

마손도, 체적을 computered graphic program을 이용하여 등고선으로 작성하였다. 이 등고선은 각 첨가량 변화에 대한 응답을 나타내는 것이며 (Fig. 2a~d) 각 graph를 동시에 결합시킬 때 사선부분은 정제의 경도와 용출율 $t_{50\%}$의 조건을 동시에 만족시켜 주는 X_1과 X_2량의 영역을 나타내고 있다(Fig. 3).

따라서 제제설계에서 제제의 안정성을 유지하면서 최적조건을 찾는 데에 constrained optimization 기법[8]을 이용한다. 우선 X_1 및 X_2의 변화에 따라 용출율 $t_{50\%}(y_2)$를 최소로 하는 값을 구한다. 즉,

$$y_2=f_2(X_1, X_2) \tag{2}$$

(2)식을 최소로 하는 X_1, X_2의 값을 구한다. 이때 정제의 평균마손도는 2.018% 이하, 평균체적은 11.04 in³ 이하의 조건에서 스테아린산의 사용량은 5~30%, 옥수수전분은 1~26% 이므로

$$5\leqq X_1\leqq30 \tag{3}$$

$$1\leqq X_2\leqq26 \tag{4}$$

$$y_3=f_3(X_1\cdot X_2)\leqq2.018 \tag{5}$$

$$y_4=f_4(X_1\cdot X_2)\leqq11.04 \tag{6}$$

의 식이 성립한다. Table II에서

$$y_2=B_{20}+B_{21}X_1+B_{22}X_2+B_{23}X_1^2+B_{24}X_2^2+B_{25}X_1X_2+B_{26}X_1X_2^2+B_{27}X_1^2X_2+B_{28}X_1^2X_2^2 \tag{7}$$

$$B_{30}+B_{31}X_1+B_{32}X_2+B_{33}X_1^2+B_{34}X_2^2+B_{35}X_1X_2+B_{36}X_1X_2^2+B_{37}X_1^2X_2+B_{38}X_1^2X_2^2+q_1^2-2.018=0 \tag{8}$$

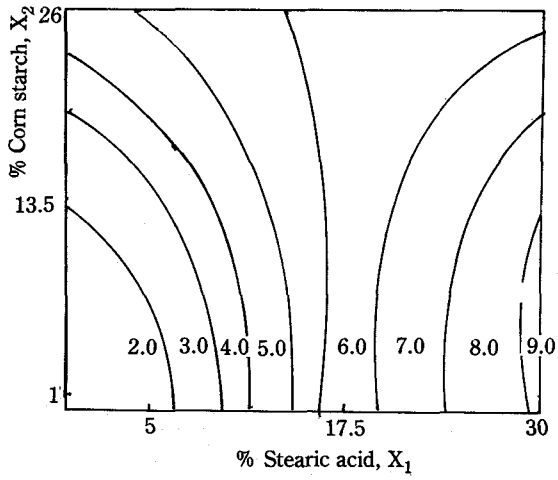


Figure 2a—Contour curves for tablet hardness (kg/cm^2) for stearic acid and corn starch.

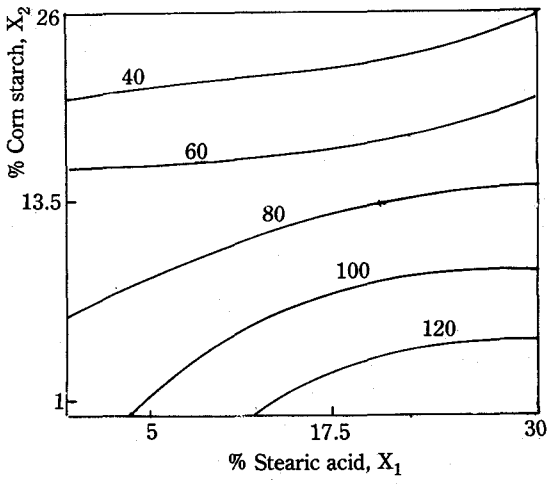


Figure 2b—Contour curves for dissolution rate $t_{50\%}$ (mins.) for stearic acid and corn starch.

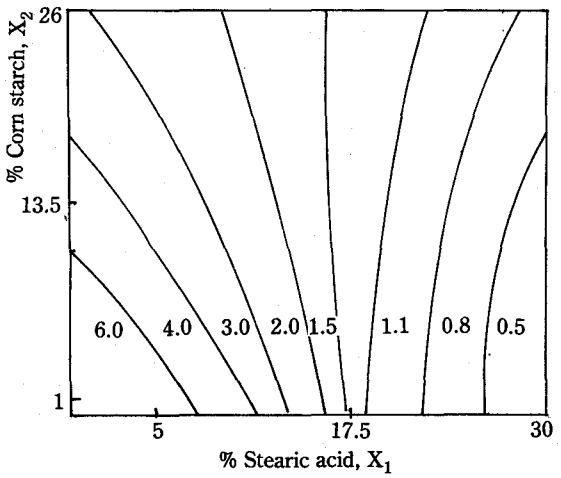


Figure 2d—Contour curves for tablet volume (in^{3}x10) for stearic acid and corn starch

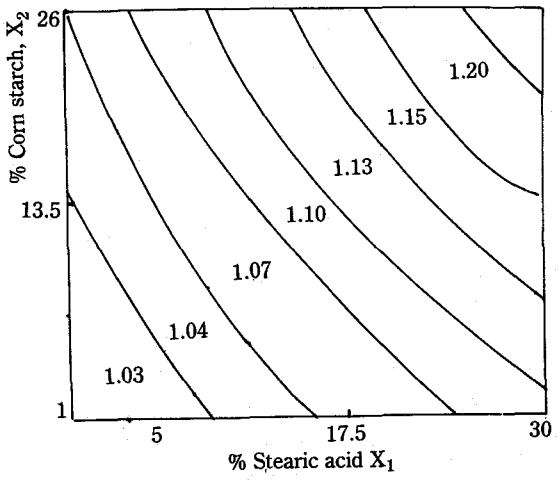


Figure 2c—Contour curves for friability of tablet(%) for stearic acid and corn starch.

$$B_{40}+B_{41}X_1+B_{42}X_2+B_{43}X_1^2+B_{44}X_2^2+B_{45}X_1X_2 +B_{46}X_1X_2^2+B_{47}X_1^2X_2+B_{48}X_1^2X_2^2+q_2^2-11.04=0 \quad (9)$$

위의 (7), (8) 및 (9)식을 Lagrange 함수[6]로 변형시켜 단일식으로 하면 (10)식이된다.

$$F=B_{20}+B_{21}X_1+B_{22}X_2+B_{23}X_1^2+B_{24}X_2^2+B_{25}X_1X_2 +B_{26}X_1X_2^2+B_{27}X_1^2X_2+B_{28}X_1^2X_2^2+X_1(B_{30} +B_{31}X_1+B_{32}X_2+B_{33}X_1^2+B_{34}X_2^2+B_{35}X_1X_2 +B_{36}X_1X_2^2+B_{37}X_1^2X_2+B_{38}X_1^2X_2^2+q_1^2-2.018) +\lambda_2(B_{40}+B_{41}X_1+B_{42}X_2+B_{43}X_1^2+B_{44}X_2^2 +B_{45}X_1X_2+B_{46}X_1X_2^2+B_{47}X_1^2X_2+B_{48}X_1^2X_2^2 +q_2^2-11.04 \quad (10)$$

이는 unconstrained optimization 식이 되며, 이때 q_1, q_2는 slack variable이고, X_1, X_2가 Lagrange multiplier이다.

위의 (10)식을 각 변수에 대하여 편미분하여 0으로 놓고 (2)~(6)식 및 (10)식의 6개 방정식을 computer로 풀면 스테아린산 (X_1)은 15.2%, 옥수수전분 (X_2)은 16.4%이며 Fig. 4는 (2)~(6)식의 constrained optimization을 도해한 것이다. 평균 마손도 2.018% 이하 범위내에 평균 경도 5.927 kg/ cm^2 이상이 포함되므로 도표에서 사선으

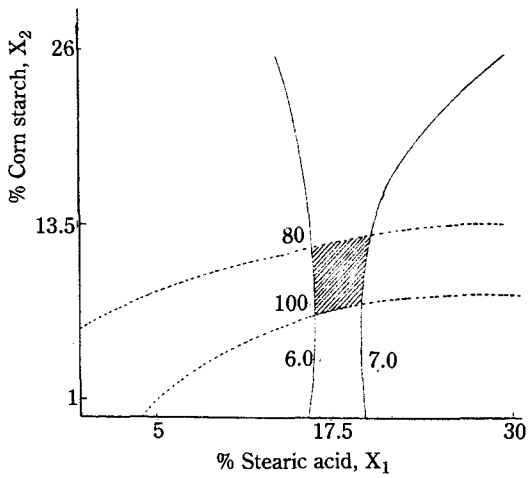


Figure 3—Feasible solution space defined by hypothetical restrictions on tablet hardness and dissolution rate $t_{50\%}$.
Key: –, hardness contour(kg/cm²); ....., dissolution rate $t_{50\%}$ contour (min).

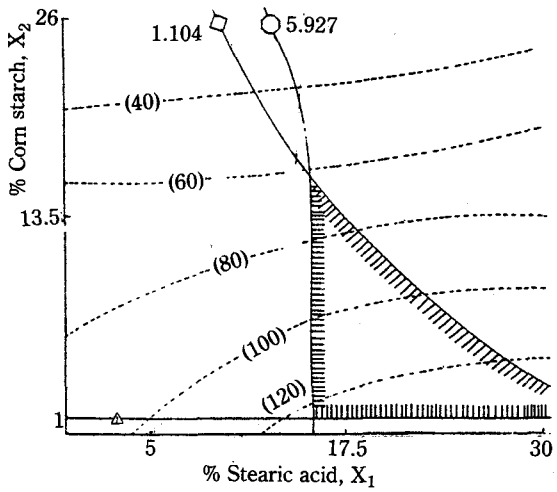


Figure 4—Graphical analysis of constrained optimization problem defined by Eqs. (1)-(5).
Key: ...., dissolution rate $t_{50\%}$(min); ◇, volume (in³x10); ○, hardness (kg/cm²); △, corn starch (%).

로 둘러싸인 부분이 주어진 조건을 만족시키는 범위로서, 용출율 $t_{50\%}$를 원하는 수치에서 선택하여 처방정을 설계할 수 있다.

감도분석

constrained optimization의 해답은 주어진 조건 즉 경도, 용출율 $t_{50\%}$, 마손도, 체적에 의하여 결정되므로 이 조건을 변화시켰을 때 발생하는 결과의 변화를 확인하기 위하여 감도분석을 행하였다. 이 실험에서는 마손도와 체적을 9가지로 임의로 선정하고 이를 contour curve에 의하여 스테아린산, 옥수수전분 및 용출율 $t_{50\%}$의 값을 정하였다 (Table VI).

또한 이 관계를 도해한 것이 Fig. 5이며, 마손도, 체적을 조절하여 용출율 $t_{50\%}$를 정할 수 있다. 즉 마손도의 한계점 설정이 용출율 $t_{50\%}$에 큰 영향을 주는 것을 쉽게 알 수 있어서 마손도가 2.018% 이상에서는 slope가 완만하여 용출율 $t_{50\%}$의 변화에 큰 영향을 미치지 못한다.

이상의 최적화 조건을 만족시키는 처방으로서

Table VI—*Optimizing Percentage of Stearic Acid, Corn Starch and Corresponding Optimal Dissolution Rate on Friability and Volume.*

Friability (%)	Volume (in³x10)	% Stearic acid (X_1)	% Corn starch (X_2)	Dissolution rate $t_{50\%}$ (min)
1.735	1.104	15.2	16.4	58.1
0.677	1.131	25.0	11.9	86.5
1.059	1.122	20.5	14.2	71.5
0.586	1.183	28.7	19.0	55.9
2.265	1.065	12.6	10.8	77.0
1.313	1.145	18.5	23.4	30.7
2.574	1.066	9.60	15.2	61.3
1.131	1.088	19.0	8.80	91.9
1.485	1.132	16.2	22.0	35.3

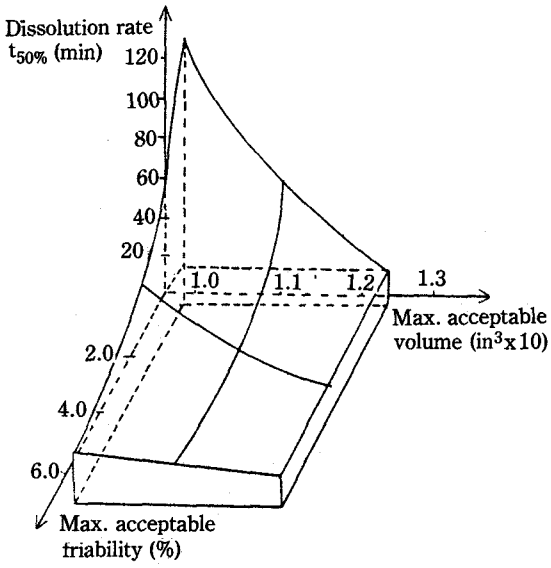


Figure 5—Optimum dissolution rate $t_{50\%}$ as a function of restrictions on tablet friability and volume.

스테아린산 17.5%, 옥수수전분 1%, FGF 과립 43%, 나머지 인산일수소칼슘으로 FGS 정제의 제조 조건과 같게 FGF 정제를 만들었다. 이때의 FGF 정제는 경도 7.641 kg/ cm^2, 마손도 0.373%, 체적 9.586 in^3, 용출율 $t_{50\%}$는 1.9시간, 1정당 Fe^{2+} 함량은 44.7 mg이었고, FGS 정제는 경도 6.852 kg/ cm^2, 마손도 1.166%, 체적 10.44 in^3, 용출율 $t_{50\%}$는 2.0시간, 1정당 Fe^{2+} 함량은 48.9 mg으로 같은 조성의 처방일 때 물리적 상수는 차이가 있었다.

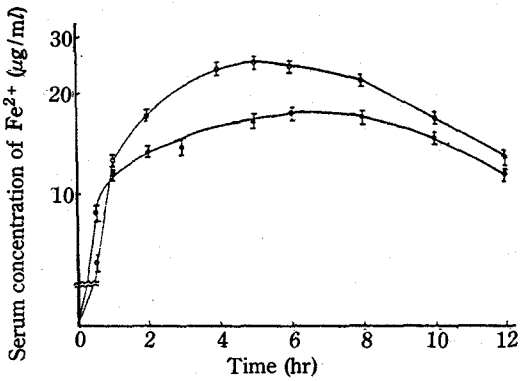


Figure 6—Semilogarithmic plot of the serum concentration of FGF and FGS tablet after oral administration in rabbit.
Key: ○, FGF tablet; ●, FGS tablet.

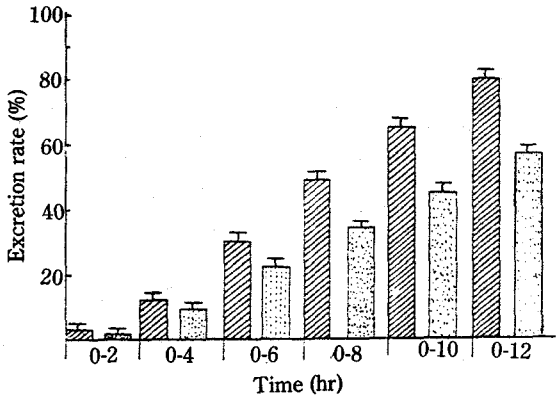


Figure 7—Accumulated urinary excretion rate of FGF and FGS tablets after oral administration in rabbits.
Key: ▨, FGF tablet; ▩, FGS tablet.

혈중농도

최적화 조건으로 제조한 FGF와 FGS 정제들을 가토에 경구투여하여 혈중농도를 시간에 따라 측정한 결과 Fig. 6과 같이 FGF는 5시간에 24.7 μg/ ml, FGS는 6시간에 17.2 μg/ ml를 나타내었고, 12시간까지의 AUC는 FGF가 220.3 μg/ ml·hrs, FGS는 170.6 μg/ ml·hrs로서 FGF가 지속성 정제로서 양호하였다.

이를 pharmacokinetic parameter[16]로 나타내면 Table Ⅶ과 같다.

Table Ⅶ—*Pharmacokinetic Parameters of FGF and FGS Tablets after Oral Administration in Rabbits.*

Tablets	K_a (hr^{-1})	K_e (hr^{-1})	C_{max} (μg/ml)	Cl_{tot} (ml/ hr/kg)	AUC^{0-12} (μg/ml·hrs)
FGF tablets	2.542	0.134	24.7	0.182	220.3
FGS tablets	2.460	0.097	17.2	0.264	170.6

요중 배설량

가토에서의 요중 누적 배설량을 측정한 결과 FGF정은 12시간에 80%로서 FGS정이 약 60% 배설되는 것에 비하여 약 1.3배 많았다 (Fig. 7). 이는 혈중농도의 AUC와 상관관계가 성립되었다. 또한 앞의 처방 1, 2, 3, 4의 네가지 정제를 이용하여 용출율 $t_{50\%}$ (*in vitro* $t_{50\%}$)와 배설율 $t'_{50\%}$

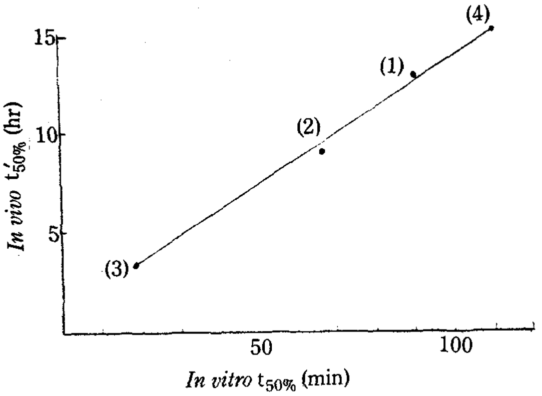


Figure 8—Correlation of *in vivo* and *in vitro* release rate.
Key: (1)~(4), tablet formulation number in Table I.

(*in vivo* $t'_{50\%}$)와의 상관관계를 검토하기 위하여 각각 plot한 것은 직선관계가 성립되므로 용출율과 흡수배설간에는 유의성 있는 상관성을 나타내었다 (Fig. 8).

경시변화

경시적 안정성을 Fe^{2+}의 잔존율로 비교해 보면, 분해는 1차 반응에 따랐으며 40℃ 및 70% RH의 조건에서 분해속도정수가 FGF정이 6.50×10^{-3}로 FGS정의 2.03×10^{-2}보다 안정하였고, 3개월간에 14.1%의 차이를 나타내었다. 또 실온에서도 3개월간에 4.2%의 차이를 나타내어 FGF정이 비교적 안정하였다 (Fig. 9).

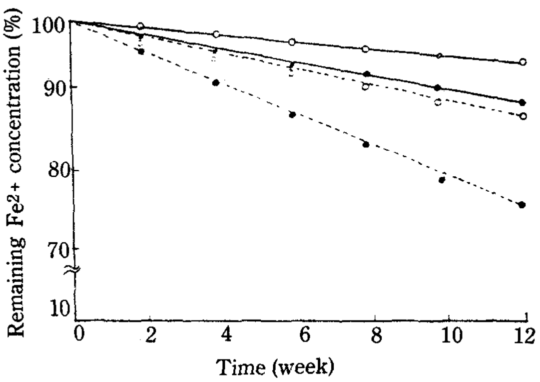


Figure 9—Semilogarithmic plot of remaining concentration of FGF and FGS tablets under accelerated storage conditions.
Key: ......, 40°C 70% RH; —, room temperature; ○, FGF tablets; ● FGF tablets.

결　론

ferroglycine fumarate와 ferroglycine sulfate의 지속성 정제를 만들어 제제학적 최적조건을 검토한 것은 다음과 같다.

1. 지속성 정제의 경도, 용출율 $t_{50\%}$ 마손도 및 체적과 결합제, 붕해제의 중상관계수는 매우 유의적이며, 동일정제의 *in vitro* $t_{50\%}$와 *in vivo* $t'_{50\%}$는 상관성이 있었다.

2. 중회귀분석과 Lagrange 함수를 응용한 최적조건 범위내에서 용출율 $t_{50\%}$가 120분인 처방은 스테아린산 17.5%, 옥수수전분 1.0%이었다.

3. 최적조건으로 제제화한 정제의 혈중농도가 5시간에 24.7 μg/ml이고, 동일조성의 ferroglycine sulfate정은 6시간에 17.2 μg/ml이었다.

4. 요중누적배설량은 ferroglycine fumarate정이 12시간에 약 80%가 배설되었고, ferroglycine sulfate 정은 약 60%가 배설되었다.

5. 경시변화는 40℃ 및 70%RH에서 1차 반응으로 변화하였으며 속도정수는 ferroglycine fumarate 정이 6.5×10^{-3}, ferroglycine sulfate 정은 2.03×10^{-2}이었다.

문　헌

1) 金應贊, 國定 및 憂秀處方의 解說(藥業新聞社), p. 267 (1961)
2) P.B. Deasy, *Microencapsulation & Related drug Process* (N.Y., Dekker), 1984, p.4 (1984)
3) I. Lindarist, R. Rosenstein, *Acta Chem. Scand.*, **14**(5), 1288 (1960)
4) W. Rummel, *U.S. Patent*, 2, 877, 253 (1959), 2, 957, 806 (1960)
5) H.J. Shin and W.H. Lee, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **17**(2), 79 (1987)
6) D.E. Fonner, Jr., J.R. Buck and G.S. Banker, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1587 (1970)
7) N.A. Lange, *Handbook of Chem.*, (Sandusky, Ohio) **9**, *1956*, p.*1878*
8) H.A. Spang, *SIAM Rev.*, **4**, 343 (1962)
9) E.G.E. Shafer and E.G. Engel, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **45**, 114 (1956)

10) 日本藥學會, 衞生試驗法註解(金原出版社, 東京), 1980, p. 59
11) H.C. Hamaker, *Statist Neer.*, **16**, 31 (1962)
12) 森山, 齊藤, 栗津, 花野, 野上, 日藥誌, **19**, 1277(1971)
13) 有森, 岩奥, 中野, 上村, 小田, 上釜, *ibid*, **103** (5), 553(1983)
14) K.A. Connors, G.L. Anidon, L. Kennon, *Chem. Stability of Pharmaceuticals,* John Wiley & Sons, USA, 1979, p.14
15) 田口玄一, 新版 實驗計劃法, 下(丸善), 1962, p. 586
16) 村田敏郎, 有田隆一, 生物藥劑學實驗法(南江堂, 東京), 1984, p. 20