

제조 및 포장조건에 따른 비등정의 안정성 비교

차봉진 · 김근혁 · 권중원 · 양중익 · 민신희

동아제약(주) 연구소

(Received February 16, 1987)

The Effect of Manufacturing and Packaging Conditions on the Stability of Effervescent Tablets

Bong Jin Cha, Keun Hyeok Kim, Jong Won Kwon,

Jung Ik Yang and Shin Hong Min

Research Laboratory, Dong-A Pharm. Co.

Abstract—The effect of manufacturing and packaging conditions on the stability of effervescent tablets has been studied. Mixtures of sodium bicarbonate and tartaric acid were compressed at tableting forces of 3, 6, and 9 ton force. Tablets were more than simple physical mixture but the effect of tableting force has not been found in this force range. “Curing” the tablet by heating it to 90°C was effective on increasing the stability and the silica gel in the aluminium pouch stabilized the system. The equipment measuring the carbon dioxide pressure in this experiment was very useful in evaluation of the effervescent tablets.

비등정은 제형 특성상 온도, 수분등 외부 조건에 극히 민감하므로 그 안정성 설계에 각별히 주의가 요망되는 제형이다.

중조와 주석산으로 제조된 비등정의 안정성은 중조 자체의 decarboxylation과 주석산과의 상호작용에 의하여 감소하는 것으로 알려져 있으며¹⁾, 중조를 가열하여 “curing”함으로써 sodium carbonate막을 형성하여 수분과의 반응을 감소시켜 비등정의 안정성을 증가하는 방법이 보고되어 있다.²⁾

본 실험에서는 비등정의 안정성을 증가시킬 목적으로 타정압 및 정제 curing의 제조조건 변화와 aluminium pouch내의 포장상태에 따른 안정성의 차이를 비교하였다. 안정성 평가 방법으로는 aluminium pouch 포장의 두께변화, CO₂ 함량측정법 등이 있으나³⁾ 그 제현성 및 간편성이 열등하여 본 실험에서는 무게변화측정 및 고안한 탄산가스압 측정장치를 이용하여 비등정의 안정성을 평가하였다.

실험 방법

타정 및 정제 Curing—중조와 주석산은 모두 50mesh를 통과한 입자를 2:1 몰비로 혼합 타정하였으며 제정장애현상을 제거할 목적으로 수용성 활제인 polyethyleneglycol 4000을 첨가제로 사용하였다. 그 조성 및 제조조건은 다음과 같다.

| | |
|--------------------|---|
| NaHCO ₃ | 528mg |
| Tartaric acid | 472mg |
| PEG 4000 | 10mg |
| <hr/> | |
| Tot. wt/tab. | : 1,010mg |
| Diameter | : 13mm |
| Pressure | : 3, 6, 9 ton force (Carver Lab. press) |
| Temperature | : 25°C |
| Relative humidity: | 25% below |
| Curing | : 90°C, 60min(무게 1.48 % 감소, CO ₂ 압력 3.61 % 감소) |
| Silica gel pouch | : 500mg(1×1cm) |

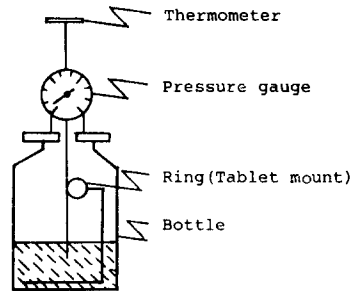
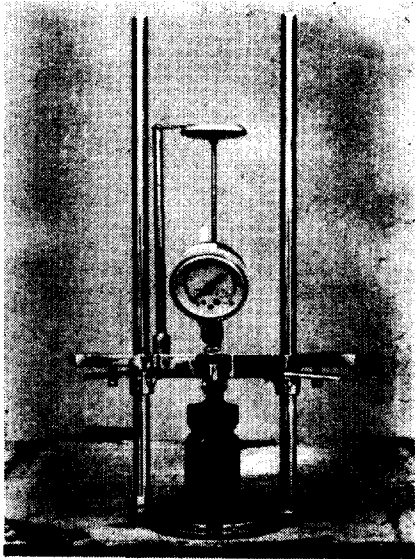


Fig. 1—Carbon dioxide pressure gauge and bottle

중조만을 curing하지 않고 정제 자체를 curing 함으로써 정제 표면만을 변화시켜 무게 및 탄산 가스압력의 감소를 최소화하였으며 aluminium pouch에 동봉할 silica gel은 500mg의 소형 pouch로 따로 제작하였다.

Aluminium Pouch포장—두께 110 μ m (aluminium foil 두께 30 μ m)의 pouch 포장용 4중지를 사용하여 5 \times 5cm(내부 4 \times 4cm) 크기로 열압착하여 strip-wrap 포장하였다.

보관 조건—55°C, 60%RH (NaNO₂ 포화용액 사용)에서 나정 및 aluminium pouch를 실험기간 동안 보관하였다.

무게변화 측정—실험조건하에서 일정기간 방치한 다음 나정은 그대로, aluminium pouch내의 정제는 포장을 개봉한 후 모두 60분 동안 상온에서 감압진조하여 무게를 측정하였다.

탄산가스 압력측정—일반 탄산음료의 탄산가스압 측정장치(Model D-T Piercing device Zahm & Nagel Co.)와 따로 제작한 40ml 용량의 측정병을 사용하여 정제를 고리에 올려놓고 측정병을 장치에 고정시킨 후 흔들어 떨어뜨려 가끔 흔들며 주면서 평형상태에서의 압력을 측정하였다. (Fig. 1) 측정조건은 다음과 같다.

측정온도 : 25°C

측정용매 : 탈이온수 10ml

측정 volume : 30ml

실험결과 및 고찰

안정성 측정에 적용한 두 가지 방법을 비교한 결과 Fig. 2와 같이 직선성이 있으므로 비등정의 중량 변화 및 탄산가스압 변화의 어느 방법을 사용하여도 동일한 결과를 얻을 수 있음을 알 수 있다.

비등정의 안정성 감소기전을 밝히기 위하여 중조, 주석산 각각 단일 성분의 정제와 혼합 비등정의 중량감소를 비교한 결과 보관조건하에서는 중조 자체의 decarboxylation은 거의 일어나지 않았으며 중조와 주석산의 상호작용이 원인인 것을 확인할 수 있었다(Fig. 3).

노출 보관조건하에서는 Fig. 4와 같이 단순한 분말 혼합물에 비하여 정제의 안정성이 우수하였으나 타정압 변화에 따른 차이는 관찰되지 않았으며 curing 공정을 거친 정제는 표면의 sodium carbonate막의 형성으로 인하여 보관초기의 안정성 증가를 나타내고 있다.

aluminium pouch포장에서는, 마찬가지로 정제가 단순혼합물에 비하여 안정성이 우수하였으

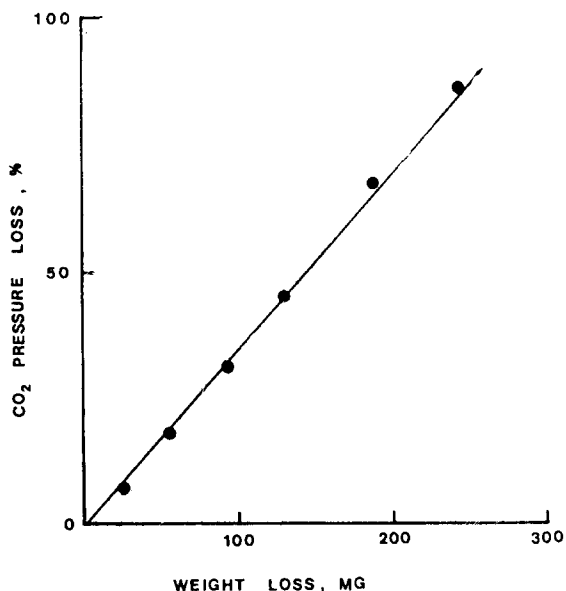


Fig. 2-Correlation between carbon dioxide pressure loss and weight loss of effervescent tablet.

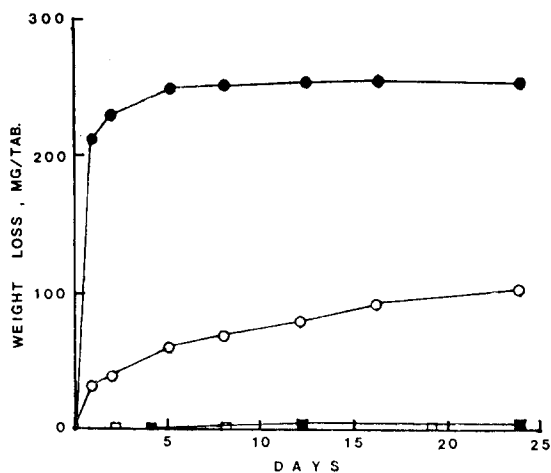


Fig. 3-Weight loss of the tablets under the test condition.

Key: (■) sodium bicarbonate tablet in an open system and an aluminium pouch; (□) tartaric acid tablet in an open system and an aluminium pouch; (○) an equivalent mixture tablet in an open system; (●) an equivalent mixture tablet in an aluminium pouch.

나 타정압 변화에 따른 차이는 없었으며 curing 한 정제는 투습방지효과로 안정성이 증가하였고 silica gel삽입 포장에서도 제습효과에 의하여 안

정성이 크게 증가하였다. 단순 aluminium pouch 내의 정제는 5~7일 사이에 급격한 탄산가스압 감소를 나타내고 있는데 관찰결과 정제의 swell-

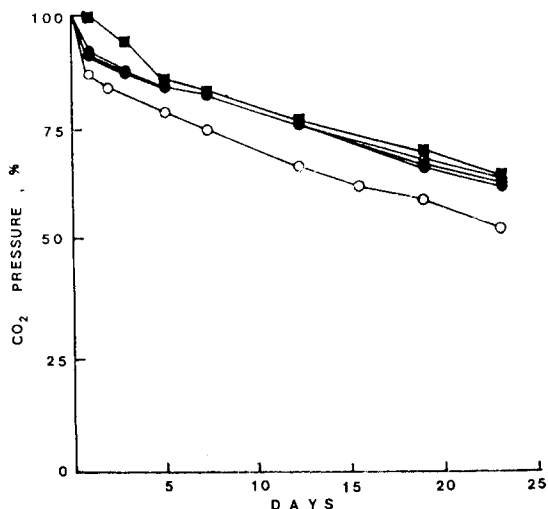


Fig. 4-Carbon dioxide pressure decrease of the effervescent tablets.

Key: (○) 3 ton tableting force; (●) 6 ton tableting force; (□) 9 ton tableting force; (■) 6 ton tableting force, curing; (○) powder mixture.

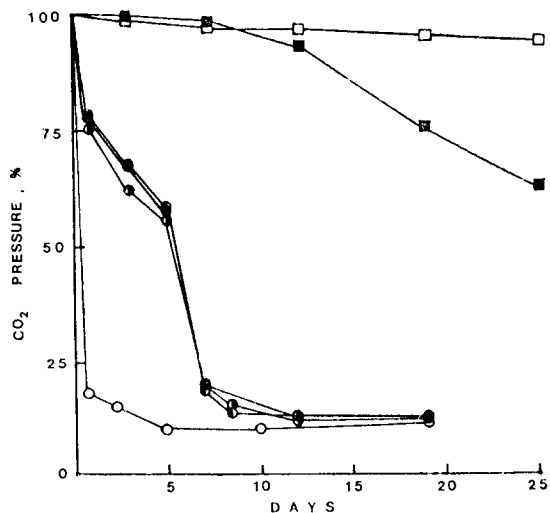


Fig. 5-Carbon dioxide pressure decrease of the effervescent tablets in the aluminium pouch.

Key: (○) 3 ton tableting force; (●) 6 ton tableting force; (□) 9 ton tableting force; (■) 6 ton tableting force, curing; (□) 6 ton tableting force, with silica gel pouch; (○) powder mixture.

Table I-The appearance change of the effervescent tablets in the aluminium pouch*

| sample | swelling | blowing up |
|--|-----------------|-----------------|
| powder mixture | +(within a day) | +(within a day) |
| tablet (3 ton ton tableting force) | +(after 5days) | +(within a day) |
| tablet (6 ton tableting force) | +(after 5days) | +(within a day) |
| tablet (9 ton tableting force) | +(after 5days) | +(within a day) |
| curing tablet (6 ton tableting force) | -(25days) | +(after 7 days) |
| tablet with silica gel pouch (6 ton tableting force) | -(25days) | +(after 3 days) |

* Stored under the test condition (55°C, 60% RH): (+)positive change, (-) no change.

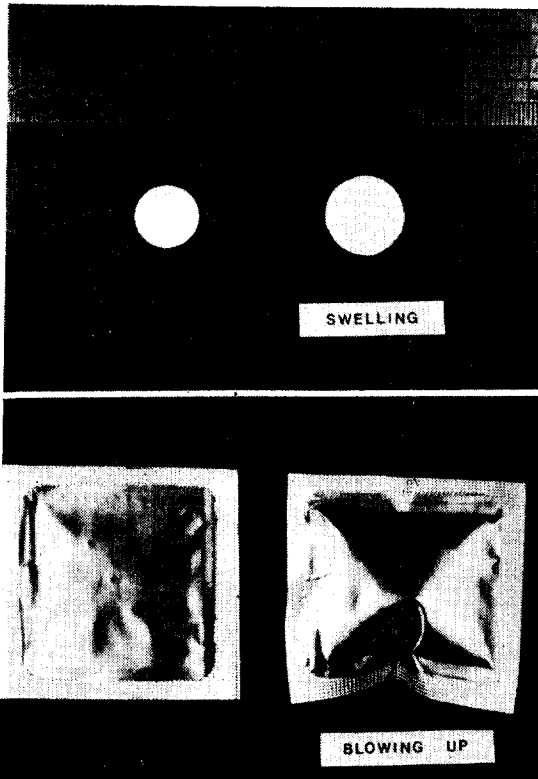


Fig. 6-Photographs of "Swelling" and "Blowing up." Initial states of tablet and aluminium pouch are on the left side.

ing 현상으로 부피증가에 따른 투습증가의 결과로 예측된다(Fig. 5).

실험기간 동안의 성장변화를 관찰한 결과 노출 보관조건하에서는 특기할 변화가 없었으나 aluminium pouch포장에서는 swelling, blowing up 현상(Fig. 6) 이 관찰되었으며 그 결과는 Table I 과 같다. 분말혼합물에 비하여 정제는 swelling현상이 지연되었으며 타정압에 따른 차이는 없고 curing 정제 및 silica gel 동봉 포장

에서는 실험기간 동안 swelling 현상이 나타나지 않았으며 blowing up 현상도 크게 지연되었다.

결 론

노출보관 및 aluminium pouch 포장에서 비등정은 단순혼합물에 비하여 안정하였으나 실험조건인 타정압 변화(3, 6, 9 ton force)에 따른 안정성의 차이는 나타나지 않았으며, curing 공정을 거친 정제 및 silica gel을 동봉한 aluminium pouch 포장에서는 blowing up 현상이 지연되고 실험기간 동안 swelling 현상이 나타나지 않았으며 탄산가스 압력감소가 둔화되어 안정성이 증가하였다. 그리고 실험조건(55°C, 60%RH)에서의 안정성 저하의 기전은 중조와 주석산의 상호작용이었다.

본 실험에서 응용한 탄산가스압 측정장치의 활용은 그 재현성이 높고 사용방법이 간편하므로 비등정의 평가에 우수한 측정방법으로 사료된다.

문 헌

- 1) Usui F. and Carstensen J.T., Interactions in the solid state I: Interactions of sodium bicarbonate and tartaric acid under compressed conditions. *J. Pharm. Sci.* **74**, 1293 (1985).
- 2) White B, Stable effervescent compositions and method of preparing same. U.S. Patent: 3, 105, 792 (1963).
- 3) Lieberman H.A., "Pharmaceutical dosage forms: Tablets"; Marcel Dekker Inc., New York (1980).