

主藥의 혼합비율이 정제의 함량균일성에 미치는 영향

김 길 수

이화여자대학교 약학대학

(Received August 31, 1987)

Effect of Mixing Ratios of Active Ingredient on Content Uniformity of Tablets

Kil Soo Kim

College of Pharmacy, Ewha Womens University, Seoul 120, Korea

Abstract—The effect of mixing ratios of active ingredient on the content uniformity of tablets was studied using caffeine as active ingredient and hydroxypropyl starch as diluent. In the case that caffeine content was not more than 1%, the standard deviation of individual tablet assays was inversely proportional to caffeine content. In the case of more than 1%, the standard deviation was constant independently of caffeine content. In the case that the designed tablet weight was not more than 200mg, the standard deviation of individual tablet assays was inversely proportional to tablet weight designed. In the case of more than 200mg, it was constant and the results for weight variation against the designed weight showed same tendency.

제제의 함량균일성은 의약품이 갖추어야 할 기본요건인 안정성 및 유효성 확보를 위하여 필요하며 따라서 각국 공정서에서 이에 대하여 적절하게 규제하고 있다.^{1,2)}

제제의 함량균일성에 미치는 인자는 정제 등 최종제품에 있어서의 주성분의 분산의 편차와 중량편차라 할 수 있으며 주성분의 분산의 편차는 제제공학의 기초인 혼합의 불균일로 유래되는 것으로 알려져 있다.³⁾

혼합의 균일성에 미치는 요인으로서 주약과 부형제의 혼합비율, 입자의 크기, 비중, 입자의 형태, 입자표면의 특성, 혼합기의 종류 및 혼합방법 등 여러가지 물리적 조건 등을 들 수 있다.⁴⁾

의약품제제의 특성은 그 제제의 구성성분의 다양한 혼합비율에 있으므로 주약과 부형제와의 혼합비율은 그 제제의 함량균일성에 미치는 영향을 클 것으로 생각 된다. 각국 공정서 즉 대한약전 등에서는 의약품의 종류에 따라 함량균일성 시험을 규제하고 있지만¹⁾ USPXXI에서는 의약품의 종류에는 관계없이 최종제형에 있어서의 주성분의 혼합비율에 따라 함량균일성시험 또는 중량

편차시험을 하도록 규정하고 있다.²⁾ 이것은 혼합비율에 따라 함량균일성에 영향을 미칠 수 있다는 것을 시사해 주고 있다. 그러나 아직까지 실질적으로 이에 대한 구체적인 연구가 없기 때문에 이 연구에서는 주성분으로서 카페인을, 부형제로서 hydroxypropyl starch를 사용하여 실제로 주성분의 혼합비율에 따른 혼합의 균일성 및 제제화 했을 때의 함량균일성에 대하여 검토하였다.

실 험 방 법

시료, 시약 및 장치—카페인(단일화학, KPV, 무수물) 및 hydroxypropyl starch(Freund, 일본, 이하 HPS로 나타냄)은 모두 입자경분포 17~45 μm 의 것을 사용하였다. 타정할때 활택제로서 스테아린산마그네슘(KPV)을 사용했으며 에탄올 등 기타시약은 일본 和光純藥 一級을 사용하였다.

혼합기는 planetary mixer(Erweka, PRS/DW type 61)을 타정기는 rotary tablet press(Korsch

pH 216)을 사용하였다. 정량에는 spectrophotometer(Shimadzu, UV-240) 및 항온조 등을 사용하였다.

카페인의 정량법—카페인을 에탄올에 용해시켜 최종농도 10 μ g/ml로 희석하여 273nm 부근의 극대흡수파장에서 흡광도를 측정하여 정량하였다.⁵⁾

혼합도시험—카페인과 HPS의 혼합비율을 각각 0.1:99.9, 0.5:99.5, 1:99 및 10:90으로 하고 혼합량을 500g으로 하여 planetary mixer를 사용하여 자전속도 64rpm, 공전속도 15rpm으로 혼합하면서 각 혼합 시간마다 혼합물중 검체 100mg씩 10개를 무작위하게 취하여 그 중 카페인을 정량하였다.

정제의 제조 및 함량균일성시험—혼합도시험에서와 같은 조건으로 혼합하고 혼합시간은 위의 실험결과에서 가장 좋은 혼합조건인 20분으로 설정하고 정제의 구성은 혼합도시험에서의 카페인과 HPS의 각각의 혼합비율에 스페아린산 마그네슘을 0.5% 첨가하여 혼합하였다.

타정은 타정압 60BAR에서 concave punch를 써서 정제의 크기를 각 혼합비율에서 100mg, 200mg, 300mg, 400mg 및 500mg의 무게로 강타법으로 타정하였다.

타정한 정제에 대하여 혼합비율 및 무게에 따른 정제균으로부터 30정씩 취하고 이 중 10정씩을 취하여 각정중 카페인의 함량을 카페인정량법에 따라 정량하였으며 그에 따른 중량편차시험을 동시에 시행하였다.

결과 및 고찰

Hersey 등^{6,7)}은 Buslik의 혼합도에 기초를 두어 USP content uniformity에서 요구되는 정도의 혼합상태에서의 표준편차(σ_a)를 구하여 공정서에서 요구되는 정도의 혼합도(Ha)를 다음과 같이 설정하였다.

$$Ha = -\log \sigma_a^2 W \quad (1)$$

여기에서 W 는 검체의 양을 말한다.

한편 USP content uniformity에서 요구되는 수준인 정량결과의 95%가 $\pm 15\%$ 에 들어갈 범위로 하여 다음 식으로 σ_a 를 구할 수 있다.

$$1.96\sigma_a = R \times 0.15 \quad (2)$$

여기에서 R 은 혼합물 중에서 주약의 혼합비율을 말한다.

또한 실제로 시간에 따른 혼합도를 나타낼 때에는 그 때의 각 정량치로부터 표준편차(S)를 구하여 그때의 혼합도(Ht)를 다음과 같이 나타낸다.

$$Ht = -\log S^2 W \quad (3)$$

(1)과 (3)으로부터 $Ha - Ht$ 를 구하여 그 시간에서의 혼합의 균일성이 공정서에서 요구되는 정도 이상으로 혼합되었는지를 나타내었다.

$$Ha - Ht = 2 \log S/\sigma_a \quad (4)$$

카페인과 HPS와의 혼합계에 있어서 카페인의 혼합비율에 따른 카페인함량의 표준편차 및 USP content uniformity에서의 한계표준편차를 구하

Table I—Standard deviation of caffeine contents against mixing time and ratio.

Time, min	Caffeine contents in HPS(%)			
	0.1	0.5	1.0	10.0
1	7.35×10^{-4}	2.74×10^{-4}	7.10×10^{-3}	3.50×10^{-2}
2	3.62×10^{-4}	1.06×10^{-4}	3.61×10^{-3}	9.00×10^{-3}
5	9.50×10^{-5}	5.70×10^{-5}	6.20×10^{-4}	4.10×10^{-3}
10	6.30×10^{-5}	2.10×10^{-5}	5.10×10^{-4}	2.80×10^{-3}
20	5.10×10^{-5}	2.30×10^{-5}	4.00×10^{-4}	2.50×10^{-3}
30	7.10×10^{-5}	3.40×10^{-5}	5.90×10^{-4}	2.50×10^{-3}
60	7.50×10^{-5}	3.10×10^{-5}	6.40×10^{-4}	3.10×10^{-3}
Limiting value	7.65×10^{-5}	3.83×10^{-5}	7.65×10^{-4}	7.65×10^{-3}

면 Table 1에서와 같으며 여기에서 카페인 혼합비율 0.1% 및 1%에 대하여 $Ha-Ht$ 를 구하여 시간에 따라 나타내면 Fig. 1과 같다.

이 결과로 보면 혼합시간 10분 후 부터는 혼합비율에 관계없이 공정서에서 요구되는 정도

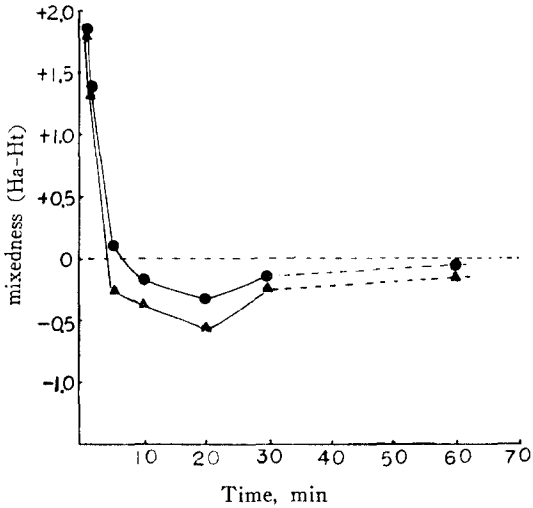


Fig. 1-Mixing of caffeine in HPS. Requirement for USPXXI(Ha) is that 95% of the results lie within 15% of the mean.

Key: ●, 0.1% caffeine;
▲, 1% caffeine

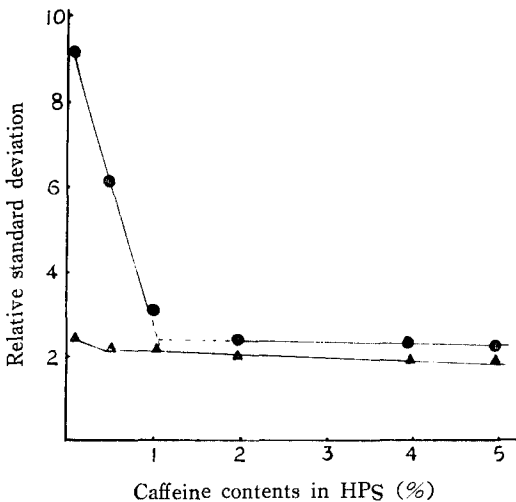


Fig. 2-Change of content uniformity of caffeine tablet against the caffeine contents in HPS in the case of tablet weight of 100mg

Key: ●, content uniformity;
▲, weight variation

이상으로 혼합되는 것을 알 수 있으며 그러나 혼합시간이 길어지면 오히려 분리가 일어나 혼합상태가 나쁘게 될 수 있다.⁴⁾ 따라서 이 연구에서 타정할때의 혼합시간을 20분으로 설정하였다.

Fig. 2에서는 타정조건에서와 같이 타정한 정제에 대하여 무게 100mg으로 설정한 정제에 대하여 카페인의 혼합비율을 달리 했을 때에 혼합비율과 10정 개개의 카페인함량의 표준편차와의 관계 및 각 정제의 중량의 표준편차와의 관계를 나타내고 있다. 이 결과로 보면 카페인의 혼합비율이 1%보다 적을 때에는 혼합비율의 증가에 따라 카페인함량의 표준편차가 급격히 증가되고 있으나 1% 이하에서는 혼합비율에 관계없이 거의 일정하게 유지되는 것을 알 수 있다. 반면 중량편차는 혼합비율에 관계없이 일정하게 유지되고 있다. 따라서 정제의 함량균일성을 보장하기 위하여는 혼합비율의 한계 즉 카페인의 경우 약 1%까지는 중량편차만으로 함량균일성을 보장할 수 있지만 그 이하에서는 중량편차시험만으로는 함량의 균일성을 보장할 수 없다는 것을 알 수 있다.

Fig. 3에서는 카페인의 혼합비율을 일정하게

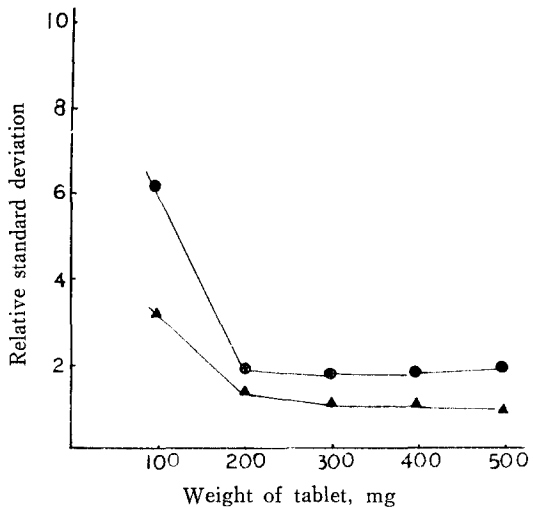


Fig. 3-Change of content uniformity of caffeine tablets against the tablet weight in the case of caffeine contents 0.5% in HPS.

Key: ●, content uniformity;
▲, weight variation

유지하면서 정제의 무게를 달리했을 때 정제의 무게와 함량균일성 및 중량편차와의 관계를 나타내고 있다. 이 결과로 보면 정제의 무게가 200mg 이상에서는 정제의 무게에 따른 함량균일성을 나타내는 표준편차 및 중량편차는 일정한 수준으로 유지되고 있으나 200mg 이하에서는 함량의 표준편차 및 중량편차가 다같이 증가하는 경향을 나타내고 있다. 이러한 경향은 정제의 무게에 따른 함량균일성은 중량편차시험으로 보장할 수 있다는 것을 나타내 주고 있다.

결 론

카페을 주약으로, HPS를 부형제로 한 정제에서 주성분의 혼합비율이 함량균일성에 미치는 영향을 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 주약의 혼합비율이 1% 이하에서는 혼합비율에 따라 함량균일성에 상당한 영향을 미치지 않지만 그 이상에서는 거의 영향을 미치지 않으며 중량편차시험으로서 함량균일성을 보장할 수 있

었다.

2) 정제의 무게에 따른 함량균일성은 200mg 이상에서는 함량균일성에 거의 영향을 미치지 않지만 그 이하에서는 크게 영향을 미친다. 그러나 그 변화형태가 중량편차와 같으며 따라서 중량편차시험으로 함량균일성을 보장할 수 있었다.

문 헌

- 1) 대한약전 제 5개정, 대한공정서협회 p.1214 (1987).
- 2) USPXXI, USP Convention Inc., p.1277 (1985).
- 3) Kim, K.S.: *J. Pharm. Soc. Korea* 20, 1 (1976).
- 4) Kim, K.S., and Lee, M.H.: *J. Pharm. Soc. Korea* 21, 95(1977).
- 5) Clarke, E.G.C.: *Isolation and Identification of Drugs*, The Pharmaceutical Press (1971).
- 6) Hersey, J.A.: *J. Pharm. Sci.* 63, 1960 (1974).
- 7) Hersey, J.A., Cook, P., Symth, M., Bishop, E.A. and Clark, E.A.: *J. Pharm. Sci.* 63, 408 (1974).