

효소함유 정제에 있어서 붕해제의 효과에 미치는 부형제의 영향

김정훈* · 김승환 · 차봉진 · 권종원

동아제약 연구소

(Received August 13, 1992)

Effect of Diluents on Disintegration Efficiency of Disintegrants in Enzyme Tablets

Jeong Hoon Kim*, Seung Hwan Kim, Bong Jin Cha, Jong Won Kwon
Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co., Kyunggi-Do 449-900, Korea

Abstract—The effect of solubility and hygroscopicity of some tablet diluents on the disintegration of enzyme tablets was investigated. Tablets were prepared by direct compression method using sodium starch glycolate, crospovidone, croscarmellose sodium and low-substituted hydroxypropyl cellulose as super disintegrants. Lactose, dextrose, sucrose, sorbitol and calcium phosphate dibasic were selected as typical diluents in this study. They were different in solubility (sucrose, sorbitol>dextrose>lactose>calcium phosphate dibasic) and hygroscopicity (sorbitol>sucrose>dextrose>calcium phosphate dibasic, lactose). The disintegrants accelerated differently the disintegration of the tablets prepared with different diluents in the decreasing order of calcium phosphate dibasic>lactose>dextrose>sucrose and sorbitol.

These results indicate highly soluble and/or hygroscopic diluents decrease the efficiencies of super disintegrants in the enzyme tablets.

Keywords □ Enzyme tablet, disintegration, disintegrants, super disintegrants, diluents.

일반적으로 정제의 설계시 붕해에 영향을 줄 수 있는 요인으로서는 정제의 경도, 결합제, 붕해제, 활택제의 종류 및 첨가량¹⁻⁷⁾ 그밖에 과립중의 함유도^{8,9)} 등이 있으며 이러한 요인들에 대해서는 이미 충분히 검토된바 있다. 한편, 최근에는 부형제의 용해도 및 흡습성의 정도가 붕해기전 및 붕해속도 양자에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁻¹⁴⁾

흡습성이 강한 효소제제는 수분을 흡수하여 점성을 나타내는 막을 형성하여 붕해를 지연시키는 효소자체의 물성때문에 붕해의 지연이 문제되는 경우가 많다. 따라서 본 실험에서는 이러한 주성분의 성질로 인하여 붕해지연현상을 나타내는 효소제제의 정제설계에 있어서, 용해도 및 흡습성이 다른 여러 부형제

들이 속붕해제의 붕해효과에 미치는 영향을 검토하였다.

실험방법

재료 및 기기—본 실험에서는 주성분으로 Biodiastase 1000 (Dong A Pharm. Co., Ltd.)을 사용하고 부형제로서 용해도 및 흡습성이 각각 다른 calcium phosphate dibasic, 유당, 덱스트로오스, 소르비톨, 백당, 활택제로서 magnesium stearate, 속붕해제로서는 sodium starch glycolate (Primojel®, Avebe America Incorp.), croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol®, FMC Corp.), 저치환 hydroxypropyl cellulose (L-HPC®, Shin Etsu Chemical Co. Ltd), cross-linked polyvinylpyrrolidone (Kollidon-CL®, BASF)를 사용하였다.

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

Table I—Model formulation for all tablets

Component	% (w/w)
Biodiastase 1000	30.0
Diluent (lactose, dextrose, sucrose, sorbitol or calcium phosphate dibasic)	66.5
Super disintegrants	3.0*
Magnesium stearate	0.5

*: Control formulations substituted 3.0% additional "Main Tablet Diluent" for the disintegrants.

기기로는 봉해시험기 (모델 DIT-200, 확인기기), Hydraulic Press (직경 13.0 m/m, Carver Laboratory Press. 모델 C. Fred S. Carver 사.), 그리고 혼합기 (모델 AR 400, Erweka Apparatebau GmbH)를 사용하였다.

정제의 기준처방 및 타정—본 실험에서는 Biodiastase 1000을 주성분으로 설정하고 물성(용해도 및 흡습성)이 각각 다른 5종의 부형제 (calcium phosphate dibasic, 유당, 덱스트로오스, 소르비톨, 백당)와 속봉해제 (Primojel, Ac-Di-Sol, L-HPC, Kollidon-CL)의 여러조합을 만들고 (Table I) 타정압을 변화시켜가면서 원형인 정제 (직경; 13 mm, 중량; 800 mg)를 직타법으로 타정, 제조 하였다.

타정압에 따른 정제의 봉해시간 측정—Table I의 처방에 따라 조제한 혼합물을 타정압 (0.5~2.0 ton/cm²)을 변화시켜가면서 타정한 후 경도 및 봉해시간을 측정 비교 하였다.

각종 부형제의 흡습성 측정—각 부형제를 사용한 혼합물을 실온, 98% RH 조건 하에서 평형상태에 도달할 때까지 방치한 후 중량증가 %로 흡습성을 측정하였다.

실험결과 및 고찰

각종 부형제의 용해도 및 흡습성—Table II에 나타낸 바와 같이 각종 부형제의 흡습성은 소르비톨>백당>덱스트로오스>인산일수소칼슘의 순으로 나타났다. 한편, 문헌에 나타나 있는 물에 대한 용해도는 백당, 소르비톨>덱스트로오스>유당>>인산일수소칼슘의 순 이었다.

Table II—Hygroscopicity of the physical mixtures of model formulae with various diluents

Diluents in the model formula	A)	B) ¹⁵⁾
	Hygroscopicity of the blended powders (% weight gain)	Water solubility of the diluents (25°C)
Lactose	1.94	16.7
Dextrose	3.08	100.0
Sucrose	5.90	200.0
Sorbitol	11.27	200.0
CaHPO ₄	2.10	negligible

A): After storage for 26 hrs in 98% relative humidity at room temperature

B): Reference; *Martindale*, The Pharmaceutical Press, 1982

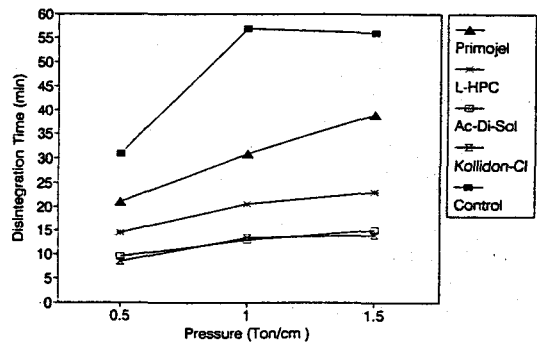


Fig. 1—Effect of compression force & super disintegrants on disintegration time of calcium phosphate dibasic tablets.

각종 부형제계에서 봉해시간에 미치는 타정압 및 속봉해제에 의한 영향—Fig. 1의 인산일수소칼슘을 부형제로 사용한 정제에서 봉해제를 첨가하지 않은 대조용 정제의 경우 타정압이 증가함에 따라 봉해시간이 현저하게 지연되었다. 이는 타정압의 증가에 따라 정제내부는 점점 치밀해져 입자간 결합력이 강해져 봉해시간이 현저하게 지연됨을 의미한다. 이와 달리 속봉해제인 Kollidon-CL이나 Ac-Di-Sol을 첨가한 경우에는 전체적으로 봉해시간이 현저하게 단축되었으며 타정압이 증가하여도 봉해시간이 그다지 변화하지 않았다. Fig. 2의 유당 정제에서는 인산일수소칼슘 정제에서와 같은 정도의 현저한 차이는 아니었지만 L-HPC나 Primojel보다 Kollidone-CL, Ac-Di-

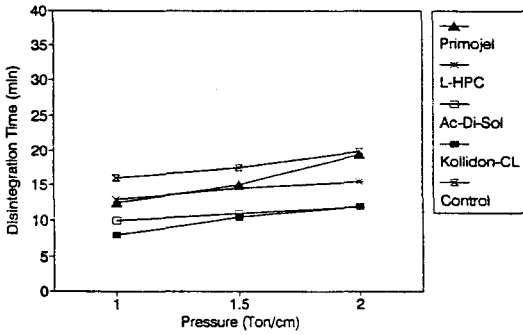


Fig. 2—Effect of compression force & super disintegrants on disintegration time of lactose tablets.

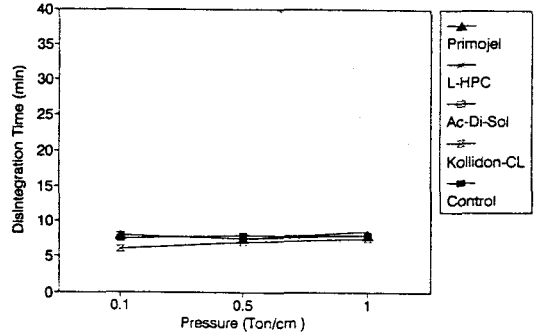


Fig. 5—Effect of compression force & super disintegrants on disintegration time of sorbitol tablets.

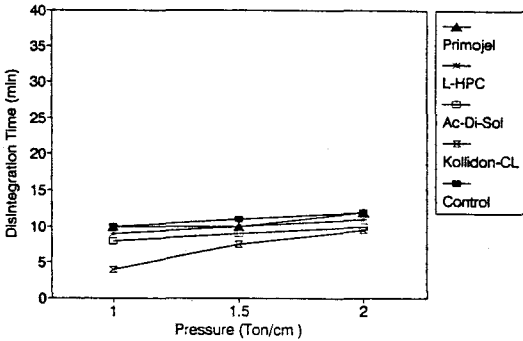


Fig. 3—Effect of compression force & super disintegrants on disintegration time of dextrose tablets.

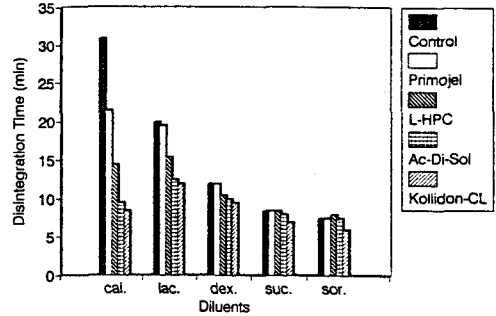


Fig. 6—Effect of various diluents on disintegrant efficiency of super disintegrants compared with control tablets. (cal.: calcium phosphate dibasic, lac.; lactose, dex.; dextrose, suc.; sucrose, sor.; sorbitol)

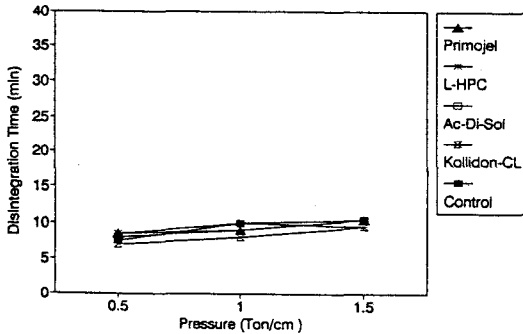


Fig. 4—Effect of compression force & super disintegrants on disintegration time of sucrose tablets.

Sol 첨가시에 봉해시간의 단축효과가 뚜렷했다. Fig. 3의 텍스트로오스 정제의 경우는 속봉해제 종류에 따른 봉해시간의 차이 및 속봉해제 첨가에 따른 봉해시간의 단축효과가 Fig. 1이나 Fig. 2에 비해서 상당히 줄어들었다.

한편 Fig. 4와 Fig. 5의 백당 및 소르비톨 정제에서의 봉해시간은 타정압 및 속봉해제의 유무 및 종류에 전혀 영향을 받지 않았다.

속봉해제의 봉해효율 측정 및 결과—봉해효율은 각종 부형제 처방에 속봉해제를 첨가하여 동일한 정도로 타정한 정제의 평균 봉해시간을 봉해제를 첨가하지 않고 동일하게 타정한 대조용 정제의 평균봉해시간으로 나눈것으로 정의하였다. Fig. 6과 Table III에 나타난 것과 같이 봉해효율 (A/B)은 인산일수소칼슘 > 유당 > 텍스트로오스 > 백당, 소르비톨의 순으로 나타났다.

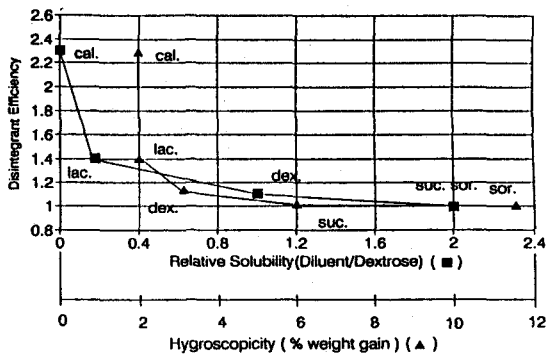
용해도 및 흡습성이 각각 다른 5종의 부형제 인산일수소칼슘, 유당, 텍스트로오스, 소르비톨, 백당에 4종의 속봉해제를 첨가하여 타정압에 따르는 봉해시간을 측정한 결과 전체적으로는 타정압이 증가함에 따라 봉해시간은 증가되는 일반적 현상을 나타내었고

Table III—Super disintegrant efficiency in various tablet diluents

Diluents	Disintegration Time (min)		Disintegration Efficiency (A/B)
	Control Tablet* (A)	Tablets with Disintegrants (B)	
Lactose	20.0±1.3	14.4±1.0	1.4
Dextrose	12.0±0.5	10.6±0.5	1.1
Sucrose	8.0±0.4	7.9±0.2	1.0
Sorbitol	7.5±0.5	7.5±0.4	1.0
CaHPO ₄	31.0±1.7	13.5±1.2	2.3

A) Mean of 4 tablets

B) Mean of 16 tablets

**Fig. 7**—Correlation of disintegrant efficiency ratio with solubility and hygroscopicity of various diluents. (cal.; calcium phosphate dibasic, lac.; lactose, dex.; dextrose, suc.; sucrose, sor.; sorbitol)

붕해력이 우수한 순서는 Kollidon-CL, Ac-Di-Sol>L-HPC>Primojel의 순으로 나타났다. 용해도 및 흡습성이 낮은 인산일수소칼슘을 부형제로 사용한 경우에서 붕해제를 첨가하지 않은 대조군에 비하여 속붕해제를 첨가한 경우에 붕해시간의 단축효과가 현저하게 나타났고, 속붕해제간 붕해시간의 차이도 매우 큰 것으로 나타났다. 반면에 용해도 및 흡습성이 큰 소르비톨 및 백당을 부형제로 사용한 경우에는 타정압에 따른 붕해시간의 차이가 크게 나타나지 않았고, 속붕해제 첨가시에도 붕해효율은 거의 없었으며, 속붕해제간 붕해력의 차이도 거의 나타나지 않았다.

지금까지의 결과를 종합해 볼 때 효소제제에 있어서 용해도 및 흡습성이 높은 부형제를 사용하였을 때

속붕해제의 붕해효율은 현저하게 감소하는 것으로 요약할 수 있다(Fig. 7).

속붕해제 효율에 미치는 각종 부형제 물성의 영향 평가—본 실험의 결과는 용해도와 흡습성이 높은 부형제로 설계된 효소제제에 있어서는 속붕해제의 붕해효율이 감소되는 현상을 보여주고 있다. 즉, 정제 처방구성 중의 부형제의 흡습성 및 용해도가 증가함에 따라 속붕해제의 붕해효율은 낮아졌다.

Janet 등¹¹⁾은 정제의 제제 설계에 있어서 정제구성 성분의 용해도는 정제의 붕해속도 및 붕해기전에 영향을 미치며 수용성 부형제는 붕해보다는 용해하려는 경향이 있어 붕해제가 첨가되더라도 붕해촉진효과는 그다지 나타나지 않는 반면에, 비수용성 부형제는 적당한 붕해제가 첨가되었을 때 신속한 붕해현상이 일어난다고 하였으며, 이러한 붕해제효율의 상반된 효과는 속붕해제를 사용할수록 현저히 나타난다고 하였다. 이는 유당과 같은 수용성 부형제는 용해하여 정제주변에 유당 포화용액의 확산층을 형성하고 이 확산층은 속붕해제의 수분친화성을 방해하여 정제내 부로의 수분침투를 지연시킬 수 있다. 반면 인산일수소칼슘과 같은 비수용성 부형제인 경우에는 붕해제 첨가시에 확산층이 형성되지 않고 매트릭스가 붕괴되므로 붕해제가 충분히 효력을 발휘할 수 있다. 한편 소르비톨과 같은 흡습성 부형제의 경우에도 붕해제의 물에 대한 친화성과 경쟁적으로 작용하므로 붕해제의 효력을 차단시키는 것으로 생각된다.

흡습성이 높은 효소제제를 주성분으로 하여 부형제의 용해도 및 흡습성의 정도에 따른 속붕해제의 붕해효율을 검토한 본 실험에서도 특히, 용해도 및 흡습성 양자 모두 높은 백당 또는 소르비톨을 포함하는 처방의 경우에 어떤 속붕해제를 첨가하여도 붕해제의 붕해효과가 전혀 나타나지 않았는데, 이는 정제중 수용성/비수용성 부형제의 함유 비율에 따른 붕해현상 및 용해현상의 경쟁적 작용의 결과를 보여 준다 하겠다. 따라서, 흡습성이 강한 효소제제의 제제설계시 붕해지연 효과를 최소화 하기 위하여는 용해도 및 흡습성에 근거한 부형제의 세심한 선택과 그 양의 조절이 요구된다 하겠다.

문 헌

- 1) Gennaro, A. R.: *Remington's Pharmaceutical Science* 17ed., Mack Publishing Co., p. 1606 (1985).

- 2) Abbe, N. J. and Rees, J. T.: Amberite resin XE-88 as a tablet disintegrant. *J. Am. Pharm.*, **47**, 487 (1958).
- 3) Lindberg, N. O.: Evaluation of some tablet lubricants. *Acta Pharm. Suec.*, **9**, 207 (1972).
- 4) Mtrevej, A. and Hollenbeck: Photomicroscopic analysis of water vapor sorption and swelling of selected super-disintegrants. *Pharm. Tech.*, October, 48 (1982).
- 5) Rudnick, E. M., Rhodes, C. T., Bavitz, J. F. and Schwartz, J. B.: Some effect of eight tablet disintegrants on a direct compression system. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **7**, 347 (1981).
- 6) Bolhuis, G. K., Lerk, C. F., Zijlstra, H. T. and de Boer, A. H.: Film Formation by magnesium stearate during mixing and its effect on tableting. *Pharm. Weekbl.*, **110**, 317 (1975).
- 7) Lerk, C. F., Bolhuis, G. K. and Smedema, S. S.: Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients. I. Its effect of tableting. *Pharm. Acta Helv.*, **52**, 33 (1977).
- 8) Chowhan, Z. T.: Role of binders in moisture induced hardness increase in compressed tablets and its effect on *in vitro* disintegration and dissolution. *J. Pharm. Sci.*, **69**, 1 (1980).
- 9) Chowhan, Z. T. and Chow, Y. P.: Compression properties of granulations made with binders containing different moisture contents. *J. Pharm. Sci.*, **70**, 1134 (1981).
- 10) Van Kamp, H. V. and Bolhuis, G. K.: Water uptake and disintegration force measurements; Towards a general understanding mechanism. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **12**, 1749 (1986).
- 11) Johnson, J. R., Wang, L. H., Gordan, M. S. and Chowhan, Z. T.: Effect of formulation solubility and hygroscopicity an disintegrtrion efficiency in tablet prepared by wet granulation, in terms of dissolution. *J. Pharm. Sci.*, **80**, 469 (1991).
- 12) Gordan, M. S. and Chowhann, Z. T.: Effect of tablet solubility and hygroscopicity on disintegration efficiency in direct compression tablet in terms of dissolution. *J. Pharm. Sci.*, **76**, 907 (1987).
- 13) Paronen, P., Juslin, M. and Kasnanen, K.: Comparison of xylan and some commercial materials as disintegrants in tablet. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **11**, 405 (1985).
- 14) Sheen, P. C. and Kim, S. I.: Comparative study of disintegrating agents in tiaramide hydrochloride tablet. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **15**, 404 (1989).
- 15) *Martindale*: 29th ed., ed. by Reynolds J. E. F., The Pharmaceutical Press, London (1992).