

Prednisolone粉末 및 Prednisolone錠劑의 溶出速度에 관한 研究

申 任 湜·龍 在 益

Studies on the Dissolution Rate of Prednisolone Powder and Tablets

Im Sick Shin*, Jae lck Yong**

(Received Nov. 2, 1974)

Having measured physical constant and dissolution rate of prednisolone powder, and tablets, also particle size, particle number of powder disintegration, hardness, friability of prednisolone tablets and having also compared it's interrelationship. We obtained the results as following.

1) Dissolution rate of prednisolone powder was determined cube root rule and the slope (α) was 3.1915×10^{-2} .

2) The tablet used in this study was fourteen kind of prednisolone tablets, two kinds of which were not conformity with prednisolone dissolution rate test of U.S.P. XVIII, but the rest of them were conformity with the same test (t60% was 4.3minute in average)

3) There was no significant interrelationship between disintegration, hardness, friability and dissolution rate of prednisolone tablet used in this study but we recognized the disintegration time was greatly influenced by the dissolution rate.

* Graduate school of Sook-Myung Women's University

** College of Pharmacy, Sook Myung Women's University

結 論

醫藥品の 溶出速度(dissolution rate)는 製劑工學的인 面에서 醫藥品 製造設計와 密接한 關係가 있으며 藥物의 血中濃度 吸收排泄 等 生物藥劑學的인 面에서도 重要한 關係가 있다. 一般적으로 醫藥品은 有機物質이 많으므로 極性溶媒인 물에는 比較的 難溶性이므로 消化管의 吸收보다 溶解速度가 늦는 경우가 있으며 이때 吸收速度는 溶解速度와 函數關係가 成立된다²⁾.

最近에는 U.S.P. XVIII 및 NF. XIII 等에서도 比較的 難溶性인 原料 및 錠劑 capsule 劑 等の 固形劑에 對하여 溶出速度를 規定하고 있으며, 種래의 崩解度基準은 形式的인 劑型의 維持條件으로써 金주되고 溶出速度는 生體內 利用效率(bioavailability)과 直接的인 關聯性 때문에 이를 더 重要視하고 있다.

한편 Wuster³⁾ 等은 prednisolone의 結晶形態에 따른 溶出速度에 對하여 報告하였으며, Levy⁴⁾와 Higuchi⁵⁾ 等은 methyl prednisolone에 對하여 回轉速度 및 medium과 粒子 크기에 따른 溶出速度를 보고한바 있다. 그 밖에 Carstensen⁶⁾ 等은 一般 粉末 粒子分布에 따른 溶出速度에 對하여 報告한바 있다. 著者는 prednisolone粉末에 對하여 particle size, particle number 等이 溶出速度에 미치는 影響과 國內에서 生産되고 있는 prednisolone 製錠時에 問題가 되고 있는 崩解度, 硬度, 磨損度를 in vitro t60%와 連關시켜 相互間의 相關係를 比較 檢討한 바 有意義한 結果를 얻었기 報告하는 바이다.

實 驗 方 法

1. 實驗材料

Prednisolone powder (U.S.P. VXIII)

Prednisolone錠(國內生産品 14種. 一錠中 prednisolone 5mg 含有)

Methanol (和光製品)

2. 器具 및 機器

Dissolution tester (NF. XIII)

Disintegration tester (K.P II)

Hardness tester (Monsanto)

Friability tester (Erweka)

Beckman DU-2 Spectromenter
Microscope (Nikon)

3. 實驗方法

1) Prednisolone粉末의 物理恒數 및 溶出速度 測定

Particle size의 測定 : 눈금이 10μ 인 100눈금의 계이저를 부착시켜 20×40 배率로 檢鏡한 후 각각 30개의 particle size를 測定하고 그 平均値와 標準偏差를 算出한다.

Particle number測定 : 白血球計算用 side glass를 使用하여 一定時間마다 溶出液中의 prednisolone 粒子數를 20×20 배率로 檢鏡하여 1mm^3 中 粒子數의 平均値를 求한 후 一定容積內의 粒子數를 算出한다.

溶出速度 測定 : Dissolution tester (NF. XIII)를 使用하여 U. S. P. XVIII의 prednisolone dissolution rate 試驗方法에 따라서 medium으로 蒸留水 400ml 를 넣고 $37\pm 0.5^\circ\text{C}$ 에서 disk內에 prednisolone粉末 (U. S. P. XVIII standard) 5mg 을 精秤하여 넣은 다음 100 r. p. m 으로 回轉시킨다. 5ml pipet를 使用하여 一定時間마다 4ml 씩 取하고 檢液에 相當하는 量의 蒸水로 一定하게 維持시킨다. 따로 U. S. P. 規定의 standard를 使用하여 calibration curve를 作成하고 取한 檢液을 methanol로 稀析하여 $246\text{m}\mu$ 에서 methanol을 對照液으로 하여 Beckman DU-2 spectrophotometer를 使用하여 藥物의 溶出量을 測定比較한다.

2) Prednisolone 錠劑의 物理恒數 및 溶出速度 測定

磨損度測定 : Shafer⁷⁾의 方法에 따라 錠劑 10個를 friability tester內에서 25 r. p. m 으로 4分間 回轉시켜 磨損度를 算出한다.

硬度測定 : Monsanto hardness tester로 錠劑 10個를 取하여 각각의 硬度를 測定한다.

崩解度測定 : K. P II의 崩解度試驗法에 따라 崩解度를 測定한다.

In Vitro t60%測定 : Dissolution tester (NF. XIII)를 使用하여 U. S. P. XVIII의 prednisolone dissolution rate 試驗方法에 따라 medium으로 蒸留水 400ml 를 加한 후 $37\pm 0.5^\circ\text{C}$ 에서 disk內에 錠劑 1錠을 넣은 다음 100 r. p. m 으로 回轉시킨다. 5ml pipett를 使用하여 一定時間마다 檢液 4ml 씩 取하고 檢液에 相當하는 量의 蒸留水로 一定하게 維持시킨다. 取한 檢液을 methanol로 稀析하고 $246\text{m}\mu$ 에서 methanol을 對照液으로 하여 Beckman DU-2 spectrophotometer를 使用하여 藥物의 溶出量을 測定한다.

實驗結果 및 考察

1. Prednisolone 粉末의 物理恒數 및 溶出速度

Noyes—Whitney Law^{8) 9)}의 式에서 固體의 溶出速度는

$$dc/dt (C_s - C) \dots\dots\dots (1)$$

C_s : 飽和溶液의 濃度

C : t 時間에서의 溶液濃度

이며, 이때 weight의 變化率은 一般的으로

$$dW/dt = -KS(C_s - C) \dots\dots\dots (2)$$

W : t 時間에서의 weight

S : t 時間에서의 表面積

K : 速度定數

인데 medium의 充分한 稀釋으로 濃度變化($C_s - C$)를 無視할수 있는 경우 Cube root law²⁾에 依하여 W_0 와 W 를 積分하면

$$Kt = W_0^{1/3} - W^{1/3} \dots\dots\dots (3)$$

이 成立된다.

W_0 : $t=0$ 일 때의 particle weight

t : 時間

本 實驗에서 30個의 粒子를 選擇하여 그 크기 分布를 測定 算出한 結果 最小 3.25μ 에서 最大 10.25μ 사이의 粒子로서 平均粒子 크기는 약 6μ 이고 이때의 標準偏差 (δ)는 0.1852 였다.

Table 1은 이 粒子를 使用하여 一定時間마다 粒子數와 溶出速度 사이의 臨界時間이 나타나며 그 前後를 나누어 表示하였다.

臨界時間前에서는 Fig. 1과 같이 粒子數에는 變動이 없으며 粒子 size의 減少에 따른 溶出速度의 變化가 나타각고 있다. 또한 臨界時間後에서는 Fig. 2와 같이 粒子의 數가 점차 減少되고 있다. 이 測定值를 (3)式에 따라 처리한 結果 Fig. 3과 같으며 이때의 기울기 (α)는 3.1915×10^{-2} 이다.

Fig. 1에서 點線은 本實驗에 使用된 prednisolone 粉末을 使用하여 錠劑化한 製品의 溶出速度를 나타낸다.

Table 1 Number of Particles and Percent of Weight (Volume) Undissolved as a Function of Time-Length for a Particle-Size Distribution with Geometric Mean $6(\log \mu = 0.77815)$ and Standard Deviation $\delta = 0.1852$.

Time (min.)	—Before Critical Time-Lengt—		—After Critical Time-Lengt—	
	Number of Particles	Percent of Weight Undissolved	Time (min.)	Number of Particles
0	24,000	100	100	24,000
1	24,000	86.21	116	17,800
3	24,000	72.41	128	9,400
5	24,000	65.52	140	7,280
10	24,000	52.22	150	5,220
20	24,000	36.95	162	2,400
30	24,000	29.06	171	870
40	24,000	23.15	180	600
60	24,000	13.30	190	280
80	24,000	5.42	196	0
90	24,000	1.97		

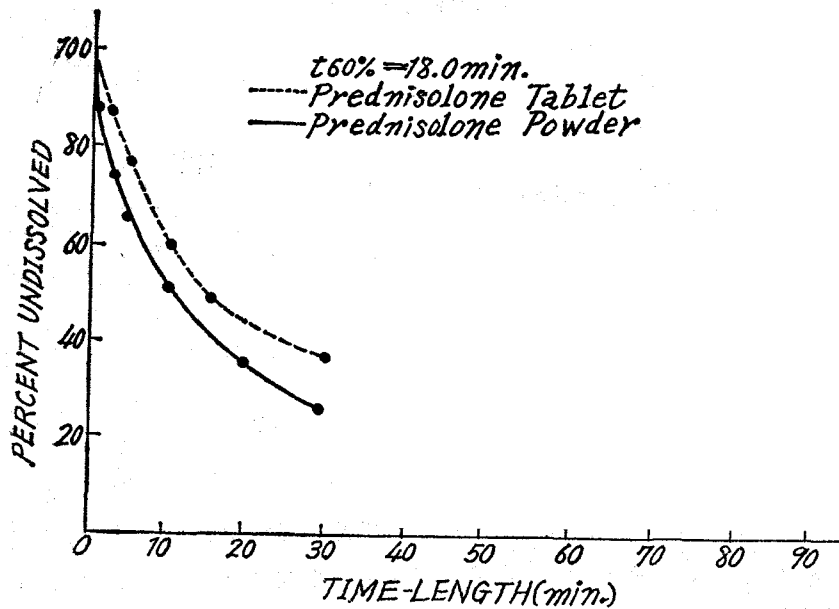


Fig. 1 Amount undissolved as a function of time-length in the period prior to the critical time-length. The geometric mean is 6μ and the standard deviation of the log-normal distribution is $\delta = 0.1852$.

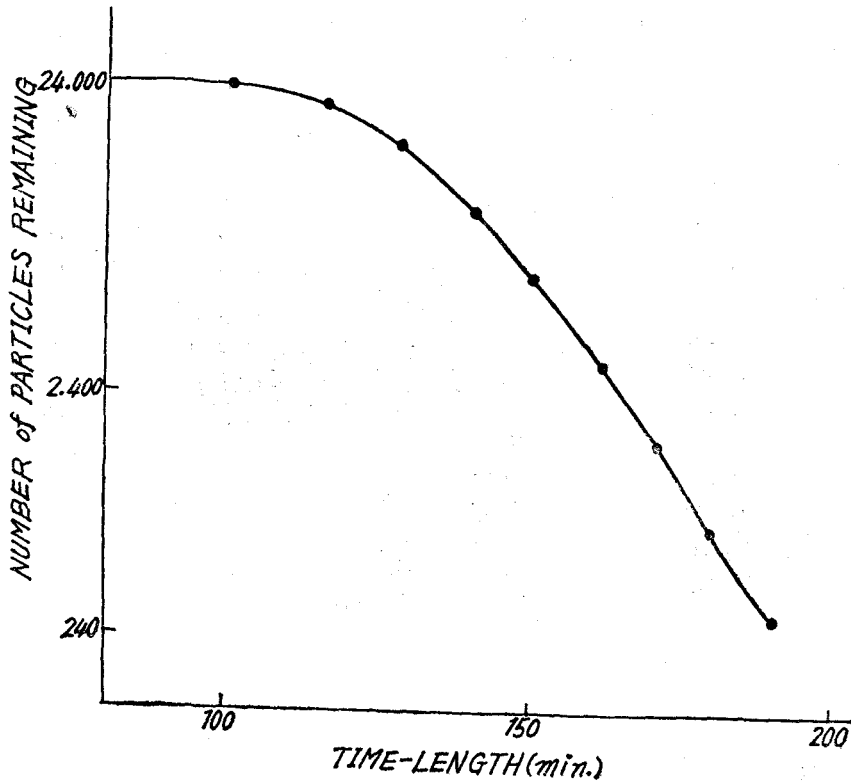


Fig. 2 Number of particles as a function of time-length beyond the critical time-length. Data from Table 1.

2. Prednisolone錠劑의 物理恒數 및 溶出速度

本實驗에 使用한 prednisolone錠劑는 國內生産의 것 14種으로서 組成, 製法 및 物理恒數를 表示하면 Table 2와 같다.

主藥의 含量은 모두 prednisolone 5mg을 含有하고 있고 錠劑의 製造方法은 主로 濕式法을 利用하고 있으며 이중 1製品은 乾式法에 依한 直打法으로 한 것이다.

1) 錠劑의 崩解度와 溶出速度와의 關係

prednisolone錠劑의 t60% 溶出速度와 崩解度와의 關係는 Table. 2 및 Fig. 4와 같다.

本實驗에 使用한 14種의 製品中 11種이 모두 崩解度가 5分 以內 t60%의 時間이 10分 以內에 있음을 알 수 있고, 特히 2種의 錠劑는 錠劑의 崩解度 基準인 30分 以內에 있으나 溶出速度는 U. S. P. XVIII 基準인 20分을 超過코 있어 製造方法 및 製造原料에 問題點이 있음을 보여주고 있다.

濕式 및 乾式法에 있어서 溶出速度에 決定的인 役割을 미치는 因子는 本製品中 乾式法에

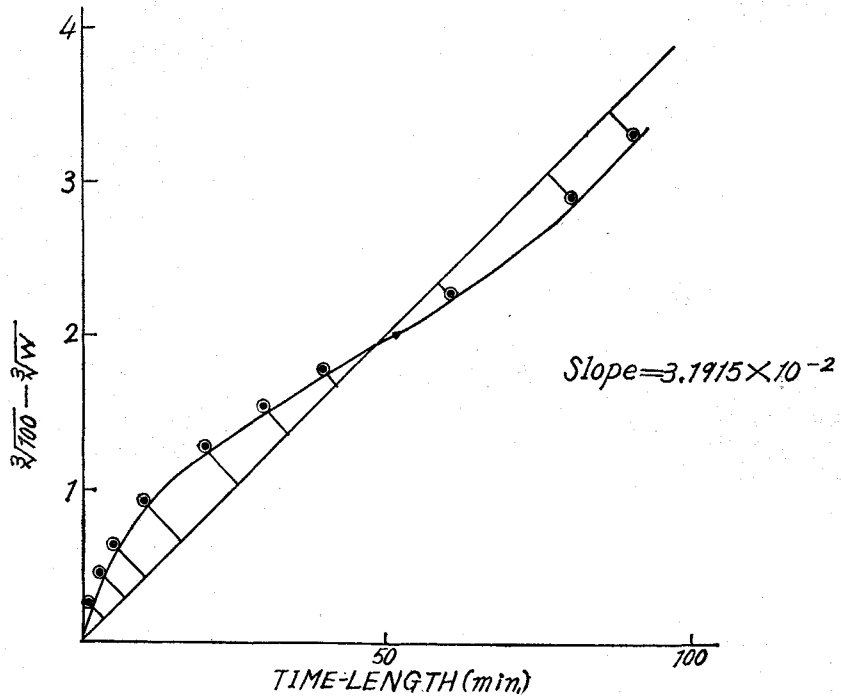


Fig. 3 Data from Table 1 expressed in the form of Cube root relations. The initial amount is set at 100, W denotes percent undissolved

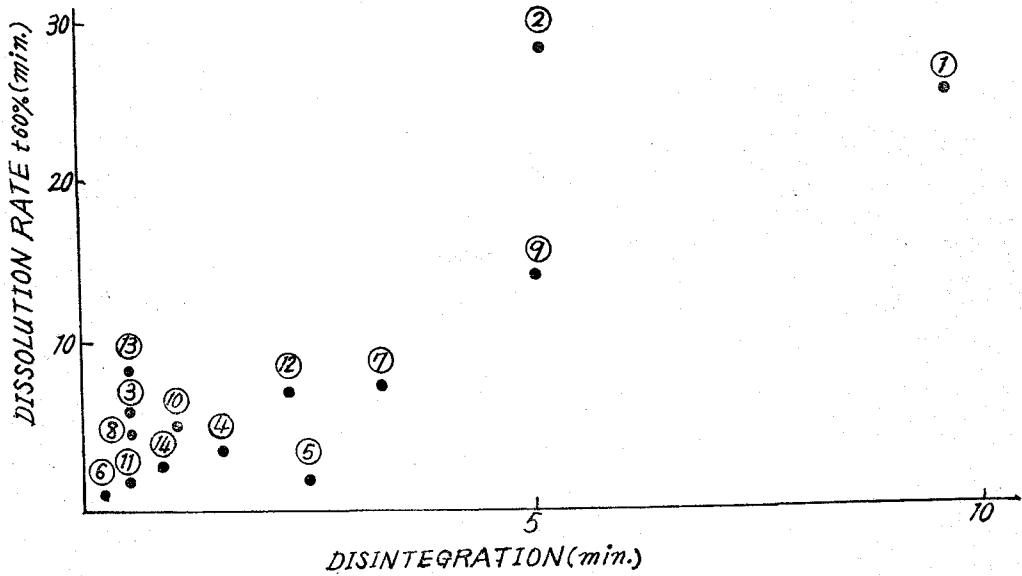


Fig. 4 Relationship between disintegration time and dissolution rate of prednisolone tablets

Table 2 The Constituents of the Prednisolone Tablets and their Physical Constants.

Sample No.	Constituents Prednisolone 5mg/1 Tab/mg	Preparation Method	t60% Dissolution rate(min.)	Disintegration (min.)	Hardness (kg/cm ²)	Friability (%)
1	Lactose 62.0 Mg Stearic acid 2.0 Corn Starch 30.0 Talc 1.0	wet	26.285	10.00	2.72	0.5107
2	Corn Starch 42 Mg Stearate 2.0 Food Color red 0.03 Lactose 100	wet	28.933	5.00	2.10	1.6323
3	Corn Starch 1.5 Mg Silicate 15 CaH ₂ PO ₄ 94 Lactose 1.5 Mg Stearic acid 3	dry	5.853	0.67	8.01	0.2066
4	Starch 50 Food Colored q.s Lactose 170	wet	3.638	1.50	8.96	0.1745
5	Rice Starch 16.0 Lactose 139.0 Potato Starch 22.0 Gelatin 2.0 Mg Stearate 3.0	wet	1.997	2.50	3.13	0.5629
6	Lactose or Starch 295.0 Food color red 10 ⁻⁶	wet	1.263	0.52	3.60	0.9237
7	Lactose 245.0	wet	7.796	3.33	4.02	0.7076
8	Lactose 127.0 Talc 1.5 Starch 5.0 Mg Stearic acid 1.5	wet	4.114	0.72	6.55	0.2833
9	Lactose 165~170 Stearic acid Starch 2.0 .8~2.0	wet	16.857	5.00	3.45	0.8767
10	Corn Starch 56 Chlordial silicon Lactose 55 dioxide 3.0 Stearic acid 1.0	wet	4.742	1.17	4.33	0.3065
11	Lactose 80.0 Starch 45.0	wet	1.996	0.67	3.27	0.4166
12	Lactose 102.0 Stearic acid 3.5 Starch 19.5	wet	7.00	2.25	5.87	0.5339
13	Lactose 85 CaPHO ₄ 32.9 Starch 0.9 CMC 5.0 Mg Stearic acid 1.2	wet	8.625	0.60	4.32	2.2000
14	Lactose 36.0 Talc 6.0 Corn Starch 71.53 Gelatin 1.5	wet	2.431	0.97	1.31	6.0000

依한 것이 1種이므로 단정하기는 어려우나 乾式法에 依한 것이 崩解度面이나 溶出速度에 있어서 比較的 優秀함을 나타내었다.

2) 錠劑의 硬度和 溶出速度와의 關係

錠劑의 硬度和 溶出速度와의 關係는 Table 2 및 Fig. 5에 圖示한 바와 같다.

本 實驗에서 錠劑의 硬度和 溶出速度와는 直接的인 相關性을 認定할 수는 없고 錠劑의 硬度 9kg/cm²의 範圍內에서 t60%는 10分을 超過하지 않으며 3種의 製品은 硬度가 5kg 以內에 있으나 t60%는 다른 製品에 比해서 懸低하게 떨어짐을 보여주고 있다.

3) 錠劑의 磨損度和 溶出速度의 關係

錠劑의 磨損度和 溶出速度와의 關係는 Table 2 및 Fig. 6에서 圖示한 바와 같다.

錠劑의 磨損度和 溶出速度 關係는 錠劑의 磨損度 0.8% 以內(磨損度로서 適合한 範圍)에

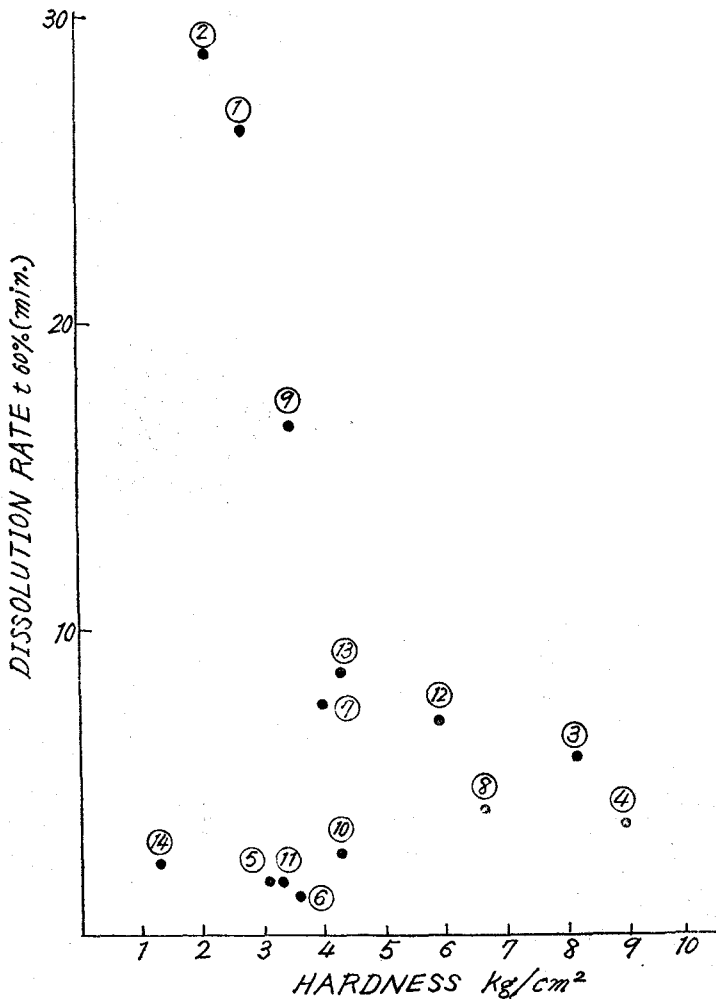


Fig. 5 Relationship between hardness and dissolution rate of prednisolone tablets.

서 t60%는 10분을 超過하지 않는 것이 大部分이며 相關關係는 거의 認定할 수 없었다.

4) 經時變化에 依한 錠劑의 溶出速度

經時變化에 따른 錠劑의 溶出速度를 調査한 結果는 Table 3과 같으며 이를 圖示하면 Fig. 7과 같다.

U.S.P. 規定 t60%에 있어서의 濃度는 $8.32 \times 10^{-3} \text{ mol/l}$ 로서 Table 3에서 보는 바와 같이 U.S.P. XVIII 規定에 不合格인 것은 錠劑 1番, 2番 뿐이며 其他는 모두 合格品으로서 t60% 溶出速度가 平均 4.3分이었다.

Table 3 The Dissolution Rate of Prednisolone Tablets.

Time (min)	Sample No.			Concentration(mol. $\times 10^3$)										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	0.682	2.12	5.058	2.186	4.128	7.585	0.547	2.256	0.878	1.229	4.716	0.333	6.572	5.194
3	1.981	3.007	6.628	7.516	9.907	11.888	2.391	7.790	2.938	5.465	9.430	5.124	7.249	9.566
5	3.060	3.485	7.926	10.046	10.046	12.914	4.578	8.747	4.578	8.747	10.523	7.450	7.926	10.659
10	5.604	4.578	10.251	10.864	10.387	13.120	11.275	10.182	6.356	10.318	10.934	9.635	8.473	12.027
20	7.335	5.492	10.798	11.549	10.659	13.597	11.480	11.069	9.225	10.864	11.003	12.643	9.976	13.189
30	8.670	7.902	11.069	12.437	—	—	—	—	10.251	10.934	—	—	11.275	13.530
t60% (min)	26.285	28.933	5.853	3.638	1.997	1.263	7.796	4.114	16.857	4.724	1.996	7.000	8.625	2.431

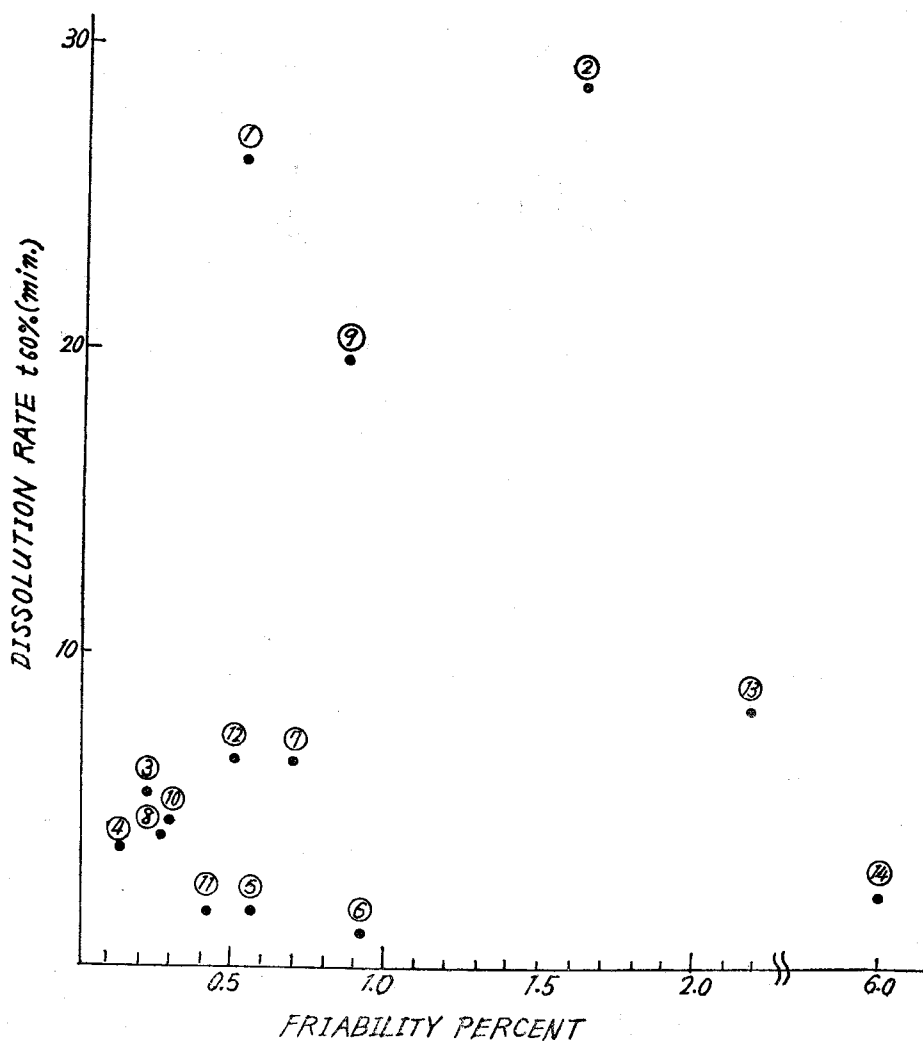


Fig. 6 Relationship between friability and dissolution rate of prednisolone tablets.

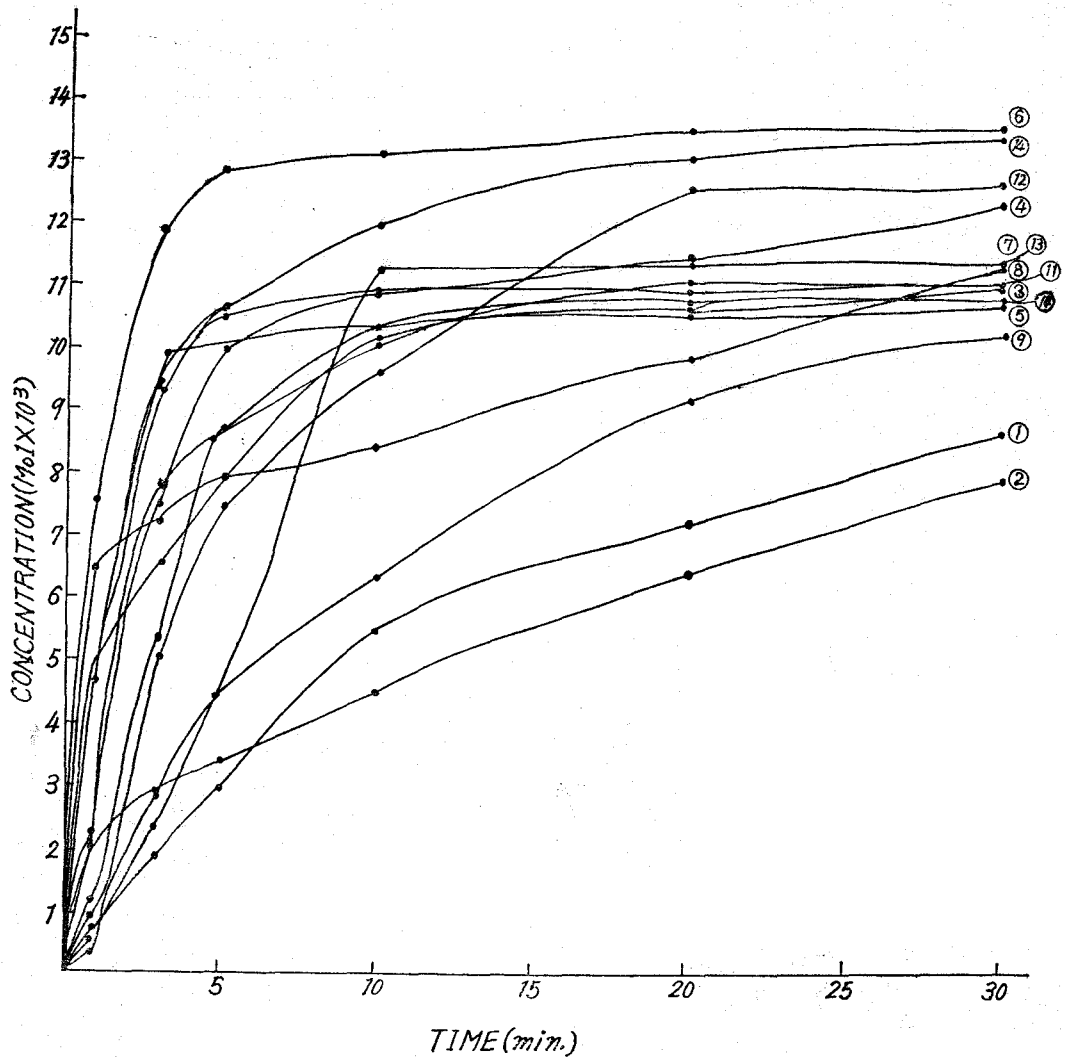


Fig. 7 Dissolution rate of prednisolone tablets

結 論

Prednisolone 粉末 및 錠劑의 溶出速度에 對하여 粉末의 particle size, particle number 와 錠劑의 崩解度, 硬度, 磨損度 등의 物理恒數를 測定하여 그 相互 相關關係를 比較檢討한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) Prednisolone 粉末의 溶出速度는 cube root rule에 依하였으며 기울기 (α)는 3.1915

$\times 10^{-2}$ 이었다.

2) 本實驗에 使用한 14種의 prednisolone 錠劑中 2種은 U.S.P. XVIII prednisolone dissolution rate 試驗規定(t60% 20分 以內)에 不適하였으며 其他 錠劑의 t60%는 平均 4.3 分으로서 모두 良好하였다.

3) Prednisolone 錠劑의 崩解度, 硬度, 磨損度와 溶出速度는 比例的인 相關性은 發見할 수 없었으나 崩解度는 溶出速度에 큰 影響을 미침을 알 수 있다.

文 獻

- 1) A. Noyes. and W. Whitney: *J. Am. Chem. Soc.*, 19, 930. (1897)
- 2) A. W. Hixon and J. H. Crowell: *Ind. Eng. Chem.*, 23, 923. (1931)
- 3) D. E. Wurster and P. W. Taylor: *J. Pharm. Sci.*, 54, 670. (1965)
- 4) G. Levy and J. A. Procknal: *J. Pharm. Sci.*, 53, 656. (1964)
- 5) W. I. Higuchi: E. L. Rowe and E. N. Hiestand: *J. Pharm. Sci.*, 52, 162. (1963)
- 6) J. T. Carstensen and M. N. Musa: *J. Pharm. Sci.*, 61, 223. (1972)
- 7) E. G. E. Shafer. E. G. Wollish. C. E. Engel: *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 45, 114. (1956)
- 8) 中垣正幸, 有田隆一: 製劑物理化學 130. (1968)
- 9) 野上壽, 津田茶介: 醫藥品開發基礎講座 16. 製劑設計法上 94~98. (1971)