

醫藥品の 品質評價에 關한 研究 (第 2 報)

프레드니솔론 錠劑의 溶出에 關한 研究

金 炯 局 · 金 在 百

圓光大學校 藥學大學

Quality Evaluation of Pharmaceutical Preparations(II) Dissolution of Prednisolone Tablets

Hyung Kook Kim and Jae Baek Kim

The dissolution profiles of the seven branded prednisolone tablets were determined by means of available compendium. Those tablets were stored at 40°, 50° and 60° C for 15, 30 and 60 days respectively. Under the stress conditions, the dissolution efficiency showed significant changes.

It is considered that the determination of shelf life of drug from these aging effects is possible because the dissolution data followed a logarithmic distribution.

There were no substantial differences of dissolution between two prednisolone formulations with different particle size not larger than 100 μ m. The effect of two starches (corn and potato) on the rate of dissolution of prednisolone from dosage form was also investigated.

All marketed tablets met the requirement of the established compendium.

一般的으로 어떤 醫藥品이 開發되어 一定劑形으로 市販하게 되면 그 때부터 同 製品의 品質에 對한 評價는 그 製品의 規格(公定書 또는 其他 品質管理規格書)에 依存하는 것이 通例이다. 그러나 그 規格은 醫藥品이 使用 되는 동안 發生되는 여러 가지 問題點들에 의해 檢討되고 改訂되며 再設定된다¹⁾. 錠劑, 캡슐劑 등에 대한 含量均一性試驗, 溶出試驗은 그 한 예이다.

錠劑나 丸劑와 같은 經口用劑가 人體에 투여되었을 때 작은 粒子로 崩해되지 않으면 體內에 효율적으로 吸收되지 않는다고 인식한 것은 30餘年前 일로서²⁾ 藥典 등 公定서에 崩해시험이 그동안 採擇되어 왔으나 현재에는 이 崩해시험을 溶출시험으로 代치하는 경향이 증가되

고 있다.

溶出試驗은 製劑의 生體利用率에 영향을 주는 製劑設計上의 여러가지 변동 요인을 調節하기 위한 有用한 基準이 되며 또한 手段이 되기도 한다^{5,6)}.

프레드니솔론錠劑는 大韓藥典 제4 개정⁷⁾에 수재되어 있으며 제3 개정 때와는 달리 定量法과 함께 含量均一性試驗을 追加 적용하고 있고 또 봉해시험 대신 溶出試驗을 적용하고 있다.

著者 등은 프레드니솔론錠에 대하여 高速液體크로마토그래프法을 적용하여 간편하고, 신속하며, 정확성과 정밀성이 있는 定量法과 含量均一性試驗法을 確立하여 報告한 바 있으며⁸⁾ 本報告에서는 製造番號 및 製品마다의 溶出率과 賦形劑, 硬度, 粒子度, 經時 등에 따른 溶出率의 변화 등을 比較 實驗하여 shelf life를 推定하는 등 品質評價에 대한 약간의 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

實 驗 方 法

材料—1錠當 5mg 프레드니솔론 含有 市販錠劑 및 標本錠劑, 프레드니솔론 標準品(USP)

機器—automatic dissolution apparatus (Beckman Du-8 UV-visible spectrophotometer, variable speed peristaltic pump, dissolution unit with 6 holes, regulated bath circulator) life tester (Freund Co.), tablets hardness tester (Schleunizer 2E)

溶出試驗—大韓藥典 프레드니솔론錠의 溶出試驗法에 따라 자동기록용출시험장치로 측정하였다. 經時에 따른 溶出試驗은 同一 製造番號 檢體 25錠씩을 各各 量량병(50ml)에 넣고 마개를 한 다음 40°, 50°, 및 60°의 life tester에 넣고 15日, 30日 및 60日間 放置한 다음 5錠씩을 꺼내어 試驗하여 定量하였다(RH 67%).

結 果 및 考 察

市販되고 있는 7個會社 製品에 대한 용출프로필은 Figure 1과 같다. 6錠씩을 가지고 實驗한 값의 平均値를 利用하여 作成한 것이다.

製品 C, D 및 E는 製品 A, B, F 및 G와는 상당히 다른 용출거동을 보여주고 있다.

물론 7個製品 모두가 藥典에서 규정하고 있는 20분간의 용출율 70%를 훨씬 상회하여(Table I) 모두 적합하지만 그 용출프로필로 보아 bioavailability에도 영향이 있을 것으로 思料되며, 또한 20분대 5% 點에서 유의적으로 製品間의 차이를 인정할 수 있었다.

Table I에서 보는 바와 같이 藥典에서 規定하고 있는 20분에서의 용출율은 최저 81.4%에서 최고 105.6%까지의 分布를 보이고 있는 反面 5분의 경우 최저 23.0%에서 최고 94.4%, 10분의 경우, 최저 49.4%에서 최고 105.6%까지의 다양한 편차를 보여주어 20분까지의 용출의 同等性이 크게 問題가 된다.

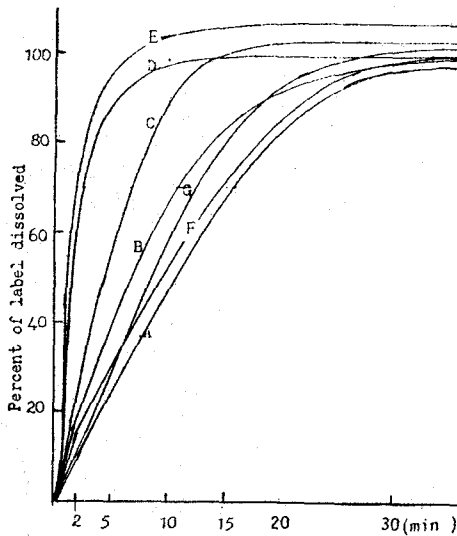


Figure 1—Dissolution profiles of 7 branded prednisolone tablets.

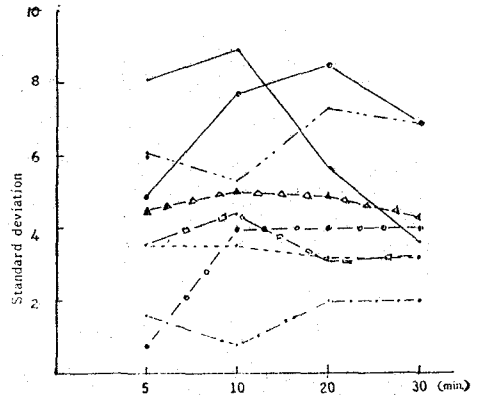


Figure 2—Comparison of standard deviation of dissolution rate at various times.

Key : —○—, A; —, B; ---, C;
 D; ○—○—○, E;
 -·-·-·, F; —□—, G;
 —△—, mean;

Table I—Dissolution Rate of 5mg Prednisolone Tablets (%)

Products	Time (min)			
	5	10	20	30
A	23.0±4.9*	49.4±7.7	81.8±8.5	96.5±6.9
B	41.0±8.1	68.6±8.9	89.8±5.7	97.0±3.6
C	58.6±1.6	90.2±0.8	100.2±2.0	100.2±2.0
D	87.8±3.6	98.6±3.6	98.8±3.2	98.8±3.2
E	94.4±0.8	105.6±4.0	105.6±4.0	105.6±4.0
F	29.0±6.1	56.6±5.3	81.4±7.3	98.9±6.9
G	27.4±6.5	59.6±4.4	91.6±3.6	101.4±3.2
	\bar{X} 51.6±4.5	75.5±5.0	92.7±4.9	99.8±4.3

* mean±S. D.

한편 Fig.2에서 보는 바와 같이 製品間의 편차도 問題이지만 동일 製造番號內에서도 상당한 크기의 편차를 볼 수 있다. Fig.2는 동일제품의 6錠間의 표준편차를 나타낸 것이다.

Fig.3은 同一製造番號內의 錠劑間의 용출프로필을 比較한 것이다. 이것은 용출율이 우수하고 동일 제조번호 내에서 편차가 가장 적은 제품 D에 대하여 5錠씩 3回 實驗한 것이다. 이들 3種의 용출프로필 사이에는 3點(5분, 10분, 20분)에서 유의적 차이가 없었다.

따라서 錠劑사이의 용출특성은 아주 均一하여 바람직한 製品이라고 思料된다.

Fig.4는 約 3個月 간격으로 製造된 같은 會社의 3個 製造番號에서 各各 5錠씩 취하여 實驗

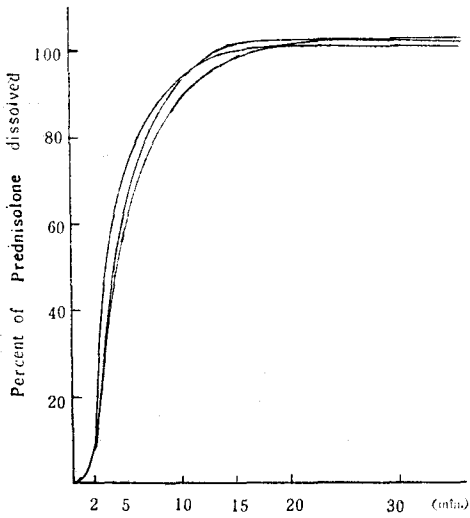


Figure 3—Three dissolution profiles of prednisolone tablet within same lot.

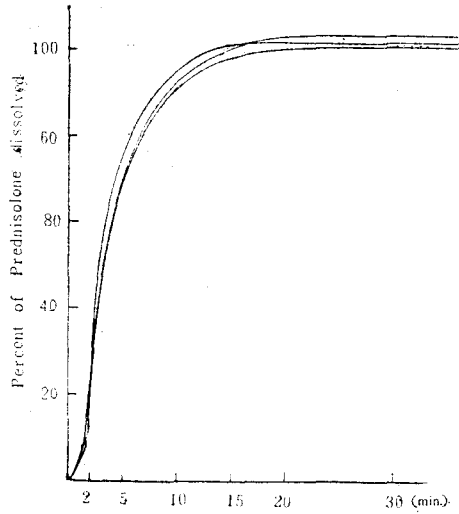


Figure 4—Dissolution profiles of prednisolone tablet 3 lots.

한 용출프로필로 5분대에서의 용출율차이를 除外하고는 유의적 차이가 없어 均一性있는 製品임을 알 수 있다. 이것은 錠劑間은 물론 製品番號間에도 均一性있는 製品을 生産해 낼 수 있음을 立證해 주는 것이다.

經時 및 溫度에 따른 溶出率—Fig.5,6 및 7은 40°C,50°C 및 60°C에서 각각 15日, 30日 및 60日間 저장한 檢體 5錠씩에 대한 용출프로필을 나타낸 것이다.

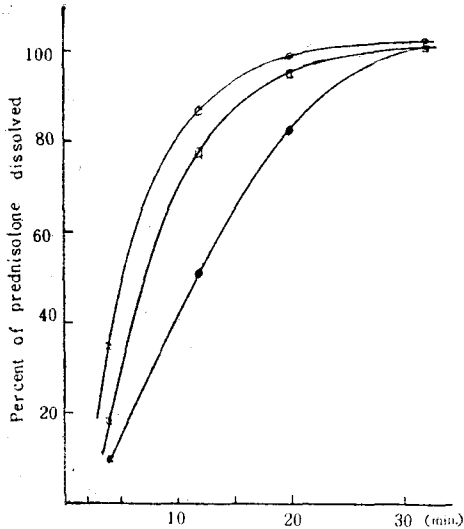


Figure 5—Dissolution profile of prednisolone tablets stored at 40°C
Key: ○, 15days; □, 30days; △, 60days

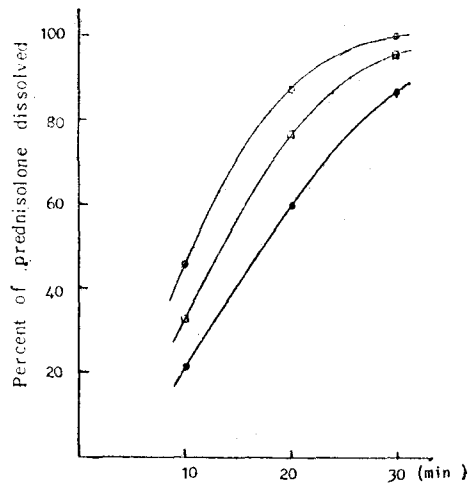


Figure 6—Dissolution profile of prednisolone tablets stored at 50°C
Key: ○, 15days; □, 30days; △, 60days

그림에서 보는 바와 같이 時間 및 저장온도에 따라서 용출율에 상당한 차이를 보이고 있다. Table II는 제품 D에 대하여 各 溫度 및 時間에 따라 20분간의 용출율을 나타낸 것으로 40° 60日間에 18%, 50° 60日間에 40%, 그리고 60° 60日間에는 65%까지의 용출율저하를 보여주고 있다.

이 結果는 프레드니솔론錠劑에 대하여 30°C, 92%RH에서 용출변화를 검토한 金 등¹⁰⁾과는 다소 차이가 있지만 고온에서 저장되는 경우 또 저장 日數가 길어지는 경우 용출율이 저하된다는 事實은 서로 一致한다.

또 藥物의 種類는 다르지만 저장조건과 용출특성을 검토한 Horhota 등¹¹⁾과 一致되는 점이 있다.

이상과 같은 結果로 보아 저장온도 및 日數에 따라 藥物의 溶出率이 저하되므로 藥品의 保管에 특별한 注意가 必要하다. 특히 용출시험을 규정한 藥品의 경우 그러하다. 그 예로 40°C에서 60日까지만 해도 藥典規定에는 적합하지만(Fig. 5) 50°C가 되면 60日 經과후 20분 내에

Table II—Dissolution Rate(%) for 20 Minutes of Prednisolone Tablets Stored under Different Stress Conditions

Time(days)	Temperature °C		
	40	50	60
0	100	100	100
15	97	87	74
30	96	76	63
60	82	60	35

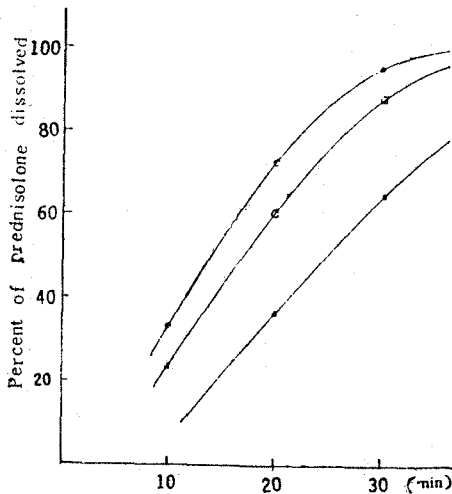


Figure 7—Dissolution profile of prednisolone tablets stored at 60°C
Key: ○, 15days; □, 30days; △, 60days

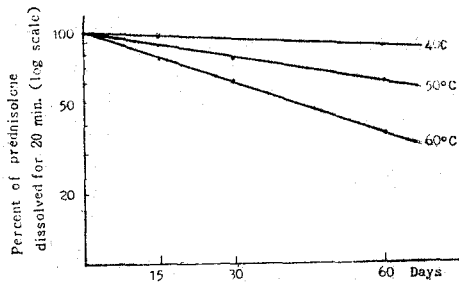


Figure 8—Dissolution of prednisolone under three different storage conditions

서의 용출율이 60%가 되어 부적합이 되며 60°C에서 30日, 60日이 각각 경과하면 63% 및 35%가 되어 모두 부적합이 된다(Table II).

溶出率의 經時變化 등이 심한 醫藥品에 대하여 그 저장기간을 推定하여 有効期間을 設定, 저장 또는 유통과정에서의 유효성, 안정성을 확보하기 위한 연구가 계속되어 왔다.^{12~18)} 劑形으로부터 藥物의 溶出率의 溫度, 經時에 의한 영향 등도 많이 檢討되어 왔지만^{19~21)} 용출율의 經時變化의 예측에 관한 報文은 없다.

各 溫度에서의 용출율의 대수치를 時間에 대하여 plot한 것이 Fig. 8과 같이 直線을 나타냄으로 經時溶出率의 變化는 first order kinetics에 따름을 알 수 있다. first order kinetics에 의하여 각 온도에서의 용출율감소속도 정수를 구하면 40°C에서 $1.44 \times 10^{-3} \text{day}^{-1}$, 50°C에서 $3.68 \times 10^{-3} \text{day}^{-1}$, 60°C에서 $7.45 \times 10^{-3} \text{day}^{-1}$ 이었으며 Arrhenius plot (Fig. 10)에 의하여 室溫에서의 용출속도정수 k를 얻는다.

$$\log K(25^\circ) = -3.439 (\text{외삽에 의한 값 약 } -3.4)$$

$$K = 3.64 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$$

이 값으로부터 30.0%(100.0%→70.0%) 저하되는데 걸리는 時間을 계산하면 980.4日이 된다. 따라서 실온에서의 저장기간은 약 3년으로 推定할 수 있다.

硬度 및 溶出効率의 比較—Table IV는 학대시험 錠劑를 가지고 硬度를 8回 測定한 것이다.

Table IV에서 보는 바와 같이 저장조건에 따른 경도의 변화는 일정한 경향을 볼 수 없으므로 硬度가 溶出에 영향을 미치는 것으로는 생각되지 않는다. 이것은 여러가지 학대조건에서 저장한 錠劑의 硬度변화는 溶出率의 변화와는 相關關係가 없다는 Horhota 등¹¹⁾과도 一致한다

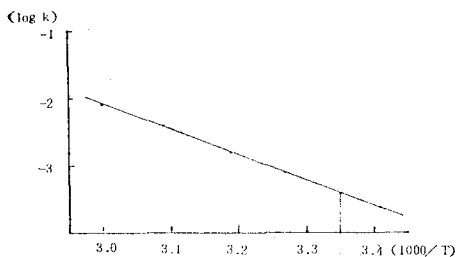


Figure 9—Arrhenius plots of log K against the reciprocal of the absolute temperature.

Table IV—Hardness(kg) of Tablets Stored under Different streas Conditions.

Storage Time (Days)	Temperature, °C		
	40	50	60
15	6.4±1.0 ^{a)}	4.3±0.2	6.3±0.6
30	7.3±0.5	6.6±0.4	7.6±0.7
60	8.0±0.8	6.5±1.0	7.8±0.4

a) Mean±SD

Table V—Formulations of Prednisolone Tablets

Ingredients	Formulations					
	I	II	III	IV	V	VI
Prednisolone	5	5	5	5	5	5
Lactose	102	102	102	102	102	102
Corn starch(dried)	19.5	19.5	19.5	0	0	0
Potato starch	0	0	0	19.5	19.5	19.5
Stearic acid	3.5	3.5	7.0	3.5	3.5	7.0
Hardness(kg)	5.9	7.2	7.0	6.4	10.5	8.0
Thickness(mm)	2.6	2.6	—	2.8	2.6	—

unit; mg

賦形劑 種類 및 打錠條件에 따른 溶出率—Table V는 전분의 種類, 정제의 硬度 등에 따른 溶出效果를 檢討하기 위한 널리 쓰이는 처방의 試製品 6種(습식法)에 대한 실험자료이며 Fig. 10은 이들 6種의 試製品을 가지고 용출시험법에 따라 作成한 용출프로필이다. 그림에서 보는 바와 같이 試製品 I, II 및 III은 아주 높은 溶出率을 보였으며 그 프로필도 유사한 반면 IV는 그 中間이고 V 및 VI은 낮은 溶出率을 보였으며 그 프로필이 유사하다. 이것은 錠劑의 製造時 崩해제 또는 결합제로 사용되는 전분의 종류에 따라 主成分의 용출효율이 크게 달라지는 것을 보여 주는 것이다.

즉 프레드니솔론錠의 경우 감자전분 보다는 옥수수전분이 그 溶出率을 크게 하는 것을 알 수 있다. 그러나 스테아린산의 量에 의해서는 용출효과에 영향을 받는 것 같지 않다. 特記할 만한 것은 옥수수전분의 경우 경도는 용출에 크게 영향을 주지 않지만 감자전분의 경우는 크

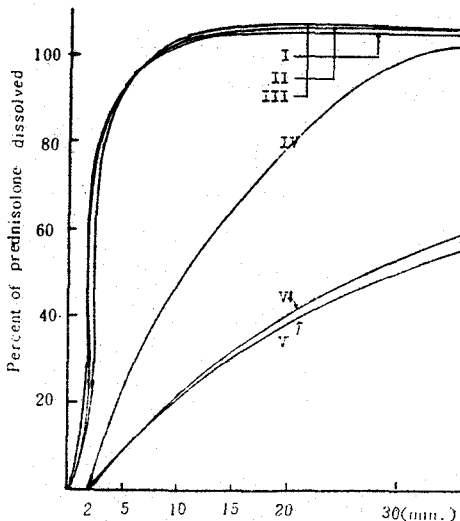


Figure 10—Comparative dissolution profiles of prednisolone from prepared tablets.

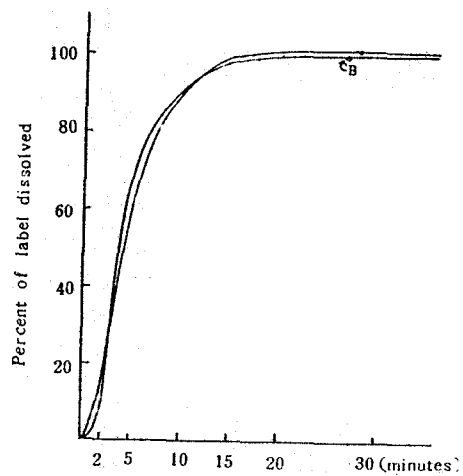


Figure 12—Dissolution profiles of two different particle size prednisolone formulations.



Figure 11—Polarized photomicrographs of two micronized prednisolone (1cm=100 μ m).

게 영향을 주는 것을 알 수 있다.

粒子度에 따른 溶出率 比較—Fig. 11은 두 種類의 프레드니솔론 원료를 SM—LUX—POL형 편광현미경을 써 확대 촬영한 것이다. 이들을 원료로 하여 같은 條件으로 만든 錠劑의 溶出率은 Fig. 12와 유사하였다.

두 원료의 粒子 크기는 모두 $100\mu\text{m}$ 이하이지만 A는 B에 比하여 현저하게 작음에도 불구하고 溶出率에 차이가 없었다.

結 論

1. 프레드니솔론錠의 賦形劑로서 옥수수전분이 감자전분보다 溶出效率을 높였으며 프레드니솔론의 粒子度가 $100\mu\text{m}$ 이하인 경우에는 溶出率에 크게 차이가 없었다.
2. 溫度 및 經時에 따라 프레드니솔론錠의 溶出率은 현저하게 변화하였으며 硬度에는 변화가 없었다.
3. 國內 市販 프레드니솔론錠은 제품마다 그 溶출율은 상이하였으나 모두 藥典規定을 상회하였다.

文 獻

- 1) 日本藥事法, 藥劑師法 手引, 267 (1981)
- 2) The United States Pharmacopoeia 20th ed., XXXV (1980)
- 3) William A., Hanson, Hand Book of Dissolution Testing, Pharmaceutical Technology, 2~3 (1982)
- 4) Wagner, J. and Pernarowski M., Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics 1st ed Hamilton (1971)
- 5) The United States Pharmacopoeia 20th ed., xxxix (1980)
- 6) 金炯局, 醫藥品の品質管理實務, 韓國메디칼인텍스社, 131~133 (1979)
- 7) 大韓藥典 第4改訂, 722~723 (1981)
- 8) 金在百 등, 藥劑學會誌, 13(2) 59~65 (1983)
- 9) 鄭英鎭, 近代統計學의 理論과 實際, 141, (1972)
- 10) 金壽億 등, 慶熙藥大論文集, 7, 67~73 (1972)
- 11) S. T. Horhota et al., *J. Pharm. Sci.*, 65, 1740~1749 (1976)
- 12) E. R. Garrett et al., *Pharm. Sci.*, 44, 515 (1955)
- 13) 洪文和 등, 國立保健研究院, 9, 363 (1972)
- 14) 沈應基 등, 國立保健院報 17, 419~433 (1980)
- 15) John J. Windheuser, The Dating of Pharmaceuticals, 125~132 (1970)
- 16) Peter J. Weiss, Stability and Expiration Dating of Drugs, FDA, 57~62 (1971)
- 17) J. J. Carstensen, Theory of Pharmaceutical Systems, Academic Press Inc. (1973)
- 18) Kenneth A. Connors, Chemical Stability of Pharmaceuticals, John Wiley and Son. Inc. 8~32, 115~119 (1979)
- 19) John P. Hunt et al., *J. Pharm. Sci.*, 70, 790~798 (1981)
- 20) D. Barrett and J. T. Fell, *J. Pharm. Sci.*, 64, 335~336 (1975)
- 21) Donald P. Page et al., *J. Pharm. Sci.*, 64, 140~146 (1979)