

直打法에 의한 Prednisolone 錠劑의 製造에  
있어서 Microfine Cellulose가 미치는  
影響에 관한 研究

玉秀貞 · 龍在益

淑明女子大學校 藥學大學

Studies on the Effect of Microfine Cellulose upon the  
Preparation of Prednisolone Tablets by Direct  
Compression Method

Su Jung Uk, Jae Ick Yong\*

(Received August 3, 1975)

In the preparation of prednisolone tablets, when microfine cellulose(Elcema<sup>(R)</sup>) was used as diluents, stability and physical characteristics of prednisolone tablets are as follows;

1. Weight of the plain Elcema<sup>(R)</sup> tablets increased by 75% of relative humidity and hardness was weakend, but the temperature (60°C) caused no change of thickness and decreased the weight and hardness.
2. In experimental tableting of prednisolone tablets, the addition of Elcema<sup>(R)</sup> caused no difficulty in direct compression method, and the shortening of the disintegration time and increase of the hardness were satisfactory.
3. Dissolution rate test exhibited the result similiar to disintegration test,
4. In the comparison test of Elcema<sup>(R)</sup> and Avicel<sup>(R)</sup> as adjuvants the physical constants of prednisolone tablets showed nearly a similar tendency.

Dept. of Pharmacy, Sookmyung Women's University.

## 緒 論

現在錠劑製造는 모두壓縮하여成型하는壓縮法에依하여行해지고 있으며原料의處理方法如何에 따라間接打錠法(顆粒法)과直接打錠法(直打法)으로區分하고 있다. 直打法은直接打錠用錠劑機 및 從來의錠劑機를使用하여直接打錠할 수 있는賦形劑, 結合劑等이開發됨으로서顆粒을製造하지 않고原料粉末을 그대로打錠原料로서使用하는 것으로醫藥品의安定性維持, 製造施設의單純化 및 製造工程이簡單하고迅速하여時間적으로短縮되며損失이 적고經濟的인利點이 있어近來는 이方法이 많이採擇되고 있는實情이다.<sup>1-3)</sup> 錠劑의打錠에 있어서添加劑의種類나性質에 따라서溶出速度 崩解度 硬度等に 미치는影響이 크다는 것은周知의事實이다. 近來醫藥品添加物로 많이使用되고 있는 Avicel<sup>(R)</sup><sup>4)</sup> (microcrystalline cellulose)은  $\alpha$ -cellulose(pulp)를鑛酸으로部分的으로解重合하여精製한 것으로서白色~灰白色의結晶性粉末이고流動性を 갖고 있으며, 結合劑 및 滑澤劑의效果를主目的으로顆粒打錠 및 直接打錠用錠劑에使用되고 있다. Avicel<sup>(R)</sup>은速崩解作用은 없으나 HPS(hydroxypropyl cellulose)등과組合하면良好한崩解性を附與한다. 또한速崩解劑 ECG-505, NS-300等에 대한均一崩解補助劑로서不可缺의要素를 갖고 있다.<sup>5)</sup> 水間等은 Avicel, 澱粉, CMC(carboxymethyl cellulose), gelatine, PVA(Polyvinyl-alcohol)과 같은結合劑別의顆粒錠劑의物性에關한報告에서結合劑無添加의錠劑에 있어서 보면賦形劑로 옥수수澱粉 8, 乳糖 2의比率로使用한錠劑는硬度가 가장 낮고 특히硬度가 가장 낮고 특히摩損度가 대단히 높다. 여기에 Avicel을 20%添加하면硬度, 崩解度, 摩損度全部에 대하여滿足할만한特性을 갖인錠劑를 얻을 수 있다 하였다.<sup>6)</sup> Reier等<sup>7)</sup>은溫度의增加는 Avicel錠(plain microcrystalline cellulose)을軟하게 하고 또한 부풀게 하는原因이 되고 이變化는永久的이 아니고濕度條件이除去되면消滅된다고報告하였다.

Muhamada錠<sup>8)</sup>等은 Avicel處方의錠劑의直打法에 있어서의濃度 및 加熱이 미치는影響에關한報告에서錠劑室에서露出되었던 Avicel을 3 加熱한 다음直打法에使用하면完成된錠劑의重量 및 硬度를增加시켰고滑澤劑로서 Mg-stearate를使用한 것은錠劑의重量을增加시켰으나硬度는減少시켰다. 加熱한 Avicel에 Mg-stearate를混合打錠한 것은錠劑의重量은滑澤劑만 포함했을 때보다平均적으로增加하였으나錠劑의硬度는 아주 낮아不適當한水準이라고報告하였다. 한편 Henderson<sup>9)</sup>等은 lactose 및 dextrose(PAF 2011)와 같은直打法에優秀한 새로운錠劑를報告하였고, Batuuylos<sup>10)</sup>는無水乳糖을直打法에서賦形劑로使用調査한結果濃度上昇, 高濃度, 直射光線에 대하여 아무 영향을 받지 않음을報告한바 있다.

著者는 prednisolone錠劑製造에 있어서 micro cellulose(Elcema<sup>(R)</sup>)가 미치는影響을 研求코자 Elcema를使用하여 prednisolone錠劑를直打法에 의하여製造하고生體內利用

効率과 直接的인 關聯性이 있다고 原料되는 溶出速度試驗과 硬度, 溫度의 影響에 따라 錠劑의 重量, 硬度, 두께의 變換을 調査해서 microfine cellulose의 錠劑賦形劑로서의 價値性과 microfine cellulose와 類似한 化學構造를 가진 Avicel과의 相關關係를 比較檢討한 結果를 報告코자 한다.

## 實 驗

### 實驗材料

Prednisolone powder(J. P. VIII)  
 Elcema® P-100(microfine cellulose)(Deggusa)  
 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (K. P. II)  
 Lactose (K. P. II)  
 Magnesium stearate(K. P. II)  
 Avicel® (microcrystalline cellulose)(N. F. XIV)

### 機具 및 機器

Tablet machine(Erweka)  
 Beckman DU-2 spectrophotometer  
 Hardness tester(Monsanto)  
 Dissolution tester(N. F. XIV type. Erweka)  
 Disintegration tester(K. P. II type)  
 Life tester(Freund Co.)  
 Metter balance  
 Dial Caliper

實驗錠劑의 打錠—Elcema錠劑의 打錠—滑劑없이 Elcema 만으로써 6m/m die-punch로서 錠劑의 두께를 一定하게 하고 硬度를 달리한 4群의 實驗錠劑를 打錠하였다.  
 Prednisolone錠劑의 打錠—Table I과 같은 處方으로 6m/m die-punch로서 두께, 무게를 一定하게 하여 打錠하였다.

**Table I.** Experimental Formula for Prednisolone Tablets

Rx No.	1	2	3	4	5	6
Prednisolone	1.67%	1.67%	1.67%	1.67%	1.67%	1.67%
Lactose	47.33	44.83	42.33	37.33	37.33	37.33
Cal. sulfate 2H <sub>2</sub> O	50	50	50	50	50	50
Elcema	0	2.5	5	10	20	—
Avicel						10
Mg. stearate	1	1	1	1	1	1

\* 1 tablet contains 5 mg of prednisolone

**硬度, 重量, 두께의 測定**—硬度測定은 Monsanto hardness tester, 重量은 Mettler balance, 두께는 dialcaliper로 測定하였으며 1群의 錠劑數는 20錠으로 하여 各測定值의 平均値를 取하였다.

**崩解度測定**<sup>12)</sup>—K. P. II의 崩解度試驗法에 따라 蒸溜水를 試驗液으로 하고 37±2°에서 崩解度를 測定하였다.

**溶出速度**<sup>13)</sup>—Dissolution tester(N.F XIV type)를 使用하여 U.S.P XIX의 prednisolone錠의 溶出試驗法에 따라 medium으로 蒸溜水 500ml를 넣고 37±5°에서 disk 內에 錠劑一錠을 넣은 다음 1,00r.p.m으로 回轉시키고 綿陸 pipette을 使用하여 一定時間마다 檢液 5ml를 取하고 全體液은 檢液에 相當하는 量의 蒸溜水로 一定하게 維持시켰다. 取한 檢液을 測定波長 246mμ에서 蒸溜水를 對照液으로 하여 Beckman DU-2 spectrophotometer를 使用하여 prednisolone의 溶出量을 測定하였다.

**虛待試驗**—實驗錠劑를 溫度 60°C, 75% R.H. 條件으로 life tester 內에서 10日間 保管後에 重量, 硬度, 두께, 溶出速度를 測定하였다.

### 結果 및 考察

Microfine cellulose(Elcema)는 化學적으로 純粹한 α-cellulose로서 白色 粉末이다. 물에 녹지 않고 膨潤하지도 않는다. 묽은 酸에 녹지 않고 묽은 알카리에 膨潤하며 有機溶媒에 不溶이다. 粒子의 크기 1~100μ, 比重 약 1.5이다. 이를 使用하여 錠劑로 하였을 때의 物理化學的性質을 檢討하기 위하여 他賦形劑를 全然 添加하지 않은 狀態에서 Elcema 錠劑를 打錠하였다.

**溫度 및 濕度の 影響**—溫度 및 濕度の 影響을 觀察하고자 溫度 60°C, 相對濕度 75%의 虛待條件으로 life tester內에 10日間 貯藏시킨 다음 重量, 硬度, 두께를 測定한 結果는 Table II와 같다.

**Table II.** The Effect of Environment on Weight and Hardness of Plain Microfine Cellulose Tablets Compressed to a Constant Thickness.

Condition	Time(day)	Group No.	Hardness(kg/cm <sup>2</sup> )	Wt. (gm)	Thickness(cm)
Initial		1	12.6	0.216	0.308
		2	9.03	0.214	0.309
		3	7.7	0.201	0.307
		4	3.2	0.184	0.308
60°C	After 10day	1	9.9	0.214	0.307
		2	7.2	0.213	0.308
		3	5.6	0.199	0.309
		4	2.6	0.181	0.309
75% R.H.	After 10day	1	8.4	0.235	0.337
		2	5.5	0.227	0.345
		3	4.2	0.215	0.337
		4	2.1	0.195	0.336

**Table III.** The Effect of Progressive Changes in Conditions on Weight and Hardness of Plain Microfine Cellulose Tablets.

Time(Days)	Condition(R. H. and Temp.)	Wt. (gm)	Hardness(kg/cm <sup>2</sup> )
0	—	0.261	7.7
2	75% R.H.	0.218	6.6
4	60°C	0.201	6.9
6	Ambient Conitions*	0.209	6.5
8	60°C	0.198	7.1
10	75% R.H.	0.216	5.1
12	Ambient conditions	0.209	6.2

\* Ambient conditions are approximately low Temp. 40% realative humidity.

Table II에서 보는 바와같이 溫度의 影響으로 두께에는 無關하고 重量과 硬度가 多少低下되며 濕度의 影響으로 重量, 硬度, 두께에 큰 影響이 있음을 보여주고 있다.

重量과 硬度의 變化를 Rx. 3을 갖고 觀察한 結果는 Table III과 같다.

Table III에서 보는 바와같이 硬度는 弱화되고 重量은 약간 增加하였다. Table II의 結果를 綜合하여 考察할 때 濕度의 影響으로 水分을 吸收하여 粒子間의 結合력이 弱化되고 膨潤現象이 일어나 硬度가 弱화되고 重量과 두께는 增加되었고 溫度의 影響은 거의 없는 것 같다.

그리고 極히 微量이나마 重量의 低下는 水分의 揮發에 의한 듯하며 이것이 硬度에 주는 影響은 아주 微細하다. 그러므로 大體로 溫度의 影響이 크며 아래하 溫度條件을 除去하여

硬度和重量에는 영향을 받지 않을것 같다.

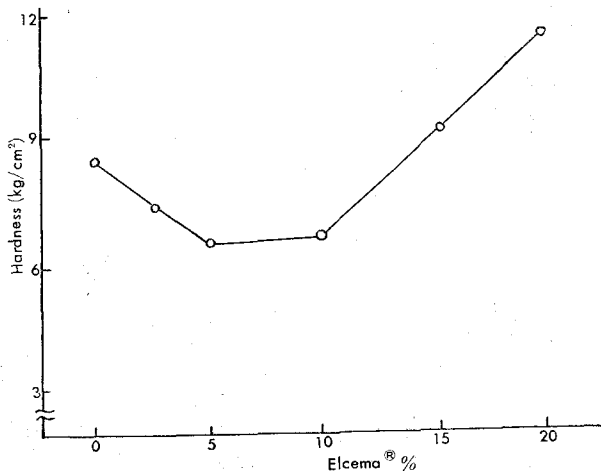
**Prednisolone 錠劑의 打錠에 있어서 Elcema의 影響 Elcema 含量에 따른 Prednisolone 錠의 硬度和 崩解時間의 變化**—Elcema의 錠劑의 賦形劑로서의 役割을 試驗하기 위해서 Table I 과 같이 Elcema의 含量에 變化를 주어 實驗用 prednisolone 錠劑를 얻었으며 Elcema의 含量을 달리한 prednisolone 錠劑에 대하여 硬度 및 崩解度를 測定한 結果는 Table IV 및 Fig. 1, Fig. 2와 같다.

**Table IV.** Properties of Experimental Prednisolone Tablets.

Rx No.	1	2	3	4	5	6
Wt. (gm)	0.288	0.288	0.285	0.285	0.284	0.285
Hardness(kg/cm <sup>2</sup> )	8.4	7.4	6.8	6.6	11.8	6.4
Thickness(cm)	0.281	0.280	0.279	0.278		0.278
Disintegration Time(sec.)	1800	195	65	23	70	53
Elcema %	0	2.5	5	10	20	10% (Avicel)

Table IV, Fig. 2에서 보는 바와같이 Fig. 2, Rx. 1, Rx. 2, Rx. 3, Rx. 4, Rx. 5를 比較할 때 Elcema가 含有되지 않은 Rx. 1은 硬度가 8.4로 비교적 높으나 崩解時間이 30分이나 걸리어 崩解가 가장 느리었다. Elcema가 20%含有된 Rx. 5는 硬度 11.8으로 가장 높고 崩解速度는 보통이었다. Rx. 4에서는 硬度가 6.6으로서 비교적 높고 崩解時間도 23秒로서 崩解時間도 빠르며 Rx. 4는 Elcema 10%를 含有하고 있는 것으로 大體로 硬度 및 崩解도가 良好하였다.

Elcema 含量에 따른 溶出速度—Table IV에 依하면 崩解時間이 Rx. 4, Rx. 5, Rx. 3, Rx. 2, Rx. 1의 順序로 빠른데 溶出速度 崩解時間과 類似한 順序를 나타내었다(Fig. 3).



**Fig. 1** The variation of hardness on various concentration of Elcema.

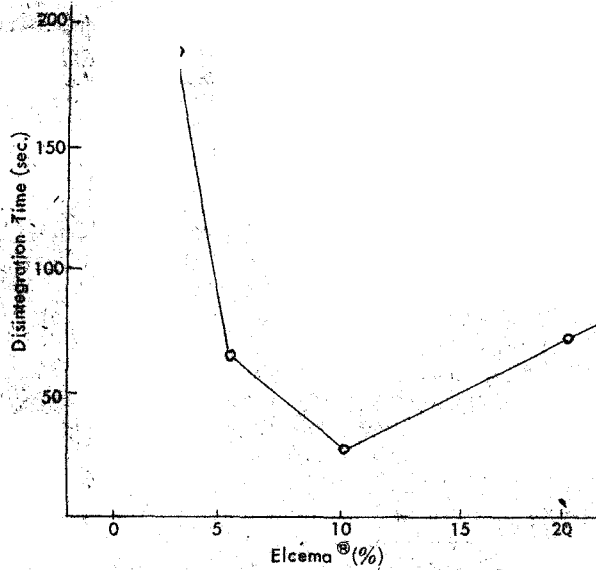


Fig. 2 The variation of disintegration time by various concentration of Elcema

또한 溶出速度는 U.S.P. XIX의 prednisolone錠의 溶出速度試驗規定( $t_{60}$ , 20分)에 모두 適合하였다. 따라서 Elcema의 添加는 溶出速度試驗에도 優秀한 效果를 나타냈으며 結果的으로 錠劑의 賦形劑로서 優秀하였다.

**Avicel과 Elcema와의 比較**—Table I와 Rx. 4에서 Elcema 10%대신 Avicel 10%를 넣어 打錠한 Rx. 6과 Rx. 4의 硬度, 崩解度 및 溶出速度를 比較한 結果는 Fig. 4와 같으며 類似한 값을 나타내고 있다.

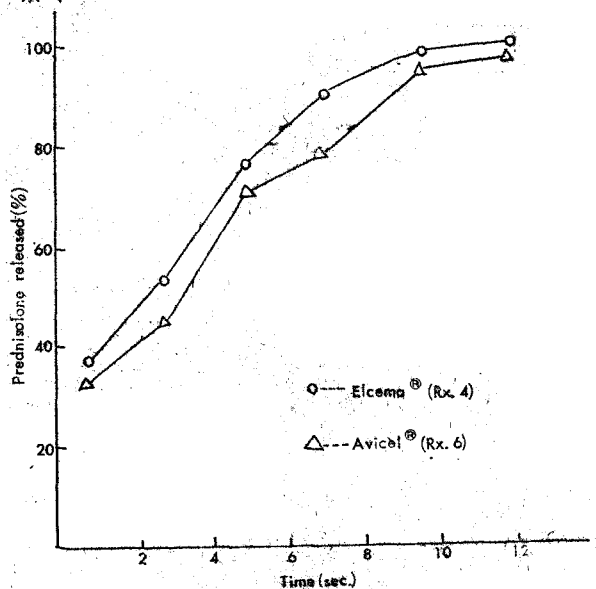


Fig. 4 The effect of Elcema and Avicel on dissolution rate of prednisolone tablet.

## 結 論

이상 實驗結果 및 考察에 依하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

Prednisolone錠劑의 製造에 있어서 Elcema(microfine cellulose)를 賦形劑로 使用했을 때 錠劑의 安全性 및 物理的 性狀은 다음과 같다.

1. Elcema錠劑는 濕度(75% R.H)에 依해서 重量과 두께가 增加되었고, 硬度는 弱化되었으며 溫度(60°C, 室溫)에 依한 變化는 두께는 거의 없고 重量과 硬度가 약간 減少하였다.
2. Prednisolone錠劑의 製造實驗에 있어서 Elcema의 添加로 打錠中の 難點이 別로 없었고 崩解時間短縮과 硬度的 增加를 同時に 滿足시킬 수 있었다.
3. 溶出速度와 崩解速度와는 類似的 相關關係를 나타내었으며 모두 USP XIX規定에 適合하였다.
4. Elcema와 Avicel과의 賦形劑로서의 比較檢討에서 prednisolone錠劑의 物理恒數는 비슷한 傾向을 나타냈다.

## 文 獻

- 1) 龍在益外, 最新藥學(文聖社發行) P. 126(1975)
- 2) 大塚林, 粉體を中心とした製劑學(慶川書店) P. 164(1970)
- 3) 醫藥品開發基礎講座Ⅳ, 製造設計法(上)(地人書館) P. 94(1972)
- 4) National Formulary XIV P. 784(1975)
- 5) 井上哲男, 醫藥品添加物(南山堂) P. 12(1972)
- 6) 水間典昭, Avicel時報, No, 23(1970)
- 7) George E. Reier, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 510(1966)
- 8) Muhammad. A. Shah, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 181(1968)
- 9) N. L. Henderson, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1336(1970)
- 10) Nicholas H. Batuyios, *Ibid.*, **55**, 727(1966)
- 11) E. Graf, I. Graf., *Mitt. Dtsch. Pharmaz. Ges.*, **38**, 165 (1968) "Cellulosepulver in der Tabletten und Dragee Fabrikation."
- 12) 大韓藥典(第二改正版文聖社發行) P. 592(1974)
- 13) National Formulary XIV. P. 893(1975)
- 14) United States Pharmacopeia XIX. P. 530(1975)