

壓出 · 球形化工程에 의한
球形顆粒製造의 諸影響因子 檢討 [第二報]
—持續性球形顆粒製造—

이강춘 · 민신흥 · 이상희 · 김용배

東亞製藥(株)

Effects of Some Factors on the Preparation of Spherical
Particles by Extrusion-Spheronization Processing (II):
Preparation of Sustained Release Matrix-Spherical Particle.

Kang Choon Lee, Shin Hong Min, ShangHi Rhee, Young Bae Kim*

(Received Feb. 7, 1975)

Extrusion-Spheronization Processing (ESP) was applied to prepare sustained release spherical particles as a form of matrix spherical particle (MSP).

dl-methylephedrine HCl (ME) was the drug chosen and several dissolution retardants and binders were selected to estimate a relatively good formulation on this purpose.

The effect of physicochemical nature, concentration, and solvents of these dissolution retardants and binders on regularity in shape of MSP and *in vitro* release rate was investigated. The effect of particle size of matrix particles was also evaluated.

It is, therefore, concluded that this ESP would be a relatively good preparation method of sustained release MSP of ME which has the sustained action of about 5 and 8 hours by formulating of ethylcellulose and ethylcellulose-paraffin as a dissolution retardant, respectively, and then ethylcellulose solution of 80% EtOH is recommended as a binder.

* Dong-A Pharm. Co., Ltd.

* 第一報. K.C. Lee, S.H. Min, S.H. Rhee, Y.B. Kim and C.W. Lee, *Yak hak Hoe Ji*, 18(4), 7(1974)

緒 論

近來 拾數年間 一回藥物投與로 長時間의 治療效果를 目的으로 하는 持續性製劑에 대한 關心度는 高潮되고 있으며 이를 위한 多様な 物理化學的 製劑設計¹⁻³⁾가 報告되고 있으며 各種의 劑形으로 實用化되고 있다.

이중 spansule⁴⁾과 같은 球形顆粒狀의 劑形은 藥劑學的 見地에서 뿐만 아니라 商品學的으로도 眞價가 評價되고 있으므로 많은 關係者들의 研究對象이 되어 왔다.

持續性球形顆粒의 製造法은 一般的으로 pan coating法⁵⁻⁶⁾이 利用되어 왔으나 最近 micro encapsulation 技術⁷⁻⁹⁾의 向上으로 multi orifice centrifugal法¹⁰⁻¹²⁾, spray congealing法¹³⁻¹⁵⁾, polymerization法¹⁶⁻¹⁷⁾ 등이 本製造에 應用되어 急速한 發展을 보았으나 이들 方法들이 갖는 工程의 特異性으로 實用化에 問題가 있어 왔다.

그러므로 著者들은 壓出·球形化工程¹⁸⁻²⁰⁾의 持續性球形顆粒製造에 應用可能性을 檢討하기 위해 dl-methyl ephedrine HCl(ME)을 主藥으로 하는 matrix spherical particle (MSP)의 製造에 있어 數種의 持續性基劑와 結合劑 및 球形顆粒度 등이 球形顆粒成形성과 *in vitro* 溶出度에 미치는 影響을 比較檢討하였다.

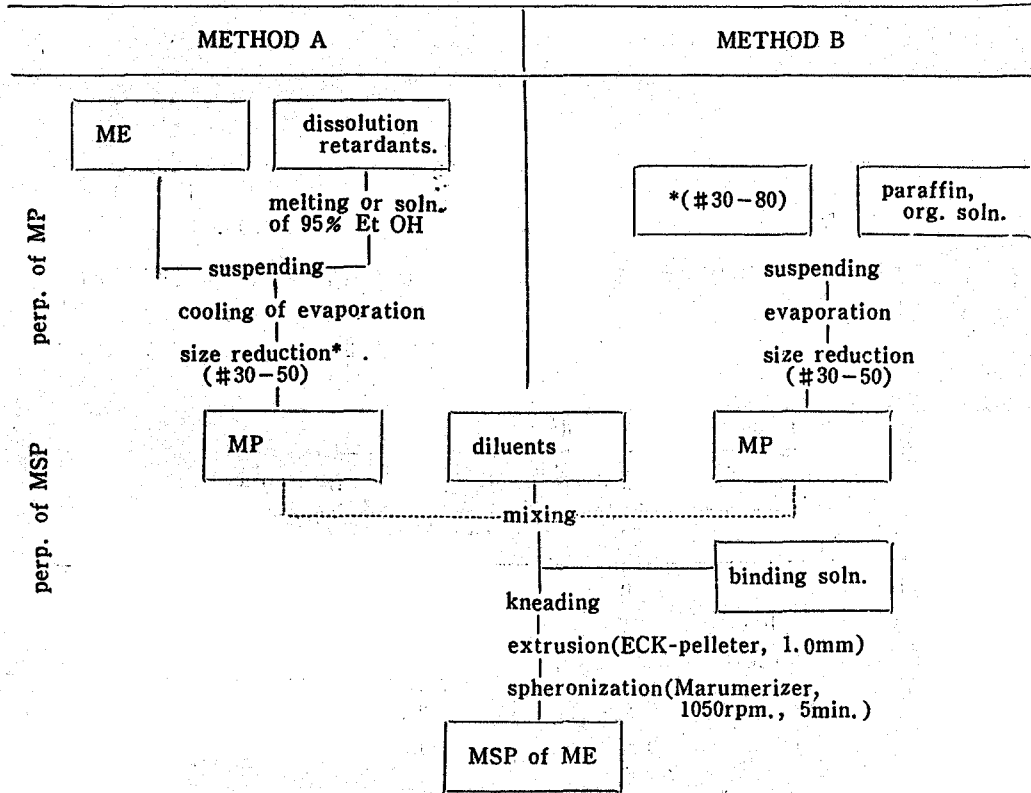
實 驗 方 法

材料—dl-methylephedrine HCl (ME, KP II, 100 mesh이하, Tanabe), ethylcellulose (EC, Wako), paraffin (mp. 56—58°, Wako), poly-vinylpyrrolidone (PVP, NF 13, Rhone Poulenc), eudragit-retard-1[®] (ER-1, Röhme Pharma), cellulose acetate phthalate (CAP, Estman Kodak), hydroxyl propyl cellulose (HPC, Nippon Soda), castor oil hydragenated (castor wax[®], Yamanouchi) lactose (KP II, 200 mesh), microcrystalline cellulose (avicel[®], NF 13, Sanyo), 其他 試藥級의 EtOH, n-hexane, trichloroethylene.

器具·機器—Erweka (all purpose type) equipment (ERWEKA), ECK-pelleter EXD-60, marumerizer Q-230 (Fuji Denki), dissolution tester (NF-USP type, ERWEKA), VIS-UV spectrophotometer (Hitachi-Perkin Elmer 309), pH meter (Coleman 39).

實驗顆粒의 處方 및 製造方法—非持續性球形顆粒: ME 50g, lactose 100g, avicel 250g을 混合하여 前報¹⁹⁾에 準하여 製造하였다.

ii) MSP: 實驗處方을 Table I, II와 같이 設定하고 各各에 대한 製造方法은 method A, B로 나누어 scheme I.에 表示했다. Method A, B 共히 matrix particle (MP) 製造 工程과 MSP 製造를 위한 壓出-球形化工程으로 나누어져 있다.



Scheme 1. Preparation methods of sustained release MSP

in vitro 溶出試驗——試驗液: NF 13 dissolution tester를 使用하여 人工胃液(JPⅧ) 500ml를 넣은후 37°±1로 調節하고 ME 40-50mg에 對應하는 MSP를 disk內에 넣은 다음 60rpm으로 1時間 回轉시킨 뒤 곧 人工腸液(JPⅧ) 500ml에 옮겨 同一條件으로 7時間 回轉시킨다. 試驗液採取는 一定時間 間隔으로 各 5ml를 取해 millipore SM으로 濾過後 試驗液으로 使用하며 同量의 該當液을 加하여 人工胃腸液의 量을 一定하게 한다. ii) ME定量²¹⁾: 試驗液 2ml를 50ml 共栓試驗管에 넣고, 10% Na₂CO₃ 1ml와 3% K₃Fe(CN)₆ 2ml를 加한 다음 30° 水溶上에서 20分間 放置한 後 急冷하고 n-hexane 20ml를 넣고 振盪하여 靜置한 다음 n-hexane層에 대하여 241nm에서 空試驗液을 對照로 吸光度를 測定하고 別途로 ME 標準品을 使用하여 同一操作을 하여 ME量을 計算한다.

Table I. Experimental formula in METHOD A

unit; grams

Rx. No.		A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
prep. of MP	ME	80	80	65	65	65	65	50	50
	EC	2					10	20	40
	HPC	2							
	castor wax®		80						
	CAP			10	3				
	ER-1®				15	20			
prep. of MSP	lactose	240	180	360	100	100	100	100	100
	avicel®	80	80		250	250	250	250	250
	EC	15	20	30	40	40	40	40	40
	HPC	15	20						

Table II. Experimental formula in METHOD II.

unit; grams

Rx. No.		B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8
prep. of MP	ME	50	50	50	50	45	50	50	50
	EC	40	40	25	25	40	25	25	25
	paraffin in hexane in CICH=CCl ₂	20	20	37	37	50	25	50	75
prep. of MSP	lactose	200	200	200	200	200	200	200	200
	avicele	150	150	150	150	150	150	150	150
	EC in 95% EtOH in 80% EtOH	35	30		30				
	PVP in water water only			30			30	30	30
							qs.		

結果 및 考察

既知의 MP製造法²²⁾을 基礎로 하고 이의 MSP 製造에 應用을 檢討하기 위해 scheme I 과 같이 method A, B의 方法을 設定하게 되었으며 各各에 對해 Table I, II의 試驗處方을 作成하였다.

Method A.

ME를 主藥으로 하고 持續性基劑로서 EC, castor wax[Ⓢ], CAP, ER-1, HPC 등의 單一 또는 混合物를 使用하고 結合劑는 EC 및 EC+HPC의 95% EtOH溶液을 使用하였으며 각 持續性基劑의 相異, 使用量比率와 MP粒度가 MSP의 *in vitro* 溶出效果에 미치는 影響은 Fig. 1과 같다.

持續性基劑——Castor wax[Ⓢ], CAP, ER-1에 比해 EC와 ER-1+CAP가 優秀한 것으로 나타났으며 特히 EC의 使用量을 變化시킨 結果(P_xA6~A8) 主藥에 對해 1/2量이 適正量이었다.

MP粒度——P_xA7에 對해 MP粒度を 30~50mesh와 30~100mesh 2群으로 나누어 各各에 對한 MSP를 製造하여 溶出度를 比較한 結果, 前者가 5時間의 持續效果를 나타낸 反面, 後者는 3時間 程度에 머물렀다 (P_xA7, A7(#30~100)).

以上의 檢討로 method A 方法에선 主藥에 對해 1/2量의 EC를 持續性基劑로 하고 MP의 粒度を 30~50mesh로 調節함으로써 *in vitro* 溶出試驗에서 5時間 程度의 持續效果를 갖는 ME의 MSP 製造가 可能하였다.

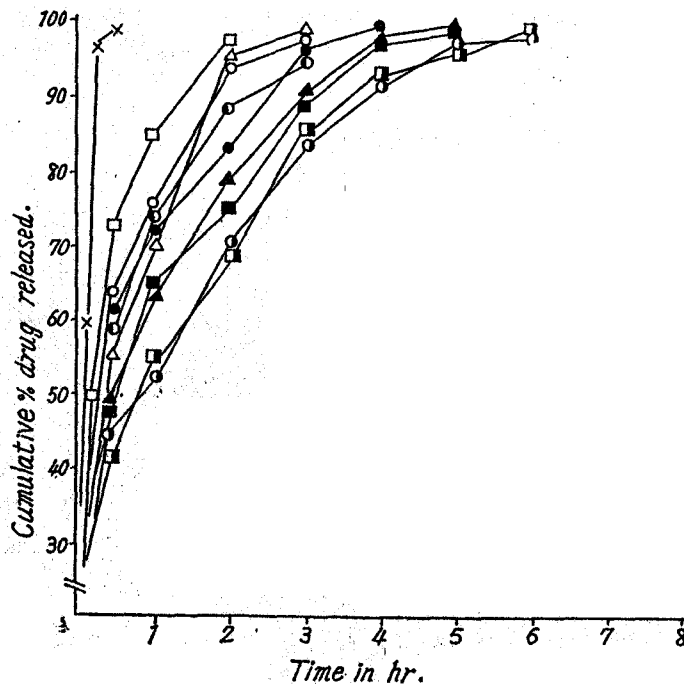


Fig. 1. Rate of release of ME from MSP (Method A.)

key. non-sustained particle X, A1. □, A2. ○, A3. △, A4. ▲, A5. ●, A6. ■, A7. □, A7(#30~100). ●, A8. ●

Method B.

持續性 基劑로서 EC와 paraffin의 combination 效果를 檢討하기 爲의 Table. 2의 試驗 處方을 作成하였으며 同時에 paraffin의 溶媒와 結合劑로서 蒸溜水, PVP 水溶液과 EC溶媒의 含水率 등이 *in vitro* 溶出度에 미치는 影響을 檢討하였으며 Fig. 2와 같다.

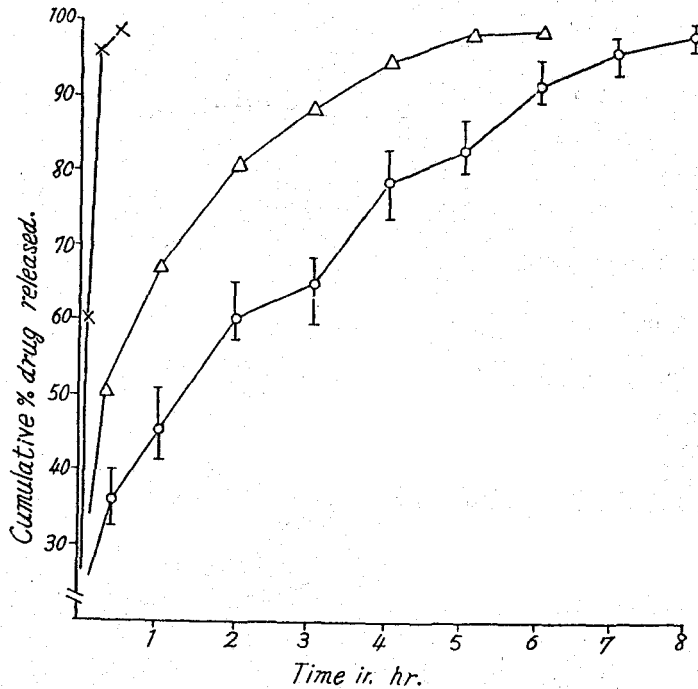


Fig. 2. Rate of release of ME from MSP (Method B.)

key. non-sustained particle x, B1. B2. B3. B4. B6. B7. B8. O, B5. △

paraffin 效果—Method A의 EC單獨 使用時보다 顯著한 持續效果를 보였으며(P_xB1) paraffin 使用量은 主藥에 對해 1/2量으로 充分하였다 ($P_xB6\sim B8$). 溶媒는 n-hexane과 trichloroethylene을 比較試驗하였으며 *in vitro* 溶出度는 近似하였으나 trichloroethylene을 使用함이 MP製造工程上 有利하였다 ($P_xB1, B2$).

結合劑—95% EtOH의 EC溶液을 結合劑로 使用時 EtOH의 揮發로 因해 工程中 plastic mass의 可塑領域이 좁아져 球形顆粒成形成이 不良해지며 粒度分布가 分散되는 短點이 있으므로 結合劑로서 蒸溜水 및 PVP 水溶液과 同時에 EC溶媒로서 80% EtOH의 代置效果를 檢討하였다. i) 蒸溜水; EC를 使用하지 않고 蒸溜水만으로 練合하였다. 球形造粒性은 向上되었으나 *in vitro* 溶出效果는 4時間 程度로 低下되었다 (P_xB5). ii) EC 溶媒; 95% 代身 80% EtOH를 EC溶媒로 使用時 球形造粒性의 向上과 더불어 持續效果는 影響을 받지 않았다 (P_xB4). 80% 以下の EtOH에는 EC의 溶解性이 不良해진다. iii) PVP水溶液; *in vitro* 溶

出効果는 80% EtOH의 EC 使用時와 近似하나 製造工程中 球形顆粒造粒性이 低下된다 (PxB3).

以上の 檢討에 따라 EC와 paraffin의 combination 効果는 注目되어 method B 工程에 따라 主藥에 對해 1/2量씩의 EC와 paraffin을 持續性基劑로 處方하고 80% EtOH의 EC溶液을 結合劑로 使用하여 *in vitro* 溶出試驗에서 8時間의 藥物持續放出效果를 갖는 ME의 MSP 製造가 可能하였다.

結 論

壓出一球形化工程을 持續性球形顆粒製劑인 MSP 製造法에 應用하기 위한 試圖로 數種의 持續性基劑와 結合劑를 使用하여 ME의 MSP 製造可能性을 檢討하기 위해 이들 持續性基劑와 結合劑의 相異, 使用量, 溶媒 및 MP粒度 등이 MSP의 球形顆粒造粒성과 *in vitro* 溶出效果에 미치는 影響을 檢討한 結果, 다음의 結論을 얻었다.

1. 持續性基劑는 EC와 paraffin이 效果的이며 그 使用量은 各各 主藥에 對해 1/2量 程度가 適正量이었으며 結合劑는 EC가 適合하였다.
2. paraffin 및 結合劑인 EC의 溶媒는 各各 trichloroethylene과 80% EtOH이 適合했으며 MP의 粒度는 30~50mesh가 效果的이었다.
3. EC 및 EC+paraffin을 持續性基劑로 使用하여 NF 13 dissolution tester에 依한 *in vitro* 溶出試驗에서 各各 5時間과 8時間의 藥物持續放出效果를 갖는 ME의 MSP 製造가 可能하였다.

文 獻

1. B.E. Ballard and E. Nelson, in *Remington's Pharmaceutical Sciences* (A. Osel and J.E. Hoover Ed.), Mack, Penn., 1699, 1970;
2. B. Hänselmann and R. Voigt, *Die Pharmazie*, 26, 57(1971)
3. W.A. Ritschel, *PHAMA International*, 18, 3/1971,
4. US Pat. 2,738,303.
5. J.W. Kleber, J.F. Nash and C.C. Lee, *J. Pharm. Sci.*, 53, 1519 (1964)
6. K. Lehmann, *Pharm. Ind.*, 29, 396 (1967)
7. A. Kondo, *Arch. Pract. [Pharm.]*, 26, 1 (1966)
8. L.A. Luzzi, *J. Pharm. Sci.*, 59, 1367 (1970)
9. J.A. Bekan and J.L. Anderson, in *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (L. Lachman, H.A. Lieberman and J.L. Kanig Ed.), Lea & Febiger, Phila., 384 (1970)

10. Japan Pat. 45 1073
11. Japan Pat. 45 1274
12. Japan Pat. 44 26315
13. Japan Pat. 33 5911
14. E. B. Braper and C. H. Becker, *J. Pharm. Sci.*, 55, 376(1966)
15. *ibid.*, 57, 49 (1966)
16. S. C. Khanna, T. Jecklin and P. Speiser, *J. Pharm. Sci.*, 59, 614 (1970)
17. S. C. Khanna, M. Soliva and P. Speiser, *J. Pharm. Sci.*, 58, 1385. (1969)
18. K. C. Lee, S. H. Min, S. H. Rhee, Y. B. Kim, and C. W. Lee, *Yakhak Hoeji*, 18(4), 7 (1974)
19. Reynolds, *Nfg. Chem. Aerosol News*, 41, 40 (1970)
20. J. W. Conine and H. R. Hadley, *Drug. Cosmet. Ind.*, 106, 38 (1970)
21. T. Inoue, M. Tatsuzawa and A. Okawara, *Yakugaku Zasshi*, 91, 1158 (1971)
22. A. F. Asker, A. M. Motawi and M. M. Abdel-Khalek, *Die Pharmazie*, 26, 170 (1971)