

## Sodium Salicylate 나일론 마이크로캡셀 제조에 미치는 Matrix의 영향

具 永 順 · 柳 貞 姬

梨花女子大學校 藥學大學

(Received May 27, 1984)

Influence of Matrixes on Nylon Microcapsules of Sodium Salicylate

Young-Soon Ku and Jung-Hee Yoo

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120, Korea

**Abstract**—Nylon microcapsules of sodium salicylate containing three different matrixes, acacia, gelatin and formalized gelatin, were prepared by interfacial polymerization and the effect of the matrix on the dissolution rate of sodium salicylate from its nylon microcapsule was investigated. The microcapsules were spherical and their particle diameter increased in proportion to the amount of matrix. The surface was different from each other according to the kind and the amount of matrix when observed by the scanning electron microscopy. The dissolution rate of sodium salicylate from its microcapsules was decreased by increase of the amount of matrix and the formalized gelatin most decreased the dissolution rate of drugs.

마이크로캡셀의 제법은 화학적인 방법과 물리적인 방법으로 크게 분류할 수 있으며 그 중 화학적 방법인 界面重合法는 특별한 장치를 필요로 하지 않고, 조작이 간단하며 마이크로캡셀의 크기를 直徑 數 $\mu\text{m}$ ~數 $\text{mm}$  범위까지 용이하게 制御할 수 있으며, 또 벽의 두께를 반응조건과 반응물의 量에 따라 임의로 변경할 수 있는 利點이 있다.

界面重合反應에는 重縮合, 重付加, 開環重合<sup>1)</sup>이 있으며, 界面重縮合 방법은 상온, 상압에서 용이하게 진행되며 各種의 高分子膜으로 된 마이크로캡셀을 만들 수 있고, 특히 固型 입자보다 액체 입자를 高分子膜中에 싸는데 편리하고 마이크로캡셀의 精製도 용이하다.<sup>1-5)</sup>

이 方法을 이용하여, Koishi<sup>6)</sup> 등은 polyphthalamide 마이크로캡셀을, Shgeri와 Kondo<sup>7)</sup>는 polyurethane 마이크로캡셀을, Luzzi<sup>8)</sup>, Nixon<sup>9)</sup>, MacGinity<sup>10,11)</sup> 등은 나일론 마이크로캡셀을 조제하고 약물 방출의 지연에 관해 보고하였다.

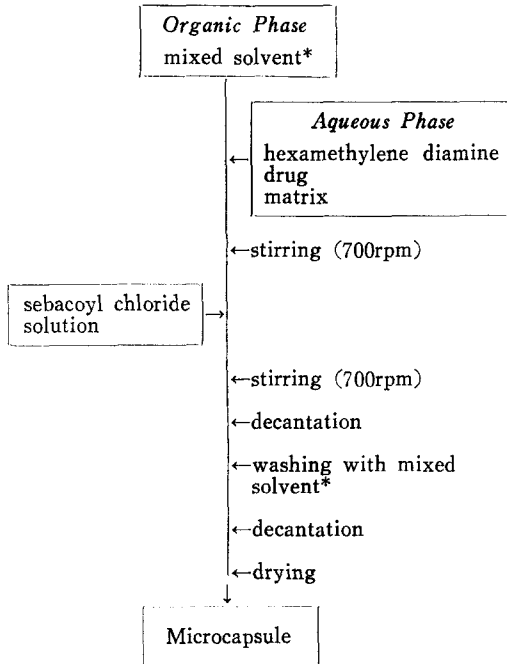
著者は 界面重縮合반응을 써서 水溶性 의약품인 sodium salicylate의 나일론 마이크로캡셀을 만들 때 matrix 물질의 종류(아카시아, 젤라틴, 포르말린 처리젤라틴)와 약물 對 matrix의 比의 변화가 마이크로캡셀의 약물의 함량, 입자반경 및 용출 속도에 미치는 영향을 검토하였다.

### 實 驗 方 法

**試藥 및 機器**—1) 試藥: 사용한 시약은 sodium salicylate(Shinyo Pure Chem. 一級), 1,6-hexamethylenediamine (Shinyo Pure Chem. 一級, sebacyl chloride(Tokyo kasei, 一級), cyclohexane (Shinyo Pure Chem. 一級), chloroform(Shinyo Pure Chem. 一級), ethylene dichloride(Shinyo Pure Chem. 一級), 아카시아(Kokusan Chem. 一級), 젤라틴(Shimakyu's Pure Chem. 一級), 염

산(Junsei Chem. 一級), 질산 제 2철(Hayashi Pure Chem. 一級)을 사용하였다. 2) 機器: 기기는 Spectrophotometer(Beckman, DU-2), 교반장치(4葉 프로펠라, 직경 4cm), 현미경(Olympus, BH-2), 용출시험장치(Erweka, DT), 凍結건조기(Labconco, 75030 Freeze Dryer-5), 走査 전자현미경(JEOL, JSM-35)을 사용하였다.

**마이크로캡셀의 調製**—Chang<sup>2)</sup>과 Luzzi<sup>8)</sup>의 方法을 이용하고 matrix로서 아카시아, 젤라틴 및 37% 포르말린液을 가하여 젤라틴이 경화되도록 한 포르말린 처리젤라틴을 사용하여, sodium salicylate와 matrix의 比를 2:1, 1:1 및 1:2로 하여 Scheme I과 같이 調製하였다.



**Scheme I**—Preparation of sodium salicylate nylon microcapsule.

\*, cyclohexane: chloroform=4:1 V/V%

을 준용하였다. 회전 속도는 100rpm으로 하고 용출 용매로는 500ml의 증류수 및 pH 1.2 완충액을 사용하였다. 50~100mesh (149~297 $\mu$ m) 범위의 sodium salicylate 200mg에 해당하는 마이크로캡셀을 정확히 달아 바스켓에 넣고 液溫을 37.0 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ C로 유지하였다. sodium salicylate의 용출량은 일정 시간 간격으로 2.0ml씩의 검액을 채취하여 millipore 여지(pore size 0.45 $\mu$ m)로 여과하고 여액 1.0ml를 정확히 취하였다. 이 액을 희석한 후 질산제 2철 시액으로 발색시키고 540nm에서 흡광도를 측정하였다. 채취한 검액대신 곧 새로운 용출 용매 同量을 보충하였다.

### 實驗結果 및 考察

약물 對 아카시아의 比를 달리하여 調製한 마이크로캡셀과 matrix를 사용하지 않은 sodium salicylate 나일론 마이크로캡셀을 調製 즉시 촬영하여 비교한 결과 반응 직후의 나일론 마이크로캡셀은 균일한 球形을 나타내었다. 약물만의 마이크로캡셀은 내용물이 투명하게 보일 정도로 막

**마이크로캡셀中的 Sodium Salicylate의 定量**—Brodif<sup>12)</sup>의 方法을 준용하여, 540nm에서 정량하였다. 마이크로캡셀 100mg을 정확히 달아 분쇄하고 증류수 100ml에서 캡셀 내부의 약물이 모두 용출되도록 UV에서 농도 변화가 없을 때까지 stirrer로 교반한 후 millipore 여지(0.45 $\mu$ m pore size)로 여과한 여액을 희석하여 질산제 2철시액으로 발색시켜 540nm에서 흡광도를 측정하여 sodium salicylate의 함량을 계산하였다.

**평균 입자경의 측정**—건조한 마이크로 캡셀을 마이크로메타가 부착된 현미경을 사용하여 photographic counting 법으로 평균입자경을 측정하였다.

**광학 현미경 및 走査 전자 현미경 사진**—matrix로 아카시아를 사용한 마이크로캡셀은 현미경 사진을 촬영하였고, matrix를 사용하지 않은 약물만의 마이크로 캡셀과 약물 對 matrix의 比가 1:2인 마이크로캡셀은 走査 전자 현미경으로 촬영하였다.

**약물 용출 시험**—USP XX의 回轉 바스켓법

이 옅으며 동결 건조한 후엔 膜내의 수분이 빠져나가 더 끈하지는 않으나 둥근 형태임을 관찰할 수 있었다. 약물과 젤라틴, 아카시아 및 포르말린처리 젤라틴과의 비를 1:2로 하여 만든 나일론 마이크로캡셀의 走査 전자 현미경 사진은 matrix의 종류에 따라 표면 형태는 다르나 현미경 사진에서와 마찬가지로의 원형이었다. 포르말린 처리 젤라틴으로 만든 마이크로캡셀은 위장관이 접쳐 있는 것 같은 독특한 외관을 나타내고 단단하게 보였다.

界面重合反應에 따른 sodium salicylate 나일론 마이크로캡셀의 調製 조건 및 마이크로캡셀中の 약물 함량, 입자경, 용출율등을 Table I에 표시하였다. matrix를 사용하지 않고 약물만으로 조제한 마이크로캡셀에서 약물 함량이 가장 많았고 matrix로 아카시아를 사용하였을 경우, 이론치의 50% 이상의 약물을 함유시킬 수 있었으며 특히 약물 對 matrix의 비가 1:2인 경우는 이론치에 가까운 약물양을 함유시킬 수 있었다. 젤라틴을 사용하였을 경우는 matrix의 量의 변화에 따라 약물 함량도 차이를 보였으나 약물 對 matrix의 비가 1:2의 경우를 제외하고는 이론치의 50% 미만이었다.

약물과 matrix의 비를 달리하여 調製한 sodium salicylate 나일론 마이크로캡셀의 평균 입자경은 Table I과 같이 각 matrix의 量이 증가함에 따라 증대하였다.

Fig. 1은 아카시아의 量을 변화시켜 만든 sodium salicylate 나일론 마이크로캡셀의 증류수에서의 용출 곡선을 나타낸 것이다. matrix의 量이 증가함에 따라 溶出속도는 지연되었다.

Fig. 2의 pH 1.2에서의 용출 곡선도 증류수에서의 마찬가지로 초기 10분에 있어서 matrix 물질 없이 만든 마이크로캡셀이 64% 용출됨에 비해 1:1 및 1:2의 용출량은 42% 및 28%로 matrix의 量에 따라 용출 속도가 지연되었다.

젤라틴의 경우 Fig. 3에서 관찰할 수 있는 것 처럼 용출 속도는 matrix의 영향을 받아 느리나 초기 10분에서의 1:1 및 1:2의 마이크로캡셀의 용출속도가 현저하게 느리다. 10분에서 matrix

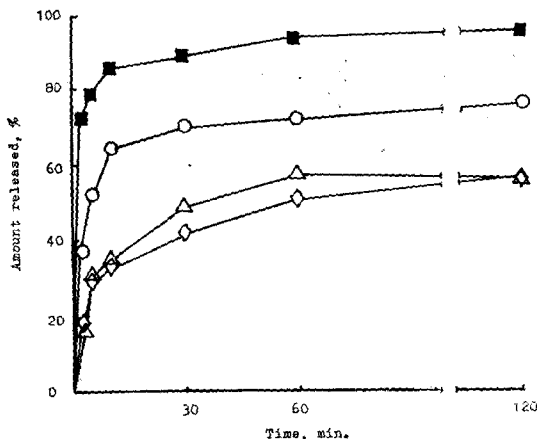


Fig. 1—Effect of sodium salicylate to acacia ratio on the dissolution rate of sodium salicylate from nylon microcapsules in distilled water. ■microcapsule without matrix material, ○1:0.5, △1:1, ◇1:2.

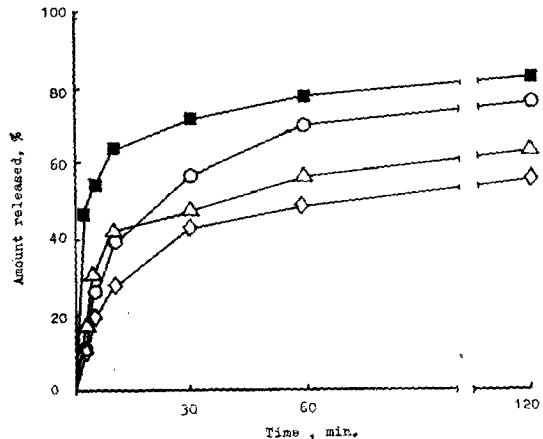


Fig. 2—Effect of sodium salicylate to acacia ratio on the dissolution rate of sodium salicylate from nylon microcapsules in distilled water. ■microcapsule without matrix material, ○1:0.5, △1:1, ◇1:2.

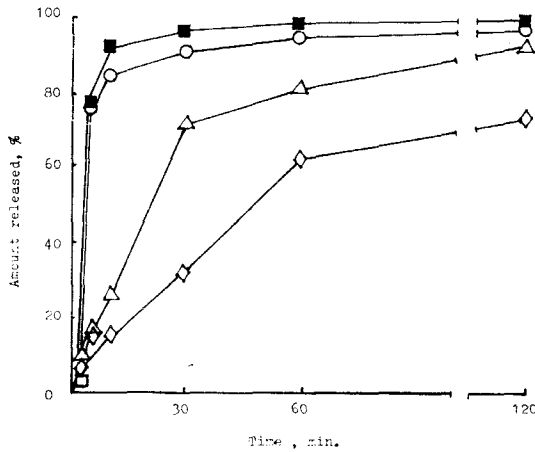


Fig. 3—Effect of sodium salicylate to gelatin ratio on the dissolution rate of sodium salicylate from nylon microcapsules in pH 1.2 buffer solution.

■ microcapsule without matrix material,  
○ 1:05, △ 1:1, ◇ 1:2.

셀에 비해 약물放出을 더 지연시킬 수 있어 放出의 제어가 가능하였다. 그러나 나일론 膜의 구조, 두께가 약물의 용출뿐만 아니라 안정성, 생체내 분해에도 영향을 미칠지 모르므로 *in vitro*의 용출 실험과 병행하여 *in vivo* 실험도 요구된다 하겠다. 또한 포르말린 처리 젤라틴을 matrix

물질없이 만든 마이크로캡셀이 92%인데 비해 1:1 및 1:2에서는 27% 및 10%로 현저히 용출 속도가 느리다.

이상의 용출 특성을 Table I에  $T_{50\%}$ 로 표시하면 pH 1.2에서 matrix를 사용하지 않은 약물만의 마이크로캡셀은 3분 이내인데 비해 matrix를 사용한 경우는 20분 이상으로 현저하게 느리다. 특히 약물 함량이 컸던 약물對 matrix의 비가 1:2인 경우에는 아카시아에서 70분 이상, 젤라틴에서 48분으로 현저하게 지연된 것을 관찰할 수 있다. 용출 용매로 증류수를 사용하였을 경우도 유사한 경향을 보여 1:2의 마이크로캡셀의  $T_{50\%}$ 는 55분이었다. 또 포르말린 처리 젤라틴의 경우, 포르말린에 의한 硬化로  $T_{50\%}$ 는 120분이었다.

이상에서, 마이크로캡셀의 壁의 材料로 나일론을 사용하여 약물의 용출을 지연시킬 수 있고, 아카시아, 젤라틴 등의 matrix를 사용하지 않으므로 matrix를 사용하지 않은 마이크로캡

Table I—Effects of drug to matrix ratios on drug content, diameter and time required for 50% dissolution ( $T_{50}$ ).

Matrix material	Drug added(g)	Ratio of drug-to-matrix	Drug content		Diameter <sup>b)</sup> ( $\mu$ m)	$T_{50}$ (min) <sup>c)</sup>	
			EV	TV <sup>a)</sup>		pH 1.2	Distilled water
—	1.6	—	67.6	67.6	201	3	1
Acacia	1.6	2:1	44.7	67.0	210	22	5
Acacia	1.6	1:1	26.0	52.0	244	39	33
Acacia	1.6	1:2	35.1	106.4	283	71	55
—	0.8	—	35.4	35.4	216	1	ND <sup>d)</sup>
Gelatin	0.8	2:1	25.0	37.3	287	1	ND
Gelatin	0.8	1:1	24.0	48.0	298	21	ND
Gelatin	0.8	1:2	21.0	63.6	304	48	ND
Formalized Gelatin	0.8	1:2	10.0	30.3	222	120	ND

a) EV/TV means the percent of drug content to that of theoretically calculated. b) Geometric mean diameter of dried microcapsule. c) Microcapsules of 149~297 $\mu$ m in diameter were tested according to rotating basket method of USPXX. d) Not determined.

로 사용한 마이크로캡셀은 *in vitro*에서 방출 지연 효과를 나타냈지만 다른 matrix에 비해 마이크로캡셀중의 약물 함유량이 적었던 점과 마이크로캡셀 膜내부에 잔존하는 포르말린이 人體에 미치는 영향등의 문제점이 남아있다. 이점을 改善하면 포르말린 처리 젤라틴도 지속성 제제로의 응용이 가능하다고 생각된다.

### 結 論

界面重合法에 따라 조제한 sodium salicylate 나일론 마이크로캡셀에 미치는 matrix의 영향에 관해 다음과 같은 결론을 얻었다. 조제한 마이크로캡셀은 일반적으로 구형이며, 입자경은 matrix의 量이 증가함에 따라 증가하였다. 또한 matrix의 종류와 양의 변화가 마이크로캡셀 표면 모양과 약물 함량에 영향을 미쳤다. matrix의 양이 증가함에 따라 sodium salicylate의 용출 속도가 지연되었으며 아카시아, 젤라틴, 포르말린 처리젤라틴의 순으로 지연작용이 컸다.

이상에서 界面重合法을 써서 sodium salicylate와 같은 수용성 약물의 종류 또는 양을 적절히 조절하므로써 용출속도의 조절이 가능함을 알았다.

### 文 獻

1. 岩倉義男, 化學と工業 22, 1211 (1969).
2. T.M.S. Chang, F.C. MacIntosh and S.G. Mason, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 44, 1115 (1966).
3. T.M.S. Chang and M.J. Poznansky, *Nature* 218, 243 (1968).
4. T.M.S. Chang, *Science* 146, 524 (1964).
5. T.M.S. Chang, *Nature* 229, 117 (1971).
6. M. Koishi, N. Fukuhara and T. Kondo, *Chem. Pharm. Bull.* 17, 804 (1969).
7. Y. Shigeri and T. Kondo, *Chem. Pharm. Bull.* 17, 1073 (1969).
8. L.A. Luzzi, M.A. Zoglio and H.V. Maulding, *J. Pharm. Sci.* 59, 338 (1970).
9. A.F. Florence and A.W. Jenkins, in *Microencapsulation* J.R. Nixon, Ed., Dekker, New York, N.Y. 1976, p.39-55.
10. J.W. MacGinity., *J. Pharm. Sci.* 64, 889 (1975).
11. J.W. MacGinity, A. Martin, G.W. Cuff and A.B. Combs, *J. Pharm. Sci.* 70, 322 (1981).
12. B.B. Brodif, S. Unexfried and A.F. Coburn, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 80, 114 (1944).