약학회지 제28권 제 4 호 223~229 (1984)
Yakhak Hoeji Vol. 28 No. 4

젤라틴—아라비아고무를 써서 製造한 인도메타신 마이크로캅셀의 용출 특성

具 永 順·金 和 妍
梨花女子大學校 藥學大學
(Received June 27, 1984)

Dissolution Characterstics of Indomethacin Microcapsules Prepared Using Gelatin-Gum Arabic Complex Coacervation

Young Soon Ku and Hwa Yeon Kim
College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120, Korea

Abstract—Microcapsules of indomethacin were prepared by the complex coacervation technique using gelatin-gum arabic as the wall-forming material. The effects of varying drug-to-matrix ratios and formalization time, and hydroxy propyl cellulose (HPC) added on the release of drug from microcapsules were studied. As the amount of wall-forming material increased, the drug content in the microcapsules decreased and the release of drug from microcapsules was retarded. The drug content was lower in the HPC added microcapsules than that in the microcapsules without HPC and the microcapsules with 1:4 drug-to-matrix ratio showed the slowest release. The release rate of the drug from microcapsules with 1:2 drug-to-matrix was delayed according to the increase of formalization time and the microcapsules formalized for 24hr showed ratio the most retardation.

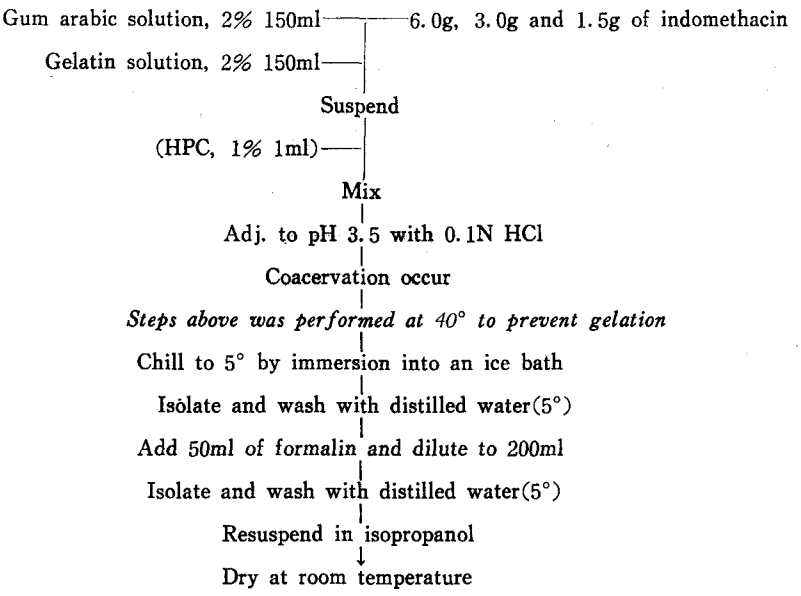
마이크로캅셀은 溶出速度의 制御, 配合變化의 改善, 惡味·惡臭의 은폐, 安全性 및 安定性의 확보, 流動性과 같은 物理的 特性의 改善 등을 가능하게 하는 유용한 劑形으로서 藥劑學 분야에서의 이용이 증가되고 있다[1~3].

마이크로캅셀의 製法은 物理化學的 方法, 化學的 方法 및 物理的·機械的인 方法으로 大別되는데 그중 物理化學的 方法에 속하는 相分離法은 無炭素 複寫紙를 만드는데 응용된 이후 각종 醫藥品에의 활용이 연구되고 있다.[4~16]

本 論文에서는 비스테로이드계의 우수한 소염 진통제로 복용후의 위장관 장해때문에 사용이 제한되는 인도메타신(이하 IMC) [17~22]에 젤라틴-아라비아고무(이하 G-GA)의 皮膜을 입혀 마이크로캅셀을 제조할 때 IMC와 皮膜 물질의 重量比의 변화에 따른 용출 특성 및 走査電子 현미경(이하 SEM) 上에서의 표면 형태의 변화를 검토하였다. 또 보호 피막제로 많이 사용되고 있는 hydroxypropylcellulose(이하 HPC)의 첨가 및 皮膜 물질의 포르말린 처리가 인도메타신의 용출 특성에 미치는 영향에 관하여도 검토하였다.

實 驗 方 法

시약—gelatin(Pharmagel B, Rousselot, France), gum arabic(Kokusan Chemical Works, Ltd., Japan), indomothacin(KP IV, 신풍제약), isopropanol(一級, Wako Pure Chemical Ind., Japan)



Scheme I—Microencapsulation of indomethacin by the complex coacervation technique using gelatin-gum arabic.

및 formalin(G.R., Junsei Chemical Co., Japan) 등을 사용하였다.

기기—光電分光光度計(Hitachi 220S), 광학 현미경(Olympus BH-2), 走査 電子현미경(Jeol, JSM-35), 교반기(Fractional H.P. Motors Ltd. England) 등을 사용하였다.

마이크로캅셀의 製造—Green등[6,7]의 方法을 수정한 Luzzi등[9,10]의 방법에 준하여 Scheme I과 같이 製造하였다. 3.0g의 아라비아고무를 150ml의 증류수에 용해시켜 40°로 유지하고 이 액에 6.0, 3.0 및 1.5g의 IMC(입자경 10~20μm)을 분산시켰다. 이 분산액에 아라비아고무와 동량의 젤라틴 용액을 40°로 조절하여 서서히 첨가하고 30분간 교반하여 인도메타신을 충분히 분산시켜 약물 對 matrix의 比가 1:1, 1:2 및 1:4가 되도록 하였다. HPC를 첨가한 마이크로캅셀을 製造할 때에는 IMC의 분산을 끝낸 단계에서 1%의 HPC 용액을 첨가하였다. 이상의 IMC가 분산된 G-GA 혼합액에 0.1N HCl을 서서히 滴下시켜 pH 3.5로 하면 相分離가 일어나고 이 현상은 현미경을 통하여 확인할 수 있었다. 그 다음, ice bath중에서 5°로 냉각시켜 G-GA의 皮膜을 겔化 시켰고 다시 현미경으로 확인하여 액으로부터 분리시킨 후 5°의 증류수로 수회 세척하여 여분의 콜로이드를 제거하였다. 皮膜의 硬化劑인 포르말린을 50ml 가하고 증류수를 넣어 전량이 200ml가 되도록 희석한 후 임의로 결정한 포르말린 처리 시간에 따르는 마이크로캅셀의 용출속도 변화를 알기 위하여 1시간, 3시간, 6시간 및 24시간 동안 포르말린 처리하였다. 포르말린 처리후의 마이크로캅셀을 포르말린 액에서 분리하고 5°의 증류수로 수회 세척하여 피막의 표면에 남아있는 포르말린을 제거한 후 99.5%의 이소프로파놀에 재분산 시킴으로써 포르말린 처리중에 응집된 마이크로캅셀을 탈수·분리 시켰고 상온에서 24시간동안 건조하였다.

마이크로캅셀중의 IMC의 정량—1) 檢量線의 작성 : IMC 50mg을 정밀히 달아 pH 7.2의 인산염 완충액 : 물(1:4%)의 혼액을 용매로 50, 40, 30, 20, 10(mcg/ml)의 농도로 희석하여 319nm에서 흡광도를 측정하여 檢量線을 작성하였다.[23]

2) 실험방법 : 마이크로캅셀 40mg을 정밀히 달아 pH 7.2의 인산염 완충액 : 물(1:4v/v)의 혼액 400ml를 사용하여 8시간 동안 추출한 후 일정량을 취하여 milipore여지(pore size 0.45μm)로 여과하고 319nm에서 흡광도를 측정하여 1)의 檢量線에서 함량을 계산하였다.

약물 용출 거동-K.P. IV의 회전 검체통법[23]을 이용하였다. IMC 25mg에 해당하는 270~325 mesh(53~44μm)의 마이크로캅셀을 정밀히 달아 용출 용매로 pH 7.2의 인산염 완충액 : 물(1:4 v/v)의 혼액 및 증류수(pH 5.8) 900ml를 사용하여 37.0±0.5°에서 100r.p.m.의 속도로 회전시키면서 일정한 시간 간격으로 3ml의 검액을 채취하여 milipore 여지(pore sire 0.45μm)로 여과한 후 319nm에서 흡광도를 측정하고 1)의 檢量線으로부터 용출량을 계산하였다. 검액의 채취후 즉시 동량의 용출 용매를 보충해 주었으며 각 실험은 2회 이상의 평균값을 구하였다.

광학 현미경 및 走査 電子 현미경 사진—마이크로캅셀의 製造 과정을 확인, 비교하기 위하여 겔化, 포르말린 처리 및 건조된 상태의 마이크로캅셀을 광학 현미경을 통해 관찰 하였고, 약물對 matrix의 比가 다른 마이크로캅셀의 표면 형태를 관찰하기 위해 SEM 촬영을 하였다.

實驗結果 및 考察

Table I에서는 藥物과 皮膜 물질의 重量比 및 HPC 첨가에 따른 약물 함량(%)의 변화를 나타내고 있는데, 마이크로캅셀중의 약물 함량은 藥物과 皮膜 물질의 比에 대한 이론치에 가까운 값이었고, HPC를 첨가했을 경우에는 첨가하지 않았을 때보다 적었다. 1%의 HPC 용액을 첨가하여 마이크로캅셀을 만들 때 1ml를 첨가하면 HPC를 첨가하지 않고 製造한 Fig. 1과 같이 둥근 皮膜속에 약물이 갇혀 있는 것을 관찰할 수 있었으나 HPC의 量을 3ml 이상으로 증가시키는 경우, 약물을 둘러싸는 皮膜이 원형을 벗어나면서 膜外로 유리되는 IMC의 粒子가 많이 관찰 되었다. 이것은 HPC가 G-GA 혼합액에서의 相分離 현상을 방해하는 것으로서 이때문에 약물의 함량에도 영향을 주는 것으로 思料된다.

Table II는 약물對 matrix의 比를 1:2로 만든 마이크로캅셀의 포르말린 처리 시간에 따른 약물 함량을 측정한 결과이다. 약물 함량은 포르말린을 첨가하지 않은 마이크로캅셀에서 적었고, 포르말린을 첨가하는 경우 포르말린 처리 시간에는 큰 영향을 받지 않았다. 이것은 Takenaka등[15]이 보고한 sulfamethoxazole에 있어서 포르말린의 첨가로 약물 함량이 적었던 것과는 대조적이다.

Fig. 2는 HPC를 첨가하지 않은 마이크로캅셀의 皮膜 물질의 量에 따른 용출거동을 pH 7.2의 용출 용매에서 측정한 결과로, 皮膜 물질의 量이 많아질수록 용출 속도는 지연되나 인도메타신 微粉末보다는 모두 빨랐다. 이것은 부착·응집에 의해 용출이 지연되던 IMC 微粉末의 유동성이

Table Effects of IMC to wall material ratio and HPC addition on the indomethacin contents in microcapsules.

Ratio of	Drug content in microcapsules, %	
IMC to wall material*	without HPC	with HPC**
1 : 1	53.6	41.0
1 : 2	37.6	26.2
1 : 4	22.8	15.6

* Equivalent amount of gelatin and gum arabic was used as the wall material. Each value is the mean of 2~4 experiments. ** 1ml of 1% HPC was added as in Scheme I.

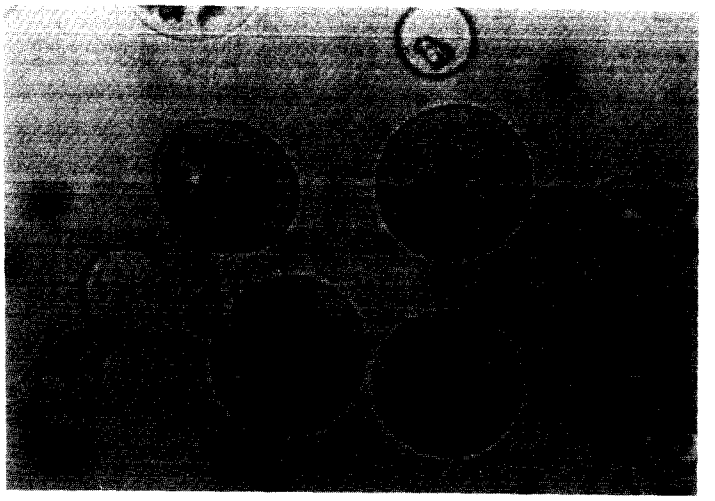


Fig. 1—Photomicrographs of indomethacin microcapsules with 1:4 drug to gelatin-gum arabic(G-GA) ratio.

Table II—Effect of formalization time on indomethacin content in microcapsules with 1 : 2 drug to gelatin-gum arabic ratio.

Formalization time, hr.	Drug content, %
0	30.3
1	41.2
3	37.6
6	36.6
24	38.2

Each value is the mean of 2~4 experiments.

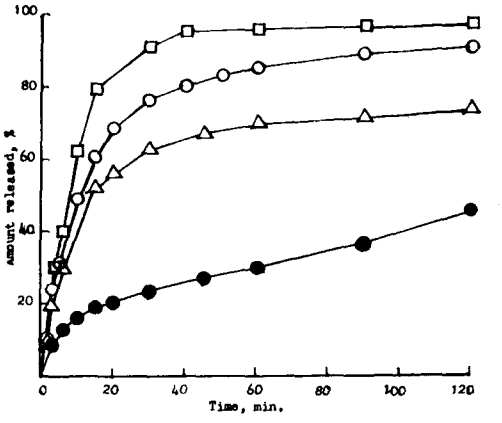


Fig. 2—Cumulative amount of indomethacin released from microcapsules with three different ratios of IMC to gelatin-gum arabic in pH 7.2 phosphate buffer. ●IMC only, □1:1, ○1:2, △1:4

마이크로캡셀化에 의해 개선되어진 때문이라고 생각된다. 이러한 결과는 Lee 등[24]의 보고에서 용출이 빠른 IMC 粉末을 ethylellulose로 마이크로캡셀화하여 용출을 지연시킨 것과는 대조적인 것으로 이는 인도메타신 분말 자체의 물성 및 皮膜 물질의 차이에서 기인된 것으로 생각되어 매우 흥미롭다. 한편, 皮膜 물질의 증가에 따른 용출 속도의 지연은 皮膜 물질의 증가에 따라 보다 두터운 膜이 형성되고 따라서 이를 통한 약물의 용출이 지연되어진 것으로 思料된다. 1% HPC 용액을 첨가하여 동일 조건으로 製造한 마이크로캡셀의 pH 7.2 용출 용매에서의 용출 거동은 Fig. 2와 유사하였으나 Table III에서 나타낸 것처럼 약물 對 matrix의 比가 1:2 및 1:4에서는 차이를 보였다.

Table III은 3시간 동안 포르말린 처리한 마이크로캡셀의 pH 7.2에서의 용출(T50%)에 미치는

Table III—Effect of HPC (1%) addition on the time required to dissolve 50% of indomethacin in microcapsules in pH 7.2 phosphate buffer.

Ratio of IMC to wall material	Formalization time, hr	T_{50}%, min	
		without HPC	with HPC
1 : 1	3	8	4
1 : 2	3	10	9
1 : 4	3	14	83

Each value is the mean of 2~4 experiments

HPC의 영향을 나타낸 것이다. HPC를 첨가하지 않은 마이크로캡셀은 약물 對 matrix의 比가 1:1에서 8분, 1:2에서 10분, 1:4에서 14분이었으나 HPC를 첨가한 경우 각각 4, 9, 83분으로 약물 對 matrix의 比가 클때에 용출 지연 효과가 현저하였다.

Fig. 3은 皮膜 물질의 量에 따른 용출 거동을 증류수(pH 5.8)에서 측정한 것으로 용출량은 적으나 pH 7.2에서와 같은 경향을 보였다. HPC를 첨가한 마이크로캡셀도 동일한 용출 거동을 보였으나 약물 對 matrix의 比가 1:2에서 1:4로 변화하여도 그 차이가 매우 적었다.

Fig. 4는 pH 7.2의 용출 용매에서 포르말린 처리 시간의 변화에 따르는 용출 거동을 나타낸 것인데 비례적인 차이를 보이지는 않았으나 포르말린 처리시간이 길수록 용출은 느렸다. 이것은 Nixon[24] 및 Yoo[16] 등의 보고와 일치한다.

Fig. 5는 약물 對 matrix의 比가 1:1 및 1:4인 마이크로캡셀의 SEM사진이다. G-GA의 量의 증가에 따라 그 형태가 둥글고 점점 pore가 없어져 표면이 매끄럽다.

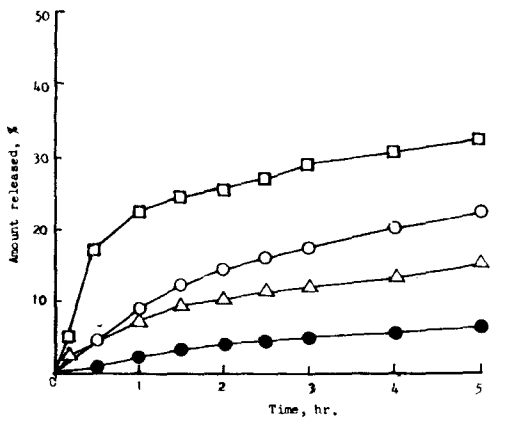


Fig. 3—Cumulative amount of indomethacin released from microcapsules with three different ratios of IMC to gelatin-gum arabic in distilled water. ●IMC only, □1:1, ○1:2, △1:4

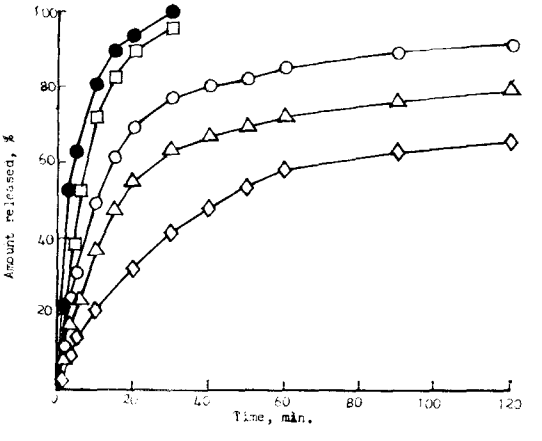


Fig. 4—Effect of formalization time on the release of indomethacin from microcapsule with 1:2 drug to gelatin-gum arabic ratio in pH 7.2 phoshate buffer. ●unformalized, □1hr., ○3hr., △6hr., ◇24hr formalized.

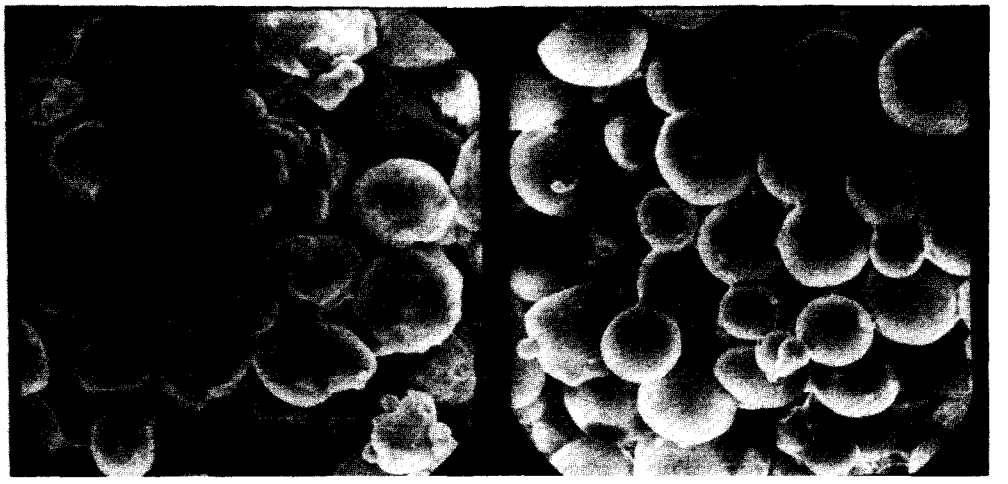


Fig. 5—Scanning electron micrographs of indomethacin microcapsules with 1:1 (a) and 1:4 (b) drug to gelatin-gum arabic ratio.

이상의 결과에서 인도메타신마이크로캡셀은 IMC의 微粉末에서 나타나는 부착응집성이 개선되어 IMC에 비해 용출 속도가 빨라졌고 이는 약물 對 matrix의 比, HPC의 첨가 및 포르말린 처리 시간의 영향을 받았다.

結 論

Matrix로 젤라틴-아라비아고무를 사용하여 相分離에 의해 製造한 인도메타신 마이크로캡셀의 약물 對 matrix의 比가 용출 특성에 미치는 영향을 검토하였다.

마이크로캡셀중의 약물 함량은 약물 對 matrix의 量의 변화에 따라 각각 이론치에 가까운 값이었고, HPC를 첨가한 경우에는 그 함량이 적었으며 포르말린 처리 시간에는 영향을 받지 않았다.

pH 7.2 및 증류수(pH 5.8)의 용출 용매에서 마이크로캡셀중의 약물의 용출 속도는 皮膜 물질의 量의 증가에 따라 지연되었고 포르말린 처리 시간이 길수록 지연되었다.

1% HPC 용액을 첨가하여 만든 마이크로캡셀은 약물 對 matrix의 比를 1:4로 하였을 때 pH 7.2 용출 용매에서의 용출이 크게 지연되어 HPC를 첨가하지 않고 동일한 조건으로 製造한 마이크로 캡셀에 비해 T50%가 약 6배나 지연되었다. 따라서 G-GA의 相分離로 마이크로캡셀을 製造할 때 포르말린 처리 또는 HPC의 첨가를 통하여 IMC의 용출 특성을 조절할 수 있음을 알았다. 단 HPC의 과다한 첨가는 相分離를 방해하므로 이의 개선 및 적당한 양의 사용에 유의하여야 한다고 思料된다.

文 献

1. J.R. Nixon, *Microencapsulation, Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Vol. 3, Marcel Dekker Inc., New York (1976).
2. 近藤 保, 小石直純, *Microcapsule*, 三共出版(1978).
3. Luzzi, *J. Pharm. Sci.* **59**, 1367 (1970).
4. H.G. Bungenberg de Jong, *Colloidal Sciences*, Vol. 2, Amsterdam (1949).

5. J. Wade Van Volkenburg (ed.), *Microcapsule Processing and Technology*, Marcel Dekker Inc., New York and Basel (1979).
6. B.K. Green and L. Schleicher, *U.S. Pats.* 2,730,456 and 2,730,457 (1956).
7. B.K. Green and L. Schleicher, *U.S. Pats.* 2,800,457 and 2,800,456 (1957).
8. M.H. Gutcho, *Microcapsules and other capsules*, Noyes Data Corporation, Dark Ridqe, New Jersey (1979).
9. L.A. Luzzi and R.J. Gerraughty, *J. Pharm. Sci.* **53**, 429 (1964).
10. L.A. Lzzi and R.J. Gerraughty, *J. Pharm. Sci.* **56**, 634 (1967).
11. P.L. Madan, L.A. Luzzi and J.C. Prico, *J. Pharm. Sci.* **61**, 1586 (1972).
12. J.R. Nixon and M. Hassan, *J. Pharm. Phormacol.* **32**, 856 (1980).
13. J.R. Nixon and A. Nough, *J. Pharm. Pharmacol.* **30**, 533 (1978).
14. M.S. Harris, *J. Pharm. Sci.* **70**, 391 (1981).
15. H. Takenaka and Y. Kawashima and S.Y. Lin, *J. Pharm. Sci.* **69**, 513 (1980).
16. Bong Gyu Yoo and Min Hwa Lee, *J. Korean Pharm. Sci.* **12**, 112 (1982).
17. C.A. Winter, E.A. Risly and G.W. Nass, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **141**, 369 (1963).
18. R.E. Harman, M.A.P. Meisinqer, G.E. Davis and F.A. Kuehl, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **143**, 215 (1964).
19. H.B. Hucker, A.G. Zacchei, S.V. Cox, D.A. Bordie and N.H.R. Cartwell, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **153**, 237 (1966).
20. B. Lindquist, K.M. Jensen, H. Johanson and T. Hansen, *Clin. Pharmacol. Therap.* **15**, 247 (1974).
21. J.S. Rowe and J.E. Carless, *J. Pharm. Pharmacol.* **33**, 561 (1981).
22. Y. Takeda, N. Nambu and T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.* **29**, 23. 4 (1983).
23. 保健社會部, 大韓藥典, 제 4 改正 (1983).
24. Haeng-Ja Lee, Min-Hwa Lee and Chang-Koo Shim, *Arch. Pharm. Res.* **7**, 33 (1984).
25. A.J. Aquiar, J.E. Zelmer and A.W. Kinkel, *J. Pharm. Sci.* **56**, 1243 (1967).