

## 염산프로프라놀롤의 마이크로캡셀에 관한 약제학적 연구

尹美愛 · 龍在益

숙명여자대학교 약학대학  
(1987년 1 월 24일 접수)

### Pharmaceutical Studies on Microencapsulated Propranolol Hydrochloride

Mi-Ae Yoon and Jae-Ick Yong

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University

(Received January 24, 1987)

Propranolol hydrochloride was microencapsulated with ethylcellulose by means of phase separation from cyclohexane. The surface of the microcapsules examined using scanning electron microscope was porous. The dissolution rate of drug from microcapsules decreased as the weight ratio of propranolol hydrochloride to ethylcellulose decreased and as the size of microcapsules increased. The dissolution rate of drug from microcapsules decreased as the viscosity of ethylcellulose and pH of dissolution medium decreased.

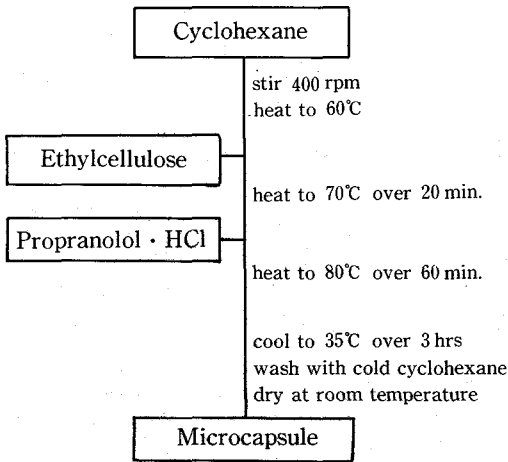
Propranolol hydrochloride[1-(isopropylamino)-3-(1-naphthylloxy)-2-propranolol hydrochloride, 염산프로프라놀롤]는 不整脈, 협심증, 고혈압 등의 치료제인  $\beta$ -brocker로 심장 박동 속도의 緩徐, 心搏出量의 억제 및 심수축력의 저하를 초래하며 간에서 4-hydroxy-propranolol로 대사되는데 이 화합물 또한  $\beta$  차단 작용을 가지고 있다<sup>1)</sup>. 또 경구투여 후 흡수가 빨라 1~2시간내에 최고혈중농도에 도달하나<sup>2)</sup> 初回통과 효과를 받으며 혈중농도 반감기는 4~6시간이다. 본 연구에서는 이 약물의 혈중농도를 지속시켜 주고 투여 횟수를 줄여 장기치료에 편리한 제형을 개발할 목적으로 마이크로캡셀을 검토하였다. 마이크로캡셀의 제조방법에는 용도에 따라 물리적·기계적인 방법과 물리화학적 방법으로 大別되며 의약품에 응용되는 방법에는 complex coacervation에 의한 방법<sup>3)</sup>, 유기용액계로부터의 相분리 방법<sup>4)</sup>, 액중건조에 의한 방법<sup>5)</sup> 등이 이용된다. Jalsenjak<sup>6)</sup>, Alpar 등<sup>7)</sup>은 각각 수용성물질

인 sodium phenobarbitone과 potassium phenethicillin을, 또 Jerrold 등<sup>8)</sup>은 아스피린을 에칠셀룰로오스를 壁膜물질로 사용하여 마이크로캡셀을 제조하고 용출시간이 지연되는 것을 보고하였다. 또한 Kasai 등<sup>9)</sup>은 magnesium aluminum hydroxide, Deasy 등<sup>10)</sup>은 methylene blue 및 sodium salicylate 등을 에칠셀룰로오스를 사용하여 마이크로캡셀화한 바 있다. 이에 저자 등은 에칠셀룰로오스를 사용하여 상분리방법으로 염산프로프라놀롤의 마이크로캡셀을 제조한 후 粒度分布, 형태 및 *in vitro*에서의 용출특성을 검토하였다.

### 실험방법

#### 재료 및 기기

시료 및 시약으로는 염산프로프라놀롤 (Industry Chimiche Italine, Sta., Italy), 에칠셀룰로오스 (Wako Pure Chemical Co., Ltd., Japan) 및



**Scheme 1**—Preparation of ethylcellulose microcapsule of propranolol hydrochloride.

cyclohexane (May & Baker Ltd., Dagenham, England) 등을 사용하였으며 기기로는 dissolution tester (Eyela DE-1S, Tokyo Rikakika Co., Japan), UV-visible spectrophotometer (Hitachi M 200-20, Japan), scanning electron microscope (Hitachi S-520, Japan), sieve shaker (Arthur H. Thomas Company, U.S.A.) 및 viscotester (Rion VT-03, Japan) 등을 사용하였다.

#### 마이크로캡셀의 제조

Fanger<sup>11)</sup>, Jalsenjak<sup>6)</sup>와 Kasai 등<sup>9)</sup>의 방법에 따라 Scheme 1과 같이 제조하였다. 600 ml의 cyclohexane을 반응용기에 가한 후 400 rpm으로 교반하면서 60°C로 가열한 다음 에칠셀룰로오스를 가하고 20분에 걸쳐 온도를 70°C로 올렸다. 다음 200 mesh의 체를 통과한 염산프로프라놀롤을 가하고 60분 동안 온도를 80~81°C로 올리고 이 온도를 1 시간 동안 유지한 후 3 시간 동안 35°C로 천천히 냉각시키고 상온에서 침전시킨 다음 과

잉의 cyclohexane을 떼어내고 반응생성물을 200 ml의 냉각된 cyclohexane으로 15분 동안 교반한 후 세척하였다. 硬化된 마이크로캡셀을 여과하고 상온에서 하루 동안 건조하였다. 또한 마이크로캡셀 제조에 사용된 에칠셀룰로오스는 toluene-ethanol 혼합액[80:20(w/w)]에 5% (w/v)되게 용해시켜 점도를 측정하여 사용하였다. 마이크로캡셀의 시료들은 Table I처럼 여러 조건으로 제조하여 각각 A, B, C, D, E 및 F로 구분하였다. 密封劑의 처리<sup>6-12)</sup>는 먼저 일정량의 paraffin wax를 약 50°C의 cyclohexane에 녹이고 실온으로 냉각한 다음 여기에 마이크로캡셀을 가하고 약 90분간 가볍게 교반한 뒤 여지로 여과하여 실온에서 風乾하였다.

#### 마이크로캡셀의 粒度分布 측정

K.P. IV의 표준체를 사용하여 5 분간 진탕한 후 각 체위의 잔류량을 달아 백분율을 구하였다.

#### 마이크로캡셀의 형태 관찰

scanning electron microscope(SEM)를 사용하여 약물과 피막물질의 비율에 따른 마이크로캡셀의 형태를 관찰하였다.

#### 마이크로캡셀중의 약물 정량

염산프로프라놀롤 100 mg을 달아 인공위액(pH 1.2)을 용매로 10, 20, 30, 40, 50 (mcg/ml)의 농도로 희석하여 288 nm에서 흡광도를 측정하여 검량선을 작성하였다. 다음 마이크로캡셀을 유발에서 분쇄한 후 100 mg을 정밀히 달아 용량플라스크에 넣고 인공위액(pH 1.2)을 가하여 표시까지 채우고 잘 진탕 여과한다. 일정량의 여액을 희석한 후 288 nm에서 흡광도를 측정하여 검량선에 의하여 함량을 구하였다.

#### 용출시험

K.P. IV의 회전 바스켓법(제 1법)<sup>13)</sup>을 준용하였다. 염산프로프라놀롤 150 mg에 해당하는 마이

**Table I**—Manufacturing Conditions of Propranolol Hydrochloride Microcapsules.

Condition	Batch					
	A	B	C	D	E	F
Core to wall ratio <sup>11)</sup>	1:0.5	1:1	1:2	1:2	1:2	1:3
Viscosity of ethylcellulose (cps)	45	45	10	45	100	45

<sup>11)</sup>Propranolol hydrochloride to ethylcellulose

로캡셀을 정밀히 달아  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 유지된 인공위액 (pH 1.2) 900 ml에 넣고 50 rpm으로 교반하면서 2, 5, 10, 20, 30, 40, 60분마다 용출액 3 ml를 채취하고 이때마다  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 유지한 용출용매를 즉시 보충하여 주었다.  $0.45 \mu\text{m}$  Millipore 필터로 여과하고 여액에 대하여 288 nm에서 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량선에서 용출량을 계산하였다. 각 실험은 3회 반복하여 평균값을 구하였다.

### 실험결과 및 고찰

마이크로캡셀의 제조 및 走査전자현미경 관찰 고체 입자를 피복하는 방법으로서 polymer

separation 기법은 사소한 제조조건 차이가 최종 제품의 특성에 현저한 영향을 미친다. 즉, 마이크로캡셀의 제조에 있어서 그 형태나 크기는 교반속도, 냉각속도, 용기의 모양, polymer의 점성, 또한 약물과 벽막물질의 첨가시간 등에 따라 영향 받는다. Alpar 등<sup>7)</sup>은 교반속도가 빠를수록 aggregation에 의해 마이크로캡셀의 입자가 커지고 수득률이 낮아진다고 보고하였으며, 교반속도를 달리한 여러 실험에서 248 rpm의 속도로 하는 것이 가장 적합하다고 하였다. Jalsenjak 등<sup>8)</sup>은 느린 속도에서는 표면모양이 smooth한 큰 입자가 얻어지며 또 냉각속도가 빠르면 에칠셀룰로오스가 균일하지 않게 피복되고 마이크로캡셀 표면에 pore가 생길 가능성이 크다고 보고하였다. 본 실험

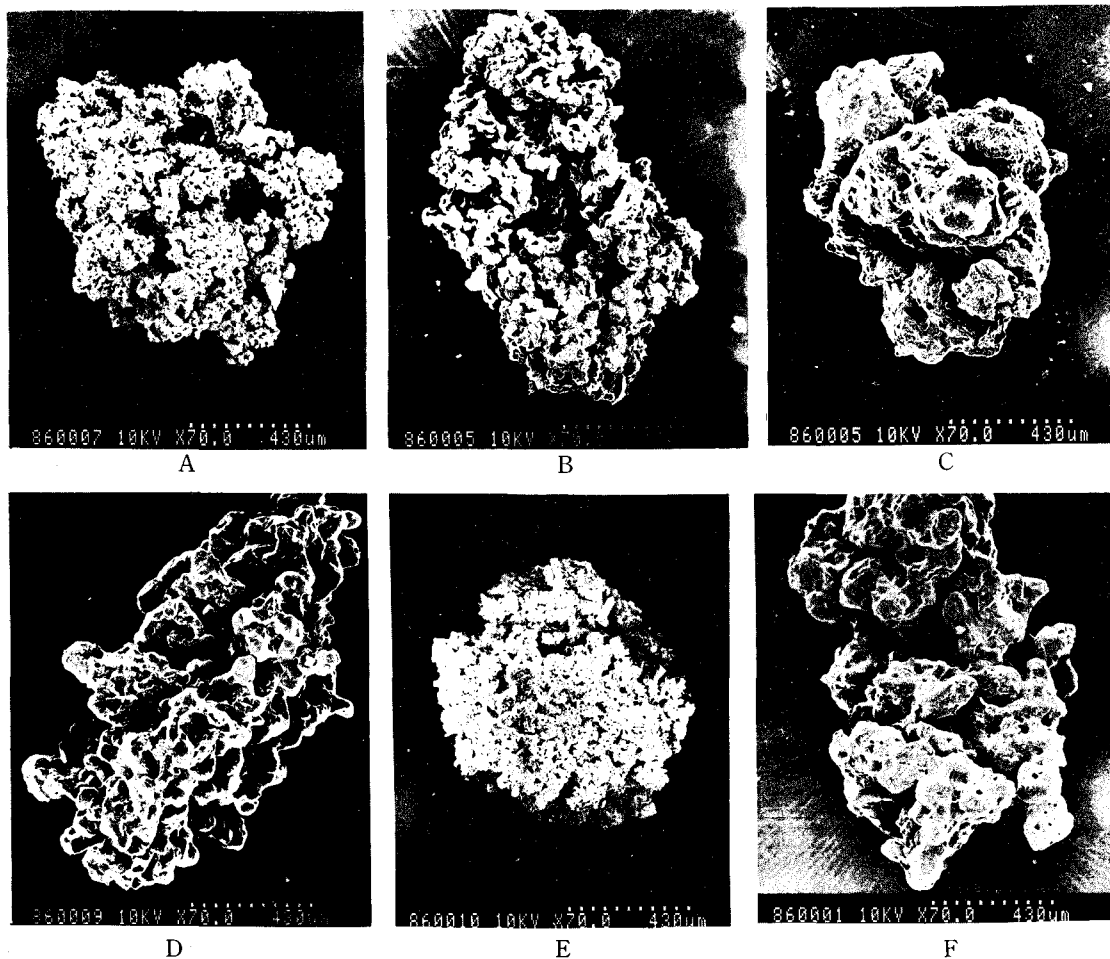
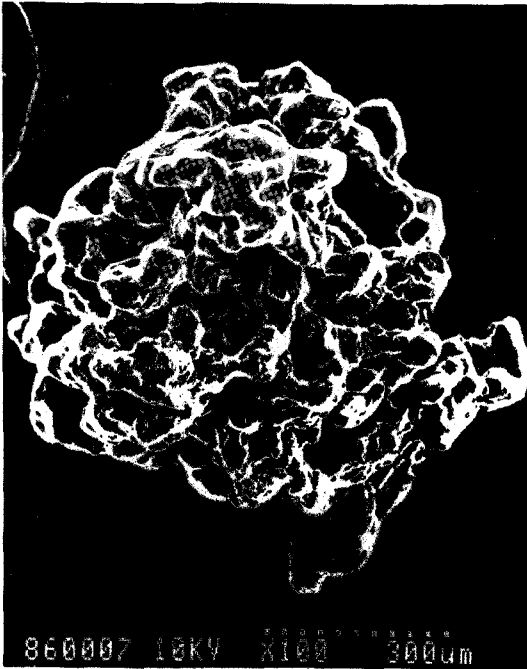
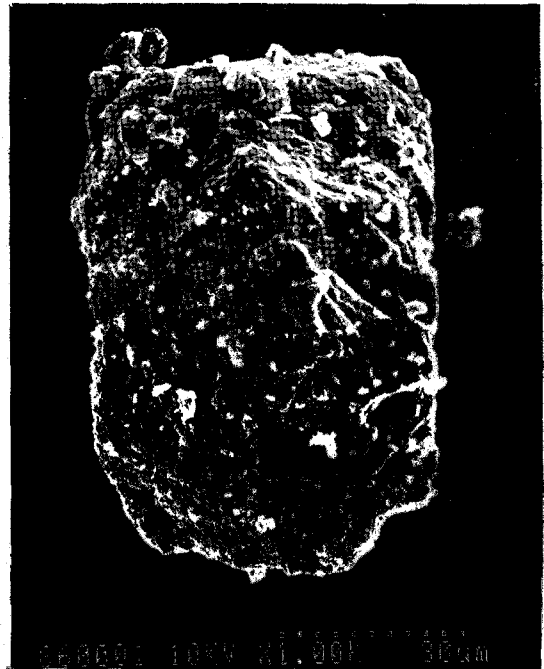


Figure 1—Scanning electron micrographs of propranolol hydrochloride microcapsules. A,B,C,D,E and F indicate the batches in Table I.



**Figure 2**—Scanning electron micrograph of propranolol hydrochloride microcapsule after dissolution in pH 1.2 artificial gastric juice for 1 hour.

형에서 제조된 각 마이크로캡셀의 SEM 사진은 Fig.1과 같다. 표면은 완전한 골극이 있는 多孔性이었으며 약물에 대한 벽막물질의 비율이 작을수록 즉 F에서 A로 갈수록 잔주름을 형성하여 표면적이 증가되었다. 또한 용출시킨 다음의 표면구조는 더욱 더 골극이 완만해지고 pore가 커진 것을 볼 수 있었다(Fig.2). 표면의 pore는 약물이 용출되어 나오는 입구로 생각할 수 있다. 또한



**Figure 3**—Scanning electron micrograph of propranolol hydrochloride powder.

Scheme 1과 같이 제조된 마이크로캡셀을 Table II에서 살펴보면 그 평균크기가 670.5 $\mu$ m이므로 염산프로프라놀롤의 입자(Fig.3)의 크기가 수십  $\mu$ m인 것을 생각해 볼 때 작은 原料들이 서로 aggregation 되어 있음을 알 수 있었다. 한편 제조된 마이크로캡셀의 粒度分布比를 에칠셀룰로오스의 첨가량과 점도에 대하여 시험해 본 결과 염산 프로프라놀롤에 대한 에칠셀룰로오스의 양이 증가

**Table II**—Particle Size Distribution of Propranolol Hydrochloride Microcapsules.

Size range, $\mu$ m	Mean size, $\mu$ m	Batch					
		A	B	C	D	E	F
< 210	< 210	4.81	0.38	—	—	15.62	—
210—297	253.5	34.64	24.91	4.03	12.67	25.31	3.73
297—500	398.5	20.54	31.89	10.42	32.94	15.91	18.57
500—841	670.5	18.34	22.33	27.50	30.76	19.18	30.91
841—2000	1420.5	19.89	18.93	53.20	21.37	22.20	43.00
2000—2830	2415	1.63	1.45	4.44	1.85	1.74	0.61
>2830	> 2830	0.16	0.13	0.42	0.41	0.04	0.19

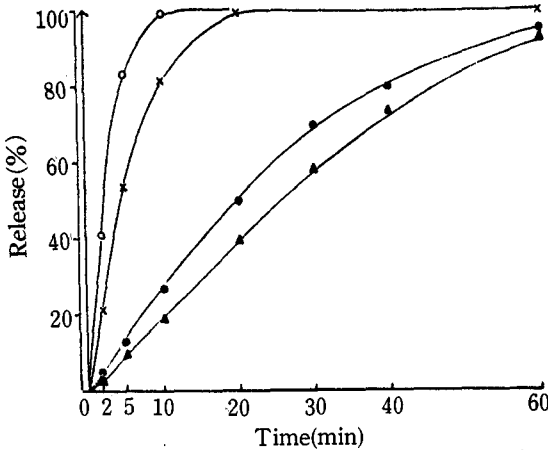
A~F indicate the batches in Table I.

할수록 그리고 에칠셀룰로오스의 점도가 감소할수록 큰 입자의 相對分布比가 증가하였다(Table II). 이는 벽막물질로 사용된 에칠셀룰로오스의 양이 많을수록 그의 접착력에 의해 aggregation 이 될 가능성이 크다는 것을 시사하고 있다.

**염산프로프라놀롤의 용출**

염산프로프라놀롤에 대한 에칠셀룰로오스의 첨가량을 1:0.5, 1:1, 1:2 및 1:3으로 변화시킨 batch A, B, D, F에 대하여 pH 1.2액중에서 용출시험한 결과 첨가량이 증가할수록 용출속도가 감소되었다(Fig.4). 염산프로프라놀롤에 대한 에칠셀룰로오스의 중량비가 1:2인 것(batch D)을 粒度 297~500  $\mu\text{m}$ , 500~841  $\mu\text{m}$ , 841~2000  $\mu\text{m}$ 의 3부분으로 구분하여 용출시험을 한 결과 입자가 클수록 감소되는 것으로 나타났는데 이는 입자가 클수록 용액내에 노출되는 표면적이 작기 때문이라고 생각된다(Fig.5).

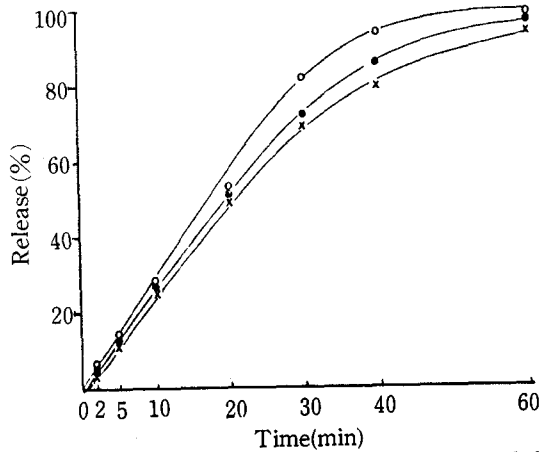
과립형 매트릭스로부터의 고체입자의 放出은 용매의 침투, 약물의 용해 및 용해된 약물의 interstitial 채널이나 細孔을 통한 leaching, 확산 등을 포함하여 매우 복잡한 시스템을 이루고 있으며 polymer가 팽윤 또는 침식되어 용출되는 도중에 방출속도가 변화되기도 한다. polymer 매트릭



**Figure 4**—Dissolution profiles of propranolol hydrochloride from ethylcellulose(45 cps) microcapsules of various core to wall ratio in pH 1.2 buffer.

Particle size was 1420.5  $\mu\text{m}$

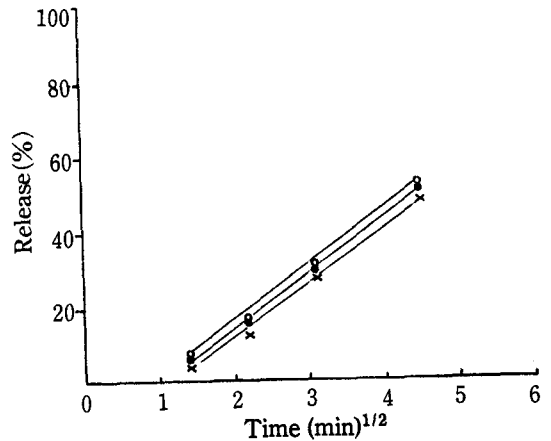
Key(core: wall); ○, 1:0.5(batch A); ×, 1:1(batch B); ●, 1:2(batch D); ▲, 1:3(batch F).



**Figure 5**—Dissolution profiles of propranolol hydrochloride from various mean size ethylcellulose microcapsules of 1:2 core to wall ratio(batch D) in pH 1.2 buffer.

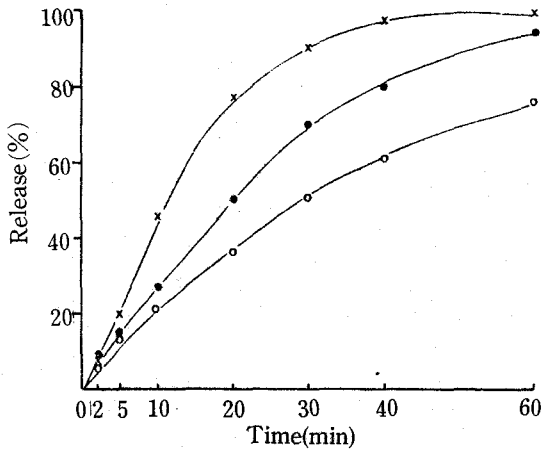
Key; ○, 398.5  $\mu\text{m}$ ; ●, 670.5  $\mu\text{m}$ ; ×, 1420.5  $\mu\text{m}$

스에 고체 입자가 균등하게 분산되어 있는 매트릭스형의 drug delivery system 으로부터의 약물방출은 확산에 의해 행하여 진다. Higuchi<sup>14,15)</sup>와 Schwartz 등<sup>16)</sup>은 不溶性인 多孔性 매트릭스로부터의 약물방출은 시간의 제곱근에 대하여 직선을 나타낸다고 보고하였다. Fig.6은 Fig.5를 Higuchi식에 따라 plot 한 것으로 2 분에서 20분까지의 약물용출이 직선관계를 나타내고 있으므로 제

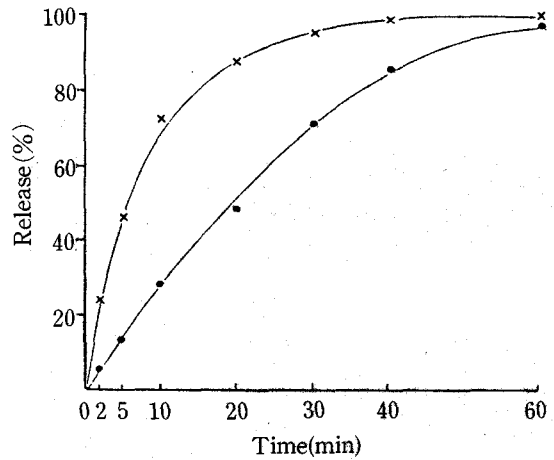


**Figure 6**—Release(%) of propranolol hydrochloride from ethylcellulose microcapsules of 1:2 core to wall ratio(batch D) as a function of  $t^{1/2}$  (min).

Key; ○, 398.5  $\mu\text{m}$ ; ●, 670.5  $\mu\text{m}$ ; ×, 1420.5  $\mu\text{m}$



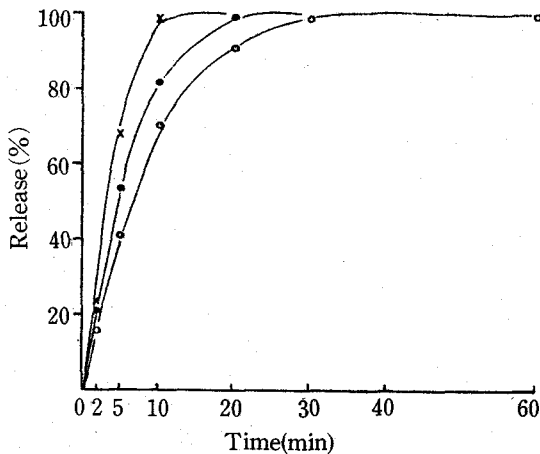
**Figure 7**—Dissolution profiles of propranolol hydrochloride from various viscosity ethylcellulose microcapsules of 1 : 2 core to wall ratio in pH 1.2 buffer. Mean particle size was 1420.5  $\mu$ m. Key(viscosity of ethylcellulose); ○, 10 cps (Batch C); ●, 45 cps (Batch D); ×, 100 cps (Batch E)



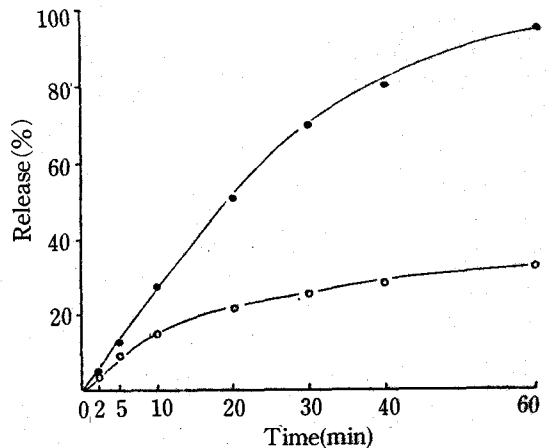
**Figure 9**—Dissolution profiles of propranolol hydrochloride from ethylcellulose microcapsules of 1 : 2 core to wall ratio (batch D) in pH 1.2 artificial gastric juice (●) and in pH 6.8 buffer (×). Mean particle size was 670.5  $\mu$ m.

조된 마이크로캡셀이 확산에 의해 용출되는 매트릭스형인 것을 알 수 있었다. Deasy 등<sup>12)</sup>은 壁膜 물질의 점도가 낮을수록 polymer가 팽윤됨에 따라 porosity가 더 크게 증가하고 fragmentation이 쉽게 일어나기 때문에 용출이 증가된다고 하였으나, 그와는 반대로 李 등<sup>17)</sup>은 에칠셀룰로오스의

점도가 증가할수록 porosity가 증가되어 인도메타신의 용출이 증가되었다고 보고한 바가 있다. 에칠셀룰로오스의 점도를 10, 45 및 100 cps로 변화시켜 가며 만든 마이크로캡셀 (batch C,D,E)로부터의 용출시험 결과는 Fig.7과 같다. 李 등<sup>17)</sup>과 같이 에칠셀룰로오스의 점도가 증가할수록 용출이 증가



**Figure 8**—Dissolution profiles of propranolol hydrochloride from various viscosity ethylcellulose microcapsules of 1 : 1 core to wall ratio in pH 1.2 buffer. Mean particle size was 1420.5  $\mu$ m. Key(viscosity of ethylcellulose); ○, 10 cps; ●, 45 cps (Batch B); ×, 100 cps



**Figure 10**—Effect of paraffin wax treatment on dissolution profile of propranolol hydrochloride from ethylcellulose microcapsules of core to wall ratio 1 : 2 (batch D) in pH 1.2 buffer. Mean particle size was 1420.5  $\mu$ m. Key; ●, ethylcellulose (batch D) only ○, treated with 2% paraffin wax soln.

되었다. 이와 같은 현상이 염산프로프라놀롤에 대한 에칠셀룰로오스의 중량비가 1:1인 경우에도 재현성이 있는가를 알기 위해서 시험한 결과 같은 결과를 얻었다(Fig.8). Fig.9는 pH 1.2의 인공위액과 pH 6.8의 인공장액에서의 용출비교로 인공장액에서의 용출이 인공위액보다 증가되었다.

또한 에칠셀룰로오스 마이크로캡셀에 파라핀 왁스를 密閉劑로 처리한 경우는 처리하지 않은 시료에 비하여 더욱 느린 용출속도를 보였는데 이는 파라핀왁스에 의하여 pore가 밀폐되기 때문이라고 생각된다(Fig.10).

### 결 론

에칠셀룰로오스를 이용하여 염산프로프라놀롤 마이크로캡셀을 제조하고 입도분포와 형태를 관찰하고 *in vitro*에서의 용출을 측정 한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 제조된 마이크로캡셀의 형태를 scanning electron microscope로 확인한 결과 多孔性 표면 을 이루고 있음이 관찰되었다.
2. 염산프로프라놀롤의 마이크로캡셀의 제조는 프로프라놀롤에 대한 에칠셀룰로오스의 첨가량이 증가할수록 에칠셀룰로오스의 점도가 감소할수록 큰 입자의 分布비가 증가하였다.
3. 염산프로프라놀롤의 에칠셀룰로오스 마이크로캡셀로부터의 용출속도는 염산프로프라놀롤에 대한 에칠셀룰로오스의 첨가량이 증가할수록 그리고 같은 비율일 경우에는 입자도가 증가할수록 용출속도가 감소되었다. 또 壁膜물질로 사용한 에칠셀룰로오스의 점도가 증가할수록, 용출용매의 pH가 증가할수록 용출속도는 증가되었다.
4. 염산프로프라놀롤 마이크로캡셀을 密閉劑로 처리한 경우 용출속도가 더욱 지연되었다.

### 문 헌

- 1) Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, 29th edition, p.1311
- 2) *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, 1985, p.906
- 3) J.R. Nixon and A. Nough, *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 533 (1978)
- 4) S. Benita and M. Donbrow, *J. Pharm. Sci.*, **71**(2), 205 (1982)
- 5) G. Shigeru, *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**(1), 256 (1953)
- 6) I. Jalsenjak, C.F. Nicolaidou and J.R. Nixon, *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 912 (1976)
- 7) H.O. Alpar and V. Walters, *ibid.*, **33**, 419 (1981)
- 8) L. Jerrold, *U.S. Pat.* 3, 341, 416 (1967)
- 9) S. Kasai and M. Koishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**(2), 314 (1977)
- 10) M.R. Brophy and P.B. Deasy, *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 495 (1981)
- 11) G.O. Fanger, R.E. Miller and R.G. McNiff, *U.S. Pat.* 3, 531, 418 (1970)
- 12) P.B., Deasy, M.R. Brophy, B. Ecanow and M. Joy, *J. Pharm. Pharmacol.*, **32**, 15 (1980)
- 13) K.P. IV, p.1109 (1982)
- 14) T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1145 (1980)
- 15) T. Higuchi, *ibid.*, **50**, 874 (1961)
- 16) J.B. Schwartz, *et al.*, *ibid.*, **57**, 274 (1968)
- 17) H.J. Lee, M.H. Lee and C.K. Shim, *Arch. Pharm. Res.*, **7**(1), 33 (1984)