

염산지페프롤 마이크로캡셀에 관한 생물약제학적 연구

용재익†·김옥남

숙명여자대학교 약학대학

(1988년 12월 9일 접수)

Biopharmaceutical Studies on Zipeprol Dihydrochloride Microcapsules

Jae-Ick Yong[†] and Ock-Nam Kim

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

(Received December 9, 1988)

Poorly permeable Eudragit[®] RS 100 polymer was used as a wall material for the microencapsulation of zipeprol dihydrochloride by a phase separation method from chloroform-cyclohexane system with 5% polyisobutylene in cyclohexane, and microcapsules obtained were evaluated *in vitro* by particle size analysis, scanning electron microscopy, drug release test and *in vivo* bioavailability test in rats. The mechanism of drug release from microcapsules appeared to fit Higuchi matrix model kinetics. The area under the first moment of plasma concentration-time curve of the microcapsules obtained was considerably increased ($p < 0.05$) as compared with that from zipeprol dihydrochloride oral solution. Therefore, it may be suggested that Eudragit[®] RS 100 coated zipeprol dihydrochloride microcapsules can be used as a sustained release medication.

Keywords—zipeprol dihydrochloride, Eudragit[®] RS 100, non-solvent addition, phase separation, microcapsules, *in vitro* release, bioavailability

염산지페프롤은 1969년 Busch에 의해 최초로 합성되었고, 프랑스의 CERM사에 의해 개발된 약물로서 특히 화학적 자극에 의한 기침에 대해 강력한 진해효과와 기도 평활근의 수축에 대한 완화 작용 및 객담용해작용이 있는 우수한 약물일 뿐만 아니라 비모르핀계 구조를 가진 새로운 진해제로 쓰이는 약물이다.²⁻⁵⁾

염산지페프롤은 물에 잘 녹고 흡수가 신속하여 생체내에 투여시 간장 및 장관벽에서 거의 전부가 대사되는 바,⁶⁾ 미변화체로 1-5% 정도가 뇨로 배설되며 나머지는 N-dealkylation, oxidation, hydroxylation, methylation의 과정을 통해 대사되어⁷⁾ 뇨로 배설된다. 이 약물은 사람에게 있어서 생물학적 반감기가 70-75분⁸⁾으로 매우 짧은 약

물이다. 임상적으로는 급·만성 기도감염치료에 주로 사용되므로 장기간의 연용이 필요하며 자주 투여해야 하는 번거로움이 있다. 이에 더하여 이 약물은 쓴 맛을 가지고 있으므로 고미역제와 더불어 그 혈중농도를 지속화시켜 투여회수를 줄일 필요가 있다.

한편 마이크로캡셀화에는 여러가지 종류의 피막제들이 사용되어 왔고,⁹⁻¹⁶⁾ 그 제조방법도 다양하며 여기에 대한 일반적인 종설도 많이 나와 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 그러나 대부분의 경우는 난용성 약물을 대상으로 하고 있으며, 이용성 약물에 관해서는 Jalsenjak 등,²⁰⁾ Deasy 등,²¹⁾ Samejima 등²²⁾의 보고를 제외하고는 거의 보고된 바 없다. 염산지페프롤과 같은 이용성 약물에 있어서는 위장관내

† 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

에서의 용출의 조절이 유효 혈중농도지속의 율속 단계로 생각된다.

따라서 저자 등은 염산지페프롤의 서방성제제를 개발하기 위하여 물 및 소화액에는 녹지 않으나 팽윤되면 다소 투과성을 가지는 Eudragit® RS 100을 피막물질로 선택하여 비교적 간단한 방법인 비용매 첨가에 의한 상분리법으로 마이크로캡셀을 제조하고 *in vitro*와 *in vivo* 평가를 행하였다.

실험방법

재료 및 시약

재료로는 염산지페프롤(Life Pharma S.R.L., Milano, Italy), Eudragit® RS 100 (Röhm Pharma GmbH, Darmstadt, West Germany), 폴리이소부틸렌 (PIB, Oppanol B50, BASF, West Germany), 펜타조신 (한국과학기술원 증) 및 파라핀왁스 (GR, Shinyo Pure Chemicals Co. Ltd., Japan)를 사용하였으며 기타 필요한 시약류는 시판 특급 또는 1급을 사용하였다.

장치 및 기기

장치 및 기기로는 용출시험장치 (Eyela DE-1S, Tokyo Rikakikai Co., Japan), 흡광도 측정기 (Hitachi M 200-20, Japan), pH 측정기 (digital pH/millivolt meter 611, Orion Research Incorporated, Mass., U.S.A.), sieve shaker (ATLAB shaker, Arthur H. Thomas Company, Philadelphia, Pa., U.S.A.), 주사형 전자현미경 (JSM-T 200 scanning microscope, Jeol, Tokyo, Japan), 회전식 진공농축기 (Büchi Laboratoriums-Technik Ag. CH-9230, Flawil/Schweiz), 원심분리기 (Varifuge F, Heraeus, West Germany), 가스크로마토그래프장치 (5890 A, Hewlett Packard, U.S.A.)를 사용하였다.

실험동물

동일한 조건에서 일정기간 사육한 체중 280 ± 20 g의 건강한 Wistar계 웅성 rat를 사용하였다.

마이크로캡셀의 제조

Chun 등²³⁾의 방법에 따라 마이크로캡셀을 제조하였다. 염산지페프롤에 대한 Eudragit® RS 100

의 양은 중량비율에 따라 1:0.5, 1:1, 1:2로 하였으며, 밀폐제의 처리는 Deasy 등²¹⁾의 방법을 이용하여 파라핀왁스를 5%, 10%, 20%되게 시클로헥산에 녹이고 이 액 50 ml에 입도가 일정한 마이크로캡셀을 취하여 넣고, 150 rpm으로 10분간 가법계 교반한 다음, 여과하고 실온에서 거의 건조시킨 다음 감압 건조하였다.

마이크로캡셀의 입도분포 측정

마이크로캡셀 시료를 대한약전 규격 표준체를 사용하여 sieve shaker상에서 5분간 기계적 진동을 주었을 때 여러 입도구획으로 나누어진 각 체위에 잔류한 마이크로캡셀의 무게를 칭량하여 입도분포를 구하였다.

마이크로캡셀 중의 염산지페프롤 정량

마이크로캡셀 시료를 유발에서 분쇄한 후 약 100 mg을 정밀히 달아 용량 플라스크에 넣고 대한약전 용출시험법 제 2액을 표시까지 채우고 잘 진탕한 다음 여과하였다. 여액중 일정량을 적절히 희석한 후 208 nm에서 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량선으로부터 함량을 산출하였다.

용출시험

일정한 입도구획의 마이크로캡셀 시료를 가지고 대한약전 용출시험법 제 2액 (pH 6.8) 900 ml를 시험액으로 하여 회전바스켓법으로 행하였다.

주사형 전자현미경 관찰

여러가지 조건으로 제조한 마이크로캡셀 시료를 마운트 위에 고정시킨 다음 금 증착기 (Fine coat ion sputter, JFC-1100)에 넣고 진공도 0.1 Torr 및 6-7 mA에서 약 7분간 입자표면을 500Å 정도 두께의 금이온으로 피복하였다. 이 시료를 전자현미경의 장치중 10⁻⁵ Torr의 고진공 chamber내에서 전자 beam을 가속전압 15 kV로 발사시켜 scanning하면서 촬영하였다.

In Vivo 실험

Table I에 해당하는 용량을 각 군의 랫트에 투여하였다.

랫트를 에틸로 가볍게 마취하여 수술대에 고정시킨 후, 대퇴부 동맥과 정맥에 PE-50 (polyethylene tubing, Clay Adams 사, U.S.A.) canula를 삽입하고 에틸 마취가 완전히 깬 다음 약물을 투여하였다. 정맥주사의 경우 약물용액을

Table I—Experimental Animal Numbers (n) and Administered Dose of Zipeprol Dihydrochloride.

Route of administration	n	Dose(mg/kg)
Iv injection	3	20
Oral (Solution)	3	60
Oral (MC)	4	60
Oral (MC + P)	2	60

Solution = aqueous solution of zipeprol dihydrochloride; MC = Eudragit® RS 100 coated microcapsules; MC + P = paraffin wax solution (10%) treated microcapsules

투여한지 2분, 5분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간째에 채혈하였고 경구투여는 수용액의 경우 15분, 30분, 45분, 1시간, 1시간 30분, 2시간 30분, 3시간 30분, 4시간 30분, 6시간째에 채혈하였고, 마이크로캡셀의 경우는 30분, 1시간 30분, 2시간 30분, 3시간 30분, 4시간 30분, 6시간 30분, 9시간, 12시간, 15시간째에 각각 채혈하였다. 약 20 µl에 혈액을 대퇴부 동맥으로부터 채취하여 12,000 rpm으로 1분간 원심분리한 후 혈장 100 µl를 취하였다. 그리고 혈액의 응고방지를 위하여 100 I. U. /ml의 헤파린용액(중의제약)을 cannula 속에 주입하였다.

혈장중 염산지페프로의 정량

표준액 조제—염산지페프로(10 µg/ml)과 내부 표준물질로 펜타조신(10 µg/ml)의 메탄올용액을 조제하여 표준원액으로 하였다. 이들을 4°C에 보관하여 사용시 단계적으로 희석하여 썼다.

검량선의 작성—약물이 들어 있지 않은 혈장 100 µl에 1, 5, 25, 50, 100, 250 및 500 ng에 해당하는 약물과 100 ng에 해당하는 내부 표준물질을 넣고 하기의 가스크로마토그래피(GC)에 따라 조작하였다. 약물과 내부 표준물질의 피크 면적비를 이용하여 검량선을 작성하였다.

검액조제—혈장 100 µl를 공전 원심분리관에 취해 넣고 내부 표준물질용액(펜타조신의 메탄올용액 10 µg/ml)을 25 µl 가하고 여기에 5 N 수산화나트륨액 0.5 ml, 증류한 에틸 7 ml를 넣고 약 20분간 부드럽게 진탕한 다음 2,500 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 유기층을 새로운 공전 원심분리관에 옮기고 여기에 0.2 N 염산 0.5 ml를 가하여 약 10분간 진탕하고 2,500 rpm에서 5분간 원

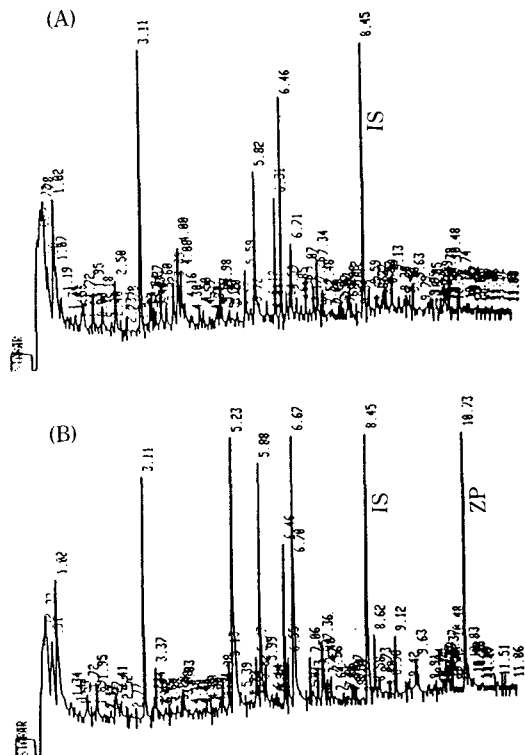


Figure 1—Chromatograms of extracts containing internal standard from blank rat plasma (A) and plasma sample (B) from a rat receiving oral administration of zipeprol (60 mg/kg). Peaks: 8.45 min = internal standard (pentazocin), 10.73 min = zipeprol

심분리한 다음 유기층을 제거하고 남은 수층에 5 N 수산화나트륨액을 넣어 pH 14로 알칼리화하였다. 이것을 n-펜탄·이소프로판올 혼합액(97 : 3 v/v%) 7 ml로 재추출한 유기층을 새로운 용기에 옮긴 후 회전식 진공농축기로 거의 농축시킨 다음 질소를 통하여 완전히 건조시킨 잔사에 메탄올 50 µl를 넣어 녹이고 이중 5 µl를 GC 칼럼에 주입하였다(Fig. 1의 chromatogram 참조).

가스크로마토그래피—모든 실험은 nitrogen phosphorous selective detector (NPD)와 HP 3392A integrator가 장착된 Hewlett-Packard 5890A 가스크로마토그래프 장치를 사용하였다. GC 조건은 Table II와 같았다.

약물 체내속도론적 해석

혈장중 염산지페프로의 농도추이를 personal computer (IBM-PC/XT)를 이용하여 model

Table II—Gas Chromatographic Conditions Used for the Determination of Zipeprol.

Parameter	Condition
Column	HP fused silica capillary, cross linked 5% phenyl methyl silicone (SE-54); length 16m, internal diameter 0.2mm, film thickness 0.33 μm
Detector temp.	300 °C
Initial temp.	100 °C
Program rate	20 °/min.
Final temp. and time	300 °C (for 2 min)
Carrier gas flow	Helium at 1.5 ml/min
Auxiliary gas flow	Helium at 20 ml/min
Hydrogen flow	4.0 ml/min
Air flow	100 ml/min
Split ratio	1:7

independent model로 해석하였다. AUC는 trapezoidal rules-extrapolation method로 계산하였고, Cl_r 와 AUMC(area under the first moment of plasma concentration-time curve), MRT (mean residence time), Vd_{ss} (volume of distribution at steady state), $t_{1/2 \text{ terminal}}$ 값은 다음과 같은 식을 이용하여 구하였다.

$$Cl_r = \text{Dose} / \text{AUC} \tag{1}$$

$$\text{AUMC} = \int_0^{\infty} t \times C_p dt \tag{2}$$

$$\text{MRT} = \text{AUMC} / \text{AUC} \tag{3}$$

$$Vd_{ss} = Cl_r \times \text{MRT} \tag{4}$$

$$t_{1/2 \text{ terminal}} = 0.693 / K_{\text{terminal}} \tag{5}$$

통계처리

모든 측정치는 mean±S.E.로 표시하였으며 측정치의 유의성 검정은 unpaired Student's t-test로 행하였다.

실험결과 및 고찰

마이크로캡셀의 형태 및 크기

마이크로캡셀의 제조시 그 형태나 크기는 교반 속도, 온도, 반응용기의 모양 및 사용되는 고분자 물질의 점도 등에 의해 큰 영향을 받는 것으로 알려지고 있다. 비용매 첨가법에 의하여 Eudragit® RS의 상분리를 유도하기 위해서 우선 Eudragit® RS를 클로로포름에 용해하고 피막물질이 녹지 않는 시클로헥산에 적가하여 이러한 혼합용매계에서 피막제의 용해도를 감소시켜 약물입자위에 침착시켰다. 이때 coacervate의 안정화제로 가장 유용하다고 알려진 PIB를 사용하였다.

PIB를 5%로 함유하는 클로로포름용액 40 ml에 Eudragit® RS 100 3g을 넣어 녹이고 5% PIB 함유 시클로헥산 80 ml를 넣어 잘 혼합한 후, 25°C에서 5% PIB 함유 시클로헥산 120 ml를 300 rpm으로 교반하면서 1 ml/min의 속도로 적하하여 상분리시키고 이를 방지, 여과하고 시클로헥산으로 세척하여 25°C에서 감압건조한 다음 주사형 전자현미경으로 관찰한 결과는 Fig. 2와 같다. 이와 같이 제조한 마이크로캡셀의 크기는 평균 수백 μm이었으며 다공성이지만 비교적 치밀한 표면구조를 나타내고 있다. 용출시험을 행한 후의 표면

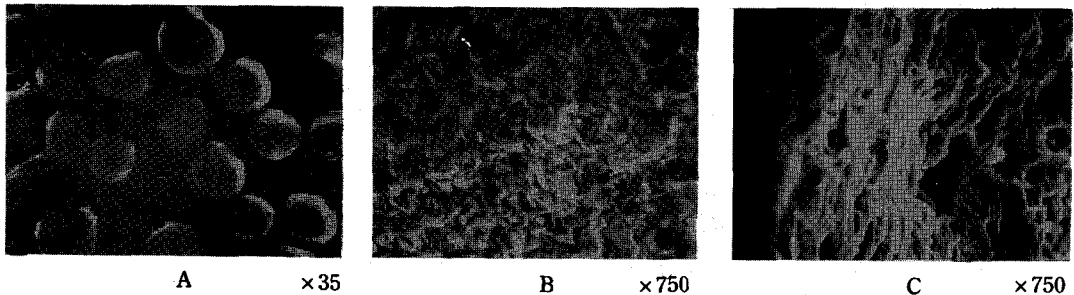


Figure 2—Scanning electron micrographs of zipeprol dihydrochloride microcapsules coated with Eudragit® RS 100 polymer (1:0.5). Key: A and B, before dissolution; C, after dissolution

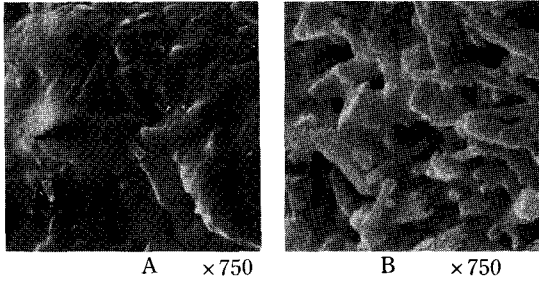


Figure 3—Scanning electron micrographs of zipeprol dihydrochloride microcapsules sealed with 10% paraffin wax in cyclohexane (A) and after dissolution at pH 6.8 and 37°C (B).

Table III—Size Distribution (%) of Zipeprol Dihydrochloride Microcapsules Manufactured at Different Core-Wall Ratios.

Size range, μm	Core-wall ratio at manufacture		
	1:0.5	1:1	1:2
>2830	0	2.63	6.81
2000–2830	0	7.67	7.11
840–2000	0.39	8.99	22.32
500–840	7.61	32.96	21.52
297–500	38.90	13.27	18.54
210–297	29.90	16.99	14.53
149–210	10.21	14.33	6.72
<149	13.00	3.16	2.45

구조는 용출전에 비하여 세공이 훨씬 더 커졌는데 이것은 약물용출시 수분의 침투 및 약물의 용해, 확산과정중 매트릭스의 습윤, 팽윤 및 파열 등에 기인한 때문으로 사료된다.

또한 Fig. 3에서 보는 바와 같이 제조된 마이크로캡셀을 파라핀왁스로 밀폐 처리를 하였던 바, 미세공들이 거의 보이지 않았는데 이것은 파라핀왁스가 매트릭스 표면을 피복하여 세공이 가려워졌기 때문이라고 생각된다.

마이크로캡셀의 입도분포

염산지페프롤을 6g으로 고정시키고 Eudragit® RS 100을 각각 3g, 6g, 12g으로 변화시켜 제조한 마이크로캡셀의 입도분포시험 결과는 Table III과 같다. 핵물질에 대한 피막물질의 양이 증가함에 따라 큰 입자의 상대분포비가 증가함을 알 수 있었는데, 이것은 피막물질이 많아질수록 접촉력

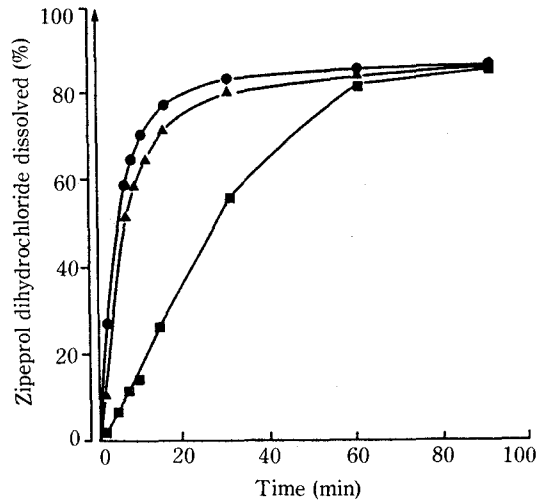


Figure 4—Dissolution (%) curves of zipeprol dihydrochloride from Eudragit® RS 100 coated microcapsules (500-840 μm) prepared with different core-wall ratios at 37°C, pH 6.8 and 100 rpm.

Key: \circ , uncoated zipeprol dihydrochloride; \bullet , 1:0.5; \blacktriangle , 1:1 and \blacksquare , 1:2

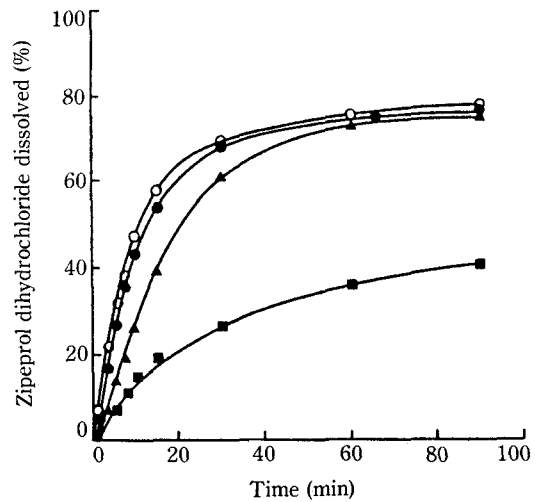


Figure 5—Dissolution (%) curves of zipeprol dihydrochloride from Eudragit® RS 100 coated microcapsules sealed with paraffin wax solution of different concentrations at 37°C, pH 6.8 and 100 rpm.

Key: \circ , 0%; \bullet , 5%; \blacktriangle , 10% and \blacksquare , 20%

에 의해 응집체가 형성되기 때문인 것으로 생각된다.

핵물질과 피막물질 비율이 용출에 미치는 영향

Fig. 4에서 보는 바와 같이 500-840 μm 에 해당

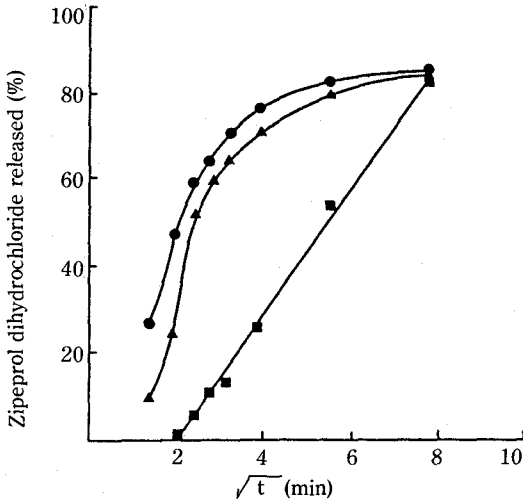


Figure 6—Release (%) of zipeprol dihydrochloride from Eudragit® RS 100 coated microcapsules as a function of \sqrt{t} .
Key: ●, 1:0.5; ▲, 1:1 and ■, 1:2

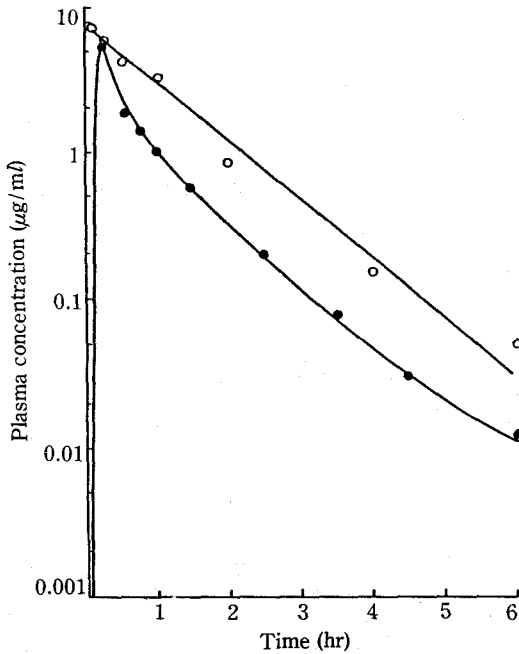


Figure 7—Plasma concentrations of zipeprol after intravenous (O, 20 mg/kg, n = 3) and oral (●, 60 mg/kg, n = 3) administrations as an aqueous solution to rats.

하는 입도를 가진 마이크로캡셀 시료에 대하여 용출시험을 실시한 결과 피막물질의 비율이 증가함에 따라 약물 방출율이 저하되었다. 즉 1:0.5에

Table IV—Pharmacokinetic Parameters (Mean \pm S.E.) of Zipeprol after Intravenous (20 mg/kg, n=3) and Oral (60 mg/kg, n=3) Administration to Rats.

Parameter	Iv	Oral
$V_{d_{ss}}$ (ml/kg)	3,119.76 \pm 1008.76	—
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$)	429.48 \pm 97.04	153.32 \pm 54.26
AUMC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}^2/\text{ml}$)	17,066.65 \pm 3,438.40	11,494.51 \pm 1,485.55
MRT (min)	63.02 \pm 8.99	—
Cl_t (ml/min/kg)	46.57 \pm 9.86	46.09 \pm 8.09
$t_{1/2\text{terminal}}$	43.72 \pm 8.26	48.09 \pm 11.47

서는 $t_{50\%}$ 가 5분이었고, 1:1에서는 8분이던 것이 1:2에서는 27분으로 현저하게 증가하였다. 이것은 핵물질에 대한 피막물질의 상대적 양이 증가함에 따라 형성되는 응집현상으로 인하여 마이크로캡셀 입자의 크기가 커져서 용출시험액에 노출되는 표면적이 상대적으로 작기 때문이라고 생각된다. 여기에서 1:2의 비율로 제조한 마이크로캡셀이 약물방출의 지속화에 적합할 것으로 사료되었다.

밀폐제의 영향

에칠셀룰로오스 마이크로캡셀에 응용된 각종의 밀폐제중 약물의 방출지연효과가 우수한 것으로 알려진 파라핀왁스를 밀폐제로 사용하였다. 핵물질 대 피막제의 비율을 1:0.5로 조제한 500-840 μm 의 입도분포를 가진 마이크로캡셀에 대하여 파라핀왁스를 5%, 10%, 20% 농도가 되도록 시클로헥산에 녹인 용액으로 밀폐 처리한 다음 이들 시료를 가지고 용출시험을 행한 결과는 Fig. 5와 같다. 밀폐제의 농도가 높아질수록 약물방출이 현저하게 억제된 것은 세공의 폐쇄 및 막투과의 억제 등으로 인하여 주로 확산이 억제되었기 때문으로 생각된다.

약물방출기구

Higuchi^[24,25]는 불용성인 다공성 matrix로부터의 약물방출은 시간의 제곱근에 대하여 직선을 나타낸다고 보고하였다. Fig. 6은 Fig. 4를 Higuchi 식에 따라 플롯한 것으로 핵물질과 피막물질의 비율이 1:2인 경우에만 2분에서 60분까지의 약물

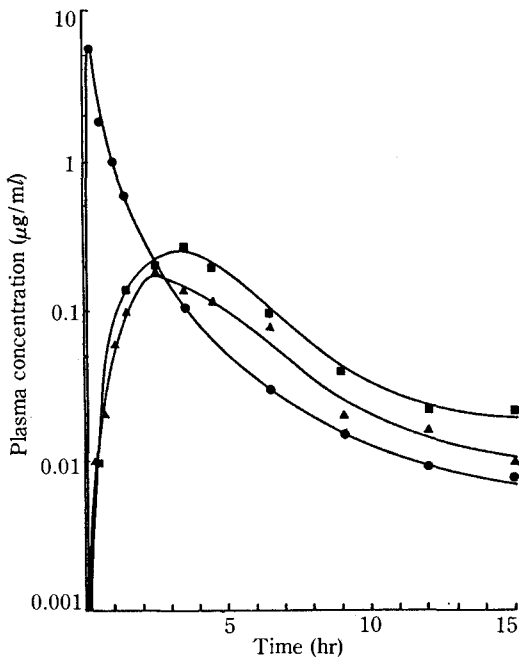


Figure 8—Plasma concentrations of zipeprol after oral administration (60 mg/kg) to rats.

Key: ●, oral solution of zipeprol dihydrochloride (n = 3); ▲, Eudragit® RS 100 coated microcapsules (1:2) (n = 3) and ■, paraffin wax (10%) treated microcapsules (1:2) (n = 2)

용출이 직선관계를 나타내고 있으므로 피막제의 비율이 높은 마이크로캡셀로부터의 약물방출은 확산에 의한 matrix type인 것을 알 수 있었다.

염산지페프롤의 약물체내속도론

rat에 염산지페프롤 수용액을 정맥주사 (20 mg/kg) 및 경구투여 (60 mg/kg) 하였을 때 염산 지페프롤의 혈장중 농도-시간 추이는 Fig. 7과 같았다. 정맥주사시와 경구투여시의 혈장중 농도-시간 곡선을 noncompartment 모델로 해석한 결과는 Table IV와 같았다. 여기에서 보면 정맥주사시와

경구투여시 Cl_t 는 정맥주사시 46.57 ml/min/kg, 경구투여시 46.18 ml/min/kg로 유의성 있는 변화를 보이지 않았고 $t_{1/2\ terminal}$ 도 정맥주사한 경우 43.72분, 경구투여한 경우 48.09분으로 유의성 있는 변화가 없었다. 한편 경구투여시 AUC는 정맥주사시의 11.8%에 지나지 않는 것으로 보아 이 약물은 전신 순환혈중으로 들어가기 전에 간 또는 장관벽에서 광범위하게 대사를 받음을 알 수 있었다. 즉 초회통과효과를 많이 받는 약물임을 알 수 있다.

마이크로캡셀의 생체내 이용률

염산지페프롤 수용액, 핵물질과 피막물질의 비가 1:2인 마이크로캡셀과 이것에 파라핀왁스로 처리(10%)한 것을 rat에 각각 경구투여하여 얻은 혈중농도곡선 및 AUC, AUMC를 비교한 data를 Fig. 8 및 Table V에 나타내었다. 여기에서 AUC는 수용액의 경우 132.54 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$, 마이크로캡셀의 경우 48.57 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ 로 마이크로캡셀 투여시 수용액 투여에 비해 AUC가 유의성 있게 ($p < 0.1$) 감소한 것으로 보아 전신 순환혈로의 흡수율이 저하되었지만 AUMC가 수용액의 경우 11,228.40 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^2/\text{ml}$ 에서 마이크로캡셀의 경우 18,969.20 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^2/\text{ml}$ 로 유의성있게 증가된 ($p < 0.05$) 점과 수용액을 투여한 경우보다 마이크로캡셀을 투여한 경우 흡수상의 기ولوج이 완만한 것으로 미루어 보아 흡수가 서서히 일어나고 체내에서 오랫동안 약효를 나타내는 sustained effect를 보이고 있어 방출 제어형 제제로서의 가능성이 있다고 생각된다. 파라핀왁스로 처리한 마이크로캡셀에서는 Fig. 5의 *in vitro* 용출 profile에서 마이크로캡셀에 비해 지연된 용출 pattern을 보였지만 *in vivo* 혈장중 profile에서는 *in vitro*와 서로 상반된 결과를 나타내고 있는데, 이것에 대하여는

Table V—Comparison of Pharmacokinetic Parameters between Zipeprol Dihydrochloride Solution and Microcapsules after Oral Administration to Rats (60 mg/kg).

Parameter	Dosage form		
	Soln. (n = 3)	MC (n = 4)	MC + P (n = 2)
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$)	132.54 ± 38.37*	48.57 ± 8.87*	93.50 ± 58.00
AUM C($\mu\text{g}\cdot\text{min}^2/\text{ml}$)	11,228.40 ± 1,050.44**	18,969.20 ± 2,298.49**	41,618.50 ± 3,423.73

Each value represents Mean ± S.E. * $p < 0.1$. ** $p < 0.05$. Soln. = aqueous solution of zipeprol dihydrochloride; MC = Eudragit® RS 100 coated microcapsules (1:2). MC + P = paraffin wax (10%) treated microcapsules (1:2)

앞으로 더욱 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

Eudragit® RS 100을 피막물질로 하여 비용매 첨가에 의한 상분리법으로 제조한 1:2 염산지페프롤 마이크로캡셀의 *in vitro*에서의 방출은 Higuchi식에 들어맞는 확산에 의한 matrix type 이었고, *in vivo* data에서 마이크로캡셀의 경구투여시 AUMC가 $18,969.20 \mu\text{g}\cdot\text{min}^2/\text{ml}$ 로 수용액의 경구투여시 $11,228.40 \mu\text{g}\cdot\text{min}^2/\text{ml}$ 에 비하여 유의성있게 증가하였던 것으로 보아 본 마이크로캡셀은 흡수가 서서히 일어나고 약효가 오래 지속되는 지속 방출형 제제로서의 응용 가능성을 시사하는 것으로 생각된다.

감사의 말씀

이 연구는 문교부의 학술연구조성비 지원(1988년도)에 의하여 이루어졌다. 이에 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) 山本 秀一, 五味 豊治, 田中 悟, 立石 陸, 藤倉 元起, 奥村 昌也, Zipeprol dihydrochloride, 1-(2-hydroxy-3-methoxy-3-phenylpropyl)-4-(2-methoxy-2-phenylethyl) piperazine dihydrochloride の 毒性試驗, 應用藥理, 22, 355(1981)
- 2) 島田 豊成, 藤井 邦伸, 加藤 隆治, 小林 勝, 小島 文夫, 相川 清, Zipeprol dihydrochloride, 1-(2-hydroxy-3-methoxy-3-phenylpropyl)-4-(2-methoxy-2-phenylethyl) piperazine dihydrochloride の 鎮咳, 去痰作用, 應用藥理, 22, 157(1981)
- 3) J.P. Tarayre, P. Vilain, H. Laouressgues and J. Cauquil, Pharmacological study of the antitussive and respiratory-analeptic properties of-N-(2'-ethylpyrrolidino)diphenylacetamide hydrochloride. (F 1459), *Arzneim.-Forsch.*, 33(II), 931 (1983)
- 4) G. Rispat, H. Burgi, D. Cosnier, P. Duchene-

- Marullaz and G. Streichenberger, General pharmacological properties of a new non-opiate antitussive: Zipeprol (3024 CERM) I. Action on respiratory function and acute toxicity, *ibid.*, 26, 523 (1976)
- 5) D. Cosnier, J. Hache, C. Labrid and G. Rispat, General pharmacological properties of a new non-opiate antitussive: Zipeprol (3024 CERM) II. Actions on the cardiovascular system, intestinal transit and central nervous system, *ibid.*, 26, 848 (1976)
- 6) M. Constantin and J.F. Pognat, Zipeprol metabolism in man and in the animal, *ibid.*, 28(I), Heft 1, 64 (1978)
- 7) A.H. Beckett and R. Achari, Plasma concentrations and excretion of zipeprol in man under acidic urine conditions, *J. Pharm. Pharmac.*, 29, 589 (1977)
- 8) A.H. Beckett and R. Achari, Metabolism and excretion of respilene in man under acidic urine conditions, *ibid.*, 28, 57 (1976)
- 9) L.A. Luzzi and R.J. Gerraughty, Effects of selected variables on the extractability of oils from coacervate capsules, *J. Pharm. Sci.*, 53, 429 (1964)
- 10) L.A. Luzzi and R.J. Gerraughty, Effect of additives and formulation techniques on controlled release of drugs from microcapsules, *ibid.*, 56, 1174 (1967)
- 11) G.D. Fanger, R.E. Miller and R.G. McNiff, U.S. Patent 3,531,418 (1970)
- 12) T.C. Powell, U.S. Patent 3,623, 997 (1971)
- 13) N.N. Salib, M.E. El-Menshawy and A.A. Ismile, Ethylcellulose as a potential sustained release coating for oral pharmaceuticals, *Pharmazie*, 31, 721 (1975)
- 14) D.L. Gardner, D.J. Fink, A.J. Patanus, W.C. Baytos and C.R. Hassler, Steroid release via cellulose acetate butyrate microcapsules, in Controlled Release Polymeric Formulations, American Chemical Society, Washington D.C., 171 (1976)
- 15) M. Fukushima, Y. Inaba, S. Koban and M. Morishita, U.S. Patent 3,891,570 (1975)
- 16) M. Nakano, M. Itoh, K. Juni, H. Sekigawa

- and T. Arita, Sustained urinary excretion of sulfamethizole following oral administration of enteric coated microcapsules in humans, *Int. J. Pharm.*, **4**, 291 (1980)
- 17) J.A. Bakan, J.L. Anderson, in L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig (eds). *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea and Febiger, 1970, p. 384
- 18) G.O. Fanger, in J.E. Vandegaer (ed), *Microencapsulation, Processes and Application*, Plenum Press, 1974, p. 1
- 19) L.A. Luzzi, in L.A. Nixon (ed), *Microencapsulation*, Marcel Dekker, 1976, p. 193
- 20) I. Jalsenjak, C.F. Nicolaidou and J.R. Nixon, The *in vitro* dissolution of phenobarbitone sodium from ethylcellulose microcapsules, *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 912 (1976)
- 21) P.B. Deasy, M.R. Brophy, B.E. Ecanow and M. Joy, Effect of ethylcellulose grade and sealant treatments on the production and *in vitro* release of microencapsulated sodium salicylate, *ibid.*, **32**, 15 (1980)
- 22) M. Samejima, G. Hirata and Y. Koida, Studies on microcapsules I.: Role and effect of coacervation-inducing agents in the microencapsulation of ascorbic acid by a phase separation method, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 8, 2894 (1982)
- 23) I.K. Chun and D.W. Shin, Preparation and evaluation of sustained release aspirin microcapsules using Eudragit RS[®] polymer, *Yakhak Hoeji*, **32**, 26 (1988)
- 24) T. Higuchi, Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 874 (1961)
- 25) T. Higuchi, Mechanism of sustained-action medication: Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices, *ibid.*, **52**, 1145 (1963)