

Pectin-Gelatin Complex Coacervation에 의한 Indomethacin의 Microencapsulation에 관한 연구

구영순·진수영

梨花女子大學校 藥學大學

(Received May 22, 1989)

Microencapsulation of Indomethacin by Pectin-Gelatin Complex Coacervation Method

Young Soon Ku and Soo Young Chin

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

Abstract—Indomethacin, a non-steroidal antiinflammatory drug inducing gastric irritation, was microencapsulated using pectin-gelatin complex coacervation method. Optimum conditions for microencapsulation and dissolution characteristics of the microcapsules were studied.

The optimum pH and pectin-gelatin ratio for microencapsulation were 3.8 and 1:2 respectively.

As concentration of colloid solution increased, wall thickness of microcapsules were increased.

The dissolution rate of Indomethacin-pectin-gelatin microcapsules prepared by 1.5% and 2% colloid solution were similar but slower than that of Indomethacin-pectin-gelatin microcapsules prepared by 1% colloid solution.

The 50% release time ($T_{50\%}$) of Indomethacin-pectin-gelatin microcapsules prepared by 1%, 1.5% and 2% colloid solutions were 3 min, 5 min, and 6 min respectively while that of Indomethacin powder was 50 min.

Keywords □ Complex coacervation, Indomethacin, microencapsulation

Microcapsule은 대부분의 경우 천연 또는 합성 고분자소재로 만들어진 지름이 수 μm ~수백 μm 범위의 미소한 용기로서, 용기의 내부에 핵물질로서, 미분밀의 고체나 액체를 봉입한 제제이다. Microencapsulation은 약제의 용출속도를 제어하여 지속성·서방성제제로서의 이용을 가능하게 하며, 배합변화의 개선, 유동성의 개선, 惡味, 惡臭의 은폐, 약품으로 인한 위장관장애의 개선 및 광선·수분에 대한 약품의 안정화, 물에 난용성약물의 수성용매에서의 분산촉진을 가능하게 하는 등 제제에 널리 응용되고 있다.

Microencapsulation의 한 방법인 simple coacervation은 gelatin용액과 같은 수성 colloid 용액에 매우 친수성인 알콜 또는 전해질 등의 물질을 첨가하여 colloid의 탈수를 일으켜 colloidal

droplet가 많은 층과 적은 층으로 분리시키는 현상이며, complex coacervation은 서로 반대 전하를 갖는 colloid용액이 전기적인 상호작용으로 상분리가 일어나는 것으로서 각종 의약품의 microencapsulation에 널리 응용되고 있다.¹⁻⁸⁾

Green 등은 염료를 용해하여 유화시킨 유적을 gelatin과 acacia를 피막물질로 하여 microencapsulation시키고 이를 이용하여 carbonless copying paper를 제조하여 최초로 microcapsule을 실용화한 이후 gelatin-acacia system의 microencapsulation에 대하여 여러 연구보고가 있다.^{9,10)}

Gelatin-acacia system의 complex coacervation에 관계있는 변수는 pH, gelatin과 acacia의 총농도, 온도, 핵물질의 양, 첨가물질의 종류와 농

도, 교반속도 등이다.

Luzzi 등은 coacervation 할 때의 pH, 온도, 피막물질과 핵물질과의 비, 첨가한 경화제의 양 등이 고체 또는 기름의 microencapsulation에 미치는 영향을 연구하였다. 또한 그들은 첨가제의 영향과 지속성 microcapsule의 제조방법에 대해서도 연구하였다.¹¹⁻¹³⁾ Javidan 등은 살균제인 phenyl mercuric nitrate의 coacervate system에서의 partition 정도를 대장균을 이용하여 측정하였다.¹⁴⁾

Madan 등은 vibrating reed 및 vibrating capillary 법으로 만든 구형의 Stearyl alcohol의 크기와 colloid 농도가 gelatin-acacia system의 microencapsulation에 미치는 영향을 보고하였고 또한 수용성약물을 gelatin으로 microencapsulation 하는 새로운 방법을 고안하였다.^{15,16)}

또 Nixon 등은 교반속도에 따른 microcapsule의 입자분포 및 microcapsule의 입자크기가 핵물질의 산화분해에 미치는 영향에 대해 연구하였다.^{17,18)}

Takenaka 등은 pHc, 즉 coacervation 할 때의 pH, 경화제 사용량에 따른 microcapsule의 크기 변화, formalin의 양과 피막두께가 용출에 미치는 영향을 보고하였다.^{19,20)}

Newton 등은 sulfamerazine을 함유하는 구형의 microcapsule을 gelatin-acacia system으로 조제하는 방법을 연구하였다.²¹⁾

Pectin-gelatin system의 complex coacervation에 대한 연구는 1966년에 특허를 받은 후에는 거의 주목을 받지 못하였다. McMullen 등은 microcapsule의 모양, 크기 및 수득율에 대한 coacervation 시의 pH(pHc), mixing pH (pHm), pectin 용액과 gelatin 용액의 비, colloid 용액의 농도가 미치는 영향과 물에서 빠르게 확산되는 약물을 넣지 않은 microcapsule의 유동성 있는 분말형을 조제하는 방법에 대해 보고하였다.²²⁾ 또 그들은 sulfamerazine을 핵물질로 하는 구형의 microcapsule을 조제할 때의 pH와 sulfamerazine의 양이 microcapsule의 모양, yield, 함량 등에 미치는 영향을 관찰하였으며, 여러 용매에서 약물을 함유한 microcapsule을 추출한 결과, 약물

의 추출을 촉진시키기 위해 수화가 필요한 porous matrix 가 존재함을 주장했다.²³⁾

Indomethacin은 비스테로이드성 소염진통제로서 약리작용 및 흡수, 분포, 대사, 배설 및 효력 등에 대한 많은 보고가 있으며²⁴⁻³⁰⁾ 우수한 약효에도 불구하고, 경구투여시의 위장관에 대한 부작용으로 인해 사용이 제한된다. Indomethacin의 치료작용을 효율화하고, 위장관에 대한 부작용을 경감시키기 위한 Indomethacin의 microencapsulation에 대해서는 몇몇 보고가 있다.

Morse는 gelatin과 acacia 및 ethyl cellulose를 피막물질로 사용하여, 인공위액에서 서방성인 indomethacin-microcapsule을 제조하였다.³¹⁾ Takada 등은 soya bean oil에 혼탁시킨 indomethacin을 gelatin과 acacia를 피막물질로 하여 microcapsule을 만들면 microencapsulation 하지 않았을 때 보다 *in vitro*에서 서방성으로 방출되었으며, 개에 있어서의 bioavailability가 증가되었음을 보고하였다.³²⁾ Rowe 등은 gelatin-acacia complex coacervation 법으로 조제한 indomethacin-microcapsule의 용출이 처음의 burst phase 이후에는 0차 방출패턴을 보이고 indomethacin의 양이 증가함에 따라 용출속도가 증가된다고 보고하였다.³³⁾ Suryakusuma 등은 2-hydroxyethylmethacrylate와 acrylamide의 co-polymer를 core matrix로 하고 ethyl cellulose를 벽물질로 하는 polymerization 법과 phase separation의 복합적인 방법으로 indomethacin을 microencapsulation 하여 서방형제제로 이용할 수 있으며, 부작용을 감소시킬 수 있다고 보고하였다.³⁴⁾ Kim 등은 gelatin과 acacia를 피막물질로 하고 피막물질과 indomethacin의 비가 클수록 용출이 지연됨을 보고하였다.³⁵⁾

본 연구에서는 indomethacin을 핵물질로 하여, pectin-gelatin complex coacervation 법으로 microencapsulation 할 때의 최적의 pH, pectin-gelatin 비율을 관찰하였으며, pectin과 gelatin 용액의 농도변화에 따른 microcapsule의 함량, 막두께, 용출특성 및 표면형태를 관찰하여 얻은 知見을 보고한다.

實驗 및 方法

1. 試藥

Gelatin(Shimakyu's Pure Chemicals, Japan)

Pectin(Conray Products Co., U.S.A.)

Indomethacin(K.P.V.)

Isopropanol(特級, Yakuri Pure Chemical Co. Ltd., Japan)

Formalin(特級, Junsei Chemical Co., Japan)

Acrylonitrile-Styrene Polymer(M-80) Resin Beads(Diacel Chemicals)

Benzyl Alcohol(K.P.V.)

2. 試驗機器

UV-Spectrophotometer(Shimadzu, UV-240)

Dissolution Tester(Fine Scientific Ind. DST-300)

pH-Meter(Beckman, Model 3,500)

Mechanical Stirrer(Fractional H.P. Motors Ltd., Enfield, England)

Sorvall Centrifuge(Du pont, model RC-5B)

Microscope(Olympus Model)

Scanning Electron Microscope(Hitachi S-510)

Microcapsule의 調製—Mcmullen 등²²의 방법에 따라 scheme과 같이 調製하였다. 1%, 1.5% 및 2%의 gelatin 용액과 pectin 용액은 45° 수육상에서 각각 30분 및 1시간 동안 교반하여 제조하였으며, 보존제로서 1%(v/v)에 해당하는 benzyl alcohol의 양을 첨가하였다. 제조한 gelatin 용액과 pectin 용액은 5°에서 보관하였으며, 24시간 이내에 사용하였다.

같은 농도의 pectin 용액 100ml와 gelatin 용액 200ml를 45°를 유지하면서 1.0N NaOH로 각각 pH 10으로 조절한 후, 교반하면서 pectin 용액에 gelatin 용액을 서서히 첨가하였다. 5분간 교반 후 0.5N HCl을 적하하여 pH 5로 조절한 뒤 이 액에 3g의 indomethacin(IMC) 또는 Beads(74-45 μm)을 분산시켰다. 여기에 0.5N HCl을 서서히 적하시켜 pH 3.8로 하면 coacervation이 일어난

다. 이 액에 실온에서 경화제인 formalin 30ml를 가하고 중류수를 가해 총량을 500ml로 한 후, 15시간 동안 formalize 시켰다. Formalize 된 microcapsule을 5분간 교반하여 재현탁시킨 후 2000 rpm에서 30분간 원심분리한다. 분리한 microcapsule을 isopropyl alcohol로 세척하여 탈수시킨 뒤, 상온에서 24시간 건조하였다.

3. Microcapsule 중의 indomethacin의 정량

검량선의 작성—IMC 약 100mg을 정밀히 칭량하여 pH 7.2의 인산염완충액: 중류수(1:4 v/v)의 혼액을 용매로 하여 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 및 10.0 μg/ml의 농도로 희석한 후 320nm³⁶에서 흡광도를 측정하여 least square method로 검량식 $Y = 0.0188X - 0.0078$ 을 얻었다.

함량측정—시료 약 50.0mg을 정밀히 칭량하고 pH 7.2의 인산염완충액: 중류수(1:4 v/v)의 혼액 500ml를 사용하여 24시간 추출한 후, 일정량을 취하여 milipore filter(pore size 0.45 μm)로 여과하고, 320nm에서 흡광도를 측정하여, 검량선에서 함량을 계산하였다.

용출시험—약전의 Paddle 법³⁶을 준용하여 회전 속도는 100 rpm으로 하고 용출용매로 900ml의 pH 7.2의 인산염완충액: 중류수(1:4 v/v)의 혼액을 사용하였다.

Indomethacin 20mg에 해당하는 시료를 넣고 용매의 온도를 $37.0 \pm 0.5^\circ$ 로 유지하였으며, 일정한 시간간격으로 3ml의 검액을 채취하여 milipore filter(pore size 0.45 μm)로 여과한 후 320nm에서 흡광도를 측정하였다. 검액채취 즉시 동량의 용출용매로 보충하였다.

膜의 두께—Beads를 핵물질로 하여 indomethacin의 microencapsulation과 같은 방법으로 조제한 microcapsule 약 50mg을 정밀히 달고 simulated gastric fluid(USPXX) 50ml을 사용하여 피막물질을 녹인 후,²³ 중류수로 세척하고 beads를 항량이 될 때까지 건조하고, 무게를 달아 다음의 방법으로 막두께를 구하였다.³⁷

핵물질이 구형이고 피막의 두께가 일정하다고 가정하면 평균막두께는 Eq. 1과 같다.

$$\text{막두께} = \frac{\text{피막물질의 부피}}{\text{Microencapsulation 된 핵물질의 표면적}} \quad (\text{Eq. 1})$$

Microcapsule의 무게, microcapsule의 퍼막물질의 무게를 각각 W , W_w 라 하고, ρ 및 ρ_w 는 핵물질 및 퍼막물질의 밀도, d 는 핵물질의 평균입자경이이라고 하면, 단위무게당 N 개 입자의 총표면적 S 는 Eq. 2와 같고

$$S = \frac{6}{d\rho} \quad (\text{Eq. 2})$$

Microencapsulation 된 핵물질의 표면적은 아래와 같다.

Microencapsulation 된 핵물질의 표면적

$$= (W - W_w) \left(\frac{6}{d\rho} \right) \quad (\text{Eq. 3})$$

$$\text{막두께} = \left(\frac{W_w}{W - W_w} \right) \left(\frac{\rho}{\rho_w} \right) \left(\frac{d}{6} \right) \quad (\text{Eq. 4})$$

結果 및 考察

1. Coacervation에 영향을 미치는 인자

pH-pectin-gelatin system을 이용한 microencapsulation에 미치는 coacervation 시의 pH의 영향³⁸⁾을 알아보기 위해서 핵물질이 되는 약물을 넣지 않고, 1.5%의 pectin 용액 100ml와 gelatin 용액 200ml를 사용하여 pHc(coacervation 시 pH) 4.0, 3.8 및 3.6에서 생성된 microcapsule을 현미경으로 관찰하였다.

pHc 4.0에서 생성된 microcapsule은 구형이었으나, 현미경상으로 400배의 배율에서 육안으로 거의 볼 수 없는 작은 크기였다. pHc 3.8에서 생성된 microcapsule도 구형이었으며, pHc 4.0의 경우보다 큰 크기였다. pHc 3.6에서 생성된 microcapsule은 타원형입자의 응집과 無定形의 큰 입자로 관찰되었는데, 이와 같은 결과는 최대 coacervation에 도달할 때까지는 microcapsule의 크기는 pHc가 감소함에 따라 증가하고, 최대 coacervate yield에 도달하는 pHc에서는 모양이 구형에서 타원형 또는 無定形으로 변화되었다는 McMullen 등의 보고와 일치한다.²²⁾ pHc를 낮추어줄 때 따라 microcapsule의 크기가 커지는 것은 pHc가 낮아지면서 coacervate 중의 pectin에 대한 gelatin의 상대적인 비율이 증가하기 때문이다. 즉 계(sys-

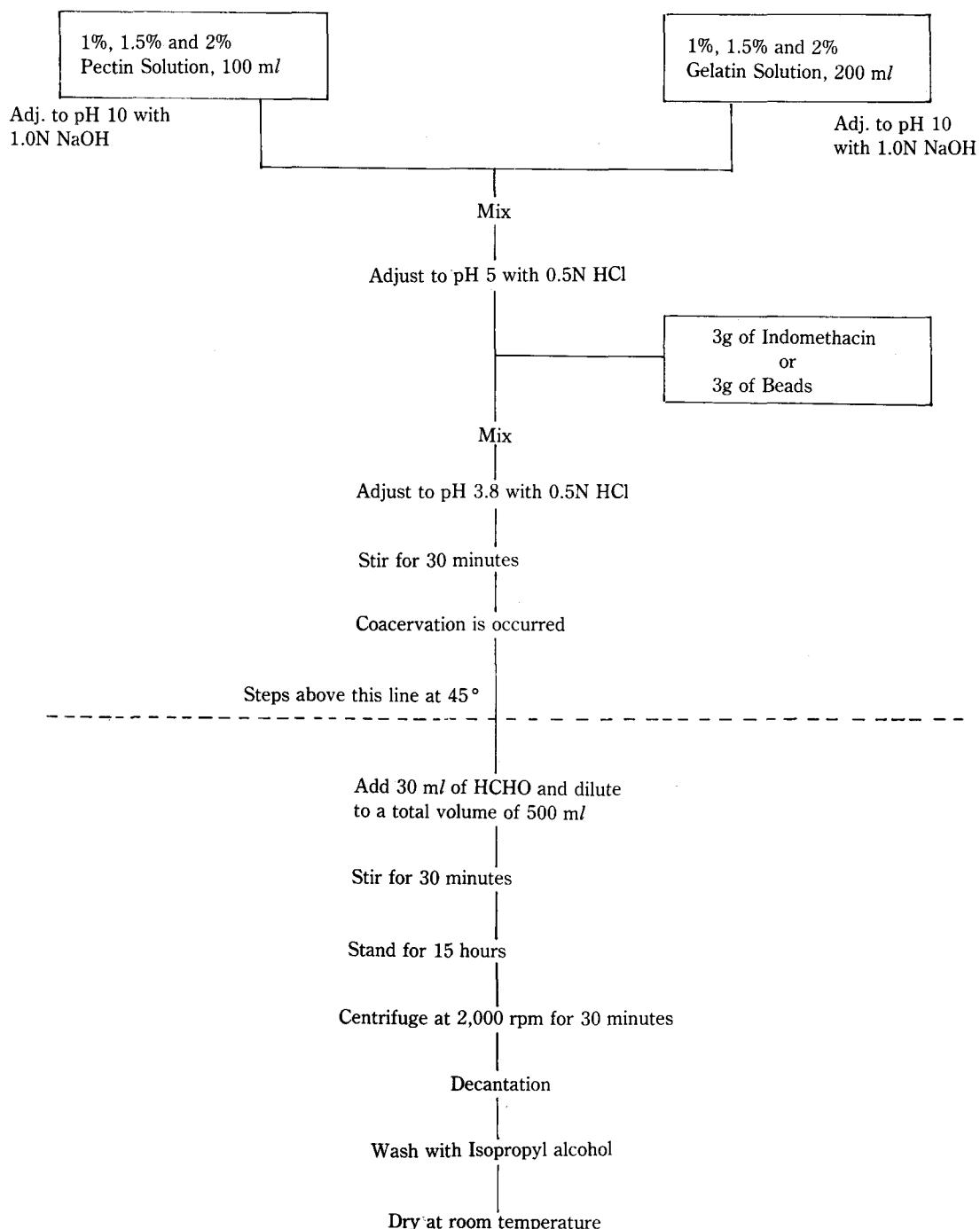
tem)의 pHc를 낮추면 pectin의 음이온 전하가 감소하고, 반면에 gelatin의 양이온 전하가 증가해서, 평형결합을 위해 더 많은 pectin이 필요하게 되므로, 평형에 도달하기 전에 microcapsule의 크기가 커지기 때문인 것으로 생각되고 있다. pHc 3.6에서 무정형의 큰 microcapsule이 생성되는 것은 pectin과 gelatin의 complex ionic relationship에 따른 coacervate의 수분함량의 감소로 인해 점도가 증가되어 교반하는 힘에 의해 microcapsule의 변형이 생기고 microcapsule 간의 응집(agglomeration)과 부분적인 융합(coalescence)이 생기기 때문인 것으로 해석되고 있다.

Pectin-gelatin 비율의 영향-Gelatin-acacia system을 이용한 complex coacervation에서는 gelatin 용액과 acacia 용액의 비율은 1:1로 통상 연구되어 왔으며, gelatin 용액과 acacia 용액의 다른 비율에 대한 연구는 거의 없다. Pectin은 acacia에 비해 charge density가 매우 높아서, 양이온 전하를 갖는 gelatin과 더 강력하게 결합하며, 같은 양의 gelatin과 결합하는 양은 acacia보다 적다.

그러므로 pectin 용액과 gelatin 용액의 비율이 pectin-gelatin complex coacervation system에 미치는 영향을 관찰하기 위해서 1.5% pectin 용액과 gelatin 용액의 비율을 1:1, 1:2 및 1:3으로 하고 pHc 3.8에서 생성된 microcapsule(약물을 넣지 않은)을 현미경으로 관찰하였다.

Pectin과 gelatin의 비율이 1:1인 경우에는 구형의 microcapsule이 생성되었으나, 그 크기가 5 μm 이하였으며, 비율을 1:3으로 하였을 때는 coacervation이 거의 일어나지 않았다. 가장 적절한 pectin과 gelatin의 비율은 1:2였으며 1:1의 비율로 하였을 때 보다 크고 구형인 microcapsule을 관찰할 수 있었다.

Colloid 농도의 영향-Complex Coacervation 법에 의한 microencapsulation에 있어서, colloid 용액의 농도는 저농도가 적합한 것으로 알려지고 있다. Nixon 등에 의하면 gelatin-acacia complex coacervation에 있어 서로 부착하지 않는 유동성 있는 microcapsule은 3% 이하의 colloid 농도에서 조제되며,³⁹⁾ 4% 이상의 colloid 농도에서는

**Scheme.** Preparation of Microcapsule

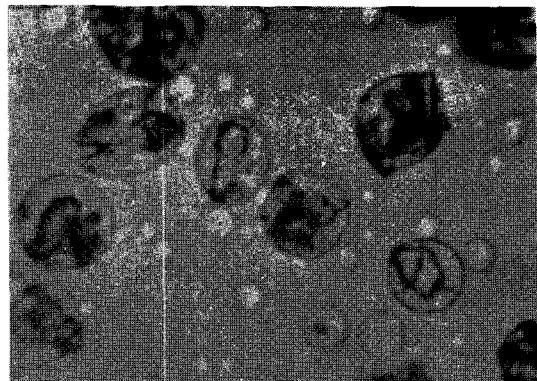
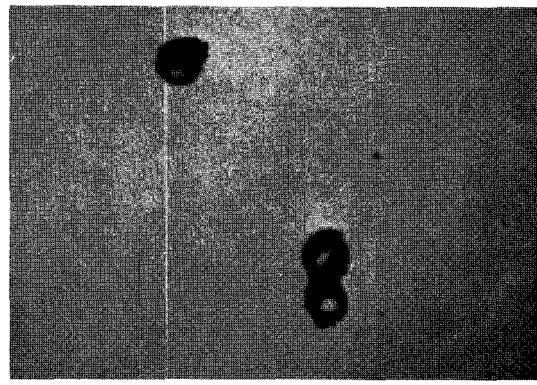
a($\times 400$)b($\times 400$)

Fig. 1—Photographs of Indomethacin-pectin-gelatin microcapsules prepared with 1% colloid solution.
a: Microcapsules at wet state
b: Microcapsules at dry state

coacervation의 억제가 일어난다는 보고가 있다.⁴⁰⁾

Pectin-gelatin complex coacervation에 있어 colloid 농도가 2% 까지는 colloid 농도의 증가에 따른 coacervation 효율의 증가를 관찰할 수 있으나, 그 이상의 농도에서는 반대로 charge된 colloid를 절연하는 염 또는 counter ion 농도의 증가 등에 의해 coacervation이 억제된다는 보고가 있다.²²⁾

그러므로 pHc 3.8에서 pectin과 gelatin의 비율을 1:2로 하고, 0.5%, 1%, 1.5% 및 2%의 pectin 용액과 gelatin 용액을 사용하여 IMC 3g을 microencapsulation 하였다.

0.5%의 colloid 용액을 사용한 경우는 coacervation이 전혀 일어나지 않았다.

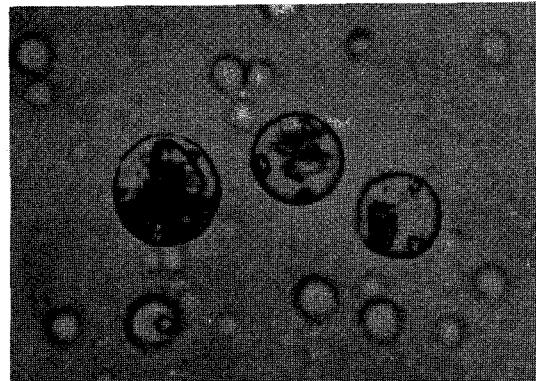
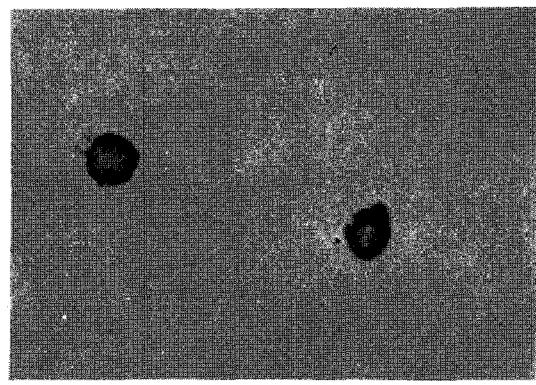
a($\times 400$)b($\times 400$)

Fig. 2—Photographs of Indomethacin-pectin-gelatin microcapsules prepared with 1.5% colloid solution.
a: Microcapsules at wet state
b: Microcapsules at dry state

Fig. 1, 2 및 3은 1%, 1.5% 및 2%의 pectin 및 gelatin의 colloid 용액으로 조제한 IMC-pectin-gelatin microcapsule의 현미경사진으로 a는 젖었을 때의 사진이며, b는 건조상태의 사진이다. 1%, 1.5% 및 2% colloid 용액으로 조제한 경우 모두에서, 여러개의 indomethacin 입자를 페막물질이 둘러싸는 multinuclear spherical microcapsule 이 만들어졌음을 볼 수 있다. 1%의 colloid 용액으로 조제한 경우는 IMC 가 고르게 encapsulation 되어 있었으며, 1.5% 및 2%의 colloid 용액으로 조제한 경우는 현미경상으로는 큰 차이를 인정할 수 없었으나, 1% colloid 용액을 사용한 경우보다 encapsulation 되어 있는 indomethacin의 양은 적었으며 (Table I), 또 고르지 못했다. 이는 1%, 1.5% 및 2%의 colloid 용액의 점도가 물을

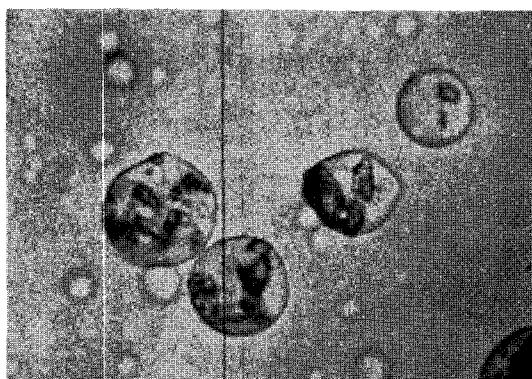
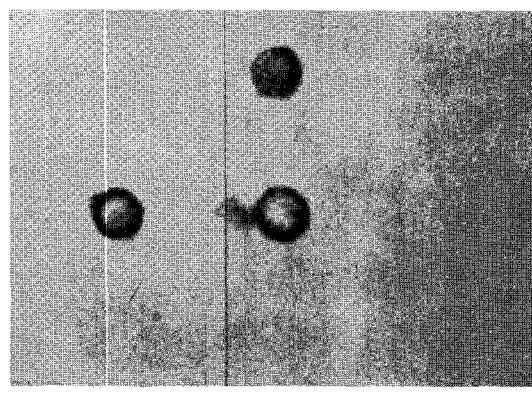
a($\times 400$)b($\times 400$)

Fig. 3—Photographs of Indomethacin-pectin-gelatin microcapsules prepared with 2% colloid solution.
a: Microcapsules at wet state
b: Microcapsules at dry state

Table I—Content of indomethacin (%) in pectin-gelatin microcapsules prepared with 1%, 1.5% and 2% colloid solutions.

Concentration of Colloid Solution	Content of IMC mean \pm S.D. (%)
1%	42.3 \pm 0.90
1.5%	35.5 \pm 0.71
2%	35.1 \pm 0.05

표준액으로 하여 Ostwald-Canon-Fenske 점도계 측정시 1.3710 cs, 1.7536 cs 및 2.4534 cs로 증가하여, 농도가 IMC의 분산이 잘 일어나지 않기 때문인 것으로 사료된다.

Fig. 4, 5 및 6은 1%, 1.5% 및 2%의 colloid 용액으로 조제한 beads-pectin-gelatin microcap-

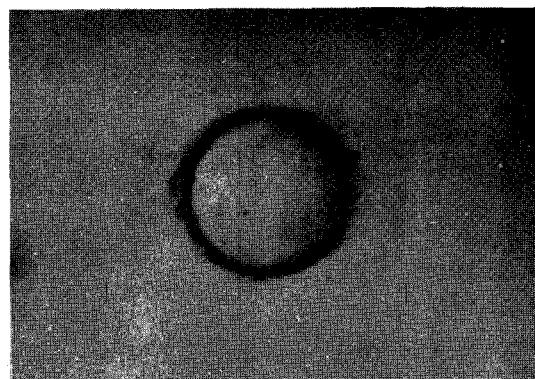
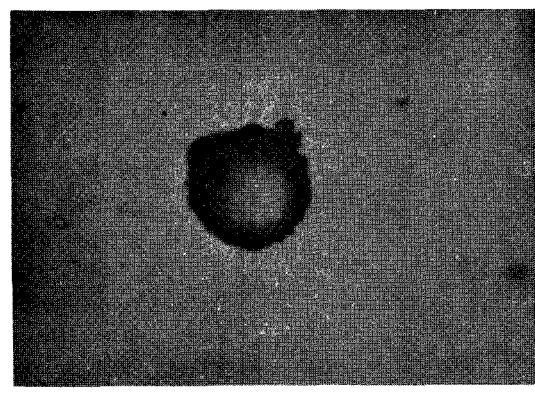
a($\times 400$)b($\times 400$)

Fig. 4—Photographs of Beads-pectin-gelatin microcapsules prepared with 1% colloid solution.
a: Microcapsule at wet state
b: Microcapsule at dry state

sule의 현미경사진으로 a는 젖었을 때의 사진이며, b는 건조상태의 사진이다. 1%, 1.5% 및 2% colloid 용액으로 조제시 모두 한 개의 beads가 encapsulate된 mononuclear spherical microcapsule이 만들어졌다. 이는 beads의 크기가 IMC의 크기보다 크기 때문인 것으로 사료된다. 현미경사진상으로, colloid 용액의 농도가 높아질수록 beads 주위의 피막물질이 두꺼워짐을 볼 수 있다.

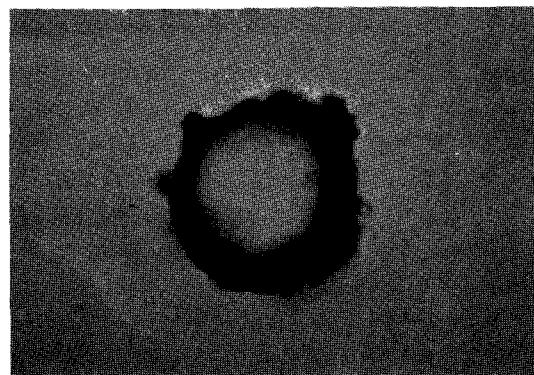
2. Microcapsule 중의 Indomethacin의 함량

1%, 1.5% 및 2%의 colloid 용액으로 만든 IMC-pectin-gelatin microcapsule 중의 IMC의 함량을 Table I에 나타내었다.

1.5%와 2% colloid 용액으로 만든 microcapsule의 IMC 함량은 각각 35.5%와 35.1%로 거의 비슷하였으며, 1% colloid 용액으로 만든 mi-



a(×400)



b(×400)

Fig. 5—Photographs of Beads-pectin-gelatin microcapsules prepared with 1.5% colloid solution.
a: Microcapsule at wet state b: Microcapsule at dry state

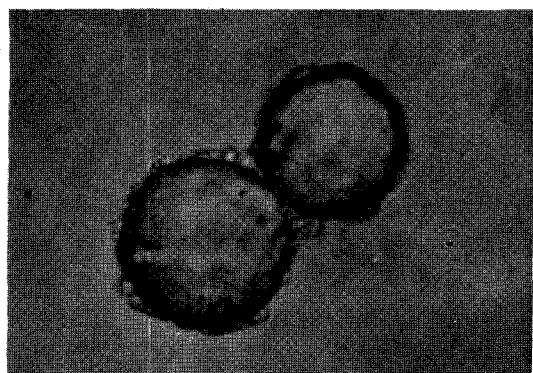
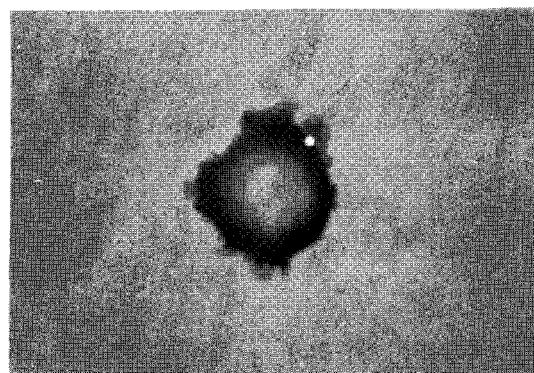


Fig. 6—Photographs of Beads-pectin-gelatin microcapsules prepared with 2% colloid solution.
a: Microcapsule at wet state b: Microcapsule at dry state



crocapsule의 IMC 함량 42.3% 보다 낮았다 (Table I).

3. 막두께

Beads는 구형이므로 microcapsule 피막의 두께가 일정하다고 가정하면 막두께를 구할 수 있다.

Beads의 밀도는 1.108이었으며, 1%, 1.5% 및 2% colloid 용액으로 제조한 피막물질의 밀도가 각각 1.057, 1.058, 1.061였다. Beads의 평균직경 59 μm 와 피막물질의 무게, microencapsulation 된 beads의 무게를 Eq. 4에 대입하여 계산한 결과 1%, 1.5% 및 2% colloid 용액으로 조제한 beads-pectin-gelatin microcapsule의 막두께는 각각 4.145 μm , 4.654 μm 및 4.998 μm 였다

(Table II). 즉 colloid 용액의 농도가 증가함에 따라 막두께도 증가함을 알 수 있다.

4. 용출특성

Table III 및 Fig. 7은 pH 7.2 인산염원층액 : 종류수 (1:4 v/v)에서의 IMC-pectin-gelatin microcapsule의 용출거동을 나타낸 것이다. 초기 5분에 있어서 1%, 1.5% 및 2% colloid 용액으로 조제한 microcapsule은 66%, 53% 및 50%의 IMC가 용출된데 비해, IMC 분말은 7%가 용출되었다. 또한 20분에 있어 용출량은 1%, 1.5% 및 2%의 경우 94%, 87% 및 86%의 IMC가 용출되었으며 IMC 분말의 경우는 24%였다.

1.5% 및 2%의 colloid 용액으로 조제한 IM-

Table II—Wall-thickness of beads-pectin-gelatin micro-capsules.

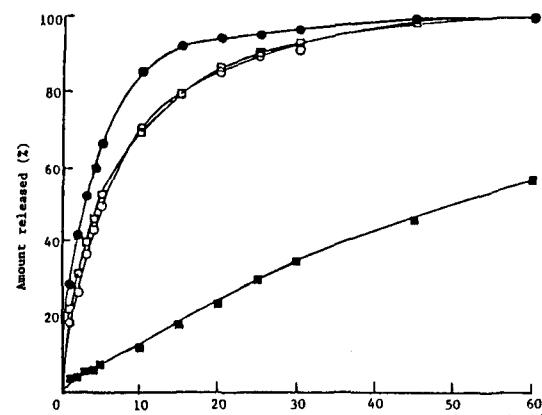
Sample	Wall thickness μm
Beads-pectin-gelatin microcapsules prepared with 1% colloid solution	4.145
Beads-pectin-gelatin microcapsules prepared with 1.5% colloid solution	4.654
Beads-pectin-gelatin microcapsules prepared with 2% colloid solution	4.998
Average Beads diameter: 59 μm	

Table III—Time required to dissolve 50%, 75% and 95% ($T_{50\%}$, $T_{75\%}$ and $T_{95\%}$) of indomethacin from pectin-gelatin microcapsules prepared with 1%, 1.5% and 2% colloid solutions.

pH 7.2 phosphate buffer: water (1:4 v/v)			
Sample	$T_{50\%}$ min.	$T_{75\%}$ min.	$T_{95\%}$ min.
Indomethacin Powder	50	105	269
Indomethacin-pectin-gelatin microcapsules prepared with 1% colloid solution	3	6	25
Indomethacin-pectin-gelatin microcapsules prepared with 1.5% colloid solution	5	10	37
Indomethacin-pectin-gelatin microcapsules prepared with 2% colloid solution	6	11	36

C-pectin-gelatin microcapsule의 용출속도는 5분 까지는 약 5%의 차이를 나타냈으나, 그 이후부터는 거의 차이가 없었으며, 1% colloid 용액으로 조제한 IMC-pectin-gelatin microcapsule 보다는 용출 속도가 지연되었다.

IMC-pectin-gelatin microcapsule의 용출특성을 IMC가 50%, 75% 및 95%가 용출되는데 필요한 시간($T_{50\%}$, $T_{75\%}$ 및 $T_{95\%}$)으로 비교하면 Table IV에서 보듯이, indomethacin 분말인 경우는 50분, 105분 및 269분이었으며, colloid 농도가

**Fig. 7**—Dissolution rate of Indomethacin from pectin-gelatin microcapsule prepared with 1%, 1.5% and 2% colloid solution in pH 7.2 phosphate buffer and distilled water (1:4 v/v).

- : Indomethacin-pectin-gelatin microcapsules prepared with 1% colloid solution.
- : Indomethacin-pectin-gelatin microcapsules prepared with 1.5% colloid solution.
- : Indomethacin-pectin-gelatin microcapsules prepared with 2% colloid solution.
- : Indomethacin powder.

1%인 경우는 3분, 6분, 25분이었고 1.5%인 경우는 5분, 10분, 37분이었으며, 2%인 경우는 6분, 11분 및 36분이었다. 즉 IMC-pectin-gelatin microcapsule의 용출속도는 IMC 분말보다 빨랐는데, 이는 microencapsulation 함으로써 부착·응집이 일어나는 난용성약물인 IMC의 유동성이 개선되고 수용성인 피막물질의 wetting의 효과에 의한 것으로 추정된다.⁴¹⁾

Pectin-gelatin complex coacervation법으로 제조한 microcapsule로부터의 약물의 용출기전은 hydration으로 생긴 pore나 channel에 의한 것으로 추정되고 있다.²³⁾

Fig. 8은 pH 7.2 인산염원층액: 중류수(1:4 v/v)의 용매에서 IMC-pectin-gelatin microcapsule로부터 IMC의 용출량을 시간의 square root에 대해 plot 한 것이다. 용출량과 시간의 square root 사이에는 Higuchi의 식이 성립되는 것으로 보아 pectin-gelatin microcapsule로부터의 IMC의 방출은 matrix controlled의 기전으로 추정할 수 있다고 사료된다.⁴²⁾

70-75%의 용출량까지는 직선관계이며 그 이후에

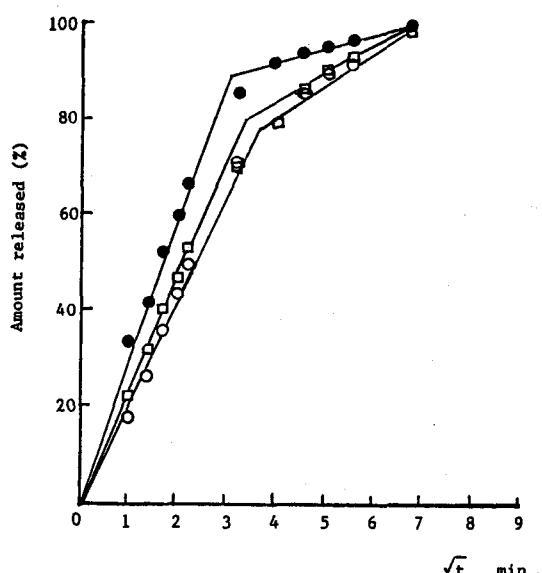


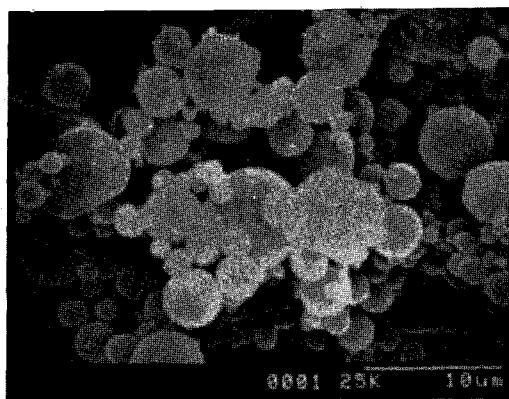
Fig. 8—Amount of released (%) of Indomethacin from pectin-gelatin microcapsules prepared with 1%, 1.5% and 2% colloid solution as a function of the square root of time in pH 7/2 phosphate buffer and distilled water.

(1:4 v/v)

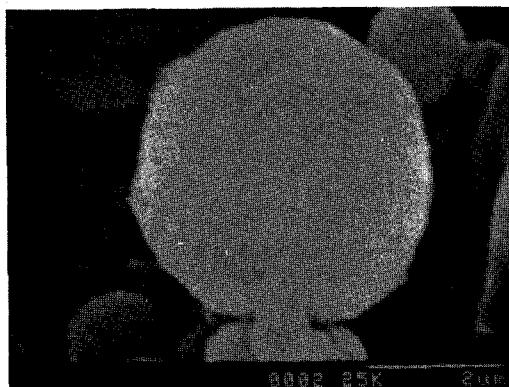
: Indomethacin-pectin-gelatin microcapsules prepared with 1% colloid solution.

: Indomethacin-pectin-gelatin microcapsules prepared with 1.5% colloid solution.

: Indomethacin-pectin-gelatin microcapsules prepared with 2% colloid solution.

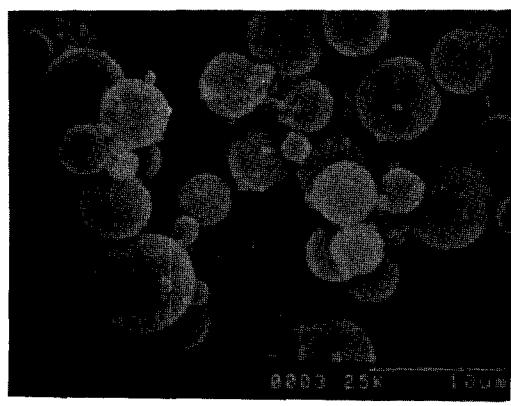


a(×3,000)



b(×15,000)

Fig. 9—Scanning Electron Micrographs of Indomethacin-pectin-gelatin microcapsules prepared with 1% colloid solution.



(×3,000)

Fig. 10—Scanning Electron Micrographs of Indomethacin-pectin-gelatin microcapsules prepared with 1.5% colloid solution.



(×10,000)

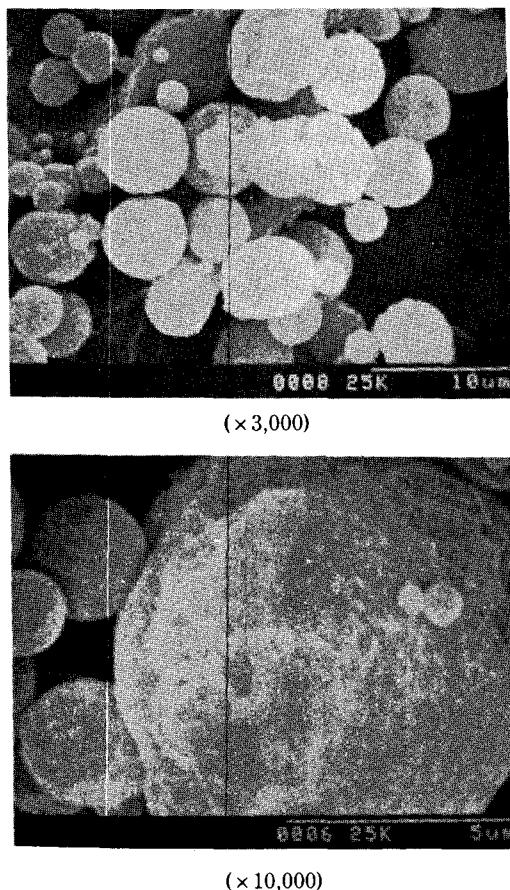


Fig. 11—Scanning Electron Micrographs of Indomethacin-pectin-gelatin microcapsules prepared with 2% colloid solution.

직선관계를 벗어나는 것은 gelatin-acacia complex coacervation에서 보고되었듯이 microcapsule의 shell wall의 swelling 및 용출 후기 단계에서 microcapsule로부터 약물이 거의 다 용출되었기 때문으로 사료된다.²⁰⁾

Scanning Electron Micrography—Fig. 9, 10 및 11은 1%, 1.5% 및 2%의 colloid 용액으로 조제한 IMC-pectin-gelatin microcapsule의 SEM 사진이다.

1% colloid 용액으로 제조한 경우에서 보다, 1.5% 및 2%의 colloid 용액으로 제조한 경우에 microcapsule의 크기가 커지는 것을 볼 수 있다. IMC-pectin-gelatin microcapsule은 1%, 1.5% 및 2% colloid 용액으로 조제한 경우 모두에서 그

형태가 구형이었으며, gelatin-acacia complex coacervation 법에서 보고된 바와 같이 표면에 주름(folding과 invagination)이 관찰되었는데, 이는 formaldehyde 처리에 의해 microcapsule이 cross-linked 되기 때문인 것으로 추정된다.

結論

Pectin-gelatin complex coacervation 법을 이용하여 indomethacin을 핵물질로 하는 microcapsule을 조제할 때,

1. Microcapsule 조제시의 최적의 pHc는 3.8 이었으며, 가장 적절한 pectin 용액과 gelatin 용액의 비율은 1:2였다.
2. Microcapsule 조제시의 pectin 용액과 gelatin 용액의 농도를 1%, 1.5% 및 2%로 하였을 때, 농도가 증가할수록 microcapsule의 막두께가 두꺼워졌다.
3. 1.5% 및 2%의 colloid 용액으로 조제한 indomethacin-pectin-gelatin microcapsule의 용출속도는 거의 비슷하였으나, 1% colloid 용액으로 조제한 경우보다는 용출이 지연되었다.

용출용액은 pH 7.2 인 산염원총액(1:4 v/v)의 경우, $T_{50\%}$, $T_{75\%}$ 및 $T_{95\%}$ 는 indomethacin 분말이 50분, 105분, 269분인데 비하여 1% colloid 농도로 조제한 microcapsule은 3분, 6분, 25분이고, 1.5%의 colloid 농도의 경우는 5분, 10분, 37분이었으며, 2%의 colloid 농도의 경우는 6분, 11분 및 36분으로 control 보다 빨랐다.

문현

- 1) J.A. Bakan "The theory and practice of Industrial pharmacy", 3rd ed., Lea & Febiger, 412-429 (1985).
- 2) J.W. McGinity, A.B. Combs, and A.N. Martin, *J. Pharm. Sci.* **64**(5), 889 (1975).
- 3) J.A. Bakan and F.D. Sloan, *Drug Cosmet. Ind.* **110**, 34 (Mar. 1972).
- 4) P.B. Deasy, "Microencapsulation and Related Drug Processes", Marcel Dekker Inc., New York (1984).
- 5) J.R. Nixon "Microencapsulation", Drug and the Pharmaceutical Science Vol. 3, Marcel Dekker Inc., New York.

- 6) 近藤保, “マイクロカプセルの新技術とその用途開発 應用實例”, 經營開發センター - 出版部(昭和57年).
- 7) L.A. Luzzi, *J. Pharm. Sci.*, 59(10), 1367 (1970).
- 8) 具永順, “新藥劑學”, 이화여자대학교 출판부(1983).
- 9) B.K. Green and L. Schleicher, U.S. Patent. 2730, 456 (1956).
- 10) B.K. Green and L. Schleicher, U.S. Patent. 2730, 457 (1956).
- 11) L.A. Luzzi, and R.J. Gerraughty, *J. Pharm. Sci.* 53(4), 429 (1964).
- 12) L.A. Luzzi, and R.J. Gerraughty, *ibid.* 56(5), 634 (1967).
- 13) L.A. Luzzi, and R.J. Gerraughty, *ibid.* 56(9), 1174 (1967).
- 14) S. Javidan, R. Haque, and R.G. Mrtek, *ibid.* 60(12), 1825 (1971).
- 15) P.L. Madan, L.A. Luzzi and J.C. Price, *ibid.* 61(10) 1586 (1972).
- 16) P.L. Madan, R.K. Jani, and A.J. Bartilucci, *ibid.* 67(3), 409 (1978).
- 17) J.R. Nixon, and A. Nouh, *J. Pharm. Pharmac.* 30, 533 (1978).
- 18) J.R. Nixon and M. Hassan, *ibid.* 32, 856 (1980).
- 19) H. Takenaka, Y. Kawashima, and S.Y. Lin, *J. Pharm. Sci.* 69(5), 513 (1980).
- 20) H. Takenaka, Y. Kawashima, and S.Y. Lin, *Chem. Pharm. Bull.* 17, 3054 (1979).
- 21) D.W. Newton, J.N. McMullen, and C.H. Beker, *J. Pharm. Sci.* 66(9), 1327 (1977).
- 22) J.N. McMullen, D.W. Newton, and C.H. Beker, *ibid.* 71(6), 628 (1982).
- 23) J.N. McMullen, D.W. Newton, and C.H. Beker, *ibid.* 73(12), 1799 (1984).
- 24) Goodman Gilman, L.S. Goodman and Gilman, “*The Pharmacological Basis of Therapeutics*” 6th ed., Macmillan publishing Co., New York.
- 25) C.A. Winter, E.A. Risley and G.W. Nass, *J. Pharmacol. Exph. Therap.* 141, 369 (1963).
- 26) R.P.E. Harman, M.A.P. Meisinger, G.E. Davis and F.A. Kuehl, *ibid.* 143, 215 (1964).
- 27) C.J. Smith, *Ann. Rheu. Dis.* 8(5), 921 (1965).
- 28) H.B. Hucke, A.G. Zachei, S.V. Cox, D.A. Bordie, and N.H.R. Cartwell, *J. Pharmacol. Exph. Therap.* 153, 237 (1966).
- 29) M.R. Thompson, *Br. Med. J.* 280, 448 (1980).
- 30) B. Lindquist, K.M. Jensen and H. Johansson and T. Hansen, *Clin. Pharmacol. Therap.* 15, 247 (1974).
- 31) L.D. Morse, U.S. Patent 3,557,279 (Jan. 19, 1971).
- 32) Y. Takeda, N. Nambu and T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.* 29(1), 264 (1981).
- 33) J.S. Rowe, and J.E. Careless, *J. Pharm. Pharmacol.* 33, 561 (1981).
- 34) H. Suryakasuma and H.W. Jun, *ibid.* 36, 497 (1984).
- 35) H.Y. Kim and Y.S. Ku, *J. Korean Pharm. Sci.* 28(4), 223 (1984).
- 36) V. 525-530, 1987.
- 37) P.L. Madan, L.A. Luzzi, and J.C. Price, *J. Pharm. Sci.* 63(2), 280 (1974).
- 38) M. Windholz, S. Budavari, R.F. Bulmetti, and E.S. Otterbein, *The Merck Index, Merck & Co. Inc, 10th ed.* 6920 (1983).
- 39) J.R. Nixon and G.A. Agyilirah, *Int. J. Pharm.* 6: 277-283 (1980).
- 40) A.B. Dhruv, T.E. Needham and L.A. Luzzi, *Can. J. Pharm. Sci.* 10(2), 33 (1975).
- 41) A.J. Aquiar, J.E. Zelmer and W. Kinkel, *J. Pharm. Sci.* 56, 1243 (1967).
- 42) T. Higuchi, *ibid.* 52, 1145 (1963).