

Propranolol·HCl 의 Cellulose Acetate Phthalate Microencapsulation 에 관한 연구

具永順·金栽延

梨花女子大學校 藥學大學
(Received October 17, 1989)

Microencapsulation of Propranolol·HCl with Cellulose Acetate Phthalate

Young Soon Ku and Jae Youn Kim

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

Abstract—Microcapsule of Propranolol·HCl with Cellulose Acetate Phthalate (CAP) by coacervation-phase separation method was studied. Encapsulation was carried out in the CAP-liquid paraffin-acetone ethanol solvent system. The optimum weight ratio for microencapsulation in the CAP-liquid paraffin-solvent system was 1.32:89.18:9.50 or 1.65:89.42:8.93. The wall thickness of microcapsules increased according to increasing of CAP concentration, but dissolution rate decreased. The dissolution of propranolol·HCl in simulated gastric and intestinal fluid test solution was completed within 3 min., but T50% of propranolol·HCl from 10.0% CAP-microcapsules were 390 min. and 210 min. respectively. The released amount from 12.5% CAP-microcapsules was 41.8% within 720 min. in simulated gastric fluid test solution and T50% of those in simulated intestinal fluid test solution was 250 min. .

Microcapsule 은 약제의 불쾌한 맛과 냄새의 은폐, 유동성 등과 같은 물리적 특성의 개선, 화학적인 안정화 및 막물질의 재료 또는 두께의 조절로 의약품의 작용을 효율화하기 위한 dosage form 등으로 이용되어 의약품제재개발에 많이 활용되고 있다.

Microencapsulation 의 물리화학적 방법의 하나인 coacervation-phase separation 법은 Green 등의 특허에서 보고된 바 있다.¹⁻¹⁰⁾

Jensen 등¹¹⁾은 coacervation 법을 이용한 제형의 encapsulation 에서 film-forming agent 로 Cellulose Acetate Phthalate (CAP) 를 사용하였는데 CAP 는 이온화된 phthalate group 의 존재로 pH 5 이하의 용액에는 녹지 않고 pH 6 이상의 용액에 녹는 성질을 가지고 있다. 또한 *in vivo* 에서 불활성이고 안전성이 우수하여 timed-release dosage form 을 위한 피막물질로 이용되고 있다. CAP 를 피막물질로 하여 coacervation 기술을 이

용한 microencapsulation 방법이 보고되어 있으며¹²⁻¹⁷⁾ 또한 Spray-drying¹⁸⁾ 및 precipitation 방법¹⁹⁾도 발표되었다.

Propranolol·HCl 은 부정맥, 협심증, 고혈압 등의 치료에 사용되는 β -adrenergic blocking agent 로서 경구투여 후 흡수가 빨라서 30분 이내에 약효를 발현하고 60~90분에 최고 혈중농도에 도달하며 반감기는 2~3시간으로 투여 후 흡수 및 배설이 단 시간내에 일어난다.²⁰⁻²²⁾ 그리하여 혈중농도를 지속시켜 치료에 편리한 제형의 개발²³⁻²⁶⁾을 목적으로 microcapsule 이 검토되기도 하였다.²⁷⁾

본 연구에서는 Propranolol·HCl 을 핵물질로 하고 피막물질로 CAP 를 사용하여 coacervation-phase separation 방법으로 microcapsule 을 제조, CAP 농도변화에 따르는 함량, 막두께, 입자분포 및 용출특성을 관찰하여 얻은 결과를 보고하고자 한다.

實驗方法

실험재료—Cellulose Acetate Phthalate(약전품), Propranolol·HCl(약전품), Acrylonitrile-Styrene Polymer(M-80) Resin Beads(Diacel Chemicals), Liquid Paraffin(약전품), Acetone(Duksan Pharmaceutical first Grade), Ethanol(Duksan Pharmaceutical first Grade), Chloroform(Duksan Pharmaceutical first Grade)

시험기기—Dissolution Tester(Fine Scientific Ind. DST-300), UV-Spectrophotometer(Shimadzu, UV-240), Mechanical Stirrer(Fractional H.P. Motors), Testing Sieve(약전규격, 청계상공사), Scanning Electron Microscope(JEOL, JSM-35 CF)

Microcapsule의 제조—Beyger 등¹⁷⁾의 방법에 따라 Scheme 과 같이 제조하였다.

Liquid Paraffin 80 ml에 50-100 mesh(297~149 μm)의 Propranolol·HCl 1.0g 혹은 Beads 100-150 mesh(149~177 μm) 1.0g을 균일하게 분산시킨 후 10.0%(w/v) 및 12.5%(w/v)의 CAP 용액 10 ml를 첨가하였다. 1000 rpm에서 15분간 교반시킨 후 chloroform을 첨가, 경화시키고 여과, 세척, 건조하여 microcapsule을 얻는다.

시료는 sieve 분류하여 10~20 mesh(2000~841 μm)의 것을 사용하였다.

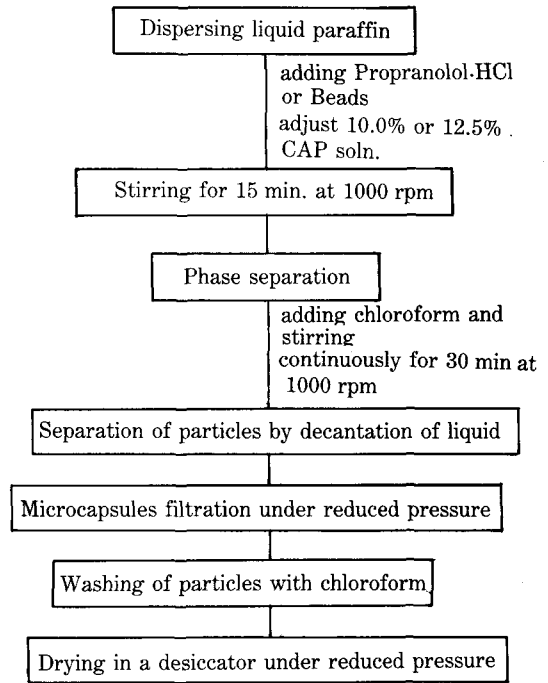
Microcapsule 중의 Propranolol·HCl의 정량²⁵⁾—검량곡선은 Propranolol·HCl 약 100 mg을 정밀히 칭량하여 봉해시험 제 1액(pH 1.2 buffer) 및 제 2액(pH 6.8 buffer)에 용해하여 10.0, 20.0, 30.0, 40.0 및 50.0 μg/ml의 농도로 하고 288 nm에서 흡광도를 측정하여 least square method로 검량선식을 얻었다.

$$Y_1 = -0.0093 + 0.0198X_1 \text{ (봉해시험 제 1액)}$$

$$Y_2 = -0.0142 + 0.0197X_2 \text{ (봉해시험 제 2액)}$$

정량은 시료 약 15.0 mg을 정밀히 칭량하고 봉해시험 제 2액에 녹여 시료 중에 함유된 Propranolol·HCl의 함량을 Y₂ 검량식에 의해 계산하였다.

입도분포—Testing Sieve 5(4000), 7(2830), 10(2000), 14(1410), 20(841), 25(707),



Scheme. Preparation of microcapsules

30(595), 40 mesh(500 μm)를 사용하여 일정량의 시료를 상단 체에 넣은 후 3분간 수평으로 가끔 가볍게 두드려서 혼든 다음 각 sieve 위의 잔류량을 측정하여 백분율을 구하였다.

膜두께 측정—Beads를 핵물질로 하는 microcapsule 약 30 mg을 봉해시험 제 2액 50 ml에 넣어 피막물질을 녹인 후 여과하고 세척하여 항량이 될 때까지 건조하고 무게를 달아 다음과 같은 방법으로 막두께를 구하였다.²⁸⁾

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

여기서 W와 W_w는 각각 microcapsule의 무게와 피막물질의 무게, ρ 및 ρ_w는 핵물질 및 피막물질의 밀도, d는 핵물질의 평균입자경이다.

핵물질인 beads와 피막물질인 CAP의 밀도는 pycnometer를 사용하여 측정하였다.

Core to coat의 비—핵물질인 Propranolol·HCl의 양을 달리하고(0.5, 1.0, 1.5 및 2.0g) 10%(w/v) CAP-acetone·ethanol 용액을 사용하여 Scheme에 제시한 방법에 따라 microcapsule을 제조하였다.

용출실험—약전의 회전검체통법에 따라 100 rpm의 회전속도로 900 ml의 봉해시험 제 1액 (pH 1.2) 및 제 2액 (pH 6.8)을 사용하였다.

Propranolol·HCl 15.0 mg에 해당하는 시료를 검체통에 넣고 액온은 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 를 유지하였다. 검액은 일정시간 간격으로 3 ml를 취하여 milipore filter (pore size: $0.45 \mu\text{m}$)로 여과하고 288 nm에서 흡광도를 측정하였다. 검액 채취 후 곧 동량의 용출용매로 보충하였다.

Scanning Electron Microscopy—제조한 microcapsule의 모양과 표면상태를 Scanning Electron Micrograph로 관찰하였다.

結果 및 考察

Microcapsule의 조제—용매로 사용된 acetone과 95% ethanol의 비율을 각각 10:0, 9:1 및 8:2로 달리하여 실험해 본 결과 Beyger 등¹⁷⁾의 결과에서처럼 9:1의 비율에서만 microcapsule이 형성되었다. 또한 CAP를 용해시키기 위해서는 소량의 수분이 필요하기 때문에 95% ethanol을 사용하였다.²⁹⁾

Microcapsule을 형성시키기 위한 교반시간은 Propranolol·HCl이 분산된 liquid paraffin액에 CAP 용액 첨가 후 15분으로 고정시켰다. 이 시간을 단축시켰을 때는 완전한 microcapsule을 얻을 수 없었으며 연장시켰을 때는 응집이 일어났다.

교반속도는 800 rpm 이하로 하였을 때 생성물이 침강하였고 1200 rpm 이상에서는 비산하여 1000 rpm으로 고정하였다.

Table I—The percent (w/w) concentration of the components in CAP-liquid paraffin-acetone-ethanol system for microencapsulation

System	Liquid paraffin, %	CAP, %	Acetone: 95% ethanol = 9:1, %
Microcapsule A	89.2	1.3	9.5
Microcapsule B	89.4	1.7	8.9

Microcapsule A: Prepared with 10.0% CAP-acetone-ethanol soln. (S.G. 0.82)

Microcapsule B: Prepared with 12.5% CAP-acetone-ethanol soln. (S.G. 0.80)

비중이 각각 0.82, 0.80인 10.0% 및 12.5%의 CAP 용액과 liquid paraffin(비중 0.82~0.86) system의 조성을 Table I에 나타내었다. 7.5% 및 15.0% 농도의 CAP 용액 10 ml와 liquid paraffin 80 ml를 사용하여 microcapsule을 제조한 결과 7.5%의 경우에는 soft microcapsule이 생성되었으나 chloroform을 첨가하면 형체가 없어졌으며, 15.0% 용액을 사용한 경우 gel이 형성되고 microcapsule이 형성되지 않는데 이것은 Beyger 등¹⁷⁾의 보고와 일치한다.

10.0% CAP 용액으로 만든 microcapsule (Microcapsule A) 및 12.5% CAP 용액으로 만든 microcapsule (Microcapsule B) 중의 Propranolol·HCl의 함량은 52.6% 및 46.7%였다 (Table II).

입도분포—Fig. 1은 microcapsule 입자분포 hi-

Table II—Drug content in microcapsules prepared with 10.0% or 12.5% CAP-acetone-ethanol solution

Microcapsules	Content of Propranolol·HCl mean \pm S.D. (%)
Microcapsules A	52.6 ± 0.93
Microcapsules B	46.7 ± 0.75

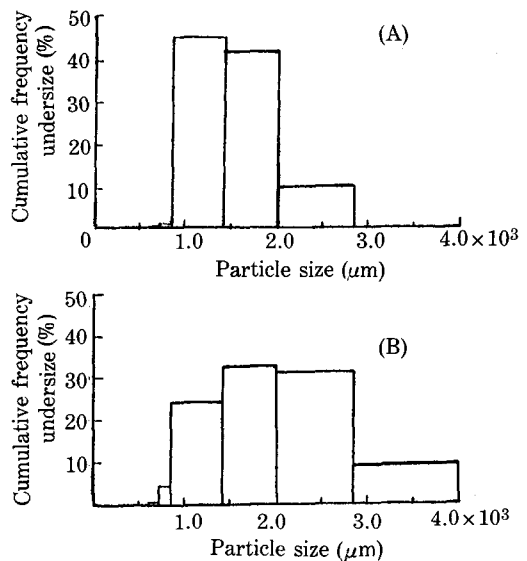


Fig. 1—Histogram for the size distribution of microcapsules.

(A) Microcapsules A (B) Microcapsules B

Table III—Calculated wall-thickness of bead-microcapsules

Sample	Wall thickness, μm
Microcapsules A	133
Microcapsules B	153

Average diameter of beads: 163 μm
 Density of beads, ρ : 1.10 g/cm^3
 Density of wall material, ρ_w : 1.16 g/cm^3

Table IV—Effect of drug amount encapsulated (core: coat) on drug content in microcapsules and the mean cumulative percentage undersize diameter of microcapsules

Core:coat ratio	Drug content in microcapsules (%)	Mean diameter of microcapsules at 50% cumulative undersize (μm)
0.5:1	35.7	1050
1.0:1	52.6	1060
1.5:1	63.4	1100
2.0:1	69.8	1000

stogram 으로 50%에 해당되는 평균입자경은 Microcapsule A 및 B에 대해 각각 1060 μm 및 1500 μm 였다.

膜두께—Beads는 구형이고 피막의 두께가 일정하다고 가정한 경우에, 계산으로 막두께를 구할 수 있다. 10.0% 및 12.5% CAP 용액의 beads-microcapsule의 막두께는 각각 133, 153 μm 이었다 (Table III).

core : coat의 중량비를 0.5 : 1, 1.0 : 1, 1.5 : 1 및 2.0 : 1로 core의 중량을 증가시켰을 때 microcapsule 중의 Propranolol·HCl의 함량은 35.7, 52.6, 63.4% 및 69.8%로 증가하였으나 평균입자경은 1050, 1060, 1100 μm 및 1000 μm 로 그 크기에는 거의 차이가 없었다 (Table IV). 이는 Mortada 등³⁰⁾이 ethylcellulose를 피막물질로 하고 약물의 양을 달리하여 microcapsule을 조제하였을 때 약물의 양이 microcapsule의 크기에는 영향을 미치지 못했다고 발표한 내용과 유사하다. Fig. 2-5는 core : coat의 중량비가 0.5 : 1, 1.0 : 1, 1.5 : 1 및 2.0 : 1인 microcapsule의 SEM 사진인데 약물의 양이 증가할 때 그 표면이 점차 거칠

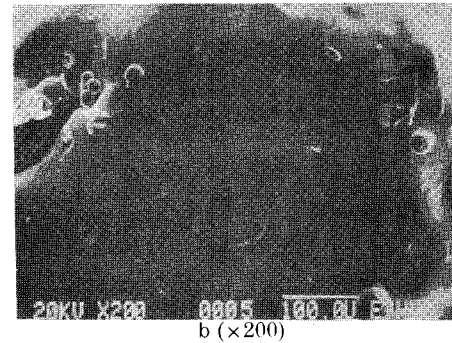
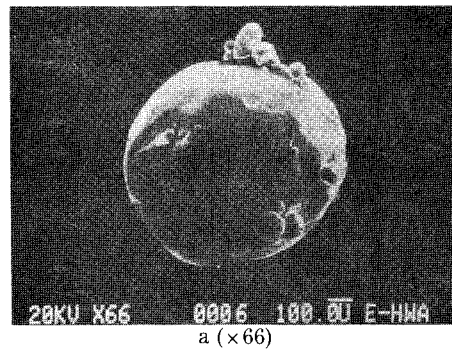


Fig. 2— Scanning Electron Micrographs of microcapsule prepared with 0.5 g Propranolol·HCl in 10 ml of 10.0% CAP solution.

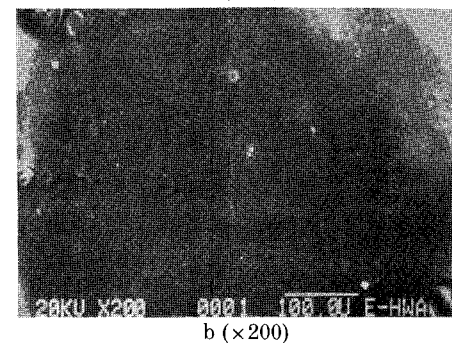
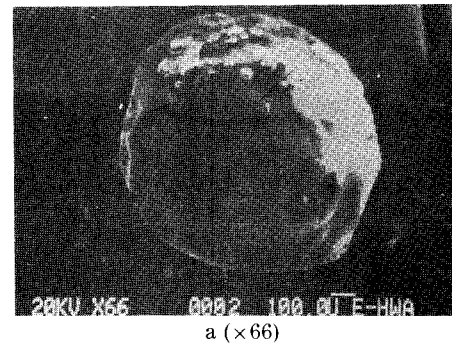
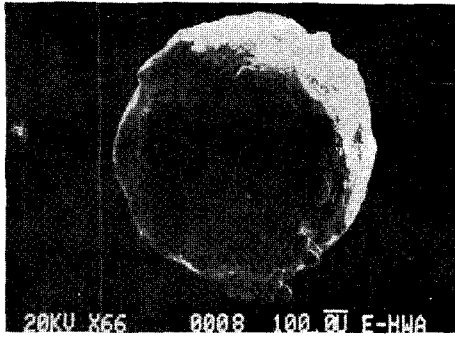
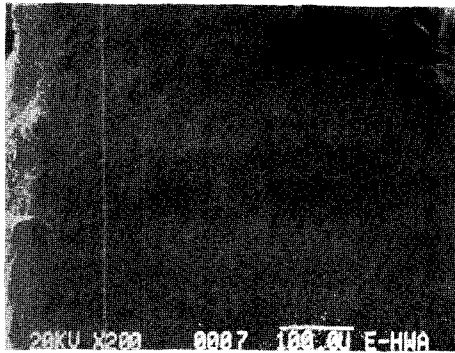


Fig. 3— Scanning Electron Micrographs of microcapsule prepared with 1.0 g Propranolol·HCl in 10 ml of 10.0% CAP solution.

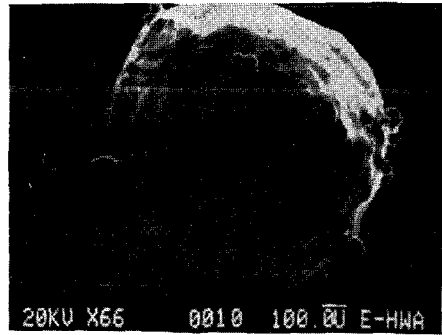


a (×66)

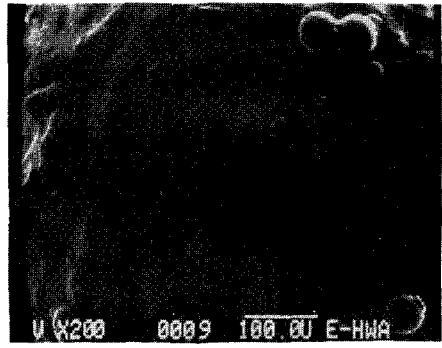


b (×200)

Fig. 4—Scanning Electron Micrographs of microcapsule prepared with 1.5 g Propranolol·HCl in 10 ml of 10.0% CAP solution.



a (×66)



b (×200)

Fig. 5—Scanning Electron Micrographs of microcapsule prepared with 2.0 g Propranolol·HCl in 10 ml of 10.0% CAP solution.

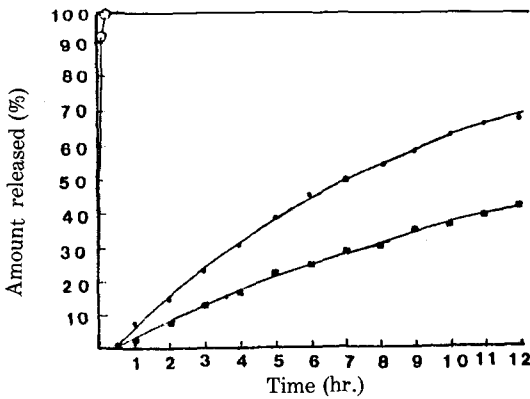


Fig. 6—Amount released (%) of Propranolol·HCl from microcapsules A or B in simulated gastric fluid at 37°C

key : ●, microcapsules A;
 □, microcapsules B;
 ○, Propranolol·HCl powder.

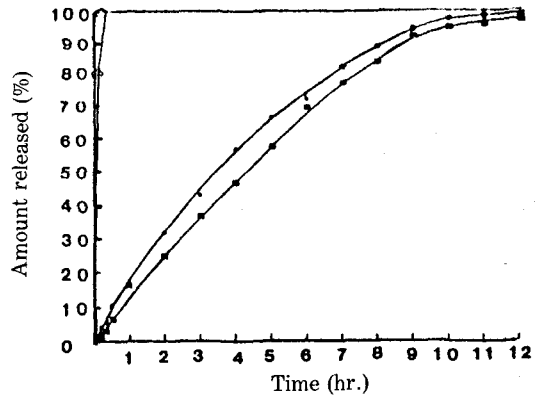


Fig. 7—Amount released (%) of Propranolol·HCl from microcapsules A or B in simulated gastric fluid at 37°C

key : ●, microcapsules A;
 ■, microcapsules B;
 ○, Propranolol·HCl powder.

어짐이 관찰되었다.

용출거동—Fig. 6과 7은 분해시험 제 1액 (pH 1.2) 과 제 2액 (pH 6.8)에서의 용출거동이다. Pro-

pranolol·HCl 원말의 경우 두 종류의 용출용매에 서 모두 3분 이내에 용해되었으나 microcapsule 의 경우는 지연되었다.

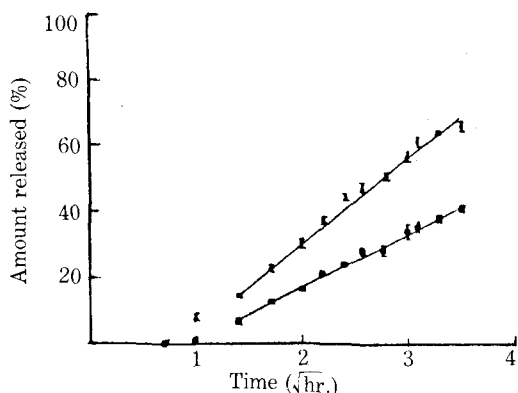


Fig. 8—Amount released (%) of Propranolol·HCl from microcapsules A or B as a function of square root of time in simulated gastric fluid at 37°C.

key : ●, microcapsules A;
 ■, microcapsules B.

붕해시험 제 1액 (pH 1.2)에서는 20분까지 용출이 되지 않다가 30분에서 Microcapsule A의 경우 용출량이 1.4%였고 Microcapsule B에서는 0.6%였다. 12시간에서도 각각 67.2%와 41.8%만이 용출되었다. 붕해시험 제 2액 (pH 6.8)에서는 Microcapsule A 및 B로부터 약물의 용출되기 시작한 시간은 각각 5분 및 10분이 지난 후부터였으며 20분에서 용출된 양은 각각 5.7% 및 3.1%이다. 이처럼 Microcapsule A보다 B에서 용출이 지연된 것은 막두께의 차이에 의한 것으로 사료된다. 붕해시험 제 2액에서의 Microcapsule A와 B의 용출량의 차이보다 제 1액에서의 차이가 현저하며 제 2액에서의 용출이 증가함은 CAP-microcapsule의 용출특성이 pH에 의존하기 때문이라고 사료된다.

Fig. 8은 붕해시험 제 1액에서의 용출량을 시간의 square root에 대해 plot한 것으로 1.5시간이 지난 후에는 직선성이 성립함으로 보아 Higuchi 식³¹⁾이 적용됨으로 약물의 용출이 matrix-controlled process로 진행된 것이 추정된다.

붕해시험 제 2액에서 용출시킨 microcapsule은 12시간이 경과한 후 그 형태를 관찰할 수 없었다.

Propranolol·HCl이 25, 50%가 용출되는 데 필요한 시간($T_{25\%}$, $T_{50\%}$)은 Table V와 같다. 붕해시험 제 1액에서 Microcapsule A는 190분, 390분이었고 Microcapsule B는 380분, 720분 이후로 나타났다. 붕해시험 제 2액에서는 80, 210분 및 120, 250분으로 CAP 피막의 영향이 크다.

Table V—Time required to dissolve 25% or 50% ($T_{25\%}$, $T_{50\%}$) of propranolol·HCl from microcapsules prepared with 10.0% or 12.5% CAP-acetone-ethanol solution

Microcapsules	Dissolution time (min.)			
	dissolution medium A* ¹		dissolution medium B* ²	
	$T_{25\%}$	$T_{50\%}$	$T_{25\%}$	$T_{50\%}$
Microcapsules B	190	390	80	210
Microcapsules A	380	720	120	250

*1: simulated gastric fluid.

*2: simulated gastric fluid.

結 論

Propranolol·HCl을 coacervation-phase separation 방법으로 CAP-liquid paraffin-acetone ethanol system에서 microcapsule을 제조할 때

1. microcapsule 제조시 최적농도비는 CAP : liquid paraffin·acetone·ethanol=1,32 : 89, 18 : 9,50(10.0% CAP 용액, Microcapsule A) 또는 1,65 : 89,42 : 8,93(12.5% CAP 용액, Microcapsule B)였다.

2. microcapsule 제조시 CAP 농도를 10.0%에서 12.5%로 증가시킬 때 막두께와 평균입자경이 증가하였다.

3. Core : coat의 중량비를 0,5 : 1, 1,0 : 1, 1,5 : 1, 2,0 : 1로 제조한 microcapsule의 약물함량은 점차 증가되었으나 평균입자경은 약물의 양에 영향을 받지 않았다.

4. Propranolol·HCl 원말은 붕해시험 제 1액 및 제 2액에서 3분 이내에 용해되었으나 microcapsule은 용출이 지연되었다. 붕해시험 제 1액에서 microcapsule A는 $T_{50\%}$ 가 390분이었으나 microcapsule B의 $T_{50\%}$ 는 720분에서도 관찰되지 않았다. 붕해시험 제 2액에서는 210분 및 250분으로 나타났다.

감사의 말씀

본 연구를 수행하는 데에 도움을 주신 서울대학교 약학대학 이민화 교수님께 감사드립니다.

문헌

- 1) B.K. Green and L. Schleicher, *U.S. Patent*, 2,730,456 (1956).
- 2) B.K. Green and L. Schleicher, *U.S. Patent*, 2,730,457 (1956).
- 3) J.A. Bakan, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy," 3rd ed., Lea & Febiger, 412-429 (1985).
- 4) 具永順, 李民和, "改訂 新藥劑學", 이화여자대학교 출판부 (1989).
- 5) L.A. Luzzi, *J. Pharm. Sci.*, **59**(10), 1367 (1970).
- 6) J.W. McGinity, A.B. Combs and A.N. Martin, *Ibid.*, **64**(5), 889 (1975).
- 7) P.B. Deasy, "Microencapsulation and Related Drug Process," Marcel Dekker Inc., New York (1984).
- 8) J.A. Bakan and F.D. Sloan, *Drug. Cosmet. Ind.*, **110**, 34 (Mar. 1972).
- 9) J.R. Xixon, "Microencapsulation," Drug and the Pharmaceutical Science Vol. 3, Marcel Dekker Inc., New York.
- 10) R.E. Phares, Jr., and G.J. Sperandio, *J. Pharm. Sci.*, **53**(5), 515 (1964).
- 11) E.H. Jensen and J.G. Wagner, *Deutsche Auslegeschrift* No. 1,233,829 (1958).
- 12) Kitajima, M., Kondo, A., Yamaguchi, T., and Muroga, N., *Chem. Abstr.* **73**, 78221Z (1970).
- 13) Kitajima, M., Kondo, A., Asaka, S., Morishita, M., and Abe, J., *Chem. Abstr.*, **75**, 152682K (1971).
- 14) Morishita, M., Inaba, Y., Fukushima, M., Kobari, S., Nagata, A., and Abe, J., *Chem. Abstr.*, **79**, 105970a (1973).
- 15) Merkle, H.P. and Speiser, P., *J. Pharm. Sci.*, **62**(9), 1444 (1973).
- 16) Maharaj, I., Nairn, J.G. and Campbell, J.B., *Ibid.*, **73**(1), 39 (1984).
- 17) J.W. Beyger and J.G. Nairn, *Ibid.*, **75**(6), 573 (1986).
- 18) Takenaka, H., Kawashima, Y. and Shan-Yang, L., *Ibid.*, **67**(12), 1388 (1980).
- 19) Madan, P.L. and Shanbhag, S.R., *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 65 (1978).
- 20) Reynolds, J.E.F. et al., "Martindale: The Extra Pharmacopoeia," 28th ed., The Pharmaceutical Press, London, p. 952 (1982).
- 21) R.A. Dono, et al., "Remington's Pharmaceutical Science," 17th ed., Mack Publishing Company, Pennsylvania.
- 22) G.K. McEvony et al., "Drug Informaiton™" AHFS® p. 839 (1988).
- 23) Guley, Paul C., Deneale, R.J. and Milosovich, Georg, *U.S. Patent.*, 4,248,856 (1981).
- 24) Guley, Paul C., Deneale, R.J. and Milosovich, George, *U.S. Patent*, 4,248,858 (1981).
- 25) Y. Sawayanagi, N. Nambu and Tsuneji, Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**(11), 4213 (1982).
- 26) G.M. Burke, R.W. Mendes and S.S. Jambheker, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **1**(2), 713 (1986).
- 27) M.A. Yoon and J.I. Yong, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **17**(2), 67 (1987).
- 28) P.L. Madan, L.A. Luzzi and J.C. Price, *J. Pharm. Sci.*, **63**(2), 280 (1974).
- 29) Reynolds, J.E.F., et al., "Martindale: The Extra Pharmacopoeia," 28th ed., The Pharmaceutical Press, London, p. 952 (1982).
- 30) S.M. Mortada, *Pharmazie*, **37** (H6), 427 (1982).
- 31) Higuchi, T., *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1145 (1963).