

후토라홀-젤라틴 마이크로캡셀의 제조 및 용출특성에 관한 연구

이수정 · 김길수[†]

이화여자대학교 약학대학
(1990년 8월 25일 접수)

Preparation and Dissolution Properties of Ftorafur-Gelatin Microcapsules

Su Jung Lee and Kil Soo Kim[†]

College of Pharmacy, Ewha Womans University

(Received August 25, 1990)

Gelatin microcapsules containing Ftorafur, a hydrophilic anticancer agent, were prepared with congealable disperse-phase emulsification method. The preparation was based on dispersion of ftorafur-gelatin solution with Tween #40 or Span #20 in liquid paraffin. A cationic surfactant, benzethonium chloride, was used to prevent the microcapsules from aggregation. In the case of microcapsules prepared with Tween #40 or Span #20, mean particle size decreased and narrow size distribution was observed. The intrinsic dissolution rate of ftorafur in microcapsules with 1% span #20 was 8.5 times lower than that of intact ftorafur.

Keywords— ftorafur, microcapsule, gelatin, dissolution, size distribution

마이크로캡셀은 그 내부에 의약품을 함유하도록 하여 의약품의 불쾌한 맛이나 냄새의 방지, 화학적 안정화, 서방성 제제 등으로 활용될 수 있다.¹⁾

마이크로캡셀의 피막물질은 우수한 필름형성능, 화학적 불활성, 피복성, 무독성 등이 요구된다. 젤라틴은 이러한 요구조건을 충족시키는 피막물질로 위장관에서 쉽게 소화되며 가수분해속도는 경화시간에 따라 변화된다고 알려져 있다.²⁾

마이크로캡셀의 제법 중 congealable disperse-phase emulsification(CDPE)법은 젤라틴, agar, 전분 등을 녹인 수용액, 또는 왁스, 경화유, 지방 등을 녹인 소수성 용액에 높은 온도에서 약물을 용해시켜 만드는 비교적 간단한 방법으로 이에는 다시 capil-

lary device를 이용하는 방법과 에멀존화에 의한 방법이 있다.³⁾

Madan 등은 sodium salicylate,⁴⁾ clofibrate,⁵⁾ 스테아릴 알콜⁶⁾ 등의 약물을 capillary device를 이용하여 마이크로캡셀을 제조하였으며 Tanaka,⁷⁾ Goto,^{8,9)} Hashida¹⁰⁻¹²⁾ 등은 비타민 B₁₂, sulfonamides, 5-fluorouracil을 각각 에멀전화법으로 제조한 바 있다.

최근에는 약물작용의 지속과 일시적 과량투여로 인한 독성발현의 억제를 위한 방출조절성 제제 및 국소적인 고농도를 유지하기 위하여 항암제 등에 마이크로캡셀이 활용되고 있다.

본 논문에서는 5-fluorouracil의 유도체로서 지속적인 투여와 국소부위로의 표적지향성이 요구되는 수용성 항암제인 후토라홀(ftorafur)의 젤라틴 마이

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

수용성 항암제인 후토라홀의 젤라틴 마이크로캡셀을 CDPE법으로 제조하여 후토라홀-젤라틴 마이크로캡셀(이하 F-G 마이크로캡셀)의 표면형태 및 약물의 함량, 입도분포, 용출을 관찰하고자 한다.

실험 방법

시 약

젤라틴(Shimakyu's Pure Chemical, Japan), ftorafur(중외제약), 액체 파라핀(Showa Chemicals Inc., Japan), cyclohexane(Merck, W. Germany), benzethonium chloride(Sigma, Japan), Tween # 40 (Junsei Chemical Co. Ltd., Japan), Span # 20(Kanto Chemical Co. Inc., Japan), formaldehyde 용액(Wako Pure Chemical Inc., Japan), glutaraldehyde (Wake Pure chemical Inc.)

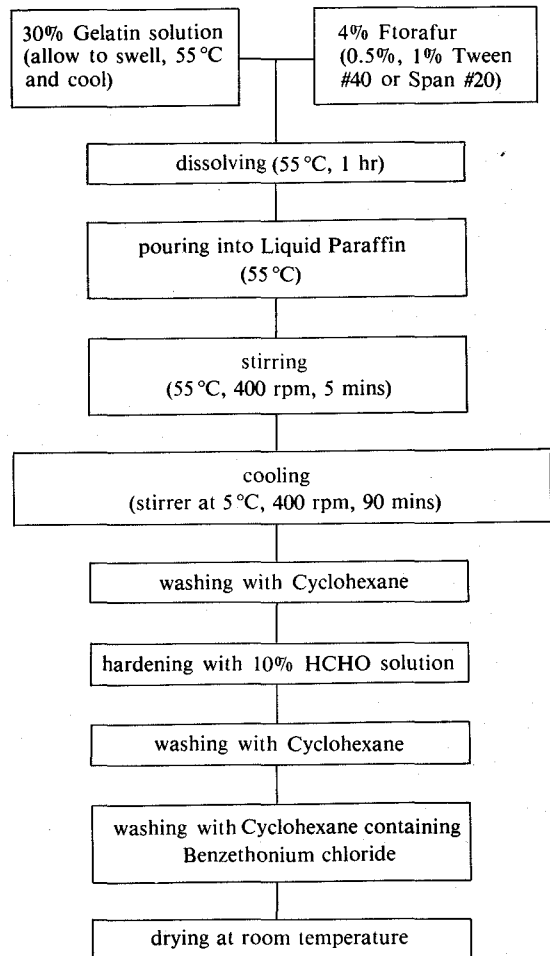
시험기기

용출시험기(Easi-Lift Dissolution Station, Dissolution Drive Control, Temp-U-Lator Regulated Bath circulator, Heat control(Hanson Research coporation), Variable speed peristaltic pump(Harvard Apparatus), Spectrophotometer(Beckman Du®-8)), mechanical stirrer(Fractional H,P, Motors Ltd., Enfield, England), testing seive(청계상공사, KP V), hot plate stirrer, scanning electron microscope(JEOL, JSM-35CF), UV-spectrophotometer (Varian, CARY 219) 등을 사용하였다.

실험방법

F-G 마이크로캡셀의 제조—CDPE법으로 Scheme I과 같이 제조하였다.

젤라틴의 30% 수용액을 만들어 55°C로 가열하여 용해시킨 후 24시간 방치하여 팽윤시켰다. 여기에 4% 후토라홀과 Tween # 40 또는 Span # 20을 0.5% 및 1% 가하여 용해시켰다. 이 액을 미리 55°C로 가열한 액체 파라핀에 가하고 5분간 400 rpm으로 교반하였다. 시액을 ice bath로 옮겨 5°C 이하에서 400 rpm으로 90분간 교반한 후 사이클로헥산으로 세척하였다. 10% 폼알데히드 용액으로 각각 30분, 1시간, 4시간, 24시간 경화시키고 폼알데히드 용액냄새가 나지 않을 때까지 사이클로헥산으로 세척하고 다시 사이클로헥산에 젤라틴 무게의 20%에 해당하는 benzethonium chloride를 가하여 세척한



Scheme I—Preparation of F-G microcapsules.

후 24시간 건조하였다. 따로 10% glutaraldehyde를 경화제로 사용하여 같은 방법으로 제조하였다.

후토라홀, F-G 마이크로캡셀의 디스크 제조—후토라홀 47.0 mg 및 F-G 마이크로캡셀 400 mg을 각각 정확히 칭량하고 F-G 마이크로캡셀에는 성형성을 주기 위하여 젤라틴 20 mg을 혼화한 후 10 ton의 압력을 10분간 가하여 지름 1.2 cm의 디스크를 제조하였다. 한 면을 제외한 나머지 면은 에나멜로 도포하였다.

F-G 마이크로캡셀중 후토라홀의 정량—i) 검량선의 작성

후토라홀 약 10 mg을 정밀히 달아 pH 1.2 완충액에 용해한 후 2, 4, 6, 8, 12, 16 mcg/ml의 농도 희석하여 270 nm¹³⁾에서 흡광도를 측정하였다. 최소

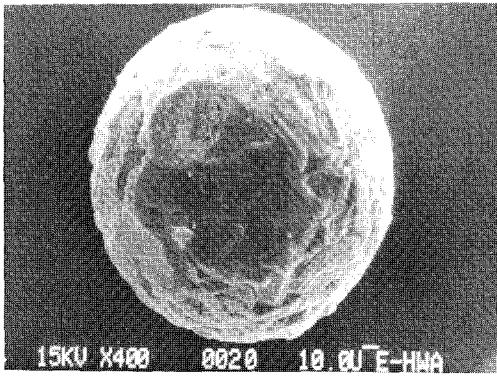


Figure 1—Scanning electron micrograph of Ftorafur-Gelatin microcapsule without surfactant and hardening.

자승법으로 다음의 검량선식을 얻었다. $y = 0.0501X + 0.0143$

ii) 함량측정

후토라홀 2mg에 해당하는 F-G 마이크로캡셀 약 20mg을 정밀히 달아 pH 1.2 완충용액을 용매로 하여 수욕에서 60°C로 가열하여 용해시킨 후 정확히 200 ml로 하였다. 여과한 후 270 nm에서 흡광도를 측정하여 i)의 검량선식에 의해 함량을 측정하였다.

Scanning electron microscopy (SEM)—제조한 F-G 마이크로캡셀의 형태와 표면상태를 관찰하기 위하여 F-G 마이크로캡셀의 용출 전과 용출 후의 SEM 사진을 촬영하였다.

입도분포—20(840 μm), 30(590 μm), 45(350 μm), 80(177 μm) 및 140 mesh(105 μm)체를 사용하여 전 시료를 상단체에 넣은 후 10분간 수평으로 흔들고 가볍게 두드린 후 각 seive 위의 잔류량을 정밀히 달아 백분율을 구하였다.

용출시험—KP V의 회전검체통법을 준용하였다. 시료는 후토라홀 18mg에 해당하는 양을 정밀히 달아 검체통에 넣고 회전시켰다. 900 ml의 pH 1.2 완충용액을 용출용매로 37±0.1°C에서 100 rpm으로 회전시켜 2분 간격으로 270 nm에서 흡광도를 측정하였다.

또한 intrinsic 용출속도를 구하기 위하여 제조한 디스크를 회전검체통에 넣고 이하 위와 같은 방법으로 용출시험을 하였다.

결과 및 고찰

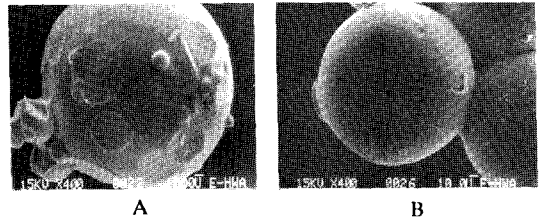


Figure 2—Scanning electron micrograph of Ftorafur-Gelatin microcapsule without surfactant and hardened for 1 hr.

A: before dissolution, B: after dissolution

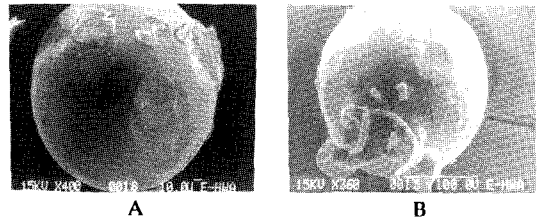


Figure 3—Scanning electron micrograph of Ftorafur-microcapsules with surfactant and hardened for 1 hr, in for 24 hrs.

A: before dissolution, B: after dissolution

F-G 마이크로캡셀의 제조에 있어 젤라틴 수용액은 35~40°C 이하에서 겔을 형성하므로¹³⁾ 55°C에서 액체 파라핀에 분산시켰다.

젤라틴 마이크로캡셀의 일반적인 세척 용매로는 아세톤,⁴⁾ 이도프로판올⁵⁻⁹⁾이 주로 사용되고 있으나 본 실험에서는 극성용매로 세척시 주성분인 후토라홀의 30~60%가 손실되었다. 이는 액체 파라핀 분획과 세척액에서의 후토라홀 검출로 확인하였다. 디메틸에틸, 벤젠, THF, 싸이클로헥산 등과 같은 비극성 용매로 세척시 후토라홀의 손실은 1% 이하로 나타났다. 이도프로판올, 아세톤으로 세척할 때 세척과 동시에 탈수현상이 나타나 마이크로캡셀의 응집이 방지되나⁵⁻⁶⁾ 싸이클로헥산의 경우 탈수가 일어나지 않았다. Malerson 등¹⁴⁾은 양이온성 계면활성제를 사용하여 젤라틴 마이크로캡셀의 응집을 방지하였다. 이에 준하여 benzethonium chloride를 첨가하여 세척하였다.

Fig. 1은 경화시키지 않은 F-G 마이크로캡셀로 거친 표면상태를 보여주며 용출 후 용해되었다. Fig. 2, 3은 1시간, 24시간 경화시간 F-G 마이크로캡셀의 SEM 사진이다. 매끄러운 표면을 나타내며 용출

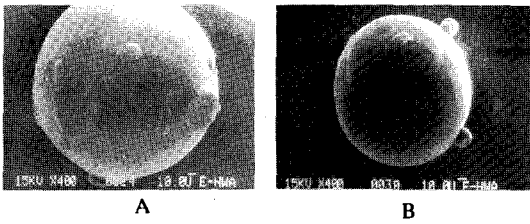


Figure 4—Scanning electron micrograph of Ftorafur-Gelatin microcapsule with 1% Tween #40 and hardened for 1 hr.

A: before dissolution, B: after dissolution

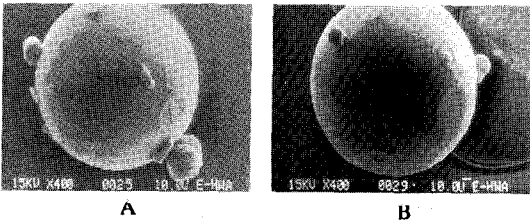


Figure 5—Scanning electron micrograph of Ftorafur-Gelatin microcapsule with 1% Span #20 and hardened for 1 hr.

A: before dissolution, B: after dissolution

Table I—Ftorafur Content of F-G Microcapsules^a Without Surfactant.

Hardening time	No hardening	30 mins	1 hr	4 hrs	24 hrs
Content (%)	10.17	9.34	9.32	9.33	9.33

^aPrepared with theoretical content of 11.76% ftorafur

Table II—Ftorafur Content of F-G Microcapsules Hardened for 1 hr.

	Microcapsules A ^a		Microcapsules B ^b		Microcapsules C ^c	
	0.5% ^d	1%	0.5%	1%	0.5%	1%
Content (%)	9.32	9.14	9.02	9.71	9.50	

^aPrepared with theoretical content of 11.76% ftorafur: without surfactant

^bPrepared with theoretical content of 11.63%, 11.49% ftorafur; with Tween #40

^cPrepared with theoretical content of 11.63%, 11.49% ftorafur; with Span #20

^dPercent of surfactant used

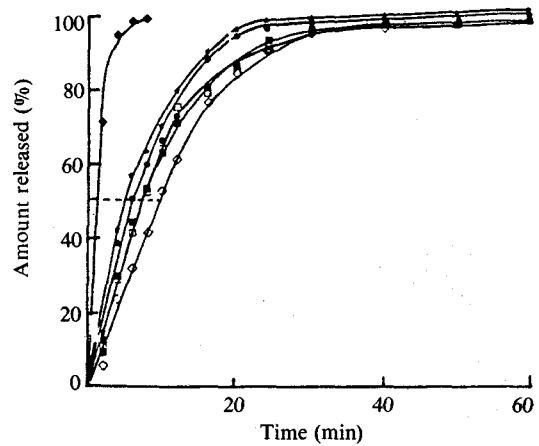


Figure 6—Dissolution profiles of Ftorafur from F-G microcapsules without surfactant in pH 1.2 buffer.

★: no hardening, ●: hardened for 30 mins, □: hardened for 1 hr, ▴: hardened for 4 hrs, ◇: hardened for 24 hrs, ◆: Ftorafur powder

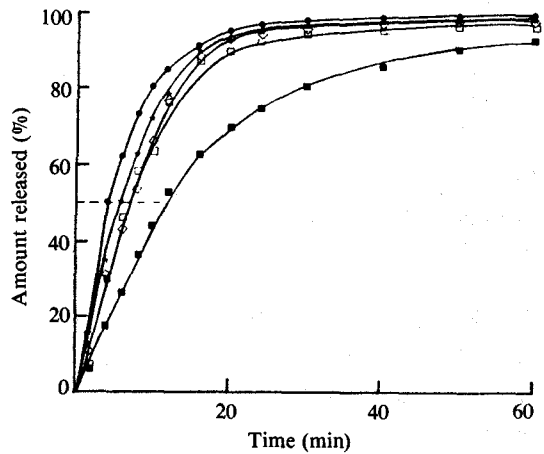


Figure 7—Dissolution profiles of Ftorafur from F-G microcapsules with surfactant and hardened for 1 hr, in pH 1.2 buffer.

★: with 0.5% Tween #50, ●: with 1% Tween #40, □: with 0.5% Span #20, ▴: with 1% Span #20, ◇: without surfactant

후에도 구형이 유지되었다. Fig. 4, 5는 Tween #40, Span #20을 1% 첨가하여 제조한 F-G 마이크로캡셀로 경화시키지 않을 때보다 매끄러우며 용출 후 구형이 유지되었다.

Table I, II는 F-G 마이크로캡셀 중 후토라폴의

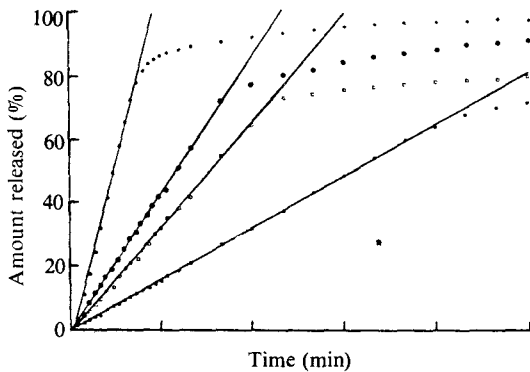


Figure 8—Dissolution profiles of Ftorafur from F-G microcapsules disk in pH 1.2 buffer

- ◆ : intact Ftorafur
- ◇ : without surfactant and hardened for 1 hr
- : with 1% Tween #40 and hardened for 1 hr
- : with 1% Span #20 and hardened for 1 hr

Table III—Intrinsic Dissolution Rate of Ftorafur and F-G Microcapsules

Ftorafur	Microcapsules		
	A ^a	B ^b	C ^c
Intrinsic dissolution rate	1.60	3.92×10^{-1}	4.52×10^{-1}
(mg/cm ² ·min)		1.89×10^{-1}	

^aWithout surfactant, ^bWith 1% Tween #40, ^cWith 1% Span #20

함량을 나타낸 것이다. 경화시키지 않았을 때의 10.17%와의 차이는 U.V scanning과 10% 포름알데히드 용액의 사용량을 달리하였을 때 함량 차이의 변화가 나타나는 것으로 보아 10%로 후토라홀이 이행된 것으로 사료된다.

Fig. 6, 7에서 F-G 마이크로캡셀의 입도 분포를 그래프로 나타내었다. 계면활성제를 첨가하지 않았을 때는 80% 이상이 177~590 μm, 계면활성제를 첨가하였을 때 80% 이상이 105~350 μm의 범위로 관찰되었다. 계면활성제의 첨가로 비교적 균일성이 높은 입도분포를 얻을 수 있었다. Table III, IV는 F-G 마이크로캡셀의 평균입자경을 나타내고 있다. 경화시간에 따른 차이는 없었으나 계면활성제의 첨가로 평균입자경이 감소하였다. 이는 계면활성제의 첨가로 액체 파라틴 중에 젤라틴 수용액의 분산이 잘 이루어지기 때문인 것으로 사료된다.

pH 1.2 완충용액에서 후토라홀 원말과 F-G 마이크로캡셀의 용출결과를 Fig. 8, 9에 나타냈다. F-G 마이크로캡셀로 부터의 용출이 원말에 비해 지연되었으며 경화시간에 따라 현저한 차이를 보이지는 않았다. 소수성 계면활성제인 Span #20의 첨가로 용출 지연효과가 높았다. Fig. 8에서 pH 1.2 완충용액에서 후토라홀과 F-G 마이크로캡셀의 디스크의 용출거동을 나타냈으며 Table VII에 고유용출속도를 나타냈다. 후토라홀 원말의 1.60 mg/cm²·min에 비해 Span #20 1% 첨가한 F-G 마이크로캡셀에서 1.89×10^{-1} mg/cm²·min로 8.5배 작게 나타났다.

결 론

후토라홀을 CDPE법에 의해 후토라홀-젤라틴 마이크로캡셀을 제조할 때.

1. 싸이클로헥산을 세척용매로 하여 구형의 마이크로캡셀을 제조할 수 있었으며 양이온성 계면활성제인 benzethonium chloride를 첨가하여 응집을 방지할 수 있었다.

2. Span #20, Tween #40의 계면활성제 첨가로 평균입자경이 감소되고 좁은 입도분포를 나타냈다.

3. F-G 마이크로캡셀은 후토라홀에 비해 용출이 지연되었으며 고유용출속도는 Span #20을 1% 첨가하여 제조하였을 때 1.89×10^{-1} mg/cm²·min로 후토라홀에 비해 8.5배 감소하였다.

문 헌

- 1) 具永順, 新藥劑學, 이화학자대학교출판부(1983)
- 2) S. Goto, M. Komatsu, K. Tagawa and M. Kawata, Preparation and evaluation of gelatin microcapsules of sulfonamides, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 256-261 (1983).
- 3) P.B. Deasy, *Microencapsulation and Related Drug Process*, Marcel Dekker Inc., New York (1984).
- 4) P.L. Madan, R.K. Jani and A.J. Bartilucci, New method of preparing gelatin microcapsules of solbule pharmaceuticals, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 409-411 (1978).
- 5) P.L. Madan, D. K. Madan and J.C. Price, Clofibrate microcapsules: Preparation and

- release rate studies, *ibid.* **65**, 1476 (1976).
- 6) P.L. Madan, L.A. Luzzi and J.C. Price, Factors influencing microencapsulation of a waxy solid by complex coacervation, *ibid.*, **61**, 1586 (1972).
 - 7) N. Tanaka, S. Takino and I. Utsumi, A new oral gelatinized sustained-release dosage form, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 664-667 (1963).
 - 8) M. Komatsu, K. Tagawa, M. Kawata and S. Goto, Biopharmaceutical evaluation of gelatin microspheres of sulfonamides, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 262-268 (1983).
 - 9) K. Tagawa, M. Kawata and S. Goto, Biopharmaceutical evaluation of gelatin microspheres of several oral antibiotics, *ibid.*, **31**(1), 269-273 (1983).
 - 10) Y. Nakamoto, M. Hashida, S. Muranishi, and H. Sezaki, Studies on pharmaceutical modification of anticancer agent II. Enhanced delivery of bleomycin into lymph by emulsions and drying emulsions, *ibid.*, **23**, 3125-3131 (1975).
 - 11) M. Hashida, S. Muranishi and H. Sezaki, Evaluation of water in oil and microsphere in oil emulsions as a specific system of 5-fluorouracil into lymphatics, *ibid.*, **25**, 2410-2418 (1977).
 - 12) M. Hashida, Y. Takahashi, S. Muranishi and H. Sezaki, An applications of water-in-oil and gelatin-microsphere-in-oil emulsions to specific delivery of anticancer agent into stomach lymphatics, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **5**, 241-255 (1977).
 - 13) M. Windholz, *The Merck Index 10th Edition*, Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A. (1983).
 - 14) T. Malerson and D. Ohio, *U.S. Patent*, 3,436,452 (1969).