

Eudragit® 마이크로캡셀화에 의한 β -락탐계 항생물질의 방출제어제제 개발

한 건† · 신도수 · 지웅길* · 정연복

충북대학교 약학대학, *충남대학교 약학대학
(1992년 11월 2일 접수)

Preparation and Evaluation of Sustained-Release Eudragit® Microcapsules Containing β -Lactam Antibiotics

Kun Han†, Do Su Shin, Ung Kil Jee* and Youn Bok Chung

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 360-763, Korea

*College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

(Received November 2, 1992)

Microencapsulations of amoxicillin and cephalexin, using Eudragit RS, RL, E, S and L were investigated. The microcapsules were prepared by the solvent evaporation process in liquid paraffin phase, which is based on dispersion of acetone/isopropanol containing the drug in liquid paraffin. Aluminium tristearate was used as an additive for the preparation of microcapsules. The size distribution, dissolution test and observation by SEM were examined. Good reproducibility in microcapsule preparation was observed. The microcapsules obtained were spherical and free-flowing particles. The dissolution rates of amoxicillin and cephalexin from the microcapsules were considerably decreased as compared with those from amoxicillin and cephalexin powder, respectively. As the dispersing agents (aluminium tristearate) increased, the particle size of microcapsules decreased and the dissolution rate increased. In order to control the release rate of drugs, microcapsules were prepared by mixing Eudragit RS/RL or Eudragit S/L. As Eudragit RL ratio in microcapsule of Eudragit RS/RL increased, the dissolution rate increased. As Eudragit L ratio in microcapsule of Eudragit S/L increased, the dissolution rate increased. Furthermore, the release rates of drugs from Eudragit RS/L or RS/polyethylene glycol 1540 (PEG 1540) were examined. The dissolution rate of drugs increased with increasing of Eudragit L or PEG 1540 ratio. In conclusion, the release rates of drugs from Eudragit RS/RL or RS/PEG 1540 microcapsule could be controlled, and these microcapsules will be convenient for reducing frequency of administration.

Keywords—Microencapsulation, Eudragit RS, RL, E, S and L, Amoxicillin, Cephalexin, Aluminium tristearate, Scanning electron micrograph.

약물을 서서히 방출시켜 약효를 장시간에 걸쳐 지속시키기 위해 서방성제제에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 그러나 서방성 제제를 경구투여한 후에는 식사 등에 의해 그 흡수가 현저히 영향을 받기 때문에 이를 방지하고자 약물을 정제와 같은

한개의 투여 단위로 투여하지 않고 마이크로캡셀화 하여 multiple unit 제형으로 하는 제어방출형 제제에 관한 연구가 최근 많이 보고되고 있다.¹⁻⁷⁾ 마이크로캡셀화에 의한 제제학적 개선 및 마이크로캡셀 피막 소재의 특성을 이용한 방출 조절에 관한

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

보고^{3,5-10})도 많이 있다. 마이크로캡셀화를 이용하지 않은 지속성 방출제형으로 플라스틱 혹은 왁스 매트릭스를 이용한 경우투여 제형에서도 서방성 효과를 기대할 수 있으나 이들로부터의 약물방출은 불안정하고 쉽게 조절할 수 없으며, 위장관배출속도와 같은 생리적 요인에 크게 영향을 받는 점이 문제시 되고 있다.

현재까지의 마이크로캡셀방법의 주된 결점은 마이크로캡셀화에 의해 최종 제품의 부피가 커져 복용하기 어렵고, 환자가 이 제형을 씹거나 마이크로캡셀에 손상을 주면 방출속도에 영향을 주어 계획된 방출보다 빠른 방출에 의해 과잉량 투여 효과를 나타낼 수 있다는 것이다.¹¹ 실제 fenfluramine 및 phenformine의 마이크로캡셀제에서 치명적인 사고가 일어난 보고가 있다.¹² 또한 amitriptyline, 아스피린 등의 여러 약물들의 마이크로캡셀제들의 임상적 이점에 대해서는 상당한 논란이 있다. 즉 많은 경우 임상적 개선이 없다고 보고되고 있으며, 이것은 마이크로캡셀을 생산할 때 어떤 약물을 서방성 제제로 마이크로캡셀화하는 것이 바람직한지 그 적합성에 미치는 여러 인자들에 대한 이해가 부족한 때문이다. 따라서 제조된 제제의 물리화학적 성질 및 생체내 약물동태에 대한 정보가 점차 중요시되고 있으며, 생체에 대해 안전하고 생체적 합성이 좋은 고분자를 개발하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다.¹³

Methacrylate polymer인 Eudragit는 1950년대 후반부터 서독 Röhm Pharma Co.에서 개발된 아크릴계 고분자 피막소재로 그 이용법에 관해서는 각 방면으로부터 현재 주목을 받고 있다. Eudragit의 가장 큰 특징은 pH 의존형과 pH 비의존형으로 분류할 수 있다는 점이다. Eudragit E, L 및 S는 의존형이고, Eudragit RS 및 RL은 pH 비의존형이다. 이런 성질을 이용해서 독특한 용도로 이용법이 개발되고 있는데, Eudragit E는 촉매의 3급 아민이 산성용액 중에서 염을 형성하여 pH 5 이하에서 용해하므로 주로 불쾌한 맛이나 냄새를 가진 약물, 또는 습기에 예민한 코팅 등 위용성 피막소재로서 사용되고 있다.¹⁴ Eudragit L 및 S는 methacrylic acid와 methylmethacrylate의 공중합체로 분자내에 카르복실기를 가지고 있기 때문에 중성 또는 약알카리성 수용액 중에서 용해한다. Eudragit L은 me-

thacrylic acid를 많이 함유하고 있기 때문에 pH 6 이상에서 녹지만 Eudragit S는 Eudragit L에 비해서 methacrylic acid의 함량이 낮기 때문에 pH 7 이상에서 용해한다. 따라서 Eudragit L 및 S는 십이지장, 공장, 회장 및 결장에서 약물의 용출 및 흡수를 필요로 하는 경우에 장용성 피막소재로서 이용되고 있다.¹⁵ 한편 Eudragit RS 및 RL은 acrylic acid ethyl과 methacrylic acid methyl 및 methacrylic acid 염화 methyl ammonium ethyl의 공중합체로, Eudragit RL은 친수성 4급 암모늄기를 많이 함유하기 때문에 물에 대해 높은 투과성을 나타내나, Eudragit RS는 친수성 4급 암모늄기의 함량이 Eudragit RL에 비해 낮기 때문에 물에 대한 투과성이 낮다. 그러나 이들은 위장관내에서 용해하지 않고 물을 흡수하여 팽윤하기 때문에 서방성제제의 고분자 피막소재로 주로 이용되고 있다.¹⁶

마이크로캡셀의 대상 약물로는 해열제, 항생제, 항히스타민제, 심장혈관계 작용약, 진정제 및 비타민 등으로 다양한 약리작용을 갖는 약물들이 연구되어 왔다. 최근 들어 Goto 등¹⁷은 설파메치졸을 Eudragit RS로 수중건조법을 이용하여 구상이며 정립성이 양호한 마이크로캡셀을 제조하여 그 유용성을 평가하였다. 또한 그들은 유중건조법을 사용하여 케토프로펜의 Eudragit RS 마이크로캡셀을 제조하였다.⁸ 한편 Kawashima 등¹⁸은 정석조립법을 이용하여 비스테로이드성 소염진통제인 이부프로펜을 Eudragit L, S 및 LS로 마이크로캡셀을 제조하였다. 작은 입자 크기의 마이크로캡셀을 얻기 위해서는 전술한 방법 중에서 액상에서의 마이크로캡셀화가 바람직하다. 최근 Goto 등⁸은 케토프로펜 함유 Eudragit RS 마이크로캡셀 제조에서 기존의 수중건조법으로 만든 마이크로캡셀의 팽윤 및 물리적 강도의 결점을, 아세톤/유동과라핀계를 사용한 유상에서의 건조방법으로 극복할 수 있다고 보고하였다.

따라서, 본 연구에 있어서는 Goto 등⁸의 방법을 응용하여 생체에 대해 안전하고 재현성이 확보되는 경구용 방출조절성 마이크로캡셀을 개발하고자 하였다. 즉, methacrylate polymer(Eudragit RS, RL, E, S 및 L)의 특성을 이용하여 β -락탐계 항생물질의 마이크로캡셀을 제조하고 *in vitro* 용출시험 등에 의해 평가를 엄격히 함으로써, 안전성이 심히 문제시 되는 약물 계열에 대한 조절 방출성 제제 개발의

합리적 설계방법을 제공하고자 하였다.

실험방법

시약 및 재료

Eudragit RS, RL, E, S 및 L은 Röhm Pharm. Co. 제품을 (주)덕우상사로부터 공급받았고, 아목시실린은 (주)일동제약, 세팔렉신은 (주)유한양행에서 각각 공급받았다. 아세톤은 Junsei Chemical Co., Ltd.(Tokyo, Japan), 이소프로판올은 Wako Pure Chemical Ind. Co., Ltd.(Tokyo, Japan)의 E.P. grade를 사용하였다. 트리스테아린산알루미늄은 Junsei Chemical Co., Ltd.(Tokyo, Japan) 화학용을 사용하였으며, 유동과라핀은 Shinyo Pure Chemical Co., Ltd.(Tokyo, Japan)의 1급을 사용하였으며, *n*-헥산은 Showa Chemicals Inc.(Tokyo, Japan)의 E.P.

Eudragit dissolved in acetone/isopropanol
 added aluminum tristearate
 added drug powder (less than 149 μ m particle diameter)
 stirred (10°C, 1 propeller, 250 rpm, 20 min)
 poured into liquid paraffin 200 ml
 stirred (gradually heat, 3 propellers)
 filtered
 washed with 50 ml of *n*-hexane (5 times)
 dried (12 h, under reduced pressure)

Scheme I—Preparation of Eudragit microcapsules by the solvent evaporation process in liquid paraffin.

grade를 사용하였고, 폴리에틸렌글리콜 1540(PEG 1540)은 Fluka Chemie AG, CH-9470 Buchs의 1급을 사용하였고, 기타 시약은 모두 특급을 사용하였다.

기기로는 흡광도측정기(Cecil Instruments Ltd.), 용출시험장치(Prolab N 63776 Type A), pH-측정기(DMS DP-880), 진공건조기(Gallen-kamp, U.K.) 등을 사용하였다.

마이크로캡셀의 제조

Eudragit RS, RL, E, S 및 L를 이용하여 β -락탐계 항생제로 아목시실린 또는 세팔렉신을 함유한 마이크로캡셀을 Goto⁸⁾ 등의 방법을 응용하여 Scheme I과 같이 제조하였다. Eudragit를 아세톤-이소프로판올 혼합액에 용해하고 여기에 트리스테아린산알루미늄과 약물을 차례로 첨가한 후 10°C, 250 rpm에서 20분간 1 propeller로 교반 혼합하였다. 수욕 중에서 유동과라핀 200 ml에 위에서 얻은 현탁액을 가한 후 교반하면서 온도를 서서히 승온시켰다. 생성된 마이크로캡셀을 여과하며 50 ml *n*-헥산으로 5회 세척한 후 감압하에서 12시간 건조하였다.

아목시실린 및 세팔렉신을 함유한 Eudragit RS, RL, E, S 및 L 마이크로캡셀의 제조조건을 Table I에 각각 나타내었다. 또한 아목시실린을 함유한 Eudragit RS/RL 마이크로캡셀, 세팔렉신을 함유한 RS/RL 및 S/L 마이크로캡셀의 제조조건을 Table II에 각각 나타내었다. 한편, 아목시실린 함유 Eudragit RL 마이크로캡셀을 트리스테아린산알루미늄의 첨가량을 변화시켜 제조하였으며, 세팔렉신 함유 Eudragit RS 마이크로캡셀에 수용성 고분자인 Eud-

Table I—Preparation of Eudragit Microcapsules Containing Amoxicillin (AMX) or Cephalexin (CEPH)

Drug (g)	Eudragit (g)	Acetone (ml)	rpm	Al-Tristearate (g)	Temperature (°C)	Time (h)	Isopropanol (ml)
AMX (1.75)	RS (5.0)	30	190	0.25	35	4	—
	RL (4.77)	42	250	0.48	35	2	18
	E (4.75)	30	190	0.50	35	4	—
	S (3.65)	24	250	1.65	35	2	36
	L (3.90)	24	250	1.35	35	2	36
CEPH (1.75)	RS (4.85)	30	190	0.36	35	4	—
	RL (4.85)	42	250	0.36	35	2	18
	E (4.75)	30	190	0.50	35	4	—
	S (3.65)	42	250	1.65	35	2	18
	L (3.90)	42	250	1.35	35	2	18

Table II—Preparation of Eudragit RS/RL or S/L Microcapsules Containing Amoxicillin (AMX) or Cephalixin (CEPH)

Drug (g)	Eudragit (g)	Acetone (ml)	rpm	Al-tristearate (g)	Temperature ¹⁾ (°C)	Time ¹⁾ (hr)	Isopropanol (ml)	Eudragit ratio
AMX (1.1)	RS/RL (1.38/4.12)	30	500	0.4	35	5	—	25/75
	RS/RL (2.75/2.75)	30	500	0.4	35	5	—	50/50
	RS/RL (4.12/1.38)	30	500	0.4	35	5	—	75/25
CEPH (1.1)	RS/RL (1/38/4.12)	30	500	0.4	35(55)	2(5)	30	25/75
	RS/RL (2.75/2.75)	30	500	0.4	35(55)	2(5)	30	50/50
	RS/RL (4.12/1.38)	30	500	0.4	35(55)	2(5)	30	75/25
CEPH (1.1)	S/L (1.38/4.12)	42	500	1.0	35(55)	2(5)	18	25/75
	S/L (2.75/2.75)	42	500	1.0	35(55)	2(5)	18	50/50
	S/L (4.12/1.38)	42	500	1.0	35(55)	2(5)	18	75/25

¹⁾ Acetone was evaporated at 35°C for 2 hr, and isopropanol was evaporated at 55°C for 5 hr.

Table III—Preparation of Eudragit RL¹⁾ RS/L and RS/PEG Microcapsules Containing Amoxicillin (AMX) or Cephalixin (CEPH)

Drug (g)	Eudragit (g)	Acetone (ml)	rpm	Al-tristearate (g)	Temperature ²⁾ (°C)	Time ²⁾ (hr)	Isopropanol (ml)	Eudragit ratio
AMX (1.5)	RL (5.0)	30	500	0.2	35	5	—	—
	RL (5.0)	30	500	0.4	35	5	—	—
	RL (5.0)	30	500	0.6	35	5	—	—
CEPH (1.1)	RS/L (4.4/1.1)	42	500	1.0	35(55)	2(5)	18	80/20
	RS/PEG (4.4/1.1)	42	500	0.5	35(55)	2(5)	18	80/20

¹⁾ Eudragit RL microcapsules were prepared with different amount of aluminum tristearate.

²⁾ Acetone was evaporated at 35°C for 2 hrs, and isopropanol was evaporated at 55°C for 5 hr.

ragit L 및 PEG 1540를 첨가하여 제조하였다(Table III).

입도분포 측정

Eudragit 마이크로캡셀의 입도분포는 약전체(200 μm, 1000 μm, 850 μm, 425 μm, 250 μm, 125 μm)를 사용하여 측정하였다. 일정량의 시료를 상단 체에 넣은 후, sieve shaker로 5분간 혼돈 다음 각 sieve 위의 잔존량을 측정하여 백분율을 구하였다.

마이크로캡셀 중의 약물 함량시험

아목시실린이나 세팔렉신을 함유한 Eudragit RS, RL 및 E 마이크로캡셀을 각각 10 mg씩 정밀히 칭량하여 아세트니트릴 7 ml와 증류수 3 ml가 든 시험관에 녹인 후 1 ml를 취해 증류수를 가하여 전량을 10 ml로 한 다음 공경 0.45 μm인 cellulose nitrate membrane filter로 여과해 아목시실린의 경우에는 230 nm, 세팔렉신의 경우에는 260 nm에서 각각 흡광도를 측정하여 표준액의 검량선으로부터 약물의 함량을 계산하였다. Eudragit L 및 S 마이크로캡셀은 pH 7.6 완충액 10 ml에 녹인 후 1 ml를 취해 증

류수를 가하여 전량을 10 ml로 한 다음 공경 0.45 μm인 cellulose nitrate membrane filter를 사용하여 여과해 각각 아목시실린인 경우에는 230 nm, 세팔렉신의 경우에는 260 nm에서 흡광도를 측정하여 표준액의 검량선으로부터 약물의 함량을 계산하였다.

마이크로캡셀의 용출시험

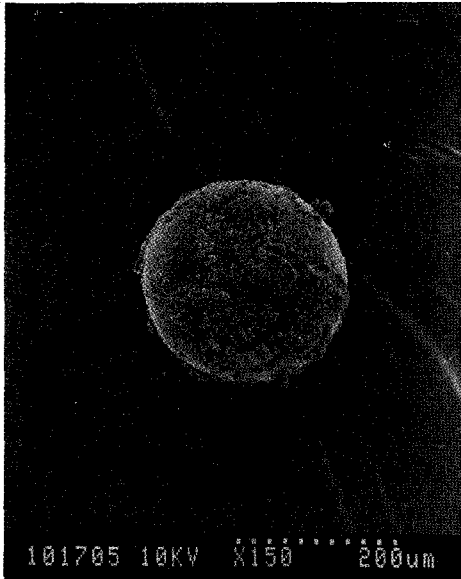
K.P. VI의 봉해시험 제 2액(pH 6.8)을 써서 일정 입자경의 마이크로캡셀(250~425 μm)을 시료로 하여 약전수제 용출시험법 중 paddle법을 이용하였다. 아목시실린 마이크로캡셀 용출시험은 다음과 같은 순서로 하였다. 즉, 아목시실린 10 mg을 정밀히 칭량하여 pH 6.8 완충액 100 ml에 용해하였다. 이 용액을 희석하여 1 μg/ml, 10 μg/ml, 50 μg/ml, 100 μg/ml 및 150 μg/ml의 표준액을 조제하였다. 이 표준액을 아목시실린의 최대흡수파장인 230 nm에서 흡광도를 측정하여 검량선을 얻었다.

K.P. VI의 paddle법을 준용하여 회전속도는 50 rpm으로 하고 용출용매는 pH 6.8 인상완충액 500

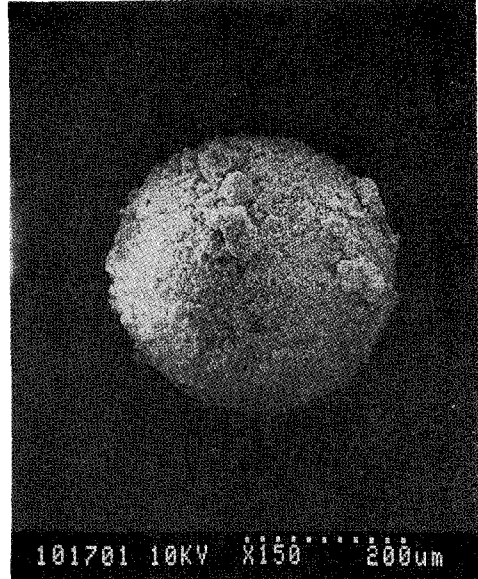
m/를 사용하였다. 아목시실린 마이크로캡셀 125 mg을 칭량하여 넣고, 용매의 온도를 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 유지하며 일정한 시간 간격(10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180, 240, 300 및 360 min)에 5 ml의 검체를 취하여 밀리포아필터(공경: $0.45 \mu\text{m}$)로 여과한 후

즉시 동량의 용출용매로 보충하였다. 채취한 검체는 흡광도를 측정하여 표준액의 검량선으로부터 용출량을 계산하였다.

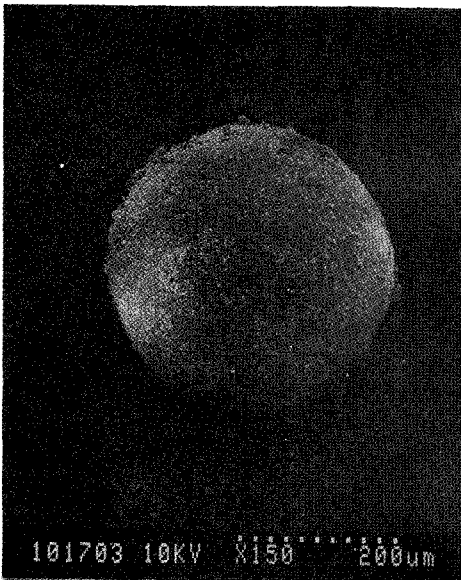
세팔렉신의 경우에는 최대흡수파장인 260 nm에서의 흡광도를 측정하여 용출량을 정량하였다.



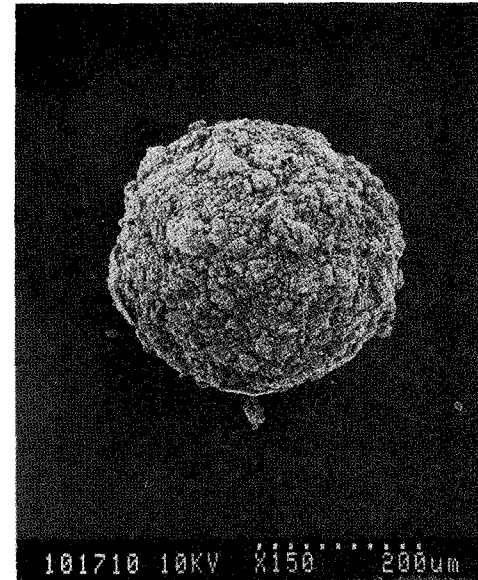
(a)



(b)



(c)



(d)

Figure 1—Scanning electron micrographs of Eudragit microcapsules (MC) containing 20% amoxicillin or cephalixin. Key: (a) Eudragit RS MC containing 20% amoxicillin, (b) Eudragit E MC containing 20% amoxicillin, (c) Eudragit RS MC containing 20% cephalixin, (d) Eudragit E MC containing 20% cephalixin

주사형 전자현미경에 의한 마이크로캡셀의 관찰

서로 다른 조건하에서 제조한 마이크로캡셀의 형성과 표면구조를 비교, 검토하기 위하여 주사형 전자현미경(SEM)으로 촬영하였다. 시료를 금 증착기(IB-3 ion coater)에 넣고 진공도 0.1 torr 및 고전압(800~1500 V, 8 mA)하에서 5분간 순급으로 입자 표면을 피복하여 촬영용 시료로 하였다. 그 후 시료를 Hitachi S 570 주사형 전자현미경 본체내에 장착하고 적당한 배율($\times 150$, $\times 3000$)로 관찰하였다.

결과 및 고찰

유중건조법에 의한 Eudragit 마이크로캡셀의 제조

및 주사현미경에 관한 관찰

유중건조법은 극성이 높은 유기용매에 고분자소재를 용해시킨 후 약물을 용해 또는 분산시킨 다음, 계면활성제 등을 함유하는 유동과라핀층에 가하여 교반하면서 가온, 감압 또는 용매추출 등에 의해 고분자 소재를 용해시키는 동안 가한 용매를 제거하여 마이크로캡셀을 서서히 형성시키는 방법이다. Eudragit 마이크로캡셀을 제조시 수중 건조법을 이용하여 제조할 경우 Eudragit의 친수기에 의해 수중에서 팽윤하는 성질이 있어 물리적 강도가 좋지 않고 건조시에 오랜 시간이 걸린다는 단점을 가지고 있다. 따라서 본 연구에서는 Eudragit가 아세톤에 용해된다는 점을 고려하여, 아세톤/유동과라핀계를

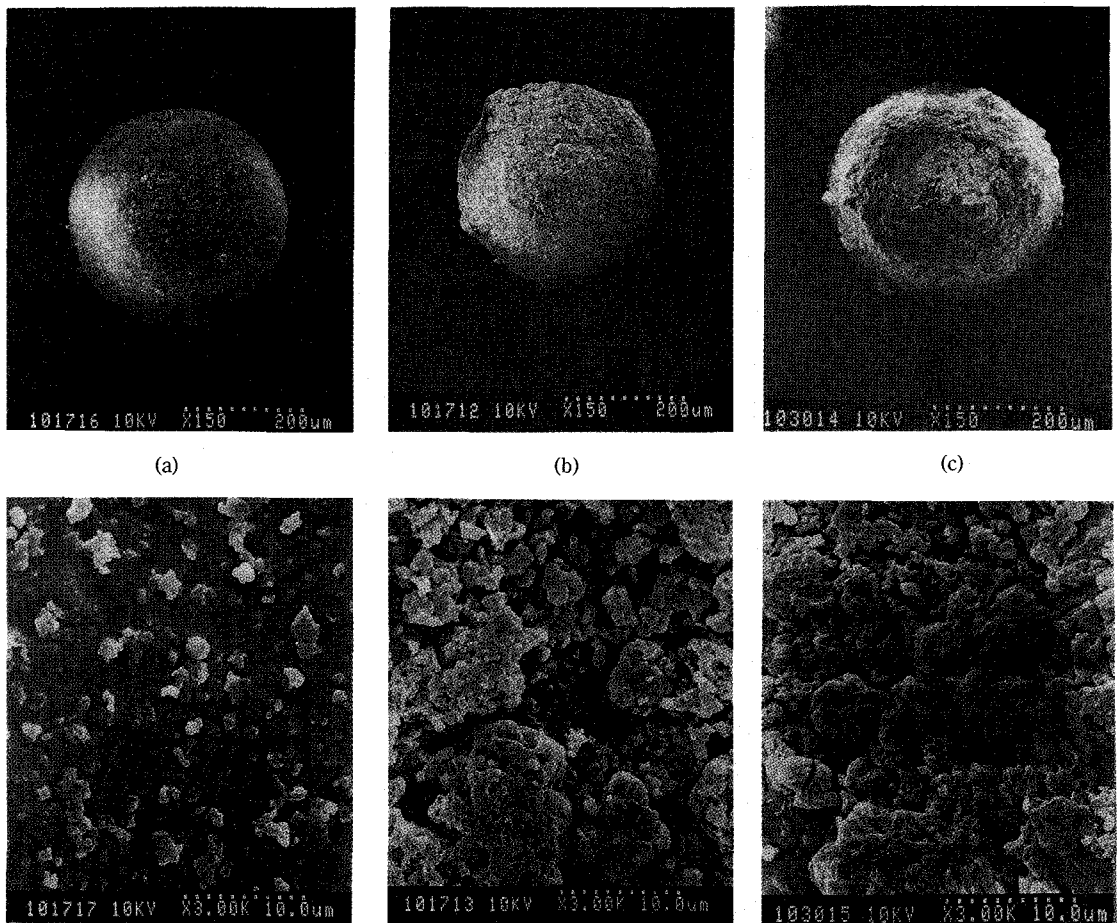


Figure 2—Scanning electron micrographs of Eudragit microcapsules (MC) containing 20% amoxicillin or cephalixin. Key: (a) Eudragit RS/RL MC containing 20% amoxicillin, (b) Eudragit RS/RL MC containing 20% cephalixin, (c) Eudragit S/L MC containing 20% cephalixin

사용한 Goto 등⁸⁾의 방법을 응용하여 유중건조법으로 Eudragit 마이크로캡셀을 제조하였다.

20% 아목시실린 및 세팔렉신 함유 Eudragit RS 및 E 마이크로캡셀의 주사현미경 사진을 Fig. 1에 나타내었다. Eudragit RS, RL 및 E 마이크로캡셀은 Eudragit S 및 L에 비해 비교적 구상 성형성과 정립성이 양호한 결과를 나타내었다. 또한 두 종류의 Eudragit를 혼합하여 제조한 마이크로캡셀에서도 Eudragit S/L 을 제외한 대부분은 양호한 결과를 나타내었다(Fig. 2 및 3). 한편 Eudragit RS, RL, E, S 및 L 마이크로캡셀을 각각 관찰한 결과, Eudragit RS, RL 및 E 마이크로캡셀은 용매가 휘발하는 과

정에서 형성되었다고 생각되는 소수의 소공이 관찰되었고 표면구조는 치밀했다. 이에 비해 Eudragit S 및 L 마이크로캡셀은 구상성형성이 떨어질 뿐만 아니라 표면구조도 느슨함이 관찰되었다.

마이크로캡셀의 입도분포

제조한 마이크로캡셀을 약전체(2000 μm , 1000 μm , 850 μm , 425 μm , 250 μm , 125 μm)를 사용하여 입도 분포 결과를 얻었다. 20% 아목시실린 및 세팔렉신 함유 Eudragit RS, RL, E, S 및 L 마이크로캡셀의 입도분포 시험 결과를 Fig. 4에 나타내었다. 또한 두 종류의 Eudragit를 혼합하여 제조한 마이크로캡셀의 입도시험 결과를 Fig. 5에 나타내었다. 제조한 마이

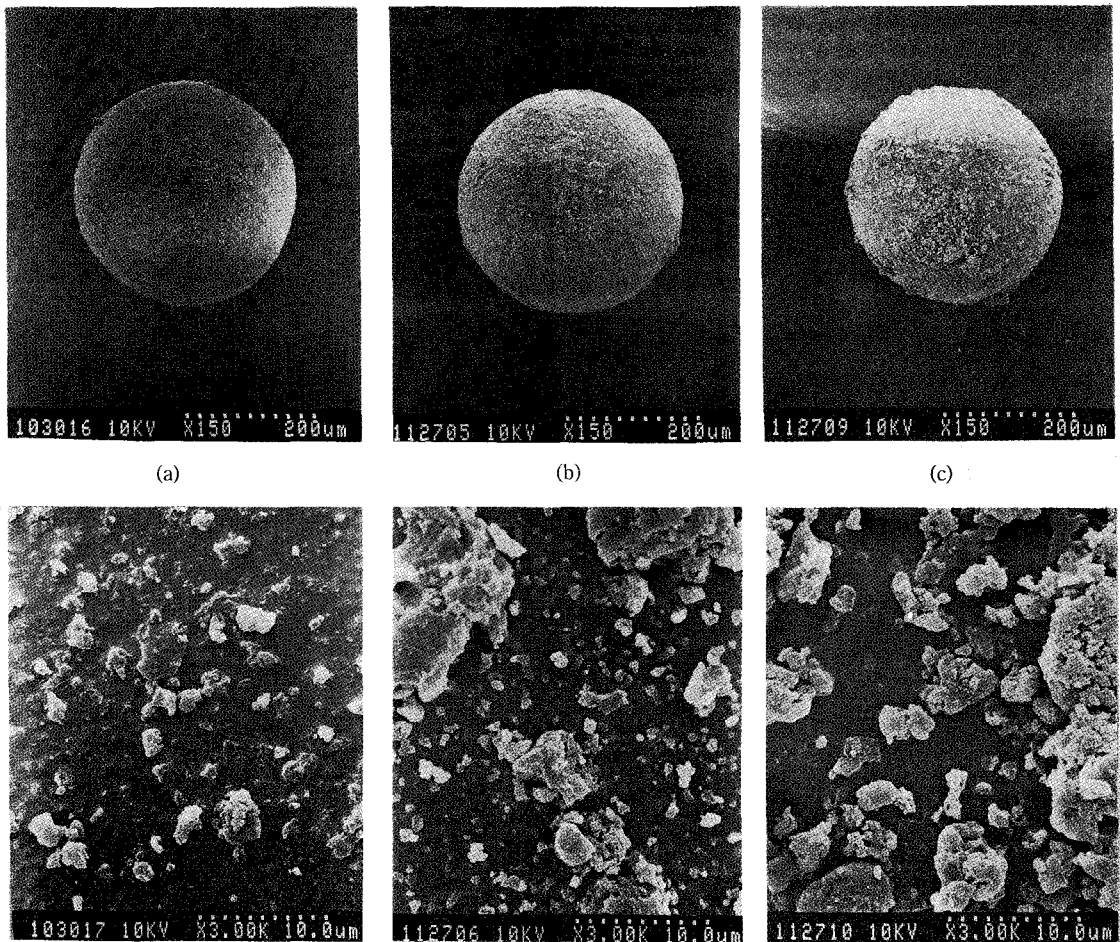


Figure 3—Scanning electron micrographs of Eudragit microcapsules (MC) containing 20% amoxicillin or cephalixin. Key: (a) Eudragit RL MC containing 20% amoxicillin and aluminium tristearate (0.2 g), (b) Eudragit RS/L MC containing 20% cephalixin, (c) Eudragit RS/PEG MC containing 20% cephalixin

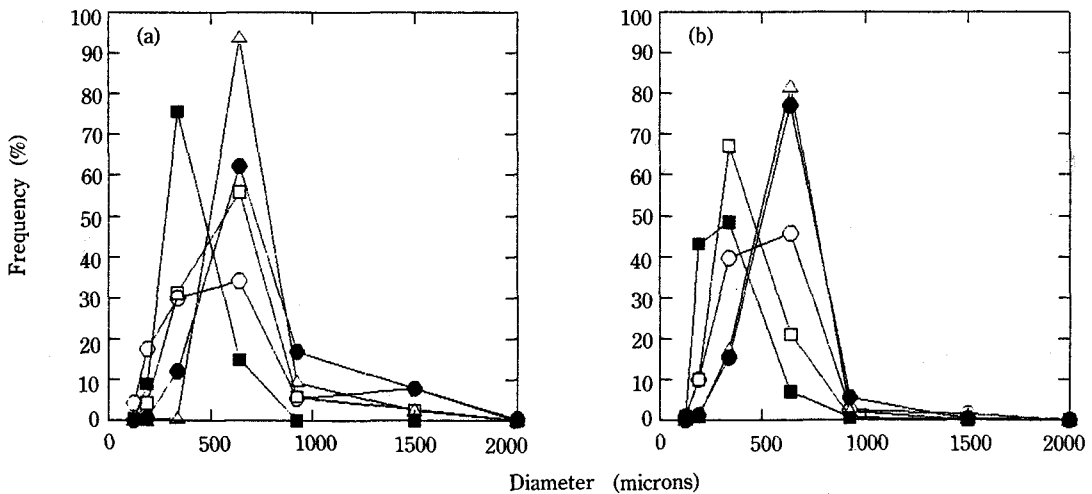


Figure 4—Frequency distribution for Eudragit microcapsules.

Key: (a) Eudragit microcapsules containing 20% amoxicillin (○; RS, ●; RL, □; E, ■; S, △; L). (b) Eudragit microcapsules containing 20% cephalixin (○; RS, ●; RL, □; E, ■; S, △; L).

크로캡셀은 거의 균일한 자유유동성의 입자 집합체 이었으며, 337~637 μm 의 입자경을 갖는 마이크로캡셀이 전 제제의 대부분을 차지하였다. 한편, 트리스테아린산알루미늄의 첨가량을 증가시키에 따라 입자경을 감소시킬 수 있었다. 이것은 과잉의 트리스테아린산알루미늄을 첨가함에 의해, 마이크로캡셀의 분산이 촉진된 것에 기인한 것으로 생각되었다.

마이크로캡셀의 제조과정에 미치는 트리스테아린산알루미늄의 영향

마이크로캡셀 제제의 제조과정중에는 안정한 분산계를 유지시키는 것이 필요하다. 따라서 분산제로 알려진 수종의 스테아린산 금속염을 사용하여 검토하였다. 이를 위해서 (i) 피막소재로서 각각의 Eudragit를 사용시 마이크로캡셀화가 용이하게 이루어질 것, (ii) 최소의 첨가량으로 양호한 구상성형성을 나타낼 것 등을 판정기준으로 하였다. 일련의 예비실험을 통하여 트리스테아린산알루미늄가 최적의 조건을 나타내어 본 실험에 이용하였다. 마이크로캡셀을 제조하는 과정에 트리스테아린산알루미늄을 첨가하지 않으면 응집이 일어나므로 제제를 얻는 것이 불가능하였다. 즉 트리스테아린산알루미늄은 마이크로캡셀의 구상 성형에 필수불가결한 것으로 판명되었다. 실제로 각 약물 함유 Eudragit RS, RL 및 E 마이크로캡셀의 제조시에는 소량(약 0.3~0.5

g)의 트리스테아린산알루미늄을 첨가하여 재현성이 높은 마이크로캡셀을 제조할 수 있었으나, Eudragit S 및 L 마이크로캡셀의 제조를 위해서는 다량(약 1.3~1.7)의 트리스테아린산알루미늄의 첨가를 필요로 하였다. 소량의 트리스테아린산알루미늄을 함유하는 마이크로캡셀(Eudragit RS, RL 및 E)은 다량을 함유하는 마이크로캡셀(Eudragit S 및 L)에 비해 구상 성형성이 양호하고 표면이 매끈하였다(Fig. 1). 반면 트리스테아린산알루미늄의 첨가량이 증가할수록 표면이 거칠어짐을 관찰할 수 있었다. 또한 마이크로캡셀 입자경은 트리스테아린산알루미늄의 첨가량이 증가함에 따라 감소하였다. 이것은 트리스테아린산알루미늄의 첨가에 의해 마이크로캡셀 분산이 촉진된 결과에 기인한 것으로 생각된다. 즉 마이크로캡셀의 형성과정에 있어서 트리스테아린산알루미늄은 분산입자(Eudragit 마이크로캡셀)와 분산매(유동파라핀)간의 계면장력을 감소시켜 분산계를 안정화시킨다고 추정되었다. 이상과 같은 결과로부터 본 연구에서는 소량의 트리스테아린산알루미늄을 첨가하는 것에 의해 구상 성형성 및 정립성이 우수한 제제를 제조하는 것이 가능하였다.

용출시험에 의한 마이크로캡셀의 *in vitro* 평가

유중건조법을 이용하여 제조한 마이크로캡셀중 250-425 μm 크기의 마이크로캡셀을 취하여 각 마

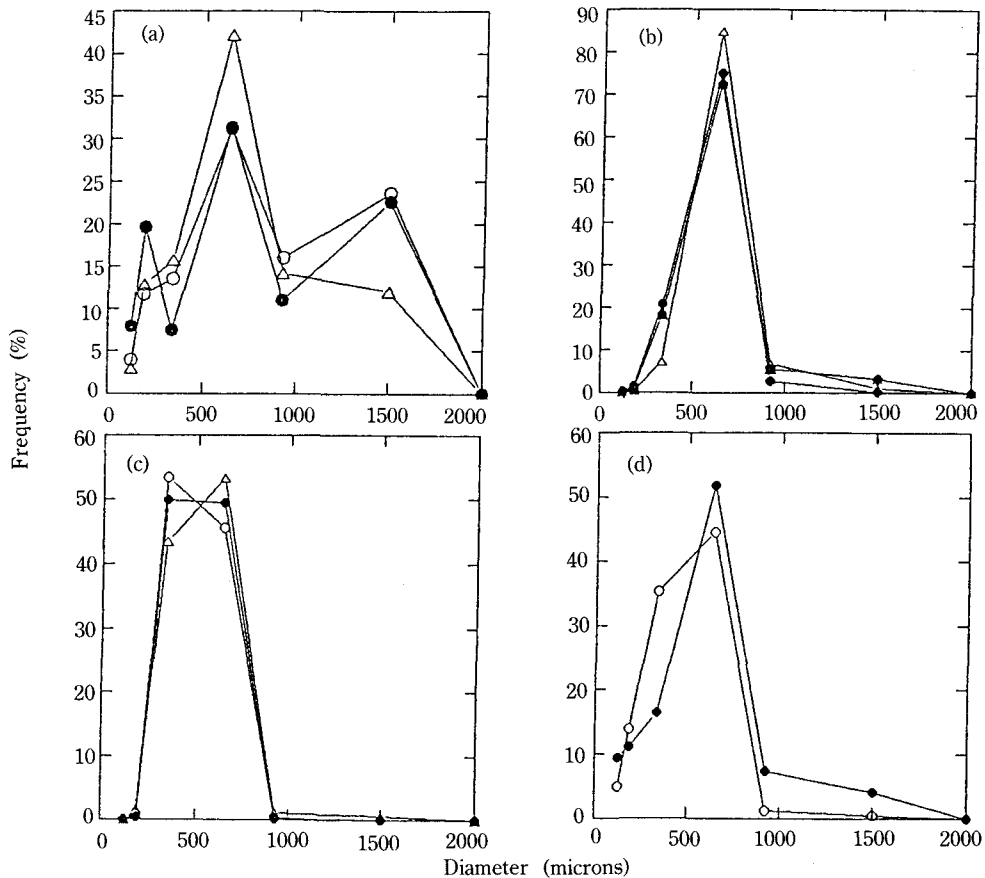


Figure 5—Frequency distribution for Eudragit microcapsules (MC).

Key: (a) Eudragit RS/RL MC containing 20% amoxicillin (○; RS/RL (25/75), ●; RS/RL (50/50), △; RS/RL (75/25)). (b) Eudragit RS/RL MC containing 20% cephalixin (○; RS/RL (25/75), ●; RS/RL(50/50), △; RS/RL (75/25)). (c) Eudragit S/L MC containing 20% cephalixin (○; S/L (25/75), ●; S/L (50/50), △; S/L (75/25)). (d) Eudragit MC containing 20% cephalixin (○; RS/PEG, ●; RS/L).

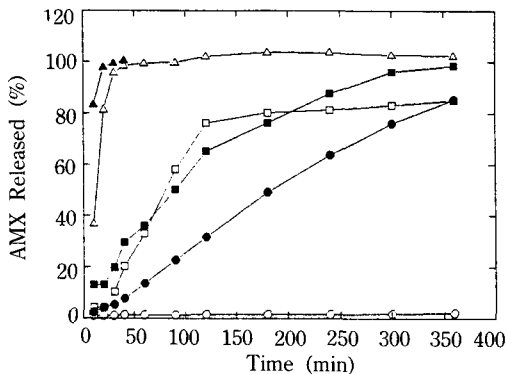


Figure 6—Dissolution (%) curves of amoxicillin (AMX) from Eudragit microcapsules and powder at 37°C, pH 6.8 and 50 rpm.

Key: ○; RS, ●; RL, □; E, ■; S, △; L, ▲; powder.

이크로캡셀중의 약물 함량을 계산하였다. 또한 20% 아목시실린 및 세팔렉신 함유 Eudragit RS, RL, S, E 및 L 마이크로캡셀의 용출패턴을 Fig. 6 및 7에 각각 나타내었다. 이 결과, 아목시실린 함유 Eudragit RS 마이크로캡셀은 방출이 저조하였고, Eudragit RL, E 및 S 마이크로캡셀 등은 완전한 방출을 보였으며 Eudragit L 마이크로캡셀은 급속한 방출을 나타내었다(Fig. 6). 세팔렉신 경우에는 Eudragit RS 및 S 마이크로캡셀은 방출이 저조하였고, Eudragit RL, E 및 L 마이크로캡셀은 급속한 방출을 나타내었다(Fig. 7). 이러한 방출패턴을 고려하여 약물방출을 인위적으로 조절하기 위해 Eudragit RS와 RL의 비율 및 Eudragit S와 L의 비율을 변화시켜 마이

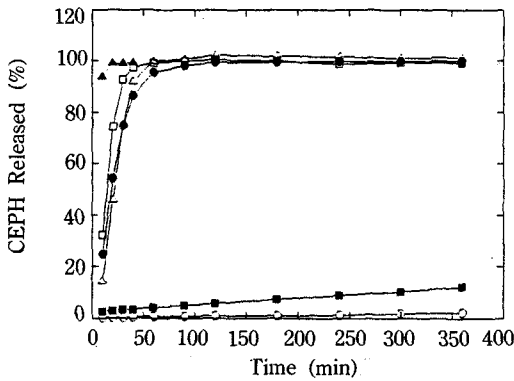


Figure 7—Dissolution (%) curves of cephalixin (CEPH) from Eudragit microcapsules and powder at 37°C, pH 6.8 and 50 rpm.
Key: ○; RS, ●; RL, □; E, ■; S, △; L, ▲; powder.

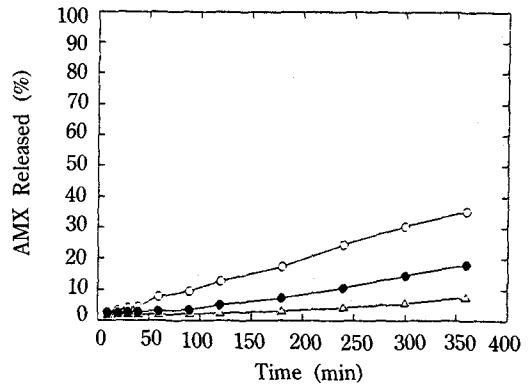


Figure 8—Dissolution (%) curves of amoxicillin (AMX) from Eudragit RS/RL microcapsules at 37°C, pH 6.8 and 50 rpm.
Key: ○; RS/RL (25/75), ●; RS/RL (50/50), △; RS/RL (75/25).

크로캡셀을 제조하였다. 아목시실린 및 세팔렉신 함유 Eudragit RS/RL 마이크로캡셀중의 Eudragit RL의 비율을 증가시킬수록 용출률이 증가했으며 (Fig. 8, 9), 세팔렉신 함유 Eudragit S/L 마이크로캡셀중의 L의 비율을 증가시킬수록 용출률이 증가하였다(Fig. 10). 이러한 결과로부터 아목시실린 함유 Eudragit RS/RL(25/75) 마이크로캡셀, 세팔렉신 함유 Eudragit RS/RL(75/25) 마이크로캡셀 및 Eudragit S/L(75/25) 마이크로캡셀제제는 서방성 제제로의 응용을 기대할 수 있다고 생각되었다.

한편, 본 연구자 등은 트리스테아린산알루미늄 및 수용성 고분자(PEG, Eudragit L) 등을 혼합하여 방출제어특성을 관찰하였다. Fig. 11은 아목시실린 함유 Eudragit RL 마이크로캡셀로부터의 약물방출에 미치는 트리스테아린산알루미늄의 영향을 나타낸 것이다. 마이크로캡셀중의 트리스테아린산알루미늄 첨가량(0.2-0.8 g)이 증가함에 따라 아목시실린의 방출속도가 약간 증가되었다. 이러한 결과는 트리스테아린산알루미늄의 첨가비율이 증가함에 따라 제제의 표면 및 성형성이 완만해질 뿐만 아니라, 생성되는 마이크로캡셀 입자경이 감소되어, 마이크로캡셀의 단위 중량당 표면적이 증대되었기 때문이라고 추정된다. Fig. 12는 Eudragit RS에 PEG 및 Eudragit L을 각각 혼합하여 제조한 마이크로캡셀로부터 세팔렉신 방출패턴을 나타낸 것이다. Eudragit RS/L 마이크로캡셀로부터의 약물방출은 저조하였으나, Eudragit RS/PEG는 서방성 제제로서 가치

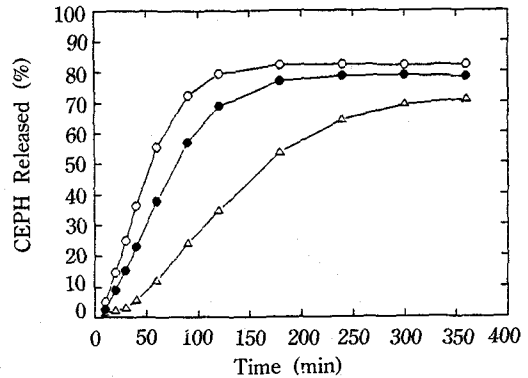


Figure 9—Dissolution (%) curves of cephalixin (CEPH) from Eudragit RS/RL microcapsules at 37°C, pH 6.8 and 50 rpm.
Key: ○; RS/RL(25/75), ●; RS/RL(50/50), △; RS/RL (75/25).

가 있다고 평가되었다. 따라서 수용성 고분자인 PEG의 첨가량을 변화시켜 마이크로캡셀로부터의 약물방출속도를 쉽게 조절할 수 있으며, 보다 유용한 방출제어제제를 설계하는 것이 가능하리라고 생각된다.

Fig. 13는 세팔렉신 함유 Eudragit RS, RL, RS/RL 마이크로캡셀의 용출시험 후 주사형 전자현미경사진을 나타낸 것이다. 각 마이크로캡셀은 6시간의 용출시험 후에도 양호한 구상 성형성을 유지하고 있는 것을 알 수 있었다. 이것은 Eudragit RS 및

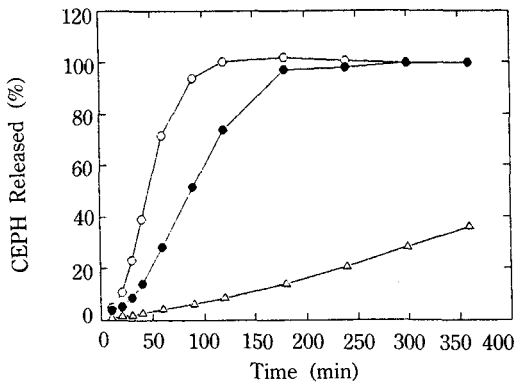


Figure 10—Dissolution (%) curves of cephalixin (CEPH) from Eudragit S/L microcapsules at 37°C, pH 6.8 and 50 rpm.

Key: ○; S/L(25/75), ●; S/L(50/50), △; S/L(75/25).

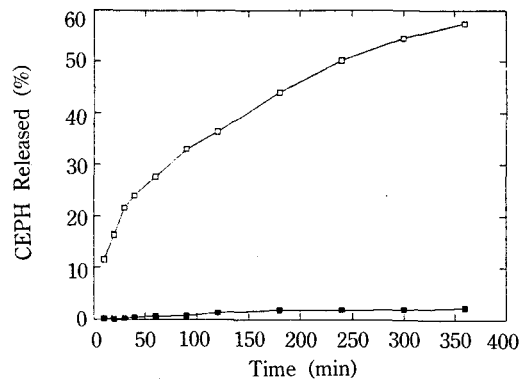


Figure 12—Dissolution (%) curves of cephalixin from Eudragit RS/PEG microcapsules and Eudragit RS/L microcapsules at 37°C, pH 6.8 and 50 rpm.

Key: □; RS/PEG, ■; RS/L.

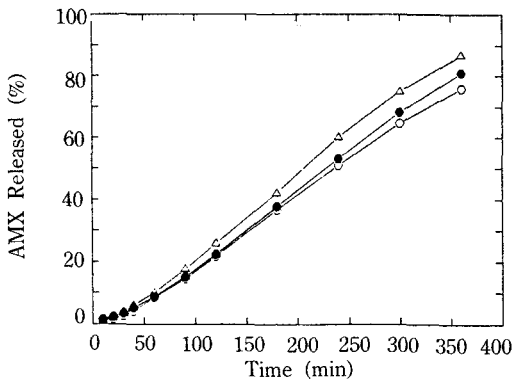


Figure 11—Dissolution (%) curves of amoxicillin (AMX) from Eudragit RL microcapsules at 37°C, pH 6.8 and 50 rpm.

Key: Added amount of aluminium tristearate are as follows: ○; 0.2 g, ●; 0.4 g, △; 0.6 g.

RL이 물에 용해하지 않고 함유한 4급 암모늄기의 함량에 따라 물의 투과성이 의존되어 약물을 방출하기 때문인 것으로 생각된다.

이상의 실험결과로부터 β -락탐계 항생물질인 아목시실린 및 세팔렉신을 경구투여시, Eudragit RS/RL 및 RS/PEG 마이크로캡셀을 이용하여 생체에 대해 안전하고 transit 양상에 대해 재현성이 확보되는 방출제어제제의 개발이 기대된다. 이를 위해서는, 본 연구에서 밝혀진 Eudragit 함량에 따른 약물방출 특성을 고려하여 마이크로캡셀을 제조하고, 실제 동물실험을 통해 생물약제학적으로 평가할

필요가 있다. 본 연구자 등은 실제 임상에 적용이 가능하도록 하기 위해 약물의 함량을 증가시키고자 한다. 또한, 생체이용률(BA)의 평가를 위해서는 단순한 양적 BA의 지표가 되는 혈중농도 곡선하면적(AUC)에 의한 평가에 그치지 않고, 흡수속도효율 및 제어방출속도를 고려하여 평가하고자 한다. 이에 대해서는 현재 연구를 진행시키고 있으며 다음 기회에 보고하고자 한다.

결론

본 연구의 결과로부터 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Eudragit RS, RL, E, S 및 L을 이용하여 유증건조법으로 제조한 β -락탐계 항생제인 아목시실린 또는 세팔렉신 함유 마이크로캡셀은 모두 구상 성형성과 정립성이 양호하였다.
2. 분리 분산제로 트리스테아린산알루미늄의 양을 고정시켰을 때에는 일정한 입자 분포도를 가지는 마이크로캡셀을 얻을 수 있었고, 양을 증가시켰을 때에는 입자크기는 작아졌으며 용출률은 증가하였다.
3. 각 Eudragit의 혼합비율을 변화시켜 제조한 마이크로캡셀중 아목시실린 함유 Eudragit RS/RL(25/75) 마이크로캡셀, 세팔렉신 함유 Eudragit RS/RL(75/25) 마이크로캡셀 및 Eudragit S/L(75/25) 마이크로캡셀제제는 유용한 서방성 제제로 평가되

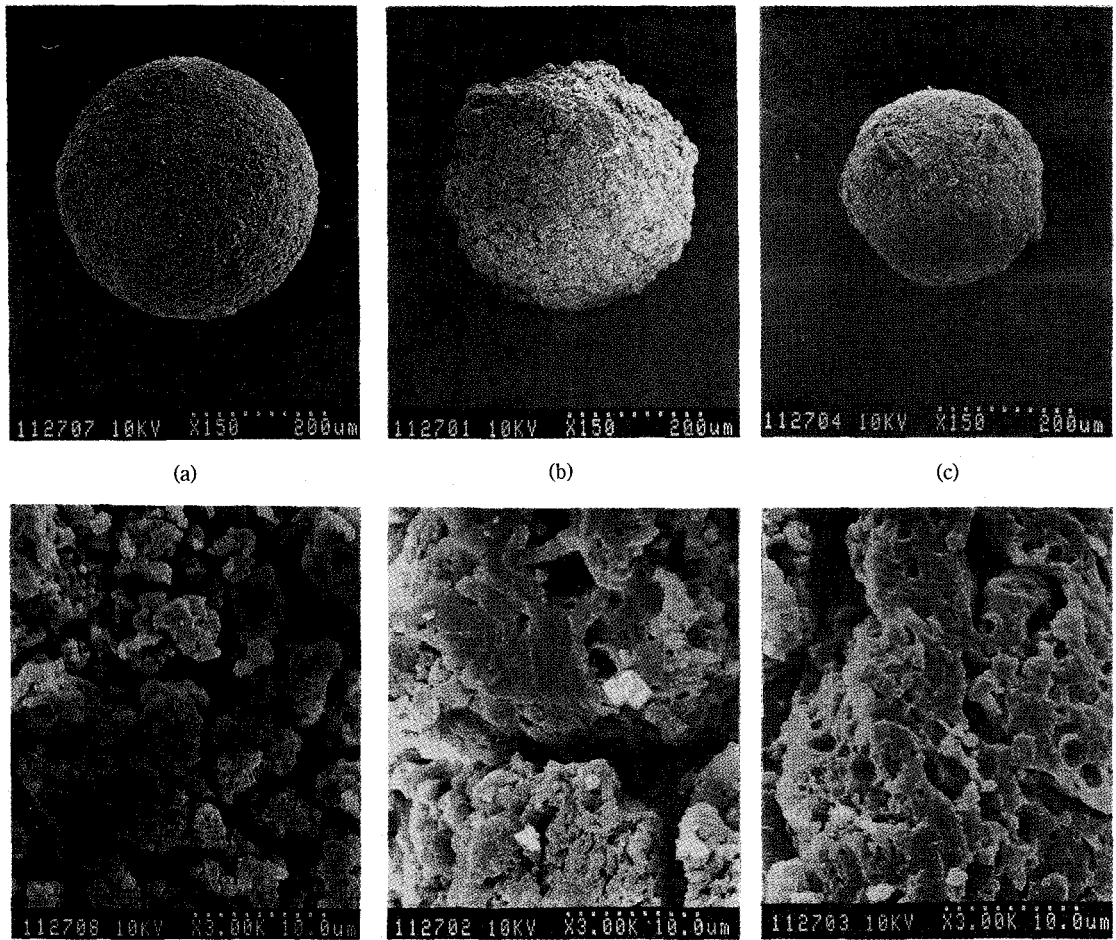


Figure 13—Scanning electron micrographs of Eudragit microcapsules containing 20% cephalixin. Micrographs were observed 6 hr after dissolution test.

Key: (a); Eudragit RS, (b); Eudragit RL, (c); Eudragit RS/RL

었다.

4. 수용성 고분자인 폴리에틸렌글리콜을 혼합하여 제조함으로써 약물방출을 조절할 수 있는 제제를 설계하는 것이 가능하다고 생각되었다.

감사의 글

본 연구는 1991년 보사부 신약개발 연구지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다. 또한 Eudragit를 공급해준 (주)덕우상사, 아목시실린을 공급해준 (주)일동제약 및 세팔렉신을 공급해준 (주)유한양행에 감사드립니다.

문헌

- 1) L. Si-Nang, P.F. Carlier, P.J. Delort, Gazzola and L. Lafont, Determination of coating thickness of microcapsules and influence upon diffusion, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 452-455 (1973).
- 2) A. Tsuji, E. Miyamoto, I. Kagami, H. Sakaguchi and Y. Tsukinaka, GI absorption of β -lactam antibiotics 1: Kinetic assessment of competing absorption and degradation in GI tract, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 1701-1704 (1978).
- 3) B.R. Matthews and J.R. Nixon, Surface characteristics of gelatin microcapsules by scanning

- electron microscopy, *J. Pharm. Pharmacol.*, **26**, 383-384 (1974).
- 4) A. Palmieri, Dissolution of prednisone microcapsules in conditions simulating the pH of the gastrointestinal tract, *Can. J. Pharm. Sci.*, **12**, 88-89 (1977).
 - 5) P.L. Madan, R.K. Jani and A.J. Bartilucci, New method for preparing gelatin microcapsules of soluble pharmaceuticals, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 409-411 (1978).
 - 6) V. Vidmar, I. Jalsenjak and T. Kondo, Volume of water-filled pores in ethyl cellulose membrane and the permeability of microcapsules, *J. Pharm. Pharmacol.*, **34**, 411-414 (1982).
 - 7) J. Arnold, J.T. Jacob and B. Riley, Bioavailability and pharmacokinetics of a new slow-release potassium chloride capsule, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 1416-1418 (1980).
 - 8) M. Kawata, M. Nakamura, S. Goto and T. Aoyama, Preparation and dissolution pattern of Eudragit RS microcapsules containing ketoprofen, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2518-2623 (1986).
 - 9) T. Uchida, I. Fujimota and S. Goto, Biopharmaceutical evaluation of sustained-release ethylcellulose microcapsules containing amoxicillin using beagle dogs, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 3416-3419 (1987).
 - 10) K. Tagawa, M. Kawata and S. Goto, Biopharmaceutical evaluation of gelatin microcapsules of several oral antibiotics, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 269-273 (1983).
 - 11) C.L. Winnek, W.D. Collom and C.H. Wecht, Sustained-release-barbitrate-risk, *Lancet*, **2**, 155-156 (1967).
 - 12) H. Simpson and I. Mckinlay, Poisoning with slow-release fenfluramine, *Brit. Med. J.*, **4**, 462-463 (1975).
 - 13) K. Lehmann, Programmed drug release from oral dosage forms, *Pharma. Int.*, **3**, 34-41 (1971).
 - 14) Röhm Pharma, Information Sheet, "Eudragit E" (1982).
 - 15) Röhm Pharma, Information Sheet, "Eudragit L and S" (1982).
 - 16) Röhm Pharma, Information Sheet, "Eudragitk RS and RL" (1982).
 - 17) S. Goto, M. Kawata, M. Nakamura and T. Aoyama, Role of metal stearates in preparation of Eudragit RS microcapsules containing Sulfamethizole by evaporation process in water phase, *Yakugaku Zasshi*, **106**, 60-67 (1986).
 - 18) Y. Kawashima, T. Niwa, T. Handa and H. Takeuchi, The preparation of function microspheres of pharmaceuticals with acrylic polymer (Eudragit) by a novel spherical crystallization technique, *일본분체 공학회지*, **24**, 600-603 (1987).