

## 제어방출형 Amoxicillin 제제의 제조 및 평가

지용길<sup>†</sup> · 전운종 · 이계원 · 한건\* · 정연복\*

충남대학교 약학대학, \*충북대학교 약학대학

(1994년 8월 5일 접수)

### Preparation and Evaluation of the Controlled-release Dosage Form of Amoxicillin

Ung-Kil Jee<sup>†</sup>, Un-Jong Jeon, Gye-Won Lee, Kun Han\* and Youn-Bok Chung\*

College of Pharmacy, Chungnam National University, 305-764, Taejeon, Korea

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

(Received August 5, 1994)

The microcapsules of amoxicillin using stearyl alcohol and polyethyleneglycol 8000 (PEG 8000) were prepared by a emulsion melted-cooled process in water phase. The size distribution, dissolution test, observation with SEM and *in vivo* test were investigated. The microcapsules obtained were spherical, uniform and free flowing particles. The release of drug from microcapsule was increased in proportional to the content of PEG 8000. As the PEG 8000 content increased, the particle size of microcapsule was decreased. Scanning electron micrograph study revealed that microcapsules had comparatively rough surfaces as drug content was increased. The AUC<sub>0-12</sub> after administration of amoxicillin microcapsules was more increased 40% as compared with the AUC after administration of amoxicillin powder in rabbits.

**Keywords**—Microcapsules, Amoxicillin, Stearyl alcohol, PEG, AUC

서방성제제란 약물을 서서히 방출시켜 투여부위로부터 약물의 흡수속도를 제어하여 약물을 지속적으로 일정하게 혈중으로 흡수시켜 약효를 장시간동안 지속되도록 한 제제를 말한다. 이 제제는 약물의 투여회수를 줄임으로써 환자의 복약순응도 (compliance)를 향상시키고, 혈중농도의 변동을 감소시켜 약물의 부작용을 경감시키며, 최적의 치료농도를 장시간 유지함으로써 약물의 효과를 증대시킬 수 있다. 그러나 이 제제의 문제점은 부작용이 나타났을 때 즉각적인 변경이 불가능하고, 환자가 제형을 씹거나 손상을 주게 되면 방출속도에 영향을 주어 계획된 방출보다 빨리 방출되므로 과잉량의 투여효과를 나타내어 치명적인 사고가 일어날 수도 있다. 최근의 서방성제제는 고분자, wax 등을 이용하여 matrix 형태로 하거나 코팅, 마이크로캡셀 등의 형

태로 제조하여 약물의 방출이 지속되도록 설계한 경구투여 제제가 대부분이다. 이 중 마이크로캡셀은 내부의 핵물질로 미분말의 액체나 고체를 봉입한 제제로서 보통 1~2000  $\mu\text{m}$  범위의 크기를 가진다. 마이크로캡셀화는 처음에 Jong과 Kaas<sup>1)</sup>에 의해 약물의 본질적인 변화없이 물리, 화학적 성질을 변화시키는 유용한 기술로써 소개된 이후 지금까지 마이크로캡셀화에 의한 제제학적 개선 및 마이크로캡셀 피막 소재의 특성을 이용한 방출속도 조절에 관한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 마이크로캡셀은 열, 광, 습기등에 대한 약물의 안정화, 나쁜 냄새나 맛의 차폐효과 (masking effect), 배합변화의 개선과 유동성의 개선 등과 같은 물리적 특성의 증진과 약물방출의 지속화 및 조절 등을 목적으로 하고 있다. 마이크로캡셀의 제법은 gelatin 상분리법 이후 여

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

러가지 다양한 방법이 고안되었으며, 다양한 피막제를 사용하여 제어방출제형으로 사용하고 있다.<sup>2-4)</sup> 최근 의약품 개발은 신물질 발견에 의한 신약개발은 막대한 비용과 시간을 필요로 하기 때문에 기존의 유효성 및 안정성이 확보된 약물을 새로운 제형으로 개발하여 그 유용성을 높이려는 관점에서 신제형의 개발에 대한 관심이 높아지고 있다. 서방성 제제가 처음 등장하였을 때에는 작용시간의 연장 및 투여회수의 감소라는 측면에서 많은 관심의 대상이 되었으며 현재에는 더욱 진보된 제형인 drug delivery system (DDS)에 대한 연구가 활기를 띠고 있으며 서방성제제에 관한 관심도 매우 높다. 서방성제제의 대표적인 것이 마이크로캡셀, matrix 제형으로 이들에 대한 연구는 많이 보고되고 있다. Goto<sup>3)</sup> 등은 sulfamethizole을 Eudragit RS을 이용하여 수중건조법으로 구상이며 정립성이 양호한 마이크로캡셀을 제조하였고, Kawata<sup>5)</sup> 등은 유중건조법을 사용하여 ketoprofen의 Eudragit RS 마이크로캡셀을 제조하여 수중건조법에서의 팽윤과 물리적 강도의 문제점을 해결하였다. 그러나 유중건조법은 유기물질의 독성, 환경오염, 경제적 비용등의 해결해야 할 문제점을 안고 있다. 그러므로 이러한 문제점들을 개선하고 혈중농도를 지속시키는 서방성제제를 개발하고자 Wong<sup>6)</sup> 등의 emulsion melted-cooled method를 응용하여 stearyl alcohol을 이용한 마이크로캡셀을 제조하여 벽막물질의 조성에 따른 입도분포, 주사현미경에 의한 표면관찰 및 용출거동을 실험하였다. 또한 가토를 이용한 생체이용율의 측정 결과를 발표하고자 한다.

### 실험 방법

#### 시약및 기기

이 실험에서는 스테아릴 알코올 (Osaka Chemical Co., Japan), 폴리에틸렌글리콜 8000 (Sigma, U.S. A.), 아목시실린 (Yuhan Chemical Co.), aluminium tristearate (Junsei Chemical Co., Tokyo, Japan), 메탄올 (HPLC 용), 에탄올 (Junsei Chemical Co., Tokyo, Japan), 기타 시약은 모두 특급을 사용하였다.

이 실험에 사용된 기기는 UV 분광광도계 (Uvikon 860, Kontron), 용출 시험기 (Sotax, AT7), 체분석기

(Jhonsam Co.), 전자현미경 (ISI-DS 130, J.S.M. 640-A), 교반기 (Chang Shin Scientific Co.), HPLC (Waters associates.) 등을 사용하였다.

#### 마이크로캡셀의 제조

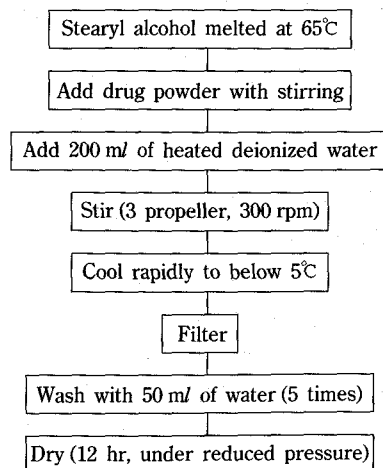
Wong<sup>6)</sup> 등의 방법에 따라 스테아릴 알코올, 폴리에틸렌글리콜 8000 (PEG 8000), aluminium tristearate을 이용하여 아목시실린을 함유한 마이크로캡셀을 Scheme I과 같이 제조하였다. 스테아릴 알코올을 스테인레스 스틸 비이커에 넣고 약 65°C의 수욕상에서 용융시킨 후, 아목시실린을 넣고 교반하여 균일하게 만든다. 여기에 미리 60°C로 예열시킨 물 200 ml를 넣고 일정시간 교반하고, 냉수욕상에서 4분 동안에 5°C 정도로 온도를 낮춘다. 생성된 마이크로캡셀을 여과하고 증류수 50 ml로 5회 세척한 후 감압하에서 12시간 건조하였다.

#### 입도 분포 측정

스테아릴 알코올 마이크로캡셀의 입도분포는 표준체 10 mesh (2000 μm), 18 mesh (1000 μm), 20 mesh (850 μm), 35 mesh (500 μm), 45 mesh (350 μm), 60 mesh (250 μm) 및 100 mesh (149μm)를 사용하여 측정하였다. 일정량의 시료를 상단체에 넣은 후, 3분간 체분석기로 혼든 다음 각 체에 잔존된 양을 무게로 측정하여 백분율을 구하였다.

#### 마이크로캡셀중의 약물 함량 시험

약물함량시험은 amoxicillin 3H<sub>2</sub>O 일정량 (아목시실린으로서 10 mg)을 정밀히 칭량하여 에탄올



Scheme I—Preparation of stearyl alcohol microcapsules by emulsion melted-cooled method in water.

100 ml에 용해하였다. 이를 에탄올로 적당히 희석하여 1, 10, 20, 30, 50 µg/ml의 표준액을 조제하였다. 이 표준액을 아목시실린의 λ<sub>max</sub>인 237 nm에서 흡광도를 측정하여 다음과 같은 검량선식을 얻었다.

$$Y = 0.026237X + 0.02634 \quad (r = 0.99996)$$

마이크로캡셀 50 mg을 정밀히 칭량하여 에탄올 100 ml에 용해시키고, 희석한 다음 237 nm에서 흡광도를 측정하여 위의 검량선식에 따라 약물함량을 계산하였다.

**마이크로캡셀의 용출시험**

K.P.VI의 붕해도시험 제 1액 (pH 1.2)과 제 2액 (pH 6.8)을 용출시험액하고 일정 입자경 (500~850 µm)의 시료를 사용하여 약전의 용출시험 제 1법인 회전검체통법으로 용출시험을 행하였다. 아목시실린 10 mg 해당량을 정밀히 칭량하여 제 1액 (pH 1.2), 제 2액 (pH 6.8)에 각각 용해한 다음 적당히 희석하여 1, 10, 20, 30, 50 µg/ml의 표준액을 조제하였다. 이 표준액을 237 nm에서 흡광도를 측정하여 다음과 같은 검량선식을 얻었다.

제 1액 (pH 1.2)

$$Y = 0.026104X - 0.0041 \quad (r = 0.9994)$$

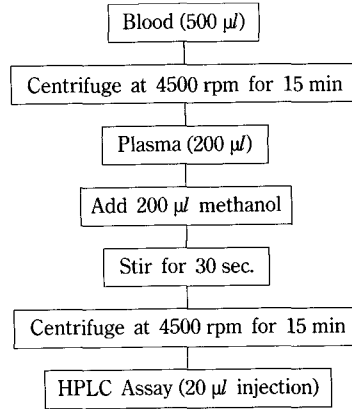
제 2액 (pH 6.8)

$$Y = 0.025105X + 0.02807 \quad (r = 0.99994)$$

K.P.VI의 용출시험 제 1법을 이용하여 회전속도는 100 rpm으로 하고 용출시험액은 붕해도시험액 제 1액 (pH 1.2)과 제 2액 (pH 6.8) 500 ml를 사용하였다. 아목시실린 마이크로캡셀 50 mg을 칭량하여 넣고 용매의 온도를 37 ± 0.5°C로 유지하면서 일정시간 간격으로 237 nm에서 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량선식으로부터 용출량을 계산하였다.

**주사현미경에 의한 마이크로캡셀의 관찰**

서로 다른 조건하에서 제조된 마이크로캡셀의 형성상과 표면구조를 비교, 검토하기 위하여 주사현미경 (Scanning Electron Microscope)으로 촬영하였다. 시료를 금 증착기 (IB-3 ion Coater)에 넣고 진공도 0.1 Torr 및 고전압 (800-1500 V, 8 mA)하에서 5분간 순금으로 입자 표면을 피복하여 촬영용 시료로 하였다. 이 후 시료를 주사형 전자 현미경 본체내에 장착하고 적당한 배율 (x100)로 관찰하였다.



**Scheme II**—Procedure of sample preparation for HPLC assay.

**약물투여 및 혈장중 약물농도의 측정**

응성 가토 (1.5~2.0 kg)를 항온항습조건하에서 사육한 후 사용하였다. 실험 전 48시간 절식 후 사용하였으며 10%-포도당 용액을 주어 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다. 아목시실린 원말의 경구투여시에는 토끼의 입을 약물투여용 막대로 고정시키고 아목시실린을 생리식염수에 용해시킨 후 30 mg/kg의 용량으로 경구투여용 튜브를 이용하여 위장관내에 투여하였으며, 생리식염수로 남아 있는 용액을 밀어 넣었다. 한편 마이크로캡셀 (60 mg/kg)의 경구투여시에는 경구용 튜브끝에 제제를 충전시킨 후 튜브를 위장관내에 삽입하여 생리식염수로 밀어 넣었다. 약물투여후 귀정맥으로 부터 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 시간 간격으로 혈액을 채취하였다. 채혈시에는 약 500 µl의 혈액을 마이크로튜브로 받아서 원심분리한 다음 얻어진 혈장 200 µl를 약물정량에 사용하였다. 여기에 메탄올 200 µl를 가하고 약 30초간 진탕시켰다. 약물추출후 4500 rpm에서 15분간 원심분리한 후 얻어진 상등액 20 µl를 HPLC로 분석하기 위해 주입하였다. (Scheme II) HPLC의 컬럼은 µ Bondapak C18 (10 µm, 3.9×300 mm)를 사용하였다. 이동상 용매는 물 : 메탄올 : 1 M-인산염 완충액 (pH 7.0) = 94 : 6 : 0.5의 비율로 혼합하여 사용하였다. UV-검출기 파장은 225 nm, 유속은 1.5 ml/min으로 하였다.

**AUC에 의한 평가**

아목시실린 원말 및 제조된 아목시실린 마이크

로캡셀을 가토에 경구투여후 얻어진 혈장중 농도 데이터로부터 혈장약물농도곡선하면적 (AUC)을 trapezoidal rule을 이용하여 구하였다. 얻어진 각 제제의 AUC로부터 다음 식과 같은 양적 생체이용율 (bioavailability : BA)의 지표가 되는 상대 BA를 산출하였다.

$$\text{상대 BA} = \frac{(AUC)_T}{(AUC)_S} \quad (1)$$

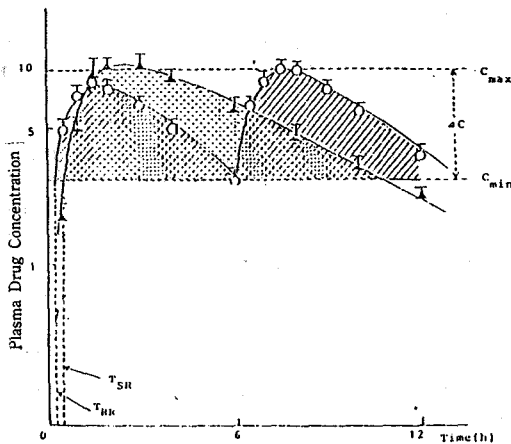
여기서, (AUC)<sub>T</sub>은 마이크로캡셀 투여 후의 AUC, (AUC)<sub>S</sub>은 약물의 원말 투여 후의 AUC이다.

**Vallner 등<sup>9)</sup>의 방법에 의한 평가**

표준제제 (원말)를 6시간 간격으로 2회 투여하고 마이크로캡셀 제제를 1회 투여한 후의 생체이용율을 비교 평가하기 위해 다음과 같은 2개의 파라메타를 측정하였다. 즉 유효혈중농도를 유지하는 시간에서의 AUC 및 유효혈중농도에 도달하는데 걸리는 속도를 Vallner 등<sup>9)</sup>의 방법 (Fig. 1)에 준하여 평가하였다. 단, 유효혈중농도란 아목시실린 원말을 상법으로 투여할 경우 제 2회 투여 직전에 관찰되는 혈중약물농도를 C<sub>min</sub>, 제 2회 투여후에 얻어진 최고혈중약물농도를 C<sub>max</sub>라 하였을 때 그 사이의 농도 (C<sub>max</sub> - C<sub>min</sub> = ΔC)를 나타낸다. 따라서 걸보기 흡수 속도 (R<sub>aa</sub>)를 다음식으로 부터 산출하였다.

$$R_{aa} = C_{min}/T \quad (2)$$

여기서, T는 C<sub>min</sub>까지 도달하는데 걸리는 시간으



**Figure 1**—Illustration of parameter in Vallner's method  
Key: ▨, AUC<sub>RR</sub>; ▩, AUC<sub>SR</sub>. See the text for explanation of T<sub>SR</sub> and T<sub>RR</sub>

로, 표준제제 (원말)에 있어서는 T<sub>NV</sub>, 마이크로캡셀 제제에 있어서는 T<sub>SR</sub>로 각각 나타낸다. 또한 R<sub>aa</sub>의 비율, 즉 흡수속도효율 (absorption rate effectiveness, ARE)은 C<sub>min</sub>에 도달하는 속도의 지표가 되는 파라메타로서 다음 식으로부터 계산하였다.

$$ARE = \frac{C_{min}/T_{SR}}{C_{min}/T_{RR}} = \frac{T_{RR}}{T_{SR}} \quad (3)$$

한편, 치료가 기대되는 유효혈장약물농도 범위 (ΔC)내에서의 혈장약물농도곡선하면적 (AUC<sub>R</sub>)을 측정하여 다음 식에 나타낸 제어방출효율 (controlled release effectiveness, CRE)을 계산하였다.

$$CRE = \frac{AUC_{SR}}{AUC_{RR}} \quad (4)$$

여기서, AUC<sub>SR</sub>은 마이크로캡셀을 경구투여후 얻어진 AUC<sub>R</sub>, AUC<sub>RR</sub>은 원말을 경구투여후 얻어진 AUC<sub>R</sub>이다.

**결과 및 고찰**

**Emulsion Melted-Cooled 방법에 의한 마이크로캡셀의 제조**

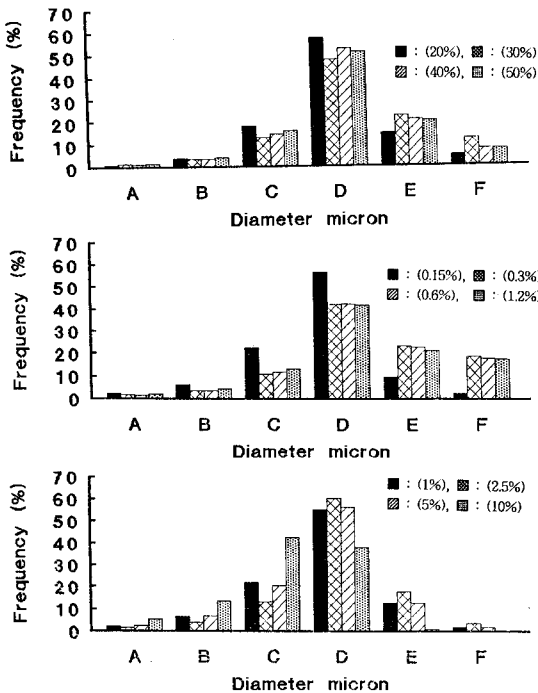
Emulsion melted-cooled법은 용점이 40~80°C 정도의 피막물질을 용융시켜 약물을 용해 또는 분산시킨 다음 예열된 용매를 가해 emulsion을 만든 후, 이 분산계를 냉각시킴으로써 마이크로캡셀을 제조하는 방법이다. 마이크로캡셀 제조시 가장 많이 이용되는 용매증발법은 유기용매의 독성과 환경 문제를 안고 있으므로 새로운 제조법 개발이 요구되어지고 있다. 따라서 이 연구에서는 이러한 문제점들을 해결하고자 고급지방산 알코올류인 스테아릴 알코올을 사용하여 emulsion melted-cooled 법을 응용하여 수중에서 마이크로캡셀을 제조하였다. 이들의 제조 조건과 조성은 Table I에 나타내었다. 먼저 스테아릴 알코올과 약물의 함량을 달리하여 제조하였다. 약물의 함량이 60% 이상이 되면 약물이 기체에 봉입되지 않았으며 20, 30, 40, 50% 함량의 마이크로캡셀은 용이하게 제조되었다. 이 중에서 성형성과 약물의 비율이 비교적 높은 40%-아목시실린 마이크로캡셀을 선택하여 첨가제로 aluminium tristearate와 수용성 고분자인 PEG 8000를 첨가하여

용출속도가 증가된, 구상의 정립성이 우수한 마이크로캡셀을 제조하였다.

**마이크로캡셀의 입도 분포**

제조된 마이크로캡셀을 체분석기를 사용하여 Fig. 2와 같은 입도 분포 결과를 얻었다. 즉 약물함유량이 20, 30, 40, 50%의 입도 분포 결과를 살펴보면 제조된 마이크로캡셀은 거의 균일한 자유 유동성의 집합체였으며 약물함유량이 높아질수록 입자경은 전반적으로 증가하는 경향을 나타내었다. 그리고 aluminium tristearate를 첨가했을 때의 입자 분포는 925~1500 μm 범위에 40% 정도 분포하여 상대적으로 큰 입자들이 많이 생성되었다. 그리고 수용성 고분자인 PEG 8000을 첨가했을 때의 입자 분포는 PEG 8000의 함량이 높을수록 입자경이 감소하며 425~850 μm 범위에 90% 정도 분포하고 있었다.

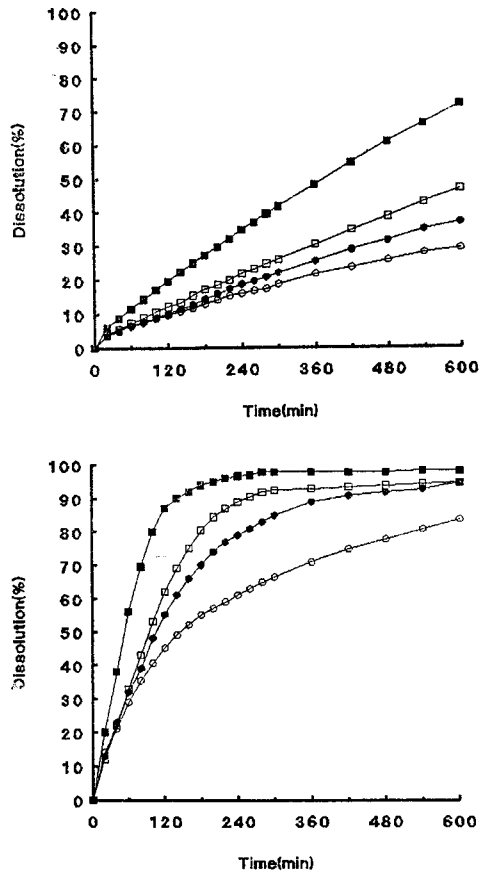
**마이크로캡셀의 용출실험**



**Figure 2**—Frequency distribution for stearyl alcohol microcapsules prepared with different amount of amoxicillin (top), aluminium tristearate containing 40%-amoxicillin (midium) and PEG containing 40%-amoxicillin (containing 0.6%-aluminium tristearate)(bottom).

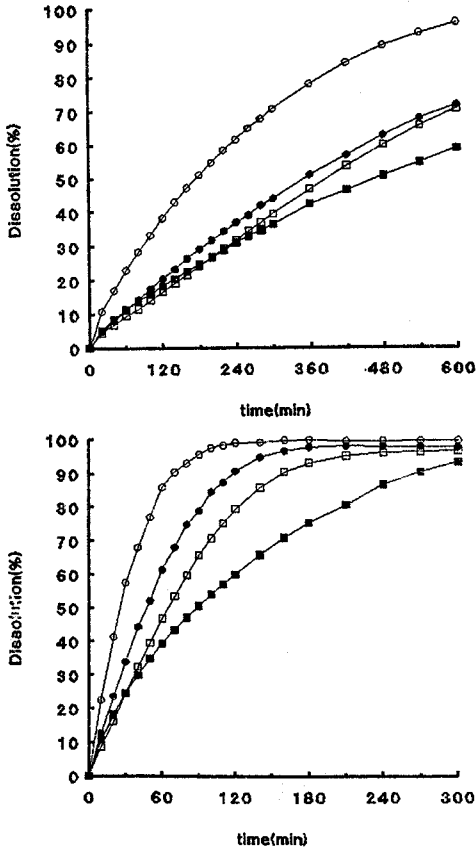
Key : A, 149~250 μm; B, 250~350 μm; C, 350~500 μm; D, 500~850 μm; E, 850~1000 μm; F, 1000~2000μm.

제조된 마이크로캡셀중 350~500 μm 크기의 마이크로캡셀 50 mg을 취하여 용출시험 제 1법을 이용하여 아목시실린의 용출실험을 행하였다. 제조된 20, 30, 40, 50% 약물함유 마이크로캡셀의 용출실험은 Fig. 3에 나타내었다. 이들 마이크로캡셀은 6 시간 후에 각각 22, 25, 30, 48%가 용출되어 용출속도는 상당히 지연되었으며, 약물 함유량이 증가할수록 약물의 용출속도는 증가하였다. 이는 피막제에 대한 핵물질의 양이 비례적으로 증가하여 마이크로캡셀에 포함된 약물함량과 용출속도를 증가시키기 때문이다. 용출속도를 향상시키기 위해 aluminium tristearate와 수용성 고분자인 PEG 8000을



**Figure 3**—Dissolution profiles of amoxicillin from stearyl alcohol microcapsule prepared with different amount of amoxicillin at 37°C, pH 6.8 (top) and pH 1.2 (bottom), and 100 rpm.

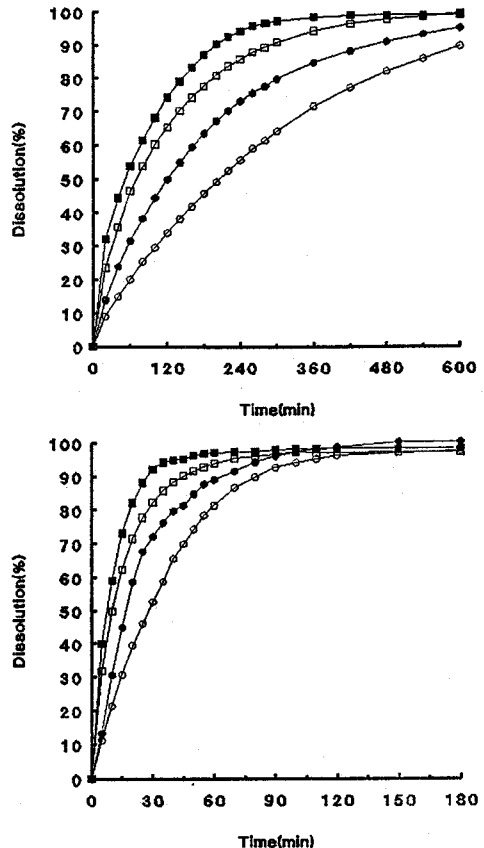
Percentage of amoxicillin are as follows : --○-- (20%), --●-- (30%), --□-- (40%), --■-- (50%)



**Figure 4**—Dissolution profiles of amoxicillin from stearyl alcohol 40%-amoxicillin microcapsules prepared with different amount of aluminium tristearate at 37°C, pH 6.8 (top) and pH 1.2 (bottom), and 100 rpm. Percentage of aluminium tristearate are as follows : --○-- (0.15%), --●-- (0.3%), --□-- (0.6%), --■-- (1.2%)

첨가하여 마이크로캡셀을 제조하였다.

40% -아목시실린 마이크로캡셀에 aluminium tristearate를 0.15, 0.3, 0.6, 1.2 % 첨가했을때의 용출양상은 Fig. 4에 나타내었다. 이들은 6 시간 후에 각각 80, 52, 46, 42%가 용출되어 aluminum tristearate를 첨가하지 않은 경우보다 용출속도를 증가시켰으나, 첨가량이 증가할수록 용출속도는 감소하는 현상을 나타내었다. PEG 8000을 1, 2.5, 5, 10% 첨가했을때의 용출거동은 Fig. 5에 나타내었다. 이 드는 6시간 후에 각각 71, 85, 94, 99%로서 비교적 빠른 용출속도를 나타내었으며, PEG 8000의 함량이 증가할수록 용출속도도 증가하였다. 그러므로 PEG 8000의 첨가에 따라 약물의 방출속도를 조절할 수



**Figure 5**—Dissolution profiles of amoxicillin from stearyl alcohol 40%-amoxicillin microcapsules prepared with different amount of PEG at 37°C, pH 6.8 (top) and pH 1.2 (bottom), and 100 rpm. (containing 0.6%-aluminium tristearate) Percentage of PEG are as follows : --○-- (1%), --●-- (2.5%), --□-- (5%), --■-- (10%)

있으므로 보다 유용한 조절방출 제제로 설계할 수 있다고 생각되어진다. 제 1액에서의 약물방출은 제 2액에서보다 모두 상당히 빠른 용출속도를 나타내었다. (Fig.3~Fig.5) 이는 약물자체가 낮은 pH에서 더 잘 녹기 때문이라 사료된다.

**주사현미경 관찰**

각각 다른 조건하에서 제조한 스테아릴 알코올 마이크로캡셀의 성형성과 표면상태를 비교 검토하기 위하여 주사현미경 사진을 촬영한 결과를 Fig. 6에 나타내었다. 마이크로캡셀은 모두 구상이고 정립성이 양호한 결과를 나타내었으며 약물의 비율이 높아질수록 형성되는 마이크로캡셀의 표면은 거칠

**Table I**—Composition of Amoxicillin Microcapsules

Amoxicillin (g)	St-alcohol (g)	Al-tristearate (g)	PEG (g)	PEG (%)	Drug loading % (w/w)
2	8	—	—	—	20
3	7	—	—	—	30
4	6	—	—	—	40
5	5	—	—	—	50
4	6	0.015	—	—	40
4	6	0.03	—	—	40
4	6	0.06	—	—	40
4	6	0.12	—	—	40
4	5.94	0.06	0.06	1	40
4	5.85	0.06	0.15	2.5	40
4	5.7	0.06	0.3	5	40
4	5.4	0.06	0.6	10	40

(St-alcohol; stearyl alcohol, Al-tristearate; aluminium tristearate, PEG; polyethyleneglycol 8000)

어지는 것이 관찰되어졌다. 그리고 Fig. 7은 마이크로캡셀의 용출시험 후 주사현미경 사진을 나타낸 것이다. 각 마이크로캡셀은 용출시험 전보다는 표면이 거칠어지고 세공이 커진 것이 관찰되었지만 10 시간의 용출시험 후에도 양호한 구상성형성을 유지하고 있는 것을 관찰할 수 있었다.

#### AUC에 의한 평가

아목시실린을 함유한 스테아릴 알코올 마이크로캡셀(아목시실린으로서 60 mg/kg)을 1회 경구투여 및 아목시실린 원말(아목시실린으로서 30 mg/kg)를 6시간 간격으로 2회 경구투여한 후 12시간 동안 혈장중 약물농도 추이곡선을 Fig. 8에 나타내었다. 마이크로캡셀 투여후의 최대혈장중농도의 출현시간은 원말 투여후의 결과에 비해 늦어졌으나, 투여후 지속적으로 높은 혈장중농도를 나타내었다. 또한 모든 마이크로캡셀제제의  $C_{max}$ 는 아목시실린 원말보다 높은 값을 나타내었다.

각 마이크로캡셀 및 원말을 경구투여한 후 얻어진 혈장중농도-시간 곡선으로부터  $AUC_{0-12}$ 를 계산한 결과를 Table II에 나타내었다. 각 마이크로캡셀은 원말의 결과에 비해 AUC는 35~45%정도 증가하였으며  $C_{max}$ 는 1.5배 정도 증가하였다.

#### Vallner 등<sup>9)</sup>의 방법에 의한 평가

서방성제제가 널리 보급됨에 따라서 서로 다른 제제간의 생체이용율을 평가하는 방법으로는 다음

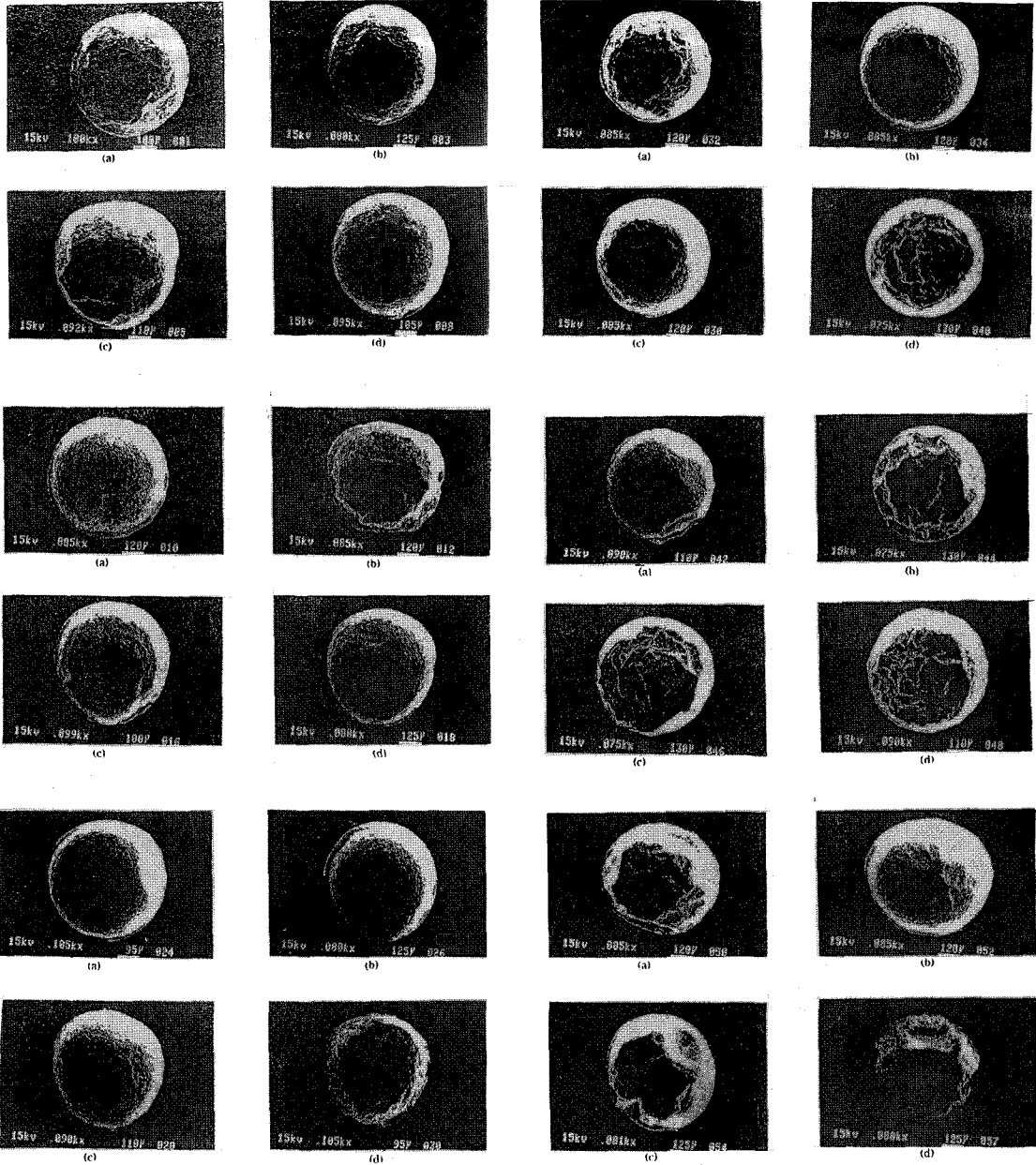
**Table II**—Biopharmaceutical Evaluation for Sustained-release Stearyl Alcohol Microcapsules Containing Amoxicillin.

Dosage form	$AUC_{0-12}$ (hr · µg/ml)	$AUC_7^{(a)}$ $AUC_5^{(b)}$	$C_{max}^{(c)}$ $C_{max}^{(d)}$
powder	30.3 ± 2.15		
0.15%-al.tristearate	41.0	1.35	1.52
microcapsule	± 2.18	± 0.0728	± 0.13
2.5%-PEG	44.6	1.47	1.64
microcapsule	± 4.55	± 0.150	± 0.206

(values are mean ± S.E.)

- $AUC_7$  means the area under the curve obtained by administration of microcapsules containing amoxicillin during 0~12 hr.
- $AUC_5$  means the area under the curve obtained by administration of powder of amoxicillin during 0~12 hr.
- $C_{max}^T$  means the maximum plasma concentration obtained by administration of microcapsules containing amoxicillin.
- $C_{max}^S$  means the maximum plasma concentration obtained by administration of powder of amoxicillin.

과 같은 2개의 파라메타를 검토하는 것이 제안되고 있다. 즉, 유효혈장농도를 유지하는 시간내에서의 혈장약물농도곡선하면적(제어방출효율, CRE) 및



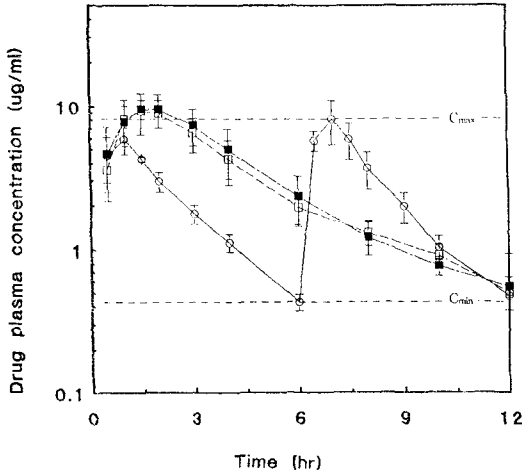
**Figure 6**—Scanning Electron Micrograph of stearyl alcohol microcapsules containing amoxicillin prepared with different drug, Al-tristearate and PEG content before dissolution.  
 Key : (top) (a)-20%, (b)-30%, (c)-40%, (d)-50%,  
 (midium) (a)-0.15%, (b)-0.3%, (c)-0.6%, (d)-1.2%,  
 (bottom) (a)-1%, (b)-2.5%, (c)-5%, (d)-10%.

유효혈장약물농도에 도달하는데 걸리는 속도 (흡수 속도효율, ARE)의 측정이 요구되고 있다. 여기서

**Figure 7**—Scanning electron Micrograph of stearyl alcohol microcapsules containing amoxicillin prepared with different drug, Al-tristearate and PEG content after dissolution.  
 Key : (top) (a)-20%, (b)-30%, (c)-40%, (d)-50%,  
 (midium) (a)-0.15%, (b)-0.3%, (c)-0.6%, (d)-1.2%,  
 (bottom) (a)-1%, (b)-2.5%, (c)-5%, (d)-10%.

CRE는 원말 투여한 다음  $C_{min}$ 과  $C_{max}$ 사이의 농도범 위내에서의 혈장약물농도곡선하면적을 의미하는 것으로서, 전항에서 기술한 AUC에 비해 양적 생체





**Figure 8**—Plasma amoxicillin level after single oral administration of stearyl alcohol microcapsules containing amoxicillin in rabbit. Each point represents the mean of four rabbits and the vertical line indicates the standard deviation.

Key : ○, double doses of amoxicillin powder (30 mg/kg); □, 0.15%-aluminium tristearate microcapsule (60 mg/kg); ■, 2.5%-PEG microcapsule (60 mg/kg)

이용율의 보다 유용한 지표라고 볼 수 있다. 또한 AUC 및 CRE에 의한 양적 생체이용율의 평가에 그치지 않고 이 실험에서는 흡수속도효율 (ARE)에 의해 평가하였다. ARE는 1.0의 값이 이상적으로 알려져 있으나, 서방성제제의 경우에는 0.5 이상의 값이 요구되고 있다. 따라서 이 실험에서는 아목시실린 원말을 6시간 간격으로 2회 투여 및 각 마이크로캡셀제제를 1회 투여한 후의 혈장중약물농도로부터 식 (3), (4)에 따라 CRE 및 ARE를 계산하였다. (Table III) 각 마이크로캡셀의 ARE는 모두 0.5 이상의 양호한 결과를 나타내었으며 CRE 값도 1.2 이상의 값을 나타내어 유용한 서방성제제로 평가되었다. 그리고  $R_{au}$  값은 40~50% 정도 감소된 값을 나타내었으나 ARE와 CRE를 모두 고려하여 보면 이 마이크로캡셀 제제는 투여횟수를 줄일 수 있는 유용한 서방성제제로 평가된다.

**결 론**

아목시실린의 경구용 약물제어 방출형 제제를 개발하고자 스테아릴 알코올과 PEG 8000을 이용하여

**Table III**—Parameters Calculated by Vallner's Method

Dosage form	ARE	CRE	$R_{au}$
Powder			27.1 ± 6.01
0.15% Al-tristearate microcapsule	0.534 ± 0.0817	1.28 ± 0.0892	14.5 ± 2.22
2.5%-PEG microcapsule	0.651 ± 0.118	1.39 ± 0.144	17.5 ± 3.18

(values are mean ± S.E)

$$R_{au} = C_{min}/T$$

$$ARE \text{ (absorption rate effectiveness)} = \frac{C_{min}/T_{SR}}{C_{min}/T_{RR}} = \frac{T_{RR}}{T_{SR}}$$

$$CRE \text{ (controlled release effectiveness)} = \frac{AUC_{SR}}{AUC_{RR}}$$

마이크로캡셀을 제조하여 용출특성, 주사현미경 관찰 그리고 가도를 이용하여 측정된 생체이용율을 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 스테아릴 알코올과 PEG 8000을 이용하여 melted-cooled 법에 의해 제조된 마이크로캡셀은 모두가 구상으로 성형되었고 정립성이 양호한 결과를 나타내었으며, 약물의 용출속도는 수용성 고분자인 PEG 8000의 함량이 증가할수록 빠른 용출속도를 나타내었다. 또한 약물의 함량이 높을수록 약물의 방출은 빠르게 나타났다.

2. 마이크로캡셀의 입자크기는 약물의 함량이 낮을수록 작았으며 PEG 8000의 함량이 증가할수록 감소하였다.

3. 주사현미경 관찰시 피막제에 대한 약물의 함량이 높을수록 거친 표면을 나타내었다.

4. 마이크로캡셀은 1회 경구투여시 생체이용율이 아목시실린 원말의 2회 투여보다 AUC가 35~45%, CRE가 28~40% 정도 증가하는 등 생물약제학적 평가로부터 유용한 제어방출제제로 평가되었다.

이상의 결과로부터, 제조된 아목시실린 경구용 약물제어 방출형 제제는 약물의 방출을 지연시킴으로써 투여회수를 줄일 수 있는 유용한 서방성제제로 평가된다.

**문 헌**

1) B. Deasy, Microcapsulation and related drug process, Marcel Dekker, Inc., New York and

- Basel. PP 1-3 (1984).
- 2) M. Kawata, M. Nakamura, S. Goto and T. Aoyama, Preparation and dissolution pattern of Eudragit RS microcapsule containing ketoprofen, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**(6), 2518-2623 (1986).
  - 3) K. Tagawa, M. Kawata and S. Goto, Biopharmaceutical evaluation of gelatin microcapsule of several oral antibiotics, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**(1), 269-273 (1983).
  - 4) T. Uchida, I. Fugimota and S. Goto, Biopharmaceutical evaluation of sustained-release ethylcellulose microcapsule containing amoxicillin using beagle dog, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**(2), 3416-3419 (1989).
  - 5) L.P. Wong, C.A. Gilligan and A.L. Wanpo, Preparation and characterization of sustained-release ibuprofen-cetostearyl alcohol spheres, *Int. J. Pharm.*, **83**, 95-114 (1992).
  - 6) D. Bidah and J.M. Vergnaud, Kinetics of in vitro release of sodium salicylate dispersed in gelucire, *Int. J. Pharm.*, **58**, 215-220 (1990).
  - 7) D. Bidah and J. M. Vergnaud, New oral dosage form with two polymers : Gelucire and sumikagel, *Int. J. Pharm.*, **72**, 35-41 (1991).
  - 8) D. Bidah, E.M. Ouriemchi and J.M. Vergnaud, Diffusional process of drug delivery from with a gelucire matrix, *Int. J. Pharm.*, **80**, 145-149 (1992).
  - 9) J.J. Vallner, I.L. Honigberg, J.A. Kortzan and J.T. Stewart, A proposed general protocol for testing bioequivalence of controlled-release drug products, *Int. J. Pharm.*, **16**, 47-56 (1983).
  - 10) N. Kohri, N. Miyata, M. Takahashi, H. Endo, K. Iseki, K. Miyazaki, S. Takechi and A. Nomura, Evaluation of pH-independent sustained-release granules of dipyridamole by using gastric-acidity-controlled rabbits and human subject, *Int. J. Pharm.*, **81**, 49-58 (1992).
  - 11) T.L. Lee and M.A. Brooks, High-performance liquid chromatographic determination of amoxicillin in human plasma using a bonded-phase extraction, *J. Chromatography*, **306**, 29-435 (1984).
  - 12) J. Carlqvist and D. Westerlund, Automated determination of amoxicillin in biological fluids by column switching in ion-pair reversed-phase liquid chromatographic systems post-column derivatization, *J. Chromatography*, **344**, 285-296 (1985).
  - 13) P. Leroy, C. Gavriloff, A. Nicolas, P. Archimbault, Comparative assay amoxicillin by high-performance liquid chromatography and microbiological methods for pharmacokinetic studies in calves, *Int. J. Pharm.*, **82**, 157-164, (1992).