

수용성 약물인 세파클러를 함유하는 젤라틴 마이크로캡셀의 제조 및 약물 방출특성

조성완 · 박종화 · 박준상 · 장정수 · 최영욱*

중앙대학교 약학대학

(Received October 5, 1996)

Preparation of Cefaclor-containing Gelatin Microcapsules and Their Drug Release Characteristics

Seong Wan Cho, Jong Hwa Park, Jun Sang Park,
Joung Soo Jang and Young Wook Choi*

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

Abstract—In order to formulate a controlled release system for oral drug delivery, the microcapsules were prepared in w/o emulsion containing cefaclor as a water-soluble model drug by the method of interfacial polycondensation. Gelatin was selected as a suitable polymer for interfacial polycondensation. Gelatin solution containing drug was emulsified in an organic phase under mechanical stirring. After emulsification, terephthaloyl chloride was added as cross-linking agent, followed by mechanical stirring, washing and drying. Physical characteristics of microcapsules were investigated by optical microscopy, scanning electron microscopy and particle size analysis. Mean particle sizes of gelatin microcapsules were in the range of about 20~50 μm . The microcapsules were in good appearance with spherical shapes before washing, but were destroyed partially after washing and drying, even though some microcapsules were still maintained in their shapes. Contents of cefaclor in the microcapsules were calculated by UV spectrophotometry after 3 days extraction with pH4 carbonate buffer solution. The effects of cross-linking time, pH, concentration of cross-linking agent, and temperature on drug release kinetics have been discussed extensively.

Keywords □ Cefaclor, Interfacial Polycondensation, Gelatin, Microencapsulation, Terephthaloyl Chloride, Cross-linking, Controlled Release.

세파클러는 경구용 반합성 cephalosporine계 항생 물질로서 사람에서의 ADME는 거의 대사되지 않은 상태로 소변으로 빠르게 배설되며¹⁾ 기타 경구용 cephalosporine계 약물에 비하여 반감기가 0.8시간으로서 매우 짧아서²⁾ 경구투여후 6시간 이후에는 혈중농도가 MEC이하로 떨어져 항균력이 소실되므로 혈중농도를 지속적으로 유지할 필요가 있다. 특히 세파클러는 간대사에 거의 영향을 받지않고³⁾ 대장에서의 흡수율이 상대적으로 낮으며 소장상부에서 주로 담체수송되어 흡

수속도과정에 포화현상이 관찰되는 특성 때문에⁴⁻⁶⁾ 위에서의 체류시간을 증가시키고 지속성 방출제제로의 개발이 더욱 요구되고 있다.

마이크로캡셀은 내부의 핵물질로서 미분말의 고체나 액체를 봉입한 제제로서 보통 1~2000 μm 의 크기를 가지고 약물의 본질적 변화없이 물리화학적 특성을 변화시키는 유용한 기술로서 지금까지 마이크로캡셀화에 의한 제제학적 개선 및 마이크로캡셀 피막소재의 특성을 이용한 방출속도조절에 관한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 마이크로캡셀의 제조방법은 화학적, 물리적, 기계적 방법으로 대별되며, 실제로 가장 많이 이용되는 방법으로는 계면중합법, 상분리법, 기중현탁피복법, 정전합체

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-820-5609 (팩스) 02-816-7338

법, 분무건조조립 및 분무응고 조립법등^{7, 12)}이 있으며 보통 알부민, 젤라틴, 전분 등의 천연고분자와, ethyl-cellulose, polyalkylcyanoacrylate 등의 합성고분자를 써서 제조한다. 한편 젤라틴은 동물 콜라겐의 가수분해 산물로서 분자량은 15,000~250,000정도이며 글리세린, 산, 알칼리에 녹으며 강산, 강알칼리에는 침전이 생기며 물에는 잘 팽윤되고 열에 의해 졸과 겔 혹은 젤리상태를 형성하는 특징을 가지고 있는데¹³⁻¹⁴⁾ 최근 Leucuta¹⁵⁾가 고혈압치료제인 nifedipine을 젤라틴을 이용한 마이크로 캡셀 제제로 제조하여 서방화를 이룰 수 있음을 관찰하였고, 또한 Madan등¹⁶⁾도 젤라틴과 sodium sulfate를 이용하여 clofibrate 마이크로캡셀을 제조, 직선적인 약물방출을 보였다고 보고하였다.

계면중합(interfacial polycondensation)에 의한 미립자 제조방법은 w/o type emulsification에 의해 수용성 약물과 고분자 물질을 내상으로 분산시킨 뒤 organic phase에 가교제(cross-linking agent)를 가해 계면에서 고분자막을 형성시키는 기술이다. 이 방법의 장점은 수용성 약물의 손실이 거의 없어 높은 봉입률로 약물을 봉입할 수 있는 장점이 있으며, 고분자나 가교제의 농도 및 반응시간 등을 조절하면 다양한 성질의 미립자를 제조할수 있기 때문에 광범위하게 응용될 수 있는 특징을 가지고 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾

본 연구에서는 고분자 재료로서 생체적합성이면서 수용성인 젤라틴을 사용하고 가교제로서 terephthaloyl chloride를 사용하여 계면중합법을 이용하여 젤라틴 마이크로캡셀을 제조할 때의 최적의 제조조건을 먼저 확립하고 제조된 마이크로캡셀의 물리적 특성 및 약물방출을 비교평가하였다.

실험방법

시약 및 기기 - Cefaclor는 (주)유한양행에서 구입하여 그대로 사용하였으며, 시약으로는 Gelatin (Osaka Chem., Japan), Terephthaloyl chloride (Tokyo Chem., Japan), Sorbitan monooleate (Bee Bong Fine Co., Ltd., Korea), Polysorbate 80 (ICI Americans Inc., U.S.A) 등을 사용하였다. 기기는 Rotary vacuum evaporator (Eyela, Tokyo Rikakikai Co., Japan), Particle size analyzer (Master Sizer/E, Malvern Ins., U.K.), Microscope (Model BH-2, Olympus, Japan), Scan-

ning electron microscope (JEOL 35CF, U.S.A), Dissolution tester (Freund Jasco, Japan), UV/VIS Spectrophotometer (Varian Cary, Australia)등을 사용하였다.

젤라틴 마이크로캡셀의 제조 - 고분자로서 젤라틴을 사용하여 세파클러를 함유시킨 마이크로캡셀을 interfacial polycondensation법에 따라 제조하였다. 간략히 기술하면 각기 다른 pH완충액 (pH9.8~3.0) 18 ml에 젤라틴 1.8 g (10w/v%)을 녹이고 세파클러를 균일하게 분산시켜 수상을 만들고 이것을 10v/v% Span 80을 함유한 시클로헥산 90 ml에 혼합하여 700 rpm으로 20분간 교반하면서 유화 시킨다. 형성된 w/o유제에 가교제인 terephthaloyl chloride(TC로 약함)를 외상에 가하여 반응시킨후 형성된 젤라틴 마이크로캡셀을 2% Tween을 함유한 95% 에탄올로 1번, 95%에탄올로 2번, 증류수로 2번 세척하고 마지막으로 에탄올에 적시어 실온에서 건조하였다. 한편 가교제 농도의 영향을 조사하기 위해서 TC의 농도를 1, 3, 5, 7%로 변화시켰고 가교시간은 30, 60, 120, 180분으로 하고 제조온도는 4°C, 실온, 30°C, 60°C로 변화시켜 가면서 마이크로캡셀을 제조하였다. 세척후 사진기가 달린 현미경으로 마이크로캡셀의 형성을 확인후 scanning electron microscope(SEM)을 사용하여 시료를 금증착기에 넣고 입자표면을 피복하여 SEM 본체에 장착하여 적절한 배율로 관찰하였다. 최종 젤라틴 마이크로캡셀의 조성과 그 명명은 Table I과 같다.

입도분포의 측정 - 건조된 마이크로캡셀은 파괴되지 않도록 주의하면서 가볍게 분쇄하여 35호체를 통과 시켰다. 입도분석은 laser particle size analyzer (Master Sizer/E)를 이용하여 상온에서 초음파로 분산시킨후 약 200 rpm의 속도로 교반하면서 각각의 입도 분포 및 입자경을 측정하였다. 이때 focal length는 300 mm, beam length는 2.4 mm의 조건에서 측정하였다. Volume-surface mean diameter(d_{vs})는 Edmundson의 평균입자크기를 나타내는 일반식(1)으로부터 $p=1, f=2$ 를 대입하므로써 산출되며 식은 다음과 같다.

$$d_{mean} = \left[\frac{\sum nd^{p+f}}{nd^f} \right]^{1/p} \tag{1}$$

$$d_{vs} = \frac{\sum nd^3}{\sum nd^2} \tag{2}$$

Table I—Description and characteristics of gelatin microcapsules (MC)

MC	pH ^{a)}	TC conc. ^{a)} (w/v%)	Time ^{a)} (min)	Temp. ^{a)}	Appearance ^{b)}	d _{vs} ^{c)} (μm)	δ ^{d)} (μm)	Drug contents (mg/g)	Loading efficiency (%)	Releas rate constant ^{e)} (min ⁻¹)
#A1	9.8	1	30	R.T.	aggregated(++)	85.9	25.1	58.8	21.1	24.02×10 ⁻²
#A2	9.8	3	30	"	aggregated(+)	46.9	12.3	87.5	34.9	15.34×10 ⁻²
#A3	9.8	5	30	"	free-flowing	24.7	5.7	128.9	51.9	14.41×10 ⁻²
#A4	9.8	7	30	"	"	35.9	7.7	154.2	74.5	14.39×10 ⁻²
#B1	7.0	5	30	"	"	37.8	7.6	166.1	53.1	21.53×10 ⁻²
#B2	4.0	5	30	"	aggregated(+)	42.1	7.9	221.1	59.9	15.92×10 ⁻²
#B3	3.0	5	30	"	"	46.9	7.9	245.7	61.2	14.41×10 ⁻²
#C1	9.8	5	60	"	free-flowing	30.2	5.9	183.9	86.8	8.38×10 ⁻²
#C2	9.8	5	120	"	"	37.5	6.9	211.7	85.1	8.29×10 ⁻²
#C3	9.8	5	180	"	"	79.1	17.9	133.6	88.1	7.26×10 ⁻²
#D1	9.8	5	30	4°C	"	27.7	5.9	153.9	53.7	14.68×10 ⁻²
#D2	9.8	5	30	30°C	"	27.8 [*]	4.5	233.7	74.5	4.48×10 ⁻²
#D3	9.8	5	30	60°C	"	27.0	4.3	268.8	85.9	2.56×10 ⁻²

^{a)}represents microencapsulation condition; details are explained in text. ^{b)}described on the dried microcapsules: +, mild; ++, severe. ^{c)}volume-surface mean diameter, calculated by Eq. 2. ^{d)}wall thickness, calculated by Eq. 4. ^{e)}obtained from the first-order kinetic plot (Fig. 7); datapoints in the period of burst effect were excluded in the regression analyses.

여기서 d는 입도분석기로 측정된 개개 입자의 입자경이며, n은 해당 범위내에 들어오는 입자의 갯수를 나타낸다. p는 개개 입자의 크기와 관계되는 size parameter이며, f는 빈도지수(frequency index)로서 f=2이면 입자의 표면적을 뜻한다.

약물함량 및 봉입률의 측정 - 세파클러 10 mg을 정밀히 칭량하여 증류수 100 ml에 용해시킨후 이로부터 1, 5, 10, 20, 50, 100 μg/ml의 표준액을 조제하고 265 nm에서 흡광도를 측정하여 검량선을 작성하였다. 별도로 마이크로캡셀 10 mg을 정밀히 칭량하여 pH4.0 완충액 100 ml에 넣고 진탕하면서 12시간 간격으로 초음파 파쇄하여 3일이상 관찰하여 더 이상 약물농도가 변화하지 않을때까지 충분히 용출되도록 한 뒤, 여과하여 여액중의 약물농도를 UV spectrophotometer로 정량하여 마이크로캡셀중의 약물함량을 계산하였다. 이로부터 다음의 식(3)에 따라 봉입율/loading efficiency)을 구하였다.

Loading efficiency(%) =

$$\frac{\text{amount of drug in microcapsule}}{\text{amount of drug fed in the system}} \times 100 \quad (3)$$

약물방출 특성 - 약물방출실험은 KP VI의 용출시험법중 paddle법에 따랐으며 시험액은 0.1N-HCl로 500 ml를 사용하였다. 시험액의 온도는 37±0.5°C를 유지하면서 세파클러가 함유된 일정량의 마이크로캡셀을 시험액에 넣고 100 rpm으로 교반하면서 일정시

간 간격으로 용출매질 4 ml를 취하고 여과한 뒤 265 nm에서 흡광도를 측정하여 검량선식으로부터 약물의 농도를 구하였으며 2회이상 반복 실험하여 평균치를 구하였다.

마이크로캡셀의 벽막두께 - 제조된 마이크로 캡셀의 벽막두께(wall thickness)는 S. Omi등²⁰⁾이 제시한 다음의 식(4)에 의해 구하였다.

$$\delta = \frac{d_p}{2} \left[1 - \left(1 + \frac{W_w}{\rho_w} \left[1 + \rho_d \left(\frac{1}{\omega_c} - 1 - \frac{W_w}{W_d} \right) \right] \right)^{-1/3} \right] \quad (4)$$

여기서 δ는 벽막두께(μm), d_p는 마이크로캡셀의 직경(μm), W_w와 W_d는 마이크로캡셀중의 벽막물질의 중량과 봉입된 약물의 중량이며, ρ_w와 ρ_d는 벽막물질과 약물의 밀도, ω_c는 약물함량(mg/g)을 의미한다.

결과 및 고찰

마이크로캡셀의 형태 및 표면 특성 - 마이크로캡셀 제조시 가교제의 양, 교반시간, pH, 온도에 따른 각각의 마이크로캡셀의 광학현미경 및 SEM 사진은 Fig. 1 및 2와 같다. 제조과정중 현미경으로 관찰했을때 구형의 마이크로캡셀이 형성됨을 확인할 수 있었으나, 세척 및 건조후의 마이크로캡셀을 SEM으로 관찰했을때는 전체적으로 표면이 함몰된 양상을 보였는데 이것은



Fig. 1—Optical photomicrograph of gelatin microcapsule in w/o emulsion.

건조 과정에서 수분의 증발로 인하여 얇은 벽막이 변형된 것으로 사료된다. 특히 pH9.8의 경우가 입자들간의 응집도 없이 비교적 균일한 마이크로캡셀이 얻어졌으며 pH7.0의 경우는 다소의 응집이 있음을 알 수 있었다. 또 pH 4.0 및 pH 3.0에서는 마이크로캡셀이 완전한 형태를 이루지 못하고 서로 응집되는 양상을 보였는데 이것은 산성하에서의 젤라틴의 낮은 반응성과 세파클러의 낮은 용해도로 인하여 마이크로캡셀이 제대로 만들어지지 않고 서로 응집되었기 때문으로 생각된다. 한편 TC의 농도가 1%, 3%의 경우에도 입자가 미분화되지 못하고 다소 응집되는 양상을 나타내어 마이크로캡셀화가 잘 이루어지지 않음을 알 수 있었다. 따라서 가교제의 양이 많고 가교시간이 길수록, 또 온도 및 pH가 높을수록 일반적으로 마이크로캡셀이 잘 형성되고 표면이 매끄러운 구형으로 되는 특성을 나타내는 것으로 판단된다. 이것은 결국 계면에서의 중합반응이 잘 일어날 수 있는 조건일수록 마이크로캡셀화가 더욱 잘 이루어지는 것으로 해석된다.

약물 봉입률 및 입도 분석 - 마이크로캡셀의 입자도, 벽막두께, 약물함량 및 봉입률은 제조조건에 따라 다양하게 나타났으나, 마이크로캡셀 형성이 잘 이루어진 것들끼리는 비슷한 결과를 보였다. 각 마이크로캡셀의 입자경에 따른 빈도분포곡선은 대수정규분포를 보였고 입자크기와 방출양상의 상관관계를 살펴보기 위해 평균입자경(volume-surface mean diameter, d_{vs})을 계산하였다(Table I). TC농도 1%와 3%의 경우 입자간의 응집으로 인하여 정확한 입도분포를 평가하기 어려웠지만 다른 마이크로캡셀에 비해 더 크게 관찰되었으며, 벽막의 두께 역시 다른 마이크로캡셀에 비해 2배이상 두꺼운

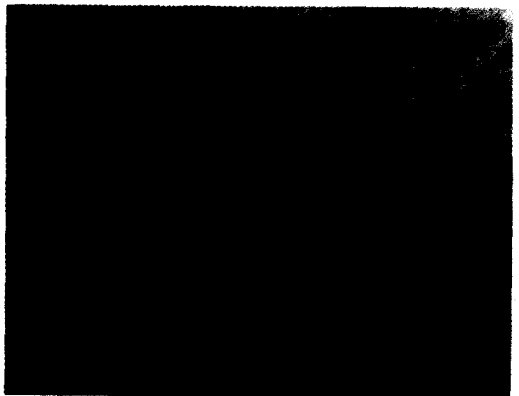
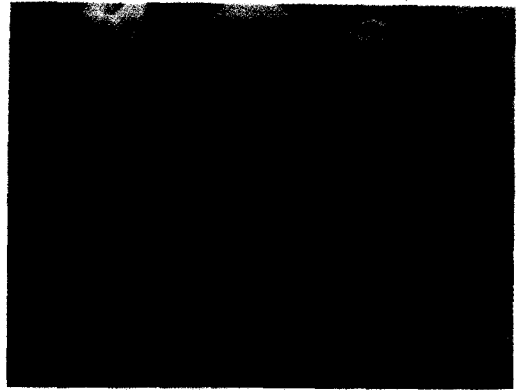


Fig. 2—Scanning electron microscopy of gelatin microcapsules prepared in pH 9.8 (upper) and pH 7.0 (below).

것으로 평가되었다. 나머지 마이크로캡셀들은 가교시간이 가장 긴 MC#C3를 제외하고는 벽막의 두께가 4~10 μm 정도로서 비교적 균일하게 나타났다. MC#A1~A4를 비교해보면 TC 농도가 증가할수록 약물의 함량 및 봉입률은 증가하였으나 입자도 및 벽막 두께는 오히려 감소함을 알 수 있다. 그 이유는 1% 및 3%에서 마이크로캡셀이 상대적으로 응집되었고 5%이상에서 유동성이 좋은 마이크로캡셀이 얻어졌기 때문으로 사료되며 이것은 앞에서 언급한 마이크로캡셀의 형태 및 표면특성 결과와도 잘 일치함을 알 수 있었다. 한편 약물의 봉입률을 비교해보면 세파클러가 수용성 약물이므로 내상에 녹은형태로 마이크로캡셀화되기 때문에 원칙적으로 높은 봉입률이 예상되었으나, 약 50~80%로서 비교적 낮으면서도 편차가 크게 나타났다. 이것은 두가지 이유로 해석되는데, 첫째로는 제조후 세척과정중 세파클러가 소실되었을 가능성이 있으며 둘째로는 마이크로캡셀화되지 못한 과잉의 젤라틴이 미처 세척되지 못한채

혼입되므로서 함량측정시 약물함량을 상대적으로 낮추었을 가능성이 있었을 것으로 사료되며, 이에 대해서는 향후 보충실험을 계속할 예정이다.

TC농도 및 반응액의 pH에 따른 약물방출특성 - TC 농도를 변화시켜 제조한 마이크로캡셀의 약물 방출결과는 Fig. 3과 같다. 전체적으로 TC농도가 증가하면서 방

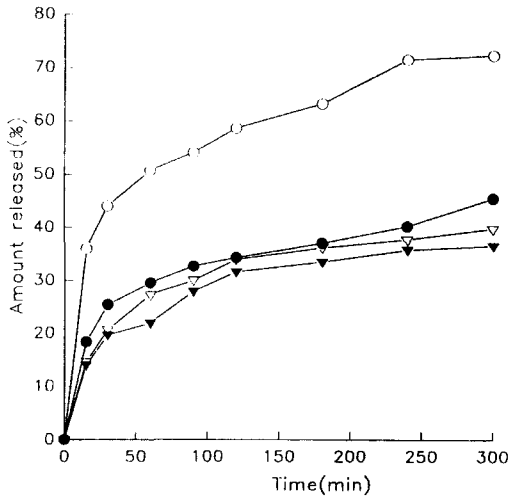


Fig. 3—Effect of terephthaloyl chloride concentration on drug release from gelatin microcapsule in the dissolution medium of 0.1N-HCl: ○, MC#A1 (1%); ●, MC#A2 (3%); ▽, MC#A3 (5%); ▼, MC#A4 (7%).

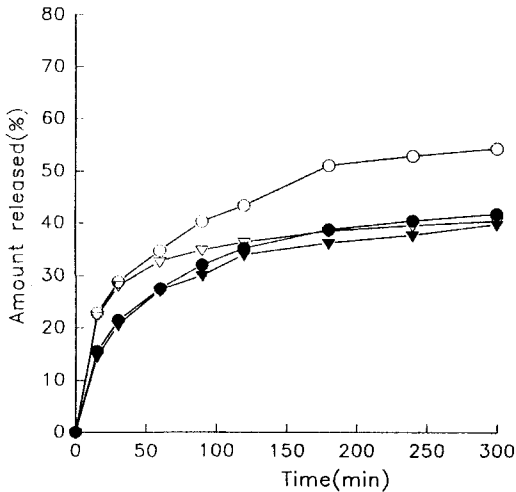


Fig. 4—Effect of pH of the reaction solution on drug release from gelatin microcapsule in the dissolution medium of 0.1N-HCl: ○, MC#B1 (pH 7.0); ●, MC#B2 (pH 4.0); ▽, MC#B3 (pH 3.0); ▼, MC#A3 (pH 9.8).

출은 낮게 나타나는 방출양상을 보였으나, 1%를 제외한 3~7%의 경우는 유사한 양상을 나타내었다. 한편 여러종류의 pH 완충액에서 제조한 마이크로캡셀의 약물방출 실험결과를 Fig. 4에 나타내었다. pH 7.0에서 제조한 마이크로캡셀은 0.1N-HCl에서 5시간 동안 약 50%가 넘는 약물방출을 나타내었지만 pH 9.8, 4.0, 3.0에서 제조된 마이크로캡셀은 40%정도의 비슷한 방출패턴을 나타내었다. 대부분 초기에는 비교적 빠른 약물방출을 보여 burst effect가 있음을 알 수 있었으며, 이후에는 일정한 방출속도를 나타내었다. 그러나, 입자도 및 약물함량과 외관상 약물방출간에는 상호관련성을 찾을수 없었다.

가교시간 및 온도에 따른 약물방출특성 - 가교시간을 변화시켜 가면서 제조한 마이크로캡셀의 방출결과는 Fig. 5와 같다. 30분~3시간의 가교시간 변화에도 불구하고 1시간이상 가교시킨 MC#C1~C3가 모두 30% 정도의 비슷한 방출양상을 나타낸 것으로 볼 때 1시간이상의 가교시간은 젤라틴 마이크로캡셀의 방출에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다. 그러나, 가교시간 30분과 1시간사이에는 방출개시 1시간후부터 약 10% 이상의 지속적인 차이를 나타내었다. 한편 온도를 변화시켜 가면서 제조한 마이크로캡셀의 방출결과는 Fig. 6과 같다. 4도 및 실온에서 제조된 마이크로캡셀의 방출패턴은 거의 유사하였으나 온도가 증가하면서 방출률

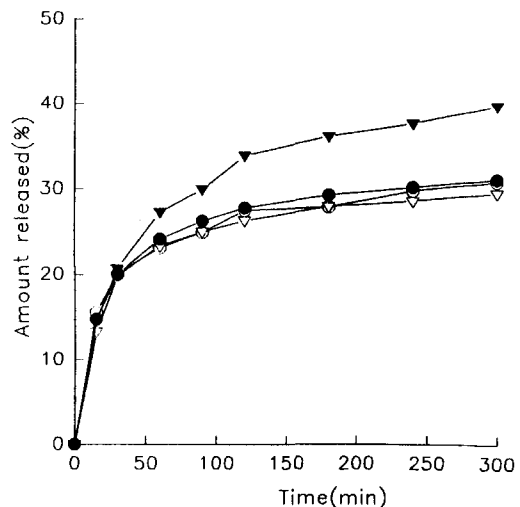


Fig. 5—Effect of cross-linking time on drug release from gelatin microcapsule in the dissolution medium of 0.1N-HCl: ○, MC#C1 (1h); ●, MC#C2 (2h); ▽, MC#C3 (3h); ▼, MC#A3 (30min).

은 더 낮아졌다. 이것은 온도의 증가에 따라 계면중합이 더 잘 이루어져 마이크로캡셀의 형성에 영향을 주었고 벽막의 가교밀도 증가와 함께 확산 barrier로서의 기능이 커졌기 때문인 것으로 사료되며, 실제로 MC#A3(실온) 및 #D1(4°C)의 약물방출률이 약 50%인 반면에 #D2(30°C) 및 #D3(60°C)는 약 80%로서 차이를 보인 것과는 상관성이 있는 것으로 해석된다. 즉, 이들 마이

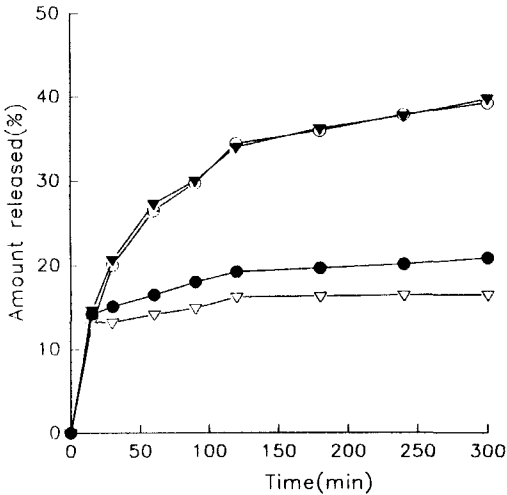


Fig. 6—Effect of reaction temperature on drug release from gelatin microcapsule in the dissolution medium of 0.1N-HCl: ○, MC#D1 (4°C); ●, MC#D2 (30°C); ▽, MC#D3 (60°C); ▼, MC#A3 (RT).

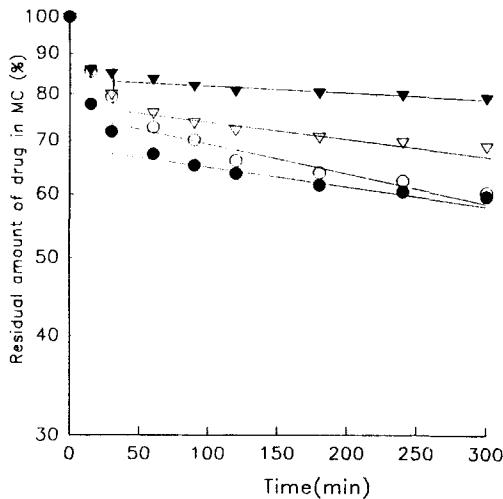


Fig. 7—First-order plot of drug release from gelatin microcapsule in the dissolution medium of 0.1N-HCl: ○, MC#A3; ●, MC#B3; ▽, MC#C2; ▼, MC#D2.

크로캡셀이 입자도 및 벽막두께가 거의 같으면서도 약물함량 및 봉입률에 차이가 있는 것은 벽막의 가교밀도 차이에 기인하여 세척과정중의 소실정도가 달라졌기 때문인 것으로 사료된다.

방출제어 속도론적 고찰 - 이미 언급한 바와 같이 젤라틴 마이크로캡셀은 모두 초기에 burst effect를 나타내었으며 30분 이후에는 일차 속도식에 따르는 약물방출양상을 나타내었으며, 이것을 반대로 플롯한 결과는 Fig. 7과 같다. 즉, 마이크로캡셀로부터의 약물방출은 벽막을 barrier로하여 농도차에 의존한 확산이 주된 방출 메카니즘이므로, 1차속도식에 따라 해석할 수 있다. 먼저 TC농도를 달리하여 제조한 젤라틴 마이크로캡셀의 경우 1%에서 3%로 농도를 증가시킬 때 방출속도상수가 예민한 감소를 보인 반면 그 이후에는 큰 변화를 나타내지 않아서 대개 0.15~0.25 min⁻¹의 값으로 관찰되었다. 그리고 반응온도 및 가교시간의 증가에 따라 방출속도가 감소하였는데, 특히 가교시간이 30분에서 1시간으로 증가함에 따라 방출속도상수가 급격히 감소하고 1시간~3시간 사이에는 약간씩 감소함을 알 수 있다(Fig. 8). 이러한 현상은 반응온도의 영향에서 이미 고찰했던 가교밀도의 증가에 기인한 것과 같은 이유로 해석되며, 계면중합에 의한 마이크로캡셀 제조시에는 30분~1시간 정도로 가교시간을 조정할 필요가 있다고 판단된다. 한편 pH를 달리하여 제조한 젤라틴 마이크로캡셀의 경우에는 pH변화와 방출속도상수간에 일

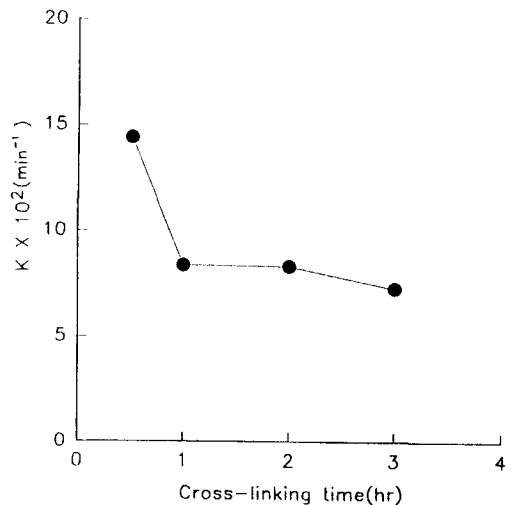


Fig. 8—Relationship between cross-linking time and drug release rate constant (K) of the microcapsules.

정한 상관성이 관찰되지 않았으며, 이상의 자료를 토대로 수용성약물의 방출제어 모델 시스템으로서의 젤라틴 마이크로캡셀을 최적화 할 수 있을 것으로 기대된다.

결 론

이상의 연구결과로부터 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1) 고분자물질로서 젤라틴을 사용하고 가교로서 terephthaloyl chloride (TC)를 사용하여 계면중합법에 의해 마이크로캡셀(MC)를 제조 할 수 있었으며, 제조과정중 현미경 관찰시 구형을 유지하였으나 건조후에는 변형된 모양을 나타내었다.

2) 젤라틴 MC의 제조과정 및 약물 방출특성을 검토한 결과, 계면에서의 중합반응이 잘 일어날 수 있는 조건일수록 MC형성이 잘 되었으며 결과적으로 약물방출에도 영향을 미치는 것으로 평가되었다.

3) 마이크로캡셀의 입자경은 대개 100 μm 이하의 다양한 크기를 나타냈으나, 제조과정중 응집이 일어나지 않았을때는 20~50 μm 로서 거의 균일한 크기를 가진 것으로 평가 되었다.

4) 마이크로캡셀의 벽막두께는 대개 4~10 μm 로서 관찰되었으며, 가교제의 농도가 증가할수록 약물의 함량 및 봉입률은 증가하였으나 입자도 및 벽막두께는 감소하였다.

5) 약물방출특성을 관찰하였을 때 초기에는 burst effect를 보였으나, 30분이후에는 1차속도식에 따른 확산에 의한 방출제어 양상을 나타내었다.

6) 가교제의 농도에 따라 젤라틴 MC로부터의 약물 방출양상이 다르게 관찰되었으며, 3~7%의 범위에서 일정한 방출속도상수를 나타내었다.

7) 젤라틴 MC의 제조시 계면중합은 1시간이내 충분한 반응이 일어난 것으로 관찰되었고, 가교시간 및 제조시의 온도가 증가할수록 방출속도상수가 감소되었다.

문 헌

- Chien, Y. W. : *Fundamentals of Rate-controlled Drug Delivery*. Novel Drug Delivery Systems, 2nd ed., Marcel Dekker Press, p. 43 (1992).
- Wise, R. : The pharmacokinetics of the oral cephalosporins-a review. *J. Antimicro. Chemother.*, **26**, 13 (1990).
- Wilson, R. : Cefaclor. *Int. J. Antimicrobial Agents.*, **2**, 185 (1993).
- Nakashima, E., Tsuji, A., Kagatani, S. and Yamana, T. : Intestinal absorption mechanism of amino- β -lactam antibiotics. III. Kinetics of carrier-mediated transport across the rat small intestine *in situ*. *J. Pharm. Dyn.*, **7**, 452 (1984).
- Nakashima, E., Tsuji, A., Mizuo, H. and Yamana, T. : Kinetics and mechanism of *in vitro* uptake of amino- β -lactam antibiotics by rat small intestine and relation to the intact-peptide transport system. *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 3345 (1984).
- Ysuji, A., Nakashima, E., Asano, T., Nakashima, R. and Yamana, T. : Saturable absorption of amino-cephalosporins by the rat intestine. *J. Pharm. Pharmacol.*, **31**, 718 (1979).
- Luzzi, L. A. : Microencapsulation. *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1367 (1970).
- Bodmeier, R. and Chen, H. : Preparation of biodegradable poly (\pm)lactide microparticles using a spray-drying technique. *J. Pharm. Pharmacol.*, **40**, 754 (1988).
- Lévy, M. C. and Andry, M. C. : Mixed-walled microcapsules made of cross-linked proteins and polysaccharides: Preparation and properties. *J. Microencapsulation.*, **8**, 335 (1991).
- Arshady, R. : Preparation of nano- and microspheres by polycondensation techniques. *J. Microencapsulation.*, **6**, 1 (1989).
- Arshady, R. : Microspheres and microcapsules: A survey of manufacturing techniques. Part 1. suspension cross-linking. *Polymer Eng. & Sci.*, **29**, 1746 (1989).
- Bakan, J. A. : Microencapsulation, The Theory and Practice of *Industrial Pharmacy*. 3rd ed., Lea & Febiger, p. 412 (1986).
- The American Pharmaceutical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Gelatin, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 2nd ed., The Pharmaceutical Press, p. 199 (1994).
- Park, K., Shalaby, W. S. W. and Park, H. : Drug release from hydrogels with biodegradable back-

- bones, *Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery*, Technomic Publishing Company, Inc. p. 205 (1993).
- 15) Leucuta, S. E. : Controlled release of nifedipine from gelatin microspheres and microcapsules: *in vitro* kinetics and pharmacokinetics in man. *J. Microencapsulation*, **7**, 209 (1990).
- 16) Madan, P. L., Devendra, K, and Price, J. C. : Clofibrate microcapsules: Preparation and Release rate studies. *J. Pharm. Sci.* **65**, 1476 (1976).
- 17) Koida, Y., Kobayashi, M. and Samejima, M. : Studies on microcapsules. IV. Influence of properties of drugs on microencapsulation and dissolution behavior. *Chem. Pharm. Bull.* **34**, 3354 (1986).
- 18) Alex, R. and Bodmeier, R. : Encapsulation of water-soluble drugs by a modified solvent evaporation method. I. Effect of process and formulation variables on drug entrapment. *J. Microencapsulation*, **7**, 347 (1990).
- 19) Herrmann, J. and Bodmeier, R. : The effect of particle microstructure on the somatostatin release from poly(lactide) microspheres prepared by a w/o/w solvent evaporation method. *J. Controlled Release*, **36**, 63 (1995).
- 20) Omi, S., Furuno, T., Ikeda, A., Iso, M., Urushiyama S. and Yokota, H. : Controlled release of water-soluble drugs from hollow spheres: Experiments and model analysis. *Microencapsulation of Drugs*, Harwood Academic Publishers. p. 81 (1992).