

염산에틸에프린의 마이크로캡셀에 관한 약제학적 연구

김종갑 · 최수일
중앙대학교 약학대학
(1986년 1월 21일 접수)

Pharmaceutical Studies on Microencapsulated Etilefrine Hydrochloride

Johng Kap Kim and Soo Il Choi
College of Pharmacy, Chung-Ang University
(Received January 21, 1986)

Etilefrine hydrochloride was microencapsulated with ethylcellulose by phase separation method to develop a sustained release dosage form. The results of dissolution test carried out with various microcapsules showed that the drug release was decreased with increasing the particle size of microcapsules at a constant core to wall ratio, and with decreasing the core to wall ratio. Also ethylcellulose 50 cps and fast stirring rate (900 rpm) was better in decreasing the drug release than ethylcellulose 22 cps and slow stirring rate (300 rpm), respectively.

etilefrine hydrochloride¹⁻²⁾는 교감신경 흥분작용을 가진 amine으로서 오랫동안 기립성 조절장애의 치료에 사용되어온 약물이다³⁾. 이 약물은 심장기능을 개선하고 소동맥의 순환을 호전시키고 정맥계의 긴장도를 상승시킨다. 또한 순환혈류량을 증가시키며, 저하된 혈압을 정상치로 환원시켜 준다.

이 약물은 초회통과 효과를 받으며⁴⁻⁷⁾ 생체내 반감기가 2 시간 정도이므로 반복투여하는 번거로움이 따르고 장기치료를 요하는 경우가 많다. 그러므로 혈중농도를 지속적으로 유지시켜 주고, 투여회수를 줄여 복용에 편리한 제형을 개발할 필요성이 있다.

이에 저자 등은 이 문제해결의 접근방법으로서 ethylcellulose를 사용하여 여러 조건하에서 microcapsule을 제조하고 그 용출특성을 검토한 결과 다소의 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

실험방법

시약 및 재료

etilefrine hydrochloride (Boehringer Ingelheim Korea Ltd.)는 200 mesh 체로 쳐서 사용하였으며, ethylcellulose (Hercules, U. S. A. 및 Junsei Chemical Co. Ltd., Japan)는 toluene : ethanol = 80 : 20 (w/w) 용액에 ethylcellulose 5 g을 용해시켜 점도를 측정하여 사용하였다. 그밖에 n-hexane, toluene 및 ethanol은 시판 시약급을 사용하였다.

기기

UV-VIS spectrophotometer (Hitachi Perkin-Elmer Model 139, Japan), Eyela dissolution tester DE-1 S (Tokyo Rikakikai Co. Ltd., Japan), sieve shaker (JEL, Germany), viscometer (Brookfield Model LVT, U. S. A.) 및 thermograph (Stanton Readcroft with se-

rvoscribe 2 S recorder, England) 를 사용하였다.

시료의 제조

시료의 제조방법은 Benita⁸⁾와 Mounirs⁹⁾ 방법을 참고하여 다음과 같이 실시하였다.

1 l 삼구반응조에 교반기와 환류냉각기를 장치하고 cyclohexane 400 ml 를 가한 다음 수욕조에 놓고 가온한다. 온도가 60℃에 도달하면, ethylcellulose 3g을 반응조의 cyclohexane 에 가하여 녹이고 계속 가온한다.

온도가 80℃에 도달하였을 때 etilefrine hydrochloride 적정량을 cyclohexane 50 ml에 분산시켜 반응조에 가한다. cyclohexane 소량으로 여러번 용기를 씻어 반응조에 가하고 최종 용량을 500 ml로 맞춘다. 일정한 교반속도에서 온도를 80℃로 유지시키고 1시간 반응시킨다.

반응 종료후 45℃까지는 90분간에 걸쳐서 천천히 냉각시키고, 45℃가 되었을 때 얼음을 사용하여 25℃까지 급냉시킨다.

25℃에서 15분간 더 교반하고 반응 종료후, 0.45 μm membrane filter로 감압여과하고 미리 냉각된 cyclohexane 150 ml로 세척한다.

제조된 시료를 50℃에서 30분간 건조하고 황산데시케이터에서 보관하였다.

Microcapsule의 시료들은 Table 1의 조건하에서 제조하여 각각 A, B, C, D 및 E로 구분하였다.

Table I — Batches of Etilefrine Hydrochloride Microcapsules

Batch	A	B	C	D	E
Core to wall ratio	6:3	3:3	1.5:3	1.5:3	1.5:3
Viscosity of ethycellulose, cps	22	22	50	22	22
Stirring rate, rpm	300	300	300	300	900

시료의 입도분포

일련의 정칭 규정의 표준사 No. 4, 7, 10, 20, 35, 50, 70, 100, 200을 세목이 큰 것을 위로 하여 sieve shaker에 안치하고 맨위에 일정량의 시료를 놓은 다음 5분간 진탕한 후, 각 체 위의 잔류량을 정밀하게 달아 백분율을 구하였다.

시료의 함량시험

시료를 유발에서 분쇄하여 100 mg을 정밀하게 달아 100 ml 메스플라스크에 넣고 증류수를 가하여 포선까지 채우고 잘 진탕한 다음 여과한다. 이 때 microcapsule 피막물질을 수집하고 세척한 다음 건조시켜 밀도 측정용으로 사용한다. 여액 5 ml을 증류수로 희석하여 100 ml로 하고 이 액에 대하여 층장 1 cm, 파장 273 nm에서 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량곡선에서 함량을 구한다.

용출시험

시료 100 mg을 용출시험기의 회전검체통에 취하고 시험용액으로는 증류수 900 ml을 사용하여 37±0.5℃을 유지하고, 교반속도 100 rpm 에서 2, 5, 7, 10, 30, 60분마다 용출액 10 ml을 채취하고 이 때마다 37±0.5℃로 유지한 증류수로 즉시 보충하여 준다. 0.45 μm Millipore filter 로 여과하고 여액에 대하여 층장 1 cm, 파장 273nm에서 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량곡선에서 용출량을 계산한다. 이 때 취한 용출액 10ml 가 함유하고 있는 함량은 보정하여 주었다.

피막물질의 두께측정¹⁰⁾

피막이 두꺼운 캡셀에 대하여는 microcapsule 의 반경(γ_{mc})과 핵물질의 반경(γ_c)을 갖는 두 부분의 구형으로서 생각할 수 있다.

피막물질의 두께(h)는 동심구형의 용적으로부터 계산할 수 있다.

피막물질의 무게(m_w)는 다음 식으로 표시된다.

$$m_w = N \cdot \left[\frac{4}{3} \pi \gamma_{mc}^3 - \frac{4}{3} \pi (\gamma_{mc} - h)^3 \right] \cdot d_w \quad (1)$$

한편 시료의 무게(m_{mc})당 캡셀의 개수는 다음과 같이 표시된다.

$$N = \frac{3}{4} \frac{m_{mc}}{\gamma_{mc}^3 \cdot d_{mc}} \quad (2)$$

d_w: 피막물질의 밀도

d_{mc}: 마이크로캡셀의 밀도

식 (1)과 식 (2)로부터 피막물질의 두께(h)는 다음 식에 의해 유도 계산된다.

$$h = \gamma_{mc} \left[1 - \left(1 - \frac{m_w \cdot d_{mc}}{m_{mc} \cdot d_w} \right)^{\frac{1}{3}} \right] \quad (3)$$

밀도 측정은 중량 지지 시료의 대치용적으로부터 측정하고 이 때 대치용액으로는 n-hexane을 사용하였다.

실험결과 및 고찰

시료의 제조

고체입자를 피복하는 방법으로서 polymer separation의 기법은 외전상 용이한 방법이지만 Jalsenjak¹³⁾ 등의 논문에서와 같이 공정중 미세한 차이로 인하여 최종제품에 현저한 차이를 나타낸다. 이 차이는 microcapsule의 외양으로 나타나고 또한 입도분포에서도 볼 수 있다. 이러한 영향을 주는 요인으로는 교반속도, 냉각속도, polymer의 점성등이다.

Oyaalpar등¹²⁾은 교반속도를 결정할 때, 교반속도가 빠르면 입자가 엉켜 붙어서 그 결과로 집합체를 형성하게 되어 큰 입자가 주로 생성되기 때문에 교반속도를 달리한 여러 실험에서 248 rpm의 속도로 하는 것이 가장 적합하다는 것을 알았다. 본 실험에 응용된 방법은 여러 연구자들에 의하여 보고된 방법중에서 가장 양호하다고 사료되는 두가지 방법을 참고하여 시료를 제조하였다. 이 방법의 특징은 핵물질 etilefrine hydrochloride를 cyclohexane에 분산시켜 반응조에 가하여 줌으로써 집합체의 형성을 감소시키고 냉각시에는 45°C까지는 천천히 냉각시킨 다음, 25°C까지는 빙냉하여 급냉시킨다.

각 시료들의 입도분포 시험의 결과는 Table II와 같다.

Table II에서 볼 때 각각 제조된 시료들은 유사한 입도분포곡선을 나타내고 있다. 이것은 본 제조방법으로 etilefrine hydrochloride microcapsule 제조시 재현성이 높다는 것을 보여준다.

시료 D와 E를 교반속도의 차원에서 비교하여 볼 때 입도분포에는 큰 차이가 없었다. 그러나 이 때 반응조 내의 교반을 기밀하에서 실시하지 않으면 cyclohexane의 휘산으로 인하여, 그 결과로 반응액의 점도가 높아지고 입자는 서로 엉겨 수율이 낮았다.

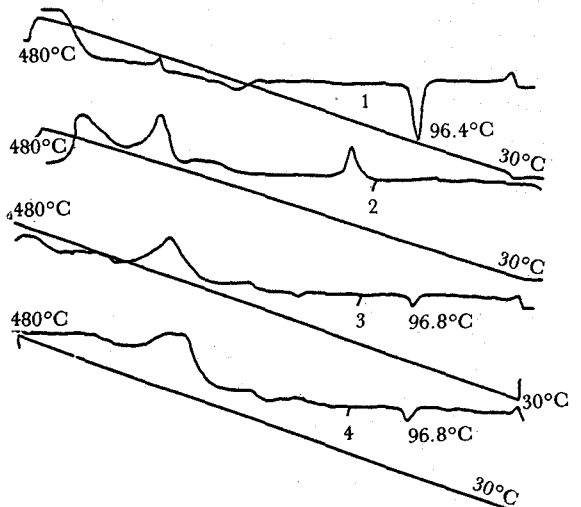


Figure 1—Differential thermal analysis (DTA) of etilefrine hydrochloride (1), ethylcellulose (2), their physical mixture (3) and microcapsule batch D (4).

Table II—Particle Size Distribution of Etilefrine Hydrochloride Microcapsules

Size range, μm	Mean size, μm	% of fraction for a given core:wall ratio				
		6:3 A	3:3 B	1.5:3 C	1.5:3 D	1.5:3 E
Batches*						
<210	<210	0	0	0	0	0
210-297	253.5	0.39	0.42	0.79	0.57	0.74
297-500	398.5	11.83	5.02	7.56	5.78	8.89
500-841	670.5	20.92	18.83	13.95	23.13	25.93
841-2000	1420.5	56.95	54.40	51.80	60.70	55.56
2000-2830	2415	7.93	20.51	19.93	8.67	8.88
>2830	>2830	1.98	0.83	5.97	1.15	0

*The conditions of encapsulation are: A, B, D; Ethylcellulose 22 cps and stirring rate 300 rpm, C; Ethylcellulose 50 cps and stirring rate 300 rpm, E; Ethylcellulose 22 cps and stirring rate 900 rpm

Table III—Physical Characteristics of Etilfrine Hydrochloride Microencapsulated with Ethylcellulose

γ_{mc} cm	γ_c cm	h cm	d_w^* gcm^{-3}	d_{mc}^* gcm^{-3}	m_w^{**} g	m_c^{**} g	N*
0.1207	0.0783	0.0424	0.7230	0.8627	0.061	0.039	16
0.0710	0.0558	0.0152	0.9495	0.8915	0.055	0.045	75
0.0335	0.0269	0.0066	1.0936	0.9063	0.056	0.044	604

*Expressed per 0.1g sample of microcapsules (i. e. $m_{mc}=0.1g$). **The mean value of three determinations.

시차열분석

Etilfrine hydrochloride microcapsule 제조 시 etilfrine hydrochloride와 ethylcellulose의 화학적 변화를 알아보기 위하여, etilfrine hydrochloride와 ethylcellulose 22 cps의 물리적 혼합물(etilfrine hydrochloride : ethylcellulose = 1.5 : 3 중량비) 및 시료 D에 대하여 시차열분석을 시행한 결과는 Fig. 1과 같다.

이에서 볼 때, etilfrine hydrochloride는 96.4°C에서 흡열반응이 나타나고, 물리적 혼합물과 시료 D에서는 공히 96.8°C에서 흡열반응

이 나타나고 있으므로, 이 두 물질사이에는 화학적 반응은 없는 것으로 사료된다.

피막두께

시료 B에 대하여 특정치를 측정된 결과를 Table III에 표시하였다.

Senjkovic등⁹⁾이 연구한 바와 같이 microcapsule의 입자크기가 감소함에 따라 본 실험에서도 etilfrine hydrochloride microcapsule과 피막물질의 밀도가 증가하고 있음이 잘 나타나고 있다.

용출시험

시료 B를 가지고 입자크기에 따라서 용출시

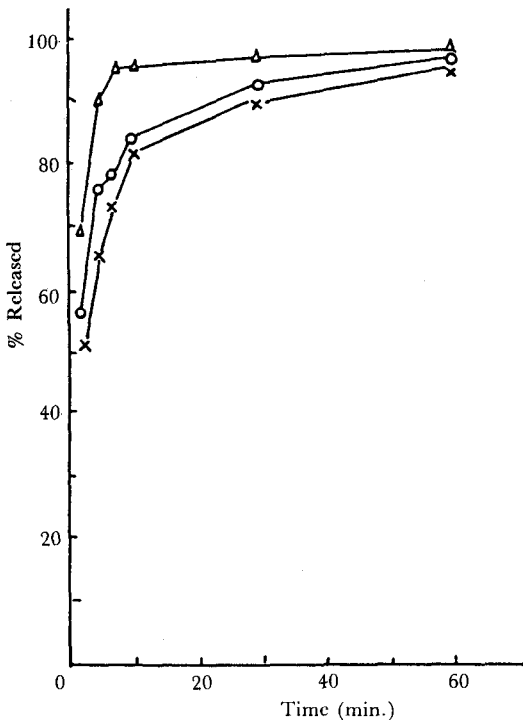


Figure 2—Release (%) of etilfrine hydrochloride from microcapsules of various mean sizes with 3:3 core to wall ratio.

Key: $\Delta-\Delta$, 670.5 μ ; $\circ-\circ$, 1420.5 μ ; $x-x$, 2415 μ .

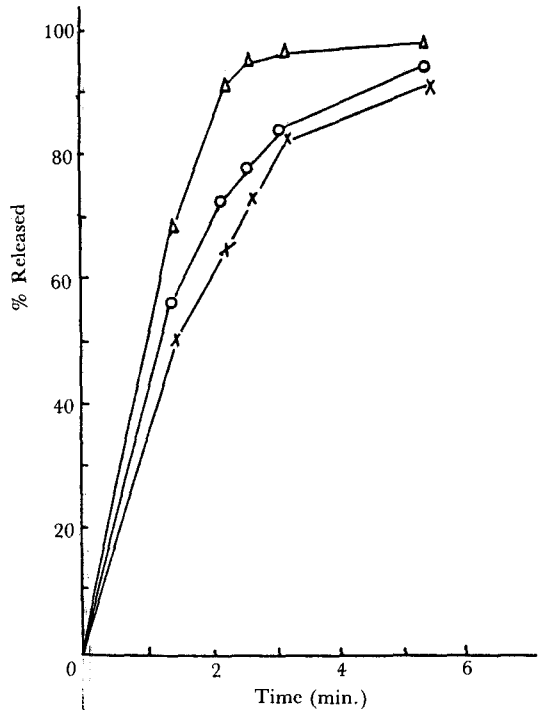


Figure 3—Release (%) of etilfrine hydrochloride as a function of $\sqrt{\text{Time}}$.

Key: $\Delta-\Delta$, 670.5 μ ; $\circ-\circ$, 1420.5 μ ; $x-x$, 2415 μ .

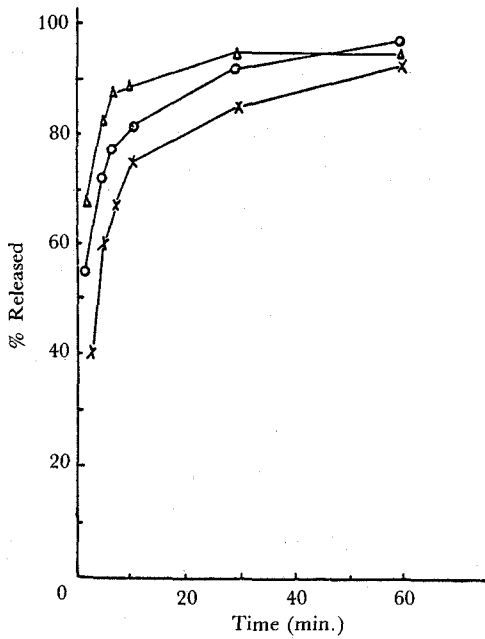


Figure 4—Release (%) of etilefrine hydrochloride from microcapsules prepared at various core to wall ratios. Mean size was 1420.5 μ .
Key: Δ - Δ , core: wall = 6:3; \circ - \circ , core: wall = 3:3; \times - \times , core: wall = 1.5:3.

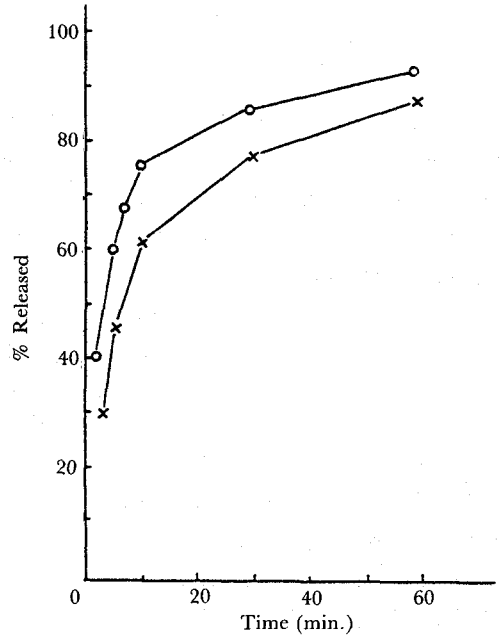


Figure 5—Release (%) of etilefrine hydrochloride from microcapsules prepared with ethylcellulose. Mean size was 1420.5 μ .
Key: Δ - Δ , ethylcellulose 22 cps; \times - \times , ethylcellulose 50 cps.

험을 시행한 결과는 Fig. 2에 도시하였다. 일반적으로 입자가 큰 쪽이 용출속도가 늦었다. 이것은 입자가 큰 쪽이 작은 쪽보다 표면적이 작다는 것을 잘 나타내 주고 있다. 이 결과를 \sqrt{t} 에 대하여 표시한 것이 Fig. 3이다. 2분 이내에서는 직선경향을 보이고 있으나 곧 plateau에 도달하였다.

Fig. 4는 ethylcellulose의 점도가 22cps이고 교반속도 300rpm에서 만든 microcapsule에 대하여 etilefrine hydrochloride:ethylcellulose 중량비에 따른 용출양상을 보여 준다. 중량비가 커질수록 피막물질이 적어 상대적으로 피막두께가 얇고 또한 표면이 거칠어져서 표면적이 증대하여 용출속도가 빨라진다고 생각된다.

Fig. 5는 etilefrine hydrochloride:ethylcellulose=1.5:3인 시료 C 및 D에 있어서 점도가 높은 쪽이 용출속도가 느린 것을 보여준다.

Fig. 6은 시료 D와 E에 대하여 용출시험을 한 결과이며 교반속도를 빨리하여 제조한 것이 용출속도가 지연되었다.

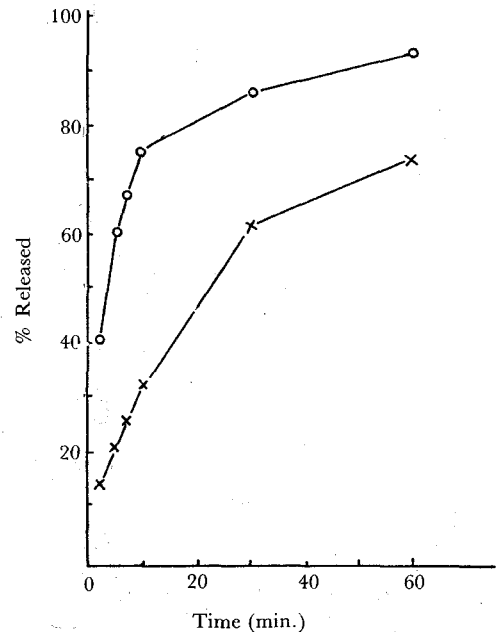


Figure 6—Release (%) of etilefrine hydrochloride from microcapsules prepared at different stirring rates. Mean size was 1420.5 μ .
Key: \circ - \circ , 300 rpm; \times - \times , 900 rpm.

결 론

1. ethylcellulose를 사용하여 조제한 etilefrine hydrochloride의 microcapsule에 대하여 시차열분석을 시행한 결과 microcapsule제조시에 etilefrine hydrochloride와 ethylcellulose 두 물질 사이에 화학적 변화는 없었다.

2. microcapsule로부터 etilefrine hydrochloride의 용출율은 입자가 클수록, ethylcellulose에 대한 etilefrine hydrochloride의 중량비가 작을수록 지연되었으며 사용한 ethylcellulose로는 점도가 큰 것이, 제조시의 교반속도로는 빠른 쪽이 지연되었다.

3. 이상의 결과로 보아 etilefrine hydrochloride를 ethylcellulose로 피복하여 만든 microcapsule은 sustained release 제형으로서의 응용가능성이 있다고 사료된다.

문 헌

1) J.P. 10ed. p. C-382 (1981)
 2) Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, 27ed.,

p. 14 (1977)
 3) E. Gadermann, *Med. Klin.*, **47**, 442 (1952)
 4) H.J. Dengler and J.H. Hengstmann, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **223**, 71 (1976).
 5) W.H. Barr and S. Riegelmann, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 154 (1970)
 6) C.F. Georg, E.W. Blackwell, and D.S. Davies, *J. Pharm. Pharmacol.*, **26**, 265 (1974)
 7) K.L. Rominger and G. Hitzenberger, *Int. J. Clin. Pharmacol.*, **18** (4), 150 (1980)
 8) S. Benita and M. Donbrow, *J. Pharm. Sci.*, **71** (2), 205 (1982)
 9) Mounirs, Mesiha and A.E. Aboutaleb, *Pharmazie*, **37** (7), 493 (1982)
 10) R. Senjkovic, and I. Jalsenjak, *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 279 (1981)
 11) I. Jalsenjak, Constantia F. Nicolaidou, and J.R. Nixon, *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 912 (1976).
 12) H. Oyaalpar and V. Walters, *J. Pharm. Pharmacol.*, **33** (7), 419 (1981)