약제학회지(1988), 제 18권 제 4호
J. Kor. Pharm. Sci., Vol.18, No.4, 175-180

지속 방출형 염산에탐부톨 마이크로캅셀의 제조에 있어서 스테아린산알루미늄의 효과

유 봉 신†
숙명여자대학교 약학대학
(1988년 12월 2일 접수)

Effects of Aluminum Tristearate in the Preparation of Sustained Release Ethambutol Hydrochloride Microcapsules

Bong Shin Yoo†
College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea
(Received December 2, 1988)

The role and effect of aluminum tristearate in microencapsulation were investigated based on the dispersion system of ethambutol hydrochloride in acetone-liquid paraffin. Eudragit RS was used as a wall-forming material. Eudragit RS microcapsules prepared using aluminum tristearate were uniform, free-flowing particles. The phase diagram of ethambutol hydrochloride-Eudragit RS-aluminum tristearate indicated that spherical microcapsules ranging from 250 to 1400 μm in diameter could be prepared only in a very limited region. Instrumental analysis using an energy dispersive-type X-ray microanalyser and a scanning electron microscope showed that aluminum tristearate was localized near the surface of microcapsules. From these results, it was presumed that aluminum tristearate reduced the phase tension between Eudragit microcapsules and liquid paraffin. The dissolution rates of ethambutol hydrochloride from Eudragit RS microcapsules were consideraly lower than those from ethambutol hydrochloride powders and decreased as the amount of aluminum tristearate decreased.

Keywords—microencapsulation, ethambutol hydrochoride, Eudragit RS, phase diagram, sustained release, scanning electron micrograph

최근 의약품 첨가제로 주목되고 있는 아크릴계 고분자 물질인 Eudragit RS를 피막제로 하여 약물의 서방화를 시도한 Benita 등[1,2], Fouli 등[3], El-Sayed 등[4], Donbrow 등[5] 및 Chun 등[6]은 상분리법으로 Eudragit RS를 이용한 마이크로캅셀의 제조시 응집을 방지할 목적으로 polyisobutylene과 같은 상분리 유도제의 영향을 검토하였다. Goto 등[7,8]은 Eudragit RS의 현저한 대전성 및 점착성을 방지할 목적으로 스테아린산 금속염을 첨가제로 사용하여 마이크로캅셀을 제조하여 양호한 결과를 얻었다고 보고한 바 있다. 이 사실은 Eudragit RS의 현저한 대전성을 제어함과 동시에 분리분산제[9,10]로서도 작용한다는 데에 근거를 두고 있는데 분체의 유동성에 관한 활택제의 최적사용 농도에 상통하는 면에서 매우 흥미있는 일이다.

저자는 이러한 점에 착안하여 aluminum tristearate를 첨가제로 사용하여 보다 향상된 지속 방출형 제제의 제조방법을 확립하기 위하여 aluminum tristearate의 영향을 여러가지 제제조건에서 검토하고 약물방출 특성을 검토하였다. 핵물질인 모델 약물로는 결핵치료제로 널리 사용되

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

며 반감기($t_{1/2}$ 3.1±0.4 hr)[15]가 짧은 염산에탐부톨을 사용하였다.

실험방법

시약 및 기기

염산에탐부톨(유한양행, KP), Eudragit RS 100(Röhm Pharma GmbH), aluminum tristearate, 유동파라핀 등을 사용하였으며 기기로는 흡광도측정기(Hitachi M 200-20), 주사형 전자현미경(Philips SEM 505), energy dispersive-type X-ray microanalyser(Edax-9100), 용출시험장치(Eyela DE-1S), sieve shaker(Arthur H. Thomas Co., U.S.A.) 등을 사용하였다.

마이크로캅셀의 제조

Goto 등[12,13]의 방법에 준하여 마이크로캅셀을 제조하였다. Eudragit RS를 아세톤 일정량에 넣고 250 rpm으로 교반하여 완전히 녹인 후 aluminum tristearate와 염산에부탐톨을 가하고 10℃, 250 rpm에서 20분간 계속 교반한 후 미리 10℃로 냉각한 유동파라핀 200 m*l*에 35℃로 올려 이 온도를 유지하면서 200 rpm으로 약 4시간 교반하여 아세톤이 완전히 제거된 후 여과하고 *n*-헥산 50 m*l*씩으로 5회 세척한 후 감압 건조하였다(Scheme 1).

Dissolve Eudragit RS in 30 m*l* of acetone
↓
Add aluminum tristearate
↓
Add ethambutol hydrochloride powder
↓
Stir (10 ℃, 250 rpm, 20 min)
↓
Pour into 200 m*l* of liquid paraffin
↓
Stir (gradually elevated to 35 ℃, 200 rpm, 4hr)
↓
Filter
↓
Wash with 50 m*l* of *n*-hexane (5 times)
↓
Dry(under reduced pressure, 12hr)

Scheme 1—Preparation of Eudragit RS microcapsules antaining ethambutol hydrochloride by solvent evaporation process in liquid paraffin.

Table I—*Formulation for Preparing Eudragit RS Microcapsules Containing Ethambutol Hydrochloride.*

Ethambutol hydrochloride (g)	Eudragit RS (g)	Aluminum tristearate (g)
1.75	5.15	0.10
2.45	4.40	0.15
3.15	3.55	0.30

마이크로캅셀에 대한 상평형도

마이크로캅셀 제조에 사용한 유동파라핀의 용량은 200 m*l*로 고정하고 마이크로캅셀의 수득량과 아세톤의 첨가량과의 관계를 검토하기 위하여 아세톤의 용량을 여러가지로 변경시켜 제조하였다. 염산에탐부톨-Eudragit RS-aluminum tristearate계의 마이크로캅셀에 대한 상평형도로부터 유동파라핀을 200 m*l* 및 아세톤을 30 m*l*로 하였으며, 염산에탐부톨, Eudragit RS 및 aluminum tristearate의 3성분의 중량 비율은 Table I과 같이 하여 제조하였다.

입도분포 시험

대한약전 표준체를 사용하여 sieve shaker에서 5분간 진동 후 각각의 체 위의 잔류량의 무게를 달아 입도분포를 측정하였다.

마이크로캅셀중 염산에탐부톨의 정량

염산에탐부톨 50 mg에 해당하는 마이크로캅셀을 정밀히 유발에서 연화하여 100 m*l* 메스플라스크에 넣고 물을 넣어 잘 진탕하여 용해시킨 후 물로 표선까지 채우고 적절히 희석하여 시료용액으로 하였다. 따로 염산에탐부톨 표준품 일정량을 달아 물로 녹이고 50 μg/m*l*가 되도록 물로 희석하여 표준액으로 하였다.

시료용액, 표준액 및 물(공시험액)을 각각 3 m*l*씩 취하여 미국약전 제21개정 염산에탐부톨정 항의 용출시험의 정량법[16]에 따라 브롬크레솔그린시액 5 m*l*를 넣고 클로로포름 10 m*l*로 추출하여 공시험액을 대조로 하여 파장 415 nm에서 흡광도를 측정하여 표준액 및 검액의 흡광도로부터 정량하였다.

용출시험

일정한 입도분포의 마이크로캅셀을 시료로 하여

염산에탐부톨 50 mg에 해당하는 양을 취하고 물 500 m*l*를 시험액으로 하여 37±0.5℃, 100 rpm에서 회전검체통법으로 시행하였다. 일정시간 간격으로 면전 피펫으로 용출액 3 m*l*씩 취하고 즉시 동량의 시험액으로 보충하고 채취한 액은 상기 정량법에 따라 정량하여 용출량을 산출하였다.

주사형 전자현미경 관찰

여러 조건에서 제조한 마이크로캅셀의 피막형성과 표면구조를 비교 검토하기 위하여 주사형 전자현미경으로 관찰하였다. 시료를 금증착기(Eiko Engineering Ioncoater, IB-3)에 넣고 진공도 0.15 Torr 및 6-7 mA의 조건에서 7분간 입자표면을 순금으로 피복하고 촬영용 시료로 하였다. 다음에 시료를 주사형 전자현미경 본체(Hitach S-510형) 내에 고정시키고 가속 전압 10 kV에서 촬영하였다.

실험결과 및 고찰

마이크로캅셀의 제조

Eudragit RS를 피막제로 하여 염산에탐부톨 마이크로캅셀을 아세톤/유동파라핀계를 이용하여 유중건조법으로 제조하였다. 마이크로캅셀계에 aluminum tristearate를 첨가하지 않을 때는 응집이 일어났으나 약 1-2%를 첨가함으로 구형의 마이크로캅셀이 형성된 것으로 보아 aluminum tristearate는 마이크로캅셀 제조에 큰 영향을 미친다는 것을 알 수 있었다. 즉 aluminum tristearate를 사용하여 제조한 마이크로캅셀 입자의 외형은 Kawata 등[14]의 보고와 같이 균일하며 구형으로 자유유동성이 있었다. 그리고 여러가지 비율로 제조한 마이크로캅셀[20, 30 및 40% (w/w) 염산에탐부톨 함유]중의 염산에탐부톨 함량은 제조성분 비율과 잘 일치하였다. 유전항수가 10-40 사이의 용매는 유동파라핀과 잘 혼합되지 않아 이러한 용매계는 약물의 마이크로캅셀화에 응용될 수 있다는 보고[11]에서와 같이 유전항수 20.7인 아세톤을 본 실험에서 선택하였다.

입도분포

여러가지 조성으로 제조한 마이크로캅셀의 입도분포는 Table II와 같이 aluminum tristearate의 양이 증가할수록 입자의 크기가 감소하였다.

Table II— *Sieve Analysis of Microencapsulated Ethambutol Hydrochloride Using Different Percent of Aluminum Tristearate.*

Size range (μm)	Aluminum tristearate (%)		
	1.43	2.14	4.3
841-2000	11.2	5.3	—
500-841	41.3	36.5	32.7
297-500	36.3	42.9	49.3
210-297	0.2	15.3	18.0

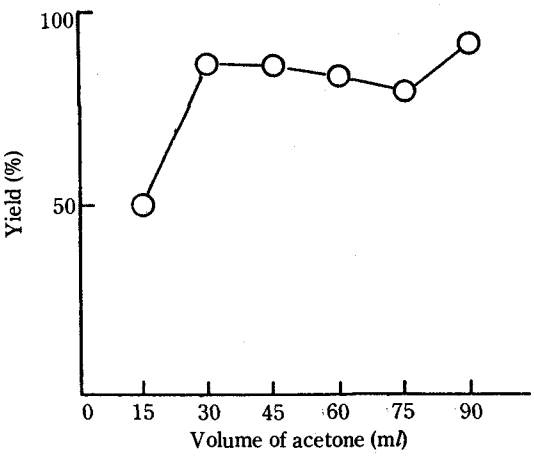

Figure 1— Diagram for the volume of acetone and yield in the preparation of Eudragit RS microcapsules containing 25% ethambutol hydrochloride. The amount of liquid paraffin was held constant at 200 m*l*.

마이크로캅셀화에 대한 상평형

아세톤의 첨가 용량과 염산에탐부톨 마이크로캅셀 수득률과의 관계를 Fig. 1에 나타내었다. 아세톤이 30 m*l* 이상일 때는 약 80%의 수득률을 나타내었고 30 m*l* 이하일 때는 입자가 용기의 기벽과 회전프로펠라에 부착되어 수득률은 감소되었다. 그리고 45 m*l* 이상일 때는 최종 산물을 얻기까지 용매를 완전히 제거시키는 데에 약 6-8 시간이 소요되었다. 따라서 염산에탐부톨-Eudragit RS-aluminum tristearate 마이크로캅셀화에 대한 상평형은 아세톤 30 m*l*와 유동파라핀 200 m*l*를 사용하여 시도하였다.

Fig. 2의 영역 I에서는 입자의 분산이 촉진되어 마이크로캅셀의 입자도가 적어졌으며 영역 II에서

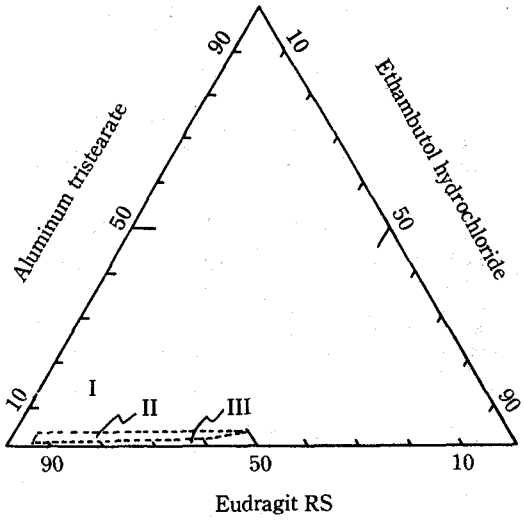

Figure 2—Phase diagram for the microencapsulation of ethambutol hydrochloride-Eudragit RS-aluminum tristearate system. The description of each region (I-III) is as follows: I, dispersion; II, microencapsulation and III, flocculation.

는 250-1400 μm의 균일한 구형 마이크로캡셀이 형성되었다. 그리고 영역 III에서는 분산된 입자의 응집이 일어났다.

표면 관찰

각 조성 비율의 마이크로캡셀의 주사형 전자현미경 사진을 Fig. 3에 나타내었다. 염산에탐부톨과 aluminum tristearate의 첨가량이 적은 마이크로캡셀은 표면이 매끄럽고 두 성분의 함량이 많은 마이크로캡셀은 표면이 거칠게 되었다.

용출

염산에탐부톨 마이크로캡셀의 용출속도는 Fig. 4에 나타낸 바와 같이 Eudragit RS의 함량이 증가하는 순으로, 염산에탐부톨과 aluminum tristearate의 함량이 감소하는 순으로 용출이 지연되었다.

aluminum tristearate가 약물의 용출에 미치는 영향을 검토하기 위하여 Eudragit RS의 중량은 5.15g으로, 염산에탐부톨의 중량은 1.75g으로 일

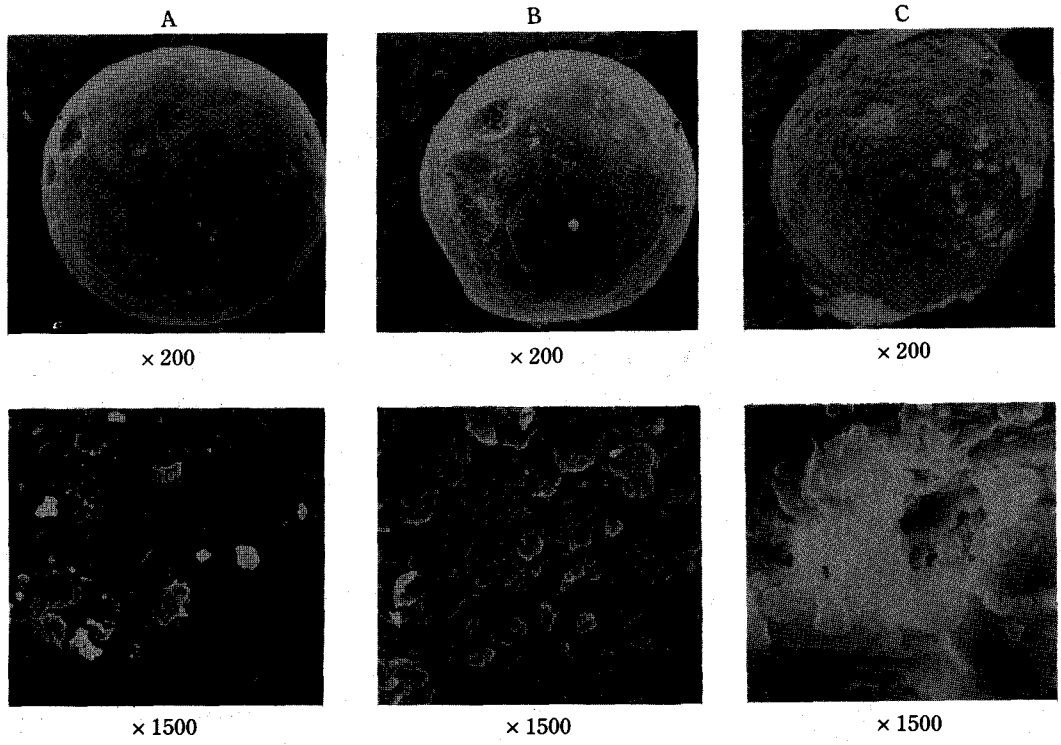

Figure 3—Scanning electron micrographs of Eudragit RS microcapsules containing ethambutol hydrochloride. Contents of ethambutol hydrochloride are as follows: (A), 25 %; (B). 35 % (C), 45 %
Percentages of aluminum tristearate are as follows; A, 1.43%; B, 2.14% and C, 4.30%

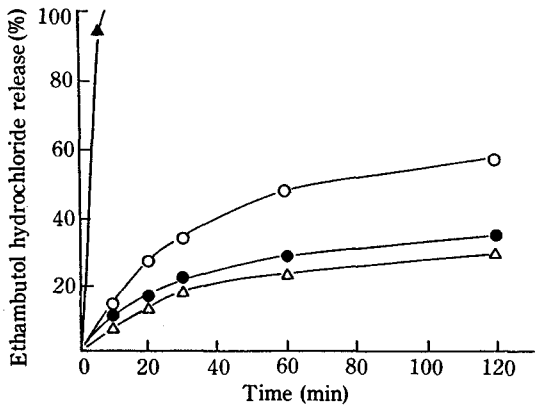

Figure 4—Dissolution curves of ethambutol hydrochloride from Eudragit RS microcapsules and powder at 37 °C and 100 rpm in distilled water.
Percentages of ethambutol hydrochloride are as follows: ▲, powder (100%); ○, 45%: ●, 35%: △, 25%

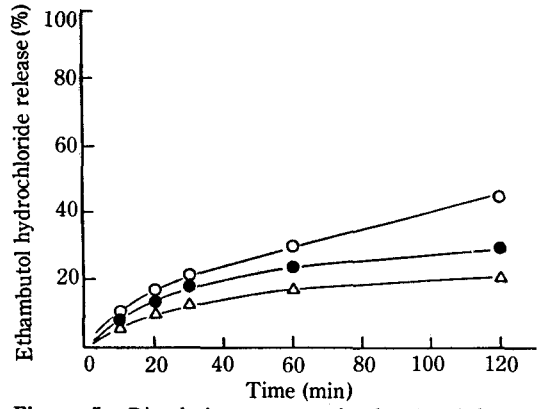

Figure 5—Dissolution curves of ethambutol hydrochloride microcapsules at 37 °C and 100 rpm in distilled water.
Percentages of aluminum tristearate are as follows: ○, 0.72%; ●, 1.42% and △, 2.05%.

정하게 고정하고 aluminum tristearate의 첨가량 0.05, 0.1 및 0.15g으로 증가시켜 제조한 마이크로캡셀에 대한 용출거동을 Fig. 5에 나타내었는데 aluminum tristearate의 양이 증가함에 따라 용출량이 증가하였다.

마이크로캡셀화 과정에서의 Aluminum Tristearate의 역할

일반적으로 aluminum tristearate는 유중수형 유제에서 분산제로서 이용되는데 본 실험에서는 마이크로캡셀 제조시 대전성과 응집성을 방지하기 위하여 사용하였다. 그 결과 소량의 aluminum

×400

Figure 6—Energy dispersive-type X-ray microanalysis of Eudragit RS microcapsules containing 20% ethambutol hydrochloride.

tristearate를 첨가함으로써 만족할만한 구형입자를 얻을 수 있었다. aluminum tristearate로부터 유도된 알루미늄은 에너지 분산형 X-선 미량분석기로 분석 확인하였다.

Fig. 6에서와 같이 알루미늄 입자들은 마이크로캡셀 표면 가까이에 많이 분포하고 있는 것으로 보아 aluminum tristearate는 분산상(Eudragit RS 마이크로캡셀)과 분산매(유동파라핀)의 현탁액 중에서 분산상의 대전성과 응집성을 억제한다고 생각된다.

결 론

이상의 연구 결과로부터 얻은 결론은 다음과 같다.

1) aluminum tristearate를 첨가제로 하여 유중건조법에 의해 제조한 염산에탐부톨-Eudragit RS 마이크로캡셀은 입자가 균일하며 구형으로 자유 유동성이었다.

2) 마이크로캡셀로부터의 용출속도는 aluminum tristearate의 양이 증가함에 따라 증가되었다.

3) 염산에탐부톨-Eudragit RS-aluminum tristearate의 상평형도로부터 매우 제한된 조성 범위내에서만 구형의 균일한 크기의 입자를 얻을 수 있음을 알았다.

4) 에너지 분산형 X-선 미량분석법으로 촬영한

알루미늄의 입자들은 표면 부위에 특히 많이 분포하고 있는 것으로 보아 분산상(Eudragit RS 마이크로캡셀)과 분산매(유동파라핀)의 현탁액 중에서 분산상의 대전성과 응집성을 억제한다고 생각된다.

문 헌

1) S. Benita, A. Hoffman and M. Donbrow, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 391 (1985)
2) S. Benita, A. Hoffman and M. Donbrow, *J. Microencapsulation*, **2**, 207 (1985)
3) A.M. Fouli, A.A. El-Sayed and A.A. Badawi, *Int. J. Pharm.*, **14**, 95 (1983)
4. A.A. El-Sayed, A.A. Badawi, A.M. Fouli, *Pharm. Acta Helv.*, **57**, 61 (1982)
5) M. Donbrow, S. Benita and A. Hoffman, *Appl. Biochem. Biotech*, **10**, 245 (1984)
6) I.K. Chun and D.W. Shin, *Yakhak Hoeji*, **32**(1), 26 (1988)
7) S. Goto, M. Kawata, M. Nakamura and T. Aoyama, *Yakugaku Zasshi*, **105**, 1087 (1985)
8) S. Goto, M. Kawata M. Nakamura and T. Aoyama, *ibid.*, **106**, 60 (1986)
9) K.O.R. Lehmar, *Drugs Made in Ger.*, **12**, 34 (1969)
10) Information Sheets "Eudragit RS and RL" Röhm Pharma GMBH, Weiterstadt (1982)
11) M. Kitajima, A. Kondo, M. Morishita and J. Abe, *U.S. Patents* 3,714,065 (1973)
12) S. Goto, M. Kawata, M. Nakamura, K. Maekwa and T. Aoyama, *J. Microencapsulation*, **3**(4), 293 (1986)
13) S. Goto, M. Kawata, M. Nakamura, K. Maekawa and T. Aoyama, *ibid.*, **3**, 305 (1986)
14) M. Kawata, M. Nakamura, S. Goto and T. Aoyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2618 (1986)
15) Goodman and Gilman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 7th ed., (1985) p. 1205
16) The United States Pharmacopeia, 21st Rev., United States Pharmacopeial Convention, Inc., 1985, pp. 408-409