

Nalidixic Acid 의 Eudragit RL Microencapsulation 에 관한 연구

구영순·최경주
이화여자대학교 약학대학
(Received April 12, 1990)

Microencapsulation of Nalidixic Acid Using Eudragit RL

Young Soon Ku and Kyung Joo Choi
College of Pharmacy, Ewha Woman's University,
Seoul 120-750, Korea

Abstract—Microencapsulation of nalidixic acid using Eudragit RL, a methacrylic acid copolymer was investigated.

Microcapsules were prepared by dispersing the drug solution in liquid paraffin using aluminium tristearate as dispersing agent. The preparation of the microcapsules showed high reproducibility in particle size, shape and the drug content.

The dissolution rates of Nalidixic acid from the these microcapsules considerably decreased as compared with that from Nalidixic acid powder and Nalidixic acid-Eudragit RL solid dispersions. The release of Nalidixic acid increased with increasing percentage of aluminium tristearate added to the microcapsules.

Keywords □ Nalidixic acid, Eudragit RL, Microencapsulation

Eudragit 은 유기용매용과 물에 분산시켜 사용하는 수분산용의 2가지로 크게 분류되며 L, S, E, RL, RS 등의 type 이 있다. 이 중 Eudragit Retard 는 4급 고분자로서 4급 암모늄기를 구조내에 함유한 methacrylic acid 와 acrylic acid ester 의 공중합체로 Eudragit Retard L (high permeability, low retard effect) 와 Eudragit Retard S (poor permeability, strong retard effect) 의 2종류가 있으며 필름자체의 막투과성에 기인하는 약물의 확산에 의해 약물을 방출하는 기전을 가지고 있으며 용해도는 pH 와 무관하며 위장관에서 불활성이다.¹⁻³⁾

Eudragit 을 사용하여 서방화를 시도한 예는 coating 정제²⁾에 관한 것이 있으며 matrix 정제,⁴⁾ 공침물 등^{5,6)}에 관한 보고가 있다.

Microcapsule 에 대한 보고로 Mitsuru 등⁷⁾은

acetone 에 녹인 Eudragit S 를 potassium penicillin V 의 butanol 현탁액과 혼합한 다음 acetone 을 실온에서 증발시켜서 microcapsule 화 하였다.

Lehmann 등⁸⁾은 phenylpropanolamine 등을 Eudragit L, S, E, RL, RS 의 10~20%의 용액으로 fluidized bed coating 법으로 encapsulation 하였고 Elsayed⁹⁾는 riboflavine 의 benzene, isopropylalcohol 용액을 Eudragit RL 용액에 현탁시킨 후 coacervation 법에 의해 조제하였다.

Fouli 등¹⁰⁾은 Eudragit E, L 을 사용하여 salicylic acid 를 non-solvent addition method 로 coacervation 을 이용하여 microcapsule 을 만들었는데 matrix-controlled mechanism 에 따라 방출된다고 보고하였으나 제제로서의 평가는 충분히 수행되지 않았다.

Pongpaibul 등¹⁰⁾은 Eudragit RS와 L의 여러 비율로 indomethacin을 함유하는 microsphere를 조제하여 *in vitro*에서의 약물방출속도에 대한 polymer의 비율, solvent-polymer의 비율, polymer-drug 비율 등의 영향을 조사하였고 약물의 80%가 방출될 때까지 걸보기 0차 반응을 따른다고 보고하였다.

또한 Lehmann 등¹¹⁾은 microcapsule 조제시 첨가제의 영향에 대한 연구에서 fluidized bed coating machine을 사용하여 coating 용액에 talc, magnesium stearate를 분산시키면 조작조건이 적당할 때 microcapsule의 응집을 현저하게 피할 수 있었다.

Donbrow 등¹²⁾은 paracetamol을 chloroform-cyclohexane 혼합액에서 Eudragit RS의 microcapsule을 조제하였다.

Goto 등¹³⁾은 sulfamethizole을 Eudragit RS로 수중건조법으로 구상이며 정립성이 있는 microcapsule을 조제하였다.

Eudragit RS를 이용한 非 Steroid성 소염 진통제의 microcapsule에 대한 연구로 kawata 등¹⁴⁾은 acetone/liquid paraffin system을 사용하여 evaporation method로 Eudragit RS microcapsule을 조제하여 water phase에 의한 조제에서 볼 수 있었던 팽윤과 물리적 강도의 문제점을 해결하였다.

화학요법제로 요로감염증에 사용되고 있는 nalidixic acid는 물에 난용성이므로 therapeutic concentration에 도달시키기 위해 비교적 많은 약용량(성인 1일 1~4g)을 필요로 하고 half-life (plasma half life: 90 min)가 짧기 때문에 1일 2~4회 반복투여해야 하는 단점이 있으므로 조절방출성 제제의 개발은 복용방법의 번잡성으로 인한 noncompliance로 생기는 치료효과의 감소를 방지할 수 있을 것으로 생각된다. 따라서 본 논문에서는 Eudragit RL을 사용하여 nalidixic acid를 함유하는 microcapsule을 만들어 연구한 결과를 보고한다.

實驗 및 方法

1. 試藥

Eudragit RL(Röhm Pharma GmbH, West Germany), Nalidixic acid(KP V), Aluminium tristearate(Junsei Chemical, Japan), Acetone(Duksan Pharmaceutical), Liquid paraffin(Duksan Pharmaceutical)

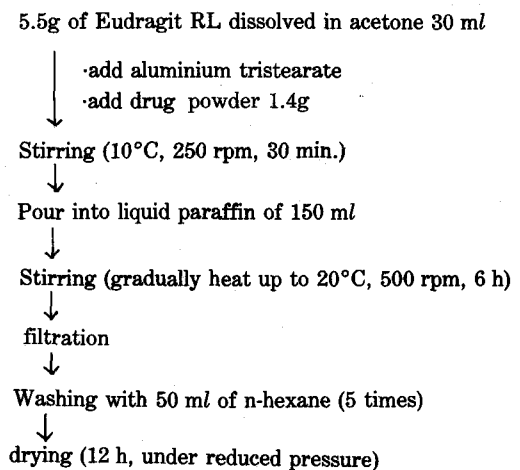
2. 試驗機器

UV Spectrophotometer(Shimadzu UV-240), Dissolution Tester(Fine Scientific Ind., DST-300), pH meter(Beckman, Model 3500), Mechanical Stirrer(Fractional H.P. Motors Ltd.), Testing Sieves(청계상공사 KP V), Microscope(Olympus Model), Scanning Electron Microscope(JEOL, JSM-35CF), X-Ray(Simens, Kristalloflex, 805).

3. Microcapsule의 調製

Kawata 등의 방법을 응용하여 Scheme 1과 같이 조제하였다.

Eudragit RL 5.5g을 30 ml의 acetone에 완전히 용해시켰다. 여기에 aluminium tristearate 1, 3, 5, 7g과 nalidixic acid 1.4g을 각각 가하고 10°C 수욕상에서 30분 동안 250 rpm으로 교반하였다. 위의 현탁액을 미리 10°C로 냉각시킨 liquid paraffin 150 ml에 가한 후 500 rpm에서 6시간 교반하는 동안 수욕의 온도를 점차 올려 20°C로 조절하였다. n-hexane 50 ml로 5회 세척하고 여과하여 분리한 후 12시간 동안 실온에서 감압하여 건조하였다.



Scheme 1. Preparation of Eudragit RL microcapsules

4. Microcapsule 중의 nalidixic acid 의 정량

검량선의 작성—Nalidixic acid 약 20mg 을 정밀히 칭량하여 0.01 N NaOH 용액과 pH 6.8의 봉해시험 제 2액에 각각 용해하여 4, 8, 12, 16, 20 $\mu\text{g}/\text{m}l$ 의 농도로 희석한 후 335 nm, 330 nm에서의 흡광도를 측정하여 다음의 검량선식을 얻었다.

0.01 N NaOH 용액 : $Y=0.0493X-0.0008$

pH 6.8 buffer : $Y=0.0422X-0.0053$

함량측정—Nalidixic acid 10mg 에 해당하는 시료를 칭량하고 0.01 N NaOH 용액 500ml 를 사용하여 용해시킨 후 일정량을 취하여 milipore filter (pore size 0.45 μm) 로 여과하고 335 nm에서의 흡광도를 측정하여 검량선의 작성에서 구한 검량선식에 의하여 함량을 정량하였다.

5. Scanning Electron Microscopy

제조한 microcapsule 의 형태와 표면상태를 조사하기 위하여 aluminium tristearate 1.45, 4.35, 7.25 및 10.15% 를 사용하여 제조한 microcapsule 을 scanning electron microscope 로 관찰하였다.

6. 粒度分布

Microcapsule 조제에 사용한 nalidixic acid powder 와 Eudragit RL microcapsule 을 testing sieve 7 mesh (2830 μm), 10 (2000), 14 (1410), 20 (841), 40 (420), 60 (250), 100 (149), 200 (74) 를 사용하여 일정량의 시료를 상단체에 넣은 후 10분간 수평으로 가끔 가볍게 두드려서 혼든 다음 각 sieve 위의 잔류량을 정밀히 칭량하여 백분율을 구하였다.

7. 용출시험

약전의 paddle 법을 준용하여 회전속도는 150 rpm 으로 하고 용출용매로 500ml 의 pH 6.8 buffer 를 사용하였다. Nalidixic acid 20mg 에 해당하는 시료를 넣고 용매온도를 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 유지하였다.

검액은 nalidixic acid powder 에서는 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150, 180분에, 조제한 microcapsule 에서는 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480분에 3ml 의 검액을 채취하여 milipore filter (pore size : 0.45 μm) 로 여과한 후 330 nm에서의 흡광도를 측정하였다. 검액채취 즉시 동량의 용출용매로 보충하였다.

結果 및 考察

Eudragit RS 를 사용하여 microcapsule 을 조제하는 경우 Eudragit RS 는 구조 중에 친수기를 가지고 있어서 수중에서는 팽윤하는 성질이 있다. 따라서 水中乾燥法으로 sulfamethizole 의 microcapsule 조제시 magnesium stearate 를 첨가하지 않으면 Eudragit RS 의 대전성이나 점착성 때문에 성형성·정립성이 양호한 microcapsule 을 얻기가 어렵다.¹⁵⁾ Microcapsule 의 팽윤을 최소한으로 하여 유리한 조건하에서 제조하기 위해 수화수를 함유하지 않는 aluminium tristearate 를 사용하여 수중건조법 (methylene chloride/water system) 으로 microcapsule 을 조제할 때 첨가한 aluminium tristearate 양이 2% 이상이면 microcapsule 의 응집이 일어났다.¹⁵⁾ acetone/liquid paraffin system, 즉 유중건조법에 의한 microcapsule 조제에 aluminium tristearate 1.45, 4.35, 7.25, 10.15% 를 첨가한 모든 시료에서는 성형성이 확인되었다.

유중건조법에 의한 Eudragit RL microcapsule 생성에 대한 aluminium tristearate 의 영향은 최근 Benita 등이 coacervation 법에 의해 Eudragit Retard microcapsule 조제시 응집을 방지할 목적으로 polyisobutylene 을 첨가하였으나 생성된 microcapsule 이 불규칙한 형상을 나타내어 유용성이 거의 인정되지 않았다.¹²⁾

한편, Goto 등¹⁵⁾은 magnesium stearate, sodium stearate, calcium stearate, aluminium stearate 등의 스테아린산 금속염이 microcapsule 화에 미치는 영향에 관한 연구에서 스테아린산 금속염을 첨가하지 않으면 성형정립성이 현저하게 떨어지는 결과를 얻었으나 소량(0.7~2.0%) 첨가의 경우는 구상이며 정립성있는 microcapsule 을 얻을 수 있었고 스테아린산 금속염의 최적 % 를 넘으면 microcapsule 의 응집을 촉진하였다. 그리고 sodium stearate, magnesium stearate, calcium stearate 에서는 응집현상이 생기는 한계 % 까지 microcapsule 에 포함되는 물의 양은 차차 증가하여 microcapsule 의 체적이 현저히 증가해가는데 비해 aluminium stearate 염에서는 이와 같은

현상은 나타나지 않으며 이 중 지용성이 가장 크고 수화수를 갖지 않는 aluminium tristearate가 microcapsule의 팽윤을 최소로 하고 구상성형성 및 정립성이 가장 월등하다.^{13,15)}

Nalidixic acid의 지속성 제제 개발의 가능성에 관한 연구로 nalidixic acid의 Eudragit RL의 microcapsule에 대한 연구에서 우선 분리분산제로 aluminium tristearate를 선택하였다. Microencapsulation에 대한 농도변화의 영향을 보기 위하여 aluminium tristearate 1.45, 4.35, 7.25, 10.15(w/w)%를 첨가하여 실험한 결과, aluminium tristearate를 첨가하지 않으면 응집이 일어나며, aluminium tristearate의 소량(1.45%) 첨가로 microcapsule이 완전하게 만들어졌고 4.35, 7.25, 10.15%를 첨가한 microcapsule에서도 구상 microcapsule이 형성됨을 확인하였다. Aluminium tristearate는 acetone의 증발에 따라 불용성의 aluminium tristearate와 약물의 양 입자 표면상에 Eudragit RL이 석출하여 양 입자가 피복되는 것으로 생각된다. 즉 aluminium tristearate는 불용상태로 존재하나 acetone/liquid paraffin 계면에 상당량이 모여서 피막 및 계면활성제로서의 역할을 하여 microcapsule의 구상성형성에 기여하는 것으로 사료된다.¹⁵⁾

Table I은 microcapsule 중의 nalidixic acid의 함량을 나타낸 것이다. Eudragit RL microcapsule 조제시 첨가한 aluminium tristearate의 양에 관계없이 모든 microcapsule 중의 nalidixic acid의 함량은 약 19.8%로 일정하였다.

Table I—Nalidixic acid content of eudragit RL microcapsules

Microcapsules (Percentage of Aluminium tristearate treated)	Content of Nalidixic acid, mean \pm S.D. (%)
A (1.45%)	20.0 \pm 0.56
B (4.35%)	19.9 \pm 0.45
C (7.25%)	19.5 \pm 0.64
D (10.15%)	19.8 \pm 0.73

Table II는 조제된 Eudragit RL microcapsule과 nalidixic acid powder의 입도분포이다. Microcapsule의 particle size는 aluminium tristearate의 첨가량이 증가함에 따라 입도분포 histogram의 최다 %는 particle size가 microcapsule A의 2000~1410 μ m가 microcapsule D의 420~250 μ m로 감소하였다. 이것은 aluminium tristearate의 첨가로 microencapsulation system에서의 분산이 촉진되기 때문이라고 사료된다.¹⁴⁾

Fig. 1~4는 Eudragit RL microcapsule의 SEM 사진이다. Aluminium tristearate를 소량 첨가(1.45%)한 microcapsule의 표면이 가장 치밀하였고 첨가한 aluminium tristearate의 양을 증가시키에 따라 거칠어져 가장 많이 첨가(10.15%)한 microcapsule이 가장 거칠었다.

Fig. 5는 pH 6.8 buffer 용액에서 aluminium tristearate 1.45, 4.35, 7.25, 10.15%를 함유하는 Eudragit RL microcapsule로부터의 nalidi-

Table II—Particle size distribution of eudragit RL microcapsules and nalidixic acid powder

Particle size (μ m)	Nalidixic acid powder	Microcapsules (percentage of aluminium tristearate treated)			
		A (1.45%)	B (4.35%)	C (7.25%)	D (10.15%)
2830-2000		12.50 \pm 0.65 ^a	0.76 \pm 0.72	0.37 \pm 0.64	
2000-1410		46.10 \pm 0.92	23.12 \pm 0.62	9.08 \pm 0.82	2.75 \pm 1.14
1410-841	6.77 \pm 0.41	28.75 \pm 0.58	32.27 \pm 0.98	7.03 \pm 1.20	11.34 \pm 0.53
841-420	13.99 \pm 1.23	8.84 \pm 1.01	26.45 \pm 1.05	31.31 \pm 0.79	24.25 \pm 1.45
420-250	9.18 \pm 0.53	2.21 \pm 0.43	8.78 \pm 0.87	16.94 \pm 0.85	35.04 \pm 0.94
250-149	60.81 \pm 1.65	1.18 \pm 0.93	5.93 \pm 1.35	18.19 \pm 1.23	16.23 \pm 0.83
149-0	9.26 \pm 0.52	0.42 \pm 0.63	2.27 \pm 0.58	7.08 \pm 0.85	10.34 \pm 0.92

^a percent of particles \pm S.D.

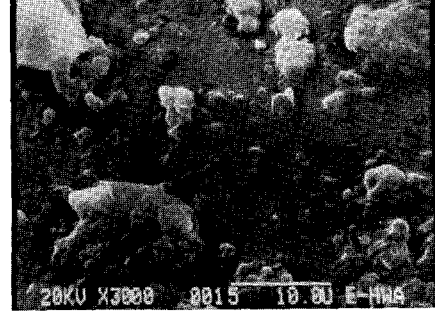
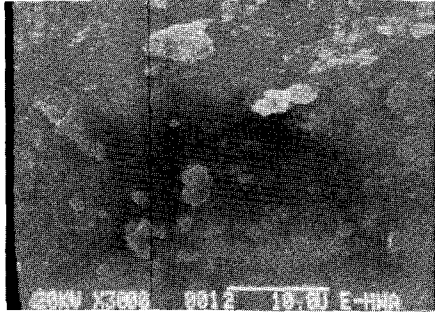
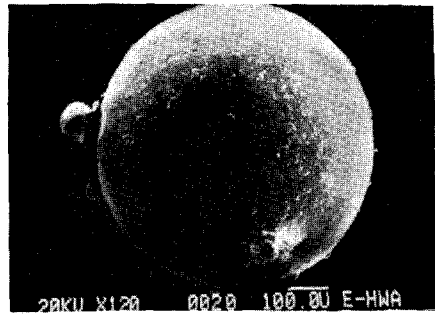
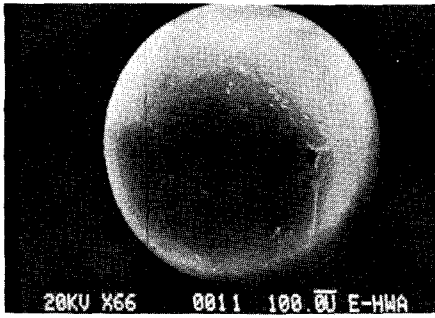


Fig. 1—Scanning electron micrographs of microcapsules containing nalidixic acid treated with 1.45% of aluminium tristearate.

Fig. 3—Scanning electron micrographs of microcapsules containing nalidixic acid treated with 7.25% of aluminium tristearate.

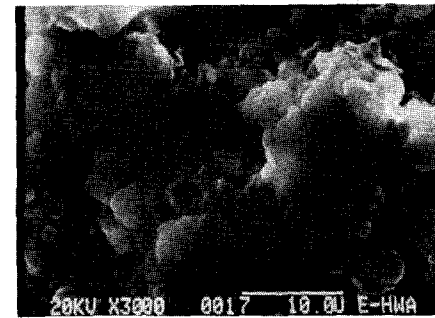
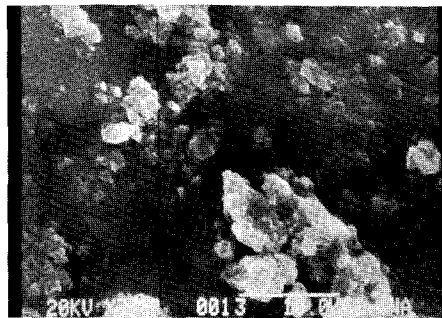
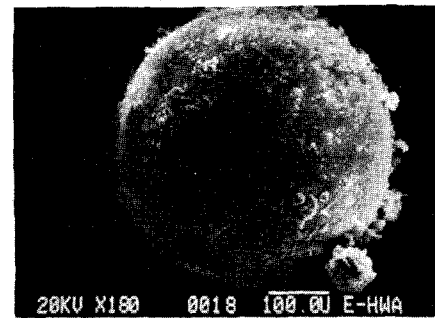
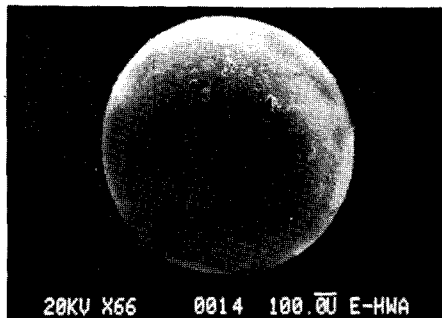


Fig. 2—Scanning electron micrographs of microcapsules containing nalidixic acid treated with 4.35% of aluminium tristearate.

Fig. 4—Scanning electron micrographs of microcapsules containing nalidixic acid treated with 10.15% of aluminium tristearate.

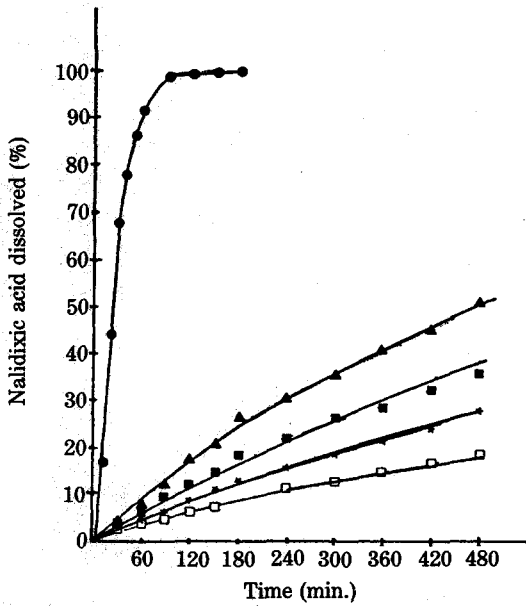


Fig. 5—Dissolution profiles of nalidixic acid from microcapsules and powder in pH 6.8 buffer at 37°C and 150 rpm.
Key: □, Microcapsule A; ★, Microcapsule B; ■, Microcapsule C; ▲, Microcapsule D; ●, powder

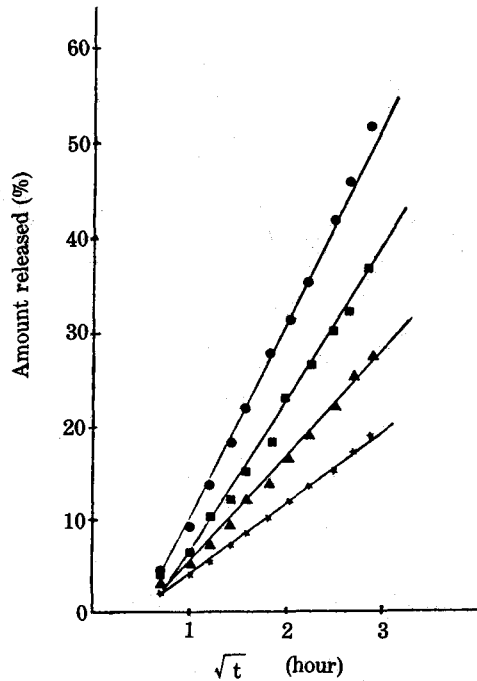


Fig. 6—Release of nalidixic acid from microcapsules produced with different amount of aluminium tristearate treated according to the matrix model.
Key: ●, 1.45%; ■, 4.35%; ▲, 7.25%; ★, 10.15%.

nalidixic acid의 용출특성을 나타낸다.

pH 6.8 buffer 용액에서의 nalidixic acid microcapsule의 용출은 nalidixic acid powder와 비교해 볼 때 상당히 억제되었다. 초기 30분에 있어서 nalidixic acid powder는 69%가 용해된데 비해 1.45, 4.35, 7.25 및 10.15%의 aluminium tristearate를 첨가하여 조제한 microcapsule은 2.4, 2.8, 3.7 및 4.3%만이 용출되었다. 또한 1시간에서는 nalidixic acid powder는 92%가 용해되었으며 1.45, 4.35, 7.25 및 10.15% 함유 microcapsule에서는 3.9, 4.9, 6.0 및 8.5%가 용출되었다. 99.5%의 nalidixic acid powder가 용해되는 3시간에서의 용출량은 1.45, 4.35, 7.25 및 10.15% 첨가한 microcapsule에서는 10.0, 13.0, 18.1 및 26.8%가 용출되었고 8시간에서도 18.8, 28.8, 36.5 및 51.7%로 용출시간이 지연되었다.

그리고 조제한 microcapsule로부터의 nalidixic acid의 용출량을 시간의 square root에 대하여 plot한 결과 직선관계가 성립하였다(Fig. 6). 그러나 이 data는 또한 시간에 대하여 microcapsule

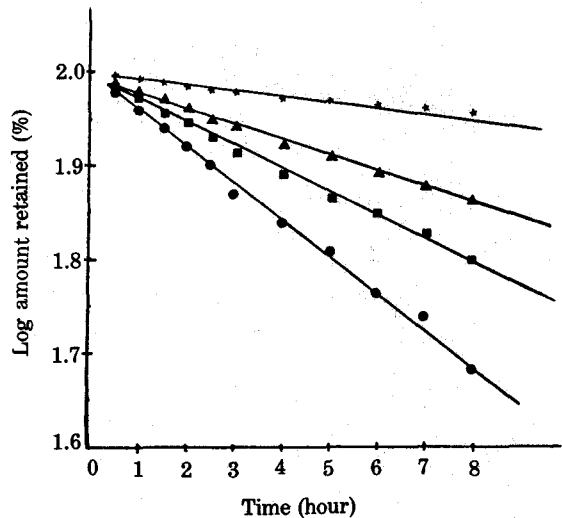


Fig. 7—Release of nalidixic acid from microcapsules produced with different amount of aluminium tristerate treated according to the first order model.
Key: ●, 1.45%; ■, 4.35%; ▲, 7.25%; ★, 10.15%.

에 남아있는 log 양이 직선관계를 나타내는 first order equation도 성립하였다(Fig. 7).¹⁶⁻¹⁸⁾ 그러므로 용출의 mechanism을 명확히 구명하기 위해서는 계속적인 연구접토가 있어야 할 것으로 사료된다.

한편, microcapsule에 첨가한 aluminium tristearate의 양을 증가시키기에 따라 nalidixic acid의 용출량이 증가함을 알 수 있다(Fig. 5). 이는 aluminium tristearate의 첨가량을 증가시키면 microcapsule의 particle size를 감소시켜 총 표면적을 증가시키는 것으로 설명할 수 있다. Nalidixic acid의 Eudragit RL의 microcapsule은 서방형 제제의 가능성이 있으며 microcapsule에 첨가하는 aluminium tristearate의 양을 변화시킴으로써 약물방출속도를 조절할 수 있으리라고 예상된다.

結 論

Acetone/liquid paraffin system을 이용하여 oil phase에서 solvent evaporation process에 의해 nalidixic acid를 함유하는 Eudragit RL microcapsule을 조제할 때

1. 분리분산제로 aluminium tristearate 14, 5, 4, 35, 7, 25 및 0, 15%를 첨가하였을 때 구상성형성과 정립성이 좋은 microcapsule을 조제할 수 있었다.

2. pH 6.8 buffer 용액에서 nalidixic acid powder는 3시간에 용출이 완료되었으나 aluminium tristearate 1, 45, 4, 35, 7, 25 및 10, 15%를 첨가한 Eudragit RL microcapsule은 8시간에서 각각 18, 8, 29, 8, 32, 5 및 54, 5%가 용출되어 용출시간이 지연되었다.

문 헌

1) Eudragit information pamphlets from the manufac-

turing company, Roehm Pharm GmbH, Darmstadt, West Germany.

- 2) K. Lehmann and D. Dreher: *Drugs made in Germany.*, 7, 59 (1969).
- 3) Informations "Eudragit Retard" of the Roehm Pharma. GmbH, Darmstadt.
- 4) F. Cali, G. Cappone, I. Colombo, L. Magarotto and A. Motta: *Int. J. Pharm.*, 21, 317 (1984).
- 5) A. A. El-Sayed: *Pharm. Acta. Helv.*, 57(2), 61 (1982).
- 6) S. A. El-Fattah, N.N. Salib and M. El-Massik: *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 10, 649 (1984).
- 7) F. Mitsuru and S. Tsutomu.: Japan Kokai., 7455820, 30 (1974).
- 8) K. Lehmann, H. Boessler and D. Dreher: *Midl. Macromol. Monogr.*, 5, 111 (1978).
- 9) F. Fouli, A.A. El-Sayed and A.A. Budawi: *Int. J. Pharm.*, 14, 95 (1983).
- 10) Y. Pongpaibul, J.C. Price and C.W. Whitworth: *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 10(10), 1597 (1984).
- 11) K. Lehmann, H. Boessler and D. Dreher: *Acta. Pharm. Scic.*, 13, Suppl. 37 (1976).
- 12) M. Donbrow, S. Benita and Hoffman: *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 10, 245 (1984).
- 13) S. Goto, M. Gawata, M. Nakamura and T. Aoyama: *Yakugaku Zasshi.*, 105(11), 1087 (1985).
- 14) S. Goto, M. Gawata, M. Nakamura and T. Aoyama: *Chem. Pharm. Bull.*, 34(6), 2618 (1986).
- 15) S. Goto, M. Gawata, M. Nakamura and T. Aoyama: *Yakugaku Zasshi.*, 106, 60 (1986).
- 16) J. Schwaryz, A. Simonelli and W. Higuchi: *J. Pharm. Sci.*, 57(2), 274 (1968).
- 17) M. Donbrow and S. Benita, *J. Pharm. Pharmacol.* 34, 547 (1982).
- 18) *ibid.*, 34, 77 (1982).