

브롬화수소산 덱스트로메토르판의 이온교환 알부민 마이크로캡셀의 제조 및 용출특성

안은선 · 구영순 · 김길수[†]

이화여자대학교 약학대학
(1991년 6월 14일 접수)

Preparation and Release Characteristics of Dextromethorphan HBr Ion-exchange Albumin Microcapsule

Eun-Sun Ahn, Young-Soon Ku and Kil-Soo Kim[†]

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea
(Received June 14, 1991)

Dextromethorphan HBr (DMP HBr) ion exchange albumin microcapsules were prepared by the interfacial polymerization method. The incorporation of drugs in empty albumin microcapsules was more increased in case of glutaraldehyde (GA) and formaldehyde (FA) than terephthaloyl chloride (TC) as a cross linking agent. The amount of DMP HBr incorporated into empty albumin microcapsules was augmented with increasing DMP HBr concentration and the amount of empty microcapsules in the incorporation medium. Increasing the salt concentration in the release medium, the release rate and the DMP HBr amount released from microcapsules were increased. The release rates of DMP HBr from microcapsules retarded considerably compared with DMP HBr powder.

Keywords—Dextromethorphan HBr, empty albumin microcapsule, incorporation ion exchange albumin microcapsule, release rate.

브롬화수소산 덱스트로메토르판(이하 DMP HBr)은 비마약성 진해제로서 경구투여시 위장관 흡수가 잘 일어나고 빨리 대사되기 때문에 약물의 투여회수를 줄이면서 혈중농도를 지속시켜 줄 수 있는 지속성 서방성 제제의 개발이 요구되고 있다.¹⁻⁴⁾ 최근 약물의 서방성 용출을 목적으로 마이크로캡셀, 마이크로스피어, 리포솜, 이온교환레진 등이 연구되고 있는데⁵⁻¹⁰⁾ 그 중 이온교환 레진의 종류와 레진의 가교 정도에 따른 약물방출, 여러 종류의 왁스들로 코팅한 레진에서의 약물방출 등이 연구되었다.¹¹⁻¹⁴⁾

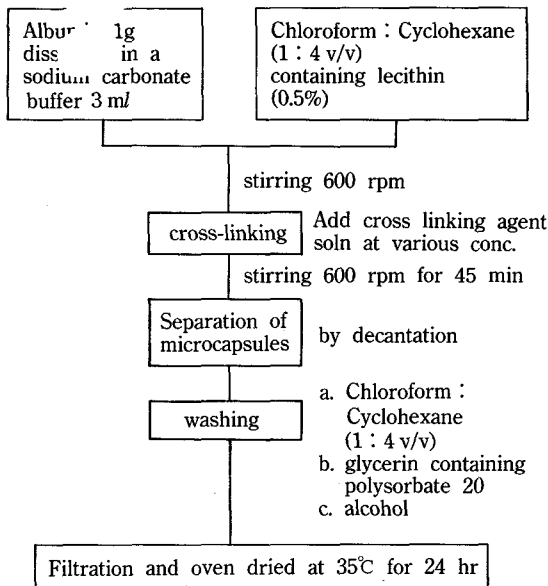
본 연구에서는 계면중합법을 이용하여 공 알부민 마이크로캡셀을 제조하고 공마이크로캡셀 내부의

알부민의 카르복실기와 양이온화된 덱스트로메토르판이 결합하는 것을 이용하여 이온교환 알부민마이크로캡셀을 제조하였다. 마이크로캡셀 제조시 가교제의 종류, 양, 약물봉입시 액중의 약물의 농도 등에 따른 마이크로캡셀의 결합능력을 관찰하였고 또한 용출액의 이온농도, 이온종류 등을 변화시켜 이에 따른 약물방출의 차이와 봉하시험 제 1액과 제 2액에서 용출특성을 검토하였다.

실험 방법

재료 및 기기

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



Scheme I—Preparation of empty albumin microcapsules.

시료로는 브롬화수소산 텍스트로메토르판(보령제약 USP XX)과 우혈청알부민(Sigma Chemical Co.)를 사용하였으며 시약은 시판 특급품을 사용하였다.

기기로는 용출시험기(Fine Scientific Ind. Seoul, DST-300) 주사현미경(JEOL, JSM-35CF) 등을 사용하였다.

공 마이크로캡셀의 제조, 형태 및 표면관찰

계면중합법으로 Scheme I과 같이 제조하였다. 클로로포름 : 사이클로헥산(1 : 4 v/v) 30 ml에 0.075 g의 레시틴을 가하여 현탁시킨 후 600 rpm으로 교반하면서 우혈청알부민 1g을 pH 9.8 탄산나트륨 완충액 3 ml에 용해시킨 용액을 한방울씩 가하고 1분 후에 가교제를 가하여 상온에서 600 rpm으로 45분간 교반하였다. 제조된 마이크로캡셀을 여과하여 클로로포름 : 사이클로헥산(1 : 4 v/v)으로 세척 후 35°C에서 24시간 건조하였다. 제조시 가교제로는 글루타르알데히드, 포름알데히드, 테레프탈로일클로리드를 사용하였고 글루타르알데히드의 양을 알부민 1에 대해 1, 0.5, 0.15, 0.025의 비율로 하였다. 주사전자현미경으로 촬영하여 마이크로캡셀의 성형성과 표면상태를 관찰하였다.

DMP HBr의 봉입

100 µg/ml의 약물수용액 100 ml를 비이커에 넣고 위의 여러 조건하에서 제조한 177-250 µm 크기의

마이크로캡셀 100 mg을 넣어 400 rpm으로 교반하면서 약물을 봉입시켰다. 알부민과 글루타르알데히드의 비를 1 : 0.025로 제조한 마이크로캡셀에서 약물농도를 50, 100, 200, 300 µg/ml로 달리하여 봉입시켰다.

마이크로캡셀 중의 DMP HBr의 정량

약 20 mg을 정밀히 칭량하여 증류수, 5% 염산을 용매로 하여 278 nm¹⁵⁾에서 흡광도를 측정하여 최소자승법에 의해 검량선식을 얻었다. 다음, 마이크로캡셀 70 mg을 정밀히 칭량하여 5% 염산으로 유발에서 분쇄 연화한 후 메스플라스크에 옮겨 정확하게 5% 염산으로 200 ml로 하였다. 상정액 3 ml를 시료용액으로 278 nm에서 흡광도를 측정하여 함량을 측정하였다.

용출특성

먼저 용출액의 이온의 농도 및 종류에 따른 용출거동을 살펴보기 위해 마이크로캡셀 70 mg을 정밀히 칭량하여 200 ml의 증류수, 0.3%, 0.9% 염화나트륨 용액에서 100 rpm으로 교반하면서, 3, 5, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80분에서 2 ml의 검액을 채취하여 3 ml가 되도록 같은 용매로 희석한 후 278 nm에서 흡광도를 측정하였다. 검액채취 즉시 같은 양의 용출액을 보충하였다. 용출액으로 0.025 M 염화마그네슘, 0.05 M 염화나트륨 200 ml로 위와 같은 실험을 하였다.

용출액의 pH에 따른 용출거동 또한 대한약전 봉해시험 제 1액과 제 2액을 사용하여 용출시험법중 회전검체통법을 준용하여 용출시험을 하여 pH에 따른 용출특성을 조사하였다.

결과 및 고찰

공 마이크로캡셀의 제조

공 마이크로캡셀 제조시 가교제의 종류와 양, 교반시간에 따른 마이크로캡셀의 주사전자현미경사진은 Fig. 1, 2 및 3과 같다. 가교제로 테레프탈로일클로리드보다 글루타르알데히드나 포름알데히드를 사용한 마이크로캡셀이 매끄러운 구형을 나타냈고 가교제의 양이 많을수록, 교반시간이 길수록 마이크로캡셀의 성형성이 좋았다. 마이크로캡셀의 내부는 Fig. 4와 같이 스폰지와 같은 다공성의 형태를 이루고 있었다.

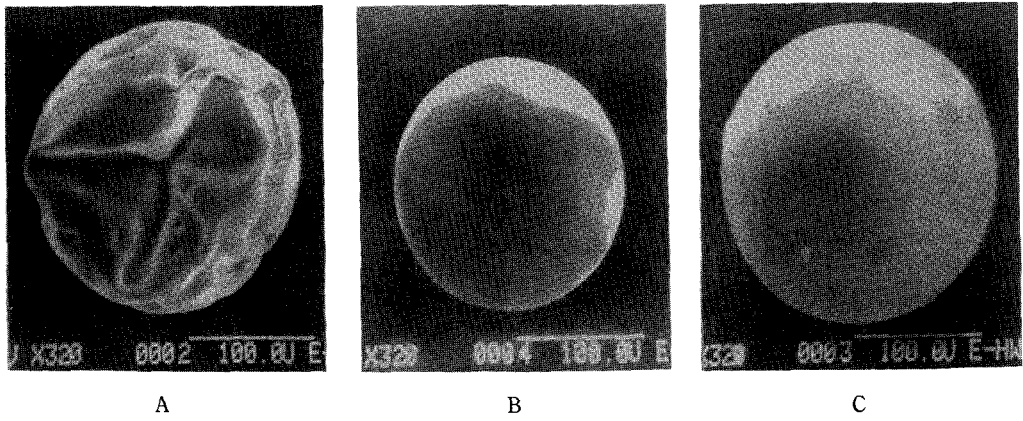
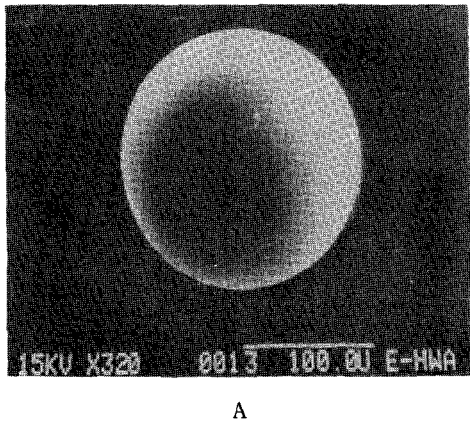
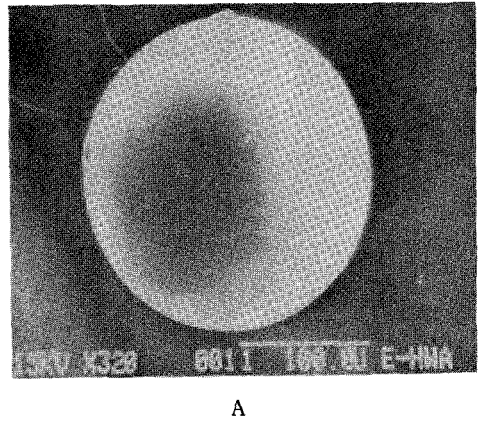


Figure 1—Scanning electron micrographs of empty albumin microcapsules prepared with the albumin : cross-linking agents ratio of 1 : 0.15.

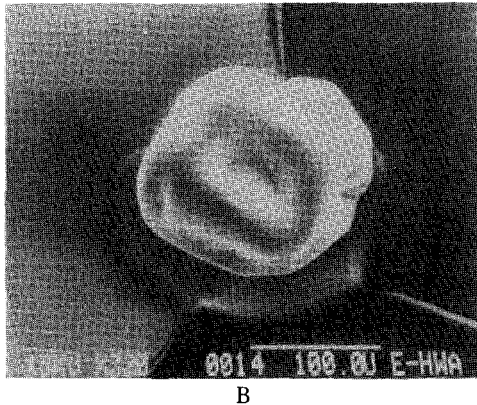
A: terephthaloyl chloride, B: glutaraldehyde, C: formaldehyde



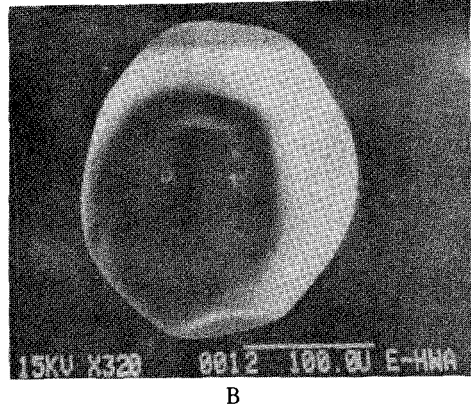
A



A



B



B

Figure 2—Scanning electron micrographs of empty albumin microcapsules prepared with glutaraldehyde.

A: glutaraldehyde : albumin=1 : 1, B: glutaraldehyde : albumin=0.025 : 1

Figure 3—Scanning electron micrographs of empty albumin microcapsules prepared with the albumin : glutaraldehyde ratio of 1 : 0.025 and cross-linking agents ratio of 1 : 0.15.

A: 90 min for cross-linking, B: 30 min for cross-linking

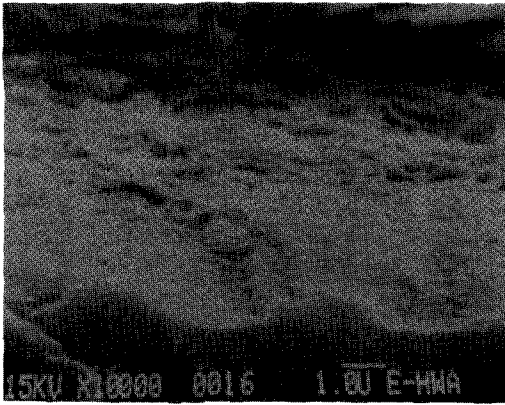


Figure 4—Scanning electron micrographs of internal layers of empty albumin microcapsules prepared with the albumin : glutaraldehyde ratio of 1 : 0.025

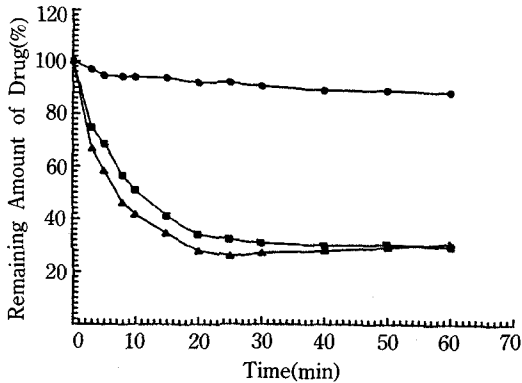


Figure 5—Effect of cross-linking agents on the dextromethorphan-HBr binding efficiency of the albumin microcapsules.
●: terephthaloyl chloride, ■: glutaraldehyde, ▲: formaldehyde

DMP HBr의 봉입

Fig. 5에서와 같이 알부민과 가교제와의 비를 1 : 0.15로 고정시키고 60분에 잔존 약물 양을 측정할 결과 테레프탈로일클로리드에서는 처음의 89.0%, 포르말데히드에서는 31.0%, 글루타르알데히드에서는 29.5%가 남아 공 마이크로캡셀 100 mg에 대해 각각 1.1, 6.9, 7.1 mg이 봉입되어 글루타르알데히드나 포르말데히드는 테레프탈로일클로리드를 사용한 경우보다 약물이 6배 이상 봉입되었다. 이 결과로 이하의 실험은 가교제를 글루타르알데히드로 고정시켰다. Fig. 6에서는 가교제의 농도가 낮을수록 약

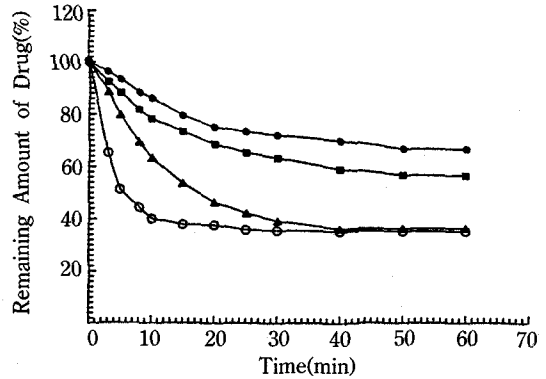


Figure 6—Effect of the concentration of cross-linking agent on the dextromethorphan-HBr binding efficiency of the albumin microcapsules.
●: glutaraldehyde : albumin=1 : 1, ■: glutaraldehyde : albumin=0.5 : 1, ▲: glutaraldehyde : albumin=0.1 : 1, ○: glutaraldehyde : albumin=0.025 : 1

Table I—Effect of Initial Dextromethorphan HBr Concentration on the Number of Drug Molecules Bound to the Microcapsules

Initial DMP HBr Concentration mg/ml × 103	DMP HBr Bound (×/m) × 103 a	Number of DMP HBr Molecules Bound × 10 ⁻¹⁸ b
2.5	17.3	38.2
5.0	36.4	80.5
10.0	62.4	138.0
20.0	79.1	174.9
30.0	93.1	205.8

a: The symbol X is the amount of dextromethorphan-HBr bound by weight, m, of microcapsules (mg/mg)
b: Per mg of microcapsules.

물의 봉입이 잘되는 것을 보여주고 있는데 이는 이미 알려진 것처럼¹⁶⁾ 가교제의 양이 적을 경우 공 마이크로캡셀 제면에 가교제와 반응하지 않고 남아있는 활성기가 결합부위로 작용하고, 마이크로캡셀 막이 다공성의 구조를 갖게되어 약물봉입이 많이 되기 때문이다. 약물봉입시 액중의 약물농도를 달리하였을 때 Table I에서 보는 것처럼 약물농도가 높을수록 봉입되는 약물양이 증가하는 것을 알 수 있었다. 이러한 결과로부터 마이크로캡셀의 약물함량을 조절할 수 있음을 알 수 있었다.¹⁷⁾

용출특성

용출액중 이온농도의 변화에 따른 용출특성은 Fig.

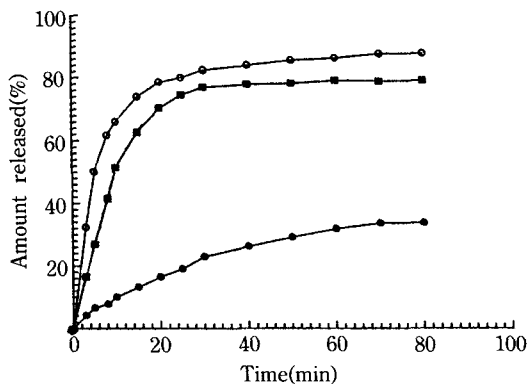


Figure 7—Dextromethorphan release profiles from albumin microcapsules as a function of NaCl concentration.

●: distilled water, ■: 0.3%, ○: 0.9%

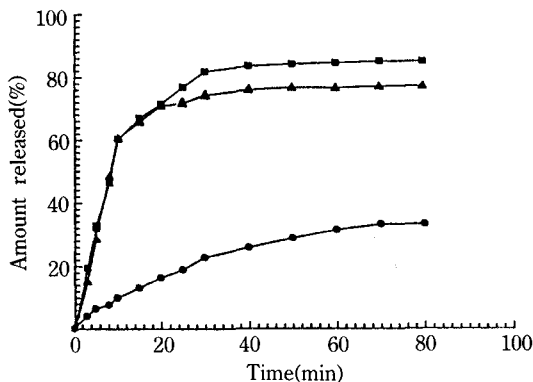


Figure 8—Dextromethorphan release profiles from albumin microcapsules as a function of the kinds of ion.

■: 0.025 M MgCl₂, ▲: 0.05 M NaCl, ●: distilled water

7에서 보는 것처럼 염화나트륨 농도가 높아질수록 약물이 많이 용출됨을 알 수 있었고 이것은 양이온성인 약물이 공 알부민 마이크로캡셀 내부의 카르복실기에 결합되어 있어 용출액 속의 Na⁺ 이온과 약물이 교환반응이 일어나며 따라서 Na⁺의 농도가 높을수록 용출속도도 빠르고 용출량도 큰 것으로 설명되고 있다.^{16,17)} 이온 종류에 따른 용출특성을 보았을 때 0.05 M 염화나트륨에서는 77.4%, 0.025 M 염화마그네슘에서는 84.3%가 용출됨으로써 이는 이가 이온인 Mg²⁺가 일가 이온인 Na⁺보다 카르복실기와 이온결합력이 커서 텍스트로메토르판과의 교환능력이 크음을 보여주고 있다.¹⁶⁾ (Fig. 8) 용출액의

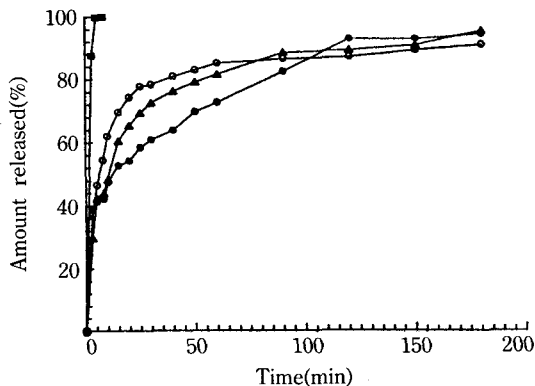


Figure 9—Dissolution profiles of dextromethorphan from albumin microcapsules prepared with different cross-linking agents in pH 1.2 buffer.

■: dextromethorphan-HBr powder, ○: formaldehyde, ▲: glutaraldehyde, ●: terephthaloyl chloride

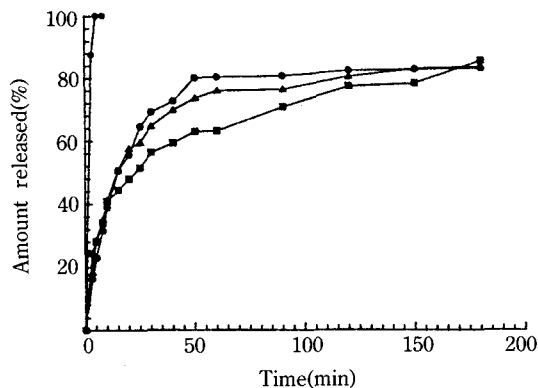


Figure 10—Dissolution profiles of dextromethorphan from albumin microcapsules prepared with different cross-linking agents in pH 6.8 buffer.

●: glutaraldehyde, ▲: formaldehyde, ■: terephthaloyl chloride, ○: dextromethorphan-HBr powder

pH에 따른 용출거동으로 봉해시험 제 1액에서 DMP HBr 분말은 5분 이내에 용출이 거의 완료되었으나 마이크로캡셀의 경우는 용출이 지연되었고(Fig. 9), 봉해시험 제 2액에서도 같은 양상을 보였다(Fig. 10).

결론

계면중합법으로 공 알부민 마이크로캡셀을 제조하고 DMP HBr을 봉입시켜 DMP HBr 알부민 마이크로캡셀을 제조하여 DMP HBr의 봉입에 미치는

인자, 마이크로캡셀의 형태 및 DMP HBr의 용출 특성은 다음과 같다.

1. DMP HBr의 봉입시 가교제로 테레프탈로인 클로리드보다 글루타르알데히드나 포름알데히드를 사용하고 가교제의 양을 적게 사용할 경우 약물의 봉입이 증가되었고 봉입시 액중의 약물농도가 높을수록 약물봉입이 증가되었다.

2. 마이크로캡셀 제조시 교반시간이 짧고 적은 양의 가교제를 사용할수록 또는 테레프탈로일클로리드를 사용할 경우 마이크로 캡셀의 형태는 주름진 구형을 나타내었다.

3. 용출액의 이온농도가 클수록 다가 이온일수록 용출량이 컸고 봉해시험 제 1액과 제 2액에서 DMP HBr 원말에 비해 마이크로캡셀의 용출속도가 지연되었다.

4. 이상의 결과로부터 제조된 이온교환 알부민 마이크로캡셀은 약물함량의 조절이 가능하고 서방성 제제로의 활용이 가능하다고 생각된다.

문 헌

- 1) J.M. Mussacchio, M. Klein and L.J. Santiago, *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **247**(7), 424 (1988).
- 2) C.K. Svensson and J.A. Ware, *Pharmaceutical Research* **5**(7), 437 (1988).
- 3) G. Ramachander, F.D. Williams and J.F. Emele, *J. Pharm. Sci.* **66**(7), 1047.
- 4) I. James, E.F. Reynolds Martindale: The extra

- pharmacopoeia, 28th ed. The pharmaceutical Press. London p.1261 (1982).
- 5) S.M. Safwat and S. Elshanawany, *J. Controlled Release* **9**, 65 (1989).
- 6) S. Benita, D. Babay, A. Hoffman and M. Donbrow, *Pharmaceutical Research* **5**(3), 178 (1988).
- 7) S. Takeoka, H. Ohno, N. Hayashi and E. Tsuchida, *J. Controlled Release*, **9**, 177 (1989).
- 8) W.J. Irwin, K.A. Belaid H.O. Alpar, *J. Chem. Abstr.* **107**, 223180n (1987).
- 9) G.M. Burke, R.W. Mendes and S.S. Jambhekar, *Drug development and Industrial pharmacy* **12**(5), 713 (1986).
- 10) A.G. Hansson, A. Giardino, J.R. Cardinal and W. Curatolo, *J. Pharm. Sci.* **77**(4), 322 (1988).
- 11) D.A. Schlichting, *J. Pharm. Sci.*, **51**(2), 134 (1962).
- 12) Y. Raghunathan, L. Amsel, O. Hinsvark and W. Brvant, *J. Pharm. Sci.* **70**(4), 379 (1981).
- 13) S. Motycka and J.G. Narin, *J. Pharm. Sci.* **67**(4), 500 (1978).
- 14) S. Motycka and J.G. Narin, *J. Pharm. Sci.* **68**(2), 211 (1979).
- 15) 대한약전 제 5개정 237 (1988).
- 16) A. Sawaya, J.P. Benoit and S. Benita, *J. Pharm. Sci.* **76**(6), 475 (1987).
- 17) A. Sawaya, J.P. Benoit, R. Fickat, F. Pusieux and S. Benita, *J. Microcapsulation* **5**(3), 255 (1988).