

## 에리스로마이신 장용성 펠렛의 제제 설계

이승우 · 박은석 · 지상철\*

성균관대학교 약학대학

(Received August 23, 1995)

### Formulation of Erythromycin Enteric-coated Pellets

Seung-Woo Lee, Eun-Seok Park and Sang-Cheol Chi\*

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746, Korea

**Abstract**—Erythromycin was formulated as enteric-coated pellets in order to reduce degradation in stomach and gastrointestinal irritation, and to maximize the absorption in intestine following its oral administration. Core pellets were prepared using fluid-bed granulator with two different methods (powder layering and solvent spraying) and enteric-coated with two different coating polymers (HPMCP and Eudragit E30D). Physical characteristics and dissolution rates of core pellets and enteric-coated pellets were evaluated to optimize the formulation. Powder layering method resulted in shorter initial dissolution time than solvent spraying method, but physicochemical properties of the product were worse than solvent spraying method with respect to hardness, friability and density. The dissolution rate of the drug was increased with the addition of surfactants, showing concentration-dependence. The scanning electron microscopic observation of pellets revealed significant differences on the surface appearances prepared with solvent spraying method. The core pellet made with powder layering method had crystals on the surface, which resulted in poor physical properties of the pellets. The dissolution profiles of erythromycin pellets coated with HPMCP or Eudragit L30D were close to that of commercially available erythromycin enteric-coated product.

**Keywords** □ Erythromycin, Enteric-coated pellet, Fluid-bed granulator, Dissolution.

에리스로마이신은 세균의 단백질 합성을 저해하므로써 대부분의 그람양성균과 일부 그람음성균에 대하여 항균작용을 나타내는 매크로라이드계의 중범위 내지 광범위 항생제이다.<sup>1)</sup> 에리스로마이신은 항생제 중에서 비교적 오래된 약물임에도 불구하고 광범위한 항균 스펙트럼, 페니실린에 알려지기가 있는 환자에게 대응할 수 있고 일부 특수한 질병에 치료작용이 있는 점 때문에 아직도 가장 빈용되고 있는 항생제 중의 하나이며 정제, 캡셀제, 필름코팅제 등의 형태로 투여되어 왔다. 그러나 에리스로마이신은 위산에 의해 쉽게 분해되고 위장관을 직접 자극하여 위장장애가 심하기 때문에 제형을 변경하여 약물을 위산으로부터 보호하고 흡수를 증진시켜

생체이용률을 높이는 동시에 위장 장애를 줄이고자 하는 연구가 많이 행해지고 있다. 가장 오래된 방법이 이 약물을 장용정으로 제제 설계하는 방법이다. 그러나 에리스로마이신의 장용정의 경우에도 정제의 크기로 인해 유문부의 통과 속도가 매우 불규칙하여 약물 혈중 농도에 변동이 심한 단점이 있으며 소장내에 급격한 약물농도의 상승은 강한 장관자극을 일으킬 가능성이 있다고 보고되어 있다.<sup>2)</sup> 최근에 에리스로마이신의 이러한 단점을 해결하고자 한 방법이 multiple unit formulation의 하나인 펠렛이다. 이 방법을 이용하여 에리스로마이신의 흡수를 극대화할 수 있으며 위장관내의 통과 속도에 지장을 주지 않으며 통과속도의 편차를 줄일 수 있을 뿐만 아니라 국소 자극 작용을 줄이고 dose-dumping을 막을 수 있다.

펠렛을 제조하는 방법에는 팬코팅법, 마이크로캡셀화

\* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 0331-290-5734 (팩스) 0331-292-8800

**Table I**— Formulation used for the preparation of erythromycin core pellets

(Unit : mg)

| Ingredients           | Formulation |      |       |       |       |       |
|-----------------------|-------------|------|-------|-------|-------|-------|
|                       | PL*         | SS** | SS-P1 | SS-P2 | SS-S1 | SS-S2 |
| Erythromycin          | 250         | 250  | 250   | 250   | 250   | 250   |
| Polysorbate 80        | -           | -    | 2.5   | 5     | -     | -     |
| Sodium lauryl sulfate | -           | -    | -     | -     | 2.5   | 5     |
| Ethanol               | -           | 750  | 750   | 750   | 750   | 750   |
| Water                 | 750         | 175  | 175   | 175   | 175   | 175   |
| Non-pareil            | 50          | 50   | 50    | 50    | 50    | 50    |

\* PL: Powder layering, \*\* SS: solvent spraying

**Table II**— Operation parameters of the fluid-bed granulator and their setting for powder layering method and solvent spraying method

| Operation parameter          | Setting         |                  |
|------------------------------|-----------------|------------------|
|                              | Powder layering | Solvent spraying |
| Loading amount               | 700 g           | 1,000 g          |
| Powder feeding rate          | 6~8 g/min       | -                |
| Solution spray rate          | 5~7 g/min       | 10~17 g/min      |
| Nozzle diameter              | 0.8 mm          | 0.8 mm           |
| Atomizing spray air-pressure | 2.0 bar         | 2.0 bar          |
| Rotor speed                  | 400 rpm         | 400 rpm          |
| Inlet temperature            | 20~25 °C        | 20~25 °C         |

법, 분무용고법, 기계적 방법 등이 있는데 대량 생산시에는 주로 압출 조립된 원주상의 과립을 marumerizer로 전동조립 방식으로 구형화하는 방법과 high speed centrifugal equipment인 유동층조립기 (fluid-bed granulator)나 원심분리형조립기 (centrifugal granulator)를 사용하는 기계적 방법이 이용된다.<sup>3)</sup> Marumerizer로 전동 구형화할 경우 발열로 인하여 온도에 불안정한 일부 약물은 분해가 일어나며 진구형의 코아 펠렛 제조가 어려운 난점이 있다. 반면 유동층조립기를 사용하는 경우에는 약물의 분해를 일으키지 않고도 외관이 미려하고 균일한 입도의 진구형 펠렛의 제조가 가능하다.<sup>4)</sup>

본 연구에서는 에리스로마이신의 장용성 펠렛을 제조 설계하기 위하여 유동층조립기를 이용하여 코아 펠렛 및 장용성 펠렛을 제조하고 약물의 용출률 및 물성을 측정하여 제조된 제제를 평가하고자 하였다.

### 실험 방법

**재료 및 시약** - 다음의 재료들은 구입한 후 더 이상 정제하지 않고 그대로 사용하였다: 에리스로마이신 (대한약전품), 라우릴황산나트륨 (이하 SLS라 함, 태동화학), 폴리소르베이트 80 (Junsei Chemical Co.,

Japan), 프탈산히드록시프로필 메칠셀룰로오스 (이하 HPMCP라 함, Shin-Etsu, Japan), Eudragit L 30D (Röhm Pharma, Germany), Myvacet (Koyo Chemical Co., Japan), triethyl citrate (Shin-Etsu, Japan). 기타 시약은 특급 시약을 사용하였으며 물은 실험실에서 역삼투수를 증류하고 탈이온화시켜 여과하여 제조하였다.

**에리스로마이신 펠렛의 처방 및 제조** - 실험에 사용된 에리스로마이신 코아 펠렛의 처방은 Table I에 나타나 있는 바와 같으며 seed로서 non-pareil 101 (32~42 mesh, Freund, Japan)을 이용하여 유동층조립기 (Glatt, Model GPCG3)로 구형 펠렛을 제조하였다. 제조방법으로는 non-pareil을 전동시키면서 결합 용매인 물을 분사하는 한편 에리스로마이신을 일정 속도로 송입하여 구형화하는 powder layering 법과 전동하고 있는 non-pareil에 에리스로마이신의 현탁액을 분무하여 구형화하는 solvent spraying 법의 두가지를 사용하였다. 제조시 분말 약품의 투입속도나 원료약품의 용액이나 현탁액의 분사속도, 송입공기의 온도와 송풍량, 분사 노즐의 구경, 분사 압력, 로타(rotor)의 회전속도에 따라 펠렛의 표면상태, 제조시간, 크기 및 물성에 영향을 미치기 때문에<sup>5)</sup> 이들 파라메타들은 예비 실험을 통하여 고정시켰으며 non-pareil의 초기 투입량과 분

**Table III**—Composition of coating dispersion for the enteric-coating with HPMCP or Eudragit L30D

| Ingredients        | Enteric-Coating Polymer |               |
|--------------------|-------------------------|---------------|
|                    | HPMCP                   | Eudragit L30D |
| HPMCP              | 8.3%                    |               |
| Eudragit L30D*     |                         | 52.1%         |
| Myvacet            | 0.8%                    |               |
| Triethyl citrate   |                         | 1.6%          |
| Talc               |                         | 7.8%          |
| Methylene chloride | 41.7%                   |               |
| Ethanol            | 41.7%                   |               |
| Water              | 7.5%                    | 38.5%         |
| Total              | 100%                    | 100%          |

\* 200 g as dried (30% suspension)

말 송입속도나 분사속도는 변화를 주었다. 각각의 제조 조건은 Table II와 같다.

이와 같이 제조한 에리스로마이신 코아 펠렛중에서 가장 용출률이 우수한 처방을 선택하여 코아 펠렛을 제조한 다음 장용성 코팅을 하였다. 장용성 코팅은 유기용매로 코팅하는 방법과 수계 코팅하는 방법으로 나누어 코팅하였으며 코팅액의 조성은 Table III에 나타내었다.

**펠렛의 물성 측정** - 제조된 펠렛은 정전기를 띠게 되기 때문에 통상의 Roche 마손도 측정기로 측정하면 펠렛이 아크릴판에 부착되어 측정이 불가능하여 펠렛을 유동시킬 수 있는 마손도 측정기를 설계 제작하였다. 즉, 직경 5 cm, 길이 50 cm의 원주형 유리관에 펠렛 10 g을 넣고 유리관 하부에 0.7 cm 직경의 실리콘 튜브관과 압축 공기의 압력 조절용 제어장치를 이용하여 1 kg/cm<sup>2</sup> 압력의 공기를 5분간 불어넣었다.

또한 코아 펠렛의 경도가 100 g/cm<sup>2</sup> 전후이기 때문에 최소 단위눈금이 0.1 kg/cm<sup>2</sup>인 일반 경도 측정기로는 측정이 불가능하여 본 시험에 알맞게 경도기를 자체 제작하여 사용하였다. 경도 측정장치의 구조는 1 ml의 유리 주사기를 약물 주입구로부터 몸체 외부를 위쪽으로 1 cm 위치를 자른 후에 피스톤을 끼우고 주사기 외벽과 측정기 벽면을 진동이 없도록 고정한 후 전자저울 위에 올려놓았다. 경도를 측정하고자 하는 펠렛을 주사기 피스톤 위의 중심에 놓고 다시 펠렛 위에 측정기 벽면에 고정된 집수통을 장착한 레버를 펠렛에 올려놓은 다음, 정제수를 peristaltic pump로 분당 약 5 ml를 집수통 위로 점적하면서 코아 펠렛이 부서지는 시점에서 정제수의 양으로부터 경도로 산출하였다.

제조된 코아 펠렛의 bulk 밀도 측정에는 automatic tapper (Tsutsui, Model TPM-3)를 사용하였으며 펠렛의 표면상태는 주사전자현미경 (Jeol, Model JSM-35CF)을 사용하여 48배율과 6000배율로 관찰하였다. 경도, 마손도, 밀도는 각각 3회씩 측정하여 그 평균값을 구하였다.

### 에리스로마이신 코아 펠렛과 장용성 펠렛의 용출시험

- 코아 펠렛과 장용성 펠렛으로부터의 에리스로마이신의 용출은 USP XXII (basket법)의 방법으로 측정하였다. 용출 시험기 (Pharmatest, Model PTWS II)를 사용하여 6개의 시료에 대하여 각각의 용출 양상을 측정하였다.

용출액으로는 0.06 N 염산 완충액 (pH 1.2±0.05)을 인공위액으로, 0.05 M 인산염 완충액 (pH 6.8±0.05)을 인공장액으로 각각 900 ml를 사용하였고 용출액의 온도는 37±0.5°C를 유지하였다. 용출액은 사용전에 80°C로 5분간 가열하여 기포를 미리 제거한 후 사용하였다. Basket에 에리스로마이신 250 mg 해당량의 펠렛을 칭량하여 하나씩 인공위액에 넣고 50 rpm으로 1시간 교반한 후 인공장액으로 옮겨 용출을 시작하여 5, 10, 20, 30, 40, 50분째에 2.0 ml의 용출액을 채취한 후 즉시 미리 용출액과 같은 조건으로 새로 제조한 동량의 용출액을 보충하여 일정량을 유지하도록 하였다. 시료는 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과하고 pH 1.2 완충액 6 ml와 bromocresol purple 시액 8 ml를 넣은 후 클로로포름 40 ml로 추출한 액을 UV 흡광도측정기 (Shimadzu, Model UV-2100)를 이용하여 파장 410 nm에서 정량하였다.

용출곡선으로부터 80%의 약물이 용출된 시간 (t<sub>80%</sub>)을 구하였으며 Student의 t-test를 이용하여 에리스로마이신의 용출시간을 비교하여 시험제제간에 t<sub>80%</sub>의 차이가 있는지를 비교하였다.

### 결과 및 고찰

**에리스로마이신 코아 펠렛의 설계** - 에리스로마이신 코아 펠렛을 제조하기 위해서 Table I에 나타난 바와 같이 약물, 계면활성제로 폴리스르베이트 80 또는 SLS를, 용매로 물과 무수 에탄올의 혼합물을 사용하였다. 1회 복용량이 비교적 다량인 250 mg의 에리스로마이신을 함유하는 펠렛을 제조하기 위하여 non-pareil의 크기를 결정하기 위한 예비실험 결과 24~32 me-

sh의 non-pareil을 사용했을 때의 코아 펠렛의 밀도가 0.58 g/ml로 나타나 장용성 코팅을 하는 경우에는 0호 캡셀에 250 mg의 충전이 불가능하여 이보다 적은 32~42 mesh의 non-pareil을 사용하였다.

에리스로마이신이 물에 난용성인 약물이기 때문에<sup>1)</sup> 펠렛으로 제조시에 표면의 습윤이 어려워 용출속도가 떨어지므로, 습윤력을 증가시키고 공극을 형성하여 펠렛의 입자간 결합력을 감소시켜 용출속도를 높이기 위하여 습윤제로 흔하게 이용되는 계면활성제로 음이온성인 SLS, 비이온성인 폴리소르베이트 80을 사용하였다.<sup>6-8)</sup> 이들 계면활성제는 에리스로마이신에 대하여 1%와 2%의 농도로 사용하였다. 분사액으로 에탄올용액을 사용해야 하는 경우 따로 계면활성제를 물에 용해시킨 후 에탄올과 혼합하였다.

Powder layering 법에서 물의 분사속도와 에리스로마이신 분말의 공급속도에 따라 에리스로마이신이 non-pareil에 layering되지 않고 유동층내에서 과공급상태가 되거나 용매인 물의 건조시간이 solvent spraying 법과 같은 유기용매 사용시보다 길어지게 되어 과습윤 상태가 생기게 되므로 layering되던 입자들이 서로 엉켜 붙거나 기벽에 분사액과 함께 부착되는 등의 문제점 때문에 non-pareil의 loading량은 powder layering 법을 이용한 경우 solvent spraying 법보다 30% 적게 사용하였다.

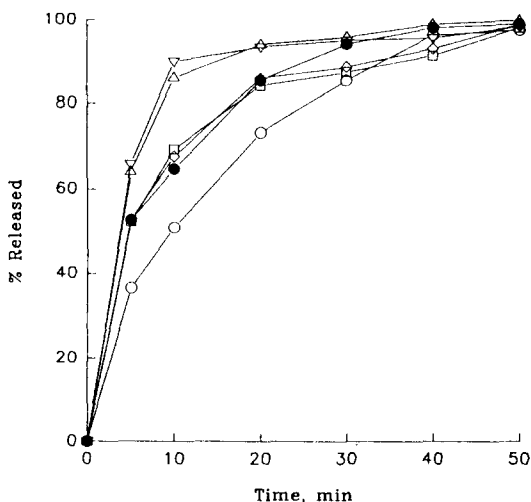


Fig. 1—Effect of preparation method and surfactant on the release of erythromycin from core pellets. Key: ●: PL, ○: SS, △: SS-P1, ▽: SS-P2, □: SS-S, ◇: SS-S2.

**제조방법이 에리스로마이신의 용출에 미치는 영향** - 에리스로마이신은 위산에 불안정하므로 위액에 의해 불활성화되지 않고 알칼리성인 장액에 도달하여 신속한 흡수와 약효가 발생되도록 하기 위해서는 장용성 코팅이 필요하며 같은 처방의 펠렛이라도 서로 다른 용출양상과 물성의 변화가 생겨서 품질에 차이가 나게 된다.

Powder layering 법과 solvent spraying 법으로 각각 제조된 코아 펠렛을 가지고 용출 실험한 결과는 Fig. 1에 나타난 바와 같다. Solvent spraying 법으로 제조한 코아 펠렛에서는 powder layering 법으로 제조한 코아 펠렛보다 약물의 방출이 낮게 나왔다. USP XXII의 에리스로마이신 서방정의 용출기준은 완충액에서 45분 동안 50 rpm으로 용출시 80% 이상 용출되어야 한다. 이 기준에 도달한 시간이 powder layering 법에서는 17.4분이었으며 solvent spraying 법으로는 25.6분으로 매우 빠른 용출양상을 나타내었다.

Powder layering 법으로 제조한 코아 펠렛의 초기 용출률의 증가는 분사된 물이 non-pareil을 습윤시키면서 공급되는 에리스로마이신 입자가 layering 될 때에 치밀하게 표면을 형성하는 것을 일부 저해하여 solvent spraying 법으로 제조한 코아 펠렛보다 layering 층이 다공성이어서 표면구조가 초기 용출액의 침투를 용이하게 하기 때문에 solvent spraying 법에 의해 제조한 코아 펠렛의 초기 약물 방출 속도보다 더 빠른 약물 용출을 나타낸 것으로 사료된다. 용출시험 30분 이후의 약물 방출은 거의 유사한 것으로 나타났다.

**계면활성제가 에리스로마이신의 용출에 미치는 영향** - 펠렛으로부터 약물의 용출속도는 약물 및 펠렛의 용해성, 표면적, 입자모양과 표면상태에 따라 변하게 된다. 에리스로마이신은 소수성 약물이므로 제제중에 습윤제를 첨가하면 약물 방출 속도가 증가될 것이며 이 목적으로 계면활성제를 사용하였다. 펠렛은 성형과정 초기에 liquid bridge를 형성하여 입자가 만들어지므로 대부분의 경우에 수분이 입자를 효과적으로 습윤시키지만 소수성 약물의 경우에는 계면활성제의 첨가로 수분과 약물입자 사이의 표면장력을 감소시킴으로써 습윤성을 향상시킬 수 있다. 이러한 표면장력의 감소는 초기에 형성된 layering 층에 영향을 주어 layering 층 입자간의 결합력을 저하시키는 경우가 있다. 이것은 계면활성제가 liquid bridge를 약화시켜 극단적인 경우에는 과다한 미세 분말이 제조중에 생기게 된다. 본 연구에서는 이러한 목적으로 비이온성 계면활성제인 폴리

**Table IV**—Hardness, friability and density of core pellets made with different methods and formulations

| Formulation | Hardness (g/cm <sup>2</sup> ) | Friability (%) | Density (g/ml) |
|-------------|-------------------------------|----------------|----------------|
| PL          | 119.7                         | 1.17           | 0.546          |
| SS          | 231.9                         | 1.85           | 0.680          |
| SS-P1       | 79.9                          | 2.75           | 0.694          |
| SS-P2       | 72.9                          | 4.21           | 0.701          |
| SS-S1       | 97.3                          | 2.40           | 0.678          |
| SS-S2       | 87.7                          | 5.58           | 0.658          |

소르베이트 80과 음이온성 계면활성제인 SLS를 농도를 변화시켜 가면서 첨가하여 그 영향을 검토하였다. 이들 계면활성제를 첨가하여 제조한 에리스로마이신 코아 펠렛의 용출에 대한 이들의 영향은 Fig. 1에 나타난 바와 같다.

계면활성제를 첨가하지 않은 처방 (Formula SS)에서  $t_{80\%}$ 은 25.6분으로 나타난 데 비하여 폴리소르베이트 80을 1%, 2% 농도로 첨가하면 각각 8.6분과 7.9분, SLS를 1%, 2% 농도로 첨가하면 각각 17.2분, 16.7분으로 나타나 계면활성제 첨가로 인해 유의성 있는 용출률의 증가를 보였다. 이와 같은 용출률의 증가는 코아 펠렛안에서 계면활성제가 용해하여 공극을 형성하고 용출액의 침투를 용이하게 하고 코아 펠렛의 입자간 결합력의 감소와 코아 펠렛 표면의 습윤력 증가에 따라 에리스로마이신의 용해성을 증가시켜 약물 방출이 증가한 것으로 사료된다. 실험에 사용된 두가지 계면활성제 중에서는 폴리소르베이트 80의  $t_{80\%}$ 가 SLS보다 유의성 있게 짧았는데 이는 용출 초기의 높은 용출률에 기인하였다. 그러나 폴리소르베이트 80과 SLS 모두 사용농도에 따른 용출률의 변화에는 유의성 있는 차이가 없었다.

**제조방법 및 계면활성제가 에리스로마이신 펠렛의 물성에 미치는 영향** - 제조방법과 계면활성제의 종류 및 양을 변화시켜 가면서 코아 펠렛의 경도, 마손도, 밀도를 측정된 결과는 Table IV와 같다. Solvent spraying 법으로 제조한 코아 펠렛의 경도는 powder layering 법으로 제조한 펠렛의 경도보다 2배 정도 높았는데 이는 non-pareil에 용매인 물을 분사하면서 소수성인 에리스로마이신을 소량씩 첨가하는 경우에 layering에 소요되는 시간이 길어지고 미세분말이 생성되는 것으로 보아 물과 에리스로마이신 사이의 소수성 때문에 생기는 layering 층의 불균일로 생긴 것으로 보여진다. 계면활성제는 펠렛의 표면습윤과 입자간의 결합

력 감소로 용해성은 증가시키나 입자간의 결합력 감소로 계면활성제를 첨가하지 않은 경우보다 계면활성제 1%를 첨가하였을 때 폴리소르베이트 80이나 SLS를 사용한 경우에는 각각 2.9배, 2.4배 경도가 낮아졌으며 2% 폴리소르베이트 80이나 SLS를 사용한 경우에도 3.2배, 2.6배로 경도는 감소하였다.

경도와 마손도는 상호밀접한 관계가 있는데 일반적으로 경도가 증가하면 마손도는 감소하는 것으로 알려져 있다. 에리스로마이신 코아 펠렛의 마손도를 측정할 결과 경도가 2.4~3.2배 증가할 때 마손도는 1.3~3.0배 감소하였으며, 폴리소르베이트 80과 SLS의 농도가 2배 증가하면 마손도는 각각 1.5배와 2.3배 증가함을 알 수 있었으며 2%의 폴리소르베이트 80을 사용한 코아 펠렛의 마손도는 2%의 SLS를 사용한 경우보다 25% 감소한 결과를 나타내었다.

유동층조립기를 사용하여 펠렛을 제조하는데 있어 문제점 중의 하나로 압출조립 후 성형시킨 펠렛보다 불안정한 밀도를 보이는 경우가 있으나 펠렛 형성과정에서 최적의 입자운동으로 원하는 밀도를 얻을 수 있다.<sup>5)</sup>

Non-pareil의 크기가 증가할수록 펠렛의 크기가 증가하며 작은 크기의 non-pareil을 사용할수록 높은 밀도의 펠렛을 얻을 수 있다. 밀도는 캡셀에 충전하는 경우에 충전성을 결정하는 중요한 인자가 된다.<sup>5)</sup> Powder layering 법으로 제조한 코아 펠렛의 밀도는 0.55 g/ml로 다른 처방에 비하여 현저히 낮았으며 경도 결과와 비교할 때 powder layering 법과 solvent spraying 법의 밀도는 각각 0.55 g/ml와 0.68 g/ml로 경도는 각각 120 g/cm<sup>2</sup>와 232 g/cm<sup>2</sup>로 비례함을 나타내었지만 계면활성제를 사용한 코아 펠렛의 경도는 73~97 g/cm<sup>2</sup>로 낮았고 밀도는 0.66 0.70 g/ml로 높았는데 이는 소수성인 에리스로마이신이 계면활성제의 영향으로 치밀하게 layering된 결과라 하겠다.

유동층조립기를 사용하여 제조한 코아 펠렛의 표면상태를 주사전자현미경하에서 48배율과 6000배율로 관찰한 사진을 Fig. 2에 표시하였다. 48배율에서는 전체 펠렛의 모양은 진구형이었으며 6,000배율에서는 powder layering 법보다는 solvent spraying 법으로 제조한 펠렛의 표면이 치밀하였으며 폴리소르베이트 80과 SLS를 비교하면 폴리소르베이트 80을 사용한 코아 펠렛의 layering 층이 더 양호하였다. 계면활성제의 농도가 높을수록 layering중에 분말이 많이 생겨 표면에 부착된 것을 확인할 수 있었으며 이것이 물성 저하의 원인

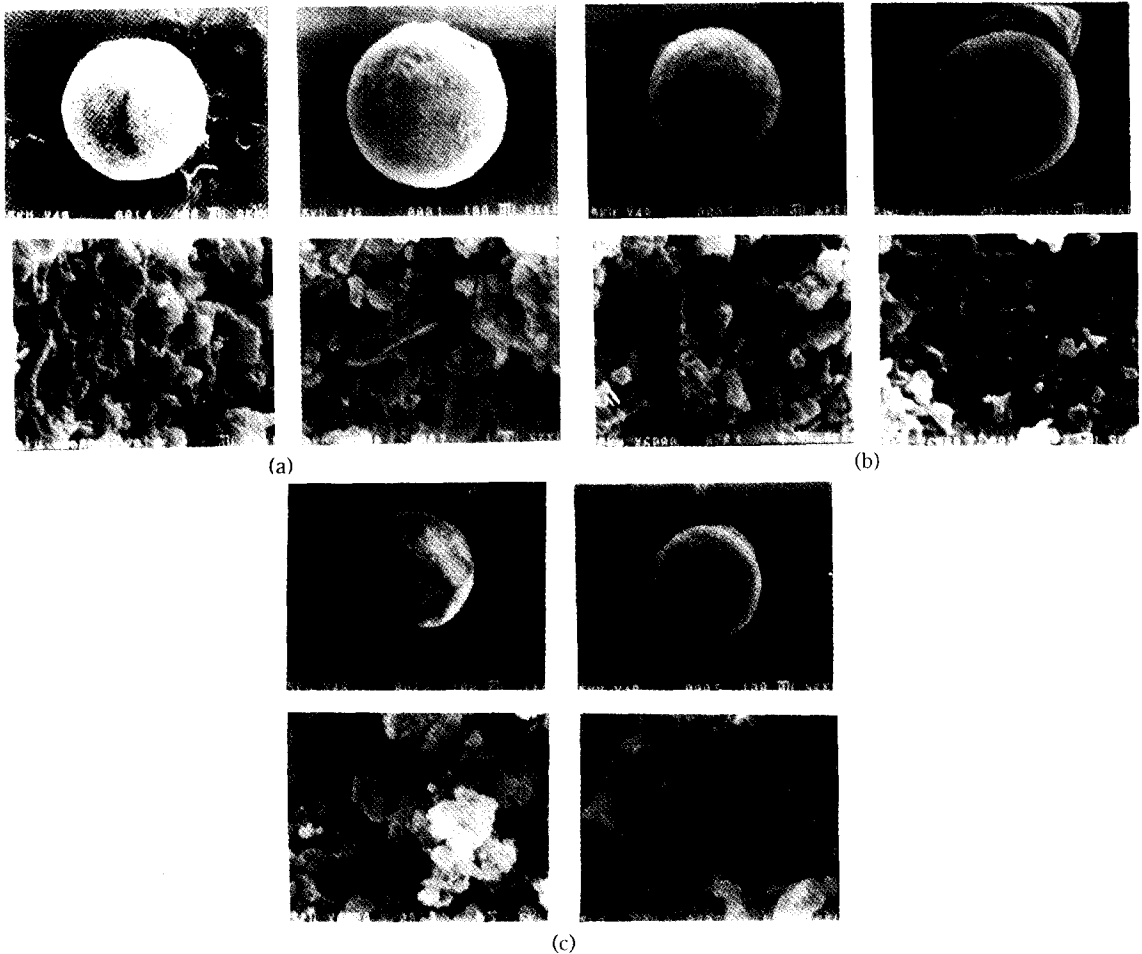


Fig. 2—SEM microphotographs magnified by 48 times (upper) and 6,000 times (lower) of surface morphology of erythromycin core pellet prepared with different method and surfactant. Key: A: PL, B: SS, C: SS-P1, D: SS-P2, E: SS-S1, F: SS-S2.

으로 사료된다.

#### 에리스로마이신 용출에 대한 장용성 고분자의 영향

상기의 에리스로마이신 코어 펠렛의 최적화 실험 결과 폴리소르베이트 80을 1% 첨가하여 solvent spraying 법으로 제조한 펠렛(Formula SS-P1)이 용출률과 물리적 성질면에서 가장 양호하여 이 처방으로 제조한 코어 펠렛을 가지고 장용성 코팅을 하였다. 장용성 코팅 기재로는 유기용제계 기재로 사용되는 HPMCP와 수계 기재인 Eudragit L30D를 사용하여 장용성 펠렛을 제조한 후 이들로부터 약물의 용출양상을 비교하였다. Eudragit L30D는 30% 현탁액을 사용하였는데<sup>9)</sup> 이는 아크릴계 수지로 아크릴과 메타아크릴 수지의 공중합체로 pH 6~8에서 용해되는 수계 장용성 코팅 기재이

다. 장용성 펠렛으로부터 에리스로마이신의 용출에 미치는 장용성 고분자의 영향은 Fig. 3에 나타내었다. 에리스로마이신 장용성 펠렛의 용출 양상은 코어 펠렛으로부터  $t_{80\%}$ 이 8.6분인데 비하여 HPMCP와 Eudragit L30D로 장용성 코팅한 펠렛의  $t_{80\%}$ 은 각각 32.8분 및 33.1분이었다. 본 실험에서 제조한 코어 펠렛을 HPMCP와 Eudragit L30D를 장용성 코팅 기재로 사용한 장용성 펠렛의 용출률이 코어 펠렛에서보다 현저히 떨어진 것은 유동층조립기에서 제조시에 문제가 되는 밀도와 관련되는 것으로 장용성 코팅 기재가 코어 펠렛 표면을 통해 코어 펠렛안으로 들어가 약물방출이 지연된 것으로 사료된다. 본 연구의 에리스로마이신 장용성 펠렛의  $t_{80\%}$ 은 유기용제계 기재의 HPMCP나 수계

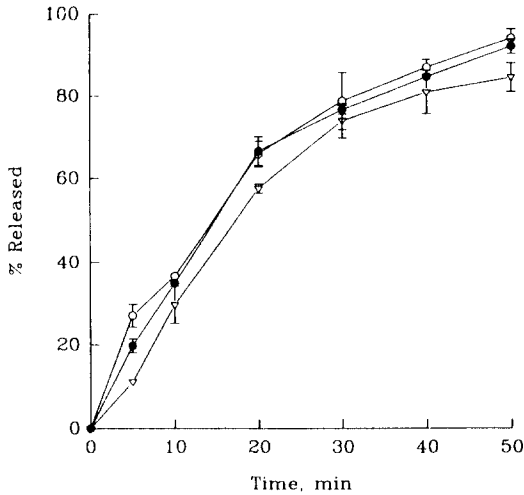


Fig. 3—Effect of coating polymer on erythromycin release from enteric-coated pellets. Key: ○: HPMCP, ●: Eudragit L30D, ▽: cellulose acetate phthalate (ERIC®).

기제의 Eudragit L30D로 코팅하더라도 초산프탈산셀룰로오스로 장용성 코팅한 기존 에리스로마이신 장용성 펠렛인 에릭®의  $t_{80\%}$ 과 유의성 있는 차이가 없었다.

## 결 론

에리스로마이신의 경구투여시 일어날 수 있는 위산에 의한 불활성화, 위장장애를 줄이고 생체이용률을 높일 수 있는 제제인 에리스로마이신 장용성 펠렛을 유동층 조립기를 사용하여 제조하였다. 제조방법과 계면활성제의 첨가에 따른 코어 펠렛과 장용성 펠렛의 약물 용출, 물리적 특성 평가 및 주사전자현미경 관찰을 통하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 코어 펠렛의 제조방법으로 powder layering 법 보다는 solvent spraying 법이 제조가 용이하고 경도와 마손도가 양호하였으나 약물방출은 오히려 낮았다.
- 2) 계면활성제로 사용한 폴리소르베이트 80과 SLS는 약물방출을 촉진시키나 일정농도 이상으로 사용량을 증량하면, 마손도, 경도, 밀도 등 물리적 성질이 나빠지며 1%의 폴리소르베이트 80을 사용한 코어 펠렛에서 가장 양호한 결과를 얻었다.

3) 유기용제계 또는 수계 기제로 장용성 코팅하더라도 기존에 판매되고 있는 펠렛과 용출양상에 차이가 없는 장용성 펠렛의 제조가 가능하였다.

## 문 헌

- 1) Koch, W. L.: Erythromycin in *Analytical Profiles Drug Substances* vol 8, Florey, K. Ed., Academic Press, London, England, p. 159 (1979).
- 2) Josefsson, K., Levitt, M. J., Kann J. and Bon, C.: Erythromycin from enteric-coated pellets given in multiple doses to volunteers, in comparison with enteric-coated tablets and film-coated stearate tablets. *Curr. Ther. Res.* **39**, 131 (1986).
- 3) Fokkens, J. G.: Pellets and multi-unit dosage forms: state of the art, in *Drug Targeting and Delivery; Concept in Dosage Form Design*, Junginger, H. E. Ed., Ellis Horwood Ltd, West Sussex, England, p. 101 (1992).
- 4) Story, M. J.: Granulation and film coating in the fluidized bed. *Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf.* **2**, 19 (1981).
- 5) Wan, L. S. C. and Lai, W. F.: Factors affecting drug release from drug-coated granules prepared by fluidized-bed coating. *Int. J. Pharm.* **72**, 163 (1992).
- 6) Efentakis, M., Al-Hmoud, H., Buckton, G. and Rajan, Z.: The influence of surfactants on drug release from a hydrophobic matrix. *Int. J. Pharm.* **70**, 153 (1991).
- 7) Buckton, G., Efentakis, M., Al-Hmoud, H., and Rajan, Z.: The influence of surfactants on drug release from acrylic matrices. *Int. J. Pharm.* **74**, 169 (1991).
- 8) Efentakis, M.: Release kinetics of flurbiprofen from hydrophobic heterogeneous matrices containing surfactants. *Int. J. Pharm.* **85**, R1 (1992).
- 9) Lehmann, K. and Dreher, D.: Coating of small particles with acrylic resins by fluid-bed technology. *Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf.* **2**, 31 (1981).