

이트라코나졸 마이크로스폰지의 약물 전달 시스템: 제조, 특성 및 방출 연구

조영호, 이종화¹, 김학형, 이계원*

The Microsponge Delivery System of Itraconazole: Preparation, Characterization and Release Studies

Young Ho Cho, Jong Hwa Lee¹, Hak Hyung Kim, and Gye Won Lee*

접수: 2011년 3월 28일 / 게재승인: 2011년 5월 24일
© 2011 The Korean Society for Biotechnology and Bioengineering

Abstract: Itraconazole is a triazole antifungal agent to inhibit most fungal pathogens. To improve the oral absorption and dissolution of poorly water-soluble itraconazole, microsponge system composed of Eudragit[®] E100 and polyvinyl alcohol (PVA) formulated by quasi-emulsion solvent diffusion method, and its physicochemical properties and pharmacokinetic parameters of itraconazole were studied. The microsponge of itraconazole were discrete free flowing microsized particles with perforated orange peel like morphology as visualized by scanning electron microscope (SEM). Results showed that the drug loading efficiency, production yield, and particle size of itraconazole microsponge were affected by drug to polymer ratio, the volume of internal phase containing methylene chloride, stirring rate and the concentration of PVA used. Also, the results showed that the dissolution rate of itraconazole from the microsponges was affected by drug to polymer ratio. In other words, the release rate of itraconazole from microsponges was increased from at least 27.43% to 64.72% after 2 h. The kinetics of dissolution mechanism showed that the dissolution data followed Korsmeyer-Peppas model.

Therefore, these results suggest that microsponge system can be useful for the oral delivery of itraconazole by manipulating the release profile.

Keywords: microsponge, itraconazole, Eudragit[®] E 100, polymer, dissolution rate

1. 서론

이트라코나졸 (Itraconazole)은 triazole계의 광범위 항진균제로 칸디다증, 조갑진균증, 피부사상균증 등의 치료에 사용되는 약염기성 (pKa = 3.7) 약물로서 위액과 같은 낮은 pH에서 거의 이온화되며 위의 산도에 의해 흡수가 영향을 받는다 고 알려져 있다 [1]. 또한, 이트라코나졸은 매우 지용성으로 (log P_{oct} = 5.66, pH 8.1) 높은 지질친화력으로 인해 혈중으로부터 생체조직 깊숙한 곳까지 축적되므로 표재성 및 심재성 사상균 등에 탁월한 약효를 갖는 약물이다. 그러나 물에 대한 용해도가 1 µg/mL 이하의 결정성이 큰 대표적 난용성 약물이기 때문에 약물투여 효과를 보기 위해서는 약물기전 발현에 적절한 최소의 혈중유효농도에 이르기까지 상대적으로 많은 양의 약물을 장기간 동안 경구 복용 해야만 하는 문제가 있다 [2].

이트라코나졸이 약효는 우수 하지만 생체이용율, 즉 생체내 흡수율이 낮은 근본적인 이유는 결정화된 약물의 용해도가 소화위장관 내에서의 흡수와 직접적으로 관계가 되기 때문이라고 알려져 있다. 이러한 문제점을 극복하기 위한 많은 연구가 진행되었는데 그 중 하나가 마이크로스폰지 (microsponge)

건양대학교 제약공학과
Department of Pharmaceutical Engineering, Konyang University,
Nonsan, 320-711, Korea
Tel: +82-41-730-5692, Fax: +82-41-735-9117
e-mail: pckmon@konyang.ac.kr

¹한국화학연구원 안전성 평가 연구소
^{*}Division of Research and Development, Korea Institute of Toxicology,
Daejeon 305-343, Korea

시스템이다 [3]. 이 시스템은 제제학적으로 허용되는 acrylic resins이 불활성이고, 알코올과 같은 무독성 용매에 대한 용해성 좋은 장점을 가지고 있어 modified release dosage form을 개발하는데 많이 사용되어지고 있다 [4,5].

마이크로스폰지는 구 (球) 형태를 가지는 마이크로스피어의 일종으로 1~300 μm의 크기를 가진다. 이것은 주약물의 안정성을 높여주고 지속적인 방출을 통하여 적은 용량으로도 효율적으로 약물을 전달하여 적절한 생물학적 반응을 나타내므로 부작용 (통증, 가려움, 알레르기 등)을 줄여줄 수 있는 장점을 가지므로 국소적용 제제나 위장장애와 같은 부작용을 가지는 약물의 경구투여 제형에 사용되어지고 있다 [6-8].

따라서 본 연구에서는 이트라코나졸을 함유하는 마이크로스폰지를 제조하여 약물과 폴리머의 비율, 내상 용매의 양, 교반속도 및 시간, 유화제의 농도, 가교제가 마이크로스폰지에 미치는 영향 및 용출 실험을 통하여 용출율이 개선되어진 새로운 경구투여제제로의 가능성을 알아보고자 하였다.

2. 재료 및 방법

2.1. 기기 및 시약

시약으로는 이트라코나졸 (Itraconazole)은 한국 콜마 (Seoul, Korea)로부터, Eudragit® E 100은 Degussa GmbH (Dusseldorf, Germany)에서, 폴리비닐알코올 (M.W = 30,000~50,000)은 대한과학 (Wonju, Korea)에서 각각 공급받아 사용하였다. 그 외의 시약은 모두 특급 또는 일급시약을 사용하였으며, 증류수는 aquaMAX® (Young Lin Instrument Co., Anyang, Korea)에서 18 MΩ-cm로 통과시킨 것을 사용하였다.

기기는 Sonicator (453D-28HBN, Kodo Technical Research Co., Hwaseong, Korea), Mechanical stirrer (MS280A, TOPS, Seoul, Korea), Scanning electron microscope (S-3000N, Hitachi Co., Hitachi, Japan), HPLC (SCL-10AVP, SPD10A, LC10ATVP, Shimazu Co., Kyoto, Japan) 및 용출시험기 (J-IW8, JISICO, Hwaseong, Korea)를 사용하였다.

2.2. Quasi-emulsion solvent diffusion method에 의한 이트라코나졸 마이크로스폰지의 제조

이트라코나졸을 함유하는 모든 처방의 마이크로스폰지는 Quasi-emulsion solvent diffusion method [9,10]를 이용하여 Fig. 1과 같은 방법으로 제조하였다. 즉, 이트라코나졸을 2 g으로 고정하고 Eudragit® E 100을 비율에 따라 염화메틸렌 20 mL에 용해시킨 내상을 PVA를 0.2%의 농도로 증류수에 용해시킨 외상에 천천히 교반하면서 적가하였다. 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 여과하고 잔사를 물로 세척하여 감압하에 실온에서 24시간 동안 건조하였다.

2.3. 수득율, 약물 함량 및 봉입효율

제조된 모든 처방의 수득율은 마이크로스폰지를 실온에서 24시간 동안 건조하여 얻어진 무게와 처음 무게를 측정하여 구하였다.

이트라코나졸 50 mg을 메탄올 50 mL에 용해하여 표준원액으로 사용하였다. 이를 증류수로 적당히 희석하여 1.25, 2.5, 5, 10 μg/mL의 표준용액을 제조하여 HPLC (Japan)로 분석하였다. 이 때 컬럼은 ACE C18 컬럼 (250×4.6 mm, particle size: 5 μm), 이동상은 아세트니트릴: 용액 A (물 200 mL에 디에칠아민 300 μL를 첨가하고 인산으로 pH 7.8로 조정) = 8 : 2, 유속은 0.8 mL/min, 주입량은 20 μL, 검출기의 파장은 UV 262 nm이었다.

마이크로스폰지에 봉입된 이트라코나졸의 함량은 마이크로스폰지 25 mg을 취하여 염화메틸렌 5 mL에 용해시켜 이를 희석한 후, HPLC로 분석하여 미리 작성된 검량선식에 대입하여 계산하였다.

이 때 이트라코나졸의 실제 함량과 봉입효율 (%)은 다음 식에 따라 측정하였다.

$$\text{실제 함량} = \frac{\text{마이크로스폰지내 이트라코나졸의 실제 함량}}{\text{마이크로스폰지의 양}}$$

$$\text{봉입효율 (\%)} = \frac{\text{마이크로스폰지내 이트라코나졸의 실제 함량}}{\text{이론적 이트라코나졸 함량}} \times 100$$

2.4. 마이크로스폰지의 표면특성

주사 전자현미경 (Japan)을 이용하여 본 연구에서 제조된 마이크로스폰지의 표면을 관찰하였다. 주사 전자현미경의 이미지로부터 제조된 이트라코나졸 마이크로스폰지 입자 100개를 무작위로 선택하여 이미지 분석 장치 (Image analyser 3.6, Mu Labs, Ljubljana, Slovenia)를 이용하여 평균 입자크기를 측정하였다.

2.5. 이트라코나졸 마이크로스폰지의 용출실험 및 용출 메카니즘

이트라코나졸 50 mg에 해당하는 마이크로스폰지를 취하여 캡셀에 충전하고, 대한약전 9개정의 용출 실험법 중 제 2법을 이용하여 회전속도는 50 rpm으로 하고 용출용매는 pH 1.2의 제 1액 900 mL를 사용하여 37±0.5°C의 조건에서 사용하였다. 일정시간 간격 (5, 10, 15, 30, 60, 90, 120분)으로 용출액을 3 mL를 취하여 0.45 μm 막여과기로 여과한 후 즉시 동

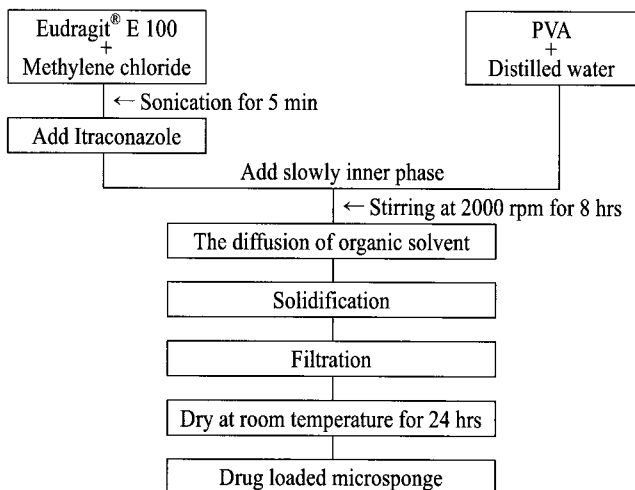


Fig. 1. Preparation procedure of itraconazole microsponges by quasi-emulsion solvent diffusion method.

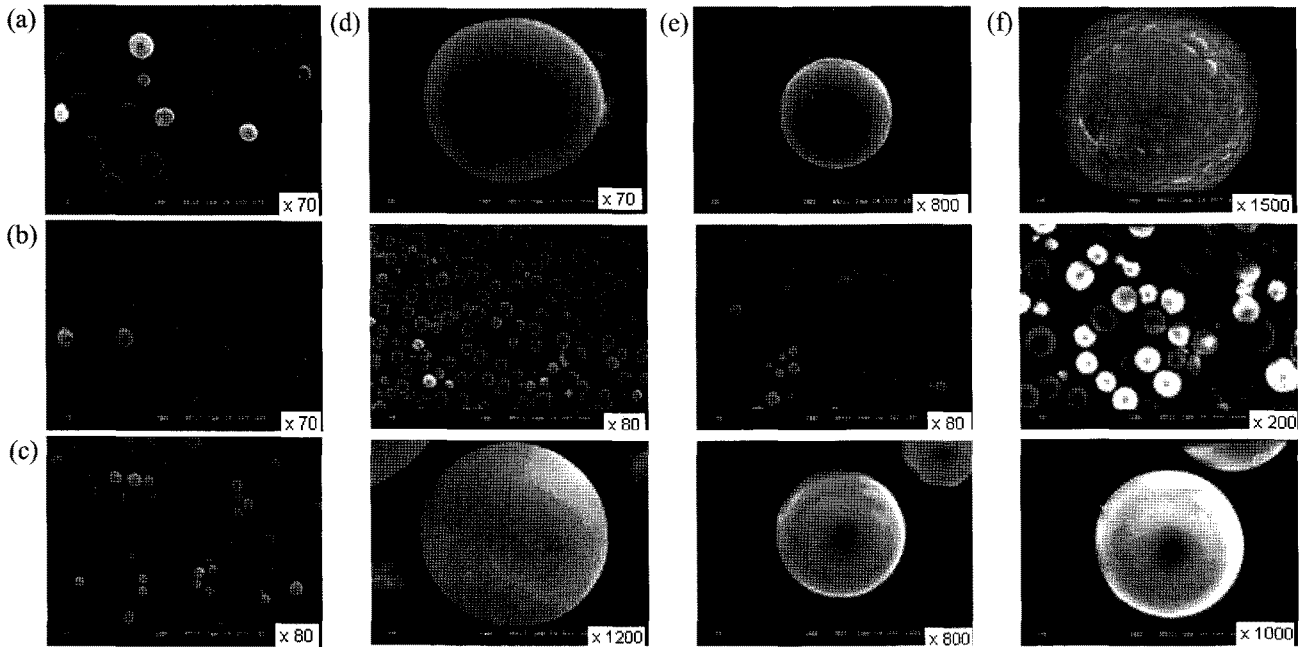


Fig. 2. The scanning electron microscopic images of itraconazole microsponges with different ratios of drug to polymer (a) 1 : 1; (b) 3 : 1; (c) 5 : 1; (d) 7 : 1; (e) 10 : 1 and (f) 15 : 1.

은, 동량의 용출용매로 보충하였다. 여과한 여액은 HPLC에 주입하여 분석하여 미리 작성한 검량선식으로부터 용출량을 계산하였다. 각 실험은 3회 실시하여 평균값을 얻었다.

또한, 이트라코나졸 마이크로스폰지로부터 이트라코나졸의 용출 메커니즘을 검토하기 위하여 약물 용출 메커니즘 연구에 많이 사용되는 4가지 모델 (Zero order kinetic, Higuchi matrix model, Hixson-Crowell Cube root law 및 Korsmeyer-Peppas model)을 이용하여 약물의 용출 profile로부터 용출 속도상수와 상관계수를 구하였다. 이 때 각 모델의 용출 속도의 상관 계수는 다음 식에 따라 구하였다.

Zero order kinetics: $m_0 - m = k_0 \times t$

Higuchi model: $m_0 - m = k_{1/2} \times t^{1/2}$

Hixson-Crowell Cube root law: $m_0^{1/3} - m^{1/3} = k_{1/3} \times t$

Kormeyer-Peppas model: $m_t/m_\infty = kt^n$

m_0 : 약물의 함량 (mg).

m : 일정시간 후 용출되지 않은 약물의 함량 (mg).

m_t : 시간 t 에서 방출된 약물의 양 (mg).

m_∞ : matrix에 함유되어 있는 약물의 양 (mg).

n : 약물 방출 메커니즘과 관련성이 있는 exponent.

3. 결과 및 고찰

3.1. 마이크로스폰지의 제조

이트라코나졸 마이크로스폰지의 수득율과 함량 등에 미치는 여러 가지 인자의 영향을 [11,12] 확인하기 위하여 이트라코나졸을 2 g으로 고정하고 여러 가지 인자를 변화시키면서

마이크로스폰지를 제조하였다. 즉, 약물과 고분자의 비율을 1 : 1, 3 : 1, 5 : 1, 7 : 1, 10 : 1 및 15 : 1로, 외상의 양을 100, 200 및 300 mL로, 내상의 유기용매 양을 10, 15 및 20 mL로, 유화제인 PVA의 양을 0.1, 0.2 및 0.4%로, 교반 속도를 1000, 2000 및 3000 rpm으로 각각 변화시키면서 Quasi-emulsion solvent diffusion method로 이트라코나졸 마이크로스폰지를 제조할 수 있었다 (Table 1).

Table 1. Optimum parameters for microsphere production with quasi-emulsion solvent diffusion method

Specification	Optimum values
Itraconazole : Eudragit® E 100 ratio	1 : 1 - 15 : 1
Amount of drug (g)	2
Emulsifying agent	PVA 30000 - 50000
Amount of emulsifying agent (%)	0.1 - 0.4
Inner phase solvent	Methylene chloride
Amount of inner phase solvent (mL)	10 - 20
Amount of water in the outer phase (mL)	100 - 300
Temperature of inner phase (°C)	25
Stirrer type	Centrifugal stirrer
Stirring rate (rpm)	2000
Stirring time (h)	8

3.2. 마이크로스폰지의 제조에 미치는 인자: 폴리머 대 약물의 비율

약물과 폴리머의 비율 (1 : 1, 3 : 1, 5 : 1, 7 : 1, 10 : 1, 15 : 1)이 약물의 봉입효율, 회수율 및 평균 입자크기에 미치는 영향을 검토하여 Table 2에 나타내었다. 일반적으로 약물의 봉입 효율과 회수율은 약물과 폴리머의 비율에 따라 달라지는 것으로 알려져 있는데 [13], 본 연구의 결과에서는 계면활성제인 PVA의 양과 내상인 염화메틸렌의 양이 정해지면 60% 이

Table 2. The effect of drug to polymer ratio on drug loading efficiency, production yield, and particle size of itraconazole microsponges

Formulations	Drug : Polymer ratio	Production yield (% ± S.D.)	Theoretical drug content (%)	Actual drug Content (% ± S.D.)	Drug loading efficiency (% ± S.D.)	Mean particle size (μm ± S.D.)
MS1	1 : 1	80.65 ± 2.62	45.45	39.95 ± 0.22	87.90 ± 0.49	69.89 ± 14.24
MS3	3 : 1	76.20 ± 8.77	65.15	54.85 ± 0.17	84.19 ± 0.27	51.81 ± 9.39
MS5	5 : 1	77.72 ± 2.67	71.43	62.97 ± 0.07	88.15 ± 0.09	56.25 ± 8.44
MS7	7 : 1	69.34 ± 7.54	74.46	60.33 ± 0.34	81.02 ± 0.46	45.35 ± 7.53
MS10	10 : 1	75.94 ± 8.39	76.92	106.20 ± 0.56	108.06 ± 0.73	43.65 ± 7.78
MS15	15 : 1	72.38 ± 11.84	78.96	77.72 ± 0.10	98.43 ± 0.15	52.63 ± 10.70

*MS1, MS3, MS5, MS7, MS10, and MS15 denote micro sponge formulations with drug to polymer ratios of 1 : 1, 3 : 1, 5 : 1, 7 : 1, 10 : 1, and 15 : 1, respectively.

**Microsponges were prepared under a stirring rate 2000 rpm, 200 mL of 0.2% PVA and 20 mL of methylene chloride.

상의 회수율을 나타내어 회수율은 약물과 폴리머의 비율에 크게 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 즉, 약물과 폴리머의 비율이 7 : 1까지는 약물의 봉입 효율이 80% 이상으로 약물과 폴리머의 비율에 별다른 영향을 받지 않은 것으로 나타났으나 10 : 1과 15 : 1인 경우에는 봉입 효율이 98% 및 100%로 증가하는 것으로 나타났다.

또한, 입자의 크기는 약물의 비율이 10 : 1까지 늘어날수록 감소하였으나 약물의 비율이 15 : 1에서는 오히려 입자가 커지는 것을 관찰할 수 있었다. 또한 약물의 비율이 5 : 1인 경우에는 입자의 모양은 구형을 나타내었지만 표면의 모양은 울퉁불퉁한 것으로 나타났다 (Fig. 2).

Table 3. The effect of stirring speed on drug loading efficacy, production yield and particle size of itraconazole microsponges

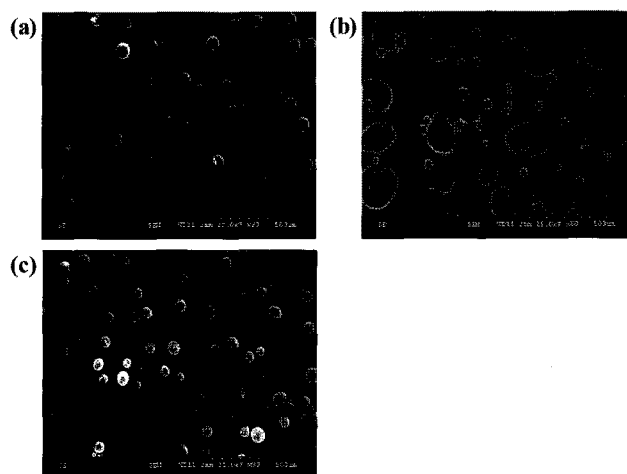
	Stirring rate (rpm)		
	1000	2000	3000
Mean diameter (μm ± S.D.)	66.96 ± 11.53	52.81 ± 9.39	61.26 ± 13.41
Drug content (% ± S.D.)	65.91 ± 0.04	54.85 ± 0.17	53.82 ± 0.17
Production yield (%)	65.40	70.00	74.90
Theoretical drug content (%)	65.15	65.15	65.15
Drug loading efficiency	101.16 ± 0.06	84.19 ± 0.27	82.62 ± 0.26

*Microsponges were prepared by using drug to polymer ratio of 3 : 1 and under 200 mL of 0.2% PVA and 20 mL of methylene chloride.

3.3. 내상, 외상 및 유화제의 양

약물과 폴리머의 비율을 3 : 1로 그리고 외상은 200 mL로 고

정하고 내상인 염화메틸렌의 양을 10, 15 및 20 mL로 증가시켰을 때 약물의 봉입효율, 회수율 및 평균 입자크기에 미치는 영향을 Table 4에 나타내었다. Table 4에 나타난 바와 같이 회수율은 내상인 염화메틸렌의 양이 증가할수록 회수율은 86.1%, 77.5% 및 70.0%로 감소하였고 약물의 봉입효율은 94.82%, 78.04% 및 84.19%로 각각 나타났다. 이는 Jelvehgari 등 [14]의 연구결과와 동일한 양상으로 내상의 양이 많으면 약물의 농도가 상대적으로 감소하기 때문으로 사료된다.

**Fig. 3.** The scanning electron microscopic images of itraconazole microsponges prepared at different methylene chloride volumes of (a) 10 mL; (b) 15 mL and (c) 20 mL.**Table 4.** The effect of internal and external phases composition on drug loading efficacy, production yield and particle size of itraconazole microsponges

Formulation	Internal composition		External composition		Yield (%)	Drug content (% ± S.D.)	Theoretical drug content (%)	Drug loading efficiency (% ± S.D.)	Mean diameter (μm ± S.D.)
	MC	Water (mL)	PVA (g)						
MS3-1	20	100	0.2		49.0	58.36 ± 1.31	69.69	83.75 ± 1.88	46.54 ± 7.06
MS3-2	20	200	0.4		70.0	54.85 ± 0.17	65.15	84.19 ± 0.27	52.82 ± 9.39
MS3-3	20	300	0.6		58.0	71.66 ± 0.08	61.16	103.62 ± 0.12	56.74 ± 11.62
MS3-4	20	200	0.2		77.9	56.23 ± 0.32	69.69	80.68 ± 0.46	53.72 ± 11.82
MS3-5	20	200	0.8		64.4	65.91 ± 0.21	57.64	114.35 ± 0.36	53.17 ± 10.80
MS3-6	15	200	0.4		77.5	50.84 ± 0.07	65.15	78.04 ± 0.11	48.59 ± 9.10
MS3-7	10	200	0.4		86.1	61.78 ± 0.06	65.15	94.82 ± 0.09	65.73 ± 11.91

*Microsponges were prepared by using drug to polymer ratio of 3:1 and under 200 mL of 0.2% PVA.

또한, 계면활성제인 PVA의 양을 0.2%로 고정하고 외상의 양을 100, 200 및 300 mL로 증가시켰을 때 회수율은 외상의 양이 200 mL일 때 70%로 가장 높게 나타났고 그 이상 첨가하면 떨어지는 것으로 나타났다. 반면에 입자의 크기와 분포는 외상의 양에 크게 영향을 받지 않음을 확인할 수 있었다.

또한, 입자의 크기는 염화메틸렌의 양이 늘어날수록 감소하는 것으로 나타났으며, 특히 내상의 양이 가장 적은 10 mL에서는 입자의 크기가 약간 커졌는데 이는 용매의 양이 너무 적어 고분자와 약물이 서로 뭉치는 현상 때문인 것으로 사료된다.

또한, 내상의 양이 마이크로스폰지의 표면 특성에 미치는 영향을 평가하여 그 결과를 Fig. 3에 나타내었다. Fig. 3에 나타난 바와 같이 내상을 20 mL 첨가한 경우 가장 구형을 나타내는 것으로 보아 내상의 양은 20 mL이 최적임을 알 수 있었다.

또한, 가장 높은 회수율과 봉입율을 나타내었던 외상의 양을 200 mL로 고정하고 PVA의 양을 0.1, 0.2 및 0.4%로 각각 늘렸을 경우 회수율은 PVA의 양이 늘어날수록 감소하였고, 봉입된 약물의 양은 0.2%에서 가장 높은 것으로 나타났다. 반면에 입자의 크기는 PVA의 양에 별다른 영향을 받지 않는 것으로 나타났으나, PVA의 양이 0.4%의 경우에는 고분자가 뭉친 것처럼 표면이 울퉁불퉁하게 뭉쳐있는 것을 관찰할 수 있었다 (Fig. 4).

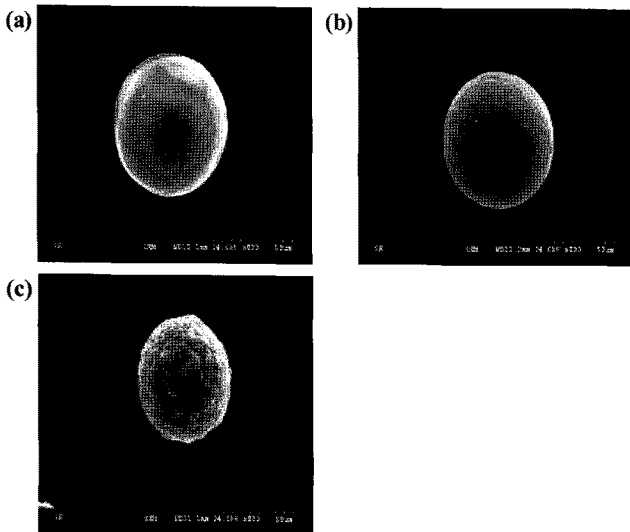


Fig. 4. The scanning electron microscopic images of itraconazole microsponges prepared at different polyvinyl alcohol contents of (a) 0.1%; (b) 0.2% and (c) 0.3%.

3.4. 교반속도

약물과 폴리머의 비율을 3 : 1, 외상과 내상을 각각 200 mL과 20 mL로 고정하고 교반속도를 1000, 2000 및 3000 rpm으로 변화시켰을 때 약물의 봉입효율, 회수율 및 평균 입자 크기에 미치는 영향을 Table 3에 나타내었다. Table 3에 나타난 바와 같이 회수율은 교반속도가 증가할수록 65.4, 70.0 및 74.9%로 증가하였으나 봉입된 약물의 양은 교반속도가 증가하여도 큰 차이가 없는 것으로 나타났다.

일반적으로 교반속도가 커지면 coaggregation이 일어날

확률이 적어지므로 입자크기가 적어지는 것으로 알려져 있는데 [15], 본 연구에서도 교반속도가 증가할수록 입자크기가 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 3000 rpm에서는 입자가 깨지는 현상이 나타는 것으로 보아 최적 교반속도는 2000 rpm이 적당함을 알 수 있었다 (Fig. 5).

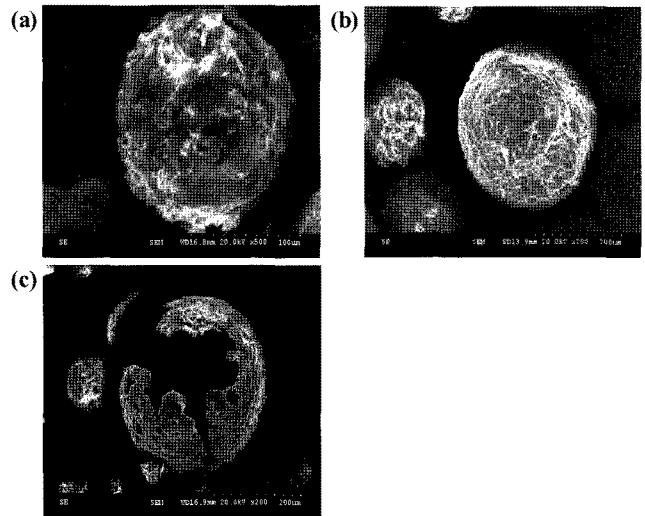


Fig. 5. The scanning electron microscopic images of itraconazole microsponges prepared at different stirring rates of (a) 1000 rpm; (b) 2000 rpm and (c) 3000 rpm.

3.5. 이트라코나졸 마이크로스폰지의 용출평가 및 용출 메카니즘

모든 처방의 이트라코나졸 마이크로스폰지의 이트라코나졸 용출 경향을 측정한 결과 두 시간 후에 분말의 경우 3.55%이 었지만 이트라코나졸을 마이크로스폰지에 봉입한 처방에서는 모두 용출율이 증가되어 최저 27.43%에서 최고 64.72%로 나타났다. 그러나 폴리머에 비해서 약물의 비율이 높은 MS15 처방에서는 이트라코나졸의 방출이 다시 감소하는 것으로 나타났다 (Fig. 6). 이는 약물의 농도가 높아져서 오히려 시간이 지남에 따라 결정으로 석출되어 감소된 것으로 사료된다.

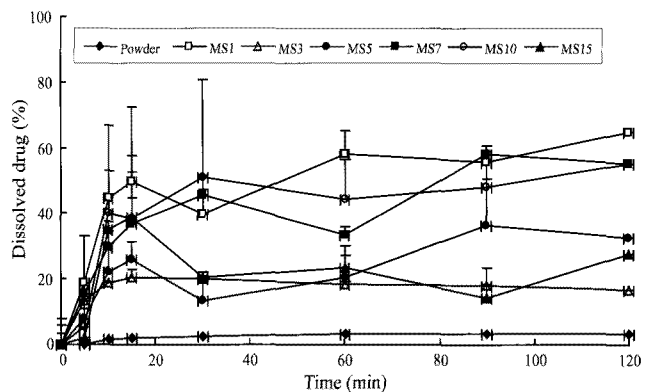


Fig. 6. Dissolution profiles of itraconazole from microsponges at pH 1.2 buffer solution at 37 ± 0.5°C. MS1, MS3, MS5, MS7, MS10, and MS15 denote microsphere formulations with drug to polymer ratios of 1 : 1, 3 : 1, 5 : 1, 7 : 1, 10 : 1, and 15 : 1, respectively. Data are expressed as mean ± S.D. (n = 3).

일반적으로 마이크로스폰지로부터 약물의 용출은 Kawashima 등이 [10] 1992년 이부프로펜 마이크로스폰지 실험에서 연구한 Higuchi matrix model에 의해 설명되어질 수 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 본 연구에서도 모든 처방의 이트라코나졸 마이크로스폰지로부터 이트라코나졸의 방출 기전을 용출 속도상수와 상관계수를 구하여 검토한 결과 Kawashima 등과는 다른 결과를 얻었다. 즉, 폴리머에 비해 약물의 양이 증가한 처방 MS15에서는 4가지 모델에서 모두 0.90이상의 상관성을 나타내었지만, MS15를 제외한 나머지 처방에서 이트라코나졸의 방출은 swellable matrix로부터 약물의 용출 데이터를 해석하는 메카니즘 [16]인 Korsmeyer-Peppas model과 가장 상관성이 높은 것으로 나타났다. 특히 MS3와 MS10의 경우는 상관계수가 0.98 이상으로 나타나 이 2가지 처방이 이트라코나졸의 용출 메카니즘을 가장 잘 설명할 수 있는 것으로 사료된다.

4. 결론

본 연구에서는 Eudragit® E 100을 사용해서 Quasi-emulsion solvent diffusion method에 의해 이트라코나졸 마이크로스폰지를 제조하여 약물과 폴리머의 비율, 내상과 외상 용매의 양, 교반속도 및 시간, 유회제의 농도가 마이크로스폰지에 미치는 영향을 평가하여 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

- ① 마이크로스폰지 시스템은 35~105 μm 의 입자크기를 가지는 구형의 다공성 입자임을 SEM을 이용하여 확인하였다.
- ② 이트라코나졸 마이크로스폰지의 회수율, 봉입효율 및 입자크기는 약물과 폴리머의 비율, 내상의 양, 교반속도 및 PVA의 농도에 따라 영향을 받는 것으로 나타났다.
- ③ 이트라코나졸 마이크로스폰지의 용출율은 폴리머와 약물의 다양한 비율에 따라 영향을 받는 것으로 나타났다. 즉, 마이크로스폰지 시스템을 이용한 경우 두 시간 후에 최소 27.43%에서 64.72%까지 증가된 용출율을 나타내었으며, 용출거동은 Korsmeyer-Peppas model을 이용하여 설명할 수 있는 것으로 나타났다.

이상의 결과로부터 이트라코나졸을 Eudragit® E 100을 이용한 마이크로스폰지 시스템에 적용할 경우 용출율이 개선되어진 경우투여 제제로 적용 가능할 것으로 사료된다.

References

1. Fromtling, R. A. (1987) *Recent Trends in the Discovery: Development and Evaluation of Antifungal Agents*. pp. 233-249. J. R. Prous Science Publishers, Barcelona, Spain.
2. Kapsi, S. G. and J. W. Ayres (2001) Processing factors in development of solid formulation itraconazole for enhancement of drug dissolution and bioavailability. *Int. J. Pharm.* 229: 193-203.
3. Comoglu, T. and N. Gönül (2000) Microsponge Delivery Systems. *J. Faculty Pharm. Ankara Univ.* 29: 75-86.
4. Kislalioglu, M. S., M. A. Khan, C. Blount, R. W. Goettsch, and S. Bolton (1991) Physical characterization and dissolution properties of ibuprofen: udragit coprecipitates. *J. Pharm. Sci.* 80: 799-804.
5. Jenquin, M. R. and J. W. Mc Ginity (1994) Characterization of acrylic resin matrix films and mechanisms of drug/polymer interactions. *Int. J. Pharm.* 101: 23-34.
6. Comoglu, T. N. and T. Baykara (2002) The effects of pressure and direct compression on tableting of microsponges. *Int. J. Pharm.* 242: 191-195.
7. Comoglu, T., N. Gönül, and T. Baykara (2003) Preparation and *in vitro* evaluation of modified release ketoprofen microsponges. *Il Farmaco* 58: 101-106.
8. Erdal, C., O. Mine, and A. Ahmet (2006) Design and evaluation of colon specific drug delivery system containing flurbiprofen microsponges. *Int. J. Pharm.* 318: 103-117.
9. Kawashima, Y., T. Iwamoto, T. Niwa, H. Takeuchi, and T. Hino (1993) Role of the solvent-diffusion-rate modifier in a new emulsion solvent diffusion method for preparation of ketoprofen microspheres. *J. Microencapsul.* 10: 329-340.
10. Kawashima, Y., T. Niwa, N. Takeuchi, T. hino, and Y. Ito (1992) Control of prolonged drug release and compression properties of ibuprofen microsphere with acrylic polymer, Eudragit RS, by changing their interparticle porosity. *Chem. Pharm. Bull.* 40: 196-201.
11. Barkai, A., Y. V. Pathak, and S. Benita (1990). Polyacrylate (Eudragit retard) microspheres for oral controlled release of nifedipine. I. Formulation design and process optimization. *Drug Develop. Ind. Pharm.* 16: 2057-2075.
12. Pongpaibul, Y., J. C. Price, and C. W. Whitworth (1984) Preparation and evaluation of controlled release indomethacin microspheres. *Drug Develop. Ind. Pharm.* 10: 1597-1616.
13. Nokhodchi, A., M. Jelvehgari, M. R. Siahi, and M. R. Mozafari (2007) Factors affecting the morphology of benzoyl peroxide microsponges. *Micron.* 38: 834-840.
14. Jelvehgari, M., M. R. Siahi-Shadbad, S. Azarmi, G. P. Martin, and A. Nokhodchi (2006) The microsponge delivery system of benzoyl peroxide: Preparation, characterization and release studies. *Int. J. Pharm.* 308: 124-132.
15. Yang, M.S., F. D. Cui, B. G. You, Y. L. Fan, L. Wang, P. Yue, and H. Yang (2003) Preparation of sustained-release nifedipine microspheres with Eudragit RS and Aerosil using quasi-emulsion solvent diffusion method. *Int. J. Pharm.* 259: 103-113.
16. Siepmann, J. and N. A. Peppas (2001) Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Deli. Rev.* 48: 139-157.