약 제 학 회 지
J. Korean Pharm. Sci.
14(2) 55~61 (1984)

Fenbufen 坐劑의 物理化學的 性狀 및 生體利用率에 關한 硏究

金 鍾 甲·洪 淳 億

中央大學校 藥學大學

Study on Physicochemical Characteristics and Bioavailability of Fenbufen Suppositories

Johng Kap Kim and Soun Uk Hong

This investigation was designed to determine the release of fenbufen from suppositories and their bioavailability in rabbits.

Suppositories containing fenbufen were made by the fusion method with Witepsol H-15, Wecobee and PEG 1540 base.

Displacement value, weight variation, content uniformity, melting point and melting time were determined for preformulation of the fenbufen suppositories.

The release rates were determined with the KP dissolution apparatus and with cellophane tube dialysis device and were increased in order of PEG 1540, Witespol H-15 and Wecobee.

The bioavailabilities of fenbufen after rectal administration were also increased in order of PEG 1540, Witespol H-15 and Wecobee.

펜부펜은 非스테로이드계통의 항염, 진통, 해열제이며[1] 경구투여로 골관절염 및 류마티스 관절염에 유효하다.[2~6] 그러나 위장장애로 인해 직장투여도 고려된다.[7~10]

이 실험에서는 수용성 기제인 polyethyleneglycol-1540, 지용성 기제인 Wecobee와 Witepsol H-15를 사용하여 펜부펜 200mg을 함유한 坐劑를 만들어 이들의 중량편차시험, 융점시험, 용융시간 및 함량균일성을 실험하고 용출시험, 토끼를 이용한 생체이용율을 밝혀 좌제의 物理的 諸特性과 동물실험과의 관련성 여부를 연구하였다.

College of Pharmacy, Chung-Ang University

實 驗 方 法

實驗材料—Fenbufen (Lederle Co. U.S.A), polyethyleneglycol 1540 (Toyo Chemical Co.), Witepsol H-15(Dynamit Nobel), Wecobee M, Wecobee FS (3 : 7) (Drew Chemical Co.)

試藥 및 機器—Potassium phosphate dibasic (和光, 一級), sodium hydroxide(和光, 一級), acetonitrile (Merck, HPLC用), isopropanol (Merck, HPLC用), water (Merck, HPLC用), phosphoric acid(和光, 一級), dissolution apparatus(Erweka Model DT-D), homogenizer(Tokyo Instrumental Co.), circulating thermostat, dialysis cellophane tube(Fisher Scientific Co.), high pressure liquid chromatography(Waters Associate Model 440), centrifuge(Dupont RC-5).

坐劑의 調製—3가지 기제를 사용하여 펜부펜 200mg을 함유한 坐劑를 용융법에 따라 조제했다. 정확한 함량의 坐劑를 조제하기 위하여 다음 식에 의한 displacement value를 구하여 필요한 기제의 양을 구하였다.[11]

$$F=\frac{XB}{100(A-B)+XB}$$

$$P=NS-\frac{D}{F}$$

F=displacement value
X=사용한 약물의 백분율(%)
B=약물 X%를 함유한 좌제의 무게(g)
A=약물을 섞지 않고 만든 좌제의 무게(g)
P=필요한 기제의 양(g)
N=조제하려는 좌제의 수
S=mold의 capacity(g)
D=필요한 약물의 양(g)

In vitro 實驗—중량편차시험은 坐劑 12개의 무게를 정확히 달아 그 평균무게와 편차를 구하였으며

융점시험은 KPⅣ의 융점시험법 제2법에 준하여 6회 측정하여 그 평균값으로 하였다.

용융시간시험은 250m*l* 비이커에 증류수 100m*l*를 넣고 37°±1°C를 유지시켜 坐劑를 넣어 坐劑가 완전히 녹거나 분산되기까지의 시간을 측정하고 6회 시험하여 평균값으로 하였다.

함량시험중 PEG 1540은 坐劑 1개를 500m*l* 용량 플라스크에 넣어 pH7.5 인산완충액으로 표선을 채운 뒤 坐劑를 완전히 녹인다. 그 1m*l*을 취하여 100m*l*로 희석한다. 검체 및 표준품의 흡광도를 285nm에서 측정하여 함량을 계산한다.

Witepsol H-15 및 Wecobee는 500m*l* 분액깔대기에 60°C로 가온한 인산완충액 400m*l*을 넣어 坐劑를 용해시킨다. 왕복운동 shaker에서 1시간 진탕 후 여지필터로 여과하고 여액 1m*l*을 100m*l*로 희석한다. 285nm에서 검체 및 표준품의 흡광도를 측정하여 함량을 계산한다.

坐劑용출시험은 第1法 (basket法)으로 용출시험액으로 pH7.5 인산완충액 900m*l*를 사용하고 온도를 37.0±0.5°C로 유지시킨다. basket에 坐劑 1개를 넣고 용출액에 담가 100rpm으로

회전시킨다. 검체채취간격은 PEG-1540의 경우 4분 간격으로 24분 동안 채취하고 Witepsol H-15 및 Wecobee는 처음 1시간은 20분 간격으로 4시간까지 매 1시간마다 용출액을 채취하여 흡광도를 측정하고 따로 구한 검량선으로부터 각 검체의 용출량을 구하였다.

第2法으로 第1法과 모든 조건은 같으나 坐劑를 dialysis cellophane tube(pore size 0.45 μm)내에 넣고 시험한다. 검체채취간격은 처음 1시간은 20분 간격으로 채취하고 6시간까지 매 1시간마다 시험액을 채취하여 흡광도를 측정한다.

第3法(透析法)으로 pH7.5 인산완충액 600m*l*를 37.0±0.5°C 수욕상에서 일정온도를 유지시킨다. 坐劑 1개를 위 용출액 10m*l*를 미리 넣은 dialysis cellophane tube에 넣고 양끝을 실로 단단히 묶는다. 이 tube를 적당한 沈降劑에 매달아 용출액에 넣고 계속 저어준다. 검체채취간격은 第2法과 동일하게 한다. dialysis cellophane tube는 사용전 1일간 완충액에 담근 후 사용한다.

血中濃度實驗—12마리의 백색웅성토끼(3.0~4.0kg)를 실험전 24시간 絕食시킨다. 이들을 3마리씩 4群으로 나누어 3가지 기제의 200mg 펜부펜坐劑를 직장투여하고, 펜부펜 200mg에 arabia gum 160mg을 넣어 10m*l*의 물에 녹여 만든 현탁액을 경구로 투여한다.

투여 후 0.5, 1, 2, 4, 8시간 간격으로 귀정맥에서 혈액을 5m*l*씩 채취하여 상온에서 20분 방치후 5000rpm에서 10分 동안 원심분리하여 혈청을 얻는다. 實驗前까지 血清은 냉동 보관한다.

血中濃度測定은 血清 2m*l*에 acetonitrile 5m*l*를 넣어 20초간 잘 섞어준 후 2000rpm에서 5분간 원심분리한다. 상등액을 milipore filter(pore size 0.45μm)로 여과시켜 high-pressure liquid chromatography로 정량한다.[13,14]

High-pressure liquid chromatoghaphy의 條件은

Mobile phase—water: isopropanol: acetonitrile: phosphoric acid (84.5 : 10 : 5 : 0.5)
Flow rate—2.5m*l*/min
Column—Lichrosorb CN-10
Aufs—0.02
Detection wave length—285nm
Injection volume—80μ*l*

結果 및 考察

KPⅣ나 USP에서는 坐劑에 대한 규격이 설정되어 있지 않으므로 坐劑의 중량편차나 함량균일성은 다른 고형제제와 비교하여 다음과 같이 정하였다.[9]

중량편차의 경우 평균무게의 ±5% 이내에, 함량은 ±10% 범위내에 있어야 한다. 이 실험에서는 PEG1540, Wecobee, Wetepsol H-15의 경우 중량편차는 각각 ±3.19%, ±2.66%, ±2.13%이고 함량은 모두 90.0~110.0% 사이에 들어있어 위 규격에 적합했다.

융점 및 용융시간시험에서 Witepsol H-15는 체온보다 융점이 낮았고 용융시간도 비교적 빨랐다. PEG1540은 수용성 성질 때문에 수분이 있는 환경에서는 쉽게 용해하므로 융점이 높아도 비교적 잘 용해한다. 특히 PEG1540은 약물과 기제가 공융혼합물을 형성하여 기제의 융점보다 낮은 온도에서 용융되어 약물의 방출을 용이하게 해준다.[15] 각 기제의 displacement value와 물리화학적 특성을 Table 1에 나타낸다.

Table I -Physicochemical characteristics of fenbufen 200mg suppository

Suppository base	Displacement value	Weight of suppository (g)	Content of drug (%)	Melting point (°C)	Melting time (min)
PEG 1540	1.072±0.062	1.009±0.032	102.41±4.10	44.6	14
Witepsol H-15	1.463±0.114	0.836±0.021	97.15±3.54	35.4	6
Wecobee M, FS	1.326±0.064	0.840±0.027	99.37±4.35	39.2	10

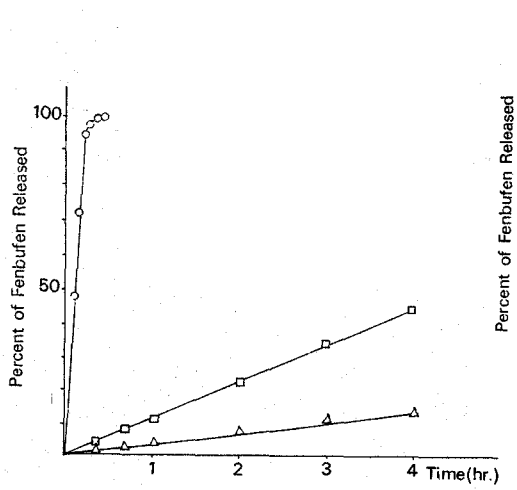

Figure 1—Percentage of fenbufen released from different suppository bases versus the time(hr.), using the KP dissolution apparatus.
Key : ○, PEG 1540; □, Witepsol H-15; △, Wecobee M, FS

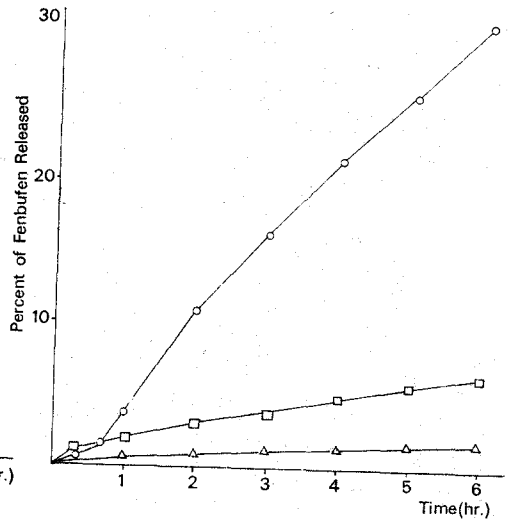

Figure 2—Percentage of fenbufen released from different suppository bases versus the time(hr.), using the KP dissolution apparatus.
Key : ○, PEG 1540; □, Witepsol H-15; △, Wecobee M, FS

Fig.1 은 第1法에 依한 펜부펜坐劑의 용출양상을 나타낸 것이다. PEG1540이 다른 두 기제보다 펜부펜을 매우 빨리 방출하는데, 이는 PEG1540의 수용성 성질로 기제가 녹으면서 약물을 방출하기 때문이다. 그러므로 이 방법은 in viro 실험과의 비교에는 적합하지 못하다. Wecobee보다 Witepsol H-15에서 약물이 더 잘 방출되는데 이는 Witepsol H-15이 용융시간

도 짧고 乳化性이 있기 때문이다.

Fig. 2 는 第2法에 의한 용출양상을 나타냈다. 여기서 Witepsol H-15와 PEG1540의 약물 용출율을 보면 처음 1시간까지는 Witepsol H-15에 의한 약물용출량이 더 많은 것을 볼 수있다. 이것은 Witepsol H-15가 PEG1540보다 먼저 녹아 dialysis tube의 막에 넓게 퍼져 막을 통과하기 때문이다. 그 후 적은 양의 물이 막 내부로 들어오면 PEG1540은 여기에 녹아 막을 사이로 농도차가 생기게 된다. 그러면 삼투현상에 의해 많은 물이 막 내부로 들어오게 된다. 6시간 후에는 PEG1540이 Witepsol H-15보다 5배 많이 용출되었으며 삼투되어 들어온 물 때문에 막이 팽팽하게 팽창되어 있다. 그러나 Witepsol H-15나 Wecobee같은 지용성 기제들에서는 이런 현상이 나타나지 않는다.

Fig. 3 은 第3法에 의한 용출양상을 나타낸 것이다. 제 3 법에 의한 PEG1540의 용출은 처음부터 Witepsol H-15보다 더 높게 나타났다. 그리고 제 2 법과 비교하여 보면 처음에는 PEG1540의 경우는 제 3 법에서 더 많이 용출되었으며 Witepsol H-15나 Wecobee에서는 제 2 법에 의한 용출이 많은 것을 볼 수 있다. 이는 예상할 수 있는 현상으로 지용성 기제는 수분이 있으면 막에 넓게 분산되지 않는 반면, 수용성 기제는 물에 녹아 막 전체로 퍼져나가 용출이 잘 되기 때문이다.

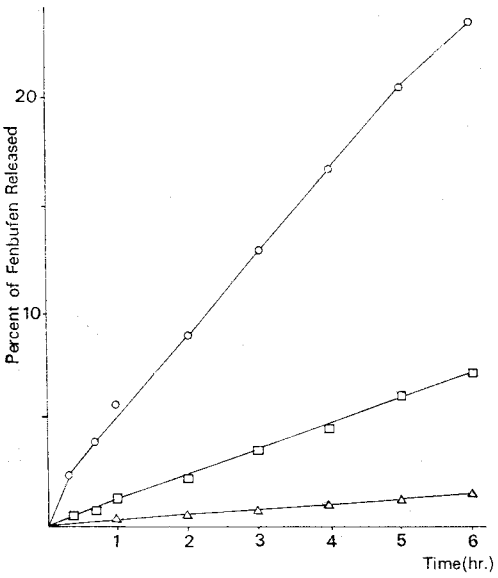

Figure 3—Percentage of fenbufen released from different suppository bases versus the time(hr.), using the dialyzing tubing method.
Key : ○, PEG 1540, □, Witepsol H-15; △, Wecobee M, FS

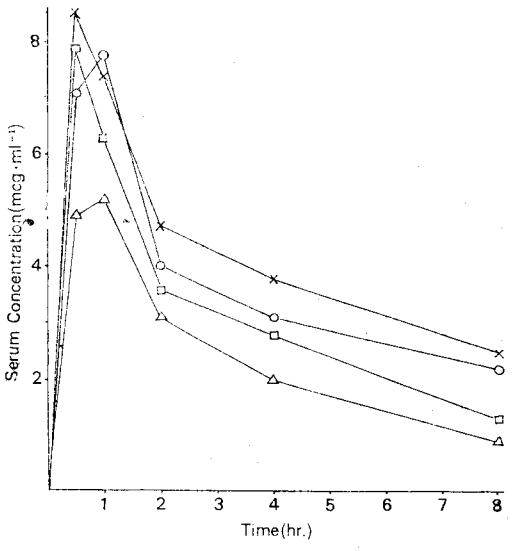

Figure 4—Average serum fenbufen concentration (mcg-ml^{-1}) obtained from 3 rabbits after receiving 200mg of fenbufen
Key : ×, Oral suspension, ○, PEG 1540; □, Witepsol H-15; △, Wecobee M, FS

Table Ⅱ—Bioavailability parameters of fenbufen suppositories and suspension

	PEG 1540	Witepsol H-15	Wecobee M, FS	Suspension
Peak of the average serum concentration-time curve (mcg·ml^{-1})±S.E.	7.8±1.0	7.9±0.6	5.2±0.7	8.5±0.5
Time of the peak of the average serum concentration-time curve (min.)	60	30	60	30
Average of the area under the curve (0→8hr, mcg·ml^{-1}) ±S.E.	29.10±1.16	25.08±0.85	18.80±1.13	33.25±0.67
Percentage of the suspension (0→8hr).	87.52	75.43	56.54	100

in vivo 實驗에서 high-pressure liquid chromatography의 조건은 이미 보고된 논문으로부터 발췌했다.[16] 그러나 이 실험에서는 각 기제 및 현탁제의 흡수정도를 비교하기 위하여 펜부펜만 정량했으므로 위 논문과는 달리 acetonitrile로 血淸을 전처리하여 시간 및 실험오차를 줄였으며, 파장은 펜부펜의 최대흡광파장인 285nm에서 정량하였다. Table Ⅱ와 Fig. 4는 3가지 기제로 제조된 坐劑와 顯濁劑와의 시간에 따른 혈중농도를 나타낸 것이다. 여기서 현탁약, PEG1540, Witepsol H-15 및 Wecobee의 최대혈중농도는 각각 8.5, 7.8, 7.9, 5.2 mcg·ml^{-1}이고 도달시간은 30, 60, 30, 60분이었다. 그리고 8시간까지의 AUC값은 trapezoidal rule에 따라 구하였으며, 현탁약을 100으로 봤을 때 PEG1540, Witepsol H-15, Wecobee는 각각 87.52, 75.43, 56.54로 이들 坐劑의 生體利用率은 in vitro 용출시험에서와 같이 PEG1540>Witepsol H-15>Wecobee 순서이었다.

結 論

1. 각 기제의 펜부펜에 대한 displacement value는 PEG1540; 1,072, Witepsol H-15; 1,463 및 Wecobee; 1,326이었다.

2. 펜부펜坐劑의 용출양상은 basket法 및 cellophane tube 方法에서 동일하게 PEG1540>Witepsol H-15>Wecobee 순서이었다.

3. 펜부펜坐劑의 토끼를 사용한 生體利用率試驗에서 최고 혈중농도는 PEG1540의 경우, 60分에 7.8mcg·ml^{-1}, Witepsol H-15의 경우 30分에 7.9mcg·ml^{-1}, Wecobee에서는 60分에 5.2mcg·ml^{-1}이었으며 AUC0~8hr는 PEG1540; 29.10mcg·hr·ml^{-1}, Witepsol; 25.08mcg·hr·ml^{-1}, Wecobee; 18.80mcg·hr·ml^{-1}이었다.

4. 3種의 기제로 製造된 펜부펜坐劑의 in vitro 용출결과와 토끼의 生體利用率과는 모두 PEG1540>Witepsol H-15>Wecobee 순서이었다.

文 獻

1) De Angelis, *L. Med. Actual*, **13**(4), 133~40(1977)
2) R. Buxton et al., *Curr. Med. Res. Opinion*, **5**, 682 (1982)
3) S.D. Deodhar and R. Sethi, *ibid.*, **6**, 263 (1979)
4) I. De Salcedo et al., *Curr. ther., Res.* **18**, 295 (1975)
5) F. Chalem et al., *ibid*, **22**, 769 (1977)
6) J.M. Vergara Castro, L.F. Arias and B.P. Greenberg, *J. Int. Med. Res.*, **4**, 418 (1976)
7) Bolte H. F. et al., *Arznein-Forsch*, **30** (4A), 721 (1980)
8) 有森知彦 外 5人, 藥劑學, **41**(3), 133~39 (1981)
9) Garnpimol Chongsathien and Fotios M. Plakogiannis, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **6** (3), 255~278 (1980)
10) A. Ali, S. Kazmi, T. Deutsch and F. M. Plakogiannis, *ibid*, **8** (3), 411~428 (1982)
11) Nicholas J. Vidras, et al., *J. Pharm. Sci.*, **71** (8), 945 (1982)
12) L. Lachman, H.A. Lieberman, "*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*," 245~69 (1970)
13) Joseph E. Slonek et al., *J. Pharm. Sci.*, **67** (10), 1462 (1978)
14) Geoffrey W. Deng et al., *ibid.*, **67**(7), 1036 (1978)
15) O.I. Corrigan and R.F. Timoney, *Pharm. Acta Helv.*, **51**, 268 (1968)
16) Fleitman, Jeffrey S. Schulman, Stephen G. Perrin John H., *J. Chromatogr.*, **228**, 372~6 (1982)