

中空 坐劑의 약물방출(I)

— Witepsol H-15 기제로부터의 인도메타신의 방출속도 —

이화정 · 구영순

이화여자대학교 약학대학

(Received April 29, 1991)

Drug Release from Hollow Suppository(I)

— Release Rate of Indomethacin from Witepsol H-15 Suppository —

Hwa-Jeong Lee and Young-Soon Ku

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

Abstract—In order to study drug release from the suppository, three types of hollow suppositories and one conventional suppository were prepared using indomethacin(IDM) as a model drug and Witepsol H-15 as a base. The 4 types of suppository prepared are as follows: type I, conventional suppository containing 50 mg of IDM powder, type II, hollow suppository containing 50 mg of IDM powder in the cavity, type III, hollow suppository containing 25 mg of IDM powder in the base and IDM microcapsules (25 mg as IDM powder) in the cavity, and type IV, hollow suppository containing IDM microcapsules (25 mg as IDM powder) in the base and 0.5 ml of 5%(w/v) IDM-PEG 300 solution in the cavity. The drug amount released(%) from type II and I within 24 hrs was 46.7% and 66.9%, respectively. Comparing with the drug amount released from four types of suppository within initial 2 hrs and 24 hrs, that of type IV was high as 32.7% and 76.6%, respectively. IDM-ethylcellulose microcapsules passed through 270 mesh sieve and the IDM content was 20.95%.

Keywords □ Witepsol H-15, indomethacin hollow suppository, drug release, EC-microcapsule

의약품의 흡수를 위한 투여 경로로서 직장 투여를 중심으로한 하부 소화관으로의 약물투여 및 흡수는 주사나 경구투여 등에 비하여 여러 특징을 가지고 있다. 경구투여에서는 약물에 의한 위장장해를 일으키고, 위산이나 소화효소에 의한 소화관 내의 분해로 불활성화되는 약물이 많다. 또 약물의 불활성화는 소화관 강내만이 아니고 흡수 후 순환계에 들어가 간장에서 대사를 받기 쉬운 약물에 있어서는 간 초회 통과 효과(first pass effect)는 매우 불리하다.

치료에 널리 쓰이는 약물 중에는 소화관에서의 흡수가 불량한 것도 많고 그와 같은 약물의 대부분은 주사제 형태로 투여되지만 주사요법은 세균감염, allergy 및 근 구축증 등의 염려 등 여러 장애를 일으킬

가능성이 보고되고 있다.

직장투여의 경우에는 소화효소가 함유되지 않은 직장 분비액(pH 7.2)에 접촉하므로 장관내의 분해가 적고, 흡수 후의 혈액순환 경로에 대해서는 직장하부로부터의 경로는 문맥계를 거치지 않고 직접 대정맥에 들어가기 때문에 간장에서의 초회 통과 효과를 피할 수 있다. 따라서 불활성화의 비율이 경구투여에 비해 낮다.

직장투여와 같이 소화관 상피의 barrier를 통과하여 약물이 혈액순환에 운반되는 경우에는 급격한 진신작용이 일어나기 힘들어 주사제에 비해 안전도가 높다.

또한 경구투여의 경우, 식사 섭취의 유무로 흡수에 차이가 있으나 좌제투여의 경우에는 식사의 영향을

직접 받지 않고 특히 소아, 노인 및 구토, 오심 등의 소화기 증상, 수술 직후 등 경구복용이 곤란한 환자에서는 더욱 적당한 방법이다.

또, 천식, 발열, 두통 등 취침시나 수면 중의 투여로 좋은 효과를 기대할 수 있고, 악미, 악취의 억제투여에도 적합하며, 용법이 간단하고 투여시에 고통이 따르지 않아 투약이 편리하다.¹⁻¹⁷⁾

그러나 직장투여에 사용되는 종래의 좌제는 주약과 기재와의 상호작용으로 주약의 안정성의 저하,¹⁸⁾ 응집, 경도, 액화시간 등의 제제특성의 변화 및 보존시간과 보존온도에 의한 응집 및 경도의 변동에 의한 방출성의 변화¹⁹⁾가 인정된다. 또 좌제 제조시의 약물의 균일분산, 혼화성, blooming, 구열, 파손 및 방출제어의 한계 등의 문제점이 있다.

이상과 같은 문제점 해결의 하나로 Watanabe 등은 주약과 기제를 분리하고 의약품 만을 함유할 수 있는 중공부를 갖는 좌제 (hollow type suppository, 이하 중공좌제)를 고안하여 brilliant blue FCF의 방출 특성²⁰⁾을 보고하였고 인도메타신(이하 IDM)의 첨가 형태와 방출 특성에 관한 연구²¹⁾에서 분말을 봉입한 중공좌제 보다는 PG 현탁액을 봉입한 것이 방출이 빠르며 수용성기제의 통상형(conventional type) 좌제로부터의 약물방출은 통상형 Witepsol H-15 좌제 보다는 훨씬 빠르나 중공부를 갖는 Witepsol H-15 좌제에 PEG-300 용액 10%(w/v)를 봉입한 것 보다는 감소한다는 보고를 하였다.

본 연구에서는 약물방출이 빠른 IDM의 중공부를 갖는 Witepsol H-15 좌제의 작용을 지속시키는 지속성 좌제의 개발을 목적으로 IDM의 마이크로캡셀을 이용하여 얻은 결과를 보고하고자 한다.

실험방법

시약 및 기기

시약—인도메타신(KP. V), 에틸셀룰로오스(50 cps), 라우릴황산나트륨(Junsei Chemical Co.), 클로로포름(Duksan Pharmaceutical Co.), 폴리에틸렌글리콜 4000(KP. V), 폴리에틸렌글리콜 300(Hayashi Pure Chemical Industries), 글리세린(Duksan Pharmaceutical Co.), 에탄올(Duksan Pharmaceutical Co.), 인산일수소칼륨(Duksan Pharmaceutical Co.), 수산화나트륨(Duksan Pharmaceutical Co.) 등은 시

Table I—Indomethacin(IDM) suppository preparations

Type number	Suppository type	Forms of Base	IDM added in the cavity
I	Conventional ^{a)}	Witepsol H-15	—
II	Hollow	Witepsol H-15	Powder ^{a)}
III	Hollow	Witepsol H-15 + F ^{b)}	MC ^{c)}
IV	Hollow	Witepsol H-15 + MC ^{c)}	PEG 300 soln. (5%w/v) ^{d)}

^{a)}contained 50 mg of IDM, fine powder

^{b)}25 mg of IDM, fine powder

^{c)}120 mg of IDM microcapsule (as 25 mg of IDM)

^{d)}0.5 ml of the PEG soln.

약급 또는 특급을 사용하였다.

실험기기—UV-흡광광도계(Shimadzu, UV-240), 용출시험장치(Fine Scientific Instruments, DST-300), pH-측정기(Corning pH-meter 245), 좌제 용출시험기(한양종합상사) 등을 사용하였다.

좌제의 調製

Witepsol H-15를 기제로 하는 중공좌제의 제조—Witepsol H-15를 40~50°C에서 용융시켜 Watanabe 등²²⁾이 고안한 adapter가 장치된 금속좌제 틀에 붓고 상온에서 고화시킨 후 틀에서 끄집어 내어 냉장고에서 보관하였다.

IDM 좌제의 제조—4종류의 IDM 좌제를 제조하였다. 기체에 IDM 미세말을 분산시켜 통상형 좌제를 만들었고(type I) 앞에서 제조한 중공좌제를 이용한 세 종류의 IDM 중공좌제(type II, III, IV)를 만들었다. type II는 중공부(cavity)에 IDM 미세말 50 mg을 봉입하였고, type III은 중공부에 IDM 25 mg에 상당하는 마이크로캡셀을 봉입하고 기체에 IDM 미세말 25 mg을 분산시켜 조제하였으며, type IV는 중공부에 IDM-PEG 용액(5%(w/v), IDM 25 mg 함유)을 봉입하였고 기체에 IDM-마이크로캡셀(IDM으로서 25 mg)을 분산시켜 조제하였다. type II, III, IV의 조제시 중공부에 약물을 봉입한 후는 용융한 Witepsol H-15를 plug 주위에 부어 좌제를 완성시켰다(Table I 참조).

IDM의 에틸셀룰로오스 마이크로캡셀의 조제—Mortada 등의 용매증발법²³⁻²⁵⁾을 준용하여 IDM-마이크로캡셀을 조제하였다.²⁶⁾ 그 중에서 피막물질인 에틸셀룰로오스와 폴리에틸렌글리콜 4000의 비율을

Table II—Amount released (%) of indomethacin from four types of suppository

Type no.	I	II	III	IV
5 min	2.58%	1.51%	1.64%	1.13%
30 min	4.63%	3.47%	3.77%	15.49%
1 hr	8.61%	4.90%	7.96%	23.35%
2 hr	15.14%	8.99%	11.04%	32.73%
3 hr	20.03%	11.94%	14.14%	39.61%
5 hr	28.07%	16.35%	20.87%	47.30%
8 hr	43.46%	22.51%	29.58%	52.92%
12 hr	50.53%	29.66%	37.93%	59.65%
16 hr	57.67%	36.60%	46.24%	65.59%
20 hr	62.07%	40.79%	54.02%	71.25%
24 hr	66.93%	46.65%	54.30%	76.61%

1 : 1로 하고, 글리세린(30 w/w%)으로 세척하여 얻은 마이크로캡셀은 270 mesh를 통과하고 IDM의 함량은 20.95%이었다. 이 마이크로캡셀을 중공좌제에 사용하였다.

용출 및 방출실험

IDM-마이크로캡셀의 용출실험²⁷⁾—약전의 패들법을 준용하여 회전속도는 100 rpm으로 하고 용출 용매로 900 ml의 pH 7.4 인산완충액을 사용하였다. 시료 125 mg을 정밀하게 칭량하여 검체관에 넣고 용매의 온도는 37.0±0.5℃로 유지하였으며 일정한 시간 간격으로 3 ml의 검액을 채취하여 밀리포어 필터(공경 : 0.2 μm)로 여과한 후, 파장 320 nm에서 흡광도를 측정하였다. 검액 채취 즉시 동량의 용출용매로 보충하였다.

IDM 좌제의 방출실험—Muranishi 등²⁸⁾의 방법을 준용하여 제작한 좌제방출 시험기를 사용하였다. 방출용매는 pH 7.4 인산완충액을 사용하였고 밀리포어 필터(공경 : 1.2 μm)를 cell 바닥에 장치한 실린더형 셀에 좌제를 넣고 3 ml의 용매로 채운 후 이 셀은 300 ml의 용매로 채운 유리용기에 담고, 용매의 온도는 37±1℃를 유지하면서 100 rpm으로 교반하고 일정한 시간 간격으로 1 ml의 검액을 채취한 후 방출용매 2 ml로 희석하여 320 nm에서 흡광도를 측정하였다. 검액 채취 즉시 동량의 용매로 보충하였다.

실험결과 및 고찰

IDM 첨가 형태에 따른 in vitro에서의 방출특성—

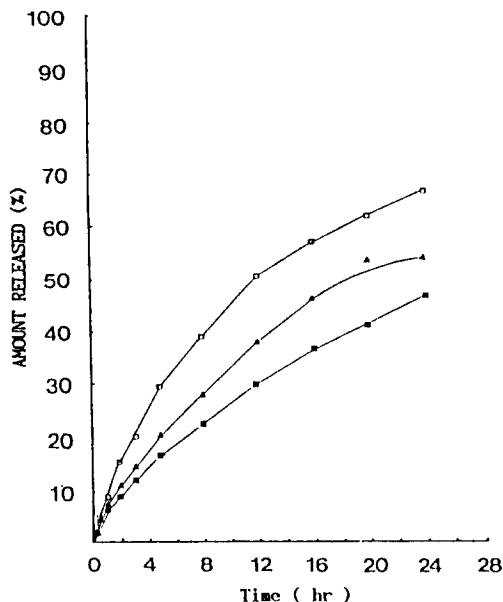


Fig. 1—Amount released (%) of indomethacin from hollow and conventional type suppositories in phosphate buffer solution (pH 7.4) at 37°C Suppository (See Table I), —□—: I; —■—: II; —▲—: III. IDM: 50 mg, Each point represents the mean for 3 experiments.

유제성 기제인 Witepsol H-15는 용점(31~35℃)의 폭이 좁고 용점의 저하가 없으며 약물의 분산성이 우수하여 성형시 약물이 침강하지 않는 장점을 가진다. 그러나 결점으로 급냉시에는 깨지므로 Witepsol H-15를 기제로 하여 좌제를 성형할 때는 상온에서 서서히 냉각시킴으로써 위의 결점을 보완할 수 있다.^{13,14,29)}

Table I과 같이 중공부에 IDM 50 mg을 첨가형태를 달리하여 조제한 각 좌제의 in vitro에서의 방출율은 Table II와 같다.

Type I과 type II와의 방출율을 비교해 보면 type I은 5 hr에서 28%, 12 hr에서 50%가 방출되는데 type II는 16%와 29%로서 각각 12% 및 21%가 낮다. 이것은 기제의 벽이 용해된 후 방출된 중공 내부의 IDM 미세분말은 응집되고 확산되기 어렵기 때문일 것으로 사료된다.

Type III의 방출율은 type I과 type II와의 중간값인 5 hr에서 20%, 12 hr에서 38%의 방출율을 보이고

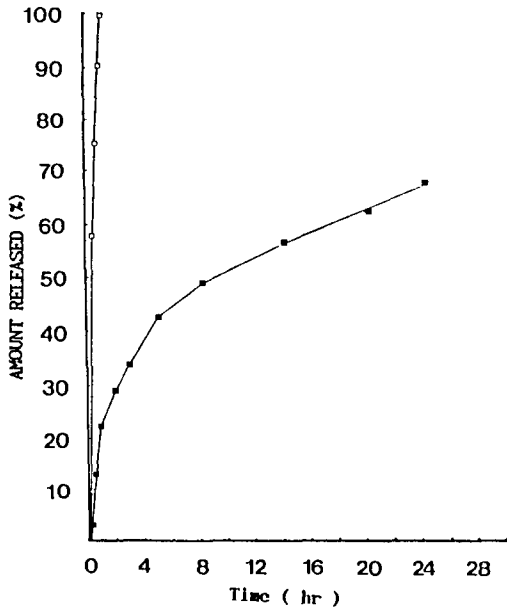


Fig 2— Amount released (%) of indomethacin from microcapsule (EC : PEG=1 : 1)
KEY: □: IDM powder; ■: IDM microcapsule

있다(Fig. 1).

이것은 중공부에 봉입된 MC의 분산성이 미세말의 IDM의 그것보다 아주 크기 때문에 IDM 자체의 용출속도 보다 MC의 용출속도가 작은데도 불구하고 (Fig. 2) type II보다 큰 방출율을 나타낸 것으로 사료된다.

여기서 사용한 IDM-MC는 IDM 마이크로캡셀을 조제할 때 마이크로캡셀(MC)의 다공성을 증가시켜 용출량을 증대시키기 위하여 PEG 첨가량의 조절 및 마이크로캡셀 제조 후 30 w/w% 글리세린으로 세척하여 용출량을 증대시켰으며 좌제적용 시간을 고려하여 24 hr까지의 용출량이 가장 많은 에틸셀룰로오스와 PEG의 비율을 1 : 1로 조제한 것이다.

Type IV의 방출율은 5 hr에서 47%, 12 hr에서 59%로서 type I 보다도 높은 방출을 보이고 있다. type IV의 방출율을 고찰해 보면 30분에서 15%를 나타내고 있는데 이것은 type I의 2 hr, type II의 5 hr, type III의 3 hr의 값과 비슷하다. 1 hr에서의 23%의 값은 type I의 약 2.7배, type II의 약 4.7배, type III의 약 2.9배 크다. 2 hr에서는 32%로서 type I의 약 2배, type

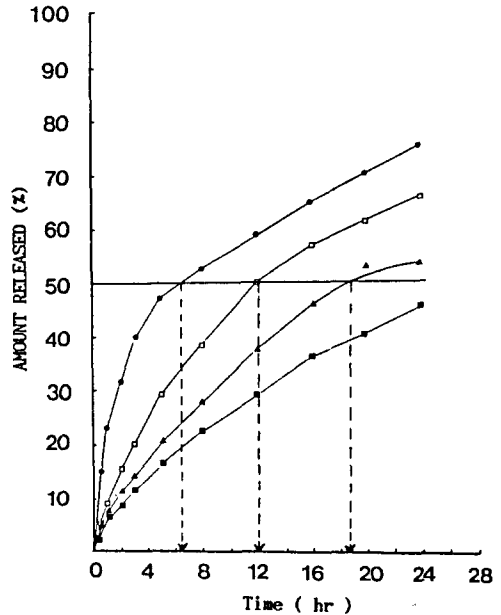


Fig. 3—Amount released (%) of indomethacin from various type of suppositories in phosphate buffer solution (pH 7.4) at 37°C
Suppository (See Table I), —□—: I; —■—: II; —▲—: III; —●—: IV. IDM: 50 mg, Base: Witepsol H-15, Each point represents the mean of three experiments.

II의 약 3.6배, type III의 약 2.9배 크다(Fig. 3).

IDM 함량의 50%가 방출되는데 요하는 시간 $T_{50\%}$ 는 Table III과 같다.

통상형 IDM의 좌제는 성인 1회 25~100 mg을 1일 1~2회 적용한다.³⁰⁾ IDM 제제는 투여 후 신속하게 유효혈중 농도에 도달하여 지속적으로 작용함으로써 용량이나 투여 횟수를 감소시키는 것은 바람직하다.

Type IV 좌제는 그 어느 좌제보다도 초기의 방출율이 높아 $T_{50\%}$ 가 7.5 hr이며 24 hr의 방출율도 76%로 가장 높다. 초기 방출량이 많은 것은 외벽이 용해한

Table III—Time required to release 50% of indomethacin in pH 7.4 ($T_{50\%}$)

Suppository type	$T_{50\%}$, hr
I	12
II	>24
III	18
IV	6.5

후 IDM이 녹아 있는 중공부의 PEG 용액이 방출되기 때문에 사료된다.

이상의 결과로 보아 마이크로캡셀을 Witepsol H-15 기체에 분산시키고 중공부에 PEG-300 용액을 봉입시킨 type IV의 좌제가 다른 좌제 type에 비해 *in vitro*에서 그 방출율이 가장 우수하여 보다 유용한 좌제의 개발이 기대된다.

이와 같은 IDM의 첨가 형태에 따른 방출율의 차이가 *in vivo*에서의 흡수와 어떤 상관관계를 나타내는지 앞으로 계속 생체내이용율에 관한 연구를 할 예정이다.

결 론

Witepsol H-15 기체에 인도메타신 미세말을 분산시켜 만든 통상형 좌제(type I), 중공부에 인도메타신 미세말 50 mg을 봉입한 중공좌제(type II), 중공부에 인도메타신 25 mg에 상당하는 마이크로캡셀을 봉입하고 기체에 인도메타신 미세말 25 mg을 분산시킨 좌제(type III) 및 중공부에 인도메타신-PEG 용액 5 %w/v, (IDM 25 mg 함유)을 봉입하고 기체에 인도메타신-마이크로캡셀(IDM으로서 25 mg)을 분산시킨 좌제(type IV)를 제조하여 얻은 각 좌제의 방출율은 다음과 같았다.

1. 24시간의 방출율은 type I은 66.9%, type II는 46.6%, type III은 54.3%, type IV는 76.6%로 type IV가 가장 컸다.

2. 50% 방출되는데 필요한 시간 $T_{50\%}$ 는 type I은 약 12 hr, type II는 24 hr 이상, type III은 약 18 hr, type IV는 약 6.5 hr 였다.

3. 초기 2hr에서의 방출율은 type IV 32.7% > type I 15.1% > type III 11.0% > type II 8.9%의 순서로 type IV가 가장 높았으며 보다 유용한 좌제 개발이 기대된다.

감사의 말씀

이 연구의 일부는 이화여자대학교 약학연구소의 연구비로 되었으며 이에 감사를 드립니다.

문 헌

1) 新谷三三: 實用坐劑, 醫藥 ジャ-ナル社 東京, p.15-

16(1986).

2) 村西昌三: 坐劑, 南山堂, 東京, p.5-7(1985).

3) 瀬崎仁: 藥物送達法, 醫藥 ジャ-ナル社, 東京, p.10-133(1989).

4) 井口定男: 新製劑開發 システム 総合技術, R & D フランニング, 東京, p.350-361(1986).

5) Lee, V.H.L: *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems*, Vol.5, CRC Press, Florida, p.69-97 (1988).

6) Umeda, T., Matsuzawa A., Yokoyama T., Kuroda, K. and Kuroda, T.: Studies on sustained-release dosage forms I. preparation and bioavailability of indomethacin suppositories. *Chem. Pharm. Bull.* **31**, 2793(1983).

7) Nishihata, T., Kim, S., Morishita S., Kamada, A. and Yata, N.: Adjuvant effects of glyceryl esters of acetoacetic acid on rectal absorption of insulin and inulin in rabbits. *J. Pharm. Sci.* **72**, 280(1983).

8) Muranishi, S.: Modification of intestinal absorption of drugs by lipoidal adjuvants. *Pharm. Res.* **2**, 108 (1985).

9) Ohnishi, N., Yokoyama, T., Umeda, T., Kiyahara, Y., Kuroda, T., Kita, Y. and Kuroda, K.: Preparation of sustained-release suppositories of indomethacin using a solid dispersion system and evaluation of bioavailability in rabbits. *Chem. Pharm. Bull.* **34**, 2999(1986).

10) Nishihata, T., Lee, C.S., Rytting, J.H. and Higuchi, T.: The synergistic effects of concurrent administration to rats of EDTA and sodium salicylate on the rectal absorption of sodium cefoxitin and the effects of inhibitors. *J. Pharm. Pharmacol.* **39**, 180 (1987).

11) Nishihata, T., Takahata, H. and Kamada, A.: Possible mechanism regulating barrier function of rat intestinal mucosa against permeation of cefmetazole, a hydrophilic drug. *Pharm. Res.* **2**, 307(1985).

12) Vidras, N.J., Reid, V.E., Bohidar, N.R. and Plakogiamis, F.M.: Medicament release from suppository bases I. physicochemical characteristics and bioavailability of indomethacin in rabbits. *J. Pharm. Sci.* **71**, 945(1982).

13) Nakajima, T., Takashima, Y., Furuya, A., Ozawa, Y. and Kawashima, Y.: Study on slow-release of

- indomethacin from suppositories containing hydrogenated soybean lecithin. *Chem. Pharm. Bull.* **36**, 3696(1988).
- 14) Nakajima, T., Takashima, Y., Furuya, A., Ozawa, Y. and Kawashima, Y.: Study on absorption of indomethacin from sustained-release suppositories containing hydrogenated soybean lecithin in rabbits. *Chem. Pharm. Bull.* **37**, 3145(1989).
 - 15) Ogiso, T., Iwaki, M. and Tamaki, E.: Absorption and bioavailability of calcium and magnesium salts of indomethacin from rectal suppositories. *J. Pharm. Dyn.* **7**, 392(1984).
 - 16) Nakajima, T., Takashima, Y., Iida, K.I., Mitsuta, H. and Koishi, M.: Preparation and in vitro evaluation of sustained-release suppositories containing microencapsulated indomethacin. *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 1201(1987).
 - 17) Nakajima, T., Takashima, Y., Iida, K.I., Mitsuta, H. and Koishi, M.: Preparation of sustained-release suppositories containing microencapsulated indomethacin and bioavailability of indomethacin in rabbits. *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 4249(1987).
 - 18) Brower, J.F., Juenge, E.C. and Page, D.P.: Decomposition of aminophylline in suppository formulations. *J. Pharm. Sci.* **69**, 942(1980).
 - 19) Coben, L.J. and Lordi, N.G.: Physical stability of semisynthetic suppository bases. *J. Pharm. Sci.* **69**, 955(1980).
 - 20) Watanabe, Y. and Matsumoto, M.: Pharmaceutical evaluation of hollow type suppository I. brilliant blue FCF release characteristics of oleagenous hollow type suppository. *Yakugaku Zasshi* **105**, 278 (1985).
 - 21) Watanabe, Y., Yokoyama, K., Yamaji, M., Tanaka, F. and Matsumoto, M.: Pharmaceutical evaluation of hollow type suppository II. indomethacin added form and release characteristics of hollow type suppository. *Yakugaku Zasshi* **105**, 278(1985).
 - 22) Watanabe, Y., Matsumoto, Y., Baba, K. and Matsumoto, M.: Pharmaceutical evaluation of hollow type suppositories IV. improvement of bioavailability of propranolol in rabbits after rectal administration. *J. Pharmacobio-Dyn.* **9**, 526(1986).
 - 23) Mortada, S.: Preparation of ethyl cellulose microcapsules using the complex emulsion method. *Pharmazie* **37**, H.6(1982).
 - 24) Lee, H.J., Lee, M.H. and Shim, C.K.: Preparation and evaluation of ethylcellulose microcapsules of indomethacin. *Arch. Pharm. Res.* **7**, 33(1984).
 - 25) Benita, S., Babay, D., Hoffman, A. and Donbrow, M.: Relation between individual and ensemble release kinetics of indomethacin from microspheres. *Pharm. Res.* **5**, 178(1988).
 - 26) 한국약학대학 협의회 약전분과회 편저: 대한약전 5개정, 문성사, 서울, p.1253-1257(1987).
 - 27) Muranishi, S., Okubo, Y. and Sezaki, H.: Manufacture and examination of apparatus for drug release from suppositories. *Yakuzaigaku* **39**, 1(1989).
 - 28) 구영순, 신약제학, 이대출판부, 서울, p.209(1989).
 - 29) 日本公定書協會: JP XI 해설서, 廣川書店, 東京, PC-221(1961).