

Witepsol 중공좌제로부터의 염산프로프라놀롤 및 인도메타신의 방출제어

진숙영 · 구영순[#]
이화여자대학교 약학대학
(Received April 12, 1996)

Controlled Release of Propranolol Hydrochloride and Indomethacin from Hollow Type Suppository Using Witepsol H-15

Sook Young Chin and Young Soon Ku[#]
College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

Abstract—In order to develop the controlled release of drugs from the suppositories, *in vitro* drug release and *in vivo* absorption in rabbits were investigated. Various suppository forms with hollow cavities, into which drugs in the form of fine powder or solid dispersion system (SDS) could be placed, were utilized. The oleaginous Witepsol H-15 (WH-15) as a base, and indomethacin (IDM) of a very slightly soluble drug and propranolol · HCl (PPH) of a very soluble drug were employed as model drugs. The *in vitro* drug release showed that the cumulative release amount of PPH from PPH-(methylcellulose) MC-SDS and PPH-(ethylcellulose) EC-SDS hollow type suppositories reached 40% and 12% in 6 hrs, respectively. On the other hand, the drug release for a conventional suppository was 80% in 6 hrs. For the IDM suppositories, the cumulative drug release from IDM-(polyvinylpyrrolidone) PVP-SDS hollow type suppositories reached 99% in 24 hrs, whereas that from a conventional suppository reached 85%. An *in vivo* experiment with rabbits showed that IDM-PVP-SDS hollow type suppository delayed the absorption of IDM, significantly. The t_{max} , C_{max} and AUC_{0-6} of IDM-PVP-SDS suppository were 60 min, 12.12 $\mu\text{g/ml}$ and 2657 $\mu\text{g/ml/min}$, respectively. The t_{max} , C_{max} and AUC_{0-6} of controlled group were 20 min, 15.49 $\mu\text{g/ml}$ and 2190 $\mu\text{g/ml/min}$, respectively.

Keywords □ hollow type suppository, solid dispersion system, release control, Witepsol H-15, propranolol · HCl, indomethacin

직장투여는 경구투여시 나타나는 위장관 장애와 소화관 내에서의 불활성화를 피할 수 있다. 또한, 직장 하부에서 흡수된 약물이 내장골 정맥(internal iliac vein)과 하대정맥(inferior vena cava)을 지나 대정맥(vena cava)으로 들어가므로 간장을 통과하지 않기 때문에 간장에서 불활성화되는 약물이라도 초회통과 효과 없이 약효를 발휘한다.¹⁾ 또한 치질환이나 직장 감염증의 치료와 같은 국소작용을 위하여 사용되거나 유아 및

노인, 쇠약해진 환자, 혼수상태의 환자 및 오심, 구토 등 위장장애가 있어 경구투여가 부적당한 환자의 경우 전신작용을 위해 사용되기도 한다.²⁾

염산프로프라놀롤(이하 PPH)은 부정맥, 협심증, 고혈압 등의 치료에 사용되며, 경구투여시 위장관에서 거의 완전히 흡수되나 95% 이상이 간에서 초회 통과 효과를 받아, 경구투여 후 체순환에 도달하는 미대사 약물은 거의 없을 뿐 아니라 혈중 농도에 있어서 환자간, 연령간의 개체차가 크다. 이러한 단점을 피하기 위해서 이 약물은 서방성 제제로의 개발이 요구되며 좌제로 투여하는 것이 유리하다.³⁾ 그리고 인도메타신(이하 IDM)

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-360-3025 (팩스) 02-360-3051

은 비스테로이드성 항염증제로서 여러 염증성 질환, 류마티스성 관절염, 통풍 등의 치료에 사용되는 난용성 약물이며 경구 적용시에 거의 모든 약물이 빠르고 완전하게 흡수되어 작용을 나타내나 다른 항염증제와 마찬가지로 고농도 방출시 점막자극성이 심하여 위장관 출혈 및 궤양을 유발하고 식욕 감퇴, 두통 및 현기증 등 부작용이 심하다. 따라서 이러한 부작용을 최소화하고 위장에서의 직접작용을 방지하기 위하여 좌제로 투여하는 것이 유리하다.⁴⁾

수용성 약물인 PPH와 난용성 약물인 IDM의 방출제어를 위한 시도로써 사용한 고체분산법(solid dispersion system, 이하 SDS)은 비활성의 담체 또는 매트릭스내에 하나 또는 그 이상의 활성물질이 고체상태로 분산되어 있는 것으로서 melting method, solvent method 또는 melting-solvent method로 제조된다고 Chiou 등⁵⁾에 의해 정의되었다. 또한, Sekigawa 등⁶⁾은 SDS를 solvent method에 의해 얻어진 약물과 담체와의 무정형의 공침물로 정의하였다. 고체분산법은 본래 비활성의 수용성 담체를 이용하여 난용성 약물의 용출 속도를 증대시키기 위하여 사용되어 왔다.⁶⁾ 수용성 약물의 경우에는 소수성 고분자나 친수성 고분자 중 약물 방출의 제어가 가능한 물리적 특성을 가지는 것을 선택함으로써 수용성 약물의 서방화의 가능성을 기대할 수 있다.

본 실험에서는 기계로 Witepsol H-15(이하 WH-15)를 사용하여 중공좌제를 제조하고 모델 약물로는 PPH와 IDM을 사용하였다. 좌제로부터의 약물의 방출제어를 위한 시도로써 수용성 약물인 PPH와 난용성 약물인 IDM의 SDS를 제조하였다. 그리고 중공부에 각 약물의 SDS를 봉입하여 PPH의 중공좌제 3종과 IDM의 중공좌제 2종을 제조하고, 각 약물의 원말을 기계에 분산시킨 통상형 좌제 한 종류를 제조하였다. 이상의 좌제에 대해 *in vitro* 방출 실험을 하여 중공좌제의 방출 양상을 통상형 좌제와 비교 검토하였다.

또한 IDM 좌제의 경우 토기 직장으로 부터의 흡수 실험을 통하여 중공좌제의 약물 흡수양상을 통상형 좌제와 비교, 검토하였다.

실험방법

재료 및 시약 - IDM(화일약품, 약전품), PPH(대웅제약, 약전품), Witepsol H-15(Dynamit Nobel Co.,

Germany), 포비돈(이하 PVP, K=29/32, 화일약품), 유당(약전품), 에칠셀룰로오스(이하 EC, Hayashi Pure Chemical Industries, Ltd., abt. 49 % ethoxy 45cps.), 메칠셀룰로오스(이하 MC, Junsei Chemical Co., Ltd.), 히드록시프로필메칠셀룰로오스(이하 HPMC, Shin-Etsu Chemicals), 히드록시프로필셀룰로오스(이하 HPC, Duksan Pharmaceutical Co., Ltd.), Eudragit RS(이하 EU, Rhöm Pharma GmbH., Germany) 등을 사용하였다.

기기 - 용출시험기(Fine Scientific Instruments, DST 300), 좌제 방출 실험기(한양종합상사), 액체크로마토그래프(Waters : W-501 HPLC pump, W-TCM temperature controller, W-484 tunable absorbance detector, W-745B data module), 분말 X선 회절기(Simens, Kristalloflex. 805) 등을 사용하였다.

실험동물 - 2.5~3.3 kg의 건강한 수컷 토끼(백색종)를 사용하였다.

PPH-SDS 및 IDM-SDS의 제조 - Chiou 등⁵⁾의 solvent method에 준하여 PPH-SDS 및 IDM-SDS를 제조하였다. PPH-SDS는 PPH와 담체를 균일하게 혼합하여 단순 혼합물로 한 후 100 ml의 무수에탄올에 용해(EC, HPC의 경우) 혹은 현탁(MC, HPMC의 경우)시키고, 용매를 증발시킨 다음 건조 후 얻은 필름상의 시료를 분쇄기로 분쇄하여 제조하였다. 소수성 고분자인 EC 및 친수성 고분자인 MC, HPC 및 HPMC를 담체로 하여 제조된 PPH-SDS는 14호체를 통과하고 25호체 위에 남는 것을 시료로 사용하였다. 또한, channeling agent로 친수성 고분자인 EU, HPMC, HPC 및 MC를 EC에 첨가하는 경우에는 PPH, EC 및 친수성 고분자의 비율이 1 : 2.8 : 0.2가 되도록 하였다. IDM-PVP-SDS는 IDM과 PVP를 균일하게 혼합한 후 100 ml의 무수에탄올에 용해시키고 용매를 증발시킨 다음 감압 데시케이터에서 12시간 동안 감압 건조후 유리막대로 가볍게 분쇄하여 제조하였다. IDM-유당-SDS는 IDM을 100 ml의 아세톤에 용해시킨 후, 유당을 조금씩 가하여 용해시키고 용매를 모두 증발시킨 다음 감압데시케이터에서 12시간 동안 감압 건조 후 유리막대로 가볍게 분쇄하여 제조하였다. PVP 및 유당을 담체로 하여 제조된 IDM-SDS는 50호체를 통과하고 100호체 위에 남는 것을 시료로 사용하였다. 이상에서 제조한 SDS의 type은 Table I과 같다.

SDS의 분말 X-ray 회절 측정 - X-ray diffractome-

Table I—The types of SDS and weight ratios of drugs and carriers

Types of SDS	Weight ratios of drugs
PPH-HPC-SDS	1 : 3
PPH-HPMC-SDS	1 : 3
PPH-EC-SDS	1 : 1
PPH-EC-SDS	1 : 2
PPH-EC-SDS	1 : 3
PPH-EC-SDS	1 : 5
PPH-MC-SDS	1 : 1
PPH-MC-SDS	1 : 2
PPH-MC-SDS	1 : 3
PPH-MC-SDS	1 : 5
PPH-EC-HPC-SDS	1 : 2.8 : 0.2
PPH-EC-MC-SDS	1 : 2.8 : 0.2
PPH-EC-HPMC-SDS	1 : 2.8 : 0.2
PPH-EC-EU-SDS	1 : 2.8 : 0.2
IDM-PVP-SDS	1 : 1
IDM-PVP-SDS	1 : 2
IDM-lactose-SDS	1 : 1
IDM-lactose-SDS	1 : 2

ter를 사용하여 PPH-SDS와 IDM-SDS의 분말 X-ray 회절양상을 측정하였다.

PPH좌제의 제조 - 5가지 종류의 PPH좌제를 제조하였다(Fig. 1). 즉 기체에 PPH 원말을 분산시킨 통상형 좌제(좌제 A), 중공부에 PPH원말 20 mg을 봉입한 중공좌제(좌제 B), PPH 20 mg에 상당하는 PPH-SDS를 봉입한 중공좌제(좌제 B') 및 중공부에는 PPH-SDS를 봉입하고 기체에는 PPH 원말을 분산시킨 중공좌제(좌제 C)를 제조하였다. 좌제 C는 PPH-MC-SDS 및 PPH-EC-SDS의 경우, 중공좌제로부터의 초기방출 및 누적방출률을 증대시키기 위하여 약물 봉입 방법에 따라 용량 20 mg중 기체에 5, 10 및 15 mg의 원말을 각각 분산시키고 중공부에 15, 10 및 5 mg의 PPH에 상당하는 SDS를 각각 봉입하여 제조하였다. 또한 방출 지연이 현저한 PPH-EC-SDS 봉입 중공좌제의 경우 HPMC, HPC, EU 및 MC 등의 수용성 고분자를 첨가한 PPH-EC-HPMC-SDS, PPH-EC-HPC-SDS, PPH-EC-EU-SDS 및 PPH-EC-MC-SDS를 제조하여 중공부에 봉입한 중공좌제(좌제 B'')를 제조하였다.

PPH-SDS의 용출실험 및 PPH좌제의 방출 실험 - Muranishi 등⁷⁾의 방법을 준용하여 제작한 좌제방출 시험기기를 사용하였다. 용출용매는 pH 7.4 인산염완충액(이하 PBS)을 사용하였고, 플라스틱 원통형 셀에 PPH-SDS 및 PPH좌제를 넣고 이 셀을 500 ml의 용

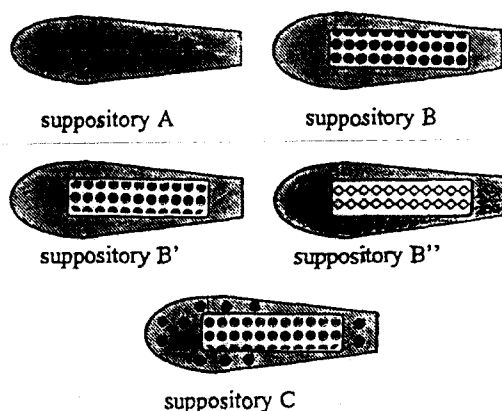


Fig. 1—Schematic illustrations of a conventional suppository and four hollow type suppositories. ▨, witepsol H-15; ●, drug powder; ⊙, drug-SDS; ◇, drug-SDS with channeling agent.

출용매로 채운 용기에 넣고 셀의 내부를 3 ml의 용매로 채운 후, 용매의 온도는 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 를 유지하면서 교반 속도는 100 rpm으로 하였다. 경시적으로 1 ml의 검액을 채취하고 290 nm에서 흡광도를 측정하여 PPH의 농도를 측정하였다. 검액 채취 즉시 동량의 용출 용매로 보충하였다.

IDM좌제의 제조 - 3가지 종류의 IDM좌제를 제조하였다(Fig. 1). 기체에 IDM 원말을 분산시킨 통상형 좌제(좌제 A), 중공부에 IDM 원말 50 mg을 봉입한 중공좌제(좌제 B) 및 중공부에 IDM 50 mg에 상당하는 IDM-SDS를 봉입한 중공좌제(좌제 B')를 제조하였다.

IDM-SDS의 용출실험 및 IDM좌제의 방출 실험 - Dialysis tubing 법⁸⁾을 준용하였다. 용출용매로는 0.1M PBS (pH 7.2) 900 ml를 사용하였고⁹⁾, 끓는 물로 약 5분간 세척하고 다시 증류수로 수회 세척한 dialysis tube의 한쪽 끝을 묶고 물기를 제거한 후 그 안에 IDM-SDS 및 IDM좌제를 넣고 나머지 한쪽 끝도 묶은 후 10 g의 추를 달아서 용출용매에 완전히 잠기게 하면서 교반날개에 닿지 않게 매달았다. 용매의 온도는 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 를 유지하면서 50 rpm으로 교반하고 경시적으로 1 ml의 검액을 채취하여 320 nm에서 흡광도를 측정하고 IDM의 농도를 측정하였다. 검액 채취 즉시 동량의 용출용매로 보충하였다.

토끼 직장 흡수 실험 - 실험 48시간 전부터 토끼를 절식시켰다. 토끼를 절식시키는 동안에는 토끼가 자신의 변을 먹지 못하도록 목에 아크릴 링을 씌웠으며 물

은 자유롭게 먹을 수 있게 하였다. 제조된 좌제를 토끼의 직장내에 삽입하고 항문을 집게로 막은 후 경시적으로 토끼 귀정맥으로부터 약 1 ml의 혈액을 채취하였다. 채혈 후 혈액은 1600 rpm에서 10분간 원심분리하고, 얻어진 혈장은 정량하기 전까지 -20°C 에서 보관하였다.

혈장 중의 IDM 농도 측정 - 혈장중의 IDM의 농도는 Ohnishi 등¹⁰⁾의 HPLC방법을 준용하여 측정하였다. 칼럼으로는 μ -Bondapak C₁₈(10 μm , 3.9 \times 30 cm)을 사용하였고, 검출파장은 254 nm, 이동상은 아세토니트릴과 1M 초산의 1:1 혼합액, 유속은 1.0 ml/min으로 하였다. 또한 내부표준물질로는 디아제팜을 사용하였다. IDM의 약물속도론적 파라미터는 모델 비의존적 방법으로 분석하였다¹¹⁾

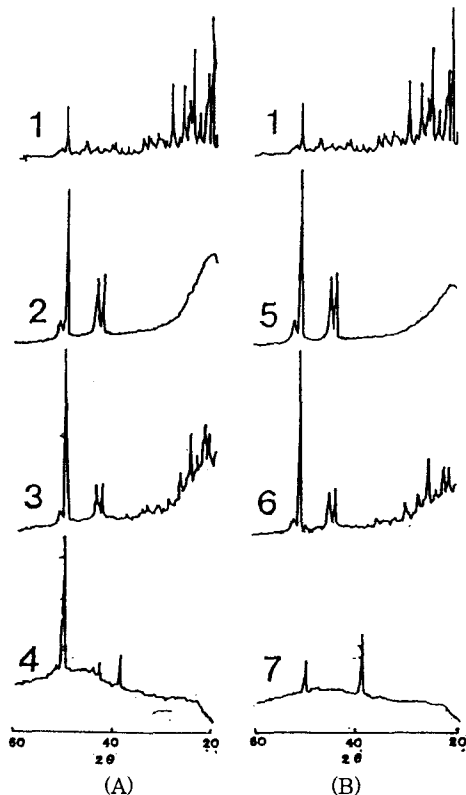


Fig. 2— Powder X-ray diffraction patterns of PPH powder, MC, EC, PPH-EC physical mixture, PPH-MC physical mixture, PPH-EC-SDS and PPH-MC-SDS. 1, PPH powder; 2, EC; 3, PPH-EC physical mixture; 4, PPH-EC-SDS; 5, MC; 6, PPH-MC physical mixture; 7, PPH-MC-SDS.

결과 및 고찰

PPH-SDS의 분말 X-ray 회절 - Fig. 2는 PPH 원말, EC 및 MC의 물리적 혼합물 및 PPH-SDS의 결정성을 비교하기 위하여 2θ 가 $20-60^{\circ}$ 인 범위에서 분말 X-ray 회절 양상을 측정된 결과를 나타낸 것이다. (A)는 PPH, EC, PPH-EC 물리적 혼합물 및 PPH-EC-SDS의 양상을 나타내었고, (B)는 PPH, MC, PPH-MC 물리적 혼합물 및 PPH-MC-SDS의 양상을 나타내었다. PPH는 $2\theta=20-25^{\circ}$ 와 50° 에서 EC는 $2\theta=42-46^{\circ}$ 와 50° 에서 피크들이 나타났으며 PPH-EC 물리적 혼합물에서는 $2\theta=20-25^{\circ}$ 의 피크들이 비교적 둔화되었고, PPH-EC-SDS에서는 완전히 둔화되었다. PPH-MC-SDS의 분말 X-ray 회절 양상 역시 PPH-EC-SDS와 유사하게 $2\theta=20-25^{\circ}$ 의 피크들이 둔화됨으로써 결정성이 감소되었음을 확인하였다.

이는 Yuasa 등¹²⁾의 oxprenolol hydrochloride (이하 OXP)-EC-HPC-SDS에서의 분말 X-ray 회절 양상에서 SDS는 OXP 고유의 피크가 상당히 감소하여 전반적으로 둔화되어 결정성이 감소하였다는 연구보고와 유사하다. 또한 이러한 결과는 각 성분들이 분자 수준에서 서로 분산, 혼화되어 있기 때문이라고 설명하였다.

PPH-SDS로부터의 PPH의 용출 특성 - PPH 원말, PPH-EC-SDS, PPH-MC-SDS, PPH-HPC-SDS 및 PPH-HPMC-SDS로부터의 약물의 용출 특성을 Fig. 3에 도시하였다. PPH-EC-SDS 및 PPH-MC-SDS의 경우 용출제어의 가능성을 관찰할 수 있었다.

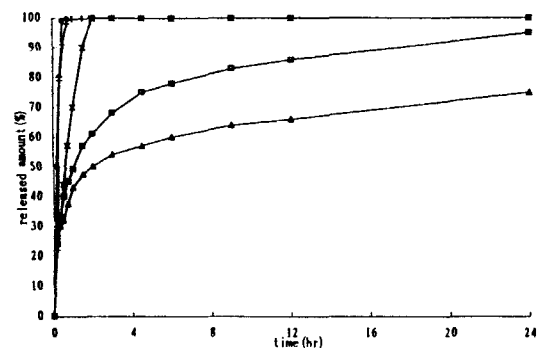


Fig. 3— Dissolution profiles of PPH powder and the PPH-SDS (PPH: carrier=1:3) with EC, MC, HPC and HPMC as carriers in pH 7.4 phosphate buffer solution at 37°C . ● PPH powder; +, PPH-HPC-SDS; ×, PPH-HPMC-SDS; □, PPH-MC-SDS; △, PPH-EC-SDS.

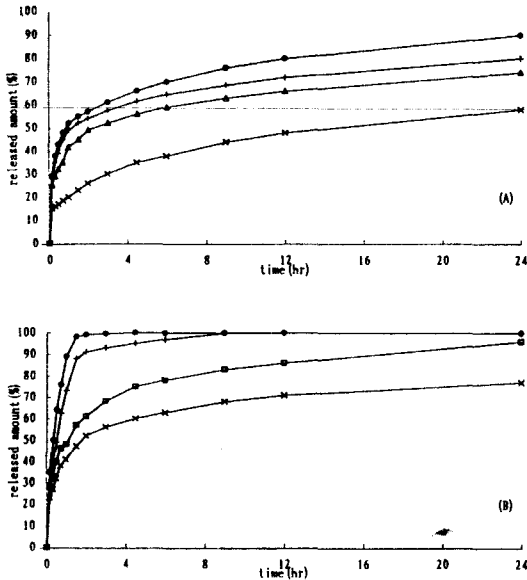


Fig. 4—Dissolution profiles of the PPH-EC-SDS(A) and PPH-MC-SDS(B) with various ratios of PPH and EC or MC in pH 7.4 phosphate buffer solution at 37°C. ●, 1:1; +, 1:2; △, 1:3; ×, 1:5.

EC와 MC가 수용성 약물인 PPH의 용출을 제어할 수 있음을 확인하고 PPH와 EC 및 MC의 비율을 변화시켰을 때의 용출 양상을 관찰하였다(Fig. 4). EC 및 MC의 양이 많을수록 용출이 지연되었다. PPH와 EC의 비가 1:5인 경우, 다른 비율에 비해 초기의 급속한 용출이 지연되었는데 이것은 Yuasa 등¹²⁾의 OXP-EC-SDS의 용출양상과 유사하나 6시간 이내에 평형에 도달한다는 내용과는 차이가 있었다. 본 실험에서는 용출 방법을 약물이 직접 접촉하는 용출액의 양이 3ml로 직장의 조건과 유사하다고 사료되는 Muranishi method로 하였기 때문에 paddle method의 900 ml인 경우와 차이를 보인 것으로 사료된다.

PPH-EC-SDS는 제조과정 중 EC와 PPH가 모두 무수에탄올에 완전히 녹기 때문에 약물과 담체가 분산 상태에서 분산 혼합된다. 그러므로 PPH는 EC 매트릭스 안에서 분산되어 약물의 용출이 제어된 것으로 사료된다. 또한 PPH-MC-SDS의 경우 제조과정 중 MC는 무수에탄올에 용해되지 않고 뭉글뭉글한 팽윤된 겔상의 현탁액을 이루기 때문에 PPH의 일부는 MC 매트릭스 내부에 분산되어 있고 일부는 그 외부에 존재하게 된다. 따라서 MC보다는 EC에서 더 용출이 제어된 것으로 사료되며 담체의 양이 많아질수록 용출이 제어된 것은 매

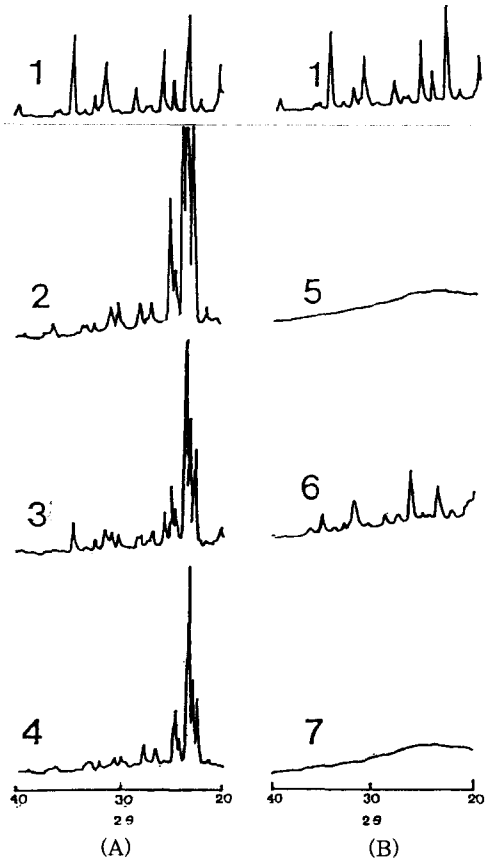


Fig. 5—Powder X-ray diffraction patterns of IDM powder, lactose, PVP, IDM-lactose physical mixture, IDM-PVP physical mixture, IDM-lactose-SDS and IDM-PVP-SDS. 1, IDM; 2, lactose; 3, IDM-lactose physical mixture; 4, IDM-lactose-SDS; 5, PVP; 6, IDM-PVP physical mixture; 7, IDM-PVP-SDS.

트릭스내에 존재하는 MC 및 EC의 양이 많기 때문으로 사료된다.

IDM-SDS의 분말 X-ray 회절 - Fig. 5는 IDM-SDS의 결정성을 알아보기 위하여 20가 20-40°인 범위에서 분말 X-ray 회절 양상을 측정 한 결과를 나타낸 것이다. 위로부터 (A)는 IDM, 유당, IDM-유당 물리적 혼합물 및 IDM-유당-SDS이고 (B)는 IDM, PVP, IDM-PVP 물리적 혼합물 및 IDM-PVP-SDS이다. IDM은 2θ=20.2°, 23.2°, 24.6°, 25.8°, 28.4°, 31.5°, 32.5°, 34.6°에서 큰 피크들이 나타났고, 유당은 2θ=22-26°에서 높은 강도를 가지는 피크들이 나타났다. 한편, IDM-유당 물리적 혼합물 및 IDM-유당-SDS는 2θ=22-26°의 피크들은 변함이 없으나 2θ=31.5°, 32.5°, 34.6°의 피

크들은 물리적 혼합물에서는 강도의 감소정도가 작았으나 SDS에서는 둔화되었다. 그리고 PVP는 측정범위에서 피크를 나타내지 않았으며 IDM-PVP 물리적 혼합물은 IDM에서 보여진 피크들이 감소되었고, IDM-PVP-SDS는 PVP만의 그림과 동일하였다. 이상의 결과로부터 SDS제조시 IDM의 결정성이 감소되었음을 확인할 수 있었다. 이것은 Fujii 등¹⁴이 보고한 페노바르비탈, 페니토인, 인도메타신, 케토프로펜, 플루비프로펜, 니트라제팜, 니메타제팜, 디아제팜, 메다제팜의 phosphatidylcholine과의 SDS, Nakagami 등¹⁵이 보고한 그리세오폴빈-이산화실리콘-SDS 및 Simonelli 등¹⁶이 보고한 설파치아졸-PVP-SDS에서의 분말 X-ray 회절 양상의 변화와 유사하다.

IDM-SDS의 용출특성 - IDM 원말, IDM-유당-SDS 및 IDM-PVP-SDS로부터의 용출 양상을 Fig. 6에 도시하였다. 난용성인 IDM 원말은 24시간까지 29.7%만이 용출되었으나, IDM-유당-SDS는 24시간에서의 누적용출량이 59.9%로 약 2.02배가 증가하였고, IDM-PVP-SDS는 12시간에 92.9%가 방출되었고 24시간까지의 누적용출량은 100%로 3.3배 증가하였다. Huh 등¹⁷은 IDM을 유당 또는 전분으로 SDS를 제조하여 회전검체통법으로 용출실험한 결과 10분이내에 80% 이상이 용출되었고, Oth 등¹⁷은 IDM-PVP 공침물의 초기 5분에서의 용출량이 물리적 혼합물에 비하여 6.5배 증대되었다고 보고하였다. IDM : 유당의 중량비를 1 : 1 및 1 : 2로 하였을 때 유당 양의 증가에 관계없이 유사한 용출 양상을 보였고 용출 속도는 유당 양의 증가와 더불어 감소하였다(Fig. 7). 이 결과는 Huh 등

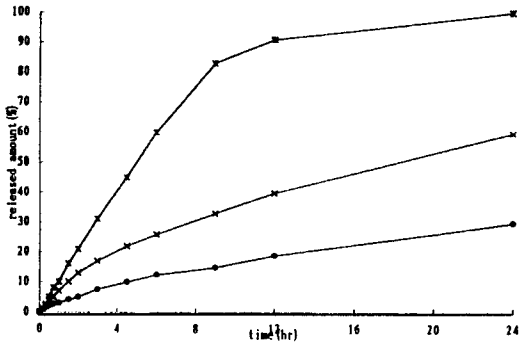


Fig. 6—Dissolution profiles of IDM powder, IDM-lactose-SDS and IDM-PVP-SDS in pH 7.2 phosphate buffer solution at 37°C. ●, IDM powder; *, IDM-PVP-SDS (1:2); ×, IDM-lactose-SDS (1:2).

¹⁷의 IDM-유당-SDS의 용출이 IDM : 유당의 비가 1 : 2, 1 : 3, 1 : 5, 1 : 7 및 1 : 10으로 유당의 양이 많아질수록 증가하였던 결과와는 차이를 보였다. 이는 용출방법의 차이로서, 본 실험에서 사용한 dialysis tubing법에서 유당은 용출액인 0.1M PBS (pH 7.2)에 완전히 용해되지 않을 뿐 아니라 dialysis tube 안으로 들어가는 용출액의 양이 약 5 ml 정도 밖에 되지 않기 때문에 0.1M PBS (pH 7.2) 용출액에 용해가 불충분한 유당의 양이 증가할수록 IDM이 용해되어 dialysis tube 밖으로 빠져나오는데 유당이 방해인자로 작용하기 때문으로 사료되므로 IDM의 투석속도에 미치는 dialysis tube내의 유당의 농도의 영향에 관한 실험이 필요할 것으로 생각된다.

IDM : PVP의 중량비를 1 : 1 및 1 : 2로 하였을 때에도 PVP의 양의 증가에 관계없이 용출양상은 유사하였고, 용출속도는 PVP 양의 증가로 감소하였으며, 24시간까지의 누적용출률은 100%로 동일하였다. 이것은 Takayama 등¹⁹의 IDM-PVP-SDS에서 PVP의 양이 증가할수록 IDM의 결정화 속도 정수를 감소시킨다는 고찰과는 차이가 있다. 또한 난용성 약물과 PVP

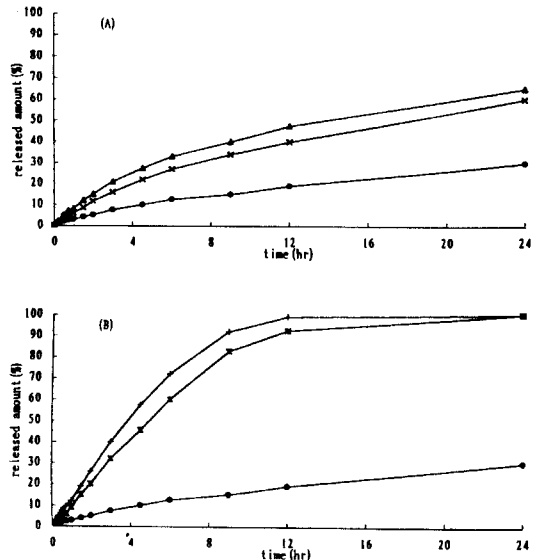


Fig. 7—Dissolution profiles of IDM-lactose-SDS(A) and IDM-PVP-SDS(B) with two different ratios of PPH and lactose or PVP in pH 7.2 phosphate buffer solution at 37°C. (A): ●, IDM powder; △, IDM-lactose-SDS (1:1); ×, IDM-lactose-SDS (1:2); (B): +, IDM-PVP-SDS (1:1); *, IDM-PVP-SDS (1:2).

와의 SDS는 PVP 함량이 증가함에 따라 용출속도가 빨라졌던 결과들과도 차이를 보인다.¹⁶⁾ 그러나 용출 실험 조건을 고려해 볼 때 고유 점도가 0.189 dl/g²⁰⁾인 PVP(K=30)는 용출액에 완전히 녹아서 직접 접촉하는 용출액의 양이 500 ml 또는 900 ml로 많을 경우에는 그 점도가 약물의 용출에 영향을 주지 않지만 본 실험의 용출 실험 방법으로는 약물이 잠기는 용출액이 5 ml로 적으므로 PVP의 점도의 영향¹⁹⁾을 받게 되어 이와 같은 결과가 나타난 것으로 사료된다. 이 같은 결과는 Sarisuta등²¹⁾이 고분자 수용액으로부터의 약물의 용출 속도를 측정해 본 결과 고분자의 농도가 증가할수록 점도의 증가로 인하여 확산 계수와 용출 속도가 감소함을 보고한 것에 비추어 설명될 수 있다.

PPH 좌제로부터의 PPH의 방출 특성 - 좌제 A, 좌제 B 및 좌제 B' (Fig. 1)의 방출 실험 결과는 Fig. 8에 도시하였다. 좌제 B'는 고분자의 종류에 따라 다양한 용출양상을 보이며 약물의 방출속도가 제어되었고 EC 및 MC의 양이 증가함에 따라 방출제어가 현저한 것을 관찰할 수 있었다. 초기약물방출을 증대시키기 위하여 제조된 좌제 C에서는 기체에 분산된 PPH의 양이 5, 10 및 15 mg으로 증가할수록 1시간에서의 누적방출량은 PPH-EC-SDS가 봉입된 경우 각각 13.1, 44.0 및 62.4%로 좌제 B'에 비하여 2.3, 7.9 및 11.1배가 증대

하였고, PPH-MC-SDS가 봉입된 경우는 각각 20, 61 및 81%로 1.7, 5.1 및 6.7배 증대하였다. 이것으로 기체 내의 약물량과 중공부의 약물량을 조절함으로써 좌제로부터의 약물 방출을 제어할 수 있었다. 초기약물방출의 증대를 위한 다른 방법으로서 제조된 좌제 B' (Fig. 1)로부터의 방출 실험의 결과는 Fig. 9와 같다. HPC, EU 및 HPMC를 첨가한 경우에는 방출속도가 증대되어 1시간에서의 방출률은 각각 35, 30 및 23%로 EC만으로 제조한 SDS 봉입시의 6.25, 5.36 및 4.12배로 증대하였고 24시간의 누적방출률도 각각 75, 57 및 51%로 EC 단독 때보다 3.95, 3.00 및 2.68배 증대한 것으로 나타났다. 이것은 불용성 매트릭스내에서 수용성 고분자가 용해되면서 channel을 형성하여 약물이 이 channel을 통하여 용출액으로 확산, 용해되는 것¹²⁾으로 사료된다. 이것으로 SDS에 channeling agent를 첨가함으로써 방출 제어의 가능성이 있음을 알 수 있었다.

IDM 좌제로부터의 IDM의 방출 특성 - 좌제 A, 좌제 B 및 좌제 B' (Fig. 1)의 방출실험 결과를 Fig. 10에 도시하였다. 좌제 A는 T_{50%}가 6시간이었고 24시간 누적방출률은 85.02%였으나, 좌제 B의 T_{25%}는 12시간이었고 24시간 누적방출률은 35.39%였다. 이와같은 결과는 IDM이 물에는 난용성이나 기름에는 잘 녹기 때문에 제조 과정 중 이미 약물이 기체에 용해되어 균일하게 분산되어 있는 좌제 A로부터의 방출이 IDM을 고체 분말상

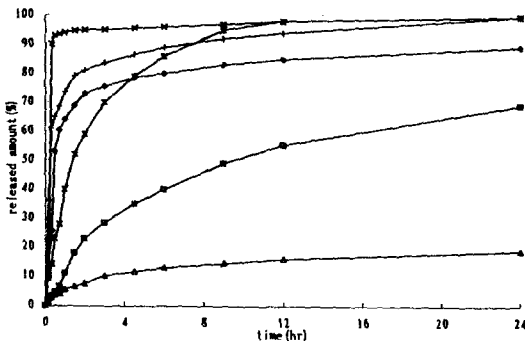


Fig. 8—Release profiles of PPH from a conventional type suppository and the five hollow type suppositories with PPH powder and the four different PPH-SDS (PPH: Carrier=1:3) with HPMC, HPC, MC and EC as carriers in the cavity in pH 7.4 phosphate buffer solution at 37°C. \diamond , PPH conventional suppository; \times , PPH powder in the cavity; $*$, PPH-HPMC-SDS in the cavity; $+$, PPH-HPC-SDS in the cavity; \square , PPH-MC-SDS in the cavity; \triangle , PPH-EC-SDS in the cavity.

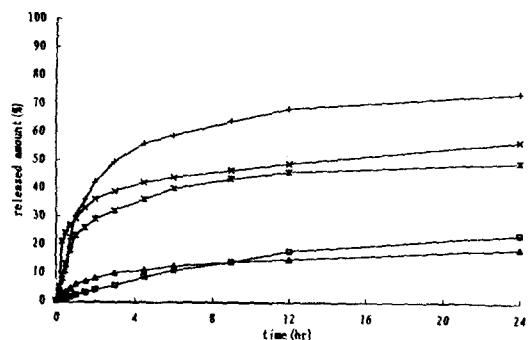


Fig. 9—Release profiles of PPH from the five different hollow type suppositories with PPH-EC-SDS and the PPH-EC-channeling agent-SDS with HPC, EU, HPMC and MC as channeling agents in the cavity in pH 7.4 phosphate buffer solution at 37°C. \triangle , PPH-EC-SDS in the cavity; $+$, PPH-EC-HPC-SDS in the cavity; \times , PPH-EC-EU-SDS in the cavity; $*$, PPH-EC-HPMC-SDS in the cavity; \square , PPH-EC-MC-SDS in the cavity.

으로 중공부에 봉입한 좌제 B보다 용이하고 빠른 것으로 사료된다. Lee⁷⁾는 기제에는 용량의 반량에 상당하는 IDM microcapsule을 분산시키고 중공부에는 IDM-PEG 300용액을 봉입한 중공좌제를 제조하여 방출 실험한 결과 통상형 좌제에 비하여 초기 방출 속도가 빨라졌고, 24시간 누적방출량도 통상형보다 9.68%의 방출 증대 효과를 얻었다. 이러한 결과는 난용성인 IDM이 PEG 300에 용해된 상태로 봉입되었기 때문으로 고찰하였다. 그러나 중공부에 용액을 봉입하는 경우는 제조 과정이 번거롭고 용제의 선택 및 제조 후 좌제의 안정성 등의 문제점을 가지고 있다. 따라서 본 연구에서는 난용성 약물의 용출 증대가 가능한 IDM-SDS를 중공부에 봉입함으로써 용액이 아닌 고체 상태로의 봉입으로도 액체 상태로의 약물 봉입에 필적할 만한 초기 방출 속도 및 누적방출량의 증대를 시도하였다. IDM-PVP-SDS 봉입 중공좌제의 경우, 초기 방출이 증대되었고 24시간 누적방출량은 98.01%로 통상형보다 12.99% 증대되었

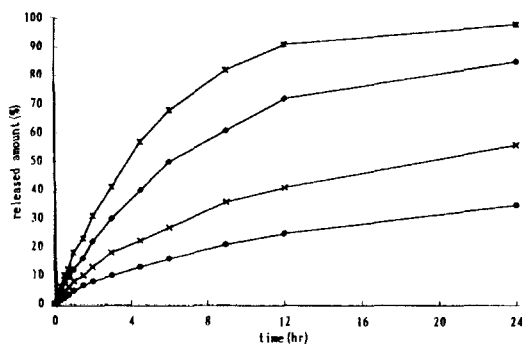


Fig. 10—Release profiles of IDM from a conventional type suppository and the three hollow type suppositories with IDM powder, IDM-lactose-SDS and IDM-PVP-SDS in the cavity in pH 7.2 phosphate buffer solution at 37°C. ◇, IDM conventional suppository; ●, IDM powder in the cavity; ×, IDM-lactose-SDS (1 : 2) in the cavity; *, IDM-PVP-SDS (1 : 2) in the cavity.

다. 또한 $T_{50\%}$ 는 약 4시간으로 통상형좌제 보다 약 2시간이 빨라졌다. 그러나 IDM-유당-SDS 중공좌제의 경우 IDM-PVP-SDS 봉입 중공좌제의 결과와는 달리, 초기 방출도 지연되었고 24시간 누적방출량은 57.6%로 통상형에 비해 27.42% 감소되었다. 유당 및 PVP의 함량변화에 따른 방출특성은 근소한 차이를 보였다. 본 실험에서는 PPH좌제의 경우는 Muranishi방법으로 용출 시험을 하였으며, IDM좌제의 경우는 Dialysis tubing법을 적용하였다. Muranishi법은 좌제가 3ml의 적은 방출 용매량에 접촉하게 되므로 수용성 약물인 PPH의 적용시 기제의 용유에 따른 방출 양상의 관찰에 적합하였으나 난용성 약물인 IDM은 Muranishi법보다는 약 5ml정도의 용매가 전체 방출용매 중에 놓이게 되는 dialysis tubing법이 적합하였다. 즉 좌제의 방출 시험은 직장의 생체내 조건을 반영할 수 있어야 하며 약물의 성질과 기제의 성질, 그리고 약물의 존재형태가 고려되어야 하는데, 아직 좌제의 경우 방출실험 방법이 완전히 확립되어 있지 않다. 이에 본 실험에서는 Dialysis tubing법과 Muranishi법을 사용하였으며 앞으로 *in vivo*와의 상관성을 고려하여 적합한 방출방법을 확립하고자 계속 연구중에 있다.

IDM 정맥주사 후의 약물속도론적 파라미터의 해석 - IDM을 토끼 귀정맥에 주사한 후의 IDM의 혈장내 동태를 모델 비의존적 방법으로 분석한 약물속도론적 파라미터들은 Table II에 나타내었다. $t_{1/2}$ 는 약 210.3 ± 34.7 min으로 문헌치²⁰⁾ 270분과 유사하였으며, AUC_{0-6} 는 1050.5 ± 104.4 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{min}$, MRT는 181.7 ± 33.2 min이었다.

IDM 좌제의 직장투여후의 혈장중 IDM의 농도 - 통상형 좌제 및 IDM-PVP(1 : 2)-SDS가 중공부에 봉입된 중공좌제를 토끼의 직장에 투여한 후의 약물의 평균 혈중 농도는 Fig. 11과 같다. Table III에는 통상형 좌제 및 IDM-PVP(1 : 2)-SDS 봉입 중공좌제의 약물속

Table II—Pharmacokinetic parameters of IDM after a single intravenous administration in rabbits

Parameter	rabbit 1	rabbit 2	rabbit 3	mean \pm S.D.
$V_{d\text{ss}}$ (ml/kg)	649.8	472.1	837.1	653 \pm 149
$V_{d\text{area}}$ (ml/kg)	1005.9	833.4	1417.0	1085.4 \pm 244.8
tAUC ($\mu\text{g}/\text{ml}/\text{min}$)	1498.8	1459.0	1290.5	1409.4 \pm 84.5
tAUMC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	209306.2	199007	277389	228567.4 \pm 34777
MRT (min)	193.7	136.4	215.0	181.7 \pm 33.2
CL (ml \cdot min/kg)	3.3	3.4	3.9	3.5 \pm 0.3
$t_{1/2\text{ter}}$ (min)	209.0	168.5	253.4	210.3 \pm 34.7
AUC_{0-6} ($\mu\text{g}/\text{ml}/\text{min}$)	1070.6	1167.2	913.8	1050.5 \pm 104.4

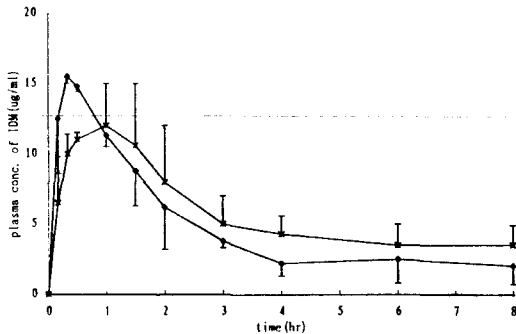


Fig. 11—Plasma concentration of IDM after a single rectal administration of the conventional and hollow type suppositories with IDM-PVP(1:2)-SDS in rabbits. Each point represents mean \pm S.D. (n=3). \diamond , conventional suppository; *, IDM-PVP(1:2)-SDS in the cavity.

도른적 파라미터를 나타내었다. 직장투여 후의 IDM의 혈장내 동태는 모델 비의존적 방법으로 해석되었다. 정맥주사시 4시간에서의 혈장중 약물농도는 1.22 $\mu\text{g/ml}$ 이었으나 IDM좌제의 경우는 2.29~4.08 $\mu\text{g/ml}$ 로 정맥주사에 비해 1.88~3.34 배였다. 통상형 좌제는 t_{max} 가 20분이고 C_{max} 는 15.49 $\mu\text{g/ml}$ 이었고 IDM-PVP-SDS 봉입 중공좌제는 투여 후 지속적으로 흡수되어 t_{max} 가 60분이고 C_{max} 는 12.12 $\mu\text{g/ml}$ 였다. 약 60분까지의 혈중 농도는 통상형 좌제가 더 높게 나타내었으며 중공좌제가 통상형 좌제에 비하여 t_{max} 는 3배 지연되었으며 C_{max} 는 21.8% 저하되었다. 60분 이후부터는 오히려 IDM-PVP-SDS 봉입 중공좌제가 더 높은 혈중농도를 나타내어 AUC_{0-8} 는 통상형 좌제에 비하여 약 1.2배 컸다. 또한 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 는 2.19배 더 크게 나타났다. 따라서, IDM-PVP-SDS 봉입 중공좌제는 통상형 좌제에 비하여 지속적으로 흡수됨을 알 수 있다. 또한 통상형 좌제의 경우 순간적으로 약물이 흡수되어 직장 점막의 자극성이 우려되나 IDM-PVP-SDS 봉입 중공좌제의 경우는 통상형 좌제에서 보여진 초기의 급격한 흡수 증대 현상이 나타나지 않았다. 따라서 AUC가 저하되지 않는 상태에서 IDM의 점막 자극성을 줄일 수 있을 것으로 사료된다. 초기의 흡수 양상을 보면, IDM-PVP-SDS 봉입 중공좌제의 흡수속도가 통상형 좌제보다 느리게 나타나는데 이러한 결과는 *in vitro* 방출 실험 결과(Fig. 10)에서 통상형 좌제에 비하여 IDM-PVP-SDS 봉입 중공좌제가 초기에 빠른 약물 방출 양상을 보였던 결과와는 차이를 보였다. 이것은 중공부에 봉입

Table III—Bioavailability parameters after a single rectal administration of the conventional and hollow type suppository with IDM-PVP(1:2)-SDS in rabbits

Parameter	Conventional Supp.	Hollow type Supp.
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	15.49 \pm 0.46	12.12 \pm 2.90
t_{max} (min)	20 \pm 0	60 \pm 24
AUC_{0-8} ($\mu\text{g/ml/min}$)	2190 \pm 493	2657 \pm 910
MRT (min)	258.84 \pm 65.40	969.01 \pm 131.58

All suppositories contained 50 mg of IDM.
Each value represents mean \pm S.D. (n=3).

된 IDM-PVP-SDS중의 PVP의 점성이 직장액에서의 약물의 방출 및 흡수에 영향을 주어 흡수 속도를 느리게 한 것이라고 사료된다. 또한 정맥투여 후의 8시간에서의 AUC_{0-8} 는 1050.5 \pm 104.4 $\mu\text{g/ml/min}$, MRT는 181.7 \pm 33.2 min이었다. 통상형 좌제와 중공좌제의 경우 각각 AUC_{0-8} 는 2190 \pm 493 $\mu\text{g/ml/min}$ 과 2657 \pm 910 $\mu\text{g/ml/min}$ 였으며 MRT는 각각 258.8 \pm 65.40 min과 969.01 \pm 131.58 min으로 좌제의 경우가 AUC_{0-8} 는 각각 2.1 및 2.5배, MRT는 각각 1.4 및 5.3배가 높았다. 정맥투여 후의 8시간에서의 혈중 농도를 추정 한 후 $\text{AUC}_{\text{iv},0-8}$ 를 구하여 통상형 좌제와 IDM-PVP-SDS 봉입 중공좌제의 절대 생체이용률을 계산해보면 각각 약 52 및 63%로 IDM-PVP-SDS 봉입 중공좌제가 11%정도 더 높은 결과를 나타낸다. 결과적으로 8시간 동안 IDM 좌제로부터의 약물의 흡수는 IDM-PVP-SDS 봉입 중공좌제의 경우 통상형 좌제에 비하여 초기의 급격한 약물 방출을 감소시키면서 지속적인 약물의 흡수가 나타난 것으로 사료되며 중공좌제는 여러 형태의 약물을 봉입할 수 있으므로 약물의 방출 및 흡수의 제어를 가능하게 하는 좌제로 실제 이용 가능하다고 사료된다.

결 론

1. 수용성 약물인 PPH는 MC 및 EC와의 SDS를 제 조합으로써 원말에 비하여 약물의 용출을 제어 할 수 있었다. 또한 이들을 중공좌제의 중공부에 봉입한 중공좌제는 통상형 좌제에 비하여 약물의 방출이 제어되었다. 담체의 양이 많아질수록 약물의 방출은 지연되었고, PPH-EC-SDS의 경우 수용성 고분자인 EU, HPC, 및 HPMC를 channeling agent로 첨가한 SDS 봉입 중공좌제는 초기 방출이 증대되었고 또한 24시간 누적 방출량도 EC 단독때보다 각각 3.95배, 3배 및 2.68배

증대되었다. 약물 봉입 방법을 달리한 경우 기체에 분산시킨 원말의 양이 많아질수록 초기 방출 및 24시간 누적방출량이 증대되었다.

2. 난용성 약물인 IDM은 유당 및 PVP와의 SDS를 제조함으로써 약물의 용출이 제어될 수 있었다. 그 중 IDM-PVP-SDS 봉입 중공좌제의 경우 통상형 좌제에 비하여 약물의 초기 방출 및 24시간 누적방출량이 증대되었다.

3. IDM-PVP(1:2)-SDS 봉입 중공좌제의 경우, 통상형 좌제에 비하여 생체 이용률 파라미터인 t_{max} 는 3배 지연되었으며 C_{max} 는 21.8% 저하되었으나 AUC_{0-6} 는 1.2배 증대되었다.

이상의 결과로부터 수용성 약물인 염산프로프라놀롤과 난용성 약물인 인도메타신은 고체분산계를 제조함으로써 좌제로부터의 약물의 방출을 제어할 수 있었으며, IDM-PVP(1:2)-SDS 봉입 중공좌제의 토끼 직장 흡수실험 결과 생체이용률을 증대시킬 수 있었고, 또한 통상형 좌제에 비하여 초기의 급격한 흡수 증대 현상이 감소되었다.

감사의 말씀

이 연구의 일부는 이화여자대학교 약학대학동창회 약학연구소 보조기금으로 되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) 李民和, 具永順: 新藥劑學, 이대출판부, p.307 (1989).
- 2) Ansel, H. C.: Suppositories and Other Rectal, Vaginal, and Urethral Preparations. *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms* 4th., p.342.
- 3) Iwamoto, K. and Watanabe, J.: Avoidance of First-Pass Metabolism of Propranolol after Rectal Administration as a Function of the Absorption Site. *Pharm. Res.* 53 (1985).
- 4) *Matindale*-The Extra Pharmacopeia 29th., p.257, p.798 (1988).
- 5) Chiou, W. L. and Riegelman, S.: Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. *J. Pharm. Sci.* 60, 1281(1971).
- 6) Hasegawa, H., Nakano, M. and Arita, T.: Inhibitory Effect of Polyvinyl pyrrolidone on the Crystallization of Drugs. *Chem. Pharm. Bull.* 26, 118 (1978).
- 7) 이화정: 이화여자대학교 대학원 1991학년도 석사학위 청구논문.
- 8) Thomas, W. H. and McCormack, R.: The drug release characteristics of various rectal suppositories as determined by specific ion electrodes. *J. Pharm. Pharmacol.* 23, 490 (1970).
- 9) U.S.P. XXII, 689 (1990).
- 10) Ohnishi, N., Yokoyama, T., Umeda, T., Kiyohara, Y. and Kuroda, T.: Preparation of sustained-release suppositories of indomethacin using a solid dispersion system and evaluation of bioavailability in rabbits. *Chem. Pharm. Bull.* 34, 2999 (1986).
- 11) Gibaldi, M. and Perrier, D.: *Pharmacokinetics.*, 2nd., p.409 (1932).
- 12) Yuasa, H., Ozeki, T., Kanaya, Y. and Oishi, K.: Application of the Solid Dispersion Method to Controlled Release of Medicine. II. Sustain Release Tablet Using Solid Dispersion Granule and the Medicine Release Mechanism. *Chem. Pharm. Bull.* 40, 1592 (1992).
- 13) Yuasa, H., Ozeki, T., Kanaya, Y., Oishi, K. and Oyake, T.: Application of the Solid Dispersion Method to Controlled Release of Medicine. I. Controlled Release of Water Soluble Medicine by Using Solid Dispersion. *Chem. Pharm. Bull.* 39, 465 (1991).
- 14) Fujii, M., Terai, H., Mori, T., Sawada, Y. and Matsumoto, M.: The Properties of Solid Dispersions of Indomethacin, Ketoprofen and Flurbiprofen in Phosphatidylcholine. *Chem. Pharm. Bull.* 36, 2186 (1988).
- 15) Nakagami, H.: Solid Dispersion of Indomethacin and Griseofulvin in Nonporous Fumed Silicon Dioxide, Prepared by Melting. *Chem. Pharm. Bull.* 39, 2417 (1991).
- 16) Simonelli, A. P., Mehta, S. C. and Higuchi, W. I.: Dissolution rates of high energy polyvinylpyrrolidone (PVP)-sulfathiazole coprecipitates. *J. Pharm. Sci.*, 58, 538 (1969).
- 17) 허진욱: 이화여자대학교 대학원 1981학년도 석사학위 청구논문.
- 18) Oth, M. P. and Moes, A. J.: Enhanced in vitro

- release of indomethacin from non-aqueous suspensions using indomethacin-polyvinylpyrrolidone coprecipitate. *Int. J. Pharm.* **24**, 275 (1985).
- 19) Takayama, K., Nambu, N. and Nagai, T. : Dissolution kinetics for coprecipitates of indomethacin with polyvinylpyrrolidone. *Chem. Pharm. Bull.* **28**, 3304 (1980).
- 20) Sekigawa, H., Hori, R., Arita, T., Ito, K. and Nakano, M. : Application of the Cloud Point Method to the Study of the Indomethacin of Polyvinylpyrrolidone with Some Organic Compounds in Aqueous Solution. *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 2489 (1978).
- 21) Sarisuta, N. and Parrot, E. L. : Comparison of Several diffusion equations in the calculation of viscosity and its relation to dissolution rate. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **8**, 605 (1982).
- 22) *Physicians' Desk Reference*, 47 ed., p.1541 (1993).