

아세트아미노펜의 Polyethylene glycol 및 Witepsol 좌제의 직장흡수 - 병원제제를 목적으로 한 아세트아미노펜좌제의 조제 및 유용성 검토 -

이혜숙^{a,b} · 진선경^a · 최정화^a · 구영순^a
^a이화여자대학교 약학대학, ^b서울대학교병원 약제부

Rectal Absorption of Acetaminophen from Polyethylene Glycol and Witepsol Suppositories

Hye Suk Lee^{ab}, Sun Kyung Jin^a, Jung Hwa Choi^a, and Young Soon Ku^a

^aCollege of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul Korea

^bDepartment of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Acetaminophen (APAP) suppositories with active ingredients, i.e., polyethylene glycol (PEG), Witepsol H-15 (WH), were prepared for hospital use and investigated on their drug release characteristics and pharmacokinetics. WH was employed as oil-soluble base with an aim of reducing fragility and mucosa irritancy that are common drawbacks found in PEG suppositories. Also hollow type suppository was tried as compared with conventional type suppository. Drug release tests revealed that in most formulations, more than 80% of loaded APAP were released within 20 minutes, except for APAP-WH hollow type suppositories. Significant differences in the plasma concentration profile were observed among four type suppositories. T_{max} s of APAP-PEG and APAP-WH suppositories were 90 and 60 minutes, respectively, in hollow types. APAP-WH hollow type suppositories demonstrated fast absorption rates of APAP as compared with those of APAP-PEG suppositories. No burst effect was observed from APAP-WH suppository in contrast to APAP conventional type suppository, whereas AUCs of all the suppositories were similar. APAP-WH hollow type suppository may be an useful dosage form for hospital use. (Kor. J. Clin. Pharm. 1998; 8(2): 143-146)

□ Keywords – Acetaminophen, Suppository, Polyethylene glycol, Witepsol H-15, Drug release, T_{max} , AUC, Hollow type, Hospital use

아세트아미노펜(이하 APAP)은 해열, 진통의 목적으로 현재 병원에서 노인 및 특히 소아과에서와 시중 약국에서 정제, 시럽제 및 통상형 좌제의 형태로 널리 사용되고 있다. 직장에 투여된 좌제로부터 약물의 흡수는 기체에서 직장내의 수상에 방출되어 그 수상에서 점막상피세포에 들어가는 것이므로, 좌제로부터의 약물흡수에는 점막투과 과정만이 아니라 좌제기체 및 첨가제와의 상호작용이 크게 영향을 미친다.¹⁻³⁾ APAP 좌제의 시판품의 경우 기체로서 수용성 폴리에틸렌글리콜(macrogol, 이하 PEG)이 사용되고 있는데, 직장

내 투여할 때 잘 부러지는 결점이 있다. 또한 수용성 기체는 흡수성을 가지고 있어서 직장점막적용시 탈수 작용을 일으키기 때문에 수분을 함유하지 않은 마크로골의 경우 점막자극성이 지적되고 있다.⁴⁾ 그리고 종래의 통상형 좌제는 주약과 기체와의 상호작용에 의한 주약의 안정성 저하,⁵⁾ 조제시의 약물의 불균일 분산⁶⁾ 등의 문제가 일어나는 경우가 있어서, 이러한 문제점을 회피할 목적으로 의약품과 기체를 분리시켜 의약품만을 봉입할 수 있는 중공부를 갖는 중공좌제⁷⁻¹⁰⁾가 개발되었다.

본 연구에서는 기존의 APAP 좌제의 단점을 개선하고 유용성이 높은 좌제를 제조할 목적으로 기체로서 유제성 기체인 witepsol H-15 (이하 WH-15)를 사용하

교신저자: 이혜숙
서울시 동작구 신대방 2동 395
서울대학교 병원운영 서울시립보라매병원
TEL. 02-8402-360, FAX. 02-831-0716

여 증공좌제 및 통상형 좌제를 제조하였다. 또한 대조로는 수용성 기재인 PEG를 사용하여 증공좌제 및 통상형 좌제를 제조하고, *in vitro*에서의 약물방출성 및 흰 쥐를 사용한 *in vivo* 흡수 실험을 행하여 그 유용성을 검토하였다.

실험방법

시약류

모델약물은 APAP (한미약품, 약전품)를 사용하였다. 좌제 기재로는 WH-15 (Mitsuba Co., Ltd. Japan) 및 PEG(약전품)를 사용하였다. 기타 시약류는 특급품을 사용하였다.

APAP 좌제의 제조

APAP 좌제의 처방을 Table 1에 나타내었다. 조제는 100호체를 통과시킨 APAP를 칭량한 후, 용융법¹¹⁾에 따라 용융한 기재중에 혼합하여 Fig. 1의 좌제기에 유입한 후 실온에 방치하여 고화하였다. 조제된 좌제는 시험에 사용할 때까지 냉암소에서 보존하였다. 좌제의 길이는 1.2 cm, 직경은 7 mm 및 중량은 0.5 g이 되도록 조제하였다.

APAP 좌제로부터의 약물방출

Paddle법(KP VI)을 준용하였고 방출용매로는 pH 7.2 인산염완충액 400 mL를 사용하였으며, 37±0.5°C를 유지하면서 50 rpm으로 교반하였다. 경시적으로 1 mL의 검액을 취하고 즉시 동량의 방출용매로 보충하였다. 채취된 시료액 중의 APAP의 양은 C. W. Cho¹²⁾와 B. Ameer¹³⁾의 방법을 준용하여 242 nm에서 흡광도를 측정하여 검량선에서 산출하였다.

APAP좌제로부터의 직장약물흡수

약 250 g의 흰 쥐를 에테르로 가볍게 마취시킨 후 수술대에 고정시키고 대퇴동맥에 폴리에틸렌관(이하 PE-50관)을 삽입하였다. 마취에서 완전히 깬 후에 좌

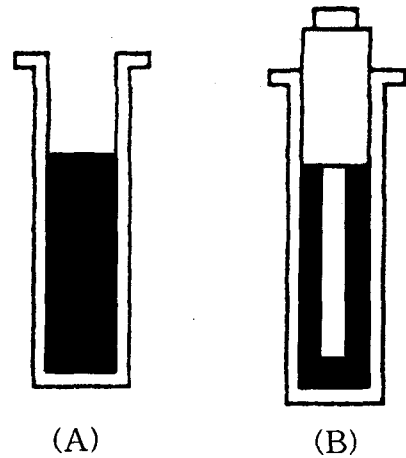


Fig. 1. Schematic illustration of the plastic syringe for preparing conventional (A) and hollow (B) type suppositories

제를 흰쥐의 직장내에 삽입한 후 항문을 접착제로 봉하였다. 좌제를 투여한 후 대퇴동맥으로부터 6시간에 걸쳐 경시적으로 혈액 약 0.25 mL를 채혈하였고, 원심분리(13000회전/분)하여 얻은 혈장을 시료로 하였다. 혈장 시료중 APAP의 양은 B. Ameer¹³⁾의 방법에 준거하여 HPLC법으로 구하였다.

약물속도론적 분석 및 통계처리

혈장시료중 APAP의 약물속도론적 파라미터는 모델비의존적 방법으로 구하였으며, one-way ANOVA를 이용하여 제제간의 통계학적 차이를 검증하였다.

결과 및 고찰

APAP 좌제로부터의 약물 방출

좌제로부터의 APAP의 방출거동은 Fig. 2에 나타내었다. T_{50%}로 비교하면 통상형 좌제의 경우 각각 5분(PEG) 및 3분(WH-15)으로 기재의 종류에 크게 관계 없이 초기의 방출속도가 매우 빨랐고 20분 후 PEG의

Table 1. Formulations of APAP suppositories and types

Formulation	APAP	PEG 4000+PEG 1500 (3 : 1)	Witepsol H-15	Type
A	12.5 mg	487.5 mg	-	conventional
B	12.5 mg	487.5 mg	-	hollow
C	12.5 mg	-	487.5 mg	conventional
D	12.5 mg	-	487.5 mg	hollow

The weight of each suppository is 0.5 g.

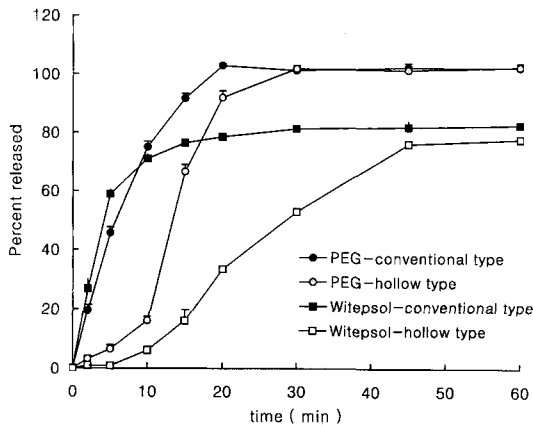


Fig. 2. Release profiles of acetaminophen from suppositories in 400 mL of pH 7.2 phosphate buffer at 37±0.5°C. Each point represents the mean±S.D. (n=3)

경우 100% 방출되었다. 중공 좌제의 경우는 각각 13분(PEG) 및 28분(WH-15)으로 초기 10분까지는 방출 지연을 보였으며 PEG의 경우 20분 경과 후에는 90% 이상 방출되었으나 WH-15의 경우는 약 35% 방출되었다(Fig. 2). 이는 기제가 녹는데 소요된 시간동안 방출이 지연된 것으로 생각된다. 중공좌제의 경우, PEG에 비해 WH-15를 기제로 사용한 좌제의 경우에 방출속도가 느려진 것은 유체성 기체인 WH-15가 방출용매에 완전히 섞이지 못하고 분리되어 부분적으로 APAP의 용출을 방해했기 때문인 것으로 사료된다.

또한 WH-15형 좌제에서 모두 누적방출량이 100%에 도달하지 못하였는데, 이는 Rhee 등¹⁴⁾ 및 Han 등¹⁵⁾의 보고와 같이 지용성 기체의 좌제로부터 방출되는 약물의 시험법으로는 paddle법에 의한 방출시험법 자체에 문제가 있고 방출율이 나쁜 것은 아니라고 지적한 내용과 같이 생각할 수 있다.

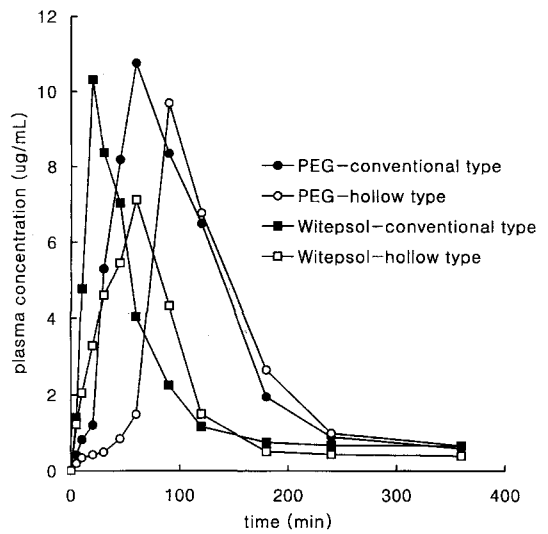


Fig. 3. Plasma concentration profiles of acetaminophen following the single rectal administration of APAP suppositories containing 12.5 mg of acetaminophen in rats. Each point represents mean±S.D. (n=3)

APAP 좌제의 직장투여 후 혈장 중 약물농도

PEG 및 WH-15 좌제를 직장 투여한 후의 혈장 중 약물농도곡선은 Fig. 3에 나타내었고 Table 2에 약물 속도론적 파라미터들을 나타내었다.

PEG 좌제의 경우, C_{max}는 각각 10.58±0.52 µg/mL(통상형) 및 9.32±0.64 µg/mL(중공형)이었고, T_{max}는 각각 60분(통상형) 및 90분(중공형)이었다. 여기에서 C_{max}는 유의적인 차이가 없었으나 T_{max}는 차이를 보였는데 이는 방출실험에서 중공형 좌제의 경우 초기에 방출지연을 보였던 양상과 동일하였다.

WH-15 좌제의 경우, C_{max}는 각각 10.00±0.65 µg/mL(통상형) 및 7.12±0.43 µg/mL(중공형)이었으며,

Table 2. Pharmacokinetic parameters of acetaminophen following a single rectal administration of PEG and WH-15 suppositories containing acetaminophen in rats

Parameters	Type	PEG suppository		WH-15 suppository	
		Conventional	Hollow	Conventional	Hollow
AUC _{0-∞} (µg · min/mL)		1490.09±255.60	1254.74±222.16	1976.69±1287.46	1003.33±133.41
MRT (min)		276.86±61.26	338.81±68.23	1569.52±1028.72	526.80±237.06
C _{max} (µg/mL)***		10.58±0.52	9.32±0.64	10.00±0.65	7.12 ^{1,2,3} ±0.43
T _{max} (min)***		60	90	20	60 ^{2,3}

Each value represents the mean±S.D. Each suppository contained 12.5 mg APAP. ***P<0.001 in ANOVA. ¹Significantly different from conventional type of PEG suppository (P<0.05), ²Significantly different from hollow type of PEG suppository (P<0.05), ³Significantly different from conventional type of WH-15 suppository (P<0.05)

T_{max} 는 각각 20분(통상형) 및 60분(중공형)이었다. 이 상에서 기제에는 관계없이 중공형 좌제의 T_{max} 가 통상형에 비해 느린 결과인데 방출실험에서 중공형 좌제의 경우 초기방출이 상당히 지연되었던 결과와 동일한 양상을 나타내었고, C_{max} 도 유의적인 차이를 보였다.

그리고 Vidras 등¹⁶⁾은 가토의 직장에서 수용성의 PEG 좌제가 유지성 좌제보다 직장분비액에 친화성이 더 강하기 때문에 인도메타신의 용출과 생체내 이용율을 높게 나타낸다고 보고하였는데 본 연구의 실험 결과, 통상형 좌제에서는 유제성 기제인 WH-15 좌제에서 수용성 기제인 PEG 좌제에서보다 T_{max} 가 약 3배 정도 빠르고, AUC는 1.3배로 크게 나타났다. 중공형 좌제에서는 WH-15좌제의 경우 PEG좌제보다 초기 약물흡수 및 T_{max} 가 빠르지만 AUC에서는 유의적인 차이가 인정되지 않았다.

이상의 결과에서, 유제성 기제인 WH-15를 사용함으로써 투여시 잘 부러지는 결점을 보완할 수 있고 초기에 보다 빠른 흡수속도를 기대할 수 있으며, 중공형 좌제로 제조함으로써 burst effect없이 완만한 혈중농도 peak를 보여 약물방출의 제어가 가능하다.

결 론

(1) 약물방출실험결과, 기제에 관계없이 중공형 좌제에서는 초기의 약물방출지연이 나타났으며, 통상형 좌제의 경우 WH-15 좌제에서 PEG 좌제에 비해 초기에 빠른 방출을 보였으나 최종적인 누적방출량은 PEG 및 WH-15 좌제에서 각각 100% 및 78%였다.

(2) 직장흡수실험결과, PEG 좌제의 경우, 통상형과 중공형의 C_{max} 는 유의적인 차이가 없었으나 T_{max} 는 중공형이 통상형에 비해 약 1.5배 느리게 나타났다.

WH-15좌제의 경우, 통상형에 비해 중공형의 C_{max} 는 1.4배 유의적으로 감소하였고($p<0.01$) T_{max} 가 약 3배 지연되었다.

통상형 좌제에서는 유제성 기제인 WH-15 좌제에서 수용성 기제인 PEG 좌제에서보다 T_{max} 가 약 3배 정도 빠르고, AUC는 1.3배로 크게 나타났다. 중공형 좌제에서는 WH-15좌제의 경우 PEG좌제보다 초기 약물흡수 및 T_{max} 가 빠르지만 AUC에서는 유의적인 차이가 인정되지 않았다.

APAP이 해열진통제로 사용되고 있다는 점을 감안할 때 중공형 WH-15 좌제가 초기 혈중 치료약물농도를 가능한 한 빨리 얻고 그 유효농도를 유지하며 또한 약물의 흡수도가 통상형 좌제 또는 PEG 함유 좌제보다 감소되지 않았으므로 병원제제로서 유용하다고 생각된다.

문 헌

1. 栗津莊司, 小泉保 編集, 最新生物藥劑學, 南山堂, 1992; 54-56.
2. Hamed M. Abdou, *Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence*, 1989; 367.
3. 村西昌三 編, 坐劑製劑から臨床應用まで, 南山堂, 1985; 141.
4. M. Matsumoto, *Development of hollow type suppositories*, *Yajehaku Zasshi*, 1985; 15(4): 246-257.
5. J.F. Brower, E.C. Juenge, D.P. Page and M.L. Dow, *J. Pharm. Sci.*, 1980; 69: 942.
6. M. Kata, *Pharmazie*, 1968; 23: 368.
7. Y. Watanabe, K. Yakohama, M. Yamaji, F. Tanaka and M. Matsumoto, *Pharmaceutical evaluation of hollow type suppository II: Indomethacin added form and release characteristic of hollow suppository*, *Yakugaku zasshi*, 1985; 105(3): 278.
8. Y. Watanabe, Y. Matsumoto, K. Baba and M. Matsumoto, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 1986; 9: 526.
9. Y. Watanabe, Y. Tone, S. Nishihara and M. Matsumoto, *ibid.*, 1986; 9: 953.
10. Y. Watanabe, Y. Matsumoto, N. Hoti, S. Narimoto, Y. S. Ku and M. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 1989; 37(9): 2477.
11. 渡 善昭他, 中空坐劑の 予製と使用法, 藥局, 1989; 40(7).
12. C.W. Cho, S.C. Shin, I.J. Oh and I.B. Koh, *Pharmacokinetic of Acetaminophen liquid suppository*, *J. Drug Res. (C. N. U.)*, 4 (1996).
13. B. Ameer, D.J. Greenblatt, M. Divoll, D.R. Abernethy and L. Shargel, *High-performance liquid chromatographic determination of acetaminophen in plasma: single-dose pharmacokinetic studies*.
14. C.H. Lee, S.J. Hwang, S.J. Oh and G.J. Rhee, *Formulation of rectal suppositories of omeprazole*, *Yakhak-Hoeji*, 1993; 37(4): 370-382.
15. 한정선, 서울대학교 석사학위논문 (1986).
16. N.J. Vidras, V.E. Reid, N.R. Bohidar and F.M. Plakogiannis, *Medicament release from suppository bases I: Physicochemical characteristics and bioavailability of indomethacin in rabbits*. *J. Pharm. Sci.*, 1982; 71: 945.