

폴리비닐알코올 하이드로겔 캡셀을 삽입한 중공좌제로부터 염산프로프라놀롤의 조절 방출

진선경 · 문이렌 · 구영순

이화여자대학교 약학대학

(Received March 6, 1999)

Controlled Release of Propranolol · HCl from Hollow Type Suppositories Inserted Polyvinyl Alcohol Hydrogel Capsule

Sun-Kyoung Jin, Irene Moon and Young-Soon Ku

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

Abstract—Hollow type suppositories inserted polyvinyl alcohol (PVA) hydrogel capsule containing propranolol · HCl (PPH) were prepared using different bases, polyethylene glycol (PEG), Witepsol H-15 (WH-15) and Witepsol W-35 (WW-35) to improve the controlled release of PPH. The release of PPH from the hollow type suppository inserted PVA hydrogel capsule was retarded than that from PEG, WH-15, or WW-35 hollow type suppositories in rat rectal cavity. When the suppositories were administered to rats, the controlled release of PPH was proved by the plasma concentration-time profiles of PPH. No significant difference ($p < 0.05$) among the three different hollow type suppositories was observed in terms of AUC and MRT of PPH. WH-15 hollow type suppository inserted 12% of PVA hydrogel capsule caused irritation to rat rectal mucosa. However, the WH-15 hollow type suppository inserted PVA hydrogel capsule caused no severe irritation on rectal mucosa. The application of the hollow type suppositories using PVA in sustained rectal delivery of drugs might be feasible.

Keywords □ Controlled release of PPH, hollow type suppositories, rectal absorption and irritation.

좌제는 약물의 균일 분산, 혼화성, blooming, 구열, 파손 및 방출 제어의 한계 등의 문제점이 있으며 주약과 기재와의 상호작용으로 주약의 안정성 저하, 제제특성 및 방출성 변화가 나타날 수 있다. 이런 문제점들을 해결하기 위해 중공부(中空部)를 갖는 중공 좌제(Hollow type Suppository)¹⁻⁴⁾를 개발하여 사용하였고 polyethylene glycol(PEG)이나 Witepsol[®]을 좌제기제로 선택하였다. 그러나 이들 기제는 직장내 삽입이 용이하고 체액이나 체온에 의해 빠르게 용융되는 장점이 있으나 기재 자체만으로는 약물 방출 제어를 기대하기 어렵기 때문에 직장 투여시 주약의 방출을 제어할 수 있는 기제로 polyvinyl alcohol(PVA) hydrogel을 사용하고 있

다. PVA hydrogel은 물을 흡수하여 구조내에 상당량의 수분을 함유하나 물에 용해되지 않는 공극을 가진 삼차원 망상 구조(three-dimensional network structure)를 이루는 친수성 polymer이며 독성이 적고, 생체 조직과 물리적인 성질이 유사하여 세포와 조직에의 자극이 적으며 생체적합성이 우수한 탄력성을 가진 기체이다.^{5,6)} PVA의 강도 및 팽윤도는 gel화 정도, 분자내 사슬의 길이, 동결 온도, 동결 시간, 해동 온도, 해동 시간 및 동결-해동 조작의 반복 횟수 등에 영향을 받는다.⁷⁾ 본 연구실에서는 PVA hydrogel을 중공 좌제의 기제로 이용하여 약물 방출의 지속화^{8,9)}를 보고하였다. 그러나 PVA 농도가 낮을 때에는 중공형 좌제로서는 직장내로의 삽입이 용이하지 않아 PEG나 Witepsol[®] 중공좌제의 중공부에 PVA hydrogel capsule을 삽입함으로써 직장내로의 투여를 용이하게 함과 동시에 약물의 방출제어를 시도하고

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-3277-3025 (팩스) 02-3277-3025

자 하였다.

본 연구에서는 좌제로부터의 약물 방출 제어 가능성을 부정맥, 협심증, 고혈압 등에 사용되는 β -수용체 길항약 이고 95%이상이 간초회통과효과를 받는 propranolol·HCl(PPH)을 모델약물로 사용하였고, 기제로는 PEG, Witepsol H-15(WH-15) 및 Witepsol W-35(WW-35)를 사용하여 중공부에 약물을 봉입한 PVA hydrogel capsule을 삽입한 중공좌제를 제조하고 약물 방출 및 흰 쥐의 직장 흡수에 미치는 기제의 영향을 고찰하였다.

실험방법

시약 및 기기 - 모델약물로는 PPH(화일약품, 대한약전품)를 사용하였고 기제로는 PVA(Hayashi Pure Chemical Industries Ltd., Osaka, Japan; 사포닌화도, 99.5 mol%: 중합도, 2000), PEG 1500(대한약전품), PEG 4000(대한약전품), WH-15(미츠바무역, Tokyo, Japan) 및 WW-35(미츠바무역) 등을 사용하였

다. 기타 시약은 특급 또는 일급을 사용하였다. 기기는 UV-Spectrophotometer(Beckman DU[®]-68), Dissolution tester(Fine Scientific Instruments, Seoul, Korea) 및 HPLC(Shimadzu사, Tokyo, Japan) 등을 사용하였고 그 외에 polyethylene tube(PE-50, Clay Adams, Parsippany, NJ)를 사용하였다.

실험동물 - 흰 쥐는 180~230 g(6 주령)의 Sprague-Dawley계 웅성 쥐를 사용하였고 실험 전 24시간 절식시키고 물은 자유로이 섭취하도록 하였다.

좌제의 제조 - 기제로서 PEG, WH-15 및 WW-35를 사용하여 중공좌제를 제조하였다. 기제로서 PEG를 사용하는 경우, PEG 1500과 PEG 4000을 1:3의 비율로 혼합하여 60~70°C에서 용융시킨 다음 내경이 6.6 mm인 syringe에 붓고 내경이 4.5 mm의 adaptor를 장착하여 실온에서 고화시킨 후 adaptor를 떼어내어 중공부를 갖는 중공좌제를 제조하였다. 기제로 WH-15 및 WW-35를 사용한 경우는 45°C에서 용융시킨 후 이상과 동일한 방법으로 중공좌제를 제조하였다. 이렇게 제조한

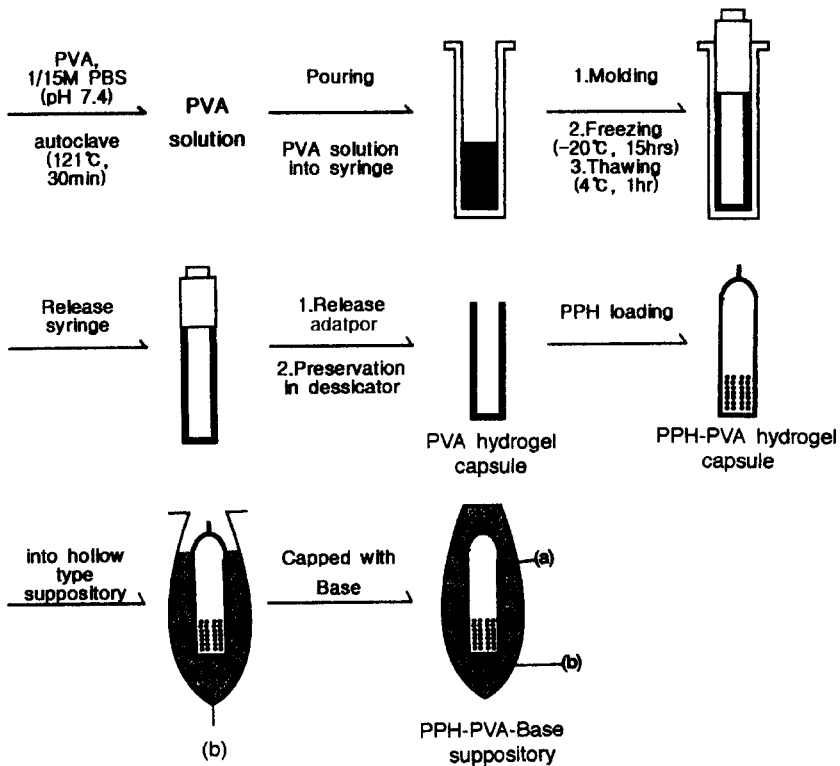


Fig. 1— Scheme for the preparation of PPH-PVA hydrogel capsule-base hollow type suppository
 (a) PPH-PVA hydrogel capsule
 (b) Base: Polyethylene glycol (PEG), Witepsol H-15 (WH-15), and Witepsol W-35 (WW-35)

중공부에 PPH원말 4.0 mg을 봉입하여 PPH-PEG, PPH-(WH-15) 및 PPH-(WW-35) 중공좌제를 제조하였다. 그리고 PVA hydrogel capsule에 PPH를 봉입한 후 중공부에 삽입하여 PPH-PVA hydrogel capsule-(PEG, WH-15 및 WW-35) 중공좌제를 제조하였는데 그 방법은 다음과 같다. PVA hydrogel capsule의 조제는 1/15 M phosphate buffer(pH 7.4)에 PVA를 넣어 121°C에서 20분간 autoclave하여 6, 9, 12, 15 및 18% PVA 용액을 조제¹⁰⁾하고, 이 용액을 내경 4.4 mm syringe에 채우고 내경 3.0 mm adaptor를 장착하여 -20°C에서 15시간 freezing한 후 4°C에서 1시간 thawing시켜 syringe에서 떼어내고 PVA hydrogel이 코팅된 adaptor를 실온에서 24시간 건조시킨 후 항온항습 조건(23°C, 86.5% 상대습도)의 데시케이터에 넣어 48시간 보관하였다. 48시간 후 adaptor를 떼어내어 길이 1.2 cm의 PVA hydrogel capsule을 만들고, 상기의 항온항습조건에서 보관하였다. 이 PVA hydrogel capsule 내에 PPH 원말 4.0 mg을 봉입하고 순간접착제로 capsule의 입구를 봉하여 PPH-PVA hydrogel capsule을 제조한 후 앞에서 조제한 PEG, WH-15 및 WW-35 중공좌제의 중공부에 PPH-PVA hydrogel capsule을 삽입하고 각각 PEG, WH-15 및 WW-35 용액으로 봉하고 실온에서 고화시켜 길이 1.5 cm의 좌제를 제조하였다. PVA hydrogel capsule의 제조방법은 Fig. 1에 나타내었고, 제조한 좌제의 처방 및 종류는 Table I에 나타내었다. 이 때 Type B는 6% PVA hy-

drogel capsule을 중공부에 삽입한 좌제이고, Type C는 12% PVA hydrogel capsule을 삽입한 좌제이다.

좌제로부터 약물방출실험 - 방출실험은 K.P. VI의 Paddle 법을 사용하였다. 방출용액으로는 pH 7.4 인 산업완충액 400 mL를 사용하고 37±0.5°C를 유지하면서 50 rpm으로 교반하고 일정한 시간 간격으로 1 mL의 검액을 채취하고 검액 채취 즉시 동량의 용액으로 보충하였다. 약물 방출 실험에서 얻은 검액은 289 nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다.

흰 쥐의 직장 흡수 실험 - 24시간 절식시킨 흰 쥐 직장에 좌제를 삽입하고 집게로 막은 후 대퇴동맥으로부터 혈액 0.15 mL를 경시적으로 채혈하였다. 혈액은 2000 rpm에서 2분간 원심분리하여 혈장을 얻은 후 분석 전까지 냉동 보관하였다.

검체처리 및 분석 - 혈장에 메탄올을 가하여 단백을 제거한 후 PPH농도를 HPLC¹¹⁾로 정량하였다. 시간-혈장 농도 곡선으로부터 AUC 및 $t_{1/2}$ 등을 모델 비의존적 방법에 의하여 구하였으며, C_{max} 및 t_{max} 는 측정된 농도에서 직접 구하였다.

직장 점막 자극 실험

직장직출 - Rat은 무처치군(I군)과 약물이 봉입되지 않은 WH-15 중공좌제 1회 투여군(II군)과 3회 반복투여군(III군), 약물이 봉입되지 않은 12% PVA hydrogel capsule-(WH-15) 중공좌제 1회 투여군(IV군)과 3회 반복투여군(V군), 약물을 봉입한 PPH-12% PVA hydrogel capsule-(WH-15) 중공좌제 1회 투여군(VI군)과 3회 반복투여군(VII군)으로 구분하여 모두 7군에 대해 직장 점막 자극시험을 수행하였다. 좌제를 1회 투여한 군은 투여 5시간 후 흰 쥐를 ether로 마취하여 치사시키고 즉시 직장을 적출하였고, 3회 반복투여는 12시간 간격으로 반복투여하였으며 마지막 투여 5시간 후 위와 같은 방법으로 직장을 적출하였다.

직장 점막 절편 채취 - Muynck 등¹²⁾의 방법에 따라 실험하였다. 항문 주위를 절개하여 대장의 일부, 직장 및 항문을 깎아서 내고 10% HCHO수용액을 주입하여 직장을 경화시킨 후 적출하고 10% HCHO수용액 30 mL가 들어있는 시험관에 넣어 고정시킨 후 항문으로부터 약 1 cm 떨어진 부위를 0.5 mm 두께로 transverse section으로 잘라내어 cassette에 넣고 물로 세척하여 HCHO를 제거하였다. 에탄올로 탈수시키고 xylene으로 처리한 후 조직의 파괴 방지를 위해 진공상태에

Table I - Formulation and Type of suppository

Suppository	type	Base	PVA concentration ¹⁾
Type A ²⁾	A-1	PEG 1500:4000=1:3	0%
	A-2	Witepsol H-15	0%
	A-3	Witepsol W-35	0%
Type B ³⁾	B-1	PEG 1500:4000=1:3	6%
	B-2	Witepsol H-15	6%
	B-3	Witepsol W-35	6%
Type C ³⁾	C-1	PEG 1500:4000=1:3	12%
	C-2	Witepsol H-15	12%
	C-3	Witepsol W-35	12%

¹⁾ The concentration of PVA solution for the preparation of PVA hydrogel capsule.

²⁾ Type A suppository contains 4.0 mg of PPH in the cavity of hollow type suppository.

³⁾ Types B and C suppositories are inserted the PVA hydrogel capsule containing 4.0 mg of PPH in the cavity of hollow type suppository.

Table II—Definition of terms used to describe rectal irritation of the suppositories

Terms	Definition
Erosion	Desquamation of mucosal epithelium
Degeneration	Cytoplasmic vacuolar degeneration in mucosal epithelium
Inflammatory cell infiltration	Infiltration of inflammatory cells, which chiefly consist of lymphocytes
Congestion	The lesion that blood passively accumulates in lamina propria mucosa
Edema	The lesion that excess fluid accumulates in lamina propria mucosa

서 파라핀을 미리 조직에 침투시키고 5 μm 로 절단하여 60°C에서 30 분간 건조시켰다. 파라핀은 xylene으로 처리하여 제거하고, 에탄올로 함수조작을 하여 염색액을 침투시켰다. 그리고 슬라이드 자동 염색기에서 hematoxylin과 eosin으로 염색을 하고 탈수 조작을 실시한 후 xylene으로 처리하였고, Canada Balsam을 떨어뜨려 고정하였다.

현미경 관찰 - Rat의 직장점막의 횡단, 종단면은 카메라가 부착된 현미경으로 상피세포층의 탈락, 층의 두께 감소 및 염증세포의 침윤 등을 관찰하고 촬영하였다. 자극성 정도는 Reid 등¹³⁻¹⁵⁾의 자극성 평가의 기준으로 정리하였으며 좌제의 직장자극성 정도에 대한 정의는 Table II에 나타내었다.

결과 및 고찰

PPH-PVA hydrogel capsule을 삽입한 중공 좌제의 제조 - PVA hydrogel capsule을 성형한 후 그 속에 약물을 봉입하고 좌제의 중공부에 삽입하여 제조한 좌제로부터의 약물 방출 제어를 시도할 때 PVA의 농도와 PVA hydrogel capsule로부터의 약물 방출에 영향을 미치는 외부 기체의 선택은 중요하다. 좌제를 투여하면 기체가 체온에 의해 녹거나 체액에 의해 녹은 다음 PVA hydrogel capsule로부터 약물이 방출되는데 PVA hydrogel의 강도와 이물감 정도는 서로 반비례하므로 PVA hydrogel capsule 성형시 최적의 PVA 농도를 확립하여야 한다. PVA hydrogel capsule은 PVA의 농도가 클수록 단단하였고 상대습도 86.5%일때가 55%일때보다 유연하였다. PVA hydrogel capsule은 PVA 농도

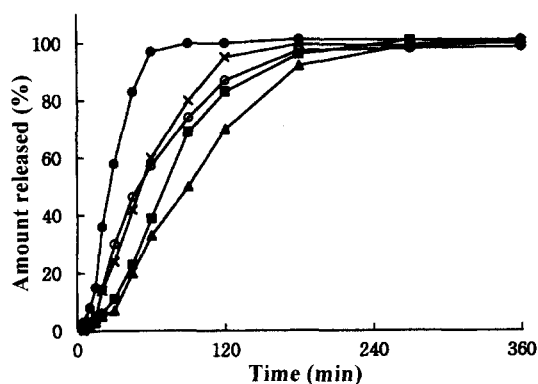


Fig. 2—In vitro release profiles of PPH from various concentrations of PVA hydrogel capsules containing PPH of 4.0 mg in pH 7.4 phosphate buffer using the Paddle method

Key: ●, 6%; ○, 9%; ×, 12%; ■, 15%; ▲, 18%.

를 6%로 하여 길이 1.2 cm로 제조하고, 상대습도 86.5%의 조건 하에서 보관하였을 때 무게가 0.012 g이었고 막두께는 약 110 μm 였으며, PVA 농도를 12%로 하였을 때는 무게는 0.021 g이었고 막두께는 약 150 μm 로서 무게가 무겁고 막두께도 두터웠다.

서로 다른 PVA 농도로 제조한 PVA hydrogel capsule 내에 PPH 4.0 mg을 봉입한 후 *in vitro*에서 약물의 방출 양상을 Fig. 2에 나타내었다. PVA 농도가 6%일 때 방출이 제일 빨랐고 9~18%에서는 용출이 6%일 때보다 늦어지는 경향이 있었으나 9~18%에서는 방출에 유의적인 차이가 없었다. 그러나 PVA hydrogel capsule을 삽입한 좌제로부터의 약물 방출은 capsule을 싸고 있는 외부기체의 영향도 무시할 수 없으므로 외부 기체로서 PEG, WH-15 및 WW-35를 사용하고 PVA의 농도를 6% 및 12%로 하여 제조한 PVA hydrogel capsule에 PPH를 봉입하여 중공부에 삽입한 좌제를 제조하였다(Table I). 예를 들면 PVA 농도를 12%로 하고 기체로는 WH-15를 선택하여 방출실험을 하였을 때 WH-15가 용융된 채 PVA hydrogel capsule을 둘러싸으로써 PVA hydrogel의 팽윤을 저해했고, 쥐 직장 흡수 실험에서는 lag time이 나타났다 (Fig. 4).

좌제로부터의 약물방출특성 - PVA 농도와 서로 다른 외부기체의 종류에 따른 9종의 중공좌제로부터의 *in vitro* 약물 방출 양상을 Fig. 3에 나타내었다. 기체를 PEG로 한 경우, capsule을 삽입하지 않은 Type A 좌

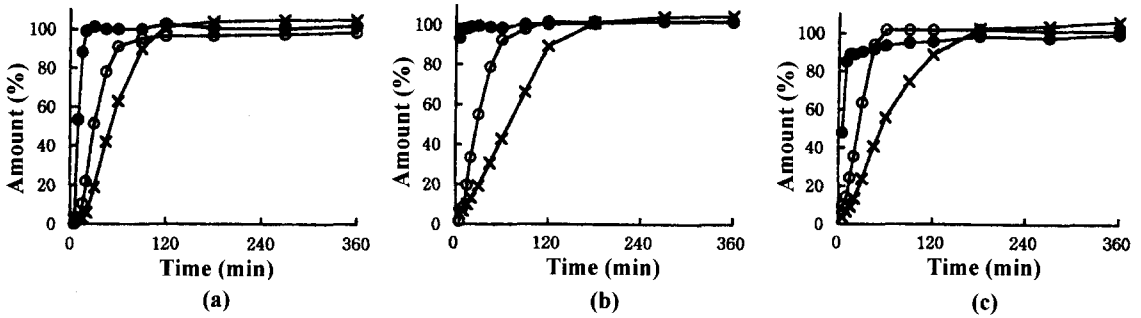


Fig. 3—*In vitro* release profiles of PPH from the hollow type suppositories with three different bases in pH 7.4 phosphate buffer solution (n=3~7)
 (a) PEG as the base, (b) WH-15 as the base and (c) WW-35 as the base.
 Key: ●, Type A; ○, Type B; ×, Type C.

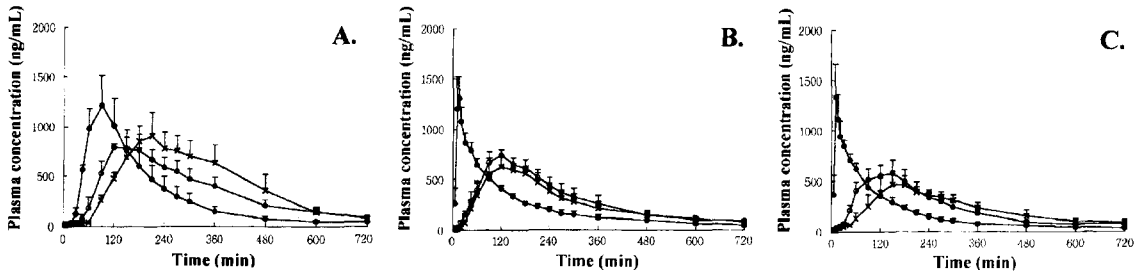


Fig. 4—Plasma concentration-time profiles of PPH following a single rectal administration of PEG (A), WH-15 (B), or WW-35 (C) base hollow type suppositories inserted different concentrations of PVA capsules in rats. Each point represents mean±S.E.M. (n=4~11).
 A. ●, Type A-1 (0%); ○, Type B-1 (6%); ×, Type C-1 (12%).
 B. ●, Type A-2 (0%); ○, Type B-2 (6%); ×, Type C-2 (12%).
 C. ●, Type A-3 (0%); ○, Type B-3 (6%); ×, Type C-3 (12%).

제는 20분에 100% 방출되었으며 6% capsule을 삽입한 Type B 좌제 및 12% capsule을 삽입한 Type C 좌제는 $T_{50\%}$ 가 각각 30분 및 약 50분이고, plateau level에 도달한 시간은 각각 90분 및 약 3시간이었다. 또한 기제로 WH-15를 사용한 경우에는 Type A 좌제는 10분에 100% 방출되었으며 Type B 및 Type C 좌제는 $T_{50\%}$ 가 각각 30분 및 약 70분이고 plateau level에 도달한 시간은 각각 약 2시간 및 3시간이었다. 기제를 WW-35로 한 경우, Type A 좌제는 15분까지 85% 방출되었으며 이후 서서히 방출이 증가하는 경향을 보였고 Type B 및 Type C 좌제는 $T_{50\%}$ 가 각각 약 25분 및 약 50분이고 plateau level에 도달한 시간은 각각 60분 및 약 3시간이었다. 약물을 봉입한 PVA hydrogel capsule을 중공좌제에 삽입하여 제조한 좌제로부터의 약물 방출은 중공좌제의 중공부에 약물을 봉입하여 제조한 좌제로부터의 방출에 비해 지연되었으며 12% PVA hydrogel capsule을 삽입한 좌제로부터의 방출

이 농도가 6%일 때보다 지연되었다. 또한 Type B와 Type C 좌제의 경우에 기제의 종류에 관계없이 방출의 양상이 유사하게 나타나는 것으로 보아 PVA hydrogel capsule로부터의 약물 방출은 PEG, WH-15 및 WW-35의 기제 등의 영향을 크게 받지 않는 것으로 사료된다.

흰 쥐 직장에서의 흡수 - 흰 쥐 직장내에 9종류의 중공 좌제를 투여한 후의 혈장 중 약물 농도 곡선을 Fig. 4에 나타내었으며 pharmacokinetic parameter는 Table III에 요약하였다.

T_{max} 는 Type B-1 및 Type C-1의 경우 각각 Type A-1의 2배 및 3배 지연되었고, Type B-2 및 Type C-2의 t_{max} 는 각각 Type A-2의 5.8배 및 6.4배 지연되었다. 또한 Type B-3 및 Type C-3의 t_{max} 는 Type A-3의 5.2배 및 9.7배 지연되었다. Type A-1 좌제는 Type A-2 및 A-3와 t_{max} 에서만 유의적인 차이가 있었고, PEG와 WH-15를 기제로 사용하고 12% PVA hydrogel cap-

Table III—Mean concentration±standard error of the mean, (n=4~11) pharmacokinetic parameters of PPH following a single rectal administration of hollow type suppositories with three different bases inserted different PVA hydrogel capsules in rats

Suppository type	Parameters			
	AUC	MRT (min)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)
A-1	230.54±54.32	257.55±24.87	1291.82±246.61	71.25±11.25
B-1	272.49±35.90	341.23±21.89*	931.33±85.31	144.0±17.46*
C-1	309.41±20.65	337.66±43.12*	980.54±251.96	210.0±4.80*
A-2	178.32±20.65	246.50±43.12	1515.87±251.96	20.71±4.80
B-2	240.58±30.77	367.45±12.12**	830.46±74.72**	120.0±13.41**
C-2	245.12±37.74	550.81±264.54	699.28±98.90**	132.0±17.97**
A-3	148.16±18.32	240.78±28.69	1574.77±192.07	19.17±8.21
B-3	208.01±29.33	510.55±58.20	773.18±121.68	99.55±12.17
C-3	204.85±39.18	593.38±164.36	537.23±118.83	186.0±25.76

* Significantly different (p<0.05) from Type A-1 suppository

** Significantly different (p<0.05) from Type A-2 suppository

† Significantly different (p<0.05) from Type A-3 suppository

sule을 삽입한 Type C-1 및 Type C-2 좌제간에도 또한 t_{max}에서만 유의적인 차이를 보였다. PVA 농도가 6%인 Type B 좌제와 12%인 Type C 좌제를 비교할 경우 Type B-1과 Type C-1 좌제의 t_{max}에서 유의적인 차이가 있으며, Type B-3과 Type C-3 좌제의 t_{max}에서도 유의적인 차이가 나타났다(p<0.05).

C_{max}는 Type B-1 및 Type C-1의 경우 각각 Type A-1의 0.7배 및 0.8배로 감소하였다. Type B-2 및 Type C-2는 각각 Type A-2의 0.6배 및 0.5배로 감소하였고 Type B-3 및 Type C-3은 각각 Type A-3의 0.5배 및 0.3배로 감소하였다.

그리고 AUC는 Type A-1에 비해 Type B-1 및 Type C-1 좌제는 각각 1.2배 및 1.3배로 증가하는 경향을 보였고, Type B-2와 Type C-2 좌제는 각각 Type A-2의 1.3배 및 1.4배로 증대하였으며 Type B-3 및 Type C-3 좌제는 Type A-3 좌제에 비해 1.4배 증가하는 경향이었으나 유의적인 차이는 없었다(p<0.05).

그러나 MRT는 Type A-1 좌제에 비해 Type B-1 및 Type C-1 좌제에서 약 1.3배의 유의적인 증가를 나타내었다(p<0.05). Type B-2는 Type A-2의 약 1.5배로 유의적인 증가를 나타내었으나 Type C-2는 2.2배 증가하는 경향이었던 유의적인 차이는 없었다(p<0.05). 그리고 Type B-3 및 Type C-3 좌제는 Type A-3 좌제에 비해 각각 약 2.1배 및 2.5배의 유의적인 증가를 나타내었다(p<0.05).

이상의 결과에서 약물을 봉입한 PVA hydrogel capsule을 중공부에 삽입한 중공 좌제는 중공부에 약물만을 봉입한 좌제보다 지속적으로 흡수됨을 알 수 있

었다. Type B 좌제와 Type C 좌제 투여 후의 혈중농도는 기제가 WH-15일 경우에는 거의 차이가 없는 반면 기제가 PEG일 경우에는 Type B 좌제보다 C 좌제에서 t_{max}가 지연되었다. 이는 PEG와 WH-15의 성질의 차이로 WH-15는 체온에 의해 용융하나 PEG는 체액에 의해 녹기 때문에 PVA hydrogel capsule이 swelling할 때 6%보다 더 많은 체액을 필요로 하므로 12% PVA hydrogel capsule을 삽입한 Type C 좌제에서 차이를 보인 것으로 사료된다.

직장 점막 자극 실험 - 7군으로 구분하여 직장 점막 자극 실험을 하여 관찰한 결과를 Table IV 및 Fig. 5에 나타내었다.

I군은 상피세포층이 뚜렷이 보였으며 점막고유층(mucosa lamina propria)에 전 개체에서 경미하게 림프구가 주를 이루는 염증세포의 침윤이 있었으며, 점막고유층에 존재하는 모세혈관의 울혈도 전 개체에서 약간 나타났다.

II군은 I군에 비하여 tip부위의 상피세포 탈락, 상피세포 변성이 약간 나타났으며 염증, 울혈, 부종은 차이가 거의 없었다. IV군은 II군에 비해 상피세포 탈락, 염증, 울혈 및 부종이 다소 나타났다. VI군은 IV군과 비슷하게 상피세포 탈락, 염증이 나타났으나 울혈, 부종은 IV군보다 미약하였다.

III군은 II군에 비하여 각 증상이 약간 더하였다. V군은 IV군보다 전반적으로 증상이 완화되었으며 III군에 비하여 상피세포 변성, 염증, 울혈은 덜하였다. 또한 전 개체에서 점막고유층 부위의 재생이 나타났다. VII군은 V군과 거의 유사하여 상피세포 탈락, 염증, 울혈은 IV

Table IV—Irritative effects of each suppository on the rectal membrane in rats

Suppository type	Adminis-tration time	Group	Rat number	Lesion				
				Erosion	Degene-ration	Inflam-mation	Conges-tion	Edema
Control	Untreatment	I	1	-	-	±	±	-
			2	-	-	+	±	-
			3	-	-	+	±	-
			4	-	-	+	±	-
			5	-	±	+	±	-
			6	-	-	+	+	-
A-2 (without drug)	1*	II	1	+++	++	+++	+++	+
			2	+	+	+	+	±
			3	-	+	-	±	-
			4	-	±	±	±	-
			5	-	-	-	±	-
			6	-	-	±	+	+
C-2 (without drug)	3**	III	1	++	±	-	±	-
			2	+	±	+	+	-
			3	-	++	+	+	-
			4	+	+	+	++	-
			5	-	++	+	-	±
			1	+	++	-	++	+
C-2 (with drug)	1*	IV	2	++	-	+	+	±
			3	++	±	+	++	++
			4	+++	-	++	++	+++
			5	+++	-	++	++	±
			1	++	±	±	±	-
			C-2 (with drug)	3**	V	2	+++	±
3	+	±				+	-	-
4	++	±				+	±	±
5	+	±				-	-	+
1	++	-				++	-	+
C-2 (with drug)	1*	VI				2	++	+
			3	++	±	±	+	+
			4	++	-	++	+	±
			5	++	±	++	++	±
			1	++	+	+	-	-
			C-2 (with drug)	3**	VII	2	+	-
3	±	+				+	+	-
4	++	±				±	+	-

±: trace, +: mild, ++: moderate, +++: severe, ++++: super severe.

Key: *a single administration; **multiple administration (every 12 hr, three times)

군보다 덜하였으며 점막고유층의 재생이 나타났다.

이상의 결과에서 무처치군은 비교적 정상적인 상태를 보였으나 점막고유층에 주로 림프구가 많은 염증 세포의 침윤과 부종이 나타났다. II군은 무처치군에 없었던 tip부위의 상피 세포의 탈락, 상피 세포 세포질의 변성이 관찰되었는데 이에 대한 생체 반응으로써 울혈이 나타나고 이후, 점막고유층에 염증세포의 침윤과 부종이 유발된 것으로 사료된다. 그러나 WH-15는 1회 투여시 자극성은 별로 없으며 반복 투여시 증상이 약간 더하나 무처치군에 비하여 상피세포 탈락과 변성만이 진전되었

고 다른 제증상은 무처치군과 유사한 정도로 WH-15의 자극성은 크지 않았다. IV군은 II군에 비하여 병변이 다소 진전되었는데 이것은 PVA hydrogel capsule에 의한 자극으로 보이며 1회 투여의 자극성은 있으나 반복 투여에서는 완화되어 상피세포 탈락과 상피세포 변성을 제외하고는 전반적으로 무처치군 수준으로 완화되었다.

또한, VI군 및 VII군은 각각 IV군 및 V군과 유사한 것으로 보아 약물에 의한 자극성은 없었던 것으로 사료된다. 그러므로 Type C-2 좌제는 약물의 방출 조절 목적의 제형으로 이용에 우려할 문제로 되지 않는다고 사

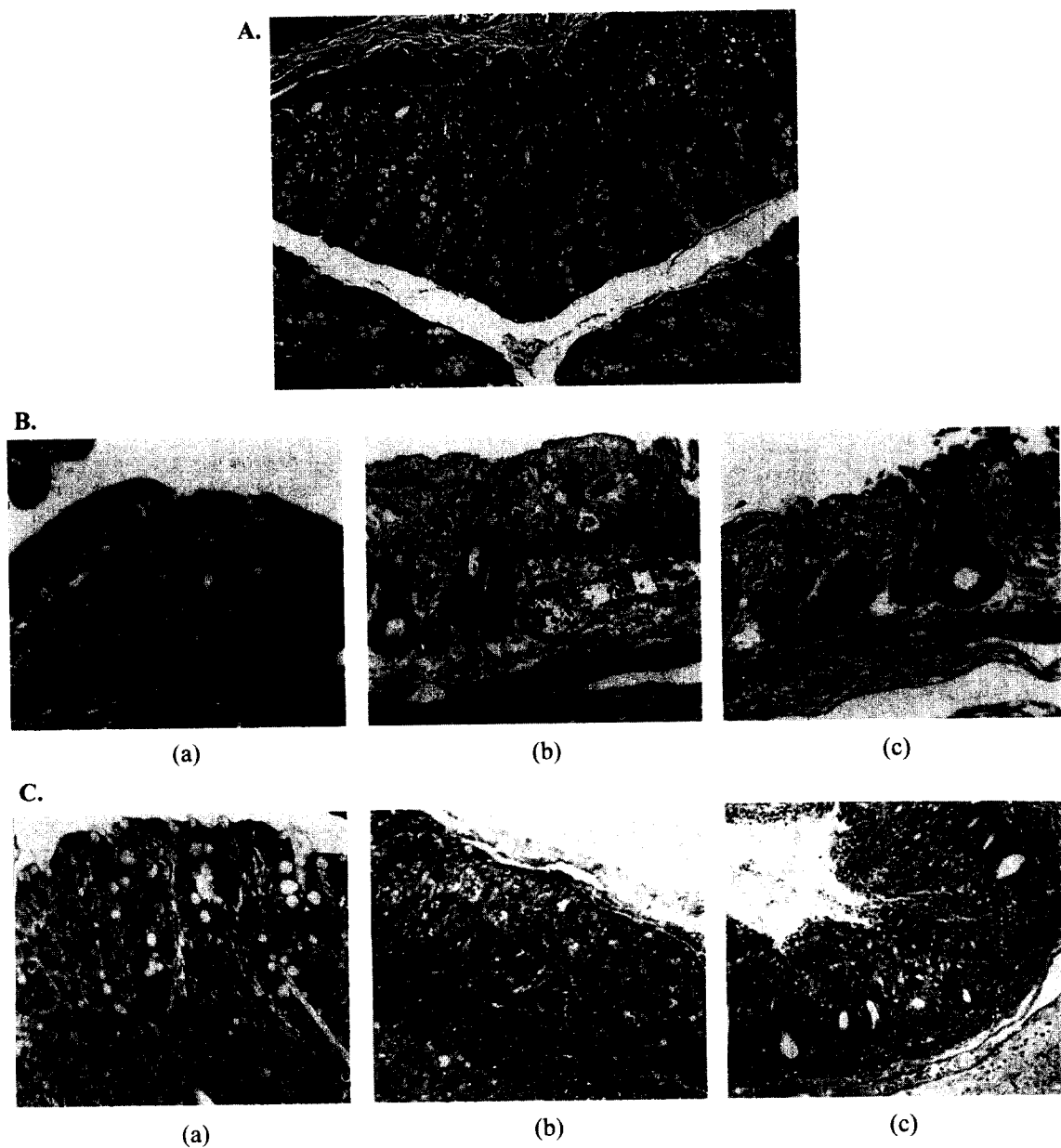


Fig. 5 — Photographs of rectal mucosa of the normal rat (A), and 5 hr after a single (B) or multiple (C) administration of hollow type suppository to rat. Magnification, $\times 200$.

B. (a), type A-2 (without drug); (b), type C-2 (without drug); (c), type C-2 (with drug).
 C. (a), type A-2 (without drug); (b), type C-2 (without drug); (c), type C-2 (with drug).

료되어 그 가능성이 기대된다. 또한 PVA hydrogel의 농도는 성형이 가능하고 지속성에도 차이가 없다면 가능한 낮은 농도의 PVA 용액으로 capsule을 제조하고 중공좌제의 기제로는 점막에 자극을 주기 쉬운 수용성 기제¹⁵⁾인 PEG보다 Witepsol을 선택하는 것이 바람

직하다고 사료된다.

결 론

수용성 기제로는 polyethylene glycol(PEG)을 사용

하고, 유제성 기제로는 Witepsol H-15(WH-15)와 Witepsol W-35(WW-35)를 사용하여 중공좌제를 제조한 후 propranolol·HCl (PPH) 4.0 mg을 봉입한 PVA hydrogel capsule을 중공부에 삽입한 좌제로부터의 약물 방출, 직장 흡수 및 PPH-12% PVA hydrogel capsule-(WH-15) 중공좌제의 직장 점막 자극성 실험을 통하여 PPH를 봉입한 PVA hydrogel capsule을 삽입하여 제조한 중공 좌제의 유용성을 검토하였다.

1. 방출 실험 결과, 각 기제(PEG, WH-15 및 WW-35)에 PPH-PVA hydrogel capsule을 삽입하여 제조한 중공좌제는 중공부에 PPH만을 봉입한 중공좌제보다 방출 제어가 가능하였다. PEG, WH-15 및 WW-35 등 기제에 의한 차이는 나타나지 않았으나, 6% PVA hydrogel capsule을 삽입한 좌제보다 12% PVA hydrogel capsule을 삽입한 좌제로부터의 방출이 지연되었다.

2. 흰 쥐의 직장 흡수 실험 결과, 기제로 PEG, WH-15 및 WW-35를 사용하고 PPH-6% PVA hydrogel capsule을 삽입한 각 중공좌제는 AUC에서 중공부에 PPH만을 봉입한 중공좌제에 비해 1.2배~1.4배의 증가를 보였으나 유의적인 차이가 없었고, MRT에서는 약 1.3배, 약 1.5배 및 약 2.1배의 유의적인 증가를 나타내었다($p < 0.05$). 기제로 PEG 및 Witepsol을 사용하여 제조한 좌제간에는 AUC 및 MRT에서 모두 유의적인 차이가 없었다($p < 0.05$). PVA용액 농도를 6%와 12%로 하여 조제한 capsule을 중공부에 삽입한 PEG, WH-15 및 WW-35 중공좌제에서도 AUC 및 MRT에서 PVA용액의 농도에 따른 유의적인 차이는 없었다($p < 0.05$).

3. 직장 점막 자극 실험에서 PPH와 WH-15의 자극성은 경미하였고 PVA hydrogel capsule은 직장 점막 자극성을 나타내었으나 실제 사용에는 큰 문제가 되지 않을 정도의 경미한 자극이었다.

이상의 결과에서 PPH를 봉입한 6% PVA hydrogel capsule을 중공좌제의 중공부에 삽입한 중공 좌제를 제조할 때 기제로는 Witepsol[®]이 적합하다고 사료되며 이 제형의 직장 투여의 용이성과 약물 방출제어의 가능성 등으로 보아 PPH의 효과적인 약물 방출 system 개발에 유용하다고 기대된다.

감사의 말씀

본 연구는 1996학년도 한국학술진흥재단 대학부설연

구소과제 연구비에 의하여 연구되었기에 이에 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) Watanabe, Y. and Matsumoto, M. : Pharmaceutical evaluation of hollow type suppository I. Brilliant blue FCF release characteristics of oleaginous hollow type suppository. *Yakugaku Zasshi* **104**, 479 (1984).
- 2) Watanabe, Y., Yokoyama, K., Yamaji, M., Tanaka, F. and Matsumoto, M. : Pharmaceutical evaluation of hollow type suppository II. Indomethacin added form release characteristics of hollow type suppository. *Yakugaku Zasshi* **105**, 278 (1985).
- 3) 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).
- 4) Matsumoto, Y., Watanabe, Y., Hirota, O. and Matsumoto, M. : Rectal absorption of propranolol in rabbits from release-restricted hollow type suppositories. *Yakuzaigaku* **48**, 48 (1988).
- 5) Urushizaki, F., Yamaguchi, H., Nakamura, K., Numajiri, S., Sugibayashi, K. and Morimoto, Y. : Swelling and mechanical properties of poly(vinyl alcohol) hydrogels. *Int. J. Pharm.* **58**, 135 (1990).
- 6) Gander, B., Gurny, R., Doelker, E. and Peppas, N. A. : Effect of polymeric network structure on drug release from cross-linked poly(vinyl alcohol) micromatrices. *Pharm. Res.* **6**, 578 (1989).
- 7) Urushizaki, F., Yamaguchi, H. and Mizumachi, H. : Pressure sensitive adhesion and viscoelasticity of polyvinyl alcohol aqueous gel. *Yakugaku Zasshi* **106**, 491 (1986).
- 8) Rhie, J. Y. and Ku, Y. S. : Drug release from hollow type suppository(II)-release rate of indomethacin from polyvinyl alcohol hydrogel suppository. *J. Kor. Res. Institute Better Living* **49**, 145 (1992).
- 9) Chung, J. H., Rhie, J. Y. and Ku, Y. S. : Control-

- led release of propranolol hydrochloride (PPH) from PPH-solid dispersion system-polyvinyl alcohol hydrogel hollow type suppository. *J. Kor. Pharm. Sci.* **26**, 299 (1996).
- 10) Morimoto, K., Nagayasu, A., Fukanoki, S., Morisaka, K., Hyon, S. H. and Ikada, Y. : Evaluation of polyvinyl alcohol hydrogel as a sustained-release vehicle for rectal administration of indomethacin. *Pharm. Res.* **6**, 338 (1989).
- 11) Wood, A. J., Carr, K., Vestal, R. E. Belcher, S., Wilkinson, G. R. and Shand, D. G. : Direct measurement of Propranolol Bioavailability during accumulation to steady-state. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **6**, 345 (1978).
- 12) Muynck, C. D., Cuvelier, C., Steenkiste, D. V., Bommarens, L. and Remon, J. P. : Rectal mucosa damage in rabbits after subchronical application of suppository bases. *Pharm. Res.* **8**, 945 (1991).
- 13) Reid, A. S., Thomas, N. W., Palin, K. J. and Gould, P. L. : Formulation of Fenbufen suppositories I. Quantitative histological assessment of the rectal mucosa of rats following treatment with suppository base. *Int. J. Pharm.* **40**, 181 (1987).
- 14) Thomas, N. W., Lack, L. J., Woodhouse, B. A., Palin, K. J. and Gould, P. L. : Formulation of fenbufen suppositories III. Histology of the rectal mucosa of rats following repeat dosing of fenbufen Witepsol H12 and PEG vehicles. *Int. J. Pharm.* **44**, 261 (1988).
- 15) Young, C., Palin, K. J., Reid, A. S., Thomas, N. W. and Gould, P. L. : Formulation of fenbufen suppositories II. Selection of a suppository base using dissolution studies and histological studies in rats. *Int. J. Pharm.* **40**, 187 (1987).