

중공(中空)좌제의 개발

松本光雄

昭和藥科大學

Development of Hollow Type Suppositories

Mitsuo Matsumoto

오늘 이 자리에서 여러분들께 강연하게 된 것을 매우 기쁘게 생각합니다. 저는 이번으로 서울에 4번째 오게됩니다만 첫번째와 두번째의 사이는 15년, 2번째와 3번째와이 사이는 약 3년, 3번째와 4번째 사이는 불과 23일로 점점 그 간격이 짧아지고 있습니다. 이제 친구분들도 많이 생겨 매우 친근감이 드는 서울이 되었습니다.

오늘 드릴 말씀은 중공(中空)좌제에 대해서입니다만 제가 이의 개발에 뛰어들기부터 말씀드릴까 합니다. 경제, 주사제 따위도 1800년대 말에 오늘날의 기초가 마련되어 균일하고 대량생산이 가능한 방식이 확립되었습니다만 좌제의 경우는 반드시 근대적인 제법이라고 할 수 없을 것입니다. 좌제의 문제점으로는 늘 기체와 배합의약품과의 상관성이 거론됩니다.

중공좌제의 size, 구조 및 첨가된 주약의 상태 등을 Table I, Fig. 1, Table II에 보았다.

1. 중공부(中空部)의 부피와 강도

좌제는 보통 취급시에 파손되지 않으며 직장에 삽입하기에 충분한 기계적 강도를 지니고 있어야 한다. 중공좌제의 측벽의 두께(mm)와 파괴하는 데 필요한 부하중량(kg)의 관계를 Fig. 2에 나타내었다. 실용적으로 사용가능한 강도(2~3kg)를 얻기 위해서는 적어도 약 2mm의 벽두께를 확보할 필요가 있다. 벽두께가 약 2mm인 경우 주약을 수용하는 중공부의 용적(이하 내용적)은 약 0.5cm³까지 확보할 수 있다. 내용적 0.5cm³의 중공부에는 공극율과 비중에 따라 다르기는 하겠지만 첨가 주약 분말을 약 200mg, 액체는 0.5ml를 채울 수 있어서 보통의 1회 용량이 충분히 들어간다. 또 용량(dose)이 작은 경우라면 내용적을 적게 하기 위해 벽을 두껍게 만들면 되므로 강도는 문제가 되지 않는다. 유성제를 첨투하지 않는 propylene glycol, macrogol 따위의 용매에 약물을 녹인 용액을 충전하던 용액량 및 농도를 정확히 바꿀 수 있어서 dose가 예컨대 1mg인 경우라도 좌제의 함량균일성을 확보할 수 있다.

2. 제제화와 강도 및 응점의 경시변화

휘발성 약물 또는 정유 등을 기체에 배합하는 경우는 좌제의 응점강하가 일어나서 제제화가 곤란하다. Valproic acid(VPA)를 보통 type의 좌제로 만들기 위해서는 함량을 늘리면 軟化하여 성형이 어렵고 사용에 필요한 강도를 얻기 어렵다. 또 VPA의 휘산에 의해 중량이 감소하거나 성분이 표면에 새어 나오기도 하여 제제가 되지 않는다(Fig. 3, 4). 이 때문에 고용

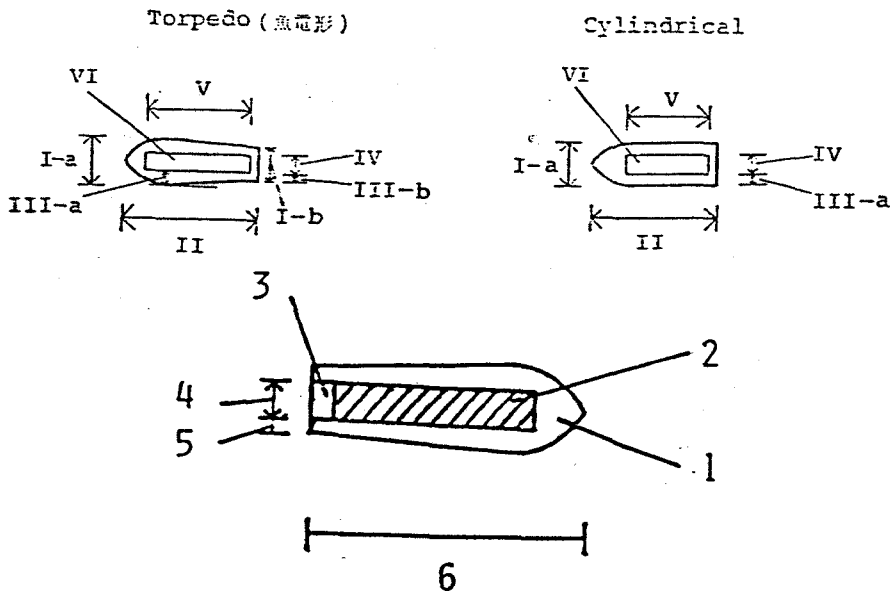
韓國藥劑學會 秋季學術講演會(1985. 11. 19 대한약품공급협회)에서 발표되었음

Table I—Problems in Suppositories

1. 주약과 기제와의 상호작용에 의한 변화
 - a) 주약의 안정성의 저하
 - b) 제제특성(용접, 경도, 용해 등)의 변화
2. 보존조건(시간, 온도)에 의해 생기는 용접, 경도 등의 변동과 이에 기인한 주약 방출성의 변화
3. 약물에 따른 기제의 불균일 분산, 또는 혼화의 불량
4. Blooming, 脆化, 경화
5. 기제종류에 따른 주약 방출성의 차이

Table II—Size of Hollow Type Suppository

Size	Torpedo			Cylindrical			
Suppository max. (I-a)	12			12			
diameter (mm) min. (I-b)	9			—			
Suppository length (mm) (II)	36			33			
Thickness of wall (mm)	max. (II-a)	3.0	3.5	4.0	3.0	3.5	4.0
	min. (II-b)	1.5	2.0	2.5	—	—	—
Inner diameter (mm) (IV)	6.0			5.0			4.0
Length of hollow cavity (mm) (V)	ca.30			ca.25			
Inner volume (cm ³) (VI)	0.8	0.5	0.4	0.7	0.4	0.3	
Weight (g)	1.8	2.1	2.2	2.5	2.7	2.8	



1. oily base material; 2. drug; 3. plug (oily base material); 4. inner diameter(changeable); 5. thickness of wall (changeable); 6. length (30~40mm).

Figure 1—Schematic illustration of hollow type suppository

Table II—Form of Drug Added in Hollow Type Suppository Constructed with Oleaginous Base Materials

1. Liquid (Solution)
 - 1) water (0.9% NaCl soln, buffer soln.)
 - 2) water miscible solvents (macrogol 300, propylene glycol, glycerin, etc.)
2. Water soluble semisolid (macrogol 1000, 4000 etc.)
3. Solid
 - 1) powder
 - 2) granule
 - 3) coated materials (microcapsule, etc.)
 - 4) other ingredients

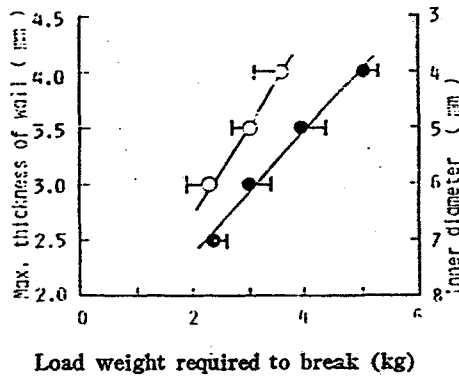


Figure 2—Hardness of hollow type suppositories constructed with Witepsol H-15
 Suppository shape: —●—, cylindrical; —○—, torpedo

점 type의 기제를 사용하고자 해보았으나 이 때에도 제조 후의 용점변화 등의 제약이 컸다. 그러나 중공좌제로 만들면 보통기제를 써도 조제가 가능해진다. 이처럼 보통형의 좌제에서는 의약품과 기제를 혼합시켜야 하기 때문에 강도, 용점 및 이의 경시적 변화를 각좌제마다 검토하여야 한다. 중공좌제는 의약품이 기제와 분리되어 있기 때문에 기제를 선택해 두기만 하면 주약이 바뀌어도 강도, 용점이 거의 달라지지 않는다(Fig. 5).

Witepsol H-15로 조제한 중공좌제를 5, 20, 30°C에서 보존한 뒤 용융상태를 DSC로 비교하였다(Fig. 6, 7). 5 및 20°C에서 보존한 때의 DSC곡선은 조제후와 거의 같은 모양이다. 30°C에서는 불과 3일후에 DSC곡선에 변화가 있었으며 흡열 peak 온도가 상승하고(약 38°C), 2주간 후에는 T_g가 2~3°C로 되나 그 후의 변동은 거의 없었다. 저용점 type의 Witepsol H-12에서는 30°C에 방치하면 H-15와 같은 용점상승이 보이나 37°C는 넘지 않는다. 그러나 H-12만을 쓰면 강도가 약해 실용에 난점이 있다. 용점이 상승해도 37°C를 넘지 않고 강도가 확보되는 기제를 얻기 위해 H-12 및 H-15를 혼합하였더니 혼합비 H-12:H-15=1:1~3에서 거

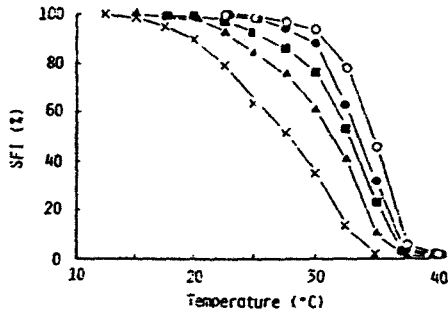


Figure 3—Solid fat index (SFI) curves of VPA conventional type suppositories prepared with Witepsol H-15;
 VPA content in suppository (%) : —○—, 0 ; —●—, 1 ; —■—, 5 ; —▲—, 10 ; —×—, 20
 The SFI of the suppository was measured by differential scanning calorimetry (DSC) according to Maruyama, *et al.*

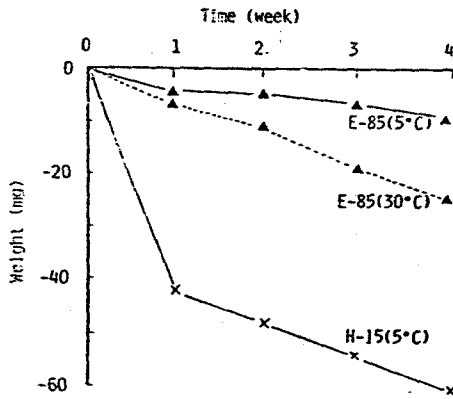


Figure 4—Change of weight of VPA (200mg) conventional type suppositories prepared with Witepsol H-15 and E-85

의 목적을 달성할 수 있었다(Table N, V).

3. 주약의 방출

油性의 보통좌제에서는 주약의 방출은 기제와 방출상(적장분비액) 사이의 분배율에 의해 영향을 받아서 기제종 및 약물의 차이에 의해 크게 달라진다. 한편 수용성 기제는 吸收性을 갖고 있어서 약하나마 점막자극성이 지적되고 있다. 이번에 시험한 유성 보통좌제에는 *in vitro*에서의 용출율은 60분 후에 있어서도 색소 brilliant blue(BB)는 약 80%, propranolol (PPL)은 약 70%, indomethacin(IDM)은 약 40%로 차이가 나며 용출이 느렸다. 그러나 같

중공(中空)좌제의 개발

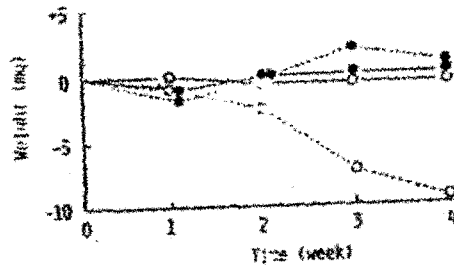


Figure 5—Change of weight of VPA (300mg) hollow type suppository prepared with Witepsol H-15 during storage at 5 and 30°C

5°C 30°C
 VPA only : —○— ; —○—
 VPA with macrogol 1000 : —●— ; —●—

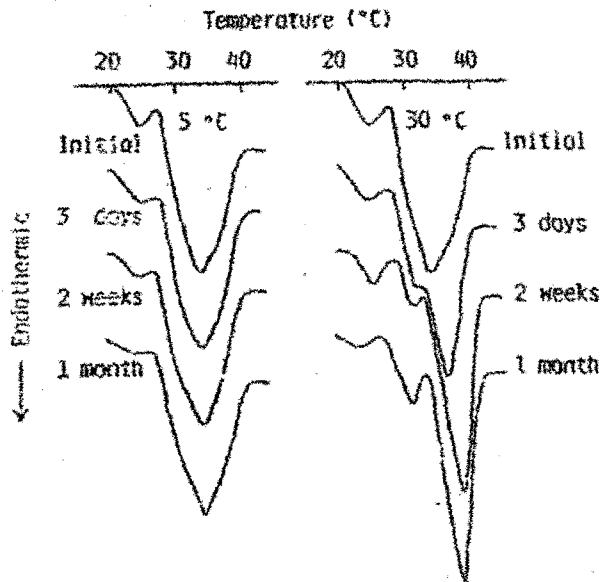


Figure 6—DSC thermograms of Witepsol H-15 stored at 5 and 30°C

중공좌제에 BB, PPI, 스테로이드의 적용

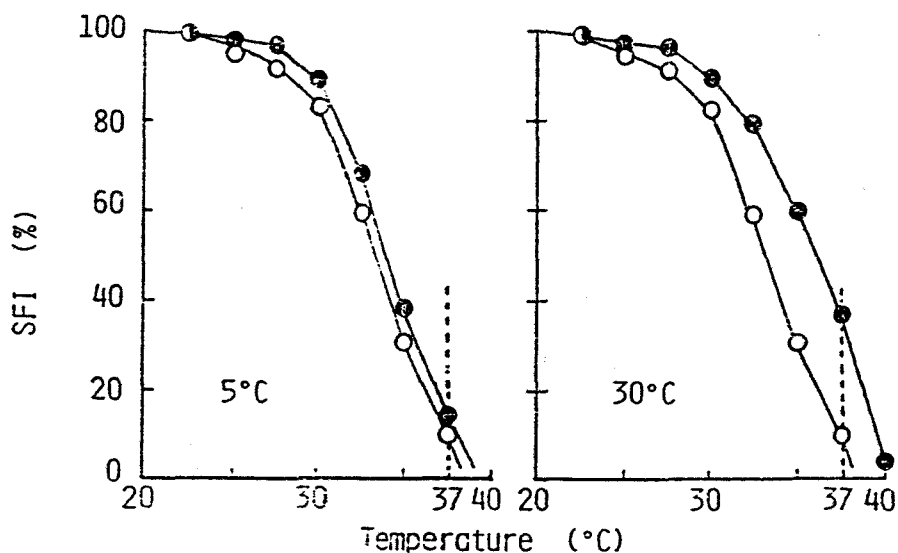


Figure 7—SFI curves of hollow type suppositories prepared with Witepsol H-15 stored at 5 and 30°C

—○—, Initial; —●—, One month

Table IV—Peak Temperatures of DSC Thermograms of Hollow Type Suppositories Stored at 5, 20 and 30°C

Storage temp.	Peak temperature (°C)			
	H-15	H-12	W-35	S-55
Initial	35.7±1.2	33.3±0.1	37.1±0.7	37.3±0.4
2 Weeks 5(°C)	35.6±1.0	33.1±0.1	37.0±0.2	37.0±0.3
20	36.3±0.3	33.9±0.4	37.6±0.1	37.2±0.1
30	38.4±0.5	35.9±0.1	39.5±0.2	39.2±0.6

Each value represents the mean ±S. D. of three experiments.

Table V—Peak Temperature of DSC Thermogram of Hollow Type Suppositories Constructed with Witepsol H-12 and H-15 Mixture Stored at 5, 20 and 30°C

Storage temp.	Peak temperature (°C)				
	H-12	H-12:H-15 (3:1)	H-12:H-15 (1:1)	H-12:H-15 (1:3)	H-15
Initial	32.2	33.5	32.6	32.8	35.6
2 weeks 5(°C)	32.1	33.0	33.4	33.5	35.6
20	33.0	32.8	33.0	33.4	36.2
30	34.5	34.6	35.4	36.2	38.4

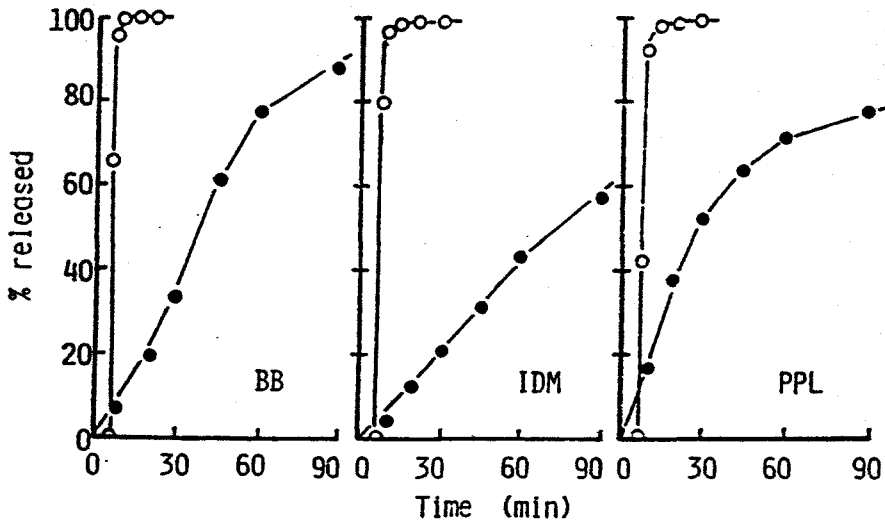


Figure 8—Dissolution percentages of BB, IDM and PPL from conventional and hollow type suppositories containing drug solutions

Releasing fluid : PBS (pH 7.4) at 37°C,

Base : Witepsol H-15.

Table V—IDM Suppository Preparations

Suppository ^{a)}	Base	IDM added form
Hollow	Oleaginous ^{c)}	Fine powder ^{b)} Macrogol 300 solution ^{d)} (10% (w/v))
Conventional	Oleaginous ^{c)} Water soluble ^{e)}	— —

a) Each suppository contained 50mg IDM.

b) Passed through No. 200 sieve.

c) Base, Witepsol H-15

d) Added volume was 0.5ml per suppository.

e) Commercial suppository.

로서 중공좌제에 첨가하여 적용하면 흡수를 향상시킬 수 있을 것이다.

물에 난용인 IDM을 소량의 macrogol 300에 용해시켜 가했을 때는 C_{max} 및 AUC가 유성의 보통좌제보다 유의성 있게 컸으며 AUC는 고운 가루를 쓴 경우보다도 유의성 있게 컸다. 수용성 기제를 쓴 보통좌제에 비해 t_{max} 는 유의성 있게 작아졌다(Fig.9). Macrogol 300 용액을 쓴 때는 적용 후 적장분비액과의 혼화가 쉽게 이루어져 IDM의 흡수가 촉진된 것으로 생각된다.

5. 초회통과효과의 회피(시도)

간에서 통과효과를 크게 받는 약물은 적장내 투여에 의해 그 효과를 경감시킬 수 있다.

Table V—Bioavailability Parameters of IDM in Rabbits after Rectal Administration of Suppositories

Suppository	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	t_{max} (min)	$AUC_{0-\infty}$ ($\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$)
Conventional (oleaginous)	15.1 ± 1.3	46 ± 6	29.4 ± 4.0
Hollow (fine powder)	18.3 ± 3.2	38 ± 2	34.6 ± 4.4
Conventional (water soluble)	$25.4 \pm 3.4^{a)}$	42 ± 2	41.1 ± 8.3
Hollow (macrogol 300 soln.)	$29.0 \pm 4.7^{a)}$	$30 \pm 4^{d)}$	$48.5 \pm 4.0^{b, c)}$

All suppositories contained 50mg IDM.

Each value represents the mean \pm S.E. for five rabbits.

Statistically significant differences.

- a) against Conventional (Oleaginous) ($p < 0.05$)
- b) against Conventional (Oleaginous) ($p < 0.01$)
- c) against Hollow (fine powder) ($p < 0.05$)
- d) against Conventional (Water soluble) ($p < 0.05$).

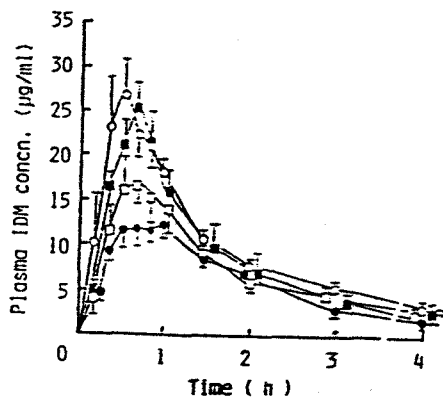


Figure 9—Plasma concentration of IDM in rabbits after the rectal administration of conventional and hollow type suppositories
Each suppository contained 50mg IDM.

—□—, Hollow (fine powder); —○—, Hollow (macrogol 300 soln.); —●—, Conventional (oleaginous); —■—, Conventional (water soluble)

PPL은 직장 하부에 적용함으로써 유용하다고 하나 보통 좌제로 투여하면 초기 혈장농도가 낮다. 이것은 PPL의 일부가 기계적 보류된 채로 직장 상부에 이행하여 초회통과 효과를 받기 쉽게 된 때문이라고 추측된다. 이에 대해 중공좌제를 적용한 경우는 투여 후 혈장중 PPL 농도는 급속히 상승하여 C_{max} 및 AUC는 유성 보통좌제에 비해 유의성 있게 커졌다 (Fig.10, 11 및 Table VIII). PPL 중공좌제는 직장 하부에서 PPL을 흡수시키는 데에 적합한 제형이라고 생각된다. 또 중공부의 위치를 바꿔줌으로써 더욱 초회통과효과를 경감시킬 수

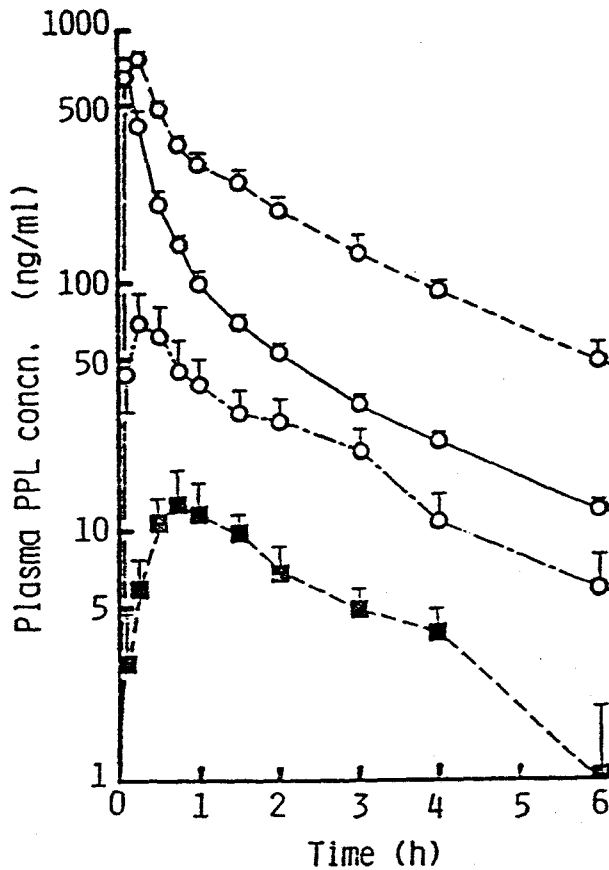


Figure 10—Semi-logarithmic plots of plasma concentration of PPL against time in rabbits after rectal (○) or oral (■) administrations. Each point represents the mean \pm S.E. of 5 rabbits.
 PPL dose (mg/kg) : —○—, 1; —○—, 3;
○....., 10;■....., 10

있을 것으로 기대된다.

6. 흡수촉진제의 병용

근년 난흡수성 약물과 흡수촉진제와의 병용에 의해 주약의 직장흡수를 촉진시키는 예가 보고되고 있다. 보통좌제를 사용한 경우는 약물의 종류에 따라 주약과 흡수촉진제의 방출이 다를 위험성이 있다. 그러나 중공좌제에서는 주약과 흡수촉진제를 동시에 방출시킬 수 있기 때문에 효율적인 dose를 투여할 수 있다. 또 주약과 흡수촉진제가 상호 작용을 일으키는 경우는 그것들을 중공부와 기재중에 분리하여 배합할 수도 있다. GM에 대해 몇 가지 흡수촉진제의 용량비를 바꾸면서 적용한 결과 Na-salicylate, EDTA-2Na에 의한 GM의 흡수 촉진이 인정되었다(Fig. 12 및 Table K).

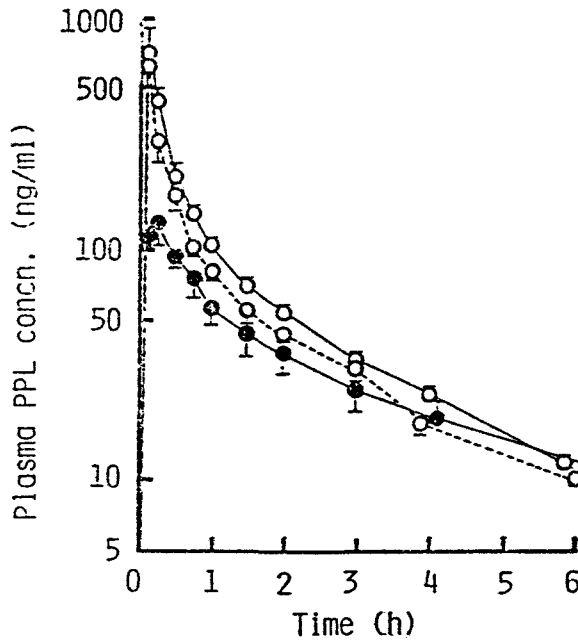


Figure 11—Semi-logarithmic plots of plasma concentration of PPL against time in rabbits after the rectal administration of suppositories

Each point represents the mean \pm S. E. of 5 rabbits. PPL dose: 3mg/kg.
Suppository: —●—, Conventional;○.....; Hollow (aq. soln.);
—○—, Hollow (fine powder)

Base: Witepsol H-15.

Table VIII—Bioavailability Parameters of PPL in Rabbits after Rectal Administration of Suppositories

Suppository	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (min)	K_{el} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/ml)
Conventional	139 \pm 21	18 \pm 3	0.27 \pm 0.02	273 \pm 54
Hollow aq. soln.	585 \pm 73 ⁺	7 \pm 0 ⁺⁺	0.38 \pm 0.03 ⁺	367 \pm 41
fine powder	795 \pm 160 ^{***}	9 \pm 2 ^{**}	0.37 \pm 0.03 [*]	459 \pm 21 ^{**}

Each value represents the mean \pm S. E. of five rabbits, PPL dose: 3mg/kg

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ in Hollow(fine powder) vs. Conventional.

+ $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ in Hollow (aq. soln.) vs. Conventional.

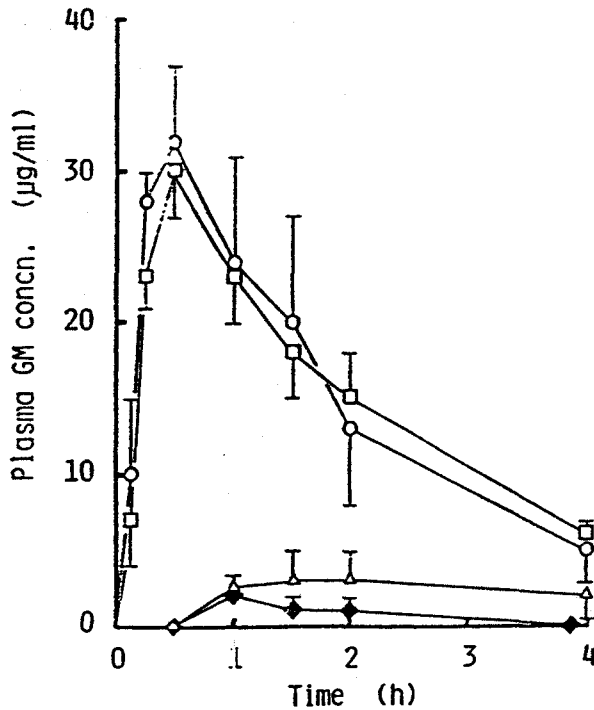


Figure 12—Plasma concentrations of GM in rabbits after the rectal administration of hollow type suppository containing GM with adjuvants

GM dose: 20mg/kg

Adjuvant (30mg/kg): —○—, sodium caprylate; —□—, sodium salicylate; —△—, EDTA disodium salt; —◆—, no adjuvant.

Table K—Bioavailability Parameters of GM in Rabbits after Rectal Administration of a dose of 20mg/kg in a Hollow Type Suppository Containing with Adjuvants

Adjuvant	Adjuvant dose (mg/kg)	C_{max} (µg/ml)	t_{max} (min)	AUC_{0-4} (h·µg/ml)	EBA ^{a)} (%)
EDTA disodium salt	30	3±2	48±13	8±6	7
Sodium caprylate	30	32±5	23±4	62±16	56
Sodium salicylate	30	31±2	26±4	61±8	55
	10	15±2	19±4	27±4	24

$$a) \text{EBA}(\%) = (\text{AUC}_{i,r} \times \text{Dose}_{i,r} / \text{AUC}_{i,s} \times \text{Dose}_{i,s}) \times 100$$

Each value represents the mean±S. E. of four rabbits.

총 관

1. 0.5cm³의 중공부(中空部)를 설치해도 견딜만한 강도를 유지시킬 수 있다.
2. 유성기제를 침투하지 않은 propylene glycol, macrogol 300 따위의 용액으로 약물을 첨가할 수 있다.
3. Dose가 작은 경우에도 함량균일성을 확보하기 쉽다.
4. 주약과 기제와의 상호작용이 없을 때는 기제만으로 강도와 용점을 결정해 두면 다른 약에도 그대로 쓸 수 있다.
5. 기제와 분리시킴으로써 주약이 기제성분에 보류되지 않게 되어 방출이 쉽게 된다.
6. 난용성 약물은 용액으로 첨가하면 C_{max} 및 AUC의 증대, t_{max} 의 단축이 가능할 것이다.
7. 제법에 따라 초회통과효과를 경감시킬 수 있을 것으로 기대된다.
8. 흡수촉진제를 효율적으로 이용할 수 있다.