

좌제기제가 탄산리튬의 흡수에 미치는 영향

김 용 현

조선대학교 약학대학

(1986년 9월 17일 접수)

Effect of Suppository Bases on Absorption of Lithium Carbonate

Yong Hyun Kim

College of Pharmacy, Chosun University

(Received September 17, 1986)

This paper was designed to investigate the influence of different suppository bases on both the rectal absorption and dissolution rate of lithium carbonate, and to compare bioavailability from rectal administration with that from oral administration. The dissolution rates were in such order as PEG 4000, surfactant A (Witepsol 15+sodium lauryl sulfate), surfactant B (Witepsol 15+cholic acid), Witepsol 15 and cacao butter. Among various suppository bases, the blood level of lithium carbonate after rectal administration was increased in the following order: surfactant A>surfactant B>PEG 4000>Witepsol 15>cacao butter. When it comes to compare oral with rectal administration in AUC values, surfactants and PEG 4000 showed similar blood levels to oral administration, but lipophilic bases such as Witepsol 15 and cacao butter showed far lower blood level than oral administration. Peak time in oral administration was 2 hrs, but those in rectal administration using various suppository bases were 6~8 hrs.

의약품의 직장투여는 경구투여시에 야기되는 약물의 불활성화, 위장관 내지는 간장초회통과효과, 위장장애 등을 피할 수 있으므로 널리 사용되고 있으며, 직장에서의 의약품의 흡수 및 그 기전에 대한 많은 연구가 진행되고 있다. 또한 좌제는 직장을 통해서 투여되기 때문에 문맥을 통하는 율이 극히 적은 관계로 약물이 간장에서 대사를 받기 전에 약효가 발휘되므로 유효한 투여경로가 될 수 있다. 좌제에 있어서 약물은 기제와 배합시키므로 약물의 흡수는 약물의 물리화학적 성질과 좌제기제의 물리화학적 성질에 크게 좌우된다. 소화관에서의 흡수 및 배설에 관한 보고는 많으나, 직장에서의 흡수에 대해서는 비교적 적은 편이다. 좌제기제에 따른 직장내 약물흡수에 대한 보고로는 Hassier¹, Samelius², Schware³, Kiichiro⁴,

Woo⁵, Lee⁶, Vidras⁷, Kuroda⁸, Ayres⁹, Noro¹⁰, Nakanishi¹¹, Masada¹², Sekine¹³, Fix¹⁴, Kim¹⁵, Matsumoto^{16,17}, Watanabe¹⁸ 등이 있다.

조울성 항우울증 치료약물로서 많이 사용되는 lithium carbonate는 장기간 투여하므로써 위장장애를 유발하는 약물이다. 저자는 lithium carbonate를 선택하여 유지성 기제로 cacao butter를, Witepsol에 cholic acid 또는 sodium lauryl sulfate를 배합한 유제성 기제, 그리고 수용성 기제인 PEG 4000 등을 기제로 하여 좌제를 조제하고 이들 기제가 lithium carbonate의 흡수에 미치는 영향과 용출에 미치는 영향을 검토하고 경구투여시와 비교하였다.

실험방법

재료 및 기기

lithium carbonate (순정화학), polyethylene glycol (PEG, 순정화학), Witepsol 15 (Dynamit Nobel), cholic acid (Sigma Co.), sodium lauryl sulfate (순정화학), cacao butter (Sigma Co.) 등의 재료를 사용하였고, 기기로는 flame emission spectrophotometer (Shimadzu Co.) 등을 사용하였다.

좌제의 조제

수용성기제는 PEG 4000, 유제성기제는 Witepsol 15 : cholic acid (9 : 1), Witepsol 15 : sodium lauryl sulfate (9 : 1), 유지성 기제로는 Witepsol 15와 cacao butter 를 사용하였다. 각각의 좌제 기제에 lithium carbonate 20mg 을 함유하도록 하여 0.4g 의 좌제를 용용법에 따라 조제하였다.

좌제의 용출시험

좌제의 용출시험은 재증류수 900 ml 를 용출시험액으로 하고, 시험기간 동안의 온도는 38°C 로 하여 basket 에 좌제 1 개를 넣고 용출액 중에 넣어 100 rpm 으로 회전시켰다. 용출액은 10분에서 120분까지 200 μ l 씩을 채취하여 검체의 용출량을 Amdison 의 방법¹⁹⁾ 에 준하여 flame emission spectrophotometer 로 측정하고 검량선으로부터 용출량을 산출하였다.

약물투여

200g 전후의 웅성 Sprague-Dawley 계 rat 를 실험전 36시간 동안 절식(물만공급)시킨 후 urethane 으로 마취시켜 고정판상에 배위로 고정시키고, 항문에서 약 1cm 의 깊이 에 좌제를 삽입한 후 내용물의 유출을 방지하기 위해서 항문을 결찰시켰다. 또한 경구투여는 lithium carbonate 20mg 을 0.2% CMC 액으로 혼합하여 현탁액으로 하여 투여하였다. 혈액은 femoral artery 에서 투여 30분 후부터 10시간 동안 200 μ l 씩 채혈하였으며, 실험중 rat 의 체온은 일정하게 유지시켰다.

혈중농도 및 생체내 이용율의 측정

채취된 혈액 200 μ l 에 염산을 가해서 제단백시키고, Na₂CO₃와 Na₂SO₄용액을 넣어서 방해물질을

을 제거하고, 3,000 rpm 에서 10분간 원심분리시킨 후 lithium carbonate 의 혈중농도는 671.05 nm 에서 Amdison 의 방법¹⁹⁾ 에 준하여 flame emission spectrophotometer 로 측정하였다. 혈중농도곡선하면적 (AUC)은 trapezoidal rule 을 적용하여 산출하였으며 경구투여에 대한 상대적인 생체내이용율은 다음 식에 의해서 구하였다.

$$\text{Relative bioavailability (\%)} = \frac{\text{AUC obtained from rectal administration}}{\text{AUC obtained from oral administration}} \times 100$$

실험결과 및 고찰

좌제 기제가 Lithium Carbonate 의 용출에 미치는 영향

각종 좌제 기제에 따른 lithium carbonate 의 용출율에 미치는 영향은 Fig.1과 같다. 유지성 기제인 cacao butter 가 120분 동안의 lithium carbonate 의 용출율이 65.6%로 가장 낮았으며, 그 다음으로는 Witepsol 15로 120분 동안의 용출율은 71.7%이었다. 유제성 기제로는 surfactant A [Witepsol 15+sod. lauryl sulfate (9:1)] 와 surfactant B [Witepsol 15+cholic acid (9:1)] 의 용출율은 각각 89.6%, 88.4%이었다. 수용성 기제인 PEG 4000에서의 용출율은 91.0%로서 가장 높은 용출율을 보여 주었으나, 유제성 기제와

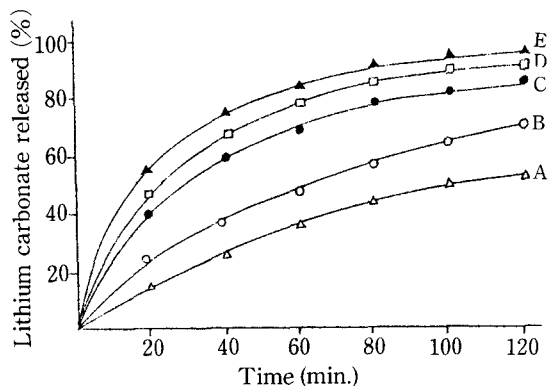


Figure 1—Percentage of lithium carbonate released from different suppository bases versus the time using the K.P. dissolution apparatus. Key: A, cacao butter; B, Witepsol 15; C, Witepsol 15+cholic acid; D, Witepsol 15+sodium lauryl sulfate; E, polyethylene glycol

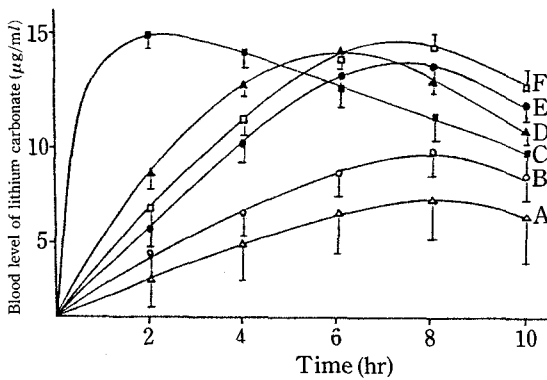


Figure 2—Blood level of lithium carbonate in rats after rectal administration with different suppository bases.

Key: A, cacao butter; B, Witepsol 15; C, oral; D, polyethylene glycol; E, Witepsol 15+cholic acid; F, Witepsol 15+sodium lauryl sulfate

비슷한 속도 및 용출율을 보여 주었다.

좌제 기제가 Lithium Carbonate의 혈중농도에 미치는 영향

각종 좌제 기제에 따른 lithium carbonate의 혈중농도와 경구투여에서의 혈중농도를 plot 하면 Fig.2와 같다. cacao butter와 Witepsol 15의 기제에서는 8 시간에서 최고 혈중농도인 $7.6 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ 와 $9.1 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ 을 나타내었으며, 다른 기제에 비해서 낮은 혈중농도이었다. 수용성 기제인 PEG 4000에서는 6 시간에서 최고 혈중농도 $13.8 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ 로서 흡수속도가 빠른 것을 알 수 있었다. 유제성 기제인 surfactant A와 B에서는 7 시간에서 $14.2 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$, $13.1 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ 의 최고 혈중농도를 나타내었다. 이는 수

용성 기제인 PEG 4000을 사용한 경우의 혈중농도와 비슷한 것으로 특히 유제성 기제와 수용성 기제에서의 lithium carbonate의 혈중농도는 경구투여시의 혈중농도 $15.0 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$ 보다는 낮았으나 지속적인 혈중농도를 보여 주었다.

좌제 기제가 Lithium Carbonate의 생체내 이용율에 미치는 영향

각종 좌제 기제가 lithium carbonate의 bioavailability parameter에 미치는 영향은 Table I과 같다. 좌제 기제에 따른 lithium carbonate의 최고 혈중농도에 도달한 시간 (t_{max})은 6~8시간으로 경구투여에 비해서 매우 늦은 편이었다. AUC 값은 cacao butter에서 $51.5 \pm 4.2 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 로서 가장 적었으며, surfactant A와 PEG 4000에서 각각 $98.5 \pm 8.8 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$, $97.1 \pm 8.7 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 로서 가장 높았다. 경구투여시의 AUC 값은 $119.0 \pm 10.2 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 이었다. 이것을 경구투여에 대한 백분율로써 환산한 값은 유지성 기제인 cacao butter와 Witepsol 15에서는 43.6%, 52.7%이었으며, 유제성 기제인 surfactant A와 B에서는 83.0%, 79.1%이었으며, 수용성 기제인 PEG 4000에서는 81.6%이었다.

좌제에서의 약물 흡수는 일반적으로 기제와 약물과의 물리화학적 성상에 의한 상호작용에 의해서 좌우된다. 또한 약물과 기제 및 직장과의 상호관계에 의해서도 영향을 받는다. lithium carbonate에서는 유지성 기제에서 흡수가 늦은 편이었으나, 유제성 기제와 수용성 기제에서는 용출속도가 빠르고 혈중농도가 매우 높았다. 이는 좌제에서

Table I—Effect of Different Suppository Bases on the Bioavailability Parameters of Lithium Carbonate after Rectal Administration in Rat.

Bioavailability parameters	Suppository Base					
	Cacao butter	Witepsol 15	Surfactant A ¹⁾	Surfactant B ²⁾	PEG 4000	Oral
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	7.6 ± 0.6	9.1 ± 0.8	14.2 ± 1.2	13.1 ± 1.1	13.8 ± 1.2	15.0 ± 1.3
t_{max} (hr)	8.0	8.0	7.0	7.0	6.0	2.0
AUC ($\mu\text{g/ml}$)	51.5 ± 4.2	62.7 ± 5.4	98.5 ± 8.8	94.2 ± 8.2	97.1 ± 8.7	119.0 ± 10.2
R. B.	43.6	52.7	83.0	79.1	81.6	100.0

*Mean value \pm S.E. (n=6). R.B.: relative bioavailability (%), ¹⁾Witepsol 15+sodium lauryl sulfate (9:1), ²⁾Witepsol 15+cholic acid (9:1)

도 용출속도 또는 용출율과 흡수와의 사이에는 상관성이 있음을 의미한다.

결 론

각종 좌제 기제에 따른 lithium carbonate의 직장내 흡수에 미치는 영향과 경구투여시와 비교한 결과는 다음과 같다.

1. 각종 기제에 따른 lithium carbonate의 용출속도는 PEG 4000, surfactant A에서 빨랐으며, Witepsol 15와 cacao butter에서 가장 느렸다.

2. 각종 기제에 따른 lithium carbonate의 혈중농도는 surfactant A, PEG 4000에서 높았으며, Witepsol 15와 cacao butter에서 낮은 편이었다.

3. 경구투여시 10시간까지의 생체내 이용율을 100%로 하였을 때 surfactant A에서 83.0%, PEG 4000에서 81.6%로 높은 이용율을 보여 주었으나, Witepsol 15와 cacao butter에서는 52.7%와 43.6%로서 매우 낮았다.

따라서 lithium carbonate의 경구투여에 의한 위장장애 등의 부작용을 경감시키고 지속적인 혈중농도를 유지하기 위해서는 PEG 기제 또는 유제성 기제로 만든 좌제의 투여가 바람직하다고 사료된다.

감사의 말씀

본 논문이 나오기까지 지도하여 주신 이진환 교수님과 최준식 교수님께 심심한 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) S. Hassier and A.F. Cacchillo, *Am. Pharm. Asso. Sci.*, **43**, 688 (1954)
- 2) Y. Samelius and A. Astrom, *Acta. Pharm. Tox.*, **14**, 240 (1958)
- 3) F.W. Schware and B. Selk, *Pharm. Acta. Helv.*, **38**, 861 (1963)
- 4) K. Kiichiro, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 172 (1967)
- 5) J.H. Woo, S.K. Kim and M.H. Lee, *National Seoul Univ.*, **18** (1967)
- 6) J.H. Lee and J.S. Choi, *Korean J. of Pharmacology*, **9**, 1 (1973)
- 7) N.J. Vidras, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 8 (1982)
- 8) T. Kuroda, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 9 (1981)
- 9) J.W. Ayres, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 6 (1982)
- 10) D. Noro, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 8 (1982)
- 11) K. Nakanis, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 9 (1983)
- 12) M. Masada, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4 (1984)
- 13) M. Sekine, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 10 (1984)
- 14) J.A. Fix, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 6 (1983)
- 15) J.K. Kim, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **14**, 2 (1984)
- 16) M. Matsumoto, *Yakugaku Zasshi*, **104**, 5 (1984)
- 17) M. Matsumoto, *Yakugaku Zasshi*, **105**, 3 (1985)
- 18) Y. Watanabe, *Yakugaku Zasshi*, **105**, 31 (1985)
- 19) A. Amdison, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **20**, 104 (1967)