

## 아세트아미노펜 좌제의 용출과 직장흡수

한정선 · 심창구 · 이민화 · 김신근

서울대학교 약학대학

(Received July 8, 1987)

### Dissolution and Rectal Absorption of Acetaminophen from Suppositories

Jeong-Seon Han, Chang-Koo Shim, Min-Hwa Lee and Shin-Keun Kim

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

**Abstract**—The relationship between *in vitro* release and *in vivo* bioavailability of acetaminophen from suppositories was investigated. Effect of glycyrrhizin on the drug release and rectal absorption in rats was also examined. Suppositories containing 25mg of acetaminophen were prepared with Wecobee FS (fatty base) or PEG (water-soluble base) bases. The release from the suppositories were determined with USP rotating basket dissolution apparatus and with the suppository release tester. The temperature of the dissolution medium was very critical for the dissolution of acetaminophen from Wecobee FS suppositories. The bioavailability of acetaminophen was calculated from the plasma concentration-time curve after rectal administration of the suppositories to the rats. There were no significant differences in AUC following rectal administration of Wecobee FS and PEG suppositories, but the release and absorption from the Wecobee FS suppositories were faster than those from PEG suppositories. The dissolution rate obtained by the suppository release tester was better correlated with *in vivo* absorption rate constant than that by the USP dissolution apparatus. It suggests that the partitioning between rectal fluid and suppository base is the rate-limiting step in the rectal absorption of acetaminophen from suppositories. Glycyrrhizin was found not to affect *in vitro* dissolution and rectal absorption of acetaminophen.

아세트아미노펜은 널리 사용되고 있는 해열·진통제로서 주로 정제로 투여되고 있으나 경구 투여가 불가능한 환자 및 소아의 경우 좌제의 형태로도 투여된다. 좌제의 처방<sup>1)</sup>은 생체내이용율의 속도와 양에 영향을 미쳐서 속도가 지연되면 양도 낮아진다고 한다.<sup>2)</sup> 또한 직장투여는 대개 경구투여의 70~90%의 생체내이용율을 나타낸다.<sup>3,4)</sup>

직장흡수의 경우, 직장액은 완충능이 없어서<sup>5)</sup> 그곳에 존재하는 약물의 pH에 의해 직장내의 pH가 결정되며 십이지장, 소장, 대장 등과는 달리 능동수송 기구가 존재하지 않아<sup>6)</sup> 단순확산에 의해 약물이 흡수되므로 사용된 기체의 종류에 따라 약물의 흡수가 영향을 받기 쉽다.<sup>7~10)</sup> 아

세트아미노펜은 pKa 9.5, 포화수용액의 pH가 5.1~6.1인 약산으로 직장 접막을 통한 흡수가 매우 빠르므로 직장흡수의 율속단계는 기체로부터 약물이 용출되는 과정이라 생각할 수 있다.<sup>11)</sup>

따라서 본 연구에서는 polyethylene glycol(PEG 수용성 기체) 및 Wecobee FS(유지성 기체)를 사용할 경우 각 기체가 약물의 용출에 어떠한 영향을 미치며, 이러한 기체로부터의 약물용출이 아세트아미노펜 좌제의 *in vivo* 직장흡수에 어느 정도 반영되는가를 확인하기 위해, 약물의 용출 패턴과 *in vivo* 흡수 실험으로부터 얻어진 혈중농도—시간 곡선 간의 상관성을 비교 검토하였다.

한편, 약물이 더 많이 더 빠르게 흡수되도록 하기 위하여 좌제 처방 중에 비이온성 계면활성제<sup>12,13)</sup> 및 음이온성 계면활성제<sup>14-16)</sup> 등을 첨가하기도 한다. 그런데 이들의 흡수촉진 기구는 직장내 점막을 손상함에 의한 것으로<sup>12,13,16-19)</sup> 약물의 흡수촉진 및 생체내이용율 증가에는 기여하고 있으나 임상적 측면에서는 그다지 바람직하다고 할 수 없다. Nakamoto 등<sup>20)</sup>은 항암제 좌제에 glycyrrhizin을 첨가함으로써 혈중 및 림프중의 약물 농도를 유의성 있게 증가시켰으나 그 흡수촉진 기전은 밝혀지지 못하였다. 다만, 막 손상에 의한 것이 아닌 것만은 확인하였다. 본 연구에서도 클리실리진이 아세트아미노펜 좌제에 대해 동일한 효과를 가지는가를 확인하고자 하였다.

일반적으로 좌제의 *in vivo* 직장흡수 실험에는 사람이나<sup>3,21)</sup> 토끼를<sup>17,22-24)</sup> 실험 대상으로 하고 있으며, 랫트에 대해서는 *in situ* 직장 관류 실험 및 용액 상태의 좌약을 loop를 통해 투여하는 실험을 행할 뿐이다.<sup>15,18)</sup> 그러나 토끼는 사람과 달리 초식동물로서 직장의 온도가 사람보다 높으며, 직장액의 양도 적을 뿐만 아니라 완전한 질식도 어려우므로<sup>25)</sup> 본 연구에서는 쥐급과 질식이 용이한 랫트의 사용을 시도하였다.

### 실 험 방 법

시약 및 기기—Ethyl acetate 및 propylene glycol은 Junsei사의 특급을, PEG 400과 4000은 Cameleon사의 시약급을, glycyrrhizin은 TCI의 특급을, 아세트아미노펜은 흥성제약사의 약진품을, N,O-Bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide (BSTFA)는 Tokyo Kasei사의 특급을, Wecobee FS는 Drew 화학사의 원료급을, 헤파린은 일본 Upjohn사의 1,000unit를 사용하였고 생리식염액은 주식회사 중외제약의 약진품을 사용하였다.

USP 용출시험기는 Hanson Research사의 자동 용출기를 사용하였고, 좌제용 용출시험기는 Toyama Sangyo사의 TMS-103형을 사용하였으며, UV 스펙트로포토메타는 Shimadzu사의 UV-260형과 Varian Techtron사의 Model 635를 사

용하였다. 원심분리기는 Kokusan Ensinki사의 H-360A형과 Beckman Microfuge F 4를 각각 사용하였고 가스크로마토그래프는 Shimadzu사의 GC-R1A를 사용하였다.

좌제의 조제—1) 아세트아미노펜 분말의 입자경—약물의 입자경 자체도 흡수속도에 직접적으로 영향을 미치므로<sup>26-28)</sup> 본 실험에서는 시판 아세트아미노펜 분말을 유발과 유봉을 이용하여 곱게 갈아 100호체를 통과, 200호체에 걸리는 것을 사용하였다(입자경; 75~149 $\mu$ m).

2) Wecobee FS(유지성) 좌제 및 PEG(수용성) 좌제의 조제—약물과 기체의 밀도 차이로 인해 각 좌제의 무게가 일정하지 않게 되는 것을 방지하기 위해 반드시 blank 좌제와 약물을 포함한 좌제를 미리 조금씩 만들어 각 기체에 대한 displacement value ( $F$ )를 Eq. 1에 따라 구한 다음 Eq. 2에 따라 약물의 양과 기체의 양을 조절하였다.<sup>22)</sup>

$$F = \frac{XB}{100(A-B) + XB} \quad (\text{Eq. 1})$$

$$P = (N \times S) - \frac{D}{F} \quad (\text{Eq. 2})$$

여기에서  $A$ 는 blank좌제  $n$ 개의 무게(g),  $B$ 는  $X\%$ 의 약물을 포함하는 좌제  $N$ 개의 무게(g),  $D$ 는  $N$ 개의 좌제를 만드는 데 필요한 약물의 양(g),  $S$ 는 좌제 1개의 무게(g),  $P$ 는 필요한 기체의 양(g)을 의미한다.

실제로는 좌제 1개의 무게를  $S=0.5\text{g}$ 으로 하고  $N=60$ 개, 약물함량은 25mg/개가 되도록 계산하였다. 즉 약물량  $D=25 \times 60(\text{mg})$ 과 Eq. 1에 의해 계산된  $F$ 를 써서 기체의 양  $P$ 를 Eq. 2에 의해 구하여 Table I의 처방에 따라 용용법으로 조제하였다. 이때 수욕의 온도는 60°C로 고정하고 기포가 생기지 않도록 조심하면서 기체와 아세트아미노펜을 유리봉으로 교반하면서 mold에 부어 24시간 동안 실온에서 방치한 다음 mold에서 분리하여 조제하였다. 본 실험에서는 어퇴형 1g크기(길이 1.7cm, 직경 0.6cm)의 듀랄루민제 금속 mold를 이용하였으며, 조제시 mold 사이에 알루미늄박(foil)을 넣어 반쪽형의 0.5g 좌제를 만들어 실험에 사용하였다. 좌제의 처방은 Table

Table I-Composition of suppositories<sup>a)</sup>.

Formula	Base	Adjuvant
A	PEG400+PEG4000=20+80	—
B	PEG400+PEG4000=20+80	glycyrrhizin (1%)
C	Wecobee FS	—
D	Wecobee FS	glycyrrhizin (1%)

a) Each suppository (0.5g) contains 25mg of acetaminophen.

I과 같았다.

용출시험 및 용출액 중 아세트아미노펜의 정량—1) USP의 회전 바스켓법을 이용한 용출 시험—좌제용 바스켓을 사용하여 pH 7.2 인산염완충액 900ml의 용출액중에서 바스켓의 회전속도를 50rpm<sup>30)</sup>으로 하여 시험을 행하였으며, 이때 용출액의 온도는 38±0.1°C를 유지하였다. 시험 시작 후 1, 3, 5, 7, 10, 15, 30분에 3ml씩 용출액을 취하여 243nm에서 UV흡광치를 측정하였다. 이렇게 얻어진 흡광치를 각 좌제가 900ml의 용출액에 완전히 녹았을 때의 흡광치에 대한 %로 나타내었다.

2) 좌제용 용출시험기를 이용한 용출시험—좌제용 용출기로는 Fig. 1의 장치를 이용하였다. 16번 vessel내의 용출액은 pH 7.2 인산염 완충액 300ml를 사용하였고 온도는 38±0.1°C로 하였다. 1번 원주형 cell내의 용출액 용량은 3ml로 하고 좌제가 접촉되는 부분의 막으로는 3.0 μm pore size의 millipore 여지를 사용하였으며, 13번 교반축의 회전 속도는 10rpm, 전체 용출액의 교반 속도는 100rpm으로 하였다. 시험 시작 후 2, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60분에 1ml씩 용출액을 취하여 완충액 2ml로 희석한 뒤 243nm에서 UV 흡광치를 측정하였다. 시간 경과에 따른 약물의 용출 %는 USP용출시험기를 써서 용출시험을 행한 경우와 동일한 방법으로 하여 환산하였다.

실험동물—서울대학교 실험동물 사육장에서 분양받은 180~220g의 건강한 Wistar계 웅성 랫트를 사용하였다. 실험 시작하기 전 최저 2주일 동안은 일정한 사료(삼양사)를 주고 음료수는 수도물을 자유로 마실 수 있게 하였다.

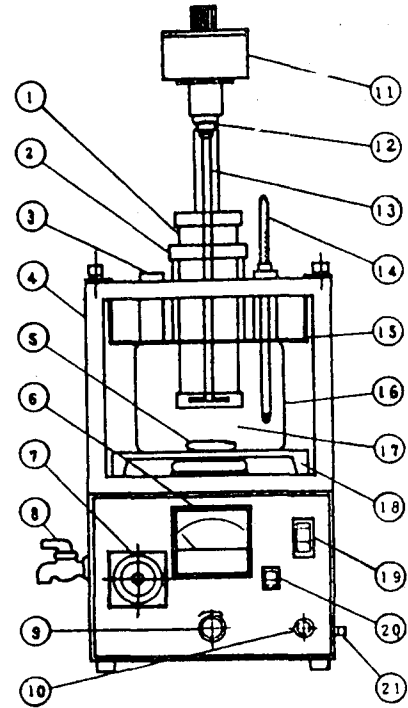


Fig. 1-Suppository release tester.

- |                                   |                          |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 1. Cylindrical cell               | 10. Fuse                 |
| 2. Cylindrical cell               | 11. Motor unit           |
| 3. Sampling                       | 12. Rotating shaft chuck |
| 4. Constant-temp. bath            | 13. Rotating shaft       |
| 5. Releasing fluid stirring rotor | 14. Thermometer          |
| 6. Rotation meter                 | 15. Vessel fixture       |
| 7. Temp. controller               | 16. Vessel               |
| 8. Drain cock                     | 17. Releasing fluid      |
| 9. Stirring speed adjusting knob  | 18. Vessel tray          |
|                                   | 19. Power switch         |
|                                   | 20. Rotating switch      |
|                                   | 21. Earth terminal       |

실험동물의 전처리—실험동물은 정맥주사 1관 경구투여 1관, 직장좌제(A, B, C, D)투여 4관의 총 6관으로 나누었으며, 각 군은 4~6마리씩으로 하였다. 모든 실험동물은 실험 전 3일간 절식시켜 사용하였으며, 절식 기간 동안에는 불대신 5% dextrose용액을 자유로 마실 수 있게 하였다.

약물투여 및 혈액의 채취—실험동물은 에델로 마취시킨 후 수술대에 고정하고 정맥주사관은 좌측 대퇴부 동맥 및 정맥에, 그밖의 다른

균은 동맥에만 폴리에틸렌튜브(PE-50, Intramedic<sup>®</sup>, Clay Adams, USA)로 카테터를 삽입한 뒤 30분 이상 방치하여 마취가 회복되었을 때 약물을 투여하였다.

1) 정맥주사용 아세트아미노펜 용액의 조제 및 투여—아세트아미노펜 120mg을 먼저 푸로필렌 글리콜 2ml에 완전히 용해시킨 뒤 생리식염액 6ml를 더하여 완전히 섞어서 정맥주사용 용액으로 사용하였다. 이 용액을 랫트체중 1kg당 1ml의 비율(30mg/kg)로 정맥 카테터를 통하여 30초간 서서히 주입한 후 2, 5, 10, 20, 40, 60, 120, 180분에 혈액 약 0.3ml씩을 대퇴부 동맥으로부터 채취하였다.

2) 경구투여용 아세트아미노펜 용액의 조제 및 투여—아세트아미노펜 100mg을 먼저 푸로필렌 글리콜 1ml에 완전히 용해시킨 후 생리식염액 3ml를 추가하여 희석한 것을 경구용 용액으로 사용하였다. 이 용액을 4ml/kg (100mg/kg)의 비율로 경구용 주사기를 사용하여 위장 부위까지 삽입시켜 투여한 후 5, 10, 15, 30, 45, 80, 120, 200, 300분에 혈액을 채취하였다.

3) 직장투여—직장투여는 좌제의 조제 항에 따라 만든 좌제 A, B, C, D를 랫트 한마리 당 한개씩 직장에 삽입하였다. 좌제가 직장에서 새어나오는 것을 방지하기 위해 clip으로 항문을 고정하고 10, 20, 40, 60, 80, 160, 240, 300, 360분에 정맥 및 경구투여 시와 동일한 방법으로 혈액을 채취하였다.

모든 동물실험의 혈액 채취 후에는 헤파린—생리식염액(20 IU) 소량을 사용하여 카테터에 남아있는 혈액을 동물 체내에 밀어 넣어 줌으로써 카테터내 혈액의 응고를 방지하였다.

아세트아미노펜의 정량—혈장 중 아세트아미노펜의 정량은 Prescott<sup>31)</sup> 및 Thomas<sup>32)</sup> 등의 방법으로 측정하였다. 「혈액의 채취」항에 따라 취한 혈액을 12,000rpm에서 원심분리하여 얻은 혈장 0.1ml에 1M-인산염완충액(pH7.4) 0.1ml를 넣고 내부표준물질로서 p-bromoacetanilide<sup>33,34)</sup>가 2 $\mu$ g/ml 들어 있는 ethyl acetate 3ml를 넣은 다음 10분간 진탕하였다. 이를 5,000rpm에서 10분간 원심분리한 다음 상층을 약 2.7ml를 취

하여 끝이 뾰족한 공전시험관에 넣고 50°C 수욕상에서 증발시켜 용매를 날려 보내고 남은 잔사에 다시 ethyl acetate 1ml를 시험관 입구로부터 흘려 넣고 용매를 날려 보냈다. 남은 잔사에 20  $\mu$ l의 BSTFA를 넣고 밀봉한 다음 vortex mixer로 30초간 섞어주고 50°C 수욕상에서 30분간 반응시킨 후 실온에서 10분 이상 냉각한 액 3 $\mu$ l를 GC에 주입하였다.

혈장중 아세트아미노펜 농도는 p-bromoacetanilide를 내부표준물질로 하고 혈장을 써서 작성한 검량선으로부터 계산하였다. 내부표준물질은 문헌<sup>33)</sup>에 의거하여 합성하고 Oh<sup>34)</sup>과 동일한 방법으로 확인하여 사용하였다. 본 정량법에 의한 최저 정량한계는 0.67nmol이었다.

GC조건—아세트아미노펜의 가스크로마토그래피 조건은 다음과 같았다. 칼럼: 1/4 inch i.d.  $\times$  3ft(코일형 유리), 고정상: 3% OV-1 on Chromosorb W (80~100mesh), 검출기: FID, 수송가스: N<sub>2</sub> (40ml/min), 주입구 온도: 25°C, 칼럼 온도: 160°C.

통계처리 및 약물체내속도론적 해석—측정치의 유의성을 검정하기 위하여 Student의 t-test를 이용하였다. 혈장중 아세트아미노펜의 농도 추이를 정맥주사의 경우는 2-컴파트먼트 모델에, 경구 및 직장투여의 경우는 1-컴파트먼트 모델에 적용하여 잔차법에 의해 각종 파라메타를 구하였다. 정맥주사시 2-컴파트먼트 모델의 식은

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad (\text{Eq. 3})$$

으로, 경구 및 직장투여시는 흡수 과정이 있는 1-컴파트먼트 식,

$$C = \frac{K_a F X_0}{V(K_a - K)} (e^{-Kt} - e^{-K_a t}) \quad (\text{Eq. 4})$$

로 정의하였다.<sup>35)</sup> 또한 혈중농도—시간 곡선으로부터 Area Under the Curve (AUC)는 사다리꼴면적 공식에 따라 계산하였고, 혈장중농도가 직선적으로 감소하는 부분에서는 log사다리꼴 공식에 따라 계산하였으며, 최후의 채혈시점에서 무한대 시점까지의 면적은 Gibaldi<sup>35)</sup>에 따라 구하였다.

## 실험결과 및 고찰

USP 용출시험기를 이용한 용출시험—USP의 회전바스켓법에 따라  $38 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 에서 4가지 좌제의 용출을 시험한 결과, Fig. 2와 같이 PEG로 만든 좌제 A, B는 20분 이내에 약물의 대부분이 용출되었으나 Wecobee FS로 만든 좌제 C, D는 21시간이 지나야 거의 완전히 용출되었다. 그러나 초기의 방출패턴은 A, B, C, D간에 차이가 없었다. 용출액의 온도를  $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 로 용출시험을 하여 본 결과, 좌제 A, B는  $38 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 의 경우와 별 차이를 보이지 않았으나 좌제 C, D는  $38 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 의 경우와 달리 3시간 지나서도 약 15% 밖에 용출되지 않았다. 이로부터 Wecobee FS같은 유지성 기제로부터의 약물용출에는 용출

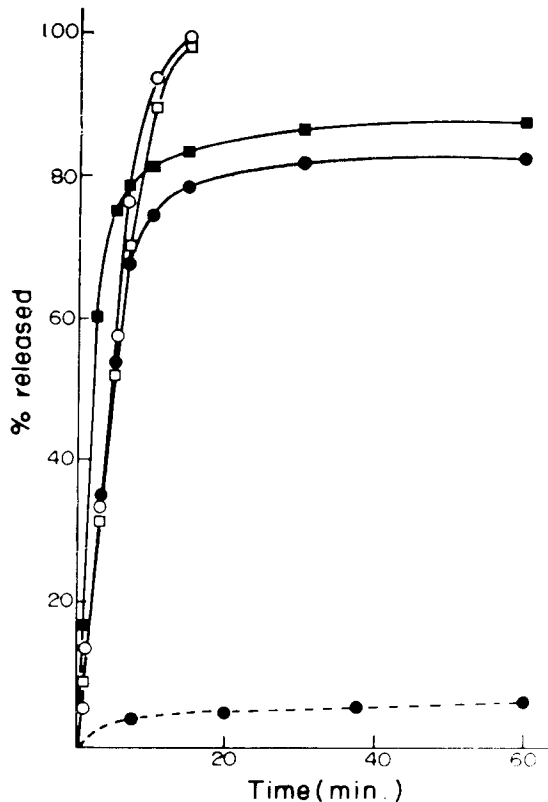


Fig. 2—Dissolution of acetaminophen from suppositories by USP dissolution apparatus (basket method, pH 7.2 phosphate buffer,  $38 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ). Key to suppositories; ○: A, □: B, ●: C, ■: D.

액의 온도가 매우 중요한 변수로 작용함을 알았다.

좌제용 용출시험기를 이용한 용출시험—좌제용 용출시험기를 이용하여 좌로부터의 용출을  $38 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 에서 시험한 결과, Fig. 3과 같이 PEG를 사용한 좌제 A, B의 경우 Wecobee FS를 사용한 좌제 C, D보다 초기 용출이 다소 느리게 나타났다. 또 USP용출기를 사용하였을 때와는 달리 PEG기제를 만든 좌제 A, B도 1시간이 지날 때까지 약물이 완전히 용출되지 않았다. 또 글리실리진에 의한 용출패턴의 변화도 보이지 않았다. 초기용출속도의 지표로서 전약물의 70%가 용출되는 데 걸리는 시간( $T_{70}$ )의 역수  $1/T_{70}$ 을 구하여 Table II에 정리하였다.

PEG좌제(A, B)에 비하여 Wecobee FS좌제(C, D)가 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 빠른 초기용출을 보

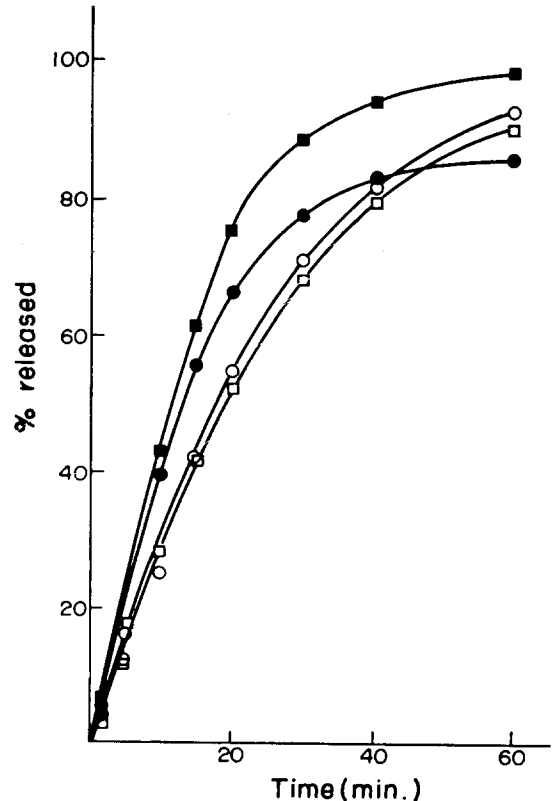


Fig. 3—Dissolution of acetaminophen from suppositories by Suppository Release Tester (pH 7.2 phosphate buffer,  $38 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ). For symbols, see Fig. 2.

**Table II**-Dissolution parameters of acetaminophen suppositories (pH 7.2, 38±0.1°C)<sup>a)</sup>.

	A	B	C	D
1/T <sub>70</sub> <sup>b)</sup>	0.1573 ±0.0021	0.1420 ±0.0042	0.1251 ±0.0074	0.2316 ±0.0082
1/T <sub>70</sub> <sup>c)</sup>	0.0340 ±0.0020	0.0317 ±0.0025	0.0424* ±0.0017	0.0565** ±0.0083

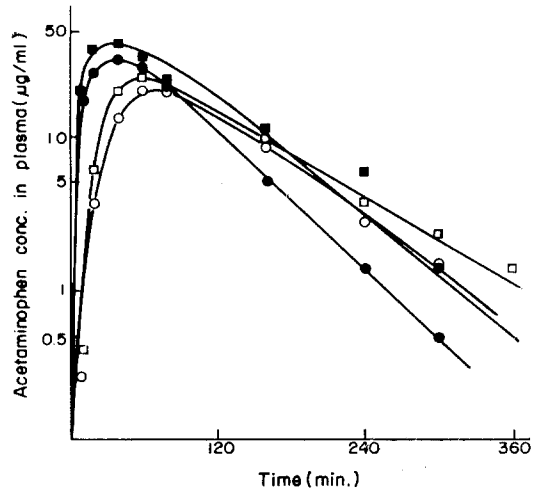
a) Mean ± S.D. of 3~5 experiments.  
 b) Dissolution test with USP rotating basket apparatus (pH 7.2, 38±0.1°C)  
 c) Dissolution test with suppository release tester (pH 7.2, 38±0.1°C).  
 The asterisk indicates significant difference from formula A. (\*: p<0.05, \*\*: p<0.02)

였는데 이것은 Wecobee FS좌제로부터 Cell(Fig. 1의 ①액) 내의 용출용매로의 분배가 PEG좌제의 경우보다 크기 때문이며, 또 이와 같은 경향은 Kakemi등<sup>7)</sup> 및 Vromans등<sup>36)</sup>의 보고와 일치하는 바 기제의 유전상수와 관련이 있는 것으로 생각된다.

아세트아미노펜의 혈장중 농도추이—*p*-Bromoacetanilide를 내부표준물질로 사용하여 Prescott<sup>31)</sup> 및 Thomas등<sup>32)</sup>의 방법에 따라 정량한 결과, 0.1~30µg/ml의 농도 범위에 걸쳐 좋은 직선성을 보였다.

아세트아미노펜의 혈장중 약물동태를 파악하기 위해 1군은 30mg/kg을 정맥 투여하고, 다른 1군은 100mg/kg을 경구투여하였다. 이로부터 얻어진 각각의 혈중농도—시간 곡선에 의해 정맥투여군은 2-컴파트먼트 모델에 따라, 경구투여군은 1-컴파트먼트 모델에 따라 각종 파라메타를 구하였다. 좌제의 조제 항에 따라 만든 좌제 1개(25mg/0.5g)씩을 rat의 직장에 투여한 후 아세트아미노펜의 혈장중농도를 구해 반대수 그래프에 플롯트하면 Fig. 4와 같다. 데이터의 해석은 경구투여시와 마찬가지로 1-컴파트먼트 모델에 적용시켰다.

Fig. 4로부터 Wecobee FS를 사용한 좌제 C, D의 경우 PEG를 사용한 좌제 A, B에 비하여 흡수속도도 다소 빠르며, 최고 혈중농도를 나타내는 시간 T<sub>max</sub>도 다소 빨라졌고, 최고 혈중농도 C<sub>max</sub> 또한 증가된 것을 알 수 있었다. 그러나 용



**Fig. 4**-Mean plasma concentration of acetaminophen after rectal administration to 5~6 rats. For symbols, see Fig. 1.

출시험 결과에서와 마찬가지로 glycyrrhizin에 의한 영향은 볼 수 없었다.

이 결과는 좌제용 용출기를 이용한 용출시험의 결과와도 일치하였다. 이로부터 아세트아미노펜은 흡수가 매우 빠른 약물이므로 직장흡수에 있어서 용출, 확산, 막투과의 3단계 중에서 기제로부터의 약물용출이 이 약물의 직장흡수의 율속단계로 생각되었다.

**In vitro 용출과 Bioavailability와의 상관성**—아세트아미노펜을 정맥, 경구 및 직장등의 경로로 투여한 후 얻어진 혈장중농도—시간 곡선에서 구한 각종 생체내이용율 파라메타를 Table III에 정리하였다. 아세트아미노펜은 비교적 초회통과효과가 큰 약물로서 경구투여시의 생체내이용율이 53%로 매우 낮았으며, 직장투여시에도 30~44%로 여전히 낮았다.

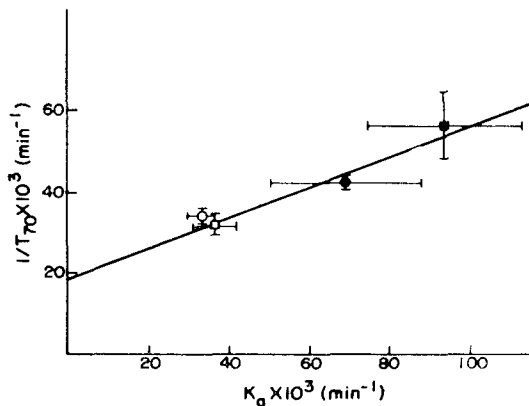
좌제의 제제간에 차이를 검토해 본결과, 좌제 A에 대하여 각각 t-test를 행하였을 때 Wecobee FS를 사용한 좌제 C, D의 경우 흡수속도 상수 K<sub>a</sub>는 유의성 있게 (p<0.1, p<0.05) 증가하였으며, 최고 혈중농도가 나타나는 시간 T<sub>max</sub>도 유의성 있게 (p<0.05, p<0.01) 빨라졌다. In vivo 직장흡수 실험에서 구한 흡수속도상수 K<sub>a</sub>와 두가지 용출시험기를 써서 구한 1/T<sub>70</sub>간의 상관관

**Table III**-Bioavailability parameters of acetaminophen after i.v., oral, and rectal administration of 100mg/kg to rats<sup>a)</sup>.

Parameters	i.v.	oral	Suppository			
			A	B	C	D
$K_e$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.0180 $\pm 0.0022$	0.0191 $\pm 0.0018$	0.0169 $\pm 0.0033$	0.0146 0.0033	0.0230 $\pm 0.0029$	0.0160 $\pm 0.0000$
$K_a$ ( $\text{min}^{-1}$ )	—	0.2003 $\pm 0.0634$	0.0329 $\pm 0.0034$	0.0362 $\pm 0.0056$	0.0685* $\pm 0.0188$	0.0927* $\pm 0.0191$
$T_{\text{max}}$ (min.)	—	14.41 $\pm 2.94$	43.71 $\pm 2.69$	48.53 $\pm 9.05$	27.32* $\pm 4.19$	25.86** $\pm 3.85$
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ )	9994.4 $\pm 741.4$	5275.4 $\pm 92.9$	2964.3 $\pm 832.4$	3777.7 $\pm 965.9$	3014.3 $\pm 623.7$	4423.1 $\pm 643.9$
F	1.00	0.53	0.30	0.38	0.30	0.44
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	—	—	24.84 $\pm 0.87$	27.89 $\pm 2.68$	36.92* $\pm 5.85$	43.49** $\pm 3.05$

a) Mean  $\pm$  S.D. from 5~6 rats.

The asterisk indicates significant difference from suppository A. (\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ )



**Fig. 5**-Correlation between absorption and dissolution of acetaminophen from suppositories ( $r = 0.9744$ ,  $p < 0.05$ ).  $1/T_{70}$  was taken from Table II (by Suppository Release Tester at  $38 \pm 0.1^\circ \text{C}$ ), and  $K_a$  was taken from Table III. For symbols, see Fig. 1.

계를 비교한 결과, Fig. 5에서 보는 것처럼  $K_a$ 와 좌제용시험기에서 구한  $1/T_{70}$ 간에는 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있는 상관성이 있었다. 그러나  $K_a$ 와 USP용출시험기로 구한  $1/T_{70}$ 간에는 유의성 있는 상관성이 보이지 않았다. 이로부터 아세트아미노펜의 직장흡수의 예측을 위해서는 좌제용 용출시험기가 보다 더 유용함을 알 수 있었다.

좌제용 용출시험기로부터의 약물용출은 캡셀형 drug delivery system (DDS)과 유사한 용출

양식을 보인다고 생각된다. 즉 약물은 기체로부터 녹아나온 뒤 원주형 cell (Fig. 1의 ①)의 막 (barrier)을 통해 방출용매 (Fig. 1의 ⑦) 쪽으로 방출되는 것이라 생각할 수 있다. 캡셀형 DDS의 약물방출속도는 Eq. 5로 표시된다.<sup>37)</sup> 여

$$\frac{Q}{t} = \frac{C_p K D_s D_p}{K D_s \delta_p + D_p \delta_d} \quad (\text{Eq. 5})$$

기에서  $C_p$ 는 layer phase에 대한 약물의 용해도,  $D_s$ 는 medium에서의 확산도,  $D_p$ 는 layer phase에서의 확산도,  $\delta_p$ 는 layer의 두께,  $\delta_d$ 는 확산층의 두께를 의미하며,  $K$ 는 layer로부터 medium 쪽으로의 분배 계수를 의미한다. Eq. 5에 나타난 것처럼 캡셀형 DDS로부터의 약물 방출속도는 약물의 DDS와 용출액 사이에서의 분배 계수의 영향을 받을 수 있다.

그러나 USP용출기를 사용하여 좌제의 용출시험을 할 경우에는 기체가 용해되자마자 용출액 중으로 급속히 확산되어 (완전한 sink 조건) 약물의 분배보다는 단순한 확산으로 약물이 빨리 빠져나가 버리므로 기체-용출액간 분배계수의 차이에 의한 약물 용출패턴에 차이가 잘 보이지 않게 된다. *In vivo*에서는 좌제로부터 직장액 (Fig. 1의 ① 내에 액에 상당) 중에 용출되어 나온 아세트아미노펜이 직장 상피 세포 (Fig. 1의 ① 내 막에 상당)라는 barrier를 통과하여 혈액 순환계에 들어갈 때에 확산과 동시에 분배 과정

이 필요할 것으로 예상된다. 따라서 좌제용 용출시험기를 사용할 경우, barrier(막)에 의해<sup>36)</sup> 약물 및 기체의 급격한 확산이 저해되고 용해된 기체와 용출액간에 약물의 분배와 확산이 동시에 일어나게 되어 실제 직장내의 조건에 보다 근접해짐으로써, USP용출장치를 사용한 결과보다 *in vivo* 결과를 보다 더 잘 반영해 준 것이 아닌가 생각된다.

좌제용 용출시험기로 PEG좌제를 시험하였을 때 약물의 초기용출 및 *in vivo* 흡수가 느린 것은 다른 보고<sup>38-40)</sup>와도 일치하는 것으로, 기체로부터 직장액으로의 분배가 감소함에 기인된 것이라 생각된다.

본 실험을 통해서서는 용출시험 및 *in vivo* 실험 모두에서 글리실리진에 의한 흡수 촉진 효과가 확인되지 않았는데 이것은 아세트아미노펜 자체가 비교적 흡수가 빠른 약물이기 때문이라 생각되므로 흡수가 느린 약물에 대해 추후 연구가 더 필요하리라 생각된다.

## 결 론

아세트아미노펜 좌제를 직장투여한 후 얻어지는 평균 AUC는 제제간에 유의성 있는 차이를 보이지 않았으나, 흡수속도상수 및  $T_{max}$  등은 Wecobee FS(유지성)를 기체로 사용할 경우가 PEG(수용성)를 사용할 때보다 유의성 있게 ( $p < 0.05$ ) 빨라졌으며, 좌제용 용출시험기를 이용하여 용출시험을 행한 결과도 Wecobee FS를 사용한 경우가 약물의 초기 용출이 빨라졌다. 이것은 PEG를 기체로 사용한 경우보다 기체로부터 직장액으로의 약물분배가 커졌기 때문이라 생각되며, 이로부터 아세트아미노펜의 직장흡수의 율속단계는 약물의 용출 과정중에서도 기체로부터 직장액으로 분배되는 과정이라 추측된다.

*In vivo* 흡수속도상수  $K_a$ 와 좌제용 용출기에 의해 얻어진  $1/T_{70}$ 과의 상관성으로부터 *in vivo* 직장흡수의 예측에는 USP용출시험기보다 좌제용 용출시험기를 사용하는 것이 적절하다고 생각된다. 또한 직장흡수 실험동물로써 랫트의 사용 가능성이 시사되었으며, Wecobee FS와 같은

유지성 좌제의 용출시험에 있어서 1°C 정도의 작은 온도차에 의해서도 약물 용출이 매우 크게 달라지므로 품질관리 시험시 용출액의 온도에 주의하여야 할 것으로 생각된다.

본 아세트아미노펜 좌제에 대해 글리실리진은 약물 용출 및 직장흡수 모두에 아무런 영향도 미치지 못했으나 이는 아세트아미노펜이 흡수가 빠른 약물이기 때문이라고 생각되므로 흡수가 느린 약물에 대한 글리실리진의 작용에 대해서는 추후 더 검토할 필요가 있다고 생각된다.

## 감사의 말씀

이 연구의 일부는 서울대학교 약학대학 종합 약학연구소의 연구비 지원(1986년도)에 의하여 이루어졌다. 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) Feldman, S.: Bioavailability of acetaminophen suppositories, *Am. J. Hosp. Pharm.* **32**, 1173 (1975).
- 2) Gibaldi, M. and Grundhofer, B.: Bioavailability of aspirin from commercial suppositories, *J. Pharm. Sci.* **64**, 1064 (1975).
- 3) Seidman, P., Alvan, G., Andrews, R.S. and Labross, A.: Relative bioavailability of a paracetamol suppository, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **17**, 465 (1980).
- 4) Lock, A. Eckman, B.M. and Ayres, J.: Antipyretic effect of acetaminophen suppositories in rats, *J. Pharm. Sci.* **68**, 1105 (1979).
- 5) 後藤 茂: "生物藥劑學實驗マニュアル", 清至書院, pp.162 (1984).
- 6) Muck, B.G.: "*Physiological of the Gastrointestinal Tract*", (ed. Johnson L.R.), Raven Press, New York, 1092 (1981).
- 7) Kakemi, K. Arita, T. and Muranish, S.: Absorption and excretion of drugs XXVI. Effect of watersoluble base on rectal absorption of sulfonamides, *Chem. Pharm. Bull.* **13**, 969 (1965).
- 8) Tsuchiya, S., Hiura, M. and Matsumaru, H.: Studies on absorption of suppositories VII, *Chem.*



- Pharm. Bull.* 25, 667 (1977).
- 9) Lowenthal, W., Borzelleca, J.F. and Corder, C.D.: Drug absorption from the rectum III. Aspirin and some aspirin derivatives, *J. Pharm. Sci.* 59, 1353 (1970).
  - 10) Parrot, E.L.: Salicylate absorption from rectal suppositories, *J. Pharm. Sci.* 60, 867 (1971).
  - 11) Ansel, J. and Lieberman, H.A.: "*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*", 2nd Ed. (ed. Lachman, L. Lieberman H.A. and Kanig J.L.), Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 245-250 (1976).
  - 12) Kakemi, K., Arita, T. and Muranishi, S.: Absorption and excretion of drugs XXXII. Effect of nonionic surface-active agents on rectal absorption of sulfonamides, *Chem. Pharm. Bull.* 13, 976 (1965).
  - 13) Nakanishi, K., Masada, M. and Nadai, T.: Effect of pharmaceutical adjuvants on the rectal permeability of drugs II. Effect of tween type surfactants on the permeability of drugs in the rat rectum, *Chem. Pharm. Bull.* 31, 3255 (1983).
  - 14) Gouda, M.W.: Effect of surfactants on absorption through membranes I, *Can. J. Pharm. Sci.* 9, 37 (1974).
  - 15) Nakanishi, K., Masada, M. and Nadai, T.: Effect of pharmaceutical adjuvants on the rectal permeability of drugs III. Effect of repeated administration and recovery of the permeability, *Chem. Pharm. Bull.* 31, 4161 (1983).
  - 16) Nadai, T., Kondo, R., Tatamatsu, A. and Sezaki, H.: Drug-induced histological changes and its consequence on the permeability of the small intestinal mucosa I. EDTA, tetracycline, and sodium lauryl sulfate, *Chem. Pharm. Bull.* 21, 1139 (1972).
  - 17) Satoh, S., Miyahara, C., Horiguchi, Y. and Ikeda, H.: Effect of suppositories on the rectal membranes in rabbits, *Bull. Kanajawa P.H. Lab.* 8, 19 (1978).
  - 18) Nakanishi, K., Miyazaki, S., Masada, M. and Nadai, T.: Effect of pharmaceutical adjuvants on the rectal permeability of drugs I, *Yakugaku Zasshi* 102, 1133 (1982).
  - 19) Feldman, S., Reinhard, M. and Willson, C.: Effect of sodium taurodeoxycholate on biological membranes. Release of phosphorous, phospholipid and protein from everted rat small intestine, *J. Pharm. Sci.* 62, 1961 (1973).
  - 20) Nakamoto, Y., Takeeda, T., Kamiya, E. and Morimoto, K.: Enhancement of lymphatic transport of 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil by polyacrylic acid aqueous gel and emulsion type suppositories in rats, *J. Pharm. Dyn.* 6, 637 (1983).
  - 21) Doluisio, J.T., Smith, R.B., Chun, A.H.C. and Dittert, L.W.: Pentobarbital absorption from capsules and suppositories in humans, *J. Pharm. Sci.* 67, 1586 (1978).
  - 22) Vidras, N.J., Reid, V.E., Bohidar, N.R. and Plakogiannis, F.M.: Medicament release from suppository base I. Physicochemical characteristics and bioavailability of indomethacin in rabbits, *J. Pharm. Sci.* 71, 945 (1982).
  - 23) Ali, A., Kazmi, S., Deutsch, T. and Plakogiannis F.M.: Medicament release from suppository base III. Ibuprofen-physicochemical characteristics and bioavailability in rabbits, *Drug Devel. Ind. Pharm.* 8, 411 (1982).
  - 24) Kuroda, T., Yokoyama, T., Umeda, T. and Matsuzawa, A.: Studies on sustained-release dosage forms II. Pharmacokinetics after rectal administration of indomethacin suppositories in rabbits, *Chem. Pharm. Bull.* 31, 3319 (1983).
  - 25) Rutten-Kingma, J.J., de Blaey, C.J. and Polderman, J.: Biopharmaceutical studies of fatty suspension suppositories I. Spreading in situ, *Int. J. Pharm.* 3, 39 (1979).
  - 26) Rutten-Kingma, J.J., de Blaey C.J. and Polderman, J.: Biopharmaceutical studies of fatty suspension suppositories II. Influence of particle size and concentration on in vitro release of readily water soluble compound, *Int. J. Pharm.* 3, 179 (1979).
  - 27) Rutten-Kingma, J.J. de Blaey and Polderman J.: Biopharmaceutical studies of fatty suspension suppositories III. Influence of particle size and concentration on bioavailability of lithium sulphate in rats, *Int. J. Pharm.* 3, 187 (1979).
  - 28) Parrot, E.L.: Influence of particle size on rectal absorption of aspirin, *J. Pharm. Sci.* 64, 878

- (1975).
- 29) Reynolds, J.E.F.: "*Martindale, The Extra Pharmacopoeia*", 28th Ed., The Pharmaceutical Press, London, 270 (1982).
- 30) Palmier and Anthony: Dissolution of suppositories and acetaminophen release, *Pharm. Tech.* 6, 70 (1982).
- 31) Prescott, L.F.: The gas-liquid chromatographic estimation of phenacetin and paracetamol in plasma and urine, *J. Pharm. Pharmac.* 23, 111 (1971).
- 32) Thomas, B.H. and Coldwell, B.B.: Estimation of phenacetin and paracetamol in plasma and urine by gas-liquid chromatography, *J. Pharm. Pharmac.* 24, 243 (1972).
- 33) Vogel: "*A Text-Book of Practical Organic Chemistry*", 3rd Ed., Longmans (1955).
- 34) Oh, S.Y., Kim, S.K., Shim, C.K. and Kim, D.C.: Study on the comparative bioavailability of acetaminophen in soft capsule and hard capsule, *Seoul Univ. J. Pharm. Sci.* 9, 10 (1984).
- 35) Gibaldi, M. and Perrier, D.: "*Pharmacokinetics*", 2nd Ed., Marcel Dekker, New York, 33, 48 and 433 (1983).
- 36) Vromans H., and Moolenaar, F.: Effect of solvents on rectal absorption rate of paracetamol in man. an in vitro approach, *Int. J. Pharm.* 26, 5 (1985).
- 37) Chien, Y.W.: "*Novel Drug Delivery System*", Marcel Dekker, New York, 466 (1982).
- 38) Pagay, S.N., Poust, R.I. and Colaizzi, J.L.: Influence of vehicle dielectric properties on acetaminophen bioavailability from polyethylene glycol suppositories, *J. Pharm. Sci.* 63, 44 (1974).
- 39) Shangraw, R.F. and Walking, W.D.: Effect of vehicle dielectric properties on rectal absorption of acetaminophen, *J. Pharm. Sci.* 60, 600(1971)
- 40) Stavchansky, S., Garabedian, M. Wu P. and Martin, A.: Influence of dielectric constant of the base on the release of acetaminophen from suppositories, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 5, 507 (1979).