

테마제팜 연질캡셀제의 제조와 가토에 있어서 생체이용률

박기배 · 정의차 · 조정기 · 이광표[†]

중앙대학교 약학대학
(1992년 1월 27일 접수)

Preparation of Temazepam Soft Elastic Gelatin Capsule (Softgel) and Bioavailability in Rabbits

Gee-Bae Park, Eui-Cha Jung, Jung-Ki Cho and Kwang-Pyo Lee[†]

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

(Received January 27, 1992)

This study was carried out for the purpose of developing an effective temazepam soft elastic gelatin capsule (softgel) which exhibits an excellent bioavailability and of comparing the rate and extent of absorption of temazepam from the marked elixir and prepared softgel using hydrophilic liquid such as polyethylene glycol 400 as a suspending agent by rotary die method. Both softgel and elixir containing 3 mg of temazepam were given to 7 healthy male New Zealand White rabbits in a single oral dose cross-over study. Plasma temazepam concentrations were measured by HPLC. The mean peak concentrations of temazepam following a single oral dosing as softgel and elixir dosage form were 13.84 and 13.25 ng/ml, respectively. And the mean time to peak concentration was 1.29 hr for the softgel and 1.07 hr for the elixir. There was no significant difference in the extent of drug absorption (AUC) for the two different dosage forms ($p > 0.05$). While the softgel exhibited mean lag time of 0.63 hr, the elixir did not show any lag time. Statistical moment parameters such as the mean residence time and variance of the mean residence time did not differ significantly for the two formulations.

Keywords— temazepam, bioavailability, pharmacokinetics, absorption, soft elastic gelatin capsule

연질캡셀제(soft elastic gelatin capsules, 이하 softgel로 약칭)는 지용성 비타민류를 위시한 물에 난용성인 약물의 생체이용률을 비교적 적은 개체차로 높일 수 있으며, 복용하기 쉽고 다양한 색상과 형상으로 제조할 수 있는 등의 특징을 가지고 있기 때문에 치료제 뿐만 아니라 OTC 의약품, 건강식품, 피부보호제 및 향장품 분야 등에 널리 이용되고 있다.¹⁻³⁾ Hom 등⁴⁾은 화학구조와 약리작용이 상이한 각종 부류의 약물들에 있어서 softgel이 다른 고형 제제에 비해서 용출속도가 빠르며 그로 인하여 생체이용률을 극대화시킬 수 있으며 약용량이 적고

난용성인 약물들을 투여초기에 고혈중농도를 나타내게 하는 가장 이상적인 제형이라고 지적하였다. Softgel은 액체로부터 현탁액에 이르기까지의 유동성을 가진 약액을 일정용량 충전시킬 수 있기 때문에 중량편차가 극히 적고 함량균일성이 $3 \pm 1\%$ 이내이므로 상용량과 극량간의 폭이 좁은 약물(디곡신) 등을 미량 투여하는 경우에 적합한 제형으로 알려져 있다.^{5,6)}

본 연구의 대상약물인 테마제팜은 벤조디아제핀계통의 약물로서 물에는 거의 녹지 않으며 다른 벤조디아제핀계 약물보다는 8-10시간의 비교적 짧은 소실반감기를 갖는 임상적으로 유효한 수면약인 동

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

시에 신경안정제인 것으로 밝혀져 있다.^{7,8)} 테마제팜은 위장관으로부터 신속히 흡수되며 흡수량은 개체에 따른 변동폭이 커서 51.1-84.8%에 달하여 연질캡셀제를 사람에게 단독 투여시 경질캡셀제와 동등한 생체이용율을 나타내지만 수면을 유도하는 최고혈중농도와 최고혈중농도에 도달하는 시간은 테마제팜 softgel이 다른 고형제제(정제, 경질캡셀제)보다 빠르게 나타나는 제형 의존성이 있다.⁹⁾ 또한, 이 약물은 시간경과에 따른 혈장농도의 감소에 있어서 biphasic tendency를 나타내는데 전반기의 rapid phase는 약물의 조직으로의 신속한 분포를 반영하며 후반기의 slow phase는 혈장으로부터의 느린 소실을 나타낸다. 그리고 대사산물은 주로 포합체로서 배설되며, 소량은 demethylated 유도체인 옥사제팜으로 뇨중에 배설된다.¹⁰⁾ 파파베린 염산염의 softgel 제형은 생체이용율이 시판중인 엘릭실 제제와 동등하고 경질캡셀제보다는 월등히 높은 것으로 알려져 있다.¹¹⁾

이에 착안하여 본 연구에서는 테마제팜을 특수하게 제제설계한 분산제에 현탁시켜 로타리법으로 4 minim round type의 softgel로 제조하고,¹²⁾ 웅성가토를 이용하여 테마제팜 엘릭실과 softgel간의 생체이용율을 비교 검토하였다.

실험 방법

실험재료

테마제팜(Proparmaco, Milan, Italy)과 테마제팜 엘릭실제(BIOS. Ltd, Bag shot, Surrey, UK)를 재료로 사용하였으며, softgel 기계로서는 젤라틴(Nitta, Japan), 글리세린(Lucky), 정제수(약전규격품), sodium ethylhydroxybenzoate(보락향료), sodium propylhydroxybenzoate(보락향료), vanillin(Shiono, Japan)을 사용하였다. 또한, 분산제로서는 폴리에칠렌글리콜 400(Sanyo, Japan)을 사용하였다. HPLC용 시약으로는 메탄올(Merck), 병초산(Junsei Chemical Co. Ltd., Japan), 무수에탄올(Merck)을 사용하였다.

기기

테마제팜 softgel 제조에는 Cowles mixer(Morehouse Industries, Inc., USA), Urschel mill(Urschel Lab. Inc., USA), vibrator(Vibro-Mac S.A.C., Italy),

deerator(R.P. Scherer, USA), Ross mixer(Charles Ross & Son Co., USA), encapsulation machine(R.P. Scherer, USA), tumbler dryer(R.P. Scherer, USA), capsule washer(R.P. Scherer, USA), grader(Mashimpex, West Germany) 등을 사용하였으며, 혈장중 테마제팜 농도는 HPLC(Shimazu LC 4A, Japan)를 사용하여 정량하였다.

Temazepam Softgel의 제조

R.P. Scherer회사 규격 Y-4-Round-K의 rotary die를 사용하여 규정온도 및 습도하에서 테마제팜 3 mg을 함유하는 4 minim round type의 softgel을 Scheme I과 같은 제조공정에 따라 제조하여 검체로 사용하였다.

실험동물

체중 2 ± 0.01 kg의 웅성 New Zealand White 가토 7마리를 실험전 하룻밤 절식시켰으나 물은 자유로이 먹게 하였다. 그러나 실험기간 중에는 사료와 물의 공급을 중단하였으며 실험완료 후의 2주일 간의 washout period에는 사료와 물을 자유로이 먹게 하였다.

약물투여

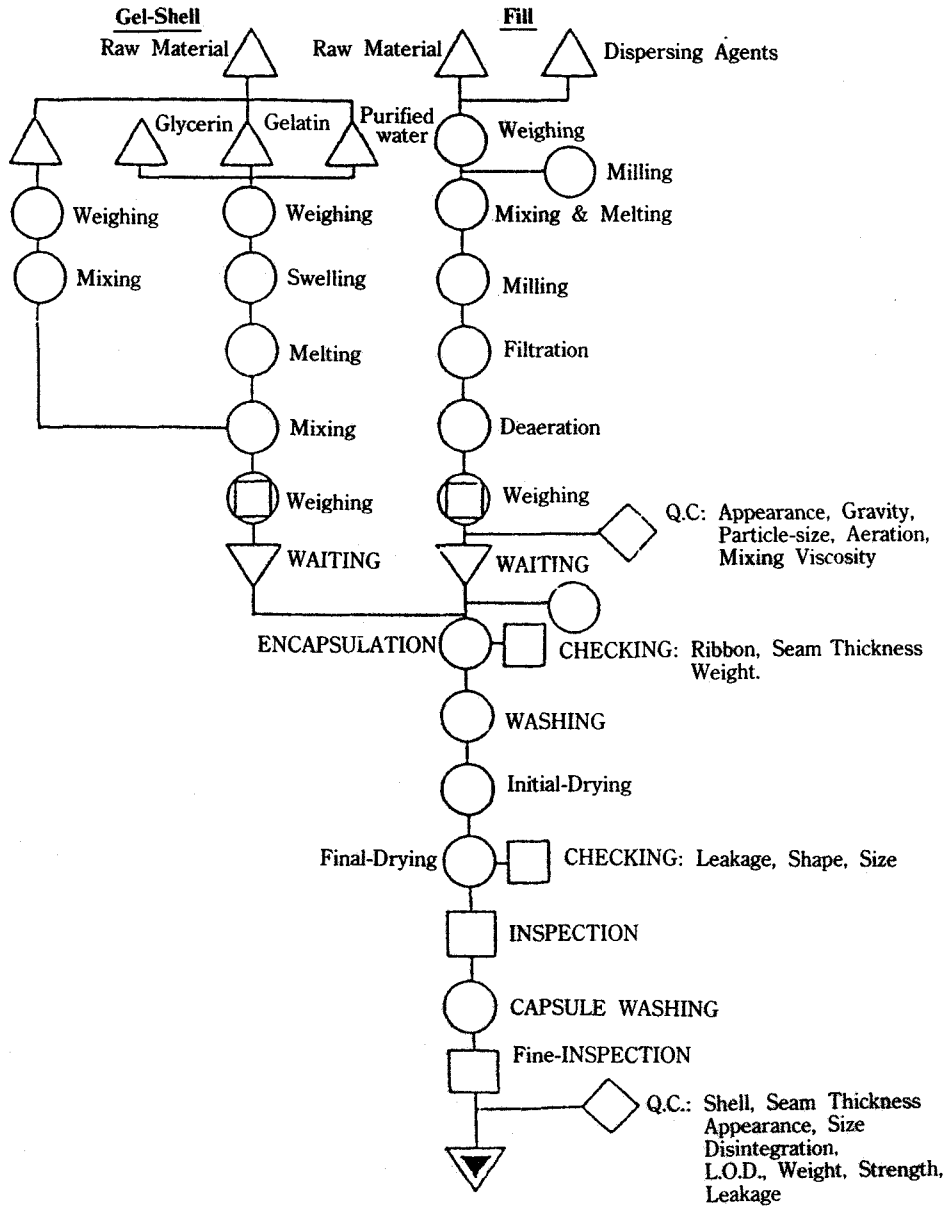
7마리의 가토를 두 군으로 나누고(4 및 3마리), 두 제제를 교차법으로 1회 경구투여하였다. 즉, 1차 실험에서는 4마리에게 softgel 1캡셀(3 mg의 테마제팜 함유)을 cannula로 투여하였고, 또 다른 3마리에게는 elixir 0.5 ml(3 mg의 테마제팜 함유)을 micropipet으로 취하여 투여하였다. 그리고 2주일간의 washout period 후에 실시한 2차 실험에서는 제제를 서로 바꾸어 4마리에게 엘릭실제 0.5 ml씩을, 또다른 3마리에게는 softgel을 투여하였다.

시료채취

Heparin액으로 처리한 원심분리관에 일정한 시간간격으로 귀정맥으로부터 주사기로 0.5 ml씩의 정맥혈을 채취하여 즉시 3,500 rpm에서 15분간 원심분리한 후 분리된 혈장을 -20°C 의 냉동고에 보관하였다가 분석에 사용하였다. 채혈은 투약직전 및 투약한 후 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 34시간에 각각 실시하였다.

혈장중 테마제팜의 정량¹³⁾

-20°C 로 냉동시킨 혈장시료를 실온에 방치함으로써 녹여 16×100 mm screw top culture tube에 추가하고 1 ml씩의 0.3 N BaSO₄ 용액을 가한다. 튜



Scheme I—Manufacturing process of temazepam softgel.

브를 2분간 vortexing한 후 1 ml씩의 5% ZnSO₄ 용액을 가하고 다시 1분간 진탕함으로써 혈장단백을 침전시켰다. 다음 튜브를 3,500 rpm에서 10분간 원심분리하고 상정액을 유리솜을 충전시킨 Pasteurpipet을 사용하여 autoinjector vial에 직접 여과한 후 HPLC로 정량하였으며, HPLC 분석조건은 다음과 같다. 칼럼은 Lichrosorb RP18 (particle size 10 μm)

을 사용하였고, 이동상으로는 메탄올·물 혼합액(6 : 4, v/v)이며, 검출은 파장 230 nm에서 실시하였다. 또한 이동상의 유속은 1.0 ml/min으로 검출기의 감도는 0.005 aufs로 하였다.

약물속도론적 파라메타의 산출

혈장중 테마제팜의 농도추이를 two-compartment open model에 적용시켜 얻은 초기치를 Gauss-New-

ton method, damping Gauss-Newton method, modified Marquardt method 및 Simplex method 등^{14,15)}의 algorithm으로 바꾸어가며 fitting하여 SS(sum of the squared residuals) 및 AIC(Akaike's information criteria)값이 가장 낮은 algorithm의 약물 속도론적 파라메타를 구하였으며, 이 때의 식은 다음과 같다.

$$C_p = Le^{-\alpha t} + Me^{-\beta t} - Ne^{-Ka t} \quad (1)$$

여기서 α , β 및 Ka 는 각각 분포, 소실 및 흡수속도 상수를 나타내고, L 및 M 은 각 phase에서 시간 0일 때의 절편이며 각 값들은 잔차법¹⁶⁾을 이용하여 구할 수 있다. 또한 $L+M$ 의 값으로부터 N 값을 얻을 수 있으며, 약물을 경구투여함으로써 투여시간과 흡수가 시작되는 시간 사이에 지연시간(lag time)이 있는 경우에는 (1)식을 다음 식으로 고쳐 쓸 수 있다.

$$C_p = Le^{-\alpha(t-l_0)} + Me^{-\beta(t-l_0)} - (L+M)e^{-Ka(t-l_0)} \quad (2)$$

Statistical moment가 약물속도론에 최초로 응용된 것은 1979년 Yamaoka 등¹⁷⁾과 Cutler¹⁸⁾에 의해서이며 1980년 Riegelman과 Collier¹⁹⁾은 statistical moment theory를 약물흡수의 평가에 응용하였다. 혈장중 약물농도의 시간추이는 일반적으로 통계학적 분포곡선으로 간주할 수 있다. 약물의 투여경로에 상관없이 0, 1, 2차 moment는 다음과 같이 정의된다.

$$0\text{차 moment}(S_0) : AUC = \int_0^{\infty} C_p dt \quad (3)$$

$$1\text{차 moment}(S_1) : MRT = \frac{\int_0^{\infty} C_p t dt}{\int_0^{\infty} C_p dt} = \frac{AUMC}{AUC} \quad (4)$$

$$2\text{차 moment}(S_2) : VRT = \frac{\int_0^{\infty} C_p t^2 dt}{\int_0^{\infty} C_p dt} \\ = \frac{\int_0^{\infty} (t - MRT)^2 C_p dt}{AUC} \quad (5)$$

MRT는 평균체류시간(mean residence time)으로서 무수한 약물분자들의 평균적인 체내 체류시간을 나타내며, VRT는 평균체류시간의 분산(variance of the mean residence time)으로서 분포의 폭을 나

타내는 양이며 혈중농도 시간곡선에는 작용지속시간의 지표가 된다. 이와 같은 statistical moment parameter(AUC, MRT, VRT)들은 Yamaoka 등²⁰⁾이 개발한 computer program을 사용하여 구하였다.

통계처리

Tallardia 등²¹⁾이 개발한 grouped t-test computer program을 이용하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 여부를 검정하였다.

결과 및 고찰

혈장중 테마제팜의 정량

Fig. 1에서와 같이 230 nm에서 테마제팜을 HPLC로 정량할 때 분리상태는 양호했으며 9.6분의 유지시간을 나타내었다.

혈장농도의 변화

Fig. 2는 7마리 가토에 테마제팜 3 mg을 함유하는 softgel 1캡셀 및 elixir 0.5 ml를 각각 경구투여한 후 경시적으로 측정된 혈장중 테마제팜 농도를 반대수지에 도시한 혈장농도-시간곡선이다. Softgel 투여군과 엘릭실제 투여군은 모두 2-compartment open model로서 1차 흡수과정의 생체내 동태를 나타내었으나, softgel 투여군에서 0.63 hr의 lag time이 나타남으로써 capsule shell이 약물흡수에 영향을 미침을 알 수 있었고, 또한 엘릭실제 투여군에서는 흡수의 율속단계가 없어서 lag time이 나타나지 않았는데, 이로써 엘릭실제 제제는 softgel 제제에 비해 약효의 작용발현시간이 신속함을 예측할 수 있었다.

약물속도론적 파라메타

Table I은 softgel과 엘릭실제의 두 제형으로 각각 테마제팜 3 mg씩을 7마리의 가토에 경구투여한 후 얻은 혈장농도 데이터로부터 구한 약물속도론적 파라메타를 종합하여 표시한 것으로서, C_{max} 와 생체내 반감기($t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$)를 포함한 모든 약물속도론적 파라메타에 있어서 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 관측할 수 없었다. Softgel 투여군의 C_{max} 값은 13.84 ng/ml로서 엘릭실제 투여군의 13.25 ng/ml와 유의한 차이가 없었는데($p > 0.05$), 이는 난용성인 약물들로 하여금 투여초기에 높은 혈중농도를 발현케 하는 이상적인 제제의 개발목적에 잘 부합됨을 알 수 있었다. 또한 생물학적 반감기($t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$)도

softgel 투여군에서 각각 8.77 및 1.28 hr으로 엘릭실제 투여군의 10.68 및 0.91 hr에 비해 통계적으로 유의성이 있는 차이를 관측할 수 없었다($p>0.05$). 또한 softgel 투여군 및 엘릭실제 투여군의 AUC를 통계적으로 유의성을 검정한 결과 유의한 차이를 관측할 수 없었다.

건강한 지원자를 대상으로 한 실험에서 테마제팜을 triglyceride로 제조된 softgel과 글리세린, 에탄올 및 소르비톨을 함유하는 엘릭실 제제를 경구투여한 경우 본 연구에서의 가토에서와 같이 생체이용률(AUC) 및 최고혈중농도(C_{max})는 유의한 차이가 없었으나, 흡수속도는 엘릭실제 투여군에서 빠르게 나타남이 보고된 바 있다.²²⁾

코멘트 파라메타

Table II에는 softgel과 엘릭실제의 두 제형으로 각각 테마제팜 3 mg씩을 7마리의 가토에 경구투여한 후 얻은 혈장농도 데이터를 moment analysis 하여 구한 moment parameter를 표시하였는데 softgel 투여군과 엘릭실제 투여군의 MRT, VRT값을 grouped t-test한 결과 양자간에는 유의한 차이가 없었다.

Table I—Pharmacokinetic Parameters of Temazepam Following a Single Oral Dosing as Softgel and Elixir

Pharmacokinetic parameters	Dosage form	
	Softgel ^{a)}	Elixir ^{a)}
Ka (hr ⁻¹)	1.17 ± 0.8	1.39 ± 0.16
Ke (hr ⁻¹)	0.22 ± 0.03	0.25 ± 0.05
t _{1/2β} (hr)	8.77 ± 2.00	10.68 ± 2.01
t _{1/2α} (hr)	1.28 ± 0.19	0.91 ± 0.17
t _{max} (hr)	1.29 ± 0.18	1.07 ± 0.16
C _{max} (ng/ml)	13.84 ± 1.04	13.25 ± 1.30
AUC (ng·hr/ml)	79.48 ± 12.39	92.53 ± 10.05
Lag time (hr)	0.63 ± 0.20	0

^{a)}All values are the means ± S.E. of seven experiments.

Table II—Statistical Moment Parameters of Temazepam as Softgel and Elixir

Moment parameters	Dosage form	
	Softgel ^{a)}	Elixir ^{a)}
MRT (hr)	9.03 ± 0.61	8.79 ± 0.58
VRT (hr)	72.98 ± 4.57	75.72 ± 7.13

^{a)}All values are the means ± S.E. of seven experiments.

결 론

시판품인 테마제팜 엘릭제와 폴리에틸렌글리콜 400의 분산제를 이용해서 제조한 테마제팜 softgel을 가토에 1회 경구투여한 경우의 약물속도론적 특성을 비교검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 테마제팜은 softgel 및 엘릭실제로 경구투여시 1차 흡수과정을 수반한 two-compartment open model의 생체내 동태를 나타냈다.
2. 테마제팜의 softgel 투여군은 0.63 hr의 lag time을 나타내는 반면에 엘릭실제 투여군은 lag time을 나타내지 않았다.
3. 테마제팜 softgel 및 엘릭실제 투여시 최고혈중농도(C_{max})는 각각 13.84 및 13.25 mg/ml로 유의한 차이가 없었으며, 또한 최고 혈중농도 도달시간(t_{max})도 각각 1.29 및 1.07 hr로 엘릭실제 투여시가 약간 빠르게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.
4. Softgel 투여군과 엘릭실제 투여군의 MRT, VRT 등의 statistical moment parameter들 간에는 통계적으로 유의한 차이를 관측할 수 없었다.

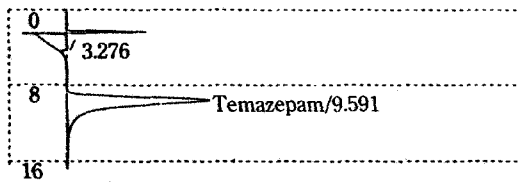


Figure 1—Typical HPLC chromatogram of temazepam in plasma.

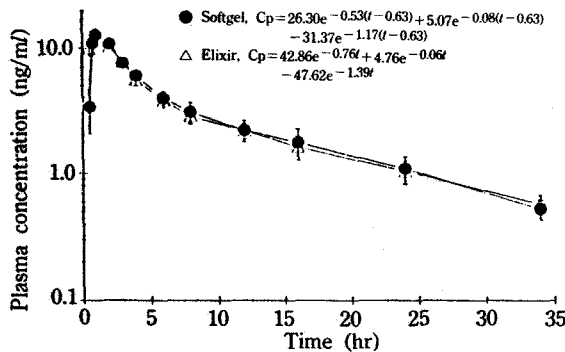


Figure 2—Plasma level-time curves of temazepam following a single oral dosing as softgel and elixir.

5. 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)은 softgel 투여 시 79.48 ng·hr/ml로 엘릭실제 투여시 92.53 ng·hr/ml로 나타나 평균치로 구한 엘릭실제에 대한 softgel의 상대적 생체이용율(F_{rel})은 0.85이었으나, 통계적으로는 두 제제간 유의한 차이가 없었다.

6. 분산제인 폴리에칠렌글리콜 400을 사용해서 제조한 테마제팜 softgel이 엘릭실제와 비슷한 흡수 속도 및 생체이용율을 나타냄을 확인함으로써 softgel을 테마제팜의 신제형으로 개발할 수 있을 것으로 사료된다.

문 헌

- 1) J.G. Wagner, *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*, Drug Intelligence Hamilton, III, p.133 (1971).
- 2) L.L. Augsberger, Soft gelatin capsules, In *Modern Pharmaceutics*, 2nd Ed. G.S. Banker and C.T. Rhodes, Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, p.478 (1990).
- 3) I.R. Berry, Improving bioavailability with soft gelatin capsules, *Drug Cosmet. Ind.*, 133(3), 32 (1983).
- 4) F.S. Hom and J.J. Miskel, Oral dosage form design and its influence on dissolution rates for a series of drugs, *J. Pharm. Sci.*, 59, 827 (1970).
- 5) B.F. Johnson, C. Bye, G. Jones and G.A. Sabex, A completely absorbed oral preparation of digoxin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 19, 746 (1976).
- 6) W.R. Ebert, Soft elastic gelatin capsules, A unique dosage form, *Pharm. Technol.*, 1(10), 44 (1977).
- 7) P. Bittencourt, A. Richens, P.A. Roseland, J.F. C. Wicks and A.N. Latham, Pharmacokinetics of the hypnotic benzodiazepine temazepam, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 8, 375 (1979).
- 8) I. Hindmarch, Effects of hypnotic and sleep-inducing drugs on objective assessments of human psychomotor performance and subjective appraisals of sleep and early morning behavior, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 8, 435 (1979).
- 9) L.M. Fucella, Bioavailability of temazepam in soft gelatin capsules, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 8, 315 (1979).
- 10) L.M. Fucella, G. Bolcioni, V. Tamassia, L. Ferrario and G. Tognoni, Human pharmacokinetics and bioavailability of temazepam administered in soft gelatin capsules, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 12, 383 (1977).
- 11) J.D. Arnold, J. Baldrige, B. Rilex and G. Brody, Papaverine hydrochloride, The evaluation of two new dosage forms, *J. Clin. Pharmacol.*, 15, 230 (1977).
- 12) J.P. Stanley, Capsule II, In *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed. L. Lachman, H.A. Lieberman and J.L. Kanig, Lea & Febiger, Philadelphia, Penn., p.398 (1986).
- 13) G. Belvedere, G. Tognoni, A. Frigerio and P.L. Morselli, A specific rapid and sensitive method for gas chromatographic determination of methyl oxazepam in small samples of blood, *Analyt. Lett.*, 5, 531 (1972).
- 14) J.A. Nelder and R. Mead, A simplex method for function minimization, *Computer Journal*, 7, 308 (1965).
- 15) H.O. Hartley, The modified Gauss-Newton method for the fitting of nonlinear regression functions, by least squares, *Technometrics*, 3, 269 (1961).
- 16) M. Gibaldi and D. Perrier, *Pharmacokinetics*, 2nd Ed., Appendix C, Method of residuals, Marcel Dekker, Inc., New York, NY. p.433 (1982).
- 17) K. Yamaoka, T. Nakagawa and T. Uno, Statistical moments in pharmacokinetics, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 6, 547 (1978).
- 18) D.J. Cutler, Theory of the mean absorption time, an adjunct to conventional bioavailability studies, *J. Pharm. Pharmacol.*, 30, 476 (1978).
- 19) S. Riegelman and P. Collier, The application of statistical moment theory to the evaluation of *in vivo* dissolution time and absorption time, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 8, 509 (1980).
- 20) 山岡 清, 谷川原祐介, 마이콘による藥物速度論入門, 南江堂, Tokyo, Japan, p.33 (1983).
- 21) Ronald J. Tallarid and Rodney, *Manual of Pharmacokinetic Calculations with Computer Programs*, Springer-Verlag, New York, NY., p. 112 (1981).
- 22) M.E. Pickup, M.S. Rogers and A.P. Launchbury, Temazepam elixir; Comparative bioavailability with a capsule formulation, *Int. J. Pharm.*, 22, 311 (1984).