

이부프로펜 리지네이트의 직장흡수에 미치는 좌제기제 및 첨가제의 영향

전홍렬* · 박동우* · 이승목* · 이정우 · 최영욱†

*(주)일양약품 중앙연구소, 중앙대학교 약학대학
(1994년 7월 20일 접수)

Effects of Suppository Bases and Additives on Rectal Absorption of Ibuprofen Lysinate.

Hong Ryeol Jeon*, Dong Woo Park*, Seung Mok Lee*, Jung Woo Yi and Young Wook Choi†

*Central Research Institute, Il Yang Pharm. Co., Ltd. College of Pharmacy, Chung-Ang University

(Received July 20, 1994)

Ibuprofen is an effective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), but it has several limitations in clinical application because of low solubility in water and gastrointestinal irritation. A water-soluble salt of ibuprofen, ibuprofen lysinate, has been synthesized to overcome these shortcomings, and it was formulated as suppository for rectal administration. Witepsol and polyethylene glycols were employed as suppository bases for either ibuprofen or ibuprofen lysinate, in order to compare the bioavailability in rabbits. The plasma concentrations of ibuprofen were assayed by HPLC after a rectal administration of ibuprofen and ibuprofen lysinate, respectively. In addition to the comparison of two suppository bases, the other factors which affect on rectal absorption were also evaluated, especially in the point of not only particle size and shape of ibuprofen lysinate but also effects of additives such as stearic acid, cetyl alcohol and capric acid. And pharmacokinetic parameters such as AUC, C_{max} , and t_{max} were also compared. In conclusion, spray-dried ibuprofen lysinate which was polyporous and spherical shape gave an increased absorption from the rectal formulations with Witepsol H15 and stearic acid.

Keywords—Ibuprofen, Ibuprofen lysinate, Suppository bases, Additives, Rectal absorption, Relative bioavailability.

이부프로펜은 arylalkanoic acid계열의 비스테로이드성 소염제로서 해열 진통작용과 함께 류마티스성관절염 및 골관절염에 유효하며, 백색의 결정성 분말로서 분자량은 206.28이고 물에 난용성이며 에탄올, 아세톤, 에틸 또는 클로로포름에 잘 녹는다. 한편, 이부프로펜은 단백결합율이 높고 반감기는 약 2시간정도이며 포합체를 형성하여 노로 배설되며, 경구투여후 1시간 내지 2시간 정도에 최고 혈장농도에 도달한다.¹⁻⁹⁾

이부프로펜의 복용량은 경구투여시 성인의 경우 1일 1.2~1.8 g이고 일부환자의 경우 2.4~3.2 g까지

증량할 수 있다. 소아의 경우 1일 체중 kg당 20 mg이 적당하고 소아성 류마티스 관절염인 경우 1일 투여량이 kg당 40 mg까지 증량될 수 있다. 이부프로펜의 부작용으로는 주로 위장장애, 소화성궤양, 위출혈 등이 있고 드물게는 피부발적, 안구출혈 등이 보고되고 있다. 따라서 이부프로펜의 과량복용으로 인한 부작용을 줄이기 위해서는 경구투여 이외의 다른 투여경로의 개발과 더불어 흡수속도가 빠르고 용해성이 더 좋은 이부프로펜염의 개발이 필요하게 되었다.

이부프로펜의 각종 염 특히 아미노산염인 경우

†이 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

가장 큰 장점은 난용성인 이부프로펜에 비하여 용해도가 매우 커서 흡수율이 높고 각종 제형으로 응용이 용이하다는 점이다. 그 예로 아스피린의 경우 아미노산염을 붙혀 합성한 아스피린 리지네이트는 그 탁월한 용해성 때문에 분말 주사제로 널리 쓰이고 있다.¹⁰⁻¹³⁾ 이부프로펜염의 하나인 이부프로펜 리지네이트는 이부프로펜과 달리 물에 매우 잘 녹으며 에탄올에 잘 녹고 에틸, 클로로포름, 초산에칠에는 거의 녹지 않는다. 분자량은 352.46이고 투여량은 이부프로펜에 대응량으로서 투여된다.¹⁴⁾

투여경로 개선방법의 하나인 직장투여, 즉 좌제는 직장뿐만 아니라 요도, 질점막등에 적용하는 일정한 형상을 가지는 고품체제로서 그 구성성분은 약효성분과 기제로 이루어져 있으며 초회통과효과가 낮아 약물의 분해가 적고 흡수율이 높다는 장점이 있다. 즉, 전신적용시의 좌제가 가지는 특징은 위장장애를 피할 수 있고, 약물흡수가 비교적 양호하고, 경구투여에 비하여 약물의 분해와 간초회통과가 낮으며, 경구투여가 어려운 소아나 노인환자의 경우에도 투여가 비교적 양호한 점을 들 수 있다.

좌제를 제조할 때 사용하는 기제는 체내에서 체온에 의하여 녹거나 분비액에 용해되어 내포하고 있는 약효성분을 방출하게 되며 가장 널리 쓰이는 기제로는 반합성 유지성 기제와 수용성 기제가 있는데 반합성 유지성 기제는 야자유 또는 팜유를 수소첨가하고 검화시켜 얻은 C12~C18 범위의 포화 지방산을 글리세린으로 에스테르화 한 것으로 mono-, di-, tri-glyceride의 혼합물이다.¹⁵⁾ 이 기제는 1950년대에 개발되었고 카카오지 등 천연유지의 결점을 개선시킨 것으로 화학적으로 안정하고 성형공이 우수하며 약물분산성이 뛰어나다는 등의 장점이 있어서 가장 널리 쓰이고 있다. 또한 수용성 기제인 폴리에틸렌글리콜류는 에틸렌옥사이드를 축매하에서 가압중합하여 만든 화합물로서 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 의 구조를 가지고 있으며 체액에 의하여 용해된다.

현재 국내에서 시판중인 이부프로펜좌제는 소아용 해열제로서 반합성 유지성 기제를 사용한 것이 있으나, 같은 해열제인 아세트아미노펜제제에 비하여 별다른 효과를 나타내지 못하고 있다.¹⁶⁻²¹⁾ 그러나 이부프로펜보다 용해도가 좋은 이부프로펜 리지네이트를 사용한 제제는 아직 없으며 유럽에서만 성인용좌제로서, 즉 소염진통제로 일부 시판되고있

다.²²⁻²⁵⁾ 따라서, 본 연구에서는 이부프로펜의 과량 복용으로 인한 부작용을 줄이고 약물의 신속한 흡수와 지속적인 제제를 개발하기 위하여 이부프로펜 리지네이트를 좌제로서 투여할 때 직장흡수특성을 관찰하였으며, 흡수에 영향을 미치는 요인으로서 기제별, 약물자체, 첨가제, 형상, 입도 등에 따른 차이를 비교하여 다소의 지견을 얻었기에 보고하고자 한다.

실험 방법

시약 및 기기

시약 및 재료로는 이부프로펜 (Sigma Chem. Co., U.S.A.; IB로 약함), 이부프로펜 리지네이트 (IL Yang. Co., Korea; IBL로 약함), 스테아린산 (J.T. Baker, U.S.A.; SA로 약함), 세틸 알코올 (J.T. Baker, U.S.A.; CA로 약함), 카프린산 (J.T. Baker, U.S.A.; CPA로 약함), Witeposol H15 (Ashland Chem., U.S.A.), 폴리에틸렌 글리콜 1500 (Ashland Chem. Co., U.S.A.) 를 사용하였으며 이외의 일반시약은 일급을 사용하였다. 기기로는 고속액체크로마토그라프 (Waters 590, U.S.A.), 자외부 분광광도계 (UV 240, Shimadzu, Japan), 입도분석기 (Master sizer/E, Malvern Instr., U.K.), 주사전자현미경 (JEOL 200 CX, U.S.A.), 분무건조기 (Niro Co., Denmark), 동결건조기 (Sinkukiko Co. Ltd., Germany) 등을 사용하였다.

입도분석

IBL을 약 50 mg씩 달아 클로로포름으로 희석하고, 상온에서 약 200 rpm의 속도로 교반하면서 레이저입자분석기를 사용하여 각각의 입도분포 및 입자경을 측정하였다. 또 위의 IBL를 분쇄, 200호체로 쳐서 같은 방법으로 각각의 입도분포 및 입자경을 측정하였다. 이때 focal length는 300 mm, Beam length는 2.4 mm 조건하에서 입자경을 조사하였다. 체를 통과하지 않은 원료는 IBL (R)로 표시하였다.

광학현미경 및 주사전자현미경 (SEM) 관찰

-50°C, 100 mmHg vacuum 조건하에서 동결건조하여 얻은 IBL과 흡입공기 200°C, 배출공기 90°C, 공기압 3 kg/cm²의 조건하에서 분무건조하여 얻은 IBL을 광학현미경과 주사전자현미경 (SEM)으로 입자형성을 관찰하였다. 또 이들을 각각 200호체로

쳐서 광학현미경과 SEM으로 관찰하였다.

좌제의 제조

이부프로펜 좌제-기제로서 수용성기체인 폴리 에칠렌글리콜이나 반합성유지성기체인 Witepsol H15를 사용하여 용융법에 따라 제조하였으며,²⁶⁻²⁹⁾ 이때 PEG 4000과 PEG 1500의 비율은 5:4로 하였다. 간략히 기술하면 기제를 60°C 수욕상에 용해 시킨 후 좌제 g당 100 mg의 IB를 함유하도록 이부 프로펜을 가하여 완전히 녹인후 mold에 부어넣어 서서히 상온에서 식힌다. 첨가제를 사용한 좌제의 제조시에는 같은 방법으로 첨가제 해당량을 제외한 기제를 녹인후 g당 50 mg의 첨가제를 가하여 용해 시킨 다음 IB를 가한다. Witepsol을 사용한 IB 좌제는 IB/W, PEG를 사용한것은 IB/P로 표시하였고, Witepsol 기제를 사용하면서 첨가제로서 스테아린 산을 사용한 것은 IB/W-SA, 세틸알코올을 사용한 것은 IB/W-CA로 표시하였다.

이부프로펜 리지네이트 좌제-200호제를 통과한 IBL을 가지고, IB좌제의 제조방법과 동일하게 제조하였으며, 좌제 g당 IB로서 100 mg을 함유하도록 하였다. 기제로 Witepsol사용시 IBL/W, PEG를 사용한 것은 IBL/P로 표시하였고, Witepsol 기제를 사용하면서 첨가제로서 SA를 사용한 것은 IBL/W-SA, CA를 사용한 것은 IBL/W-CA, 카프린산을 사용한것은 IBL/W-CPA, 체를 통과하지 않은 IBL사용 좌제는 IBL (R)/W, 동결건조하여 얻은 IBL사용 좌제는 IBL (F)/W로 표시하였다.

In vitro에서의 약물방출

회전투석 cell법³⁰⁾에 따라 회전투석장치 (rotating dialysis apparatus, PTSW type, Pharmatest, Germany)를 이용하여 cell내에 각 좌제를 넣고 일정 시간 동안 방출되는 IB 및 IBL을 정량하였다. 이 때 방출매질은 대한약전의 용출시험법중 제 2액을 사용하였으며 cell내에는 3 ml, 그리고 cell 외부에는 900 ml를 가하였고, cell의 회전은 50 rpm, 온도는 37 ± 0.2°C를 유지하였다. 투석 cell은 Durapore 멤브레인 필터 (HVL, 0.45 µm, 직경 28.6 mm, Millipore, U.S.A)를 이용하였으며 cell 내에는 좌제의 접촉면을 일정하게 유지하기 위하여 직경 1 mm의 유리구를 30개 넣고 실험하였다. 5, 10, 15, 30, 60, 180, 300분 마다 cell 외부의 방출매질 0.2 ml를 채취하여 검액으로 하고 HPLC로 각각의 IB 및 IBL의

농도를 정량하였다.

HPLC분석에 사용된 기종은 Waters사 (U.S.A) 제품으로서 pump는 Waters 590, detector는 Waters 486, integrator로서는 Waters 746을 사용하였다. 컬럼은 Cosmosil C₁₈ (5 µm, 150×4.6 mm)을 사용하였으며, 검출과장 UV 220 nm, 유속 1.0 ml/min, 감도 0.05 AUFs의 조건으로 분석하였다. 이동상으로는 IB의 경우 아세토니트릴과 0.05 M 인산이수 소칼륨용액을 6:4의 비율로 하고 pH 3.0으로 조정하였으며, IBL의 경우 15% 아세토니트릴을 사용하였다.

가토에서의 직장흡수동태

실험동물-White albino계 가토를 물과 사료 (신촌사료사)를 자유로이 공급하며 일주일이상 실험실 조건에서 순응시킨 후 외견상 건강한 체중 1.8~2.2 kg 범위의 것을 선별하여 실험에 사용하였다.

약물투여 및 혈장 채취-가토를 1군당 3마리로 하여 24시간 절식시킨 후 kg당 IB로서 50 mg의 좌제를 직장투여하였다. 약물투여후 5, 10, 15, 30, 60, 180, 300분마다 heparin 처리한 syringe를 사용하여 가토의 귀정맥에서 혈액 0.5 ml 씩을 채취하여 10 분간 원심분리하여 혈장을 얻은후 냉동보관하였다. 이때 가토가 자연적인 상태에서 좌제투여후 30분 내지 60분사이에 거의 모두 배변현상이 일어나므로, 20분 이내에 배변현상이 없는 가토만을 선별하여 대상으로 하였다.

혈장중 이부프로펜 농도 분석-앞에서 얻은 혈장을 0.2 ml 취하여 25% 메탄올 30 ml에 가하여 단백질을 응고시키고 5분간 vortex로 혼합한 뒤, 그 액을 미리 활성화 시켜놓은 Sep-pak C₁₈ plus[®] 를 사용하여 전개시킨 후 물 5 ml를 다시 전개하여, 세척한 다음 100% 메탄올 3 ml를 사용하여 용출시킨다. 이 액 3 ml를 가지고 검액으로 하였으며, 방출 시험에서와 같은 조건으로 HPLC로 혈장중의 IB 농도를 정량하였다.

결과 및 고찰

In vitro에서 IB 및 IBL의 방출특성

투석막을 이용한 IB 및 IBL의 방출양상은 전체적으로 볼 때, 빠른 방출특성을 보여 1시간 이내에 약 60% 이상이 방출되었다 (Fig. 1). 또한 시간에

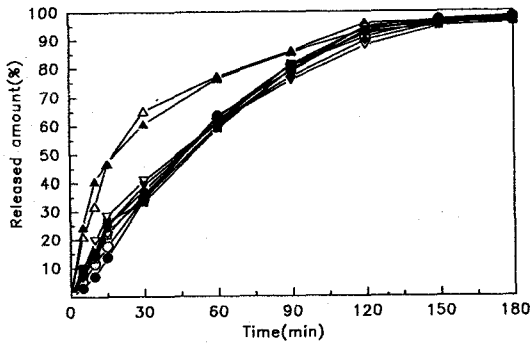


Figure 1—Drug release profiles from different suppository formulations in release studies by rotating dialysis cell method.

Key : ○, IB/W; ●, IB/P; ▽, IBL/W; ▼, IBL/P; □, IB/W-SA; ■, IB/W-CA; △, IBL/W-SA; ▲, IBL/W-CA; ◇, IBL(R)/W; ◆, IBL(F)/W

다른 투석막내 잔존량을 semi-log 플롯하였을 때 초기 1시간까지 대부분 직선적인 감소를 보여, 약물의 방출이 1차속도식에 따름을 알 수 있었다. 그 양상을 볼 때, 모든 좌제가 거의 비슷하게 나타났으나, 기체에 첨가제로서 스테아린산 및 세틸알코올을 가했을 때 더 빠른 방출특성을 나타내었다.

직장흡수 특성

IB 및 IBL의 흡수에 미치는 기체의 영향—Witepsol H15 와 PEG류를 기체로 하여 제조한 이부프로펜 및 이부프로펜 리지네이트좌제를 비교해 볼 때, IB와 IBL의 직장흡수는 기체에 따라 상당한 차이가 있음을 알 수 있었다. 반합성 유지성 기체인 Witepsol H15가 수용성 기체인 PEG류보다 IB와 IBL의 흡수를 유의성 ($p < 0.01$)있게 크게하고 이들의 T_{max} 는 15분경으로 거의 비슷하게 나타났다. 그리고 IBL은 IB보다 기체의 종류에 상관없이 유의성 ($p < 0.05$)있게 높은 혈중농도를 나타냈다 (Fig. 2). 한편, 혈장중의 약물농도를 정량했을때 IBL로서는 검출되지 않았으므로, 투여된 IBL은 생체내에서 IB로 전환되었음을 알 수 있었다.

기체중 첨가제의 영향—IB좌제와 IBL좌제 모두에서 Witepsol H15가 PEG 기체보다 흡수율이 컸기 때문에 Witepsol H15를 기체로 선정하고, 여기에 첨가제로서 스테아린산, 세틸알코올 및 카프린산을 가할때의 흡수율을 비교하였다 (Fig. 3).

첨가제의 종류와 무관하게 첨가제를 가하여 제

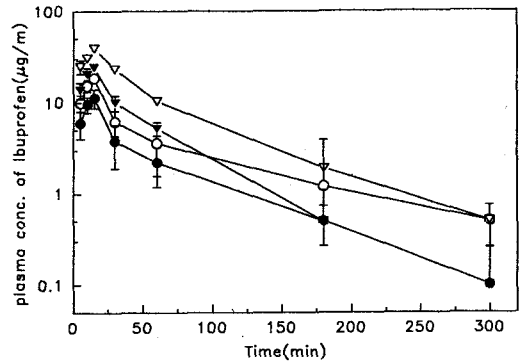


Figure 2—Plasma concentrations of ibuprofen after rectal administrations of ibuprofen (IB) and ibuprofen lysinate (IBL) to rabbits with a dose of 50 mg/kg as ibuprofen.

Key : ○, IB/W; ●, IB/P; ▽, IBL/W; ▼, IBL/P

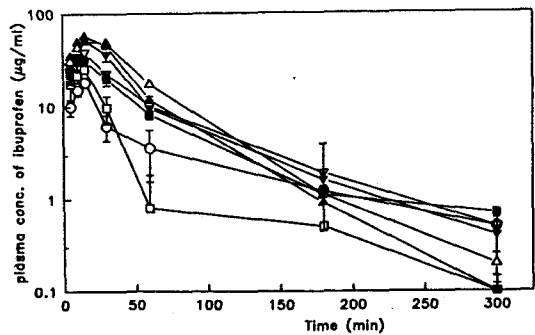


Figure 3—Plasma concentrations of ibuprofen after rectal administrations of ibuprofen (IB) and ibuprofen lysinate (IBL) to rabbits with a dose of 50 mg/kg as ibuprofen.

Key : ○, IB/W; □, IB/W-SA; ■, IB/W-CA; ▽, IBL/W; ▼, IBL/W-CPA; △, IBL/W-SA; ▲, IBL/W-CA

조한 좌제가 첨가제가 없는 좌제에 비하여 유의성 ($p < 0.05$)있게 높은 흡수율을 나타내었으며, 특히 투여후 초반 30분이내에서 혈장농도의 차이가 매우 컸다. 그러나, 투여후 약 1시간후에는 거의 유사한 양상을 나타내었는데, 이것은 좌제투여후 30분내지 60분사이에 대부분 배변현상이 일어나서 더이상의 흡수가 일어나지 못했기 때문인 것으로 사료된다.

IBL의 입자도에 따른 차이—Witepsol H15를 기체로 한 IBL 좌제는 IBL이 기체중에 완전히 용해되지 않고 분산되기 때문에 입자도 또한 흡수율에 영향을 미칠 것으로 생각되어, 분무건조하여 체로 치지 않은 이부프로펜 리지네이트 (IBL(R)로 표시)와 200호체로 친 이부프로펜 리지네이트 (IBL로 표

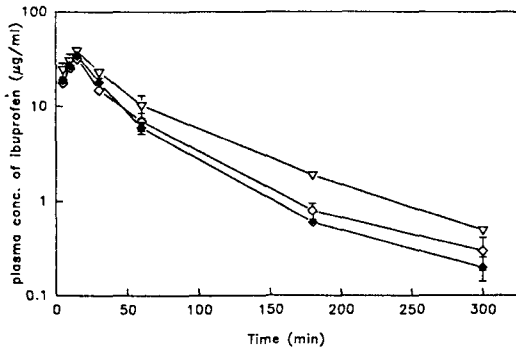


Figure 4—Plasma concentrations of ibuprofen after rectal administrations of three types of ibuprofen lysinate (IBL) to rabbits with a dose of 50 mg/kg as ibuprofen.
Key : ▽, IBL/W; ◇, IBL (R)/W; ◆, IBL (F)/W

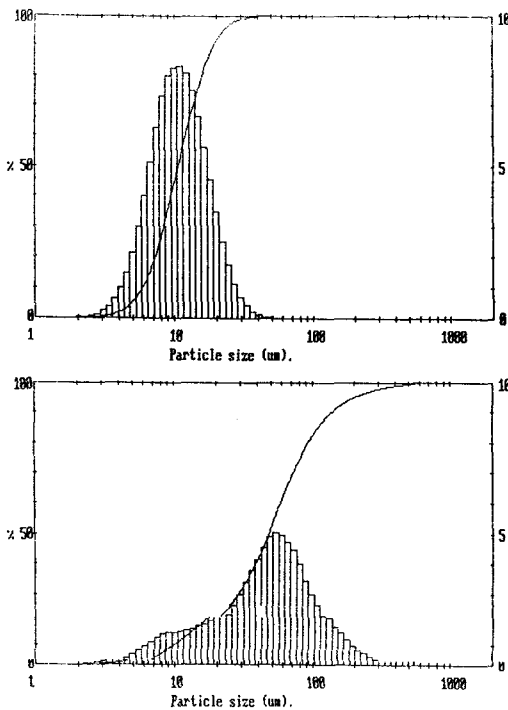


Figure 5—Size distribution of ibuprofen lysinate after sieving (Top) and before sieving (Bottom).

시)를 가지고 각각 좌제를 제조하여 그 흡수율을 비교하였다 (Fig. 4). 그 결과 200호체를 통과한 분무건조 IBL이 IBL (R)좌제에 비하여 유의성 ($p < 0.05$)있게 높은 흡수율을 나타내므로서, IBL의 입자도가 직장흡수에 영향을 주는것으로 해석되었다. 따라서 이들의 입자도 차이를 규명하고자 각 시료의

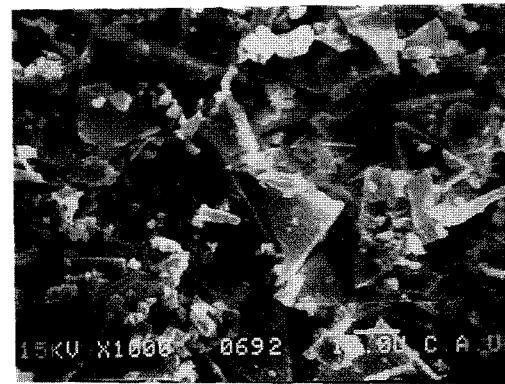
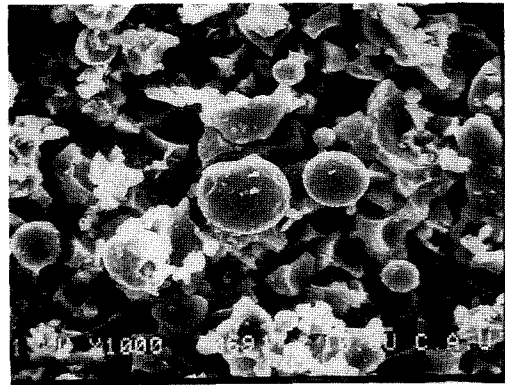


Figure 6—Scanning electron micrographs of spray dried ibuprofen lysinate (Top) and freeze dried ibuprofen lysinate (Bottom).

입도분포를 조사한 결과 IBL (R)의 기하평균입자경은 47.57 µm이고, 분쇄후 체로 친 IBL의 기하평균입자경은 10.68 µm였다.

이때, IBL (R)은 다소 불규칙한 분포를 보였으나 체로 친 IBL의 입자경에 따른 빈도분포곡선은 대수정규분포를 보였으며 (Fig. 5), 이것을 누적확률대수 플롯했을 때 직선성이 성립함을 확인하였고 그로부터 50% 확률에 해당하는 입자경을 얻으므로써 기하평균입자경을 구할 수 있었다.

IBL의 입자형상에 따른 차이—IBL은 합성과정중 건조시에 크게 동결건조나 분무건조공정을 거쳐서 제조된다. 또한 IBL은 Witepsol H15 기제중에 용해되지 않고 현탁되어 존재하므로 입자의 결정형이 흡수에 영향을 미치리라 생각되어, 위 두가지 공정으로 얻은 각각의 IBL을 SEM으로 그 결정상태를

관찰하였으며 (Fig. 6), 그에 따른 흡수율의 차이는 Fig. 4에서 볼 수 있다. 분무건조된 IBL입자는 다공성의 구형입자였으며 동결건조된 IBL입자는 침상이나 판상의 결정형을 가졌다. 흡수율을 비교하면 분무건조된 IBL이 동결건조된 IBL보다 유의성 ($p < 0.01$) 있는 높은 흡수율을 나타내었는데, 이는 분무건조된 입자가 전체적으로 구형이면서 그 표면이 다공성이어서 상대적으로 표면적이 증가되었기 때문인 것으로 사료된다.

약물 속도론적 분석

혈장중의 약물 농도-시간 곡선을 이용하여 모델 비의존적 분석방법으로 각 파라메타들을 구하였으며, 이를 다음의 Table I에 나타내었다. 최고 혈장 농도에 도달하는 시간 (t_{max}) 및 농도 (C_{max})는 실측치로 하였고, 혈장농도-시간 곡선하 면적 (AUC)은 Trapezoidal방법으로 구하였다. 대체로 모든 좌제가 15분에서 t_{max} 를 나타내었으며 AUC 및 C_{max} 를 고려할 때 첨가제로서 스테아린산, 세틸알코올 및 카프린산을 가한 IBL 좌제가 첨가제가 없는 IBL좌제에 비해 유의성 ($p < 0.05$) 있게 증가된 것을 알 수 있다. 좌제기제로서는 PEG보다 Witepsol이 유의성 ($p < 0.01$) 있는 더 큰 AUC를 나타내었으며, IB보다는

IBL이 유의성 ($p < 0.05$) 있는 더 높은 C_{max} 및 AUC를 나타내었다. 또 IBL 좌제의 경우 입자도가 작고 분무건조하여 얻은 IBL을 사용했을 때, 입자도가 큰 IBL(R)이나 동결건조시켜 얻은 IBL(F)에 비하여 더 높은 AUC를 나타냈다.

한편, 이들을 근거로 하여 각 좌제간의 상대적 생체이용율(relative bioavailability; RA로 약함)을 구하였으며, 이때 Witepsol H15를 기제로 사용하고 첨가제를 가하지 않은 IB/W 및 IBL/W 좌제를 기준으로 한 기타 IB 및 IBL좌제의 AUC 비율을 각각 백분율 (%)로 구하였다. 이부프로펜의 경우, 첨가제로 스테아린산을 가했을 때에는 오히려 생체이용율이 감소하였으나, 세틸알코올을 사용하였을 때에는 2배이상의 큰 차이를 보여 첨가제의 종류에 따라 흡수촉진효과가 크게 다를 수 있었다. 이부프로펜 리지네이트의 경우에는, 첨가제로 사용한 스테아린산, 세틸알코올, 카프린산 모두 약 40~50%의 생체이용율의 증가를 보여 이들 첨가제가 직장흡수를 촉진시킨 것으로 판단되었다. 이러한 사실은 sodium caprate와 같은 중쇄지방산염이 세포접합부위의 칼슘이온과 킬레이트를 형성하여 세포밀착대(tight junction)부위의 칼슘을 고갈시켜 세포간극

Table I—Pharmacokinetic Parameters of Ibuprofen (IB) and Ibuprofen Lysinate (IBL) following Rectal Administration to Rabbits with a Dose of 50 mg/kg as Ibuprofen

Suppository ^{a)}	Parameter			
	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) ^{b)}	t_{max} (min)	[AUC] ₀₋₃₀₀ ($\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$)	RA (%) ^{c)}
IB/W	18.6 ± 1.0	15	893.0 ± 127.8	100.0
IB/P	11.4 ± 1.8*	15	519.8 ± 25.8**	58.2
IBL/W	39.7 ± 2.0	15	2156.0 ± 83.6	100.0
IBL/P	24.3 ± 1.9	15	1084.0 ± 63.9††	50.3
IBL (F)/W	34.7 ± 2.4†	15	1503.3 ± 68.9†	69.7
IBL (R)/W	32.3 ± 3.0	15	1492.5 ± 76.7†	69.2
IB/W-SA	25.8 ± 1.7*	15	769.4 ± 15.7*	89.2
IB/W-CA	33.4 ± 2.9**	15	1866.8 ± 128.9**	209.0
IBL/W-SA	52.4 ± 2.3†	15	3331.5 ± 145.3††	154.5
IBL/W-CA	58.6 ± 1.2††	15	2999.8 ± 90.8††	139.1
IBL/W-CPA	52.9 ± 1.7††	15	2954.1 ± 70.5†	137.0

^{a)}Abbreviations for suppositories can be found in the text. ^{b)}Data are expressed as mean ± S.E. (n=3). ^{c)}Relative bioavailability of IB of IBL suppositories compared to IB/W or IBL/W, respectively. From the Student's t-test: *, significantly different from IB/w ($p < 0.05$); **, significantly different from IB/W ($p < 0.01$); †, significantly different from IBL/W ($p < 0.05$); ††, significantly different from IBL/W ($p < 0.01$).

경로에 대한 흡수촉진효과를 나타내는 물질로 이미 잘 알려진 것 과 비교해 볼 때, 유사한 방법으로 직장점막을 자극하였기 때문인 것으로 사료된다. 그러나 스테아린산은 카프린산에 비하여 지방산의 사슬이 길고 세틸알코올은 구조적으로 상이하다는 점에서, 이들의 흡수촉진작용이 정확히 어떤 기전에 의한 것인지에 대해서는 앞으로 더 검토되어야 할 것으로 판단된다.

좌제의 약물방출과 직장흡수의 상관관계

*in vivo*에서의 IB 및 IBL 좌제의 흡수패턴은 투여후 15분까지 각기 다른 흡수율로 급격히 증가하다가 감소하였으며, *in vitro*에서의 방출패턴은 대부분 비슷한 양상으로 초기 30분에 약 40%의 약물이 방출되었고 1시간 후 60% 이상이 방출되면서 비교적 빠른 방출특성을 나타내었다. 따라서 좌제로부터의 약물방출이 직장흡수의 율속단계는 아닌 것으로 판단되며, *in vivo* 실험에서 15분 후 혈중농도가 감소한 것은 좌제를 투여한 후 약 30분이 경과하면서 대부분의 가도가 배변을 함으로서 더 이상의 약물 흡수가 일어나지 않았기 때문인 것으로 사료된다.

결 론

1. 좌제기계중 Witepsol H15와 폴리에칠렌글리콜에 대한 이부프로펜 (IB)와 이부프로펜 리지네이트의 각각의 흡수율 비교에서 Witepsol H15가 더 높은 흡수율을 나타내었다.
2. 이부프로펜과 이부프로펜 리지네이트 약물자체의 흡수율비교에서 이들은 기제의 종류에 상관없이 이부프로펜 리지네이트가 이부프로펜보다 높은 생체이용율을 나타내었다.
3. 이부프로펜 리지네이트의 경우 입자경이 작을수록 흡수율이 높게 나타났다.
4. 이부프로펜 리지네이트의 합성시 분무건조로 얻은 다공성 구형입자가 동결건조로 얻은 판상의 입자보다 같은 입자경일때 흡수율이 높게 나타남을 알 수 있었다.
5. 좌제기계중에 첨가제로서 스테아린산, 세틸알코올 및 카프린산을 가하였을 때, 이 부프로펜 리지네이트의 생체이용율이 증가되었다.
6. 분무건조한 이부프로펜 리지네이트를 가지고 기제로서 Witepsol을 사용하고 첨가 제로서 스테아

린산을 가하여 제조한 좌제가 가장 높은 흡수율을 보여, 첨가제가 없는 좌제에 비하여 약 150%의 상대적 생체이용율을 나타내었다.

결론적으로, 이부프로펜 리지네이트는 이부프로펜의 용해도를 개선시킨 가용성 염으로서, 좌제로서 직장내 투여할때 신속한 약효를 기대할 수 있으리라고 여겨진다. 또, 제제화하는 과정에서 약물자체의 입자도와 형상등이 직장흡수에 영향을 주며, 기제의 선택과 함께 첨가제에 따른 영향이 컸음을 알 수 있었다.

문 헌

- 1) V. Luckow, R. Krammer and R. Traub, Investigation of comparative bioavailability of two different ibuprofen granules, *Arzneim-Forsch.*, **42**, 1339-1342 (1992).
- 2) G. Geisslinger, S. Menel, K. Wissel and K. Brune, Single dose pharmacokinetics of different formulations of ibuprofen and aspirin, *Drug Invest.* **5**, 238-242 (1993).
- 3) C.H. Fu, S. Melethil and W.D. Mason, Pharmacokinetics of aspirin in rats and the effect of buffer, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **19**, 157-173 (1991).
- 4) M.A. Gadalla, A.A. Ismail and M.H.Abd. El-Hameed, In vivo evaluation of different types of commercial aspirin tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **15**, 447-472 (1989).
- 5) W.D. Mason, Kinetics of aspirin absorption following oral administration of six aqueous solutions with different buffer capacities, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1258-1261 (1984).
- 6) R.E. Small and J.H. Wood, Influence of racial differences on effects of ranitidine and cimetidine in ibuprofen pharmacokinetics, *Clin. Pharm.*, **8**, 471-472 (1989).
- 7) D.J. Greenblatt, D.R. Abernethy, R. Matlis and J.S. Hartz, Absorption and distribution of ibuprofen in the elderly arthritis rheumatitis, *Clin. Pharm.*, **27**, 1066-1069 (1984).
- 8) M.J. Kendall, R. Jubh, H.A. Bird, P.Le. Gallez and R. Rau, Pharmacokinetic comparison of ibuprofen sustained-release tablets given to young and elderly patients, *J. Clin. Pharm.*

- Ther.*, **15**, 35-40 (1990).
- 9) G. Geisslinger, S. Menzel, O. Zoller, Z.H. Cheng and K. Brune, Absorption and distribution of ibuprofen and acetylsalicylic acid formulations, *Drug Invest.*, **1**, 52-55 (1994).
 - 10) A.M. Sciutto, P. Colombo, S. Contos, M.De. Bernardi, V. Lattuada, R. Molteni and P. Mattaboni, Controlled clinical trial on anti-inflammatory and antirheumatic effects of a gel with 10% ibuprofen lysine, *Acta Toxicol. Ther.*, **13**, 61-71 (1992).
 - 11) W. Martin, G. Koselowske, H. Toberich, T.H. Kerkmann, B. Mangold and J. Augustin, Pharmacokinetics and absolute bioavailability of ibuprofen after oral administration of ibuprofen lysine in man, *Biopharm. Drug Dispos.*, **11**, 265-278 (1990).
 - 12) T. Hummel, H. Huber, E. Pauli and G. Kobal, Differences in analgesic effects of ibuprofen (acid) and ibuprofen lysinate using an experimental evoked potential pain model, *Eur. J. Pharmacol.*, **183**, 2273-2274 (1990).
 - 13) G. Corsini, F. Puppo, G.M. Zavarise and A. Barabino, Evaluation of the effect of ibuprofen lysinate on lymphocyte response in vitro. Comparison with meglumine indomethacinate, phenylbutazone and lysine acetylsalicylate, *Farmaco Ed. Prat.* **35**, 211-222 (1980).
 - 14) G. Geisslinger, K. Dretzel and H. Begler, Therapeutically relevant difference in the pharmacokinetic and pharmaceutical behavior of ibuprofen lysinate as compared to ibuprofen acid, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **27**, 324-328 (1989).
 - 15) B. Mira, P. Vanda and K. Nikola, In vitro release of meclozine hydrochloride from lipophilic suppository bases with or without tensides, *Pharmazie*, **39**, 828-830 (1984).
 - 16) K. IKuo, U. Masaharu and H. Isamu, Bioavailability of morphine to rabbit after rectal administration of suppository containing controlled release morphine tablet, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1883-1886 (1992).
 - 17) D.J. Morgan, W. Cosolo and L. Roller, Prolonged release of morphine alkaloid from a lipophilic suppository base in vitro and in vivo, *Int. J. Clin. Pharm.*, **30**, 576-580 (1992).
 - 18) M. Iwata, S. Shirotake and F. Hirahara, Clinical effect of progesterone suppository and development of double-phased suppository with sustained release property, *Yakuzaigaku*, **53**, 148-154 (1993).
 - 19) K. Nak-seo, V. Hiroyuki and I. Takahiro, Preparation and evaluation of eudragit gel preparations for sustained release and avoidance of first-pass metabolism of lidokaine, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 2800-2804 (1992).
 - 20) T. Kazuhisa, F. Yumi and I. Rieko, Sustained-release dosage forms of sulpyrine suppository, *Yakuzaigaku*, **45**, 91-98 (1985).
 - 21) S. Menzel, G. Geisslinger and Brune K, Comparison of over the counter analgesic agents, *Dtsch. Apoth. Ztg.*, **133**, 17-20 (1993).
 - 22) W. Tadeusz, K. Franciszek and R. Edward, Bioavailability of racemic ibuprofen and its lysinate from suppositories in rabbits, *J. Pharm. Sci.*, **82**, 1102-1111 (1993).
 - 23) T. Kazuhisa, F. Yumi and I. Rieko, Release of Sulpyrine from commercially available Suppositories and rectal absorption of rabbits, *Yakuzaigaku*, **45**, 61-70 (1985).
 - 24) F.K. Glowka and T. Hermann, Comparison of bioavailability of ibuprofen and its lysine salt from suppositories in rabbits at steady state, *Farm. Pol.*, **48**, 633-640 (1992).
 - 25) T. Hermann and F.K. Glowka, Biological availability of ibuprofen in Imbun-500 suppositories, *Acta Pol. Pharm.*, **47**, 37-40 (1990).
 - 26) N. Kunio, M. Mikio and N. Tanekazu, Improvement by adjuvants on the rectal bioavailability of non-absorbable drugs following administration of suppository, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **13**, 760-7645 (1990).
 - 27) A. Hidetoshi and K. Takashi, Use of water-soluble β -cyclodextrin derivatives as carriers of anti-inflammatory drugs biphenylacetic acid in rectal delivery. *Yakugaku Zasshi*, **112**, 65-72 (1992).
 - 28) O. Taro, I. Masahiro, T. Tadatoshi and F. Junji, Rectal absorption of acyclovir in rats and improvement of absorption by triglyceride base, *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 315-318 (1993).

- 29) H. Toru, I. Masao and K. Shigeo, Effect of bases and additives on release of carbon dioxide from effervescent suppositories, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 351-356 (1993).
- 30) Y. Hiroshi and D. Michiko, Comparative study of various release test methods on commercial indomethacin suppositories of water-soluble fatty bases, *Yakuzaigaku*, **50**, 313-321 (1990).