

유제화에 의한 경구용 항암제인 테가푸르의 장관 임파수송

이용복[†] · 남권호* · 장우익* · 오인준 · 고익배

전남대학교 약학대학, *(주)대웅제약 중앙연구소

(1995년 1월 7일 접수)

Mesenteric Lymphatic Delivery of Oral Anticancer Tegafur by Emulsion Formulations

Yong-Bok Lee[†], Kweon-Ho Nam*, Woo-Ik Chang*, In-Joon Oh and Ik-Bae Koh

College of Pharmacy, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

*R & D center, Dae Woong Pharmaceutical Co., Ltd., Sungnam, Kyunggi-Do, 462-120, Korea

(Received January 7, 1995)

W/O and O/W emulsions of tegafur (50 mg/5 ml/kg) were orally administered to rats to compare with their mesenteric lymphatic delivery effects. And also in order to demonstrate the lymph targeting associated to the oral route, it was deemed necessary to investigate the fate of solution after oral administration as a control. Lymph and plasma samples were periodically taken from each subject of mesenteric lymphatic duct cannulated rats. Then, lymph and plasma levels of tegafur and its active metabolite, 5-FU, were simultaneously observed. Also pharmacokinetic parameters were compared with each others. On the other hand, most previous studies of lymphatic transport have not addressed the question of whether an increase in mesenteric or thoracic lymph transport by the manipulation of a suspected variable was due to a selective delivery to the intestinal lymphatics or an overall increase availability. Therefore, based on a physiologically based pharmacokinetic model which represents the characteristics of lymphatic systems, we are also going to determine the contributions of mesenteric lymph transport versus thoracic lymph transport of tegafur reported in reference(13). In comparison with tegafur solution, AUC and mean residence time of plasma tegafur were significantly increased in W/O emulsion but significantly decreased in O/W emulsion. Lymph flow rates were similar in both solution and W/O emulsion but half in O/W emulsion. AUC of tegafur in mesenteric lymph and in plasma for W/O emulsion were 3.7 times and 2.9 times more than those for O/W emulsion, respectively. And AUC of 5-FU in thoracic lymph for W/O emulsion was 3.7 times more than that for O/W emulsion. These results suggested that lymphatic delivery of tegafur by W/O emulsion was more effective than that by O/W emulsion due to its differences of formation ability of chylomicrons.

Keywords—Tegafur, 5-FU, Mesenteric lymph, Thoracic lymph, Lymph flow rate, W/O emulsion, O/W emulsion.

항암요법에 있어서 항암제들을 특정 부위로 이송하기 위하여 리포솜, nanoparticles, macromolecular conjugate system, 혼합 미셀 및 단일클론 항체 등과 같은 적당한 담체의 이용에 관한 연구가 진행

되고 있으며¹⁻⁹⁾ 특히 지방의 흡수경로를 이용한 임파계의 약물수송을 위한 노력이 경주되고 있다.¹⁰⁾ 더욱이 임파계의 약물수송은 ① 임파의 유속이 간문맥혈의 유속에 비해 1/1000 ~ 1/5000배 정도로

[†]본 논문에 대한 문의는 이 저자에게로

느리기 때문에 흡수 및 분포가 지연되는 효과를 가져와 약효의 지속시간이 연장되며, ② 입파로 흡수된 약물들은 직접 쇄골하정맥을 통해 혈액내로 유입되기 때문에 간초회통과 효과를 회피할 수 있을 뿐만 아니라, ③ 항원을 비롯한 거대분자의 흡수경로로서 이용되고, ④ 면역질환, 염증 및 압전이 방지등과 같이 입파계 또는 그 주위의 병소에 국소적으로 약물을 투여할 필요가 있을 때 사용될 수 있다는 특징을 가지고 있다.¹¹⁾ 따라서, 입파계로의 약물이송을 통해 항암제의 작용 지속시간을 연장시킬 수 있을 뿐만 아니라 암세포 전이는 그 대부분이 입파계를 통해 이루어지므로 항암제를 입파계로 이송시킴으로써 암전이를 방지할 수 있어 항암제를 입파계로 이행시키는 것은 항암요법에 있어서 대단히 중요하다.

몇가지 최근의 연구결과에 의하면 항암제를 지질 유탁액의 형태로 경구투여할 경우 지질 유탁액중에서 지질에 녹아 있는 항암제는 지질의 소화과정을 거쳐 담즙산에 의해 미셀을 형성한 후 장점막 세포내로 이송되고 유즙(chylomicron)을 형성하여 유즙과 함께 입파계로 이행되고 나머지 수용성 부분은 장점막 세포를 통하여 간문맥내로 이송되는 2가지 흡수경로를 거친다.¹²⁾

따라서, 본 연구자들은 이 점에 착목하여 첫째, 항암제의 입파계로의 이행을 증진시킬 수 있는 경구투여 제제를 개발하고 둘째, 입파계로의 이행을 평가할 수 있는 *in vivo* 실험 모델을 개발하고자 하였다. 그러기 위하여 본 연구자 등은 위장관 및 유방암 치료목적으로 경구로 널리 사용되는 테가푸르[Tegafur, 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluoro-uracil] 유제(W/O 및 O/W형)를 만들어 각각 흰쥐에 경구투여한 후 흉관 임파액중 및 전신 순환혈중으로의 테가푸르와 그 활성 대사체인 5-FU의 이행 정도를 측정하여 W/O형 유제가 O/W형 유제보다도 입파 이행성이 탁월함을 보고한 바 있다.¹³⁾ 그러나, 흉관 임파액은 장관(mesenteric duct)과 간문맥관(portal duct) 임파액이 합해진 cisterna chyli를 거쳐 흐르기 때문에 흉관으로의 약물 이행량을 측정하는 것만으로는 장관에서 임파액으로의 약물 이행량을 정확히 평가할 수 없었다. 따라서, 본 연구자들은 다음 Fig. 1에 제시한 바와 같이 경구투여후 입파관과 간문맥계로의 2가지 흡수 경로뿐만 아니라 입파계의 생리적 특성을 잘 반영하는 모델을 설정하여

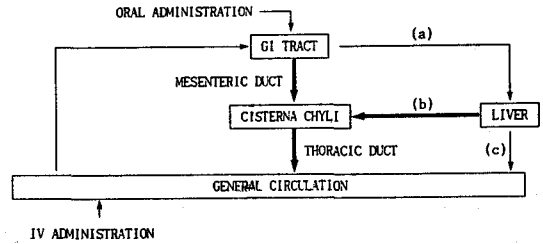


Figure 1 - Physiological model for the determination of the contributions of lymphatic delivery process. Narrow and bold lines represent blood and lymph pathways, respectively.

테가푸르 W/O 및 O/W형 유제의 장관과 흉관 및 전신 순환혈중으로의 테가푸르와 그 활성 대사체인 5-FU의 이행량을 측정하여 상기 2가지 흡수 경로로의 약물 이행량 뿐만 아니라 (a), (b) 및 (c) 각 과정으로의 이행 정도를 평가함으로써 입파계로의 이행을 증진시킬 수 있는 경구투여 제제 개발과 입파계로의 약물 이행성을 평가할 수 있는 *in vivo* 실험 모델을 개발하고자 하였다.

실험 방법

시약 및 기기

테가푸르(유한양행), 5-FU(Sigma사), hydrogenated castor oil(동아제약), 테오필린(Vertex Pharm. Ind. Co., 미국) 및 메탄올(J. T. Baker Inc., HPLC grade, 미국) 등을 사용하였으며, 분석기기로는 HPLC(Waters사), 미량원심분리기(Kokusans사, 일본), 원심분리형 증발기(Eyela사, CVE-100, 일본) 및 초음파기(Nissei, US 300, 일본) 등을 사용하였다.

유제의 제조 및 평가

유제는 Hanaue 등¹⁰⁾의 방법을 다소 수정하여 이등¹³⁾이 제시한 방법에 따라 테가푸르 50 mg을 탈이온수 2 ml에 녹이고 hydrogenated castor oil 30 mg과 참기름 3 ml를 85°C에 녹인 것을 초음파기에서 1분간 혼합하여 W/O형 유제를 제조하였으며, O/W형 유제는 동일 방법으로 탈이온수 4 ml와 참기름 1 ml를 사용하여 제조하였다. 제조된 유제의 형은 수단 III 염색법과 희석법을 사용하여 확인하였으며 테가푸르 50 mg을 탈이온수 5 ml에 녹여 만든 용액을 대조제제로 사용하였다.

실험동물

한국과학기술원 유전공학연구소에서 분양받은 체중 100~150 g의 웅성 위스타 흰쥐를 각 실험군(용액투여군, W/O형 유제투여군, O/W형 유제투여군)으로 분류하고 물과 사료(제일사료사)를 자유로이 공급하여 2주이상 동일조건(온도 20~25°C, 상대습도 50~60%)에서 사육한 후 체중이 250~350 g 범위의 것을 사용하였다.

실험동물 전처리

24시간 절식시킨 상기 실험동물에 펜토바르비탈 소디움을 복강내 투여(50 mg/kg)하여 마취시킨 후 왼쪽 대퇴 동·정맥에 PE-50 폴리에틸렌관 (Intramedic®, Clay Adams사)을 삽입하였다. 장 임파관내 삽관은 Tinley¹⁴⁾가 제시한 수술방법을 다소 수정하여 다음과 같은 방법에 따라 실시하였다. 실험동물의 복부 털을 전기제모기(Daito Electric MFG. Co., Model 900, 일본)로 깎은 후 수술대 위에 실험동물을 좌측으로 눕혀 앞 두발을 왼쪽으로 합하여 고정시켰다. 실험동물의 우측 복부를 약 7 cm 절개한 후 장을 왼쪽 복강쪽으로 가볍게 밀쳐내고 가아제를 삽입하여 수술 공간을 확보하였다. 한쌍의 작은 겹자를 우신 아래의 후슬개지지방(fat pad)에 위치시킨 다음 복대정맥 하부의 지방을 뚫어 반대쪽 복막을 들어올린 후 복막을 절개하여 장간막 동맥(mesenteric artery)과 장 임파관을 찾아내었다. 장 임파관에 헤파린액(200 IU/생리식염수 ml)이 충전된 PE-50 폴리에틸렌관을 복대정맥 하부를 거쳐 삽입한 후 cyano-acrylate 접착제(Aron-α®, Toagasei Chemical Industry사)를 사용하여 고정시킨 다음 주위의 다른 임파관들을 절개하고 접착제로 봉합하여 임파액이 삽관을 통하여서만 흐르도록 조치하였다. 그 후 삽관부위를 복근의 일부를 절개하여 만든 근조직으로 덮어 다른 장조직과의 유착을 방지한 다음 가아제와 수술도구를 제거하고 장을 원위치시킨 후 개복부위를 봉합하였다. 실험동물의 체온은 직장온도 probe와 온도조절기 및 heating pad(Bioscience사, CFP 8185)를 통하여 전 실험기간 동안 37°C로 유지하여 주었으며 봉합 후 실험동물을 Bollman cage로 옮겨 마취에서 회복되었을 때 실험하였다.

약물투여

전처리한 실험동물 각각에 kg당 5 ml의 W/O 및 O/W형 유제와 용액(테가푸르로서 각각 50 mg)을 경구투여용 sonde를 사용하여 투여하였다. 약물투

여후 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 19, 24 및 29 시간에 혈액과 임파액을 대퇴동맥과 장 임파관으로부터 취하였으며 관속에 남아 있는 혈액은 헤파린액(20 IU/ml)을 사용하여 동물체내에 밀어 넣었다. 채취된 혈액은 곧바로 분당 회전속도 12,000(약 10,000 g)으로 원심분리하여 혈장을 얻었으며 얻어진 혈장과 임파액은 분석시까지 -20°C에서 보관하였다. 각 약물투여군의 실험동물 수는 6~8 마리였다.

장 임파관 유량 측정

실험동물 각 군에서 장 임파관으로부터 유출되는 임파액의 유량을 약물투여전 30분간 및 약물투여후 각 임파액 채취 시간에 임파액의 밀도를 1로 하여 측정하였다.

테가푸르와 5-FU의 동시정량

혈장 및 임파액중 테가푸르와 그 활성 대사체인 5-FU의 농도는 Wu 등¹⁵⁾의 HPLC방법을 다소 수정한 이 등¹³⁾의 방법에 따라 동시 정량하였다.

약물속도론적 분석

시간 0부터 채취 끝시간(t_r)까지의 혈장중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC₀)은 trapezoidal 방법에 따라 계산한 값으로부터, 임파액중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 채취된 임파액중 농도와 채취 시간간격을 곱하여 계산한 값으로부터 구하였으며, t_r 부터 ∞까지의 농도-시간 곡선하 면적은 최종 채취시점의 혈장중 및 임파액중 약물농도를 최종 소실상 기울기로 나누어 외삽하여 구한 값을 각각 더하여 구하였다. 다른 약물속도론적 파라미터 즉, 1차 moment 혈장중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUMC), 평균 체류시간(MRT) 등은 일반적인 방법¹⁶⁾에 따라 다음 수식에 의해 구하였다.

$$CL/F = \text{Dose}/AUC \tag{1}$$

$$AUMC = \int_0^t C_p \cdot dt \tag{2}$$

$$MRT = AUMC/AUC \tag{3}$$

이때, C_p 는 시간 t에서의 혈장중 약물농도를 의미한다.

한편, Fig. 1에 제시한 생리학적 모델에 따르면 간문맥계 즉, (a)로 이행된 약물은 간을 통과하여 전신 순환혈중 즉, (c)로 이행하거나 간문맥 임파관 즉, (b)를 통하여 흉관으로 이행하게 되므로 본 연구자 등¹³⁾이 앞서 보고한 흉관 임파액으로 이행된

Table I—Lymph Flow Rate after Oral Administration of Tegafur Aqueous Solution, W/O and O/W Emulsion to Rats(50 mg/5 ml/kg)*

Formulations	Lymph flow rate(ml/hr/kg)	
	Mesenteric duct	Thoracic duct ^{a)}
Control	1.41 ± 0.58	2.08 ± 0.54*
Solution	2.48 ± 0.72	3.56 ± 0.88
W/O emulsion	2.59 ± 0.64	4.02 ± 0.71
O/W emulsion**	1.23 ± 0.67	1.94 ± 0.92

^{a)}Thoracic duct data were quoted from reference(13),

*p<0.05 between mesenteric duct and thoracic duct.

**p<0.05 between the one and the others,

*Mean ± S.E.(n=5~18).

약물 총량에서 본 실험에서 구한 장관 임파액으로 이행된 약물 총량을 빼면 간문맥 임파관(b)으로 이행된 약물 총량을 구할 수 있으며, 본 실험 즉, 장 임파관 삼관군에서 구한 전신 순환혈중으로 이행된 약물량(a)에서 간문맥 임파관(b)으로 이행된 약물 총량을 빼면 순전히 간만을 통과하여 전신순환혈로 이행된 약물량(c)를 구할 수 있을 것이다. 그러나 체외로 배출시킨 흉관 및 장 임파액으로 이행된 약물 총량은 임파액중의 약물농도와 배출된 임파액의 부피를 곱함으로써 구할 수 있으나, 전신 순환혈중으로 이행된 약물 총량은 순환혈이므로 그 총량을 구할 수 없어 본 실험에서는 약물 양 대신에 약물 이행 정도(extent)를 표현하는 약물속도론적 파라미터인 AUC을 이용하여 각 이행 경로에서의 AUC값을 구하여 그 크기를 상호 비교하였다.

통계처리

모든 측정치와 계산치는 산술평균 ± 표준오차(S.E.)로 표시하였으며 각 군간의 차이에 관한 검정은 unpaired Student's t-test에서 p<0.05인 경우만을 유의성이 있다고 판정하였다.

결과 및 고찰

장 임파관의 유량 변화

실험동물 각 군에 있어서 약물투여 전후의 장 임파관의 유량 변화를 Table I에 표시하였다. 약물 투여전 장 임파관의 평균유량은 흉관 임파액 평균유량의 약 68%를 나타냈으며 용액 투여시보다 W/O형 유제 투여시 임파액의 유량은 증가하는 경향을 나

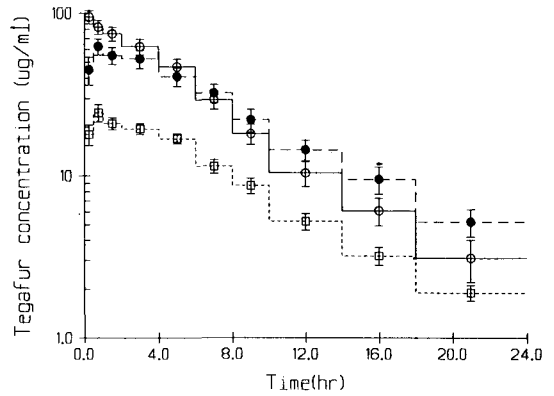


Figure 2—Mean lymph concentration of tegafur after oral administration of its aqueous solution, W/O and O/W emulsion(50 mg/5 ml/kg). Vertical bar represent the standard error of the mean(n=5~7).

Key: —○—; aqueous solution, —●—; W/O emulsion, —□—; O/W emulsion

타냈으나 유의성있는 차이는 없었고 O/W형 유제 투여시는 다른 제제 투여시보다도 유의성있게 감소하였다. 이는 본 연구자 등¹³⁾이 앞서 보고한 바 있는 흉관 삼관군에 동일 제제를 투여했을 때에서도 같은 경향을 나타내고 있었다. 이와 같은 원인으로서 첫째, W/O형 유제가 O/W형 유제보다도 유즙 형성능력이 더 우수했기 때문이거나 둘째, 사용된 참기름 양이 O/W형보다도 W/O형이 3배 많았기 때문인 것 등을 들 수 있다. 그러나, 기름을 전혀 사용하지 않는 용액을 투여했을 때의 임파액의 유량이 W/O형과 비슷하게 나타났을 뿐 아니라 O/W형보다도 더 많은 것으로 보아 참기름의 사용 유무가 임파액의 유량을 결정하는 주요 변수는 아니고 각 투여 제제의 유즙 형성능력이 주요 요인이 될 것으로 사료되었다.

임파액 및 혈장중 테가푸르와 5-FU의 농도 차이

장관 임파액 및 혈장중 테가푸르 농도 추이를 Fig. 2와 3에, 5-FU의 농도 추이를 Fig. 4와 5에 각각 나타내었으며 이로부터 얻은 약물속도론적 파라미터를 Table II와 III에 표시하였다. W/O형 유제 투여시의 혈장중 및 임파액중 테가푸르 농도는 초기 4시간까지는 용액 투여시의 농도보다 낮았으나 그 이후에는 더 높게 지속되었다. 이는 W/O형 유제에 함유된 참기름으로 인해 위내용물 배출속도가 저하되고 아울러 장내 체류시간이 용액보다도 길어졌기 때문으로 사료되었다. 그러나, O/W형 유제도 참

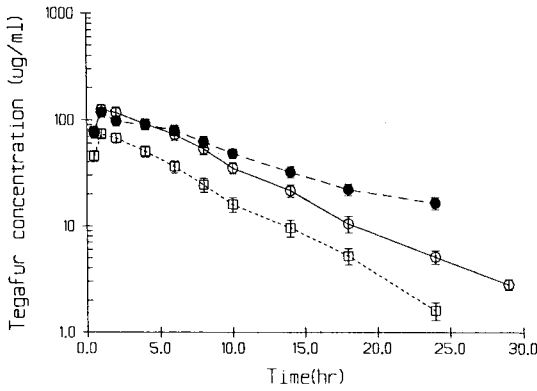


Figure 3—Mean plasma concentration of tegafur after oral administration of its aqueous solution, W/O and O/W emulsion(50 mg/5 ml/kg). Vertical bar represent the standard error of the mean(n=5~7).
Key : —○—; aqueous solution, —●—; W/O emulsion, —□—; O/W emulsion.

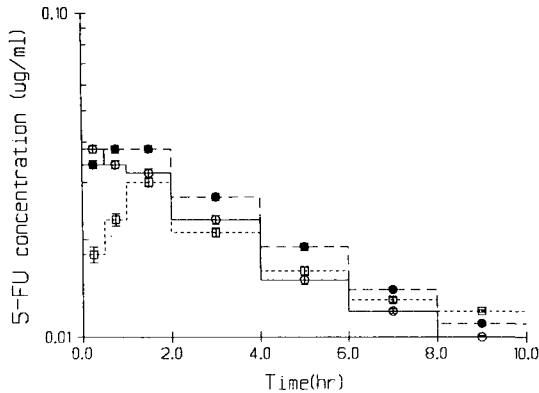


Figure 4—Mean lymph concentration of 5-FU after oral administration of its aqueous solution, W/O and O/W emulsion(50 mg/5 ml/kg). Vertical bar represent the standard error of the mean(n=5~7).
Key : —○—; aqueous solution, —●—; W/O emulsion, —□—; O/W emulsion

기름을 함유하고 있었지만 그 혈장중 및 임파액중 테가푸르 농도는 용액 투여시보다도 낮게 나타났으며 용액 투여시나 W/O형 및 O/W형 유제 투여시 혈장중 및 임파액중 최고 약물농도 도달시간이 모두 1시간이내로 비슷하게 나타났고 이와 같은 현상이 본 연구자 등¹³⁾이 앞서 보고한 흉관 삼관균에 동일 제제를 투여했을 때에서도 동일한 경향을 나타낸 것으로 보아 단순히 참기름의 사용 유무나 그로 인한

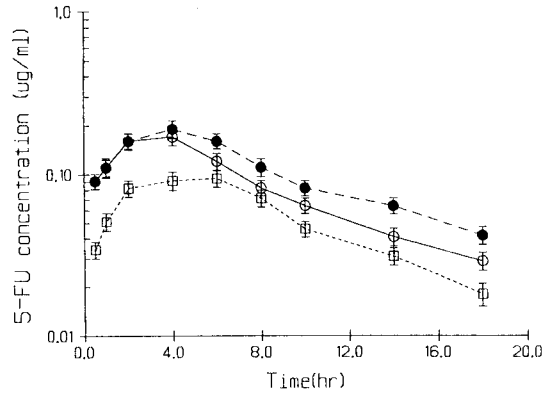


Figure 5—Mean plasma concentration of 5-FU after oral administration of its aqueous solution, W/O and O/W emulsion(50 mg/5 ml/kg). Vertical bar represent the standard error of the mean(n=5~7).
Key : —○—; aqueous solution, —●—; W/O emulsion, —□—; O/W emulsion

Table II—Pharmacokinetic Parameters of Tegafur and Its Active Metabolite, 5-FU, in Plasma*

Parameters	Solution	W/O emulsion	O/W emulsion†
$AUC_p^{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$) ^{a)}	932.58 ± 82.99	1330.81 ± 92.45*	506.23 ± 28.38*
MRT(hr) ^{b)}	6.89 ± 0.76	10.83 ± 1.61*	6.03 ± 0.72
CL/F(ml/hr/kg) ^{c)}	53.61 ± 3.86	37.57 ± 2.61*	98.77 ± 7.21*
$AUC_M^{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$) ^{d)}	1.90 ± 0.18	2.22 ± 0.21	0.73 ± 0.08*

^{a)} $AUC_p^{0-\infty}$ is calculated by trapezoidal($AUC^{0-t_{10}}$) and extrapolated($AUC^{t_{10}-\infty}$) method,

^{b)}MRT is $AUMC^{0-\infty}/AUC_p^{0-\infty}$,

^{c)}CL/F is the Dose/ $AUC_p^{0-\infty}$,

^{d)} $AUC_M^{0-\infty}$ is AUC_p of 5-FU,

* $p < 0.05$ between the aqueous solution and the prepared emulsion,

† $p < 0.05$ between the prepared emulsions,

*Mean ± S.E.(n=5~7).

위내용물 배출속도의 차이에 의해서 테가푸르의 임파액중 및 전신 순환혈중으로의 이행성이 결정되는 것은 아니고 물과 기름이 적절한 비율로 섞여 흡수되기 좋은 형태로 제제화하는 것이 중요 요인이 될 것으로 사료되었다.

한편, 장 임파관 삼관균에 용액과 W/O 및 O/W형 유제를 각각 투여하여 얻은 장관 임파액중 및 전신 순환혈장중 테가푸르의 농도는 본 연구자 등¹³⁾이

Table III—Pharmacokinetic Parameters of Tegafur and Its Active Metabolite, 5-FU, in Mesenteric Lymph[#]

Parameters	Tegafur			5-FU		
	Solution	W/O	O/W	Solution	W/O	O/W
AUC _{0-∞} ^{a)} (μg : hr/ml) ^{b)}	533.2 ± 43.5	562.5 ± 51.9	152.1 ± 16.3*	0.12 ± 0.02	0.16 ± 0.03	0.11 ± 0.02

^{a)}AUC_{0-∞} is calculated by trapezoidal(AUC_{0-t}) and extrapolated(AUC_{t-∞}) method,

*p<0.05, between the one and the others.

[#]Mean ± S.E.(n=5~7).

앞서 보고한 바 있는 흉관 삼관군에 동일 제제를 투여하여 얻은 농도와 각각 비교해 보았을 때 각 제제 모두에서 장관 임파액중의 농도는 더 낮게, 전신 순환혈장중 농도는 더 높게 나타났으며, 장 임파관 삼관군에서의 장관 임파액중 5-FU의 농도는 모든 투여 제제에서 거의 무시할 수 있을 정도로 낮게 나타났으나 전신 순환혈중의 농도는 각 투여 제제 모두에서 흉관 삼관군에서 보다는 훨씬 높게 나타났으며 혈중에 오래 지속되었다. 이는 흉관 삼관군에서는 흉관임파액이 체외로 배출되어 전신 순환혈에 귀속되지 못하나 장 임파관 삼관군에서는 흉관 임파액이 전신 순환혈중으로 귀속될 수 있었기 때문이고 테가푸르는 간에서 주로 대사되어 활성 대사물인 5-FU를 형성하기 때문인 것으로 사료되었다. 이와 같은 결과를 비교할 수 있도록 장 임파관 삼관군과 흉관 삼관군에서의 최고 약물농도(C_{max})와 AUC값을 구하여 Table II와 III에 나타내었다.

각 흡수경로로의 약물 이행성

Fig. 1에 제시한 생리학적 모델에 따라 각 흡수 경로로의 테가푸르 이행성을 실험방법론에서 제시한 바대로 약물속도론적 파라미터인 AUC를 이용하여 구하였으며, 그 결과를 Table IV에 나타내었다. 이 결과로부터 W/O형 유제는 용액제와 장관 및 흉관 임파액중으로의 약물 이행성은 비슷하나 간문맥계로의 약물 이행성이 커서 전신 순환혈장중 약물 이행성은 용액제보다도 약 1.3배(1465.8 : 1893.3) 큰 것을 알 수 있었으며, O/W형 유제보다는 장관 임파액중 약물 이행성은 약 3.7배(152.1:562.5) 크고 전신 순환혈장중 약물 이행성은 약 2.9배(658.3 : 1893.3) 크게 나타남을 알 수 있었다. 또한, 본 연구자들¹³⁾이 보고한 바에 의하면 W/O형 유제 투여시 테가푸르의 활성형 대사체인 5-FU의 흉관 임파액중의 AUC값이 용액제보다도 약 1.3배 크고 O/W형 유제보다도 약 3.7배 큰 것으로 나타났으므로 테가푸

Table IV—AUC of Each Lymphatic Transport Pathways for the Formulations Containing Tegafur according to the Physiologically Based Pharmacokinetic Model.

Pathways	Tegafur		
	Solution	W/O emulsion	O/W emulsion
Mesenteric duct	533.2	562.5	152.1
Thoracic duct ^{a)}	756.1	784.8	234.0
(a)*	932.6	1330.8	506.2
(b)	222.9	222.3	81.9
(c)	709.7	1108.5	424.3
General circulation [#]	1465.8	1893.3	658.3

^{a)}Thoracic duct data were quoted from reference(13),

* (a)=(b)+(c) and (a) is the AUC of plasma tegafur in mesenteric lymph duct cannulated rats,

[#]General circulation=mesenteric duct+(a).

르를 암전이를 방지할 목적으로 임파액중으로의 약물 이행성을 진작시키고자 할 때는 W/O형 유제가 가장 적합한 제제가 될 것으로 사료되었다. 한편, 용액제의 장관 및 흉관 임파액중으로의 약물 이행성이 예상과 달리 W/O형 유제와 비슷하게 크게 나타난 것은 임파액의 유속을 일정하게 유지시켜 주기 위하여 실험동물에 생리식염수를 계속적으로 공급해 주었기 때문으로 사료되나 이에 대한 연구는 계속되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

테가푸르 용액과 W/O 및 O/W형 유제를 흰쥐에 각각 경구투여한 후 장관과 흉관 및 전신 순환혈중으로의 테가푸르와 그 활성 대사체인 5-FU의 이행량을 측정하여 임파관과 간문맥계 2가지 흡수 경로로의 약물 이행정도를 평가함으로써 임파계로의 이행성을 증진시킬 수 있는 경구투여 제제 개발과 임파계로의 약물 이행성을 평가할 수 있는 *in vivo* 실험

모델을 개발하고자 하였던 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 약물 투여전 장 임파관의 평균유량은 흉관 임파액 평균유량의 약 68%를 나타냈으며 용액 투여시보다 W/O형 유제 투여시 임파액의 유량은 증가하는 경향을 나타냈으나 유의성있는 차이는 없었고 O/W형 유제 투여시는 다른 제제 투여시보다도 유의성있게 감소하였다.

2. 장 임파관 삼관군에 용액과 W/O 및 O/W형 유제를 각각 투여하여 얻은 장관 임파액중 및 전신 순환혈장중 테가푸르의 농도는 W/O형 유제 투여시 초기 4시간까지는 용액 투여시보다 낮았으나 그 이후에는 더 높게 지속되었으며, O/W형 유제 투여시는 용액 투여시보다도 낮게 나타났고 모든 투여 제제에서의 혈장중 및 임파액중 최고 약물농도 도달시간은 모두 1시간이내로 비슷하게 나타났다.

3. 장 임파관 삼관군에서의 장관 임파액중 5-FU의 농도는 모든 투여 제제에서 거의 무시할 수 있을 정도로 낮게 나타났으나 전신 순환혈중의 농도는 각 투여 제제 모두에서 흉관 삼관군에서 보다는 훨씬 높게 나타났으며 혈중에 오래 지속되었다.

4. Fig. 1에 제시한 생리학적인 모델에 따라 각 흡수경로로의 테가푸르 이행성을 AUC를 이용하여 평가한 결과, W/O형 유제는 용액제와 장관 및 흉관 임파액중으로의 약물 이행성은 비슷하나 간문맥계로의 약물 이행성이 커서 전신 순환혈장중 약물 이행성은 용액제보다도 약 1.3배 크며, O/W형 유제 보다는 장관 임파액중 약물 이행성은 약 3.7배 크고 전신 순환혈장중 약물 이행성은 약 2.9배 크게 나타났다. 이상과 같은 결과로부터 테가푸르를 암전이를 방지할 목적으로 임파액중으로의 약물 이행성을 진작시키고자 할 때는 물과 참기름이 적절한 비율로 섞여 있는 W/O형 유제가 가장 적합한 제제가 될 것으로 생각되었으며 Fig. 1에 제시한 생리학적인 모델은 임파계로의 약물 이행성을 평가할 수 있는 적당한 *in vivo* 실험 모델이 될 것으로 사료되었다.

감사의 말씀

이 논문은 1993년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) K. Hirano and C. A. Hunt, Lymphatic transport of liposome-encapsulated agents: effects of liposome size following intraperitoneal administration, *J. Pharm. Sci.*, **74**(9), 915-921 (1985).
- 2) Y. Takakura, K. Mori, M. Hashida and H. Sezaki, Absorption characteristics of macromolecular prodrugs of mitomycin C following intramuscular administration, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**(4), 1775-1780 (1986).
- 3) H. Yoshikawa, S. Muranishi, N. Sugihira and H. Sezaki, Mechanism of transfer of bleomycin into lymphatics by bifunctional delivery system via lumen of small intestine, *ibid.*, **31**(5), 1726-1732 (1983).
- 4) H. Yoshikawa, K. Takada and S. Muranishi, Requirement of macromolecular complex formation for selective lymphatic transfer of bleomycin from large intestine by bifunctional delivery system, *ibid.*, **31**(11), 4070-4074 (1983).
- 5) H. Yoshikawa, K. Takada and S. Muranishi, Molecular weight dependence of permselectivity to rat small intestinal blood-lymph barrier for exogenous macromolecules absorbed from lumen, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **7**, 1-8 (1984).
- 6) K. Takada, N. Shibata, H. Yoshimura, Y. Masuda, H. Yoshikawa, S. Muranishi and T. Oka, Promotion of the selective lymphatic delivery of cyclosporin A by lipid-surfactant mixed micelles, *ibid.*, **8**, 320-328 (1985).
- 7) H. Yoshikawa, K. Takada, S. Muranishi, Y. Satoh and N. Naruse, A method to potentiate enteral absorption of interferon and selective delivery into lymphatics, *ibid.*, **7**, 59-67 (1984).
- 8) H. Yoshikawa, Y. Satoh, N. Naruse, K. Takada and S. Muranishi, Comparison of disappearance from blood and lymphatic delivery of human fibroblast interferon in rat by different administration routes, *ibid.*, **8**, 206-213 (1985).
- 9) H. Fukui, M. Murakami, H. Yoshikawa, K. Takada and S. Muranishi, Studies on the

- promoting effect of lipid-surfactant mixed micelles (MM) on intestinal absorption of colloidal particles. Dependence on particle size and administration site, *ibid*, **10**, 236-231 (1987).
- 10) H. Hanaue, T. Kurosawa, Y. Kitano, S. Miyakawa, F. Horie, A. Nemoto and J. Shikata, N₁-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) in the postoperative adjuvant chemotherapy of gastric cancer, *Cancer*, **57**, 693-698 (1986).
 - 11) J. Sugihara, S. Furuuchi, K. Nakano and S. Harigaya, Studies on intestinal lymphatic absorption of drugs. I. Lymphatic absorption of alkyl ester derivatives and α -monoglyceride derivatives of drugs, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **11**, 369-344 (1988).
 - 12) R.A. Myers and V.J. Stella, Factors affecting the lymphatic transport of Penclomedine (NSC-338720), a lipophilic cytotoxic drug: Comparison to DDT and Hexachlorobenzene, *Int. J. Pharm.*, **80**, 51-59 (1992).
 - 13) Y.B. Lee and I.K. Bae, Lymphatic delivery of oral anticancer tegafur by emulsion formulations, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **23**, S19-S30 (1993).
 - 14) N.L. Tilney, Patterns of lymphatic drainage in the adult laboratory rat, *J. Anat.*, **109**, 369-376 (1971).
 - 15) A.T. Wu, J.L. Au and W. Sadee, Hydroxylated metabolites of R, S-1-(tetrahydro-2-furanyl) - 5-fluorouracil(ftorafur) in rats and rabbits, *Cancer Research*, **38**, 210-225 (1978).
 - 16) 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**, 509-518 (1980).