

토끼에서 조영제를 이용한 장용성 capsule의 GI transition과 disintegration에 관한 검사

김명철 · 김남중*

충남대학교 수의과대학
럭키 바이오텍 연구소*
(1995년 2월 15일 접수)

GI transition and disintegration test of enteric coated capsules using radiopaque material in rabbits

Myung-cheol Kim, Nam-joong Kim*

College of Veterinary Medicine, Chungnam National University
Lucky Biotech R&D Center*

(Received Feb 15, 1995)

Abstract : This study was carried to investigate the usefulness of the radiopaque material as the GI transition and disintegration test of enteric coated capsules radiologically.

The obtained results were as follows;

1. The GI transition times that the enteric coated capsules pass through the pylorus were that the time of the first capsule was 210 minutes and the time of the last capsules was more than 300 minutes. Therefore, the GI transition times largely differ from each animal and each enteric coated capsule.

2. The disintegration times of enteric coated capsules were similar *in vitro* test and *in vivo* test.

3. The GI transition and disintegration test of enteric coated capsules using barium sulfate, radiopaque material for the gastrointestinal track, was useful to investigate the times that the capsules passed through the pylorus and disintegrated in intestinal track.

Key words : enteric coated capsule, GI transition, disintegration, barium sulfate

서 론

인간이 약물에 관한 지식을 갖기 시작한 것은 지금으로부터 약 4700년 이전까지 거슬러 올라간다. 약물에 관한 최초의 내용인, Pen Tsao가 2700 BC에 중국에서

기록되었다. 유사시대에 이르러, 인간은 사회적 및 종교적 목적 뿐만 아니라 질병을 치료하는 데 약물을 사용해 오고 있다.³

오늘날 약물의 연구는 과대한 투자비와 불확실한 결과 때문에 신약개발보다는 기존에 존재하는 약물을 보

다 편리하고 간편한 방법으로 투여하면서도, 약물에 대한 효과는 기존 투여 방법을 실시하였을 경우와 비슷한 정도에 효과를 보이거나 더 우수한 효과를 보이도록 약물의 제제 방법을 개선하는 쪽으로 활발한 연구가 진행되고 있다¹. 여러가지 제제 제조 방법중에 장용성 제제는 약물이 위내에서는 방출되지 않고 장내에서 방출되도록 설계된 것으로 약물의 흡수를 의도적으로 늦추기 위해서도 사용되지만, 주된 목적은 위내에서 약물의 분해 방지와 위장 장애의 회피에 있다^{12,15,17}. 장용성 제제는 보통 캡슐, 정제 또는 과립 등에 장용성 피막을 coating하여 만든다⁹. 장용성 피막 coating액은 주로 pH에 의존하여 용해성을 나타낸다. 다시 말하면 생체 내의 위내 pH는 약 1.2의 강산성인데 반하여 장내 pH는 약 6.8 정도의 중성에 가까운 pH를 보이므로 이 pH 차이를 이용하여 중성에 가까운 pH에서만 용해되는 장용성 coating 액을 제조하므로 장에서만 용해되는 제제를 제조할 수 있다^{8,11}.

본 연구에서는 보통 사용되는 젤라틴 캡슐내에 X선 불투과성(양성) 조영제인 Barium sulfate를 충전하였다. Barium sulfate는 불활성이며 비흡수성이기 때문에 식도, 위, 소장 및 대장의 진단에 사용되며, 보통 교질 현탁액으로 사용되나 이 실험에서는 수분이 첨가된 현탁액이 충전될 경우 캡슐의 용해성에 영향을 주므로 실험 목적상 powder 형태로 캡슐에 충전하였다^{7,10,14}. 이렇게 준비된 캡슐을 장용성 캡슐(enteric coated capsule)로 제조하여 *in vitro* 시험에서와 같은 봉해 양상처럼 *in vivo*에서도 비슷한 양상을 보이는지 여부와 캡슐의 GI transition time을 알아보기 위한 실험으로 토끼를 사용하여 X-ray 촬영을 실시하였다^{2,4,5,6}. 역시 저자들은 앞서 개를 사용하여 capsule size 1호 장용성 캡슐로 이와 유사한 실험을 실시한 바 있었다¹³. 이번 실험에서는 실험 동물로 토끼를 사용하였으며, 토끼의 위장관의 크기를 고려하여 capsule size가 작은 5호 장용성 캡슐로 실험하므로 앞서 실시한 개를 사용한 실험과 상호연관성을 비교해 보고자 하였다.

재료 및 방법

공시동물 : 외관상 건강하다고 인정되는 2kg 내외의 New-zealand White종 토끼 5두를 36시간 절식하여 위내의 내용물이 제거된 상태로 실험에 사용하였다.

장용성 capsule의 제조 및 *in vitro* test : 젤라틴 capsule size 5호에 Barium sulfate(태준제약, 바리탐)를

충진하고, coating액(Acetone 180g, Isopropyl alcohol 360g, Eudragit S-100 40g, Eudragit L-100 50g, di-N-Buthyl-phthalate 14g)을 제조하여 Hi-coater(Model HCT-30, Maker: FREUND)로 spray coating하였다. Coating된 capsule의 상태를 확인하기 위하여 *in vitro* test로 제1액(염화나트륨 2g에 묽은 염산 24ml 및 물을 넣어 1L로 한다. 이 액의 pH는 약 1.2 이다.)과 제2액(0.2M 인산 이수소칼륨 시액 250ml에 0.2N 수산화나트륨 시액 118ml 및 물을 넣어 1L로 한다. 이 액의 pH는 약 6.8 이다.)으로 disintegration tester (Model DIT-200, Maker: Fine Scientific Instruments)를 사용하여 실험한 결과 제1액에서는 6개 캡슐 모두 5시간까지도 봉해되지 않았으나 제2액에서는 약간의 차이는 있었지만 6개 캡슐 모두 약 30분만에 모두 봉해되었다.

in vivo test : 위와 같이 제조된 장용성 capsule을 5호 size의 capsule이 들어갈 정도의 내경을 갖는 polyethylene tube를 이용하여 위내에 마리당 5개의 capsule을 투여하였다. 방사선 진단은 100KV, 100mA X-ray machine(현대 X-ray Co, Korea)을 사용하여 경구투여 후 매 30분마다 배와자세로 촬영하여 capsule이 위에서 장으로 이행되는 시간(GI transition time)과 capsule이 장에서 봉해되는 시간(disintegration time)을 측정하였다.

결 과

Fig 1은 위내에 Barium sulfate가 충전된 장용성 capsule을 5마리의 토끼중 1번 토끼에 투여 30분후에 방사선 촬영한 것으로 *in vitro* test에서 예상했듯이 위내에서는 장용성 capsule이 봉해되지 않은 채 남아있는 모습을 보여주고 있다. Fig 2는 역시 1번 토끼에서 투여 2시간후 장용성 capsule이 장으로 이행되지 않고 위내에 남아있는 모습을 나타내고 있다. Fig 3은 1번 토끼에서 투여 3시간 30분후에도 역시 장으로 이행되지 않고 위내에 남아있는 모습을 나타내고 있다. Fig 4는 1번 토끼에서 투여 5시간후 방사선 촬영한 것으로 역시 장용성 캡슐이 장으로 이행되지 않고 위내에 그대로 남아있는 모습을 나타내고 있다. Fig 5는 실험에 사용한 5마리의 토끼중 2번 토끼에서 투여 30분후에 방사선 촬영한 것으로 위내에서 장용성 캡슐이 분산되어 3개, 그리고 2개가 물려있는 상태로 관찰되고 있다. Fig 6은 역시 2번 토끼에 투여 2시간후 방사선 촬영한 모습으

로 역시 투여 30분 후와 같은 상태로 존재하고 있다. Fig 7은 2번 토끼에서 투여 4시간후 방사선 촬영한 것으로 3개의 장용성 캡슐은 장으로 이행되어 완전히 분해되므로 관찰되지 않고, 나머지 2개의 캡슐은 위에서 관찰되고 있다. Fig 8은 역시 2번 토끼에서 투여 5시간 후 방사선 촬영한 것으로 2개의 장용성 캡슐은 장으로 이행되지 않고 투여 4시간후와 같은 상태로 위내에 존재하고 있는 모습을 나타내고 있다.

이러한 장용성 capsule을 polyethylene tube를 사용하여 위내로 투여한 후 GI transition time과 장에서 disintegration time을 측정하여 각각 Table 1과 Table 2에 나타내었다.

Table 1에서 보듯 마리당 위내로 5개씩의 capsule을 투여하였을 경우에 GI transition time은 3번 토끼에서 투여후 3시간 30분만에 두개의 capsule이 통과하기 시작하였지만, 거의 대부분의 capsule들은 5시간 이상까지도 위내에 남아있었다. 그러나 5시간 이상 장으로 이행되지 않은 capsule은 *in vitro* test에서와 같이 위에서는 전혀 분해되지 않았으며, 장으로 이행된 capsule은

모두가 다음 촬영시 분해된 것으로 보아 30분 이내에 분해된 것을 알 수 있다. 이 실험 결과로 보아 1회 투여 용량이 많아 여러개의 장용성 capsule을 투여해야 하는 약물이라면 실용화하기 어렵다고 말할 수 있겠다. 그리고 *in vivo*에서의 분해시간이 *in vitro*에서 보다 약간 짧은 경향을 보였는데 이것은 위에서 오래 머무름으로 인하여 물리적인 힘을 많이 받았거나 물과 함께 투여하였기 때문에 위의 pH에 다소간 영향을 주어 capsule의 팽윤을 촉진한 결과로 생각되어진다. 비록 투여된 capsule이 위에서 장으로 이행된 시간과 이행된 capsule의 갯수는 실험동물의 개체마다, 또 투여된 capsule마다 차이가 많이 났지만 분해 양상은 *in vitro*나 *in vivo*에서 동일하진 않았지만 상호 연관성은 있다고 판단되며, 보다 더 정확한 결론을 얻기 위해서는 더 많은 실험이 진행되어야 한다고 생각된다. 그러나 위장관 조영제인 Barium sulfate를 사용하여 장용성 capsule의 방사선학적인 생체내 GI transition test나 disintegration test를 실시함에 있어 유용성 있게 사용할 수 있다는 것을 이 실험을 통해 알 수 있었다.

Table 1. GI transition time(minute) of enteric coated capsules containing radiopaque material

Capsule No	Rabbit No				
	1	2	3	4	5
1	> 300	240	210	270	> 300
2	> 300	240	210	270	> 300
3	> 300	240	> 300	270	> 300
4	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300
5	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300

Table 2. Disintegration time(minute) of enteric coated capsules containing radiopaque material

disintegration time (minute)	<i>in vitro</i> test		<i>in vivo</i> test	
	pH 1.2	pH 6.8	stomach	intestine
	> 300	25	> 300	< 30

고 찰

장용성 coating은 일반적으로 환제, 정제, 캡슐제를 coating하여 약물은 위에서 용해시키지 않고 장내에서 용해하도록 한 것이다. 예를들면 호르몬제나 페니실린제 등은 약물이 위액에서 분해되거나 불활성화 되는 것을 방지하기 위해 장용성 coating을 실시하며, 방부제, 일부 구충제, pancreatin 등은 약물이 되도록 농후한 상태로 장에 도달하도록 하기 위한 목적에서 장용성 coating을 사용한다. 또한 일부 구충제, 비소 제제, 수은 제제, 철 제제, 인 제제, salicylic acid 제제, hexyl-resorcine, tannic acid, PAS제, sulfamine제 등과 같은 약물은 위점막에 장시간 접촉되면 위점막을 자극하므로 역시 장용성 coating을 실시하는 것이 바람직하다. 다른 이유들로는 alkali류, tannic acid(수렴제), 중금속제 등은 약물이 pepsin, pepton과 불용성 침전을 생성하여 소화를 방해하고, emetine, acrinamine, sulfamine 접 들은 구토를 일으키게 하므로 장용성 coating이 사용되고, sulfamine제, aspirin, barbital 등에서는 약물이 되도록 천천히 작용시키도록 하기 위해 간혹 사용되고 있다. 이러한 장용성 coating 기제로는 keratin, salol, glutoid(formalin 처리된 gelatin), stearic acid (또는 일부 fatty acid), sodium alginate, shellac, cellulose acetate phthallate, polyvinyl alcohol, monophthalate, zein (gluten 유도체) 등이 사용된다. Ebel et al⁵은 폴리머 필름을 이용한 장용성 정제를 만들어 사람에게 투여하여 방사성 물질 추적법의 하나인 gamma scintigraphy로 *in vivo*에서 disintegration을 측정하여 *in vitro* test와 상호연관성이 있음을 발표하였다. 그러나 이 경우 사람에서 실험하였으므로 안전한 gamma scintigraphy법을 선택하여 *in vitro*와 봉해성에 대한 상호 연관성만을 밝혀냈다. 그러나 저자들은 동물에서는 X-ray를 여러번 촬영할 수 있다는 장점을 이용해 앞서 발표한 개를 사용하여 실험을 수행하였으며¹³, 이번 실험에서는 토끼를 사용하여 간단히 *in vitro*와의 disintegration의 상호연관성은 물론 GI transition도 관찰할 수 있었다. 저자들은 장용성 coating제로 상업화된 Eudragit L과 Eudragit S(methacrylic acid copolymers)를 주로 장용성 coating 기제로 사용하였으며, 이 물질들은 특히 물에 대한 침

투성이 낮아 흡습성이 있는 내부물질을 외부로부터 차단해 주는데 매우 효과적이었다. 또한 소장내의 요구되는 적정 pH 범위 및 약물의 용출을 조절하기 위하여, 용해되는 pH 범위 및 용해되는 정도가 다른 Eudragit L과 S를 혼용하여 사용하였다¹⁶. 이렇게 coating된 장용성 캡슐의 내용물로 X선 불투과성 조영제인 barium sulfate를 사용하므로 방사선 촬영시 체내에서 캡슐의 이동성과 봉해성을 육안적으로 관찰할 수 있었다. 보통 *in vitro* test만 수행되는 장용성 캡슐의 봉해시험이 앞의 결과에서 보듯이 여러개의 장용성 캡슐을 투여하는 약물이란 생체 시험을 고려해 보아야 할 것이다. 왜냐하면 장용성 캡슐은 pH에 의존하여 봉해되는 양상은 *in vitro*나 *in vivo*에서 동일하게 나타났지만, 위에서 장으로 캡슐이 이행되는 현상은 캡슐 조건(예를들면, 캡슐 크기나 갯수등)과 동물 개체의 조건(예를들면, 위내의 내용물 충전 여부, 위 운동성의 차이등)들에 따라 현격한 차이가 있으므로, 여러개의 장용성 캡슐로 약물의 많은 양을 임상적으로 한꺼번에 적용하는 것은 고려해 보아야 할 것이다.

결 론

양성조영제의 사용에 의한 방사선학적인 방법에 의하여 장용성 capsule의 GI transition 및 봉해를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 장용성 capsule의 GI transition time은 투여후 3시간 30분만에 첫번째 capsule이 위에서 장으로 이행되었으나, 거의 대부분의 capsule들은 5시간 이상까지도 장으로 이행되지 않고 남아있었으며, 각 개체와 capsule마다 장으로 이행되는 경향과 시간은 커다란 차이를 보였다.

2. Capsule의 disintegration time은 capsule이 위에서 장으로 이행된 후 모두 30분 이내에 봉해되었으며, 이 결과는 *in vitro* 실험 결과와 연관성이 있는 것으로 나타났다.

3. 생체내(*in vivo*)에서의 장용성 capsule의 disintegration test를 실시함에 있어 위장관 조영제인 barium sulfate를 사용하여 유용성 있는 방사선학적 disintegration test를 수행할 수 있었다.

Legends for figures

Fig 1. Enteric coated capsules containing barium sulfate remained in the stomach without disintegration and GI

transition at 30 minute after administration in No 1 rabbit.

Fig 2. Also, enteric coated capsules containing barium sulfate remained in the stomach without disintegration and GI transition at 120 minute after administration in No 1 rabbit.

Fig 3. Also, enteric coated capsules containing barium sulfate remained in the stomach without disintegration and GI transition at 210 minute after administration in No 1 rabbit.

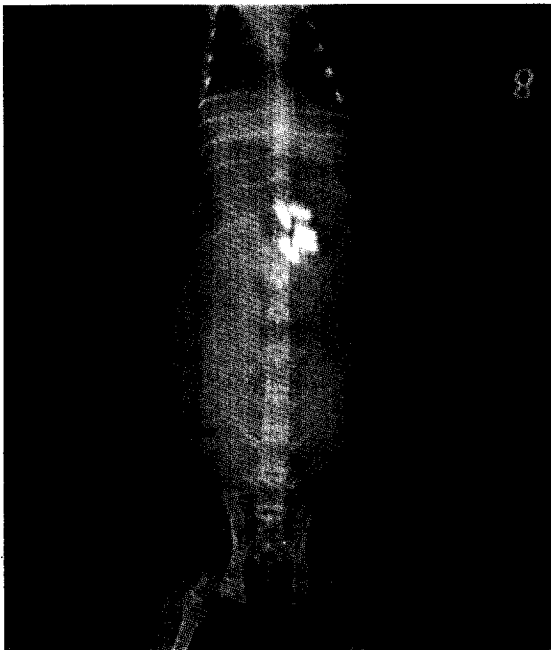
Fig 4. Also, enteric coated capsules containing barium sulfate remained in the stomach without disintegration and GI transition at 300 minute after administration in No 1 rabbit.

Fig 5. Enteric coated capsules containing barium sulfate remained in the stomach without disintegration and GI transition at 30 minute after administration in No 2 rabbit.

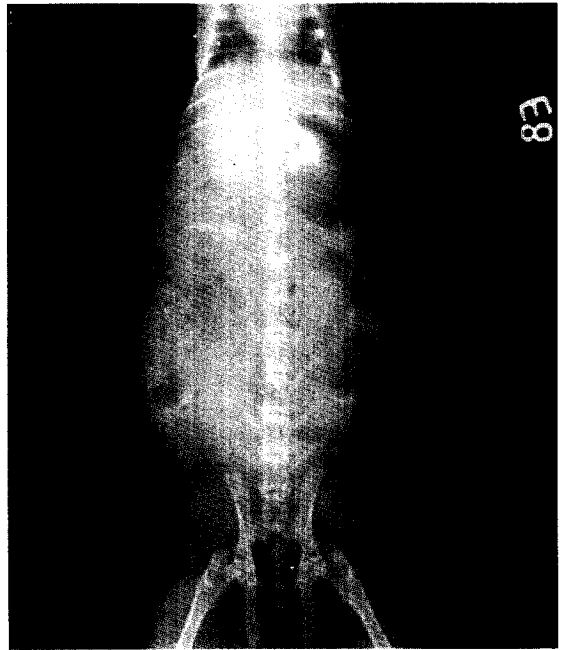
Fig 6. Also, enteric coated capsules containing barium sulfate remained in the stomach without disintegration and GI transition at 120 minute after administration in No 2 rabbit.

Fig 7. Two enteric coated capsules containing barium sulfate remained in the stomach without disintegration and GI transition and three enteric coated capsules passed the pylorus and disintegrated in the intestine at 240 minute after administration in No 2 rabbit.

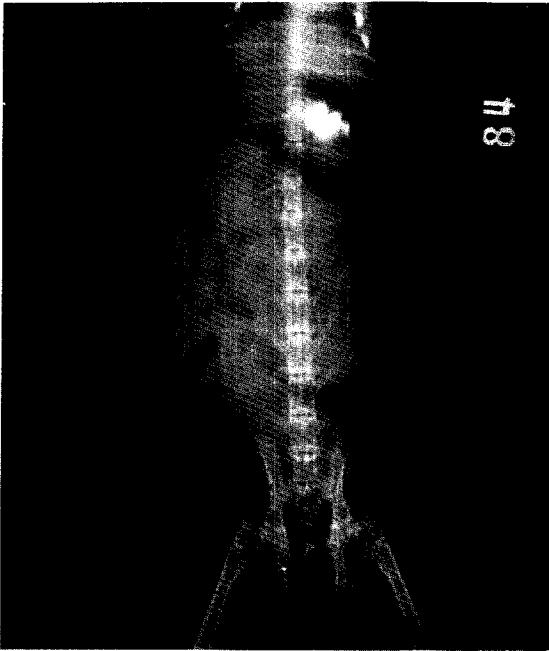
Fig 8. Also, two enteric coated capsules containing barium sulfate remained in the stomach without disintegration and GI transition at 300 minute after administration in No 2 rabbit.



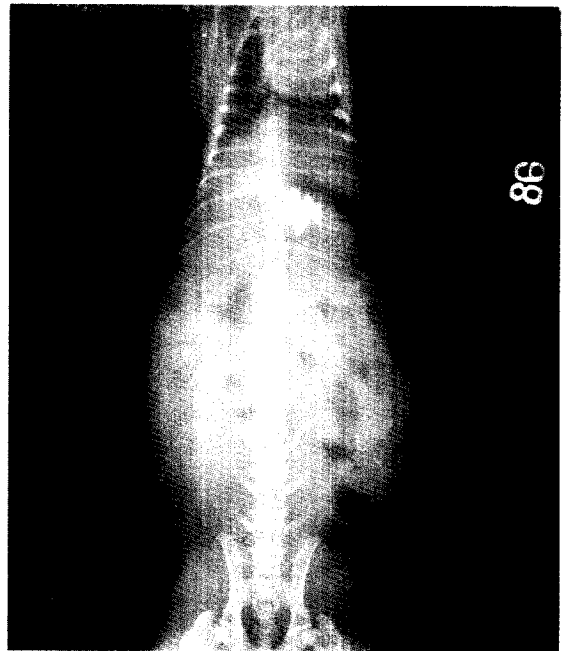
1



2



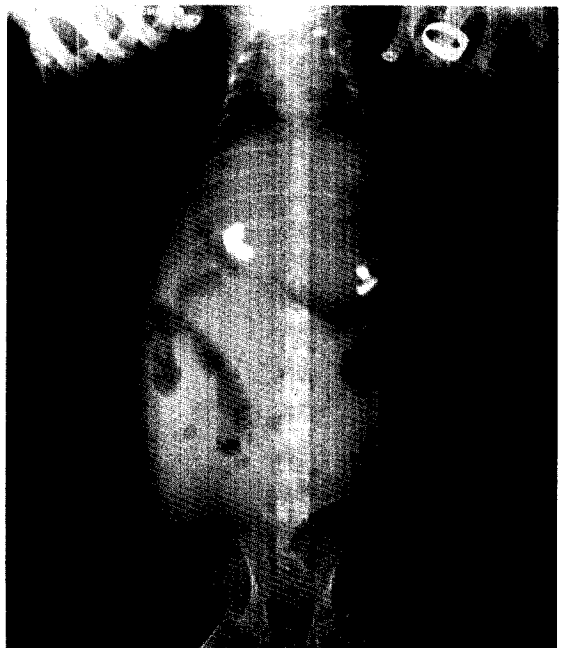
3



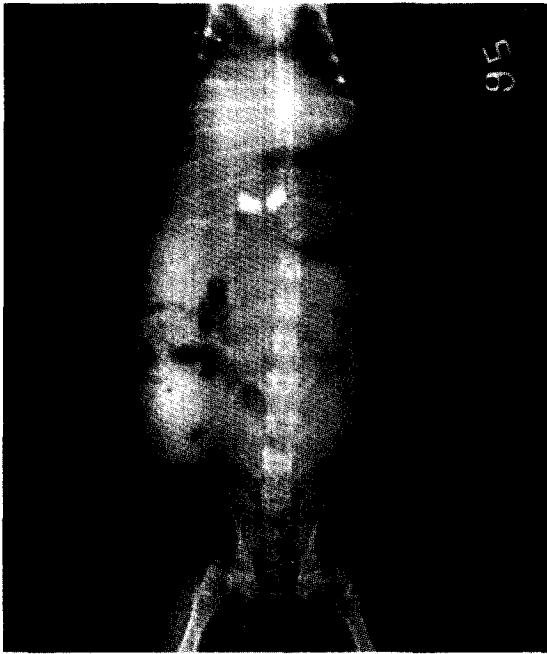
4



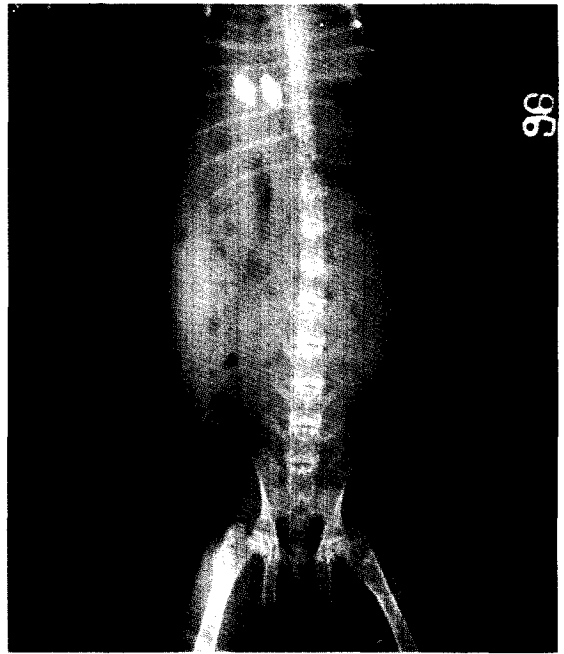
5



6



7



8

참고문헌

1. Booth NH, McDonald LE. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 6th ed. Ames: Iowa State Univ Press, 1988; 657-684.
2. Channer KS, Virjee JP. The effect of size and shape of tablets on their esophageal transit. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 141-146.
3. Debackere M. The development of veterinary pharmacology: the last 40 years, in *Proceedings. 6th EAVPT Congress* 1994; 1-6.
4. de Lange EE, Shaffer HAJr, Croft BY. Radiographic examination of the stomach and duodenum; comparison of single-, double- and bi-phasic-contrast methods. *Eur J Radiol* 1990; 10: 167-174.
5. Ebel JP, Jay M, Beihn RM. An in vitro/ in vivo correlation for the disintegration and onset of drug release from enteric-coated pellets. *Pharm Res* 1993; 10: 233-238.
6. Guoqiang D, Kaul R, Mattiasson B. Integration of aqueous two-phase extraction and affinity precipitation for the purification of lactate dehydrogenase. *J Chromatogr A* 1994; 668: 145-152.
7. Kealy JK. *Diagnostic radiology of the dog and cat*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1987; 41-111.
8. Meyer MC, Straughn, AB, Jarvi EJ, et al. The effect of gastric pH on the absorption of controlled release theophylline dosage forms in human. *Phar Res* 1993; 10: 1037-1045.
9. Mose AJ. Gastroretentive dosage forms. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1993; 10: 143-195.
10. Owens JM. *Radiographic interpretation for the small animal clinician*. Saint Louis: Ralston Purina Co, 1982; 3-5.
11. Sixtos MS, Morales LA, Galvan E, et al. The in vitro digestive availability of lipase and trypsin in pancreatic supplements under different degrees of acidity. *Rev Gastroenterol Mex* 1993; 58: 21-24.
12. Stephen J. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1983; 321-337.
13. 김명철, 박종오, 김남중. 개에서 조영제를 이용한

- 장용성 캡슐의 봉해에 관한 검사. 한국임상수의학회지 1994; 11: 39-43.
14. 성재기. 소동물임상방사선진단학. 서울: 선진 문화사, 1986; 19-20.
 15. 심창구. 제제 시험법. 서울: 서울대학교 약학대학, 1988; 10-15.
 16. 한국 약제학회. 의약품 첨가와 제제 개발. 서울: 한림상사, 1988; 97-103.
 17. 한국 약제학회. 약제학. 서울: 문성사, 1978; 178-185.