

피라세탐의 방출조절 및 생체이용률

강진양* · 이경태 · 서성훈†

*삼육대학교, 경희대학교 약학대학

(1998년 5월 6일 접수)

Controlled Release and Bioavailability of Piracetam

Chin-Yang Kang*, Kyung-Tae Lee and Seong-Hoon Seo†

*College of Pharmacy, Sam Yook University, Seoul 139-742, Korea

College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

(Received May 6, 1998)

This study is purposed to develop the sustained release and bioavailability of piracetam(PA). The use of alginate beads as a means to achieve sustained release of piracetam was evaluated in comparison with that of piracetam alone. In the PA-sodium alginate(SA) beads was confirmed by differential scanning calorimetry thermogram(DSC), indicating a relative shift of an endometric peak of PA to higher temperature. The changes in dissolution rates from PA-SA beads and PA-SA beads coated by chitosan(CHO) were significantly slower than that of intact PA. The release rate of PA-SA in the gastric fluid was markedly decreased compared with that in the intestinal fluid, suggesting that PA is mostly released in the intestinal fluid. However, the PA/SA ratio scarcely affected the release profile. The blood concentration-time curves of PA, PA-SA and PA-SA-CHO were obtained by oral administration to rats. T_{max} of PA, PA-SA and PA-SA-CHO were 1, 10 and 6 hours, respectively. It was confirmed that the release of PA was prolonged by the formulation of PA-SA beads and PA-SA-CHO beads.

Keywords—Sodium alginate, Piracetam, Chitosan, Bioavailability, Sustained release

경구투여법은 편리하고 가장 많이 이용되는 투여방법으로 투여 직후 타액과 위액의 상호작용에 의해 대부분 빠른 속도로 분해와 용해, 방출 과정을 거치게 된다. 그러므로 초기 혈중농도 상승에는 유리하지만, 지속성이라는 측면에서는 상당한 한계를 가지고 있다. 또, 약물이 방출되는 소화관은 일정한 길이를 가지고 있기 때문에 제제가 이동하는데는 일정한 시간이 소요된다. 방출된 약물은 음식물의 영향을 받기도 하고, 약물에 따라서는 흡수부위의 특이성이 있는 것도 있다.¹⁾ 바람직한 지속성 경구제제의 형태는 투여 초기에는 빠른 속도로 약물을 방출시키면서, 흡수 속도가 소실되는 속도에 상응하여 유효농도를 지속적으로 유지할 수 있는 조절방출의 형태라 하겠다.

일긴산나트륨(SA)은 갈조류를 화학적으로 조작하여 얻어지는 고분자 전해질로 β -1,4-D-mannosyl uronic acid와 α -1,4-L-glucuronic acid의 중합체로서 calcium

chloride와 각각의 수용액을 혼합하였을 때, 일정한 egg-box structure를 형성하는 gel을 얻고, 혼합하는 방법에 따라 그 모양을 결정할 수 있다.^{2,5)}

키틴은 게, 새우, 곤충류의 각피 및 미생물이나 곰팡이의 세포벽에 함유되어 있으며 cellulose와는 달리 분자내에 존재하는 aminoacetyl기 분자간의 힘에 의한 단단한 결정구조를 이루고 있으며 키토산(CHO)은 키틴을 100% 탈 acetyl화하여 C₂ 위치에 amino group의 반응성에 의하여 화학반응에 의한 기능성의 지표로서 분자 설계를 용이하게 하였다.⁶⁾

Piracetam(PA)은 (2-oxo-1-pyrrolidine acetate) GABA 유도체 중 물 한 분자가 탈수되어 환을 이루는 저분자량(m.w. 142.15)의 물질로 수용성이면서도 혈액의 관문을 쉽게 통과하므로 경구나 정맥으로 투여되어지는 혈류 개선 작용이 있는 화합물로서 사용되고 있으나 작용기전은 명확히 알려지지는 않았다.^{7,8)}

본 연구에서는 PA와 SA를 이용하여 물리적 혼합물 및 비드를 제조하고 이의 결합을 DSC(Differential

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Scanning Calorimetry)에 의해 확인하였다. 또한 CHO를 PA-SA와 혼합하여 비드를 제조하고 흰쥐에 경구 투여하여 이들 약물들의 시간에 따른 약물의 농도 및 생체이용률을 검토하여 서방성 제제로의 가능성을 검토하고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기

알긴산나트륨, 키토산, 피라세탐은 Sigma(St. Louis, USA)에서 구입하여 사용하였으며, 이외에 사용한 시약은 모두 일급 또는 특급 시약을 사용하였다. 사용한 기기는 고속액체크로마토그래피 시스템(Waters 510), 용출시험기(제일상사), 시차열분석기(DSC-50 Shimadzu), 건조기(제일상사)를 사용하였다.

피라세탐과 알긴산나트륨의 물리적 혼합물의 제조
분말의 PA 0.75 g에 대하여 SA 0.15 g, 0.3 g, 0.45 g, 0.6 g을 중량 비율로 각각 취하여 유발 상에서 혼합하여 제조하였다.

피라세탐과 알긴산나트륨의 비드의 제조

분말의 PA와 SA를 각각 5:1 중량 비율로 취하여 각 농도별에 따라 SA는 증류수 수용액에 gel상태로 녹이고, PA도 수용액으로 용해시켜 이것을 SA중에 교반하면서 혼합한 다음 이 혼합액을 0.1M CaCl₂ 용액 100 ml중에 서서히 교반하면서 needle의 size를 18 gauge(G)로 하여 syringe를 통해 일정한 높이에서 적하하여 beads를 조제 한 후 oven에서 80°C로 8시간 동안 건조 하였다.

피라세탐과 알긴산나트륨 비드의 키토산에 의한 제피

분말의 PA와 SA를 5:1 및 10:1의 중량비율로 취한 후, 각각을 증류수에 용해시킨 혼합액을 18G 크기의 needle를 통해 일정한 높이에서 CHO 200 mg으로 하여 10% acetic acid 100 ml중에 녹인후 1.5% CaCl₂ 용액 100 ml를 혼합한액에 적하하여 beads를 조제하고 dry oven에서 37°C에서 8시간 동안 건조하였다.

피라세탐의 용출시험

PA와 SA의 물리적 혼합물과 PA-SA로부터 PA의 용출은 대한약전 제7개정 용출시험법 제2법(Paddle 법)에 따라 평가하였다. 물리적 혼합물 및 PA-SA 200 mg을 정확히 측정하여 1 L의 묽은 염산액(pH 1.2) 및 인산염 완충액(pH 6.8)에서 PA의 방출성을 검토하였다. 회전수는 100 rpm으로 행하고 용출액은 매 시간 3

ml씩 채취하였으며 채취한 후 동량의 시험액으로 보충 하였다. 채취한 검액은 0.45 μm membrane filter로 여과한 후 HPLC에 주입하여 얻은 chromatogram으로부터 용출량을 계산하였다. Column은 μBondapak C₁₈ reverse phase column(3.9 mm×300 mm, Waters)을 사용하였고, 검출조건으로 유속은 1 ml/min이었으며 검출파장은 208 nm로서 UV 검출기를 사용하였다. 이동 용매의 구성은 H₂O/MeOH (1:1 v/v)로 하였으며 주입시료량은 10 μl였다.

DSC(Differential Scanning Calorimeter)분석

피라세탐 50 mg에 해당되는 시료를 30~180°C의 범위에서 aluminum pan에 넣어 10°C/min의 승온 속도로 DSC를 이용하여 분석하였으며 표준 물질로는 α-alumina powder를 사용하였다.

약물투여 및 동태학적 분석

실험동물로 200±10 g의 Sprague Dawley계 Rat 3마리씩을 1군으로 하여 실험하였다. PA 100 mg에 해당되는 PA, PA-SA와 PA-SA-CHO를 생리식염수에 녹인 후 100 mg/kg에 해당되는 양을 경구 하였으며 약물 투여 후, 1, 2, 3, 4, 6, 10, 24 시간마다 rat의 안정맥에서 약 0.5 ml의 혈액을 heparin 처리 한 tube에 채취하였다. 채취한 혈액은 원심분리(10,000 rpm, 10분)하여 혈장 100 μl를 분취했다. 여기에 methanol 1 ml를 가하여 4°C에서 24시간 방치한 후 15,000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 상층액의 500 μl를 취하여 여과하고 위에서 설명한 HPLC 조건으로 분석하였다. 약물동력학적 변수들은 RSTRIP computer program을 사용하였다.

결과 및 고찰

피라세탐과 알긴산나트륨의 물리적 혼합물 과 비드의 DSC 분석

약물에 대한 시차열 분석을 한 결과 PA는 143.4°C에서 흡열 피크가 나타났으나, SA는 105.5°C에서 흡열 피크가 뚜렷하게 나타나지 않았다. PA와 SA의 물리적 혼합물의 흡열 온도는 152.2~156.3°C를 보였으며, PA-SA의 경우 PA와 SA의 혼합 비율을 5:1, 5:2, 5:3, 5:4로 혼합한 경우 물리적 혼합물에 비해 흡열 peak가 더 높은 170.4~173.0°C를 보였으며 SA양이 증가함에 따라 흡열 온도 또한 증가하였다(Figure 1). Alginate beads와 물리적 혼합물의 흡열 온도의 차이에 의한 피크 이동은 두 물질이 전혀 다른 성질을 나타

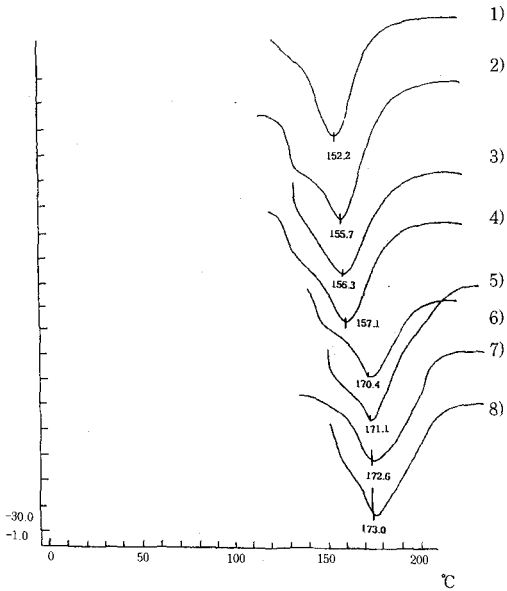


Figure 1—Differential scanning calorimetric thermograms of physical mixtures and beads

- 1) Physical mixture of PA and SA (5:1)
- 2) Physical mixture of PA and SA (5:2)
- 3) Physical mixture of PA and SA (5:3)
- 4) Physical mixture of PA and SA (5:4)
- 5) Alginate beads (18G) of PA and SA (5:1)
- 6) Alginate beads (18G) of PA and SA (5:2)
- 7) Alginate beads (18G) of PA and SA (5:3)
- 8) Alginate beads (18G) of PA and SA (5:4)

내며 이는 비드내부로의 피라세탐의 약물 봉입의 증가에 기인하는 것으로 추정된다.

피라세탐의 용출시험

PA는 묽은 염산 용액(pH 1.2)에서는 1시간에 95.1%, 3시간에 99.7%의 용출을 보여 약물이 대부분 1시간내 용출되며 인산염 완충액(pH 6.8)에서는 묽은 염산 용액과 비슷한 1시간에 98.8%, 2시간에 99.0%의 용출을 보여 시험액에 의한 영향이 없었으며 매우 높은 용출을 나타내었다. PA와 SA의 5:1, 5:2, 5:3, 5:4의 물리적 혼합물에 대한 묽은 염산 용액에서의 PA는 1시간에 각각 89.1~85.1%가 용출되어 PA 단독 용출의 경우에 비해 6.0~10.0%정도 용출이 지연되었으며, 인산염 완충액에서의 용출률은 1시간에서 88.2~92.2%로서 묽은 염산용액보다는 다소 용출률이 증가됨을 확인하였다. 물리적 혼합물의 경우 SA 량이 증가함에 따라 약 4~10%의 용출률의 지연을 나타내었다.

PA-SA 비드의 묽은 염산 용액에서의 용출은 6시간 동안 19.1~22.4%로 단독혼합물에 비해 73~76% 정도의 용출지연을 나타내었고, 인산염 완충액에서의 용

출은 1시간 70.5~77.1%로 단독과 물리적 혼합물의 1시간 내에서의 용출과 비교할 때에 21.7~28.3% 정도의 용출지연을 보였다. 두 용액 모두에서 SA 량이 증가함에 따라 10%내의 용출지연을 나타내었으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았다. 묽은 염산 용액과 인산염 완충액에서 용출을 비교하면 묽은 염산용액 중에서는 용출이 30% 이하로서 용출율이 낮은 반면 인산염 완충액에서는 1~2시간에는 약 80%의 용출을 보여주었으며 4~6시간에는 대부분 용출되는 것으로 PA-SA가 위에서 보다 장에서는 용출이 잘 될 수 있음을 제시하고 있다.

키토산의 제피가 약물 용출에 미치는 영향

PA와 SA의 혼합 비율을 5:1로 alginate bead로 조제한 후 CHO로 coating한 bead를 용출시험한 결과 1시간내 53.3%의 용출율을 보였으며 6시간 동안 55.2%로서 용출의 변화가 없었으며 chitosan으로 제피함으로서 PA 및 PA-SA보다 용출이 지연되고 있음을 보여주었다(Figure 2).

약물 동태학적 평가

In vitro 용출실험에서 검토한 제제를 원주에 경구투여 하여 시간에 따른 혈중내 변화를 관찰하여 생체이

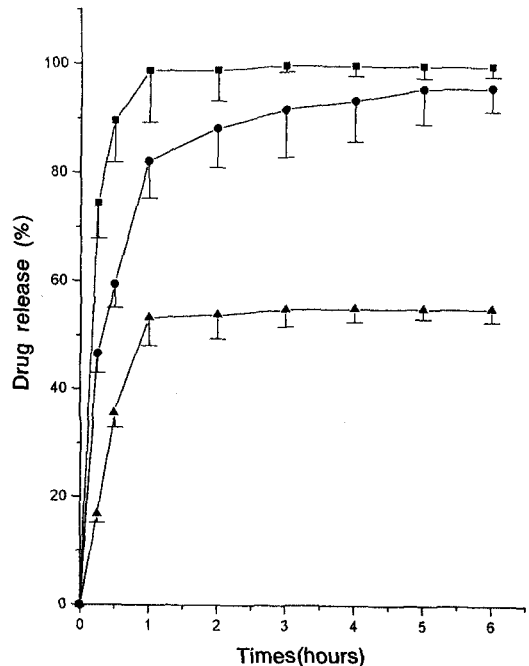


Figure 2—Dissolution profiles of piracetam in phosphate buffer solution (pH 6.8) extrapolated in alginate bead at 38°C (Mean±S.D. n=3). Key: (■): PA, (●): PA-SA, (▲): PA-SA-CHO.

Table I—Dissolution rate(%) of Piracetam From Physical Mixtures and Alginate Beads

Samples (PA:SA)	Drug released rate (%)											
	d-HCl (pH 1.2)						Phosphate (pH 6.8)					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
PA	95.1	98.0	99.7	100	100	100	98.8	99.0	100	100	100	100
PM ¹												
5:1	92.3	96.8	99.2	100	100	100	95.6	97.9	99.5	100	100	100
5:2	92.1	94.2	98.0	99.7	100	100	95.1	97.0	99.2	100	100	100
5:3	90.7	93.3	96.8	99.1	100	100	93.4	96.2	98.0	99.7	100	100
5:4	89.1	93.0	96.8	99.0	100	100	93.0	95.8	97.7	99.2	100	100
Beads												
5:1	23.3	25.5	26.9	27.3	27.5	28.0	82.2	88.3	91.9	93.6	95.8	96.0
5:2	22.4	24.2	24.9	26.2	26.2	26.2	76.3	81.6	86.4	91.2	93.7	93.9
5:3	20.8	23.1	23.9	24.9	24.9	25.2	74.7	79.8	86.6	91.1	92.4	92.7
5:4	20.2	22.5	22.9	23.7	23.7	24.2	73.8	78.0	84.5	90.1	91.2	91.5

¹Physical mixture

용률의 변화를 측정하였다. 시료는 PA, PA-SA, PA-SA-CHO 비드를 원주에 경구 투여한 후 시간에 따른 피라세탐의 변화량을 HPLC로 분석하였다(Figure 3). PA를 단독으로 (100 mg/kg) 투여한 결과 혈중농도로 1시간후 최대값인 29.1 µg/ml이었으며 이후 서서히 감소되어 24시간 경과 후 0.8 µg/ml을 나타내었

다. PA-SA에서는 10시간이 경과되어서 C_{max}인 32.0 µg/ml을 보였으며 24시간 후에도 17.0 ng/ml를 나타내어 PA 단독에 비해 양호한 지연 효과와 혈중 농도를 나타내었다. 키토산으로 제피한 PA-SA-CHO 비드는 T_{max}가 6시간에서 C_{max}는 20.4 µg/ml로 낮았으며 지속효과도 낮았다(Table II). 따라서 이들의 이용성을 좀 더 개선한다면 유효한 약물을 보다 지속적이고 효율성이 기대되는 서방성 제제로서의 개발이 가능하리라고 사료된다.

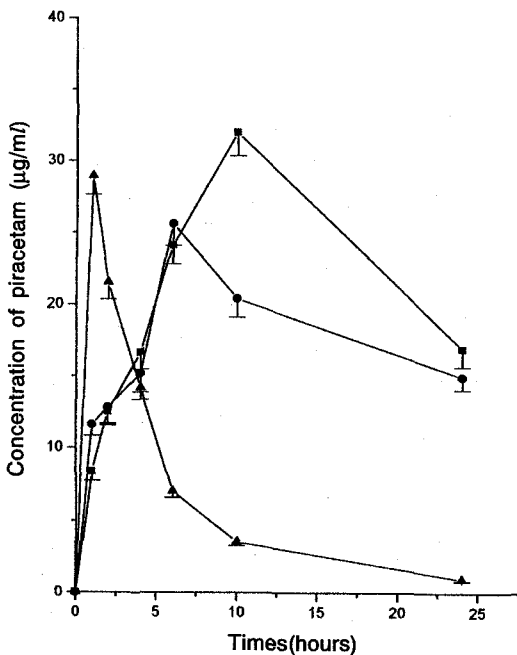


Figure 3—Blood concentration of piracetam as a function of time after oral administration of various dosage forms to rats at a dose of 100 mg/kg piracetam equivalent. Key: (▲): PA, (●): PA-SA, (■): PA-SA-CHO

결론

이상의 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. Piracetam의 알긴산 나트륨과 혼합한 알긴산 bead의 용출실험에서는 물리적 혼합물에 비해 용출율의 지연 효과를 관찰하였으며 위액에 비해 장액에서 매우 높은 용출율을 나타내었다.
2. 알긴산 비드에 키토산으로 제피한 비드에서 뚜렷한 용출지연효과를 관찰하였으며 키토산의 양에 비례함을 확인하였다.

Table II—Bioavailability Parameters after Oral Administration of Various Forms of Piracetam at a Dose of 100 mg/kg to Rats

Dosage forms	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (h)	AUC (µg · h/ml)
PA	28.8	1	146.55
PA-SA	32	10	407.00
PA-SA-CHO	25.6	6	426.6

Each value represents mean of 3 rats.

3. 환류를 사용한 생체이용률 시험에서 키토산으로 제피한 피라세탐 알긴산 비드 및 피라세탐 알긴산 비드의 경우 피라세탐 단독에 비해 약물이 서서히 방출되는 것을 확인하였으며 생체이용률에서도 약 3배이상 증가됨을 확인하였다.

감사의 말씀

이 논문은 1996년도 경희대학교 교내연구비 지원을 받아 수행되었으며 이에 감사를 드립니다.

문헌

- 1) S. S. Davis, The design and evaluation of controlled release system for the gastrointestinal track, *J. Controlled Rel.*, **2**, 27-38 (1990).
- 2) N. Segi, T. Yotsuyanagi and K. Ikeda, Intermation of calcium induced alginate gel beads with propranolol, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 3092-3095 (1989).
- 3) A. Haug, S. Mykelstad, B. Larsen and O. Smidsrod, Correlation between chemical structure and physical properties of alginates, *Acta Chem. Scand.*, **21**, 768-778 (1967).
- 4) A. Katchalsky, R. E. Cooper, J. Upadhyay and A. Wassermann, Counter ion fixation in alginates, *J. Chem. Soc.*, 5198-5204 (1961).
- 5) A. Haug and O. Smidsrod, The effect of di-valent metals on the properties of alginate solutions, *Acta Chem. Scand.*, **19**, 341-346 (1965).
- 6) O. Smidsrod and A. Haug, Dependence upon the gel-sol state of the ion-exchange properties of alginate, *Acta Chem. Scand.*, **26**, 2063-2074 (1972).
- 7) S. Tokura, N. Nishi and A. Tsutsumi, Studies on Chitin VIII. Some properties of water soluble chitin derivatives, *Polymer Journal*, **15**, 485-489 (1983).
- 8) K. Inouye, Y. Machida, T. Sannan and T. Nagai, Buoyant sustained release tablets based on chitosan, *Drug design and delivery*, **2**, 165-175 (1988).