

폴록사머를 이용한 디클로페낙 고형 좌제의 개발

용철순 · 오유경* · 김정애 · 김용일 · 박상만 · 양준호 · 이종달 · 최한곤†

영남대학교 약학대학, *포천중문의대
(2004년 1월 30일 접수 · 2004년 2월 18일 승인)

Development of Poloxamer-Based Solid Suppository Containing Diclofenac Sodium

Chul Soon Yong, Yu-Kyoung Oh*, Jung-Ae Kim, Yong-Il Kim, Sang Man Park,
Joon-Ho Yang, Jong-Dal Rhee and Han-Gon Choi†

College of Pharmacy, Yeungnam University, 214-1, Dae-Dong, Gyongsan 712-749, Korea
*Department of Microbiology, College of Medicine, Pochon CHA University, Kyonggi-do 487-800, Korea
(Received January 30, 2004 · Accepted February 18, 2004)

ABSTRACT—To develop a poloxamer-based solid suppository with poloxamer mixtures, the melting points of various formulations composed of P 124 and P 188 were investigated. To investigate the effect of poloxamer to the dissolution and dissolution mechanism of diclofenac sodium from the suppository the dissolution of diclofenac sodium delivered by the poloxamer-based suppository was performed. Furthermore, to investigate the mucoadhesive property of the poloxamer-based solid suppository, the identification test in the rectum was carried out after its rectal administration in rats. The poloxamer mixtures composed of P 124 and P 188 were homogeneous. Very small amounts of P 188 affected the melting points of poloxamer mixtures. In particular, the poloxamer mixture [P 124/P 188 (97/3%)] with the melting point of about 32°C was a solid form at room temperature and instantly melted at physiological temperature. Furthermore, very small amounts of P 188 in the poloxamer-based suppository hardly affected the dissolution rates of diclofenac sodium from the suppository. Dissolution mechanism analysis showed the dissolution of diclofenac sodium was proportional to the time. At 4 h after administration, the blue color of poloxamer-based suppository [diclofenac sodium/poloxamer mixture (2.5/97.5%)] with the P 124/P 188 ratio of (97/3%) and blue lake in the rectum was faded. However, the position of suppository in the rectum did not significantly change with time. Thus, it retained in the rectum for at least 4 h. Our results indicated that the poloxamer-based solid suppository with P 124 and P 188 would be a candidate of rectal dosage form for diclofenac sodium.

Key words—Diclofenac sodium, Poloxamer 124, Poloxamer 188, Suppository, Melting point

폴리에틸렌글리콜 (polyethyleneglycol, PEG)을 기제로 하는 기존 고형 좌제는 상대적으로 높은 융점에 의해서 직장에서 서서히 녹거나 연화되는 경향이 있기 때문에 직장 점막에서 빨리 흡수되지 않는다.¹⁻⁴⁾ 또한, 이 고형 좌제는 대장말단으로 이행되어 약물이 간초회통과효과를 받을 우려가 있다.⁵⁻⁶⁾

이런 문제를 해결하기 위하여 좌제 기제가 실온에서 고형이고 체내온도에 의해 즉시 녹을 수 있으며 대장으로 이행되는 것을 방지하기 위하여 생체부착성을 가질 수 있는 새로운 좌제 기제를 개발하여야 한다. 본 연구에서는 좌제 기제는 융점이 30 - 36°C이어야 하며 생체부착성 성질을 가지게 하기 위하여 융점이 15°C인 폴록사머 124 (P 124) 및 융점이 55°C인 폴록사머 188 (P 188)의 혼합물을 사용하여 개발하였다. 이 폴록사머는 적당한 생체부착성,⁵⁻⁶⁾ 낮은 독

성⁸⁾ 및 피부 발적성,⁹⁾ 용이한 약물 용출성⁹⁻¹⁰⁾ 등을 가지고 있는 것으로 알려졌다.

따라서 본 연구에서는 P 124 및 P 188의 여러 조성을 혼합하여 융점을 조사하고 여기에 디클로페낙을 첨가하여 새로운 좌제를 제조하고 용출 및 직장내 체류성을 조사하였다. 여기에서 모델약물로 선정한 디클로페낙은 직장에서 신속한 흡수를 나타내는 약물이다.¹¹⁻¹²⁾

실험 방법

원료 및 기기

디클로페낙은 SK(주) (수원, 대한민국)에서 공급을 받았으며 폴록사머 P 124 및 P 188은 BF Goodrich (Bresville, OH, 미국)에서 구입하였다. 반투막 튜브 (Spectra membrane tubing No.1; cut off 1,200)는 Spectrum Medical Industries Inc. (Los Angeles, CA, 미국)에서 아세토니트릴과 메

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 053)810-2813, E-mail : hangon@yu.ac.kr

탄올은 Aldrich (Milwaukee, WI, 미국)에서 구입하였다.

폴록사머 고형 좌제의 제조 및 용점 측정

P 124 및 P 188의 여러 폴록사머 조성을 혼합하고 55°C로 가온하여 녹이고 디클로페낙 소디움을 서서히 첨가하며 균질하게 혼합하였다. 이 혼합물을 특별히 제작한 좌제틀에 붓고 실온으로 냉각하여 폴록사머 고형 좌제를 제조하였다. 이 고형 좌제를 10°K/min의 상승온도로 DSC (Netzsch, Model 200, Germany)를 사용하여 용점을 측정하였다.²⁻¹³⁾

용출시험

폴록사머 고형 좌제 [디클로페낙/폴록사머 혼합물(2.5/97.5%)] (5 g) 및 기존 고형 좌제 [디클로페낙/PEG 4000 (2.5/97.5%)] (5 g) (디클로페낙 소디움 125 mg 함유)를 반투막 튜브에 넣고 양 튜브의 끝은 실로 묶어 새지 않도록 하였다. 이 튜브를 인산완충용액 (0.01 M, pH 6.8) 500 ml에 담근 후 100 rpm으로 36.5°C에서 정해진 시간에 시료 5 ml를 채취하고 밀리포아여과기로 여과한 다음 UV 277 nm에서 자외선 측정기 (Philips, Model PU8730, Germany)에서 정량하였다.^{9,14)}

직장 체류성

SD 수컷 쥐 (체중 250 ± 20 g)을 실험전에 하루동안 절식시키고 청색 색소 0.1%를 첨가한 폴록사머 고형 좌제 기제 (1.5 g/kg)를 존데를 이용하여 항문에서 4 cm 위까지 삽입하였다. 4시간 후에 직장을 절개하여 직장에서의 폴록사머 고형 좌제 기제의 위치를 청색으로 확인하였다.⁵⁻⁶⁾

결과 및 고찰

폴록사머 혼합물은 P 124/ P 188 (100/0%, w/w), (99/1%), (98/2%), (97/3%) 및 (0/100%)을 각각 혼합하고 기열함으로서 쉽게 제조되었다. Figure 1의 DSC 곡선을 보면 A [P 124/P 188 (100/0%)]에서 관찰되는 15°C 근처의 넓은 피이크는 B [P 124/P 188 (99/1%)], C [(98/2%)] 및 D [(97/3%)]는 높은 온도로 전이되고 있으며 비교적 좁은 피이크로 변경됨을 볼 수 있다. 또한 혼합물에서는 P 124 및 P 188의 특정 피이크가 나타나지 않는 것으로 보아 비균질하지 않고 균질한 것으로 보인다.¹³⁾ 또한, 폴록사머 혼합물 A [P 124/P 188 (100/0%)], B [(99/1%)], C [(98/2%)], D [(97/3%)] 및 E [(0/100%)]의 용점은 각각 15, 20, 27, 32 and 55°C이었다.⁷⁾ 이런 결과를 토대로 보면 작은 양의 P 188은 폴록사머 혼합물의 용점에 상당히 영향을

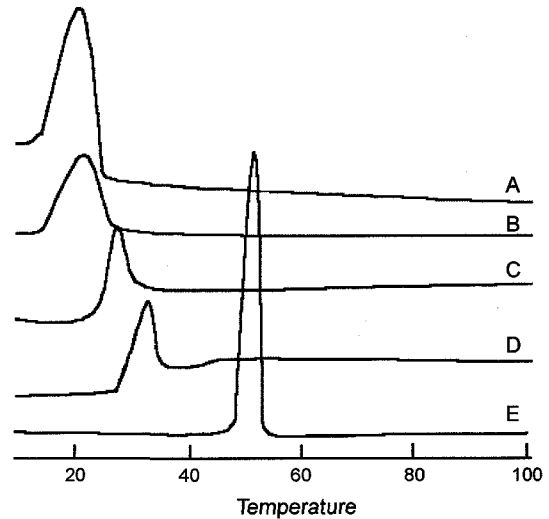


Figure 1—DSC curves: (A) P 124/P 188 (100/0%); (B) (99/1%); (C) (98/2%) (D)(97/3%); (E) (0/100%).

주고 있음을 알 수 있다. 본 연구에서는 폴록사머 혼합물 D [P 124/P 188 (97/3%)]가 실온에서는 고상이고 체내온도에서는 신속히 녹을 확률이 있으므로 새로운 고형 좌제 기제로 선정되었다.

폴록사머 P 124/P 188의 비율이 폴록사머 고형 좌제에서 디클로페낙 소디움의 용출율에 어떻게 영향을 주는지 알아보기 위하여 폴록사머 혼합물 [P 124/P 188 (100/0%)], [(99/1%)], [(98/2%)], [(97/3%)], [(0/100%)] 97.5% 및 디클로페낙 2.5%를 함유하는 5개의 고형 좌제 및 기존 고형 좌제 [diclofenac sodium/PEG 4000 (2.5/97.5%)]의 용출시험을 거행하였다(Figure 2).

먼저 본 용출 실험에 앞서서 디클로페낙 소디움을 반투막에 넣고 좌제의 용출시험과 동일한 조건에서 용출시험을 수행한 결과 약물은 30분내에 100% 용출되는 것으로 보아 반투막은 약물의 용출에 영향을 주지 않음을 확인하였다. 폴록사머 고형 좌제 중 P 188만 함유하는 좌제가 유의성있게 가장 낮은 용출율을 나타내었다. 그리고 다른 폴록사머 고형 좌제들 사이의 용출율은 유의성있는 차이를 나타내지 않았다. 이런 결과로서 P 188의 적은 양은 용출율에 거의 영향을 주지 않음을 알았다. 폴록사머 고형 좌제 중 P 188만 함유하는 좌제에서의 낮은 용출율은 이 좌제가 높은 용점 때문에 고형상으로 남아 있고 용출용매에 의해 쉽게 겔화되지 않기 때문이라고 사려된다.⁹⁻¹⁴⁾ 게다가 기존 PEG 고형 좌제는 폴록사머 고형 좌제보다 유의성있게 높은 용출율을 나타내는 데 이런 결과는 PEG는 용출용매에서 녹는 반면 폴록사머는 녹지 않고 겔화되기 때문인 것으로 사려된다. 이런 용출결과는 체내동태 연구를 할 때는 체액은 소량이므로 반

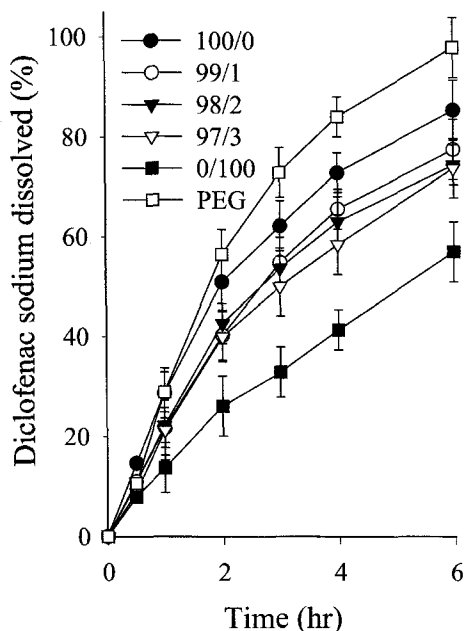


Figure 2—Effect of poloxamer on the dissolution of diclofenac sodium from poloxamer-based suppositories. Poloxamer-based suppositories [diclofenac sodium/poloxamer mixture (2.5/97.5%)] (5 g) and PEG-based suppository [diclofenac sodium/PEG 4000 (2.5/97.5%)] (5 g) containing 125 mg of diclofenac sodium were used as dissolution samples. The poloxamer mixtures of poloxamer-based suppositories were composed of [P 124/P 188 (100/0%)], [(99/1%)], [(98/2%)], [(97/3%)] and [(0/100%)], respectively. Each value represents the mean±S.E. (n=6).

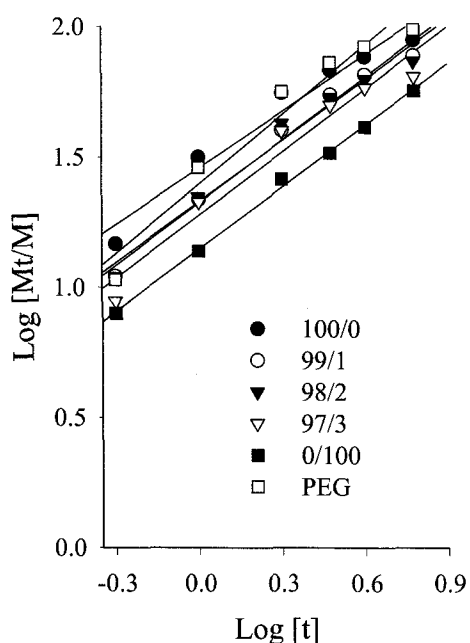


Figure 3—Dissolution kinetics of diclofenac sodium. Logarithm of dissolved fractions of diclofenac sodium was plotted against logarithm of time.

대되는 결과가 나오지 않을 까 사려된다.^{6,9)} 디클로페낙의 용출 메카니즘은 다음과 같은 Peppas가 제시한 식을 사용하여 해석하였다.¹⁵⁻¹⁶⁾

$$Mt/M = k t^n \tag{1}$$

$$\log (Mt/M) = \log k + n \log (t) \tag{2}$$

여기에서 Mt/M 는 시간 t 에서의 약물의 용출율이며 k 는 용출정수이고 n 은 용출메카니즘의 지표이다. n 의 값이 1에 가까우면 0차 용출속도이고 0.5에 가까우면 Fickian 확산 (Higuchi 모델)에 의한 1차 용출이다. 또한 k 의 값이 크면 용출율은 크다. $\log (t)$ 에 대한 $\log (Mt/M)$ 을 그래프를 그리면(Figure 3) 절편과 기울기에서 n 및 k 의 값을 구할 수 있었다(Table I). Table I에서 n 값이 1에 가까운 것으로 보아 플록사머 고형 좌제로부터의 디클로페낙의 용출율은 0차 용출속도임을 알 수 있다.⁹⁾ 또한, 직선의 기울기가 거의 일정한 것으로 보아 P 124 및 P 188의 양은 용출메카니즘에 거의 영향을 주지 않음을 알 수 있다.¹⁶⁾

Table I—Dissolution Kinetic Parameters

	Release exponent, n	Kinetic constant, k (%/hr ⁿ)	Correlation coefficient, r
P 124/P 188 (100/0%)	0.985	1.457	0.961
P 124/P 188 (99/1%)	1.003	1.328	0.985
P 124/P 188 (98/2%)	0.980	1.326	0.975
P 124/P 188 (97/3%)	1.007	1.276	0.956
P 124/P 188 (0/100%)	0.993	1.145	0.987
Polyethyleneglycol	1.089	1.395	0.951

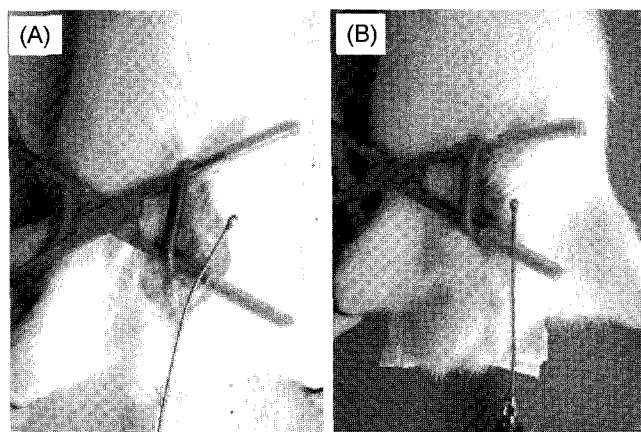


Figure 4—*In vivo* localization of poloxamer-based suppository in the rectum. Poloxamer-based suppository composed of [diclofenac sodium/poloxamer mixture (2.5/97.5%)] was added with 0.1% blue lake and was administered into the rectum of a rat. At 5 min (A) and 4 hr (B) after administration, the rectum was sectioned. The suppository is shown in blue.

청색 색소 0.1%를 함유하는 폴록사머 고품 좌제를 쥐에 투여하고 직장에서의 체류성을 조사하였다(Figure 4).⁵⁻⁶⁾ 투여후 5분후에는 직장에서 좌제의 청색이 선명하게 나타남을 볼 수 있고 4시간후에는 청색이 그대로 남아 있으나 청색이 옅은 것을 알 수 있다. 이런 결과는 체액에 의해 희석되었을 것으로 사려되며 폴록사머 고품 좌제는 폴록사머의 생체 부착성 때문에 최소한 4시간동안은 직장에 남아 있음을 나타낸다.^{9,22)} 따라서 앞으로의 연구 계획은 디클로페낙 고품 좌제의 체내동태 및 독성 시험을 수행하여 새로운 고품 좌제를 개발하고자 한다.

결 론

P 124 97% 및 P 188 3%로 구성된 폴록사머 혼합물은 융점이 32°C로서 실온에서 고상이고 체내에서 즉시 녹으며 최소한 4시간동안 직장내에 머물러 있기 때문에 디클로페낙 직장 제제로 개발할 가능성을 가지고 있다.

감사의 말씀

이 논문은 2004학년도 영남대학교 학술연구조성비 지원에 의한 것이며 이에 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) C.H. Huang, T. Tokumura, Y. Machida and T. Nagai, Formulation of double-layered suppository for prolonged stay in lower rectum, *Yakuzaijaku*, **47**, 42-48 (1987).
- 2) A.H. Burstein, K.M. Fisher, M.L. McPherson and C.A. Roby, Absorption of phenytoin from rectal suppositories formulated with a polyethylene glycol base, *Pharmacotherapy*, **20**, 562-567 (2000).
- 3) C.J. Eboka, R.S. Okor, J.O. Akerele, S.O. and Aigbavboa, Kinetics of absorption and elimination of ofloxacin in humans after oral and rectal administrations, *J. Clin. Pharm. Ther.*, **22**, 217-220 (1997).
- 4) A. Nagatomi, M. Mishima, O. Tsuzuki, S. Ohdo and S. Higuchi, Utility of a rectal suppository containing the antiepileptic drug zonisamide, *Biol. Pharm. Bull.*, **20**, 892-896 (1997).
- 5) C.K. Kim, S.W. Lee, H.G. Choi, M.K. Lee, Z.G. Gao and I.S. Kim, Trials of in-situ gelling and mucoadhesive acetaminophen liquid suppository in human subjects, *Int. J. Pharm.*, **174**, 201-207 (1998).
- 6) H.G. Choi, J.H. Jung, J.M. Ryu, S.J. Yoon, Y.K. Oh and C.K. Kim, Development of in-situ gelling and mucoadhesive acetaminophen liquid suppository, *Int. J. Pharm.*, **165**, 33-44 (1998).
- 7) C. Abhaham, Poloxamer gel systems with gelling temperatures higher than room temperature, *Canadian Patent*, 1072413 (1994).
- 8) M.O. Yun, H.G. Choi, J.H. Jung and C.K. Kim, Development of thermoreversible insulin liquid suppository with sodium salicylate, *Int. J. Pharm.*, **189**, 137-145 (1999).
- 9) H.G. Choi, Y.K. Oh and C.K. Kim, In-situ gelling and mucoadhesive liquid suppository containing acetaminophen: enhanced bioavailability, *Int. J. Pharm.*, **165**, 23-32 (1998).
- 10) S. Miyazaki, T. Nakamura, C. Yokouchi and M. Tanaka, Effect of pluronic gels on the rectal absorption of indomethacin in rabbits, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1243-1248 (1987).
- 11) A. Schneeweis and C.C. Muller-Goymann, *In vivo* and *in vitro* diclofenac sodium evaluation after rectal application of soft gelatine capsules enabling application induced transformation (AIT) into a semisolid system of liquid crystals (SSLC) for controlled release, *Pharm. Res.*, **14**, 1726-1729 (1997).
- 12) K. Nakanishi, T. Masukawa, M. Masadaand and T. Nadai, Improvement of the rectal bioavailability of latamoxef sodium by adjuvants following administration of a suppository, *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 1496-1500 (1994).
- 13) H.G. Choi, B.J. Lee, C. Yong, J.D. Rhee, J.H. Han, M.K. Lee, K.M. Park and C.K. Kim, Terfenadine-cyclodextrin inclusion complex with the anti-histaminic activity enhancement, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **27**, 1259-1263 (2001).
- 14) M. Iwata K. Takayama, Y. Takahashi, Y. Obata, Y. Machida, T. Nagai and S. Shirotake, Effect of temperature on drug release and drug absorption in mixed type diclofenac sodium suppositories, *Yakugaku Zasshi (Japan)*, **119**, 170-177 (1999).
- 15) S. Ramakrishna, N.W. Fadnavis and P.V. Diwan, Comparative pharmacokinetic evaluation of compressed suppositories of diclofenac sodium in humans, *Arzneimittelforschung*, **46**, 175-177 (1996).
- 16) N.A. Peppas, Analysis of Fickian and non-Fickian drug from release polymers. *Pharm. Acta Helv.*, **60**, 110-111 (1985).