

흡수촉진제에 의한 Bioavailability의 개선

鎌田 皎
大阪大學 藥學部

Improvement of Bioavailability by Absorption Promoters

Akira Kamada

藥劑學(Pharmaceutics)은 의약품을 生體에 적용하기 위한 2차중형태에 관해서 論하는 학문이다. 즉 의약품을 有效·的確히 적용할 수 있도록 製劑化하는 방법을 궁리하고, 그 劑製化 기술에 관한 이론을 연구 고찰하는 학문이다.

약물을 안전하고 有效하게 生體에 투여하기 위한 이론, 手法을 확립하는 것은 약제학의 중요한 課題중의 하나이다.

消化管內에서의 安定性, 吸收性 또는 肝初回通過效果(first-pass effect) 등에 문제가 있는 약물은 注射로 生體內에 직접 투여한다. 주사는 장기간의 투여가 필요할 때나 幼兒에게 적용할 때에는 안정성에 문제가 있어 주사에 대신한 投與經路를 개발할 필요가 생긴다. 이런 목적에 따라 難吸收性 약물의 消化管(특히 直腸), 鼻점막, 피부로부터의 吸收改善, 조절에 관한 연구가 많아지게 되었다. 따라서 藥劑學을 "Pharmaceutics is essentially the science of drug delivery device"라고도 한다.

의약품을 투여하였을 때 흡수가 不完全한 경우 Bioavailability를 측정할 필요가 생긴다. 消化管에서의 약물吸收를 改善하는 데에는 (1) 化學的 방법, (2) 물리화학적 방법, (3) 生物學的 방법 등이 있다(Table I).

Table I —Modification of Drug Absorption

-
- 1) Chemical Modification : Synthesis of Prodrugs, Drug Design, Study on Quantitative Relationship of Drugs.
 - 2) Physicochemical Modification : Modification of Pharmaceutical Factors.
 - 3) Biological Modification : Modification of Barrier Function, Study on Adjuvant Action.
-

(1), (2)의 방법은 전부터 많이 연구되어 왔으나 이 방법만으로 해결이 안되는 경우도 많다. 특히 앞으로 의약품으로 많이 개발되리라 생각되는 peptide에 대한 해결策을 검토할 필요가 있다.

이런 강연의 중심인 (3)의 방법은 生體膜의 透過性을 一時的으로 변화시켜서 難吸收性 약물의 吸收를 改善시키고자 하는 방법이다. 생체막의 투과성을 높여 줄 목적으로 첨가하는 化合

醫藥品の 品質과 Bioavailability에 관한 심포지움(1985. 4. 26 코리어나 호텔)에서 발표되었음

물을 吸收促進劑(absorption promotor, absorption enhancer, adjuvant)라고 한다.

吸收促進劑의 開發過程

Ampicillin(ABPC) 合成時 中間體로 알려져 있는 誘導體, 예컨대 ABPC-Na와 ethyl acetate(EtAA)에 의한 enamine 유도체인 ABPC-EtAA-Na에 着目하여 그 體內舉動, 특히 消化管吸收에 대해서 검토하였다. 家兎에 經口투여할 경우 ABPC-Na의 bioavailability는 I. V에 대해 19.7%였으나, ABPC-EtAA-Na로 하여 투여하였더니 36.4%로 1.8배 증가하였다. 그러나 만족할만한 bioavailability는 아니었다.

한편 家兎 直腸에 투여할 경우 ABPC-Na는 거의 흡수되지 않았지만 ABPC-EtAA-Na의 bioavailability는 基劑에 따라 45.9~86%로 비교적 높았다. 이는 ABPC-Na를 經口投與하였을 때의 bioavailability의 2.3~4배나 되는 값이었다. 또 ABPC-EtAA-Na는 prodrug으로서 有用할 뿐만 아니라 ABPC-Na와 함께 直腸투여하면 直腸에서 거의 흡수되지 않는 ABPC의 흡수를 현저히 촉진한다는 사실을 알았다. 그 결과 amino acid의 enamine 유도체가 흡수촉진 효과를 갖고 있는지 연구하게 되었다.

吸收促進劑

吸收촉진제는 粘膜에서 흡수되지 않으면서 吸收촉진효과를 갖고 있는 group과 粘膜을 통과할 때 촉진효과를 발휘하는 group으로 分類할 수 있다(Table II).

Table II—Classification of Absorption Promoters

-
- A) Nonpermeable Adjuvants
 - 1) Surface-active Materials (Polyoxyethylene lauryl ether)
 - 2) Carboxylate Polymers forming Hydrogel (Polyacrylic acid)
 - 3) Hydrophilic Chelating Agents (EDTA)
 - B) Permeable Adjuvants
 - 1) Enamine Derivatives of Amino Acids
 - 2) Acetoacetate Esters (Glyceryl acetoacetates)
 - 3) β -Dicarbonyl Compounds (Diethyl ethoxymethylenemalonate)
 - 4) Aromatic Acids (Nonsteroid antiinflammatory drugs)
 - 5) Aliphatic Acid (Capric acid)
 - 6) Calmodulin Inhibitors (Phenothiazines)
 - 7) Miscellaneous including Coadjuvants
-

지금까지 吸收촉진제가 具備해야 할 조건으로 알려진 사항을 Table III에 정리하였다. 이것들은 흡수촉진제의 mechanism을 설명하는 데에 중요한 사항들이긴 하지만 현재 잘 알려져 있지 않다.

Table III—Properties required to Absorption Promoters

-
- 1) Surface activity
 - 2) Interact with Ca ions

- 3) Permeate through the mucosa
- 4) Interact with mucosa and/or mucosal proteins
- 5) Increase lipoperoxide and/or decrease nonprotein SH
- 6) Inhibit calmodulin activity
- 7) Phlogistic to mucosa

Insulin坐劑의開發

흡수촉진제에 관한 연구를 시작한 때부터 實用化를 목표로 한 테마로 insulin坐劑가 있다. Insulin은 주사로 투여되고 있는데 주사이의의 투여방법이 개발되었으면 좋겠다는 요망이 많아 왔다. 또 insulin의 直腸흡수실험에서 얻은 경험은 다른 peptide坐劑의 개발에도 적용할 수가 있을 것이다. 直腸部位에서의 단백질해효소의 활성은 매우 약하여 peptide의 투여부위로서 적당하다고 생각된다. 예컨대, rat 消化管內에서의 insulin의 분해반감기는 空腸에서 4시간이지만 結腸에서는 5分이다.

insulin坐劑를開發함에 있어서 문제가 되는 것은 吸收촉진제의 安全性도 중요하지만 insulin의 bioavailability도 중요한 평가대상이 된다. Bioavailability를 개선하기 위해 正常 및 全체장적출犬(normal and depancreatized beagle dogs)과 사람에 대해서 검토한 사항을 Table IV에 정리하였다.

Table IV—Factors influencing the Bioavailability of Rectal Absorption of Insulin studied

- 1) Enhance the dissolution of insulin-powder or solution
- 2) Sustain the adjuvant action-sequential administration of adjuvant
- 3) Sustain the dissolution of absorption promoter-granulation of adjuvant
- 4) Capsulation of suppository-normal and diabetic volunteers

흡수촉진제를 배합한 어린이用 ampicillin坐劑는 이미 日本에서 發賣되고 있다. 安全性이 해결되면 insulin의 直腸투여도 가능해지리라고 생각된다.