

## 개에서 조영제를 이용한 장용성 Capsule의 봉해에 관한 검사

김명철 · 박종오 · 김남중

충남대학교 수의과대학

### 서 론

오늘날 약물의 연구는 과대한 투자비와 불확실한 결과 때문에 신약개발보다는 기존에 존재하는 약물을 보다 편리하고 간편한 방법으로 투여하면서도 약물에 대한 효과도 기존 투여방법을 실시하였을 경우와 비슷한 정도에 효과를 보이거나 더 우수한 효과를 보이도록 약물의 제제방법을 개선하는 쪽으로 활발한 연구가 진행되고 있다.<sup>1)</sup> 여러가지 제제 제조방법중에 장용성 제제는 약물이 위내에서는 방출되지 않고 장내에서 방출되도록 설계된 것으로 약물의 흡수를 의도적으로 늦추기 위해서도 사용되지만 주된 목적은 위내에서의 약물의 분해방지와 위장장애의 회피에 있다.<sup>2)</sup> 장용성 제제는 보통 캡슐, 정제 또는 과립 등에 장용성 피막을 coating하여 만든다.<sup>4)</sup> 장용성 피막 coating 액은 주로 pH에 의존하여 용해성을 나타낸다. 다시 말하면 생체내의 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 제조하므로써 장에서만 용해되는 제제를 제조할 수 있다.<sup>3,6)</sup>

본 연구에서는 보통 사용되는 젤라틴 캡슐내에 X-선 불투과성인(양성) 조영제인 Barium sulfate를 충전하였다. Barium sulfate는 불활성이며 비흡수성이기 때문에 식도, 위, 소장, 대장의 진단에 사용되며 보통 교질 현탁액으로 사용되나 이 실험에서는 수분이 첨가된 현탁액이 충전될 경우 캡슐의 용해성에 영향을 주므로 실험 목적상 powder 형태로 캡슐에 충전하였다.<sup>2,5)</sup> 이렇게 준비된 캡슐을 장용성 캡슐(enteric coated capsule)로 제조하여 *in vivo*

에서의 봉해 양상처럼 *in vivo*에서도 비슷한 패턴을 보이는지 여부와 캡슐의 GI transition time 양상을 알아보기 위한 실험으로 개를 사용하여 X-ray 촬영을 실시하였다.

### 재료 및 방법

공시동물 : 임상학적으로 건강하다고 인정되는 10kg 내외의 개 5두를 24시간 절식하여 위내의 내용물이 제거된 상태로 실험에 사용하였다.

장용성 capsule의 제조 및 *in vitro* test: 젤라틴 capsule size 1호에 Barium sulfate(태준제약, 바리탐)를 충전하고, 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 1.2이다.)과 제2액(0.2M 인산 이수소칼륨시액 250ml에 0.2N 수산화나트륨시액 118ml 및 물을 넣어 1l로 한다. 이 액의 pH는 약 6.8이다.)으로 disintegration tester(Model DIT-200, Maker: Fine Scientific Instruments)를 사용하여 실험한 결과 제1액에서는 6개 캡슐 모두 6시간 까지도 봉해되지 않았으나 제2액에서는 약간의 차이는 있었지만 6개 캡슐 모두 약 30분만에 모두 봉해되었다.

*in vivo* test : 위와 같이 제조된 장용성 capsule을 1호 size의 capsule이 들어갈 정도의 내경을 갖는 polythylene tube를 이용하여 위내에 마린당 3개

의 capsule을 투여하였다. 방사선 진단은 100KV, 100mA X-ray machine(현대 X-ray Co., Korea)을 사용하여 경구투여후 매 30분마다 배와자세로 촬영하여 capsule이 위에서 장으로 이행되는 시간(GI transition time)과 capsule이 장에서 분해되는 시간(disintegration time)을 측정하였다.

### 결과 및 고찰

Fig. 1은 장관내 분해성을 방사선학적으로 알아보기 위하여 제조된 장용성 capsule과 capsule을 투여하기 위한 polyethylene tube를 촬영한 사진이다.

Fig. 2는 위내에 Barium sulfate가 충전된 장용성 capsule을 투여 1시간 후에 방사선 촬영한 것으로 *in vitor* test로 예상했듯이 위내에서는 장용성 capsule이 분해되지 않은 채 남아있는 모습을 보여주고 있다.

Fig. 3은 투여 4시간후 장용성 capsule이 장으로 이행되어 분해되고 있는 모습과 이미 분해된 후 장관을 이행하고 있는 모습을 나타내고 있다.

Fig. 4는 투여 5시간후 먼저 분해된 capsule의 내용물인 Barium sulfate가 시간이 지남에 따라 소장의 하부로 이행되면서 관찰하기 어려워지고, 나중에 분해된 capsule의 내용물은 선명하게 관찰되고 있다.

이러한 장용성 capsule을 polyethylene tube를 사

용하여 위내로 투여한 후 GI transition time과 장에서 disintegration time을 측정하여 각각 Table 1과 Table 2에 나타내었다.

Table 1에서 보듯 마리당 위내로 3개씩의 capsule을 투여하였을 경우에 GI transition time은 투여후 2시간 30분만에 첫번째 capsule이 통과하기 시작하여 6시간 30분에 비로서 4번 개에서 위에 남아있던 마지막 capsule이 장으로 이행되었다. 그리고 6시간 30분만에 장으로 이행된 capsule도 *in vitro* test에서와 같이 위에서는 전혀 분해되지 않았으며, 장으로 이행된 후 capsule은 모두가 다음 촬영시 분해된 것으로 보아 30분 이내에 분해된 것을 알 수 있다. 이 실험결과로 보아 1회 투여용량이 많아 여러개의 장용성 capsule을 투여해야 하는 약물이란 실용화하기 어렵다고 말할 수 있겠다. 그리고 *in vivo*에서의 분해시간이 *in vitro*에서보다 약간 짧은 경향을 보였는데 이것은 위에서 오래 머무름으로 인하여 물리적인 힘을 많이 받았거나 물과 함께 투여하였기 때문에 위의 pH에 다소간의 영향을 주어 capsule의 팽윤을 촉진한 결과로 생각되어진다. 비록 투여된 capsule이 위에서 장으로 이행된 시간은 실험동물의 개체마다, 또 투여된 capsule마다 차이가 많이 났지만 분해양상은 *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

Table 1. GI Transition Time(minute) of Enteric Coated Capsules Containing Radiopaque Material

Capsule No.	Dog No.				
	1	2	3	4	5
1	150	180	180	240	180
2	180	210	300	300	210
3	210	240	360	390	300
Mean±S.D.	180±24	210±24	280±74	310±61	230±51

Table 2. Disintegration Time(minute) of Enteric Coated Capsules Containing Radiopaque Material

Condition	<i>invitro</i>		<i>invivo</i>	
	pH 1.2	pH 6.8	stomach	intestine
Disintegration time(minute)	>360	31	>390	<30

위장관 조영제인 Barium sulfate를 사용하여 장용성 capsule의 방사선학적인 생체내 disintegration test를 실시함에 있어 유용성 있게 사용할 수 있다는 것을 이 실험을 통해 알 수 있었다.

### 결 론

1. 장용성 capsule의 GI transition time은 투여후 2시간 30분에 첫번째 capsule이 위에서 장으로 이행되었으며 6시간 30분만에 마지막 capsule이 이행

된 것으로 보아 각 개체와 capsule마다 커다란 차이를 보였다.

2. Capsule의 disintegration time은 capsule이 위에서 장으로 이행된 후 모두 30분 이내에 분해되었으며 이 결과는 *in vitro* 실험결과와 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 and polyethylene tube made to test enteric disintegration radiologically.

Fig. 2. Enteric coated capsules containing barium sulfate remained in the stomach without disintegration.

Fig. 3. Disintegration and transition of enteric coated capsules 4hrs after administration.

Fig. 4. Transition of barium sulfate from enteric coated capsules 5hrs after administration.

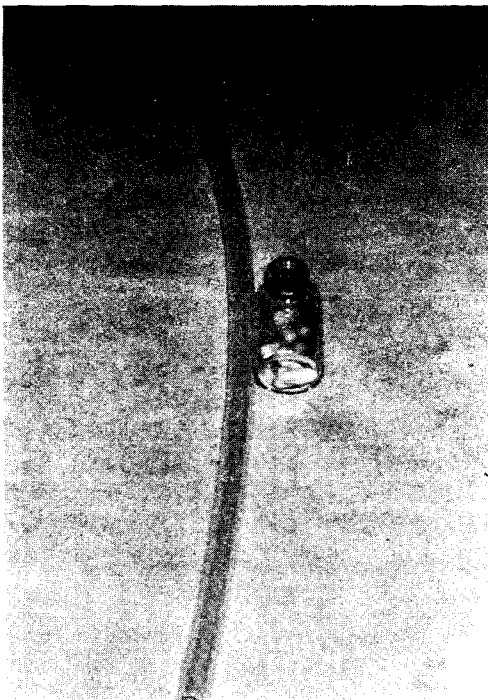


Fig. 1.

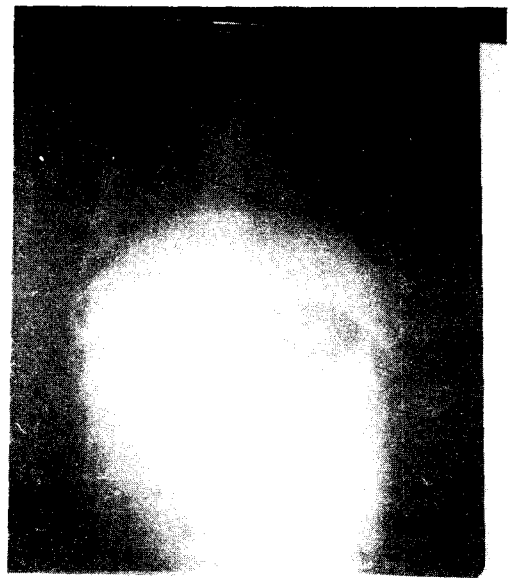


Fig. 2.

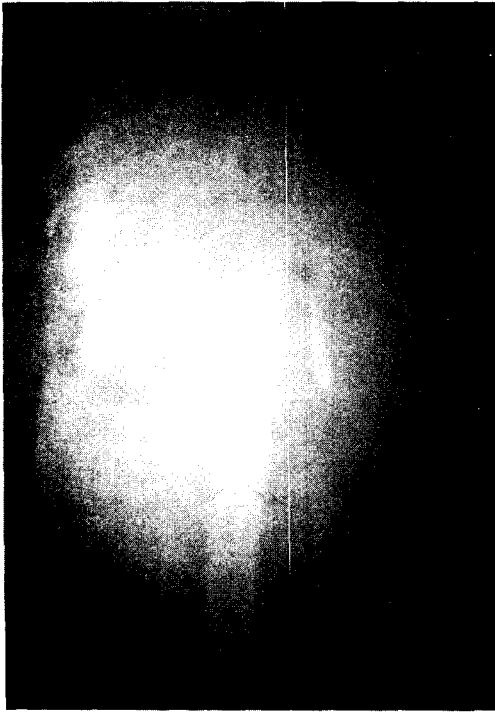


Fig. 3.

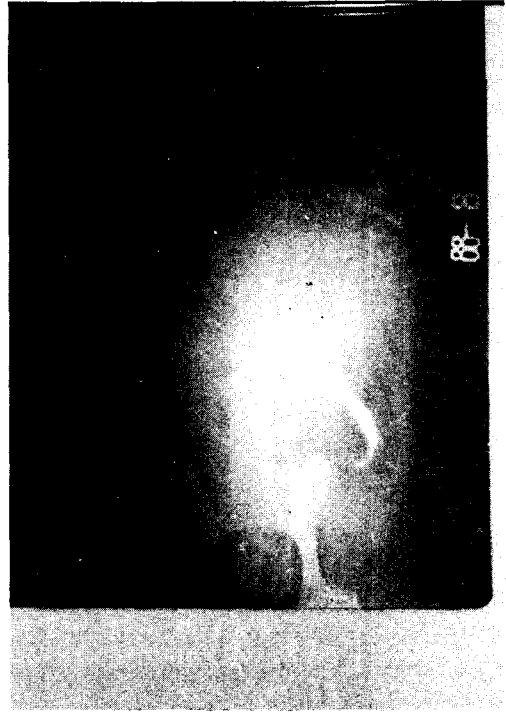


Fig. 4.

### 참고 문헌

1. Booth, N.H. and McDonald, L.E. : Veterinary pharmacology and therapeutics. 6th. ed. Iowa State Univ. Press.(1988)
2. Kealy, J.K. : Diagnostic radiology of the dog and cat. 2nd ed. W.B. Saunders Co.(1987) pp 41~111.
3. Meyer, M.C. et. al : The effect of gastric pH on the absorption of controlled release theophylline dosage forms in human . Phar. Res.(1993) 10 : 7 : 1037~1045.
4. Mose, A.J. : Gastroretentive dosage forms. Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.(1993) 10 : 143~195
5. Owens, J.M. : Radiographic interpretation for the small animal clinician. Ralston Purina Co.(1982) pp 3~5.
6. Sixtos 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.
7. 심창구 : 제제 시험법. 서울대학교 약학대학 출간. (1988) pp 10~15.

# Disintegration Test of Enteric Coated Capsules Using Radiopaque Material in Dogs

Myung-Choel Kim, D.V.M., Ph.D., Jong-O Park, D.V.M., M.S. and  
Nam-Joong Kim, D.V.M.

Chungnam National University, Veterinary Medicine Collage

## Abstract

This study was performed to investigate the usefulness of the radiopaque material as a disintegration test of enteric coated capsules radiologically.

The results obtained were as follows;

1. The times that the enteric coated capsules passed the pylorus(GI transition times) were the first 150 minute and the last 390 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 disintegration test of enteric coated capsules using Barium sulfate, radiopaque material for the gastrointestinal track, was useful to check the time pass through the pylorus and the time enteric coated capsules were disintegration.