

製劑設計에서의 生體內 利用率에 關한 研究

李 哲 雨

서울대학교 醫科大學 附屬病院藥局

Bioavailability Study on Design of Preparations

Chul Woo Lee

(Received Nov. 21, 1975)

The drug release property from the coated tablets which contain 291mg of acetylsalicylic acid were estimated from comparison of the blood level and the urinary excretions after oral ingestion of coated tablets and noncoated tablet in human.

The coating materials are 2-methyl-5-vinylpyridine-methylacrylic acid copolymer (MPM), dimethyl aminoethyl methacrylate methyl methacrylate copolymer(EE), polyvinyl acetal diethyl aminoacetate(AEA), and shellac.

Each of 7 subjects ingested 873mg of acetylsalicylic acid. All tablets are coated approximately $3.5 \pm 0.5\%$ (w/w) per tablet with each of the coating materials and met K. P. II. standard for potency and disintegration time.

The availability was decreased in the following order:MPM coated tablets>EE coated tablets>AEA coated tablets>> shellac coated tablets.

緒 論

많은 種類의 醫藥品이 여러가지 劑型으로 製劑化되고 있다. 化學的 組成이 同一한 藥劑가 반드시 같은 治療上의 效果를 갖지않는 경우도 있으며 또한 劑形이 同一하고 等量의 原藥을 含有하고 있을지라도 各種 添加物, 製劑工程 기타의 原因으로 臨床效果에 變動을 招來하는

Hospital pharmacy, College of Medicine, Seoul National University

境遇도 많아 製劑는 恒常效果의 增減에 對한 評價가 行해지고 여기서 얻어진 情報는 製劑設計에 反映(feed back)되고 있다.

錠劑의 품질보장을 위한 評價의 藥劑學的方法은 公定書에서 不等價性으로 崩解度 또는 溶出速度를 測定하고 있으나 Melnich等¹⁾이 physiological availability를 정의하고 Vitamin B₁, B₂, C 및 Nicotinamide製劑에 對한 研究報告를 한 以來 Levy等²⁾은 製劑의 prolonged-release dosage form의 藥物吸收에 미치는 要因에 關한 研究에서 製劑加工은 吸收의 variability를 招來함을 밝혔으며 Glazko等³⁾은 含量 250mg의 Chloramphenicol capsule을 10名에게 投與하고 그 尿中排泄量 및 血中濃度로부터 吸收量을 測定하였든바 同一含量의 藥品이라도 maker에 따라 吸收量이 相異함을 報告하였다.

Levy⁴⁾는 두 maker 製品의 Acetylsalicylic acid錠을 10名の 成人에게 投與하여 血中濃度로부터 算出한 吸收量과 溶出速度를 比較하고 錠劑에 對한 適切한 基準을 設定함으로써 臨床治療 效果의 定量的指標를 提供해 줄 수 있는 可能性을 示唆하고 있다.

Leonards等⁵⁾은 finely milled Acetylsalicylic acid錠과 coarse Acetylsalicylic acid錠의 두 種類를 6名の 成人에게 投與하였을 때의 吸收量과 溶出速度는 粒子도와 關係가 있음을 報告하였고 Akers等⁶⁾은 市販의 Dicoumarol錠 3種을 4마리의 개에게 投與했을 때 吸收量, 溶出速度 및 peak prothrombin time이 그 製品에 따라 差異가 있음을 報告하였다. 그러나 Gelber等⁷⁾은 市販의 Isoniazid錠 6種을 成人 6名에게 投與하고 availability와 溶出速度를 比較했을 때 最高血中濃度 및 8時間동안의 吸收量에는 差異가 없으나 溶出速度는 相互差異가 顯著함을 報告하고 있다. 그럼으로 錠劑에서 藥物의 體內吸收量과 崩解度 및 溶出速度間에는 어느 境遇에나 一致되는 것이 아니므로 錠劑評價에 있어서 溶出速度만으로는 評價할 수 없음을 알 수 있다. 特히 coating錠劑는 여러가지 目的에 따라 만들어지는 가장 頻用되는 劑型으로서 그 吸收에 많은 問題點을 가지고 있음으로 吸收에 關하여는 Chapman等⁸⁾이 7名の 成人에게 Sodium *p*-aminosalicylate 糖衣錠을 投與하고 in vitro에서의 崩解時間과 availability와의 關係에 對한 研究에서 崩解時間의 許容限度는 公定書에는 90分으로 規定되어 있으나 60分이 限度임을 報告하였고, Sullivan等⁹⁾은 Prednisolone錠의 溶出速度와 availability와의 關係는 Polysorbate 80 0.01% 함유한 0.1 N-HCl의 dissolution medium에서의 溶出速度가 water medium에서의 溶出速度보다 더 相關關係가 있음을 報告하였다. Needham等¹⁰⁾은 U. S. P. 方法, Levy方法 및 magnetic basket 方法을 利用하여 Pentobarbital acid錠의 dissolution rate profile을 比較하고 이들 溶出速度測定方法間에는 有意의 差가 있음을 指摘하였다. 以上과 같이 錠劑에 對한 崩解度 또는 溶出速度試驗은 모두 藥劑가 製造過程에서 一定하게 製造되어 있다는 物理化學的 均一性의 品質管理의 表示로서 化學的 強度의 基準에는 適合할 것이나 이것만으로는 藥物이 體內에서 放出되어 投與後의 availability가 높아 期待하는 充分한 治療效果를 가져온다는 保障은 될 수 없다고 指摘하였다. Coating錠의 吸收에 對하여는 Nogami等¹¹⁾이 解熱鎮痛劑 6種의 糖衣錠을 成人 3名에게 投與하여 藥物의 尿中排泄量으로부터 availability에 對한 研究를 報告하였을 뿐이고 여

러가지 film coating 또는 protective coating基劑로 劑皮했을 때의 主藥의 吸收에 對한 研究報告는 아직 없으므로 著者는 coating基劑로서 쓰이고 있는 Polyvinylacetal diethylamino acetate, Dimethyl aminoethyl methacrylate methyl methacrylate copolymer, 2-Methyl-5-vinyl pyridine methyl acrylate methacrylic acid copolymer 및 Shellac을 Acetylsalicylic acid錠에 coating하고 이를 人體에 投與했을 때의 그 主藥의 尿中排泄量 및 血中濃度를 測定하여 그 吸收에 對한 知見을 얻어 製劑設計에서의 利用率를 報告하는 바이다.

實 驗

Coating基劑

1) Acid soluble substances

Polyvinyl acetal diethylamino acetate (AEA)

Dimethyl aminoethyl methacrylate methylmethacrylate copolymer (EE)

2) Acid and alkali soluble substance

2-Methyl-5-vinyl pyridine methylacrylate methacrylic acid copolmer (MPM)

3) Shellac

Coating錠의 製造

Acetylsalicylic acid 291mg을 含有하는 錠劑에 常法에 따라 每錠當 $3.5 \pm 0.5\%$ 의 coating基劑를 coating하였으며 coating溶液의 濃度는 $5 \pm 0.5\%$ 를 使用하였다.

被檢者

健康한 男子 7名을 被檢者로 하였다. 被檢者의 年齡體重 및 그들의 creatinine clearance value는 Table I 과 같다.

Table I. Age, Weight and creatinine Clearance Value of Subjects

| Subject | Sex | Age | Body Weight(kg) | Creatinine Clearance Value |
|---------|-----|-----|-----------------|----------------------------|
| A | M | 39 | 59 | 101.0 |
| B | M | 29 | 70 | 112.0 |
| C | M | 23 | 63 | 100.1 |
| D | M | 24 | 64 | 120.4 |
| E | M | 26 | 65 | 97.2 |
| F | M | 32 | 61 | 101.4 |
| G | M | 25 | 65 | 118.5 |

投與方法

Acetylsalicylic acid 錠 및 이의 protective coated錠을 投與하기 1週間前부터 他藥物の服用을 避하고 投與前後 24時間은 alcohol性 飲料 coffee등의 刺戟性飲料는 禁止하였고 投與前日의 夕食은 脂肪質이 많은 것은 避하였다. 空腹時에 錠劑를 投與하고 最初의 藥物投與 2時間後에 가벼운 食事を 하였다. 實驗間隔은 모든 경우 1週間으로 하였다.

採血 및 採尿

被檢者로 부터의 採血은 藥物投與直前 및 投與後 0.5, 1, 2, 3 및 8時間後에 上肢靜脈에서 5ml씩을 採取하고 採尿는 藥物投與直前 및 投與後 3, 6, 9, 12 및 24時間까지의 各各 採尿量을 合하여 藥物排泄量을 定量하였고 定量操作을 하기까지는 冷蔵庫에 保存하였다.

血中 및 尿中 Salicylate의 定量

Acetylsalicylic acid의 血中濃度는 血液中の Salicylate을 加水分解하여 Salicylic acid로 한 다음 Brodie¹²⁾의 方法을 modify한 Levy¹³⁾의 方法에 準하여 定量하였다.

崩解試驗

KP II에 準하여 人工胃液, 人工腸液 및 各 pH 緩衝液中에 있어서의 protective coating 錠의 崩解時間을 測定하였다.

溶出試驗

U. S. P. XVIII에 規定된 方法으로 測定하였다.

粘度測定

50°C에서 3時間 乾燥한 試料 10g을 精密히 달아 溶媒約 80g을 加하여 正確히 100g로 한 다음 Ostwald viscometer로 25°C에서 相對粘度를 測定하였다.

實驗結果 및 考察

崩解試驗

試驗에 使用한 protective coating錠의 人工胃液, 人工腸液 및 各 pH 緩衝液에서의 protective coating錠의 崩解時間은 Table II와 같고 裸錠은 各試驗液中에서 모두 10分以內에 崩解하였다.

Bioavailability

被檢者에 Acetylsalicylic acid錠 및 이의 AEA, EE, MPM 및 Shellac의 protective

Coating錠 3錠을 服用시킨 後 3, 6, 9, 12, 및 24時間동안의 尿中總 Salicylate의 排泄累積量은 Table III과 같고 이것을 圖示하면 Fig. 1과 같다.

Acetylsalicylic acid錠을 基準製劑로 하여 12時間 및 24時間後의 protective coating錠의 availability는 Table IV와 같다.

이 結果는 12時間 및 24時間에서 Tablet) MPM) EE) AEA) Shellac의 順이었다.

Table II In Vitro Disintegration Time of Protective Coated Tablets

| Protective Coated Tablets | pH of test Fluid | Simulated Gastic Fluid | | | | Simulated Intestinal Fluid |
|---------------------------|------------------|------------------------|-----|-----|-----|----------------------------|
| | | pH 1.2 | 5.0 | 6.0 | 7.0 | pH 8.3 |
| AEA | | 9 | 12 | 14 | 15 | 35 |
| EE | | 3 | 4 | 6 | 15 | 30 |
| MPM | | 25 | 15 | 13 | 10 | 4 |
| Shellac | | 40 | 32 | 21 | 17 | 8 |

Table IV Bioavailability of Protective Coated Tablets (Urinary Excreted Ratio)

| Tablets | Time | |
|--------------------------------|--------|--------|
| | 12 hrs | 24 hrs |
| Non-Coated Tablet | 100 | 100 |
| MPM Protective Coated Tab. | 93 | 94 |
| EE Protective Coated Tab. | 89 | 88 |
| AEA Protective Coated Tab. | 83 | 86 |
| Shellac Protective Coated Tab. | 59 | 75 |

이 結果는 Table II에서와 같이 모두 藥典規定 崩解度 試驗에 適合하였으나 崩解試驗의 成績이 반드시 藥物吸收와 一致하지 않을 수도 있으며 또 錠劑에 含有되어 있는 藥物의 溶出速度가 coating錠에서의 藥物吸收를 보다 明白하게 表現함으로 裸錠과 protective coating錠의 各 2錠씩의 溶出速度를 測定한바 그 結果는 Fig. 2와 같다.

이는 裸錠보다 protective coating錠의 溶出速度는 늦으며 protective coating錠間에서는 큰 差가 없고 앞의 bioavailability와는 連關性이 있음을 알 수 있고 coating이 主藥의 生體內移行의 諸過程에서 미치는 여러가지 影響을 보기 위하여 裸錠 및 protective coating錠의 投與時의 經時血中濃度を 測定하여 比較하였다.

被檢者中 creatinine clearance值가 近似한 subject A, C, E 및 F에서의 血中藥物濃度の 經時變化를 測定한 結果는 Fig. 3과 같다.

Fig. 3에서 보는 바와 같이 被檢者 4名의 그 血中濃度は 2時間에서 最高에 達하고 그 後는 G. Lavy¹⁴⁾가 사람을 被檢者로 하여 밝힌바와 같이 半減期 5~6時間으로 血中에서 減少하고 있다. 被檢者 C, E의 最高血中濃度は 同一投與量인데 不拘하고 다른 경우와 比較하여 各 $\frac{1}{2}$, $\frac{2}{3}$ 의 값을 나타내고 있으며 同時에 얻어지는 24時間의 尿中回收率은 被檢者 A에서는 75%, 被檢者 C에서는 82%, 被檢者 E에서는 80% 및 F에서는 78%의 값을 各各 나타내고 있다.

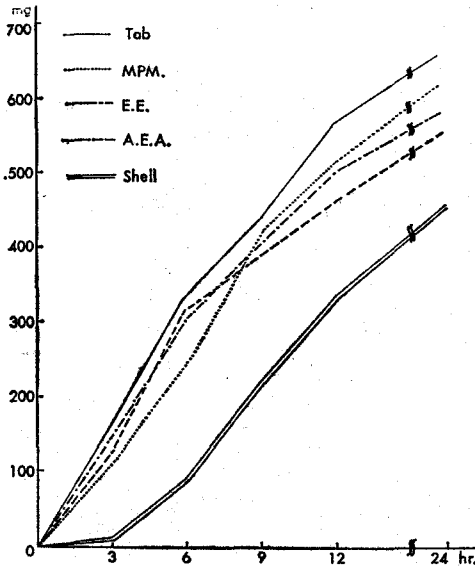
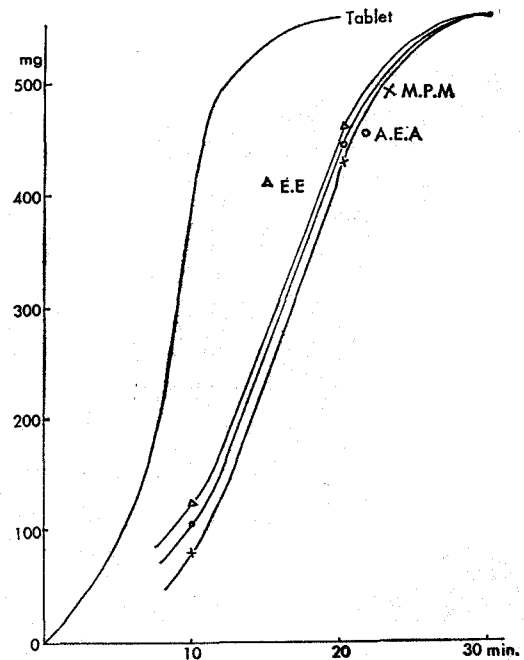


Fig. 1. Cumulative urinary excretion of salicylate following ingestion of 873mg of acetylsalicylic acid tablets

Fig. 2. Comparison of the dissolution rates of non coated and coated tablets of acetylsalicylic acid



裸錠 및 protective coating錠의 尿中排泄量과 血中濃度와의 連關關係를 알기 爲하여 血中濃度の 基礎實驗에서 比較的 血中濃度が 同一하였던 被檢者 A 및 F의 經時血中濃度を 測定한 結果는 Fig. 4와 같으며, Fig. 1과 比較하면 서로 關係가 있음을 알 수 있다.

Protective coating錠 特히 高分子物質로 film 또는 protective coating 된 錠劑가 人體에 投與되었을 때 藥物吸收에 미칠 수 있는 影響은 coating基劑의 溶解時의 周圍表面에서의 飽和層의 粘度와 이 粘度가 錠劑로 부터 藥物의 溶出擴散에 影響을 미칠 것으로 思料되

Table III Urinary Excretion of Salicylate following Ingestion of 873mg of Acetylsalicylic Acid Tablets(mg)

| Coating Material | Subject | Time (hr) | | | | | Ratio |
|-------------------|---------|-----------|-------|-------|-------|------|-------|
| | | 0~3 | 0~6 | 0~9 | 0~12 | 0~24 | |
| Non coated Tablet | A | 156 | 341 | 382 | 572 | 651 | |
| | B | 164 | 301 | 442 | 536 | 629 | |
| | C | 141 | 303 | 478 | 584 | 713 | |
| | D | 161 | 322 | 403 | 556 | 644 | |
| | E | 163 | 327 | 457 | 548 | 698 | |
| | F | 174 | 351 | 468 | 597 | 683 | |
| | G | 161 | 386 | 450 | 517 | 625 | |
| | Average | 160 | 333 | 440 | 566 | 663 | 100 |
| S. D. | ±9.2 | ±27.4 | ±28.7 | ±26.8 | ±32.1 | | |
| M P M | A | 145 | 315 | 461 | 513 | 594 | |
| | B | 142 | 321 | 455 | 541 | 578 | |
| | C | 76 | 130 | 380 | 480 | 654 | |
| | D | 143 | 319 | 459 | 529 | 587 | |
| | E | 149 | 323 | 452 | 547 | 586 | |
| | F | 69 | 126 | 350 | 496 | 672 | |
| | G | 80 | 168 | 397 | 555 | 680 | |
| | Average | 115 | 243 | 422 | 520 | 622 | 94 |
| S. D. | ±33.4 | ±75.9 | ±42.2 | ±23.0 | ±41.6 | | |
| E E | A | 149 | 386 | 419 | 499 | 547 | |
| | B | 161 | 310 | 485 | 513 | 578 | |
| | C | 130 | 210 | 320 | 480 | 596 | |
| | D | 155 | 393 | 443 | 566 | 578 | |
| | E | 159 | 363 | 480 | 512 | 582 | |
| | F | 170 | 250 | 370 | 468 | 591 | |
| | G | 154 | 230 | 379 | 471 | 629 | |
| | Average | 154 | 306 | 413 | 501 | 586 | 88 |
| S. D. | ±11.4 | ±71.1 | ±57.3 | ±31.5 | ±23.6 | | |
| A E A | A | 113 | 283 | 411 | 458 | 574 | |
| | B | 129 | 318 | 424 | 492 | 574 | |
| | C | 156 | 350 | 391 | 450 | 480 | |
| | D | 122 | 301 | 419 | 478 | 572 | |
| | E | 136 | 312 | 411 | 458 | 553 | |
| | F | 101 | 342 | 380 | 520 | 625 | |
| | G | 125 | 313 | 361 | 430 | 586 | |
| | Average | 126 | 317 | 399 | 469 | 568 | 86 |
| S. D. | ±16.1 | ±17.9 | ±21.3 | ±27.6 | ±16.3 | | |
| Shellac | A | 8.8 | 89 | 232 | 316 | 498 | |
| | B | 8.0 | 86 | 218 | 328 | 472 | |
| | C | 6.0 | 61 | 191 | 240 | 390 | |
| | D | 8.4 | 87 | 224 | 338 | 458 | |
| | E | 7.9 | 86 | 215 | 372 | 479 | |
| | F | 9.1 | 96 | 280 | 330 | 450 | |
| | G | 8.5 | 97 | 188 | 420 | 475 | |
| | Average | 8.1 | 86 | 221 | 335 | 460 | 75 |
| S. D. | ±0.8 | ±11.0 | ±28.3 | ±50.7 | ±32.7 | | |

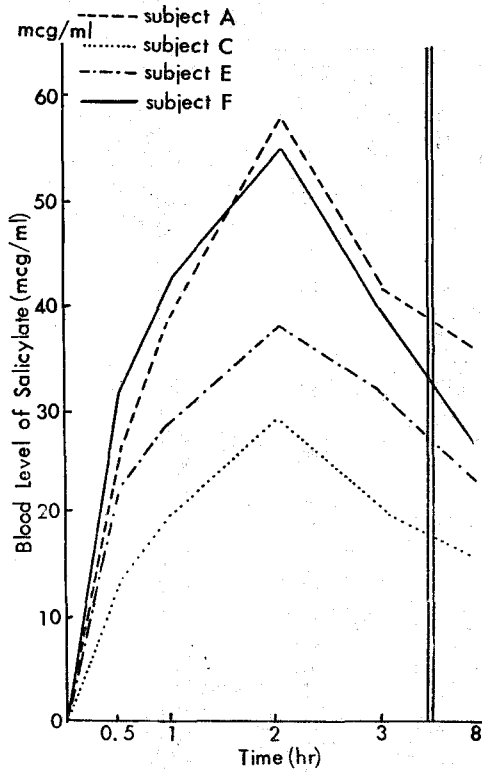


Fig 3. Blood level of salicylate in four subjects

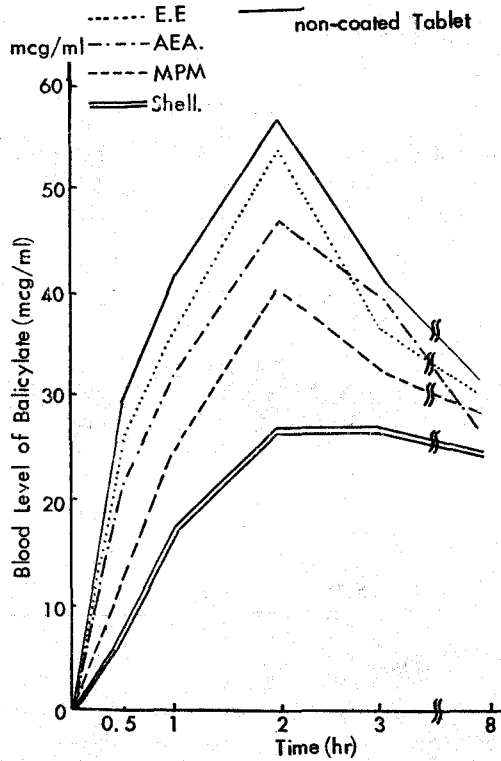


Fig 4. Blood level of salicylate of acetylsalicylic acid tablet and various protective coated tablets.

기에 25°C에서 Ostwald粘度計로 測定한 AEA, MPM, EE溶液의 粘度는 Table V와 같으며 MPM, AEA, EE의 順으로 작아진다.

Table V Viscosity of Coating Material

| Materials | Solvent | Viscosity(cps) |
|-----------|----------------------------|----------------|
| MPM | Chloroform(3) : Ethanol(7) | 32 |
| AEA | Ethanol(5) : Aceton(5) | 25 |
| EE | Ethanol(5) : Aceton(5) | 21 |

이것은 protective coated tablet에서 EE가 다른 것에 비해 높은 값을 나타냄은 最初의 溶解過程에서 粘度가 作用한 것으로 思料된다.

結 論

1) Acetylsalicylic acid의 裸錠을 基準製劑로 하고 MPM, EE, AEA 및 Shellac으로 coating한 coating錠의 12時間 및 24時間의 bioavailability는 다음과 같다.

| | |
|--|------|
| 가) 12時間 non-coated tablet | 100% |
| 2-Methyl-5-vinylpyridine-methylacrylate methacrylic acid copolymer (MPM) | 93% |
| Dimethylaminoethyl methacrylate methyl methacrylate copolymer(EE) | 89% |
| Polyvinyl acetal diethyl aminoacetate(AEA) | 83% |
| Shellac | 59% |
| 나) 24時間 | |
| non coated tablet | 100% |
| 2-Methyl-5-vinylpyridine methylacrylate methacrylic acid copolymer(MPM) | 94% |
| Dimethylaminoethyl methacrylate methyl methacrylate copolymer(EE) | 88% |
| Polyvinyl acetal diethyl aminoacetate(AEA) | 86% |
| Shellac | 75% |

2) Acetylsalicylic acid裸錠 및 MPM, EE, AEA, 및 Shellac으로 coating한 coating錠의 20分後의 溶出速度順位는 다음과 같다.

non coated tablet > EE > AEA > MPM

3) Acetylsalicylic acid裸錠 및 MPM, EE, AEA, Shellac으로 coating한 coating錠의 2時間 및 8時間後의 血中濃度の 差異는 다음과 같다.

가) 2時間

non coated tablet > EE > AEA > MPM > Shellac

나) 8時間

non coated tablet > EE > MPM > AEA > Shellac

4) MPM, EE, AEA 및 Shellac等 coating基劑로 coating한 錠劑에 있어서 12時間 및 24時間後의 尿中排泄量은 MPM을 基劑로 coating한 것이 가장 많다.

끝으로 本研究을 指導해 주신 教授 禹鍾鶴 博士와 教授 金信根 博士, 助教授 李民和 博士 및 藥劑學敎室員에게 探甚한 謝意를 表합니다.

文 獻

- 1) D. Melnich, M. Hochberg, and B. C. Oser, *J. Nutr.*, **30**, 67(1945)
- 2) G. Levy, and Les E. Hallister, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1121 (1965).
- 3) A. J. Glazkov, A. W. Kinkel, W. C. Alegnani, and E. L. Holmes, *Clin. Pharmacol and Therap.*, **9**, 472(1968).
- 4) G. Levy, *Arch Int. Pharmacokyn.*, **152**, 59(1964).
- 5) J. R. Leonards and Levy, *Clin. Pharmacol. and Therap.*, **8**, 400(1967)
- 6) M. J. Akers, J. L. Lach., and L. J. Fischer, *J. Phram. Sci.*, **62**, 1192(1973).
- 7) R. Gelber, P. Jacobson, and L. Levy, *Clin. Pharmacol. and Therap.*, **10**, 841(1969).
- 8) D. G. Chapman, R. Crisafio, and J. A. Campbell, *J. Am. Phram. Ass. Sci.*, ed. XLV, 374(1956)
- 9) T. T. Sullivan, R. G. Stoll, E. Salsmar, D. C. Blair, and J. G. Wagner, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **2**, 29(1974).
- 10) T. E. Needham, L. A. Luzzi, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 925(1974)
- 11) H. Nogami and M. Hanano, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 1002(1967)
- 12) B. B. Brodie, S. Uednfriend and A. F. Coburn, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **80**, 114(1944)
- 13) G. Levy, and J. A. Procknal, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1330(1968).
- 14) G. Levy, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 959(1965)