

Rifampicin-Polyvinylpyrrolidone 共沈物에 관한 生物藥劑學的 研究

金 榮 一

中央大學校 大學院 藥學科

(Received June 26, 1979)

Young Il Kim

Department of Pharmacy, Graduate School, Chung Ang University, Seoul 151, Korea

A Biopharmaceutical Study on Rifampicin-Polyvinylpyrrolidone Coprecipitate

Abstract-Rifampicin-polyvinylpyrrolidone coprecipitates were prepared by the solvent method to increase the solubility and dissolution rate, thereby improving absorption of rifampicin. It was found that the solubility and dissolution rate were greater with the 1:5 (w/w) coprecipitate than with the pure drug, physical mixtures or coprecipitates of any other ratio of the two components. The blood concentration data in non-fasted rats showed that the extent of absorption of rifampicin were significantly enhanced following the oral administration of the 1:5 coprecipitate; The area under the serum concentration curve(0~8hr) was 1.3 times greater with the 1:5 coprecipitate than with the pure drug. The blood concentration reached its peak ($4.38 \pm 1.36 \text{mcg/ml}$) within two hours in the case of oral administration of the 1:5 coprecipitate and, on the other hand, it reached the maximum ($3.77 \pm 0.90 \text{mcg/ml}$) after four hours of oral administration of the pure drug.

It was observed that there was no significant difference between the 1:5 coprecipitate and the pure drug in the extent and rate of absorption of rifampicin when fasted rats were used.

When the 1:5 coprecipitate was orally administered to human subjects 20 minutes after meal, it was found that the blood concentration reached the maximum after one hour; in the case of the pure drug, it reached its peak after four hours.

經口投與時에 藥物의 治療 効果에 影響을 미치는 要因中 가장 중요한 것은 消化管에서의 吸收性이다. 특히 難溶性 藥物을 經口投與할 때 대부분의 경우에 있어서 그 藥物의 溶出 速度가 消化管 吸收過程의 律速段階로 되며 溶出性의 差가 藥物의 生體利用率에 현저한 影響을 미친다는 사실이 밝혀지므로서^{1~3)}, 藥物의 溶出性을 높이기 위한 여러가지 試圖가 수행되고

있다.

難溶性 藥物과 數種의 藥理學的으로 不活性인 擔體와의 固體 分散物이나 共沈物을 만들면 그 藥物의 溶出性이 有意하게 增加된다는 結果가 많은 報文^{4~32)}으로 立證되었다.

Männistö³³⁾는 rifampicin 을 經口投與할 때 吸收에 미치는 影響은 解離狀態보다는 그 溶出速度가 더욱 중요한 要因이라고 指摘하였으며, 또한 rifampicin 의 吸收에 관한 臨床結果를 볼 때 學者에 따라 空腹에 投與하여야만 有效하다는 경우와 空腹時나 食後 어느 경우도 有效하다고 主張하고 있는데 이는 rifampicin 의 溶解度³⁴⁾로 볼 때 水溶液의 pH 增加에 따라 減少하는 pH 依存性이 매우 크므로 Kaplan³⁾의 見解로 類推할 때 그 吸收은 不完全할 수 있기 때문이라고 생각한다.

그러므로 著者는 rifampicin 의 溶出性を 增加시킨다면 보다 生體利用率을 增進시킬 수 있으리라 判斷하여 可溶性 擔體로서 PVP 를 택하여 溶媒法으로 共沈物을 만들고 溶出速度와 物理的 性質을 調査하고 또한 藥物單獨 및 共沈物을 經口投與한 후의 血中濃度와 尿中 累積排泄量을 比較 檢討한 結果를 報告한다.

實 驗

實驗 材料

試藥—使用된 試藥은 다음과 같다. rifampicin USP (Yuhan Corp. Seoul), polyvinylpyrrolidone USP (K-30, average m. w. 40,000, General Aniline & Film Co., Linden, W. J.) sodium ascorbate USP (F. Hoffman-La Roche & Co. Basle) silicagel G. (E. Merck, Darmstadt), polysorbate 80 (Cica, Kanto Chemical Co., Inc., Tokyo), methyl cellulose (Methocel 60-HG, Dow Pharmaceuticals, Division of Dow chemical Co., Indianapolis)

機器—使用된 機器는 다음과 같다. Sartorius solubility simulator (Sartorius-Membranfilter GmbH, Göttingen), dissolution tester (USPXIX, Erweka-Apparatebau, GmbH, Offenbach)

共沈物의 製造—Stupak 等²¹⁾이 利用한 溶媒法에 따라 rifampicin (RMP)과 polyvinylpyrrolidone (PVP)의 組成비가 각각 1:1, 1:3, 1:5 및 1:10 (w/w)인 共沈物과 物理的 混合物을 製造하였으며 溶媒는 methanol 을 사용하였다. 試料(共沈物, 物理的 混合物 및 對照用 RMP)의 粒子度는 40~50 mesh 로 調節하였고 RMP 와 PVP 의 組成比의 確認은 Maggi³⁵⁾ 등의 定量法(絕對法)에 따랐다.

磷酸鹽 緩衝液의 調製

pH 7.38 緩衝液—sodium biphosphate monohydrate 1.983g과 dibasic sodium phosphate dodecahydrate 18.4g 을 少量의 蒸溜水에 용해시킨다음 適量의 蒸溜水를 더 가하여 全量이 1,000ml 가 되게 하였다.

pH 7.0 緩衝液—monobasic potassium phosphate 3.02g 과 dibasic potassium phosphate 4.38g 을 少量의 蒸溜水에 溶解시킨다음 適量의 蒸溜水를 더 가하여 全量이 1,000ml 가 되게 하였다.

溶出媒質의 調製—液體媒質로서 磷酸鹽緩衝液(pH 7.38)을 사용하여 0.005w/v%의 polysorbate-80溶液을 만들었다. polysorbate 80을 가한 理由는 RMP 粒子의 凝集現象으로 溶出速度 測定時

재현성이 없기 때문이다.

實驗方法

RMP의定量—RMP 100mg을採取하여少量的methanol에 용해하고 磷酸鹽緩衝液으로 ml 당 5~40mcg이 되도록 희석해서 緩衝液을 對照液으로 하여 波長 474nm에서의 吸光度를 측정하여 檢量曲線을 작성하였다. *in vitro* 實驗에서의 모든 檢液中的 RMP 濃度は 測定한 吸光度를 檢量曲線에 內插하여 求하였다.

pH에 따르는 RMP의 溶解度測定—Boman³⁴⁾ 등이 25°C에서 測定한 방법에 따라 37±0.5°C에서 pH 2.12~7.38에서의 RMP의 溶解度を 측정하였다.

試料의 溶出速度測定—Sartorius solubility simulator를 사용하여 Saito³⁶⁾ 등의 實驗法에 따라 dissolution chamber 內에 溶出媒質 100ml를 注加하고 RMP 100mg에 相當하는 試料를 가한 다음 一定한 時間 間隔으로 3.0ml씩의 檢液을 取하여 溶出된 RMP의 濃度を 측정하였다. 각 試料에 대하여 溶出速度測定을 3회 反復하였다.

平衡溶解度測定—PVP 0.0~10.0 w/v%를 함유하는 溶出媒質에 過量의 RMP를 가한 懸濁液을 37±0.5°C 恒溫槽內에서 平衡狀態가 될 때까지 振盪한 후 溶液을 取하여 37°C에서 millipore filter (0.45μ pore size)로 濾過한 濾液中的 RMP 濃度を 측정하였다.

非平衡 溶出速度測定—RMP, 1:5(w/w) 共沈物과 1:5(w/w) 物理的 混合物에 대한 溶出速度를 다음과 같이 측정하였다.

dissolution vessel에 溶出媒質 300ml를 注加하고 stainless steel propeller (diameter 40mm)의 날개가 vessel 바닥에서 25mm 되도록 裝置하여 回轉速度 200rpm으로 攪拌하면서 液底體가 남게 試料를 가하여 一定時間間隔으로 溶液 3.0ml씩 採取한 후 同量의 溶出媒質을 補充하고 37°C에서 millipore filter로 濾過한 濾液中的 RMP 濃度を 측정하였다. 이 때 媒質의 補充으로 因하여 稀釋되는 溶出된 藥物의 濃度補正은 Bates等³⁷⁾의 式에 따랐다. 그리고 酸化를 防止하기 위하여 RMP와 同量의 sodium ascorbate를 溶出媒質에 가하였다.

非崩解 pellet의 溶出速度測定—RMP, 1:1, 1:3, 1:5 및 1:10(w/w)의 共沈物과 同一 組成比의 物理的 混合物들을 각각 900mg씩을 취해서 pellet (diameter 13mm)를 Stupak²³⁾ 등의 方法에 따라 만들어 이들 pellet의 溶出速度를 다음과 같이 측정하였다. dissolution vessel에 溶出媒質 300ml를 가하고 paraffin wax로 한면만 노출시키고 그밖의 面은 被覆한 pellet를 plexiglas holder에 끼워 dissolution basket에 固定시킨 다음 이 basket를 媒質의 水面下 25mm位置에 裝置하여 回轉速度200rpm으로 攪拌하면서 一定時間 間隔으로 溶液 5.0ml씩 채취하여 定量하였다.

生體內 吸收實驗(RMP 정량법)—*in vivo* 吸收實驗에서의 RMP 定量은 다음과 같이 실시하였다. 血清中 RMP 濃度測定은 試驗 菌株로 *Sarcina lutea* ATCC9341 (YuHan Corp., Seoul, Korea)를 使用해서 Boman³⁸⁾ 등이 利用한 disc 寒天擴散法에 따랐으며, 定量 濃度範圍는 0.1~1.0mcg/ml이었다. 尿中的 RMP 量은 磷酸鹽 緩衝液(pH 7.0)을 가한 다음 isoamyl alcohol로 抽出하여 475nm에서 吸光度를 측정하는 Sunahara等³⁹⁾의 方法에 따랐으며 定量 濃度範圍는 10~50mcg/ml였다.

白鼠에 대한 實驗

尿中 排泄量測定—實驗動物로 rat(體重 300~400gm의 成熟 Sprague Dawley系 雄性)를 사용

하여 Stupak 等²¹⁾의 吸收實驗方法에 따라 RMP는 pH 2~3에서 溶解도에 急激한 變化가 있으므로 RMP 自體의 吸收程度를 알기 위하여 絶食群과 對照群으로 正常 飼育을 繼續한 群에 대해서 RMP 投與量에 따른 尿中排泄量을 측정하였다. RMP 投與量은 體重 kg 당 25, 50 및 100mg으로 定하여, 0.25% methyl cellulose 溶液에 懸濁시켜 經口 投與한 rat를 한마리씩 metabolism cage에 넣고 0~4時間 및 4~24時間에 排泄된 尿를 채취해서 그 容量을 재고 RMP 濃度を 測定하였다. 각 採取期間에 尿中에 排泄된 RMP의 全累積量을 算出하고 實驗動物의 體重差에 따르는 補正은 投與量에 대한 百分率로 표시하였다. 이 實驗은 cross-over method에 따라 隔週로 실시하였다.

血中濃度 測定—RMP와 1:5(w/w) 共沈物의 血中濃度を RMP의 尿中排泄量測定實驗과 同一한 條件에서 측정하였다. 藥物은 體重 kg 당 RMP 10mg에 해당하는 量을 0.25% methyl cellulose 溶液에 懸濁시켜 經口 投與하였다. 藥物 投與後 0, 0.5, 1, 2, 4, 6 및 8時間에서 Petti^{40, 41)} 方法으로 rat의 눈에서 血液을 채취하여 血清中의 RMP 濃度を cross-over method에 따라 隔週로 측정하였다.

人體에 대한 實驗

尿中 排泄量 測定—10名の 健康한 男子(年齡 22~36才, 體重 53~71kg)를 대상으로 하여 實驗 前日 夕食과 當日 朝食을 一定 時間에 同一한 食事を 同量씩 먹도록 하고 朝食後 20分에 每人 當 RMP 300mg에 해당하는 RMP와 1:5(w/w) 共沈物을 물 50ml에 懸濁시켜 服用케 하고 다시 물 100ml씩을 마시게 하여 RMP의 尿中排泄量을 cross-over method에 따라 隔週로 측정하였으며, 尿는 藥物 投與 直前(對照試驗用)과 投與後 0~2, 2~4와 4~8時間에 채취하여 그 量을 기록하고 RMP의 濃度を 측정하였다.

血中濃度 測定—被檢者의 尿中 排泄量 測定과 併行하여 藥物 投與後 0, 1, 2, 4 및 8時間에 Boman 等³⁴⁾ 및 Levy 等⁴²⁾이 이용한 方法에 따라 被檢者의 손가락 끝에서 血液을 채취하여 血清中의 RMP 濃度を 측정하였다.

結果 및 考察

共沈物의 製造—RMP는 酸性溶液에서는 加水分解되어 3-formyl rifamycin SV(水不溶性)로 되며, pH 7의 水溶液에서와 空氣中에서는 酸素로 인하여 酸化되어 rifampicin-quinone이 된다^{35, 43)}. 이같은 RMP의 不安定性을 고려하여 共沈物 製造時의 사용 溶媒에 대한 RMP의 安定性을 검토하였다.

chloroform 및 methanol을 溶媒로 써서 만든 두 共沈物을 TLC法(展開溶媒: chloroform:methanol=8:2)에 의해서 分解産物을 檢出した 結果 chloroform을 溶媒로 사용할 경우는 사용한 RMP중의 quinone 量보다 多量이 檢出되나 methanol의 경우에는 quinone 量이 同一하였다. 또한 methanol로 만든 共沈物은 RMP의 力價에도 變化가 없었다.

1:3, 1:5 및 1:10(w/w) 共沈物에 있어서는 methanol에 RMP와 PVP를 溶解한 後 常溫에서 rotary vacuum evaporator로 減壓下에 溶媒를 完全蒸發乾固시키면 透明한 共沈物이 된다.

RMP와 1:5(w/w) 共沈物의 X-ray diffraction spectrum은 Fig. 1과 같으며, 使用한 RMP 自體는 結晶性이나 共沈物은 無晶型임을 알 수 있다.

또한 1:5(w/w) 共沈物의 酸性, 中性 및 알칼리性 水溶液에서의 UV 및 visible absorption spectrum은 Fig. 2와 같다.

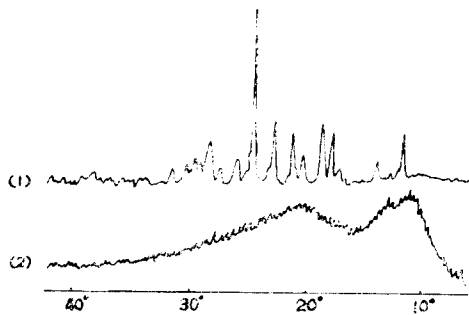


Fig. 1—X-ray diffraction spectra of rifampicin (top) and 1:5 (w/w) rifampicin-polyvinylpyrrolidone coprecipitate (bottom).

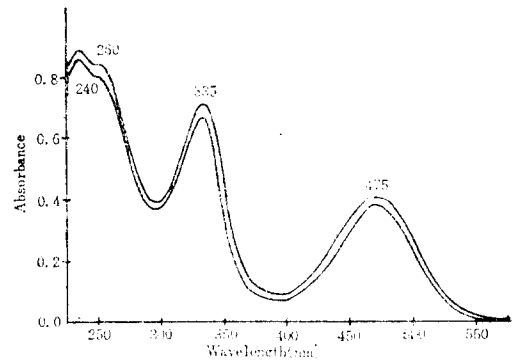


Fig. 2—The U.V. and visible absorption spectrum of rifampicin (upper) and 1:5(w/w) rifampicin-polyvinylpyrrolidone coprecipitate (lower) at pH 4.0, 7.0 and 10.0 aqueous solution.

UV 및 visible absorption spectrum 을 볼때 共沈物中の RMP 은 어느 液性에서나 RMP 自體와 같은 分子狀態로 存在한다.

pH 와 溶解度의 關係—RMP 의 37°C 에서의 pH 와 溶解度의 關係는 Table I 과 같다.

Table I—The solubility of rifampicin in aqueous solution at various pH's at 37°C

pH	Solubility of rifampicin g/100ml
2.12	11.25
3.28	0.11
4.05	0.11
5.08	0.12
6.43	0.14
7.26	0.15
7.38	0.15

Boman 等³⁴⁾은 25°C 에서 RMP 의 溶解度가 pH 依存性이 높다고 하였는데, 37°C 에서도 RMP 의 pH 溶解度는 pH 에 對한 依存性이 높아 水溶液의 pH 가 2.12 에서 3.28 로 增加함에 따라 溶解度가 約 $\frac{1}{100}$ 로 減少하며, pH 3.28~7.38 에서는 0.11~0.15g/100ml 程度로 難溶性이다. 이와 같은 事實은 Kaplan³⁾의 見解에 의하면 RMP 를 經口投與할 때 吸收가 不完全할 可能性이 있는 것으로 思料된다.

試料의 溶出速度—RMP 와 1:1, 1:3, 1:5 및 1:10(w/w) 共沈物과 各 組成比의 RMP 와 PVP 의 物理的 混合物의 T₂₀%, T₅₀%와 T₇₀%를 Wagner⁴⁶⁾의 log-probit 法으로 구한 값은 Table II 와 같다.

共沈物의 溶出速度는 1:10, 1:5, 1:3, 1:1, RMP^b, RMP^c의 順으로 減少한다.

Table II—Twenty, fifty and seventy percent dissolution times for various forms of rifampicin at pH 7.38

Test system	T ₂₀ %*(min)	T ₅₀ % (min)	T ₇₀ % (min)
rifampicin ^b	9.0	19.0	29.0
rifampicin ^{c,d}	14.0	38.0*	72.0
rifampicin-polyvinylpyrrolidone physical mixtures ^b	1:1 (w/w) 9.0	19.0	29.0
	1:3 (w/w) 10.0	19.0	28.0
	1:5 (w/w) 8.8	17.5	26.5
	1:10(w/w) 8.0	15.0	26.5
coprecipitates*	1:1 (w/w) 3.5	10.5	21.0
	1:3 (w/w) 0.5	0.9	1.45
	1:5 (w/w) 0.38	0.73	1.1
	1:10(w/w) 0.35	0.66	1.25

a. determined from log-probit plots of dissolution data (mean of two runs)

b. particle size fraction of rifampicin was 297-420 μ m

c. particle size fraction of rifampicin was <37 μ m

d. sample prepared by vacuum-evaporating methanol solution of rifampicin

e. gross particle size fraction of coprecipitate was 297-420 μ m

RMP의 경우 297~420 μ m와 37 μ m 이하 粉末의 T₅₀%가 각각 19분과 38분으로 粒子度가 減少함에 따라 溶出速度가 減少된다. 이는 RMP 粉末들의 表面에 너지가 增加되어 無極性分子들 間의 van der Waals 引力이 強해져서 微細粉末들이 凝結되고 또한 微細化되므로서 물에 대한 濕潤性이 低下되기 때문이다. 그러므로 RMP의 경우는 單純한 粒子의 微細化로는 그 溶出速度

를 促進시킬 수 없으나, 可溶性擔體를 이용한 團體分散法에 의한 微粉化로서는 그 溶出速度를 현저하게 促進시킬 수 있다. 즉 1:3, 1:5 및 1:10(w/w) 共沈物의 경우 T₅₀%가 각각 0.9分 0.73分 및 0.66分으로 RMP (297~420 μ m)의 그것보다 약 20~28배나 溶出速度가 빠르다. 物理的混合物들의 溶出速度測定結果로 볼 때 두 成分의 單純한 機械的 混合은 RMP의 50%가 溶出되는 時間에는 有意의인 影響을 미치지 않는다.

平衡溶解度—PVP 溶液에서의 RMP의 平衡溶解度는 Fig. 3에서 알 수 있는바와 같이 PVP 濃度가 增加함에 따라 增加한다.

非平衡溶出速度—RMP, 1:5(w/w) 共沈物과 物理的混合物의 非平衡溶出速度를 測定한 結果는 Fig. 4와 같다.

RMP 및 1:5(w/w) 物理的混合物은 2時

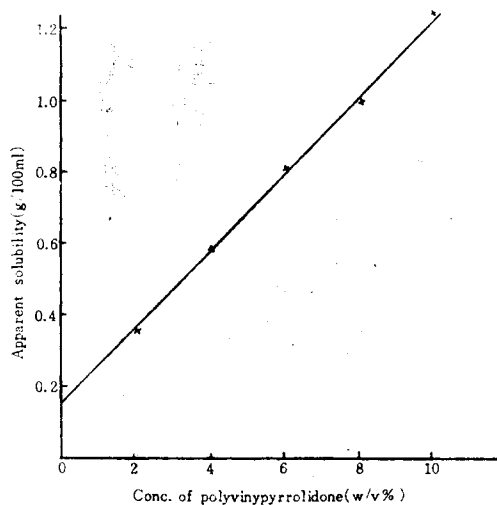


Fig. 3—Apparent solubility of rifampicin in various concentrations of polyvinylpyrrolidone in pH 7.38 phosphate buffer solution.

間에 plateau value 에 도달되나 1:5(w/w) 共沈物은 40分으로 3倍나 빠르다. 또한 그 溶解度에 있어서 1:5(w/w) 共沈物은 RMP 보다 4.4倍, 1:5(w/w) 物理的混合物보다 1.3倍로 增加되며 特히 흥미로운 結果는 1:5(w/w) 物理的 混合物의 경우 그 溶解度가 RMP 보다 3.4倍나 增加된다는 사실이다. 이러한 結果는 ajmaline³⁰⁾, coumarin³¹⁾ 및 ethotin 과 PVP 와의 物理的 混合物의 경우 이들 藥物의 溶解度가 顯著하게 增加된다는 事實과 일치하나, digitoxin²²⁾, reserpine²³⁾, furosemide²⁵⁾, indomethacin²⁶⁾ 및 sulfisoxazole³²⁾ 등의 PVP 와의 物理的 混合物는 이들 藥物의 溶解度에 有意의인 影響을 주지 않는다는 結果와는 相異하다.

Matsumaru 等³⁰⁾은 ajmaline-PVP 共沈物에 對한 報文에서 1:5(w/w) 共沈物의 경우 그 溶解度가 1:5(w/w) 物理的 混合物보다 2倍 純粹 ajmaline 보다 8倍이며, 1:5(w/w) 物理的 混合物는 純粹 ajmaline 보다 4倍나 增加한다고 報告하였으며, Geneidi 等³¹⁾의 研究 結果에 의하면 1:4(w/w) coumarin-PVP 共沈物의 溶解度는 1:4(w/w) 物理的 混合物보다 約 1.2倍, 純粹 coumarin 보다 約 7倍 增加되었으며, 1:4(w/w) 物理的 混合物의 溶解度는 純粹 藥物보다 約 5.5倍나 增加되었으며, ethotin-PVP 共沈物의 경우에서는 1:4(w/w) 共沈物의 溶解度가 1:4(w/w) 物理的 混合物보다 約 1.5倍, 純粹 ethotin 보다 約 4倍 增加되며, 1:4(w/w) 物理的 混合物는 純粹 藥物보다 約 2.5倍 增加하였음을 알 수 있다.

이 實驗 結果에서 1:5(w/w) 物理的 混合物의 경우에 그 溶出速度가 純粹 RMP 보다 有意하게 增加되는 이유의 하나로 PVP의 可溶化에 의해서 Fig. 3에서 알 수 있는바와 같이 미셀의 飽和濃度가 增加함에 따라 RMP의 溶出速度에 影響을 미치므로서 存在하는 親水性 重合體에 의한 RMP의 濕潤性의 增進과 또한 0.05w/v로 添加된 polysorbate 80이 미치는 相互影響때문으로 고려할 수도 있으나 보다 明確한 原因에 대해서는 앞으로 계속 연구코자 한다.

1:5(w/w) 共沈物의 경우에 過飽和狀態로 溶解된다는 사실은 PVP가 단순히 RMP의 溶解度를 증가시키는 原因뿐만 아니라 이는 共沈物 製造時 RMP가 보다 熱力學的으로 活性인 상태로 되기 때문인 것으로 생각할 수 있다^{22, 47)}.

非崩解 pellet의 溶出速度—表面積이 一定한 崩解하지 않는 pellet으로 부터의 藥物의 溶出速度를 측정할 때 溶出이 일어나는 과정에서 溶出되는 藥物의 表面積은 一定하게 維持되며 Noyes-Nernst⁴⁸⁾式이 適用된다.

RMP 및 1:5(w/w) 共沈物과 1:5(w/w) 物理的 混合物 pellet의 RMP 溶出樣狀은 Fig. 5와

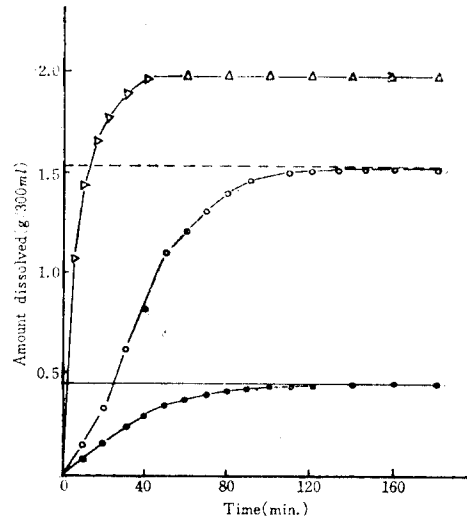


Fig. 4—Dissolution rate of rifampicin from several test preparations under nonsink conditions at 37°C. key; pure rifampicin (●); 1:5(w/w) rifampicin-polyvinylpyrrolidone physical mixture (○); 1:5(w/w) rifampicin-polyvinylpyrrolidone coprecipitate (△); equilibrium solubility of rifampicin in dissolution medium containing no polyvinylpyrrolidone and equilibrium solubility of rifampicin in the presence of 3.33% polyvinylpyrrolidone

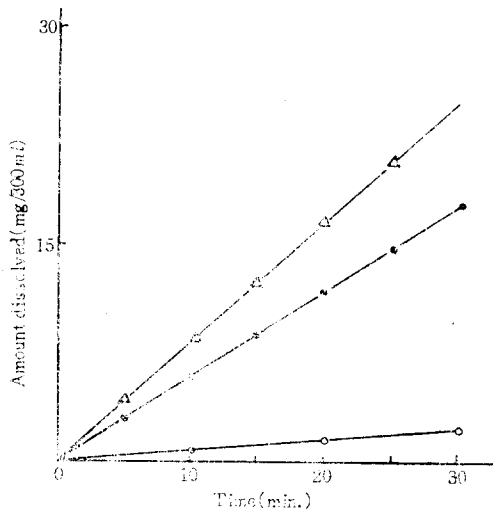


Fig. 5—Dissolution rates of rifampicin from nondisintegrating pellets at 37°C. key; pure rifampicin (○), $k'=0.0867\text{mg/min}$; 1:5(w/w) rifampicin-polyvinylpyrrolidone physical mixture (●), $k'=0.60\text{mg/min}$; and 1:5(w/w) rifampicin-polyvinylpyrrolidone coprecipitate (△), $k'=0.840\text{mg/min}$.

은 용출될 수 있는 藥物의 表面積을 一定하게 하였는데도 불구하고 共沈物中の RMP 溶出速度가 物理的混合物보다 빠르며, 1:5(w/w) 共沈物과 1:5(w/w) 物理的混合物과의 溶出速度比率²³⁾이 1.4 로 非平衡溶出速度測定의 溶解度比率 1.3 과 거의 같은 값을 얻었다.

吸 收 實 驗

白鼠에 대한 實驗—a. 尿中排泄量: RMP의 經口投與時의 食事に 의한 영향에 관한 報文⁵¹⁾에 의하면 Furesz 等과 Reiss 는 空腹時에만 有効하다고 한反面에 Verbist 等, 北本等과 東村等은 空腹時나 食後 모두 有効하다는等 서로 다른 結果를 報告한바 있어 絶食 및 非絶食條件下에서의 RMP 吸收를 확인하기 위하여 rat 를 써서 絶食群과 對照群으로 正常飼育을 계속한 群에 RMP 를 經口投與하여 尿中에 排泄된 全 RMP 을 測定하여 투여량에 대한 百分率을 換算하면 Table

Table III—Rat urinary excretion of total rifampicin in% of orally administered pure rifampicin dose under fasting and non-fasting condition

Dose (mg/kg b. w.)	0-4hrs.		0-24 hrs.	
	Fasting	Non-fasting	Fasting	Nonfasting
25	5.25±1.47	1.81±0.93	17.73±2.89	12.79±2.44
50	6.11±1.62	2.32±1.04	23.09±3.30	20.04±5.55
100	4.66±1.90	2.33±0.65	27.38±7.59	24.25±3.85
significance	P<0.01		P<0.01	

(Mean±S. D.)

같다.

이들의 結果를 0次溶出速度常數(k')를 最小自乘句配로 부터 구하면 RMP pellet 은 0.0867mg/min, 1:5(w/w) 共沈物은 0.840mg/min. 이며 1:5(w/w) 物理的混合物의 경우는 0.60mg/min. 으로부터 RMP pellet 에서 보다 共沈物과 物理的混合物 pellet 으로 부터의 RMP 의 溶出速度가 빠름을 알 수 있다.

RMP 와 PVP 의 物理的混合物의 경우에도 RMP 의 溶出速度가 RMP 自體의 溶出速度보다 빠르다는 사실은 相互作用하지 않는 두 固體成分의 物理的混合物 pellet 의 경우에는 一般的으로 한成分의 溶出速度가 그 成分單獨 pellet 에서의 溶出速度보다는 늦다는 結果⁴⁹⁾와 sulfathiazole¹²⁾, salicylic acid⁵⁰⁾ 및 allopurinol 과 PVP 와의 物理的混合物의 경우는 PVP 가 이들 藥物의 溶出速度에 影響을 주지않는다는 結果와 相反된다.

實驗結果에 의하면 共沈物과 物理的混合物

III과 같다.

測定結果에 의하면 絶食群의 RMP 排泄率이 對照群보다 有意하게 ($P < 0.01$) 높아 體重 kg 당 25mg 을 투여했을 때 4時間 동안의 排泄率은 絶食群이 $5.25 \pm 1.47\%$, 對照群은 $1.81 \pm 0.93\%$ 이며 24時間동안의 排泄率은 絶食群이 $17.73 \pm 2.89\%$, 對照群이 $12.79 \pm 2.44\%$ 로 絶食群에서 현저하게 높다.

投與量間에 있어서는 투여량이 적을수록 絶食群과 對照群間의 排泄率의 有意성이 커지는 경향을 볼 수 있다.

RMP의 吸收가 對照群에서 보다는 絶食群에서 높다는 結果는 經口投與된 RMP의 吸收는 消化管内與件에 의해서 영향을 받음을 暗示하는 것으로 37°C 에서의 溶解도가 pH上昇에 따라 減少하는 藥物의 吸收는 不完全할 수 있는 可能性이 있다고 한 Kaplan³⁾의 見解와 一致한다.

b. 血中濃度 : 1 : 5(w/w) 共沈物의 吸收를 評價하기 위해서 RMP를 對照로 絶食群과 對照群의 rat에 經口投與하여 血中濃度を 測定한 結果는 各各 Table IV 및 V와 Fig. 6 및 7과 같다.

Table IV—Area under the rat serum concentration curve (AUC^{0-6}) after oral administration of pure rifampicin (10mg/kg) and 1 : 5 (w/w) rifampicin-polyvinylpyrrolidone coprecipitate under fasting condition

Subject	Pure rifampicin AUC^{0-6} mcg. ml^{-1} . h	Coprecipitate AUC^{0-6} mcg. ml^{-1} . h
A	15.22	36.42
B	16.43	31.96
C	33.26	31.90
D	14.97	24.91
E	10.81	15.45
F	30.24	13.99
G	11.31	10.47
H	16.46	18.35
I	10.77	23.13
J	11.07	10.27
mean + S. D.	17.05 ± 7.70	21.70 ± 8.97
significance	N. S. ($P > 0.05$)	

Table IV는 絶食群의 각 實驗 rat에 대한 血中濃度曲線下面積(AUC^{0-6})을 表示한 것으로 共沈物과 RMP의 平均面積은 各各 $21.70 \pm 8.97 \text{mcg} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$ 와 $17.05 \pm 7.70 \text{mcg} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$ 로 共沈物의 경우가 약간 넓지만 有意성은 없다($p > 0.05$).

Fig. 6은 絶食群의 각 測定時間別 平均血中濃度이며 共沈物과 RMP에서 plateau level에 到達하는 時間은 各各 30分과 1時間으로 그때의 濃度は $4.64 \pm 1.91 \text{mg/ml}$ 와 $3.94 \pm 1.99 \text{mcg/ml}$ 이나 共沈物과 RMP間에는 有意성이 없다($p > 0.05$).

Table V는 對照群의 血中濃度曲線下面積(AUC^{0-8})이며 共沈物과 RMP의 平均面積은 各各 $26.49 \pm 5.53 \text{mcg} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$ 와 $20.76 \pm 4.95 \text{mcg} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$ 로서 共沈物의 吸收率은 높으며 그 有意성은 $p < 0.01$ 이다.

Fig. 7은 對照群의 平均血中濃도로 plateau level에 到達하는 時間이 共沈物은 2時間, RMP

Table V—Area under the serum concentration curve (AUC⁰⁻⁸) after oral administration of pure rifampicin (10mg/kg) and 1 : 5(w/w) rifampicin-polyvinylpyrrolidone coprecipitate under nonfasting condition

Subject	Pure rifampicin AUC ⁰⁻⁸ mcg. ml ⁻¹ . h	Coprecipitate AUC ⁰⁻⁸ mcg. ml ⁻¹ . h
A	27.41	26.61
B	25.66	32.93
C	15.93	26.10
D	27.12	26.65
E	18.97	22.65
F	23.98	20.19
G	13.73	22.12
H	14.07	24.96
I	21.99	39.74
J	18.76	22.97
mean ± S. D.	20.76 ± 4.95	26.49 ± 5.53
significance	0.001 < P < 0.01	

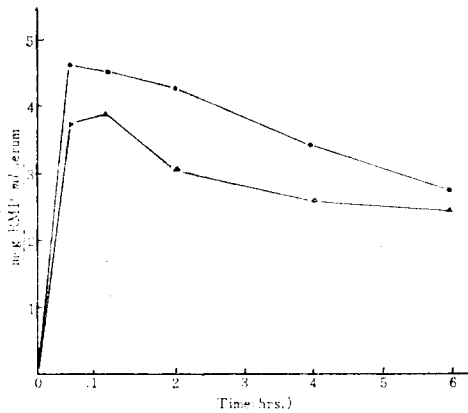


Fig. 6—Rat serum concentrations of rifampicin after oral administration (corresponding to 10mg rifampicin/kg b. w.) under fasting condition. pure rifampicin (△-△), 1 : 5(w/w) rifampicin-polyvinylpyrrolidone coprecipitate (●-●), mean of 10 subjects.

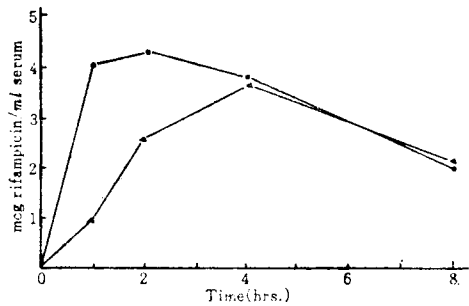


Fig. 7—Rat serum concentration of rifampicin after oral administration (corresponding to 10mg rifampicin/kg b. w.) under non-fasting condition. pure rifampicin (△-△), 1 : 5(w/w) rifampicin-polyvinylpyrrolidone coprecipitate (●-●), mean of 10 subjects.

는 4 시간으로 共沈物의 경우가 빠르며, 이 때의 濃度도 각각 $4.38 \pm 1.36 \text{ mcg/ml}$ 와 $3.77 \pm 0.90 \text{ mcg/ml}$ 로서 共沈物이 높다. 共沈物과 RMP의 각 測定時間의 血中濃度間에서도 2 시간까지는 有意性이 있으며 ($p < 0.01$), 4~8 시간에서는 비슷하다.

1 : 5(w/w) 共沈物의 rat에 대한 吸收實驗結果로 볼 때 絶食群에서는 共沈物中の RMP와

RMP 單獨의 吸收量間에서는 有意인 差가 없는 것으로 RMP 單獨을 투여할 때 絶食時에는 消化液의 pH에서 잘 溶解되나, 正常飼育時에는 消化管内의 pH變動 및 内容物로 인하여 그 溶出速度가 달라져 RMP의 胃腸管吸收에 미치는 主要因은 溶出이라고 Männistö³⁹⁾가 報告한 바와 같이 溶出速度가 늦어지므로서 plateau time이 1時間에서 4時間으로 遲延되며, 그 吸收量도 減少되지만 共沈物의 경우는 plateau time이 30分에서 2時間으로 遲延되기는 하나 RMP 吸收量에는 별 영향을 미치지 않아 絶食時와 같은 血中濃度를 유지할 수 있음을 알 수 있다.

人體에 대한 實驗—1:5(w/w) 共沈物의 人體에 있어서의 吸收를 評價하기 위해서 RMP를 對照로 食後에 投與하여 尿中排泄量과 血中濃度를 測定하였다.

尿中排泄量—尿中排泄量은 尿中에 排泄된 全 RMP 量을 투여량에 대한 百分率로 換算한 結果는 Fig. 8과 같다.

8시간동안의 총누적배설율은 공침물이 15.09±2.23%, RMP가 11.91±2.06%로서 有意

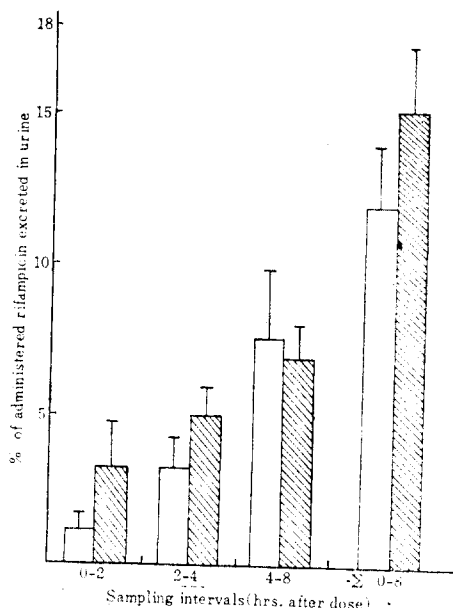


Fig. 8.—Human urinary excretion of total rifampicin in % the orally administered dose (corresponding to 300mg rifampicin/ea), pure rifampicin (open rectangles) 1:5(w/w) rifampicin-polyvinylpyrrolidone coprecipitate (shaded rectangles), mean of 10 subjects, vertical bars indicate standard deviation.

Table V—Area under the human serum concentration curve (AUC⁰⁻⁸) after oral administration of pure rifampicin (300mg/ea) and 1:5 (w/w) rifampicin-polyvinylpyrrolidone coprecipitate under non-fasting condition

Subject	Rifampicin AUC ⁰⁻⁸ mcg. ml ⁻¹ . h	Coprecipitate AUC ⁰⁻⁸ mcg. ml ⁻¹ . h
YK	27.38	27.42
YC	13.34	33.59
JK	22.06	29.39
YS	15.87	27.0
DL	10.71	22.64
JE	21.28	20.29
SL	26.60	23.73
JL	25.21	24.34
IJ	14.97	38.66
BL	12.28	26.94
mean+S.D	18.97±5.94	27.40±5.15
significance	0.001<P<0.01	

성이 있으며 ($p < 0.05$), 0~2 시간과 2~4 시간에서 有意인 差 ($p < 0.01$, $p < 0.05$)를 볼 수 있고 4~8 시간에서는 有意성이 없다.

血中濃度—被檢者의 血中濃度を 測定한 結果는 Table VI와 Fig. 9와 같다.

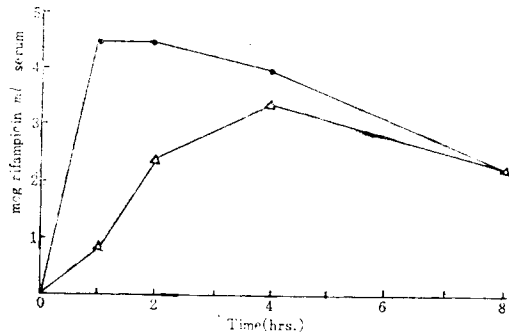


Fig. 9—Human serum concentrations of rifampicin after oral administration (corresponding to 300mg rifampicin/ea) under non-fasting condition, rifampicin (Δ - Δ), 1:5(w/w) rifampicin-polyvinylpyrrolidone coprecipitate (\bullet - \bullet), mean of 10 subjects.

Table VI는 各 被檢者의 血中濃度曲線下面積(AUC^{0~8})을 表示한 것으로 1:5(w/w) 共沈物과 RMP의 平均面積은 각각 27.40 ± 5.15 $\text{mcg} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$ 와 18.89 ± 5.94 $\text{mcg} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}$ 로서 共沈物의 吸收가 약 1.4倍로 有意하게 ($p < 0.01$) 높다.

Fig. 9의 平均血中濃도에 의하면 共沈物은 plateau level이 1시간에 到達하는 反面에 RMP는 4시간으로 共沈物이 顯著하게 빠르며 그 때의 濃度は 4.49 ± 2.79 mcg/ml 와 3.38 ± 1.19 mcg/ml 로서 共沈物이 약 1.3倍나 높다. 共沈物과 RMP間의 各 測定時間別 血中濃度を 보면 1시간과 2시간에서는 有意성이 있고 ($p < 0.01$, $p < 0.05$), 4시간以後에서는 有意인 差가 없다.

本實驗에서 RMP單獨 투여의 경우에 最高 血中濃도가 4시간에 到達한 結果는 既報된 文獻^{33, 52~55}을 参照해 볼 때 RMP의 經口投與로 最高 血中濃도에 이르는 時間이 食前空腹時는 1~2시간이나 食後에는 3~4시간以上으로 遲延된다는 臨床結果와 一致하는 사실이며 특히 指摘하고자 하는 結果는 共沈物의 경우 食後에 투여하여도 RMP를 食前空腹時에 투여하는 경우와 같은 時間에 最高血中濃도에 到達할 수 있다는 사실이다.

結 論

rifampicin를 經口投與할 때의 吸收를 增大시킬 目的으로 rifampicin의 溶解度 및 溶出速度를 增大시키기 위하여 rifampicin과 polyvinylpyrrolidone (PVP)의 共沈物을 製造하고, 이 共沈物에 대하여 物理化學的實驗, 動物實驗 및 人體實驗을 실시한 바 그 結果를 綜合하면 다음과 같다. 1) rifampicin-PVP 共沈物이 rifampicin自體 및 rifampicin과 PVP의 物理的混合物보다 rifampicin의 溶解度 및 溶出速度가 增加하였다. 2) 1:1, 1:3, 1:5 및 1:10比率의 rifampicin-PVP 共沈物을 만들어 實驗한 바 이들 중에서 1:5(w/w) 共沈物의 溶出速度가 가장 優秀함을 確認하였다. 3) 1:5(w/w) rifampicin-PVP 共沈物과 rifampicin을 각각 rat에 經口투여하고 rifampicin의 血中濃度を 측정할 바 絶食시킨 實驗群에서는 兩試料間에 있어서 rifampicin의 吸收速度 및 吸收量에 有意성이 있는 差異를 인정할 수 없었으나, 非絶食群에서는 rifampicin-PVP 共沈物을 투여한 實驗群은 2시간에 最高血中濃도에 달하였으며, 그 濃度は 4.38 ± 1.36 mcg/ml 이었고, rifampicin單獨投與한 實驗群은 4시간에 最高血中濃도에 달하였으며, 그 濃度は 3.77 ± 0.90 mcg/ml 로 rifampicin-PVP 共沈物의 吸收速度가 rifampicin單獨投與時보다 빠르고 總吸收量도 약 1.3倍나 되었다. 4) 1:5(w/w) rifampicin-PVP 共沈物 및 rifampicin을

單獨투여한 人體에 대한 實驗에서 食後 20분에 經口投與하고 血中濃度を 측정한 결과 rifampin-PVP 共沈物時의 成績은 1時間에 最高에 달하였으나 rifampicin 單獨投與時에는 4時間에 最高 血中濃도에 달하였으며, rifampicin-PVP 共沈物投與時의 總吸收量은 rifampicin 單獨投與時의 總吸收量보다 總 1.4 倍나 增大함을 확인할 수 있었다.

文 獻

1. 掛見喜一郎, 有田隆一, 大橋貞, 藥學雜誌, **82**, 1468(1962).
2. A. J. Aguiar, J. Krc, Jr., A. W. Kinkel and J. C. Ssyn, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 847(1967).
3. S. A. Kaplan, *Drug Metab. Revs.*, **1**, 15(1972).
4. K. Sekiguchi and N. Obi, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866(1961).
5. K. Sekiguchi, N. Obi and Y. Ueda, *ibid.*, **12**, 134(1964).
6. T. Tachibana and A. Nakamura, *Kolloid-polym.*, **203**, 130(1965).
7. A. H. Goldberg, M. Gibaldi and J. L. Kanig, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 487(1966).
8. A. H. Goldberg, M. Gibaldi, J. L. Kanig and M. Mayersohn, *ibid.*, **55**, 581(1966).
9. M. H. Malone, H. I. Hochman and K. A. Nieforth, *ibid.*, **55**, 972(1966).
10. M. Mayersohn and M. Gibaldi, *ibid.*, **55**, 1323(1966).
11. M. Gibaldi, S. Feldman. and T. R. Bates, *ibid.*, **57**, 708(1968).
12. A. P. Simonelli, S. C. Mehta and W. I. Higuchi, *ibid.*, **58**, 538(1969).
13. T. R. Bates, *J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 710(1969).
14. D. J. Allen and K. C. Kwan, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1190(1969).
15. R. G. Stoll, T. R. Bates, K. A. Nieforth and J. Swarbrick, *ibid.*, **58**, 1457(1969).
16. W. L. Chiou and S. Riegelman, *ibid.*, **58**, 1505(1969).
17. W. L. Chiou and S. Riegelman, *ibid.*, **59**, 937(1970).
18. W. L. Chiou and S. Riegelman, *ibid.*, **60**, 1376(1971).
19. W. L. Chiou and S. Riegelman, *ibid.*, **60**, 1569(1971).
20. G. H. Svoboda, M. J. Sweeney and W. D. Walkling, *ibid.*, **60**, 333(1971).
21. E. I. Stupak and T. R. Bates, *ibid.*, **61**, 400(1972).
22. E. I. Stupak and T. R. Bates, *ibid.*, **62**, 1806(1973).
23. E. I. Stupak, H. A. Rosenberg and T. R. Bates, *J. Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, **2**, 511(1974).
24. J. H. Collett and G. Kesteven, *J. Pharm. Pharmacol.* **26**, Suppl., 85(1974).
25. S. C. Shin, M. H. Lee and C. H. Woo, 藥劑學會誌, **6**, 48(1976).
26. I. K. Jeon, M. H. Lee and S. K. Kim, *ibid.*, **6**, 58(1976).
27. W. L. Chiou and S. Niazi, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1212(1976).
28. R. K. Reddy, S. A. Khalil and M. W. Godda, *ibid.*, **65**, 1753(1976).
29. M. H. Lee, *Yakhak Hoeji*, **20**, 6(1976).
30. H. Matsumaru, S. Tsuchiya and T. Hosono, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2604(1977).
31. A. SH. Geneidi, A. A. Ali and R. B. Salama, *J. Pharm. Sci.*, **1**, 114(1978).
32. H. Sekikawa, M. Nakano and T. Arita, *Yakugaku Zasshi*, **98**, 62(1978).
33. P. Männistö, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **21**, 370(1977).
34. G. Boman, P. Lundgren and G. Stjernstrom, *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, **8**, 293(1975).

35. N. Maggi, C. R. Pasqualucci, R. Ballotta and P. Sensi, *Chemotherapia*, **11**, 285(1966).
36. T. Saito, S. Suzuki, N. Nambu and T. Nagai, *藥劑學*, **34**, 143(1974).
37. T. R. Bates, M. Gibaldi and J. L. Kanig, *Nature* (London), **210**, 1331(1966).
38. G. Boman, Europ. *J. Clin Pharmacol.*, **7**, 217(1974).
39. S. Sunahara and H. Nakagawa, *Chest*, **61**, 526(1972).
40. H. C. Grice, *Lab. Animal Care*, **14**, 483(1964).
41. 梅村甲子郎, *藥局*, **17**, 305(1966).
42. G. Levy and B. A. Sahli, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 58(1962).
43. 堤貞衛, 坂本芳幹, 儀同政一, *La Lepro*, **43**, 1(1974).
44. J. D. Mullins and T. J. Macek, *J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed.*, **49**, 245(1960).
45. A. P. Simonelli, S. C. Mehta and W. I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 633(1970).
46. J. G. Wagner, *ibid.*, **58**, 1253(1969).
47. A. J. Aguiar and J. E. Zelmer, *ibid.*, **58**, 983(1969).
48. D. E. Wurster and P. W. Taylor, *ibid.*, **54**, 169(1965).
49. W. I. Higuchi, N. A. Mir and S. J. Desai, *ibid.*, **54**, 1405(1965).
50. M. Gibaldi and H. Weintraus, *ibid.*, **57**, 832(1968).
51. 高野正彦, *月刊藥事*, **19**, 159(1977).
52. H. Rollag, S. Wetterhus and T. Midtvedt, *Medi. Nor. Farm. Selsk.*, **37**, 123(1975).
53. G. Acocella, V. Pagani, M. Marchetti, G. C. Baroni and F. B. Nicolis, *Chemotherapy*, **16**, 356(1971).
54. S. Furesz, R. Scotti, R. Pallanza and E. Mapelli, *Arzneim. Forsch.*, **17**, 534(1967).
55. S. Virtanen and E. Tala, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **16**, 817(1972).