

페니토인 제제의 생체이용률에 관한 연구

朴 璟 浩 · 金 洛 斗 · 李 民 和*

서울대학교 病院 藥劑部 · *서울대학교 藥學大學

(Received January 9, 1986)

The Study on the Bioavailability of the Phenytoin Products

Kyoung Ho Park, Nak Doo Kim and Min Hwa Lee*

Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul 110, and

*College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

Abstract—This study was conducted to investigate the correlation between the dissolution rates and the bioavailabilities of commercial phenytoin products, and also the correlation between their bioavailabilities in rabbits and those in humans. Dissolution test was conducted in pH 9.0 alkaline borate buffer (0.2M) using basket method with seven phenytoin products commercially available. According to the dissolution rate, the phenytoin products were divided into three groups, such as rapid, intermediate and slow group. Three phenytoin products from each group were selected for the bioavailability test in rabbits and humans. The bioavailability test was carried out in rabbits and normal volunteers using cross over design. Single doses of 20mg/kg and 300mg/man were orally administered to rabbits and normal volunteers respectively. Average C_{max} , t_{max} and AUC of three phenytoin products were determined from the serum concentration-time curve in rabbit and human experiments. The relative bioavailability evaluation was conducted using AUC of three phenytoin products. The correlations between the dissolution rate constants and bioavailabilities (AUC) of three phenytoin products in rabbits as well as those in humans were not found. Whereas, there was significant correlation between average AUC of three phenytoin products in humans and those in rabbits ($r=0.993$, $p<0.1$). From the results of this experiment, it can be concluded that the bioavailability of phenytoin products in humans may be predicted from the results of the rabbit experiment. Also it is assumed that the prediction of the bioavailability of phenytoin products in humans may be difficult from the only results of *in vitro* dissolution test.

페니토인 (5,5-diphenylhydantoin)은 가장 일반적인 항경련약으로 pk_a 가 약 8.3이며¹⁾ pH 5.4 및 7.4에서의 용해도가 각각 30.1 및 37.1 μ g/ml로 매우 난용성인 약산성 약물이다.²⁾

또한 페니토인의 유효 치료혈중농도 범위는 10~20 μ g/ml로 그 유효역이 매우 좁으며 이 농도 이상에서는 심한 독성을 초래한다.^{3,4)} 그리고 투여된 페니토인은 주로 小腸上部에서 흡수되며 간에서 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin으로 대사된 후 glucuronic acid에 포함되어서 尿로 배설되는데⁵⁾ 이때 대사능력의 한계로 인해 유효치료농도에서도 포화현상이 일어나며 용량의존의 비선형속도론의 특성을 나타낸다.⁶⁾

이와 같은 페니토인 자체가 지니고 있는 물리화학적 특성 및 용량에 의존적인 체내동태의 특성과 개체차로 인하여 페니토인 제제는 용법·용량에 많은 문제점을 가지고 있으며 또한 제품에 따른 생체이용률의 차이는 실제 임상에 있어서 투약중인 페니토인제품을 변경했을 때 定常狀態의 혈중농도에 크게 영향을 미치기 때문에 임상에서 심각한 문제를 초래할 수 있다.⁷⁻¹⁶⁾

그래서 페니토인 제품의 안전한 투약 계획을 수립하기 위해 *in vitro* 실험으로 부터 *in vivo*에서의 생체이용률을 예측할 수 있는 방법을 검토하기 위한 많은 연구가 보고되어 있고,^{9,12,17)}

특히 페니토인이 물에 난용성인 점에 착안하여 페니토인제제의 용출시험과 생체이용률과의 상관성에 대한 연구가 진행되었다.⁹⁾

본 실험에서도 화학적 동등성인 數種의 국내 시판 페니토인제제의 생체이용률을 평가하고 또 용출시험 및 토끼를 사용한 동물실험으로 부터 인체에서의 생체이용률 예측 가능성을 연구코자 용출시험, 동물실험 및 인체실험을 실시하고 여기서 구한 여러 파라메타의 상관성을 검토하였다.

실험 방법

시료, 시약 및 기기—페니토인 제품으로는 diphenylhydantoin 100mg을 함유하는 제조회사가 각기 다른 동일 lot번호의 정제 4종 및 캡셀 1종, 그리고 diphenylhydantoin 50mg을 함유하는 서울대학교병원 원내제제의 정제 1종 및 분말을 사용하였다(Table I).

시약은 5,5-diphenylhydantoin (Sigma), 5-(p-tolyl)-5-phenylhydantoin (Sigma), phenyltrimethylammonium hydroxide (東京化成) 및 그 외 용매들은 1급을 사용하였다.

기기로는 가스크로마토그래프 (Varian 3700), 스펙트로포토미터 (Varian, Cary 219) 및 용출시험기 (Erbeka) 등을 사용하였다.

실험동물—동일 조건에서 사육한 체중 2.1~2.6kg의 건강한 뉴질란드계 雄性 토끼를 사용하였다.

인체실험 對象—건강한 남성 3명에게 사전에 실험내용을 충분히 설명한 후 동의를 얻고 서울대학교병원 임상검사과에서 sGOT 및 sGPT를 측정하여 간기능의 이상이 없음을 확인한 후 인체실험을 실시하였다(Table II).

페니토인제제의 용출시험—각 페니토인 제품의 용출시험은 용매로 pH 9.0 alkaline borate buffer (0.2M) 1,000ml를 사용하여 37±0.5°C로 유지하면서 바스켓방법 (KP IV)으로 회전속도 120±5 rpm에서 실시하였다. 각 페니토인 제품은 1개씩(diphenylhydantoin 100mg함유, 단 서울대학교병원 원내제제는 50mg함유함) 그리고 분말 100mg을 취하여 행하였으며 한 제품당 3번 실시하였다.

시료채취는 용출시험개시 후 5, 10, 20, 40, 60, 90 및 120分 간격으로 5ml씩 7번 취하고 0.45μm milipore filter로 여과한 후 적당한 농도로 희석

Table I—Phenytoin products used in the present studies.

Products	Trade name	Dosage form	Quantity	Manufactory	Lot no.
A	Dilantin	Capsule	100mg	B Co.	3DICOMI
B	Hydantoin	Tablet	100mg	H Co.	894011
C	Diphenylhydantoin	Tablet	100mg	S Co.	3
D	Phenytoin	Tablet	50mg	SNUH	—
E	Phenytoin	Tablet	100mg	W Co.	HOOZ
F	Arabinozin	Tablet	100mg	Japan	—
G	Phenytoin	Powder	—	Italy	—

Table II—Normal volunteers participated in human experiments.

Volunteers	Age (yr)	Sex	Body weight (Kg)	Height (cm)	sGOT* (0~25IU/L)	sGPT* (0~29IU/L)
I	31	M	62	171	8	10
II	28	M	50	168	14	7
III	26	M	66	170	21	28

* These tests were carried out in the clinical laboratory in S.N.U.H., and each parenthesis indicates the normal range of sGOT or sGPT.

하여 235nm 및 260nm에서 U.V. 흡광도를 측정 한 후 그 흡광도 차($\Delta A = A_{235} - A_{260}$)로 검량선에 의해 농도를 계산했다. 매회 시료채취 후에는 용매를 5ml씩 가해 주었다.

용출용매중의 페니토인의 정량—용출용매로 페니토인의 기저농도 5, 10, 15, 20, 25, 및 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 를 만들고 U.V.-스펙트로포토미터로 235nm 및 260nm에서의 흡광도를 측정하였다. 그리고 각 농도와 흡광도 차($\Delta A = A_{235} - A_{260}$)에 대한 검량선을 작성하여 검액의 농도를 정량하였다.¹⁹⁾ 이때 페니토인 제품에 들어있을 가능성이 있는 첨가물인 전분, 유당, 탈크, 마그네슘스테아레이트, 아비셀등은 각 농도의 흡광도 차에 영향을 미치지 않았다.

동물실험—페니토인을 투여하기 전날 밤 절식시킨 토끼에 thiopental sodium®(대한약품)을 kg당 9~12mg을 귀정맥으로 서서히 주입하여 마취시키고 Levin's tube #18을 위장까지 밀어 넣어(약 45~50cm) irrigation saline으로 50ml씩 6회 위 세척을 실시하였다. 그리고 5시간 회복시킨 후 외관상 별다른 이상이 없을 때 실험을 실시하였다.

용출시험에서의 결과 용출속도에 따라 제품을 3군으로 나누고 각 군에서 한 제품씩 즉 용출속도가 가장 빠른 군의 캡셀(제품 A), 중간 군의 정제(제품 B) 및 가장 느린 군의 정제(제품 C) 등 3종류를 선정하여 토끼 체중(kg)당 20mg에 해당하도록 정제를 가위로 절단하고 캡셀은 재충진하여 증류수 50ml와 함께 투여하였다. 정제는 裸錠이었으므로 절단하여도 양을 맞출 수 있었다. 한 제품에 대해 토끼 2마리를 사용하였으며, 약물투여시는 Levin's tube #18을 사용하였는데 그 방법은 다음과 같았다.

Levin's tube #18의 한쪽을 적당히 자르고 약 물을 끼운 다음 잘 터질 수 있도록 튜브에 고정시킨 파라필름으로 被包시켰다. 튜브에는 약간의 바셀린을 발라서 식도로 쉽게 들어갈 수 있도록 한 다음 45~50cm 가량 식도를 따라 밀어 넣고 다른 한쪽으로 증류수 50ml를 일회용 주사기를 사용하여 주입하였다. 이때 파라필름이 터지고 약물이 빠져 위내에 투입되며 터진 파라필

름은 튜브에 붙어 나온다.

혈액은 페니토인 투여 후 1, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 24 및 50hr마다 귀정맥에서 2.5ml씩 채혈했다. 혈액은 응고시킨 후 1,000~1,500 rpm에서 원심분리하여 혈청을 얻고 가스크로마토그래피로 분석하였다.

인체실험—실험 전날 밤 절식하게 하고 다음 날 9시경에 300mg에 해당하는 페니토인 제품 A, B 및 C를 3명의 지원자에게 물 100ml와 복용하게 한 후 심한 운동은 삼가고 일상생활을 하게 하였다. 채혈은 페니토인을 복용한 후 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48, 72 및 96hr마다 5ml씩 9번 취하고 혈청을 분리한 후 가스크로마토그래피로 분석하였다. 3종의 페니토인제품에 대해 3명의 지원자에게 cross over design으로 실시하였으며 한번 실험한 후 다음 실험까지는 14일의 휴약시간을 가졌다.

가스크로마토그래피를 이용한 혈청중의 페니토인의 정량^{18), 20)}—1) 시료의 전처리 : Fig. 1에 나타낸 것처럼 토끼 및 사람의 혈청 1ml를 15ml 용량의 유리캡 시험관에 취하고 여기에 5-(p-tolyl)-5-phenylhydantoin을 0.1N NaOH에

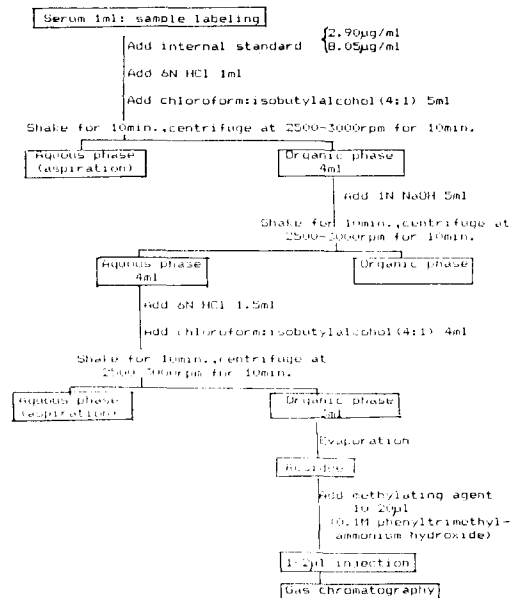


Fig. 1—The determination procedure of serum phenytoin concentration by gas chromatography.

녹여 만든 내부표준액 1ml 및 6N HCl 1ml를 가한 후 유기용매(클로로포름 : 이소부틸알콜 = 4 : 1) 5ml를 넣고 10분간 진탕, 10 분간 2,000 ~ 3,000 rpm에서 원심분리한다. 그리고 수층과 단백질을 잘 제거한 후 유기층 4ml를 취해 15 ml 용량의 다른 유리컵 시험관에 옮긴 후 여기에 1N-NaOH 5ml를 가하여 10분간 진탕 10분간 2,000 ~ 3,000 rpm에서 원심분리한다. 다시 수층 4ml를 취하여 다른 15ml 용량의 유리컵 시험관에 옮기고 여기에 6N HCl 1.5ml 및 유기용매(클로로포름 : 이소부틸알콜 = 4 : 1) 4ml를 넣은 후 10분간 진탕, 10분간 2,000 ~ 3,000 rpm에서 원심분리했다. 수층을 제거하고 유기층 3ml를 취해 시험관에 옮겨 증발 건조시킨 다음 그 잔사물에 메칠화 제 10 ~ 20 μ l를 가해 vortex mixer로 진탕한 후 5분간 방치하였다가 마이크로시린지로 1 ~ 2 μ l를 가스크로마토그래피에 주입한다. 이때 메칠화제는 phenyltrimethylammonium hydroxide를 메탄올로 약 15배 희석하여 0.1M 용액으로 사용하였다.

2) 검량선의 작성 : 5,5-diphenylhydantoin 12.11mg을 정밀하게 취하고 100ml 용량플라스크에 넣고 에탄올로 표선까지 채웠다. 이것을 stock solution으로 하여 여러농도의 표준용액을 만들었다. 내부표준액은 5-(p-tolyl)-5-phenylhydantoin 16.11mg을 정밀하게 취하고 100ml 용량플라스크에 넣고 0.1N-NaOH로 표선까지 채웠다. 이것을 증류수로 희석하여 2.899 μ g/ml 및 8.05 μ g/ml를 만들었다. 본실험에서 사람과 토끼에서의 투여량이 다르기 때문에 각실험에 대한 검량선을 따로 작성하였다. 즉 인체실험의 경우는 페니토인 표준용액을 0.120 ~ 6.055 μ g/ml로 하고 여기에 대한 내부표준액의 농도는 2.90 μ g/ml를 사용했으며, 토끼실험의 경우는 페니토인 표준용액을 4 ~ 26 μ g/ml로 하고 여기에 대한 내부표준액의 농도는 8.05 μ g/ml를 사용하였다.

15ml용량의 유리컵 시험관에 표준용액 1ml를 정확히 취한 후 heating block에서 공기를 가하면서 증발건고 하였다. 여기에 정상인의 혈청 1ml를 가한 후 1)의 전처리 과정에 따라 실험을 하여 얻은 내부표준물질과 페니토인의 피이크

높이 비와 농도 비에 대한 검량선을 작성하였다. 이때 인체실험의 검량선 식은 $Y=0.0489+1.1864X(r=0.9998)$ 이었고 토끼실험의 경우 검량선 식은 $Y=0.0132+1.1774X(r=0.9998)$ 이었다. 여기서 Y와 X는 내부표준물질에 대한 페니토인의 피이크 높이 및 농도의 비를 나타낸다.

3) 가스크로마토그래피의 분석조건 : 칼럼은 3% OV-17 Chromosorb WAW DMCS 80/100 mesh를 이용하였고 검출기는 FID였으며, 주입부의 온도는 300 $^{\circ}$ C, 칼럼부는 220 $^{\circ}$ C 및 검출기는 300 $^{\circ}$ C로 하였다. 그리고 carrier gas는 질소를 사용하였으며 속도는 30ml/min였다. 또 수소 및 공기의 압력은 1.0kg/cm 2 , 및 2.0kg/cm 2 으로 하였다.

실험결과 및 고찰

페니토인제제의 용출속도—Fig. 2는 각 페니토인제제의 용출패턴을 시간에 대하여 $\frac{W^{\infty}-W}{W^{\infty}} \times 100$ 을 semi-log plot한 것이다. $\frac{W^{\infty}-W}{W^{\infty}} \times 100$

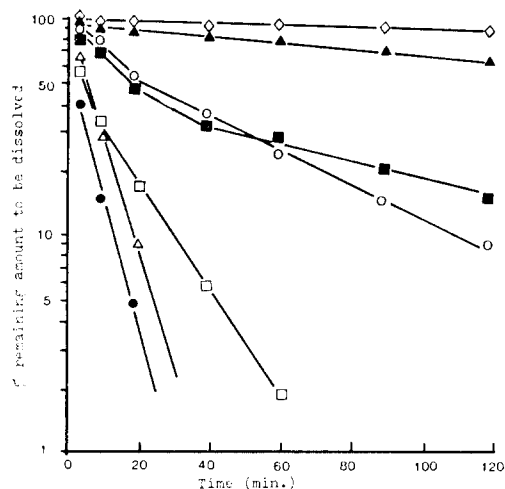


Fig. 2—Semi-log plots of the percentages of undissolved amounts versus time.

- ; product A, ■—■; product B
- ▲—▲; product C, □—□; product D
- ; product E, △—△; product F
- ◇—◇; product G

Table III—Amount of phenytoin dissolved at each time and dissolution rate constants of three phenytoin products calculated from dissolution tests in pH 9.0 alkaline borate buffer (0.2M).

Time (min.)	Products		
	A (mg)	B (mg)	C (mg)
5	54.69±5.67	20.77±9.74	2.24±0.70
10	80.40±7.84	35.02±8.82	4.08±1.73
20	89.77±7.41	57.57±7.63	8.22±2.53
40	93.44±6.11	66.60±9.78	13.85±3.52
60	94.23±5.45	68.89±4.05	21.19±5.15
90	95.56±5.76	75.23±0.93	27.21±5.54
120	96.77±1.12	80.98±1.90	31.63±7.23
K_s^* (min ⁻¹)	0.1349± 0.0096	0.0104± 0.0024	0.0032± 0.0011

* Dissolution rate constants (K_s) were calculated from the slopes of the linear portions of semi-log plots between the percentages of the undissolved amounts and time.

은 페니토인이 임의의 시간에 있어 용출되지 않고 남아있는 양의 전체 양에 대한 백분율이다. 이 그래프의 직선부분을 Wagner²¹⁻²²⁾式에 대입하여 기울기로 부터 용출속도상수(K_s)를 구하였다.

여기서 제품 A는 페니토인 함량이 100mg인 캡슐이고, 제품D는 함량이 50mg인 정제, 제품G는 분말이며 나머지는 페니토인 함량이 100mg인 정제이다(Table I).

제품G는 분말이었지만 용출속도가 가장 느렸으며 또한 제품에 따라 용출속도가 다양함을 알 수 있었다. 용출속도에 따라 3군으로 나누었을 때 가장 빠른 군에서의 제품A는 용출속도 상수(K_s)가 $0.1349 \pm 0.0096 \text{ min}^{-1}$ 였으며 중간군의 제품B는 K_s 가 $0.0104 \pm 0.0024 \text{ min}^{-1}$, 그리고 가장 느린 군의 제품C는 K_s 가 $0.0032 \pm 0.0011 \text{ min}^{-1}$ 로 제품 간의 용출속도 차이가 매우 심하게 나타났다(Table III).

토끼에서의 생체이용률—용출속도 차이가 심한 페니토인 제품 A, B 및 C를 토끼에 20mg/kg을 경구투여한 경우의 평균 혈중농도—시간곡선을 Fig. 3에 나타내었다.

생체이용률의 평가는 혈중농도곡선 아래면적(AUC)을 이용하여 제품간의 상대적인 비교를 하였으며 이때 AUC는 trapezoidal 방법으로 구하였다.

제품A와 C의 평균 AUC는 각각 239.13 ± 44.28 및 $254.77 \pm 22.55 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{hr}$ 로 비슷했지만 제품 B는 $179.55 \pm 10.77 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{hr}$ 로 두 제품에 비해 현저히 떨어짐을 알 수 있었다. 그리고 최고혈중농도에 도달한 시간(t_{\max})은 제품A가 용출속도는 가장 빨랐지만 토끼실험에서는 12시간으로 가장 늦게 나타났다(Table IV).

인체에서의 생체이용률—용출 시험에서 선정된 페니토인제품 A, B 및 C를 3명의 건강한 지원자에게 cross over design으로 경구투여시킨 후 얻은 혈중농도—시간 곡선으로 부터 구한 여러 파라메타를 Table V에 나타내었다. 그리고 그 평균혈중농도곡선은 Fig. 4에 나타내었다.

각 지원자는 성인의 하루 상용량인 300mg을 복용했기 때문에 지원자의 체중(kg)당 복용량은 다르다. 즉 지원자 I은 4.84mg/kg, 지원자 II는 6mg/kg 그리고 지원자 III는 4.55mg/kg의 페니토인을 복용하였다. 하지만 본 실험에서는 cross over design으로 했기 때문에 여러 파라메타 비교는 그 평균치를 이용하였다. 이 실험에서도 생체이용률 평가는 AUC를 이용하여 제품간의 상대적 평가를 하였다.

이 실험결과 각 지원자에 있어서도 제품 A 및

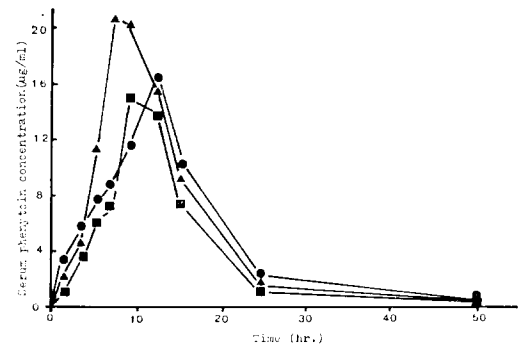


Fig. 3—Average serum phenytoin concentration-time curves in the rabbits (20mg/Kg) administered three different phenytoin products.

—●—●—; product A,
—■—■—; product B,
—▲—▲—; product C.

Table IV-Peak serum concentration, peak time and AUC calculated from the serum phenytoin concentration-time curves of three phenytoin products in rabbits.

Products	Rabbits	Peak time (hr)	Peak serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Peak concentration percentage relative to average data of product A	AUC ^{c)} ($\mu\text{g/ml}$)·(hr)	AUC percentage relative to average data of product A
A	Rab. A ^{a)}	12	11.37	—	176.50	—
	Rab. B	12	20.74	—	301.73	—
	Mean \pm SE ^{b)}	12	16.06 \pm 3.31	100	230.13 \pm 44.28	100
B	Rab. C	9	18.93	—	164.35	—
	Rab. D	9	11.43	—	194.74	—
	Mean \pm SE	9	15.18 \pm 2.65	94.5	179.55 \pm 10.74	75.1
C	Rab. E	9	23.76	—	286.66	—
	Rab. F	7	24.43	—	222.88	—
	Mean \pm SE	8	24.10 \pm 0.24	150.1	254.77 \pm 22.55	106.5

a) Rab. A, B, C are the rabbit's numbers b) Average data of two rabbits and standard error

c) $\text{AUC} = \int_0^{50\text{hr}} C dt$ **Table V**-Peak serum concentration, peak time and AUC calculated from the serum phenytoin concentration-time curves of three phenytoin products in normal volunteers.

Products	Volunteers	Peak time (hr)	Peak serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Peak concentration percentage relative to average data of product A	AUC ^{c)} ($\mu\text{g/ml}$)·(hr)	AUC percentage relative to average data of product A
A	I ^{a)}	10	5.38	—	188.92	—
	II	10	5.17	—	215.87	—
	III	6	7.56	—	174.00	—
	Mean \pm SE ^{b)}	8.67 \pm 1.09	6.04 \pm 0.62	100	192.93 \pm 10.00	100
B	I	6	4.53	—	148.49	—
	II	13	4.03	—	195.70	—
	III	4	3.86	—	107.55	—
	Mean \pm SE	7.6 \pm 2.06	4.14 \pm 0.16	68.5	150.58 \pm 20.79	78.05
C	I	6	5.26	—	174.47	—
	II	6	5.90	—	229.45	—
	III	2	5.77	—	187.72	—
	Mean \pm SE	4.67 \pm 1.09	5.64 \pm 0.16	93.4	197.21 \pm 13.53	102.2

a) I, II, III are the volunteer's number b) Average data of three normal volunteers and standard errors

c) $\text{AUC} = \int_0^{96\text{hr}} C dt$

C의 AUC는 비슷했으나 제품 B의 AUC는 현저히 낮았으며 또 그 평균치에 있어서도 제품 A 및 C의 AUC는 각각 192.93 \pm 10.00 및 197.21 \pm 13.53 ($\mu\text{g/ml}$)·hr인데 비해 제품 B는 150.58 \pm 20.79 ($\mu\text{g/ml}$)·hr로 유의성있는 차이가 있었

다. 그리고 인체실험에 있어서도 용출속도가 가장 빠른 제품 A의 평균 t_{max} 가 8.67 \pm 1.09 시간으로 제품 B 및 C의 7.6 \pm 2.06 및 4.67 \pm 1.09 시간에 비해 늦게 나타났다(Table V).

용출속도상수(K_s)와 동물실험 및 인체실험 결

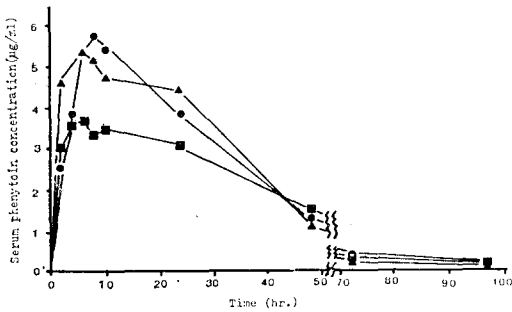


Fig. 4—Average serum phenytoin concentration-time curves in three normal volunteers (300mg/man) administered three different phenytoin products.
 —●—●—; product A,
 —■—■—; product B,
 —▲—▲—; product C

파와의 상관성—Fig. 5에서 보는 바와 같이 토끼에 각 페니토인 제품 A, B 및 C를 체중(kg)당 페니토인 20mg에 해당하는 양을 경구투여한 후 구한 평균 AUC, 평균 t_{max} 및 평균 C_{max} 는 각 페니토인 제품의 용출속도상수(K_s)와 유의성 있는 상관성을 찾아 볼 수 없었다. 예로 제품 C는 제품 A, B에 비해 용출속도상수가 상당히 낮음에도 불구하고 토끼에서의 평균 AUC 및 평균 C_{max} 가 더 높았고 평균 t_{max} 는 더 빠르게 나타

또한 3명의 건강한 지원자에게 각 페니토인

제품 A, B 및 C를 300mg씩 cross over design으로 경구투여하여 구한 평균 AUC, 평균 t_{max} 및 평균 C_{max} 도 용출시험에서 구한 각 페니토인 제품의 용출속도상수와 유의성 있는 상관성을 찾아볼 수 없었다(Fig. 6).

인체실험결과와 토끼실험결과와의 상관성—토끼실험에서 구한 페니토인 제품 A, B 및 C의 평균 AUC는 그 편차가 크고 또 실험한 제품의 수가 적어 인체실험에서의 평균 AUC와 정확한 상관성 및 유의성 검정은 어려웠다. 그러나 상관성의 경향을 알아보기 위해 양쪽 실험에서 구해진 각 페니토인 제품 A, B 및 C의 평균 AUC를 이용하여 그 상관성을 검정한 결과 $r=0.993$ ($p<0.1$)의 상관성을 나타내었다(Fig. 7). 이는 페니토인 제품의 인체내 생체이용률을 토끼실험으로부터 어느 정도 예측할 수 있음을 시사하는 것으로 생각된다. 이런 상관성을 좀더 정확하게 규정하기 위해서는 제품 수와 실험횟수를 좀 더 늘릴 필요성이 있다고 생각된다.

또한 토끼실험에서의 각 페니토인 제품 A, B 및 C의 평균 t_{max} 는 인체실험에서의 평균 t_{max} 와 $r=0.856$ 으로 상관성을 나타냈지만 실험횟수 및 제품의 수가 적어 통계학적으로 유의성이 매우 낮은 것으로 나타났다(Fig. 8).

본 실험에서 보면 분말이 정제나 캡셀에 비하여 용출속도상수가 상당히 낮음을 알 수 있는데

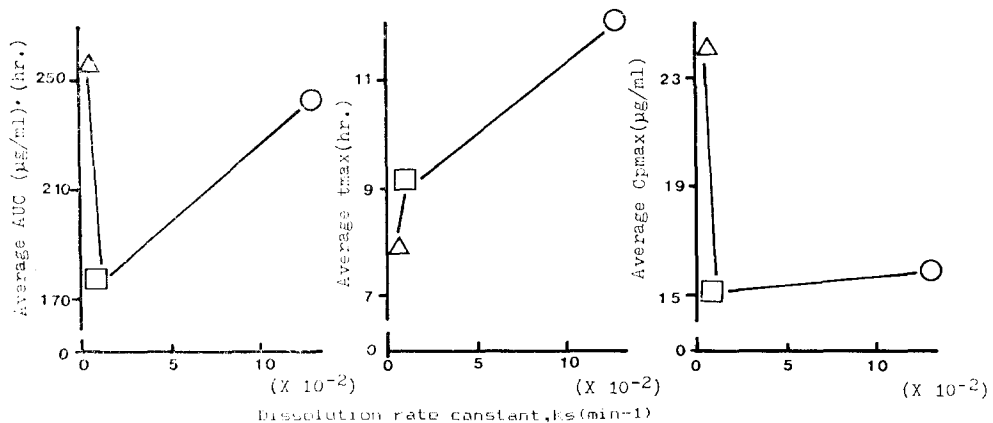


Fig. 5—Relationships between the dissolution rate constants (K_s) and average AUC, t_{max} and $C_{p_{max}}$ in the rabbits following the oral administration (20mg/kg) of three different phenytoin products.
 —○—○—; Product A, —□—□—; Product B, —△—△—; Product C

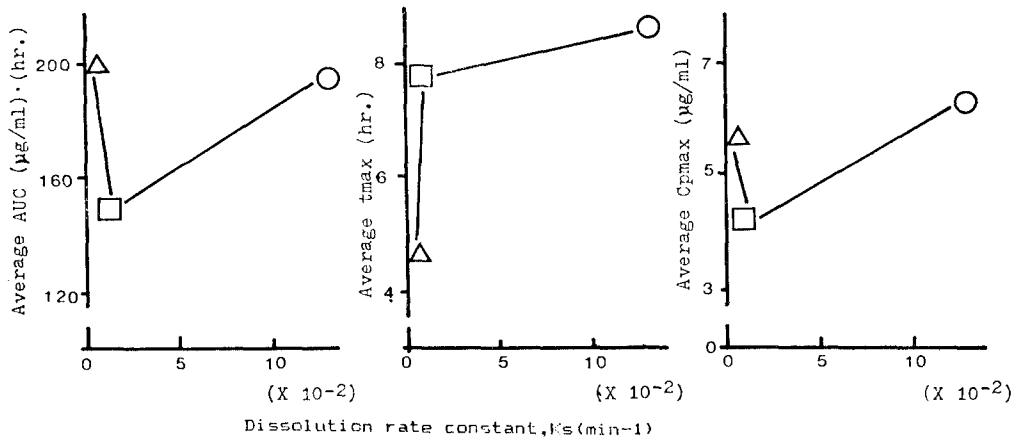


Fig. 6-Relationships between the dissolution rate constants (Ks) and average AUC, t_{max} and C_{pmax} in the normal volunteers following the oral administration (300mg/man) of three different phenytoin products.

—○—○—; Product A, —□—□—; Product B, —△—△—; Product C

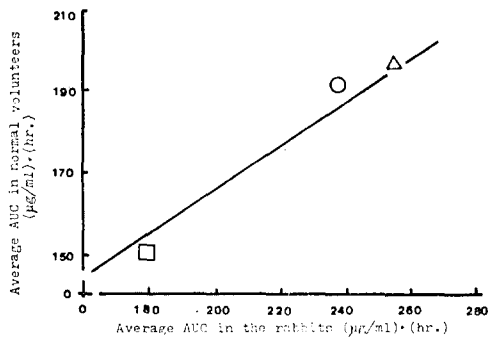


Fig. 7-Correlation of average AUC in the rabbits and those in the normal volunteers following the administration of three different phenytoin products. *Correlation equation

$$Y = 34.42 + 0.645 X, r = 0.993 (p < 0.1).$$

—○—○—; product A
—□—□—; product B
—△—△—; product C

이는 페니토인이 매우 난용성이어서 응집이 일어나기 때문인 것으로 사료된다.²³⁾ 또한 용출속도가 빠르면 일반적으로 C_{max} 가 높고 t_{max} 가 빨라질 것으로 생각되지만 본 실험에서는 그렇지 않게 나타났다. 즉 캡셀인 제품 A에서의 용출속도가 제일 빨랐지만 토끼 및 인체실험에 있어서 제품C에 비해 평균 C_{max} 는 낮게, 평균 t_{max} 는 늦게 나타났다.

그리고 용출시험에서 용매를 pH 9.0 alkaline

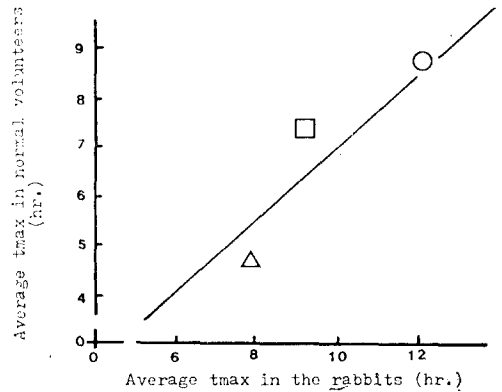


Fig. 8-Correlation of average t_{max} in the rabbits and those in the normal volunteers following the administration of three different phenytoin products. *Correlation equation

$$Y = -1.252 + 0.852 X, r = 0.856.$$

—○—○—; product A
—□—□—; product B
—△—△—; product C

borate buffer (0.2M)로 사용한 것은 페니토인이 매우 난용성이므로 용해도를 높여주기 위한 목적이었다. 이 실험결과로부터 용출속도와 혈중농도 패턴이 차이가 나는 이유를 확실히 단정 지을 수는 없지만 페니토인 제품의 생체이용률을 용출시험만으로 판단해서는 안 될 것으로 사료되며 페니토인의 용출에 대한 pH profile과 생체이용률의 파라메타와의 관계를 앞으로 더욱

연구해야 할 것으로 사료된다.

그러나 토끼실험에서 구한 평균 AUC 및 평균 t_{max} 경우 그 편차는 컸지만 인체실험에서의 결과와 상관성이 있는 것으로 나타나 인체내 페니토인 제품의 생체이용률은 토끼에서의 생체이용률을 구함으로써 어느 정도 예측할 수 있을 가능성이 시사되었다. 그래서 페니토인 제품의 생체이용률을 보다 정확하게 예측하기 위해서는 용출시험보다는 토끼를 쓴 동물실험에서의 평가가 반드시 필요할 것으로 사료되었다.

결 론

시판 페니토인 제품 7종에 대해 pH 9.0 alkaline borate buffer (0.2M)에서 용출시험을 실시하고 이 중에서 용출속도차이가 심한 3개 제품 A, B 및 C를 선정하여 토끼실험(1회 경구투여 용량 20mg/kg) 및 인체실험(1회 경구투여 용량 300mg/man)을 실시한 후 용출시험 및 토끼실험으로 부터 인체내 생체이용률의 예측 가능성을 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 용출시험 결과 용출속도에 따라 세군으로 나누고 각 군에서 토끼 및 인체실험을 하기 위해 선정된 페니토인 제품 A, B 및 C의 용출 속도상수(K_s)는 각각 0.1349 ± 0.0096 , 0.0104 ± 0.0024 및 $0.0032 \pm 0.0011 \text{ min}^{-1}$ 로 매우 차이가 심했다.

2. 페니토인 제품 A, B 및 C에 대한 토끼실험에서의 평균 AUC는 각각 239.12 ± 44.28 , 179.55 ± 10.77 및 $254.77 \pm 22.53 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 였고 인체실험에서의 평균 AUC는 192.93 ± 10.00 , 150.58 ± 20.79 및 $197.21 \pm 13.53 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 였다.

3. 각 페니토인 제품 A, B 및 C의 용출속도상수와 토끼 및 인체실험에서 구한 평균 AUC간의 상관성은 없었으나 토끼실험에서 구한 각 페니토인 제품의 평균 AUC는 인체실험에서 구한 평균 AUC와 $r=0.993$ ($p<0.1$)로 상관성이 있었다.

본 연구는 1984년도 서울대학교병원 특진연구비 보조로 이루어진 것임.

문 헌

- 1) Agarwal, S.P., and Blake, M.I.: Determination of the pka value for 5,5-diphenylhydantoin. *J. Pharm. Sci.* **57**, 1434 (1968).
- 2) Schwartz, P.A., Rhodes, C.T., and Cooper, J.W.: *J. Pharm. Sci.* **66**, 994 (1977).
- 3) Lambie, D.G., et al.: Therapeutic and pharmacokinetic effects of increasing phenytoin in chronic epileptics on multiple drug therapy. *Lancet* **II**, 386 (1976).
- 4) Richens, A., et al.: Serum phenytoin levels in management of epilepsy, *Lancet* **II**, 274 (1975).
- 5) Hvidberg, E.F., and Dam, M.: Clinical pharmacokinetics of anticonvulsants. *Clin. Pharmacokinetics* **1**, 161 (1976).
- 6) Gerber, N., Weller, W.L., et al.: Study of dose dependent metabolism of 5,5-diphenylhydantoin in the rat using new methodology for isolation and quantitation of metabolites *in vivo* and *in vitro*. *J. Pharmacol. Therap.* **178**, 567 (1971).
- 7) Tyrer, J.H., et al.: Outbreak of anticonvulsant intoxication in an Australian city. *Brit. Med. J.* **4**, 271 (1970).
- 8) Lund, L., et al.: Pharmacokinetics of single and multiple doses of phenytoin in man. *Europ. J. Clin. Pharmacology* **7**, 81 (1974).
- 9) Arnold, K., Gerber, N., and Levy, G.: Absorption and dissolution studies on sodium diphenylhydantoin capsules. *Canad. J. Pharm. Sci.* **8**, 89 (1970).
- 10) Lund, L.: Clinical significance of generic inequivalence of three different pharmaceutical preparations of phenytoin. *Europ. J. Clin. Pharmacology* **7**, 119 (1974).
- 11) Alvan, G., et al.: Biological availability-A comparison of three phenytoin preparations. *Lakartidningen* **72**, 2721 (1975).
- 12) Melikian, A.P., et al.: Bioavailability of 11 phenytoin products. *J. Pharmacol. Biopharm.* **5**, 133 (1977).
- 13) Dill, W.A., et al.: Studies on 5,5-diphenylhydantoin (Dilantin) in animals and man. *J. Pharma-*

- col. Expl. Therap.* **118**, 270 (1956).
- 14) Glazko, A.J., and Chang, T.: Diphenylhydantoin-absorption, distribution and excretion. *Antiepileptic Drug*, Naven Press, New York p.130 (1972).
 - 15) Albert, K.S., *et al.*: Bioavailability of diphenylhydantoin. *Clin. Pharmacol. Therap.* **16**, 727 (1974).
 - 16) Pentikaninen, P.J., *et al.*: Bioavailability of four brand of phenytoin tablets. *Europ. J. Clin. Pharmacology* **7**, 119 (1974).
 - 17) Neuvonen, P.J., *et al.*: Factors affecting the bioavailability of phenytoin. *Inter. J. Clin. Pharmacol. Biopharmacy* **15**, 84 (1977).
 - 18) 大日本製藥株式會社學術部: 가스 크로마토그래피—による抗てんかん劑 血中濃度測定法(1978).
 - 19) Yakou, S., Yajima, Y., and Sonobe, J.: Effect of manufacturing procedure on the dissolution and human bioavailability of phenytoin. *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 319 (1952).
 - 20) Kupeferberg, H.J.: Quantitative estimation of diphenylhydantoin, primidon and phenobarbital in plasma by gas liquid chromatography. *Clin. Chim. Acta* **29**, 283 (1970).
 - 21) Wagner, J.G.: *J. Pharm. Sci.* **58**, 1253 (1969).
 - 22) Kitazawa, S., Johno, I., Minonuchi, T., and Okada, J.: *J. Pharm. Sci.* **29**, 453 (1977).
 - 23) 西原カズヨ, 幸田幸直, 齋藤佑也, 中川富士雄, 醫學の あゆみ **107**, 581 (1978).