

## 시판 설프이속사졸정의 용출거동 및 상대 생체이용율

高翊培·李用福

전남대학교 약학대학  
(1987년 8월 20일 접수)

### Dissolution Behavior and Relative Bioavailability of Commercially Available Sulfisoxazole Tablets in Humans

Ik-Bae Koh and Yong-Bok Lee

College of Pharmacy, Chonnam National University

(Received August 20, 1987)

Dissolution characteristics and urinary excreted amount of commercially available three brands of sulfisoxazole tablets were investigated in order to elucidate the *in vitro-in vivo* correlations and relative bioavailability in humans. All the tablets tested met the K.P. IV and the USP XXI specifications for tablet weight variation, content uniformity, disintegration and dissolution. The disintegration and dissolution rate constants of sulfisoxazole tablets in pH 2.0 HCl-KCl buffer were reduced more significantly ( $p < 0.05$ ) than those in diluted HCl (1→12.5) and pH 6.5 phosphate buffer. It seemed to be attributed to the pH dependent solubility of sulfisoxazole. We could see that the relative bioavailability of brand B to sulfisoxazole powder was about 90% and that its value was higher than those of other two brands from the urinary excretion data obtained from eight healthy male volunteers by means of Latin square cross over design. No useful correlation was observed between the *in vitro* and *in vivo* studies in this experiment.

설프이속사졸은 임상적으로 요로감염증치료에 널리 쓰이는 약물이다. 이 약물은 난용성<sup>1)</sup>이며 그 해리정수가 1.55와 5.10<sup>2)</sup>으로 용해도가 pH 의존성<sup>3)</sup>이고 제조공정시 사용되는 의약품 첨가물 등에 의하여 그 흡수가 영향<sup>4~6)</sup>을 받으므로 제제간의 상대생체이용율이 문제시되고 있다<sup>7~9)</sup>.

경구용 설프이속사졸정에 대하여 USP XXI<sup>10)</sup>에는 용출시험을 규정하고 있으며 FDA에서는 신약승인신청시 생체이용율의 시험자료를 요구<sup>11)</sup>하고 있으나 국내 시판품의 용출거동과 생체이용율에 대해서는 아직 보고된 바가 없다.

따라서, 저자 등은 국내 3개 회사에서 시판되고 있는 경구용 설프이속사졸정(이하 정제 A, B, C라 함)의 생체내 이용성을 평가하기 위하여 회전검체

통법<sup>12)</sup>에 의하여 얻은 *in vitro* 용출량과 사람에게 경구투여하여 얻은 요중 배설 데이터로부터 상대 생체이용율을 구하였으며 *in vitro-in vivo* 상관관계를 검토하였다.

#### 실험방법

##### 시약 및 기기

설프이속사졸(Sigma Co.) 및 국내 시판 설프이속사졸정(A, B, C 3개 회사, 각각 동일 lot 제품), trichloroacetic acid(Junsei Chem. Co.), 염산 및 아질산나트륨(Wako Pure Chem. Ind. Co.), 설파민산암모늄(E. Merck), N-(1-naphthyl)ethylenediamine·2HCl (E. Merck)

를 사용하였으며, 기기로는 봉해시험장치(Apex, R 236), 용출시험장치(Prolabo, Dissolutest), Monsanto 경도측정기, 가시부 및 자외부 흡광도 측정기(Perkin Elmer, Lamda 5), clinical chemistry analyzer(Gilford, SBA 300)를 사용하였다.

### In Vitro 실험

시판 경구용 설프이속사졸정 A, B, C 각각에 대하여 K.P. IV의 중량편차시험법<sup>13)</sup>, 함량균일성시험법<sup>14)</sup> 및 봉해시험법<sup>15)</sup>에 따라 시험하였으며, Monsanto 경도계를 사용하여 경도를 측정하였다.

용출시험은 K.P. IV의 회전검체통법<sup>12)</sup>에 따라 정제 A, B, C 및 설프이속사졸 분말을 37±0.5°C로 유지된 묽은 염산(1→12.5)<sup>10)</sup>, pH 2.0 염산·염화칼륨 완충액 및 pH 6.5 인산염 완충액 1,000 ml에 각각 넣고 100 rpm으로 교반하면서 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 및 720분마다 용출액 1 ml를 채취하여 0.45 μm Millipore 필터로 여과하고 여액에 대하여 267, 267 및 255 nm에서 각각 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량선으로부터 용출량을 계산하였다. 용출액 채취 후 즉시 동량의 용출용매를 보충하여 주었으며 각 실험은 공히 3회 반복하였다. 봉해속도정수( $K_{disin}$ ) 및 용출속도정수( $K_{disso}$ )는 Kitazawa 등<sup>16)</sup>의 방법에 따라 다음 식에 의하여 산출하였다.

$0 \leq t \leq t_1$  일 때

$$\ln W_{\infty} / (W_{\infty} - W_t) = K_{disin} \cdot t \quad (1)$$

$t_1 \leq t \leq t_s$  일 때

$$\ln W_{\infty} / (W_{\infty} - W_t) = K_{disso} \cdot t \quad (2)$$

단,  $W_{\infty}$ 는 무한시간이 지난 후 용출된 양 즉, 포화용해도이고  $W_t$ 는 t시간째에 용출된 양이며  $t_1$  및  $t_s$ 는 각각 봉해에 걸리는 시간과 용출에 걸리는 시간을 의미한다.

### 요중 배설 실험

건강한 남성 지원자 8명(평균 체중 61 kg, 56~82 kg; 평균 신장 171 cm, 166~180 cm; 평균 연령 24세, 22~25세)의 혈액을 채혈하여 혈청중의 임상화학치를 clinical chemistry analyzer

를 사용하여 측정하였으며, 그 값이 정상범위임을 확인한 후 피검자로 선정하고, 2명의 피검자를 한 군으로 하여 라틴방격법에 따라 설프이속사졸 분말, 정제 A, B, C에 대하여 교차실험을 1주 간격<sup>17)</sup>으로 4주간 행하였으며 채뇨방법은 다음과 같다.

피검자는 기상 즉시 배뇨 후 300 ml의 물을 복용하고, 아침식사를 마친 1시간 후에 배뇨하고 나서 200 ml의 물과 설프이속사졸 1.0g에 해당하는 정제 또는 분말을 복용한 다음 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 24시간에 채뇨하여 전 요량을 측정하고, 수정된 Bratton & Marshall의 방법<sup>18)</sup>에 따라 요중 설프이속사졸 미변화체와 대사체의 양을 정량하였다. 또한 실험도중 요의 흐름을 일정하게 유지하기 위하여 약물복용 2시간 이후부터의 요 채취 시각에 매번 100 ml의 물을 복용하였으며, 점심식사는 약물복용 4시간 이후에 하였다.

### 통계처리

모든 측정치와 계산치는 *in vitro*에서 mean± standard deviation으로, *in vivo*에서 mean± standard error로 표시하였으며 Student's t-test에서  $p < 0.05$ 인 경우만을 유의성이 있다고 판정하였다.

## 실험결과 및 고찰

### In Vitro 파라메타

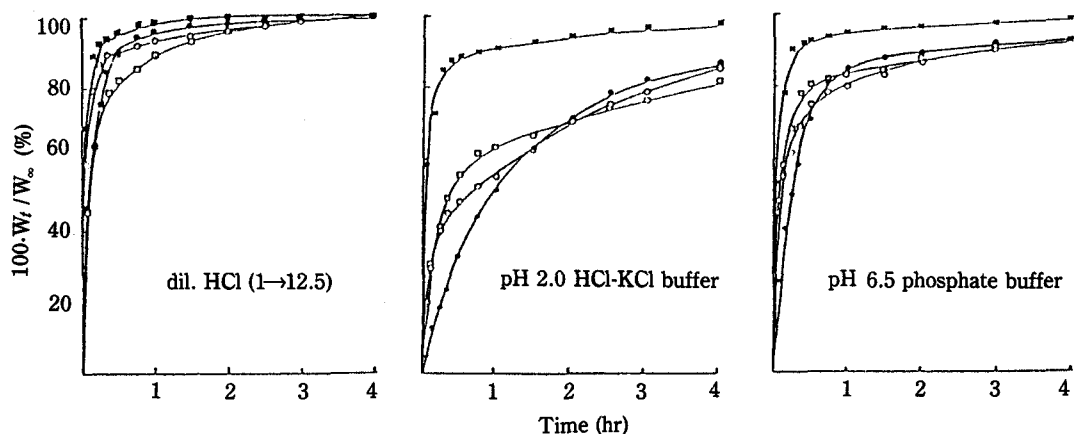
설프이속사졸정 A, B, C 각각에 대하여 K.P. IV의 중량편차시험법, 함량균일성시험법 및 봉해시험법에 따라 시험한 결과를 Table I에 표시하였으며 설프이속사졸정 A, B, C는 모두 K.P. IV의 규정에 적합함을 알 수 있었다.

pH가 다른 용출용매에서 K.P. IV의 회전검체통법에 의한 정제 A, B, C 및 분말의 시간에 따른 용출곡선을 Fig. 1에 표시하였으며, 각 용출용매에서 12시간을 전후하여 흡광도 값의 변화가 없음을 확인하고 그 때의 농도를 설프이속사졸의 포화용해도( $W_{\infty}$ )로 하여 Kitazawa 등<sup>16)</sup>의 방법에 따라  $K_{disin}$ 와  $K_{disso}$ 를 마이크로컴퓨터(Apple II plus)를 사용하여 구하였다(Fig. 2 및 Table II).

**Table I—In Vitro Test Data<sup>#</sup> for Sulfisoxazole Bioavailability Study.**

Brand	Relative standard deviation of weight (%)	Content uniformity (%)	Disintegration time (min)*	Hardness <sup>a)</sup> (kg)
A	1.7	99.4±2.2	7.8±1.0	4.1±0.8
B	1.8	101.2±1.9	5.8±0.7	3.8±0.9
C	1.2	100.9±2.3	3.9±0.8	7.2±0.9*

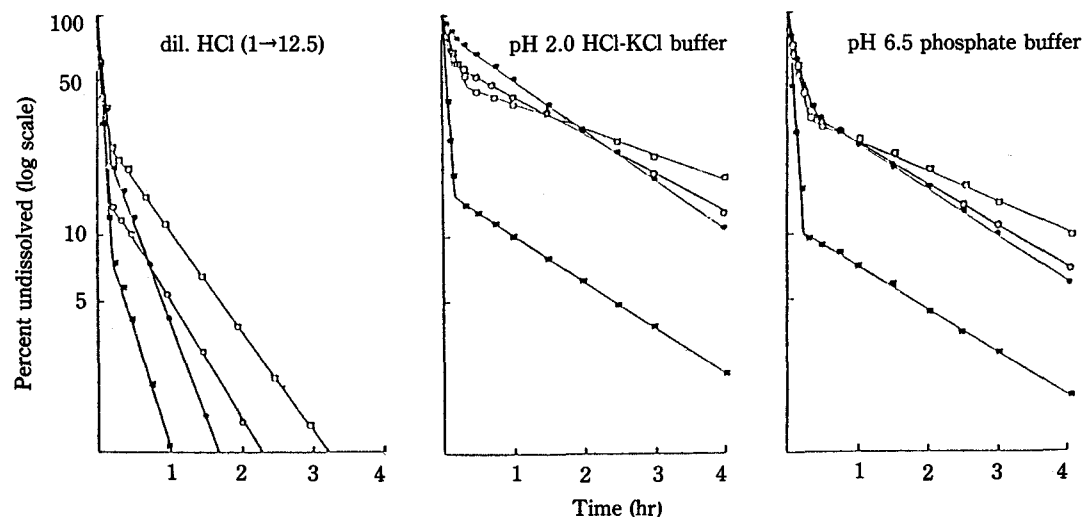
<sup>a)</sup> The values are the average of six determinations using Monsanto hardness tester. Mean ±S.D. \*p<0.05 among each other.



**Figure 1—Plots of percent  $W_t/W_\infty$  versus time by the basket method in K.P.IV.**

Key: ○, powder; ●, brand A; □, brand B; ■, brand C.

$W_t$  and  $W_\infty$  mean the dissolved amount of sulfisoxazole at time  $t$  and 12hr, respectively. Each data point represents the mean.



**Figure 2—Plots of percent sulfisoxazole undissolved versus time by the basket method in K.P.IV.**

Key: ○, powder; ●, brand A; □, brand B; ■, brand C.

Each data point represents the mean.

**Table II—Dissolution Characteristics of Sulfisoxazole Tablets.**

Sample	Mean percent dissolved in 30 min			$T_{50\%}$ (min)			$K_{dissin.}$ ( $\text{min}^{-1}$ )			$K_{dissso.}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )		
	I	II*	III	I	II*	III	I	II*	III	I*	II	III
Powder	90.1	48.2	76.2	2.9	37.5	6.1	0.146	0.035	0.116	1.108	0.396	0.415
Brand A	89.5	33.4	72.1	6.7	56.4	15.1	0.105	0.020	0.096	1.897	0.481	0.509
Brand B	82.2	57.1	81.4	6.8	21.2	7.5	0.106	0.040	0.102	1.048	0.253	0.346
Brand C	96.0	87.5	92.1	2.0	3.1	1.5	0.196	0.142	0.173	2.688	0.441	0.458

I, II and III represent the diluted HCl (1:12.5), the pH 2.0 and pH 6.5 buffer, respectively.  $T_{50\%}$  is the time taken for 50% dissolved.  $K_{dissin.}$  and  $K_{dissso.}$  mean the disintegration and dissolution rate constants, respectively. Each value represents the mean.

\*  $p < 0.05$  between the marked and others.

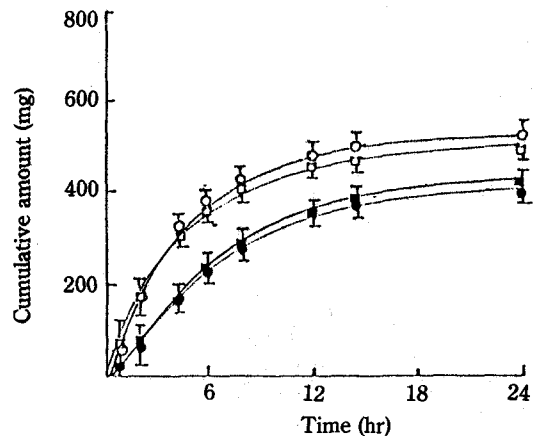
물은 염산(1→12.5)에서 30분내에 용출된 평균 백분율이 모두 70% 이상이므로 설프이속사졸정의 용출에 대한 USP XXI<sup>10)</sup>의 규격에도 모두 적합하였다.

pH 2.0 염산·염화칼륨 원충액에서의 용출된 평균백분율,  $K_{dissin.}$  및  $K_{dissso.}$  이 다른 두 용출용매에서의 값보다도 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 낮게 나타나고 50% 용출에 걸리는 시간 ( $T_{50}$ )이 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 더 길게 나타나는 것은 설프이속사졸의 해리정수가 1.55와  $5.10^{21)}$ 으로 용해도가 pH 의존성을 나타내기 때문으로 사료되며 분말에 대한  $K_{dissin.}$  값은 분해속도정수라기 보다는 deaggregation 속도정수라고 사료된다.

#### 요중 배설 데이터

인체에 경구투여된 설프이속사졸정 A, B, C와 설프이속사졸 분말에 대한 요중 미변화체의 시간에 따른 누적배설량을 Fig. 3에 표시하였으며, 24시간 동안 각 피검자의 요중으로 총 배설된 설프이속사졸 미변화체와 대사체의 양을 Table III에 나타내었다.

정제 B는 *in vitro*에서의  $K_{dissso.}$  값이 각 용출용매중에서 다른 두 정제보다 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 낮았음에도 불구하고 요중누적총배설량이 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 많았고,  $K_{dissso.}$  이 가장 큰 값이 아님에도 불구하고 분말이 가장 높은 요중누적총배설량을 보인 것은 다른 두 제품이 각 용출용매중에 부유한 상태를 나타내나 분말과 정제 B는 용출용기 기벽에 미세입자로 침강되어 있으므로 위·장관 흡수부위에 고농도로 존재할 수 있었기 때문으



**Figure 3—Cumulative amount of urinary excreted free sulfisoxazole versus time.**

Key: ○, powder; ●, brand A; □, brand B; ■, brand C.

Error bars represent the standard error of the mean ( $n=6$ ).

로 사료되지만 첨가물 등의 영향에 대한 더 많은 연구가 필요하리라 여겨진다.

요중 총 배설량에 대한 대사체의 배설량은 약 44%로 모든 제품에 있어서 일정하였으며 이는 Kaplan 등<sup>3)</sup>이 정맥주사하여 얻은 결론과 일치하였고, 24시간 동안 배설된 요량은  $1,342 \pm 142$  ml, 요의 pH는 설프이속사졸 투여 전  $6.43 \pm 0.13$ , 투여 후  $6.38 \pm 0.15$ 로 그 차이가 없었다. 또한, 24시간 이후 요중으로 배설될 미변화체량을 BASIC 프로그램<sup>18)</sup>에 의해 마이크로컴퓨터 (Apple II plus)로 24시간째 요중배설속도를 소

**Table III—Urinary Excreted Amount<sup>#</sup> of Sulfisoxazole Tablets.**

Sample	Subject								Mean
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Powder	546.3 (928.7)	468.7 (844.6)	580.7 (975.5)	511.1 —	502.8 (890.0)	560.6 (981.1)	— <sup>a)</sup> —	418.2 (768.3)	512.6 ± 21.3* (898.0 ± 33.5)
Brand A	398.0 (728.3)	392.2 (698.1)	— —	308.3 (573.4)	— —	419.4 (733.6)	461.2 (797.9)	350.7 (648.8)	388.3 ± 21.8 (696.0 ± 31.5)
Brand C	483.5 —	520.4 (900.3)	555.3 (916.2)	441.2 (785.3)	407.5 (741.7)	498.5 (897.3)	515.4 (891.6)	— —	488.8 ± 19.0* (855.4 ± 29.8)
Brand C	398.2 (720.7)	— —	428.4 (771.1)	369.4 (683.4)	388.2 (722.1)	— —	439.7 (769.5)	402.3 (702.1)	404.4 ± 10.6 (731.2 ± 13.7)

Sulfisoxazole was administered orally at a dose of 1.0g to human. Each value represents the urinary excreted amount of free sulfisoxazole for 24 hours and total sulfisoxazole is represented with parenthesis.

<sup>a)</sup> missing data. <sup>#</sup>Mean ± S.E.. \* p < 0.05 between remarked brands and brand A, C.

실상의 기울기로 나누어 계산한 결과, 그 값이 무한대 시점까지의 미변화체 누적총배설량의 9% 미만임을 알 수 있었다.

**상대 생체이용율**

인체에 있어서 설프이속사졸의 생체내 반감기는 약 5.8시간<sup>3)</sup>이므로 투여 24시간 이내에 즉 반감기의 4배가 된 시점에서 요중으로 그 90% 이상이 배설되고 약 7% 정도만이 체내에 잔존하며 모든 제형에 있어서 그 대사분율이 약 44%로 일정하므로 분말을 표준제품으로 24시간까지의 요중배설총량을 수정없이 사용하여 상대생체이용율(RBA)을 구하였으며 그 결과를 Table IV에 표시하였다. 정제 B의 상대생체이용율이 88~90% 정도로 다른 두 정제에 비하여 유의성(p < 0.05)있게 높았다.

**Table IV—Relative Bioavailability<sup>#</sup> of Sulfisoxazole Tablets to Powder.**

Relative bioavailability (RBA, %)	Brand		
	A	B	C
RBA <sub>f</sub> <sup>a)</sup>	75.1 ± 4.3	88.1 ± 2.4*	78.5 ± 4.5
RBA <sub>t</sub> <sup>b)</sup>	80.1 ± 2.2	89.6 ± 3.2*	82.3 ± 3.1

Sulfisoxazole powder was considered as standard product of relative bioavailability. <sup>a)</sup>, <sup>b)</sup>, and <sub>f</sub> mean the “free” and the “total” sulfisoxazole when RBA was calculated by the ratio of urinary excreted amount of products to powder.

<sup>#</sup>Mean ± S.E.. \* p < 0.05 between brand B and A, C.

**In Vitro-In Vivo 상관관계**

설프이속사졸정의 *in vitro-in vivo* 상관관계를 Table V에 나타내었다. 붕해시간과 pH 2.0 염산·염화칼륨 완충액 및 pH 6.5 인산염 완충액에서의 30분 동안에 용출된 평균백분율 사이에서는 유의성(p < 0.05)있는 상관관계를 얻을 수 있었으나 그의 *in vitro-in vivo* 상관성은 없었다.

뭍은 염산(1→12.5)에서의 장시간 용출시험은 검체통의 부식<sup>19)</sup>을 야기하고 *in vitro-in vivo* 상관관계를 얻기가 어려우므로 Yau 등<sup>20)</sup>이 제안한 새로운 용출 simulator 등을 사용하여 검토해 볼

**Table V—In Vitro-In Vivo Correlations.**

Correlation	Correlation coefficient		
	I	II	III
Disintegration time versus hardness	-0.8149 <sup>d)</sup>		
Disintegration time versus dissolution <sup>d)</sup>	-0.4576	-0.9963*	-0.9985*
T <sub>50%</sub> <sup>b)</sup> versus (Xu) <sub>24</sub> <sup>c)</sup>	-0.1136	-0.0546	-0.2718
Disintegration rate constant versus (Xu) <sub>24</sub>	-0.1703	-0.3519	-0.2894
Dissolution rate constant versus (Xu) <sub>24</sub>	-0.8413	-0.7027	-0.8134

I, II and III represent the diluted HCl (1→12.5), the pH 2.0 and pH 6.5 buffer as the medium, respectively. <sup>a)</sup> Percent dissolved in 30 min. <sup>b)</sup> Time taken for 50% dissolved. <sup>c)</sup> Urinary excreted amount for 24hr. <sup>d)</sup> Not involved with I, II, III. \*p < 0.05.

필요가 있다고 사료되며 설프이속사졸정에 대해서는 용출시험 뿐만 아니라 생물학적 이용률·동등성 등도 재고되어야 할 것이다.

## 결 론

pH가 다른 용출용매에서 K.P. IV의 회전검체 통법에 의한 시판 설프이속사졸정의 용출시험과 인체에 있어서의 요중배설 미변화체 및 대사체 양을 정량한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. pH 2.0 염산·염화칼륨 원충액에서의 30분내에 용출된 평균백분율, 분해속도정수 및 용출속도정수 값이 묽은 염산(1→12.5)과 pH 6.5 인산염 원충액에서의 값보다도 유의성( $p < 0.05$ )있게 낮게 나타나고 50% 용출에 걸리는 시간이 유의성( $p < 0.05$ )있게 길게 나타났다.

2. 설프이속사졸분말은 24시간 동안 요중으로 배설된 누적총배설량이 투여량의 약 90%로 가장 높았으며, 각 시판 정제는 K.P. IV 및 USP XXI의 규정에 모두 적합하였으나 설프이속사졸분말에 대한 정제 B의 상대생체이용률이 88~90% 정도로 다른 두 정제에 비하여 유의성( $p < 0.05$ )있게 높았다.

3. *in vitro* 실험에서 봉쇄시간과 pH 2.0 염산·염화칼륨 원충액 및 pH 6.5 인산염 원충액에서의 30분 동안에 용출된 평균백분율 사이에는 유의성( $p < 0.05$ )있는 상관관계를 얻을 수 있었으나 *in vitro-in vivo* 상관성은 없었다.

## 감사의 말씀

본 연구를 위해 기꺼이 피검자가 되어 주고 실험에 도움을 준 최성욱, 범민호 군 등에게 심심한 사의를 표한다.

## REFERENCES

- 1) British Pharmacopoeia 1980, London Her Majesty's Stationary Office, 1980, p. 435
- 2) T. Koizumi, T. Arita and K. Kakemi, *Chem.*

- Pharm. Bull.*, **12**, 413 (1964)
- 3) S.A. Kaplan, R.E. Weinfeld, C.W. Abruzzo and M. Lewis, Pharmacokinetic profile of sulfisoxazole following intravenous, intramuscular, and oral administration to man, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 773 (1972)
- 4) R.K. Reddy, S.A. Khalil and M.W. Gouda, Effects of dioctyl sodium sulfosuccinate and poloxamer 188 on dissolution and intestinal absorption of sulfadiazine and sulfisoxazole in rats, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 115 (1976)
- 5) D.C. Bloedow and W.L. Hayton, Effects of lipids on bioavailability of sulfisoxazole acetyl, dicumarol and griseofulvin in rats, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 328 (1976)
- 6) I. Johno and S. Kitazawa, Segmental difference and effect of glucose on drug exsorption across the small intestine of rats, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 316 (1985)
- 7) H. Solomon, Comparison of the absorption of various sulfisoxazole tablets in man, *Drug Inform. Bull.*, Jan./June, 75 (1969)
- 8) G.R. Van Petten, G.C. Becking, R.J. Withey and H.F. Lettau, Studies on the physiological availability and metabolism of sulfonamides II, Sulfisoxazole, *J. Clin. Pharmacol.*, **11**, 35 (1971)
- 9) G.W.A. Slywka, A.P. Melikian, A.B. Straughn, P.L. Whyatt and M.C. Meyer, Bioavailability of 11 sulfisoxazole products in humans, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1494 (1976)
- 10) The United States Pharmacopeia, 21st rev., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1984, p. 1000
- 11) *Federal Register*, **42**, 1624 (1977)
- 12) K.P. IV, 1982, p. 1109
- 13) K.P. IV, 1982, p. 1136
- 14) K.P. IV, 1982, p. 1142
- 15) K.P. IV, 1982, p. 1071
- 16) S. Kitazawa, I. Johno, T. Minouchi and J. Okada, Interpretation of dissolution rate data from *in vitro* testing of compressed tablets, *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**, 453 (1977)
- 17) R.L. Suber, C. Lee, G. Torosian and G.T.

- Edds, Pharmacokinetics of sulfisoxazole compared in humans and two monogastric animal species, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 981 (1981)
- 18) 최우식, 약물동력학적 매개변수의 추정을 위한 베이식 컴퓨터 프로그램, *약학연구지*, **19**, 57(1985)
- 19) G.L. Mattok, I.J. McGilveray and R.D. Hossie, Technical problems of USP/NF dissolution test, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 460 (1972)
- 20) M.K.T. Yau and M.C. Meyer, *In vivo-in vitro* correlations with a commercial dissolution simulator II, Papaverine, phenytoin and sulfisoxazole, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 681 (1983)