

시판 아스피린 정제의 생체내 이용율

이진환·최준식[†]·백채선·범진필

조선대학교 약학대학 *조선대학교 병설 간호전문대학

(1989년 6월 12일 접수)

Bioavailability of Commercially Available Aspirin Tablets in Human

Jin Hwan Lee, Jun Shik Choi[†], Chai Sun Baik and* Jin Pil Burm

College of Pharmacy, Chosun University and

*Junior College of Nursing, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea

(Received June 12, 1989)

This study was attempted to investigate the dissolution rate and the bioavailability after oral administration of commercially available aspirin tablets in normal volunteers. The dissolution test was conducted in artificial gastric juice using basket method with three aspirin preparations (A, B and C) which were chemically equivalent. The results were as follows; The dissolution rate was higher in the order of three different brand B>A>C. Area under the blood concentration and peak blood concentration were larger in the order of brand A>B>C. Absorption rate constant and peak time were larger in the order of brand B>A>C, and there was a little difference in elimination rate constant and biological half-life. The correlation of the dissolution rate and absorption rate constant, as well as correlation of the dissolution rate and peak time showed significant linear relationship respectively. From the results of this experiment, it can be concluded that the bioavailability of aspirin tablets showed much difference according to commercial preparations, and that the bioavailability of aspirin tablets in human may be predicted from the results of dissolution rate studies.

Keywords—commercially available aspirin tablets, bioavailability, dissolution, pharmacokinetic parameter, dosage regimen

생물약제학 및 약물동태학의 발전과 더불어 제제의 평가수단으로서 용출시험과 인체에서의 생체내 이용율의 연구가 중요시됨으로써 제제의 효율적인 투여계획을 수립하기 위해서 *in vitro* 실험으로부터 인체에서의 생체내 이용율을 예측할 수 있는 방법이 보고되고 있다.¹⁻³⁾ 생체내 이용율은 제제의 용해성, 첨가제의 종류, 제제공정, 투여제형과 투여경로, 병용약물의 상호작용, 초회통과효과, 위배출속도, pH, 질병 등에 의해서 많은 영향을 받기 때문에 제제설계는 물론 투여계획에서 중요하게 고려되어야 한다. 제제의 생체내 이용율에 관한 연구로는 암피실린,^{4,5)} 테트라사이클린,⁶⁾

카르바마제핀,⁷⁾ 클로르탈리돈,⁸⁾ 아세트아미노펜,^{9,10)} 이부프로펜,¹¹⁾ 독시사이클린,¹²⁾ 클로르프로마진,¹³⁾ albuterol,¹⁴⁾ 그리세오폴빈,¹⁵⁾ 디곡신,¹⁶⁾ 설파제^{2,3)} 등이 보고되어 있다.

아스피린은 해열진통 소염제로서 광범위하게 복용되고 있는 약물이다.¹⁷⁾ 이 약물은 물에 난용성이며 경구투여시 위장관에서 흡수되어 주로 살리실산으로 대사된다.^{18,19)} 난용성 약물의 위장관에서의 흡수속도는 그 약물의 용출속도에 의존하게 되며, 용출속도가 약물의 생체내 이용율에 영향을 미친다는 사실로^{20,21)} 근래에 난용성 약물의 용출속도를 증가시키기 위한 방법이 시도되고 있다.²²⁻³¹⁾

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

Table I—Volunteers' Condition.

Volunteers	Age	Sex	Body weight(kg)	s-GOT	C _{cr}
D.H. Kim	22	man	68	21	100
S.K. Lee	21	man	61	22	112
J.P. Na	24	man	58	17	104
P.O. Park	24	man	61	18	109
S.O. Yang	22	man	64	21	105
S.H. Kim	21	man	69	26	103

s-GOT: serum glutamic pyruvic transaminase (IU/l)

C_{cr}: creatinine clearance (ml/min)

화학적으로 동등성인 제제라 할지라도 생체내 이용율이 동일하다고 할 수 없으므로 저자 등은 국내 시판 아스피린 정제의 생체내 이용율을 비교하기 위해서 각 제제의 인공위액에서의 용출율, 인체에 경구투여한 후의 혈중농도 및 요중배설을 측정하여 상대적 생체내 이용율과 약물동태학적 파라미터를 산출하였으며, 그리고 용출속도와 혈중농도 곡선아래면적, 최고혈중농도 및 흡수속도와 의 상관관계를 검토하여 실제 임상에서 제제의 선택에 대한 몇가지 지견을 얻었다.

실험방법

재료 및 기기

시료는 아스피린 500mg 정제의 시판 제제 3종 (A, B, C)을 선택하였고 혈중농도가 가장 높은 A 제제를 비교 제제로 사용하였다. 시약은 트리클로로초산, 질산제이철, 염산, 수산화나트륨, 클로로포름, 우레탄 등은 특급시약을 사용하였으며 기기로는 용출시험기(Fine Scientific Lab), 흡광도 측정기(Bauch and Lomb), 원심분리기 등을 사용하였다.

용출시험

아스피린 정제의 용출시험은 대한약전 용출시험법 회전검체통법에 따라 pH 1, 2인 제 1액 1000 ml 를 사용하여 37±0.5°C에서 100 rpm으로 회전하면서 10, 20, 40, 60, 80, 100분에서 용출액을 채취하여 각각 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량선에 의해 용출량을 계산하였다.

인체실험

건강한 지원자 6명 (Table I)에게 A, B, C 제제

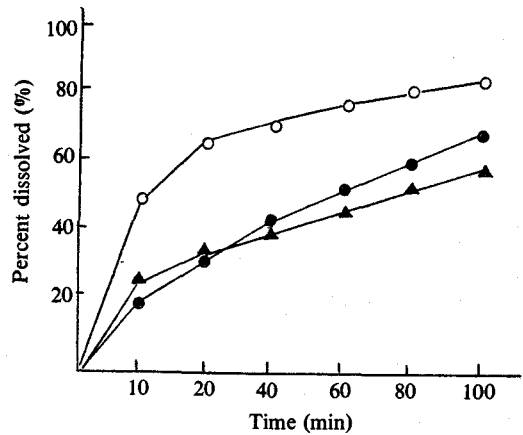


Figure 1—Dissolution profiles of aspirin tablets in artificial gastric juice.

Key: ●, brand A; ○, brand B; ▲, brand C

에 대해 1주 간격으로 cross-over 법으로 실험하였다. 아침식사를 절식한 후 약물 복용전 배뇨한 다음 아스피린 1.0g에 해당하는 정제를 물 200 ml와 함께 복용한 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10시간에서 혈액을 상완정맥에서 일회용 주사기로 채혈하였으며, 2, 4, 6, 8, 10시간에서 채뇨하여 전 요량을 측정하고 아스피린 농도는 Brodie 등의 방법³²⁾을 수정하여 혈액 1ml와 요 0.1ml에 각각 4% 수산화나트륨액을 가한 후 100°C에서 1시간 가열하고, 식힌 다음 염산을 넣고 10분간 방치한 후 클로로포름을 넣어 혼합한 후 10시간 방치한 후 상정액은 버리고 질산제이철을 넣어 원심분리한 다음 파장 520 nm에서 흡광도를 측정하였다.

생체내 이용율 및 약물동태학적 파라미터

혈중농도 추이를 1-compartment model을 적용하여 $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ 에 대응시켜 계산하였으며 혈중농도곡선아래면적 (AUC)은 trapezoidal rule³³⁾에 따라 구하였으며 상대적 생체내 이용율은 A 제제의 AUC에 대한 백분율로 구하였다.

실험결과

용출율

아스피린 정제 3종의 용출율은 Fig. 1과 같다. 100분에서의 용출율(D_{100min})은 A 제제에서 68.1

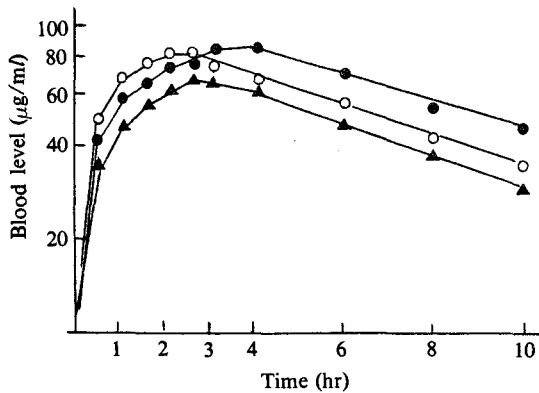


Figure 2—Blood level of aspirin tablets administered orally in human.

Key: ●, brand A; ○, brand B; ▲, brand C

%, B 제제에서 85.9%, 그리고 C 제제에서 63.9%이었으며, 75%가 용출되는 시간($T_{75\%}$)은 B 제제에서 60분 이내이었으나 A, C 제제는 100분 이상이었다. 화학적으로 동등성인 제제라 할지라도 용출율에 많은 차이를 나타내었으며 용출율은 $B > A > C$ 순이었다.

혈중농도

3종의 아스피린 정제를 인체에 경구투여한 후 혈중농도 변화는 Fig. 2와 같다. 용출속도가 빠른 B 제제에서 최고혈중농도가 $82.9 \mu\text{g/ml}$ 이었으며 중간인 A 제제에서 $85.9 \mu\text{g/ml}$, 그리고 낮은 C 제제에서 $74.8 \mu\text{g/ml}$ 로 최고혈중농도는 $A > B > C$ 의 순으로 나타났다.

요중 배설

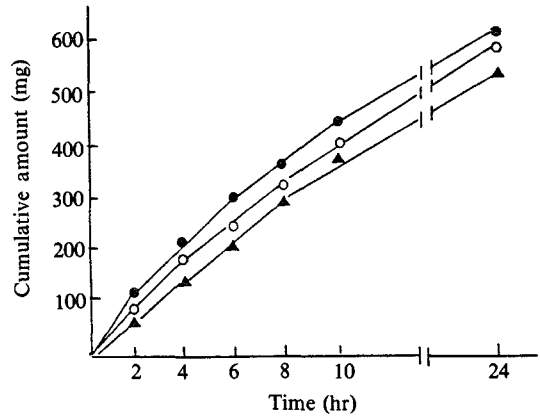


Figure 3—Cumulative amount of urinary excretion of salicylic acid after oral administration of aspirin tablets in human.

Key: ●, brand A; ○, brand B; ▲, brand C

500 mg 함유 아스피린 정제 3종을 2정씩 경구투여한 후 24시간까지의 살리실산의 누적 요중배설량은 Fig. 3과 같다. 요중배설량은 A 제제에서 646.2 mg, B 제제에서 624.8 mg, 그리고 C 제제는 582.9 mg으로 가장 낮았다.

생체내 이용율

3종의 아스피린 정제의 AUC에 따른 상대적 생체내 이용율은 Table II와 같다. 10시간까지의 AUC 값은 A 제제에서 $613.6 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$, B 제제에서 $588.9 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$, 그리고 C 제제에서 $527.6 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ 이었다. 또한 A 제제를 100%로 기준으로 환산하였을 때의 상대적 생체내 이용율은 B 제제에서 96.0%, C 제제에서 86.0%이었다.

Table II—Bioavailability and Pharmacokinetic Parameter of Aspirin Tablets Administered Orally in Human.

Parameter	Brand		
	A	B	C
C_{max}	85.9 ± 6.29	$82.9 \pm 7.24^*$	$74.8 \pm 6.28^{***}$
AUC	613.6 ± 78.22	$588.9 \pm 68.82^*$	$527.6 \pm 48.24^*$
RB	100	96.0 ± 17.20	86.0 ± 7.29
T_{max}	2.75 ± 0.38	$1.95 \pm 0.32^*$	2.97 ± 0.28
K_a	0.9501 ± 0.1924	$1.3178 \pm 0.2911^*$	$0.9204 \pm 0.1162^*$
K_{el}	0.0961 ± 0.0294	0.0980 ± 0.0148	0.0990 ± 0.0118
$t_{1/2}$	7.21 ± 0.96	7.07 ± 0.69	7.00 ± 0.48

The values are the mean \pm S.E. of 6 humans. C_{max} ; peak concentration ($\mu\text{g/ml}$). AUC; area under the blood level curve from 0 to 10 hr ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$). RB; relative bioavailability to brand A (%). T_{max} ; time to reach C_{max} (hr). K_a ; absorption rate constant (hr^{-1}). K_{el} ; elimination rate constant (hr^{-1}). $t_{1/2}$; biological half life (hr). Significantly different from brand A (* $p < 0.05$, ** $p < 0.02$)

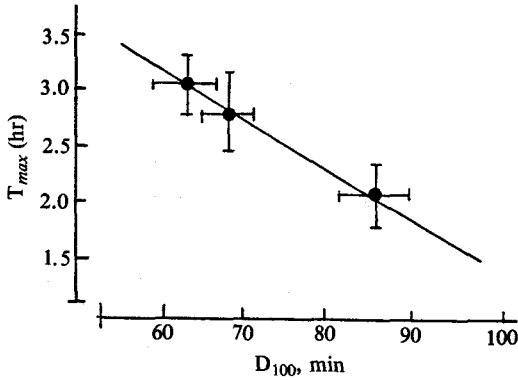


Figure 4—Relationship between dissolution rate and T_{max} of aspirin tablets administered orally in human.
 $y = -0.046x + 5.89$ ($r = -0.9984$)

최고혈중농도 도달시간은 A 제제에서 2.75 hr, B 제제에서 1.95 hr, 그리고 C 제제에서 2.97 hr 으로 용출율이 빠른 B 제제에서 가장 빨랐다.

약물동태학적 파라메타

3종의 아스피린 제제의 약물동태학적 파라메타는 Table II와 같다. 흡수속도정수는 A 제제에서 0.9501 hr^{-1} , B 제제에서 1.3178 hr^{-1} , 그리고 C 제제에서 0.9204 hr^{-1} 로 $B > A > C$ 의 순이었으며 소실속도정수는 각 제제에서 0.0900 hr^{-1} 정도로 유사하였다. 생물학적 반감기는 A 제제에서 7.21 hr, B 제제에서 7.07 hr 그리고 C 제제에서 7.00 hr 으로 유사하였다.

용출율과 최고혈중농도 도달시간 및 흡수속도정수와 상관관계

3종의 시판 아스피린 정제의 용출율과의 상관관계는 Fig. 4 및 5와 같다. 용출율과 최고혈중농도 도달시간과는 $y = -0.046x + 5.89$ ($r = -0.9984$)로 유의성 ($p < 0.01$) 있는 상관관계를 나타내었으며, 흡수속도정수와도 $y = 0.019x - 0.31$ ($r = 0.9961$)으로 유의성 ($p < 0.01$) 있는 상관관계를 나타내었다.

고 찰

같은 유효성분을 같은 양 함유하는 화학적으로 동등성인 제제라 할지라도 실제 임상효과에 차이가 있는 경우가 있다. 이와 같이 제제간에 차이가 있는 것은 생체내 이용율의 차이에 기인한다는 사

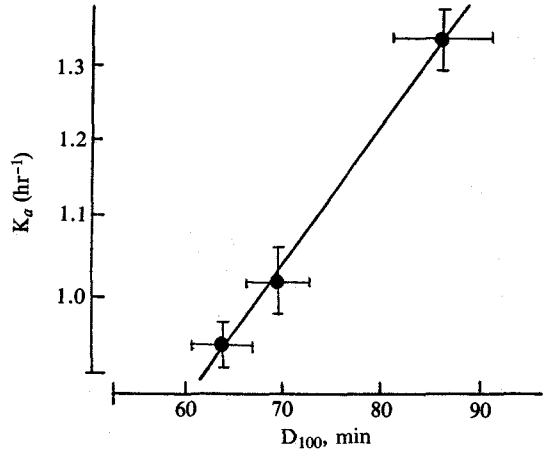


Figure 5—Relationship between dissolution rate and K_a of aspirin tablets administered orally in human.
 $y = 0.019x - 0.31$ ($r = 0.9961$)

실이 알려지게 되었다. 따라서 제제의 화학적 동등성 뿐 아니라 *in vivo*에서의 생체내 이용율을 검토하여 생물학적 동등성의 개념으로 제제를 평가해야 할 필요성이 있다.³⁴⁾

화학적으로 동등성인 시판 아스피린 정제에 대해 용출시험을 행한 결과 100분까지의 용출율이 63.9~85.9%로 많은 차이를 나타내었으며 AUC에 따른 상대적 생체내 이용율도 제제간에 큰 차이를 나타내었다. 용출율과 최고혈중농도 도달시간과는 유의성 있는 상관관계를 나타냈으며 용출율의 증가에 따라 흡수속도와 최고혈중농도 도달시간은 빨라졌다. 그러나 AUC와 최고혈중농도는 용출율과 유의성 있는 상관관계를 나타내지 못했으며 이러한 결과는 Levy 등^{35,36)}의 보고와 일치하였다. 소실속도 정수와 생물학적 반감기는 제제간에 거의 유사하였으며, 누적 요증배설량은 용출율과 유의성 있는 상관관계를 나타내지 못하였다. 아스피린의 요중에 미변화체는 1.5%에 불과하며 대부분 salicylic acid, salicyluric acid 및 salicyl glucuronide 등의 대사체 형태로 배설된다고 보고되었다.¹⁹⁾

이상의 결과에서 아스피린 제제는 용출율로부터 인체의 생체내 이용율을 부분적으로 예측할 수 있다고 사료되며 화학적으로 동등성인 제제라 할지라도 용출율과 생체내 이용율에 차이가 있기 때문에 효율적이고 합리적인 치료를 위해서는 아스피

린의 생체내 이용율의 평가가 필요하다고 사료된다.

결 론

화학적 동등성인 3종의 시판 아스피린 정제의 생체내 이용율을 평가하기 위해 용출시험을 행하고 인체에 아스피린으로서 1.0g씩 경구투여한 후 혈중농도, 요중배설, 생체내 이용율 및 약물동태학적 파라미터를 구하였으며, 용출속도와의 상관관계를 비교 검토한 결론은 다음과 같다.

1. 시판 아스피린 정제의 100분 동안의 용출율은 A 제제에서 68.1%, B 제제에서 85.9% 그리고 C 제제에서 63.9%로 제제간에 차이가 있었다.

2. 최고혈중농도는 A 제제에서 $85.9 \mu\text{g/ml}$, B 제제에서 $82.9 \mu\text{g/ml}$, 그리고 C 제제에서 $74.8 \mu\text{g/ml}$ 를 나타내었으며 24시간까지의 요중배설량은 A 제제에서 646.2mg, B 제제에서 624.8mg 그리고 C 제제에서 582.9mg이었다. 또 흡수속도정수는 A 제제에서 0.9501hr^{-1} , B 제제에서 1.3178hr^{-1} 그리고 C 제제에서 0.9204hr^{-1} 이었으며 소실속도정수 및 생물학적 반감기는 유사하였다.

3. 상대적 생체내 이용율은 A 제제의 AUC를 100%로 하였을 때 B 제제에서 96.0%, C 제제에서 86.0%를 나타냈으며 최고혈중농도 도달시간은 A 제제에서 2.75hr, B 제제에서 1.95hr, 그리고 C 제제에서 2.97hr이었다.

4. 용출율과 최고혈중농도 도달시간 사이에는 $y = -0.046x + 5.89$ ($r = -0.9984$), 그리고 흡수속도정수 사이에는 $y = 0.019x - 0.31$ ($r = 0.9961$)으로 각각 유의성 있는 상관관계를 나타내었다.

5. 이러한 결론에서 화학적 동등제제라 할지라도 제조회사에 따라 용출속도와 생체내 이용율의 차이가 있기 때문에 효율적인 치료를 위해서는 생체내 이용율의 평가를 통한 제제의 선택이 중요하며 생체내 이용율은 *in vitro* 용출율로부터 부분적인 예측이 가능하였다.

문 헌

1) A.E. Yazigi, and R.J. Samchuk, *In vitro-in vivo* correlation and dissolution studies with

oral theophylline dosage forms, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 11 (1985)

- 2) I.B. Koh and Y.B. Lee, Dissolution behavior and relative bioavailability of commercially available sulfisoxazole tablets in humans, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **17**, 127 (1987)
- 3) J.S. Choi, K.O. Kim and J.P. Burm, Studies on bioavailability of commercially available sulfamethoxazole and trimethoprim tablets in rabbits, *ibid.*, **17**, 135 (1987)
- 4) C. Macleod, H. Rabin, J. Ruedy, M. Caron, D. Zarowny and R.O. Davies, Comparative bioavailability of three brands of ampicillin, *C.M.A. Journal*, **107**, 203 (1972)
- 5) M. Mayersohn and Endrengi, Relative bioavailability of commercial ampicillin formulations in man, *ibid.*, **109**, 989 (1973)
- 6) H. Macdonald, F. Pisano, J. Burger, A. Dornbush, and E. Pelcak, Physiological availability of various tetracyclines, *Clinical Medicine*, December (1969)
- 7) M. Anttila, P. Kahela, M. Panelius, T. Yrjana, R. Tikkanen and R. Aaltonen, Comparative bioavailability of two commercial preparations of carbamazepine tablets, *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, **15**, 421 (1979)
- 8) P.R. Farina, T.R. Macgreger, S.T. Horhota and J.J. Keirns, Relative bioavailability of chlorthalidone in humans after single oral doses, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 995 (1985)
- 9) J.B. Sotirpoulus, T. Deutsch and F.M. Plakogiannis, Comparative bioavailability of three commercial acetaminophen tablets, *ibid.*, **70**, 422 (1981)
- 10) C.K. Lee and J.B. Kim, Studies on the bioavailability of acetaminophen tablets, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **11**, 12 (1981)
- 11) W.R. Gillespie, A.R. Disanto, R.E. Monovich and K.S. Albert, Relative bioavailability of commercially available ibuprofen oral dosage forms in humans, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1034 (1982)
- 12) Y.W. Choi, C.H. Lee, J.H. Kim and J.K. Kim, Study on relative bioavailability of doxycycline hydrate and doxycycline-L-methylene-

- lysin, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **14**, 189 (1984)
- 13) L.E. Hollister, S.H. Curry, J.E. Derr and S.L. Kanter, Plasma levels and urinary excretion of four different dosage forms of chlorpromazine, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **11**, 49 (1969)
 - 14) M.L. Powell, M. Weisberger, R. Gural, M. Chung, J.E. Patrick and S.S. Symchowicz, Comparative bioavailability and pharmacokinetics of three formulations of albuterol, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 217 (1985)
 - 15) T.R. Butes and J.A. Sequeira, Bioavailability of micronized griseofulvin from corn oil in water emulsion, aqueous suspension, and commercial tablet dosage forms in humans, *ibid.*, **64**, 793 (1975)
 - 16) B.L. Lloyd, D.J. Greenblatt, M.D. Allen, M.S. Harmatz and T.W. Smith, Pharmacokinetics and bioavailability of digoxin capsules, solution and tablets after single and multiple doses, *Am. J. Cardiology*, **42**, 129 (1978)
 - 17) A.G. Gilman, L.S. Goodman, T.W. Rall and F. Murad, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th ed., Macmillan Publishing Co., 1985, p. 674
 - 18) M. Rowland, S. Riegelman and P.A. Harries, Pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and salicylic acid after intravenous administration in man, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1313 (1968)
 - 19) G. Levy, Pharmacokinetics of salicylate elimination in man, *ibid.*, **54**, 959 (1965)
 - 20) J.H. Yang, Studies on dissolution of lorazepam preparation, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **14**, 161 (1984)
 - 21) K.T. Martin and C.M. Marrin, *In vivo-in vitro* correlation with a commercial dissolution simulator II: Papaverine, phenytoin and sulfisoxazole, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 681 (1983)
 - 22) Y.S. Ku, Enhancement of dissolution from pharmaceutical preparation of hydrophobic drugs(II), *J. Kor. Pharm. Sci.*, **13**, 100 (1983)
 - 23) Y.S. Ku, J.W. Huh, Enhancement of dissolution rates of indomethacin solvent deposited on excipients by solvent deposition method, *ibid.*, **12**, 74 (1982)
 - 24) J.K. Kim and K.N. Ur, The study on dissolution rate of polymorphs of piperacillin monohydrate, *ibid.*, **15**, 186 (1985)
 - 25) T. Yamazaki and K. Uno, Bioavailability and development of sustained release dosage forms, *ibid.*, **15**, 221 (1985)
 - 26) I.B. Koh, S.C. Shin and Y.B. Lee, Enhancement of dissolution properties of ketoprofen from ground mixtures with chitin or chitosan, *ibid.*, **16**, 36 (1986)
 - 27) C.K. Lee, I.J. Song, J.Y. Choi and S.W. Suh, Some factors influencing the dissolution rate of lorazepam formulations, *ibid.*, **11**, 16 (1981)
 - 28) K. Han, M.H. Lee and S.K. Kim, Pharmaceutical studies on improved bioavailability of indoprofen by β -cyclodextrin complexation (II), *ibid.*, **14**, 19 (1984)
 - 29) W.S. Park, H.J. Kim and K.S. Kim, Dissolution rates of indomethacin preparations, *ibid.*, **13**, 104 (1983)
 - 30) K.H. Park, M.H. Lee and N.D. Kim, The study on the bioavailability of the phenytoin products, *Yakhak Hoeji*, **30**, 14 (1986)
 - 31) C.K. Lee and J.B. Kim, Studies on bioavailability of rifampicin, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **14**, 105 (1984)
 - 32) B.B. Brodie, S. Udenfriend and A.F. Coburn, Determination of salicylic acid in plasma, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **80**, 114 (1944)
 - 33) M. Gibaldi and D. Parrier, *Pharmacokinetics*, Marcel Dekker, New York, 1975, p. 293.
 - 34) 국립보건안전연구원, 의약품의 생물학적 동등성 시험에 관한 연구(I), 과학기술처, p. 13(1988)
 - 35) G. Levy, J.R. Leonards and J.A. Procknal, Development of in vitro dissolution tests which correlate quantitatively with dissolution rate limited drug absorption in man, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1719 (1965)
 - 36) G. Levy, Comparison of dissolution and absorption rates of different commercial aspirin tablets, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 388 (1961)