

서방성 Cephalexin-Eudragit® 마이크로캡셀의 생물약제학적 평가

한 건† · 김광덕 · 정연복 · 지용길* · 김신근**

충북대학교 약학대학, *충남대학교 약학대학, **서울대학교 약학대학
(1993년 6월 7일 접수)

Biopharmaceutical Evaluation of Sustained-Release Eudragit® Microcapsules Containing Cephalexin

Kun Han†, Kwang-Dug Kim, Youn-Bok Chung, Ung Kil Jee* and Shin-Keun Kim**

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 360-763, Korea

*College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejeon, 305-764, Korea

**College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, 151-742, Korea

(Received June 7, 1993)

Microcapsules(Mc) of cephalexin (CEPH), using Eudragit RS, RL, L, S and polyethylene glycol 1540, were evaluated biopharmaceutically. The area under the curve of CEPH-Eudragit RS/RL Mc administered orally once was larger than that of cephalexin powder twice every 6 hrs. Controlled-release effectiveness and the absorption rate effectiveness, two important parameters of Vallner's method, of CEPH-Eudragit RS/RL Mc indicate that these Mc can be good sustained-release preparations. And a simple pharmacokinetic model is introduced which allows the gastric emptying and intestinal-transit rates of a drug itself and a solid-state drug contained in Mc. Decreasing k_r without change in k_a showed that the rate-limiting step of absorption moved from absorption step to release-step.

Keywords—Cephalexin, Eudragit RS/RL, Sustained release microcapsules, AUC, Vallner's method, Pharmacokinetic model.

Han 등¹⁾은 β -락탐계 항생물질인 cephalexin 및 amoxicillin을 Eudragit RS, RL, E, S 및 L을 사용하여 마이크로캡셀을 제조하고 이 마이크로캡셀은 각 Eudragit의 혼합비율에 따라 *in vitro* 방출을 조절할 수 있는 서방성제제로 평가하였다.

Cephalexin의 체내로부터의 소실속도는 기타의 경구항생물질과 마찬가지로 비교적 빨라 매 6시간마다 투여하여야 유효혈중농도를 유지할 수 있다. 그러나 환자가 6시간마다 약을 복용해야 하는 것은 매우 번잡한 일로, 실제로는 1일 3회 분복(分服)하며 자각증상이 개선되거나 소실되면 무의식적으로 복용이 불규칙하게 되기 쉽다. 항생제의 불규칙한 복

용은 유효성을 저하시켜 경우에 따라서는 질병의 재발을 유발하거나 내성균 출현의 원인이 된다. 따라서 만약 12시간 마다의 투여로 유효혈중농도를 유지할 수 있는 지속성제제가 가능하면 환자에게는 복용회수의 감소라는 면에서 편리한 동시에 치료의 확실성을 향상시킬 수 있다.

많은 약물을 대상으로 마이크로캡셀체 개발이 연구되어 왔으나,²⁻⁵⁾ 약물에 대한 물리화학적성질 및 생체내 약물동태에 대한 정보가 증대함에 따라, 실제 많은 약물들이 마이크로캡셀화가 부적절하였다고 밝혀져^{6,7)} 이들 중 상당수가 시장성을 잃게 되었다. 따라서 경구용 마이크로캡셀체제 개발에 있어서는

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

약물의 물리화학적 성질 및 생체투여 후의 약물동태의 면에서 검토되어 안전하고 이상적인 제제로서의 개발에 역점을 두어야 한다. 이에 는 약물선택 및 고분자물질의 선택에서 우선 신중하여야 하고 또 그 생물약제학적 평가를 엄격히 하여야 할 것이다.

본 연구에서는 Han 등¹⁾이 *in vitro* 실험결과 유용한 서방성제제로 평가한 cephalixin 함유 Eudragit RS/RL, S/L 및 RS/PEG 마이크로캡셀을 가토에 경구투여한 후 Vallner 등⁸⁾의 방법으로 생체이용율을 평가하고, 또한 소화관내에서 약물방출속도 및 흡수속도 등을 고려한 pharmacokinetic model을 구축하여 속도론적으로 해석함으로써, 실제 임상에서 1일 2회 투여할 수 있는 경구투여용 마이크로캡셀의 생물약제학적 평가를 실시하였다.

실험 방법

시약 및 실험동물

Eudragit RS 100, RL 100, E 100, S 100 및 L 100은 Röhm Pharm. Co. 제품을 (주)덕우상사로부터 공급받았고, cephalixin은 (주)유한양행에서 공급받았다. 아세톤은 Junsei Chemical Co.(Tokyo, Japan), Isopropyl alcohol(IPA)은 Wako Pure Chemical Industries, Ltd.(Tokyo, Japan)의 특급시약을 사용하였다. Aluminium tristearate는 Junsei Chemical Co.(Tokyo, Japan) 화학용을 사용하였으며, 유동과라핀은 Shinyo Pure Chemicals Co.(Tokyo, Japan)의 일급시약을 사용하였으며, n-hexane은 Showa Chemicals Inc.(Tokyo, Japan)의 특급시약을 사용하였고,

기타 시약은 모두 특급을 사용하였다.

실험동물로는 웅성 가토(1.5-2 kg)을 한국동물개발원으로부터 구입하여 충북대학교 약학대학 동물사육장에서 항온항습 조건하에서 사육한 후 사용하였다. 24시간 절식 후 실험에 사용하였으며 물은 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다.

실험기기

기기로는 UV spectrophotometer(Cecil Instruments Ltd.), dissolution tester(Prolabo N 63776 Type A), pH meter(DMS DP-880), vacuum drying oven(Gallen-kamp, U.K.) 및 vortex-mixer(Model HM-77 VM) 등을 사용하였다.

마이크로캡셀의 제조

Eudragit RS, RL, S, L 및 polyethylene glycol 1540(PEG)을 이용하여 cephalixin을 함유한 마이크로캡셀의 제조조건은 한 등¹⁾의 방법과 같다. Cephalixin 40% 함유 Eudragit RS/RL, S/L 및 RS/PEG 마이크로캡셀의 제조조건은 Table I과 같다.

약물투여 및 혈장중 약물농도의 측정

Cephalixin을 정맥투여시에는 cephalixin powder를 0.1 N-NaOH 0.5 ml에 용해시키고 생리식염수로 희석하여 5 ml를 만든 후 100 mg/kg의 용량으로 귀정맥으로 투여하였다. 또한 용액상태의 경구투여시에는 cephalixin powder를 생리식염수에 용해시킨 후 100 mg/kg의 용량으로 경구투여용 튜브를 이용하여 투여하였으며 생리식염수로 튜브에 남아있는 용액을 밀어넣었다. 한편 microcapsule (200 mg/kg, 1회 투여) 및 분말 (100 mg/kg, 6시간 간격으로 2회 투여)를 경구투여시에는 경구용 튜브

Table I—Preparation of Eudragit Microcapsules Containing 40% Cephalixin (CEPH)

	Eudragit (g)	Ratio	CEPH (g)	acetone (ml)	IPA (ml)	rpm	Al. tristearate (g)	Temp. ^{a)} (°C)	Time (hr)
RS/RL	1.395/4.185	25.75	3.72	42	18	500	0.7	35	2
								55	5
	4.185/1.395	75.25	3.72	42	18	500	0.7	35	2
								55	5
S/L	0.698/2.093	25/75	1.86	40	—	500	1.0	35	5
	2.093/0.698	75/25	1.86	40	—	500	1.0	35	5
RS/PEG	2.79/2.79	50/50	3.72	42	18	500	0.7	35	2
								55	5
	4.185/1.395	75/25	3.72	42	18	500	0.7	35	2
							55	5	

^{a)}Acetone was evaporated at 35°C for 2 hr and isopropyl alcohol (iso. alc.) was evaporated at 55°C for 5 hr.

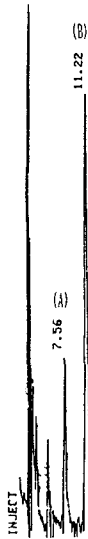


Figure 1—A chromatogram of cephalaxin (A) and cephradine (B) as an internal standard in plasma.

끝에 제제를 충전시킨 후 튜브를 위장관내에 삽입하여 생리식염수로 밀어 넣었다. 약물투여 후에는 귀정맥으로부터 혈액을 경시적으로 채취하였다. 채혈시에는 약 500 μ l의 혈액을 마이크로튜브에 받아서 탁상용 원심분리기를 사용하여 원심분리 후 얻어진 혈장 200 μ l를 약물정량에 사용하였다. 내부표준물질로 cephradine(0.1 μ g/ μ l) 200 μ l 첨가한 후 methanol 200 μ l를 가하여 1분간 진탕시켰다. Cephalexin 추출 후 3500 rpm에서 20분간 원심분리한 후 얻어진 상정액을 멤브레인 필터로 여과한 다음 여액 20 μ l를 HPLC에 주입하였다.

HPLC의 칼럼은 Lichrosorb RP-18(10 μ M, 4 \times 250 mm)를 사용하였다. 이동상 용매는 methanol : water : acetic acid를 1 : 5 : 0.1의 비율로 혼합하여 사용하였다. UV 검출기 파장은 254 nm, 유속은 1.2 ml/min으로 하였다. 내부표준물질인 cephradine의 피크 발현시간은 11분대에 나타났고 cephalaxin의 피크 발현시간은 8분대로 잘 분리되었다.

혈장 중 약물농도 곡선아래 면적(AUC)의 측정

Cephalexin을 함유한 용액, powder 및 제조된 마이크로캡셀을 가토에 경구투여 후 얻어진 혈장중 농도 데이터로부터 혈장중농도 곡선하면적(AUC)을 사다리꼴 면적공식에 의해 구하였다. 얻어진 각 제제의 AUC로부터 다음 식과 같이 생체이용율(bioavailability : BA)을 산출하였다.

$$\text{상대 BA} = \frac{AUC_{\text{oral}}}{AUC_{iv}} \quad (1)$$

여기서, AUC_{oral} 은 power 또는 마이크로캡셀 투여 후의 AUC, AUC_{iv} 는 약물을 정맥투여한 후의 AUC를 나타낸다.

Vallner 등⁸⁾의 방법에 의한 평가

표준제제(powder)를 6시간 간격으로 2회 투여 및 마이크로캡셀제제를 1회 투여 후의 생체이용율을 비교 평가하기 위해 다음과 같은 2개의 파라미터를 측정하였다. 즉 유효혈중 약물농도를 유지하는 시간에서의 AUC 및 유효혈중 약물농도에 도달하는데 걸리는 속도를 Vallner 등의 방법에 준하여 평가하였다. 단, 유효혈중약물농도란 표준제제를 실제의 투여방법으로 투여할 경우 제 2회 투여직전에 관측되는 혈중약물농도를 C_{min} , 제 2회 투여 후에 얻어진 최고혈중약물농도를 C_{max} 라 하였을 때 그 차이 ($C_{max} - C_{min} = \Delta C$)를 나타낸다. 따라서 걸보기 흡수 속도(R_{aa})를 다음 식으로부터 산출하였다.

$$R_{aa} = C_{min}/T \quad (2)$$

여기서, T는 C_{min} 까지 도달하는데 걸리는 시간으로, 표준제제(powder)에 있어서는 T_{RR} , 마이크로캡셀제제에 있어서는 T_{SR} 로 각각 나타낸다. 또한 R_{aa} 의 비율, 즉 흡수속도효율(absorption rate effectiveness, ARE)은 C_{min} 에 도달하는 속도의 지표가 되는 파라미터로서 다음 식으로부터 산출하였다.

$$ARE = \frac{C_{min}/T_{SR}}{C_{min}/T_{RR}} = \frac{T_{RR}}{T_{SR}} \quad (3)$$

한편, 치료가 기대되는 혈중약물농도의 범위(ΔC) 내에서의 혈중약물농도곡선 아래 면적(AUC_R)을 측정하여 다음 식에 나타낸 제어방출효율(controlled release effectiveness, CRE)을 산출하였다.

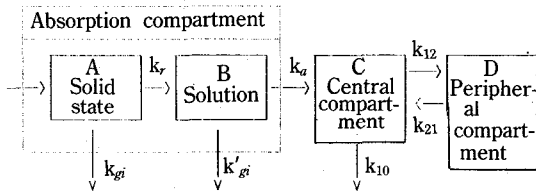
$$CRE = \frac{AUC_{SR}}{AUC_{RR}} \quad (4)$$

여기서, AUC_{SR} 은 마이크로캡셀을 경구투여한 후 얻어진 AUC_R 을, AUC_{RR} 은 powder를 경구투여한 후 얻어진 AUC_R 을 각각 나타낸다.

약물속도론적 해석

마이크로캡셀제제 등의 평가에는 제제중의 약물

완전히 흡수되어 이용되는 것이 요구된다. 따라서 Goto⁹⁾ 등이 위장관내에서 제제의 방출속도 및 흡수속도를 고려한 모델(Scheme I)을 이용하였다.



Scheme I—Pharmacokinetic model used in this study.

여기서 고체상태(solid state) 및 용액(solution) 콤파트먼트는 위장관내에 해당된다고 가정하였다. 각 콤파트먼트내의 약물에 대한 mass balance를 식으로 나타내면 다음과 같다.

$$dA/dt = -(k_r + k_{gi})A \quad (5)$$

$$dB/dt = k_r A - (k_a + k'_{gi})B \quad (6)$$

$$dC/dt = k_a B - (k_{12} + k_{10})C + k_{21}D \quad (7)$$

여기서, A, B, C 및 D는 각 콤파트먼트내의 약물량을 나타낸다. (5), (6), (7)식을 변환하여 다음 식들을 얻을 수 있다.

$$C^{iv} = C \cdot \left(\frac{(\alpha - k_{21})}{(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{(k_{21} - \beta)}{(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \right) \quad (8)$$

$$C^s = C' \cdot k_a \left(\frac{(k_{21} - \alpha)}{(k_a + k'_{gi} - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} + \frac{(k_{21} - \beta)}{(k_a + k'_{gi} - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} + \frac{(k_{21} - k_a - k'_{gi})}{(k_a + k'_{gi} - \alpha)(k_a + k'_{gi} - \beta)} e^{-(k_a + k'_{gi})t} \right) \quad (9)$$

$$C'' = C'' k_a \cdot k_r \left(\frac{(k_{21} - k_r - k_{gi})}{(k_a + k'_{gi} - k_r - k_{gi})(\alpha - k_r - k_{gi})(\beta - k_r - k_{gi})} e^{-(k_r + k_{gi})t} + \frac{(k_{21} - k_a - k_{gi})}{(k_r + k_{gi} - k_a - k'_{gi})(\alpha - k_a - k'_{gi})(\beta - k_a - k'_{gi})} e^{-(k_a + k'_{gi})t} + \frac{(k_{21} - \alpha)}{(k_r + k_{gi} - \alpha)(k_a + k'_{gi} - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} \right)$$

$$+ \frac{(k_{21} - \beta)}{(k_r + k_{gi} - \beta)(k_a + k'_{gi} - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \quad (10)$$

여기서, 식 (8)은 약물의 정맥투여시 central compartment에서의 혈장중농도를, 식 (9)는 용액상태 약물의 경구투여시 central compartment에서의 혈장중농도를, 식 (10)은 고체상태의 약물 및 마이크로캡셀제제의 경구투여시 central compartment에서의 혈장중농도를 나타낸다. C, C' 및 C''는 혈장 중 cephalexin 농도와 관계된 상수이고 α 및 β 는 각 파라미터들의 혼성함수(hybrid first-order rate constant)를 나타낸다. k_{12} 및 k_{21} 은 cephalexin의 peripheral compartment에서의 first-order entrance 및 exit rate constants이다. 얻어진 혈장중농도-시간 데이터를 비선형 최소자승법으로 식 (8), (9), (10)에 동시에 피팅(fitting)시켜 각 속도론적 파라메타(α , β , k_{12} , k_{21} , k_{10} , k_a , k'_{gi} , k_r , k_{gi})를 산출하였다.

결과 및 고찰

AUC에 의한 평가

40% cephalexin을 함유한 Eudragit RS/RL 마이크로캡셀(200 mg/kg)을 1회 경구투여 및 powder (100 mg/kg)를 6시간 간격으로 2회 경구투여한 후의 혈장중약물농도 추이곡선을 Fig. 2에 나타내었다. 마이크로캡셀 투여후의 최대혈장중농도가 출현시간은 powder 투여 후에 비해 늦어졌으나, 투여 후 12시간 동안 높은 혈장중농도를 유지하였다. Eudragit S/L 및 RS/PEG 마이크로캡셀을 경구투여한 결과를 각각 Fig. 3 및 4에 나타내었다. Eudragit S/L 마이크로캡셀의 경우에는 최대혈장중농도의 출현시간이 현저히 늦어졌으나 투여후 12시간 동안 powder 투여시의 C_{min} 이상의 혈중농도를 유지하였다(Fig. 3). 한편 Eudragit RS/PEG 마이크로캡셀을 경구투여한 후의 최대혈장중농도는 다른 마이크로캡셀제제에 비해 빠른 시기에 도달하였으며 powder의 C_{max} 에 비해 높은 값을 나타내었다. 이것은 마이크로캡셀내에 다량 함유된 수용성 고분자인 PEG에 의해 약물의 방출이 급격히 일어난 것에 기인한 것이라 생각된다.

각 Eudragit 마이크로캡셀 및 powder를 경구투여한 후 얻어진 혈장중농도-시간곡선으로부터 AUC

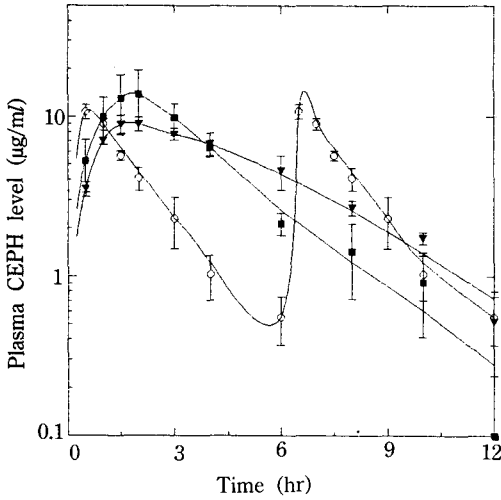


Figure 2—Plasma cephalexin (CEPH) level after single oral administration of Eudragit RS/RL microcapsules containing CEPH in rabbit. Each point represents the mean of three replications and the vertical line indicates the standard deviation. Key: ○; Double doses of cephalaxin powder (100 mg/kg), ■; Eudragit RS/RL (25/75) microcapsules (200 mg/kg), ▼; Eudragit RS/RL (75/25) microcapsules (200 mg/kg)

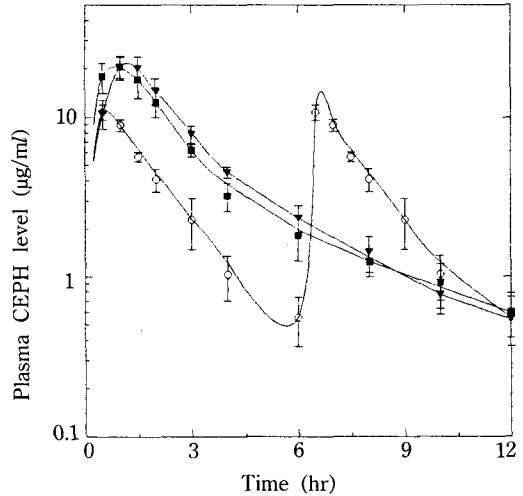


Figure 4—Plasma cephalexin (CEPH) level after single oral administration of Eudragit RS/PEG microcapsules containing CEPH in rabbit. Each point represents the mean of three replications and the vertical line indicates the standard deviation. Key: ○; Double doses of cephalaxin powder (100 mg/kg), ■; Eudragit RS/PEG (50/50) microcapsules (200 mg/kg), ▼; Eudragit RS/PEG (75/25) microcapsules (200 mg/kg)

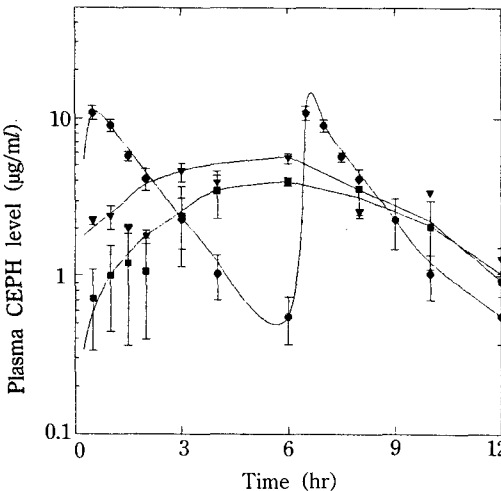


Figure 3—Plasma cephalexin (CEPH) level after single oral administration of Eudragit S/L microcapsules containing CEPH in rabbit. Each point represent the mean of three replications and the vertical line indicates the standard deviation. Key: ●; Double doses of cephalaxin powder (100 mg/kg), ▼; Eudragit S/L (25/75) microcapsules (200 mg/kg), ■; Eudragit S/L (75/25) microcapsules (200 mg/kg)

를 산출한 결과를 Table II에 나타내었다. Eudragit RS/RL 마이크로캡셀의 C_{max} 는 powder의 결과와 비슷한 값을 나타내었으며, AUC는 약 30% 정도 증가하였다. Eudragit RS/PEG 마이크로캡셀의 경우에는 powder에 비해 AUC가 40-50% 증가되었다. 이것은 제제의 서방성보다는 C_{max} 가 powder에 비해 약 1.9배 증가된 사실에 기인한 것으로 생각되었다. 한편, 투여후 12시간 동안 powder의 C_{min} 이상의 혈중농도를 유지시킨 Eudragit S/L 마이크로캡셀은 C_{max} 에 도달하는 시간이 길고 C_{max} 값도 powder에 비해 약 50% 낮은 값을 나타내었으며, AUC도 저하되었다.

Vallner 등⁸⁾의 방법에 의한 평가

본 실험에 사용된 약물을 포함한 마이크로캡셀의 대상이 되는 약물들은 일반적으로 소실반감기가 짧고, 약물속도론적으로 최소유효혈중농도가 알려져 있는 것이 대부분이다. 또한 투여량이 비교적 소량으로 위장관내에서 흡수가 용이해야만 한다. 따라서 약물의 혈장중 농도를 기준으로 실제의 투여에 준한 평가를 시도하였다.

Table II—Pharmacokinetic Evaluation for Sustained-release of Eudragit Microcapsules Containing Cephalexin (CEPH)

Dosage form	AUC ₀₋₁₂		C _{max} ^s ^{a)}	
	(hr·μg/ml)	AUC ^{b)}	C _{max} ^{c)}	C _{max} ^{d)}
Powder (CEPH)	40.5			
	± 4.28			
RS/RL	25/75	52.8	1.30	0.845
		± 2.94	± 0.0725	± 0.0718
	75/25	52.9	1.30	1.28
		± 15.8	± 0.380	± 0.530
RS/PEG	50/50	61.0	1.51	1.92
		± 7.42	± 0.184	± 0.305
	75/25	56.8	1.40	1.90
		± 11.2	± 0.277	± 0.323
S/L	25/75	39.1	0.964	0.514
		± 0.855	± 0.0211	± 0.0431
	75/25	30.1	0.741	0.408
		± 7.59	± 0.187	± 0.0432

^{a)}AUC^s means the area under the curve obtained after the administration of microcapsule containing cephalexin during 0-12 hr. ^{b)}AUC^b means the area under the curve obtained after the administration of powder of cephalexin during 0-12 hr. ^{c)}C_{max}^s means the maximum plasma concentration obtained after the administration of microcapsule containing cephalexin. ^{d)}C_{max}^d means the maximum plasma concentration obtained after the administration of powder of cephalexin.

서방성제제가 널리 보급됨에 따라서 서로 다른 제제간의 생체이용율을 평가하는 방법으로서 다음과 같은 2개의 파라메타를 검토하는 것이 제안되고 있다. 즉 유효혈중약물농도를 유지하는 시간내에서의 혈중약물농도곡선 아래면적(제어방출효율, CRE) 및 유효혈중약물농도에 도달하는데 걸리는 속도(흡수속도효율, ARE)의 측정이 요구되고 있다. 여기서 CRE는 powder 투여후의 C_{min}과 C_{max} 사이의 농도 범위내에서의 혈중약물농도곡선 아래면적을 의미하는 것으로서, 전향에서 기술한 AUC에 비해 양적생체이용율의 보다 유용한 지표라고 볼 수 있다. 또한 AUC 및 CRE에 의한 양적생체이용율의 평가에 그치지 않고 본 실험에서는 흡수속도효율(ARE)도 고려하여 평가하였다. ARE는 1.0의 값이 이상적으로 알려져 있으나, 서방성제제의 경우에는 0.5 이상의 값이 요구되고 있다.⁹⁾ 따라서 본 실험에서는 cepha-

Table III—Parameters Calculated Based on Vallner's Method⁹⁾

Dosage form	ARE	CRE	R _{au}
Powder (CEPH)			21.6
			± 2.20
RS/RL	25/75	0.592	1.36
		± 0.345	± 0.0860
	75/25	0.523	1.36
		± 0.187	± 0.442
RS/PEG	50/50	0.995	1.18
		± 0.203	± 0.134
	75/25	1.68	1.06
		± 0.359	± 0.113
S/L	25/75	0.209	0.954
		± 0.0126	± 0.0251
	75/25	0.0672	0.691
		± 0.0356	± 0.223

^{a)}Mean± S.D. of three rabbits. See the text for explanation of the parameters.

lexin powder를 6시간 간격으로 2회 투여 및 각 마이크로캡셀제제를 1회 투여한 후의 혈중약물농도로부터 식 (3), (4)에 따라 CRE 및 ARE를 산출하여 Table III에 나타내었다.

Eudragit RS/RL 마이크로캡셀의 ARE는 0.5 이상으로 양호한 결과를 나타내었으며, CRE 값도 1.35 이상으로 Vallner 등의 평가기준에 맞는 서방성제제로 평가되었다. 한편 AUC가 40-50% 증가된 Eudragit RS/PEG 마이크로캡셀의 CRE값은 powder와 비슷한 값을 나타내었다. 또한 Eudragit S/L 마이크로캡셀의 ARE 및 CRE는 모두 저조한 결과를 나타내었다. 이상의 결과로부터 Eudragit RS/SL 마이크로캡셀은 R_{au}가 powder에 비해 약 50%로 감소되어 ARE 값이 다소 저하되었으나, ARE와 CRE를 모두 고려하면 투여회수를 줄일 수 있는 유용한 서방성제제로 평가된다.

약물속도론적 해석

마이크로캡셀제 등의 서방성제제 평가에는 제제의 약물이 완전하게 흡수되어 이용되는 것이 요구된다. 즉 위장관내 배출속도가 빠를 경우에는 위장관내에서의 흡수가 불완전하게 이루어지고 생체이용율이 저하되어 서방성제제의 가치가 떨어지게 된다. 따라서 본 연구에서는 위장관내에서 제제로

Table IV—Pharmacokinetic Parameters for Cephalexin Following i.v. Injection, Oral Administration of Solution and Powder Based on the Previous Pharmacokinetic Model

Parameters (hr ⁻¹)	i.v. injection	Oral administration	
		Solution	Powder
C	115 (19.7)	121 (7.61)	122 (6.12)
C'	—	71.6 (14.6)	72.5 (2.20)
C''	—	—	119 (6.20)
α	5.41 (0.810)	5.62 (0.0821)	5.39 (0.0141)
β	1.18 (0.102)	1.20 (0.100)	1.12 (0.112)
k ₁₂	0.660 (0.110)	0.691 (0.0513)	0.692 (0.0624)
k ₂₁	1.40 (0.111)	1.42 (0.170)	1.34 (0.182)
k ₁₀	4.53 (0.702)	4.60 (0.140)	4.46 (0.102)
k _a	—	0.680 (0.121)	0.641 (0.0100)
k' _{gi}	—	0.0211 (0.0131)	0.0262 (0.00411)
k _r	—	—	9.70 (1.14)
k _{gi}	—	—	1.66 (0.113)

The parameters were estimated using the pharmacokinetic analysis program MULTI for microcomputer. The numbers in parentheses represent standard deviation. In the case of injection, oral administration of solution and powder, one-, two-, three-line fittings were performed, respectively.

부터의 약물방출속도(k_r), 흡수속도정수(k_a) 및 흡수되지 않고 배출되는 속도정수(k_{gi}: 고체상태로 배출, k'_{gi}: 용액상태로 배출)를 고려한 속도론적 모델을 구축하여 마이크로캡셀의 서방성에 대해 검토하였다. 정맥투여, 용액상태의 경구투여 및 powder 상태의 경구투여로부터 얻은 혈장중농도-데이터를 속도론적 모델에 적용하여 각 속도론적 파라메타를 산출한 결과를 Table IV에 나타내었다. 또한, powder 및 마이크로캡셀제제를 가토에 경구투여후 얻은

혈장중농도데이터로부터 산출한 속도론적 파라메타를 Table V에 나타내었다. Cephalexin powder 및 각 마이크로캡셀을 투여한 후의 α, β, k₁₂, k₂₁, k₁₀ 및 k_a 값은 정맥투여 및 용액의 경구투여의 결과와 거의 같은 값을 나타내었다. 한편 각 Eudragit 마이크로캡셀의 k_r, k'_{gi} 및 k_{gi}는 powder에 비해 현저히 감소되었다. 따라서 제조된 마이크로캡셀은 흡수되지 않고 배설되는 양이 적어 생체이용율을 향상시킬 뿐만 아니라, 약물흡수의 율속과정이 흡수과정에서 약물방출단계로 이행되는 것을 알 수 있었다.

서방화 제제의 조건으로서, 통상 제제 투여 후 혈장중농도와 서방성제제 투여 후 최고 혈장중농도가 일치될 것, 또한 약물흡수의 율속단계가 흡수과정이 아닌 약물방출단계일 것 등이 요구되고 있다. 본 연구에 있어서 AUC, ARE 및 CRE에 의한 평가와 약물속도론적 평가를 종합하여 고찰하면, Eudragit RS/RL 마이크로캡셀은 이러한 모든 조건을 충족시키는 서방성제제로 평가된다.

결 론

40% cephalexin 함유 Eudragit 마이크로캡셀의 생물약제학적 평가 실험결과로부터 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Eudragit RS/RL 및 RS/PEG 마이크로캡셀을 1회 경구 투여 후의 AUC는 cephalexin powder를 6시간 간격으로 2회 경구투여한 후의 AUC에 비해 현저히 증가되었다. Eudragit RS/PEG 마이크로캡셀의 AUC 증가는 제제의 서방효과 보다는 C_{max}의 증가에 기인한 것으로 나타났으며, Eudragit RS/RL 마이크로캡셀의 경우에는 제제의 서방성 때문에 AUC가 증가되었다고 생각되었다. 한편, Eudragit RS/RL 마이크로캡셀은 제어방출효율(CRE) 및 흡수속도효율(ARE) 면에서 양호한 결과를 나타내었으며, Eudragit RS/PEG 마이크로캡셀의 ARE는 우수한 값을 보였으나 CRE는 powder와 비슷한 값을 나타내었다. 따라서 Eudragit RS/RL 마이크로캡셀은 서방성 제형으로의 가능성을 보여 주고 있다.

2. 약물방출속도 및 흡수속도를 고려한 모델을 사용하여 속도론적으로 해석한 결과, 각 마이크로캡셀제제의 k_a는 변화되지 않았으나 k_r이 감소되어 약물흡수의 율속단계가 흡수과정에서 방출단계로

Table V—Pharmacokinetic Parameters for Cephalexin following Oral Administration of Powder and Solid-State Preparation Based on the Previous Pharmacokinetic Model

Parameters	Powder	Microcapsules					
		RS/RL		RS/PEG		S/L	
		25/75	75/25	50/50	75/25	25/75	75/25
k_a (hr^{-1})	0.591 (0.014)	0.590 (0)	0.597 (0.00471)	0.593 (0.00471)	0.589 (0.00660)	0.598 (0.00216)	0.577 (0.0199)
k_r (hr^{-1})	9.742 (1.13)	0.871 (0.0900)	1.05 (0.232)	1.540 (0.134)	1.460 (0.0589)	0.233 (0.0467)	0.131 (0.0474)
k'_{gi} (hr^{-1})	0.0264 (0.00413)	0.0297 (0.000471)	0.0236 (0.00492)	0.0247 (0.00189)	0.0267 (0.00205)	0.0217 (0.00247)	0.0177 (0.00602)
k_{gi} (hr^{-1})	1.66 (0.113)	0.217 (0.0407)	0.310 (0.0941)	0.373 (0.0249)	0.653 (0.0754)	0.00247 (0.00056)	0.00140 (0.000374)

The parameters were estimated using the pharmacokinetic analysis program MULTI for microcomputer. The numbers in parentheses represent standard deviation. In all cases three line fittings were done using data obtained after the injection, oral administration of powder and solid-state preparation.

이행됨을 알 수 있었다. 또한 k_{gi} 가 감소되어 흡수되지 않고 배설되는 약물양이 감소된다고 생각되었다.

이상의 결과로부터, 40% cephalexin 함유 Eudragit RS/RL 마이크로캡슐은 서방성 제형으로서, 마이크로캡슐의 장점을 지니며 투여회수를 줄일 수 있는 유용한 제제로 평가되었다.

감사의 말씀

본 연구는 1992년 보사부 신약개발 연구지원에 의하여 수행되었으며 이에 깊이 감사드린다. 또한 Eudragit를 공급해준 (주)덕우상사 및 cephalexin을 공급해 준 (주)유한양행에 감사드린다.

문헌

- 1) K. Han, D.S. Shin, U.K. Jee and Y.B. Chung, Preparation and evaluation of sustained-release Eudragit® microcapsules containing β -lactam antibiotics, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **22**(4), 267-279 (1992).
- 2) L. Si-Nang, P.F. Carlier, P. Delort, J. Gazzola and D. Lafont, Determination of coating thickness of microcapsules and influence upon diffusion, *J. Pharm. Sci.* **62**, 452-455 (1973).
- 3) A. Tsuji, E. Miyamoto, I. Kagami, H. Sakaguchi and Y. Tsukinaka, GI absorption of β -lactam antibiotics 1: Kinetic assessment of competing absorption and degradation in GI tract, *J. Pharm. Sci.* **67**, 1701-1704 (1978).
- 4) B.R. Matthews and J.R. Nixon, Surface characteristics of gelatin microcapsules by scanning electron microscopy, *J. Pharm. Pharmacol.* **26**, 383-384 (1974).
- 5) A. Palmieri, Dissolution of prednisone microcapsules in conditions simulating the pH of the gastrointestinal tract, *Can. J. Pharm. Sci.* **12**, 88-89 (1977).
- 6) C.L. Winnek, W.D. Collom and C.H. Wecht, Sustained-release-barbitrate-risk, *Lancet* **2**, 155-156 (1967).
- 7) H. Simpson and I. Mckinlay, Poisoning with slow-release fenfluramine, *Brit. Med. J.* **4**, 462-463 (1975).
- 8) J.J. Vallner, I.L. Honigberg, J.A. Kotzan and J.T. Stewart, A proposed general protocol for testing bioequivalence of controlled-release drug products, *Int. J. Pharm.*, **16**, 47 (1983).
- 9) S. Goto and T. Uchida, Microcapsule and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy, Max Donbrow, CRC Press, Boca Ranton Ann Arbor London, Chapter 3 (1992).