

製劑의 効率에 關한 [研究 1.

Computer를 利用한 一次 吸收消失 model에서의 効率 및 吸收速度計算

李 民 和*

서울大學校 藥學大學

Studies on the Drug Availability of Dosage Forms I. Computer Calculation for the Rates of Absorption and Availability in a Pharmacokinetic Model

Min Hwa Lee

(Received October 5, 1971)

The method of assessing drug availability has been the subject of much concern and the equation is presented to estimate the drug availability of dosage forms and to calculate the desirable rates of drug absorption in a model.

$$X_{\max}/X_0 = (k_1/k_2) \frac{1}{1 - k_1/k_2}$$

To facilitate the calculations involved in the equation, a program in Fortran with Format was used in the IBM 1130 digital computer system. Using availability, X_{\max}/X_0 , and the given rates of elimination from the blood, the desirable rates of drug absorption in the model were calculated and shown in detail.

Applicability of the equation to estimate the drug availability of dosage forms in the model was demonstrated with different sets of data from the literatures.

緒 論

藥物에 대한 製劑加工技術은 近來 急速히 發展하였고 內用藥劑는 복잡한 製劑過程을 거친 것이 大部分을 차지하게 되었으며 製劑加工을 하므로써 藥物의 安全性 및 物理化學的인 安定性的 向上을 가져올뿐 아니라 藥物의 適用을 擴大, 容易하게 하였고 持効性加工등으로 藥効를 增加시킬 수 있게 되었다. 그러나 그 反面에 製劑加工의 原因으로 臨床效果가 低下되거나 또는 投與量의 變動을 가져오는 例도있어 製劑는 항상 藥効의 增減에 대한 평가가 行해지고 여기서 얻어진 Information은 다음의 製劑設計에 feed back되지 않으면 안 된다.

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

Melnich⁽¹⁾등의 vitamin B₁, B₂, C 및 nicotinamide의 製劑에 대한 physiological availability의 研究를 비롯하며 Levy^{2,3)}는 spironolacton, bishydroxycoumarin, phenylindanedion, tolubutamide, prednison, griseofulvin, penicillin V, phenylbutazone, 및 sod. para-aminosalicylate의 製劑에 있어 藥效의 發現이 減少한 報告를 소개하고 이들 原因의 大部分은 服用後 消化管內에서 製劑로부터 藥物放出速度의 低下로 吸收가 不完全하기 때문이리고 지적하였고 또한 藥物體內量과 pharmacologic effect와의 速度論的인 關係를 研究한바있다. Middleton⁴⁾등은 Wagner와 Nelson⁵⁾의 藥物의 血中濃度와 吸收量과의 關係式으로 持効性鐵劑의 Availability를 報告하였고 Gelber⁶⁾등은 血中濃度를 測定하여 isoniazid製劑의 availability에 對한 報告를 하였다. Hanano⁷⁾는 sulfamethylthiadiazole을 사용하여 Segre의 Convolution equation에 의한 availability 및 drug release의 평가방법에 관하여 報告하였으며 Aguiar⁸⁾등은 chloramphenicol capsule의 availability와 drug release에 있어서의 physical 및 pharmaceutical factor에 관한 報告를 하였다. Wagner⁹⁾등은 經口投與한 indoxole의 血中濃度에 대한 dosage form의 影響에 관한 연구에서 lipomul-oral suspension과 elastic capsule이 비슷하고 aqueous suspension, hard gelatin capsule의 順序임을 報告하였고 McGee¹⁰⁾등은 hard gelatin capsule의 availability 및 drug release¹¹⁾에 미치는 影響에 대하여 報告하였다. 製劑의 availability에 관한 研究는 藥物의 吸收, 製劑로부터의 drug release, 및 dosage form에 대하여 검토되고 있으나 藥物의 吸收에있어서 availability와 藥物吸收速度와의 關係에 대하여는 아직 報告된바 없으므로 筆者는 一次速度의 吸收消失 model에 있어서 availability를 정의하고 주어진 消失速度定數에 있어 availability와 吸收速度와의 關係를 IBM 1130 Digital Computer를 이용하여 분석한 結果를 보고코저 하는 바이다.

計 算

藥物이 一次速度의 吸收速度定數 k_1 으로 吸收되고 消失速度定數, k_2 로 消失하여 X_2 가 血中濃度인 pharmacokinetic model은 다음과 같다. ¹¹⁾

$$\begin{array}{c}
 \bullet_1 \xrightarrow{k_1} \bullet_2 \xrightarrow{k_2} \bullet_3 \\
 \left. \begin{array}{l}
 \frac{dX_1}{dt} = -k_1 X_1 \\
 \frac{dX_2}{dt} = k_1 X_1 - k_2 X_2 \\
 \frac{dX_3}{dt} = k_2 X_2
 \end{array} \right\} (i)
 \end{array}$$

X_i : Compartment i 의 藥物濃度(量)

$t=0$ 일때 $X_1 = \lambda$

$X_2 = 0$

$X_3 = 0$

Laplace變換은

$$\left. \begin{array}{l}
 (s+k_1)x_1 = x_0 \\
 -k_1 x_1 + (s+k_2)x_2 = 0 \\
 -k_2 x_2 + s x_3 = 0
 \end{array} \right\} (2)$$

(2)式的 解는

$$\Delta = \begin{vmatrix} s+k_1 & 0 & 0 \\ -k_1 & s+k_2 & 0 \\ 0 & -k_2 & s \end{vmatrix} = 0$$

$$\Delta = (s+k_1) \begin{vmatrix} s+k_2 & 0 \\ -k_2 & s \end{vmatrix} = (s+k_1)(s+k_2)s = 0$$

∴ s의 근은 0, $-k_1, -k_2$

$$\Delta_1 = \begin{vmatrix} x_0 & 0 & 0 \\ 0 & s+k_2 & 0 \\ 0 & -k_2 & s \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} x_0 & s+k_2 & 0 \\ & & -k_2 & s \end{vmatrix} = x_0(s+k_2)s$$

$$\Delta_2 = \begin{vmatrix} s+k_1 & x_0 & 0 \\ -k_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & s \end{vmatrix} = (-1) \begin{vmatrix} x_0 & -k_1 & 0 \\ & & 0 & s \end{vmatrix} = x_0 s k_1$$

$$\Delta_3 = \begin{vmatrix} s+k_1 & 0 & x_0 \\ -k_1 & s+k_2 & 0 \\ 0 & -k_2 & 0 \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} x_0 & -k_1 & s+k_2 \\ & & 0 & -k_2 \end{vmatrix} = x_0 k_1 k_2$$

Cramer's rule에 따라

$$\left. \begin{aligned} \frac{x_1}{x_0} &= \frac{A_1}{s} + \frac{A_2}{s+k_1} + \frac{A_3}{s+k_2} \\ \frac{x_2}{x_0} &= \frac{B_1}{s} + \frac{B_2}{s+k_1} + \frac{B_3}{s+k_2} \\ \frac{x_3}{x_0} &= \frac{C_1}{s} + \frac{C_2}{s+k_1} + \frac{C_3}{s+k_2} \end{aligned} \right\} (3)$$

각 係數를 구하면

$$A_1 = \left(\frac{s(s+k_2)s}{s(s+k_1)(s+k_2)} \right)_{s=0} = 0$$

$$A_2 = \left(\frac{(s+k_1)s(s+k_2)}{s(s+k_1)(s+k_2)} \right)_{s=-k_1} = 1$$

$$A_3 = \left(\frac{(s+k_2)s(s+k_1)}{s(s+k_1)(s+k_2)} \right)_{s=-k_2} = 0$$

$$B_1 = \left(\frac{sk_1s}{s(s+k_1)(s+k_2)} \right)_{s=0} = 0$$

$$B_2 = \left(\frac{(s+k_1)sk_1}{s(s+k_1)(s+k_2)} \right)_{s=-k_1} = \frac{k_1}{k_2 - k_1}$$

$$B_3 = \left(\frac{(s+k_2)sk_1}{s(s+k_1)(s+k_2)} \right)_{s=-k_2} = \frac{k_1}{k_1 - k_2}$$

$$C_1 = \left(\frac{sk_1k_2}{s(s+k_1)(s+k_2)} \right)_{s=0} = 1$$

$$C_2 = \left(\frac{(s+k_1)k_1k_2}{s(s+k_1)(s+k_2)} \right)_{s=-k_1} = \frac{k_2}{k_1 - k_2}$$

$$C_3 = \left(\frac{(s+k_2)k_1k_2}{s(s+k_1)(s+k_2)} \right)_{s=-k_2} = \frac{k_2}{k_2 - k_1}$$

(3)式을 정리하면

$$\left. \begin{aligned} \frac{x_1}{x_0} &= \frac{1}{s+k_1} \\ \frac{x_2}{x_0} &= \frac{k_1/(k_2-k_1)}{s+k_1} + \frac{k_1/(k_1-k_2)}{s+k_2} \\ \frac{x_3}{x_0} &= \frac{1}{s} + \frac{k_2/(k_1-k_2)}{s+k_1} + \frac{k_1/(k_2-k_1)}{s+k_2} \end{aligned} \right\} (4)$$

(4)式을 Laplace逆變換시키면

$$X_1 = X_0 e^{-k_1 t}$$

$$X_2 = X_0 \frac{k_1}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}) \dots \dots \dots (5)$$

$$X_3 = X_0 \left(\frac{k_1}{k_1 - k_2} (1 - e^{-k_2 t}) - \frac{k_2}{k_1 - k_2} (1 - e^{-k_1 t}) \right)$$

X_3 의 최대값 X_{max} 에서의 時間 t 를 T 로 하면

$$T = \frac{1}{k_1 - k_2} \ln \left(\frac{k_1}{k_2} \right) \dots \dots \dots (6)$$

(5)式과 (6)式에서

$$X_{max} = X_0 \left(\frac{k_1}{k_2} \right) \frac{k_2}{k_2 - k_1} \dots \dots \dots (7)$$

여기서 製劑의 availability를 X_{max}/X_0 로 정의하고 $k_1/k_2 = R$ 로 표시하면 (7)式은 다음과 같다.

$$Availability = \frac{X_{max}}{X_0} = R \frac{1}{1-R} \dots \dots \dots (8)$$

이 (8)式은 단조증가 함수이다(Appendix참조) (8)式에서 k_2 를 constant로하고 주어진 availability에 있어서의 요망되는 吸收速度를 計算할 수 있으며 그 결과는 Table I.과 같고 이의 graph는 Fig. 1.과 같다.

Availability와 R 와의 관계는 Table II와 같고 이의 graph는 Fig. 2.와 같다.

Availability, X_{max}/X_0 와 R , k_1/k_2 와의 관계는 Table II. 및 Fig. 2에서 보는바와 같이 X_{max}/X_0 의 0.05~0.95의 變動에 대하여 R 는 0.059~88.37의 變域을 가지며 특히 X_{max}/X_0 가 0.90~0.95의 區間에서 R 는 급격히 變動하므로 X_{max} 즉 最高血中濃度의 測定誤差는 이 區間에서 특히 X_{max}/X_0 의 算定에 크게 영향을 미칠 것이다.

考 察 및 結 論

Lowenthal¹²⁾등이 sulfaethylthiadiazole 2g을 Hard gelatin capsule 劑로 人體에 經口投與했을 때의 data를 computer로 計算한 free drug의 k_1 및 k_2 의 값은 각각 $2.675hr^{-1}$, 0.0856

Table I. Computer Calculated Constants.

Xmax/Xo	k_1			
0.0500	0.5981 E -03	0.1196 E -02	0.1794 E -02	0.2392 E -02
0.1000	0.1371 E -02	0.2743 E -02	0.4114 E -02	0.5486 E -02
0.1500	0.2337 E -02	0.4674 E -02	0.7011 E -02	0.9348 E -02
0.2000	0.3529 E -02	0.7059 E -02	0.1059 E -01	0.1411 E -01
0.2500	0.4999 E -02	0.9999 E -02	0.1499 E -01	0.1999 E -01
0.3000	0.6814 E -02	0.1362 E -01	0.2044 E -01	0.2725 E -01
0.3500	0.9066 E -02	0.1813 E -01	0.2719 E -01	0.3626 E -01
0.4003	0.1190 E -01	0.2380 E -01	0.3570 E -01	0.4760 E -01
0.4503	0.1546 E -01	0.3093 E -01	0.4640 E -01	0.6187 E -01
0.5001	0.2001 E -01	0.4003 E -01	0.6005 E -01	0.8007 E -01
0.5504	0.2600 E -01	0.5201 E -01	0.7802 E -01	0.1040 E +00
0.6005	0.3400 E -01	0.6800 E -01	0.1020 E +00	0.1360 E +00
0.6504	0.4493 E -01	0.8987 E -01	0.1348 E +00	0.1797 E +00
0.7000	0.6045 E -01	0.1209 E +00	0.1813 E +00	0.2418 E +00
0.7501	0.8404 E -01	0.1680 E +00	0.2521 E +00	0.3361 E +00
0.8000	0.1221 E +00	0.2443 E +00	0.3665 E +00	0.4887 E +00
0.8500	0.1917 E +00	0.3834 E +00	0.5752 E +00	0.7659 E +00
0.9000	0.3404 E +00	0.6929 E +00	0.1039 E +01	0.1385 E +01
0.9500	0.8837 E +00	0.1767 E +01	0.2651 E +01	0.3534 E +01
k_2	0.1000 E -01	0.2000 E -01	0.3000 E -01	0.4000 E -01

hr^{-1} 이며 이들 data로 計算한 X_{max}/X_o 의 값은 0.95이다. Table I. 및 Fig. 1.에서 求한 X_{max}/X_o 의 값은 0.89이다. 이 0.06의 差는 Table II. 및 Fig. 2.에서 본바와 같이 X_{max}/X_o 가 0.90 以上에서의 X_{max} 의 測定誤差의 影響에서 오는 結果인 것으로 思料된다.

同一한 sulfaethylthiadiazole 2g을 錠劑로 經口投與했을 때의 k_1 및 k_2 의 값은 각각 $0.97 hr^{-1}$, $0.099 hr^{-1}$ 이며 이들 data로 計算한 X_{max}/X_o 의 값은 0.82이다. Table I. 및 Fig. 1.에서 求한 X_{max}/X_o 는 0.80이며 이는 實驗値와 잘 一致한다.

Oxazepam을 개(犬)에게 2.1mg/kg를 hard gelatin capsule劑로 經口投與했을 때의 k_1 및 k_2 의 값은 각각 $0.295 hr^{-1}$, $0.0723 hr^{-1}$ 이며 이들 data로 計算한 X_{max}/X_o 의 값은 0.65이다. Table I. 및 Fig. 1.에서 求한 X_{max}/X_o 의 값은 0.64이며 이도 역시 實驗値와 잘 一致한다.

Table I.에서 주어진 k_2 값과 data의 k_1 값과를 比較하므로서 availability, X_{max}/X_o 를 算定할 수 있으며 또한 要望되는 最高血中濃度가 알려진 藥物에서 주어진 X_{max}/X_o 의 값과 k_2 의 값으로 如何한 製劑加工으로 製劑吸收速度를 얼마로 할 것인가 하는 製劑設計의 문제에 歸一된다.

X_{MAX}/X_0	k_1				
0.0500	0.2990E-02	0.3588E-02	0.4187E-02	0.4785E-02	0.5383E-02
0.1000	0.6857E-02	0.8229E-02	0.9600E-02	0.1097E-01	0.1234E-01
0.1500	0.1168E-01	0.1402E-01	0.1635E-01	0.1869E-01	0.2103E-01
0.2000	0.1765E-01	0.2118E-01	0.2470E-01	0.2823E-01	0.3176E-01
0.2500	0.2499E-01	0.2999E-01	0.3499E-01	0.3999E-01	0.4499E-01
0.3000	0.3407E-01	0.4088E-01	0.4770E-01	0.5451E-01	0.6133E-01
0.3500	0.4533E-01	0.5439E-01	0.6346E-01	0.7252E-01	0.8159E-01
0.4003	0.5951E-01	0.7141E-01	0.8331E-01	0.9521E-01	0.1071E+00
0.4503	0.7734E-01	0.9281E-01	0.1082E+00	0.1237E+00	0.1392E+00
0.5001	0.1000E+00	0.1201E+00	0.1401E+00	0.1601E+00	0.1801E+00
0.5504	0.1300E+00	0.1560E+00	0.1820E+00	0.2080E+00	0.2340E+00
0.6005	0.1700E+00	0.2040E+00	0.2380E+00	0.2720E+00	0.3060E+00
0.6504	0.2240E+00	0.2696E+00	0.3145E+00	0.3594E+00	0.4044E+00
0.7000	0.3022E+00	0.3627E+00	0.4232E+00	0.4836E+00	0.5441E+00
0.7501	0.4202E+00	0.5042E+00	0.5883E+00	0.6723E+00	0.7564E+00
0.8000	0.6109E+00	0.7331E+00	0.8553E+00	0.9775E+00	0.1099E+01
0.8500	0.9587E+00	0.1105E+01	0.1342E+01	0.1533E+01	0.1725E+01
0.9000	0.1732E+01	0.2078E+01	0.2425E+01	0.2771E+01	0.3118E+01
0.9500	0.4418E+01	0.5302E+01	0.6185E+01	0.7069E+01	0.7953E+01
k_2	0.5000E-01	0.6000E-01	0.7000E-01	0.8000E-01	0.9000E-01

Table II. Computer Calculated values of availability and $R(k_1/k_2)$

Availability	R	Availability	R
0.5000E-01	0.5981E-01	0.5504E+00	0.2600E+01
0.1000E+00	0.1371E+00	0.6005E+00	0.3400E+01
0.1500E+00	0.2337E+00	0.6504E+00	0.4493E+01
0.2000E+00	0.3530E+00	0.7000E+00	0.6045E+01
0.2500E+00	0.5000E+00	0.7501E+00	0.8404E+01
0.3000E+00	0.6814E+00	0.8000E+00	0.1221E+02
0.3500E+00	0.9066E+00	0.8500E+00	0.1917E+02
0.4003E+00	0.1190E+01	0.9000E+00	0.3464E+02
0.4503E+00	0.1546E+01	0.9500E+00	0.8837E+02
0.5001E+00	0.2001E+01		

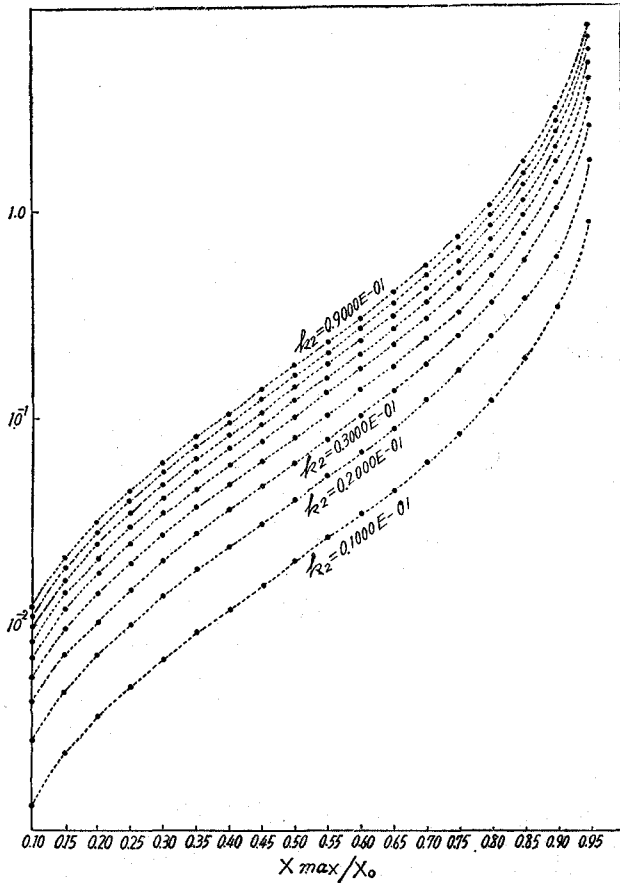


Fig. 1. Plot of computer calculated constants.

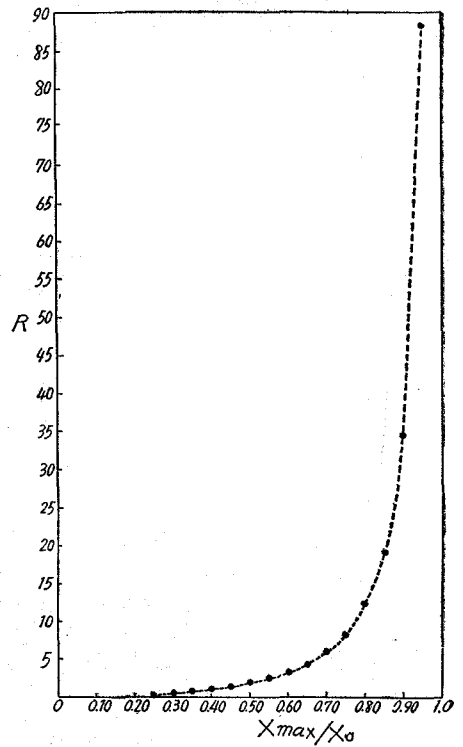


Fig. 2. Plot of computer calculated availability and R (k_1/k_2)

V. Appendix

(i) 정의구역은 $x \geq 0, x \neq 1$

(ii) $y = x^{\frac{1}{1-x}}$

$$\ln y = \frac{1}{1-x} \ln x$$

$$\frac{1}{y} \cdot y' = \frac{\ln x}{(1-x)^2} + \frac{1}{x} \cdot \frac{1}{1-x} = \frac{x \ln x + 1 - x}{x(1-x)^2}$$

$$y' = \frac{x \ln x + 1 - x}{x(1-x)^2} \times x^{\frac{1}{1-x}}$$

$g(x) = x \ln x + 1 - x$ 라 하면

$$g'(x) = \ln x + 1 - 1 = \ln x$$

$0 < x < 1 : g'(x) < 0$, 감소함수
 $x > 1 : g'(x) > 0$, 증가함수
 $x = 1 : g'(x) = 0$, $x = 1$ 에서 극소값 $g(1) = 0$
 \therefore 모든 x 의 범위에서 $g(x) > 0$ 즉 $g(x) \neq 0$

따라서 $y' > 0$ ($x > 0, x \neq 1$) 즉 극점은 없으며 y 는 단조증가 함수이다.

(iii) $x \rightarrow 0 \rightarrow y = 0$

$x \rightarrow 1$ 일때

$$\begin{aligned} \lim_{x \rightarrow 1} \ln y &= \lim_{x \rightarrow 1} \frac{\ln x}{1-x} = \lim_{x \rightarrow 1} \frac{\frac{1}{x}}{-1} \\ &= \lim_{x \rightarrow 1} \left(-\frac{1}{x} \right) = -1 \end{aligned}$$

$x \rightarrow 1$ 일때 $\ln y \rightarrow -1$ 이므로 $y \rightarrow \frac{1}{e}$

$x \rightarrow \infty$ 일때

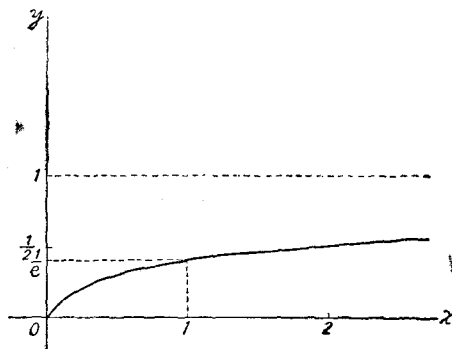
$$\lim_{x \rightarrow \infty} \ln y = \lim_{x \rightarrow \infty} \frac{\ln x}{1-x} = \lim_{x \rightarrow \infty} \frac{\frac{1}{x}}{-1}$$

$$= \lim_{x \rightarrow \infty} \left(-\frac{1}{x} \right) = 0$$

$$\ln y = 0 \quad \therefore y = e^0 = 1$$

$\therefore x \rightarrow \infty$ 일때 $y \rightarrow 1$

따라서 graph는 다음과 같다.



$$\begin{cases} x=0, y=0 \\ x \rightarrow 1, y \rightarrow \frac{1}{e} \\ x=1, \text{불연속} \\ x \rightarrow \infty, y \rightarrow 1 \end{cases}$$

製劑의 Availability, Computer의 利用 및 program에 關하여 시종지도 해 주신 일본 東京大學 藥學部 製劑學敎室 花野 學 敎授님과 栗津 莊司 助敎授께 謝意를 表하며 시종 도움을 주신 指導敎授 禹鍾鶴 博士님, 金信根 博士님께 감사를 드리는 바이다.

文 獻

- 1) D. Melnich, M. Hochberg, and B.C. Oser: *J. Nutr.*, **30**, 67 (1945)
- 2) G. Levy: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **152**, No.1~2. (1964)
- 3) G. Levy: *Clin. Pharmacol. Therap.*, **7**, 362(1966)
- 4) E.J. Meddleton, E. Nagy, and A.B. Morison: *New England J. Med.*, **274**, 136(1966)
- 5) J. G. Wagner and E. Nelson: *J. Pharm. Sci.*, **52**, 610(1963)
- 6) R. Gelber, P. Jacobson, and L. Levy: *Clin. Pharmacol. Therap.*, **10**, 841 (1969)
- 7) M. Hanano: *Chem. Pharm Bull.*, **15**, 994(1967)
- 8) A.J. Aguiar, L. M. Wheeler, S. Fusari, and J.E. Zelmer: *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1430(1970)
- 9) J.G. Wagner, E. S. Gerard, and D.G. Kaiser: *Clin. Pharmacol. Therap.*, **7**, 610(1966)
- 10) B.J. McGee, D.R. Kennedy, and G.C. Walker: *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1430(1970)
- 11) A. Rescigno, G. Segre: *Drug and Tracer Kinetics*, Blaisdell pub. Co. (1966)
- 12) W. Lowenthal, B.L. Vitsky: *J. Pharm. Sci.*, **56**, 169(1967)