

## Rifampicin의 生體利用率에 關한 研究

李 哲 珪 · 金 在 百\*

圓光大學校 大學院 · 圓光大學校 藥學大學

### Studies on Bioavailability of Rifampicin

Cheol Kyu Lee and Jae Back Kim\*.

The bioavailability of rifampicin (brand A, B and C) was studied and the dissolution by foamed plastic rotating method and basket rotating method was also investigated.

The results were as follows;

1. In the case of foamed plastic rotating method, it was revealed that dissolution rate of brand C was most rapid, but in the case of basket rotating method the results revealed that brand B was most rapid. Also it was observed that the dissolution rate in artificial gastric juice was more rapid than one in artificial intestinal juice, and that Avicel added in capsule increased additively the dissolution rate, particularly brand B.
2. Relative systemic availability by urine data showed that the results from all capsules filled with brand A, B and C were identical but in the case of the rifampicin capsules filled with Avicel, the results showed that Avicel increased the availability of brand A and B.
3. Area under serum concentration curve (0~8hrs) was in order of brand A  $\approx$  brand C > brand B, but Avicel increased significantly the AUC of brand B and showed no effect in others.
4. Relative systemic availability calculated with excreted amount of rifampicin in urine was similar in each rifampicin capsules. In rifampicin (A) and rifampicin (B), Avicel which added in capsules appeared increasing tendency in urine excretion of rifampicin, but in rifampicin (C) it did not appeared.
5. Area under serum concentration curve (0~8hrs.) in rifampicin capsules was in order of rifampicin(A)  $\approx$  rifampicin(C) > rifampicin(B). In rifampicin (B) with Avicel capsules, area under serum concentration curve (0~8hrs.) increased significantly and in others insignificantly.

Graduate School, Won Kwang University

\*College of Pharmacy, Won Kwang University

Rifampicin은 *Streptomyces mediterranei*로 부터 얻은 rifamycin B의 半合成 유도체<sup>1,2)</sup>로서 Gram陽性, Gram陰性 bacteria 및 mycobacteria에 作用하는 抗生劑로 結核治療에 널리 사용되고 있다.<sup>3~9)</sup>

이 약은 등적색의 結晶性 가루로서<sup>10,11)</sup> 水溶液 중에서 不安定하고 酸性溶液에서는 加水分解되어 3-formyl rifamycin SV가 되며 pH 7.0~9.0에서는 주로 酸化되어 rifampicin-quinone이 된다.<sup>12,13)</sup>

Rifampicin(이하 RMP)은 물에 難溶性<sup>14)</sup>이며 溶解度는 pH의존성이 높아<sup>15,16)</sup> pH 2.12에서 10.7g/100ml이고 pH가 3.03으로 증가함에 따라 溶解度가 약  $\frac{1}{100}$ 로 감소하며, pH 3.3~7.38에서는 0.11~0.15g/100ml 정도로 難溶性이다.

難溶性 藥物을 經口投與할 경우 대체로 胃腸管에서의 吸收速度는 그 藥物의 溶出速度에 의 존하게 되며, 溶出速度가 藥物의 生體利用率에 현저한 영향을 미친다는 사실<sup>17~19)</sup>이 알려짐으로써 근래에 難溶性 藥物의 溶出速度를 증대시키기 위한 여러가지 방안이 시도되고 있다. 예컨대 表面積을 증대시키는 방법<sup>20,21)</sup> 水溶性 高分子 化合物에 분산시키는 방법<sup>22~28)</sup> 그리고 可溶性 complex를 製造하는 방법 등<sup>29~31)</sup>이 報告되었다.

그리고 金<sup>32)</sup>은 RMP의 arginine complex를 製造하여 溶解度를 증가시켰으며 또한 可溶性 擔體인 PVP와의 共沈物이 RMP의 溶出速度를 현저히 증가시킨다<sup>16)</sup>는 研究結果를 발표한 바 있다.

한편 RMP의 formulation을 달리하였을 때 生體利用率에 미치는 영향에 대한 研究가 Mannisto<sup>33)</sup> 및 다른 연구자<sup>34~37)</sup>에 의하여 보고된 바 있다.

이 研究에서는 化學적으로 等價인 RMP라 할지라도 生體利用率이 同一하다고 할 수는 없으므로 각각의 RMP 제품에 대하여 物理化學的 特性, 溶出率과 生體利用率을 實驗하여 이들의 상관관계를 究明하고 각 제품의 生體利用率을 比較하였으며 아울러 미세 결정형셀룰로오스의 添加가 이들에 미치는 영향을 實驗하여 얻은 知見을 報告하는 바이다.

## 實 驗 方 法

**材料 및 機器**—Rifampicine분말은 抗生物製劑基準에<sup>38)</sup> 적합한 rifampicin brand A(이하 RMP (A)), rifampicin brand B(이하 RMP (B)) rifampicin brand C(이하 RMP (C))의 原料藥品을 U.S. standard screen sieve 및 입자경 74~149 $\mu$ m인 분말을 얻어 試料로 사용하였다.

檢體의 調製는 RMP溶液 調製<sup>15)</sup>의 경우, 각 RMP 300mg씩을 6% 糖溶液 300ml에 溶解시켜 RMP溶液으로 하였다.

RMP 캡셀 調製의 경우, 각 RMP 150mg을 分割法으로 1號 캡셀에 각각 충전하였다.

Avicel<sup>39,40)</sup>을 添加한 RMP 캡셀의 調製는 각 RMP 150mg에 Avicel 15mg, Avicel 30mg 및 Avicel 60mg씩을 각각 均一하게 混合하여 3種類의 Avicel을 添加한 RMP 캡셀을 RMP캡셀

의 調製와 같은 방법으로 調製하였다.

원통형 발포성 플라스틱(foamed plastic)<sup>41)</sup>으로서 외경 19mm, 내경 13.5mm, 길이 32mm, 芯 13.5×5mm의 一定한 크기와 重量 및 공극율을 가진 원통형 발포성 플라스틱을 사용하였다.

제 1 액(pH 약 1.2, KP N), 제 2 액(pH 약 6.8, KP N), 인산염 완충액(pH 7.0, KP N) 등을 使用하였으며 溶出媒質로는 0.005w/v% polysorbate 80을 添加한 제 1 액을, 0.005 w/v% polysorbate 80을 添加한 제 2 액을 溶出媒質로 하고, 각각 500ml를 溶出용기에 넣은 다음 溶出시험 직전 RMP와 同一한 量의 ascorbic acid를 溶出媒質에 添加하였다.

Ascorbic acid (G.R. Cica, Kanto Chemical Co. Inc), micro crystalline cellulose (Avicel® pH 101, Asahi Chemical Industry Co. Ltd), isoamyl alcohol (E. P., Hanawa, Hayashi Pure Chemical Industry Co. Ltd.)을 使用하였으며 機器로는 Beckman DU-8 UV-visible spectrophotometer (U.S.A.) with variable speed peristaltic pump (Harvard Apparatus), dissolution test station & dissolution test unit (Hanson-Research Corp., U.S.A.) and dissolution drive control & regulated bath circulator (Hanson-Research Corp., U.S.A), spectrophotometer (MPS-5000), X-ray diffractometer (Rigaku Corp., Japan), infra-red spectrophotometer (Jasco A202, Spectroscopic Co., LTD), pH meter (Analysts Omnimeter, Model OM-IA, Toa Electronics LTD. Japan) standard screen sieve (Yamato scientific Co., LTD. Japan.), phoenix-syringe with needle (disposable sterile non pyrogenic), dissolution tester (Erweka-apparatebau, G.m.b.H West Germany), Multifit interchangeable syringe (Waters Associates Co.).

**X선 회절 스펙트럼**— RMP 분말을 mount에 一定한 두께로 도포하여 Cu target with Ni filter, 35KV, 20mA로 X선 회절 스펙트럼을 測定하였다.

**IR 스펙트럼**— RMP 분말 1mg과 건조시킨 KBr 結晶 100mg을 마비 막자사발에서 미세하게 분쇄시켜 600kg/cm<sup>2</sup>의 壓力으로 pellet를 투명하게 조제한 다음 각 試料의 IR 스펙트럼을 測定하였다.

**溶出媒質에서의 Rifampicin의 定量**<sup>42)</sup>—RMP 100mg을 稱량하여 0.005w/v% polysorbate 80을 添加한 제 1 액, 0.005w/v% polysorbate 80을 添加한 제 2 액을 가하여 ml당 10~80 mcg, 30~240mcg이 되도록 희석하고 475nm에서의 吸光度를 測定하여 檢量曲線을 作成하였다. in vitro實驗에서의 모든 檢液 중의 RMP 濃度は 위와 같은 방법으로 吸光度를 測定하여 定量하였다.

**Rifampicin의 溶出速度 測定**—원통형 발포성 플라스틱을 이용한 분말제의 溶出試驗은 溶出용기에 溶出媒質 500ml를 취하고 液의 溫度를 37±0.5°C로 유지하였다. 내산성의 회전검체통 하단과 용기밀의 내측과의 거리를 25±2mm가 되도록 하고 회전축은 중심축이 용기의 수직방향의 축에서 2mm 이상 떨어지지 않는 위치가 되도록 고정된 후 酸化를 防止하기 위하

여 溶出試驗 직전 RMP과 同一한 量의 ascorbic acid를 溶出媒質에 가하였으며, RMP 50mg을 원통형 발포성 플라스틱에 loading시켜 검체통에 넣고 回轉速度는 120, 200rpm으로 회전시키면서 一定時間마다 溶出液의 액면과 회전검체통 상단과의 중간이고, 용기벽에서 10mm 떨어진 위치에서 일정량의 溶出液을 채취하여 millipore filter (3 $\mu$ m)로 濾過한 濾液중의 RMP 濃度를 測定하였으며 각 試料에 대하여 溶出速度測定을 3회 반복하였다.

회전 검체통법에 의한 캡셀제의 溶出試驗은 캡셀을 검체통에 넣고 50, 150rpm으로 원통형 발포성 플라스틱을 이용한 분말제의 溶出試驗과 같은 溶出試驗方法으로 試驗하였다.

**實驗對象**—生體利用率 시험에 지원을 해 준 健康한 志願者의 신체적 특징은 Table I 과 같다.

**血清 중 RMP 定量**<sup>42)</sup>—RMP 100mg을 정확하게 칭량하여 증류수로 ml당 1, 2, 4, 6, 8mcg이 되도록 희석해서 표준액을 調製한 다음 血清 1ml에 증류수 또는 각 濃度의 표준액 1ml를 넣은다음 인산염 완충액(pH 7.0) 1ml를 가하여 3ml의 isoamyl alcohol로 진탕혼화하고 원심분리한후 유기용매층을 취하여 475nm에서 吸光度를 測定하여 檢量線을 作成하였다.

여기에서 얻은 檢量線은 1~8mcg/ml 범위 안에서 定量性이 있었으므로 血清中 RMP定량의 檢量線으로 사용하였다.

**尿中 RMP 定量**<sup>42)</sup>—RMP 100mg을 칭량하여 인산염 완충액(pH 7.0)으로 ml당 10, 20, 40, 60, 80mcg이 되도록 희석하여 표준액을 調整한다.

尿 2ml에 인산염 완충액(pH 7.0) 또는 각 濃度의 표준액 1ml을 넣은 다음 4ml의 isoamyl alcohol로 진탕혼화하고 원심분리한 후 유기용매층을 취하여 475nm에서 吸光度를 測定하여 檢量線을 作成하였다.

여기에서 얻은 檢量線은 10~80mcg/ml 범위 안에서 定量性이 있었으므로 尿中 RMP定량의 檢量線으로 사용하였다.

**尿中 排泄量 測定**—實驗對象에게 實驗前日 저녁과 當日 아침을 一定時間에 同一한 食事を 同量씩 먹도록 하고 朝食후 2時間에 每人當 RMP 300mg에 해당하는 檢體(固形 檢體의 경우 물 300ml와 함께)를 복용시키고 尿를 藥物 投與 直前(대조군)과 投與후 2, 4, 6, 8時間에 採取하여 尿量을 기록하고 RMP 濃度를 測定하였다. 實驗은 1週日 간격으로 교차시험 방법으로

Table I—The List of Human Volunteers

Subjects	Age(yrs)	Sex	Body Weight(kg)	Height (cm)	Smoking	Drinking
YO	24	M	65	172	-	-
CH	24	M	60	168	-	+
CK	30	M	66	176	-	+
YS	26	M	63	172	+	+
CY	26	M	69	178	+	+
SH	23	M	63	170	-	+

하였다.

採血 및 RMP의 血中濃度 測定—尿중 排泄量 測定과 併行하여 藥物投與 直前과 技與후 1, 2, 4, 8時間에 phoenix syringe를 이용하여 정맥혈 5ml씩을 취하고 30분간 방치한 다음 3000 rpm으로 10분간 원심분리시켜 血清을 分離한 후 血清중의 濃度を 測定하였다.

血中濃度曲線下面積<sup>43~46)</sup>—각 被檢者의 8時間 동안의 血中濃度曲線下面積은 trapezoidal rule을 이용하여 계산하였다.

相對 生體利用率<sup>54)</sup>의 評價—生體利用率의 評價는 最高血中濃度로부터 반감기의 3배 이상의 時間까지를 測定하는 것이 바람직하나 이 實驗에서는 각 被檢者의 여건을 고려하여 8時間까지의 尿중 排泄量과 血中濃度 曲線下面積으로부터 relative systemic availability와 relative bioavailability를 求하였다.

### 結果 및 考察

Rifampicin의 X선 및 IR 스펙트럼—RMP 분말에 대하여 測定한 X선 회절 스펙트럼은 回折角 57.25°에서 RMP(B), RMP(C) 모두 peak가 나타났으나 RMP(A)에서는 나타나지 않았으며 回折角 35.5°에서 RMP(A), RMP(B), RMP(C)의 순으로 intensity가 증가하였고, 回折角 30°에서 RMP(A), RMP(C), RMP(B)순으로 intensity가 증가하였으며 전반적인 스펙트럼 pattern은 같았다.

또한 각 RMP 분말에 대하여 KBr pellet法으로 測定한 IR 스펙트럼은 같았으며 파수 1700—1760cm<sup>-1</sup>, 1640—1660cm<sup>-1</sup>에서 RMP(A)는 RMP(B), RMP(C)와 intensity가 相異하였으며 기타 전반적인 IR 스펙트럼은 같았다.

원통형 발포성 플라스틱을 이용한 Rifampicin 분말의 溶出試驗—제 1 액에 대한 溶出試驗으로서 RMP 분말 50mg을 원통형 발포성 플라스틱에 loading시켜 0.005w/v% polysorbate 80을 添加한 제 1 액에 대하여 溶出試驗(120rpm)을 한 結果는 Fig. 1과 같다.

結果를 보면 10분에서 RMP(C)는 68.63%, RMP(B)는 61.42%가 溶出되었으나 RMP(A)는 47.22%로 용출율의 감소를 나타내었으며 그 외의 時間에서도 RMP(C), RMP(B), RMP(A)의 순으로 溶出率이 감소하였다.

그러나 각 RMP 분말은 모두 30분에 80% 이상 溶出되었다.

제 2 액에 대한 溶出試驗으로서 RMP 분말 50mg을 원통형 발포성 플라스틱에 loading시켜 0.005w/v% polysorbate 80을 添加한 제 2액에 대하여 溶出試驗(200rpm)을 한 結果는 Fig. 2와 같다.

제 2 액에서는 RMP(A), RMP(B), RMP(C) 모두 거의 비슷한 溶出率을 나타내었으며, 60분에서는 50% 내외가 溶出되었고, 120분에서 60% 내외가 溶出되어 낮은 溶出率을 나타내었다.

한편, 원통형 발포성 플라스틱을 이용한 제 1 액과 제 2 액에서의 溶出試驗에서 RMP가 완전

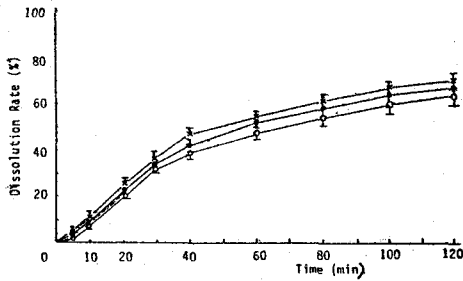


Figure 1—Dissolution rate of rifampicin in artificial gastric juice with 0.005 w/v% polysorbate 80.

Key : ○—○, RMP(A);  
●—●, RMP(B);  
★—★, RMP(C)

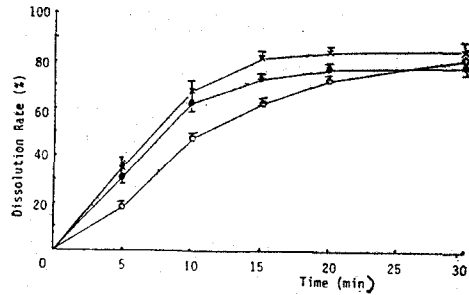


Figure 2—Dissolution rate of rifampicin in artificial intestinal juice with 0.005 w/v% polysorbate 80.

Key : ○—○, RMP(A);  
●—●, RMP(B);  
★—★, RMP(C)

히 용출되지 않은 것은 원통형 발포성 플라스틱의 공극에 RMP가 흡착되었기 때문이라고 사료된다.

회전 검체통법에 의한 캡셀제의 용출시험—제 1액 및 제 2액에 대한 용출시험으로서 RMP 캡셀에 대하여 0.005w/v% polysorbate 80을添加한 제 1액에 대한 용출시험(50rpm)과 0.005w/v% polysorbate 80을添加한 제 2액에 대한 용출시험(150rpm)을 한 결과는 Fig. 3과 같다.

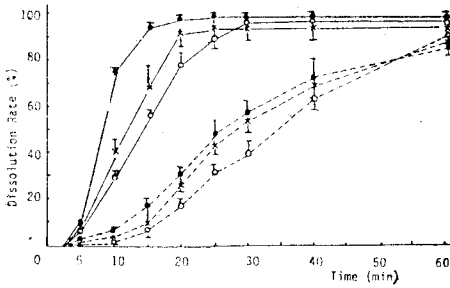
제 1액에서의 시험결과를 보면 15분에서 RMP(B)는 94.35%가 용출된데 비하여 RMP(A) 그리고 RMP(C)는 60% 내외로 RMP(B)가 가장 빨리 용출되었으며 각檢體에서 30분 후에는 모두 90% 이상이 용출되었다.

한편 제 2액에서의 시험결과를 보면 15분에서 RMP(B)가 18.72% 용출된데 비하여 RMP(A), RMP(C)는 각각 9% 정도의 용출율을 나타내어 RMP(B)가 빨리 용출되었으며 각檢體 모두 30분에서 50% 내외가 용출되었고 60분 후에 90% 이상이 용출되었다.

RMP(A) 캡셀의 제 1액중 용출에 미치는 Avicel의 영향으로서 RMP(A) 캡셀 및 Avicel을添加한 RMP(A) 캡셀에 대하여 0.05w/v% polysorbate 80을添加한 제 1액에 대한 용출시험(50rpm)을 한 결과는 Fig. 4와 같다.

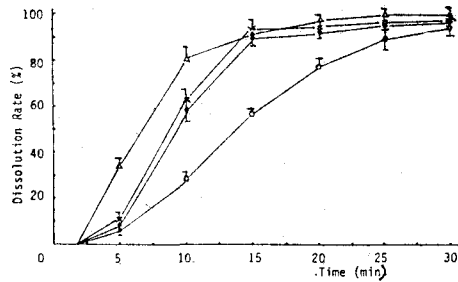
결과를 보면 10분 후에 Avicel을添加하지 않은 RMP(A) 캡셀에서는 용출률이 29.56%인데 비하여 Avicel 15mg을添加한 경우 58.40%, Avicel 30mg을添加한 경우 62.99%, Avicel 60mg을添加한 경우 80.48%로 Avicel의添加가 용출速도를 有意性있게 증가시켰으며, Avicel의 量이 증가함에 따라 더 큰 용출速도의 증가를 나타내었다. 이 경향은 시험時間 20분까지 현저하였으며 25분 이후에는 모두 90% 이상이 용출되었다.

RMP(B) 캡셀의 제 1액중 용출에 미치는 Avicel의 영향으로서 RMP(B) 캡셀 및 Avicel을添加한 RMP(B) 캡셀에 대하여 0.005w/v% polysorbate 80을添加한 제 1액에 대한 용출試



**Figure 3**—Dissolution rate of rifampicin capsules in artificial gastric juice with 0.005w/v% polysorbate 80 and artificial intestinal juice with 0.005w/v% polysorbate 80.

Key : ○ — ○, RMP(A);  
 · — ·, RMP(B);  
 \* — \*, RMP(C) in artificial gastric juice with 0.005w/v% polysorbate 80.  
 ○ ····· ○, RMP(A);  
 · ····· ·, RMP(B);  
 \* ····· \*, RMP(C) in artificial intestinal juice with 0.005w/v % polysorbate 80.

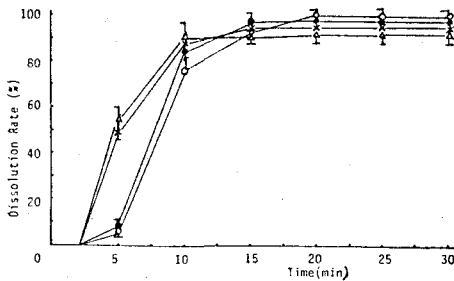


**Figure 4**—Dissolution rate of rifampicin capsules in artificial gastric juice with 0.005w/v% polysorbate 80.

Key : ○ — ○, RMP(A)  
 · — ·, RMP(A)+Avicel 15mg  
 \* — \*, RMP(A)+Avicel 30mg  
 △ — △, RMP(A)+Avicel 60mg

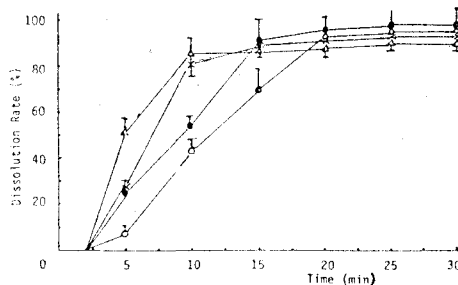
驗(50rpm)을 한 결과는 Fig. 5와 같다.

아래를 보면 5분 후에 Avicel을 添加하지 않은 RMP(B) 캡셀에서는 溶出率이 7.74%인데 비하여 Avicel 15mg를 添加한 경우 8.40%, Avicel 30mg을 添加한 경우 49.11%, Avicel 60mg을 添加한 경우 53.10%로 Avicel 30mg 이상 添加가 溶出速度를 有意性있게 증가시켰으며, Avicel의 量이 증가함에 따라 더 큰 溶出速度의 증가를 나타내었다.



**Figure 5**—Dissolution rate of rifampicin capsules in artificial gastric juice with 0.005w/v% polysorbate 80.

Key : ○ — ○, RMP(B);  
 · — ·, RMP(B)+Avicel 15mg;  
 \* — \*, RMP(B)+Avicel 30mg;  
 △ — △, RMP(B)+Avicel 60mg.



**Figure 6**—Dissolution rate of rifampicin capsules in artificial gastric juice with 0.005w/v% polysorbate 80.

Key : ○ — ○, RMP(C);  
 · — ·, RMP(C)+Avicel 15mg;  
 \* — \*, RMP(C)+Avicel 30mg;  
 △ — △, RMP(C)+Avicel 60mg.

이 경향은 試驗時間 10분까지 계속되었으며, 15분 후에는 모두 90% 이상이 溶出되었다.

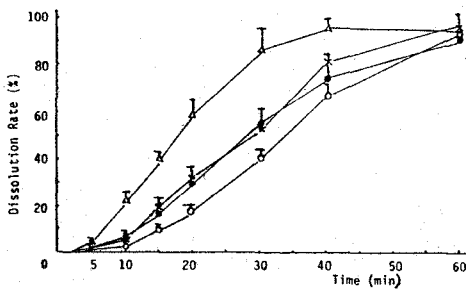
RMP(C) 캡셀의 제 1 액중 溶出에 미치는 Avicel의 영향으로서 RMP(C) 캡셀 및 Avicel을 添加한 RMP(C) 캡셀에 대하여 0.005w/v% polysorbate 80을 添加한 제 1 액에 대한 溶出試驗(50rpm)을 한 결과는 Fig.6과 같다.

結果를 보면 5분 후에 Avicel을 添加하지 않은 RMP(C) 캡셀에서는 溶出率이 7.25%인데 비하여 Avicel 15mg을 添加한 경우 25.81%, Avicel 30mg을 添加한 경우 27.05%, Avicel 60mg을 添加한 경우 50.46%로 Avicel의 添加가 溶出速度를 有意性있게 증가시켰으며, Avicel의 量이 증가함에 따라 더 큰 溶出速度의 증가를 나타내었다. 이 경향은 試驗時間 10분까지 현저하였으며, 20분 후에는 모두 90% 이상이 溶出되었다.

이상 제 1 액에서 Avicel을 添加한 RMP 캡셀에 대한 溶出試驗結果를 綜合하면 각 檢體에서 Avicel의 添加가 溶出速度를 현저히 증가시켰으며 Avicel의 量이 증가함에 따라 더 큰 溶出速度의 증가를 나타내었다. 그러나 20분 내외에서 모두 90% 이상이 溶出되어 製劑학적인 측면에서 큰 의의는 찾아볼 수 없었다.

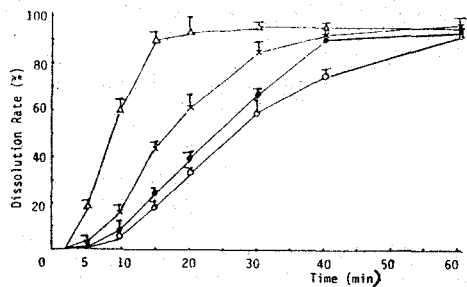
RMP(A) 캡셀의 제 2 액중 溶出에 미치는 Avicel의 영향으로는 RMP(A) 캡셀 및 Avicel을 添加한 RMP(A) 캡셀에 대하여 0.005w/v% polysorbate 80을 添加한 제 2 액에 대한 溶出試驗(150rpm)을 한 結果는 Fig.7과 같다.

아래 結果를 보면 15분 후에 Avicel을 添加하지 않은 RMP(A) 캡셀에서는 溶出率이 9.56%인데 비하여 Avicel 15mg을 添加한 경우 18.38%, Avicel 30mg을 添加한 경우 18.99%, Avicel 60mg을 添加한 경우 39.23%로 모두 Avicel의 添加가 溶出速度를 有意性있게 증가시켰으며 Avicel의 量이 증가함에 따라 더 큰 溶出速度의 증가를 나타내었다. 이 경향은 試驗時間 40분까지 현저하였으며 60분 후에는 모두 90% 이상이 溶出되었다.



**Figure 7**—Dissolution rate of rifampicin capsules in artificial intestinal juice with 0.005w/v% polysorbate 80.

Key : □ — □, RMP(A);  
 · — ·, RMP(A)+Avicel 15mg;  
 \* — \*, RMP(A)+Avicel 130mg;  
 △ — △, RMP(A)+Avicel 160mg.



**Figure 8**—Dissolution rate of rifampicin capsules in artificial intestinal juice with 0.005w/v% polysorbate 80.

Key : □ — □, RMP(B);  
 · — ·, RMP(B)+Avicel 115mg;  
 \* — \*, RMP(B)+Avicel 130mg;  
 △ — △, RMP(B)+Avicel 160mg.



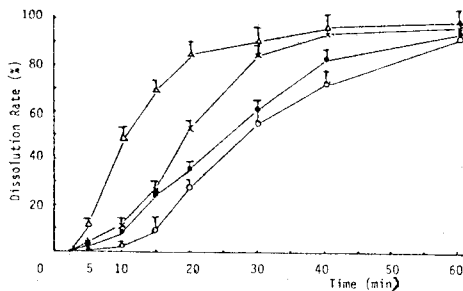
RMP(B) 캡셀의 제 2 액중 용출에 미치는 Avicel의 영향으로서 RMP(B) 캡셀 및 Avicel을 추가한 RMP(B) 캡셀에 대하여 0.005w/v% polysorbate 80을 추가한 제 2 액에 대한 용출시험(150rpm)을 한 결과는 Fig. 8과 같다.

그 결과를 보면 15분 후에 Avicel을 추가하지 않은 RMP(B) 캡셀에서는 용출률이 18.72%인데 비하여 Avicel 15mg을 추가한 경우 23.23%, Avicel 30mg을 추가한 경우 42.53%, Avicel 60mg을 추가한 경우 89.24%로 Avicel의 추가가 용출속도를 有意性있게 증가시켰으며 Avicel의 양이 증가함에 따라 더 큰 용출속도의 증가를 나타내었다.

이 경향은 시험시간 40분까지 현저하였으며 60분 후에는 모두 90% 이상이 용출되었다.

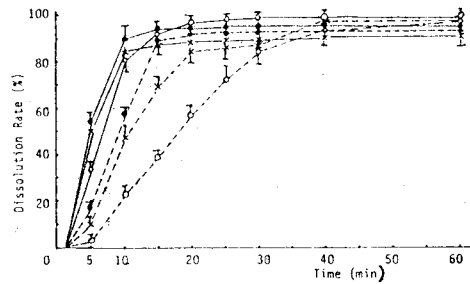
RMP(C) 캡셀의 제 2 액중 용출에 미치는 Avicel의 영향으로서 RMP(C) 캡셀 및 Avicel을 추가한 RMP(C) 캡셀에 대하여 0.005w/v% polysorbate 80을 추가한 제 2 액에 대한 용출시험(150rpm)을 한 결과는 Fig. 9와 같다.

그 결과를 보면 20분 후에서 Avicel을 추가하지 않은 RMP(C) 캡셀에서는 용출량이 28.45%인데 비하여 Avicel 15mg을 추가한 경우 37.72%, Avicel 30mg을 추가한 경우 53.91% Avicel 60mg을 추가한 경우 84.39%로 모두 Avicel의 추가가 용출속도를 有意性있게 증가시켰으며 Avicel의 양이 증가함에 따라 더 큰 용출속도의 증가를 나타내었다. 이 경향은 시험시간 40분까지 현저하였으며 60분 후에는 모두 90% 이상이 용출되었다.



**Figure 9**—Dissolution rate of rifampicin capsules in artificial intestinal juice with 0.005w/v% polysorbate 80.

Key : ○ — ○, RMP(C);  
 ● — ●, RMP(C)+Avicel 15mg;  
 ★ — ★, RMP(C)+Avicel 30mg;  
 △ — △, RMP(C)+Avicel 60mg.



**Figure 10**—Dissolution rate of rifampicin with Avicel 60mg capsules in artificial gastric juice with 0.005w/v% polysorbate 80 and artificial intestinal juice with 0.005w/v% polysorbate 80.

Key : ○ — ○, RMP(A);  
 ● — ●, RMP(B);  
 ★ — ★, RMP(C) in artificial gastric juice with 0.005w/v% polysorbate 80;  
 ○ — ○, RMP(A) in artificial intestinal juice with 0.005w/v% polysorbate 80;  
 ● — ●, RMP(B) in artificial intestinal juice with 0.005w/v% polysorbate 80;  
 ★ — ★, RMP(C) in artificial intestinal juice with 0.005w/v% polysorbate 80.

이상 제 2 액에서 Avicel을 添加한 RMP 캡셀에 대한 溶出試驗 結果를 綜合하면 각 檢體에서 Avicel의 添加가 溶出速度를 현저히 증가시켰으며 Avicel의 量이 증가함에 따라 더 큰 溶出速度의 증가를 나타내었다. 그리고 60분 내외에서 모두 90% 이상이 溶出되었다.

이 結果를 제 1 액에서의 結果와 比較하면 제 1 액은 모두 20분 내외에서 90% 이상이 溶出되었으나 제 2 액에서는 60분 후에 90% 이상이 溶出되었으므로 Avicel의 添加가 溶出速度를 증가시키는 경향은 제 2 액에서 더 큰 製劑학적인 的의를 갖고 있다고 思料된다.

Avicel 60mg 添加 RMP 캡셀의 제 1 액 및 제 2 액에 대한 溶出試驗 結果를 比較하기 위하여 綜合한 結果는 Fig. 10와 같다.

Avicel 60mg 添加가 溶出試驗에 미치는 影響을 각 檢體에서 綜合하면 제 1 액에서 10분 후에 RMP(B)의 溶出率이 90.01%인데 비하여 RMP(C) 83.99%, RMP(A) 80.48%로 RMP(B)가 가장 빠른 溶出을 보여 주었으며 이 경향은 Avicel을 添加하지 않은 檢體의 溶出試驗 結果와 一致하였다.

한편 제 2 액에서는 15분 후에 RMP(B)의 溶出率이 89.24%인데 비하여 RMP(C)는 69.87%, RMP(A)는 39.23%로 RMP(B)가 가장 빨리 溶出되었으며 특히 RMP(B)가 Avicel 添加에 의해서 제 2 액에서의 溶出速度가 현저히 증가되었다.

**尿中 排泄量 測定** —Rifampicin 溶液과 rifampicin 캡셀의 實驗으로서 RMP 溶液 및 RMP 캡셀을 投與한 후 尿中 排泄되는 RMP의 濃度를 測定하여 尿中에 排泄된 RMP 全量을 投與量에 대한 百分率로 換算한 結果는 Fig. 11, 12와 같다.

結果를 보면 RMP의 尿中 排泄量은 8時間 동안의 누적排泄量이 RMP 溶液을 投與했을 경우 RMP(A)에서 18.11%, RMP(B)는 16.52%, RMP(C)는 16.85%로 유사하였고 RMP 캡셀을 投與했을 경우 RMP(A) 11.65%, RMP(B)는 11.76%, RMP(C)는 10.63%로 각 檢體에서 거의 비슷하였다.

RMP의 生體利用率을 測定하기 위하여 尿中 排泄量을 測定하였으나 RMP 溶液과 RMP 캡셀에서 모두 각 製劑 상호간에는 有意的인 差異를 발견할 수 없었으며 각 製劑의 relative

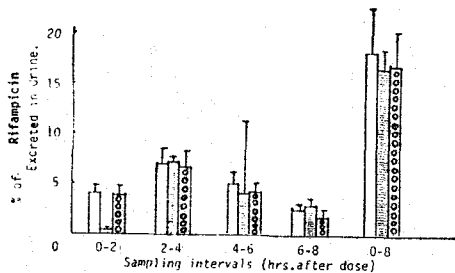


Figure 11—Human urinary excretion of total rifampicin after oral administration of rifampicin solution.

Key : □, RMP(A); ▨, RMP(B);  
 ○○○, RMP(C)

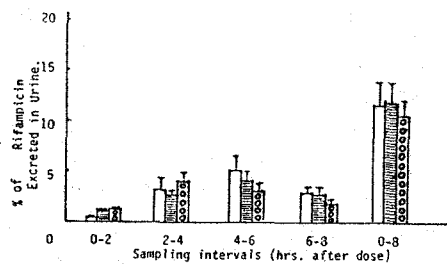
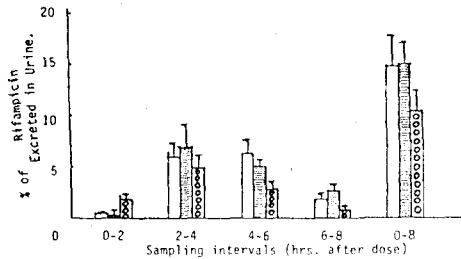


Figure 12—Human urinary excretion of total rifampicin after oral administration of rifampicin 300mg capsules.

Key : □, RMP(A); ▨, RMP(B)  
 ○○○, RMP(C)



**Figure 13**—Human urinary excretion of total rifampicin after oral administration of rifampicin 300mg with avicel 120mg capsules.

Key : , RMP(A); , RMP(B); , RMP(C)

systemic availability(RA)를 계산한 결과는 RMP(A)는  $RA=0.643$ , RMP(B)는  $RA=0.712$ , RMP(C)는  $RA=0.631$ 이었다.

Rifampicin 캡셀과 Avicel을添加한 rifampicin 캡셀의 실험으로서 RMP 캡셀 및 Avicel을添加한 RMP 캡셀을投與한 후尿中排泄되는 RMP의濃度を測定하여尿중에排泄된全 RMP量을投與量에 대한百分率로換算한 결과는 Fig.13과 같다.

Avicel의添加가生體利用率에 미치는 영향을實驗한 결과는 8時間 동안의 총누적排泄量은各檢體에서 모두有意的인差異를 발견할 수 없었으며 또한 이상의結果를 RMP 溶液, RMP 캡셀 및 Avicel을添加한 RMP 캡셀投與 후尿中排泄量을各 RMP에 대하여比較하면 Fig.14와 같다.

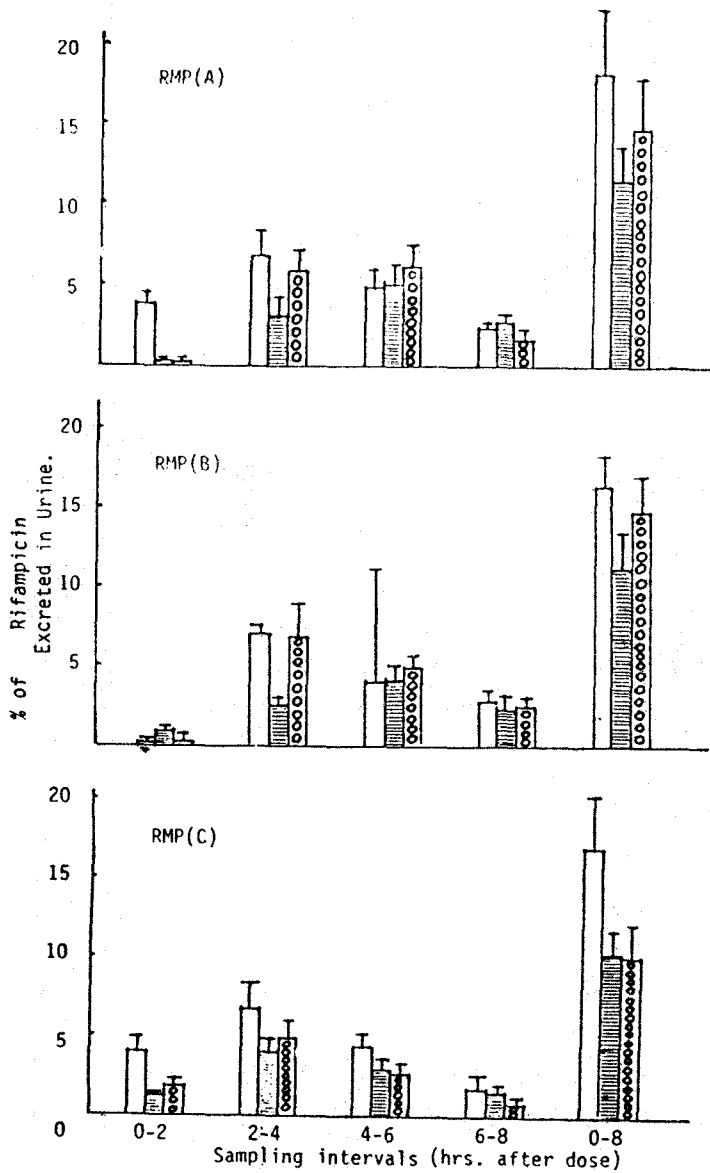
이상의尿中排泄量測定實驗結果를綜合하면 8時間 동안의누적排泄量으로計算한 RA는 각각  $RMP(A)=0.643$ ,  $RMP(B)=0.712$ ,  $RMP(C)=0.631$ 이었으며 Avicel의添加는有意的인差異는 발견할 수 없었으나 RA를 증가시키는 경향을 보여 주었다.

**血清中 Rifampicin 濃度測定**—rifampicin 溶液과 rifampicin 캡셀의 실험으로서 RMP 溶液 및 RMP 캡셀을投與한 후血清中 RMP의濃度を測定한 결과는 Fig.15,16과 같다.

RMP 溶液의 경구투여 후最高血中濃도에 도달하는時間은 RMP(B)가 1時間 전후였고 기타는 2時間 전후였으며, RMP캡셀의 경구투여 후最高血中濃도에 도달하는時間은各檢體에서 4時間 전후였다.

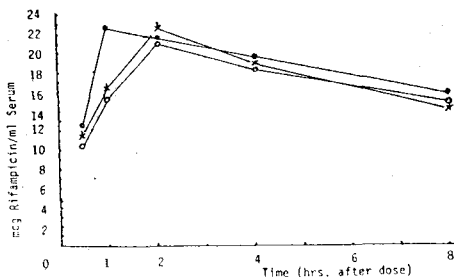
이상의結果를各被檢者의血中濃度曲線下面積( $AUC^{0-8}$ )으로表示한 것이 Table II 이다. 위의結果를 보면 RMP 溶液의 경우各檢體간의平均血中濃度曲線下面積은 RMP(A)  $133.08\text{mcg. ml.}^{-1}\text{h}$ , RMP(B)  $145.99\text{mcg. ml.}^{-1}\text{h}$ , RMP(C)  $137.05\text{mcg. ml.}^{-1}\text{h}$ 로 유사하였으며 RMP 캡셀의 경우 RMP(A)  $117.25\text{mcg. ml.}^{-1}\text{h}$ , RMP(B)  $94.49\text{mcg. ml.}^{-1}\text{h}$ , RMP(C)  $111.30\text{mcg. ml.}^{-1}\text{h}$ 이었다.

RMP(B)에서 RMP 溶液과 RMP 캡셀의平均血中濃度曲線下面積( $AUC^{0-8}$ )이有意的인差



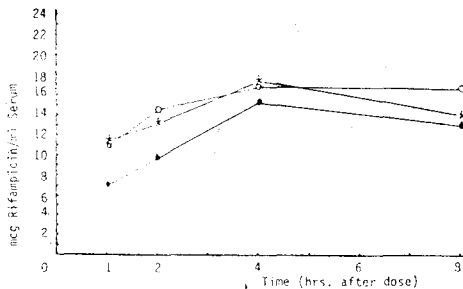
**Figure—14** Human urinary excretion of total rifampicin after oral administration of rifampicin solution, rifampicin 300mg capsules and rifampicin 300mg capsules with avicel 120mg

Key : , RMP solution; , RMP capsules; , RMP with avicel 120mg capsules.



**Figure 15**—Human serum concentration of rifampicin after oral administration of rifampicin solution (corresponding to 300mg rifampicin)

Key. ○ — ○, RMP(A)  
 □ — □, RMP(B)  
 △ — △, RMP(C)



**Figure 16**—Human serum concentration of rifampicin after oral administration of rifampicin capsules (corresponding to 300mg rifampicin)

Key : ○ — ○, RMP(A)  
 □ — □, RMP(B)  
 △ — △, RMP(C)

**Table II**—Area Under the Human Serum Concentration Curve ( $AUC^{0-8}$ ) after Oral Administration (corresponding to 300mg rifampicin) by each Rifampicin Solution and Rifampicin Capsules

Subjects	RMP(A) $AUC^{0-8}$ mcg. ml <sup>-1</sup> .h		RMP(B) $AUC^{0-8}$ mcg. ml <sup>-1</sup> .h			RMP(C) $AUC^{0-8}$ mcg. ml <sup>-1</sup> .h			
	Solution	Capsules	Solution	Capsules	Capsules with avicel	Solution	Capsules	Capsules with avicel	
1	116.77	126.96	120.99	127.43	87.39	122.14	124.07	122.96	122.64
2	119.43	122.11	128.47	160.94	103.11	108.96	152.19	120.47	125.96
3	128.96	98.96	130.49	151.64	104.38	129.43	143.63	107.24	136.44
4	139.14	132.33	106.17	132.96	106.11	117.64	127.92	91.99	151.96
5	144.91	111.96	134.99	153.92	79.99	141.39	145.49	121.47	119.88
6	149.17	116.18	121.75	149.05	85.96	132.54	129.00	103.67	144.48
mean ± S.D.	133.08	117.25	123.81	145.99	94.49	125.35	137.05	111.30	133.56
	±12.12	±11.14	±9.26	±11.85	±10.33	±10.33	±10.49	±11.38	±11.76

異를 나타내었으며 RMP(B)의 RA는 0.647이었다.

RMP(B)에서 血中濃度 測定에 의한 RA를 尿中 排泄量 測定에 의한 RA와 比較해 보면 각각 0.712, 0.647로 거의 비슷하였다.

RMP 캡셀 및 Avicel을 添加한 RMP 캡셀을 投與한 후 血清中 RMP의 濃度を 測定한 結果는 Fig. 17과 같다.

그 結果를 보면 Avicel을 添加한 RMP 캡셀을 복용한 경우 각 檢體에서 모두 4時間 前후에 最高血中濃도에 도달하였으며 이 結果는 RMP 캡셀의 경우와 一致하였다.

또한 RMP 溶液, RMP 캡셀 및 Avicel을 添加한 RMP 캡셀을 投與한 후 血清中 RMP(A) RMP(B), RMP(C)의 濃度を 測定한 結果는 Fig. 18과 같다.

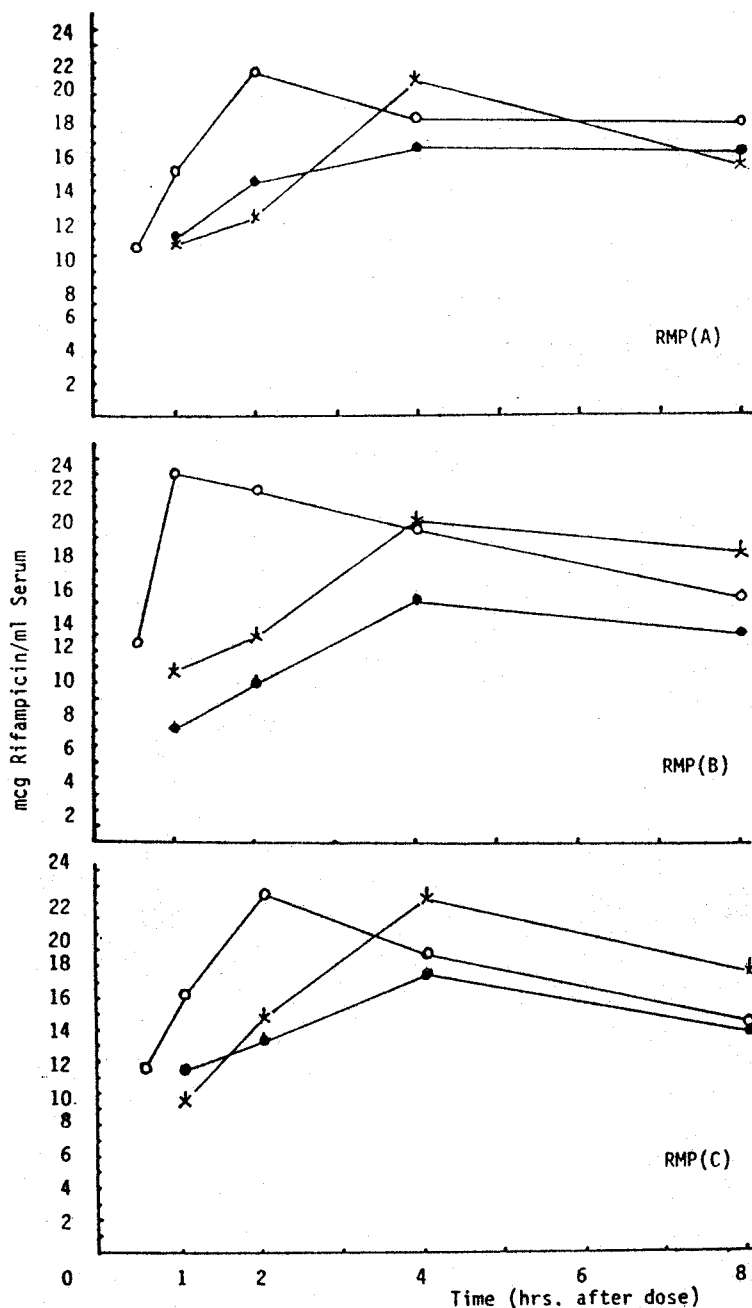


Figure 18—Human serum concentration of rifampicin after oral administration (corresponding to 300mg rifampicin) by each rifampicin capsules, and rifampicin with Avicel 120mg capsules.

Key : ○ — ○, RMP solution; ● — ●, RMP capsules; \* — \*, RMP with avicel 120mg capsules

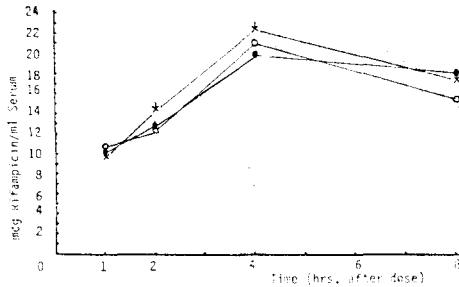


Figure 17—Human serum concentration of rifampicin after oral administration (corresponding to 300mg rifampicin) by each rifampicin capsules with avicel 120 mg

Key : ○ — ○, RMP(A) ; ● — ●, RMP(B) ; ★ — ★, RMP(C)

Fig. 18을 보면 RMP(A)는 RMP 용액에서 2시간 전후에 最高血中濃도에 도달하였고 RMP 캡셀 및 Avicel을 添加한 RMP 캡셀에서 4시간 전후에 最高血中濃도에 도달하였다.

또한 RMP(B)는 RMP 용액에서 1시간 전후에 最高血中濃도에 도달하였으며, RMP 캡셀 및 Avicel을 添加한 RMP 캡셀에서 4시간 전후에 最高血中濃도에 도달하였다.

한편 RMP(C)는 RMP 용액에서 2시간 전후에 最高血中濃도에 도달하였으며 RMP 캡셀 및 Avicel을 添加한 RMP 캡셀에서 4시간 전후에 最高血中濃도에 도달하였다 (Table II).

위 結果를 보면 Avicel의 添加가 RMP(B)에서  $94.49\text{mcg. ml.}^{-1}\text{h}$ 에서  $125.35\text{mcg. ml.}^{-1}\text{h}$ 로 有意的인 증가를 나타내었고 기타에서는 증가시키는 경향을 보여주었을 뿐 有意的인 差異는 발견할 수 없었다. 그러므로 Avicel의 添加가 각 제품에서 溶出速度를 현저히 증가시켰으나 血中濃度曲線下面積으로 比較해 보면 RMP(B)에서만 有意的인 증가를 나타내었고 기타에서는 증가시키는 경향을 보여주었을 뿐 有意的인 差異는 발견할 수 없어 溶出速度의 증가와 血中濃度曲線下面積간의 상관관계는 찾아볼 수 없었다.

## 結 論

1. 원통형 발포성 플라스틱을 이용한 溶出試驗에서는 각 溶出媒質에서 rifampicin(C)가 가장 빠른 溶出率을 나타내었다.
2. 회전검체통법에서는 각 검체 溶出媒質에 rifampicin(B)가 가장 빨리 溶出되었고 Avicel의 添加가 각 檢體에서 加成的으로 溶出速度를 증가시켰으며 그 중 Avicel을 添加한 rifampicin (B)가 가장 빨리 溶出되었다.
3. 尿中 排泄量 測定結果는 rifampicin 캡셀의 경우 rifampicin(A), rifampicin(B) rifampicin(C) 모두 비슷한 relative systemic availability를 나타내었고 Avicel 添加의 경우 rifampicin(A), rifampicin(B)에서는 尿中 排泄量을 증가시키는 경향을 보였으나 rifampicin(C)에는 영향을 미치지 않았다.
4. 血清中 rifampicin濃度 測定結果를 8시간 동안의 血中濃度曲線下面積(AUC<sup>0-8</sup>)으로 比較하면 rifampicin 캡셀에 있어서 rifampicin(A) = rifampicin(C) > rifampicin(B)의 순이

있고 Avicel을 添加한 rifampicin 캡셀에서는 전반적으로  $AUC^{0-8}$ 이 증가하는 경향을 보였으며 이중 rifampicin(B)가 有意性있게 증가하였다.

## 文 獻

- 1) P. Sensi, P. Margalith, and M.T. Timbal, *11 Farmaco, Ed. Sci.*, **14**, 146(1959).
- 2) S. Riva, et al, *Rifamycin: General Review*.
- 3) P. Seusi, N. Maggi, and M.G. Furesz, *Antimicrobial. Agents and Chemoth.*, 699(1966).
- 4) S. Riva, and L. Silvestri, *Ann. Rev. Microbial.*, **26**, 199(1972).
- 5) R. Newman, et al., *Am. Rev. Resp. Dis.* **103**, 461(1971).
- 6) L. Verbist, et al., *Am. Rev. Resp. Dis.* **98**, 923(1968).
- 7) P.E. Dans, et al., *Am. J. Med. Sci.*, **259**, 120(1970).
- 8) A. Gyselen, et al., *Am. Rev. Dis.* **98**, 933(1968).
- 9) I. Rocker, *The Lancet*, July 2, 48(1977).
- 10) U.S.P. XX.
- 11) Martindale, The Pharmaceutical Press 28th, p.1577.
- 12) N. Maggi, C.R. Pasqualucci, R. Ballota, and P. Sensi, *Chemotherapy*, **11**, 285(1966).
- 13) 提貞衛等, *La Lepro*, **43**, 1(1974).
- 14) K. Florey, *Analytical Profile of Drug Substance*, Academic Press, 5th edition 467(1976).
- 15) G. Boman, P. Lundgren and G. Stjernstrom, *Europ. J. Clin Pharmacol.*, **8**, 293(1975).
- 16) 金永一, 藥學會誌, **23**, 81(1979).
- 17) 掛見喜一郎, 有田隆一, 大橋貞, 藥學雜誌, **82**, 1468 (1962).
- 18) A.J. Aguiar, J. Krcc, Jr., A.W. Kinkel and J.C. Smyn, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 847(1967).
- 19) S.A. Kaplan, *Drug Metab. Revs.*, **1**, 15(1972).
- 20) R.M. Atkinson, C. Bedford, K.J. Chard and E.G. Tomich, *Antibiot. Chemother.*, **12**, 232(1962).
- 21) G. Levy, *Lancet*, **2**, 723 (1962)
- 22) M. Mayersohn and M. Gibaldi, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 1323(1966).
- 23) P. Simonelli, S.C. Metha and W.I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 538(1969).
- 24) E.I. Stupak and T.R. Bates, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1806(1973).
- 25) 신상철, 이민화, 우종학, 藥劑學會誌, **6**, 48(1976).
- 26) 李民和, 藥學會誌, **20**, 6(1976).
- 27) H. Matsumaru, S. Tsuchiya and T. Hosono, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2504(1977).
- 28) M. Sekikawk, N. Nakano and T. Arita, 藥學雜誌, **98**, 62(1978).
- 29) 上釜兼人, 平川文俊, 高杉記雄, 藥學會誌, **99**, 476(1979).
- 30) 佐藤長保, 藥劑學, **30**, 89(1971).
- 31) 吉田正紀, 藥學雜誌, **93**, 737(1973)
- 32) 金鍾國, 申熙鍾, 藥學會誌, **27**, 11(1983).
- 33) P. Mannisto, et al., *Clini. Pharmac. Ther.*, **21**, 3, 370(1977).
- 34) G. Acocella, et al., *Arzneim-Forsch., Drug Res.* **27**(I), Nr.6(1977) p.1221.
- 35) 朴璟浩, *Phenytoin製劑의 生體利用率에 關한 評價研究*, 서울대학교 대학원 (1984).
- 36) S. Brechbuhler, et al., *Arzneim-Forsch, Drug. Res.* **28**(I), Hef 3(1978) p.480.
- 37) Virtanen and Tala, *Clin. Pharmac. Ther.* **16**, 5, 817(1974).



- 38) 抗生物質製劑基準, 保健會會部, **186**, 191(1978)
- 39) K.P. IV, 保健雜社部.
- 40) 河野健治等, 藥學雜誌, **103**, 10, 1060(1983).
- 41) 尹景岩, *Foamed Plastic Rotating Method*에 의한 반고형제중 약물의 방출에 관한 研究, 원광대학교 대학원 (1983).
- 42) S. Sunahara and H. Nakagawa, *Chest*, **61**, 526(1972).
- 43) V. Nitti, et al., *Chemotherapy* 23: 1-6 (1977).
- 44) M. Gibaldi: *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, 2th edition, Lea & Febiger (1977).
- 45) A. Martin, James T. Dolusio, *Industrial Bioavailability and Pharmacokinetics*, 1-49.
- 46) 鈴木徳治, 藥物の *Bioavailability*, 藥業時報社 (昭和 52年)
- 47) 後藤茂等: 醫藥品の品質としてのバイオアベイラビリテイ(第8回 製劑セミナー)  
日本藥學會, 41 (1983年 7月)