

시험 · 연구 입장에서 Bioavailability

青柳伸男

(日本) 國立衛生試驗所 藥品部 :

Bioavailability in the Viewpoint of Experiment and Research

Nobuo Aoyagi

이미 市販되고 있거나 앞으로 市販될 예정인 製劑의 Bioavailability(BA)는 「標準製劑」와 「同等」(bioequivalence : BE)이어야 한다고 臨床上, 行政上 요구되고 있는 오늘날, BA 및 BE의 評價方法과 評價기준은 과학적이면서도 현실적인 것이 아니면 안된다.

「생물학적 同等性의 判定기준 작성에 관한 究研班」(厚生省藥務局 審査課)은 1977年(昭和 52年)부터 5년간에 걸쳐 10가지 의약품제제에 대해서 사람, 犬(beagle dog)에서의 BA와 溶出속도를 측정하여 이 3가지間의 상호관련성에 관해 검토한 바 있다.

이것을 토대로 해서 BA, BE의 측정방법과 평가방법에 대해 여러가지로 검토, 고찰한 결과가 日本의 「생물학적 同等性 시험의 guideline」이다.^{1~3)}

여기서는 上記 연구반의 연구내용을 중심으로 하여 BA 및 BE의 평가에 관한 2~3가지 과제에 대해 설명함으로써 BE 시험법의 내용을 밝히고자 한다.

I. 日本에서 市販되고 있는 固形經口劑의 BA에 관한 문제점

過去 約 10年前부터 日本에서도 제제의 BA 및 BE에 대한 관심이 높아져 연구하는 사람들도 많아지게 되었다. 日本의 시판제제를 사람에게 복용시켰을 때의 BA 및 BE에 관한 논문들과 연구반의 연구성과(발표된 것도 있고 앞으로 발표해 나갈 것도 있음)를 기초로 해서, 특히 BA에 문제가 있다고 인정된 예를 정리해 보았다. 그러나 유감스럽게도 日本에 있어서는 歐美에 비해 사람을 쓴 試驗報告例가 적기 때문에 報告된 例만 가지고 판단한다는 것이 과연 日本의 현재의 제제의 현상, 기술수준을 올바르게 파악하는 것이 될 것인가 하는 의문을 떨쳐 버릴 수 없다.

(1) 難溶性 弱酸性藥物—인도메타신(IM)캡셀⁹⁾, 날리딕스酸(NA)錠⁹⁾, 플루페남(FA)캡셀⁹⁾, 페니토인末 등의 報告例가 있다. 分散性, 崩해성 또는 原末의 粒子徑같은 物性에 製劑技術의 으로 문제가 있는 경우 BA가 나쁜 例가 있었다.

(2) 難溶性 中性藥物—글리세오폴빈(GF)錠⁹⁾, 씨크란테레이트(CD)캡셀, 유비데카논錠, 디곡신錠⁹⁾ 등에 대한 報告例가 있다. BA를 向上시키기 위하여서는 製劑上의 工리가 특히 요구되는 약물들로서, 良好한 BA를 확보하기 위해서는 제제기술을 더 向上시켜야 하는 제제도 있었다.

(3) 難溶性 弱염기성약물—디아제팜(DP)錠⁹⁾, 신나리진(CN)캡셀¹⁰⁾의 경우 pH 1.2에서의 溶出性은 매우 뛰어났음에도 불구하고 BA가 나쁜 제제도 있었다. 이것은 中性부근의 pH에

醫藥品の 品質과 Bioavailability에 關한 심포지움 (1985. 4. 26 코티아나 호텔)에서 발표되었음.

서 용출속도가 느린 때문에 밝혀졌다.

(4) 糖衣錠—클로람페니콜¹¹⁾, TDS¹²⁾, 메트로니다졸(MZ)¹³⁾, 푸로카인아미드, 글루타치온¹⁴⁾ 등에 대한 報告例가 있다. 이들은 모두 防濕被膜의 崩해성에 문제(JP의 崩해시험에는 적합)가 있기 때문에 BA가 나뉘었다. 코팅劑의 物性 및 코팅기술에 문제가 있다고 생각된다.

(5) 腸溶錠—아스피린¹⁵⁾, 에리스로마이신(EM)¹⁶⁾, 인산피리독살(PALP)¹⁷⁾에 대한 報告例가 있다. 崩해에 대한 臨界 pH와 BA와의 관계에 대해 검토한 결과 pH 5.5~6.5 영역에서 崩해하는 것이 아니면 良好한 BA를 보증할 수 없었다.

(6) 難溶性 複合體—아스피린 Al염¹⁸⁾, 폴루페남酸 Al염¹⁹⁾에 대해 검토하였다. 둘다 遊離體에 比하여 BA가 나뉘었는데 이로부터 遊離體 대신에 매우 난용성인 금속 complex를 사용하는 데에는 문제가 있음이 시사되었다.

(7) 徐放性 製劑—IM²⁰⁾, 테오필린, 아미노필린 등에 대해 보고되어 있으나 보통제제에 비해 持效성이 없는 경우 BA 등에 문제가 있는 예도 있었다.

II. 動物試驗(주로 beagle dog)은 人體試驗을 대신할 수 있는가?

BA(BE)시험을 사람 대신에 동물을 써서 행한다면 安全性, 경제성 등 여러가지 면에서 바람직할 것이다. 그러나 그렇게 하기 위해서는 동물시험의 결과에 대한 신뢰성을 파악해 두지 않으면 안되는데 사람과 beagle dog 간의 相關성을 검토한 예는 아직까지 거의 없었다.

연구반에서는 같은 製劑를 사람과 beagle dog에 투여하여 BA를 비교하여 보았다.²¹⁾

(A) 製劑에 관한 檢討

(1) 難溶性 弱酸性藥物—NA²²⁾, IM²³⁾에 대하여 보면 BA의 속도를 나타내는 C_{max} , T_{max} 에 대해서는 사람과 犬 사이에 相關성이 높았으나, BA의 程度를 나타내는 AUC에 대해서는 相關성이 낮았다.

(2) 難溶性 中성藥物—GF의 경우 微粒子型 제제의 BA에 관해서는 사람—犬 사이의 相關성이 높았다. 그러나 polyethylene glycol 分散型 超微粒子 製劑에 대한 결과까지 합쳐서 생각해 보면 그 相關성은 낮아졌다.²⁴⁾ CD에 있어서는 BA의 속도를 나타내는 parameter는 사람 犬 간의 相關성이 낮았고 吸收量을 나타내는 parameter는 相關성이 높았다.

(3) 難溶性 弱碱性藥物—DP의 경우 C_{max} , T_{max} 는 相關성이 낮았으나 AUC는 相關성이 높았다.²⁵⁾

(4) 糖衣錠—TDS²⁶⁾, MZ²⁷⁾의 경우 C_{max} , T_{max} , AUC의 相關성이 낮았다. 그러나 TDS에 있어서는 犬에서의 BA가 특히 높았는데 自己崩해성이 적은 劑를 配製하고 생각하면 사람—犬 간의 相關성이 良好하였다. 또 MZ의 경우는 胃液酸度의 영향을 받는 劑가 있어서 低酸度의 사람과 低酸度의 犬끼리는 相關성이 매우 높았다.

(5) 腸溶錠—PALP의 경우] BA의 속도 및 程度를 나타내는 parameter 모두에 있어서 사람—犬間 높은 相關성이 있었다.

(B) 生理的因子에 관한 檢討

(1) 胃液酸度—약물면에서 보면 弱鹽基性²⁶⁾ 및 弱酸性²⁷⁾ 약물, 劑形面에서 보면 당의정^{28,29)}, 腸溶錠¹⁷⁾의 사람에 있어서의 BA는 胃酸度の 영향을 받는 경우가 있었다. Beagle dog에서는 MZ 당의정이 胃酸度の 영향을 받았으나¹⁸⁾ TDS 당의정²²⁾, CN 캡셀에서는 명확한 결론을 얻을 수 없었다. 또 beagle 犬의 胃內 pH는 同一個體에 있어서도 變動이 크며^{25,29)} 胃液酸度の BA에 대한 영향은 beagle 犬에서는 사람에서만큼 명확하지 않다고 생각하는 편이 좋을 듯하다.

(2) 胃通過速度—固形제제를 經口투여할 경우 胃는 약물의 吸收部位라고 하기보다는 오히려 一時的인 貯留部位로서의 機能이 더 큰 경우도 많다. 그 때문에 製劑(藥物)의 胃通過速度를 犬과 사람에 대해 비교해 보는 것은 중요하다. 各 製劑의 T_{max} 의 비교, 腸溶性제제를 투여한 실험결과 등으로부터 粉末, 顆粒, 錠劑 모두 空腹에서의 胃 통과속도는 사람에서보다 犬에서가 더 빠름을 시사하는 data를 얻었다.

(C) 統計的 檢出力에 관한 검토

실사 사람과 beagle 犬間에 BA에 관해 높은 상관성이 있었다 하더라도 beagle 犬을 실험동물로 사용하기 위해서는 그 回歸係數의 크기로부터 檢出해야 할 差 E를 정한 후, 犬에서의 data의 分散으로부터 필요한 犬의 마리수를 결정해야 한다. 개괄적으로 보아 C_{max} 의 標準제제의 상대적 差는 犬쪽이 사람의 경우보다 작아지는 경향을 보이는 경우가 많다.²¹⁾ 한편 AUC는 beagle 犬쪽의 相對的差가 사람에서의 상대적차보다 크다.²¹⁾ T_{max} 는 beagle 犬에서는 製劑差가 거의 나타나지 않는다.²¹⁾ 한편 data의 分散은 犬과 사람이 같든가, 犬쪽이 큰 영향을 보였다. 그 때문에 표준제제에 대해 같은 相對差를 검출하는 경우라도 인체시험의 被驗者 수보다 더 많은 수의 犬을 써서 동물시험을 해야 할 것이다.³⁰⁾

Ⅲ. in vitro 溶出試驗은 人體試驗을 대신할 수 있는가?

BA 變動의 한 要因으로서 藥物의 溶出速度가 있다. 이 in vitro 溶出試驗 결과로부터 BA를 推測할 수는 없을까 하고 많은 사람들이 검토해 왔다. BE 試驗과 관련해서 in vitro 溶출 시험의 意味에 대해 고찰해 보고자 한다.

(A) 파라메타를 取하는 방법

溶출속도를 속도론적으로 해석하고자 하는 시도가 있으나 여러 brand의 약을 같은 解法에 따라 해석하기에는 곤란한 경우도 있다. 일반적으로는 측정된 溶出量—時間曲線으로부터 어떤 시간 t까지의 溶出率(Dt), 또는 어떤 溶出率(x%)을 보이는 시간(tx)을 읽는다. NA 錠의 $T_{50\%}$ 와 BA 파라메타(C_{max} , T_{max} , AUC)와의 관계를 보면 $T_{50\%}$ 와 AUC는 거의 直線的인 관계를 보였으나, $T_{50\%}$ 와 C_{max} , $T_{50\%}$ 와 T_{max} 는 雙曲線性的의 관계를 보였다. [거꾸로 D20分을 in vitro 파라메타로 取하면 AUC와는 雙曲線, C_{max} , T_{max} 와는 직선적인 관계를 보였다.⁶⁾ 파라메타의 data 구조에 따라 in vitro 파라메타를 取하는 방법을 整理할 必要가 있다고 생각된다.

예컨데 in vitro 파라메타에 $1/T_{50\%}$ 또는 Dt를 잡으면, in vitro 파라메타와 직선성이 成立하며 또 有意義한 상관성을 얻기 쉬운 경우가 많다.

(B) 製劑에 관한 검토

(1) 難溶性 弱酸性약물—약산성 약물은 經口투여 후 胃에서는 거의 용해되지 않고 崩해·分散된 다음 腸으로 내려가서 溶解·吸收된다고 추측된다. 그 때문에 胃에 머무르는 것이 BA에 영향을 미치는 경우에는 pH 7 부근에서의 용출속도로부터는 BA를 잘 예측할 수 없다는 報告例가 있다. 이런 경우에는 우선 酸性(pH 1.2)조건에서 前處理를 한 다음 pH를 中性으로 높이는 것이 좋다고 하는 예가 있다. FA⁹²의 경우, 이렇게 했더니 상관성이 높아졌다고 한다. 그러나 NA⁹², IM의 경우는 前處理를 해도 상관성이 높아지지 않았다. 各 약물의 C_{max}, T_{max}는 1/T_{50%}이나 D₃₀분과는 상관성이 비교적 좋았으나 AUC와 용출속도와의 상관성은 좋지 않았다.

(2) 難溶性 중성약물—용해도라는 면에서 시험조건 설정에 문제가 있다.

① non-sink 조건에서 용출의 初速度를 측정한다.

② 大量의 용매를 써서 sink 조건을 만들어 측정한다.

③ 水溶性 유기용매와의 혼합용매를 써서 측정한다.

등이다. GF⁹³, CD에 대해 검토한 결과, sink 조건下에서 崩해를 촉진하는 前處理를 한 다음 측정할 경우에 높은 相關성이 얻어졌다.

(3) 難溶性 약염기성약물—DP⁹⁴,⁹⁵를 사람에게 투여할 경우 胃液酸도에 따라 BA가 달라졌으나 pH 1~7의 범위에서의 용출속도의 변화를 측정해 보면 BA를 예측할 수 있음을 알았다.

그러나 *in vivo*와 *in vitro*의 相關이라는 點에서는, 어떤 特定條件을 備하고는 별로 좋은 결과를 얻을 수 없었다.

(4) 糖衣錠—TDS⁹⁶, MZ⁹⁷에 대하여 검토하였다. 市販製劑 중에는 pH 4~6 및 pH 7에서 용출성이 극도로 나쁜 것이 있었는데 이것들의 BA는 특히 低酸群의 被驗者에 있어서 나쁜 사실을 알았다. 그것은 防濕被膜의 物성과 코팅방법에 起因함이 밝혀졌다. 용출속도를 pH 1~7의 범위에서 검토하면 이 點의 豫測은 가능하지만 *in vivo*와 *in vitro*의 相關성은 TDS에서는 좋았으나 MZ에서는 좋지 않았다.

(5) 腸溶錠 PALP에 대하여 검토하였다.⁹⁸

pH 4.5에서 崩해하는 錠劑는 無酸의 被驗者 胃內에서도 崩해, 용해하는 것으로 推定되었다. 한편 pH 6.5에서 崩해되기는 하나 그 lag time이 긴 경우에는 BA가 나빴다. 各 pH에서의 崩해와 용출을 측정함으로써 BA를 대충 예측할 수 있긴 하였으나 *in vivo* 파라메타와 높은 相關성을 보이는 용출시험 조건은 찾아낼 수 없었다.

IV. 人體試驗의 再檢討—특히 統計學의 觀點에서

BE 시험에 있어서의 최종적으로는 統計的으로 2製劑가 「同等」인가 「非同等」인가를 結論내리지 않으면 안된다.

從來부터 歸無假說에 따라 檢定을 行해 왔는데, 이 試驗의 檢出力도 따져 보지 않고 行해왔기 때문에 문제가 된다. 즉, 有意義한 差가 「없다」고 해서 「同等」이라고 결론을 내려버린 例中에는 本來는 「非同等」임에도 불구하고 실험 data의 分散이 小에 비해 實驗例數가 적어

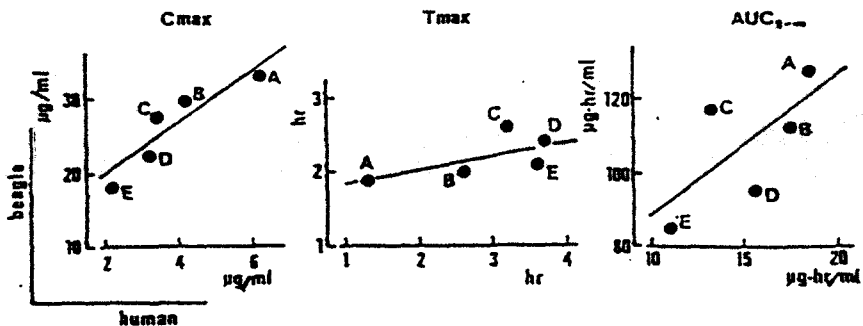
서 「有意性 없음」으로 잘못 판정되는 경우도 있을 수 있는 것이다.

단순히 檢定만으로는 標準제제의 $\pm 20\%$ 以內를 「同等」이라고 하는 「同等」의 기준을 나타내는 내용을 담을 수 없으나 「그 差를 檢出하는 데 필요한 被驗者數를 사용한」 시험을 計劃한다고 하는 內容에 의해 解決된다.

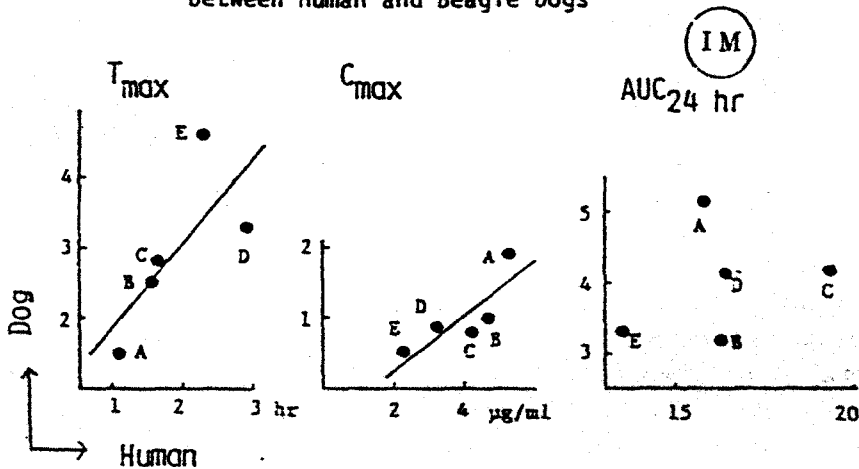
시험을 計劃할 때에 및 사람의 被驗者를 써야 할 것인가 하는 점이 제일 큰 관심사인데 우리들이 실험한 data를 써서 2×2 design을 한 경우, 1群當 필요한 최소 사람數는 C_{max} 에는 최저 5人, AUC에는 최저 4人 이상이 필요하였다.

文 獻

- 1) A. Ejima, *et al.*, 醫藥品研究, 13, 1106(1982)
- 2) A. Ejima, *et al.*, 醫藥品研究, 13, 1267(1982)
- 3) A. Ejima, *et al.*, 醫藥品研究, 15, 123(1984)
- 4) N. Aoyagi, *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, (accepted).
- 5) H. Ogata, *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 22, 175(1984).
- 6) N. Kaniwa, *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 21, 56(1983)
- 7) N. Aoyagi, *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 71, 1165(1982)
- 8) K. Kondo, *et al.*, 病院藥學, 7, 153(1981)
- 9) H. Ogata, *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 20, 159(1982)
- 10) H. Ogata, *et al.*, 第16回藥物代謝と藥効毒性シンポジウム講演要旨集, p.121: H. Ogata, *et al.*, *Int. J. Pharm.*, (submitted)
- 11) Y. Watanabe, *et al.*, 藥學雜誌, 95, 599(1975)
- 12) N. Aoyagi, *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, (submitted)
- 13) H. Ogata, *et al.*, *Int. J. Pharm.*, (accepted)
- 14) K. Kuroda, *et al.*, 藥劑學, 35, 164(1975)
- 15) Y. Watanabe, *et al.*, 臨床藥理, 3, 3(1972)
- 16) Y. Watanabe, *et al.*, 藥學雜誌, 97, 791(1977)
- 17) N. Kaniwa, *et al.*, *J. Pharm. Dyn.*, 4, s-11(1981): N. Kaniwa, *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, (accepted)
- 18) N. Kaniwa, *et al.*, *J. Pharm. Dyn.*, 4, 860(1981)
- 19) N. Kaniwa, *et al.*, *J. Pharm. Dyn.*, 5, 187(1982)
- 20) T. Komiyama, *et al.*, 病院藥學, 8, 259(1982)
- 21) A. Ejima, *et al.*, *J. Pharm. Dyn.*, 5, s-68(1982)
- 22) H. Ogata, *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 22, 240(1984)
- 23) N. Aoyagi, *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, (accepted)
- 24) N. Aoyagi, *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 71, 1169(1982)
- 25) H. Ogata, *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 20, 576(1982)
- 26) N. Aoyagi, *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, (accepted)
- 27) H. Ogata, *et al.*, *Int. J. Pharm.*, (accepted)
- 28) H. Ogata, *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 20, 166(1982)
- 29) T. Takahashi, *et al.*, 藥劑學, 43, 61(1983)
- 30) N. Kaniwa, *et al.*, 藥學雜誌, 104, 175(1984)



Relations of The In Vivo Parameters between Human and Beagle Dogs



Correlation between Human and Dog (Indomethacin Capsules)

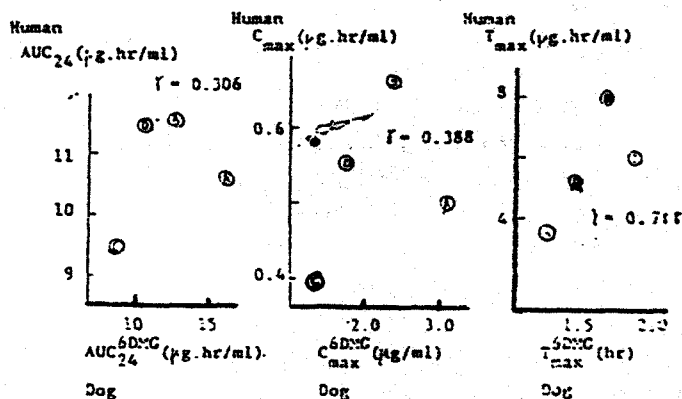


Fig. Correlation of Bioavailability Parameters (AUC, C_{max}, T_{max}) in Humans with those in Dogs

Correlation coefficients of bioavailability parameters in beagles and humans in cyclandelate

dogs	humans	r
C_{max}	V_{max}	0.538
T_{max}	T_{max}	0.559
AUC_{0-24}	E_{∞}	0.934*

* $p < 0.05$

Correlation coefficients of bioavailability parameters in beagles and humans in diazepam

DP

dogs	humans	r
C_{max}	C_{max}	0.627
T_{max}	T_{max}	0.310
AUC_{∞}	AUC_{∞}	0.990*

* $p < 0.05$

Correlation coefficients of bioavailability parameters in beagles and humans in

TDS

dogs	humans	r
C_{max}	V_{max}	0.605
T_{max}	T_{max}	0.810
AUC_{∞}	E_{0-22}	0.391

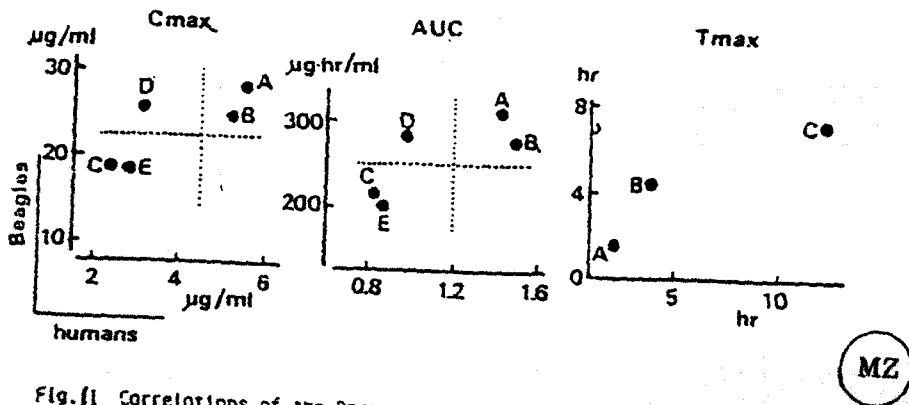


Fig. 11 Correlations of the Parameters for Metronidazole Bioavailability (Cmax, AUC and Tmax) between Humans and Beagles
Dotted lines show 80% values of the highest ones.

MZ

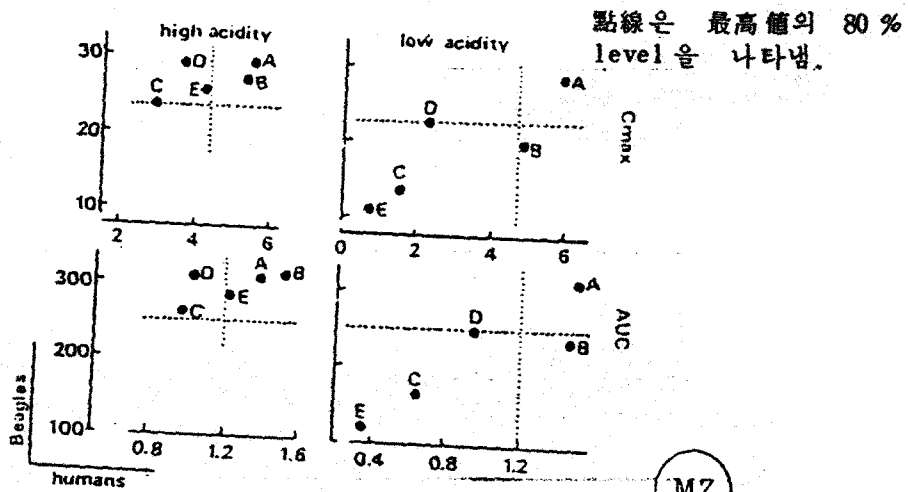
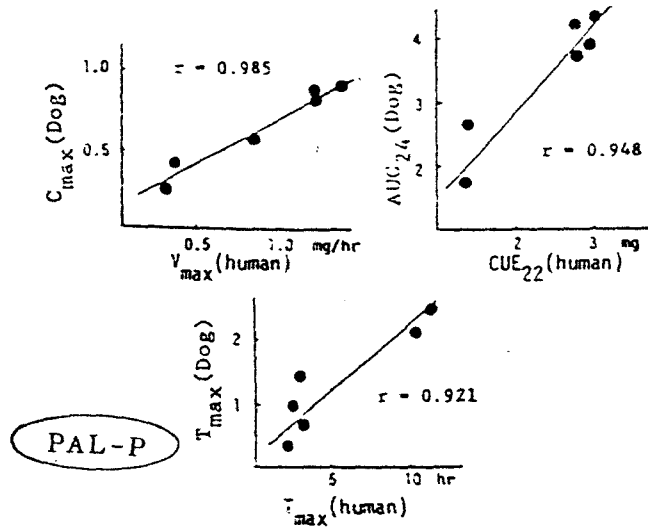


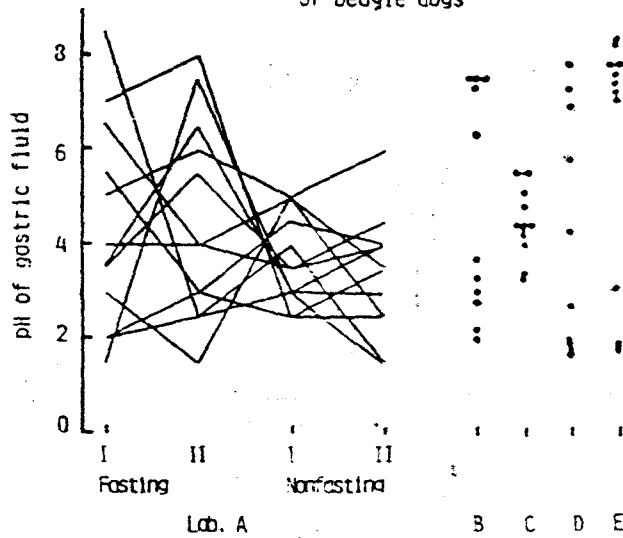
Fig. 12 Correlations of the Parameters for Metronidazole Bioavailability (Cmax and AUC) between Humans and Beagles Having the Corresponding Gastric Acidities

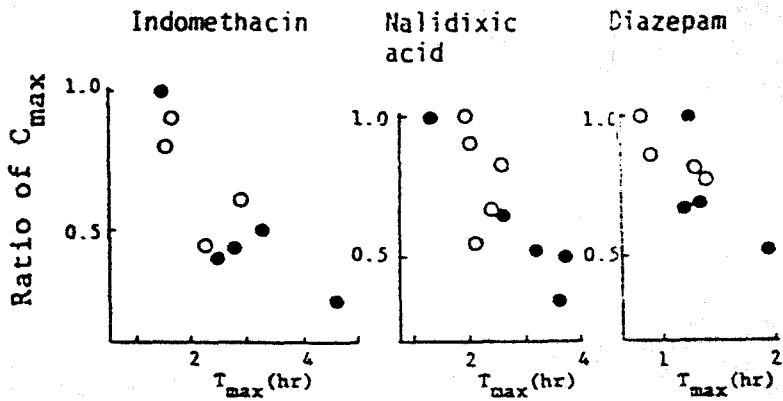
MZ



PALP Enteric Coated Tablets (Correlation Human-Dog)

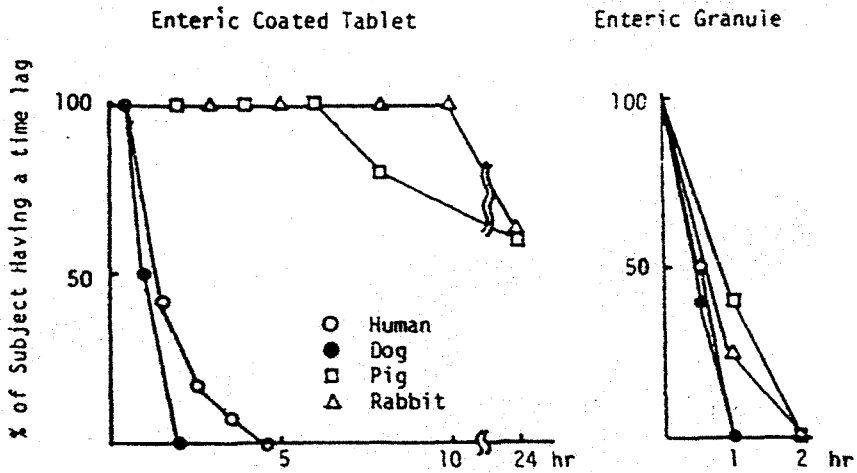
Intra- and Inter-subject variation of pH of gastric fluid of beagle dogs



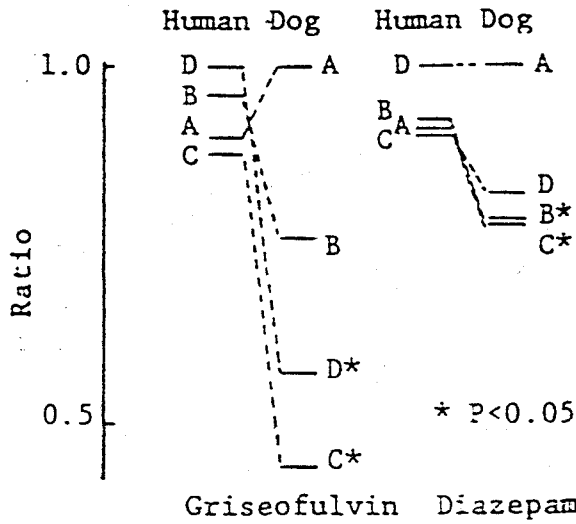
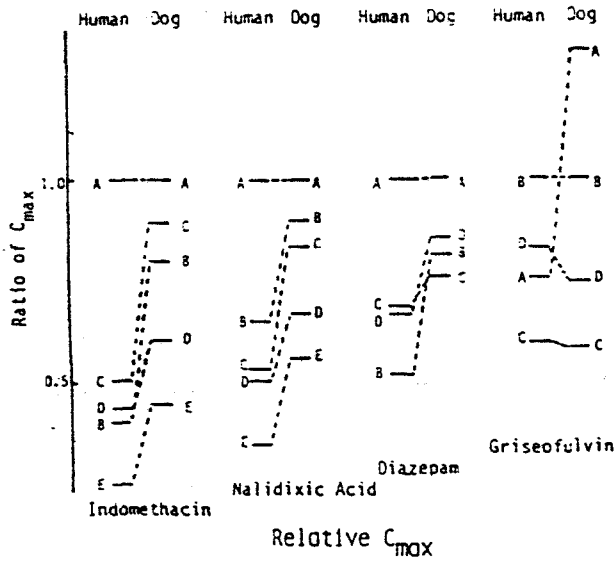


Relation between Comparative C_{max} and T_{max}

● : Human ○ : Dog



Relation between Percent of Subjects Having a Lag in Absorption and Time Following Oral Administration of Aspirin Formulations

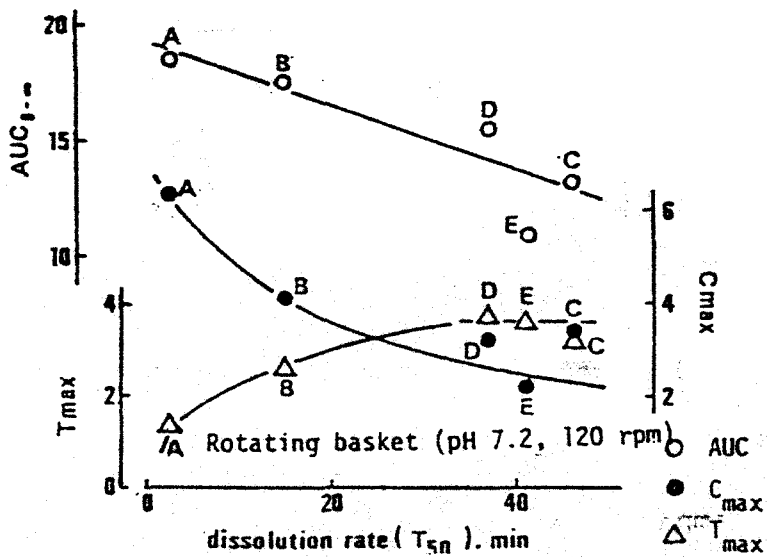


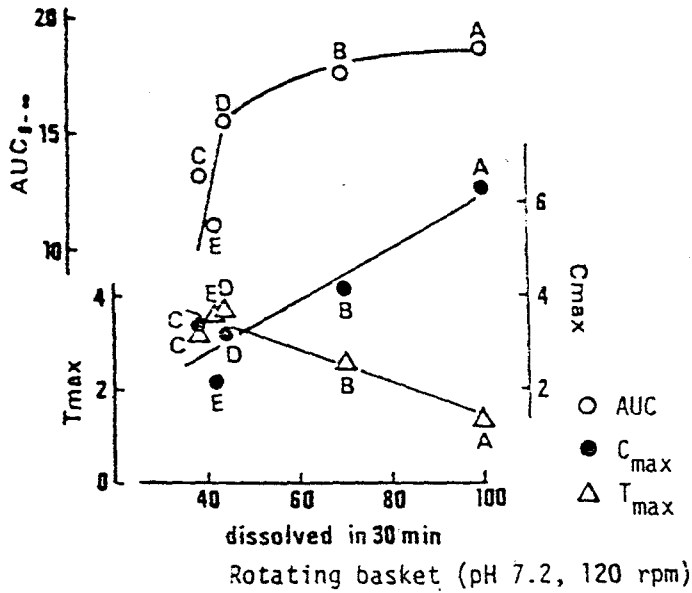
Comparative AUC_{∞} between Human and Dog

Minimum Detectable Differences (%) ($\alpha = 0.05$
 $1 - \beta = 0.6$)

Drug Product	Serum or Plasma level					
	0.5 hr		1 hr		2 hr	
	Man	Dog	Man	Dog	Man	Dog
Griseofulvin	—	58	43	45	24 ^{d)}	< 44
Diazepam	—	38	20	21	22	> 15
Nalidixic acid	32	< 68	36	< 61	31	< 41
Indomethacin	33	< 65 ^{a)}	29	< 55	36	< 45
PALP	48	< 93	36 ^{b)}	< 44	59 ^{c)}	> 47

a) 0.67 hr. b) 1.5 hr. c) 2.5 hr. d) 3 hr





Correlation of bioavailability parameters and dissolution rates ($1/T_{50}$) in fulfenamic acid capsule (FA)

	OB		RB		PD	
	constant ^a	stepwise ^b I	constant	stepwise ^c -I +Tween80 ^d	constant +Tween80	stepwise ^c I +Tween80
$C_{0.75}$				*		*
$C_{1.5}$						*
C_{max}			*	**		**
T_{max}						
AUC_{0-8}		*				

a pH 7.6 b pH 1.2-(30 min)-pH 6.4-(90 min)-pH 7.5

c pH 1.2-(5 min)-pH 5.4-(90 min)-pH 7.6 d 0.5% Tween 80

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Correlation of bioavailability parameters and dissolution rates in nolidixic acid table^a

	OB		BE			RB	PO	RF
	constant 1000 ml	step-wise 5000	constant 1000	constant 5000	stepwise 5000	constant 1000	constant 1000	constant 1000
T ₅₀	C _{0.5}							
	C ₁					*		
	C ₂					*		
	C ₃							*
	C _{max}					*		
	T _{max}					*		
	AUC _{0-∞}							*
1/T ₅₀	C _{0.5}	**	*	**	**	**	**	*
	C ₁	**	*	**	**	*	**	**
	C ₂	*		*	*	*	*	**
	C ₃							
	C _{max}	**	*	*	*	*	*	*
	T _{max}	**	*	*	**	**	*	*
	AUC _{0-∞}							*

a pH 7.2 b pH 1.2-pH 6.5-pH 7.5 * p<0.05 ** p<0.01

In vivo - In vitro Correlation

Gastric acidity		0.B.	R.B.	Paddle	"	"	"
		30 s/m	120 rpm	120 rpm	100 rpm	50 rpm	30 rpm
C _{max}	High	0.742	0.948*	0.871	0.953*	0.960**	0.983**
	Low	0.550	0.368	0.691	0.364	0.883*	0.939*
	Total	0.586	0.916*	0.776	0.915*	0.930*	0.972**
T _{max}	High	0.913*	0.860	0.957*	0.882*	0.857	0.815
	Low	0.560	0.886*	0.729	0.856	0.897*	0.939*
	Total	0.844	0.923*	0.941*	0.938*	0.938*	0.925*
AUC _{24 hr}	High	0.080	0.518	0.292	0.503	0.580	0.668
	Low	0.429	0.781	0.614	0.779	0.840	0.891*
	Total	0.279	0.575	0.480	0.669	0.735	0.807

* p < 0.05. ** p < 0.01.

Correlation of bioavailability parameters(X) and dissolution rates(Y: T_5) determined by nonsink methods in griseofulvin tablet

		X-1/Y				
		C_1	C_3	C_5	C_{max}	$AUC_{0-47.5}$
Rotating basket		*				
	polysorbate 80					
Paddle						(GF)
	polysorbate 80	*				
Beaker						
	polysorbate 80					

medium: pH 7.2 phosphate buffer(0.01.M), 900 ml

* $p < 0.05$

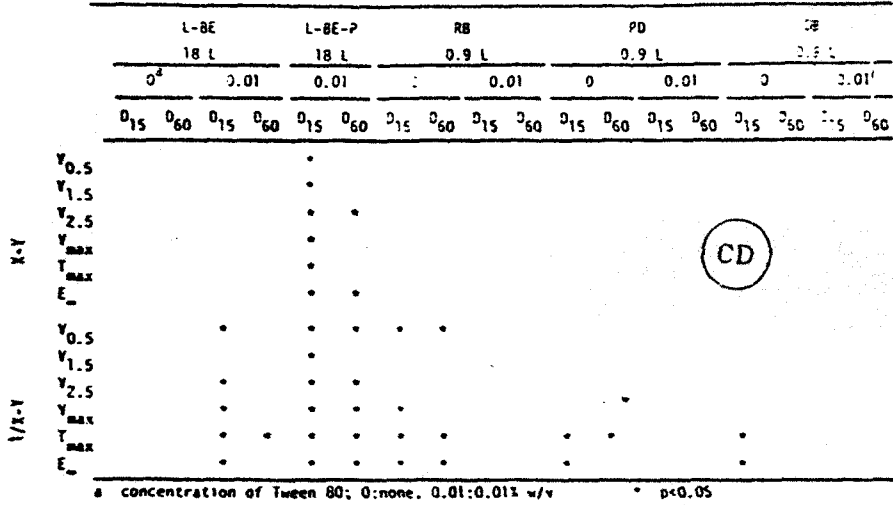
Correlation of bioavailability parameters(X) and dissolution rates(Y: T_{30}) determined by sink methods in griseofulvin tablet

		X-1/Y				
		C_1	C_3	C_5	C_{max}	$AUC_{0-47.5}$
Beaker		**				
	polysorbate 80	**				
	diastase	**				(GF)
	848 rpm	**				
	pH 1.2					
	pH 1.2, polysorbate 80	*				
Basket						
Method I		**	*	**		
Method II						

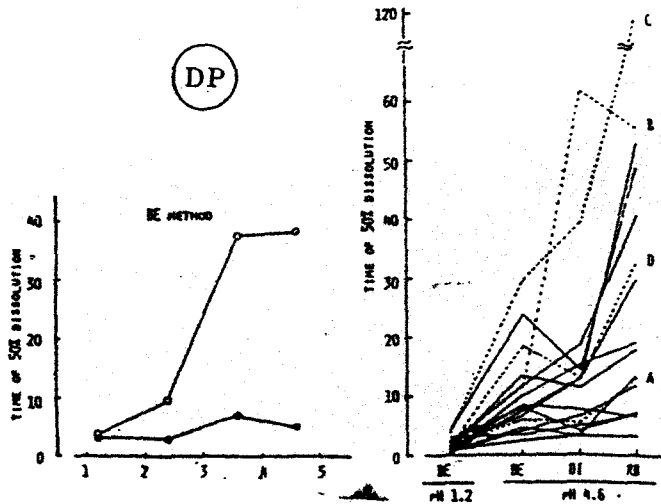
medium: pH 7.2 phosphate buffer(0.01 M), 18 L

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Correlation of bioavailability parameters and dissolution rates
in cyclandelate capsule



Dissolution Rates of Diazepam Tablets.



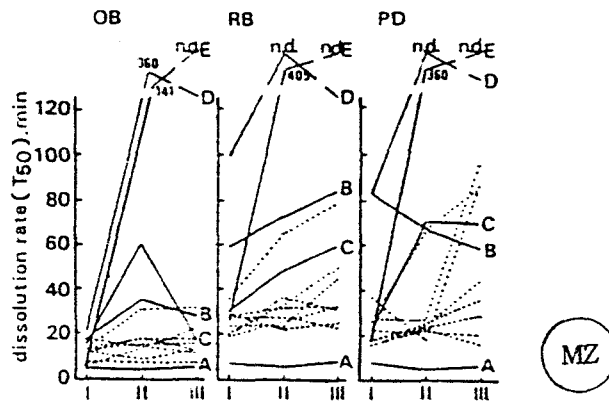


Fig.2 Dissolution Rates of Metronidazole from Commercially Available Sugar Coated Tablets

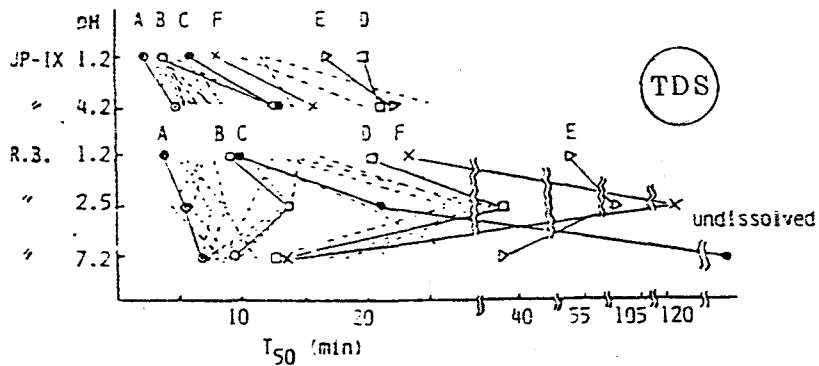
n.d.: not dissolved to 50% within 8 hours

I: pH 1.2, II: pH 5.0, III: pH 7.2

Solid lines show dissolution rates of tablets used for the bioavailability test.

Solubility of TDS (37.0°)

	pH 1.2	5	7.2
C_s (mg/ml)	37.7	3.0	1.33



pH	$E_{22} - 1/T_{50}$			$V_{max} - 1/T_{50}$		
	JP-IX	R.B	Paddle	JP-IX	R.B	Paddle
1.2	0.816*	0.793	0.730	0.807	0.782	0.723
3	0.971**	0.941**	0.952**	0.971**	0.920**	0.939**
5	0.952*	0.974**	0.964**	0.953**	0.953**	0.951**
7.2	0.882	0.920**	0.981**	0.909	0.922**	0.976

pH	$T_{max} - T_{50}$		
	JP-IX	R.B	Paddle
1.2	0.819*	0.913**	0.917*
3	0.399	0.944**	0.907
5	0.393	0.391	—

* p < 0.05
** p < 0.01

Table Log Times of PAL-P Tablets in Dissolution Tests (min)

Formulations	pH				
	1.2	4.6	5.5	6.6	7.5
A (1)	X	X	X	37	28
B (1)	X	X	X	35	21
C (1)	X	X	X	15	9
D (5)	X	X	5	5	14
E (5)	X	21	7	8	12
F (5)	7	—	—	—	7

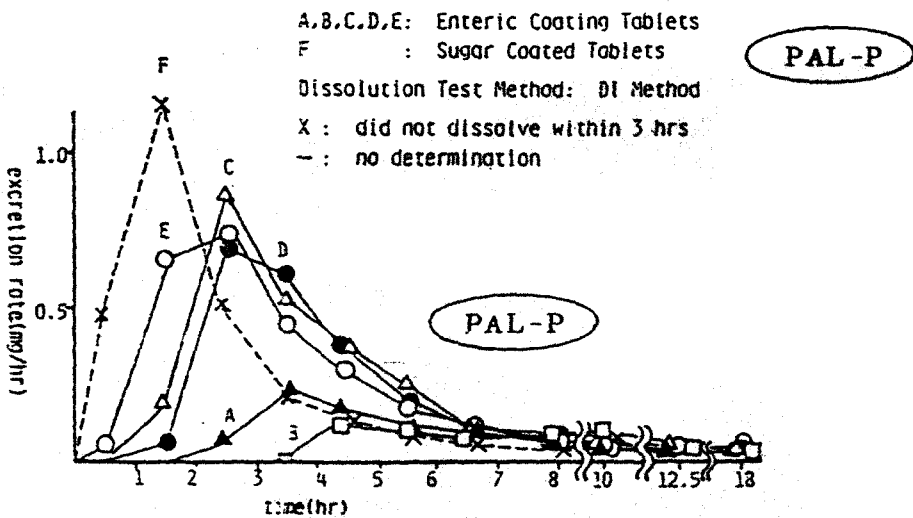


Fig. The Average Excretion Rate Curves of PIA following Oral Administration of PAL-P Tablets

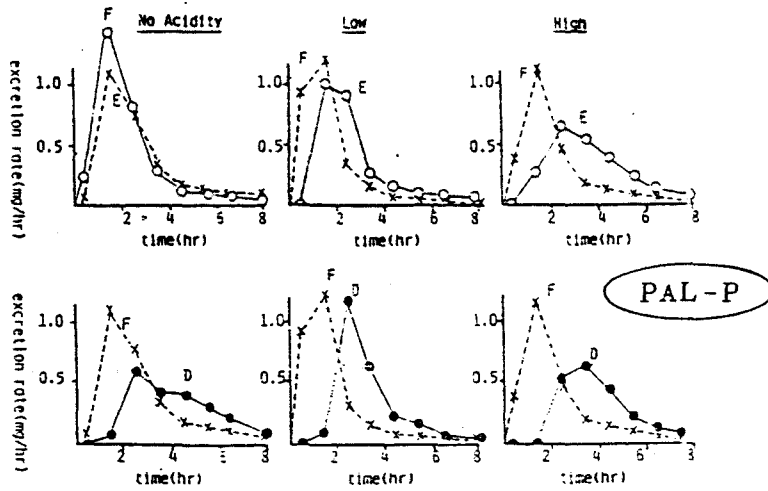


Fig. The Average Excretion Rate Curves of PIA following Oral Administration of PAL-P Tablet D, E and F

D, E : 장용정
F : 당의정

Table Correlation Coefficients between Dissolution Rates and Bioavailability of PAL-P Tablets

method	medium	dissolution parameters	V_{max}	T_{max}	T_{100}	$E_{2.0}$	$E_{3.0}$	$E_{22.0}$
OB	JP1XNo.2	1/T _{10g}	0.793	-0.313*	-0.332*	0.293	0.608	0.795
		1/T ₅₀	0.653	-0.586	-0.611	0.653	0.693	0.568
	pH5.9	1/T _{10g}	0.541	-0.713	-0.723	0.290	0.482	0.665
		1/T ₂₀	0.732	-0.719	-0.779	0.385*	0.913**	0.763
		1/T ₅₀	0.696	-0.754	-0.777	0.833*	0.874*	0.743
		1/T ₇₀	0.658	-0.758	-0.775	0.827*	0.874*	0.737
RB	JP1XNo.2	1/T _{10g}	0.420	-0.457	-0.515	0.447	0.490	0.447
Beaker	JP1XNo.2	1/T _{10g}	-0.070	-0.104	-0.156	0.127	0.070	0.056
		pH6.6	1/T _{10g}	0.305	-0.184	-0.210	0.674	0.504
Paddle	JP1XNo.2	1/T _{10g}	0.296	-0.526	-0.506	0.768	0.643	0.451
SSS	JP1XNo.2	1/T _{10g}	0.489	-0.517	-0.50	0.371*	0.757	0.476
Erweka ^{a)}	pH5.9	1/T _{10g}	0.563	-0.044	-0.659	0.939**	0.939**	0.632
		1/T ₅₀	0.376	-0.454	-0.493	0.935**	0.993**	0.459

* significant at $p < 0.05$

** significant at $p < 0.01$

a) without A Tablet

Estimated number of subjects per group to detect 20% differences
in 2x2 cross-over tests ($\alpha=0.05$, $1-\beta=0.8$)

Drug	Humans				Beagle dogs			
	C_{max}		AUC		C_{max}		AUC	
	CV	N/G	CV	N/G	CV	N/G	CV	N/G
Diazepam	0.138	5	0.129	5	0.207	10	0.145	6
Flufenamic acid	0.220	11	0.134	5	0.155	6	0.098	4
Nalidixic acid	0.190	9	0.164	7	0.223	11	0.245	13
Griseofulvin	0.174	8	0.125	5	0.282	17	0.340	24
Cyclandelate	0.146	6	0.106	4	0.578	68	0.619	78