

시판 설파메톡사졸-트리메토프림정의 생체내 이용율에 관한 연구

최준식·김경옥·범진필*

조선대학교 약학대학 · *조선대학교 병설 간호전문대학
(1987년 8월 21일 접수)

Studies on Bioavailability of Commercially Available Sulfamethoxazole and Trimethoprim Tablets in Rabbits

Jun Shik Choi, Kyoung Ok Kim and Jin Pil Burm*

College of Pharmacy, Chosun University and

* Junior College of Nursing, Chosun University

(Received August 21, 1987)

This study was attempted to investigate the dissolution rate and the bioavailability of commercially available sulfamethoxazole and trimethoprim (SMX-TM) tablets in rabbits. The dissolution test was conducted in artificial gastric juice by basket method with eight SMX-TM tablets which were chemically equivalent. According to the dissolution rate, SMX-TM tablets were divided into four groups, such as rapid, intermediate, slow and very slow groups for the bioavailability test in rabbits. The results were as follows: 1) The dissolution rate of brand A was most rapid but brand H was most slow in artificial gastric juice. 2) Area under the blood concentration curve was larger in the order of brand A > C > E > H in rabbits. 3) There was a little difference in pharmacokinetic parameters such as biological half life, absorption rate constant and t_{max} . 4) The relationship between the dissolution rate and relative bioavailability was significant in brand A, C, E and H. From the results of this experiment, the bioavailability of SMX-TM tablets in rabbits may be predicted from the results of dissolution rate studies.

설파메톡사졸(이하 SMX로 약함)은 항균성 화학요법제로서 광범위하게 빈용되고 있는 약물이다. 이 약물은 다른 설파제와 마찬가지로 약산성이며 물에 난용성인 약물이다.

난용성 약물을 경구로 투여할 경우 대체로 위장관에서의 흡수속도는 그 약물의 용출속도에 의존하게 되며 용출속도가 약물의 생체내 이용율에 영향을 미친다는 사실¹⁻⁴⁾로 근래에 난용성 약물의 용출속도를 증대시키기 위한 여러가지 방법이 시도되고 있다⁵⁻²⁰⁾. 특히 생물약제학 및 약물동력학의 발전과 더불어 제제에 대한 평가 수단으로서 용출시험과 동물 및 인체에서의 생체내 이용율의 연구가 중요시 됨으로써 제제의 효율적인 투여계획

을 수립하기 위해서 *in vitro* 실험으로부터 *in vivo*에서의 생체내 이용율을 예측할 수 있는 방법이 보고되고 있다²¹⁻²⁵⁾. 생체내 이용율은 물에 대한 용해성 및 유수분배계수, 첨가제의 종류, 제제 공정, 투여제형과 투여경로, 병용약물의 상호작용, 초회통과효과, 위내용배출속도, 병태상태 등에 의해서 많은 영향을 받기 때문에 제제설계 또는 투여계획에서 이들 인자는 매우 중요하게 고려되어야 한다.

화학적으로 동등성인 제제라 할지라도 생체내 이용율이 동일하다고는 할 수 없으므로 저자는 수종의 국내 시판 SMX 제제의 생체내 이용율을 비교하기 위해서 일차적으로 각 제제들의 인공위액

에서의 용출율과 가토에 경구투여한 다음 혈중농도를 측정하여 약물동력학적 parameter를 구한 다음 용출속도와 C_{max} 및 AUC와의 상관관계 등을 검토하였다.

실험방법

시약 및 기기

시료로는 복합 설파제로서 설파메톡사졸 400mg과 트리메토프림 80mg을 함유하는 시판 정제(이하 SMX-TM정으로 약함) 8종을 선택하였고 설파메톡사졸(Sigma Co.), 트리메토프림(동화약품), N-naphthyl-ethylenediamine-2HCl(E. Merck, NED)을 사용하였으며 ammonium sulfamate, NaNO_2 , 에탄올, trichloroacetic acid, 우레탄 등은 특급시약을 사용하였으며 기기로는 용출시험장치(Fine Scientific Lab.), UV spectrophotometer(Shimadzu Co.), microsyringe pump(Sage Co.) 등을 사용하였다.

용출시험

각 SMX-TM정의 용출시험은 용출용액으로 pH 1.2인 인공위액(K. P. IV) 1l를 사용하여 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 유지하면서 회전검체통법(K. P. IV)으로 회전속도 100 rpm에서 실시하였다. 25분 간격으로 용출액 일정량을 취하여 Bratton 등²⁰⁾의 방법에 따라 용출량을 구하였다. 각 제조회사 별로 SMX-TM정 6정에 대하여 용출시험을 행하고 그 평균값을 용출량으로 하였다.

동물실험

동일 조건하에서 사육한 체중 2.0 ± 0.5 kg의 웅성 가토 6마리를 1군으로 하였으며, 용출시험 결과 그 용출속도에 따라 제품을 4군으로 나누고 각 군에서 한 제품씩 선정하여 가토 체중 kg당 100mg씩 정제를 절단하여 경구투여용 catheter(Levin's tube 18)를 사용하여 증류수 20ml와 함께 투여하였다. 실험중 백열등을 조사하여 가토 체온을 유지하였으며 생체 항상성을 유지하기 위해서 syringe infusion pump로 생리식염수를 1ml/hr 속도로 귀정맥으로 주입하였다.

혈중농도 측정

2kg 전후의 웅성 가토를 실험 전 24시간 절식

시킨 후(물만 공급) 20% 우레탄으로 마취시켜 가토를 고정시킨 후 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌 관(22 gage)을 삽입하여 약물투여 후 0.5, 1, 1, 25, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12시간에서 채혈하여 Bratton 등²⁰⁾의 방법을 약간 수정한 방법에 의하여 15% trichloroacetic acid을 가하고 원심 분리하여 상정액을 취한 후, 4N HCl을 가하여 10분간 가열한 후 에탄올을 넣고, 0.1% NaNO_2 용액과 0.5% ammonium sulfamate 용액을 각각 가하여 6분간 방치한 후 0.1% NED 용액을 가하여 30분 후에 550 nm에서 흡광도를 측정하여 혈중농도를 구하였다.

약물동력학적 Parameter의 계산

parameter는 혈중농도 추이를 2-compartment model에 적용하여 $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ 식에 대응시켜서 계산하였으며 AUC의 계산은 trapezoidal rule에 의하여 구하였다.

실험결과 및 고찰

용출율

시판되는 화학적 동등성인 SMX-TM정 중 SMX의 용출율은 Fig. 1과 같다. 150분에서 A제

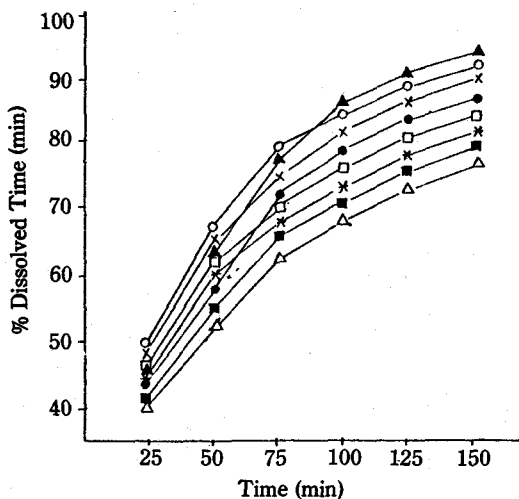


Figure 1—Dissolution rate (%) of commercial sulfamethoxazole-trimethoprim tablets in artificial gastric juice. Key: ▲, brand A; ○, brand B; ×, brand C; ●, brand D; □, brand E; *, brand F; ■, brand G; △, brand H.

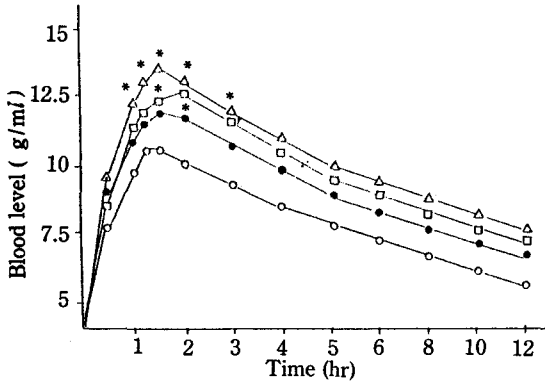


Figure 2—Blood level of commercial sulfamethoxazole-trimethoprim tablets administered orally in rabbits. * $p < 0.05$.
Key: Δ , brand A; \square , brand C; \bullet , brand E; \diamond , brand H.

품은 93.5%, B제품은 92.1%, C제품은 90.0%로 90% 이상의 용출율을 나타내었으며, D제품은 86.5%, E제품은 84.3%, F제품은 82.0%로 80% 이상의 용출율을 나타내었다. 또한 G제품은 79.2%, H제품은 77.5%의 용출율을 보여 주었다.

혈중농도

시판 SMX-TM정의 SMX 혈중농도는 Fig. 2와 같다. 용출속도가 빠른 군인 A제품에서는 90분에서 최고 혈중농도가 $13.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었으며, 용출속도가 중간군인 C제품에서는 120분에서 $12.80 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었으며, 용출속도가 낮은 군인 E제품에서는 90분에서 $12.20 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었으며, 그리

고 H제품에서는 75분에서 $10.82 \mu\text{g}/\text{ml}$ 으로 최고 혈중농도는 제품 $A > C > E > H$ 의 순이었다.

생체내 이용율

시판 SMX-TM정 중 SMX의 AUC는 Table I과 같았다. A제품에서 12시간까지의 AUC는 $102.91 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 이었으며, C제품에서는 $97.80 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$, E제품에서는 $90.51 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$, H제품에서는 $79.73 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 으로 AUC 값이 가장 낮은 H제품을 100%로 기준으로 하여 환산하였을 때 상대적 생체내 이용율은 A제품이 129.07%로 가장 높았으며 C제품은 122.66%, E제품은 113.52%이었다.

약물동력학적 Parameter

시판 SMX-TM정 중 SMX의 약물동력학적 parameter는 Table I과 같았다. A제품에서 흡수속도정수는 2.44 hr^{-1} 이었으며, C제품에서 2.11 hr^{-1} , E제품에서 2.10 hr^{-1} , H제품에서는 2.17 hr^{-1} 이었다. 소실속도정수는 모든 제품에서 비슷하였으며 생물학적 반감기도 7~8시간으로 비슷하였다. 최고 혈중농도 도달시간은 A제품과 E제품에서 90분, C제품에서 120분, 그리고 H제품에서 75분으로 가장 빨랐다.

용출속도와 C_{max} 및 상대적 생체내 이용율과의 상관관계

화학적으로 동등성인 SMX-TM정 중 SMX의 용출속도와 C_{max} 및 상대적 생체내 이용율과의 상관관계는 Fig. 3 및 4와 같다. 용출속도가 빠른 군

Table I—Pharmacokinetic Parameters of Commercial Sulfamethoxazole-Trimethoprim Tablets Administered Orally in Rabbits.

Parameter	Brand			
	A	C	E	H
K_a (hr^{-1})	$2.44 \pm 0.020^{\#}$	2.11 ± 0.019	2.10 ± 0.012	2.17 ± 0.021
K_{el} (hr^{-1})	0.085 ± 0.006	0.090 ± 0.007	0.088 ± 0.006	0.082 ± 0.005
$t_{1/2}$ (hr)	8.15 ± 0.62	7.70 ± 0.56	7.88 ± 0.58	8.45 ± 0.65
t_{max} (min)	90	120	90	75
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	13.60 ± 1.12	12.30 ± 1.20	12.20 ± 1.10	10.82 ± 0.81
AUC ($\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$)	102.91 ± 8.10	97.80 ± 7.78	90.51 ± 7.03	79.73 ± 6.11
R.B. (%)	129.07 ± 10.2	122.66 ± 18.2	113.52 ± 20.2	100

$\#$ Mean value \pm S.E. of 6 experiment. K_a ; absorption rate constant. K_{el} ; elimination rate constant. $t_{1/2}$; biological half-life. t_{max} ; peak time. C_{max} ; peak concentration. AUC: area under the blood level curve from 0 to 12 hour. R.B.; relative bioavailability to brand H.

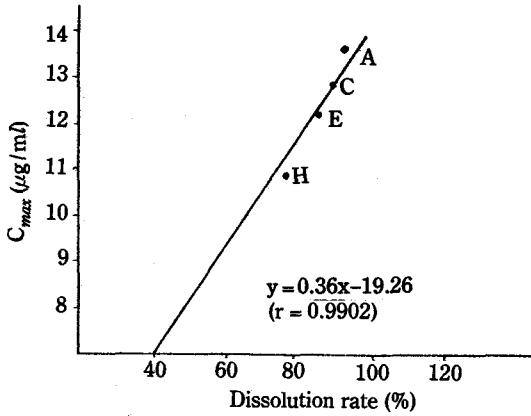


Figure 3—Relationship between dissolution rate and C_{max} of commercial sulfamethoxazole-trimethoprim tablets in rabbits.

인 A 제품, 중간군인 C와 E 제품, 낮은 군인 H 제품에서는 용출속도와 C_{max} 와의 사이에는 $y=0.36x-19.26$ ($r=0.9902$) 관계성이 있음을 보여 주었다. 용출속도가 빠른 군인 A 제품에서 용출속도와 생체내 이용율이 가장 우수하였다. 또한 용출속도와 상대적 생체내 이용율과의 사이에는 $y=1.80x-39.03$ ($r=0.9980$)의 관계성이 있음을 보여 주었다.

결 론

화학적 동등성인 8개 회사의 SMX-TM정을 평가하기 위한 방법으로 일차적으로 용출시험을 시행하여 SMX의 용출율에 따라 4군으로 나누어, 가토에 경구투여한 후 혈중농도, 상대적 생체내 이용율, 약물동력학적 parameter를 측정할 결과는 다음과 같다.

1) SMX의 용출율은 150분에 있어서 93.5% (A), 92.1% (B), 90.0% (C), 86.5% (D), 84.3% (E), 82.0% (F), 79.2% (G), 77.5% (H) 값으로 많은 차이가 있었다.

2) 가토에 경구투여한 후 SMX의 최고 혈중농도는 A 제품에서 $13.6 \mu\text{g/ml}$, C 제품에서 $12.80 \mu\text{g/ml}$, E 제품에서 $12.20 \mu\text{g/ml}$, H 제품에서 $10.82 \mu\text{g/ml}$ 이었다.

3) 상대적 생체내 이용율은 AUC 값이 가장 낮은 H 제품을 100%로 할 때 A 제품에서 129.

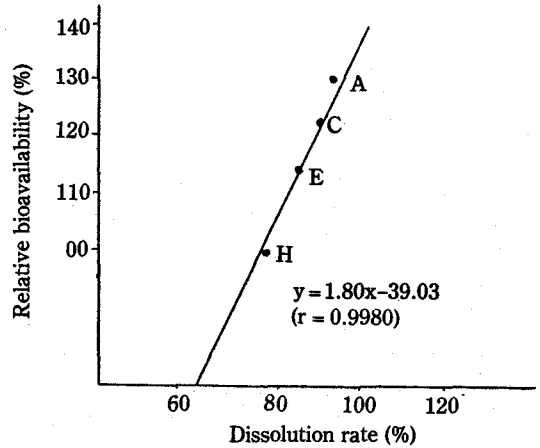


Figure 4—Relationship between dissolution rate and relative bioavailability (%) of commercial sulfamethoxazole-trimethoprim tablets in rabbits.

07%, C 제품에서 122.66%, E 제품에서 113.52%이었다.

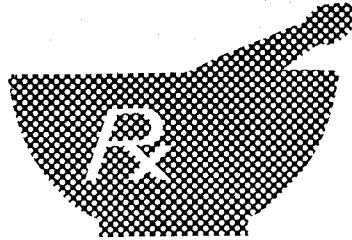
4) 용출속도와 C_{max} 와의 상관관계는 $y=0.36x-19.26$ ($r=0.9902$), 그리고 용출속도와 상대적 생체내 이용율과는 $y=1.80x-39.03$ ($r=0.9980$)의 상관관계가 있었다. 이로 보아 용출율로부터 생체내 이용율을 예측할 수 있다고 사료된다.

문 헌

- 1) 掛見喜一郎, 有田隆一, 大橋貞, 藥學雜誌, 82, 1468 (1962)
- 2) A.J. Aguiar, J. Kroc, A.W. Kinkel and T.C. Smyrn, *J. Pharm. Sci.*, 56, 847 (1967)
- 3) S.A. Kaplan, *Drug Metab. Revs.*, 1, 15 (1972)
- 4) K.T. Martin, *J. Pharm. Sci.*, 72, 681 (1983)
- 5) R.M. Atkinson, C. Bedford, K.J. Chard and E.G. Tomich, *Antibiot. Chemother.*, 12, 232 (1962)
- 6) G. Lery, *Lancet*, 2, 723 (1962)
- 7) M. Mayersohn and M. Gibaldi, *J. Pharm. Sci.*, 55, 1323 (1966)
- 8) P. Simonelli, S.C. Metha and W.I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, 58, 538 (1969)
- 9) E.I. Stupak and T.R. Bates, *J. Pharm. Sci.*, 62, 1806 (1973)
- 10) S.C. Shin, M.H. Lee and J.W. Woo, *J. Kor.*

- Pharm. Sci.*, 6, 48 (1976)
- 11) M.H. Lee, *Yakhak Hoeji*, **20**, 6 (1976)
 - 12) H. Matsumaru, S. Tsuchiya and T. Hosono, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2504 (1977)
 - 13) M. Sekikawak, N. Nakano and T. Arita, *Yakugaku Zasshi*, **98**, 62 (1978)
 - 14) 上釜兼人, 平川文俊, 高杉記雄, *藥學雜誌*, **99**, 476 (1979)
 - 15) 佐藤長保, *藥劑學*, **30**, 89 (1971)
 - 16) 吉田正紀, *藥學雜誌*, **93**, 737 (1973)
 - 17) K. Han, M.H. Lee and S.K. Kim, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **14**, 19 (1984)
 - 18) W.S. Park, H.J. Kim, K.S. Kim, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **13**, 104 (1983)
 - 19) M.H. Lee, and N.D. Kim, *Yakhak Hoeji*, **30**, 14 (1986)
 - 20) J.B. Kim and C.K. Lee, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **14**, 105 (1984)
 - 21) K. Arnold, N. Crber and G.C. Lery, *J. Pharm. Sci.*, **8**, 89 (1970)
 - 22) A.P. Melikian, *J. Pharmacol. Biopharm.*, **5**, 133 (1977)
 - 23) P.J. Neuvonen, *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.*, **15**, 84 (1977)
 - 24) H. Ogota, *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **22**, 175 (1984)
 - 25) N. Kaniwa, *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **21**, 56 (1983)
 - 26) P. Bratton and A. Marshall, *J. Biol. Chem.*, **125**, 539 (1939)

신약개발과 제I 상 시험 Phase I Studies in Development of New Drugs



문제제기

서울대학교 약학대학 金信根

비임상시험과 약효검색

좌장 : 최준식

유한양행 중앙연구소 李鍾郁

임상 제I 상 시험에서의 체내약물동태

좌장 : 심창구

東京大學 藥學部 伊賀立二 (Tatsuji Iga, Ph.D.)

임상 제I 상 시험의 실제

좌장 : 김길수

昭和大學 醫學部 安原 - (Hajime Yasuhara, M.D., Ph.D.)

생물학적 동등성 문제

좌장 : 지용길

서울대학교 약학대학 李民和

질의 및 토론

결 론

중앙대학교 약학대학 金鍾甲

주최 : 한국약제학회·대한약품공업협회