

시판 노르플록사신 정제의 생체내 이용률

이종기 · 조삼상
광주광역시 보건환경연구원

Bioavailability of Commercially Available Norfloxacin Tablets

Chong Ki Lee and Sam Sang Cho

Kwangju City Health and Environment Research Institute, Kwangju 502-240, Korea

This study was attempted to investigate the dissolution rate and the bioavailability after oral administration of commercially available norfloxacin tablets in rabbits. The dissolution test was conducted in artificial gastric juice using basket method with for norfloxacin preparations (A, B, C and D) which were chemically equivalent. The results were as follows ; The dissolution rate was increased in the order of four different brand A>D>B>C. Area under the plasma concentration curve and peak plasma concentration were increased in the order of brand A>D>B>C. Absorption rate constant and peak time were increased in the order of brand B>A>C>D, and there was a little difference in elimination rate constant and biological half-life. The correlation of the dissolution rate and relative bioavailability showed significant linear relationship. From the results of this experiment, the bioavailability of norfloxacin tablets in rabbits may be predicted from the results of dissolution rate studies. (Kor. J. Clin. Pharm. 1996; 6(2): 14-18)

□ Keywords – Norfloxacin, Bioavailability, Dissolution rate, Pharmacokinetic parameter

동일 유효성분을 동일량 함유하는 제제라도 임상효과에 차이가 있거나 부작용을 일으키는 이유는 생체내 이용률의 차이에 기인한다. 생체내 이용률은 제제의 용해성, 첨가제의 종류, 제제과정, 투여제형과 투여경로, 병용약물의 상호작용, 초회통과효과, 위배출 속도, pH, 질병 등에 의해 많은 영향을 받으므로 제제의 생체내 이용률에 대한 연구¹⁻¹²⁾가 중요하다. 때문에 화학적 동등성 뿐만 아니라, 제제의 평가수단으로 용출시험과 동물 및 인체에서의 생체내 이용률의 검토¹³⁻¹⁷⁾와 제제의 효율적인 투여계획을 위한 *in vitro* 실험으로부터 *in vivo*의 생체내 이용률 예측에 관한 연구¹⁸⁻²²⁾ 등이 이루어지고 있다. 노르플록사신은 4-퀴놀론계 항균제로 세균의 DNA복제를 억제하여 살균작용을 나타내며, 그람양성 및 그람음성균에 항균범위를 가진 약물로서 신우신염, 방광염, 요도염 등 요로 감염증 치료와 편도염, 급성폐렴 등 호흡기 감염증 치료에 많이 쓰이는 약물²³⁻²⁶⁾로서 화학적으로 동등성인 제제라 하더라도 생체이용률이 동일하다고는 할 수 없으며, 약물의 위장관 흡수는 용출속도와 관련이 있

고, 용출속도가 약물의 생체내 이용률에 영향을 미친다는 사실²⁷⁾로 부터 저지는 4종의 국내시판 노르플록사신 정제의 생체내 이용률을 비교하기 위해 먼저 각 제제들의 용출률을 검토하고, 다음에 토끼에 경구투여한 뒤 혈중농도를 측정하여 약물속도론적 파라미터를 구한 다음, 용출률과 생체내 이용률의 상관관계 등을 검토하였다.

실험재료 및 방법

1. 시료, 시약 및 기기

시료는 노르플록사신 100 mg을 함유하는 국내시판 4개 회사 제품 (A, B, C, D)을 사용하였으며, 용출시험에서 표준품은 국립보건원에서 분양받아 사용하였다. 시약은 염산(순정화학), 염화나트륨(순정화학), 우레탄(순정화학), 트리클로로아세트산(Janssen, 미국), 헥사핀(중외제약) 등을 사용하였으며, 기기로는 용출시험장치(우주과학, TW-SM), UV/VIS 흡광도 측정기(Varian Co., 호주), 초음파 세척기(Branson Co., 미

국), 혼합기 (Barnstead Co., 미국), 원심분리기 (한일산업)등을 사용하였다.

2. 용출시험

회전검체통법 (KP VI)에 따라 인공위액 (pH 1.2, KP VI) 1 l 를 사용하여 37±0.5 °C에서 50 rpm으로 교반하면서 5, 10, 15, 20, 25, 30분에서 2.0 ml를 취하였으며 보충하지 않았다. 이 검액에 0.05 N 염산 시액 3.0 ml를 넣고 혼합시킨 다음, 3000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 상등액 2.0 ml를 취하고, 여기에 0.05 N 염산시액 5.0 ml를 가하여 흔들어 섞은 다음, 실온에서 10분간 방치 후 277 nm에서 0.05 N 염산시액을 대조액으로 흡광도를 측정하였다.

3. 동물실험

광주광역시 보건환경연구원 가축위생연구부에서 분양받은 체중 2.0 kg 전후의 Newzealand White계 응성토끼에 6마리를 1군으로 하여, 물은 자유롭게 공급하면서 24시간 절식시킨 후, 25% 우레탄 4 ml/kg 을 피하주사하여 마취시킨 다음, 고정대에 고정시킨 후 우측대퇴동맥에 폴리에틸렌관 (23 gage)을 삽입한 다음 토끼 체중 kg당 100 mg의 정제를 경구투여 (Levin's tube 18)하고, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 및 12시간에 혈액을 채취하고, 관속에 남아있는 혈액은 헤파린액 (100 IU/ml)을 사용하여 체내에 밀어넣었다. 채취된 혈액은 곧바로 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈장을 얻었고, 얻어진 혈장은 분석시까지 냉동고에 보관하였다.

4. 노르플록사신 분석

국립보건원 고시에 따른 방법²⁸⁾을 수정하여 혈장 1.0 ml에 증류수 3.0 ml와 15% 트리클로로아세트산 2.5 ml를 넣고 혼합시킨 다음, 실온에서 15분간 방치시킨 후 3000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 상등액 2.0 ml를 취하고, 여기에 0.05 N 염산시액 10.0 ml를 가하여 흔들어 섞은 다음, 실온에서 10분간 방치 후 277 nm에서 0.05 N 염산시액을 대조액으로 흡광도를 측정하였다. 검량선은 Fig. 1과 같다.

5. 생체내이용률 및 약물속도론적 파라미터

혈중농도 추이를 1-컴파트먼트 모델을 적용하여 $C = Ae^{-at} + B e^{-bt}$ 에 대응시켜 계산하였으며, 혈장 약물농도-시간 곡선하면적 (AUC)은 사다리꼴 공식에 따라 구하였으며, 상대적 생체내 이용률은 A제품의 AUC에

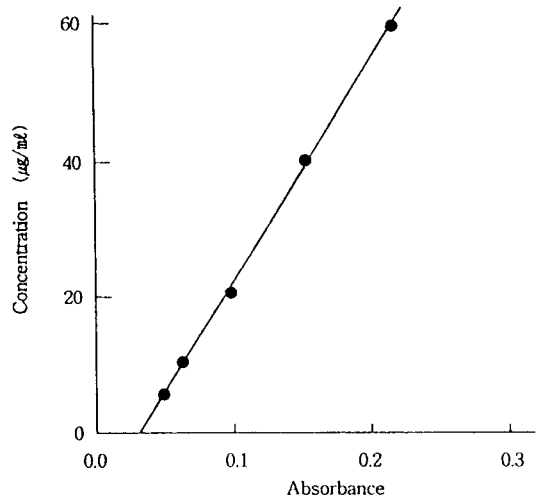


Fig. 1. Calibration curve of norfloxacin in rabbit plasma (Y=352.46X-13.93, r=0.999).

대한 백분율로 구하였다.

실험결과 및 고찰

1. 용출률

노르플록사신 정제 4종의 용출률은 Fig. 2와 같다. 80%가 용출되는 시간 (T₈₀)은 A, B, D제품이 20분 이내이었으나, C제품은 30분 이상이었다. 30분에서의 용출률 (D_{30min})은 A제품에서 99.8%, B제품에서 95.3%, C제품에서 79.2%, 그리고 D제품에서 97.8%로 화학적으로 동등성인 제제라 하더라도 용출률에 차이를 나타냈으며, 용출률은 A>D>B>C 순이었다.

2. 혈장농도

4종의 노르플록사신 정제를 토끼에 경구투여한 후 혈장농도변화는 Fig. 3과 같다. 용출속도가 빠른 A제품에서 최고혈장농도가 22.02 µg/ml이었으며, B제품에서 19.84 µg/ml, 용출속도가 가장 낮은 C제품에서 18.82 µg/ml, 그리고 D제품에서 20.74 µg/ml로 최고혈장농도는 A>D>B>C의 순으로 나타났다.

3. 생체내 이용률

4종의 노르플록사신 정제의 AUC는 Table 1과 같다. 12시간까지의 AUC는 A제품에서 246.8 µg/ml·hr이었으며, B제품에서는 225.8 µg/ml·hr, C제품에서는 194.8 µg/ml·hr, 그리고 D제품에서는 234.2 µg/ml·hr이었다. 또한 A제품을 100%로 기준으로 하여 환산하였을 때,

상대적 생체내이용률은 B제품이 91.5%, C제품이 78.9%, 그리고 D제품이 94.9%이었다.

4. 약물동태학적 파라미터

4종의 노르플록사신 정제의 약물동태학적 파라미터는 Table 1과 같다. 흡수속도정수 (k_a)는 A제품에서 2.96 hr^{-1} 이었고, B제품에서 3.53 hr^{-1} , C제품에서 2.40 hr^{-1} , 그리고 D제품에서 2.01 hr^{-1} 로 B>A>C>D의 순이었다. 소실속도정수 (k_{el})는 각 제품에서 0.10 hr^{-1} 정도로 비슷하였으며, 생물학적반감기 ($t_{1/2}$)도 6~7시간으로 비슷하였다. 최고혈중농도 도달시간 (T_{max})은 A제품에서 1.19시간, B제품에서 1.03시간, C제품에서 1.33시간, 그리고 D제품에서 1.54시간으로 B제품에서

가장 빨랐다.

5. 용출률과 생체내 이용률의 관계

4종의 노르플록사신 정제의 용출률과 상대적 생체내 이용률 및 최고혈장농도와 상호관계는 Fig.4 및 Fig. 5와 같다. 용출속도가 빠른 A제품, 중간인 B와 D제품, 그리고 용출속도가 낮은 C제품에서 용출률과 상대적 생체내 이용률 사이에는 직선적인 비례관계 ($Y=0.93X+4.38, r=0.979$)가 성립되었다 ($p<0.05$). 그리고, 용출률과 최고혈장농도 사이에는 직선적인 비례관계 ($Y=0.13X+0.87, r=0.867$)가 성립되었으나, 유의성은 적었다 ($p=0.132$).

같은 유효성분을 같은 양 함유하는 화학적으로 동등한 시판 노르플록사신 정제에 대해 용출시험을 행한 결과 30분까지의 용출률이 79.2~99.8%로 차이를 나타내었으며, AUC에 따른 상대적 생체내 이용률도 제품간에 차이를 나타내었다. 용출률과 상대적 생체

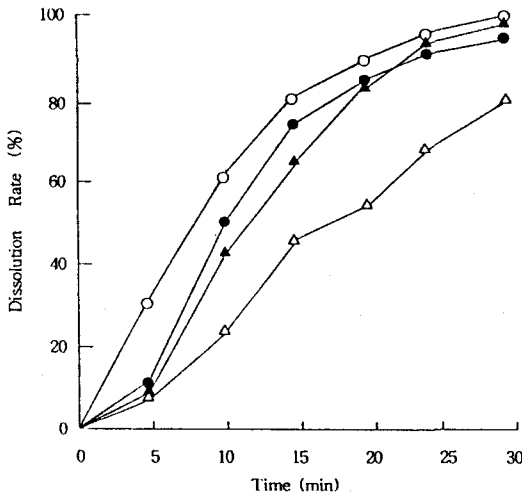


Fig. 2. Mean dissolution rate of commercial norfloxacin tablets in artificial gastric juice (pH 1.2, n=6). ○: brand A, ●: brand B, △: brand C, ▲: brand D.

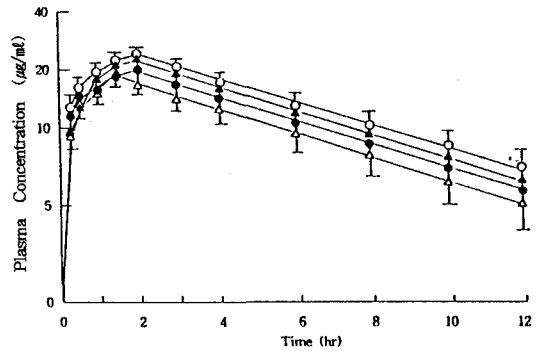


Fig. 3. Plasma concentration of commercial norfloxacin tablets administered orally in rabbits (n=6). ○: brand A, ●: brand B, △: brand C, ▲: brand D.

Table 1. Bioavailability and pharmacokinetic parameters of commercial norfloxacin tablets administered orally in rabbits.

Parameters	Brand			
	A	B	C	D
AUC (µg/ml·hr)	246.8±32.5	225.8±30.8	194.8±29.5	234.2±27.9
RB (%)	100	91.5±10.32	78.9±8.14	94.9±10.87
k_a (hr^{-1})	2.96±0.18	3.53±0.31	2.40±0.25	2.01±0.19
k_{el} (hr^{-1})	0.099±0.024	0.105±0.031	0.114±0.027	0.109±0.036
$t_{1/2}$ (hr)	7.00±0.94	6.60±0.75	6.08±0.71	6.36±0.69
t_{max} (hr)	1.19±0.37	1.03±0.29	1.33±0.35	1.54±0.31
C_{max} (µg/ml)	22.02±3.45	19.84±2.94	18.82±2.01	20.74±2.73

The values are the mean±S.D. AUC: area under the plasma concentration curve, RB: relative bioavailability to brand A, k_a : absorption rate constant, k_{el} : elimination rate constant, $t_{1/2}$: half-life, t_{max} : time to reach C_{max} , C_{max} : peak plasma concentration.

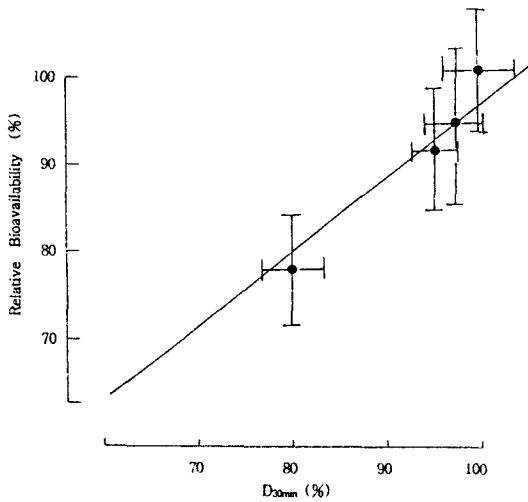


Fig. 4. Relationship between dissolution rate and relative bioavailability of commercial norfloxacin tablets in rabbits. $Y=0.93X+4.38$, $r=0.979$ ($p<0.05$).

내 이용률, 그리고 최고혈장농도와는 직선적인 비례관계를 나타내었으며, 이같은 사실은 푸로세미드¹⁸⁾, 설파메톡사졸 및 트리메토프림²⁰⁾에 대한 보고와 공통점을 찾아 볼 수 있었다. 소실속도정수 (k_{el})와 생물학적 반감기 ($t_{1/2}$)는 제품간에 비슷하였으며, 용출률과 흡수속도정수 (k_s), 그리고 최고혈장농도 (T_{max}) 사이에는 Lee등¹⁹⁾의 경우와는 달리, 비례관계를 나타내지 못하였다.

이상의 결과에서 노르플록사신 정제는 용출률로부터 생체내 이용률을 부분적으로 예측할 수 있다고 사료되며, 화학적으로 동등한 제제라도 용출률과 생체내 이용률에 차이가 있으므로 효율적이고 합리적인 치료를 위해서는 노르플록사신의 생체내 이용률의 평가가 필요하다고 사료된다.

결 론

동일성분을 동일량 함유한 4종의 시판 노르플록사신 정제의 생체내 이용률을 평가하기 위해, 용출시험과 토기에 경구투여한 후 혈장농도, 상대적 생체내 이용률 및 약물동태론적 파라미터를 구한 결과는 다음과 같다.

- 1) 30분에서의 용출률은 A제품에서 99.8%, B제품에서 95.3%, C제품에서 79.2%, 그리고 D제품에서 97.8%로 제제간에 차이가 있었다.

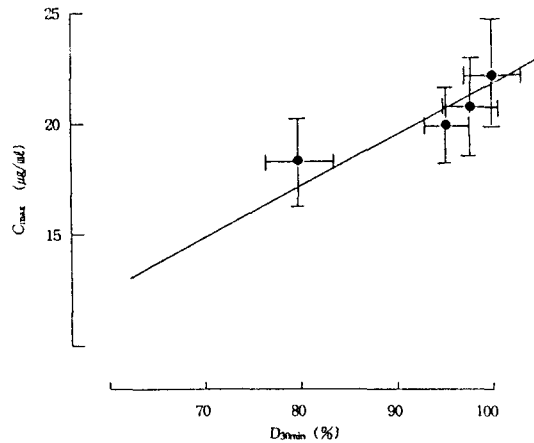


Fig. 5. Relationship between dissolution rate and peak plasma concentration of commercial norfloxacin tablets in rabbits. $Y=0.13X+0.87$, $r=0.867$ ($p=0.132$).

- 2) 최고혈장농도는 A제품에서 22.02 $\mu\text{g/ml}$, B제품에서 19.84 $\mu\text{g/ml}$, C제품에서 18.82 $\mu\text{g/ml}$, 그리고 D제품에서 20.74 $\mu\text{g/ml}$ 이었다.
- 3) 상대적 생체내 이용률은 A제품의 AUC를 100%로 하였을 때, B제품에서 91.5%, C제품에서 78.9%, 그리고 D제품에서 94.9%이었다.
- 4) 용출률과 상대적 생체내 이용률 사이에는 유의성($p < 0.05$)있는 상관관계가 있었다.

이상의 결과에서 화학적으로 동등한 제제라도 제조회사에 따라 용출속도와 생체내 이용률의 차이가 있으므로, 효율적인 치료를 위해서 생체내 이용률의 평가를 통한 제제의 선택이 중요하며, 생체내 이용률은 용출률로부터 부분적으로 평가될 수 있다고 사료된다.

문 헌

1. Macleod C, Rabin H, Ruedy J, Caron M, Zarowny D, Davis RO. Comparative bioavailability of three brands of ampicillin. C M A Journal. 1972; 107: 203-210.
2. Attila M, Kahela P, Panelius M, Yrjana T, Tikkanen R, Altonen R. Comparative bioavailability of two commercial preparation of carbamazepine tablets. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1979; 15: 421-425.
3. Farina PR, Macgregor TR, Horhota ST, Keirns JJ. Relative bioavailability of chlorthalidone in humans after single oral doses. J. Pharm. Sci. 1985; 74: 995-998.

4. Lee CK, Kim JB. Studies on the bioavailability of acetaminophen tablets. *J. Kor. Pharm. Sci.* 1981; 11: 12-18.
5. Gillespie WR, Disanto AR, Monovich RE, Albert KS. Relative bioavailability of commercially available ibuprofen oral dosage forms in humans. *J. Pharm. Sci.* 1982; 71: 1034-1038.
6. Choi YW, Lee CH, Kim JH, Kim JK. Study on relative bioavailability of doxycycline-L-methylenelysine. *J. Kor. Pharm. Sci.* 1984; 14: 189-194.
7. Powell ML, Weisberger M, Gural R, Chung M, Patrick JE, Symchowicz SS.: Comparative bioavailability and pharmacokinetics of albuterol. *J. Pharm. Sci.* 1985; 74: 217-221.
8. Sotirpoulos JB, Deutsch T, Plakogiannis FM. Comparative bioavailability of three commercial acetaminophen tablets. *J. Pharm. Sci.* 1981; 422-425.
9. Kim JK, Hong SU. Study on physicochemical characteristics and bioavailability of fenbufen suppositories. *J. Kor. Pharm. Sci.* 1984; 15: 55-61.
10. Park KH, Kim ND, Lee MH. The study on the bioavailability of the phenytoin products. *Yakhak Hoeji.* 1986; 30: 14-23.
11. Ann HS, Park JK, Han CH. Bioavailability of sustained release capsules of ascorbic acid in guinea pigs. *J. Kor. Pharm. Sci.* 1985; 15: 32-39.
12. Macdonald H, Pisano F, Burger J, Dornbush A, Pelcak E. Physiological availability of various tetracyclines. *Clinical Medicine*, December. 1969; 30-33.
13. Chang IH, Burm JP, and Choi JS. Bioequivalence test of rifampicin preparations (II). *J. Kor. Pharm. Sci.* 1994; 24: 49-55.
14. Choi JS, An SY. Studies on the bioequivalence test of isoniazid tablets. *Yakhak Hoeji.* 1989; 33: 229-236.
15. Shin KB, Cho YB, Song YJ, Kwak HS, Lee MH. Relative bioavailability of commercially available rifampicin capsules. *J. Kor. Pharm. Sci.* 1989; 19: 93-98.
16. Lee YB, Koh IB, Seo SM, and Yoon HJ. Bioequivalence of commercially available sustained release tablets of diltiazem hydrochloride. *Kor. J. Clin. Pharm.* 1993; 3: 79-88.
17. Han JS, Shim CK, Lee MH, Kim SK. Dissolution and rectal absorption of acetaminophen from suppositories. *Yakhak Hoeji.* 1987; 31: 286-295.
18. Choi JS, Lee JW, Lee CK, and Shin GH. Bioavailability of commercially available furosemide tablets. *Kor. J. Clin. Pharm.* 1991; 1: 15-21.
19. Lee JH, Choi JS, Baik CS, Burm JP. Bioavailability of commercially available aspirin tablets in human. *J. Kor. Pharm. Sci.* 1989; 19: 131-136.
20. Choi JS, Kim KO, Burm JP. Studies on bioavailability of commercially available sulfamethoxazole and trimethoprim tablets in rabbits. *J. Kor. Pharm. Sci.* 1987; 17: 135-139.
21. Yazigi AE, and Samchuk RJ.: *In vitro-in vivo* correlation and dissolution studies with oral theophylline dosage forms. *J. Pharm. Sci.* 1985; 74: 11-18.
22. Koh IB, Lee YB. Dissolution behavior and relative bioavailability of commercially available sulfisoxazole tablets in humans. *J. Kor. Pharm. Sci.* 1987; 17: 127-133.
23. Newsom SWB. The antimicrobial spectrum of norfloxacin. *J. Antimicrob. Chem.* 1984; 13: 25-31.
24. Barry AL, and Jones RN. Cross-resistance among cinoxacin, ciprofloxacin, DJ-6783, enoxacin, nalidixic acid, norfloxacin and oxolinic acid after *in vitro* selection of resistant populations. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 1984; 25: 775-777.
25. Shungu DL, Weinberg E, Gadebusch HH. *In vitro* antibacterial activity of norfloxacin and other agents against gastrointestinal tract pathogens. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 1983; 23: 86-90.
26. Masao K, Kunio M, Yoshihiro F, Misaco I. Laboratory and clinical studies of norfloxacin in the respiratory tract infections. *Jap. J. Antibio.* 1988; 41: 1-9.
27. Martin KT, Marrin CM. *In vivo-in vitro* correlation with a commercial dissolution simulator II: Papaverine, phentoin and sulfisoxazole. *J. Pharm. Sci.* 1983; 72: 681-686.
28. 국립보건원고시 제85-9호, 의약품 기준 및 시험방법 제1개정, 국립보건원, 1985; 82.