

이프리플라본 서방정 제조 및 약동학적 평가

박 경 호

서울대학교병원 약제부
(1997년 11월 14일 접수)

Preparation and Pharmacokinetic Evaluation of Ipriflavone Sustained Release Tablet

Kyoung Ho Park

Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul 110-644, Korea
(Received November 14, 1997)

Ipriflavone is non-hormonal antiosteoporotic drug which inhibits bone resorption by reducing recruitment and/or differentiation of osteoclasts, and stimulates proliferation and differentiation of osteoblast, and also enhances calcitonin secretion in the presence of estrogen. Although some kinds of immediately-released preparation of ipriflavone are available in commercial market, in present study, we tried to formulate sustained-release tablet using coating method with hydrophobic and hydrophilic coating materials. *In vitro* dissolution test was applied to evaluate sustained-release patterns of several test preparations (Test tablet A, B and C) designed using different preparation method or different compositions. From the results of dissolution test, test tablet A which showed suitable dissolution profile was selected as the candidate of new product. Pharmacokinetic evaluation of test drug, ipriflavone sustained-release tablets, was conducted in 6 beagle dogs weighing 11.5 ± 0.5 Kg compared with Theobon[®] tablet, immediately-released tablet (Kukjae Pharm. Co.) as reference drug. Two products were randomly administered to 6 beagle dogs, and after 1 week, cross-over study was conducted. From the present study, AUC and T_{max} of test product were significantly different from those of reference product ($p < 0.05$), respectively (AUC: 3646.28 ± 472.56 vs 3646.28 ± 472.56 ng · hr/ml, T_{max} : 4.33 ± 1.03 vs 1.42 ± 0.38 hr). But C_{max} was not significantly different between two products ($p > 0.05$) (512.52 ± 48.18 vs 443.97 ± 140.53 ng/ml). From the results of pharmacokinetic evaluations, it was noted that absorption amount of test product was increased, but absorption rate was delayed and C_{max} of two products were not changed. And it was concluded that redesign of the sustained-release preparation which has a lower content of ipriflavone rather than test tablet A must be considered.

Keywords—Ipriflavone, Dissolution, Sustained-release tablet, Dissolution test, Pharmacokinetics, Beagle dog, Animal study, HPLC assay

최근 골조송증(골다공증)은 폐경기 여성을 포함하여 노년층에 있어 중요한 성인병으로 부각되고 있으며, 또한 본 질환의 치료제로 이프리플라본이 오랫동안 사용되어오고 있다. 이프리플라본의 약리작용 기전은 직접적인 골흡수(resorption) 억제작용과 에스트로겐의 칼시토닌 분비 촉진작용의 증강에 의한 골흡수를 억제하여 조골세포의 성장을 촉진하고, 골형성 자극활성을 갖는다.¹⁻⁷⁾ 또한 본 약물은 물에 거의 녹지 않는 난용성 약물로서 주로 소장 상부에서 흡수되며, 흡수율도 낮은 편이다.⁸⁻¹⁰⁾

이 약물은 국내에서 속방형 제제로 시판되고 있으나, 서방형제제 개발에 대한 연구가 많이 보고되고 있다.¹¹⁻¹⁴⁾ 일양약품에서도 이 약물의 서방형 제제를 개발하고자 시도하고 있으며, 이과정에서 제조된 시험제제들에 대해 *in vitro* 용출시험 및 비굴전을 이용한 동물 실험으로 기존제제에 대한 시험제제들의 용출특성 및 약동학적 특성, 그리고 혈장농도 패턴의 차이를 비교·분석함으로써 개발가능성이 있는 제형들을 검토하고 있다. 이처럼 새로운 제형에 대해 생물약제학적 및 약동학적 특성을 파악하는 것은 신제형 개발시 매우 중

요하며, 또한 이들 실험결과들은 임상시험의 기초자료로 활용되기 때문에 신약개발시 필수적인 과정이다.

따라서 본 연구는 일양약품의 위탁과제로 소수성, 친수성 및 속방성 고분자를 이용한 방출제어형 제제 개발 및 생물약제학적 평가를 시도한 연구로, 먼저 제조조건을 달리한 시험제제들을 용출시험으로 평가하여, 기존 시판제제에 비해 용출패턴이 가장 우수하게 나타나는 제제 하나를 개발제품으로 선택하고, 국제약품의 데오본® 정(이프리플라본 속방형)을 대조약으로 하여 비글건을 사용한 동물실험으로 약동학적 특성을 비교·검토하고자 하였다.

실험방법

시약 및 재료

이프리플라본 원말은 일양약품에서 제공받았고, 또한 이프리플라본 서방형의 시험정 제조도 일양약품 제제연구실에서 수행하였다. 이때 코팅정 제조시 사용된 물질로는 Nonpareil 103[®](Freund Co., LTD., Japan), 하이드록시프로필-메칠셀룰로오스-프탈레이트(HPMCP로 약함, ShinEtsu Co., Japan), 하이드록시프로필-메칠셀룰로오스 2910(HPMC로 약함, ShinEtsu Co., Japan), Poloxamer407(BASF Co., Germany) 및 에칠셀룰로오스(SURELEASER, Colorcon Co., UK) 등이었다. 또한 사용된 기기로는 유동층조립기(Model: SFC-MINI, Freund Co., Japan), 진탕기(vortex mixer), 원심분리기(Model: VS-15000CF, 제일과학), 그리고 용출시험기(Model: VK7000, Vankel Co., Germany) 등이었다. 그리고 혈장중 이프리플라본 농도 측정시는 pump(Model: L-6200), UV/VIS detector(Model: L-4250) 및 integrator(Model: D-2500)가 부착된 액체 고속크로마토그래피(Model: Hitachi HPLC system, Hitachi Co., Japan)를 사용하였다.

이프리플라본 서방정의 제조

유동층조립기(SFC-MINI, Freund Co. Japan)를 이용한 microencapsulation 기술을 사용하여 제조하였으며, 제조방법으로는 미세 구형과립(Nonpareil 103[®])을 seed로 하여 약물을 각각의 층별로 소수성, 친수성 및 속방성 고분자와 함께 분무하며 코팅함으로써 각 코팅층별 용출양상이 다르게 나타나게 하는 방출제어형 제제를 제조하였다(Figure 1 참조).^{15,16)}

유동층조립기 장치의 제조 조건으로는 유입공기의 온도를 40-90°C의 범위로, 유입공기의 풍량은 30-10

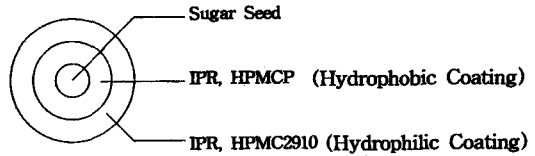


Figure 1—Coating system of ipriflavone. Key: IPR: Ipriflavone, HPMCP: Hydroxypropylmethylcellulose-phthalate, MPMC2910: Hydroxypropylmethylcellulose 2910

m³/min로, 그리고 배기풍량은 5-10 m³/min로 하였다. 또한 rotor의 회전수는 150-800 rpm으로, agitator의 회전수는 200-900 rpm으로, lump breaker의 회전수는 1500 rpm이상으로 하였으며, 분무액의 속도는 7-25 ml/min로, 분사공기의 풍량은 10-50 m³/min로 하였다. 그리고 단계별 장치내 과립의 온도는 모두 40°C이상으로 하여 흡습과 과립끼리의 응집을 막았다.

소수성코팅 과립의 제조—이프리플라본을 유동층조립기에서 부유시키면서 소수성 코팅액을 분사시켜 코팅하였다. 유동층조립기의 작동조건을 Table I에 나타난 범위내에서 하였으며, 장치내 코팅분말의 온도는 40°C 이하가 되지않게 하면서 제조하였다. 정제의 핵(seed)은 Nonpareil 103[®](sugar seed)으로 하였으며, 코팅액의 조성은 코팅핵 257.1 mg당 이프리플라본 257.1 mg, 하이드록시프로필 메칠셀룰로오스 프탈레이트 200.0 mg, 에탄올 0.7 ml 및 물 0.7 ml 로 하였다.

친수성코팅—상기의 소수성 코팅액으로 코팅된 과립을 유동층조립기에서 부유시키면서 친수성 코팅액을 분사시켜 코팅을 하였으며, 코팅액의 조성은 코팅핵

Table I—The Conditions of Hydrophobic and Hydrophilic Coating Using Fluidized Bed Coater

Conditions	STEP	Hydrophobic Coating	Hydrophilic Coating
Temp. of input air (°C)		80	80
Temp. of granule (°C)		50	50
Flow rate of input air (m ³ /min)		9	9
Flow rate of output air (m ³ /min)		10	10
Flow rate of slit input air (m ³ /min)		7	7
Flow rate of fluid input air (m ³ /min)		7	7
Splay rate of coating sol'n (ml/min)		10	12
Flow rate of splay air (m ³ /min)		35	35
Rotor speed (rpm)		300	300
Agitator speed (rpm)		500	500
Lump breaker speed (rpm)		2500	1700
Spur jet (on-off)(sec)		20	20

Table II— The Preparation Methods of Test Tablet A, B and C

Test tablets	Method	Seed	Ist Coating (Hydrophobic)	2nd Coating (Hydrophilic)
A		Sugar seed (Nonpareil 103R)	HPMCP Ipriflavone	HPMC 2910 Ipriflavone
B		Sugar seed (Nonpareil 103R)	Ethylcellulose Ipriflavone	HPMC 2910 Ipriflavone
C		Ipriflavone Ethylcellulose	Ipriflavone HPMC 2910	Ipriflavone Poloxamer 407

(소수성 코팅과립) 508.5 mg 당 이프리플라본 342.8 mg, 하이드록시프로필 메칠셀룰로오스(2910) 35.2 mg, 에탄올 0.7 ml 및 물 0.7 ml로 하였다. 이때 유동층조립기의 작동조건은 Table I에 나타난 범위내에서 하였으며, 유동층조립기의 장치내 과립의 온도는 40°C이하가 되지않게 하며 제조하였다.

시험정 A, B 및 C의 제조—앞에서 언급한 코팅핵, 제 1단계 소수성 코팅 및 제 2단계 친수성 코팅시에 있어 코팅물질을 달리하면서 시험정 A, B 및 C를 제조하였다. 이들 제제 제조시의 세부적인 차이점은 Table II에 나타내었다.

시험제제 및 대조약의 용출특성 평가

이프리플라본 서방정 과립 제조 조건에 따라 시험제제 3가지를 제조하고 (시험정 A, B 및 C), 이들의 용출특성을 평가하였다. 이때 대조약으로는 시판 속방형 제제(국제약품의 이프리플라본 속방형-데오본® 정, 200 mg 함유)를 사용하였으며, 시험정들중에서 용출양상이 가장 우수하게 나타난 시험정 하나를 개발제품으로 선택하고 대조약과 함께 동물실험을 시도하였다.

이때 용출시험조건으로는 이프리플라본이 매우 난용성으로 물에 거의 녹지 않기 때문에, 용출시험액으로 물(용출시험액 I)과 코팅 고분자 물질에 영향을 미치지 않는 범위에서 물에 유기용매와 적량의 용해보조제를 가한 용액(용출시험액 II)을 각각 사용하였다. 그리고 용출시험액의 용량은 900 ml로 하였으며, 용출시험방법으로는 패들법 (KP V)으로 37±0.5°C에서, 100 rpm으로 회전하면서 시행하였다. 샘플링은 1, 2, 5, 10, 15, 20, 30, 60 및 90분에 실시하였으며, 샘플링되는 용액만큼 새 용매를 넣는 방법으로 보정하였다.

실험동물 및 동물실험 디자인

실험대상 동물은 비글견으로 우정 실험동물센터를 통해 미국에서 생 후 5개월된 순종 6마리를 구입하였으며, GLP 기준에 의해 운영되고 있는 서울대학교병

원 실험동물실에서 사육하여 8개월이 되었을 때 본 연구에 이용하였다. 이때 6마리의 평균체중은 11.5±0.5 Kg이었다. 또한 사육시 음용수는 일반 수도물을 이용하였고, 사료는 삼양사 제품을 이용하였다. 동물실험을 수행할 때 비글견들을 특별한 지장없이 일상적인 생활을 하고 있었으며, 선천성 또는 만성적 질환이 없고, 특이한 병적 증상 또는 소견이 없는 건강한 상태임을 확인한 후 사용하였다.

동물실험의 디자인은 6마리의 비글견을 Table III에 나타난 바와 같이 군당 3마리씩 임의로 2군으로 나누고 시험약(시험정 A: 일양약품의 이프리플라본 서방정, 200 mg 함유, IPF-IY으로 표시함)과 대조약(국제약품의 이프리플라본 속방형-데오본® 정, 200 mg 함유, IPF-KJ으로 표시함)을 교차시험법으로 투여하였다. 즉, 제 I시기에서는 제1군에 대조제제인 "IPR-KJ"을, 제2군에는 시험제제인 "IPR-IY"을 투여하였으며, 2주일 간격을 휴약기간을 둔 후 제 II시기에서는 투약 순서를 반대로 하여 투여하였다.

약물투여 및 채혈

비글견 6마리를 두군으로 나누고, 시험제제(IPR-IY) 및 대조제제(IPR-KJ)를 교차시험법으로 투약계획을 수립하고, 실험 전날 모든 비글견은 오후 10시부터 금식시켰다. 시험당일 아침 각 비글견을 자켓이 설치된 고정틀에 묶고, 전박부 정맥부위에 20 gauge I.V. catheter(녹십자의료공업)를 해파린 용액으로 장착하였으

Table III— Animal Experimental Design

Group	Animal	Test period	
		I	II
1	D1 D2 D3	Reference ^a	Test ^b
2	D4 D5 D6	Test	Reference

^a Reference product (Kukjae Pharm. Co., IPR-KJ).

^b Test product A (Ilyang Pharm. Co., IPR-IY)

며 (20 IU/ml), 이곳으로부터 경시적 채혈을 하였다.

약물의 투여는 각 비글견에게 통상 1회 투여량인 이프리플라본 200 mg(1정)을 물 약 40 ml과 함께 경구로 투여하였으며, 시험당일 아침 8시에 시험약과 대조약을 각각 투여하였다. 모든 비글견은 약물투여 후 4시간(익일 오전 12시)이 지나기까지 음수를 제외한 일체의 사료를 공급하지 않았다. 제 I시기 시험이 끝난 후 투여된 약물이 완전히 체외로 배설될 수 있도록 2주간의 충분한 휴약기간을 두고 제 II시기 실험을 실시하였다. 채혈은 투약직전 및 약물투여후 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 5.0, 7.0, 9.0, 12.0, 16.0, 20.0, 24.0, 36.0 및 48.0 시간 간격으로 총 17회 실시하였다. 채혈방법으로 전박부 정맥에 heparin-locked(100 unit/ml) 20 gauge I.V. catheter를 삽입한 후 매회 약 5ml의 혈액을 채취하여 소량의 헤파린을 가한 원심분리관에 넣고, 원심분리하여 혈장을 얻은 후 농도 분석시까지 -20°C 의 냉동고에서 보관하였다. 한편, 비글견의 혈액 채취는 일반인들의 출입이 통제된 격리된 방에서 실시하였으며, 혈액채취에 사용된 모든 기구는 완전 멸균된 일회용을 사용하였다.

HPLC 방법을 이용한 혈장중 이프리플라본의 농도 측정

먼저 ipriflavone 원말 20 mg을 정밀히 달아 용량플라스크에 넣고 에탄올로 녹여 100 ml로 한 후 정확히 5 ml를 취한 다음 다시 메탄올로 희석하여 100 ml로 만들어 표준액으로 이용하였다. 혈장 시료의 처리로는 먼저 혈장 500 μl 에 pH 2.4의 1% ZnSO_4 를 함유한 동량의 90% 메탄올을 가하고 30초 동안 vortex mixer로 혼합한 후, 2500 rpm으로 10분동안 원심분리시킨 다음 상등액 50 μl 를 칼럼에 주입하였다

이때 사용된 분석기기 및 장치로는 액체 크로마토그래피(Hitachi HPLC system, L-6200 pump, L-4250 UV/VIS detector 및 D-2500 integrator 부착)와 원심분리기는 HSL-05A(Hanil Industrial Co.)을 사용하였으며, HPLC 분석조건은 Table IV에 나타내었다.

시험약과 대조약의 약동학적 특성 평가

시험약인 이프리플라본 서방형 및 대조약인 이프리플라본 속방형 제품의 약동학적 특성 비교는 혈장 이프리플라본 농도-시간 곡선을 이용하여 구한 약동학 파라메타들(AUC, C_{\max} 및 T_{\max})을 이용하였으며, 이때 AUC는 모델 비의존적인 방법으로 trapezoidal method를 이용하였고, C_{\max} 및 T_{\max} 는 실측치 값을 이용하였다.⁸⁾

통계학적 분석

Table IV—The Conditions of HPLC Assay of the Ipriflavone Plasma Concentration

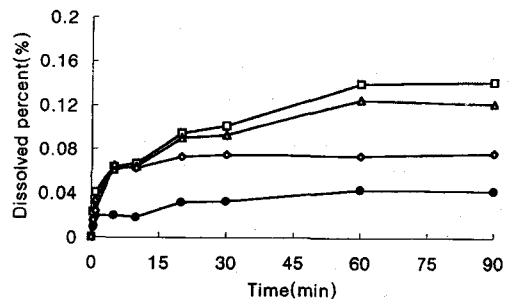
Mobile phase : $\text{CH}_3\text{CN} : \text{MeOH} : \text{Isopropyl alcohol} : \text{H}_2\text{O}$ (50 : 5 : 10 : 35, v/v %)
Flow rate : 0.35 ml
Column : Capcell pak C18(Shiseido, Tokyo, Japan) (Particel size 5 μm , 4.6 mm \times 250 mm, 4.6 mm \times 150 mm, 2.1 mm \times 150 mm I.D.)
U.V. Detector : wavelength 254 nm
Injection volume : 50 μl

시험약 및 대조약의 약동학적 파라메타의 비교는 Student's t-test를 이용하였으며, $p < 0.05$ 에서 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

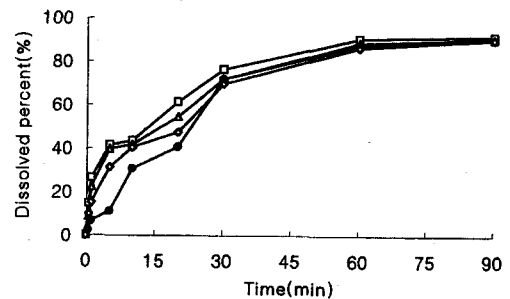
결과 및 고찰

이프리플라본 시험정들의 용출평가

시험중인 대조약 및 시험제제인 시험정 A, B 및 C에 대한 용출시험 결과를 Figure 2에 나타내었으며, 용출시험액으로 물을 사용한 경우를 Figure 2(a)에,



a) Dissolution Solution I



b) Dissolution Solution II

Figure 2—Dissolution patterns of test tablet A, B and C compared with commercial tablet as reference in two dissolution solutions. Key: —●—: Reference tablet, —□—: Test tablet A, —△—: Test tablet B, —◇—: Test tablet C

그리고 유기용매와 용해보조제를 가한 물을 사용한 경우를 Figure 2(b)에 나타내었다.

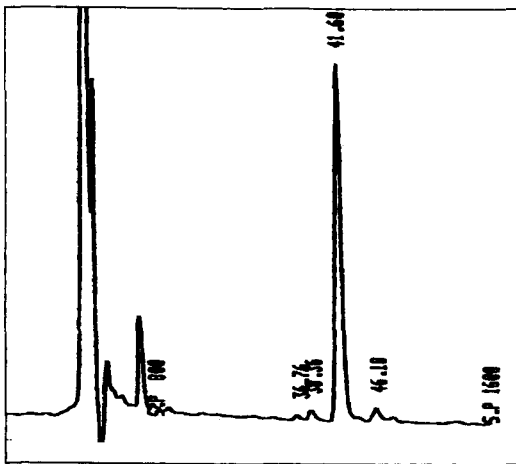
용출시험액 I(물)인 경우 20분대의 용출율은 대조약, 시험정 A, B 및 C의 경우 각각 0.03, 0.09, 0.09 및 0.07%로 나타났고, 90분대 경우도 각각 0.04, 0.14, 0.12 및 0.08%로 모두 0.2%이하로 나타났으며, 상대적 용출율의 경우 시험정 A의 경우가 우수하였으나, 그 차이는 매우 미미했다. 그래서 이들제품의 용출패턴의 차이를 보기위해 난용성인 이프리플라본의 용해도를 증가시킨 용출시험액 II를 제조하였으며, 이용액에서의 20분대 용출율은 대조약, 시험정 A, B 및 C의

경우 각각 40.5, 61.5, 54.7 및 47.4% 나타났고, 90분대 경우도 각각 91.4, 91.9, 90.5 및 90.3%로 나타나 시험정 A의 경우가 상대적으로 타제제들에 비해 용출패턴이 우수하게 나타나는 것으로 평가하였다.

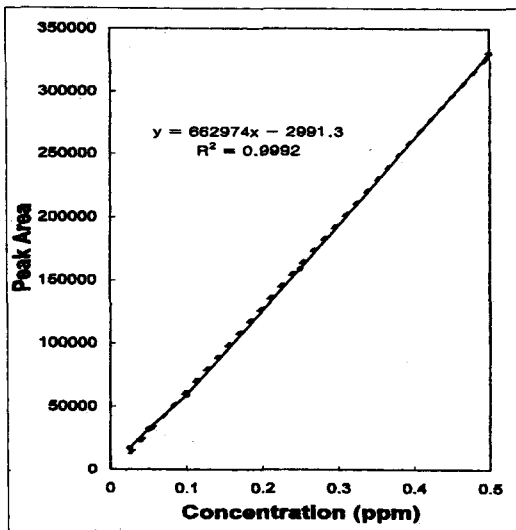
본 실험 결과에서 볼 수 있듯이 시험 코팅정들이 속방형 제제에 비해 약물의 용출속도를 지연시킨 것이 아니라 용출율을 향상시키는 것으로 나타났고, 시험정 중에서는 시험정 A의 용출율이 가장 우수한 것으로 평가되었으므로 신제형 개발 후보제제로 선정하여 동물실험을 시행하였다.

HPLC를 사용한 혈장중 이프리플라본 분석

혈장중 이프리플라본의 HPLC 분석 chromatogram 및 검량선 곡선을 Figure 3(a, b)에 나타내었다. 본 실험의 분석조건에서 이프리플라본은 기타 혈장 성분들의 피크와 잘 분리되었으나, 이프리플라본의 유지시간(retention time)은 41.68분으로 늦게 나타나는 편이었다. 정량시에는 크로마토그램의 면적을 이용하여 검량선을 작성하였으며, 검량선은 이프리플라본의 혈장농도가 0.02-0.5 ppm의 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다($Y=662974 X-2991.3$, $R^2=0.992$). 이 농도 범위에서의 평균 회수율은 95% 이상이었으며, intra-day CV(%) 및 inter-day CV(%)는 검량선 농도 전범위에서 각각 15% 미만으로 나타나, 전 시험



a) HPLC Chromatogram of ipriflavone



b) Calibration curve of ipriflavone in human plasma

Figure 3—The HPLC chromatogram and calibration curve of ipriflavone in human plasma. Retention time of ipriflavone was 41.68 minute(a).

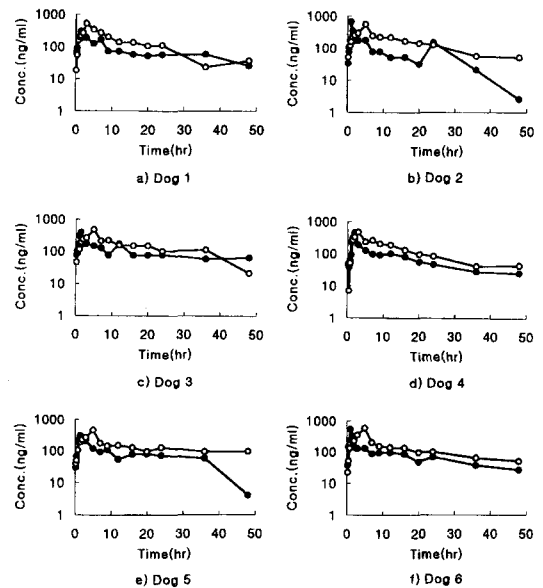


Figure 4—The plasma concentration-time curves of ipriflavone following administration of two products to six Beagle dogs(1 tablet/dog). Key: -●-: Reference drug, -○-: Test drug

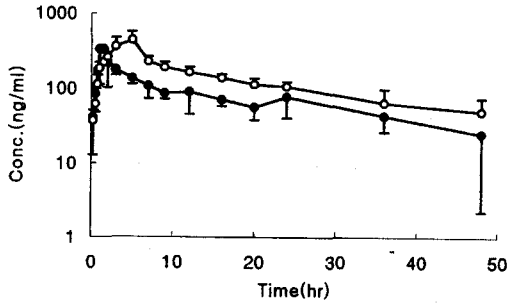


Figure 5—Mean plasma concentration-time curves of ipriflavone following administration of two products to Beagle dogs(1 tablet/dog) (n=6). Key: -●-: Reference drug, -○-: Test drug

기간에 걸쳐 신뢰성 있는 분석이 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 분석한계농도는 2 ng/ml까지 가능하였다.

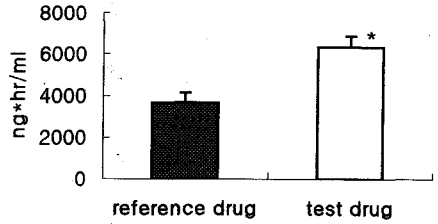
시험약 및 대조약의 혈장중 이프리플라본의 농도 추이

시험약 및 대조약을 6마리 비글견에 1회 경구투여한 후 얻은 시간에 따른 각각의 혈장중 이프리플라본 농도-시간 곡선을 Figure 4에 나타내었다. 그리고 각 제제의 6마리 비글견에 얻은 혈장중 이프리플라본의 평균농도-시간 곡선을 Figure 5에 나타내었다. 시험약 및 대조약의 소실상 기울기가 완만하고, 같은 양상으로 나타났고, 48시간대까지의 혈중농도가 측정되었다. 그리고 초기시간 이후의 각 시간대별 시험약의 혈장농도가 대조약의 경우보다 높게 나타나는 것으로부터, 시험약이 대조약에 비해 흡수량은 증가하는 반면 흡수속도는 지연되고 있음을 알 수 있었다.

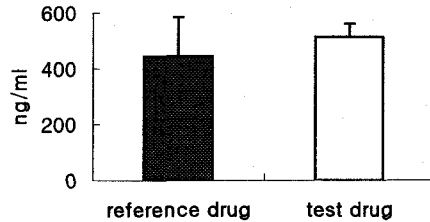
시험약과 대조약의 약동학적 특성 비교분석

본 연구에서 대조약 및 시험약의 약동학적 특성비교에 이용될 파라메타인 AUC, C_{max} 및 T_{max}는 이프리플라본 혈장농도곡선을 이용하여 모델 비의존적인 방법으로 구하였다. 즉, AUC는 혈장농도를 측정된 시간인 48시간까지의 혈장농도곡선 아래 면적을 사다리꼴 면적공식으로 구하였으며, C_{max} 및 T_{max}는 혈장농도곡선으로부터 직접 구하였다. 위와 같은 방법으로 구한 시험약 및 대조약의 AUC는 각각 6319.76±552.99 및 3646.28±472.56 ng·hr/ml으로, 또한 T_{max}는 각각 4.33±1.03 및 1.42±0.38 hr로 유의성있는 차이가 있었으나 (p<0.05), 반면에 C_{max}는 각각 512.52±48.18 및 443.97±140.53 ng/ml로 유의성 있는 차이가 없었다(p>0.05) (Figure 6 참조).

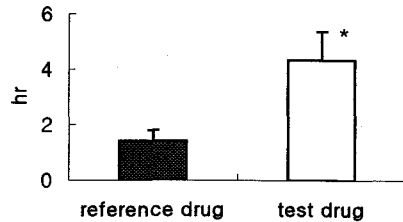
이와 같이 AUC는 유의성 있게 증가하고 T_{max}가 유의성있게 지연된 것으로 나타나는 반면 C_{max}가 변하지



a) AUC



b) Cmax



c) Tmax

Figure 6—Statistical comparisons of pharmacokinetic parameters(AUC, C_{max} and T_{max}) between two products.

*: Significantly different each other(p<0.05).

않는다는 것은 결과적으로 시험약의 흡수량은 증가하나, 반면에 흡수속도가 지연되기 때문인 것으로 사료되었다.

결 론

본 연구에서는 기존에 시판품으로 사용되는 이프리플라본의 속방형제제에 대해 서방형제제를 개발하고자 하였으며, 이렇게 개발된 서방형 시험제제들을 용출시험으로 평가하고, 가장 적합하다고 판단된 시험형을 이용하여 시판 속방형제제를 대조로 비글견에 1회 경구투여한 후의 약동학 특성을 비교평가 하였는바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 서방형 코팅 시험제제들(시험정 A, B 및 C)은 대조약에 비해 용출속도가 지연되는 양상 보다는 용출율이 증가하는 것으로 나타났다.

2. 동물실험 결과 시험약(시험정 A)의 AUC는 $6319.76 \pm 552.99 \text{ ng} \cdot \text{hr/ml}$ 로 대조약의 AUC 인 $3646.28 \pm 472.56 \text{ ng} \cdot \text{hr/ml}$ 에 비해 73%정도 유의성 있게 증가하였다($p < 0.05$).

3. 또한 T_{\max} 는 시험약이 $4.33 \pm 1.03 \text{ hr}$ 로 대조약의 $1.42 \pm 0.38 \text{ hr}$ 에 비해 유의성있게 지연되었다($p < 0.05$).

4. 반면 C_{\max} 는 시험약의 경우 $512.52 \pm 48.18 \text{ ng/ml}$ 로 대조약의 $443.97 \pm 140.53 \text{ ng/ml}$ 에 비해 유의성 있는 차이가 없는 것으로 나타났다($p > 0.05$).

이상의 결과로 본연구에서 개발된 서방성 제제는 속방성제에 비해 흡수량은 증가하는 반면 흡수속도가 지연됨에 따라 최고혈장농도에 큰 변화가 없는 것으로 나타났는데, 이는 새로 개발된 서방성제제가 속방성제제와 비교할 때 외측의 친수성 코팅에 의해 난용성 약물인 이프리플라본의 용해성이 증가하여 흡수가 증가한 반면, 또한 내측 소수성코팅의 영향으로 흡수가 지연되는 특성이 나타나기 때문으로 사료되었다. 따라서 본 연구 결과 이 시험제제를 개발하기에 앞서 서방성제제의 흡수가 증가되는 정확한 이유 및 함량을 조절된(감량) 제제의 개발도 검토해보는 것이 중요할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 과제는 1996년 일양약품 주식회사의 위탁과제로 수행되었으며, 이에 감사를 드린다.

문헌

- 1) H. Bechgaard and K. Ladefoged, Distribution of pellets in the gastrointestinal tract - The influence on transit time exerted by the density or diameter of pellets, *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 690-692 (1978).
- 2) H.S. Ch'ng, H. Park, P. Kelly and J.R. Robinson, Bioadhesive polymers as platforms for oral controlling drug delivery II-Synthesis and evaluation of some swelling, water-insoluble bioadhesive polymers, *J. Pharm. Sci.*, **74**(4), 399-405 (1985).
- 3) H.M. Ingani, J. Timmermans and A.J. Moes, Conception and *in vivo* investigation of peroral sustained release floating dosage forms with

- enhanced gastrointestinal transit, *Int. J. Pharm.*, **35**, 157 (1987).
- 4) S. Desai and S. Bolton, A floating controlled-release drug delivery system: *In vitro-in vivo* evaluation, *Pharm. Res.*, **10**, 1321 (1993).
- 5) I. Yamazaki, Effect of ipriflavone on the response of uterus and thyroid to estrogen, *Life sciences*, **38**, 757 (1986).
- 6) S.H. Kim, S.G Yang, D.S Shin, M.S. Lee and Y.W. Choi, Mucoadhesion, swelling and release characteristics of hydroxypropylcellulose/carbopol solid dispersions, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **24**(3), 155 (1944).
- 7) Anon, Ipriflavone, *Phase III Drug Profiles*, **4**(3), 10-15 (1994).
- 8) S. Boonkerd, R. De Nerve, Y. Michotte and J.A. Plaizier Vercammen, Controlled-release ipriflavone tablet formulations containing polyvinylchloride, *Pharma Sciences*, **2**(6), 488-493 (1992).
- 9) I. Rondelli, D. Acerbi and P. Ventura, Steady-State pharmacokinetics of ipriflavone and its metabolites in patients with renal failure, *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, **11**(4), 183-192 (1991).
- 10) D. Agnusdei, F. Zancchi, S. Bigazzi, C. Ceppollaro and C. Gennari, Metabolic and clinical effects of ipriflavone in established, *Drugs under Experimental and Clinical Research*, **15**(2), 97-100 (1989).
- 11) L. Feuer, P. Barath, I. Strauss and E. Kekes, Experimental studies on the cardiological effects of ipriflavone on the isolated rabbit heart and in rat and dog, *Arzneimittel-Forschung*, **31**(6), 953-958 (1981).
- 12) J.Y. Reginster, Pharmacological properties and usefulness in postmenopausal osteoporosis, *Bone Miner.*, **23**(3), 223-32 (1993).
- 13) L.V. Avioli, New developments in osteoporosis pharmacotherapy, *Consultant Pharmacist*, **11**(suppl B), 12-17 (1996).
- 14) Z. Banyai, Place of ipriflavone in osteoporosis therapy, *Acta Pharmaceutica Hungarica*, **65**(6), 229-232 (1995).
- 15) A. BKovacs, Overview of clinical studies with ipriflavone, *Acta Pharmaceutica Hungarica*, **65**(6), 223-228 (1995).
- 16) F. Levai and I. Szatmari, Pharmacokinetics of ipriflavone, *Acta Pharmaceutica Hungarica*, **65**(6), 219-222 (1995).