

설린달의 경구용 지속성 제제설계 및 생체이용률

이계주* · 박선희 · 황성주
충남대학교 약학대학
(Received November 12, 1996)

The Formulation and Bioavailability of Oral Sustained Release Sulindac Delivery System

Gye Ju Rhee*, Sun Hee Park and Sung Joo Whang
College of Pharmacy, Chungnam National University

Abstract—In order to design a 24 hr sustained release preparation of sulindac for oral administration, fast release pellet (FR), slow release pellet (SR) and two combined formulation (1:1 and 1:2) were prepared. The pharmacokinetic effect of such preparations has been evaluated using rabbits as a suitable *in vivo* model, and tested in man. Dose determination was carried out using curve fitting according to RSTRIP II program. In bioavailability test using rabbit, AUCs of sulindac in a few designed formulations were similar to each other. C_{max} of RF and SR were 1.8 times and 1.2 times higher, respectively, compared to that of combined formulation (FR:SR=1:1). While plasma concentration of FR and SR decreased rapidly, that of combined formulation (FR:SR=1:1) lasted at the level close to C_{max} for 24 hrs. Plasma concentration of sulfide form from the combined pellet(FR:SR=1:1) lasted for 24 hrs, and its AUC value was 1.4-fold, 2.7-fold, and 1.2-fold greater than FR pellet, SR pellet and combined pellet (FR:SR=1:2). Thus, the combined pellet of 1:1 ratio was found to be the most effective for oral sustained release formulation. Bioavailability test in human showed that AUC of sulfide from TSRP (1:1) was approximately 1.5 times greater than total AUC of Immbaron[®] administered twice in a day. While T_{max} of sulfide from Immbaron[®] was 4.33 ± 1.37 hr (1st administration) and 3.33 ± 0.82 hr (2nd administration), respectively, that of sulfide from TSRP increased to 7.17 ± 2.86 hr. Plasma concentration of sulfide from TSRP was sustained at more than $1.0 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ until 24 hrs after one dose administration. In addition, TSRP may decrease local adverse reaction in the stomach, since plasma concentration of sulfide from the combined pellet was low within 2hrs in the stomach. In conclusion, it is suggested that TSRP formulation may be effective for oral 24 hr sustained release formulation of sulindac dosing 300~350 mg once a day.

Keywords □ Bioavailability, Immbaron, TSRP, Sustained release pellet, AUC, T_{max} .

설린달은 산성계 비스테로이드성 소염진통제 (NSAID)로¹⁾ 항염작용을 나타내는 물질로 골 관절염, 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 급성통풍성 관절염 등에 사용하며 점액낭염, 건염, 건초염과 같은 관절 주위염 치료등²⁻⁸⁾에도 널리 애용되지만 위장장애 등의 부작용^{3, 9-10)}이 있는 약물이다.

설린달은 경구투여시 90% 정도가 흡수되고 개를 제

외한 모든 종에서 설피닐기의 가역적 환원에 의한 설파이드형과 비가역적 산화에 의한 설폰형의 대사체가 생성되며¹¹⁻¹³⁾, 이 때 설파이드 대사체가 약리작용을 나타내는 활성형이며 설린달보다 약 5배의 강한 소염효과를 갖는 것으로 알려져 있고, 설폰체는 약리작용¹³⁾을 나타내지 않는다.

즉 동물¹⁴⁾과 사람¹¹⁾에게 설린달을 경구 투여하면, 설린달과 더불어 설파이드 및 설폰 대사체도 1~2 시간에 최고혈장농도(C_{max})에 도달하며, 흰쥐 토끼 및 개는 설린달의 AUC가 가장 크고, 설파이드, 설폰 순¹¹⁾

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-821-5932 (팩스) 042-822-5343

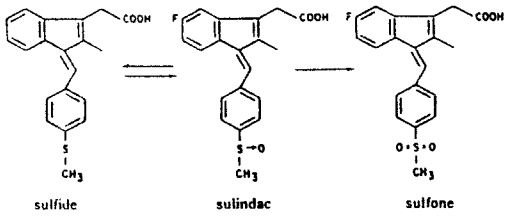


Fig 1 — Structure of sulindac and its metabolites.

으로 나타난다. 사람은 설파이드, 설폰 그리고 설린당 순이며¹⁴⁾ 설린당과 설폰, 설파이드의 최고 혈장농도 (C_{max})는 각각 $4 \mu\text{g/ml}$, $2 \mu\text{g/ml}$ 및 $3 \mu\text{g/ml}$ 에 도달하고, 설린당과 설파이드의 반감기는 각각 7.8 및 16.4 시간¹⁵⁾으로 1일 2회 투여로 치료가 가능하며, 투여제형 상으로는 정제나 용액에 따른 체내 혈장농도와 배설의 차이는 거의 없다. 설린당과 설폰 대사체는 장간순환(enterohepatic circulation)을 많이 하는 성질이 있으며, 설파이드 대사체는 상대적으로 장관순환이 적고^{12, 16)} 개와 흰쥐에서는 대변배설이, 토끼와 guinea-pig에서는 소변배설이 주로 일어나는데 비해, 원숭이와 사람의 경우는 두 경로의 배설¹⁴⁾이 모두 일어난다. 사람의 경우 소변으로 배설되는 정도는 투여량의 $27.6 \pm 2.8\%$ 가 설폰과 설폰 글루크로나이드의 형태로 배설되고, 설린당과 설린당 글루크로나이드로는 $20.2 \pm 0.2\%$ 가 배설되며, 설파이드 대사체로는 극히 적어 1% 이하가 배설된다. 나머지 25%는 설린당 대사체의 형태로 대변으로 배설된다. 설린당과 설폰 대사체의 신 클리어런스는 각각 $45.1 \pm 16.2 \text{ ml/min}$ 과 $33.2 \pm 12.2 \text{ ml/min}$ ¹¹⁾이다.

시판 설린당 제제는 통상 1회 100~200 mg씩 1일 2회 복용하며 퇴행성 관절염질환에 1일 200~400 mg을 투여할 때, 설린당의 약효는 이부프로펜 1일 600~1200 mg 투여와 같은 효과를 보인다고 알려져 있다. 강직성 척추염에서 페닐부타존과 비교할 때, 설린당 200~400 mg이 페닐부타존 400~600 mg 과 같고 급성 통풍에서는 설린당 400 mg이 페닐부타존 600 mg과 같은 효과가 있다고 보고되어 있다. 또한, 류마티스성 관절염에서는 아스피린보다 효과가 뛰어나고 내성도 더 좋다고 알려져 있다.^{2, 6, 7, 17)}

현재 성인병의 하나인 퇴행성 관절질환과 강직성 척추염 등이 차지하는 비율이 높은 현실로, 관절염 치료제의 수요는 앞으로 계속 증가할 것으로 생각된다. 그러나 현재 사용하고 있는 설린당은 경구투여용 속방성 제제

만이 시판되고 있어서 1개월 이상 상당히 장기간 치료 기간이 요구되는 관절염 치료시에는 불편함이 있고 다른 비스테로이드성 항염진통제와 유사한 부작용으로 위장장애가 있다.

따라서 1일 1회 복용을 목적으로 하는 제형의 개발이 요구되는 바, 1일 1회 경구투여하는 서방성 제제를 개발하여 환자의 복약순응도를 높이고 혈중농도를 유효농도 이상으로 일정시간 유지시키고 동시에 부작용의 발현을 줄이는 등 새로운 제제의 개발^{18~22)}로 기존 제제의 단점을 개선할 필요가 있다고 본다.

이 연구에서는 전보²³⁾에서 밝힌 바와 같이, 설린당 제제를 속방성과 서방성 2부분의 제형으로 나누어 설계하고 각각을 몇가지 비율로 배합하여, 1일 1회 투여하는 새로운 서방성 제제를 개발하고자 하였다. 즉, *in vitro* 상의 용출시험 패턴을 기초로하여 속방성 단독과 서방성 단독 및 이들 복합처방 제제를 토끼에 투여하고, 혈액 중의 설린당 및 대사물질에 대한 체내 약물동태를 약물속도론적으로 검토하였다.

또한 건강한 성인 6인의 지원자에게 시험용 설린당 서방성 제제와 대조 약물로 속방성 제제를 경구 투여하여 흡수, 대사, 배설에 대한 약물속도론적 파라메타를 산출하고, 이들의 AUC, C_{max} , T_{max} 등의 약물속도론적 변수를 비교하였으며, curve fitting법에 의한 반복 투여시의 혈중농도를 예측하여 서방성 제제의 용량을 결정하였다.

실험방법

시약 - 설린당, 설린당 설파이드, 설린당 설폰(삼진 제약, 각 표준물질 및 임바론®: lot No IB 50514, 사용기한 980314), 인도메타신(유한양행), 헤파린 (5000 I. U./ml, 녹십자), 아세토니트릴 (HPLC용, Merck, Germany), 메탄올 (HPLC용, Merck, Germany) 그리고 3차 증류수는 0.45 μm membrane filter로 여과하여 사용하였으며 기타의 시약들은 특급 또는 일급의 시약들을 사용하였다.

기기 - 고속액체크로마토그래피(HPLC) : SPD 10A UV-Vis Detector(Schmazu, Japan), LC-10AD Liquid 액체크로마토그래피(Schmazu, Japan), Rheodyne 7725 injector(Cotati, CA, USA), Autochro data module (Youngin, Korea), Dry block bath(EYELA, Rikakikai Co., Ltd.

Table I—Formulation of slow release enteric coated pellets

Process	Ingredient	Quantity(mg) per Capsule	
		pellet I	pellet II
Granule	Sulindac	150	150
	D-Mannitol	17.5	10
	HPC-L	2	1
	Avicel [®] PH 101	10	10
	SLS	0.5	0.5
Spheronization	Talc	1	0.5
	D-Mannitol	70	30
	Pharmacoat 645	4	1.5
Slow release coating	EC 100cps	3	3
	Metolose 60SH 50cps	3	3
	Propylene glycol	1	1
Enteric coating	HPMCP 55	20	20
	Myvacet [®]	2	2

Tokyo, Japan), 원심분리기(Wifug 2000S, England), pH 측정기(DP135, DMS, Korea), Vortex mixer(Thermolyne), Hydrosol holder(Milipore, USA), HPLC Millex HV, FA filter(0.45 μ m, Waters)

실험 동물 - 실험동물은 삼육 동물농장에서 구입하여 2주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 것으로 체중 1.5~2.3 kg의 건강하고 발육이 양호한 Albino 토끼(수컷)를 사용하였다. 동물의 사육조건은 온도 23 \pm 1 $^{\circ}$ C, 상대 습도 55 \pm 5%, 명암교대시간 12 시간 (조명 시간 06:00~18:00)을 유지시키고 고품사료(삼양사)와 물을 자유롭게 먹게 하였다. 실험전 24 시간 동안 절식시키고 10% 텍스트로스 (중의계약) 용액만을 섭취할 수 있게 하여 실험에 사용하였다

토끼에 대한 약물투여 및 채혈 - Table I의 장용피 서방성 코팅 pellet I을 서방성으로 하고 동일 처방으로 동일 batch의 구형화 pellet을 속방성으로 하였으며 그 조합비율을 1:0, 1:1, 1:2, 0:1로 달리한 4 가지 처방을 시험제제로 사용하였다. 토끼 체중 1kg당 각각 설린당으로 100 mg씩을 칭량하여 서홍캡셀 (주)의 공캡셀 0호에 충전시켰다. 24 시간 절식시킨 1.8~2.3 kg의 건강한 수컷 토끼를 각 군당 5마리씩 임의대로 4그룹으로 나누고 10% 텍스트로스 용액을 자유로이 섭취하도록 하였다. 경구투여는 토끼를 고정틀에 고정시키고 약물투여용 막대로 입을 고정시킨 뒤, 물 5 ml가 들어있는 주사기에 연결한 levine tube의 다른 한 끝에 경구용

Table II—Crossover design for a bioavailability of sulindac

Group	Subject	Period 1	Period 2
Group 1	1	A	B
	2	A	B
	3	A	B
Group 2	4	B	A
	5	B	A
	6	B	A

A: commercial tablet (Imbaron[®]: sulindac 200 mg, 1Tab \times)

B: Test sustained release pellets (TSRP: sulindac 400 mg, 2Cap \times 1)

캡셀을 끼웠다. 이 tube를 식도 입구부분까지 5 cm를 일정하게 삽입하고 연결된 주사기를 통해 물을 미는 수압으로 캡셀이 tube에서 빠져 투여되도록 하였다. 토끼의 귀 정맥혈관을 xylene을 사용하여 확장시키고 200 I.U./ml의 헤파린으로 기벽을 적신 1회용 2 ml 주사기로 1 ml 씩 채혈하여 200 I.U./ml로 헤파린으로 전처리한 polypropylene tube에 받아 즉시 3000 rpm에서 10 분간 원심분리하여 얻은 혈장을 -20 $^{\circ}$ C에서 냉동 보관하였다. 채혈시간은 공시험으로 약물투여 전 30분에 1회 실시하고 약물투여 후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 및 48 시간으로 하였다.

인체에 대한 약물투여 및 채혈 - 토끼 실험에서 서방화에 가장 적합한 처방으로 판단되는 장용피 서방성 코팅 pellet I(Table I)과 구형화한 pellet I을 이를 1:1 혼합한 제제를 서방성 제제(TSRP)로 하였으며, 대조 시료로 임바론 을 사용하였다. 서방성 pellet과 속방성 pellet을 설린당으로 200 mg씩이 되도록 칭량하여 0호 캡셀 2개에 나누어 각각 충전하여 3인의 지원자에게 TSRP 400 mg을 경구투여하고, 다른 3인에게는 임바론[®]을 2정(200 mg)씩 12 시간 간격으로 2회에 나누어 각각 경구투여하였다.

라틴방격법에 따른 교차시험법으로 Table II와 같이 투약계획을 수립하고, 피험자를 A와 B의 2군으로 나누고 건강진단 결과 만 23~25세의 건강한 성인 6인(남자 5명, 여자 1명)의 지원자를 채용하여 경구투여하였으며 교차시험법으로 설계함으로써 지원자 간의 개체차와 투여시기별 차이 및 특정약물 효과(carry over effect)에 의한 차이를 최소화하였다. 피험자 전원이 동일한 점심 식사를 한 다음 식후 1시간 시점에서 blank 혈액 각 5 ml씩을 채혈하고 일정시간 후 대조약물과 시험용 제제를 200 ml 정도의 물과 함께 투약하고, 32시간까지 일

정시간 간격으로 채혈 및 채뇨하였다. 이 때, 대조약물군은 12시간 경과 시점에서 2차 투여하였다. 1차 투여가 끝난 후 14일의 휴약기간을 거쳐 같은 방법으로 제2기 시험을 실시하였다. 약물투여 전에 지원자의 왼쪽 팔 정맥에 teflon catheter를 삽입하고 멸균처리된 three-way cock를 연결한 후 혈액응고 방지를 위해 헤파린 25 I.U./ml을 소량 주입해주면서 채혈하였다. 투약 후 피시험자 개개인과 간호사에게 시험자 관리표를 작성하여 주어 실수에 의한 채혈시간 변동을 방지하였다. 각 피험자에 대한 채혈은 대조 약물의 경우 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 20, 24 및 32 시간으로 총 16회 채혈하고 시험 약물의 경우 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 16, 24 및 32 시간으로 매회 5 ml의 혈액을 총 10회 채혈하였다. 채혈된 5 ml의 혈액은 헤파린 처리된 vacutainer tube (25 I.U./ml)에 넣어 응고를 방지하고 혈구의 파괴를 막기 위해 시험관을 천천히 흔들어 섞었다. 이를 3000 rpm에서 10 분간 원심분리하여 혈장만을 취하고, 분석전 -20°C에서 단기간 냉동보관하며 혈장 및 요중에서의 약물 및 대사체를 HPLC로 정량하였다.

혈장 중의 약물 및 대사체 정량 - 설린달과 설린달설파이드, 설린달설폰 각 100 mg 씩을 100 ml의 아세토니트릴에 녹이고 1, 5, 10, 25, 50, 100 µg/ml의 농도가 되도록 한 다음, 이들 각 용액을 100 µl씩 200 µl의 blank 혈장에 가하고, 여기에 내부표준물질로 인도메타신-메탄올 용액(0.1 mg/ml) 100 µl를 넣었다. 토끼 혈장 분석은 0.2 N H₂SO₄ 100 µl와 아세토니트릴 900 µl를 tube에 가하고, 혈장 분석에는 0.2 N H₂SO₄ 0.5 ml와 아세토니트릴 5 ml를 정확히 가해 단백질을 침전시키고, 30 초간 vortexing하여 2500 rpm에서 5 분간 원심분리하였다. 토끼혈장 분석시는 용매총 1 ml를 취하고, 인체혈장 분석시에는 용매총 5 ml를 취해 시험관에 넣고 질소 공급장치 하에서 40°C의 dry block bath에서 건조시킨 후 이동상 200 µl를 가해 잔류물을 vortexing하여 완전히 용해시켰다. 이 액을 검액으로 하여 20 µl를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크면적에 대한 검체 피크면적의 비를 구하여 세로축에, 설린달과 설파이드 및 설폰의 농도를 가로축에 plot 하여 검량선을 작성하였다. 앞에서 채혈하여 냉동보관한 토끼의 혈장시료 200 µl에 대하여 검량선 작성시와 동일한 과정으로 전처리하여 검액을 만들었다. 단 기지 농도의 설린달과 설린달설파

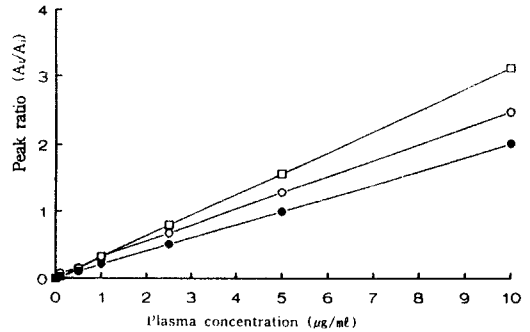
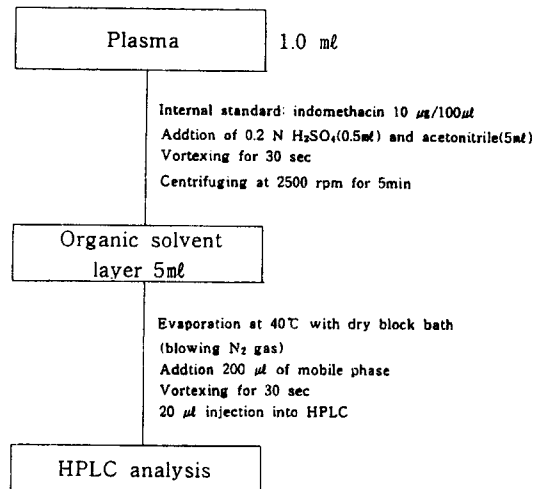


Fig. 2 - Calibration curves of sulindac, sulindac sulfide and sulindac sulfone in human plasma. Key: —○— sulindac, —●— sulfone, —□— sulfide



Scheme I

이드, 설린달설폰을 가하지 않고 아세토니트릴은 900 µl 대신 1 ml을 가하였다. 다시 검액 20 µl를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램에서 설린달과 그 대사물 각각의 피크면적 (A_i)과 내부표준물질의 피크면적 (A₁)의 비 (A_i/A₁)를 가지고 위에서 작성한 검량선으로부터 약물 및 대사체의 혈중농도를 계산하였다.

HPLC 조건과 검량선 - 설린달은 체내에서 산화에 의하여 설폰체가 되고 환원에 의하여 활성형인 설파이드 대사체가 된다고 보고^{11, 14)}되어 있으므로, 3가지 물질에 대한 분리 정량이 필요하다. 설린달과 그 대사체를 정량하는 방법으로는 Hare 등이 보고한 isotope를 이용한 radio immunoassay^{24, 25)} 법과 Walker 등에 의한 mass spectral assay²⁶⁾ 법, isocratic이나 gradient elution에 의한 HPLC 분석법²⁷⁻³³⁾이 보고되어

있으나, 본 실험에서는 미리 0.2 N H₂SO₄로 혈장을 산성화하고 아세트니트릴로 추출하여 추출율을 높이고 nitrile (CN) 고정상으로 분리하는 HPLC 분석법³⁰⁾ (column: μ -Bondapak[®]CN, Waters, Mobile phase: CH₃CN:4% acetic acid(45:55), flow rate: 1.0 ml/min, injection volume: 20 μ l, detector: 340 nm)으로 실험하였다. 이 때 혈장의 산성 처리와 이동상의 아세트산은 단백결합율이 높은 것으로 알려진 약물의 carboxyl기를 protonation시키거나 결합 단백질의 3차 구조를 변화시켜 친화력을 낮추어 추출을 개선하여 추출율이 우수하였으며, 10분 이내에 분리 정량이 가능하였다.

340 nm에서 분석한 토끼의 혈중 설린닥 검량선은 $Y=0.1225 \cdot X+0.03464$ 이었고($r=0.9993$), 설파이드는 $Y=0.1757 \cdot X+0.007418$ 이었으며($r=0.9997$), 설폰은 $Y=0.1069 \cdot X-0.01263$ ($r=0.9927$)이었다. 인체 혈중 설린닥은 $Y=3.9809 \cdot X$ ($r=0.9965$)이었고 약리활성 물질인 설린닥설파이드의 검량선 $Y=3.2029 \cdot X$ ($r=0.9999$)이었으며 설린닥설폰 대사체의 검량선 $Y=4.9719 \cdot X$ ($r=0.9999$)로 토끼 혈액에서의 검량선보다도 우수한 상관성을 볼 수 있었다.

약물 속도론적 파라메타³⁴⁻³⁷⁾ 앞의 실험으로 얻은 설린닥과 설파이드 및 설폰에 대한 혈장 중의 약물농도 data로 부터 혈장 중의 약물농도-시간 곡선을 그리고, C_{max} 및 T_{max}를 이 곡선에서 직접 읽었으며 AUC₀₋₄는 trapezoidal rule에 의하여 구하였다. 다만, 토끼실험에서는 AUC₀₋₄₈까지 구하였으며 인체실험에서는 AUC₀₋₃₂까지로 구하였다.

전신 clearance(CL), 혈장 중 약물농도-시간의 1차 모멘트 곡선하면적(AUMC), 평균체류시간(MRT), 겔보기 분포용적(V_{ss}) 등은 다음 식과 같이 Gibaldi와 Perrier의 방법³³⁾에 따라 계산하였다.

$$\left(CL = \frac{\text{Dose}}{\text{AUC}}, \text{AUMC} = \int_0^{\infty} C_p dt, \right.$$

$$\left. \text{MRT} = \frac{\text{AUMC}}{\text{AUC}}, V_{ss} = CL \times \text{MRT} \right)$$

투여용량 시험 - 토끼실험을 통하여 얻은 결과로부터 서방화에 가장 적합한 처방으로 판단되는 장용피 서방성 코팅 pellet I을 서방성으로 하고 구형화한 pellet을 속방성으로 하여 1:1 혼합한 처방을 시험용 서방성 제제(TSRP)으로 하였다. 대조시료로 임바론을 사용하였으

며 3인의 지원자에게 400 mg을 1회 경구 투여하고, 3인에게 대조 시료는 200 mg씩 12 시간 간격으로 2회 나누어 경구 투여하였다. 일정 시간 간격으로 채혈한 혈장을 분석하여 얻은 설린닥과 그 대사체인 설린닥설파이드와 설폰의 혈중농도-시간 곡선을 plot 하였다.

결과 및 고찰

시험용 서방성 제제의 제조 및 용출 - 장용피 서방성 코팅 pellet I과 pellet II를 서방성 제제로 하고 같은 처방에서 구형화하지만 실시한 pellet을 속방성 제제로 하여 각각을 여러가지 비율로 배합하여 용출시험한 결과는 Fig. 3 및 Fig. 4와 같다. 장용피 서방성 코팅제 pellet I과 II는 초기 loading 양에 해당하는 속방성 pellet의 비율이 증가할 수록 인산염 완충액(pH 7.2) 용출시험에서 2 시간까지 기울기가 급격히 증가하며, 그 이후는 서방성 부분만 용출되면서 단위 시간당 방출량이 일정하게 증가되는 양상을 보였다. 장용피 서방성 코팅 pellet 단독의 경우 시료 I은 4 시간에 34.3%, 12 시간에 91.3%가 용출되었으며, 시료 II는 4 시간에 46.9%가 용출되고 10 시간에 90.3%가 용출되어, 시료 I이 용출시험액의 pH 변화에 따른 초기의 급격한 방출이 완만하게 일어났다. 시료 II에 비해 pellet I이 약물 방출이 장시간 지속되어 보다 접근적인 처방이라 할 수

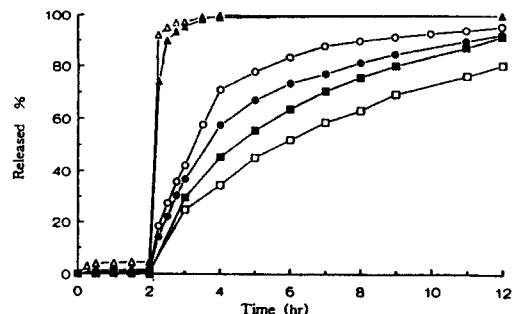


Fig. 3 - Dissolution profiles for various pellet preparations and Imbaron in pH 7.2 phosphate buffer solution for 10 hours, after pH 1.2 stimulated gastric fluid for 2 hours at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 50 rpm by basket method.
Key: \triangle -Imbaron[®], \blacktriangle -spheronized pellet, \square -slow release coated pellet V, \blacksquare -slow release enteric coated pellet I, \circ -spheronized pellet: slow release enteric coated pellet I(1:1), \bullet -spheronized pellet: slow release enteric coated pellet I(1:2)

있었으므로 동물시험용 서방성제제로서는 장용피 서방성 코팅 pellet I을 선택하였다.

토끼에서의 생체이용률 - 속방성, 서방성 단독제제와 이들 각각을 1:1과 1:2 복합처방 등 4 그룹으로 시료를 분류하여 토끼 kg당 약물 100 mg씩을 1회 경구 투여한 결과 설린달과 설린달설피이드 및 설폰의 혈중 농도 변화는 Fig. 5~7과 같다. 이 data로부터 각각을 moment 해석법으로 각종 파라메타(AUC, AUMC, C_{max} , T_{max} , V_{ss} , MRT, VRT 및 CL 값)를 계산한 값

등은 Table III~V과 같다.

설린달의 경우 48 시간까지의 AUC는 속방성인 구형화 pellet과 속방성 대 서방성의 1:1 복합처방은 각각 378.08 ± 74.84 및 $373.98 \pm 40.96 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 이었으며 1:2 복합처방은 $307.20 \pm 106.79 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 이고 서방성 pellet은 $316.70 \pm 105.06 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 이었다. 또한, 실제 약리활성물질인 설피이드의 AUC는 속방성과 서방성의 1:1 복합처방이 $57.66 \pm 18.18 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 으로 가장 높았고 1:2 복합처방과 속방성 단독처방이 49.19 ± 9.08 및 $40.99 \pm 10.80 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 으로 각각 1:

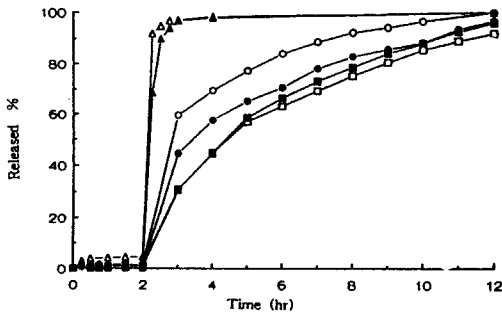


Fig. 4 - Dissolution profiles for various pellet preparations and Imbaron in pH 7.2 phosphate buffer solution for 10 hours, after pH 1.2 stimulated gastric fluid for 2 hours at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 50 rpm by basket method.
Key: \triangle Imbaron®, \blacktriangle spheronized pellet, \square slow release coated pellet IX, \blacksquare slow release enteric coated pellet II, \circ spheronized pellet : slow release enteric coated pellet II(1:2)

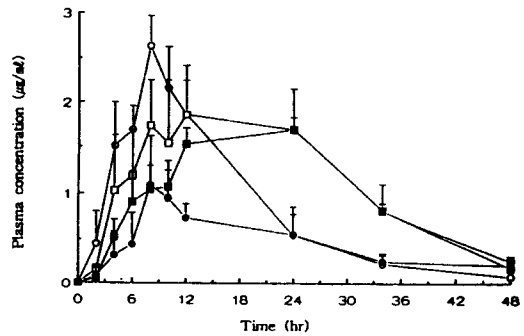


Fig. 6 - Plasma concentration-time profiles for sulindac sulfide after oral administration of various pellet preparations to rabbits. (mean \pm SE, n=5).
Key: \circ spheronized pellet, \bullet slow release enteric coated pellet I, \square spheronized pellet : slow release enteric coated pellet I (1:1), \blacksquare spheronized pellet : slow release enteric coated pellet I(1:2)

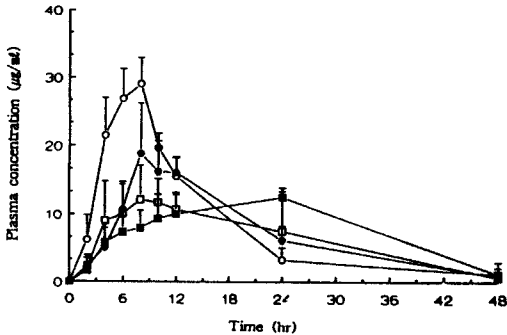


Fig. 5 - Plasma concentration-time profiles for sulindac after oral administration of various pellet preparations to rabbits. (mean \pm SE, n=5).
Key: \circ spheronized pellet, \bullet slow release enteric coated pellet I, \square spheronized pellet : slow release enteric coated pellet I (1:1), \blacksquare spheronized pellet : slow release enteric coated pellet I(1:2)

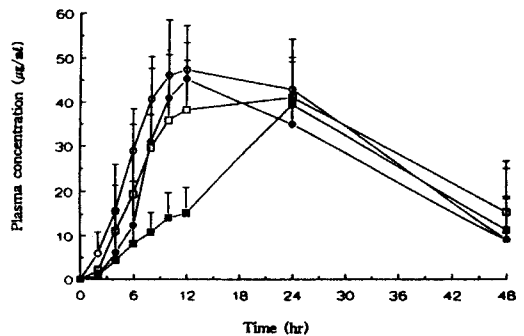


Fig. 7 - Plasma concentration-time profiles for sulindac sulfone after oral administration of various pellet preparations to rabbits. (mean \pm SE, n=5).
Key: \circ spheronized pellet, \bullet slow release enteric coated pellet I, \square spheronized pellet : slow release enteric coated pellet I (1:1), \blacksquare spheronized pellet : slow release enteric coated pellet I(1:2)

Table III — Pharmacokinetic parameters of sulindac in rabbits

Parameter	Spheronization pellet (1:0)	Sustained enteric pellet (0:1)	Complex pellet I(1:1)	Complex pellet II(1:2)
AUC _{48hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)	378.08±78.84	316.70±105.06	307.20±106.79	373.98±40.96
AUMC($\mu\text{g} \cdot \text{hr}^2/\text{ml}$)	4464.77±1048.64	5029.62±1902.59	5140.65±3260.04	736.95±1471.80
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	33.17±6.04	23.13±10.21	19.53±5.44	13.16±1.8
T _{max} (hr)	6.40±1.67	10.8±7.69	11.2±7.69	19.33±8.08
V _{ss} (l)	6.62±0.14	11.49±4.56	9.18±2.42	10.89±0.49
MRT (hr)	11.70±0.85	15.71±2.72	15.38±5.73	19.31±28.11
VRT	67.59±34.96	89.23±69.15	52.59±19.64	74.27±33.15
CL (l/hr)	0.57±0.14	0.74±0.28	0.68±0.16	0.57±0.83

Table IV — Pharmacokinetic parameters of sulindac sulfide in rabbits

Parameter	Spheronization pellet (1:0)	Sustained enteric pellet (0:1)	Complex pellet I(1:1)	Complex pellet II(1:2)
AUC _{48hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)	40.99±10.80	21.16±5.28	57.66±18.18	49.19±9.08
AUMC($\mu\text{g} \cdot \text{hr}^2/\text{ml}$)	560.69±146.15	375.13±123.28	1111.97±439.78	994.67±67.01
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	3.02±0.74	1.34±0.42	2.92±0.64	1.69±0.29
T _{max} (hr)	8.8±1.79	11.60±6.99	12.40±7.27	24.12±0.89
V _{ss} (l)	75.24±24.91	174.99±25.33	68.68±18.82	89.27±18.44
MRT (hr)	13.84±2.43	17.39±2.70	18.89±4.14	20.57±3.42
VRT	78.06±54.16	87.92±59.13	86.57±31.57	76.06±44.72
CL (l)	5.36±1.26	10.26±1.88	3.69±0.90	4.31±0.53s

Table V — Pharmacokinetic parameters of sulindac sulfone in rabbits

Parameter	Spheronization pellet (1:0)	Sustained enteric pellet (0:1)	Complex pellet I(1:1)	Complex pellet II(1:2)
AUC _{48hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)	1488.73±96.96	1235.83±209.13	1388.74±375.19	1030.29±99.45
AUMC($\mu\text{g} \cdot \text{hr}^2/\text{ml}$)	29828.09±3254.03	25553.96±7507.38	3139.46±6854.29	25447.52±4330.67
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	50.86±3.46	47.41±3.58	51.29±15.63	41.51±8.72
T _{max} (hr)	16.4±6.99	10.8±1.79	18.80±7.16	32.00±13.86
V _{ss} (l)	3.43±0.25	3.43±0.25	4.11±1.32	5.04±0.95
MRT(hr)	20.08±2.61	20.28±3.03	23.22±5.63	24.96±6.59
VRT	105.29±64.06	99.34±41.55	122.87±35.17	86.00±76.88
CL (l/hr)	0.17±0.029	0.17±0.03	0.17±0.03	0.20±0.022

1 복합처방의 85%와 70% 정도이었으며 속방성 처방은 21.16±5.28 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 으로 1:1 복합처방의 40% 이하 수준으로 가장 낮음을 알 수 있었다. 불활성 대사체인 설폰의 AUC는 속방성 처방이 1488.73±96.96 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 로 가장 높았고 1:1 복합처방과 서방성 처방 순으로 감소하였으며 1:2 복합처방이 가장 낮았다. 설린당의 C_{max}는 속방성 pellet 처방이 33.17±6.04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 가장 크고 서방성 단독처방은 속방성 pellet의 70% 정도인 23.23±10.21 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었으며, 1:1 복합처방이 19.53±5.44 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 60%, 1:2 복합처방이 13.16±1.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 40% 정도의 값으로 각각 감소하였다. 설파이드의 C_{max}는 속방성 pellet 처방과 1:1 복합처방이 각각 3.02±0.74 및 2.92±0.64 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 였으며 1:2 복합처방과 서방성 단독처방이 각각 1.69±

0.29 및 1.34±0.42 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 서방성의 혼합비율이 클수록 C_{max} 값이 감소함을 알 수 있었다.

설폰 대사체의 C_{max}는 40~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 사이의 값으로 유의성 있는 차이를 보이지는 않았다. T_{max}는 설린당의 경우 속방성 단독처방과 서방성 단독처방이 각각 6.4±1.67 및 10.8±7.69 hr 였으며 1:1 복합처방은 11.2±7.69 hr, 1:2 복합처방은 19.33±8.08 hr 이었고 T_{max}가 클수록 C_{max}가 감소하였으며, 설파이드의 T_{max}는 속방성과 서방성 단독처방이 각각 8.80±1.79 및 11.60±6.99 hr 이었고, 1:1 복합처방이 12.4±7.27 hr로 방출이 지연됨을 알 수 있었다. 그러나, 1:2 복합처방은 24.12±0.89 hr로 T_{max} 도달시간이 너무 느려 24 시간 지속화시키고자 하는 본 실험 목적에는 부합하지 못할 것으로 사료되었다. 서방성의 coating pellet

처방은 장용피를 시행하여 위에서 흡수를 억제하였으므로 2 시간 전까지의 prodrug 및 활성, 불활성 대사체의 혈중농도는 매우 낮았으며 pH가 증가하는 소장부위에 약물흡수가 일어나므로 2 시간 이후 약물흡수가 증가되면서 대사체 농도도 증가하였음을 관찰할 수 있었고, 그 결과 위에서의 국소 부작용을 감소시킬 것으로 사료된다. 혈중농도 곡선과 약물속도론적 파라메타로 얻은 결과를 종합해 볼 때 속방성 단독처방은 12 시간 이후 설린당과 설파이드 농도가 급격히 감소하므로 약물의 지속화가 불가능하며 1:2 복합처방의 경우는 24 시간 이상 지속화는 가능하였으나 최고 혈중농도 도달 시간이 너무 느려 1일 1회 복용하는 약물처방으로는 부적합하였다. 또한 서방성 단독 처방은 설린당의 경우 복합 처방보다 6 시간 이후 예상치 않게 더 높은 혈중농도를 보이고 8 시간에 최대혈중농도에 도달한 후 급격히 감소하는 것을 관찰하였는데 이는 장용피막이 동시에 파괴되면서 약물용출이 증가하게 되는 dose dumping 현상이 일어났으므로 볼 수 있고, 서방성 단독처방에서 설파이드 AUC도 속방성의 50% 이하로 낮아 서방성 단독처방만으로는 지속적인 효과를 기대할 수 없을 것으로 생각된다.

반면 서방성과 속방성의 1:1 복합처방은 2 시간에 약물방출이 신속히 일어난 후 4 시간부터 24 시간까지의 설린당 및 설파이드의 혈중농도는 지속적으로 유지되었고, 설린당의 AUC는 가장 낮지만 대사체 생성효율이 커서 설파이드의 AUC가 속방성 처방보다 1.4배 이상 증가하였고, 서방성 단독의 2.7배, 1:2 복합체 처방

의 1.2배 증가한 결과를 나타내어서 1:1 복합처방이 지속성 제제 개발에 접근함을 알 수 있다.

In vitro 용출양상과 In vivo 흡수 - 시료에 대한 *in vitro* 용출경향과 토끼에 대한 *in vivo* 흡수 간의 상관성을 알아보기 위하여 인산염 완충액(pH 7.2) 에서 약물의 80%를 용출하는 시간과 활성대사체인 설파이드의 C_{max} 를 도시하여 얻은 관계는 Fig. 8과 같고 상관계수는 0.995이었다. 이 중 속방성 단독제제는 인산염완충액(pH 7.2)에서 15 분내에 거의 100%가 신속히 용출이 일어났으므로 80% 용출시간을 정할 수 없어 이를 시험에서 제외시켰다.

인체에서의 생체이용률 - 토끼 실험을 통하여 얻은 결과에 따라, 속방성 pellet과 지속성 pellet을 1:1 혼합한 제제를 시험용 서방성제제(TSRP)로 하였다. 역

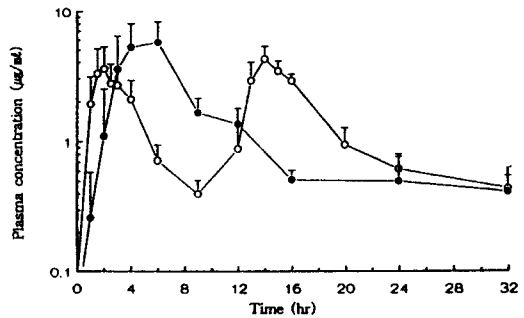


Fig. 9—Plasma concentration-time profiles for sulindac after oral administration of Immmbaron® and test sustained release pellets (TSRP), respectively to men. (mean±SD, n=6). Key: —○— Immmbaron, —●— sustained release coated pellet complex

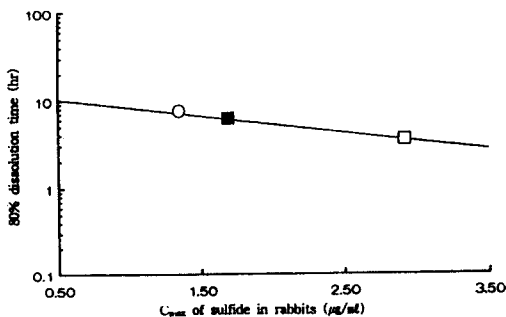


Fig. 8—Correlation curve between 80% dissolution time in pH 7.2 phosphate buffer and C_{max} of sulfide after oral administration to rabbits. (mean±SE, n=5). Key: —●— sustained enteric coated pellet I, —□— complex pellet I(1:1), —■— complex pellet II (1:2)

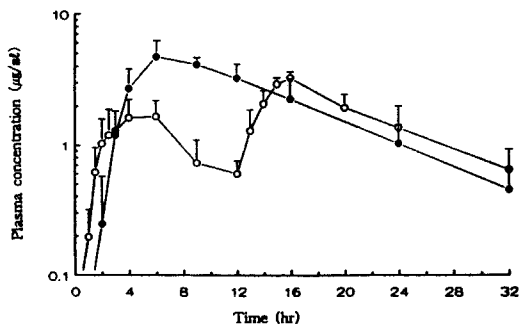


Fig. 10—Plasma concentration-time profiles for sulindac sulfide after oral administration of Immmbaron® and test sustained release pellets (TSRP), respectively to men. (mean±SD, n=6). Key: —○—Immmbaron®, —●— sustained release coated pellet complex

시 임바론을 대조시료로 사용하였으며 3인의 지원자에게 TSRP 400 mg을 1회에 경구투여하고, 다른 3인에게는 대조시료 200 mg씩 12 시간 간격으로 2회에 나누어 경구투여하였다. 일정시간 간격으로 채혈한 혈장을 HPLC분석으로 얻은 설린달과 설린달설파이드 및 설폰의 혈중농도 변화를 Fig. 9~11에 나타내고, 이 data로부터 각각을 moment 해석법으로 각종 파라메

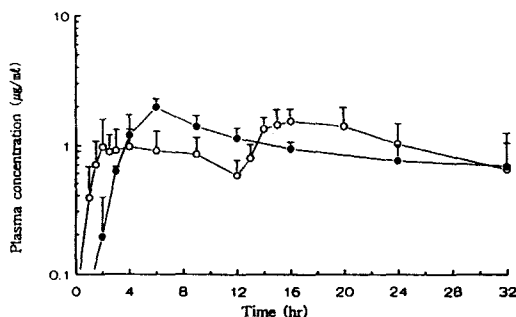


Fig. 11 — Plasma concentration-time profiles for sulindac sulfone after oral administration of Immbaron and test sustained release pellets(TSRP), respectively to men.(mean±SD, n=6).
Key: —○— Immbaron®, —●— sustained release coated pellet complex

타(AUC, AUMC, C_{max} , T_{max} , V_{ss} , MRT 및 CL)값을 구하였다(Table VI~VII).

속방성 제제의 경우는 2회 투여하므로 12 시간 단위로 각각 파라메타를 구하였으며 서방성제제는 32 시간까지 연속하여 data plotting 하여 파라메타를 구하였다.

반면, 임바론®을 1차와 2차에 각각 200 mg씩 투여하였을 때 각종 설린달의 AUC는 $15.68 \pm 2.70 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 과 $32.72 \pm 5.52 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 로 2차 투여시가 2배 정도 증가되었다. TSRP제제는 임바론®의 2배인 400 mg을 1차에 투여할 때 $42.75 \pm 6.98 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 로 약 2.7 배의 큰 AUC 값을 가졌으며, 임바론의 결과로 미루어 볼 때 TSRP 제제도 2차 투여로 AUC 값이 증가할 것으로 사료되었다.

T_{max} 는 임바론®의 경우 1차 투여후 $2.33 \pm 0.69 \text{ hr}$, 2차 투여후 $1.67 \pm 0.45 \text{ hr}$ 에 도달하였으며, TSRP는 $5.00 \pm 1.01 \text{ hr}$ 에서 T_{max} 에 도달하여 배출이 지연됨을 확인하였다. 또한 속방성 제제를 200 mg씩 1차 투여시 C_{max} 는 $4.31 \pm 1.18 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었으며 400 mg을 동시에 투여한 TSRP제제의 C_{max} 는 $8.12 \pm 1.48 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다.

Table VI — Pharmacokinetic parameters of sulindac in man

Parameter	Fast release Immbaron®		Sustained release coated pellet 1:1 mixture
	first dose	second dose	first dose
AUC _{32hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)	15.68 ± 2.70	32.72 ± 5.52	42.75 ± 6.98
AUMC _{32hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}^2/\text{ml}$)	66.92 ± 15.30	553.33 ± 86.78	451.99 ± 105.86
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	4.31 ± 1.18	4.6 ± 0.78	8.12 ± 1.48
T_{max} (hr)	2.33 ± 0.98	13.76 ± 16.22	5.00 ± 1.10
V_{ss} (l)	56.02 ± 86.78	105.76 ± 16.22	79.99 ± 14.85
MRT(hr)	4.28 ± 0.96	16.94 ± 0.53	9.42 ± 1.65
VRT	9.34 ± 1.83	26.30 ± 4.05	51.96 ± 11.81
CL(l/hr)	13.04 ± 1.84	6.25 ± 0.92	8.52 ± 1.12

Table VII — Pharmacokinetic parameters of sulindac sulfide in man

Pharmeter	Fast release Immbaron®		Sustained release coated pellet 1:1 mixture
	first dose	second dose	first dose
AUC _{32hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)	12.26 ± 3.00	36.62 ± 8.08	63.46 ± 18.96
AUMC _{32hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}^2/\text{ml}$)	72.30 ± 16.32	695.86 ± 161.68	792.61 ± 2220.79
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	2.06 ± 0.47	3.27 ± 0.39	5.90 ± 1.28
T_{max} (hr)	4.33 ± 1.37	15.33 ± 0.82	7.17 ± 2.86
V_{ss} (l)	99.22 ± 27.11	106.99 ± 19.56	83.75 ± 20.41
MRT(hr)	5.84 ± 0.55	18.89 ± 0.72	12.49 ± 1.00
VRT	7.64 ± 2.07	27.91 ± 4.03	45.93 ± 9.15
CL(l/hr)	16.91 ± 3.89	5.70 ± 1.19	6.69 ± 1.49

Table VIII— Pharmacokinetic parameter of sulindac sulfone in man

Pharameter	Fast release Immbaron®		Sustained release coated pellet 1:1 mixture
	first dose	second dose	
AUC _{32hr} (µg · hr/ml)	10.32±3.00	27.79±9.88	34.46±5.89
AUMC _{32hr} (µg · hr ² /ml)	62.12±15.06	544.17±194.93	510.10±88.62
C _{max} (µg/ml)	1.52±0.51	1.80±0.61	2.26±0.19
T _{max} (hr)	4.42±2.65	17.00±2.45	10.00±1.81
V _{ss} (l)	126.52±35.81	150.29±33.77	175.82±29.72
MRT (hr)	6.17±0.57	19.45±0.80	14.80±1.34
VRT	9.71±1.53	33.71±4.05	70.15±20.08
CL (l/hr)	20.72±5.19	7.76±1.77	11.88±1.74

임바론®의 1차 투여시 설파이드의 AUC는 12.26±3.00 µg · hr/ml이었고 2차 투여시 36.62±8.08 µg · hr/ml로 3배 정도 증가되었으며, 이는 효소작용의 활성화로 대사체 생성능이 증가된 것으로 추측할 수 있다. TSRP제형은 AUC가 63.46±18.96 µg · hr/ml로 투여량의 2배 증가에 비해 5.2배의 큰 AUC 값을 가졌다. 또한, T_{max}는 1차 투여한 임바론이 4.33±1.37 hr과 2차 투여후 3.33±0.82 hr로 대사체 생성속도가 2차 투여 후에 빨라졌음을 알 수 있었고, TSRP의 경우는 T_{max}가 7.17±2.86 hr로 지연됨을 확인할 수 있었다.

C_{max}는 임바론의 경우 1차와 2차 투여에 각각 2.06±0.47 µg/ml과 3.29±0.39 µg/ml로 1.5배 이상 증가되었고, TSRP의 C_{max}는 5.90±1.28 µg/ml로 임바론의 2배 투여량에 비해 2.8배 증가되었다. 설폰의 AUC는 임바론이 각각 10.32±3.00 µg · hr/ml과 27.79±9.88 µg · hr/ml이었고, SRP 처방이 34.46±5.89 µg · hr/ml로 설파이드 대사체 증가에 비해 낮은 증가율을 보였다. Fig. 9과 10에서 설린당과 설파이드의 혈중농도를 보면 투여후 2 시간까지의 혈중농도가 속방성의 빠른 흡수와는 달리, TSRP는 장용코팅으로 위에서의 흡수는 제한되므로 3 시간 이후에 혈중농도가 급격히 증가되어 설린당과 설파이드는 각각 6 시간과 5 시간 정도에서 C_{max}를 보였다. 설린당 농도는 TSRP의 경우 8 시간 이후 급격히 감소되어 16 시간부터 24 시간까지 계속 0.5 µg · hr/ml 이하의 낮은 혈중농도를 보이는데 이는 방출되는 prodrug의 설린당이 체내에서 산화 및 환원반응에 의해 대사체로 신속히 전이되는 것으로 사료된다. 설파이드의 혈중농도는 1차 투여시 임바론®의 경우 C_{max}에 도달한 후 신속히 감소하는데 비해 TSRP 제형은 1차 속도로 감소되어 24 시간까지 지속적으로 1 µg · hr/ml 이

상의 혈중농도를 유지하였다. 설폰 대사체의 혈중농도곡선의 패턴은 설파이드와 유사하나 활성대사체인 설파이드는 서방성 처방의 AUC가 큰데 비해 불활성 대사체인 설폰은 임바론®과 유사한 AUC를 나타냈다. 결과적으로 1일 1회 투여한 설린당의 서방성제제인 TSRP 제제는 1일 2회 투여제제인 임바론®의 1차 투여시에 비해 설파이드 대사체 생성이 크게 증가되었고, 최고 혈중농도 도달시간도 지연되었으므로 더 큰 약효를 가지는 동시에 지속적 작용도 가능할 것으로 사료된다.

또한 이는 위액 중에서 약물방출을 억제하여 위내 약물흡수를 제한함으로써 장기복용시 우려되는 위장장애 등의 부작용을 감소시킬 수 있을 것으로 생각되며, 또한 임바론®에서 1차 투여시보다 2차 투여시 설린당 및 대사체들의 혈중농도가 증가된 결과로 볼때, 서방성 제제(TSRP)를 24 시간 이후 반복 투여하게 되면 설파이드의 혈중농도가 더욱 증가할 것으로 예측되어 혈중농도 유지 및 조절을 위한 투여량 감소효과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

투여 용량시험 - 용량 결정시험으로부터 임바론®(1일 200 mg×2회)과 서방성제제(TSRP, 1일 400 mg×1회) 모두에서 C_{max}는 설린당이 가장 높고, AUC는 활성 대사체인 설파이드 대사체가 가장 높게 나타났다. 또한 TRSP를 투여하였을 때에는 임바론에 비하여 설린당의 경우 AUC가 1.2배, 설파이드 대사체의 경우 1.4배 증가하였다. 그러므로 TRSP의 용량을 300~350 mg으로 줄이는 것이 합리적이라 생각된다. Fig. 12~14에서 TSRP의 용량을 1일 300 mg 또는 350 mg 투여하였을 때의 혈중 농도를 예측하여 본 결과, 역시 TRSP의 용량을 300~350 mg으로 줄이는 것이 합리적이라 생각된다. TRSP(1일 400 mg×1회)를 투여하였을 때, 임바론®(1일 200 mg×2회)

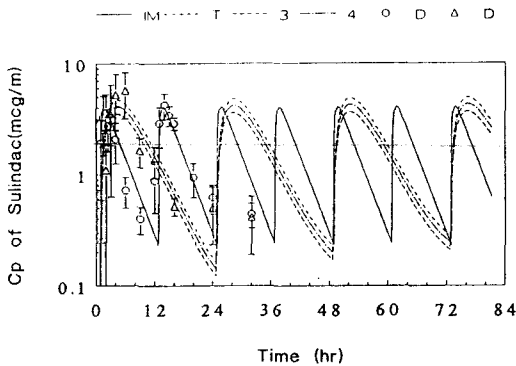


Fig 12—Plasma Concentration-time profiles for sulindac after curve fitting of data obtained from oral administration of Immmaron(200 mg×2 per day) and TSRP(400 mg×1 per day), respectively to men. Key: predicted data at the dose of 300 mg, ----- predicted data at the dose of 350 mg

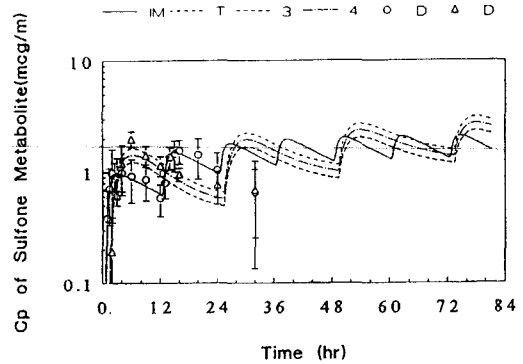


Fig 14—Plasma Concentration-time profiles for sulindac sulfone after curve fitting of data obtained from oral administration of Immmaron (200 mg×2 per day) and TSRP(400 mg×1 per day), respectively to men. Key: predicted data at the dose of 300 mg, ----- predicted data at the dose of 350 mg

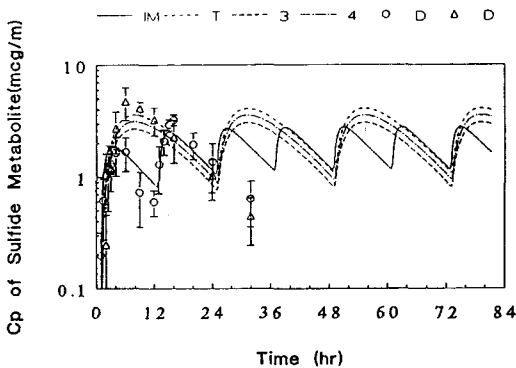


Fig 13—Plasma Concentration-time profiles for sulindac sulfide after curve fitting of data obtained from oral administration of Immmaron (200 mg×2 per day) and TSRP(400 mg×1 per day), respectively to men. Key: predicted data at the dose of 300 mg, ----- predicted data at the dose of 350 mg

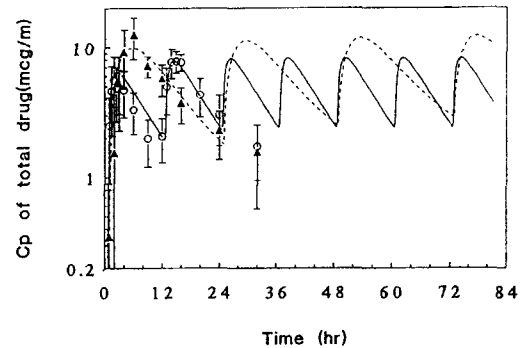


Fig 15—Plasma Concentration-time profiles for sulindac and its metabolites after curve fitting of data obtained from oral administration of Immmaron(200 mg×2 per day) and TSRP(400 mg×1 per day), respectively to men. Key: predicted data at the dose of 300 mg, ----- predicted data at the dose of 350 mg

에 비하여 설린닥의 경우 C_{max} 가 1.16배, 설파이드 대사체의 경우는 1.42배가 증가 하였다. 따라서 TRSP (1일 400 mg×1회)의 용량을 300~350 mg으로 줄이는 것이 합리적이라 생각된다. Fig. 12~14에서 TRSP(1일 400 mg×1회)의 용량을 1일 300 mg 또는 350 mg으로 투여하였을 때의 혈중 약물농도를 예측하여 보면, 역시 TRSP(1일 400 mg×1회)의 용량을 300~350 mg으로 줄이는 것이 합리적이라 생각된다.

TRSP의 경우 불활성인 설폰대사체는 임바론® (1일 200 mg×2회)에 비하여 증가하지 않고, 거의 비슷한

수치를 나타내었다. 이러한 결과는 방출제어형 제제인 TRSP제제를 투여함으로써 얻을 수 있는 매우 바람직한 현상이다.

Curve fitting법에 의한 반복투여시의 혈중농도 예측

- 위의 data를 근거로하여 설린닥과 그 대사체인 설린닥설파이드와 설폰 및 그 총농도에 대하여 RSTRIP II(Micromath Scientific Software) 프로그램을 사용하여 curve fitting하여 3일간의 혈중농도 범위를 예측한 결과, Fig. 12~15와 같다. 또한, AUC와 C_{max} 를 비교한 결과를 Table IX에 나타내었다.

Table IX — Pharmacokinetic Parameters of Imbaron and TSRP after Curve Fitting

Parameter	Imbaron [*]		Sustained release coated pellet 1:1 mixture		AUC _{32h} Ratio* (Imm/TSRP)
	AUC _{32hr} (μg · hr/ml)	AUC _∞ (μg · hr/ml)	AUC _{32hr} (μg · hr/ml)	AUC _∞ (μg · hr/ml)	
Sulindac					
Fitting Curve	37.844	37.971	45.294	53.090	1.20
Trapezoidal Integral	42.308	43.946	45.396	87.319	1.07
T _{max} (hr)	1.79 hr		4.38 hr		
C _{max} (μg/ml)	4.05 μg/ml		4.71 μg/ml		1.16
Sulindac Sulfide					
Fitting Curve	42.968	48.104	62.141	66.057	1.44
Trapezoidal Intergral	45.424	51.825	64.667	68.760	1.42
T _{max} (hr)	42.968	48.104	62.141	66.057	1.44
C _{max} (μg/hl)	45.424	51.825	64.667	68.760	1.42
Sulindac Sulfone					
Fitting Curve	30.040	42.476	29.693	106.78	0.99
Trapezoidal Integral	31.630	44.115	31.418	123.00	0.96
T _{max} (hr)	3.00 hr		6.38 hr		
C _{max} (μg/ml)	1.51 μg/ml		1.63 μg/ml		1.08
Sulindac & its Metabolites					
Fitting Curve	118.25	124.59	142.64	187.37	1.21
Trapezoidal Integral	119.44	132.39	140.47	208.46	1.18
T _{max} (hr)	2.48 hr		5.78 hr		
C _{max} (μg/ml)	7.90 μg/ml		9.89 μg/ml		1.25

*400/350=11.14, 400/300=1.33

결 론

속방성과 서방성 pellet의 조합비율을 1:1 및 1:2로 하여 토끼에 대한 생체이용률 시험 및 인체에 대한 생체이용률을 대조품과 비교하여 시행한 결론은 다음과 같다.

1. 토끼의 생체이용률에서 설린당의 AUC는 각 시료 제제에서 큰 차이가 없었고, 속방성과 서방성의 단독제제는 각각 1:1 복합처방의 1.8배와 1.2배의 높은 C_{max}에 도달한 후 급격하게 혈중농도가 감소되나, 1:1 복합처방은 24시간까지 지속적으로 C_{max}와 유사한 혈중농도 유지가 가능하였다.

2. 토끼의 생체이용률 시험에서 설파이드의 혈중농도는 속방성과 서방성 pellet을 1:1로 조합한 처방이 24시간까지 지속적으로 유지되었고, AUC도 속방성 단독제제의 1.4배, 서방성 단독제제의 2.7배 및 1:2 복합제제의 1.2배 증가하여서 개발 목표에 가장 효율적인 설계라 할 수 있었다.

3. 인체의 생체이용률과 설파이드의 AUC는 TSRP 제형이, 임바론 의 1, 2차 투여 한 총 AUC 보다 약 1.5배 증가하였다. T_{max}는 임바론 이 1차 및 2차 투여시

4.33±1.37 hr와 3.33±0.82 hr인데 비하여, TSRP가 7.17±2.86 hr로 지연효과가 있었고, 24시간까지 혈중농도는 1.0 μg · hr/ml 이상으로 지속적으로 유지되었다. 또한 TSRP는 위액중 용출이 억제되어 2시간 이내의 혈중농도는 낮았으므로 위내 국소부작용을 경감시킬 수 있을 것으로 기대되었다.

4. 투여 용량에 있어서 기존의 설린당 제제는 질병의 상태에 따라 1회 100~200 mg을 1일 2회 투여하는 제제로서, 임바론[®] (1일 200 mg×2회)과 TRSP(1일 400 mg×1회)를 비교해 볼 때, TRSP(1일 400 mg×1회)의 경우 용량이 다소 많은 편에 속한다. 따라서 TRSP(1일 400 mg×1회)의 용량을 300~350 mg 정도로 감소시키는 것이 합리적이라 생각된다.

결론적으로, 설린당의 경구용 제제설계로서 TSRP설계가 1일 1회 복용의 서방성 제제 개발이 가능하다고 사료된다.

감사의 말씀

이 실험은 (주) 삼진제약의 1995년도 국책(중핵) 연

구개발과제 "Sulindac을 함유하는 항염진통제의 경구용 서방성제제 개발"의 위탁연구에 의하여 시행 되었으며 이에 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) Shen, T. Y., Witzel, B. E., Jones, H., Linn, B. O., McPherson, J., Greenwald, R., Fordice, M. and Jacobs, A., Synthesis of a new antiinflammatory agent cis-5-fluoro-2-methyl-1-[p-(methylsulfinyl)-benzylidenyl]indene-3-acetic acid., *Fed. Amer. Soc. Exp. Biol.*, **31**, 577~598 (1972).
- 2) Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M. and Avery, G. S., Sulindac-a review of its pharmacological properties and therapeutic efficiency in rheumatic diseases., *Drugs.*, **16**, 97~114, (1978).
- 3) Reynolds, J. E. F., Analgesics and Antiinflammatory Agents, Martindale (The Extra Pharmacopoeia 30 ed.) 34~35 (1993).
- 4) Cocabo, S. C., Pharm. B. S. and Kin, P. T., MIMS Korea: Antirheumatic, Antiinflammatory Analgesics 4c., **8**(3) 129p (1994).
- 5) Plakogiannis, F. M. and McCauley, J. A., Analytical profiles of drug substances-Sulindac., *Amer. Pharm. Assoc.*, **13**, 573~596 (1984).
- 6) Godamski, M., Singer-Bakker, H. and Braun, H. D., Sulindac vs phenylbutazone in the treatment of ankylosing spondylitis., *Scand. J. Rheumatol.*, Suppl **8**, S02~05 (1975).
- 7) Highton, T. C. and Jeremy, R., Controlled clinical study comparing a new antiinflammatory agent sulindac (MK-231) with aspirin in the treatment of rheumatoid arthritis., *Scand. J. Rheumatol.*, Suppl **8**, S02~06 (1975).
- 8) Worthington, W. W., Evaluation of sulindac (MK-231) in acute gout., *Scand. J. Rheumatol.*, Suppl **8**, S02~04 (1975).
- 9) Larkai, E. N., Smith, J. L., Lidsky, M. D., Graham, D. Y., Gastrointestinal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritis patients during chronic nonsteroidal antiinflammatory drug use., *Amer. J. Gastroenterol.*, **82**(11), 1153 (1987).
- 10) Hunt, J. N., Smith, J. L., Jiang, C. L., Gastric bleeding and gastric secretion with sulindac and naproxen., *Dig. Dis. Sci.*, **28**(2), 169 (1983).
- 11) Duggan, D. E., Hare, L. E., Ditzler, C. A., Lei, B. W. and Kwan, K. C., The disposition of sulindac in man., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **24**, 321 (1976).
- 12) Dujovne, C. A., pitterman, A., Vincek, W. C., Dobrinska, M. R., Davies, R. O., Duggan, D. E., Enterohepatic circulation of sulindac and metabolites., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **33**(2), 172 (1983).
- 13) Duggan, D. E. and Hooke, K. F., Risely, E. A., Shen, T. Y., Van Arman, C. G., Identification of the biologically active form of sulindac., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **201**, 8 (1977).
- 14) Huker, H. B., Stauffer, S. C., White, S. D., Rhodes, R. A., Arrison, B. H., Umbenhauer, E. R., Bower, R. J. and McMahon, F. G., Physiologic disposition and metabolic fate of a new antiinflammatory agent, cis-5-fluoro-2-methyl-1-[p-(methylsulfinyl)-benzylidenyl]indene-3-acetic acid in the rat, dog, rhesus monkey and man., *Drug Meta. Dispos.*, **1**, 721 (1973).
- 15) Kwan, K. C., Duggan, D. E., Van Arman, C. G. and Shen, T. Y., *Eur. J. Rheumatol. Inflam.*, 19-25 (1978).
- 16) Duggan, D. E., Hooke, K. F., Noll, R. M. and Kwan, K. C., Enterohepatic circulation of indomethacin and its role in intestinal irritation., *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 1749 (1975).
- 17) Ballabio, C. B., and Colombo, B. A., multi-clinic double-blind study comparing sulindac (MK-231) to aspirin and ibuprofen in outpatients with osteoarthritis., *Scand. J. Rheumatol.*, **4**, Suppl 8, S 04~03 (1975).
- 18) Ballard, G., An overview of prolonged action drug dosage forms, in *Sustained and Controlled Release Drug Delivery System.*, (J. R. Robinson, ed), Marcel Dekker, Inc., New York, 1 (1978).
- 19) Courson, J. D., The controlled release oral drug delivery opportunity, drug delivery systems, proceedings of an international conference., *A. Pharm. Tech. Pub.*, **29**, Oct 7 (1985).
- 20) Robinson, J. R., Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, *Drug and the pharmaceutical sciences.*, **6**, 71 (1978).
- 21) Silber B. M., Cheung, W. K., Yccobi, A., *In oral*

- sustained release formulations : design and evaluation* (A. Yacobi and E. Halperin-Walega. Eds., Pergamon) New York, 1 (1988).
- 22) Welling, P. G., Oral controlled drug administration, Pharmacokinetic considerations, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **9**, 1185~1225 (1983).
 - 23) Rhee, G. J., Suh, S. S. and Whang, S. S., Dissolution properties of oral sustained release sulindac delivery system, YAKHAK HOEJI, in press.
 - 24) Hare, L. E., Ditter, C. A., Hickens, M., Rosegay, A. and Duggan, D. E., Analysis of sulindac and metabolites by combined isotope dilution radioimmunoassay., *J. Pharm. Sci.*, **66**, 414~418 (1977).
 - 25) Hare, L. E., Ditter, C. A., Hickens, M. and Duggan, D. E., Analysis of cis-5-fluoro-2-methyl-1-[p-(methylsulfinyl)-benzylidene]indene-3-acetic acid and metabolites by combined isotope dilution radio immuno assay., *Pharmacologist.*, **16**, 221~225 (1974).
 - 26) Walker, R. W., Gruber, V. F., Rosenburg, A., Wolf, F. J. and Avanden Heuvel, W.I. *Anal. Biochem.*, **95**, 579 (1979).
 - 27) Owen, S. G., Roberts, M. S. and Friesen, W. T., Rapid high performance liquid chromatographic assay for the simultaneous analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs in plasma., *J. Chromatogr.*, **416**(2), 293~302 (1987).
 - 28) Kazemifard, A. G. and Moore, D. E., Liquid chromatography with amperometric detection for the determination of non-steroidal antiinflammatory drugs in plasma., *J. Chromatogr.*, **533**, 125 (1990).
 - 29) Musson, D. G., Vincek, W. C., Constanzer, M. L., and Detty, T. E., Analytical methods for the determination of sulindac and mathabolites in plasma, urine, bile, and gastric fluid by liquid chromatography using ultraviolet detection., *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1270 (1984).
 - 30) Clark, C. R., McMillian, C. L., Hoke, J. F., Compagna, K. D., and Ravis, W. R., Liquid chromatographic determination of sulindac and metabolites in serum., *J. Chromatogr. Sci.*, **25**, 247 (1987).
 - 31) Grgurinovich, N., High performance liquid chromatography of sulindac and its sulphone and sulfide methabolites in plasma., *J. Chromatogr.*, **20**, 414(1), 211 (1987).
 - 32) Stubbs, R. J., Ng, L. L., Entwistle, L. A., Bayne, W. F., Analysis of sulindac and methabolites in plasma and urine by high performance liquid chromatography., *J. Chromatogr.*, **413**, 171 (1987).
 - 33) Ng, L. L., Sample preparation by salts precipitation and quantitation by high performance liquid chromatography with UV detection of selected drugs in biological fluids., *J. Chromatogr.*, **257**(2), 345 (1983).
 - 34) Gibaldi, M. and Perrier, D., *Pharmacokinetics* 2nd Ed., Mercel Dekker Inc. New york, 433 (1982).
 - 35) Robert, E. N., *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics* 4th Ed., Mercel Dekker Inc. New York, 61 (1987).
 - 36) Chiou, W. L., New calculation method for mean apparent drug volume of distribution 2nd application to rationale dosage regimen., *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1067 (1979).
 - 37) Tallarida, R. J. and Murray., B., *Manual of pharmacologic calculations with computer programs*, 2nd Ed. (Springer-Verlag), 93 (1987).