

폴리비닐알코올 하이드로겔 좌제로부터 프로프라놀롤의 *in vitro* 방출과 *in vivo* 생체이용률간의 상관성

김호정 · 구영순[†]

이화여자대학교 약학대학 약제학교실

(1998년 11월 5일 접수)

Correlation between *in vitro* release and *in vivo* bioavailability of Propranolol · HCl from Poly(vinyl alcohol) Hydrogel Suppositories

Ho-Jeong Kim and Young-Soon Ku[†]

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

(Received November 5, 1998)

In order to develop a desirable *in vitro* release which correlates well with *in vivo* bioavailability, hollow type suppository containing Propranolol · HCl(PPH) powder in the cavity and conventional type suppository with dispersed PPH in the base were prepared. Polyvinyl alcohol (PVA) hydrogel as a base and PPH as a model drug were used for the preparation of suppository. The rates of drug release from the suppositories were studied by Paddle method, Muranish method, Dialysis tubing method and Rotating dialysis cell method. The release profiles from suppositories using the four different release tests were compared. After a rectal administration in rat, the mean C_{max} of hollow type suppository was significantly lower than that of conventional type, but T_{max} , AUC_{0-12} and MRT of hollow type were significantly higher 1.6 times, 1.2 times and 1.9 times than those of conventional type, respectively. The computer program was used to simulate plasma concentration from *in vitro* released amounts of drug and *in vivo* pharmacokinetic parameters. Based on comparison of the simulated bioavailability from computer program with experimental bioavailability in rat we have found out *in vitro* release test which correlates well with *in vivo* bioavailability. Our results have shown the best correlation between *in vitro* release and *in vivo* bioavailability in PPH-PVA hydrogel hollow type suppository for the paddle method and conventional type suppository for the rotating dialysis cell method. In this work we propose that PPH-PVA hydrogel suppository shows *in vitro-in vivo* correlation. This data should help to optimize the formulation of the drug and provide a basis for quality control procedures.

Keywords—Hollow type suppository, Poly(vinyl alcohol) hydrogel, *in vitro-in vivo* correlation

직장 좌제로 투여된 약물은 일단 직장 분비액에 방출된 후 직장 점막을 통하여 흡수되므로 약물의 bioavailability(BA)는 좌제로 부터의 방출과 점막 흡수의 두 요소에 의해 결정된다.^{1,2)} 그런데 좌제로부터 약물의 방출과 흡수는 둘 다 기체의 종류 및 물리적 성질에 따라 영향을 크게 받기 때문에 약물의 BA와 *in vitro* 방출 특성간에 일률적인 관계가 성립하지 않는다.³⁾ 만약에 예컨대 *in vitro* 용출속도와 BA 파라미터와의 상관관계를 규명할 수 있다면 *in vitro* 방출실험

으로 약물의 BA를 예측할 수 있어서 좌제의 bioequivalence 및 BA측정을 위한 임상실험에 소용되는 시간과 비용을 줄일 수 있을 것이다.⁴⁾ 따라서 좌제로 부터의 약물의 BA를 잘 반영해 주는 *in vitro* 약물 방출실험법을 확립할 필요가 있다. 현 단계에서 어떤 실험법이 좌제의 용출 실험법으로 특별히 우수한지는 규명되어 있지 않으나, 비교적 Paddle 법,⁵⁻⁸⁾ 회전 검체통법,⁵⁻⁸⁾ Muranishi법,^{9,10)} 투석 튜브법(Thomas 법),¹⁰⁾ 회전 투석 셀법¹¹⁻¹⁴⁾ 등이 널리 이용되고 있다.

본 연구에서는 기제로 18% PVA hydrogel(중합도 2000)¹⁵⁾을 사용하고, model 모델 약물로는 프로프라

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

눌물(PPH)을 사용하여 통상형 좌제와 중공(中空)좌제(중공부에 PPH 미세말을 봉입한 좌제)를 각각 제조한 다음, 좌제로 부터의 *in vitro* PPH 용출과 *in vivo* BA와의 상관성을 규명하고자 하였다. *In vitro* 방출은 위에서 언급한 방법들을 써서 실험하였고, *in vivo* BA는 흰 쥐 직장에 이 좌제를 투여한 후의 혈장 중 약물 농도로부터 구하였다. *In vitro-in vivo* 상관관계는 Aiache등의¹⁶⁾ 모델을 이용하여 구하였다.

실험방법

시약 및 기기

모델 약물은 propranolol · HCl(대웅제약, 약전품)를 사용하였고, 기제로 polyvinyl alcohol(Hayashi Pure Chemical Industries Ltd., 사포닌화도, 99.5 mol%, 평균 중합도, 2000)를 사용하였으며, 기타 시약은 특급 혹은 일급을 사용하였다. 기기로는 용출시험기(Fine Scientific Instruments, DST 300 HP 8452A Diode array Spectrophotometer, Hewlett Packard), 좌제 방출 실험기(Muranishi법과 같은 크기로 제작, 회전투석장치(PTSW type, Pharmatest[®])등을 사용하였다.

실험동물

250-300 g의 Sprague-Dawley계 건강한 수컷 흰쥐를 사용하였다.

좌제의 제조

PPH-PVA hydrogel 통상형 좌제는 Morimoto 등¹⁷⁾의 저온 결정화법을 이용하여 제조하였다. 즉 좌제의 삽입 강도로서 적절하다고 생각된 18%(w/w) PVA 용액¹⁵⁾을 만든 후 여기에 PPH분말을 균일하게 분산시키고, 이 용액을 지름 0.8 cm의 syringe에 부어 PPH-PVA hydrogel 통상형 좌제(직경 0.6 cm, 길이 0.8 cm, 무게 0.3 g)를 제조하였다.

PPH-PVA hydrogel 중공좌제는 18%(w/w) PVA 용액을 지름 0.8 cm의 syringe에 붓고 지름이 약 3 mm인 adaptor를 삽입하여 중공부를 만든 후 그 중공부에 PPH분말 4 mg을 봉입하여 통상형 좌제와 동일한 크기의 중공좌제를 제조하였다. 이때 약물봉입은 실험직전에 행하였다. 각 좌제는 실험전까지 24시간 냉장보관하였다.

약물 방출 실험

어떤 경우이나 방출 용매로는 pH 7.4 인산염완충액을 사용하였다. Paddle법(KP VI를 준용)의 경우, 방출용매 400 ml중에서 50 rpm으로 교반하면서 방출 실험을 하였다. Muranishi법의 경우는 Muranishi 등¹⁻³⁾의 방법을 준용하여 제작한 좌제 방출기를 사용하여 plastic cylindrical cell에 좌제를 넣고 cell 바닥이 수면으로부터 3 mm 아래에 있도록 고정시켰다. 방출용매로 200 ml를 비이커에 담고 항온조내에서 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 를 유지하면서 magnetic stirrer로 500 rpm으로 교반하면서 실험하였다(Figure 1). 투석튜브법¹⁸⁾의 경우는 투석 튜브(MW cut off, 12,000, Sigma[®])를 끊는 물로 5분간 세척하고 다시 증류수로 수회 씻은 후 물기를 완전히 제거하여 튜브 내에 좌제를 넣고 양끝을 closure로 묶은 다음 한쪽끝에 10g의 추를 달아서 방출 용매 400 ml에 잠기게 하되 패들에는 닿지 않게 장치한 후 50 rpm으로 교반하였다(Figure 2). 회전투석셀법^{11,14)}의 경우, 방출용 2 ml를 내상에, 500 ml를 외상에 넣어 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 를 유지하였고, 회전수는 100 rpm로 하였다. 투석셀(HVLP, 0.45 μm , 직경 28.6 mm, Durapore[®])안에는 좌제의 접촉면을 일정하게 유지하기 위하여 직경 1 mm의 유리구를 30개 넣고 실험하였다(Figure 3).

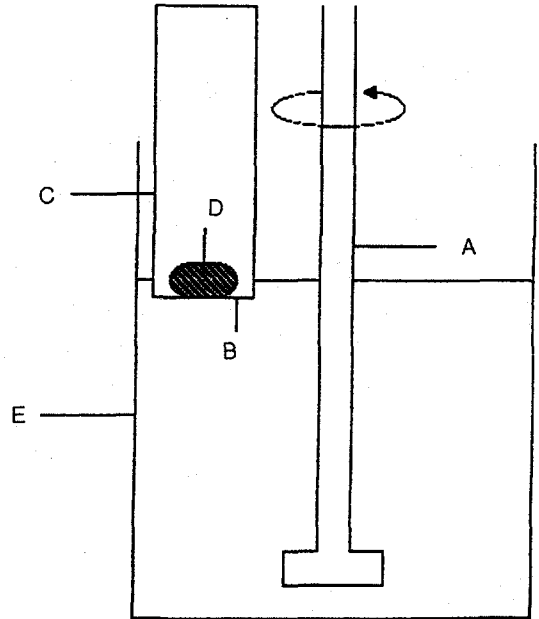


Figure 1—Diagram of the suppository release apparatus of Muranishi method apparatus. A:Stirrer, B: Metallic net, C: Plastic cylindrical cell, D: Suppository, E: Glass vessel (beaker).

실험을 하였다. Muranishi법의 경우는 Muranishi 등¹⁻³⁾의 방법을 준용하여 제작한 좌제 방출기를 사용하여 plastic cylindrical cell에 좌제를 넣고 cell 바닥이 수면으로부터 3 mm 아래에 있도록 고정시켰다. 방출용매로 200 ml를 비이커에 담고 항온조내에서 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 를 유지하면서 magnetic stirrer로 500 rpm으로 교반하면서 실험하였다(Figure 1). 투석튜브법¹⁸⁾의 경우는 투석 튜브(MW cut off, 12,000, Sigma[®])를 끊는 물로 5분간 세척하고 다시 증류수로 수회 씻은 후 물기를 완전히 제거하여 튜브 내에 좌제를 넣고 양끝을 closure로 묶은 다음 한쪽끝에 10g의 추를 달아서 방출 용매 400 ml에 잠기게 하되 패들에는 닿지 않게 장치한 후 50 rpm으로 교반하였다(Figure 2). 회전투석셀법^{11,14)}의 경우, 방출용 2 ml를 내상에, 500 ml를 외상에 넣어 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 를 유지하였고, 회전수는 100 rpm로 하였다. 투석셀(HVLP, 0.45 μm , 직경 28.6 mm, Durapore[®])안에는 좌제의 접촉면을 일정하게 유지하기 위하여 직경 1 mm의 유리구를 30개 넣고 실험하였다(Figure 3).

각 방출실험에서 일정한 시간마다 방출 용매 1 ml씩을 정확하게 채취하여 시료로 하였고, 같은 양의 방출 용매로 보충하였다. 각 시료 중의 PPH농도는 289

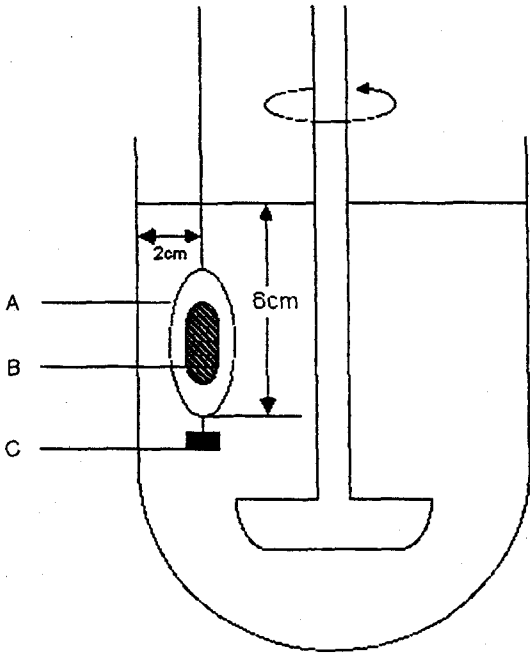


Figure 2—Diagram of the suppository release apparatus of Dialysis tubing method. A: Dialysis tube, B: Suppository, C: Lead (Weight 10 g).

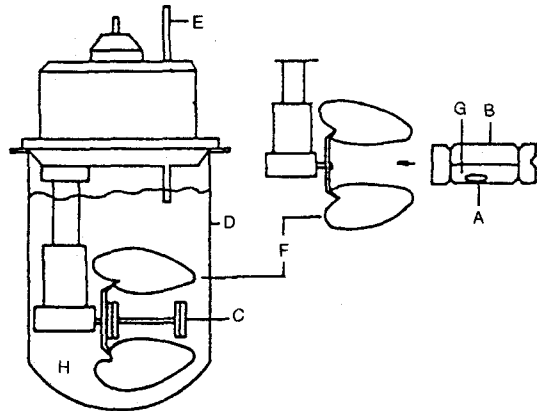


Figure 3—Diagram of Rotating dialysis cell apparatus. A: Suppository, B: Filter, C: Cell holder, D: Flask, E: Sampling tube, F: Stirring wing, G: internal phase, H: external phase.

nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다.¹⁹⁾

흡수 실험

에테르로 가볍게 마취시킨 흰쥐의 대퇴동맥에 폴리 에틸렌관(PE-50, Inramedic clay Adams Co.,Ltd)을 삽입하였다. 마취에서 완전히 깬 후에 직장 내에 좌제를 삽입하고 항문을 접착제로 봉하였다. 좌제 투여 후 대퇴동맥으로부터 12시간에 걸쳐 경시적으로 0.25

ml의 혈액을 채혈하였고, 이 혈액을 원심분리(2000 rpm에서 7분간)한 후 100 μl를 취해 Drummer^{19,20)}의 방법을 준용하여 혈장중의 PPH농도를 HPLC로 측정하였다.

PPH의 혈장중 동태는 모델 비의존적 방법으로 분석하였고, 통계처리는 흰쥐 직장흡수 실험에서 구한 BA 파라미터와 simulation하여 계산된 BA파라미터를 ANOVA로 처리하여 유의성을 검증하였다.

결과 및 고찰

약물 방출 실험

4가지 방법으로 실험한 PPH의 방출 결과를 Figure 4에 나타내었다. 실험 방법에 관계 없이 중공좌제는 초기에 PPH의 방출 지연현상을 보였으나 통상형 좌제로부터의 PPH 방출은 빨랐다.

얻어진 방출량 데이터를 Higuchi의 확산식 식 (1)과

$$Q = K' t^{1/2} \tag{1}$$

1차 반응속도식 식 (2)에

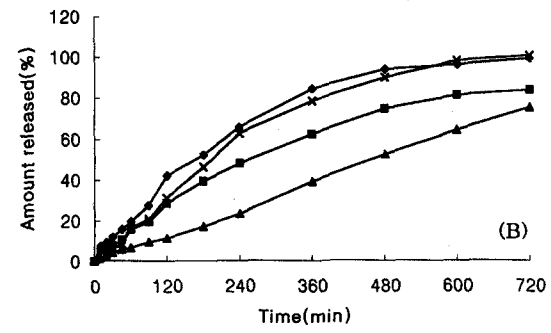
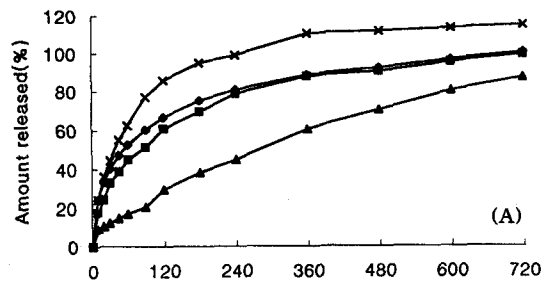


Figure 4—Release profiles of PPH from PPH-PVA hydrogel suppositories of the conventional(A) and hollow type(B) using four different methods of pH 7.4 phosphate buffer, at 37±0.5°C. Key: ◆: Paddle method, ▲: Dialysis tubing method, ■: Muranish method, ×: Rotating dialysis cell method.

Table I—Constants of Higuchi's and First-order of PPH from PPH-PVA Suppositories

The method of release test	Suppository type	Higuchi's diffusion model		First order release	
		K' (mg · min ^{-1/2})	r ²	K' (min ⁻¹)	r ²
Paddle	Conventional	0.5257	0.9762	4.8363 · 10 ⁻³	0.9768
	Hollow	0.0508	0.9779	5.9878 · 10 ⁻³	0.9842
Muranish	Conventional	0.3150	0.9745	5.2969 · 10 ⁻³	0.9657
	Hollow	0.0297	0.9809	2.7636 · 10 ⁻³	0.9949
Dialysis tubing	Conventional	0.0705	0.9787	2.5333 · 10 ⁻³	0.9937
	Hollow	0.0006	0.9939	1.8424 · 10 ⁻³	0.9715
Rotating dialysis cell	Conventional	0.5334	0.9376	7.1393 · 10 ⁻³	0.9793
	Hollow	0.0203	0.9624	5.7575 · 10 ⁻³	0.9511

$$\log(A - Q') = \log A - \frac{K' t}{2.303} \quad (2)$$

적용시켜 해석하였다.²²⁻²⁴⁾ 여기서 A는 좌제 중에 봉입한 PPH의 양(ng)이며, Q'는 시간 t동안 좌제로부터 방출된 약물량(mg)을 나타낸다. 이 식들에서 Q'와 t_{1/2} 또는 log(A-Q')와 시간 t간에는 일정한 1차 기울기를 갖게 된다. 방출 데이터를 각 식에 fitting하였을 때의 상관계수 r²를 비교하여 좌제로 부터의 약물 방출이 어느 속도식에 더 잘 맞는지를 비교하였다. Figure 4의 데이터를 위의 식 (1) 및 (2)에 fitting하여 얻은 방출 속도정수와 상관계수 r²를 Table I에 나타내었다.

이 결과 중공좌제의 방출속도 정수는 통상형 좌제에 비해 방출실험법에 관계없이 모두 약 1/10 작았다. 한편 각 식에 대한 상관계수 r² 값을 비교한 결과, 통상형 좌제의 경우 패들법 및 Muranish법으로 얻은 데이터는 Higuchi 확산식에 더 가까운 방출양상을 나타내었다. 이것은 Morimoto 등¹⁷⁾이 PPH-PVA hydrogel 통상형 좌제에 대해 패들법(JP XI)으로 시험한 방출 양상이 Higuchi 식에 따른 것과 일치하였다. 그러나 투석튜브법 및 회전 투석셀법으로 방출실험하였을 때에는 1차 반응 속도식에 따르는 방출양상을 보였다. 중공 좌제의 경우는 통상형 좌제와 반대로 패들법 및 Muranish법으로 방출실험을 하였을 때 1차 반응속도식에 적합한 방출양상을 나타내었으며 투석튜브법 및 회전 투석셀법으로 방출실험을 하였을 때는 Higuchi 확산식에 적합한 방출양상을 나타내었다.

흡수 실험

PPH-PVA hydrogel 통상형 및 중공 좌제를 직장투여 한 후의 혈중 약물 농도곡선은 Figure 5와 같고 이로부터 구한 약물동태 파라미터는 Table II와 같다.

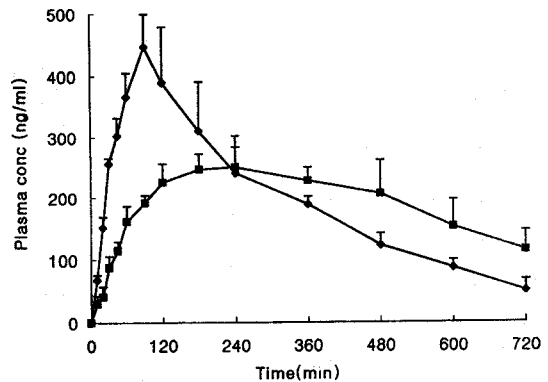


Figure 5—Plasma concentration of PPH after a single rectal administration of the conventional and hollow type PPH-PVA hydrogel suppository containing 4mg PPH in rat. Each bar represents mean ± S.D. (n=4). Key : ◆ : Conventional type suppository, ■ : Hollow type suppository.

Table II—Pharmacokinetic Parameters after a Single Rectal Administration of the Conventional and Hollow Type PPH-PVA Suppository in Rat (n=4)

	Conventional type	Hollow type
C _{max} (ng · ml ⁻¹)	456.25 ± 58.85	263.0 ± 17.09
t _{max} (min)	97.5 ± 15.0	150.0 ± 34.64
AUC ₀₋₁₂ (μg · h · ml ⁻¹)	159.08 ± 18.48	188.07 ± 28.78
MRT (min)	304.25 ± 35.37	586.25 ± 141.79

T_{max}는 통상형 좌제의 경우 1.6시간이고, 중공 좌제의 경우 2.5시간으로 중공 좌제가 통상형에 비해 약 3.6배 지연되었다. C_{max}는 통상형 좌제의 경우 456.25 ± 58.85 ng · ml⁻¹에 비해 중공 좌제의 경우 263.0 ± 17.08 ng · ml⁻¹로 약 0.6배 낮았다. MRT는 통상형 좌제의 경우 304.25 ± 35.37인데 비해 중공 좌제의 경우 586.25 ± 141.79로 1.9배 컸으며, AUC₀₋₁₂도 통상형 좌제의 경

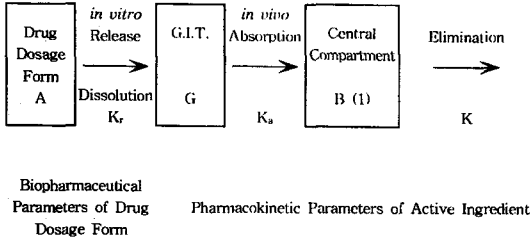


Figure 6—Pharmacokinetic model used for *in vitro-in vivo* correlation.

우 159.08 ± 18.48 인데 비해 중공 좌제의 경우 188.07 ± 28.78 로 1.6배 더 컸다. 혈중농도 양상은 통상형 좌제의 경우 초기의 혈중 농도가 높게 나타났으나 4시간 이후부터는 혈중농도가 급격하게 저하하였고, 중공 좌제의 경우 12시간까지 지속되었다.

***in vitro-in vivo* 상관성**

약물을 경구나 직장으로 투여하여 얻을 수 있는 혈중 약물농도-시간곡선은 일반적으로 1차 반응식에 의한 흡수과정을 포함하는 1-compartment model로 해석할 수 있다. 좌제로부터 약물의 방출 및 흡수를 Figure 6과 같은 모델에 따라 해석하였다.¹⁶⁾ 이 때의 혈중 약물 농도를 나타내는 식은 (3)과 같다.

일반적으로 투여된 약물의 흡수는 소화액이나 직장액으로의 약물의 용해가 유효단계이므로 식 (3)의 투여량(D_0)에는 *in vitro* 방출실험에서 얻은 시간 t 에서의 방출량을 대입하였고 혈중농도는 흡수실험 후 구한 약물의 소실속도 정수(K), 흡수속도 정수(K_a), 겔보기 분포용적(V_d) 및 생체이용률(F)을 컴퓨터 프로그램에 대입하면 계산되도록 하였다.

$$C_p = \frac{FK_a D_0}{V_d(K_a - K)} (e^{-Kt} - e^{-K_a t}) \quad (3)$$

- K_a : the first-order absorption rate constant
- K : the first order elimination rate constant
- F : bioavailability (i.e. the fraction of the dose that reaches the circulation)
- D_0 : the administered dose
- V_d : the volume of distribution
- t : the time after administration

즉 방출실험에서 얻은 방출량과 흡수 실험 결과로부터 얻은 PPH의 소실속도 정수(K) ($0.25 \pm 0.11 \text{ hr}^{-1}$), 겔보기 분포용적(V_d) ($6092.71 \pm 1875.29 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$), 및

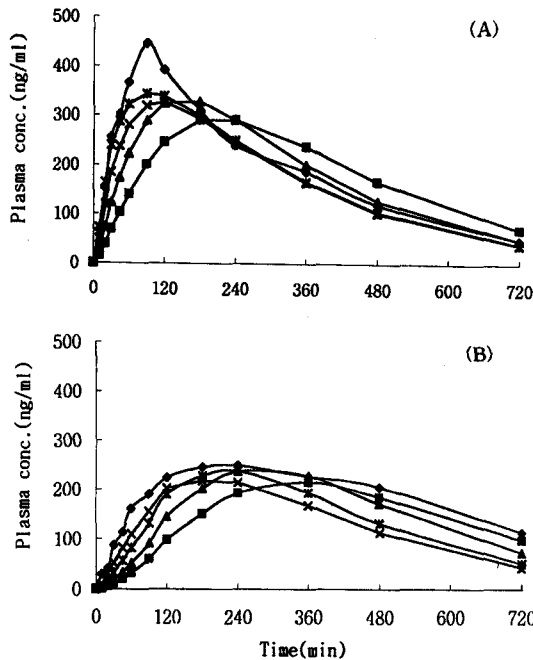


Figure 7—Real and simulated plasma concentration curves based on Figure 6 for PPH-PVA hydrogel suppository using Paddle method. (A) Conventional type, Key: \blacklozenge : real curve, \blacksquare : $K_a=0.5$, \blacktriangle : $K_a=1.0$, \times : $K_a=2.0$, $*$: $K_a=3.0$. (B) Hollow type, Key: \blacklozenge : real curve, \blacksquare : $K_a=0.3$, \blacktriangle : $K_a=0.5$, \times : $K_a=1.0$, $*$: $K_a=2.0$.

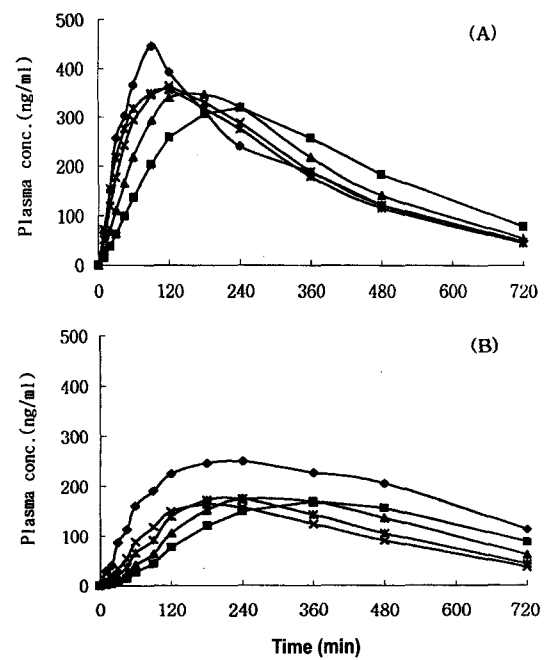


Figure 8—Real and simulated plasma concentration curves based on Figure 6 for PPH-PVA hydrogel suppository using Muranish method. (A) Conventional type, Key: \blacklozenge : real curve, \blacksquare : $K_a=0.5$, \blacktriangle : $K_a=1.0$, \times : $K_a=2.0$, $*$: $K_a=3.0$. (B) Hollow type, Key: \blacklozenge : real curve, \blacksquare : $K_a=0.3$, \blacktriangle : $K_a=0.5$, \times : $K_a=1.0$, $*$: $K_a=2.0$.

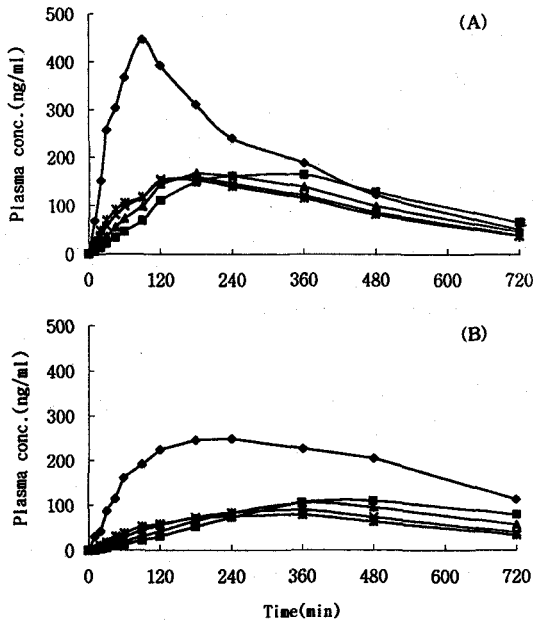


Figure 9—Real and simulated plasma concentration curves based on Figure 6 for PPH-PVA hydrogel suppository using Dialysis tubing method. (A) Conventional type, Key: ◆: real curve, ■: $K_a=0.5$, ▲: $K_a=1.0$, ×: $K_a=2.0$, *: $K_a=3.0$, (B) Hollow type, Key: ◆: real curve, ■: $K_a=0.3$, ▲: $K_a=0.5$, ×: $K_a=1.0$, *: $K_a=2.0$.

생체이용률(F)¹⁰ (101.0 %)을 위의 프로그램에 대입하여 환경에 좌제를 투여하여 얻을 수 있는 혈중농도의 데이터를 simulation 하였다. 본 실험에서 사용한 좌제들은 서방출성 제제이므로 통상형 및 중공좌제로부터의 흡수속도를 직접 측정하는 것은 부정확하므로²⁵ 흡수속도 정수를 통상형의 경우에는 0.5, 1.0, 2.0 및

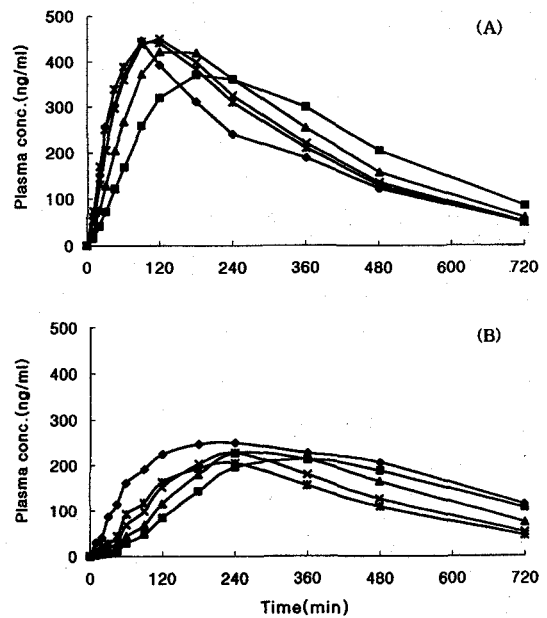


Figure 10—Real and simulated plasma concentration curves based on Figure 6 for PPH-PVA hydrogel suppository using Rotating Dialysis cell method. (A) Conventional type, Key: ◆: real curve, ■: $K_a=0.5$, ▲: $K_a=1.0$, ×: $K_a=2.0$, *: $K_a=3.0$, (B) Hollow type, Key: ◆: real curve, ■: $K_a=0.3$, ▲: $K_a=0.5$, ×: $K_a=1.0$, *: $K_a=2.0$.

3.0 hr⁻¹로 가정하고, 중공형의 경우에는 0.3, 0.5, 1.0 및 2.0 hr⁻¹로 가정하여 혈중농도를 simulation하였고 이때의 혈중 약물농도 곡선은 Figure 7-10과 같다.

환경 직장흡수 실험에서 구한 BA 파라미터(Table II 참조)와 simulation하여 계산된 BA 파라미터 (Table III 및 Table IV)는 ANOVA로 유의성을 검증

Table III—Bioavailability Parameters Simulated from Four Different Release Tests for Conventional Type Suppository

The method of release test	Hypothetical K_a (hr ⁻¹)											
	0.5			1.0			2.0			3.0		
	C_{max}	T_{max}	AUC_{0-12}	C_{max}	T_{max}	AUC_{0-12}	C_{max}	T_{max}	AUC_{0-12}	C_{max}	T_{max}	AUC_{0-12}
Paddle	293.9 ±9.7**	3.50 ±0.6**	157.1 ±4.1	330.9 ±49.7**	2.8 ±0.5**	145.2 ±3.8	349.14 ±14.1**	2.0 ±0.0	139.0 ±64.2	346.5 ±13.8**	1.5 ±0.0	136.9 ±3.9
Muranish	288.1 ±39.6**	3.8 ±0.5**	147.6 ±21.2	309.1 ±51.5**	2.75 ±0.5**	136.9 ±21.1	315.5 ±66.8**	2.0 ±0.0	129.2 ±22.7	309.3 ±65.5**	2.0 ±0.0	126.3 ±22.8
Dialysis tubing	168.1 ±42.9**	5.0 ±1.2**	110.7 ±17.9**	178.7 ±55.1**	3.3 ±0.5**	92.8 ±18.9	168.8 ±54.8**	3.3 ±0.5**	85.1 ±18.7**	163.6 ±50.1**	2.8 ±0.5**	2.8 ±0.5**
RDC	369.8 ±42.8**	3.7 ±0.6	189.9 ±21.4	441.2 ±75.9	2.3 ±0.6	178.9 ±21.3	469.7 ±78.6	1.8 ±0.3	17.7 ±20.6	468.2 ±79.6	1.8 ±0.3	169.1 ±19.3

a) The unit of parameters was as follow. C_{max} : ng · ml⁻¹, T_{max} : hr, AUC_{0-12} : ng · hr · ml⁻¹
 b) **represents significant differences P<0.05
 c) RDC: Rotating dialysis cell method

Table IV—Bioavailability Parameters Simulated from Four Different Release Tests for Hollow Type Suppository

The method of release test	Hypothetical K_a (hr^{-1})											
	0.3			0.5			1.0			2.0		
	C_{max}	T_{max}	AUC_{0-12}	C_{max}	T_{max}	AUC_{0-12}	C_{max}	T_{max}	AUC_{0-12}	C_{max}	T_{max}	AUC_{0-12}
Paddle	235.5 ±5.3**	6.0 ±0.0**	162.1 ±21.0	243.7 ±12.7	4.5 ±1.0	137.7 ±8.7	242.9 ±16.1	3.8 ±0.50	120.4 ±6.7	230.4 ±26.0	2.5 ±0.6	110.5 ±6.7
Muranish	169.1 ±31.1**	6.0 ±0.0**	117.1 ±9.9	180.3 ±47.2**	5.0 ±1.4	106.1 ±8.9	174.9 ±55.5**	4.0 ±0.0	90.7 ±13.3	164.3 ±53.5**	3.0 ±0.0	83.5 ±13.1
Dialysis tubing	112.9 ±26.0**	7.3 ±1.2**	103.9 ±14.9**	105.7 ±32.2**	6.0 ±0.0**	74.4 ±14.2**	72.3 ±88.4**	6.0 ±5.3**	60.3 ±13.8**	77.9 ±24.7**	4.67 ±1.15**	54.2 ±11.6**
RDC	218.4 ±29.0**	5.0 ±1.4**	181.1 ±13.2	234.3 ±6.1**	5.0 ±1.41	136.2 ±0.38	229.5 ±1.4**	4.0 ±0.0	113.9 ±1.6	211.9 ±28.4**	3.50 ±0.7	103.5 ±1.7

a) The unit of parameters was as follow. C_{max} : $ng \cdot ml^{-1}$, T_{max} : hr, AUC_{0-12} : $ng \cdot hr \cdot ml^{-1}$
 b) **represents significant differences $P < 0.05$
 c) RDC: Rotating dialysis cell method

하였다(Table III 및 Table IV). 이 결과 통상형 좌제의 경우 방출 실험으로 회전튜브셀법을 이용하고 K_a 를 1.0, 2.0 및 3.0 hr^{-1} 로 가정하였을 때 직장 흡수실험에서 구한 BA 파라미터와 컴퓨터 프로그램으로 simulation한 BA 파라미터간에 유의적 차이를 보이지 않았으므로 통상형 좌제의 방출실험법으로는 *in vitro-in vivo* 상관성을 보이는 회전튜브셀법이 적합하다고 사료되었다. 한편 중공좌제에 대해서는 패들법을 이용하고 흡수속도를 0.5, 1.0 및 2.0 hr^{-1} 로 가정하였을 때 BA 파라미터간의 값의 차이가 유의적이지 않았으므로 중공좌제의 방출실험법으로는 *in vitro-in vivo* 상관성을 보이는 패들법이 적합하다고 사료되었다. 실제로 좌제의 방출실험 결과, 통상형 좌제의 경우는 회전튜브셀법이 다른 방출실험법에 비해 초기 방출 속도 및 누적방출량이 큰 값을 보였고, 중공좌제의 경우는 패들법이 가장 큰 누적방출량을 보이고 *in vivo*와의 상관성을 보였다. 그러나 회전 튜브법은 *in vitro-in vivo* 상관성을 보이지 않았으므로 PVA hydrogel을 기제로하는 좌제에서의 방출실험법으로는 부적합하다고 사료되었다.

결 론

Propranolol · HCl-polyvinyl alcohol hydrogel 통상형 및 중공좌제를 제조하여 bioavailability와 상관성이 있는 방출실험법을 찾기 위하여 패들법, Muranishi 법, 투석튜브법 및 회전투석셀법을 써서 약물의 방출을 실험하였다. 한편 bioavailability는 흰 쥐 직장에 이들 좌제를 투여하여 구하였다.

1. 방출 실험 결과 중공좌제는 통상형 좌제에 비해 초기에 방출 지연 현상을 보였다.

2. 흰쥐 직장흡수 실험 결과, 중공좌제는 통상형 좌제에 비해 C_{max} 는 0.6배 감소하였으나, t_{max} 는 1.6배, MRT는 1.9 배, AUC_{0-12} 는 1.2배 각각 증대하였고 지속적인 흡수양상을 나타내었다.

3. *In vitro* 방출실험에서 얻은 방출량과 *in vivo* 실험에서 얻은 체내동태학적 파라미터로부터 혈중 약물 농도를 simulation할 수 있는 컴퓨터 프로그램을 작성하였다. 이 프로그램을 이용하여 중공 좌제 및 통상형 좌제의 각 방출 결과로부터 흰 쥐에 투여한 좌제의 PPH 혈중농도를 simulation하여 *in vitro-in vivo* 상관관계를 검토하였다. 그 결과 통상형 좌제에 대해서는 회전투석셀법이, 중공좌제에 대해서는 패들법이 가장 좋은 *in vitro-in vivo* 상관관계를 보였다. 한편 회전 튜브법은 PVA hydrogel을 기제로 한 좌제의 방출실험법으로는 적합하지 않은 것으로 사료되었다.

문 헌

- 1) N. Aoyagi, N. Kaniwa, Y. Takeda, M. Uchiyama, F. Takamura, Release of indomethacin from commercial witepsol suppositories and the bioavailabilities in rabbits and pigs, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4933-4940 (1988).
- 2) M. Yamazaki, S. Itoh, N. Sasaki, K. Tanabe and M. Uchiyama, Modification of the dialysis membrane method for drug release from suppositories, *Pharm. Res.*, **10**, 927 (1993).
- 3) H. Yanaihara, M. Okudaira, M. Iegushi and

- T. Fukuda, Comparative study of various release test methods on commercial indomethacin suppositories of water-soluble and fatty base, *Yakuzaiigaku*, **50**, 313-321 (1990).
- 4) V. Dhorpheshwarkar, J.C. O'keeffe, J.L. Zats, Development of an oral sustained-release antibiotic matrix tablet using *in vitro/in vivo* correlations, *Drug. Develop. Ind. Pharm.*, **20**, 1851-1867 (1994).
 - 5) 日本薬局方解説書, 溶出試験法, pp. 533-547 (1996).
 - 6) The Korean pharmacopoeia, 제6개정, 용출시험법, 문성사, pp. 1343-1346 (1992).
 - 7) USP NF 23, Dissolution, pp. 1791-1793 (1995).
 - 8) British pharmacopoeia, Dissolution test for tablets and capsules, pp. A160-A162 (1993).
 - 9) M.-O. Song, Release profiles of propranolol · HCl(PPH) from PPH-polyvinyl alcohol hydrogel hollow type suppository using various release tests, *M.S. Thesis for Pharmacy*, Ewha Womans University (1994).
 - 10) A.G. de Boer, J.M. Gubbens-stibbe and D.D. Breimer, Avoidance of first pass elimination of propranolol after rectal administration to rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 50 (1981).
 - 11) K. Silvia and El-Arini, Theophylline-controlled release preparation and fatty food: an *in vitro* study using the rotating dialysis cell method, *Pharm. Res.*, **7**, 1134 (1990).
 - 12) H. R. Jeon, D. W. Park, S. M. Lee, J. W. Yi and Y. W. Choi, Effects of suppository bases and additives on rectal absorption of ibuprofen lysinate, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **24**, 145-153 (1994).
 - 13) S. Ishimaru, H. Kojima, S. Tsunemi, T. Oribe, A. Ohshima, O. Shirakura and Shieru, *In vitro* release test correlating to *in vivo* rectal absorption of diflunisal from suppositories, *Yakuzaiigaku*, **51**, 222-229 (1991)
 - 14) C. H. Lee, S. J. Hwang, S. J. Oh and G. J. Rhee, Formulation of rectal suppositories of omeprazole, *Yakhak Hoeji*, **37**, 370 (1993).
 - 15) J.-Y. Rhie, and Y.-S. Ku, Drug release from hollow type suppository(II): release rate in-domethacin from polyvinyl alcohol hydrogel suppositoty, *J. Kor. Res. Ins. for better Living*, **49**, 145-159 (1992).
 - 16) J. M. Aiache, M. Islasse, E. Beyssac and S. Aiache, Kinetics of indomethacin release from suppositories, *In vitro-in vivo* correlation, *Int. J. Pharm.*, **39**, 235-242 (1987).
 - 17) K. Morimoto, A. Nagayasu, S. Fukancki, K. Morisaka and S. H. Hyon, Evaluation of poly(vinyl alcohol) hydrogel as a sustained-release vehicle from rectal administration of indomethacin, *Pharm. Res.*, **6**, 338 (1989).
 - 18) N. Aoyagi, N. kaniwa and M. Uchiyama, Inter-laboratory reproducibility of release tests for suppositories, *Drug. Develop. Ind. Pharm.*, **21**, 176-183 (1995).
 - 19) J.-H. Chung, Controlled release of propranolol hydrochloride(PPH) from PPH-solid dispersion system-polyvinyl alcohol hydrogel hollow type suppository, *M.S. Thesis for Pharmacy*, Ewha Womans University (1994).
 - 20) O. H. Drummer, J. McNeil, E. Pritchard and W. J. Louis, Combined high-performance liquid chromatographic procedure for measuring 4-hydroxypropranolol and propranolol in plasma: pharmacokinetic measurements following conventional and slow release propranolol administration, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 1030-1032 (1981).
 - 21) B. L. Aahn, Proliposomes of propranolol · HCl-preparation and application as intra nasal dosage forms, *Thesis for Doctorate*, Seoul National University (1993).
 - 22) A.I. Weiss and B.I. Sciarrone, Release rates of salicylates from cocoa butter I, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 980 (1969).
 - 23) M. Shozo, O. Yoko and S. Hitoshi, Manufacture and examination of apparatus for drug release from suppositories, *Yakuzaiigaku*, **39**, 1-7 (1979).
 - 24) S. Y. Lee, S. C. Shin, M.H. Lee and C. K. Shim, Effect of diethylphthalate on the release of salicylic acid from ethylcellulose films, *Yakhak Hoeji*, **28**, 169-177 (1984).
 - 25) M. Gibaldi and D. Perrier, *Pharmacokinetics*, 2th, pp. 33-35 (1982).