

시험관내 용출 및 장관막 투과도와 생체이용률과의 상관성

서수경 · 손수정 · 박인숙 · 최기환 · 김순선 · 유태무 ·
조혜영* · 이용복* · 김동섭 · 양지선#

국립독성연구소 약리부, *전남대학교 약학대학/약품개발연구소

(Received August 11, 2000)

The Relationship of *in vitro* Dissolution and Intestinal Membrane Permeability with *in vivo* Bioavailability

Soo Kyung Suh, Soo Jung Sohn, In Sook Park, Ki Hwan Choi, Soon Sun Kim,
Tae Moo Yoo, Hea-Young Cho*, Yong-Bok Lee*, Dong Sup Kim and Ji Sun Yang#

National Institute of Toxicological Research, Department of pharmacology, Seoul 122-704, Korea

*College of Pharmacy and Research Institute of Drug Development,

Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

Abstract – A biopharmaceutics drug classification system for correlation between *in vitro* dissolution and *in vivo* bioavailability is proposed based on recognizing that drug dissolution and gastrointestinal permeability are the fundamental parameters controlling the rate and extent of drug absorption. The objective of this study was to assess whether *in vitro* dissolution profiles of immediate-release beta-blocker tablets can be correlated with intestinal membrane permeability and/or *in vivo* bioavailability. *In vitro* dissolution of the beta-blocker tablets was examined using KP VII Apparatus II methods at various pH. Intestinal membrane permeability was determined *in vitro* using the diffusion chamber method. Bioavailability parameters were cited from literatures. The dissolution profiles did not accurately represent the *in vivo* bioavailability. However, there were good correlations between intestinal membrane permeability and log P (n-octanol/buffer). The correlations obtained in this study indicated that *in vitro* diffusion chamber method could be used to predict intestinal absorption *in vivo*.

Keywords □ Beta-blockers, dissolution, intestinal membrane permeability, bioavailability.

경구투여된 제제로부터 약물이 흡수되기 위해서는 우선 약물이 소화관내에서 용출된 후, 소화관 점막을 투과하여 생체내로 이행되어야 한다. 이러한 과정에서 제제로부터의 용출률, 약물의 용해도, 약물과 생체막간의 극성 차이, 생체막 투과도, 수송계의 특성등에 따라 생체이용률 즉, 약물의 혈중이행률 및 속도가 달라지게 된다. 따라서 약물의 체내 흡수과정을 연구함으로써 약물의 생체이용률을 추정할 수 있다. 그러나, 현재까지 약물의 구조와 단백질합률, 분포용적, 대사 등

과 같은 약물속도론적 파라미터와의 상관성에 관한 연구¹⁻³⁾는 어느 정도 진척을 보인 반면 시험관내 용출이나 생체막 투과도 및 생체이용률과의 상관성에 대한 연구는 barbiturates⁴⁾나 penicillins⁵⁾ 등 몇몇 약물에서만이 그 연구가 국한되어 있는 실정이다.

본 연구에서는 약물의 종류가 다양하고, 지용성의 범위가 넓은 뿐 아니라, 장기 복용제제로 빈용되는 고혈압치료제로서 분배계수가 서로 다른 베타-차단약(beta-blockers) 4종 즉, atenolol, pindolol, metoprolol, prop-ranolol을 선택하여 시험관내 용출, 장관막 투과도 및 혈중농도사이의 상관관계를 예견할 수 있는 모델을 개발하고자 하였으며 향후 약물의 특성에 따라

본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-380-1808 (팩스) 02-380-1806

생체이용률 측정에 기초한 생물학적 동등성 시험이 필요한 약물군을 선정할 수 있는 새로운 지침(guideline)을 제공하기 위한 기초자료로 활용하고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기

R-(+)-propranolol HCl, pindolol HCl, metoprolol tartrate, atenolol HCl(이상 모두 Sigma Co., USA)을 표준품으로 사용하였으며 상기성분을 주성분으로 국내에서 시판되고 있는 4개회사의 동일 lot 정제를 용출대상 정제로 이용하였다. HPLC용 아세트니트릴, 메탄올(Fisher Scientific, USA), D-글루코스(Sigma Co., USA)는 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., USA)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 그대로 사용하였다.

기기로는 Dissolution Testing System(Hewlett Packard, USA), HPLC pump(LC-10AD, Shimadzu, Japan), μ -Bondapak C₁₈ column(Waters Co., USA), Fluorescence detector(RF-10A_{XL}, Shimadzu, Japan), Centrifugal evaporator(CVE-200D, Tokyo Rikakikai Co., Japan), Chemical balance(AJ100, Mettler, Switzerland), pH meter(model 7, Corning, England), Vortex mixer(G560, Scientific Co., USA)와 Diffusion chamber(Precision System Inc., USA)를 사용하였다.

실험동물

식품의약품안전청에서 분양받은 체중 100~150 g의 Sprague Dawley계 수컷 흰쥐를 물과 사료를 자유로이 공급받아 온도 20~25°C, 습도 50~60%의 동물사육실에서 2주일이상 사육한 후 체중 250~300 g 범위의 것을 하룻밤 절식시켜 사용하였다. 절식 후 24시간이 지나면 흡수율이 감소하므로⁶⁾ 절식 시작후 16~20시간에서 실험하였다.

용출시험

대한약전 KPVII 용출시험법중 제2법(paddle법)에 따라 용출액은 제 1액(pH 1.2)과 제 2액(pH 6.8) 및 물 900 ml를 사용하여 atenolol과 pindolol 정제는 50 rpm에서 propranolol과 metoprolol 정제는 100 rpm에서 용출시켜 5, 10, 20, 30, 45 및 60분에서

용출액을 채취하고 0.45 μ m의 필터를 통과시킨 다음 각 성분의 자외선 최대흡광 파장에서 흡광도를 구하여 용출량을 구하였다. 아울러, 각 약물이 75%가 용출되는 시간(T₇₅)을 구하여 유/수 분배계수, 장관막 투과계수 및 생체이용률과의 상관성을 구하였다.

장관막 투과계수의 측정

흰쥐를 경추파열시킨 후 즉시 복부를 절개하고 정중선을 4 cm 가량 잘라 복대동맥에 카테터를 삽입하여 실험시킨 후 소장 상부로부터 약 15 cm의 장을 떼어 내어 즉시 carbogen 가스(O₂:CO₂=95:5)를 유통시킨 4°C의 탄산 링거액에 넣었다. 그리고, Smith 등^{7,8)}의 방법에 따라 장근막을 제거하여 장점막을 얻어내고, 적당한 크기로 잘라 미리 37°C로 데워놓은 side-by-side diffusion chamber⁹⁾에 장을 정치시키고 37°C aluminum heat block에 셀을 즉시 넣었다. 점막측의 삼투압을 일정하게 유지시켜 주기 위해 만니톨 40 mM을 미리 가한 완충액 [Krebs 탄산 링거 완충액 (pH=7.4:MgCl₂ 1.1 mM, CaCl₂ 1.25 mM, NaCl 114 mM, KCl 5 mM, NaHCO₃ 25 mM, Na₂HPO₄ 1.65 mM, NaH₂PO₄ 0.30 mM)] 2 ml를 주입하고, 혈액측에 조직의 생존률을 높이기 위해 D-글루코스 40 mM을 가한 상기 Krebs 탄산 링거 완충액 2 ml를 넣고 양측 모두에 carbogen 가스를 유통시켜 분당 기포 발생 횟수를 120~150회로 유지시켜 주었다. 점막 투과 전기저항(trans epithelial electrical resistance, TEER)이 안정화되도록 30분간 기다린 후에¹⁰⁾ 점막측 완충액에 각 약물의 농도가 100 μ g/ml⁶⁾이 되도록 약물을 가하였다. 각 약물을 가한 후 5, 10, 20 및 40분 간격으로 혈액측에서 완충액 50 μ l를 취하고 즉시 신선한 완충액을 가하여 부피변화를 보정해 주었다. 취한 시료는 즉시 원심분리한 후 상층액을 취하여 완충액중의 약물 농도를 HPLC로 정량하였다. 실험이 끝난 후 diffusion chamber 내에 정치시킨 장을 오려내어 건조중량을 측정하였다.

각 약물의 장관막 투과계수(P_{app})는 Grass 등¹¹⁾의 방법에 따라 다음 (1)식에 의해 구하였으며 구한 장관막 투과계수를 장의 건조중량으로 표준화하였다.

$$P_{app} = \frac{V \cdot dC}{A \cdot C_0 \cdot dt} \quad (1)$$

이때, V는 혈액측 완충액의 부피(ml), A는 diffusion

chamber에 정지된 장 점막의 면적(0.64 cm²), C₀는 점막측에 가한 최초의 약물 농도(μg/ml), dC/dt는 혈액측 약물 농도의 시간에 따른 순간변화속도(μg/ml · min)를 나타내는데 본 실험에서는 각 시간에 채취된 시료의 평균변화속도를 구하여 사용하였다. 한편, 장관막 평균 투과계수는 40분까지 각 시간별로 구한 투과계수의 평균값을 구하여 사용하였으며 이를 이용하여 유/수 분배계수, 용출률 및 생체이용률과의 상관성을 구하였다.

원충액중의 약물정량

원충액중 atenolol, pindolol, metoprolol 및 propranolol의 정량은 G.Musch 등¹²⁾의 방법을 다소 수정하여 Table I의 조건에 따라 각 약물의 실험농도 범위에서 검량선을 작성하고 이를 이용하여 정량하였다.

유/수 분배계수

Atenolol, pindolol, metoprolol 및 propranolol의 n-octanol에 대한 유/수 분배계수는 Cruickshank 등¹³⁾이 제시한 값을 그대로 사용하여 용출률, 장관막 투과계수 및 생체이용률과의 상관성을 구하였다.

생체이용률 파라미터 측정

인체에 있어서의 생체이용률을 나타내는 파라미터인 혈중약물농도 곡선하면적(AUC), 최고혈중농도(Cmax) 및 최고혈중농도 도달시간(Tmax)값은 atenolol과 metoprolol의 경우에는 Regardh 등¹⁴⁾이 보고한 값을, pindolol의 경우에는 Roivas 등¹⁵⁾이 보고한 값을, propranolol의 경우에는 Eldon 등¹⁶⁾이 보고한 값을 사용하여 유/수 분배계수, 용출률 및 장관막 투과계수와의 상관성을 구하였다(Table II).

Table I - HPLC conditions for the determination of beta-blockers

Parameters	β-Blockers			
	Atenolol	Pindolol	Metoprolol	Propranolol
Column	Spherisorb ODS-2 (5 μm, 4.6 mm × 250 mm)	←	μ-Bondapak C ₁₈ column (10 μm, 3.9 mm × 300 mm)	→
Mobile phase	18% Methanol in 0.5% w/v triethylamine (pH 3.5)	←	Methanol : 0.1M KH ₂ PO ₄ (30:70)(pH 3.5)	Acetonitrile-water-acetic acid-methanol (30 : 65 : 1 : 5, v/v)
Flow rate	←	1.0 ml/min		→
Detector	←	RF-10A _{XL} fluorescence detector		→
Excitation λ _{max} (nm)	229	224	224	310
Emission λ _{max} (nm)	298	300	300	380
Temperature	←		Ambient	→
Injection volume	←		20 μl	→

Table II - Relationships between the n-octanol/buffer partition coefficient, the permeability coefficient and bioavailability parameters of 4 beta-blockers in rats[#]

β-Blockers	Partition Coefficient ^{a)}	Permeability Coefficient (× 10 ⁻³ cm/min · g intestine)	AUC (μmol · hr/l)	Cmax (μmol/l)	Tmax (hr)
Atenolol	0.015	0.909 ± 0.701	25.23 ± 2.24 ^{b)}	2.55 ± 0.17 ^{b)}	2.8 ± 0.4 ^{b)}
Pindolol	0.82	1.826 ± 1.496	1.114 ± 0.623 ^{c)}	0.228 ± 0.121 ^{c)}	1.7 ± 0.7 ^{c)}
Metoprolol	0.98	1.667 ± 1.349	2.282 ± 0.506 ^{b)}	0.368 ± 0.078 ^{b)}	1.7 ± 0.3 ^{b)}
Propranolol	20.20	2.525 ± 1.406	0.967 ± 0.318 ^{d)}	0.177 ± 0.048 ^{d)}	1.5 ± 0.8 ^{d)}

^{a)}Concentration ratio of n-octanol/pH 7.4 phosphate buffer cited from ref. 13)

^{b)}Values cited from ref. 14)

^{c)}Values cited from ref. 15)

^{d)}Values cited from ref. 16)

[#]Mean ± S.D.(n=12~24)

Data 분석 및 상관성 추정

측정 가능한 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었고 문헌에서의 인용값은 그 평균치만을 사용하였으며 회귀분석을 통해 상관계수 $r=0.9$ 이상, 유의수준이 $p<0.05$ 인 경우에 한하여 상관성이 있다고 판정하였다.

결 과

T_{75} 와의 상관성

서로 다른 유/수 분배계수와 용해도를 나타내고 있는 베타-차단약으로서 atenolol, pindolol, metoprolol 및 propranolol 정제에 대하여 대한약전에 수재된 paddle법에 따라 용출시험한 결과를 Fig. 1에 나타내었다. 모든 용출액에서 atenolol 정과 propranolol 정은 5분 이내에, metoprolol 정은 20분 이내로 나타났으며 pindolol 정은 pH 1.2 및 pH 6.8 액에서만 5분 이내로 나타났고 물에서는 60분까지의 용출률이 60%미만으로 나타났다. 사용 용출액 각각에 있어서 그 래프로부터 구한 각 약물의 T_{75} 는 Table III과 같았으며

Table III - Time (T_{75} , min) to reseach 75% dissolved amounts of 4 beta-blockers with paddle method at various pH media

	Atenolol	Pindolol	Metoprolol	Propranolol
pH 1.2	<5	<5	16.2	<5
Water	<5	N.A.	15.5	<5
pH 6.8	<5	<5	15.0	<5

N.A. means "not available"

이 T_{75} 와 유/수 분배계수, 장관막 투과도 및 생체이용률과는 상관성을 구할 수 없음을 알 수 있었다.

장관막 투과계수와의 상관성

흰쥐의 소장상부를 잘라 diffusion chamber에 정치시켜 안정화 시킨 후 약물을 점막측에 가하고 시간에 따라 혈액측으로 투과된 약물의 농도를 측정하고 식(1)을 이용하여 40분간의 장관막 평균 투과도 계수를 구한 결과를 Table II에 나타내었으며 문헌에 보고된¹³⁾ 4가지 베타-차단약의 n-octanol에 대한 분배계수를 함께 표기해 두었다. 다른 약물에 비해 유/수 분배계수가 큰 propranolol이 가장 큰 투과계수를 나타내었으며 유/수

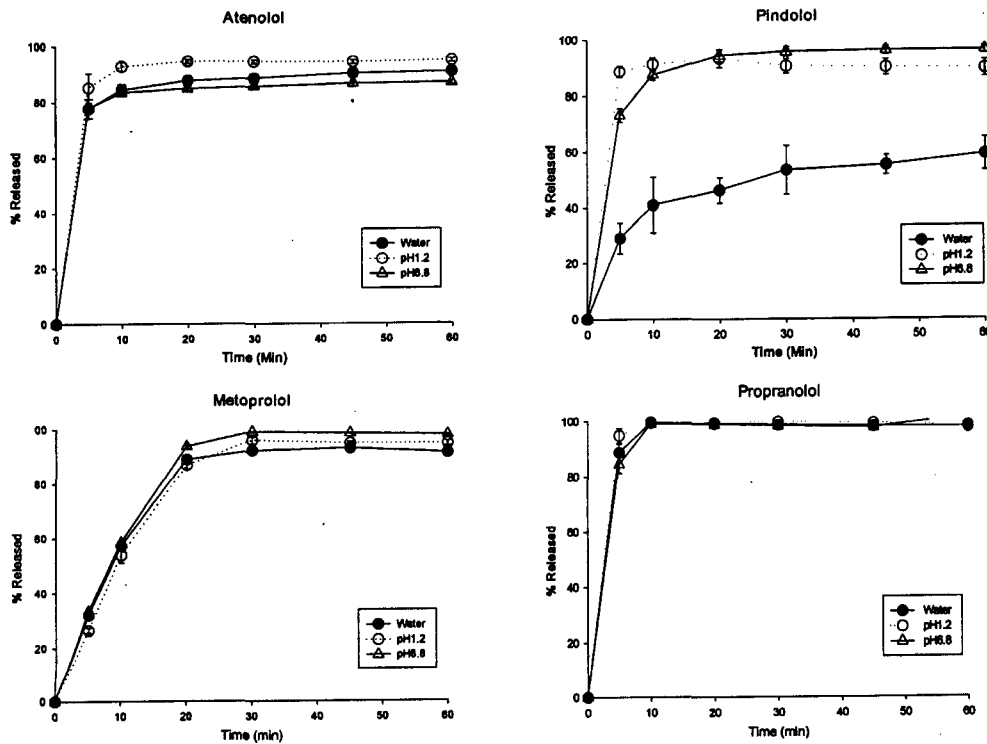


Fig. 1 - Mean dissolution-time profiles of 4 beta-blockers in various media.

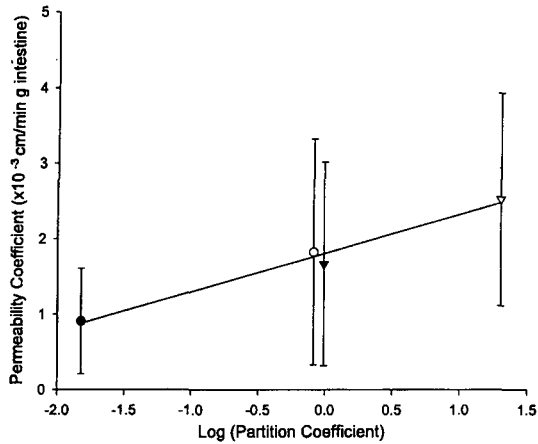


Fig. 2 – Relationships between the permeability coefficient and the n-octanol/buffer partition coefficient of 4 beta-blockers in rats. $y=0.5114x+1.8100$ ($r=0.9901$), ● : Atenolol, ○ : Pindolol, ▼ : Metoprolol, ▽ : Propranolol

분배계수가 작은 atenolol이 가장 작은 투과계수를 나타내었다. 한편, 유/수 분배계수와 장관막 투과계수 사이의 상관성을 구하고 이를 Fig. 2에 나타내었는데 각 약물의 유/수 분배계수와 장관막 투과계수 사이에는 양호한 상관성이 있음을 알 수 있었다($r=0.990$).

생체이용률과의 상관성

4가지 베타-차단약의 유/수 분배계수와 문헌에 보고된 생체이용률 파라미터인 T_{max} 와의 상관성을 구하였을 때 분배계수가 큰 약물일수록 최고혈중농도에

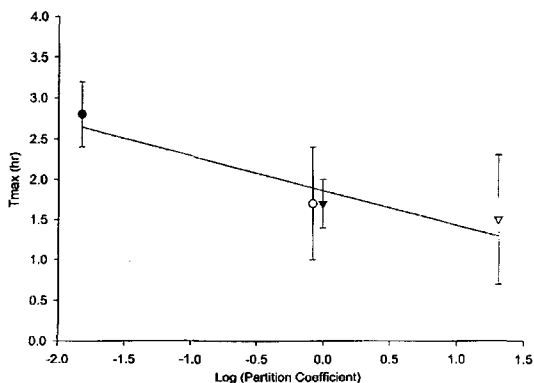


Fig. 3 – Relationships between T_{max} and the n-octanol/buffer partition coefficient of 4 betablockers. $y=-0.4307x+1.8589$ ($r=0.9357$), ● : Atenolol, ○ : Pindolol, ▼ : Metoprolol, ▽ : Propranolol

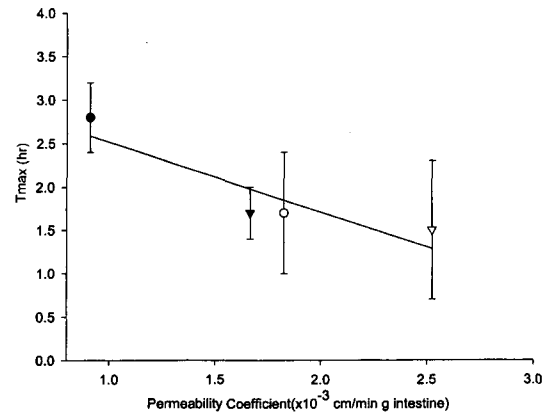


Fig. 4 – Relationships between T_{max} and the permeability coefficient of 4 beta-blockers. $y=-0.8063x+3.3212$ ($r=0.9047$), ● : Atenolol, ○ : Pindolol, ▼ : Metoprolol, ▽ : Propranolol

도달하는 시간이 짧아지는 양호한 상관성($r=0.936$)을 나타냄을 알 수 있었다(Fig. 3). 장관막 투과계수와 T_{max} 와의 상관성도 역시 장관막 투과계수가 증가함에 따라 T_{max} 가 짧아지는 좋은 상관성($r=0.905$)을 나타냄을 알 수 있었다(Fig. 4). 그렇지만, AUC나 C_{max} 은 그 어느 것도 장관막 투과계수나 유/수 분배계수와는 선형의 상관성을 나타내지 않음을 알 수 있었다.

고 찰

경구투여한 약물의 생체이용률을 최적화시키는 것은 신규제형이나 신약 개발과정에 있어서 가장 중요한 목표 중의 하나라 할 수 있다. 생체이용률이란 약물투여 후 전신순환혈로 이행된 약물의 양 및 이행속도를 말한다. 약물은 전신순환에 이르기까지 한개 또는 그 이상의 생체막을 통과해야 하며 경구투여 후 전신순환에 도달하는 약물의 양은 흡수과정중의 여러가지 인자들에 의해 영향을 받게 되는데, 예를 들면 분자량, 약물의 용해도, pK_a , 유/수 분배계수 등과 같은 물리화학적 성질뿐만 아니라 흡수부위의 pH, 위 공복시간, 장내 지연시간, 흡수 표면적, 대사특성 등과 같은 생체측 요인에 의해서도 영향을 받는다. 따라서 생체이용률을 최적화시키기 위해서는 흡수의 생리적 과정들에 대한 지식과 더불어 약물의 물리화학적 성질에 대한 정보가 필요하다. 그래서 약물 개발 단계 초기에 약물의 장관흡수 기전을 규명하는 것이 필수적이며 이를

예측할 수 있는 모델을 개발하는 것은 매우 중요하다. 아울러 이러한 모델을 구축함으로써 *in vitro* 또는 *in situ* 장관막 투과도와 *in vivo* 흡수와의 상관성 뿐만 아니라 화학구조나 물리화학적 성질과의 상관성을 규명할 수 있게 되어 약물을 디자인하는데 유용하게 사용될 수 있다.

이전에는 동일한 성분, 동일한 제형의 두 제제가 이 화학적으로 동등하지만 하면 복용후 동일한 혈중농도를 나타내어 생체내에서 동일한 효과를 갖는다고 생각해 왔으나 이화학적 동등성을 가진 제제를 복용한 후에도 두 제제의 임상효과가 서로 다르게 나타난 경우가 있어서 1984년 Drug Price Competition and Patent Restoration Act가 통과한 후 미국 FDA는 이미 허가받은 약품과 동일한 약품을 허가받아 판매하고자 할 때 후발 의약품에 대해 기 허가품과의 생물학적 동등성을 입증하도록 요구하게 되었다.¹⁷⁾ 물론 이 법안이 통과하기 전까지는 비교효력을 입증하기 위한 임상시험을 실시하였다. 현재 우리나라도 1989년 이후부터 생물학적동등성 시험을 하도록 규정하고 있다. 그러나, 생물학적 동등성 시험은 일단 사람을 대상으로 하기 때문에 비용과 시간이 많이 들고, 부작용에 대한 우려 등으로 인해 시간적 경제적 효율성을 제고하고자 연구자들은 *in vitro* 용출시험을 가지고 생체이용률을 예측할 수 있는 방법을 모색하게 되었다.

용출시험은 의약품 품질관리의 대상이기도 하지만 투여제제로부터 용액내로 약물분자가 녹아나오는 과정으로 생체내에서 약물 흡수가 이루어지기 위한 전단계로서 매우 중요한 의미를 지니고 있을 뿐만 아니라 약물에 따라서는 그 흡수를 조절하거나 예측하기 위한 단계로서도 중요한 의미를 지니고 있다. 미국 FDA의 경우 biopharmaceutics classification system(BCS)을 이용하여 용해도, 장관막 투과도 및 용출률에 따라 약물군을 나누어 *in vivo* 실험의 여러 가지 문제점을 해결할 수 있는 방법을 도입하고 있다.^{18,19)} 그러나 약물의 생체내 용출거동을 *in vitro* 방법만으로 평가하는데는 한계가 있다. 그 이유는 생체내 용출과정은 다양한 생리적인 물질들을 포함한 매우 복잡한 용매에서 일어나기 때문이다. 따라서 *in vivo*의 상태를 나타낼 수 있는 *in vitro* 조건을 설정하는 *in vitro-in vivo* correlation(IVIVC) 과정이 생겨나게 되었다.²⁰⁾ *In vitro-in vivo* correlation이란 AUC, Cmax 및 Tmax와 같은 생체이용률 파라미터와 용출과 같은 *in vitro*

파라미터 사이의 상관성을 연구하는 것이다. 최근 미국 FDA에서 발표한 IVIVC의 주요 목적은 용출시험을 생체이용률 시험에 대한 대체방법으로 사용할 수 있도록 하는데 있다고 밝히고 있다.^{17,21)} 이로써 허가당시에 필요한 생물학적 동등성 시험의 수도 줄이고 scale up이나 허가후 변경시에 필요한 생물학적 동등성 시험도 줄일 수 있게 된다. 현재 미국에서는 용출시험이 생물학적 동등성 시험의 대체방법으로 사용될 수 있다고 인정하고 있다. 특히 scale up과 허가후 변경시에 변경 전후의 두 제제간의 생물학적 동등성을 확보하는데에 용출시험을 실시하고 있으며²²⁾ IVIVC가 확립되면 생물학적 동등성 시험자료의 제출이 면제되고 있다.²³⁾ IVIVC를 확립하는 것의 잇점은 용출과 생체이용률을 연결할 수 있을 뿐만 아니라 약물속도론적 입장에서 용출의 역할을 평가할 수 있다는 것이다.

본 연구에서는 약물의 종류가 다양하고, 지용성의 범위가 넓은 뿐 아니라, 장기 복용제로 빈용되는 고혈압치료제로서 분배계수가 서로 다른 4가지 베타-차단약을 선택하여 현재 이용되고 있는 시험방법으로 용출시험을 행하고 T_{75} 를 구하여 생체내 용출양상을 반영할 수 있는 지에 관하여 살펴보았다. 여러가지 용매조건에서 시험한 결과 물에 대한 pindolol의 경우만을 제외하고 모든 용출액에서 4가지 베타-차단약이 모두 20분 이내에 신속하게 용출되어 생체내 흡수동태를 유추할 수 없었다. 따라서 베타-차단약의 생체이용률을 예측할 수 있는 새로운 용출시험조건을 찾을 필요가 있다고 사료되었다.

최근 장관에서의 흡수과정을 연구하기 위해 diffusion chamber를 이용한 방법, Caco-2 cell을 이용한 방법들이 개발되었는데, 이중 diffusion chamber를 이용하여 장관막 투과계수를 측정하였을 때 각 약물마다 시간에 따라 투과계수가 선형성을 나타내는 것으로부터 시험에 사용한 베타-차단약은 단순확산에 의해 투과됨을 알 수 있었다. 한편 4가지 베타-차단제의 n-octanol에 대한 유/수 분배계수와 장관막 투과도 및 생체이용률 파라미터인 Tmax 사이의 상관성을 구하였을 때 유/수 분배계수가 증가함에 따라 장관막 투과도가 선형성을 나타내고 있을 뿐 아니라, 최고혈중농도에 도달하는 시간인 Tmax가 짧아지고 있는 상관성을 나타냄을 알 수 있었다. 이는 유/수 분배계수가 증가함으로써 세포막안으로의 약물 투과도가 증가할 뿐만 아니라 이러한 투과도 증가가 체내 sink condition하에서 전신 순환

혈로 이행하여 최고혈중농도에 도달하는 시간인 Tmax를 감소시키는 역할을 할 것으로 사료되었다. 그렇지만, 이 투과도의 증가는 Cmax나 AUC의 증가와는 서로 상관성을 나타내지 않음을 알 수 있었다. 이와 같은 실험을 통하여 베타-차단약을 이용한 약물 구조-약물속도론 파라미터 상관성(QSPR, Quantitative Structure Property or Pharmacokinetic Relationship)을 유추할 수 있는 기초자료를 확보할 수 있음을 알 수 있었다.

결 론

본 연구에서는 약물의 종류가 다양하고, 지용성의 범위가 넓은 뿐 아니라, 장기 복용제제로 반응되는 고혈압치료제로서 분배계수가 서로 다른 베타-차단약을 선택하여 용출률, 유/수 분배계수, 장관막 투과계수 및 생체이용률과의 상관관계를 살펴보았을 때

1. 물/pH 1.2/pH 6.8 완충액을 가지고 약전 용출시험법에 따라 시험한 결과 물에 대한 pindolol의 경우만을 제외하고 4가지 베타-차단약 모두 20분 이내에 신속하게 용출되어 생체내 흡수동태를 반영하지 못하는 것으로 나타났다.

2. 베타-차단약의 n-octanol에 대한 유/수 분배계수와 장관막 투과계수 사이에는 양호한 상관성이 있음을 알 수 있었다.

3. 유/수 분배계수와 Tmax, 장관막 투과계수와 Tmax 사이에도 상관성이 나타나 흰쥐의 장관막을 이용하여 장관막 투과계수를 구함으로써 사람에서의 Tmax를 예측 가능함을 알 수 있었다.

감사의 말씀

본 연구는 국립독성연구소 1999년도 조사연구사업과 보건복지부 1998년도 보건 의료기술 연구개발사업(Grant No.: HMP-98-O-5-0047)에 의해 일부 지원받아 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- Seydel, J. K. and Schapen, K. J. : Quantitative structure-pharmacokinetic relationships and drug design. *Pharmac. Ther.*, **15**, 131 (1982).
- Hinderling, P. H., Schmidlin, O. and Seydel J. K. : Quantitative relationships between structure and pharmacokinetics of beta-adrenoceptor blocking agents in man. *J. Pharmacokinetic. Biopharm.*, **12**(3), 263 (1984).
- Schuhmann, G., Fichtl, B. and Kurz, H. : Prediction of drug distribution *in vivo* on the basis of *in vitro* binding data. *Biopharm. Drug Dispos.*, **8**, 78 (1987).
- Watari, N., Sugiyama, Y., Kaneniwa, N. and Hiura, M. : Prediction of hepatic first-pass metabolism and plasma levels following intravenous and administration of barbiturates in the rabbit based on quantitative structure-pharmacokinetic relationships. *J. Pharmacokinetic. Biopharm.*, **16**(3), 279 (1988).
- Yoshimura, Y. and Kaneya, N. : Structure-gastrointestinal absorption relationship of penicillins. *Int. J. Pharm.*, **17**, 47 (1983).
- Doluisio, J. T., Tan, G. H., Billups, N. F. and Diamond L. : Drug absorption II : Effect of fasting on intestinal drug absorption. *J. Pharm. Sci.*, **58**(10), 1200 (1969).
- Sullivan, S. K. and Smith, P. L. : Bicarbonate secretion by rabbit proximal colon. *Am. Physiol. Soci.*, G436-G445 (1986).
- Smith, P. L. and Field, M. : *In vitro* antisecretory effects of trifluoperazine and other neuroleptics in rabbits and human small intestine. *Gastroenterology*, **78**, 1545 (1980).
- Grass, G. M. and Sweetana, A. A. : *In vitro* measurement of gastrointestinal tissue permeability using a new diffusion cell. *Pharm. Res.*, **5**(6), 372 (1988).
- Benkhelifa, S., Decroix, M., Arnaud, P., Huneau J., Dome D. and Chaumeil J. : Transport of cephalosporines across artificial membranes and rabbit ileum. *Int. J. Pharm.* **145**, 115 (1996).
- Diffusion chamber system transport studies, Instruction manual, 1-6.
- Musch, G., Buelens, Y. and Massant, D. L. : A strategy for the determination of beta blockers in plasma using solid-phase extraction in combination with high-performance liquid chromatography. *J. Pharm. Biom. Analysis*, **7**(4), 483 (1989).
- Cruickshank, J. M. and Prichard, B. N. C. : Beta-blockers in clinical practice 2nd ed., Churchill Livingstone, Inc., New York, p. 259 (1994).
- Regardh, C. G., Lundborg, P. and Persson, B. A. : The

- effect of antacid, metoclopramide, and propantheline on the bioavailability of metoprolol and atenolol. *Biopharm. Drug Dispos.*, **2**, 79 (1981).
- 15) Roivas, L., Ojala-Karlsson, P. and Neuvonen, P. J. : The bioavailability of two β -blockers preadsorbed onto charcoal. *Meth. Find Exp. Clin. Pharmacol.*, **16**(2), 125 (1994).
 - 16) Eldon, M. A., Knkel, A. W., Daniel, J. E. and Latts, J. R. : Bioavailability of propranolol hydrochloride tablet formulations : Application of multiple dose crossover studies. *Biopharm. Drug Dispos.*, **10**, 69 (1989).
 - 17) Guidance for Industry: Waiver of *In vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Containing Certain Active Moieties/Active Ingredients Based on a Biopharmaceutics Classification System. Draft Guidance, U.S. FDA, CDER (1999).
 - 18) Waterbeemd, H. V. : The fundamental variables of the biopharmaceutics classification system(BCS) : a commentary. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **7**, 1 (1998).
 - 19) Ginski, M. J. and Polli, J. E. : Prediction of dissolution-absorption relationships from a dissolution/Caco-2 system. *Int. J. Pharm.*, **177**, 117 (1999).
 - 20) Amidon, G. L., Lennernans, H., Shah V. P. and Crison, J. R. : A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification : The correlation of *in vitro* drug dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharm. Res.*, **12**(3), 4130 (1995).
 - 21) Guidance for Industry : BA and BE Studies for Orally Administered Drug Products. Draft Guidance, U.S. FDA, CDER (1999).
 - 22) Polli, J. E., Rehki, G. S., Augsburger L. L. and Shah, V. P. : Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets. *J. Pharm. Sci.* **86**, 690 (1995).
 - 23) Federal Register, Department of health and human services. Part V, Vol. 60, No. 230, 61638 (1995).