

비페닐디메틸디카르복실레이트의 가용화 및 연질캡슐제로의 설계

박기배* · 정채경 · 이광표†

중앙대학교 약학대학, *(주) 한독약품 중앙연구소
(1995년 10월 20일 접수)

Solubilization and Formulation as Soft Gelatine Capsule of Biphenyldimethyldicarboxylate

Gea Bae Park*, Chae Kyong Chung and Kwang Pyo Lee†

College of Pharmacy, Chung-Ang University,
*R&D Center, HAN-DOK Pharmaceutical Co., Ltd.
(Received October 20, 1995)

Biphenyldimethyldicarboxylate (PMC), which has been used to treat hepatitis, is insoluble in water, therefore it has low bioavailability after oral administration. For the purpose of increasing the dissolution rate of PMC, the physical mixtures and inclusion complexes of PMC and dimethyl- β -cyclodextrin (DM β CD) or hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD) in molar ratio of 1 : 1 and 1 : 2 were prepared by solvent evaporation method. Mixed micelles of PMC were prepared by reacting PMC with bile salts (sodium cholate(NaC), sodium glycocholate (NaGC)) and oleic acid (OA) or palmitoylcarnitine chloride(PCC). Chloroform/water partition coefficient (PC) of PMC was 36.14 in artificial gastric juice (AGJ) and 33.47 in artificial intestinal juice (AIJ), respectively, on the other hand octanol/water PC was 63.36. PMC formulation was prepared by reacting PMC with PEG400-glycerin system(95 : 5, 90 : 10, respectively) and PEG400-PEG4000-glycerin system (70 : 25 : 5, 65 : 25 : 10, respectively). Dissolution test was performed in AGJ and AIJ by paddle method at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. The dissolution rates of PMC tablets on the market were 5.74% and 8.26% at AGJ and AIJ, respectively and marketed PMC capsules were 22.14% and 28.64% at AGJ and AIJ, respectively. The dissolution rates of inclusion complexes of PMC with DM β CD and HP β CD in a molar ratio of 1 : 1 were more fast than those of corresponding physical mixtures. The decreasing order of dissolution rates was as follows: PMC-PEG400-PEG4000-glycerin formulation > PMC-PEG400-glycerin formulation > mixed micelles > CD inclusion complexes. The dissolution rates of PMC-PEG400-glycerin and PMC-PEG400-PEG4000-glycerin formulation were most fast and the percentage of dissolution was almost 100% within 20 minutes. And their dissolution rates after 120 minutes were markedly increased as compared with capsules on the market (4.0-fold and 3.2-fold in PMC-PEG400-glycerin formulation at AGJ and AIJ, respectively, and 4.8-fold and 3.7-fold in PMC-PEG400-PEG4000-glycerin formulation at AGJ and AIJ, respectively).

Keywords — Biphenyldimethyldicarboxylate, Cyclodextrin inclusion complex, Mixed micelles, PEG 400-glycerin formulation, Dissolution rate

비페닐디메틸디카르복실레이트(이하 PMC)는 오미자에서 추출한 성분중에 Schizandrin C와 유사한 합성유도체¹⁾로서 중국의과학학원에서 처음 개발된 약물이다.

PMC는 동물실험에서 사업화탄소나 thioacetic-amide의 독성에 의한 간 손상으로부터 보호작용이 있음이 확인되었다.²⁾ PMC의 간 손상 억제 작용은 과산화지질 생성을 억제하고³⁾ 간의 microsomes의 지질과

사업화탄소대사체와의 결합을 억제하여 나타나는 것으로 보인다.^{4,5)} 또한 임상적으로는 만성간염환자에 대한 단기치료 연구에서는 혈청ALT치나 빌리루빈치 등을 떨어뜨리는 효과가 있는 반면 별다른 부작용이 없는 것으로 보고된 바 있다.⁶⁾

PMC의 화학명은 Dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6-, 5',6'-dimethylene-dioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate이며¹⁾ 경구투여시 위장관에서의 분해는 매우 적지

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

만 흡수가 매우 저조하여 약 1/3만이 흡수되며 원형약물의 70%정도가 대변으로 배출된다.⁷⁾ 흡수된 약물은 간문맥을 거쳐 간장으로 들어가서 간에서 먼저 작용을 하고는 신속하게 대사된다. PMC는 동물 실험에서 정맥주사후 분포는 간이 최고이며 그 다음이 심장과 폐이지만 시간이 지남에 따라 지방조직중에 PMC의 함량이 높아지며 동시에 완만하게 혈중으로 회석된다.⁷⁾ 물에 난용인 PMC의 정제 및 분말을 경구투여할 경우 생체이용율이 25~30%로 낮아서 이의 개선을 위하여 여러가지 가용화 방법을 모색하여 용출율을 증가시키고자 하였다.

최근 cyclodextrins(CDs)와의 포접복합체형성에 의해 용해성의 향상^{8,9)} 및 생체이용율의 개선¹⁰⁾을 보여 실제 제제로 이용되고 있는 경우도 많다. CDs는 전분 에 cyclodextrin glycosyltransferase를 작용시켜 얻어지는 cyclic oligosaccharide로서 glucose분자수가 6, 7, 8개인 것을 각각 α -, β -, γ -CD이라고 부른다. 이들 CDs는 분자내에 소수성 공동을 가지고 있는 host로서 그 가운데 guest분자를 봉입하는 것에 의해 포접복합체를 형성한다. Uekama등¹¹⁾은 CDs의 포접 작용을 이용하여 난용성 약물의 용해성과 용출속도를 증가시켰는데 3가지의 β -CDs유도체를 비교할 때 DM β CD > HP β CD⁸⁾ β -CD의 순으로 용해성이 크게 감소됨을 보였다. 따라서 현재 가장 많이 사용되는 것은 CD의 수산기에 치환기를 도입한 dimethyl- β -cyclodextrin(DM β CD)과 hydroxypropyl- β -cyclodextrin(HP β CD)이다. 또한 CDs의 포접은 약물의 안정화,⁹⁾ 용출속도의 조절, 약물의 자극을 경감시켜 부작용을 줄일 수 있다.¹¹⁾ 체내에서 담즙은 식이성 지방을 유화시키고 지질분해(lipolysis) 및 미셀가용화에 의해 장점막의 비교관수층의 지방산물의 통과를 용이하게 한다. 따라서 담즙산염은 조직상해가 우려되는 합성계면활성제를 대신할 수 있는 가능성있고 안전한 흡수촉진제라 할 수 있다.¹²⁾ 흰쥐의 경우 담즙산염은 0.02~2 W/V% 농도범위에서 장관에서의 약물의 흡수를 촉진시키는 것으로 알려졌는데 hexamethonium chloride, phenol red, 인술린등에서 흡수촉진 효과가 평가된 바 있다.¹²⁾ 한편 Yata등¹³⁾은 β -락탐계 항생물질인 암피실린의 흰쥐에 있어서 직장흡수에 대한 몇가지 담즙산염의 흡수촉진효과에 대해서 연구를 행하였는데 데속시콜린산과 케토데옥시콜린산등의 디하이드록시체가 현저한 흡수촉진효과를 나타내는 반면, 타우로콜린산 및 글리코콜린산등의 트리하이드록

시체는 흡수촉진효과가 낮은 것으로 보고하였다. 그 이유는 담즙산염의 디하이드록시체는 CMC(임계미셀농도)가 낮고 트리하이드록시체보다는 지용성이 크기 때문에 흡수촉진효과가 큰것으로 알려졌다.

한편 Muranish 등은 sodium taurocholate와 fusogenic lipid (linoleic acid, oleic acid, glyceryl monooleate 또는 dodecanoic acid)로 혼합미셀을 제조하여 carboxyfluorescein,¹⁴⁾ fosfomycin¹⁵⁾, heparin¹⁶⁾과 streptomycin¹⁷⁾ 등의 약물이 흰쥐의 소장에서 흡수가 증진됨을 보고한 바 있다. 또한 gentamycin¹⁶⁾의 생체이용율(0~4%)은 담즙산염과 지질을 이용하여 10 mM의 혼합미셀용액에서 45%, 동결건조한 혼합미셀용액에서 58%까지 증가시켰다. 이러한 혼합미셀에 의한 현저한 흡수증가는 지질성분에 의한 것으로 혼합미셀중에서 담즙산염은 지질을 안정하게 가용화시키는 것에 의해 장점막상피세포와 지질과의 상호작용을 촉진시키는 역할을 해서 담즙산염 단독 사용시보다 흡수촉진효과가 크고 장점막 손상이 적었다고 보고하였다.¹²⁾

한편 연질캡셀제는 지용성 비타민류를 위시하여 물에 난용인 약물의 생체이용률을 비교적 적은 개체차로 높일 수 있는 제형으로 알려져 있으며 digoxin¹⁸⁾, clo-methiazole¹⁹⁾, indoxole²⁰⁾, temazepam²¹⁾ 등 많은 약물이 연질캡셀제로 개발되어 이에 대한 생물약제학적 내지 임상약리학적 연구가 보고되었다. 약물은 제형에 따라 생체이용율이 다르며, 그러므로써 치료효과 또한 달라진다.²²⁾ Nelson²³⁾은 제형에 따라서 생체이용율이 액제 > 현탁제 > 경질캡셀제 > 압축정제 > 코팅정제 순으로 감소한다 하였으며, Hom²⁴⁾등은 화학구조와 약리작용이 상이한 각종 부류의 약물에 있어서 연질캡셀제는 다른 제형에 비해서 용출속도가 가장 빠르며, 약용량이 적고 난용성인 약물들로 하여금 투여 초기에 높은 혈중농도를 발현하게 하는 가장 이상적인 제형이라 지적하였다. 연질캡셀제는 액제로부터 현탁액에 이르기까지 유동성을 가진 약액을 일정용량 증진시키기 때문에 중량편차가 극히 적어 상용량과 극량의 폭이 좁은 약물을 미량 투여하는 경우에 적합한 제형으로 알려져 있다.

저자 등은 본 연구에서 PMC의 용출율을 높이기 위해 (1) 각종 pH완충액에서 PMC의 용해도 측정, (2) PMC의 유수분배계수의 측정,²⁵⁾ (3) PMC와 CDs중에 가장 많이 사용되고 있는 DM β CD 및 HP β CD와의 물리적 혼합물과 포접복합체를 제조, (4) sodium glycocholate(NaGC) 및 sodium cholate(NaC)와 oleic

acid(OA) 또는 palmitoylcarnitine chloride(PCC)²⁶⁾로 PMC의 혼합미셀용액을 제조, (5) 연질캡셀제로의 제제설계를 위해 polyethylene glycol 400(PEG400)과 glycerin 혼합용액²⁷⁾과 PEG400, PEG4000, glycerin의 조성에 PMC를 녹여 formulation하였으며, (6) 각각의 조제한 것으로 용출실험을 하여 비교하였다.

실험방법

재료 및 기기

본 실험에 사용한 PMC의 원료는 태림제약에서 제공받았으며 시판품 정제 및 캡셀제는 시중에서 구입하였다. Dimethyl- β -cyclodextrin, hydroxypropyl- β -cyclodextrin, sodium cholate, sodium glycocholate, palmitoylcarnitine chloride (Sigma Chemical Co., U.S.A), oleic acid(Junsei Chemical Co., Japan), polyethylene glycol 400과 glycerin(Shinyo Pure Chemical Co., Japan), polyethylene glycol 4000(Yakuri Pure Chemicals Co., Japan)등을 사용하였다. 인공위액 및 인공장액은 대한약전 제 6개정에 수록된 것으로 인공위액은 염화나트륨 2.0g, 진한 염산 7ml에 증류수를 넣어 1l로 하며 pH는 1.2로 맞추고, 인공장액은 0.2M 인산이수소칼륨 250ml와 0.2M 수산화나트륨 118ml에 증류수를 넣어 전량을 1l로 하고 pH를 6.8로 맞추어 조제하였다. 용해도 시험에서 사용한 완충용액은 (1) pH 1.2: 0.2N-염산 161.25ml에 0.2N 염화칼륨 125ml와 증류수를 가해서 전량이 500ml가 되게 조제한 액, (2) pH 3.0: 인산 일수소나트륨 2.915g에 구연산 8.35g을 증류수에 녹여 전량이 500ml가 되게 조제한 액, (3) pH 4.0: 0.2N 초산 410ml와 0.2M 초산나트륨 90ml에 증류수를 가해서 전량이 500ml가 되게 조제한 액, (4) pH 5.0: 0.2M 인산일수소나트륨 0.983g에 0.2M 구연산 5.1g을 증류수에 녹여 전량이 500ml가 되게 조제한 액, (5) pH 6.8: 인산이수소나트륨 2.36g, 염화나트륨 2.4g을 증류수에 녹여 전량이 500ml가 되게 조제한 액, (6) pH 9.0: 붕산 0.215g에 붕사 2.10g을 증류수에 녹여 전량이 500ml가 되게 조제한 액등을 사용하였다.

기기는 UV/Vis 흡광도측정기(Cary 3, Varian Co., U.S.A), Rotary vacuum evaporator(Eyela, Tokyo Rikakikai Co., Japan), pH 측정기(model SP-701, Suntex Co., Taiwan), Hot plate stirrer(model PC-351, Corning, U.S.A)를 사용했으며, 용출속도측정은

용출시험기 (FREUND-Jasco., DT-600)에 검출기로 UV/VIS 흡광도측정기(Jasco, model 7800)를 부착시켰으며 NEC PC-9800 series를 display로 하여 시간 경과에 따른 용출량의 데이터를 분석하였다. 시차주사 열량계에는 Differential scanning calorimeter(Type DSC 910, Du Pont Instrument, U.S.A)를 사용하였다.

PMC의 정량

MC를 클로로포름에 녹여 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 한 후 에탄올로 희석하여 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 용액으로 한 것을 stock solution으로 하여 에탄올로 희석하여 각각 2, 4, 6, 10, 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도로 검액을 조제하여 UV 흡광도 측정기로 파장 280 nm에서 각각의 흡광도를 측정하여 검량선을 작성하였다.

용해도 실험

PMC의 일정 과량(10 mg)을 pH 1.2, 3.0, 4.0, 5.0, 6.8, 9.0의 완충용액 8ml에 넣고 자석교반기로 25 \pm 1°C에서 24시간 동안 교반한 후 밀리포아 멤브레인 필터(0.45 μm)로 여과하고 여액을 UV 흡광도측정기로 흡광도를 측정하였다.

유/수 분배계수의 측정

1) n-옥탄올과 물을 매질로 한 분배계수

PMC가 물에 난용성이므로 극성용매인 dimethylformamide(DMF)에 용해시켜 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도의 용액으로 만든다. 과량의 n-옥탄올과 증류수를 교반하여 각 용매를 포화시킨 후 평형이 되도록 하여 n-옥탄올과 증류수를 분리한다. 포화된 증류수를 9ml 취하고 PMC를 용해할 DMF용액 1ml를 혼합하여 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도로 만든 후 여기에 포화된 n-옥탄올 10ml를 넣어 24시간 동안 교반한 후 평형이 되도록 한 후 수층을 취하여 흡광도를 측정하였다.

2) 클로로포름과 완충용액(인공위액 또는 인공장액)을 매질로 한 분배계수

클로로포름과 완충용액을 과량(120 ml) 취해서 혼합하여 교반하여 각각의 용매를 포화시킨 후 분리한다. 포화된 클로로포름 100 ml를 측정하여 PMC 0.01g(10 mg)을 넣어 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 용액으로 만든다. 포화된 완충용액과 PMC를 용해할 클로로포름용액을 10 ml씩 취하여 혼합한 후 24시간 동안 교반한 후 평형이 되도록 한 다음 수층을 취하여 흡광도를 측정하였다.

PMC와 CDs와의 포접복합체의 조제-용매증발법

PMC와 DM β CD 및 HP β CD를 각각 1 : 1(PMC 100mg에 DM β CD 318mg, HP β CD 330mg)과 1 :

2(PMC 100 mg에 DM β CD 636 mg, HP β CD 660 mg)의 물비로 에탄올(PMC 100 mg에 170 ml)에 완전히 녹인 후 24시간 동안 교반하여 평형에 이르게 한다. 50°C에서 rotary vacuum evaporator로 에탄올을 휘산시킨 후 소량이 남으면 비이커에 옮겨 50°C 수욕상에서 질소 가스를 주입하면서 증발시켜 분말화하였다.

DSC에 의한 포접복합체의 확인

PMC 3 mg과 PMC와 CDs와의 물리적 혼합물 및 포접복합체(PMC 3 mg에 해당량)에 대해서 10.0°C/min의 scanning speed와 70~250°C의 온도범위에서 DSC로 측정하였다.

혼합미셀의 제조

pH 6.5 등장인산완충용액(0.033 M NaH₂PO₄·H₂O, 0.033 M Na₂HPO₄, 0.08 M NaCl에 물을 가하여 1 L로 한 후 인산으로 pH를 6.5로 맞춘다.) 10 ml에 10 mmole의 PMC와 10 mmole의 sodium glycocholate(NaGC) 또는 sodium cholate(NaC)를 넣어 교반하면서 5 mmole의 oleic acid(OA) 또는 palmitoylcarnitine chloride(PCC)를 가하여 계속 교반한 후 상온에서 1분간 sonication하여 조제하였다. 또 위와 같은 방법으로 물비를 바꿔가며 조제하였다.

PMC의 PEG-Glycerin계에 의한 가용화

1) polyethylene glycol(PEG)400과 glycerin의 혼합용액(PEG400 95%와 glycerin 5% 또는 PEG400 90%와 glycerin 10%)을 5 g 만들어 교반한 후 PMC 60 mg을 넣어 70°C 수욕상에서 용해시킨다.

2) PEG400, PEG4000 및 glycerin의 두 가지 조성(PEG400 70%, PEG4000 25%, glycerin 5%와 PEG400 65%, PEG4000 25%, glycerin 10%)으로 5 g을 조제하여 70°C 수욕상에서 투명하게 녹인 후 PMC 40 mg을 넣어 용해시킨다.

용출 실험

본 실험은 paddle법으로 하였다. 시험용기에 완충용액(인공위액 또는 인공장액)을 500 ml를 넣고 여기에 여러가지 검체, 1)PMC 10 mg의 분말원료, 2)시판 정제 또는 캡셀체는 1정 또는 1캡셀, 3) CDs와의 물리적 혼합물은 1 : 1과 1 : 2의 물비로 PMC와 CDs를 혼합하여 PMC 10 mg에 해당량, 4) CDs와의 포접복합체는 PMC의 양으로 10 mg, 5) 혼합미셀의 경우 용액상태로 PMC 10 mg에 해당량, 6) PEG400과 글리세린으로 formulation한 것은 시판하는 공캡셀에 PMC 7.5 mg을 충전한 것 1캡셀, 7) PEG400, PEG4000 그리고 글리세린으로 formulation한 것은 시판하는 공

캡셀에 PMC 5 mg을 충전한 것 1캡셀을 넣고 각각 실시하였다.

37±0.5°C의 항온조에서 100 rpm의 회전속도로 항온 물탱크(thermostatic water tank)에 넣은 2개의 자석교반막대(magnetic stirring bar)를 부단히 교반하면서 2시간 동안 용출실험을 실시하였다. 이 용출시험기는 자동으로 처음 10분간은 매분마다, 그 이후 60분까지는 매 10분마다, 그 이후 2시간까지는 매 30분마다 매회 10 ml의 용액을 UV/VIS 흡광도측정기로 보내져 파장 280 nm에서 흡광도를 측정하고 그 후 시료는 시험용기로 자동으로 되돌아 간다.

용출곡선의 통계학적 모멘트해석^{28,29)}

용출곡선은 누적 분포곡선이므로 다음 식과 같이 moment를 정의할 수 있다.

$$m_{\infty} = \int_0^{\infty} \left(\frac{dm}{dt} \right) dt \quad (1)$$

$$MDT_{in vitro} = \int_0^{\infty} t \left(\frac{dm}{dt} \right) dt / \int_0^{\infty} \left(\frac{dm}{dt} \right) dt \quad (2)$$

또는

$$MDT_{in vitro} = \int_0^{m_{\infty}} t \cdot dm / m_{\infty} \quad (3)$$

m_{∞} : 총용출량(최종 용액농도)

$MDT_{in vitro}$: *in vitro*에서의 평균 용출시간

dm/dt : 시간 t 에서의 용출속도

VDT는 용출시간의 분산으로서 다음의 식으로 표시된다.

$$VDT = \int_0^{m_{\infty}} (t - MDT_{in vitro})^2 t \cdot dm / dt \quad (4)$$

통계학적 분석

모든 실험결과는 평균치와 표준오차를 사용하여 계산하였고 유의성의 검정은 Student's t-test를 사용하여 $p < 0.05$ 의 신뢰수준으로 검정하였다.

결과 및 고찰

PMC의 정량

PMC의 농도($\mu\text{g/ml}$)와 흡광도간에는 $A = 4.126 \times 10^{-3} C - 6.045 \times 10^{-3}$ 의 직선회귀식이 성립하여 2~20 $\mu\text{g/ml}$ 의 PMC농도에서 Beer's law plot를 나타내었다.

Table I— Solubility of PMC in Buffer Solutions of Various pH at 25±1°C

pH	Solubility (µg/ml)
1.2	1.034(±0.221)
3.0	1.759(±0.502)
4.0	1.220(±0.361)
5.0	1.527(±0.481)
6.8	1.969(±0.740)
9.0	1.803(±0.921)

* Numbers in parentheses denote standard errors (n=5).

Table II— Partition Coefficients of PMC in Various Lipid/Water Systems

Lipid/water system	Partition coefficient
n-옥탄올/물	63.358(±1.020)
클로로포름/인공위액	36.140(±1.111)
클로로포름/인공장액	33.473(±1.623)

* Numbers in parentheses denote standard errors (n=3)

PMC의 용해도

PMC의 각종 pH완충용액에 대한 용해도는 Table I에 나타난 것처럼 25±1°C에서 1~2 µg/ml로 아주 낮아 PMC가 물과 완충용액에 매우 난용임을 알 수 있었고 pH에 따른 용해도의 의존성은 없었다.

PMC의 유수분배계수

Table II에 나타난 것처럼 PMC의 n-옥탄올/물 분배계수는 63.36이며, 클로로포름/인공위액(pH 1.2)에서는 36.14이고 클로로포름/인공장액(pH 6.8)에서는 33.47을 나타내어 유수분배계수가 비교적 큰 약물임을 알 수 있었다.

DSC에 의한 포접작용의 확인

Fig. 1과 Fig. 2는 각각 DMβCD 및 HPβCD와 PMC와의 물리적 혼합물과 용매증발법으로 제조한 포접복합체의 시차주사열량계(DSC)열분석 결과이다. Fig. 1에서 DMβCD와의 물리적 혼합물은 PMC에서 보이던 156°C의 피크가 없어졌으며 184°C의 피크는 shift되어 165°C에서 나타났으며 포접복합체에서는 피크가 상당히 둔화된 것을 볼 수 있다.

PMC와 HPβCD와의 물리적 혼합물과 포접복합체에서도 같은 양상을 나타내어 물리적 혼합물과 포접복합체의 차이를 알 수 있었다.

PMC와 PMC 시판품의 용출거동

Fig. 3과 Fig. 4는 원료 PMC와 시판되고 있는 PMC 제품의 용출율을 비교한 것인데 원료 PMC의 용출은 인공위액과 인공장액 모두에서 극히 저조하여

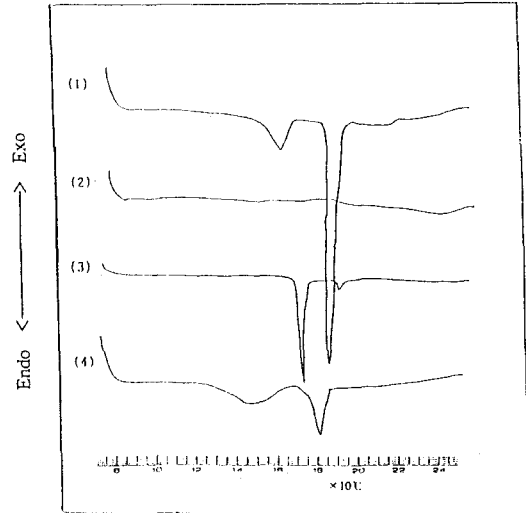


Figure 1— DSC thermograms of PMC(1), DMβCD(2), 1:1 PMC-DMβCD physical mixture(3) and 1:1 PMC-DMβCD inclusion complex(4).

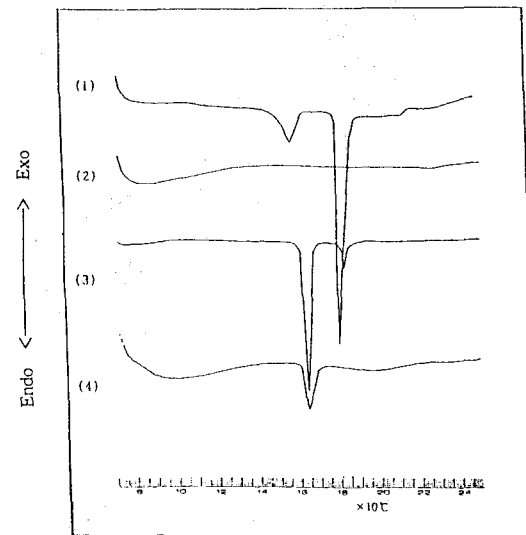


Figure 2— DSC thermograms of PMC(1), HPβCD(2), 1:1 PMC-HPβCD physical mixture(3) and 1:1 PMC-HPβCD inclusion complex(4).

2~4% 이내였다. 또한 제품화된 경우 캡셀제의 경우 비교적 높은 용출을 보이나 30% 미만이었다.

접복합체의 용출거동

Fig. 5와 Fig. 6은 PMC와 CD의 물리적 혼합물의 용출거동을 나타낸 것으로 PMC와 CDs 1:1과 1:2의 물비로 한 경우 DMβCD나 HPβCD 모두 인공위액과 인공장액에서 차이가 없었음을 알 수 있었다.

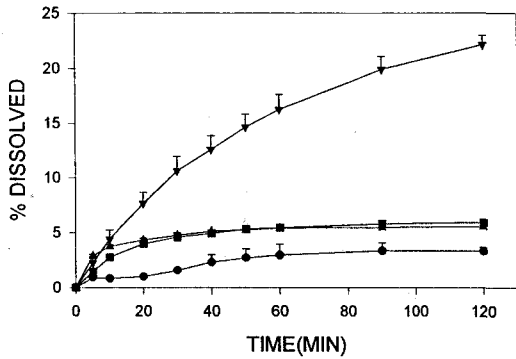


Figure 3—Dissolution profile of PMC and commercial products of PMC in artificial gastric juice.
Key: ●; PMC, ■; PMC tablet(TR Co), ▲; PMC tablet(TP Co), ▼; PMC capsule(J Co)

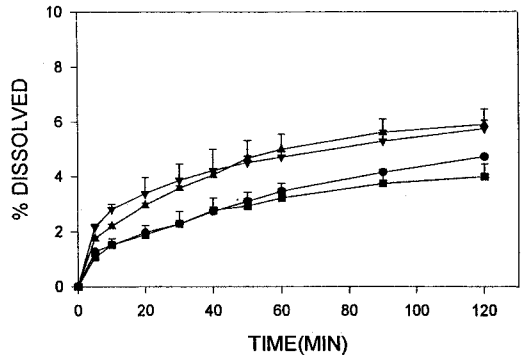


Figure 6—Dissolution profile of PMC-CDs physical mixture(1 : 1 and 1 : 2 molar ratio).
Key : ●; 1 : 1 PMC-DMβCD, ■; 1 : 2 PMC-DMβCD, ▲; 1 : 1 PMC-HPβCD, ▼; 1 : 2 PMC-HPβCD

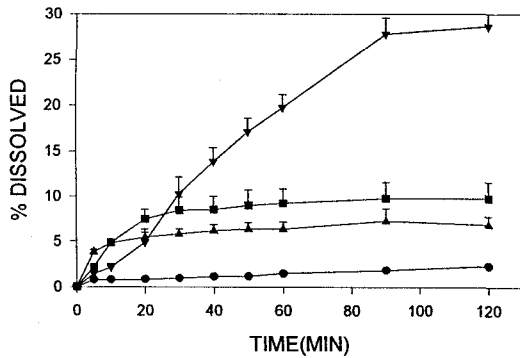


Figure 4—Dissolution profile of PMC and commercial products of PMC in artificial intestinal juice.
key: ●; PMC, ■; PMC tablet(TR Co), ▲; PMC tablet(TP Co), ▼; PMC capsule(J Co)

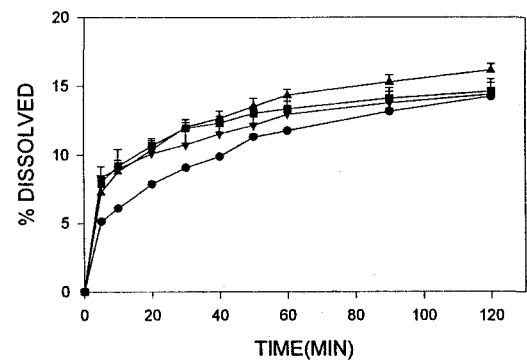


Figure 7—Dissolution profile of PMC-CDs inclusion complex(1 : 1 and 1 : 2 molar ratio) in artificial gastric juice.
key : ●; 1 : 1 PMC-DMβCD, ■; 1 : 2 PMC-DMβCD, ▲; 1 : 1 PMC-HPβCD, ▼; 1 : 2 PMC-HPβCD

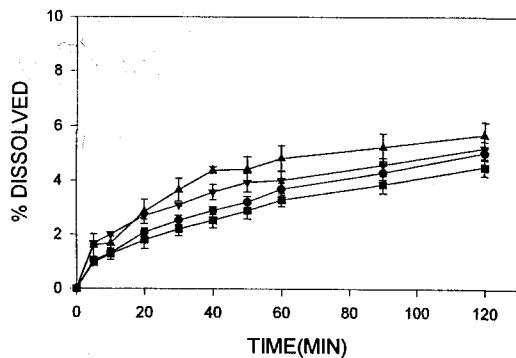


Figure 5—Dissolution profile of PMC-CDs physical mixture(1 : 1 and 1 : 2 molar ratio) in artificial gastric juice.
key : ●; 1 : 1 PMC-DMβCD, ■; 1 : 2 PMC-DMβCD, ▲; 1 : 1 PMC-HPβCD, ▼; 1 : 2 PMC-HPβCD

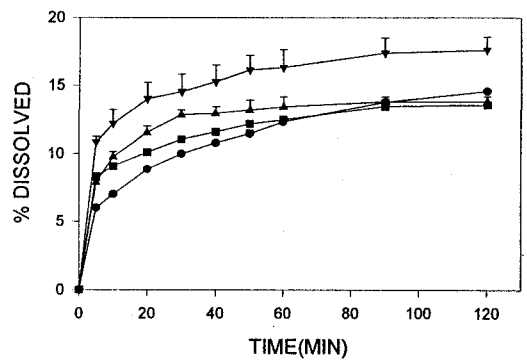


Figure 8—Dissolution profile of PMC-CDs inclusion complex(1 : 1 and 1 : 2 molar ratio) in artificial intestinal juice.
Key : ●; 1 : 1 PMC-DNβCD, ■; 1 : 2 PMC-DMβCD, ▲; 1 : 1 PMC-HPβCD, ▼; 1 : 2 PMC-HPβCD

Fig. 7과 Fig. 8은 PMC와 CDs의 포접복합체의 용출인데 이 또한 물리적 혼합물과 마찬가지로 1 : 1과 1 : 2의 몰비에 대한 차이는 없었다. PMC와 CDs의 포접복합체는 물리적 혼합물보다 용출율이 높아져 1 : 1 DM β CD의 경우 인공위액에서 2.8배, 인공장액에서 3.1배 높아졌으며 1 : 1 HP β CD의 경우 인공위액에서 2.8배, 인공장액에서 2.7배 높아졌다.

PMC의 혼합미셀의 용출거동

Table III은 PMC와 NaC 및 NaGC와 OA 및 PCC로 제조한 혼합미셀의 용출율을 시간별로 나타낸 것이다. Table III에 나타난 것처럼 PCC로 제조한 경

우 OA로 제조한 경우보다 용출율이 저조한 반면, 담즙산염으로 NaG나 NaGC로 제조한 경우 용출율에는 유의한 차이가 없었다.

PMC의 PEG-glycerin계로 Formulation했을 때의 용출거동

Fig. 9와 Fig. 10은 PMC-PEG-glycerin의 4가지 formulation의 시간에 따른 용출백분율을 나타낸 것인데 그림에 나타난 것처럼 다른 방법에 의한 가용화보다 용출율이 상당히 개선되었음을 알 수 있었다. 이는 Fig.11과 Fig.12에 나타난 바와 같이 시판하는 캡슐제보다도 PMC-PEG400-glycerin계는 인공위액과

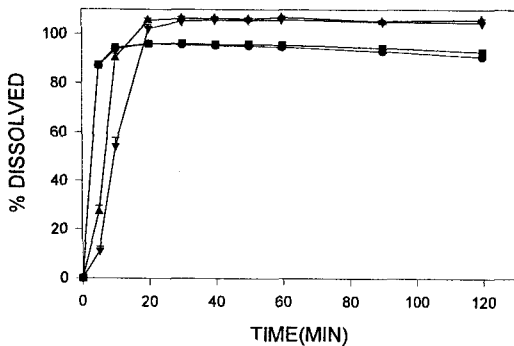


Figure 9 — Dissolution profile of PMC-PEG-glycerin system in artificial gastric juice.
Key : ● : PMC-PEG400(9%)-glycerin(5%), ■ : PMC-PEG400(90%)-glycerin(10%), ▲ : PMC-PEG400(70%)-PEG4000(5%)-glycerin(5%), ▼ : PMC-PEG400(65%)-PEG4000(25%)-glycerin(10%)

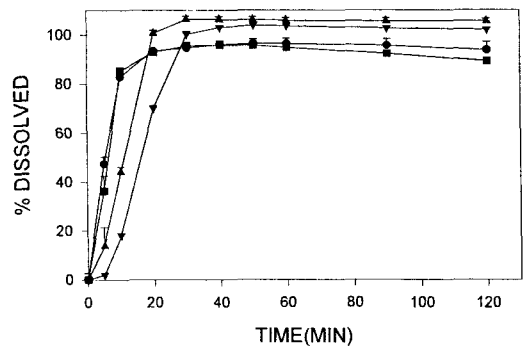


Figure 10 — Dissolution profile of PMC-PEG-glycerin system in artificial intestinal juice.
Key : ● : PMC-PEG400(95%)-glycerin(5%), ■ : PMC-PEG400(90%)-glycerin(10%), ▲ : PMC-PEG400(70%)-PEG4000(25%)-glycerin(5%), ▼ : PMC-PEG500(65%)-PEG4000(25%)-glycerin(10%)

Table III — Percentage Dissolved of Mixed Micelles of PMC in Artificial Gastric Juice and Artificial Intestinal Juice as Function of Time

Mixed micelles Dissol. of PMC	media	% Dissolved				
		5 min	10 min	30 min	60 min	120 min
PMC : NaC : OA (1 : 1 : 0.5)	AGJ	33.20(0.19)	32.34(1.40)	30.33(0.44)	26.31(0.44)	21.32(0.12)
	AIJ	12.97(0.91)	14.92(1.28)	18.46(1.40)	20.53(1.04)	22.66(0.61)
PMC : NaC : OA (1 : 1 : 0.5)	AGJ	22.09(2.17)	22.21(2.86)	22.50(2.04)	20.55(1.44)	17.28(1.44)
	AIJ	8.89(0.81)	11.17(0.61)	15.43(0.32)	17.87(0.39)	19.37(0.64)
PMC : NaGC : OA (1 : 2 : 0.5)	AIJ	16.81(0.61)	20.26(0.65)	20.63(0.84)	20.38(0.95)	20.15(0.96)
	AIJ	12.49(0.30)	16.63(0.06)	24.91(0.30)	30.27(0.30)	31.66(0.30)
PMC : NaGC : OA (1 : 3 : 0.5)	AGJ	27.29(1.59)	26.27(0.90)	27.33(1.49)	25.87(1.16)	22.54(0.46)
	AIJ	9.91(0.90)	11.74(0.77)	15.55(0.77)	17.75(0.82)	19.82(1.03)
PMC : NaGC : PCC (1 : 1 : 0.5)	AGJ	4.11(2.00)	6.94(0.74)	8.41(0.44)	9.01(0.31)	9.58(0.29)
	AIJ	2.90(0.46)	3.13(0.93)	4.55(1.21)	5.04(1.40)	5.44(1.55)

* AGJ; artificial gastric juice, AIJ; artificial intestinal juice

* Numbers in parentheses denote standard errors (n=3)

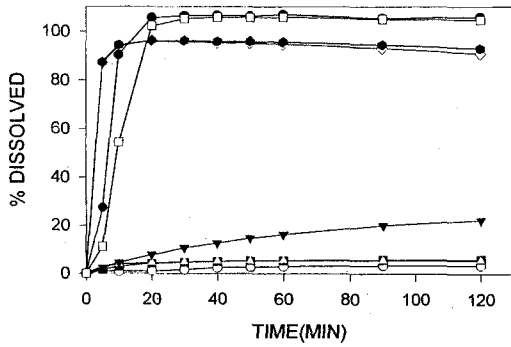


Figure 11 — Dissolution profile of PMC, commercial products of PMC and PMC-PEG-glycerin systems in artificial gastric juice.
 Key : ○ : PMC, ■ : PMC tablet(TR Co), △ : PMC tablet(TP Co), ▼ : PMC capsule(J Co), ◇ : PMC-PEG 400(95%)-glycerin(5%), ■ : PMC-PEG400(90%)-glycerin(10%), ● : PMC-PEG400(70%)-PEG4000(25%)-glycerin(5%), □ : PMC-PEG400(65%)-PEG4000(25%)-glycerin(10%)

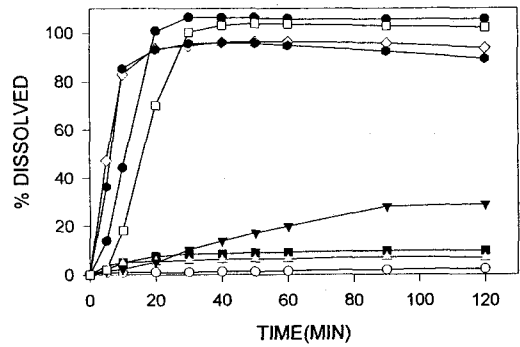


Figure 12 — Dissolution profile of PMC, commercial products of PMC and PMC-PEG-glycerin systems in artificial intestinal juice.
 Key : PMC, ■ : PMC tablet(TR Co), △ : PMC tablet(TP Co), ▼ : PMC capsule(J Co), ◇ : PMC-PEG 400(95%)-glycerin(5%), ■ : PMC-PEG400(90%)-glycerin(10%), ● : PMC-PEG400(70%)-PEG4000(25%)-glycerin(5%), □ : PMC-PEG400(65%)-PEG4000(25%)-glycerin(10%)

Table IV — Statistical Moment Analysis for the Dissolution Rate Data in Artificial Gastric Juice and 37°C

PMC, PMC-CDS system, PMC-PEG-glycerin system	For finite time of 120 min			For infinite time		
	Totaln % dissolved	MDT	VDT	Total % dissolved	MDT	VDT
PMC powder	3.33	29.27	6555.19	3.45	33.96	119.652
PMC-DMβCD(1 : 1) phys. mix.	5.03	40.51	1319.07	6.44	75.75	6914.86
PMC-DMβCD(1 : 2) phys. mix.	4.51	40.77	1321.75	4.51	81.07	8053.43
PMC-HPβCD(1 : 1) phys. mix.	5.68	29.83	953.96	6.20	41.95	2738.20
PMC-HPβCD(1 : 2) phys. mix.	5.20	33.01	1267.54	6.67	74.47	9786.84
PMC-DMβCD(1 : 1) inc. comp.	14.21	28.88	1055.64	18.19	76.05	12171.0
PMC-DMβCD(1 : 2) inc. comp.	14.58	17.42	679.06	15.60	28.96	2899.09
PMC-HPβCD(1 : 1) inc. comp.	16.11	22.34	856.74	18.52	22.35	8923.75
PMC-PEG400(90%)-glycerin (10%) system	96.09	3.11	11.47	96.11	3.12	11.69
PMC-HPβCD(1 : 2) inc. comp.	14.36	19.70	812.42	16.91	25.20	1054.61
PMC-PEG400(95%)-glycerin (5%) system	95.55	3.04	9.32	95.57	3.04	9.55
PMC-PEG400(70%)-PEG4000 (25%)-glycerin(5%) system	105.92	11.32	12.04	108.52	11.32	12.04
PMC-PEG400(65%)-PEG4000 (25%)-glycerin(10%) system	105.76	10.87	40.76	105.28	10.92	41.95

Table V—Statistical Moment Analysis for the Dissolution Rate Data in Artificial Interstitial Juice and 37°C

PMC, PMC-CDS system, PMC-PEG-glycerin system	For finite time of 120 min			For infinite time		
	Total % dissolved	MDT	VDT	Total % dissolved	MDT	VDT
PMC powder	2.27	46.24	1611.99	3.00	81.65	6389.42
PMC-DMβCD(1:1) phys. mix	4.71	40.51	1319.07	5.89	71.07	6414.30
PMC-DMβCD(1:2) phys. mix	3.98	31.85	1003.26	4.20	38.61	1853.35
PMC-HPβCD(1:1) phys. mix	5.89	29.30	882.74	6.15	34.99	1629.90
PMC-HPβCD(1:2) phys. mix	5.72	27.41	1086.29	7.38	76.31	1261.17
PMC-DMβCD(1:1) phys. mix	14.55	27.79	962.21	15.34	32.89	1936.05
PMC-DMβCD(1:2) phys. mix	13.57	15.65	551.89	13.60	15.85	575.13
PMC-HPβCD(1:1) phys. mix	13.79	10.69	244.28	13.87	11.41	345.35
PMC-HPβCD(1:2) phys. mix	17.57	14.43	521.58	17.63	14.85	572.33
PMC-PEG400(95%)-glycerin (5%) system	96.30	6.61	45.92	96.33	6.62	46.89
PMC-PEG400(90%)-glycerin (10%) system	95.82	6.80	34.59	97.66	9.51	567.73
PMC-PEG400(70%)-PEG4000 (25%)glycerin(5%) system	105.51	11.29	10.85	105.51	11.29	10.85
PMC-PEG400(65%)-PEG4000 (25%)glycerin(10%) system	105.88	17.24	75.31	105.33	17.42	82.77

인공장액 각각에서 4.0배, 3.2배의 증가된 용출율을 나타냈으며, 시판하는 정제보다는 인공위액과 인공장액에서 각각 16.0배, 11.18배의 증가된 용출율을 보였다. PMC-PEG400-PEG4000-glycerin계의 경우도 시판하는 캡셀제보다 인공위액과 인공장액에서 각각 4.8배, 3.6배의 증가된 용출율을 보였으며, 시판하는 정제보다는 인공위액과 인공장액에서 각각 18.34배, 12.57배의 증가된 용출을 보였다.

한편 Table IV와 Table V는 PMC의 여러가지 가용화 방법에 의한 용출곡선을 통계학적으로 분석한 것으로 PMC-PEG-glycerin계의 MDT는 상당히 단축되어 나타났다. 이것은 PEG-glycerin계에 의해서 PMC의 용출이 빠른 시간내에 이루어짐을 의미하고 있으며, 이러한 결과는 PMC-PEG-glycerin계의 제제처방이

연질캡셀제로의 제제설계의 가능성을 시사하고 있다.

결론

물에 난용성이어서 생체이용률이 낮은 PMC의 용해도를 개선하여 연질캡셀제로 제제설계하기 위한 실험을 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. PMC의 용해도는 상온에서 각종 pH완충용액에서 1~2 μg/ml로 아주 낮았다.
2. PMC의 클로로포름/물 분배계수는 인공위액에서 36.14, 인공장액에서 33.47이었고, n-옥탄올/물 분배계수는 63.36을 나타내어 지용성이 비교적 큰 약물임을 알 수 있었다.
3. PMC분말의 120분대의 용출백분율은 인공위액에서 3.33%, 인공장액에서 2.27%였으며 시판하는

PMC정제는 인공위액에서 5.68%, 인공장액에서 8.26%를 나타냈으며 캡셀제는 인공위액에서 22.08%, 인공장액에서 28.57%를 나타냈다.

4. PMC의 물리적 혼합물과 포접복합체 사이의 차이는 DSC로 확인할 수 있었다.

5. 1 : 1의 몰비로 조제한 CDs와 PMC의 물리적 혼합물과 포접복합체의 120배대 용출율은 포접복합체가 물리적 혼합물보다 2.5배이상 큰 것으로 나타났다.

6. PMC를 NaGC 와 NaC 및 OA 와 PCC로 혼합미셀을 제조한 경우 담즙산염으로 NaGC나 NaC를 사용한 경우 차이가 없었으나 OA 대신에 PCC로 제조한 경우 OA로 제조한 경우보다 용출율이 낮았다.

7. PMC를 PEG400-glycerin계와 PEG400-PEG4000-glycerin계에 용해시킨 경우 용출율이 현저하게 증가하였으며 MDT는 상당히 감소하였다.

8. PMC와 CDs(DM β CD, HP β CD)와의 포접복합체, NaGC와 OA와의 혼합미셀, PMC-PEG400-glycerin과 PMC-PEG400-PEG4000-glycerin formulation의 용출율을 비교해 보면 PMC-PEG400-PEG4000-glycerin formulation > PMC-PEG400-glycerin formulation > PMC-NaGC-OA의 혼합미셀 > PMC-CDs 포접복합체의 순으로 용출율이 감소함을 알 수 있었다.

문 헌

- 1) 射晶義等, 五味子丙素類似物 合成的 研究 1. 4,4'-二甲氨基-5,6,5',6'-二次二甲氨基-2,2'-二甲炭基及其昇體的合成, 藥學學報, **17**, 23 (1982).
- 2) K.T. Liu and P. Lesca, Pharmacological properties of dibenzo(a,c)cyclo-octene derivatives isolated from Fructus *Schizandrae chinensis* III. Inhibitory effects on carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation, metabolism and covalent binding of carbon tetrachloride to lipid, *Chem-Biol. Interactions*, **41**, 39-47 (1982).
- 3) H. Lu and G.T. Liu, Effect of dibenzo(a,c)cyclooctene ligands isolated from Fructus *Schizandrae* on lipid peroxidation and antioxidative enzyme activity, *Chem-Biol. Interactions*, **78**, 77-84 (1991).
- 4) K.T. Liu and P. Lesca, Pharmacological properties of dibenzo(a,c)cyclooctene derivatives isolated from Fructus *Schizandrae chinensis* I. Interaction with rat liver cytochrome P-450 and inhibition of xenobiotic metabolism and

- mutagenicity, *Chem-Bio. Interactions*, **39**, 301-314 (1982).
- 5) Y. Kiso, M. Tohkin, H. Hikino, Y. Ikeya and H. Taguchi, Mechanism of antihepatotoxic activity of Wuweizisu C and Gomisins A, *Plant Medica*, 331 (1985).
- 6) H.S. Lee, Y.T. Kim, H.C. Jung, Y.B. Yoon and I.S. Song, Prospective, randomized, controlled trial with Diphenyl-dimethyl-dicarboxylate in chronic active liver disease, *대한내과학회잡지*, **40**, 172-178 (1990).
- 7) 王曉良等, 聯本雙脂的 吸收, 分布, 代謝和排泄, 藥學學報, **18**(12), 892-899 (1983).
- 8) M. Krenn, M.P. Gamcsik, G.B. Vogelsang, O.M. Colvin and K.W. Leong, Improvements in solubility and stability of thalidomide upon complexation with hydroxypropyl- β -cyclodextrin, *J. Pharm. Sci.*, **81**(70), 685-689 (1992).
- 9) I.L. Chun and D.S. Yun, Inclusion complexation of hydrocortisone butylate with cyclodextrin and dimethyl- β -cyclodextrin in aqueous solution and in solid state, *Int. J. Pharm.*, **96**, 91-103 (1993).
- 10) N.G.M. Schipper, S.G. Romeijn, J.C. Verhoef and F.W.H.M. Merkus, Nasal insulin delivery with dimethyl- β -cyclodextrin as an absorption enhancer in rabbits, *Pharm. Res.*, **10**(5), 61-66 (1993).
- 11) K. Uekama and M. Otagiri, Cyclodextrins in drug carrier systems in CRC Crit. Rev. Ther. *Drug Carrier Systems*, **3**, 1-40 (1987)
- 12) E.J. Van Hoogdalem, A.G. De Boer and D.D. Breimer, Intestinal drug absorption enhancement, *Pharmacol. Ther.*, **44**, 407-443 (1989).
- 13) T. Murakami, Y. Sasaki, R. Yamajo and N. Yata, Effect of bile salts on the rectal absorption of sodium ampicillin in rats, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1948-1955 (1984).
- 14) N. Hashida, M. Murakami, K. Takada and S. Muranish, Intestinal absorption of carboxyfluorescein entrapped in liposomes in comparison with its administration with lipid-surfactant mixed micelles, *J. Pharmacobiodyn.*, **7**, 195-203 (1984).
- 15) T. Ishizawa, M. Hayashi and S. Awazu, Enhancement of jejunal and colonic absorption of fosfomycin by promoters in rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 892-895 (1987).
- 16) S. Muranish, Y. Tokunaga, K. Taniguchi and H. Sezaki, Potential absorption of heparin from the small intestine and large in-

- testine in presence of monoolein mixed micelle, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 1159-1161 (1977).
- 17) S. Muranish, N. Muranushi and H. Sezaki, Improvement of absolute bioavailability of normally poorly absorbed drugs. Inducement of the intestinal absorption of streptomycin and gentamycin by lipid-bile salt mixed micelles in rat and rabbit, *Int. J. Pharm.*, **2**, 101-111(1979).
 - 18) J. Lindenbaum, Greater bioavailability of digoxin solution in capsules studies in the post-prandial state, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **21**(3), 278-282 (1977).
 - 19) M. Fischler, E.P. Frisch and B. Ortengren, Plasma concentrations after oral administration of different pharmaceutical preparations of clomethiazole, *Acta. Pharm. Succi.*, **10**, 493-506 (1973).
 - 20) J.G. Wagner, E.S. Gerard and D.G. Kaiser, The effect of dosage form on serum levels of indoxole, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **7**, 610-619 (1966).
 - 21) M. Salonen, E. Aantaa, L. Aaltonen, M. Hori-Viander and J. Kanto, A comparison of the soft gelatin capsule and the tablet form of temazepam, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **58**, 49-54 (1986).
 - 22) J.G. Wagner, Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics. Drug Intelligence Publications Hamilton, pp.133-139 (1971).
 - 23) E. Nelson, Physicochemical and pharmaceutical properties of drugs that influence results of clinical trials, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **3**, 673 (1962).
 - 24) F.S. Hom and J.J. Miskel, Oral dosage form design and its influence on dissolution rates for a series of drugs, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 827 (1970).
 - 25) S.H. Yalkowsky, S.C. Valvani and T.J. Roseman, Solubility and partitioning VI, *J. Pharm. Sci.*, **72**(8), 866-870 (1983).
 - 26) G.B. Park, Z. Shao and A.K. Mitra, Acyclovir permeation enhancement across intestinal and nasal mucosae by bile salt-acylcarnitine mixed micelles, *Pharm. Res.*, **9**, 1262-1267 (1992).
 - 27) B. Werner, Soft gelatin capsule containing polyethylene glycol, *German Patent*, **3**, 307, 353 (1984).
 - 28) K. Yamaoka, T. Nakagawa and T. Uno, Statistical moments in pharmacokinetics, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **6**, 547-558 (1978).
 - 29) Y. Tanigawara, K. Yamaoka, T. Nakagawa and T. Uno, Moment analysis for the separation mean *in vivo* disintegration, dissolution, absorption time of ampicillin products, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1129 (1982).