

난용성약물 Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate의 제제화를 통한 용출증대

이순아* · 송 경 · 박은전 · 손동환 · 고건일 · 김재백†

원광대학교 약학대학, 약품연구소, 의약자연연구센터, *(주)일화
(1995년 12월 11일 접수)

Enhancement of Dissolution Properties through Formulations of Insoluble Drug Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate

Soon Ah Lee*, Kyung Song, Eun Jeon Park, Dong Hwan Sohn, Geon il Go and Jae baek Kim†

College of Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Research and Development, and Medicinal Resources Center, Wonkwang University, Geonbuk 570-749 Korea, *Ilhwa Co., Ltd.

(Received December 11, 1995)

The dissolution characteristics of DDB were markedly enhanced by preparing solid dispersions of drug with polyethylene glycol 6000. Solid dispersions of various weight fraction were formed by a melting method. And various tablets(A~E) were prepared from these solid dispersions with excipients (lactose, corn starch, Avicel and PVP) by wet granulation method. There were no significant differences in dissolution rates between physical mixture and DDB alone. But dissolution rates of solid dispersions were 1.4~2.0 times greater than that of DDB alone and 1.2~1.8 times greater than those of a commercial tablet.

Keywords—Biphenyl dimethyl dicarboxylate(DDB), Solid dispersions, Dissolution rates, Physical mixture

비페닐 디메틸 디카르복실레이트(DDB)는 예로부터 한방에서 강장제등으로 사용된 오미자(Schizandrae Fructus)에서 단리된 유효성분의 하나인 Schizandrin C의 합성동족체로서, 그 중 가장 탁월한 치료 효과와 적은 부작용을 나타내는 화합물이다.¹⁾ 이러한 DDB는 간염치료 뿐 아니라 간 보호작용도 있으며 임상적으로도 바이러스성 및 화학물질에 의한 간염의 치료, 특히 상승된 혈청 transaminase값을 하강시키는 효과가 있다고 알려져 있으며²⁾ 현재 국내에서도 간염 치료제로서 널리 사용되고 있다.

그러나 이 약물은 물에 난용성으로 용출율이 매우 저조하여 정제로 복용하였을 경우 생체이용율이 약 20~30%인 것으로 알려져 있다. 이러한 난용성 약물의 생체이용율을 증진시키기 위한 수단으로 약물의 용출속도를 증가시키는 연구가 많이 보고되고 있다. 용출속도의 증대방법으로는 수용성 고분자 물질과의 공침법에 의한 고체 분산,³⁾ 가용성 복합체 형성,⁴⁾ 용매 침착법,⁵⁾ 혼합 분쇄법,⁶⁾ 계면활성제의 미셀 상호작용

을 이용한 방법,⁷⁾ 미세화⁸⁾ 등을 들 수 있다. 이러한 여러가지 방법 중 근래에 Furosemide,⁹⁾ Griseofulvin,¹⁰⁾ Tolbutamide,¹¹⁾ Dicoumarol¹²⁾ 등과 같은 난용성 약물과 Polyethylene Glycol과의 고체분산체를 형성함으로써 용출율을 증가시켰다는 보고가 있었으며, 또한 최근에 DDB의 용출율을 증가시키기 위해 PEG를 비롯하여 PVP, Mannitol, 플록사머 407, 데옥시콜린 산나트륨, 시클로덱스트린류 및 레시틴 등을 이용한 고체 분산체의 제조가 시도되었고, 이의 용출시험 결과 DDB의 용출율에 있어 상당한 증가가 있었음이 보고되었다.^{13,14)}

따라서 본 연구에서는 DDB의 용출성을 향상시킬수 있는 방법으로 제조가 용이하며, 고체분산체 형성시 용출율 증대효과가 높은 수용성 담체인 PEG를 사용하여 DDB와 일정 무게비로 고체분산체를 제조하여 이와 동일 비율의 Physical mixture 및 DDB 단독과의 용출율을 비교하고, 또한 이러한 고체분산체를 이용하여 정제로의 제제화 가능 여부와 정제에서의 용출

†본 논문에 관한 문의는 저자에게로

을 비교 검토하였다.

실험방법

재료 및 시약

DDB 정제는 시중 약국에서 구입한 것(Nissel[®])을 사용하였고, DDB 원료는 태평양 제약, 태림제약, 코러스제약 등에서 제공받았으며, polyethylene glycol 6000(PEG 6000), lactose, microcrystalline cellulose(Avicel 101), polyvinylpyrrolidone K30(PVP K 30), corn starch는 국내 시판품을 사용하였으며, 기타 시약으로는 클로로포름(Junsei) 특급시약을 사용하였다.

기기 및 장치

자외부흡수분광광도계(HITACHI, U-2000), 용출 시험장치(ERWEKA, DT-D), 봉해시험장치(대한중합기기상사), 타정기(ERWEKA, EKO), 마손도측정기(ERWEKA, TAR), 경도 측정기(ERWEKA, TB-H 28), 용접 측정기(METTLER, FP-61) 등을 사용하였다.

Physical mixture의 제조

DDB와 PEG를 1:3, 1:5, 1:7의 무게비로 달아 바일에 넣은 뒤 vortex mixer로 3분간 혼합하여 제조하였다. 단, PEG는 체를 통과시켜 100~200호 사이의 것을 사용하였다.

고체분산체의 제조

미리 PEG를 DDB에 대해 1:3, 1:5, 1:7의 무게비로 달아 비이커에 넣어 수욕상에서 용융시킨 뒤 이 용액에 DDB를 일정량씩 달아 넣고 DDB의 용해가 더 이상 진행되지 않을 때까지 잘 교반하면서 녹였다. 용해가 끝난 후 에는 비이커를 ice bath에 넣어 급속히 냉각시킨 다음 감압태시키터 안에서 하룻밤 방치하였다. 비이커로부터 건조물을 취해 분쇄한 후 체를 통과시켜 100~200호 사이의 것을 시료로 하였다.

정제의 제조

DDB와 PEG 고체분산체에 유당, 옥수수 전분, Avicel 등을 Table I과 같이 일정 비율로 달아 혼합하고 연합한 뒤 16호체를 사용하여 과립을 형성하였다. 과립제조 후 PVP를 가해 재혼합한 다음 건조기에서 약 1시간정도 건조(약 40°C)한 후 다시 16호 체를 사용하여 정립하였다. 단, 정립시 분말이 많이 형성될 경우 35호체를 사용하고 그 이하의 것은 재과립하여 16호체를 다시 통과시켜 사용하였다. 정립된 시료는 1정무게가 250mg이 되도록 타정한 후 경도, 마손도, 증량편차, 봉해 및 용출시험을 하였다.

표준액의 조제

현재 사용되고 있는 DDB원료 3종에 대해 각각 최종농도가 12.5 µg/ml가 되도록 클로포름에 용해시킨 후 파장 280nm에서 흡광도를 측정하였다. 그 결과 각각 0.500, 0.496, 0.498, 0.500과 같이 거의 유사한 흡광도 값을 나타냈다.

따라서 이 중 원료 T에 대해 4가지 농도에서의 calibration curve를 작성하고 이를 기준으로 하여 뒤에 나오는 모든 data의 %를 구하였다. 용액의 조제는 원료 T 일정량을 클로로포름에 녹여 최종농도를 6.25, 12.5, 25.0 µg/ml가 되게 조제한 후 파장 280 nm에서 흡광도를 측정하였다. 그 결과 $y=0.0399x+0.002$ 의 식이 얻어졌으며 r값은 0.9999로 매우 양호한 직선성을 보였다.

용출시험

DDB원료 25 mg 및 이에 해당하는 양의 physical mixture, 고체분산체, 정제를 달아 물 900 ml를 시험액으로 하여 37°C에서 회전수 150rpm으로 대한약전 용출시험법 제2법(paddle법)에 따라 시험하였다. 일정 시간간격으로 용출액 5.0 ml를 면전 주사바늘을 끼운 고무관을 통해 주사기로 취하여 0.45 µm 멤브레인 필터로 여과한 뒤 물을 대조로 하여 파장 280 nm에서 흡광도를 측정하였다. 각 시료를 3회씩 시험하여 얻은 평균값을 용출율로 하였다.

Table I — Tablet Formulations

Component\Formulation	(unit: mg)				
	A (1:5)	B (1:5)	C (1:5)	D (1:5)	E (1:3)
solid dispersion					
Lactose	150.0	150.0	150.0	150.0	100.0
Corn starch	60.0	47.5	35.0	10.0	85.0
Avicel 101	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5
PVP K30	-	12.5	25.0	50.0	25.0
	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Total weight	250.0	250.0	250.0	250.0	250.0

결과 및 고찰

DDB원료간의 용출율 및 용점 비교

DDB원료 3종류를 각각 용출실험한 결과 Table II와 같은 결과를 얻었다. 이 실험결과로 볼 때 DDB는 국내합성품(P:태평양제약)과 수입원료(T, D)간에 용출율과 용점에 있어서 차이는 아주 근소했다. 이후 진행한 실험은 이 3가지 원료 중 시판 제제의 수입 원료인 T를 가지고 실시하였다.

Physical mixture 형성시의 용출율의 변화

DDB와 PEG 6000을 1:3, 1:5, 1:7의 무게비로 physical mixture를 제조하여 그 용출율을 실험한 결과는 Table III과 같다. 이 결과로부터 PEG와의 physical mixture는 PEG의 양이 증가함에 따라 약간의 용출증가를 보였으나 원료의 용출율보다 높지는 않았다.

Table II — The Dissolution Rates and Physicochemical Properties of DDBs

Time(min)	T	P	D
5	3.51±0.95	2.31±0.68	3.66±0.60
10	3.47±0.36	2.89±0.40	3.18±0.10
20	4.12±0.30	3.27±0.55	3.87±0.32
30	4.64±0.45	3.45±0.14	4.45±0.59
60	5.79±0.73	4.69±0.49	5.54±0.63
90	6.29±0.00	5.46±0.10	6.23±0.42
120	6.63±0.42	5.55±0.53	6.71±0.43
m.p. (°C)	182.0°	181.3°	181.0°
Absorbance (12.5 µm ^l CHCl ₃ soln.)	500	498	500

SD=Standard deviation

다. 따라서 PEG와의 physical mixture는 DDB의 용출율에 거의 영향을 주지 않는다고 생각된다.

고체분산체 형성시의 용출율의 변화

DDB와 PEG 6000을 1:3, 1:5, 1:7의 무게비로 고체분산체를 제조하여 그 용출율을 실험한 결과 Fig. 1과 같은 결과를 얻었다. 이 결과로부터 1:3, 1:5, 1:7의 고체분산체 모두 약물 단독에 비해 현저한 용출증가를 보였으며(각각 1.5~2.9배, 2.0~3.4배, 2.0~3.8배의 증가를 보임), PEG의 비율이 커질수록 용출 증대효과도 다소 커지는 것으로 나타났다. 여기에서 1:3은 1:5나 1:7의 고체분산체에 비해 용출율이 다소 떨어졌으나 1:5의 경우는 1:7과 거의 유사한 결과를 보였다.

용출율에 있어서는 원료나 physical mixture의 경우 실험 종료까지 서서히 증가되는 경향(Fig.2)을 보인데 반해 고체분산체는 모두 5분 이내에 대부분이 용출되었으며, 30분정도에는 그 최대값을 나타냈다(Fig.1). 이는 DDB가 PEG와 고체분산체를 형성함으로써 DDB의 입자도 감소, 습윤성 증대 및 다소의 가용화 효과에 기인한다고 생각된다. 본 실험을 통해서 볼때 무게비가 1:7인 경우 DDB가 PEG에 거의 용해되었으나 완벽한 용해성을 갖기 위해서는 1:7보다는 커야할 것으로 생각되나 이는 차후 실험될 정제에서의 적용이 곤란하므로 본 실험에서는 정제에의 적용이 가능한 범위내에서 그 무게비를 정하여 실험하였다.

정제 제조시의 용출율의 변화

시판 정제의 용출 거동—시판되고 있는 정제와 고

Table III — The Dissolution Rates of DDB-PEG Preparations in Water

Formulation	DDB:PEG ratio(w/w)	%Dissolved			
		D ₁₀ min	D ₆₀ min	D ₁₂₀ min	
DDB alone		3.47±0.36	5.79±0.73	6.63±0.42	
Physical mixture (Power)	1:3	2.17±0.57	5.21±0.46	6.16±0.48	
	1:5	2.17±0.09	5.43±0.40	6.23±0.25	
	1:7	2.65±0.38	5.79±0.33	6.57±0.38	
Coprecipitate (Power)	1:3	9.95±0.31	10.51±0.10	10.10±0.11	
	1:5	11.88±0.53	13.00±0.23	12.95±0.48	
	1:7	13.23±0.76	13.03±1.23	12.96±0.30	
Tablet Commercial		4.04±0.50	7.57±0.51	8.00±0.41	
	Avicel 0%	1:5	7.51±0.18	9.44±0.21	9.39±0.16
	Avicel 5%	1:5	6.84±0.42	9.59±0.23	9.61±0.19
	Avicel 10%	1:5	7.45±0.43	9.62±0.19	9.45±0.11
	Avicel 10%	1:3	6.36±0.57	8.64±0.16	8.86±0.42
	Avicel 20%	1:5	6.81±1.27	9.81±0.21	9.85±0.32

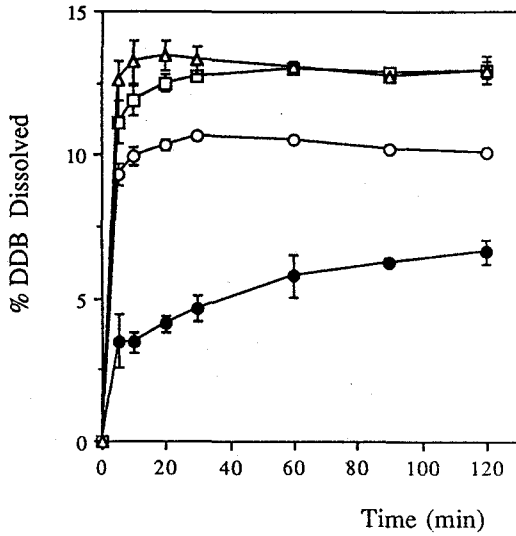


Figure 1 — Dissolution profiles of DDB-PEG solid dispersions.
Key : ●- DDB(T), △- 1:7, □- 1:5, ○- 1:3

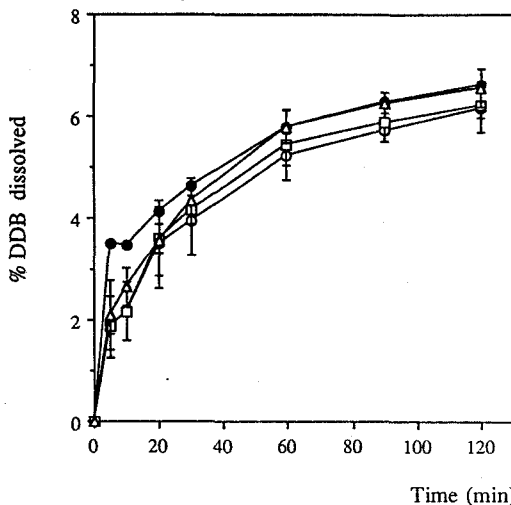


Figure 2 — Dissolution profile of DDB-PEG physical mixtures.
Key : ●- DDB(T), △- 1:7, □- 1:5, ○- 1:3

체분산체를 사용한 정제와의 용출율을 비교한 결과는 Table III과 같다. 시판정제의 경우 DDB원료에 비해 약 1.2~1.4배 정도 높은 용출율을 보였으며 봉쇄시간도 2~3분으로 매우 빠른 봉쇄속도를 보였다. 시판정제가 원료 단독에 비해 약간의 용출 증가를 보인 것은 첨가된 부형제가 원료의 분산성 및 습윤성을 약간 증가시켰을 것으로 생각된다. 따라서 시판정제의 용출율은 고체분산체를 사용한 정제와는 달리 원료와 같은

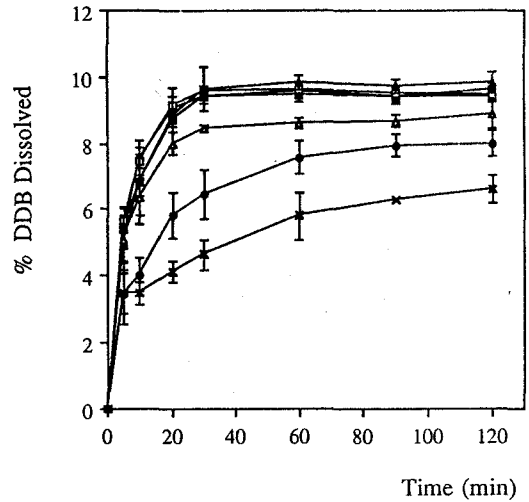


Figure 3 — Dissolution profiles of DDB-PEG tablets.
Key : x- DDB(T), ○- tablet A, △- tablet E, ■- tablet B, □- tablet C, ▲- tablet D, ●- commercial tablet

Table IV — Physical Properties of DDB-PEG Solid Dispersion Containing Tablets.

	Tablet A	Tablet B	Tablet C	Tablet D	Tablet E
Friability(%)	0.33	0.31	0.24	0.21	0.24
Hardness(kg/cm ²)	11.34	12.10	11.71	13.61	9.04
Thickness(mm)	3.16	3.17	3.23	3.18	3.21
Disintegration (mm)	13~29	15~30	13~30	25~37	15~30

형태로 시간경과에 따라 서서히 증가되는 양상을 보여 주었다.

고체분산체를 사용한 정제의 제조 및 용출 거동—Avicel 함량에 따른 용출율의 변화: 고체분산체를 Table I의 처방 A~D와 같이 Avicel의 함량을 0%, 5%, 10%, 20%로 변화시켜 정제를 제조하였을 때 용출율에 미치는 Avicel의 영향(Table III) 및 정제의 물리적인 특성(마손도, 경도, 두께, 봉쇄도)을 동시에 비교하였다(Table IV). 이에서 보면 Avicel의 함량이 증가함에 따라 용출율이 약간 증가하였고 외관은 좋아지나 봉쇄속도가 느려지는 경향을 보였다.

고체분산체 정제의 경우 시판정제에 비해 약 1.2~1.8배의 높은 용출율을 보였으며 약 30~60분대에 최대치를 보였다. 이는 시판정제에 비해서는 빠르나 고체분산체 powder의 20~30분에 비해서는 다소 느려진 경향을 보였으며 용출율에 있어서도 30~40%(약 1.4배)정도 낮은 수치를 보였다. 이는 정제화로 인해 고

체분산체의 분산성 및 습윤성이 떨어진 것으로 생각된다(Fig.3).

고체분산체를 포함하는 정제의 용출 및 특성: 고체분산체(1:3)를 포함하는 정제의 경우 고체분산체(1:5)를 포함하는 정제보다 용출율은 떨어지나 정제의 제조시 부형제가 많이 사용될 수 있기 때문에 정제의 외관이 고체분산체(1:5)를 포함하는 정제에 비해 좋으며 붕해도, 경도 등의 조정이 어느정도 가능하였다. 이에 반해 고체분산체(1:5)를 포함하는 정제의 경우 고체분산체가 1정 무게의 60%를 차지하므로 부형제량이 적게 되어 타정시 경도의 조정이 어려웠다(Table IV). 타정시 정제의 성형을 어느 정도 유지하기 위해서는 경도가 10 kg/cm³이 넘어가게 되고 붕해가 늦어지는 경향이 보이며, 경도를 10 kg/cm³ 이하로 하게되면 정제의 외관이 굵지 못하고 과립의 입자가 보이는 경향이 있다. Avicel의 양을 10%이하로 줄이고 옥수수 전분을 사용함으로써 약간의 개선을 보였다(붕해시간 약 20분정도)(data not shown). 본 실험에서는 시판 정제에 기준을 두어 1정 무게를 250 mg으로 고정시켜 제제화하였는데 이를 약간 증가시켜 부형제의 양을 증가시킬 경우 경도 및 붕해도에도 영향을 미칠 것으로 생각된다. 고체분산체(1:5)와 (1:7)을 포함하는 정제의 경우도 정제의 성형은 가능하였고 마손도는 0.2~0.3% 정도이었다(Table IV).

J. Hyun 등¹³⁾의 실험에서 고체분산체의 경우 용출이 약 4배 증가한 것과는 달리 본 실험에서는 2.0~2.3배 정도만의 증가에 그쳤다. 이러한 차이가 원료의 차에서 기인되는 것으로 생각되어 시판되는 정제의 원료의 실험을 한 결과 원료차 때문은 아닌 것으로 확인되었으며(Table II) 이러한 용출의 변화는 실험 조작상의 차이에 의한 것으로 사료된다. 고체분산체 조제시 DDB가 PEG에 충분히 녹지 않기때문에 어느 정도의 교반시간이 적절한지 알기가 어려우므로 본 실험에서도 충분한 시간(약 1시간~2시간)은 해 주었으나 조제시마다 용출율에 약간의 차이가 보였고, 정제로 했을 때도 그 용출율에 있어 약간의 차이가 있었다.

결 론

난용성 약물인 비페닐 디메틸 디카르복실레이트(DDB)의 용출을 증가시키기 위해 수용성 담체인 폴리에틸렌글리콜 6000(PEG 6000)을 이용하여 고체분산체를 제조하고 이를 사용하여 정제를 만들어 용출에

미치는 영향과 제제화에 있어서의 문제점을 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) DDB와 PEG간의 physical mixture는 약물 단독과 비교했을 때 용출율에 거의 영향을 미치지 않았다.
- 2) DDB와 PEG간의 고체분산체를 약물 단독과 비교했을 때 30분과 60분에서 볼 때 약 1.8~2.9배의 현저한 용출증대효과를 보였다.
- 3) 이러한 고체분산체를 이용하여 정제를 제조하였을 때 정제는 원료에 비해 약 1.4~2.0배 정도의 용출율 증가를 보였으며 이는 시판정제에 비해서도 1.2~1.8배 정도의 높은 용출율을 나타내는 것이다. 또한 고체분산체의 PEG비율에 따른 정제의 용출 및 물리적 특성은 고체분산체(1:5)를 포함하는 정제에 비해 고체분산체(1:3)를 포함하는 정제는 용출율이 고체분산체의 경우와 같이 낮아지나 외관, 경도 등에 있어서는 고체분산체(1:5)를 포함하는 정제에 비해 우수한 것으로 보였다. 그러나 이들 정제 모두 타정에 있어 경도와 붕해도 이외에는 특별한 문제점은 나타나지 않았다.

문 헌

- 1) J.X.Xie J.Zhou, J.H.Yang, J.X.Chen and H. Q.Jin, Synthesis of schizandrin C analogs, *Acta Pharm Sinica*, **16**, 306 (1981).
- 2) K.T.Liu, From the study of Fructus schizandrae to the discovery of biphenyl dimethyl-dicarboxylate, *Acta Pharm Sinica* **18**, 714 (1983).
- 3) S.C.Shin, Studies on hydrophobic drug-soluble carrier solid dispersions, *Arch.Pharm. Res.*, **2**, 49(1979).
- 4) C.K.Kim and H.J.Shin, Soluble complex formation of rifampicin with arginine, *Yakhak Hoeji*, **27**, 11(1983).
- 5) Y.S.Ku and G.J.Han, Enhancement of dissolution rates of furosemide solvent disposition matrices by solvent disposition method and diuretic effects in rats, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **13**, 73(1983).
- 6) I.B.Koh, S.C.Shin and Y.B.Lee, Enhanced dissolution rates of piroxicam from the ground mixtures with chitin or chitosan, *Arch. Pharm. Res.*, **9**, 55(1986).
- 7) K.S.Kim and Y.H.Choe, Effect of surfactants on the stability properties of indomethacin, *Yakhak Hoeji*, **28**, 161 (1984).
- 8) R.M.Atkinson, C.Belford, K.J.Child and E.G.

- Tomich, Relationship of extent of absorption of griseofulvin with its surface area, *Nature*, **193**, 588(1962).
- 9) S.C.Shin, M.H.Lee and C.H.Woo, Dissolution Characteristics of Hydrophobic Drug-Soluble Carrier solid dispersion(I):Enhanced Dissolution Rates of Furosemide Polymer Solid Dispersions, *J.Korean Pharm.Sci.*, **6**, 48 (1976).
 - 10) Win L.Chiou, Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems : X-Ray Diffraction and Aqueous Solubility Studies on Griseofulvin-Polyethylene Glycol 6000 Systems, *J.Pharm. Sci.*, **66**, 989 (1977).
 - 11) R.Kaur, D.J.W.Grant and T.Eaves, Comparison of Polyethylene Glycol and Polyoxyethylene Stearate as Excipients for solid Dispersion Systems of Griseofulvin and Tolbutamide I:Phase Equilibria, *J.Pharm. Sci.*, **69**, 1317 (1980).
 - 12) W.R.Ravis and C.Y.Chen, Dissolution, Stability and Absorption Characteristics of Dicoumarol in Polyethylene Glycol 4000 Solid Dispersions, *J.Pharm. Sci.*, **70**, 1353 (1981).
 - 13) J.Hyun and I.K.Chun, Dissolution Characteristics of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate from Solid Dispersions and Permeation through Rabbit Duodenal Mucosa, *J.Kor. Pharm. Sci.*, **24**, 57 (1994).
 - 14) I.C.Kim, The Solubilization of insoluble DDB, *M.S. Thesis for Pharmacy*, Wonkwang University (1993).