

고체분산체로부터 비페닐디메틸디카르복실레이트의 용출 및 투과 증진

문지현 · 전인구[†]

동덕여자대학교 약학대학
(1999년 7월 30일 접수)

Enhanced Dissolution and Permeation of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate Using Solid Dispersions

Jee Hyun Moon and In Koo Chun[†]

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea

(Received July 30, 1999)

ABSTRACT—Solid dispersions were prepared to increase the dissolution rate of biphenyl dimethyl dicarboxylate (DDB) using water-soluble carriers such as povidone, copolyvidone, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HPCD), sodium salicylate or sodium benzoate by solvent evaporation method. Solid dispersions were characterized by infrared spectrometry, differential scanning calorimetry (DSC) and powder X-ray diffractometry, dissolution and permeation studies. DDB tablets (7.5 mg) were prepared by compressing the powder mixtures composed of solid dispersions, lactose, corn starch, croscopovidone and magnesium stearate using a single-punch press. DDB capsules (7.5 mg) were also prepared by filling the mixtures in empty hard gelatin capsules (size No. 1). From the DSC and powder x-ray diffractometric studies, it was found that DDB was amorphous in the HPCD or copolyvidone solid dispersions. Dissolution rates after 10 min of DDB alone and solid dispersions (1 : 10) in sodium benzoate, sodium salicylate and copolyvidone were 11.8, 23.5, 22.8 and 82.5%, respectively. Dissolution rates of DDB after 30 min from 1 : 10 and 1 : 20 copolyvidone solid dispersions were 80.5 and 95.0%, respectively. For the DDB tablets prepared using solid dispersions (1 : 20), the initial dissolution rate was dependent on carrier material, and was ranked in order, Kollidon 30 \ll copolyvidone < HPCD. For the HPCD solid dispersion tablets, dissolution rate reached 97.4% after 15 min, but thereafter slowly decreased to 80.7% after 2 hr due to the precipitation of DDB. However, in the case of copolyvidone solid dispersion tablets, dissolution increased linearly and reached 93.4% after 2 hr. Reducing the volume of test medium from 900 to 300 ml markedly decreased the dissolution rate of the tablets containing 1 : 20 HPCD solid dispersions and 1 : 10 copolyvidone solid dispersion. For 1 : 20 copolyvidone solid dispersion tablets, there was no significant change in dissolution rate up to 1 hr with different volumes of test medium. Preparation of the copolyvidone solid dispersion (1 : 20) in capsules markedly delayed the dissolution (31.2 % after 2hr) due to the limited diffusion within capsules. The permeation rate (13.4 g/cm² after 8 hr) of DDB through rabbit duodenal mucosa from copolyvidone solid dispersion (1 : 10) was markedly enhanced, when compared with drug alone or physical mixtures. From overall findings, DDB formulations containing copolyvidone solid dispersions (1 : 20) could be used to remarkably improve the dissolution rate in dosage form of powders and tablets.

Keywords—Biphenyl dimethyl dicarboxylate, Solid dispersion, Tablets, Copolyvidone, Dissolution enhancement, Duodenal permeation

비페닐디메틸디카르복실레이트(DDB)는 오미자 성분의 합성 유도체로서 1977년 중국 의학원에서 개발된 약물로 혈청 트란스아미나제, 특히 SGPT 값을 저하시켜 만성지속성간염의 치료에 쓰이는 약물이다.¹⁾ 국내외의 여러 임상연구에 의하면 바이러스에 의한 급성 및 만성 간염환자, 만성 간질환과 약물독성에 의해 간손상을 받은 환자의 상승된 혈청 트란스아미나제 수치를 현저하게 개선시키는 것으로 보고되어

왔으며 저용량(22.5 mg/day)의 DDB를 단기간 투여함으로써 만성간염환자의 상승된 SGPT 및 SGOT 값을 저하시키고, 면역증강효과도 있는 것으로 보고되었다.^{2,3)}

그러나 DDB는 물에 매우 난용성으로 용출성이 매우 저조하며 현탁액 또는 정제를 경구투여한 경우 생체이용률이 약 20-30%인 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 이러한 DDB의 용출성을 개선시키고자 고체분산체의 응용이 다수 보고되어 왔다. Gu 등^{5,6)}은 폴리에틸렌글리콜(PEG) 6000, 포비돈 및 요소를 사용하여 공침물을 제조하여 용출률을 개선하는 한편 PEG 6000과의 공침물을 환제의 형태로 투여하여 생체이용률을

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)940-4523, E-mail : ikchun@www.dongduk.ac.kr

현저히 향상시켰다고 하였다. Hyun 등⁷⁾은 DDB의 용출성을 향상시키고자 PEG 6000, PVP, 가용화제 및 습윤제로 쓰이는 폴록사머 407, 담즙산염인 데옥시콜린산나트륨, 시클로덱스트린류 및 레시틴 등을 이용하여 여러 무게비로 제조한 2 성분 및 3성분계의 고체분산체를 이용하여 용출성을 현저히 증대시킬 수 있음을 보고하였다. 또한 Lee 등⁸⁾은 PEG 6000과 고체분산체를 제조하여 첨가제류와 혼합하고 타정하여 용출시험을 행한 결과 시판정제보다 1.2~1.8배 용출률을 향상시켰다고 하였다. 정제의 설계에서는 DDB-폴록사머 407 고체분산체에 에어로실을 배합한 최적처방이 검토되어 시판 환제와 비슷한 용출성을 나타내는 처방을 제시하였다.⁹⁾ 다른 한편 Sohn 등¹⁰⁾은 결정상태의 조절로 용출성을 확보하고자 8종의 DDB 결정다형을 제조하여 용출시험을 행하였으나 이들 다형간에는 용출률에 있어서 별다른 차이가 없었다고 하였다.

한편 난용성인 DDB를 액상제제로 설계하기 위한 연구도 시도되어 왔다. 김 등¹¹⁾은 인지질과 우루소데옥시콜린산나트륨과의 혼합 미셀계에서 DDB의 용해도를 약 400 µg/ml로 증가시켰고 이를 경구 투여한 경우 전혀 흡수가 인정되지 않은 반면 십이지장 투여시는 흡수가 관찰되었다고 하였다. 함 등¹²⁾은 DDB의 에스테기를 아미노 에스테기로 변환시켜 유도체화하고 염산염 또는 옥살레이트염으로 하여 물에 가용화함으로써 정맥주사제로서의 개발 가능성이 있음을 보고하였다. Park 등¹³⁾은 PEG 400-글리세린혼합액(95:5)에서 DDB의 용해성을 확보하고 이 용액을 경질캡셀에 충전하여 용출시험을 행한 결과 용출률을 현저히 향상시킬 수 있었다고 하였다. 본인 등¹⁴⁾은 DDB의 액상 조성물을 검토하여 DDB, 코폴리비돈, 글리실리진산암모늄 및 PEG 300의 조성을 1:1:0.5:97.5(w/w)로 하여 가용화시킨 조성물이 4°C에서 2년 이상 보존시 침전형성이 없고 연질캡셀화가 가능하였으며 물과의 희석시 고농도의 용해상태를 확보할 수 있음을 보고하였다. 또한 DDB의 액상제제(7.5 mg/100 ml)의 설계에 5% Cremophor RH 40을 함유하는 60% PEG 400 수용액이 적절하였다고 보고되었다.¹⁵⁾ DDB를 자가미세유화약물송달시스템(self-microemulsifying drug delivery system)으로 설계하여 용출증대와 Caco-2 cell 투과성을 증진시킬 수 있었다고 하였다.¹⁶⁾

이 연구에서는 수용액중에서 DDB의 침전형성 억제효과가 큰 것으로 밝혀진 코폴리비돈¹⁴⁾을 이용하여 고체분산체를 제조하고 DDB의 용출성을 향상시키고자 하였다. 비교로 포비돈, 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린, 살리실산나트륨, 안식향산나트륨을 수용성 담체로 사용하였다. 여러 무게비로 고체분산체를 제조하여 시차주사열량분석(DSC) 및 적외부

(IR) 흡수스펙트럼측정법, 분말엑스선회절분석법으로 물리화학적 분산상태를 검토하였으며, 여러 조건에서 용출속도를 측정하고 토끼 십이지장점막 투과실험을 행하였다.

실험방법

실험동물

십이지장 점막투과 실험용으로 삼진동물실(경기도 오산시)에서 구입한 체중 2.5-3.5 kg의 건강한 New Zealand White 계 자성 토끼를 사용하였다.

재료 및 시약

DDB는 태평양제약으로부터 공급받은 것을 사용하였다. 시약으로 코폴리비돈(Kollidon VA 64), 포비돈(Kollidon 30), 크로스포비돈(Kollidon CL) (BASF, Germany), 안식향산나트륨(시약1급), 살리실산나트륨(시약1급), 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린(HPCD, Lot RR13, American Maize-Products Co., USA), 메탄올, 아세트니트릴(HPLC 급, Fisher Scientific, USA), n-옥탄올 및 미리스틴산이소프로필(IPM, Sigma Chemical Co., USA) 등을 사용하고 기타 시약은 시판 시약 급을 썼다. 유당, 옥수수전분 및 스테아린산마그네슘은 시판 약전급을 사용하였다.

기기 및 장치

고속액체크로마토그래프 장치(HPLC, Perkin-Elmer, Series 410, USA.), Valia-Chien 투과시스템(Biocrown Glass Co, USA), 적외선분광광도계(FT-IR, Spectrum 1000, USA), 시차주사열량분석기(DSC 200, Netzsch-Geraetebau GmbH, Germany), 엑스선 회절분석기(Geigerflex Rad powder diffractometer, CuK 1, USA), 용출시험장치(DST-300, Fine Scientific Instruments, Korea), 타정기(single-press, Han Sung Electronic Co., Ltd., Korea) 등을 사용하였다.

유수분배계수 측정

n-옥탄올 및 IPM 10 ml에 DDB 5 mg을 넣어 녹인 후 100 µg/ml로 희석하였다. 시험관에 pH 6.8 및 pH 1.2 완충액을 각각 5 ml을 넣고 옥탄올 또는 IPM을 200 µl를 넣어 흔들어 섞어 포화시켰다. 각 완충액 1 ml에 DDB 유성 용액(100 µg/ml) 각 1.0 ml씩을 넣고 5분간 vortexing한 후 원심 분리하였다. 유층은 100 µl를 취하여 메탄올 900 µl와 섞은 다음 HPLC에 주입하고, 수층은 직접 주입하여 DDB의 피크면적을 측정하고 유층과 수층중의 분배량을 다음 식에 따라 분배계수(Pc)를 측정하였다.

$$P_c = P_{A_0} / P_{A_w} \times 10$$

단, P_{A_0} : 유층으로부터 얻은 DDB의 피크면적
 P_{A_w} : 수층으로부터 얻은 DDB의 피크면적

고체분산체 및 물리적 혼합물의 제조

Hyun 등⁷⁾의 보고에서와 같이 DDB와 담체를 1:5, 1:10, 1:20의 무게비로 달아 클로로포름과 메탄올에 녹인 후 65°C에서 감압농축하고 잔사를 감압 실리카겔 데시케이터에서 24시간 이상 방치하여 고체분산체를 제조하였고 80호체를 통과시켜 사용하였다. 따로 같은 조성으로 각 성분을 달아 유발에서 가볍게 혼합하여 물리적 혼합물을 제조하였다.

적외부(IR) 흡수스펙트럼 측정

FT-IR spectrometer를 사용하여 DDB 단독, 코폴리비돈 단독, 물리적 혼합물 및 고체분산체에 대하여 브롬화칼륨정제법에 따라 측정하였다.

분말엑스선회절분석

DDB 단독, 코폴리비돈 단독, 물리적혼합물, 고체분산체에 대해 분말회절분석기를 사용하여 각각 2θ 5-50°에서 각각 측정하였다.

시차주사열량분석

시차주사열량분석기를 사용하여 DDB 단독, 코폴리비돈 단독, 물리적 혼합물 및 고체분산체를 약 10 mg의 시료를 셀에 넣고 10°C/min의 승온속도로 30-300°C의 온도범위에서 행하였다.

정제 및 경질캡셀제의 제조

Table I에서와 같이 DDB 단독 또는 여러 담체류와의 고체 분산체를 달아 유당, 옥수수전분, 크로스포비돈 및 스테아린산마그네슘을 넣어 혼합하고 1정의 무게가 250 mg이 되도록 타정하였다. 경질캡셀제는 고체분산체와 첨가제를 혼합하고 공캡셀에 충전하여 만들었다.

용출시험

DDB 7.5 mg 및 이에 해당하는 양의 고체분산체, 정제, 캡셀제를 취하여 별도의 기술이 없는 한 37°C 및 100 rpm에서 물 900 ml를 시험액으로 하여 분말인 경우는 대한약전 용출시험법 제2법(패들법)으로 행하였고, 정제 및 캡셀제인 경우는 제1법(회전검체통법)에 따라 시험하였다. 일정 시간

Table I-Formulation of DDB Tablets Containing Solid Dispersions

Ingredients	Formulation No.					
	FN-1	FN-2	FN-3	FN-4	FN-5	FN-6
DDB	7.5	-	-	-	-	-
DDB-copolyvidone SD (1:5 w/w)	-	45.0	-	-	-	-
DDB-copolyvidone SD (1:10 w/w)	-	-	82.5	-	-	-
DDB-copolyvidone SD (1:20 w/w)	-	-	-	157.5	-	-
DDB-PVP SD (1:20 w/w)	-	-	-	-	157.5	-
DDB-HPCD SD (1:20 w/w)	-	-	-	-	-	157.5
Lactose	160.0	140.0	110.0	62.0	62.0	62.0
Corn starch	69.0	51.5	44.0	17.0	17.0	17.0
Crospovidone	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
Magnesium stearate	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Tablet weight (mg)	250.0	250.0	250.0	250.0	250.0	250.0

SD: solid dispersion, PVP: povidone, HPCD: 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin.

간격으로 용출액을 취하여 면전 피펫으로 취한 시료 3 ml는 즉시 0.45 μm 멤브레인필터(PVDF, Whatman)로 여과하고 여액 200 μl와 내부표준액(프레드니솔론, 10 μg/ml) 200 μl와 섞고 그 20 μl를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램으로부터 피크면적비를 구하여 표준액의 그것과 비교하여 용출량을 산출하였다. 용출률은 3회 시험하여 평균값(±표준편차)으로 나타내었다.

DDB의 십이지장 점막투과 시험

토끼의 귀정맥에 공기를 주입하여 치사시킨 후 정중선을 따라 개봉한 다음 십이지장을 적출하였다. 십이지장의 내용물은 생리식염액으로 흘려 제거하였다. 적출조작은 토끼를 치사시킨 후 5분 이내에 완료하고 적출한 점막은 생리식염수로 가볍게 씻어 이물질을 제거하였다. 적출한 십이지장 점막을 Valia-Chien 투과시스템¹⁷⁾에 마운팅하고, DDB 단독, 1:10 코폴리비돈 물리적혼합물 및 고체분산체를 DDB로서 1.0 mg 해당량을 취하여 donor cell에 넣었다. Donor cell에는 pH 7.2 등장인산염완충액 3.5 ml를 넣고 receptor cell에는 40%의 PEG와 pH 7.4 등장인산염 완충액의 혼합액(40:60 v/v) 3.5 ml를 넣었다. 8시간 동안 교반하면서 37°C 항온을 유지하면서 경시적으로 receptor cell에서 각각 100 μl씩을 취하고 내부표준액 100 μl씩을 넣고 vortexing하여 섞은 후 이 액 20 μl를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마

토그램으로부터 receptor 측으로의 투과량을 산출하였다. 투과량은 3회 시험하여 평균값(±표준편차)으로 나타내었다.

정량법

HPLC 장치로 Perkin-Elmer series 410 pump, LC 90 UV 검출기, Varian 4290 데이터 처리장치를 사용하였다. 칼럼으로는 가드칼럼(μ Bondapak C18 insert)이 연결된 Ultra-sphere C8 칼럼(4.6×150 mm)을 사용하고 이동상으로는 아세트니트릴·메탄올·물 혼합액(22:35:43 v/v)을 사용하고, 유속은 1.0 ml/min로 하고 254 nm(attn: 32)에서 검출하였다.

결과 및 고찰

DDB의 분배계수

Table II에 나타난 것처럼 IPM과 pH 6.8 완충액간의 유수분배계수는 32.6이며 IPM과 pH 1.2 완충액간의 분배계수는 44.4이었다. 또 n-옥탄올과 pH 6.8 완충액간의 분배계수는 25.6이었으며 n-옥탄올과 pH 1.2 인공위액은 22.9로 나타났다. 이러한 결과는 Park 등¹³⁾의 보고와 대체적으로 유사하며, DDB는 지용성이 비교적 높아 생체막 투과가 용이할 것으로 생각된다.

적외부 흡수스펙트럼

고체분산체로서 담체와 약물이 수소결합 등 물리적으로 상호작용을 하는 경우 적외부 스펙트럼 상에 흡수피크의 소실이나 변동이 나타나는 것으로 보고되었다. DDB 단독, 코폴리비돈 단독, 약물과 코폴리비돈간의 물리적 혼합물 및 고체분산체에 대해 적외부 흡수스펙트럼을 측정하였다. DDB와 코폴리비돈과의 1:10 및 1:20의 고체분산체는 물리적 혼합물의 흡수스펙트럼과 별다른 차이점이 없었고 물리적 혼합물은 코폴리비돈의 흡수스펙트럼과 거의 유사하였다. 따라서 DDB의 흡수피크가 코폴리비돈의 흡수피크에 묻혀버려 DDB 흡수피크의 변동을 정확히 관찰할 수는 없었다.

Table II—Partition Coefficients of DDB in Various Oil/Water Systems

Oil/water system	Partition coefficient
IPM/pH 6.8 buffer solution	32.6(±1.6)
IPM/pH 1.2 buffer solution	44.4(±1.7)
n-Octanol/pH 6.8 buffer solution	25.6(±1.6)
n-Octanol/pH 1.2 buffer solution	22.9(±2.1)

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

IPM: isopropyl myristate

분말엑스선회절분석

DDB 단독, 코폴리비돈 단독, 1:10 및 1:20 물리적 혼합물 및 고체분산체와 HPCD 단독, 1:20 DDB-HPCD 물리적 혼합물 및 고체분산체에 대해 분말엑스선 회절분석을 행하였다. DDB 단독은 12.6, 19.6, 24.8, 30.1, 40.0 및 45.4°에서 회절피크가 나타났으며 코폴리비돈은 11.9, 21.2°에서 회절피크가 나타났으며 HPCD 단독은 10.0 및 18.7°에서 나타났다. 1:10 및 1:20 DDB-코폴리비돈 고체분산체의 경우 11.9 및 21.1°에서 회절피크가 나타나 담체의 피크만 보였을 뿐 DDB의 회절피크는 소실되었다. 그러나 물리적 혼합물에서는 DDB의 회절피크가 24.7°에서 약간 관찰되었다. HPCD와의 고체분산체에서도 HPCD에 기인한 회절피크만이 보였을 뿐 DDB 자체의 회절피크는 나타나지 않았다. 이상으로 볼 때 코폴리비돈 또는 HPCD와 고체분산체를 제조함으로써 DDB가 콜로이드 또는 분자분산되어 결정성이 소실되면서 비정질화되었기 때문으로 생각된다.

시차주사열량 분석

코폴리비돈, DDB 단독, 1:10 및 1:20 물리적 혼합물 및 고체분산체를 시차주사열량계를 사용하여 열분석을 행하였다. DDB 단독에서는 159°C에서 용해에 의한 흡열 피크가 나타났으며 담체인 코폴리비돈에서는 별다른 피크를 보여 주지 않았다. 물리적 혼합물에서는 DDB의 흡열피크가 그대로 나타났으나 고체분산체에서는 완전히 소실되었다. 이러한 결과는 DDB가 코폴리비돈에 고체분산체화됨으로써 결정성이 소실되면서 비정질화되었음을 나타낸다.

DDB 고체분산체의 용출 특성

Figure 1은 수용성 담체를 여러 종류로 하여 제조한 고체분산체로부터 DDB의 용출거동을 나타낸다. 담체에 따른 DDB의 용출증대효과는 코폴리비돈(1:20) > 코폴리비돈(1:10) > 코폴리비돈-SS(10:10) > 코폴리비돈(1:5) > SS > SB(1:10) > 코폴리비돈 물리적 혼합물(1:20) > DDB 단독의 순이었다. 이 결과로 볼 때 코폴리비돈이 매우 신속하고 완벽한 용출성을 나타냄을 알았으며, DDB에 대한 담체의 비가 증가할수록 용출증대 효과가 현저하였다. 2시간까지 90% 이상의 용출률이 확보될 수 있었다. 코폴리비돈은 과포화농도에서 DDB가 침전으로 석출되는 것을 억제시키는 효과가 높다는 것에 기인하는 것으로 보인다.

고체분산체 정제의 용출 특성

포비돈, HPCD 및 코폴리비돈을 가지고 DDB와 1:20의 고체분산체를 만들고 Table I에서와 같이 정제를 제조한 다

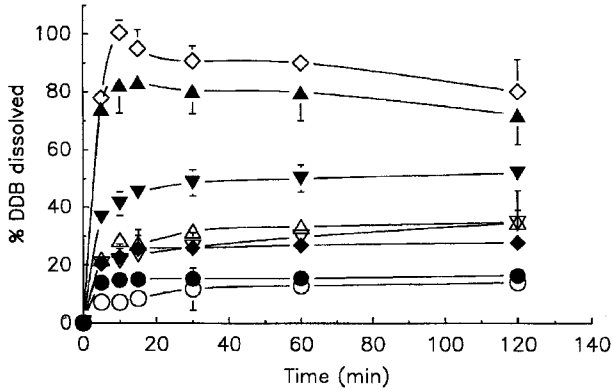


Figure 1—Dissolution profiles of DDB (7.5 mg) from physical mixtures (PM) and solid dispersions (SD) prepared with various water-soluble carriers. Key : ○; DDB alone, ●; 1 : 20 DDB : copolyvidone PM, △; 1 : 5 DDB : copolyvidone SD, ▲; 1 : 10 DDB : copolyvidone SD, ◇; 1 : 20 DDB : copolyvidone SD, ◆; 1 : 10 DDB : sodium salicylate SD, ▽; 1 : 10 DDB : sodium benzoate SD, ▼; 1 : 10 : 10 DDB : copolyvidone : sodium salicylate SD.

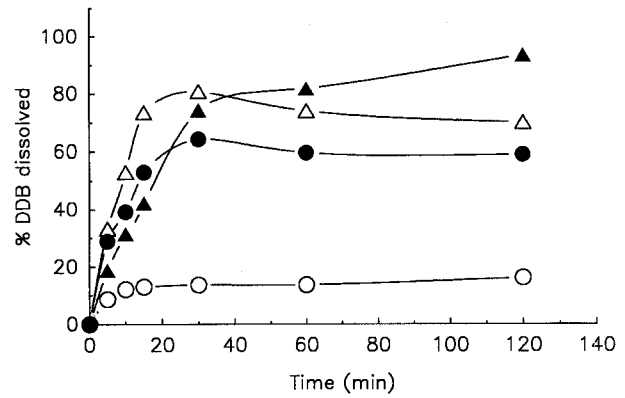


Figure 3—Comparison of dissolution rates of DDB tablets containing solid dispersions of various drug to copolyvidone ratios in 900 ml of water at 37°C. Key : ○; Control DDB tablets (FN-1), ●; 1 : 5 DDB : copolyvidone SD, △; 1 : 10 DDB : copolyvidone SD, ▲; 1 : 20 DDB : copolyvidone SD.

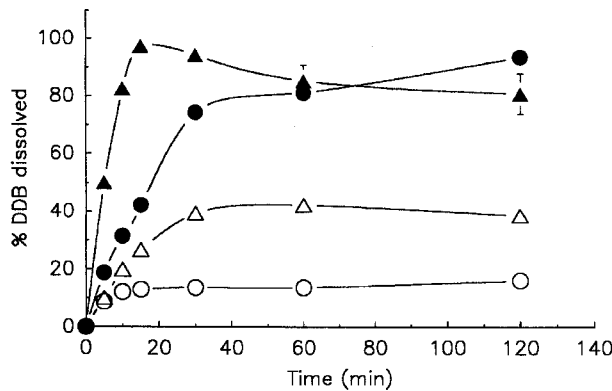


Figure 2—Dissolution profiles of DDB tablets containing various solid dispersions in 900 ml of water at 37°C. Key : ○; Control DDB tablets (FN-1), ●; 1 : 20 DDB : copolyvidone SD, △; 1 : 20 DDB : povidone SD, ▲; 1 : 20 DDB:HPCD SD.

음 용출거동을 비교하였다. 모든 정제의 경도는 4~7 kg의 범위에 있었다. 용출시험 결과를 Figure 2에 나타내었다. HPCD 고체분산체를 이용한 정제가 15분대에 97.4%로 가장 높았으나 2시간 후에는 80.7%로 감소하였다. 이는 DDB의 과포화상태에서 침전 형성에 의한 것으로 생각된다. 그러나 코폴리비돈을 담체로 한 고체분산체는 지속적인 용출증대를 나타내어 2시간후에 93.4%에 달하였다. 한편 종래 많이 응용되어 온 포비돈은 약 40% 정도의 용출증가에 머물렀다. 대조 정제인 FN-1은 속방해제인 크로스포비돈을 첨가하였음에도 불구하고 2시간후에 16.1%의 용출률밖에 나타내지 않았다. Figure 3은 코폴리비돈과의 고체분산체의 무게비 (1:5, 1:10, 1:20)에 따른 용출거동을 나타낸다. 용출 개시 20분까지는 무게비에 따라 용출속도가 1:20 < 1:5 < 1:10의

순으로 컸지만 60분 이후부터는 1:5 < 1:10 < 1:20의 순으로 용출률이 증가하였으며 FN-1의 대조 정제에 비해 60분대에서의 용출률이 각각 4.3, 5.4 및 6.0 배로 현저히 증가하였다.

용출액의 용량이 고체분산체 정제의 용출에 미치는 영향

Figure 4는 용출 시험액의 용량을 900, 500 및 300 ml로 하여 고체분산체 정제에 대해 용출시험을 행한 결과이다. 1:20 HPCD 고체분산체는 300 ml에서 2시간후 10.9%로 현저하게 용출률이 감소하였으나 1:20의 코폴리비돈 고체분산체는 시험액의 용량 감소에도 1시간까지는 거의 변화가 없었으며 2시간 후에는 300 ml에서 58.6%로 다소 감소됨을 관찰할 수 있었다. 1:10 코폴리비돈 고체분산체로부터의 용출은 시험액의 용량 감소에 따라 용출률이 감소하였으나 HPCD 고체분산체로 만든 정제보다는 훨씬 높은 용출률이 유지되었다. 이상과 같은 결과는 다른 담체에 비하여 코폴리비돈의 비율이 높을수록 용출이 신속하고 과포화상태로 용출된 DDB의 침전 형성을 억제하는 효과가 매우 크다는 것을 나타낸다. 또한 1:10 이상의 코폴리비돈 고체분산체 정제는 위장관 내용액의 용량 변화에도 비교적 균일한 용출량이 확보되어 흡수의 재현성이 기대된다고 생각된다.

용출시험 조건이 코폴리비돈 고체분산체 정제의 용출에 미치는 영향

Figure 5는 1:20 코폴리비돈 정제의 용출에 미치는 회전검체통의 회전수의 영향을 보여 준다. 시험액을 900 ml로 한 조건에서 rpm을 증가시키에 따라 용출률도 현저히 증가함을 관찰할 수 있었다. 200 rpm에서 30분후에 100%의 완전한 용출률을 보여 주었고 50 rpm에서는 30분후에 49.8%로 가장

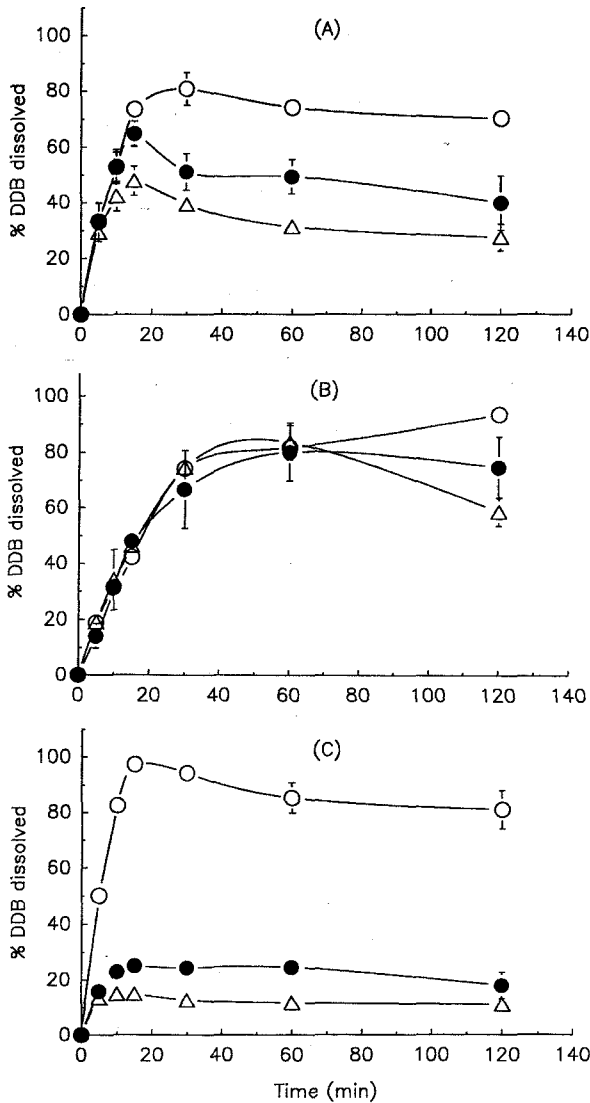


Figure 4—Effects of medium volumes on the dissolution of DDB tablets containing various solid dispersions (SD). Key : ○; 900 ml, ●; 500 ml, △; 300 ml, (A); 1:10 copolyvidone SD tablets, (B); 1:10 copolyvidone SD tablets, (C); 1:20 HPCD SD tablets.

낮은 용출률을 보여 주었다. 이는 위장관 운동성의 변화에 따라 고체분산체 정제로부터의 용출이 영향을 받을 수 있음을 나타낸다. Figure 6은 용출시험법 제1법(회전검체통법)과 제2법(패들법)에 의한 코폴리비돈 고체분산체 정제의 용출률을 비교한 것이다. 1:20 코폴리비돈 고체분산체 정제의 경우 제1법에서는 60분 후에 93.8%, 제2법에서는 81.8%의 용출률을 나타내었고, 1:10 코폴리비돈 고체분산체 정제의 경우는 제1법에서는 30분후에 80.8%, 제2법에서는 70.7%의 용출률을 나타내었다. 1:5 코폴리비돈 고체분산체 정제의 경우는 제1법에서는 60분후에 72.2%, 제2법에서는 28.9%의 용출률을 나타내어 제1법이 제2법보다 더 높은 용출양상을

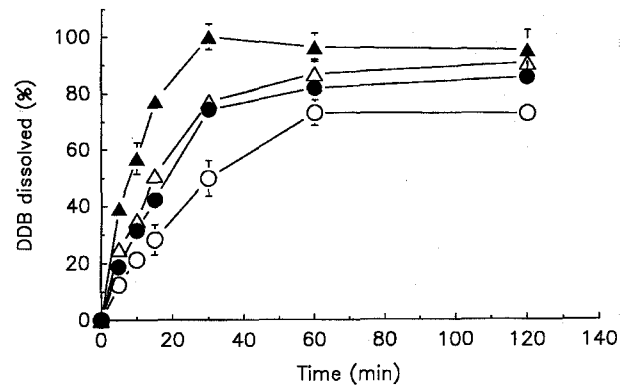


Figure 5—Effect of rotational speed on the dissolution profiles of DDB tablets containing 1:20 copolyvidone solid dispersions. Key : ○; 50 rpm, ●; 100 rpm, △; 150 rpm, ▲; 200 rpm.

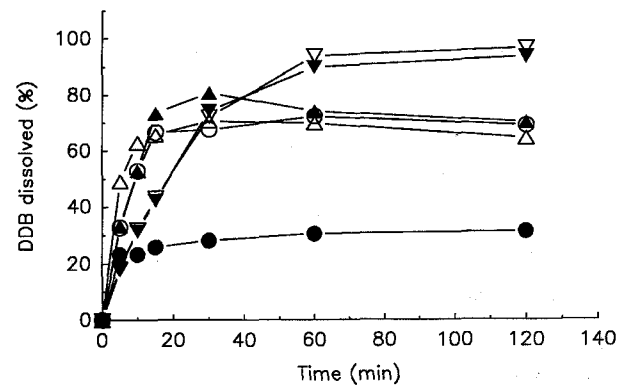


Figure 6—Effect of basket method (open symbol) and paddle method (closed symbol) on the dissolution profiles of DDB tablets containing copolyvidone solid dispersions at the various drug to carrier ratios. Key : ○; 1:5, △; 1:10, ▽; 1:20.

나타내었다. 전체적으로 보면 제1법 및 제2법에 관계없이 담체의 비율이 클수록 높은 용출률을 보여 주었다. 1:10 및 1:20 고체분산체 정제의 경우는 시험법 간에 큰 차이는 없었으나 담체의 비율이 낮은 1:5 고체분산체 정제는 시험법의 영향을 크게 받았다.

코폴리비돈 고체분산체 제제의 용출률 비교

Figure 7은 용출률과 침전 형성 억제효과가 가장 뛰어난 코폴리비돈 고체분산체를 가지고 분말, 정제 및 캡셀제로 제제화하여 제1법으로 용출시험을 행한 결과이다. 고체분산체 분말은 10분 후에 100.5%로 완전한 용출을 보여 주었고 정제는 2시간후에 93.5%의 용출률을 보여 주었다. 그러나 정제와 같은 조성의 분말을 캡셀에 충전한 것은 2시간 후에 31.21%로 용출률이 저조하였다. 이는 캡셀내 시험액의 침투로 과도한 포화용액이 형성되고 캡셀 밖으로 확산되기 전에 침전 석출이 이루어지기 때문인 것으로 보인다. 한편 시판

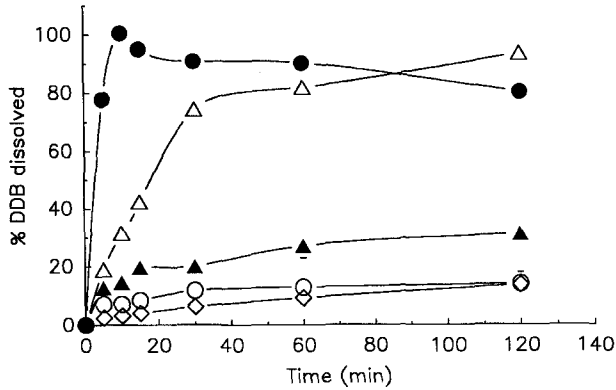


Figure 7—Dissolution profiles of DDB from various dosage forms containing 1 : 20 copolyvidone solid dispersions in 900 ml of water at 37°C. Key : ○; Control DDB tablets (FN-1), ●; powders, △; tablets, ▲; hard capsules, ◇; commercial DDB capsules (7.5 mg).

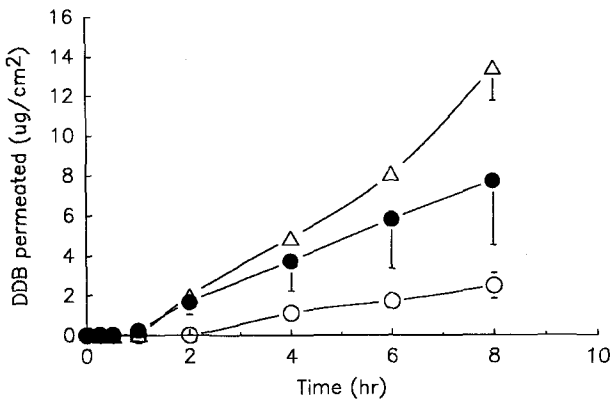


Figure 8—Permeation profiles of DDB through rabbit duodenal mucosa from 1 : 10 copolyvidone physical mixture and solid dispersion (mean \pm SD, n = 3). Key : ○; DDB alone, ●; 1 : 10 PM, △; 1 : 10 SD.

DDB 캡셀은 2시간후 약 13.7%의 용출률밖에 나타내지 않았다. 시판 DDB 캡셀의 2시간후의 용출률에 비해 코폴리비돈 고체분산체의 분말, 정제 및 캡셀제의 용출률은 각각 약 5.8, 6.8 및 2.3배이었다.

코폴리비돈 고체분산체로부터 DDB의 십이지장 점막투과

DDB의 용출이 토끼의 십이지장 점막 투과의 율속이 되는지를 검토하였다. Figure 8에서 보는 바와 같이 DDB 단독의 경우 2시간까지는 투과량이 없었고 4시간째부터 조금씩 투과되어 8시간째에 2.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 투과되었다. 1 : 10 코폴리비돈 물리적 혼합물은 1시간대부터 조금씩 투과된 후 8시간까지 7.7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 투과되었다. 1 : 10 코폴리비돈 고체분산체는 1시간대부터 조금씩 투과되어 8시간까지 13.4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 투과되었다. DDB 분말, 코폴리비돈 물리적혼합물 및 고체분산체의 투과 플럭스는 각각 0.34, 1.04 및 1.88 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 로 용출이

증대될수록 장점막 투과가 증대됨을 알 수 있었다.

결 론

난용성 약물인 DDB의 용출률을 증대시키기 위해 코폴리비돈 등을 담체로 하여 고체분산체를 만들고 정제와 캡셀제로 제조하여 용출특성을 검토하고 십이지장 점막투과성을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

- 1) DDB는 제1액 또는 제2액과 옥탄올 간의 분배계수는 23~26 정도로 지용성이 높았다. 코폴리비돈 고체분산체에 대한 적외부 흡수스펙트럼, 엑스선 회절분석 및 시차주사열량 분석으로부터 DDB는 담체내에 비정질화되어 있었다.
- 2) DDB와 코폴리비돈 간의 고체분산체는 다른 담체에 비해 신속하고 90% 이상의 용출증대효과를 나타내었으며 코폴리비돈의 무게비가 증가할수록 용출률이 증대되었다.
- 3) 1 : 5, 1 : 10 및 1 : 20 코폴리비돈 고체분산체 정제는 2 시간후의 용출률이 각각 59.6, 70.1 및 93.5%이었으며 대조 정제에 비해서는 3.7, 4.4 및 5.8배의 용출증대를 나타내었다. 1 : 10 이상의 코폴리비돈 고체분산체 정제는 회전검체통법과 패들법 간에 별다른 용출률 차이는 별로 없었다. 1 : 20 코폴리비돈 고체분산체 정제는 용출액 용량의 감소에도 용출률 변동은 그다지 없었으나 회전검체통의 회전수가 증대할수록 빠른 용출을 나타내었다. 한편 고체분산체의 캡셀화는 캡셀내 결정석출의 조장으로 용출률이 낮았다.
- 4) DDB 단독, 1 : 10 코폴리비돈 물리적혼합물 및 고체분산체로부터 DDB의 십이지장 점막투과 flux는 각각 0.34, 1.04 및 1.88 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 로 용출이 증대될수록 장점막 투과가 증대되었으며 약물 단독에 비해 고체분산체의 투과속도는 5.5배 높았다.

문 헌

- 1) H.Q. Yu, X.U. Yang and J.Z. Shi, Biphenyl dimethyl dicarboxylate in treating and preventing hepatitis due to drug poisoning, *Chinese Med. J.*, **100**, 122-123 (1987).
- 2) D.W. Kim and B.K. Kang, Clinical study for low dose and short-term therapy of biphenyl dimethyl dicarboxylate (DDB) in the chronic hepatitis patients with elevated serum aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels, *Kor. J. Clin. Pharm.*, **3**, 45-53 (1993).
- 3) J.P. Lim and J.H. Yang, Effect of biphenyl dimethyl dicarboxylate on the immunosuppression of ketoconazole, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28**, 241-247 (1998).
- 4) X.L. Wang, M.G. Yi, Z.M. Liu and Z.Y. Song, Absorption, distribution and excretion of biphenyl dimethyl dicarboxylate

- (BDD), *Yao Hsueh Hseuh Pao*, **18**, 892-899 (1983).
- 5) S.J. Gu, W.W. Gao, P.X. Qia, A.G. Wang and Z.Y. Qiang, The dissolution rate and physical dispersion state of preparations of biphenyl dimethyl dicarboxylate, *Acta Pharmaceutica Sinica*, **24**, 859-864 (1989).
 - 6) S.J. Gu, X.L. Wang, W.W. Gao, P.X. Qiao, A.G. Wang and Z.Y. Qiang, Bioavailability studies on the preparations of biphenyl dimethyl dicarboxylate, *Acta Pharmaceutica Sinica*, **25**, 215-219 (1990).
 - 7) 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**, 57-65 (1994).
 - 8) S.A. Lee, K. Song, E.J. Park, D.H. Sohn, G.I. Go and J.B. Kim, Enhancement of dissolution properties through formulations of insoluble drug biphenyl dimethyl dicarboxylate, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **26**, 23-28 (1996).
 - 9) J.-W. Lee, E.-S. Park and S.-C. Chi, Formulation optimization of the tablet prepared with solid dispersion of biphenyl dimethyl dicarboxylate with poloxamer, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28**, 267-274 (1998).
 - 10) Y.T. Sohn, M.S. Park and S.K. Kwon, Polymorphism of biphenyl dimethyl dicarboxylate, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **26**, 193-199 (1996).
 - 11) 김성남, 심창구, 이민화, 김신근, 혼합미셀계를 이용한 DDB의 경구투여제형 개발, 제43회 대한약학회 총회 및 학술대회 요지집, BP39, pp. 124 (1994).
 - 12) 함태진, 김양경, 양희선, 이치호, 수용성 DDB 유도체의 주사제 개발에 관한 연구, '96 한국응용약물학회 춘계학술대회 초록집, IV-P-1, pp. 267 (1996).
 - 13) G.B. Park, C.K. Chung and K.P. Lee, Solubilization and formulation as soft gelatin capsule of biphenyl dimethyl dicarboxylate, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **26**, 193-199 (1996).
 - 14) I.K. Chun, H.S. Gwak and J.H. Moon, Design and pharmaceutical evaluation of biphenyl dimethyl dicarboxylate soft elastic capsules, *J. Appl. Pharmacol.*, **4**, 419-427 (1996).
 - 15) J.-H. Bae, E.-S. Park and S.-C. Chi, Solubilization of biphenyl dimethyl dicarboxylate in aqueous solution, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **27**, 199-205 (1997).
 - 16) K.-H. Kim, Y.-S. Rhee, J.-H. Bae, S.-C. Chi and E.-S. Park, Improvement of dissolution rate of poorly water soluble drug using self-microemulsifying drug delivery system, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **29**, 37-45 (1999).
 - 17) I.K. Chun and Y.J. Yang, Degradation and stabilization of [D-ala²]-methionine enkephalinamide in various rabbit mucosa extracts, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **22**, 173-183 (1992).