

비페닐디메틸디카르복실레이트의 비수성 경구 액상제제의 설계 및 위장관 투과성

김혜진 · 전인구[†]

동덕여자대학교 약학대학
(2000년 5월 2일 접수)

Design and Gastrointestinal Permeation of Non-aqueous Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate Oral Liquid Preparations

Hye Jin Kim and In Koo Chun[†]

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea
(Received May 2, 2000)

ABSTRACT—In an attempt to develop a non-aqueous liquid formulation of practically insoluble biphenyl dimethyl dicarboxylate (DDB), dissolution and permeation studies were performed. Various non-aqueous DDB solutions were formulated and filled into empty hard capsules. Dissolution rates of a new formulation were compared with those of commercially available DDB preparations using one and eight dose units. Dissolution rates after 2 hr of DDB tablets (DDB 25 mg), hard capsules (DDB 7.5 mg) and soft capsules (DDB 7.5 mg) on market and new formulation (DDB 7.5 mg) were 6.3, 15.0, 84.5 and 98.0%, respectively. Higher doses (8 units) resulted in a supersaturation within one hr of dissolution, and dissolved amounts were reduced markedly. Due to the saturation and precipitation, a directly proportional dose-dissolution relationship was not observed. The addition of copolyvidone and/or glycyrrhizic acid ammonium salt to DDB solution in polyethylene glycol 300 and 400 inhibited the formation of precipitates during dissolution and markedly enhanced the rabbit duodenal permeation of DDB. From the site-specific gastrointestinal permeation studies, it was found that permeation rates of DDB after mixing of non-aqueous DDB solutions with aqueous buffered solutions were faster in the order of rectal < colonic \approx ileal \approx duodenal < jejunal < gastric.

Keywords—Biphenyl dimethyl dicarboxylate, Liquid formulation, Solubilization, Dissolution, Site-specific permeation

비페닐디메틸디카르복실레이트(DDB)는 지속적으로 SGPT 가 상승되어 있는 만성·지속성 간염 및 약물로 인해 트란스아미나제가 상승된 간염의 치료 약물¹⁻⁵⁾로 동물실험에서 사염화탄소나 thioacetamide의 독성에 의한 간 손상으로부터 보호 작용이 있으며,⁶⁾ cytochrome P₄₅₀ 2B1 mRNA와 benzyloxyresorufin-O-dealkylase 활성을 증가시키고 유리 라디칼 제거작용이 있다고 제시되었다.⁷⁾

현재 DDB는 정제(25 mg), 구형 과립을 함유한 캡셀제(7.5 mg), 액상 조성물이 충전된 연질캡셀(7.5 mg)이 시판되고 있다. 그러나 이 약물은 물에 대해 매우 난용성이고 용출률이 극히 저조하며 정제의 경우 생체이용률이 20~30%에 불과한 것으로 알려져 있다.⁸⁾ 이러한 DDB의 생체이용률을 향상시키기 위해 수용성 담체로 폴리에틸렌글리콜(PEG) 6000, 포비돈, 폴록사머, 시클로덱스트린류, 담즙산류, 인지질, 코폴리비돈 등을 사용하여 고체분산체를 제조하여 용출 또는 생체이용률을 현저히 향상시킬 수 있었다

고 하였다.⁸⁻¹³⁾

한편 DDB를 액상제제로 설계하기 위해 여러가지 가용화 연구들이 시도되어 왔다. 김 등¹⁴⁾은 인지질과 우르소데옥시콜린산나트륨과의 혼합미셀계에서 DDB의 용해도를 약 400 $\mu\text{g/ml}$ 까지 증가시키고, 경구투여시 흡수가 인정되지 않았으나 십이지장 투여시는 흡수가 관찰되었다고 하였다. Park 등¹⁵⁾은 PEG 400-글리세린 혼합액 (95:5)에서 DDB의 용해성을 확보하고 이 용액을 경질캡셀에 충전하여 용출률을 현저히 향상시켰다. Chun 등¹⁶⁾은 DDB의 PEG 300 용액에 코폴리비돈과 글리실리진산암모늄을 각각 1 및 0.5% 첨가하여 물과의 희석시 침전형성을 억제시키킬 수 있는 액상 조성물을 보고하였다. Bae 등¹⁷⁾은 PEG 400을 60%, 침전 방지제로 Cremophor[®] RH 40을 5% 사용한 DDB 액제에서 만족할 만한 용해성과 물리적 안정성을 보였다고 하였다. 또한 Cho 등¹⁸⁾은 오일과 계면활성제로 구성된 DDB의 pre-microemulsion concentrate를 제조하여 용출성을 크게 증가시키고 저용량에서 높은 생체이용률을 얻었다.

이와 같이 DDB를 가용화시키기 위해 용제류, 수용성 고

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Tel : 02)940-4523, E-mail : ikchun@www.dongduuk.ac.kr

분자류 및 계면활성제 등이 검토되어 왔다. 그러나 DDB를 비수성 용제로 가용화시킨 경우 물과의 접촉시 침전이 생성되기 쉬운 위장관 흡수를 증대시키기 위해서는 높은 농도의 용해상태의 유지가 요구된다. 계면활성제는 첨가량이 많은 경우 맛과 독성의 문제가 있다. 또한 위장관 부위에 따른 DDB의 흡수 특성이 알려져 있지 않다.

따라서 이 연구에서는 계면활성제를 함유하지 않은 여러 종류의 비수성 DDB 용액을 제조하였다. DDB의 비수성 용액을 충전한 캡셀의 용출률을 시판제제들과 비교하고 용출에 미치는 검체 수 및 용출액 용량의 영향을 검토하였다. 또 여러 종류의 DDB 비수성 용액의 조성이 DDB의 토끼 십이지장 점막 투과속도에 미치는 영향을 검토하고, 위장관 점막 부위별 투과특성을 조사하였다.

실험방법

실험동물

서울대학교병원 동물실(서울)에서 구입한 New Zealand White계 토끼(2.5~3.5 kg) 암컷을 구입하여 본 대학 동물실에서 1주일 이상 적응시킨 것을 사용하였다.

재료 및 시약

재료로 DDB 원약은 태평양제약으로부터 제공받은 것을 그대로 사용하였다. DDB 정제(닛셀, 제조번호 1037703, 태립제약), 경질캡셀(디디비 캡셀, 제조번호 C44057, 코러스제약) 및 연질캡셀(지셀, 구주제약)은 시중에서 구입하여 사용하였다. 포비돈(Kollidon K-30 및 K-90), 코폴리비돈(Kollidon VA 64(BASF), β -시클로덱스트린, 디메틸- β -시클로덱스트린, 글리코콜린산나트륨, 테옥시콜린산나트륨, 글리실리진산암모늄(Sigma Chemical Co.), 히드록시프로필- β -시클로덱스트린(Lot RR13, American Maize-Products Co.), β -시클로덱스트린실포부틸에틸(치환도 7, CyDex Inc.), 디에칠렌글리콜모노에틸에틸(DGME, Transcutol[®], Gattefosse), 폴리에틸렌글리콜 300 및 400 (Shinyo Pure Chem. Co.) 등을 썼으며, HPLC 급의 아세트니트릴 및 메탄올(Fisher Scientific)을 사용하였다.

기기 및 장치

고속액체크로마토그래프(Perkin-Elmer, series 410, USA), 분광광도계 (Jasco, V-530, Japan), Valia-Chien 투과시스템(Biocrown Glass Co., USA), pH 측정기(Accumet 925, pH meter, Fisher Scientific, USA), 용출시험장치(DST-300, Fine Scientific Instrument Co., Korea) 등을 사용하였다.

용해도시험

0.02 M β -시클로덱스트린, 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린, 디메틸- β -시클로덱스트린 및 β -시클로덱스트린실포부틸에틸의 수용액, 1% 글리코콜린산나트륨 및 테옥시콜린산나트륨 수용액 및 3% 포비돈 K-30, 포비돈 K-90 및 코폴리비돈 수용액을 제조하였다. 담즙산류는 3% 수용액에서 겔을 형성하는 경향이 있어 1% 농도로 제조하였다. 각 용액 1 ml에 일정 과량의 DDB를 넣고 25°C에서 48시간 이상 진탕시켜 방치한 다음 멤브레인필터(0.45 μ m, PVDF, Whatman)로 여과하였다. 이 여액 200 μ l를 취하여 내부표준액(프레드니솔론의 메탄올 용액, 10 μ g/ml) 200 μ l와 섞어 그 20 μ l를 HPLC에 주입하였다. 따로 코폴리비돈은 첨가농도가 DDB의 용해도에 미치는 영향을 같은 방법으로 시험하였다.

DDB 비수성 용액이 충전된 캡셀의 제조

PEG 300 9.85 g에 DDB 100 mg 및 글리실리진산암모늄 50 mg을 가온하여 녹여 10 g으로 하였다(FN-A). PEG 300 9.75 g에 DDB 100 mg, 코폴리비돈 100 mg 및 글리실리진산암모늄 50 mg을 가온하여 녹여 10 g으로 하였다(FN-B). 이 두 가지 용액을 각각 캡셀당 750 mg씩 빈캡셀에 충전하여 시험용 캡셀을 만들었다.

시판 DDB 제제의 용출시험

시판 제제 각 1개 (경질 및 연질캡셀은 DDB로서 7.5 mg 해당량, 정제는 DDB로서 25 mg 해당량) 및 8개씩을 각각 취하여 37°C로 유지된 물 900 ml에 넣고 대한약전 용출시험법 제2법(paddle 법)에 따라 100 rpm으로 교반하면서 경시적으로 용출액을 취하였다. 면전 피펫으로 취한 검액 3.0 ml는 즉시 0.45 μ m 멤브레인필터로 여과하고 여액 200 μ l를 내부표준용액 200 μ l와 섞고 그 20 μ l를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램으로부터 피크면적비를 구하여 표준액의 그것과 비교하여 용출량을 산출하였다. 본 연구의 FN-B를 충전한 캡셀 및 시판 연질캡셀(DDB로서 7.5 mg)을 37°C로 유지된 물 300, 500 및 900 ml에 싱커를 써서 각각 1개씩 넣고 대한약전 용출시험법 제 2법(paddle법)에 따라 100 rpm으로 교반하면서 경시적으로 용출액 3.0 ml씩을 취하였다. 모든 검액은 0.45 μ m 멤브레인필터를 통하여 여과하고 여액 200 μ l와 내부표준액 200 μ l를 넣어 섞은 다음 그 20 μ l를 HPLC에 주입하여 용해된 DDB의 양을 측정하였다. 3회 용출시험을 행하여 그 평균값을 용출률로 하였다.

토끼의 위장관 점막 투과시험

Table I과 같은 조성의 여러 DDB 용액(DDB 10 mg/g)을

Table I – Formulations of Various DDB Non-aqueous Solutions

Ingredients	Quantity added (mg)								
	FN-1	FN-2	FN-3	FN-4	FN-5	FN-6	FN-7	FN-8	FN-9
DDB	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Copolyvidone		100		100		100		100	
GAA		50	50			50	50		
PEG 400	9,900	9,750	9,850	9,800					4,900
DGME					9,900	9,750	9,850	9,800	5,000

GAA : glycyrrhizic acid ammonium salt, DGME: diethylene glycol monoethyl ether

가열 교반 용해하여 0.45 μm 멤브레인필터로 여과하여 제조하고 상온에 보관하였다. 하룻밤 절식시킨 토끼의 귀정맥에 공기를 주입하여 치사시킨 후 정중선을 따라 개복한 다음 위, 십이지장, 공장, 회장, 결장, 직장 점막을 적출하여 생리 식염수로 가볍게 씻어 이물질을 제거하였으며 적출 및 절제 조작은 토끼를 치사시킨 후 30분 이내에 완료하였다. 각 점막을 Valia-Chien 투과 시스템(개구부 면적 0.64 cm^2)에 마운팅하고 donor cell에는 pH 7.2 생리 등장 인산염 완충액(위: pH 1.2 인공위액)을 넣고 여러 가지 DDB의 비수성 용액(DDB 10 mg/g)을 DDB로서 1.0 mg이 되도록 넣어 전체 3.5 ml가 되도록 하였다.

Receptor cell에는 40% PEG 400-pH 7.4 등장 인산염 완충액 3.5 ml를 넣었다. 37°C에서 600 rpm으로 star-head magnetic bar로 8시간에 걸쳐 양측 셀을 교반하면서 receptor cell로부터 경시적으로 100 μl 씩 검액을 취하여 내부 표준액 100 μl 와 섞고 그 20 μl 를 HPLC에 주입하여 DDB의 투과량을 산출하였다. 3회 투과시험을 행하여 그 평균값을 투과량으로 하였다.

HPLC 조건

HPLC(Perkin-Elmer series 410) 및 검출기 LC 90 UV spectrophotometric detector, 데이터 처리장치 Varian 4290 integrator를 사용하고 칼럼으로는 guard 칼럼(μ Bondapak C18 precolum insert, Waters)이 부착된 Ultrasphere C8(4.6 \times 150 mm)을 사용하고 이동상으로는 아세트니트릴·메탄올·물 혼합액(28:38:34 v/v%)을 써서 유속을 1.0 ml/min으로 유출시켜 파장 254 nm(attn: 32)에서 검출하였다.

결과 및 고찰

수용액중 DDB의 가용화

난용성 약물의 가용화제로 알려져 있는 β -시클로덱스트린, 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린, 디메틸- β -시클로덱스트린 및 β -시클로덱스트린설포부틸에틸의 가용화 효과를

측정한 결과 이들의 수용액(0.02 M)에서의 용해도는 물에서의 용해도(1.1 $\mu\text{g/ml}$, 25°C)에 비해 각각 약 1.4, 1.5, 2.6 및 1.9배 증가하고, 1% 글리코콜린산나트륨 및 테옥시콜린산나트륨 수용액에서는 각각 약 2.3 및 2.7배 증가하였으며, 3% 포비돈 K-30, 포비돈 K-90 및 코폴리비돈 수용액에서는 각각 약 2.6, 2.3 및 5.6배 증가하였다. 또 가용화 효과가 가장 크게 나타난 코폴리비돈은 Figure 1에서와 같이 농도의존적으로 DDB의 용해도를 증대시켰다.

시판 DDB제제의 용출 시험

본 연구에서 제조한 DDB 비수성 용액이 충전된 연질캡셀 FN-A, 시판 경질캡셀, 시판 연질캡셀 및 시판 정제 각 1개에 대해 6시간에 걸쳐 용출 시험을 행하여 그 결과를 Figure 2에 나타내었다. 여러 제제들로부터의 용출량(mg/900 m)은 시판 경질캡셀 < 시판 정제 < 시판 연질캡셀 < FN-A의 순이었다. 시판 연질캡셀은 1시간대에 4.0 mg 용출된 후 6시간대에 3.6 mg을 유지하였으나 FN-A는 1시간대에 용출량이 7.2 mg에 달한 후 6시간대에 6.1 mg을 유지하여 용출량이 시판품에 비해 약 1.7~1.8배 컸다. FN-A의 경우 2시간대 이후 용출량이 서서히 감소하는 것은 용출 초기에 과포화된 DDB가 침전을 형성하기 때문인 것으로 생각된다. 시판 정제와 경질캡셀은 6시간대의 용출량이 각각 2.0 및

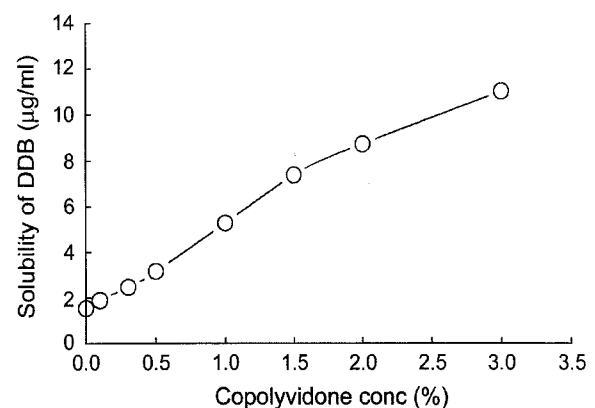


Figure 1–Solubilization of DDB by copolyvidone in water at 37°C.

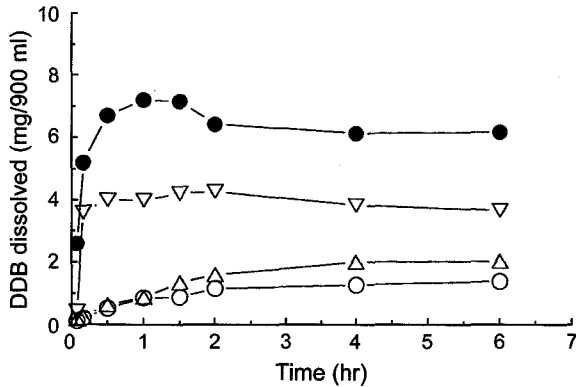


Figure 2—Dissolution rates of DDB from one unit of new DDB capsules (FN-A) containing PEG 300 and glycyrrhizic acid ammonium salt, and commercially available DDB preparations in water at 37°C. Key: ●; new FN-A capsules, ▽; DDB soft capsules on market, △; DDB tablets on market and ○; DDB hard capsules on market

1.3 mg으로 시판 정제가 경질캡셀에 비해 약 1.5배 많았다. 시판 경질캡셀과 FN-A는 DDB를 각각 7.5 mg씩 함유하지만 FN-A의 1시간대의 용출량이 시판 경질캡셀에 비해 약 8.7배 많았다. 이로 볼 때 DDB를 PEG 300과 같은 비수성 용제에 액상화하고 글리실리진산암모늄에 의한 수용액중 DDB의 침전을 억제함으로써 위장관내에서 고용량 용해상태를 유지하여 생체이용률을 현저히 높일 수 있다고 생각된다.¹⁶⁾

DDB의 고형제제는 경구투여시 혈중농도가 검출이 어려운 정도로 매우 낮아 DDB 정제의 생물학적 동등성시험시 피험자에게 용량을 200 mg(8정)씩 투여한 것으로 보고되어 있다.^{19,20)} 실제로 DDB 정제 8정(200 mg)을 투여한 경우 최고혈중농도는 116 ng/ml로 보고되었다.¹⁹⁾ 따라서 8정(200 mg) 또는 8 캡셀(60 mg)을 투여하는 경우 용량에 비례하는 용출 확보가 전제되어야 한다. 이러한 관점에서 시판 제제 8개로부터의 용출량을 측정하였다. 그 결과를 Figure 3에 나타내었다. FN-A는 30분대에 최고 용출량 43.9 mg에 도달한 후 과포화로 인한 침전형성으로 6시간대에는 용출량이 5.2 mg으로 신속히 감소되었다. 시판 연질캡셀은 10분대에 32.9 mg 용출된 후 급속히 감소되어 6시간대에는 2.6 mg으로 떨어졌다. 시판 정제의 경우는 30분에 3.3 mg이 용출된 후 6시간대에는 1.3 mg으로 감소되었고 시판 경질캡셀은 1시간에 3.6 mg 용출된 후 6시간대에는 2.6 mg으로 감소되었다. 이러한 용출감소는 DDB의 용해도가 약 2.7 µg/ml (37°C)¹⁶⁾으로 8정 또는 8 캡셀을 사용하는 경우 0.5~1시간에 과포화상태에 도달하여 이후 용해속도보다 침전 또는 결정화속도가 더 커지기 때문에 용존량이 감소되는 것으로 생각된다. 1 시간대의 1정 및 8정으로부터의 용출량은 각각

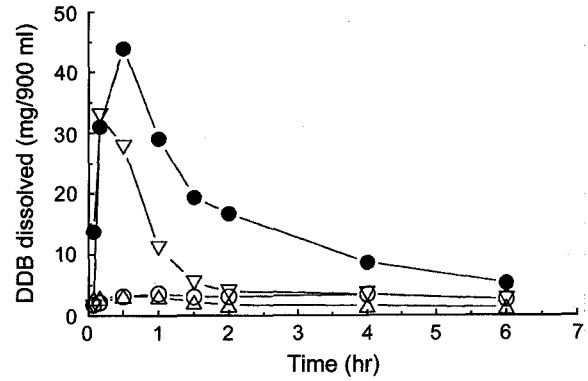


Figure 3—Dissolution rates of DDB from eight units of new DDB capsules (FN-A) containing PEG 300 and glycyrrhizic acid ammonium salt, and commercially available DDB preparations in water at 37°C. Key: ●; new FN-A capsules, ▽; DDB soft capsules on market, △; DDB tablets on market and ○; DDB hard capsules on market

0.85 및 3.2 mg으로 8정일 때가 3.8배 증대하였고, 경질캡셀의 경우도 1 시간대의 1 캡셀 및 8 캡셀로부터의 용출량은 각각 0.83 및 3.6 mg으로 8 캡셀일 때가 4.3배 증대하여 용량에 비례하는 용출성을 나타내지 못하였다. 더욱 2시간대에는 1정 및 8정으로부터의 용출량은 각각 1.4 및 1.8 mg으로 8정일 때가 겨우 1.3배 많았다. 그리고 8개를 사용하는 경우 정제 및 경질캡셀 모두 30~60분에 용출량이 최대에 달한 후 시간의 경과와 함께 현저히 감소되었다. 따라서 제제간의 생체이용률 비교에 있어서 혈중농도의 검출이 어려운 난용성 약물의 투여량 증가는 투여량에 비례하는 용출률이 얻어지는 범위에서 투여량을 설정할 필요가 있다. 또한 정제의 경우 2시간 이후에는 총용출량에 큰 차이가 없었으므로 생물학적 동등성 시험에서 투여량을 1정으로 하여 연구하여 볼 필요가 있다고 생각된다.

용출액량이 연질캡셀의 용출에 미치는 영향

시판 연질캡셀(DDB로서 7.5 mg)과 본 연구의 DDB 비수성 용액이 충전된 캡셀(FN-B)에 대해 용출액량의 변화가 이들 캡셀로부터 DDB의 용출에 미치는 영향을 검토한 결과를 각각 Figure 4와 5에 나타내었다. 시판 연질캡셀의 경우는 용출액이 900, 500 및 300 ml로 줄어들수록 1시간대의 용출량이 각각 6.4, 4.7 및 3.8 mg으로 감소되었다. 이는 시험액의 양이 줄어들수록 과포화도가 상대적으로 커지기 때문이다. 반면 FN-B는 5분대의 용출량이 7 mg 정도로 신속하고 거의 완전히 용출된 후 2시간까지 용출액의 용량 감소에도 전혀 침전형성이 없었다. 이는 Figure 1에서와 같이 코폴리미돈의 가용화효과로 인해 DDB의 침전형성이 억제되기 때문인 것으로 생각된다. 또한 저자 등은 코폴리미돈과

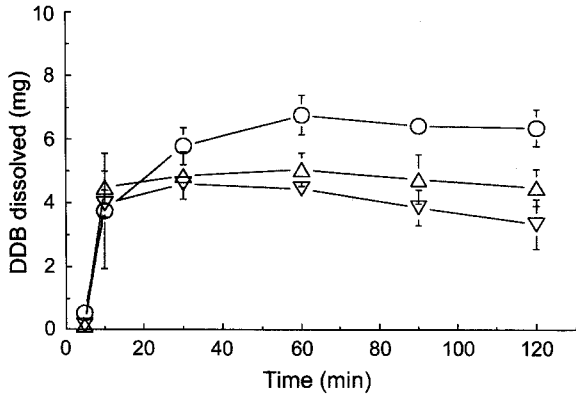


Figure 4—Effect of medium volumes on the dissolution of DDB soft capsules on market at 37°C. The dissolution medium was water. Key: ▽; 300 ml, △; 500 ml and ○; 900 ml

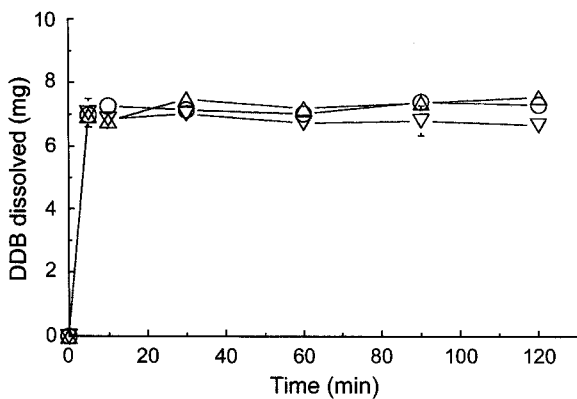


Figure 5—Effect of medium volumes on the dissolution of new DDB capsules (FN-B) containing PEG 300, copolyvidone and glycyrrhizic acid ammonium salt at 37°C. The dissolution medium was water. Key: ▽; 300 ml, △; 500 ml and ○; 900 ml

의 고체분산체(1:20)로부터 DDB(7.5 mg)가 완전히 용출된 반면 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린 고체분산체로부터

터는 신속하게 용출된 후 서서히 침전이 생성되었음을 보고한 바 있다.¹³⁾ 이로 볼 때 검토된 가용화제류중 코폴리비돈의 DDB 가용화 효과는 매우 큰 것으로 생각되며 용존 DDB의 침전형성을 억제시키는 효과도 매우 높은 것으로 생각된다.

용출액의 용량이 감소함에 따라 침전형성량이 많아지는 것은 경구투여시 복용하는 음료수나 위장관 수분의 양에 따라 용해상태를 유지하는 DDB의 양에 차이가 있음을 나타낸다. 흡수에 이용될 수 있는 양이 용존량을 고려할 때 적은 용출액에서의 고농도의 용해상태 유지가 흡수증대를 위한 필수조건이라고 생각된다.

DDB의 비수성 용액의 토끼 위장관 부위별 투과특성

DDB의 비수성 용액을 Table I에서와 같이 제조하고 이를 조성에 따른 토끼 십이지장 투과량을 측정하여 그 결과를 Table II에 나타내었다. 이에서 보는 것처럼 9종의 DDB 비수성 용액들은 수용액과 혼합되더라도 경시적인 십이지장 점막 투과 증대를 보여 주었다. 여러 용액 조성들중 코폴리비돈을 함유하는 처방들이 비교적 높은 투과속도를 나타내었으며 그중 FN-4가 가장 양호하였다. 또 PEG 400계가 DGME계보다 투과속도가 컸으며 각 용제에 코폴리비돈 및 글리실진산암모늄의 첨가는 FN-6~8에서와 같이 투과를 증진시키는 것으로 나타났다. 이러한 투과 증진은 첨가제에 의한 가용화 효과(Figure 1)와 침전형성 억제효과(Figure 5)로 인하여 DDB의 보다 높은 용존상태의 유지와 관련이 있는 것으로 생각된다. 또 비수성 용제로 PEG 400과 DGME의 혼합액을 사용한 경우(FN-9)도 비교적 빠른 투과속도를 보여 주었다. 따라서 FN-4와 FN-9를 가지고 위장관 부위별 DDB의 투과 속도를 측정하여 그 경시적인 투과 프로파일을

Table II—Cumulative Amount (mg/cm²) of DDB Permeated through Rabbit Duodenal Mucosa after Mixing of Non-aqueous DDB Solutions with Aqueous Buffered Solutions (1.0 mg/3.5ml donor phase) through Rabbit Duodenal Mucosa

Formulation No.	Time (hr)						
	0.25	0.5	1	2	4	6	8
FN-1	0.8 ± 0.3	1.4 ± 0.3	3.4 ± 0.8	6.6 ± 1.1	10.9 ± 1.1	17.5 ± 1.4	21.4 ± 2.6
FN-2	1.2 ± 0.2	2.7 ± 0.6	4.9 ± 0.5	9.9 ± 1.0	14.7 ± 1.7	19.1 ± 4.7	24.0 ± 7.6
FN-3	1.0 ± 0.1	2.4 ± 0.1	3.7 ± 1.7	6.4 ± 2.3	9.9 ± 2.4	16.0 ± 3.6	23.4 ± 5.3
FN-4	3.0 ± 0.5	5.8 ± 0.7	8.9 ± 1.8	12.8 ± 2.3	20.3 ± 3.0	22.9 ± 5.5	29.1 ± 5.3
FN-5	2.5 ± 0.6	2.7 ± 0.2	2.8 ± 0.9	4.1 ± 0.1	5.4 ± 0.7	6.5 ± 0.4	8.1 ± 0.9
FN-6	2.5 ± 2.0	3.3 ± 1.9	6.6 ± 2.9	10.8 ± 2.8	12.6 ± 2.8	15.7 ± 1.4	17.9 ± 0.4
FN-7	2.0 ± 0.4	2.3 ± 0.4	2.4 ± 0.6	3.7 ± 0.5	5.2 ± 1.2	6.5 ± 1.5	8.2 ± 1.1
FN-8	1.0 ± 0.3	1.7 ± 0.1	2.3 ± 0.6	3.3 ± 0.9	6.2 ± 1.8	7.1 ± 3.5	10.2 ± 4.3
FN-9	1.3 ± 0.6	3.0 ± 1.5	6.0 ± 3.6	11.2 ± 3.0	15.3 ± 2.0	19.9 ± 2.5	23.4 ± 4.0

Data were expressed as the mean ± S.D. (n = 3). Non-aqueous DDB solutions equivalent to 1 mg of DDB was added to receptor solutions. Receptor solution used was 40% PEG 400 aqueous buffered solution (pH 7.4). For formulation codes, refer to Table I.

각각 Figure 6과 7에 나타내었다. 또 두 가지 비수성 용액으로부터의 투과 플럭스를 구하여 Table III에 나타내었다. 이에서 보는 바와 같이 DDB의 위장관 점막의 부위별 투과 속도는 위 > 공장 > 십이지장 > 회장 > 결장 > 직장 점막의 순이었다. 소장에서는 유의성 있는 차이는 없었으나 공장 점막에서 투과속도가 비교적 크게 나타났다. 한편 위점막을 통한 투과속도는 2시간대 이후부터 급격히 증가되었는데 이의 원인에 대해서는 더욱 추구해 볼 필요가 있다. 그러나 연질캡셀화한 경우는 위에서의 방출이 10분대에 모두 일어나고 용해상태로 신속히 소장으로 배출되므로 DDB의 흡수는 주로 소장에서 일어날 것으로 생각된다.

Table III—Steady State Fluxes for the Permeation of DDB through Various Absorptive Sites of Rabbit Gastrointestinal Tract

Absorptive sites	Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	
	FN-4	FN-9
Gastric mucosa	10.7 ± 5.2	7.1 ± 0.3
Duodenal mucosa	1.3 ± 0.5	1.4 ± 0.6
Jejunal mucosa	1.9 ± 0.1	1.8 ± 0.9
Ileal mucosa	1.8 ± 0.2	1.5 ± 0.4
Colonic mucosa	1.5 ± 0.3	1.4 ± 0.2
Rectal mucosa	0.6 ± 0.2	0.4 ± 0.1

Data were expressed as the mean ± S.D. (n = 3).

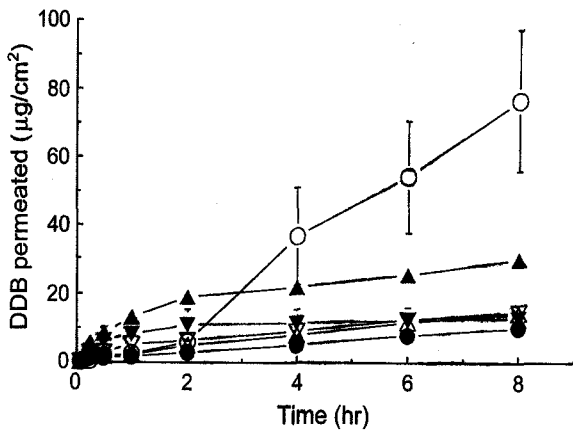


Figure 6—Permeation rates of DDB through various absorptive sites of rabbit gastrointestinal tract after mixing of a DDB solution composed of PEG 400 and copolyvidone (FN-4) with buffered solution. Key: ○; gastric mucosa, ●; duodenal mucosa, △; jejunal mucosa, ▲; ileal mucosa, ▽; colonic mucosa and ▼; rectal mucosa

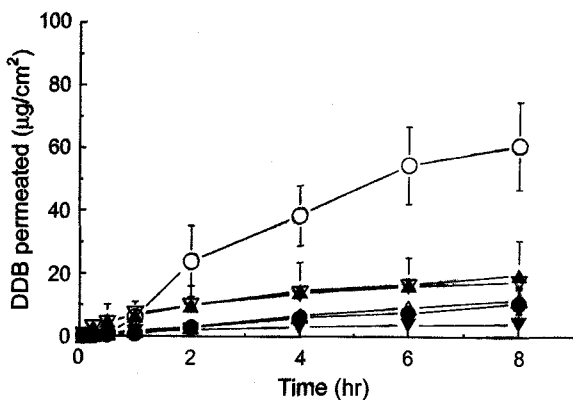


Figure 7—Permeation rates of DDB through various absorptive sites of rabbit gastrointestinal tract after mixing of a DDB solution composed of PEG 400 and DGME (FN-9) with buffered solution. Key: ○; gastric mucosa, ●; duodenal mucosa, △; jejunal mucosa, ▲; ileal mucosa, ▽; colonic mucosa and ▼; rectal mucosa

결 론

비페닐디메틸다카르복실레이트(DDB)의 비수성 용액을 충전한 캡셀의 용출률을 시판제제들과 비교하고 용출에 미치는 검체 수 및 용출액 용량의 영향을 검토하였다. 또 여러 종류의 DDB 비수성 용액의 조성이 DDB의 토끼 십이지장 점막 투과속도에 미치는 영향을 검토하고, 위장관 점막 부위별 투과특성을 조사하였다. 그 결과 얻은 주된 결론은 다음과 같았다.

1. DDB 제제들로부터의 용출량은 본 연구의 캡셀(7.5 mg) > 시판 연질캡셀제(7.5 mg) > 시판 정제(25 mg) > 시판 경질캡셀제(7.5 mg)의 순이었으며 본 연구의 캡셀은 용출액의 용량 변화에도 침전형성 없이 완전한 용출성을 유지하였다.

2. DDB 제제 8개로부터의 용출은 연질캡셀제는 10-30분대에 최대의 용출량을 나타낸 후 급속히 감소되었고, 정제와 경질캡셀제는 30-60분대에 최대의 용출량을 나타낸 후 서서히 감소되었다. 정제의 경우는 2시간 이후에는 1정과 8정간 용출량에 있어서 별다른 차이가 없었다.

3. DDB의 비수성 용액들(DDB 10 mg/g)은 모두 높은 십이지장 점막 투과성을 보였으며, 코폴리비톤과 글리실리진산 암모늄이 첨가된 용액이 비교적 빠른 투과속도를 나타내었다. 위장관 부위별 투과속도는 위 > 공장 > 십이지장 > 회장 > 결장 > 직장 점막의 순이었다.

이상과 같은 연구 결과는 DDB의 새로운 내복용 제제 설계를 위한 기초적인 자료가 된다고 생각된다.

문 헌

1) J.X. Xie, J. Zhou, J.H. Yang, J.X. Chen and H.Q. Jin, Synthesis of scizandrin C analogs, *Acta Pharm. Sinica*, 16, 306-309

- (1981).
- 2) K.T. Liu, From the study of Fructus schizandrae to the discovery of biphenyl dimethyl dicarboxylate, *Acta Pharm. Sinica* **18**, 714-720 (1983).
 - 3) Y.X. Chang, H.G. Yu, J.Z. Shi and A.L. Yong, Therapeutic effects of DDB and traditional chinese medicine and alpha-feroprotein elevation of chronic viral hepatitis B and cirrhosis, *Beijing Med. J.*, **4**, 225-256 (1982).
 - 4) C.F. Wang, Clinical effects of DDB pillues on 209 cases of viral hepatitis and cirrhosis, *Beijing Med. J.*, **6**, 350-356 (1984).
 - 5) D.W. Kim and B.K. Kang, Clinical study for low dose and short-term therapy of biphenyl dimethyl dicarboxylate (DDB) in chronic hepatitis patients with elevated serum aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels, *Kor. J. Clin. Pharm.*, **3**, 45-53 (1993).
 - 6) K.T. Liu and P. Lesca, Pharmacological properties of dibenzo(a,c)cyclooctene 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).
 - 7) S.S. Kim, H.Y. Oh, H.R. Kim, J.S. Yang, D.S. Kim, Y.Y. Sheen and K.H. Choi, Effect of biphenyl dimethyl dicarboxylate on cytochrome P450 1A1 and 2B1 and CCl4-induced hepatotoxicity in rat liver, *Yakhak Hoeji*, **43**, 827-833 (1999)
 - 8) S.J. Gu, X.L. Wang, W.W. Gao, P.X. Qiao, A.G. Wang, Z.Y. Qiang and Z.Y. Song, Bioavailability studies on the preparations of biphenyl dimethyl dicarboxylate, *Acta Pharm. Sinica*, **25**, 215-219 (1990).
 - 9) S.J. Gu, W.W. Gao, P.X. Qiao, A.G. Wang and Z.Y. Qiang, The dissolution rate and physical dispersion state of preparations of biphenyl dimethyl dicarboxylate, *Acta Pharm. Sinica*, **24**, 859-864 (1989).
 - 10) 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).
 - 11) 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).
 - 12) 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).
 - 13) J.H. Moon and I.K. Chun, Enhanced dissolution and permeation of biphenyl dimethyl dicarboxylate using solid dispersions, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **29**, 227-234 (1999).
 - 14) 김성남, 심창구, 이민화, 김신근, 혼합 미셀계를 이용한 DDB의 경구투여 제형 개발, 제 43회 대한 약학회 총회 및 학술대회 요지집, PB 39, pp. 124 (1994).
 - 15) 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).
 - 16) 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).
 - 17) 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).
 - 18) Y.J. Cho, Z.G. Gao and C.K. Kim, Enhanced bioavailability of DDB, *The 27th Annual Academic Convention of the Korean Society of Pharmaceutics*, pp. 27 (1997).
 - 19) S.S. Han, S.H. Ham, D.H. Sohn and J.B. Kim, Bioequivalence test of biphenyl dimethyl dicarboxylate (DDB) products, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **24**, 67-72 (1994).
 - 20) J.W. Lee, E.S. Park and S.C. Chi, High performance liquid chromatographic analysis of biphenyl dimethyl dicarboxylate in human plasma, *Sungkyun Pharm. J.*, **7**, 18-22 (1995).