

고체분산체로부터 비페닐디메틸디카르복실레이트의 용출 특성 및 토끼의 십이지장 점막 투과

현진·전인구†

동덕여자대학교 약학대학
(1994년 2월 5일 접수)

Dissolution Characteristics of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate from Solid Dispersions and Permeation through Rabbit Duodenal Mucosa

Jean Hyun and In Koo Chun†

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea
(Received February 5, 1994)

To increase the dissolution rate of practically insoluble biphenyl dimethyl dicarboxylate (DDB), various solid dispersions were prepared with water soluble carriers, such as povidone (PVP K-30), poloxamer 407, sodium deoxycholate (SDC) and polyethylene glycol (PEG) 6000, at drug to carrier ratios of 1:3, 1:5 and 1:10 (w/w) by solvent or fusion method. Dissolution test was performed by the paddle method. The dissolution rate of DDB tablets (25 mg) on market was found to be very low (11.44, 9.02 and 6.42% at pH 1.2, 4.0 and 6.5 after 120 min, respectively). However, dissolution rates of DDB from various solid dispersions were very fast and reached supersaturation within 10 min. DDB-PEG 6000 solid dispersion appeared to be better in enhancing the *in vitro* dissolution rate than others. Furthermore, the incorporation of DDB and phosphatidylcholine (PC) into β -cyclodextrin at ratios of 1:2:20, 1:5:20 and 1:10:20 resulted in a 4.9-, 11.2- and 19.6-fold increase in DDB dissolution after 120 min as compared with the pure drug, respectively. This might be attributed to the formation of lipid vesicles which entrapped a certain concentration of DDB during dissolution. On the other hand, the permeation of DDB through rabbit duodenal mucosa was examined using some enhancers such as SDC, sod. glycocholate (SGC) and glycyrrhizic acid ammonium salt (GAA). Only trace amounts of DDB were found to permeate through duodenal mucosa in the absence of enhancer. SDC was found to markedly decrease the permeation flux of DDB, however, SGC and GAA (5 mM) enhanced the flux of DDB 1.6 and 2.4 times higher as compared with no additive, respectively.

Keywords—Biphenyl dimethyl dicarboxylate, Solid dispersion, Phosphatidylcholine, Bile salts, Cyclodextrins, Dissolution, Duodenal permeation

비페닐디메틸디카르복실레이트 (DDB, Chart 1)는 오미자 성분의 합성 유도체로 1977년 중국의학원에서 개발된 약물로 혈청 트랜스아미나제, 특히 SGPT 값을 저하시켜 만성지속성간염의 치료에 쓰이는 약물이다. 국내외의 여러 임상연구에 의하면 바이러스에 의한 급·만성 간염환자 및 만성 간질

환과 약물독성에 의해 간손상을 받은 환자의 상승된 혈청 트랜스아미나제 수치를 현저하게 개선시키는 것으로 보고되어 왔으며 저용량 (22.5 mg/day)의 DDB를 단기간 투여함으로써 만성 간염환자의 상승된 SGPT 및 SGOT를 저하시키는 것으로 보고되었다^{1,2)}. 그러나 이 약물은 물에 매우 난용성으로

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

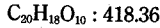
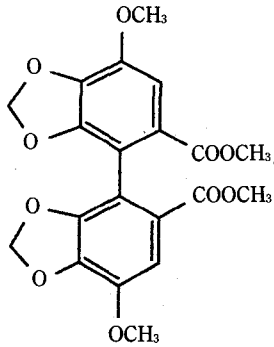


Chart I—Chemical structure of biphenyl dimethyl dicarboxylate.

용출성이 매우 저조하며 현탁액 또는 정제를 경구 투여한 경우 생체이용률이 약 20~30%인 것으로 알려져 있다. 이러한 DDB의 용출성을 개선시키고자 Gu 등³⁾은 폴리에틸렌글리콜 (PEG) 6000, 포비돈 (PVP) 및 요소를 사용하여 공침물을 제조하여 용출율을 개선하는 한편 PEG 6000과의 공침물을 환제의 형태로 투여하여 생체이용율을 현저히 향상시켰다고 하였다.⁴⁾ 제제화수단에 의한 난용성 약물의 가용화 및 용출증가는 시클로덱스트린류와의 복합체형성,^{5,6)} 수용성 담체 (고분자)류와의 고체분산체형성,⁷⁻⁹⁾ 혼합분쇄¹⁰⁾ 및 용매침착법¹¹⁾ 등이 응용되어 왔다.

본 연구에서는 물에 거의 녹지 않는 DDB의 용출성을 향상시킬 수 있는 수단을 모색하고자 PEG 6000, PVP, 가용화제 및 습윤제로 쓰이는 폴록사머 407 (Pluronic F-127), 담즙산염인 데옥시콜린산나트륨 (SDC), 시클로덱스트린류 및 레시틴 등을 이용하여 여러 무게비로 2성분 또는 3성분계의 고체분산체를 제조하여 용출시험을 행하였다. 또한 DDB의 장관 투과성을 검토하고자 토끼 십이지장 투과에 미치는 담즙산염류와 글리실리진산염의 영향을 관찰하였다.

실험방법

재료 및 시약

DDB정제는 시중 약국에서 구입한 것 (브랜드 N)을 사용하였고 DDB (동일신약 제공), 포비돈

(PVP, K-30, BASF), Pluronic F-127 (BASF), SDC (Fluka Chemie AG), PEG 6000 (Wako Pure Chem. Ind. Ltd.), D-소르비톨 (SB, Duksan Pharm. Co., Ltd.), β-시클로덱스트린 (β-CyD, Nihon Shokuhin Co., Ltd.), 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린 (HP-β-CyD, Janssen), 레시틴 (PC, Type X-E, 포스파티딜콜린 함량 약 60%, Sigma Chemical Co.), 데옥시콜린산나트륨 (SDC), 글리코콜린산나트륨 (SGC, Sigma Chemical Co.), 글리실리진산암모늄 (GAA, Sigma Chemical Co.)을 썼으며 기타 시약은 시판 시약급을 사용하였다.

기기 및 장치

자의부 흡수 분광광도계 (Perkin-Elmer Lambda 4A, U.S.A.), 액체크로마토그래프장치 (Perkin-Elmer 410), 용출시험장치 (화인기계, 모델 DST 300), 감압농축기 (Eyela N-1, Japan), pH 측정기 (Fisher Scientific, Accumet 925, U.S.A.), Valia-Chien 투과 시스템 (Biocrown, U.S.A.) 등을 사용하였다.

고체분산체의 제조

DDB 0.3 g을 달아 클로로포름 2 ml에 녹이고 메탄올 60 ml를 넣어 섞은 후 여기에 각각 PVP K-30, Pluronic F-127 및 SDC를 각각 DDB에 대해 1 : 3, 1 : 5 및 1 : 10의 무게비로 달아 넣어 녹이고 40°C에서 감압 농축하여 고체분산체를 제조하고 80 mesh 체를 통과시켜 시료로 하였다. 또 PEG 6000은 70°C에서 용융시키고 용융액에 DDB를 일정량씩 달아 넣어 잘 섞고 교반하면서 냉각 고화시켜 고체분산체를 제조하고 80 mesh 체를 통과시켜 시료로 하였다. 한편 SDC, PVP, SB, β-CyD, HP-β-CyD, PC를 섞어 2성분 또는 3성분계 혼합공침물을 만들어 역시 80 mesh 체를 통과시켜 시료로 하였다. DDB-SDC-β-CyD 고체분산체는 DDB 100 mg을 클로로포름 2 ml에 녹이고 메탄올 60 ml를 넣어 섞고 SDC 250 mg을 넣어 녹인 다음 β-CyD 250 mg을 물 30 ml에 녹인 액과 섞고 70°C에서 감압 농축하여 제조하였다. DDB-SDC-PVP 고체분산체는 DDB 100 mg을 클로로포름 2 ml에 녹이고 메탄올 60 ml를 넣어 섞고 SDC 250 mg 및 PVP 250 mg을 넣어 완전히 녹인 다음 40°C에서 감압 농축하여 제조하였다. 또 DDB-PC-CyD 고체분산체는 DDB 100 mg을 클로로포름 2 ml에 녹이고 메탄올 2 ml를 넣어

섞은 다음 난황 레시틴 (PC) 200 mg을 넣어 녹이고 이것을 CyD 또는 SB 2g에 소량씩 적가하면서 잘 연화하고 용매를 휘산시켜 제조하였다. 대조 시험으로 DDB 용액을 β -CyD에 침착시켜 무게비가 1 : 20인 분산체를 제조하였다. 모든 고체분산체는 감압 실리카겔 데시케이터에서 24시간 이상 건조하여 80 mesh 체를 통과시켜 시료로 하였다. DDB-PC- β -CyD계의 무게비가 1 : 5 : 20 및 1 : 10 : 20인 경우는 다소 점착성이 있는 분산체가 얻어져 10~20 mesh의 입상의 것을 사용하였다. 모든 시료는 감압 실리카겔 데시케이터에 24시간 이상 보존하면서 사용하였다.

고체분산체중 DDB의 정량

DDB로서 10 mg에 해당하는 고체분산체를 달아 물 및 메탄올의 동량 혼합액을 넣어 녹이고 100 ml로 한 후 이 액 5 ml를 정확히 취하여 혼합액을 넣어 100 ml로 하여 280 nm에서 혼합액을 대조로 하여 검액 및 표준액 (10 μ g/ml)의 흡광도를 측정하여 정량하였다.

용출시험

고체분산체중 DDB로서 15 mg에 해당하는 양을 달아 물 900 ml를 시험액으로 하여 37°C에서 회전수 100 rpm으로 대한약전 용출시험법 제2법에 따라 시험하였다. 일정 시간마다 용출액 5.0 ml를 면전 피펫으로 취하여 0.45 μ m 멤브레인필터로 여과하고 여액 3.0 ml를 정확히 취하여 메탄올 3.0 ml와 희석한 다음 공시험액을 대조로 하여 파장 280 nm에서 검액 및 표준액 (10 μ g/ml)의 흡광도를 측정하여 용출량을 산출하였다. PC를 함유한 고체분산체의 용출액은 여과후 미약한 혼탁이 있었으나 메탄올과 동량으로 섞었을 때 정명하였으며 이 액의 흡광도에서 PC에 의한 흡광도를 보정하여 용액과 인지질 소포체에 함유된 DDB의 농도를 측정하여 용출률로 산출하였다. 시판 정제는 9정에 대해 시험하고 고체분산체는 3회 시험하여 얻은 평균값을 용출률로 하였다.

토끼의 십이지장점막 투과시험

New Zealand White계 자성 토끼의 십이지장을 적출하여 Valia-Chien 투과시스템¹²⁾에 마운팅하고 donor cell에 DDB 메탄올용액 (400 μ g/ml) 175 μ l 및 pH 7.4 생리 등장 인산염완충액을 넣어 3.5 ml의

용량이 되도록 하여 DDB 농도를 20 μ g/ml로 하고 receptor cell에는 같은 완충액을 3.5 ml 넣었다. 37°C에서 600 rpm으로 star-head magnetic bar로 12 시간에 걸쳐 양측 셀을 교반하면서 양측 셀로부터 정시적으로 100 μ 씩 시료를 취하여 내부표준물질 (IS)로 프레드니솔론을 10 μ g/ml의 농도로 함유한 메탄올용액 100 μ 와 섞고 그 20 μ 를 HPLC에 주입하여 다음의 조건에서 약물을 정량하고 receptor cell로의 투과량을 산출하였다. 3회 투과시험을 행하고 그 평균값을 투과량으로 하였다. 또한 투과측 진효과를 검토하기 위해 SDC, SGC 및 GAA를 각각 5 mM이 되도록 donor cell에 첨가하여 그 영향을 비교 검토하였다. HPLC 장치로 Perkin-Elmer series 410 pump를, 검출기로는 LC 90 UV 검출기 (Perkin-Elmer), 데이터 처리장치로 Varian 4290 적분장치를 썼다. 칼럼으로는 guard 칼럼 (Ultrasphere C8, 4.6 \times 45 mm)이 부착된 Bondapak C18 (10 μ m, 3.9 \times 300 mm)을 사용하고 이동상으로는 아세토니트릴, 메탄올 및 물 혼합액 (22 : 35 : 43 v/v)을 써서 유속 1.0 ml/min으로 유출시켜 파장 254 nm (attn: 8)에서 검출하였다. 이 조건에서 IS와 약물은 양호하게 분리되어 각각 유지시간이 약 6.7 및 9.9분에서 분리되었으며 DDB 0.25~1.0 μ g/ml의 농도범위에서 IS에 대한 DDB의 피크 높이가 상관계수 0.999 이상으로 양호한 직선성이 있었다.

결과 및 고찰

시판 정제의 용출 거동

시험액으로 pH 1.2, 4.0 및 6.5의 3종 완충액을 사용하여 시판 정제 (DDB 25 mg 함유)에 대하여 용출시험을 행한 결과를 Fig. 1에 나타내었다. 각 완충액에서 120분대의 용출률 (\pm SD)은 각각 11.44 (\pm 1.7), 9.02 (\pm 1.9) 및 6.42 (\pm 0.4)%로 용출률이 매우 저조한 것으로 나타났다. DDB 정제로부터의 용출량은 약물 단독보다 2.43배 높았는데 이는 정제에 배합된 첨가제류에 의해 분산성과 습윤성이 증대된 때문으로 생각된다. DDB가 매우 난용성인 약물임에도 불구하고 DDB 정제의 경우 60분에 포화용해도의 70%에 도달하여 용해속도는 비교적 빠른 약물인 것으로 생각된다. 한편 물 및 여러 완충

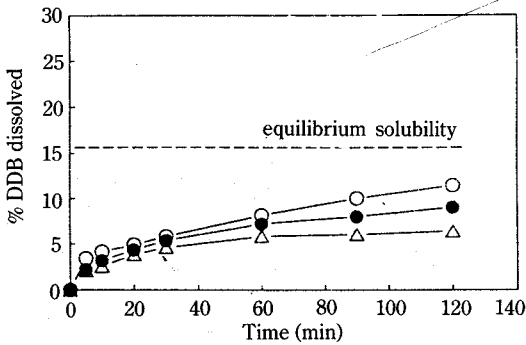


Figure 1—Dissolution profiles of DDB tablets (n=9) on market in various buffered solutions.
Key: ○; pH 1.2, ●; pH 4.0, △; pH 6.5

Table I—Solubility of DDB in Various Buffered Solutions

pH	Solubility (μg/ml) at 37°C
Water	2.546 (± 0.595)
1.2	3.660 (± 1.191)
4.0	2.978 (± 0.553)
6.5	2.865 (± 0.675)

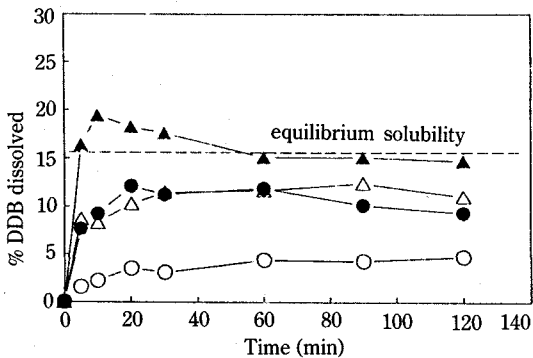


Figure 2—Dissolution profiles of DDB-PVP solid dispersions in water at 37°C
Key: ○; DDB alone, ●; 1:3 w/w, △; 1:5 w/w, ▲; 1:10 w/w

수용액중 DDB의 용해도를 37°C에서 72 시간 이상 진탕하여 측정된 결과 2.546~3.660 μg/ml로 나타나 DDB가 매우 난용성인 약물임을 알았다 (Table I). 따라서 이 약물의 체내 흡수를 도모하기 위해서는 용출속도와 용출량의 증대가 우선되어야 함을 알 수 있다.

2성분계 고체분산체의 용출 거동

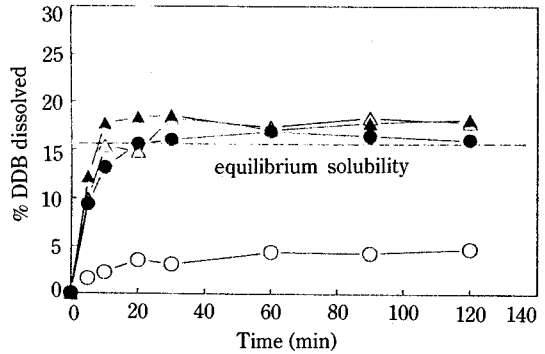


Figure 3—Dissolution profiles of DDB-Pluronic F-127 solid dispersions in water at 37°C.
Key: ○; DDB alone, ●; 1:3 w/w, △; 1:5 w/w, ▲; 1:10 w/w

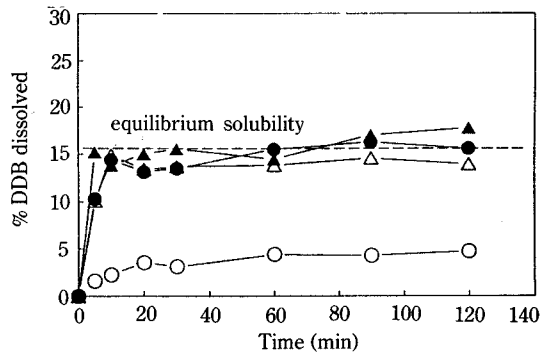


Figure 4—Dissolution profiles of DDB-PVP solid dispersions in water at 37°C.
Key: ○; DDB alone, ●; 1:3 w/w, △; 1:5 w/w, ▲; 1:10 w/w

DDB와 PVP, Pluronic F-127, SDC 또는 PEG 6000과의 고체분산체에 대해 용출시험을 행한 결과를 각각 Fig. 2~5에 나타내었다. 이에서 보면 1:3, 1:5 및 1:10 (무계비)의 고체분산체는 모두 약물 단독에 비해 현저한 용출증가를 보여 주었으며 담체의 비율이 클수록 용출 증대효과가 다소 커지는 것으로 나타났다. 담체에 따른 용출증대효과는 1:10의 무계비에서 PEG 6000 > Pluronic F-127 > PVP > SDC의 순이었다. 또 약물 단독, 시판정제 및 여러 고체분산체의 10, 60, 120분대 용출률을 Table II에 나타내었다. 이에서 보면 고체분산체의 경우 DDB의 포화용해도 (2.291 mg/900 ml, 물, 37°C)를 초과하여 과포화 상태에 도달되어 Pluronic F-127과 PEG 6000의 경우 서서히 침전이 형성되어

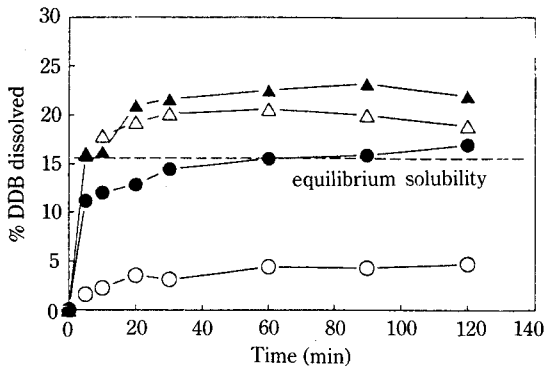


Figure 5—Dissolution profiles of DDB-PVP solid dispersions in water at 37°C.

Key : ○ ; DDB alone, ● ; 1 : 3 w/w, △ ; 1 : 5 w/w, ▲ ; 1 : 10 w/w

용해량이 감소함을 알 수 있다. PVP, Pluronic F-127, SDC 및 PEG 6000과의 고체분산체는 용량 (15 mg)이 시판정제의 60%임에도 불구하고 시판 정제의 용출량 (pH 6.5)에 비하여 60분대의 용출량 (mg/900 ml)이 각각 1.41, 1.59, 1.35 및 2.10배 많았다. 한편 DDB를 β-CyD에 용매 침착시킨 분산체 (1:20 w/w)로부터의 용출은 120분대에 12.7%로 다른 담체류와의 고체분산체보다 낮게 나타났다. 수용액중에서 α-, β-, γ-CyD 및 HP-β-CyD (1×10⁻² M)가 DDB의 용해도를 전혀 증가시키지 않았기 때문에 복합체를 형성하지 않는 것으로 생각된다. 이는 DDB 분자가 Chart 1에서와 같이 매우 커서 입체적으로 포접되기 어렵기 때문인 것으로 생각된다.

Table II—Dissolution Rates of DDB-Carrier Solid Dispersion Systems in Water

Carrier	Drug to carrier ratio (w/w)	% Dissolved		
		D ₁₀ min	D ₆₀ min	D ₁₂₀ min
DDB Tablets ^{a)}		2.54 (± 0.4) ^{b)}	5.83 (± 0.6)	6.42 (± 0.4)
DDB alone	1 : 0	3.22 (± 1.2)	4.40 (± 1.3)	4.72 (± 0.4)
DDB-PVP	1 : 3	9.22 (± 2.2)	11.90 (± 3.5)	9.33 (± 2.0)
	1 : 5	8.26 (± 2.3)	11.69 (± 2.8)	11.04 (± 2.4)
	1 : 10	19.41 (± 3.3)	15.12 (± 3.4)	14.73 (± 3.7)
DDB-Pluronic F-127	1 : 3	13.14 (± 4.8)	16.89 (± 0.3)	15.98 (± 1.4)
	1 : 5	15.34 (± 4.4)	17.37 (± 0.7)	17.80 (± 1.3)
	1 : 10	17.69 (± 3.0)	17.05 (± 2.9)	18.12 (± 3.2)
DDB-SDC	1 : 3	14.40 (± 8.1)	15.52 (± 4.8)	15.63 (± 5.0)
	1 : 5	14.90 (± 8.1)	13.83 (± 4.2)	13.94 (± 4.7)
	1 : 10	13.83 (± 5.6)	14.48 (± 4.9)	17.80 (± 5.8)
DDB-PEG 6000	1 : 3	12.01 (± 0.9)	15.55 (± 0.9)	17.05 (± 0.5)
	1 : 5	17.91 (± 1.2)	20.59 (± 1.6)	18.98 (± 0.4)
	1 : 10	16.30 (± 0.9)	22.52 (± 1.6)	21.98 (± 0.9)
DDB-β-CyD	1 : 20	11.43 (± 1.1)	13.02 (± 1.0)	12.70 (± 1.2)
DDB-SDC-β-CyD	1 : 2.5 : 2.5	7.11 (± 0.4)	10.93 (± 1.1)	11.35 (± 0.4)
DDB-SDC-PVP	1 : 2.5 : 2.5	3.79 (± 1.1)	16.42 (± 1.5)	18.95 (± 2.1)
DDB-PC-SB	1 : 2 : 20	15.55 (± 2.3)	16.51 (± 0.9)	18.10 (± 1.2)
DDB-PC-HP-β-CyD	1 : 2 : 20	16.82 (± 1.8)	20.00 (± 2.2)	22.54 (± 1.5)
DDB-PC-β-CyD	1 : 2 : 20	11.76 (± 2.1)	20.16 (± 1.4)	23.16 (± 0.8)
	1 : 5 : 20	35.16 (± 3.5)	44.64 (± 1.9)	52.92 (± 1.1)
	1 : 10 : 20	7.20 (± 2.0)	86.04 (± 2.4)	92.64 (± 2.1)

PVP : povidone, PVP K-30, Pluronic F-127 : poloxamer, SDC sodium deoxycholate, PEG 6000 : polyethylene glycol 6000, PC : phosphatidylcholine (lecithin), SB : D-sorbitol. ^{a)} :Dissolution rates obtained at pH 6.5. ^{b)} : expressed as the mean ± S.D. (n=3).

따라서 β -CyD에의 용매침착물로부터 용출이 다소 증대된 것은 분산입자 크기의 감소와 습윤성의 증대에 기인하는 것으로 생각된다. 한편 DDB와 PVP, Pluronic F-127 또는 PEG 6000과 각각 무게비 1 : 5인 물리적혼합물을 만들어 용출시험을 행한 결과 120분후의 용출률이 각각 9.3, 10.1 및 11.4% 정도로 약물 단독의 용출률에 비해 약 2.0~2.4배 증가된 것에 머물렀다. 따라서 수용성 담체류와의 고체분산체로부터 DDB의 용출증대는 고체분산체화에 의한 DDB의 입자도 감소, 습윤성의 증대 및 다소의 가용화 효과에 기인한다고 생각된다. 그러나 고체분산체로부터의 용출률이 최대 25% 이하로 나타남은 약물의 포화용해도가 낮기 때문이나 더욱 높은 용해량 증가를 위한 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

또한 고체분산체의 제조과정 면에서 보면 PVP와 SDC는 증발 건조물을 농축플라스크로부터 채취하기가 용이하지 않고 Pluronic F-127은 용이하게 공침물을 얻을 수 있으나 잔류용매의 문제가 있다. 따라서 단순히 용용해서 고체분산체를 제조할 수 있는 PEG류가 적절한 담체로 이용될 수 있으나 이 용용액에 DDB가 충분량 용해하지 않기 때문에 미세분산 또는 콜로이드 분산을 위해 더욱 검토되어야 할 것이다.

3성분계 고체분산체의 용출거동

위의 결과에서와 같이 2성분계 고체분산체로부터 DDB의 용출이 포화용해도에 도달하기는 하지만

서서히 침전으로 석출하기 때문에 보다 더 높은 용해량의 확보를 위해 담습산염류, β -CyD, HP- β -CyD, PVP, PC 및 SB 등을 가지고 3성분계 고체분산체를 제조하고 용출거동을 관찰하였다. DDB : SDC : β -CyD (1 : 2.5 : 2.5 w/w), DDB : SDC : PVP (1 : 2.5 : 2.5), DDB : PC : SB (1 : 2 : 20), DDB : PC : HP- β -CyD (1 : 2 : 20) 및 DDB : PC : β -CyD (1 : 2 : 20, 1 : 5 : 20 및 1 : 10 : 20)의 혼합공침물에 대해 용출시험을 행한 결과를 Table II에 나타내었다. 이에서 보는 바와 같이 DDB : PC : β -CyD의 고체분산체가 가장 높은 용출증대효과를 나타내어 고체분산체중 PC의 무게비가 8.7, 19.2 및 32.3%로 커질수록 120분대의 용출률이 각각 23.16, 52.92 및 92.64%이었다 (Fig. 6). PC의 첨가량과 120분대의 용출률 사이에 $y = -2.909 + 2.948x$ ($r = 0.9998$)의 관계가 얻어졌으며 60분대의 용출률 사이에는 $y = -6.037 + 2.806x$ ($r = 0.9965$)의 관계가 얻어져 PC의 첨가량에 비례해서 DDB의 용출이 직선적으로 증대함을 알 수 있다(Fig. 7). 용출증가에 대한 PC의 영향을 보면 DDB- β -CyD (1 : 20) 시스템에 PC를 19.2 및 32.3% 첨가함으로써 DDB-PC- β -CyD 고체분산체의 120분대 용출률을 DDB- β -CyD (1 : 20) 용매침착물에 비하여 각각 3.7 및 7.3배 증가시켰다. DDB-PC- β -CyD 고체분산체의 용출액은 유탁액을 형성하였으며 400배의 현미경 관찰에서 미소한 소포체들이 무수히 관찰되었다. 이러한 결과로부터 DDB-PC- β -CyD의 고체분산체가 프로리포솜^{13,14)}의 형태로 존재하고 이것이 물에 수화 분산하면서 리포솜이 형성됨과 동

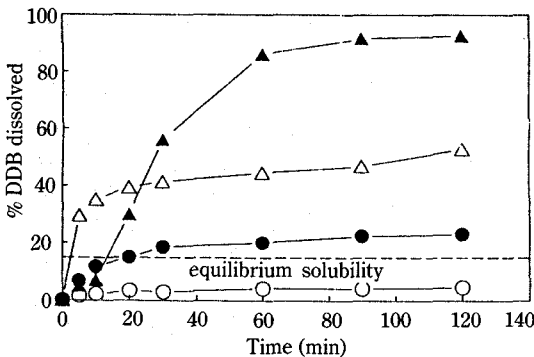


Figure 6—Dissolution profiles of DDB-PC- β -CyD solid dispersions in water at 37°C.

Key : ○ ; DDB alone, ● ; 1 : 2 : 20 w/w, △ ; 1 : 5 : 20 w/w, ▲ ; 1 : 10 : 20 w/w

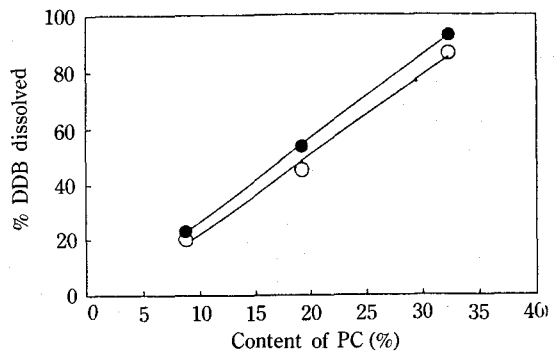


Figure 7—Effect of PC content in DDB-PC- β -CyD solid dispersion on the dissolution rate of DDB in water.

Key : ○ ; after 60 min, ● ; after 120 min

시에 지용성이 큰 DDB가 이 인지질 소포체에 포획되어 전체적인 용출률이 증가된 것으로 추정된다. 이러한 DDB의 용출량은 0.45 μm 의 멤브레인 필터를 통과한 액중의 양이므로 보통 리포솜의 크기가 수십 nm에서 수백 nm의 크기임을 고려하면 포화용해도 이상의 DDB는 인지질 소포체에 봉입되어 있다고 볼 수 있다. 봉입된 약물은 용액중의 약물이 흡수됨에 따라 소포체로부터 방출되어 흡수에 이용될 수 있다고 생각된다. 한편 1 : 10 : 20의 무게비로 제조한 DDB-PC- β -CyD 고체분산체의 초기 약 20분간의 용출속도가 1 : 5 : 20 또는 1 : 2 : 20의 비로 제조한 것보다 낮게 나타난 것은 PC의 함유량이 많을수록 점착 상태의 분산체가 얻어져 시험액에 의한 수화와 분산 용해가 느리기 때문이다.

Venkataram 등^{15,16)}은 그리세오폴린과 디미리스 토일포스파티딜콜린과 고체분산체를 만들어 용출과 생체이용율을 증가시켰으며 Law 등¹⁷⁾은 PEG 4000의 클로로포름 용액에 니페디핀과 포스파티딜콜린의 클로로포름용액을 넣어 섞고 용매를 증발시켜 3 성분계 고체분산체를 제조하여 용출과 흡수를 평가한 결과 니페디핀이 완전히 비정질화되었으며 PEG 4000과의 2 성분계 고체분산체보다 2.2~2.6배 용출을 증가시키고 혈중농도곡선아래면적도 3.4배 증가시켰다고 하였다. 이러한 결과도 본 연구에서 PC를 사용하여 얻은 DDB의 용출증가를 뒷받침한다고 생각된다. PC는 반고상의 물질로 DDB와 고체분산체를 만든 경우 분말상으로 얻어지지 않았기 때문에 본 연구에서는 분말화와 습윤성을 증대하고 많은 양의 PC를 loading하기 위해 다공성이면서 수용성인 SB, β -CyD 및 HP- β -CyD를 사용하였다. DDB, PC 및 이들 담체간의 무게비를 1 : 2 : 20으로 하여 고체분산체를 만든 결과 모두 분말상을 유지하였으며 DDB의 용출은 SB를 사용한 경우보다 CyD류를 사용한 경우가 다소 높았다. PC와 함께 첨가된 β -CyD 및 HP- β -CyD간에는 DDB의 용출에 별다른 차이가 없었다. Sjöström 등^{18,19)}은 난용성 약물의 주사용 현탁액을 만들기 위하여 PC와 cholesteryl acetate를 시클로헥산에 녹이고 이것을 SGC를 함유하는 수용액에 넣어 유화시킨 다음 유기용매를 증발시켜 수성 현탁액을 만들었을 때 약 21~144 nm 크기의 안정한 현탁입자를 만들 수 있었다고

하였다. 또 이들 입자는 표면이 매끄럽고 구형이며 대다수가 다공성과 응집성이 없었다고 하였다. 이와 같이 PC중에서 용매의 증발과 함께 약물 입자가 마이크로미터 이하의 미소 입자로 침전된 점으로 보아 DDB가 PC 및 β -CyD와의 혼합공침으로 그 입자도가 현저히 감소된 점과 인지질에 의한 DDB의 가용화 가능성²⁰⁾도 DDB의 용해속도 증가에 기여하였을 것으로 생각된다. 따라서 DDB 고형제제의 용출 증가를 위해서는 입자도의 감소, 가용화제의 탐색, 습윤 및 분산성의 증대를 통하여 용출성 확보가 가능할 것으로 기대되며 본 연구의 PC 함유 고체분산체가 제제화와 생체이용율의 향상에 유용하게 응용될 수 있다고 생각된다.

DDB의 십이지장 점막 투과

위장관 내에서 담즙산류 등으로 만든 고체분산체로부터 약물이 용출되어 흡수되는 경우 이들 담즙산류가 약물의 장관 투과에 미치는 영향을 검토하고자 토끼의 십이지장을 적출하여 투과시험을 행하였다. 토끼의 십이지장을 통한 DDB 단독의 12 시간후의 투과율은 donor dose (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$)에 대해 4.63 (± 0.52)%이었다. 그러나 SDC를 5 mM로 첨가한 경우는 투과율이 현저히 감소되어 12 시간후 1.62 (± 0.21)%로 나타났다. 또 SDC의 첨가농도를 10 및 20 mM로 증가시켰을 때에도 12 시간후의 투과율이 각각 4.29 및 3.35%로 다소 증가되었으나 약물 단독일 때보다도 투과율이 낮았다. 이는 투과

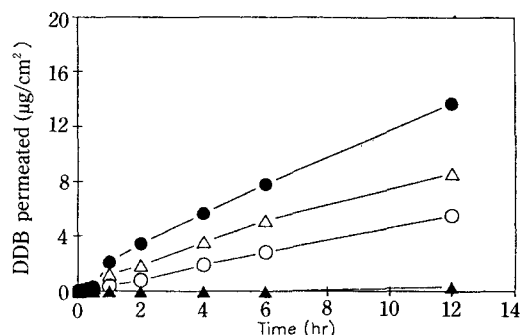


Figure 8 - Effect of enhancers (5 mM) on the time-course transduodenal permeation of DDB at 37°C. Each point indicates the mean of three determinations. Error bar is included in the symbol.

Key : ○ ; DDB alone, ● ; DDB+GAA, △ ; DDB+SGC, ▲ ; DDB+SDC

Table III—Effects of Some Enhancers on the Steady State Permeation Flux of DDB Permeation through Duodenal Mucosa at 37°C

Enhancer	Concentration (mM)	Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	Lag time (hr)
None	— ^{a)}	0.467 (± 0.002) ^{b)}	0.109 (± 0.03)
SDC	5	0.056 (± 0.01)	5.946 (± 0.75)
	10	0.086 (± 0.02)	0.138 (± 0.04)
	20	0.070 (± 0.01)	1.865 (± 0.15)
SGC	5	0.760 (± 0.01)	0.219 (± 0.07)
GAA	5	1.145 (± 0.03)	0.160 (± 0.07)

^{a)}DDB (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$) alone was permeated in the absence of additive in the donor phase.

^{b)}Expressed as the mean \pm S.D. (n=3).

촉진 효과보다는 오히려 미셀형성에 의해 투과가 억제된 때문으로 생각된다. 한편 SGC 및 GAA를 5 mM로 첨가한 경우는 12 시간 후의 투과량이 각각 7.9 (± 2.34) 및 12.60 (± 1.67)%로 투과증진효과가 있었다. DDB의 경시 투과량에 미치는 SDC, SGC 및 GAA의 영향을 Fig. 8에 나타내었고 Table III에는 이로부터 구한 steady-state permeation flux와 lag time을 나타내었다. SDC를 5 mM로 첨가한 경우는 lag time이 약 6시간으로 투과가 거의 이루어지지 않았으며 6시간 이후의 투과량도 0.056 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 로 약물 단독에 비해 투과 flux를 현저히 억제하였다. SDC의 농도를 증가시켰을 때에 투과 flux가 다소 증가되었으나 약물 단독에 비해 매우 낮았다. 그러나 SGC 및 GAA를 첨가한 경우는 투과 flux가 약물 단독일 때에 비해 각각 1.63 및 2.45배 증대되었고 lag time도 매우 짧은 것으로 나타났다. 이러한 결과는 담즙산염류나 기타 계면활성물질은 수용성 담체로 하여 고체분산체를 만들거나 흡수촉진제로 사용하는 경우 이들이 투과에 미치는 영향을 검토할 필요가 있음을 의미한다.

결론

난용성 약물인 비페닐디메틸디카복실레이트 (DDB)의 용출을 증가시키기 위해 포비돈 (PVP), 플록사머 407 (Pluronic F-127), 데옥시콜린산나트륨 (SDC) 및 폴리에틸렌글리콜 6000 (PEG 6000), 레시틴 (PC), 시클로덱스트린 (CyD) 등 여러 수용성 담체류와 2성분계 또는 3성분계 고체분산체를 제

조하여 용출 특성을 검토하고 토끼의 십이지장 점막 투과에 미치는 데옥시콜린산나트륨 (SDC), 글리코콜린산나트륨 (SGC) 및 글리실리진산암모늄 (GAA)의 영향을 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. DDB와 담체류간의 2성분계 고체분산체는 약물 단독 및 시판 정제에 비해 모두 신속히 용출되어 포화농도 (2.546 $\mu\text{g}/\text{ml}$)에 달하였으며 그 순위는 PEG 6000 > Pluronic F-127 > PVP > SDC의 순이었다.

2. DDB와 담체류간의 3성분계 고체분산체중 DDB-SDC- β -CyD 및 DDB-SDC-PVP (1 : 2.5 : 2.5) 계는 용출증대효과가 현저하지 않았으나 PC를 함유하는 DDB-PC- β -CyD계에서는 PC의 첨가량이 커짐에 따라 용출이 비례적으로 증대되어 무게비가 1 : 10 : 20인 경우 용출 120분후 포화농도의 약 6배까지 용출되었다. 따라서 DDB의 생체이용률 증대를 위한 제제학적 수단으로 PC를 함유한 고체분산체의 활용이 기대된다.

3. SDC는 DDB의 십이지장 점막투과를 현저히 억제하였으며 SGC 및 GAA (5 mM)는 점막투과 flux를 약물 단독의 투과 flux에 비하여 각각 1.63 및 2.45 배 향상시켰다.

문헌

- 1) H.Q. Yu, X.U. Yang, J.Z. Shi, Biphenyl-Dimethyl Dicarboxylate in treating and preventing hepatitis due to drug poisoning, *Chinese Medical Journal*, **100**(2), 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**(1), 45-53 (1993).
- 3) 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 Pharmaceutica Sinica*, **24**, 859-864 (1989).
- 4) 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 Pharmaceutica Sinica*, **25**(3), 215-219 (1990).
- 5) I.K. Chun and D.S. Yun, Inclusion complexation of hydrocortisone butyrate with cyclodextrins and dimethyl- β -cyclodextrin in aqueous solution and in solid state, *Int. J. Pharm.*, **96**, 91-103 (1993).
- 6) I.K. Chun and I.S. Park, Solubilization and dissolution enhancement of benzimidazole antelmintic drugs by cyclodextrin complexation, *Yakhak Hoeji*, **37**, 216-227 (1993).
- 7) W.L. Chiou and S. Riegelman, Pharmaceutical applications of solid dispersion systems, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1281-1301 (1971).
- 8) M. Fernández, M.V. Margarit, I.C. Rodríguez and A. Cerezo, Dissolution kinetics of piroxicam in solid dispersions with polyethylene glycol 4000, *Int. J. Pharm.*, **98**, 29-35 (1993).
- 9) R.L. Gupta, R. Kumar and A.K. Singla, Enhanced dissolution and absorption of trimethoprim from coprecipitates with polyethylene glycols and polyvinylpyrrolidone, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **17**, 463-468 (1991).
- 10) K.B. Choudhari and N.M. Sanghavi, Dissolution behavior and characterization of diazepam-Pullulan coground mixtures, *Int. J. Pharm.*, **89**, 207-211 (1993).
- 11) B.K. Choi and J.I. Yong, Studies on dissolution rates of flurbiprofen from solvent deposition systems, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **15**, 100-112 (1985).
- 12) 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).
- 13) N.I. Payne, I. Browning and C.A. Hynes, Characterization of proliposome, *J. Pharm. Sci.*, **75**, 330-333 (1986).
- 14) S. Perrett, M. Golding and W.P. Williams, A simple method for the preparation of liposomes for pharmaceutical applications: Characterization of the liposomes, *J. Pharm. Pharmacol.*, **43**, 154-161 (1991).
- 15) S. Venkataram and J.A. Rogers, Characteristics of drug-phospholipid coprecipitates: I. Physical properties and dissolution behavior of griseofulvin-dimyristoylphosphatidylcholine system, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 757-761 (1984).
- 16) S. Venkataram and J.A. Rogers, Characteristics of drug-phospholipid coprecipitates: II. Bioavailability studies of griseofulvin in rats, *J. Pharm. Sci.*, **77**, 933-936 (1988).
- 17) S.L. Law, W.Y. Lo, F.M. Lin and C.H. Chaing, Dissolution and absorption of nifedipine in polyethylene glycol solid dispersion containing phosphatidylcholine, *Int. J. Pharm.*, **84**, 161-166 (1992).
- 18) B. Sjöström and B. Bergenståhl, Preparation of submicron drug particles in lecithin-stabilized o/w emulsions I. Model studies of the precipitation of cholesteryl acetate, *Int. J. Pharm.*, **88**, 53-62 (1992).
- 19) B. Sjöström, K. Westesen and B. Bergenståhl, Preparation of submicron drug particles in lecithin-stabilized o/w emulsion. II. Characterization of cholesteryl acetate particles, *Int. J. Pharm.*, **94**, 89-101 (1993).
- 20) I.W. Kellaway and L. Saunders, The solubilization of some steroids by phosphatidyl choline and lysophosphatidyl choline, *Biochim. Biophys. Acta*, **144**, 145-148 (1967).