

수용액중의 비페닐디메틸디카르복실레이트의 가용화

배준호 · 박은석 · 지상철[†]

성균관대학교 약학대학

(1997년 8월 13일 접수)

Solubilization of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate in Aqueous Solution

Joon-Ho Bae, Eun-Seok Park and Sang-Cheol Chi[†]

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746 Korea

(Received August 13, 1997)

In order to formulate biphenyl dimethyl dicarboxylate(DDB) aqueous solutions, the effects of various solubilizing agents such as cosolvents(PG, PEG 400, glycerin, ethanol), surfactants (poloxamer 407, Cremophor[®] RH40, Solutol[®], Tween 80, sodium lauryl sulfate), complexation agent(CELDEX[®] CH-20) and others(urea, niacinamide, propylene carbonate, HPMC) on the solubility of DDB in water were evaluated. The solubility of DDB in water was about 0.21 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 20°C, while its solubility in PEG 400 was 5,000 times higher than that in water. 60% PEG 400 aqueous solution was selected as an optimum solvent system, and surfactants or other solubilizing agents were added to prevent DDB from recrystallization. The addition of surfactants in water increased the solubility of DDB from 15- to 34-fold, however, CELDEX[®] CH-20 and other agents studied showed negligible effects on the solubility of DDB in water. The 60% PEG 400 aqueous solution containing 5% Cremophor[®] RH40 was appeared as the formula of choice. It showed acceptable physical stability after stored for 7 days at 4°C.

Keywords—Biphenyl dimethyl dicarboxylate, Solubility, Stability

비페닐디메틸디카르복실레이트(이하 DDB)는 di-benzo [a,c] cyclooctene 유도체로서 급·만성 간염이나 간경변 등의 간 질환 치료제로 유용하게 사용되고 있다.¹⁾ DDB의 간 질환 치료효과는 간에서 cytochrome P450과 기타 여러 효소들의 활성을 증가시켜 해독작용을 강화시키는 기전으로 설명되고 있으며²⁻⁴⁾ 사염화탄소, thioacetamide 및 D-galactosamine 등의 발암물질에 의한 인위적인 간 손상에 대해 간 재생 효과⁵⁻⁷⁾, ³H-benzo(a)pyrene, aflatoxin B1등의 발암물질이 DNA에 결합하는 것을 억제하는 효과⁸⁾, 세포면역과 natural killer cell의 활성을 증가시키는 항종양효과⁹⁾ 등이 보고되어 있다. 또한 이 약물은 치료환자의 약 0.5%정도만이 가벼운 구토 정도의 부작용을 나타내는 등 매우 안전한 약물로 알려져 있어 현재 국내에서도 간염 치료제로서 널리 사용되고 있다.

DDB는 클로르포름, 디메틸포름아미드, 아세톤 등

에는 매우 잘 녹으나 물에는 그 용해도가 37°C에서 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 매우 난용성인 약물로 경구투여시 20-30% 정도의 낮은 생체이용률을 나타낸다.¹⁰⁾ DDB의 이러한 낮은 생체이용률은 소화관 내에서의 낮은 용출율에 주로 기인되는 것으로 알려져 있는데 이는 소화관에서의 DDB의 용출율을 증가시켜 그 생체이용률을 최고 약 20배까지 증가시킨 연구 등을 통하여 밝혀지고 있다. 즉 Xu 등¹¹⁾은 PEG 6000과 포비돈(PVP) 등의 용해보조제를 사용하여 용출율을 증가시킨 공침물을 제조하여 이를 환제로 설계하여 토끼에 투여시 정제에 비하여 14~19배까지의 생체이용률의 증가가 관찰되었음을 보고하였다. 한편, Chun 등¹⁰⁾은 테옥시콜린산 나트륨과 레시틴, 시클로덱스트린 등을 이용하여 제조한 DDB 고체분산체가 DDB 분말에 비하여 용출율은 약 8배, 장관 투과성은 약 3.5배 증가시켰음을 보고하였으며, 본 연구실에서 폴록사머를 사용하여 제조한 DDB의 고체분산체 역시 인체에 투여시 3배 이상의 함량을 갖는 정제와 동일한 생체이용률을 나타냄을 확

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

인하였는데¹²⁾ 이는 DDB의 소화관내 용출을 증가에 따라 이 약물의 생체이용률을 증가시킬 수 있음을 나타내고 있다.

액제는 정제나 캡셀제 등의 기존 고형제제에 비해 분해단계가 없으며 소화관내에서의 용출이 약물의 흡수과정을 결정하는 유효단계로 작용하지 않기 때문에 난용성 약물의 경우 일반적으로 빠른 효과의 발현과 생체이용률의 증가를 기대할 수 있다. 또한, 액제는 고형제제의 복용이 어려운 환자에 대한 복용순응도를 높일 수 있는 장점도 가지고 있다. 이러한 사실로부터 DDB를 액제로 설계하여 투여할 경우 소화액에서의 난용성과 고형제제로 부터의 낮은 용출율에 기인하는 이 약물의 낮은 생체이용률을 개선할 수 있음을 기대할 수 있겠다.

본 연구는 물에 난용성 약물인 DDB를 충분히 용해시킬 수 있는 수용성 용매계를 설계하고자 하였다. 이를 위하여 대상 용매를 스크리닝하고 액제설계에 가능한 용해보조제와 계면활성제들이 DDB의 용해도에 미치는 영향을 평가하여 기존 고형제 처방과 동등한 함량인 0.75 mg/ml (7.5 mg/10 ml) 이상의 DDB 용해도를 보장하는 최적의 용매계를 설정하여 DDB 액제의 설계에 응용하고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기

시약—다음의 시약들을 구입한 후 더 이상 정제하지 않고 사용하였다: 에탄올(Carlo Elba, Italy), 프로필렌글리콜(이하 PG라 함), 폴리에틸렌글리콜 300(이하 PEG 300이라 함), 폴리에틸렌글리콜 400(이하 PEG 400이라 함), 글리세린, 라우릴황산나트륨(이하 SLS라 함), 폴리소르베이트 80(이하 Tween 80이라 함), 니코틴산아미드(Junsei Chemical Co., Japan), 폴록사머 188, 폴록사머 237, 폴록사머 407, Polyoxy 40 hydrogenated Castor Oil(이하 Cremophor® RH40이라 함), Solutol® HS 15(이하 Solutol이라 함)(BASF Wyandotte Co., Germany), 요소(Shinyo Pure Chemicals Co., Japan), CELDEX® CH-20(Nihon Shokuhin Kako Co., Japan), Hydroxypropyl methylcellulose(이하 HPMC라 함, Shinetsu Chemicals, Co., Japan), Propylene carbonate(Aldrich Chemical Co., U.S.A.), HPLC용 아세트니트릴, HPLC용 메탄올

(Mallinckrodt Chemicals Co., U.S.A.). 비페닐디메틸디카르복실레이트(이하 DDB라 함)는 한일약품(주)에서 제공받았으며 기타시약은 모두 특급시약을 사용하였으며 물은 역삼투압법으로 실험실에서 정제하여 사용하였다.

기기—DDB의 정량에 사용한 HPLC 시스템은 등속펌프(Spectra-Physics, Model 8810), 수동주입기(Rheodyne, Model 7125), UV/Vis 검출기(Spectra-Physics, Model Spectra-Chrom 100), 적분계(Spectra-Physics, Model 4270)로 이루어졌으며 칼럼은 Cosmosil 5C₁₈ AR(5 μm particle size, 4.6 mm 150 mm, Nacalai Tesque, Japan)이었고 칼럼의 온도는 실온이었다. HPLC 분석조건은 이동상은 아세트니트릴/메탄올/물(22/35/43 v/v%)의 혼합액을 사용하였으며 유속은 1.0 ml/min이었다. 검출파장은 254 nm이었으며 주입용적은 50 μl이었다.

그외 항온왕복진탕기(기우화학, Model KWSK-400)와 pH메타(Fischer Scientific, Model Accumet 925)를 사용하였다.

검량선 및 분석방법의 유효성 검토

DDB분석의 신뢰성을 판단하기 위해 0.5~10 μg/ml의 농도 범위 내에서 검량선을 작성하고 검량선의 직선성과 그 상관계수를 평가하였으며 분석의 정밀성과 정확성을 평가하기 위하여 % 변동계수와 absolute % deviation을 각각 구하여 분석방법의 신뢰성과 재현성을 평가하였다.

수용액중의 DDB의 용해도 측정

DDB의 수용액중의 용해도 측정을 위하여 과량의 DDB 분말을 물 10 ml에 넣고 20±1°C로 온도를 일정하게 유지한 항온왕복진탕기를 사용하여 45 rpm으로 진탕하였다. 48시간 후 DDB 현탁액을 멤브레인 필터(0.45 μm, Gelman, U.S.A.)를 사용하여 여과한 후 그 여액중의 DDB의 양을 상기의 HPLC방법으로 정량하였다. HPLC 분석을 위한 시료는 이동상을 사용하여 적당한 농도로 희석하여 주입하였다. 본 실험은 3회 반복하여 실시하였다.

수용액중의 DDB의 용해도에 미치는 용해보조제의 영향 평가

난용성 약물의 물에 대한 용해도 향상을 위하여 사용되는 용해보조제는 보조용매, 계면활성제, 약물과 포집화합물을 형성하여 용해도를 향상시키는 용해보조제 등이 있다. 본 실험에서는 DDB의 물에 대한 용해도를 증가시키기 위하여 보조용매로서 에탄올, PG, PEG

Table I—Additives and Their Contents Used to Solubilize DDB in Aqueous Solution

Additives		Content of Additives (% w/w)
Cosolvent	Ethanol	20, 40, 60,
	PG	80, 100
	PEG 300	
	PEG 400	
	Glycerin	
Surfactant	Poloxamer 188	10
	Poloxamer 237	
	Poloxamer 407	1, 2, 5, 10
	Cremophor® RH40	
	Tween 80	
	SLS	
Solutol		
Complexation agent	CELDEX® CH-20	1, 2, 5, 10
Others	Niacinamide	1, 2, 5, 10
	Urea	
	HPMC	
	Propylene carbonate	

300, PEG 400, 글리세린을 사용하였고 계면활성제로서는 폴록사머류, Cremophor RH40, Tween 80, SLS와 Solutol을 사용하였으며 포접화합물 형성제로는 CELDEX CH-20을 사용하였고 기타 용해보조제로 니코틴산아미드, 요소, HPMC, propylene carbonate 등을 사용하였다. 사용한 용해보조제들의 종류와 사용량은 Table I에 나타내었다. 특히, 보조용매는 중량비로 20-100%범위에서 그 사용량을 변화시켜 DDB의 용해도 증가 정도를 관찰하였고, 그 외의 용해보조제들은 1-10% 범위 내에서 사용하여 DDB의 용해도에 미치는 영향을 관찰하였다. 용해보조제가 함유된 용액 중에서의 DDB의 용해도는 용해보조제와 물을 혼합하여 균일한 혼합용매를 제조하였고, 이 혼합용매 10 ml에 과량의 DDB 분말을 가한 후 수용액중의 용해도 측정 방법과 동일한 방법으로 DDB의 용해도를 측정하였다. 특히, 폴록사머류를 용해보조제로 사용할 때는 폴록사머와 물을 혼합한 후 4°C에서 1일간 방치하는 "cold method"¹³⁾를 사용하여 혼합용매를 제조하여 사용하였다. 각 실험은 3회씩 실시하였다.

DDB 액제처방의 최적화 및 최적 처방의 안정성 평가

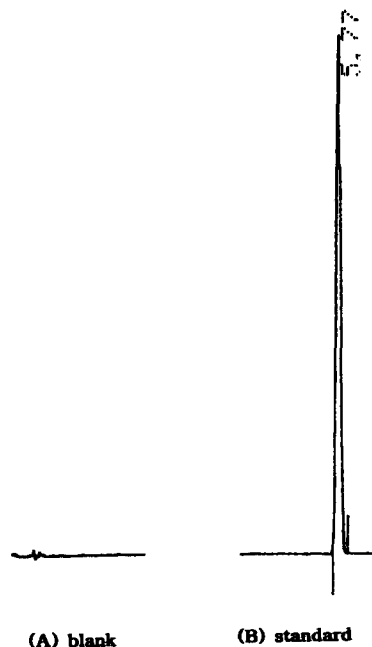
DDB의 액제 처방의 기준은 기존의 고체분산체를 이용한 제형의 함량(7.5 mg/capsule)과 1회 복용량을

10 ml로 설정하여 정하였으며 이에 필요한 0.75 mg/ml(혼합용매 10 ml에 DDB 7.5 mg 함유) 이상의 용해도를 나타낸 용매계 처방들을 선택하여 사용하였다. 최적 처방의 설정은 DDB의 수용액중의 용해도를 극대화시킬 수 있도록 사용된 용해보조제들의 양을 조절하였다. 확립된 최적처방의 물리적 안정성을 평가하기 위하여 4°C에서 7일간 방치하면서 DDB의 재침전 여부와 용액의 색상 즉, 색과 투명도의 변화를 흑색 배경 하에서 육안으로 관찰하였다.

결과 및 고찰

수용액중 DDB의 분석

Figure 1은 상기의 HPLC 분석조건에서 얻은 DDB의 대표적인 크로마토그램이다. DDB의 유지시간은 5.8분이었으며 피크는 다른 용해보조제에 의한 영향이 없었고 정량한계는 signal-to-noise 비를 10배로 하였을 때 약 5 ng/ml이었다. 농도범위 0.5-10 µg/ml의 DDB 표준액을 분석하여 작성한 검량선은 직선적이었으며 그 상관계수는 0.999이상이었다. 분석범위 내의 5개의 서로 다른 농도의 DDB 표준액의 분석 결과는 변동계수(% CV)와 absolute % deviation이 각각 2.81과 1.97로서 충분한 정확성과 정밀성을 나타내었다.

**Figure 1**—Representative chromatograms of DDB.

수용액중의 DDB의 용해도 측정

표준온도에서 DDB의 물에 대한 평균 용해도는 $0.207 \pm 0.002 \mu\text{g/ml}$ 이었다. 이 결과는 기존에 보고된¹⁰⁾ 37°C에서의 DDB의 용해도인 $2.5 \mu\text{g/ml}$ 에 비하여 그 값이 약 10배정도 낮은 값인데 이는 DDB의 용해도에 대한 온도의 영향으로 사료된다.

수용액중의 DDB 용해도에 미치는 용해보조제의 영향 평가

보조용매—수용액중의 DDB의 용해도에 대한 보조용매의 영향을 평가하기 위하여 에탄올, PG, PEG 300, PEG 400 및 글리세린을 20-100% 함유한 수용액에서 DDB의 용해도를 측정하였으며 그 결과를 Table II에 나타냈다. 에탄올, PG, PEG 300 및 PEG 400은 그 함량에 비례하여 DDB의 용해도를 증가시켰으나 글리세린은 용해도 증가에 큰 영향이 없었다. 순수한 에탄올, PG, PEG 300, PEG 400, 글리세린 중에서의 DDB의 용해도는 각각 $508 \mu\text{g/ml}$, $122 \mu\text{g/ml}$, $15,217 \mu\text{g/ml}$, $15,579 \mu\text{g/ml}$ 및 $1.74 \mu\text{g/ml}$ 로 사용한 보조용매 중에서의 DDB의 용해도에 큰 차이를 나타냈다. 물과 보조용매를 사용한 혼합용매에서의 약물의 용해도 변화는 약물, 물, 보조용매간의 극성을 간접적으로 표시한 분배계수(partition coefficient)를 이용하여 설명할 수 있는데 일반적으로 물과 보조용매를 적당히 혼합하여 약물에 대한 분배계수가

큰 혼합용매를 사용하면 약물의 용해도를 증가시킬 수 있다. 글리세린, PG, PEG 300, PEG 400의 분배계수는 각각 2.5×10^{-3} , 4.0×10^{-2} , 5.0×10^{-2} 및 5.3×10^{-2} 으로서¹⁴⁾ 이는 본 실험에서의 DDB 용해도 변화가 보조용매의 분배계수에 비례적으로 증가함을 보여주고 있다. 특히, 물과 보조용매의 혼합용매에 대한 DDB의 용해도의 차이는 보조용매의 혼합비율에 따라 그 차이가 매우 큰데 이는 물과 보조용매를 같이 사용하였을 경우 함량비가 변화함에 따라 혼합용매의 분배계수가 변하여 증가 또는 감소하게 되며 특히 비극성약물의 용해도는 보조용매의 함량의 지수배에 비례하여 증가한다는 기존의 연구결과¹⁵⁾와 잘 일치하는 것을 알 수 있었다. 위의 결과에서 PEG 300과 PEG 400 모두 비슷한 DDB 용해도를 나타내었으며 이들의 혼합양에 비례적으로 DDB의 용해도가 증가함을 알 수 있었다. 하지만, PEG 400이 PEG 300에 비해 인체에 대한 안전성이 우수하기 때문에 액제설계에는 PEG 400을 선정하여 사용하였다.

계면활성제—본 실험에서는 난용성 약물의 가용화에 많이 사용하는 비이온성 계면활성제인 폴록사머류, Cremophor® RH40, Tween 80, Solutol과 음이온성 계면활성제인 SLS를 선택하여 이들이 수용액중의 DDB의 가용화에 미치는 영향을 평가하였다. 선택의 기준은 그 사용범위 내에서의 안전성이 이미 잘 알려져 있으며 약물의 가용화 기전에 있어 독성 유발의 가능성을 배제할 수 있는 특징과 가용화의 효율성을 고려하여 주로 비이온성 계면활성제를 선택하였으며 또한 난용성 약물의 가용화에 그 효율성이 잘 알려진 SLS를 포함하였다.

폴록사머류는 친수성인 polyoxyethylene(POE)과 소수성인 polyoxypropylene(POP)으로 구성된 ABA(POE-POP-POE)형 블록공중합체로 수용액 중에서 POP로 형성된 지용성인 내핵(core)과 친수성인 POE이 외층을 이루는 미셀을 형성하며 지용성 내핵이 봉입된 난용성 약물을 용해시키고 수용성 외층이 물과 잘 섞여 난용성 약물의 가용화에 효과적으로 사용되어왔다. Figure 2는 폴록사머 188, 237, 407을 각각 10%(w/w) 첨가한 혼합용매에 대한 DDB의 용해도를 나타내는데 폴록사머 188, 237, 407이 함유된 수용액 중 DDB의 용해도는 각각 5.05, 5.82 및 $51.14 \mu\text{g/ml}$ 로서 물에 대한 용해도에 비하여 DDB의 용해도를 10배-100배까지 증가시켰으며 특히, 폴록사머 407이 DDB의 용해도를 크게 향상시켰다. 이는

Table II—Effects of Cosolvents on the Solubility of DDB in Water

Cosolvents	Content of Cosolvents (% w/w)	Solubility ($\mu\text{g/ml}$)
Ethanol	100	507.71
PG	20	0.51
	40	5.09
	60	30.33
	80	84.99
	100	121.57
Glycerin	100	1.74
PEG 300	20	5.51
	40	53.62
	60	423.66
	80	3,431.13
	100	15,216.68
PEG 400	20	7.69
	40	67.12
	60	560.17
	80	5,392.04
	100	15,578.78

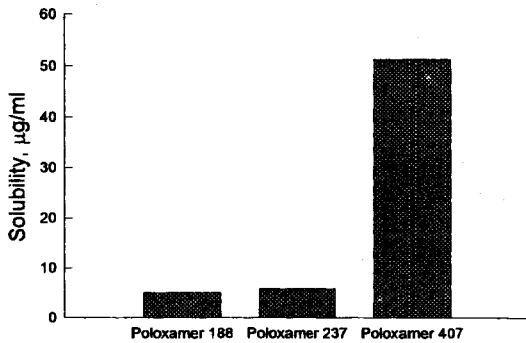


Figure 2—Comparison of the solubility of DDB in poloxamer solutions at $20\pm 1^{\circ}\text{C}$. Each solution contains 10% (w/w) poloxamer in 100 ml water.

HLB값이 22인 폴록사머 407이 HLB값이 각각 29, 27인 폴록사머 188과 237에 비해 상대적으로 친유성이 크기 때문에 비극성 약물인 DDB의 미셀 내핵에서의 용해도를 증가시키기 때문인 것으로 사료된다. DDB의 수용액중의 용해도를 향상시키기 위하여 사용한 다른 비이온성 계면활성제인 Cremophor[®] RH 40은 폴록사머와 마찬가지로 POE과 POP의 공중합체로 그 형태가 폴록사머와는 반대인 BAB(POP-POE-POP)형 블럭공중합체이다. 특히, Cremophor[®] RH40의 HLB 값은 14-16으로 폴록사머에 비하여 친유성이 강하며 또한 물에 매우 잘 혼화하여 지용성 약물의 가용화제로 매우 적합한 계면활성제이다. Cremophor[®] RH40이 10% 함유된 혼합용액에서의 DDB의 용해도는 $81.99\mu\text{g/ml}$ 로 폴록사머 407 10% 혼합용액에서의 용해도보다 60% 이상 높았으며 이는 HLB값의 차이로 나타난 친유성의 차이에 의한 결과라 사료된다. Solutol은 PEG 600을 스테아린산과 반응시켜 만든 비이온성 계면활성제로서 10% 혼합용액에서의 DDB의 용해도는 $75.32\mu\text{g/ml}$ 로서 Cremophor RH40 10% 혼합용액에 비하여 큰 차이가 없었다. Tween 80은 HLB값이 15정도인 친수성 비이온성 계면활성제로서 주로 정유, 지용성 비타민 등에 대한 용해보조제로 많이 사용된다. Tween 80이 10% 함유된 수용액에서의 DDB의 용해도는 $102.65\mu\text{g/ml}$ 로 사용한 계면활성제 중 DDB의 용해도를 가장 많이 향상시켰다. 그러나 이는 제조과정 중에 거품을 생성시켜 외관이 좋지 않고 다른 계면활성제에 비하여 과량을 사용할 경우 독성이 있다는 단점이 있어 그 사용에 제약이 있다. 음이온성 계면활성제인 SLS가 10% 함유된 혼합용액에서 DDB의 용해도는 $46\mu\text{g/ml}$ 로

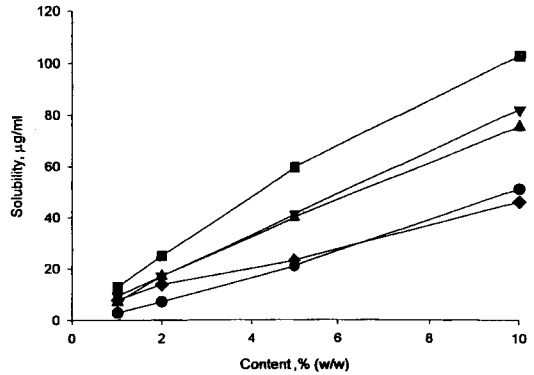


Figure 3—Effects of the content of surfactants on the solubility of DDB in water. Key: ●: Poloxamer 407, ▼: Cremophor RH40, ■: Tween 80, ◆: SLS, ▲: Solutol

DDB의 용해도에 미치는 효과가 폴록사머 407과 유사하였다. 각 계면활성제의 수용액중의 함량 변화(1~10% w/w)에 따른 DDB의 용해도 증가 효과는 Figure 3에 나타내었는데, Tween 80이 가장 좋은 결과를 나타내었으며 Cremophor RH40>Solutol>폴록사머 407>SLS의 순서로 용해도를 증가시켰으며 이는 이들의 HLB값의 차이와 잘 일치하였다. 하지만 DDB의 액제 설계에는 연구에 사용한 계면활성제 단독으로 어느 것도 충분한 수용액중의 용해도를 제공하지 못하여 이들 중 그 효과가 좋은 Tween 80, Cremophor RH 40 및 Solutol을 상기의 보조용매와 병용하여 사용하였다.

포집화합물 형성제—포집화합물 형성제로서 α -시클로텍스트린을 약 20% 함유하는 CELDEX[®] CH-20는 1-10%의 범위에서 DDB의 용해도를 농도에 비례적으로 증가시켰으며 10% 함유 수용액에서 $1.0441\mu\text{g/ml}$ 의 용해도를 보였지만 그 증가 정도가 너무 낮아 실제 액제설계에는 이용할 수가 없었다.

기타 용해보조제—기타 용해보조제로서 니코틴산아미드, 요소, propylene carbonate, HPMC 등을 사용하여 수용액중의 DDB의 용해도의 증가에 미치는 영향을 평가하여 그 결과를 Figure 4에 나타내었다. 니코틴산아미드, 요소, propylene carbonate, HPMC를 10% 농도로 함유한 수용액에서 DDB의 용해도는 각각 $16.89, 2.86, 8.35$ 및 $0.42\mu\text{g/ml}$ 로 PEG 및 PG에 비하여 그 효과가 현저히 낮았고 계면활성제에 의한 용해도 증가 효과와 비교하여도 그 정도가 낮았다. 특히, HPMC는 함유량이 증가할수록 DDB의 용해도를

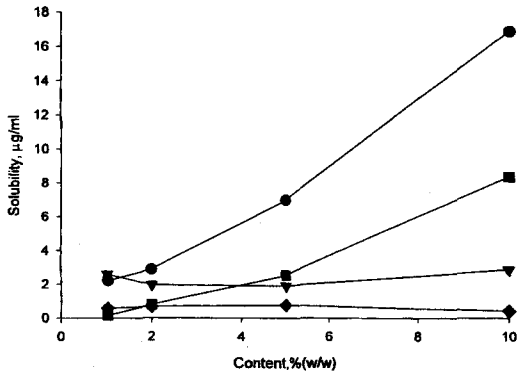


Figure 4—Effects of the content of various solubilizing agents on the solubility of DDB in water. Key: ●: Niacinamide, ▼: Urea, ■: Propylene carbonate, ◆: HPMC

감소시켰는데 이는 함유량의 증가에 따른 용액의 점도의 증가에 영향을 받는 것으로 사료된다. 니코틴산아미드와 요소는 함유량의 증가에 비례하여 DDB의 용해도가 증가하였지만 이들이 함유한 아미드기와 DDB간의 수소결합에 의한 화합물의 형성 반응이 활성화되지 못하여 전체적인 용해도 증가 효과가 매우 낮은 것으로 사료된다.

DDB의 액제 설계

DDB의 생체이용률 및 복약 순응도를 높이기 위하여 각 용해보조제의 수용액중의 DDB의 용해도에 미치는 연구 결과를 이용하여 DDB의 액제설계를 시도하였다. DDB의 수용액중의 용해도 증가에 우수한 효과를 보인 PEG 400을 주 보조용매로 하여 그 함량을 60%로 고정하고 계면활성제 중 Cremophor® RH40, Tween 80 및 Solutol을 각각 1-5%의 범위에서 사용하여 Table III에 나타난 처방에 의하여 제조한 혼합용매에 DDB 분말 7.5 mg을 용해시키고 각 용액의 물리적 안정성을 관찰하였다. 액제의 제조는 혼합용매를 먼저 제조한 후 DDB 분말을 가하였으며 필요시 가운 및 진탕을 하여

DDB 분말을 완전히 용해시켰다. Tween 80과 Solutol을 가한 처방(D, E, F, G, H, I)에서는 PEG 400과 Tween 80, Solutol 등의 함량에 상관없이 재결정이 관찰되었으며 모두 흰색 침전이 생성되었고 이 침전은 진탕 등에 의하여 제거되지 않았다.

Cremophor® RH40을 사용한 처방(A, B, C)은 무색의 투명한 용액으로 점도의 증가가 없었고 자극적인 냄새 및 맛이 없는 좋은 성상을 나타내었으며, 제조 즉시 흑색 배경 하에서 관찰하였을 때 약물의 재침전이 관찰되지 않았다. 이들은 4°C에서 7일 보관시 A 처방에서는 약간의 백색 침전이 관찰되어 Cremophor® RH40을 2%, 5%씩 사용하여 DDB의 충분한 용해도와 안정성을 제공하는 것으로 사료되는 B, C 처방을 DDB의 최적 액제 처방으로 선택하였다. 본 연구를 통한 최적 용매계 처방은 최종적으로 필요한 첨가제, 즉 안정화제 및 방부제 등을 함유시킨 후 화학적 안정성 및 장기보관에 따른 안정성을 관찰하여 DDB액제 처방의 최적화에 이용할 수 있으리라 사료된다.

결 론

DDB 액제 설계를 위하여 보조용매, 계면활성제, 포접화합물 형성제와 기타 용해보조제를 사용하여 각각의 용해보조제에 대한 DDB의 용해도를 측정하고, 그 결과를 이용하여 수용액 10 ml중에 DDB 7.5 mg을 함유하는 액제 설계를 위한 최적의 용매 처방을 찾고자 하여 다음의 결과를 얻었다.

1. 수용액중의 DDB의 용해도는 PG, PEG 300, PEG 400, 글리세린을 보조용매로 사용하였을 때 이들의 함량에 비례하여 증가하였으며 DDB의 용해도 증가에 대한 효과는 PEG 400 > PEG 300 > PG > 글리세린의 순서로 좋았다.
2. 수용액중의 DDB의 용해도는 계면활성제의 함량

Table III—Formulations of DDB Solutions

Formulation*	Content of Additives (w/w %)			
	PEG 400	Cremophor® RH40	Tween 80	Solutol
A	60	1	-	-
B	60	2	-	-
C	60	5	-	-
D	60	-	1	-
E	60	-	2	-
F	60	-	5	-

*Each formulation contains 7.5 mg DDB in 100 ml water

의 비례하여 증가하였으며 DDB의 용해도 증가에 대한 효과는 Tween 80 > Cremophor® RH40 > Solutol > 플록사머 407 > SLS의 순서로 좋았다.

3. CELDEX CH-20, 니코틴산아미드, 요소, HPMC 및 propylene carbonate는 DDB의 수용액중의 용해도 증가에 큰 영향이 없었다.

4. DDB 액제의 처방은 PEG 400 60%, Cremophor® RH40 2% 또는 5%의 수용액에 DDB 7.5 mg을 용해시켜 얻었으며 각 처방은 4°C에서 일주일간 방치하였을 때 물리적으로 안정하였다.

문 헌

- 1) 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. Biol. Interac.*, **39**, 301-314 (1982).
- 2) T.Y. Liu, Y.S. Hwua, T.W. Chao and C.W. Chi, Mechanistic study of the inhibition of aflatoxin b1-induced hepatotoxicity by dimethyl 4,4'-dimethoxy-5, 6, 5', 6'-methylene dioxy biphenyl-2, 2'-dicarboxylate, *Cancer letters*, **89**, 201-205 (1995).
- 3) K.T. Liu, T. Crestell, S. Columell and P. Lesca, Pharmacological properties of dibenzo(a,c) cyclooctene derivatives isolated from *Fructus Schizandrae Chinensis* II. Induction of phenobarbital-like hepatic monooxygenases, *Chem. Biol. Interac.*, **39**, 325-330 (1982).
- 4) Y. Li, S.R. Paranawithana, J.S. Yoo, S.M. Ning, B.L. Ma, M.J. Lee, G.T. Liu and C.S. Yang, Induction of liver microsomal cytochrome P-450 2B1 by dimethyl diphenyl bicarboxylate in rats, *Acta Pharmacol. Sinica*, **13**(6), 485-490 (1992).
- 5) 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 lipids, *Chem. Biol. Interac.*, **41**, 39-47 (1982).
- 6) T. Fu and G. Liu, Protective effects of dimethyl-4, 4'-dimethoxy-5, 6, 5', 6'-methylene dioxy biphenyl-2, 2'-dicarboxylate on damages of isolated rat hepatocytes induced by carbon tetrachloride and D-galactosamine, *Biomed. Envir. Sci.*, **5**, 185-194 (1992).
- 7) J. Liu, Y. Liu and C.D. Klaasseu, The effect of chinese hepatoprotective medicines on experimental liver injury in mice, *J. Ethnopharm.*, **42**, 183-191 (1994).
- 8) W. Qing and G. Liu, Protective effect of dimethyl-4, 4'-dimethoxy-5, 6', 5', 6'-methylene dioxy biphenyl-2, 2'-dicarboxylate (DDB) against carcinogen-induced rat liver nuclear DNA damage, *Biomed. Envir. Sci.*, **5**, 201-207 (1992).
- 9) J. Liu, Y. Liu and C.D. Klaassen, The effects of chinese hepatoprotective medicine on experimental liver injury in mice, *J. Ethnopharmacol.*, **42**, 183-191 (1994).
- 10) I.K. Chun and J. Hyun, Dissolution characteristics of biphenyl dimethyl dicarboxylate from solid dispersions and permeation through rabbit duodenal mucosa, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **24**(2), 57-65 (1994).
- 11) P.P. Xu, M.L. Lu, M.L. Xu and J. Zhu, Determination of bioavailability of bifendate preparation by HPLC, *Chinese J. Pharm.*, **20**(3), 127-129 (1989).
- 12) J.-W. Lee, Enhanced bioavailability of butylphenyldimethyldicarboxylate using solid dispersion, *Ph.D. Thesis for Pharmacy*, Sung Kyun Kwan University (1997).
- 13) I.R. Schmolka, Artificial skin I: Preparation and properties of pluronic F-127 gels for the treatment of burns, *J. Biomed. Mater. Res.*, **6**, 571-582 (1972).
- 14) C. Hansch and A. Leo, *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, Wiley-Interscience, New York, U.S.A., pp. 35-87 (1979).
- 15) S.H. Yalkowsky, *Techniques of Solubilization of Drugs*, Marcel Dekker, Inc., New York, U.S.A. pp. 91-134 (1981).