

비페닐 디메틸 디카르복실레이트 고체분산체 정제 처방의 최적화

이장원 · 박은석 · 지상철[†]

성균관대학교 약학대학
(1998년 11월 16일 접수)

Formulation Optimization of the Tablet Prepared with Solid Dispersion of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate with Poloxamer

Jang-Won Lee, Eun-Seok Park and Sang-Cheol Chi[†]

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746, Korea

(Received November 16, 1998)

Biphenyl dimethyl dicarboxylate (DDB) has been used for the treatment of acute and chronic hepatitis. However, its poor solubility in water, 2.5 µg/ml, caused low bioavailability of the drug after its oral administration. In order to increase the dissolution of DDB in gastrointestinal tracts, consequently to increase the bioavailability of the drug, DDB tablet was prepared with solid dispersion of DDB with poloxamer 338 or 407 using a direct compression method. To improve the flowability of the solid dispersion, Aerosil was used as an adsorbent. The effect of formulation variables (poloxamer and Aerosil contents) on the dissolution rate of DDB from tablets was investigated using an analysis of variance. The dissolution rate of DDB from tablets was evaluated with KP II (paddle) method. The dissolution patterns of the drug from the tablet prepared with poloxamer 407 were affected significantly by the contents of poloxamers and Aerosil over the range employed, but those of the drug from the tablet prepared with poloxamer 338 were not. The optimum formulation of the DDB tablet, showed the same dissolution pattern as that of the reference, was obtained after polynomial equations of drug dissolution profiles for each formula were fitted to contour plots. The optimum formulation ratios of DDB:poloxamer 407:Aerosil were 1:2.5:2.5 and 1:5:5.

Keywords—DDB, Solid dispersion, Poloxamer, Dissolution rate, Optimization

비페닐디메틸디카르복실레이트(이하 DDB)는 급만 성 간염 및 약물로 인하여 손상된 간의 해독 작용을 돕고 각 조직의 재생에 효능이 있는 것으로 알려져 간염 치료에 널리 사용되고 있다.¹⁾ 그러나 DDB는 물에 난용성인 약물로 경구 투여시 생체이용률이 25%~30% 정도로 낮은 약물로 알려져 있다.²⁾ DDB의 이러한 낮은 생체이용률은 소화관 내에서의 낮은 용출률에 주로 기인되는 것으로 알려져 있는데 이는 소화관에서의 DDB의 용출률을 증가시켜 그 생체이용률을 최고 약 20배까지 증가시킨 연구 등을 통하여 밝혀지고 있다. 즉 Xu 등³⁾은 PEG 6000과 포비돈(PVP) 등의 용해보조제를 사용하여 용출률을 증가시킨 DDB 공침물을 제조하여 이를 환제로 만들어 토기에 투여하였을 때

정제에 비하여 14~19배까지의 생체이용률의 증가가 관찰되었음을 보고하였고 Chun 등⁴⁾은 데옥시콜린산 나트륨과 레시틴, 시클로덱스트린 등을 이용하여 제조한 DDB 고체분산체가 DDB 분말에 비하여 용출률은 약 8배, 장관 투과성은 약 3.5배 증가시켰음을 보고하여 DDB의 소화관내 용출률의 향상이 이 약물의 생체이용률을 증가시킬 수 있음을 보여주었다. 한편 Lee⁵⁾는 수용성 고분자인 폴록사머를 고체분산체의 담체로 사용하여 제조한 고체분산체가 PEG 6000을 사용한 고체분산체에 비해 DDB의 용출을 크게 증가시켰음을 보고하였는데 이로부터 폴록사머가 함유 약물의 용해도를 향상시키고 약물의 용출속도를 개선시키는 우수한 고체분산체 담체가 될 수 있으며 특히 이중 폴록사머 407은 DDB의 용해도를, 폴록사머 338은 고체분산체로부터 DDB의 용출속도를 향상시킬 수 있다는 사

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

실을 보고하였다. 그러나 이러한 장점에도 불구하고 폴록사머를 이용하여 제조한 DDB 고체분산체는 폴록사머의 성질로 인한 끈적거리는 이물감이 있고 또한 유동성이 좋지 않아 캡셀에 충전하거나 정제로 성형하는데 어려움이 있었다.

본 연구에서는 폴록사머를 이용하여 제조한 DDB 고체분산체의 이물감과 유동성을 개선하기 위하여 폴록사머의 종류와 양, 타정에 필요한 부형제인 Aerosil의 첨가비율이 DDB 정제의 성상 및 정제로부터의 DDB의 용출에 미치는 영향을 평가하여 일정한 용출양상을 나타낼 수 있는 DDB 정제 처방의 최적화 작업에 응용하고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기

다음의 시약들을 구입한 후 더 이상 정제하지 않고 사용하였다: Ac-Di-Sol, Aerosil A200, 직타용 유당(이하 Shinetsu Chemical Co., Japan), 스테아린산 마그네슘(Junsei Chemical Co., Japan), 폴록사머 338, 폴록사머 407(이하 BASF Wyandotte Co., Germany) 및 HPLC용 아세토니트릴(Mallinckrodt Chemicals Co., U.S.A). DDB는 대화제약(주)에서 제공받아 사용하였으며 물은 역삼투압법으로 실험실에서 정제하여 사용하였다. 기기는 단발타정기(Erweka, Germany)와 용출시험기(Fine scientific instrument, Model DST-600)를 사용하였으며 DDB의 정량에는 HPLC 시스템을 사용하였다.

HPLC법에 의한 DDB의 정량

DDB의 정량에 사용한 HPLC 시스템은 등속펌프(Hitachi, Model L-6000), 수동주입기(Rheodyne, Model 7125), UV/Vis 검출기(Hitachi, Model L-4000), 적분계(Hitachi, Model D-2500)로 이루어졌으며 칼럼은 Cosmosil C₁₈ column(4.6×150 mm, Nalcalai Tesque, Japan), 이동상은 50% 아세토니트릴을 사용하였으며 유속은 1.0 ml/min, 분석파장은 278 nm이었다.

DDB 표준용액의 제조는 DDB 10 mg을 정밀하게 칭량하여 아세토니트릴 10 ml에 녹인 후 이동상을 사용하여 0.1, 0.3, 1, 3, 10 µg/ml로 희석하여 사용 직전에 제조하여 사용하였다.

고체분산체를 이용한 DDB 정제의 제조

실험에 사용된 DDB 정제의 처방 중 폴록사머의 종

Table I—Experimental Conditions for the Determination of Optimum Formula of DDB Tablet

Factors	Levels		
Poloxamers	338		407
Poloxamer amount	1:1*	1:2.5	1:5
Aerosil amount	1:0.5**	1:1	1:1.5

*DDB : Poloxamer ratio

**Poloxamer : Aerosil ratio

Table II—Formula of DDB Tablet Prepared with Poloxamer Solid Dispersion

Ingredients	Contents
DDB	7.5 mg
Poloxamer 338 or 407	7.5~37.5 mg
Aerosil	3.75~56.25 mg
Ac-Di-Sol	5.2 mg
Magnesium stearate	2.6 mg
Lactose anhydrous	q.s.
Total	260 mg

류와 양, Aerosil의 양이 용출에 미치는 영향을 평가하였으며, 이때 정제 처방의 인자는 Table I과 II에 나타낸 바와 같이 폴록사머의 종류(338과 407), 폴록사머의 양(DDB:폴록사머=1:1, 1:2.5, 1:5) 및 Aerosil의 양(폴록사머:Aerosil=1:0.5, 1:1, 1:1.5)으로 하였다.

정제는 직타법을 사용하여 제조하였는데 먼저 DDB와 폴록사머를 각각 1:1, 1:2.5, 1:5의 비율로 용융시켜 제조한 고체분산체를 제조한 후 폴록사머와 Aerosil을 각각 1:0.5, 1:1, 1:1.5의 비율로 섞어서 가온하면서 혼합, 냉각하여 100 mesh 체로 사과하였다. 이 시료에 Ac-Di-Sol을 가하여 혼합한 후 스테아린산 마그네슘을 섞어서 10 mm 평면 punch로 단발타정기를 이용하여 타정하였으며 정제의 경도는 경도계로 측정하였을 때 7~9 kg을 유지하였다. 부형제인 Ac-Di-Sol은 2%의 농도로 첨가하였다.

DDB 정제의 용출실험

정제로부터 DDB의 용출실험은 대한약전 제2법(paddle 법)에 따라 실시하였다. 용출액으로는 종류수 900 ml를 사용하였으며 용출액의 온도는 37±1°C, paddle의 회전속도는 100 rpm이었다. 용출액은 용출시험 용기의 중간벽면에서 1 cm 정도의 위치에서 취하였으며 각각 15, 30, 45, 60, 90, 120분에 용출액 5 ml을 취한 후 즉시 동량의 용출액을 보충하였다. 시료는 0.45 µm 멤브레인 필터(Nylon Acrodisc® 13, Gelman, Germany)로 여과한 후 즉시 동량의 이동상

으로 희석한 후 칼럼에 주입하였다. HPLC를 사용하여 용출된 DDB의 농도를 측정한 후 정제의 함량과 중량을 이용하여 용출률을 계산하였다.

DDB 정제의 최적화

DDB 정제의 처방에 대해 분산분석 중 반복되는 이원 배치법을 실시하였으며, 폴록사머 338과 407을 사용한 각각의 처방에 대해서 폴록사머의 양(R)과 Aerosil의 양(A)이 미치는 영향 및 그 교호작용을 120분 동안 용출된 DDB의 양과 DDB가 40% 용출 되는데 걸리는 시간으로 평가하였고 폴록사머 338 처방과 407 처방은 유의수준 $\alpha=0.05$ 로 Student t-test를 이용하여 비교하였다.

인자 R과 A에 대해 시험개시 후 15, 30, 45, 60, 90, 120분에서의 약물 용출률을 Fonner 등⁶⁾이 세운 2차 모델을 기초로 한 다항식으로 계산하였으며 다항식은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} \text{Response} = & a + b \times R + c \times R^2 + d \times A + e \times R \times A + f \times A^2 + \\ & g \times R^2 \times A + h \times R \times A^2 + i \times R^2 \times A^2 \end{aligned}$$

각 시간별로 나타난 식을 폴록사머의 양, Aerosil의 양, DDB의 용출을 축으로 한 2차원 contour plot과 3차원 반응 평면그래프를 그린 후 DDB 7.5 mg을 함유하는 환제를 함유하는 캡셀제를 대조약으로 하여 같은 조건에서 실험한 용출이 $\pm 5\%$ 인 부분을 contour plot을 겹친 부분의 처방으로 최적화 하였다.

결과 및 고찰

DDB 정제의 처방 및 형태

폴록사머를 사용하여 용출법으로 제조한 DDB 고체분산체는 사용된 폴록사머의 끈적거리는 성질로 인하여 유동성이 나쁜 단점을 가지고 있다. DDB 고체분산체를 이용하여 제조하려는 DDB 정제의 처방은 이러한 문제점을 개선하기 위하여 활택제 및 흡착제로 사용되는 Aerosil을 첨가하여 유동성을 향상시켰는데 Aerosil의 첨가량은 폴록사머와 동일한 비율로 사용하였다. 위와 같이 제조한 DDB 정제는 Aerosil의 소수성으로 인하여 약 30분 경과 후에도 쉽게 분해되지 않기 때문에 분해제인 Ac-Di-Sol을 첨가하여 정제를 제조하였으며 이때 Ac-Di-Sol의 함량은 직타법으로 정제를 제조시 일반적으로 사용되는 2%로 고정하여 사용하였다. DDB, 폴록사머, Aerosil, Ac-Di-Sol을 함

유하는 처방의 정제는 폴록사머와 Aerosil의 비율이 1:0.5인 처방을 제외한 모든 처방에서 반점이 없는 깨끗한 형태를 유지하였으며, 고체분산체의 제조에 사용된 폴록사머에 의해 약간 끈적거리는 느낌을 주었다. Aerosil의 함량이 증가할수록 부피가 커지기 때문에, 폴록사머와 Aerosil의 비율이 1:1.5인 처방은 정제를 제조할 때 정제 중량의 편차가 심하고 경도 조절이 어려웠으며 일부 정제가 capping이 일어나는 등의 단점이 있었다. 정제 제조시 중량 및 경도를 조절할 때 폴록사머 종류에 따른 영향은 없었으며 모든 처방에서 고체분산체와 혼합하는데 어려움이 없었으며, 20분 안에 모두 분해되었고, 1% 정도의 마손도를 나타내는 등 정제 평가항목에서 좋은 성질을 나타냈다.

DDB 정제의 용출양상

폴록사머 338과 DDB의 중량비율을 변화시키면서 정제를 제조한 후 시행한 DDB의 용출 결과는 Figure 1~3에 나타내었고 폴록사머 407과 DDB의 비율을 변화시키면서 정제를 제조한 후 시행한 DDB의 용출결과는 Figure 4~6에 나타내었다. 폴록사머 338을 사용한 처방에 따라 제조한 DDB정제에서는 폴록사머의 양이나 Aerosil의 양에 관계없이 모든 처방에서의 DDB의 용출 양상이 비슷하였으나 폴록사머 407 처방에서는 폴록사머의 양이 증가함에 따라 용출이 증가하는 양상을 보였다. 또한 폴록사머 407을 사용한 처방과 폴록사머 338을 사용한 처방에서의 용출을 Student t-test를 이

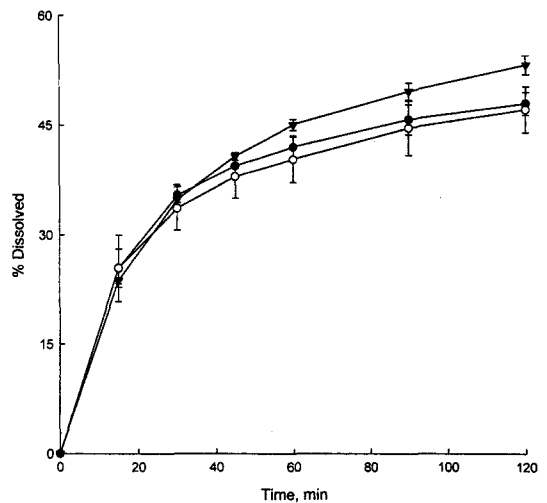


Figure 1—Effect of Aerosil amount on dissolution patterns of DDB from tablet prepared with solid dispersion of DDB and poloxamer 338 at the ratio of 1 to 1. Key: ●; Poloxamer:Aerosil=1:0.5, ○; Poloxamer:Aerosil=1:1, ▼; Poloxamer:Aerosil=1:1.5.

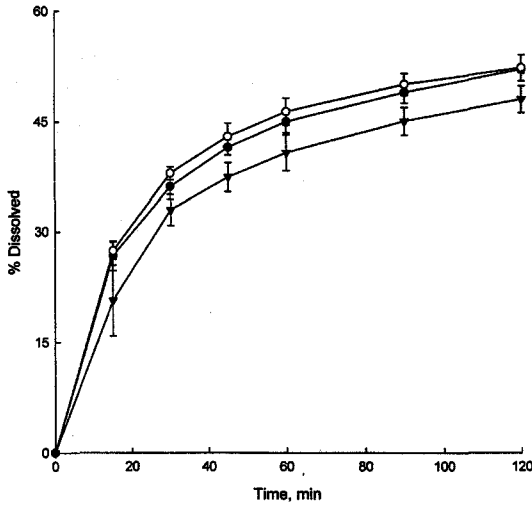


Figure 2—Effect of Aerosil amount on dissolution patterns of DDB from tablet prepared with solid dispersion of DDB and poloxamer 338 at the ratio of 1 to 2.5. Key: ●; Poloxamer:Aerosil=1:0.5, ○; Poloxamer:Aerosil=1:1, ▼; Poloxamer:Aerosil=1:1.5.

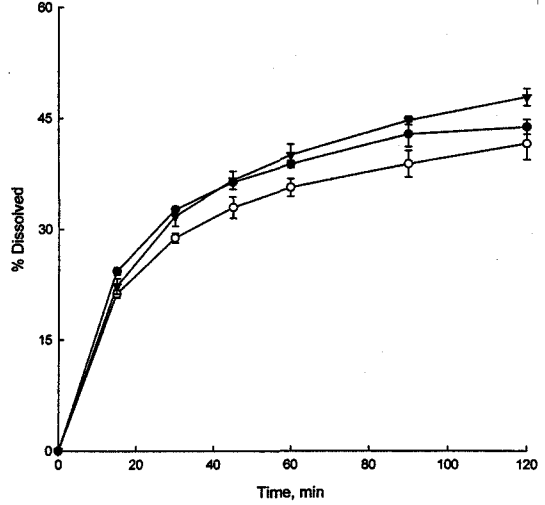


Figure 4—Effect of Aerosil amount on dissolution patterns of DDB from tablet prepared with solid dispersion of DDB and poloxamer 407 at the ratio of 1 to 1. Key: ●; Poloxamer:Aerosil=1:0.5, ○; Poloxamer:Aerosil=1:1, ▼; Poloxamer:Aerosil=1:1.5.

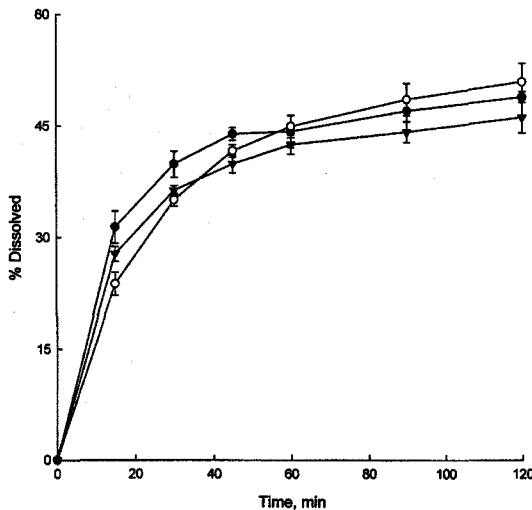


Figure 3—Effect of Aerosil amount on dissolution patterns of DDB from tablet prepared with solid dispersion of DDB and poloxamer 338 at the ratio of 1 to 5. Key: ●; Poloxamer:Aerosil=1:0.5, ○; Poloxamer:Aerosil=1:1, ▼; Poloxamer:Aerosil=1:1.5.

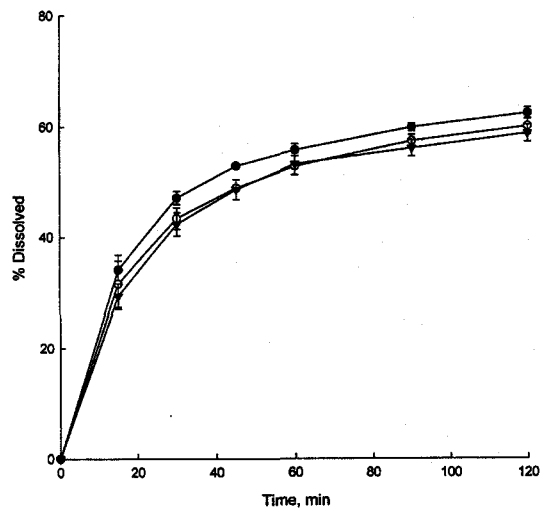


Figure 5—Effect of Aerosil amount on dissolution patterns of DDB from tablet prepared with solid dispersion of DDB and poloxamer 407 at the ratio of 1 to 2.5. Key: ●; Poloxamer:Aerosil=1:0.5, ○; Poloxamer:Aerosil=1:1, ▼; Poloxamer:Aerosil=1:1.5.

용하여 그 차이를 비교하였을 때 폴록사머 407을 사용한 처방이 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 통계적으로 유의성 있는 차이로 높은 용출률을 나타내었다(DDB와 폴록사머 407의 비율이 1:1인 처방은 제외).

DDB의 용출률이 폴록사머 338보다 폴록사머 407을 사용하였을 경우에 더 좋게 나타나는 이유는 고체분산체의 담체로 사용한 폴록사머 407이 DDB의 용해도를

더 향상시키기 때문이며 Aerosil의 소수성으로 인한 방수 효과는 폴록사머가 정제를 충분히 습윤시키기 때문에 DDB의 용출에 영향을 미치지 않은 것으로 사료된다. 또한 두 인자로 작용하는 폴록사머와 Aerosil의 상호적인 효과는 DDB의 용출에 거의 영향을 주지 않은 것으로 보여진다. 폴록사머의 함량변화에 따른 DDB의 용출속도와 용출량은 DDB와 폴록사머의 비율이 1:1일

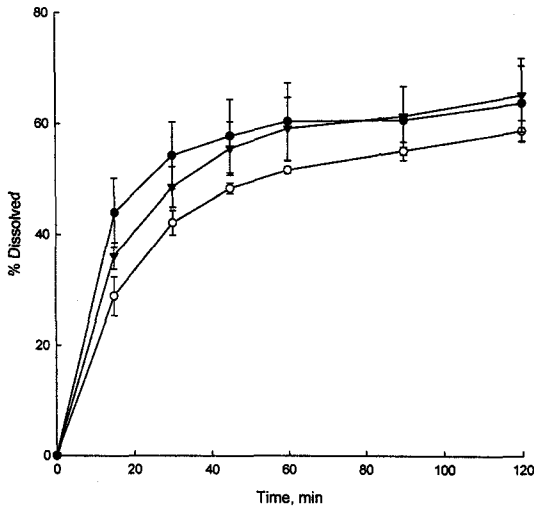


Figure 6—Effect of Aerosil amount on dissolution patterns of DDB from tablet prepared with solid dispersion of DDB and poloxamer 407 at the ratio of 1 to 5. Key: ● : Poloxamer:Aerosil=1:0.5, ○ : Poloxamer:Aerosil=1:1, ▼ : Poloxamer:Aerosil=1:1.5.

때보다 1:2.5일 때가 증가하였으나 1:5인 경우는 1:2.5보다 약간 낮아지거나 큰 차이가 없었다. 이 결과는 photon correlation spectroscopy를 사용한 연구^{7,8)}에 의하면 폴록사머 407의 농도가 고농도(1 g/ml 이상)일 때 확산계수가 감소하며 이는 평균 미셀 크기와 미셀의 다분산성의 증가로 인하여 확산계수가 변하기 때문이라고 보고되어 있다.⁹⁾ 즉, 약물은 gel 매트릭스의 외부 water channel을 통하여 방출되며 높은 폴록사머 농도에서 water channel의 감소, 약물 용해도의 증가, 평균 미셀 크기와 미셀의 다분산성의 증가로 인하여 확산계수가 낮아지므로 약물이 폴록사머 매트릭스 안에 남아 있기 때문이라고 설명하였다. 이것은 Lee⁵⁾의 용출시험에서와 같이 정제가 과량의 용출액에 의해 방해, 흡윤되면서 표면에 얇은 폴록사머 막이 형성된 후에 약물의 방출이 개시되면 이때 고체분산체 안의 폴록사머 비율이 증가할수록 약물의 확산에 높은 저항이 생겨 약물의 용출이 늦어지는 기전으로 설명할 수 있겠다. 이는 또한 고체분산체로 제조하면 약물의 용출속도를 증가시키고 용출량도 향상시킬 수 있지만, 약물 또한 빠른 속도로 용출이 이루어지기 때문에 약물이 과포화 되어 더 이상 용출이 진행되지 않는 것으로 설명할 수 있다.¹⁰⁾

약물의 용출에 미치는 각 인자의 영향

정제 중에 첨가된 부형제들이 용출속도에 미치는 영향을 알아보기 위하여 각 처방으로 제조한 DDB정제에 함유된 DDB의 40%가 용출되는 시간(이하

Table III—ANOVA Table for the Effect of R and A on the $T_{40\%}$ of DDB Tablet Using Poloxamer 407

Factors	S ^a	d.f. ^b	V ^c	F ₀	F(0.05)
R	27350	2	13675	273.5*	3.55
A	1350	2	675	13.5*	3.55
R×A	1600	4	400	8*	2.93
Experimental error	900	18	50		

^aSum of squares

^bDegree of freedom

^cVariance

*Significant difference

$T_{40\%}$)을 구하였다. 폴록사머 338 처방에서 $T_{40\%}$ 은 폴록사머의 양(R)과 Aerosil의 양(A)에 영향받지 않을 것으로 예측되었고 폴록사머 407 처방에서 $T_{40\%}$ 은 폴록사머의 양(R)과 Aerosil의 양(A)이 증가됨에 따라 감소될 것으로 예측되며 각 인자간의 교호작용이 있는 것으로 예측되었다. 각 인자 R, A가 DDB 정제의 용출속도에 미치는 영향을 검토하기 위해 $T_{40\%}$ 에 대해 각 처방에 대한 분산분석을 실시하였으며 폴록사머 407 처방에 대한 분산분석표는 Table III에 나타내었다. F 검정을 실시한 결과 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 $T_{40\%}$ 는 폴록사머 338 처방에서 인자 R과 A는 영향을 미치지 않았으며 R과 A의 교호작용에서 유의성 있는 차이를 나타내었다. 즉, 폴록사머 338을 사용한 처방에서 DDB 정제는 폴록사머의 양과 Aerosil의 양 모두에 영향을 받지 않고 일정하게 용출이 진행되며 그 교호작용만이 인정되기 때문에 처방설계시 약물의 용출속도 조절에 각 인자를 사용할 수 없음을 알 수 있었다. 반면에 폴록사머 407 처방의 경우 $T_{40\%}$ 가 인자 R, A 그리고 R과 A의 교호작용 모두에 의해 영향을 받는 것으로 나타났고, 따라서 폴록사머 407 처방 DDB 정제에서 약물의 용출속도는 각 인자를 이용해 조절할 수 있었으며 이때의 유의수준 α 는 0.05이었다.

정제 중에 첨가된 부형제들이 용출된 DDB의 양에 미치는 영향을 알아보기 위하여 각 처방으로 제조한 DDB 정제의 최고용출량(이하 C_p)을 구하였다. 폴록사머 338 처방에서 C_p 는 R과 A에 영향받지 않을 것으로 예측되었고 폴록사머 407 처방에서 C_p 는 R이 증가됨에 따라 증가될 것으로 예측되었으며 A는 영향이 없는 것으로, 그러나 각 인자간의 교호작용은 있는 것으로 예측되었다. 각 인자 P, R, A가 DDB 정제의 용출된 양에 미치는 영향을 검토하기 위해 C_p 에 대해 각 처방에 대한 분산분석을 실시하였으며 폴록사머 407 처

Table IV—ANOVA Table for the Effect of R and A on the C_s of DDB Tablet Using Poloxamer 407

Factors	S ^a	d.f. ^b	V ^c	F ₀	F(0.05)
R	1797.65	2	898.82	75.67*	3.55
A	76.48	2	38.24	3.22	3.55
R×A	74.24	4	18.56	1.56	2.93
Experimental error	213.82	18	11.88		

^aSum of squares
^bDegree of freedom
^cVariance
 *Significant difference

방에 대한 분산분석표는 Table IV에 나타내었다. F 검정을 실시한 결과 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 C_s 의 경우

폴록사머 338 처방에서는 $T_{40\%}$ 와 마찬가지로 R과 A의 교호작용만이 유의성 있는 차이를 나타내었으며, 폴록사머 407 처방의 경우 C_s 는 인자 R에 의해서만 영향을 받고 인자 A와 두 인자의 교호작용에 의해서는 영향받지 않는 것으로 나타났다. 따라서 폴록사머 407로 처방된 DDB 정제에서 약물의 용출양은 인자 R을 이용해 조절할 수 있었으며 이때의 유의수준은 95%이었다. 결국 용출속도와 용출된 양을 조절하기 위해 폴록사머 407을 이용한 처방이 선정되었고, 이 처방에서 인자 R, A 그리고 두 인자의 교호작용을 표현할 수 있는 3차원 반응그래프와 2D contour plot을 작성하여 최적화 작업을 진행하였다.

DDB 정제의 최적화 및 평가

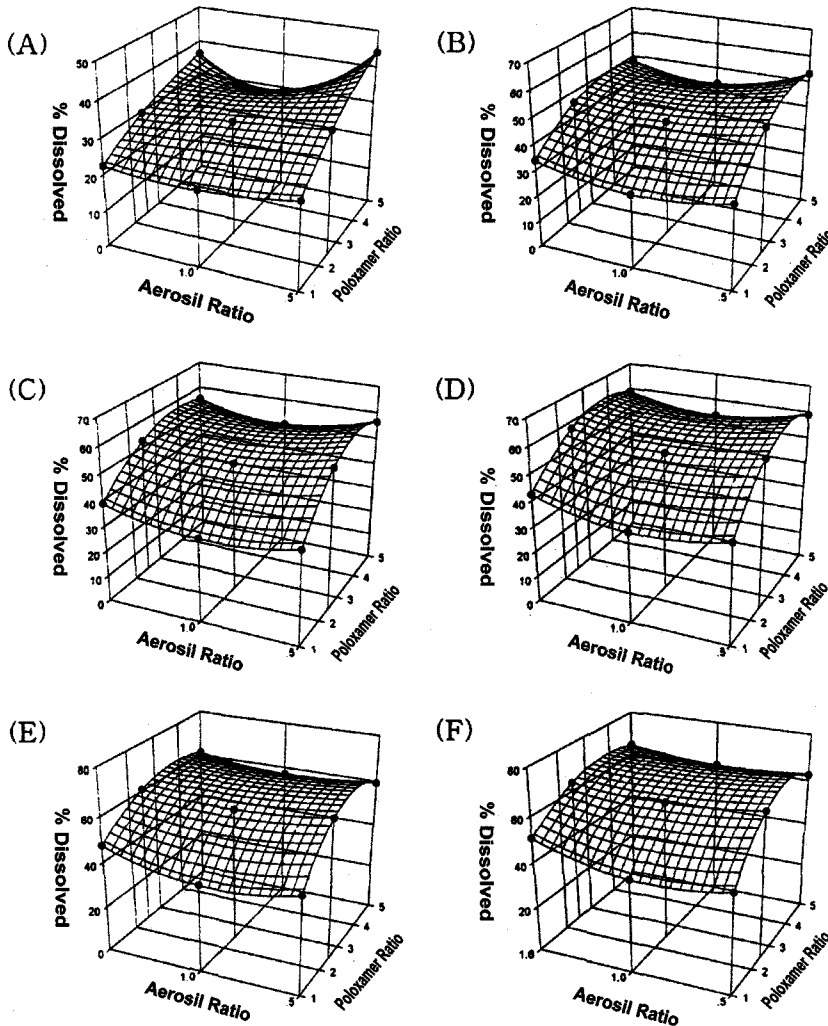


Figure 7—Response surface plots for percent DDB dissolved as a function of poloxamer ratio and Aerosil ratio in poloxamer 407. (A) : at 15 min, (B) : at 30 min, (C) : at 45 min, (D) : at 60 min, (E) : at 90 min, (F) : at 120 min.

DDB 정제의 처방은 각 시간별 약물 용출률을 이용하여 최적화 작업을 실시하였다. 폴록사머 407 처방에서 인자 R과 A를 $T_{40\%}$ 와 최고용출량에 대하여 분산 분석한 결과 인자 R과 A가 $T_{40\%}$ 에 영향을 주었고 R이 최고용출량에 영향을 주었다. 따라서 폴록사머 407 처방에서 인자 R과 A에 대해 시험개시 후 15, 30, 45, 60, 90, 120분에서의 약물 용출률을 Fonner 등⁹⁾이 세운 2차 모델을 기초로 한 다항식으로 계산하면 다음과 같다.

$$R_{15} = 36.7967 - 8.7820 \times R + 3.5453 \times R^2 - 55.1200 \times A + 47.7680 \times R \times A + 27.6067 \times A^2 - 11.2480 \times R^2 \times A - 25.0200 \times R \times A^2 + 5.6933 \times R^2 \times A^2$$

$$R_{30} = 37.4792 + 9.4545 \times R - 0.3337 \times R^2 - 56.7675 \times A + 25.1725 \times R \times A + 30.5750 \times A^2 - 5.2150 \times R^2 \times A - 14.6810 \times R \times A^2 + 2.8460 \times R^2 \times A^2$$

$$R_{45} = 35.2567 + 17.4520 \times R - 1.9387 \times R^2 - 50.1233 \times A + 14.4700 \times R \times A + 28.6333 \times A^2 - 2.7667 \times R^2 \times A - 10.2040 \times R \times A^2 + 1.8107 \times R^2 \times A^2$$

$$R_{60} = 38.4317 + 17.1230 \times R - 1.9647 \times R^2 - 54.1442 \times A + 17.2545 \times R \times A + 30.6417 \times A^2 - 3.0003 \times R^2 \times A - 10.9130 \times R \times A^2 + 1.8113 \times R^2 \times A^2$$

$$R_{90} = 50.6708 + 12.6655 \times R - 1.8663 \times R^2 - 80.1925 \times A + 34.5015 \times R \times A + 45.6117 \times A^2 - 4.5890 \times R^2 \times A - 21.3390 \times R \times A^2 + 2.9273 \times R^2 \times A^2$$

$$R_{120} = 43.8400 + 18.5920 \times R - 2.7120 \times R^2 - 65.2300 \times A + 24.6320 \times R \times A + 40.4667 \times A^2 - 3.0720 \times R^2 \times A - 17.7720 \times R \times A^2 + 2.3653 \times R^2 \times A^2$$

여기서 R_{15} , R_{30} , R_{45} , R_{60} , R_{90} , R_{120} 은 폴록사머 407에 대해 시험개시 후 15, 30, 45, 60, 90, 120분 제의 용출률을 나타내고 R과 A는 폴록사머 양과 Aerosil 양을 나타낸다. 즉, $R_{15} \sim R_{120}$ 의 반응값은 약물 용출률에서 독립변수인 폴록사머의 양과 Aerosil의 양에 대한 정량적 효과이며 종속변수이다. 각 독립변수 R과 A의 계수는 각 요인에 대한 직선적 효과이며, $R \times A$ 는 각 요인의 교호작용, R^2 , A^2 는 각 요인에 대한 2차 곡면적 효과, $R^2 \times A$ 와 $R \times A^2$ 는 독립변수 R과 A의 직선적 효과와 2차 곡면적 효과의 교호작용, $R^2 \times A^2$ 는 독립변수 R과 A의 2차 곡면적 효과와 2차 곡면적 효과의 교호작용을 나타낸다. 위의 식은 각 시간대의 용출률의 raw data를 잘 표현되었으며 한 개의 인자로 추정할

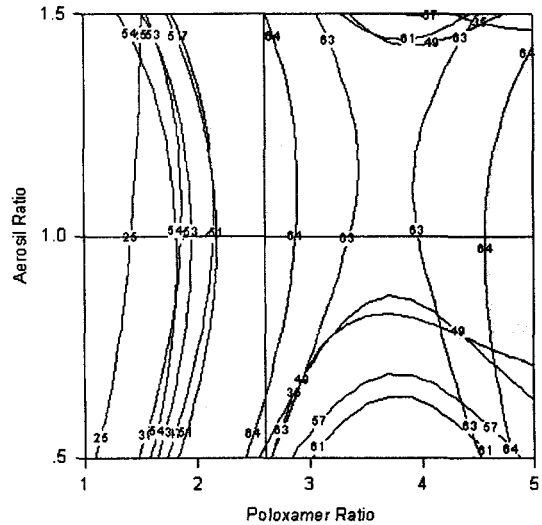


Figure 8—Overlaid contour plots for selection of optimum formula of DDB tablets containing poloxamer 407.

수 없는 값들을 계량적인 수치로 표현할 수 있으며 각 인자들에 의한 교호작용을 추정할 수 있다. 위의 식 $R_{15} \sim R_{120}$ 으로부터 종속변수인 약물 용출률의 3차원 반응 표면 plot은 Figure 7에 나타내었다.

각 시간별 약물 용출률의 기준은 기존에 시판중인 DDB를 한 캡셀에 7.5 mg 함유하는 환제를 DDB 정제와 동일한 용출조건에서 실시하여 평균용출률 $\pm 5\%$ 로 설정하여 생체이용률을 비교하기 위한 처방을 구하였다. 각 시간별 기준 용출범위에 해당하는 contour plot을 겹쳐 그렸을 때 폴록사머 407을 사용한 정제의 contour plot은 Figure 8과 같다. 따라서 기준 용출범위를 공통으로 포함하는 처방은 DDB:폴록사머:Aerosil의 비율이 1:2.5:2.5와 1:5:5인 정제였다.

결론

폴록사머 338과 407을 이용한 DDB 고체분산체를 사용하여 DDB 정제를 제조하였고 DDB 정제의 용출률을 최적화하기 위해 폴록사머의 양(R)과 Aerosil의 양(A)이 DDB의 용출에 미치는 영향을 평가한 결과로부터 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 폴록사머 338을 이용한 정제의 처방은 모두 50% 정도의 낮은 용출량을 나타내었으며 폴록사머의 양과 Aerosil의 함량은 용출에 영향을 미치지 않았다. DDB의 용출률은 폴록사머 407을 사용했을 때가 폴록사머 338을 사용했을 때보다 더 좋은 것으로 나타났다.

2. 분산분석($\alpha=0.05$)을 실시한 결과, $T_{40\%}$ 는 폴록사머 338 처방은 인자 R과 A의 교호작용만이 있는 것으로 나타났고 폴록사머 407처방의 경우는 인자 R, A 및 R과 A의 교호작용이 모두 있는 것으로 나타났다.

3. 분산분석($\alpha=0.05$)을 실시한 결과, 약물의 최고 용출량의 경우 폴록사머 338 처방은 인자 R과 A의 교호작용만이 있는 것으로 나타났고 폴록사머 407처방의 경우는 인자 R의 영향만 있는 것으로 나타났다.

4. DDB 정제의 용출을 2차 다항식 모델에 의해 최적화작업을 하여 선정된 처방은 DDB:폴록사머:Aerosil의 비율이 1:2.5:2.5와 1:5:5인 처방이었다.

문 헌

- 1) T. Fu and G. Liu, Protective effects of dimethyl-4, 4'-dimethoxy-5, 6, 5', 6'-dimethylene 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).
- 2) X.L. Wang, M.G. Yi, Z.M. Liu and Z.Y. Song, Absorption, distribution and excretion of biphenyl dimethyl dicarboxylate(BDD), *Yao Hsueh Hsueh Pao*, **18**, 892-899 (1983).
- 3) P.P. Xu, M.L. Lu, M.L. Xu and J. Zhu, Determination of bioavailability of bifendate preparation by HPLC, *Chinese J. Pharm.*, **20**, 127-129 (1989).
- 4) J. Hyun and I.K. Chun, Dissolution characteristics of bimethyl dimethyl dicarboxylate from solid dispersions and permeation through rabbit duodenal mucosa, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **24**, 57-65 (1994).
- 5) J.W. Lee, *The dissertation of Ph.D. degree*, Chapter 2 (1996).
- 6) D.E. Fonner, J.R. Buck and G.S. Banke, Methemaiical optimization techniques in drug product design and process analysis, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 181-190 (1986).
- 7) A.A. Al-Saden, A.T. Florence, H. Morrison and T.L. Whateley, Association of poloxamer block copolymers in aqueous solution, *J. Pharm. Pharmacol.*, **31**, 81 (1979).
- 8) D. Attwood, J.H. Collett and C.J. Tait, The micellar properties of the poly(oxyethylene) poly(oxypropylene) copolymer Pluronic F-127 in water and electrolyte solution, *Int. J. Pharm.*, **26**, 25-33 (1985).
- 9) H.L.S. Wu and S.C. Miller, In vitro release of nicotinic acid alkyl esters from poloxamer vehicles, *Int. J. Pharm.*, **66**, 213-221 (1990).
- 10) S.H. Khidr, Effect of block copolymers on the dissolution of some water-insoluble drugs: 1. Nifedipine-Pluronic F-127 solid dispersion system, *Bull. Pharm. Sci.*, **17**, 81-86 (1994).