

수중 용제 중 퀘르세틴의 용해성 및 안정성

곽혜선* · 김혜원 · 전인구†

동덕여자대학교 약학대학, *조선대학교 약학대학
(2003년 12월 28일 접수 · 2004년 2월 6일 승인)

Solubility and Physicochemical Stability of Quercetin in Various Vehicles

Hye Sun Gwak*, Hye Won Kim and In Koo Chun†

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

*College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea

(Received December 28, 2003 · Accepted February 6, 2004)

ABSTRACT—The solubility and stability of quercetin in various vehicles were determined. The solubility of quercetin at 28°C increased in the rank order of isopropyl myristate < oleyl alcohol < propylene glycol monolaurate < oleoyl macrogol-6 glycerides < linoleoyl macrogol-6 glycerides < propylene glycol laurate (PGL) < propylene glycol monocaprylate (PGMC) < polyethylene glycol-8 glyceryl linoleate < caprylocaproyl macrogol-6 glycerides < diethylene glycol mono ethyl ether (DGME). The addition of DGME to non-aqueous vehicles such as PGL and PGMC markedly increased the solubility of quercetin. From the stability studies, it was found that quercetin was unstable due to rapid oxidation by dissolved oxygen. The addition of a combination of ascorbic acid and edetic acid (EDTA) at 0.1% markedly decreased the degradation rates of quercetin in 40% polyethylene glycol 400 in saline. Quercetin was relatively unstable in non-aqueous vehicles such as PGL and PGMC alone, and PGL-PGMC co-solvent. The degradation of quercetin in such non-aqueous vehicles was fast, depending on temperature. The addition of butylated hydroxytoluene, butylated hydroxyanisole, citric acid and/or EDTA at 0.1% was effective in retarding the degradation of quercetin.

Key words—Quercetin, Solubility, Stability, Non-aqueous vehicles

플라보노이드는 식물성 폴리페놀 화합물로서 과일 및 야채 등 고등식물에 널리 존재하며 지금까지 자연계에는 약 4,000여종의 플라보노이드 글리코사이드류가 존재하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 최근 이 플라보노이드 중 퀘르세틴에 대한 관심이 높아지고 있는데 퀘르세틴[2-(3,4-dihydroxy)-3,5,7-trihydroxy-4H-1-benzopyran-4-one]은 95~97°C에서 무수물이 되며 이 무수물은 314°C에서 분해되고 물에는 매우 난용성이다.

퀘르세틴은 강력한 항산화작용 및 유리 라디칼 소거작용을 가지고 있어 동맥경화증에 강력한 예방효과를 가지고 있는 것으로 알려져 있다.²⁻⁵⁾ 또한 퀘르세틴은 항종양제인 독소루비신에 의해 야기되는 심장독성을 저하시키고,⁶⁾ ascorbyl radical을 환원시키는 “ascorbate-protective”의 기능이 있으며,⁷⁾ nitric oxide radical의 강력한 소거작용이 있다고 보고되었다.⁸⁾ 이 밖에 퀘르세틴을 함유한 식물 추출물의 생리적 활성으로 보고된 것으로는 강력한 간장보호 효과,⁹⁾ 항혈소판

응집작용,¹⁰⁾ 항알러지작용,¹¹⁾ 항염증작용¹²⁾ 등이 있다.

이러한 다양한 생리작용에도 불구하고 퀘르세틴은 물에 거의 녹지 않으며(3 µg/ml), 위장관 점막의 뮤신과의 강한 결합¹³⁾과 심한 간대사로 인하여 경구투여 시 생체이용률이 매우 낮다. 이러한 문제점을 극복하기 위해 대체투여경로로서 경피흡수제제의 설계를 모색할 수 있다. Chun 등¹³⁾은 물에 매우 난용성인 퀘르세틴의 수용액에서의 가용화에 β-시클로덱스트린 설포부틸에텔, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린과 같은 수식화된 시클로덱스트린이 효과적이었고 크로스포비돈이나 비이온성 계면활성제 등의 첨가로 용해성을 향상시킬 수 있었다고 보고하였다. 또한 PEG 및 DGME와 물과의 공용제에서는 용제의 비율을 증가시킬수록 퀘르세틴을 고농도로 녹일 수 있었지만, 2% 이상 용액을 만드는 데에는 이들 비수성 용제의 비율이 60% 이상이 되어야 하는 것으로 나타났다. 퀘르세틴을 경피흡수제제로 설계하기 위해서는 퀘르세틴의 높은 용해성과 피부 피부투과성을 나타내는 용제의 검색이 필요하다. 따라서 본 연구에서는 경피흡수제제 설계를 위한 기초연구로서 난용성인 퀘르세틴을 가용화시키고자 여러 종류의 비수성 용제에서의 용해 특성을 조

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

사함과 동시에 수성 및 비수성 용제 중에서의 퀘르세틴의 안정성을 검토하고 항산화제를 이용하여 그 안정화를 도모하고자 하였다.

실험 방법

재료 및 시약

재료로 사용한 퀘르세틴(이수화물), 루틴(수화물)과 항산화제로 쓴 부틸레이트드 히드록시아니솔(BHA), 부틸레이트드 히드록시톨루엔(BHT), α -토코페롤, 아스코르빈산, 구연산, 아황산수소나트륨, 에데트산(EDTA)은 Sigma Chemical Co. (USA)에서 구입하였다. 용제로는 미리스틴산이소프로필(IPM, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA), 프로필렌글리콜모노라우레이트(PGML, Lauroglycol® 90), 프로필렌글리콜라우레이트(PGL, Lauroglycol® FCC), 프로필렌글리콜모노카프릴레이트(PGMC, Capryol® 90), 디에칠렌글리콜모노에칠에틸(DGME, Transcutol® P), 올레오일마크로골-6 글리세리드(LBF 1944, Labrafil® M 1944 CS), 리놀레오일마크로골-6 글리세리드(LBF 2125, Labrafil® M 2125 CS), 폴리에칠렌글리콜-8 글리세릴리놀리에이트(LBF 2609, Labrafil® WL 2609 BS), 카프릴로카프로일마크로골-6 글리세리드(LBS, Labrasol®) (Gattefossé Korea, Seoul, Korea), 시약 1급인 올레일알코올과 폴리에칠렌글리콜 400 (PEG 400) 등을 사용하였다. 메탄올은 HPLC급을 사용하였다.

기기 및 장치

액체크로마토그래프(HPLC, SLC-100 Intelligent pump, 검출기로 Perkin-Elmer LC 90 UV detector 및 기록장치로 Varian model 4290 integrator 장착), 항온진탕수욕장치(Karl Kolb model 171-100, Germany, 정밀도 0.2°C) 등을 사용하였다.

용해도 측정

단일 용제 중에서의 용해도 측정은 바이알에 용제 0.5 ml 씩을 넣고 퀘르세틴을 일정 과량 넣은 후 밀전하여 28°C에서 용해평형에 도달할 때까지 48시간 이상 진탕하였다. 진탕 후 용액을 에펜도르프 튜브에 옮겨 7500 rpm에서 5분간 원심분리한 후 상징액 100 μ l 취하여 70% 메탄올로 희석하였다. 공용제 중에서의 용해도 측정은 바이알에 공용제를 각각 1 ml씩 넣고 항산화제로 BHA를 0.1%의 농도가 되도록 넣어 녹인 후 단일용제와 같은 방법으로 24시간 동안 진탕하였다. 이 액을 에펜도르프 튜브에 옮겨 7,500 rpm에서 5분간 원심분리한 후 상징액 100 μ l를 취하여 70% 메탄올(항산

화제로 EDTA 0.1%와 아스코르빈산 0.1% 함유)로 적절히 희석하였다. 각 희석액 100 μ l에 내부표준액(20 μ g/ml 루틴의 70% 메탄올 용액) 100 μ l를 넣어 섞고 그 20 μ l를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램으로부터 내부표준물질에 대한 퀘르세틴의 피크면적비를 구하였다. 따로 퀘르세틴 표준액(10 μ g/ml) 100 μ l에 내부표준액 100 μ l를 넣어 섞은 액을 주입하여 얻은 피크면적비를 구하고 검액의 피크면적비와 비교하여 용해량을 산출하였다.

안정성 시험

단일 용제로서 DGME 및 PGMC 각각에 퀘르세틴을 녹여 200 μ g/ml로 하고 따로 이들 용제에 단일 항산화제로 BHT, EDTA를 0.2%되게 한 용액과 혼합 항산화제로 0.2%의 BHT, 구연산에 각각 EDTA를 0.1%가 되도록 추가한 혼합액을 사용하여 각 항산화제 용액 1.5 ml를 퀘르세틴 용액(200 μ g/ml) 1.5 ml와 섞고 밀전하였으며 항산화제를 넣지 않은 것을 대조로 하였다. 각각을 4, 30 및 45°C에서 보존하면서 6, 10, 15일째에 0.1 ml씩 취하여 70% 메탄올(항산화제로 EDTA 0.1%와 아스코르빈산 0.1% 함유)로 희석하고 희석액 100 μ l에 내부표준액 100 μ l를 넣어 섞고 그 20 μ l를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램의 피크면적비로부터 표준액의 그것과 비교하여 잔존 퀘르세틴 양을 산출하였다.

공용제의 경우에는 단일 항산화제로 EDTA, BHT, BHA, α -토코페롤, 구연산, 아스코르빈산, 아황산수소나트륨을 넣어 녹여 0.1%로 하고, 혼합 항산화제로는 0.1% 구연산, 아스코르빈산, 아황산수소나트륨 용액 각각에 EDTA를 0.1%로 넣어 녹인 것을 사용하였다. 항산화제를 첨가한 각각의 공용제 용액 1.5 ml를 PEG 400 · 생리식염수 혼합액(4 : 6, v/v) 및 DGME · PGMC 혼합액(2 : 8, v/v) 각각에 퀘르세틴을 녹여 각각 100 및 1000 μ g/ml가 되게 한 용액 1.5 ml와 섞고 밀전하였으며 항산화제를 넣지 않은 것을 대조로 하였다. 45°C에 보존하면서 경시적으로 100 μ l씩을 취하여 상기의 70% 메탄올로 각각 10 및 100배 희석한 후 단일 용제와 같은 방법으로 잔존 퀘르세틴의 양을 구하였다.

HPLC 조건

칼럼으로는 Radial Pak insert (C18, Waters)가 장착된 μ Bondapak C18 칼럼(10 μ m, 3.9 × 300 mm, Waters)을 사용하고 이동상으로는 메탄올 · 물 · 빙초산 혼합액 (58 : 42 : 1 v/v)을 유속 1.2 ml/min으로 유출시켜 파장 375 nm에서 검출하여 얻은 크로마토그램의 피크면적비로부터 정량하였다.

Table I—Solubility of Quercetin in Various Pure Vehicles at 28°C

Vehicles	Solubility (mg/ml)
IPM	0.12 ± 0.001
PGL	4.60 ± 0.23
PGML	2.87 ± 0.17
PGMC	8.24 ± 0.13
DGME	290.5 ± 5.70
Labrasol	54.6 ± 1.27
Oleyl alcohol	1.56 ± 0.03
LBF 1944	4.20 ± 0.15
LBF 2125	4.54 ± 0.32
LBF 2609	13.5 ± 0.55

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

결과 및 고찰

수중 단일 용제 중 퀘르세틴의 용해도

수중의 비수성 용제중 퀘르세틴의 용해도를 측정하여 그 결과를 각각 Table I에 나타내었다. 수중의 단일 비수성 용제 중 퀘르세틴의 용해성은 DGME (291 mg/ml) > Labrasol > LBF 2609 > PGMC > PGL > LBF 2125 > LBF 1944 > PGML > Oleyl alcohol > IPM (0.12 mg/ml)의 순이었다. 이들 용제들 중 PGMC와 PGL은 퀘르세틴에 대한 용해성이 다소 낮았다. 비교로 측정된 루틴의 PGL 중 용해도는 0.5 mg/ml에 불과하였다.

수중 공용제 중 퀘르세틴의 용해도

일반적으로 PGL은 경피흡수 촉진효과가 있을 것으로 기대되어¹⁴⁻¹⁷ PGL에 퀘르세틴의 용해력이 가장 높은 DGME를 단계적으로 첨가하여 공용제를 제조하였다. 따로 PGMC^{17,18}에 DGME를 첨가하여 공용제를 제조하였다. 이들 두 계열의 공용제 중에서의 퀘르세틴 용해도는 Table II에서 보는 바와 같이 PGL 또는 PGMC중 DGME의 첨가 비율이 증가할수록 퀘르세틴의 용해성이 현저히 증가되었다. 두 공용제 간의 비교에서는 PGL-DGME 공용제가 PGMC-DGME 공용제보다 퀘르세틴에 대한 용해력이 우수하였다. 한편, PGL-DGME 공용제에서 루틴의 용해성은 퀘르세틴보다 낮았다(Figure 1). 이는 루틴은 퀘르세틴에 루티노오스가 결합된 배당체이므로 비당체인 퀘르세틴보다 비수성용제에 대한 친화력이 낮기 때문으로 생각된다.

수성 용제 중 퀘르세틴의 안정성 및 안정화

수성 용제인 물에는 퀘르세틴이 거의 녹지 않으므로 이의 용해성을 확보하고자 난용성 약물의 피부투과시험시 receptor

Table II—Solubility of Quercetin in Various Co-solvents at 28°C

Co-solvents	Ratio (v/v)	Solubility (mg/ml)
PGL-DGME system	100 : 0	4.60 ± 0.23
	80 : 20	32.7 ± 0.60
	60 : 40	74.3 ± 1.40
	40 : 60	159.3 ± 3.80
	20 : 80	217.5 ± 4.20
PGMC-DGME system	0 : 100	290.5 ± 5.70
	100 : 0	8.24 ± 0.13
	95 : 5	10.1 ± 0.15
	90 : 10	13.5 ± 0.89
	85 : 15	16.3 ± 0.05
	80 : 20	20.2 ± 1.47
	70 : 30	33.4 ± 0.31

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

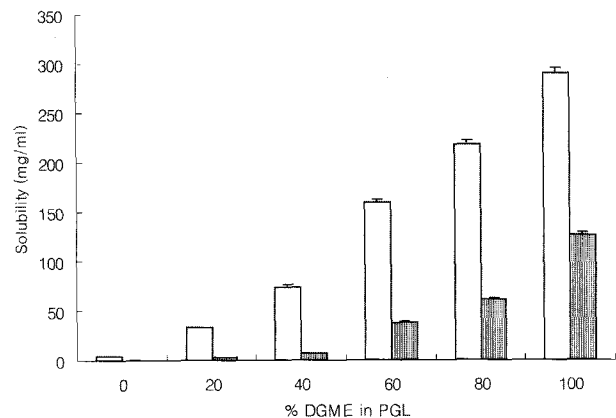


Figure 1—Solubilities of quercetin and rutin in various ratios of PGL-DGME co-solvents at 28°C (n=3). □: quercetin, ▨: rutin.

액의 하나로 쓰이는 PEG 400의 생리식염수액 (4 : 6, v/v)^{15,17,18}을 사용하고, 이 용제 중 퀘르세틴(100 µg/ml)의 분해에 미치는 항산화제류의 영향을 검토하였다. 그 결과를 Table III에 나타내었다. 이에서 보면 퀘르세틴의 잔존율은 5일만에 14.4%로 떨어져 매우 불안정하였다. 이는 용액 및 대기 중 산소에 의해 산화되는 것으로 생각된다. 그러나 수종의 항산화제를 각각 0.1%의 농도로 첨가하였을 때 상당한 산화억제효과가 얻어졌으며 그 안정화효과는 EDTA > 아스코르빈산 > 아황산수소나트륨 > 구연산 > BHA의 순서로 나타났다. α-토코페롤, BHA 및 BHT는 별다른 안정화 효과가 관찰되지 않았다.

따라서 항산화제 단독으로 그 효과가 높게 나타난 아스코르빈산, 구연산 및 아황산수소나트륨을 함유한 용액에 EDTA를 각각 0.1%씩 추가하여 퀘르세틴의 경시적인 잔존율을 측정하여 그 결과를 Table III에 나타내었다. 항산화제를 함유하지 않은 경우에는 14일 후 7.3%가 잔류하여 매우 빠른

Table III—Effect of Antioxidants with/without EDTA on the Degradation of Quercetin in PEG 400-Saline Solution (4 : 6, v/v) at 45°C

Antioxidant	% Remaining			
	0 day	5 day	10 day	14 day
None	100	14.4 ± 2.6	10.7 ± 1.0	7.3 ± 1.9
BHT	100	11.8 ± 1.4	8.7 ± 0.9	7.6 ± 1.2
BHA	100	19.4 ± 0.6	9.8 ± 1.3	8.1 ± 1.2
α-Tocopherol	100	9.2 ± 0.9	4.1 ± 0.5	6.5 ± 0.8
Ascorbic acid	100	88.7 ± 2.2	70.5 ± 0.9	63.7 ± 1.1
Citric acid	100	56.8 ± 2.2	11.3 ± 0.7	9.1 ± 0.3
Sodium bisulfite	100	82.2 ± 0.7	54.7 ± 4.5	50.1 ± 3.4
EDTA	100	93.0 ± 0.8	86.7 ± 4.8	80.6 ± 0.9
Ascorbic acid + EDTA	100	98.5 ± 0.7	95.9 ± 1.4	95.8 ± 4.7
Citric acid + EDTA	100	94.9 ± 1.4	87.5 ± 0.7	79.7 ± 2.2
Sodium bisulfite + EDTA	100	88.2 ± 2.3	79.3 ± 4.2	70.8 ± 1.9

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

Table IV—Effect of Antioxidants on the Degradation of Quercetin in Non-aqueous Vehicles at Various Temperatures as a Function of Time

Vehicle	Temp. (°C)	Antioxidant	% Remaining			
			0 day	6 day	12 day	18 day
PGMC	4	None	100	87.6 ± 0.2	80.4 ± 0.03	70.3 ± 0.3
		EDTA	100	86.9 ± 1.2	83.0 ± 0.3	78.0 ± 0.4
		BHT	100	89.9 ± 0.6	81.7 ± 1.5	77.4 ± 0.04
		Citric acid + EDTA	100	87.7 ± 3.2	84.8 ± 0.5	76.9 ± 0.4
		BHT + EDTA	100	86.9 ± 1.9	81.8 ± 0.02	78.4 ± 4.3
	30	None	100	81.9 ± 0.4	70.9 ± 1.0	64.2 ± 1.1
		EDTA	100	82.4 ± 1.8	72.4 ± 0.8	69.6 ± 0.4
		BHT	100	84.5 ± 0.1	80.5 ± 0.8	73.1 ± 0.3
		Citric acid + EDTA	100	85.5 ± 2.4	79.9 ± 0.1	76.3 ± 0.2
		BHT + EDTA	100	83.6 ± 0.3	79.8 ± 0.1	74.0 ± 0.2
	45	None	100	66.8 ± 2.6	54.5 ± 0.02	32.9 ± 0.4
		EDTA	100	69.9 ± 0.1	62.1 ± 0.1	49.1 ± 0.6
		BHT	100	80.9 ± 1.0	80.6 ± 0.6	65.7 ± 0.1
		Citric acid + EDTA	100	88.0 ± 2.1	77.4 ± 0.2	70.5 ± 0.3
		BHT + EDTA	100	82.2 ± 0.5	79.4 ± 0.9	69.4 ± 0.3
DGME	4	None	100	91.4 ± 1.1	88.2 ± 0.6	82.2 ± 0.1
		EDTA	100	94.8 ± 0.7	88.6 ± 0.1	84.6 ± 1.1
		BHT	100	93.1 ± 0.2	90.4 ± 0.2	85.7 ± 1.0
		Citric acid + EDTA	100	93.4 ± 0.3	88.4 ± 1.3	84.7 ± 0.2
		BHT + EDTA	100	91.4 ± 0.2	89.0 ± 0.1	85.3 ± 0.3
	30	None	100	87.9 ± 1.1	77.5 ± 1.1	65.5 ± 1.1
		EDTA	100	89.5 ± 1.2	88.7 ± 0.6	83.7 ± 0.2
		BHT	100	89.7 ± 0.2	89.4 ± 0.3	80.3 ± 0.6
		Citric acid + EDTA	100	89.4 ± 0.6	88.0 ± 0.5	79.7 ± 0.1
		BHT + EDTA	100	90.5 ± 0.9	88.3 ± 0.3	82.5 ± 1.1
	45	None	100	86.3 ± 0.3	55.8 ± 0.2	25.3 ± 2.5
		EDTA	100	91.2 ± 0.4	85.9 ± 0.3	78.6 ± 2.9
		BHT	100	84.3 ± 1.4	76.8 ± 0.2	63.6 ± 0.3
		Citric acid + EDTA	100	89.3 ± 0.2	75.5 ± 0.04	52.4 ± 0.8
		BHT + EDTA	100	88.2 ± 0.7	86.2 ± 0.6	83.4 ± 2.2

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

분해거동을 보여 주었으나 EDTA 단독의 첨가로도 45°C에서 14일 후 퀘르세틴이 80.6% 잔류하여 안정화 효과가 매우 높음을 알 수 있다. 이는 EDTA가 산화반응을 촉매하는 미량의 금속 이온을 고정함으로써 산화분해를 억제하는 효과가 있는 것으로 생각되었다. 더욱 아스코르빈산과 EDTA를 병용함으로써 퀘르세틴을 95.8%로 잔존시킬 수 있었는데 이러한 안정화의 상승효과는 직접적으로 산소에 의한 산화를 차단하는 작용과 금속이온의 촉매작용을 차단함으로써 얻어진다고 해석되었다. 그러나 구연산 또는 아황산수소나트륨에서는 EDTA의 병용에 의한 상승적인 안정화 효과는 없었다.

비수성 용제 중 퀘르세틴의 안정성 및 안정화

비수성 용제로 PGMC와 DGME를 선택하여 이들 용제에 퀘르세틴을 녹여 100 µg/ml의 농도로 하고 4, 30 및 45°C에 보존하면서 경시적인 잔존률을 측정하였다. 그 결과를 Table IV에 나타내었다. 퀘르세틴은 이들 비수성 용제 중에서 불안정하였으며 온도가 높을수록 분해속도가 컸다. 그러나 4°C에 보존하더라도 산화 분해가 빨리 일어나는 점으로 볼 때 비수성 용제로 제조한 용액처방으로부터의 투과시험 조작 등은 짧은 일정으로 완료해야 할 필요가 있다. PGMC와 DGME 중에서의 퀘르세틴 분해를 억제시키고자 EDTA, BHT 단독 및 혼합 항산화제로 구연산-EDTA와 BHT-EDTA를 첨가하고 여러 온도 조건으로 보존하면서 경시적인 잔존률을 측정한 결과를 Table IV에 나타내었다. 이들 항산화제는 여러 온도에서 다소의 안정화 효과가 있었다. 그러나 퀘르세틴의 분해를 절대적으로 억제시킬 수는 없었으므로 이의 안정화를 위해서는 적절한 항산화제의 첨가와 더불어 용액 중 질소기체의 포화 및 상부 공기의 질소 치환이 요구된다.

한편 PGMC-DGME 공용제(8:2, v/v)에서 퀘르세틴의 분해는 Table V에서와 같이 각기의 단일 용제(Table IV)에서 보다 분해속도가 다소 컸다. 이는 공용제의 제조시 공기(산

소)의 혼입이 증가하였기 때문으로 생각된다. 이 공용제 중 퀘르세틴의 분해를 억제시키기 위하여 항산화제로 BHT, BHA, α-토코페롤, 아스코르빈산, 구연산, 아황산수소나트륨 등을 첨가하여 경시적인 잔존률을 측정하였다. 그 결과 아황산수소나트륨은 오히려 분해를 촉진시켰으나 다른 항산화제들은 다소의 안정화 효과가 있었다.

결 론

이상의 실험결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 비수성 용제 중 퀘르세틴의 용해성은 DGME(291 mg/ml) > Labrasol > LBF 2609 > PGMC > PGL > LBF 2515 > LBF 1944 > PGML > oleyl alcohol > IPM의 순이었다. 용해력이 낮은 PGL이나 PGMC의 경우 DGME를 첨가한 공용제를 사용함으로써 퀘르세틴의 용해성을 현저히 향상시킬 수 있었다.

2. 퀘르세틴은 PEG 400의 생리식염액(4:6, v/v)에서 매우 빠르게 산화분해되었으나 항산화제를 첨가함으로써 안정성을 현저히 향상시킬 수 있었다. 항산화제에 따른 분해억제 효과의 크기는 EDTA > 아스코르빈산 > 아황산수소나트륨 > 구연산 > BHA의 순이었으며 아스코르빈산-EDTA의 혼합 항산화제는 퀘르세틴의 분해를 현저히 억제시켰다.

3. PGMC 및 DGME와 같은 비수성 용제에서도 퀘르세틴의 산화분해가 빠르게 일어났으며 DGME에서의 분해속도는 PGMC에서보다 약간 느렸고 PGMC-DGME 공용제에서는 보다 빠르게 분해되었다. EDTA, BHT 단독 또는 구연산-EDTA의 혼합 항산화제는 비수성 용제에서 퀘르세틴의 분해를 지연시켰다.

문 헌

- 1) E.U. Graefe, H. Derendorf and M. Veit, Pharmacokinetics

Table V—Effect of Antioxidants on the Degradation of Quercetin in PGMC-DGME Co-solvent (8:2, v/v) at 45°C

Antioxidant	% Remaining			
	0 day	5 day	10 day	14 day
None	100	78.9 ± 1.2	56.8 ± 1.4	35.5 ± 2.6
BHT	100	82.7 ± 0.6	67.2 ± 0.9	45.4 ± 1.9
BHA	100	99.4 ± 1.1	73.6 ± 2.2	39.9 ± 2.5
α-Tocopherol	100	83.3 ± 1.4	55.1 ± 0.7	30.3 ± 1.6
Ascorbic acid	100	95.4 ± 2.1	64.2 ± 0.8	38.2 ± 1.7
Citric acid	100	89.2 ± 0.8	60.8 ± 1.2	29.8 ± 0.7
Sodium bisulfite	100	52.5 ± 0.9	34.3 ± 1.5	10.2 ± 1.3

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

- and bioavailability of the flavonol quercetin in humans, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **37**, 219-233 (1999).
- 2) P. Knekt, R. Jarvinen, A. Reunanen and J. Maatela, Flavonoid intake and coronary mortality in Finland : a cohort study, *Br. Med. J.*, **312**, 478-481 (1996).
 - 3) M.G. Hertog, P.M. Sweetnam, A.M. Fehily, P.C. Elwood and D. Kromhout, Antioxidant flavonols and ischemic heart disease in a Welsh population of men : the Caerphilly study, *Am. J. Clin. Nutr.*, **65**, 1489-1494 (1997).
 - 4) C.A. Rice-Evans, N.J. Miller and G. Paganga, Antioxidant properties of phenolic compounds, *Trends Plant Sci.*, **2**, 152-159 (1997).
 - 5) P. Mahakunakorn, M. Tohda, Y. Murakami, K. Matsumoto and H. Watanabe, Antioxidant and free radical-scavenging activity of Choto-san and its related constituents, *Biol. Pharm. Bull.*, **27**, 38-46 (2004).
 - 6) Y. Sadzuka, T. Sugiyama, K. Shimoi, N. Kinae and S. Hirota, Protective effect of flavonoids on doxorubicin-induced cardiotoxicity, *Toxicol. Letters*, **92**, 1-7 (1997).
 - 7) W. Bors, C. Michel and S. Schikora, Interaction of flavonoids with ascorbate and determination of their univalent redox potentials : a pulse radiolysis study, *Free Rad. Biol. Med.*, **19**, 45-52 (1995).
 - 8) S.A.B.E van Acker, M.N.J.L. Tromp, G.R.M.N. Haenen, W.J.F. van der Vijgh and A. Bast, Flavonoids as scavengers of nitric oxide radical, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **214**, 755-759 (1995).
 - 9) M.F. Molina, I. Sanchez-Reus, I. Iglesias and J. Benedi, Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects against ethanol-induced oxidative stress in mouse liver, *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 1398-1402 (2003).
 - 10) X. Dong, G.Z. Zhen-Lun, B.J. Ping and W. Zhong, Effects of quercetin on aggregation and intracellular free calcium of platelets, *Acta Pharmacol. Sin.*, **16**, 223-226 (1995).
 - 11) S.M. Thornhill and A.M. Kelly, Natural treatment of perennial allergic rhinitis, *Altern Med Rev.*, **5**, 448-454 (2000).
 - 12) D.H. Kim, E.A. Jung, I.S. Sohng, J.A. Han, T.H. Kim and M.J. Han, Intestinal bacterial metabolism of flavonoids and its relation to some biological activities, *Arch. Pharm. Res.*, **21**, 17-23 (1998).
 - 13) I.K. Chun and E.H. Suh, Solubilization of quercetin, and permeability study of quercetin and rutin to rabbit duodenal mucosa, *Yakhak Hoeji*, **42**, 59-69 (1998).
 - 14) Y.J. Cho and H.K. Choi, Mechanism of action of various vehicles that enhance the permeation of ketoprofen, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28**, 165-169 (1998).
 - 15) T.S. Kim and I.K. Chun, Enhanced penetration of loxoprofen across excised guinea pig skin from solution formulation. *J. Kor. Pharm. Sci.*, **31**, 217-224 (2001).
 - 16) T.S. Kim and I.K. Chun, Formulation and evaluation of loxoprofen plasters. *J. Appl. Pharmacol.*, **9**, 298-306 (2001).
 - 17) H.S. Gwak, S.U. Kim and I.K. Chun, Effect of vehicles and enhancers on the *in vitro* permeation of melatonin through hairless mouse skin. *Arch. Pharm. Res.*, **25**, 392-396 (2002).
 - 18) H.S. Gwak and I.K. Chun, Effect of vehicles and penetration enhancers on the *in vitro* percutaneous absorption of tenoxicam through hairless mouse skin. *Int. J. Pharm.*, **236**, 57-64 (2002).