

## 시클로덱스트린과의 포접에 의한 케토코나졸의 용해성 및 용출 증가

박기배<sup>†</sup> · 안홍직 · 장영수\* · 서보연 · 이광표  
중앙대학교 약학대학, \*보건사회부 약정국 마약과  
(1994년 3월 15일 접수)

### Improvement of Solubility and Dissolution of Ketoconazole by Inclusion with Cyclodextrin

Gee-Bae Park<sup>†</sup>, Hong-Jik Ann, \*Young-Soo Chang, Bo-Youn Seo, Kwang-Pyo Lee

College of Pharmacy, Chung-Ang University

\*Narcotics Control Division, Bureau of Pharmaceutical Affairs,

Ministry of Health and Social Affairs

(Received March 15, 1994)

Inclusion complexes of ketoconazole (KT) with  $\alpha$ -,  $\beta$ -cyclodextrin (CD) and dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin (DM $\beta$ CD) in a molar ratio of 1:2 were prepared by freeze-drying and solvent evaporation methods. The interactions of KT with  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD and DM $\beta$ CD in aqueous solution and in solid state were investigated by solubility study, infrared (IR) spectroscopy and differential scanning calorimetry (DSC). The stability constant of KT-DM $\beta$ CD inclusion complex (IC) was found to be the largest among three inclusion complexes. Clear differences in IR spectra and DSC curves were observed between inclusion complexes and physical mixtures (PM) of KT-CDs. It was also shown by IR spectra and DSC curves that solvent evaporation method might be superior to the freeze-drying method in preparing the inclusion complexes of KT-CDs. The dissolution rate of KT was markedly increased by inclusion complex formation with CDs in the buffer solution at pH 4.0 and pH 6.8. The mean dissolution time (MDT, min), which represents the rapidity of dissolution, was in the order of KT-DM $\beta$ CD IC (3.20) < KT- $\beta$ -CD IC (4.36) < KT- $\alpha$ -CD IC (6.99) < KT- $\alpha$ -CD PM (17.46) < KT- $\beta$ -CD PM (19.36) < KT-DM $\beta$ CD PM (28.53). The dissolution rates of KT-CD ICs prepared by solvent evaporation method were faster than those of KT-CD ICs prepared by freeze-drying method.

**Keywords**—Ketoconazole, Cyclodextrin, Inclusion complex, Stability constant, Dissolution rate

항진균제로 이용되고 있는 imidazole 유도체중  
진신작용을 목적으로 경구적으로 사용되고있는 케  
토코나졸 (KT)은 각종 표재성<sup>1-4)</sup> 및 진신성 진균감  
염증에 광범위한 치료효과를 가지고 있다.<sup>5-6)</sup> KT는  
약한 이염기성 화합물 (pKa<sub>1</sub> 6.51, pKa<sub>2</sub> 2.94)로서 pH  
4.0 이하에서만 물에 녹으며, KT정제의 용출은 *in*  
*vitro*에서 pH에 의존적이다. 즉, pH 2.0~3.0에서는  
KT의 용출은 신속하며 5분 이내에 85% 이상에 달

하고, 30분 후에는 완전히 용출된다. pH 6.0에서는  
1시간 후에 10%의 KT만이 용출되고, 용액의 pH가  
5.5를 초과하면 KT는 침전된다. 따라서 KT의 위내  
흡수는 위의 산도에 영향을 미치는 요인들의 영향을  
받고 변동이 심한 것으로 알려져 있다.<sup>7-10)</sup>

또한 KT는 지용성이 높아 (분배계수, log P=3.73)  
물에 잘 녹지 않아서 사람에게 경구투여시 소화관  
흡수는 개체내 및 개체간의 변동이 심하다.<sup>11)</sup> 일반

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

적으로 난용성 약물은 용출속도가 느리기 때문에 흡수속도가 낮고 그에 따른 약효의 발현이 지연되며 생체이용률도 낮은 경우가 많다. 따라서 난용성 약물의 경우에는 용출이 우수한 제제를 설계하는 것이 생체이용률을 증가시킬 수 있는 한 방법이 될 수 있다.

시클로덱스트린(CD)류와의 포접복합체 형성에 의한 용해성의 개선과 생체이용률의 향상에 관한 연구는 최근 활발하게 진행되어 실제 제제화에 이용되고 있다. CD는 전분에 cyclodextrin glycosyl-transferase를 작용시켜 얻어지는 환상의 말토올리고당으로서 구성 글루코스 수가 6, 7, 8개인 것을 각각  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CD라 하며, 이러한 CDs들과 천연 CD의 수산기에 여러 치환기를 도입한 유도체(dimethyl- $\beta$ -CD, hydroxypropyl- $\beta$ -CD)들이 현재 약물의 담체로서 많이 이용되고 있다. CD는 분자내에 소수성의 공동을 갖고 있어 host분자로서 작용하여 공동안으로 guest분자가 들어가서 포접복합체를 형성한다. 이러한 포접작용을 이용해서 의약품의 안정화, 용해도의 조절, 자극성의 경감 및 생체내이용률의 향상 등을 목적으로 한 많은 연구 논문이 발표된 바 있다. 프로그스테론은 CD와의 포접체 형성으로 친수성이 증대하고 비정질화되어 용해성이 개선되었다. 또한 디곡신, 디기톡신등과 같은 강심배당체는 CD에 의해서 포접이 되면 신속한 용해성을 나타내고 있다.<sup>12)</sup>

이에 본 연구에서는 물에 난용성이며 산성 pH에서만 녹는 KT과  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD, DM $\beta$ CD의 포접복합체를 제조하여 용해성을 증대시키고자 하였다.

## 실험 방법

### 시약 및 기기

케토코나졸은 한국 안센사로부터 제공받았으며  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD, DM $\beta$ CD은 Sigma사의 것을 사용하였고, 프로필렌글리콜은 Junsei Chemical Co.의 것을 썼다. 또한 polyvinylpyrrolidone (PVP)은 중근당으로부터 제공받아 사용하였다.

완충용액으로 (1) pH 1.2 : 0.2 N 염산 161.25 ml에 0.2 N 염화칼륨 125 ml와 증류수를 가해서 전량이 500 ml가 되게 조제하고, (2) pH 2.0 : 0.2 N 염산

125 ml에 0.2 N 염화칼륨 32.5 ml와 증류수를 가해서 전량이 500 ml가 되게 조제하고, (3) pH 3.0 : 인산일수소나트륨 2.915 g에 구연산 8.35 g을 증류수에 녹여 전량이 500 ml가 되게 조제하고, (4) pH 4.0 : 0.2 N 초산 410 ml에 0.2 M 초산나트륨 90 ml를 가해서 전량이 500 ml가 되게 조제하고, (5) pH 5.0 : 0.2 M 인산일수소나트륨 0.983 g에 0.2 M 구연산 5.1 g을 증류수에 녹여 전량이 500 ml가 되게 조제하고, (6) pH 6.8 : 인산이수소나트륨 2.0 g, 인산일수소나트륨 2.36 g, 염화나트륨 2.4 g을 증류수에 녹여 전량이 500 ml가 되게 조제하고, (7) pH 9.0 : 붕산 0.215 g에 붕사 2.10 g을 증류수에 녹여 전량이 500 ml가 되게 조제하였다.

기기로는 용출시험장치 (FREUND-Jasco DT-610, Jasco Model 7800 UV/VIS spectrophotometer 부착), 적외분광광도계 (Perkin-Elmer model 684), 시차주사열량계 (Seiko Instrument Type DSC 200)를 사용하였다.

### 포접복합체의 제조

**용매증발법<sup>13)</sup>**—KT과 CD을 1 : 2 몰 비로 (KT 100 mg,  $\alpha$ -CD 366 mg,  $\beta$ -CD 427 mg, DM $\beta$ CD 500 mg) 에탄올 20 ml에 녹인 후 24시간 동안 상온에서 교반하여 평형에 이르게 한 후, 50°C의 수욕상에서 질소가스로 에탄올을 증발시켜서 분말화 하였다.

**동결건조법<sup>14)</sup>**—KT과 CD을 1 : 2 몰 비로 물 20 ml에 넣어 자석식교반기로 교반하면서 염산을 가하여 녹이고 이것을 동결건조하여 분말화하였다.

### 적외부 흡수스펙트럼 측정

대한약전 제 6개정 브롬화칼륨 정제법에 따라 KT, KT과 CDs와의 물리적 혼합물 및 포접복합체에 대해서 10.55 cm<sup>-1</sup>/sec의 scanning speed로 4000 ~ 200 cm<sup>-1</sup>의 범위에서 적외부 흡수스펙트럼을 측정하였다.

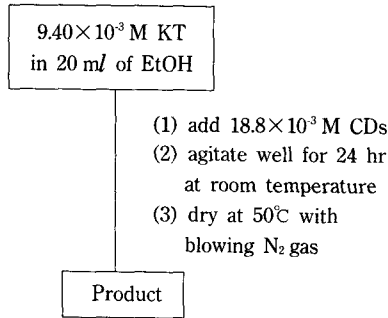
### 시차주사열량 측정

KT 과 CDs 와의 물리적 혼합물 및 포접복합체에 대해서 10.0°C/min의 scanning speed로 50~350°C의 온도 범위에서 DSC를 측정하였다.

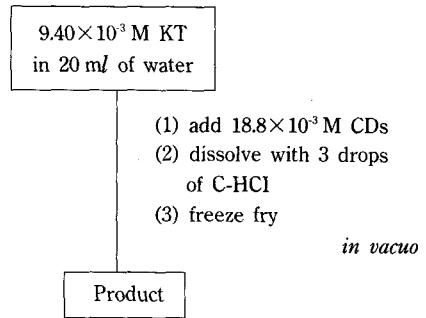
### 포접복합체의 안정도정수 측정<sup>15)</sup>

과량의 KT (8 mg, 3 mM)을 CDs 용액 (0.5 mM ~ 20 mM) 5 ml에 가한 후 마개를 막아 37 ± 0.5°C에서 15일간 진탕함으로써 용해도평형에 도달하게 한 후

\* Solvent Evaporation Method



\* Freeze-Drying Method



Schem I- Method for preparation of KT-CD inclusion complexes.

원심분리 (1500 g에서 3분간)한 후 그 여액을 밀리 포아멤브레인필터 (0.45 μm)로 여과한 후 적절히 희석하고 240 nm에서 흡광도를 측정하여 KT의 용해량을 산출하였다. 겔보기 안정도정수  $K_c (M^{-1})$ 는 용해도상도의 초기 직선부분의 기울기와 절편으로부터 (1)식에 의해서 구하였다.

$$K_c = \frac{\text{slope}}{\text{intercept}(1 - \text{slope})} \quad (1)$$

용해도 측정

KT 일정 과량 (10 mg)을 pH 1.2, 3.0, 4.0, 5.0, 6.8, 9.0의 완충액 8 ml에 넣고 magnetic stirring bar로  $25 \pm 1^\circ C$ 에서 24시간 동안 교반한 후 밀리포아멤브레인필터 (0.45 μm)로 여과하고, 여액을 완충액으로 적절히 희석하여 240 nm에서 흡광도를 측정하였으며, 검량선으로부터 용해량을 산출하였다. 포접복합체는 KT로서 10 mg에 해당하는 양으로 위와 동일하게 시험하였다.

용출시험

시험용기에 pH 4.0 (0.2 N 초산 410 ml, 0.2 M 초산나트륨 90 ml)의 완충용액 500 ml를 넣고, 여기에 1) KT를 단독으로 10 mg을 넣고, 2) 용해보조제로 PEG 400을 2~10%까지 농도를 변화시켜 가면서 KT 10 mg과 함께 넣고, 3) PEG 400과 프로필렌글리콜 혼합액 (9 : 1 v/v) 30 ml를 KT 10 mg과 함께 넣고, 4) PVP는 KT (10 mg)에 대해 1 : 2의 중량비 넣고, 5) CDs와의 물리적 혼합물인 경우에는 KT 10 mg과 1 : 2의 물 비로 넣고, 6) KT : CDs를 1 :

2의 물 비로 용매증발법과 동결건조법으로 제조한 포접복합체의 경우에는 KT의 양으로 10 mg을 넣었다. 검체를 회전검체통에 넣고  $37 \pm 0.5^\circ C$ 에서 100 rpm으로 회전시키면서 2시간 동안 용출시험을 행하였다. 용출시험기로부터 용출액은 자동으로 처음 10분간은 매분마다, 그 이후 60분까지는 매 10분마다, 그 이후 2시간까지는 매 30분마다 매회 10 ml의 용액이 자외분광광도계로 보내져 240 nm에서 흡광도를 측정하고 측정된 시료는 자동적으로 시험용기로 되돌아가도록 하였다. 용출액의 흡광도와 미리작성한 검량선 [ $A = 0.166C - 9.175 \times 10^{-3}$  ( $r = 0.9998$ ), 단 C는 몰농도]으로부터 용출량을 산출하였다.

결과 및 고찰

수용액 상태에 있어서 상호작용

KT과 공동크기 (cavity size)가 다른 3종의 CD ( $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD, DM $\beta$ CD)과의 수용액중에 있어서 상호작용을 용해도법에 의해 검토하였다.

Fig. 1은 KT-CDs계의  $37^\circ C$ 에 있어서의 용해도상도를 나타내고 있다. Higuchi 등<sup>15)</sup>의 분류에 의하면 DM $\beta$ CD계는 Bs형 용해도상도를 나타내며, KT- $\alpha$ -CD 및 KT- $\beta$ -CD계의 용해도상도는 CD의 침가농도가 증가함에 따라서 KT의 용해도는 직선적으로 상승되는 A<sub>2</sub>형을 나타내어 수용성의 복합체 형성을 나타냈다. Fig. 1의 용해도상도에 의해서 초기직선부분의 기울기와 절편값으로부터 산출한 안정도상수 ( $K_c, M^{-1}$ )는  $\alpha$ -CD ( $706 M^{-1}$ ) <  $\beta$ -CD ( $97,485 M^{-1}$ ) < DM $\beta$ CD ( $148,755 M^{-1}$ ) 순으로 증가하였으며

DMβCD의 가용화능이 가장 큰 것으로 나타났다.

**고체상태에 있어서 상호작용**

고체상태에 있어서 상호작용은 용매증발법과 동결건조법으로 조제한 KT과 CDs와의 포접복합체 및

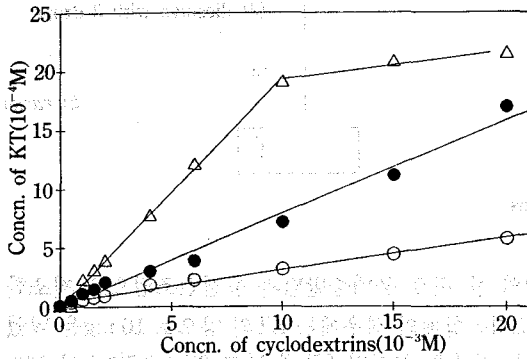


Figure 1—Phase solubility diagrams of KT-CD inclusion complexes in water at 37°C.

Key: ○: α-CD; ●: β-CD; △: DMβCD

물리적 혼합물에 대해서 시차주사열량계 (DSC)와 적외부 (IR) 흡수스펙트럼의 측정에 의해서 확인하였다.

Fig. 2는 각각 KT과 α-CD, β-CD, DMβCD과 KT의 물리적 혼합물 및 용매증발법과 동결건조법으로 조제한 KT-CDs 포접복합체의 DSC 열분석 결과이다. DSC curve는 고체상태에 있어서 KT과 CDs와의 상호작용을 밝힐 수 있는 유용한 정보를 제공하는 것으로 알려졌다.<sup>16-19)</sup> DSC 분석 결과에 의하면 KT는 용점인 152°C 부근에서 흡열피크를 나타내고 있다. 물리적 혼합물에서는 α-CD는 높은 온도로 shift됐고, β-CD는 shift의 변화없이 흡열피크가 약간 broad된 상태를 나타냈으며, DMβCD는 낮은 온도로 shift되었다. 이러한 현상은 DSC scanning시 가열하는 동안 KT와 CDs와의 약한 상호작용에 기인한다.

포접복합체에 있어서는 용매증발법으로 제조한

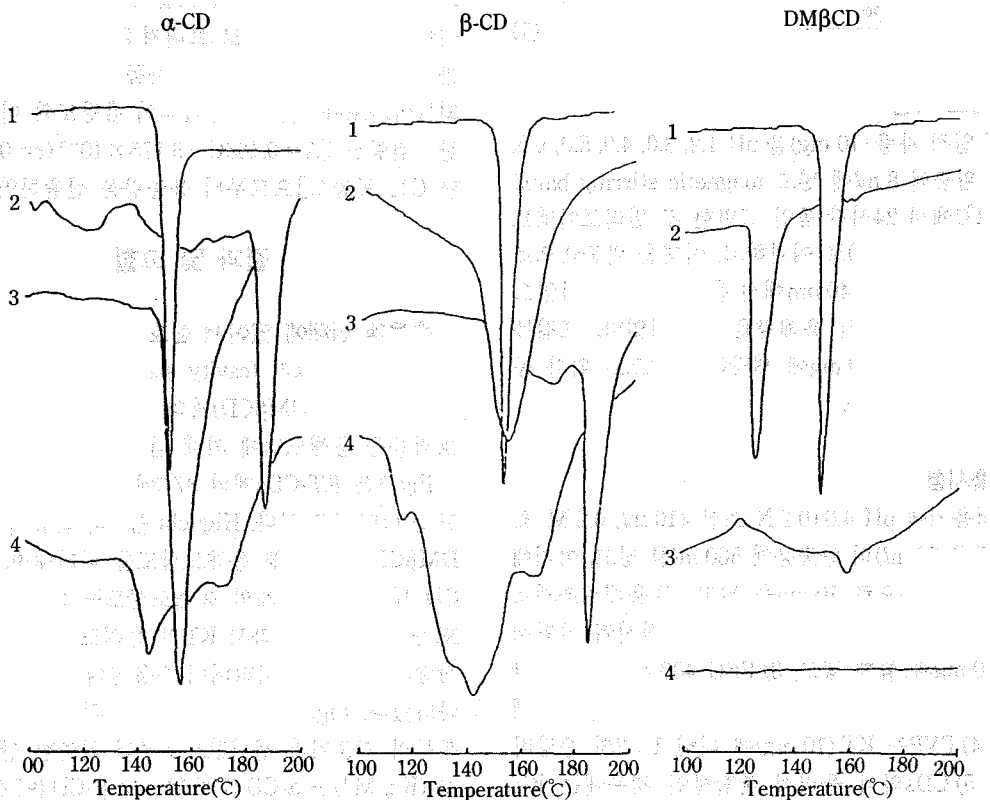
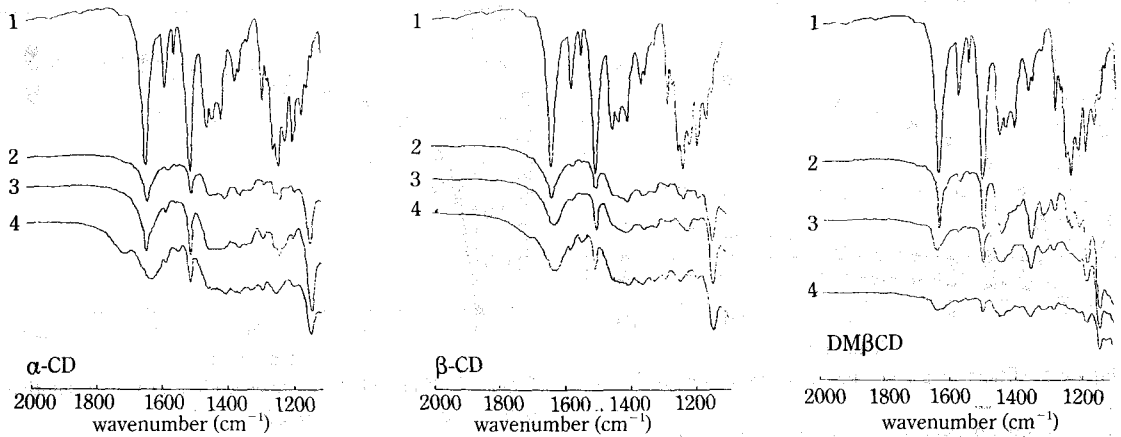


Figure 2—DSC thermodiagrams of KT(1), 1:2 KT-CD physical mixtures(2), 1:2 KT-CD inclusion complexes prepared by freeze-drying method(3) and 1:2 KT-CD inclusion complexes prepared by solvent evaporation method(4).



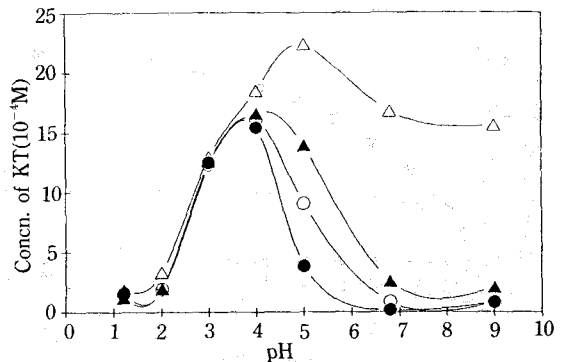
**Figure 3**—IR spectra of KT(1), KT-CD physical mixtures(2), KT-CD inclusion complexes prepared by solvent evaporation method(3), KT-CD inclusion complexes prepared by freeze-drying method(4).

KT- $\alpha$ -CD과 KT- $\beta$ -CD 포접복합체는 흡열피크가 거의 완만한 상태이며 KT-DM $\beta$ CD 포접복합체는 흡열피크가 완전히 소실됨을 알 수 있었다. 동결건조법으로 제조한 KT- $\alpha$ -CD과 KT- $\beta$ -CD 포접복합체의 경우는 흡열피크가 shift된 것으로 보아 약한 상호작용을 나타내는 반면에 KT-DM $\beta$ CD 포접복합체는 흡열피크가 완만하게 나타난 것을 종합해 볼 때 KT-DM $\beta$ CD 포접복합체는 용매증발법 및 동결건조법으로 제조한 경우 CD 공동내에 분자분산 되었음을 추정할 수 있었다.

Fig. 3은 각각 KT와  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD, DM $\beta$ CD과 KT의 물리적 혼합물 및 용매증발법과 동결건조법으로 제조한 KT-CD 포접복합체의 IR 스펙트라를 측정 한 결과이다. IR 스펙트라는 약물과 CD와의 복합체 형성 여부를 확인하는 방법으로 많이 이용되고 있다.<sup>20-23)</sup> KT의 C-O (ether) 에서의 negative shift가 현저히 일어나는 것은 KT의 에틸기와 CDs의 수산기 사이에 수소결합이 형성된다는 것을 시사한다.

**KT 및 포접복합체들의 용해성**

Fig. 4는 KT 자체와 3종의 KT-CDs 포접복합체들의 각종 pH 완충액에서의 용해도를 비교한 것인데 pH 의존성을 나타내고 있다. KT는 산성의 pH 영역에서만 잘 녹고 중성 및 알칼리성 pH 영역에서는 거의 안 녹는 용해거동을 나타내고 있다. KT과  $\alpha$ -,  $\beta$ -CD의 포접복합체는 pH 4.0에서 가장 잘 녹고 산성의 pH 영역에서만 잘 녹아 KT과 유사한 pH-solubility profile을 나타내는 반면에 KT-DM $\beta$ CD 포



**Figure 4**—Solubility of KT and 1:2 KT-CD inclusion complexes as a function of pH of the buffer solutions at 37°C. Key: ●; KT, ○; KT- $\alpha$ -CD, ▲; KT- $\beta$ -CD, △; KT-DM $\beta$ CD

접복합체는 pH 4.0 이상에서 중성 및 알칼리성 pH 영역에서도 잘 녹아 주사제 및 액제 등의 제형으로 개발할 수 있는 약물담체임을 알 수 있었다.

**KT 및 포접복합체의 용출거동**

Fig. 5는 여러 완충액에서 KT의 용출속도를 나타낸 것이다. Fig. 4의 pH solubility profile의 결과와 같이 pH 4.0에서 KT의 용출속도가 가장 크며 강산성 및 알칼리성에서는 KT가 거의 용출되지 않았다.

Fig. 6는 2% PEG 첨가에 의해서 용출속도가 각종 pH의 완충액에서의 변화여부를 확인한 pH-dissolution profile로서 KT 자체의 용출거동과 거의 같은 용출거동을 나타내고 있다.

Fig. 7은 KT의 용출에 미치는 PEG의 농도의존

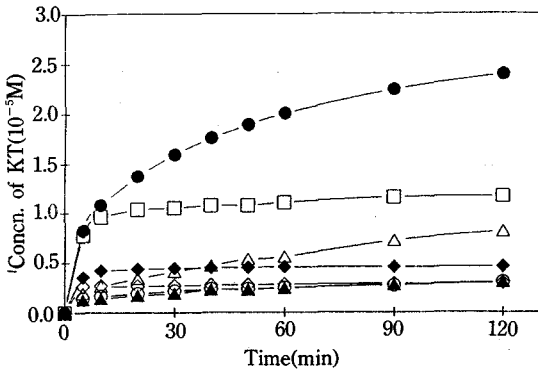


Figure 5—Effect of pH on the dissolution rates of KT at 37°C.

Key : ◇; pH 1.2, ◆; pH 2.0, □; pH 3.0, ●; pH 4.0, △; pH 5.0, ○; pH 6.8, ▲; pH 9.0

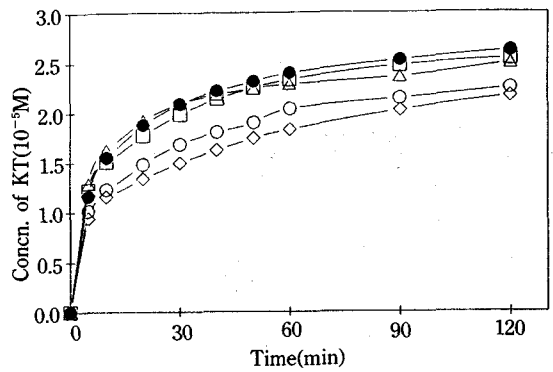


Figure 7—Effect of PEG concentration on the dissolution behavior of KT at pH 4.0, 37°C.

Key : ◇; 2% PEG, □; 4% PEG, ●; 6% PEG, △; 8% PEG, ○; 10% PEG

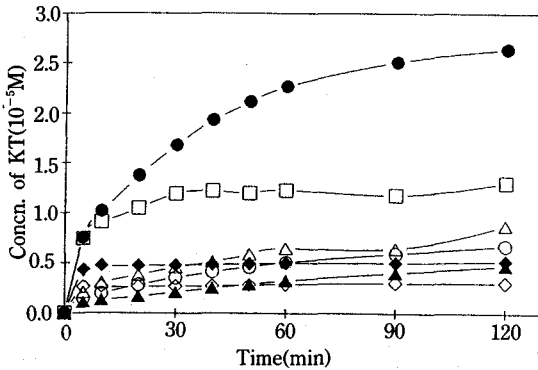


Figure 6—Effect of pH on the dissolution rates of KT in the presence of 2% PEG at 37°C.

Key : ◇; pH 1.2, ◆; pH 2.0, □; pH 3.0, ●; pH 4.0, △; pH 5.0, ○; pH 6.8, ▲; pH 9.0

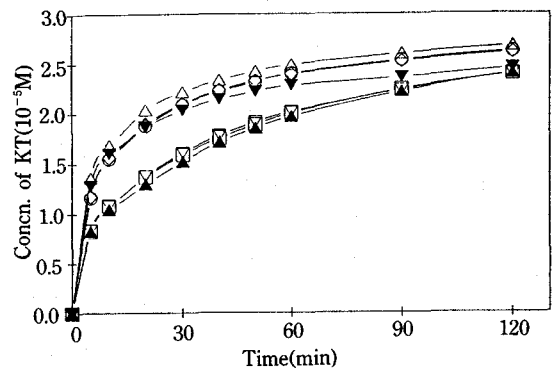


Figure 8—Dissolution behaviors of various KT-additive systems at pH 4.0, 37°C.

Key : ○; KT-6% PEG, △; KT-PVP, ▲; KT-PEG : PG(9 : 1), ▼; 1 : 2 KT-α-CD PM, ◇; 1 : 2 KT-β-CD PM, ▽; 1 : 2 KT-DMβCD PM, □; KT alone

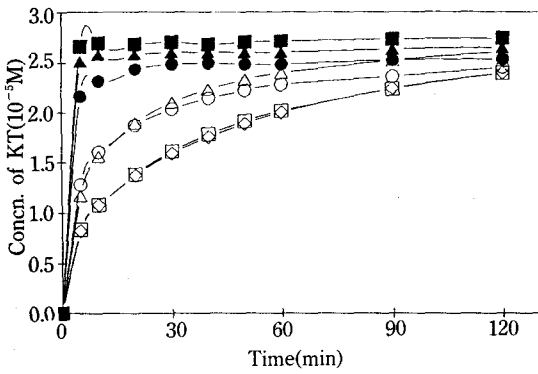
성을 고찰한 것으로서 PEG 6% 이상에서는 용출속도가 크게 증가되지 않음을 알 수 있었다.

일반적으로 난용성 약물의 용출속도를 증가시키기 위해서 PEG,<sup>24)</sup> PVP,<sup>25-27)</sup> PEG-PG (9:1)<sup>28)</sup> 등과 같은 수용성 담체들과 공침물을 만들거나 이들을 분산제로 이용하여 왔다. KT가 가장 잘 녹는 pH 4.0에서 각종 첨가제 (6% PEG, PVP, PEG : PG = 9 : 1, KT-α-CD 물리적 혼합물, KT-β-CD 물리적 혼합물, KT-DMβCD 물리적 혼합물)에 의해서 KT의 용출속도 변화를 관찰한 결과 PVP가 가장 컸다. 다음으로 KT-β-CD 물리적 혼합물은 6% PEG와 같은 크기의 용출패턴을 나타내었고 (Fig. 8), PEG :

PG (9 : 1 v/v)의 첨가에 의해서는 KT 단독보다도 용출속도가 감소됨을 알 수 있었다.

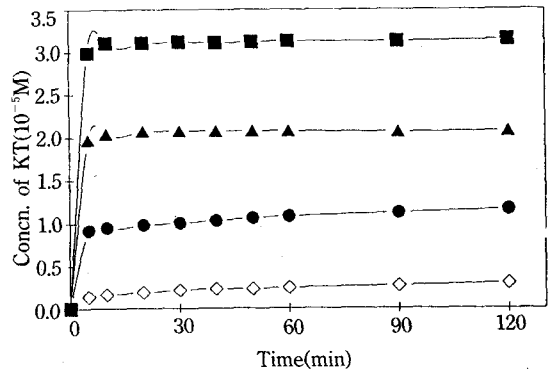
Fig. 9은 pH 4.0에서 KT 자체와 CDs와의 물리적 혼합물 및 포접복합체의 용출속도를 나타낸 것으로서 포접복합체는 물리적 혼합물보다 신속하게 용출되었고, KT-α-CD < KT-β-CD < KT-DMβCD 순으로 용출속도가 증가되었으며, 이 결과는 상평형 용해도그림에서 구한 안정도정수의 크기의 순과 일치하였다.

KT와 CDs간의 물리적 혼합물은 DMβCD < α-CD < β-CD의 순으로 용출속도가 증가되었으며



**Figure 9**—Dissolution behaviors of KT and 1:2 KT-CD systems at pH 4.0, 37°C.

Key: ○; 1:2 KT-α-CD PM, △; 1:2 KT-β-CD PM, □; 1:2 KT-DMβCD PM, ●; 1:2 KT-α-CD IC, ▲; 1:2 KT-β-CD IC, ■; 1:2 KT-DMβCD IC



**Figure 10**—Dissolution profiles of KT and 1:2 KT-CD inclusion complexes prepared by solvent evaporation method at pH 6.8, 37°C.

Key: ●; 1:2 KT-α-CD IC, ▲; 1:2 KT-β-CD IC, ■; 1:2 KT-DMβCD IC, ◇; KT alone

특히 KT와 DMβCD의 물리적 혼합물은 KT 단독과 거의 같은 크기의 용출속도를 나타내었다. 용출율을 보면 10분대에 있어서 KT 단독보다 KT-DMβCD 포접복합체가 약 3배 이상, KT-β-CD 포접복합체는 약 2.8배, KT-α-CD 포접복합체는 약 2.7배 용출이 증가되었으며, KT와 α-CD 또는 β-CD간의 물리적 혼합물은 용출율이 약 1.5배 증가되었고, DMβCD와의 물리적 혼합물은 전혀 증가되지 않았다.

이러한 결과에서 보여주는 바와 같이 KT는 CD의 물리적 혼합물보다는 포접복합체가 용출시험 시작 10분대에서 용출율을 최고로 나타내어 용해가 신속함을 알 수 있었고, DSC 열분석 결과에서 나타났듯이 CD의 포접작용에 의해서 KT의 무정형화로

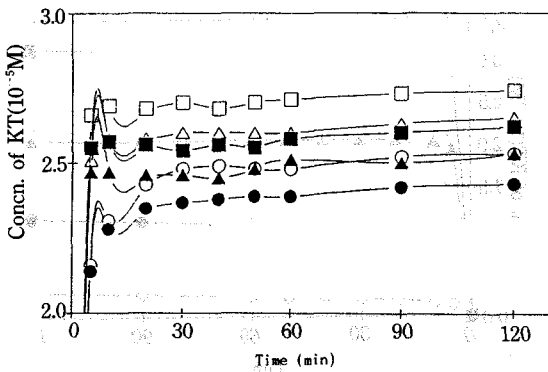
인하여 pH 4.0 완충액에서의 용출속도를 원물질인 KT보다 현저히 증가시켰음을 알 수 있었다.

Fig. 10은 pH 6.8에서 KT와 KT-CDs 포접복합체들의 용출속도를 나타낸 것으로서 KT의 중성 pH에서의 용해도결과 (Fig. 4)와 일치되어 용출속도는 극히 낮으며, 그에 비해 포접복합체들의 용출속도는 크게 증가되었으며 특히 KT-DMβCD 포접복합체가 가장 큰 것으로 나타났다. pH 6.8에서 KT와 KT-CDs 포접복합체들의 각 시간에 따른 용출율은 KT는 10분대에 있어서 2.9%, KT-α-CD는 33.22%, KT-β-CD는 55.55%, KT-DMβCD는 95.34%로서 포접복합체들의 용출율은 KT보다 KT-α-CD이 11.5배, KT-β-CD은 19배, KT-DMβCD은 32.8배 증가되었

**Table I**—Statistical Moment Analysis for the Dissolution Rate Data of Ketoconazole-CD Systems at pH 4.0, 37°C

Statistical Moments	for finite time of 120			for infinite time		
	Total % dissolved	MDT	VDT	Total % dissolved	MDT	VDT
Ketoconazole	62.78	28.98	1182.07	67.76	39.50	2691.80
KT-α-CD (1:2) IC <sup>a)</sup>	78.34	6.99	379.60	73.58	2.12	78.40
KT-β-CD (1:2) IC	78.54	4.36	144.93	76.30	3.24	71.35
KT-DMβCD (1:2) IC	86.69	3.20	54.09	86.95	3.75	166.00
KT-α-CD (1:2) PM	64.40	17.46	723.43	65.70	20.24	1117.76
KT-β-CD (1:2) PM	68.68	19.38	778.05	70.13	22.18	1167.38
KT-DMβCD (1:2) PM	62.78	28.53	1159.06	67.28	37.93	2489.06

<sup>a)</sup>: Inclusion complexes were prepared by solvent evaporation.



**Figure 11**—Dissolution behaviors of 1 : 2 KT-CD inclusion complexes prepared by solvent evaporation(open symbols) and freeze-drying(closed symbols) method at pH 4.0, 37°C. Key : ○; KT-α-CD, △; KT-β-CD, □; KT-DMβCD, ●; KT-α-CD, ▲; KT-β-CD, ■; KT-DMβCD

다. pH 4.0과 pH 6.8에서 KT와 그의 포접복합체의 용출속도를 비교해보면 KT, KT-α-CD 및 KT-β-CD의 용출속도는 pH 6.8보다는 pH 4.0에서 크게 나타난 반면에 KT-DMβCD 포접복합체는 pH 4.0 보다는 pH 6.8에서 용출속도가 큼을 알 수 있었다.

Table I은 KT-CDs 포접복합체와 물리적 혼합물의 용출속도를 통계학적 모멘트분석으로 구한 평균 용출시간 (Mean Dissolution Time, MDT)과 용출시간의 분산 (Variance of Dissolution Time, VDT)를 표시한 것으로서 용출속도의 신속함을 나타내는 MDT (min)는 KT-DMβCD 포접복합체 (3.20) < KT-β-CD 포접복합체 (4.36) < KT-α-CD 포접복합체 (6.99) < KT-α-CD 물리적 혼합물 (17.46) < KT-β-CD 물리적 혼합물 (19.36) < KT-DMβCD 물리적 혼합물 (28.53)의 순으로 나타나서 KT-DMβCD 포접복합체가 가장 신속하게 용출됨을 알 수 있었다.

Fig. 11은 동결건조법과 용매증발법으로 조제한 KT의 포접복합체의 용출속도를 나타낸 것으로서 조제법에 따른 용출속도의 크기를 비교한 것이다. 그림에 나타난 바와 같이 용매증발법으로 조제한 KT-DMβCD 포접복합체의 용출속도가 보다 큰 것으로 나타났으며 동결건조법보다는 용매증발법으로 조제하는 것이 더 좋은 것으로 나타나서 이 결과는 DSC 열분석의 결과와도 잘 일치하고 있다.

### 결 론

물에 난용성이며 산성의 수용액에서 잘 녹고 경구투여시 개체내 및 개체간의 흡수변동이 심한 케토코나졸 (KT)을 3종의 CD (α-CD, β-CD, DMβCD)와 1 : 2의 물 비로 포접복합체를 용매증발법 및 동결건조법으로 제조하여 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 용해도상도로부터 구한 안정도정수는 α-CD (706M<sup>-1</sup>) < β-CD (97,485M<sup>-1</sup>) < DMβCD (148,755 M<sup>-1</sup>)순으로 컸으며 DMβCD가 KT의 가용화에 가장 효과적이었다.

2) IR 스펙트럼과 DSC 데이터로부터 고체상태에서 KT와 CD류 간에 복합체가 형성됨을 확인하였으며 동결건조법과 용매증발법으로 조제한 KT-CD 포접복합체들 중 용매증발법에 의한 KT-DMβCD에 의해서 확인되었다.

3) 중성 및 알칼리성 용액에서는 잘 녹지 않는 KT가 DMβCD와의 포접복합체 형성에 의해서 pH 4.0의 산성, 중성 및 알칼리성에서 잘 녹아 DMβCD가 주사제 및 액제 등의 제형으로 개발할 수 있는 약물담체임을 알 수 있었다.

4) KT는 CD류의 물리적 혼합물보다 포접복합체 형성에 의해 10분 내에 용출되는 신속한 용해성을 나타내었으며 용출속도의 신속성을 나타내는 MDT (min)는 KT-DMβCD 포접복합체 (3.20) < KT-β-CD 포접복합체 (4.36) < KT-α-CD 포접복합체 (6.99) < KT-α-CD 물리적 혼합물 (17.46) < KT-β-CD 물리적 혼합물 (19.36) < KT-DMβCD 물리적 혼합물 (28.53)의 순으로 나타났다.

5) pH 4.0에서 KT-α-CD, KT-β-CD 포접복합체는 KT 단독과 비교할때 용출속도가 크게 증가되지 않는 반면에 pH 6.8에서는 KT-CD 포접복합체들은 KT 단독보다 현저한 용출속도의 향상을 나타내었다.

6) KT 단독과 KT-α-CD 및 KT-β-CD 포접복합체들은 pH 4.0에서 가장 잘 녹으며 중성 및 알칼리성 pH에서는 매우 낮은 용해도와 용출거동을 나타내었다.

7) pH 6.8에서의 KT-α-CD와 KT-β-CD 포접복합체의 용출속도는 pH 4.0에서보다는 낮았지만 KT-DMβCD 복합체는 pH 4.0보다 pH 6.8에서 용출속도가 더 큰 것으로 나타났다.



8) 동결건조법으로 제조한 KT-CD 포접복합체보다는 용매증발법으로 제조한 것의 용출속도가 컸으며, 특히 용매증발법으로 제조한 KT-DM $\beta$ CD 포접복합체의 용출속도가 가장 큰 것으로 나타났다.

## 문 헌

- 1) J. Hawkins van Tyle, Ketoconazole mechanism of action, spectrum of activity, pharmacokinetics, drug interactions, adverse reactions and therapeutic use, *Pharmacotherapy*, **4**, 343-373 (1984).
- 2) R.J. Hay, Ketoconazole in the treatment of fungal infection, Clinical and laboratory studies, *Am. J. Med.*, **74**(Suppl.1), 16-19 (1983).
- 3) H.E. Jones, J.G. Simpson and W.M. Artis, Oral ketoconazole, An effective and safe treatment for dermatophytosis, *Arch. Dermat.*, **117**, 129-134 (1981).
- 4) H. Pas, F. Van den Pecters, D. Janssens, E. Snauwert and J. van Custem, Treatment of vaginal candidiasis with oral ketoconazole, *Eur. J. Obst. Gynaecol. Reprod. Biol.*, **14**, 399-404 (1983).
- 5) R.J. Hay, and Y.M. Clayton, Treatment of patients with chronic mucocutaneous candidiasis and candida onychomycosis with ketoconazole, *Clin. Exp. Dermat.*, **7**, 155-162 (1982).
- 6) C.R. Horsburgh and C.H. Kirkpatrick, Long-term therapy of chronic mucocutaneous candidiasis with ketoconazole. Experience with twenty-one patients, *Am. J. Med.*, **74**(Suppl. 1), 23-29 (1983).
- 7) G.J.E. Niemegeers, J.Cl. Levron, F. Aworters and P.A.J. Janssen, Inhibition and induction of microsomal enzymes in the rat. A comparative study of four antimycotics, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, **251**, 26 (1981).
- 8) R.C. Heel, Pharmacokinetic properties of Ketoconazole : The Management of Fungal Disease, Levine(Ed.), AIDS Press, Sydney, pp. 67-73 (1982).
- 9) T.K. Daneshmend and D.W. Warnock, Clinical pharmacokinetics of ketoconazole, *Clin. Phar-*

- macokinet.*, **14**, 13-34 (1988).
- 10) J.W.M. Van Der Meer, J.J. Keuning, H.W. Scheijgrond, J. Heykants, J.Van Cutsem and J. Brugmans, The influence of gastric acidity on the bioavailability of ketoconazole, *J. Antimicrob. Chemother.*, **6**, 552-554 (1980).
- 11) J.G. Baxter, C. Brass, J. Schentag and R.L. Slaughter, Pharmacokinetics of ketoconazole administered intravenously to dogs and orally as tablet and solution to humans and dogs, *J. Pharm. Sci.*, **75**(5), 443-447 (1986).
- 12) 伊賀立二, 奥村勝彦 編, 生物藥劑學-最近の進歩, 藥業時報社, 東京, pp.41-43 (1992).
- 13) T. Tokumula, H. Ueda, Y. Tsushima, M. Kasai, M. Kayano, I. Amada and T. Nagai, Inclusion complexes of beta-cyclodextrin in aqueous solution and in the solid state, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**(10), 4179-4184 (1984).
- 14) M. Kurozumi, N. Nambu and T. Nagai, Inclusion compounds of non-steroidal antiinflammatory and other slightly water soluble drugs with alpha- and beta-cyclodextrins in powdered form, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**(12), 3062-3068 (1975).
- 15) T. Higuchi and K.A. Connors, Phase solubility techniques: In *Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation*, Reilley, Vol.4, C. N. (Ed.), Wiley, New York, p.117 (1965).
- 16) J.L. McNaughton and C.T. Mortimer, Differential Scanning Calorimetry, *IRS Phys. Chem. Ser.*, **2**, 10 (1975).
- 17) W.W. Wendlandt, *Thermal Methods of Analysis*, 2nd ed. (1974).
- 18) H.N. Joshi and E.M. Topp, Hydration in hyaluronic acid its esters using differential scanning calorimetry, *Int. J. Pharm.*, **80**, 213-225 (1992).
- 19) F. Castelli, M. Fama, S. Gurrieri, A. Cambria and E. Bertoli, Interaction of vitamin D<sub>3</sub> in a lipid model system. Differential scanning calorimetry studies, *Bull. Mol. Biol. Med.*, **9**, 45-53 (1984).
- 20) L.J. Bellamy, *Infrared Spectra Complex Molecules*, 3rd ed. (1975).
- 21) R.T. Ku, E.D. Hinkey, and J.O. Sample, Long

- path monitoring of atmospheric carbon monoxide with a tunable diode laser system, *Appl. Opt.*, **14**, 854-861 (1975).
- 22) H. Walther (ed.), Topics in Applied Physics Laser Spectroscopy of Atoms and Molecules (1974).
- 23) K. Nakanishi and P.H. Solomon, *Infrared Absorption Spectroscopy*, 2nd. ed., Holden-Day, San Francisco (1977).
- 24) M.D. Donovan, G.L. Flynn, and G.L. Amidon, Absorption of polyethylene glycols 600 through 2000, The molecular weight dependence of gastrointestinal and nasal absorption, *Pharm. Res.*, **7**(8), 863-868 (1990).
- 25) A.P. Simonelli, S.C. Metha, and W.I. Higuchi, Dissolution rates of high energy polyvinylpyrrolidone(PVP)-sulfathiazole coprecipitates, *J. Pharm. Sci.*, **58**(5), 538 (1969).
- 26) H. Sekikawa, M. Nakano and T. Arita, Dissolution Behaviour and gastrointestinal absorption of sulfisoxazole in sulfisoxazole-polyvinylpyrrolidone coprecipitate, *Yakugaku Zasshi*, **98**(1), 62 (1978).
- 27) Idem, The *in vitro* pH-dissolution dependence and *in vivo* bioavailability of furosemide-PVP solid dispersions, *J. Pharm. Pharmacol.*, **41**, 73 (1989).
- 28) G.B. Kasting, W.R. Francis and G.E. Roberts, Skin penetraton enhancement of triprolidine base by propylene glycol, *J. Pharm. Sci.*, **82**(5), 551-552 (1993).
- 29) K. Uekama and M. Otagiri, Cyclodextrins in drug carrier systems, *CRC Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Systems*, **3**, 1-40 (1987).
- 30) K. Uekama, F. Hirayama, K. Esaki and M. Inoue, Inclusion complexes of cyclodextrins with cinnamic acid derivatives. Dissolution and thermal behavior, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 26 (1979).
- 31) K. Uekama, T. Fujinaga, M. Otagiri, N. Matsuo and Y. matsuoka, Improvement of dissolution and chemical stability of proscillaridin by cyclodextrin complexation, *Acta Pharm. Suec.*, **20**, 287 (1983).
- 32) M. Uekama, F. Fujinaga, M. Otagiri, H. Seo and M. Tsuruoka, Enhanced bioavailability of digoxin by gamma-cyclodextrin complexation *J. Pharmacobio-Dyn.*, **4**, 735 (1981).
- 33) K. Uekama, T. Fujinaga, F. Hirayama, M. Otagiri, M. Yamasaki, H. Seo, T. Hasimoto and M. Tsuruoka, Improvement of the oral bioavailability of digitalis glycosides by cyclodextrin complexation, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 1338 (1983).