한국생물공학회지 제19권 제4호
Korean J. Biotechnol. Bioeng.
Vol. 19, No. 4, 321-326(2004)

초임계 역용매 공정을 이용한 Itraconazole/Hydroxypropyl-β-cyclodextrin 포접복합체 미세입자 제조

[1,2]이 상 윤 · [1]김 정 규 · [2]김 우 식 · [1]유 종 훈 · † [1]임 교 빈
[1]수원대학교 화공생명공학과, [2]연세대학교 화학공학과
(접수 : 2004. 8. 9., 게재승인 : 2004. 8. 26.)

Preparation of Microparticulate Itraconazole/Hydroxypropyl-β-cyclodextrin Inclusion Complexes Using a Supercritical Anti-Solvent (SAS) Process

Sang-Yun Lee[1,2], Jeong-Kyu Kim[1], Woo-Sik Kim[2], Jong-Hoon Ryu[1], and Gio-Bin Lim† [1]
[1]Department of Chemical and Biochemical Engineering, The University of Suwon, Hwasung, Kyunggi 445-743, Korea
[2]Department of Chemical Engineering, Yonsei University, Seoul 120-749, Korea
(Received : 2004. 8. 9., Accepted : 2004. 8. 26.)

Microparticles of an inclusion complex between itraconazole and 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD) were prepared using an environmentally-benign supercritical anti-solvent (SAS) process. In order to evaluate the degree of complexation, the thermal behavior of solid microparticulate complexes was investigated using differential scanning calorimetry. The experimental results obatined for the solubility and dissolution rate of the microparticulate inclusion complexes in a buffer solution of pH 1.2 showed that the complexation of itraconazole with HP-β-CD results in a significant increase in the solubility and dissolution rate of itraconazole. For the microparticulate itraconazole/HP-β-CD inclusion complexes prepared by the SAS process, about 80% of itraconazole was found to dissolve in the buffer solution. Our experimental results confirmed that the SAS process is a promising method for the preparation of microparticles of water-insoluble drug/cyclodextrin inclusion complexes.

Key Words : Itraconazole, cyclodextrin, inclusion complex, supercritical fluid, anti-solvent

서 론

다양한 질병의 치료를 위해 연구 중이거나 개발된 많은 종류의 약물들 중 상당수는 수용액상에서 매우 낮은 용해도를 보이며, 결과적으로 매우 낮은 생체이용률 (bioavailability)을 나타내어 뛰어난 약물 효능에도 불구하고 투약 시 심각한 부작용을 유발할 수 있다. 특히, 약물을 경구 투여하는 경우 위장관 흡수 정도에 따라 약효의 발현 강도 및 생체이용률이 변화하기 때문에 일반적으로 약물의 흡수과정 중 위장관에서의 약물 용출 속도가 율속단계로 작용하게 된다(1). 난용성 약물의 경우 위장관에서의 느린 약물 용출 속도로 인해 약물의 생체 내 흡수가 잘 이루어지지 않아 약효의 발현 및 생체이용률이 매우 낮으며 환자의 상태에 따라 약물의 흡수 차이에 따른 약효의 편차도 심한 것으로 알려져 있다(2). 따라서 난용성 약물의 경우 약물의 투여 경로와 더불어 약물의 용해도 및 용출 속도는 제제 설계에서 매우 중요한 인자로 작용하게 된다.

이트라코나졸 (itraconazole)은 대표적인 난용성 약물로서 Fig. 1에 나타낸 것과 같은 화학구조를 가지며, 백선균속, 소아포균속, 표피사상균속 등의 피부사상균, 칸디다균속, 피티로스포륨속 등의 효모균과 이스퍼질루스균속 및 여러 병원성 진균의 감염에 효과적인 치료효과를 보이는 트리아졸계 광범위 항진균제이다(3, 4). 이트라코나졸은 진균 세포막의 필수 구성요소인 에르고스테롤 (ergosterol)의 합성을 저해함으로써 항진균 작용을 발현하며(5), 높은 지질친화력을 지니고 있어 혈중으로부터 생체 조직 깊숙이 축적되며, 진균이 침입한 조직 중 특히 피부에서 혈중에서보다 4배 높은 농도를 유지함으로써 표재성 및 심재성 사상균증에 탁월한 약효를 보이는 약물이다. 또한, 피부에 도달한 약물은 피부 재생과 함께 각질로 탈락

† Corresponding Author : Department of Chemical and Biochemical Engineering, The University of Suwon, Hwasung, Kyunggi 445-743, Korea
Tel : +82-31-220-2243, Fax : +82-31-220-2528
E-mail : gblim@suwon.ac.kr

할 때까지 상존하여 지속적인 살진균 효과를 나타낸다(4). 그러나, 높은 지방 친화력과 약한 염기성의 특징으로 인하여 산성 조건의 수용액에서만 미량으로 용해되며, 약물을 그자체로 경구 투여하는 경우 체내에서의 흡수는 거의 이루어지지 않아 매우 낮은 생체이용률을 나타낸다(6).

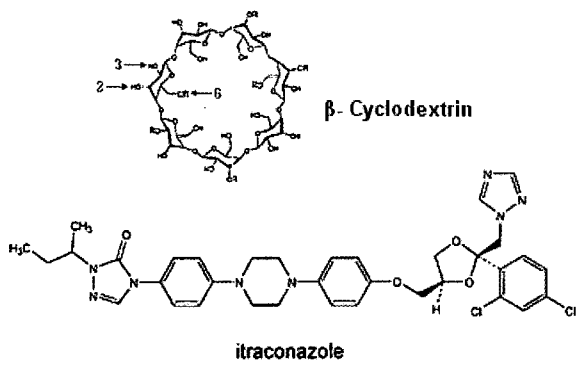

Figure 1. Chemical structures of itraconazole and β-cyclodextrin.

이트라코나졸의 대표적인 물리적 특성 중 하나인 수용액상에서의 낮은 용해성으로 인해 약물을 경구 투여하거나 일반적인 정제형태로 만들어 투약하는 경우 생체 내에서의 흡수가 거의 이루어지지 않기 때문에 이를 극복하기 위해 가용화 기술에 기초한 다양한 방법을 이용하여 이트라코나졸의 제제화 연구가 진행되어 왔다. 난용성인 이트라코나졸을 가용화한 대표적인 제제 형태로는 크게 고형제와 액제로 분류할 수 있으며, 고형제의 경우 600 μm의 평균 입자 크기를 갖는 당핵(sugar sphere)을 이용해 비드 형태의 약물 입자를 제조하고 이 입자들을 캡슐제제로 생산하는 공정이 얀센 (Janssen)사에 의해 개발되어 "스포라녹스 캡슐 (Sporanox Capsule)"이란 상품명으로 시판되고 있으나, 캡슐의 생체이용률이 위내 산도의 영향을 많이 받아서 공복에 섭취하는 경우 흡수율이 저하되어 치료에 실패하는 사례가 종종 발생하며 약물의 효율적 생체이용율을 위해 요구되는 속방성적 특성에 비추어 다소 늦은 초기 방출 특성을 나타낸다는 문제가 있다(7-9). 이러한 이트라코나졸 (스포라녹스 캡슐)의 위내 산도의 영향에 의한 생체이용률 변화의 문제를 해결하기 위한 한 방법으로 얀센사에서는 1998년 용융사출 (melt extrusion) 공정을 도입하여 "스포라녹스ME정"을 제조해 시판하고 있다. 이 제제는 친수성 고분자인 hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) 또는 시클로덱스트린 (cyclodextrin)과 이트라코나졸을 140~160℃ 정도의 온도에서 혼합/용융시킨 후 고체형태로 제조한 것으로 형태는 고체지만 용액의 구조를 갖는 고체용액 상태를 보이며 친수성 고분자로 인하여 빠른 용출 특성을 나타내는 것이 특징이다(10, 11). 이외에도 분무건조법을 사용하여 이트라코나졸의 입자 크기를 줄이는 동시에 무정형 상태의 입자형성을 유도하여 이트라코나졸를 가용화시키는 방법, 백당을 이용한 용융혼합물의 형성, 무기산 또는 유기산과 아졸계 항진균제와의 공융혼합물을 형성하는 방법, 또는 히드록실기를 갖는 유기산의 공융분산체를 형성하고 여기에 계면활성제 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 첨가하여 제제화하는 방법 등이 제시되었다(10-13). 특히, 액제의 경우 고형제와는 달리 체내에서 붕해, 용해 과정을 거치지 않고 빠르게 흡수될 수 있어 생체이용률의 향상을 기대할 수 있다(12, 13). 이트라코나졸을 시클로덱스트린 유도체에 포접시켜 가용화시킨 경구용 액제의 경우 생체이용률이 캡슐제와 비교해 약 37% 정도 증가한다는 연구결과가 보고 되었으며(7, 14), 실제로 얀센사에서는 시클로덱스트린 유도체를 이용한 경구 및 주사제형 제제를 제조해 시판하고 있다.

시클로덱스트린 및 그 유도체는 약제학적으로 액상 약물의 분체화, 불안정한 약물의 안정화, 난용성 약물의 가용화, 휘발성 약물의 휘발성 억제, 약물의 방출 및 생체이용률 제어 등의 여러 분야에서 폭넓게 이용되고 있다. 그러나 지금까지 개발 또는 상용화 된 난용성 약물/시클로덱스트린 포접복합체 제조 기술의 경우 복잡한 다단계 공정이 요구되며, 특히 용융사출법의 경우 제조 공정이 약물의 융점 이상의 고온 조건에서 진행되기 때문에 열에 민감한 약물들에 대한 적용이 어려울 뿐만 아니라 용융 및 혼합단계에서 약물을 시클로덱스트린에 매우 균일하게 분산시켜야 한다는 공정상의 어려움, 용융되지 않은 이트라코나졸이 잔존할 경우 최종제품의 성능에 미치는 영향 등 여러 가지 문제점을 내포하고 있다. 특히, 난용성 약물의 가용화를 위해 시클로덱스트린 및 그 유도체를 이용하여 포접복합체를 형성하는 공정이 수용액 상태에서 이루어지는 경우가 대부분이기 때문에 긴 작업 및 건조 시간, 약물의 안정성에 미치는 영향, scale-up의 어려움 등 공정상의 문제점을 해결하기 위한 기술의 개발이 요구되고 있다.

기존 공정기술의 문제점을 해결하기 위해 본 연구에서는 최근 약물 및 약물전달체의 입자 제조를 중심으로 제제 분야에서 새로운 환경친화적인 공정으로 주목받고 있는 초임계유체 (supercritical fluid)를 이용한 공정기술을 난용성 약물/시클로덱스트린 포접복합체 미세입자 제조에 적용하기 위한 기초 연구를 수행하였다. 초임계유체란 어떤 물질의 임계점 (critical point) 이상의 온도와 압력에서 존재하는 유체로서 정의되며 액체에 근접한 정도까지의 밀도 특성을 지님과 동시에 기체와 유사한 낮은 점도, 높은 확산계수 및 매우 낮은 표면장력을 지닐 수 있어 대상 물질에 대한 높은 용해력과 대상 구조로의 빠른 물질전달 특성을 동시에 가질 수 있다. 이와 같은 초임계유체의 독특한 성질을 이용하여 특정 물질의 선택적이며 빠른 추출 및 정제, 나노 및 마이크로 수준의 미립자 제조, 반응매질로서의 응용 등 다양한 산업분야에 초임계유체 기술을 적용하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다. 초임계유체로 가장 널리 사용되고 있는 이산화탄소를 이용한 초임계 공정의 경우 이산화탄소의 낮은 임계온도 (31.1℃)와 임계압력 (73.8 bar)으로 인해 초임계 상태의 형성이 용이하며, 특히 낮은 임계온도는 펩타이드, 단백질 등과 같이 열에 민감한 약물의 공정에 매우 적합하며, 인체에 무해하고, 가격이 저렴할 뿐만 아니라 폭발성 및 발화성이 없으며, 단순 감압에 의해 사용한 이산화탄소를 쉽게 회수하여 재사용할 수 있기 때문에 환경친화적인 첨단 청정공정으로 주목받고 있다.

본 연구에서는 대표적인 난용성 약물인 이트라코나졸의 가용화를 위해 시클로덱스트린 유도체인 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD)을 이용하여 이트라코나졸의 수용액상에서의 용해도를 증가시킴으로써 약물의 생체이용률을 현저히 향상시킬 수 있는 이트라코나졸/HP-β-CD 포접복합체 미세입자를 초임계 역용매 (supercritical anti-solvent, SAS) 공정을

이용하여 제조하였다. 또한, 초임계 공정조건에 따른 입자형성 및 용출 특성의 변화를 관찰하여 초임계유체 공정기술을 포접복합체 미세입자의 제조공정에 적용하기 위한 기초 연구를 수행하였다.

재료 및 방법

재료

이트라코나졸은 ㈜중외제약으로부터 공급받아 더 이상의 정제 과정 없이 사용하였으며 초임계유체로는 99.95% 순도의 이산화탄소를 사용하였다. 이트라코나졸 포접복합체의 제조를 위해서는 Cargill사의 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD, Cavitron 82005)을 사용하였으며, 제조사의 실험결과에 따르면 HP-β-CD 내의 hydroxypropyl기의 치환도 (degree of substitution)는 4.0~6.0 범위의 값을 갖는 것으로 확인되었다. 이트라코나졸과 HP-β-CD를 용해시키기 위한 용매로는 각각 methylene chloride와 ethanol을 선정하였으며, 상기 용매는 Fisher사의 HPLC급 시약을 구입하여 사용하였다.

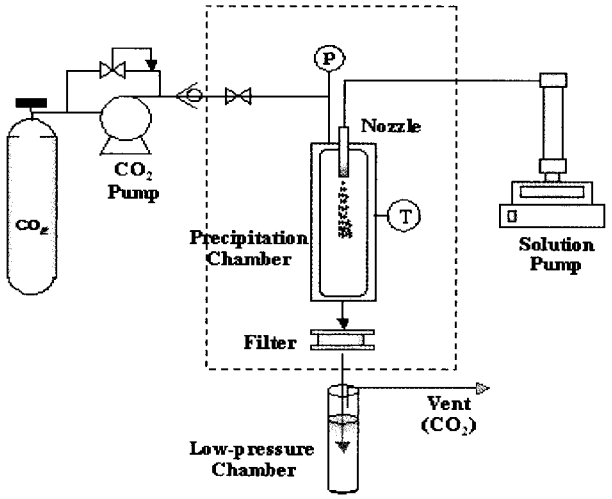

Figure 2. Schematic of the SAS system used in this study.

초임계유체 공정을 이용한 포접복합체 미세입자 제조

초임계 이산화탄소를 이용한 포접복합체 미세입자의 제조를 위하여 SAS 공정을 이용하였다. 일정 몰비의 이트라코나졸과 HP-β-CD를 methylene chloride와 ethanol의 혼합용액에 완전히 용해시킨 후 이 용액을 고압 침전기내의 초임계 이산화탄소상으로 분무시켜 포접복합체를 제조하였으며, 본 연구에서 사용된 SAS 공정의 개략도를 Fig. 2에 나타내었다. 초임계유체를 이용한 이트라코나졸/HP-β-CD 포접복합체 미세입자 제조장치는 초임계유체로 선정된 이산화탄소를 공급하기 위한 고압 펌프, 용액의 주입 및 분사를 위한 고압 정량펌프 및 노즐, 입자 형성이 일어나는 고압 침전기 등으로 구성되어있다. 액화된 이산화탄소는 고압 펌프 (Lewa, EL-1, Germany)와 후방압력조절기 (back-pressure regulator, 26-1700, Tescom, USA)에 의해 일정한 압력으로 가압되어 고압 침전기의 상단으로 공급되며, 충분히 용해된 이트라코나졸과 HP-β-CD의 혼합용액은 주사형 고압 정량펌프 (syringe pump, 100DX, ISCO, USA)에 의해 침전기의 상단에 부착된 내경 127 μm의 노즐로 이동되어 침전기 내부의 초임계 이산화탄소상으로 분사된다. 노즐을 통하여 분사된 혼합용액 액적 (droplet) 중의 용매들은 초임계상태 이산화탄소와의 접촉을 통하여 이산화탄소와 단일상을 형성하게 되며 결과적으로 액적내의 용매 농도가 감소해 빠른 속도로 과포화 (supersaturation) 상태가 유도되어 이트라코나졸/HP-β-CD 포접복합체 미세입자가 형성되며, 형성된 포접복합체 입자는 침전기 하단에 장착된 필터 상에 수집된다.

포접복합체 특성 및 *in vitro* 약물 방출

제조된 포접복합체 미세입자를 소량 채취하여 carbon disk에 부착시킨 후 주사전자현미경 (scanning electron microscope, SEM, JSM-5200, JEOL, USA)으로 입자의 크기 및 형상을 관찰하였으며, 포접복합체의 형성에 따른 이트라코나졸과 HP-β-CD의 열적 특성의 변화를 조사하기 위하여 시차주사열량계 (differential scanning calorimeter, DSC, DSC2010, TA Instrument, USA)를 사용하였다.

SAS 공정을 이용하여 제조된 이트라코나졸/HP-β-CD 포접복합체 미세입자의 용출시간과 용출률을 평가하기 위한 용출시험은 대한약전 용출시험법 중 제2법인 패들법 (paddle method)에 준하여 수행하였으며, 이트라코나졸 원재료와 대조제로서의 스포라녹스 캡슐 (Sporanox™ Capsule, Janssen Pharmaceutica)에 대한 용출 시험을 동시에 수행하여 SAS 공정에 의해 제조된 포접복합체의 용출성과 비교하였다. 용출 시험을 위해 화인기기의 용출시험기 (DST-810)를 사용하였으며, 용출 용매로는 pH 1.2의 인공위액 (대한약전 붕해시험법의 제1액) 900 mL를 사용하여 37±0.5℃의 항온 조건에서 100 rpm의 패들 회전속도로 용출 실험을 수행하였다. 이트라코나졸 100 mg에 해당하는 양의 포접복합체를 인공위액에 투입하고 일정한 시간 간격으로 용출액을 3 mL씩 취한 후 0.45 μm의 평균 기공을 갖는 분리막 (membrane)으로 여과하여 검액하였으며, 시료를 채취한 후 동일 양의 용출 용매를 보충하였다.

용출액 중의 이트라코나졸 함량을 측정하기 위해 high-performance liquid chromatography (HPLC, 600 Series with 717 Autosampler, Waters, USA)를 이용하였으며, 분석에 사용된 칼럼으로는 ODS Hypersil (5 μm, 150x4.6 mm, Thermo Electron, USA)을 사용하였다. 이동상은 acetonitrile과 0.05% (v/v) diethylamine 수용액을 80:20 (v/v)의 비율로 혼합하여 1.0 mL/min의 유속으로 사용하였으며, 262 nm의 파장에서 검출하여 미리 작성된 표준 곡선을 이용하여 이트라코나졸의 용출률을 계산하였다.

결과 및 고찰

Miyake 등의 연구에서 propylene glycol이 함유된 수용액 상에서 이트라코나졸/HP-β-CD의 포접복합체는 이트라코나졸의 triazole 및 triazolone 고리와 triazolone 고리에 인접한 벤젠 고리에 두개의 HP-β-CD가 결합하여 형성되는 것으로 확인되었으며 (15), 이들이 제시한 포접복합체의 구조를 Fig. 3에 나타내었다. 따라서 본 연구에서는 SAS 공정을 이용한 포접복합체의 제조를 위해 이트라코나졸과 HP-β-CD의 몰비를 1 : 2로 유지하고 methylene chloride와 ethanol을 1 : 2의 부피비로 섞은 혼합용매를 사용하여 3 wt% 농도의 혼합용액을 제조하여 실험하였다. SAS

공정은 35~65℃의 온도범위와 83~140 bar의 압력범위에서 수행되었으며 이산화탄소와 혼합용액의 주입 유량은 각각 20 L/min (표준상태)과 0.5 mL/min으로 유지하였다.

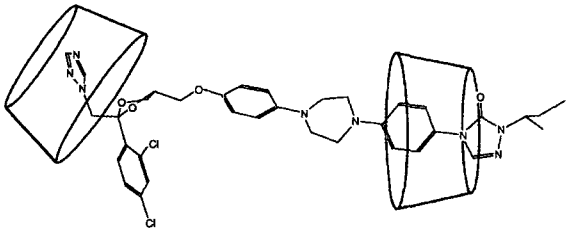

Figure 3. An inclusion mode of itraconazole/HP-β-CD complex in 1 : 2 molar ratio proposed by Miyake et al.(15).

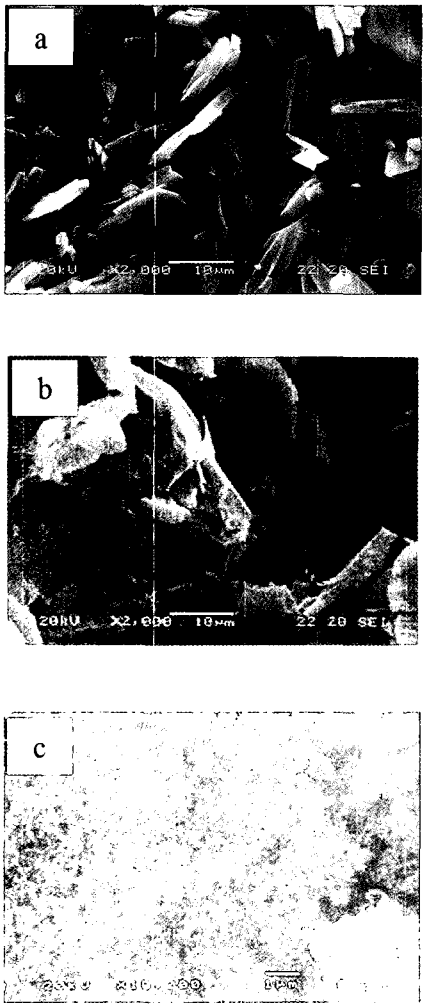

Figure 4. SEM micrographs of (a) itraconazole, (b) HP-β-CD and (c) SAS-processed itraconazole/HP-β-CD inclusion complex microparticles.

실험에 사용된 이트라코나졸과 HP-β-CD 원료물질과 SAS공정에 의해 제조된 이트라코나졸/HP-β-CD 포접복합체 미세입자의 형상을 보여주는 주사전자현미경 사진을 Fig. 4에 나타내었다. 이트라코나졸 원료 입자의 경우 수십 μm 크기의 막대 형상을 가지며, HP-β-CD의 경우 덩어리 형태의 입자로 존재함을 알 수 있었다. 반면에 SAS 공정에 의해 제조된 포접복합체의 경우 평균직경 1 μm 이하의 구형 미세입자들로 구성되어 있어 초임계유체 공정에 의해 입자의 형상 및 크기가 현저하게 변화하였음을 알 수 있었다. 한편 본 실험이 수행된 범위 내에서 온도 및 압력의 변화가 포접복합체 입자의 크기 및 형상에 미치는 영향을 주사전자현미경으로 조사한 예비 실험결과 온도 및 압력의 변화가 입자 특성에 미치는 영향이 거의 없음을 알 수 있었다.

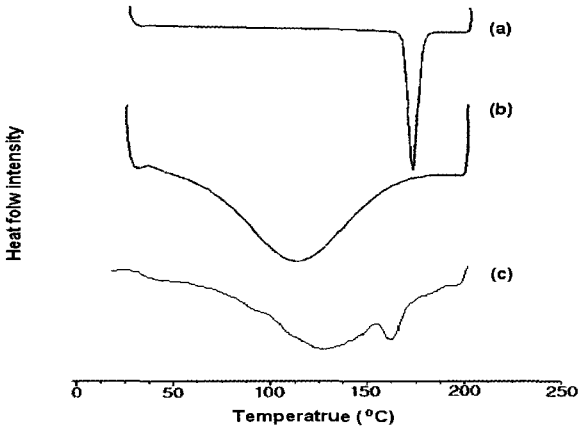

Figure 5. DSC thermograms of (a) itraconazole, (b) HP-β-CD and (c) their physical mixture.

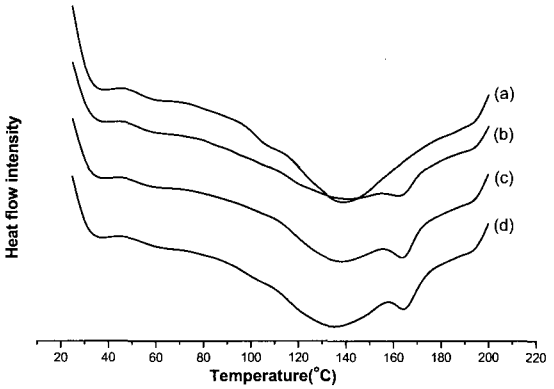

Figure 6. DSC thermograms of various itraconazole/HP-β-CD inclusion complexes prepared at different SAS conditions with 0.5 g/cm^3 of CO_2 density: (a) 35℃, 83 bar, (b) 45℃, 100 bar, (c) 55℃, 125 bar, and (d) 65℃, 140 bar.

원료물질 상태의 이트라코나졸과 HP-β-CD와 이들의 물리적 혼합물 및 SAS 공정에 의해 제조된 이트라코나졸/HP-β-CD 포접복합체 미세입자의 열적 특성을 DSC를 이용하여 조사하였으며 그 결과를 Fig. 5와 Fig. 6에 나타내었다. Fig. 5의 열분석 결과에서 쉽게 알 수 있듯이 이트라코나졸 결정의 녹는점에 해당하는 168℃ 부근에서 흡열 피크가 나타났으며, HP-β-CD의 경우 매우 넓은 온도 범위에서 흡열 피크가 관찰되었는데 이는 HP-β-CD내에 수화물의 형태로 존재하는 물이 빠져나가면서 나타나는 시클로덱스트린의 전형적인 흡열 피크에 해당한다. 이트라코나졸과 HP-β-CD의 물리적 혼합물은 이트라코나졸과 HP-β-CD를 1:2의 몰비로 취한 다음 유발에서 혼합하여 제조된 것으로 DSC 측정결과 160℃와 100℃부근에 이트라코나졸과 HP-β-CD의 열적 특성에 기인한 두개의 흡열 피크가 여전히 존재하고 있음을 알 수 있었다. 이트라코나졸의 흡열 피크의 세기가 다소 감소하였는데 이

는 이트라코나졸과 HP-β-CD간의 표면상에서의 상호작용을 통하여 무정형 복합체가 일부 형성되었기 때문인 것으로 추측된다.

SAS 공정에 의해 형성된 이트라코나졸/HP-β-CD 포접복합체 미세입자의 열분석 결과를 Fig. 6에 나타내었다. 동일한 이산화탄소 밀도의 여러 온도/압력 조건에서 온도와 압력을 동시에 감소시킴에 따라 이트라코나졸과 HP-β-CD 간의 포접복합체의 형성이 증가하여 이트라코나졸의 용융 피크가 점차로 소멸되는 것을 확인할 수 있었다. 이와 같은 결과는 SAS 공정에 의해 효율적으로 포접복합체 미세입자를 제조할 수 있다는 사실을 의미하며, 케토코나졸 (ketoconazole), 이부프로펜 (ibuprofen) 등의 난용성 약물에 대해 수행된 수용액상에서의 포접복합체 형성에 관한 연구결과(16, 17)와 매우 유사하여 기존의 수용액상에서 제조된 포접복합체의 특성을 초임계유체를 이용한 공정을 통해서도 얻을 수 있음을 시사한다. 또한 빠른 결정화 속도라는 초임계유체 공정의 특성을 적절히 응용하여 난용성 약물의 결정성을 현저히 감소시킴으로써 약물의 용해도 및 용출속도를 크게 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

이트라코나졸은 위산에 의해 어느 정도 용해된 후 위점막을 통해 흡수되는 약물로 이 약물의 *in vitro* 용출시험은 대한약전에 제시된 용출 시험법에 의거해 pH 1.2의 인공위액 900 mL를 이용하여 패들법에 따라 수행하였다. SAS 공정을 이용해 제조한 이트라코나졸/HP-β-CD 포접화합물의 인공위액에 대한 약물 용출실험 결과를 Fig. 7에 나타내었다. 또한, SAS법에 의해 제조된 포접복합체의 용출 성능을 확인하기 위하여 동일한 조건에서 이트라코나졸 원재료와 이트라코나졸을 함유한 대표적 시판 제제인 스포라녹스 캡슐을 대조제로 사용하여 용출성을 비교하였다.

Fig. 7에 나타낸 것과 같이 이트라코나졸 원재료의 경우 인공위액으로 용출되는 약물이 거의 없었으며, 대조 제제로 사용한 스포라녹스 캡슐의 경우 시간이 경과함에 따라 점차적으로 용출되는 약물의 양이 증가하여 용출시간 60분까지 약 90% 정도의 높은 용출률을 나타내었으나 속방성적인 약물 방출특성이 요구되는 이트라코나졸의 특성에 비추어 초기 약물 용출률이 상당히 낮은 것을 확인할 수 있었다. 반면에 SAS 공정에 의해 제조된 이트라코나졸/HP-β-CD 포접복합체 미세입자의 경우 투입된 이트라코나졸 약물의 50~80%에 해당하는 양이 용출개시 5분 만에 방출되어 매우 빠른 초기 용출특성을 나타내었으며, 초기에 용출된 약물의 양은 60분 동안 용출된 약물량의 95~100%에 해당되는 양이었다.

SAS 공정에 의해 제조된 포접복합체 미세입자의 높은 초기 용출률은 초임계유체에 의해 이트라코나졸이 HP-β-CD에 효율적으로 포접되어 이트라코나졸의 결정 형성이 어렵게 될 뿐만 아니라 HP-β-CD의 외부에 존재하는 친수성 히드록실기에 의해 수용액상에서의 용해도와 용출 속도가 급격히 증가하기 때문인 것으로 생각된다. 포접화합물의 용출시험에서 용출 개시 후 약 15~30분 이후부터 각 시료가 갖는 최대 용출률값에 대비해 약 3~10% 정도의 용출률이 저하되는 결과가 관찰되었다. 이와 같은 현상은 이트라코나졸과 유사한 아졸계 난용성 항진균제인 케토코나졸/β-CD 포접복합체에 대한 Esclusa-Diaz(16)와 Szejtli(18)의 연구에서 언급된 바와 같이 용출 시간이 경과함에 따라 pH 1.2 상태의 인공위액 중에 녹아 있는 약염기성 이트라코나졸의 양이 증가하게 되어 나타나는 용출 매질의 pH 변화, 빠른 약물 용출 특성에 의한 약물분자 주변 미세 영역의 용출 매질상의 변화, 또는 국소 지역의 용출 매질 상태의 포화용액 상태의 형성에 기인한 약물의 재침전이 일어나기 때문인 것으로 추정된다.

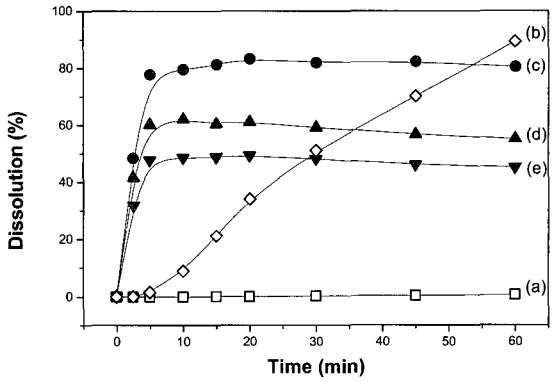

Figure 7. *In vitro* dissolution profiles obtained at 37℃ using a buffer solution of pH 1.2 for the original itraconazole and various SAS-processed itraconazole/HP-β-CD inclusion complexes prepared at different operating conditions: (a) unprocessed itraconazole, (b) Sporanox capsule, (c) 35℃, 83 bar, (d) 45℃, 100 bar, and (e) 65℃, 140 bar.

Fig. 7의 용출 결과에 나타난 이트라코나졸/HP-β-CD 포접복합체는 초임계 이산화탄소의 밀도를 0.5 g/cm^{3}으로 고정한 상태에서 온도와 압력 조건을 변화시키면서 제조된 것으로 동일 밀도 조건에서 조작 온도가 증가함에 따라 생성된 포접복합체의 용출률이 감소하게 됨을 관찰할 수 있었다. 이 결과는 Fig. 5에 나타낸 DSC 분석에서 초임계 이산화탄소의 온도가 35℃에서 65℃로 증가함에 따라 160℃ 부근에서 나타나는 이트라코나졸의 용융 피크의 세기가 증가하게 된다는 사실과 함께 SAS 공정의 온도가 증가함에 따라 포접복합체 미세입자의 포접 효율이 감소하게 된다는 것을 의미한다. 이와 같은 현상은 포접복합체의 형성이 이루어지는 주변 매질의 온도가 높아짐에 따라 초임계 이산화탄소 분자의 활동도가 증가하게 되어 이트라코나졸과 HP-β-CD간의 포접복합체 형성에 필요한 결합력이 점차로 약해지기 때문인 것으로 생각된다.

요 약

본 연구에서는 초임계 이산화탄소를 이용한 SAS 공정을 난용성 약물인 이트라코나졸과 친수성 물질인 HP-β-CD의 포접복합체 미세입자의 제조에 적용하기 위한 기초 연구를 수행하였다. 이트라코나졸과 HP-β-CD를 1:2의 몰비로 혼합한 용액을 사용하여 35~65℃의 온도범위와 83~140 bar의 압력범위에서 SAS 공정으로 이트라코나졸/HP-β-CD 포접복합체 미세입자를 제조하였으며, 이트라코나졸 및 HP-β-CD 원재료의 열적 특성과 비교함으로써 초임계 유체 공정에 의해 포접복합체를 제조할 수 있음을 확인하였다. 또한, SAS 공정에 의해 제조된 이트라코나졸/HP-β-CD 포접복합체의 인공위액에 대한 이트라코나졸의 용출시험을 수행한 결과 이트라코나졸 원재료와 이트라코나졸을 함유한 대표적 시판 제제인 스포라녹스 캡슐제와 비교해 투입된 이트라코나졸의 50~80%에 해당하는 양이 용출개시 5분 만에 방출되는 매우 빠른 초기 용출특성을 보임을 확인할 수 있었다. 이트라코나졸

/HP-β-CD 포접복합체의 제조시 SAS 공정 조건이 35℃에서 65℃로 높아짐에 따라 이트라코나졸의 용출률이 감소하였을 뿐만 아니라 열분석 결과 이트라코나졸의 용융 피크의 세기도 점차로 증가하게 된다는 결과로부터 포접복합체의 형성이 이루어지는 주변 매질의 온도가 높아짐에 따라 초임계 이산화탄소 분자의 활동도가 증가하게 되어 이트라코나졸과 HP-β-CD 간의 포접복합체 형성에 필요한 결합력이 점차로 약해져서 포접 효율이 저하하게 됨을 확인할 수 있었다.

감 사

본 연구는 과학기술부/한국과학재단 지정 수원대학교 환경청정기술연구센터의 지원으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

REFERENCES

1. Aguiar, A. J., J. Krc, A. W. Kinkel, and J. C. Samyn (1967), Effect of Polymorphism on the Absorption of Chloramphenicol from Chloramphenicol Palmitate, *J. Pharm. Sci.* **56**, 847-853.
2. Frey, B. M. and F. J. Frey (1990), Clinical Pharmacokinetics of Prednisone and Prednisolone, *Clin. Pharmcokinet.* **19**, 126-146.
3. Sheehan, D. J., C. A. Hitchcock, and C. M. Sibley (1999), Current and Emerging Azole Antifungal Agents, *Clin. Microbiol. Rev.* **12**, 40-79.
4. Warnock, D. W. (1989), Itraconazole and Fluconazole: New Drugs for Deep Fungal Infection, *J. Antimicrob. Chemother.* **24**, 275-277.
5. De Beule, K. (1996), Itraconazole: Pharmacology, Clinical Experience and Future Development, *Int. J. Antimicrob. Agents* **6**, 175-181.
6. Van Peer, A., R. Woestenborghs, J. Heykants, R. Gasparini, and G. Gauwenbergh (1989), The Effects of Food and Dose on the Oral Systemic Availability of Itraconazole in Healthy Subject, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **36**, 423-426.
7. Joseph, A. B., L. M. Bruce, G. Joseph, E. H. Alan, L. C. John, H. B. Robert, and J. Lois (1998), Enhanced Bioavailability of Itraconazole in Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin Solution versus Capsules in Healthy Volunteers, *Antimicrob. Agents Chemother.* **42**, 1862-1865.
8. Barone, J. A., J. G. Koh, R. H. Bierman, J. L. Colaizzi, K. A. Swanson, M. C. Gaffar, B. L. Moskovitz, W. Mechlinski, and V. Van de Velde (1993), Food Interaction and Steady-State Pharmacokinetics of Itraconazole Capsules in Healthy Male Volunteers, *Antimicrob. Agents Chemother.* **37**, 778-784.
9. Grant, S. M., and S. P. Clissole (1989), Itraconazole: A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use in Superficial and Systemic Mycoses, *Drugs* **37**, 310-344.
10. Baert, L. E. C., G. Verreck, and D. Thoné (2003), Antifungal Compositions with Improved Bioavailability, *US Patent* 6,509,038 B2.
11. Baert, L. E. C., G. Verreck, and D. Thoné (2002), Solid Mixtures of Cyclodextrins Prepared via Melt-Extrusion, *US Patent* 6,365,188 B1.
12. Skinner, M. and I. Kanfer (1998), Comparative Bioavailability of Josamycin from a Tablet and Solution and the Influence of Dissolution on *in vivo* Release, *Biopharm. Drug Dispos.* **19**, 21-29.
13. Jung, K. S., J. W. Hong, K. S. Choi, S. C. Chi, and E. S. Park (2002), Formation of Liquid Oral Preparations Containing Itraconazole, *J. Kor. Pharm. Sci.* **32**, 299-303.
14. Willems, L., R. van der Geest, and K. de Beule (2001), Itraconazole Oral Solution and Intravenous Formations: a Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, *J. Clin. Pharm. Ther.* **26**, 159-169.
15. Miyake, K., T. Irie, H. Arima, F. Hirayama, K. Uekama, M. Hirano, and Y. Okamoto (1999), Characterization of Itracoanzole/2-Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin Inclusion Complex in Aqueous Propylene Glycol Solution, *Int. J. Pharm.* **179**, 237-245.
16. Esclusa-Diaz, M. T., M. Gayo-Otero, M. B. Perez-Marcos, J. L. Vila-Jato, and J. J. Torres-Labandeira (1996), Preparation and Evalution of Ketoconazole-β-Cyclodextrin Multicomponent Complex, *Int. J. Pharm.* **142**, 183-187.
17. Ghorab, M. K. and C. Adeyeye (2003), Enhanced Bioavailability of Process-Induced Fast-Dissolving Ibuprofen Cogranulated with β -Cyclodextrin, *J. Pharm. Sci.* **92**, 1690-1697.
18. Szejtli, J. (1991), Cyclodextrin in Drug Formation: Part I, *Pharm. Technol. Int.* **3**, 15-22.