

약물의 약제학적 연구 (제 3보)
 β -시클로덱스트린과의 복합체 형성에 의한 설파메톡사졸의
용출 및 안정성 향상

이현종·김수억·서성훈[†]
경희대학교 약학대학
(1988년 12월 6일 접수)

Pharmaceutical Studies on the Drug (III)
Enhancement of Dissolution and Stability of Sulfamethoxazole by
 β -Cyclodextrin Complexation

Hyeon-Jong Lee, Soo-Uck Kim and Seong-Hoon Seo[†]
College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 131-701, Korea
(Received December 6, 1988)

Inclusion complex of sulfamethoxazole with β -cyclodextrin was prepared by freeze-drying method in molar ratios of 1:1, 1:1.25, 1:1.5 and 1:1.75, and the complex formation was identified by ultraviolet and infrared spectroscopies, powder X-ray diffractometry and differential scanning calorimetry. Dissolution rate and solid state stability of the complex were investigated in comparison with those of sulfamethoxazole powder and the physical mixture of sulfamethoxazole with β -cyclodextrin. As a result, the dissolution rate and the stability of solid complexes in various relative humidity conditions increased more remarkably than those of sulfamethoxazole powder and physical mixture. But the difference according to molar ratio of the complex was not recognized.

Keywords—sulfamethoxazole, β -cyclodextrin, inclusion complexation, freeze-drying, solid complex, dissolution rate, stability

난용성 약물의 용출속도는 약효발현과 깊은 관계가 있으며 약물흡수의 율속단계가 된다.¹⁾ 용출속도의 증가와 관련된 부형제나 봉해제의 개발 및 개선,²⁻⁵⁾ pH조절,⁶⁻¹⁰⁾ 결정의 미세화 및 다형화,¹¹⁻¹²⁾ 제법 및 제형의 개선, 용해보조제 및 계면활성제의 첨가,^{21,22)} 포비돈과의 공침물형성,²³⁻³¹⁾ 최근에는 시클로덱스트린과의 포접 복합체에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다.^{22,32-36)}

시클로덱스트린은 약제학적으로 액상 약물의 분체화, 안정화³⁷⁻⁴⁰⁾, 가용화, 약효조절, 생체내 이

용율의 개선,⁴¹⁻⁴³⁾ 교미 교취⁴⁴⁾ 및 휘발성 억제^{43,45,46)} 등에 응용되고 있다.

이에 저자 등은 β -시클로덱스트린을 이용하여 설파메톡사졸의 용해성과 용출성을 개선하고 습도에 대한 안정성을 높이고자 포접 복합체를 제조하고 적외부 및 자외부 분광광도법(IR, UV), 분말 X-선 회절분석법, 시차주사열량분석(DSC)으로 복합체 형성을 확인하였다. 또 고체 복합체의 용출시험 및 항온 항습 조건에서의 안정성 시험을 행하였다.

[†] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

실험방법

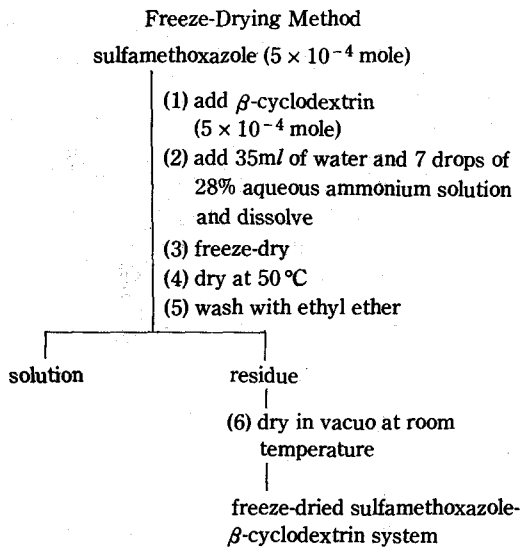
재료 및 기기

재료로는 설파메톡사졸(KP) 및 β -시클로덱스트린(일본식품화학)을 사용하였으며 기타 시약은 시판 일급 및 특급품을 썼다.

기기로는 동결건조기(Thermovact[®]), X-선 회절분석기(Rigaku), 적외부 분광광도계(MX-Nicolet), 자외부 분광광도계(Shimadzu MPS-5000), 시차주사열분석기(Perkin Elmer DSC-4) 및 용출시험장치(제일이화학)를 사용하였다.

포접 복합체의 조제

Kurozumi 등⁴⁷⁾의 방법에 따라 Scheme 1과 같이 동결건조법으로 조제하였다. 설파메톡사졸에 대한 β -시클로덱스트린의 비는 1:1, 1:1.25, 1:1.5 및 1:1.75의 몰비로 하였다.



Schem 1—Preparation of inclusion complex of sulfamethoxazole with β -cyclodextrin.

포접 복합체의 확인

자외부 흡수 스펙트라의 측정—설파메톡사졸 원말과 1:1, 1:1.25, 1:1.5 및 1:1.75의 몰비의 설파메톡사졸- β -시클로덱스트린 동결건조물을 설파메톡사졸로서 10 μ g/ml의 농도가 되도록 물에 녹여 파장 200~350 m μ 에서 자외부 흡수 스펙

트리를 측정하였다.

적외부 분광광도 측정—KP IV 적외부 흡수 스펙트라 측정법중 브롬화칼륨정제법에 따라 측정하였다.

분말 X선 회절분석—분말 X-선 회절분석은 2 θ 5~30°의 범위에서 Ni-filtered Cu-K α radiation, 전압 30kV, 시간 2sec, 50/min로 행하였다.

시차주사열량분석—20°/min의 주사속도로 측정하였다.

용출시험

KP IV의 용출시험법 제2법으로 행하였으며 시험액은 증류수를 사용하였다. 입도 50~80 mesh의 동결건조물을 취하여 설파메톡사졸로서 10mg에 해당하는 양을 달아 시험기에 넣고 100 rpm, 37 \pm 0.5°C에서 실시하였다.

안정성 시험⁵⁹⁾

30°C 항온에서 47, 80 및 98% RH의 조건에 설파메톡사졸 원말과 네가지 비율의 동결건조물을 25일간 방치하면서 5, 10, 15, 20 및 25일에 시료를 각각 취하여 물에 적절히 녹이고 파장 256 nm에서 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량선으로

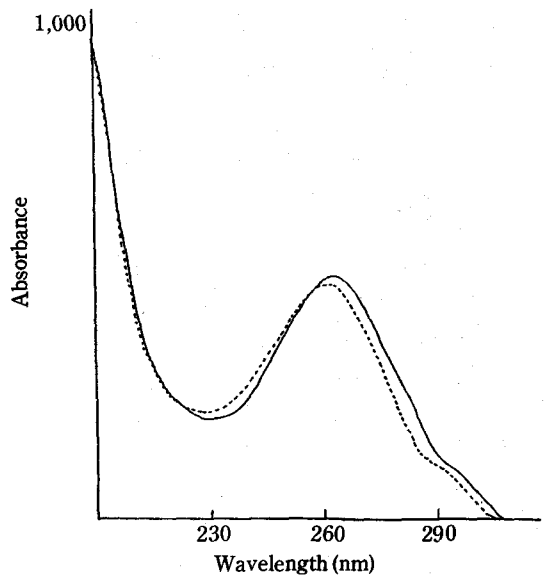


Figure 1—UV absorption spectra of sulfamethoxazole- β -cyclodextrin system.
Key: —, sulfamethoxazole; ----, sulfamethoxazole- β -cyclodextrin inclusion complex

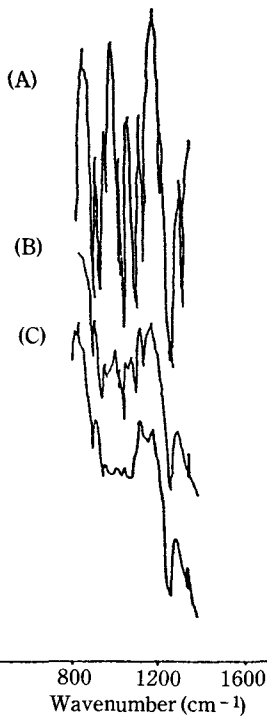


Figure 2—IR spectra of sulfamethoxazole- β -cyclodextrin system.

Key: (A), sulfamethoxazole; (B), 1:1 physical mixture; (C), 1:1 sulfamethoxazole- β -cyclodextrin inclusion complex

부터 잔존 설파메톡사졸의 함량을 구하였다.

실험결과 및 고찰

복합체의 형성

설파메톡사졸과 동결건조물의 수용액에 대한 자외부 흡수 스펙트라는 Fig. 1과 같다. 네가지의 비의 동결건조물은 모두 거의 같은 UV 흡수곡선을 나타내었다. 이들 곡선은 설파메톡사졸 원말의 에 비하여 저파장으로 약간 이동하였으며 hypochromic effect를 나타내었다. 이로 보아 수용액 중 β -시클로덱스트린과 어떤 상호작용을 하는 것으로 추정된다.

Fig. 2는 설파메톡사졸, 설파메톡사졸과 β -시클로덱스트린과의 물리적 혼합물 및 포접 복합체의 IR 흡수 스펙트라를 보여 준다. 포접 복합체는 설파메톡사졸 원말이나 물리적 화합물에 비하여

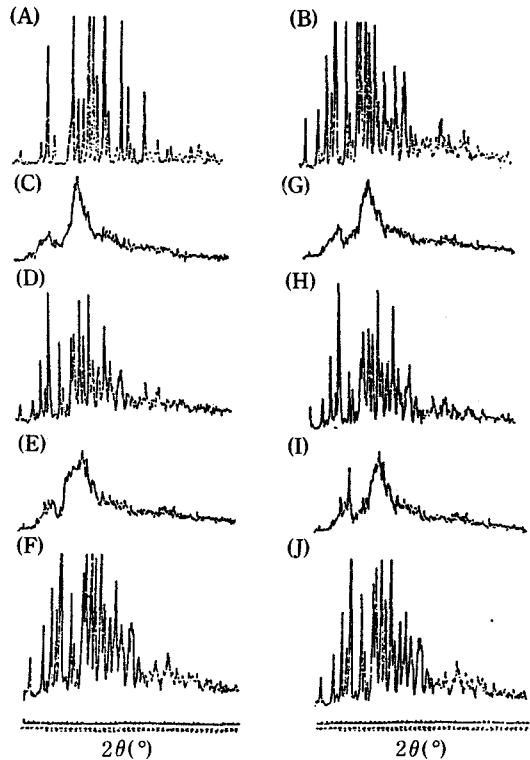


Figure 3—X-ray diffraction patterns of sulfamethoxazole- β -cyclodextrin systems.

Key: (A), sulfamethoxazole; (B), β -cyclodextrin; (C), 1:1 inclusion complex; (D), 1:1 physical mixture; (E), 1:1.25 inclusion complex; (F), 1:1.25 physical mixture; (G), 1:1.5 inclusion complex; (H), 1:1.5 physical mixture; (I), 1:1.75 inclusion complex; (J), 1:1.75 physical mixture.

1600~1300 cm^{-1} 에서 피크가 둔화되었다. 이 부분은 벤젠환에 해당하는 부분으로, 벤젠환 부분이 β -시클로덱스트린과 밀접한 상호작용을 하는 것으로 추정된다.

Fig. 3은 설파메톡사졸 원말, β -시클로덱스트린, 이들의 물리적 혼합물과 포접화합물에 대한 분말 X-선 회절분석 pattern을 나타낸다. 포접 복합체의 경우 물리적 혼합물이나 설파메톡사졸 원말에 비해 결정성이 현저히 둔화되었다. 또한 복합체 조성비의 조성비 차이에 따른 회절 양상의 변화는 별로 없었다. 이러한 결정성의 현저한 둔화는 약물의 용해 및 용출속도의 증가에 크게 기여할 것으로 생각된다.

또 설파메톡사졸과 고체 복합체의 DSC 분석은

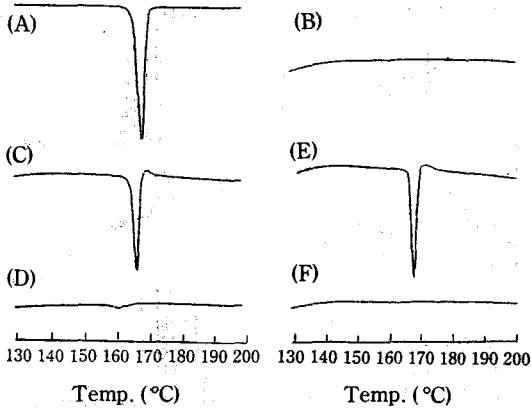


Figure 4— DSC curves of sulfamethoxazole- β -cyclodextrin systems.

Key: (A), sulfamethoxazole alone; (B), β -cyclodextrin alone; (C), 1:1 physical mixture; (D), 1:1 inclusion complex; (E), 1:1.75 physical mixture; (F), 1:1.75 inclusion complex

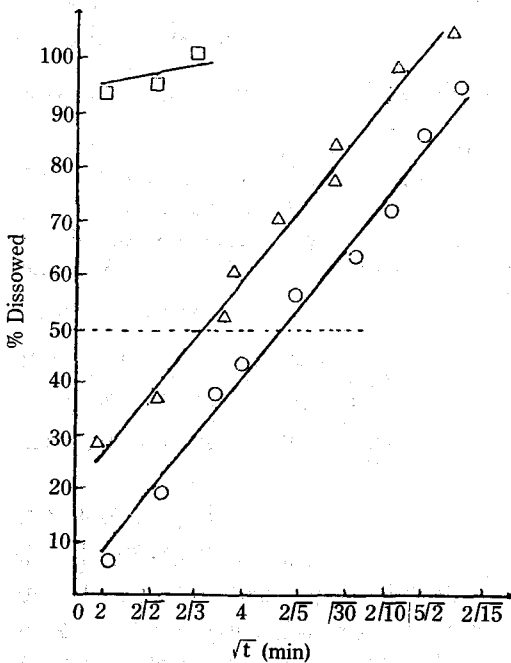


Figure 5—Dissolution profiles of sulfamethoxazole- β -cyclodextrin system in water at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 100 rpm by paddle method.

Key: \circ , sulfamethoxazole only; Δ , 1:1 physical mixture of sulfamethoxazole and β -cyclodextrin; \square , 1:1 inclusion complex of sulfamethoxazole with β -cyclodextrin

Table 1—Residual Content (%) of Sulfamethoxazole- β -Cyclodextrin System at 47, 80 and 98% Relative Humidity.

RH%	Sample	Day				
		5	10	15	20	25
47	SM only	100*	98.67	97.33	96.00	94.33
	1:1 IC	100	100	100	98.33	97.67
	1:1.25 IC	100	100	100	100	98.67
	1:1.75 IC	100	100	100	100	99.67
80	SM only	100	98.33	96.33	92.34	88.67
	1:1 IC	100	100	98.37	95.41	93.12
	1:1.25 IC	100	100	100	97.33	96.00
	1:1.5 IC	100	100	100	100	98.00
98	1:1.75 IC	100	100	100	100	97.00
	SM only	100	96.67	37.64	74.33	60.67
	1:1 IC	100	99.33	98.70	95.31	94.35
	1:1.25 IC	100	100	100	97.54	96.47
	1:1.5 IC	100	100	100	98.00	97.24
	1:1.75 IC	100	100	100	98.02	97.00
	PM	100	97.33	88.21	76.37	68.67

*Percent remaining, the mean value of their experimental results. RH = relative humidity, SM = sulfamethoxazole, IC = inclusion complex, PM = physical mixture.

Fig. 4에서와 같이 설파메톡사졸 원말은 168°C에서 용해에 의한 흡열 피이크를 나타내었으나 β -시클로덱스트린 자체는 200°C까지 별다른 변화를 나타내지 않았다. 한편 물리적 혼합물은 모두 원말과 거의 같은 흡열 피이크를 나타내었으나 포접 복합체에서는 흡열 피이크가 소실되었다. 이러한 결과는 설파메톡사졸이 β -시클로덱스트린과 복합체를 형성한다는 것을 강력히 시사하는 것으로 생각된다.

용출시험

설파메톡사졸 원말 및 고체 복합체의 용출시험 결과는 Fig. 5에 나타내었다. 설파메톡사졸 원말의 용출은 60분에 약 85.3%, 물리적 혼합물에는 약 90.2% 이었으나 포접화합물은 16분에 100% 용출을 나타내었다. $T_{50\%}$ 에서 비교하여 볼 때 1:1 몰비의 복합체는 원말에 대해서는 12배, 물리적

혼합물에는 6배의 용해성 증가를 나타내었다. 이러한 복합체의 용출성 증가는 무정형으로의 변화와 β-시클로덱스트린의 히드록실기에 의한 친수성 증가에 기인한 것으로 사료된다. 복합체의 조성비에 따른 용출거동에 대한 유의한 차이는 거의 인정되지 않았다.

고체 복합체의 안정성

여러 상대습도 하에서의 고체 복합체의 안정성 시험결과를 Table II에 나타내었다. RH 47%와 80%에서의 설파메톡사졸의 함량 변화는 복합체와 설파메톡사졸 원말 간에 큰 차이가 나타나지 않았으나 습도 98%에서는 많은 차이가 나타났다. 그러나 복합체의 조제 비율에 따른 유의성 있는 차이는 없었다. 이 시험의 결과로 설파메톡사졸과 β-시클로덱스트린 간의 복합체는 높은 습도 하에서도 현저히 안정화됨을 알 수 있다.

결 론

설파메톡사졸과 β-시클로덱스트린과의 복합체 형성과 고체 복합체의 용출 및 안정성을 검토한 결론은 다음과 같다.

- 1. 설파메톡사졸과 β-시클로덱스트린과의 동결 건조물에 대한 적외부 흡수 측정, 분말 X선 회절 분석 및 시차주사열량분석으로 동결건조물은 고체 복합체임이 확인되었다.
- 2. 고체 복합체의 용출속도는 물리적 혼합물 및 설파메톡사졸 원말에 비하여 현저히 증가되었으며 동결건조시의 물비에 따른 용출속도의 차이는 거의 없었다.
- 3. 고체 복합체는 여러 상대습도 조건에서 물리적 혼합물 및 설파메톡사졸 원말에 비하여 훨씬 안정하였으며 동결건조시의 물비(1:1~1:1.75)에 따른 안정성에는 거의 차이가 없었다.

문 헌

- 1) A.J. Aguiar, *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 847 (1967)
- 2) N.R. Patel, *et al.*, *ibid.*, **55**, 1063 (1966)
- 3) S.H. Seo, *et al.*, *Bull. K.H. Pharm. Sci.*, **11**, 43 (1983)

- 4) E.N. Rudnic, *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 647 (1985)
- 5) C. Igwilo, *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 301 (1987)
- 6) J.H. Collett, *et al.*, *ibid.*, **24**, 724 (1972)
- 7) K.A. Javid, *et al.*, *ibid.*, **61**, 137 (1985)
- 8) B.P. Wall, *et al.*, *ibid.*, **37**, 338 (1985)
- 9) A.T.M. Serajuddin, *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 188 (1985)
- 10) Serajuddin, *ibid.*, **74**, 142 (1985)
- 11) R.V. Grittiths, *et al.*, *ibid.*, **60**, 67 (1971)
- 12) I.S. Shin, *et al.*: *J. Kor. Pharm. Sci.*, **4**(4), 26 (1974)
- 13) M. Gibaldi, *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 725 (1970)
- 14) A. Heyd, *et al.*, *ibid.*, **59**, 947 (1970)
- 15) I.Vllah, *et al.*, *ibid.*, **59**, 979 (1970)
- 16) M. Weintraub, *et al.*, *ibid.*, **59**, 1972 (1970)
- 17) R.E. Shepherd, *et al.*, *ibid.*, **61**, 1152 (1972)
- 18) B.D. Rush, *et al.*, *ibid.*, **74**, 621 (1985)
- 19) T. Mizumoto, *et al.*, *Yakuzaigaku*, **45**, 291 (1985)
- 20) A. El-Yazigi, *et al.*, *Am. Pharm. Associ.*, **74**, 161 (1985)
- 21) H. Weintraub, *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1368 (1969)
- 22) C. Nystrom, *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, **38**, 161 (1986)
- 23) S.U. Kim, *et al.*, *Bull. K.H. Pharm. Sci.*, **8**, 31 (1980)
- 24) S.H. Seo, *et al.*, *ibid.*, **9**, 1 (1981)
- 25) S.H. Seo *et al.*, *ibid.*, **13**, 35 (1985)
- 26) I.Y. Park, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **5**, 17 (1975)
- 27) S.H. Seo, *et al.*, *Bull. K.H. Pharm. Sci.*, **15**, 21 (1987)
- 28) S.U. Kim, *et al.*, *ibid.*, **15**, 31 (1987)
- 29) S.C. Shin, *et al.*, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **6**(3), 48 (1976)
- 30) I.K. Jeon, *et al.*, *ibid.*, **6**(3), 58 (1976)
- 31) S.C. Shin, *et al.*, *ibid.*, **8**(2), 11 (1978)
- 32) K.Uekama, *Yakugaku Zasshi*, **101**, 857 (1981)
- 33) K.H. Jeong, *et al.*, *Yakhak Hoeji*, **30**, 87 (1986)
- 34) I.K. Chun, *et al.*, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **16**, 55 (1986)
- 35) K. Han, *et al.*, *ibid.*, **13**, 10 (1983)

- 36) J. Tokumura, *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4179 (1984)
- 37) K. Uekama, *et al.*, *ibid.*, **27**, 398 (1979)
- 38) F. Cramer, *Chem. Ber.*, **84**, 851 (1951)
- 39) T.F. Chin, *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 44 (1968)
- 40) 水上市村 等, *薬剂学*, **39**, 45 (1978)
- 41) K. Yamada, *et al.*, *Bull. Chem. Soc., Jpn.*, **49**, 1171 (1976).
- 42) R.E. McMahon, *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **49**, 272 (1965)
- 43) N. Nambu, *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3609 (1978)
- 44) K. Uekama, *et al.*, *J. Pharm. Dyn.*, **4**, 726 (1981)
- 45) K. Uekama, *et al.*, *Yakugaku Zasshi.*, **100**, 994 (1980)
- 46) J. Kinoshita, *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **51**, 666 (1973)
- 47) M. Kurozumi, *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 3063 (1975)