

## 시클로덱스트린류와의 복합체 형성에 의한 벤즈이미다졸계 구충 약물의 용해성 및 용출 증가

전인구<sup>#</sup> · 박인숙

동덕여자대학교 약학대학

(Received April 11, 1993)

### Solubilization and Dissolution Enhancement of Benzimidazole Antelmintic Drugs by Cyclodextrin Complexation

In Koo Chun<sup>#</sup> and In Sook Park

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, 23-1, Hawolgok-dong, Sungbuk-ku, Seoul 136-714, Korea

**Abstract**—Complex formations of practically insoluble antelmintic drugs such as mebendazole (MBZ), albendazole (ABZ) and flubendazole (FBZ) with dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin (DM- $\beta$ -CyD) and 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP- $\beta$ -CyD) together with  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -cyclodextrins (CyDs) in buffered solutions were investigated by solubility method.  $A_L$  type phase solubility diagrams were obtained in all cases except for the complexation (B<sub>1</sub> type) of FBZ with  $\gamma$ -CyD. The highest stability constants were obtained with DM- $\beta$ -CyD, followed by  $\alpha$ -CyD >  $\beta$ -CyD > HP- $\beta$ -CyD >  $\gamma$ -CyD for ABZ, and HP- $\beta$ -CyD >  $\gamma$ -CyD >  $\beta$ -CyD >  $\alpha$ -CyD for FBZ at pH 1.2. On the other hand, solid dispersion systems of ABZ and FBZ with  $\beta$ - and DM- $\beta$ -CyDs were prepared by solvent evaporation method and evaluated by dissolution, differential thermal analysis and powder x-ray diffractometry. The dissolution rates of ABZ- and FBZ-DM- $\beta$ -CyD solid dispersions were much faster than those of drugs alone, corresponding physical mixtures and tablets on market both at pH 1.2 and 6.8. Although dissolution rates of all samples at pH 6.8 were by far lower than those obtained at pH 1.2, as explained by pH-solubility profiles for ABZ and FBZ, the dissolution rates at pH 6.8 of ABZ from  $\beta$ - and DM- $\beta$ -CyD solid dispersions exceeded the respective equilibrium solubility (23.9  $\mu$ g/ml). Fast dissolution of ABZ from solid dispersions with CyDs was attributed to the reduction of drug crystallinity and particle size which was supported by DTA and powder x-ray diffractometry. Consequently these results suggest that solid dispersion systems with CyDs may provide useful means to markedly enhance the solubility and dissolution of benzimidazole antelmintic drugs.

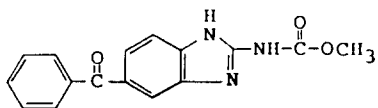
**Keywords** □ Mebendazole, albendazole, flubendazole, complex formation, cyclodextrins, modified cyclodextrins, solid dispersion, dissolution, pH-solubility, thermal analysis, x-ray diffractometry.

시클로덱스트린류(CyDs)는 분자내에 소수성의 공동을 가지고 있는 단분자 host 화합물로서 공동내에 여러가지 약물 분자를 포접하여 포접복합체를 형성하는 특성이 있다.<sup>1)</sup> 따라서 CyD는 수용액 및 고체 상태에서 포접복합체를 형성함으로써 난용성 약물의 용해성의 개선<sup>2)</sup> 및 흡수성의 개선,<sup>3)</sup> 자극성의 경감<sup>4)</sup>이나 안정성의 개선<sup>5)</sup> 등 약물의 물리화학적 성질을

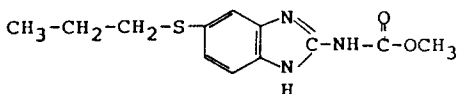
개선시키는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서는 현재 광범위의 장관내 및 장관외 구충제로서 널리 사용되는 벤즈이미다졸계 구충 약물인 메벤다졸, 알벤다졸 및 플루벤다졸(Chart 1)의 용해성을 개선시키고자 수용액중에서의 CyDs와의 상호작용을 검토하였다. 이들 약물은 물이나 유기용매 어느 것에도 잘 녹지 않으며 동질 이상의 존재, 입자의 크기 및 제형에 따라 용출과 구충효과에 큰 차이가

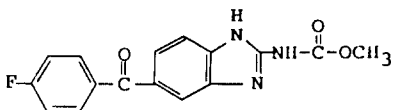
<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



Mebendazole (Mol. wt. 295.29)



Albendazole (Mol. wt. 265.33)



Flubendazole (Mol. wt. 313.29)

**Chart 1**—Chemical structures of various benzimidazole antelmintic drugs.

나며 생체내 이용률이 낮고 품질의 균일성이 확보되기 어렵다.<sup>6-13)</sup> CyD류로서는 최근 관심이 모아지고 있는 디메틸-β-시클로덱스트린(DM-β-CyD)<sup>14-16)</sup>과 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린(HP-β-CyD)<sup>17-21)</sup> 등을 선택하였다. 이 β-CyD 유도체들은 자체 용해도가 50% 이상으로 매우 높고 많은 약물에 대한 포접능도 β-CyD와 동등 이상이다. 본 연구에서는 이들 벤즈이미다졸계 구충 약물과 종래의 CyD류 및 β-CyD 유도체들과의 상호작용을 수용액 중에서 용해도법으로 검토하고 고체분산체를 제조하여 용출 증가를 도모하였다.

**실험방법**

**재료 및 시약**—재료로는 메벤다졸 정제(시판품), 알벤다졸 정제(시판 brand A, B 및 C), 플루벤다졸 정제(시판 brand I 및 II)을 구입하여 썼고, 약물로는 메벤다졸(MBZ, 신풍제약), 알벤다졸(ABZ, 신풍제약) 및 플루벤다졸(FBZ, 한국얀센)을 사용하였다. α-, β-, γ-와 DM-β-CyD는 Tokyo Kasei(Tokyo, Japan)제를, HP-β-CyD는 Pharmatec사(Florida, USA)제를 썼다. 시약으로 개미산, 이소프로판올 및 기타 시약은 시

판품을 사용하였다.

**기기 및 장치**—항온진탕수욕장치(Karl Kolb, model 171-100, Germany), 자외부 흡광도 측정기(Perkin-Elmer Lambda 4A, USA), 시차열분석기(Shimadzu DTA-50, Japan), 분말 X선회절측정장치(Rigaku Denki Geigerflex 2025, Japan), 용출시험장치(모델 DST-300, 화인기계), 진공농축장치(Tokyo Rikakikai Co., Ltd., Japan) 등을 사용하였다.

**pH에 따른 용해도 측정**—pH가 다른 여러 완충액 pH 1.2, 2(KCl-염산완충액), 3 및 4(McIlvaine 완충액), 5, 6, 7 및 8(인산염완충액), 9 및 10(붕산염완충액)을 조제하여 각각의 완충액 1 ml씩을 정확히 마이크로 피펫으로 취하여 바이알에 넣고 여기에 일정 과량의 약물(MBZ, ABZ 및 FBZ)을 각각 넣어 항온진탕 수욕장치에 넣고 37±0.2°C 를 유지하면서 용해평형에 도달할 때까지 72시간 이상 진탕하였다. 다음에 이 액을 1회용 0.45 μm 멤브레인필터로 여과하고 처음 여액 10방울을 버리고 다음 여액 200 μl를 희석액 (pH 1.2) 4.0 ml에 넣어 섞고 각각의 검액 및 표준액 (10 μg/ml)에 대하여 290 nm에서 pH 1.2 완충액을 대조로 하여 흡광도를 측정하여 용해량을 산출하였다.

**CyD류에 의한 가용화 시험**—각각의 CyD(α-, β-, γ-, DM-β- 및 HP-β-CyD)별로 대한약전 봉해시험법 제 1액(pH 1.2) 및 제 2액(pH 6.8)을 써서 2, 4, 8, 12, 16 및 20×10<sup>-3</sup> M 용액을 만들고 1.0 ml씩 바이알에 넣은 후 여기에 일정 과량의 약물(MBZ, ABZ 및 FBZ)을 넣고 항온진탕 수욕장치에 넣어 37±0.2°C 를 유지하면서 용해평형에 도달할 때까지 72시간 이상 진탕하였다. 1시간 이상 정지하여 여과한 후 처음 여액 10방울은 버리고 다음 여액 200 μl를 취하여 제 1액으로 20배 희석한 후 각각의 검액 및 표준액의 흡광도를 290 nm에서 제 1액을 대조로 하여 측정하였다.

**안정도정수의 산출**—Higuchi 등<sup>22)</sup>의 방법에 따라 용해도 상도의 초기 상승 직선 부분의 기울기 및 절편으로부터 겉보기 안정도정수 K'를 다음 식에 의하여 산출하였다.

$$K' = \frac{\text{slope}}{\text{intercept} (1 - \text{slope})}$$

이 식에서 slope 및 intercept는 각각 상도의 초기 상승 직선부분의 구배 및 절편의 값을 나타낸다.

**고체분산체 및 물리적 혼합물 제조**—MBZ, ABZ 및 FBZ과  $\beta$ -CyD계는 1 : 2 물비로 제조하였다. MBZ- $\beta$ -CyD 고체분산체의 경우 MBZ 1.181g을 개미산 30 ml에 녹이고  $\beta$ -CyD 9.08g을 물 70 ml에 가온하여 녹인 다음 두 액을 혼합한 후 80°C에서 2시간 감압 농축하고 농축한 분산체는 105°C에서 90분간 건조시킨 후 100호체를 통과시켜 실리카겔 데시케이터에 보관하였다. 또한 ABZ 또는 FBZ과 DM- $\beta$ -CyD계는 1 : 1 물비로 제조하였다. 일례로서 ABZ- $\beta$ -CyD 고체분산체의 경우 ABZ 0.796g을 30 ml의 개미산에 녹이고 DM- $\beta$ -CyD는 물 70 ml에 녹여서 두 액을 혼합한 후 80°C에서 2시간 동안 감압 농축시키고 105°C에서 90분간 건조시킨 후 100호체를 통과시켜 실리카겔 데시케이터에 보관하였다. 따로 물리적 혼합물은 약물과 CyD를 위에서와 같은 물비로 달아 각각 유발에서 가볍게 혼합하여 섞고 실리카겔 데시케이터에 보관하였다.

**시차열분석(DTA)**—시료 약 5 mg을 취하여 10°C/min의 승온속도로 30~250°C의 범위에서 Shimadzu DTA-50을 써서 측정하였다.

**분말 X선 회절측정**—X선 회절분석기를 써서 target Ni, voltage 30 kV, divergency 1°, receiving slit 0.15 mm의 조건에서 측정하였다.

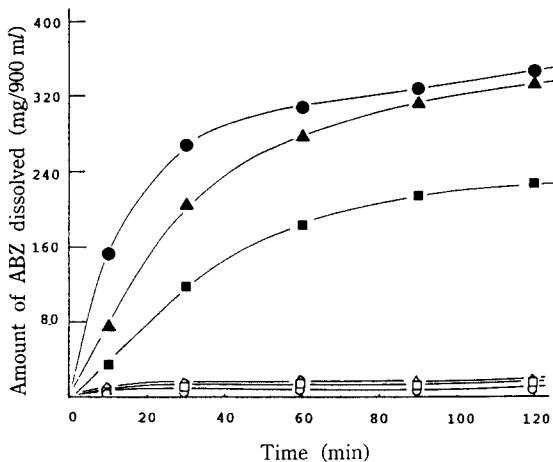
**용출시험**—제 1액과 제 2액 900 ml을 시험액으로 하여 MBZ, ABZ 및 FBZ 단독(74-149  $\mu$ m)과 MBZ (ABZ, FBZ)- $\beta$ -CyD 물리적 혼합물(1 : 2물비), MBZ (ABZ, FBZ)- $\beta$ -CyD의 고체분산체(1 : 2물비)에 대하여 50 rpm, 37 $\pm$ 0.5°C의 조건에서 대한약전 용출시험법 제 2법(paddle 법)에 따라 용출시험을 행하였다. 시료는 MBZ으로 100 mg에 해당하는 양을, ABZ 또는 FBZ로서 200 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 넣었다. 용출 개시 3, 6, 10, 30, 60, 90 및 120분마다 2.0 ml씩 멤브레인필터로 여과하여 취하고 시험액을 넣어 12 ml로 희석하였다. 이의 검액에 대해 시험액을 대조로 하여 파장 290 nm에서 흡광도를 측정하고 미리 작성한 검량선으로부터 용출량을 산출하였다. ABZ(FBZ)-DM- $\beta$ -CyD 고체분산체와 물리적 혼합물도 같은 방법으로 용출시험을 행하였으며 2회 이상 반복하였다. MBZ(100 mg 함유), ABZ(400 mg 함유) 및 FBZ(500 mg 함유) 시판 정제의 용출은 각각 3개의 정제에 대해 시험을 행하고 그 평균값을 용출율로 하였다.

## 결과 및 고찰

**시판 정제의 용출 특성**—MBZ 정제의 용출규정은 공정서에 수재되어 있지 않고 단지 봉해시험기준만이 대한약전에 10분으로 규정되어 있다. 그러나 MBZ이 매우 난용성 약물이고 이의 용출이 구충효과와 관련 된다는 점에서 시판 정제(100 mg 함유)에 대해 용출 시험을 행하였다. 제 1액(pH 1.2)에서는 60분 후의 MBZ 용출률이 약물 단독인 경우 12.2%인 것에 비해 시판 정제는 38.8%로 약물 단독보다 약 3배 높게 나타났는데 이는 MBZ 자체가 습윤성이 매우 낮은 반면 정제의 경우는 첨가제의 역할로 습윤성이 현저히 증대되었기 때문으로 생각된다. 반면 제 2액(pH 6.8)에서의 용출률이 MBZ 단독이 90분대에도 2.6%, 시판 정제가 3.8%로 극히 저조한 용출성을 보여 주었다. 시험액의 pH에 따라 MBZ의 용출률에 차이가 있는 것은 MBZ이 兩性 약물로 이의 용해도가 pH 의존적인 것에 기인한다. 그러나 MBZ의 구충효과가 주로 장 내에서 이루어짐을 고려할 때 제 2액에서의 용출개선의 필요성이 크다고 하겠다.

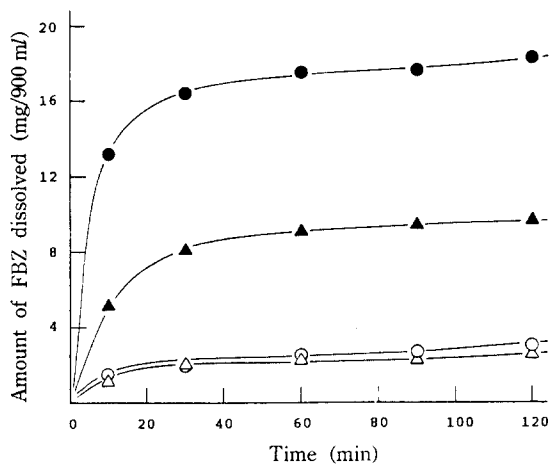
ABZ의 경우 3개 회사 제품과 FBZ의 경우 2개 회사 제품의 용출률을 위액(pH 1.2) 및 장액(pH 6.8)에서 측정하였다. Fig. 1은 시판 3개 ABZ 정제의 제 1액 및 제 2액에서의 용출률을 나타낸다. 제 1액에서 120분후 brand A, B 및 C의 용출률은 각각 83.5, 53.5 및 82.8%로 B사 정제가 용출률이 낮았으며 제 2액에서의 용출률은 각각 2.7, 1.2 및 2.4%로 모두 극히 저조하였다. 한편 FBZ 정제의 용출곡선을 Fig. 2에 나타낸다. FBZ 정제는 ABZ 정제보다 제 1액 및 제 2액에서 모두 용출률이 훨씬 저조하여 brand I 및 II의 제 1액에서의 120분후 용출률이 각각 3.6 및 1.6%이었으며 제 2액에서는 0.6 및 0.4%이었다. 이러한 결과는 1정 중에 함유된 약물량(500 mg)의 대부분이 이용되지 않을 가능성을 의미하며 이의 개선이 요구된다.

**용해도의 pH 의존성**—MBZ, ABZ 및 FBZ의 pH에 따른 용해성을 37°C에서 용해평형에 도달할 때까지 72시간 이상 진탕하여 각각의 용해도를 측정된 결과를 Fig. 3에 나타내었다. 용해평형의 도달시점은 진탕 24시간 전후의 용해량에 차이가 없을 때로 하였다. 또 산성 또는 알칼리성 용액에서의 용해도 시험 조작중 액성에 따른 이들 약물의 분해는 대한약전 메벤다졸



**Fig. 1**—Dissolution profiles of commercially available albendazole tablets in the first (pH 1.2, closed marks) and second fluids (pH 6.8, open marks) at 37°C.

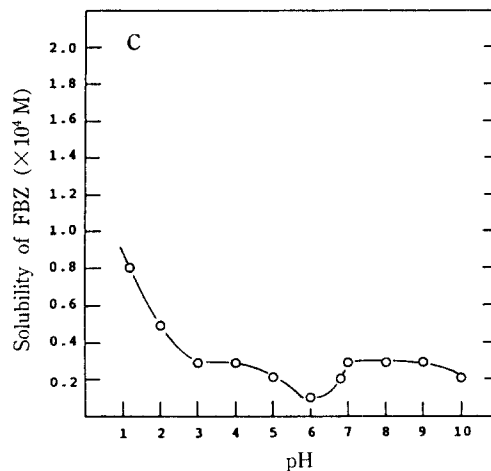
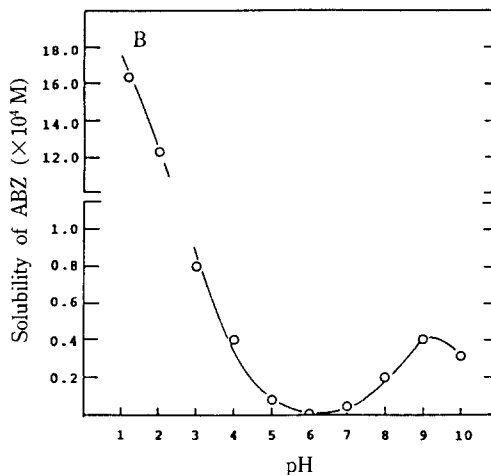
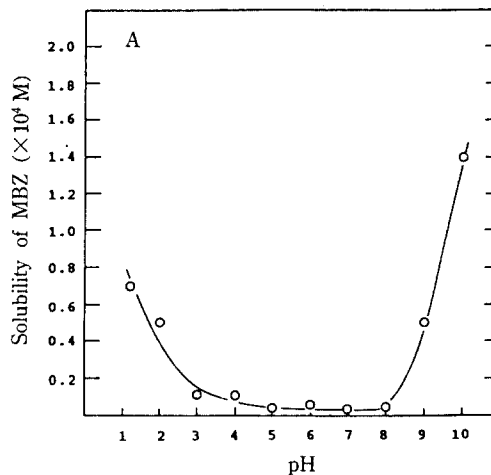
Key: ○, brand A; △, brand B; □, brand C



**Fig. 2**—Dissolution profiles of commercially available flubendazole tablets in the first (pH 1.2, closed marks) and second fluids (pH 6.8, open marks) at 37°C.

Key: ○, brand I; △, brand II

정의 확인시험 박층크로마토그래프법에 따라 검토한 결과 분해는 일어나지 않은 것으로 나타났다. MBZ은 Fig. 3의 A에서와 같이 pH 5.0에서 산성 영역으로 갈수록 용해도가 증대하였고 또 pH 8.0에서 pH 10.0으로 변환에 따라 용해도가 급격히 증대되었다. ABZ은 pH



**Fig. 3**—pH-solubility profiles for mebendazole (A), albendazole (B) and flubendazole (C) at 37°C.

6.0에서 pH 1.2로 변환에 따라 급격한 용해도 상승을 나타낸 반면 알칼리 영역에서는 완만한 증가를 보여 주었다(Fig. 3의 B). 반면에 FBZ는 pH 3.0~10.0범위에서 거의 일정하고 매우 낮은 용해도를 나타내어 pH 의존성이 MBZ이나 ABZ에 비해 크게 나타나지 않았다(Fig. 3의 C). 세 약물 모두의 공통적인 성질은 중성 영역에서 용해도가 가장 낮다는 점과 위액 산성(pH 1.2)에서 용해도가 증대된다는 점이다. 실제 구충효과가 소장에서 나타난다는 점을 고려하면 중성 영역의 pH에서의 용해성이 확보되지 않으면 안되므로 이 영역에서의 용해성 확보가 제제개선에 있어서 선결과제라고 하겠다.

**CyD류와의 복합체 형성에 의한 용해성 향상**—MBZ의 용해성에 미치는 CyD류의 영향을 pH 1.2 및 6.8에서 검토한 결과 각각 Fig. 4에서와 같이 가용화 효과는 DM- $\beta$ -CyD >  $\beta$ -CyD >  $\gamma$ -CyD의 순인 것으로 나타났다. 그러나  $\alpha$ -CyD는 MBZ의 용해성에 아무런 영향을 미치지 않았다. 용해도상도는 모두 Higuchi의 용해도상도 분류<sup>22)</sup>에 의한 A<sub>1</sub>형(복합체형성 물질의 첨가농도 증가에 대해 가용성 복합체를 형성하여 약물의 용해도가 직선적으로 증가하는 형)을 나타내었으며,  $1 \times 10^{-2}$  M DM- $\beta$ -CyD의 첨가로 pH 1.2에서 약 10.7배, pH 6.8에서 약 9.1배 MBZ를 가용화 시켰다.

또한 CyD류가 ABZ의 용해성에 미치는 영향을 pH 1.2 및 6.8 완충액에서 검토한 결과를 Fig. 5에 용해도상도로 나타내었다. pH 1.2에서는 모두 A<sub>1</sub>형을 보여 주었으며 ABZ의 가용화 효과는 DM- $\beta$ -CyD >  $\alpha$ -CyD >  $\beta$ -CyD > HP- $\beta$ -CyD >  $\gamma$ -CyD의 순이었다. pH 6.8에서는  $\gamma$ -CyD가 B<sub>s</sub>형(난용성 복합체를 형성하여 약물의 용해도에 plateau 영역이 나타나는 형) 용해도상도를 나타내었다.  $\gamma$ -CyD의 첨가농도가  $4 \times 10^{-3}$  M 이상에서는 ABZ의 용해도가 더 증가되지 않고 일정하게 plateau 영역을 이루었는데 이는 ABZ- $\gamma$ -CyD 복합체의 용해도가 난용성으로 포화 농도에 도달하였기 때문으로 해석된다. 한편 다른 CyD류가 ABZ의 용해성에 미치는 영향은 DM- $\beta$ -CyD > HP- $\beta$ -CyD >  $\beta$ -CyD >  $\alpha$ -CyD의 순이었다. pH 1.2와 6.8에서 ABZ의 가용화에 미치는 CyD류의 영향이 다르게 나타난 것은 ABZ의 해리형(산성영역)과 비해리형(중성영역)에 따라 포집기구가 다르기 때문인 것으로 생각된다. 그러나 pH 1.2에서 DM- $\beta$ -CyD는  $2 \times 10^{-2}$  M

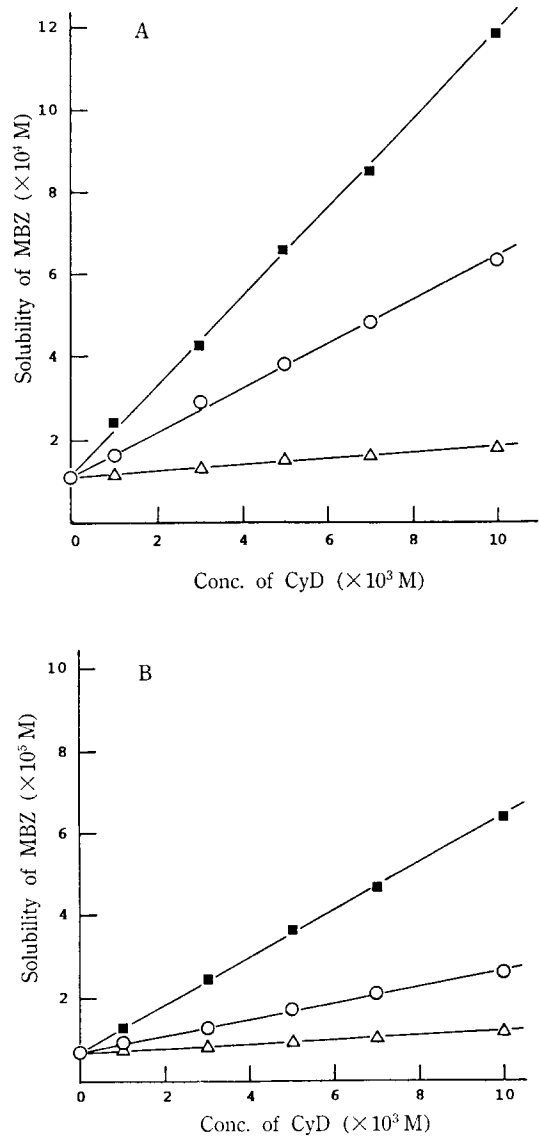
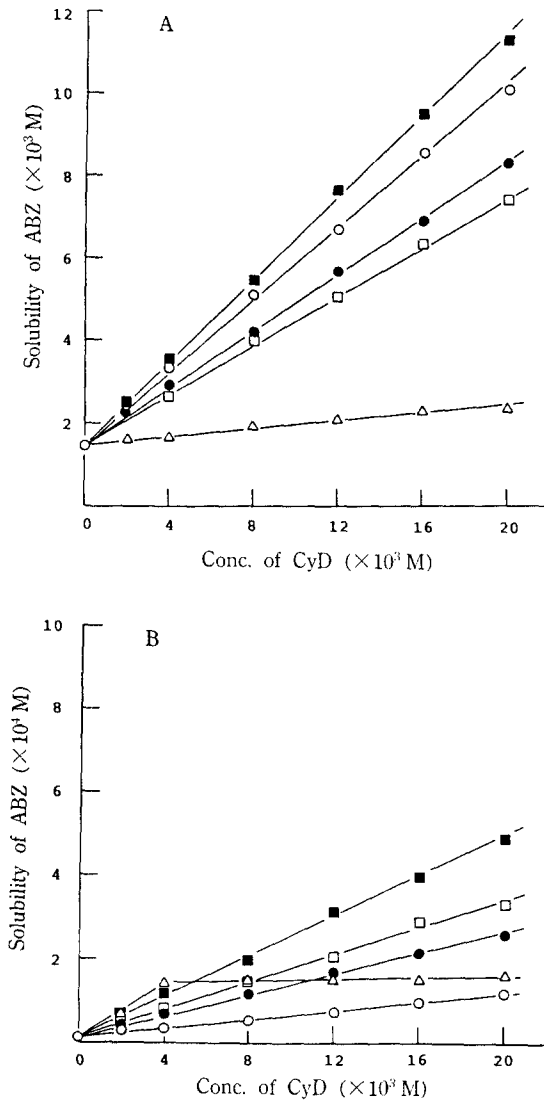


Fig. 4—Phase-solubility diagrams of mebendazole-cyclodextrin systems in the first (pH 1.2) (A) and second fluids (pH 6.8) (B) at 37°C.

Key: ○,  $\beta$ -CyD; △,  $\gamma$ -CyD; ■, DM- $\beta$ -CyD

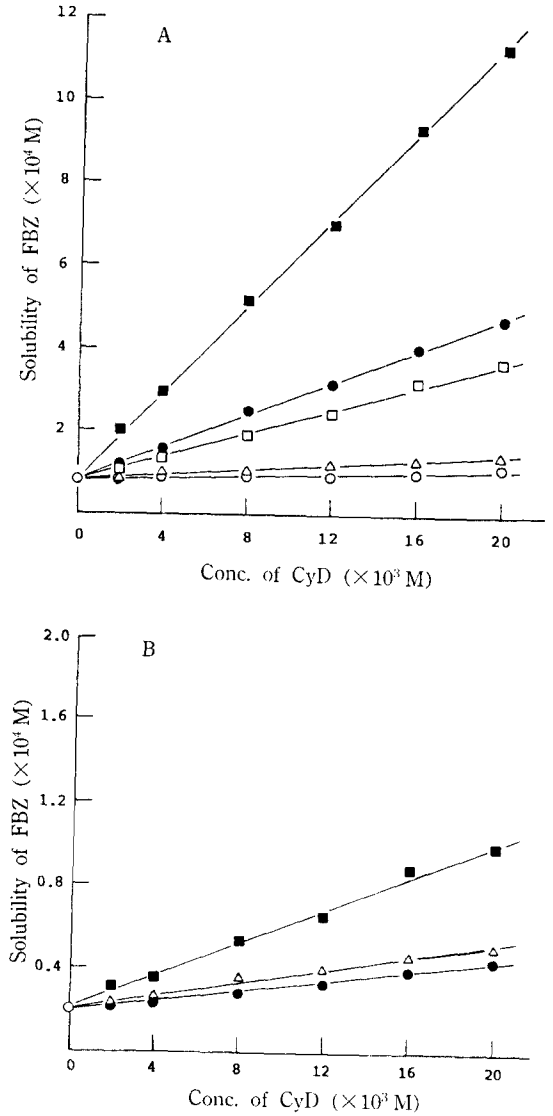
농도에서 ABZ의 용해성을 DM- $\beta$ -CyD를 첨가하지 않은 것에 비해 약 8.0배, pH 6.8에서는 약 41.8배 증대시켰다.

한편 FBZ에 대한 가용화 효과를 pH 1.2 및 6.8 완충액에서 검토한 결과를 Fig. 6에 나타내었다. pH



**Fig. 5**—Phase-solubility diagrams of albendazole-cyclodextrin systems in the first (pH 1.2) (A) and second fluids (pH 6.8) (B) at 37°C.  
Key: ○, α-CyD; ●, β-CyD; △, γ-CyD; ■, DM-β-CyD; □, HP-β-CyD

1.2에서 CyD류의 존재로 FBZ의 용해성이 A<sub>1</sub>형으로 상승되었으며 그 효과는 DM-β-CyD > HP-β-CyD > γ-CyD > β-CyD의 순이었으며 α-CyD는 FBZ의 용해성에 별다른 영향을 미치지 않았다. pH 6.8에서는 HP-β-CyD < β-CyD < DM-β-CyD의 순으로 FBZ를



**Fig. 6**—Phase-solubility diagrams of flubendazole-cyclodextrin systems in the first (pH 1.2) (A) and second fluids (pH 6.8) (B) at 37°C.  
Key: ○, α-CyD; △, β-CyD; □, γ-CyD; ■, DM-β-CyD; ●, HP-β-CyD

가용화시켰으며 γ- 및 α-CyD는 그 영향을 관찰할 수 없었다. Fig. 4-6의 결과를 가지고 안정도정수(K')를 산출하여 Table I에 나타내었다. 이에서 보면 주어진 조건에서 MBZ, ABZ 및 FBZ과 CyD류간의 복합체 형성능(1 : 1 몰비)과 가용화효과가 K'값에 반영됨을

**Table 1**—Apparent Stability Constants ( $K'$ ) for the Complexation of Mebendazole (MBZ), Albendazole (ABZ) and Flubendazole (FBZ) with Cyclodextrins in the First (pH 1.2) and Second (pH 6.8) Fluids at 37°C

CyD	Apparent Stability Constant ( $K'$ )					
	MBZ		ABZ		FBZ	
	pH 1.2	pH 6.8	pH 1.2	pH 6.8	pH 1.2	pH 6.8
$\alpha$ -CyD	— <sup>1)</sup>	—	542	655	19	—
$\beta$ -CyD	446	264	363	1076	162	80
$\gamma$ -CyD	64	66	37	2755 <sup>2)</sup>	27	—
DM- $\beta$ -CyD	932	766	656	2093	700	201
HP- $\beta$ -CyD	* <sup>3)</sup>	*	296	1420	117	57

<sup>1)</sup> Did not show solubility increase.

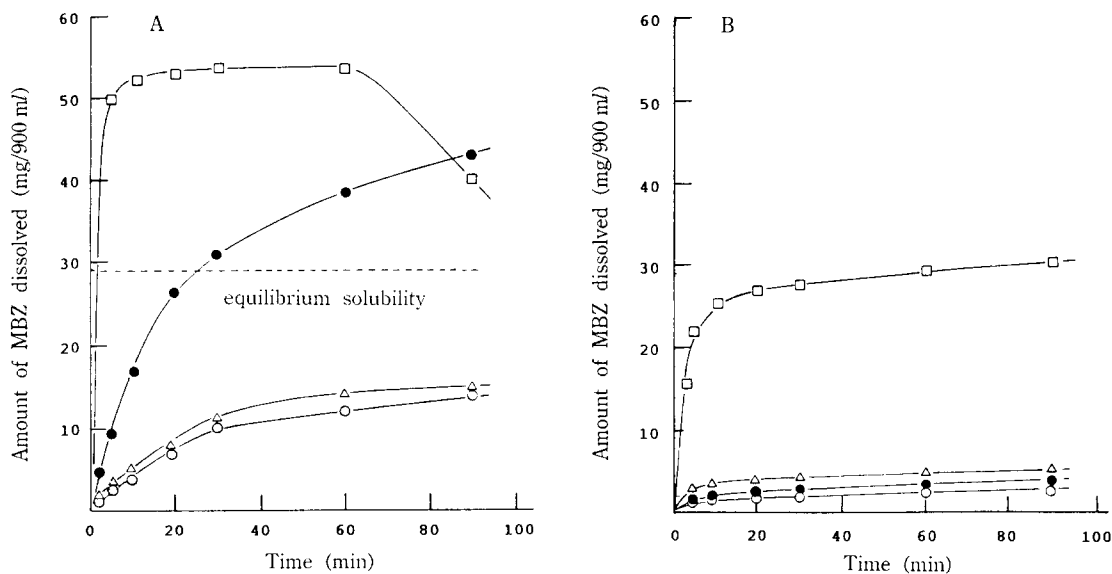
<sup>2)</sup> B<sub>s</sub> type of phase solubility diagram was observed above  $4 \times 10^{-3}$  M  $\gamma$ -CyD.

<sup>3)</sup> Not determined.

알 수 있다. ABZ의 경우 pH 6.8에서보다 pH 1.2에서  $K'$  값이 감소하고 있으며 이러한 결과는 guest 분자가 이온화되어 친수성이 커질수록 소수결합 능력이 감소되어 CyD의 소수성의 공동내에 포접되기 어렵다는 사실로 설명될 수 있다. 그러나 MBZ 및 FBZ의 경우는 pH 1.2에서 얻은  $K'$  값이 pH 6.8에서 얻은  $K'$  값보다 다소 크게 나타내었는데 이는 Fig. 3에서와 같이 pH 1.2와 6.8에서의 용해도 차이가 ABZ의 그

것에 비해 상대적으로 작고 pH 1.2에서의 가용화효과가 pH 6.8에서의 그것보다 현저히 크게 나타났기 때문에 생각되며 pH에 따른 포접기구조도 관여되었을 것으로 추정되나 이의 구명은 별도의 연구가 요구된다.

**고체분산체의 용출 특성**—MBZ, ABZ 및 FBZ의 용출성을 향상시키고자 CyD류를 써서 고체복합체와 물리적 혼합물을 제조하였다. MBZ과  $\beta$ -CyD간의 1 :



**Fig. 7**—Dissolution profiles of mebendazole-cyclodextrin systems in the first (pH 1.2) (A) and second fluids (6.8) (B) at 37°C.

Key: ○, MBZ alone; ●, commercial tablets; △, MBZ- $\beta$ -CyD (1 : 2 molar ratio) physical mixture; □, MBZ- $\beta$ -CyD (1 : 2 molar ratio) solid dispersion

2 물비의 고체분산체는 Fig. 7의 A에서와 같이 pH 1.2에서 60분후 54.3%의 용출률을 나타내어 물리적 혼합물 및 약물 단독에 비해 각각 3.7 및 4.3배 용출률이 향상되었다. 고체분산체의 경우 60분 후 서서히 용출률이 감소되었는데 이는 용출 개시 10분대에 과포화상태 (포화용해도 : 29.2 mg/900 ml, pH 1.2, 37°C)에 도달된 후 시간의 경과와 함께 침전으로 석출하기 때문인 것으로 보인다. 한편 시판 정제의 용출률이 본 연구에서 사용한 메벤다졸을 가지고 측정한 포화용해도를 상회하였는데 이러한 결과는 MBZ에 polymorphism이 있을 가능성을 시사하는 것으로 이의 구명을 위해서는 더욱 연구되어야 할 것이다. pH 6.8에서는 Fig. 7의 B에서와 같이 90분후에도 MBZ 및 물리적 혼합물의 용출률이 각각 2.6 및 5.5%로 매우 저조하였으나 고체분산체는 30.2%의 용출률을 나타내었다.

Fig. 8의 A와 B는 각각 pH 1.2 및 6.8에서의 ABZ-CyD system의 용출곡선을 나타낸다. 이에서 보는 바와 같이 pH 1.2에서 ABZ의 용출속도는 ABZ과 DM-β-CyD 간의 고체복합체(1 : 1 물비)가 가장 컸으며 다음으로 ABZ-β-CyD 고체복합체(1 : 2 물비), ABZ-β-CyD 물리적 혼합물(1 : 2 물비) 및 약물 단독의 순이었다. pH 6.8에서도 같은 순서로 용출률이 향상되었으며 β-CyD 및 DM-β-CyD 고체복합체는 120

분후 각각 30.3 및 46.4%의 용출률을 보여 주었다. 이는 ABZ의 포화용해도(21.5 mg/900 ml) 보다 각각 2.8 및 4.3배 과포화 상태를 나타내는 것이다. 또한 FBZ도 CyD류와 고체분산체를 형성함으로써 pH 1.2 및 6.8에서 용해성이 크게 향상되었다.

Fig. 9의 A는 pH 1.2에서의 FBZ-CyD system의 용출시험 결과로 용출증대효과는 DM-β-CyD 고체분산체(1 : 1물비) > β-CyD 물리적 혼합물(1 : 2물비) > FBZ 단독의 순이었으나 FBZ-DM-β-CyD system은 120분후 약 8.9%의 용출률로 FBZ-β-CyD계와 유사하였으며 약물 단독에 비해서는 4.5배 용출을 증대시켰다. 한편 pH 6.8에서는 pH 1.2에서와 같은 순서로 FBZ가 용출되었다 (Fig. 9의 B). FBZ-DM-β-CyD 및 FBZ-β-CyD계 모두 신속한 용출로 과포화되었으나 시간의 경과와 함께 β-CyD계는 보다 빠르게, DM-β-CyD계에서는 서서히 침전으로 석출하여 FBZ의 용해량이 감소하였다. 그러나 FBZ-DM-β-CyD 고체분산체는 120분 후에도 FBZ의 포화용해도(5.5 mg/900 ml) 보다 1.3배 높은 용해상태를 유지하였으며 FBZ 단독보다는 3.7배 용해량이 많았다.

이와 같이 고체분산체가 높은 용출률을 나타내는 것은 CyD류와의 포접에 의해 약물이 비정질화되기 때문인 것으로 생각된다. Fig. 10에 ABZ 단독, ABZ-CyD계 물리적 혼합물 및 고체분산체의 시차열분석

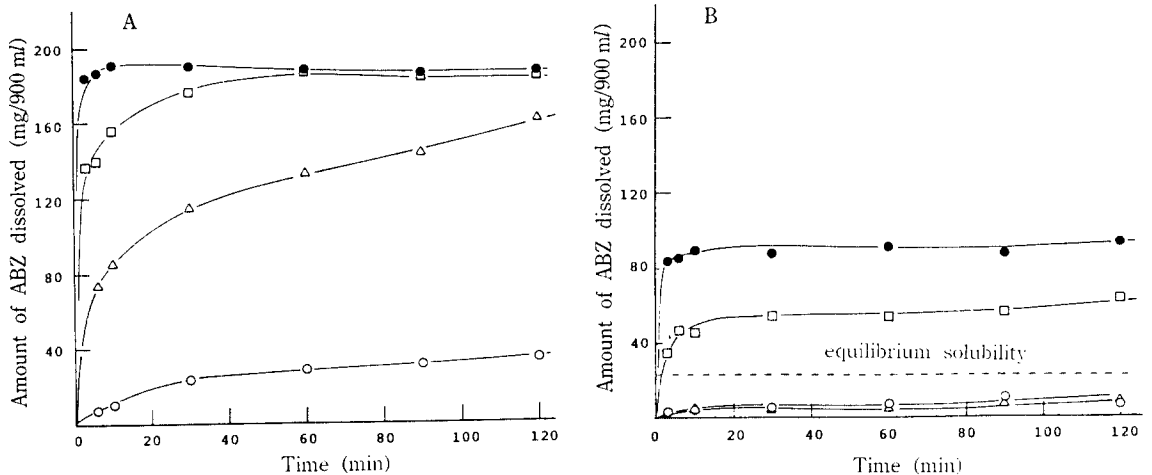


Fig. 8—Dissolution profiles of albendazole-cyclodextrin systems in the first (pH 1.2) (A) and second fluids (6.8) (B) at 37°C.

Key: ○, ABZ alone; △, ABZ-β-CyD (1 : 2 molar ratio) physical mixture; □, ABZ-β-CyD (1 : 2 molar ratio) solid dispersion; ●, ABZ-DM-β-CyD (1 : 1 molar ratio) solid dispersion



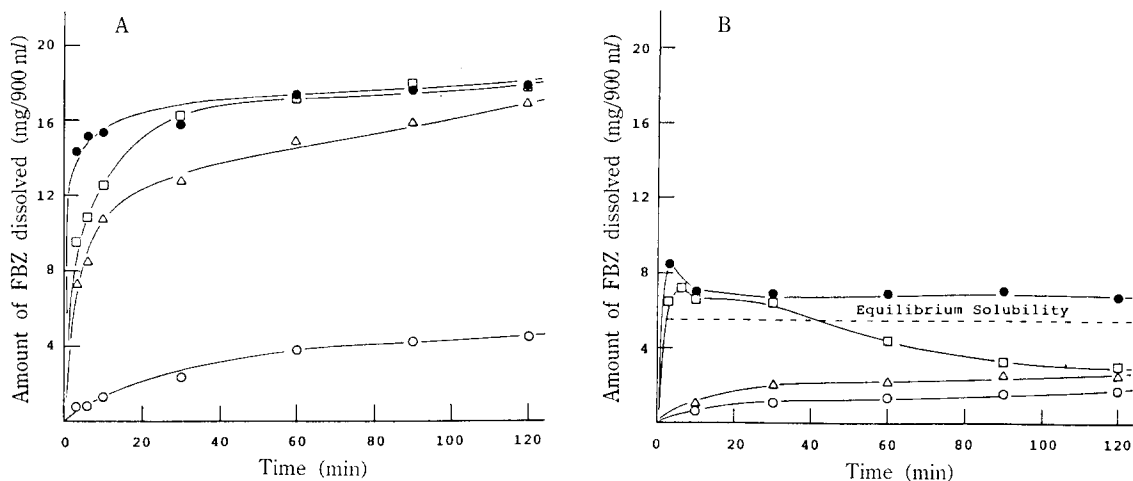


Fig. 9—Dissolution profiles of flubendazole-cyclodextrin systems in the first (pH 1.2) (A) and second fluids (6.8) (B) at 37°C.

Key: ○, FBZ alone; △, FBZ-β-CyD (1 : 2 molar ratio) physical mixture; □, FBZ-β-CyD (1 : 2 molar ratio) solid dispersion; ●, FBZ-DM-β-CyD (1 : 1 molar ratio) solid dispersion

(DTA) 결과를 나타낸다. ABZ 단독이 216°C에서, ABZ-β-CyD 물리적 혼합물은 204.1°C에서 ABZ-DM-β-CyD 물리적 혼합물은 206.8°C에서 ABZ의 용해에 의한 흡열피크를 나타낸 반면 β-CyD 및 DM-β-CyD와 ABZ 간의 고체분산체는 흡열피크가 완전히 소실되어 ABZ이 CyD의 공동에 다분자적으로 분산되어 있음을 알 수 있다. 또한 Fig. 11 및 12에 ABZ-β-CyD계 및 ABZ-DM-β-CyD계의 분말 X선 회절양상을 각각 나타낸다. 이에서 보면 각각의 물리적 혼합물은 ABZ과 β-CyD의 회절 피크의 합으로 나타나고 있지만 고체분산체의 경우는 ABZ의 결정성이 소실되거나 현저히 둔화됨과 동시에 회절각의 위치와 강도가 크게 변화되어 있음을 알 수 있다. 이와 같이 ABZ결정의 비정질화로 인하여 이의 결정격자 에너지의 단리에 필요한 에너지가 소요되지 않기 때문에 용출속도가 증진되는 것으로 생각된다.

**시판 정제와 DM-β-CyD 고체분산체 간의 용출 비교**—Fig. 13은 용출률이 상대적으로 높았던 시판 ABZ정제 brand A(400 mg 함유)와 ABZ-DM-β-CyD 고체분산체(ABZ 200 mg) 간의 60분에서의 용출량을 pH 1.2 및 6.8에서 비교한 결과이다. 이에서 보면 pH 6.8에서 고체분산체가 용량이 절반임에도 불구하고 용해량이 약 6배 높았다. 또한 FBZ도 brand I(500 mg

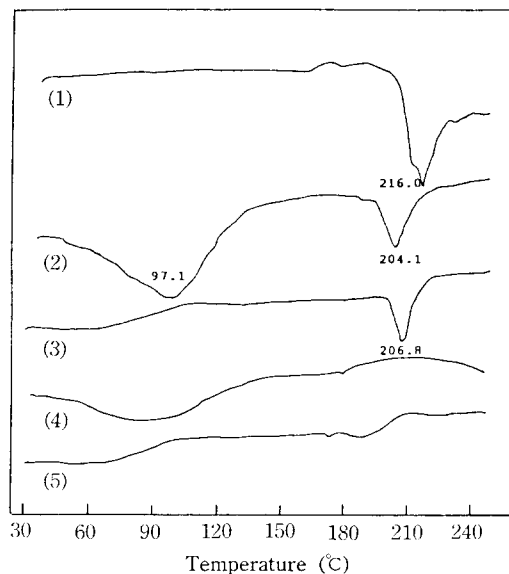
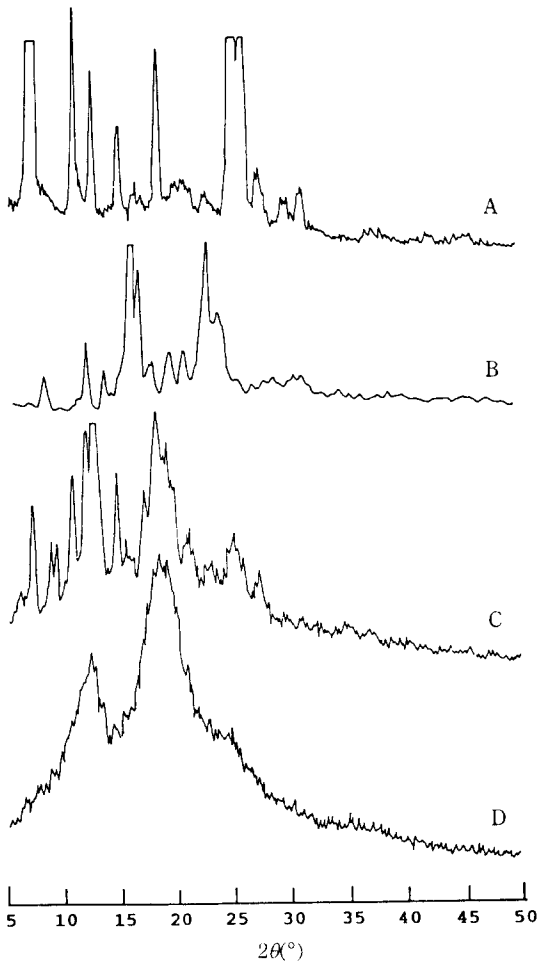


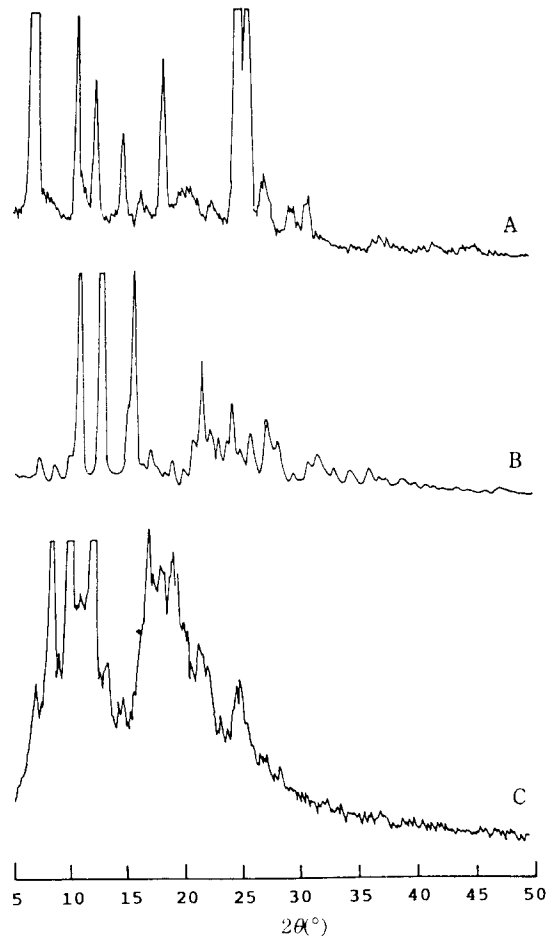
Fig. 10—DTA curves of albendazole-cyclodextrin systems.

Key: (1), ABZ alone; (2), ABZ-β-CyD (1 : 2 molar ratio) physical mixture; (3), ABZ-DM-β-CyD (1 : 1 molar ratio) physical mixture; (4), ABZ-β-CyD (1 : 2 molar ratio) solid dispersion; (5), ABZ-DM-β-CyD (1 : 1 molar ratio) solid dispersion



**Fig. 11**—Powder X-ray diffraction patterns of albendazole- $\beta$ -cyclodextrin systems.

Key: A, ABZ alone; B,  $\beta$ -CyD alone; C, ABZ- $\beta$ -CyD (1 : 2 molar ratio) physical mixture; D, ABZ- $\beta$ -CyD (1 : 2 molar ratio) solid dispersion



**Fig. 12**—Powder X-ray diffraction patterns of albendazole-dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin systems.

Key: A, ABZ alone; B, DM- $\beta$ -CyD alone; C, ABZ-DM- $\beta$ -CyD (1 : 1 molar ratio) solid dispersion

함유) 보다 DM- $\beta$ -CyD 고체분산체의 용량이 시판 정제의 40%임에도 약 2.6배 용출량이 많은 것으로 나타났다. 이러한 사실은 ABZ이나 ABZ과 같은 벤즈이미다졸계 구충 약물을 CyD류와 고체분산체화 함으로써 투여량을 감소시킬 수 있는 한편 용출률도 증대시킬 수 있음을 나타낸다.

## 결론

이상의 실험 결과로부터 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. ABZ 및 FBZ 시판 정제는 pH 6.8에서 각각 120분 후 3.0 및 1.0% 이하의 극히 낮은 용출률을 나타내었다.

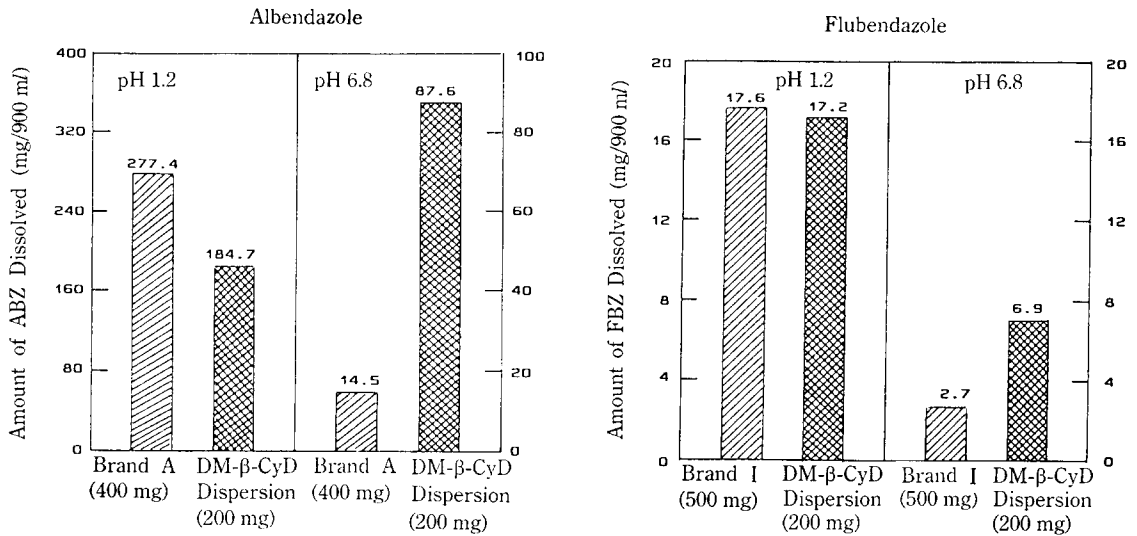


Fig. 13—Comparison of dissolution rates at 60 min of albendazole tablets (brand A), flubendazole tablets (brand I) and drug-dimethyl-β-cyclodextrin (1 : 1 molar ratio) solid dispersions in the first (pH 1.2) and second fluids (pH 6.8) at 37°C.

2. MBZ, ABZ 및 FBZ는 모두 중성영역의 pH에서 가장 낮은 포화용해도를 나타내었으며 산성 또는 알칼리성이 커질수록 용해도가 증대되어 pH 의존성이 있었다.

3. ABZ 및 FBZ의 용해성에 미치는 CyD류의 영향은 pH 1.2 및 6.8 모두에서 DM-β-CyD가 가장 컸으며 그 영향은 안정도정수로 반영되었다.

4. MBZ은 β-CyD와 고체분산체를 형성함으로써 pH 6.8에서 90분후 약물 단독에 비해 11.6배 용출률을 향상시켰다. ABZ은 β-CyD 및 DM-β-CyD와 고체분산체를 형성함으로써 pH 6.8에서 2시간후 용출률이 약물 단독에 비해 각각 8.5 및 13.0배 향상되었으며 FBZ도 그 용출률이 각각 1.6 및 3.7배 증대되었다.

5. 이상의 사실은 매우 난용성인 벤즈이미다졸계 약물들을 CyD류와 고체분산체를 형성시킴으로써 장내 pH에서의 용출률을 크게 향상시키고 위장관내 이용률을 높일 것으로 기대된다.

#### 감사의 말씀

이 논문은 한국과학재단 기초연구 지원(KOSEF 891-0308-019-2)에 의해 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

#### 문헌

- 1) Bekers, O., Uijtendaal, E. V., Beijnen, J. H., Bult, A. and Underberg, W. J. M.: Cyclodextrins in the pharmaceutical field, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **17**, 1503-1549 (1991).
- 2) Chun, I. K. and Yun, D. S.: Inclusion complexation of hydrocortisone butyrate with cyclodextrins and dimethyl-β-cyclodextrin in aqueous solution and in solid state, *Int. J. Pharm.*, accepted for publication (1993).
- 3) Tsuruoka, M., Hashimoto, T., Seo, H., Ichimasa, S., Ueno, O., Fujinaga, T., Otagiri, M. and Uekama K.: Enhanced bioavailability of phenytoin by β-cyclodextrin complexation, *Yakugaku Zasshi*, **101**, 360-367 (1981).
- 4) Espinar, F. J. O., Iged, S. A., Mendez, J. B. and Jato, J. L.: Reduction in the ulcerogenicity of naproxen by complexation with β-cyclodextrin, *Int. J. Pharm.*, **70**, 35-41 (1991).
- 5) Chun, I. K. and Kim, B. Y.: Influence of various cyclodextrins on the stability of hydrocortisone 17-butyrate in aqueous solution, *Arch. Pharm. Res.*, **15**, 176-183 (1992).

- 6) Gemmell, M. A., Johnstone, P. D. and Oudemans, G.: Significance of particle size of mebendazole in the treatment of tapeworm infections, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 659-660 (1985).
- 7) Dawson, D., Braithwaite, P. A., Roberts, M. S. and Watson, T. R.: The Pharmacokinetics and bioavailability of a tracer dose of [<sup>2</sup>H]-mebendazole in man, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 79-86 (1985).
- 8) Dawson M. and Watson, T. R.: The effects of dose form on the bioavailability of mebendazole in man, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 87-90 (1985).
- 9) Wang, D.-P. and Lo, H.-S.: Assay of mebendazole in tablets by high performance liquid chromatography, *Analyst*, **109**, 669-670 (1984).
- 10) Allan, R. J., Goodman H. T. and Watson, T. R.: Two high-performance liquid chromatographic determinations for mebendazole and its metabolites in human plasma using a rapid Sep Pak C<sub>18</sub> extraction, *J. Chromatogr.*, **183**, 311-319 (1980).
- 11) Kwan, L. C., Gyurik, R. J., Freeman, J. F., Chimes, N., Ritch G. M. and Theodorides, V. J.: Influence of dosing regimens on the antelmintic activity of albendazole in sheep, *J. Controlled Release*, **8**, 31-38 (1988).
- 12) Marriner, S. E., Morris, D. L., Dickson, B. and Bogan, J. A.: Pharmacokinetics of albendazole in man, *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, **30**, 705-708 (1986).
- 13) Dominguez-Vazquez, A., Taylor, H. R., Greene, B. M., Ruvalcaba-Macias, A. M., Rivas-Alcala, A. R., Murphy, R. P. and Beltran-Hernandez, F. B.: Comparison of flubendazole and diethylcarbamazine in treatment of onchocerciasis, *Lancet*, January, 8317 (1983).
- 14) Brewster, M. E., Simpkins, J. W., Hora, M. S., Stern, W. C. and Bodor, N.: Use of cyclodextrins in parenteral formulations, *J. Parent. Sci. Technol.*, **43**, 231-240 (1989).
- 15) Uekama, K.: Pharmaceutical applications of methylated cyclodextrins. *Pharm. Int.*, March, 61-65 (1985).
- 16) Green, A. R. and Guillory, J. K.: Heptakis(2,6-di-O-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin complexation with the antitumor agent chlorambucil, *J. Pharm. Sci.*, **78**, 427-431 (1989).
- 17) Pitha, J., Milecki, J., Fales, H., Pannell, L. and Uekama, K.: Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin: preparation and characterization, effects on solubility of drugs, *Int. J. Pharm.*, **29**, 7382 (1986).
- 18) Pitha, J., Irie, T., Sklar, P. B. and Nye, J. S.: Drug solubilizers to aid pharmacologists: amorphous cyclodextrin derivatives, *Life Sci.*, **43**, 493-502 (1988).
- 19) Yoshida, A., Arima, H., Uekama, K. and Pitha, J.: Pharmaceutical evaluation of hydroxyalkyl ethers of  $\beta$ -cyclodextrins, *Int. J. Pharm.*, **46**, 217-222 (1988).
- 20) Loftsson, T., Björnsdottir, S., Palsdottir, G. and Bodor, N.: The effects of 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin on the solubility and stability of chlorambucil and melphalan in aqueous solution, *Int. J. Pharm.*, **57**, 63-72 (1989).
- 21) Backensfeld, T., Müller B. W. and Kolter, K.: Interaction of NSA with cyclodextrins and hydroxypropyl cyclodextrin derivatives, *Int. J. Pharm.*, **74**, 85-93 (1991).
- 22) Higuchi, T. and Connors, K. A.: Phase-solubility techniques, *Adv. Anal. Chem. Instr.*, **4**, 117-212 (1965).