

이트라코나졸의 경구용 액제 처방화

정기섭 · 홍지웅 · 최기송 · 지상철 · 박은석[†]

성균관대학교 약학대학

(2002년 9월 28일 접수 · 2002년 10월 21일 승인)

Formulation of Liquid Oral Preparations Containing Itraconazole

Ki-Seop Jung, Ji-Woong Hong, Ki-Song Choi, Sang-Cheol Chi and Eun-Seok Park[†]

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon Kyonggi-Do 440-746, Korea

(Received September 28, 2002 · Accepted October 21, 2002)

ABSTRACT—The oral bioavailability of itraconazole is variable and low in fasting state. This is mainly due to the low solubility of this drug. Bioavailability can be improved by changing the formulation and it is general that the liquid preparations show greater bioavailability than the solid dosage forms such as tablets and capsules do. Benzyl alcohol-water binary mixture showed the excellent solubilizing capacity for itraconazole but the release of the drug from the preparation needs to be enhanced. In this study, various nonionic surfactants and hydrophilic polymers, poloxamers, were screened to investigate their effects on the release of itraconazole from the liquid preparations. Poloxamer 407 showed the most enhancing effect on the drug release and the release rate was proportional to the amount of poloxamer 407 added. A liquid preparation of itraconazole, consisting of benzyl alcohol/water/poloxamer 407 ternary solvent system, released more than 80% of the total drug amount at 5 min and showed the possibility of a new formulation development.

Key words—Itraconazole, Liquid oral preparation, Solubility, Poloxamer

이트라코나졸(itraconazole)은 피부사상균, 효모균, 아스페르길루스균속, 파라콕시디오이데스, 브라질리엔스균 등 여러 병원성 진균의 감염에 효과적인 트리아졸계 항진균제로서 높은 지질친화력(log P=5.66)으로 인해 혈중으로부터 생체조직 깊숙한 곳까지 축적이 되므로 표재성 및 심재성 사상균증에 탁월한 약효를 갖는 약물이다.¹⁾

이트라코나졸은 약한 염기성(pKa 3.7)을 가지며 물에 매우 난용성인 약물로서 인체내에서 흡수되기 위해서 특별한 가용화 기술을 필요로 한다. 현재 이트라코나졸제제는 스포라녹스®(안센사)라는 상품명으로 판매되고 있는데, 주성분인 이트라코나졸과 가용화제로서 친수성 고분자인 HPMC(hydroxypropyl-methylcellulose)를 디클로로메탄과 에탄올의 혼합용액에 녹이고, 이 용액을 당핵(sugar sphere)위에 입혀서 구형의 코팅된 비드(bead)를 완성하는 용매법에 의하여 제조한 고체분산체 제제이다. 이 제제는 제조에 있어서 특별한 설비와 기술을 요하는 외에 인공위액에서의 초기 용출율이 속방성제제로 보기에는 비교적 늦은 특징이 있다. 이트라코나졸의 경우 신속한 약물 용출이 약효 발현 및 생체이용

를 향상에 유리한 영향을 미치는데 최근 안센사에서 캡셀제와 마찬가지로 HPMC를 사용하고 고체분산체의 제조방법을 용용법으로 변경하여 제조한 제제가 기존의 캡셀제 보다 신속한 용출양상을 나타내고 생체이용률도 높아졌다는 결과를 보고하였다.²⁾

액제는 고형제제와 달리 체내에서 붕해, 용해 과정을 거치지 않으므로 빠르게 흡수될 수 있다. 일반적으로 같은 약물을 고형제제와 액제의 두 가지 형태로 경구투여하면 액제의 경우가 고형제제와 비교하여 더욱 높은 생체이용률을 보이거나,³⁾ 생체이용률은 같아도 더욱 신속한 흡수가 이루어지는 결과를 나타낸다.⁴⁾ 난용성 약물인 이트라코나졸을 액제화한다면 붕해, 용출되는 과정을 거치지 않고 신속하게 넓은 표면적을 확보할 수 있으므로 흡수가 용이하게 되고 생체이용률도 향상될 것으로 기대되는데, 이미 이트라코나졸을 사이클로덱스트린(cyclodextrin)을 사용하여 가용화한 경구용 액제의 생체이용률이 캡셀제를 복용한 경우와 비교하여 37% 가량 증가된다고 보고된 바 있다.⁵⁾

본 실험에서는 경구용으로 사용이 가능한 용매인 벤질알코올과 여러 가지 계면활성제를 이용하여 난용성 약물인 이트라코나졸을 가용화하고, 고형제제보다 신속한 약물방출을 갖는 이트라코나졸 액제를 설계하고자 하였다.

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 031)290-7715, E-mail : espark@skku.ac.kr

실험방법

시약

이트라코나졸은 (주)중외제약으로부터 공급받았다. 벤질알코올(Kanto Chemical Co., Japan), 폴록사머 188, 237, 338, 407(BASF Wyandotte Co., Germany), Cremophor EL, RH40, RH60(BASF Wyandotte Co., Germany), Span 20, Tween 60, 80, 85(Shinyo Chemicals Co., Japan) 등은 구매하여 정제 등의 과정없이 그대로 사용하였으며, 기타 시약은 모두 특급 혹은 일급 시약을 사용하였다.

벤질알코올-물 혼합용매에서 이트라코나졸의 용해도의 측정

과량의 이트라코나졸을 시험관 내의 물의 함량이 1~9% (w/w)인 벤질알코올-물 혼합용매에 가하고 밀봉한 후, 25±0.5°C에서 72시간동안 진탕하여 평형상태에 이르도록 하였다. 평형상태에 이른 혼합액을 0.45 µm 멤브레인필터(Target® Gelman, USA)를 이용하여 여과하고 여액을 이동상으로 적당히 희석하여 HPLC법에 의해 분석하였다. 각 실험은 3회씩 반복하여 실시하였다.

이트라코나졸 액제의 제조

물의 함량이 5%(w/w)인 벤질알코올-물 혼합용매에 이트라코나졸을 가하여 용해하였다. 이 용액에 계면활성제의 양이 30%(w/w)가 되도록 첨가하고, 40°C에서 20분간 가온하여 제조하였다. 액제 중 이트라코나졸의 최종 농도는 100 mg/ml이 되도록 하였다.

인공위액에서 이트라코나졸 액제로부터 약물 방출

벤질알코올-물(95:5) 혼합용매와 여러 가지 계면활성제를 30%씩 첨가하여 제조한 이트라코나졸 액제와 대조약인 스포라녹스캡셀로부터의 약물의 방출실험은 대한약전 용출시험법중 제2법(paddle method)에 따라 용출시험기(화인기기, Model DST-600)를 사용하여 측정하였다. 용출용매는 pH 1.2 인공위액(대한약전 봉해시험법의 제1액) 900 ml를 사용하였고, 37±0.5°C에서 1시간 동안 100 rpm으로 회전시키면서 일정한 시간 간격으로 용출액 5 ml를 취한 후 0.45 µm 멤브레인 필터로 여과하여 검액으로 하였다. 시료채취 직후 같은 조성의 용출용매를 동량 보충하여 주었다.

검액중 이트라코나졸의 양은 HPLC를 이용하여 분석하였다. 분석에는 등속펌프(Hitachi, Model L-7100, Japan), 자동주입기(Rheodyne, Model L-7200, Japan), UV/Visible 검출기(Hitachi, Model L-7400, Japan), 적분계(Hitachi, Model L-7000, Japan)로 구성된 시스템을 사용하였다. 분석에 사용

한 칼럼은 Luna C₁₈ (4.6 mm×250 mm, 5 µm particle size, Phenomenex, U.S.A.)이었으며, 이동상은 아세토니트릴/0.05% 디에칠아민 수용액(70/30 v/v) 혼합액을 인산으로 최종 pH를 7.0으로 조절하여 사용하였다. 이동상의 유속은 1.0 ml/min, 검액의 주입량은 20 µl 그리고 검출파장은 262 nm였다. 이트라코나졸 표준액은 이 약 표준품 55.55 mg을 정밀히 취하여 500 ml 용량플라스크에 넣고 메탄올을 약 60 ml를 가하여 완전히 녹인 후 메탄올로 표선을 맞추고, 이 액 5 ml를 취하여 50 ml 용량플라스크에 넣고 이동상으로 표선을 맞추어 제조하였다.

약물방출율의 계산

액제로부터의 약물방출율(%)은 HPLC법에 의해 구하여진 검체의 피이크 면적과 표준액의 피이크 면적으로부터 아래의 식에 따라 계산하였다.

$$\text{약물방출율(\%)} = \frac{\text{SPA}}{\text{STA}} \times \frac{\text{STW}}{55.55} \times 100$$

단, SPA : 검액중의 이트라코나졸의 피이크 면적

STA : 표준액중의 이트라코나졸의 피이크 면적

STW : 이트라코나졸 표준품의 칭취량 (mg)

결과 및 고찰

벤질알코올-물 혼합용매에서 이트라코나졸의 용해도의 측정

이트라코나졸의 물에 대한 용해도는 1 µg/ml 이하이며 제제학적으로 사용가능한 여러 가지 유기용매에서의 용해도는

Table I—Solubility of itraconazole in various solvents at 25°C (Mean ± S.D., n=3)

Classification	용매	용해도 (mg/ml)
Oils	Soy bean oil	0.02 ± 0.06
	Sesame oil	0.03 ± 0.02
	Olive oil	0.03 ± 0.02
	Cotton seed oil	0.04 ± 0.03
	Miglyol 812	0.14 ± 0.08
Glycols	PG	0.15 ± 0.00
	PEG 200	1.60 ± 0.06
	PEG 300	1.89 ± 0.06
	PEG 400	2.14 ± 0.12
기타	Tetraglycol	9.28 ± 0.32
	Triacetin	0.91 ± 0.05
	Propylene carbonate	1.90 ± 0.07
	Ethyl alcohol	0.29 ± 0.02
	Benzyl alcohol	187.59 ± 7.69

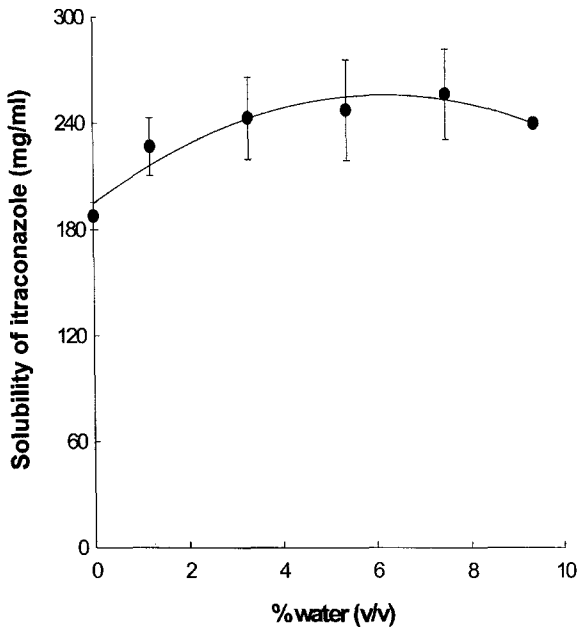


Figure 1—Solubility of itraconazole in benzyl alcohol/water binary solvent systems at 25°C. Each point and bar represent the mean \pm S.D. (n=3).

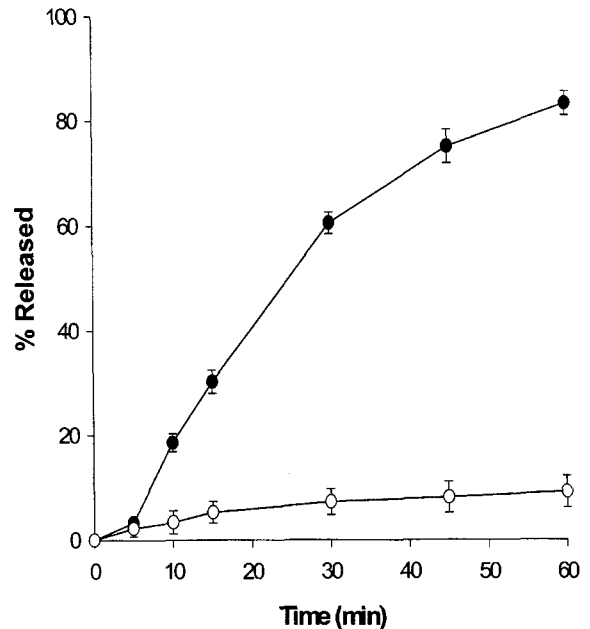


Figure 2—Release profiles of itraconazole from Sporanox® Capsules and benzyl alcohol/water (95/5) binary solvent system in simulated gastric juice. Key: ●, Sporanox® capsule; ○, liquid preparation. Each point and bar represent the mean \pm S.D. (n=3).

액제화를 위한 목표 농도인 100 mg/ml과 비교해 매우 낮은 수치를 보인다(Table I).⁶⁾ 본 실험에서는 임상적으로 사용할 수 있는 충분한 량의 이트라코나졸을 용해시킬 수 있으면서 경구투여하기에 적합한 가용화제로서 벤질알코올을 선택하였다.

벤질알코올은 물에 대한 용해도가 40 mg/ml인 부분적으로 물과 혼화가능한 용매로서 주로 주사제의 방부제로 사용되어 왔으나,⁷⁾ 최근 난용성 약물인 라파마이신(rapamycin)의 가용화 연구에 사용된 보고가 있다.⁸⁾

벤질알코올에 대한 이트라코나졸의 용해도는 187 mg/ml로서 목표농도인 100 mg/ml 이상으로 약물을 가용화시킬 수 있었다. 그러나 벤질알코올을 단독으로 사용했을 때와 비교하여 물을 소량 첨가할 때에 이트라코나졸의 용해도가 상승되었으며(Figure 1), 두 용매의 혼화 가능한 범위 중 벤질알코올/물의 비율이 95/5일 때 이트라코나졸의 용해도는 248 mg/ml까지 증가하였다.

인공위액에서 이트라코나졸 액제로부터 약물 방출

물에 난용성인 약물을 적당한 기체에 용해한 경우에도 이를 경구 복용했을 때 위장관에서의 약물의 안정적인 방출에 문제가 있을 수 있다. 즉, 약물을 물과 혼화하지 않는 유상(oils)에 녹인 경우에는 유상과 수상간의 계면장력간 차이로 인해 상분리가 발생하고, 유상에 친화력이 있는 약물이 수상

으로 방출되지 않게 된다. 이러한 문제로 인하여 유상에 난용성 약물을 녹인 경우에는 계면활성제, 보조용매를 첨가하여 계면장력을 줄임으로써 약물이 방출될 수 있도록 하는 SMEDDS(self-microemulsifying drug delivery system)에 관한 연구들이 보고 되고 있다.^{9,10)}

한편, 약물을 물과 혼화가 자유로운(freely water miscible) 용매인 에탄올 등에 용해시킨 경우에는 용매가 생체액(biological fluid)과 접촉 시 급속히 빠져나가면서 녹아있던 약물이 신속히 침전으로 생성되는 문제가 발생하는데, 과량의 계면활성제를 첨가하여 안정화시키는 방법이 시도되고 있으나, 일정 시간이 경과하면서 다시 침전이 형성되는 문제가 남아 있다.¹¹⁾

벤질알코올/물 (95/5)의 용매로만 구성된 이트라코나졸 액제와 대조약인 스포라노스 캡슐로부터의 약물방출은 Figure 2와 같다. 이 경우 액제로부터의 방출은 용출용매 중에서 안정적으로 확보되는 약물의 용해도를 의미하는 것으로서 고상 제형의 용출 또는 방출과 동등한 개념으로 사용되었다. 벤질알코올과 물로 구성된 혼합용매에 녹아 있던 이트라코나졸의 방출이 낮은 이유는 물과 부분적으로 혼화가능한 용매인 벤질알코올이 용출용매인 인공위액 증으로 소실(solvent diffusion, solvent quenching effect)되면서 벤질알코올에 녹아있던 이트라코나졸이 0.45 μ m 이상의 큰 입자로 침전되는데 기인한다.¹²⁾ 이와 같이 급격한 침전 형성을 방지하는 방

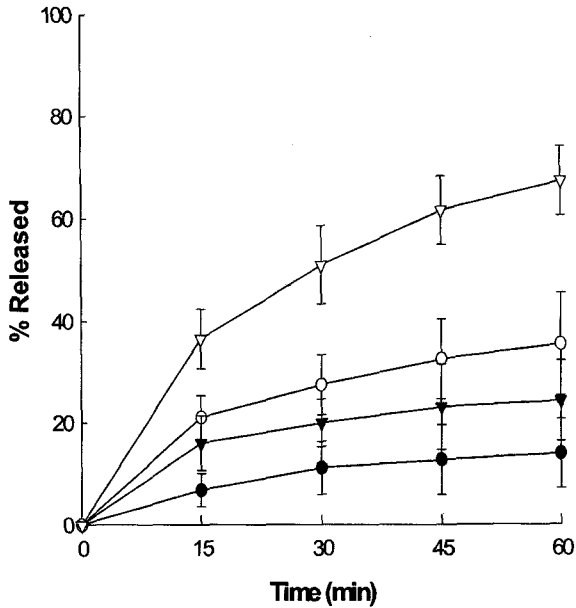


Figure 3—Effect of Tweens and Span 20 on itraconazole release from the liquid preparations in simulated gastric juice. Each liquid preparation contains 30% of Tweens or Span 20. Key: ●, Span 20; ▼, Tween 60; ○, Tween 80; ▽, Tween 85. Each point and bar represent the mean ± S.D. (n=3).

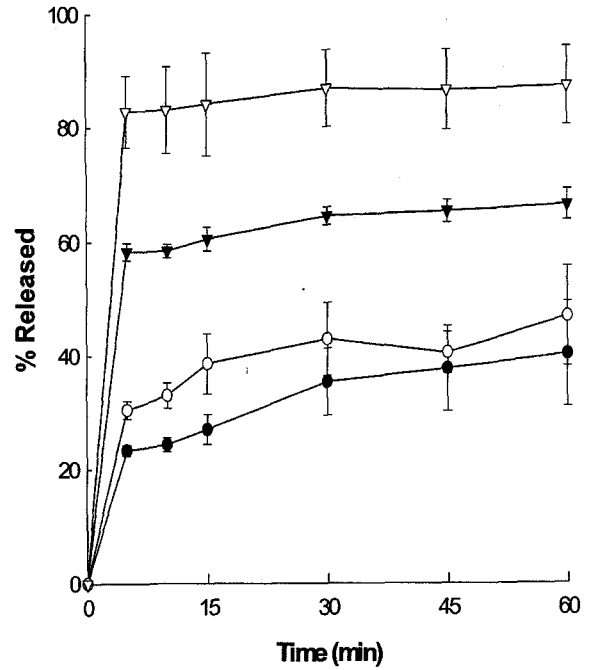


Figure 5—Effect of poloxamers (30%) on itraconazole release from the liquid preparations in simulated gastric juice. Key: ●, poloxamer 188; ▼, poloxamer 237; ○, poloxamer 338; ▽, poloxamer 407. Each point and bar represent the mean ± S.D. (n=3).

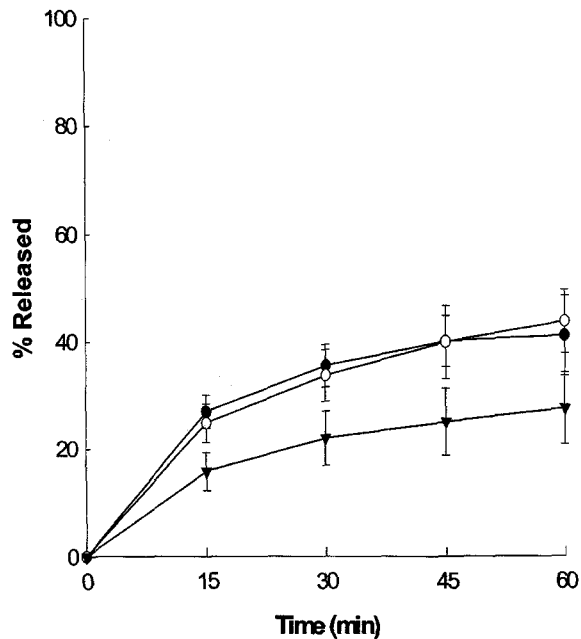


Figure 4—Effect of Cremophors on itraconazole release from the liquid preparations in simulated gastric juice. Each liquid preparation contains 30% of Cremophors. Key: ●, Cremophor EL; ○, Cremophor RH60; ▼, Cremophor RH40. Each point and bar represent the mean ± S.D. (n=3).

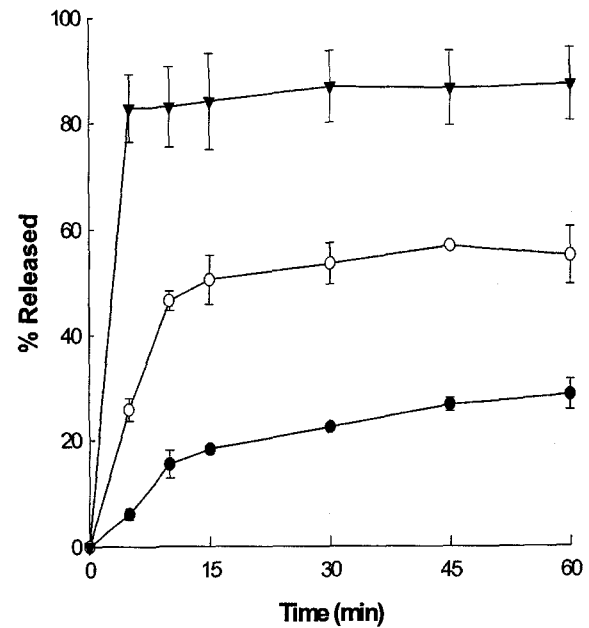


Figure 6—Effect of the amount of poloxamer 407 on itraconazole release from the liquid preparations in simulated gastric juice. Key: ●, 10%; ○, 20%; ▼, 30% of poloxamer 407. Each point and bar represent the mean ± S.D. (n=3).

범으로 용매의 변경, 계면활성제의 첨가 등을 들 수 있으며, 본 실험에서는 계면활성제를 첨가하여 액제로부터 약물을 안

정적으로 방출시키는 조성물을 찾고자 하였다.

대표적인 계면활성제인 Tween류 또는 Cremophor류를

30%씩 첨가한 이트라코나졸 액제로부터 인공위액에서의 약물 방출 실험 결과는 Figure 3 및 Figure 4와 같다. 이들 중 Tween 85의 경우에 가장 높은 약물방출율을 보였으나, 대조약인 스폐라눅스 캡셀과 비교하여 초기방출율에 차이가 없었다.

폴록사머(poloxamer)는 친수성 부분인 에칠렌옥시드(A)와 소수성 부분인 프로필렌옥시드(B)가 교대로 존재하는 ABA 구조의 수용성 고분자로서 유화제, 겔 형성기제 등으로 사용되고 있다. 벤질알코올/물/폴록사머의 혼합용매계를 이용하여 제조한 이트라코나졸 액제로부터 인공위액내에서의 약물 방출은 Tween류 및 Cremophor류를 사용했을 때와는 달리 초기 10분간의 약물의 방출이 전체 약물방출율의 대부분을 차지할 정도로 신속한 방출양상을 나타내었으며 폴록사머 407을 사용했을 때는 5분동안에 80% 이상의 약물이 방출이 되는 결과를 보였다(Figure 5). 이는 폴록사머가 유상과 수상의 계면에서 안정화제로서 작용하기 때문으로 사료된다. 폴록사머는 물에 부분적으로 혼화하는 용매와 물과의 계면에서 안정화제로서 작용하여 나노단위의 입자를 형성시키는 반면 Tween 80은 그렇지 못한 결과를 보인다. 이는 안정화제의 영향에 따라 물에 부분적으로 혼화하는 용매에 녹아있던 난용성 물질이 응집하거나 용해상태를 유지하는 현상이 발생하여 결국 약물의 방출에 영향을 미칠 수 있음을 보여주는 예이다.

이트라코나졸 액제로부터 약물의 방출에 대한 폴록사머 407의 영향은 Figure 6에 나타냈다. 벤질알코올/물 (95/5) 혼합용매에 폴록사머 407의 첨가량을 감소시킬 때는 폴록사머에 의한 안정화 효과가 충분하지 않은 것으로 나타났으며, 80% 이상의 약물방출율을 확보하기 위해서는 30%(w/w) 이상의 폴록사머를 필요로 하였다.

결론적으로 물과 부분적으로 혼화가능한 용매인 벤질알코올/물의 혼합용매에 폴록사머 407을 30% 이상 첨가하여 제조한 이트라코나졸 액제는 고형제제와 비교하여 신속하고 높은 약물 방출율을 보여 주었으며 새로운 조성물을 갖는 경구용 액제로의 개발 가능성을 보여주었다.

문 헌

- 1) D.W. Warnock, Itraconazole and fluconazole: new drugs for deep fungal infection, *J. Antimicro. Chemother.*, **24**, 275-277 (1989).
- 2) B.L.E. Colette, V. Geert, T. Dany, Antifungal compositions of improved bioavailability, US2001007678 (2001).
- 3) M. Skinner, I. Kanfer, Comparative bioavailability of josamycin, a macrolide antibiotic, from a tablet and solution and the influence of dissolution on *in vivo* release, *Biopharm. Drug Dispos.*, **19**, 21-29 (1998).
- 4) I. Setnikar, K. Schmid, L.C. Rovati, B. Vens-Cappell, D. Mazur, I. Kozak, Bioavailability and pharmacokinetic profile of dihydroergotoxine from a tablet and from an oral solution formulation, *Arzneimittelforschung*, **51**, 2-6 (2001).
- 5) J.A. Barone, B.L. Moskovitz, J. Guarnier, A.E. Hassell, J.L. Colaizzi, R.H. Bierman, L. Jessen, Enhanced bioavailability of itraconazole in hydroxypropyl-beta-cyclodextrin solution versus capsules in healthy volunteers, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 1862-5 (1998).
- 6) Specification Report No. A163 (860516) - R51211, Janssen Pharmaceutica.
- 7) A.H. Kibbe, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Ed., Pharmaceutical Press, London, United Kingdom, 41-43 (2000).
- 8) P. Simamora, M. Alvarez, S.H. Yalkowsky, Solubilization of rapamycin, *Int. J. Pharm.*, **213**, 25-29 (2001).
- 9) H.-J. Kim, K.A. Yoon, M. Hahn, E.-S. Park, S.-C. Chi, Preparation and *in vitro* evaluation of self-microemulsifying drug delivery systems containing idebenone, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26**, 523-529 (2000).
- 10) T. Gershanik, S. Benita, Self-dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50**, 179-188 (2000).
- 11) A.K. Singla, A. Garg, D. Aggarwal, Paclitaxel and its formulations, *Int. J. Pharm.*, **235**, 179-192 (2002).
- 12) M. Trotta, M. Gallaratea, F. Pattarinob, S. Morelb, Emulsions containing partially water-miscible solvents for the preparation of drug nanosuspensions, *J. Control. Rel.*, **76**, 119-128 (2001).