

트리메토프림과 β -시클로덱스트린 고분자 간의 포접복합체 형성에 의한 용출 및 안정성 향상

김형태 · 박경옥 · 서성훈

경희대학교 약학대학
(1992년 4월 21일 접수)

Dissolution and Stability Enhancements of Trimethoprim by β -Cyclodextrin Polymer Inclusion Complexation

Hyung-tae Kim, Kyung-ock Park and Seong-hoon Seo
College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul, Korea
(Received April 21, 1992)

To improve the solubility and dissolution rate of trimethoprim (TMP), which is slightly soluble drug, its inclusion complexes were prepared and studied in this experiment. Inclusion complexes of TMP with β -cyclodextrin and β -cyclodextrin polymer (CDPS) were prepared according to Fenyvesi method. These were compared with TMP and its physical mixture with CDPS. Water, diluted hydrochloric acid and phosphate buffer solution were used as dissolution media. And accelerated stability test was studied at 50, 70 and 80°C. It was found that solubility and dissolution rate of inclusion complexes were increased in water. Especially, the solubility and dissolution rate of TMP was found to be markedly increased by inclusion complexation with CDPS. In stability test, β -cyclodextrin inclusion complexes were more or less stable than TMP alone. This tendency was not led in CDPS. Consequently, CDPS was useful in increasing dissolution rate and stability of TMP.

Keywords—Inclusion complex, accelerated stability analysis, dissolution rate, degradation, solubility, cyclodextrin polymers, Fenyvesi method.

난용성 약물의 고형제제들은 안정성과 더불어 그 용출속도가 흡수에 있어서 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이러한 용출속도를 장기간 유지하기 위하여 현재까지 많은 연구가 진행되어 왔다. 특히 첨가제의 개발과 제제의 다양화가 이루어지면서 제제의 물리화학적 성질과 관련된 연구가 활발하다.¹⁻⁴⁾

분자내에 소수성 공동을 갖는 시클로덱스트린(이하 CD로 약함)은 그 공동에 적당한 크기와 모양의 guest 분자를 포접하는 특성이 있어서 난용성 물질의 가용화, 용출속도의 증가, 맛의 개선, 위장장애의 감소, 생체 이용율의 향상 등 제제 응용에 관한 연구가 활발하다.⁵⁻²⁵⁾

특히 β -CD는 CD류 중에서 가장 저렴하고, 구입이 용이하므로 의약품첨가제로서 응용이 기대되고 있다. 그러나 α 체나 γ 체에 비하여 물에 대한 용해도가 낮은 결점이 있어서 이것을 개량할 목적으로 β -CD의 각종 유도체들이 합성되어 왔다.^{18,20)}

이러한 유도체의 하나로서 β -CD를 epichlorhydrin으로 가교화한 수용성 고분자가 물에 대한 용해도도 클 뿐만 아니라 β -CD의 특이적인 포접작용을 갖는다. 또한 독성도 낮아서 의약품 응용에 매우 유용한 CD 유도체중 하나이다.^{16,26-28)}

트리메토프림(이하 TMP으로 약함)은 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl) pyrimidine의 화학식을 갖는 합성 항균제로서 백색이며 고미, 무취의

† 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

결정성 분말로서 물에 거의 녹지 않으며, 빛에 불안정하므로 차광 보존하여야 한다. 이 약물은 다른 약제가 무효한 경우나 다른 약제의 작용이 곤란한 만성 기관지염, 만성 폐염 등 만성 호흡기질환과 만성 방광염, 만성 신우염, 세균성 적리 등에 사용되며, 단일제제보다는 sulfonamide계의 화학요법제와 복합하여 투여한다.⁹⁻¹²⁾

저자 등은 물에 난용성인 TMP의 안정성과 용해성을 향상시키기 위하여 최근 첨가제로 각광을 받는 β-CD를 이용하여 포접복합체를 조제하고, 별도로 CD 고분자(이하 CDPS)를 만들어 TMP와의 포접복합체를 조제하고 용출 특성과 안정성에 대한 영향을 검토하였다.

실험 방법

재료 및 기기

TMP는 Roche, β-CD는 특급, Sephadex는 Sigma, 기타 시약은 일급인 것을 사용하였다. 사용한 기기로는 흡광도 측정기(Uvidec-22 OB Jasco), 분말 x선 회절측정기(Rigaku, Japan), 적외선 분광광도기(Perkin Elmer 682), 시차주사열량 분석기 등을 썼다.

검체조제

CD와 TMP의 포접복합체의 조제²⁹⁾—TMP 100 mg을 메탄올에 녹이고, β-CD 10 mg을 물에 용해하여 이들을 혼합한 후 2시간 교반, 증발 농축하였다. 농축된 것을 회전식 감압농축기로 죽상으로 되게 한 다음 동결건조하여 분말화하였다. 이와 동일한 방법으로 주약과 CD의 비를 1 : 5, 1 : 10으로 하여 조제하였다(Table I).

Table I—Composition of Trimethoprim Powder

Systems	Composition
Inclusion compound	1) TMP
	2) TMP+β-CD (1 : 1 w/w)
	3) TMP+β-CD (1 : 5 w/w)
	4) TMP+β-CD (1 : 10 w/w)
	5) TMP+CDPS (1 : 10 w/w)
Physical mixture	6) TMP+β-CD (1 : 1 w/w)
	7) TMP+β-CD (1 : 5 w/w)
	8) TMP+β-CD (1 : 10 w/w)
	9) TMP+CDPS (1 : 10 w/w)

CDPS와 TMP의 포접복합체의 조제⁶⁾—1 M NaOH, 1.85 M β-CD, 1.87 M epichlorhydrin을 60 °C에서 혼합하고, 1 M KCl로 중화(pH 7.0)한 후 semi-permeable membrane으로 48시간 투석하였다. 투석한 membrane안의 내용물을 취하여 겔여과한 다음 fraction 80이하(약 5,000 이상의 분자량) 부분을 사용하였다(Fig. 1). TMP 100 mg을 메탄올에 녹여 이것을 별도로 위에서 조제한 CDPS 100 mg을 물에 용해한 것에 sonicator상에서 넣어 녹인 후 회전식 감압농축기에서 증발, 농축, 죽상으로 한 것을 동결건조하여 분말상의 검체를 조제하였다(1 : 1 w/w). 따로 1 : 5, 1 : 10(w/w)의 혼합물도 동일한 방법으로 조제하였다.

물리적 혼합물의 조제—TMP와 β-CD의 중량비를

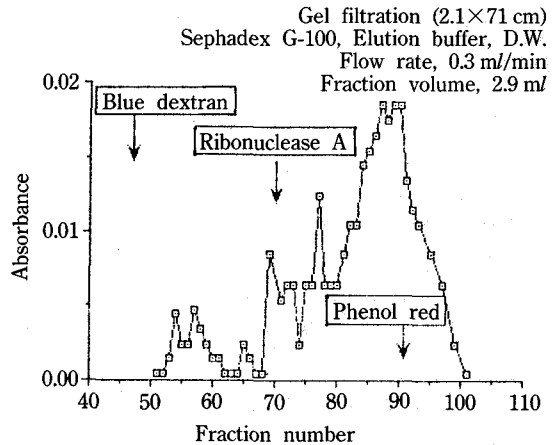


Figure 1—Elution profile of the water-soluble β-cyclodextrin polymer(CDPS) on Sephadex.

Table II—Results of Solubility Test

Samples	Volume (ml) required to dissolve 1g of TMP.		
	Water	d-HCl	Phosphate buffer
TMP only	61.8	56.4	57.6
β-CD Inc. (1 : 1)	59.6	18.4	28.4
β-CD Inc. (1 : 5)	54.5	28.8	44.0
β-CD Inc. (1 : 10)	49.5	36.0	48.7
CDPS Inc. (1 : 10)	28.7	13.6	47.1
β-CD Pm. (1 : 1)	61.0	24.4	44.6
β-CD Pm. (1 : 5)	59.3	35.6	52.8
β-CD Pm. (1 : 10)	58.5	49.8	57.2
CDPS Pm. (1 : 10)	57.7	44.6	49.8

1:1, 1:5, 1:10의 비율로 유발상에서 혼합하여 물리적 혼합물을 조제하였다. 또한 TMP와 CDPS 간의 물리적 혼합물도 중량비를 β-CD와 같은 비율로 하여 같은 방법으로 혼합한 것을 검체로 하였다(Table I).

CDPS중 β-CD의 정량³⁰⁾

조제한 CDPS중 β-CD의 함량을 알기 위하여 CDPS 30 mg에 2 N HCl 30 ml를 가하고 2시간 동안 100°C 의 수욕상에서 가열하였다. 이것을 냉각한 다음 메칠오렌지 2방울을 가하고, 40% NaOH를 소량씩 가하여 용액의 색이 황색이 될 때까지 가한 후 20°C 에서 15분간 방치하였다. 여기에 0.1 N I₂를 7 ml 가하고, 20°C 에서 1시간 방치한 다음 20% H₂SO₄ 15 ml를 가하고, 전분시약을 넣어 0.1 N Na₂S₂O₃로 적정하였다. 같은 방법으로 공시험을 행하였다.

β-CD의 량=

$$\frac{810(\text{공시험에 소비된 } 0.1 \text{ N Na}_2\text{S}_2\text{O}_3\text{액의 ml수} - \text{검체에 소비된 } 0.1 \text{ N Na}_2\text{S}_2\text{O}_3\text{액의 ml수}) \times f \times F}{\text{CDPS (mg)}}$$

단 f는 적정액의 factor이다.

분말 X선회절 측정

검체의 X선회절 측정은 monochro-filter로 Fe-target, 전압은 30 kv, 전류는 30 mA, 회절각은 5-50°의 조건으로 하였다.

시차주사열량 측정

약 6 mg의 검체를 50-250°C 범위에서 aluminum pan을 사용하여 20°C/min의 주사속도로 시행하였다.

적외부흡수스펙트럼 측정

대한약전 제 5개정 일반시험법 적외부흡수스펙트럼측정법중 브롬화칼륨정제법을 이용하였다.

용해성 시험

20°C 정제수에 TMP 10 mg 상당의 검체들을 취하여 대한약전 용해성 시험에 준하여 시험하였다.

용출시험

대한약전 일반시험법중 용출시험의 회전검체통법에 준하여 시험하였다. 시험액은 제 1액(pH 1.2), 제 2액(pH 6.8) 및 물을 사용하였으며, 액온은 37±0.5°C, 회전수는 100 rpm으로 하였다. 검체투입후 일정 시간 간격으로 용출액 5 ml를 취하여 여과한 액을 275 nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다.

수용액에서의 안정성 시험

TMP 10 mg 상당량의 각 검체를 취하여 정제수 100 ml에 용해하고 메탄올 10 ml를 가한 다음 sonicator에서 잘 혼합한 후 50, 70, 80°C 의 항온조에 보관하였다. 각 시료를 2시간 간격으로 취하여 275 nm에서 흡광도를 측정하여 약물의 잔존량을 구하였다.

결과 및 고찰

복합체의 조제

β-CD 및 CDPS와의 복합체 형성은 IR 흡수스펙트럼, X-선회절, DSC 측정으로 확인하였다. IR 흡수스펙트럼에서 TMP 단독에 비하여 β-CD 및 CDPS와의 혼합물이 3400-3800, 2900, 1600, 1000-1100, 800 cm⁻¹에서 현저한 흡수대 감소가 있었으며, 또한 복합체와 물리적 혼합물 간에서는 1100, 950, 760 cm⁻¹에서 포접물의 흡수대 저하가 있었고,

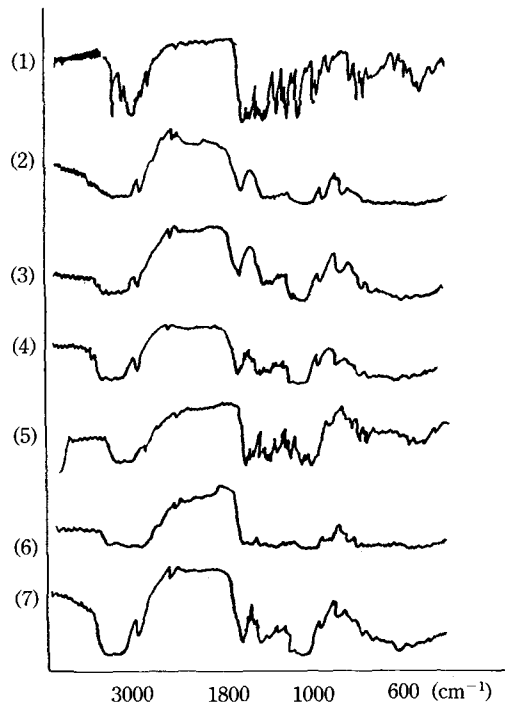


Figure 2—IR absorption spectra of TMP/β-CD and TMP/CDPS systems
Key: (1), TMP only; (2), β-CD only; (3), CDPS only; (4), β-CD Inc.; (5), β-CD Pm.; (6), CDPS Inc.; (7), CDPS Pm.

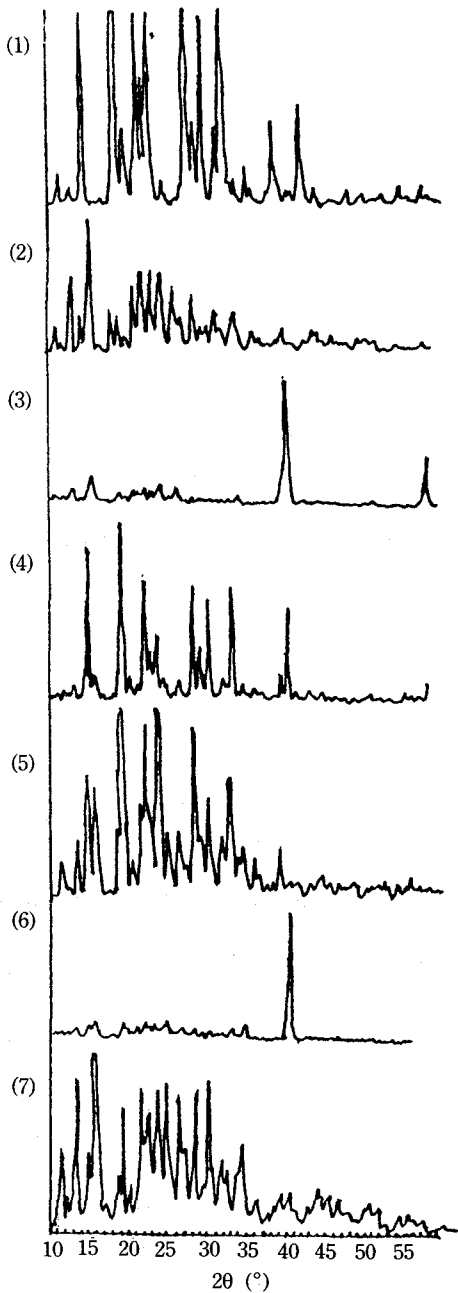


Figure 3—Powder X-ray diffraction patterns of TMP/ β -CD and TMP/CDPS systems

Key: (1), TMP only; (2), β -CD only; (3), CDPS only; (4), β -CD Inc.; (5), β -CD Pm.; (6), CDPS Inc.; (7), CDPS Pm.

CDPS의 경우에는 2900, 1800, 1400-1650, 1000-1200, 900 cm^{-1} 에서 현저한 흡수대 변화를 나타내었다(Fig. 2).

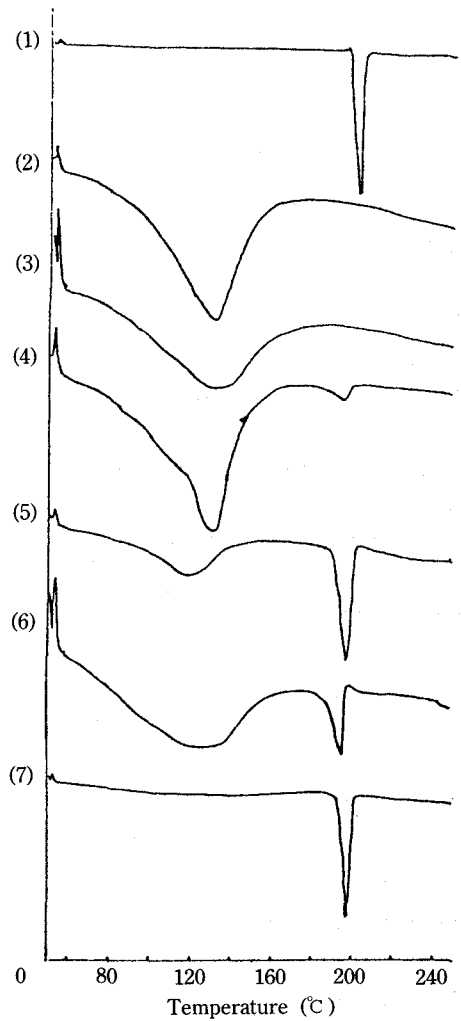


Figure 4—Differential scanning calorimetry curves of TMP/ β -CD and TMP/CDPS systems

Key: (1), TMP only; (2), β -CD only; (3), CDPS only; (4), β -CD Inc.; (5), β -CD Pm.; (6), CDPS Inc.; (7), CDPS Pm.

X선 회절에서는 TMP 단독과 물리적 혼합물에서는 뚜렷한 회절 피크를 나타내었으나, β -CD 및 CDPS와의 포접물에서는 결정성의 감소현상이 있었으며, 특히 CDPS에서 더욱 현저하였다(Fig. 3).

DSC측정에서는 TMP의 용해에 의한 피크가 약 200° 부근에서 얻어졌으나 β -CD는 결정수 증발에 의한 넓은 피크가 얻어졌고, CDPS의 경우는 그 폭이 더욱 완만하였다. 반면 β -CD 및 CDPS 포접물에서는 TMP의 피크가 소실되거나 현저히 감소되었으며 물리적 혼합물에서는 TMP의 피크에 별다른 변화가

없었다(Fig. 4).

이상의 결과를 볼 때 β -CD 및 CDPS의 복합체 형성이 약물 단독 및 물리적 혼합물과 다른 물리적 성질을 갖는다는 것이 확인되었다.

약물의 용해성 향상

약물 및 복합체를 물, 묽은 염산(pH 1.2) 및 인산염완충액(pH 7.2)에 대한 용해성을 시험한 결과를 Table II에 나타내었다. 시험액으로 물을 사용한 경우에는 TMP 단독에 비하여 β -CD 및 CDPS의 물리적 혼합물이 다소의 용해도 증가를 보였으나 유의성은 없었으며, β -CD 포접체는 1:1인 경우를 제외한 1:5에서 약 12.6%, 1:10에서 23.9%의 용해도 증가가 나타났다. CDPS 복합체에서는 약 2배가 넘는 용해도의 증가를 나타내었다.

묽은 염산용액에서는 TMP가 물에서 보다 다소 낮은 56.4 ml를 필요로 하였으며, β -CD의 물리적 혼합물은 TMP 단독에 비하여 13-58.2%의 증가를, 포접물은 56.5-300%의 증가를, 그리고 CDPS 복합체에서는 4배의 증가를 나타내었다. 묽은 염산에서 β -CD의 첨가비율이 증가함에 따라서 오히려 용해도가 감소하는 경향이 있었으며, 반대로 CDPS의 경우는 물에서보다 약 2배나 더 큰 용해도 증가를 보였다.

인산염완충액에서는 TMP 단독에서 묽은 염산과 비슷하였다. 물리적혼합물은 TMP 단독에 비하여 최고 29.1%까지 증가하거나 거의 같았으며, β -CD 포접체에서는 17.1%에서 약 2배까지의 용해도 증가가 있었고, CDPS 복합체에서는 57.3% 증가에 불과하였다. 따라서 β -CD 및 CDPS 복합체는 묽은 염산용액에서 현저한 용해도 증가를 보였다.

이상의 결과를 볼 때 β -CD의 포접체 형성은 물에서의 용해도 증가로 용출속도의 신속을 예측할 수 있었으며, CDPS 복합체는 β -CD 포접체에 비하여 현저한 용해도 개선을 기할 수 있었다.

용출속도

물에서의 용출속도는 5, 30, 60, 120분에서 TMP 단독이 16.4, 56.87, 68.63, 83.10%의 용출율을 나타내었는데 β -CD의 물리적 혼합물은 41.97, 61.18, 65.40, 67.88%로서 TMP 단독에 비하여 다소 높은 용출율을 나타내었으며, 포접물은 β -CD의 양이 증가할수록 용출속도도 증가하여서 1:10의 경우 각 시간대 별로 39.28, 75.42, 87.63, 99.84%이었다.

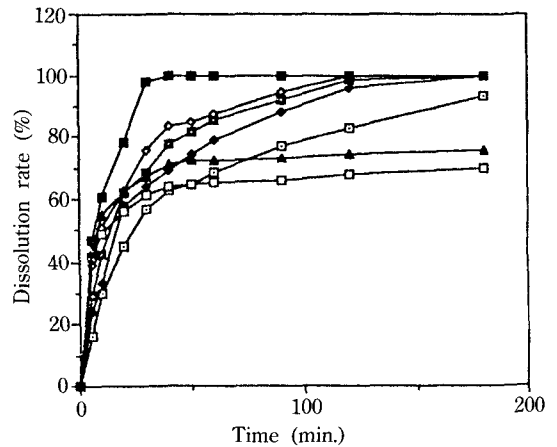


Figure 5—Dissolution profiles of TMP from β -CD and CDPS complexes in water.

Key: □, TMP; ◆, β -CD Inc. (1:1); ■, β -CD Inc. (1:5); ◇, β -CD Inc. (1:10); ■, CDPS Inc. (1:10); □, β -CD Pm. (1:10); ▲, CDPS Pm. (1:10)

이 증가할수록 분해량이 적었으며(Table IV), 특히 CDPS의 경우는 TMP에 비하여 15%의 분해억제가 있었으며 분해속도의 치수를 대입법에 의하여 구한 결과 1차반응임을 알았다. 따라서 1차반응으로 도출한 결과 직선을 얻었으며, 이 직선으로부터 분해속도정수와 반감기를 구하였다(Table V). 그 결과 TMP가 $9.45 \times 10^{-3} \text{ hr}^{-1}$, β -CD 포접체는 $8.69 \times 10^{-3} \sim 7.58 \times 10^{-3} \text{ hr}^{-1}$ 그리고 CDPS가 $6.58 \times 10^{-3} \text{ hr}^{-1}$ 이었다. 70°C에서는 49시간 후의 잔존량이 TMP가 $1.31 \times 10^{-4} \text{ mole}$, β -CD 포접체는 $1.349 \sim 1.51 \times 10^{-4} \text{ mole}$ 로서 β -CD량의 증가에 따라서 다소 분해억제의 경향이 있으며, CDPS는 $1.60 \times 10^{-4} \text{ mole}$ 로서 TMP에 비하여 22.2%의 억제효과가 있었다(Table IV). 즉 온도증가에 따라 분해억제의 경향이 다소 크게 나타났다. 이에 대한 일차식 plot은 직선이었으며, β -CD 포접물은 1:1보다 1:5, 1:10의 경우가 억제경향이 다소 크고, CDPS는 현저하였다. 분해속도정수도 TMP는 $10.92 \times 10^{-3} \text{ hr}$, β -CD 포접체는 $10.28 \times 10^{-3} \sim 8.02 \times 10^{-3} \text{ hr}^{-1}$ 이었으나, CDPS는 $6.80 \times 10^{-3} \text{ hr}$ 로 현저한 억제경향이 있었다(Table V). 80°C에서는 49시간 동안의 TMP 잔존량이 $1.26 \times 10^{-4} \text{ mole}$, β -CD 포접체는 $1.30 \times 10^{-4} \sim 1.40 \times 10^{-4} \text{ mole}$, CDPS는 $1.47 \times 10^{-4} \text{ mole}$ 로서 TMP에 비하여 16.9%의 억제효과가 있었다(Table V). 이에 대하여

Table III—Dissolution Rate Constants (hr^{-1}) for Various Cyclodextrin Inclusion Complexes

Sample	Dissolution medium		
	Water	d-HCl	Phosphate buffer
TMP alone	11.3	6.1	10.0
β -CD Inc. (1 : 1)	11.0	2.2	3.5
β -CD Inc. (1 : 5)	11.7	1.9	3.8
β -CD Inc. (1 : 10)	10.8	2.0	3.5
CDPS Inc. (1 : 10)	15.6	2.0	5.0

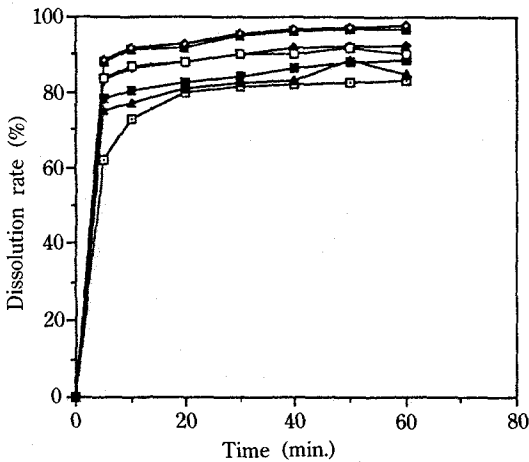


Figure 6—Dissolution profiles of TMP from β -CD and CDPS complexes in diluted hydrochloric acid.

Key: \square , TMP; \blacklozenge , β -CD Inc. (1 : 1); \blacksquare , β -CD Inc. (1 : 5); \blacklozenge , β -CD Inc. (1 : 10); \blacksquare , CDPS Inc. (1 : 10); \square , β -CD Pm. (1 : 10); \blacktriangle , CDPS Pm. (1 : 10)

인산염완충액에서의 용출속도는 TMP가 5, 30, 60 분에서 16.22, 48.62, 59.16%이고 β -CD(1 : 10) 포접체는 45.95, 72.62, 78.97%로서 묽은 염산과 같이 β -CD 포접체보다 다소 지연된 용출을 나타내었다 (Fig. 7). 이는 CDPS가 인산염완충액에서의 분산이 좋지 않는데 기인하는 것으로 사려된다. 용출속도 정수는 묽은 염산과 유사한 경향이 있으나 다소 높아서 TMP이 10.019이고 포접체는 물론 CDPS까지 3.5-5.0의 정수를 가지므로서 10분 이내에 신속한 용출 이후 완만한 용출경향이 있었다.

안정성

49시간 동안의 TMP의 잔존농도는 50°C에서 TMP는 1.413, 1 : 1은 1.44, 1 : 5는 1.52, 1 : 10은 1.54, CDPS(1 : 10)은 1.62×10^{-4} mole로서 β -CD양

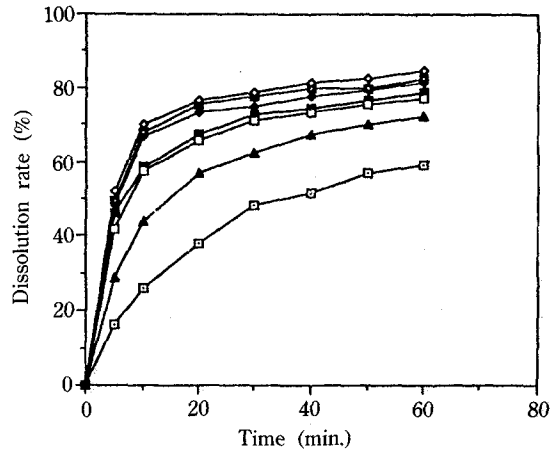


Figure 7—Dissolution profiles of TMP from β -CD and CDPS complexes in phosphate buffer solution.

Key: \square , TMP; \blacklozenge , β -CD Inc. (1 : 1); \blacksquare , β -CD Inc. (1 : 5); \blacklozenge , β -CD Inc. (1 : 10); \blacksquare , CDPS Inc. (1 : 10); \square , β -CD Pm. (1 : 10); \blacktriangle , CDPS Pm. (1 : 10)

이 증가할수록 분해량이 적었으며 (Table IV), 특히 CDPS의 경우는 TMP에 비하여 15%의 분해억제가 있었으며 분해속도의 치수를 대입법에 의하여 구한 결과 1차반응임을 알았다. 따라서 1차반응으로 도시한 결과 직선을 얻었으며, 이 직선으로부터 분해속도정수와 반감기를 구하였다 (Table V). 그 결과 TMP가 $9.45 \times 10^{-3} hr^{-1}$, β -CD 포접체는 $8.69 \times 10^{-3} - 7.58 \times 10^{-3} hr^{-1}$ 그리고 CDPS가 $6.58 \times 10^{-3} hr^{-1}$ 이었다. 70°C에서는 49시간 후의 잔존량이 TMP가 1.31×10^{-4} mole, β -CD 포접체는 $1.35 \times 10^{-4} - 1.51 \times 10^{-4}$ mole로서 β -CD량의 증가에 따라서 다소 분해억제의 경향이 있으며, CDPS는 1.60×10^{-4} mole로서 TMP에 비하여 22.2%의 억제효과가 있었다 (Table IV). 즉 온도증가에 따라 분해억제의 경향이 다소 크게 나타났다. 이에 대한 일차식 plot는 직선이었으며, β -CD 포접물은 1 : 1보다 1 : 5, 1 : 10의 경우가 억제경향이 다소 크고, CDPS는 현저하였다. 분해속도정수도 TMP는 $10.92 \times 10^{-3} hr$, β -CD 포접체는 $10.28 \times 10^{-3} - 8.02 \times 10^{-3} hr^{-1}$ 이었으나, CDPS는 $6.80 \times 10^{-3} hr$ 로 현저한 억제경향이 있었다 (Table V). 80°C에서는 49시간 동안의 TMP 잔존량이 1.26×10^{-4} mole, β -CD 포접체는 $1.30 \times 10^{-4} - 1.40 \times 10^{-4}$ mole, CDPS는 1.47×10^{-4} mole로서 TMP에 비하여 16.9%의 억제효과가 있었다 (Table V). 이에 대하여

Table IV—Degradation Rate of Aqueous Solutions of Various TMP Inclusion Complexes at 30, 70 and 80°C

Temp. (°C)	Sample	Residual concentration (mole $\times 10^{-4}$)									
		0	6	9	19	24	29	34	39	44	49 hr.
50	TMP	2.24	2.11	2.05	1.87	1.79	1.70	1.63	1.56	1.48	1.41
	β -CD Inc. (1 : 1)	2.24	2.12	2.06	1.89	1.80	1.72	1.66	1.59	1.51	1.45
	β -CD Inc. (1 : 5)	2.24	2.14	2.08	1.93	1.85	1.78	1.71	1.64	1.59	1.52
	β -CD Inc. (1 : 10)	2.24	2.14	2.08	1.94	1.86	1.80	1.73	1.67	1.60	1.54
	CDPS Inc. (1 : 10)	2.24	2.16	2.10	1.98	1.91	1.85	1.79	1.74	1.98	1.62
70	TMP	2.24	2.09	2.03	1.82	1.72	1.62	1.53	1.46	1.39	1.31
	β -CD Inc. (1 : 1)	2.24	2.09	2.04	1.83	1.74	1.65	1.57	1.59	1.43	1.35
	β -CD Inc. (1 : 5)	2.24	2.10	2.05	1.81	1.78	1.69	1.62	1.54	1.46	1.40
	β -CD Inc. (1 : 10)	2.24	2.13	2.08	1.92	1.86	1.78	1.70	1.64	1.57	1.51
	CDPS Inc. (1 : 10)	2.24	2.14	2.11	1.97	1.91	1.84	1.77	1.72	1.66	1.60
80	TMP	2.24	1.38	2.01	1.79	1.66	1.59	1.50	1.42	1.34	1.26
	β -CD Inc. (1 : 1)	2.24	2.10	2.03	1.82	1.72	1.63	1.54	1.46	1.38	1.30
	β -CD Inc. (1 : 5)	2.24	2.11	2.04	1.84	1.75	1.67	1.58	1.50	1.43	1.35
	β -CD Inc. (1 : 10)	2.24	2.12	2.06	1.87	1.78	1.70	1.61	1.54	1.47	1.40
	CDPS Inc. (1 : 10)	2.24	2.13	2.07	1.91	1.82	1.75	1.67	1.60	1.54	1.47

Table V—First-Order Rate Constant (*k*) and Half Life (*t*_{1/2}) for Degradation of TMP at 50, 70 and 80°C

Temp.(°C)	Sample	k (hr ⁻¹ , $\times 10^{-3}$)	t _{1/2} (hr)
50	TMP	9.45	73.33
	β -CD Inc. (1 : 1)	8.69	79.79
	β -CD Inc. (1 : 5)	7.77	89.18
	β -CD Inc. (1 : 10)	7.58	91.48
	CDPS Inc. (1 : 10)	6.58	105.39
70	TMP	10.92	63.48
	β -CD Inc. (1 : 1)	10.28	67.43
	β -CD Inc. (1 : 5)	9.72	71.28
	β -CD Inc. (1 : 10)	8.02	86.41
	CDPS Inc. (1 : 10)	6.80	101.84
80	TMP	1.17	59.11
	β -CD Inc. (1 : 1)	1.11	62.54
	β -CD Inc. (1 : 5)	1.03	67.37
	β -CD Inc. (1 : 10)	9.64	71.97
	CDPS Inc. (1 : 10)	8.60	80.55

1차 속도식을 도입하면 1 : 10의 포접체가 분해 억제 효과가 현저하였으며, CDPS는 이보다 더욱 큰 효과가 있었다. 분해속도정수를 비교하면 TMP가 $1.17 \times 10^{-2} \text{ hr}^{-1}$, β -CD 포접체 1 : 1, 1 : 5가 $1.11 \sim 1.03 \times 10^{-2} \text{ hr}^{-1}$, 1 : 10에서는 $9.63 \times 10^{-3} \text{ hr}^{-1}$ 로서 1 : 1,

1 : 5의 포접체에 비하여 약 15% 이상의 안정효과가 있었으며, TMP에 비하여는 약 22% 이상의 억제 효과가 있었다.

CDPS에서는 $8.60 \times 10^{-3} \text{ hr}^{-1}$ 로서 TMP에 비하여 36%, 1 : 10 β -CD 포접체에 비하여는 12%의 안정 효과가 있었다(Table V).

이상의 속도정수를 통하여 반감기를 비교하면 50°C에서 TMP는 73.3 hr, 포접체는 79.8-91.5 hr이고, CDPS는 105.4 hr로서 CDPS의 효과가 현저하였으며, 고온인 80°C에서는 TMP가 59.1 hr, β -CD 포접체는 62.5-72.0 hr, 그리고 CDPS가 80.5 hr로서 β -CD 포접체도 TMP 단독에 비하여 안정효과가 다소 크지만 CDPS에서는 매우 현저하였다. 앞으로 더 고차원적 β -CD의 고분자를 이용한 용출 및 안정성에 대한 영향을 추구하고 예정이다.

결 론

β -시클로덱스트린(β -CD)을 증합하여 CD 고분자(CDPS)를 제조하여 트리메토프림(TMP)과 포접 복합체를 형성시키고 이들의 용해성과 용출 및 안정성을 검토한 바 그 결론은 다음과 같다.

1. CDPS 복합체는 β -CD 포접체보다 TMP의 용

해도가 훨씬 높았다.

2. 물에서의 용출속도는 β -CD의 첨가비율이 증가할수록 신속히 증가하였으며, 특히 CDPS의 복합체에서의 용출이 더욱 신속하였다. 또한 용출속도 정수는 15.647 hr^{-1} 이었다. 묽은 염산과 인산염완충액에서의 용출속도는 60분간의 전 용출량이 묽은 염산에서 다소 높고, 인산염완충액에서는 다소 낮았다. 그러나 용출속도정수는 물에서보다 현저히 감소하였으며, β -CD 포접체보다 CDPS 포접체가 다소 지연되었다.

3. 안정성 시험에서는 β -CD 포접체가 TMP의 분해를 다소 억제하는 경향이 있으며, CDPS의 경우는 그 경향이 현저하였다. 이상으로 β -CD의 고분자가 TMP의 용출속도 증가와 안정성 향상에 유용하게 이용될 수 있다고 생각된다.

문헌

- 1) G.L. Sperandio and H.G. DeKey, The manufacture of compressed soluble tablets, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci.*, **41**(5), 245-248 (1952).
- 2) N.J. Von Abbe and J.T. Rees, Amberlite resin XE-88 as a tablet disintegrant, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci.*, **47**(7), 487-489 (1958).
- 3) Y.O. Noguchi, Progress of diluents, *Farumashia*, **3**, 599-602 (1967).
- 4) S.H. Seo, Pharmaceutical studies on the compressed tablets(II). The effect of diluents on physical properties of aminopyrine tablets, *Bull. K.H. Pharma. Sci.*, **4**, 27-32 (1976).
- 5) S.H. Seo, Pharmaceutical studies on the compressed tablets(III). The effect of binders on antipyrine tablets, *Bull. K.H. Pharma. Sci.*, **6**, 29-33 (1978).
- 6) M.S.R. Tazawa, Studies on package of hydroscopic drugs(I). Investigation on efficacy of drugs and change of hydroscopic properties by the quality of paper. *Yakuzaigaku* **19**, 60-63 (1989).
- 7) J. Im, S.U. Kim and S.H. Seo, Studies on the stability of drugs(4). Decomposition rate of aspirin solid preparation with the storage conditions. *Bull. K.H. Pharm. Sci.*, **13**, 55-66 (1985).
- 8) British Pharmacopoeia, 1988, p.586.
- 9) Drug Information, 1988, p.440.
- 10) K. Susuki, Medicinal supplies Index 1931 (Hirogawa).
- 11) Principles of Internal Medicine, **11**, 500 (1989).
- 12) AMA Drug Evaluation, Vol. 15, 1735 (1990).
- 13) K. Uekama, Cyclodextrin complex, *The Classroom of Chemistry and Pharmacy*, **59**, 43-48 (1978).
- 14) K. Uekama, Cyclodextrin complex. *The Classroom of Chemistry and Pharmacy*, **63**, 87-93 (1979).
- 15) K. Uekama, N. Matsuo, F. Hirayama and H. Ichiragase: Enhanced bioavailability of acetohexamide by β -cyclodextrin complexation, *Yakugaku zashi*, **100**(9), 903-909 (1980).
- 16) J. Szeman, H. Ueda, J. Szejtli, E. Fenyvesy, Y. Machida and T. Nagai, Complexation of several drugs with water-soluble cyclodextrin polymer, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**(1), 282-288 (1987).
- 17) C. Cavazzutti, L. Gagliardi and A. Amato, Separation and quantitation of polynitrate esters in pharmaceutical preparations by reversed-phase high-performance liquid chromatography: *J. Chromatogr.*, **344**, 391-395 (1982).
- 18) A. Harada, M. Farue and S.I. Nozakura, Inclusion of aromatic compounds by a β -cyclodextrin epichlorohydrin polymer, *Polymer J.*, **131**(8), 777-781 (1981).
- 19) K. Uekama, M. Otagiri, T. Irie, H. Seo and H. Tsuruoka, Improvement of dissolution and absorption characteristics of phenytoin by a water-soluble β -cyclodextrin-epichlorohydrin polymer, *Int. J. Pharm.*, **23**, 35-42 (1985).
- 20) E. Fenyvesy, O. Shirakura, J. Szejtli and T. Nagai, Preparations of cyclodextrin polymer as a tableting aid, *Chem. Pharm. Bull.* **32**(2), 665-669 (1984).
- 21) N. Okusa, Prediction of stability of drugs(III). Application of weibull probability paper to prediction of stability, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**(4), 794-802 (1975).
- 22) K. Yamaoka, Y. Yamagishi, K. Takayama, N. Nambu and T. Nagai, Interaction of nitroglycerin with β -cyclodextrin in solution and in

- solid state, *Yakuzaigaku*, **41**(4), 231-236 (1981).
- 23) K. Tomono, H. Ueda, T. Saitoh and T. Nagai, Complexation of nitroglycerin with several β -cyclodextrin polymer by grinding method, *Yakuzaigaku*, **48**(1), 9-16 (1988).
- 24) I. Koyama, K. Shimano, E. Makabe, Y. Ozawa and S. Goto, Evaluation of physical properties of microcapsules prepared by the powder bed method using various organic solvents, *Yakuzaigaku*, **49**(3), 234-240 (1989).
- 25) N. Nambu, M. Shimada, Y. Takahashi, H. Ueda and T. Nagai, Bioavailability of powdered inclusion compounds of nonsteroidal antiinflammatory drugs with β -cyclodextrin in rabbits and dogs, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**(10), 2952-2956 (1978).
- 26) M.L. Bender, Chemistry of Cyclodextrin. Society Publication Center, Tokyo (1979).
- 27) M. Kozima and F. Koda: Synthetics and function of ornamentation cyclodextrin, *Chemistry and Biology*, **18**, 702-709 (1980).
- 28) E. Fenyvesi, Proceeding of 1st International Symposium on Cyclodextrin (Ed., J. Szejtli), D. Reidel Published, Dordrecht, Holland, 1981, pp.345-356.
- 29) M. Kurozumi, N. Nambu and T. Nagai, Inclusion compounds of non-steroidal antiinflammatory and other slightly water soluble drugs with α - and β -cyclodextrins in powdered form, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**(12), 3062-3068 (1975).
- 30) K. Tomono, H. Ueda, T. Saitoh and T. Nagai, Interaction of nitroglycerin with water-soluble β -cyclodextrin polymer, *Yakuzaigaku*, **47**(3), 133-140 (1987).
- 31) K. Florey, Analytical Profiles of Drug Substance, Vol.7, Academic Press, 1978, p.453.