

난용성 항진균제 이트라코나졸의 액상제제화에 의한 생체이용율 개선

황우신 · 권광일* · 방규호#

코오롱제약(주) 기술연구소, *충남대학교 약학대학
(Received September 20, 2000)

Enhanced Bioavailability of Itraconazole in Liquid Preparation

Woo-Sin Hwang, Kwang-Il Kwon* and Kyu-Ho Bang

R & D Center, KOLON Pharmaceutical Inc., Taejon 306-220 Korea

*College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764 Korea

Abstract — This study was to develop an effective itraconazole liquid preparation which exhibits an enhanced bioavailability. The solubility of itraconazole was increased (72-fold) in itraconazole liquid preparation as compared with itraconazole powder. The dissolution rate of itraconazole was higher for itraconazole liquid preparation filled into a hard gelatin capsule with 90% release within 20 min as compared to 55% for Sporanox® capsules. The oral absorption of itraconazole liquid preparation and Sporanox® tablets were studied in the rat. The area under the concentration-time curve (AUC_{0-24hr}) of itraconazole liquid preparation ($90.25 \pm 8.36 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$) increased by 6.2 times compared to that of Sporanox tablets ($14.58 \pm 1.26 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$) after oral administration of itraconazole 15 mg/rat each. C_{max} also increased to $6.87 \pm 1.15 \mu\text{g}/\text{ml}$ after administration of liquid preparation from $1.58 \pm 0.16 \mu\text{g}/\text{ml}$ of Sporanox® tablets. These results indicate that *in vivo* bioavailability of itraconazole liquid preparation was significantly enhanced as compared with Sporanox® tablets.

Keywords □ Itraconazole, itraconazole liquid preparation, bioavailability.

이트라코나졸은 아졸(azole) 계의 경구용 항진균제로서 ketoconazole, fluconazole 및 terbinafine 등과 함께 진균감염증의 치료를 위해 널리 사용되고 있는 비교적 항진균 활성스펙트럼이 넓은 약물이다.¹⁾ 이트라코나졸은 물에 거의 녹지 않는 난용성 약물로서 위액과 같은 pH조건에서 이온화되며 현재 경구용으로만 사용되고 있다. 이트라코나졸은 위의 산도에 의해 흡수가 영향을 받게된다.²⁾

난용성약물은 낮은 생체이용율로 인해 제제화에 의한 용해도, 용출속도 및 생체이용율의 개선에 대해 많은 연구가 시도되고 있다. 가용화 및 용출속도의 증가에 의한 생체이용율의 향상방법은 미세화법, 계면활성

제에 의한 미세화법, 용매침착법, dry elixir법, spray drying법, 수용성고분자 물질에 의한 공침 및 고체분산과 cyclodextrin류에 의한 포접복합체 등이 폭 넓게 보고되었다.³⁻⁸⁾ 이트라코나졸의 경우에도 용해도 및 용출속도를 증가시키기위한 가용화방법으로 상기의 방법들을 사용하여 왔다. 그러나, 이러한 방법의 적용에도 불구하고 이트라코나졸은 낮은 생체이용율과 개체간 흡수율의 차이가 큰 약물로 알려져있어 우수한 생체이용율을 가지는 제형화 연구는 아직 남아있는 실정이다. 특히 지금까지의 이트라코나졸 생체이용율 증가를 위한 연구가 주로 고분자 conjugates,⁹⁾ 친수성폴리머를 이용한 용융-입출법¹⁰⁾ 및 고체분산체,¹¹⁾ 포접복합체,¹²⁾ 수용성 당류¹³⁾ 및 인산, 계면활성제와 수용성담체¹⁴⁾와 의 용융혼합방법을 이용하여 경질캡셀 및 정제로 제조하는 연구만이 이루어져 왔기 때문에 다양한 제형화

본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 042-931-8262 (팩스) 042-931-8263

연구가 더욱 요구되고 있다. 그 중에서 액상제제에 대한 연구는 제형화 연구의 가치가 있는 분야로 생각되지만 지금까지 미진행된 분야의 하나로 남아있다. 약물은 제형에 따라 생체이용률이 다르며 치료효과 또한 달라지는데, Nelson¹⁵⁾은 생체이용률이 액제 > 현탁제 > 경질캡셀제 > 압축정제 > 코팅정제순으로 감소한다고 보고하고 있어 액상제제는 생체이용률이 가장 높은 제형으로 알려져 있다. 따라서 난용성 약물의 생체이용률을 높이는 약물의 제제설계에 바람직한 제형으로 기대가 되고 있다. 또한, 이트라코나졸을 가용화 시킨 액상제제의 경우는 약제학적으로 허용되는 제형, 즉 연질캡셀제, 경질캡셀제 및 내·외용액제로의 제조가 가능하기 때문에 경질캡셀제나 정제뿐만 아니라 개발되어 있는 기존제제에 비해 다양한 제형화가 가능하다는 이점이 있어 제제설계의 영역을 넓히는 연구분야로 기대된다.

따라서, 본 연구에서는 난용성 약물인 이트라코나졸의 생체이용률이 증가된 제제를 개발할 목적으로 기존에 연구되었거나 또는 시판되고 있는 경질캡셀제 및 정제 보다도 간편하게 제조할 수 있는 액상제제를 제조하여 *in vitro*에서의 용해도 및 용출을 그리고 rat를 이용한 *in vivo*상에서의 생체이용률을 비교 검토하여 이트라코나졸 액상제제의 개발 가능성에 대해 연구하였다.

실험방법

시약 - 실험대상 약물인 이트라코나졸 및 내부표준 물질로 사용된 케토코나졸은 중외제약(주)에서 구입하였다. 액상제제화를 위해 디에칠렌글리콜모노에틸에테르(Gattefosse, France), 구연산(Junsei, Japan) 및 폴리에틸렌글리콜 400(Junsei, Japan)을 사용하였다. 분석에 사용된 아세트니트릴과 물은 Merck사의 HPLC grade시약을 사용하였으며 상품화된 이트라코나졸 제제인 스포라누스[®] 캡셀과 정제는 시중 약국에서 구입하였다.

실험기기 - 용해도 및 용출시험은 Vanke사(USA)의 용출시험기(VK 7000)를 사용하여 측정하였다. 이트라코나졸의 분석은 HPLC를 사용하였으며 Waters 501 pump(Waters, USA), μ -Bondapak C₁₈(Waters), Hitachi L-7400 detector(Hitachi, Japan), Waters 717 plus Autosampler(Waters) 및 ds CHROM chromatography software(Donam Instrument, Korea)로 구성된 system

을 사용하였다. 혈장분리는 한일기계의 원심분리기(MICRO-12)를 사용하였다.

실험동물 - 삼육실험동물에서 구입한 체중 250~300g의 실험용 랫트를 온·습도가 조절되고(25±2°C, 50±10%) 12시간 간격으로 밤과 낮이 구분되는 동물사육실에서 사료와 물을 자유로이 먹게하여 1주일 동안 적응 시킨 후 실험에 사용하였으며, 약물투여 후에는 사료의 공급을 중단하였다.

이트라코나졸의 액상제제화 - 폴리에틸렌글리콜 400에 이트라코나졸을 가해서 교반 혼합한 후 약 120°C에서 가온하여 완전히 용해시킨다. 구연산을 디에칠렌글리콜모노에틸에테르에 용해한 다음 이트라코나졸을 용해한 액에 교반하면서 서서히 가하여 냉각시킨 후 감압하여 탈기를 통해 연한 갈색의 투명한 액체를 얻었으며, 그 조성은 Table I과 같다.

용해도 및 용출시험 - 용해도는 이트라코나졸 원료와 제조된 액상제제를 검체로하여 측정하였는데 과량의 검체를 pH 1.2 인공위액이 들어있는 용출시험기의 용기에 가하고 37°C에서 2시간 동안 교반한 후 액을 0.45 μ m 여과지(Millipore, USA)로 여과한 다음 여액을 HPLC를 이용하여 분석하였다. 용출시험을 위해 제조된 액상제제는 경질캡셀에 넣어 실험하였으며 시판제제인 스포라누스 캡셀과 비교 실험을 실시하였다. 용출시험은 약전 일반시험법중 용출시험법 제2법(패들법)을 이용하여 시험하였으며, 용출액은 pH 1.2, pH 2.0 및 4.0의 인공위액을 사용하였다. 900 ml의 용출액을 37°C로 유지하고 100 rpm의 회전속도로 교반하면서 1시간동안 용출시험을 실시하였다. 검체는 10, 20, 30 및 60분에 각각 5 ml를 채취하였으며 채취된 검체양만큼 용출액으로 보충해 주었다. 채취한 용출액은 0.45 μ m 여과지를 이용하여 여과하였으며 여액은 HPLC를 이용하여 분석하였다.

약물투여 및 시료채취 - 스포라누스 정과 액상제제를 0.5% 카르복시메틸셀룰로오스나트륨에 이트라코나졸로서 15 mg/ml의 농도로 현탁시켜 rat당 1 ml씩 cannula를 통해 용액상태로 경구 투여하였다(60 mg/

Table I - Formulation of itraconazole liquid preparation

Material	Content (w/v, %)
Itraconazole	10
Polyethyleneglycol 400	25
Diethyleneglycol monoethylether	40
Citric acid	25

kg). 제제당 5마리의 rat를 한 군으로 하였다. 경구 투여 후 2시간부터 심장채혈(heart puncture)하여 해파린으로 처리한 원심분리관에 옮기고 즉시 3,500 rpm에서 15분간 원심분리하고 분리된 혈장은 분석시까지 -20°C 의 냉동고에 보관하였다. 채혈은 투약 후 2, 4, 6, 8, 10, 12 및 24시간에 실시하였다.

혈장중 이트라코나졸의 정량 - 혈장중의 이트라코나졸의 정량은 HPLC로 하였으며,¹⁶⁾ 이동상은 0.5% 디에칠아민을 함유하는 아세토니트릴 : 초산 암모늄 혼합용액(65 : 35, v/v)을 $0.45\ \mu\text{m}$ 여과지로 여과한 다음 탈기 후 사용하였다. -20°C 로 냉동시킨 혈장을 실온에 방치함으로써 녹이고 혈장 $100\ \mu\text{l}$ 에 기지 농도의 내부표준액(케토코나졸)과 아세토니트릴을 동량씩 섞은 용액을 가하여 먼저 단백질을 침전시킨 다음 vortex mixer로 20초간 혼합한 후 원심분리기 ($10,000 \times g$)로 1분간 실온에서 원심분리시킨 상등액 $10\sim 20\ \mu\text{l}$ 를 HPLC에 주입하여 정량하였다.

Pharmacokinetic parameters 계산 및 통계처리 - 이트라코나졸의 액상제제와 스포라녹스 정제의 흡수율 차이를 비교하기 위하여 두 제제의 약물동태학적 파라미터($\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$, AUC_{∞} , C_{max} , T_{max} , CL , MRT , Kel , $t_{1/2}$)를 산출하였다.¹⁷⁾ 생체이용율을 비교하기 위한 주요 측정 항목인 혈장농도-시간곡선하 면적($\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$)은 trapezoidal rule에 의하여 산출하였고 AUC_{∞} 는 다음 식으로 산출하였다.

$$\text{AUC}_{\infty} = \text{AUC}_{0-24\text{hr}} + \frac{C_{\text{p}}^{\text{last}}}{\text{Kel}}$$

C_{max} 는 측정최고농도를, T_{max} 는 측정최고농도를 나타낸 시간을 평균하였다. 약물의 평균체류시간(MRT, Mean Residence Time)은 다음 공식을 이용하여 산출하였다.

$$\text{MRT} = \frac{\text{AUMC}}{\text{AUC}}$$

$$\text{AUMC} = \int_0^{\infty} t \cdot C \, dt = \int_0^{\text{t}_{\text{last}}} t \cdot C \, dt + (t_{\text{last}} \times C_{\text{last}}) / (\text{Kel} + C_{\text{last}} / \text{Kel}^2)$$

AUMC : Area Under the first Moment of the plasma concentration versus time Curve

AUC : Area Under the plasma concentration versus time Curve

약물의 소실을 나타내는 청소율(CL, Clearance)은 다음 식으로 산출하였다.¹⁷⁾

$$\text{Clearance} = \frac{\text{Dose}}{\text{AUC}}$$

Kel(elimination rate constant), $t_{1/2}$ 및 V_d (Volume of distribution)는 computer program WinNonlin을 이용하여 산출하였다.¹⁸⁾ 정제와 액상제제 모두 lag time이 있는 one compartment model을 적용하였다.

위에서 얻어진 스포라녹스® 정제와 액상제제의 각 파라메타의 차이에 대한 유의성 검정은 unpaired t-test로 하였다.

실험결과 및 고찰

용해도 및 용출율 - 이트라코나졸 원료와 제조된 액상제제의 인공위액(pH 1.2)에 대한 용해도 시험결과는 Table II와 같다. 액상제제의 경우 원료에 비해 용해도가 72배 정도 현저하게 증가되었다. 이트라코나졸의 용해도 증가와 관련한 연구로는 안센사에서 라운드형 당코아에 이트라코나졸 및 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 등의 친수성폴리머를 코팅시킨 비드 또는 펠렛 제조⁹⁾ 및 용융-입출방법¹⁰⁾에 의한 특화가 보고되어 있으나 구체적인 용해도 증가에 대한 수치는 없다. Jung 등¹¹⁾은 여러 가지 수용성고분자와의 고체분산체를 제조하는 방법으로 시험한 결과 수용성고분자로서 poloxamer를 사용한 경우 이트라코나졸의 용해도가 7.6배 증가하여 실험한 수용성고분자중에서는 가장 낮았지만 폴리비닐아세탈디메틸아미노아세테이트(AEA)를 사용한 경우 147배의 용해도 증가가 일어났음을 보고하고 있다. 또한 Miyake 등¹²⁾은 이트라코나졸과 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin(HP- β -CyD) 포접화합물 제조를 통해 포접체인 HP- β -CyD의 농도가 증가할수록 이트라코나졸의 용해도 역시 증가한다는 보고가 있으며, 동아제약의 대한민국특허¹³⁾에서는 이트라코나졸과 백당 용융혼합물제조를 통해 이트라코나졸 원료에

Table II - Solubility of itraconazole in liquid preparation tested in pH 1.2 of simulated gastric juice

Samples	Solubility ($\mu\text{g/ml}$)
Itraconazole powder	3.5
Itraconazole liquid preparation	250

Table III – Dissolution (%) of itraconazole determined at various pH values from the itraconazole liquid preparation filled into a hard gelatin capsule and Sporanox® capsules

Time (min)	pH		
	1.2	2.0	4.0
Itraconazole liquid preparation			
10	67.5 ± 3.48 ^a	35.6 ± 2.76	0.44 ± 0.06
20	90.4 ± 1.01	36.4 ± 2.25	0.53 ± 0.04
30	95.5 ± 2.20	36.0 ± 0.92	0.69 ± 0.03
60	100.0 ± 0.82	41.2 ± 3.08	1.00 ± 0.08
Sporanox® capsules			
10	22.8 ± 1.88	5.44 ± 0.39	0.17 ± 0.03
20	55.4 ± 0.53	10.5 ± 1.96	0.24 ± 0.03
30	60.4 ± 2.14	31.8 ± 2.15	0.44 ± 0.05
60	87.4 ± 1.17	38.5 ± 2.37	1.28 ± 0.08

^aValues are means ± S.E. (n=3).

비해 용해도를 62배 증가시킨 보고가 있다. 그러나, 이들은 모두 고형제에 대한 용해도 개선의 보고로서 본 실험에서처럼 액상의 제형을 가지고 용해도를 평가한 보고는 없다.

용해도가 개선된 액상캡셀제제와 시중판매 스포라누스® 캡셀의 pH별 용출시험결과는 Table III과 같다. pH 1.2에서 시판제제인 스포라누스® 캡셀의 경우 20분에 55%의 용출을 보이는 반면 액상제제는 90%가 용출됨을 알 수 있었으며, 60분에 액상제제는 100% 용출된 반면 스포라누스 캡셀은 90% 용출되었다. 전체적으로 액상제제가 빠른 용출을 나타내었다. pH 2.0에서는 두 제제 모두 60분에 약 40%의 용출밖에 일어나지 않았고 pH 4.0에서는 거의 용출이 일어나지 않아 pH 의존적 흡수형태를 *in vitro*에서도 그대로 보여주는 결과를 나타내었다.

혈장 중 이트라코나졸의 정량 – Fig. 1B에서와 같이 262 nm에서 이트라코나졸을 HPLC로 정량할 때 분리 상태는 양호하였으며 14분대에 검출되었다. 분석능도에 대한 직선성 검토를 위해 수행한 결과, Fig. 1A에서와 같이 0.05~10 µg/ml 농도범위에서 양호한 직선성을 나타내어($y=0.3993x+0.0816$, $r=0.9998$) 약물 동태 비교시험을 수행하기에 충분한 감도와 상관성을 나타내었다.

혈장농도 및 Pharmacokinetic parameters – 이트라코나졸의 액상제제와 스포라누스® 정제를 rat에게 60 mg/kg(15 mg/rat)으로 경구투여한 후 시간에 따른

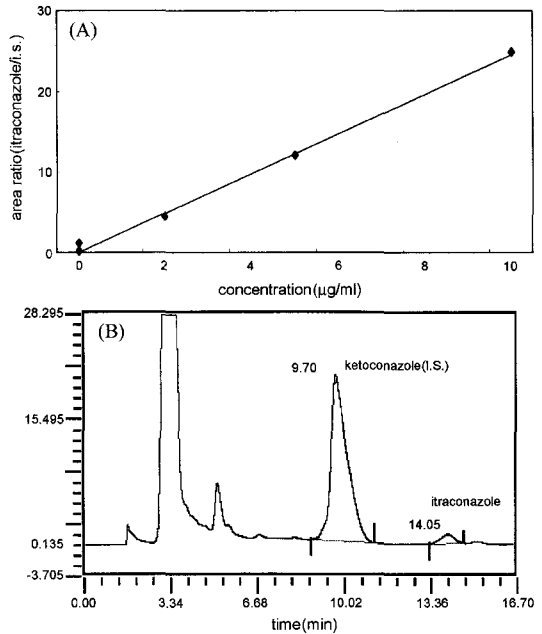


Fig. 1 – Calibration curve of itraconazole (A) and HPLC chromatogram of rat plasma obtained after oral administration of itraconazole liquid preparation (B). The itraconazole peak was calculated to be 0.5 µg/ml.

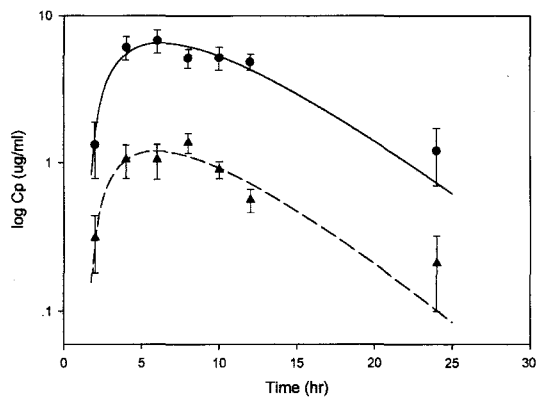


Fig. 2 – Plasma concentrations after oral administration of itraconazole liquid preparation (●) and Sporanox® tablets (▲) (itraconazole 15 mg/rat) in the rat (n=5). Solid and dotted lines represent fitted results to the oral one compartment model by WinNolin.

평균혈장농도 변화를 Fig. 2에 나타내었다. 이트라코나졸 액상제제의 혈중농도는 측정된 모든 시점에서 정제보다 약 5~6배정도 높게 나타났다. 스포라누스 정제의 AUC_{0-24hr} 는 $14.58 \pm 1.26 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ (mean ± S.E.)이

Table IV – Pharmacokinetic parameters after oral administration of itraconazole liquid preparation and Sporanox[®] tablets (15 mg/rat) in the rat

Parameters	Itraconazole liquid preparation	Sporanox [®] tablets	t-test
AUC _{0-24hr} (μg · hr/ml)	90.25 ± 8.36 ^a	14.58 ± 1.26	p<0.001
AUC _∞ (μg · hr/ml)	100.20 ± 10.89	17.13 ± 2.16	p<0.001
C _{max} (μg/ml)	6.87 ± 1.15	1.58 ± 0.16	p<0.01
T _{max} (hr)	6.40 ± 0.98	6.00 ± 0.89	p>0.05
CL (L/hr)	0.17 ± 0.02	1.06 ± 0.10	p<0.001
MRT	9.32 ± 0.98	7.99 ± 0.39	p<0.05
Kel (hr ⁻¹)	0.21 ± 0.02	0.23 ± 0.03	-
t _{1/2} (hr)	3.28 ± 0.34	3.05 ± 0.43	-
V _d /F (L)	0.84 ± 0.05	4.60 ± 0.39	-

^aValues are means ± S.E. (n=5).

있고 액상제제의 AUC_{0-24hr}는 90.25±8.36 μg · hr/ml로 액상제제의 생체이용율이 정제보다 약 6.2배 높게 나타났으며(p<0.001), AUC_∞도 스포라녹스 정제 17.13±2.16 μg · hr/ml, 액상제제 100.20±10.89 μg · hr/ml로 액상제제가 정제보다 약 5.8배 높았다(p<0.001). C_{max}는 스포라녹스 정제와 액상제제가 각각 1.58±0.16 μg/ml와 6.87±1.15 μg/ml로 역시 액상제제가 약 4.3배 높았다(p<0.01). 청소율(CL)은 정제는 1.06±0.10 L/hr이었고 액상제제는 0.17±0.02 L/hr이었다. 혈중최고농도 도달시간(T_{max})은 정제 6.00 ± 0.89 hr, 액상제제 6.40±0.98 hr로 비슷하게 나타났다. 정제의 평균체류시간(MRT)은 7.99±0.39 hr이었고 액상제제는 9.32±0.98 hr로 액상제제에서 증가하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. WinNonlin을 이용하여 산출한 배설속도(Kel)는 정제가 0.23 hr⁻¹, 액상제제는 0.21 hr⁻¹로서 각각 3.1 hr 및 3.3 hr의 반감기(t_{1/2})를 나타내었다. 분포용적(V_d/F)은 정제가 4.60±0.39 L, 액상제제가 0.84±0.05 L이었다. WinNonlin으로 graph fitting시 두 제제 모두 lag time이 있는 one compartment model에 따라 흡수, 소실되는 약물동태학적 특성을 보였으며, 흡수속도와 배설속도가 비슷하여 배설속도가 흡수속도에 의해 제한되는 absorption rate limited model로 나타났다. 두 제제의 혈장농도 변화곡선 및 WinNolin으로부터 산출한 pharmacokinetic parameters는 Table IV에 표시하였다. 혈중농도 프로파일을 통해 액상제제의 경우가 스포라녹스 정제보다 생체이용율이 훨씬 뛰어나다는 것을 보여주는 결과를 얻었다. 생체이용율을 증가시키고 자하는 노력은 안센사¹⁰가 수용성중합체인 하이드록시프로필메칠셀룰로오스를 함유하는 고체분산체 제조를 통

해, 동아제약¹³이 수용성당류와의 공유 및 분쇄를 통해, 한미약품¹⁴이 이트라코나졸과 인산의 용융화합물 제조를 통해 그리고 이트라코나졸과 친수성폴리머인 AEA의 분무건조 고체분산체 제조¹⁹를 통해 연구가 이루어져 왔다. 그러나, 이들 연구 역시 용해도 개선의 보고와 마찬가지로 고형제를 대상으로한 연구이며 액상제제를 대상으로 연구된 것은 없다.

고형제를 대상으로하는 제제연구는 특별한 설비와 기술을 요구하고 조작이 복잡하여 제조가 까다롭고 엄격한 제조조건을 요구하고 있는 반면 액상제제는 용해라는 단순한 공정만으로 용이하게 제조할 수 있다. 또한 고형제의 제조방법과는 달리 유기용매를 사용하지 않아 미량의 유기용매라도 제제에 잔류하는 일이 없는 장점을 지닌다. 따라서 생체이용율이 증가된 제제를 개발함에 있어서 본 액상제제가 지니는 의미는 고형제로 연구된 기존제제와는 달리 내 · 외용액제, 연질캡셀제 및 경질캡셀제로의 다양한 제형화가 가능하고 제조가 용이하며 기존에 시판되는 제품보다 생체이용율이 우수하다는 측면에서 제형의 다양화를 제시한 연구로 평가될 수 있을뿐 아니라 생체이용율이 우수한 새로운 제형의 제제를 설계하였다는 면에서 그 의의가 커다고 사료된다.

결 론

생체이용율이 우수한 이트라코나졸 액상제제를 개발할 목적으로 이트라코나졸을 폴리에칠렌글리콜 400, 구연산 및 디에칠렌글리콜모노에칠에테르에 용해한 액상제제를 제조한 후 *in vitro*의 용해도 및 용출율 그리고 rat에 경구 투여한 경우의 *in vivo*상에서의 약물

속도론적 특성을 비교 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 이트라코나졸 액상제제의 인공위액(pH 1.2)에 대한 용해도는 이트라코나졸 원료에 비해 용해도가 72배 증가한 250 µg/ml로 나타났다

2. 이트라코나졸 액상제제의 *in vitro* 용출율은 pH 1.2에서 20분에 90%가 용출되어 20분에 55%가 용출된 스포라녹스® 캡슐제보다 빨리 용출되었으며, pH 2.0와 pH 4.0에서는 비슷한 속도로 용출이 되었다.

3. Rat에게 60 mg/kg을 경구투여 시 이트라코나졸 액상제제와 스포라녹스® 정제의 AUC_{0-24hrs}는 각각 90.25±8.36 및 14.58±1.26 µg·hr/ml로 액상제제의 생체이용율이 정제보다 약 6.2배 높게 나타났으며, C_{max}는 각각 6.87±1.15 및 1.58±0.16 µg/ml로 이트라코나졸 액상제제가 4.3배 높게 나타났다(p<0.05). T_{max}는 각각 6.4±0.98와 6.0±0.89 hr로 비슷하게 나타났다.

따라서, 이트라코나졸액상제제의 rat에 대한 생체이용율은 스포라녹스 정제보다 현저하게 개선되어 생체이용율이 증가된 새로운 제제로서의 개발가능성이 매우 높은 것으로 사료된다.

문 헌

- 1) Mattew, J. S., Omar, P. S. and Jerome, L. S. : Systemic drug in the treatment of dermatophytosis. *Int. J. Dermatology*, **32**, 16 (1993).
- 2) Fromtling, R. A. : *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*, J. R. Prous Science Publishers, Barcelona, p. 223 (1987).
- 3) Kim, C. K., Choi, J. Y., Yoon, J. P., Choi, H. G., Kong, J. Y. and Lee, B. J. : Preparation and evaluation of a drug elixir for the enhancement of the dissolution rate of poorly water-soluble drug. *Int. J. Pharm.*, **106**, 25 (1994).
- 4) Yamamoto, K., Nakamo, M., Arita, T., Takayama, Y. and Nakaia, Y. : Dissolution behavior and bioavailability of phenytoin from a ground mixture with microcrystalline cellulose. *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1484 (1976).
- 5) Vudathala, G. K. and Rogers, J. A. : Dissolution of fludrocortisone from phospholipid coprecipitates. *J. Pharm. Sci.*, **81**(3), 282 (1992).
- 6) Kawashima, Y., Saito, M. and Takanaka, H. : Improvement of solubility and dissolution rate of poorly water-soluble salicyclic acid by spray drying technique. *J. Pharm. Pharmacol.*, **27**, 1 (1975).
- 7) Gupta, R. L., Kumar, R. and Singla, A. K. : Enhanced dissolution and absorption of trimethoprim from coprecipitates with polyethyleneglycols and polyvinylpyrrolidone. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **17**, 463 (1991).
- 8) Ahmed, S. M., Abdel-Rahman, A. A., Saleh, S. I. and Ahmed, M. O. : Comparative dissolution characteristics of bropriramine-β-cyclodextrin inclusion complex and its solid dispersion with PEG 6000. *Int. J. Pharm.*, **96**, 5 (1993).
- 9) Janssen Pharmaceutica N. V., W. O. patent 94/05263 (1994).
- 10) Janssen Pharmaceutica N. V., W. O. patent 97/44014 (1997).
- 11) Jung, J. Y., Yoo, S. D., Lee, S. H., Kim, K. H., Yoon, D. S. and Lee, K. H. : Enhanced solubility and dissolution rate of itraconazole by a solid dispersion technique. *Int. J. Pharm.*, **187**, 209 (1999).
- 12) Miyake, K., Irie, T., Arima, H., Hirayama, F., Vekana, K., Hirano, M., Okamoto, Y. : Characterization of itraconazole/2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin inclusion complex in aqueous propylene glycol solution. *Int. J. Pharm.*, **179**, 237 (1999).
- 13) 대한민국특허공보 특1999-0051527 (1999).
- 14) Hanmi Pharmaceutical Co., U. S. patent 6.039.981.
- 15) Nelson, E. : Physicochemical and pharmaceutical properties of drugs that influence results of clinical trials. *Clin. Pharmacol. Therapy*, **3**, 673 (1962).
- 16) Ng, T. K. C., Chan, R. C. Y. Adeyemi-Dow, F. A. B., Cheung, S. W. and Cheng, A. F. B. : Rapid high performance liquid chromatographic assay for antifungal agents in human sera. *J. Antimicrobial Chemotherapy*, **37**, 465 (1996).
- 17) Gibaldi, M. and Perrier, D. : *Pharmacokinetics* 2nd ed., Marcel Dekker Inc., p. 409 (1982).
- 18) Heatherington, A. C., Vicini, P. and Golde, H. : A pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison of SAAM II and PC/WinNonlin modeling software. *J. Pharm. Sci.*, **87**(10) (1998).
- 19) Yoo, S. D., Lee, S. H., Kang, E. H., Jun, H., Jung, J. H. Park, J. W. and Lee, K. H. : Bioavailability of itraconazole in rats and rabbits after administration of tablets containing solid dispersion particles. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26**(1), 27 (2000).