

Cyclodextrin 水溶液中에서의 Aspirin의 分解에 關한 研究

朴在榮 · 朴鍾勳 · 金信根 · 禹鍾鶴 · 韓世鎬

Studies on the Decomposition of Aspirin in Aqueous Cyclodextrin Solution

Jae Young Park*, Shin Keun Kim*, Chong Hak Woo*,
Joung Hoon Park**, and Se Ho Han***

It was reported that cyclodextrin has a distinctive ability to form inclusion compound with a wide variety of compounds.

The authors studied the stability of acetylsalicylic acid in cyclodextrin solution.

From the results of this experiment, the decomposition of Aspirin in cyclodextrin solution was progressed according to the pseudo-first order reaction and its degradation rate constant was decreased and the thermodynamic activation energy of the degradation of aspirin was accelerated with the increase of cyclodextrin.

Conclusively, it was considered that cyclodextrin increased the stability of aspirin in aqueous solution by its inclusion compound formation.

緒 論

Aspirin이 大氣中에서는 勿論 濕氣中에서 容易하게 加水分解한다는 것은 잘 알려진 事實이다.

Aspirin의 水溶液中에서의 安定性은 좋지 않기 때문에 그 水劑 調製는 매우 어려운 것으로 되어 있기에 Aspirin의 水溶液中에서의 安定性에 對한 研究는 廣範圍하게 行하여 지고 있다.

即 Edwards¹⁾에 依한 Aspirin의 水劑中에서의 分解에 關한 研究를 비롯하여 pH profile

* College of Pharmacy, Seoul National University

** Medical Hospital of Kyung Buk National University

*** Dept. of Pharmacy, Chung Buk National College

을 詳細하게 檢討한 Edwards, Garrett²⁾의 報告와, pH 調節로 인한 Buffer의 Component가 分解觸媒가 되고 있다고 한 Fersht et. al.,³⁾의 報告가 있다.

Aspirin은 溶解도가 낮기 때문에 그 溶解補助劑의 添加影響에 對한 檢討는 Bowey⁴⁾, Kato et. al.,⁵⁾ Shaurz et. al.,⁶⁾等에 依해서 行하여 진바있으며, Sanford⁷⁾는 pH 調節을 위하여 Citrate, Phosphate, Acetate等을 Buffer로 하여 Aspirin의 加水分解를 抑制시키고 있다.

James⁸⁾는 B. P. 收載 Aspirin Mixture 中の Aspirin의 加水分解를 測定 報告한바 있으며 Gerhard et. al.,⁹⁾는 安定劑로 d-Sorbitol을 使用하여 Aspirin을 Suspension으로 하면 分解가 抑制된다는 報告를 하고 있다.

또 Nogami et. al.,¹⁰⁾의 有機溶媒 以外的 溶解劑로서 界面活性劑를 使用한 水溶液中에서의 安定性を 報告하고 있으며, Levy et. al.,¹¹⁾는 Suspending agent로서 非 ion性인 "Cellosize"의 添加가 加水分解 抑制에 良好하다는 報告를 한바 있다.

添加物의 Effect로서는 Han. et. al.,¹²⁾의 VitaminC 水溶液中에서의 Aspirin의 分解에 關한 報告가 있는데, 最近 複合體形成으로 인한 包接化合物이 醫藥品の 安定化에 有効하다고 하는 觀點에서 이中 β -Cyclodextrin과의 包接化合物形成에 關한 Min¹³⁾의 報告와 Koizumi et. al.,¹⁴⁾의 報告는 그 化學構造의 特性으로 미루어 보아 包接된 化合物의 水溶性의 增加라는 見地와 또한 包接化合物이 安定性の 役割을 한다는 Cramer,¹⁵⁾ Lach,¹⁶⁾ Schlenk¹⁷⁾ et. al.,의 報告와 더불어 매우 有益한 研究라할 수 있다.

不安定한 化合物이 Cyclodextrin 分子內에 包接됨으로서 周圍環境으로부터 遮斷되기 때문에 安定화된다고 한다면 Aspirin과 包接化合物을 形成하는 것으로 되어 있는 Cyclo-dextrin의 Effect는 水溶液中에서의 醫藥品の 安定化 및 그의 溶解補助作用과 더불어 매우 興味 있는 것으로, 著者들은 Aspirin의 水溶液中에서의 Cyclodextrin 添加로 인한 安定性を 測定하고 이에 熱力學的인 檢討를 하여 知見을 얻었기에 이를 報告하는 바이다.

實 驗

(1) 試料 및 試藥

Aspirin : Bayer 社製(E. P.)를 使用하였으며, Cyclodextrin은 Matstani Chemical & Co., Ltd의 것을 使用하였고 모든 試藥은 特級을 使用하였다.

(2) 檢液의 調製

Aspirin 0.5mM에 該當하는 量을 正確히 取하여 유리마개 Flask에 넣고 여기에 Cyclodextrin(free, 0.1g, 0.5g 및 1g)을 넣고 溶解를 促進하기 위하여 Ethanol을 2ml씩 넣어 녹인 다음, Clark Lub' s Buffer(pH 2) 및 Phosphate Buffer(pH 6)을 넣어 녹이고 正確히 100ml로 하여 檢液으로 하였다.

(3) 定 量 法

定溫槽를 使用하여 25°, 35°, 45° 및 65°에서 放置한 다음 一定時間마다 Sample溶液

3ml씩을 取하여 Zimmer & Huyck¹⁸⁾法에 따라 Coleman Spectrophotometer 295E를 使用하여 波長 530m μ 에서 遊離된 Salicylic acid를 1% Fe(NO₃)₃ · 9H₂O 試液으로 發色, 定量하고 이것으로 부터 殘留 Aspirin量을 算出하였다.

단, pH 2 Clark Lub' s Buffer溶液을 使用時는 呈色の 銳敏度 增加目的으로 Clark Lub' s Buffer를 加한 1% Fe(NO₃)₃ · 9H₂O 溶液을 呈色液으로 使用하였으며 PH 6, Phosphate B uffer 溶液에서는 Clark Lubs' Buffer를 使用하되 그 量을 調整하여 2容의 0.2N-HCl와 4容의 0.2-KCl溶液 및 蒸溜水를 넣은 Buffer 溶液으로 하고, 이의 1% Fe(NO₃)₃ · 9H₂O의 溶液을 呈色液으로 하여 定量하였다.

實驗結果 및 考察

各溫度 25°, 35°, 45° 및 65°C에서 Aspirin의 Cyclodextrin free, Cyclodextrin 0.1%, Cyclodextrin 0.5% 및 Cyclodextrin 1%를 添加한 Buffer 溶液中에서의 Aspirin의 分解率 및 速度定數는 Table 1~8과 같으며 Fig. 1~8은 Log C/Co對 時間을 Plot한 것이다.

Table 1. Decomposition rate of Aspirin Cyclodextrin free at pH 2.

(Key: Rd: Decomposition rate).

| 25° | | | 35° | | |
|------------|--------|------------------------|------------|--------|------------------------|
| Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) | Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) |
| 180 | 2.2 | 1.177×10 ⁻⁴ | 120 | 3.4 | 2.897×10 ⁻⁴ |
| 360 | 4.6 | 1.311 | 240 | 7.3 | 3.157 |
| 540 | 6.4 | 1.224 | 360 | 9.9 | 2.898 |
| 720 | 8.7 | 1.263 | 480 | 13.8 | 3.095 |
| 900 | 10.1 | 1.182 | 600 | 16.1 | 2.925 |
| 1,080 | 12.4 | 1.226 | 720 | 28.9 | 2.911 |
| Mean | | 1.231×10 ⁻⁴ | Mean | | 2.978×10 ⁻⁴ |
| 45° | | | 65° | | |
| Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) | Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) |
| 60 | 4.1 | 6.986×10 ⁻⁴ | 30 | 9.1 | 3.178×10 ⁻³ |
| 120 | 8.1 | 7.042 | 60 | 17.7 | 3.247 |
| 180 | 12.1 | 7.165 | 90 | 25.0 | 3.197 |
| 240 | 15.6 | 7.120 | 120 | 31.9 | 3.204 |
| 300 | 19.0 | 7.023 | 150 | 38.5 | 3.241 |
| 360 | 22.2 | 6.971 | 180 | 44.1 | 3.232 |
| Mean | | 7.051×10 ⁻⁴ | Mean | | 3.217×10 ⁻³ |

Table 2. Decomposition rate of Aspirin Cyclodextrin 0.1% at pH 6.

| 25° | | | 35° | | |
|------------|--------|------------------------|------------|--------|------------------------|
| Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) | Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) |
| 180 | 2.0 | 1.194×10 ⁻⁴ | 120 | 3.3 | 2.802×10 ⁻⁴ |
| 360 | 4.0 | 1.132 | 240 | 7.0 | 3.023 |
| 540 | 5.8 | 1.088 | 360 | 9.8 | 2.866 |
| 720 | 7.7 | 1.113 | 480 | 12.2 | 2.710 |
| 900 | 10.3 | 1.208 | 600 | 15.7 | 2.848 |
| 1080 | 11.2 | 1.098 | 720 | 18.9 | 2.910 |
| Mean | | 1.139×10 ⁻⁴ | Mean | | 2.860×10 ⁻⁴ |

| 45° | | | 65° | | |
|------------|--------|------------------------|------------|--------|------------------------|
| Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) | Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) |
| 60 | 3.9 | 6.640×10 ⁻⁴ | 30 | 8.5 | 2.953×10 ⁻³ |
| 120 | 7.7 | 6.679 | 60 | 16.5 | 3.001 |
| 180 | 11.3 | 6.653 | 90 | 23.6 | 2.991 |
| 240 | 14.9 | 6.727 | 120 | 31.1 | 3.105 |
| 300 | 17.9 | 6.568 | 150 | 36.5 | 3.038 |
| 360 | 21.4 | 6.685 | 180 | 40.8 | 2.903 |
| Mean | | 6.659×10 ⁻⁴ | Mean | | 2.999×10 ⁻³ |

Table 3. Decomposition rate of Aspirin Cyclodextrin 0.5% at pH 2.

| 25° | | | 35° | | |
|------------|--------|------------------------|------------|--------|------------------------|
| Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) | Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) |
| 180 | 1.7 | 0.947×10 ⁻⁴ | 120 | 2.8 | 2.361×10 ⁻⁴ |
| 360 | 3.2 | 0.902 | 240 | 5.9 | 2.533 |
| 540 | 6.5 | 0.988 | 600 | 13.5 | 2.418 |
| 720 | 6.5 | 0.934 | 480 | 11.3 | 2.495 |
| 900 | 8.5 | 0.988 | 600 | 13.5 | 2.418 |
| 1.080 | 11.7 | 1.152 | 720 | 16.8 | 2.556 |
| Mean | | 1.008×10 ⁻⁴ | Mean | | 2.467×10 ⁻⁴ |

| 45° | | | 65° | | |
|------------|--------|------------------------|------------|--------|------------------------|
| Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) | Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) |
| 60 | 3.4 | 5.758×10 ⁻⁴ | 30 | 7.7 | 2.633×10 ⁻³ |
| 120 | 6.9 | 5.969 | 60 | 15.1 | 2.729 |
| 180 | 9.8 | 5.732 | 90 | 20.9 | 2.605 |
| 240 | 13.2 | 5.901 | 120 | 28.6 | 2.808 |
| 300 | 16.1 | 5.850 | 150 | 32.7 | 2.640 |
| 360 | 18.6 | 5.720 | 180 | 39.8 | 2.820 |
| Mean | | 5.822×10 ⁻⁴ | Mean | | 2.706×10 ⁻³ |

Table 4. Decomposition rate of Aspirin Cyclodextrin 1.0% at pH2.

| 25° | | | 35° | | |
|------------|--------|------------------------|------------|--------|------------------------|
| Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) | Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) |
| 240 | 2.0 | 0.844×10 ⁻⁴ | 120 | 2.3 | 1.938×10 ⁻⁴ |
| 480 | 3.5 | 0.744 | 240 | 5.0 | 2.130 |
| 720 | 6.0 | 0.860 | 360 | 7.0 | 2.002 |
| 960 | 7.2 | 0.780 | 480 | 8.2 | 1.909 |
| 1,200 | 10.2 | 0.879 | 600 | 11.9 | 2.107 |
| 1,440 | 12.0 | 0.888 | 720 | 13.3 | 1.980 |
| Mean | | 0.836×10 ⁻⁴ | Mean | | 2.011×10 ⁻⁴ |

| 45° | | | 65° | | |
|------------|--------|------------------------|------------|--------|------------------------|
| Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) | Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) |
| 60 | 2.8 | 4.683×10 ⁻⁴ | 30 | 7.0 | 2.403×10 ⁻³ |
| 120 | 5.5 | 4.721 | 60 | 13.1 | 2.341 |
| 180 | 7.9 | 4.567 | 90 | 19.6 | 2.423 |
| 240 | 10.8 | 4.808 | 120 | 24.8 | 2.376 |
| 300 | 12.9 | 4.598 | 150 | 30.6 | 2.438 |
| 360 | 15.7 | 4.748 | 180 | 35.3 | 2.419 |
| Mean | | 4.676×10 ⁻⁴ | Mean | | 2.400×10 ⁻³ |

Table 5. Decomposition rate of Aspirin Cyclodextrin free at pH6.

| 25° | | | 35° | | |
|------------|--------|------------------------|------------|--------|------------------------|
| Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) | Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) |
| 180 | 2.9 | 1.638×10 ⁻⁴ | 120 | 5.6 | 4.625×10 ⁻⁴ |
| 360 | 5.9 | 1.721 | 240 | 10.3 | 4.529 |
| 540 | 8.3 | 1.634 | 360 | 15.4 | 4.644 |
| 720 | 12.2 | 1.807 | 480 | 19.7 | 4.572 |
| 900 | 13.8 | 1.651 | 600 | 23.4 | 4.445 |
| 1,080 | 17.3 | 1.759 | 720 | 28.1 | 4.584 |
| Mean | | 1.702×10 ⁻⁴ | Mean | | 4.567×10 ⁻⁴ |

| 45° | | | 65° | | |
|------------|--------|------------------------|------------|--------|------------------------|
| Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) | Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) |
| 60 | 7.0 | 1.209×10 ⁻³ | 330 | 17.3 | 6.333×10 ⁻³ |
| 120 | 12.8 | 1.136 | 60 | 31.9 | 6.406 |
| 180 | 19.4 | 1.199 | 90 | 43.3 | 6.305 |
| 240 | 26.5 | 1.230 | 120 | 53.7 | 6.418 |
| 300 | 29.1 | 1.147 | 150 | 61.6 | 6.381 |
| 360 | 32.8 | 1.104 | 180 | 68.7 | 6.455 |
| Mean | | 1.171×10 ⁻³ | Mean | | 6.383×10 ⁻³ |

Table 6. Decomposition rate of Aspirin Cyclodextrin 0.1% at pH 6.

| 25° | | | 35° | | |
|------------|--------|------------------------|------------|--------|------------------------|
| Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) | Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) |
| 180 | 2.7 | 1.522×10 ⁻⁴ | 120 | 4.7 | 4.011×10 ⁻¹ |
| 360 | 5.1 | 1.452 | 240 | 9.1 | 3.973 |
| 540 | 7.7 | 1.484 | 360 | 13.4 | 3.998 |
| 720 | 10.5 | 1.478 | 480 | 17.9 | 4.111 |
| 900 | 12.1 | 1.433 | 600 | 20.9 | 3.907 |
| 1.080 | 15.2 | 1.527 | 720 | 25.9 | 4.165 |
| Mean | | 1.483×10 ⁻⁴ | Mean | | 4.028×10 ⁻⁴ |
| 45° | | | 65° | | |
| Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) | Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) |
| 60 | 5.6 | 0.960×10 ⁻³ | 30 | 15.8 | 5.735×10 ⁻³ |
| 120 | 12.2 | 1.084 | 60 | 28.8 | 5.662 |
| 180 | 16.1 | 0.981 | 150 | 57.5 | 5.739 |
| 240 | 23.6 | 1.122 | 120 | 49.5 | 5.694 |
| 300 | 25.5 | 0.981 | 150 | 57.5 | 5.705 |
| 360 | 31.7 | 1.059 | 130 | 64.4 | 5.739 |
| Mean | | 1.030×10 ⁻³ | Mean | | 5.693×10 ⁻³ |

Table 7. Decomposition rate of Aspirin Cyclodextrin 0.5% at pH 6.

| 25° | | | 35° | | |
|------------|--------|------------------------|------------|--------|------------------------|
| Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) | Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) |
| 360 | 3.6 | 1.017×10 ⁻⁴ | 120 | 3.7 | 3.148×10 ⁻⁴ |
| 720 | 7.7 | 1.113 | 240 | 7.5 | 3.253 |
| 1.080 | 11.1 | 1.088 | 360 | 10.7 | 3.141 |
| 1.440 | 15.6 | 1.179 | 480 | 14.7 | 3.315 |
| 1.800 | 17.5 | 1.068 | 600 | 17.8 | 3.265 |
| 2.160 | 21.5 | 1.121 | 720 | 21.1 | 3.291 |
| Mean | | 1.098×10 ⁻⁴ | Mean | | 3.236×10 ⁻⁴ |
| 45°C | | | 65°C | | |
| Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) | Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) |
| 60 | 4.7 | 8.022×10 ⁻⁴ | 30 | 12.2 | 4.337×10 ⁻³ |
| 120 | 9.0 | 7.869 | 60 | 22.7 | 4.417 |
| 180 | 13.6 | 8.124 | 90 | 32.8 | 4.417 |
| 240 | 17.2 | 7.869 | 120 | 41.6 | 4.483 |
| 300 | 21.8 | 8.199 | 150 | 48.2 | 4.386 |
| 360 | 25.3 | 8.105 | 180 | 54.0 | 4.314 |
| Mean | | 8.031×10 ⁻⁴ | Mean | | 4.371×10 ⁻³ |

Table 8. Decomposition rate of Aspirin Cyclodextrin 1.0% at pH 6.

| 25° | | | 35° | | |
|------------|--------|-------------------------|------------|--------|------------------------|
| Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻³) | Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) |
| 360 | 2.9 | 0.819×10 ⁻⁴ | 120 | 2.8 | 2.361×10 ⁻⁴ |
| 720 | 5.5 | 0.787 | 240 | 5.6 | 2.399 |
| 1,080 | 8.8 | 0.853 | 360 | 7.8 | 2.245 |
| 1,440 | 11.0 | 0.809 | 480 | 10.5 | 2.312 |
| 1,800 | 12.0 | 0.838 | 600 | 13.2 | 2.361 |
| 2,160 | 16.3 | 0.825 | 720 | 15.6 | 2.357 |
| Mean | | 0.8218×10 ⁻⁴ | Mean | | 2.339×10 ⁻⁴ |

| 45° | | | 65° | | |
|------------|--------|-------------------------|------------|--------|------------------------|
| Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) | Time(min.) | Rd (%) | k (min ⁻¹) |
| 60 | 3.5 | 5.949×10 ⁻⁴ | 30 | 10.3 | 3.623×10 ⁻³ |
| 120 | 7.1 | 6.141 | 60 | 19.4 | 3.597 |
| 180 | 10.0 | 5.860 | 90 | 27.5 | 3.575 |
| 240 | 13.4 | 5.997 | 120 | 35.6 | 3.067 |
| 300 | 16.8 | 6.134 | 150 | 42.5 | 3.689 |
| 360 | 19.6 | 6.458 | 180 | 48.0 | 3.634 |
| Mean | | 0.8128×10 ⁻⁴ | Mean | | 2.33 |

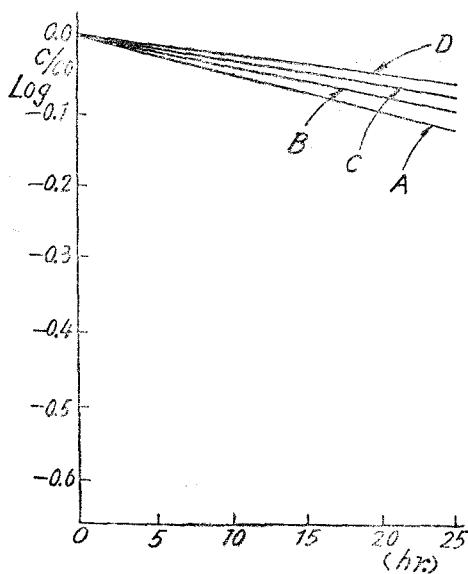


Fig. 1. Decomposition rate of Aspirin at pH 2, 25°

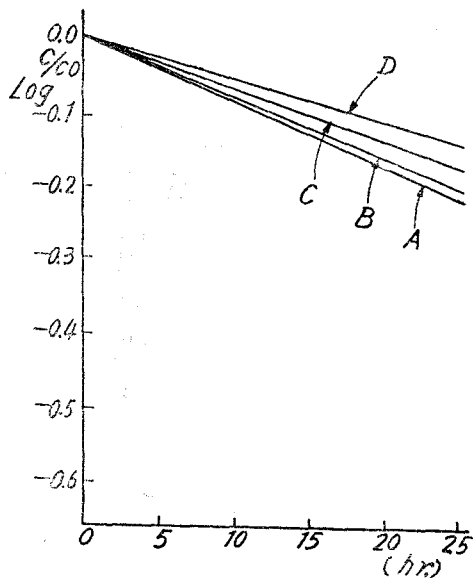


Fig. 2. Decomposition rate of Aspirin at pH 6, 25°

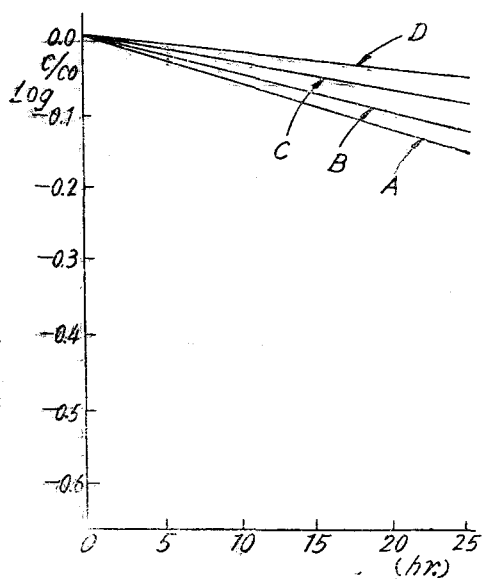


Fig. 3. Decomposition rate of Aspirin at pH 2, 25°

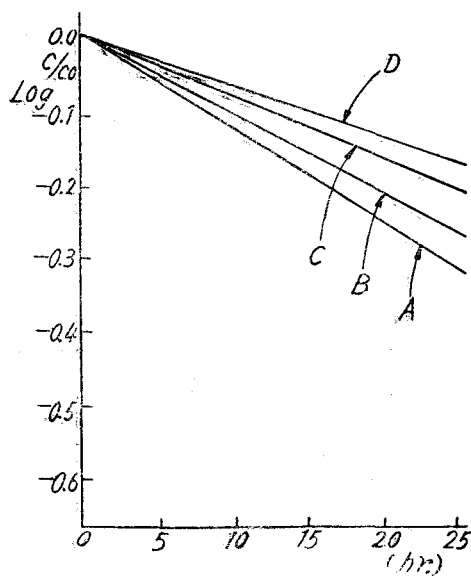


Fig. 4. Decomposition rate of Aspirin at pH 6, 35°

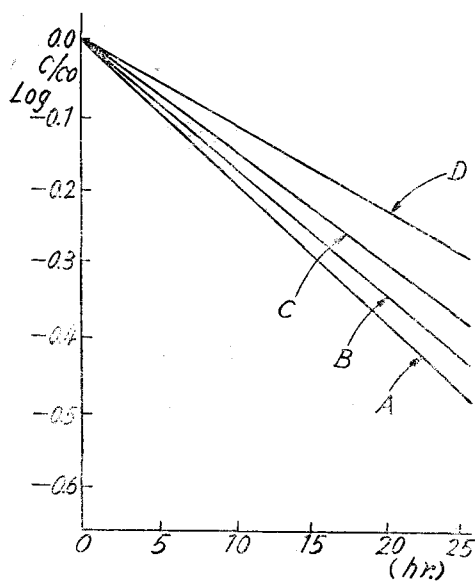


Fig. 5. Decomposition rate of Aspirin at pH 2, 45°

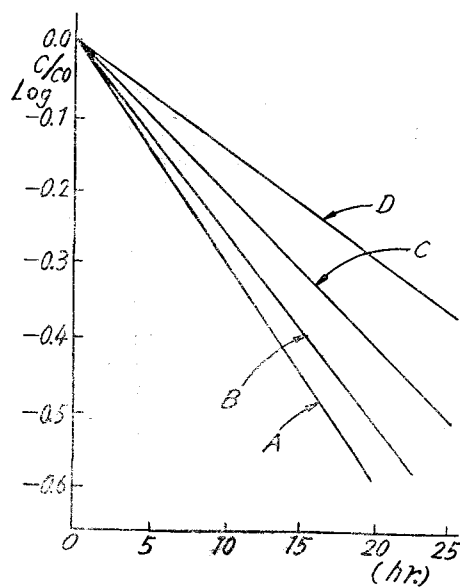


Fig. 6. Decomposition rate of Aspirin at pH 6, 45°

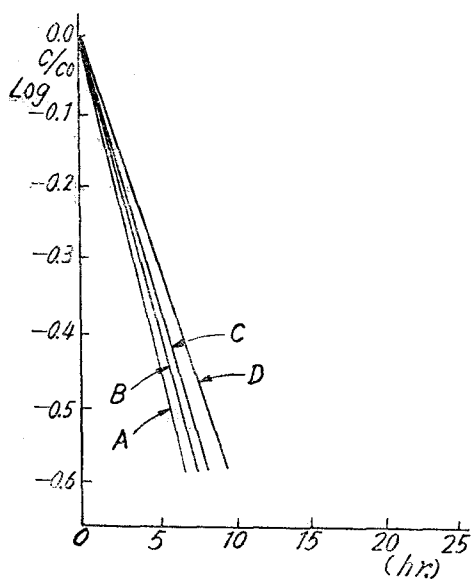


Fig. 7. Decomposition rate of Aspirin at pH 2, 65°
 Key {A: Cyclodextrin free
 {C: Cyclodextrin 0.5%

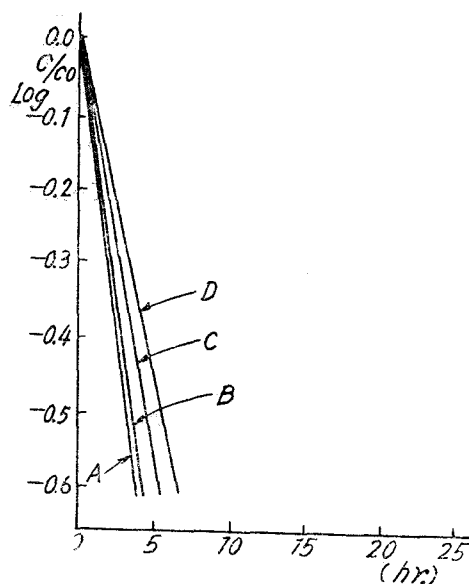


Fig. 8. Decomposition rate of Aspirin at pH 6, 65°
 B: Cyclodextrin 0.1% }
 D: Cyclodextrin 1.0% }

이로부터 Aspirin의 水溶液中에서의 分解는 直線關係를 나타내며, First Order Reaction에 따라서 分解되고 있음을 알 수 있다. 이때 分解速度定數는 Cyclodextrin free인 狀態의 것, 例컨데, 溫度上昇과 더불어 pH 2에서는 25°에서 $1.23 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$, 35°에서는 $2.98 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$, 45°에서는 $7.05 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$, 및 65°에서는 $3.22 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ 으로 10° 上昇에 따라 2倍 以上の 分解速度의 增加를 보이고, pH 6에서도 亦是 25°에서는 $1.70 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$, 35°에서는 $4.57 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$, 45°에서는 $1.17 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ 및 65°에서는 $6.38 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ 로 增加되고 있어서 溫度의 影響을 크게 받고 있음과 同時에, 같은 Data에서 pH 2에서와 pH 6에서의 것을 같은 溫度 別로 比較해 보면 pH 2에서 보다 pH 6에서 分解率이 보다 크게 나타나고 있는데 이것은 Edward¹⁾ 및 Garrett²⁾에 依해서 檢討된 pH Profile과 一致되며 一般的으로 pH 2 附近이 보다 安定함을 나타내 주고 있다.

한편 Cyclodextrin 添加에 依한 影響은 그 添加量의 增加로 速度定數가 pH 2, 65°에서 Cyclodextrin free는 $3.22 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, 0.1%에서는 $3.00 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, 0.5%에서는 $2.71 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ 및 1.0%에서는 $2.40 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ 로 줄어들고 있으며 pH 6, 65°에서는 free 狀態에서 $6.38 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, 0.1%에서 $5.69 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, 0.5%에서 $4.37 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ 및 1%에서는 $3.63 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ 로 Cyclodextrin free때 보다 1% 添加때가 約 2倍로 安定

化되고 있음을 알 수 있는바 이것은 Lach et. al.,¹³⁾의 Complex Formation이 反應速度를 特異적으로 抑制할 可能性이 있다고 指摘한 바와 一致하며 또한 安定化에 有效하다고 하는 Koizumi et. al.,¹⁴⁾의 報告에서 Aspirin에 β -Cyclodextrin 添加로 因한 速度定數에 미치는 影響과 一致하고, Aspirin의 分解를 抑制한다는 實驗 結果와 一致됨을 알 수 있다.

pH 6, 25°에서 1% Cyclodextrin의 影響은 같은 溫度의 pH 2, 1% Cyclodextrin의 影響과의 比較에서 알 수 있는 바와 같이 pH의 影響을 넘어 거의 같은 程度로 安定化를 보여 주고 있는데 이는 pH 6에서 보다 Cyclodextrin이 Aspirin과 包接化合物을 形成하기에 좋은 好條件이라 思慮된다.

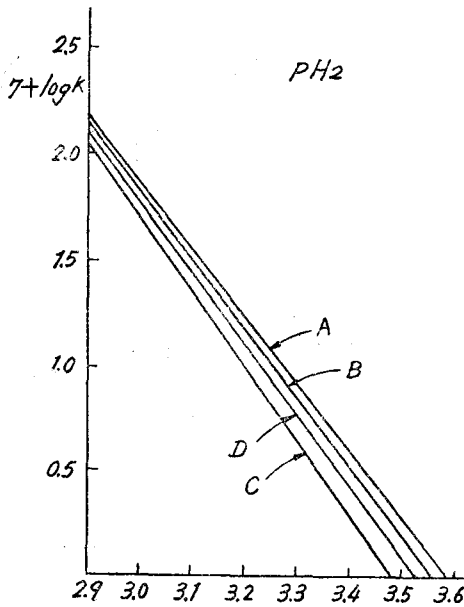


Fig. 9 Curve illustrating the linear relationship between the logarithmic function versus time at pH 2
Key {A: Cyclodextrin free
C: Cyclodextrin 0.5%

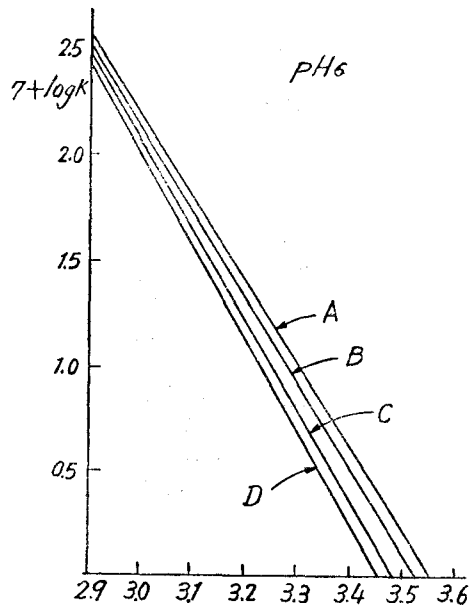


Fig. 10 Curve illustrating the linear relationship between the logarithmic function versus time at pH 6
B: Cyclodextrin 0.1%
D: Cyclodextrin 1.0%

分解速度 k와 溫度 T와의 關係, 即 Arrhenius Plot는 Fig. 9~10과 같으며 溫度에 따른 k값의 變化는 直線 關係를 이루었으며 이 圖表로 부터 Activation Energy 및 Frequency Factor를 求해 보면 다음 table 9~10과 같다.

Table 9. The Activation Energy & Frequency Factor at pH 2

| Cyclodextrin Concn. (%) | Ea (Kcal) | A (sec ⁻¹) | Half Life (min) | |
|----------------------------|-----------|------------------------|-----------------|------|
| | | | 25°C | 65°C |
| A (free) | 16.98 | 3.5×10 ⁻⁵ | 5.631 | 216 |
| B (0.1) | 71.01 | 3.5×10 ⁻⁵ | 6.086 | 231 |
| C (0.5) | 17.13 | 3.7×10 ⁻⁵ | 6.877 | 256 |
| D (1.0) | 17.48 | 5.4×10 ⁻⁵ | 8.327 | 289 |

Table 10. The Activation Energy & Frequency Factor at pH 6

| Cyclodextrin Concn. (%) | Ea (Kcal) | A (sec ⁻¹) | Half Life (min) | |
|----------------------------|-----------|------------------------|-----------------|------|
| | | | 25°C | 65°C |
| A (free) | 18.87 | 1.06×10 ⁻⁷ | 4.073 | 109 |
| B (0.1) | 18.98 | 1.10×10 ⁻⁷ | 4.674 | 122 |
| C (0.5) | 19.17 | 1.11×10 ⁻⁷ | 6.313 | 159 |
| D (1.0) | 19.70 | 1.97×10 ⁻⁷ | 8.435 | 191 |

key : Ea; Activation Energy

A; Frequency Factor

이로부터 알 수 있는 것은 Cyclodextrin의 含量的 增加에 따라서 Activation Energy가 同一 pH에서는 커지고 있는데 이것은 Cyclodextrin으로 因한 包接化合物의 形成이 Activation Energy의 增加의 要因으로 되고, 이것은 結果적으로 安定化에 영향을 준 것으로 解釋된다.

pH 2와 pH 6에서의 Activation Energy의 相關關係는 pH 調節로 因한 初期 反應條件의 相異에 因한 것으로, 그에 따른 Frequency Factor는 더욱 커지고 있음을 알 수 있다.

Entropy의 變化와 Activation Free Energy를 求해 보면 Table 11~12와 같다.

Table 11. The Entropy Change & Activation Free Energy at pH 2

| Cyclodextrin Concn. (%) | 65° | | 25° | |
|----------------------------|-------------|---------------|-------------|-----------------|
| | Δ S (e. u.) | Δ Fa(kcal/md) | Δ S (e. u.) | Δ Fa(Kcal/mole) |
| A (free) | -8.0 | 19.7 | -7.7 | 19.3 |
| B (0.1) | -8.0 | 19.7 | -7.8 | 19.3 |
| C (0.5) | -8.0 | 19.8 | -7.6 | 19.4 |
| D (1.0) | -7.1 | 19.9 | -6.9 | 19.5 |

Table 12. The Entropy & Activation Free Energy at pH 6.

| Cyclodextrin Concn. (%) | 65° | | 25° | |
|----------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|------------------------|
| | ΔS (e. u.) | ΔFa (Kcal/mole) | ΔS (e. u.) | ΔFa (Kal/mole) |
| A (free) | -0.97 | 19.2 | -0.71 | 19.1 |
| B (0.1) | -0.90 | 19.3 | -0.68 | 19.2 |
| C (0.5) | -0.88 | 19.5 | -0.62 | 19.4 |
| D (1.0) | +0.31 | 19.6 | +0.58 | 19.5 |

Key: ΔS ; Entropy ΔFa ; Activaion Free Energy.

이 結果에서 Cyclodextrin 添加量의 增加로 因한 Entropy의 變化는 別로 큰 差異없이 이루어지고 있음을 알수 있으며 Activation Free Energy가 커지는 것은 活性化 狀態에의 進行이 困難함을 意味하므로 그 만큼 安定化되어 진다는 것을 말해 주는 것으로 即 pH 2에서의 값이 pH 6 보다 그 data 가 큰 것은 그만큼 安定度가 높아 졌다는 意味로 解釋된다. 이는 곧 Edwards¹⁾ 및 Garrett²⁾의 實驗과 一致함을 알수 있으며, 또한 pH 2의 Cyclodextrin 0.1%의 安定化의 影響은 別로 없고, 各 pH에서 Cyclodextrin의 含量이 增加함에 따라 Activation Free Energy가 漸次 커지고 있는 것은 그만큼 漸次 安定化되고 있음을 말해준다.

結 論

1. Aspirin의 溶液 狀態에서의 分解 및 Cyclodextrin 添加로 因한 分解 動態는 Pseudo-First Order Reaction에 따라 分解한다.
2. Cyclodextrin의 添加 濃度の 增加에 따라서 Aspirin의 Degradation Velocity Constant는 減少한 反面 Aspirin의 Activation Energy 및 Activation Free Energy는 增加하였다.
3. 結果적으로 Cyclodextrin의 包接能에 依해서 Aspirin이 包接化合物을 形成하여 水溶液 중에서 安定化됨을 알 수 있다.

文 獻

- 1) L. J. Edwards; *Traus Faraday Soc.*, **46**, 723 (1952) *through J. Pr. Ph.* **19**, (2) 9~12 (1968)
- 2) ER. Garrett; *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3401 (1957)
- 3) A. R. Fersht, K. J. Kirby; *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 4857 (1967)
- 4) Through; *Am. J. Pharm.* **133**, 226-34 (1931)
- 5) 加藤好夫; *J. Pr. Ph.*, **6**, 29 (1955)
- 6) J. W. Schwarz, N. G. Schvemar, R. G. Renald; *Clair J. A. Ph. Assoc., Pr. Ph., Ed.* **19**, (1) 40 (1958)

- 7) Sanford Bolton; *Drug Standards* **28**, 117—9 (1960)
- 8) James; *J. Pr. Ph.* **4**(11), 117 (1958)
- 9) Gerhard Levy, Roderic D. Jones; *J. A. Ph., Assoc. Pr. Ph., Ed.* **19**(1), 546 (1958)
- 10) 野上, 粟津, 中島; *Chem. Pharm. Bull.* **10**, 503 (1962)
- 11) G. Levy, R. D. Jones; *J. Am. Pharm. Assoc., Pract. Ed., Ed.*, **19**.
- 12) S. H. Han, *et. al.*; *The Ist Annual Academic Convention* **5**(3), (1971)
- 13) S. H. Min.; *Yak hak Hoeji* **16**, 8 (1971)
S. H. Min.; *J. Korean Pharm. Sci.* **1**(1), 22~29 (1971)
- 14) K. Koizumi, J. Tatsumi *et. al.*; *J. Pharm. Soci.* **8**(11), 1594~1600 (1969)
- 15) F. Cramer.; *Chem. Ber.*, **84**, 851 (1951)
F. Cramer; *Angew. Chem.*; **69**, 137 (1957)
- 16) J. L. Lach and T. F. Chin; *J. Pharm. Sci.*, **53**, 924 (1964)
- 17) H. Schlenk, D. M. Sandand, J. A. Tillostons; *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3587 (1955)
- 18) A. J. Zimmer & C. L. Huyck; *Pharm. Analysis* 22~6 (1961)
- 19) J. L. Lach, T. F. Chin *et. al.*; *J. Pharm. Sci.*, **57**, 44 (1968)