

## 오메프라졸과 $\gamma$ -시클로덱스트린과의 복합체 형성 및 제제학적 특성\*

이계주\* · 김은영

충남대학교 약학대학

(Received March 13, 1995)

### Interaction between Omeprazole and $\gamma$ -Cyclodextrin

Gye Ju Rhee\* and Eun Young Kim

College of Pharmacy, Chung-nam National University, Taejeon 305-764, Korea

**Abstract**—The interaction of omeprazole(OMP) with  $\gamma$ -cyclodextrin( $\gamma$ -CyD) was investigated by solubility study and the complexation was confirmed by means of UV/VIS spectrophotometer, circular dichroism, differential scanning calorimeter, and  $^1\text{H}$  nuclear magnetic resonance spectra. The stability, dissolution rate, and partition coefficient of the complex were measured. The results present that the benzimidazole moiety and a part of pyridine ring containing sulfur atom of OMP might be included into the cavity of  $\gamma$ -CyD and the formation type of inclusion complex appeared to be B<sub>s</sub>. The stoichiometric ratio of OMP to  $\gamma$ -CyD in the complex was found to be 1 : 1 and the stability constant of the complex found to be  $97.1 \text{ M}^{-1}$ . And the dissolution rate of OMP was markedly increased by inclusion complex formation with  $\gamma$ -CyD, and so it was above 90% in 5 min. from solid complex. Oil to water partition coefficient of OMP- $\gamma$ -CyD complex was 60, which is significantly higher than that of OMP itself, 36.4. The degradation rate constant of OMP were greater than OMP- $\gamma$ -CyD complex in aqueous solutions of various pHs, and the half lives of OMP and OMP- $\gamma$ -CyD at pH 9 were 279.2 and 509.9 days, respectively, showing that the complex was more stable than OMP, therefore it was thought that OMP was stabilized by inclusion formation with  $\gamma$ -CyD.

**Keywords** □ OMP,  $\gamma$ -cyclodextrin, Inclusion complex, Stability constant, Dissolution rate, Half life

H/K-ATPase,<sup>1)</sup> 즉, proton pump 저해제들은 위산 분비 억제작용이 항콜린제, H<sub>2</sub>-수용체 길항약과 항가스트린약 등에 비하여 보다 선택적이고 매우 강력하기 때문에 제4세대 위궤양치료제로서 활발히 개발되고 있으며 특히 OMP<sup>2,3)</sup>는 뛰어난 임상적 유용성에도 불구하고 물에 매우 난용성이고 수분에 민감하여 분해되기 쉬울 뿐 아니라 특히 산성하에서 매우 불안정한 단점을 가지고 있어서 제제화에 어려움이 있다.<sup>4)</sup> <sup>6)</sup>

이러한 OMP의 제제학적 단점을 개선하여 안정하고 생체이용률이 우수한 제제를 개발할 목적으로 무기알칼리염<sup>7)</sup>으로 만들거나 이온교환수지와의 복합체 제조,<sup>8)</sup> 직장 투여용 좌제로의 제제개발,<sup>9-11)</sup> ethyle-

nediamine 복합체,<sup>12)</sup> 시클로덱스트린(CyD)을 이용한 포접화합물<sup>13,14)</sup> 등 다양한 방법들이 모색되고 있다. 특히 OMP-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin(OMP-HP- $\beta$ -CyD) 포접화합물의 좌제는 용출이 우수하고 *in vivo* 실험을 통해 생체이용률도 매우 뛰어난 것으로 보고되었는데 HP- $\beta$ -CyD 자체의 심한 흡습성 때문에 안정성면에 있어서는 만족할 만한 결과를 얻지 못하고 있다. 따라서 CyD류를 이용하여 더욱 안정하고 생체이용률이 좋은 제제를 개발하기 위해서는 OMP와 CyD류의 포접 화합물 형성에 대하여 보다 광범위하고 깊이 있게, 연구되어야 할 필요가 있다.

난용성 약물을 CyD으로 포접시키면 포접화합물의 외부표면이 친수성이기 때문에 용해성을 매우 향상시킬 수 있고, 가수분해, 광분해 등으로부터 약물을 보호해 주므로 불안정한 약물의 안정화에도 효과

\* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

\*오메프라졸에 관한 연구 제8보

적<sup>15-22)</sup>인 것으로 알려져 있다. 일반적으로 사용되는 것은  $\beta$ -CyD이며, HP- $\beta$ -CyD 등과 같은 무정형의 CyD 유도체들<sup>23,24)</sup>은 용해도가 매우 높고, 용혈작용 등의 독성도 적어서 많이 이용되고 있다.

약물과 CyD류의 포접화합물의 형성에 영향을 미치는 인자로는 약물 자체의 소수성 정도를 비롯한 여러 가지 물리화학적 성질이 중요하고, CyD의 공동과 약물분자의 크기 및 입체 공간적인 배열이 절대적인 요인이 되므로 OMP의 용해성 및 안정성을 개선하기 위하여 OMP와 CyD의 포접화합물을 제조하는 데 있어서 그 입체적 상호작용을 연구하는 것이 매우 흥미로운 과제라고 할 수 있다.

Uekama 등<sup>25)</sup>은 양성물질인 pirprofen과  $\beta$ -CyD의 포접 반응의 양상이 매질의 pH에 따라서 달라지게 된다고 보고하였는데, OMP 또한  $pK_a$ 가 4 및 8.8인 양성물질이므로 CyD류와의 상호작용에 있어서 pH의 영향을 받을 것으로 예상된다. OMP 분자의 길이는 Alchemy computer program에 의하여 계산된 수치로서 15.1 Å 정도이기 때문에 분자 전체가 CyD의 공동내로 들어갈 수는 없을 것이므로 OMP 분자내의 pyridine 고리와 benzimidazole 고리의 물리화학적, 입체적 성질의 차이 등에 의하여 일부분은 CyD의 공동속으로 포접이 되고 나머지 부분은 공동의 밖으로 노출될 것으로 예견된다.

따라서 저자들은 공동의 크기가 가장 큰  $\gamma$ -CyD를 사용하여 수용액 중에서의 OMP와  $\gamma$ -CyD의 복합체 형성과 이에 따른 물리화학적 특성을 측정하여 결합 구조와 용해성, 안정성 등 제제학적 성질을 검토하였다.

### 실험방법

**시약**—OMP는 한미 정밀화학(주),  $\gamma$ -CyD(분자량 1297)은 Wako社(Japan)의 제품을 사용하였다. HPLC용 메탄올(Merck, Germany), 아세트니트릴(Merck, Germany) 및 Millex HV filter(0.45  $\mu$ m, Waters)를 사용하고, <sup>1</sup>H NMR 측정용 디메틸설폭시드(DMSO, Aldrich Co.) 등을 사용하였고, 기타의 시약들은 특급 또는 일급의 시약을 사용하였다.

**기기**—HPLC(Waters, Pump 510, Detector 481, Injector U6K, Integrator 740), UV/VIS 분광광도계(PU 8800, Pye Unicam, England), Spectropolarimeter(J-600, JASCO, Japan), 동결건조기(Christ, Alpha 1-4, Germany), 시차주사열량계(DSC-4, Perkin Elmer), 핵자기공명스펙트럼 측정장치(JNM-EX 90, JEOL, Japan), 용출시험장치SOTAX type AT 7, Sotax, Switzerland, UVICON 860, Kontron, Switzerland 부착, 타정기(Type EKO, Erweka, Germany), Centrifuge(Wifug 2000S, Wifug, England), 학대시험장치(LT-6, Freund Co, Japan), 진탕배양기(Changsin Sci., Korea), pH 측정기(DP 135, DMS, Korea), 볼텍스 교반기(Thermolyne) 등을 사용하였다.

meter(J-600, JASCO, Japan), 동결건조기(Christ, Alpha 1-4, Germany), 시차주사열량계(DSC-4, Perkin Elmer), 핵자기공명스펙트럼 측정장치(JNM-EX 90, JEOL, Japan), 용출시험장치SOTAX type AT 7, Sotax, Switzerland, UVICON 860, Kontron, Switzerland 부착, 타정기(Type EKO, Erweka, Germany), Centrifuge(Wifug 2000S, Wifug, England), 학대시험장치(LT-6, Freund Co, Japan), 진탕배양기(Changsin Sci., Korea), pH 측정기(DP 135, DMS, Korea), 볼텍스 교반기(Thermolyne) 등을 사용하였다.

**용해도 시험**—Higuchi와 Lach<sup>26)</sup>에 의한 phase-solubility study에 따라 0~0.04M 범위의 각종 농도의  $\gamma$ -CyD 용액을 pH 10.0의 붕산염완충액(붕산·염화칼륨·수산화나트륨 완충액)을 사용하여 제조하고 25 ml 시험관에 10 ml씩 취한 다음 각각의 시험관에 일정 과량의 OMP(30 mg)를 정확히 칭량하여 넣고 25°C의 항온진탕기에서 7일간 반응시켜 평형에 도달하게 하였다.

각 용액을 0.45  $\mu$ m Millex-HV filter로 여과하고 pH 10.0의 붕산염 완충액으로 적당히 희석하여 HPLC(칼럼:  $\mu$ -Bondapak' C<sub>18</sub>), 이동상: CH<sub>3</sub>CN: pH 7.6 phosphate buffer(34 : 66), 유속: 1.2 ml/min, 감도: 0.1 Auf, 주입량: 10  $\mu$ l (100  $\mu$ g/ml), 검출과장: 280 nm로 OMP의 용해량을 정량하였다. 따로  $\gamma$ -CyD 대신 glucose를 가지고 위와 같이 실험하여 비교하였다.

**Circular dichroism(CD)과 UV흡수스펙트럼**— $1 \times 10^{-4}$ M의 OMP용액(pH 10.0의 붕산 염 완충액)에  $\gamma$ -CyD  $1 \times 10^{-3}$ M을 첨가하여 CD 및 UV흡수스펙트럼을 측정하였다. 또한 pH 6.0의 인산염완충액 중에서 자외부 흡수스펙트럼을 측정하여 알칼리성과 중성 조건하에서 포접에 따른 스펙트럼의 변화를 비교하였다.

**포접화합물의 제조 및 분석**—Kurozumi 등<sup>27)</sup>의 방법에 따라 OMP와  $\gamma$ -CyD를 1 : 1의 몰비로 5% 암모니아수에 용해시켜 25°C의 항온진탕기에서 24시간 동안 반응시킨 후 동결 건조하였다. 미반응의 유리 OMP를 소량의 클로로포름으로 수회 세척하고 상온에서 감압하에 건조시켜 검체로 하였다. 이상과 같이 OMP- $\gamma$ -CyD 포접화합물을 제조한 후  $\gamma$ -CyD에 의해 포접된 OMP의 양을 HPLC로 정량하였다. 동일 몰비의 OMP와  $\gamma$ -CyD의 물리적 혼합물에 대해서도 클

로로포름으로 세척한 후 감압건조하고 정량하여 동결건조물과 비교 검토하였다.

**시차 주사열량분석(DSC)**—OMP, OMP와  $\gamma$ -CyD의 혼합물(1 : 1 몰비) 그리고 OMP- $\gamma$ -CyD 포접화합물 약 4 mg을 취하여 표준물질로  $\alpha$ -alumina를 사용하여 50~250°C의 온도범위에서 20°C/min의 승온속도로 DSC thermogram을 측정하였다.

**<sup>1</sup>H-핵자기공명**—<sup>1</sup>H-NMR을 이용하여 OMP- $\gamma$ -CyD 포접화합물의 구조에 대하여 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼을 90 MHz에서 측정하였다.

**유수 분배계수**—OMP로서 20 mg에 해당하는 OMP 또는 OMP- $\gamma$ -CyD 포접화합물을 가지고 0.1M 인산염완충액(pH 6.8) 100  $\mu$ l에 녹인 것을 수상액으로 하고 유상으로는 n-octanol을 사용하여 유수 분배계수를 측정하였다. 즉, 50 ml 공전시험관에 수상액과 유상액을 각각 10 ml씩 가하고 25°C, 150 rpm의 항온진탕기에서 1시간 동안 진탕해 평형에 도달시킨 다음 수상을 분취하여 2배 희석한 후 남아 있는 OMP의 양을 HPLC로 정량하여 다음식으로 유수 분배계수<sup>20)</sup>를 산출하였다.

$$K_{ow} = \frac{C_i - C_e}{C_e}$$

$C_i$ : initial drug concentration in the water layer (mg/ml)

$C_e$ : equilibrium drug concentration in the water layer (mg/ml)

**용출시험**—OMP 및 OMP- $\gamma$ -CyD 포접화합물에 대하여 100 호체를 통과시킨 분말을 가지고 OMP로서 20 mg에 해당되는 양을 취해서 인공장액(pH 6.8) 500 ml를 시험액으로 하여 37°C, 100 rpm의 속도로 교반하면서 대한약전의 Paddle법에 따라 용출시험을 실시하였다. 이때 검액을 연속적으로 UV spectrophotometer로 순환시키면서 일정한 시간마다 302 nm에서 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량선으로부터 용출된 양을 산출하였다.

또한 Table I과 같은 처방에 따라 OMP 및 OMP- $\gamma$ -CyD 포접화합물의 정제를 직타법으로 타정하여 제조한 다음 같은 방법으로 용출시험을 시행하였다. 정제의 제조는 OMP와 OMP- $\gamma$ -CyD는 분말용적 비에 차이가 커서 포접화합물의 경우가 매우 bulky하였으므로 정제를 제조할 때 타정압을 다르게 조절하여 각

**Table I**—Formular sheet of omeprazole tablets

Ingredients	Quantity(mg) per Tablet	
	I	II
Omeprazole	20	—
OMP- $\gamma$ -CyD	—	95.1 <sup>1)</sup>
Mannitol	245	169.9
Talc	15	15
Avicel PH102 <sup>2)</sup>	15	15
HPC-M <sup>3)</sup>	5	5
Total	300	300

<sup>1)</sup>20 mg as omeprazole, <sup>2)</sup>microcrystalline cellulose

<sup>3)</sup>hydroxypropylcellulose (medium viscosity, Shinetsu Co.)

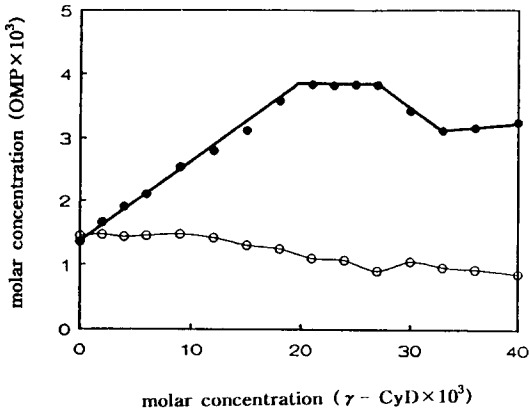
정제의 경도를 약 6 kg정도로 제조하고, 용출시험에 사용하였다.

### 안정성 시험

**pH의 영향**—OMP 500 mg 및 OMP로서 500 mg에 해당하는 OMP- $\gamma$ -CyD 포접화합물을 메탄올에 녹여 100 ml로 한 다음 이 용액 2 ml를 pH 3, 5, 7, 9의 완충용액으로 희석하여 100 ml로 한 것을 검액으로 하여 상온에서 자외선(253.7 nm)을 조사하면서 방치하였다. 일정한 시간마다 시료를 취해 분석 중에 분해반응을 방지시키기 위하여 0.1N NaOH를 가한 후 0.45  $\mu$ m Millex-HV filter로 여과하고 pH 10.0의 붕산염완충액으로 적당히 희석하여 OMP의 잔존량을 HPLC로 정량하였다. 완충용액은 pH 3, 5의 초산염완충액(초산 초산나트륨 완충액), pH 7의 인산염완충액과 pH 9의 붕산염완충액을 사용하였으며 모든 완충용액은 이온강도를 0.1로 동일하게 조절하여 사용하였다.

**온도의 영향**—OMP로서 20 mg에 해당하는 양의 OMP 및 OMP- $\gamma$ -CyD 포접화합물을 투명한 유리vial에 정확히 취한 다음 상대습도 75%에서, 40°C, 50°C, 60°C의 가혹조건하에 노출시키고 자외선(253.7 nm)을 조사하면서 30일간 방치하여 일정한 시간마다 OMP의 함량 변화를 HPLC로 분석하였다.

**습도의 영향**—OMP로서 20 mg에 해당하는 양의 OMP 및 OMP- $\gamma$ -CyD 포접화합물을 각각 투명한 유리vial에 정확히 취한 다음 50°C에서, 상대습도 10, 30, 60, 75%의 조건하에 노출시키고 자외선(253.7 nm)을 조사하면서 30일간 방치하여 일정 시간마다 OMP의 잔존량을 HPLC로 정량하여 비교하였다.



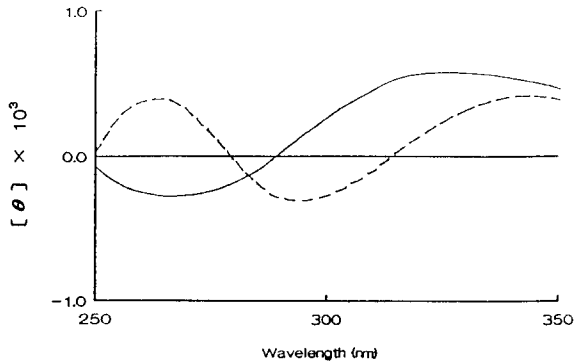
**Fig. 1**—Phase-solubility diagram of OMP-additive systems in borate buffer(pH 10.0) at 25°C. key:   
 -●-●-  $\gamma$ -cyclodextrin, -○-○- glucose.

**결과 및 고찰**

**용해도상도 및 안정도정수**—Higuchi와 Connors의 용해도분석법<sup>27)</sup>에 따라  $\gamma$ -CyD의 첨가에 따른 OMP의 용해도를 측정하여 용해도상도를 작성한 결과는 Fig. 1과 같다. 용해도가 초기에는 직선적으로 상승하다가 어느 일정한 농도 범위에 이르러서는  $\gamma$ -CyD의 농도가 증가하여도 용해도가 증가하지 않는 plateau를 나타내고 이후에는 용액이 포화되어 오히려 OMP의 용해도가 감소되는 Bs형을 나타내었다. 반면에 OMP-HP- $\beta$ -CyD의 경우에는 OMP의 용해도가 직선적으로 증가하는 AL형을 나타내는 것과 비교할 때, 상이한 형태를 나타내었는데 이것은 OMP-HP- $\beta$ -CyD 복합체 자체의 용해성이 매우 크기 때문인 것으로 생각된다. 그리고 이 용해도상도에서 Higuchi와 Connors의 분석법으로 OMP대  $\gamma$ -CyD의 몰비를 계산한 결과 1.06으로 산출되어 수용액 중에서 반응하는 OMP와  $\gamma$ -CyD의 몰비는 1 : 1로 간주된다.

$$\text{몰비} = \frac{[\gamma\text{-CD}]_D - [\gamma\text{-CD}]_C}{[\text{OMP}]_{\text{total}} - [\text{OMP}]_B}$$

- [OMP]<sub>total</sub>: total concentration of OMP added
- [OMP]<sub>B</sub>: concentration of OMP at plateau
- [ $\gamma$ -CD]<sub>D</sub>: maximum concentration of  $\gamma$ -CyD at plateau
- [ $\gamma$ -CD]<sub>C</sub>: minimum concentration of  $\gamma$ -CyD at plateau



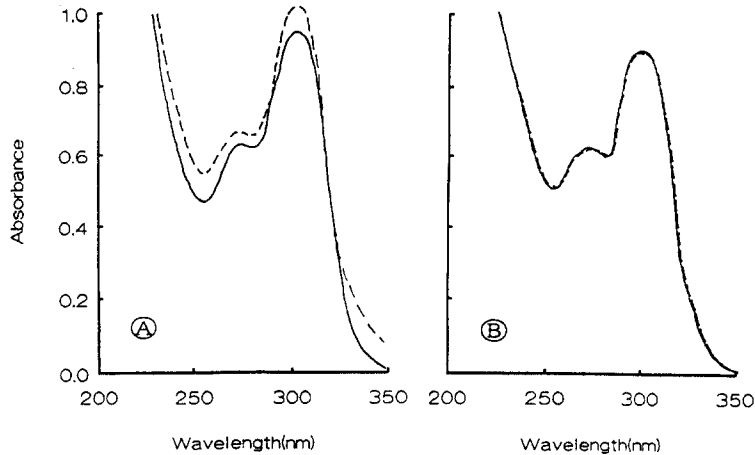
**Fig 2**—Effect of  $\gamma$ -CyD on CD spectrum of OMP in pH 10.0 borate buffer. key: — OMP( $1 \times 10^{-4}$ M), --- OMP( $1 \times 10^{-4}$ M)+ $\gamma$ -CyD( $1 \times 10^{-3}$ M).

또한 용해도상도의 초기 직선부분으로부터 최소자승법으로 직선의 식을 얻고 다음 식에 따라 겉보기 안정도정수  $K^{28)}$ 를 산출한 결과, OMP- $\gamma$ -CyD 포접물의 안정도정수  $K$ 는  $97.1\text{M}^{-1}$ 로서 이는  $\gamma$ -CyD가  $\beta$ -CyD보다 공동의 크기가 크기 때문에 포접부위가 커서 OMP- $\beta$ -CyD의  $81\text{M}^{-1}$ 이나 OMP-HP- $\beta$ -CyD의  $K$ 값  $34\text{M}^{-1}$ 보다 복합체의 안정도정수가 큰 것으로 생각된다.

한편 glucose를 가하였을 경우에는 OMP의 용해도를 전혀 증가시키지 않았는데 이것은  $\gamma$ -CyD에 의한 OMP의 용해도 증가가 주로 포접화합물의 형성에 기인하는 것<sup>29)</sup>임을 뒷받침해 주는 것이다.

**수용액 중 CD 및 UV스펙트럼**—CD는 광학활성체(D- 또는 L-체)의 분자흡광계수가 좌우의 원편광에 대해 서로 다르게 나타나는 것을 이용하여 그 차이로서 측정되는 Cotton effect를 관찰하는 것으로, Fig. 2에서 OMP는 그 분자구조 중의 sulfoxide 황의 비대칭에 기인하는 고유의 CD band를 가지는데  $\gamma$ -CyD를 첨가함에 따라서 스펙트럼 전체가 장파장쪽으로 shift되는 양상을 나타내었다. CyD의 intrinsic Cotton effect는 220 nm 이하에서 나타나는 것으로 보고되어 있으므로<sup>30)</sup> 이와 같은 CD band의 shift는 OMP가  $\gamma$ -CyD의 큰 비대칭 동공 속으로 포접됨으로서 야기된 induced Cotton effect에 기인하는 것으로 해석된다.

Fig. 3은  $\gamma$ -CyD의 첨가에 따른 OMP의 자외부 흡수스펙트럼의 변화를 나타낸 것으로서 알칼리성에서  $\gamma$ -CyD의 첨가로 흡광도가 크게 증가된 반면에 중성

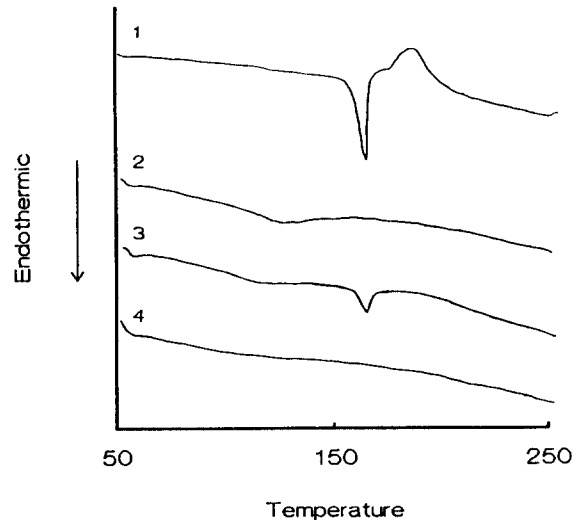


**Fig. 3**—Effect of  $\gamma$ -CyD on UV absorption spectra in borate buffer of pH 10.0 (A) and phosphate buffer of pH 6.0 (B). key: — OMP, --- OMP( $1 \times 10^{-4}$ M)+ $\gamma$ -CyD( $1 \times 10^{-3}$ M)

에서는 흡광도에 변화가 없었다. 그 이유는 알칼리성에서 OMP는 benzimidazole 고리의 질소부분이 이온화되어( $pK_a = 8.8$ ) 분자흡광계수( $\epsilon$ )가 감소하는데  $\gamma$ -CyD로 포접됨에 따라 질소부분의 염기성이 변화되어 비헤리형의 OMP의 비율이 증가하여 분자흡광계수가 증대되는 것이고, 중성하에서는  $\epsilon$ 값에 큰 영향을 미치는 질소부분이 비헤리형으로 존재하므로  $\gamma$ -CyD로 포접함에 따른 분자흡광계수의 변화가 적은 것으로 추정된다.<sup>31)</sup>

**포접화합물의 형성 및 분석**—동결건조하여 얻어진 검체와 따로 동일 물비의 OMP와  $\gamma$ -CyD의 물리적 혼합물을 가지고 클로로포름으로 세척하여 건조시킨 검체를 HPLC로 분석한 결과 물리적 혼합물의 경우는 OMP가 모두 세척되어 OMP가 검출되지 않았고 복합체만이 OMP가 검출되었는데, 이것은 제조된 복합체가  $\gamma$ -CyD의 공동속에 OMP를 포접하여서 포접된 OMP 분자만이 클로로포름에 용해되지 않는 것으로서, 동결건조법에 의하여 OMP- $\gamma$ -CyD 포접물이 제조되었음을 간접적으로 확인하여 주는 것이다.

**시차 주사열량분석(DSC)**—OMP,  $\gamma$ -CyD, OMP와  $\gamma$ -CyD의 혼합물 및 OMP- $\gamma$ -CyD 포접화합물의 DSC thermograms을 Fig. 4에 나타내었다. OMP의 경우 그 용점 부근에서 뚜렷한 흡열피크를 나타냈고,  $\gamma$ -CyD는 약  $100^\circ\text{C}$ 에서 수분의 기화열로 추정되는 완만한 피크를 보였으며, 물리적 혼합물도 OMP와 같은 온도에서 약한 흡열피크가 나타났는데 비하여 OMP-



**Fig. 4**—DSC thermograms of OMP- $\gamma$ -CyD systems. key: 1; OMP, 2;  $\gamma$ -CyD, 3; physical mixture of  $\gamma$ -CyD and OMP of molar ratio 1 : 1, 4; freeze-dried OMP- $\gamma$ -CyD complex.

$\gamma$ -CyD 포접물에서는 OMP의 용융점이 소실되었다. 이는 OMP가  $\gamma$ -CyD의 공동속에 포접됨으로써 분자 분산되어 비정질화 되어  $\Delta T_m$ 을 나타낸다.

**핵자기공명 스펙트럼**—OMP와 OMP- $\gamma$ -CyD 포접화합물의  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 Fig. 5와 6에 나타내었고, OMP분자의 proton signals을 비교한 결과는 Table II와 같다. 즉, guest 분자가 CyD의 공동속으로

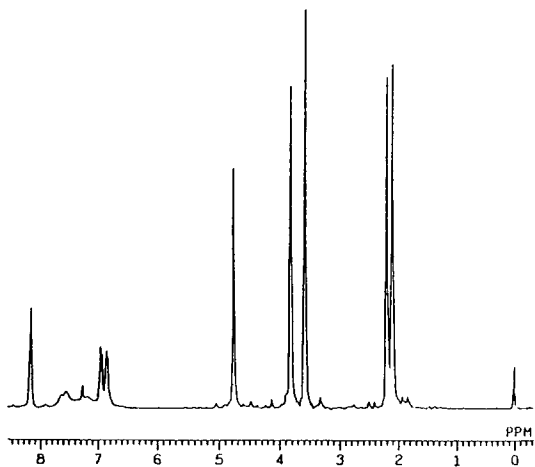


Fig. 5—90 MHz  $^1\text{H}$  NMR spectrum of OMP in  $\text{CDCl}_3$ .

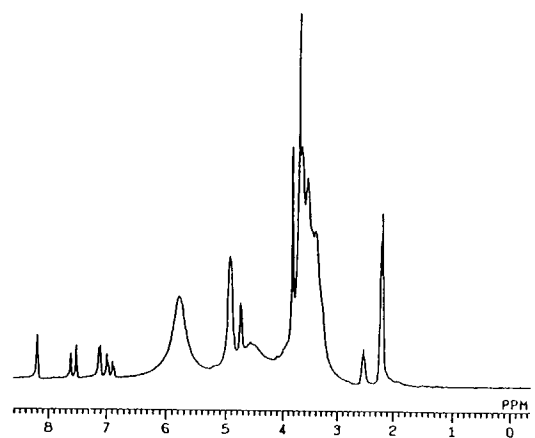
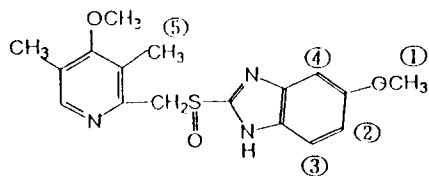


Fig. 6—90 MHz  $^1\text{H}$  NMR spectrum of freeze-dried OMP- $\gamma$ -CyD complex in  $\text{CDCl}_3$ .

포접되면  $^1\text{H}$  NMR에서 proton의 化學的遷移를 나타내는 signal이 低磁場遷移<sup>32, 34)</sup>되므로 HP- $\beta$ -CyD의 경우에서의 마찬가지로 OMP 분자구조 중 benzimidazole 고리쪽을 선두로 하여  $\gamma$ -CyD의 공동속으로 포접되는 것으로 추측된다.

이와 같이 guest 분자의 구조 중 한쪽이 우선적으로 포접되는 이유는 분자내의 疏水性의 편재와 입체구조에 기인하는 것으로 OMP의 경우 pyridine 고리보다 benzimidazole 고리가 소수성이 더 크고 피리딘 고리쪽이 더 bulky하기 때문인 것으로 추정된다. 그러나 OMP-HP- $\beta$ -CD와는 달리 OMP- $\gamma$ -CyD는 pyridine 고리의 일부까지 CyD의 공동속에 포접된 것으로

Table II— $^1\text{H}$  NMR chemical shift of OMP and OMP- $\gamma$ -CyD complex



No	OMP (ppm)	OMP- $\gamma$ -CyD (ppm)	Difference (ppm)	Difference (Hz)
1	3.573	3.704	+0.131	+11.79
2	6.868	6.956	+0.088	+7.92
3	6.957	7.052	+0.095	+8.55
4	7.513	7.5665	+0.0535	+4.815
5	2.095	2.186	+0.091	+8.19

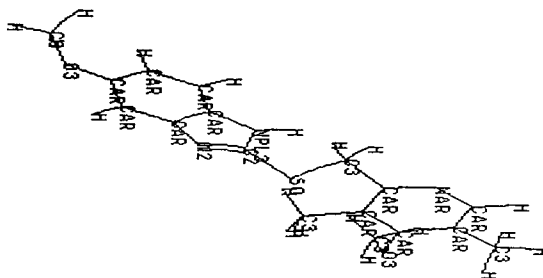


Fig. 7—The three dimensional structure of OMP in  $\text{CDCl}_3$ (presented by Alchemy computer program)

나타났는데, 이것은  $\gamma$ -CyD의 공동 크기가 HP- $\beta$ -CyD의 그것보다 크기 때문에 OMP 분자의 더 많은 부분이 포접될 수 있는 것으로 생각되며 이러한 차이가 포접화합물의 안정성에도 영향을 미칠 것으로 예상된다.

또한 OMP의 두 고리 사이의 지방족 proton의 화학적천이에는 변화가 없고 pyridine 고리의 methyl기의 proton의 signal이 크게 저자장 쪽으로 shift된 것은 Fig. 7에 나타난 바와 같이 OMP의 입체구조(calculated by Alchemy computer program)에서 황원자에 근접하고 있는 부분이 포접된 것을 보여주는 결과이다. 이것은 포접화합물에 대한 Uekama 등의 연구결과에서 여러가지 종류의 sulfonamide 구조를 갖는 약물 가운데에서 phenothiazines, thiobarbiturates 등과 같이 분자구조 중에 황을 포함하는 경우에는  $\beta$ -CyD에 의한 포접화합물의 안정도정수와 UV

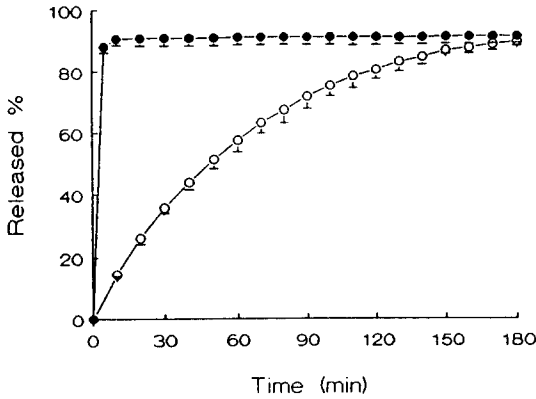


Fig. 8—Dissolution profiles of powder system in simulated intestinal fluid at  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  by paddle method (mean  $\pm$  SD,  $n=3$ ). key:  $\circ$ - $\circ$ - OMP,  $\bullet$ - $\bullet$ - OMP- $\gamma$ -CyD

스펙트럼에서 흡광도가 유의성 있게 증대되어 CyD의 포접반응이 guest 분자의 親黃性과 관계가 있다는 보고<sup>(35,36)</sup>와 일치한다.

**유수분배계수**— 제조한 OMP- $\gamma$ -CyD 포접물의 생체내 거동을 예측하기 위하여 옥탄올/물계에서 유수분배계수를 측정하였다. 0.1M 인산염완충액(pH 6.8)을 수상으로 사용하여 겔보기분배계수를 측정한 결과 OMP가 36.4이고 OMP- $\gamma$ -CyD는 60으로서 OMP가 포접화합물을 형성함으로써  $K_{ow}$  값이 많이 증가되었다.

**유수 분배계수는 물질의 친유성**— 친수성의 평형을 보여주는 것으로서 그 자체만으로 생체내 흡수에 대한 평가를 하기에는 충분하지 않지만, 이는 세포막 투과력의 척도가 되어서 생체내 흡수량을 결정하는 중요한 인자<sup>(42)</sup>가 된다. 일반적으로 OMP와 같이 난용성 약물은 용출속도가 느리기 때문에 흡수속도가 작고 또한 약효발현이 지연되어 생체이용률도 낮은 경우가 많다. 따라서 난용성 약물을 용출이 양호한 복합체 형성은 분배계수의 변화와 더불어 생체이용률도 증가될 것이 기대된다.

**용출시험**— OMP와 OMP- $\gamma$ -CyD 분말을 인공장액에서 용출시험한 결과 Fig. 8과 같다. 즉, OMP 분말에 비하여 OMP- $\gamma$ -CyD 분말의 용출속도가 크게 증가하였는데, 이는 앞에서 포접화합물의 용해도가 증가된 것과 일치하며 또한 포접화합물의 형성으로 약물의 결정성이 감소함에 따라 습윤성이 증가함으로써 얻어진 결과로 생각된다.

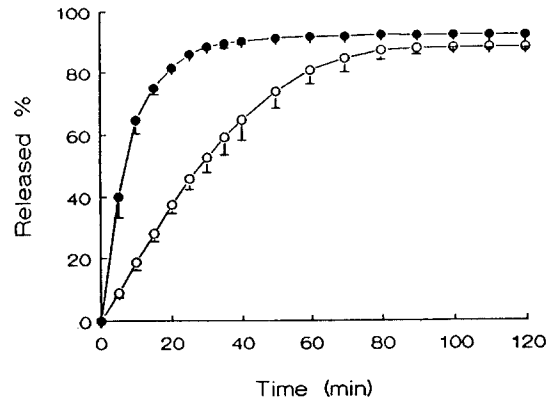


Fig. 9—Dissolution profiles of tablet system in simulated intestinal fluid at  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  by paddle method (mean  $\pm$  SD,  $n=3$ ). key:  $\circ$ - $\circ$ - OMP,  $\bullet$ - $\bullet$ - OMP- $\gamma$ -CyD.

OMP와 OMP- $\gamma$ -CyD 정제의 용출시험한 결과는 Fig. 9와 같다. 분말 상태에서의 마찬가지로 정제에서는 OMP- $\gamma$ -CyD 정제가 OMP 정제보다 용출이 빠르게 나타났다. OMP 정제가 OMP 분말보다 용출속도가 더욱 빠른 것은 정제의 부형제로 사용된 mannitol의 습윤성이 크기 때문인 것으로 생각되고, OMP- $\gamma$ -CyD 정제는 분말에 비하여 용출속도가 약간 감소되었는데 그 이유는 정제 자체의 붕해에 요하는 시간 때문으로 생각된다.

### 안정성 시험

**pH의 영향**— OMP는 pH에 매우 민감하여 산성의 조건에서 분해되기 쉬운 약물이기 때문에 OMP- $\gamma$ -CyD 포접물의 분해속도에 미치는 pH의 영향을 OMP와 비교하여 실험하였다. OMP와 OMP- $\gamma$ -CyD를 각종의 pH 완충용액에 용해시켜 방치하면서 시간경과에 따른 잔존량을 분석하여 도시하면, OMP의 분해가 시간에 대하여 지수함수적 직선관계를 나타내어서 이 분해반응은 擬一次反應인 것을 알 수 있다.

또한 이 결과로부터 최소자승법으로 각 직선식을 구하여 각각의 pH에서의 분해속도정수를 표시하면 Table III과 같다. pH와 속도정수관계를 보면 OMP- $\gamma$ -CyD의 분해속도가 각 pH에서 모두 감소되었으며 특히 pH가 높아질수록 더 크게 안정화되는 경향을 나타내어 pH 9에서의 반감기가 OMP는 279.2일인데 비하여 OMP- $\gamma$ -CyD의 반감기는 509.9일로서 약 2배 정도로 안정성이 증가된 것을 알 수 있다.

**Table III**—Kinetic data for degradation of omeprazole and OMP- $\gamma$ -CyD complex in aqueous solution at various pHs

Sample	pH	k(hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hrs)
Omeprazole	3	1.162	0.6
	5	0.388	1.8
	7	$3.462 \times 10^{-2}$	20.0
	9	$2.482 \times 10^{-3}$	279.2
OMP- $\gamma$ -CyD complex	3	0.995	0.7
	5	0.305	2.1
	9	$1.359 \times 10^{-3}$	509.9

**Table IV**—Kinetic data for degradation of omeprazole and OMP- $\gamma$ -CyD complex at various temperatures and 75% RH.

Sample	Temperature(°C)	k (day <sup>-1</sup> )	T <sub>90%</sub> (days)
Omeprazole	40	$4.468 \times 10^{-3}$	155.1
	50	$1.109 \times 10^{-2}$	68.0
	60	0.018	41.3
OMP- $\gamma$ -CyD Complex	40	$3.524 \times 10^{-3}$	199.6
	50	$7.503 \times 10^{-3}$	92.4
	60	$1.147 \times 10^{-2}$	60.4

것을 알 수 있다.

가속 안정도분석 결과를 Arrhenius plot한 직선으로부터 얻은 실온(25°C)에서의 분해 속도상수  $K_{25^\circ\text{C}}$ 는 OMP가  $1.579 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$ , OMP- $\gamma$ -CyD가  $1.399 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$ 이고, shelf life(T<sub>90%</sub>)는 OMP가 66.7일이고, OMP- $\gamma$ -CyD가 75.3일로서 복합체가 더욱 안정화 되었음을 알 수 있다.

**습도의 영향**—OMP는 습도에 따라 민감하게 분해되는 약물이고 HP- $\beta$ -CyD 또한 흡습성이 매우 커서 OMP-HP- $\beta$ -CyD 포접물의 경우에는 OMP 자체보다도 오히려 안정성이 약간 떨어졌으나, OMP- $\gamma$ -CyD 포접물을 50°C에서, 각종 상대습도에 노출시켜 그 분해속도를 측정된 결과 Table V와 같이 각 습도하에서 OMP- $\gamma$ -CyD 포접물이 OMP보다 분해속도가 작게 나타나서 안정성이 증가하였다. 즉 OMP는 RH 10%에서 분해 속도정수가  $4.04 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$ , T<sub>1/2</sub>=171.4일이고, OMP- $\gamma$ -CyD 포접물은  $9.66 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$ 와 717.0일이다. 이와 같은 각종 습도 조건하에서의 OMP 및 OMP- $\gamma$ -CyD 포접 복합물의 분해 속도정수 및 반감기를 비교해 볼 때 OMP의 분해속도가  $\gamma$ -CyD에 포접되어 감소된 것을 알 수 있다.

**Table V**—Kinetic data for degradation of omeprazole and OMP- $\gamma$ -CyD complex at various relative humidities and 50°C

Sample	RH(%)	k (day <sup>-1</sup> )	T <sub>50%</sub> (days)
Omeprazole	10%	$4.04 \times 10^{-3}$	171.4
	30%	$5.65 \times 10^{-3}$	122.7
	60%	$8.34 \times 10^{-3}$	83.0
	75%	$1.02 \times 10^{-2}$	68.0
OMP- $\gamma$ -CyD Complex	10%	$9.66 \times 10^{-4}$	717.0
	30%	$2.50 \times 10^{-3}$	276.4
	60%	$5.51 \times 10^{-3}$	125.8
	75%	$7.50 \times 10^{-3}$	92.4

## 결 론

Omeprazole과  $\gamma$ -cyclodextrin의 복합체형성에 관한 상호작용을 분광학적 방법으로 분석하고 고체 포접화합물을 동결건조법으로 제조하여 그 조성과 구조를 동정하였으며, 물리화학적 성질을 측정하고 용출 및 안정성시험을 실시한 결과 다음과 같다.

1. 수용액 중에서 OMP- $\gamma$ -CyD 포접화합물의 형성은 Bs형의 복합체를 형성하였고 OMP와  $\gamma$ -CyD의 결합조성비는 1:1, 안정도 정수는  $97.1\text{M}^{-1}$ 이었다.

2. 수용액 중에서  $\gamma$ -CyD의 첨가에 따른 CD의 extrinsic induced Cotton effect와 UV 흡수스펙트럼의 변화로부터 포접화합물의 형성을 확인하였으며, 포접화합물의 구조는 DSC 및 <sup>1</sup>H NMR 소견상 OMP의 benzimidazole 고리를 선두로 황 원자와 pyridine 고리의 일부가  $\gamma$ -CyD의 공동속에 포접되어 있는 것으로 추정된다.

3. 포접화합물의 겔보기 유수분배계수는 60으로 OMP의 36.4보다 많이 증가되었다.

4. OMP- $\gamma$ -CyD 복합체 형성으로 용출속도가 크게 증가되어, 분말의 경우 OMP는 T<sub>60%</sub>가 1시간 이상인데 비하여 OMP- $\gamma$ -CyD는 5분 이내에 90% 이상이 용출되었다.

6. 각종 pH에서 OMP- $\gamma$ -CyD의 분해속도는 감소되어서 pH 9에서의 반감기가 OMP는 279.2일인데 비해 OMP- $\gamma$ -CyD는 509.9일로써 약 2배 정도 안정하였다. 특히 분해에 미치는 습도의 영향은 매우 감소되었다.

## 감사의 말씀



이 논문의 연구는 1994년도 충남대학교 기성회 교수연구비의 지원으로 이루어 졌기에 이에 감사를 드립니다.

## 문 헌

- 1) Sachs, G. Chang, H. H. Rabon, E. Schackman, R. Lewin, M. and Saccomani, G.: A nonelectrogenic H<sub>2</sub> pump in plasma membrane of hog stomach. *Jor. Biol. Chem.* **251**(23), 7680-7698 (1976).
- 2) White, J. F.: Omeprazole inhibits H secretion by *Amphiuma jejunum*. *Am. J. Physiol.* **248**, G256-G259 (1985).
- 3) Lorentzon, P. Eklundh, B. Brändström, A. and Wallmark, B.: The mechanism for inhibition of gastric (H-K)-ATPase by omeprazole. *Biochim. Biophys. Acta.* **817**, 25-32 (1985).
- 4) Lindberg, P. Brändström, A. Wallmark, B. Mattsson, H. Riknerm, L. and Hoffmann, K. J.: Omeprazole; The first proton pump inhibitor. *Med. Res. Reviews* **10**(1), 1-54 (1990).
- 5) Pilbrant, A. and Cedeberg, C.: Development of and oral formulation of omeprazole., *Scand. J. Gastroenterol.* **20**(suppl.108), 113-120 (1985).
- 6) Persson, B. A. Lagerström, P. O. and Grudevik, I.: Determination of omeprazole and metabolites in plasma and urine. *Scand. J. Gastroenterol.* **20**(suppl.108), 71-77 (1985).
- 7) 뢰브그렌, 쿠르트 잉그마르, 오메프라졸 經口劑型的製造方法. 大韓民國特許 제 2356호 (1987).
- 8) Rhee, G. J. Lee, K. M. Kim, E. Y. Lee, C. H. and Hwang, S. J.: Development of new omeprazole-ion exchange resin complex. *Yakhak Hoeji* **38**(3), 250-264 (1994).
- 9) Lee, C. H.: A study on pharmaceutical formulation of rectal suppositories of omeprazole., Ph. D. thesis, Chungnam Natl. Uni. (1993).
- 10) Lee, C. H. Hwang, S. J. Oh, S. J. and Rhee, G. J.: Formulation of rectal suppositories of omeprazole. *Yakhak Hoeji* **37**(4) 370-382 (1993).
- 11) Lee, C. H. Hwang, S. J. Kwon, K. I. and Rhee, G. J.: Pharmacokinetics of rectal suppositories containing omeprazole. *Yakhak Hoeji* **37**(5), 427-436 (1993).
- 12) Oh, S. J.: A study on complexation of omeprazole for stabilization and pharmaceutical formulation., Ph. D. thesis, Chungnam Natl. Uni. (1994).
- 13) So, J. I. Lee, C. H. and Rhee, G. J.: Studies on the formation of inclusion complex between omeprazole and  $\beta$ -cyclodextrin. *Yakhak Hoeji* **35**(5), 372-378 (1991).
- 14) Rhee, G. J. Hwang, S. J. and Lee, K. M.: Complexation and properties of omeprazole with HP-g-CyD. *Yakhak Hoeji* **37**(4), 331-340 (1993).
- 15) Uekama, K.: Pharmaceutical applications of cyclodextrin complexation. *Yakugaku Zasshi* **101**(10), 857-873 (1981).
- 16) Li, S. and Purdy, W. C.: Cyclodextrins and their applications in analytical chemistry. *Chem. Rev.* **92**(6), 1457-1470 (1992).
- 17) Uekama, K. Hirayama, F. Esaki, K. and Inoue, M.: Inclusion complexes of cyclodextrins with cinnamic acid derivatives; Dissolution and thermal behavior. *Chem. Pharm. Bull.* **27**(1), 76-79 (1979).
- 18) Tsuruoka, M. Hashimoto, T. and Seo, H.: Enhanced bioavailability of phenytoin by  $\beta$ -cyclodextrin complexation. *Yakugaku Zasshi* **101**(4), 360-367 (1981).
- 19) Szejtli, J.: Cyclodextrins in drug formulations; Part I. *Pharm. Technol.* 36-44 (1991).
- 20) Szejtli, J.: Cyclodextrins in drug formulations; Part II., *Pharm. Technol.* 24-38 (1991).
- 21) Imai, T. Otagiri, M. Saito, H. and Uekama, K.: Inclusion mode of flurbiprofen with  $\beta$ -cyclodextrin and heptakis(2,3,6-tri-O-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin and improvements of some pharmaceutical properties of flurbiprofen by complexation. *Chem. Pharm. Bull.* **36**(1), 354-359 (1988).
- 22) Ikeda, K. Uekama, K. and Otagiri, M.: Inclusion complexes of  $\beta$ -cyclodextrin with antiinflammatory drugs fenamates in aqueous solution. *Chem. Pharm. Bull.* **23**(1), 201-208 (1975).
- 23) Duchêne, D. and Wouessidjewe, D.: Physicochemical characteristics and pharmaceutical uses of cyclodextrin derivatives. Part I. *Pharm. Technol.* **14**(6), 26-35 (1990).
- 24) Duchêne, D. and Wouessidjewe, D.: Physicochemical characteristics and pharmaceutical uses of

- cyclodextrin derivatives. Part II. *Pharm. Technol.* **14**(8), 22-33 (1990).
- 25) Hibi, T. Tatsumi, M. and Hanabusa, M. Uekama, K.: Stabilization and reduction of irritant taste of anti-inflammatory drug pirofen by  $\beta$ -cyclodextrin complexation. *Yakugaku Zasshi* **104**(9), 990-996 (1984).
- 26) Higuchi, T. and Connors, K. A.: Phase solubility technics. *Adv. Anal. Chem. Instrum.* **4**, 117-212 (1965).
- 27) Higuchi, T. and Lach, J. L.: Investigation of some complexes formed in solution by caffeine. *J. Am. Pharm. Asso.* **43**(6), 349-354 (1953).
- 28) Kurozumi, M. Nambu, N. and Nagai, T.: Inclusion compounds of non-steroidal anti-inflammatory and other slightly water soluble drugs with  $\alpha$ - and  $\beta$ -cyclodextrins in powdered form. *Chem. Pharm. Bull.* **23**, 3062-3068 (1975).
- 29) Hamada, Y. Nambu, N. and Nagai, T.: Interaction of  $\alpha$ - and  $\beta$ -cyclodextrin with several non-steroidal anti-inflammatory drugs in aqueous solution. *Chem. Pharm. Bull.* **23**(6), 1205-1211 (1975).
- 30) Tsuji, A. Kubo, O. Miyamoto, E. and Yamana, T.: Physicochemical properties of  $\beta$ -lactam antibiotics: Oil-water distribution. *J. Pharm. Sci.* **66**(12), 1675-1679 (1977).
- 31) Ikeda, K. Uekama, K. and Otagiri, M.: Circular dichroism study on inclusion complexes of  $\beta$ -cyclodextrin with anti-inflammatory fanamates. *J. Pharm. Sci.* **63**(7), 1168-1169 (1974).
- 32) Uekama, K. Otagiri, M. Kanie, Y. Tanaka, S. and Ikeda, K.: Inclusion complexes of cinnamic acids with cyclodextrins. *Chem. Pharm. Bull.* **23**(7), 1421-1430 (1975).
- 33) Harata, K.: Structure chemistry of cyclodextrin complexes. *J. Jap. Soc. Starch Sci.* **26**(3), 198-209 (1979).
- 34) Choi, H. S.: Structure study of inclusion complex of  $\beta$ -cyclodextrins and aspirin. *J. Kor. Pharm. Sci.* **21**(4), 223-230 (1991).
- 35) Otagiri, M. Miyaji, T. Uekama, K. and Ikeda, K.: Inclusion complexation of Barbiturates with  $\beta$ -cyclodextrin in aqueous solution. I. Spectroscopic study on the mode of interaction. *Chem. Pharm. Bull.* **24**(6), 1146-1154 (1976).
- 36) Uekama, K. Hirayama, F. Otagiri, M. Otagiri, Y. and Ikeda, K.: Inclusion complexation of  $\beta$ -cyclodextrin with some sulfonamides in aqueous solution. *Chem. Pharm. Bull.* **26**(4), 1162-1167 (1978).