약학회지 제37권 제4호 331~340(1993)
Yakhak Hoeji Vol. 37, No. 4

오메프라졸과 Hydroxypropyl-β-cyclodextrin의 포접화합물 형성과 특성*

이계주# · 황성주 · 이기명
충남대학교 약학대학

(Received June 16, 1993)

Complexation and Properties of Omeprazole with Hydroxypropyl-β-cyclodextrin*

Gye Ju Rhee#, Sung-Joo Hwang and Ki Myung Lee
College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejeon 305-764, Korea

Abstract—Inclusion complex of omeprazole(OMZ) with hydroxypropyl-β-cyclodextrin(HP-β-CD) was prepared by freeze-drying method. The complexation was confirmed by means of UV, CD, IR, DSC, XRD and ^{1}H-NMR spectra. The benzimidazole moiety of OMZ might be found to be included into the cavity of HP-β-CD and the inclusion complex appeared to be A_L type. The stoichiometric ratio of OMZ : HP-β-CD was found to be 1 : 1, and the stability constants of the inclusion complex by solubility and UV method were about 34 and 45 M^{-1}, respectively. The dissolution of OMZ was significantly enhanced from powder and. yablet of OMZ-HP-β-CD complex when compared to those of OMZ alone, and oil-to-water partition coefficient of OMZ-HP-β-CD complex was significantly higher than that of OMZ alone. Therefore, it was expected that the bioavailability of OMZ could be improved markedly by inclusion complexation of OMZ with HP-β-CD.

Keywords □ Omeprazole, hydroxypropyl-β-cyclodextrin, inclusion complex, freeze-drying method, dissolution of omeprazole, partition coefficient, circular dichroism, ^{1}H-NMR.

최근 개발된 제4세대 위·십이지장 궤양 치료제로서 sulfinyl benezimiazole 유도체 중의 하나인 omeprazole(이하 OMZ라 칭한다)[1-9]은 위장관벽세포에 존재하는 K^+-H^+ ATPase(proton pump)의 기능을 차단하여 위장관내에서 H^+의 농도를 저하시킴으로써 위산의 생성을 억제하며, 여러가지 임상시험결과 기존의 소화성궤양 치료제인 항콜린성 제제, H_2-antagonists 및 gastrin antagonists 등에 비하여 우수한 효과가 있음이 증명되어 임상적으로 널리 사용되기 시작한 약물이다. 이와같이 치료효과는 우수하지만, OMZ는 산에 매우 불안정하고[10-11] 특히 소장 상부에서만 흡수가 잘되고 흡수부위가 매우 제한되어 있기 때문에 최대의 치료효과를 발현하기 위해서는 OMZ의 안정성과 흡수를 증진시키는 것이 중요한 과제이다. 이러한 문제점을 개선하기 위해서, 인산일수소나트륨과 같은 알칼리화제를 사용한다든지,[12] β-cyclodextrin,[13] arginine, 음이온 교환수지 등과의 복합체를 제조하는 연구가 보고되었거나, 저자등에 의하여 시도되고 있는 중이다.

Cyclodextrin(이하 CD라 칭한다)류의 가장 중요한 성질은 화학결합 없이 그 cavity속에 적당한 크기와 모양의 guest분자와 포접화합물을 형성하는 점이다.[14-18] 이와같은 포접화합물을 유지시키는 힘은 반데르바알스 힘, 수소결합 및 소수성 상호작용 등이며, 이런 힘의 크기는 host와 guest분자의 기하학적 입체구조에 의존한다. CD은 monomolecular inclusion compound를 형성하는 단분자 host로써 그 환을 구성하고

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.
*Omeprazole에 관한 연구 제2보 (제1보 : 약학회지, 35, 372-378, 1991)

있는 glucose unit의 수에 따라 α, β, γ-CD으로 분류되고 α, β, γ에 따라 공동의 내경 및 물리화학적 성질이 다르다. 특히, β-CD는 약물과 결합하는 범위가 넓으므로 가장 많이 이용하고 있으나, 용해도가 낮고 (1.85 g/100 ml at 25℃) 비경구투여시 독성이 나타나므로 이런 단점을 개선하고자 CD류의 유도체를 탐색하는 연구가 활발히 이루어져 왔으며,[19-21] 그 중 β-CD의 hydroxyl기를 alkylation한 hydroxypropyl-β-cyclodextrin(이하 HP-β-CD라 칭한다)[22,23]은 기존의 β-CD에 비하여 용해도가 높고(>50 g/100 ml at 25℃), 비경구투여시 독성이 적은 장점이 있다.

따라서, 본 연구에서는 산에 매우 불안정한 약물인 OMZ의 안정성, 용해도, 용출 및 생체이용율 등의 제제학적인 특성을 개선시킬 목적으로 그 기초연구로서 HP-β-CD과의 포접화합물을 제조하여 그 특성을 검토하였다.

실험방법

시약 및 기구－OMZ은 한미정밀화학(주) (서울)의 제품을 구입하여 사용하였고, HP-β-CD은 (분자량 1380, 평균치환도 0.6, Aldrich Chemical Co., Milwankee)제품을 사용하였으며, 기타의 시약들은 특급 혹은 일급시약을 사용하였다.

기기로는 적외선 분광광도계(JASCO Report-100, JASCO, Japan), 융점측정기(Büchi 510, Switzland), 핵자기공명광도계(JNM-EX 90, JEOL, Japan), UV/visible 분광광도계(PU 8800, Pye Unicam, England), 용출시험용 UV/visible 분광광도계(UVIKON 860, Kontron, Switzland), 용출시험기(SOTAX type AT 7, Sotax, Switzland), 편광광도계(J-600, JASCO, Japan), 시차주사 열분석기(DSC-4, Perkin Elmer), X-선 회절분석기(RIGAKU D/MAX-3D), 동결건조기, pH meter(DP 135, DMS), 타정기(Type EKO, Erweka, West Germany), 원심분리기(Wifug 2000 S, Wifug, U.K.), 항온항습기(FLT-400d, Fine Sci.)등을 사용하였다.

수용액중 OMZ-HP-β-CD 포접화합물 형성에 따른 용해도 시험－어떤 유형의 포접화합물이 형성되는가를 알아보기 위해서 Higuchi와 Lach 등[24]에 의한 phase-solubility test에 따라 다음과 같이 실험하였다. 0～0.032 M 범위로 여러가지 농도의 HP-β-CD용액을 제조한 후 25 ml vial에 10 ml씩 취하고 여기에 각각 일정과량의 OMZ(50 mg)을 정확히 칭량하여 넣고, 25℃에서 7일간 반응시켜 평형에 도달하게 한 다음, 이 용액을 막여과기(0.45 μm)로 여과하고 0.02 M borate 완충액(pH 10.0)으로 희석하여 302 nm에서 흡광도를 측정 미리 작성한 검량선으로부터 OMZ의 용해량을 산출하였다.

Circular dichroism 및 자외부 흡수 스펙트럼－OMZ 1×10^{-4} M 단독과 HP-β-CD 1×10^{-3} M을 첨가한 시료의 Circular dichroism(이하 CD라 약칭)및 자외부 스펙트럼을 측정하였다. OMZ 5×10^{-5} M에 HP-β-CD 0, 2.5×10^{-3}, 5.0×10^{-3}, 7.5×10^{-3}, 10.0×10^{-3} M을 첨가하여 자외부 흡수 스펙트럼을 측정하였다.

결합조성비 결정－연속변화비법에 의해 HP-β-CD (1×10^{-3} M in borate buffer, pH 10.0)에 대한 OMZ(1×10^{-3} M in borate buffer, pH 10.0)을 여러가지 몰농도비로 조제한 후 25 ml 뚜껑이 있는 vial에 넣어 밀폐시킨 다음, 25℃ 항온조에서 3일간 진탕하여 평형에 도달하게한 후 막여과기로 여과하여 여액을 적당히 희석하여 296 nm에서 induced CD의 ellipticity를 측정하였다.

안정도 정수 산출－Higuchi 등의 방법[24]에 따라 작성한 용해도상도로부터 최소자승법에 의해 다음식에 따라 용해도법에 의한 겉보기 안정도 정수 K를 산출하였다.

$$K=\frac{(S_t-S_o)}{[S_t-(S_t-S_o)][L_t-(S_t-S_o)]}$$

$$=\frac{\text{slope}}{\text{intercept}(1-\text{slope})}$$

여기서, L_t는 HP-β-CD의 첨가농도이고, S_t는 HP-β-CD첨가시의 약물의 포화농도이며, S_o는 약물단독의 용해도이다.

또한, 광학적 방법에 의해서 HP-β-CD의 농도변화 (0～10×10^{-3} M)에 따른 자외부 흡광도의 변화를 측정하여 다음식과 같이 Scott's plot[25]하여 K_c를 계산하였다.

$$\frac{a\times b}{d}=\frac{1}{K_c\times\varepsilon_c}+\frac{b}{\varepsilon_c}$$

여기서, a는 약물의 총농도, b는 HP-β-CD의 총농도, ε_c는 약물 단독의 몰흡광계수와 HP-β-CD 첨가시의 몰흡광계수의 차이며, d는 HP-β-CD 첨가시의 약물의 흡광도의 변화이다.

OMZ-HP-β-CD 포접화합물의 제조－Kurozumi 등의 방법[26]에 따라 OMZ 690.8 mg과 HP-β-CD 276 mg을 5% 암모니아수 100 ml에 용해시킨 다음 동결건조하고, 얻어진 분말을 진공하에서 건조시켜 검체로 하였다(Fig. 1). 검체중의 암모니아 이온 유무를 네슬러 시약을 사용하여 확인하였다.

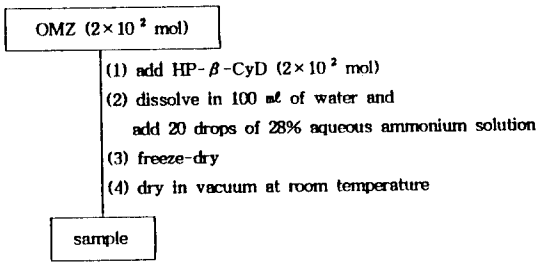

Fig. 1－Schematic preparation of lyophilized OMZ-HP-β-CD inclusion complex.

적외선 흡수 스펙트럼의 측정－OMZ 단독, OMZ와 HP-β-CD의 물리적 혼합물(1 : 1몰비) 및 동일 몰비의 포접화합물 각각에 대하여 KBr 정제법으로 적외선 흡수 스펙트럼을 측정하였다.

시차주사열량 분석(DSC)－시료 4 mg을 20℃/min의 승온속도로 50～250℃의 온도 범위에서 표준물질로 α-alumina를 사용하여 OMZ 단독, OMZ와 HP-β-CD의 물리적 혼합물(1 : 1몰비) 및 동일 몰비의 포접화합물의 DSC thermogram을 측정하여 비교하였다.

X-선 회절－Ni-filtered Cu-Kα radiation을 광원으로 voltage 30 kV, current 15 mA의 조건으로 회절각(2θ)5～50°의 범위에서 주사속도 4°min으로 측정하였다.

핵자기공명 측정－^{1}H-NMR spectrometer로 OMZ과 HP-β-CD의 상호작용을 검토하였다.

OMZ-HP-β-CD 포접화합물 중의 OMZ의 정량－OMZ 1 mg을 정밀히 달아 물에 넣어 녹이고 0.5, 1, 2, 3, 4 및 5 μg/ml 농도로 희석하고 300 nm에서 흡광도를 측정하여 검량선(Y＝0.0284X＋0.00082, R＝1.000)을 작성하였다. 동결건조하여 조제한 포접화합물을 물에 용해시켜 흡광도를 측정하고 검량선으로부터 약물량을 정량하였다.

OMZ정제의 제조－OMZ 또는 OMZ-HP-β-CD 포접화합물에 대하여 Table I과 같은 처방으로 혼합한 다음, 직타법으로 Erweka 타정기를 이용하여 직경 9 mm의 원통형 정제를 제조하였다.

Table I－Formular sheet of OMZ tablets

Ingredients	Quantity(mg) per Tablet	
	I	II
OMZ	20	--
OMZ-HP-β-CD	--	119*1)
Avicel PH 102*2)	7	7
Lactose	164	65
HPC-M*3)	2	2
Talc	7	7
total	200	200

*1) 20 mg as OMZ
*2) microcrystalline cellulose
*3) hydroxypropyl cellulose (medium viscosity, Shinetzu Chemical Co.)

용출시험－입자크기가 150 μm(100 mesh) 이하인 OMZ 및 OMZ-HP-β-CD 포접화합물과 OMZ정제에 대하여 OMZ로서 20 mg에 해당되는 양을 취하여 각각 용출시험액인 증류수 또는 인공장액(pH 6.8) 500 ml 중에서 37℃, 100 rpm의 속도로 대한약전의 paddle 법에 의해 연속적으로 검액을 UV cell로 순환공급시키면서 302 nm에서 흡광도를 측정하여 용출된 양을 정량하였다.

유수분배계수－수상으로 0.1N-NaOH와 0.1 M-sodium phosphate buffer(pH 6.5)를 사용하고 유상으로 n-octanol 및 cheoroform을 사용하여 다음과 같이 OMZ와 OMZ-HP-β-CD포접화합물의 유수분배계수를 측정하였다. 50 ml 공존시험관에 수상액을 10 ml씩 놓고 OMZ로서 20 mg에 해당되는 OMZ 또는 OMZ-HP-β-CD포접화합물을 가하여 용해시킨 다음, 각각에 유상액을 10 ml씩 가하였다. 25℃ 항온실에서 1시간 진탕시켜 평형에 도달시킨 후 3000 rpm에서 15분 동안 원심분리하여 수상을 분취하여 302 nm의

흡수극대파장에서 자외부 분광광도계를 이용하여 흡광도로부터 농도를 측정하여 다음식에 따라 유수분배계수($K_{O/W}$)를 계산하였다.

$$K_{O/W}=\frac{C_o-C_e}{C_e}=\frac{A_o-A_e}{A_e}$$

C_o : initial drug concentration in the water layer
C_e : equilibrium drug concentration in the water layer
A_o : initial drug absorbance in the water layer
A_e : equilibrium drug absorbance in the water layer

안정성 실험－OMZ 20 mg과 OMZ-HP-β-CD포접화합물 100 mg을 정확히 평량하여 각각을 동일 vial 병에 넣은 후, 40, 50, 60℃로 조설된 항온실에서 일정시간 반응시킨 뒤, 0.45 μm 막여과기로 여과하여 이 여액 10 μl를 주입하여 유속 1.0 ml/min, 감도 0.1 Aufs로 하여 280 nm의 파장에서 OMZ의 잔존량을 고속액체크로마토그래피법으로 정량하였다. 이때, column은 μ Bondapak C_{18}을 사용하고, 이동상으로는 아세토니트릴·pH 7.6 인산완충액 혼합액(34 : 66)을 사용하였다.

결과 및 고찰

수용액 중 OMZ-HP-β-CD 포접복합체의 생성

T. Higuchi와 K.A. Conners[27]의 분석법에 따라 phase-solubility diagram을 작성한 결과 Fig. 2와 같았다. β-Cyclodextrin(이하 β-CD라 칭한다)을 이용하여 OMZ의 용해도시험[13]을 실시하였을 경우에는 B_s type의 복합체가 형성되는 반면, HP-β-CD를 이용하였을 경우에는 이 Fig.에서 보는 바와 같이 HP-β-CD 양이 증가함에 따라 OMZ의 용해도가 직선적으로 증가하는 A_L type의 가용성 복합체가 형성되었는데, 이는 β-CD은 용해도가 낮기 때문에 (1.85 g/100 ml at 25℃) β-CD의 양을 증가시킴에 따라 용액이 포화되는 현상이 나타나지만, HP-β-CD은 용해도가 높으므로, 본 실험에서와 같이 0.03 M 이상으로 양을 증가시키더라도 용액의 포화현상이 나타나지 않으므로 β-CD등에 따라 복합체 형성양상이 다르게 나타났다.

수용액중 circular dichroism 및 자외부 스펙트럼의 변화

Circular dichroism(CD)를 이용하여 HP-β-CD과 OMZ의 수용액 중에서의 상호작용을 검토하였다(Fig. 3). OMZ 단독일 때보다 HP-β-CD를 첨가하면 CD강도가 증가하면서 296 nm에서 299 nm로 shift되었고, OMZ는 250 nm 근처에서 HP-β-CD를 첨가한 것은 270 nm 부근에서 양의 Cotton 효과가 나타났으며, 247 nm에서 새로운 OMZ의 CD band가 나타났다. 220 nm 이하에서 HP-β-CD의 intrinsic Cotton effects가 관찰되므로 220 nm 이상에서 이런 CD bands는 HP-β-CD과 포접화합물 형성에 의한 OMZ의 induced optical activity에 기인한다.

Fig. 4는 HP-β-CD의 양에 따른 OMZ의 자외부 스펙트럼의 변화이다. HP-β-CD양이 증가할수록 몰 흡광도의 강도가 증가하면서 흡수극대 파장은 blue shift됨을 알 수 있었다. 일반적으로 약물의 발색단이

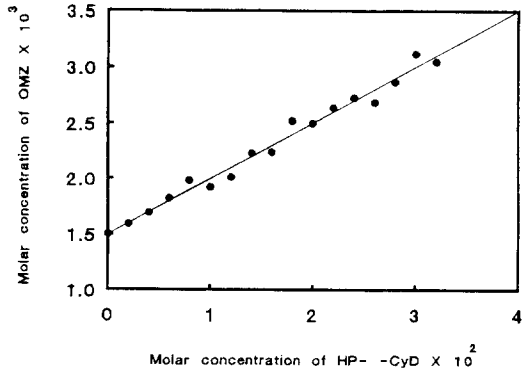

Fig. 2－Phase-soeubility diagram of OMZ-HP-β-CD system in borate buffer(pH 10.0) at 25℃.

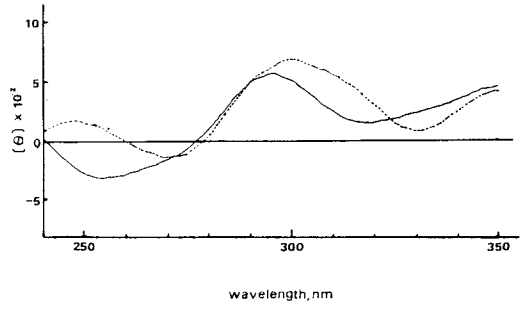

Fig. 3－Circular dichroism spectrum of OMZ and its HP-β-CD system.
——, OMZ(1×10^{-4} M)
- - - -, OMZ(1×10^{-4})+HP-β-CD(1×10^{-3} M)

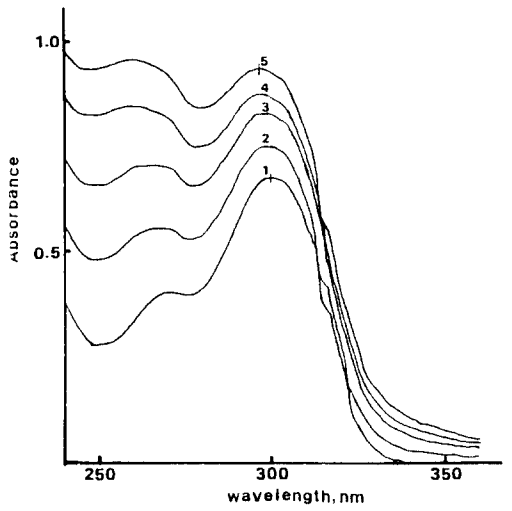

Fig. 4—Effect of HP-β-CD on UV absorption spectra of OMZ in 0.02 M-borate buffer(pH 10.0). Concentration of OMZ is constantly 5×10^{-5} M, Concentration of HP-β-CD are curve 1 : 0, 2 : 2.5×10^{-4}, 3 : 5.0×10^{-4}, 4 : 7.5×10^{-4} and 5. 10.0×10^{-4} M, respectively

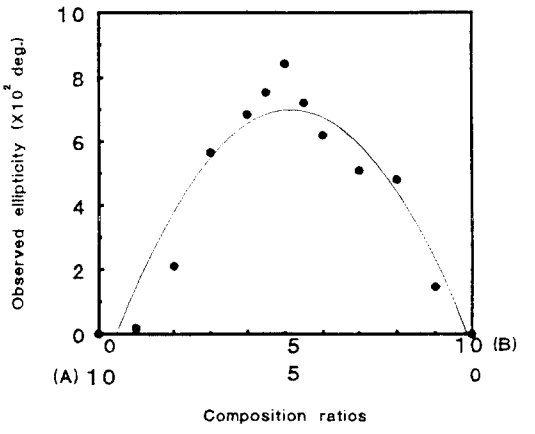

Fig. 5—Continuous variation plots of OMZ-HP-β-CD systems in borate buffer(pH 10.0) at 296 nm by circular dichroism.
A : OMZ(1×10^{-4} M), b : HP-β-CD (1×10^{-4} M)

HP-β-CD의 소수성 동공내에 위치할 때, 이와 같은 현상이 나타나는 것으로 추정되므로 OMZ이 HP-β-CD과 포접화합물을 형성하는 것으로 생각된다.

OMZ-HP-β-CD의 결합조성비 및 안정도 정수

296 nm에서 연속변화법으로 OMZ과 HP-β-CD계의 CD강도변화를 측정한 결과 몰비가 0.5인 점에서 극대치로서 OMZ과 HP-β-CD의 결합조성비는 몰비가 1 : 1임을 알 수 있었고, β-CD계에서는 1 : 2의 몰비를 나타내었는데,[13] 이는 HP-β-CD의 용해도가 높아서 반응성이 증가되었기 때문인 것으로 생각된다.

용해도법에 의한 OMZ-β-CD의 안정도 상수는 34 M^{-1}이었고(Y=0.049X+0.0015, R=0.996), Fig. 6은 자외부 흡광변화를 측정하여 OMZ-HP-β-CD계를 Scott's plot한 것(Y=0.61X+1.34, R=0.989)이며, 이 식으로부터 생성정수 K_c를 계산한 결과 45 M^{-1}로서 용해도법으로 얻은 값과 유사함을 보여준다. 이와같이 용해도법에 의한 OMZ-HP-β-CD의 안정도 상수값[13] 81 M^{-1}보다 OMZ-HP-β-CD의 안정도 상수 값이 낮은 이유는 β-CD의 경우는 B_S type의 용해도상도의 초기상승부분을 이용하여 안정도상수를 구한 반면, HP-β-CD의 경우는 용해도가 높아 A_L type의 용해도상도를 나타내므로, 전구간에 걸쳐 안정도상수를 구하였으므로 이런 차이가 나타나는 것으로 생각된다.

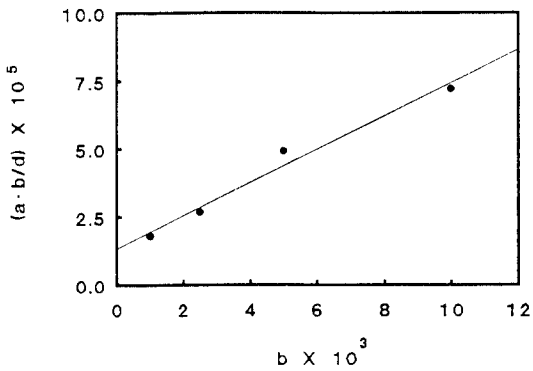

Fig. 6—Scott's plot for interaction between OMZ and HP-β-CD in 0.02 M borate buffer(pH 10.0) by UV absorption method.
a : concentration of OMZ
b : concentration of HP-β-CD
d : change in absorbance of OMZ on adding HP-β-CD

분말상 포접화합물중의 OMZ양

일반적으로 A_L type의 용해도 상도를 나타내는 약물은 동결건조법으로 제조하므로, OMZ와 HP-β-CD을 동결건조하여 포접화합물을 얻었고, 이를 정량하여

HP-β-CD에 포접된 약물량을 산출한 결과, OMZ 대 HP-β-CD의 몰비가 0.9로 거의 1 : 1임을 알 수 있었다.

OMZ 포접화합물의 물성

적외선 흡수 스펙트럼의 측정—Fig. 7는 OMZ 및 HP-β-CD과의 물리적 혼합물과 포접화합물의 적외선 스펙트럼을 나타낸 것이다. 3200~3000 cm $^{-1}$에서 나타나는 OMZ의 peak가 포접화합물 및 물리적 혼합물에서 뚜렷이 나타났다. 물리적 혼합물에서는 OMZ의 $-OCH_3$ peak가 2800 cm $^{-1}$에서 나타나고, HP-β-CD과 포접화합물에서는 관찰되지 않았다. 물리적 혼합물에서는 OMZ구조 중 pyridine의 $-C=N$ stretching peak가 1620, 1580, 1500 cm $^{-1}$에서 뚜렷하였으나 포접화합물에서는 1620 cm $^{-1}$에서만 peak가 뚜렷이 나타났다. 또한 1600 cm $^{-1}$ 이하 부분의 OMZ peak 양상도 포접화합물이나 물리적 혼합물에서는 HP-β-CD의 양상에 더욱 유사하므로 약물의 포접을 확인할 수 있었다.

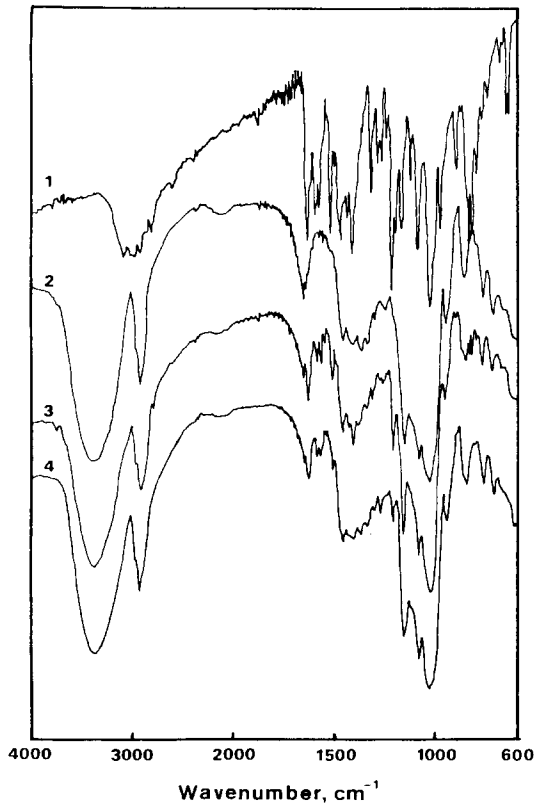

Fig. 7—IR absorption spectra of OMZ-HP-β-CD system according to KBr disc method.
1. OMZ alone
2. HP-β-CD alone
3. Physical mixture of HP-β-CD with OMZ molar ratio 1 : 1
4. Freeze-dried OMZ-HP-β-CD inclusion complex

시차 주사 열량 분석(DSC)—DSC curve 상에서 보면, 156℃에서 OMZ의 endothermal peak가 나타나는 반면, HP-β-CD의 동공내로 유입된 OMZ은 열에 대해 HP-β-CD의 보호를 받게 되므로 포접화합물의 DSC curve에서는 융융 peak를 볼 수가 없었으며, 물리적 혼합물은 153℃에서 약한 endothermal peak가 나타났다(Fig. 8).

X-선 회절—Fig. 9은 OMZ 단독, HP-β-CD 단독, OMZ과 HP-β-CD의 물리적 혼합물 및 포접화합물의 X-선 회절 양상이다. 포접화합물이 OMZ 단독이나, 물리적 혼합물과는 다른 양상을 나타내며 그 결정성이 상당히 둔화되었다. 이는 복합체의 결정성이 훨씬 작아짐으로써 복합체의 용해성이 개선됨을 뒷받침하고 있다.

핵자기공명 스펙트럼—^{1}H-NMR 스펙트럼에서 OMZ의 $-OCH_3$를 나타내는 3.567, 3.806 ppm의 H-

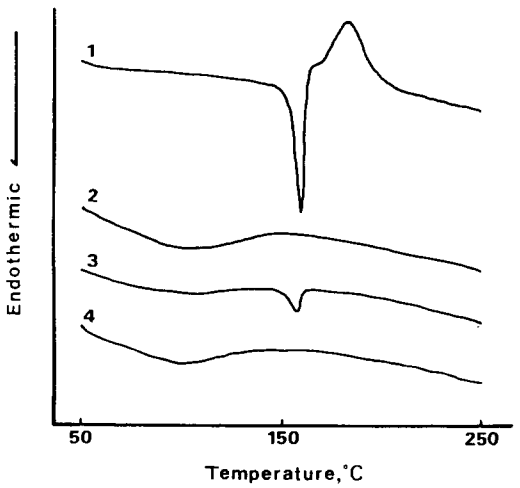

Fig. 8—DSC curve of OMZ-HP-β-CD system.
1. OMZ alone
2. HP-β-CD alone
3. Physical mixture of HP-β-CD with OMZ molar ratio 1 : 1
4. Freeze-dried OMZ-HP-β-CD inclusion complex

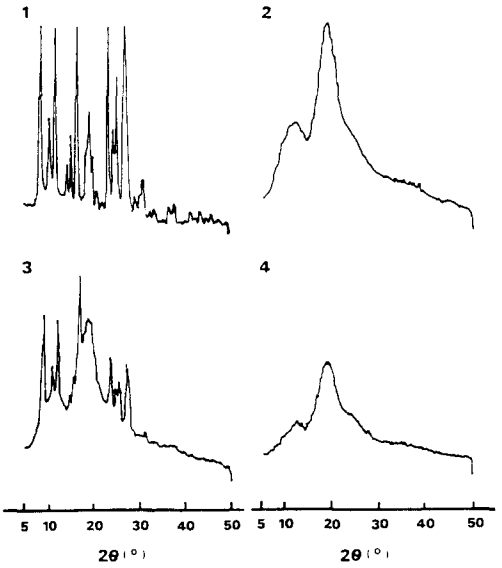

Fig. 9—X-ray diffration patterns of OMZ-HP-β-CD system
1. OMZ alone.
2. HP-β-CD alone
3. Physical mixture of HP-β-CD with OMZ molar ratio 1 : 1
4. Freeze-dried OMZ-HP-β-CD inclusion complex

signal이 HP-β-CD와 복합체를 형성하면, benzimidazole 부분의 $-OCH_3$의 H-signal은 3.806 ppm에서 upfield로 shift되어 3.803에서 나타났다. HP-β-CD 동공속으로 약물의 hydrophobic한 부분이 포접되어 복합체를 형성하면 downfield로 shift되므로 OMZ구조 중 benzimidazole부분이 HP-β-CD에 의해 포접되었다고 사료된다(Fig. 10).

OMZ의 용출속도

OMZ분말과 OMZ-HP-β-CD포접화합물을 인공장액(pH 6.8)에서 용출시험을 실시한 결과, Fig. 11과 같았다. 이 Fig.에서 보는 바와 같이 OMZ분말의 용출에 비해 OMZ-HP-β-CD포접화합물이 훨씬 더 신속하게 용출되었다. 특히 포접화합물은 용출시험액 속에 넣자마자 용해되었고, OMZ는 약 3시간까지도 완전히 용해되지 않았다. 이와같이 OMZ단독에 비해 포접화합물의 용출속도가 증가하는 이유는 포접화합물 형성에 의한 약물의 결정성이 감소함에 따라 용해도와 습윤성이 증가하였기 때문이라고 생각된다.

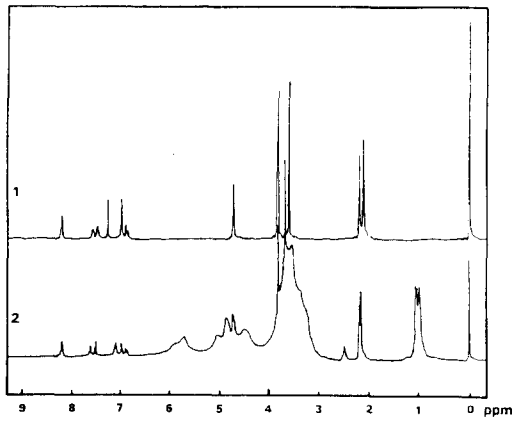

Fig. 10—^{1}H-NMR spectra of OMZ-HP-β-CD inclusion complex.
1. OMZ alone(in $CDCl_3$)
2. Freeze-dried OMZ-HP-β-CD inclusion complex (DMSO)

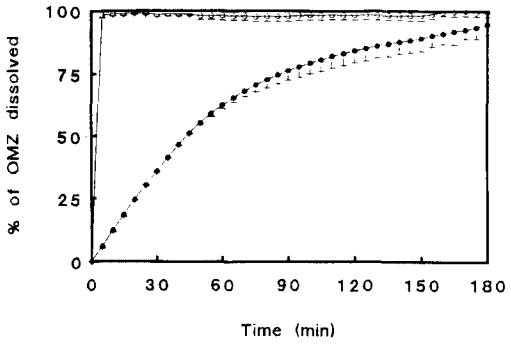

Fig. 11—Dissolution profiles of OMZ and OMZ-HP-β-CD inclusion complex in simulated intestinal fluid at 37±0.5℃ by dispersed amount method.
—●— OMZ alone,
—○— OMZ-HP-β-CD inclusion complex
Each point in the mean of three determinations ± S.D.

OMZ를 함유한 정제와 OMZ-HP-β-CD포접화합물을 함유한 정제에 대하여 인공장액(pH 6.8)에서 용출시험을 실시한 결과 Fig. 12와 같았다. 이 Fig.에서 보는 바와 같이 인공장액에서, 포접화합물이 함유된 정제가 OMZ을 함유한 정제에 비하여 훨씬 더 신속하게 용출되었다. 포접화합물이 완전히 용출되는 시간은 30분으로서 이는 정제가 붕해되는데 요하는 시

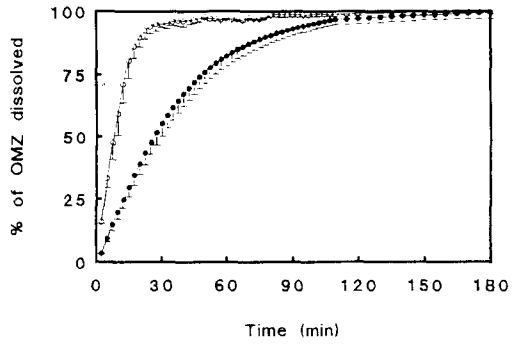

Fig. 12—Dissolution profiles of OMZ and OMZ-HP-β-Cd inclusion complex in simulated intestinal fluid at 37± 0.5℃ by rotating disc method.
—●— OMZ alone,
—+— OMZ-HP-β-CD inclusion complex
Each point in the mean of three determinations± S.D.

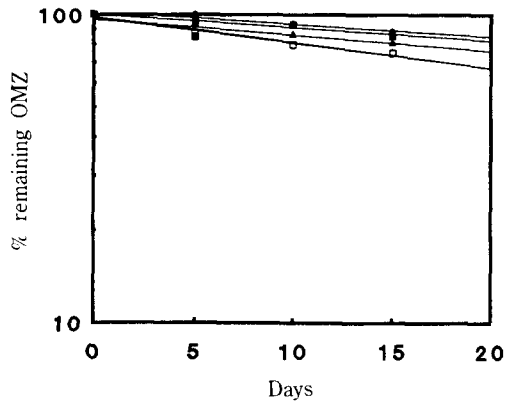

Fig. 13—First-order plots for degradation of OMZ and OMZ-HP-β-CD inclusion complex by various temperature.
OMZ —●— 40℃ —■— 50℃ —▲— 60℃
OMZ-HP-β-CD inclusion complex
—+— 40℃ —×— 50℃

간과 일치한 결과이고, OMZ정제는 90~120분 정도에서 대부분 용출되었다.

또한, OMZ분말의 용출속도에 비해 OMZ 함유정제의 용출속도가 빠른 이유는 정제로 성형된 OMZ가 분말상인 경우보다 용출시험액에 습윤이 더 잘 되기 때문이라 생각된다.

OMZ은 소장상부에서만 흡수가 잘 되는 성질이 있어서 흡수부위가 매우 제한되어 있기 때문에 위를 통과하여 소장상부에 도달하면 신속하게 용출되어야 한다. 따라서, 기존의 시판제제와 마찬가지로 OMZ의 경구투여 제제는 인공장액에서 10분 이내에 85% 이상이 용출되는 것이 바람직하다. 본 용출시험 결과를 보면, OMZ함유제제는 67분 정도에서 85% 이상이 용출되어 경구용 제제로서 적합하지 않지만 OMZ-HP-β-CD포접화합물은 15분 정도에서 85% 이상이 용출되어 경구용 제제로서 적합함을 알 수 있었다.

Table II—Oil-water partition coefficient of OMZ and OMZ-HP-β-CD inclusion complex

Oil-phase	Water phase	$K_{o/w}$	
		OMZ	OMZ-HP-β-CD
n-Octanol	0.1N-NaOH	0.201± 0.0230*	0.209± 0.0240
	pH 6.5 buffer	28.8± 6.77	42.6± 6.06
$CHCl_3$	0.1N-NaOH	0.040± 0.003	0.047± 0.003
	pH 6.5 buffer	17.3± 2.06	25.9± 0.122

* Each value represents the mean of three determinations± S.D.

유수분배계수

수상으로 0.1N-NaOH와 0.1-sodium phosphate buffer(pH 6.5)를 사용하고 유상으로 n-octanol 및 chloroform을 사용하여 OMZ와 OMZ-HP-β-CD포접화합물의 유수분배계수($K_{o/w}$)를 측정한 결과 Table II와 같았다.

수상으로 0.1N-NaOH를 사용하였을 경우에는 OMZ단독과 OMZ-HP-β-CD포접화합물간의 유수분배계수는 유의성 있는 차이가 없었으며, 낮은 $K_{o/w}$값을 나타내었는데, 이는 0.1N-NaOH와 같은 강알칼리에서는 OMZ자체의 용해도가 매우 높기 때문이라 생각된다. 그러나, pH 6.5 phosphate buffer에서는 OMZ의 $K_{o/w}$(n-octanol ; 28.8, chloroform ; 17.3)보다 포접화합물의 $K_{o/w}$(n-octanol ; 42.6, chloroform ; 25.9)가 월등히 증가됨이 관찰되었고, 그 중에서도 사람의 피부와 가장 유사한 지용성을 갖는 n-octanol(42.6)일 경우가 chloroform(25.9)의 경우보다 $K_{o/w}$값이 크게 나타났다.

약물의 흡수과정에 용해도와 용출이 중요한 역할을 하지만, 용출된 후 위장관액에서의 거동이 또한 중요하다. HP-β-CD은 위장관에서 거의 흡수되지 않으므로 약물이 막을 통과하려면 포접화합물로부터 먼저

용출이 되어야 비로소 흡수된다. 친유성 약물이 수상에서 유상으로 상전이되는데 미치는 HP-β-CD의 영향을 살펴보면, "β-CD이나 그 포접화합물은 모두 유상으로 들어갈 수 없으나, 친유성 약물이 포접된 경우에는 유상과 수상의 계면에서 지질에 의해 포접화합물로부터 약물이 신속하게 빠져 나오기 때문에, β-CD로 포접화합물을 제조한 경우에는 친유성 약물의 유상으로의 이행속도는 전혀 감소되지 않는다."는[23,28,29] 보고가 있다. 이 이론에 근거하여 고찰해 보면, 소장 상부에 도달할 때까지 OMZ단독은 분해받을 가능성이 크고 용해도가 좋지 않지만, 포접화합물은 이러한 환경으로부터 보호를 받게되어 흡수되기 직전에 지질에 의해 포접화합물 중에서 신속히 빠져나와 흡수되므로, OMZ단독에 비해 포접화합물의 흡수가 더 높을 것으로 생각된다.

가속안정도 실험

OMZ 및 OMZ-HP-β-CD포접화합물이 수분에 매우 약하므로 습도조건을 고려하지 않고 온도에 의한 OMZ 함량변화를 측정한 결과, Fig. 13에서 보는 바와 같이 OMZ자체보다 포접화합물의 나타났으므로 안정성면에서는 큰 효과를 기대할 수 없었다.

결 론

1. 수용액 중 OMZ-HP-β-CD의 포접화합물 형성은 HP-β-CD의 양이 증가함에 따라 OMZ의 용해도가 증가하는 A_L type의 가용성 복합체를 형성하였다.

2. 연속변화비법으로 HP-β-CD포접에 따른 OMZ의 CD강도변화를 검토 결과, OMZ과 HP-β-CD의 결합조성 몰비는 1 : 1이 용해도법에 의한 안정도 상수는 약 34 M $^{-1}$이었다.

3. CD, UV, IR, DSC, XRD pattern 및 ^{1}H-NMR 측정을 통해 측정한 포접화합물의 결합형태는 OMZ의 benzimidazole부분이 HP-β-CD동공에 포접됨을 확인할 수 있었다.

4. OMZ에 비하여 포접화합물의 용출속도와 유수분배계수가 증가하였고, 따라서, OMZ-HP-β-CD포접화합물의 흡수율이 향상되어 생체이용율의 증가가 기대된다.

5. OMZ에 비하여 포접화합물의 안정성은 개선효과를 기대할 수가 없었다.

감사의 말씀

이 논문은 1991년도 교육부지원 학술진흥재단의 대학부설연구소지원 학술연구조성비에 의하여 연구되었으며 이에 감사드린다.

참고문헌

1) Pilbrant, A. and Cedeberg, C. : Development of and oral formulation of omeprazole, *Scand J. Gastroenterol,* **20**, 113-120 (1985).

2) 한국병원약사회뉴스, Proton pump Inhibitor의 임상약리, **4**(6), 1-4 (1988).

3) Wallmark, B., Lorentzon, P. and Larsson, H. : The mechanism of action of omeprazole-A survey of its inhibitory action *in vitro, Scand. J. Gastroenterol.*, **20**, 37-51 (1985).

4) Larsson, H., Mattson, H., Sundell, G. and Carlsson, E. : Animal pharmacodynamics of omeprazole-A survey of its pharmacological properties *in vivo, Scand. J. Gastroenterol.*, **20**, 23-35 (1985).

5) Clissold, S.P. and Campoli-Richards, D.M. : Omeprazole-A preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome, *Drugs,* **32**, 15-47 (1986).

6) Howden, C.W., Meredith, P.A., Forrest, J.A.H. and Reid, J.L. : Oral pharmacokinetics of omeprazole, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **26**, 641-643 (1984).

7) Okabe, S. : Effects of gastric proton pump inhibitors on gastric secretion and peptic ulcers, *Folia Pharmacol. Japan.*, **87**, 351-360 (1986).

8) Lagerström, P. and Persson, B.A. : Determination of omeprazole and metabolites in plasma and urine by liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, **309**, 347-356 (1984).

9) Persson, B.A., Lagerström, P.O. and Grudevik, I. : Determination of omeprazole and metabolites in plasma and urine, *Scand. J. Gastroenterol.*, **20**, 71-77 (1985).

10) Lövgren, K.L., Gunnar, A.G., Yasumura, M., Morigaki, S., Oda, M. and Ohishi, N. : Pharmaceutical formulations of acid labile substances of oral use,

Eur. Pat., 0,244,380 (1987).

11) Junggren, U.K. and Sjöstrand, S.E. : Gastric acid secretion inhibiting substituted 2-(2-benzimidazolyl) pyridines pharmaceutical preparations containing same and method for inhibiting gastric acid secretion, *U. S. Pat.*, 4,255,431 (1981).
12) Lövgren, K.L., Yasumura, M., Morigaki, S., Oda, M. and Ohishi, N. : New pharmaceutical preparation for oral use, *U. S. Pat.*, 4,787,505 (1988).
13) So, J.I., Lee, C.H. and Rhee, G.J. : Studies on the formation of inclusion complex between omeprazole and β-cyclodextrin, *Yakhak Hoeji*, **35**(5), 372-378 (1991).
14) Li, S. and Purdy, W.C. : Cyclodextrins and their applications in analytical chemistry., *Chem. Rev.*, **92**, 1457-1470 (1992).
15) Saenger, W. : "Cyclodextrin inclusion compounds in research and industry", Angew. *Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 344-362 (1980).
16) Frank, S.G. : "Inclusion Compounds", *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1585-1604 (1975).
17) Szejtli, J. : Cyclodextrins in drug formulations : Part I, *Pharm. Technol.*, 38-44 (1991).
18) Szejtli, J. : Cyclodextrins in drug formulations : Part II, *Pharm. Technol.*, 38-44 (1991).
19) Duchêne, D. and Wouessidiewe, D. : Physicochemical characteristics and pharmaceutical uses of cyclodextrin derivatives, Part I, *Pharm. Technol.*, 22-30 (1990).
20) Deuchêne, D. and Wouessidijewe, D. : Physicochemical characteristics and pharmaceutical uses of cyclodextrin derivatives, Patr II, *Pharm. Technol.*, 22-30 (1990).
21) Uekama, K. : Pharmaceutical application of methylated cyclodextrin, *Pharm, Intl.*, 61-65 (1985).
22) Strattan, C.E. : 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin : Part I, Patents and regulatory issues, *Pharm. Technol.*, 68-74 (1992).
23) Strattan, C.E. : 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin : Part II, Safety and manufacturing issues, *Pharm. Technol.*, 52-58 (1992).
24) Higuchi, T. and Lach, J.L. : Investigation of some complexes formed in solution by caffeine, *J. Amer. Pharm. Asso.*, **43**(6), 349-354 (1953).
25) Otagiri, M., Uekama, K. and Ikeda, K. : Inclusion complexes of β-cyclodextrin with tranquilizing drugs phenothiazines in aqeous solution, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**(1), 188-195 (1975).
26) Kurozumi, M., Nambu, N. and Nagai, T. : Inclusion compounds of non-sterodial anti-inflammatory and other slightly water soluble drugs with α-and β-cyclodextrins in powdered form, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 3062-3068 (1975).
27) Higuchi, T. and Connors, K.A. : Phase solubility technics, Adv. Anal. Chem. Instr., **4**, 117-212 (1965).
28) Frijlink, H.W., Schoonen, A.J.M. and Lerk, C.F. : The effects of cyclodextrins on drug absorption I. In vitro observations, *Int. J. Pharm.*, **49**, 91-102 (1989).
29) Frijlink, H.W., Eissens, A.C., Schoonen, A.J.M. and Lerk, C.F. : The effects of cyclodextrins on drug absorption II. In vivo observations, *Int. J. Pharm.*, **64**, 195-205 (1990).