

## Beta-cyclodextrin과 醫藥品과의 相互作用

金 信 根

서울大學校 藥學大學

### Interaction of Beta-cyclodextrin with Some Pharmaceuticals

Shin Keun Kim\*

(Received March 5, 1974)

Data are present for the interaction of beta-cyclodextrin with 7 pharmaceuticals in aqueous solution.

By means of the solubility method of analysis, definite interaction were found to occur with all the compounds tested.

The amount of these pharmaceuticals in equilibrium with their respective solid phase increased progressively with beta-cyclodextrin. A concentration of 1.5 g of beta-cyclodextrin per 100 ml of water increased the solubility of most compounds tested (except one) by 15-120%.

Hydrolysis in alkali solution of chrolothiazide was retarded in the presence of beta-cyclodextrin.

### 緒 論

複合體形成이라는 概念이 藥劑學分野에 導入되어 Higuchi<sup>1,2)</sup>등에 의한 難溶性藥品の 可溶化, 醫藥品의 安定化가 報告된 以後 이에 對한 많은 研究가 報告되어 있다.

\* College of Pharmacy, Seoul National University.

Cyclodextrin은 F. Sharding가 澱粉에 *Bacillus macerans* amylose를 作用시켜서 얻는 一連의 同族少糖體의 總稱으로 glucose分子가 6, 7 또는 8個가 環狀으로된 分子構造를 가지고 各各  $\alpha, \beta, \gamma$ -cyclodextrin이라 부르고 있다. 이들은 1分子單位로 많은 化合物과 包接化合物을 形成하고 특히 이들中에서도 beta-cyclodextrin이 그 內徑의 크기가 比較的 廣範圍하게 有機化合物分子를 包接하는데 適合하다고 한다. 또 有機化合物이 cyclodextrin과 包接될 경우 cyclodextrin이 많은 水酸基를 가지고 있기에 이 化合物의 水溶性이 增加한다고 생각되고 있다. Lach<sup>3,6)</sup>등과 Koizumi<sup>7)</sup>등은 여러가지 물에 難溶性인 醫藥品과 cyclodextrin과의 相互作用에 의한 이들의 물에 對한 可溶化를 報告하였고 最近의 研究로서는 Min<sup>8,9)</sup>에 의한 sulfonamides, barbiturates와 beta-cyclodextrin의 相互作用을 熱力學的인 解釋을 試圖하여 그 反應의 formation constant, free energy, 및 enthalpy를 測定하여 報告한 바 있다.

한편 水溶液中에서 不安定한 化合物이 cyclodextrin分子內에 包接함으로써 周圍環境에서 어느정도 차단되어 安定化가 期待되리라는 觀點에서의 研究로서는 Schlen<sup>10)</sup>, Luch<sup>6)</sup>등의 芳香族alkylester의 加水分解抑制效果 또 Van Etten<sup>11)</sup>등의 加水分解를 促進한다는 報告가 있으나 cyclodextrin이 溶解補助 혹은 安定化作用이 있음이 確實하기에 醫藥品 製劑面에서의 應用이 期待되고 있다.

著者は 醫藥品中 물에 難溶性인 nalidixic acid, chloramphenicol palmitate, diazepam, oxazepam, indomethacin, rutin 및 chlorothiazide의 beta-cyclodextrin과의 相互作用을 溶解度法으로 實驗하고, 이들中 alkali溶液中에 不安定하다고 하는 chlorothiazide의 beta-cyclodextrin에 의한 安定化를 實驗한 結果를 報告한다.

## 實 驗 方 法

試 藥——Beta-cyclodextrin은 日本 松谷化學工業株式會社の cyclodextrin 混合物(主成分 beta體)을 물로 再結晶하여 beta體(m. p. 289~292, 分解)를 分離하여 使用하였고 醫藥品은 chloramphenicol palmitate, diazepam, oxazepam은 K. P., nalidixic acid, indomethacin, chlorothiazide 및 rutin은 N. F.을 使用하였다.

試驗操作——1)溶解度測定 : Higuchi<sup>1)</sup>등의 方法으로 測定하였다. Beta-cyclodextrin 約 1.5g을 精密하게 달아 물에 녹여 100 ml로 하여  $1.32 \times 10^{-2}$  mole/liter溶液으로 만들고 이 溶液을 물로 희석하여  $2.64 \times 10^{-3}$ ,  $5.28 \times 10^{-3}$ ,  $7.92 \times 10^{-3}$ ,  $10.56 \times 10^{-3}$ ,  $12.42 \times 10^{-3}$  mole/liter의 beta-cyclodextrin 水溶液을 調製하였다. 이 各各의 溶液 10 ml씩을 sample 瓶에 넣고, 이것에 各 醫藥品의 溶解度에 比하여 約 10倍量의 醫藥品을 넣고 密栓하여 30°로 維持하면서 72時間동안 平衡에 到着시킨 後 곧 濾過하여 適當히 희석하여 各各의 最大

吸收에 있어서의 吸光度(chloramphenicol palmitate 278m $\mu$ , diazepam 285m $\mu$ , oxazepam 242m $\mu$ , nalidixic acid 258m $\mu$ , indomethacin 371m $\mu$ , chlorothiazide 264m $\mu$ , rutin 365m $\mu$ )을 測定하였다. Beta-cyclodextrin은 이 吸光度測定에 影響을 주지 않았으며 diazepam을 除外한 化合物은 물에 難溶이기에 ethanol溶液으로 하여 그 吸光度를 測定하고 水溶液의 경우와 差가 없음을 確認한다음 檢量線을 作成하였다.

2) Chlorothiazide의 pH 變化와 殘存量測定 : Chlorothiazide  $2.95 \times 10^{-3}$  mole/liter 을 調製하고 0.001N NaOH beta-cyclodextrin의  $2.64 \times 10^{-3}$ ,  $7.92 \times 10^{-3}$ ,  $12.43 \times 10^{-3}$  mole/liter溶液에 10 ml씩 넣고 이것을 30°로 維持하면서 經時的으로 1 ml씩 取하여 물로 正確히 10倍로 희석한 다음 pH를 測定하고 0.00N-HCl로 中和한 다음 殘存한 chlorothiazide를 Yomana<sup>12)</sup> 등의 方法에 따라 定量하였다.

### 實驗結果 및 考察

Chloramphenicol를 除外한 醫藥品은 모두 beta-cyclodextrin과 Fig. 1, 2. 에서 보는 바와 같이 相互作用을 나타냈다. 그리고 oxazepam을 除外한 나머지 醫藥品은 그 溶解度가

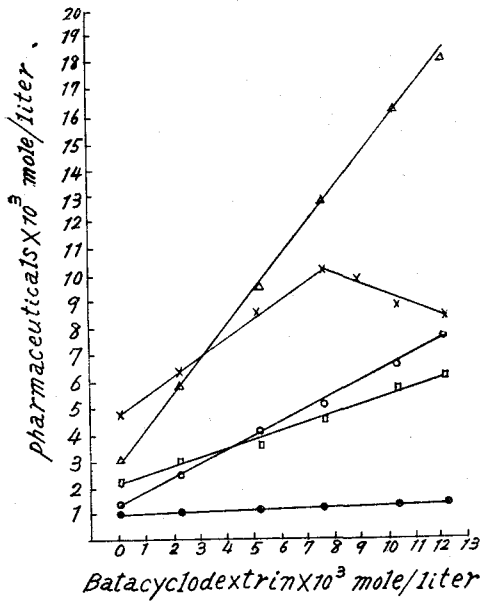


Fig. 1. Influence of beta-cyclodextrin on the solubilities of pharmaceuticals.  
Key; ● Chloramphenicol palmitate  
○ Indomethacin  
□ Chlorothiazide  
× Oxazepam  
△ Nalidixic acid

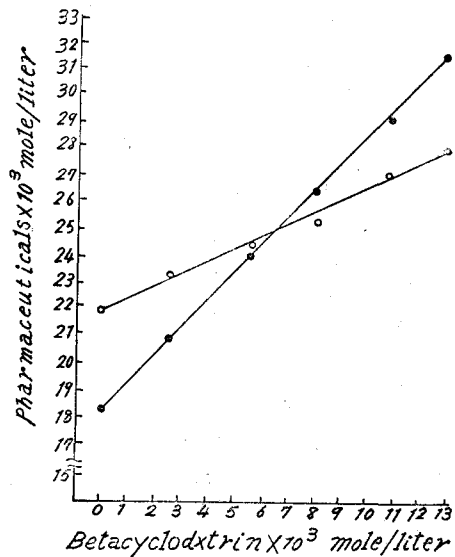
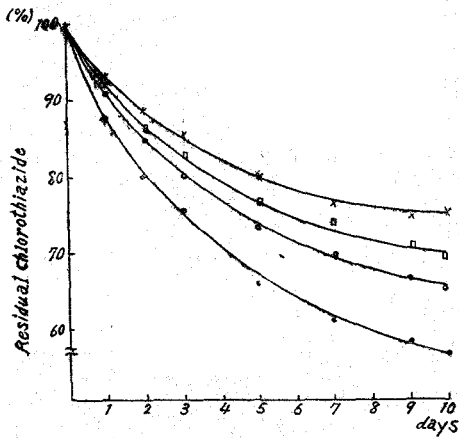
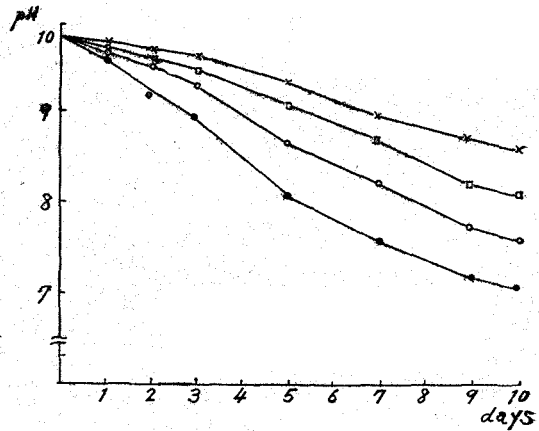


Fig. 2. Influence of beta-cyclodextrin on the solubilities of pharmaceuticals.  
Key; ● Rutin  
○ Diazepam



**Fig. 3.** Influence of beta-cyclodextrin concentration on pH depression of chlorothiazide soln. ( $2.95 \times 10^{-3}$  mole/liter) by hydrolysis.  
 Kye: Beta-cyclodextrin concn. (mole/liter  $\times 10^3$ ): O:●—●, 2.62:○—○  
 7.92:□—□, 12.42:×—×

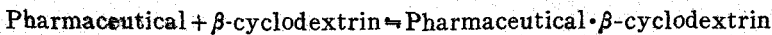


**Fig. 4.** Degradation curve of chlorothiazide in water containing beta-cyclodextrin. chlorothiazide concn. (origin)  $2.95 \times 10^{-3}$  mole/liter)  
 Kye: Beta-cyclodextrin concn. (mole/liter  $\times 10^3$ ): O:●—●, 2.62:○—○,  
 7.92:□—□, 12.42:×—×

beta-cyclodextrin과 直線關係를 나타내고 있음으로 一次反應임을 알 수 있다. 그러나 oxazepam과의 相互作用은 beta-cyclodextrin의 농도가  $7.92 \times 10^{-3}$  mole/liter에서 다시 그 溶解度가 低下되는 것은 生成된 包接化合物自體의 溶解度가 낮고 beta-cyclodextrin이 增加함에 따라 形成된 complex가 飽和狀態로 다시 析出하기 때문이라 思料된다.

水溶性의 增加率은 beta-cyclodextrin  $12.42 \times 10^{-3}$  mole/liter溶液에서 diazepam, indomethacin, chlorothiazide는 約 2~2.5倍, rutin은 約 4倍程度 增加하였으나 nalidixic acid는 約 12倍 增加하였다. 이것은 nalidixic acid가 beta-cyclodextrin과 包接함으로써 比較的 安定한 complex를 形成함을 나타낸다고 생각된다.

溶解度法으로 正確한 化學量論的數值를 求하기에는 不充分하나 이들 化合物이 beta-cyclodextrin과 1:1의 complex를 形成한다고 假定하여 이들 complex의 安全度定數(K)를 다음式으로 算出하면 Table 1.과 같다.



$$K = \frac{[\text{Complex}]}{[\text{Pharmaceutical}] [\beta\text{-cyclodextrin}]}$$

$$[\text{Comple}] = y - y^0 \text{ (mole/liter)}, [\text{Pharmaceutical}] = y^0 \text{ (mole/liter)}$$

$$[\beta\text{-cyclodextrin}] = x - (y - y_0) \text{ (mole/liter)}$$

$x$  = 加한 beta-cyclodextrin의 농도

$y$  = beta-cyclodextrin溶液中에 있어서의 醫藥品의 飽和濃度

$y_0$  = 純水中에 있어서의 醫藥品의 濃度

**Table 1.** Equilibrium constant for the interaction of pharmaceuticals with beta-cyclodextrin.

Pharmaceuticals	Equilib. Const. (average)	Pharmaceuticals	Equilib. Const. (average)
Nalidixic acid	875	Chlorothiazide	62
Rutin	267	Indomethacin	56
Diazepam	162		

Beta-cyclodextrin의 安定化劑로서의 効果를 chlorothiazide로 檢討하였다. Chlorothiazide는 弱 alkali溶液中에서 加水分解하여 4-amino-6-chloro-m-benzene-disulfonamide와 蟻酸으로 된다고 Charnicki<sup>3)</sup>등이 報告하고 있다. 따라서 chlorothiazide가 alkali水溶液中에서 分解되어 生成한 蟻酸으로 pH가 低下되고, 그 pH의 低下는 Fig. 3. 과 같고 chlorothiazide의 殘存率은 Fig. 4. 와 같다. 이 結果로 보아 beta-cyclodextrin이 包接됨으로써 어느정도 安定化할 수 있다고 思料된다.

## 結 論

1. 溶解度測定法으로 實驗한 結果 beta-cyclodextrin과 nalidixic acid, diazepam, oxazepam, indomethacin, chlorothiazide 및 rutin과의 相互作用을 나타내며 그 水溶性을 增加하였으나, Chloramphenicol palmitate은 相互作用을 나타내 지않았다.

2) Chlorothiazide의 alkali水溶液中에서의 加水分解는 beta-cyclodextrin과 包接하여 그 抑制效果를 나타냈다.

## 謝 意

이 研究를 위하여 cyclodextrin, 試料를 提供하고 助言하여 주신 日本 武庫川女子大學 藥學部 小泉京子 教授에게 感謝드린다.

## 文 獻

- 1) T. Higuch, L. Lach; *J. Am. Pharm. Assoc. Sci., Ed.* **43**, 529 (1954)
- 2) T. Higuch, L. Lachman *ibid.*; **44**, 521 (1955)
- 3) J. Lach, T.F. Chin; *J. Pharm. Sci.*; **52**, 132 (1963)
- 4) J. Lach, *et al*; *ibid.*; **52**, 137 (1963)
- 5) J. Lach, *et al.*; *ibid.*; **54**, 724 (1965)
- 6) J. Lach, *et al.*; *ibid.*; **54**, 1745 (1965)
- 7) K. Koizumi, *et al.*; *Yakugaku Zasshi*, **89**, 1594 (1971)
- 8) S.H. Min; *Yakhak Hoeji*, **15**, 8(1971)

- 9) S.H. Min; *J. Korean Pharm. Sci.*, **1**, 22 (1971).
- 10) H. Schlenk, R.T. Holman; *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 5001 (1950)
- 11) R.L. Van Etten, *et al.*; *ibid.* **84**, 971 (1964)
- 12) T. Yamana, *et al.*; *Yakugaku Zasshi*, **84**, 971 (1964)
- 13) W.F. Charnicki, *et al.*; *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **48**, 659 (1959)