

Flurbiprofen과 Cyclodextrin과의 包接化合物에 관한 研究

白完淑 · 龍在益 · 金吉洙*

淑明女子大學校 藥學大學 · 梨花女子大學校 藥學大學*

Inclusion Compound of Flurbiprofen with Cyclodextrin

Wan Sook Paik, Jae Ick Young and Kil Soo Kim.

(Received January 10, 1985)

The inclusion of α -cyclodextrin and β -cyclodextrin with flurbiprofen in aqueous phase was investigated by UV absorption and circular dichroism spectroscopies. The inclusion complex in solid powder form were made by the freeze-drying and coprecipitation methods in molar ratio 1:1. The inclusion complex formation was confirmed by infrared absorption spectroscopy.

The freeze-drying method was successful in obtaining the inclusion compounds compared with the coprecipitation method.

The dissolution of solid flurbiprofen inclusion complex was examined in comparison with those of flurbiprofen alone. The inclusion complex obtained by freeze-drying method increased the dissolution rate.

Cyclodextrin은 그 cavity에 適當한 크기와 모양을 가진 分子가 包接되고 包接된 化合物 (inclusion complex)은 藥劑學의 面에서 液狀藥物의 粉體化¹⁾, 藥効發現의 調節²⁾, 醫藥品の 安定化^{3~6)} 醫藥品の 可溶化^{7~11)}에 利用되고 있다.

非 steroid性 消炎藥物은 거의 水溶液中에서 β -cyclodextrin과 藥物과의 相互作用 및 cyclodextrin과의 包接에 의해 溶解度의 改善, 生體利用率에 增加, 胃腸障害 減少 等에 대해 報告 되었다^{12~21)}.

本 研究에서는 一般的으로 물에 難溶性인 非 steroid性 消炎藥物인 flurbiprofen [2-(2-

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University

* College of Pharmacy, Ewha Womans University

fluoro-4-biphenyl) propionic acid]의 경우 α -및 β -cyclodextrin과의 相互作用과 그 理化學的 性質을 究明하고 固體複合體를 製造하여 溶出試驗을 行한 結果를 報告한다.

實 驗 方 法

試料 및 試藥—Flurbiprofen(英國 Boots 社 製品) α -cyclodextrin(東京化成製 特級品) β -cyclodextrin(東京化成製 特級品) ether(和光純藥 特級試藥) 0.1M 인산염 완충액 pH 7.0 (KP IV)을 使用하였다.

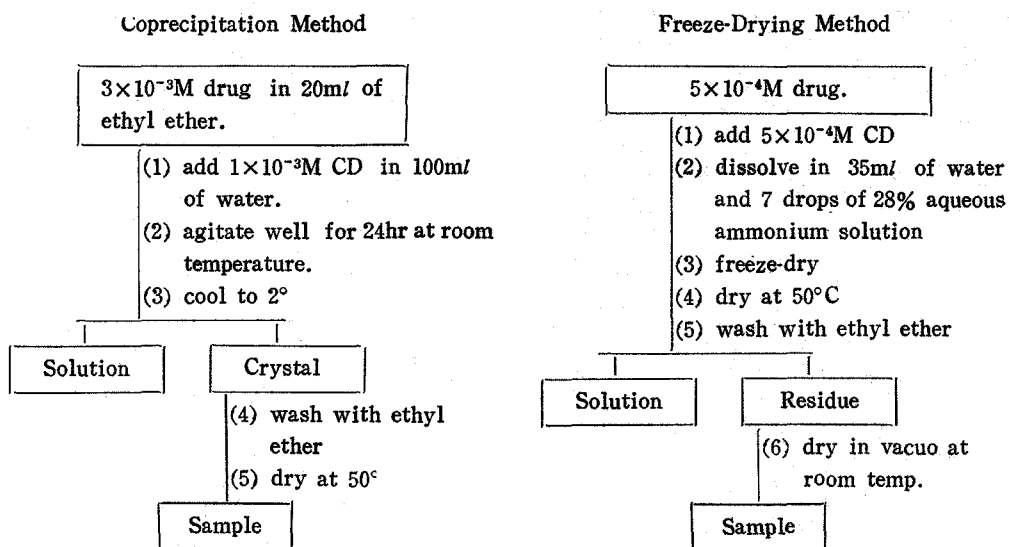
機器—Spectrophotometer (Varian CARY 219) spectropolarimeter (Jasco 20A) IR spectrophotometer (Beckman Acculab 10) dissolution tester(ErwekaDT-D)을 使用하였다

固體複合體의 製造—Kurozumi 等¹²⁾의 두가지 方法에 依해 製造하였다. 共沈法의 경우 水中의 cyclodextrin과 ether中の 藥物을 mole比 1:1로 混和하였다. 凍結乾燥法의 경우는 同 mole比의 藥物과 β -cyclodextrin을 5% ammonia 水中에 넣어 攪拌, 溶解한 後에 凍結乾燥 하였다(Table I)

紫外(UV)吸收 Spectrum 및 Circular Dichroism(CD) Spectrum^{10, 22)}—UV 및 CD spectrum의 測定은 flurbiprofen의 inclusion compound 및 flurbiprofen의 0.1M phosphate buffer(pH 7.0)에 溶解하여 flurbiprofen으로 5×10^{-5} M 濃度로 하여 測定하였다.

Cyclodextrin에 依해 包接된 藥物量의 測定—Table I의 方法에 따라 만든 固體複合體를 물에 溶解시켜 cyclodextrin에 包接된 藥物의 量을 紫外部 吸光度法으로 定量하였다. 한편 藥物과 β -cyclodextrin을 같은 mole比로 physical mixture를 만든후 Table I의 세척 과정以

Table I—Methods for Preparation of Inclusion Compounds.



下の過程을 거친 후 그 sample을 紫外部 吸光度法으로 定量하여 比較하였다.²⁷⁾

Partition Coefficient의 測定²³⁾—apparent partition coefficient는 藥物($2 \times 10^{-4}M$)의 phosphate buffer solution 10ml와 $CHCl_3$ 10ml을 1시간 振盪한 後 aqueous phase에 對한 organic phase의 equilibrium concentration의 比로 算出하였다.

IR Spectroscopy²⁴⁾—Flurbiprofen inclusion compound 및 physical mixture에 대하여 KBr disk法으로 測定하였다.

溶出速度 測定^{25, 26)}—Erweka DT-D에 連續적으로 spectrophotometer에서 吸光度 測定可能토록 된 裝置가 附着된 것을 使用해서 固體複合體의 溶出速度는 37°에서 粉末法 및 回轉圓盤法으로 測定하였다.

粉末狀態에서의 溶出速度는 結晶의 粒子度에 의한 영향을 補正하기 爲하여 60~80mesh의 結晶을 使用하였다. 각 試料 25mg해당량을 精密히 取하여 USP XX dissolution apparatus의 basket에 넣고 溶出溶媒로서 물 900ml을 使用하여 回轉速度 100rpm, 溶媒의 溫度를 $37.0 \pm 0.1^\circ C$ 로 維持하면서 spectrophotometer에서 直接 吸光度를 連續 測定하여 各 粉末試料의 累積溶出量을 求하였다.

Constant surface method에 依한 溶出速度는 試料粉末 약 200mg을 精密히 取하여 9,000 kg/cm²의 壓力으로 直徑 1.3cm의 disk를 만들어 disk의 한 面을 除外한 다른 面 및 側面을 stearic acid를 chlorform에 溶解한 液으로 被覆하여 溶出製置의 basket의 下端에 넣고 網을 끼워 固定시킨 후 溶出溶媒로서 물 900ml를 使用하여 溶出 溶媒의 溫度를 $37.0 \pm 0.1^\circ C$ 에서 溶出速度를 回轉速度 100rpm에서 連續 測定 裝置에 連結되어 繼續 吸光度를 測定할 수 있는 USP-dissolution apparatus를 使用하여 連續적으로 溶媒에 溶出되는 累積溶出量을 246 nm에서의 吸光度를 읽어 이 吸光度值로서 flurbiprofen의 標準曲線으로 부터 求하였다.

結果 및 考察

紫外部吸收 Spectrum 및 Circular Dichroism—Fig. 1은 flurbiprofen의 紫外部吸收 spectrum에 미치는 β -cyclodextrin의 影響을 보여주는 것이다. β -cyclodextrin 存在에서 藥物의 分子吸光系數의 變化와 함께 吸收極大(λ_{max})가 長波長쪽으로 移動하였다.

또한 Fig. 2는 flurbiprofen의 경우 β -cyclodextrin量에 따른 變化를 나타낸 것이다. β -cyclodextrin의 量을 增加시킴에 따라 吸收極大는 bathochromic shift 및 intensity는 hypochromic shift를 나타낸다.

Cyclodextrin은 asymmetric cavity를 갖고 있으므로 optically inactive compounds가 β -cyclodextrin에 包接됨으로써 새로운 circular band가 誘導된다. Fig. 3은 circular dichroism technique로 β -cyclodextrin 存在시 水溶液中에서의 相互作用을 檢討한 結果 246nm附近에서 positive peak를 나타냈다.

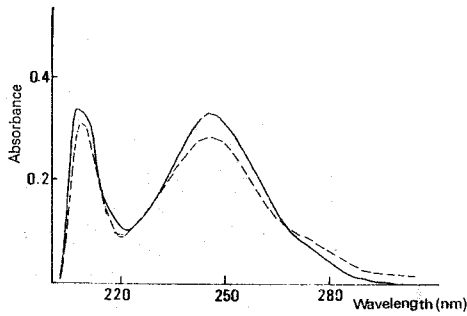


Figure 1—UV absorption spectrum of flurbiprofen ($5 \times 10^{-5}M$) and its β -cyclodextrin ($1 \times 10^{-2}M$) system
Key : —, flurbiprofen; ·····, flurbiprofen + β -cyclodextrin.

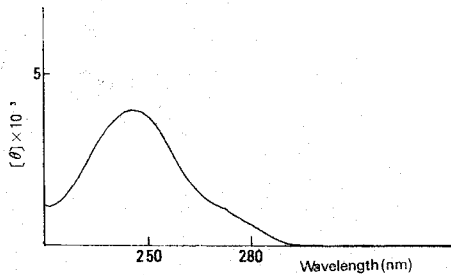


Figure 3—Circular dichroism spectrum of flurbiprofen ($5 \times 10^{-5}M$) - β -cyclodextrin ($1 \times 10^{-2}M$) system.

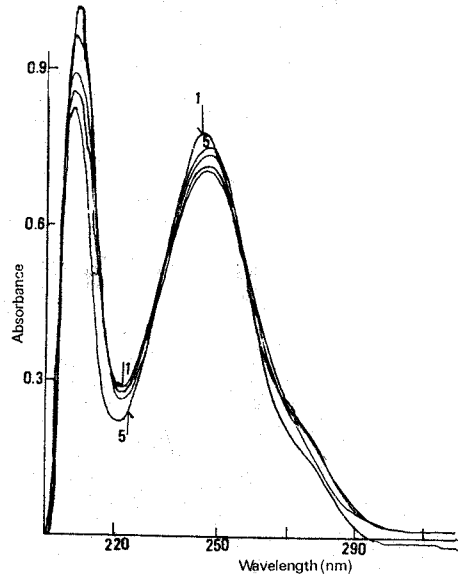


Figure 2—Effect of β -cyclodextrin on UV absorption spectrum of flurbiprofen in 0.1M phosphate buffer (pH 7.0). Concentration of flurbiprofen : constantly $5 \times 10^{-5}M$ concentration of β -cyclodextrin added.
Key : 1, 0M; 2, $2.5 \times 10^{-3}M$; 3, $5.0 \times 10^{-3}M$; 5, $1.0 \times 10^{-2}M$.

β -cyclodextrin 自體의 intrinsic cotton effects는 220以下에서 나타나므로 220以上에서 觀察된 optical activity는 flurbiprofen과 β -cyclodextrin과의 inclusion complex 形成에 依한 induced cotton effects라 할 수 있다.

反面 α -cyclodextrin과 flurbiprofen과의 水溶液中에서의 UV absorption spectrum 및 circular dichroism은 β -cyclodextrin에서 보여준 吸收 極大의 移動이나 molar absorption coefficient의 變化가 전혀 없었으며 새로운 circular dichroism band도 誘導되지 않았다.

Cyclodextrin에 包接된 藥物量—Kurozumi 등의 두가지 方法에 따라 製造한 結果 freeze-drying method의 경우 coprecipitation method보다 더 좋은 yield로 얻을 수 있었다.

한편 藥物과 cyclodextrin을 같은 mole比로 physical mixture를 만들어 Table I의 sample 處理 過程中 共沈의 경우는 (4), 凍結乾燥法의 경우는 (5) 以下の 過程을 거친후 그 sample을 紫外外部吸光度法으로 定量한 結果 전혀 藥物이 檢出되지 않았다. 그것은 ether로 씻을때 cyclodextrin에 包接되지 않은 藥物은 ether에 잘 녹기 때문에 溶液中으로 녹아 나오기 때문이다.

赤外線 吸收 Spectrum—Fig. 4은 flurbiprofen과 β -cyclodextrin의 physical mixture와 inclusion complex의 IR spectra를 나타낸 것이다. physical mixture에서의 $1,700cm^{-1}$ 에서



Figure 4—IR absorption spectrum of flurbiprofen/ β -CyD according to KBr disk method.
 Key : 1, flurbiprofen- β -CyD complex;
 2, flurbiprofen- β -CyD physical mixture

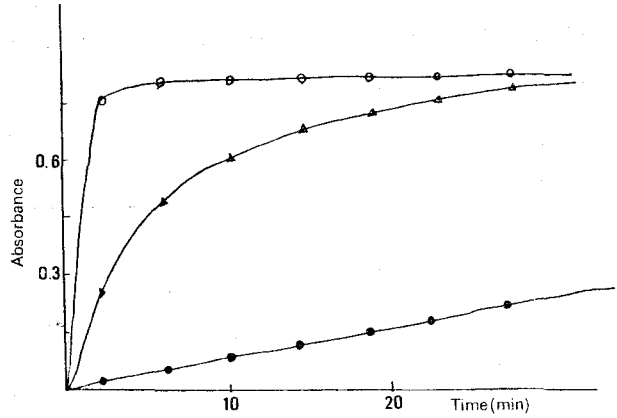


Figure 5—Dissolution curves of flurbiprofen and its β -cyclodextrin complex in water at 37° by dispersed amount method.
 Key : ●, flurbiprofen;
 ○, flurbiprofen- β -CyD complex,
 Δ, flurbiprofen- β -CyD physical mixture

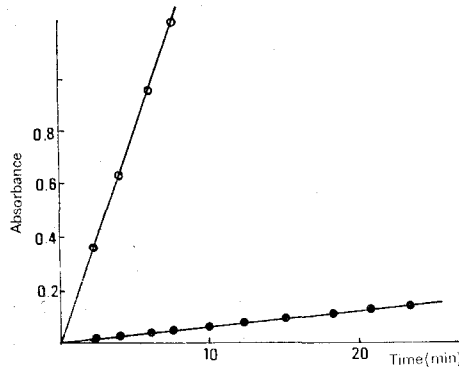


Figure 6—Dissolution curves of flurbiprofen and its β -CyD complex in water at 37°C by rotating disk method.
 Key : ●, flurbiprofen; ○, flurbiprofen- β -CyD complex

의 carbonyl stretching vibration peak가 inclusion compound에서는 없어지는 것으로부터 flurbiprofen의 분자구조중 carbonyl기가 β -cyclodextrin에 包接되는 것으로 推定된다.

溶出試驗—Fig. 5은 粉末法에서의 溶出을 比較한 것으로 flurbiprofen 單獨에 比較해 β -cyclodextrin 複合體의 溶出速度가 훨씬 增加함을 볼 수 있다.

Fig. 6은 一定 壓力으로 打錠 成形한 試料에 對해 溶出舉動을 比較 檢討한 것으로 역시 flurbiprofen 單獨에 比較해 β -cyclodextrin 複合體의 溶出速度가 훨씬 增加함을 볼 수 있다.

Table II—Intrinsic Rate of Dissolution, G at 37°, 100rpm.

Compound	Intrinsic Rate of Dissolution (M/CM ² , min)
Flurbiprofen	1.19×10^{-6}
Flurbiprofen- β -CyD complex	3.26×10^{-5}

Table 2는 回轉圓盤法에 의한 濃度—時間曲線의 初期 直線 部分으로 부터 求한 intrinsic dissolution rate를 比較한 값이다. 複合體가 flurbiprofen 單獨에 비해 약 10倍以上의 溶出速度增加를 나타냈다.

結 論

1. Flurbiprofen과 α -및 β -cyclodextrin과의 相互作用을 UV吸光度 및 circular dichroism을 이용하여 연구한 결과 α -cyclodextrin의 경우 inclusion complex를 形成하지 않으나 β -cyclodextrin의 경우는 inclusion complex가 形成 되었다.

2. 共沈과 凍結乾燥法의 경우는 β -cyclodextrin과의 固體複合體를 製造하여 UV spectrum, infrared spectrum등을 檢討한 結果 inclusion complex의 形成을 確認하였다.

3. β -cyclodextrin과 藥物의 固體複合體의 dissolution rate를 測定한 結果 flurbiprofen 單獨에 비해 溶出速度가 增加되었다.

文 獻

- 1) K. Uekama, F. Hirayama, Y. Yamada, K. Inaba, and K. Ikeda, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1059. (1979)
- 2) K. Juni, M. Nakano and T. Arita, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2807 (1977)
- 3) T.F. Chin, P.H. Chung, and J.L. Lach, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 44 (1968)
- 4) K. Uekama, T. Irie, and F. Hirayama, *Chemistry Letters*, 1109 (1978)
- 5) K. Uekama, F. Hirayama, T. Wakuda, and M. Otagiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 213(1981)
- 6) A. Kamada, N. Yata, H. Arakawa, *ibid.*, **26**, 2073 (1973)
- 7) M. Tsuruoka, T. Hashimoto, H. Seo, S. Ichimasa, O. Ueno, T. Fujinaga, M. Otagiri and K. Uekama, *Yakugaku zasshi*, **101**, 360 (1981)
- 8) K. Uekama, Y. Ikeda, F. Hirayama, M. Otagiri, and M. Shibata, *ibid.*, **100**, 994(1980)
- 9) K. Uekama, N. Matsuo, F. Hirayama, T. Yamaguchi, Y. Imamura, and H. Ichibagase, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 398 (1979)
- 10) A.L. Thakkar, P.B. Kuelin, J.H. Perrin, and W.L. Wilham, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1841 (1972)
- 11) N. Nambu, *Yakugaku Zasshi*, **100**, 33 (1980)
- 12) M. Kurozumi, N. Nambu, and T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 3062 (1975)

- 13) K. Han, M.H. Lee, and S.K. Kim, *J. Korean Pharm. Sci.*, **13**, 10 (1983)
- 14) Y. Hamada, N. Nambu, and T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1205(1975)
- 15) K. Ikeda, K. Uekama, and M. Otagiri, *ibid.*, **23**, 201 (1975)
- 16) N. Nambu, M. Shimoda, Y. Takahasi, H. Ueda, and T. Nagai, *ibid.*, **26**, 2952 (1978)
- 17) N. Nambu, K. Kikuchi, T. Kikuchi, Y. Takahashi, H. Ueda, and T. Nagai, *ibid.*, **26**, 3609 (1978)
- 18) S. T. Kim, and S.K. Kim, *J. Korean Pharm. Sci.*, **12**, 132 (1982)
- 19) K. Uekama and F. Hirayama, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1195 (1978)
- 20) K. Uekama, F. Hirayama, M. Otagiri, Y. Otagiri, and K. Ikeda, *ibid.*, **26**, 1162 (1978)
- 21) M. Otagiri, K. Uekama, and K. Ikeda, *ibid.*, **23**, 188 (1975)
- 22) K. Ikeda, K. Uekama, M. Otagiri, and M. Hatano *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1168 (1974)
- 23) M. Otagiri, T. Miyaji, K. Uekama, and K. Ikeda *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1146 (1976)
- 24) Y. Nakai, S. Nakajima, S. Nakajima, K. Yamamoto, K. Terada, and T. Konno, *ibid.*, **26**, 3419 (1978).
- 25) H. Nagami, T. Nagai, and T. Yotsuyanagi, *ibid.*, **17**, 499 (1969)
- 26) M.H. Lee, and K.S. Kim, *J. Korean Pharm. Sci.*, **12**, 55 (1982)
- 27) 의약품 시험기준 및 시험방법집, 국립보건원, (1473)