

테르페나딘- β -시클로덱스트린 포접화합물의 제조방법 및 물리화학적 특성

최한곤¹ · 유제만 · 윤성준

동화약품공업 (주) 중앙연구소

(1997년 8월 14일 접수)

Preparing Method and Physico-chemical Characteristics of Terfenadine- β -Cyclodextrin Inclusion Compound

Han-Gon Choi¹, Jei-Man Ryu and Sung-June Yoon

Central Research Laboratories, Dong-Wha Pharm. Ind., LTD,
Anyang 7-Dong, Anyang, Korea

(Received August 14, 1997)

Terfenadine, antihistaminic drug, is poorly soluble in water. The purpose of this study is to investigate the possibility of using terfenadine- β -cyclodextrin inclusion compound, instead of terfenadine, as the active substance of solid dosage form by improving the solubility, dissolution and anti-histaminic activity of terfenadine. The solubility and binding characteristics of terfenadine- β -cyclodextrin complex in pH 1.2~6.8 were investigated. Furthermore, the preparing method of terfenadine- β -cyclodextrin inclusion compound was setting up and its physico-chemical characteristics such as DSC curve, solubility, dissolution and anti-histaminic activity were investigated. In conclusion, the solubility of terfenadine was increasing by β -cyclodextrin and with the decreasing pH. Terfenadine- β -cyclodextrin inclusion compound, whose yield is almost 100%, was prepared by neutralization method. This inclusion compound was 200-times as soluble as terfenadine in pH 1.2-6.8. In addition, it had the faster dissolution and anti-histaminic activity than terfenadine. Therefore, it is used to the active substance of solid dosage form such as tablet and capsule in stead of terfenadine.

Keywords—Terfenadine, β -Cyclodextrin, Inclusion, Neutralization method

Terfenadine은 졸음이 없는 2세대 항히스타민제로 알레르기성 비염이나 만성단마진 치료에 널리 사용되고 있으나 물에 거의 녹지 않는 난용성 약물이어서^{1,2)} 여러 제형으로의 응용이 어렵고 물이나 1액(pH 1.2)에서의 용출이 극히 저조하여 생체이용율이 낮으며 개체간의 편차가 심하다.^{3,4)} 전에 발표된 논문에서는 terfenadine을 친수성고분자와 solid dispersion 시켜 terfenadine의 용해도가 약 20배 증가하였으나⁵⁾ 실제 제형에 응용하기에는 불가능하다. 그리고 시럽 등 terfenadine 액제를 제조하기 위해 연화법으로 β -cyclodextrin과 포접화합물을 제조하여 terfenadine의 용출을 증가시키는 시도를 하였으나⁶⁾ 포접화합물을 제

조시 기초연구도 없이 terfenadine 및 β -cyclodextrin을 1:1로 첨가하였기 때문에 포접되지 않은 terfenadine이 DSC, X-ray diffraction에서 나타나고 있는 등 포접화합물에 대한 정확하고 확실한 자료를 얻기에는 불가능하였다. 그래서 본 연구에서는 용액상에서의 terfenadine의 용해도 및 결합특성을 자세히 조사하고 이 자료를 기초로 하여 terfenadine- β -cyclodextrin 포접화합물의 제조법을 확립하였다. 그리고 이 포접화합물을 terfenadine과 비교하여 용해도, 용출 및 항히스타민 활성을 조사하여 terfenadine 대신 정제, 캡셀제와 같은 고형제제의 원료로 사용 가능한지를 검토하고자 하였다. β -Cyclodextrin은 난용성 약물의 용해도 증가, 용출 개선, 생체이용률 증가 및 맛 마스킹 등에 빈번하게 사용되

¹본 논문에 관한 문헌은 이 저자에게로

는 부형제^{6,8)}로서 포접화합물의 제조법^{6,10-13)}에는 중화법, 분무건조법, 동결건조법, 공침법 및 연화법등이 있으며 본 연구에서는 중화법을 검토하였다.

실험방법

원료 및 기기

Terfenadine 및 NaOH는 약전품을 사용하였고 acetic acid는 동양화학에서, HCl, Na₂HPO₄ 및 KH₂PO₄은 덕산화학에서, β-cyclodextrin 및 evans-blue는 Sigma사(USA)에서 구입하였으며 재결정없이 사용하였다.

기기로는 dissolution tester(Fine Corp, Korea), auto-sampler(Pharma test/Model PTFC II), DSC(Netzsch/Model 200) 및 UV(Phillips)를 사용하였고 dialysis cell은 자체 제작하였다.

용액에서의 물리화학적 특성

용해도⁷⁾—pH 1.2, 4.0 및 6.8에 β-cyclodextrin를 첨가하여 농도가 1~10×10⁻³ M이 되도록 여러 β-cyclodextrin 용액을 제조하였다. 이 용액 10ml에 각각 terfenadine 일정과량 (0.5g)을 첨가하고 25°C에서 1주일동안 진탕시킨 후 여과하여 258 nm에서 UV로 흡광치를 측정하여 정량하였다.

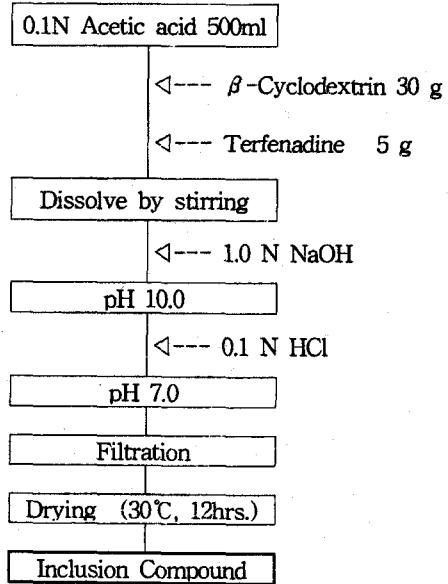
결합비 및 결합상수⁹⁾—Dialysis method를 이용하여 반투막셀의 한쪽에는 β-cyclodextrin 1 mg/ml(8.81 × 10⁻⁴ M) 및 terfenadine 0.025~0.5 mg/ml을 pH 1.2~6.8 5 ml에 각각 용해 또는 현탁한 액을, 다른 한쪽에는 pH 1.2~6.8 5 mmℓ씩을 넣고 25°C에서 1주일 동안 진탕시킨 후 pH 용액을 넣은 반투막셀에서 샘플링하고 여과하여 UV로 정량하였으며 다음과 같은 Scatchard 식으로 결합비 및 결합상수를 구한다. pH 1.2는 0.1N HCl, pH 2.5~6.0는 0.1N HCl 및 0.1N NaOH로, pH 6.8은 Na₂HPO₄ 및 KH₂PO₄로 제조하였다.

$$1/\gamma = 1/(vK) \times 1/(D) + 1/v$$

- γ: β-cyclodextrin 몰당 결합한 terfenadine의 몰 수
- (D): β-cyclodextrin과 결합하지 않은 terfenadine의 몰 수
- v: 결합부위의 수
- K: 결합상수

Terfenadine-β-cyclodextrin 포접화합물의 제조 및 물리화학적 특성

포접화합물의 제조—Scheme과 같은 중성화법⁷⁾으



Scheme I—Preparation of terfenadine-β-cyclodextrin inclusion compound by neutralization method.

로 terfenadine 5 g 및 β-cyclodextrin 30 g을 0.1N acetic acid 500 ml에 녹인 액이 pH 11.0이 되도록 1.0N NaOH를 서서히 적가하고 다시 이 액이 pH 7.0이 되도록 0.1N HCl을 서서히 적가하였다. 이 액을 여과·건조하면 포접화합물 약 35g을 얻었다.

열시차분석(DSC)—포접화합물을 terfenadine 단독, cyclodextrin 단독 및 terfenadine-cyclodextrin 물리적 화합물(1:2)과 함께 열시차분석을 조사하였다.

용해도^{7,12)}—과량의 terfenadine 단독(0.5 g) 및 포접화합물 3.5 g(terfenadine 0.5 g 해당량)에 각각 pH 1.2~6.8 용액 10 ml씩을 넣고 25°C에서 1주일 동안 진탕시킨 후 여과하여 UV로 정량하였다.

용출시험—약전 용출시험법(paddle, 50 rpm)으로 pH 1.2에서 terfenadine 단독 270 mg 및 포접화합물 1890 mg(terfenadine 270 mg 해당량)을 30분간 용출시험을 하고 샘플링한 다음 여과하여 UV로 정량하였다.

항히스타민 활성(Passive subcutaneous anaphylaxis 방법)¹⁴⁾—실험전 18시간 동안 절식시킨 Sprague-Dowley 숫컷쥐(230±20 g) 각각 6마리에 대조액(0.5% CMC 용액), terfenadine/0.5% CMC 용액(1 mg/ml) 및 포접화합물/0.5% CMC 용액(7 mg/ml)을 용량 10 ml/Kg으로 경구투여하고 30분후에 histamine-생리식염수 용액(160 mg/ml) 0.05 ml을 피하투여하였다. 즉시 Evans blue-생리식염수 용

액(2.5 mg/ml) 1 ml를 정맥투여한 다음 30분후에 에테르로 쥐를 죽인 후 히스타민투여 피부 뒷면 부위의 blue-spot area(cm)를 측정하였다.

실험결과 및 고찰

용액에서의 물리화학적 특성

Terfenadine의 용해도는 Figure 1과 같이 β-cyclodextrin의 1~10×10⁻³ M 첨가농도내에서 β-cyclodextrin에 의해 직선적으로 증가함을 보이고 pH가 낮을수록 용해도가 증가함을 보인다. 그리고 Figure 2와 같이 pH 1.2에서 1/[D]에 대한 1/γ를 plot한 Scatchard 식에서 구한 결합부위의 수(v)는 0.41이므로 결합비는 terfenadine-β-cyclodextrin(1:2)였으며 결합상수(K)는 8913(±315)이었다. pH 2.5~6.8에서 같은 방법으로 결합비 및 결합상수를 조사하면 결합비는 pH에 관계없이 1:2인 반면 결합상수(Figure 3)는 pH 1.2에서 가장 크고 pH 2.5~6.0에서는 780~790(±86)으로서 비슷한 결합상수의 값을 나타내며 pH 6.8은 1.99(±0.54)로서 결합이 거의 이루어지지 않는다. 그 이유는 terfenadine이 HCl 및 acetic acid에 잘 녹고 pH가 낮을 수록 terfenadine이 용해도가 증가하기 때문이다.¹⁵⁾

Terfenadine-β-cyclodextrin 포접화합물의 제조 및 물리화학적 특성

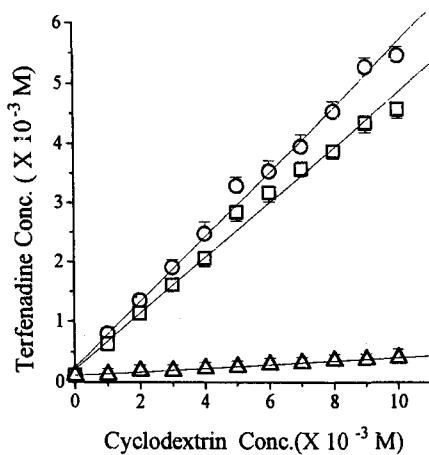


Figure 1—Solubility of terfenadine as a function of β-cyclodextrin concentration in pH 1.2, 4.0 and 6.8 at 25°C. Vertical bar represents the standard error of the mean(n=5). Key: ○; pH 1.2, Y=0.24+0.54×(r=0.9962), □; pH 4.0, Y=0.21+0.46×(r=0.9943), △; pH 6.8, Y=0.11+0.03×(r=0.9952).

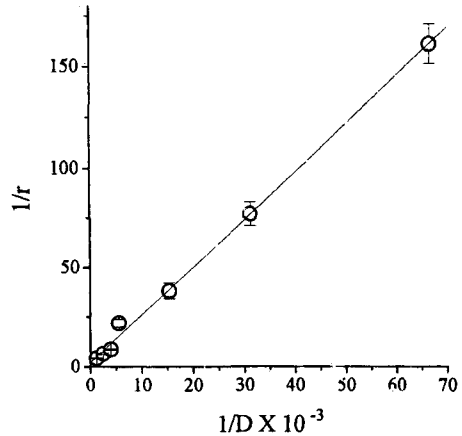


Figure 2—Scatchard plot for terfenadine-β-cyclodextrin concentration complex in pH 1.2 at 25°C. Vertical bar represents the standard error of the mean(n=5). Y=2.45+2.38×(r=0.9986).

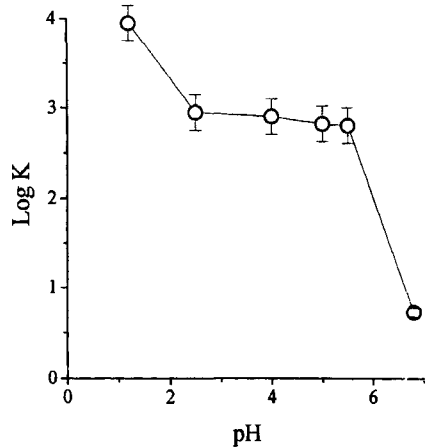


Figure 3—pH profile for formation constant(K) of terfenadine-β-cyclodextrin concentration complex at 25°C. Vertical bar represents the standard error of the mean(n=5).

중성화법으로 포접화합물을 제조할 때 terfenadine-β-cyclodextrin을 물비로 1:2가 되도록 첨가하고 1.0N 수산화나트륨액 및 0.1N 염산을 서서히 적가하여야 거의 100% 포접화합물을 얻을 수 있었다. 생성된 포접화합물의 성상은 백색 무정형 분말 또는 과립이고 융점은 200~250°C 사이였다. 포접화합물의 열시차분석을 조사하면(Figure 4) terfenadine 단독은 150°C 근처에서 예리한 피크를, β-cyclodextrin 단독은 60°C 근처에서 완만한 피크를 나타내며 terfenadine-β-cyclodextrin 물리적 화합물(1:2)은 150°C 근처의 terfenadine 피크 및 60°C 근처의 β-

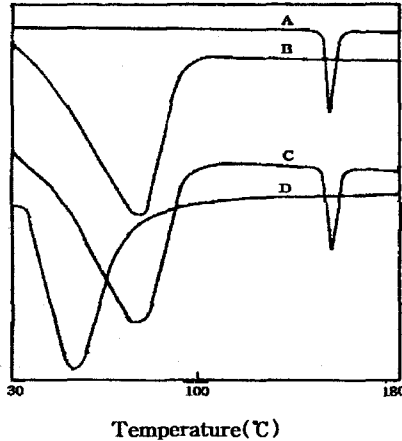


Figure 4—DSC curves. Key: A:terfenadine, B:β-cyclodextrin, C:physical mixture(1:2), D:inclusion compound(1:2)

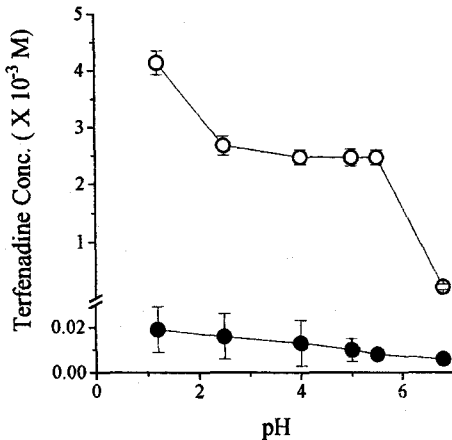


Figure 5—Solubility of terfenadine as a function of pH at 25°C. Vertical bar represents the standard error of the mean(n=5). Key: ○:inclusion compound, ●:terfenadine

cyclodextrin 피크를 나타낸다. 포접화합물은 150°C 근처의 terfenadine 피크가 없어지고 60°C 근처의 β-cyclodextrin 피크가 50°C 근처로 이동한 곡선을 보이므로 간접적으로 terfenadine이 β-cyclodextrin에 포접되었음을 증명하고 있다.⁶⁾

pH에 따른 포접화합물의 용해도를 조사하면 (Figure 5) pH에 관계없이 포접화합물의 용해도는 terfenadine보다 약 200배 증가함을 보이고 pH가 낮을수록 용해도가 증가함을 보인다. 또한 pH에 따른 용해도 패턴(Figure 5)가 pH에 따른 결합상수 패턴(Figure 3)과 유사한 것으로 보아 β-cyclodextrin에 의한 terfenadine의 용해도 증가는 포접에 의한 것임

을 간접적으로 증명하고 있다.

포접화합물의 용출을 조사하면(Figure 6) 30분 동안의 용출율이 20%인 terfenadine과는 달리 1분에 80%, 5분안에는 거의 100%가 용출됨을 알 수 있다.

포접화합물의 항히스타민 활성을 조사하기 위하여 히스타민투여 피부 뒷면 부위의 blue-spot area(cm)를 측정하면(Figure 7) terfenadine은 대조군과 비슷한 면적을 갖는 반면 포접화합물은 대조군보다 작은 면적을 가지고 있으며 유의할만한 차이가 있었다(P<0.05). 이는 포접화합물이 항히스타민 활성을 가지며

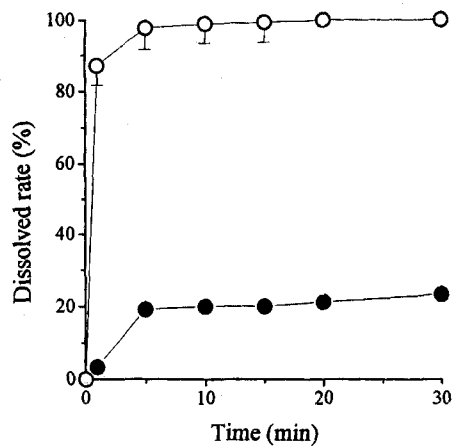


Figure 6—Dissolved rate of terfenadine from terfenadine powder and inclusion compound at pH 1.2. Vertical bar represents the standard error of the mean(n=5). Key: ○:inclusion compound, ●:terfenadine

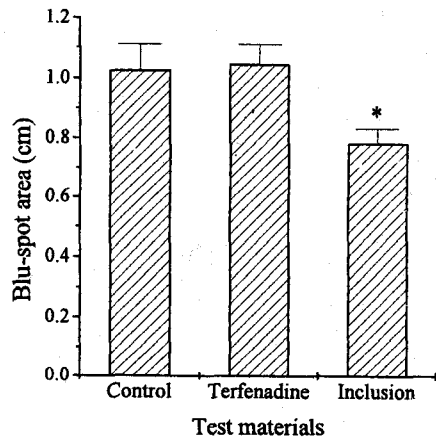


Figure 7—Comparative anti-histaminic activity of terfenadine and inclusion compound. Vertical bar represents the standard error of the mean(n=5). (*): P<0.05 compared with control.

terfenadine보다 항히스타민 약효가 빨리 발현된다는 것을 나타내는 것으로서 포접화합물이 terfenadine보다 상당히 빨리 용출되므로 체내에서도 매우 빠르게 흡수되어 약효를 발현하는 것이라고 사려된다.

결 론

Terfenadine 및 β-cyclodextrin을 몰비로 1:2가 되도록 첨가하여 중성화법으로 제조한 포접화합물은 pH에 관계없이 용해도는 terfenadine보다 약 200배 증가하고 빠른 용출 및 항히스타민 활성을 나타내므로 terfenadine 대신에 정제 등 고형제제의 주성분으로 사용가능하다.

참 고

이 연구는 "테르페나딘과 사이클로덱스트린과의 신구한 포접화합물을 제조하는 방법" (대한민국 특허 95-15060; 95. 12. 21)에 의해 보호받고 있는 내용이다.

문 헌

- 1) R.P. Mehendre, A.K. Ghone and H.P. Tipnis, Pharmacokinetic drug-interaction study. Part 2. Interaction study of terfenadine and pseudoephedrine hydrochloride, *Indian Drugs*, **31**, 405-413 (1994).
- 2) G. Jayanthi, S.B. Jayaswal and A.K. Srivastava, Formulation and evaluation of terfenadine microballoons for oral controlled release, *Pharmazie*, **50**, 769-770 (1995).
- 3) C.R. Kinsolving and N.L. Munro, The objective and timing of drug disposition studies, appendix V. A comparison of the bioavailability of three dosage forms of terfenadine, *Drug metabolism reviews*, **4**(2), 285-290 (1975).
- 4) R.P. Menhendre, B.A. Samnt, S.M. Sovani and H.P. Tipnis, Bioequivalence of terfenadine formulations by pharmacodynamic method in human volunteers, *Indian Drugs*, **30**, 494-497 (1993).
- 5) C. Ubaldo, L.M. Albo, G. Paolo, Processing for prepararing pharmaceutical compositions having an increased active substance dissolution rate, and the composition obtained, *European Patent*, 0 468 392 A1 (1991).
- 6) N.M. Sanghavi, R. Mayekar and M. Fruitwala, Inclusion complexes terfenadine-cyclodextrins, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **21**(3), 375-381 (1995).
- 7) T. Tokumura, H. Ueda, Y. Tsushima, M. Kasai, M. Kayano, I. Amada and T. Nagai, Inclusion complexes of cinnarizine with β-cyclodextrin in aqueous solution and in the solid state, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**(10), 4179-4184 (1984).
- 8) J. Pitha and J. Pitha, Amorphous water-soluble derivatives of cyclodextrins : Non-toxic dissolution enhancing excipients, *Journal of Pharmaceutical sciences*, **74**(9), 987-992 (1985).
- 9) C.K. Kim and H.G. Choi, The interaction of zipeprol with β-cyclodextrin, *Arch. Pharm. Res.*, **10**(2), 69-74 (1987).
- 10) Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada and K. Akimoto, The dispersed states of medicinal molecules in ground mixtures with α- or β-cyclodextrin, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**(2), 685-691 (1984).
- 11) Beom-Jin Lee and Tae-Sub Lee, Enhancement of dissolution rate of poorly ibuprofen using solid dispersions and inclusion complex, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **25**(1), 31-36 (1995).
- 12) H.P.R. Bootsman, H.W. Frijlink, A. Eissens, J.H. Proost, H.V. Doorne and C.F. Lerk, β-Cyclodextrin as an excipient in solid oral dosage forms : in vitro and in vivo evaluation of spray-dried diazepam-β-cyclodextrin products, *International Journal of Pharmaceutics*, **51**, 213-223 (1989).
- 13) O. Bekers, E.V. Uijtendaal, J.H. Beijnen, A. Bult and W.J.M. Underberg, Cyclodextrins in the pharmaceutical field, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **17**(11), 1503-1549 (1991).
- 14) U. Martin and D. Romer, The pharmacological properties of a new, orally active antianaphylactic compound : ketotoifen, a benzocycloptathioophene, *Drug Research*, **28**, 770-782 (1978).
- 15) W.H. Streng, S.K. Hsi, P.E. Helms and H.G. H. Tan, General treatment of pH-Solubility profiles of weak acids and bases and the effects of different acids on the solubility of a weak base, *Journal of Pharmaceutical sciences*, **73**(12), 1679-1684 (1984).