

β-싸클로덱스트린 포접화합물로부터 펜티아작의 용출

윤형중 · 백운봉 · 서성훈 · 김수억

경희대학교 약학대학

(1990년 9월 30일 접수)

Studies on Dissolution of Fentiazac from β-Cyclodextrin Inclusion Complex

Hyung-Joong Yoon, Un-Bong Back, Seong-Hoon Seo and Soo-Uck Kim

College of Pharmacy, Kyung Hee University

(Received September 30, 1990)

To increase the solubility of fentiazac which is used widely as a non-steroidal antiinflammatory drug, its inclusion complex and suppositories were prepared and studied. Inclusion complexes of fentiazac with β-cyclodextrin (β-CyD) were prepared by four different methods; coprecipitation method, kneading method, solvent evaporation method, freeze drying method. Suppositories of fentiazac/β-CyD with PEG 1500 and Witepsol H-15 were prepared by solvent evaporation method and freeze drying method. Inclusion complex formation of fentiazac with β-CyD was ascertained by powder X-ray diffractometry, differential scanning calorimetry and IR spectroscopy. The dissolution rate of fentiazac from the inclusion complex increased in distilled water and KP 2nd disintegration test fluids (pH 6.8) but extremely decreased in KP 1st disintegration test fluid (pH 1.2). Inclusion complexes prepared by freeze drying method and solvent evaporation method were similar. Freeze drying method seemed to be suitable for preparation of complex with most higher dissolution rate but coprecipitation method seemed not to be suitable. The dissolution rate of fentiazac increased markedly by β-CyD complexation. The release rates of suppositories increased in the following order. Complex prepared by freeze drying method in PEG 1500 > complex prepared by solvent evaporation method in PEG 1500 > fentiazac in PEG 1500 > complex prepared by freeze drying method in Witepsol H-15 > complex prepared by solvent evaporation method in Witepsol H-15 > fentiazac in Witepsol H-15.

Keywords— fentiazac, β-cyclodextrin, dissolution, suppository

생체에 난용성 약물을 경구투여하였을 때 약물의 위장관 흡수는 약효의 발현강도 및 생체내 이용율과 비례적인 상관관계에 있다.¹⁻⁴⁾ 따라서 난용성 약물의 용해도 및 용해속도는 제제설계에 있어 주요과제가 된다.

싸클로덱스트린(이하 CyD로 약함)은 분자내에 소수성의 공동을 갖는 고분자 host 화합물이며 그 공동내에 적당한 크기와 모양을 갖는 guest 분자가

포접되어 포접화합물을 형성하는 특징이 있다.^{5,6)}

이와 같이 CyD는 포접화합물을 형성함으로써 guest 분자의 물리화학적 성질에 영향을 미치며 근래에는 여러 가지 약물과의 화합물 형성을 이용하여 난용성약물의 가용화⁸⁾ 및 용출속도 증가⁹⁻¹¹⁾ 맛의 개선^{12,13)} 액상물질의 분쇄화,¹⁴⁾ 위장장해의 감소, 좌제에의 응용^{15,16)} 및 생체이용율의 향상^{17,18)} 등에 응용되고 있다.

† 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

이에 저자는 비스테로이드 소염 진통제로 쓰이는 펜티아자이 물에 난용성이므로 이것의 용해성을 개선하고 생체내 이용율을 향상시킬 목적으로 펜티아작과 β -CyD를 가지고 공침법, 혼연법, 용매증발법, 동결건조법으로 포접화합물을 조제¹⁷⁾하고 이들에 대하여 IR 분광법, 분체 X-선 회절, differential scanning calorimetry(DSC)를 실시하여 포접화합물의 형성을 확인¹⁹⁾하였다. 또 이것의 용출 특성을 조사하였으며 포접화합물을 이용하여 PEG 1500과 Witepsol H-15을 기제로 사용하여 좌제를 조제²⁰⁾한 다음 방출성 시험을 하였다.

실험방법

시약 및 기기

펜티아작(Helsinn Co. Netherland), β -싸클로덱스트린(특급), polyethyleneglycol 1500(일급), Witepsol H-15 (Dynamit Novel Co. Germany) 및 기타 시약은 특급시약을 사용하였다.

기기로는 IR 분광광도계(Perkin Elmer 682), 동결건조기(Yamato, Japan), 용출시험기(제일이화학), 분체 X-선 굴절계(Rigaku, Japan), 시차주사열량계(Perkin Elmer DSC-4) 등을 사용하였다.

포접화합물의 조제

공침법: 펜티아작/ β -CyD을 1:1 몰비로 혼합한 후 50% 에탄올수에 가하고 수욕에서 가열교반하여 용해한 후 실온에서 24시간 방치하고 석출하는 침전을 여취한 후 침전을 에탄올을 제거하기 위하여 60°C에서 10시간 감압 건조하였다.

혼연법: 펜티아작/ β -CyD을 1:1 몰비로 혼합하고 3% 암모니아수 중에 가하여 교반 용해하였다. 다음에 회전농축기를 사용하여 35°C 감압하에서 암모니아수를 증발시키고 실온에서 감압 건조하였다.

동결건조법: 펜티아작/ β -CyD를 1:1 몰비로 5% 암모니아수 중에 가하고 교반 용해 후 동결 건조하였다.

물리적 혼합물의 조제

펜티아작과 β -CyD를 1:1 몰비로 시약병에 넣고 5분간 강하게 진탕하여 균일하게 혼합하였다.

검량선의 작성

펜티아작과 β -CyD 포접화합물의 함량을 측정하기

위하여 펜티아작을 50% 에탄올용액으로 5, 10, 15, 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 희석하여 320 nm에서 흡광도를 측정하여 검량선을 작성하였다.

포접화합물중 펜티아작의 함량측정

각 제법으로 조제한 포접화합물 적당량을 칭취하여 증류수에 용해하고 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 되도록 희석한 후 320 nm에서 흡광도를 측정하여 함량을 구하였다.

용출시험

용출시험은 대한약전 봉해시험법 제 1액(pH 1.2), 제 2액(pH 6.8) 및 증류수를 사용하고 액온은 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 회전수는 100 rpm으로 하고 시료는 펜티아작 50 mg 상당량의 포접화합물과 물리적 혼합물을 사용하였다.

시료투입 후 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60분마다 용출액 5 ml를 펜티아작 필터가 달린 주사기로 채취하고 여과하여 최초의 10적을 버리고 나머지 여액을 시료용액으로 하였다. 시료용액은 각 용출시험액을 대조액으로 하여 320 nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다. 또한 시험 중에는 채취된 용출액과 등용량 5 ml($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$)의 시험액을 보충하였으며 용출시험은 각 시료를 3회씩 행하였고 그 평균치를 용출량으로 하였다.

분말 X-선 회절시험

시료의 X-선 회절 측정은 monochro-filter로 Fe-Target, 전압은 30 Kw, 전류는 30 mA, 회절각은 $5 \sim 60^\circ$, 주사속도는 $0.1^\circ/\text{sec}$ 의 조건으로 하였다.

시차 주사열량 측정

시료의 시차 주사열량 측정은 약 4 mg의 시료를 110~210°C 범위에서 알미늄 팬을 사용하여 $10^\circ/\text{min}$ 의 주사 속도로 측정하였다.

적외부 흡수 스펙트럼 측정

대한약전 KBr 정제법에 따라 측정하였다.

좌제의 조제

수용성기제로 PEG 1500, 지용성기제로 Witepsol H-15를 사용하여 펜티아작으로서 50 mg을 함유하는 좌제를 용용법에 따라 조제하였다.

좌제의 함량시험

PEG 1500, Witepsol H-15을 기제로 한 좌제 1개를 인산염완충액(pH 7.4) 900 ml에 넣어 수욕상에서 가온하여 완전히 녹인 후 필터가 붙은 주사기를 사용하여 여액 5 ml를 취하여 320 nm에서 흡광도를

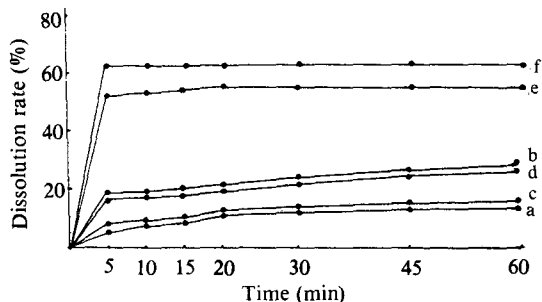


Figure 1—Dissolution profile of fentiazac/ β -CyD system in distilled water at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ by basket method. a: Intact fentiazac, b: Physical mixture, c: Coprecipitation method, d: Kneading method, e: Solvent evaporation method, f: Freeze drying method

Table I—Contents of Fentiazac in Inclusion Complex Prepared by Four Methods

Coprecipitation	Kneading	Solvent evaporation	Freeze drying	Theoretical
20.0	16.6	22.5	19.7	22.5

측정하여 펜티아작의 함량을 구하였다.

좌제의 방출시험

대한약전의 용출시험법 제 1법에 따라 인산염완충액(pH 7.4) 900 ml를 시험액으로 하고 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 에서 회전검체통에 좌제 1개를 넣고 100 rpm으로 회전시켰다. 경시적으로 용출액을 채취하여 320 nm에서 흡광도를 측정하여 펜티아작의 방출량을 구하였다.

실험결과 및 고찰

포접화합물 중의 펜티아작의 함량측정

1 : 1 물비로 공침법, 혼연법, 용매증발법, 동결건조법에 의하여 조제한 포접화합물 중의 펜티아작의 함량(%)은 Table I과 같았다.

용출시험

시험액으로 증류수를 사용했을 때의 시험결과를 Fig. 1에 나타내었다. Fig. 1과 같이 어느 포접화합물이나 약 5분에서 용출평형에 도달하였으며 그 용출량은 원말에 비하여 10분에서 공침법은 약 1%, 혼연법은 약 10%, 물리적 혼합물은 약 11%, 용매

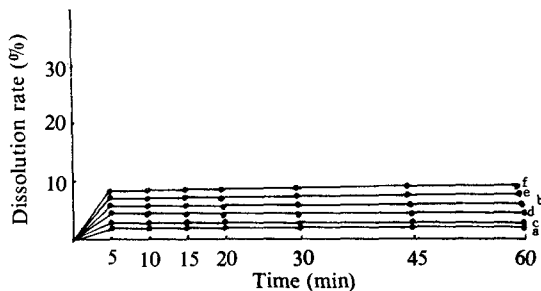


Figure 2—Dissolution profile of fentiazac/ β -CyD system in Kp 1st disintegration test fluid (pH 1.2) at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ by basket method.

a: Intact fentiazac, b: Physical mixture, c: Coprecipitation method, d: Kneading method, e: Solvent evaporation method, f: Freezedrying method

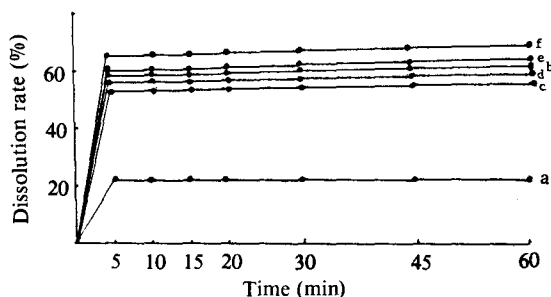


Figure 3—Dissolution profile of fentiazac/ β -CyD system in KP 2nd disintegration test fluid (pH 6.8) at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ by basker method.

a: Intact fentiazac, b: Physical mixture, c: Coprecipitation method, d: Kneading method, e: Solvent evaporation method, f: Freezedrying method

증발법은 약 48%, 동결건조법은 약 56% 증가를 보였다.

즉 용매증발법과 동결건조법에서 특히 우수한 용출거동을 보였으며 공침법에서 낮은 용출거동을 보인 것은 공침법으로 제조시 결정상태로 석출되었으므로 용해시 결정 에너지에 의한 용출을 감소로 사료된다. 또한 이와 같은 용출성은 X-선 회절, DSC, IR에서 나타난 결과와 일치하고 있다. 시험액을 제 1액으로 사용하였을 때의 시험결과를 Fig. 2에 나타내었다.

펜티아작 원말 및 각 포접화합물의 용출율은 극히 저조하였으나 다른 시험액(증류수 및 제 2액)에서의 용출순서와는 동일하게 동결건조법 > 용매증발법 > 물리적화합물 > 혼연법 > 공침법 > 원말의 순서였다.

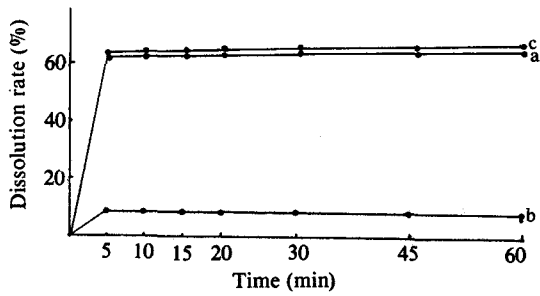


Figure 4—Dissolution profiles of fentiazac/ β -CyD inclusion complex (freeze-drying method).
a: Distilled water, b: KP 1st disintegration test fluid (pH 1.2), c: KP 2nd disintegration test fluid (pH 6.8)

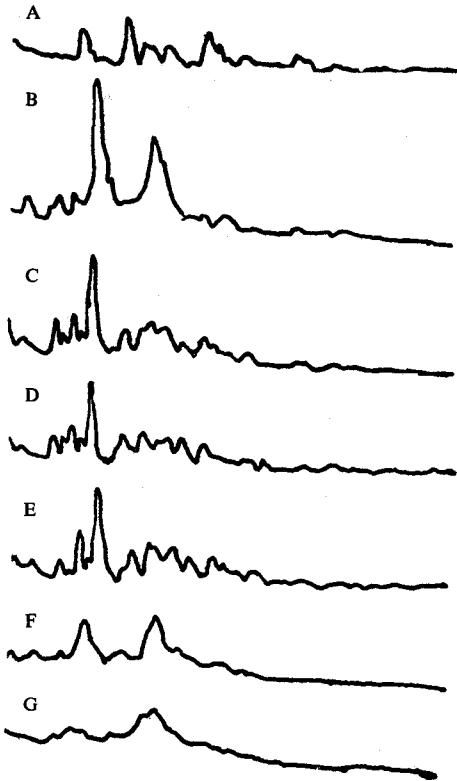


Figure 5—Powder x-ray diffraction patterns of Fentiazac/ β -CyD system.
a: Intact fentiazac, B: β -Cyclodextrin, C: Physical mixture, D: Coprecipitation method, E: Kneading method, F: Solvent evaporation method, G: Freeze drying method

시험액으로 제 2액을 사용하였을 때의 시험결과를 Fig. 3에 나타내었다. Fig. 3에서 보는 바와 같이 이것들의 용출패턴은 Fig. 1과 유사하였다.

용출시험액에 따른 용출비교

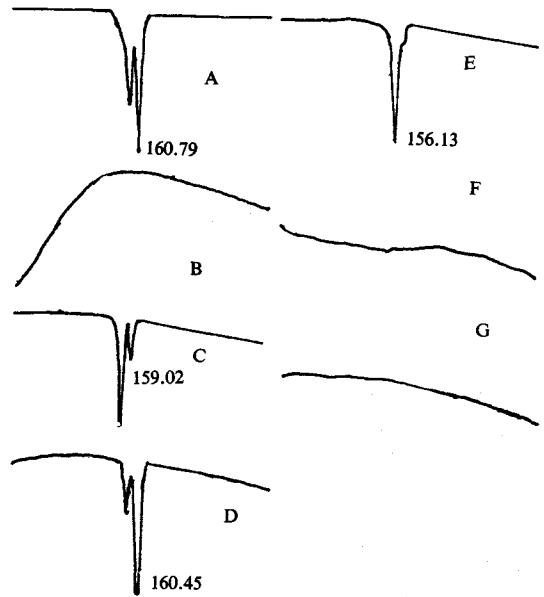


Figure 6—Dsc curves of Fentiazac/ β -CyD system.
A: Intact fentiazac, B: β -Cyclodextrin, C: Physical mixture, D: Coprecipitation method, E: Kneading method, F: Solvent evaporation method, G: Freeze drying method

동결건조법에 의하여 조제한 포접화합물의 용출 시험결과는 Fig. 4와 같다. Fig. 4는 펜티아작/ β -CyD (동결건조법)의 용출에 미치는 용출시험액의 영향을 비교한 것이다. 용출시험액으로서 대한약전 봉해시험법 제 1액(pH 1.2), 제 2액(pH 6.8) 및 증류수를 사용하였다.

pH 1.2인 제 1액에서는 펜티아작/ β -CyD 화합물 자신이 거의 용해되지 않으므로 포접화합물의 용출성도 나뉘었다. 이는 용출에 영향을 주는 입자의 유효 표면적이 pH 1.2의 제 1액에서 입자면의 응집으로 극단적으로 감소하기 때문에 pH 6.8인 제 2액 및 증류수에 비해 낮은 용출량을 보인 것으로 생각된다. 즉 제 2액 및 증류수에서는 포접화합물의 분산이 양호하여 우수한 용출성을 나타낸 것으로 펜티아작/ β -CyD 포접화합물의 용출속도는 사용한 용출시험액의 pH에 크게 의존함을 알 수 있었다.

분말 X-선 회절

Fig. 5는 각 시료의 결정성을 비교하기 위하여 분말 X-선 회절양상을 측정된 결과이다.

그림에서 회절피크가 펜티아작 원말에 비해 공침법, 혼연법, 물리적 혼합물에서는 약간 감소하였으나

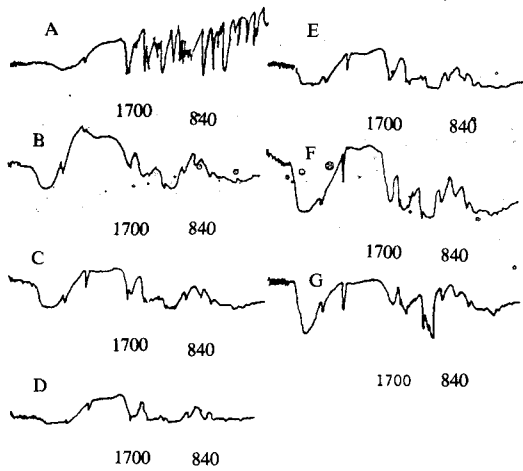


Figure 7—IR absorption spectra of fentiazac/β-CyD system.

A: Intact fentiazac, B: β-Cyclodextrin, C: Physical mixture, D: Coprecipitation method, E: Kneading method, F: Solvent evaporation method, G: Freeze drying method

여전히 예민한 피크가 남아있어 무결정화 되지 않았음을 알 수 있었다. 그러나 용매증발법과 특히 동결건조법에서는 현저히 결정성이 감소됨을 나타내고 있다.

시차 주사 열량측정

Fig. 6은 각 시료의 시차 주사열량 측정 곡선이다. 펜티아작원말의 흡열 피크가 160°C 부근에서 예리하게 나타났으며 공침법, 혼연법, 물리적 혼합물에서는 흡열 피크가 펜티아작 원말보다 약간 저온에서 예리하게 나타났다. 그러나 용매증발법, 동결건조법에서는 모두 흡열용점피크가 완전소실되고 있어 복합물(complex)이 형성된 것으로 생각된다.

이러한 난용성 약물의 복합물화는 약물의 용해와 용출성을 향상시킨다는 보고로 보건데 본 포접물의 형성이 용출성 개선의 요인이 될 수 있다고 생각된다.

IR 흡수 측정

각 시료의 적외부 스펙트럼을 비교한 것이다. 1700 cm⁻¹ 부근 및 840 cm⁻¹에 나타나는 펜티아작 원말의 피크는 물리적혼합물, 공침법, 혼연법에서 상당히 잔존하고 있으나 용매 증발법, 동결건조법에서는 거의 소실되었다. 이것은 용매증발법, 동결건조법에서는 펜티아작이 β-CyD의 공동내에 포접되었으나 물리적화합물, 공침법, 혼연법에서 펜티아

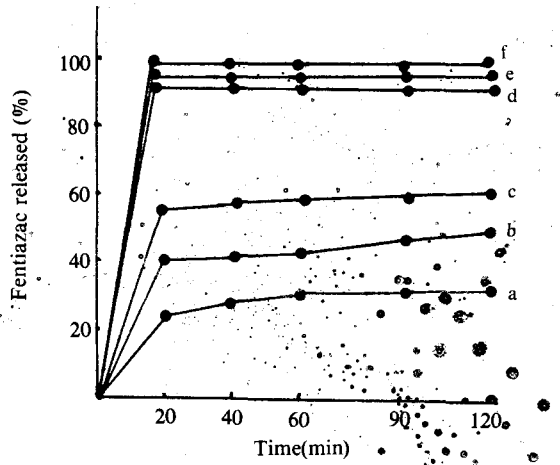


Figure 8—Release profiles of fentiazac/β-CyD system in suppositories prepared with two types of bases. a: Fentiazac in Witepsol H-15, b: Complex prepared by solvent evaporation method in Witepsol H-15, c: Complex prepared by freeze drying method in witepsol H-15 base, d: Fentiazac in PEG 1500, e: Complex prepared by solvent evaporation method in PEG 1500, f: Complex prepared by freeze drying method in PEG 1500

Table VI—Contents of Fentiazac in Suppositories Prepared with two Types of Bases and two Types of Complexes.

Base	Intact fentiazac	Solvent evaporation method	Freeze drying method
Witepsol H-15	97.0	98.0	98.2
PEG 1500	98.0	99.1	99.2

작이 β-CyD의 공동내에 불완전하게 포접되었음을 시사한다.

좌제의 함량 시험

Table II에서 보는 바와 같이 펜티아작 이론량 50 mg에 대하여 Witepsol H-15가 기체인 좌제는 97.0~98.2%를 함유했고 PEG1500를 기체로한 좌제는 98.0~99.2%의 펜티아작을 함유하였다.

좌제의 방출시험

좌제로부터의 펜티아작의 방출양상을 회전검체통법에 따라 측정된 결과를 Fig. 8에 나타내었다.

기체로 PEG1500을 사용한 경우 펜티아작 단독으로 만든 좌제 및 β-CyD와의 복합체로 만든 좌제

모두 20~40분에 완전히 방출되었는데 이것은 기체의 높은 수용성으로 인하여 기체가 녹으면서 약물이 바로 방출하였기 때문으로 생각된다.

지용성기체인 Witepsol H-15를 사용한 경우 β -CyD와의 복합체로 만든 펜티아작 좌제가 펜티아작 단독으로 만든 좌제에 비하여 약물의 방출속도는 현저히 증가하였는데 이것은 복합체형성에 따른 약물과 기체와의 친화성의 변화와 친수성의 증가가 방출양상에 영향을 미친 것으로 사료된다.

또한 지용성 기체인 Witepsol H-15로 조제한 좌제로부터의 펜티아작 방출량은 수용성 기체인 PEG 1500을 사용한 좌제에 비하여 월등하게 감소되었다. 이것은 두 기체 자체의 물과의 친화성의 차이에 의한 것으로 생각된다.

결 론

1. 펜티아작과 β -CyD와의 포접화합물 형성이 X-선 굴절, DSC 및 IR로 확인되었다.

2. 펜티아작 포접화합물의 용출성은 봉쇄시험법 제 1액(pH 1.2)에서 매우 감소되고 증류수 및 제 2액(pH 6.8)에서는 현저한 증가로 보아 용출시험액의 pH의 변화에 크게 영향을 받음을 알 수 있었다.

3. 용출시험액으로서 증류수와 제 2액의 용출량의 차이는 거의 없었다.

4. 펜티아작/ β -CyD의 포접화합물과 물리적화합물 및 펜티아작 원말의 용출성 비교에 있어서 동결건조법>용매증발법>물리적화합물>혼연법>공침법>원말의 순서였고 이는 증류수, 1액, 2액 모두에 있어서 공통이었다.

5. 좌제로부터 펜티아작의 방출양상은 동결건조품의 PEG1500좌제>동결건조품의 Witepsol H-15 좌제>용매증발건조품의 Witepsol H-15좌제>무처리품의 Witepsol H-15좌제의 순이었다.

문 헌

- 1) J.G. Wagner, Biopharmaceutics: Absorption aspects. *J. Pharm. Sci.* **50**, 359 (1961).
- 2) F.A. Campagan, G. Cureton, R.A. Mirigian and E. Nelson, Inactive prednisolone tablets. *J. Pharm. Sci.* **52**, 605 (1963).

- 3) M. Gibaldi, S. Feldman and T.R. Bates, Correlation of pharmacologic activity and dissolution rates of reserpine-desoxycholic acid dispersions. *J. Pharm. Sci.* **57**, 708 (1968).
- 4) R.K. Reddy, S.A. Khalil and M.W. Gouda, Dissolution characteristics and oral absorption of digitoxin and digoxin coprecipitates. *J. Pharm. Sci.* **65**, 1753 (1976).
- 5) K. Uekama, F. Hirayama, Y. Yamada, K. Inanba and K. Ikeda, Improvements of dissolution characteristics and chemical stability of 16,16-demethyl-trans- Δ^2 -prostaglandin E₁ methyl ester by cyclodextrin complexation. *J. Pharm. Sci.* **68**, 1059 (1979).
- 6) K. Uekama, Cyclodextrin complex, *Chemical and Pharmaceutics* **59**, 43 (1978).
- 7) N. Nambu, M. Shimoda, Y. Takahashi, H. Ueda and T. Nagai, Bioavailability of powdered inclusion compounds of nonsteroidal antiinflammatory drus with β -cyclodextrin in rabbits and dogs. *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 2952 (1976).
- 8) K. Uekama, N. Matsuo, F. Hirayama, T. Yamaguchi, Y. Imamura and H. Ichibagase, Inclusion complex of acetoexamide with β -cyclodextrin and its hypoglycemic activity in rabbit. *Chem. Pharm. Bull.* **27**, 398 (1979)
- 9) K. Uekama, Y. Ikeda, F. Hiroshima, M. Otogiri and M. Shibata, Inclusion complexation of *p*-hydroxybenzoic acid ester with α - and β -cyclodextrins: Dissolution behaviors and antimicrobial activities. *Yakugaku Zasshi* **100**, 994 (1980).
- 10) K. Uekama, K. Oh, F. Hirayama, M. Otogiri, M. Shibata, Y. Ohtani, Y. Yamada and Y. Sugiyama, Improvements of some pharmaceutical properties of aralkylalcohols by cyclodextrin complexation. *Yakugaku Zasshi* **102**, 1141 (1982).
- 11) 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**, 4179 (1984).

- 12) K. Fuyioka, Y. Kurosaki, S. Sato, T. Noguchi and Y. Yamahira, Biopharmaceutical study of inclusion complexes I: Pharmaceutical advantages of cyclodextrin complexes of bencyclane fumarate. *Chem. Pharm. Bull.* **37**, 2416 (1983).
- 13) T. Hibi, M. Tatsumi, M. Hanabusa, R. Higuchi, T. Imai, M. Otagiri and K. Uekama, Solubilization and reduction of irritant taste of anti-inflammatory drug pirofen by β -cyclodextrin complexation. *Yakugaku Zasshi* **104**, 990 (1984).
- 13) M. Kurozumi, N. Nambu and T. Nagai, Inclusion compounds of non-steroidal antiinflammatory and other slightly water soluble drugs with α - and β -cyclodextrins in powdered form. *Chem. Pharm. Bull.* **23**, 3062 (1975).
- 15) K. Uekama, Y. Ikeda, F. Hirayama, M. Otagiri and M. Shibata, Inclusion complexation of *p*-hydroxy benzoic acid esters with α - and β -cyclodextrins: Dissolution behaviors and antimicrobial activities. *Yakugaku Zasshi* **100**, 994 (1980).
- 16) R. Iwaoku, K. Arimori, M. Nakano and K. Uekama, Enhanced Absorption of phenobarbital from suppositories containing phenobarbital- β -cyclodextrin inclusion complex. *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 416 (1982).
- 17) M. Tsuruoka, T. Hashimoto, H. Seo, S. Ichimasa, O. Ueno, T. Fujinaga, M. Otagiri and K. Uekama, Enhanced bioavailability of phenytoin by β -cyclodextrin complexation. *Yakugaku Zasshi* **101**, 360 (1981).
- 18) K. Uekama, M. Otagiri, Y. Uemura, T. Fujinaga, K. Arimori, N. Matsuo, K. Tasaki and A. Sugii, Improvement of oral bioavailability of prednisolone by β -cyclodextrin complexation in humans. *J. Pharm. Dyn.* **6**, 124 (1983).
- 19) H. I. Rhyu, S.H. Seo and S.U. kim, Studies on dissolution rate of drugs (XVIII): Minoxidil with β -cyclodextrin inclusion complexes. *Theses Collection of Kyung Hee Univ.* **18**, 639 (1989).
- 20) J.H. Cha and K. Ha, Studies on suppositories of phenytoin- β -cyclodextrin inclusion complex. *J. Kor. Pharm. Sci.* **18**, 15 (1988).