

## Terfenadine-pseudoephedrine HCl의 이중정 및 유핵정의 비교 용출시험

최 한 곤

동화약품공업 (주) 중앙연구소  
(1997년 8월 14일 접수)

### Comparative Dissolution test of Terfenadine-Pseudoephedrine HCl Double-layered and Core Tablet

Han-Gon Choi

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

(Received August 14, 1997)

The present sustained-release terfenadine-pseudoephedrine HCl dosage form was the core tablet composed of outer (fast-release) layer containing 60 mg of terfenadine and 10mg of pseudoephedrine HCl, and inner (sustained-release) layer containing 110 mg of pseudoephedrine HCl. The purpose of this study was to investigate the possibility of formulating the terfenadine-pseudoephedrine HCl double-layered tablet which was bioequivalent to the core tablet. Its sustained-release and fast-release layer were formulated with disintegrating agents and polymers, respectively, varying with their kinds and amounts. The comparative dissolution test of double-layered and core tablet was carried out at pH 1.2, 4.0 and 6.8, leading to select composite of double-layered tablet whose dissolution pattern was similar to that of core tablet. It was composed of fast-release layer containing 60mg of terfenadine, 10 mg of pseudoephedrine HCl, sodium bicarbonate, microcrystalline cellulose and sodium starch glycolate, and sustained-release layer containing 110 mg of pseudoephedrine HCl and ethylcellulose/hydroxypropyl methylcellulose) (110/30 mg/tablet).

**Keywords**—Terfenadine, Pseudoephedrine HCl, Double-layered Tablet, Dissolution test

환자의 편의와 약물의 최적효율을 고려할 때 원하는 약효가 일정수준에 신속히 도달하여 오랫동안 바람직한 치료학적 범위내에 약효를 나타내는 지속성 제형은 통상적인 제형의 투여보다 바람직하다. 지속성방출 고행제제에서 약물의 방출은 주로 확산 또는 침식에 의해 이루어지는데 침식계에서는 용해에 노출된 면적이 시간이 경과됨에 따라 감소됨에 따라 약물방출 속도가 감소되는 반면 확산계에서는 방출속도는 제형과 용해 환경간의 약물구배에 관련되어 시스템으로부터 약물이 서서히 고갈되어 구배가 감소됨에 따라 방출속도의 감소를 야기시킴으로서 비직선형, 주로 1차방출 패턴이 이루어진다.<sup>1)</sup>

코감기 및 알레르기성 비염 치료에 terfenadine-pseudoephedrine HCl<sup>2,3)</sup>, phenylpropanolamine-pseudoephedrine HCl<sup>4)</sup>, brompheniramine-pseu-

doephedrine HCl<sup>5)</sup>, chlorphenylamine maleate-terfenadine<sup>6)</sup> 등 항히스타민제를 병용하여 투여하면 효과가 탁월하다는 보고가 있으며 그 중 terfenadine-pseudoephedrine HCl의 기존 약물방출 조절제제는 12시간 지속형 서방성 유핵정(core tablet)으로서 외피층은 terfenadine 60 mg 및 pseudoephedrine HCl 10 mg을 함유하는 속방성이며, 내핵정은 pseudoephedrine HCl 110 mg을 함유하는 지속성인 유핵정<sup>2,3)</sup>으로 제조되어, 복용시 속방층인 외피층은 신속히 분해되어 (3분이내) 곧바로 서방성인 내핵이 노출되어 외피층과 내핵정이 동시에 용출이 시작되며 외피층이 내핵정의 용출에 영향을 주지 않기 때문에 외피층과 내핵정이 순차적으로 방출하는 제형은 아니다. 따라서 본 연구에서는 유핵정보다 제조가 용이하고 용출패턴은 동일한 이중정(double-layered tablet)으로의 제제

화 가능성을 검토하고자 하였다. 이 이중정은 유희정과 마찬가지로 한층은 속방성으로 terfenadine 60 mg 및 pseudoephedrine HCl 10 mg을 함유하고 다른 한층은 지속성으로 pseudoephedrine HCl 110 mg을 함유하도록 하였으며, 부형제로는 속방층에는 붕해보조제인 sodium bicarbonate, microcrystalline cellulose, sodium laurylsulfate 및 sodium starch glycolate 등, 서방층에는 ethylcellulose와 hydroxypropyl methylcellulose 등의 부형제를 사용하여 타정하고 유희정과 pH 1.2, 4.0 및 6.8에서 비교용출시험을 실행하여 유사한 용출패턴을 가지는 이중정 처방을 선정하고자 하였다.

## 실험방법

### 원료 및 기기

Terfenadine-pseudoephedrine HCl 유희정은 시판품(SELDANE-D, Marion Merrell Dow Inc.)을 사용하였고, terfenadine 및 pseudoephedrine HCl을 포함한 모든 원료는 약전품을 사용하였다. 기기로는 tablet compressor(Erweka), high-speed mixer(Fukae Powtec), hi-coater(Freund/Model HCT-301), dissolution tester(Fine Corp, Korea), auto-sampler (Pharma test/Model PTFC II) 및 HPLC(Waters Ass./Model 244)를 사용하였다.

### Terfenadine-pseudoephedrine HCl 이중정 제조

속방층은 주성분으로 terfenadine 60 mg 및 pseudoephedrine HCl 10 mg을, 부형제로는 lactose, corn starch, sodium bicarbonate, hydroxypropyl cellulose(HPC), sodium laurylsulfate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate 및 magnesium stearate를 사용하여 타정하였으며 서방층은 주성분으로 pseudoephedrine HCl을, 부형제로는 ethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, 2208, 4000 cps) 및 magnesium stearate를 사용하여 타정하였다. 이 때 정제의 모양은 타원형 (8.8×18.3 mm)이었으며 이중정의 마손도를 향상시키기 위하여 HPMC(2910, 30 cps)로 정당 5 mg 제외하였다.

### 용출실험

약전 용출시험법 (paddle, 50 rpm)으로 pH 1.2(0.1N 염산), pH 4.0(프탈레이트 완충용액), pH 6.8(인산 완충용액)에서 용출실험을 하였으며 terfenadine

**Table I—HPLC Conditions**

Column : $\mu$ -Bondpak C <sub>18</sub>
Detector : 220 nm
Mobile phase : Dissolve KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (0.5 g) and sodium 1-heptane sulfonic acid (0.3 g) in H <sub>2</sub> O/acetonitrile (2:8) 1L and adjust it to pH 6.6 with 8N NaOH.
Flow rate : 1.0 ml/min
Injection volume : 10 $\mu$ l

및 pseudoephedrine HCl은 Table I의 조건으로 HPLC 정량<sup>7,8)</sup>하였다.

## 실험결과 및 고찰

### 속방층의 제제화

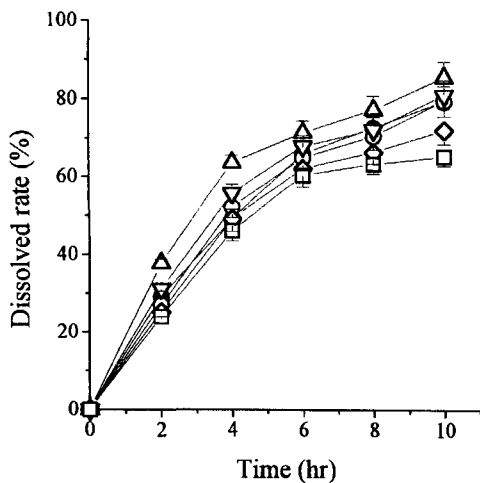
Terfenadine은 입자끼리 서로 달라붙는 부착성을 가지고 있어서 직접 타정시 유동성이 좋지 않고 타정기의 hopper에서 bridge 현상을 나타내기 때문에<sup>9)</sup> Table II과 같이 lactose 및 corn starch를 첨가하여 과립을 제조하였고 붕해보조제인 microcrystalline cellulose, sodium bicarbonate, sodium laurylsulfate 및 sodium starch glycolate의 양을 변화시키면서 타정한 속방 층을 가지고 붕해시험, pH 1.2에서 30분후의 terfenadine 및 pseudoephedrine HCl의 용출율을 조사하였다(Table II). Pseudoephedrine HCl은 물에 용해성이 좋기 때문에<sup>3)</sup> 붕해보조제 첨가에 관계없이 75% 이상의 높은 용출율을 나타내는 반면 terfenadine은 붕해보조제를 사용하여도 pH 1.2에서 30분후의 용출율이 40%를 넘지 않는다. 그 이유는 terfenadine은 물에 거의 녹지 않고 acetic acid나 HCl에서 약간 녹는 성질을 가지고 있는 물질이기 때문이다.<sup>10-12)</sup> 그러나 상대적으로 terfenadine의 용출율은 sodium bicarbonate<sup>3)</sup> 및 sodium laurylsulfate에 의해 약 5-10% 높아졌으며 정제의 붕해시간은 microcrystalline cellulose, sodium bicarbonate 및 sodium starch glycolate에 의해 빨라지는 경향을 보였다. 따라서 처방 VII가 가장 짧은 붕해시간(약 3분) 및 높은 terfenadine의 용출율(약 40%)을 나타내므로 속방층의 처방으로 정하였다.

### 서방층의 제제화

Table III과 같이 ethylcellulose 및 HPMC의 비율을 조정하면서 pH 6.8에서 pseudoephedrine HCl의 용출율을 검토한 결과(Figure 1) ethylcellulose의 비

**Table II**—Composites of Fast-Release Layers and Their Pharmaceutical Characteristics (mg)

	I	II	III	IV	V	VI	VII
Terfenadine	60	60	60	60	60	60	60
Pseudoephedrine HCl	10	10	10	10	10	10	10
Lactose	290	90	90	90	90	90	90
Corn starch	124	30	30	30	30	30	30
Sodium bicarbonate	—	—	20	20	20	20	20
HPC	1	1	1	1	1	1	1
Sodium starch glycolate	—	—	—	20	40	40	40
Sodium laurylsulfate	—	—	—	—	—	—	1
Microcrystalline cellulose	—	294	294	294	294	294	293
Magnesium stearate	5	5	5	5	5	5	5
total	490	490	510	530	550	550	550
Max. disintegrating time (min)	13	8	8	6	4	3	3
Dissolution rate (%) at pH 1.2 during 30 min ( $\bar{X}_6$ )							
Terfenadine	20.4±1.0	21.8±0.8	30.4±2.4	34.2±3.0	34.3±1.5	35.7±2.0	39.8±1.0
Pseudoephedrine HCl	74.3±4.1	81.2±6.7	81.3±2.9	82.6±3.2	82.4±4.7	83.2±2.0	84.1±5.0

**Figure 1**—Dissolved rate of pseudoephedrine from sustained-release layer at pH 6.8. Vertical bar represents the standard error of the mean(n=6). Key: ●:core tablet, △:composite I, ▽:II, ○:III, ◇:IV, □:V

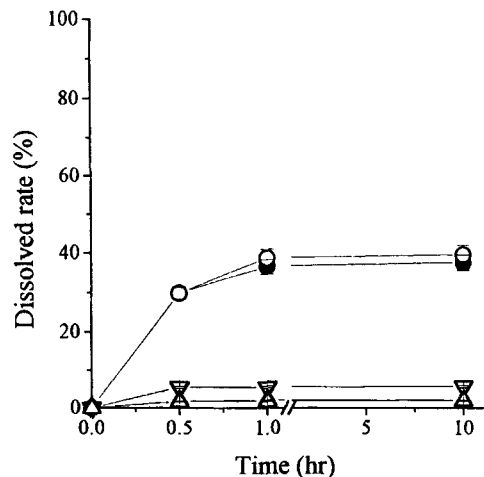
율이 증가할수록, HPMC의 비율이 감소할수록 용출율이 저하되었다.<sup>13-15)</sup> 그 이유는 소수성 고분자인 ethylcellulose 매트릭스내에는 물의 침투가 어려운 반면, 친수성 고분자인 HPMC 매트릭스내에는 침투가 쉬우며 함수율도 높기 때문인 것으로 생각된다. 이 처방중 처방 III이 유핵정과 유사한 pseudoephedrine HCl의 용출율을 나타내므로 서방층의 처방으로 결정하였다.

#### 이중정의 용출실험

속방층(Table II의 처방 VII) 및 서방층(Table III의

처방 III)의 처방으로 이중정을 타정하고 정제의 경도 및 마손도를 증가시키기 위해 HPMC 5mg으로 제피를 하였다.

Figure 2와 같이 pH 1.2, 4.0 및 6.8에서 30분, 1시간 및 10시간의 terfenadine 용출율을 조사하면 두 정제 모두 각 시간당 평균 용출율에 대한 편차가 5% 이하로 크지 않으며 시간당 이중정의 용출율은 유핵정과 3% 이하의 차이로 거의 유사한 용출율을 나타낸다. 이

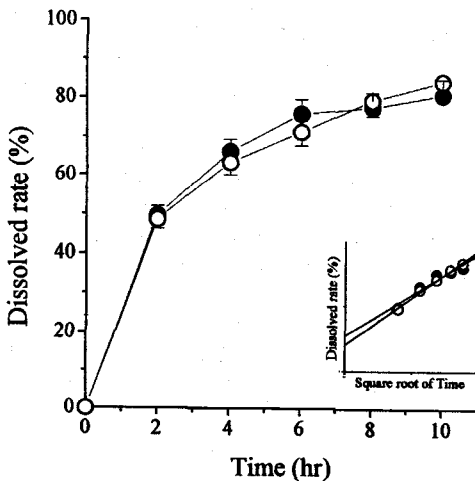
**Figure 2**—Dissolved rate of terfenadine from core and double-layered tablet at pH 1.2, 4.0 and 6.8. Vertical bar represents the standard error of the mean(n=6). Key: ●:core-, ○:double-layered tablet at pH 1.2, ▽:core-, ▽:double-layered tablet at pH 4.0, ▲:core-, △:double-layered tablet at pH 6.8

**Table III—Composites of Sustained-Release Layers (mg)**

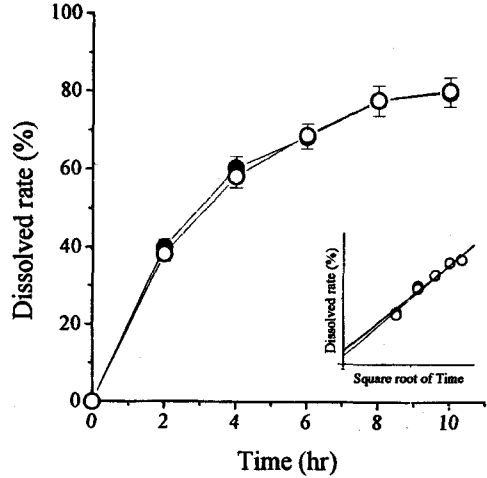
	I	II	III	IV	V
Pseudoephedrine HCl	110	110	110	110	110
Ethylcellulose	-	10	30	50	90
HPMC	185	175	155	135	95
Magnesium stearate	5	5	5	5	5
Total	300	300	300	300	300

중성이나 유해정 모두 terfenadine의 용출율은 pH가 낮을수록 증가하는 경향을 보이고 pH 1.2에서의 용출율이 pH 4.0이나 6.8에서의 용출율보다 월등히 높은 경향을 보이는데<sup>9)</sup> 그 이유는 terfenadine 자체가 물에 거의 녹지 않고 acetic acid나 HCl에서 약간 녹는 성질을 가지고 있는 물질이기 때문이다.

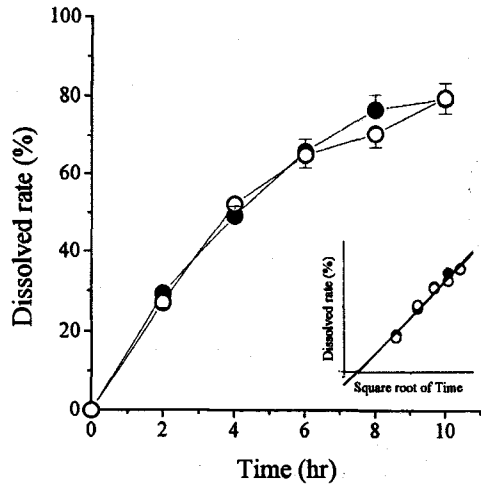
Figure 3-5와 같이 pH 1.2, 4.0 및 6.8에서 시간에 대한 pseudoephedrine HCl의 용출율을 조사하면 두 정제 모두 각 시간당 평균 용출율에 대한 편차가 10% 이하로 크지 않으며 시간당 이중정의 용출율은 유해정과 5% 이하의 차이로 매우 유사하게 나타난다. 그리고 각각의 pH에서 시간의 제곱근에 대한 pseudoephedrine HCl의 용출율을 조사하면 이중정은 유해정인 셀란-디정과 비슷한 값의 절편과 기울기 값을 가지고 r값은 0.9600 이상, p값은 0.010이하 직선상을 나타내는 것으로 보아 두 정제의 pseudoephedrine HCl 용출율이 매우 유사하다는 것을 알 수 있었다. 두



**Figure 3—Dissolved rate of pseudoephedrine from core- and double-layered tablet at pH 1.2.** Vertical bar represents the standard error of the mean(n=6). Key: ●:core-,  $Y=27.99+17.69 \times (r=0.9909)$ , ○:double-layered tablet,  $Y=20.87+20.42 \times (r=0.9965)$



**Figure 4—Dissolved rate of pseudoephedrine from core- and double-layered tablet at pH 4.0.** Vertical bar represents the standard error of the mean(n=6). Key: ●:core-,  $Y=10.80+22.93 \times (r=0.9801)$ , ○:double-layered tablet,  $Y=6.89+24.31 \times (r=0.9832)$



**Figure 5—Dissolved rate of pseudoephedrine from core- and double-layered tablet at pH 6.8.** Vertical bar represents the standard error of the mean(n=6). Key: ●:core-,  $Y=11.11+30.00 \times (r=0.9873)$ , ○:double-layered tablet,  $Y=10.16+29.08 \times (r=0.9838)$

정제 모두 용출패턴은 용출량이 시간의 제곱근에 비례하는 1차 방출계이고 pH가 낮을수록 용출율이 증가하는 pH-의존성이었다.

일본의 경우 용출시험에 의한 생물학적 동등성을 판단하는 기준에서 시험약 및 대조약 두 제품 모두 각각 시간에 대한 용출율이 평균용출율과의 편차가 10% 이하이고 두 제품의 용출율의 편차가 10% 이하이면 생물학적으로 동등하다고 판정하는 것<sup>16)</sup>을 감안할 때 이

이중정은 유희정과 생물학적으로 동등할 가능성을 가지고 있다.

## 결 론

속방층은 terfenadine 60mg, pseudoephedrine HCl 10 mg에 부형제로 sodium bicarbonate, microcrystalline cellulose 및 sodium starch glycolate 등을, 지속층은 pseudoephedrine HCl 110mg에 부형제로 ethylcellulose/HPMC (2208, 4000cps) (110/30 mg) 등을 사용한 terfenadine-pseudoephedrine HCl 이중정 처방은 pH 1.2, 4.0 및 6.8에서 유희정과 유사한 용출패턴을 가지는 처방으로서 유희정과 생물학적으로 동등할 가능성을 가지고 있다.

## 문 헌

- 1) L. Lochman, H.A. Lieberman and J.L. Konig, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, p. 409 (1970).
- 2) N.E. Webb and G.V. Hammer, *Pharmaceutical composition for piperidinalkanoldcongengest combination*, United State Patent, 4,999,061 (1991).
- 3) 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).
- 4) P.W. Kogan, E.M. Rudnic, J.A. Sequeira and I.A. Chaudry, *Sustained release oral composition comprised a wax- and polymer-coated drug-ion exchange resin complex*, United State Patent, 4,999,189 (1991).
- 5) A.D. Ayer and L.G. Hamel, *Drug-containing lamina composition for osmotic delivery device*, United State Patent, 4,810,502 (1989).
- 6) F.E. Simons, J.D. Roberts and K.J. Simons, *Benefit/risk ratio of the anti-histamines (H1-receptor antagonist) terfenadine and chlorpheniramine in children*, *Journal of pediatrics*, **124**, 979-983 (1994).
- 7) L. Carnevale, *Simultaneous determination of acetaminophen, guaifenesin, pseudoephedrine, pholcodine, and paraben preservatives in cough mixture by high-performance liquid chromatography*, *Journal of Pharmaceutical sciences*, **72**(2), 196-198 (1983).
- 8) R.C. George and J.J. Contario, *Quantitation of terfenadine, pseudoephedrine hydrochloride, and ibuprofen in a liquid animal dosing formulation using high-performance liquid chromatography*, *Journal of Liquid Chromatography*, **11**(2), 475-488 (1988).
- 9) L. Lochman, H.A. Lieberman and J.B. Schwartz, *Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets (2th)*, 1, p. 217 (1990).
- 10) G. Jayanthi, S.B. Jayaswal and A.K. Srivastava, *Formulation and evaluation of terfenadine microballoons for oral controlled release*, *Pharmazie*, **50**, 769-770 (1995).
- 11) 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).
- 12) T.M. Chen, A.D. Sill and C.L. Housmyer, *Solution stability study of terfenadine by high-performance liquid chromatography*, *Journal of Pharmaceutical & Biomedical analysis*, **4**(4), 533-539 (1986).
- 13) 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).
- 14) F. Forni, G. Coppi, V. Iannuccelli, M.A. Vandelletti and M.T. Benabei, *Distribution of drugs in Polymers loaded by swelling*, *Journal of Pharmaceutical sciences*, **78**(1), 25-27 (1989).
- 15) G. Ponchel, F. Touchard, D. Wouessidjewe, D. Duchene and N.A. Peppas, *Bioadhesive analysis of controlled-release systems. III. Bioadhesive and release behavior of metronidazole-containing poly (acrylic acid)-hydroxypropyl methylcellulose system*, *International Journal of Pharmaceutics*, **38**, 65-70 (1987).
- 16) 李昌紀, 文和會, 金在百, 李學中, 沈昌求, 申相久, *醫藥品の生物學的同等性試験에 관한研究 (II) 第二次年度報告書 (國立保健安全研究院)*, p. 41 (1989).