

고체분산체에 의한 펠로디핀의 용출을 개선과 서방성 경구제제

길영식[†] · 홍석천 · 유창훈 · 신현종 · 김종성

한국유나이티드제약(주) 중앙연구소
(2002년 6월 17일 접수, 2002년 7월 23일 승인)

Improvement of Dissolution rate of Felodipine Using Solid Dispersion and its Sustained Release Oral Dosage Form

Young Sig Gil[†], Seok Cheon Hong, Chang Hun Yu, Hyun Jong Shin and Jong Sung Kim

Central R&D Center, Korea United Pharm. Inc., Yeongi, ChungNam, 339-841, KOREA

(Received June 17, 2002 · Accepted July 23, 2002)

ABSTRACT—To improve the solubility of poorly water-soluble drug and to develop a sustained release tablets, the need for the technique, the formation of solid dispersion with polymeric materials that can potentially enhance the dissolution rate and extent of drug absorption was considered in this study. The 1:1, 1:4, and 1:5 solid dispersions were prepared by spray drying method using PVP K30, ethanol and methylene chloride. The dissolution test was carried out in phosphate buffer solution at 37°C in 100 rpm. Solid dispersed drugs were examined using differential scanning calorimetry and scanning electron microscopy, wherein it was found that felodipine is amorphous in the PVP K30 solid dispersion. Felodipine SR tablets were prepared by direct compressing the powder mixture composed of solid dispersed felodipine, lactose, Eudragit and magnesium stearate using a single punch press. In order to develop a sustained-release preparation containing solid dispersed felodipine, a comparative dissolution study was done using commercially existing product as control. The dissolution rate of intact felodipine, solid dispersed felodipine and its physical mixture, respectively, were compared by the dissolution rates for 30 minutes. The dissolution rates of felodipine for 30 minutes from 1:1, 1:4, 1:5 PVP K30 solid dispersion were 70%, 78% and 90%. However, dissolution rate of felodipine from the physical mixture was 5% of drug for 30 minutes. Our developed product Felodipine SR Tablet showed dissolution of 17%, 50% and 89% for 1, 4, and 7 hours. This designed oral delivery system is easy to manufacture, and drug releases behavior is highly reproducible and offers advantages over the existing commercial product. The dissolution rate of felodipine was significantly enhanced, following the formation of solid dispersion. The solid dispersion technique with water-soluble polymer could be used to develop a solid dispersed felodipine SR tablet.

Key words—Dissolution rate, Felodipine, PVP K30, Solid dispersion, Spray drying

최근에는 고분자를 이용한 약물의 방출 조절에 관한 연구가 매우 활발하게 이루어지고 있다. 이러한 약물의 방출 조절을 위한 생분해성 고분자가 널리 사용되고 있는데 주로 매트릭스형 미립구^{1,2)}로 제조하거나 필름코팅을 실시하여 방출 제어제제를 제조하고 있다. 그밖에도 고점도의 셀룰로오스 유도체를 사용하거나 물에 불용인 셀룰로오스 유도체³⁾를 사용하기도 한다. 또한 메타크릴산계 고분자인 Eudragit[®]가 사용되기도 하는데 이 고분자는 1950년대에 개발된 이래 제약산업에서 다양하게 사용되고 있다.^{4,11)} Eudragit[®]은 물에 대한 용해 특성에 따라 pH 의존성과 비의존성으로 구분되는데 Eudragit[®]E는 3급아민이 산성 용액에서 염을 형성하여 pH 5

이하에서만 용해되는 특성을 가지고 있어 주로 위용성 코팅에 사용되는 반면 Eudragit[®]L⁸⁾과 S⁹⁾는 메타크릴산계와 메칠 메타크릴산계의 공중합체로 분자내에 카르복실기를 가지고 있으므로 중성 또는 약알칼리성 용액에서 용해되는 특성을 가지고 있다. 특히 Eudragit[®]S는 L타입보다 메타크릴산계 고분자를 적게 함유하고 있어 pH 7이상에서 용해된다. 따라서 Eudragit[®]RL은 십이지장, 공장, 회장 등에서 용해되는 특성을 가지고 있어 장용성 코팅에 널리 사용된다. 에칠아크릴산과 메칠메타크릴산 및 염화에칠암모니움메타크릴산의 공중합체인 Eudragit[®]RL¹⁰⁾과 RS¹¹⁾는 물에 용해되지 않고 pH에 영향을 받지 않으므로 서방출성 제제에 널리 사용되고 있다. 특히 Eudragit[®]RL은 RS보다 4급 암모늄기를 많이 함유하고 있어 물에 대한 투과성이 상대적으로 높은 특징을 가지고 있다. 펠로디핀(에칠-페칠-4-(2,3-디클로로페닐)-1,4-디히드로-2,6-

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 041)862-5030, E-mail : happyysg@netian.com

디메틸-3,5-피리딘카르복실레이트)은 칼슘 채널을 봉쇄함으로써 세포 내로 칼슘이온의 유입을 차단하는 약물로 말초 미세혈관을 확장함으로써 말초저항을 감소시키고, 심근 수축력 저하, 관상동맥 이완, 혈전색전증에 따른 뇌손상 감소 등의 약리학적 작용을 갖는 칼슘 길항제로서 동맥 고혈압 증 및 허혈성 심장질환과 같은 심장 맥관 질환치료에 사용되고 있는 약물이다.

펠로디핀은 물에 약 0.5 mg/L의 용해도를 가지는 매우 난용성인 약물이므로 약물의 흡수가 극히 낮은 것으로 알려져 있어 생체 이용율을 증가시키기 위한 연구가 매우 활발하게 이루어지고 있다. 즉, 물에 대한 용해도가 낮은 펠로디핀의 약물의 흡수를 증가시키기 위한 여러 가지 방법이 연구되고 있는데 β -cyclodextrin을 이용한 포접화합물¹²⁾ 펠로디핀을 고분자량의 폴리에칠렌글리콜 및 폴록사머 등으로 높은 온도에서 용융시키는 가용화 방법으로 용출률을 개선시키고 서방화 기체인 수용성 폴리머나 지용성폴리머를 사용하여 방출제어형 제제를 만드는 방법이 기재되어 있으나 이를 생산에 적용시 안전에 대한 각별한 주의가 요하는 등 불편한 단점이 있으며 미국특허 4,803,081¹³⁾나 4,942,040¹⁴⁾의 경우 크레모포어(Cremophor®) 등의 비이온계 계면활성제를 사용하여 가용화 시켜 펠로디핀의 물에 대한 용해도를 현저히 개선시켰으나 시간이 경과함에 따라 펠로디핀의 침전이 생성되는 단점이 있다.

따라서 본 연구에서는 난용성 약물인 펠로디핀을 친수성 고분자인 PVP K30과 함께 고체 분산체를 제조하여 입자도 감소는 물론 친수성 고분자에 의한 미세캡슐화 등을 통해 용출율을 향상시키고, 이를 이용하여 서방성 제제를 제조함으로써 생체이용율을 증대시키고자 하였다. 즉, 펠로디핀과 친수성 고분자인 PVP K30을 일정한 비율로 혼합한 후 고체 분산체를 제조하고, 전자현미경 및 DSC를 사용하여 외형 및 물리적인 성상을 검토하였다. 또한 제조된 고체분산체의 용출양상을 비교하였으며 이를 이용한 서방성 제제를 제조한 후 용출시험을 실시하여 약물의 방출 양상을 비교 검토하였다.

실험방법

시약 및 재료

펠로디핀은 (주)더글라스 바이오텍에서 합성한 원료를 사용하였으며, Eudragit®(Röhm Pharma., Germany)은 덕우상사로부터 구입하였고 브롬화세칠트리메칠암모늄은 Avocado Res. Chem.사의 제품을 사용하였다. 메칠렌클로라이드와 에탄올은 삼전순약(SamChun Pure Chem., Korea), 기타의 시

약은 모두 Sigma Chemical사(USA)제품을 사용하였다. 실험기기는 HPLC system(Shimadzu, SCL-10AVP, Japan), scanning electron microscope(Hitachi, S2250N, Japan), Differential scanning calorimeter(DSC, TA Instruments, DSC2910, USA), 금증착기(Plasma Sputter, Emitech, K575, Japan), 용출시험기(Labfine, DST 810) 등을 사용하였다. 고체분산체를 제조하기 위한 장비는 유동층코팅기(GPCG3, Glatt, Gemany)를 사용하였고, 정제로의 성형을 위한 장비로는 단발정제기와 13분 로타리 정제기를 사용하였다.

펠로디핀 고체분산체의 제조

각각의 조성비에 따라 펠로디핀과 PVP K30을 공용매인 메칠렌클로라이드와 아세톤에 용해한 후 하루 방치하고 다음 날 유동층코팅기를 통해 공기 분무 건조하여 고체분산체를 제조하였다. 공기 분무 건조법을 사용한 고체분산체를 제조하기 위한 기기의 가동조건은 유입공기 온도를 60°C로 조절하였고, 배출되는 공기의 온도는 35°C가 되도록 하였다. 용액의 유입은 10~15 g/min가 되도록 하였으며 입자가 엉겨붙지 않도록 분무 액량을 조절하였다. 분무 노즐을 통한 공기의 분무압력(Atomizing air pressure)은 1~1.3 kg/cm²이 되도록 조절하였고 노즐의 직경은 0.8 mm인 것을 사용하였다.

Table I에 펠로디핀과 PVP K30의 혼합비와 공용매인 메칠렌클로라이드와 아세톤의 양을 나타내었다.

전자현미경 관찰

제조된 고체분산체는 주사전자현미경을 사용하여 외형과 표면상태를 알아보았다. 시료는 양면테이프를 붙인 금속판(stub)위에 흘날리듯이 뿌려 고정시키고, 금 증착기를 사용하여 아르곤기체 상태에서 1분 30초간 백금 코팅을 실시하였다. 코팅이 끝난 시료는 전자현미경에 안착시키고 15 KV의 전압하에서 배율을 조절한 후 관찰하였다. 그리고 제조된 고체분산체의 평균 입자경은 전자현미경을 이용하여 여러 부분에 분포하고 있는 고체분산체 입자의 대략적인 최크크기와 최고크기를 측정하였다.

Table I-Preparation of felodipine, PVP K30 and organic solvents for solid dispersion

Components	Example No.		
	#1	#2	#3
Felodipine	50	50	50
PVP K30	50	200	250
Methylene Chloride	500	750	1,000
Acetone	500	750	1,000

펠로디핀의 함량 측정

고체분산체내의 펠로디핀 함량을 측정하기 위해 제조된 각각의 고체분산체를 펠로디핀으로서 약 5 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 250 ml 용량플라스크에 넣고 에탄올 200 ml를 넣어 30분간 초음파진탕기로 진탕 추출한 다음 에탄올을 넣어 정확하게 표선을 맞춘다. 이 액 10 ml를 취하여 여과(0.45 μ m)한 다음 일정량을 취해 HPLC를 사용하여 분석하였다.

서방정제의 제조

펠로디핀 함유 고체분산체와 Eudragit®RSPO 및 부형제를 혼합하여 직타법으로 타정하거나 또는 Eudragit®RL, Eudragit®RS, Eudragit®RS30D를 사용하여 혼합비를 달리함으로써 용출양상이 다른 여러 가지 정제를 제조하였다. 본 연구에서는 고체분산체, Eudragit®RSPO 및 부형제를 혼합하고 활택제를 최종 혼합한 다음 단발정제기 또는 13분 로타리정제기를 이용하여 타정하였으며 균일한 중량의 정제를 선별하여 시험에 사용하였다.

Table II에 각 서방정제의 혼합비율을 나타내었다.

Table II—Composition of sustained-release tablets of felodipine-PVP K30 solid dispersion

Components	Example No.			
	#1	#2	#3	#4
Solid dispersion	10.0	15.0	10.0	10.0
Eudragit RSPO	45.0	45.0	50.0	—
Eudragit RS100	—	—	—	22.0
Eudragit RL100	—	—	—	4.4
Other excipients	165.0	160.0	160.0	183.6
Total weight(mg)	220.0	220.0	220.0	220.0

펠로디핀함유 서방정의 용출시험

대한약전 용출시험법 제 2법(paddle법)에 따라 시험하였으며, 37°C±0.5°C의 온도에서 pH 6.5 인산염완충액 500 ml에 서방정을 넣고 paddle을 100 rpm으로 회전시켜 시험하였다. 1, 4, 7, 10시간 경과 후 시험액을 각각 5 ml씩 취하여 여과한 다음 HPLC로 분석하였다. 시험액 채취 후에는 미리 37°C±0.5°C로 조절한 신선한 용출시험액 5 ml를 보충하였다.

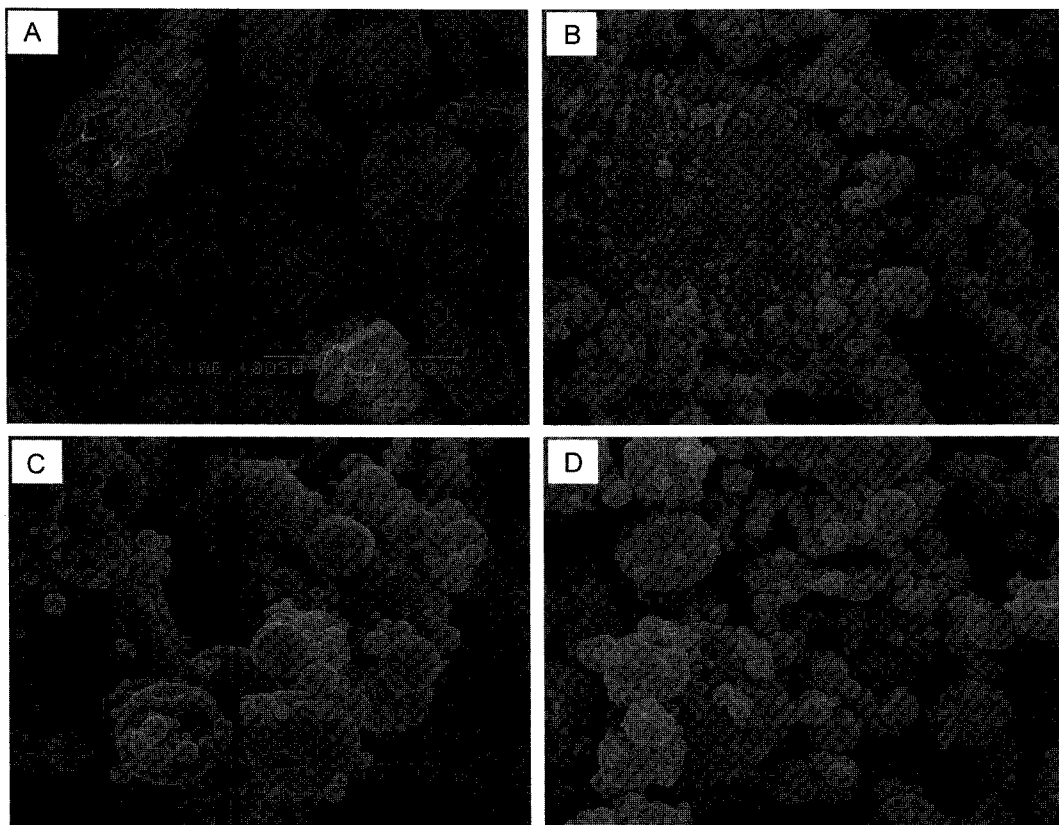


Figure 1—Scanning electron micrographs of felodipine preparations : A; intact felodipine B; solid dispersant(Felodipine:PVP K30, 1:1), C; solid dispersant (1:4), D; solid dispersant(1:5)).

결과 및 고찰

고체분산체의 제조 및 외형

펠로디핀과 수용성 고분자인 PVP K30의 고체분산체는 비교적 공용매에 의한 각 성분의 용해가 양호하므로 고체분산체의 제조가 비교적 수월하였다. 펠로디핀과 PVP K30의 혼합비는 1:1, 1:4, 1:5로 정하여 실시하였으며 비율에 따라 공용매의 양도 달리하였다. Figure 1에서도 볼 수 있듯이 펠로디핀과 PVP K30의 비는 고체분산체의 모양이나 크기에 영향을 주고 있는 것을 알 수 있는데 PVP K30의 양이 작아질수록 고체분산체의 모양은 표면이 매우 거칠게 나타나며 크기는 커지고, 많아질수록 표면이 매끄러운 고체분산체를 얻을 수 있었다. 그러나 일정 비율 이상으로 고체분산체를 제조할 경우에는 더 이상 표면이 매끄럽게 형성되지 않음을 알 수 있었고 입자경 역시 더 이상 작아지지 않았다. 본 연구에서 제조된 고체 분산체의 입자는 최소 약 1~2 μm 정도에서 최대 약 30~50 μm 정도의 입자도를 나타내고 있음을 알 수 있었는데 이는 펠로디핀의 입자가 약 50~100 μm 정도인 점을 감안할 때 약 1/10 정도로 입자도가 감소한 것을 알 수 있다. Figure 2에서의 결과는 고체분산체에 대한 DSC 분석을 행한 결과를 나타내었는데 펠로디핀의 경우 147.1°C에서 비교적 sharp한 endothermic peak가 나타났고 1:1의 비율로 제조한 고체분산체는 71.4°C 및 88.9°C 부근에서 endothermic peak를 볼 수 있었으며, 1:4의 비율로 제조한 고체분산체는 95.1°C 부근에서 broad한 endothermic peak를 나타내었다. 또한 1:5의 비율로 혼합하여 제조한 고체분산체는 114.4°C 부근에서 broad한 endothermic peak를 나타내었고 또한 60.3°C 부근에서도 작고 비교적 sharp한 peak를 볼 수 있었다. 이러한 분석결과는 네 가지 물질이 서로 다른 결정형을 가지고 있을 것으로 예상되며 각각

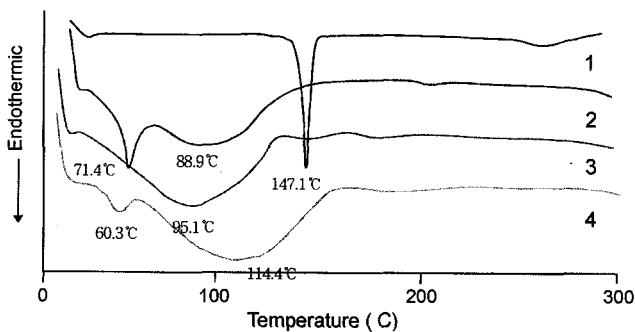


Figure 2—Differential scanning calorimetry thermograms of felodipine and solid dispersed felodipine. Key : 1; felodipine, 2; felodipine : PVP K30 (1:1), 3; felodipine : PVP K30(1:4), 4; felodipine : PVP K30(1:5).

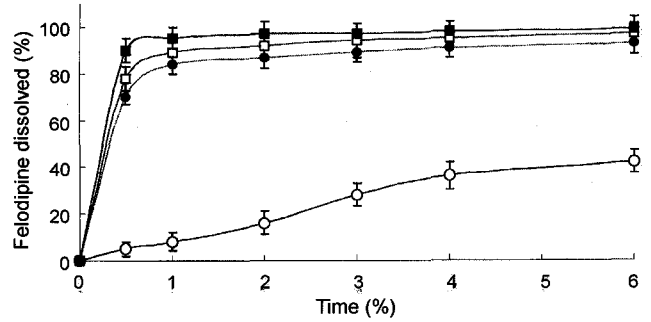


Figure 3—Dissolution profiles of felodipine from the solid dispersions prepared with water soluble polymer. Key : -○-; felodipine, -●-; felodipine : PVP K30(1:1), -□-; felodipine : PVP K30(1:4), -■-; felodipine : PVP K30(1:5).

의 결정형에 따라 용해도 및 용출율이 서로 다르게 나타날 수 있음을 보여주는 것이다.

용출시험

고체분산체—본 연구에서 제조된 고체분산체의 펠로디핀 함량은 투입량의 99% 이상을 함유하고 있는 것으로 나타났다. 펠로디핀은 물에 난용성인 약물이므로 우선 펠로디핀 함유 고체분산체에 대한 용출시험을 실시하였다. 시료는 30분, 1, 2, 3, 4, 6시간 경과시 용출액을 채취하여 HPLC로 분석하였다. Figure 3에서는 각 고체 분산체의 용출율을 비교하였는데 펠로디핀과 PVP K30의 비가 1:5일 때 30분에 약 90%의 용출율을 나타내었으며, 1:1 및 1:4의 경우에는 약 70~80% 정도의 용출율을 나타내었다. 이는 수용성 고분자인 PVP K30에 펠로디핀이 미세분산됨으로써 용출액에 의해 우선적으로 팽윤된 고분자에 의해 펠로디핀과 물과의 접촉면을 최대화할 수 있기 때문인 것으로 추측된다. 반면에 처리하지 않은 펠로디핀의 경우에는 약 5% 정도의 용출율을 나타내었는데 서방정제의 제조시 고체분산체를 사용할 경우 용출율이 크게 증가되어 생체내 흡수 및 이용율이 증대될 수 있을 것으로 사료된다.

서방성 정제—고체분산체를 이용한 서방성정제는 고체 분산체, 불활성의 부형제 및 서방성기제를 혼합하고 최종적으로 활택제를 첨가한 후 직타법으로 타정하였다. 본 연구에서 사용된 서방성 기제는 직타용으로 Eudragit SPO를 사용하였고 습식과립법으로 제조할 경우에는 Eudragit®RS와 Eudragit®RL을 각각 또는 일정비율로 혼합하여 사용하였다.

Figure 4에서는 고체분산체를 사용하여 제조한 정제와 펠로디핀과 PVP K30을 단순 혼합하여 제조한 정제의 용출율을 비교하여 나타내었다. 결과에서도 알 수 있듯이 각각의 비율로 제조된 고체분산체의 서방정제는 모두 용출율이 유

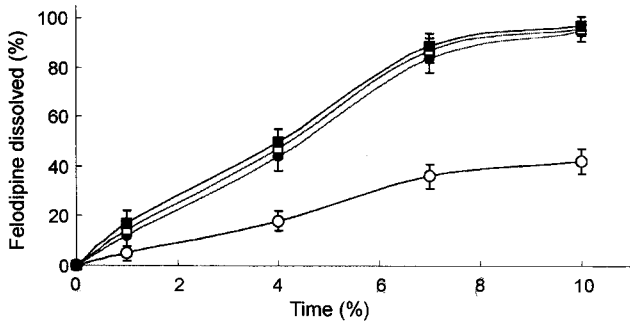


Figure 4—Dissolution profiles of felodipine from the tablets containing solid dispersions in 500 ml phosphate buffer (pH 6.8) at 37°C. Key : -○-; control felodipine tablets, -●-; felodipine : PVP(1:1), -□-; felodipine : PVP(1:4), -■-; felodipine : PVP(1:5).

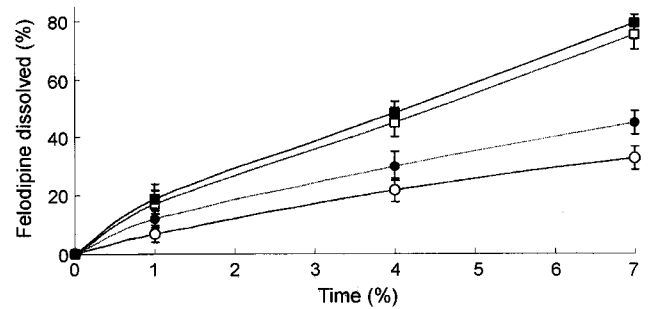


Figure 5—Effect of Eudragit on the release of drug from oral dosage form. Key : -○-; Eudragit RS alone, -●-; Eudragit RL (High conc.), -□-; Eudragit RL (Low conc), -■-; Eudragit RS30D.

사하게 나타났다. 즉 각 정제의 용출은 1, 4, 7, 10시간제 용출액을 취하여 분석하였는데 1시간 경과시 약 12~17%, 4시간 경과시 44~50%, 7시간 경과시 84~89%의 약물이 용출되었음을 알 수 있었으며 10시간 경과 시에는 모두 95% 이상의 약물이 방출되어 지속적으로 약물의 방출이 이루어지고 있음을 알 수 있었다. 반면에 펠로디핀과 PVP K30을 단순 혼합하여 제조한 정제의 경우 1시간에 5%, 4시간에 18%, 7시간에 36% 그리고 10시간 경과시에도 최대 42% 정도의 약물만이 방출되어 치료 효과를 거두기 위해서는 반드시 약물의 가용화가 선행되어야 함을 알 수 있었다. 또한 펠로디핀과 PVP K30의 혼합비가 1:1인 고체분산체를 사용하여 서방정제를 제조하여도 가용화 처리하지 않은 펠로디핀을 사용한 정제에 비해 약물 방출을 위한 요소를 최소화할 수 있으므로 약물의 방출 조절이 매우 양호함을 나타내는 결과라고 할 수 있다. 본 연구에서는 직타법과 습식과립법에 의한 서방성 정제의 제조 가능성을 검토하였는데 습식과립법 보다는 직타법이 제조가 간편하고 방출 조절이 비교적 양호하였음을 알 수 있었다. 즉, Figure 5에서와 같이 Eudragit®RS, Eudragit®RL 또는 Eudragit®RS30D를 사용하여 습식과립을 제조한 후 타정한 경우의 용출율을 나타내었는데, 이 경우 정제의 성형이 불가능하거나 약물의 방출을 조절이 용이하지 않은 단점이 있었다. 따라서 정제의 결합력 등을 보강하기 위한 별도의 부형제 및 결합제가 추가로 필요하였다.

본 연구에서 시도된 펠로디핀의 가용화 및 서방성 정제는 기존의 제품들이 용출을 향상을 위해 제제내에 추가의 계면활성제를 함유하도록 설계되었던 것과는 달리 제제학적으로 통상 사용되고 있는 친수성 고분자를 사용하여 고체분산체를 제조함으로써 난용성인 펠로디핀의 가용화를 이루고 잘 선택된 서방성 기제를 사용함으로써 약물의 방출이 양호한

제제를 개발할 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

난용성인 펠로디핀과 친수성 고분자인 PVP K30을 사용하여 고체분산체를 제조하고, 각각 서로 다른 비율로 제조된 고체분산체를 이용하여 서방성 정제를 제조한 다음 용출율을 비교한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 펠로디핀과 수용성 고분자인 PVP K30을 함께 용해하기에 적당한 용매는 메칠렌클로라이드와 아세톤을 혼합하여 사용할 경우였으며, 펠로디핀의 가용화를 위한 PVP K30의 혼합비는 1:1~1:5 정도가 적당하였으며, 최적 혼합비는 1:5 정도인 것으로 나타났다.
2. 고체분산체는 펠로디핀과 PVP K30의 비가 1:4 이상의 경우에 가장 양호한 표면 상태를 나타내었으며, 비교적 작은 입자도를 가지는 것으로 나타났다.
3. 고체분산체와 처리하지 않은 펠로디핀 용출율을 30분까지 비교하여 본 결과, 처리하지 않은 펠로디핀의 용출율은 5% 정도의 약물만이 용출되었으나 고체분산체의 경우 혼합비 1:1 및 1:4의 경우 약 70~80% 정도의 용출율을 나타내었으며, 1:5의 경우 약 90% 정도의 용출율을 나타내어 가장 양호하였다.
4. 고체분산체를 사용하여 서방성 정제를 제조하여 본 결과 Eudragit®RSPO를 사용한 직타법이 Eudragit®RS, Eudragit®RL 또는 Eudragit®RS30D를 사용하는 습식과립법에 비해 제조가 간단하고 약물의 방출 조절이 비교적 양호하였다.
5. 서방성 정제의 시간대별 약물 방출량을 조사하여 본 결과 1시간 경과시 약 12~17% 정도였으며 4시간 경과시 44~50%, 7시간 경과시 84~89%, 10시간 경과시 모두 95% 이상의 약물이 방출됨으로써 약물이 지속적으로 방출되고 있음을 알 수 있었다.

문 헌

- 1) J.H. Kim, I.C. Kwon, Y.H. Kim, S.B. La, Y.T. Sohn and S.Y. Jeong, Preparation of biodegradable microspheres containing water-soluble drug, β -lactam antibiotic. *Arch. Pharm. Res.*, **19**, 30-35 (1996).
- 2) K.H. Chun, I.C. Kwon, Y.H. Kim, S.B. La, Y.T. Sohn and S.Y. Jeong, Preparation of sodium alginate microspheres containing hydrophilic β -lactam antibiotics. *Arch. Pharm. Res.*, **19**, 106-111 (1996).
- 3) P.B. Deasy, M.R. Brophy, B. Ecanow and M.M. Joy, Effect of ethylcellulose grade and sealant treatment on the production and in vitro release of microencapsulated sodium salicylate, *J. Pharm. Pharmacol.*, **32**, 15-20 (1980).
- 4) I.K. Chun and J.H. Park, Preparation and controlled release of microcapsules containing ketoprofen- β -cyclodextrin solid dispersion, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **22**, 33-40 (1992).
- 5) K. Han, D.S. Shin, U.K. Jee and Y.B. Chung, Preparation and evaluation of sustained release Eudragit[®] microcapsules containing β -lactam antibiotics, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **22**, 267-279 (1992).
- 6) J.H. Yang, S.B. La, Y.I. Kim and N.S. Kim, Bioavailability of microspheres containing felodipine, *Yakhak Hoeji*, **44**, 440-447 (2000).
- 7) T. Uchida, I. Fujimota and S. Goto, Biopharmaceutical evaluation of sustained-release ethylcellulose microspheres containing amoxicillin using beagle dogs, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 3416-3419 (1987).
- 8) Röhm Pharma, Information Sheet, "Eudragit L" (1998).
- 9) Röhm Pharma, Information Sheet, "Eudragit S" (1998).
- 10) Röhm Pharma, Information Sheet, "Eudragit RL" (1998).
- 11) Röhm Pharma, Information Sheet, "Eudragit RS" (1998).
- 12) J. Mielcarek, Studies on inclusion complex of felodipine with β -cyclodextrin, *J. Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry*, **30**, 243 (1988).
- 13) K.E.L. Falk, S.M. Hugosson, A. Rosinski, J.A. Sjogren, New pharmaceutical preparations with extended release, *US-Patent*, 4,803,081 (1989).
- 14) G.A. Ragnarsson, K.M. Silfverstrand, J.A. Sjogren, Pharmaceutical preparation and a process for its preparation, *US-Patent*, 4,942,040 (1990).