

딜티아젬 함유 코어 펠렛으로부터 약물의 용출에 미치는 폴록사머 함량의 영향

이승우¹ · 감성훈² · 홍지웅² · 최기송² · 박은석² · 지상철^{2†}

¹중의제약, ²성균관대학교 약학부
(2002년 9월 28일 접수 · 2002년 10월 29일 승인)

Effect of Poloxamer Content on Dissolution of Diltiazem Hydrochloride from Core Pellets

Seung-Woo Lee¹, Sung-Hoon Kam², Ji-Woong Hong², Ki-Song Choi², Eun-Seok Park² and Sang-Cheol Chi^{2†}

¹ChoongWae Pharma Co., Hwasung 445-976, Korea

²College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746, Korea

(Received September 28, 2002 · Accepted October 29, 2002)

ABSTRACT—In order to evaluate the effect of poloxamer 407 content on the dissolution profiles of pellets, diltiazem HCl (DTL) core pellets were prepared with poloxamer 407 (50–90% w/w, with lactose as filler) using an extruder and a spheronizer. Any possible interaction between the drug and excipients was evaluated using DSC, IR and TLC. Dissolution tests were performed using USP basket method. In addition, scanning electron micrograph was performed to examine the surface roughness and cross sections. The release of DTL from the core pellets was decreased with increasing poloxamer 407 content. Cracks appeared on the surface of the core pellets with increasing the poloxamer 407 content, which may play a role on the retardation of the release of DTL from core pellets. There was no any significant interaction between the drug and excipients employed to prepare the core pellets.

Key words—Diltiazem HCl, Extrusion-spheronization, Pellets, Poloxamer

딜티아젬은 벤조치아제핀계 칼슘 채널 차단제로¹⁾ 경구로 투여하는 경우에 주로 소장을 통하여 흡수되지만 흡수 후에는 혈중 소실반감기가 2.7~4.7 시간으로 매우 짧다.^{2,3)} 이러한 약물은 투여 후에 약효의 지속 시간을 연장함으로써 1회 투여로 약물의 혈중 농도를 장시간동안 유지할 수 있다면 빈번하게 투여해야 하는 불편과 환자가 약물의 복용 지시를 따르기 어려워 발생하는 문제들을 방지할 수 있을 것이다.

딜티아젬은 일반 정제를 경구투여 하는 경우에는 60 mg을 4회 투여해야 하는 불편함이 있으며 최고 혈중농도가 낮고, 하루 2회 투여하는 120 mg 서방성 제제를 사용하더라도 최고 혈중농도에 도달하는 시간이 길어지는 단점이 있다. 최고 혈중농도에 도달하는 시간은 일반 정제, 서방성제제, 2회 투여하는 제제의 경우에 대체로 2~3, 4~11, 10~14시간이다. 한편 투여 용량이 증가하면 경구투여에 의한 생체내 이용률이 증가하지만 비례 관계는 없으며, 일반 정제를 60 mg에서 120 mg으로 투여량을 증가하거나 서방성 제제를 120 mg에서 240 mg으로 증량하면 약물의 생체내 이용률은

3배로 증가되며, 서방성 제제의 경우에도 240 mg에서 360 mg으로 증량하면 생체내 이용률은 2배로 증가된다.⁴⁾ 딜티아젬은 산에 불안정하여 위장관내에서 가수분해되며 초회통과 대사를 거치므로 생체내 이용률이 낮고 혈중 소실 반감기가 짧아 하루에 3내지 4회 반복투여 해야 때문에 약물의 생체내 이용률을 증가시키고 환자의 복용순응도를 높이기 위하여 서방성 제제의 설계는 필수적이라 하겠다.

정제나 캡셀의 형태로 투여되는 경우에는 그 크기 때문에 유분부 팽윤과 통과 속도가 매우 불규칙하여 혈중 농도의 상승과 강한 위장관 자극 등의 부작용 발현율을 높일 가능성이 있다. 이와 같이 정제나 캡셀제가 가지고 있는 문제점을 해결하기 위한 시도가 multiple unit formulation인데 이 제형은 약물 흡수를 극대화 할 수 있으며 위장관내의 통과 속도에 영향을 덜 받으며 통과 속도의 편차를 줄일 수 있음이 알려졌다. Multiple unit formulation의 대표적인 형태가 펠렛인데 최근에 경구용 지속성 제제의 발전과 더불어 관심이 커지고 있으며 구형의 펠렛을 코팅하여 주성분의 지속적인 용출을 도모하는 연구가 활발해지고 있다.

본 연구에서는 딜티아젬을 모델 약물로 하고 폴록사머 407과 유당을 부형제로 사용하여 압출-구형화 (extrusion-

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 031)290-7709, E-mail : scchi@skku.ac.kr

Table I—Formulations of Diltiazem Core Pellets

Ingredients	Formulations (mg)		
	CP-1	CP-2	CP-3
Diltiazem HCl	15	15	15
Poloxamer 407	150	210	270
Lactose	135	75	15

spheronization) 방법으로 구형의 펠렛을 제조하고 폴록사머의 사용 비율이 코아 펠렛의 물리적 특성과 약물의 용출에 미치는 영향을 평가하여 수용성 약물인 딜티아젬의 용출제어 제제화의 가능성을 평가하고자 하였다.

실험방법

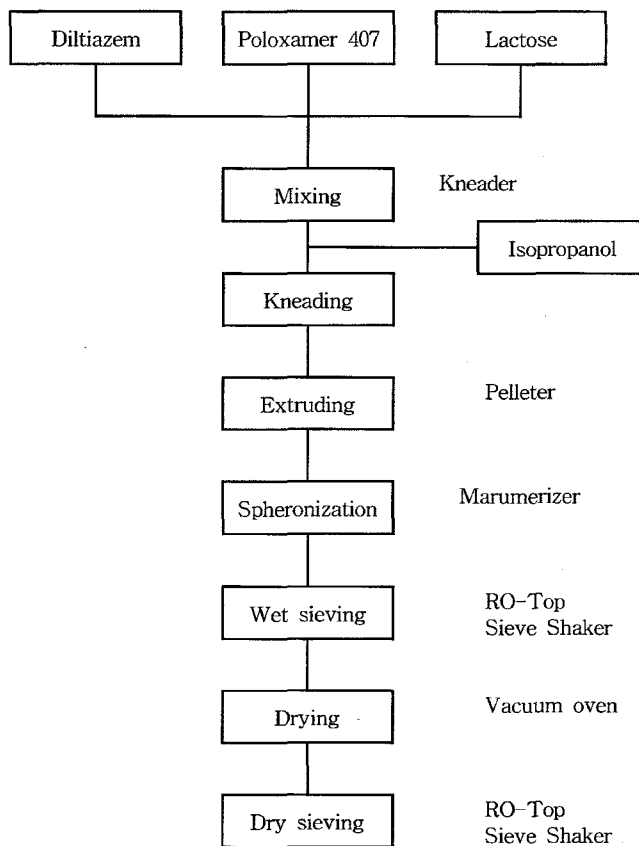
재료 및 시약

딜티아젬 염산염 (이하 딜티아젬, Zambon Group, Fine Chemicals, Italy), 폴록사머 407 (BASF Wyandott Co., Germany), 유당 200 mesh (DMV International Pharma., Holland), 인산이수소칼륨, 수산화나트륨, 이소프로판올 (Yakuri Pure Chemicals Co., Japan)은 구입 후 더 이상 정제하지 않고 사용하였으며, 물은 실험실에서 증류수를 탈이온화시켜 사용하였다.

딜티아젬 코아 펠렛의 제조

수용성 약물인 딜티아젬을 multiple unit formulation의 형태로 제조하여 서방화하기 위하여 실험에 사용된 코아 펠렛의 처방은 Table I에 표시하였다. 펠렛 제제의 투여 형태가 캡슐제인 점과 펠렛의 밀도를 감안하여 전체 처방량을 300 mg을 기준으로 하였으며 폴록사머 407의 비율을 50, 70, 90%로 증량하였고 딜티아젬의 사용 비율은 일정하게 고정해야 폴록사머가 딜티아젬의 용출에 미치는 영향을 평가할 수 있기 때문에 5%로 고정하였다. 유당은 처방의 전체량을 맞추기 위해 사용하였다.

압출-구형화 방법에 의한 딜티아젬 코아 펠렛의 제조방법은 Scheme I에 나타난 바와 같다. 혼합과 연합 공정은 연합기 (AR400, Erweka, Germany)를 사용하였다. 딜티아젬, 폴록사머 407, 유당을 연합기에서 10분간 혼합한 후 이소프로판올을 충분히 가하여 연합하였다. 연합물은 screw형 압출기인 pelleter (P-60, Kwangi, Korea)의 호퍼에 적당량씩 넣고 1.5 mm screen으로 압출하여 원주상으로 성형하였다. 압출물을 구형화하는데 사용된 marumerizer (E-210, Kwangi, Korea)내에 장착된 마찰판은 210 mm 직경의 cross-hatch형을 사용하였으며 450 rpm으로 2~4분간 구형화하였다. 구형



Scheme I—Schematic diagram of the method to prepare diltiazem core pellets using extrusion-spheronization process.

화 공정이 완료된 코아 펠렛은 14호체로 wet sieving을 실시하고 체를 통과한 과립만을 취하여 건조 오븐 (VO10X, Jeio Tech, Korea)에서 24시간 건조하였으며 건조판 위에 고르게 펼쳐서 용매로 사용된 이소프로판올을 완전히 휘산시켰다. 건조가 완료된 펠렛은 sieve shaker (J-893, Jisico, Korea)에서 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35 호체를 사용하여 분급하였다.

코아 펠렛중 딜티아젬의 함량 측정

제조된 코아 펠렛에 봉입된 딜티아젬의 함량 측정은 딜티아젬 표준품 10 mg을 정밀하게 칭량하여 500 ml의 pH 6.8 인산염 완충액에 완전히 용해시켜 표준액으로 사용하였다. 코아 펠렛은 처방별로 유발에서 균질하게 분쇄한 후에 300 mg을 칭량하여 표준액과 동일하게 조작한 후 10분간 초음파로 추출하여 검액으로 하였다. 검액은 0.45 µm 멤브레인 필터 (Cellulose acetate, Sartorius, Germany)로 여과하여 흡광도측정기 (UV-2100, Shimadzu, Japan)로 237 nm에서 흡광도를 측정하여 함량을 계산하였다.

코아 펠렛으로부터 딜티아젬의 용출시험

코아 펠렛으로부터 딜티아젬의 용출은 USP XXIII의 release test 1법 (Basket method)에 의해 측정하였다. 용출 시험기 (PTWS II, Pharmatest, Germany)를 사용하여 동시에 딜티아젬 15 mg 해당량을 6개의 시료로 취하여 용출물을 측정하였다. 용출액으로는 pH 6.8 인산염 완충액을 각각 750 ml를 사용하였고 회전속도는 75 rpm, 용출액의 온도는 37±0.5°C를 유지하였다. 용출액은 사용 전에 80°C로 5분간 가열하여 기포를 제거한 후 용출시험을 실시하였다. 용출 시작 후 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60분에 용출액으로부터 각각 5 ml를 취한 다음 즉시 용출액과 동일한 온도로 가열된 새로운 동량의 용출액을 보충하여 일정량이 유지되도록 하였다. 시료는 0.45 µm 멤브레인 필터로 여과한 후 흡광도측정기를 이용하여 237 nm에서 정량하였다.

코아 펠렛으로부터 딜티아젬 용출속도의 측정

딜티아젬 코아 펠렛으로부터 용출기전을 연구하기 위하여 시간대 용출되지 않은 약물 %의 양상을 도해하고 그래프로부터 50% 용출 시간(T_{50%})을 얻었으며 다음과 같이 3가지의 용출 모델을 이용하여 구한 용출속도 상수는 최초 코팅 펠렛의 함량을 100%로 하고 m을 일정 시간 후 용출되지 않은 약물의 %로 환산하여 구하였다.⁵⁾

- (1) $m_0 - m = k_0 \times t$: Zero-order kinetics
- (2) $m_0^{1/3} - m^{1/3} = k_{1/3} \times t$: Cube root law
- (3) $m_0 - m = k_{1/2} \times t^{1/2}$: Higuchi model

여기서 m_0 은 코아 펠렛 300 mg중 딜티아젬의 함량 (mg), m 은 일정 시간 후 용출되지 않은 딜티아젬의 함량 (mg), k_0 은 zero-order kinetics의 용출 속도 상수 (mg/hr), $k_{1/3}$ 은 cube root law의 용출 속도 상수 (mg^{1/3}/hr), $k_{1/2}$ 은 Higuchi model의 용출 속도 상수 (mg/hr^{1/2}), t 는 시간 (hour)을 나타낸다.

딜티아젬-폴록사머 407로 제조한 코아 펠렛과 물리적 혼합물의 물리화학적 특성 측정

코아 펠렛의 구성 성분 각각과 폴록사머 407의 농도를 50, 70, 90%로 다르게 하여 제조한 코아 펠렛과 물리적 혼합물에 대하여 코아 펠렛의 물리적인 상태를 확인하기 위하여 differential scanning calorimeter (이하 DSC, DSC 200, Netzsch, Germany), Fourier transform infrared spectrometer (이하 FT-IR, 300-E, Jasco, Japan)과 TLC 분석을 실시하였다.

DSC 측정은 30°C에서 260°C까지 측정하였다. 시료 약 10 mg을 알루미늄 open-pan에 넣고 질소가스로 분당 5 ml씩 치환하였으며 가열 속도는 분당 10°C 승온하여 각각의 thermogram을 비교 분석하였다.^{6,7)} 브롬화칼륨 정제법으로 FT-IR 분석을 실시하고 spectra를 비교함으로써 폴록사머와 구성성분간에 상호작용이 있는지 여부를 확인하였으며, 딜티아젬 코아 펠렛의 화학적인 안정성을 확인하기 위하여 Corrigan 등⁸⁾과 Chowdary 등⁹⁾의 방법에 따라 TLC 분석을 실시하였다. 딜티아젬으로서 0.4 mg/ml가 되도록 코아 펠렛을 pH 6.8 인산염 완충액에 녹인 후 30 µl를 spotting하여 전개하고 요오드증기로 반점을 확인하였다. 이때 전개용매로는 메탄올 : 암모니아액을 100 : 1.5의 비율로 사용하였다.

실체 현미경을 사용한 코아 펠렛의 관찰

코아 펠렛의 표면상태를 실체현미경으로 확인하는 한편 횡단면을 관찰하기 위한 검체의 제조는 용해된 파라핀에 코아 펠렛을 넣고 냉각시켜 고정하였다. 고정시킨 코아 펠렛을 다이아몬드 칼이 장착된 rotary microtome (8202, Reichert-Jung, Germany)을 사용하여 횡단면을 자른 다음, 실체현미경 (SZ-PT1145, Olympus, Japan)으로 확대하여 확인하였다.

통계처리

Student의 t-test를 이용하여 유의성 검정을 수행하였으며 p<0.05의 수준에서 판정하였다.

결과 및 고찰

딜티아젬 코아 펠렛의 처방 설계

본 연구는 폴록사머 407을 기본으로 하는 코아층을 용출액에 노출시켰을 때 폴록사머 겔을 형성하게 되고 약물의 용출이 형성된 겔 층에 의하여 영향을 받도록 코아 펠렛을 설계하고자 하였다. 펠렛의 설계에 있어 물에 녹지 않는 부형제는 그 자체가 약물의 용출을 지연시킬 수 있기 때문에 폴록사머 407의 사용량이 용출에 미치는 영향을 평가하는데 부적절하므로 일반적으로 펠렛 제제에 널리 사용되고 있는 미결정셀룰로오스의 사용을 배제하고 약물과 상호작용이 없으며 수분함량이 비교적 낮고 유동성이 양호하며 구형화 공정시에 생길 수 있는 폴록사머 407의 점착성을 감소시킬 수 있다고 판단되는 유당¹⁰⁻¹³⁾을 부형제로 사용하였다.

딜티아젬의 분석

딜티아젬 코아 펠렛의 처방별 약물 함량 측정과 약물 용출 시험은 각각 HPLC (Hitachi, Model D-6000, Japan)와

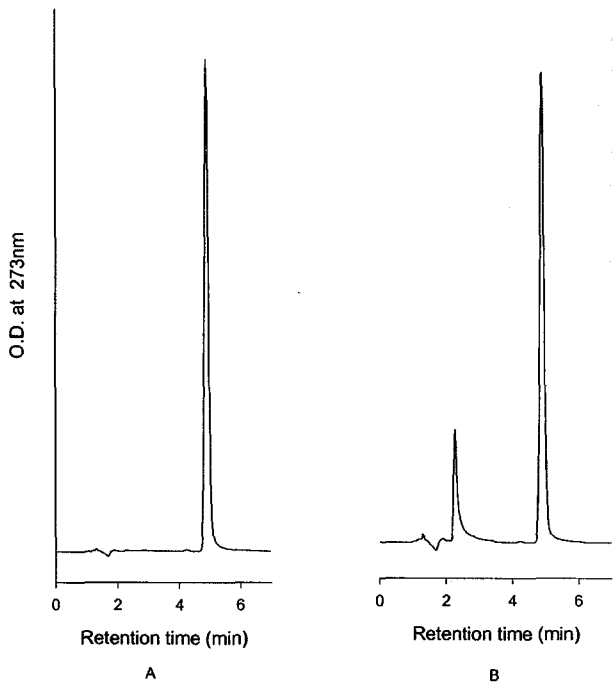


Figure 1—Representive HPLC chromatograms of diltiazem (A) and diltiazem core pellet (B) in phosphate buffer at pH 6.8.

흡광도측정기로 확인하였다. 딜티아젯의 함량을 HPLC로 분석하였을 때 얻어진 크로마토그램은 Figure 1과 같았으며, 크로마토그램에서 알 수 있듯이 딜티아젯은 다른 피크로부터 잘 분리되었고, 딜티아젯의 retention time은 약 4~5분이었다. 코아 펠렛으로부터 용출된 딜티아젯의 함량은 흡광도측정기로 분석하였으며 1.11~6.67 µg/ml(약물 함량의 16.7~100%)의 범위에서 검량선을 작성한 결과, 흡광도측정기와 HPLC로 분석했을 때의 상관 계수(r)는 0.999 이상으로서 두 가지 분석법이 양호한 직선성을 나타내었다.

딜티아젯-폴록사머 407로 제조한 코아 펠렛의 물리화학적 특성 측정

코아 펠렛내에서의 딜티아젯의 안정성과 화학적 변화를 DSC, IR, TLC로 확인하였다. Figure 2는 딜티아젯, 유당과 폴록사머 407의 농도를 다르게 제조한 코아 펠렛 (50, 70, 90%) 및 동일한 물리적 혼합물의 FT-IR spectra로서 코아 펠렛과 물리적 혼합물 중의 딜티아젯의 spectra가 모두 일치하고 있음을 보여주고 있다.

Figure 3에 나타난 TLC 분석 결과는 딜티아젯 표준품과 유의차 없는 R_f치를 나타냈으며 추가 spot도 발견되지 않아 코아 펠렛의 제조로 인한 딜티아젯의 물성 변화가 없음을 보여주고 있다.

딜티아젯과 폴록사머 407 및 유당의 compatibility를 확인

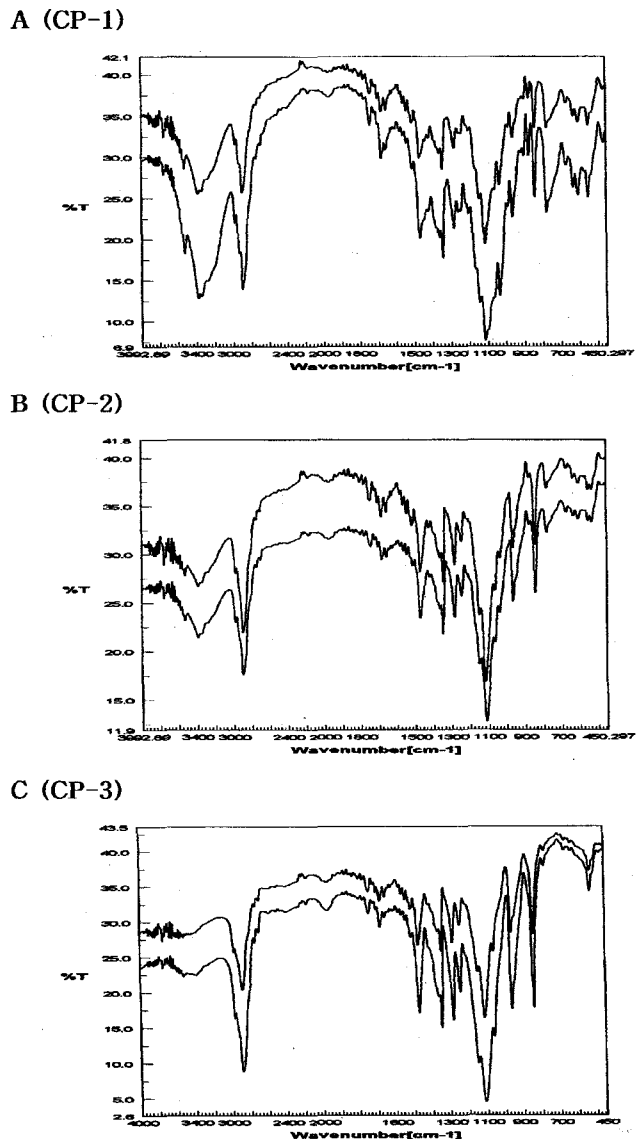


Figure 2—FT-IR spectra of core pellets (lower) and physical mixtures (upper).

하기 위하여 이들의 물리적인 혼합물과 압출-구형화 방법으로 제조한 코아 펠렛의 DSC thermogram을 비교하였다. Figure 4에서 혼합물과 코아 펠렛의 thermogram 간에는 차이가 없어 딜티아젯의 물성에 변화가 없음을 보여주고 있다. 딜티아젯과 폴록사머 407과 유당을 동량 사용한 물리적 혼합물의 thermogram (Figure 5-A)에서는 유당과 딜티아젯 피크가 200°C 부근에서 broad하게 나타났으며 여기에 딜티아젯의 양을 2배로 증량하여 딜티아젯, 폴록사머 407과 유당을 2:1:1로 혼합한 경우(Figure 5-B)는 1:1:1의 혼합물의 결과보다는 선명한 피크가 190°C 부근에서 나타났다. 한편 폴록사머 407의 양을 2배로 증량하면(Figure 5-C) 유당과 딜

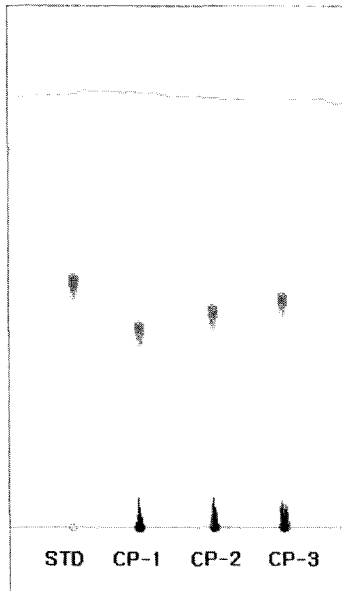


Figure 3—TLC of pure diliazem and different concentrations of core pellets. Key: STD; pure diliazem.

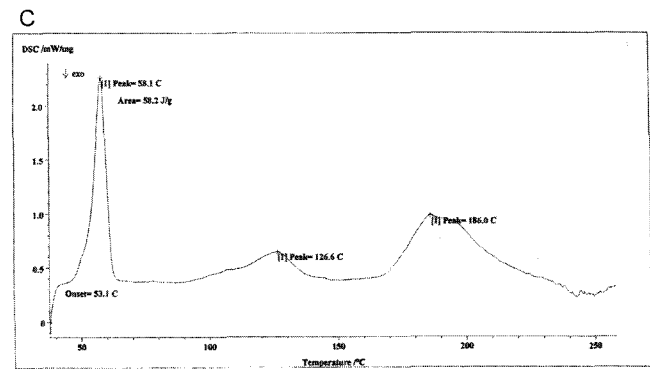
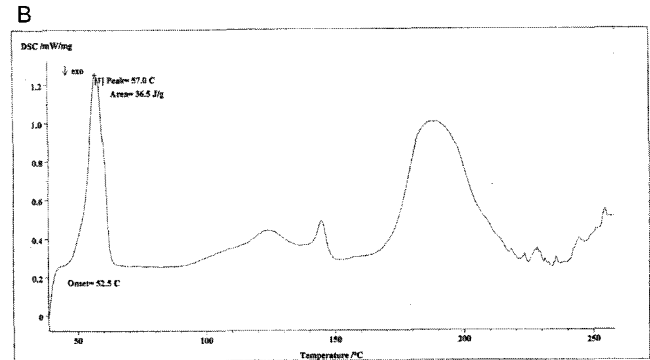
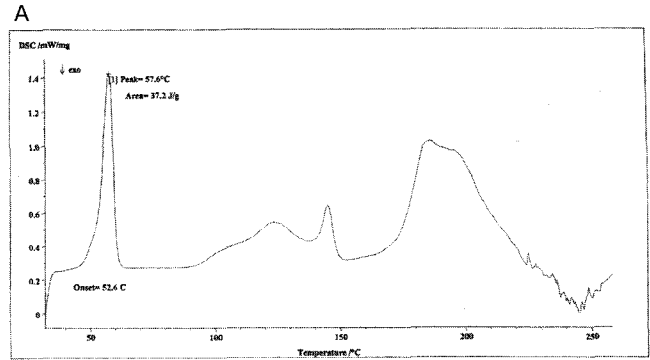


Figure 5—DSC thermograms of physical mixtures of diliazem, poloxamer 407 and lactose at the ratio of 1:1:1 (A), 2:1:1 (B), and 1:2:1 (C).

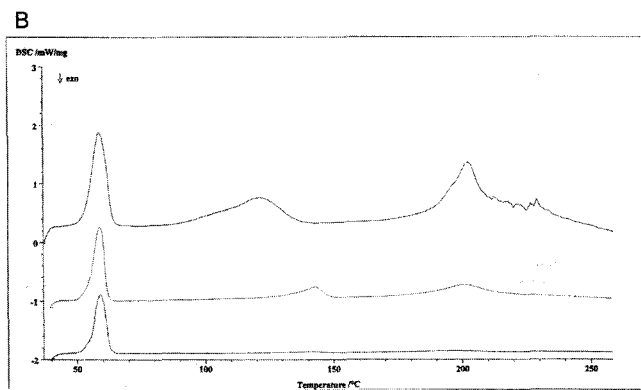
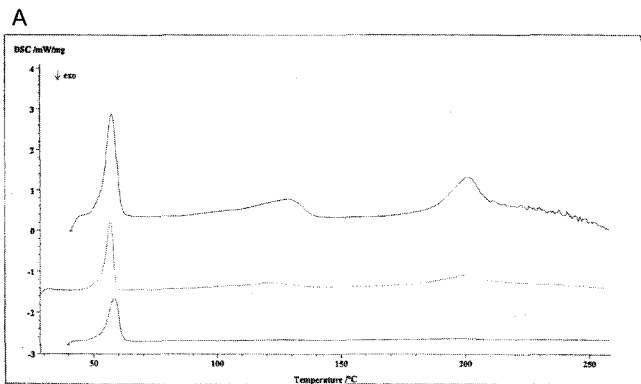


Figure 4—DSC thermograms of physical mixtures (A) and core pellets (B) of CP-1, CP-2, CP-3 formulations.

티아젬의 피크는 186°C 부근에서, 유당의 다른 하나의 피크는 126°C로 shift되어 나타났다.

딜티아젬의 함량이 고정된 상태에서 폴록사머의 혼합 비율이 50% 이상으로 증가하면 딜티아젬의 피크가 확인하기 어려울 정도로 broad해지는데 이는 구성성분간의 화학적 반응에 기인한 것이 아니라 딜티아젬에 비하여 폴록사머 407의 비율이 10배 이상으로 크기 때문으로 판단되며 이러한 결과는 딜티아젬이 무정형의 상태로 균등하게 분산되었거나 폴록사머의 안으로 녹아 들어갔기 때문이라고 사료된다.¹⁴⁾ 이상의 결과에 비추어 딜티아젬은 폴록사머 407을 사용하여 코어 펠렛을 제조하였을 때 다른 화학적인 반응을 일으키지 않았음을 확인할 수 있었으며 폴록사머 407내에서 미세균등하게 분산되어 있는 상태인 것으로 추측할 수 있었다.

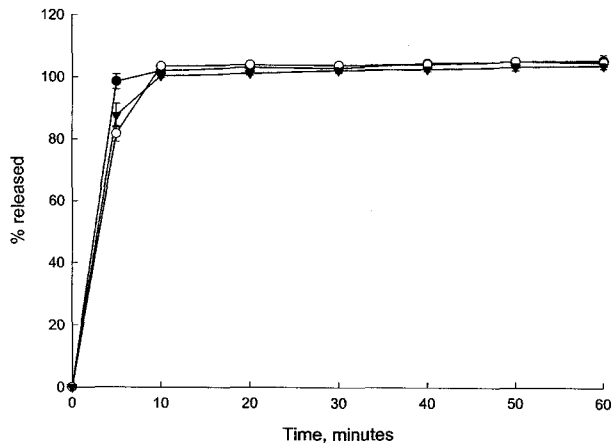


Figure 6—Effect of poloxamer 407 amount on dissolution profiles of diltiazem from core pellet. Key: ●; Diltiazem : Poloxamer 407 : Lactose (1:10:9), ▼; Diltiazem : Poloxamer 407 : Lactose (1:14:5), ○; Diltiazem : Poloxamer 407 : Lactose (1:18:1).

코아 펠릿 중 딜티아젯의 함량 측정

코아 펠릿에 봉입된 딜티아젯 함량의 측정 결과는 95% 이상으로 폴록사머 407을 이용하여 압출-구형화 방법으로 제조하는 경우에 주성분의 함량이 균일한 펠릿의 제조가 가능함을 확인할 수 있었다.

코아 펠릿으로부터 딜티아젯의 용출율 측정

폴록사머의 사용 비율을 변화시켰을 때 코아 펠릿으로부터 딜티아젯의 용출 결과의 차이를 측정하고 이 결과로부터 용출 기전을 규명하고 서방화의 가능성을 평가하기 위하여 코아 펠릿으로부터 딜티아젯의 용출율을 측정하였다. 딜티아젯의 용출 양상은 Figure 6에 나타내었는데 서로 다른 처방의 코아 펠릿(CP-1, CP-2, CP-3)의 T_{50%}은 각각 2.54, 2.85, 3.01 분으로서 폴록사머 407의 사용량이 증가함에 따라 T_{50%}도 증가하는 양상을 보였다. 용출시험 시작 초기(10 분 이내)에 봉입한 약물 대부분이 빠르게 용출되는 원인은 물에 잘 녹는 딜티아젯이 코아 펠릿에 균질하게 분산되어 있기 때문에 코아 펠릿 표면의 딜티아젯이 용출액에 용해되면서 겔 층의 표면에 water channel이 만들어져 용매와의 접촉 표면적을 단시간에 증가시키므로써 겔 층에 분산되어 있던 딜티아젯이 일시에 용출되어 나오게 되기 때문이다. 용출시험 시작 후 5분 동안의 용출 속도의 경우 폴록사머 407 사용량의 증가에 따라 유의성 있는 차이가 있음이 관찰되었다(p<0.05).

시간에 따른 용출 결과를 zero-order kinetics, cube root law와 Higuchi model에 각각 적용하여 구한 용출속도를 Table II에 나타내었다. 3가지 용출 모델에 fitting한 결과,

Table II—Dissolution Parameters of Diltiazem from Core Pellets Using Different Models

Formulation	Zero-order kinetics		Cube root law		Higuchi model	
	K ₀ (mg/hr)	r	K _{1/3} (mg ^{1/3} /hr)	r	K _{1/2} (mg/hr ^{1/2})	r
CP-1	15.01	0.9932	0.60	0.9821	52.57	0.9997
CP-2	13.91	0.9952	0.34	0.9985	48.56	0.9988
CP-3	12.56	0.9970	0.29	0.9992	43.57	0.9982

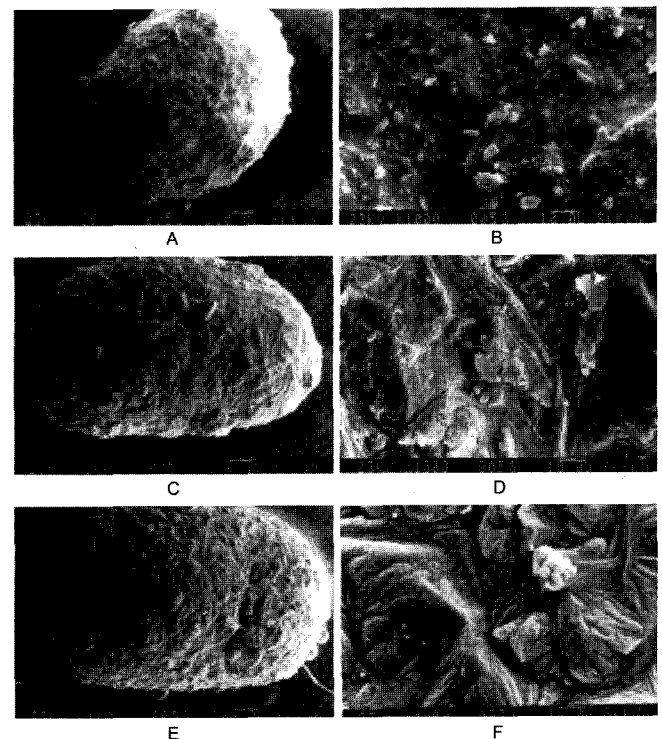


Figure 7—Scanning electron micrographs of core pellet of diltiazem. Key: A, B; CP-1, C, D; CP-2, E, F; CP-3 (magnification: A; 86x, C, E; 100x, B, D, F; 1000x).

딜티아젯과 폴록사머 407의 비율이 1 : 10과 1 : 14인 처방 (CP-1, CP-2)은 Higuchi model로 잘 설명되었는데 이것은 딜티아젯이 용해되면서 겔 층의 표면에 water channel이 만들어지고 이 channel을 통하여 침투한 용출액을 통하여 약물이 확산됨으로써 폴록사머 407의 겔 층으로부터 약물의 용출이 일어나는 것으로 설명할 수 있겠다. 반면에 폴록사머 407의 비율이 1 : 18로 늘어난 처방(CP-3)에서의 상대적으로 낮은 용출은 CP-1, CP-2에 비하여 폴록사머 407의 함량이 많기 때문에 water channel이 만들어지는 시간과 용출 용매의 침투가 지연됨으로써 나타나는 것으로 설명할 수 있겠다. 그러나 전체적인 용출경향은 Higuchi model에 따라 해석할 때 무리가 없어 주 용출기전은 확산에 의한 것으로 추정되고 이 확산에 영향을 미칠 수 있는 요인들이 최종 약

물의 용출에 영향을 미칠 수 있을 것으로 예상된다.

실체 현미경을 사용한 코아 펠렛의 관찰

압출-구형화 방법으로 제조한 코아 펠렛의 표면상태는 실체현미경으로 확인한 결과 Figure 7에 표시한 바와 같이 구형의 상태가 양호한 코아 펠렛이 제조되었음을 표면 사진을 통하여 확인할 수 있었다. 한편 표면에는 균열이 발생하였는데 폴록사머 407의 사용 비율이 50% 이상의 고비율인 경우에 건조되면서 생긴 것으로서 폴록사머 407의 비율이 증가할수록 표면의 균열상태가 심하였다. 이 균열은 용출시험 중에 용출액이 폴록사머를 쉽게 팽윤시켜 표면의 겔층의 형성을 촉진하는데 기여하여 폴록사머 407의 사용비율이 증가할수록 용출속도가 상대적으로 지연되는 결과와 관련이 있을 것으로 추정된다.

결 론

수용성 약물인 딜티아젬의 용출제어가 가능하도록 폴록사머 407을 사용하여 코아 펠렛을 제제 설계하고 평가한 결과로부터 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 폴록사머 407을 사용하여 압출-구형화 방법으로 딜티아젬 함량이 95% 이상인 코아 펠렛을 제조할 수 있었다.
2. 코아 펠렛의 물리화학적 특성을 측정된 결과, 딜티아젬과 폴록사머 407 사이에는 화학적인 상호반응이 없었음을 확인하였다.
3. 용출 시작후 5분동안의 용출속도는 폴록사머 407의 사용량의 증가에 따라 유의성 있는 감소가 있었다($p < 0.05$).
4. 딜티아젬의 용출 결과를 이론적인 용출 모델에 fitting한 결과는 Higuchi model에 공통적으로 높은 적용성을 보여주 용출 기전이 확산에 의한 것으로 추정된다.
5. 실체 현미경으로 표면상태를 확인한 결과, 폴록사머 407의 사용비율이 증가할수록 표면의 균열이 증가하였으며 이 균열은 용출액에 의한 표면의 겔층의 형성을 촉진하여 용출속도에 영향을 미칠 것으로 추정된다.

문 헌

1) C.M. Won and A.K. Iula, Kinetics of hydrolysis of diltiazem, *Int. J. Pharm.*, **79**, 183-190 (1992).

- 2) K. Uekama, T. Horikawa, Y. Horiuchi and F. Hirayama, In vitro and in vivo evaluation of delayed-release behavior of diltiazem from its *O*-carboxymethyl-*O*-ethyl- β -cyclodextrin complex, *J. Contr. Rel.*, **25**, 99-106 (1993).
- 3) K. Klokkers-Bethke and W. Fisher, Development of a multiple unit drug delivery system for positioned release in the gastrointestinal tract, *J. Contr. Rel.*, **15**, 105-112 (1991).
- 4) G.K. McEvoy, Diltiazem hydrochloride in *AHFS Drug Information*, American Society of Health-System Pharmacists, Wisconsin, 1317-1324 (1998).
- 5) F. Carli, G. Capone, I. Colombo, L. Magarotto and A. Motta, Surface and transport properties of acrylic polymers influencing drug release from porous matrices, *Int. J. Pharm.*, **21**, 317-329 (1984).
- 6) M. Lovrecich, F. Nobile, F. Rubessa and G. Zingone, Effect of ageing on the release of indomethacin from solid dispersion with Eudragits, *Int. J. Pharm.*, **131**, 247-255 (1996).
- 7) W.L. Rocco, C. Morphet and S.M. Laughlin, Solid-state characterization of Zanolone, *Int. J. Pharm.*, **122**, 17-25 (1995).
- 8) O.I. Corrigan, E.M. Holohan and M.R. Reilly, Physicochemical properties of indomethacin and related compounds co-spray dried with polyvinylpyrrolidone, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **11**, 677-695 (1985).
- 9) K.P.R. Chowdary and K.V.V.S. Babu, Dissolution, bioavailability and ulcerogenic studies on solid dispersions of indomethacin in water soluble cellulose polymers, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **20**, 799-813 (1994).
- 10) S. Erikainen, Effect of spheronization on some properties of uncoated and coated granules containing different kinds of fillers, *Int. J. Pharm.*, **77**, 89-106 (1991).
- 11) S. Erikainen and A.S. Lindqvist, The behaviour of various fillers in spheronized uncoated and film-coated granules containing slightly water-soluble indomethacin, *Int. J. Pharm.*, **75**, 181-192 (1991).
- 12) K.E. Fielden, J.M. Newton and R.C. Rowe, The influence of lactose particle size on spheronization of extrudate processed by a ram extruder, *Int. J. Pharm.*, **81**, 205-224 (1992).
- 13) R. Bianchini, G. Bruni, A. Gazzaniga and C. Vecchio, Influence of extrusion-spheronization processing on the physical properties of d-indobufen pellets containing pH adjusters, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **18**, 1485-1503 (1992).
- 14) S.L. Law, F.M. Lin and C.H. Chaing, Dissolution and absorption of nifedipine in polyethylene glycol solid dispersion containing phosphatidylcholine, *Int. J. Pharm.*, **84**, 161-166 (1992).