

## 친수성고분자 및 비이온성 계면활성제를 이용한 펠로디핀 서방정제의 설계

이진교 · 양성문 · 이봉상\* · 전홍렬\* · 이재희\*\*† · 최영록\*\*†

구주제약(주), \*씨티씨비아이오(주), \*\*중앙대학교 약학대학

(2006년 7월 18일 접수 · 2006년 8월 11일 승인)

### Formulation of Sustained-release Tablets of Felodipine using Hydrophilic Polymers and Non-ionic Surfactants

Jin-Kyo Lee, Sung-Woon Yang, Bong-Sang Lee\*, Hong Ryeol Jeon\*, Jaehwi Lee\*\*† and Young Wook Choi\*\*†

Formulation Lab. Guju Pharmaceutical Co., Ltd., Kyeongki-do 445-964, Korea

\*Dosage form development dept. CTCBIO Inc., Kyeongki-do 445-972, Korea

\*\*College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

(Received July 18, 2006 · Accepted August 11, 2006)

**ABSTRACT** – Felodipine, a calcium-antagonist of dihydropyridine type, is a poorly water soluble drug and has very low bioavailability. As preceding studies, use of solid dispersion systems and surfactants (solubilizers) has been suggested to increase dissolution and to improve bioavailability of felodipine. But in case of solid dispersion systems, large amount of toxic organic solvents should be used and manufacturing process time become longer than conventional process. In case of using surfactants, as time elapsed, decreasing of dissolution rate of felodipine due to crystallization has been reported. In this study, Copovidon as a hydrophilic polymer and Transcutol® as a surfactant were combined to formulations in order to increase dissolution of felodipine and conventional wet granulation process were applied to manufacturing of formulations. The effect of Copovidon and Transcutol® on the dissolution of felodipine was investigated in-vitro. When Copovidon and Transcutol® used simultaneously, the dissolution rate of felodipine was prominently increased compared with when used separately and the maximum increase in the dissolution of felodipine was 5.8 fold compared to control. This is most probably due to synergy effect by combination of Copovidon and Transcutol®. Felodipine sustained release tablets were successfully formulated using several grades of HPMC as a release retarding agent. The stability of felodipine sustained release tablet was evaluated after storage at accelerated condition (40°C/75% RH) for 6months in HDPE (High density polyethylene) bottle. Neither significant degradation nor change of dissolution rate for felodipine was observed after 6months. In conclusion, felodipine sustained release tablet was successfully formulated and dissolution of felodipine, poorly water soluble drug, was prominently increased and also stability was guaranteed by using combination system of hydrophilic polymer and surfactant.

**Key words** – Felodipine, Hydrophilic polymer, Surfactant, Combination, Synergy effect

펠로디핀 (Felodipine, ethyl methyl 4-(2,3-dichlorophenyl)-1,4-dihydro-2, 6-dimethyl pyridine-3,5-dicarboxylate)은 디하드로파리딘 (Dihydropyridine)계열의 칼슘 길항제로 세포질내의 칼슘농도를 감소시켜 혈관 평활근의 수축을 차단하고 이로 인해 말초혈관의 저항이 감소되어 혈압을 저하시키는 작용을 나타낸다. 물에 난용성인 펠로디핀은 약 0.5 mg/L의 낮은 용해도를 가지고 있어 약물의 흡수가 매우 낮은 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup>

난용성인 펠로디핀의 생체이용률을 증가시키기 위한 선행

연구로는 크게 고체분산체를 제조하거나 계면활성제를 이용하여 펠로디핀의 용해도를 개선하는 방법이 연구되었다.

고체분산체 제조에 관한 연구들로 Gil 등<sup>2)</sup>은 친수성고분자인 포비돈 (Polyvinyl pyrrolidone, Povidone)을, Karsvas 등<sup>3)</sup>은 친수성고분자로 카르복시메칠셀룰로오스나트륨 (Carboxymethyl cellulose sodium, CMCS), 히드록시에칠셀룰로오스 (Hydroxy ethyl cellulose, HEC), 히드록시프로필메칠셀룰로오스 (Hydroxy propyl methyl cellulose, HPMC) 등을 이용하여 용매법으로 고체분산체를 제조하여 펠로디핀의 용해도 증진을 보고하였다. 그러나 이들이 사용한 용매법의 경우에는 고체분산체를 제조하기 위하여 비교적 다량의 유기용매를 사용해야 하므로 고비용의 발생 및 최종 제품 중 유독성의 유기용매가 잔류할 수 있는 위험성 등의 단점이 있

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)820-5606, E-mail : jaehee@cau.ac.kr  
Tel : 02)820-5609, E-mail : ywchoi@cau.ac.kr

으며 최종 제제로의 제제화를 위해 또 한번의 추가공정을 더 거쳐야 하므로 제조시간 및 제조공수가 늘어나게 되어 추가비용이 발생하는 문제가 있다.

계면활성제를 사용한 연구들로 Falk 등<sup>4)</sup>은 크레모포어 (Cremophor)등의 비이온계 계면활성제를, Marianne 등<sup>1)</sup>은 라우릴황산나트륨 (Sodium lauryl sulphate, SLS), 브롬화세틸 트리메칠암모늄 (Cetyltrimethyl ammonium bromide, CTAB) 등의 이온성 계면활성제를 사용하여 펠로디핀의 용해도 개선을 보고하였다. 그러나 펠로디핀을 계면활성제를 사용하여 가용화시켜 용해도를 개선시키는 방법은 시간이 경과함에 따라 펠로디핀의 결정화에 의해 용출이 저하되는 문제점이 있다고 보고되고 있다.<sup>2)</sup>

따라서 이러한 문제의 해결을 위해서는 최적화된 제조공정의 확립과 동시에 제제의 안정성을 확보하는 방법이 요구된다. 본 연구에서는 친수성 고분자와 계면활성제를 병용하여 난용성 약물인 펠로디핀의 용출률 증가에 미치는 영향을 평가하였으며, 펠로디핀 서방정제를 제조한 후 펠로디핀 용출률의 경시변화를 측정하여 친수성 고분자와 계면활성제의 병용이 제제의 안정성에 미치는 영향에 대해서 평가하였다. 친수성 고분자로는 코포비돈 (Copovidone, vinylpyrrolidone vinyl acetate copolymer)을, 계면활성제로는 트란스큐톨 (Transcutol P®, diethylene glycol monoethylether)을 사용하였으며, 제조방법으로는 일반적인 습식과립제조법을 적용하였다.

## 실험 방법

### 실험재료 및 기기

실험재료로 주약물인 펠로디핀 (Felodipine, ethyl methyl 4-(2,3-dichlorophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridine-3,5-dicarboxylate)은 Everlight Chemical Industrial Corporation (대만), 코포비돈 (Copovidone, Kolidon VA 64)은 BASF Korea (한국), 히드록시프로필메칠셀룰로오스 (HPMC)류는 풍림무약 (ShinEtsu, 일본), 트란스큐톨 (Transcutol P®)은 Gattefosse Korea (한국)에서 구입하였다. 실험에 사용된 시약은 1급 및 HPLC급 시약을 사용하였다. 실험기기는 용출시험기 (Vankel Dissolution Tester, 미국), HPLC system (GL Science, 일본) 등을 사용하였으며, 시험제제의 제조에는 단발타정기 (삼성기공사, 한국), 연합기 (두성플랜트, 한국), 열풍순환건조기 (제이오텍, 한국) 등을 사용하였다.

### 일반정제의 제조

친수성 고분자의 첨가- 일반적인 습식과립 제조법으로 정제

를 제조하였다. 먼저 주약인 펠로디핀을 에탄올에 용해하고, 이 액에 친수성 고분자인 코포비돈의 양을 주약대비 1:1, 2, 4, 5의 비율로 각각 첨가한 후 용해시켜 연합액으로 사용하였다. 부형제로는 미결정셀룰로오스 (Avicel PH 101)를 사용하였으며, 여기에 조제된 연합액을 서서히 가하면서 약 10분간 연합하고 50°C에서 약 2시간동안 열풍순환건조기를 이용하여 건조하였다. 건조된 과립물을 20 mesh로 정립한 후 봉해제 및 활택제를 일정량 가한 후 혼합하여 전체 질량이 220 mg, 경도가 4~5 kp가 되도록 단발타정기로 타정하였다. 따로 코포비돈을 첨가하지 않은 정제를 제조하여 대조제제로 하였다.

계면활성제의 첨가- 계면활성제인 트란스큐톨 (Transcutol P®)의 양이 주약대비 1:0.5, 1, 2, 3으로 각각 다르게 함유되도록 제조하였으며, 전술한 일반정제의 제조방법과 동일하게 제조하였다.

친수성 고분자와 계면활성제의 조합- 친수성 고분자인 코포비돈 (Copovidone)의 양을 주약대비 1:2의 비율로 고정하고 계면활성제인 트란스큐톨 (Transcutol P®)의 양을 주약대비 1:0.5, 1, 2, 3의 비율로 각각 그 양을 다르게 첨가하여 위의 일반정제 제조방법과 동일하게 제조하였다.

### 서방정제의 제조

펠로디핀, 코포비돈, 트란스큐톨의 양을 고정하고, 여기에 서방화 기제로서 HPMC (HPMC 90SH 4000SR, HPMC 90SH 100, HPMC 60SH 50)를 단독 또는 조합하여 1정당 100 mg이 되게 가한 후 첨가제와 혼합하여 정제의 질량이 220 mg, 경도가 4~5 kp, 두께가 3.9 mm, 지름이 9.0 mm가 되도록 원형 punch를 사용하여 타정하였다.

### 용출시험

용출시험은 USP의 “Felodipine Extended-Release Tablets” 항<sup>5)</sup>의 용출시험법 (Paddle법)에 따라 시험하되 일반정제의 용출액은 pH 6.5 인산완충용액 900 mL를 사용했으며, 계면활성제인 라우릴황산나트륨을 제외시켰다. 일반정제의 용출시험은 시작시점으로부터 10분, 20분, 30분, 1시간 및 2시간 경과 후에, 서방정제의 용출시험은 시작시점으로부터 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간 및 12시간 시점에 시험액을 각각 3 mL씩 취하여 여과한 다음 HPLC로 분석하였다. 검출파장은 326 nm, 칼럼은 Cosmosil C<sub>18</sub>(5 μm, 4.6 × 150 mm), 온도는 40°C, 유속은 분당 1.0 mL, 주입량은 20 μL, 이동상의 조성은 pH 3.0 인산완충용액 (0.05 M), 아세토니트릴, 메탄올의 용량비가 2:2:1이 되도록 조절하여 분석하였다.

### 안정성 시험

최종적으로 설계된 펠로디핀 서방정제를 가지고 고밀도폴리에칠렌 (High density polyethylene) 병에 넣고 가속조건 ( $40^{\circ}\text{C}$ , 75% RH)에서 6개월간 보관한 후 용출시험을 실시하여 초기와 비교하였다.

### 결과 및 고찰

#### 일반정제의 용출

친수성고분자에 의한 영향—친수성고분자로 사용한 코포비돈은 1-vinyl-2-pyrrolidone과 vinyl acetate의 비율이 6:4로 이루어진 Copolymer이다. K-value가 25~30이며 분자량이 약 45,000~70,000 Dalton으로 포비돈 (폴리비닐파롤리돈)과 그 화학적 성질은 유사하지만, 포비돈에 비해 인습성이 2배 가까이 적으며, 평균 입자경이  $95\text{ }\mu\text{m}$ 로 비교적 흐름성이 우수하여 주로 정제의 직타용 결합제로 사용되는 첨가제로 보고 되어있다.<sup>6)</sup> 본 연구에서는 이러한 코포비돈을 펠로디핀의 용해도 증진을 위한 친수성고분자로 사용하였으며, 주약인 펠로디핀의 양 대비 1:0, 1, 2, 4, 5로 각각 그 비율을 달리하여 습식과립법으로 일반정제를 제조하였다. 이를 pH 6.5 완충용액에서 용출시험을 한 결과 Figure 1에서와 같이 2시간 시점에서의 용출률이 각각 10.9%, 15.6%, 28.5%, 34.5% 및 40.5%로서 코포비돈을 사용하지 않은 대조정제에 비해 약 1.4~3.7배의 용출률의 증가를 나타내었으며, 이 결과를 통해 친수성고분자인 코포비돈이 난용성 약물인 펠로디핀의 용출률 증진에 효과적임을 알 수 있었다. 또한 본 연

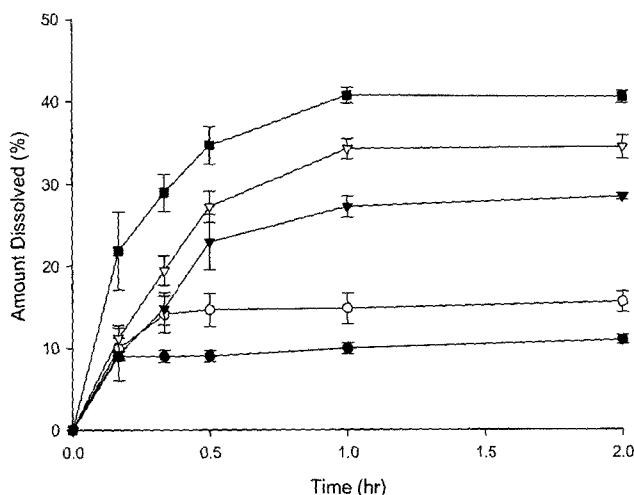


Figure 1—Dissolution profile of felodipine conventional tablets with various copovidone amounts in pH 6.5 phosphate buffer soln (mean  $\pm$  S.D., n=3). ● : control (1 : 0)<sup>b)</sup>, ○ : C1 (1 : 1), ▼ : C2 (1 : 2), ▽ : C3 (1 : 4), ■ : C4 (1 : 5).

<sup>b)</sup>(a : b) : Weight ratio of copovidone (b) versus felodipine (a).

구에서 사용한 코포비돈의 농도범위 (주약의 양 대비 1:1~5) 내에서는 코포비돈의 농도를 증가시킴에 따라 펠로디핀의 용출률이 유의성 있게 증가되었으며, 전체적으로 1시간 시점 이후부터는 용출률의 증가가 더 이상 없는 것으로 나타나 정상상태 (Steady state)에 도달한 것을 알 수 있었다.

계면활성제에 의한 영향—본 연구에서 사용한 비이온성 계면활성제인 트란스큐톨은 의약품의 흡수촉진제 및 가용화제로서 주로 사용되고 있다.<sup>7,8)</sup> Rocco 등<sup>7)</sup>은 난용성약물인 나프록센을 가용화 목적으로 제제 중 트란스큐톨이 약 30%가 함유되도록 사용하여 용해도를 개선하였으며, Susana 등<sup>8)</sup>은 알벤디졸의 가용화 목적으로 트란스큐톨을 제제 중 약 40%를 함유시켜 생체이용률을 82% 이상 증가시켰다고 보고하였다. 본 연구에서는 이러한 트란스큐톨을 난용성 약물인 펠로디핀의 용출률 증진을 목적으로 사용하였으며 제제 중 첨가량을 달리하여 펠로디핀의 용출증진 효과를 확인하고자 하였다. 주약인 펠로디핀의 양 대비 1:0.5, 1, 2, 3의 비율로 각각 트란스큐톨의 양을 달리하여 습식과립법으로 일반정제를 제조하고 pH 6.5 완충용액에서 용출시험을 실시하였다. 그 결과 Figure 2에서와 같이 2시간 시점에서의 용출률은 각각 18.2%, 19.2%, 19.4% 및 18.6%를 나타내어 트란스큐톨을 함유하지 않은 대조 정제에 비해서는 약 1.7~1.8배의 용출률 증가를 나타내었다. 그러나 본 연구에서 사용한 트란스큐톨의 농도범위 (주약의 양 대비 1:0.5~3) 내에서는 트란스큐톨의 사용량 증가에 따른 펠로디핀의 용출률에 대해서

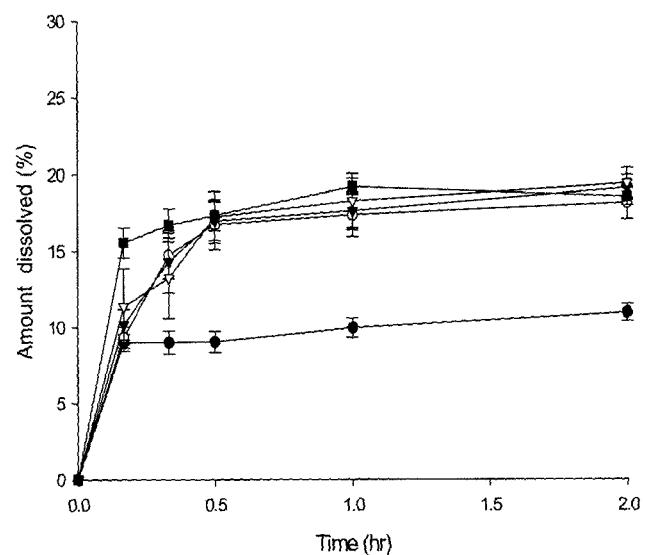
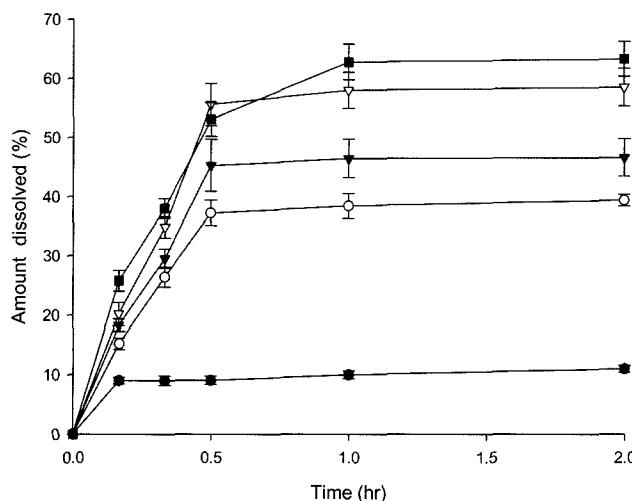


Figure 2—Dissolution profile of felodipine conventional tablets with various Transcutol P® amounts in pH 6.5 phosphate buffer soln (mean  $\pm$  S.D., n=3). ● : control (1 : 0)<sup>b)</sup>, ○ : T1 (1 : 0.5), ▼ : T2 (1 : 1), ▽ : T3 (1 : 2), ■ : T4 (1 : 3).

<sup>b)</sup>(a : b) : Weight ratio of Transcutol P® (b) versus felodipine (a).



**Figure 3**-Dissolution profile of felodipine conventional tablets with various amount of copovidone and Transcutol P® in pH 6.5 phosphate buffer soln (mean±S.D., n=3). ● : control (Felodipine alone), ○ : CT1 (1 : 2 : 0.5), ▼ : CT2 (1 : 2 : 1), ▽ : CT3 (1 : 2 : 2), ■ : CT4 (1 : 2 : 3).

<sup>1)</sup>(a : b : c) : Weight ratio of copovidone (b) and Transcutol P® (c) versus felodipine (a).

유의성 있는 차이를 발견할 수 없었다.

친수성고분자와 계면활성제의 조합에 의한 영향- 친수성고분자인 코포비돈과 계면활성제인 트란스큐톨을 병용하였을 경우 펠로디핀의 용출률에 미치는 영향을 평가하였다. 친수성고분자인 코포비돈의 비율을 주약인 펠로디핀의 양 대비 1:2로 고정하고, 여기에 계면활성제인 트란스큐톨을 주약의 양 대비 1:0.5, 1, 2 및 3의 비율로 각각 달리하여 습식과립법으로 일반정제를 제조하였다. 이와 같이 제조한 정제를 pH 6.5 완충용액에서 용출시험 한 결과 Figure 3에서와 같이 2시간 시점에서의 용출률이 각각 39.4%, 46.5%, 58.4% 및 63.3%로 대조정제 보다 약 3.6~5.8배의 용출률의 증가를 나타내었다. 이는 친수성고분자인 코포비돈이나 계면활성제인 트란스큐톨을 단독으로 사용했던 앞선 시험결과와 비교할 때 월등히 향상된 용출률을 나타낸 것이다. 본 연구에서는 이와 같은 결과를 다음과 같이 두 가지 관점에서 고찰하였다. 첫째, 친수성고분자인 코포비돈과 계면활성제인 트란스큐톨을

병용한 결과 펠로디핀의 용출률 증진효과에 상승작용을 나타냈다는 것이다. 앞선 실험결과 코포비돈을 주약의 양 대비 1:2로 고정하여 단독으로 사용하였을 경우에는 대조제제에 비해 약 2.6배의 용출률 증진 효과를 나타내었으며, 계면활성제인 트란스큐톨을 단독으로 사용하였을 경우에는 약 1.7~1.8배의 용출률 증진 효과를 나타내었다. 코포비돈과 트란스큐톨을 각각 단독으로 사용했을 때 대조제제에 비해 증진된 용출률을 단순히 합산한 값은 각각 24.9%, 25.9%, 26.1% 및 25.3%로 계산되어 대조제제에 비해 약 3.3~3.4배의 용출률이 증진된 것으로 산출된다 (Table I). 그러나 앞선 시험결과에서와 같이 이들을 병용하여 제조한 경우에는 대조제제에 비해 약 3.6~5.8배의 용출률이 증진되었으므로, 코포비돈 또는 트란스큐톨을 단독으로 사용했을 경우 보다 이들의 병용이 펠로디핀의 용출률 증진에 상승효과를 나타냈다고 할 수 있다. 둘째, 앞선 시험결과 트란스큐톨을 주약의 양 대비 1:0.5~3의 비율로 단독으로 사용한 경우 트란스큐톨의 사용량 증가에 따른 펠로디핀의 용출률은 유의성 있는 차이를 나타내지 못하였다. 그러나 친수성고분자인 코포비돈을 병용한 경우에는 트란스큐톨의 사용량이 증가함에 따라 펠로디핀의 용출이 유의성 있게 증진됨을 알 수 있었다.

난용성 약물들의 용출율을 증가시키기 위한 가용화 연구들 중 고체분산체내에 다양한 계면활성제들을 혼입시켜 용출을 보다 효율적으로 제어하고 생체이용율을 증가시키는 방법이 보고되어 있다.<sup>9-11)</sup> Cao 등<sup>11)</sup>은 난용성 약물인 Lovastatin (LOS)의 가용화 목적으로 포비돈 (Polyvinylpyrrolidone, Povidone)을 수용성기질로 하고 다양한 계면활성제류 (sodium lauryl sulfate, Tween 80, oleic acid)들을 함유한 LOS 고체분산체를 제조한 결과 계면활성제의 종류 및 사용량에 따라 고체분산체 분밀의 성상, 입자크기가 변하며, 단순히 포비돈만을 수용성 기질로 하여 제조한 고체분산체 보다 계면활성제를 적절히 혼합하여 제조한 고체분산체가 훨씬 증가된 용출양상을 나타낸다고 보고한 바 있다. 이들은 이러한 용출증진의 작용기전에 대한 설명으로, 친수성고분자에 난용성약물이 고르게 분산되면서 입자크기가 감소되어 그 표면적 증가에 의한 용출증진 효과를 나타내기도 하지만 약물과 친수

**Table I**-Results of Felodipine Dissolution from Conventional Tablets in pH 6.5 Phosphate Buffer Solution at Steady State

	Control	C2	T1	T2	T3	T4	CT1	CT2	CT3	CT4
Amount Dissolved (%)	10.9	28.51	8.2	19.2	19.4	18.6	39.4	46.5	58.4	63.3
Amount Dissolved (%), increased ( $\Delta D^1)$	-	17.6	7.3	8.3	8.5	7.7	28.5	35.6	47.5	52.4
Sum of amount Dissolved (%), increased ( $\Delta D^2)$	-	-	24.9	25.9	26.1	25.3	-	-	-	-

$\Delta D^1$ : The increased amount dissolved (%) compared to control.

$\Delta D^2$ : Sum of increased amount dissolved (%) of formulation C2 and formulation Tn compared to control.

성고분자 사이에 새로운 공용혼합물이 형성되어 그 결정성이 무정형으로 변화되며 여기에 계면활성제가 첨가되면서 약물의 용해도가 더욱 증진되었을 것으로 보고하고 있다. 본 연구 결과에서 나타난 펠로디핀의 용출률 개선이 친수성 고분자인 코포비돈과 계면활성제인 트란스큐톨의 병용으로 상승효과를 나타낸 것은 이러한 작용기전에 근거한 것으로 사료된다.

### 서방정제의 설계 및 용출

본 연구에서는 서방정제에 적용할 기본 Formulation으로 친수성고분자인 코포비돈을 주약의 양 대비 1:2, 계면활성제인 트란스큐톨을 1:1로 고정하여 사용하고 일반적으로 사용되는 HPMC를 서방화 기제로 사용하였으며 분자량 및 점도가 각기 다른 HPMC 90SH 4000SR, HPMC 90SH 100 및 HPMC 60SH 50의 3종류를 가지고 서방정제를 설계하였다. 서방정제 1정의 전체질량은 220 mg으로 하고, 서방화 기제로서 HPMC류는 1정당 100 mg으로 고정하였다. 먼저 HPMC 90SH 4000SR, HPMC 90SH 100 및 HPMC 60SH 50을 각각 단독으로 사용하여 서방정제를 제조한 후 이들을 가지고 용출시험을 실시하였으며, 그 결과 HPMC 90SH 4000SR < HPMC 90SH 100 < HPMC 60SH 50 순으로 분자량이 증대됨에 따라 반비례적으로 용출속도가 감소되었다 (Figure 4). 본 연구에서는 이들 HPMC 90SH

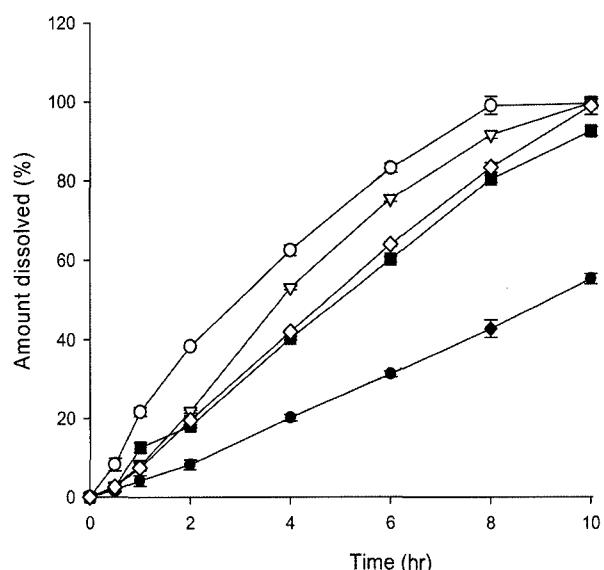


Figure 4-Dissolution profile of felodipine sustained-release tablets in artificial intestinal fluid (pH 6.5 phosphate buffer soln. containing 1% SLS) with various HPMC grade (mean±S.D., n=3). ● : HPMC 90SH 4000SR alone, ▽ : HPMC 90SH 100 alone, ○ : HPMC 60SH 50 alone, ■ : Final formulation (36 : 38 : 26), ◇ : Commercial product.

<sup>1)</sup>(a : b : c) : Weight ratio between HPMC 90SH 4000SR (a), HPMC 90SH 100 (b) and HPMC 60SH 50 (c).

Table II-Stability Results of Felodipine Sustained-release Tablets

Amount Dissolved	Initial	6 months
Specification (USP)		Results
10~30% at 2 hr	18.1±0.15%	20.2±0.58%
42~68% at 6 hr	60.2±0.56%	63.1±0.92%
not less than 75% at 10 hr	92.6±1.15%	95.7±1.34%

\*Each value is expressed by mean±S.D. (n=3).

4000SR, HPMC 90SH 100 및 HPMC 60SH 50을 조합하여 서방정제를 설계하였으며 최종적으로 각각 36:38:26의 비율로 조합하여 Figure 4에서와 같이 시판제제와 유사한 용출양상을 나타내는 서방정제를 제조 할 수 있었다.

### 안정성 시험

앞서 최종적으로 기준범위를 만족하는 용출양상을 나타낸 서방정제를 가지고 안정성시험을 한 결과, 가속조건 (40°C, 75% RH)에서 6개월경과 후 펠로디핀 서방정제의 용출률은 초기에 비해 거의 차이를 나타내지 않았고 USP의 “Felodipine Extended-Release Tablets”항의 용출시험기준에도 적합한 결과를 나타내었다 (Table II). Gil 등<sup>2)</sup>은 계면활성제의 사용이 시간경과에 따라 펠로디핀의 결정화에 의해 용출률이 저하되어 안정성에 문제가 있다고 보고하였으나 본 연구에서는 친수성고분자인 코포비돈과 계면활성제인 트란스큐톨을 병용함으로 펠로디핀의 용출률은 초기에 비해 유의할 만한 차이가 없다는 결과를 얻을 수 있었다.

### 결 론

친수성고분자인 코포비돈과 계면활성제인 트란스큐톨을 병용하여 제조한 일반정제는 이들을 사용하지 않은 대조정제에 비해 약 3.6~5.8배의 용출률 증진효과를 나타내었으며, 코포비돈 또는 트란스큐톨을 단독으로 사용했을 경우 보다 이들의 병용이 펠로디핀의 용출률 증진에 상승효과를 나타내었다. 또한 일반적인 습식과립제조법으로 펠로디핀 서방정제를 제조할 수 있었으며, 제조한 펠로디핀 서방정제를 가지고 고밀도 폴리에칠렌병에 넣은 후 가속조건 (40°C, 75% RH)에서 6개월경과 후의 용출률을 초기와 비교한 결과 초기에 비해 거의 차이를 나타내지 않아 제제의 안정성이 우수한 것으로 나타났다.

결론적으로 친수성고분자와 계면활성제의 병용을 통해 난용성인 펠로디핀의 용출률을 증가시킬 수 있었으며, 일반적인 습식과립제조법으로 제제의 안정성이 확보된 서방정제를 설계할 수 있었다.

## 참고문헌

- 1) E. Marianne, L. Jan-Erik and S. Mats, New pharmaceutical formulation, *EUPO-Patent*, 01113786 (2001).
- 2) Y. S. Gil, S. C. Hong, C. H. Yu, H. J. Shin and J. S. Kim, Improvement of Dissolution rate of Felodipine Using Soild Dispersion and its Sustained Release Oral Dosage Form, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**, 185-190 (2002).
- 3) E. Karavas, E. Georgarakis, D. Bikaris, T. Thomas, V. Katsos and A. Xenakis, Hydrophilic matrices as carriers in felodipine solid dispersion systems, *Progr. Colloid. Polm. Sci.*, **118**, 149-152 (2001).
- 4) K. E. L. Falk, S. M. Hugosson, A. Rosinski and J. A. Sjogren, New pharmaceutical preparations with extended release, *US-Patent*, 4,803,081 (1989).
- 5) U.S.P. 26 Monographs, Felodipine Extended-Release Tablets, *U. S. Pharmacopeia*, 1, supplement, 2961-2964 (2003).
- 6) A. Moroni, A novel Copovidone binder for dry granulation and direct-compression tabletting, *Pharmaceutical Technology North America* ; *ABI/Inform Global*, 8-12 (2001).
- 7) W. Rocco, S. Laughlin, Solid pharmaceutical dispersions, *US-patent*, 5,837,714 (1998)
- 8) T. Susana, M. L. López, G. Torrado, F. Bolás, T. Santiago, R. Cadorniga, A novel formulation of albendazole solution: oral bioavailability and efficacy evaluation. *Int. J. Pharm.*, **156**, 181-187 (1997).
- 9) P. C. Sheen, Vinod K. Khetarpal and Colin E. Powlings, Formulation studies of a poorly warwe-soluble drug in soild dispersions to improve bioabailability, *Int. J. Pharm.*, **118**, 221-227 (1995).
- 10) J. Y. Jung, S. D. Yoo and K. H. Lee, Enhanced solubility and dissolution rate of itraconazole by a soild dispersion technique, *Int. J. Pharm.*, **187**, 209-218 (1999).
- 11) Q. R. Cao, T. W. Kim, C. Y. Choi, K. A. Kwon and B. J. Lee, Preparation and dissolution of polyvinylpyrrolidone (PVP)-based soild dispersion systems containing solubilizers, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **33**, 7-14 (2003).