

## 미세결정셀룰로오스와 호화전분을 이용한 암로디핀말레이트 정제의 수분에 대한 안정성 개선

박호석 · 황우신 · 방규호\* · 박정숙 · 조정원 · 황성주<sup>†</sup>

충남대학교 약학대학, \*코오롱제약(주) 기술연구소

(2008년 3월 12일 접수 · 2008년 6월 12일 승인)

### Improved Stability against Moisture of Amlodipine Maleate Tablets using Microcrystalline Cellulose and Pregelatinized Starch

Ho-Seock Park, Woo-Sin Hwang, Kyu-Ho Bang\*, Jeong-Sook Park, Cheong-Weon Cho and Sung-Joo Hwang<sup>†</sup>

College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

\*R&D Center, KOLON Pharmaceutical Inc., Daejeon 306-220 Korea

(Received March 12, 2008 · Accepted June 12, 2008)

**ABSTRACT** – The aim of the study was to formulate the stable amlodipine maleate tablet by selecting and combining of suitable ingredients. Amlodipine tablets were designed by using different manufacturing methods or formulations. Dissolution rate at 30 min of newly formulated tablets was over 98% in 0.1 M HCl medium. After 4 months storage under accelerated condition, the changes of appearance, loss on drying, content and total impurity were investigated. For long-term stability tests, two formulations of K017 (direct compressed tablets consisting of microcrystalline cellulose and pregelatinized starch) and K018 (wet granulated tablets by OpadryAMB) were stored under 25°C, 60% RH for 24 months. Under the accelerated condition, moisture content in K017 formulation was increased as 5.96% for 4 months, while other formulations with anhydrous monobasic phosphoric potassium or by wet granulation showed higher increase in moisture content compared to K017. In addition, K017 formulation showed a low decrease in contents and total relative substance as 0.8% and 0.7%, respectively. Similar stability of amlodipine in K017 was obtained under the long-term stability test. These results indicate that the K017 combined with microcrystalline cellulose and pregelatinized starch as ingredients is very stable formulation to protect active substance from moisture contact and sustain stability. Therefore, suitable combination of ingredients such as microcrystalline cellulose and pregelatinized starch could attribute to enhance the stability of moisture-labile drug such as amlodipine maleate.

**Key words** – Amlodipine maleate, Stability, Microcrystalline cellulose, Pregelatinized starch

고혈압이나 협심증과 같은 심혈관계 질환에 적용되는 암로디핀(amlodipine, 2-[2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-3-ethoxycarboxyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridine)은 3세대 디히드로 피리딘계의 칼슘길항제로<sup>1,2)</sup> 베실산염, 말레인산염, 캄실산염 등 다양한 염이 부가된 형태로 처방된다. 암로디핀베실레이트(amlodipine besylate)는 화이자사에 의해 노바스크 정으로 판매되고 있고, 암로디핀말레이트(amlodipine maleate)와 암로디핀캄실레이트 등은 유럽과 국내에서 임상 및 약물동력학적 동등성 시험을 실시하여 여러 제약회사에 의해서 판매되고 있다.<sup>3,4)</sup>

이러한 암로디핀 제제는 염의 종류에 관계없이 광 안정성

에 문제가 있어 빛에 의해 안정성이 저하되고 유연물질이 증가하는데, 이는 1,4-dehydropyridine계의 약물에서 공통적으로 나타나는 현상이다.<sup>5,6)</sup> 특히 암로디핀말레이트 제제에서는 빛과 더불어 수분에 대한 안정성을 함께 고려해야 하는 것으로 알려져 있다. 또한, pH 변화에 의해 안정성이 저하될 때에도 유연물질이 증가하며, 암로디핀 아스파테이트(amlodipine aspartate)를 형성하거나 암로피리딘 유사체로 분해되는 것으로 보고되었다.<sup>7)</sup>

이러한 암로디핀말레이트 제제에서 안정성을 확보하기 위해서는 빛과 인습을 막을 수 있는 고밀도폴리에틸렌(HDPE)이나 알루미늄과 같이 적절한 포장재질을 사용함으로써 유연물질의 증가율을 감소할 수 있으나,<sup>8,9)</sup> 제조공정상의 수분 노출과 부형제 및 주성분에 함유된 수분으로 말미암은 안정성 저하는 막기 어려우며 포장의 방법과 비용이 불리한 단점이 있다. 또한, 다른 방안으로는 주성분 암로디핀말레이트

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 042)821-5922, E-mail : sjhwang@cnu.ac.kr

를 폴리비닐알콜(polyvinyl alcohol)과 같은 친수성폴리머로 제피하여 안정성을 증가시키는 방안<sup>10,11)</sup>이 보고되었으나, 이는 제조공정이 여러 단계를 거친다는 점과 제조 시 코팅 피막이 타정압으로 인하여 깨져서 약물의 노출이 일어나 제피로 인한 안정성 증가의 효과가 반감될 수 있다. 따라서 암로디핀말레이트 정제의 안정화를 위해서는 더욱 효과적이고 간편한 제조방법이 필요하다.

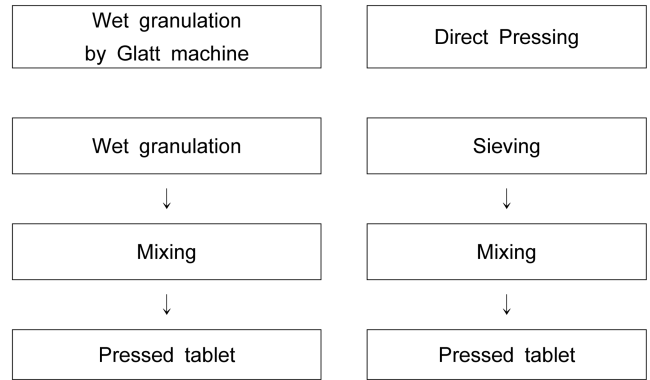
본 연구에서는 암로디핀말레이트 정제의 안정성 확보를 위해 주성분을 수분으로부터 보호하는 방안을 마련하고자 하였고 부형제의 적절한 선택을 통해 최적의 조합을 구성함으로써 수분에 저항성을 가지는 간편한 제조 처방을 연구하고자 하였다. 이러한 처방 연구는 아스피린정제 제조 시에 미세결정셀룰로오스(microcrystalline cellulose)와 호화전분(pregelatinized starch)으로 구성된 부형제의 처방이 수분에 저항성을 가진다는 보고<sup>12)</sup>에 착안하였으며, 이를 암로디핀말레이트 정제에 적용하고자 하였다. 주성분과 미세결정셀룰로오스, 호화전분으로 구성되는 처방과 함께 부형제의 종류에 따른 처방과 제조방법별 안정성을 연구하고, 가속시험과 장기보존 시험을 통해 정제의 안정한 처방을 찾고자 하였다.

안정성 평가는 제조된 정제의 성상, 수분, 함량 및 유연물질의 수준을 확인하여 안정성의 평가기준으로 하였으며, 가속시험은 각 처방의 정제를 각각의 HDPE 병에 넣고 가속 조건 40°C, 75% RH의 조건에서 4개월간 시험하였고, 장기 보존시험은 25°C, 60% RH의 조건에서 24개월간 실시하여 안정성을 확인하였다.

### 실험 방법

#### 시약

암로디핀말레이트는 Unichem Laboratories Limited(인도)의 원료를 구입하여 사용하였다. 처방을 위하여 사용된 부형제인 히프로멜로오스2910(hydroxypropylmethylcellulose 2910, HPMC 2910)은 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd(일본)에서 구입하였고, 미세결정셀룰로오스(microcrystalline cellulose, HEWETEN<sup>®</sup> type 102)는 JRS Pharma사(독일), 무수인산일수소칼슘(dibasic calcium phosphate anhydrous)은 Rodia사(미국), Opadry<sup>®</sup> AMB(Aqueous Moisture Barrier) OYB-28920는 Colorcon사(미국), 전분글리콘산나트륨(sodium starch glycolate, Primojel<sup>®</sup>)은 DMV International사(네덜란드), 호화전분(pregelatinized starch)은 Roquette사(프랑스), 스테아르산마그네슘(magnesium stearate)은 NOF Corporation(일본)의 원료를 사용하였고, 기타 시약은 특급 및 1급 시약을 사용하였다.



Scheme I—Manufacturing methods of amlodipine maleate tablet used in stability test.

### 시험제제의 제조 및 평가

#### 정제의 제조

Scheme I과 같이 각 처방의 정제는 습식과립법과 직타법으로 나누어 제조하였는데, Table I에 기재된 처방성분과 비율로 과립, 혼합, 타정공정을 거쳐 제조하였다. 처방 중에서 K011과 K018은 친수성 폴리머인 HPMC 2910 또는 Opadry<sup>®</sup> AMB를 각각 정제수에 용해 또는 현탁시켜 주성분 암로디핀말레이트를 유동층과립기(GPCG-1, Glatt, 독일)로 제피하여 과립 제조하고, 정립한 과립물과 부형제 및 활택제를 후 혼합한 뒤 타정기(GT6, Sejong, 한국)로 타정하였으며, K015, K016, K017의 처방은 부형제 미세결정셀룰로오스, 호화전분, 무수인산일수소칼슘, 전분글리콘산나트륨, 스테아르산마그네슘의 부형제를 사용하여 Table I의 처방에 따라 단순 혼합한 다음 타정한 직타 제조방법의 정제 처방이다.

#### 정제의 평가

안정성 시험의 평가 항목과는 별도로 제조된 정제의 품질을 확인하기 위하여 성상, 경도, 용출 그리고 봉해시험을 추가로 실시하였다. 정제의 평가를 위하여 경도는 경도측정계(Tablet Tester 6D, Schleuniger, 독일)를 사용하여 측정하였으며, 수분은 약 5정을 취하여 가루로 한 다음 건조감량측정기(HG53 Halogen Moisture Analyzer, Mettler Toledo, 스위스)를 사용하여 100°C, 6분의 조건에서 측정하였다. 봉해시험은 물 1,000 mL를 가지고 대한약전 봉해시험법에 따라 시험하였고, 용출시험은 0.1 M HCl 용액 750 mL에서 대한약전 일반시험법 용출시험법 제2법에 따라 시험하되 패들의 회전속도는 75 rpm, 37±0.5°C의 조건으로 용출시험기(VK7000, Vankel, 미국)에서 15분간 80% 이상 용출되는지 확인하였다.

**Table I**—Formulations of Amlodipine Maleate Tablets Used for Stability Test

Step	Ingredient	Weight (mg per tablet)				
		K011	K018	K015	K016	K017
A*	Amlodipine maleate	6.42	6.42	-	-	-
	HEWETEN <sup>®</sup> type 102 <sup>a</sup>	5.58	5.58	-	-	-
	HPMC2910 <sup>b</sup>	19.0	-	-	-	-
	Opadry <sup>®</sup> AMB	-	19.0	-	-	-
B**	Amlodipine maleate	-	-	6.42	6.42	6.42
	HEWETEN <sup>®</sup> type 102	100.0	100.0	124.58	187.58	105.58
	DCPA <sup>c</sup>	63.0	63.0	63.0	-	-
	Pregelatinized starch	-	-	-	-	82.0
	Sodium starch glycolate	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	Magnesium stearate	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	Total	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0

\* Wet granulation by Glatt machine

\*\* Mixing or direct pressing

<sup>a</sup>, Microcrystalline cellulose<sup>b</sup>, Hydroxypropyl methylcellulose 2910<sup>c</sup>, Dibasic calcium phosphate anhydrous

### 함량시험

제조된 정제의 함량 확인을 위하여 표준액은 암로디핀말레이트 표준품을 이동상에 용해하여 희석한 다음 최종농도가 0.04 mg/mL가 되도록 한 액을 표준액으로 사용하였으며, 따로 검체 20정을 분말로 하여 암로디핀으로서 10 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 50 mL의 용량플라스크에 넣고 45 mL이동상을 넣어 10분간 초음파진탕기로 용해 후 이동상으로 표선을 맞추고 0.45 µm 멤브레인필터로 여과하였다. 이 여액 5 mL를 취해 이동상을 가하여 25 mL로 희석하여 검액으로 한 다음 HPLC system (Waters 717plus, Waters 사, USA)과 Inertsil ODS2 (150 mm×4.6 mm, 5 µm)을 분석용 컬럼으로 사용하였고, 이동상으로 아세트니트릴과 메탄올, pH 3.0 완충액(트리에틸아민 7 mL를 취하여 물로서 1,000 mL로 희석한 후 인산을 사용하여 pH를 3.0으로 조정 한 액)의 20:20:60의 혼합액을 사용하였고, 검출과장은 237 nm, 이동상의 유속은 1 mL/min, 주입량은 20 µL로 하였다.

### 유연물질시험

제조된 정제 20정 이상의 무게를 정밀하게 달아 가루로 한 다음 2정에 해당하는 양을 정밀히 취하여 25 mL 용량플라스크에 넣고 이동상 20 mL를 넣어 초음파 진탕기로 10분간 용해 후 이동상으로 표선을 맞추고 여과하여 이 액 20 µL를 가지고 함량시험의 분석법에 따라 시험하여 유연물질을 측정하였다.

### 안정성시험

정제의 안정성을 확인하기 위한 방법으로 가속시험과 장기보존시험을 실시하였다. 가속시험은 40°C, 75% RH의 항온항습기 내에서 HDPE병에 밀폐된 상태로 보관하면서 개시부터 4개월이 지난 시점까지 정상, 수분, 함량, 총 유연물질의 항목에 대하여 평가하였다. 장기보존시험은 25°C 60% RH의 보관조건에서 24개월 동안 실시하였으며, 제조 직후 (Initial)부터 6개월, 12개월, 24개월 후 평가하였다. 이때 정상은 제조 직후의 정제를 대조로 하여 색깔과 표면상태의 변화를 육안으로 관찰하였고, 건조감량과 함량은 각각의 시점에서 개시 대비 증감 비율로서 평가하고, 총유연물질은 가장 낮은 유연물질 증가량을 보이는 처방을 기준으로 비교하였다.

## 결과 및 고찰

### 시험제제의 물리적 성상

Table I에 따라 제조된 정제를 대상으로 0.1 M 염산 용액에서 30분간 주성분의 용출을 측정하였으며, 각 정제의 용출률은 Table II에 나타난 바와 같이 모든 정제가 95% 이상의 용출률을 나타내었다. 본 시험에 사용된 모든 정제의 색상은 백색이며, 모양은 가장 긴 옆면이 곡선으로 처리되어 있는 팔각 장방형 정제이었다. 처방 K011과 K018에는 제피막인 HPMC 2910과 Opadry<sup>®</sup>의 제피막이 존재함에도 불구하고 제피막이 없는 K015, K016, K017 처방과 유사한 용출률을 나타내었는데, 이는 HPMC 2910과 Opadry<sup>®</sup>가 친수

**Table II**—Characteristics of Amlodipine Maleate Tablets Manufactured with Various Formulations

	K011	K018	K015	K016	K017
Appearance	Confirm	Confirm	Confirm	Confirm	Confirm
Disintegration (min)	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0
Hardness (kp)	14.0±0.3	14.0±0.2	12.1±0.7	14.2±0.3	9.7±0.2
Dissolution at 30 min (%) <sup>a</sup>	98.4±1.2	97.7±0.9	97.9±1.5	99.0±0.8	98.4±1.3
Loss on Drying(%) <sup>b</sup>	2.97±0.07	3.32±0.10	3.41±0.05	3.62±0.03	5.20±0.04
Content(%)	100.2±0.9	101.5±0.4	99.0±0.7	100.4±0.3	98.3±0.5
Total Impurity(%)	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*

<sup>a</sup>, Mean dissolution at 30 min (content %±S.D.)<sup>b</sup>, Loss on Drying at 100°C, 6 min (water content %±S.D.)

\*, Not detected

**Table III**—Appearance and Loss on Drying of Amlodipine Maleate Tablets after 4 Months Storage under Accelerated Condition (40°C, 75% RH)

Formulation	Appearance		Loss on Drying <sup>a</sup>			
	Initial	After 4 months	Initial	After 4 months	Variation <sup>b</sup> (%)	Correlation <sup>c</sup>
K011	Confirm	NC*	2.97±0.07	5.21±0.12	75.4	12.6
K018	Confirm	NC*	3.32±0.10	4.80±0.08	44.6	7.4
K015	Confirm	NC*	3.41±0.05	4.41±0.06	29.3	4.9
K016	Confirm	NC*	3.62±0.03	4.42±0.10	22.1	3.7
K017	Confirm	NC*	5.20±0.04	5.51±0.07	5.96	1.0

\*, Not changed

<sup>a</sup>, Loss on Drying at 100°C, 6 min (content %±S.D.)<sup>b</sup>, Variation (%) =  $\left( \frac{LOD_{4month} - LOD_{initial}}{LOD_{initial}} \right) \times 100$ <sup>c</sup>, Correlation =  $\frac{Variation(\%)_{sample}}{Variation(\%)_{K017}}$ 

성이기 때문에 제피막이 용출액에 신속하게 녹아 용출을 거의 지연시키지 않았기 때문으로 생각된다.<sup>10)</sup> 타정 직후 정제의 색상, 붕해도, 경도, 건조감량 및 함량은 Table II와 같으며, 붕해시간도 모두 1분 이내로 큰 차이가 없었다. 그러나 다른 정제에 비해 K017 처방의 정제는 경도가 약간 낮고, 건조감량이 약간 높게 나타났으며, 이는 호화전분의 첨가에 의한 것으로 생각된다.

#### 가속시험의 안정성

항온항습기 조건 40°C, 75% RH에서 가속시험을 4개월 동안 실시한 각 처방의 색상과 건조감량의 변화는 Table III에 나타내었고, 함량과 유연물질의 변화는 Table IV에 나타내었다. 4개월까지 색상에 변화가 없었으며 모든 처방에서 색 변화 내지 표면의 변성과 같은 유의성 있는 변화는 보이지 않았다. 초기 건조감량은 K017의 경우 5.20%로 2.97-3.62%의 다른 처방에 비하여 높은 수준의 수분을 함유하였

으나, 4개월 후의 건조감량은 K017의 경우 5.51%이었고 다른 처방도 4.41-5.21%로 유사하였다. 그러나 제조 직후 대비 가속시험 4개월 경과 후의 증가율을 보면, K017의 경우 5.96%의 수분증가율을 보인 반면 K011, K018, K015, K016의 경우는 수분증가율이 제조 직후 대비 22.1-75.4%가 증가하여 K017 처방과 비교 시 K011은 12.6배, K018은 7.4배, K015는 4.9배, K016은 3.7배의 높은 수분증가율을 보였다.

Table IV에 나타낸 정제의 함량과 유연물질의 안정성 결과를 살펴보면, K017 처방은 개시 시점의 함량이 98.3%였고 가속시험 4개월 후 97.5%로서 0.8%의 함량감소를 나타내었으나, K011, K018, K015, K016은 각각 시험 개시 대비 1.8%, 1.5%, 1.7%, 1.6%의 함량 감소를 나타내었다. 이는 K017 처방과 비교 시 1.9-2.3배의 함량감소에 해당한다. 안정성을 판단하기 위한 또 다른 지표인 총유연물질의 증가는 amlodipine aspartate와 Maillard product 및 기타 개개

**Table IV**–The content and total impurity of amlodipine maleate tablets after 4 months storage under accelerated condition (40°C, 75% RH)

Formulation	Content (%)				Total Impurity (%)		
	Initial	4 month	Variation <sup>a</sup>	Correlation <sup>b</sup>	Initial	4 month	Correlation <sup>c</sup>
K011	100.2±0.9	98.4±0.5	1.8	2.3	ND*	1.58±0.10	2.3
K018	101.5±0.4	100.0±0.8	1.5	1.9	ND*	1.19±0.06	1.7
K015	99.0±0.7	97.3±0.9	1.7	2.1	ND*	2.01±0.05	2.9
K016	100.4±0.3	98.8±0.7	1.6	2.0	ND*	0.92±0.07	1.3
K017	98.3±0.5	97.5±0.4	0.8	1.0	ND*	0.70±0.11	1.0

\* Not Detected

<sup>a</sup>, Variation=Content<sub>Initial</sub>–Content<sub>4month</sub>

<sup>b</sup>, Correlation=  $\frac{\text{Variation}(\%)_{\text{sample}}}{\text{Variation}(\%)_{\text{K017}}}$

<sup>c</sup>, Correlation=  $\frac{\text{Total Impurity}_{\text{sample, 4month}}}{\text{Total Impurity}_{\text{K017, 4month}}}$

의 유연물질의 총합으로서 각 처방의 개시 시점에서는 유연 물질이 검출되지 않았으나, 가속조건 하에서 시간의 경과에 따라 유연물질이 증가함을 알 수 있었다. 4개월 가속 후 K017은 총 유연물질이 0.7% 검출되었으나, K017 처방을 기준으로 K011은 2.3배(1.58%), K015는 2.9배(2.01%), K016은 1.3배(0.92%), K018은 1.7배(1.19%)의 유연물질 증가를 나타내었다.

가속시험 결과로 볼 때 부형제 종류와 조합을 달리하여 처방한 경우 안정성의 개선 효과는 미세결정셀룰로오스와 호화전분 > 미세결정셀룰로오스 > 미세결정셀룰로오스와 무수인산일수소칼슘 순서로 증가하였으며, 이는 아스피린정제를 가지고 시험한 안정성 시험결과<sup>12)</sup>와 유사한 것이다. 이러한 미세결정셀룰로오스와 호화전분으로 구성된 처방의 안정성 증가 효과는 정제 중 부형제가 수분에 저항성을 나타내어서 주성분의 안정성이 확보되는 것으로 보고<sup>12)</sup>하고 있는데, 즉, 초기에 존재하는 수분은 부형제와 상대적으로 강한 인력으로 결합되어 있어서 물활성도(water activity)가 낮은데 비하여, 저장기간 후 증가된 수분은 상대적으로 약하게 부형제에 결합되어 있어서 물활성도가 높아 분해를 촉진할 것으로 사료된다.

대부분의 부형제 등 각종 분체 중에는 어느 정도의 수분을 포함하고 있으며, 이 분체와 평형을 이루는 평형상대습도(equilibrium relative humidity, ERH)는 분체중의 수분이 부형제와 어느 세기로 결합되어 있느냐에 따라 달라지며, 이 시료의 ERH를 물의 평형상대습도인 100%로 나눈 값을 물활성도(water activity)라 한다. 수분이 강하게 결합되어 있을수록 ERH가 낮아지며, 따라서 물활성도가 낮아지고, 물에 의한 가수분해 등의 반응성(reactivity)이 감소하게 된다.

Table III에서 보는 바와 같이 비록 저장기간 후의 수분함량(LOD)이 4.4-5.5%로 유사하다고 하더라도 흡습된 수분이 부형제와 얼마나 강하게 결합되어 있느냐에 따라 수분의 가수분해반응 등에 미치는 반응성이 다를 수 있으며, K017의 경우 수분증가율이 가장 낮았고, 함량감소 및 유연물질의 증가에서 가장 안정한 결과를 얻었다는 것은 이러한 이론을 뒷받침하는 결과로 사료된다.

또한, K011, K018의 제피를 통한 제조방법과 K016의 직타법에 의한 제조 시의 안정성 결과는 제피의 경우 상당량의 안정성 증가효과가 있었으나, 적절한 부형제의 선택에 의한 제조방법보다 효과가 크지 않았음이 확인된 점으로 볼 때 완벽한 안정성 개선효과는 한계가 있었으며, 적절한 부형제를 선택함으로써 안정화를 유지하는 방안이 더욱 효과적이었다.

**장기보존시험의 안정성**

가속시험 결과 가장 우수한 것으로 평가된 K017 처방으로 제조한 정제에 대해 24개월 간 장기보존시험을 실시하였으며, 보호제피막 Opadry<sup>®</sup>가 함유된 K018 처방을 대조처방으로 사용하였다. K018과 K017의 정제에 대한 장기보존시험 결과에서 알 수 있듯이(Table V), 두 처방 모두 외형상의 유의적 변화는 관찰되지 않았다. 또한 K018의 처방이 59.6%의 수분증가, 1.8%의 함량감소, 1.45%의 유연물질 증가의 결과를 나타낸 반면에, K017은 8.1%의 수분증가, 1%의 함량감소 및 0.8%의 유연물질 증가 결과를 나타내어, Table I의 각 처방 중 미세결정셀룰로오스와 호화전분을 부형제로 사용한 K017이 가장 안정한 처방으로 확인되었다. 또한 24개월 간의 성장, 수분, 함량 및 총유연물질의 변화수

**Table V**—Stability of Amlodipine Maleate Tablets Stored after 24 Months Storage in Closed HDPE Bottle under Long-term Stability Condition (25°C, 60% RH)

Storage	K018				K017			
	Appearance	Loss on Drying	Assay	Total impurity	Appearance	Loss on Drying	Assay	Total Impurity
Initial	Confirm	3.32±0.10	101.5±0.4	ND**	Confirm	5.20±0.04	98.3±0.5	ND**
6 month	NC*	3.75±0.08	101.1±0.7	0.35±0.07	NC*	5.31±0.08	98.0±0.3	0.20±0.03
12 month	NC*	4.18±0.11	100.8±0.3	0.95±0.05	NC*	5.40±0.03	97.8±0.8	0.52±0.06
24 month	NC*	5.30±0.10	99.7±0.3	1.45±0.04	NC*	5.62±0.07	97.3±0.3	0.80±0.07

\*, Not changed

\*\*, Not detected

준은 4개월 간의 가속시험 결과와 매우 유사한 양상을 보였으며, 가속시험결과와 장기보관시험결과 간에 유의적인 상관관계가 있다고 판단된다.

## 결 론

암로디핀말레이트 정제의 안정성을 증가시키려는 방안으로 부형제 중 미세결정셀룰로오스와 호화전분을 사용한 처방으로 정제를 제조하였다. 가속시험과 장기보관시험을 통하여 수분의 증가가 매우 적음을 확인하였으며, 함량감소 및 유연물질의 증가 수준이 다른 부형제를 사용한 처방과 비교 시 매우 낮아 안정한 것으로 나타났다. 이는 부형제 중 미세결정셀룰로오스와 호화전분의 조합이 주위의 수분에 대한 저항성을 강하게 하여 주성분 암로디핀말레이트가 수분에 노출될 기회가 적어져 안정한 정제가 가능해진 것으로 사료된다. 반면에 무수인산일수소칼슘과 같은 부형제를 사용하거나, 미세결정셀룰로오스만을 사용한 처방은 상대적으로 수분의 증가와 유연물질의 증가가 두드러져 안정성개선에 적절하지 않은 처방으로 밝혀졌다. 따라서 암로디핀말레이트 정제의 특별한 제조방법의 추가 없이 적절한 부형제의 선택과 조합만으로도 안정성을 개선할 수 있었으며, 미세결정셀룰로오스와 호화전분을 사용한 K017 처방은 빛이나 수분에 불안정한 성분을 제제화할 경우 매우 유용할 것으로 기대된다.

## 참고문헌

- 1) M. Haria and A.J. Wagstaff, Amlodipine: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disease, *Drugs*, **50**, 560-586 (1995).
- 2) H.M. Steffen, Amlodipine—a third generation dihydropyridine calcium antagonist, *J. Clin. Basic Cardiol.*, **2**, 45-52 (1999).
- 3) S.S. Suh, M.S. Mohan and M.W. Davis, Amlodipine pharmacokinetics of the maleate vs besylate salts, *Am. J. Hypertens.*, **17**, S123-S124 (2004).
- 4) S. Park, N. Chung, J. Kwon, J.H. Yoon, Y.J. Kim, D.S. Han and H.S. Kim, Results of a multicenter, 8-week, parallel-group, randomized, double-blind, double-dummy, phase III clinical trial to evaluate the efficacy and tolerability of amlodipine maleate versus amlodipine besylate in Korean patients with mild to moderate hypertension, *Clin. Ther.*, **27**, 441-450 (2005).
- 5) G. Ragno, E. Cione, A. Garofalo, G. Genchi, G. Ioele, A. Risoli and A. Spagnoletta, Design and monitoring of photostability system for amlodipine dosage forms, *Int. J. Pharm.*, **265**, 125-132 (2003).
- 6) G. Ragno, A. Garofalo and C. Vetuschi, Photodegradation monitoring of amlodipine by derivative spectrophotometry, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **27**, 19-24 (2002).
- 7) P. Sudhakar, M. Nirmala, J. Moses Babu, K. Vyas, G. Madhusudan Reddy, B. Vijaya Bhaskar, P. Pratap Reddy and K. Mukkanti, Identification and characterization of potential impurities of amlodipine maleate, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **40**, 605-613 (2006).
- 8) T. Corrales, F. Catalina, C. Peinado, N.S. Allen and E. Fontan, Photooxidative and thermal degradation of polyethylenes: interrelationship by chemiluminescence, thermal gravimetric analysis and FTIR data, *J. Photochem. Photobiol. A*, **147**, 213-224 (2002).
- 9) U.S.P. 27 General Information, Packaging practice—repackaging a single solid oral drug product into a unit dose container: *U.S. Pharmacopoeia*, **1146**, 2573-2577 (2004).
- 10) I.S. Choi, T.H. Shin, S.U. Choi, J.H. Lee and Y.W. Choi, Stability improvement of amlodipine maleate tablets using aqueous polymer coating technique, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **34**, 407-411 (2004).
- 11) E. Ivanova, E. Teunou, and D. Poncelet, Encapsulation of water sensitive products: effectiveness and assessment of fluid bed dry coating, *J. Food Eng.*, **71**, 223-230 (2005).
- 12) C.R. Cunningham and L.K. Scattergood, The effect of STARCH 1500® on the stability of aspirin tablets stores under accelerated conditions, *Poster Abstract, 2001 AAPS Annual Meeting*, Denver, CO, U.S.A., American Association of Pharmaceutical Scientists, Oct 21-25 (2001).