

이온교환수지를 이용한 새로운 암로디핀 복합체 개발

정상영^{1,2} · 안기영¹ · 안건석¹ · 길영식¹ · 황성주^{2*}

¹한국유나이티드제약(주) 중앙연구소, ²충남대학교 약학대학 제제공학실
(2007년 10월 18일 접수 · 2008년 2월 1일 승인)

Development of New Amlodipine Complex using Ion Exchange Resin

Sang Young Jeong^{1,2}, Ki Young Ahn¹, Geon Seok Ahn¹, Young Sig Gil¹ and Sung Joo Hwang^{2*}

¹Central R&D Center, Korea United Pharm. Inc., Yeonggi, Chungnam 339-841, Korea

²National Research Lab. of Pharmaceutical Technology, College of Pharmacy, Chungnam National University, 220 Gung-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-764, Korea

(Received October 18, 2007 · Accepted February 1, 2008)

ABSTRACT – Cation exchange resin complex of amlodipine free base has been investigated to improve the stability and dissolution profile. The complex was prepared by reacting amlodipine solution with activated cation exchange resin, and amlodipine content in the complex was 31.6% calculated by HPLC determination. Its product was not physical mixture but the complex formed by ionic bond, which was identified by microscope system, differential scanning calorimetry and X-ray diffractometry. Each tablet containing amlodipine free base(I) and its complex(II) was prepared for the accelerated stability test (40°C, 75%RH) and dissolution test in the pH 1.2 buffer solution and purified water media. Dissolution patterns of formulation II in both media were similar to those of Norvasc[®] tablet, but the pattern of formulation I in purified water was different. After 6 months storage under stability test, amlodipine content of formulation I, II and Norvasc[®] tablet were 99.3±1.2%, 98.9±1.4% and 83.9±3.4%, respectively. While amlodipine free base was unstable at the condition, its complex was not only significantly stable, but also similar in the dissolution pattern. These results suggest the usefulness of complex as a stable carrier for amlodipine free base.

Key words – Amlodipine, Ion exchange resin, Complex, Stability

고혈압 및 협심증 치료에 널리 사용되는 암로디핀(amlodipine)은 강력한 칼슘통로차단제(calcium channel blocker)로서, 칼슘 이온이 심장 및 말초혈관 평활근의 세포막으로 유입되는 것을 차단하는 작용을 한다.^{1,2)} 이러한 암로디핀은 약제학적으로 안정성, 가공성 및 용해도 등의 여러 가지 단점을 갖고 있기 때문에, 일반적으로 염이 부가된 형태(salt form)로 투여 되며, 생체내에서 해리되어 암로디핀 유리 염기로서 약리학적 활성을 나타낸다.^{3,4)} 최초의 산 부가염인 말레이산은 암로디핀과 반응하여 암로디핀 아스파테이트(amlodipine aspartate)를 형성하거나 암로디핀-피리딘 유사체의 분해 반응이 일어나는 것으로 보고되었다.⁵⁾ 그 밖에 염산염, 아세트이트염은 분해산물이 생성되는 문제점이 발생하였고 메탄설포네이트염 및 톨루엔설포네이트염은 수분을 흡수하여 수화염 또는 수화물로 변화되는 경향을 나타

내는 것으로 보고되었다.⁴⁾ 이렇듯 부가한 염에 따라 암로디핀 자체의 안정성이 문제시 되면서 부가염에 대한 연구가 활발하게 진행되었는데 상기와 같은 문제점이 해결한 베실산염, 캄실산염 등이 개발되어 현재 시판되고 있다.^{4,6)}

약물의 안정성은 일반적으로 착체형성, 포접복합체 형성, 고분자 물질로 피복, pH 조절제 첨가, 계면활성제 첨가, 화학구조의 수식, 향산화제 및 보존제의 첨가 등으로 증가될 수 있다. 이온교환수지는 전하를 띠는 활성물질과 이온결합을 형성하여 안정성 및 물리·화학적 특성을 개선할 수 있는 약제학적 부형제이다.⁷⁾ 이온교환수지는 크게 양이온교환수지와 음이온교환수지로 분류되고 양이온교환수지는 강산성과 약산성 양이온교환수지로, 음이온교환수지는 강염기성과 약염기성 음이온교환수지로 구분되며, 치환되어 있는 이온에 따라 H⁺, Na⁺, OH⁻ 및 Cl⁻ 형태로 분류된다. 약제학적으로 이온교환수지 복합체는 활성물질의 맛 차폐(taste masking)⁷⁻¹¹⁾ 및 안정화,⁷⁾ 이온성 물질의 수송체 및 방출조절에¹²⁻¹⁴⁾ 사용되어 왔다. 그 예로써, 시아노코발라민(Vit. B₁₂)의 맛 차폐 및 안정성 개선,⁷⁾ 브롬화수소산텍스트로메트로판의 서방

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 042)821-5922, E-mail : sjhwang@cnu.ac.kr

화,¹⁴⁾ 니코틴의 맛 차폐,¹⁵⁾ 클레리스로마이신의 맛 차폐⁸⁾ 등을 들 수 있다.

이온결합이 형성된 약물-이온교환수지 복합체에서의 약물의 방출은 단순확산(simple diffusion)이 아닌 양이온(H⁺, Na⁺,K⁺) 또는 음이온(Cl⁻)과 같은 이온과 약물의 교환 반응에 의해서만 약물이 해리된다.¹³⁾ 강산성 이온교환수지 복합체에서의 약물의 방출은 강산성 매질에서는 거의 약물이 해리되지 않고 약산성과 중성 매질에서는 약물이 서서히 방출되는 양상을 보여준다. 반면 약산성 이온교환수지 복합체에서의 약물의 방출은 강산성 매질에서 수소이온과의 친화력이 매우 크므로 이온교환반응이 빠르게 진행되어 신속하게 약물이 방출되고 중성 매질에서는 비교적 서서히 해리된다.

따라서 본 연구에서는 이러한 양이온교환수지 특성을 이용하여 암로디핀과 양이온교환수지 복합체를 제조하였으며, 복합체의 물리적 특성, 약물의 안정성 및 용출 특성을 평가하였다.

실험 방법

시약 및 기기

암로디핀유리염기(이하 암로디핀, 99.9%)는 한국유나이티드제약(주)에서 합성한 원료를 사용하였고, 이온교환수지는 약산성 양이온교환수지 계열의 Amberlite IRP-64[®] (이하 IRP64, wet mesh 100~400, Sigma ,U.S.A)를 사용하였으며, 대조약인 노바스크[®]정은 한국화이자사에서 제조한 것을 구입하여 사용하였다.

기기로는 HPLC system으로 펌프(LC-10AT), UV-VIS검출기(SPD-10A), 자동주입기(SIL-10A), 적분계(Class VP Version 4.2, Shimadzu, Kyoto, Japan), CAPCELL PAK C18 column(4.6×250 mm, 5 μm, Shiseido, Japan)을 사용하였다. 그 외 시차주사열분석기(Differential scanning calorimetry (이하 DSC), DSC Q10, TA instrument, U.S.A), Camscope[®](ICS-305B, Sometech, Korea), X-선 회절분석기(D/MAX-2200V, Rigaku, Japan), UV-VIS 흡광광도계(UV-2450, Shimadzu, Kyoto, Japan), Rotary tablet press machine(KTM-2100, 금성산기), 항온항습기(KCL1000, EYELA, Japan) 및 용출시험기(DST 810, Labfine, Korea) 등을 사용하였다.

암로디핀-양이온교환수지 복합체의 제조 및 함량 분석

70% 에탄올 수용액 1000 g에 암로디핀 10 g을 용해하여 1%(w/w) 용액이 되도록 제조하였다. 에탄올, 정제수, 0.1 N NaOH 용액, 정제수, 0.1 N HCl 용액 및 정제수로 순차적으

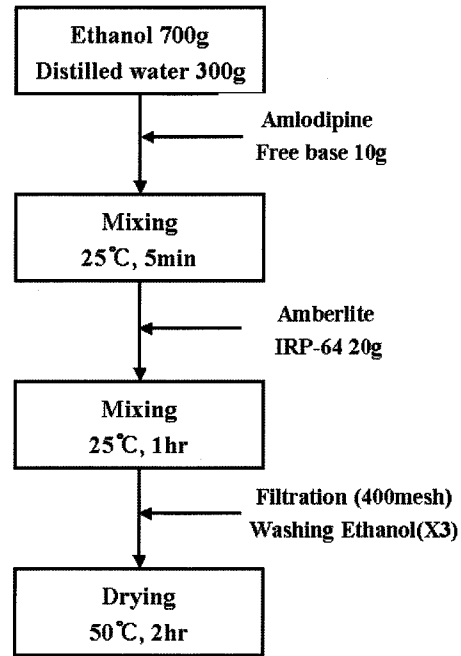


Figure 1-Flow chart of complex formation using amlodipine and cation exchange resin.

로 세척하여 활성화 시킨 IRP-64 20g을 후 상기 용액에 가하고 1시간동안 25°C에서 교반하면서 반응시켰다. 이 반응액을 400메시 표준체로 여과하고 에탄올로 3회 세척한 후 50°C 건조기에서 2시간 동안 건조하여 복합체를 제조하였다. 얻어진 복합체내의 암로디핀 함량은 HPLC system을 사용하여 측정하였으며 제조방법은 Figure 1에 모식화하여 나타내었다.

Video Microscope system을 이용한 입자 측정

암로디핀, IRP64, 이들의 복합체를 비접촉, 측사조명 방식으로 X100, X300 배율 렌즈를 사용하여 입자의 표면을 관찰한 후 ITPro 3.0 software를 이용하여 이미지를 저장하였다.

열분석 및 X-선 회절 분석

암로디핀, IRP64, 암로디핀과 IRP64의 물리적 혼합물 및 이들의 복합체의 열적 성질을 DSC를 이용하여 측정하였다. 각각 약 5 mg의 시료를 칭량한 후 Volatile sample sealer accessory를 이용하여 샘플을 만들었다. 측정 조건은 승온속도 10.0°C/min, 온도 범위 30~250°C에서 열량의 변화를 측정하였다.

X-선 회절분석기를 사용하여 시료의 결정성을 조사하였다. X-선은 40 kV의 전압과 40 mA의 전류를 가하여 얻어졌고, Ni 여과 Cu Kα 선을 사용하여 측정하였다. 회절각은 0°에서 70° 범위까지로 하였고, 주사속도는 5°/min로 하여 측정하

Table I—Formulation Sheet of Amlodipine and It's Complex Tablet

Ingredients	Weight (mg)	
	I	II
Amlodipine free base	5.0	
Amlodipine-IRP64 complex		15.9
CaHPO ₄ anhydrate	63.0	43.0
Microcrystalline cellulose	124.0	113.1
Sodium starch glycolate	6.0	6.0
Succinic acid		20.0
Magnesium stearate	2.0	2.0
Total	200.0	200.0

였다.

시험 정제의 제조 및 용출 시험

암로디핀 또는 암로디핀-IRP64 복합체를 Table I의 조성대로 혼합 후 로타리타정기를 이용하여 시험 제제 I, II를 제조하였다. 제조한 시험 제제 I, II와 대조약인 노바스크® 정을 6정씩 취하여 대한약전 8개정 용출 시험법 중 제 2법에 따라 시험하였고, 시험액으로 대한 약전 봉해 시험법의 제 1액(pH 1.2) 및 정제수를 각각 900 mL를 사용하였다. 시험 조건은 회전속도 50 rpm, 온도 37±0.5°C로 설정하였고, 제 1액에서 5, 10, 15, 30분, 정제수에서는 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120분 후에 각각 5 mL씩 취하고, 0.45 µm 멤브레인 필터로 여과한 다음 HPLC 법으로 자외부 파장 237 nm에서 흡광도를 측정하여 용출률을 계산하였다.

시험 제제의 안정성시험

시험 제제의 안정성을 평가하기 위해 시험 제제 I, II 및 대조약을 가속시험 조건(40°C, 75%RH)에서 초회, 1, 3 및 6개월 후에 일정량을 취해 함량을 측정하였다. 대조약은 PTP 포장 형태로 시험에 사용하였으며, 시험 제제 I, II는 blister machine (Fantasy, OMAR, Italy)을 이용하여 알루미늄 sachet 포장 형태 (17 cm×12 cm×0.3 mm)로 밀봉한 후 시험을 실시하였다.

결과 및 고찰

암로디핀-양이온교환수지 복합체의 제조 및 함량 분석

예비실험 결과 암로디핀과 IRP64의 반응 비율은 복합체 형성률 및 경제성을 고려하였을 때 1:2의 반응비로 설정하는 것이 가장 바람직하였다. 따라서 본 연구에서는 예비실험을 기초로 하여 암로디핀 10g과 IRP64 20g을 반응시켜 28.26g의 복합체를 얻었으며 함량을 분석한 결과 복합체내 암로디핀 함량은 31.6%이었다. 1.74g의 복합체 손실 원인은

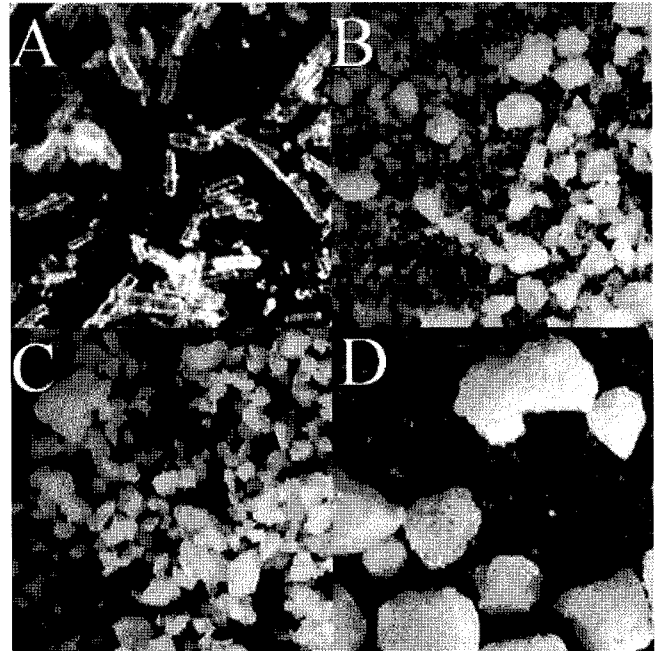


Figure 2—Microscope photographs of amlodipine(A), IRP64(B) and Amlodipine-IRP64 complex(C, D).

IRP64(wet mesh 100~400)가 제조 공정 중 여과시 400메시 표준체를 통과하는 입자가 비교적 많았으며, lab scale로 소량 제조하면서 발생한 것으로 추측된다.

Video Microscope system을 이용한 입자 측정

Microscope를 이용하여 비접촉, 측사조명 방식으로 암로디핀(A), IRP64(B) 및 이들의 복합체(C, D)를 관찰한 결과를 Figure 2에 나타내었다. Figure 2의 A(X100)는 암로디핀 분말을 관찰한 사진으로 긴 막대기 형태(columnar type)를 가진 결정성 분말임을 쉽게 알 수 있고 Figure 2의 B(X100)는 IRP64의 분말 사진으로 특정한 형태를 가지지 않는 다양한 크기의 분말임을 알 수 있다. Figure 2의 C(X100)는 암로디핀-IRP64 복합체를 관찰한 사진으로 A와 같은 결정성 입자가 관찰되지 않았으며 B와 유사한 입자들로 구성되어 있음을 알 수 있다. Figure 2의 D(X300)는 C를 확대 관찰한 사진으로 IRP64 표면에 흡착된 암로디핀 분말의 결정성이 관찰되지 않았다. 따라서 암로디핀과 IRP64의 복합체는 단순한 물리적인 혼합물이 아님을 유추할 수 있다.

열분석 및 X-선 회절 분석

암로디핀, IRP64, 암로디핀과 IRP64의 물리적 혼합물 및 그들의 복합체의 열적 성질을 관측하기 위해 DSC 분석을 실시하였으며 그 결과를 Figure 3에 나타내었다. 암로디핀은 결정성 분말로 142°C에서 선명한 흡열피크를 나타내지만

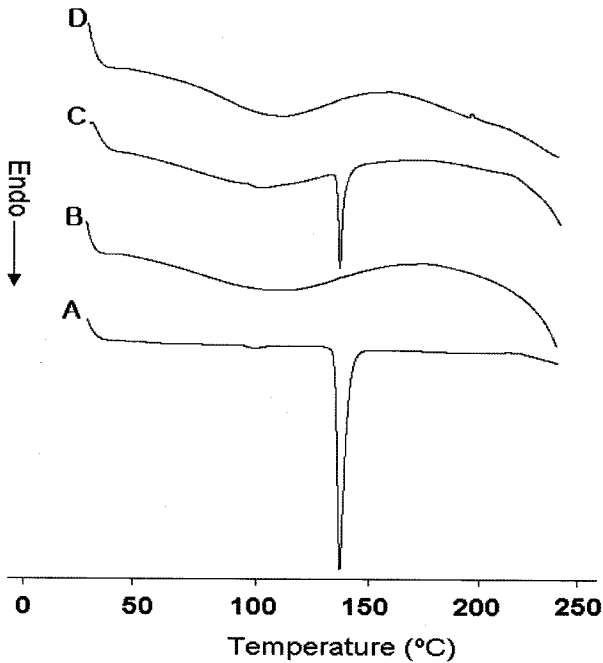


Figure 3—The DSC thermograms of raw materials and complex (Key : A ; amlodipine, B ; IRP64, C ; physical mixture of amlodipine and IRP64, D ; complex of amlodipine and IRP64).

(Figure 3, A) IRP64의 경우 30~250°C 사이에서는 어떠한 흡열피크나 발열피크가 보이지 않았다(Figure 3, B). 이들의 물리적 혼합물의 경우 각 물질의 고유 특성이 나타나므로 142°C에서 뚜렷한 암로디핀의 흡열피크가 나타난다(Figure 3, C). 하지만 이들의 복합체의 경우 IRP64와 유사한 열흐름을 나타내는데 이는 암로디핀이 IRP64와 분자적으로 결합하여 표면에 흡착되므로 결정성이 소실되어 어떤 흡열피크도 나타나지 않는 것으로 사료된다(Figure 3, D).

암로디핀과 이온교환수지가 복합체를 형성하고 있음을 X-선 회절 시험의 결과(Figure 4)에서도 알 수 있다. Figure 4의 (A)는 암로디핀의 X-선 회절 스펙트럼을 나타낸 것으로 2θ 값이 15°와 22~28°인 위치에서 강한 피크를 나타내고 있는데, 물리적 혼합물인 (C)에서도 이 피크가 나타난다. 반면에 복합체(D)의 경우에는 IRP64의 분석결과(B)와 유사하게 10~70° 사이에서 무정형에 가까운 양상을 나타낸다. 이는 암로디핀과 이온교환수지가 복합체를 형성함으로써 결정성이 소실되었음을 보여준다. 즉 상기와 같은 결과들로부터 이들의 복합체는 단순 물리적 혼합물이 아닌 화학결합을 형성하고 있음을 알 수 있다.

용출시험

대조약인 노바스크®정과 시험 제제 I, II를 6정씩 취하여 대한 약전 봉쇄시험법의 제 1액(pH 1.2)에서 용출 시험한 결

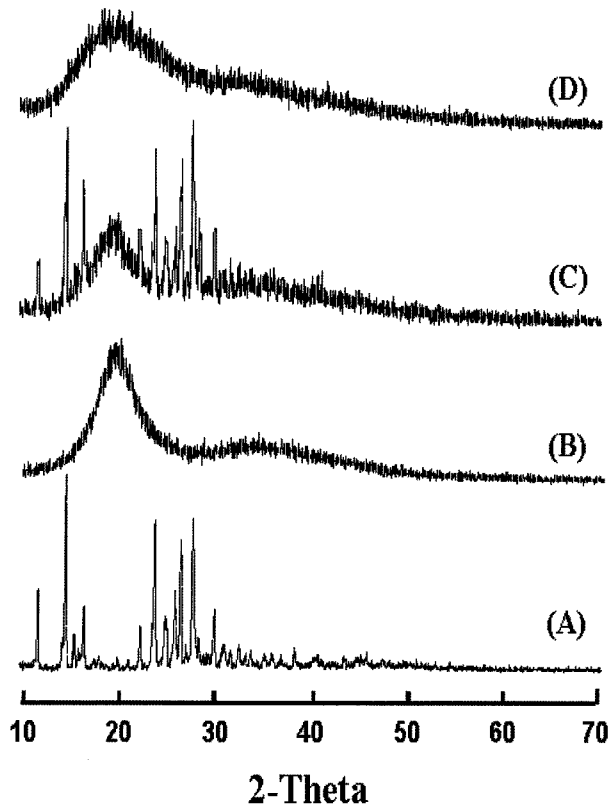


Figure 4—The X-ray diffraction pattern of raw materials and complex (Key : A ; amlodipine, B ; IRP64, C ; physical mixture of amlodipine and IRP64, D ; complex of amlodipine and IRP64).

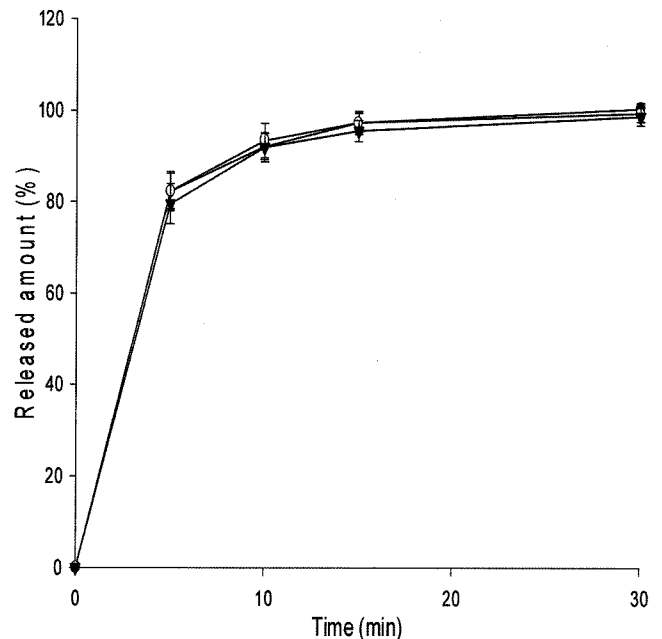


Figure 5—Dissolution profile of tablets containing amlodipine in pH 1.2 buffer medium (n=6, mean±S.D., ○ : Sample I, ▽ : Sample II, ● : Norvasc® tablet).

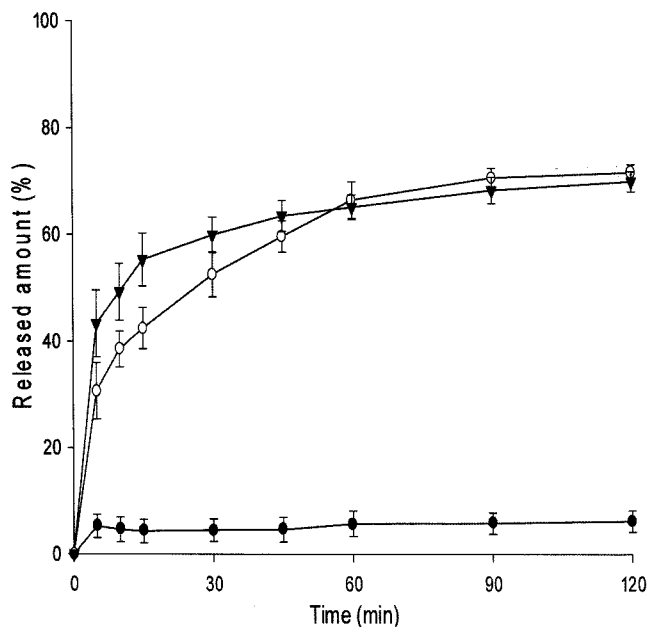


Figure 6—Dissolution profile of tablets containing amlodipine in purified water (n=6, mean±S.D., ▼ : Sample I, ● : Sample II, ○ : Norvasc® tablet).

과를 Figure 5에 나타내었으며, 정제수에서 용출 시험한 결과를 Figure 6에 나타내었다. 제 1액에서 용출 시험한 결과, 대조약 및 시험 제제 I, II 모두 15분에 90%이상의 높은 용출률을 나타내었고 각 시험 시점인 5, 10, 15, 30분에서 동일한 용출 패턴을 나타내고 있음을 알 수 있다. 반면에 정제수에서 용출 시험 결과를 살펴보면 대조약과 시험 제제 II는 매우 유사한 용출 패턴을 나타내지만 시험 제제 I은 전혀 다른 낮은 용출 패턴을 나타내고 있다. 이와 같이 낮은 용출률을 나타내는 것은 시험제제 I의 제 1액의 용출 결과에서도 알 수 있듯이 암로디핀은 pKa 값이 8.6인 약염기성 약물로 산성 매질에서 매우 쉽게 녹고 중성 매질에서는 거의 녹지 않는 화학적 특성을 갖고 있기 때문이다. 시험 제제 II의 경우 대조약과 유사한 용출 패턴을 나타내는데 이는 약산성이온교환수지의 특성을 이용한 것으로 강산성 매질에서는 수소이온과의 친화력이 암로디핀의 결합력보다 훨씬 크므로 치환반응이 빠르게 진행되어 신속히 약물을 방출하게 된다. 또한 시험 제제 II의 정제수에서의 용출률은 시험제제 I과 같이 낮은 용출률을 나타내는 것이 일반적이나, 호박산이나 기타 H⁺을 제공하는 산성화제에 의해 복합체에서 약물을 쉽게 해리시킬 수 있다. 이처럼 제 1액과 정제수에서 대조약과 거의 유사한 용출 패턴을 갖는 시험 제제 II의 경우 사람에게 투여시 대조약과 거의 동등한 PK/PD profile을 나타낼 수 있을 것으로 추측된다.

한편 시험제제 1에 호박산을 추가하여 정제로 제조하고

용출액을 정제수로 사용한 예비시험 결과 정제의 내부로 정제수가 침투되어 정제내에 미세한 낮은 pH 환경을 조성함으로써 초기의 약물 용해도는 증가 할 수 있으나 정제가 완전히 봉해된 이후에는 첨가된 호박산이 용출액 내에서의 암로디핀 용해도를 증가시키는 것은 어렵다고 판단되었다. 이는 암로디핀의 pH에 따른 용해도 시험 결과에서 알 수 있는데, 암로디핀을 pH 1.2, 4.0, 6.8, 및 정제수에 30 mg/mL의 농도로 제조한 후 용해도 측정 결과 pH 1.2에서는 100% 용해되는 반면 pH 4.0, 6.79%, pH 6.8, 2.28%, 정제수, 2.73%으로 용해되어 pH가 증가될수록 용해도는 현저히 감소하는 것으로 나타났다. 그러므로 시험제제 I에 호박산이 추가되더라도 암로디핀의 용해도에 미치는 영향은 거의 없다는 것을 알 수 있었다. 또한 용출액에 계면활성제를 사용할 경우 암로디핀 이온교환 수지 복합체의 용출 패턴에는 영향을 미치지 않을 것으로 판단된다. 왜냐하면 pH 1.2와 정제수에서의 용출 결과 5분 이내에 80% 이상의 용출률을 나타내기 때문에 용출액내에 계면활성제를 추가하여도 용출률의 상승은 기대하기 어렵다.

안정성 시험

완제품에 대한 안정성을 평가하기 위해 노바스크®정, 시험 제제 I 및 II를 가속시험 조건(40°C, 75%RH)에서 알루미늄 sachet 포장에 넣고 밀봉 후 함량 변화 추이를 Table II에 나타내었다. 완제품의 가속시험 결과를 보면 대조약의 경우 최종 종료 시점에서 98.9%로 함량 변화가 거의 없음을 알 수 있다. 하지만 시험 제제 I와 같이 암로디핀을 단독으로 사용한 경우 최종 시험 종료 시점에서 16.1%의 함량이 저하되었음을 알 수 있다. 즉, 암로디핀을 통상적인 방법에 따라 제제화 했을 경우 수분 및 온도에 매우 불안정하다는 것을 알 수 있다. 따라서 용출 및 안정성 결과로부터 알 수 있듯이 암로디핀에 이온 결합된 베실산염은 암로디핀의 가용화 및 안정성을 개선할 목적으로 사용되었다는 것을 알 수 있다. 이처럼 불안정한 암로디핀을 양이온교환수지와 복합체를 형성시킬 경우 시험 제제 II의 완제품의 안정

Table II—The Content of Amlodipine after Stability Test under Accelerated Condition

Time (month)	Content of amlodipine(%)		
	Norvasc®	I	II
Initial	100%	100%	100%
1	99.3±0.9%	96.5±2.4%	100.1±0.3%
3	98.3±1.3%	91.2±0.8%	99.7±0.9%
6	98.9±1.4%	83.9±3.4%	99.3±1.2%

성 시험 결과와 같이 가속시험 최종 종료 시점에서의 함량이 99.3%로 우수한 안정성을 나타낸다. 이것은 아로디핀이 양이온교환수지의 매트릭스 안에 이온 결합되어 있는 상태이므로 약물을 외부환경으로부터 물리·화학적으로 보호하기 때문인 것으로 사료된다.

결 론

본 연구에서는 아로디핀의 용출 및 안정성을 개선하기 위해 양이온교환수지와와의 복합체를 제조하여 그 특성을 조사하였으며 그 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 아로디핀과 양이온교환수지인 IRP-64를 반응시켜 아로디핀-IRP64 복합체를 제조하였으며 microscope, DSC 및 X-선 회절분석기로 분석한 결과, 단순 혼합물이 아닌 복합체임을 확인할 수 있었다. 또한 복합체의 회수율은 94.2% 이었고, 함량은 31.6% 이었다.

2. 아로디핀, 아로디핀-IRP64를 이용하여 시험 제제 I, II를 제조한 후 대한 약전 붕해 시험법의 제 1액에서 용출 시험한 결과, 대조약 시험 제제 I 및 II 모두 15분 이내에 90% 이상이 용출되는 동일한 방출 패턴을 나타내었다. 반면 정제수에서 용출 시험한 결과, 시험 제제 I은 매우 낮은 용출을 보였지만, 시험 제제 II는 대조약과 거의 유사한 방출 패턴을 나타냈다.

3. 시험 제제의 안정성 시험 결과, 아로디핀-IRP64 복합체는 아로디핀을 외부환경으로부터 물리화학적으로 보호하여 우수한 안정성을 확보하였다.

이상의 결과로부터 대조약인 노바스크®정과 용출률 및 안정성을 비교하여 본 결과 본 연구에서 얻어진 복합체는 안정성 및 약물 방출성이 우수함을 알 수 있었다. 따라서 본 연구에서 수행한 약물-이온교환수지 복합체 제제 기술은 약물의 안정성 개선 및 다양한 용출 양상이 요구되는 제제의 개발에 많은 도움이 될 것으로 사료된다.

참고문헌

1) R. A. Burges, D. G. Gardiner, M. Gwilt, M., A. J. Higgins, K. J. Blackburn, S. F. Campbell, P. E. Cross and J. K. Stubbs, Calcium channel blocking properties of amlodipine

in vascular smooth muscle and cardiac muscle in vitro: evidence for voltage modulation of vascular dihydropyridine receptors, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **9**, 110-119 (1987).

2) H. Kudat, N. Eren and F. Erzen, Efficacy and tolerability of amlodipine in patients with stable angina pectoris, and open-label, multicenter trial, *Curr. Ther. Res.*, **59**, 215-222 (1998).

3) D. R. Abernethy, The pharmacokinetic profile of amlodipine, *Am. Heart J.*, **118**, 1100-1103.

4) 에드워드 데이비슨, 제임스 잉그램 웰리스, 아로디핀 베실레이트의 제조방법, 대한민국특허청, 특1995-0006710(1995).

5) 레멘스야코부스마리아, 반달렌프란스, 반테르하이텐아를레데, 아로디핀 말레이트를 포함하는 약학 조성물, 대한민국특허청, 특2003-0070594(2003).

6) J. Y. Park, K. H. Kim, G. S. Lee, P. W. Park, S. Kim, Y. S. Lee, Y. W. Lee and E. K. Shin, Randomized, Open label Two period crossover comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamic properties of two amlodipine formulation in healthy adult male Korean subjects, *Clin. Ther.*, **26**, 715-723 (2004).

7) N. Brudney, Ion exchange resin complexes in oral therapy, *Can. Pharm. J.*, **45**, 245-248 (1959).

8) 우종수, 구자성, 마크로라이드계 항생제의 경구투여용 조성물 및 그의 제조방법, 대한민국특허청, 특2002-0016067(2002).

9) S. J. Douglas, Glaxo Group Research Ltd., Process for the preparation of a ranitidine resin absorbate, EP 0431759(1990).

10) S. Borodkin and D. P. Sundberg, Chewable tablets including coated particle of pseudoephedrine-weak cation exchange resin, Patent US 3,594,470 (1971).

11) 베스 에스, 쿨카니 니마, 엠바이크 에이치, 람세이 폴, 맛 차단제로서 이온 교환 수지를 함유하는 고속 용해 경구소모 필름, 대한민국특허청, 특2002-0084233(2002).

12) D. S. Shin, W. H. Song and Y. W. Choi, Drug release characteristics of famotidine-cation exchange resin complex and their pharmacokinetics in rats, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **27**, 313-321 (1997).

13) P. Gyseluck, R. Vanseveren, P. Braeckman and E. Schacht, Drug-polymer combinations. The preparation of sustained release drugs by combination with ion exchange resins, *Pharmazie.*, **36**, 769-772 (1981).

14) Y. Raghunathan, L. P. Amsel, O. N. Hinsvark, and W. Bryant, Sustained-release drug delivery system I : Coated ion exchange resin system for phenylpropranolamine and other drugs, *J. Phar. Sci.*, **70**(4), 379-384 (1981).

15) Leo Corporation, Smoking substitutes and method of production, Patent GB 1,1325,011(1973).