

HPMC를 이용한 아세트아미노펜 서방성 매트릭스 정제의 설계 및 용출 특성

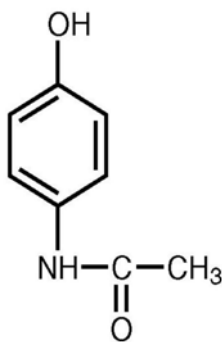
이계원, 조영호, 김설아, 김진상, 유대곤, 허수현 (건양대학교 제약공학과)

차 례

1. 서론
2. 실험방법
3. 결과 및 고찰
4. 결론

1. 서론

아세트아미노펜(N-acetyl-p-aminophenol, 이하 AAP로 약함) (그림 1)은 해열진통 및 항염증제로서, 흰색의 결정 또는 결정성 가루로서 메탄올 또는 에탄올에 잘 녹으며 물에 조금 녹고 에테르에는 매우 녹기 어렵다. 다른 소염진통제와는 달리 중추에서 프로스타글란딘(Prostaglandin, PG)의 작용을 저해함으로써 진통작용을 나타내고 소염작용은 매우 약하며 시상하부의 체온조절중추에 직접 작용함으로써 해열작용을 나타내는 약물로서 발열이나 통증, 두통, 치통 등을 가라앉히는데 널리 사용되고 있다[1].



▶▶ 그림 1. 아세트아미노펜의 구조
(C₈H₉NO₂, MW 151.16)

AAP는 허용된 용량보다 많이 복용하거나 AAP가 포함된 여러 제품을 동시에 복용하는 경우에는 간에 치명적인 손상을 초래할 수 있으며 현재 AAP로서 500mg의 정제의 형태로 시판되고 있다. 이러한 간 손상 및 알레르

기 반응의 가능성에 대해 미국 FDA에서는 2011년 AAP 전문 함유 전문 의약품에 대해 325mg/ 1회로 제한할 뿐만 아니라 제품 설명서에 부작용 등의 가능성을 표시하도록 규정하고 있다[2-5]. 또한 우리나라의 FDA에서도 부작용에 대한 모니터링을 하고 용량의 변동을 검토하고 있어 논란의 대상이 되고 있는 약물이다.

일반적으로 AAP는 경구 투여 시 위장관에서 매우 잘 흡수 되어 혈장의 최고 농도 도달시간(T_{max})은 10~60분, 최종 반감기는 1~3시간으로 짧아 하루 복용 횟수가 많기 때문에 환자에게 불편함을 줄 수 있다. 그렇기 때문에 환자의 낮은 복용 순응도를 높이기 위한 서방성 매트릭스 정제와 같은 시스템을 이용하고 있다[6-8]. 매트릭스형 제제는 비활성 고분자 매트릭스 중에 주성분인 약물이 균일하게 분산되도록 제조하여 체액에서 방출 또는 침식 속도를 조절하는 시스템을 말한다. 이 때 매트릭스 제제의 내부로 침투하는 과정이 약물 방출에 대한 율속단계이며 다른 고분자의 첨가에 따라 매트릭스형 제제의 내부로 침투되는 양상이 달라질 수 있다[9].

방출 조절제로는 여러 가지가 이용되고 있지만 특히 셀룰로오스 계열의 고분자인 하이드록시프로필 메칠셀룰로오스(Hydroxypropylmethylcellulose, 이하 HPMC로 약함)는 생체적합성이 우수하여 안전할 뿐만 아니라, 쉽게 구입이 가능한 장점이 있어 현재 다양한 제제에서 부형제로 응용되고 있다. 특히, HPMC grade 중 2208과 2910 grade가 상대적으로 점도가 높아 약물 방출 조절제로 많이 사용되고 있는 것으로 알려져 있다[10].

따라서 본 연구에서는 아세트아미노펜을 모델 약물로 하여 HPMC 2208을 이용한 서방성 매트릭스 정제 시스

표 1. 첨가제에 따른 다양한 아세트아미노펜 함유 처방

성분	처방(%)									
	A	B	C	D	A-1	B-1	B-2	C-1	C-2	
AAP	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7
LH	5.42	11.42	8.92	6.42	5.42	11.42	11.42	11.89	5.95	
Avicel PH 102	5.42	11.42	8.92	6.42	5.42	11.42	11.42	5.95	11.89	
PVP K-30	2	-	-	-	2	-	-	-	-	
HPMC 2208	20	10	15	20	20	10	10	15	15	
Mg.St	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	
Aerosil® 200	-	-	-	-	3	3	5	-	-	

템을 개발하고자 하였다. 또한 제조과정에 미치는 여러 가지 공정 인자 즉 펀치와 다이의 모양과 크기, 약물과 부형제의 비율 및 물리화학적 특징을 검토하여 최적 처방을 찾고자 하였으며 이를 바탕으로 제조방법에 따른 약물의 방출 양상 및 속도를 대조약(타이레놀® 이알 서방정)과 비교 평가하여 균질한 품질의 서방성 매트릭스 정제를 개발하고자 하였다.

2. 실험방법

2.1 시약 및 기기

사용한 시약은 아세트아미노펜(Acetaminophen)은 화일약품(Korea)에서, Lactose hydrate(이하 LH로 약함)과 Avicel PH 102는 국전약품(Korea)에서, Povidone K-30(이하 PVP K-30으로 약함)은 화원약품(Korea)에서, Hydroxypropyl Methylcellulose 2208(4000cps, 이하 HPMC 2208로 약함)은 Shin-Estu(Japan)에서, Magnesium stearate(이하 Mg.St로 약함)은 파일약품(Korea)에서 그리고 Aerosil® 200은 Evonik(Germany)에서 공급받아 사용하였다. 또한 비교용출을 위한 대조약물로는 타이레놀® 이알 서방정(Lot : 14627, 한국안센, 이하 대조약으로 명명함)을 사용하였다.

인산이수소칼륨과 수산화나트륨은 Daejeong(Korea)에서 구입하여 사용하였으며, 그 외 기타 시약과 용매는 특급 또는 일급을 사용하였다.

사용한 기기로는 쌍발-타정기(세종, Korea), 경도 측정기(YD-1A, MD korea Co., Korea), 용출시험기(J-IWB, Jisico Co., Korea), 마손도 측정기(KF-25, Kukje Co., Korea)를 사용하였다. 분석 기기로는 UV-Vis spectrometer(Helios β, Dongil Scientific Co., Korea)를 사용하였다.

2.2 설계공정에 영향을 미치는 인자

2.2.1 혼합물의 물리적 특성

정제의 제조과정에서 과립이나 혼합물에 대한 물리적 특성인 입자의 크기 및 분포에 따라 유동성(Hausner ratio), 겉보기 밀도(Bulk density), 진밀도(Tapped density) 및 압축성(Carr's index)와 같은 물리적 특성이 달라지므로 이에 대한 검토를 미리 하지 않으면 타정 시 약물의 함량이 균일하게 혼합되지 않아 중량의 변동을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다[11, 12]. 따라서 본 연구에서는 표1과 같은 처방에 따라 매트릭스를 구성하는 고분자의 함량(10, 15 및 20 w/w%)에 따른 물리적 특성에 미치는 영향을 검토하였다.

유동성(Hausner ratio)과 압축성(Carr's index)의 측정은 다음과 같은 식을 이용하여 계산하였다. 이 때 Hausner ratio 값이 1.25이상인 경우 유동성이 떨어지며 Carr's index 값이 23이상 일 때 유동성이 떨어지는 것으로 알려져 있다.

$$\text{Hausner ratio}(H) = \frac{pT}{pB}$$

여기에서 pT : 분말 또는 과립의 진밀도

pB : 분말 또는 과립의 겉보기 밀도

$$\text{Carr's index} = 100 \times \left(1 - \frac{1}{H}\right)$$

2.2.2 타정 기구 및 약물 입자도에 의한 영향

타정 시 사용하는 펀치와 다이의 모양과 크기 그리고 약물 자체의 결정성이 실제 충전량과 타정압에 미치는 영향을 검토하였다.

2.3 아세트아미노펜 함유 서방성 매트릭스 정제 제조

아세트아미노펜을 함유하는 서방성 매트릭스 정제는 직접법과 간접법에 의해 표 2와 3의 처방에 따라 고분자

로서 HPMC 2208을, 활택제로서 Mg.St를, LH와 Avicel PH 102는 부형제로서 사용되었고, Aerosil® 200는 유동성 개선의 목적으로 사용하여 그림 2의 방법에 따라 제조하였다. 이때 모든 성분은 45호체로 사과하여 사용하였으며 7-8 kgf의 경도로 제조하였다.

표 2. 직접 압축법에 의한 아세트아미노펜 함유 서방성 매트릭스 정제의 처방

성분	처방(%)				
	D	E	F	G	H
AAP	64	64	64	64	64
LH	12	9.5	7	4.5	2
Avicel PH 102	12	9.5	7	4.5	2
HPMC 2208	10	15	20	25	30
Mg.St	1	1	1	1	1
Aerosil® 200	1	1	1	1	1
Total	100				

표 3. 습식 압축법에 의한 아세트아미노펜 함유 서방성 매트릭스 정제의 처방

성분	처방(%)		
	I	J	K
AAP	64	64	64
LH	15.75	14.5	13.25
Avicel PH 102	15.75	14.5	13.25
HPMC 2208	2.5	5	7.5
Mg.St	1	1	1
Aerosil® 200	1	1	1
Total	100		

2.4 아세트아미노펜 함유 서방성 매트릭스 정제의 평가

2.4.1 중량편차 및 마손도

각 처방의 정제 20개의 개개의 무게를 측정하고 평균값을 산출하여 정제의 중량편차를 평가하였다. 또한 무게를 측정된 20개의 정제를 마손도 측정기에 넣고 100 rpm으로 250초 동안 회전한 후, 감량된 정제의 무게를 측정하였다. 이 때 중량편차와 마손도는 대한약전 9개정판에 따라 각각 5와 0.8% 이하인 경우 적합한 것으로 하였다.

2.4.2 함량

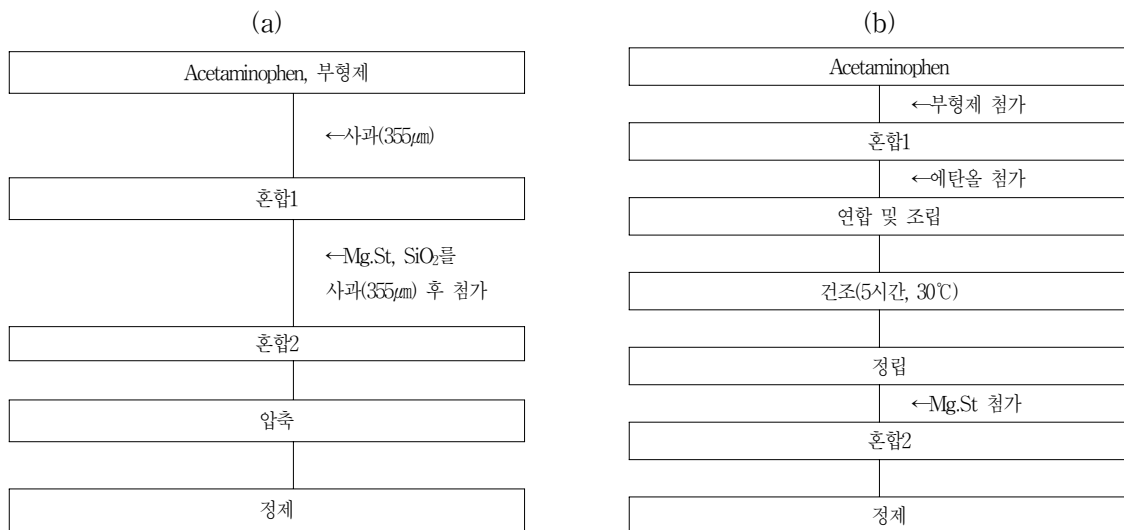
각 처방의 정제 각각 한 정씩 취하여 에탄올 100ml에 완전히 용해하여 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한 후, 상층액을 취하였다. 이를 적당히 희석한 후, 최대흡수파장인 243nm에서 흡광도를 측정하여 미리 작성된 검량선에 대입하여 함량을 구하였다. 이 때 UV를 이용한 아세트아미노펜 분석법은 직선성, 특이성, LOD 및 LOQ를 측정하여 타당성을 검증하였다[13-15].

검량선의 직선성 범위가 좋은 부분을 이용하여 다음과 같은 식을 이용하여 검출한계 (LOD)와 정량한계 (LOQ)를 산출하였다.

$$\text{검출한계} = 3.3 \times \sigma/S \quad (S/N=3)$$

$$\text{정량한계} = 10 \times \sigma/S \quad (S/N=10)$$

이 때 σ 는 절편의 평균표준편차이며 s 는 기울기의 평균을 의미한다.



▶▶ 그림 2. 직접(a) 및 습식(b) 압축법에 의한 아세트아미노펜 함유 서방성 매트릭스 정제의 제조 방법

2.5 In vitro 용출

처방 D, E, F, G, H, I, J 및 K의 정제를 취하여 용출액 pH 5.8 인산염완충액 900ml를 써서 대한약전 제 9 개정의 용출시험법 중 제 2법(Paddle법)에 따라 37.5°C에서 50rpm으로 실시하였다. 일정한 시간 간격(0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 및 180분)에 따라 시료를 5ml를 채취하고 즉시 동온 동량의 용출액으로 보충하였다. 채취한 액을 0.45 μ m 막여과기를 이용하여 여과한 후 이를 물로 적당히 희석하여 최대흡수파장 243nm에서 흡광도를 측정 한 후, 미리 작성된 검량선식에 대입하여 용출율(%)을 계산하였다.

용출시험 결과는 용출율(%), 용출시간, 차이인자(difference factor, f_1), 유사인자(similarity factor, f_2) value, 두 제제간의 각 용출 시간에서의 평균 용출율의 차이를 평가를 시험약과 대조약의 동등성을 확인하였다 [16-21].

$$f_1 = \frac{\sum_{j=1}^n |R_j - T_j|}{\sum_{j=1}^n R_j} \times 100$$

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

여기에서 n은 용출율 (%)를 측정하는 시점의 수이고, R_j 와 T_j 는 각각 시점 j에서 대조약과 시험약의 평균 용출율(%)이다.

2.6 방출 메카니즘 평가

고분자의 종류 및 함유량, 그리고 제조방법에 따라 서방성 매트릭스 정제로부터의 방출은 달라질 수 있으므로 AAP의 방출 메카니즘을 설명할 수 있는 수학적 모델을 찾기 위해 Zero order kinetic, Higuchi matrix model, Hixson-Crowell Cube root law 그리고 Korsmeyer-Peppas model에 용출 profile을 적용하여 용출속도상수와 상관계수를 구하였다[22].

이 때 각 용출 속도의 상수는 다음 식에 따라 구하였다.

$$\text{Zero order kinetics : } m_0 - m = k_0 \times t$$

$$\text{Higuchi model ; } m_0 - m = k_{1/2} \times t^{1/2}$$

Hixson-Crowell Cube root law :

$$m_0^{1/3} - m^{1/3} = k_{1/3} \times t$$

Kormeyer-Peppas model : $m_t / m_\infty = kt^n$

m_0 : 약물의 함량(mg)

m : 일정시간 후 용출되지 않은 약물의 함량(mg)

m_t : 시간 t에서 방출된 약물의 양(mg)

m_∞ : matrix에 함유되어 있는 약물의 양(mg)

n : 약물 방출 메카니즘과 관련성이 있는 exponent

3. 결과 및 고찰

3.1 설계공정에 영향을 미치는 인자

표4에 설계공정에 영향을 미치는 인자 중 첨가제 종류 및 비율에 따른 혼합물의 물리적 특성 변화를 측정한 결과를 나타내었다. 즉 모든 처방의 설계 공정에서 유동성 및 압축성이 떨어지고, 정제의 경도도 1~2kgf로 낮은 수치를 나타내었다.

표 4. 첨가제 종류에 따른 물리적 특성의 변화

처방	겉보기 밀도(g/ml)	진밀도(g/ml)	유동성	압축성
A	0.29	0.53	1.82	45.00
B	0.32	0.53	1.65	39.00
C	0.37	0.53	1.53	34.00
D	0.38	0.53	1.41	29.00
A-1	0.30	0.46	1.55	35.00
B-1	0.25	0.42	1.67	40.12
B-2	0.29	0.47	1.63	38.65
C-1	0.32	0.50	1.56	35.89
C-2	0.31	0.53	1.73	42.14

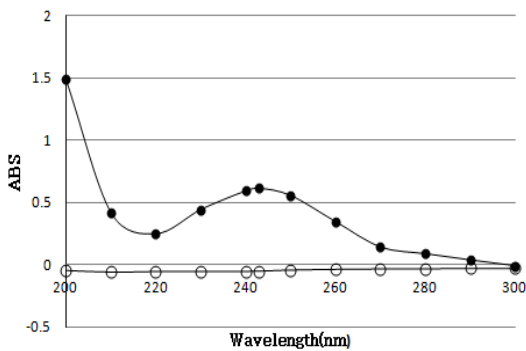
이러한 물리적 특성은 AAP의 입자 특성에 의해서도 영향을 받아 분말인 경우 약물 자체가 정전기가 발생되어 유동성에 영향을 미치므로 이를 보완하기 위하여 일정한 입자도를 가지는 결정형태가 적당한 것으로 평가되었다. 또한 타정압은 편치와 다이의 모양과 직경에 의해 영향을 받을 수 있는데 본 실험에서는 10 π 원형의 경우 300mg 전후의 정제를 제조하는데 적당하므로 크기가 좀 큰 원형이나 장방형을 이용하는 것이 적당한 것으로 평가되어 12 π 의 장방형이 적당하였으며 정제의 중량도 유동성 등을 고려하여 500mg으로 하는 것이 바람직한 것으로 평가되었다.

3.2 아세트아미노펜 함유 서방성 매트릭스 정제의 평가

모든 처방에서 중량편차와 마손도는 총량의 ±5%와 0.8% 이내에 해당되어 적합한 것으로 평가되었다. 또한 함량은 처방에 따라 약간 차이가 났으나 90%이상으로 평가되었으며 처방 H의 경우는 좀 낮았는데 이는 혼합 과정에서의 손실로 인한 것으로 사료되며 전반적으로 직접법보다는 습식 과립법에 의해 제조된 처방에서 함량이 더 높게 나타났다 (표5). 이는 AAP자체가 가지는 정전기 등의 특성으로 인해 공정상에서 혼합시간 등에 의해 영향을 받아 나타나는 현상인 것으로 사료되어지므로 직접법으로 제조 시 혼합을 충분한 시간동안 실시하는 것이 바람직할 것으로 사료되어진다.

표 5. 아세트아미노펜 서방성 매트릭스 정제의 중량편차, 마손도, 함량

처방	중량편차 (mg)	마손도 (%)	함량 (%)
D	497.19±10.03	0.12	98.07±3.12
E	497.15±7.52	0.18	95.17±2.89
F	491.96±11.29	0.36	96.38±0.72
G	495.87±8.05	0.29	99.25±1.18
H	492.55±9.00	0.36	92.27±3.81
I	496.21±5.11	0.08	103.39±2.71
J	501.23±4.06	0.18	101.57±4.19
K	493.99±6.48	0.14	108.01±4.47



▶▶ 그림 3. UV/Vis spectrophotometry의 AAP 특성

AAP의 분석은 UV spectrometer를 이용하여 234nm에서 측정하였을 때 이에 대한 벨리데이션 결과는 다음과 같다. 즉 234nm에서는 그림 3에서 보는 바와 같이 정제 제조를 위해 첨가하는 부형제의 영향을 받지 않고 AAP만을 검출해 낼 수 있음을 확인하였다. 또한 0.625~10 µg/ml의 농도로 제조하여 234nm에서 흡광도를 측정하였을 때 얻은 흡광도를 Y축으로 표준액 농도를 X

축으로 하여 검량선을 작성하여 나타내어 얻은 검량선 식은 $Y = 0.069 \times \text{AAP의 농도} + 0.001$ ($r=1.000$)으로 양호한 직선성을 나타내었고 LOD와 LOQ는 각각 0.154와 0.466 µg/ml이었으며 일간 일내 정밀성과 정확성은 모두 규정된 범위 안에 포함되었다.

3.3 In vitro 용출시험

일반적으로 서방성 정제의 용출을 평가하기 위해서는 초기, 중기 및 후기 세 시점에서 평가하므로 본 연구에서도 AAP가 pH 비의존적인 용출을 나타내는 것을 바탕으로 15, 60 및 180분에 평가하여 각각 45~65, 65~85 및 85%이상의 기준에 적합한지 대조약물인 타이레놀® 이 알 서방정과 비교 평가하여 그 결과를 그림 4와 5에 나타내었다. 제조방법에 따라 고분자의 비율에 따른 용출율은 차이가 나서 직접법과 같은 양의 고분자를 함유하여 습식 과립법으로 제조하는 경우 용출이 전혀 이루어지지 않았다. 따라서 습식 과립법의 경우에는 직접과 달리 각각고분자를 2.5, 5 및 7%로 낮추어 첨가하여 제조하였다.

방출 조절제로서 HPMC 2208을 10, 15, 20, 25 및 30%로 첨가하여 직접법으로 제조한 정제의 용출 패턴을 그림4에 나타내었다. 즉 고분자의 양이 증가 할 수록 AAP의 용출은 지연되는 것으로 관찰되었으며 특히 처방 F에서 대조약물과 가장 유사한 용출을 나타내어 15, 60 및 180분에서 각각 용출율이 50.0, 76.4 및 90.5%이었다.

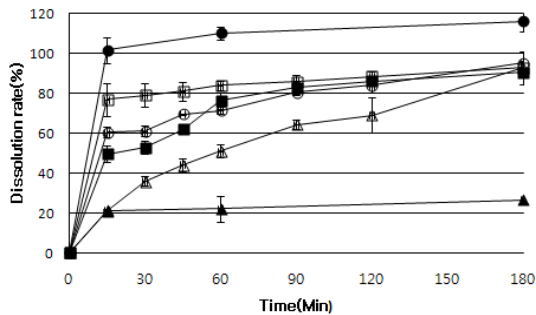
습식 과립법으로 제조한 정제의 용출 양상을 그림 5에 나타내었다, 즉 HPMC 비율이 2.5와 5%인 경우 용출율이 초반에 급격하게 증가하여 30분 이내에 90%이상 용출되었다, HPMC가 7.5% 함유된 처방 K에서 대조약과 유사한 용출율을 나타내어 각각 15, 60 및 180분에서 각각 용출율이 51.1, 67.5 및 98.4%이었다.

따로 가장 유사한 두 가지 처방 즉 처방 F와 K의 세 시점에서 용출 시험결과를 표6에 나타내었으며, 초기 15분에서의 CV (%)는 대조약, F 및 K 제제 각각 4.57, 8.57 및 5.10%로 기준인 20%보다 작았으며, 이후의 60과 180분에서 10%보다 적은 값을 나타내어 기준을 만족하였다.

차이인자(f_1)는 각 용출율(%)을 측정하는 모든 시점에서 대조약과 시험약의 두 용출곡선 간의 상대오차 (relative error)로서 그 수치가 0일 때에는 대조약과 시

협약의 두 용출곡선이 일치함을 뜻하며 두 용출곡선의 차이가 증가함에 따라 이 수치는 증가하므로 f_1 이 작을수록 두 용출곡선의 유사성이 증가된다.

반면 유사인자(f_2)는 0에서 100으로 나타내며 100일 때 대조약과 시험약의 두 용출곡선이 완벽히 일치함을 보여주며 0으로 가까워질수록 두 용출곡선의 유사성은 감소하게 되므로 f_2 가 클수록 두 용출곡선의 유사성이 증가된다.



▶▶ 그림 4. 직접 압축법에 의한 아세트아미노펜 서방성 매트릭스 정제의 용출 양상

Key : -○- 대조약(Tylenol® ER)
 -●- 처방 D(HPMC 2208 10%)
 -□- 처방 E(HPMC 2208 15%)
 -■- 처방 F(HPMC 2208 20%)
 -△- 처방 G(HPMC 2208 25%)
 -▲- 처방 H(HPMC 2208 30%)

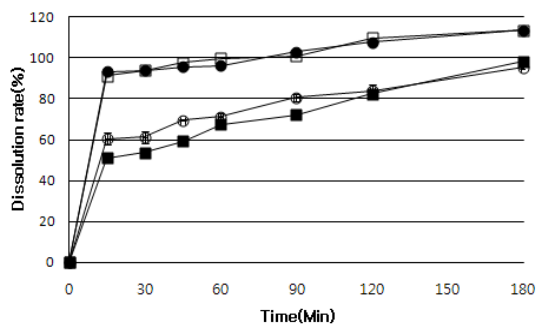


그림 5. 습식 과립 압축법에 의한 아세트아미노펜 서방성 매트릭스 정제의 용출 양상

Key : -○- 대조약(Tylenol® ER)
 -●- 처방 I(HPMC 2208 2.5%)
 -□- 처방 J(HPMC 2208 5%)
 -■- 처방 K(HPMC 2208 7.5%)

일반적으로 차이인자(f_1)와 유사인자(f_2)는 각각 0에서 15사이, 50에서 100사이의 수치를 나타내면 두 용출 곡

선은 유사한 것으로 간주한다. 이것은 여러 시점 각각에서 대조약과 시험약의 절대평균을 차이가 100% 미만이면 f_2 수치는 50 이상이 되어 두 제제의 용출곡선이 유사한 것으로 판정되어진다.

이러한 사항을 고려하여 위에서 실시한 비교용출 실험 결과를 정확하게 비교하기 위하여 차이인자와 유사인자를 산출하여 나타내었을 때 처방 F와 K는 각각 7.86과 60.21 그리고 7.32와 58.62으로서 대조약과 가장 유사한 용출 패턴을 나타내는 것을 알 수 있었다.

3.4 아세트아미노펜 서방성 매트릭스 정제의 방출 메카니즘

제조된 AAP 서방성 매트릭스 정제로부터 각 서방성 고분자에 따른 용출속도를 평가하기 위해서 앞에서 얻은 용출 데이터로부터 Zero-order kinetics, Higuchi model, Hixson-Crowell Cube root law 및 Korsmeyer-peppas의 모델을 적용하여 평가하였으나 초기 용출율이 너무 높아 용출 기전을 평가하는 것은 25%의 HPMC가 함유된 처방 G를 제외하고는 큰 의미가 없었다. 즉 처방 G는 Korsmeyer-Peppas model에 적용하였을 때 k 와 n 이 0.048과 0.054이었다. Korsmeyer-peppas model의 식에서 제형의 기하학적 형태에 따라서 초급식 차이가 있지만 실린더 형태의 경우에는 $n=0.45$ 인 경우 Fickian diffusion을 $n=0.89$ 인 경우 case II transport(zero order)를 따른다고 정의하고 있고 $0.45 < n < 0.89$ 인 경우 anomalous transport (diffusion과 relaxation이 함께 작용)를 따른다고 정의하고 있다[23, 24]. 따라서 HPMC 25%를 함유하는 경우에는 diffusion과 relaxation이 함께 작용하는 anomalous transport에 따른다고 설명할 수 있을 것으로 사료되어진다.

따라서 HPMC를 함유하는 AAP 서방성 매트릭스 정제의 방출을 설명하기 위해서는 수학적 모델에 의존하여 평가하기보다는 모델 비의존적인 유사인자와 차이인자를 가지고 설명하는 것이 바람직한 것으로 평가되었다.

4. 결론

AAP를 모델 약물로 하여 HPMC 2208을 이용한 서방성 매트릭스 정제 시스템을 개발 제조과정에 미치는 여

표 6. 대조약(타이레놀® 이알정)과 서방성 매트릭스 정제(처방 F, K)의 초기, 중기 및 후기에서의 용출율

시간(분)	처방	평균 용출율 (%)	표준편차 (%)	상대표준오차 (%)
초기(15)	대조약	60.6	2.77	4.57
	처방 F	50.0	4.29	8.57
	처방 K	51.1	3.02	5.10
중기(60)	대조약	71.3	1.70	2.39
	처방 F	76.4	4.07	5.33
	처방 K	67.5	1.73	2.56
후기(180)	대조약	95.3	0.57	0.60
	처방 F	90.5	1.97	2.17
	처방 K	98.4	0.86	0.87

러 가지 공정 인자 즉 펀치와 다이의 모양과 크기, 약물과 부형제의 비율 및 물리화학적 특징을 검토하여 최적 처방을 찾고자 하였으며 이를 바탕으로 제조방법에 따른 약물의 방출 양상 및 속도를 대조약(타이레놀® ER 서방정)과 비교 평가하여 균질한 품질의 서방성 매트릭스 정제를 개발하고자 여러 가지 평가를 하여 다음과 같은 결론을 얻었다. 즉 직접 및 습식 압축법을 이용하여 95%이상의 함량을 유지하면서 방출조절제로서 HPMC가 첨가된 AAP 서방성 매트릭스 정제를 제조할 수 있었다. 특히 직접 및 습식 압축법에 의해 HPMC를 각각 20과 7.5% 함유하는 경우 대조약과 유사한 용출패턴을 나타내어 약효동등성을 위한 비교용출시험 결과 차이인자 f_1 과 유사인자 f_2 의 값이 0~15와 50~100 사이에 있는 것으로 나타나 HPMC를 이용한 서방성 매트릭스 정제와 제제학적 동등성이 있음을 확인하였다.

HPMC를 함유하는 AAP 서방성 매트릭스 정제의 방출을 설명하기 위해서는 수학적 모델에 의존하여 평가하기보다는 모델 비의존적인 유사인자와 차이인자를 가지고 설명하는 것이 바람직한 것으로 평가되었다.

참고 문헌

[1] Martindale, The complete drug reference(32 edition), 1999년
 [2] Larson, A.M., Polson J. Fontana R.J., Davern T.J., Lalani E. and Hynan L.S., Acute Liver Failure Study Group (ALFSG), Acetaminophen-induced acute liver failure :results of a United States multicenter, prospective study, Hepatology. 2005년
 [3] Bower WA, Johns M, Margolis HS, Williams IT, Bell BP, Population-based surveillance for acute liver failure, Am J Gastroenterol, 2007년
 [4] Nourjah P, Ahmad SR, Karwoski C, Willy M,

Estimates of acetaminophen (Paracetamol)-associated overdoses in the United States, Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2006년.
 [5] Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, Haber DA, Bronstein AC, Wruk KM, 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database, Clin Toxicol, 2006년
 [6] Wu B, Chen Z, Wei X, Sun N, Lu Y, Wu W, Biphasic release of indomethacin from HPMC/pectin/calcium matrix tablet :I. Characterization and mechanistic study, Eur J Pharm Biopharm, 2007
 [7] 이법진 외, 제형의 원리와 기술 :제형의 설계와 제품화, 신일상사, 2000년
 [8] 심창구, 생물약제학 :약물의 흡수와 그 제어, 서울대학교출판부, 1999년
 [9] Borgquist P, Körner A, Piculell L, Larsson A, Axelsson A, A model for the drug release from a polymer matrix tablet--effects of swelling and dissolution, J Control Release, 2006년
 [10] Li C.L., Martin L.G., Ford J.L. et al, The use of hypromellose in oral drug delivery, J Pharm Pharmacol, 2005
 [11] Qin Li, Victor Rudolph, Bernhard Weigl, Alan Earl, Interparticle van der Waals force in powder flowability, Int. J. Pharm, 2004년
 [12] Benezet J.C., Adamiec P., Nomoz-Gaillard M., Study of real granular assemblies, Powder Technology, 2007년
 [13] U. S. Pharmacopeia National Formulary, USP 26-NF 21, 3th Ed., Mack Printing Company :Easton, U. S. A., 2003년
 [14] Beuving, G., Validation of analytical Methods, Validation Seminar, Istanbul, 2001년
 [15] Reiley, C.M. and Fell, F., Development and validation of analytical methods, Prog. Pharm. Biomed. Anal., 1996년

- [16] Kim Hak Hyung, Oh Jin Hwan Han Keon, Han, A formulation study for the controlled release rate of diltiazem · HCl using the multiple drug release system, J. Kor. Pharm. Sci., 2005년
- [17] FDA, Guidance for industry : Immediate release solid oral dosage form - scale-up and postapproval changes: Chemistry, manufacturing and controls: in vitro dissolution testing and in vivo bioequivalence documentation. Center for drug evaluation and research, rockville, MD November, 1995년
- [18] FDA, Center for drug evaluation and research, Guidance for industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Center for drug evaluation and research, Rockville, MD August, 1997a
- [19] FDA guidance for industry, SUPAC-MR : modified release solid oral dosage forms: scale-up and post approval changes; chemistry, manufacturing and controls; In vitro dissolution testing and in vivo bioequivalence documentation, MD September, 1997b
- [20] Shah V.P., Song Y.T., Sathe P. and Liu J.P., In vitro dissolution profile comparison-statistics and analysis of similarity factor, F2, Pharm. Res., 1998년
- [21] Moore J.W. and Flanner H.H., Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles, Pharm. Tech., 1996년
- [22] Dash S., Murthy P.N., Nah L. and Chowdhury P., Kinetic Modeling on Drug Release from controlled drug delivery systems, Drug Research, 2010년
- [23] Siepmann J. and Peppas N.A., Modeling of drug release from delivery systems based on HPMC, 2001년
- [24] Ritger P.L. and Peppas N.A., A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices, J. Control. Rel., 1987년

저자 소개

● 이 계 원(Gye-Won Lee)



- 1989년 2월 : 충남대학교 약학대학 약학사
- 1992년 2월 : 충남대학교 약학대학 약학석사 (약제학)
- 1995년 8월 : 충남대학교 약학대학 약학박사 (약제학)
- 2002년 3월 ~ 현재 : 건양대학교 제약공학과 부교수

<관심분야> : 약물 전달 시스템(DDS), NLC, 약물의 가용화 및 나노제제 기술
Method validation development

● 조 영 호



- 2003년 2월 : 대구대학교 일반대학원 생물공학과(공학박사)
- 1996년 3월 ~ 2006년 12월 : 한불화학(주) 기술연구소 책임연구원
- 2007년 3월 ~ 현재 : 건양대학교 제약공학과 조교수

<관심분야> : 피부 면역 증진 소재 및 제형 개발

기능성 화장품 소재 개발

난용성 생리활성물질의 가용화 및 제제 개발

● 김 설 아(Seol-A Kim)



- 2010년 2월 : 대전보건대학 졸업
 - 2011년 3월 : 건양대학교 제약공학과 편입
 - 2011년 3월 ~ 현재 : L.O.G 동아리 활동
- <관심분야> : 품질관리, 기기분석

● 김 진 상(Jin-Sang Kim)



- 2008년 3월 : 건양대학교 제약공학과 입학
 - 2011년 5월 ~ 현재 : L.O.G 동아리 활동
- <관심분야> : 제형설계, GMP

● 유 대 곤(Dae-Gon Yu)



- 2008년 3월 : 건양대학교 제약공학과 입학
 - 2011년 11월 ~ 현재 : L.O.G 동아리 활동
- <관심분야> : 제형설계, GMP

● 허 수 현(Soo-Hyun Heo)



- 2010년 3월 : 건양대학교 제약공학과 입학
 - 2010년 9월 ~ 현재 : L.O.G 동아리 활동
- <관심분야> : 품질관리, 기기분석