

응급구조사들이 사용하는 약물의 제형 개발에 관한 연구

김훈¹ · 김철태^{2*}

¹건양대학교 제약생명공학과

²건양대학교 응급구조학과

A study on easy-to-use drug formulation for emergency medical technicians

Hoon Kim¹ · Chul-Tae Kim^{2*}

¹Department of Pharmaceutics & Biotechnology, Konyang University

²Department of Emergency Medical Service, Konyang University

=Abstract =

Purpose: In this study we aimed to manufacture and evaluate an oral disintegrating film containing ibuprofen.

Methods: Optimal oral ventilation was manufactured using ibuprofen 3g, polyvinyl alcohol #500 4.2g, HPMC K 100M 1.6g, glycerol 4g, TWEEN #20 0.3g, PEG #20 0.3g, citric acid 0.5g, sucralose 0.1g, ethamol 10mL, and distilled water 30mL.

Results: Film mass ranged from 110 to 130mg in all prescriptions, showing general uniformity while the water content ranged from 6 to 12%. Measurement of ibuprofen content in all manufactured film solutions averaged 100.12% (98.0–102.0%). The elution test predicted the time taken from the body and the film agent of all prescriptions was released 100% within 5 minutes to confirm the rapid elution.

Conclusion: Based on the results of all test, prescription E was proved to be the most suitable.

Keywords: Orally disintegrating film, Ibuprofen, Emergency medical technicians, Drug formulation

Received July 3, 2020 Revised July 22, 2020 Accepted August 14, 2020

*Correspondence to Chul-Tae Kim

Department of Emergency Medical Service, Konyang University, 158, Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon, 35365, Republic of Korea

Tel: +82-42-600-8460 Fax: +82-42-600-8408 E-mail: kct3531@hanmail.net

I. 서 론

1. 연구의 필요성

현장에서 응급환자를 처치 한다는 것은 매우 신속하게 행동해야 치료효과를 높일 수 있다. 응급구조사들은 항상 골든타임을 지켜야 하는 긴박한 상황을 맞이하는 실정이다. 과거에는 약의 제형이 다양하지 않았으나 실신환자, 삼키기 어려운 환자에게 쉽고 편리하게 빠른 효과를 볼 수 있는 효율적인 약품이 개발되기 시작하였다. 비아그라는 대표적인 속용성 필름기술을 이용하여 전 세계적으로 성공한 활용가치가 높은 의약품이다. 구강 내 속용성 필름은 아주 얇고 유연성과 속용성을 갖춘 필름으로 혀의 위나 아래에 놓을 때 보통 2mm 두께가 5~10초 이내에 녹는 장점이 있으며 이 기술은 다양한 모양과 크기로 제조될 수 있고, 점막 부착성 또한 좋아서 복용 시 신속히 용해되므로 약물의 용출이 빠르다는 장점이 있다. 투여 시 질식의 위험이 일반 정제보다 적고, 수분에 안정하며 포장도 1개 단위의 자루나 여러 개의 블리스터 패키지로 다양하게 할 수 있다는 장점이 있다[1].

일반적으로 의약품 등의 경구투여 제형으로 정제, 과립제, 산제, 액제 등이 있으며 이 중에서 체력이 약한 노인, 소아 또는 삼키기 어렵거나 복용한 것을 확인하기가 힘든 환자들에게는 복용 시 물을 필요로 하는 고형제보다 액상제제가 선호된다[1]. 그러나 액상제제는 정확한 용량을 복용하기 위해서는 계량용기가 필요하고 휴대가 어려운 문제점이 있으며, 수분에 대해 불안정한 약물 등에는 적용하기 어려운 단점이 있을 수 있다. 이를 보완하기 위해 별도의 물을 먹지 않고도 구강 내 타액에 의해 쉽고 신속하게 용해 또는 붕해되며, 휴대가 편리한 속용정의 개발이 요구되기 시작하여 최근에 상품화가 활발하게 진행되고 있다.

오리지널 의약품과 약효가 비슷한 제네릭이 계

속 출시됨에 따라 오리지널 업체들 또한 제네릭사와의 차별화 및 시장가치를 연장하기 위한 '비장의 카드'로 먹기 쉬운 속용성 제제를 개발하기 시작하였다[1]. 이에 본 연구에서는 응급구조사들이 손쉽게 사용할 수 있는 약제형을 개발하여 효율적으로 응급상황에 대처하도록 그 제제학적 특성을 연구, 조사하는데 목적이 있다.

이부프로펜은 S,R(+/-)-2-(4-isobutylphenyl) propionic acid라는 라세믹 혼합물로 대표적인 비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)로, propionic acid의 유도체이다.

이는 백색의 결정성 가루로 약간 특이한 냄새 및 맛이 있는데 ethanol, ethanol anhydrous, acetone, ether 또는 chloroform 등의 유기용매에는 매우 잘 녹으나 물에는 잘 녹지 않는 난용성 약물이다[2,3].

이부프로펜은 해열, 소염, 진통 작용이 있으며 어린아이들도 복용할 수 있을 정도로 매우 안전한 약물이다[4]. 소염, 진통, 해열 작용을 동시에 가지고 있으므로 통증을 수반하는 관절염, 골관절염, 강직성 척추염 등 관절 부위의 염증성 질환의 치료제로 사용될 뿐만 아니라 염증으로 인한 국소 부위 및 전신 발열의 치료제로 사용된다[5]. 이부프로펜의 진통 작용 원리는 COX-2라 불리는 효소, cyclooxygenase의 활성을 감소시켜 체내의 통증 유발물질인 프로스타글란딘의 생합성을 억제하여 통증을 줄인다[6]. 또한 아스피린에 비해 약효가 떨어지지만 반감기가 짧고, 아세트아미노펜에 비하여 작용시간은 길게 나타난다. 이부프로펜은 1회 복용 시 400mg을 복용하며 경우에 따라 하루 최대 3,200mg을 복용할 수 있다[7,8]. 또한 이부프로펜은 위장에 영향을 줄 수 있어 공복 복용은 피해야 한다. 특히 음주 상태에서 복용 시 위장 출혈을 유발할 수 있으며, 뇌졸중이나 심장병을 예방할 목적으로 아스피린과 동시 복용하는

경우에는 이부프로펜이 아스피린의 혈전 용해작용을 방해할 수 있어 오히려 심장병 발생 위험성이 더 커질 수 있다[9,10].

현재 시중 약국에서 시판되는 진통, 해열제의 경구 투여 제형은 정제나 캡슐제 그리고 과립제 등으로 출시된다. 이 제형들은 유아, 노인, 장애를 가지고 있는 환자들은 복용하기 어려운 점이 있다. 또한 시판되고 있는 해열제의 경구 투여 제형 중에서 흔히 볼 수 있는 액제는 복용 시 비교적 편한 방법이지만 환자에게 투여 시 정확한 양을 투여하기 어렵고 휴대성이 불편하다는 단점이 있다[11]. 따라서 이러한 문제를 해결하기 위해서 최근에 제약회사에서 각광받고 있는 구강붕해필름(orally disintegrating film, ODF)을 이용한 제형을 설계하고자 한다.

구강붕해필름이란, 혀 위에 올려놓았을 때 타액에 의해 제형이 완전히 녹게 되어 약물들이 방출되며[12], 물 없이 구강 내 점막을 통해 주로 위장관을 통한 약물의 흡수를 유도한 제형이다[13,14]. 구강 붕해정(orally disintegrating tablet, ODT)에 비해 한 단계 더 발전한 구강 붕해 제형이라 할 수 있다[15,16]. 환자가 전문가의 지시에 맞추어 약물을 복용하는 복약 순응도를 높일수록 치료 효과가 극대화되기에 제형의 개발 시 복약 순응도를 높이는 것이 중요하다[17]. 구강붕해정은 정제 및 캡슐제처럼 높은 안정성과 투약의 정확성을 가진 우표와 비슷한 크기와 두께를 가진 얇은 필름으로 일반적으로 로딩 가능한 양이 20mg 정도로 매우 적다는 단점이 있지만[18,19], 섭취하기가 쉬워 정제나 캡슐제를 투여하기 어려운 영·유아나 노인 또는 치매나 파킨슨병 등 신체적, 정신적으로 관리하기 힘든 사람, 그 외에도 연하장애를 가지고 있는 환자까지도 약물을 투여할 수 있다는 장점이 있다[20]. 또한 부피를 크게 차지하지 않아 날개 포장 가능하고 장거리 여행에도 충분한 양을 부담 없이 가지고 다닐 수 있어 휴대나 보관이 쉽고 편리하다는 장점이 있다[17].

따라서 본 실험에는 복용이 편리하고 빠르게 흡수되는 구강붕해필름(ODF)을 제조하여 진통제와 해열제의 효과를 극대화하고자 이부프로펜을 이용한 구강붕해필름을 제조하고자 한다.

II. 연구방법

1. 기기

위 연구를 위해 교반기(MSH-20D, Wisd laboratory instruments, U.S.A.), 용출기(DS-8000, Labindia, India), 점도 측정기(Brookfield RVT viscometer, U.S.A.), 호모게나이저(DIAX900, Wisd laboratory instruments, U.S.A.), UV-VIS spectrophotometer(UV-1650PC, Shimadzu, Japan), 수분측정기(ML 850-3, Kern, CA, U.S.A.)기기를 사용하였다.

2. 시약

위 연구를 위하여 이부프로펜을 제공받았으며, Tween #20, glycerin, polyvinyl alcohol #500, polyethylene glycol #200(Samchun, Korea), HPMC K 100M(Whawon, Korea), 구연산(citric acid), sucralose의 시약을 사용하였다.

3. 필름제 제조

이부프로펜을 함유한 필름제를 다음과 같은 방법으로 제조하였다. 비커 세 개를 준비하여 비커 1에 필름형성제인 polyvinyl alcohol #500과 물을 넣고 열을 가해 녹여준 뒤, 균질기를 사용하여 polyvinyl alcohol 입자를 균질화시킨다. 비커 2에 주성분이 잘 녹을 수 있게 용해보조제인 PEG #200, 계면활성제인 Tween #20을 넣고, 맛 첨가제인 구연산(citric acid)과 sucralose, 물을 넣어 교반기를 사용하여 교반시킨다. 비커 3은 주성분

인 이부프로펜에 에탄올을 넣고 교반시킨다. 그 뒤 비커 1에 2를 넣어 필름제의 성상이 불투명에서 투명해지도록 교반한 다음 비커 3을 넣어준다.

필름형성제인 HPMC K 100M을 넣어 적절한 구강붕해필름의 제형을 제조하였다. 그 다음 균질화한 구강붕해필름제를 필름기에 적당량을 부어 두께 500 μ m, 속도 7mm/s 조건으로 필름을 성형하였다. 이를 건조기 50 $^{\circ}$ C에서 30분간 건조하여 구강붕해필름을 제조하였다.

4. 중량편차

각 군마다 구강붕해필름 10매의 무게를 각각 측정하고 각 군들의 전체 필름의 평균무게를 구한 다음 각각의 필름의 무게와 전체 필름의 평균무게의 편차를 측정하였다. 필름의 중량편차 결과는 mean \pm SD로 표시하였다.

5. 수분측정

구강붕해필름의 수분을 측정하기 위하여 3 \times 4

cm 크기의 필름 5매를 수분증발 접시 위에 올려 놓고 수분측정기를 이용하여 105 $^{\circ}$ C에서 15분 수분을 제거한 후 필름에 함유된 수분의 함량을 3회 측정하여 평균값을 구하였다.

6. 유연성 평가

필름의 유연성을 확인하기 위하여 다음과 같은 실험을 진행하였다. <Table 1>의 처방대로 제조된 필름을 각각 건조기에(60 $^{\circ}$ C, 40분) 넣어 필름 내에 수분을 제거하고, 필름들을 반으로 접었을 때의 각을 측정하였다.

7. 피마사르탄 칼륨 3수화물의 보정곡선

이부프로펜 100mg을 메탄올 100mL에 녹여 Stock solution을 1000 μ g/mL로 하고 증류수로 적당히 희석하여 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 μ g/mL의 표준액을 제조하였다. 이부프로펜의 최대흡수파장인 254nm에서 농도별 표준액에 대한 흡광도 값을 구한 다음 검

Table 1. Formulation of ODF* of containing ibuprofen

Ingredient	Formulations (w/w%)				
	A	B	C	D	E
Polyvinyl alcohol #500	5	4.7	4.5	4.8	4.2
HPMC K 100M	1.2	1.4	1.2	1.2	1.6
Glycerol	3.2	2.9	3.3	3.4	4
TWEEN #20	0.5	0.7	0.7	0.5	0.3
PEG #200	0.5	0.7	0.7	0.5	0.3
Citric acid	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Sucralose	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Ibuprofen	3	3	3	3	3
Ethanol	10	10	10	10	10
Distilled water	30	30	30	30	30
Total	54	54	54	54	54

*ODF : Orally disintegrating film

량선을 작성하고 작성된 검량선으로부터 직선의 상관계수인 R^2 을 구하여 직선성을 검토하였고, 검량선을 3회 반복하여 평균을 구하였다.

8. 함량평가

이부프로펜 1회 복용량인 100mg이 들어간 필름을 3×4cm 크기로 잘라 물에 필름기재를 먼저 녹인 후, 메탄올로 이부프로펜을 녹여 250mL로 한 액을 검액으로 하였다. 물로 희석하여 0.45μm membrane filter로 여과시킨 후, 여액을 분광광도계를 이용해 최대흡수파장인 254nm에서 흡광도를 구하였다.

9. 용출시험

용출시험은 대한약전 11개정 용출시험법 제 2법(Paddle)을 사용하여 시험하였으며, pH buffer solution 900mL를 유지시킨 후, 100rpm으로 교반하여 15분 동안 실시하였다. 정해진 시간 간격(0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15분)에 따라 검액 5mL씩 취하고 채취한 검액은 0.45μm membrane filter로 여과시킨 후, 분광광도계를 이용하여 254nm에서 흡광도를 측정하였다.

III. 연구결과

1. 구강붕해필름 제조

이부프로펜을 함유한 ODF를 Table 1의 처방과 같이 제조하였다.

polyvinyl alcohol #500의 양을 레시피에 따라 달리하여 제조하였을 때 9.3%가 함유된 처방 A는 필름액을 만들 때 점도가 되직하고 같은 조건에서 필름을 건조시켰을 때, 딱딱하게 굳어지는 현상이 나타났다. 또한 붕해시험을 실시하였을 때, 다른 레시피와 비교하여 붕해속도가 시중에

판매되는 ODF의 붕해 속도보다 늦어 부적합하였다. 처방 D, E의 필름제가 더 견고하고 균일하게 형성되었고, 적당한 유연성을 가져 HPMC K 100M이 2.0~3.0% 정도일 때 가장 좋은 형상을 가진다고 판단되었다. glycerin의 양이 많을수록 가소성은 증가하였으나, 필름제 표면이 끈적이고 층이 분리되는 현상을 보여 최대 13.0% 정도까지 일 때 가장 바람직한 형상을 가진다고 판단되었다. 약의 쓴맛을 차폐시키기 위한 감미제로는 sucralose와 구연산(citric acid)이 약 1.1% 정도가 들어갔을 때 필름의 쓴맛을 차폐하기에 적합하다고 판단하였으며, 최종 처방인 E가 용출률이 일정하게 증가하여 가장 적합한 처방으로 판단되었다(Table 1).

2. 필름액의 안정성 및 점도측정

Table 2)를 보면 처방 A, B, C, D, E의 필름액 모두 시간이 지난 후에도 층이 분리되지 않고 분산 상태를 유지하여 안정성이 있다고 판단하였다(Table 2).

3. 필름의 물리적 평가

구강붕해필름의 중량은 110~130mg으로 대체적으로 균일한 경향을 나타내었다. 제조한 모든 필름은 <Table 3>과 같이 180°의 유연성(flexibility)

Table 2. Stability and viscosity of ODF* containing ibuprofen

Formulation	Stability
A	Good
B	Good
C	Good
D	Good
E	Good

*ODF : Orally disintegrating film

Table 3. Physical characteristics of ibuprofen film (Mean±S.D, n=5)

Formulation	Weight variation(mg)	Flexibility(°)	Water content(%)
A	112.1±3.6	180	7.48±0.46
B	124.3±3.2	180	6.72±0.51
C	117.8±7.4	180	7.91±0.22
D	120.5±2.7	180	8.54±0.28
E	119.3±6.1	180	9.25±0.13

을 보였으며, 수분 함량이 6.72~9.25%여서 필름 수분함량 기준인 6~12% 범위 안에 들어 적합하였다(Table 3).

4. 함량평가

최대흡수파장 254nm에서 이부프로펜 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000µg/mL의 용액을 제조하여 분광광도계로 흡광도를 측정하고 검량선을 작성하였다.

이 때 254nm의 파장에서 얻어진 검량선식은 $y=0.0009x+0.0151$, 상관계수(R^2)는 0.9994로 우수한 직선성을 보였다(Fig. 1).

측정된 흡광도로부터 이부프로펜의 함량을 산출하였다. A, B, C, D, E의 처방에 따라 제조한 필름액에서 이부프로펜의 함량을 측정한 결과 평균 100.12%로 98.0~102.0%의 함량 범위 내에 들어 우수한 함량 균일성을 보였다(Table 4).

5. 용출시험

이부프로펜이 함유된 구강붕해필름은 구강 내에서 빠른 시간 내에 녹아 AUC(area under the curve)에 빨리 도달할 수 있도록 했다. pH buffer 인산염 완충액을 구강내의 pH와 유사하게 맞추었다. 완충액은 대한약전 11개정에 명시되어

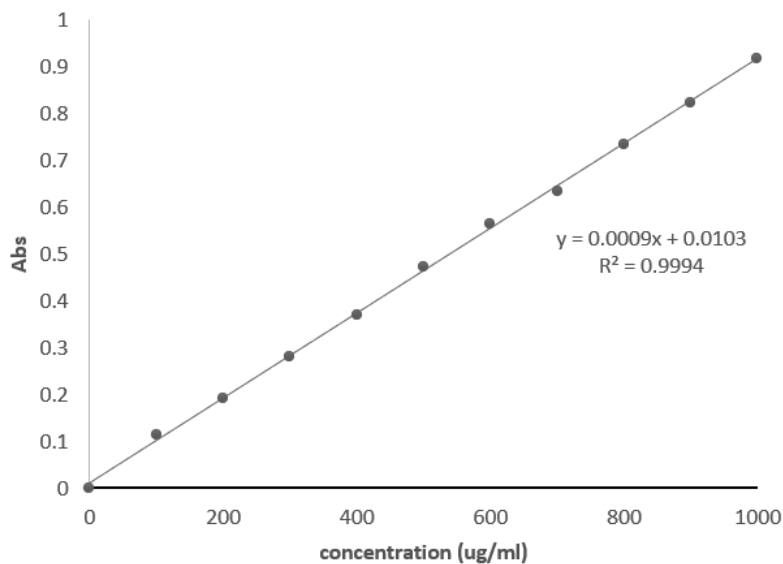


Fig. 1. Calibration curve of ibuprofen.

Table 4. Content uniformity of ODF* containing ibuprofen (Mean±SD, n=3)

Formulation	Contents(%)
A	99.10±1.2
B	99.70±0.7
C	100.60±1.1
D	101.20±0.3
E	100.00±0.8

*ODF : Orally disintegrating film

있는 pH 6.8인 인산염 완충액 900mL에서 용출률을 측정한 결과이다<Fig. 2>.

모든 처방에서 시간에 따라 용출률이 꾸준히 증가하는 것을 보였으며, 용출률은 처방 D가 가장 빨랐으며, 모든 처방이 5분 이내에 100% 정도로 용출되는 것을 확인하였다.

IV. 결론 및 제언

본 연구에서 응급구조사들이 속용성으로 사용

하기 쉬운 필름 형태의 제형을 개발하여 약제학적 실험을 통하여 그 효용성을 확인하였다. 향후 응급구조사들이 휴대하기 편하고 사용하기 편한 신속한 약물로 매우 효율적인 결과를 다음과 같이 얻었다.

첫 번째, 이부프로펜 3g, polyvinyl alcohol #500 4.2g, HPMC K 100M 1.6g, glycerol 4g, TWEEN #20 0.3g, PEG #20 0.3g, 구연산 0.5g, sucralose 0.1g, 에탄올 10mL, 증류수 30mL을 사용하여 최적의 구강붕해필름을 제조하였다.

두 번째, 필름의 중량은 처방 모두 110~130mg으로 대체적으로 균일한 경향을 나타내었으며 수분의 함량도 6~12% 사이의 범위 안에 들어 적합하였다.

세 번째, 처방에 따라 제조한 모든 필름액의 이부프로펜 함량을 측정한 결과 평균 100.12%로 98.0~102.0%의 함량 범위 내에 들어 우수한 함량 균일성을 보였다.

네 번째, 용출시험을 통해 체내에서 용출되는 시간을 예측하였고, 모든 처방의 필름제가 5분 이내에 100% 이상 용출되어 매우 빠른 용출양상을 보였다.

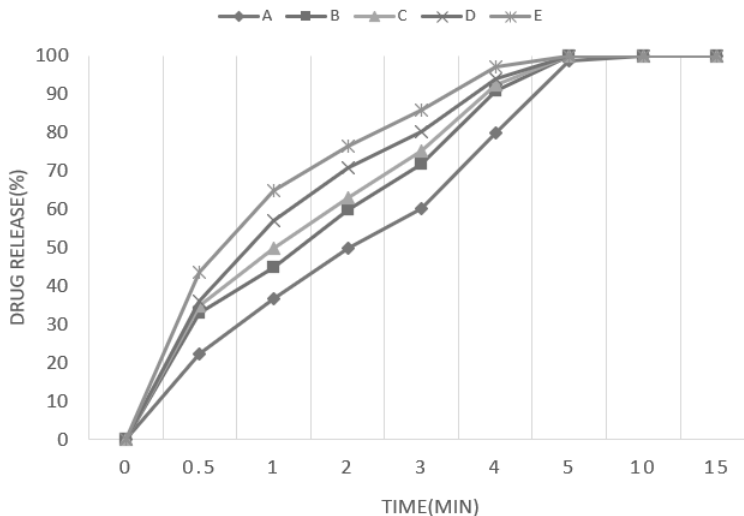


Fig. 2. Dissolution profiles of ibuprofen (Mean±SD).

연구 결과 본 제품은 시중에 판매하는 정제의 해열, 진통제에 비해 복약 순응도가 높고 높은 안정성과 투약의 정확성을 가졌으며 약물 투여가 쉬워 응급구조사가 사용하기 좋은 제제로 사용 가능성이 높을 것이다. 이번 결과를 통하여 응급 시 사용되는 약물에 대해 보다 많은 적용이 가능할 것이다.

ORCID ID

Hoon Kim : 연구 디자인 설계, 본문 작성

0000-0002-9176-2494

Chul-Tae Kim : 연구 아이디어 착안, 연구 설계

0000-0002-0724-6746

References

1. Lee GW, Jeong H. Development and evaluation of orodispersible films for oro-mucosal application. Review of Korea Contents Association 2016;14(3):47-54. <https://doi.org/10.20924/CCTHBL.2016.14.3.047>
2. Baek SW. Solubility and crystallization of ibuprofen in the presence of various solvents and antisolvents. Unpublished master's thesis, Kyungpook National university 2017, Daegu, Korea.
3. Yong CS, Yang CH, Rhee JD, Lee BJ, Kim DC, Kim DD et al. Enhanced rectal bioavailability of ibuprofen in rats by poloxamer 188 and Menthol. Int J Pharm 2004;269(1):169-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2003.09.013>
4. Na SM, Ahn YY, Cui MC, Son YG, Kim JH. The study of ibuprofen degradation properties by combination of wave energy (Ultrasound, Ultraviolet) and persulfate ion. J of Environmental Science International 2013;23(5):963-72. <https://doi.org/10.5322/JESI.2014.5.963>
5. Yeo MS, Row KH. Empirical equation for resolution of ibuprofen enantiomers by chiral high-performance liquid chromatography. Korean J Biotechnol and Bioengineering 2003;18(4):261-5.
6. Kim MJ. COX-2 Inhibitor. Clinical Pain 2002;1(2):79-88.
7. Choi JH, Kim JY, Ku YS. Self-emulsifying drug delivery system containing ibuprofen for oral use. J Pharmaceutical Investigation 1999;29(2):99-103.
8. Kim KS. Clinical use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Korean J Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery 2004;47(2):91-8.
9. Lee JW, Park ES, Chi SC. Solubilization of ibuprofen in aqueous solution. J Pharmaceutical Investigation 1997;27(4):279-86.
10. Bushra N, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of ibuprofen. Oman Medical Journal 2010;25(3):155-61. <https://doi.org/10.5001/omj.2010.49>
11. Arun JL, Rani S, Manoj KP. Buccal drug delivery system: history and recent developments. Asian J Pharm Clin Res 2016;19:1-7.
12. Gopinath R, Naidu RAS, Soujanya V. Oral disintegrating tablets - A current review. Int J Pharm Bio Arc 2013;4(6):1134-54.
13. Bansal S, Bansal M, Garg G. Formulation and evaluation of fast dissolving film of an antihypertensive drug. Int J Pharmaceutical,

- Chemical & Biological Sciences 2013;3(4): 1097–108.
14. Yang HJ, Oh YI, Jeong JW, Song KH, Koo TS, Seo KW. Comparative single-dose pharmacokinetics of sildenafil after oral and rectal administration in healthy beagle dogs. *BMC Veterinary Research* 2018;14:article number:291. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1617-7>
 15. Lee YB, Kim KS, Kim MS, Choi DH, Jeong SH. Orally disintegrating films focusing on formulation, manufacturing process, and characterization. *J Pharm Invest* 2017;47: 183–201. <https://doi.org/10.1007/s4005-017-0311-2>
 16. Kim H, Chi SC. Quantitation of flurbiprofen in isopropyl myristate by high performance liquid chromatography. *J Pharmaceutical Investigation* 1992;22(1):63–8.
 17. Rhee GJ, Lee DK, Sin KH, Park CB. Formulation and pharmaceutical properties of mucoadhesive film containing dipotassium glycyrrhizate. *J Pharmaceutical Investigation* 1999;29(2):127–36.
 18. Prajapati ST, Patel MV, Patel CN. Preparation and evaluation of sublingual tablets of zolmitriptan. *Int J Pharm Investing* 2014;4(1):27–31. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.127737>
 19. Shin KH, Hwang SJ, Park KM, Kim CK. Preparation and evaluation of flurbiprofen- and flurbiprofen axetil-loaded microemulsion. *Yakhakhoeji* 1997;41(5):607–14.
 20. Baek JS, Park YK, Kim YH, Kang JS, Cho CW. Formulation of mBHT (modified boy-anghwanotang) orally disintegrating tablet for therapeutics of stroke. *J Pharmaceutical Investigation* 2009;39(6):445–9.