

푸마르산을 이용한 나테글리니드 함유 속방출형 제형의 약물방출 개선에 관한 연구

이성훈
청주대학교 제약공학과

Immediate Drug Release Enhancement of Nateglinide Using Fumaric Acid

Sung-Hoon Lee

Department of pharmaceutical Engineering, Cheongju University

요약 본 연구의 목적은 나테글리니드를 함유하는 제형에 있어서 약물방출 속도 및 생체이용률을 개선하는 것이다. 이를 위해, 약물의 결정형의 선택 및 입자 크기의 최적화를 진행하였으며, 약물의 pH 의존적인 용해도를 극복하기 위하여 제형에 pH 조절제를 포함하여 pH에 따른 약물의 용출속도 저하를 개선하고자 하였다. 또한 개선된 약물방출 속도 확인을 위하여 용출시험을 실시하였다. 약물의 결정형에 따른 용출속도를 비교한 결과로는 H-type의 원료가 B-type에 비해 60분에서의 용출률이 6.2% 더 빠르게 나타나는 것을 확인하였으며, 약물의 입도 차에 따라서는 평균입도 1.13 μm 인 원료가 2.28 μm 인 원료에 비해 60분에서의 용출률이 약 20% 빠르게 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 또한 pH 조절제로서 유기산인 푸마르산을 제형에 포함시킨 결과, 용출시험 60분 경과 후 50% 이상의 용출 속도 개선을 확인할 수 있었다. 결론적으로, 약물의 결정형 및 입도의 조절을 통해 나테글리니드의 용출 속도를 증가시킬 수 있으며, pH 조절제로서 푸마르산을 제형에 적용할 경우 용출속도 개선 측면에서 동반상승 효과를 얻을 수 있다.

Abstract The purpose of this study was to improve release rate and bioavailability of nateglinide formulation. Polymorphism selection and particle size control were performed to enhance formulation dissolution rate, and a pH modifier was included in the formulation to overcome pH-dependent solubility of nateglinide. The enhanced dissolution rate was characterized by using a dissolution test. The results showed that H-type raw material had a higher dissolution rate than that of B-type raw material. There was 6.2% difference in dissolution between the two materials at 60 min. With regard to particle size, raw material with a 1.13 μm particle size showed a 20% faster release rate than that of raw material with a 2.28 μm particle size. Furthermore, fumaric acid was included in formulation as a pH modifier. That addition produced a greater than 50% improvement in dissolution rate. In conclusion, dissolution rate of nateglinide can be enhanced by optimizing its polymorphism and particle size; moreover, a synergistic effect on the enhancement of dissolution rate is obtained by including fumaric acid, a pH modifier, in the formulation.

Keywords : Nateglinide, Immediate release formulation, Fumaric acid, Organic acid

1. 서론

제2형 당뇨병환자는 전세계적으로 2025년까지 약 3

억8천만 명까지 증가할 것으로 예상되고 있으며, 이는 심각한 사회문제로서 논의되고 있다[1]. 일반적으로 경구용 당뇨치료제는 식후 혈당수치를 조절하는 치료제와

본 논문은 청주대학교 산업과학연구소가 지원한 학술연구조성비(특별연구과제)에 의해 연구되었음

*Corresponding Author : Sung-Hoon Lee(Cheongju Univ.)

Tel: +82-43-229-8568 email: pharmeng.cju@gmail.com

Received September 9, 2016

Revised (1st October 14, 2016, 2nd November 17, 2016)

Accepted January 6, 2017

Published January 31, 2017

공복 시 혈당수치를 조절하는 치료제로 구분할 수 있으며 식후 및 공복 시의 혈당 조절은 모두 중요하지만 아직 모두 효과적으로 관리할 수 있는 경구용 혈당조절제는 개발되지 않은 상황이다[2]. 나테글리니드(nateglinide)는 새로운 경구용 의약품으로 미국과 유럽 등 전세계에 단독 또는 다른 경구용 혈당강하제와 복합요법으로 제2형 당뇨병 환자의 식후 혈당조절을 위해 허가 받았다[3,4,5]. 메글리티니드 유도체인 나테글리니드는 약 8 mg/L의 낮은 용해도를 가지며, logP value는 4.2[6]로 BCS(Biopharmaceutical classification systems) Class 2에 해당하는 높은 투과도와 낮은 용해도를 가진 약물이다. 특히, 약물의 pKa가 3.1[7]인 비이온성 물질이기 때문에 나테글리니드의 용해도는 낮은 pH의 산성조건에서 더 낮게 나타나며 이러한 이유로 인해 약물의 혈중 농도에 있어 위장관의 식전/식후 조건에 따라 영향을 받게 된다[6]. 또한, 나테글리니드의 경우 현재까지 4가지(A, B, H, S형)의 결정형이 확인되었으며 이중 S형 결정이 가장 안정한 것으로 보고되어 있다[8,9,10]. 경구 투여용 약물은 음식의 섭취여부와 관계없이 위장관액에 잘 녹아야 높은 흡수율 및 생체이용률을 나타내게 되며 약물의 낮은 용해도와 흡윤성은 위장관을 통과함에 있어 약물의 흡수를 방해하게 되어 결국 생체이용률과 용량별 비례성에 있어서 나쁜 영향으로 작용하게 된다[11].

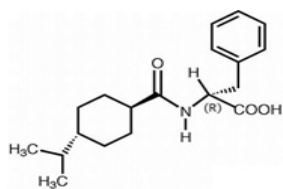


Fig. 1. Structure of nateglinide

이러한 난용성 약물의 용해도 및 용출률을 개선하기 위해서 현재 국내외에서 활발히 다양한 연구가 이루어지고 있다. 먼저 결정형 변화를 통해 가용화를 하고자하는 시도가 있으며, 이를 위해 준안정 상태(metastable)의 결정형 확보[12], 용해도를 향상시킬 수 있는 염의 적용[13], co-crystal[14]의 형성 등의 연구가 진행되고 있다. 두 번째로는 입도를 감소시키는 방법이 있으며, 구체적으로는 micronization[15]과 nanocrystal[16]등이 포함된다. 고체분산체 제조를 통한 약물의 무정형 형성[17] 또는 cyclodextrin과 약물의 포접을 통한 가용화 역시 많

이 시도되고 있으며, 실제로 제품 개발에도 적용되고 있다. 하지만 상기의 방법들은 비교적 공정이 복잡하며, 약물의 안정성에도 영향을 미칠 수 있다는 단점이 있다. 따라서 본 연구에도 도입된 pH 조절제의 첨가를 통한 약물 용해도 증가와 같은 비교적 간단한 방법 역시 실제 공정이나 제품 개발 단계에서 다방면으로 적용되며, 연구되는 추세이다[18]. 일반적으로 결정형 보다는 무정형의 약물이 높은 용해도와 빠른 용출률을 나타내지만 무정형의 경우 타정성 및 흐름성과 경도에 있어서는 상대적으로 좋지 않은 물성을 나타내는 것으로 알려져 있다.

최근 약물전달시스템의 개발에 있어서 서방성 제형의 개발에 많은 관심이 모아지고 있으며 이는 환자의 복약 순응도에 있어서 개선되어지는 것을 가장 큰 목적으로 한다. 하지만 그보다 더욱 관심을 받는 분야가 바로 난용성약물의 생체이용률을 높이기 위한 위장관내에서의 빠른 분해와 흡수를 나타내는 제형의 개발이다[19,20]. 난용성약물의 제형으로부터의 방출은 약물입자의 표면적의 증가에 따른 습윤성의 증가와 봉해제의 사용 등에 따라 영향을 받게 된다[21,22,23]. 또한 상대적으로 빠른 약물방출을 위해 제형의 결정에 있어서 캡슐제형을 선택하게 될 경우 정제에 비해 보관안정이 낮고, 연질캡슐과의 상호작용으로 인한 약물방출의 영향을 받을 수 있기 때문에 상대적으로 생산비용이 낮고 보관안정성이 우수한 정제로의 개발이 우선시 되고 있다[24].

이번 연구에서는 난용성 약물인 나테글리니드의 빠른 방출속도를 얻기 위해 약물의 결정형과 입도의 감소 및 pH조절제의 사용함에 따른 용출률 개선효과를 비교하였으며 낮은 pH조건과 높은 pH조건에서의 용출시험을 통해 최적화된 조성을 확보하고자 하였다.

2. 실험방법

2.1 시약 및 기기

주성분으로서 나테글리니드는 동우신테크(한국), Cipla(인도)에서 구입하였다. 부형제로서 유당수화물(200 mesh)은 DPE pharma(독일)에서 구입하였고, 그 외 결합제로서 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC, LH11, Shin-Etsu, 일본), 봉해제로서 전분글리콜산나트륨(DPE pharma, 독일), pH 조절제로서 염화나트륨(삼전화학, 한국), 푸마르산(Nanjing xiangshengtai industry, 중국), 활

택제로서 스테아르산마그네슘은 Faci(일본)에서 구입하였다. 정제의 폐피를 위한 폐피제로 오파드라이(03B28796, 흰색)는 컬러콘(미국)에서 구입하였다.

정제의 타정은 rotary tablet press machine(TRB-10, Erweka, 독일)을 사용하였고 과립의 제조를 위한 혼합기는 KitchenAid(KSM-90, KitchenAid, 미국)를 제공공정은 Hi-Coater(Sejong, 한국)를 사용하였다.

제형의 평가를 위한 시액 및 시약은 아세트니트릴(JT baker, 미국), 폴리솔베이트 80(Showa, 일본), 인산이수 소나트륨은 Showa(일본)에서 구입하였으며 물은 3차 정제수를 사용하였다.

용출속도를 측정하기 위한 용출시험기는 VK7000(Varian, 미국)을, 정량분석을 위한 고성능액체크로마토그래피는 Agilent 1100(Agilent, 미국)을 사용하였다.

2.2 실험기간 및 제조방법

본 연구의 진행은 2015년 6월부터 2016년 9월에 진행하였으며 상기에서 언급하였듯이, 최적의 조성 확보를 위하여 주성분의 결정형과 입도를 변화시키고, pH 조절제를 포함시켜 나테글리나이드 정제를 제조하였다. Fig. 2에 나타난 바와 같이 주성분인 나테글리나이드와 유당, 전분글리콜산나트륨, pH 조절제를 Table 1에 나타난 비율에 따라 혼합기에 넣고 100 rpm의 속도로 5분간 혼합한 후 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 0.1 g/mL의 농도로 녹인 결합액을 정량 0.05 mL로 투입하여 연합하였다. 상기 연합물을 건조감량기준 2 % 미만 시 까지 60°C의 평판건조기에서 건조한 다음 정립기(Erweka AR403 +FGS, 독일)에서 20 mesh 체를 이용하여 정립한 후 정립물에 콜로이드성이산화규소를 넣어 혼합한 후 타정하고 폐피제인 오파드라이(03B28796)를 80%(w/w) 에탄올 용액에 10%(w/w)농도로 녹인 다음 40°C의 배기 온도 조건에서 정량 1 mg을 필름코팅하여 나테글리나이드 함유 필름코팅정을 제조하였다.

2.3 용출시험

용출액으로는 pH 6.8 액(대한민국약전 일반시험법 중 붕해시험법 제2액)과 pH 1.2 액(대한민국약전 일반시험법 중 붕해시험법 제1액) 900 mL 사용하였고, 용출액의 온도는 37°C이고, 패들의 회전속도는 분당 50 회전이었다. 검체는 각 6정으로 각 5분, 10분, 15분, 30분, 45분, 60분에 검액을 채취하여 0.45 μm PVDF syringe filter로 여과하여 사용하였다.

Table 1. Compositions of nateglinide tablets

	F1	F2	F3	F4	F5	F6
In-Granule						
Crystalline	H-type	B-type	H-type	H-type	H-type	H-type
Particle size	25 μm	12 μm	2.28 μm	1.13 μm	1.13 μm	1.13 μm
Nateglinide				120		
Lactose mono.				300		
*HPC-L				5		
**SSG				20		
NaCl	-	-	-	-	20	-
Fumaric acid	-	-	-	-	-	20
Post mixing						
Mg. stearate				5		
Total wt. (mg)	450	450	450	450	470	470

*HPC-L : Hydroxypropyl Cellulose, Low-substituted
 **SSG : Sodium starch glycolate

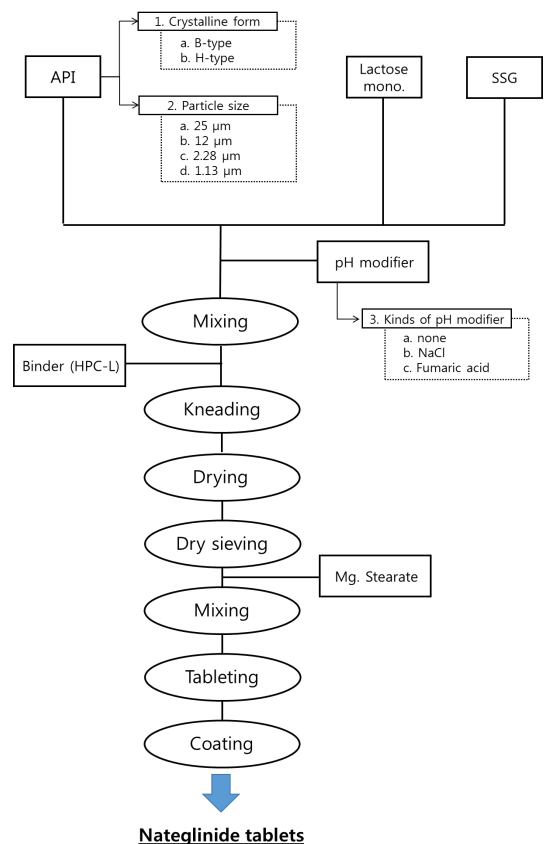


Fig. 2. Scheme of experiment

2.3 정량시험

나테글리니드 표준품을 105℃에서 2시간 건조한 후 약 65 mg을 정확하게 달아 아세트니트릴에 녹이고 정확히 50 mL로 하였다. 이 액 5 mL를 정확히 취하여 인산 이수소나트륨 7.8 g을 물 1,000 mL에 녹인 후 인산으로 pH 2.5로 조정한 액과 아세트니트릴을 55:45 비율로 혼합한 액 45 mL를 넣어 표준용액(50 mL)으로 하였다. 고성능액체크로마토그래프법의 분석은 검출기로 자외부 흡광도계를 사용하여 210 nm 파장에서의 흡광도를 분석하였으며, 크로마토그래프용 컬럼은 Capcellpak C-18(Shiseido, 일본)을 사용하였고 컬럼온도는 40℃로 유지하였다. 상기의 조건에서 검액과 표준액 각 10 μl를 고성능액체크로마토그래프 기기에 주입하여 얻은 피크면적을 다음 식에 따라 계산하여 용출률을 얻었다.

나테글리니드(C₁₉H₂₇NO₃)의 용출율(%)

$$= \text{표준품의 양(mg)} \times \frac{At}{As} \times \frac{117}{Sw} \times \frac{100}{\text{용량}}$$

At : 시험액의 피크면적
 As : 표준용액의 피크면적
 용량 : 1정당 주성분 함유량(mg)

3. 결과 및 고찰

3.1 결정형에 따른 약물의 용출비교

나테글리니드 제형의 빠른 약물방출속도를 구현하기 위해 약물의 결정형에 따른 약물방출속도를 용출시험을 통해 비교하였다. 일반적으로 주요 흡수부위가 위장관 상부인 약물의 방출속도를 비교하기 위한 조건은 위액의 조건인 pH 1.2 시험액에서 진행하며, 나테글리니드의 경우 약물의 특성상 낮은 pH 조건에서는 용해가 되지 않는 경향을 나타내어 유의적인 차이를 확인하기 어렵기 때문에 pH 1.2 용출액에 계면활성제인 폴리솔베이트 80 1.0%를 추가한 시험액에서 결정형에 따른 용출속도를 비교하였다. 나테글리니드 원료의 경우 현재 B-type과 H-type의 결정형이 시판 중에 있으며 각각의 나테글리니드 결정을 동일한 부형제(유당)와 봉해제(전분글리콜 산나트륨)를 함유한 조건에서 제조하여 용출속도를 비교한 결과 Fig. 3과 같이 H type의 원료가 B type에 비해 60분에서 약 6.2% 더 빠른 용출속도를 나타내는 것을

확인하였다. 이는 약물이 서로 다른 결정형을 가짐에 따라 결정구조의 결합강도, 습윤성 및 봉해제의 봉해 메커니즘에 영향을 끼치게 되어 약물의 용출속도에 있어서 유의적인 차이를 나타낸 것으로 판단되며, 많은 연구를 통해 각각의 다형(polymorphism)이 특징적인 물리화학적 성질을 지닌다고 알려져 있다[25]. 상기한 결과를 바탕으로 빠른 약물 방출을 위한 약물의 결정형은 H-type으로 결정하게 되었으며 좀 더 빠른 약물방출속도를 구현하기 위해 해당 결정형의 약물을 분쇄하여 방출속도를 개선하기 위한 연구를 진행하였다.

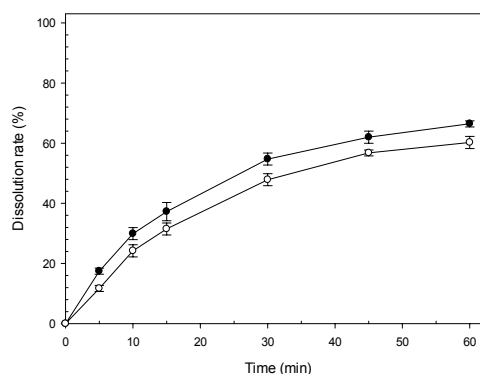


Fig. 3. The effect of polymorphism of nateglinide on release behavior in pH1.2 media Key; ●: F1 (H-type) ○: F2 (B-type) (n=6, mean±S.E.M).

3.2 입도에 따른 약물의 용출비교

약물의 결정형에 따른 용출속도 비교시험결과 우수한 것으로 확인된 H-type 결정 원료에 대해 빠른 약물방출속도를 구현하기 위해 원료의 입도에 따른 용출속도의 변화를 확인하고자 하였으며, 결정형의 변형을 막기 위해 zet-milling법에 의해 건식조건에서 분쇄된 원료의 입도에 따른 용출속도를 비교하였다.

약물의 입도차에 따른 용출속도의 변화를 확인하기 위해 분쇄하지 않은 원료와 평균입도 2.28 μm와 1.13 μm로 분쇄된 원료를 동일한 조성으로 제조하여 용출속도를 확인한 결과 Fig. 4에서 나타난 바와 같이 분쇄되지 않은 원료와 평균입도 2.28 μm의 원료의 경우에는 유의적인 변화가 나타나지 않았지만 평균입도 1.13 μm를 갖는 원료를 사용한 경우 60분 경과 후 평균용출률에 있어서 분쇄하지 않은 원료 대비 약 25% 개선되었으며 2.28 μm 평균입도로 분쇄된 원료에 비해서도 약 20% 개선되는

효과를 확인 할 수 있었다. 이는 Rubinstein과 Gould의 연구결과에서와 같이 약물입자도의 감소에 따라 약물의 표면적이 증가하여 용해도를 개선하였으며, 또한 작은 약물 입도분포로 인해 정제의 분해속도에도 기여하여 빠른 용출속도를 얻을 수 있게 된 것으로 확인되었다[7].

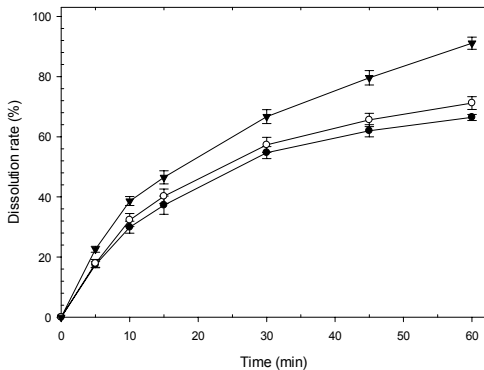


Fig. 4. The effect of particle size of nateglinide on release behavior in pH1.2 media Key; ●: F1 (25 μm) ○: F3 (2.28 μm) ▼: F4 (1.13 μm) (n=6, mean±S.E.M).

3.3 pH조절제에 따른 약물의 용출비교

약물의 결정형 및 입도의 조절을 통해 낮은 pH 조건에서의 빠른 방출 특성을 가지는 조성을 확보하였다. 하지만 식후 혈당강하에 더 효과적이며 식후 위에서의 pH가 급속히 올라가는 것으로 보고됨으로 인해 높은 pH 조건에서 빠른 방출속도를 갖는 것 또한 생체 내에서의 빠른 약물 흡수에 중요한 역할을 할 것으로 예상된다[20].

따라서 높은 pH 조건에서의 약물방출을 확인하기 위해 pH 6.8 media에서의 용출양상을 확인 한 결과 pH 조절제를 첨가하지 않은 조성의 경우 Fig. 5와 Table 2에서 나타난 바와 같이 60분 경과 후 약 42%로 낮은 용출속도를 나타냄을 확인하게 되었다. 이를 개선하기 위해 pH 조절제로 염화나트륨과 푸마르산을 첨가하여 용출속도를 확인 한 결과 염기성을 나타내는 염화나트륨을 첨가한 경우 오히려 방출속도를 저해하여 60분 경과 후 용출률은 약 20%로 더 감소됨을 확인 할 수 있었다.

이와 반대로 산성을 나타내는 푸마르산을 첨가한 경우 60분 경과 후 평균용출률이 약 96%로 용출속도가 50% 이상 개선되었음을 확인 할 수 있었으며 pH 1.2에서의 평균용출률도 97.8%로 F4에 비해 5%이상 유의적인 개선을 확인할 수 있었다. 이를 통해 낮은 pH 조건과

높은 pH 조건에서 모두 빠른 용출속도를 가지며 생체내에서의 빠른 흡수를 통해 식후 혈당조절에 우수한 약효를 나타낼 것으로 기대되는 조성을 확보할 수 있었다.

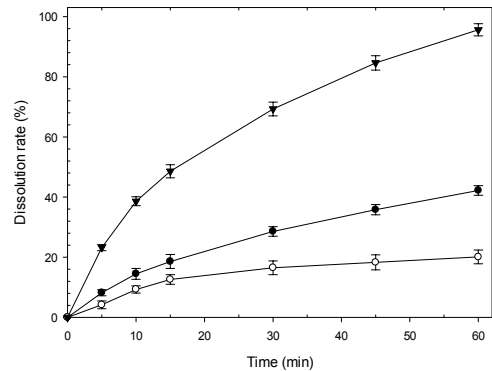


Fig. 5. The effect of pH controlling agent on release behavior in pH 6.8 media Key; ●: F4 (none) ○: F5 (NaCl) ▼: F6 (fumaric acid) (n=6, mean±S.E.M).

Table 2. pH relationship of dissolution rate (%) at 60 min of Nateglinide immediate release formulations.

	F1	F2	F3	F4	F5	F6
pH 1.2	66.4	60.3	71.2	91.1	73.4	97.8
pH 6.8				42.2	20.1	95.6

4. 결론

본 연구에서는 경구용 식후 혈당강하제로 사용중인 나테글리니드의 빠른 약물방출조성을 확보하기 위해 약물의 결정형 및 분해제와 유기산의 최적 조성을 확보하기 위해 각 조성의 용출속도를 평가하였다. 나테글리니드의 경우 특히 식후 혈당개선에 효과를 나타내며 식후 위에서의 pH가 30분 이내에 평균 4.9까지 증가하는 연구보고[20]에 따라 낮은 pH 뿐만 아니라 높은 pH 조건에서의 용출결과도 신속한 흡수에 있어서 중요한 요인으로 작용하는 것을 확인하였고 이에 높은 pH 조건에서 용출이 지연되는 양상을 개선하기 위한 연구를 진행하였다. 놀랍게도 나테글리니드 함유 제제에 있어서 전분글리콜산나트륨의 팽창력을 절감시킬 것으로 예상되는 산성화제인 유기산을 첨가하여 높은 pH 조건에서의 용출

속도를 개선하였으며 나테글리니드 함유 제제에 있어서는 전분글리콜산 나트륨의 팽창력을 감소시킬 것으로 예상되는 유기산의 투입을 통해 미세환경에서의 약물의 용해도가 증가하였으며 봉해제의 팽창력 감소에 따른 효과보다 미세환경에서의 pH 조절이 본 제형의 약물방출속도 개선에 기여한다는 것을 확인하였다. 본 연구결과를 통해 pH에 의존적인 약물방출속도를 나타내는 약물의 제형개발에 있어서 봉해제의 선택 및 pH에 따른 약물방출속도의 조절에 있어서 이용 가능한 지표를 마련하였다.

References

- [1] A. J. Garber, "Current challenge in type 2 diabetes", *Diabetes Obes. Metab.* 14,1-3, 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01572.x>
- [2] C. Makino, H. Sakai, A. Yabuki, "Nateglinide controlled release tablet containing compressionable enteric coated granules", *Chem. Pharm. Bull.* 58, 1136-1141, 2010.
DOI: <https://doi.org/10.1248/cpb.58.1136>
- [3] I. W. Campbell, "Nateglinide-current and future role in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus", *Int. J. Clin. Pract.* 59, 1218-1228, 2005.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00669.x>
- [4] S. Hu, S. Wang, B. Fanelli, P. A. Bell, B. E. Dunning, S. Geisse, R. Schmitz, B. R. Boettcher, "Pancreatic beta-cell K(ATP) channel activity and membrane-binding studies with nateglinide: a comparison with sulfonylureas and repaglinide", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293, 444-452, 2000.
- [5] J. F. McLeod, "Clinical pharmacokinetics of nateglinide: a rapidly-absorbed, short-acting insulinotropic agent", *Clin. Pharmacokinetic.* 43, 97-120, 2004.
DOI: <https://doi.org/10.2165/00003088-200443020-00003>
- [6] M. Kataoka, S. Itsubata, Y. Masaoka, S. Sakuma, S. Yamashita, "In vitro dissolution/permeation system to predict the oral absorption of poorly water-soluble drugs: effect of food and dose strength on it", *Biol. Pharm. Bull.* 34, 401-407, 2011.
DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.34.401>
- [7] A. Okamura, A. Emoto, N. Koyabu, H. Ohtani, Y. Sawada, "Transport and uptake of nateglinide in Caco-2 cells and its inhibitory effect on human monocarboxylate transporter MCT1", *Br. J. Pharmacol.* 137, 391-399, 2002.
DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704875>
- [8] G. Bruni, V. Berbenni, C. Milanese, A. Girella, A. Cardini, E. Vigano, A. Marini, "Thermodynamic relationships between nateglinide polymorphs", *J. Pharm. Biomed. Anal.* 50, 764-770, 2009.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.06.017>
- [9] G. Bruni, V. Berbenni, C. Milanese, A. Girella, A. Cardini, S. Lanfranconi, A. Marini, "New solid modifications of nateglinide", *J. Pharm. Biomed. Anal.* 51, 1054-1059, 2010.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.11.019>
- [10] G. Bruni, V. Berbenni, C. Milanese, A. Girella, A. Cardini, A. Marini, "Determination of the nateglinide polymorphic purity through DSC", *J. Pharm. Biomed. Anal.* 54, 1196-1199, 2011.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.12.003>
- [11] J. Tang, J. Sun, Z. G. He, "Self-emulsifying drug delivery systems: strategy for improving oral delivery poorly soluble drugs", *Curr. Drug Ther.* 2, 85-93, 2007.
DOI: <https://doi.org/10.2174/157488507779422400>
- [12] N. Bladgen, M. de Matas, P. T. Gavan, P. York, "Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates", *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59, 617-630, 2007.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.011>
- [13] G. Bruni, M. Maietta, L. Maggi, M. Bini, D. Capsoni, S. Ferrari, M. Boiocchi, V. Berbenni, C. Milanese, A. Marini, "Perphenazine-fumaric acid salts with improved solubility: preparation, physico-chemical characterization and in vitro dissolution", *Cryst. Eng. Commun.* 14, 6035-6044, 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1039/c2ce25846c>
- [14] G. Bruni, M. Maietta, V. Berbenni, M. Bini, S. Ferrari, D. Capsoni, M. Boiocchi, C. Milanese, A. Marini, "Preparation and characterization of carprofen co-crystals", *Cryst. Eng. Commun.* 14, 435-455, 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1039/C1CE05571B>
- [15] A. Scholz, B. Abrahamsson, S. M. Diebold, E. Kostewicz, B. I. Polentarutti, A. L. Ungell, J. B. Dressman, "Influence of hydrodynamics and particle size on the absorption of felodipine in labradors", *Pharm. Res.* 19, 42-46, 2002.
DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1013651215061>
- [16] R. Shegokar, R. H. Muller, "Nanocrystals: industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives", *Int. J. Pharm.* 399, 129-139, 2010.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.07.044>
- [17] F. Meng, A. Trivino, D. Prasad, H. Chauhan, "Investigation and correlation of drug polymer miscibility and molecular interactions by various approaches for the preparation of amorphous solid dispersions", *Eur. J. Pharm. Sci.* 71, 12-24, 2015.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.02.003>
- [18] G. A. Stephenson, J. Siepmann, A. Dashevsky, R. Bodmeier, "pH-independent release of a weakly basic drug from water-insoluble and -soluble matrix tablets", *J. Control. Release.* 67, 101-110, 2000.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(00\)00200-5](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(00)00200-5)
- [19] L. Yu, "Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization", *Adv. Drug Deliv. Rev.* 4, 27-42, 2001.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00098-9](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00098-9)
- [20] D. Horter, J. B. Dressman, "Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract", *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46, 75-87, 2001.
- [21] V. Sekar, V. R. Chellan, "Immediate release tablets of telmisartan using superdisintegrant - formulation, evaluation and stability studies", *Chem. Pharm. Bull.*,

56, 575-577, 2008.

DOI: <https://doi.org/10.1248/cpb.56.575>

- [22] S. Mallick, S. Pattnaik, K. Swain, P. K. De, "Current perspectives of solubilization: Potential for improved bioavailability", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 33, 865-873, 2007.
DOI: <https://doi.org/10.1080/03639040701429333>
- [23] M. Moneghini, A. Carcano, B. Persutti, F. Rubessa, "Formulation design studies of atenolol tablets", *Pharm. Dev. Technol.*, 5, 297-301, 2000.
DOI: <https://doi.org/10.1081/PDT-100100544>
- [24] S. U. Choi, S. W. Cho, "Formulation of liquid choline alfoscerate as a solid dosage form", *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society*, 14(12), 6324-6329, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5762/KAIS.2013.14.12.6324>
- [25] Y. Zu, N. Li, X. Zhao, Y. Li, Y. Ge, W. Wang, K. Wang, Y. Liu, "In vitro dissolution enhancement of micronized l-nimodipine by antisolvent l-crystallization from its crystal form H", *Int. J. Pharm.* 10, 1-9, 2014.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.01.020>

이 성 훈(Sung-Hoon Lee)

[정회원]



- 2000년 9월 : 경희대학교 화학공학과 (공학사)
- 2002년 9월 : 경희대학교 화학공학과 (공학석사)
- 2014년 9월 : 성균관대학교 약학대학 약학과 (약학박사)
- 2015년 3월 ~ 현재 : 청주대학교 제약공학과 교수

<관심분야>

약물 전달시스템, 개량신약개발, 의약품제조, 의약품분석