

Hydroxypropyl methylcellulose를 활용한 비타민 C 지속성 정제의 용출 특성 분석

차자현 · 홍준기 · 이성완 · 차재욱 · 고원화 · 백현호 · 박현진^{1*}
삼성정밀화학, ¹고려대학교 생명공학

Dissolution Profile Analysis of Hydroxypropyl Methylcellulose-based Vitamin C Tablets

Ja Hyun Cha, Jun Kee Hong, Sung Wan Lee, Jae Uk Cha, Won Hwa Ko, Hyon Ho Baek, and Hyun Jin Park^{1*}

Samsung Fine Chemicals Co., Ltd

¹School of Life Sciences & Biotechnology, Korea University

Abstract The objective of this study was to develop oral matrix tablets for the sustained release of vitamin C. In this study hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) has been utilized as an excipient, as it is one of the most widely used polymers, for use during long periods of time in formations. The vitamin C tablet formulation depends on the molecular weight and concentration of sustained-delivery in HPMC. Anti-oxidants have been added as a dissolution medium in order to prevent vitamin C degradation in water. The dissolution test was carried out in a distilled water medium, and the release model equation was applied to analyze the vitamin C release pattern. The results demonstrated that the release and lasting power of vitamin C tablets, containing HPMC, lasted for more than 12 h.

Keywords: Vitamin C, matrix tablet, sustained release, hydroxypropyl methylcellulose, HPMC

서 론

비타민 C는 괴혈병의 예방과 치료에 사용되며 임신·수유기, 및 병중 병후의 체력저하, 육체피로 등의 비타민 C의 요구량이 증가하는 소모성 질환에 사용된다. 또한 잇몸출혈, 비출혈, 혈뇨 등의 모세관출혈과 햇빛·피부병 등에 의한 색소침착(기미·주근깨) 그리고 흡수불량으로 인한 비타민 C의 결핍 치료에 사용된다(1). 또한 비타민 C는 비타민 E, 베타-카로틴과 같은 항산화제로서 체내에서 발생하는 활성산소(노화를 촉진시키며 암, 심장 질환, 관절염과 같은 건강에 영향을 끼침)로 인해 야기되는 체내 손상을 차단시켜 준다(2,3).

현대 사회에서 비타민 C의 심각한 결핍은 많지 않지만 대부분이 사람들에게서 약하게 결핍 징후들이 나타난다. 흡연은 체내에서 비타민 C의 양을 감소시켜 결핍위험률을 높인다. 두피의 건조와 손상, 치은염, 잇몸출혈, 건성피부, 비늘피부, 상처 치유율의 감소, 코피, 타박상 그리고 체내 감염 저항성의 감소등이 있다. 비타민 C의 낮은 섭취율은 고혈압, 담석증, 뇌졸중, 암 그리고 동맥경화 질환과 연관이 있으며 규칙적인 비타민 C의 섭취는 이와 같은 위험성을 감소시킬 수 있다(4-22).

비타민 C의 RDA(Recommended dietary allowances)에 따르면

성인 1일 섭취량이 남자는 90 mg, 여자는 75 mg이며 수유여성은 120 mg 그리고 흡연자의 경우 추가적으로 35 mg을 섭취하라고 권고하고 있다(23). 그러나 이는 섭취 최소량이며 질병의 예방과 치료를 위해서는 사람마다 흡수율 및 소실량이 다르나 일반적인 추천용량은 1일 약 500-1000 mg이다. 그러나 1회 투여량이 많을수록 흡수율은 떨어지게 되어 일정한 시간 간격으로 흡수시키는 것이 혈중 농도의 유지를 위해 무엇보다 중요하다(1). 그러나 1일 약 500-1000 mg의 비타민 C를 흡수하기 위해서 소량의 비타민 C를 일정한 간격으로 지속적으로 복용하는 것은 복약 순응도에 있어 불편함을 초래할 수 있으며 실제적으로 불가능에 가깝다. 또한 실제 흡수율을 감안한 고용량의 비타민 C 섭취는 자칫 과잉증을 유발시킬 수 있으며 경제적으로도 손실을 초래할 수 있다. 또한 물리화학적으로 비타민 C는 건조한 상태에서는 안정하나 습한 환경에서는 쉽게 산화된다. 산화작용은 열, 빛, 알칼리성 물질, 구리나 아연, 산화 효소 등에 의해 가속화된다. 또한 가용성이므로 수분에 노출시 손실되기 쉬우며, 신선한 과일이나 채소의 보관 중에도 손실될 수 있다(24).

히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 또는 히프로멜로스(hypromellose)라고 불리는 수용성 고분자는 물을 흡수하여 팽윤 후, 겔을 형성하는 특성을 가진 대표적인 수용성 고분자로서 경구용 제제의 용출제어 설계 시 널리 이용되고 있다(25-28). 제제 설계 시에 이용되는 HPMC는 분자량이 높아질수록 침투된 물에 의해 형성되는 겔의 강도를 상승시켜 추가적인 물의 침투를 어렵게 하고, 이는 수화되는 속도를 감소시키므로 활성 성분의 용출을 늦어지게 한다(29).

본 연구의 목적은 기존 시장에서 일반 속방정으로 유통되고 있는 고타량 비타민 C의 이상적인 체내 흡수율, 복용 편의성 그리

*Corresponding author: Hyun Jin Park, School of Life Sciences and Biotechnology, Korea University, Seoul 136-701, Korea
Tel: 82-2-3290-3450
Fax: 82-2-953-5892
E-mail: hjpark@korea.ac.kr
Received December 12, 2011; revised January 18, 2012;
accepted March 5, 2012

약칭의 「경구용 의약품의 용출규격 설정 가이드라인」을 참고하여 수행하였다. 용출액은 체내 소화기관에 따라 달라지는 용매에 대하여 대한약전과 가이드라인에서 명시된 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 및 정제수를 사용하였다. 각각의 용출액은 비타민 C의 분해방지를 위해 항산화제의 일종인 무수 아황산나트륨을 0.1, 1.0, 0.1 및 0.05% (w/w) 포함하는 용매를 사용하였다. 용출액의 양은 900 mL, 용출액의 온도는 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 패들의 회전속도는 50 rpm으로 설정하였다. 정해진 시간에 따라 10 μm 필터가 설치된 샘플추출기로 시료 3 mL씩 채취하였다.

HPLC 분석

비타민 C 지속성 정제의 용출된 비타민 C의 함량은 「건강기능식품의 기준 및 규격 고시전문(제2009-153호)」의 비타민 C항의 제3법을 바탕으로 HPLC(1200 series, Agilent Technologies, Palo Alto, USA)를 사용하여 진행하였다. HPLC 분석시 사용된 이동상은 0.05 M 인산이수소칼륨액:아세트니트릴을 60:40으로 혼합한 액을 사용하였다. 분석 전 시료는 10% 메타인산용액과 용출채취액을 1:1로 희석 후 0.45 μm PTFE 시린지 필터로 여과하였다. 검출파장은 254 nm, 칼럼은 eclipse XDB-C18(5 μm , 4.6 \times 150 mm), 유속은 1.0 mL/min, 주입량은 10 μL 로 분석하였다. 표준품의 검량선 범위는 20%에서 120%로 설정하였으며 비타민 C의 상관관계는 양호한 직선성($r^2=0.9999$)을 나타내었다.

UV 분석

「건강기능식품의 기준 및 규격 고시전문(제2009-153호)」에서 제시한 HPLC를 사용한 정량분석법 외에 실험의 편의성을 평가하기 위해 UV spectrophotometer(T80, PG Instrument, Wibtoft, UK)를 사용한 분석법을 설정하여 추가로 실험하였다. 샘플채취액은 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 및 정제수에 대하여 각각 20, 20, 30 및 30배로 희석하여 검출파장을 242, 260, 266 및 260 nm에서 분석하였다. 표준품의 검량선 범위는 20%에서 120%로 설정하였으며 비타민 C의 상관관계는 양호한 직선성($r^2=0.9999$)을 나타내었다.

모델식 분석

활성 성분의 *in vitro*에서의 용출 거동 메커니즘을 파악하기 위해서 zero order, first order, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixon-Crowell equation 등의 여러 모델식을 사용한다. 활성 성분이 위 장관 연동운동에 무관하며 지속적으로 유효 혈중농도를 유지하여 일정한 약효를 발휘할 수 있는지 평가할 수 있는 모델식인 zero-order와 활성 성분의 겔 내 확산과 이를 포함하는 겔의 소실이 용출에 주는 영향력을 판단하기 위해 Korsmeyer-Peppas model을 적용하여 각각의 용출 양상을 분석하였다. Korsmeyer-Peppas model은 다음과 같다.

$$F = \left(\frac{M_t}{M}\right) = K_m t^n$$

위 식에서 F는 활성 성분이 용출된 비율, M_t 는 시간 t에서 용출된 활성 성분의 양, M은 전체 활성성분의 양, K_m 은 운동상수, n은 용출 지수이다(32).

결과 및 고찰

비타민 C 지속성 정제의 공정 평가 항목은 질량 균일성, 두께, 경도 그리고 마손도 등이 있다. 공정 평가는 각 처방에서의 정제

Table 2. Physical properties of the prepared vitamin C sustained release tablets (n=20)

Trial	Weight variation (mg)	Thickness (mm)	Hardness (kPa)	Friability (%)
F1	802 \pm 3	6.41 \pm 0.2	15.2 \pm 1.0	0.24
F2	802 \pm 3	6.33 \pm 0.2	14.9 \pm 1.0	0.14
F3	797 \pm 3	6.39 \pm 0.2	14.7 \pm 1.0	0.18
F4	805 \pm 3	6.37 \pm 0.2	15.3 \pm 1.0	0.13
F5	805 \pm 3	6.40 \pm 0.2	15.3 \pm 1.0	0.19
F6	799 \pm 3	6.34 \pm 0.2	15.7 \pm 1.0	0.21
F7	798 \pm 3	6.49 \pm 0.2	16.8 \pm 1.0	0.19
F8	802 \pm 3	6.56 \pm 0.2	17.1 \pm 1.0	0.09
C1	802 \pm 3	6.18 \pm 0.2	12.8 \pm 1.0	0.90

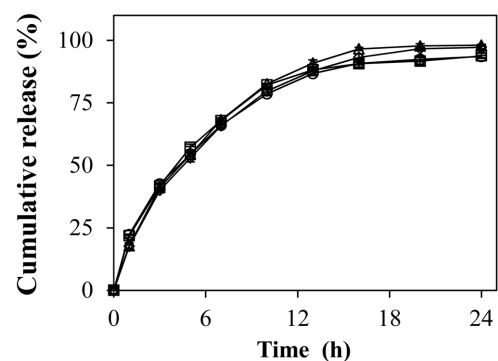


Fig. 3. Dissolution profiles of vitamin C and HPMC from tablet formulation composed of tablet F3 with 4 type of dissolution media. Dissolution test using the paddle method at rotation speed of 50 rpm in KP 9. Each result show the mean \pm SD (n=3). (\square), pH 1.2; (\circ), pH 4.0; (\triangle), pH 6.8 and (\diamond), Distilled water

20개로 사용하였으며 모든 처방에서의 평균 질량은 약 800 mg \pm 3%, 두께는 6.4 \pm 0.3 mm 및 경도는 14 \pm 2 kPa로 측정되었으며, 사용된 지속성 고분자 HPMC의 점도와 사용량에 관계없이 비슷한 정제 물성을 나타내었다. 또한 마손도 측정은 각 처방에서 정제 20개로 100회 회전하여 정제의 전과 후의 질량 차로 계산하였다. 모든 처방에서의 평균 마손도는 약 0.2% 내외로써 매우 양호하였다. 그러나 비교군으로 지속성 고분자 HPMC대신 Avicel 102를 투입하여 제조된 처방은 경도가 12 \pm 1 kPa로 실험군보다 낮으며 마손도는 0.9%로 HPMC의 타정성과 결합력보다 오히려 낮게 측정되었다(Table 2).

용매별 용출

대한약전 9개정에 고시된 용출시험에서 사용되는 용출용매 4종에서의 용출 거동은 비타민 C 지속성 정제의 샘플채취액 희석 배수와 UV 측정파장이 조금씩 다르나 모든 용매에서 12시간 이상의 지속 효과를 나타냄을 확인하였다. 이를 통해 경구 투여 후 체내 소화기관에서의 흡수는 pH의 영향에 관계없이 가능할 것이라고 보여진다(Fig. 3).

점도별 용출

분자량이 다른 4종의 지속성 고분자 HPMC로 제조된 비타민 C 지속성 정제의 생체 외 용출 거동은 4종의 HPMC를 사용한 모든 처방에서 12시간 이상의 지속 효과를 나타냄을 확인하였으며, HPMC의 분자량 차이에 따른 용출률의 차이(33-35)는 크지

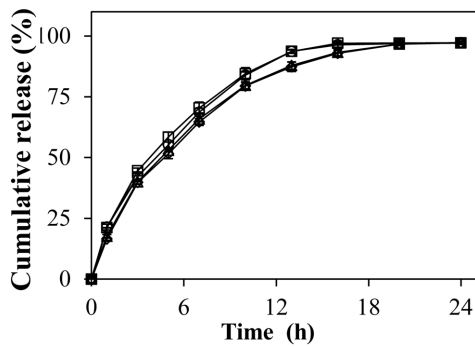


Fig. 4. Dissolution profiles of vitamin C and HPMC from tablet formulation composed of tablet F1-F4 with 4 type of HPMC viscosity. Dissolution test using the paddle method at rotation speed of 50 rpm in KP 9. Each result show the mean±SD (n=3). (□) F1, 4,000 cp; (○) F2, 15,000 cp; (△) F3, 100,000 cp and (◇) F4, 200,000 cp

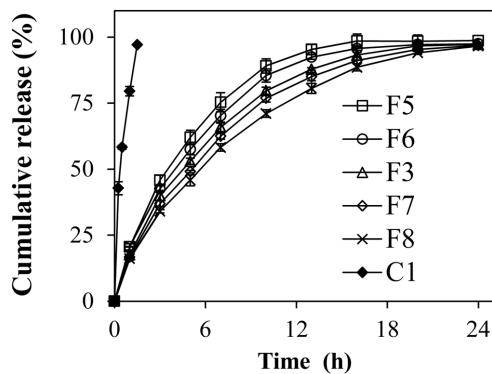


Fig. 5. Dissolution profiles of vitamin C and HPMC from tablet formulation composed of tablet F3, F5-F8 with 5 type of HPMC concentration. Tablet C1 as the comparison group did not use HPMC. Dissolution test using the paddle method at rotation speed of 50 rpm in KP 9. Each result show the mean±SD (n=3). (□) F5, 7.5%; (○) F6, 10%; (△) F3, 15%; (◇) F7, 20%; (×) F8, 30% and (◆) C1, blank

않았음을 확인하였다(Fig. 4). 상기와 같은 결과는 비타민 C가 수용성 물질로서 용해도가 매우 높아 HPMC 점도에 따라 용출률이 지대한 영향을 받지 않은 것으로 보여진다.

사용량별 용출

적용한 지속성 HPMC의 점도 차이에 따라 처방의 용출 거동이 영향을 받지 않으나, HPMC의 사용량에 따른 영향을 정확히 평가하기 위해 점도 100,000 cp로 고정하였다. 동시에 지속성 HPMC를 사용하지 않은 일반 비타민 C 정제를 제조하여 용출 거동을 비교 평가하였다. Fig. 4의 점도별 용출률 결과와 같이 지

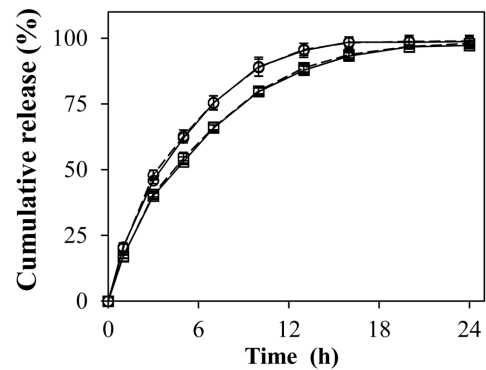


Fig. 6. Dissolution profiles of Vitamin C and HPMC from tablet formulation composed of tablet F3, F5 with 2 type of analysis method (UV spectrophotometer and HPLC). Dissolution test using the paddle method at rotation speed of 50 rpm in KP 9. Each result show the mean±SD (n=3). (○, continuous line) F5, UV; (○, dotted line) F5, HPLC; (□, continuous line) F3, UV; (□, dotted line) F3, HPLC

속성 HPMC를 사용한 처방에서 12시간 이상의 지속 효과를 나타냄을 확인하였다(Fig. 5). 특히, HPMC의 사용량이 많아질수록 비타민 C의 용출률이 지연됨을 확인하였으며, 매트릭스 제형을 이용한 비타민 C 800 mg 지속성 정제는 1일 2회 요법뿐만 아니라 1일 1회 요법도 적용 될 수 있는 가능성을 확인하였다.

HPLC와 UV 비교분석법

점도 100,000 cp의 지속성 HPMC를 사용한 F3과 F5(Table 1)를 사용하여 채취된 샘플 채취액으로, 건강기능식품 기시법에 명시된 정량법인 HPLC를 사용한 분석법과 실험의 편의성을 위해 당사에서 진행한 UV spectrophotometer를 사용한 분석법으로 용출률을 비교 평가하였다. HPLC와 UV를 사용한 용출률 비교 평가는 t-test로 진행하였으며 P value는 처방 F3이 평균 0.551, 처방 F5가 평균 0.783으로 HPLC분석과 UV분석을 통한 용출 패턴은 유의한 차이가 없음을 확인됨에 따라, 향후 용출 시험시 실험 환경에 따라 적절히 선택하여 수행 할 수 있을 것이라 사료된다.

모델식 분석

제조된 정제의 용출 거동 메커니즘을 분석하기 위해, 위장관 연동운동에 무관함을 판단하는 zero-order release model과 활성 성분의 겔 내 확산과 활성 성분을 포함하는 겔의 소실이 용출에 주는 영향력을 판단하는 Korsmeyer-Peppas model을 적용하였다. 모든 처방에서의 zero-order release model의 R²값은 0.9 이상으로서 위장관 연동운동에 관계없이 활성 성분이 일정한 속도로 방출됨을 확인할 수 있었으며, HPMC의 점도 및 사용량이 증가할수록 R²값이 증가하여 zero-order release model에 더욱 가깝게 된다. 또한 Korsmeyer-Peppas model에서의 release exponent인 n은

Table 3 Release kinetics parameters with correlation coefficient for designed formulations

Kinetic model		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Zero order release	K	12.22	11.98	10.94	10.67	12.54	12.00	10.33	9.71
	R ²	0.9479	0.9660	0.9485	0.9499	0.9222	0.9462	0.9599	0.9687
Korsmeyer-Peppas	R ²	0.9933	0.9985	0.9915	0.9892	0.9858	0.9945	0.9953	0.9979
	n ¹⁾	0.5576	0.5585	0.6057	0.6245	0.5739	0.5673	0.6194	0.6190

¹⁾Release exponent n; 0.45, Fickian diffusion; 0.45<n<0.89, Anomalous transport; 0.89, Case-transport

0.45 미만이면 정제에서의 유리 메커니즘 중 확산이 우세함을 나타내며 0.89를 넘으면 정제에서의 겔의 소실이 지배적임을 나타낸다. 모든 처방에서의 n 값은 0.45와 0.89 사이로 측정되는데(36), 이는 정제의 용출에서 활성 성분의 겔 내 확산과 겔의 소실 두 가지가 적절하게 진행됨을 의미하며, 대체적으로 0.6 내외의 값을 나타내어 활성 성분의 확산 메커니즘이 다소 우세한 것으로 확인되었다(Table 3).

요 약

본 연구에서는 널리 사용되는 수용성 비타민인 비타민 C의 지속성 특성을 발현시키기 위해 HPMC를 사용하여 정제를 제조하였다. 먼저 비타민 C 지속성 정제의 효과적인 용출실험을 진행하기 위해서 용출 용매에 비타민 C의 산화를 방지할 수 있는 항산화제를 첨가함으로써 수분에 의한 비타민 C의 분해를 방지하였다.

비타민 C 지속성 정제의 용출 거동을 확인하기 위해 「대한약전 9개정」과 「경구용약품의 용출규격 설정 가이드라인」의 용출시험법과 「건강기능식품이 기준 및 규격 고시전문(제2009-153호)」에 근거하여 함량시험과 시간별 용출률을 분석하였다. 분석된 용출 거동은 zero-order release model과 Korsmeyer-Peppas model에 의해 겔 내에서의 활성 성분의 확산과 겔층의 소실로 인한 이의 유리 메커니즘이 분석되었다(37,38). 비타민 C 지속성 정제에 사용된 지속성 HPMC의 사용량이 증가할수록 위장관 운동의 영향에 관계없는 zero-order release의 용출 거동에 가까워짐을 확인하였다. 이는 정제에 사용된 HPMC의 사용량이 높을수록 물을 흡수하여 초기에 겔을 형성하는 속도가 빨라져 용출 속도가 감소함을 보여준다. 점도에 따른 차이는 비타민 C의 높은 수용성 성질 때문에 차이를 보이지 않았으나, 난용성 유효 성분을 적용한 처방에서는 수화능과 겔 형성능에 따라 점도별로 차이가 날 것으로 사료된다. 이는 Korsmeyer-Peppas model에 의한 메커니즘 분석에서 비타민 C의 겔 내 활성 성분의 확산이 겔 층의 소실로 인한 유리보다 다소 우세한 것으로 설명될 수 있다.

이러한 결과를 바탕으로 비타민 C는 수분에 대한 안정성이 부족함에도 지속성 정제로의 개발 및 용출분석이 가능하며, 지속성 고분자로 사용된 HPMC의 사용량에 따라 용출 거동을 조절할 수 있어 1일 2회 내지 1일 1회 요법의 비타민 C 지속성 정제의 제제화와 안정적인 용출분석을 수행할 수 있다. 건강기능식품에 고시된 비타민 C의 정량법인 HPLC법 및 본 연구를 통해 차이가 없음이 확인된 UV spectrophotometer를 사용한 평가방법을 통해 보다 편리하게 수행할 수 있다.

문 헌

- McGregor GP, Biesalski HK. Rationale and impact of vitamin C in clinical nutrition. *Curr. Opin. Clin. Nutr.* 9: 697-703 (2006)
- Fotherby MD, Williams JC, Forster LA, Craner P, Ferns GA. Effect of vitamin C on ambulatory blood pressure and plasma lipids in older persons. *J. Hypertens.* 18: 411-415 (2000)
- Hamilton IMJ, Gilmore WS, Benzie IFF, Mulholland CW, Strain JJ. Interactions between vitamins C and E in human subjects. *Brit. J. Nutr.* 84: 261-267 (2000)
- Afkhami-Ardekani M, Shojaoddiny-Ardekani A. Effect of vitamin C on blood glucose serum lipids & serum insulin in type 2 diabetes patients. *Indian J. Med. Res.* 126: 471-474 (2007)
- Audera C, Patulny RV, Sander BH, Douglas RM. Mega-dose vitamin C in treatment of the common cold a randomised sustained trial. *Med. J. Aust.* 175: 359-362 (2001)
- Braun BL, Fowles JB, Solberg L, Kind E, Healey M, Anderson R. Patient beliefs about the characteristics, causes, and care of the common cold. *J. Fam. Practice* 49: 153-156 (2000)
- Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: Results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch. Intern. Med.* 167: 1610-1618 (2007)
- Douglas RM, Hemila H, Chalker EB, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane DB Syst. Rev.* 18: CD000980 (2007)
- Dwyer JH, Merz NB, Shirore AM, Nordstrom CK, Dwyer KM. Progression of early atherosclerosis and intake of vitamin C and vitamin E from supplements and food. The Los Angeles Atherosclerosis Study. *Circulation* 103: 1365 (2001)
- Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy of Science, Washington, DC, USA. pp. 95-185 (2000)
- Kaur B, Rowe BH, Ram FS. Vitamin C supplementation for asthma. *Cochrane DB Syst. Rev.* 21: CD000993 (2009)
- Khaw KT, Bingham S, Welch A, Luben R, Wareham N, Oakes S, Day N. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *EPIC* 357: 657-663 (2001)
- Kompauer I, Heinrich J, Wolfram G, Linseisen J. Association of carotenoids, tocopherols, and vitamin C in plasma with allergic rhinitis and allergic sensitization in adults. *Public Health Nutr.* 9: 472-479 (2006)
- Laight DW, Carrier MJ, Anggard EE. Antioxidants, diabetes, and endothelial dysfunction. *Cardiovasc. Res.* 47: 457-464 (2000)
- Langlois M, Duprez D, Delanghe J, De Buyzere M, Clement DL. Serum vitamin C concentration is low in peripheral arterial disease and is associated with inflammation and severity of atherosclerosis. *Circulation* 103: 1863-1868 (2001)
- Lykkesfeldt J, Christen S, Wallock LM, Chang HH, Jacob RA, Ames BN. Ascorbate is depleted by smoking and repleted by moderate supplementation: A study in male smokers and non-smokers with matched dietary antioxidant intakes. *Am. J. Clin. Nutr.* 71: 530-536 (2000)
- Masaki H. Role of antioxidants in the skin: anti-aging effects. *J. Dermatol. Sci.* 58: 85-90 (2010)
- Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology* 54: 1265-1272 (2000)
- Padayatty SJ, Levine M. Reevaluation of ascorbate in cancer treatment: Emerging evidence, open minds and serendipity. *J. Am. Coll. Nutr.* 19: 423-425 (2000)
- Ram FS, Rowe BH, Kaur B. Vitamin C supplementation for asthma. *Cochrane DB Syst. Rev.* 3: CD000993 (2004)
- Takkouche B, Regueira-Mendez C, Garcia-Closas R, Figueiras A, Gestal-Otero JJ. Intake of vitamin C and zinc and risk of common cold: A cohort study. *Epidemiology* 13: 38-44 (2002)
- Tofler GH, Stec JJ, Stubbe I, Beadle J, Feng D, Lipinska I, Taylor A. The effect of vitamin C supplementation on coagulability and lipid levels in healthy male subjects. *Thromb. Res.* 100: 35-41 (2000)
- National Academy of Science. Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Intakes for Individuals, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies, National Academy of Science, Washington, DC, USA (2004)
- KFDA, KNS. Risk assessment instruction of vitamin and mineral used on health functional food. Korea Food Drug Administration, Seoul, Korea (2007)
- Jeong SC, Chon SK, Jo YH, Kim MS, Lee B, Khang G and Lee HB. The effect of bead size and drug solubility on drug release from osmotic granule delivery system for nifedipine. *Polymer Korea* 29: 288-293 (2005)
- James LF, Rubinstein MH, McCau I F, Hogan JE, Edgar PJ. Importance of drug type, tablet shape, and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 40: 223-234 (1987)
- Siepmann J, Kranz H, Bodmeier R, Peppas NA. HPMC-Matrices

- for controlled drug delivery: A new model combining diffusion, swelling, and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics. *Pharm. Res.* 16: 1748-1756 (1999)
28. Chiwele I, Johes BE, Podczek F, Chiwele I, Jones BE, Podczek F. The shell dissolution of various empty hard capsules. *Chem. Pharm. Bull.* 48: 951-956 (2000)
 29. Kim W, Song BJ, Kim DS, Kim SJ, Lee SK, Kim HL, Lee D, Khang G. Effect of the viscosity of (hydroxypropyl)methyl cellulose on dissolution rate of alfuzosin-HCl granule tablet. *Polymer Korea* 34: 269-273 (2010)
 30. Rao YM, Veni JK, Jayasagar G. Formulation and evaluation of diclofenac sodium using hydrophilic matrices. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 27: 759-766 (2001)
 31. Sarfaraz KN. *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, Compressed Solid Products.* 2nd ed. Informa Healthcare, London, UK (2009)
 32. Khan GM, Zhu JB. Studies on drug release kinetics from ibuprofen-carbomer hydrophilic matrix tablets: Influence of co-excipients on release rate of the drug. *J. Control. Release* 57: 197-203 (1999)
 33. Mitchell K, Ford JL, Armstrong DJ, Elliot PNC, Hogan JE, Roston C. The influence of substitution type on the performance of methylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose in gels and matrices. *Int. J. Pharm.* 100: 143-154 (1993)
 34. Tahara, K, Yamamoto K, Nishihata T. Overall mechanism behind matrix sustained-release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methylcellulose 2910. *J. Control. Release* 35: 59-66 (1995)
 35. Ueberreiter K, Asmussen F. Velocity of dissolution of polymers I. *J. Polymer Sci.* 57: 187-198 (1962)
 36. Costa P, Lobo JMS. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.* 13: 123-133 (2001)
 37. Korsmeyer RW, Gunny R, Peppas NA. Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.* 15: 25-35 (1983)
 38. Langer RS, Peppas NA. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. *Biomaterials* 2: 201-214 (1981)