

미니피그를 이용한 아세브로필린 이중정의 약동학적 평가 (아세브로필린 이중정 개발)

김강민 · 고찬영 · 강제선*·#

현대약품 제제연구실, *경성대학교 약학과

(Received September 13, 2013; Revised November 5, 2013; Accepted November 19, 2013)

Pharmacokinetics of Acebrophylline Containing Double-layered Sustained Release Tablet in Mini Pigs

Kang Min Kim, Chan Young Ko and Jae Seon Kang*·#

Center for R&D, Hyundai Pharm, Seoul 153-023, Korea

*Department of Pharmacy, Kyungsoong University, Busan 608-736, Korea

Abstract — The aim of the present study was to improve commercial twice-a-day Acebrophylline formulation to once-a-day new formulation to improve patient compliances. To develop the double-layered tablet, the sustained release layer was prepared using Eudragit® L100-55 and Carnuba wax. The sustained release layer has shown delayed release rates in pH 1.2 which comparable to that of performed in pH 6.8 buffer. In the comparative pharmacokinetic study with commercialized Surfolase®, the present double-layered Acebrophylline tablet has shown similar pharmacokinetic parameters of AUC, C_{max} and T_{max} values.

Keywords □ acebrophylline, double-layered tablet, sustained release, pharmacokinetic

아세브로필린(Acebrophylline, 1,2,3,6-tetrahydro-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-7H-purine-7-acetic acid compound with trans-4-[[[2-amino-3,5-dibromophenyl]amino]cyclohexanol, $C_{22}H_{28}Br_2N_6O_5$, MW 616.30)은 암브록솔을 7-초산테오피릴린으로 염화(salifying)시켜 합성한 화합물로 산-염기로 구성된염으로서 경구 투여시 암브록솔과 7-초산테오피릴린으로 분리되어진다.¹⁾ 아세브로필린은 기관지 및 폐조직에 선택적으로 작용하여 기관지 폐포의 계면활성 작용을 상승시켜 거담작용을 나타낸다.²⁾ 아세브로필린은 급·만성 호흡기 질환등의 치료에 사용되는 약물이다.³⁾

암브록솔은 오래전부터 펠렛이나 코팅기술을 통한 환자의 복용개선이나 임상적인 효력개선을 위해 다양한 서방제형이 개발되어왔다. 대표적인 시판제품으로는 현대약품(주)의 "설포라제 캡슐"을 들 수 있는데 1일 2회 투여 제형의 아세브로필린 캡슐

제 (아세브로필린 100 mg)가 시판되고 있다. 이 제품은 1일 2회 투여 제형으로써 환자의 복용편리성 개선을 위해 속방층과 서방층으로 나누어져 있는데 이중정개발을 통해 1일 1회 제형으로 개발한다면 복용편이성이 개선될 것이다. 이중정은 환자의 편의와 약물의 최적효율을 고려할 때 원하는 약효가 일정수준에 신속히 도달하여 오래동안 바람직한 치료학적 범위내에 약효를 나타내는 지속성 제형은 통상적인 제형의 투여보다 바람직하다.⁴⁾

본 연구의 목적은 아세브로필린의 속방층과 서방층을 가지는 이중정을 개발함으로써 기존의 "설포라제 캡슐"과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증 후 상업화를 하기 위한 것이다. 속방층과 서방층의 아세브로필린의 용량을 조절하며 서방층 부형제를 유드라짓 L100-55, 카르바우납을 사용하여 생체이용률을 "설포라제 캡슐"과 동일하게 맞추고자 한다. 일반적으로 유드라짓 L100-55는 서방화제형과 장용코팅정에 많이 사용되고 있으며, 카르바우납은 약물의 서방화를 위하여 매트릭스형태인 코팅 부형제로 쓰인다.⁵⁻¹⁰⁾ 제형은 *in vitro* 약물 방출시험을 통하여 방출양상을 확인하였으며, 미니피그를 이용하여 암브록솔의 혈중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC_t), C_{max} 를

#Corresponding Author

Jae Seon Kang

Department of Pharmacy, Kyungsoong University, Busan 608-736, Korea

Tel.: 051-663-4882 Fax.: 051-663-4809

E-mail: jskang8551002@ks.ac.kr

로그변환 후 통계검정을 통하여 생물학적동등여부를 비교 판정하였다.

실험방법

시약 및 기기

설포라제 캡슐은 현대약품(주)에서 시판하고 있는 제품을 사용하였으며, 표준품 아세브로필린은 Polichem사로부터 부형제인 미결정셀룰로오스(Avicel® PH 102), 락토오스(Pharmatose® 200M), 카르바우납과 크로스카멜로오스 나트륨(Ac-di-sol®)은 화원약품(주)로부터 스테아르산마그네슘은 BASF Korea사로부터 구입하였고, 만니톨(Pearlitol® 300 DC)은 Roquette사, 유드라짓 L100-55는 Evonik degussa사에 구입하여 사용하였다. 모든 HPLC 및 Mass 분석에 사용된 용매는 Sigma-Aldrich사로부터 구입하였다.

아세브로필린의 이중정 제조

속방층은 아세브로필린의 용량별로 우선 희석제로 Avicel® PH 102과 Pharmatose® 200M을 혼합 후 건식과립 하였다. 건식 과립 후 붕해제로 Ac-di-sol®을 사용하였고, Pearlitol® 300 DC를 사용하여 20분 동안 혼합하였다. 혼합 후 활택제로 스테아르산 마그네슘을 사용하여 5분 동안 혼합하여 활택하였다(Table I).

서방층은 아세브로필린의 용량별로 우선 카르바우납과 유드라짓 L100-55를 사용하여 20분 동안 혼합 후 건식과립 하였다. 건식과립 후 활택제로서 스테아르산 마그네슘을 넣어 5분 동안 혼합하여 활택하였다. 제조된 속방층과 서방층은 이중정 타정기(MRC-D, 세종파마텍, 한국)로 타정하여 이중정을 제조하였다. 대량생산가능성을 함께 검토하기 위하여 각각 총 10만정씩 제조하였다(Table I).

Table I – Formulations of fast release and sustained release layers in the acebrophylline tablets

	Formulation 1	Formulation 2
Tablet components (mg)		
Fast release layer		
Acebrophylline	65.0	25.0
Lactose monohydrate	35.5	24.6
Microcrystalline cellulose	32.0	30.0
Mannitol	101.1	80.0
Croscarmellose sodium	15.6	13.0
Silicon dioxide	5.2	3.6
Magnesium stearate	5.6	3.8
Sustained release layer		
Acebrophylline	135.0	175.0
Lactose monohydrate	7.0	20.0
Carnauba wax	90.0	115.0
Eudragit L100-55	100.0	105.0
Magnesium stearate	8.0	5.0
Tablet weight (mg)	600.0	600.0

용출시험

대조약인 "설포라제 캡슐"과 시험약 이중정은 각각 8 캡슐 및 정을 취하여 대한약전 제 10개정 용출시험법 중 제 2법인 패들법에 따라 37°C에서 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 pH 1.2와 6.8의 용출액을 각각 900 ml씩 사용하여 "설포라제 캡슐" 및 이중정의 속방층은 5, 10, 15, 30, 45 및 60분에서 용출액을 취하고 이중정의 서방층은 15 및 30분, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 18 및 21시간에서 용출액을 취하여 0.45 µm 멤브레인 필터로 여과한 후 암브록솔 농도를 HPLC(Agilent Technologies, 1100 series, USA) 컬럼(Inertsil ODS-3, 150 mm×4.6 mm, 5 µm)과 UV 검출기(244 nm)를 사용하여 측정하였다. 유속은 1 ml/min로 이동상은 0.1% ammonium carbonater와 acetonitrile(43 : 57, v/v)를 이용하였다.^{11,12)}

약동학적 연구

미니피그는 체중 13.2±0.9 kg(n=12)을 이용하여 National Institutes Health 가이드라인(No. 85-23)에 따라 메디키네틱스(주)에서 실시하였다. 미니피그는 약제를 투여하기 24시간 전에 절식시켰으며, 시험동물을 6마리씩 두 그룹으로 나누어 설포라제 캡슐 및 시험약을 투여하였다. 설포라제 캡슐(아세브로필린 100 mg)은 12시간 간격으로 두 번 나누어 투여하였으며, 시험약은 최초 1회(아세브로필린 200 mg) 투여하였고 2주간격을 두고 교차시험을 진행하였다. 혈액은 약제 투여 전과 투여 후 일정시간에 각각 경정맥에서 1 ml씩을 채혈 한 후 cap tube에 담아 4°C에서 3,000 rpm으로 10분간 원심 분리하여 혈장을 분리하였다. 그 후 실험 전까지 -20°C에서 냉동보관 하였다. 채혈시간은 약물 투여 전 30분에 1회 실시하고 "설포라제 캡슐"은 약물 투여 후는 20, 40분, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12(2차 투여직전), 12.3, 12.6, 13, 13.5, 14, 16, 20, 24, 30, 36시간으로 하였으며, 시험약은 20, 40분, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 36시간에 채혈하였다. 시험은 설포라제 캡슐과 아세브로필린 서방정을 12마리의 미니피그에서 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC_t 및 C_{max}를 구하였으며, 이 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE test 2007(Ver. 1.1.0)을 이용하여 유의수준 α=0.05에서 분산 분석 하였고, 식품의약품안전처가 고시한 생물학적동등성 여부를 평가하였다.

LC/MS/MS에 의한 약물 혈청 농도 분석

검량선 작성을 위해서 암브록솔 1 mg/ml과 내부표준물질인 돔페리돈 500 µg/ml은 80% 메탄올로 원액을 만들었고 내부표준물질은 희석하여 최종 5,000 ng/ml을 만들어 사용하였다. 암브록솔은 희석하여 최종 100, 500, 1,000, 2,000, 5,000, 10,000 및

15,000 ng/ml을 만들어 사용하였다. 공혈장 160 μ 에 암브록솔 표준액을 20 μ 첨가하고, 내부표준액은 20 μ 를 첨가하여 최종농도가 암브록솔은 10, 50, 100, 200, 500, 1,000 및 1,500 ng/ml이 되도록 하였으며, 내부표준물질은 500 ng/ml이 되도록 하였다. 여기에 분석을 위해서 아세토니트릴 400 μ 를 가한 후 10분 동안 vortexing한 후 3,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하여 상층액을 얻어 이 검액 10 μ 를 LC/MS/MS에 주입하여 얻은 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크면적에 대한 검체 피크면적의 비를 구하여 세로축에, 암브록솔의 농도를 가로축에 위치시킨 후 검량선을 작성하였다. 정확성, 정밀성 및 회수율에 대한 최종농도는 10, 200 및 1,500 ng/ml로 하여 분석하였다.¹³⁾ 미니피그로부터 채취하여 얻은 동결 혈장은 180 μ 를 취하여 내부표준물질 20 μ 를 넣은 후 검량선 작성시와 동일한 처리과정을 거친 시료 10 μ 를 LC/MS/MS에 주입하여 분석하였다. LC/MS/MS 분석은 electrospray ion source가 장착된 Sciex API 3200 triple quadruple mass spectrometer(Foster City, CA USA)를 이용하여 multiple reaction monitoring(MOM) 방법으로 피크를 검출하였다. 조건은 declustering potential(DP) 56 V, collision energy(CE) 31 eV, collision cell exit potential(CXP) 4 V, spray voltage 4500 V 및 ion temperature 500°C이며 Ion source gas 1(GS1), Ion source gas 2(GS2), curtain gas(CUR) 및 collision gas(CAD)는 각각 50, 50, 20 및 4 psi로 설정하였다. 암브록솔과 내부표준물질의 검출은 150 ms dwell time으로 분석하였으며, 각각의 protonated molecular ion의 m/z 는 262.0과 175.1로 monitoring 하였다.¹³⁻¹⁵⁾ 이동상은 물에 0.1% formic acid와 아세토니트릴에 0.1% formic acid를 25:75로 사용하여 유속 250 μ /min로 2분 동안 분석하였다. 이 때 사용된 컬럼은 zorbox eclipse XDB-C18 column(2.1 \times 50 mm, 5 μ m particle size)를 사용하였다.

결과 및 고찰

방출시험

아세브로필린 서방정은 1일 2회 100 mg을 복용하는 "설포라제 캡슐"을 아세브로필린을 1일 1회 200 mg을 복용하도록 제제학적으로 개선하여, 복약순응도를 높일 목적으로 개발하였다. 설포라제정은 전해제로서, 복용 후 빠른 약효 발현과 지속적인 약효의 유지가 중요하다. 따라서, 아세브로필린 이중정은 속방성 방출 특성을 나타내는 속방층과 서방성 방출 특성을 나타내는 서방층으로 이루어진 이중정으로 제제 설계가 되었다. 이전의 연구에서 현대약품(주)에서의 "설포라제 캡슐"과 건일 제약(주)의 "부로필 캡슐"의 생물학적동등성에 대한 연구를 진행하였는데 이때, 물에서의 용출시험 시 100 mg 아세브로필린 약 80%가 용출 되는 시간은 2시간이었고 생물학적동등성시험에서는 약 30%(12시간)의 암브록솔이 검출되며 24시간동안 지속됨을 보여

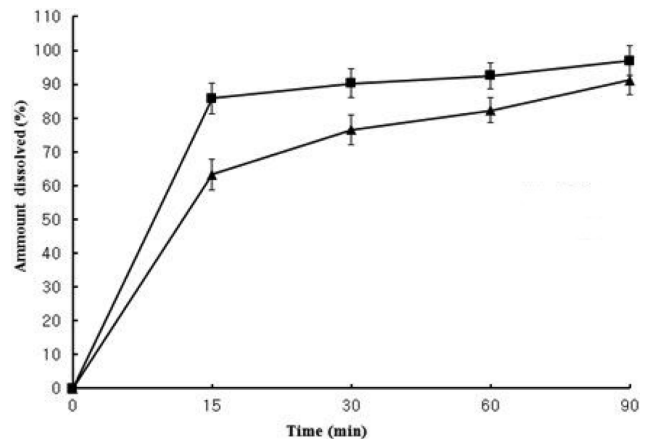


Fig. 1 – Dissolution profiles of Surfalase[®] capsules, treated in pH 1.2 (■) and pH 6.8 (▲). Each value represents the mean \pm S.D. ($n=8$).

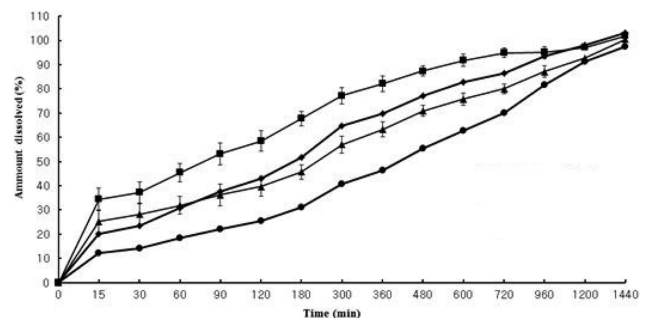


Fig. 2 – Dissolution profiles of double-layered tablets, treated in pH 1.2 (■) and pH 6.8 (▲) of formulation 1 and pH 1.2 (◆) and pH 6.8 (●) of formulation 2. Each value represents the mean \pm S.D. ($n=8$).

주었다.¹⁶⁾ "설포라제 캡슐"의 용출시험(pH 1.2와 6.8)에서도 2시간 내에서 100%가 용출된다(Fig. 1). 따라서 아세브로필린 서방정 200 mg은 캡슐과 마찬가지로 pH 1.2에서 1~3시간 동안 약 50%의 용출률을 보이고, pH 6.8에서 약 12~16시간 내에 70-90%가 용출 되도록 유드라젯 L100-55와 카르바우납을 이용하여 제형을 설정하였다(Fig. 2). 이것은 "설포라제 캡슐"의 임상 시험 시 T_{max} 가 1~3시간 이므로 이중정의 속방층에서의 pH 1.2 용출률(약 1~3시간)을 약 50%로 설정한 것이다. 또한, 아세브로필린 이중정은 빠른 약효의 발현과 지속적인 약효의 유지를 특징으로 하므로, 속방성 용출을 통해 캡슐 100 mg과 동등한 C_{max} 를 나타내고, 서방성 용출을 통해 캡슐 100 mg의 12시간에서의 혈중농도를 약 24시간까지 연장시키는 것 이므로 용출 설정에 있어 타당할 것으로 판단된다. 서방층의 제형을 Table I와 같이 두 제형으로 시험을 진행하는 것은 서방층에서의 초기 약물 방출에 미치는 영향에 따라 설포라제 캡슐과 pharmacokinetics 비교 시 C_{max} 및 T_{max} 가 변화될 수 있으므로 조절하기 위함이다.

Table II – Intra- and inter-day accuracy and precision of ambroxol in mini pig plasma

	Low (10 ng/ml)	Middle (200 ng/ml)	High (1,500 ng/ml)
Intra-day accuracy and precision			
Mean	9.92	200.86	1501.46
S.D.	0.02	1.14	0.81
% CV	0.20	0.57	0.05
% Deviation	0.15	0.33	0.46
Inter-day accuracy and precision			
Mean	9.83	201.04	1501.39
S.D.	0.06	0.75	1.40
% CV	0.62	0.38	0.09
% Deviation	0.26	0.39	0.44

% Deviation=standard deviation of % coefficient of variation.

혈장 중 암브록솔의 정량

앞서 시험한 *in vitro* 약물 방출 시험에서의 아세브로필린 200 mg을 함유한 새로운 서방정은 "설포라제 캡슐" 100 mg과의 약물 혈중 농도 간의 관계를 알기 위하여 미니피그에 투여 후 약동학적 연구를 실시하였다. 혈장 시료로부터 구한 암브록솔의 계산식은 $Y=0.00332X-0.0102(r=0.9992)$ 로 10~1,500 ng/ml의 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 정확성과 정밀성에 관한 기준은 Lee 등¹⁷⁾을 방법을 토대로 실시하였다. 결과는 Table II와 같고 최소 정량한계는 10 ng/ml이었다.

약동학적 연구

"설포라제 캡슐"과 아세브로필린 이중정을 미니피그에게 경구 투여한 후 혈액을 채취하여 혈장 중에 있는 약물농도를 측정할 결과는 Fig. 3과 같다. 또한, 혈장 중 약물 농도-시간 곡선으로부터 산출한 약동학적 파라미터(AUC_t, C_{max} 및 T_{max})를 Table III에

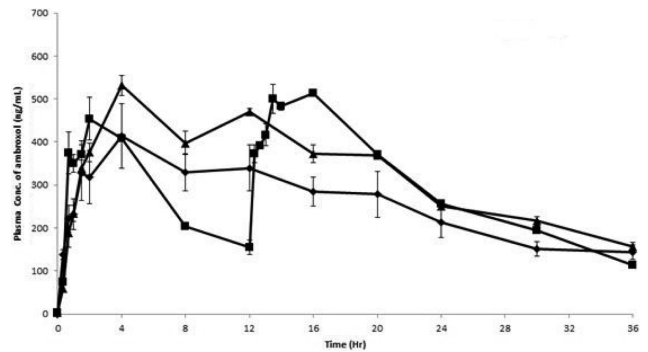


Fig. 3 – Plasma concentration of ambroxol in mini pigs plasma time curve (mean±S.E., n=10). ■: Surfolase® capsule, ▲: Formulation 1, ◆: Formulation 2.

나타내었다. 대조약인 설포라제 캡슐의 평균 AUC_t=10511.92±1054.54 ng·hr/ml, 시험약인 formulation 1은 AUC_t=11880.94±1102.91 ng·hr/ml, formulation 2는 AUC_t=9311.52±896.71 ng·hr/ml/ml로 각각 대조약에 대한 평균의 차가 12.36%와 -6.79%이었고, 설포라제 캡슐의 평균 C_{max}=565.30±177.71 ng·hr/ml, 시험약인 formulation 1은 C_{max}=675.50±145.74 ng·hr/ml, formulation 2는 C_{max}=603.74±195.41 ng·hr/ml로 각각 19.49%와 6.80%의 차이를 보여 각 항목에 있어서 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 ±20%이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였으므로, 이하 분산분석을 행하였다(Table IV). 생물학적동등성시험기준에 따라 유의수준 α=0.05에서 분산분석을 실시한 결과, 로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 formulation 1의 경우는 log 0.9984-log 1.2312 및 log 0.9934-log 1.2474이었고, formulation 2의 경우는 log 0.8634-log 1.0241 및 log 0.9823-

Table III – Pharmacokinetics of ambroxol in double-layered tablets in mini pigs (mean±S.E., n=12)

Parameters	Formulation 1	Formulation 2	Surfolase® capsule
C _{max} (ng/ml)	675.50±145.74	603.74±195.41	565.30±177.71
T _{max} (h)	9.61±0.74	7.97±0.54	2.51±0.45
MRT (h)	12.74±3.70	14.10±0.97	14.26±1.14
t _{1/2} (h)	16.98±0.52	15.14±0.72	8.74±0.29
AUC ₍₀₋₃₆₎ (ng·hr/ml)	11880.94±1102.91	9311.52±896.71	10511.92±1054.54
AUC _(0-∞) (ng·hr/ml)	13744.12±1225.79	11524.21±1178.52	12231.87±1272.30

Table IV – Statistical results of bioequivalence evaluation between surfolase capsule® and acebrophylline tablets[#]

	Parameters			
	Formulation 1		Formulation 2	
	AUC _t	C _{max}	AUC _t	C _{max}
Difference (%)	12.36	19.49	-6.79	6.80
Test/Ref point estimate	1.11	1.12	0.94	1.02
Confidence interval (δ) ^{a)}	0.9984≤δ≤1.2312	0.9934≤δ≤1.2474	0.8634≤δ≤1.0241	0.9823≤δ≤1.0625

[#]The AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of logarithmically transformed data.

^{a)}α=0.05.

log 1.0625로 log 0.80-log 1.25이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다. 서방정의 formulation 1의 경우가 formulation 2보다 속방층에서의 아세브로필린 함유량이 높아 초기의 서방층에서의 방출이 있으므로 C_{max} 가 약간 높게 나오는 경향을 나타내었다. 속방층에서의 약물의 비율에 따라 혈중 약물 농도가 약간 차이가 나지만, 대조약과 비교 시 거의 AUC_t 와 C_{max} 는 거의 동일함을 확인 할 수 있었다. 대조약의 경우 혈장 중 약물 농도가 신속히 감소되어 C_{max} 가 일정하게 유지 되지 못함을 보였지만, 이중정의 경우는 유드라짓 및 카르바우납에 의해서 약물 방출 속도가 기복이 심하지 않았고, 치료 영역인 유효 혈중 농도를 장시간 유지할 수 있었다. 이것은 앞에 시험한 *in vitro* 방출시험에서와 같은 양상임을 알 수 있다. 아세브로필린 이중정은 빠른 약효의 나타내기 위하여 신속한 약효발현시간을 얻기 위해서 초기 방출은 어느 정도 확보가 되어야 한다. 투여 용량은 사람의 용량을 동일하게 미니피그에게 투여 하여 정비례한다고는 볼 수 없지만 사람에게 상용량대로 투여 시 혈중농도는 더 증가할 것으로 판단된다. 또한, 속방층의 아세브로필린 함유량에 따라 미니피그에서의 AUC_t 와 C_{max} 는 크게 차이가 나지 않았으므로, 임상시험에서의 어떠한 용량이 대조약과 동일할지는 임상시험을 통하여 확인 하여야 할 것이다. 따라서, "설포라제 캡슐"과 아세브로필린 이중정을 비교해 볼 때 이중정 제제이지만 대조약과 유사하게 신속하게 유효 혈중농도에 도달하면서 혈중농도와 큰 기복 없이 장시간동안 유효 혈중 농도를 유지함으로써, 아세브로필린 이중정을 통한 서방정 개발은 복용이 편리하며 환자의 복약순응도가 높을 것으로 판단된다. 이상의 실험 결과를 토대로 향후 서로 다른 아세브로필린 함유량을 가지는 이중정을 토대로 임상적으로 유의함을 확인할 것 이다.

결 론

아세브로필린은 복용편리성 증대를 위해 이중정을 통한 서방형 제제 설계를 위해 메타크릴산계 고분자인 유드라짓 L100-55과 카르바우납을 이용하여 서방정을 설계하였고 *in vitro* 실험을 통해 약물 방출 시 초기 방출량이 신속하게 나타나며 유효혈중 농도를 장시간 유지하는 형태로 서방형 제제의 방출양상을 보였다. 또한, 미니피그의 실험에서 아세브로필린 이중정은 "설포라제 캡슐"과 동일하게 초기에 신속하게 유효혈중 농도에 도달 하였으며, 이중정 설계에 있어 아세브로필린 함유량을 다르게 제제 설계하여 미니피그에서의 실험 결과는 formulation 1의 경우는 대조약 $AUC_t=10511.92 \pm 1054.54 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 시험약은 $AUC_t=11880.94 \pm 1102.91 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 이었고 대조약 $C_{max}=565.30 \pm 177.71 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 시험약은 $C_{max}=675.50 \pm 145.74 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 로 나타났고, formulation 2의 경우는 시험약 $AUC_t=9311.52 \pm 896.71 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 이었고 $C_{max}=603.74 \pm 195.41 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 로 유사한 양상을

나타내었다. 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석을 실시한 결과, 로 그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max} 에 대한 90% 신뢰한계는 formulation 1의 경우는 log 0.9984-log 1.2312 및 log 0.9934-log 1.2474이고, formulation 2의 경우는 log 0.8634-log 1.0241 및 log 0.9823-log 1.0625로 log 0.80-log 1.25이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다. 또한, 이중정의 경우는 24시간 동안 유효혈중 농도를 유지함을 보였다.

감사의 말씀

이 논문은 2013학년도 경성대학교 학술연구비지원에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) Coppi, G. and Silingardi, S. : Ambroxol plasma level, pharmacokinetic parameters and pulmonary level in rats after intravenous and oral administration of acebrophylline and ambrxol. *Ital. J. Chest Dis.* **5**, 91 (1992).
- 2) Scaglione, F., Martini, G. De., Gattei, G. and Frascini, F. : Mechanism of action of acebrophylline: Regulator effect on the production of leukotrienes. *Giorn. It. Mal. Tor.* **1**, 73 (1992).
- 3) Lee, T. W., Jeong, R. S., Jeong, S. A., Kim, J. H., Shim, Y. H., Kim, I. K. and Park, C. W. : Development of dissolution test method for acebrophylline capsules and bromhexine hydrochloride tablets in korean pharmaceutical codex. *J. Pharm. Soc. Korea* **57**, 226 (2013).
- 4) Maggi, L., Machiste, E. O., Torre, M. L. and Conte, U. : Formulation of biphasic release tablets containing slightly soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **48**, 37 (1999).
- 5) Zaghoul, A. A., Vaithiyalingam, S. R., Faltinek, J., Reddy, I. K. and Khan, M. A. : Response surface methodology to obtain naproxen controlled release tablets from its microspheres with Eudragit L100-55. *J. Microencapsul.* **18**, 651 (2001).
- 6) Corti, G., Cirri, M., Maestrelli, F., Mennini, N. and Mura, P. : Sustained-release matrix tablets of metformin hydrochloride in combination with triacetyl-b-cyclodextrin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **68**, 303 (2008).
- 7) Mulani, H. T., Patel, B. and Shah, N. J. : Development of pH-independent matrix type sustained release drug delivery system of propranolol hydrochloride. *J. Appl. Pharm. Sci.* **1**, 83 (2011).
- 8) Walia, P. S., Stout, P. J. and Turton, R. : Preliminary evaluation of an aqueous wax emulsion for controlled release coating. *Pharm. Dev. Technol.* **3**, 103 (1998).
- 9) Zhang, Y. E., Tchao, R. and Schwartz, J. B. : Effect of processing methods and heat treatment on the formation of wax matrix tablets for sustained drug release. *Pharm. Dev.*

- Technol.* **6**, 131 (2001).
- 10) Pandey, V. P., Kannappan, N., Manavalan, R. and Subburaj, T. : Sustaining pattern of phenformin hydrochloride using various polymers and waxes. *Boll. Chim. Farm.* **141**, 361 (2002).
 - 11) Ahmed, I., Roni, M. A., Kibria, G., Islam, M. R. and Jalil, R. U. : In vitro release kinetics study of ambroxol hydrochloride pellets developed by extrusion spherionization technique followed by acrylic polymer coating. *Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.* **7**, 75 (2008).
 - 12) Kibria, G., Islam, K. A. and Jalil, R. U. : Stability study of ambroxol hydrochloride sustained release pellets coated with acrylic polymer. *Pak. J. Pharm. Sci.* **22**, 36 (2009).
 - 13) Wen, A., Hang, T., Chen, S., Wang, Z., Ding, L., Tian, Y., Zhang, M. and Xu, X. : Simultaneous determination of amoxicillin and ambroxol in human plasma by LC-MS/MS: Validation and application to pharmacokinetic study. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **48**, 829 (2008).
 - 14) Kim, H. H., Yoo, J. Y., Han, S. B., Lee, H. J. and Lee, K. R. : Determination of ambroxol in human plasma using LC-MS/MS. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **32**, 209 (2003).
 - 15) Hang, T. J., Zhang, M., Song, M., Shen, J. P. and Zhang, Y. D. : Simultaneous determination and pharmacokinetic study of roxithromycin and ambroxol hydrochloride in human plasma by LC-MS/MS. *Clin. Chim. Acta.* **382**, 20 (2007).
 - 16) Cho, H. Y., Park, E. J., Kang, H. A., Kim, S. M., Park, C. H. Oh, I. J., Lim, D. K., Lee, M. H. and Lee, Y. B. : Bioequivalence of burophil capsule to surfolase capsule. *J. Pharm. Soc. Korea* **35**, 179 (2005).
 - 17) Lee, J. S., Choi, S. J., Ryu, J. H., Seo, J. H., Lee, M. J., Kang, J. M., Tak, S. K., Kang, J. Y. and Lee, K. T. : Bioequivalence of LesacinTM Tablet to Jeil CravitTM Tablet (Levofloxacin 100 mg) by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J. Kor. Pharmaceut. Sci.* **38**, 269 (2008).