ISSN (Print) 1225-9918
ISSN (Online) 2287-3406
Journal of Life Science **2018** Vol. 28. No. 4. 472~477 DOI : https://doi.org/10.5352/JLS.2018.28.4.472

- Note -

Compatibility Study of Excipients for Pravastatin Tablet

Kang Min Kim*

Department of Pharmaceutical Science and Technology, Kyungsung University, Busan 48434, Korea

Received November 9, 2017 / Revised November 30, 2017 / Accepted December 1, 2017

Pravastatin sodium is a 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor used in the treatment of hypercholesterolemia by reducing cholesterol biosynthesis. Pharmaceutical excipients of commonly used including water, diluents, stabilizers, disintegrants, lubricants and colorants, and were identified for compatibility. All tests were performed by means of physical mixture of pravastatin and the excipients, which were placed in a press-through-pack (PTP) and incubated under accelerated conditions (40℃ and 75% relative humidity) for 3 months. The blends of pravastatin with all excipients developed white, off white, and light brown powders, which showed no changes upon visual analysis. Accelerated conditions changed the degradation profile of pravastatin calcium in the HPLC system when mixed with different excipients. Although most excipients can have minor effects on pravastatin stability, the major degradation product from pravastatin was lactone. Low-level interaction (assay and impurity) was induced by all excipients except for microcrystalline cellulose and croscarmellose sodium. These excipients increased lactone impurity in 3 months by as much as 0.22% and 0.18% respectively. The total mixture slightly increased the lactone impurity (by 0.43% in 3 months) of pravastatin. There was no change in the assays of all excipients. These results will be helpful in studying tablet size reductions for convenience of use.

Key words : Compatibility, drug-excipient interaction, excipient, pravastatin

서 론

Pravastatin은 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG-CoA) 환원효소 억제제이며, 혈청 콜레스테롤 농도를 낮추어 심혈 관계 위험성 및 사망률을 감소시킨다[10]. Statin 계열의 약물은 콜레스테롤이 증가가 되어 있는 환자가 고협압, 당뇨병 및 심혈관 질환을 가질 경우 적극적으로 권장 하고 있다[8]. Pravastatin은 경구 투여 후 최대 혈장 농도는 약 0.88-1.00시간이며 반감기는 1.97-2.15시간의 반감기를 나타내며, 생체이용률은 18%이다[1].

의약품은 어떤 물질을 이루는 주된 성분 즉, 의약품에 있어서는 약리 활성을 가지는 물질 외에 여러 첨가제들로 이루어져 있다. 첨가제들로는 크게 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제 등이 있으며, 대한민국약전 통칙에는 제제를 만들 경우에는 따로 규정이 없는 한 그 보존 중 성상 및 품질의 기준을 확보하고 그 유용성을 높이기 위하여 부형제, 안정제, 보존제, 완충제 등 적당한 첨가제를 넣을 수 있다. 이러한 첨가제들은 약리 활성을 가지는 주성분의 투여량에 무해하며, 치료효과에 영향을 주어서는 안된다. 따라서, 이러한 첨가제들은 의약품을 제제화 할 때 안정성, 안전성 및 품질 등을 고려하여 선택되어야 한다[14]. 그러나 활성성분과 첨가제간의 complex 형성, 산-염기 반응 등 상호작용이 있을 수 있으며, 이러한 것은 안정성, 용해속도, 용해도 및 생체이용률에 영향을 미칠 수 있다[12]. 따라서 약물과 부형제간의 잠재적인 물리적 및 화학적 상호작용에 대한 연구는 제제 개발과정의 중요한 단계이다[16]. 최근에는 제형개발에 있어 내용고형제 제조개발에 대한 International Conference on Harmonization (ICH) Q8 (R2) 가이드라인에 따라 Quality by Design (QbD) 접근 방식으로 안정적인 의약품 제조를 하도록 권장하고 있다[7]. 국내에서도 제형별 QbD를 적용하여 Common Technical Document (CTD) 작성 시 결과에 대하여 첨부하도록 예시 보고서를 작성하고 있다. 여기에 주성분 및 부형제간의 적합성 시험의 결과도 포함된다[13].

본 연구는 pravastatin 정제 개발에서의 사용된 첨가제들의 주성분과의 상호 작용 여부에 대하여 알아보고자 함량 및 순도 시험을 통해 첨가제의 적합성 시험을 확인하였다. 사용된 첨가제로는 Lactose monohydrate, Microcrystalline cellulose, Magnesium oxide, Hydrated ferric oxide, Croscarmellose sodium, Magnesium stearate, Polyvinylpyrrolidone을 사용하였다.

재료 및 방법

시약 및 기기

***Corresponding author**
Tel : +82-51-663-4891, Fax : +82-51-663-4809
E-mail : kimkmks@ks.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

분석에 필요한 Acetonitrile, Methanol 및 모든 시약은 Merck (Germany)로부터 구입하였고, Daiichi Sankyo Propharama, Co. Ltd의 Pravastatin 원료 및 표준품은 ㈜LG화학으로부터 공급받았다. Lactose monohydrate (Pharmatose 200 M), Microcrystalline cellulose (MCC 101), Magnesium oxide (Heavy), Polyvinylpyrrolidone (PVP K30, molecular weight: 40,000), Hydrated ferric oxide, Croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol), Magnesium stearate 은 화원약품㈜와 마성상사㈜로부터 구입하였다. 가속 시험은 다솔과학㈜의 항온항습기 (DS-542P)를 이용하였다.

Pravastatin 함량 시험

분석용 HPLC로는 Agilent 1200 series HPLC system (Agilent Technologies, USA), 검출기는 variable wavelength (Agilent Technologies, USA) detector를 이용하였다. HPLC분석은 C18 column (Agilent ZORBAX SB-C18, 4.6 mm × 50 mm, 3.5 μm particle size, Agilent Technologies, USA) 컬럼을 사용하였고 이동상은 methanol, acetonitrile, acetic acid, triethylamine를 이용하여 500/500/1/1(v/v)의 비율로 제조 후 isocratic를 이용하여 분석하였다. 이동상의 유속, 분석시간, 검출파장, 분석주입량은 각각 1 ml/min, 10분, 238 nm, 20 ml로 분석하였다. 1,1,3,3-Tetramethylbutylamine 표준품은 30 mg을 정밀하게 달아 50 ml 용량 플라스크에 넣고 희석액1(Sodium acetate 16.4 g을 2 l 용량 플라스크에 넣고 물 1,600 ml을 넣어 녹인 후 Acetic acid로 pH 5.6으로 맞춘 용액)으로 표시선까지 채운 뒤, 5 ml을 취하여 25 ml 용량 플라스크에 다시 넣어 희석액2(희석액 1:Methanol = 8:2용액)으로 표시선까지 다시 채운 후 표준액으로 사용하였다[17]. 시험에 사용된 검액은 Pravastatin 40 mg 기준 5정의 분량을 측량하여 500 ml 용량 플라스크에 넣고 희석액1 400 ml을 넣고 1시간 이상 shaking한 뒤, 완전히 붕해가 되는 시점까지 초음파 진탕 (15분 이상 주기적으로 shaking)하고 식힌 뒤 희석액1로 표선까지 맞춘다. 다시 필터 한 후 5 ml을 취하여 희석액2를 넣어 20 ml이 되도록 하여 검액으로 사용한다[17].

Pravastatin 순도 시험

분석용 HPLC로는 함량시험과 동일한 Agilent 1200 series HPLC system (Agilent Technologies, USA), 검출기는 variable wavelength (Agilent Technologies, USA) detector를 이용하였다. HPLC분석은 C18 column (Agilent ZORBAX SB-C18, 4.6 mm × 75 mm, 3.5 μm particle size, Agilent Technologies, USA) 컬럼을 사용하였고 이동상은 acetonitrile, water, 완충액 (pH 7.0)를 이용하여 gradient를 이용하여 분석하였다 (Table 1). 완충액 (pH 7.0)은 0.08 mol/l 인산을 트리에틸아민으로 pH 7.0이 되도록 조절한다. 이동상의 유속, 분석시간, 검출파장은 각각 1 ml/min, 30분, 238 nm로 분석하였다. 표준원액의 조제는 pravastatin 1,1,3,3-tetramethylbutylamine 표준품 12.5 mg을 측량하여 희석액3(50% Methanol)을 넣어 녹이고 100 ml까지 희석을 채운다. 다시 표준원액 1.0 ml을 취하여 희석액3을 넣어 100 ml가 되게 하고 이것을 표준액으로 사용하였다. 검액은 pravastatin 50 mg 해당량을 칭량하여 100 ml 용량 플라스크에 넣고 희석액3을 넣어 15-20분 초음파 진탕 후 희석액으로 표선을 맞추고 0.45 μm Nylon membrane filter (Baden Bath, Germany)로 여과한 후 검액으로 사용하였다[17]. 분석한 유연물질로는 oxidation impurity, 6′-epipravastatin, pravastatin lactone, 기타 개개 유연물질, 총유연물질을 확인하였다[17].

Table 1. HPLC analysis condition for the impurity of pravastatin

Test items	Conditions	
Column	Agilent ZORBAX SB-C18, 4.6 mm × 75 mm, 3.5 μm particle	
Column temperature	15°C	
Sample temperature	Room temperature	
Mobile phases		
Eluent A	Water/Buffer (pH 7.0)/Acetonitrile = 520/300/180(v/v)	
Eluent B	Acetonitrile /Buffer (pH 7.0)/ Water = 600/300/100(v/v)	
Gradient table		
Time (min)	Eluent A	Eluent B
Initial	100	0
3	100	0
26.5	0	100
26.6	100	0
30	100	0
Flow rate	1.0 ml/min	
Detection	238 nm	
Injection volume	10 ml	
Total analysis time	30 min	

Pravastatin 및 첨가제간의 적합성 시험

일반적으로 주성분 및 첨가제간의 적합성 시험방법인 이원혼합법(Binary mixture), 전체혼합법(Whole blend) 및 부분혼합법(Partial blend)을 선택하여 시험을 진행하였다[1, 5]. 시험은 국내에 pravastatin 제품 메바로친정이 시판되고 있으며, 사용 첨가제를 알고 있어 기존 사용 첨가제들에 대하여 시험을 진행하여 pravastatin과의 다른 부적합한 첨가제에 대한 screening 시험은 생략하였다. Pravastatin의 제조공정 중 유동층과립으로 과립이 형성되는데 이때, product 온도는 약 65°C임으로 가속조건(40℃/75% Relative Humidity)에서 실험을 진행하였다. 또한, pravastatin과 같은 statin 계열은 산소나 수분에 민감할 수 있다[11]. 따라서, 포장 시 개방조건으로 진행 시 산소 또는 수분에 의해 부적합성이 나타날 수 있으므로 메바로친정과 동일한 PTP (Alu-Alu)포장형태로 시험을 진행 하였다. 추가 시험으로 적합성 시험은 일반적으로 physical mixture 형태로 진행 되는데 제조 공정 중 유동층 과립 공정 중 물리 또는 화학적 성질이 변하여 부적합성이 나타날 수 있으므로 유동층 공정 후 과립물에 대해서도 시험을 진행하여 공정에 대한 안정성 확인도 시험 진행하였다. Pravastatin의 첨가제와의 적합성 시험 조건은 Table 2과 같으며 첨가제간의 시험 요약 및 비율은 Table 3와 같다. 주성분과 첨가제간의 비율은 제제구성에서 비중이 크게 차지하는 경우는 1:3으로, 함유량이 낮은 경우는 1:0.3으로, 나머지는 1:1의 비율로 시험 진행 하였다[13].

통계처리

모든 실험은 3회 반복으로 진행하여 평균치와 표준편차로 나타내었고, 통계 프로그램은 Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, USA)를 사용하였다. 유의차 검증은 분산분석 (Analysis of variance: ANOVA)을 한 후, $p<0.05$ 수준에서 Student's *t*-test에 의해 유의성을 분석하였다.

결과 및 고찰

일반적인 첨가제 사용 시 알려져 있는 functional groups에 부적합한 조합과 그에 대한 반응은 다음과 같다. Primary amine과 mono- and disaccharides는 amine-aldehyde 및 amine-acetal반응, ester, cyclic, lactose와 basic compounds는 ring-opening, ester-base 및 hydrolysis반응, carbonyl 및 hydroxyl과 silanol은 hydrogen bonding 반응, aldehyde와 amine 및 carbohydrates은 aldehyde-amine, schiff base 또는 glycosylamine formation반응, carboxyl과 bases는 salt formation반응, alcohol과 oxygen은 aldehydes and ketones의 산화 반응, sulfhydryl과 oxygen는 dimerization반응, phenol과 metals은 complexation반응, gelatin capsule과 cationic surfactants는 denaturation과 같은 반응이 생기므로 부적합한 조합은 일반적으로 제외하는 것을 원칙으로 한다[4]. 또한, 기존에 첨가제 선정에 있어 많이 사용되는 방법으로는 Dynamic Scanning Calorimetry (DSC) 또는 Thin Layer Chromatography (TLC)을 많이 이용하였다. 주성분 및 첨가제간의 DSC

Table 2. Summary for the compatibility study of pravastatin and excipients

Test items	Conditions
Stability-indicating method	Qualitative analysis by HPLC (assay and impurity), Description : visual
Storage condition	Accelerated (40ºC/75% Relative Humidity)
Closure system (open or closed)	PTP (closed)
Test period	3 month (sampling time = 0, 1, 2, 3 month)
Mixing method	Binary mixtures, whole and partial blends

Table 3. List of excipient compatibility study samples

No.	Ingredient A	Ingredient B	Sample code	A : B ratio
1	Pravastatin sodium	Lactose monohydrate	PL	1 : 3
2		Microcrystalline cellulose	PM1	1 : 1
3		Magnesium oxide, heavy	PM2	1 : 0.2
4		Polyvinylpyrrolidone	PP	1 : 0.2
5		Hydrated ferric oxide	PH	1 : 0.2
6		Croscarmellose sodium	PC	1 : 1
7		Magnesium stearate	PM3	1 : 0.2
8	Pravastatin Mixture before Fluid bed granulation (physical mixture)[1]		PMF	N/A
9	Pravastatin Granule after fluid bed granulation[1]		PG	N/A
10	Total Mixture		TM	N/A
11	Pravastatin sodium Only		PO	N/A

[1]Fluid bed granulation is mixed and performed by ingredients of No. 1-6.

data를 토대로 상호 작용이 없으면 첨가제로 선정하였고, 상호 작용이 있다면, TLC를 이용하여 분해산물을 확인하고 적합하지 않다면 다른 첨가제를 다시 screening하였다[4, 16]. 하지만, DSC방법은 작은 변화에 대하여 민감하지 않으며, 여러 환경적인 요인들에 대하여 확인 할 수 없고, DSC 결과만으로 장기적인 안정성에 대하여 확인은 어렵다. DSC 결과에서 확인 되지 않는 분해산물에 대하여 TLC를 이용하여 분해산물을 확인하지만 정확한 정보는 알지 못함으로 완제의약품생산에 있어서는 안정성에 대한 논리를 정확하게 설명하기가 어렵다[4].

메바로친정 40 mg의 총중량은 약 400 mg이다. Pravastatin 양에 비해 크기가 큰 중량을 가지고 있어, 환자들의 복용편리성을 위해 정제의 총중량을 줄인 즉, 크기가 작은 정제 연구를 위해 시작되었으며, 메바로친정의 첨가제는 안정성 확보를 위해 기존 첨가제를 그대로 사용하였다. 다만, 크기가 작아 질 경우 메바로친정에 사용된 모든 첨가제들의 양이 줄어듦으로 pravastatin과 첨가제들과의 적합성 시험은 반드시 필요하였다. 따라서 이번 연구에서는 화학적인 안정성을 확인하기 위하여 고성능 액체크로마토그래피(High-performance Liquid Chromatography, HPLC)를 이용하여 statin계열들은 산소 및 수분에 민감함으로 실험조건은 밀폐조건으로 가속 시험을 하고 확인시험은 함량 및 순도 시험을 진행하였다. 물리적인 안정성 확인을 위하여 일반적으로 DSC 및 X-ray Powder Diffraction (XRD)를 이용하는데 이번 시험 적합성 시험 확인은 기존 제품인 메바로친정에 사용된 첨가제들에 대한 확인임으로 배제하였다.

Pravastatin 및 첨가제 간의 가속 3개월 안정성 함량 확인

Table 4와 같이 pravastatin의 유연물질의 변화 여부는 다른 첨가제들과의 혼합 시 변화됨을 알 수 있다. 아주 적은 수준으로 pravastatin 유연물질에 상호작용을 일으킨 첨가제로는 PM1 및 PC군의 microcrystalline cellulose 및 croscamellose sodium을 제외하고는 대조군인 PO군에 비해 조금씩 영향을 주었다. 모든 군에서 총유연물질값이 소량 증가되었는데 이것은 oxidation 및 6′-epipravastatin은 변화가 없었지만 lactone 및 any other individual impurity들의 증가에 의한 것으로 추정된다(Table 4). PM1및 PC군의 microcrystalline cellulose (3개월 lactone 함량:0.22%) 및 croscamellose sodium (3개월 lactone 함량:0.18%)는 다른 군에 비해서 lactone 최대 기준인 2.0%이하보다는 적은 수준이지만 다른 군에 비해 lactone의 1개월 확인 시험부터 함량을 소량 증가시켰다. 하지만 혼합물의 갈변이나 덩어리는 관찰되지 않아 첨가제로 사용에 있어서는 문제가 되지 않는다. TM군의 oxidation (3개월 함량:0.15%), lactone (3개월 함량:0.43%), 기타 개개 유연물질(3개월 함량:0.46%) 및 총유연물질(3개월 함량:0.89%)의 소량 증가도 두 가지 첨가제인 microcrystalline cellulose 및 croscamellose sodium에 의한 영향인 듯하다(Table 4).

이원 혼합법에 의한 시험 결과는 pravastatin과 첨가제 사이에 약간의 상호 작용이 존재하지만 가속 보관 조건에서 pravastatin의 순도 및 불순물의 변화는 크지 않다. 따라서 pravastatin 정제가 상온조건에서도 안정성을 충분히 유지할 수 있음을 의미한다. 함량시험의 결과에서도 마찬가지로 microcrystalline cellulose (0개월 함량:99.2%, 3개월 함량:98.1%) 및 croscamellose sodium (0개월 함량:99.5%, 3개월 함량:98.4%)의 함량 확인 시 3개월 후에 약 1% 정도가 감소하였지만, 정제 내의 안정성에 있어서는 함량기준인 90-110%에 충분하게 안정성을 유지할 수 있음을 확인하였다[18].

일반적으로 희석제로 흔히 사용되는 lactose monohydrate 및 microcrystalline cellulose는 pravastatin 정제를 적정한 크기로 만들고 우수한 가공성 얻으며, 혼합 분말의 유동성을 증가 시키는 역할을 한다. 또한, 함량균일성에 있어서도 좋은 첨가제이다. 즉, pravastatin 정제에 있어 좋은 첨가제 중 부형제로 사용될 수 있다[15]. Croscamellose sodium은 흔히 사용되는 정제의 붕해 역할을 하는 슈퍼붕해제이다. 소량의 유연물질에 대해 변화를 일으켰지만 거의 적은 수준에서 변화임으로 첨가제 중 붕해제로써 사용 될 수 있다. 활택제로 사용된 magnesium stearate도 마찬가지로 함량 및 순도 시험에 영향이 전혀 없음으로 타정 시 sticking 현상 제거에 탁월하여 첨가제 중 활택제로 사용이 전혀 이상이 없어 보인다. 결합제로 사용된 polyvinylpyrrolidone 역시 의약품 제조에 있어 흔히 사용되는 첨가제이며 적절한 과립물의 강도를 형성시키는 첨가제 이다[15]. 시험 중 특별한 상호작용이 없었음으로 첨가제 중 결합제로써의 사용 될 수 있다. Pravastatin은 pH 중성조건에서 안정하지만, pH 4 이하에서는 lactonization 및 oxidation가 일어난다[3, 6, 9]. 안정화제 즉, 염기화제로 사용된 magnesium oxide 사용에 있어서도 특별한 영향이 없음으로 정제 제조 시 첨가제 중 안정화제로써의 역할로 충분히 사용 될 수 있다. 착색제로 사용 된 hydrated ferric oxide는 일반적으로 코팅기제 대신 의약품에 있어서는 정제 또는 식품에 있어서는 음료에 색을 바꿀 목적으로 사용되는 첨가제 중의 하나이다[15]. 함량 및 순도 시험결과에 있어 영향을 미치지 않음으로 첨가제 중 착색제로 충분히 사용될 수 있다.

적합성 시험으로 만약 주성분과 첨가제간의 어떤 상호작용이 함량 및 순도시험만으로 어떤 상호작용이 있는 것으로 결과가 나타나도 배합금기라는 것을 단정할 수 는 없다. 만약 특이적인 결과를 보인다면, DSC 및 XRD 등을 이용하여 물리적인 변화는 물론이고 다른 더 많은 연구가 행해져야 된다. 하지만, 함량 및 순도 시험에 있어서도 만약 특이적인 경향이 나타난다면 그 첨가제의 사용을 고려는 해야 할 것이다. 이번 연구는 함량 및 순도 시험을 통해서도 신속하고 유용하게 첨가제를 선택 할 수 있는 방법을 제시해 준다. 또한, pravastatin 단일정의 정제 크기 감소 연구는 물론이고, 복합제 연구에서도 정제 크기 감소를 통하여 환자의 복용 편리성 증대를 향상

Table 4. Compatibility results on all mixtures of pravastatin with excipients under 40°C/75% relative humidity condition

No.	Sample code	Time (month)	Pravastatin assay (95-105%)[1]	Oxidation (<1%)	6′-epipravastatin (<0.3%)	Lactone (<2.0%)	Any other individual impurity (<0.2%)	Total impurity (<3.0%)	Description
1	PL	0	99.1±0.55[1]	<RT[2]	<RT	<RT	0.09±0.01	0.13±0.02	White or off white powder
		1	98.9±0.64	<RT	<RT	<RT	0.13±0.01	0.15±0.01	White or off white powder
		2	99.0±0.95	<RT	<RT	<RT	0.15±0.02	0.20±0.04	White or off white powder
		3	98.7±0.67	<RT	<RT	<RT	0.16±0.05	0.22±0.02	White or off white powder
2	PM1	0	99.2±0.32	<RT	<RT	0.15±0.01	0.11±0.01	0.27±0.03	White or off white powder
		1	98.7±0.57	<RT	<RT	0.19±0.01	0.14±0.03	0.34±0.04	White or off white powder
		2	98.2±0.74	<RT	<RT	0.21±0.02	0.22±0.01	0.45±0.04	White or off white powder
		3	98.1±0.81	<RT	<RT	0.22±0.02	0.27±0.02	0.51±0.03	White or off white powder
3	PM2	0	99.4±0.74	<RT	<RT	<RT	0.07±0.01	0.11±0.01	White or off white powder
		1	99.7±0.27	<RT	<RT	<RT	0.11±0.01	0.14±0.01	White or off white powder
		2	99.2±0.37	<RT	<RT	<RT	0.14±0.02	0.19±0.02	White or off white powder
		3	98.4±0.74	<RT	<RT	<RT	0.14±0.02	0.20±0.01	White or off white powder
4	PP	0	99.8±0.12	<RT	<RT	<RT	0.08±0.01	0.13±0.02	White or off white powder
		1	99.4±0.27	<RT	<RT	<RT	0.12±0.01	0.16±0.01	White or off white powder
		2	99.0±0.97	<RT	<RT	<RT	0.15±0.01	0.21±0.01	White or off white powder
		3	98.9±0.48	<RT	<RT	<RT	0.16±0.01	0.23±0.02	White or off white powder
5	PH	0	98.9±0.54	<RT	<RT	<RT	0.10±0.01	0.14±0.01	Light brown powder
		1	98.5±0.41	<RT	<RT	<RT	0.14±0.01	0.17±0.01	Light brown powder
		2	98.3±0.99	<RT	<RT	<RT	0.17±0.02	0.24±0.02	Light brown powder
		3	98.4±0.96	<RT	<RT	<RT	0.18±0.03	0.27±0.04	Light brown powder
6	PC	0	99.5±0.75	<RT	<RT	0.11±0.01	0.09±0.01	0.18±0.03	White or off white powder
		1	99.1±0.67	<RT	<RT	0.15±0.01	0.17±0.01	0.20±0.02	White or off white powder
		2	98.7±0.65	<RT	<RT	0.16±0.01	0.18±0.01	0.24±0.03	White or off white powder
		3	98.4±0.34	<RT	<RT	0.18±0.02	0.24±0.03	0.28±0.02	White or off white powder
7	PM3	0	99.7±0.54	<RT	<RT	<RT	0.12±0.01	0.16±0.01	White or off white powder
		1	99.8±0.27	<RT	<RT	<RT	0.13±0.01	0.17±0.01	White or off white powder
		2	99.6±0.64	<RT	<RT	<RT	0.17±0.01	0.20±0.01	White or off white powder
		3	99.2±0.77	<RT	<RT	<RT	0.19±0.01	0.26±0.02	White or off white powder
8	PMF	0	99.6±0.27	<RT	<RT	<RT	0.11±0.01	0.14±0.01	Light brown powder
		1	99.8±0.91	<RT	<RT	<RT	0.14±0.01	0.16±0.01	Light brown powder
		2	99.3±0.55	<RT	<RT	<RT	0.16±0.01	0.20±0.01	Light brown powder
		3	99.1±0.61	<RT	<RT	<RT	0.17±0.01	0.22±0.02	Light brown powder
9	PG	0	99.7±0.32	<RT	<RT	<RT	0.09±0.01	0.15±0.01	Light brown powder
		1	99.4±0.71	<RT	<RT	<RT	0.11±0.01	0.17±0.01	Light brown powder
		2	99.6±0.93	<RT	<RT	<RT	0.16±0.01	0.22±0.01	Light brown powder
		3	99.8±0.74	<RT	<RT	<RT	0.16±0.01	0.24±0.01	Light brown powder
10	TM	0	99.1±0.57	<RT	<RT	0.32±0.03	0.40±0.02	0.72±0.01	Light brown powder
		1	98.9±0.67	<RT	<RT	0.36±0.02	0.47±0.04	0.83±0.03	Light brown powder
		2	99.2±0.27	0.11±0.01	<RT	0.37±0.04	0.50±0.03	0.87±0.02	Light brown powder
		3	99.8±0.54	0.15±0.01	<RT	0.43±0.03	0.46±0.02	0.89±0.02	Light brown powder
11	PO	0	99.5±0.27	<RT	<RT	<RT	0.07±0.01	0.11±0.01	White or off white powder
		1	98.7±0.33	<RT	<RT	<RT	0.11±0.01	0.14±0.01	White or off white powder
		2	98.1±0.57	<RT	<RT	<RT	0.14±0.01	0.19±0.01	White or off white powder
		3	99.1±0.24	<RT	<RT	<RT	0.14±0.01	0.20±0.02	White or off white powder

[1]Acceptance criteria of pravastatin tablet; [2]Retention time

시킬 것이다.

감사의 글

이 논문은 2017학년도 경성대학교(신임교수 특별연구비)에 의하여 연구되었음.

References

1. Almeida, S., Filipe, A., Almeida, A., Gich, I., Antonijoan, R., Puntes, M., Barbanoj, M. and Caturla, M. C. 2006. Comparative study on the bioequivalence of two formulations of pravastatin. *Arzneimittelforschung* **56**, 70-75.
2. Bharate, S. S., Bharate, S. B. and Bajaj, A. N. 2010. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. *J. Excip. Food Chem.* **1**, 3-26.
3. Brain-isasi, S., Requena, C. and Álvarez-lueje, A. 2008. Stability study of pravastatin under hydrolytic conditions assessed by HPLC. *J. Chil. Chem. Soc.* **53**, 1684-1688.
4. Drug-excipient compatibility studies. 2014. http://pharmaquest.weebly.com/uploads/9/9/4/2/9942916/drug_excipient_compatibility_study.pdf
5. Gao, J., Fu, X., Ding, M. and Fu, Q. 2010. Studies on partial compatibility of PP and PS. *Chin. J. Polym. Sci.* **28**, 647-656.
6. Hirano, T., Komuro, F., Furukawa, S., Nagano, S. and Takahashi, T. 1990. Effect of pravastatin sodium, a new inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, on very-low-density lipoprotein composition and kinetics in hyperlipidemia associated with experimental nephrosis. *Metabolism* **39**, 605-609.
7. International Conference on Harmonisation (ICH) guideline. 2009. Pharmaceutical development Q8 (R2). Step 5 versions.
8. Jeong, Y. J., Kim, J. M., Jang, S. J., Bang, J. H., Jung, Y. G., Kim, S. T., Kang, S. H., Choi, J. I., Kim, S. S. and Kang, M. Y. 2017. The effect of pravastatin on insulin resistance in hyperglycemic patients. *J. Kor. Diabetes* **18**, 53-61.
9. Kim, K. M. and Kang, J. S. 2017. Design of experiments for coating process of valsartan and pravastatin fixed-dose combination tablet. *Indian J. Pharm. Educ.* **51**, 128-135.
10. Kivistö, K. T., Grisk, O., Hofmann, U., Meissner, K., Möritz, K. U., Ritter, C., Arnold, K. A., Lutjöohann, D., von Bergmann, K., Klöting, I., Eichelbaum, M. and Kroemer, H. K. 2005. Disposition of oral and intravenous pravastatin in MRP2-deficient TR- rats. *Drug Metab. Dispos.* **33**, 1593-1596.
11. Małgorzata, P., Mohamed, S., Polonca, T. and Drago, K. 2010. Stability studies of cholesterol lowering statin drugs in aqueous samples using HPLC and LC–MS. *Enviror. Chem. Lett.* **8** 185-191.
12. Marian, E., Jurca, T., Kacso, I., Borodi, G., Rus, L. M. and Bratu, I. 2015. Compatibility study between simvastatin and excipients in their physical mixtures. *Rev. Chim.* **66**, 803-807.
13. Ministry of Food and Drug Safety. 2015. http://www.mfds.go.kr/index.do?cd=&searchkey=title:contents&mid=914&pageNo=6&seq=22056&cmd=v
14. Ministry of Food and Drug Safety. Korean pharmacopoeia 11th. Notification No. 2017-63.
15. Rowe, R. C., Sheskey, P. J. and Owen, S. C. 2006. Handbook of pharmaceutical excipients**.** 5th ed. Pharmaceutical press, London, UK.
16. Sohn, Y. T. and Lee, A. K. 1999. Compatibility study using differential scanning calorimetry. *J. Kor. Pharm. Sci.* **29**, 117-126.
17. U.S. Pharmacopeia 31-NF 26, second supplement. 2008. http://www.uspnf.com/uspnf/pub/index?usp=31&nf=26&s=1
18. U.S. Pharmacopeia 38-NF 33, 2015. The United States Pharmacopoeia, Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention Inc., pp. 4966-4967.

초록 : Pravastatin 정제 연구를 위한 첨가제와의 적합성 연구

김강민*
(경성대학교 제약공학과)

Pravastatin은 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG-CoA) 환원효소 억제제이며, 혈청 콜레스테롤 농도를 낮추어 심혈 관계 위험성 및 사망률을 감소시킨다. 이번 연구는 부형제, 안정화제, 붕해제, 활택제, 착색제로 사용되는 첨가제들 및 pravastatin과의 적합성 연구를 위해 진행되었다. 모든 첨가제들과의 혼합은 PTP 포장으로 포장되어 가속시험장치(40℃/75% Relative Humidity)에서 3개월 동안 진행하였다. 가시적인 시험결과로는 백색의 가루 또는 밝은 갈색으로 변화는 없었다. 모든 첨가제들과 pravastatin 혼합 시 pravastatin 함량 및 순도에 있어 아주 적은 수준으로 영향을 주었으며, 그 중 pravastatin의 lactone 함량의 변화가 조금 있는 첨가제로는 microcrystalline cellulose 및 croscamellose sodium이었다. 초기의 pravastatin의 lactone 함량과 비교 시 약 0.22% 및 0.18%로 증가하였고 모든 첨가제들과의 전체 혼합 시도 3개월에서 lactone 함량이 0.43%로 증가하는 것을 확인 하였다. 이번 연구 결과들은 복용편리성을 위한 pravastatin 정제 크기 감소 연구에 크게 기여 할 것으로 판단된다.