

HPMC의 입도에 따른 염산벤라팍신 및 카바마제핀 서방성 정제의 용출 특성

차재욱 · 차자현 · 홍준기 · 이성완 · 고원화 · 백현호[†]

삼성정밀화학(주)

(2011년 10월 10일 접수, 2011년 11월 3일 수정, 2011년 11월 25일 채택)

Effect of Particle Size of HPMC on Dissolution Rate of Venlafaxine HCl and Carbamazepine Sustained Release Tablet

Jae Uk Cha, Ja Hyun Cha, Jun Kee Hong, Sung Wan Lee, Won Hwa Ko, and Hyun Ho Beak[†]

Samsung Fine Chemicals Co., Ltd, 129B/4L, Namdong Industrial Complex, 696-3, Gojan-dong, Namdong-gu, Incheon 405-820, Korea

(Received October 10, 2011; Revised November 3, 2011; Accepted November 25, 2011)

초록: 본 연구는 약물의 용해도에 따른 서방성 용출 거동의 특성을 파악하기 위해 수행되었으며, 이에 따라 고분자의 입도에 따른 염산벤라팍신과 카바마제핀의 정제를 제조하였다. 사용된 고분자는 경구를 통한 서방성 약물전달 시스템 설계에 가장 널리 사용되는 히드록시 프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)이며, HPMC의 입도 분포에 따른 팽윤 속도의 차이는 중요한 특성으로 약물의 용출에 큰 영향을 미친다. HPMC 입도에 따른 정제 표면을 분석하기 위해 SEM을 사용하였으며, 결정학적 특성을 파악하기 위해 DSC를 이용하여 분석하였고, 용출 특성의 주요 메커니즘을 파악하기 위해 용출 모델식을 적용하였다. 본 연구를 통해 약물의 용해도 및 HPMC의 입도에 따라 약물의 용출 거동을 조절할 수 있었다.

Abstract: The primary objective of this work is to find the properties of sustained release dissolution pattern depending on solubility of drugs, so venlafaxine HCl and carbamazepine tablets were made by using polymer with various particle size. Hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) has been utilized in this study as an excipient that is one of the most widely used polymers for an oral sustained release formulation, and drug release pattern was strongly influenced by swelling rate depending on particle size of HPMC. Scanning electron microscope (SEM) was employed to investigate the surface of tablets with various HPMC particle size, and differential scanning calorimeter (DSC) was employed to investigate the crystallization of drugs in tablets. The release model equation was applied to analyze the main mechanism of drug release pattern. The results demonstrate that drug release pattern is controlled by the drug solubility and HPMC particle size.

Keywords: HPMC, sustained release, venlafaxine HCl, carbamazepine, AnyCoat-C.

서 론

히드록시 프로필 메틸셀룰로오스(HPMC) 또는 히프로멜로스(Hypromellose)라고 불리는 수용성 고분자는 물을 흡수하여 팽윤 후 젤을 형성하는 특성을 가진 대표적인 수용성 고분자로서¹ 경구용제제의 용출제어 설계 시 널리 이용되고 있다.^{2,4} 제제 설계 시에 이용되는 HPMC는 분자량이 높아질수록 침투된 물에 의해 형성되는 젤의 강도를 상승시켜 추가적인 물의 침투를 어렵게 하고, 이는 수화되는 속도를 감소시키므로 약물의 용출을 늦어지게 한다.⁵ 또한 HPMC는 입자크기에 따라 용해속도가 달라지는데,

HPMC의 입자크기가 클수록 팽윤속도 및 젤층 형성속도가 느려지게 된다.⁶ 따라서 HPMC를 이용한 정제의 약물 용출속도를 조절하는 데에는 HPMC의 점도 선택과 입도 조절이 필수적이다.

약물은 인체 내에서의 용해도와 투과도에 따라 4개 그룹으로 나뉘는데, 이 분류법을 biopharmaceutics classification system(BCS) class이라 한다.⁷ 이는 약물의 용출을 설계할 때 약물 용출속도를 결정하는 중요한 정보를 준다. 용해도와 투과도가 모두 높으면 BCS class I, 용해도가 낮고 투과도가 높으면 BCS class II, 용해도가 높고 투과도가 낮으면 BCS class III, 용해도와 투과도가 모두 낮으면 BCS class IV로 분류되며,⁸ 통상 약물군중 BCS Class I, II가 서방성 제형으로 많이 개발되어 진다.^{9,10}

염산벤라팍신은 2세대 항우울제로 불리워지는 페네틸아민 이환계 항우울제로서¹¹ 우울증 치료 및 강박증후군 치료에

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: baekhh@samsung.com

사용되며 우울증 치료제로 미국 FDA의 승인을 받았으며, 그 외 만성피로증후군, 정서이상, 강박증후군 치료에 사용될 수 있다. 작용 기전은 세로토닌, 노르피네프린 및 도파민의 흡수를 선택적으로 저해하여 효능을 감소시키며 일반적으로 사용되는 다른 항우울제에서 나타나는 항콜린, 진정효과 및 심혈관 효과를 보이지 않으며 monoamine oxidase를 저해하지 않는 약물이다.^{12,13} 물에서의 용해도가 585.5 mg/mL로 용해도가 매우 높으며,¹⁴ 투과도는 0.013 cm/min로 높아 BCS class I으로 분류된다.¹⁵

카바마제핀은 전신운동발작과 간질성격 및 간질에 수반하는 정신장애, 간질의 경련발작, 삼차신경통 그리고 조병 및 조울병의 조상태, 정신분열증의 흥분상태에 1차 선택 약으로써 단일요법과 병용요법으로 광범위하게 사용되는 약물이다.¹⁶ 물에서의 용해도가 0.0061 mg/mL로 매우 낮으며,¹⁷ 투과도는 0.00014 cm/min로 높아 BCS class II로 분류된다.¹⁸

본 연구의 목적은 용해도의 차이가 큰 두 약물군의 hydrophilic matrix내의 용출 거동을 비교 분석하기 위함으로, 동일 부형제, 동일 설비, 유사한 처방 등을 통해 용해도 군별 실험간의 변수를 최소화하여, 두 약물군과의 용출 차이와 용출 메카니즘 차이를 비교 분석해 내었다. 특히, HPMC의 입도 분포에 따른 영향을 구체적으로 분석하기 위해 입도 분포를 다양하게 가공하여 각 약물군에 적용해 보았으며, 형태학적 특성, 결정학적 특성, 용출 거동의 모델식 적용 등과 같은 분석 결과로 용출에 대한 지배적인 메카니즘의 종합적인 결과를 이끌어 내었다. HPMC의 함량과 점도는 용출 거동에 큰 영향을 미치므로 20%와 100000 cps로 고정하였다.¹⁹

정제는 직접분말 압축법을 통해 제조하였으며, 제조된 정제의 형태학적 및 화학적 특성 변화를 관찰하기 위해 전자현미경(SEM), 시차주사열량계(DSC) 분석을 수행하였다.

실 험

시약 및 재료. 본 실험에 사용한 약물인 염산벤라팍신과 카바마제핀(Figure 1)은 동방에프티엘(한국)에서 구입하였으며, HPMC AnyCoat-C CN10T(점도 100000 cps, Figure 1, HPMC CN10T)는 자사 삼성정밀화학 제품을 사용하였다. 첨가제로 사용한 magnesium stearate(Mg stearate)는 BASF(독일)에서, Avicel 102(MCC)는 FMC(미국)에서, colloidal silicon dioxide(SiO₂)는 Waker(미국)에서 구입하였다. 이동상 제조시 사용되는 triethylamine과 phosphoric acid는 Sigma-aldrich(미국)에서 구입하였고, 용출용액 제조시 사용되는 sodium lauryl sulfate는 대정화금(한국)에서 구입하였다. 기타 분석에 사용된 용매는 HPLC 등급을 사용하였다.

입도별 HPMC 제조. HPMC의 입도 분포에 따른 용출 거동을 비교하기 위해 multi sieving method를 사용하여 여러 입도 분포의 분말들을 제조하였다. 직경 220 mm의 hand sieve를 아래에서부터 325, 230, 170, 140 mesh 순으로 쌓아 맨 위에 HPMC 100 g을 투입하고, multi-sieve

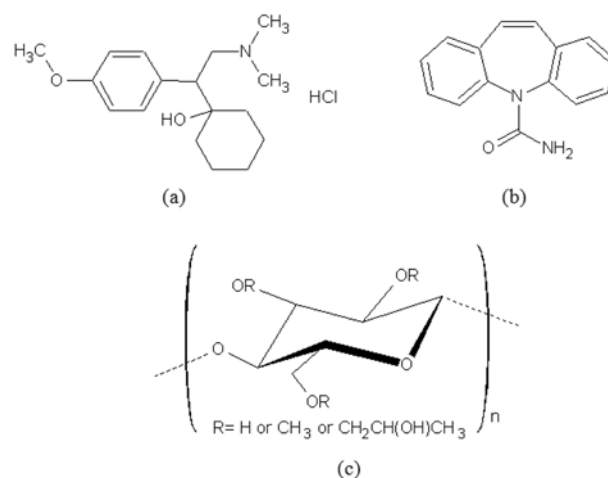


Figure 1. Chemical structures of (a) venlafaxine HCl; (b) carbamazepine; (c) HPMC.

Table 1. Weight Proportion of Particle Size Range of HPMC

Sieve mesh	Particle size	Weight proportion(%)
140~	106~	8.4
170~140	90~106	6.8
230~170	63~90	32.4
325~230	45~63	22.1
~325	~45	30.3

shaker(AS200, Retsch, 독일)에 설치하여 강도 1.5로 5분간 진동하였다. 각각의 sieve 위에 잔존한 HPMC를 회수하여 입도별 HPMC를 획득하였다.

입도 분포 분석. HPMC의 가공 전의 입도 분포를 알아보기 위해서 multi-sieving시 각각의 입도 구간 사이에 분포하는 분말의 비율을 무게로 측정하여 Table 1에 나타내었다. 또한 레이저 산란을 이용한 입도 분석기(LA-950V2, Horiba, 일본)를 사용하여 입자 지름에 따른 부피 비를 측정하여 Figure 2에 나타내었다.

서방성 정제 제조. 염산벤라팍신, 카바마제핀을 함유하는 정제의 제조는 Table 2의 처방에 따라 제조하였다. 염산벤라팍신 정제의 제조 방식은 타정시의 흐름성과 부착성을 개선하기 위해 Figure 3과 같이 colloidal silicon dioxide와 magnesium stearate를 순차적으로 혼합하였고, 카바마제핀 정제는 모든 첨가물을 동시에 혼합하였다. 정제압축성형기(XENA-I, Raon, 한국)에 둥근 모양의 직경 12 mm의 원형 펀치를 설치하여 염산벤라팍신은 경도 20±1 kp, 카바마제핀은 경도 15±1 kp로 타정하였다. 정제의 경도는 경도 측정기(PTB311, Pharmatest, 독일)를 사용하여 측정하였다.

형태학적 특성 분석. HPMC 입도 분포에 따른 정제의 표면 상태를 관찰하기 위해 SEM(SNE-3000, SEC, 한국)을

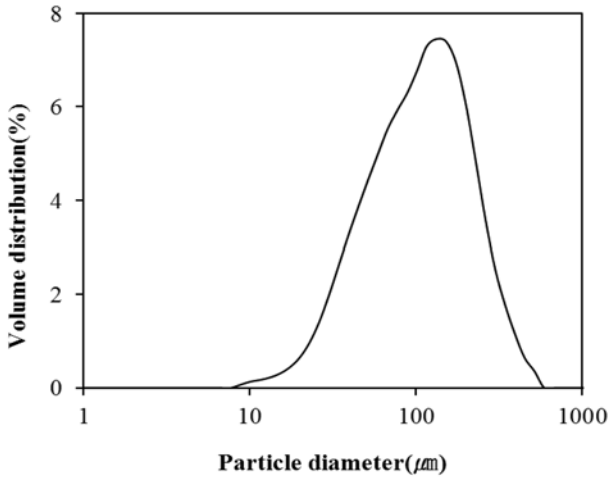


Figure 2. Particle size distribution of HPMC CN10T.

Table 2. Formulation of Tablets

Ingredients(mg)	Venlafaxine HCl	Carbamazepine
API	84	200
HPMC(CN10T)	120	120
MCC	384	274
Mg Stearate	6	6
Colloidal SiO ₂	6	-
Total	600	600

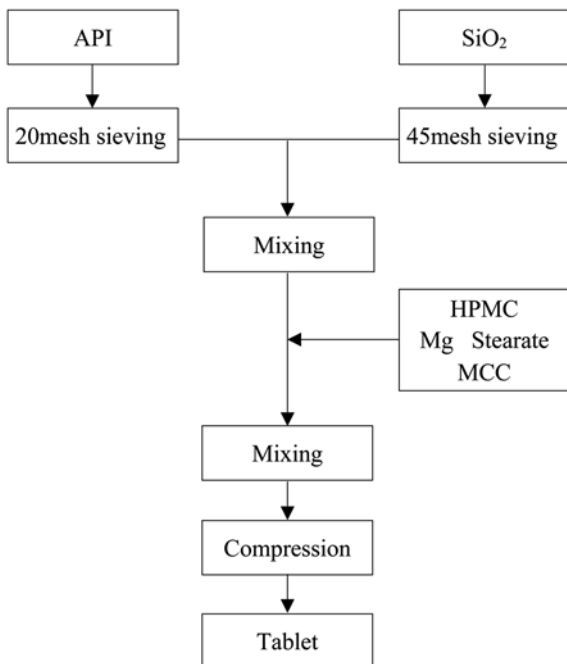


Figure 3. Preparation of venlafaxine HCl tablets.

이용하여 분석하였다. SEM 사진 촬영을 위한 전처리는 시료를 금속판 위에 고정시킨 후, 진공을 걸어 금 코팅을 실시하였으며, 코팅이 완료된 시료는 전자현미경을 이용하여 30 kV에서 관찰하였다.

결정학적 특성 분석. 염산벤라팍신, 카바마제핀의 열적 특성과 결정성을 관찰하기 위해서 시차주사열량계를 이용하여 10 °C/min의 승온속도로 80~240 °C의 범위에서 온도를 증가시키면서 각각의 시료에 대해서 결정성을 관찰하였으며 혼합물인 10가지 배치에 대해서도 DSC(DSC7020, SEICO Inst, 일본)를 이용하여 결정성을 관찰하였다. 수분에 의한 영향을 제거하기 위해서 100 °C에서 5분간 수분을 제거한 후 second run의 데이터를 채택하였다.

생체 외 용출 거동. 용출시험은 USP34/NF29 용출시험 제 1법 회전검체통법으로 시행하였으며, 용출기는 PTWS-310 (Pharmatest, 독일)를 사용하였다. 각 약물군의 용출시험 방법은 USP34/NF29에 따라 결정하였다. 염산벤라팍신의 용출액은 정제수를 사용하였으며, 카바마제핀의 용출액은 sodium lauryl sulfate를 1% 포함하는 정제수를 사용하였다. 용출액의 양은 각각 900 mL, 용출액의 온도는 37±0.5 °C, 회전검체통의 속도는 100 rpm으로 설정하였다. 정해진 시간에 따라 10 μm 필터가 설치된 샘플추출기로 시료를 2 mL씩 채취한다.

HPLC 분석. 염산벤라팍신의 용출된 약물의 함량은 HPLC(1200 series, Agilent, 미국)를 사용하여 측정하였고 이동상은 아세트니트릴:트리에틸아민:물의 용량비를 45:0.4:55으로 혼합한 후 phosphoric acid를 이용해 pH 3.5가 되도록 조절된 액을 사용하였다. 분석 전, 시료는 0.45 μm PTFE 시린지 필터로 여과한 뒤, 각 샘플을 검출과장은 226 nm, 칼럼은 Eclipse XDB-C18(5 μm, 4.6×150 mm), 온도는 30 °C, 유속은 1 mL/min, 주입량은 10 μL로 설정하여 분석하였다.²⁰

UV 분석. 카바마제핀의 용출된 약물의 함량은 UV 분석기(T80, PG Instrument, 영국)로 분석하였다. 각 시료는 물에 10배 희석하여 검출과장을 286 nm로 설정하여 분석하였다.²¹

모델식 분석. 약물의 용출 거동 메카니즘을 파악하기 위해서 zero order, first order, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixon-Crowell equation 등의 여러 모델식을 사용한다.²² 약물의 젤 내 확산과 약물을 포함하는 젤의 소실이 약물 용출에 주는 영향력을 판단하는데 많이 쓰이는 모델식인 Korsmeyer-Peppas equation을 적용하여 각각의 용출 양상을 분석하였다. Korsmeyer-Peppas equation은 다음과 같다.

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

위 식에서 F 는 약물이 용출된 비율, M_t 는 시간 t 에서 용출된 약물의 양, M 은 전체 약물의 양, K_m 은 운동상수, n 은 용출 지수이다. $n=0.5$ 일 경우 Fickian 확산이 되어 확산 속도가 농도 차이에만 의존하게 되며, $n>0.5$ 일 경우 용출 메카니즘에서 소실의 역할이 점점 커짐을 알 수 있다.²³

결과 및 토론

형태학적 특성 분석. 입도 분포에 따른 정제의 표면 상태를 관찰하기 위해 500배율의 SEM 분석을 통해 Figure 4에 나타내었다. (a), (b), (c)는 염산벤라팍신, (d), (e), (f)는 카바마제핀을 타정한 정제 표면이며, (a), (d)는 106 μm 이상, (b), (e)는 63~90 μm, (c), (f)는 45 μm 이하의 HPMC를 사용한 정제이다. (a), (d)는 106 μm 이상의 거대 입자들이 타정압에 의해 눌리며 정제 표면을 형성하고 있어 용출액과의 접촉 면적이 적은 반면, 45 μm 이하의 입자들이 형상을 유지하며 정제 표면을 형성하고 있어 용출액과의 접촉 면적이 극대화된다. 정제 표면적은 사용한 HPMC의 입도 크기에 의해 차이가 발생함을 확인 가능하다.

결정학적 특성. Figure 5는 결정학적 특성을 알아보기 위한 DSC 분석 결과이다. (a)는 HPMC CN10T의 분석 결과이며, 110~120 °C 부근에서 약한 흡열 피크가 나타나는데, 이는 고분자 탈수 현상에 의한 것으로 사료된다.²⁴ (b)는 염산벤라팍신의 분석 결과이며, 특별한 피크는 보이지 않는다.²⁵ (e)는 카바마제핀의 분석 결과이며, 170 °C 부근과 190 °C 부근에서 뚜렷한 흡열 피크를 보이는데, 이는 카바마제핀이 form I의 결정 구조를 가짐을 보여준다.²⁶ (c)는

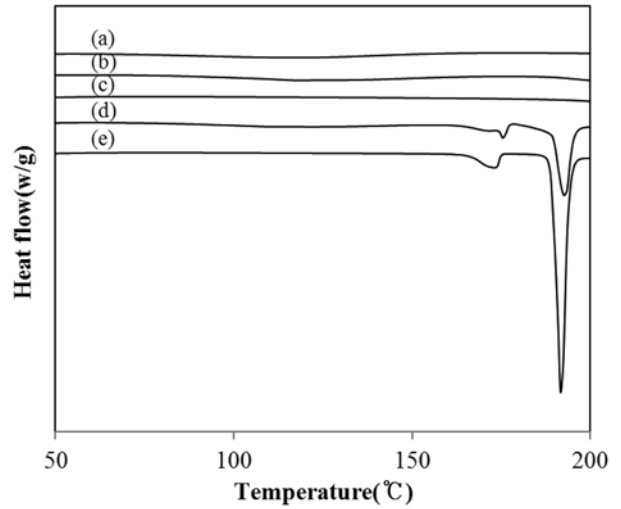


Figure 5. DSC thermograms of (a) HPMC CN10T; (b) venlafaxine HCl tablet; (c) venlafaxine HCl; (d) carbamazepine tablet; (e) carbamazepine.

염산벤라팍신과 기타 부형제들을 혼합하여 타정한 정제의 분석 결과이며, 110~120 °C에서의 약한 흡열 피크를 보여 준다. (d)는 카바마제핀과 기타 부형제들을 혼합하여 타정한 정제의 분석 결과이며, 110~120 °C에서의 약한 흡열 피크와, 170 °C와 190 °C 근방에서의 뚜렷한 흡열 피크를 보인다. 이는 염산벤라팍신, 카바마제핀, HPMC가 타정 후에도 결정학적 구조 변화가 발생하지 않았음을 확인시켜 준다.

생체 외 용출 거동. Figures 6, 7은 각각 염산벤라팍신과 카바마제핀 정제를 용출액에 용출 실험한 결과를 나타낸 것으로써, 입도별로 분류한 HPMC를 사용하여 타정한 정제들이다. 염산벤라팍신 정제를 실험한 Figure 6을 보면 HPMC의 입도 분포가 작은 정제일수록 완만한 용출 곡선을 나타내는 것을 알 수 있는데, 이를 통해 첨가제인 HPMC의 입도 분포가 미세할수록 초기 젤 형성 속도가 빨라 초기 용출률이 낮아져 용출 속도가 지연됨을 알 수 있다. 카바마제핀을 실험한 Figure 7은 입도에 의한 용출 속도 차이가 더욱 극적으로 차이가 나는데, 약물의 용해도가 낮으면 HPMC 입도 분포에 의한 영향이 더욱 큼을 보여준다. 이는 약물과 HPMC가 용출액 내에서 서로 경쟁적으로 수분을 흡수하는데 용해도가 높은 약물일 경우 상대적으로 HPMC가 흡수하게 되는 용출액의 양이 줄어들어 HPMC의 입도 분포에 의한 용출 속도 차이가 완화되는 것으로 사료된다.

모델식 분석. 약물의 젤 내 확산과 약물을 포함하는 젤의 소실이 약물 용출에 주는 영향력을 판단하는데 많이 쓰이는 모델식은 Korsmeyer-Peppas equation을 적용하여 각각의 용출 양상을 분석하여 Table 3에 나타내었다. 90 μm 이상의 HPMC를 사용한 염산벤라팍신 및 카바마제핀 정제의 용출 거동은 R²가 0.9 이하로 Korsmeyer-Peppas equation의 적합성이 크게 떨어지는데, 이는 약물의 서방성을 24시간 발현하는데 있어 HPMC의 입자 크기가 너무 커서 초기

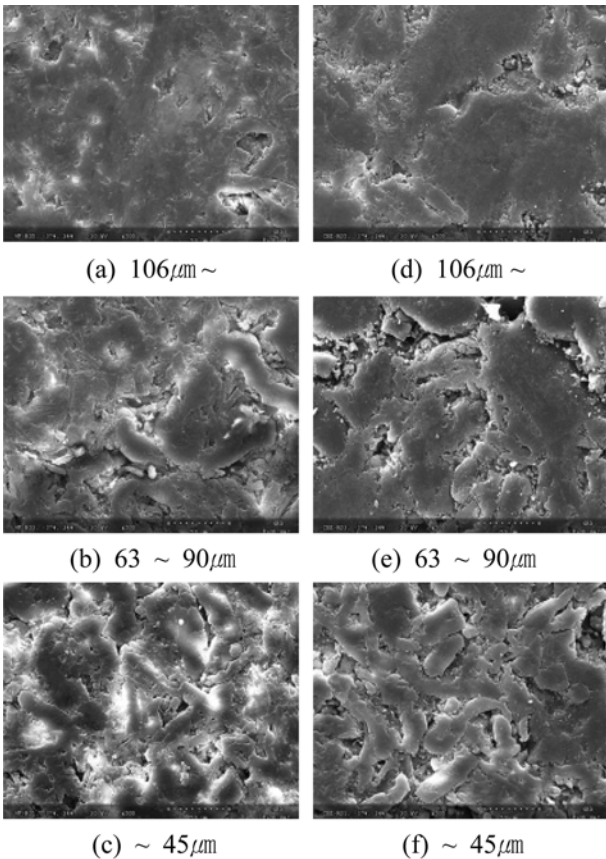


Figure 4. SEM images of (a)~(c) venlafaxine HCl tablets; (d)~(f) carbamazepine tablets.

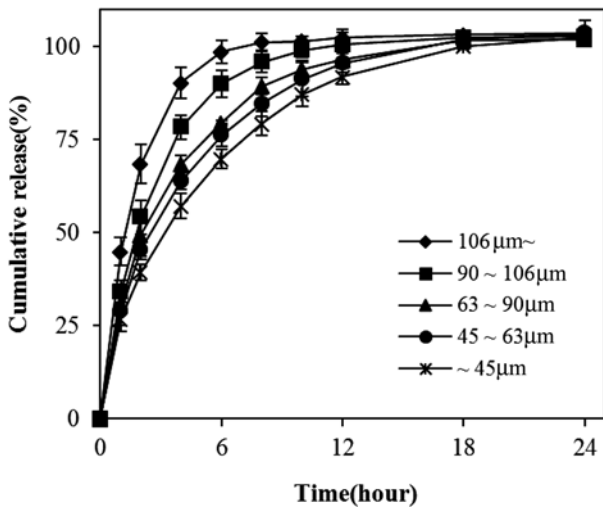


Figure 6. Dissolution profiles of venlafaxine HCl tablets with various HPMC particle sizes.

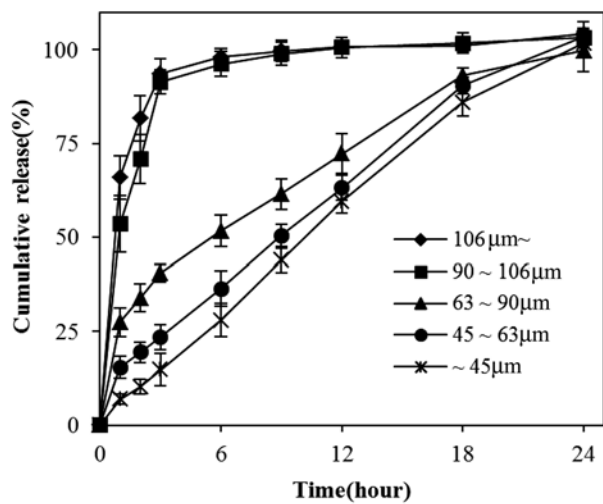


Figure 7. Dissolution profiles of carbamazepine tablets with various HPMC particle sizes.

Table 3. Release Kinetic Parameters of Venlafaxine HCl and Carbamazepine Tablets by Korsmeyer-Peppas Equation

Particle size range (μm)	Venlafaxine HCl		Carbamazepine	
	n	R ²	n	R ²
106~	0.247	0.803	0.125	0.810
90~106	0.341	0.866	0.185	0.798
63~90	0.378	0.919	0.419	0.990
45~63	0.406	0.946	0.633	0.982
~45	0.437	0.967	0.898	0.993

용출률이 지나치게 크다는 것을 보여준다. 63 μm 이하의 HPMC를 적용한 염산벤라팍신의 용출 지수는 0.5 이하로, 염산벤라팍신 정제의 용출에서 약물의 젤 내 확산이 지배적인 메카니즘임을 알 수 있다. 반면, 63 μm 이하의 HPMC를 적용한 카바마제핀의 용출 지수는 0.6~0.8로, 카바마제핀 정제의 용출에서 약물을 포함하는 젤의 소실이 지배적인 메카니즘임을 알 수 있다.

결론

본 연구에서는 항우울제로 널리 쓰이며 BCS class I인 염산벤라팍신과, 전신운동발작 상태에서 치료제로 쓰이며 BCS class II인 카바마제핀의 서방성 특성을 발현시키기 위해 HPMC와 혼합하여 정제를 제조하였다. 약물의 결정성은 DSC를 이용하여 확인하였고, HPMC 입도별 정제 표면의 상태를 비교하기 위해 SEM 촬영을 하였으며, 정제의 약물 용출 거동을 확인하기 위해 USP34/NF29의 용출시험법에 근거하여 용출시간별 함량을 분석하였다. 분석된 용출 거동은 Korsmeyer-Peppas equation에 의해 통해 확산/소실 메카니즘이 분석되었다.

DSC 분석을 통해 타정 전/후의 약물의 결정성 변화는 발생하지 않았음을 확인하였고, SEM 촬영으로 HPMC의 입도 분포가 작을수록 정제 표면적이 증가함을 확인하였다. 표면적 증가에 따라 정제가 물을 흡수하여 초기에 젤을 형성하는 속도가 빨라져, 용출 속도가 감소함을 보여준다. 입도에 의한 용출 속도 변화는 용해도가 낮은 카바마제핀에서 더욱 극적인 효과를 보여주는데, 이는 약물과 HPMC의 경쟁적인 수분 흡수 과정에서 카바마제핀은 수분 흡수율이 매우 떨어져 HPMC가 수분을 흡수하는 비율이 크게 증가하여 발생하는 현상으로 사료된다. Korsmeyer-Peppas equation에 의한 메카니즘 분석에서 용해도가 높은 염산벤라팍신은 젤 내에서의 약물 확산이 지배적인 메카니즘이며, 용해도가 낮은 카바마제핀은 약물을 포함하는 젤의 소실이 지배적인 메카니즘임을 확인할 수 있었다.

이러한 결과를 바탕으로, 약물의 용해도 및 HPMC의 입도 분포에 따라 약물 용출 거동을 조절할 수 있으며 이를 활용해 약물 용출 거동을 필요에 따라 최적화 할 수 있음을 알 수 있다.

참고 문헌

1. S. C. Jeong, S. K. Chon, Y. H. Jo, M. S. Kim, B. Lee, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **29**, 288 (2005).
2. J. L. Ford, M. H. Rubinstein, F. McCaul, J. E. Hogan, and P. J. Edgar, *Inter. J. Pharm.*, **40**, 223 (1987).
3. J. Siepman, H. Kranz, R. Bodmeier, and N. A. Peppas, *Pharmaceut. Res.*, **16**, 1748 (1999).
4. I. Chiwele, B. E. Johes, and F. Podczec, *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 951 (2000).
5. W. Kim, B. J. Song, D. S. Kim, S. J. Kim, S. K. Lee, H. L.

- Kim, D. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **34**, 269 (2010).
6. M. V. Velasco, J. L. Ford, P. Rowe, and A. R. Siahboomi, *J. Control. Release*, **57**, 75 (1999).
7. L. X. Yu, G. L. Amidon, J. E. Polli, H. Zhao, M. U. Mehta, D. P. Conner, V. P. Shah, L. J. Lesko, M. L. Chen, V. H. L. Lee, and A. S. Hussain, *Pharm. Res.*, **19**, 921 (2002).
8. M. Lindenberg, S. Kopp, and J. B. Dressman, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **58**, 265 (2004).
9. S. Jamzad and R. Fassihi, *Inter. J. Pharm.*, **312**, 24 (2006).
10. S. Turner, C. Federici, M. Hite, and R. Fassihi, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **30**, 797 (2004).
11. G. Tournel, N. Houdret, V. Hedouin, M. Deveaux, D. Gosset, and M. Lhermitte, *J. Chromatography B*, **761**, 147 (2001).
12. S. N. Makhija and P. R. Vavia, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **28**, 1055 (2002).
13. M. Matoga, F. Pehourcq, K. Titier, F. Dumora, and C. Jarry, *J. Chromatography B*, **760**, 213 (2001).
14. G. Singh, B. Ghosh, D. Kaushalkumar, and V. Somsekhar, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **9**, 791 (2008).
15. L. Y. Jin, Y. Zhang, N. N. Ma, Y. H. Sun, C. M. Jiao, and S. M. Li, *Chin. J. Pharm.*, **6**, 116 (2008).
16. J. Y. Kim, H. T. Kim, and C. K. Kim, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **38**, 335 (2008).
17. S. Mandal and S. D. Mandal, *J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, **3**, 56 (2010).
18. J. M. Kratz, M. R. Teixeira, L. S. Koester, and C. M. O. Simoes, *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, **44**, 531 (2011).
19. J. L. Ford, M. H. Rubinstein, and J. E. Hogan, *Inter. J. Pharm.*, **24**, 327 (1985).
20. The United States Pharmacopeial Convention, *U. S. Pharmacopeia National Formulary*, **34**, 4572 (2011).
21. The United States Pharmacopeial Convention, *U. S. Pharmacopeia National Formulary*, **34**, 2158 (2011).
22. A. K. L. Kabir, T. Jesmeen, R. Jahangir, M. Rahman, and A. S. S. Rouf, *Stamford J. Pharm. Sci.*, **1**, 51 (2008).
23. S. K. Singh, J. K. Pandit, and D. N. Mishra, *Acta Pharm. Sinica*, **48**, 167 (2006).
24. P. Mura, M. T. Fauucci, A. Manderioli, G. Bramanti, and L. Ceccarelli, *J. Pharm. Biomed.*, **18**, 151 (1998).
25. A. A. Aboelwafa and E. B. Basalious, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **11**, 1026 (2010).
26. M. Otsuka, H. Hasekawa, and Y. Matsuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 852 (1999).