

# 속방출성 제제의 시험관/생체내 상관관계를 예측하기 위한 개선된 Flow-Through Cell 용출시험방법의 평가 연구

이성훈  
청주대학교 BT융합학부

## Evaluation of a Modified Flow-Through Cell Dissolution Method for Predictive In-vitro/In-vivo Correlations of Immediated Release Formulation

Sung-Hoon Lee  
Division of BT Convergence, Cheongju University

**요약** 본 논문에서는 개선된 flow-through cell 용출방법을 이용하여 속방형 제제의 생체내 거동의 예측에 대한 가능성을 평가하고자 하였다. 베실산 베포타스틴 정제에 있어서 대조약과 시험약이 모델약물로 사용되었으며 다양한 조건에서 개선된 flow-through cell 용출방법과 기존의 용출시험법인 패들법에 대한 비교연구를 진행하였다. 생체내의 베실산 베포타스틴 속방형 제제의 약동학적 특징은 인간 피험자를 통해 평가되었다. 시험관내 실험과 생체내에서의 약동학적 특징에 대한 연관성은 생체내시험과 생체내 시험결과에 기반하여 수행되었다. 시험관내 용출시험 결과는 GastroPlus® 프로그램을 통해 생체내 결과로 시뮬레이션 할 수 있었으며 기존의 용출시험법과 개선된 flow-through cell 용출시험법을 비교한 결과 개선된 flow-through cell 용출시험법이 훨씬 생체내 결과와 유사한 것으로 나타났다. 유사도의 평가는  $f_2$  value를 사용하여 각 시점에서의 혈중농도를 비교하였으며, 기존 용출시험법의 경우 약 32.96으로 나타났으며 개선된 용출시험법은 63.32~83.02으로 모든 조건에서 일반적인 동등성 기준인 55보다 우수한 것으로 확인되었다. 이번 결과는 기존의 용출시험법이 생체내 실제 조건을 반영에 제한이 있는 반면 개선된 용출시험법을 통해 베실산 베포타스틴 속방형 제제에 대해 우수한 인식률과 생체내/외의 유사성을 확인했다는 것을 설명할 수 있었다. 이에 본 연구결과를 통해 개선된 용출시험법이 속방형 제제의 생체내 거동을 반영하는데 잠재적인 도구가 될 수 있다고 제안하였다.

**Abstract** This study evaluated the capability of a modified flow-through cell method for predicting the in-vivo performance of immediate release (IR) formulations. For in vitro dissolution of two model drugs, bepotastine besylate IR tablets (reference drug and test drug) were investigated under various conditions using the modified flow-through cell method and compared with the ordinary dissolution (paddle) method. The in-vivo pharmacokinetic (PK) properties of bepotastine besylate IR tablets were investigated in human volunteers. Evaluation of in-vitro/in-vivo correlation (IVIVC) was performed based on the in-vitro and in-vivo test results. The in-vitro dissolution test result could be simulated as an in-vivo test result through the Gastroplus® program. According to the results of the comparison of the ordinary dissolution test method and the modified flow-through cell dissolution test method, the modified flow-through cell dissolution test method result was similar to the in-vivo test result. To evaluate the similarity, the blood concentration at each time point was compared using the  $f_2$  value. It was 32.96 in the ordinary dissolution test and 63.32~83.02 in the modified dissolution test, which was superior to the general equivalence standard of 55. These results explained that the ordinary dissolution method could not indicate in-vivo actual conditions. In contrast, satisfactory recognizability and comparable in vitro dissolution/in vivo absorption were obtained for bepotastine IR tablets by the modified flow-through cell method. This study suggests that the modified flow-through cell method is a potential tool to reflect in vivo profile of the IR formulations.

**Keywords** : PK Simulation, Formulation Study, Pharmacokinetic, Bepotastine Besylate, Similarity

본 논문은 2021년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 지자체-대학 협력기반 지역혁신 사업(2021RIS-001)으로 수행되었음  
\*Corresponding Author : Sung-Hoon Lee(Cheongju Univ.)

email: pharmeng.cju@gmail.com

Received March 10, 2022

Revised March 31, 2022

Accepted June 3, 2022

Published June 30, 2022

## 1. 서론

지난 30년 이상 용출시험방법은 국내외 여러 약전에 소개되어 체내 흡수율을 예측하기 위한 도구로 유용한 정보를 제공하여 제제개발의 가장 중요한 도구로 사용되어 왔다[1,2]. 일반적으로 널리 사용되는 용출시험방법은 바스켓 및 패들을 이용한 방법으로 정해진 용출시험액에서의 시간에 따른 용해속도를 측정함으로써 의약품의 방출특성 및 생체내에서의 흡수경향을 추정하는 것으로 제제연구 및 경구용 의약품의 품질관리 도구로 사용되고 있다[3-5].

의약품 제제연구분야에서 지속적으로 제기되는 문제 중 하나는 시험관내에서 용해되는 약물의 용출속도와 실제 생체내에서 흡수되는 약물의 혈중농도 프로파일을 평가하는 PK(약물동력학)와의 상관관계를 증명하고 이를 반영하여 약물의 방출조절 제형을 설계되었는지의 여부이며, 이에 대한 규제기관의 요구가 점점 더 높아지고 있다[6-8]. 또한, 용출시험은 의약품 생산업체에서 제품의 배치별 품질의 일관성을 모니터링하고 약물의 흡수속도 변화를 방지하기 위한 시험으로 용출시험결과와 실제 생체내의 약물의 농도가 연관성이 확보되었을 때 그 의미가 있다[9,10]. 생체내 약물의 거동과 시험관내 용출결과와의 상관관계가 없다면 용출시험 결과를 기반으로 하는 생산공정의 매개변수 관리 및 용출시험결과에 따른 생물 의약학적 이해에 있어서 의미를 부여할 수 없게 된다 [11-13].

일반적으로 널리 사용되는 바스켓 및 패들을 이용한 용출시험방법은 모두 닫힌 계에서 수행되기 때문에 열린 계인 실제 생체 내 위장관 시스템의 상황을 반영하기에는 제한적인 부분이 있다[14,15]. 생체내에서의 약물의 용해양상은 주로 점막 표면에 근접하거나 부착된 부위에서 진행되고 흡수 부위로의 확산속도가 매우 빠르기 때문에 무한싱크조건에 해당하며 용해된 약물은 즉시 신체 순환계로 들어가게 된다. 따라서 시험관 내 용출 테스트가 무한 싱크환경에 가깝게 접근할수록 성공적인 생체내 약물의 거동 예측에 도움이 될 수 있다[16]. 기존의 용출 시험 시스템의 경우 무한 싱크조건에 근접하기 위해서는 많은 양의 용출액과 빠른 교반속도를 사용해야 하는 문제가 있지만 일부 연구자의 경우에는 비교적 낮은 교반속도가 생체와의 연관성을 확인하는데 도움이 된다는 보고도 있었다[17]. 또한 품질관리를 위한 용출시험의 진행에 있어서 제품간의 미세한 변화를 확인하기 위해 낮은 교반속도에서 진행해야 하는 경우도 있지만 싱크조건에

부합하기 위해서는 많은 양의 용출액이 요구되므로 이런 경우에는 낮은 교반속도로 용출시험을 진행할 경우 시험 결과의 일관성에 있어서 문제가 발생하는 등의 이유로 인해 적합하지 않으며 따라서 기존의 용출시스템으로는 극복하기 어려운 문제가 확인된바 있다[16]. 과거 생체외 속성과 생체내 반응사이의 관계(IVIVC)에 대한 제한적인 연구 결과는 기존 용출시스템의 한계로 인해 실제 위장관 환경의 일부 메커니즘만 반영되어 있다고 할 수 있다. 예를 들어 일반적으로 주로 사용되는 바스켓 또는 패들을 이용한 방법은 생체 내 상황에 대한 중요한 특성인 위장관에서의 유체역학 메커니즘을 제공하고 있으며 FDA(food and drug administration)에서 공식 USP(united states pharmacopeia) 4법으로 지정된 Flow-through 방법은 용출액의 지속적인 흐름을 통해 싱크조건에 가까운 환경을 제공할 수 있으며 실제 위장관에 좀더 근접한 시험조건의 이용을 통해 IVIVC를 확립하는데 보다 우수한 도구로 제안되었다[18-20]. 이러한 Flow-through 용출시험법을 좀더 생체내 조건과 유사하게 재현하기 위해 기존의 유속의 변화 뿐만 아니라 위장관운동의 유체역학적 변수를 확인하기 위한 파동을 추가함으로써 파동의 크기에 따른 변화를 확인하고자 하였다. 모델약물로는 생체내 용해도와 투과도에 따라 분류할 때 용해도와 투과도가 높은 BCS(biopharmaceutics classification system) class 1에 해당하는 약물로서 베실산 베포타스틴(Fig. 1)이 함유된 경구용 고형제제를 사용하였다.

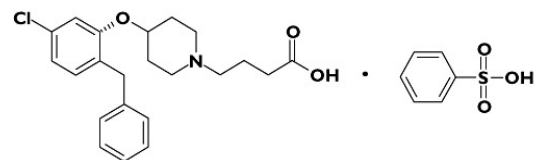


Fig. 1. Chemical structure of bepotastine besylate

베실산 베포타스틴은 국내 동아제약에서 타리온정이라는 제품명으로 출시되었으며 H<sub>1</sub> 히스타민 수용체의 길항제로 알레르기성 비염을 주요 적응증으로 하는 대표적인 2세대 항히스타민 제제이다[21]. 베실산 베포타스틴의 약동학적 특성은 2.5~40 mg의 용량 범위에 있어서 용량 비례적인 약동학적 특성을 나타내는 것으로 보고되었으며, 대부분의 베포타스틴은 소변을 통해 배설되며 투여 후 24시간 이내에 변화되지 않은 형태의 누적 배설율은 76.4~84.4%로 용량에 따라 다르게 나타나는 것

으로 확인되었다[22]. 또한 베실산 베포타스틴은 경구투여 후 빠르게 흡수되어 최고혈장 농도에 도달하는 시간은 약 1.2 시간이 소요되는 것으로 보고되었다[23]. 이에 용해도와 투과율이 높은 모델약물에 대한 기존 용출시험 방법과 개량된 flow-through cell 방법을 통한 결과와 실제 인체 PK결과를 비교하여 IVIVC 정도를 평가하여 용출시험법에 따른 차이를 확인하고자 하였다.

## 2. 실험재료 및 장비

### 2.1 실험재료

모델약물인 베실산 베포타스틴은 Bal Pharma(India)에서 구입하였으며, 대조약으로는 동아제약의 타리온정(10mg)을 사용하였다. 용출시험의 분석을 위한 시약으로 염산과 염화나트륨, 인산이수소칼륨은 대정화금(한국)에서 구입하였고, 1-펜탄설폰산나트륨은 J.T. Baker(UK)에서 구입하였으며 액체시약으로 아세트니트릴은 덕산약품공업(한국)에서, 인산은 삼천순약공업(한국)에서 구입하였다.

### 2.2 장비

패들법을 이용한 용출시험기는 vision8 elite(Hanson, USA)를 사용하였고 flow-through cell법을 이용한 용출시험기는 DF-7(Dainippon Seiki, Japan)를 사용하였다. 약물 농도의 분석을 위한 HPLC는 1200 Infinity(Agilent technology, Germany)을 사용하였고 검출기로는 UV-검출기를 사용하였다.

## 3. 실험방법

### 3.1 패들을 이용한 용출시험

용출시험을 위한 용출액은 pH 1.2액에서 진행하였으며 각 용출액은 대한민국약전 의약품동등성시험 기준에 따라 제조하여 시험하였다. 용출액의 온도는 37℃로 유지하였으며 패들의 회전속도는 50 rpm으로 진행하였고 검액의 채취는 5, 10, 15, 30, 45, 60분 간격으로 하였다.

### 3.2 Flow-through cell을 이용한 용출시험

용출시험을 위한 용출액은 pH 1.2액에서 진행하였으며 각 용출액은 대한민국약전 의약품동등성시험 기준에

따라 제조하여 시험하였다. 용출액의 온도는 37℃로 유지하였으며 Fig. 2와 같이 open-Loop 시스템에서 유속은 4 mL/min, 8 mL/min으로 진행하였고, 맥류는 Fig. 3과 같이 semi-sine 펄스를 시간에 따른 유속의 변화를 주어 평가하였다. 검액의 채취는 60분동안 5분 간격으로 하였다.

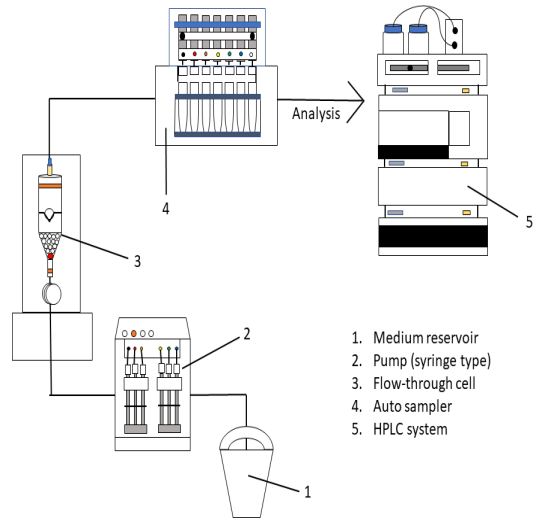


Fig. 2. Scheme of flow-through cell dissolution system

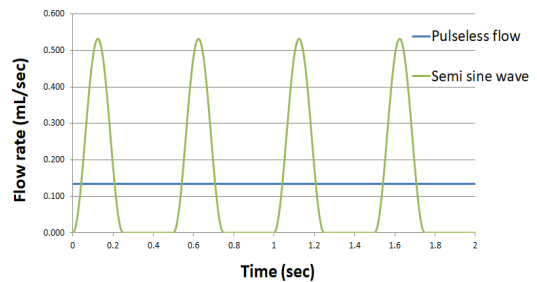


Fig. 3. Difference in flow velocity with time of semi-sine pulse and pulseless flow(4mL/min)

### 3.3 용출시험액 분석방법

베실산 베포타스틴 표준품을 80℃에서 3시간 동안 가압 건조한 다음 110 mg을 정밀하게 칭량하여 용량 플라스크를 이용하여 pH 1.2액 100 mL에 녹인 후 이 액 2 mL를 취한 다음 이동상을 넣어 10 mL로 한 액을 표준액으로 하였다. 검액의 조제는 각 용출시험액 900 mL에 베실산 베포타스틴 10 mg을 함유하는 정제를 넣은 다음 해당 시간 마다 채취하여 2 mL를 취하고 이동상 8 mL를 가한액을 검액으로 하였다. 표준액 및 검액의 분석은

액체크로마토그래프법에 따라 진행하였으며 검액 및 표준액을 20  $\mu$ L 씩 취하여 내경 4.6 mm, 길이 150 mm의 스테인레스관에 직경 5 $\mu$ m의 액체크로마토그래프용 옥타데실 실릴화한 실리카겔이 충전된 컬럼을 사용하여 컬럼의 온도는 40 $^{\circ}$ C로 유지하여 분석을 진행하였다. 이동상으로는 ion-pairing agent로 1-펜탄설폰산나트륨 1.0 g을 0.05 mol/L 인산이수소칼륨(pH 3.0)과 아세트니트릴의 혼합액(7:3)에 녹여 1,000 mL로 한 액을 사용하였으며 베실산 베포타스틴의 유지시간이 6분이 되도록 유속을 조절하였다. 검출기는 자외부 흡광광도계를 사용하였으며 측정파장은 260 nm에서 분석하였다.

### 3.4 용출시험결과의 *In-vivo* simulation 방법

용출시험 2법의 용출시험결과와 flow through cell 방법의 용출시험결과는 GastroPlus<sup>®</sup> (Version 9.8, Simulations Plus, Inc., Lancaster, CA, USA) 을 사용하였으며, ACAT(advanced compartmental absorption and transit) 모델로 구성된 *in silico* 약동학 모델을 구성하는데 사용되는 입력 파라미터와 혈장 내 logD, pKa와 결합되지 않는 분률의 입력값은 참고문헌에서 인용하였다[21,22]. *In silico* 약동학 모델에서 제형은 IR tablet으로 설정하였고, Gut-physiology type은 공복 조건으로 설정하여 시뮬레이션을 진행하였다. 시험관내 용출양상의 생체내 혈중 농도로의 전환은 가장 일반적으로 사용되는 Weibull 함수를 사용하였으며 Weibull 함수를 사용하여 약물의 방출속도를 다음의 방정식을 이용하여 계산하였다.

$$\% \text{ Dose released} = Max \times [1 - f \times \exp(-(t - T_{lag})^b / A)]$$

여기서, Max는 최대용출률이며,  $T_{lag}$ 는 용출지연시간이고, f는 용출양상에 있어서의 분율, t는 시간, A는 시간척도계수, b는 형상계수이다.

## 4. 연구결과

### 4.1 시험관내 용출시험

대조약과 시험약의 패들법과 flow through cell 방법으로 용출시험을 진행하였고 그 결과는 Fig. 4, 5와 같다. 패들법을 이용한 용출시험에서는 15분까지의 초기 용출률에 있어서 시험약이 대조약 대비 약 20% 더 빠른 용출속도를 나타내었으며 30분 이후에는 시험약과 대조

약이 모두 100%에 도달하여 동일한 결과를 나타내었다. 약물의 최대 혈중농도의 도달 시점이 약 1시간이기 때문에 용출시험의 진행은 위에서의 흡수를 예측하기 위한 pH 1.2 buffer에서 진행하였으며 15분에서의 약 20%의 차이가 나타나는 점은 약물의 주요 흡수 부위인 위에서의 방출속도 예측에 있어 유의적인 차이점으로 확인할 수 있었다.

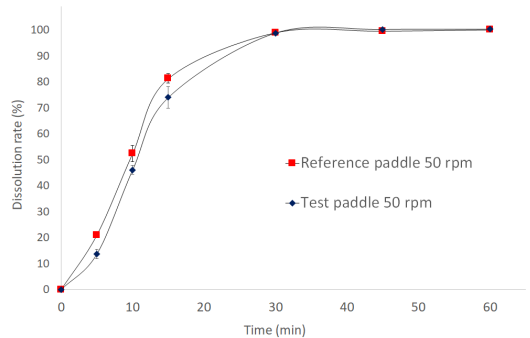
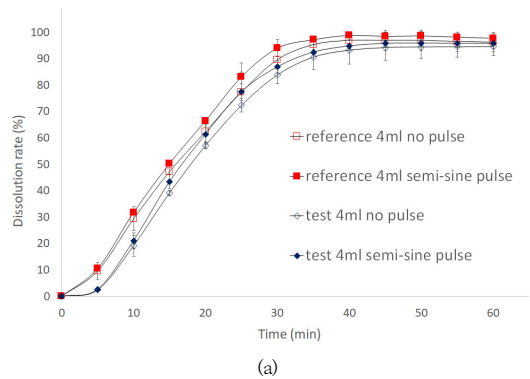
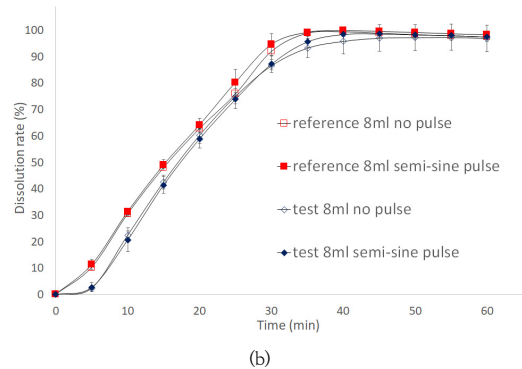


Fig. 4. Dissolution test result using paddle method of reference and test drug



(a)



(b)

Fig. 5. Dissolution test result using flow-through cell method of reference and test drug. (a: 4mL flow rate, b: 8mL flow rate)

반면에 flow through cell 방법을 사용한 용출시험결과에서는 대조약의 용출속도가 시험약 대비 30분 경과 시점까지 약 20% 빠르게 나타남을 확인할 수 있었으며 패들법과 flow through cell 방법의 용출 메커니즘의 차이에 따른 결과로 예측할 수 있다. 패들법의 경우 패들에 회전에 따른 용출시험기내에서의 와류발생으로 인한 물리적인 영향이 주요 영향요인임에 반해 flow through cell의 경우 와류의 발생 보다는 용출 미디어의 flow에 따른 용해도 및 미세한 펄스의 작용으로 인한 상대적으로 작은 물리적 영향이 주어지게 되는 차이로 예측할 수 있으며 주요 흡수 부위가 위인 베포타스틴 베실레이트의 경우 위에서의 위액의 흐름에 따른 영향을 보기에는 flow through cell 방법이 더 적절할 것이라 생각되어 시뮬레이션을 통한 약동학적 파라미터와 실제 경구투여한 약물의 약동력학 평가결과를 비교하여 이를 입증하고자 하였다.

#### 4.2 Human PK 시뮬레이션 및 연관성 평가

패들법을 사용한 용출시험결과와 flow-through cell 방법을 사용한 용출시험결과를 GastroPlus®를 사용하여 시뮬레이션 한 결과 패들법을 사용한 용출시험결과에서는 시험약이 더 빠르게 나타났지만 Fig. 6에 나타난 바와 같이 시뮬레이션 결과에서는 유의적인 차이점이 확인되지 않았으며 실제 약동학적 평가결과는 반대로 대조약의 흡수속도가 더 빠른 것으로 확인되었다. 이는 기존 용출시험법의 패들조건이 위에서의 약물의 흡수 경향을 평가하기에는 강한 물리적인 힘이 작용되었음으로, 위액 내에서의 약물의 방출특성을 확인하기에는 어려움이 있다는 것으로 확인할 수 있었다.

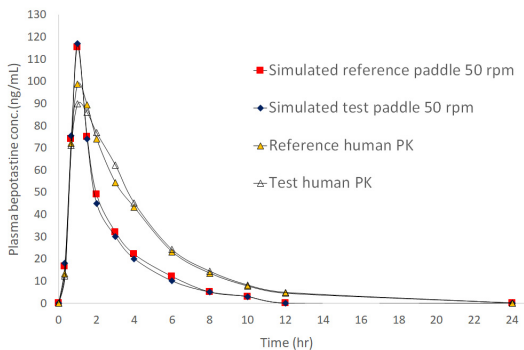


Fig. 6. Comparison of PK simulation results using paddle method and human PK profile

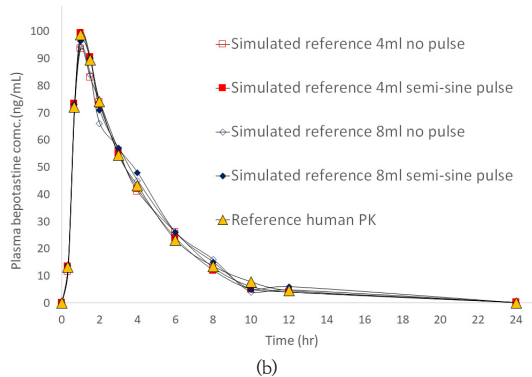
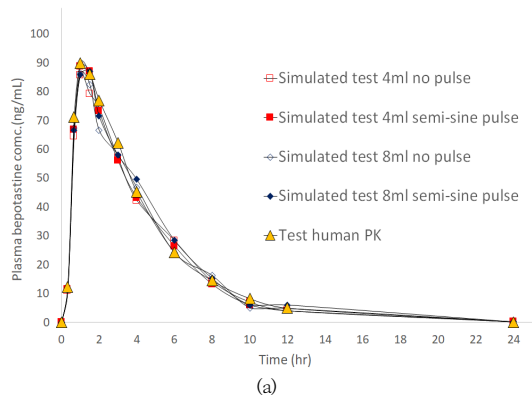


Fig. 7. Comparison of PK simulation results using flow-through cell method and human PK profile (a: test drug, b: reference drug)

반면에 flow-through cell 용출시험법을 사용한 용출시험결과 및 시뮬레이션 결과를 실제 약동학적 연구결과와 비교평가한 결과 Fig. 7에서 나타난 바와 같이 매우 유사한 결과가 산출됨을 확인할 수 있었으며 보다 정확한 비교를 위해 유사도인자(f2 value)를 적용하여 각 시험조건 및 시뮬레이션 결과에 대해 실제 약동학적 결과와의 유사도 정도를 비교 평가하였다.

$$f2 \text{ value} = 50 \cdot \log\{[1 + (1/n)^2]^{-0.5} \cdot 100\}$$

여기서, n은 비교시점의 수이고, Rc와 Tc는 각각 대조군과 시험군의 혈중농도이다.

기존의 패들을 사용한 용출시험법의 경우 시뮬레이션된 PK 프로파일과 실제 PK 프로파일과의 동등성인자값은 평균 32.96으로 일반적으로 동등성판단의 근거로 사용되는 55보다 낮은 값을 나타내어 실제의 PK 프로파일을 시뮬레이션하는 것에 무리가 있는 것으로 확인되었으며 Table 1에 나타난 바와 같이 flow-through Cell 용

Table 1. Comparison of similarity value with human PK of simulation result according to dissolution test method

Dissolution method	Similarity value for PK of Ref. drug	Similarity value for PK of test drug	Avg.
Paddle method	36.71	29.2	32.96
FTC <sup>*</sup> / 4 mL No pulse	76.31	67.21	71.76
FTC <sup>*</sup> / 4 mL ss <sup>**</sup> pulse	91.71	74.33	83.02
FTC <sup>*</sup> / 8 mL No pulse	65.78	61.32	63.55
FTC <sup>*</sup> / 8 mL ss <sup>**</sup> pulse	74.14	66.15	70.15

FTC<sup>\*</sup> : flow-through cell

ss<sup>\*\*</sup> : semi-sine

출시험법을 사용한 경우 가장 낮은 값을 나타내는 8 mL 유속에 펄스가 없는 조건에서도 63.55로 나타나 동등성 판정 기준에 적합한 것으로 확인되었다. flow-through cell 방법에 따른 결과를 살펴보면 4mL의 유속에 semi-sine 펄스로 미디어를 흘려준 조건에서 f2 value 가 가장 높게 나타났으며 그 뒤로 4 mL/No. pulse조건과 8 mL/semi-sine pulse 조건에 약 70 정도로 유사한 결과를 나타내었다. 본 동등성 비교 결과를 근거로 유속의 경우 8 mL/min 보다는 4 mL/min이 우수한 것으로 확인되었으며, sine-pulse를 준 경우가 pulse를 주지 않는 조건보다 더 동등한 결과를 나타내는 것으로 확인할 수 있었다. 4 mL/min의 유속이 8 mL/min의 유속보다 더 동등한 결과를 나타낸 이유로는 패들법과 flow-through cell 법과의 동등성 차이와 마찬가지로 과도한 물리력에 노출되는 것은 위액으로 채워진 위에서의 약물의 방출 패턴을 시뮬레이션 하기에 무리가 있는 것으로 판단되어지며 위장관 운동의 영향을 시뮬레이션 하기 위해서는 과도한 물리력보다는 용출미디어의 흐름에 있어서 펄스를 추가함으로써 좀더 실제 위장관내의 상황과 유사한 미세환경을 조성하여 준 것으로 판단되었다.

### 5. 결론

본 연구에서는 제제연구에서 가장 중요한 도구로 사용되는 용출시험에 있어서 기존의 방법인 패들법과 보완된 flow-through cell법을 통해 이미 생물학적 동등성 평가가 완료된 속방출성 의약품에 대해서 각각의 용출시험결과를 시뮬레이션 하였다. 각각의 시뮬레이션된 결과와

실제 PK 결과와의 유사도 인자(f2 value) 평가를 통해 속방출성 제형의 시뮬레이션에 있어서 적합한 시험법을 확인하고자 하였으며 그 결과 flow-through cell법이 기존의 패들법에 비해 좀 더 생체내 조건과 유사한 시뮬레이션 결과를 산출할 수 있는 것을 확인하였고 본 연구 결과를 참고하여 이후 속방출성 제형의 제형개발에 있어서 많은 비용과 시간이 소요되는 생물학적 동등성 평가의 성공률을 개선하고 연구기간의 단축 및 객관적인 제제평가의 도구로 이용이 가능할 것으로 기대된다.

### References

- [1] G. Zhang, M. Sun, S. Jiang, L. Wang, Y. Tan, L. Wang, Z. Cheng, "Investigating a modified apparatus to discriminate the dissolution capacity in vitro and establish an IVIVC of mycophenolate mofetil tablets in the fed state", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol.110, No.3, pp.1240-1247, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.10.028>
- [2] G. F. Gao, M. Ashtikar, R. Kojima, T. Yoshida, M. Kaihara, T. Tajiri, S. Shanehsazzadeh, H. Modh, M. G. Wacker, "Predicting drug release and degradation kinetics of long-acting microsphere formulations of tacrolimus for subcutaneous injection", *Journal of Controlled Release*, vol.329, pp.372-384, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.11.055>
- [3] E. Sjögren, B. Abrahamsson, P. Augustijns, D. Becker, M. B. Bolger, M. Brewster, J. Brouwers, T. Flanagan, M. Harwood, C. Heinen, R. Holm, H-P. Juretschke, M. Kubbinga, A. Lindahl, V. Lukacova, U. Münster, S. Neuhoff, M. A. Nguyen, P. Langguth, "In vivo methods for drug absorption- Comparative physiologies, model selection, correlations with in vitro methods (IVIVC), and applications for formulation/API/excipient characterization including food effects", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol.57, pp.99-151, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.02.010>
- [4] V. H. Sunesen, B. L. Pedersen, H. G. Kristensen, A. Müllertz, "In vivo in vitro correlations for a poorly soluble drug, danazol, using the flow-through dissolution method with biorelevant dissolution media", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol.24, No.4, pp.305-313, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2004.11.007>
- [5] V. R. S. Uppoor, "Regulatory perspectives on in vitro (dissolution)/in vivo (bioavailability) correlations", *Journal of Controlled Release*, vol.72, No.1-3, pp.127-132, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00268-1](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00268-1)
- [6] P. Jain, R. S. Pawar, R. S. Pandey, J. Madan, S. Pawar, P. K. Lakshmi, M. S. Sudheesh, "In-vitro in-vivo



- correlation (IVIVC) in nanomedicine: is protein corona the missing link?", *Biotechnology Advances*, vol.35, No.7, pp.889-904, 2017.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.08.003>
- [7] J. V. Andhariya, J. Shen, S. Choi, Y. Wang, Y. Zou, D. J. Burgess, "Development of in vitro-in vivo correlation of parenteral naltrexone loaded polymeric microspheres", *Journal of Controlled Release*, vol.255, pp.27-35, 2017.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.396>
- [8] M. A. Nguyen, T. Flanagan, M. Brewster, F. Kesisoglou, S. Beato, J. Biewenga, J. Crison, R. Holm, R. Li, E. Mannaert, M. McAllister, M. Mueller-Zsigmondy, U. Muenster, K. Ojala, S. Page, A. Parr, S. Rossenu, P. Timmins, A. V. peer, A. Vermeulen, P. Langguth, "A survey on IVIVC/IVIVR development in the pharmaceutical industry-past experience and current perspectives", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol.102, pp.1-13, 2017.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.02.029>
- [9] US-FDA, "Guidance for industry: extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of in vitro/in vivo correlations", Food and Drug Administration, Rockville, MD, 1997.
- [10] J. B. Dressman, G. L. Amidon, C. Reppas, V. P. Shah, "Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms", *Pharmaceutical Research*, vol.15, pp.11-22, 1998.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1011984216775>
- [11] M. G. Davanço, D. R. Campos, P. D. O. Carvalho, "In vitro-in vivo correlation in the development of oral drug formulation: a screenshot of the last two decades", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 580, 119210, 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119210>
- [12] R. C. Rossi, C. L. Dias, L. Bajerski, A. M. Bergold, P. E. Fröhlich, "Development and validation of discriminating method of dissolution for fosamprenavir tablets based on in vivo data", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol.54, No.3, pp.439-444, 2011.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.09.004>
- [13] S. Suarez-Sharp, M. Li, J. Duan, H. Shah, P. Seo, "Regulatory experience with in vivo in vitro correlations (IVIVC) in new drug applications", *The AAPS Journal*, vol.18, No.6, pp.1379-1390, 2016.  
DOI: <https://doi.org/10.1208/s12248-016-9966-2>
- [14] S. Gite, M. Chogale, V. Patravale "Development and validation of a discriminating dissolution method for atorvastatin delayed-release nanoparticles using a flow-through cell: a comparative study using USP apparatus 4 and 1", *Dissolution Technologies*, vol.23, No.2, pp.14-20, 2016.  
DOI: <http://doi.org/10.14227/DT230216P14>
- [15] Y. Saibi, H. Sato, H. Tachiki "Developing in vitro-in vivo correlation of risperidone immediate release tablet", *AAPS PharmSciTech*, vol.13, No.3, pp.890-895, 2012.  
DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9814-3>
- [16] J. E. Tingstad, S. Riegelman "Dissolution rate studies I: design and evaluation of a continuous flow apparatus", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 59, no. 5, pp. 692-696, 1970.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.2600590524>
- [17] G. Levy, J. R. Leonards, J. A. Procknal, "Interpretation of in vitro dissolution data relative to the gastrointestinal absorption characteristics of drugs in tablets", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol.56, No.10, pp.1365-1367, 1967.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.2600561039>
- [18] M. Nicklasson, A. Orbe, J. Lindberg, B. Borgå, A.-B. Magnusson, G. Nilsson, R. Ahlgren, L. Jacobsen, "A collaborative study of the in vitro dissolution of phenacetin crystals comparing the flow through method with the USP paddle method", *International Journal of Pharmaceutics*, vol.69, No.3, pp.255-264, 1991.  
DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(91\)90367-W](https://doi.org/10.1016/0378-5173(91)90367-W)
- [19] B. Wennergren, J. Lindberg, M. Nicklasson, G. Nilsson, G. Nyberg, R. Ahlgren, C. Persson, B. Palm, "A collaborative in vitro dissolution study: comparing the flow-through method with the USP paddle method using USP prednisone calibrator tablets", *International Journal of Pharmaceutics*, vol.53, No.1, pp.35-41, 1989.  
DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(89\)90358-X](https://doi.org/10.1016/0378-5173(89)90358-X)
- [20] S. Jiang, G. Zhang, L. Wang, Y. Zeng, W. Liu, Z. Cheng, "Development of a two-compartment system in vitro dissolution test and correlation with in vivo pharmacokinetic studies for celecoxib", *AAPS PharmSciTech*, vol.21, No.2, 2020.  
DOI: <http://doi.org/10.1208/s12249-019-1612-8>
- [21] M. Kato, A. Nishida, Y. Aga, J. Kita, Y. Kudo, H. Narita, T. Endo, "Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of central effect of the novel antiallergic agent betotastine besilate", *Arzneimittelforschung*, vol.47, No.10, pp.1116-1124, 1997.
- [22] Yokota, H. Mizuuchi, H. Maki, T. Banno, K. Sato, T "Phase I study of TAU-284: single oral administration in healthy male volunteers." *Journal of clinical medicine*, vol.13, No.5, pp.1137-1153, 1997
- [23] M. M. Morgan, D. A. Khan, R. A. Nathan, "Treatment for allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria: focus on oral antihistamines" *Annals of Pharmacotherapy*, vol.39, No.12, pp.2056-2064, 2005  
DOI: <https://doi.org/10.1345/aph.1E638>

이 성 훈(Sung-Hoon Lee)

[정회원]



- 2000년 8월 : 경희대학교 화학공학  
학과 (공학사)
- 2002년 8월 : 경희대학교 화학공학  
학과 (공학석사)
- 2014년 8월 : 성균관대학교 약학  
대학 (약학박사)
- 2015년 3월 ~ 현재 : 청주대학교  
교수

〈관심분야〉

약물전달시스템, 개량신약개발, 의약품분석