Lecture 1. Introduction

- ✓ 약제학의 분류
- ✓ 분립체의 개념

Classification of Pharmaceutics

1. Physical Pharmacy (물리약학)
   -약물의 물리화학적 성질에 관한 기본 이론
2. Biopharmaceutics (생물약제학)
   -약물의 체내동태(ADME)에 관한 정성,정량적 이론
   -Pharmacokinetics (체내 약물 속도론)
3. Pharmaceutical Dosage Forms (제제학)
   -Industrial Pharmacy (Drug product-oriented)
   -일반인을 대상으로 한 대중요법적 제제 중심
4. Dispensing Pharmacy (조제학)
   -Prescription pharmacy (Patient-oriented)
   -특정환자의 특정질환을 중심
5. Clinical Pharmacy (임상약학)
   -Health-care team
   -Therapeutic Drug Monitoring

제제학

- 프리포뮬레이션 및 제제설계
- 성형 제제 (고형제제)
  - 분립체, 정제, 캡슐제, 환제, 좌제, 코팅제 등
- 분산 제제
  - 현탁제, 유제, 에어로졸제 등
- 반고형 제제
  - 연고제, 겔제, 경고제 등
- 액상 및 무균 액상 제제
  - 시럽제, 주사제, 점안제 등
- 추출 제제
  - 엑스제, 유동엑스제, 틴크제 등
- 약물송달시스템 (DDS)

Pharmaceutics (1)

- Lecture 1. Introduction
  - 약제학의 분류 및 제형의 이해, 분립체의 개념
- Lecture 2. Unit Processes
  - 단위조작 원리 및 기기
  - 분쇄(분급)→혼합→조립→건조
- Lecture 3. Micromeritics
  - 입자경, 표면적, 입도분포, 분체의 밀도, 충전성, 유동성, 습윤성, 흡습성
- Lecture 4. Tablets
  - 정제의 종류, 첨가제, 정제기 및 제정법, 장해현상 및 품질관리
- Lecture 5. Capsules, Pills and Suppositories
  - 경질 및 연질 캡슐제, 환제, 좌제의 종류 및 기제
- Lecture 6. Coating and Microencapsulation
  - 코팅의 종류 및 방법, 마이크로캡슐화법 및 응용 목적
- Lecture 7. Modified-Release D/F and DDS
  - 지속성 제제의 종류 및 특성

Factors in the Design and Production of High-Quality Drug Products

Input factors	Output factors
A sound development/design manufacturing base	Effectiveness
The preformulation research data base Physiochemical properties of the drug Pharmacokinetic charcterization of the drug	Safety
A rational dosage form design Formulation of a stable, reliable system	Reliability
Objective preclinical and clinical testing	Stability Physical Chemical Microbiological Bioavailability
A precise, reproducible manufacturing scheme Well-controlled manufacturing steps Coordinated manufacturing sequences Efficient, sanitary operation Modern plant and equipment	Pharmaceutical Appearance Organoleptic properties
A sensitive product control system Raw material control Processing controls Final product controls Chemical control standards Physical properties standards Biological and microbiological standards	Convenience Ease of use Dosing frequency Consumer acceptance
Informed, qualified, and responsible personnel Management Research and development Quality control Production Services	

분립체 - 개요

- 분립체 제제의 종류

  → 분립체 : 분체 (powder) + 입체 (granule)

  종류 : 산제, 세립, 과립제, 정제용 과립

- 분립체 제제의 입도 규정

  약전 체 : 호 (mesh) – 눈금수/inch

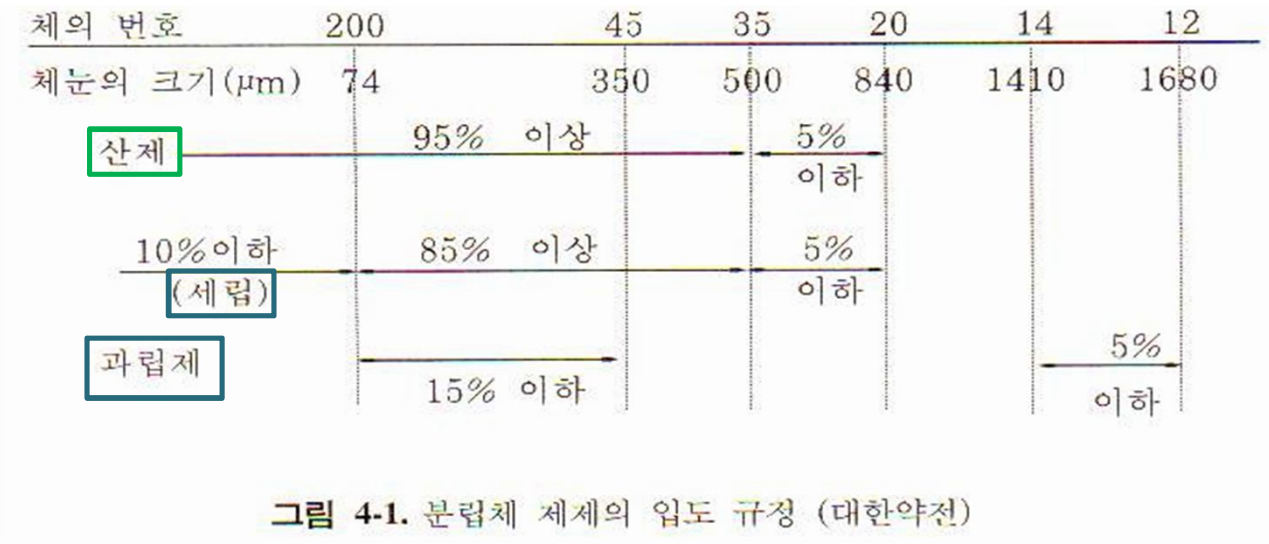


그림 4-1. 분립체 제제의 입도 규정 (대한약전)

분립체 제제의 특징 (1/2)

- 산제 (powders)
  - 입자의 비표면적 증가 → 용해, 흡수면에서 유리
  - 대부분 경구용, 외용산제 (산포제)

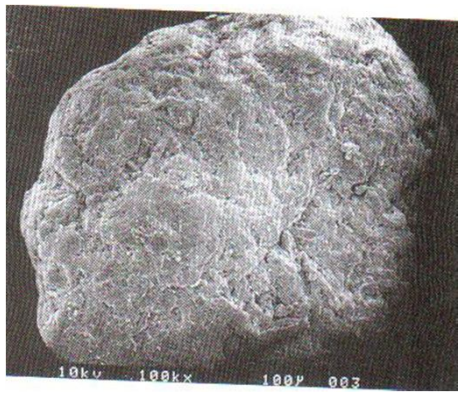
- 세립 (fine granules)
  - 산제에 비해 비산성이나 부착성이 적고 취급이 용이
  - 타 분체 제제와 비교적 균일하게 혼화
  - 산제에 비해서 복용 용이
  - 제형은 산제로 분류

(ex: 레모나 산)

- 과립제 (granules)
  - 산제에 비해서 비산성이 적고 유동성이 좋음
  - 입도가 균일하기 때문에 스푼으로 취한 양이 정확
  - 산제에 비해 비표면적이 작기 때문에 보존성이 좋음
  - 대량으로 내복하는 의약품의 형태로서 적당

분립체 제제의 특징 (2/2)

- 정제용 과립
  - 정제 제조시 과립상의 중간제제로서 압축 성형성, 유동성, 충전성이 우수해야 함.
  - 입도분포가 충전성과 밀접한 관계가 있음.
  - 폭이 좁은 정규분포이면 과립은 균일한 충전성을 나타냄.
  - 다량의 미분은 유동성에 나쁜 영향을 주고, 압축시 필요한 공기의 이동을 저해하여 capping, lamination의 원인이 된다.
  - 유동성, 충전성의 측면에서는 구형입자가 이상적.
    하지만 실제 압축시에는 표면에
    다소의 요철(표면이 약간 거침)이 있는 것이 좋다.



분립체의 형태 (p.82)

1. 결정 (crystals)

2. 침전 (precipitates)

3. 인편 (scales)

4. 과립, 세립 (granules)

5. 펠렛 (pellets)

6. 마이크로캡슐 (microcapsule)

1. 결정의 특징

- 무정형(amorphous) VS 결정형(crystalline)
  - 무정형이 용해도가 커서 생체이용률(Bioavailability : BA)이 우수.
  - 무정형은 결정형보다 안정성↓, 방치하면 결정화하는 경우가 있다. (열역학적으로 불안정)
- 수화물(hydrate) VS 무수물 (anhydrous)
  - 무수물이 용해도가 커서 소화관에서의 흡수에 유리
- 결정다형(polymorphism) (p.83)
  - 동일 화합물이 다른 결정구조, 결정형을 갖는 현상
  - 재결정용매, 결정화 조건(냉각온도 및 속도), 보존조건, 분쇄 등에 의해 다른 결정형이 얻어질 수 있다.
  - x선 회절상, 융점, 굴절률, 용해도 등이 다르다.
  - 준안정형(metastable form) :
    - Stable form보다 열역학적으로 불안정하나, 전환이 매우 느림.
    - 안정형(stable form)보다 용해도가 커서 흡수에 유리,
    - 제제학적으로 이용가치가 있음.
  - 약물 예)아스피린, 인도메타신, 팔미틴산 클로람페니콜, 프로게스테론 등

1. 결정의 특징 (계속)

- 입자경 (particle size)

  - 입자경이 작을수록 표면적이 증가. 용매와 접촉하는 표면적이 커져 용해가 빠르다.
  - 난용성 약물의 경우 입자경을 작게 하면 BA 증가.

    ex) micronized griseofulvin : 표면적 6배 증가 → 흡수량 2.5배
  - 그러나, 입자경이 너무 작게되면 입자표면에 흡착한 공기가 입자의 습윤을 방해하여 오히려 용해가 억제되는 경우도 있다. 또는 흡수 증가에 따라 부작용이 증대 될 수도 있다.

    → 입자도 조절 및 과립화의 필요성

    ex) 니트로푸란토인 : 부작용을 가장 줄이는 (약효는 불변) 적당한 입자경이 존재.

2. 침전

- 대부분의 무기의약품
- 침전과정에서 약품이 정제되며, 형상 및 입자도가 균일한 장점.

3. 인편(scales)의 특징

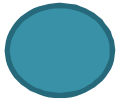
- 보통 유기산(구연산,주석산)의 철염을 인편형으로 사용
- 철의 인편염은 콜로이드성의 착염에 의해 냉수에도 쉽게 완전히 용해한다. 내복하여도 수렴, 자극성이 없다.
- 약품의 용액을 시럽의 조도까지 농축한 후, 넓게 펴서 미끄러지듯 평판상에 흘리면서 건조하여 제조.
- 인편상의 것은 용해하기 쉽다.
- 용해할 때에 괴가 되지 않기 때문에 액제, 유제 만드는데 편리

  ex)철분의 용액제 -> 위장장애 억제가능, But 맛이 안 좋음.

주성분 :
Iron-proteinate succinate

4. 미립자 (microparticle)

- Pellet(microsphere): 고분자, 고르게 분산된 형태
  -> Matrix type



- Microcapsule: 약물이 코팅층에는 없고 내부에만 분포되어 있는 경우
  -> Reservoir type

A. 펠렛 (pellets)의 특징

- 입자경이 250~2000 μm 정도의 구형 소립자의 집합체
- 적당한 부형제나 제피를 입히면 장시간 일정한 속도의 방출
- 주약의 안정화도 가능. Ex) 비타민
- 표면을 매끄럽게 한 것은 유동성이 좋고 취급 편리

B. 마이크로캡슐 (microcapsule)의 특징

- 입자의 크기는 수 μm 에서 최대 수 mm 정도
- 고분자 물질(wall material:EC,Gelatin,PVA)의 박막의 내부에 의약품(core material)을 봉입한 소립자의 집합체
- 유동성이 좋다.
- 정제, 캡셀제, 현탁제 등의 제형으로 하기 쉽다.