

친수성 Poly(ethylene glycol)을 이용한 프란루카스트 고체분산체의 제조 및 특성 분석

김형은[#] · 황준석[#] · 조선행^{*} · 김영진[†] · 허강무[†]

충남대학교 고분자공학과, *한국화학연구원 바이오소재연구센터
(2011년 6월 1일 접수, 2011년 8월 6일 수정, 2011년 8월 11일 채택)

Preparation and Characterization of Poly(ethylene glycol) Based Pranlukast Solid Dispersion

Hyeong Eun Kim[#], Jun Seok Hwang[#], Sun Hang Cho^{*}, Young Jin Kim[†], and Kang Moo Huh[†]

Department of Polymer Science and Engineering, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

*Nanobiomaterials Laboratories, Korea Research Institute of Chemical Technology, P.O. Box 107, Yusong, Daejeon 305-600, Korea

(Received June 1, 2011; Revised August 6, 2011; Accepted August 11, 2011)

초록: 본 연구에서는 대표적인 난용성 약물이며, 경구용 친식 치료제 중 하나인 pranlukast의 용해도 및 용출성 개선 제제 개발을 위해 친수성 고분자인 poly(ethylene glycol) (PEG)와 고분자 계면활성제인 poloxamer를 사용하여 열용융법(HM)과 용매증발법(SE)에 의한 고체분산체를 제조하였다. 고체분산체 내 약물의 결정성 변화를 DSC, PXRD로 분석한 결과, 약물의 결정성이 크게 감소하였고, 부분적으로 무정형으로 변화하였음을 확인하였다. 용출 시험 및 용해도 분석결과, 고유 약물에 비해 용해도와 용출 속도가 크게 증가하였다. Pranlukast, PEG, poloxamer가 1:5:1의 조성으로 열용융법에 의해 제조된 고체분산체가 가장 우수한 용해도 및 용출속도 향상 결과를 보였다. 결과적으로 PEG와 poloxamer를 이용한 고체분산체 제제는 난용성 약물인 pranlukast의 용해도와 생체이용률을 개선하는데 유용하게 응용될 것으로 기대된다.

Abstract: In this study, poly(ethylene glycol) (PEG) was used as a hydrophilic polymer carrier to develop solid dispersion formulations for enhancing solubility and dissolution rate of pranlukast, one of poorly soluble drugs that has been broadly used for the treatment of asthma. PEG based solid dispersions with or without poloxamer were prepared by hot melting and solvent evaporation methods. The resultant solid dispersions were characterized by DSC and powder X-ray measurements, and their morphological properties were observed to be partially changed to amorphous state with reduced crystallinity. Dissolution and solubility tests showed that the solubility and dissolution rate of the solid dispersions were significantly enhanced. The solid dispersion formulation prepared by the hot melting method with a chemical composition of pranlukast:PEG:poloxamer = 1:5:1 demonstrated the most enhanced solubility and dissolution rate. The results suggest that the solid dispersions based on PEG and poloxamer are promising systems for the enhancement of solubility and bioavailability of pranlukast.

Keywords: pranlukast, poly(ethylene glycol), poloxamer, solid dispersion, hot melting, solubility.

서 론

약물을 투여하는 일반적인 경로로 선호되는 경구투여에서 약물 흡수와 관련된 가장 중요한 인자는 약물 투과도와 더불어 약물 용해도이다. 현재 개발되고 임상에서 시험되고 있는 약물의 약 40%가 난용성 약물로 낮은 용해도에 기인한 문제로 제품 개발에 어려움을 겪고 있다. 따라서 이러한

난용성 약물들의 용해도를 향상시키기 위한 많은 방법들이 광범위하게 연구되고 있다.¹⁻⁶

Pranlukast(PLK, *N*-[4-Oxo-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-1-benzopyran-8-yl]-4-(4-phenylbutoxy)benzamide)는 기관지수축, 점막 부종, 혈관투과성 증가, 점액분비 촉진, 알레르기에 관여하는 중요 화학매개물질이다. 염증세포에 화학주성인자로 작용하여 기관지 천식과 알레르기성 비염의 원인 물질인 루코트리엔(leukotriene)의 작용을 선택적으로 차단하는 루코트리엔 D4(LTD 4) 및 루코트리엔 C4(LTC 4)에 대한 강력한 길항작용을 갖는 화합물로서 기관지 천식 및 알러지성 비염 치료제로서 사용되고 있으며, 알러지성 쇼크 및 각종 알러

[#]These authors equally contributed to this work.

[†]To whom correspondence should be accessed.

E-mails: khuh@cnu.ac.kr; kimyj@cnu.ac.kr

지성 염증 치료제로도 기대되어 그 적용범위가 매우 넓은 약물이다.⁷ 하지만, 물에 잘 녹지 않는 난용성 약물로 경구 투여 시 생체이용률이 낮기 때문에 환자에 적용할 경우 다량의 약물을 투여하여야 하므로 환자의 부작용 증가와 복용편의성의 저하가 수반된다.⁸ 이와 같은 단점을 극복하기 위해 생체이용률을 개선시킨 제제의 개발이 절실히 요구되고 있다.^{9,10}

약물 용해도를 증가시키는 기술로는 친수성 고분자 기체를 사용하여 난용성 약물을 적절한 비율로 혼합하여 제조하는 고체분산체가 가장 일반적이며 대표적인 약물 가용화 기술이며, 일반적으로 용해도가 낮은 물질을 용해도가 높은 수용성 고분자에 분산시켜서 용해도를 개선시키는 것이다. 친수성 고분자 상에 균일하게 분산되어 존재하는 비결정형 약물은 담체 내에서 용출된 후 계면으로 확산되므로 미세입자일수록 방출 양이 증가하게 된다.¹¹⁻¹⁴ 약물 방출속도는 입자크기의 제곱에 반비례하므로 미세입자일수록 방출속도는 증가하여 약물의 용출율이 수배에서 수십 배 이상 증가하는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁻¹⁷

본 연구에서는 열용융법(hot melting, 이하 HM) 및 용매증발법(solvent evaporation, 이하 SE)을 이용하여 고분자 담체 내에 약물의 크기를 나노사이즈로 감소시킨 나노 고체분산체를 제조하고자 하였다. 이러한 기술은 현재 상업적으로 널리 응용되고 있으며 고체분산체 내의 약물 나노입자가 질량에 비해 넓은 표면적을 가지므로, 같은 조성을 갖는 기존 약물의 특성과는 결정성 및 용해도에서 큰 차이가 나타난다.¹⁸⁻²²

Poly(ethylene glycol)(PEG)은 이온성을 띠지 않는 polyether로서, 친수성 고분자들 중에서는 가장 단순한 구조를 하고 있다. 여러 종류의 유기화합물과 상용성이 우수하며, 독성이 적어 경구용 제제 분야에 많이 이용되고 있고, 본 연구에서도 이러한 PEG 특성에 기반하여 고체분산체의 친수성 고분자 담체로 PEG를 사용하여 약물의 용해도를 증진시키고자 하였다.²³⁻²⁶ Poloxamer는 친수성 고분자인 PEG와 소수성 고분자인 poly(propylene glycol) (PPG)로 구성된 비이온성의 PEG-PPG-PEG 삼중블록공중합체로서 대표적인 고분자 계면활성제로 다양한 분야에 많이 사용되고 있다.²⁷ 본 연구에서 PEG와 함께 고체분산체를 제조하여 약물의 열역학적 안정성을 향상시켜 재결정 생성을 억제하고 용출성을 개선하고자 이용하였다.²⁷

실 험

시약 및 시료. 본 연구에 난용성 약물로 사용된 PLK (Figure 1(a))는 대희화학(한국)에서, 친수성 고분자 PEG 6000(Lutrol E 6000, 이하 PEG, Figure 1(b)), 계면활성제 poloxamer 407(Lutrol F 127, 이하 P407, Figure 1(c))은 BASF사(독일)에서 구입하여 사용하였다. 제조된 고체분산체 용출시험의 대조 약물로는 PRANAIR[®] 캡슐(SK케미컬, 한국)을 사용하였다. 용출시험에는 3차 증류수를 사용하였으며, 그 외 연구에 사용된 용매 및 기타 시약은 HPLC 등급

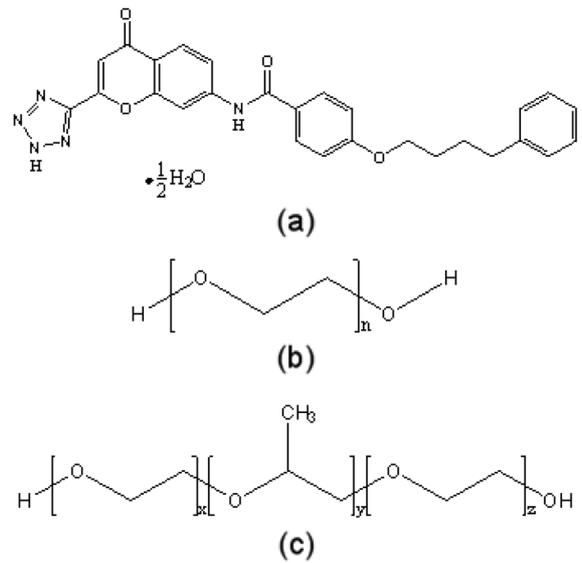


Figure 1. Chemical structures of (a) pranlukast(PLK); (b) PEG 6000 (PEG); (c) poloxamer (P407).

을 구입하여 별도의 정제과정 없이 사용하였다.

고체분산체 제조. 고체분산체 제조는 약물과 PEG를 각각 1:1, 1:3, 1:5 또는 PLK, PEG, P407을 1:5:1의 혼합비율로 열용융법(HM) 및 용매증발법(SE)을 이용하여 제조하였다. HM 방법은 80°C의 온도에서 해당 비율 중량의 약물과 고분자를 모두 넣고 1°C/min의 속도로 150°C까지 온도를 가열하며 균일하게 섞어준 후 실온에서 진공 건조하였다. 건조된 고체분산체는 분쇄 후 200 µm 체로 걸러주었다. SE 방법은 해당 비율 중량의 약물과 고분자를 메탄올과 디클로로메탄의 1:4 공용매를 사용하여 완전히 용해시켜, 투명해지면 로터리 증발기를 이용하여 60°C에서 용매를 증발시킨 후, 후드 아래에서 24시간 동안 건조한 다음 최종적으로 실온에서 진공 건조하였다. 건조된 고체분산체는 마찬가지로 분쇄 후 200 µm 체로 걸러주었다.

열분석. 제조된 고체분산체의 열적 성질을 측정하기 위해서 시차주사열량계(DSC S-650, 신코, 한국, 이하 DSC)와 X선-회절분석기(D8 Advance, Bruker AXS, 독일, 이하 PXRD)를 이용하였다. DSC는 질소기류 하에서 20°C/min의 승온 속도로 30~250°C의 온도범위에서 측정하였다. PXRD 분석은 5°C/min의 승온속도로 CuKα 램프, 전압 40 kV, 전류 30 mA, scan speed 8 deg/min, scan step 0.02로 설정하고 2θ를 5~40°의 조건에서 측정하였다.

HPLC 조건. 제조된 고체분산체의 용해도, 용출 시험 거동을 관찰하기 위한 자동 샘플 주입기(NS-600A, Futecs, 한국)와 컬럼 ProntoSIL C18-ace-EPS column(250 × 4.6 mm, 5.0 µm, Bischoff)이 장착된 HPLC(NS-300i, Futecs, 한국)를 사용하였다. UV 흡수파장은 260 nm로 설정하였으며 1 mL/min의 유속으로 상온에서 측정하였다. 이동상으로는 혼합유기용매와 0.02 M potassium phosphate(pH 5.0)를

70:30으로 사용하였고, 혼합유기용매는 acetonitrile과 methanol을 5:1로 사용하였다.

용해도 측정은 30 mL 증류수에 약물이 포화 상태가 되도록 20 mg의 고체분산체를 가하고, 37 °C의 항온조에서 100 rpm으로 24시간 동안 교반하며 방치한 후, 원심분리기를 사용하여 4000 rpm에서 10분간 분리시킨 용액을 0.45 µm PTFE 필터로 여과한 다음 HPLC를 사용하여 용액 내 약물의 양을 분석하였다.

제조된 샘플의 용출 시험은 USP 제 2법인 패들법을 사용하여 실시하였다. 900 mL의 3차 증류수에 112.5 mg의 고체분산체를 가하고, DST-610(Fine Sci Instrum, 한국)를 이용 용출시험을 수행하였다. 온도는 37±0.5 °C, 패들 속도는 50 rpm으로 설정하였다. 시료는 0, 10, 20, 30, 45, 60 분에 각 2 mL씩을 취한 후, 0.45 µm PTFE 필터로 여과한 다음, HPLC를 사용하여 용액 내 프란루카스트 양을 분석하였다.

시간 별 입자 크기 측정. 제조된 고체분산체 내 PLK의 시간 별 입자 평균 크기를 측정하기 위해 입도분석기(ELS-Z, photal, 일본, 이하 DLS)를 이용하였다. PLK의 시판제인 PRANAIR®와 HM 방법으로 제조된 PLK:PEG = 1:5, PLK:PEG:P407 = 1:5:1의 고체분산체를 각각 100 mL 증류수에 약물의 농도가 0.3 mg/mL가 되도록 가하고 37.5 °C에서 100 rpm으로 교반하였다. 시료는 1, 3, 6, 24 시간마다 각 2 mL씩을 취한 후 입자의 평균 크기를 측정하였다.

결과 및 토론

PLK 고체분산체의 제조. PLK는 탁월한 친식치료제임에도 불구하고, Figure 1(a)에서 보여지듯이 다수의 방향족 구조로 이루어진 결정성 분자구조를 지니며, 대표적인 난용성 약물로 분류된다. 낮은 용해도를 개선하여 생체이용률을 높이기 위한 다양한 제제방법들이 연구되고 있다. 본 연구에서는 약물의 용해도 및 용출속도가 개선된 고체분산체 제제개발을 위해 다양한 조성비 하에서 열용융법(HM) 및 용매증발법(SE)을 이용하여 고체분산체를 제조하였다. 특히 광범위한 용매에 대한 용해도, 낮은 용융온도, 타 고분자와의 상용성, 양친성 등의 장점으로 고체분산체 기제로 널리 이용되는 PEG를 친수성 고분자 기제로 사용하였고, 더불어 고분자 계면활성제인 P407을 첨가하여 용해도 개선효과를 증가시키고자 하였다. Table 1에 다양한 조성비와 제조방법에 따라 제조된 고체분산체의 종류를 정리하였다. 약물과 고분자 기제의 비율을 1:1에서 1:5로 조절하였고, P407이 첨가된 경우, 약물, 고분자, P407의 비율을 1:5:1로 하여, 해당 고체분산체들의 형태학적 변화와 용해도 개선 효과를 비교하고자 하였다.

고체분산체의 열분석. 제조된 고체분산체의 열적 특성을 알아보기 위해서 DSC 분석을 수행하였다. Figure 2와 Figure 3은 PLK와 PEG를 SE 방법과 HM 방법으로 각각 제조된 고체분산체의 열적 특성을 나타내는 DSC 분석 결과이다. PLK는 195, 200 °C 부근에서 약물의 고유한 결정성에 기

Table 1. Formulation Compositions for PEG Based Solid Dispersions (unit:mg)

Formulation	PLK	PEG 6000	Poloxamer 407	Ratio	Total
SE	200	200	-	1:1	400
SE	200	200	-	1:3	400
SE	100	300	-	1:5	400
HM	100	300	-	1:1	400
HM	60	300	-	1:3	360
HM	60	300	-	1:5	360
HM	60	300	60	1:5:1	420

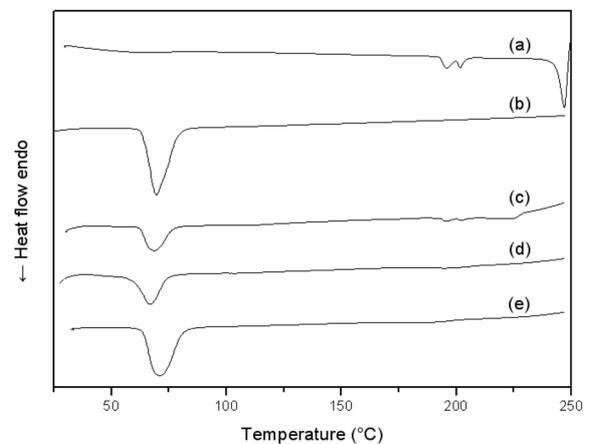


Figure 2. DSC thermograms of PEG-based solid dispersions (SE method). (a) PLK; (b) PEG; (c) PLK:PEG = 1:1; (d) PLK:PEG = 1:3; (e) PLK:PEG = 1:5.

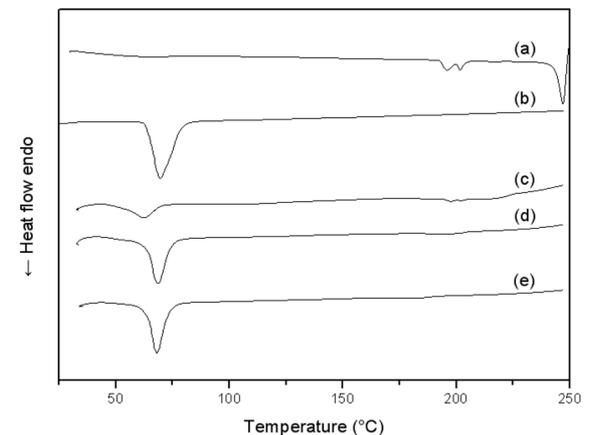


Figure 3. DSC thermograms of PEG-based solid dispersions (HM method). (a) PLK; (b) PEG; (c) PLK:PEG = 1:1; (d) PLK:PEG = 1:3; (e) PLK:PEG = 1:5.

인한 용융온도(T_m)가 관찰되었고, PEG는 70 °C 부근에서 용융온도가 나타났다. 하지만 제조된 고체분산체들의 결과에서는 SE 방법, HM 방법 모두 약물이 가지고 있는 고

유한 결정성 피크들이 크게 감소한 것으로 보아, 결정성 약물의 상당량이 무정형 상태로 변화하였음을 알 수 있었다. 약물과 고분자가 1:1로 제조된 고체분산체의 경우 약물의 결정피크가 작게나마 관찰되나 고분자 기체의 함량이 증가할수록 약물의 결정피크는 거의 사라짐을 확인하였다. 즉 고분자 조성이 상대적으로 높을수록 약물의 결정성이 크게 감소하였고, 1:5의 조성에서는 약물의 결정피크가 대부분 사라진 것으로 보아, 대부분의 약물 분자들이 고분자 기체 내에서 무정형으로 분포되어 있음을 예측할 수 있다.

Figures 4와 5는 추가적으로 SE 방법과 HM 방법으로 각각 제조된 고체분산체의 결정 구조를 비교하기 위해 측정된 PXRD 분석 결과이다. PLK 약물의 고유 결정피크 중 가장 큰 16° 부근에서의 회절피크를 기준으로 제조된 고체분산체들의 결정피크들을 비교하였을 때 약물의 결정피

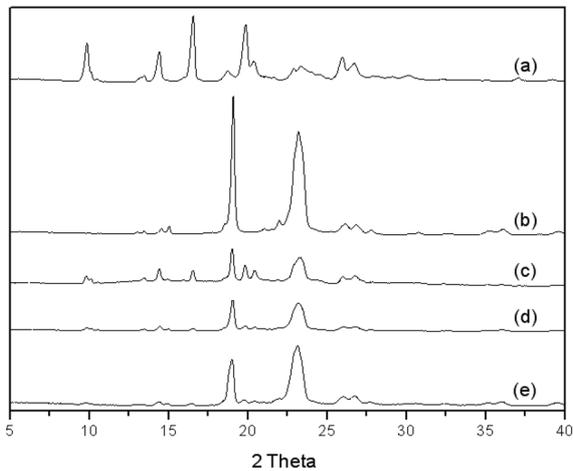


Figure 4. Powder X-ray diffraction patterns of PEG based solid dispersions (SE method). (a) PLK; (b) PEG; (c) PLK:PEG = 1:1; (d) PLK:PEG = 1:3; (e) PLK: PEG = 1:5.

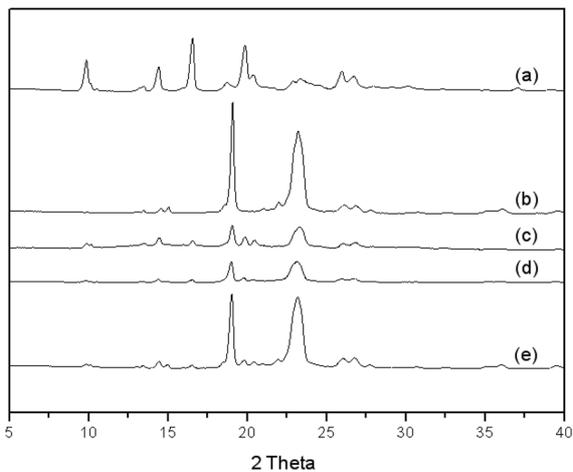


Figure 5. Powder X-ray diffraction patterns of PEG based solid dispersions (HM method). (a) PLK; (b) PEG; (c) PLK:PEG = 1:1; (d) PLK:PEG = 1:3; (e) PLK: PEG = 1:5.

크가 고분자 조성의 증가와 함께 크게 감소하였고, 1:5의 경우 DSC 분석결과에서와 마찬가지로 대부분의 약물의 결정성이 사라지고 무정형으로 변화하였음을 확인할 수 있었다. 제조된 고체분산체들에서의 약물의 결정성 감소로 미루어보아 PEG가 해당 약물에 대해 상용성이 좋으며, 고체분산체 제제를 위한 좋은 고분자 기체로 작용할 수 있음을 확인하였다.

고체분산체의 용해도. 고체분산체 약물의 용해도 측정을 위해 HPLC 분석을 시행하였다. 고체분산체 내 약물의 특성피크의 위치와 형태가 고유 약물의 것과 동일함을 확인하였고, 따라서 약물이 고체분산체 제조 후에도 화학적 분해나 변성 없이 안정성을 유지하는 것으로 사료된다. Figure 6에 SE 방법과 HM 방법으로 각각 제조된 PEG 기반 고체분산체의 용해도를 나타내었다. SE 방법의 경우 1:3과 1:5일 때가 최대 5 µg/mL인 것에 반하여 HM 방법으로 고체분산체를 제조하였을 경우에 1:5의 경우 69 µg/mL로 가장 좋은 용해도를 보였으며, 이는 원료 약물인 PLK에 비해 230배 이상 용해도가 증가하였음을 의미한다. 고체분산체 제조 방법으로는 SE 방법에 비해 HM 방법이 20배 이상 용해도 증가를 보였다. 이러한 결과로부터 SE 방법보다는 HM 방법으로 제조된 고체분산체의 용해도 개선 효과가 보다 더 높다는 것을 알 수 있었으며, 특히 PEG의 함량이 높을 수록 용해도가 증가함을 확인하였다.

고체분산체의 용출시험. Figure 7은 제조된 고체분산체의 증류수에서의 용출률을 나타낸 그래프이다. SE 방법으로 제조된 고체분산체의 경우, 최대 용출률은 1:1(2.5%), 1:3(11%), 1:5(12%)이며 HM 방법으로 제조된 고체분산체의 경우, 1:1(6.5%), 1:3(8.5%), 1:5(18%)로 PEG의 함량이 높아질수록 높은 용출률을 보였다. 결과적으로 HM 방법으로 제조된 1:5의 조성비로 제조된 고체분산체가 최대 용출률 18%로 가장 높은 용출률을 보였다. 반면에 SE 방법의 1:3의 경우 최대 용출률은 HM 방법으로 제조된 1:3 비율의 고체분산체에 비해 5% 이상 높았지만 용출 시간이 30분이 넘어가면서부터는 용출률이 떨어지는 것으로 나타났다. 이는 녹아 나온 약물입자들이 시간이 지날수록 열역학적 안정

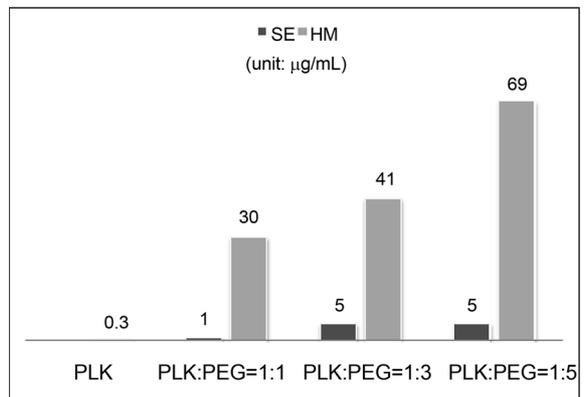


Figure 6. Solubility of PLK from solid dispersions in DI water (n = 3).

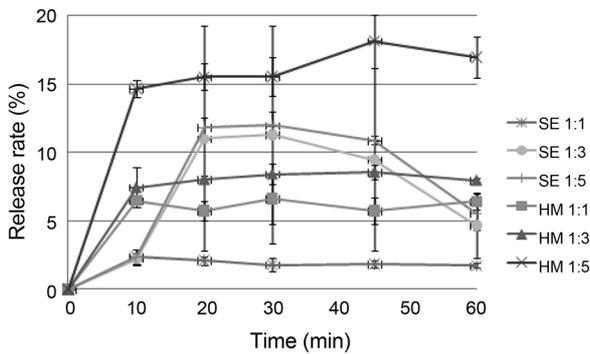


Figure 7. Dissolution rates of PLK from solid dispersions in DI water.

성이 떨어져 재결정 형성에 기인한 감소로 사료된다.

P407이 첨가된 고체분산체의 열분석. Figure 8과 Figure 9는 PLK와 PEG를 1:5 비율로 하여 HM 방법을 사용해서 제조한 고체분산체와 PLK와 PEG에 P407을 추가적으로 넣어 1:5:1의 비율로 HM 방법을 사용하여 제조한 고체분산체의 열적 및 결정 특성을 나타낸 DSC와 PXRD 분석 결과이다. 앞서 설명한 것과 마찬가지로 195, 200 °C 부근에서 약물의 고유한 결정성 피크가 관찰되었고, 추가로 제조된 PLK:PEG:P407 = 1:5:1의 경우, PLK:PEG = 1:5와 마찬가지로 약물이 가지고 있는 고유한 용융피크가 크게 감소하였다. PXRD 결과에서도 약물의 고유 회절피크들이 PLK:PEG:P407 = 1:5:1에서 대부분 사라진 것으로 보아 약물의 고유 결정성을 거의 잃고 무정형 상태로 변화하였음을 알 수 있었다.

P407이 첨가된 고체분산체의 용해도. P407이 첨가된 고체분산체의 용해도를 측정하여 다른 고체분산체와 비교하였다. Figure 10에 나타난 것과 같이, 원료 약물인 PLK (0.3 µg/mL), PEG 고체분산체(69 µg/mL)와 비교를 하였을 때 P407을 첨가하여 제조한 고체분산체가 가장 높은 76.48 µg/mL의 용해도를 보였다. 이는 고체분산체를 제조 시, 계면활성제의 한 종류인 P407의 첨가가 용해도 개선에 어느 정도 효과를 가지며 PEG과 약물분자의 상용성에 긍정적인 효과를 주는 것으로 사료된다.

P407이 첨가된 고체분산체의 용출시험. P407를 추가적으로 넣어 제조한 고체분산체의 시간별 약물 용출 정도를 알아보았다. 용출 시험의 결과는 Figure 11에 나타냈으며, HM 방법으로 제조한 PLK:PEG:P407 = 1:5:1의 경우 최고 75% 정도의 용출률로 가장 좋은 결과를 보였다. 이는 대조 약물로 사용된 시판제인 PRANAIR® 캡슐의 용출 결과(최고 23%)보다도 3배 이상 높은 결과 값을 가지는 것을 확인하였다.

시간별 입자 크기 분석. PLK의 시판제인 PRANAIR®, 그리고 제조된 고체분산체들의 입자 평균 크기를 DLS를 이용하여 24시간 동안 측정된 결과를 Figure 12에 나타내었다. HM 방법으로 제조된 PLK:PEG = 1:5, PLK:PEG:P407 = 1:5:1의 고체분산체 내 약물 입자 크기는 24시간 동안 약

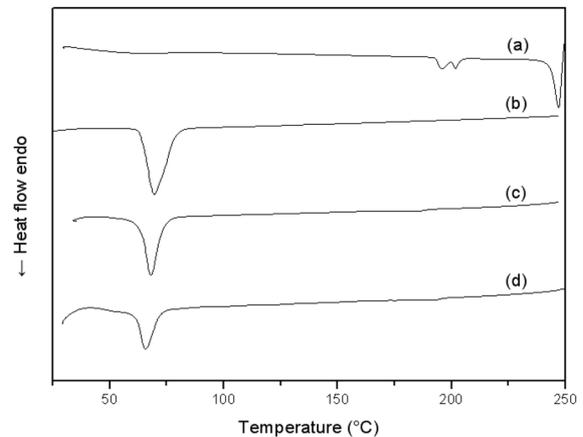


Figure 8. DSC thermograms of PEG based solid dispersions (HM method). (a) PLK; (b) PEG; (c) PLK:PEG = 1:5; (d) PLK:PEG:P407 = 1:5:1.

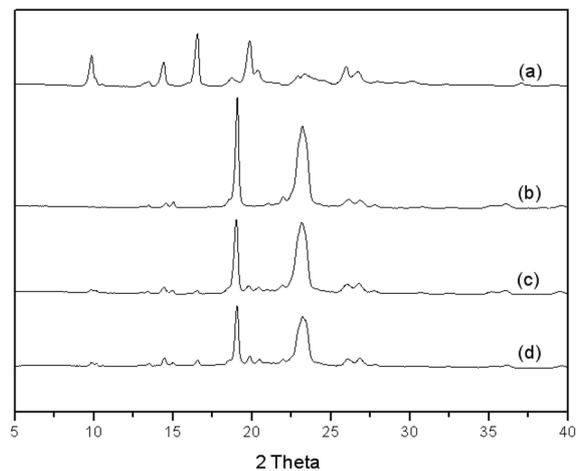


Figure 9. Powder X-ray diffraction patterns of PEG based solid dispersions (HM method). (a) PLK; (b) PEG; (c) PLK:PEG = 1:5; (d) PLK:PEG:P407 = 1:5:1.

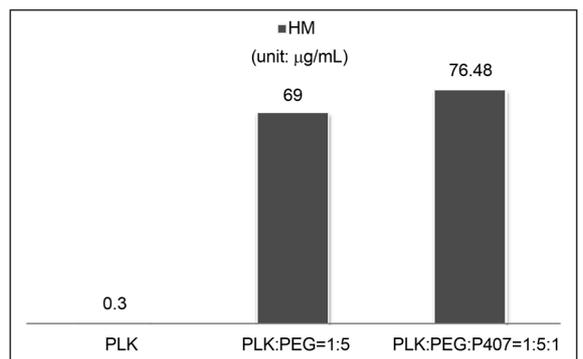


Figure 10. Solubility of PLK from solid dispersions with or without P407 in DI water (n = 3).

250~ 350 nm 범위에서 유지되는 것을 관찰하였고, 시판제인 PRANAIR®의 경우 약 150~250 nm 범위에서 관찰되었다. 시판제와 비교하였을 때 약간 큰 입자 크기를 보였

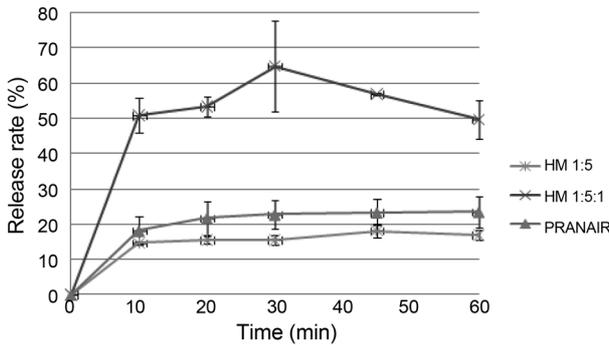


Figure 11. Dissolution rates of PLK from solid dispersions with or without P407 in DI water.

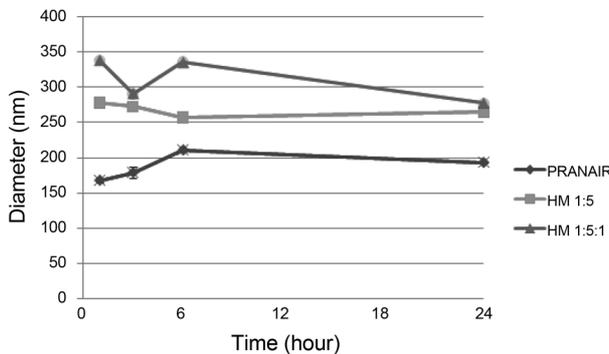


Figure 12. Time dependent change in particle size measured by DLS.

으며, 관찰 시간에 내에서는 두 경우 모두 안정하게 입자 크기가 유지되는 것을 알 수 있었다.

결론

본 연구에서는 천식 및 알러지성 비염 치료제로 사용되고 있는 대표적인 난용성 약물인 pranlukast의 용해도 및 용출성능 개선을 위해 다양한 조성비의 고체분산체를 용매 증발법과 열용융법을 적용하여 제조한 후, 약물의 결정성, 용해도 및 용출성능을 평가하였다. 사용된 친수성 고분자인 PEG은 고체분산체 상에서 약물 결정성을 크게 감소시킴으로써 용해도가 개선된 고체분산체의 제조에 유용한 고분자 기제로 적용할 수 있었다. 열용융법에 의한 고체분산체의 제조가 용매증발법에 의한 제조보다 용해도 개선 효과가 좋았으며, 고체분산체 내 PEG 함량의 증가에 따라 용해도가 향상됨을 확인할 수 있었다. P407을 첨가한 고체분산체의 경우 추가적인 용해도 향상을 관찰할 수 있었고, 기존의 시판제제인 PRANAIR® 캡슐보다 우수한 용출성능을 보였다.

감사의 글: 이 논문은 2010년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No.2010-0015622).

참고 문헌

1. D. Hörter and J. B. Dressman, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **46**, 75 (2001).
2. D. J. van Drooge, W. L. J. Hinrichs, M. R. Visser, and H. W. Frijlink, *Int. J. Pharm.*, **310**, 220 (2006).
3. E. Merisko-Liversidge, G. G. Liversidge, and E. R. Cooper, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **18**, 113 (2003).
4. N. Rasenack, H. Hartenhauer, and B. W. Muller, *Int. J. Pharm.*, **254**, 137 (2003).
5. N. Rasenack and B. W. Muller, *Pharm. Res.*, **19**, 1894 (2002).
6. T. Imai, T. Nishiyama, M. Ueno, and M. Otagiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2251 (1989).
7. Y. Taniguchi, G. Tamura, M. Honma, T. Aizawa, N. Maruyama, K. Shirato, and T. Takishimal, *J. Allergy. Clin. Immunol.*, **92**, 507 (1993).
8. G. Graham, R. Giles, T. Grinter, J. Hayler, S. Howie, G. Johnson, I. Mann, V. Novack, P. Oxley, J. Quick, and N. Smith, *Synth. Commun.*, **27**, 1065 (1997).
9. N. Tanaka, K. Imai, K. Okimoto, S. Ueda, Y. Tokunaga, R. Ibuki, K. Higaki, and T. Kimura, *J. Control. Release*, **112**, 51 (2006).
10. T. Ohara, S. Kitamura, T. Kitagawa, and K. Terada, *Int. J. Pharm.*, **302**, 95 (2005).
11. C. W. Pouton, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **29**, 278 (2006).
12. C. Leuner and J. Dressman, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **50**, 47 (2000).
13. D. Q. M. Craig, *Int. J. Pharm.*, **231**, 131 (2002).
14. T. Ohara, S. Kitamura, T. Kitagawa, and K. Terda, *Int. J. Pharm.*, **302**, 95 (2005).
15. D. Bikiaris, G. Z. Papageorgiou, A. Stergiou, E. Pavlidou, E. Karavas, F. Kanaze, and M. Georgarakis, *Thermochim. Acta*, **439**, 58 (2005).
16. A. Billon, B. Bataille, G. Cassanas, and M. Jacob, *Int. J. Pharm.*, **203** 159 (2000).
17. T. T. Tran, P. H. Tran, and B. Lee, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **72**, 83 (2009).
18. K. Sekiguchi and N. Obi, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866 (1961).
19. G. M. Walker, C. Holland, M. Ahmad, and D. Q. M. Craig, *Chem. Eng. Sci.*, **60**, 3867 (2005).
20. S. Sethia and E. Squillante, *Int. J. Pharm.*, **272**, 1 (2004).
21. S. P. Newman, A. Hollingsworth, and A. R. Clark, *Int. J. Pharm.*, **102**, 127 (1994).
22. H. Murakoshi, T. Saotome, Y. Fujii, T. Ozeki, Y. Takashima, H. Yuasa, and H. Okada, *J. Drug Del. Sci. Tech.*, **15**, 223 (2005).
23. A. F. Asker and C. W. Whitworth, *Pharmazie*, **30**, 530 (1975).
24. C. Y. Perng, A. S. Kearney, K. Patel, N. R. Palepu, and G. Zuber, *Int. J. Pharm.*, **176**, 31 (1998).
25. G. M. Khan and J. B. Zhu, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **24**, 455 (1998).
26. J. H. Lee, J. Kopecek, and J. D. Andrade, *J. Biomed. Mater. Res.*, **23**, 351 (1989).
27. V. Majerik, G. Charbit, E. Badens, G. Horváth, L. Szokonya, N. Bosc, and E. Teillaud, *J. Supercrit. Fluids*, **40**, 101 (2007).