

PVP K30/Eudragit EPO에 의한 셀레코시브 고체분산체의 용출률 향상 및 특성

전대연 · 장지은 · 이정환 · 양재원 · 박상미 · 임동권 · 강길선[†]

전북대학교 BIN융합공학과, 고분자나노공학과

(2013년 11월 25일 접수, 2014년 2월 4일 수정, 2014년 2월 10일 채택)

Characterization and Improvement of Dissolution Rate of Solid Dispersion of Celecoxib in PVP K30/Eudragit EPO

Dae Yeon Jeon, Ji Eun Jang, Jeong Hwan Lee, Jae Won Yang, Sang Mi Park,
Dongkwon Lim, and Gilson Khang[†]

Dept. of BIN Fusion Technology, Department of PolymerNano Science Technology and Polymer BIN Fusion Research Center,
Chonbuk National University, 567 Baekje-daero, Jeonju 561-756, Korea

(Received November 25, 2013; Revised February 4, 2014; Accepted February 10, 2014)

초록: 셀레코시브는 높은 결정성을 갖는 난용성 약물로서 이러한 난용성 약물의 용해도를 증진시키기 위해 고체분산법을 바탕으로 한 분무건조기를 이용하여 고체분산체를 제조하였다. PVP K30과 Eudragit EPO를 수용성 담체로 사용하였고 폴록사머 407은 계면활성제로 사용하였다. 제조된 셀레코시브 고체분산체의 특성을 SEM, DSC, XRD 그리고 FTIR을 이용하여 확인하였다. SEM과 DSC 그리고 XRD를 통하여 셀레코시브 고체분산체가 무정형임을 알 수 있었다. 제조된 고체분산체는 pH 1.2에서 용출을 실시하였으며 시판제인 Celebres[®] 용출률을 비교하였으며 분무건조를 통해 제조한 고체분산체가 Celebres[®] 보다 용출률이 크다는 것을 확인하였다.

Abstract: We prepared nanoparticles containing insoluble celecoxib by the method of solid dispersions using a spray dryer to improve solubility of celecoxib. We used PVP K30 and Eudragit EPO as water-soluble carriers for the solid dispersion, and poloxamer 407 as a surfactant. Characterization of celecoxib solid dispersion was performed by scanning electron microscope (SEM), differential scanning calorimetry (DSC), X-ray diffraction (XRD) and Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR). The results of SEM, DSC and XRD demonstrated that celecoxib is amorphous in solid dispersion. The dissolution rate measured in intestinal juice showed that the method of solid dispersion improved celecoxib solubility as compared with a conventional drug (Celebres[®]). In conclusion, solid dispersion formulation prepared by a spray dryer would improve the solubility of celecoxib in oral administration.

Keywords: celecoxib, Eudragit EPO, PVP K30, spray drying, solid dispersion.

서론

오늘날 낮은 용해도에 기인하여 그 효능조차 검증되지 못한 채 국내외 다수의 제약사에서 합성하여 개발하는 신약 및 신약후보군들 중 상당수가 폐기되고 있거나 제제화에 어려움을 겪고 있다.¹ 이러한 난용성 약물들의 대부분은 낮은 용해도로 인한 생체 이용률의 저하, 정제 크기 증가, 제제화의 어려움, 과량의 약물 복용, 경구 투여 후 생체 내 낮은 흡수율 같은 문제점을 가지고 있기 때문이다.²⁻⁵

약물을 투여하는 일반적인 경로인 경구투여에서 약물 흡수

와 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.⁶ 따라서 이러한 난용성 약물들의 용해도를 향상시키기 위한 많은 방법들이 광범위하게 연구되고 있다.⁷⁻¹¹

셀레코시브(celecoxib, 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)는 비스테로이드계 소염 진통제(NSAID)의 일종으로서, 특히 COX-2에 높은 선택성 때문에 치료효과가 우수하다. 위장장애 등의 부작용이 적어서 치통, 외상 후 생기는 염증, 요통, 좌골통, 회음 외측절개수술 후, 분만 후 비관절성 류마티즘으로 인한 통증, 류마티양 관절염, 강직성 척추염, 골관절염 및 건갑상 완골의 관

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: gskhang@jbnu.ac.kr

절주위염 등에 널리 사용한다.¹²⁻¹⁴

그러나 셀레콕시브는 물에 거의 용해되지 않는 난용성 약물로서 체내에서 약물의 흡수가 낮기 때문에 이를 제제화하는데 많은 어려움을 겪고 있다. 난용성 약물의 문제점의 해결 방법으로는 약물의 결정성 감소, 고체분산체, 프로드럭, 미세분말화, 자가미세유화 등의 방법들이 있으며 이중 고체분산체는 제조 및 취급이 용이하여 최근 각광받고 있다.¹⁵⁻¹⁹

이러한 고체분산체는 일반적으로 수용성 고분자 내에 약물이 균일하게 분산되는 것을 의미하는데, 약물의 생체 외 및 생체 내 용출 특성을 개선함으로써 경구 흡수율을 증가시키는 것으로 알려져 있다.

고체분산체는 약물의 용해도를 효과적으로 향상시키는 기술로 친수성 전달체 내에 난용성 약물과의 결합을 통하여 용해도 향상 및 용해속도를 조절할 수 있다. 고체분산체의 제조 방법에는 용매증발법과 용융법이 있으며, 용매증발법은 진공건조, 동결건조, 분무건조 등의 방법이 있다.^{8,20-22} 고체분산체에 함유한 고분자의 함량, 약물의 결정성, 약물과 고분자의 상호작용 및 수분 친화도 변화에 다른 약물의 용출률에 변화를 관찰하기 위하여 고분자의 비율과 종류를 달리하여 고체분산체를 제조하였다. 고체분산체 제조 약물로 셀레콕시브를 사용하였으며 고분자로는 Eudragit EPO와 PVP K30를 사용하였고, 계면활성제로 폴록사머 407(Poloxamer 407)가 이용되었다.

PVP K30은 고체분산체의 제조와 정제, 캡슐제의 결합제로 이용될 뿐만 아니라, 난용성 약물의 용출률을 증가시키고 조절할 수 있다. Eudragit EPO는 삼투성 반투막층을 이용하여 제조하며, 물에 대한 불용성과 팽윤되지 않는 특성으로 인하여 약물의 방출을 쉽게 조절할 수 있고, 비율에 따라 코팅 두께를 변화시킬 수 있는지를 확인하였다.

이러한 분무건조를 통하여 고분자 담체 내에 약물크기를 나노사이즈로 감소시켜 나노고체분산체를 제조하였으며 용출률의 증진을 도모하였다. 일반적으로 물질이 나노사이즈로 변화되면 본연의 물리화학적 특성이 변하게 된다.²³ 나노물질은 분자수준에 가까운 크기로서 질량에 비해 넓은 표면적을 가지고 있으며 높은 반응성이 있는 독특한 물리화학적 특성을 갖는데 이는 같은 조성을 갖는 벌크물질들의 특성과는 명백히 다르다.^{2,24,25}

본 실험에서는 약물의 용해도를 향상시키는 방법 중 하나인 고체분산체를 제조하였으며, 고체분산체의 물리화학적 특징을 관찰하고자 시차주사열량계(DSC)와 X선 회절기(XRD) 분석을 통하여 결정성 변화를 관찰하였으며, 적외선 분광기(FTIR) 분석을 통하여 화학적 변화를 관찰하였다. 또한 제조된 고체분산체의 형태학적 변화를 관찰하기 위해 주사전자현미경(SEM)을 사용하였고, 난용성 약물의 가용화 특성을 분석하기 위해 고성능액체크로마토그래피(HPLC)를 사용하여 제조된 고체분산체들의 용출특성을 관찰하였다.

실 험

시약 및 재료. 본 실험에서 사용된 약물인 셀레콕시브는 Aarti Drugs Ltd.(인도)에서 구입하였다. 고체분산체에서 방출 제어에 사용된 Eudragit EPO(이하 EPO)는 (주)테구사(한국)에서, 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone, PVP K30)은 Samsung Fine Chem Co Ltd(한국)에서 구입하였다. 계면활성제인 폴록사머는 BASF(독일)에서 구입하였다. 제조된 고체분산체와 방출거동을 비교하기 위한 대조군으로 Celebrex[®] 사용하였다. 분석에 사용된 기타 용매 및 분석시약은 HPLC 등급을 사용하였다.

셀레콕시브 고체분산체 제조. 고체분산체 제조를 위해 사용된 용매는 메탄올로 셀레콕시브를 용해시키고, 고분자 및 계면활성제를 Tables 1, 2에 표기된 batch별로 용해시킨 후 분무건조하여 제조하였다. 고체분산체 제조에 있어 EPO와 PVP K30은 고체분산체 약물의 운반체 역할을 할 수 있도록 설정하였다. 계면활성제로 사용된 폴록사머는 셀레콕시브에 대한 용해도가 높기 때문에 다른 계면활성제에 비해 고체분

Table 1. Formulation of Celecoxib Solid Dispersion Group 1 with PVP K-30

(unit : mg)

Batch No.	Ratio	Cel.	PVP-K30	Poloxamer (%)	Encapsulation efficiency (%)
1	1:1	1	1	10	97.4
2	1:2	1	2	10	95.9
3	1:3	1	3	10	97.3
4	1:4	1	4	10	97.3

Table 2. Formulation of Celecoxib Solid Dispersion Group 2 with Eudragit EPO

(unit : mg)

Batch No.	Ratio	Cel.	Eudragit EPO	Poloxamer (%)	Encapsulation efficiency (%)
5	1:1	1	1	10	97.1
6	1:2	1	2	10	99.5
7	1:3	1	3	10	99.8
8	1:4	1	4	10	98.5

Table 3. Conditions of Spray Drying

Parameter	Setting
Inlet temperature	140 °C
Outlet temperature	90±5 °C
Atomizing	10×10 kPa
Flow rate	0.3 m ³ /min
Pump speed	3 mL/min

산체 제조가 용이하다. 분무건조시 조건은 Table 3과 같으며, 분무건조기로 제조된 셀레콕시브 고체분산체는 사용하기 전까지 수분 흡수를 차단하기 위해 밀봉하여 데시게이터에 보관하였다.

약물함량 측정. 분무건조된 고체분산체는 20 mL의 메탄올에 넣어 녹인 후 약물을 추출 후 HPLC를 이용하여 약물함량을 측정하였다. 이후 총 사용된 고분자의 양과 사용된 약물의 비를 검출된 약물의 양과 비교하여 식 (1)을 이용하여 포집률을 계산하였다.⁴

$$\text{포집률(\%)} = \frac{\text{고체분산체 내의 약물함유량}}{\text{사용한 전체 약물의 양}} \times 100 \quad (1)$$

고체분산체의 형태학적 특성. 분무건조기를 통해 제조된 고체분산체의 입자상태 및 면을 관찰하기 위해서 주사전자현미경(LV-SEM, S-3000N, Hitachi Co, Tokyo, 일본)을 이용하여 분석하였다. SEM 분석을 위하여 그 준비과정으로 시료를 탄소테이프 위에 고정시키고 아르곤 가스 하에서 백금-팔라듐 코팅을 200초간 실시하였다. 시료는 15.0 kV에서 관찰하였다.

결정화도 분석. 셀레콕시브 고체분산체의 결정학적 구조는 DSC(TA Instrument DSC Q10, Dupont, 미국)와 XRD(MAX 2500 X-ray diffractometer, Rigaku, 일본)를 이용하여 분석하였다. DSC는 10 °C/min의 승온 속도로 -20~200 °C의 범위에서 온도를 증가시키면서 결정성을 확인하였다. X선 회절은 0.3 mm 투명한 유리기판에 일정량의 시료를 충분히 적층하여 배향이 발생하지 않도록 4 °/min의 속도로 5~50° 범위 내에서 30 mA, 40 kV 조건으로 측정하였다.

FTIR 분석. 셀레콕시브, 첨가제 및 제조된 고체분산체의 화학적 변화를 분석하기 위하여 FTIR(GX, Perkin Elmer, 미국)을 이용하였다. 과량의 KBr에 시료를 100:1로 혼합하여 투명판 디스크 형태로 준비하였으며 4000~400 cm⁻¹의 파장범위에서 분석하였다.

HPLC 조건. 셀레콕시브의 약물방출거동을 측정하기 위한 HPLC분석기는 NS-4000 HPLC시스템(Futecs, 한국), NS-6000오토샘플러(Futecs, 한국)로 구성되었다. UV 검출 파장은 234 nm이고, 시료 주입량은 한번 주입에 100 µL를 주입하였다. 이동상과 샘플의 유속은 1.0 mL/min으로 분석하였다. 크로마토그래피 컬럼은 4 µm C18 컬럼(150×3.9 mm, bischoff chromatography)을 사용하였다. 분석에 사용되는 이동상은 메탄올과 증류수를 75:25(v/v%) 비율로 혼합하여 제조한 후 사용하였다.

생체의 방출 거동. 제조된 고체분산체와 대조군으로서 Celebrex® 방출 실험은 대한약전 9개정에서 명시된 용출실험 제 2법인 패들법으로 실시하였다. 사용된 용출액은 제 1액(인공위액 pH 1.2)에 Tween80을 0.5%(v/v)를 첨가하여 사용하였다.

용출기는 DST-610(Fine Sci, Instr, 한국)을 사용하였으며 패들 속도는 50 rpm, 용출 온도는 37±0.5 °C로 설정하였다. 용출액은 각각 900 mL로 설정하였으며, 시료는 제 1액에서 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 및 120분에 걸쳐 1 mL씩 취하고 다시 1액을 1 mL씩 용출기에 충전하였다. 취한 시료는 0.45 µm PTFE 필터로 여과 후 HPLC를 이용하여 측정하였다.

결과 및 토론

고체분산체의 제조. 셀레콕시브는 Figure 1에 나타내었듯이 다양한 방향족 구조로 이루어진 결정성 분자구조를 지니며, 경구 투여시 낮은 용해도에 기인한 불완전한 흡수로 낮은 생체이용률을 보이는 대표적인 난용성 약물로 알려져 있다. 이러한 약물의 난용성을 개선하기 위해 본 연구에서는 다양한 고체분산체 제조 방법 중 가장 효율적인 분무건조법을 적용하였다. 고체분산체 기제로 사용된 친수성 고분자인 PVP와 Eudragit은 제약 산업 분야에서 사용되고 있는 대표적인 친수성 고분자이다. 고체분산체 제조에 사용되는 고분자의 분자량이 클수록 제조된 고체분산체가 용해될 경우 점도가 크게 증가하여 약물이 용해되는 고체분산체 표면의 확산계면에 영향을 미칠 수 있으며 약물이 가지는 고유한 결정성을 변화시킬 수 있다. 친수성 고분자 외에 약물의 적심특성 증가와 가용화 효과 향상을 위해 비이온성 고분자 계면활성제인 폴록사머 407을 사용하여 용해도 개선 효과를 증가시키고자 하였다.

제조된 고체분산체의 형태학적 특성. 셀레콕시브, EPO, PVP K30 및 폴록사머를 사용하여 분무건조법으로 제조한 고체분산체의 형태학적 특성을 주사전자현미경으로 관찰하여 Figure 2에 나타내었다. Figure 2에서 보는 바와 같이 Figure 2(a)는 셀레콕시브로서 결정성을 가지며 비교적 큰 입자 크기를 가지고 입자 크기가 일정하지 않음을 볼 수 있고, (b)는 EPO로서 특유의 형태를 가지고 있으며, (c)는 PVP K30으로 크기가 큰 미립자의 형태를 나타내고 있음을 볼 수 있다. Figure 2의 고체분산체들(SD1~SD8)은 셀레콕시브와 고분자 비율이 각각 1:1, 1:2, 1:3, 1:4인 분무건조법으로 제조된 고

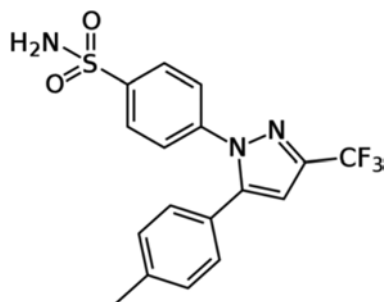


Figure 1. Chemical structure of celecoxib.

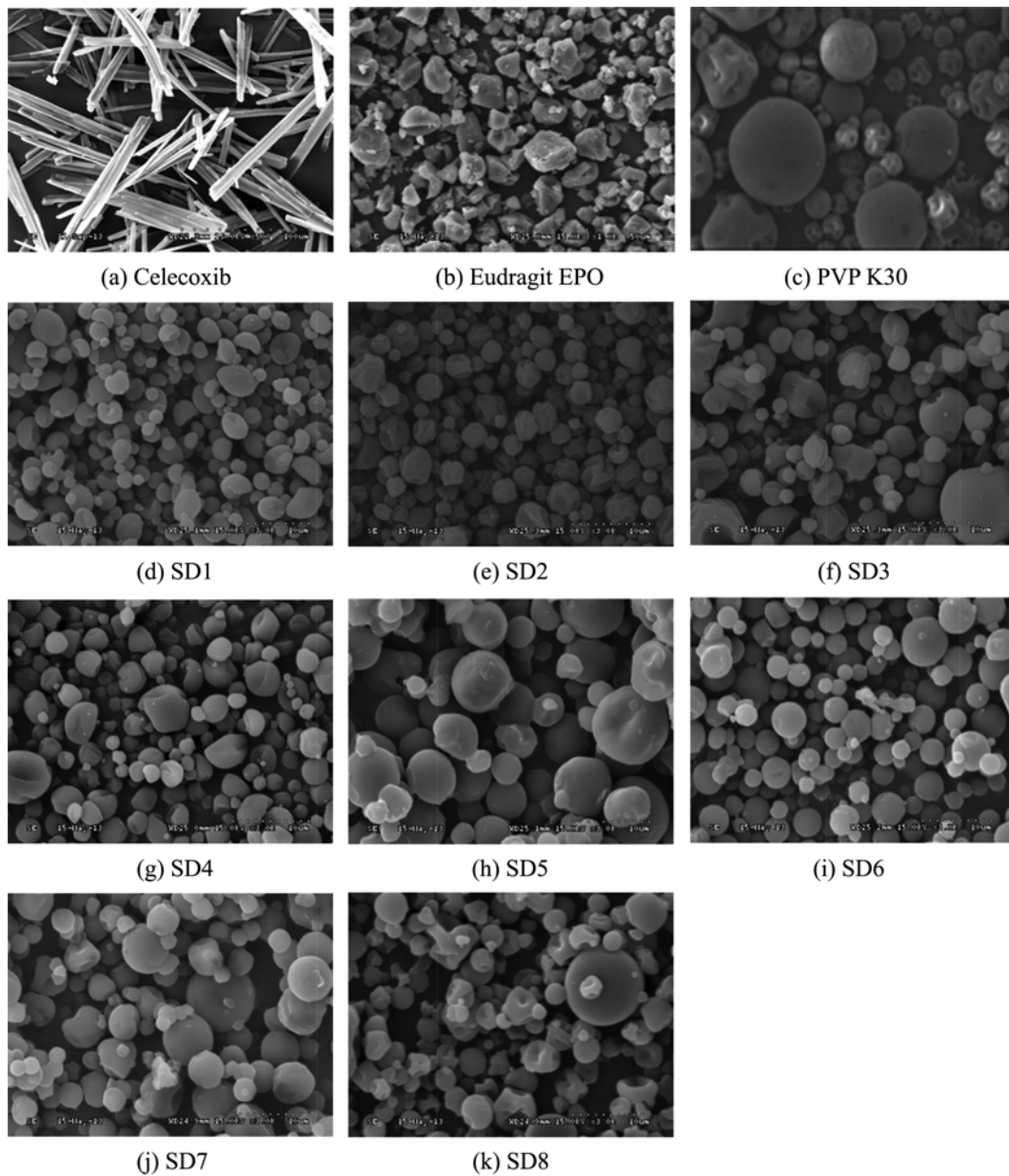


Figure 2. SEM images of (a) Celecoxib; (b) Eudragit EPO; (c) PVP K30; (d) SD1; (e) SD2; (f) SD3; (g) SD4; (h) SD5; (i) SD6; (j) SD7; (k) SD8.

체분산체 표면 형태이다. (d)~(k)는 이러한 고분자, 계면활성제 및 약물을 분무건조시켜 고체분산체로 형성시킨 물질로서 약물 본연의 성질인 결정성을 잃고 무정형을 띠고 있다. 이러한 미립자의 형상이 무정형인 이유는 용매의 증발속도, 분무 조건 및 약물과 고분자의 상호작용과 관련이 있을 것으로 사료된다.²⁶ 결정성 약물인 셀레코시브는 분무건조 과정 동안 고온건조와 빠른 분무속도로 인해 고분자 내부에 나노사이즈의 미세한 크기로 포접되어 냉각되면서 벌크상태에서 가지고 있는 특유의 결정성을 잃고 무정형을 띠는 것으로 판단된다.

제조된 고체분산체의 결정학적 분석. DSC를 통해 고분자

비율에 따른 셀레코시브 고체분산체의 결정학적 분석을 확인하였다. Figure 3(a)는 셀레코시브, EPO, PVP K30 및 제조된 고체분산체에 대한 DSC 분석 그래프이다. 셀레코시브는 164.99 °C에서 강한 흡열피크를 보여 결정성 약물임을 확인할 수 있었고, EPO는 63 °C 사이에서 약한 피크가 나타났고, PVP K30은 100 °C 부근에서 완만한 흡열피크를 보였다. Figure 3(b)와 (c)는 각각 PVP K30 및 EPO로 제조된 고체분산체로서 결정성 피크가 사라진 것을 확인할 수 있었다. DSC 분석결과에서 알 수 있듯이 원래의 약물이나 고분자가 가지고 있는 고유한 결정성이 분무건조를 과정을 통해 특유의 결

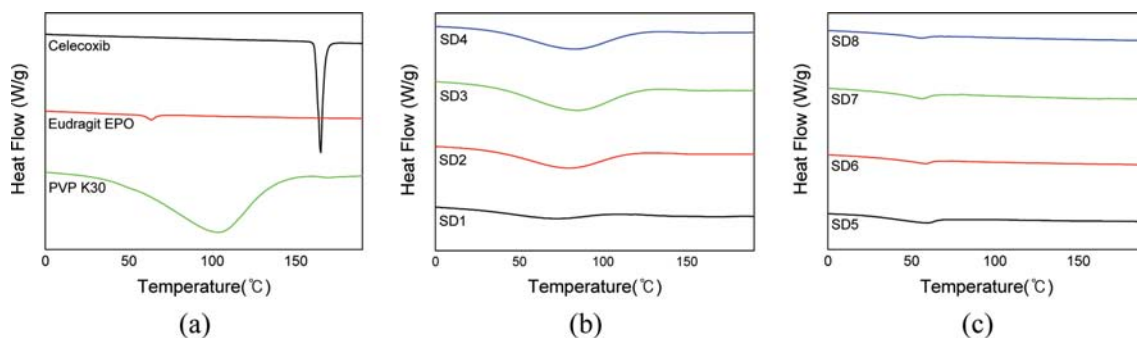


Figure 3. DSC thermograms of (a) celecoxib and additives; (b) group 1; (c) group 2.

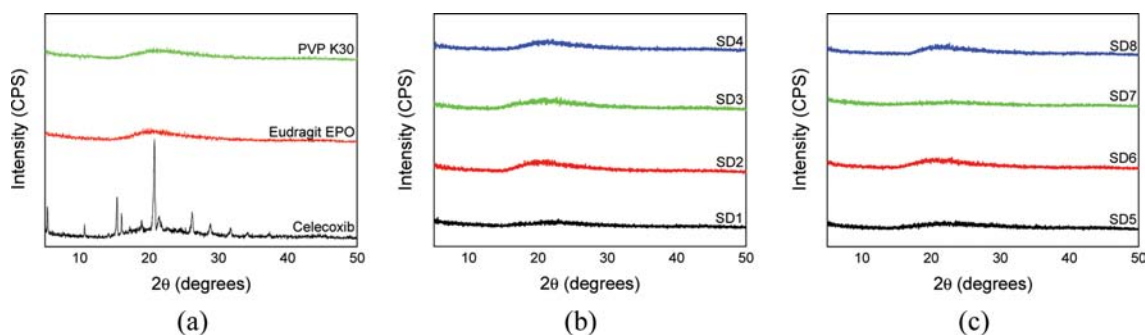


Figure 4. XRD spectra of (a) celecoxib and additives; (b) group 1; (c) group 2.

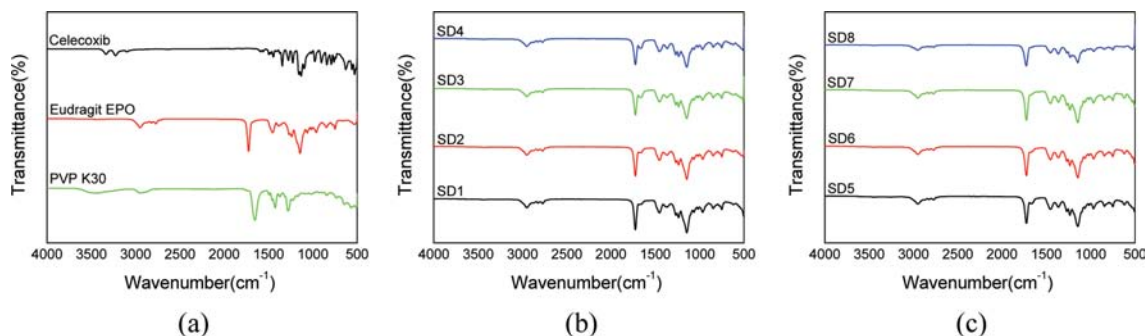


Figure 5. FTIR spectra of (a) celecoxib and additives; (b) group 1; (c) group 2.

정성을 잃고 무정형으로 변한 것을 확인할 수 있다. Figure 4는 XRD분석 결과이다. Figure 4(a)는 셀레콕시브로 고유의 회절피크가 0~35°에서 보였고 EPO 및 PVP K30에서는 뚜렷한 회절피크가 관찰되지 않음으로 무정형임을 알 수 있었다. Figure 4(b)와 (c)에서도 EPO 및 PVP K30 고분자에 의해 제조된 고체분산체로서 피크가 관찰되지 않았다. 이는 무정형 상태의 EPO와 PVP K30에 약물이 봉입되어 원 약물 특유의 결정성이 사라진 것을 확인할 수 있다. DSC와 XRD로 분석한 결과로써 셀레콕시브와 PVP K30 및 EPO 고분자 사이에 분무건조를 통한 고체분산체를 제조할 경우에 원 약물이 가지는 결정성을 잃게 되는 것을 확인할 수 있었다. 이는 분무건조 과정에서 약물이 무정형의 고분자에 봉입되거나 고온,

고압의 분무건조 상태에서 약물이 형태가 무정형에 가깝게 변화한 것으로 사료된다.

제조된 고체분산체의 구조적인 분석. Figure 5는 셀레콕시브와 고체분산체에서 사용된 고분자 사이의 물리화학적 상호작용과 구조적인 변화를 확인하기 위한 FTIR 그래프이다. Figure 5(a)에서 셀레콕시브는 1164 cm^{-1} 과 1347 cm^{-1} 에서 각각, 대칭 스트레칭 피크와 비대칭 스트레칭 피크를 나타냈다. 또한 3338 cm^{-1} 와 3232 cm^{-1} 에서 더블 피크를 보였는데 이것은 설퍼아미드 그룹의 N-H 스트레칭 피크로 보여진다. Eudragit EPO는 약 1560 cm^{-1} 부근에서 강한 흡수피크를 나타내며 이는 카복실레이트 그룹이 원인이라고 생각된다. PVP K30은 1500~1700 cm^{-1} 에서 C=O 스트레칭, 2950 cm^{-1} 에서 C-H 스트

레칭 피크가 나타난 것을 확인할 수 있었다. 그리고 3200~3700 cm^{-1} 사이의 피크는 PVP가 가지고 있는 락탐고리의 N-H 스트레칭에 의한 것으로 사료된다. Figure 5(b)와 (c)의 각 batch별 구조에서는 약물의 특정피크인 N-H 스트레칭 피크가 사라진 것을 확인할 수 있었고 이를 통해서 고체분산체 셀레콕시브의 결정구조가 순수한 셀레콕시브의 결정이 다르다는 것을 의미하고, 분자간 어떤 상호작용이 존재할 것으로 판단된다.

생체의 방출 거동. 난용성 약물의 용출률 향상을 유도하기 위해 분무건조기로 고체분산체를 제조하고 캡슐을 통해 캡슐 정으로 제조하였다. 또한 용출시험은 대한약전에서 명시한 용출시험 제 2법인 패들법으로 실시하였다. Figure 6은 인공위액에서 원 약물인 셀레콕시브와 고체분산체 캡슐정을 용출 시험한 결과로써 시판제와 고분자의 비율에 따라 비교 용출 시험을 하였다. 시판제인 Celebrex®는 초기 방출률이 25%를 상회하는 방출을 보였으며, 이 후 방출이 지속적으로 유지되어 최종적으로는 50%를 약간 넘기는 방출률을 보였다. 이와 달리 PVP K30와 EPO를 이용한 고체분산체 제제의 경우, 고

분자인 PVP와 Eudragit EPO의 비율이 높아질수록 증가하는 방출률을 보였다. 특히 Eudragit EPO를 사용한 group 2 모든 배치의 경우에 초기 방출률부터 최종적으로는 시판제인 Celebrex®보다 최고 99%의 훨씬 높은 방출률을 보였다. 이는 고분자의 함량이 증가함에 따라서 약물과 고분자가 분무 건조되는 동안 고분자 내부에 약물이 나노사이즈로 미세하게 분산되어 고형화가 형성됨에 따라 수용성 고분자와 함께 셀레콕시브가 큰 표면적을 갖게 되며 나노사이즈로 크기가 작아짐에 따라 약물 특유의 결정형을 잃고 무정형으로 변화되어 용해도가 증가되기 때문인 것으로 사료된다.

따라서 본 연구를 통하여 분무 건조를 통한 고분자와 약물의 비율 조성으로 인해 시판제형보다 우수한 약물의 용출률 및 고분자와 약물의 비율이 용출률에 미치는 상관관계를 얻을 수 있었다.

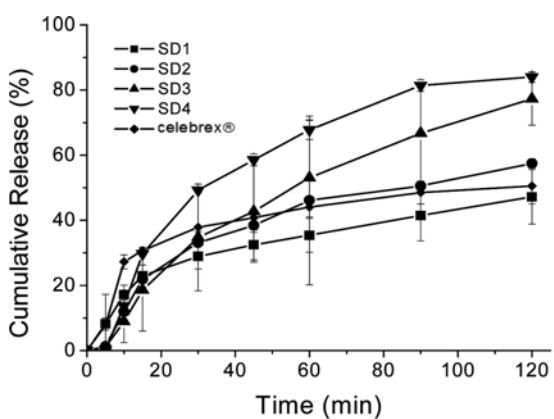
결론

본 연구는 난용성 약물인 셀레콕시브의 용출률 향상을 위해 고분자 PVP K30, EPO를 이용하여 실험을 수행하였으며 그 결론은 다음과 같다. 시간별 용출시험을 통해 상대적으로 PVP K30의 비율이 높은 고체분산체보다 EPO의 비율이 높은 고체분산체에서 용출률 향상을 확인하였다. SEM을 통해 표면관찰을 하였고 고체분산체의 형태는 DSC 및 XRD를 통해 셀레콕시브 고체분산체가 무정형에 가까운 상태로 변화하였음을 관찰하였으며, FTIR을 통해 셀레콕시브와 두 고분자 사이에 수소 결합을 통한 염이 형성하는 것을 관찰하였다. 시판제인 Celebrex®를 통해 셀레콕시브 고체분산체 정제와 비교 용출 시험을 실시한 결과로 고분자를 이용한 셀레콕시브 고체분산체의 용출률이 확연히 Celebrex®에 비해 향상되는 효과를 가지는 것을 확인하였다. 이를 통해 PVP K30과 EPO 고분자를 이용하여 난용성 약물의 용출률을 향상시키는 약제학적 경구용 제제의 가능성을 확인하였다.

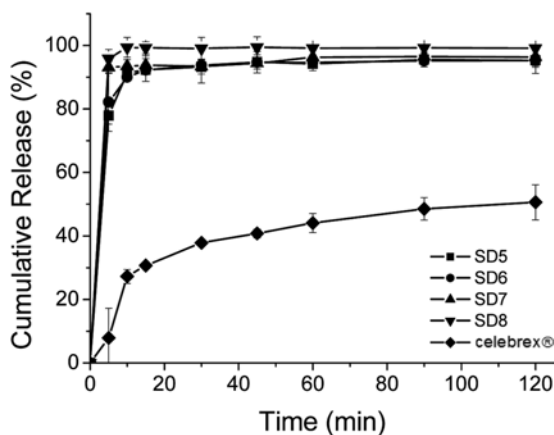
감사의 글: 본 연구는 한국연구재단(NRF-2102M3A9C6050204) 및 농림수산물식품부 생명산업기술개발사업(112007-05-2-SB010)의 연구지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. H. J. Chun and G. T. Chae, *Inter. J. Tissue. Reg.*, **3**, 1 (2012).
2. J. S. Hwang, S. H. Kim, S. H. Cho, and K. M. Huh, *Polymer(Korea)*, **37**, 442 (2013).
3. C. Leuner and J. Dressman, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50**, 47 (2000).
4. E. Y. Lee, M. J. Oh, S. Kim, K. Y. Seong, Y. H. Lee, S. J. Kim, H. S. She, D. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **35**, 113 (2011).



(a)



(b)

Figure 6. Release behavior of batches of 1 to 8 with and Celebrex®.

5. G. Khang, S. W. Kim, J. C. Cho, J. M. Rhee, S. C. Yoon, and H. B. Lee, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **11**, 89 (2001).
6. H. E. Kim, J. S. Hwang, S. H. Cho, Y. J. Kim, and K. M. Huh, *Polymer(Korea)*, **36**, 41 (2012).
7. D. Hörter and J. B. Dressman, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **46**, 75 (2001).
8. D. J. van Drooge, W. L. J. Hinrichs, M. R. Visser, and H. W. Frijlink, *Int. J. Pharm.*, **310**, 220 (2006).
9. E. Merisko-Liversidge, G. G. Liversidge, and E. R. Cooper, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **18**, 113 (2003).
10. N. Rasenack, H. Hartenhauer, and B. W. Muller, *Int. J. Pharm.*, **254**, 137 (2003).
11. N. Rasenack and B. W. Muller, *Pharmaceut. Res.*, **19**, 1894 (2002).
12. S. Muralidhar, G. D. Rao, B. M. Reddy, T. V. Narayana, and R. Ramesh, *Int. J. Comper. Pharm.*, **2**, 1 (2011).
13. S. Muralidhar, G. D. Rao, S. A. Nizami, K. T. Reddy, and S. R. Reddy, *JAPR*, **1**, 74 (2010).
14. S. Muralidhar, G. D. Rao, B. M. Reddy, T. V. Narayana, and R. Ramesh, *IJPI*, **1**, 113 (2011).
15. Y. E. Nashed and A. K. Mitra, *Spectrochim. Acta A*, **59**, 2033 (2003).
16. C. U. Nielsen, R. Andersen, B. Brodin, S. Frokjaer, and B. Steffansen, *J. Control. Release*, **73**, 21 (2001).
17. C. McGuigan, M. J. Slater, N. R. Parry, A. Perry, and S. Harris, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 645 (2000).
18. L. A. Hergert and G. M. Escandar, *Talanta*, **60**, 235 (2003).
19. M. E. Yue, T. F. Jiang, and Y. P. Shi, *Talanta*, **62**, 695 (2004).
20. V. B. Pokharkar, L. P. Mandpe, M. N. Padamwar, A. A. Ambike, K. R. Mahadik, and A. Paradkar, *Powder Technol.*, **167**, 20 (2006).
21. E. Rodier, H. Lochard, M. Sauceau, J. J. Letourneau, B. Freiss, and J. Fages, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **26**, 184 (2005).
22. T. Vilhelmsen, H. Eliassen, and T. Schaefer, *Int. J. Pharm.*, **303**, 132 (2005).
23. Y. Woo and K. Na, *Inter. J. Tissue.Reg.*, **3**, 63 (2012).
24. D. H. Yang and H. J. Chun, *Inter. J. Tissue. Reg.*, **4**, 41 (2013).
25. J. H. Lee, J. S. Jeong, S. W. Park, D. S. Kim, W. Kim, S. I. Ahn, J. H. Park, Y. T. Kim, H. S. Shin, J. M. Rhee, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **5**, 750 (2008).
26. Y. T. Kim, H. J. Park, Y. H. Lee, H. K. Hong, S. Eom, Y. K. Kim, E. Y. Lee, M. G. Choi, J. J. Lee, Y. B. Cho, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **33**, 596 (2009).