

가용화 조성물과 난용성 약물군을 함유하는 고체분산체의 용출양상

김태완^{1,2} · 최춘영^{1,2} · Cao, Qing-Ri¹ · 권경애³ · 이범진^{1,2†}

¹강원대학교 약학대학, 생체리듬 및 제어방출 연구실, ²(주)팜트리, ³(주)한독약품
(2002년 7월 10일 접수 · 2002년 8월 23일 승인)

Dissolution Profiles of Solid Dispersions Containing Poorly Water-Soluble Drugs and Solubilizing Compositions

Tae-Wan Kim^{1,2}, Choon-Young Choi^{1,2}, Qing-Ri Cao¹, Kyoung Ae Kwon³ and Beom-Jin Lee^{1,2†}

¹Biological Rhythm and Controlled Release Lab., College of Pharmacy,
Kangwon National University, Chuncheon 200-701,

²Pharm Tech Research Incorp., ³Handok Pharmaceutical Co., LTD, Korea

(Received July 10, 2002 · Accepted August 23, 2002)

ABSTRACT—Polymer based physical mixtures or solid dispersions containing solubilizing compositions(OA, tween80 and SLS) were prepared using a spray-dryer. Lovastatin(LOS), simvastatin(SIMS), aceclofenac(AFC) and cisapride(CSP) were selected as poorly water-soluble drugs. Dextrin, poly(vinylalcohol) (PVA), poly(vinylpyrrolidone)(PVP) and polyethylene glycol(PEG) were chosen as solubilizing carriers for solid dispersions. The solid dispersions containing solubilizing compositions without drug were prepared without using organic solvents or tedious changes of formulation compositions. This system could be used to quickly screen the dissolution profiles of poorly water-soluble drugs by simply mixing with drugs thereafter. In case of solid dispersion containing drug, organic solvent systems could be used to solubilize model drugs. The dissolution rates of the drugs were higher when mixed with drug and solid dispersions containing solubilizing compositions. However, solid dispersions of LOS, AFC, and CSP simultaneously containing drug and solubilizing compositions in organic solvent systems were more useful than physical mixtures of drug and solid dispersions without drug except SIMS. Based on solubilizing capability of polymer based physical mixtures in gelatin hard capsules, optimal solid dispersion system of poorly water-soluble drugs could be formulated. However, it should be noted that dissolution rate of poorly water-soluble drugs were highly dependent on drug properties, solubilizing compositions and polymeric carriers.

Keywords—Poorly water-soluble drugs, Solubilizing compositions, Solid dispersions, Physical mixtures, Dissolution rate

현재 의약품으로 사용되는 많은 약물들은 난용성으로 생체에 투여되었을 때 체내로 흡수되는 과정에서 소화액에서의 용해도와 용출속도가 낮으며 이로 인해 생체이용률이 낮은 문제점을 가지고 있다.¹⁻⁴⁾ 따라서 난용성 약물의 가용화 또는 용출속도의 증가를 목적으로 하는 다양한 제제화 수단이 연구되어 왔으며 일반적으로 난용성 약물의 용해속도를 높이기 위한 약제학적인 방법으로 약물의 입자경의 미세화(micronization),⁵⁾ 무정형(amorphous crystallization),⁶⁾ 분무건조(spray drying),⁷⁾ 수용성 고분자물질(inert water soluble carrier)에 의한 고체 분산체(solid dispersion)^{8,9)} 및 시클로덱스트린(cyclodextrin)류를 이용한 포접 복합체(inclusion complex) 형성,¹⁰⁾ 자가유화마이크로에멀전시스템(SMEDDS)^{11,12)}

등의 방법을 들 수 있다. 이중 수용성 고분자 담체에 난용성 약물을 분산시켜 제조하는 고체분산체 방법이 많이 사용되고 있다.

그러나 고체분산체를 제조함에 있어 약물에 따라서 가용화 효과 및 제조방법이 다양하여 상업성 및 효율성면에서 실용화하기에는 어려움이 많다. 즉 난용성 약물의 고체분산체를 제조하기 위해서는 약물을 함유하는 조성물과 수용성 고분자 기체를 대부분 유기용매에 혼합한 후 건조하는 방법이 일반적이다. 따라서 제조 과정에서 유기용매의 사용, 약물의 안정성 저하 및 제조공정의 복잡성 등으로 어려운 경우가 있다. 특히 특정 약물에 대하여 확립된 조성물과 제조방법이 약물의 물리적 특성에 따라 크게 변하기 때문에 최적 가용화용 조성물을 확립하는 방법은 쉬운 일이 아니다.¹³⁾

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 033)250-6919, E-mail : bjl@kangwon.ac.kr

본 연구의 목적은 다양한 물성을 가진 난용성 약물군과

가용화용 첨가제 조성물과의 물리적 혼합물 혹은 고체분산체를 젤라틴 경질 캡셀에 충전한 후 용출 특성을 비교 평가하여 추후 난용성 약물들의 제제개발시에 가용화 조성물의 선정에 대한 기초 자료로 활용하고자 하였다. 본 실험에서는 사용한 난용성인 모델약물로 고지혈증 치료제로 모든 pH에서 극히 난용성인 SIMS와 LOS, 진통소염제로 높은 pH에서는 수용성이나 낮은 pH에서 난용성을 보이는 AFC와 위장관조율제로 높은 pH에서 난용성을 보이는 CSP를 사용하였다. 또한 수용성 고분자 첨가제로는 dextrin, poly(vinylalcohol) (PVA), poly(vinylpyrrolidone)(PVP) 및 polyethylene glycol(PEG)을 사용하였다.

실험 방법

원료 및 기기

실험에 사용된 lovastatin(LOS), simvastatin(SIMS), aceclofenac(AFC)과 cisapride(CSP)는 (주)세한제약에서 제공하였으며 dextrin, poly(vinylalcohol) (PVA), polysorbate 80 (TW80), sodium lauryl sulfate(SLS)와 butylated hydroxy toluene (BHT)는 Sigma chemical(미국)에서 구입하였으며 Poly(vinylpyrrolidone)(PVP) K-30은 BASF(독일)에서 구입하였다. Oleic acid(OA)는 Showa(일본)에서 구입하였다. Magnesium stearate와 amorphous fumed silica(Cab-O-Sil)은 각각 Katakayama chemical(일본)과 Cabot corporation(미국)에서 구입하였다. 그 외 모든 시약은 일급 혹은 특급을 사용하였다.

고체분산체의 제조에는 spray-dryer(Korea Machine, Seoul, Korea)를 사용하였으며 약물의 분석에는 HPLC 시스템(pump: Jasco PU-980, detector: Jasco UV-975, autosampler: Jasco AS-950-10, integrator: Borwin 1.2 software)을 사용하였다. 용출기로는 DST-600A(Fine scientific instrument, Seoul, Korea)를 사용하였다.

약물을 함유하지 않는 가용화용 고체분산체의 제조(PM)

약물을 함유하지 않은 고체분산체(PM)의 경우에는 약물마다의 특성을 고려할 수 없기 때문에 동일한 조성 및 제조 조건으로 가용화용 고체분산체를 제조하였다. 먼저 OA, Tw80, SLS, BHT와 약제학적으로 많이 사용되는 수용성 고분자(Dextrin, PVA, PVP)를 1:1:2:0.01:8의 비율로 고체분산체를 제조하였다. 제조 방법은 먼저 비이커에 OA와 tween80과 BHT를 넣고 가운하여 용액이 투명해질 때까지 저어주고 나머지 조성물을 가한 후에 증류수를 가하였다. 고분자가 PVA 혹은 PVP인 경우는 60°C, dextrin의 경우는 80도로 가운하여 완전히 용해(혹은 유화)시킨 혼합 용액을 아래와

같은 조건에서 spray-dryer를 이용하여 분말을 얻었다. 챔버(chamber)의 내부 온도는 180°C이었고 네블라이저(nebulizer)의 회전속도는 12,000 rpm이었으며 분무속도는 10 ml/min이었다. 얻은 분말은 유발에서 5분 동안 간 후에 60호 체를 통과시킨 후, 유동성 향상을 위하여 활택제로 Cab-O-Sil과 Magnesium stearate를 중량비로 1%씩 첨가하여 최종 가용화용 고체분산체를 얻었다.

약물을 함유하는 가용화용 고체분산체의 제조(SD)

약물을 함유한 경우에는 각 약물의 특성에 따라 각기 다른 조성 및 제조조건으로 약물을 함유하는 가용화용 고체분산체(SD)를 제조하였다. LOS와 SIMS의 경우에는 LOS 혹은 SIMS:OA:TW80:SLS:PVP:BHT=1:1:1:4:8:0.01[SD-PVP]이었고, AFC는 AFC:OA:TW80:SLS:PVP:BHT=1:0.25:0.25:1:2:0.0025[SD-PVP]이었으며 CSP는 PEG base를 사용하여 CSP:OA:TW80:PEG6000=1:1:1:9[SD-PEG]이었다. 약물이 물에 극히 난용성이기 때문에 약물을 녹이기 위하여 에탄올:아세톤:물 혼합액(2:2:1)의 유기용매를 사용하였으며 제조시 상기에 언급한 조건으로 spray-dryer를 사용하여 고체분산체를 제조하였다.

젤라틴 경질 캡셀 충전

약물을 함유하지 않는 가용화용 고체분산체와 각각의 약물 일정량을 비닐 팩에 넣은 후 잘 혼합하여 물리적혼합물[PM]을 제조하였다. 고체분산체 제조에 사용한 고분자에 따라 물리적혼합물을 PM-dextrin, PM-PVP, PM-PVA로 약칭하였다. 캡셀내 충전량을 고려하여 총중량을 200-300 mg으로 설정하였으며 각 약물과 PM과의 비율은 LOS의 경우 1:9, SIMS는 1:9, AFC는 1:2, 그리고 CSP는 1:50으로 하였다. 약물이 혼합된 분말은 함량 실험 후에 시판제제중에 투여용 기준 단위용량인 LOS와 SIMS는 20 mg, AFC는 100 mg, CSP는 5 mg을 함유되도록 정확하게 칭량한 후 0호 젤라틴 경질 캡셀에 조심스럽게 넣어 충전하였다.

HPLC 분석조건

먼저 약물(LOS, SIMS, AFC, CSP) 10 mg을 취하여 100 ml volumetric flask에 넣고 Acetonitrile로 약물을 완전히 녹인 후 증류수로 표선을 채워 농도가 100 mg/ml이 되는 Stock solution을 제조하였다. 다음으로 이 용액을 희석하여 농도가 각각 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 mg/ml이 되도록 하였고, 이들 용액을 HPLC에 20 µl씩 주입하여 검량선을 작성하였다. 검량선은 모두 양호한 직선성을 나타내었다($r^2 \geq 0.999$). 각 약물의 HPLC의 조건은 Table I에 나타내었다.

Table I—HPLC Analytical Conditions for Poorly Water-soluble Model Drugs

Drugs	Mobile Phase	Flow Rate	Wavelength	Column
Lovastatin	Acetonitrile : 0.1% H ₃ PO ₄ = 7 : 3	1.0 ml/min	238 nm	HAISIL C18 ODS (4.6*150 mm)
Simvastatin	Acetonitrile : 0.1% H ₃ PO ₄ = 7 : 3	1.0 ml/min	238 nm	HAISIL C18 ODS (4.6*150 mm)
Aceclofenac	MeOH : 0.02 M KH ₂ PO ₄ = 7 : 3	1.0 ml/min	282 nm	HAISIL C18 ODS (4.6*150 mm)
Cisapride	Acetonitrile : 1% Diethylamine = 6 : 4	1.0 ml/min	263 nm	HAISIL C18 ODS (4.6*150 mm)

용출실험

용출 실험은 대한약전 제 7개정 용출실험법 제 2법 (Paddle method)에 따라 하였다. 시험액의 온도는 37±0.5°C, 교반속도는 50 rpm에서 실시하였다. 용출액으로는 인공위액 (대한약전 제 7개정 봉해시험법 제 1액, pH1.2±0.1) 혹은 인공장액(대한약전 제 7개정 봉해시험법 제 2액, pH6.8±0.1)을 사용하였고 900 ml에서 실험하였다. 용해도에 문제가 없는 pH에서는 실험의 별 의의가 없기 때문에 약물들이 난용성을 나타내는 용출액에서 실험을 하였다. 따라서 LOS와 SIMS는 인공 위액과 인공 장액에서 모두 실험하였고, AFC는 인공 위액에서, CSP는 인공 장액에서 시험하였다. 각각 제조된 캡셀을 싱커(sinker)를 사용하여 용출시험액에 넣은 후, 인공위액과 인공장액에서 각각 2시간 동안 시험하였다. 시료 채취 시간은 인공위액과 인공장액에서 각각 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 및 120분으로 하였다. 시료는 각각 1ml씩 취하였고 동량의 액으로 보충한 후, 20도, 15,000 rpm에서 2분 동안 원심 분리하고 상등액을 취하여 HPLC로 분석하였다.

결과 및 고찰

가용화 조성물을 함유한 고체분산체의 제조 및 특성

다양한 가용화용 조성물과 수용성 고분자를 증류수에 분산 혼합하여 고체분산체 분말을 제조하고 여기에 다양한 물성을 가진 난용성 약물을 물리적으로 혼합하여 가용화 능력을 평가한다면 초기 제제설계시 신속하게 가용화용 조성물을 확립할 수 있으며 이를 바탕으로 다시 약물과의 고체분산체를 형성시켜 최적 제제를 개발할 수 있으리라 생각한다.

본 연구에서는 난용성약물군들의 가용화에 많이 사용되는 지방산과 계면활성제류를 수용성 고분자류에 분산시킨 후 분무건조기를 사용하여 건조시켜 고체분산체 분말을 제조하였다. 즉 Spray-dryer를 이용하여 가용화용 조성물(OA, TW, SLS)와 수용성 고분자류(Dextrin, PVA, PVP)를 녹인 수용액을 분무건조하여 얻은 고체분산체 분말을 얻었으며 고분자가 PVA와 PVP의 경우 입자가 곱고(fine) 흐름성도 좋았다. 그러나 Dextrin의 경우 분말들이 뭉치는 경향이 있었고

흐름성 또한 좋지 않았으나 활택제인 magnesium stearate와 Cab-O-Sil을 섞었을 때 다른 고분자들처럼 물리적 성상이 향상되어서 캡셀 충전에 큰 문제가 없었다.

본 연구의 약물을 함유하지 않는 고체분산체를 제조시에 제조 방법상의 특징을 고찰하면 첫째로 약물이 없는 경우 제조 용매로 물만을 사용하였다. 난용성 약물들을 녹이기 위해서는 반드시 유기용매를 사용하여야 하며 그로 인해 제조 방법상의 문제가 대두될 수 있다. 유기용매의 사용시 고온에서의 조작이 불안정하며 독성 유기용매인 경우 다시 회수해야만 하며 비용 또한 무시할 수 없기 때문이다. 둘째로 난용성 약물과 약물을 함유하지 않는 가용화용 고체분산체를 단순히 혼합하여 가용화 정도를 판단할 경우 특별한 조작이나 여러 단계의 공정 없이 신속하고 간단하게 가용화용 조성물을 스크리닝할 수 있다는 점이다. 셋째로 가용화 조성물의 첨가 및 변동이 유기용매의 사용 없이 매우 간편하기 때문에 약물이 다르더라도 그에 따른 가용화 조성물 처방을 신속하게 변경하여 선정할 수 있다는 점이다. 마지막으로 대부분의 가용화제 성분들은 주로 반고상이나 액상 물질인 계면활성제류, 지방산이나 오일류가 많기 때문에 다양한 수용성 고분자류를 이용하여 액상의 성분들을 취급이 용이한 고형분말로의 개선할 수 있는지를 쉽게 파악할 수 있다는 점들을 들 수 있다.

Lovastatin의 용출양상

LOS는 고지혈증 치료제로 모든 pH에서 극히 난용성인 약물이다. 인공 위액과 인공 장액에서 LOS에 수용성고분자류(Dextrin, PVA, PVP)와의 물리적혼합물 혹은 고체분산체 캡셀의 용출 양상을 Figure 1과 2에 나타내었다. 인공 위액과 인공 장액에서의 용출은 약물 원분말보다는 2배정도 용출률이 우수하였다. 그러나 용출률은 매우 낮아서 2시간 후에도 약 2%정도 밖에 용출되지 않았다. 장액에서 용출한 경우, Dextrin을 포함한 부형제와 혼합한 약물의 용출률은 초기 40분 정도까지 빠른 용출속도로 용출되다가 점차 완만한 용출률을 보였다. PVA를 포함한 부형제와 혼합한 약물은 비교적 일정한 용출속도로 증가하는 용출률을 보였다. 한편 PVP를 포함한 부형제와 혼합한 약물은 Dextrin과 유사하게

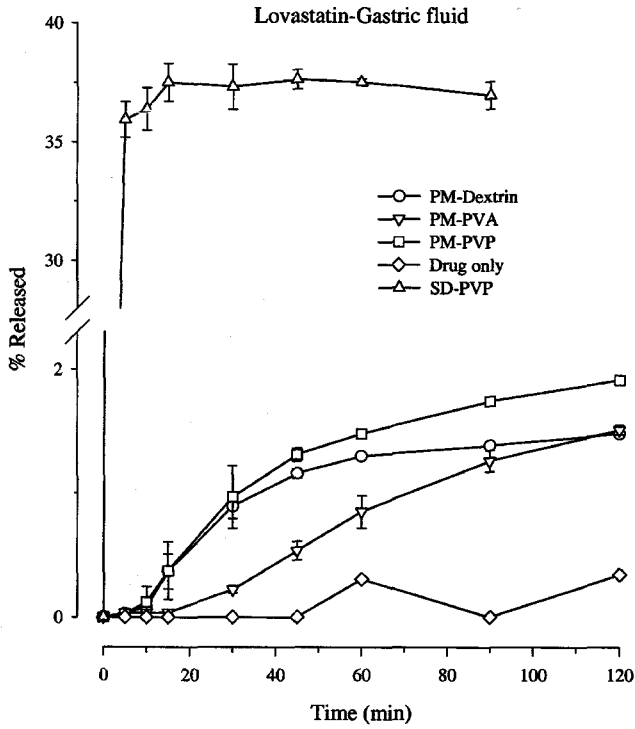


Figure 1—Dissolution profiles of lovastatin capsule containing polymeric based physical mixtures or solid dispersions with solubilizing compositions in simulated gastric fluid.

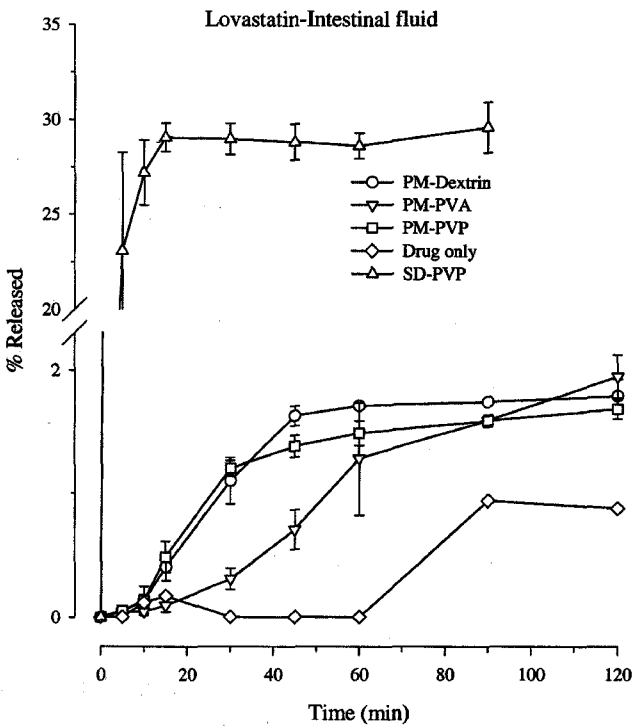


Figure 2—Dissolution profiles of lovastatin capsule containing polymeric based physical mixtures or solid dispersions with solubilizing compositions in simulated intestinal fluid.

초기에 빠른 용출속도로 용출되다가 점차 완만한 용출률을 보였다. 약물과 세종류의 고분자류의 고체분산체와의 물리적 혼합물은 약물의 용출률을 크게 증가시키지는 못했으나 PVP 혹은 dextrin이 PVA보다 약간 나은 경향을 나타내었다. 한편 물리적혼합물의 용출양상을 PVP와 약물을 동시에 분무 건조하여 제조한 고체분산체[SD-PVP]경우 약물의 가용화 효과가 더욱 커져서 30~40%에 도달하였다. 즉 약물과 약물을 함유하지 않는 고체분산체와의 물리적혼합물의 용출양상으로부터 수용성 PVP를 선정하고 약물을 함유하는 고체분산체를 제조한 LOS의 용출이 크게 증가됨을 알 수 있었다.

Simvastatin의 용출양상

SIMS는 LOS와 마찬가지로 고지혈증 치료제 사용되며 모든 pH에서 극히 난용성인 약물이다. 인공 위액과 인공 장액에서 SIMS에 수용성고분자류(Dextrin, PVA, PVP)와의 물리적혼합물 혹은 고체분산체 캡셀의 용출양상을 Figure 3과 4에 나타내었다. 인공 위액과 인공 장액 모두에서 SIMS의 물리적혼합물의 용출률은 2시간 후에도 최대 약 7%와 5% 정도였다. SIMS의 경우에는 LOS 보다도 더욱 뚜렷한 차이를 나타내었다. 즉 물리적혼합물의 경우 Dextrin의 경우 약물의 용출률은 원 분말보다는 약간 높았으나 큰 영향이 없

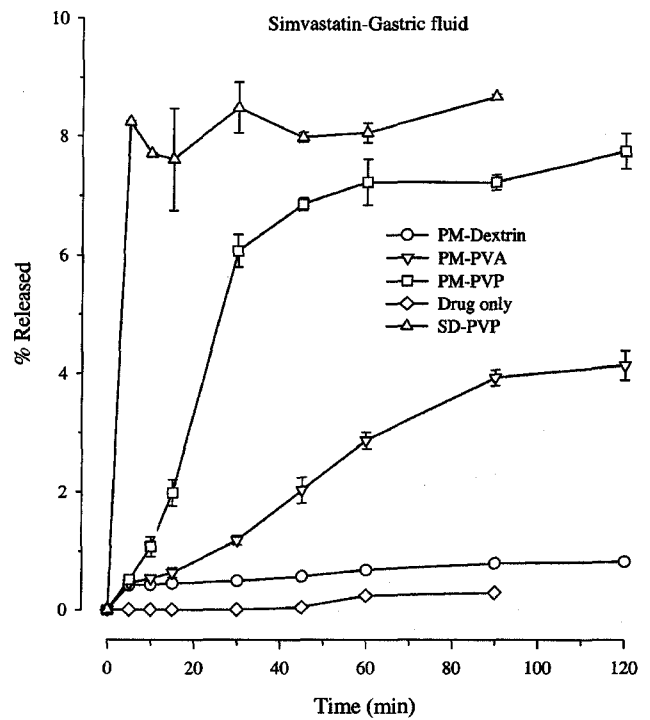


Figure 3—Dissolution profiles of simvastatin capsule containing polymeric based physical mixtures or solid dispersions with solubilizing compositions in simulated gastric fluid.

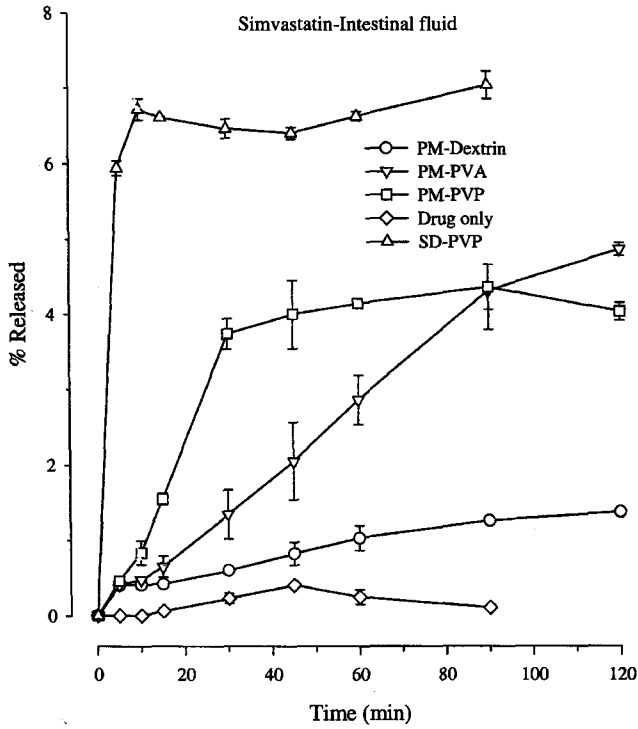


Figure 4—Dissolution profiles of simvastatin capsule containing polymeric based physical mixtures or solid dispersions with solubilizing compositions in simulated intestinal fluid.

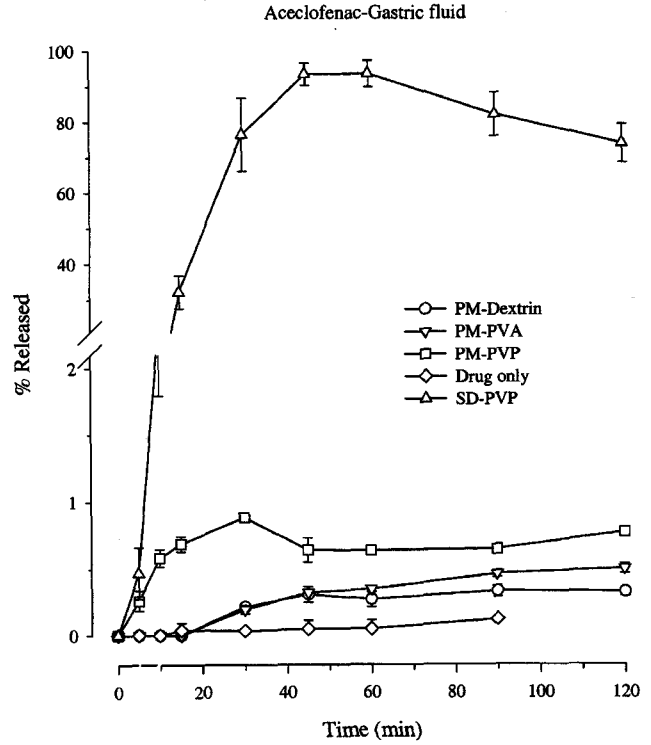


Figure 5—Dissolution profiles of aceclofenac capsule containing polymeric based physical mixtures or solid dispersions with solubilizing compositions in simulated gastric fluid.

었으며 PVP의 경우 초기 방출이 빠르고 용출률이 다른 부형제보다 상당히 높은 경향을 나타내었다. PVA의 경우에는 LOS와 마찬가지로 2시간동안 지속적인 방출을 나타내었다. 한편 약물과의 PVP 고체분산체의 경우는 초기 방출이 PVP의 물리적혼합물보다 빠른 양상을 나타내었으나 전반적으로 약물이 극히 난용성이어서 인공위액 및 장액 모두에서 최대 8% 이하로 두 고체분산체의 가용화 조성물의 효과가 큰 차이를 나타내지 않았다. 그러나 PVP를 담체로한 다양한 가용화용 조성 변화에 따른 추가 연구가 필요하다.

Aceclofenac의 용출양상

AFC는 인공장액에서의 용해도는 우수하나 산성의 용액 즉 인공위액에 매우 난용성이다. 인공 위액에서 AFC에 수용성고분자류(Dextrin, PVA, PVP)와의 물리적혼합물 혹은 고체분산체 캡셀의 용출양상을 Figure 5에 나타내었다. AFC는 인공 위액에서 2시간 후에도 약 0.8% 정도 밖에 용출되지 않았다. 약물과 가용화용 Dextrin 및 PVA의 고체분산체와의 혼합물은 용출률에 큰 변화를 나타내지 않았으나 PVP의 경우는 보다 나은 용출률을 나타내었다. 한편 약물과 PVP를 동시에 함유하여 분부건조한 고체분산체 캡셀은 용출률이 거의 90%를 나타내었다. 즉 AFC의 경우 수용성고

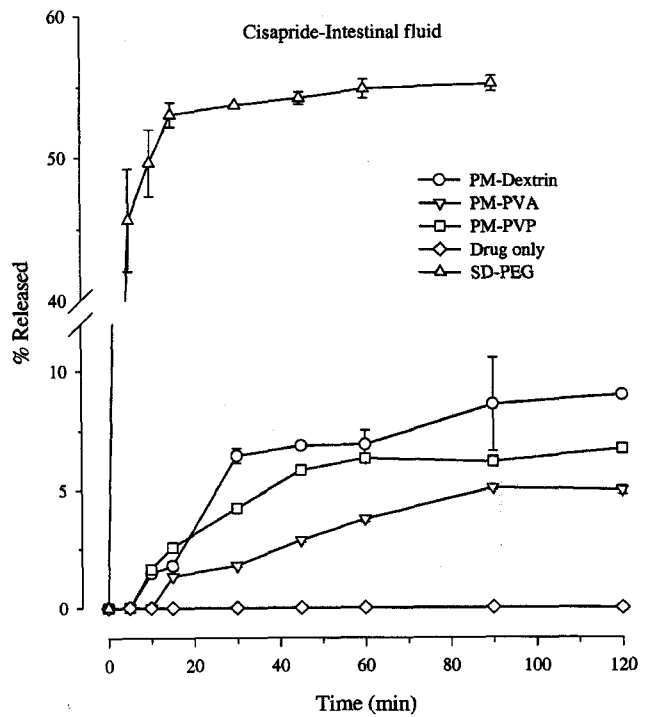


Figure 6—Dissolution profiles of cisapride capsule containing polymeric based physical mixtures or solid dispersions with solubilizing compositions in simulated intestinal fluid.

분자중 PVP가 좋은 담체이며 특히 약물과의 가용화용 고체 분산체와의 물리적혼합물보다 동시에 함유하여 제조한 고체 분산체가 큰 효과가 있음을 알 수 있었다.

Cisapride의 용출양상

CSP는 산성용액 혹은 인공위액에서 가용성이나 높은 pH에서 매우 난용성인 약물이다. 인공 장액에서 CSP에 수용성 고분자류(Dextrin, PVA, PVP)와의 물리적혼합물 혹은 고체 분산체 캡셀의 용출양상을 Figure 6에 나타내었다. 인공장액에서 약물과 가용화용 고체분산체와의 물리적혼합물을 함유하는 캡셀은 2시간에 약 5-9% 정도의 용출률을 보였으며 대체로 초기에는 모두 저조한 용출률을 보이다 증가하는 경향을 나타내었다. 대체로 Dextrin 및 PVP가 PVA에 비하여 용출률이 약간 증가하였으나 고분자류간에 큰 차이를 나타내지는 않았다. 따라서 새로운 수용성 고분자인 PEG를 사용하여 약물과의 고체분산체를 제조한 경우 방출율이 약 55%로 크게 증가되어 CSP의 경우 PEG가 보다 주요한 가용성 담체로 응용될수 있으리라 생각한다.

이상의 결과로 보아 가용화 효과를 나타내는 조성물을 함유하는 고분자와의 약물과의 단순 혼합물도 어느정도 pH에 따라 약물들의 용출률을 증가하였으나 가용화 효과가 약물마다 다르기 때문에, 특정 가용화제를 함유한 부형제가 모든 약물에 최적으로 적용될 수는 없다. 그러나 약물과 가용화용 고체분산체의 물리적 혼합물보다는 약물을 가하여 고체분산체를 제조한 경우 가용화 효과 및 용출이 크게 증가되었다. 이 경우 약물이나 조성물들의 용해에 유기용매의 사용이 필요하다.

난용성 약물과 가용화용 조성물을 함유하는 고체분산체의 제조시 고분자내에 존재하는 가용화 조성물들의 약물에 대한 영향 및 고체분산체의 물리화학적 안정성의 확보도 난용성 약물들의 고형 제제화에 있어 중요하게 고려하여야 한다. 끝으로 난용성 약물군들은 가용화 및 용출 정도가 많은 경우에 *in vivo* 약물동태학적 거동과 차이를 나타내기 때문에 *in vitro/in vivo* 상관관계에 보다 신중할 필요가 있다.

결 론

가용화용 조성물(OA, TW 및 SLS)을 함유하는 수용성고분자류의 고체분산체는 다양한 난용성 약물군들과의 물리적 혼합물 제조에 응용함으로써 가용화 정도를 신속하게 스크리닝하는 데 매우 유익하였다. 대체로 4종의 모델약물군인 LOS, SIMS, AFC 및 CSP와 가용화용 조성물을 함유하는 고체분산체와의 물리적혼합물은 난용성 모델약물군의 용출을

증가시켰으나 SIMS의 경우를 제외한 LOS, AFC 및 CSP의 경우 가용화용 조성물을 동시에 혼화하여 제조한 고체분산체의 용출률이 매우 우수하였다. 한편 용출액의 pH 및 약물의 용해도에 따라서 난용성 약물군의 용출률은 가용화 조성물을 함유하는 수용성 고분자류의 특성에 크게 의존하였다. 끝으로 약물마다의 특성에 맞게 가용화제 조성물 및 수용성 고분자류의 선정이 필요하며, 본 연구의 가용화용 조성물과 수용성고분자류의 고체분산체는 다양한 난용성 약물군들과의 물리적 혼합물로 사용되어 최적가용화용 조성물 확립에 응용될 수 있으리라 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 보건복지부에서 지원한 보건 의료기술연구개발사업[02-PJ1-PG11-VN02-SV01-0002]의 지원에 의해 수행된 연구 일부를 정리한 것으로 연구의 지원에 감사드립니다. 또한 강원대학교 종합약학연구소의 연구기기 사용에 대한 도움에도 감사드리며 끝으로 본 연구의 실험에 도움을 준 오경미에게도 감사드립니다.

문 헌

- 1) E. Broman, C. Khoo, L.S. Taylor, A comparison of alternative polymer excipients and processing methods for making solid dispersions of a poorly water soluble drug, *Int. J. Pharm.*, **222**, 139-151 (2001).
- 2) J.W. Wong, K.H. Yuen, Improved oral bioavailability of artemisinin through inclusion complexation with β - and γ -cyclodextrins, *Int. J. Pharm.*, **227**, 177-185 (2001).
- 3) A.M. Abdul-Fattah, H.N. Bhargava, Preparation and *in vitro* evaluation of solid dispersions of halofantrine, *Int. J. Pharm.*, **235**, 17-33 (2002).
- 4) S.R. Vippagunta, K.A. Maul, S. Tallavajhala, Solid-state characterization of nifedipine solid dispersions, *Int. J. Pharm.*, **236**, 111-123 (2002).
- 5) M. O. Omelczuk, C. C. Wang, and D. G. Pope, Influence of micronization on the compaction properties of an investigational drug using tableting index analysis, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **148**, 123-130 (1997).
- 6) J.M. Aceves, R. Cruz, and E. Hernandez, Preparation and characterization of furosemide-eudragit controlled release systems, *Int. J. Pharm.*, **195**, 45-53 (2000).
- 7) A. Billon, B. Bataille, G. Cassanas and M. Jacob, Development of spray-dried acetaminophen microparticles using experimental designs, *Int. J. Pharm.*, **203**, 159-168 (2000).
- 8) V. Agarwal, I.K. Reddy and M.A. Khan, Polymethacrylate based microparticulates of insulin for oral delivery: Preparation and *in vitro* dissolution stability in the presence of

- enzyme inhibitors, *Int. J. Pharm.*, **225**, 31-39 (2001).
- 9) N. Zerrouk, C. Chemtob, P. Arnaud, and S. Toscani, In vitro and in vivo evaluation of carbamazepine-PEG 6000 solid dispersions, *Int. J. Pharm.*, **225**, 49-62 (2001).
- 10) A. Zornoza, C. Martin, M. Sanchez, I. Velaz and A. Piquer, Inclusion complexation of glisentide with α -, β - and γ -cyclodextrins, *Int. J. Pharm.*, **169**, 239-244 (1998).
- 11) A. Acharya, S. K. Sanyal and S. P. Moulik, Physicochemical investigations on microemulsification of eucalyptol and water in presence of polyoxyethylene (4) lauryl ether (Brij-30) and ethanol, *Int. J. Pharm.*, **229**, 213-226 (2001).
- 12) S. M. Khoo, A. J. Humberstone, C. J. H. Porter, G. A. Edwards and W. N. Charman, Formulation design and bioavailability assessment of lipidic self-emulsifying formulations of halofantrine, *Int. J. Pharm.*, **167**, 155-164 (1998).
- 13) D.Q.M Craig, The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers, *Int. J. Pharm.*, **231**, 131-144 (2002).