

아시클로비어 고체분산체의 용해도에 대한 수용성 고분자의 종류 및 배합 비율에 따른 효과

안용산 · 이하영* · 홍금덕 · 정성범 · 조선행** · 이종문 · 이해방** · 강길선†

전북대학교 고분자·나노공학과, *전북대학교 유기신물질 공학과, **한국화학연구원 생체의료고분자팀
(2004년 7월 1일 접수 · 2004년 8월 7일 승인)

Effect of Types and Mixing Ratios of Water-Soluble Polymers on *In Vitro* Release Profile of Solid Dispersion for Acyclovir

Yong San Ahn, Ha Young Lee*, Keum Duck Hong, Sung Beum Jung, Sun Hang Cho**, John M. Rhee, Hai Bang Lee** and Gilson Khang†

Department of Polymer · Nano Science and Technology, Chonbuk National University, 664-14, Dukjin, Jeonju 561-756, Korea
*Department of Advanced Organic Materials Engineering, Chonbuk National University, 664-14, Dukjin, Jeonju 561-756, Korea
**Nanobiomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusung, Daejeon 305-600, Korea
(Received July 1, 2004 · Accepted August 7, 2004)

ABSTRACT—Acyclovir (ACV) is one of the most effective and selective agents against viruses of the herpes group. Because of low solubility, bioavailability of ACV has shown below 30% with oral dosage form. In our previous study, we reported that the fabrication of solid dispersion of ACV was possible and the solid dispersion of ACV and PVP was the most useful in all samples. In this study, we examined the effect of mixture ratio of polymers (PEG and PVP) to ACV. Solubility of ACV was dramatically increased up to 25 mg/ml in 80°C distilled water. So water was used as a solvent to eliminate problem of residual solvent. Spray drying method was used for the solid dispersion of ACV as solvent extraction. Different scanning calorimeter was used to check degradation of drug. Polymer carriers were PEG 6,000 and PVP. In summary, ACV-PVP (1:3) showed the best solubility in distilled water.

Key words—Acyclovir, Solid dispersion, Water, PEG, PVP

경구 투여용 약물의 생체 이용률 증대를 위해서는 용해도의 향상이 무엇보다 중요하다.¹⁻³⁾ 난용성 약물의 용해도 향상을 위해 단순한 기계적인 분쇄를 통하여 용해도의 국부적인 향상을 도모하는 모델이 제시되었으나, 기계적인 분쇄 등은 입자크기를 감소시켜 비표면적을 넓히는데는 부적절하며 시간의 흐름에 따라 뭉침 현상이 관찰되었다.⁴⁻⁶⁾

이를 보완하기 위해 Sekiguchi와 Obi가 요소와 설파티아졸을 사용한 실험을 통하여 고체분산법의 개념을 최초로 사용하였다.⁷⁻¹⁰⁾ 난용성 약물을 수용성 고분자와 동일한 용매에 용해시킨 후 분사 건조 혹은 동결 건조를 통하여 용매가 제거된 균일한 혼합물을 일컫는 고체분산체는 용해도를 향상시키는 간단하면서도 확실한 처방으로 인정되고 있다.^{11,12)} 용출증대와 생체이용률을 증가시키는 다른 방법으로는 전구 물질화, 용매화물이나 가용성 복합체, 계면활성제의 미셀상

호 작용을 이용한 방법, 프로드럭 등을 이용한 다양한 방법이 시도되고 있다.¹³⁻²⁵⁾

본 실험의 모델 약물인 아시클로비어(ACV)는 바이러스 감염된 세포에서만 활성화되는 최초의 항바이러스제이며 바이러스 핵산 복제효소를 선택적으로 억제하는 작용을 한다.²⁶⁻²⁸⁾

전보에서는 난용성 약물 ACV와 수용성 고분자인 폴리에틸렌글리콜(PEG), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 용매인 아세트산에 동일한 비율로 용해시켜 용매 증발법을 이용, 고체분산체를 제조하여 약물의 입자크기 및 결정성 감소를 통해 흡수율 증진을 위한 용해도 향상을 시도하였다.²⁹⁾ 본 실험에서는 이러한 전 연구를 바탕으로 ACV 체내 흡수율 향상을 목적으로 수용성 고분자인 PEG와 PVP를 각각 배합비를 달리하여 80°C의 증류수에 약물과 고분자를 용해시켜 분사건조법으로 고체분산체를 제조한 후, 용출 실험을 통하여 가장 우수한 처방을 모색하였다.

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 063)270-2336, E-mail : gskhang@chonbuk.ac.kr

실험 방법

시약

모델 약물인 ACV 원료 분말은(Zhejiang Xianju Charioteer, 상하이, 중국)구입하여 사용하였다. 고체분산체 제조에 이용된 고분자들은 폴리에틸렌 글리콜(PEG 6,000 g/mol, Sigma Chem. Co., 밀워키, 미국), 폴리비닐 피롤리돈(PVP-K30, 30,000 g/mol, Aldrich Chem. Co., 미주리, 미국)을 이용하였다. 모델 약물과 수용성 고분자 용해에 이용된 용매인 증류수(Milli-Q, Millipore, 몰심, 프랑스)는 18.2 M Ω -cm의 순수한 것을 사용하였다. 약물함량 분석을 위한 이동상 제조에 이용한 아세트니트릴(Burdick & Jackson, 마이애미, 미국)은 HPLC 등급을 추가 정제 과정 없이 그대로 이용하였다.

기기 및 기구

ACV와 고분자의 고체분산체 제조를 위한 분사 건조기는 EYELA(SP-1000, 도쿄, 일본)를 이용하였으며, 동결 건조기는 Bondiro(Ilshin, 대전, 한국)를 사용하였다. 고온에서 작업한 결과 약물의 변성 유무를 확인하기 위해 시차주사열량계(differential scanning calorimeter, DSC, TA, instrument DSC 3100, 듀폰, 미국)를 이용하였다. 시료의 모폴로지는 SEM(scanning electronic microscope, S-2250N, Hitachi Co., 도쿄, 일본)을 이용하여 관찰하였다. XRD(X-ray diffraction, P-1000, 도쿄, 일본)를 이용하여 시료의 결정 정도를 확인하였으며, ACV와 고체분산체 제조에 이용된 고분자 사이에서 일어날 수 있는 상호작용을 알아보기로 적외선 스펙트럼(Magna IRTM 550, 메사추세츠, 미국)을 사용하였다. 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)시스템 중 UV검출기는 UV-2000(Thermo Separation Products, Fermint, 캘리포니아, 미국)을, 펌프는 P2000(Thermo Separation Products, 플로리다, 미국)을, 자동시료주입기는 Spectra System AS1000을 이용하였다. 컬럼은 Nova-Pak C₁₈(3.9×300 mm, Waters, 메사추세츠, 미국)를 사용하였다.

온도에 따른 아시클로비어의 용해도 확인

모델 약물인 ACV의 용해도를 증류수의 온도를 올리면서 확인하였다. ACV 일정량(1 g, 2 g, 3 g, 4 g 그리고 5 g)을 증류수(200 ml)가 담긴 둥근 플라스크에 각각 첨가하였다. 오일 용기 안에 온도 조절기가 부착된 열선을 설치한 후, 교반기 위에 위치시켜 증류수 전체 온도가 균일할 수 있도록 교반하였다. 온도 조절기를 이용, 천천히 승온하면서 완전히 녹는 온도를 확인하였다. 수용성 고분자인 PEG 6,000와

PVP도 동일한 방법으로 실험하였다.

기계적인 혼합 모델 제조

수용성 고분자가 ACV 용해도에 미치는 영향을 확인하기 위해 ACV와 수용성 고분자를 일정 비율(1:1, 1:3 그리고 1:0.5, w/w)로 혼합하여 냉동 분쇄기를 이용하여 분쇄하였다. 이 과정은 3분간 시료 동결 과정, 3분간 분쇄 과정을 거쳐 제조하였으며, 시료에 포함된 수용성 고분자의 흡습성을 감안하여 진공펌프를 이용, 수분제거 과정을 3일간 수행한 후 실험을 수행하였다.

고체분산체 제조

증류수 200 ml에 ACV 5 g을 첨가한 후, 80°C까지 승온하여 완전히 용해시켰다. 약물과 동일한 양의 수용성 고분자를 각각 첨가한 후 용해시켰다. ACV의 석출 온도를 감안하여 분사 건조 과정을 제어하였다. 주입 공기 온도는 150±0.5°C, 펌프 속도는 150, 풍속은 0.27 m³/min였으며 18×10 kpa 분사속도에서 고체분산체를 제조하였다. 제조된 시료는 사용할 때까지 동결 건조시켜 진공보관하였다. PEG 6,000을 이용한 고체분산체 시료는 SAE로 나타내었으며, PVP를 이용한 시료는 SAP로 표현하였다.

약물 함량 측정

제조한 시료들의 약물 함량은 이동상 10 ml에 시료를 0.01 g 첨가하여 보텍스혼합기를 이용, 완전히 용해시킨 후 이를 HPLC로 정량하였다. 100±5%(w/w)이내의 우수한 결과를 보인 시료만을 실험에 사용하였다.

DSC 분석

원료분말 상태인 ACV와 고온에서 부형제 없이 분사건조한 ACV의 녹는점 및 유리전이 온도 등과 같은 열적특성을 측정하기 위하여 DSC를 사용하였다. DSC는 표준시료인 인듐을 사용하여 보정하였고, 충전 가스로서 질소를 사용하였다. 알루미늄 팬에 약 2~5 mg의 시료를 넣고 50°C에서 300°C의 온도 범위에서 승온속도는 10°C/min으로 하여 50 ml/min으로 질소를 충전시키면서 실행하였다.

모폴로지 관찰 (SEM)

모델 약물과 수용성 고분자 및 제조한 시료들의 크기 및 형태학적 특성을 살펴보기 위해 전자주사현미경(SEM)을 이용하였다. SEM 사진 촬영을 위해 시료를 금속판 위에 양면 테이프를 이용하여 고정시킨 후, 비활성 기체인 아르곤 가스를 충전하면서 백금증착기 플라즈마 스퍼터를 이용하여 30

초 동안 백금 코팅을 실시하였다. 백금 코팅이 완료된 시료를 15 kV에서 일정 배율로 확대하여 약물의 성상을 확인하였다.

XRD 분석

ACV, PEG, PVP 그리고 고체분산체의 결정학적 구조는 X-선 회절 분석기를 사용하여 분석하였다. X-선은 40 mA, 40 kV에서 monochrometer를 사용하여 copper K α radiation을 발생시켰다. X-선 회절 유형은 0.3 mm 투명한 유리 기판에 일정량의 시료를 충분히 적층하여 배향이 발생하지 않도록 주의하여 고정된 후 5~35°C를 0.5°C 간격으로 측정하였다.

FT-IR 분석

적외선 스펙트럼을 사용하여 약물과 고분자 사이의 상호작용을 순수한 ACV 및 고분자의 피크와 비교하여 확인하였다. 과량의 KBr과 시료 0.001 g을 혼합하여 투명한 디스크 형태로 준비하였으며, 파장범위 4000 ~ 400 cm⁻¹에서 주사회수를 64, resolution은 4 cm⁻¹로 하여 분석하였다.

HPLC 분석 조건

증류수 3990 ml과 아세트산 4 ml을 2시간 동안 혼합한 후, 3920 ml을 취하여 아세토니트릴 80 ml을 혼합하여 이동상을 제조하였다. 이동상은 여과과정(0.45 μ m, Whatman)과 초음파를 실시하여 추가로 거친 다음 이용하였다. 유속은 1.0 ml/min, 시료 주입량은 20 μ l이었으며 검출과장 254 nm에서 ACV의 피크 출현시간은 약 12분이었다.

생체의 방출 실험

pH에 따른 용해도 차이를 감안하여 증류수, 인공위액 및 장액에서 실험을 수행하였다. 10 ml의 용매에 시료를 1.5 g 첨가하여 24시간 동안 교반하였다. (36.5 \pm 0.5°C) 교반을 멈추고, 층분리를 육안으로 확인한 다음 2 ml을 취하여 15,000 rpm으로 10분간 원심분리하였다. 시료의 상층액 100 μ l를 취하여 동일한 용매로 100배 희석하여 HPLC로 약물 함량을 확인하였다.

결과 및 고찰

온도에 따른 아시클로비어의 용해도 확인

ACV 용해도는 증류수에서 온도를 승온시키면서 확인하였다. 상온에서 1.3 mg/ml의 용해도를 나타내는 ACV의 용해도는 80°C에서 25 mg/ml로 향상된 결과를 보였다(Table

Table I—Checking the Dissolution and Eduction Temperature of ACV in Distilled Water (200 ml)

ACV	Dissolution temperature	Eduction temperature
1 g	50 \pm 0.1°C	40 \pm 0.4°C
2 g	60 \pm 0.4°C	53 \pm 0.2°C
3 g	68 \pm 0.5°C	60 \pm 0.1°C
4 g	74 \pm 0.2°C	72 \pm 0.2°C
5 g	80 \pm 0.1°C	78 \pm 0.3°C

(n=3, meanstandard error)

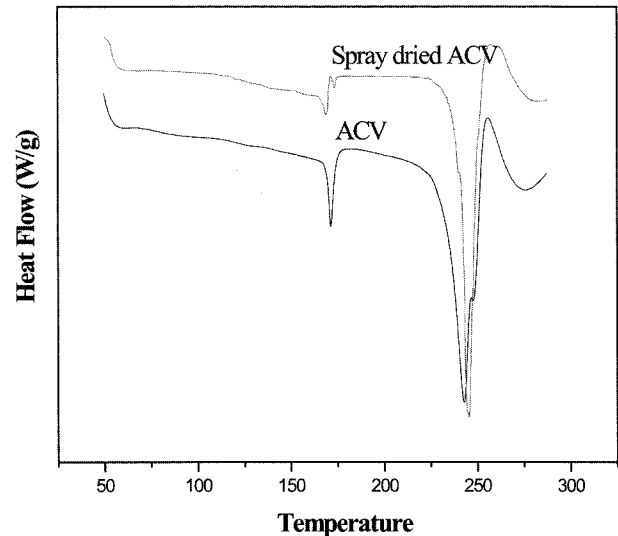


Figure 1—DSC of ACV and spray dried ACV.

D). 수용성 고분자인 PEG 그리고 PVP의 경우, 고체분산체 제조에 필요한 충분한 용해도를 보였다. 그러나 전보에서 이용된 HPMC의 경우 온도 상승시 점도 문제와 용해도의 급감으로 인해 본 연구에서는 제외되었다.

DSC 분석

고온에서 ACV의 변성 유무 및 결정성 변화를 확인하기 위해서 DSC를 관찰하였다(Figure 1). 243°C의 녹는점을 나타내는 ACV는 80°C이상의 용매에 용해시킨 후 분사 건조하면 결정성을 나타내는 170°C 부근의 피크가 상당히 감소함을 알 수 있었다. 또한 DSC 판독 결과 피크의 크기는 변하였으나, 위치는 변하지 않았다. 이로서 분사 건조로 인한 약물 자체의 변성은 없는 것으로 예상할 수 있었다.

모폴로지 관찰 (SEM)

ACV, PEG, PVP 및 약물 함량이 100 \pm 5% 범위를 가지는 제조한 시료들의 모폴로지를 SEM을 이용하여 관찰하였

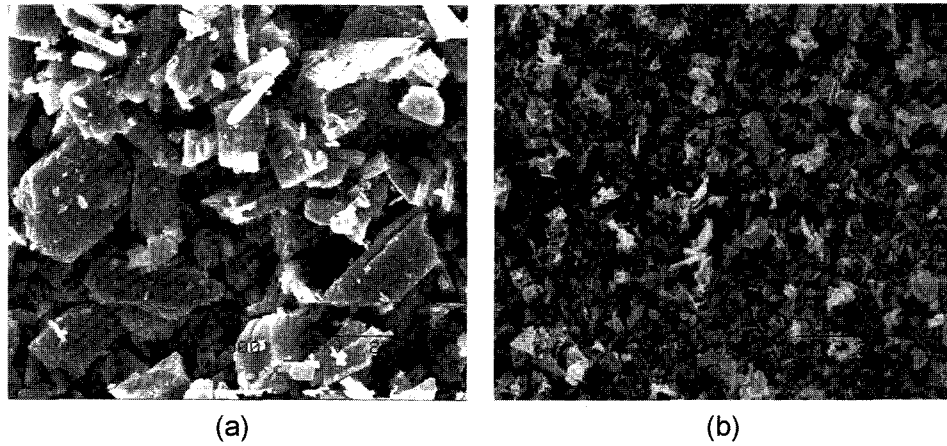


Figure 2—Morphology of (a) intact ACV and (b) spray dried ACV ($\times 1,500$).

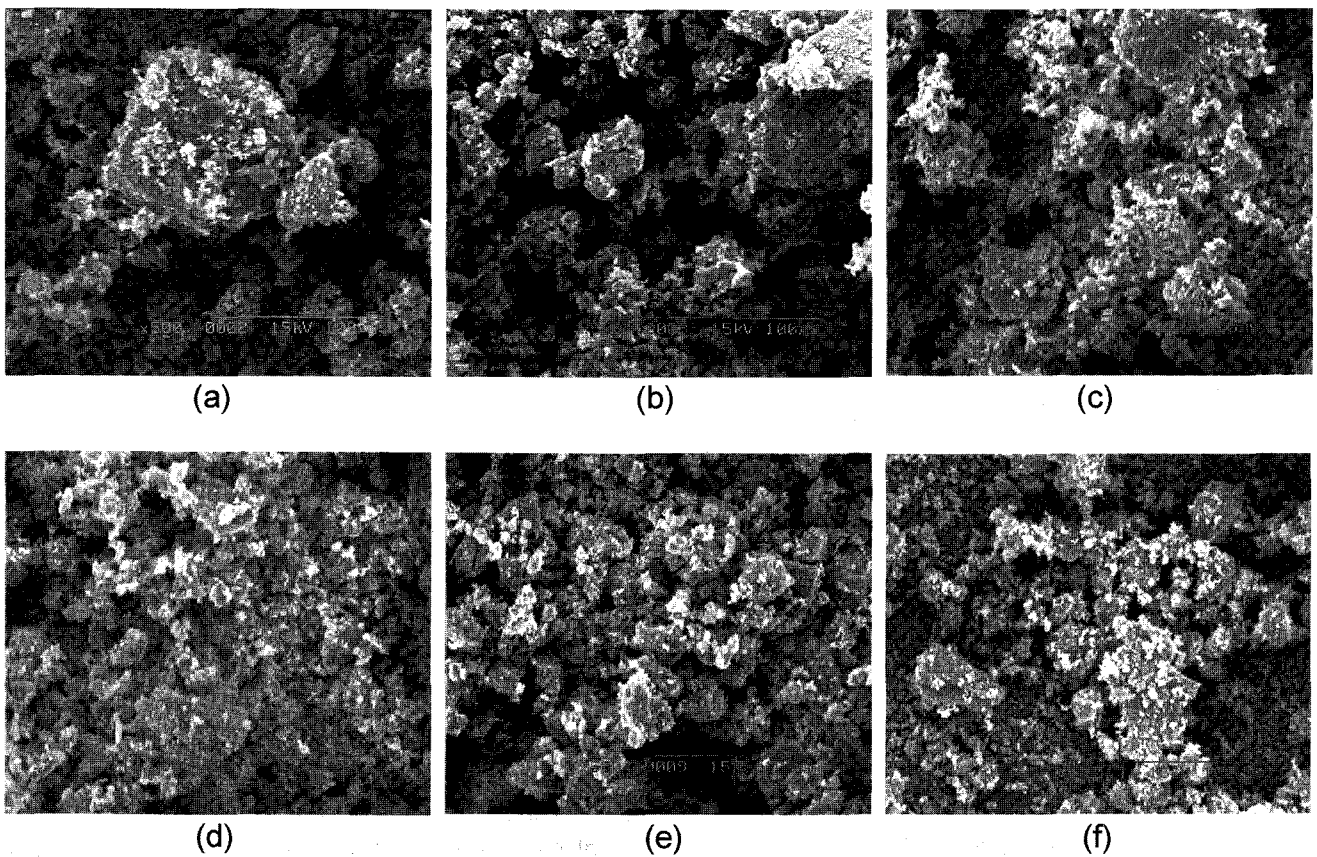


Figure 3—Morphology of mechanical mixing (a) ACV-PEG 1:1, (b) 1:3, (c) 1:0.5, (d) ACV-PVP 1:1, (e) 1:3 and (f) 1:0.5 ($\times 500$).

다(Figures 2, 3, 4 and 5). ACV 원료 분말은 판상 모양을 하고 있으며, 평균 입자크기(대각선 길이)는 $25\ \mu\text{m}$ 이었다. ACV를 수용성 고분자 없이 분사 건조시킨 시료는 입자가 감소하였으며 무정형을 띄었다. 고체분산체 시료의 경우, 냉동 분쇄기를 이용하여 기계적으로 분쇄한 시료의 경우에 비해 입자가 작고 균일하였다. 각 고분자별 비율에 따라 관찰

한 결과 고분자 비율이 높아질수록 뭉침 현상이 증가되는 양상을 확인할 수 있었다. 그러나 이것은 약물의 함량이 동일함을 감안할 경우 약물의 뭉침보다는 고분자 양에 따른 당연한 현상으로 예상되었다. 결국 난용성 약물의 국부적인 용해도 향상을 위해 비표면적을 넓히는 고체분산체에서 수용성 고분자의 비율이 중요함을 확인할 수 있었다.

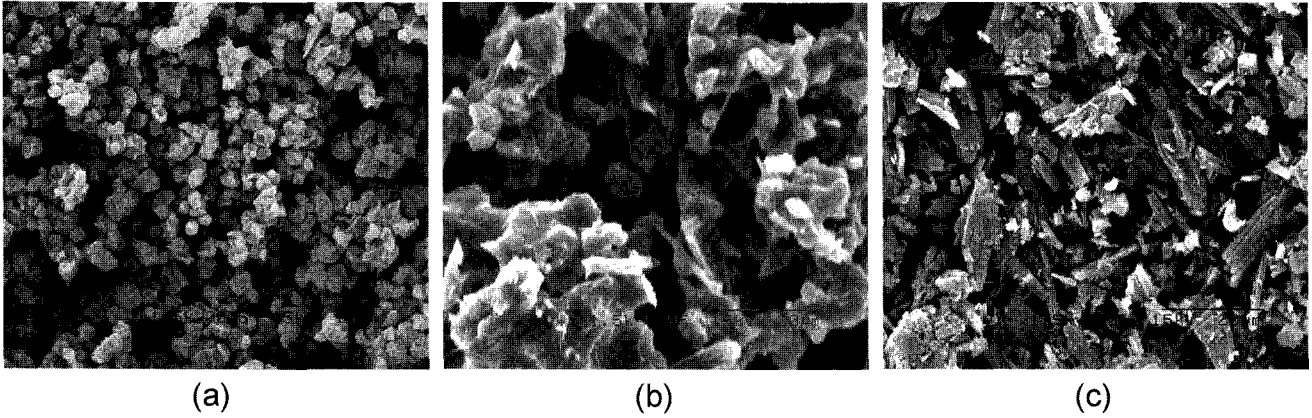


Figure 4—Morphology of (a) SAE 1, (b) SAE 2 and (c) SAE 3 (×1,500).

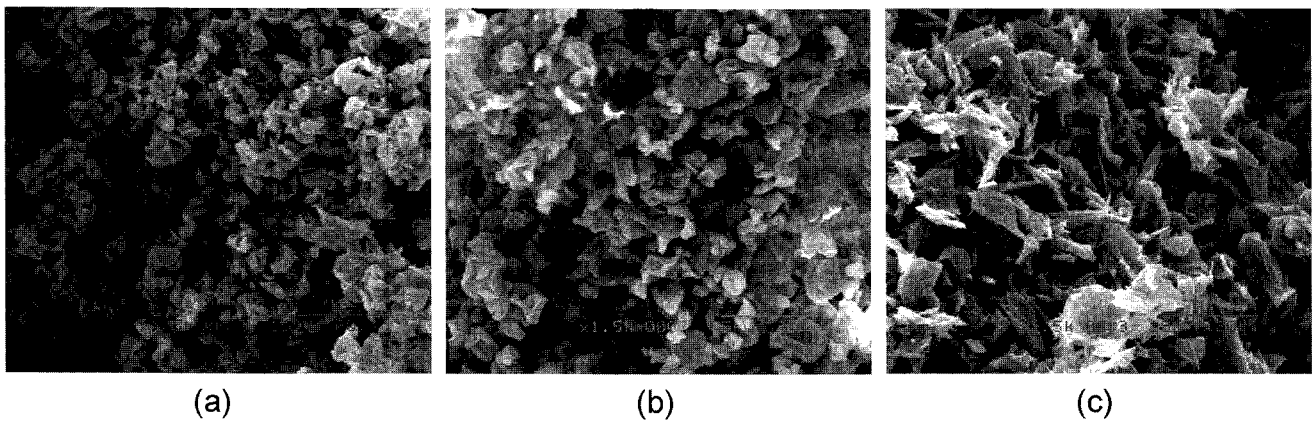


Figure 5—Morphology of (a) SAP 1, (b) SAP 2 and (c) SAP3 (×1,500).

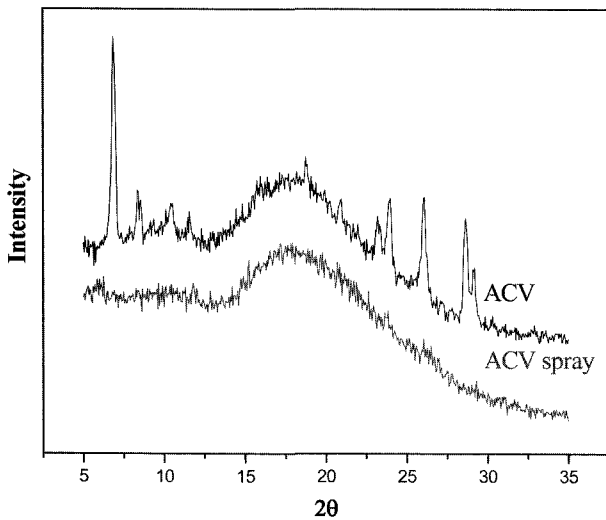


Figure 6—Crystallinity of ACV and spray dried ACV.

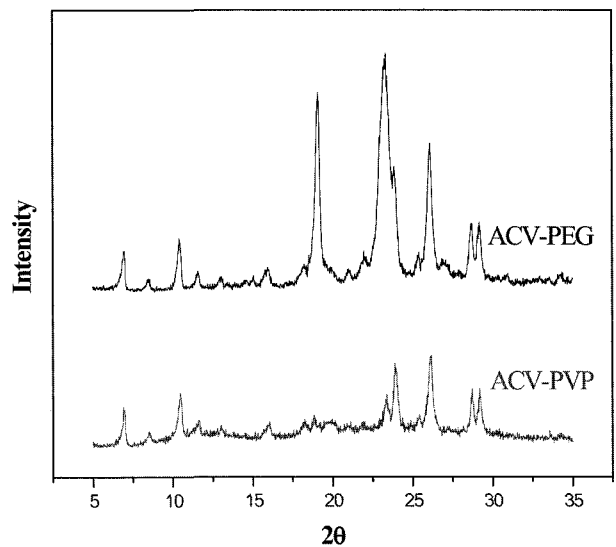


Figure 7—Crystallinity of mechanical mixing ACV-PEG and ACV-PVP.

결정성 관찰 (XRD)

순수한 ACV, PEG, PVP 및 이들의 고체분산체의 결정학적 특성을 Figures 6~9에 나타내었다. 결정성 약물로 알려진

ACV를 고분자 첨가 없이 분사 건조시킨 결과 거의 무정형을 보였다. 반면 물리적인 혼합 모델들은 모두 ACV의 결정성에

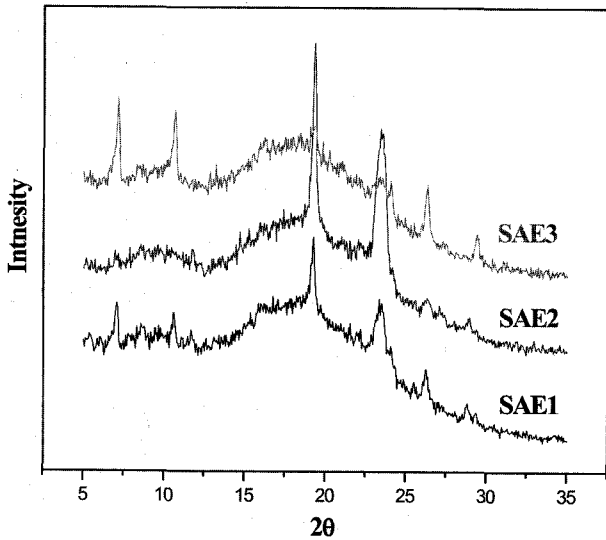


Figure 8—Crystallinity of SAE 1, SAE 2 and SAE 3.

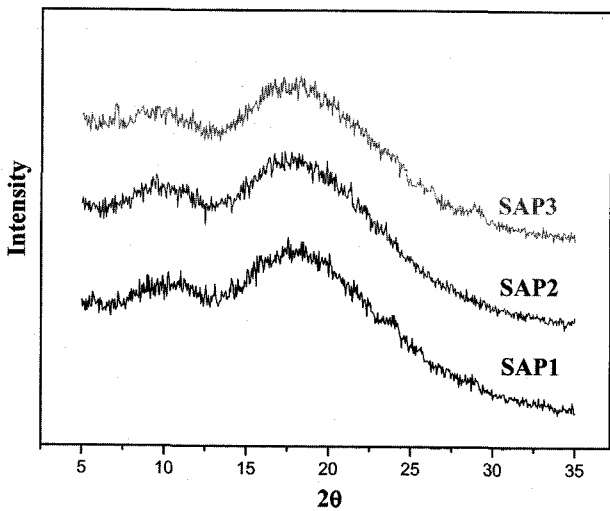


Figure 9—Crystallinity of SAP 1, SAP 2 and SAP 3.

변화가 없었다. 이로서 용매를 이용하여 약물을 용해시킨 후 급속히 용매를 제거하는 고체분산체 방식을 이용, 열역학적으로 불안정하여 용해시 결정의 격자에너지를 극복할 필요가 없는 무정형 약물을 제조할 수 있었다. 고체분산체에 있어서는 수용성 고분자는 약물이 극히 미세한 상태(분자의 크기가 가까운)로 혼합되었을 때의 단점인 입자들간의 응집이나 뭉침을 방지하여 흡수율을 증가시킬 수 있다.³⁰⁾ 고분자의 종류(PEG와 PVP) 및 비율에 따른 고체분산체 시료의 결정성을 확인하였다. PEG를 이용한 고체분산체 시료에서 ACV의 결정성은 거의 관찰되지 않았다. 그러나 고분자 본래의 결정성은 여전히 존재하였다. 이는 고분자의 비율을 달리한 실험의 결과로 더욱 확실해진다. PEG 6,000의 비율이 증가 할수록 결정성 피크가 커짐으로 확인할 수 있다. 이는 오히려 약물의

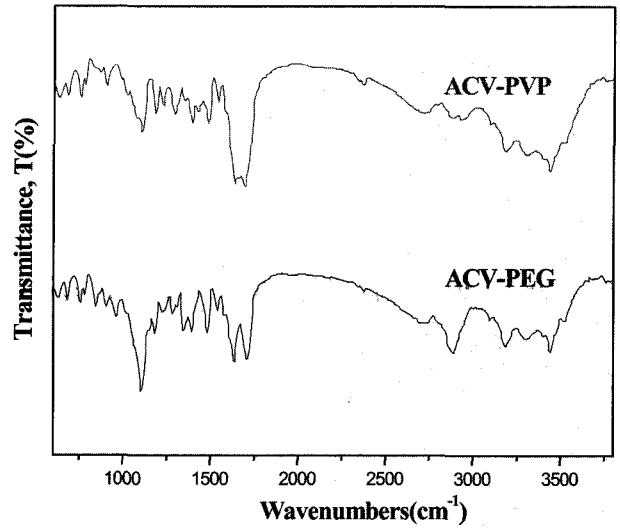


Figure 10—Result of FT-IR analysis of mechanical mixing model

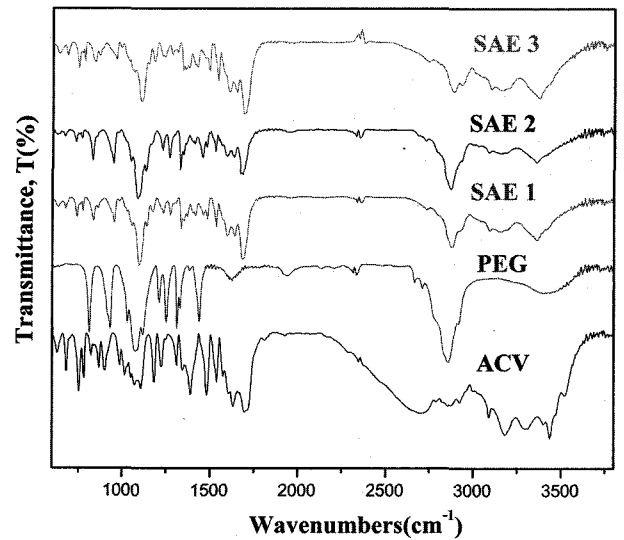


Figure 11—Result of FT-IR analysis of ACV, PEG, SAE 1, SAE 2 and SAE 3.

용해 거동을 방해할 것으로 예상되었다. PVP를 이용한 고체분산체 시료들은 모든 영역에서 결정성 피크가 관찰되지 않았으며, 이는 용매(증류수)에 용해된 ACV의 결정성이 감소되었으며, 분사건조를 통하여 용매가 제거된 상태에서도 결정성이 감소되었음을 의미한다. 또한 PVP의 비율을 달리하여도 결정성의 증가는 관찰되지 않았으며 이는 PVP의 고유한 성질 즉 무정형 고분자이기 때문으로 판단되었다. 결국 같은 비율일 경우 상대적으로 더 결정성인 PEG 대비 PVP를 이용한 고체분산체의 용해도가 높을 것으로 예상되었다.

FT-IR 분석 결과

FT-IR을 이용하여 제조한 시료 구성성분간의 상호작용을

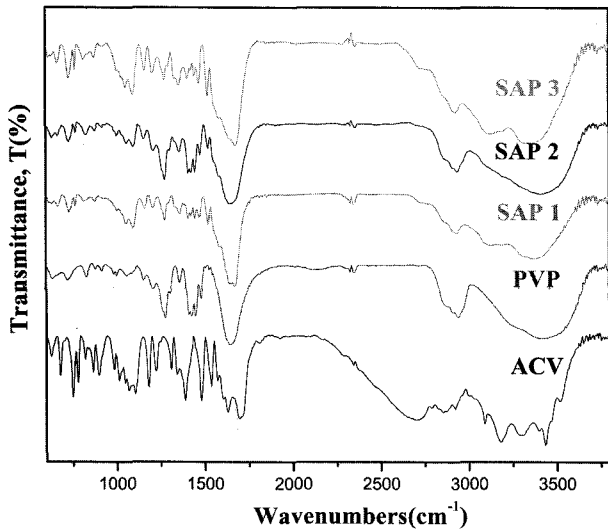


Figure 12—Result of FT-IR analysis of ACV, PVP, SAP 1, SAP 2 and SAP 3.

조사하였다(Figures 10, 11, 12 and 13). 고체분산체 시료들에 대한 FT-IR분석 결과 ACV와 PEG를 이용한 고체분산체 시료는 피크의 변화가 관찰 되지 않았으며, 이는 PEG가 증가할 때 PEG만 가지는 특정한 피크가 커짐으로 확인 가능하다. 반면 PVP를 이용한 동일한 제조 방식의 고체분산체 시료에서는 NH₂결합이 상당부분 감소하였고, 고분자의 비율이 증가함에 따라 감소 정도가 커짐으로 확인 할 수 있었다.

이로서 고체분산체 제조를 통하여 약물격자 사이에 고분자가 위치하여 용해도를 향상시키는 물리적인 결합뿐만 아니라 두 물질 사이의 물리화학적 분자간력을 통하여 용해도의 상승을 예상 할 수 있었다. 이는 물리적 요소인 입자 크기 감소와 결정성 감소 및 수용성 고분자와의 화학적인 결합이 난용성 약물인 ACV의 용해도를 향상시킬 수 있음으로 추측 할 수 있다. 또한 DSC 결과와 종합하여 볼 때 고온에서 작업하는 고체분산체 제조과정에서 우려되었던, 약물의 변성은 없는 것으로 판단되었다.

생체의 방출 실험

순수한 ACV, 분사건조한 ACV, 동결분쇄기를 이용하여 물리적으로 혼합한 시료 및 고체분산체 시료에 대해 용해 실험을 수행하였다(Table II). 순수한 ACV원료 분말의 용해도는 증류수에서 1.3 mg/ml이었으며, 인공 위액 및 인공 장액에서는 각각 15.00와 1.36 mg/ml이었다. ACV만으로 분사 건조하여 제조한 시료 역시 용해도에 차이가 없었다. 이로서 한가지 성분만의 입자크기 감소는 시간의 경과 후 결국 뭉침현상이 발생하여 용해도의 향상을 기대하기 어렵다는 것을 알 수 있었다.

Table II—Solubility of ACV in Various Solvents (Water, Gastric Juice and Intestinal Juice)

Sample	Solvent			
	Water	Gastric juice	Intestinal juice	
Intact ACV	1.30 ± 0.01	15.00 ± 0.04	1.36 ± 0.04	
Spray dried ACV	1.43 ± 0.08	14.61 ± 1.57	1.87 ± 0.21	
Mechanical mixing	ACV-PEG1	1.32 ± 0.05	17.90 ± 0.07	1.58 ± 0.01
	ACV-PEG2	1.29 ± 0.09	17.05 ± 0.05	1.47 ± 0.07
	ACV-PEG3	1.34 ± 0.03	18.01 ± 0.02	1.52 ± 0.04
	ACV-PVP1	1.29 ± 0.04	17.12 ± 0.04	1.58 ± 0.02
	ACV-PVP2	1.32 ± 0.02	17.44 ± 0.07	1.51 ± 0.11
	ACV-PVP3	1.34 ± 0.04	17.51 ± 0.11	1.49 ± 0.03
Solid dispersion	SAE 1	2.94 ± 0.02	18.07 ± 0.02	3.73 ± 0.04
	SAE 2	2.39 ± 0.06	15.97 ± 0.03	2.87 ± 0.01
	SAE 3	2.35 ± 0.04	21.73 ± 0.05	4.25 ± 0.05
	SAP 1	4.08 ± 0.06	18.00 ± 0.10	4.35 ± 0.07
	SAP 2	5.10 ± 0.03	16.52 ± 0.02	4.68 ± 0.04
	SAP 3	3.95 ± 0.08	17.73 ± 0.03	4.29 ± 0.08

(mg/ml, n=3, mean ± standard error)

ACV와 수용성 고분자간의 배합비를 달리한 물리적 혼합 시료들 모두 용해도실험에서 순수한 ACV원료의 그것과 별반 다르지 않았다. 이는 수용성 고분자가 약물의 격자 사이에 위치하지 못하여 뭉침현상을 방지하지 못했기 때문으로 판단된다. 또한 과량의 고분자를 첨가하여도 나노 수준의 분산체 제조 없이 용해도 향상은 얻지 못함을 확인하였다.

고체분산체를 제조한 경우, 특히 무정형 고분자인 PVP를 이용한 시료 (1:3, w/w)가 증류수에서 최고의 용해도가 관찰되었다. (5.10 ± 0.03 mg/ml) 이로서 난용성 약물 ACV와 무정형 고분자인 PVP를 이용하여 고체분산체를 제조 할 수 있었으며, 고분자와의 비율 또한 약물의 용해도에 상당한 영향을 준다는 사실을 알 수 있었다.

결 론

본 연구에서는 수용성 고분자 PEG와 PVP를 이용하여 난용성 약물 ACV의 고체분산체 제조를 통해 용출률 향상을 위한 실험을 수행하였으며, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 난용성 약물인 ACV와 수용성 고분자를 고온의 증류수에 용해시켜 분사 건조 방식으로 제조한 고체분산체는 수상에 노출시 향상된 용해거동을 보였다.
2. PVP (K-30)를 이용한 고체분산체 시료의 용해도가 동일한 양의 PEG를 이용한 시료보다 높았다.
3. ACV와 고분자 간의 비율은 1:1, 1:3 그리고 1:0.5중에서 1:3의 비율이 가장 우수함을 확인하였다. 이는 결국 고체

분산체 제조시 고분자의 종류와 더불어 비율이 중요함을 알 수 있었다.

감사의 글

본 연구는 KOSEF(R01-2001-00431)의 지원에 의하여 이루어 졌으므로 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) J.L. Ford, The current statue of solid dispersions, *Pharm. Acta. Helv.*, **61**, 69-88 (1986).
- 2) S.L. Lin, J. Menig and L. Lachman, Interdependence of physiological surfactant and drug particle size on the dissolution behavior of water-insoluble drugs, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 2143-2148 (1968).
- 3) J.K. Jeong, G. Khang, J.M. Rhee, H.C. Shin and H.B. Lee, Comparative bioavailability of ipriflavone by pharmaceutical preparation types, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **30**, 21-26 (2000).
- 4) J.K. Jeong, G. Khang, J.M. Rhee, H.C. Shin and H.B. Lee, Effect of molecular weights and mixture ratios polyvinylpyrrolidone on the bioavailability of ipriflavone solid dispersion, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **30**, 235-239 (2000).
- 5) K. Basavaiah and H.C. Prameela, Simple spectrophotometric determination of acyclovir in bulk drug and formulations, *IL FARM.*, **57**, 443-449 (2002).
- 6) N. Coceani, I. Colombo and M. Grassi, Acyclovir permeation through rat skin: mathematical modeling and *in vitro* experiments, *Int. J. Pharm.*, **254**, 197-210 (2003).
- 7) K. Sekiguchi and N. Obi, Studies on absorption of eutectic mixture. I. A comparison of behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866-872 (1961).
- 8) C.W. Witworth, H.W. Jun and L.A. Luzzi, Stability of aspirin in liquid and semisolid bases : substituted and nonsubstituted polyethylene glycols, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1184-1191 (1973).
- 9) M.J. Miralles, J.W. Mcginty and A. Martin, Combined water-soluble carriers for coprecipitates of tolbutamide, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 302-304 (1982).
- 10) R.L. Williams, C.D. Blume, E.T. Lin, N.H.G. Holford and L.Z. Benet, Relative bioavailability of chlorthalidone in humans: adverse influence of polyethylene glycol, *J. Phram. Sci.*, **7**, 533-535 (1982).
- 11) G. Khang, J.K. Jeong, J.M. Rhee, J.S. Lee and H.B. Lee, Effect of hydrophilic polymers on solid dispersions of ipriflavone to improve bioavailability, *Macromol. Chem. Symp.*, **14**, 123-134 (2001).
- 12) C. Leuner and J. Dressman, Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions, *Eur. J. Pharm. Boipharm.*, **50**, 47-60 (2000).
- 13) T.P. Shakhshneider, M.A. Vasilchenko, A.A. Politov and V.V. Boldyrev, The mechanochemical preparation of solid disperse system of ibuprofen-polyethylene glycol, *Int. J. Pharm.*, **130**, 25-32 (1996).
- 14) S.R. Vippagunta, K.A. Maul and S. Tallavajhala, Solid-state characterization of nifedipine solid dispersions, *Int. J. Pharm.*, **236**, 111-123 (2002).
- 15) L.A. Hergert and G.M. Escandar, Spectrofluorimetric study of the β -cyclodextrin-ibuprofen complex and determination of ibuprofen in pharmaceutical preparation and serum, *Talanta.*, **60**, 235-246 (2003).
- 16) Y.B. Lee, I.C. Oh, J.K. Park and S.C. Shin, Inclusion complex of analgesic and antiinflammatory agents with cyclodextrins (I): Enhancement of dissolution of ibuprofen by 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **23**, 11-18 (1993).
- 17) Y.E. Nashed and A.K. Mitra, Synthesis and characterization of novel dipeptide ester prodrugs of acyclovir, *Spectrochi. Acta, Part A: Molec. Biomolec. Spectroscopy*, **59**, 2033-2039 (2003).
- 18) P. Jolimaitre, M. Malet-Martino and R. Martino, Fluorouracil prodrugs for the treatment of proliferative vitreoretinopathy: Formulation in silicone oil and *in vitro* release of fluorouracil, *Int. J. Pharm.*, **259**, 181-192 (2003).
- 19) R.H. Christopher, J.H. Porter, G.A. Edwards, A. Mullertz, H.G. Kristensen and W.N. Charman, Examination of oral absorption and lymphatic transport of halofantrine in a triple-cannulated canine model after administration in self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) containing structured triglycerides, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **20**, 91-97 (2003).
- 20) H.J. Kil, S.H. Cho, G. Khang, S.Y. Jeung, K.S. Seo, B.Y. Yoon, B.K. Kang and H.B. Lee, Preparation of solid dosage form containing SMEDDS of simvastatin by microencapsulation, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **33**, 121-127 (2003).
- 21) R. Arky, Physician's Desk Reference, *Med. Econo. Com.*, **53**, 875-889 (1999).
- 22) L.M. Prince, A theory of aqueous emulsion. I. Negative interfacial tension at the oil/water interface, *J. Colloid. Interface. Sci.*, **23**, 165-173 (1967).
- 23) J.H. Yang, Y.I. Kim, H.J. Kim and K.H. Chung, Preparation and characterization of microemulsion containing ibuprofen, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **45**, 634-640 (2001).
- 24) D. Langevin, Microemulsions-interfacial aspects, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **34**, 583-595 (1991).
- 25) Y.S. Ahn, J.H. Song, B.K. Kang, M.S. Kim, S.H. Cho, J.M. Rhee, H.B. Lee and G. Khang, Preparation and characterization of liquefied ibuprofen using self-microemulsion drug delivery system (SMEDDS), *J. Kor. Pharm. Sci.*, **34**, 35-42 (2004).
- 26) R.A. Leblanc, L. Pesnicak, M. Godleski and S.E. Straus, Treatment of HSV-1 infection with immunoglobulin or acyclovir: Comparison of their effects on viral spread, latency, and reactivation, *Virology*, **262**, 230-236 (1999).
- 27) P. Brocklehurst, Acyclovir suppression of recurrent genital herpes in pregnant women at term was cost-effective, *Evi. Obste. Gynae.*, **1**, 54 (1999).

- 28) J. Haas, A. Fäth, K. Stingle, and B. Wildemann, Acyclovir treatment of experimentally induced herpes simplex virus encephalitis: monitoring the changes in immunologic NO synthetase expression and viral load within brain tissue of SJL mice, *Neurosci. Lett.*, **264**, 129-132 (1999).
- 29) Y.S. Ahn, H.Y. Lee, K.D. Hong, S.B. Jung, S.H. Cho, J.M. Rhee, H.B. Lee and G. Khang, Preparation and *in vitro* test of solid dispersion using acyclovir and water soluble polymer, *J. Kor. Pharm.*, **34**(3), 169-176 (2004).
- 30) R. Jachowicz, E. Nürnberg, B. Pieszczyk, B. Kluczykowska and A. Maciejewska, Solid dispersion of ketoprofen in pellets, *Int. J. Pharm.*, **206**, 13-21 (2000).