

이부프로펜과 셀룰로오스아세테이트의 고체분산체 제조방법에 따른 물리화학적 성질 및 용출 특성

이은용 · 오명준 · 김세호 · 성경열 · 이영현 · 김수진 · 서한솔 · 이동원[†] · 강길선[†]

전북대학교 BIN융합공학과, 고분자나노공학과

(2010년 5월 13일 접수, 2010년 7월 15일 수정, 2010년 9월 13일 채택)

Physicochemical Property and Release Behavior of Ibuprofen Solid Dispersion with Cellulose Acetate Prepared with Various Methods

Eun Yong Lee, Myeong Jun Oh, SeHo Kim, Kyong Yeol Seong,
Young Hyun Lee, Soo Jin Kim, Han Sol She, Dongwon Lee[†], and Gilson Khang[†]

Department of BIN Fusion Technology & Department of Polymer · Nano Scien Technology,

World Class Univ, Chonbuk Nat'l Univ, 664-14, Dukjin, Jeonju 561-756, Korea

(Received May 13, 2010; Revised July 15, 2010; Accepted September 13, 2010)

초록: 고체분산체는 난용성약물의 용해도를 향상시키는 기술로 용출특성은 고분자의 성질, 고분자의 함량 및 물리화학적 성질에 의하여 변화한다. 본 연구에서는 이부프로펜과 셀룰로오스 아세테이트를 사용하여 분무건조와 로터리 증발법을 사용하여 고체분산체를 제조하였다. 제조한 고체분산체의 표면성질을 주사전자현미경(SEM)을 사용하여 분석하였으며, X선 회절기(XRD)와 시차주사열량계(DSC)를 사용하여 결정성 변화를 관찰하였다. 고체분산체의 화학적 변화를 관찰하기 위하여 적외선 분광기(FTIR) 분석을 하였으며, 수분 친화도를 측정하기 위하여 수분접촉각 측정을 하였다. 용출 특성은 인공장액(pH 6.8) 및 인공위액(pH 1.2)에서 관찰하였다. 실험결과 약물의 결정성은 고분자의 비율이 증가하면 결정성이 감소하였으며, 화학적 변화는 없었다. 수분 친화도는 고분자비율과 비례하였으며, 분무건조로 제조된 고체분산체의 경우가 조금 높은 수분 친화도를 가졌다. 용출실험 결과 인공위액에서는 고분자의 비율이 높아질수록 용출률이 증가하였으며, 인공장액에서의 용출속도는 고분자의 비율과 반비례하는 것을 볼 수 있었다.

Abstract: Solid dispersion is used to improve the solubility of water-insoluble drug. Release properties depend on the characteristics of polymer and the physicochemical properties of solid dispersion. In this study the solid dispersions of ibuprofen and cellulose acetate were prepared using spray-drying and rotary evaporation. The physicochemical properties of the solid dispersions were analyzed by SEM, XRD, DSC, and FTIR. The hydrophilicity of polymer was analyzed by measuring the contact angle of water. The results of DSC and XRD analysis demonstrated that the crystallinity of ibuprofen was changed by solid dispersion preparation. The results of contact angle showed that hydrophilicity was proportional to polymer content. Release profile showed that for solid dispersion, the release rate of ibuprofen decreased as polymer content increased in intestinal juice (pH 6.8). The dissolution rate of ibuprofen was improved with increasing polymer content in gastric juice (pH 1.2).

Keywords: ibuprofen, solid dispersion, spray-drying, rotary evaporation, cellulose acetate.

서 론

고체분산체는 약물의 용해도를 효과적으로 향상시키는 기술로 친수성 전달체내에 난용성 약물과의 결합을 통하여 용해도 향상 및 용해속도를 조절할 수 있다.¹ 고체분산체의 제조 방법에는 용매증발법과 용융법이 있으며, 용매증발법은 진공건조, 동결건조, 분무건조 등의 방법이 있다.²⁻⁵ 본 실험에서는 고체분산체에 함유한 고분자의 함

량, 약물의 결정성, 약물과 고분자의 상호작용 및 수분 친화도 변화에 따른 약물의 용출률에 변화를 관찰하기 위하여 고분자의 비율과 제조방법을 달리하여 고체분산체를 제조하였다.⁶ 고체분산체 제조 약물로 이부프로펜을 사용하였으며, 고분자로는 셀룰로오스 아세테이트를 사용하였다.

이부프로펜은 프로피온산 계열의 비스테로이드성 약물이다. 이부프로펜은 불포화지방산에 의한 대사과정을 방해하여 해열, 만성관절염, 진통 등 통증완화 치료에 사용되며, 체내의 축적이 적고 우수한 해열작용을 나타내 해열제로 널리 쓰이는 약물이다.⁷⁻¹⁰ 그러나 이부프로

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: gskhang@chonbuk.ac.kr, dlee@jbn.u.ac.kr

펜은 물에 대하여 낮은 용해도를 가지며 위장관 출혈 및 소화성 궤양 등의 부작용을 일으키는 것으로 알려져 있다.^{11,12} 이러한 이부프로펜의 낮은 용해도로 인하여 소염, 진통 작용을 얻기 위해서는 약물의 복용량을 증가시켜야 한다는 단점을 가지고 있다. 이러한 난용성 약물의 용해도를 향상시키는 방법으로 고체분산체 제조가 있다.

셀룰로오스 아세테이트는 본 연구진의 전 실험에서 로지글리타존의 용출속도를 조절하는 실험을 통하여 고체분산체 제조 시 초기용출을 감소시키는 첨가제임을 확인할 수 있었다.¹³ 셀룰로오스 아세테이트는 주로 약물의 코팅제로 사용되며, 반투막 제조에 사용되는 물질이다.^{14,15} 반투막은 물의 통과가 가능하지만 염의 이동이 불가능한 막이다.¹⁶⁻¹⁸ 약물에 코팅하면 코팅층으로 물의 침투는 가능하나 코팅층 안쪽에 있는 물질은 물에 녹아도 셀룰로오스 아세테이트의 삼투막에 의하여 내부의 약물은 셀룰로오스 아세테이트 층을 빠져 나오지 못하여 결국 약물의 코팅제로서 작용한다.

본 실험에서는 약물의 용해도를 향상시키는 방법 중 하나인 고체분산체를 제조하였으며, 고체분산체의 물리화학적 특징을 관찰하고자 시차주사열량계(DSC)와 X선회절기(XRD) 분석을 통하여 결정성 변화를 관찰하였으며, 적외선 분광기(FTIR) 분석을 통하여 화학적 변화를 관찰하였다. 또한 주사전자현미경(SEM) 분석을 통하여 고체분산체의 표면성질을 관찰하였으며, 고체분산체의 수분친화도를 표면 접촉각을 이용하여 측정하였다. 고체분산체의 변화된 물리화학적 성질이 약물의 용출률에 영향을 보이는지를 관찰하기 위하여 인공장액(pH 6.8) 및 인공위액(pH 1.2)에서 용출특성을 관찰하였다.

실 험

시약 및 재료. 본 실험에 사용한 약물인 이부프로펜은 휴온스(한국)에서 제공받았으며, 고체분산체 제조에 사용된 셀룰로오스 아세테이트는 Aldrich(미국)에서 구입하여 사용하였다. 이들의 화학구조는 Figure 1에 나타내었으며, 그 외 모든 유기용매는 HPLC 등급을 사용하였다.

고체분산체 제조. 고체분산체 제조에는 로터리 증발법(RO)과 분무건조법(SD)을 사용하였다. 메탄올 100 mL과 아세톤 200 mL에 이부프로펜:셀룰로오스 아세테이트 비율을 각 1:1, 1:5(w/w%) 비율로 총 중량 6 g으로 설정하였다. 약물과 고분자를 공용매에 용해시킨 후 로터리 증발기(N-1000, EYELA, 일본)를 사용하여 70 °C에서 내부에 진공을 걸어 용매를 증발시켜 제조하였다. 제조한 고체분산체는 동결분쇄기(Freezer mill 6750, SPEX, 미국)로 분쇄한 후 250

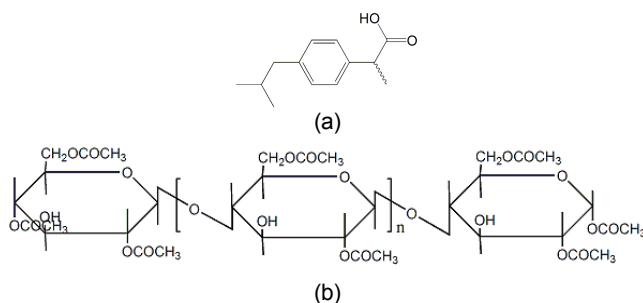


Figure 1. Chemical structures of (a) ibuprofen; (b) cellulose acetate.

Table 1. Conditions of Spray Drying

Parameter	Setting
Inlet temperature	130 °C
Outlet temperature	75 ± 5 °C
Atomizing pressure	10 × 10 kPa
Flow rate	0.3 m ³ /min
Pump speed	3 mL/min

μm 체로 걸렀다. 또한 분무건조 방법으로는 위와 같은 비율로 약물과 고분자를 용매에 용해시킨 후 분무건조기(SD-1000, EYELA, 일본)를 사용하였다. 분무건조기 조건은 Table 1과 같다.

고체분산체의 약물포집률 측정. 분무 건조된 고체분산체는 10 mL의 메탄올에 약물을 넣고 한시간 동안 교반하여 약물을 추출한 후 HPLC를 이용하여 측정하였다. 이후 총 사용된 고분자의 양과 사용된 약물의 비를 검출된 약물의 양과 비교하여 다음과 같은 공식을 이용하여 계산하였다.¹⁹

$$\text{포집률 (\%)} = \frac{\text{고체분산체 내의 약물함유량}}{\text{사용한 전체 약물의양}}$$

고체분산체의 형태학적 특성 관찰. 고체분산체의 입자 상태와 표면 관찰을 위하여 샘플을 탄소테이프에 고정시킨 후 백금 코팅을 10.0 kV로 30초간 실시한 후 LV-SEM(S-3000N, Hitachi Co, Tokyo, 일본)을 이용하여 관찰하였다.

FTIR 분석. 제조된 고체분산체의 화학적 변화를 관찰하기 위하여 KBr과 시료의 비율을 100:1로 고루 섞은 후 얇은 디스크를 제조하였으며, 분석에는 FTIR(GX, Perkin Elmer, 미국)을 이용하여 400~4000 cm⁻¹ 파장에서 분석하였다.

XRD 분석. 이부프로펜과 셀룰로오스 아세테이트 및 제조된 고체분산체의 결정성을 확인하기 위하여 XRD(D/MAX 02299V, RIGAKU, 일본)를 이용하여 분석하였다. X선 회절은 0.3 mm의 투명한 유리 기판에 일정량의 고체분산체 시료를 적층하여 5°/min의 속도로 10~60° 범위 내에서 30 mA, 40 kV 조건으로 측정하였다.

DSC 분석. 이부프로펜과 셀룰로오스 아세테이트 및 제조된 고체분산체의 열적 특성을 관찰하기 위하여 DSC(TA Instrument DSC 3100, Dupont, 미국)를 이용하여 10 °C/min의 승온 속도로 20~200 °C 범위에서 온도를 증가시켜 열적 특성을 확인하였다.

수분 접촉각 측정. 고체분산체의 수분 친화도를 측정하기 위하여 고체분산체를 얇은 판 형태로 제조 후 증류수 10 μL를 떨어뜨린 후 접촉각 측정기(TantecTM, CAM-PLUS micro, 미국)를 이용하여 측정하였다. 접촉각 측정은 증류수를 떨어뜨린 후 1분이 경과한 시점에서 측정하였다.

생체의 용출거동. 제조된 고체분산체를 각 50 mg씩 캡슐에 충전하여 제조하였다. 용출실험은 대한약전 제 9개정판에 기재된 용출시험법 제 2패들법을 사용하였으며, 용출액은 인공장액(pH 6.8) 및 인공위액(pH 1.2)으로 대한약전에 기재된 방법을 통하여 제조하였다. 용출기는 DST-8(Lab House, 한국)을 사용하였으며, 패들속도는 50 rpm, 용출액의 온도는 37 ± 0.5 °C, 용출액은 900 mL로 설정하였다. 정해진 시간에 1 mL을 시료를 취하였으며, 취한 만큼의 인공위액을

다시 충전하였다. 시료는 0.45 μm PTFE 필터로 여과한 후 HPLC 분석을 하였다.

HPLC 분석. 이부프로펜의 용출거동을 확인하기 위한 HPLC 분석기는 펌프(P-100, Futecs, 한국), UV디텍터(UV-1000, Futecs, 한국) 오토샘플러(AS-1000, Futecs, 한국)로 구성 되어졌다. 이동상은 0.2% 트리에틸아민을 인산을 사용하여 pH 3.2로 보정 후 아세트 니트릴과의 50:50(v/v%)비율로 제조하였다.²⁰ 사용하기 전에 초음파 분쇄기를 이용하여 잔존가스를 제거한 후 사용하였다. 이부프로펜의 검출과장은 215 nm로 설정하였으며, 분석에 사용한 컬럼은 ProntoSIL C₁₈(250×4.6, 5 μm)을 사용하였다. 유속은 1.0 mL/min로 하였고 시료주입량은 20 μL 로 설정하였다.

결과 및 토론

약물포접률. Table 2는 각 고체분산체의 포접률을 나타낸 것으로 1:1 비율의 포접률은 RO 방법으로 제조된 고체분산체의 경우 54%의 포접률을 보였으며, SD 방법으로 제조된 고체분산체의 경우 44%의 포접률을 보였다. 1:5 비율에서는 RO 경우 60%의 포접률을 보

Table 2. Preparation Conditions and Encapsulation Efficiency of Solid Dispersions (Weight Ratio)

Batch No.	Ibuprofen	Cellulose acetate	Solid dispersion method	Encapsulation efficiency (%)
1	3 g	3 g	rotary evaporation	54.5%
2	3 g	3 g	spray dry	44.1%
3	1 g	5 g	rotary evaporation	60.9%
4	1 g	5 g	spray dry	75.4%

였으며, SD 방법은 75%의 포접률을 보였다. 두 방식 모두 증가율은 다르지만 고분자 비율이 증가할수록 고체분산체의 약물포접률이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 또한 고분자의 함량이 적으면 RO 방법에서 약물의 포접률이 우수함을 보였으며 고분자의 비율이 증가하면 SD 방법이 약물포접률이 우수한 것을 확인할 수 있었다.

SEM 분석 결과. Figure 2는 이부프로펜과 셀룰로오스 아세테이트 및 각 배치별 고체분산체의 SEM이미지이다. 그림에서 보면 이부프로펜의 경우 크기가 매우 크며 결정성이 크게 나타났으며, 셀룰로오스 아세테이트의 경우 결정성이 관찰되지 않았다. 각 배치별 고체분산체의 경우 고분자와 이부프로펜의 비율에 따른 표면의 차이는 관찰할 수 없었다. 하지만 제조방법의 차이에서 표면성질이 다르게 나타나는 것을 확인할 수 있었다. RO 방법에 의하여 제조된 고체분산체의 경우 표면이 매우 거칠며 굴곡이 심한 것을 관찰할 수 있었다. 분무건조로 제조된 고체분산체의 경우 표면이 매우 매끄럽게 관찰되었는데 이는 고체분산체 제조 시 RO 방법에서는 용매의 증발이 비교적 느린 속도로 증발되었으며, 증발이 완료된 후에는 필름형태의 고체분산체를 수득하였으며, 이를 분쇄하는 과정에서 표면이 매우 불규칙한 것을 확인할 수 있었다. SD 방법으로 제조된 고체분산체의 경우 분무하는 동시에 용매가 증발하기 때문에 비교적 작은 크기의 형태로 고체분산체를 얻을 수 있었다.^{21,22} 이 때문에 SD 방법이 RO 방법에 비하여 처음부터 파우더 형태의 고체분산체를 얻을 수 있었으며, 이 때문에 매끄러운 표면을 띄는 것으로 사료된다.

FTIR 분석 결과. Figure 3은 이부프로펜, 셀룰로오스 아세테이트 및 제조된 고체분산체의 FTIR 분석결과로 이부프로펜의 분석 결과 카르복실산 피크가 3000 cm^{-1} 에서 나타나는 것을 볼 수 있었으며 1750 cm^{-1} 과 700 cm^{-1} 에서 파라 벤젠링 피크가 검출되는 것을 볼

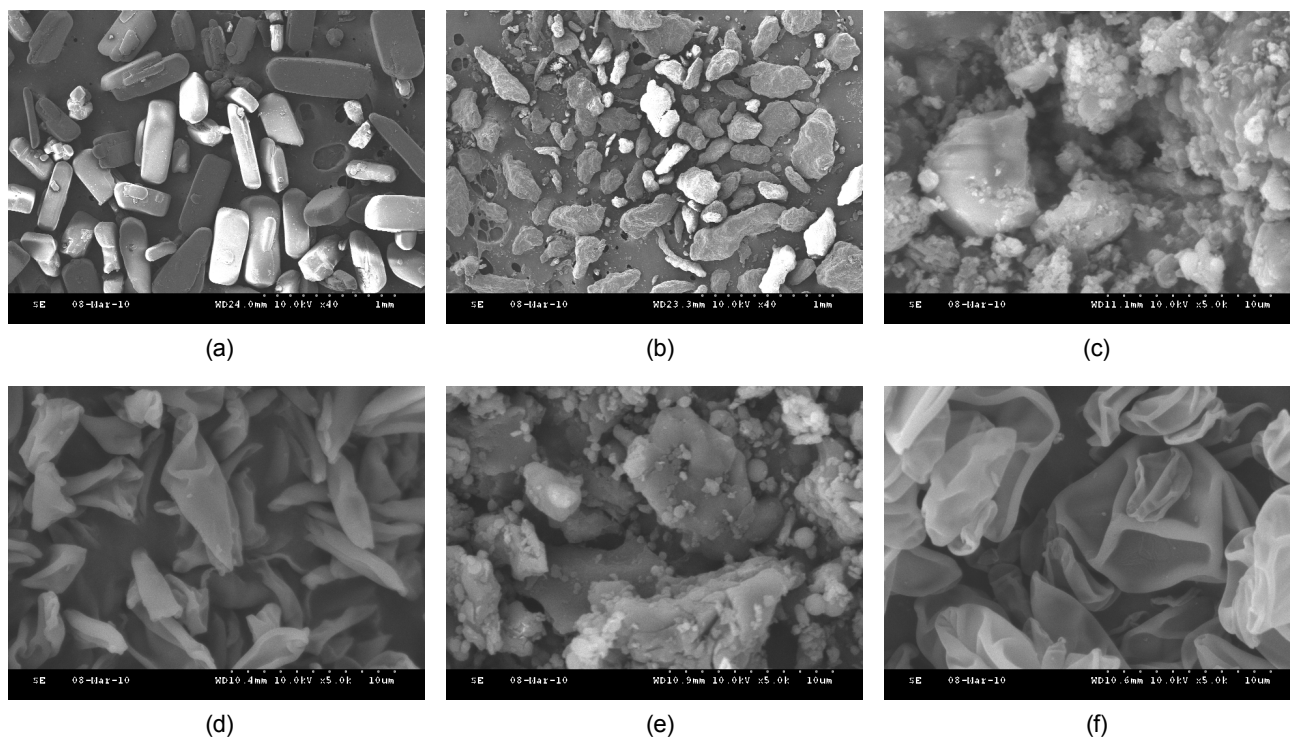


Figure 2. SEM images of (a) ibuprofen; (b) cellulose acetate; (c) batch 1; (d) batch 2; (e) batch 3; (f) batch 4.

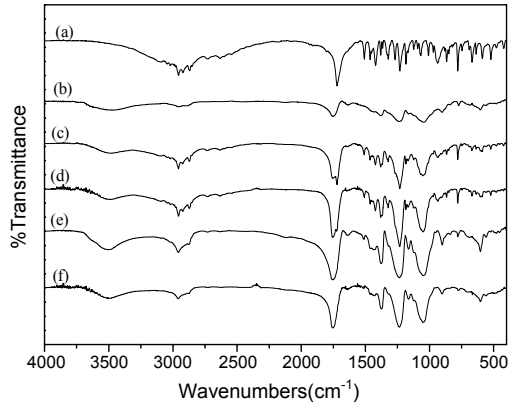


Figure 3. FTIR spectra of (a) ibuprofen; (b) cellulose acetate; (c) batch 1; (d) batch 2; (e) batch 3; (f) batch 4.

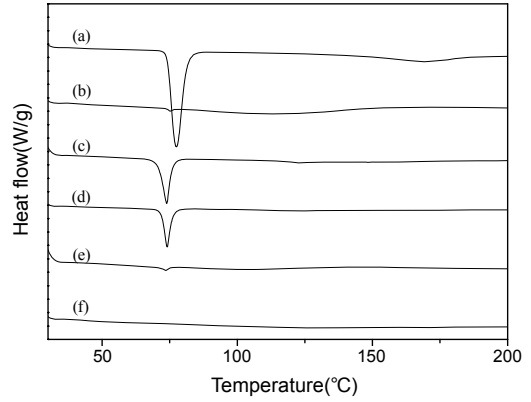


Figure 5. DSC thermograms of (a) ibuprofen; (b) cellulose acetate; (c) batch 1; (d) batch 2; (e) batch 3; (f) batch 4.

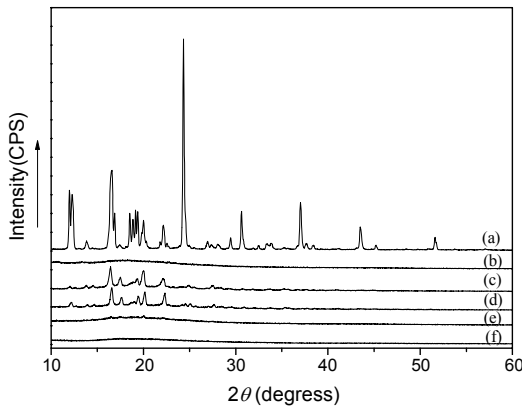


Figure 4. XRD spectra of (a) ibuprofen; (b) cellulose acetate; (c) batch 1; (d) batch 2; (e) batch 3; (f) batch 4.

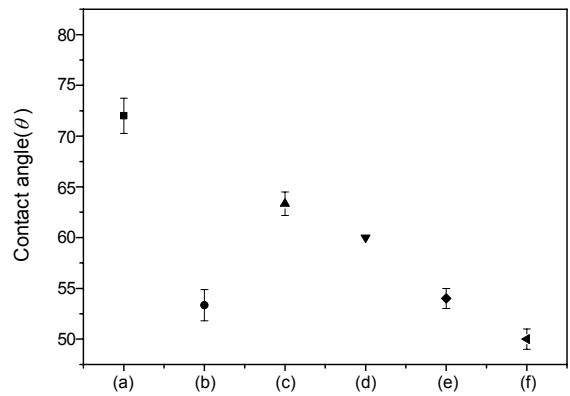


Figure 6. Apparent equilibrium water contact angle of (a) ibuprofen; (b) cellulose acetate; (c) batch 1; (d) batch 2; (e) batch 3; (f) batch 4.

수 있었다. 제조된 고체분산체의 FTIR 분석 결과 카르복실산 피크가 3000 cm^{-1} 에서 검출되었으며, 파라 벤젠 고리 피크 또한 관찰되었다. 이 결과 이부프로펜은 셀룰로오스 아세테이트와의 고체분산체 제조 시 화학적 변화가 없음을 확인할 수 있었다.

고체분산체의 결정학적 분석 결과. Figure 4는 XRD 분석결과로 이부프로펜의 XRD패턴을 보면 매우 넓은 범위에서 결정성 피크를 관찰할 수 있었다. 이는 이부프로펜이 결정성 약물임을 알 수가 있었다. 셀룰로오스 아세테이트의 경우 비결정성 고분자로 결정성 피크를 관찰할 수 없었다. 제조된 고체분산체의 XRD 패턴은 제조 방법에는 별다른 차이를 확인할 수 없었다. 하지만 고분자와 약물의 비율이 1:1인 경우 SD와 RO방법에서 15~20°에서 결정성 피크가 관찰되었으며, 1:5 비율에서는 고체분산체에서 결정성 피크가 관찰되지 않았다. Figure 5는 DSC 분석결과로 이부프로펜은 약 70 °C 부근에서 결정성을 나타내는 흡열피크가 나타나는 것을 확인할 수 있었으며, 셀룰로오스 아세테이트는 무정형 고분자로 흡열피크를 확인할 수 없었다. 제조된 고체분산체의 경우 1:1 비율에서는 70 °C에서 흡열피크가 관찰되었다. 이는 이부프로펜의 흡열피크와 같은 온도에서 관찰되었으며, 이 흡열피크는 1:1 비율의 고체분산체에서는 이부프로펜의 결정성이 존재한다는 것을 보여준다. 하지만 1:5 비율의 고체분산체에서는 흡열피크를 관찰할 수가 없었다. XRD데이터와 DSC데이터를 분

석한 결과 이부프로펜은 결정성 약물임을 알 수 있었다. 또한 고분자의 비율이 증가하면 제조방법에는 상관없이 이부프로펜의 결정성이 감소하는 것을 볼 수 있었다. 이는 용매가 증발하면서 녹아있던 약물이 재결정을 이루는데 고분자사슬과 이부프로펜 분자와 상호작용, 나노 크기의 분산 또는 분자상태로 되어 결정성이 감소하며 고분자의 비율이 증가하면서 분산 또는 상호작용의 기회가 증가하여 약물의 결정성이 감소하는 것으로 사료된다.²³

수분접촉각 측정결과. Figure 6은 수분접촉각 측정결과로 이부프로펜의 경우 72°의 표면 접촉각을 나타내어 친수성이 매우 낮은 것을 관찰할 수 있었다. 셀룰로오스 아세테이트의 경우 52°로 이부프로펜과 비교하였을 때 낮은 접촉각을 가지는 것을 확인할 수 있었다. 이는 이부프로펜이 셀룰로오스 아세테이트보다 수분친화도가 떨어지는 것을 보여준다. 또한 제조된 고체분산체의 경우 고분자의 비율의 증가 시 수분 접촉각이 낮아지는 것을 볼 수 있었다. 이는 이부프로펜에 비하여 수분 친화도가 큰 셀룰로오스 아세테이트의 비율이 증가하면서 수분 접촉각이 낮게 측정되었다.²⁴ 또한 제조 방법에 따라서 RO 방법이 SD 방법보다 높은 접촉각을 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 이는 SEM 이미지에서 보면 RO 방법이 SD 방법의 고체분산체보다 표면이 부드러워서 분무건조된 고체분산체의 표면접촉각이 낮게 측정되었다.

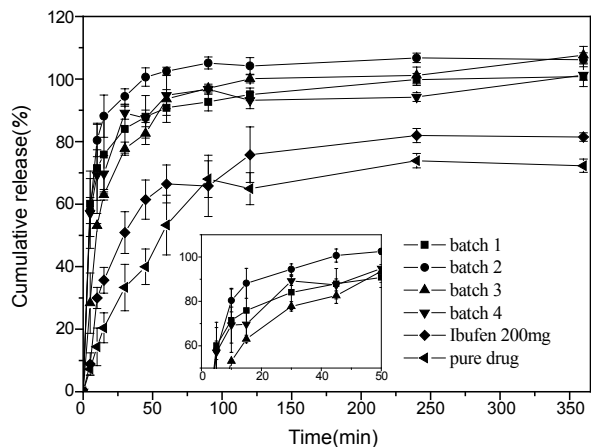


Figure 7. Dissolution behavior in simulated intestinal juice at pH 6.8 (n=3).

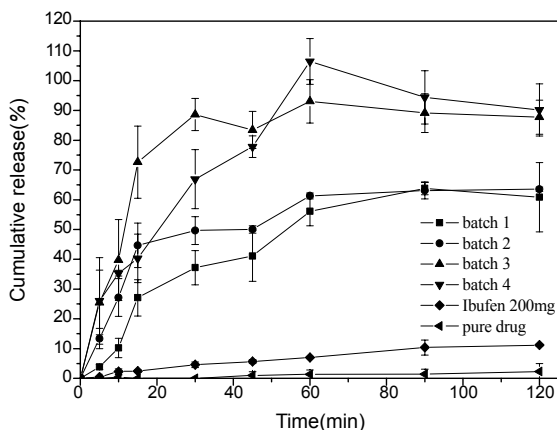


Figure 8. Dissolution behavior in simulated gastric juice at pH 1.2 (n=3).

생체의 용출 결과. Figure 7은 인공장액에서의 용출결과로 시판제(Ibufen 200 mg)와 원 약물의 경우 60~70%의 용출률을 보였다. 제조된 고체분산체의 경우 100%에 가까운 용출률을 보였으며, 제조방법이 동일한 경우 고분자의 비율이 증가하면 초기 용출률이 감소하는 것을 볼 수 있었다. 이는 셀룰로오스 아세테이트의 함량이 증가하면서 코팅제의 특성이 나타나 초기 용출률이 감소하였다.¹³ Figure 8은 인공위액에서의 용출 결과로 시판제와 원 약물의 경우 10%미만의 저조한 용출률을 보였다. 하지만 제조된 1:1 비율의 배치 1과 2의 고체분산체는 60%의 용출률을 보였으며, 1:3 비율의 배치 3과 4는 100%에 가까운 용출률을 보이는 것을 볼 수 있었다. 이는 제조과정에서 고분자의 비율이 증가하여 이부프로펜의 결정성 감소에 의하여 약물의 용해도를 향상되어 인공위액에서의 약물의 용출률이 크게 나타난 것으로 사료된다.^{25,26}

결론

본 연구는 셀룰로오스 아세테이트와 이부프로펜의 고체분산체 제조에 있어 제조방법 및 고분자비율에 따라 고체분산체의 물리화학적 성질 및 용출률 변화를 관찰한 실험이다.

본 실험으로 알 수 있는 사실은 이부프로펜과 셀룰로오스 아세테이트의 고체분산체 제조 시 화학적 변화는 없었으며, 고분자의 비율이 증가하면 결정성은 감소하는 것을 볼 수 있었다. 수분친화도는 고분자의 비율과 제조방법에 의하여 변하는 것을 볼 수 있었다. 고체분산체의 인공장액에서의 용출결과 시판제 및 이부프로펜은 60%의 용출률을 보이는데 제조한 고체분산체의 경우 100%의 용출률을 보였으며, 인공장액에서의 용출속도는 고분자의 비율에 크게 영향을 받는 것을 볼 수 있었다. 인공위액에서의 용출결과 시판제 및 이부프로펜은 10%의 낮은 용출률을 볼 수 있었으며, 제조된 고체분산체는 1:1에서 60%, 1:5에서는 90%의 용출률을 보였다. 또한 제조방법에 의하여 나타난 수분접촉각의 차이는 인공장액 및 인공위액에서의 용출속도에 변화를 주었다.

감사의 글: 본 연구는 세계수준의 연구중심대학(WCU 31R-20029)의 연구지원에 의하여 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. L. Gunawan, G. P. Johari, and R. M. Shanker, *Pharm. Res.*, **23**, 967 (2006).
2. D. J. V. Drooge, W. L. J. Hinrichs, M. R. Visser, and H. W. Frijlink, *Int. J. Pharm.*, **310**, 220 (2006).
3. D. J. V. Drooge, K. Braeckmans, W. L. J. Hinrichs, K. Remaut, S. C. D. Smedt, and H. W. Frijlink, *Macromol. Rapid Commun.*, **27**, 1149 (2006).
4. V. B. Pokharkar, L. P. Mandpe, M. N. Padamwar, A. A. Ambike, K. R. Mahadik, and A. Paradkar, *Powder Technol.*, **167**, 20 (2006).
5. E. Rodier, H. Lochard, M. Sauceaum, J. J. Letourneau, B. Freiss, and J. Fages, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **26**, 184 (2005).
6. R. Ghaderi, P. Artursson, and J. Carlfors, *Pharm. Res.*, **16**, 676 (1999).
7. M. Mahwshwari, A. R. Ketkar, B. Chauhan, V. B. Patil, and A. R. Paradkar, *Int. J. Pharm.*, **261**, 57 (2003).
8. C. S. Yong, S. H. Jung, S. M. Park, J. D. Rhee, and H. G. Choi, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **33**, 57 (2003).
9. P. Santi, S. Nicoli, G. Colombo, R. Bettini, M. Artusi, S. Rimondi, C. Padula, P. Rizzo, and P. Colombo, *Int. J. Pharm.*, **266**, 69 (2003).
10. A. A. Bousfiha, A. Maaroufi, A. Abid, and S. Tahiri, *J. de Pédiatrie et de Puericulture*, **16**, 407 (2003).
11. M. K. Ghorab and M. C. Adeyeye, *Pharm. Dev. Technol.*, **6**, 305 (1994).
12. T. P. Shakhshneider, M. A. Vasilchenko, A. A. Polito, and V. V. Boldyrev, *Int. J. Pharm.*, **130**, 25 (1996).
13. E. Y. Lee, W. Kim, Y. K. Kim, S. Eom, H. J. Park, K. Y. Seong, S. H. Kim, S. J. Kim, D. Lee, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, in press (2011).
14. S. Y. Lin and Y. Kawashima, *Pharm. Res.*, **4**, 70 (1987).
15. M. Jelvehgari, F. Atapour, and A. Nokhodchi, *Arch. Pharm. Res.*, **32**, 1019 (2009).

16. J. S. Cho, J. Y. Youn, B. S. Kim, J. M. Oh, M. S. Kim, G. Khang, and H. B. Lee, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **5**, 242 (2008).
17. H. K. Lonsdale, U. Merten, and R. L. Riley, *J. Appl. Polym. Sci.*, **9**, 1341 (2003).
18. H. Ohya, H. Jicsh, and Y. Nrgish, *J. Membrane Sci.*, **85**, 1 (1993).
19. Y. H. Lee, D. S. Kim, W. Kim, Y. K. Kim, E. Shin, H. J. Park, E. Y. Lee, O. Y. Kim, D. Lee, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **6**, 723 (2009).
20. S. Ravisankar, M. Vasudevan, M. Gandhimathi, and B. Suresh, *Talanta*, **46**, 1577 (1998).
21. J. S. Park, K. Jeong, J. H. Lee, Y. T. Kim, J. H. Park, S. I. Ahn, J. H. Mo, H. B. Lee, and G. Khang, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **38**, 119 (2008).
22. J. H. Park, S. Kim, S. I. Ahn, J. H. Lee, Y. T. Kim, D. S. Kim, W. Kim, D. Lee, J. M. Lee, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **6**, 77 (2009).
23. C. Dahlberg, A. M. Fureby, M. Schuleit, and I. Furo, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **39**, 125 (2010).
24. K. A. Levis, M. E. Lane, and O. I. Corrigan, *Int. J. Pharm.*, **253**, 49 (2003).
25. V. B. Pokharkar, L. P. Mandpe, M. N. Padamwar, A. A. Ambike, K. R. Mahadik, and A. Paradkar, *Powder Technol.*, **167**, 20 (2006).
26. G. R. Lloyd, D. Q. M. Craig, and A. Smith, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **48**, 59 (1999).