

수용성 고분자와 난용성 약물의 나노 고체분산화에 의한 생체이용률 증진의 최근 진보

강 길 선 · 정 제 교 · 이 종 문 · 이 정 식 · 이 해 방

1. 서 론

약물의 장내 투과도와 함께 용해도는 경구투여에 있어서 중요한 인자이며, 이에 따라 경구투여를 위한 약물 가용화의 최적 배합처방의 끊임없는 연

구가 필요하다.¹⁻⁷ 이러한 대표적 약물의 예로는 글리소폴민, 다이곡신, 페니토인, 설파티아졸 및 클로로암페시콜 등이 대표적이다.⁸ 최근 신약합성에 있어서 약효가 있는 잠재적 약물의 스크리닝 방법이 고도화되면서 많은 수의 난용성 약물이 신약으

강길선	정제교	이종문
1977~ 인하대학교 고분자공학과 (학사)	1984~ 인하대학교 고분자공학과 (학사)	1972 전북대학교 섬유공학과 (학사)
1981	1992	1976 전북대학교 섬유공학과 (석사)
1981~ 인하대학교 고분자공학과 (석사)	1992~ 인하대학교 고분자공학과 (석사)	1985 경희대학교 섬유공학과 (박사)
1985	1995	1977~ 전북대학교 섬유공학과 교수
1987~ 한국화학연구원 생체의료고분자팀	1998~ 전북대학교 금속공학과 (박사)	1992
1998 (선임연구원)	2002	1993~ 전북대학교 고분자공학과,
1991~ 아이오와 주립대학교 생체의료공	2000~ 삼천당제약(주) 중앙연구소 선임	현재 유기신물질공학과 교수
1995 학과 (박사)	현재 연구원	
1998~ 전북대학교 고분자공학과, 유기신		
현재 물질공학과 조교수		

이정식	이해방
1965~ 영남대학교 약학과 (학사)	1964 동국대학교 화학과 (학사)
1969	1966 동국대학교 화학과 (석사)
1974~ 미국 Temple대학교 약물학과	1974 유타대학교 재료공학과 (박사)
1977 (석사)	1974~ 노스캐롤라이나 치과대학
1986~ 미국 Temple대학교 약제학과	1976 선임연구원
1988 (석사)	1976~ 밀턴로이사, 로드사, 쉐달사,
1988~ 동신제약(주) 개발전무이사 겸	1984 책임연구원
1995 중앙연구소장	1984~ 한국화학연구원 생체의료고분자
1995~ 삼천당제약(주) 부사장 겸 중앙	현재 팀 책임연구원
현재 연구소장	

Recent Development Trends of the Improving Bioavailability by Polymeric Nanovehicles of Poorly Water-soluble Drugs

전북대학교 고분자공학과 (Gilson Khang, Je Kyo Jeong, and John M. Rhee, Dept. of Polymer Sci. Tech., Chonbuk Nat'l Univ., 664-14, Dukjin, Chonju 561-756, Korea)

삼천당제약 중앙연구소 (Jung Sik Lee, Res. Center, Samchundang Pharm. Co., LTD., 94-97, Youngdeungpo 7Ga, Seoul 150-037, Korea)

한국화학연구원 생체의료고분자팀 (Hai Bang Lee, Biomaterials Lab., KRICT, P.O.Box 107, Yusung, Daejeon 305-606, Korea)

로 등장되고 있다. 따라서 이러한 난용성 약물의 경구투여가 가능하도록 되게 하는, 즉 용해도를 최대한도로 증진시키는 일련의 연구들이 약물의 결정을 나노스케일로 하는 나노화를 위주로 왕성하게 진행되고 있다.⁹

난용성 약물들의 용해도를 어떠한 방법으로 증진시킬 것인가 하는 것은 Noyes-Whitney식으로부터 예측할 수 있다.^{10,11}

$$\frac{dC}{dt} = \frac{AD(C_s - C)}{h} \quad (1)$$

여기서 dC/dt 는 용해도, A 는 용해 가능한 표면적, D 는 약물의 확산계수, C_s 는 용해물질 내에서의 약물의 용해도, C 는 임의 시간 t 에서 용해물질 내에서의 약물의 농도, 그리고 h 는 용해되는 약물 표면의 확산 경계층의 두께이다.

상기 식 (1)에서 나타난 바와 같이 약물의 용해도를 증가시키는 방법으로는 (i) 약물의 입자크기를 나노수준으로 감소시킴으로 인한 가용 표면적의 증가, (ii) 약물표면의 적심성을 극대화시킴, (iii) 경계층 두께의 감소, (iv) 용해를 위한 적심 조건 확보, 그리고 (v) 생리학적인 동등조건에서 겔포기 용해도의 증가 등이 대표적이다. 이들 가능성 중에서 유체역학적 변화는 생체내에서 유지하기가 힘들며, 감수상태의 유지는 소장 내 점막층에서 약물, 그리고 내강내 액체의 조성 및 체적에 따라 좌우된다. 이러한 연구는 천연 및 합성 화합물을 사용한 투과증진 쪽으로 수행되고 있으나 특별히 증진되는 화합물이 아직 존재치 않는 것은 사실이다. 식후 상태에서의 약물투여는 용해도 증진과 가용화되는 시간의 증진의 한 요인이 될 수 있으며 이는 생물 동등성 용출액 내에서의 가용화 테스트에서도 증명되었다.¹² 그러나, 이들 중 가용화와 방출율의 증가를 위한 가장 매력적인 방법으로는 간단한 배합처방 접근법으로 용해도를 높이는 것이다.

표 1은 용해도를 증가시키거나 용해를 위한 가용표면적을 증가시키는 여러 배합처방과 화학적 접근법을 나타내었다. 물리적 제조법으로는 폴리모프의 이용,¹³ 약물의 무정형화¹⁴ 및 복합화 등을^{15,16} 들 수 있다. 난용성 약물분말의 분쇄에 의한 입자 크기의 감소는 이론적으로는 가용표면적이 증가하나 이 가용분말이 서로 뭉치는 경향을 보이고 공기 입자가 오히려 용해를 방해하는 것으로 나타났다.

표 1. 난용성 약물의 용해를 위한 가용표면적의 증가 또는 용해도를 증가시키는 방법 예

I. 물리적 개질	
· 입자크기조절	
- 마이크로제제화	
- 나노 현탁화	
· 결정거동의 개질	
· 폴리모프	
· 의사폴리모프 (용질포함)	
· 복합화/용해	
- 계면활성제의 사용	
- 사이클로덱스트린의 사용	
· 전달체내에 고체분산화	
- 공용혼합물화	
- 고체분산체 (나노수준이 아님)	
- 고체용액 (나노수준임)	
II. 화학적 개질	
· 용해성 프로드러그	
· 염화	

따라서 고체용액에서 용해도의 극부적인 증가의 효과를 겸비한 나노분자 수준의 분산체와 운반체의 용해도와 함께 용해질의 접촉면적이 최대되게 하는 방법이 제안되었다. 본 고에서는 난용성 약물이 분자수준 또는 나노수준으로 수용성 고분자내에 분산체를 이루어 경구투여 극대화를 위한 연구동향을 살펴보았다.

2. 고체분산체의 이론적 배경

2.1 공용혼합물

가장 간단한 공용혼합물은 고체상태에서 매우 제한적인 양이기는 하나 액체상태에서는 완전히 섞이는 두 화합물로 이루어진 것을 일컫는다(그림 1).¹⁷

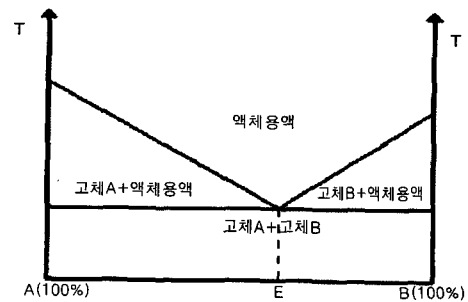


그림 1. 고체 A 및 B로 이루어진 공용계에서의 상도.

A와 B의 혼합물이 조성 E에서 냉각되면 A와 B는 동시에 결정화가 되는 반면 다른 영역의 조성이 냉각되면 한 화합물보다 다른 쪽의 화합물이 먼저 결정화되기 시작한다. 고체 공용혼합물은 두 조성에서 아주 고온 결정의 물리적 혼합물을 얻기 위하여 두 화합물의 공용체의 재빠른 냉각에 의하여 제조될 수 있다. 이때 난용성 약물과 수용성 운반체로 이루어진 조성 E의 혼합물이 수용액에 용해되면 운반체도 역시 빨리 용해되며 나노스케일화된 약물결정도 방출된다.^{18,19} 이때 얻어지는 현탁액의 큰 표면적은 용해도를 증진시키고 결과적으로 생체이용률을 증진시킬 것이다.

2.2 고체용액

고체용액은 여러 가지의 상과는 관계없이 단정한 상만으로 이루어지는 액체용액과 구분된다. 난용성 약물이 상대적으로 좋은 용해도를 갖는 운반체내에 고체용액은 경구용 생체이용률을 증진시키는데 특별한 관심이 집중되어 있다. 고체용액의 경우에는, 약물의 입자크기가 분자수준의 크기 즉 나노사이즈로 감소된다면 용해도는 운반체의 용해도에 의하여 결정된다.²⁰ 따라서 적절한 운반체의 선택은 약물의 용해도를 극적으로 상승시킬 수 있다.

고체용액은 두 가지로 크게 대별된다. 첫 번째는 이들의 상용성에 따른 분류로서 연속 또는 불연속 고체용액이며, 두 번째로는 용질분자를 약물이 전달체내에 분산되는 방법에 따른 것으로 치환결정, 격자간 결정 및 무정형으로 다시 세분된다.

2.2.1 연속 및 불연속 고체용액

2.2.1.1 연속 고체용액

연속 고체용액은 두 상이 모든 영역에서 상용성을 보인다. 이론적으로는 두 상간의 결합력이 각기 자기 분자끼리의 결합력보다 강한 것을 뜻한다. 이러한 연속 고체용액은 현재 약제학계에 보고된 바 없다.

2.2.1.2 불연속 고체용액

불연속 고체용액의 경우에는 두 상에 있어서 각 상의 용해도가 다른 상의 조성에 대하여 제한적인 예이다. **그림 2**에 대표적 상평형도를 나타내었다.¹⁷ α 와 β 는 전고체 용액의 영역에 나타내었다. 이 영역에서는 한 고체조성은 다른 고체조성에 완전히 용해된다. 그러나 어떤 임의의 온도 이하로 내려가면 두 조성간의 상호 용해도는 감소되기 시작한다. Goldberg 등이 제시한 실용적 의미에서의 고체용액의 정확한 정의는 두 조성간의 상호용해도가 5%를

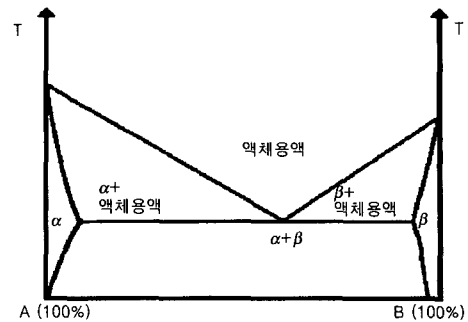


그림 2. 불연속 고체용액에서의 상도.

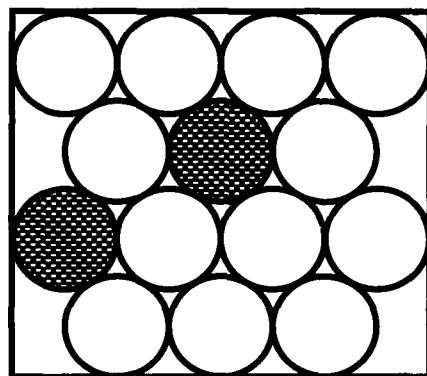


그림 3. 치환 결정 고체용액의 모식도.

초과할 경우이다.²⁰ 주어진 고체용액이 약물로서 응용할 수 있는지 없는지는 두 조성간의 상호용해도 뿐만 아니라, 캡슐의 최대중량도 중요한 인자로서 허용 최대한 중량은 대략 1 g이다. 약물이 운반체에 대하여 용해도가 5%라고 가정한다면, 이때 필요한 약물의 양은 50 mg 이상이라서 이 고체용액은 고체분산화의 응용으로 적합치가 않다. 따라서 고체용액의 경우 운반체에 대한 용해도가 5% 이상 되어야 최종 제제 배합처방으로 의미가 있다.

2.2.2 치환결정, 격자간 결정 및 무정형 고체용액

2.2.2.1 치환결정 고체용액

전통적인 고체용액은 용질분자가 결정격자 내에 용매분자의 치환이나 용매분자 사이에 용질분자가 삽입되어 있는 것이 예이다. **그림 3**에는 치환결정 고체용액을 나타내었다.²¹ 치환결정 고체용액은 용질분자의 크기가 용매분자의 크기보다 15% 이상 적을 때 가능하다고 알려져 있다.²²

2.2.2.2 격자간 결정 고체용액

격자간 결정용액은 용해된 분자가 용질분자 결정 격자 사이의 간극 공간에 위치해 있는 경우이다

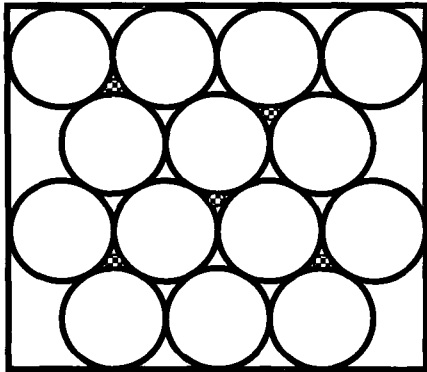


그림 4. 격자간 결정 고체용액의 모식도.

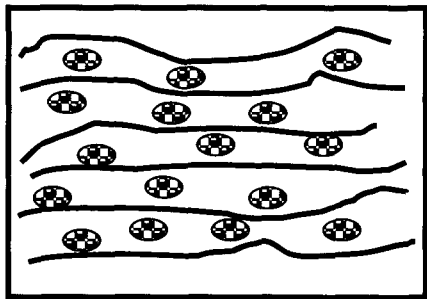


그림 5. 간극 고체용액의 모식도로서 고분자의 결정부분에 저분자 약물이 위치해 있다.

(그림 4 및 5).²³ 치환결정 고체용액의 경우 상대적으로 분자 크기가 고체용액 형태를 분류하는데 중요한 인자로 작용한다. 그러나 격자간 결정 고체용액의 경우에는 용질분자가 용매분자의 분자지름의 0.59배보다 크면 안 되며, 용질분자의 체적이 용매분자 체적의 20%보다 작아야 된다.²⁴

2.2.2.3 무정형 고체용액

무정형 고체용액에 약물이 분자 스케일로 무정형 용매 내에 불규칙하게 분산되어 있는 경우이다 (그림 6).²³ 시트릭산 내에 그리세오폴빈 고체용액을 Chiou와 Reigelman 등이 약물의 용해도를 증진시키기 위하여 무정형 고체용액을 처음 시도하였다.²⁵ 이후로 다른 전달체로서 요소, 수크로스, 맥스트로스 그리고 갈락토스 등의 당류들이 이용되었다. 최근에는 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리에틸렌글리콜(PEG), 그리고 셀룰로오스 유도체 등의 수용성 고분자들이 이러한 목적으로 사용되었다.

고분자 나노 전달체는 고분자 자신이 무정형 형태를 갖는 것처럼 제제 후에도 무정형 고체용액의

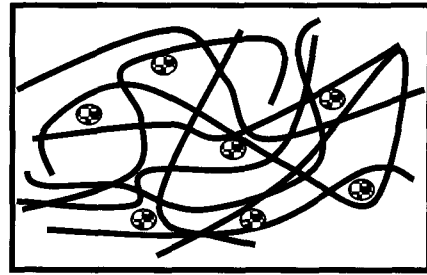


그림 6. 무정형 고체용액.

형태를 갖추어야 한다. 또한 용질분자들인 약물 분자들이 고분자사슬들에 가소제 역할을 하여 유리전이 온도를 낮추는 역할을 해야 한다.

3. 고체용액의 배합처방

1960년대 초반에 Sekiguchi 등은 난용성 약물의 용해도를 증진시켜 생체이용률을 극대화시키고자 공용혼합물을 처음 시도하였다. 수용성 전달체 내에 난용성 약물을 분자수준의 크기로 분산시키는 것으로 설파티아졸/요소와¹⁸ 크로탐페니콜/요소계를²⁶ 시도하였다. 이러한 새로운 시도로 이루어진 나노 복합체는 빠른 용출과 이의 결과로 증가된 생체이용률을 나타내었다. 이러한 증가된 생체이용률의 메카니즘으로는 우선 요소의 용해 후에 약물입자의 세분된 현탁액이 용해액체나 장액 내에 폭로되고, 좀더 잘게 나노크기로 분쇄된 입자크기와 약물의 증진된 적십성 때문에 현탁액 내에서 좀더 빠른 용해도를 나타낸다고 해석되고 있다.

Levy와²⁷ Kanig에²⁸ 의해서 시도된 고체용액의 연구는 공용혼합물과는 반대로 고체용액 내에 분산상이 분자크기 상태로 분산된 것이었다. Goldberg^{19,20,29,30} 등은 공용혼합물의 고체용액의 이론적 그리고 실질적인 이점에 대하여 설명하고 있다. 용해 특성의 증진은 입자크기의 감소로부터 이루어진다. 분자크기 수준의 나노분산은 결국 입자크기의 감소로 나타나고, 전달체가 용해되고 난 후 약물은 용해액에 분자수준으로 분산되어 즉, 나노분산의 고체형태로 존재하게 된다.³⁰ 용해속도의 증진에 대한 또 다른 가능한 설명은 약물이 고체용액 내에서는 결정구조가 아닌 무정형으로 변환되었기 때문이다.³¹ 고체용액의 용해 후에 약물은 과포화된 용액으로 존재하게 된다. 대부분의 경우에는 전

달체가 과포화된 용액으로부터 약물의 침전을 저지하기도 한다.³²⁻³⁴ 만약에 약물이 침전되면 이것이 가장 안정된 형태와 비교하여 높은 용해도와 함께 준안정 영역의 폴리모프로 침전된다.^{33,35} 또 다른 설명으로는 약물의 적심성의 증가 때문이다.²² 요소와 시트릭산과 같은 약물의 표면에 활성력을 나타내지 않는 전달체라고 하더라도 적심특성은 어쨌든 증가한다. 물론 표면활성이 큰 콜릭산, 바이염,³⁶ 폴리에스테롤에스터³⁷ 및 레시틴을³⁸ 사용할 경우 적심성의 증진은 더욱 크다. 전달체가 약물의 용해에 영향을 증진시킬 수 있는 다른 방법으로는 직접 용해 또는 공용매효과 등을 들 수 있다.

고체용액의 방출특성과 두 성분간의 물리적 혼합물 사이의 관계는 약물과 전달체 조합에 따라서 크게 달라질 수 있다. 예를 들면, 크레모포어 내에 프레드니솔론의 고체용액으로부터의 방출률은 두 성분의 간단한 혼합물로부터의 방출률과 거의 동일하다.³⁹ 글리뷰티드와 PEG 6000의 물리적 혼합물은 순수한 약물에 비교하여 볼 때 더욱 나은 용해도와 빠른 용출률을 보인다.⁴⁰ 동일하게 파라세타몰/요소의 용해도는 약물자체보다는 훨씬 높게 나타난다.¹⁹ 반면에 설파티아졸의 용해도는 요소의 혼합으로 인하여 역효과를 나타낸다.¹⁸ 일반적으로 약물자체, 물리적 혼합물 그리고 고체용액에 있어서 용출률을 비교하여 보면 고체용액이 모든 면에서 우수함을 알 수 있다.

3.1 고체용액의 제조방법

3.1.1 열용융 방법

Sekiguchi와 Obi는¹⁸ 간단하게 공용혼합물을 제조하기 위하여 열용융 방법을 시도하였다. 설파티아졸과 요소 혼합물은 공용온도 이상으로 용융시키고 얼음으로 냉각시킨다. 얻어지는 고체 공용물의 입자크기를 감소시키기 위하여 분쇄하였다. 여기서 냉각은 과냉각 상태로 유도시키며, 분산된 약물의 고체화는 전달체 매트릭스 내에 갇히게 된다. 분자수준의 나노분산은 과냉각도와 냉각속도에 따라 결정되어 제조공정에 따라서 얻어지는 분산체가 서로 상이하므로 반드시 최적조건의 설정이 필요하다. Sekiguchi와²⁶ Chiou 등은²⁵ 스테인레스 철판을 이용한 순간 냉각으로 냉각률을 증진시켰다. Kanig 등은²⁸ 고온의 용융체를 차가운 표면에 분산시키는 방법을 시도하였다. 또 다른 형태의 것으로는 Wacker 등에⁴¹ 의해서 시도된 사출성형에 의한 고체분산체의 제조 등을 들 수 있다.

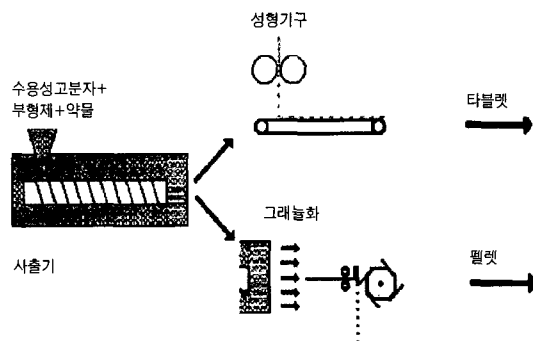


그림 7. 열용융 압출형태의 제제 모식도.

열용융 방법에 의한 고체용액의 제조에 있어서 중요한 필수조건은 용융상태에서 약물과 전달체의 상용성이다. 만약에 상평형도에서 상용성에 대한 차이가 있다면 대부분의 분자수준에서의 분산화가 일어나지 않는다. 또 다른 중요한 제한점은 약물과 전달체의 열적 안정성이다. 만약에 공정상에 있어서 고온이 필요하다면 약물은 분해되거나 증발될 것이다. 물론 산화반응은 불활성 기체나 진공을 사용함으로써 피할 수 있으며, 증발은 전 공정을 단 한계로 하면 해결할 수 있다.

이러한 제약 때문에 용매방법이 1970년과 1980년대에 성행하게 되었다. 그러나 최근에는 열용융 방법이 열용융 압출형태로 많은 실제생산이 이루어지고 있다.⁴² 압출방법은 플라스틱 성형에서 아주 널리 이용되는 것으로 Speiser와^{43,44} Huttenrath에⁴⁵ 의하여 제약분야에 처음 응용되기 시작하였다. 그림 7에 간단한 공정도를 보여주듯이 약물/전달체 혼합물이 동시에 용융되고, 혼합되며 그리고 압출된다.⁴⁶ 동시에 타블렛, 그레놀, 펠렛, 시이트, 스틱 또는 분말상태로 제제화된다. 이 공정의 아주 중요한 이점 중의 하나는 약물/전달체 혼합물이 가공 가능한 온도까지 상승되는 온도가 약물이 고온 온도에 견딜 수 있는 시간인 약 1분정도 밖에 안되는 것이다.

또 다른 고온에 안정된 공정은 고온회전 용융법이다. 약물과 전달체를 고온에서 아주 짧은 시간 내에 아주 고속의 혼합기를 사용하여 공기 내에서 또는 불활성 기체 내에서 용융시키는 것이다. 현재 이 고온 용융회전법을 사용하여 고체분산화제제를 수행하는 것은 테스토스테론,⁴⁷ 프로세스테론⁴⁸ 및 다이에노제스트⁴⁹ 등이 대표적인 예이다.

3.1.2 용매방법

용매방법이 소개되기 이전에는 대부분의 고체용매는 용융방법에 의하여 제조되었다. Tachibani와 Nakamura⁵⁰ 등은 약물과 전달체를 용매에 용해한 후 이 용매를 진공하에서 증발시켜 고체용액의 제조를 처음으로 시도하였다. 이 방법에 의하여 지용성인 베타-카로텐을 수용성 고분자 전달체인 PVP와 고체용액을 제조하였다. 이 증발법은 Mayer-sohn과 Gibaldi에⁵¹ 의하여 더욱 발전하였다. 글리세오폴빈과 PVP를 클로로포름 내에 용해시키고 이 용매를 증발시키면 고체분산체를 제조할 수가 있다. 이때 고체분산체로부터 글리세오폴빈의 용출률은 미세분말화된 약물자체에 비교하여 볼 때 11배 이상이나 증가하였다. 물론 이는 약물/전달체의 비에 따라서 변화할 수 있다. Bate는⁵² 용매증발법에 의하여 제조되는 고체분산체의 공침법이라는 개념을 처음 도입하였다. 이 경우에는 아주 정확한 의미로서 공침이라는 개념에 있어서는 거리가 있는 뜻이기는 하지만 현재까지 아주 널리 쓰이고 있다. Simonelli 등은⁵³ 설파티아졸과 PVP의 고체분산체의 제조에 있어서 염산의 부가로 인한 소금 내에서의 용액으로부터 침전화를, 예를 들어 좀더 정확한 의미에서의 공침이라는 개념을 정리하였다. 용매증발법에 의하여 제조되는 고체분산체 및 고체용액에 있어서 공침보다는 공증발이라는 개념이 좀더 정확한 것이 정설이다.

용매방법에 의한 고체분산체의 제조에 있어서 필수불가결한 조건은 약물과 전달체간에 공용매 내에 충분히 용해되어야 된다는 것이다. 이때 용매의 제거는 몇몇 방법에 의해서 이루어진다. 이때 적절한 온도 범위는 23~65 °C이며,^{54,55} 동결건조법⁴⁰ 또는 분사건조⁵⁶ 등이 사용된다. 유기용매 제거시에 작업조건인 조그마한 변수가 작용하면 최종 원하는 고체분산체의 물성은 많은 변화가 있다는 것에 유념해야 하고 또한 중요한 것이 잔류용매의 독성문제 때문에 100% 제거가 필수적이다.

이 용매방법의 출현과 함께 용융방법에서 야기되는 많은 문제들이 해결되었다. 예를 들면 고온에 불안정한 약물이라도 고체분산체를 제조할 수 있게 되었고 PVP와 같이 용융온도가 높은 수용성 고분자 전달체는 용융방법에서는 사용할 수 없었으나, 용매방법의 출현으로 전달체로서 사용 가능하게 되었다. 이러한 결과로 용매방법의 대부분이 고분자 전달체를 기초로 한 시스템으로 발전하게 되었다. 그러나 유기용매의 사용으로 환경문제 및 경제적인

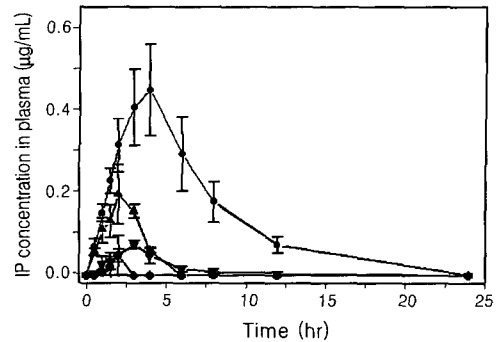


그림 8. 난용성 약물인 이프리플라본 (IP)의 제제방법에 따른 스프라그-달리 실험용 쥐에 대한 혈장농도의 변화. SIP (●), FIP + FPVP (▲), MIP (▼), FIP (◆) 및 IP (+), PVP와 IP는 5 : 5의 비율로 혼합된 것이다. n=3.

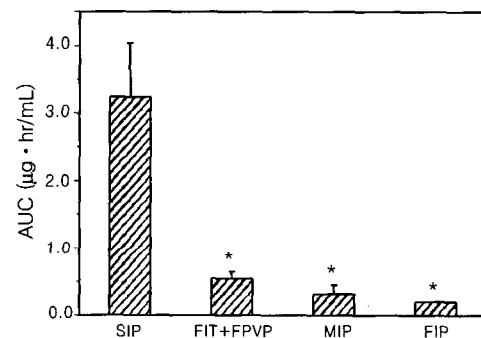


그림 9. 그림 8에서 나타난 총 혈장에 흡수된 이프리플라본의 양 (AUC, area under curve)을 나타낸 것으로 제제방법에 따라서 약물의 효율을 증진시킬 수 있다는 점에서 나노 제제화에 의한 효율을 단적으로 보여주고 있다.

문제가 용매방법으로 제조된 고체분산체에 있어서 문제가 되어 고온 용융사출법이 고체분산체의 제조 방법으로서 잠재성이 있음이 평가되고 있다.

3.1.3 제제형태에 따른 난용성 약물의 생체흡수율 변화

그림 8은 대표적인 난용성 약물인 이프리플라본 (IP)의 제제방법에 따른 경구투여 후의 혈장농도의 변화로서 SIP는 PVP와 IP를 분사건조하여 제조된 나노분산체, FIP + FPVP는 액체질소 내에서 물리적으로 분쇄한 후 혼합된 것, MIP는 막자사발로 단순 분쇄된 것, FIP는 IP와 PVP를 혼합한 후 액체질소내에서 분쇄한 것, 그리고 IP는 결정상태의 이프리플라본 원제를 나타낸 것이다. **그림 9**에는 총 혈장내에 흡수된 IP의 양 (크브내면적, AUC)으로써 SIP > FIP + FPVP > MIT > FIP IP의 순으로 나타났으며,^{1,2} 순수한 IP에 비하여 SIP가

약 70~80배의 흡수증진률을 보여 나노 복합화에 의한 흡수증진률이 뛰어남을 보이고 있다. 이로써 기대되는 효과로는 아주 적은 양의 약물로서 고효율의 생체흡수율을 나타내 투여회수와 총 투여량을 감소하고도 훨씬 나은 약효를 볼 수 있다는 잇점이 있다.

3.2 수용성 고분자 전달체

3.2.1 PEG

3.2.1.1 PEG의 일반적인 물성

PEG는 에틸렌옥사이드의 중합체로서 보통 사용되는 분자량의 범위는 200~300,000 g/mole이다. 대부분 고체분산체나 고체용액에 사용되는 PEG 분자량의 범위는 1,500~20,000 g/mole이다. PEG의 분자량이 600 g/mole이면 PEG는 액체이며, 800~1,500 g/mole에서는 바셀린과 같은 겔상태의 성상을, 2,000~6,000 g/mole 사이에서는 왁스와 같은 형태를, 20,000 g/mole에서는 딱딱하고 경도가 있는 결정상태를 취하고 있다. 물에 대한 용해도는 일반적으로 좋으나, 분자량이 증가하면 감소한다. 고체분산체의 형성에 있어서 PEG의 장점은 대부분의 용매에 대하여 좋은 용해도를 나타낸다는 것이다. 고체분산체에 있어서 사용 가능한 PEG의 용융온도는 65 °C 이하이어야 한다 (PEG의 분자량이 1,000인 경우에는 30~40 °C, PEG 4000인 경우에는 50~58 °C, PEG 20000인 경우에는 60~63 °C를 나타낸다).⁵⁷ 이렇게 비교적 낮은 용융온도는 용융방법에 의한 고체분산체의 제조에 있어서 장점이다. 또한 PEG가 어떠한 약물을 용용시킬 수 있는 면과 따라서 약물복합체의 적실성을 증가하는 것도 장점으로 꼽히고 있다.⁴⁰ 아스피린과 같은 비교적 용해도가 좋은 약물의 용출률도 PEG 6000과의 고체분산체를 제조함으로써 증가시켰다는 보고도 있다.⁵⁸

3.2.1.2 PEG 연쇄 길이의 영향

PEG의 분자량이 4,000~6,000 g/mole 사이의 것이 나노 고체분산체의 제조에 있어서 가장 많이 쓰이는 이유는 이 분자량 범위에서 물에 대한 용해도가 비교적 높은 반면에 흡수성에 대한 문제가 되지 않으며, 용융온도가 50 °C 안팎에 있기 때문이다.⁵⁹ 만약에 PEG의 분자량이 너무 낮은 것을 사용하면 고체분산체가 점성체로 되어 제제학적으로 공정상에 맞지 않게 된다. PEG 8000과⁶⁰ PEG 10000을⁶¹ 포함하는 고체분산체의 경우에는 순수한 약과 비교하여 용출률이 증진됨이 보고되고 있다.

PEG가 고체분산체로서 중요한 전달체임을 나타내는 14가지의 서로 다른 약물을 PEG 6000에 적용한 연구가 Dubois와 Ford에 의하여 수행되었다.⁶² 약물이 낮은 약물/전달체 비율일 때 (페닐뷰타존 경우에는 2%이하, 파라세타몰인 경우에 15%이하) 방출률은 약물의 물성에는 영향을 받지 않고 단지 전달체의 물성에 의하여 영향을 받는다고 보고하고 있다. 인도메타신의 결과에도 유사한 양태를 보임이 관찰되었다. 또한 방출률은 PEG 연쇄의 길이에 반비례함⁶³ 에토포시드와⁵⁹ 그리세오폴빈에서²⁵ 관찰되었다. 그러나 반대의 경우도 보고되고 있다. PEG 6000에 고체분산화된 글리뷰라이드의 방출은 PEG 4000보다는 빠른 것으로 나타나고 있는데⁴⁰ 이에 대한 가능한 메카니즘으로는 PEG 6000이 약물을 좀더 많은 양을 녹일 수 있고 이에 따라서 분자론적으로 분산화된 형태 내에서 좀더 많은 양이 존재하게 되며, PEG 6000의 높은 점도가 전달체에서 용출되어 나오는 약물의 침전을 저지한다고 설명하고 있다.

페닐뷰타존/PEG 고체분산화에 있어서 방출량은 PEG의 분자량에 의존하는 것으로 나타나고 있다.⁶³ 약물이 0.5~2%의 낮은 함량에서는 방출량이 PEG의 분자량이 1,500 > 4,000 > 6,000 > 20,000 g/mole의 순으로 나타나는 반면에 3~4% 함량에서는 PEG 1500 > 4000 > 20000 > 6000 그리고 5% 함량에서는 PEG 20000 > 4000 > 1500 > 6000의 순으로 방출됨을 보이고 있다. 이 방출률 순서는 고체분산체 결정화도와 관계가 있기 때문에 방출률은 분자론적으로 즉 나노스케일로 분산체가 이루어진 물 또는 양에 의존된다고 해석하고 있다. 이와는 상이하게 크로탐페니콜/PEG 고체분산체에 있어서는 PEG 6000 > 4000 > 12000 > 20000의 순으로 방출률이 나타남을 보이고 있다.⁶⁴ 또한 나프록센의 10% 고체분산체의 경우에는 PEG 4000, 6000 및 20000 모든 경우에 똑같은 방출률을 보임을 Mura 등은 밝히고 있다.⁶⁵

3.2.1.3 약물/PEG 비에 의한 영향

고체분산체의 경우에 있어서 약물/전달체의 비가 방출률 및 용출률에 영향을 끼치는 주인자 중의 하나이다. 만약에 약물의 비율이 너무 높으면 나노스케일로 분산되기보다는 분산체 내에 조그마한 결정 구조로 형성하게 된다. 반대로 전달체의 농도가 너무 높으면 약물의 결정화도가 완전히 소멸되고 이로 인하여 용해도와 약물방출률이 엄청나게 증가하

게 된다. Lin과 Cham은⁶⁶ 나프록센을 PEG 6000에 분산시켰을 때 20, 30 및 50%일 때보다 5 또는 10%인 경우가 약물의 방출이 훨씬 빠른 것을 알았다. 이러한 결과의 이유로는 X-선회절분석으로 설명될 수 있는데 나프록센이 낮은 함량에서는 무정형인데 반하여 높은 함량에서는 부분적으로 결정영역이 존재하는 것으로 해석되고 있다. 그러나 전달체 분률의 상한선은 경구투여 가능한 크기의 도제지 형태 내에 고체분산체가 이루어질만한 최적 조건을 설정해야만 한다.

3.2.1.4 약물/PEG 시스템의 영향

글리세오폴빈은 PEG 고체분산화의 연구로 가장 많이 수행된 약물 중의 하나이다. Chiou와 Reigelman 등은²⁵ 글리세오폴빈과 PEG를 고체분산화시켜 약물의 방출률을 획기적으로 증가시켜 이를 Gris-PEG[®]라는 상품명으로 출시되었다. Sjobqvist 등은⁶⁷ 이 10% 농도의 글리세오폴빈/PEG 3000 고체분산체에 약간량의 폴리소베이트,⁸⁰ 폴리에틸렌도데실테르 (Brij[®] 35), 소디움 도데실설페이트(SLS) 및 도데실 암모니움 브로마이드 등을 첨가하여 용출률과 용출량의 증가를 발견하였으며, SLS가 최고의 효과를 나타냄을 관찰하였다.

글리세오폴빈/PEG 6000/활석 시스템에서는⁵⁶ 글리세오폴빈/PEG 6000의 이성분계에서와 유사한 용출량과 용출률을 보였으나, 활석의 첨가는 가공성이 향상되고 점성이 감소하는 등의 이점이 존재한다고 보고하고 있다. PEG 4000과 고체분산체에 의하여 많은 약물들이 방출률의 증가를 확인할 수 있었는데 옥사제팜,⁶⁸ 피록시캄,⁶⁹ 졸피렘⁷⁰ 및 글리부라이드 등이⁴⁰ 대표적인 약물이다. 종종, *in vivo* 데이터는 약물의 생체이용률 증가라는 측면에서 방출률 증가의 중요성이 증명해준다. Arias 등은⁷¹ *in vitro*에서 방출률의 두 배 향상이 쥐의 실험에서 트리암트렌의 이노효과에서 증가를 보여 상관관계가 있음을 확인하였다. 또한 PEG 6000내에 고체분산화된 니페디핀의 방출 데이터와 오줌내에 약물의 제거 사이에 좋은 관계는 인체실험에 있어서 입증되었다.⁷² 유사하게 PEG 4000과 6000/카바마제핀의 고체분산체에서 방출률의 두 배의 증가는 약물현탁제의 생체이용률의 증가로도 연계되어 현재 Tegretol[®]이라는 상품명으로 시판되고 있다.⁵⁵ 노플로삭신/PEG 6000 고체분산체는 생체이용률의 증가를 보이고 있다.⁷³ 이러한 경향은 새로운 칼슘 길항제인 Sr 33557,⁷⁴ 케토프로펜,⁷⁵ 옥사제팜,⁷⁶

니페디핀,⁷⁷ 페니토인,⁷⁸ 우소데옥시콜린산,⁷⁹ 페노피브레이트⁸⁰ 및 프레드니솔론의³⁹ 경우에서도 관찰되고 있다.

분자량이 높을 경우에도 연구가 수행되었다. Perng 등은⁶⁰ 열용융 방법으로 제조된 5-리폭시게네이즈 억제제/PEG 8000 고체분산체에 있어서 방출률을 10배 이상 증진시켰다. 아이부프로펜/PEG 10000 고체분산체를 공중발법에 의해서 제조하였는데 활석을 첨가하는 경우가 방출률을 증가함이 보고되고 있다.⁶¹

3.2.1.5 PEG 고체분산 시스템에 있어서 문제점

PEG와 관계되는 독성의 문제에 있어서 고분자량체보다는 저분자량체에 좀더 큰 독성을 나타냄이 보고되고 있다. 대다수의 약물이 PEG와 상용성이 있으나, 아주 적은 수의 약물이 열용융 방법에 의하여 제조할때 안정성의 문제가 제기되고 있다.⁵⁷ 디설피람, 퓨레세마이드, 크로로치아자이드 및 클로프로파마이드와 PEG가 고체분산체를 이루었을 때 PEG의 분해가 관찰되었다.⁶² 또 다른 중요한 어려움은 경제적으로나 공업적으로 가능한 도스형태로서 고체분산체의 배합처방이 가능한지 의문이다. 만약에 분산체가 너무 연하면 타블렛 상태로 제조할 수 없는데 PEG의 경우 분자량이 너무 작은 경우에 이들이 가소제 역할을 하기 때문이다.⁵⁹

3.2.2 PVP

3.2.2.1 PVP의 일반 물성

PVP의 분자량은 대략 2,500~3,000,000 g/mole로서 이는 Fikentschers식에 의해서 계산된 K값으로 분류되며,⁸¹ 이들의 상관관계는 **표 2**에 나타내었다. PVP의 T_g 는 분자량과 수분함유량에 의하여 결정되나 PVP K25인 경우에는 155 °C의 T_g 를 갖는다.⁸² 이러한 이유로 PVP는 열용융방법에 의한 고체분산법이 많이 이용되고 있다. PEG와 유사하게 PVP의 물에 대한 양호한 용해도 때문에 대부

표 2. 해당되는 PVP의 분자량과 K값

K 값	평균 분자량 (g/mole)
12	2500
15	8000
17	10000
25	30000
30	50000
60	400000
90	1000000
120	3000000

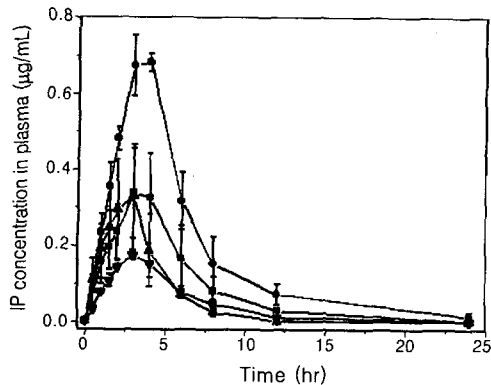


그림 10. IP/PVP의 분무건조에 의한 고체분산체의 동물실험을 나타낸 것으로 분자량 의존성이 큰 것으로 나타났다. SIP-K30 (●), SIP-360 (■), SIP-K90 (▲) 및 SIP-K17 (▼).

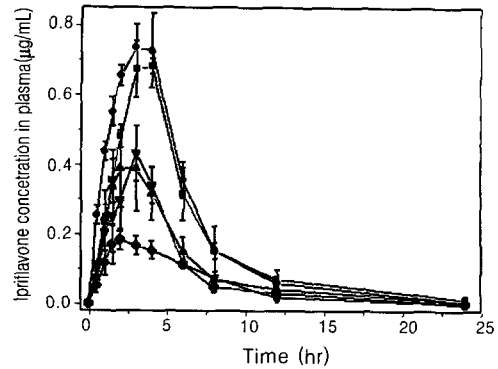


그림 11. IP/PVP의 비에 따른 생체이용률의 변화, SIP 3 : 7 (●), SIP 5 : 5 (■), SIP 1 : 9 (▲), SIP 7 : 3 (▼) 및 SIP 9 : 1 (◆).

분의 경우에 분산체의 적심성을 증가시킨다. PVP/플루페나믹산의 고체분산체에서 적심성이 증가되었고 따라서 용출률도 증가되었다.⁸³

3.2.2.2 PVP 연쇄 길이에 의한 영향

PVP의 연쇄 길이(분자량)는 고체분산체 내에 분산된 약물의 용해도에 확실하게 영향을 미친다. PVP 연쇄의 길이가 길면 길어질수록 PVP의 용액에 대한 용해도는 감소하며, 주어진 농도 내에서 점도가 상승된다.⁸¹ 클로람페니콜/PVP의 공중발체의 연구에 있어서 높은 분자량의 PVP인 경우에 클로람페니콜의 용해도가 감소한다.⁶⁴ 유사하게 인도메타신의 고체분산체에 있어서 PVP K12에 비하여 PVP K90이 느린 용해도를 나타내는데 이는 PVP K90에 의하여 생성되는 높은 점도가 분산체의 용해되는 표면의 주위에서 생성되는 확산계면에 좋지 않은 영향을 미치는 것으로 해석되고 있다.³³ 이러한 현상은 설파치아졸과⁵³ 페니토인의⁷⁸ 경우에서도 동일하게 관찰되고 있다. 그러나 프로부콜의 경우에는 이와는 다른 양상으로 즉, PVP K30 > K25 > K90의 순으로 방출률을 나타내고 있다.⁸⁴ 일반적으로 PEG의 고체분산체보다는 PVP 고체분산체의 분자량에 대한 방출률의 의존성이 높은 것으로 나타나고 있다.

그림 10에는 **그림 8** 및 **9**에서 시도되었던 SIP에 있어서 PVP의 분자량별에 따른 생체이용률을 나타낸 것으로서, PVP K30 > 360 > K90 > K17의 순으로 생체흡수율을 나타내고 있다. 따라서 IP/PVP 시스템에 있어서는 50,000 g/mole의 분자량이 최적인 것으로 동물실험 결과를 나타내고 있다.^{1,2}

3.2.2.3 약물/PVP 비율에 대한 영향

PEG의 경우와 유사하게 PVP가 높은 분율로 제조된 고체분산체가 약물이 높은 분율로 제조된 경우보다는 높은 약물 용해도와 방출률을 나타낸다. 예로서 알벤다졸의 경우에는 고체분산체의 PVP 비율이 증가하면 방출률이 증가하는 경향을 나타내고 있다.⁸⁵ Doherty와 York 등은⁸⁶ 퓨로세마이드/PVP 고체분산체의 방출경향을 결정화도의 함수로 관찰하였다. 50%의 퓨로세마이드가 함유한 고체분산체를 X선-회절분석기로 결정 영역을 분석한 결과 결정 영역이 관찰되었으나, 약물/전달체의 비가 2 : 3인 경우에는 분산체는 무정형으로 나타났다. 결정 영역이 포함된 분산체의 방출프로파일은 bi-phasic으로 나타내었는데 이는 무정형 영역이 빨리 용해되고 난 후 결정 영역이 모두 사라졌으며, 약물의 방출률은 증가하였다. 그러나 재미있게도 PVP의 양이 증가할수록 방출률은 감소하였다.⁸⁷ 피록시카/PVP 고체분산체의 경우, 약물/전달체의 비가 1 : 4까지는 방출률이 증가하다가 1 : 5와 1 : 6으로 제조된 경우는 다시 감소하는 경향을 나타내고 있으며, 이는 X선 회절분석연구에 의해서도 증명되었다. 즉, 1 : 4의 비율인 경우에는 무정형이었고, 다른 경우에는 준결정 영역이 관찰되었다. 이 경우, PVP K30과 약물/PVP의 비율이 1 : 4인 경우가 최대치를 나타내었다.

그림 11에는 IP/PVP의 나노 고체분산체인 SIP의 IP/PVP의 비율에 따른 혈장내 약물의 양, 즉 생체이용률 (AUC)을 나타낸 것으로 SIP 3 : 7 > SIP 5 : 5 > SIP 1 : 9 > SIP 7 : 3 > SIP 9 : 1의 순으로 나타내었다. 이의 원인으로서는 3 : 7 분율일 때가 분산체 제제의 젖음성이 제일 나으며, 약물의

용출속도도 제일 빠른 것에 기인된다고 해석하고 있다.³

3.2.2.4 약물/PVP계에 의한 영향

대부분의 PVP 고체분산체의 경우에는 사용된 분자량의 범위는 2,500~50,000g/mole (K12~K30) 이 사용되고 있다. PEG의 경우와 마찬가지로 그리 세오폴빈에서 가장 많이 연구되었다. PVP/글리세오폴빈 고체분산체의 첫번째 시도는 1966년 Mayer-sohn과 Gibaldi에 의해서 보고되었다.⁵¹ PVP K17로 제조되어진 고체분산체로서 용출률의 증가는 설파치아졸,⁵³ 하이드로클로로키아자이드⁸⁸ 및 피록시캠에서도⁸⁹ 연구되었다. 메페나믹산, 아자프로파존, 글라페닌 및 플로타페닌 등의 비스테로이드성 소염제 (NSAIDs)의 약물에 PVP K25와 같이 공중발시킨 나노복합체의 경우 약물의 방출률과 생체이용률이 PEG 6000보다 우월함을 보였다.⁹⁰ 게다가 NSAIDs의 투여시 장 내에서 발생되었던 궤양이 줄어들었으므로 나노 고체분산체의 장점을 보였다. 다른 연구로는 에토피사이드를 PEG 및 PVP의 고체분산화를 비교하였다.⁵⁹ PVP K25의 고체분산체의 경우가 PEG 3400, 6000 또 8000의 경우보다도 훨씬 방출률이 높았다. 이와는 반대로 PEG 3400과 6000에서부터 방출률은 PVP K17보다 높음을 관찰하였다. PVP K30을 전달체로 사용하였을 때⁵⁰ 리폭시게네이즈 인히비터 SB 210661,⁶⁰ 약한 염기화합물인 RS 8359⁹¹ 및 베니피린 HCl의 방출률⁹² 모두 증가하였다. 아테노롤의 경우에는 PVP K30의 경우에 다른 전달체를 사용한 경우보다도 방출률의 증가를 보였다.⁹³

3.2.2.5 PVP의 독성문제

PVP의 첫번째 의료용으로서의 사용은 1940년경에 혈장확장제이었다. 이는 텍스트란의 출현으로 사용이 감소되었으나, 의약제제분야에 있어서는 아직도 많이 사용되고 있다. 경구용으로는 독성이 없으나 근육주사에는 육아종의 형성으로 인하여 사용이 제한적이다.⁸¹

3.2.3 폴리비닐알코올(PVA), 크로스포비돈, 비닐피롤리돈-바이닐아세테이트 공중합체 (PVP-PVA)

PVA, PVP-PVA 중합체는 수용성 고분자이며, 크로스포비돈은 PVP의 가교중합체 형태로 수용액 중에서 팽윤된다. 니페디핀의 고체분산화 제조시 니코틴아마이드/PVP, 니코틴아마이드/HPMC, 니코틴아마이드/PVA의 비율이 1 : 3 : 1일 때 니페디핀 단독일 때보다 20배 정도 빨리 용해됨을 보였다.⁹⁴

그러나 HPMC와 PVP는 더 나은 결과를 보였다. PVA/PVP 공중합체의 경우에는 약물의 방출률을 극적으로 높임이 관찰되었다. 세포중식억제 약물인 HO-221의 고체분산체 연구에 있어서는 PVA/PVP 고체분산체가 25배 이상의 용해성을 보였고 또한 비이글견에 대한 생체이용률 역시 3.5배 이상임을 보이고 있다.⁹⁵ Momeghimi 등은⁹³ 아테노롤의 경우에 있어서 너무 높은 PVP/PVA 농도는 도리어 약물 방출률을 낮춘다고 보고하고 있는데 이 이유는 용해표면 부근에 확산 경계면에 있어서 높은 점도를 나타내기 때문이라고 해석하고 있다. 이와 유사한 결과는 카바마제핀과 PVA/PVP 공중합체를 공중발화하여 제조한 고체분산체에도 나타나고 있다.⁹⁶ 이 경우에 최적의 약물/전달체 비율은 1 : 4이었고 수용성 고분자의 분률이 높거나 낮더라도 크게 변하지는 않음을 보였다. 이 경우에 전달체의 높은 비율에서의 방출률의 감소는 겔생성효과에 기인하는 것이라고 나타나고 있다. 크로스포비돈의 경우에는 완전히 물에 용해하지는 않더라도 약물의 방출률을 증가시키는 제제방법으로 많이 사용된다. 퓨로세마이드에 대한 크로스포비돈의 비율이 1 : 2의 비율일 때 약물자체나 퓨로세마이드와 크로스포비돈의 물리적 혼합체에 비하여 용출률이 5.8배 이상 증가하였는데⁹⁷ X-선 회절분석 결과 고체분산체 내에 약물이 무정형 상태인 것으로 해석되었다.

3.2.4 셀룰로오스 유도체

3.2.4.1 셀룰로오스 유도체의 일반 물성

셀룰로오스는 천연 다당류로서 베타-1,4-글리코사이드 결합으로 이루어진 당류단위체로 이루어진 고분자량체이다. 적당한 알킬화 반응에 의하여 셀룰로오스는 메틸화 (MC), 하이드록시프로필화 (HPC), 하이드록시프로필메틸화 (HPMC) 및 여타의 여러 종류의 반합성 셀룰로오스 유도체로 나뉜다. 각 글루코스 단위체가 반응을 일으킬 수 있는 하이드록시 그룹이 세 개 존재하므로 평균 치환률이 세 개가 넘을 수 없고 때때로 HPMC 경우에는 유도체 자체가 또한 유도반응이 일어난다하더라도 역시 3을 넘을 수 있다. 또한 에스터화에 의하여 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 (CAP)와 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트 (HPMCP)도 제조할 수 있다.

3.2.4.2 HPMC

HPMC는 16.5~30%의 하이드록실기가 메틸화

되었고 4~32% 정도가 하이드록시 프로필기로 치환되었다. 예로서 2910 타입은 29%의 평균 메톡시화율과 10%의 하이드록시 프로필기화율을 나타낸다. HPMC의 평균 분자량은 10,000~1,500,000 g/mole 사이로써, 수용성이며 에탄올/티클로로메탄과 메탄올/디클로로메탄 혼합용액에 용해된다.⁹⁸

물에 난용성이며 낮은 생체이용률을 나타내는 알벤다졸을 HPMC와 고체분산화하였더니, 비이글전에 대하여 생체이용률이 증가하였으며 방출률도 증가함을 보였다.⁹⁹ 또한 HPMC가 알벤다졸의 재결정화를 방지하는 우수한 효과를 나타내었고 HPMC와 HPMCP의 혼합체가 더 나은 방출특성을 나타냄을 보였다. 유사한 결과가 닐바디핀,¹⁰⁰ 베니디핀⁹² 등에서도 관찰되었다. 니페디핀/HPMC 시스템에 있어서 방출률 향상을 보였으며, 이는 PVP 및 PVA 등에서도 관찰되었다.⁹⁴

3.2.4.3 HPC

HPC의 특성은 물, 에탄올, 메탄올 및 클로로포름에서 좋은 용해도를 나타내고 있으며, 평균 분자량은 37,000 g/mole (SSL형)에서 1,150,000 g/mole (H형)에 걸쳐 있다.¹⁰¹ Yuasa 등은¹⁰² 플러비프로펜과 HPC 고체용액에서 HPC의 분자량과 HPC의 비율에 따른 방출형태를 연구하였다. HPC의 분율이 증가할수록 그리고 낮은 분자량의 HPC일수록 방출률이 증가하였다.

3.2.4.4 카복시메틸에틸 셀룰로오스(CMEC)

CMEC 또한 셀룰로오스 에테르를 갖고 있으나, 산상태에서는 용해가 잘 안되는 것으로 나타나고 있다. pH가 5~6정도에서는 잘 용해가 일어나나, 더 낮은 pH에서는 CMEC의 종류에 따라서 용해도가 서로 상이하다. CMEC는 아세톤, 70% 이소프로판올, 60% 에탄올 및 디클로로메탄/에탄올이 1:1 혼합용액에서 잘 용해되는 것으로 나타나고 있다. 니페디핀 및 스피로노락톤과 CMEC 무정형 고체분산체에서는 pH 6.8에서 약물의 용출률이 극적으로 증가함을 보였다.¹⁰³ MFB-1041 약물의 생체이용률은 CMEC를 이용한 나노복합체에서도 증감됨을 관찰하였다.¹⁰⁴

3.2.4.5 HPMCP

HPMCP는 장용 코팅제로 널리 사용되는 것으로 종류에 따라서 pH 5 (HP 50) 또는 pH 5.5 (HP 55)에 잘 용해된다. 또한 유기용매에 대한 이들의 용해도는 종류에 따라 다르다. 분자량의 범위는

20,000~2,000,000 g/mole 정도이다.¹⁰⁵ 그리세오폴린의 pH 6.8에서의 용출률은 HPMCP의 공중발에 의한 나노고체분산화에 의하여 증가시킬 수 있다,¹⁰³ 이 경우 약물은 무정형인 것으로 나타났다. HP 55와 항박테리아 약물 MFB-1041의 분사건조법에 의한 나노 고체분산체 제조는 분말화된 약물에 비하여 약 12.5배의 용출률의 증가를 보였으며, 비이글전에 대한 생체이용률은 17배에 다르다는 것으로 나타났다.¹⁰⁴

세포증식억제 약물인 HO-221은 난용성 약물인데 이들의 HPMCP와의 고체분산체는 pH 1.2에서는 약물의 방출되지 않으나 pH 6.5에서는 방출이 되며, 이러한 현상은 pH 비의존성 고분자인 PVP와 PVP/PVA 고체분산체에서도 확인할 수 있었다.⁹⁵ 이러한 일련의 연구로부터 HO-221의 생체이용률은 비이글전에서도 뛰어난 것을 확인하였다. PVP/PVA 공중합체에서 공중발시킨 경우에는 30~60%의 생체이용률의 증가를 보였으나, HPMCP의 공중발체는 완전히 체내에 흡수됨을 관찰하였다. PVP/PVA 공중합체내에서의 공중발체는 십이지장내의 용용에 있어서는 완전한 흡수를 보였기 때문에 경구투여 후에 PVP/PVA 공중발체의 불완전한 흡수는 재빠른 용해에 따르는 약물의 침전과 위액내에서 과포화 용액의 형성 때문이라고 해석하고 있다. 이러한 일련의 연구는 위액에 대한 내성이 있는 수용성 고분자를 나노복합체로 사용할 경우 난용성 약물의 가용화에 많은 잠재력이 있을 것으로 사료된다.

그림 12에는 동비율을 적용하였을 때 수용성 고

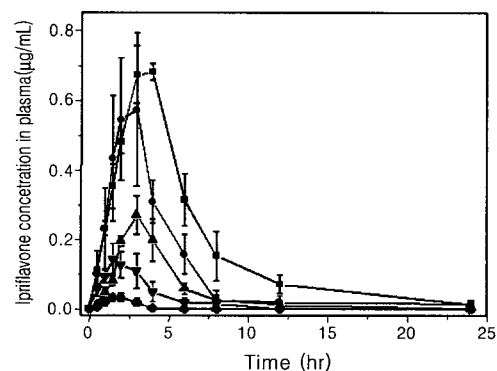


그림 12. 수용성 고분자 전달체에 따른 이프리플라본의 생체이용률 변화, SiP (■, PVP), SiH (●, HPMC), SiC (▲, CMC), SIG-6000 (▼, PEG-6000) 및 SIG-8000 (◆, PEG-8000).

분자 운반체에 따른 생체이용률을 나타낸 것으로서 IP에 있어서는 PVP>HPMC>CMC>PEG 6000 >PEG 8000 순으로 AUC 값을 나타내고 있어서 같은 약물이라도 나노 분산체의 고분자 종류에 따라서도 방출 및 생체내 흡수가 서로 상이함을 나타내고 있어 제형설계에 있어서 중요한 인자임을 알 수 있다.

3.2.5 폴리아크릴레이트 및 폴리메타아크릴레이트

폴리아크릴레이트와 폴리메타아크릴레이트는 약제학 분야에서 약물의 방출력을 개선하는데 코팅용으로 널리 사용되고 있으며, 대표적인 것으로는 유드라지트이다.¹⁰⁶ 유드라지트 중에서 유드라지트 E를 pH 5.0 이상의 완충용액에서는 용해되며, 또한 이보다 높은 pH에서는 팽윤되기 때문에 방출률을 증진시키는데 종종 사용되며, 유드라지트 L은 위장관 내에서 방출되는 것을 원치 않는 경우에 사용된다. 베니디핀과 유드라지트 E와 공중발시킨 고체분산체는 용해도가 베니디핀보다는 훨씬 높다. 반면 유드라지트 L은 pH 6.8에서 글리세오폴빈과 스피로노락톤의 용해도를 증가시켰다는 보고도 있다.¹⁰³

3.2.6 우레아

우레아는 인간 대사물의 최종적 산물이며, 무독성이다. 수용액에 대한 용해도는 1 이상이며, 대부분의 유기용매에 대하여 양호한 용해도를 나타낸다. 나노고체분산체 제제에 있어서 생체이용률 증가의 실험에 대한 첫번째 전달체이며, 설파티아졸에 대하여 응용되어 우레아와 공용체를 형성하여 뛰어난 생체이용률 증가를 보였다.¹⁸ 또한 Goldberg 등은³⁰ 클로람페니콜/우레아 나노복합체의 용출률이 빠른 것을 보였다. 요즘의 연구에는 우레아가 전달체로서 그리 많이 쓰이지는 않지만, 난용성 약물인 오피로삭신을 우레아와 함께 공중발시켜 고체분산체 제제화를 할 경우에 용출률이 세 배나 증가하는 것을 보였다.¹⁰⁷ 또한 열용융법으로 제조된 우루소데옥시콜린산과 우레아의 나노복합체제화의 방출률은 PEG 6000을 포함한 타 고분자의 복합체제화보다 훨씬 나음을 보였다.⁷⁹ 페니토인의 경우에는 우레아와 함께 고체분산체를 제조하였을 때 두 배 이상의 용해도를 보였으나, 이 경우에는 PEG 6000 전달체가 훨씬 나음이 관찰되었다.⁷⁸

3.2.7 당류, 폴리올 및 이들의 고분자

당과 이들의 유도체는 수용액에 잘 녹으나, 몇몇 소수의 물질들은 독성이 있음이 발견되어 다른 중

류의 고체분산체보다는 사용이 제한적이다. 대부분의 당의 용융점이 높아서 열용융방법으로 제조하기에 약물의 안정성에 문제가 되며, 또한 이들의 용해도가 대부분의 유기용매에 잘 녹지 않아서 공중발 방법으로 제조하기가 쉽지 않다. 그러나 이러한 단점에도 불구하고 몇몇 연구들이 시도되고 있다. 마니톨은 용점이 165~168 °C이고 250 °C 이상에서 분해되어 몇몇 약물이 고체분산체에 응용되었다. 니트로퓨란도인,⁷² 프레드니솔론,³⁹ 오피로삭신¹⁰⁷ 및 우루소데옥시콜린산⁷⁹ 등을 솔비톨과 고체분산체 제제화하여 방출특성을 증가시켰다. 니트로퓨란도인의 경우 마니톨 고체분산체보다 솔비톨의 경우가 좀더 나은 방출률을 보였다.⁷² 또한 프레드니솔론/솔비톨 분산체가 PEG, PVP, 우레아 및 마니톨을 포함한 다른 분산체보다는 나은 방출률을 보였다.³⁹ 키토산도 고체분산체로서 많이 사용된다. 키토산과 이들의 염형태인 키토산 글루타메이트는 니페디핀의 분산체의 경우에 약물분말보다 2배 정도의 향상된 방출률을 보였다.¹⁰⁸ 또한 공분말화에 의한 물리적 분산체와 비교하여 공중발체의 물성이 훨씬 더 빠른 방출률을 보여 고체분산체 제제화의 장점을 보였다.

3.2.8 계면활성제

계면활성제 나노복합체에 의한 생체이용률 증가는 적심특성 증가와 약물 가용화의 두 메카니즘에 의해서 이루어진다. 이들은 점막표면의 손상 등과 같은 잠재적 독성문제로 인하여 다른 전달체와의 혼합물로 제제화 된다. 예를 들면 PEG 4000, 6000 및 20000과 나프록센과의 나노분산체의 방출률은 SLS나 Tween⁸⁰ 등의 혼합물에 의해서 증진된다.⁶⁵ 전달체 시스템내에서 알칼리 도데실설페이트 계면활성제의 혼합물 고체분산체에서 고체용액으로 전환된다. 글리세오폴빈과 PEG 6000의 용용체는 일반적으로 결정영역이 생성되나, SLS를 혼합하면 고체용액으로 생성된다.¹⁰⁹

바일염이나 이들의 유도체는 간 내에서 스테로이드를 제조하는 원화합물이며, 소화 중에 지방과 기름의 유화에서 중요한 역할을 하는 천연 계면활성제이다. 다른 계면활성제와 같이 지용성 약물의 적심성과 용해도를 증진시켜 용출률을 향상시킨다. Stoll 등은³⁶ 콜린산, 데옥시콜린산 및 리토콜린산과 바일염 등의 공중발체는 방출률뿐만 아니라, 레세르핀의 유도효과도 증진시킨다고 보고하였다. 유사하게 하이드로코티손과 콜리에스테롤 및 여러 콜

리에스테르에스터 등과의 고체분산체가 방출률을 증가한다는 연구도 진행되고 있으나,³⁷ 전체적으로는 이 계통의 구체적 연구는 현재 이루어지지 않고 있다.

3.2.9 유기산 및 이들의 유도체

석신산과 시트릭산 등과 같은 유기산이 그리세오 폴빈의 방출률을 향상시켰다.^{25,29} 니페디핀과 니코틴 아마이드의 공용체, 니페디핀과 니코틴산아마이드의 공용체가 니페디핀 분말과 비교하여 볼 때 용출률이 6배나 증가하였고 PEG 6000을 사용하였을 경우에는 더 나은 연구결과가 얻어졌다고 보고하고 있다.⁷⁷ 니페디핀의 나노제제화에 있어서 HPMC와 PVP를 니코틴아마이드와 같이 배합처방하였을 때 니페디핀의 방출률이 아주 크게 향상되었다.⁹⁴ 니페디핀, 니코틴 아마이드, HPMC의 비율이 1 : 3 : 1의 고체분산체가 20배 정도의 증가를 보이는

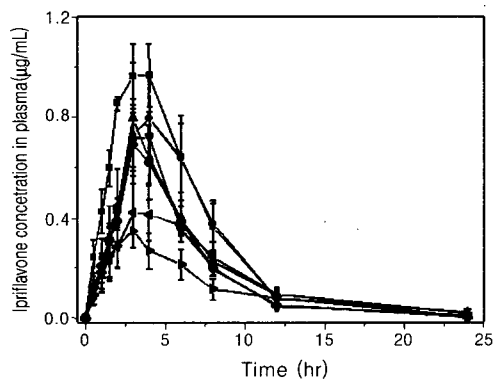


그림 13. IP/PVP/시트릭산 3성분계의 전달체로 이루어진 제형의 생체이용률 변화, SIPC-0.05 (●), SIPC-0.1 (■), SIPC-0.2 (▼), SIPC-0.3 (▲), SIPC-0.4 (◆), SIPC-0.5 (◀) 및 SIPC-0.6 (▶).

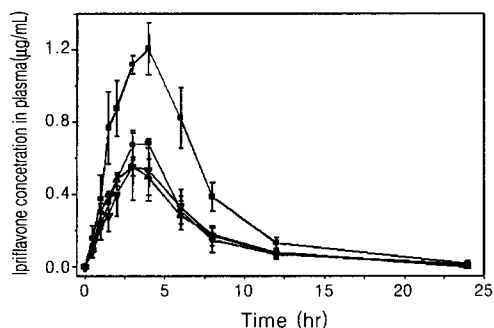


그림 14. IP/PVP계의 용매에 따른 생체이용률의 변화, SIP-MeCN(■), SIP- 공용매 (Acetone/EtOH) (●), SIP-MC (▲) 및 SIP-EtOH (▼).

최적의 결과를 나타내었다.

그림 13에는 IP/PVP의 비가 5 : 5으로 고정되었을 때 시트릭산을 처방한 3성분계에 있어서의 생체이용률 변화를 나타낸 것으로서 SIPC-0.1 즉, 시트릭산이 0.1의 비율로 처방된 3성분계에서 생체흡수율이 최고임을 나타내었고, 이는 SIP에 비해서도 거의 2배에 가까운 생체흡수율을 나타내어 이 역시 제형설계에서도 아주 중요한 인자임을 나타내고 있다.⁶⁻⁹

3.2.10 기타

콜라겐의 가수분해물인 Gelita[®] 콜라겐젤이 옥사제팜과 고체분산체를 분사건조로 제제하였을 때 방출률이 6배 정도 증진됨을 보였고,⁷⁶ 타정화한 이후에도 고체분산체가 물리적 혼합물이나 약물분말 자체보다¹¹⁰ 높은 방출률을 나타내었다. 펜타에리스리톨과²⁵ 인지질 등도⁵⁵ 응용되었다.

또한 용매증발법에 의한 나노분산체의 제조시 용매의 종류에 따라서도 생체이용률의 큰 차이가 나타나는데 **그림 14**에 IP/PVP계의 제조에 있어서 용매의 영향에 대하여 AUC의 변화를 나타내었다. 아세톤/에탄올 > 아세톤/에탄올 > 메틸렌클로라이드 > 에탄올의 순으로 생체이용률의 변화가 나타나 이도 역시 용매증발성과 함께 제제설계에 있어서 중요한 인자이다.⁶

3.3 나노고체분산체의 특성 결정

나노고체분산체에 대한 특성 결정방법을 **표 3**에 정리하였다. 이 중에서 가장 중요한 방법들은 열분석, X선 회절, IR 및 방출 및 용출테스트이다. 고체분산체의 특성 결정과 함께 이들 기기분석적 수단은 나노적으로 약물이 분산된 분산체, 약물이 부분

표 3. 고체분산체의 특성 결정을 위한 기기분석적 수단

- 용출 및 용해성 테스트
- 열적분석 방법
 - 시차열분석
 - 열스테이지 현미경
- 칼로리적 분석
 - DSC, DTA
- X선 회절분석
- 분광학분석 방법
 - IR, FTIR
 - 라만
- 현미경적 방법
 - SEM, TEM
 - 편광 현미경

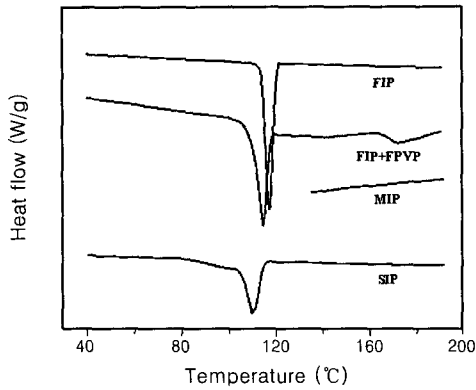


그림 15. 그림 8 제제에 있어서의 DSC 측정결과로서 발열반응 피이크로부터 결정화도를 유추할 수 있다.

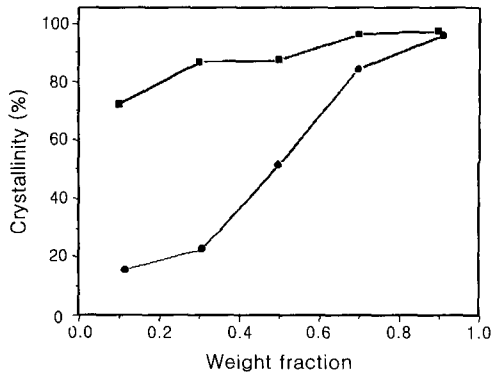


그림 16. 그림 11 (SIP, ●) 및 MIP (■)의 나노 전달체 시스템에서의 DSC 측정법에 의한 결정화도의 변화. SIP의 경우가 결정화도가 낮아서 생체이용률이 높은 이유를 알 수 있다.

적으로 분자수준에서 분산된 분산체 및 물리적으로 혼합된 제제들도 구별할 수 있다. 이러한 제제법의 복잡한 조성 때문에 나노스케일로 분산된 제제와 분자수준크기 이상으로 분산된 제제간의 분리가 어려우며, 따라서 서로 다른 분석에 의하여 도출된 결과는 다른 형태의 제제 형태로 오도될 수도 있다. 일반적으로 고체용액과 고체분산체간의 구분은 분자론적으로 분산화되어 결정상태가 없는 분산체와 결정화도가 없는 것이라 할 수 있다.

열적 분석방법 중에서는 DSC가 가장 많이 사용되며, 일차 및 이차 상전이 온도 등을 비교적 정확하게 측정할 수 있다 (그림 15).^{4,9} 발열반응 피이크는 어느 하나의 폴리모프가 좀더 안정한 폴리모프로 변환된다든지, 또한 용융피이크의 감소는 고체분산체 내의 약물의 상태가 결정상이기보다는 무

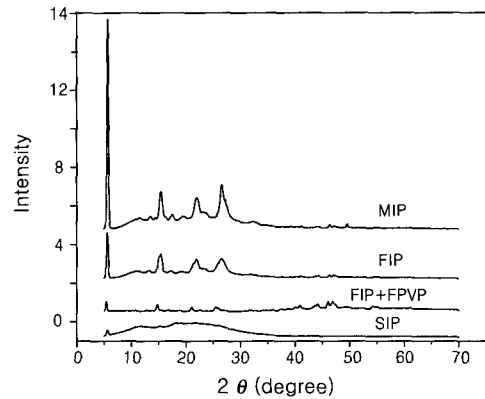


그림 17. 그림 8 및 15에 있어서 XRD 회절분석 결과, SIP의 결정화 지문에 제일 적음을 알 수 있어 이프리플라본이 PVP내에서 무정형으로 나노 분산화 되었음을 알 수 있다.

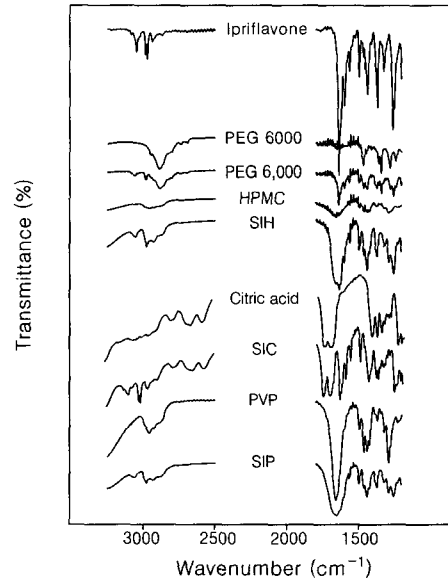


그림 18. IP, PEG 6000, SIG-6000, HPMC, SIH, 시트릭산, SIC, PVP 및 SIP의 3200~2500 및 1800~1200 cm⁻¹에서의 FT-IR 스펙트럼. 피이크의 변환으로부터 IP와 수용성 운반체간의 인력을 추측할 수 있다.

정형으로 존재한다는 뜻을 나타낸다 (그림 16).^{4,9} 결정화도도 정량적으로 측정할 수 있으나 2% 이하의 결정화도는 측정할 수 없다.

X-선 회절을 원리로 한 결정구조의 측정은 입사된 X-선 빔에 대한 반사 X-선의 간섭현상으로부터 측정된, 결정화도는 회절패턴의 지문처럼 나타난다 (그림 17). 이러한 특수 지문 때문에 약물 내의 결정화는 전달체 내의 결정화도로 나타난다. 또

한 DSC와 같이 고체용액이나 고체분산체도 구분 하나 5~10% 이하의 결정화도는 측정치 못한다.

결정구조 감소로 인한 구조적 변화는 관능기사이의 특히, 결합이나 상호작용의 변화가 생기는데 이는 IR로 측정할 수 있다 (그림 18). IR 스펙트럼 내의 모든 피크들이 결정변화에 대하여 민감치 못하기 때문에 기기분석시에 측정조건 등과 같은 여러 가지 조작기술로 약물과 전달체간의 분자간력을 예견할 수 있다.²

방출률 실험 자체만으로 고체용액이 형성되었는지 아닌지 결정하기에는 어려우나 타 물리화학적 데이터들과 보강하면 나노분산체 또는 나노에 가까운 분산체로 형성되었는지의 증거를 확보하는 데는 유용하게 사용될 수 있다. 고체분산체 제제화는 주된 목적이 약물의 용해 특성을 증가시키는 것이라면 방출실험 결과는 필히 수행되어야 될 방법이다. 잘 디자인된 방출실험은 약물의 용해도와 용출률이 증가되었는지의 명확한 판단을 제공한 것이며, 또한 결과적으로 생성된 과포화 용액이 안정할 것인지 빨리 침전화할 것인지를 판단도 제공한다. 순수한 약물분말, 물리적 혼합물 및 나노분산체 제제화의 방출실험 결과의 비교는 용해율 증가의 메커니즘을 유추할 수 있다. 이는 크게 두 가지로 대별되는데 (1) 용해도와 적십성 효과 및 (2) 고체분산체/고체용액의 형성으로 설명된다.

4. 나노복합체에 의한 고체분산제제의 장래

지난 20~30년 동안 나노 고체분산제제에 대한 일련의 실험결과는 난용성 약물의 방출률과 경구 생체이용률을 증진시키는데 많은 공헌을 하였다. 나노고체분산체에 대하여 계속적으로 연구되어야 할 것으로는 (1) 제조방법의 대량생산화, (2) 분산체의 가공 중 또는 보관 중의 물리적 안정성 및 (3) 방출률 증가를 위한 전달체 및 이들 분율의 조절 등이다. 전달체/약물 비율이 높아야 하는 제제에서 약물복용에 있어 치료영역 도스에 필요한 양이 타블렛이나 캡슐이 복용시 삼키기에 적당한 크기이어야 한다. 따라서 높은 도스에 있어서는 전체 약물의 양이 문제가 될 수도 있다. 또 한가지의 중요한 문제점은 *in vitro*와 *in vivo* 결과에 있어서의 상관관계이다. *In vitro*의 방출률 테스트에서 빠른 율을 보이던 제제가 경구 생체이용률을 증진시

키는데 있어서 실패할 수도 있는데 이는 *in vitro* 실험 조건이 위장관 내의 환경과 전혀 다르든지, GI 생리액과 전달체간의 또는 전달체와 음식과의 어떠한 특수한 상호관계가 생성되는 경우가 생기기 때문이다. 이러한 여러가지의 세세한 문제점에도 불구하고 고체분산체를 포함하는 몇몇 상품이 오래 전부터 출시되었고 앞으로 수 년 이내에 많은 수의 제품이 시장에 선보일 것이다.

제제연구에 있어서 현재 고체분산체의 주된 연구가 이루어지는 두 지류는 (1) 난용성 고체분산체로 응용되는 난용성 약물의 수가 급격하게 증가하고 있고, (2) 고체분산체의 생산방법으로 나노분산체 제제의 대량생산을 위한 중요한 공정 개량이다.⁹ 또한 고체분산체의 또 다른 장점의 하나는 미리 사용되었던 여러 가지 부형제를 다시 응용함으로써 독성 데이터들을 많이 생략할 수 있고 모든 물성을 미리 예측할 수 있다는 점이다. 최적화된 제제의 생산을 위한 몇몇 조합된 전달체의 조합의 가능성은 제제 배합처방을 위한 가능성의 범위를 확대시켜 놓았다. 다른 제제방법에 비하여 고체분산체의 또 다른 장점은 용해도와 방출률을 수 십배 이상으로 증진시킬 수 있다는 것에 있다. 이는 섭취하는 약물의 양은 감소시키면서도 결국에는 생체이용률을 증진시킬 수 있는 잠재성에 큰 매력기가 있다 할 수 있다.

앞으로 계속되어야 할 과제로는 대량생산에 있어서 생산력의 증대, 어느 특별한 약물/전달체 조합이 진짜 고체용액, 나노 스케일의 고체분산체 또는 부분적인 결정성 분산체가 될 것인지를 예측할 수 있는 이론적 근거, 그리고 제제 후 2차 가공 중 또는 보관 중에 재결정화가 일어나지 않는 제형 등의 개발이다.⁸

현재에도 국내의 신약개발팀을 포함한 세계다수의 신약개발팀에서 합성 중인 신약 중에서 물에 용해하지 않는다는 한가지 이유만으로 특정한 약효에 대한 효능조차도 검증은 못해보고 폐기되는 난용성 약물이 전체 약물의 60%가 상회할 정도로 수두룩히 많다. 고체분산체를 이용한 방출률과 경구 생체이용률의 증진으로 인하여 신약을 비롯, 현존하는 난용성 약물도 개량 신약화하여 약물의 특성에 따른 방출패턴을 임의로 조절하는 등, 또한 전달체로 이용되는 고분자들의 특성에 따라서 프로그램화된 서방화를 피하는 등 신약 개발 창출에 버금가는 효과도 창출할 수 있다. 따라서 본 연구 특성상 최종

필요자인 의학과 약학자들간의 기초적인 아이디어를 바탕으로 고분자 재료학자, 동물실험 학자간의 다학제간의 연구와 산·연·학간의 끊임없는 연구와 함께 국가적 차원에서 끊임없는 연구개발 투자는 제약제제기술 분야에서 선진국 대열과 어깨를 나란히 할 수 있어 궁극적으로 국민보건향상에 이바지할 것이다.

감사의 글 : 본 총설 중에 본 연구자들에 의하여 수행된 연구는 보건복지부 및 KOSEF (R01-2001-00431)의 지원에 이루어졌음으로 감사드립니다.

참 고 문 헌

- G. Khang, J. K. Jeong, J. M. Rhee, H. C. Shin, and H. B. Lee, "Solid Dispersion in Polymeric Vehicles for Bioavailability Improvement of a Poorly Water-Soluble Drug" in "Biomaterials and Drug Delivery toward New Millenium", K. D. Park, I. C. Kwon, N. Yui, S. Y. Jeong, and K. Park, Eds., p. 309-320, Han Rim Won, Seoul, 2000.
- J. K. Jeong, G. Khang, J. M. Rhee, H. C. Shin, and H. B. Lee, *J. Korean Pharm. Sci.*, **30**, 235 (2000).
- J. K. Jeong, G. Khang, J. M. Rhee, H. C. Shin, and H. B. Lee, *J. Korean Pharm. Sci.*, **30**, 21 (2000).
- G. Khang, J. K. Jeong, J. M. Rhee, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Macromol. Chem. Symp.*, **14**, 123 (2001).
- J. K. Jeong, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Int. J. Pharm.*, submitted (2002).
- J. K. Jeong, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, submitted (2002).
- J. K. Jeong, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, submitted (2002).
- C. Leuner and J. Dressman, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50**, 47 (2000).
- J. K. Jeong, Ph. D. Thesis, Chonbuk National University, 2002.
- A. A. Noyes and W. R. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.*, **19**, 930 (1897).
- W. Nernst, *Zeitschrift f. Physik. Chemie*, **47**, 52 (1904).
- E. Galia, E. Nicolaidis, D. Horter, R. Lobenberg, C. Reppas, and J. B. Dressman, *Pharm. Res.*, **15**, 698 (1998).
- J.-O. Henck, U. J. Griesser, and A. Burger, *Pharm. Ind.*, **59**, 165 (1997).
- B. C. Hancock and G. Zografi, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 1 (1997).
- D. Hoerter and J. B. Dressman, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **25**, 3 (1997).
- T. Loftsson and M. E. Brewster, *J. Pharm. Sci.*, **85**, 1017 (1996).
- G. W. Castellan, "Physical Chemistry", p. 324-336, Addison-Wesley, Menlo Park, CA, 1983.
- K. Sekiguchi and N. Obi, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866 (1961).
- A. H. Goldberg, M. Gibaldi, and J. L. Kanig, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 482 (1966).
- A. H. Goldberg, M. Gibaldi, and J. L. Kanig, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1145 (1965).
- W. Hume-Rotherly and G. V. Raynor, "The Structure of Metals and Alloys", Institute of Metals, London, 1954.
- W. L. Chiou and S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1281 (1971).
- R. E. Reed-Hill, "Physical Metallurgy Principles", Van-Nostrand, Prince-town, NJ, 1964.
- J. Kreuter, "Feste Dispersionen", J. Kreuter and C.-D. Herzfeldt, Eds., p. 262-274, Grundlagen der Arzneiformenlehre Galenik, Springer, Frankfurt am Main, 1999.
- W. L. Chiou and S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1505 (1969).
- K. Sekiguchi, N. Obi, and Y. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 134 (1964).
- G. Levy, *Am. J. Pharm.*, **135**, 78 (1963).
- J. L. Kanig, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 188 (1964).
- A. H. Goldberg, M. Gibaldi, and J. L. Kanig, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 487 (1966).
- A. H. Goldberg, M. Gibaldi, J. L. Kanig, and M. Mayersohn, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 581 (1966).
- L. S. Taylor and G. Zografi, *Pharm. Res.*, **14**, 1691 (1997).
- A. P. Simonelli, S. C. Mehta, and W. I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 355 (1976).
- J. E. Hilton and M. P. Summers, *Int. J. Pharm.*, **31**, 157 (1986).
- F. Usui, K. Maeda, A. Kusai, M. Ikeda, K.

- Nishimura, and K. Yamamoto, *Int. J. Pharm.*, **154**, 59 (1997).
35. J. L. Ford and M. H. Rubinstein, *Pharm. Acta Helv.*, **53**, 327 (1978).
 36. R. T. Stoll, T. R. Bates, K. A. Nieforth, and J. Swarbrick, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1457 (1969).
 37. K. H. Kim and C. I. Jarowski, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1536 (1977).
 38. S. Yamamura and J. A. Rogers, *Int. J. Pharm.*, **130**, 65 (1966).
 39. R. Jachowicz, *Int. J. Pharm.*, **35**, 1 (1987).
 40. G. V. Betageri and K. R. Makarla, *Int. J. Pharm.*, **126**, 155 (1995).
 41. S. Wacker, M. Soliva, and P. Speiser, *Pharm. Ind.*, **53**, 853 (1991).
 42. C. Vervaet, L. Baert, and J. P. Remon, *Int. J. Pharm.*, **116**, 131 (1995).
 43. P. Speiser, *Pharm. Acta Helv.*, **41**, 321 (1996).
 44. M. Adel El-Egakey, M. Soliva, and P. Speiser, *Pharm. Acta Helv.*, **46**, 31 (1971).
 45. R. Huttenrauch, *Pharmazie*, **29**, 297 (1974).
 46. J. Breitenbach, S. Grabowski, and J. Rosenberg, *Spekt. d. Wissenschaft*, **18** (1995).
 47. M. Dittgen, S. Fricke, H. Gerecke, and H. Osterwald, *Pharmazie*, **50**, 225 (1995).
 48. M. Dittgen, S. Fricke, H. Gerecke, and H. Osterwald, *Pharmazie*, **50**, 507 (1995).
 49. M. Dittgen, T. Graser, G. Kaufmann, H. Gerecke, H. Osterwald, and M. Oettel, *Pharmazie*, **50**, 50 (1995).
 50. T. Tachibana and A. Nakamura, *Kolloid-Z. Polym.*, **203**, 130 (1965).
 51. M. Mayersohn and M. Gibaldi, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 1323 (1966).
 52. T. R. Bates, *J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 710 (1969).
 53. A. P. Simonelli, S. C. Metha, and W. I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 538 (1969).
 54. A. S. Kearney, D. L. Gabriel, S. C. Mehta, and G. W. Redebaugh, *Int. J. Pharm.*, **104**, 169 (1994).
 55. H. El-Zein, L. Riad, and A. A. Elbary, *Int. J. Pharm.*, **168**, 209 (1998).
 56. W. Y. Lo and S. L. Law, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **22**, 231 (1996).
 57. J. C. Price, "Polyethylene glycol", in "Handbook of Pharmaceutical Excipients", A. Wade and P. J. Weller, Eds., p. 355-361, American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical Press, Washington, DC/London, 1994.
 58. A. F. Asker and C. W. Whitworth, *Pharmazie*, **30**, 530 (1975).
 59. J. C. Shah, J. R. Chen, and D. Chow, *Int. J. Pharm.*, **113**, 103 (1995).
 60. C. Y. Perng, A. S. Kearney, K. Patel, N. R. Palepu, and G. Zuber, *Int. J. Pharm.*, **176**, 31 (1998).
 61. G. M. Khan and J. B. Zhu, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **24**, 455 (1998).
 62. J. L. Dubois and J. L. Ford, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 494 (1985).
 63. J. L. Ford, A. F. Stewart, and J.-L. Dubois, *Int. J. Pharm.*, **28**, 11 (1986).
 64. A. A. Kassem, S. A. Zaki, N. M. Mursi, and S. A. Tayel, *Pharm. Ind.*, **41**, 390 (1979).
 65. P. Mura, M. T. Faucci, A. Manderioli, G. Bramanti, and P. Parrini, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **25**, 257 (1999).
 66. C. W. Lin and T. M. Cham, *Int. J. Pharm.*, **127**, 261 (1996).
 67. E. Sjokvist, C. Nystrom, M. Alden, and N. Caram-Lelham, *Int. J. Pharm.*, **79**, 123 (1992).
 68. J. M. Gines, M. J. Arias, J. R. Moyano, and P. J. Sanchezsoto, *Int. J. Pharm.*, **143**, 247 (1996).
 69. M. Fernandez, M. V. Margarit, I. C. Rodriguez, and A. Cerezo, *Int. J. Pharm.*, **98**, 29 (1993).
 70. G. Trapani, M. Franco, A. Latrofa, M. R. Pantaleo, M. R. provenzano, E. Sanna, E. Maciocco, and G. Liso, *Int. J. Pharm.*, **184**, 121 (1999).
 71. M. J. Arias, J. M. Gines, J. R. Moyano, M. J. Perez-Barrales, M. T. Vela, and A. M. Rabasco, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, **19**, 295 (1994).
 72. A. A. Ali and A. S. Gorashi, *Int. J. Pharm.*, **19**, 297 (1984).
 73. F. Fawaz, F. Bonini, M. Guyot, J. Bildet, M. Maury, and A. M. Lagueny, *Int. J. Pharm.*, **132**, 271 (1996).
 74. J. Lheritier, A. Chauvet, B. Abramovici, and J. Masse, *Int. J. Pharm.*, **123**, 273 (1995).
 75. M. V. Margarit, I. C. Rodriguez, and A. Cerezo, *Int. J. Pharm.*, **108**, 101 (1994).
 76. R. Jachowicz, E. Nurnberg, and R. Hoppe, *Int. J. Pharm.*, **99**, 321 (1993).
 77. H. Suzuki and H. Sunada, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 1688 (1997).
 78. R. Jachowicz, *Int. J. Pharm.*, **35**, 7 (1987).

79. S. Okonogi, E. Yonemochi, T. Oguchi, S. Puttipatkhachorn, and K. Yamamoto, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **23**, 1115 (1997).
80. M. T. Sheu, C. M. Yeh, and T. D. Sokoloski, *Int. J. Pharm.*, **103**, 137 (1994).
81. W. D. Walking, "Povidone", in "Handbook of Pharmaceutical Excipients", A. Wade and P. J. Weller, Eds., p. 392-399, American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical Press, Washington, DC/London, 1994.
82. V. Buhler, Soluble Kollidon Grades (Povidone, Polyvidone): Tablet Coatings, Kollidon: Polyvinylpyrrolidone for the Pharmaceutical Industry, BASF, Ludwigshafen, 1993, p. 106-115.
83. S. Itai, M. Nemoto, S. Kouchiwa, H. Murayama, and T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 546 (1985).
84. N. Yagi, Y. Terashima, H. Kenmotsu, H. Sekikawa, and M. Takada, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 241 (1996).
85. S. Torrado, S. Torrado, J. J. Torrado, and R. Cadorniga, *Int. J. Pharm.*, **140**, 247 (1996).
86. C. Doherty and P. York, *J. Pharm. Pharmacol.*, **41**, 73 (1989).
87. V. Tantishaiyakul, N. Kaewnopparat, and S. Ingkatawomwong, *Int. J. Pharm.*, **143**, 59 (1996).
88. O. I. Corrigan, R. F. Timoney, and M. J. Whelan, *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 703 (1976).
89. V. Tantishaiyakul, N. Kaewnopparat, and S. Ingkatawomwong, *Int. J. Pharm.*, **181**, 143 (1999).
90. E. M. Ramadan, A. H. Abd El-Gawad, and A. T. Nouh, *Pharm. Ind.*, **49**, 508 (1987).
91. F. Usui, K. Maeda, A. Kusai, M. Ideda, K. Nishimura, and K. Yamamoto, *Int. J. Pharm.*, **170**, 247 (1998).
92. H. Suzuki, N. Miyamoto, T. Masada, E. Hayakawa, and K. Ito, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 364 (1996).
93. M. Moneghini, A. Carcano, G. Zingone, and B. Perissutti, *Int. J. Pharm.*, **175**, 177 (1998).
94. H. Suzuki and H. Sunada, *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 482 (1998).
95. N. Kondo, T. Iwao, K. Hirai, M. Fukuda, K. Yamanouchi, K. Yokoyama, M. Miyaji, Y. Ishihara, K. Kon, Y. Ogawa, and T. Mayumi, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 566 (1994).
96. G. Zingone and F. Rubessa, *S.T.P. Pharm. Sci.*, **4**, 122 (1994).
97. S. Shin, I. Oh, Y. Lee, H. Choi, and J. Choi, *Int. J. Pharm.*, **175**, 17 (1998).
98. R. J. Harwood and J. L. Johnson, "Hydroxypropylmethylcellulose", in "Handbook of Pharmaceutical Excipients", A. Wade and P. J. Weller, Eds., p. 229-232, American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical Press, Washington, DC/London, 1994.
99. N. Kohri, Y. Yamayoshi, H. Xin, K. Iseki, N. Sato, S. Todo, and K. Miyazaki, *J. Pharm. Pharmacol.*, **51**, 159 (1999).
100. K. Okimoto, M. Miyake, R. Ibuki, M. Yasumura, N. Ohnishi, and T. Nakai, *Int. J. Pharm.*, **159**, 85 (1997).
101. R. J. Harwood and J. L. Johnson, "Hydroxypropylcellulose", in "Handbook of Pharmaceutical Excipients", A. Wade and P. J. Weller, Eds., p. 223-228, American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical Press, Washington, DC/London, 1994.
102. H. Yuasa, T. Ozeki, H. Takahashi, Y. Kanaya, and M. Ueno, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 354 (1994).
103. A. Hasegawa, R. Kawamura, H. Nakagawa, and I. Sugimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3429 (1985).
104. T. Kai, Y. Akiyama, S. Nomura, and M. Sato, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 568 (1996).
105. J. C. Lee, "Hydroxypropyl methylcellulose phthalate", in "Handbook of Pharmaceutical Excipients", A. Wade and P. J. Weller, Eds., p. 233-237, American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical Press, Washington, DC/London, 1994.
106. A. J. Shukla, "Polymethacrylates", in "Handbook of Pharmaceutical Excipients", A. Wade and P. J. Weller, Eds., p. 362-366, American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical Press, Washington, DC/London, 1994.
107. S. Okonogi, T. Oguchi, E. Yonemochi, S. Puttipatkhachorn, and K. Yamamoto, *Int. J. Pharm.*, **156**, 175 (1997).
108. A. Portero, C. Remunanlopez, and J. L. Vilajato, *Int. J. Pharm.*, **175**, 75 (1998).
109. M. Wulff, M. Alden, and D. Q. M. Craig, *Int. J. Pharm.*, **142**, 189 (1996).
110. R. Jachowicz and E. Nurnberg, *Int. J. Pharm.*, **150**, 149 (1997).