

## 아토르바스타틴 칼슘 고체분산체의 특성화 및 용출율 개선

이준희<sup>1</sup> · 구정 · 박정수<sup>1</sup> · 박종학<sup>1</sup> · 안식일<sup>1</sup> · 모종현<sup>1</sup> · 김윤태<sup>1</sup> · 이종문<sup>1</sup> · 이해방<sup>2</sup> · 강길선<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>전북대학교 BK-21 고분자 BIN융합연구팀, <sup>2</sup>한국화학연구원 나노생체재료연구팀  
(2008년 3월 3일 접수 · 2008년 3월 17일 승인)

## Improved Dissolution and Characterization of Solid Dispersed Atorvastatin Calcium

Jun Hee Lee<sup>1</sup>, Jeong Ku, Jung Soo Park<sup>1</sup>, Jong Hak Park<sup>1</sup>, Sik Il Ahn<sup>1</sup>, Jong Hyun Mo<sup>1</sup>,  
Yun Tae Kim<sup>1</sup>, John M. Rhee<sup>1</sup>, Hai Bang Lee<sup>2</sup> and Gilson Khang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>BK-21 Polymer BIN Fusion Research Team, Chonbuk National University, 664-14, Dukjin Dong 1Ga,  
Dukjin Ku, Jeonju, 561-756 Korea

<sup>2</sup>Nanobiomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107,  
Yuseong, Daejeon, 305-600 Korea

(Received March 3, 2008 · Accepted March 17, 2008)

**ABSTRACT** – To overcome the solubility of poorly water-soluble drug, the formation of solid dispersion using a spray-dryer with polymeric material, that can potentially enhance the dissolution rate extend of drug absorption was considered in this study. Eudragit<sup>®</sup> E100 as carrier for solid dispersion is acrylate copolymer that soluble in acidic buffer solutions (below pH 5.0). It was used to increase dissolution of atorvastatin calcium as a water-insoluble drug in acidic environments. In this study, a spray-dryer was used to prepare solid dispersion of atorvastatin calcium and Eudragit<sup>®</sup> E100 for purpose of improving the solubility of drug. Atorvastatin calcium and Eudragit<sup>®</sup> E100 were dissolved in ethanol and spray-dried. DSC and XRD were used to analyze the crystallinity of the sample. It was found that atorvastatin calcium is amorphous in the Eudragit<sup>®</sup> E100 solid dispersion. FT-IR was used to analyze the salt formation by interaction between atorvastatin calcium and Eudragit<sup>®</sup> E100. Comparative dissolution study exhibited better dissolution characteristics than the commercial drug (Lipitor<sup>®</sup>) as control. The dissolution rate of atorvastatin calcium was markedly increased in solid dispersion system in simulated gastric juice (pH 1.2). This study proposed that this solid dispersion system improved the bioavailability of poorly water-soluble atorvastatin calcium.

**Key words** – Solid dispersion, Spray dryer, Atorvastatin calcium, Eudragit<sup>®</sup> E100, Dissolution rate

현대인은 과식과 동물성 지방의 섭취, 운동부족, 흡연과 과음, 스트레스 등으로 인한 고지혈증 환자가 증가하고 있는 추세이다. 더욱이 육류와 패스트푸드를 좋아하는 젊은이들 가운데 심장병, 뇌졸중에 걸리는 사람이 속출하고 있다.<sup>1)</sup> 실제로 고지혈증은 죽상동맥경화증 등의 관상동맥질환이나 뇌졸중의 중요한 원인이 되고 있으며<sup>2)</sup> 이러한 고지혈증의 치료제로서 대표적인 약물은 아토르바스타틴(atorvastatin), 로바스타틴(lovastatin), 심바스타틴(simvastatin) 등 스타틴(statin) 계열의 약물과 페노피브레이트(fenofibrate)와 같은 피브레이트(fibrate) 계열로 알려져 있다.<sup>3-5)</sup> 그 중에 스타틴 계열의 약물은 콜레스테롤 생합성시 제한효소인 3-하이드록시-3-메틸글루타릴-코엔자임 A(HMG-CoA) 환원효소 억제제로 작용함으로써 전체 콜레스테롤, 저밀도 지단백(low density

lipoprotein, LDL), 콜레스테롤, 그리고 임상적 연구에서 플라즈마 트리글리세리드의 현저한 감소를 야기시킨다.<sup>6-8)</sup>

본 연구에 사용된 아토르바스타틴은 백색의 결정성 분말로서 메탄올 및 에탄올에는 잘 녹지만, 물에 거의 녹지 않는 난용성 약물로서 구조식은 Figure 1의 (a)와 같다. 아토르바스타틴은 pH변화에 따라 용해도 차이가 크게 발생하며 pH 2.1에서 20.4 µg/mL, pH 6.0에서 1.23 mg/mL을 갖는 것으로 알려져 있다.<sup>9)</sup> 난용성 약물인 아토르바스타틴은 대개 결정성이 커서 용해시 많은 에너지가 필요하여 낮은 용해도 및 용출속도를 갖게 되고 또한 위장관내에서 약물흡수의 율속단계이므로 흡수율 및 생체이용율이 낮은 단점이 존재한다. 이러한 난용성 약물의 용해도를 향상시키기 위해 제형 및 제제 설계가 불가피하여 가용화 수단에는 자가미세유화, 혼합분쇄, 고체분산체, 마이셀 형성, 용매침착법 및 화학적인 방법으로 염이나 유도체를 만드는 방법 등을 이용할 수 있으며<sup>10-16)</sup> 이 중에 고체분산체는 고분자 기질에 약물을 분산시켜 난용성

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

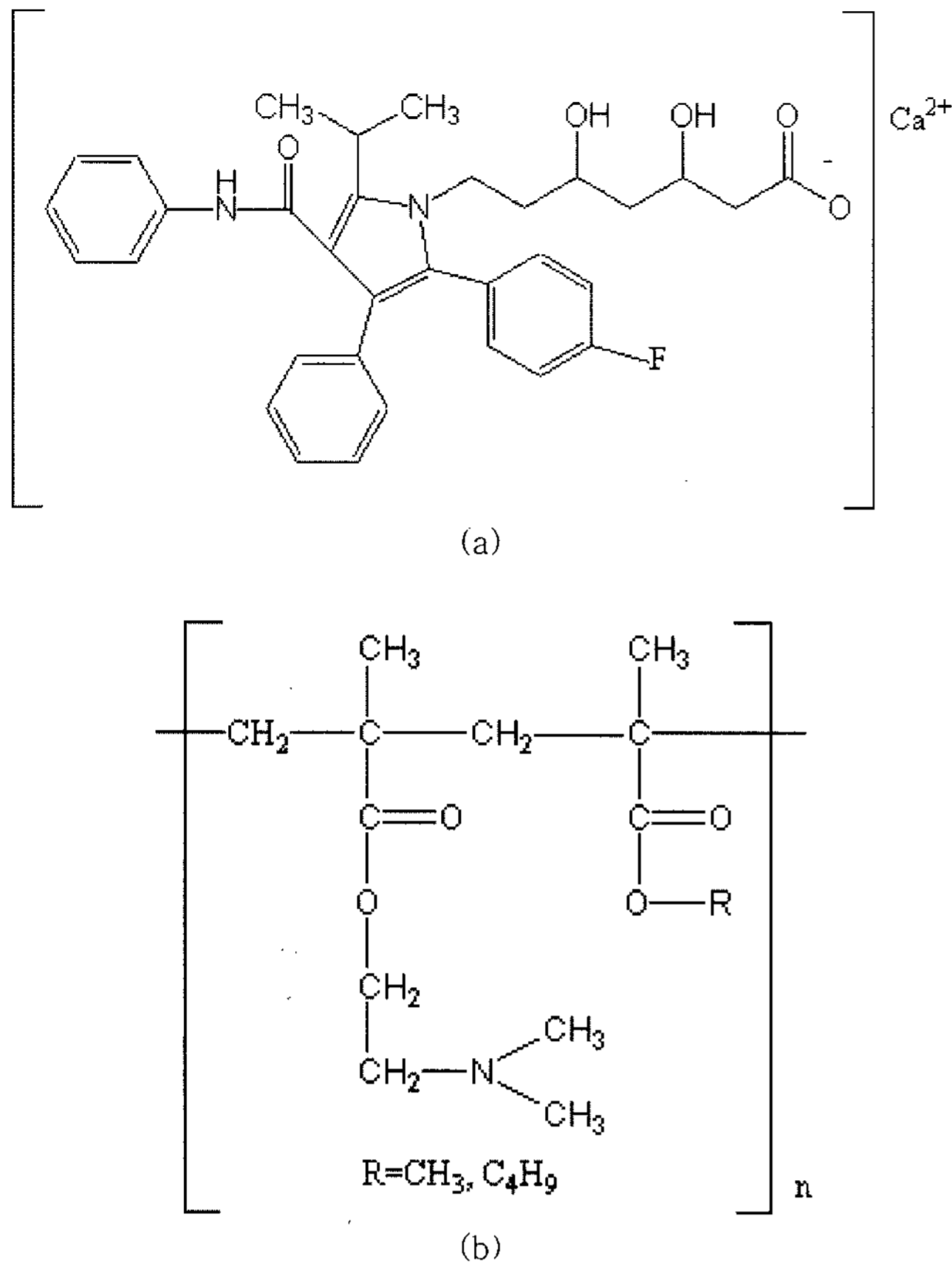


Figure 1—Chemical structure of (a) atorvastatin calcium and (b) Eudragit E100.

약물의 용출 증가 및 생체이용률 향상에 널리 응용되고 있다. 고체분산체에 포접된 약물의 방출기전은 약물 입자크기의 감소, 기질의 가용화 효과, 고분자기질의 습윤 및 분산도 증가 등 다양하다.<sup>17)</sup> 난용성 약물의 고체분산체 제조를 위한 방법으로는 약물을 함유하는 조성물과 고분자 기질을 유기 용매에 혼합한 후 건조하는 방법이 일반적이며 본 연구에서는 분무건조를 이용한 고체분산체 방법을 사용하였다.

최근 주목받고 있는 아크릴계 분자로서 유드라지트 (Eudragit<sup>®</sup>)는 물에 대한 용해특성에 따라 크게 pH의존성과 비의존성으로 구분하는데 pH의존성으로는 pH 5 이하의 산성환경에서 용해되는 유드라지트 E, 염기성환경인 pH 6 및 7에서 용해되는 유드라지트 L과 S가 있으며 pH 비의존성으로는 유드라지트 RL과 RS로 물에 잘 용해되지 않고 pH에 영향을 받지 않아서 서방출성 제제로 널리 사용되고 있다. 그 중 본 연구에서 사용한 유드라지트 E100은 그림 1의 (b)와 같은 구조를 가지며 다이메틸아미노에틸 메타크릴레이트와 메타크릴산 에스테르로 구성된다. 이는 비양자화 형태로서 유기용매, 석유에테르 등에서 용해되며 pH 5.0 이하의 산성환경에서 용해되는 성질이 있어 난용성 약물의 용출율을

높이기 위한 전달체로 사용하였다.<sup>18,19)</sup>

본 연구의 목적은 난용성인 아토르바스타틴의 낮은 용해성, 용출속도로 인한 위장관에서의 불완전한 흡수를 극복하고 생체이용률을 향상시키기 위해 고분자 담체를 이용하여 고체분산체를 제조하였으며 경구용 제제를 설계하는 데에 기초적인 정보를 얻고자 하였다. 또한 아토르바스타틴은 소화관내의 수동적 확산에 의해 빠르게 흡수되며 위에서 상당부분 흡수되는 약물로 알려져 있으므로<sup>20,21)</sup> 산성환경에서 대단히 낮은 용해도를 나타내는 아토르바스타틴을 분무건조를 통한 고체분산체로 제조하여 산성환경에서 높은 용출율을 갖는 제형을 얻고자 하였다. 분무건조된 고분자-약물 간의 상호작용은 화학적 분석을 통하여 확인하였으며 제조된 고체분산체의 용출특성과 기존의 시판정제인 리피토(Lipitor<sup>®</sup>, 화이자)와 용출율을 비교하였고 전달체로 사용한 유드라지트 E100과 약물의 혼합비율에 따른 용출거동을 확인하고자 하였다.

### 실험 방법

#### 시약 및 재료

실험에 사용한 아토르바스타틴 칼슘은 (주)대웅제약(성남, 대한민국)에서 제공받았으며 고분자인 유드라지트 E100 (Eudragit<sup>®</sup> E100)은 (주)테구사(대한민국)에서 제공받아 이용하였다. 제조된 고체분산체와 방출거동을 비교하기 위한 대조군으로 시판제형인 리피토(Lipitor<sup>®</sup>, 화이자)를 구입하여 사용하였다. 본 연구에 사용한 용매 및 기타 시약은 HPLC 등급을 사용하였다.

#### 고체분산체의 제조

고분자인 유드라지트 E100과 약물인 아토르바스타틴을 에탄올 100 mL에 각각 용해시킨 후 분무건조기(Spray dryer SD-1000, Eyela, Japan)를 이용하여 제조하였다. 분무건조기의 조건으로는 공기주입온도 90°C, 배기온도 60±10°C, 펌프 3 mL/min, 자동분사 10×10 kPa, 풍속 0.3 m<sup>2</sup>/min로 하였다.<sup>22)</sup> 유드라지트 E100과 아토르바스타틴은 각각 1/1, 2/1 및 3/1 (w/w%)의 혼합비율로 제조되었으며 제조된 고체분산체의 유동성을 향상시키기 위하여 에어로실을 5 w/w% 혼합하였다. 모든 시료는 제조한 후 사용하기 전까지 데시케이터에 보관하였다(Table I).

#### 약물함량 측정

분무건조된 고체분산체를 2 mL의 염화메틸렌에 넣어 녹인 후 18 mL의 메탄올과 혼합하여 하여 약물을 추출 후

0.5  $\mu\text{m}$ 공극의 PTFE(Toyo Roshi Kaisha, Ltd., Japan) 필터를 이용하여 이물질은 제거하고 HPLC를 이용하여 약물함량을 측정하였다. 이후 총 사용된 고분자의 양과 사용된 약물의 비를 검출된 약물의 양과 비교하여 다음과 같은 공식을 이용하여 포접율(Encapsulation Efficiency, EE)을 계산하였다.<sup>23,24)</sup>

$$\text{포접율 (\%)} = \frac{\text{고체분산체 내의 약물 함유량}}{\text{전체고분자의 양}} \times 100$$

### 고체분산체의 형태학적 특성

고체분산체의 입자 상태 및 표면을 관찰하기 위하여 LV-SEM(S-3000N, Hitachi CO., Tokyo, Japan)을 이용하여 분석하였다. SEM 관찰을 위한 준비과정으로 탄소테이프 위에 샘플을 고정하여 아르곤 가스하에 백금-팔라듐코팅을 90초간 실시하였다. 코팅된 시료는 20.0 kV에서 관찰하였다.

### 결정화도 분석

모델약물과 고분자 그리고 고체분산체 샘플의 결정학적 구조를 X선 회절기(XRD, D/MAX02200V, RIGAKU, Japan), 시차주사 열량계(DSC, TA Instrument DSC 3100, Dupont, USA)를 이용하여 분석하였다. X선 회절은 0.3 mm 투명한 유리관에 일정량의 시료를 충분히 적층하여 배향이 발생하지 않도록 4°/min의 속도로 5~50°범위 내에서 40 mA, 40 kV조건으로 측정하였다.<sup>25)</sup> 시차주사열량계는 5°C/min의 승온속도로 100~200°C의 범위에서 온도를 증가시켜 결정성을 확인하였다.<sup>26)</sup>

### FT-IR 분석

아토르바스타틴 칼슘과 고분자간의 상호작용을 알아보기 위하여 고체분산체 샘플에 대해 FT-IR(Fourier transform infrared spectroscopy, GX, Perkin Elmer, USA)을 이용하여 아토르바스타틴 칼슘, 유드라지트 E100 및 고체분산체 샘플의 피크를 비교하였다. 과량의 KBr과 시료를 혼합하여 투명한 디스크 형태로 준비하였으며 500~4000  $\text{cm}^{-1}$ 의 파장 범위에서 분석하였다.<sup>7,8)</sup>

### HPLC 조건

아토르바스타틴의 약물방출 거동과 포접율을 측정하기 위한 HPLC 분석기는 tsp-P1000 펌프(Futecs, Korea), tsp-UV1000 UV검출기(Futecs, Korea), 그리고 tsp-AS1000 오토샘플러(Futecs, Korea)로 구성되었다. 크로마토그래피 컬럼은 5  $\mu\text{m}$  C<sub>18</sub> 컬럼(3.9×300 mm  $\mu$ Brondapak)을 사용하였고,

시료주입량은 20  $\mu\text{L}$ , UV 검출파장은 248 nm에서 측정하였으며 유속은 1.2 mL/min으로 실시하였다. 표준용액은 메탄올에 아토르바스타틴을 사용직전 희석시켜 사용하였으며 분석에 사용되는 이동상은 메탄올과 0.2 M 아세트이트 완충용액(pH 5.0)의 비율이 80/20이 되게 하여 사용하였다.<sup>27)</sup>

### 생체 외 방출거동

제조한 고체분산체와 대조군으로서 시판제제인 리피토<sup>®</sup> 정의 방출실험은 대한약전의 약 8개정 용출시험법 제 2법 회전패들법으로 실시하였다. 각 고체분산체 생성물을 100 mg 씩을 취하여 젤라틴 경질캡슐에 넣어 제조하였다. 용출액은 인공위액(pH 1.2)과 인공장액(pH 6.8)으로 대한약전(제 8개정 분해실험법 제 1액-인공위액 및 제 2액-인공장액)에 따라 제조하여 사용하였다. 용출기는 DST-610(Fine Sci. Instr., Korea)를 사용하였으며 패들속도는 50 rpm, 용출액의 온도는 37±5°C로 설정하였다. 용출액의 양은 각각 900 mL로 설정하였고, 시료는 인공위액의 경우 5, 10, 15, 30, 45 및 60 분, 그리고 인공장액의 경우 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240 및 360분에 걸쳐 1 mL씩 취하였다. 취한 시료는 0.5  $\mu\text{m}$  PTFE필터로 여과 후 HPLC를 이용하여 측정하였다.

## 결과 및 고찰

### 고체분산체의 제조 및 약물함량 측정

생성된 고체분산체는 분말들이 뭉치는 경향이 있었고 흐름성 또한 좋지 않아 유동성 향상을 위한 활택제로서 에어로실과 혼합하여 물리적 성상을 향상시켜 캡슐충진에 용이함을 보였다. 또한 Table I에서 볼 수 있듯이 제조된 고체분산체는 고분자의 양이 증가할수록 포접율이 증가함을 관찰할 수 있다. 포접율은 고분자/약물이 3/1인 경우 77.6%의 높은 포접율을 나타냈다. 이는 아토르바스타틴 칼슘에 비해 고분자 기질의 함량이 높을수록 아토르바스타틴 칼슘을 포접할 수 있는 고분자의 상대적인 양이 증가함을 의미하며 고분자의 양이 적으면 미분말인 약물이 완전히 포접되지 못하거나 외부에 노출된 아토르바스타틴 칼슘이 분무건조시 고온에 의해 분해되었기 때문으로 사료된다.<sup>28)</sup>

### 고체분산체의 형태학적 특성

Figure 2의 SEM이미지에서 볼 수 있듯이 아토르바스타틴의 고체분산체는 무정형의 형태를 가지고 있으며 이는 용매로 사용한 에탄올의 증발속도 및 분무속도와 관련이 있을 것으로 사료된다. 결정성 약물인 아토르바스타틴은 분무건조과정동안 고온건조와 빠른 분무속도로 인해 내부의 용매가 급

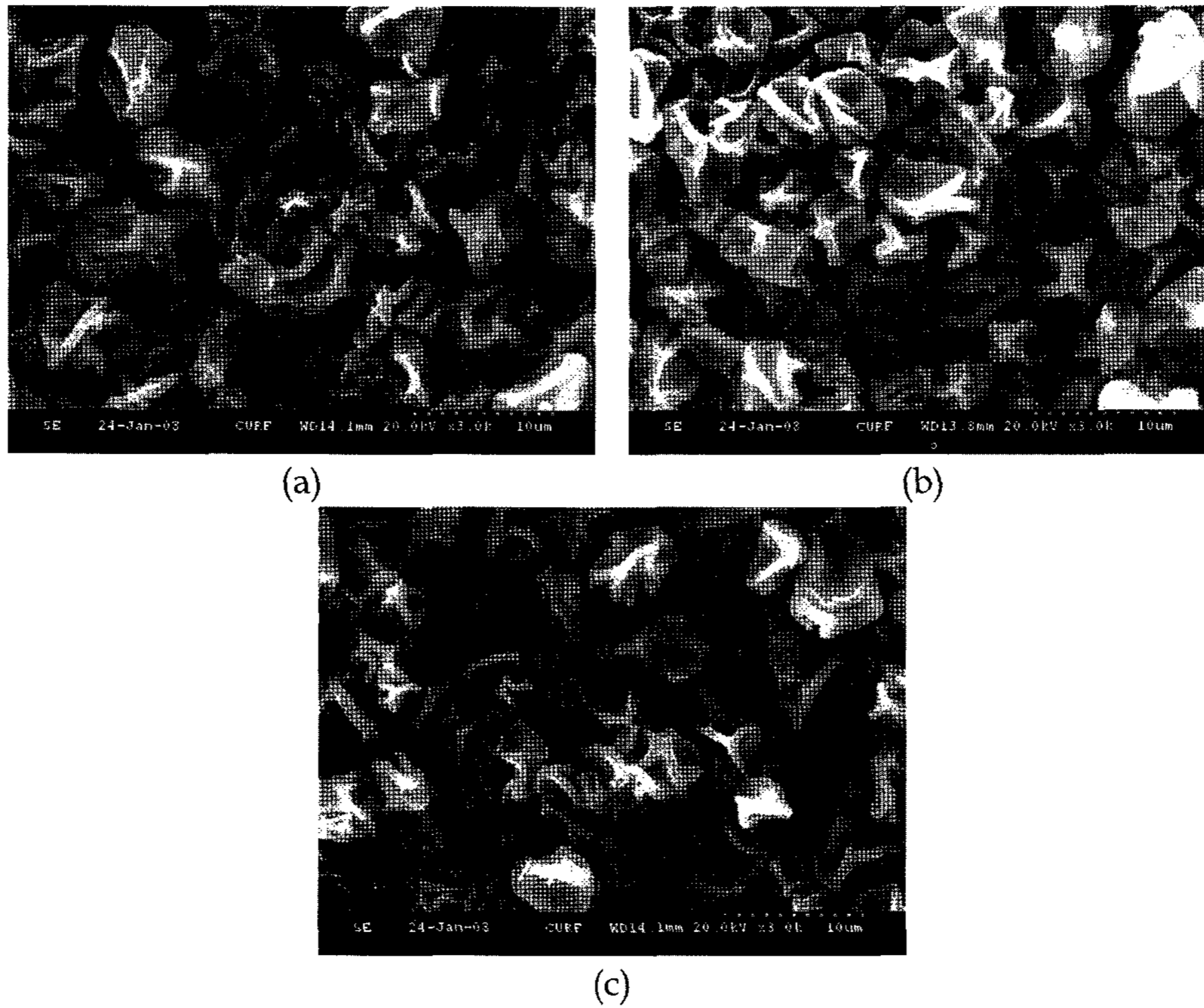


Figure 2—SEM images of (a) batch 1, (b) batch 2 and (c) batch 3.

Table I—Preparation Condition of Solid Dispersions

Batch no.	Eudragit E100(w/v%)	Atorvastatin Ca(w/v%)	Encapsulation efficiency(%)	Particle size (μm)
1	1	1	41.4	3.29±0.9
2	2	1	67.9	3.25±0.84
3	3	1	77.6	3.23±0.76

속히 증발되어 용매가 자리잡고 있던 부위가 수축되며 건조되어 본래의 결정성을 잃고 무정형을 띄는 것으로 사료된다. Table I에 나타나듯이 고체분산체의 입자크기는 큰 차이를 나타내지 않았으며 이는 일정한 조건하에서 분무건조되기 때문으로 사료된다.

**고체분산체의 결정학적 분석**

XRD 회절피크를 분석결과 Figure 3의 (a)에 나타나듯이 아토르바스타틴 칼슘은 첨예한 회절피크가 다소 많이 나타났으며 이로 인해 결정형 약물임을 알 수 있다. 반면 고분자 기질인 (b)에서는 회절피크가 나타나지 않는 무정형으로 판단할 수 있다. 고체분산체 샘플인 (c), (d), (e)는 회절양상이 약물자체에 비해 현저하게 감소됨이 관찰되며 회절선의 어떠한 부분도 결정성과는 같은 형태를 나타나지 않았다. 이로 미루어 보아 모두 결정성이 나타나지 않는 무정형으로 판단할 수 있다.

DSC 분석결과 Figure 4의 (e)에 나타나듯이 아토르바스타

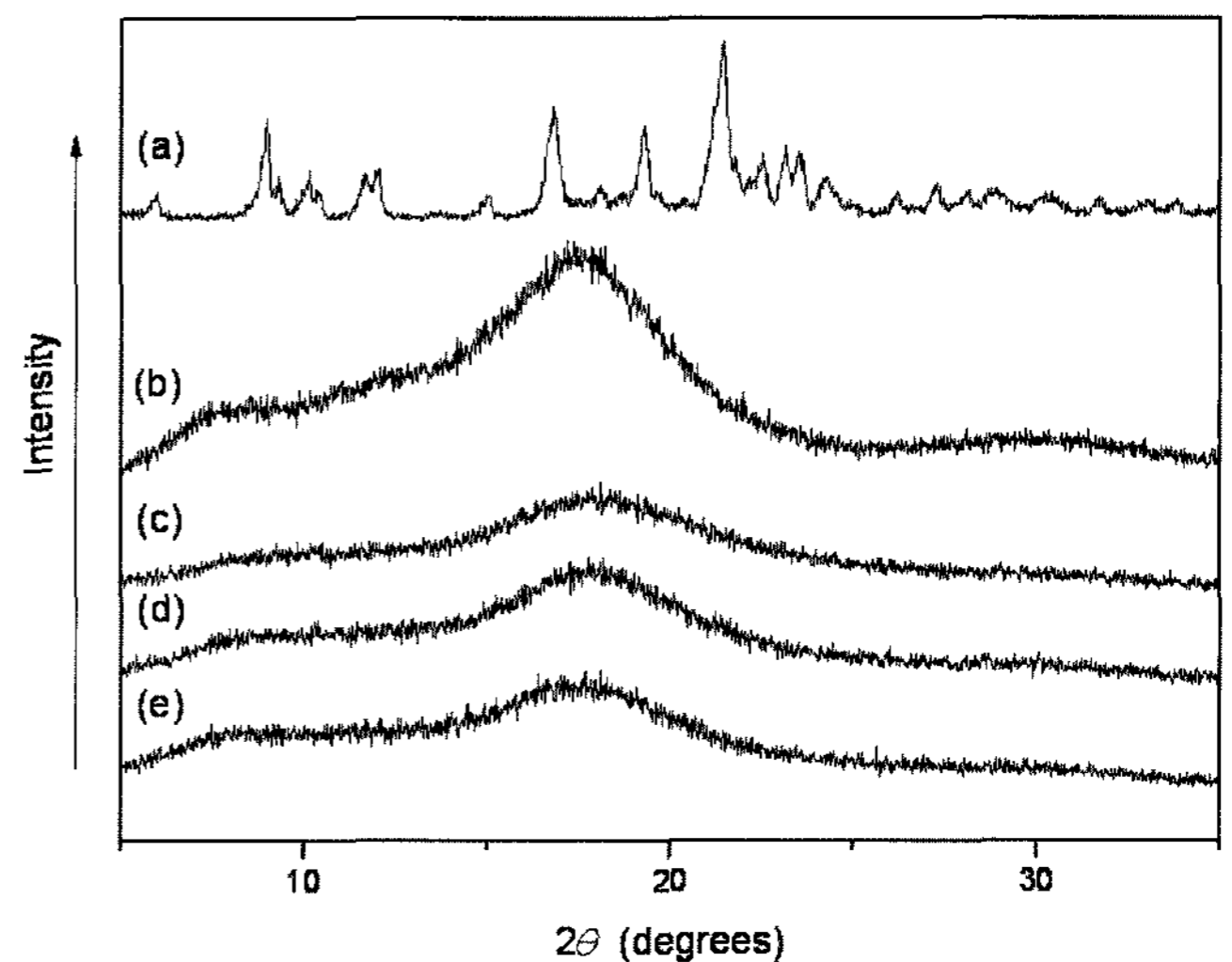


Figure 3—XRD spectra of (a) atorvastatin calcium, (b) Eudragit E100, (c) batch 1, (d) batch 2 and (e) batch 3.

틴 칼슘은 용융온도 부근인 168°C에서 특이적인 흡열피크를 가지고 있는 것으로 보아 결정성 약물임을 짐작할 수 있다.

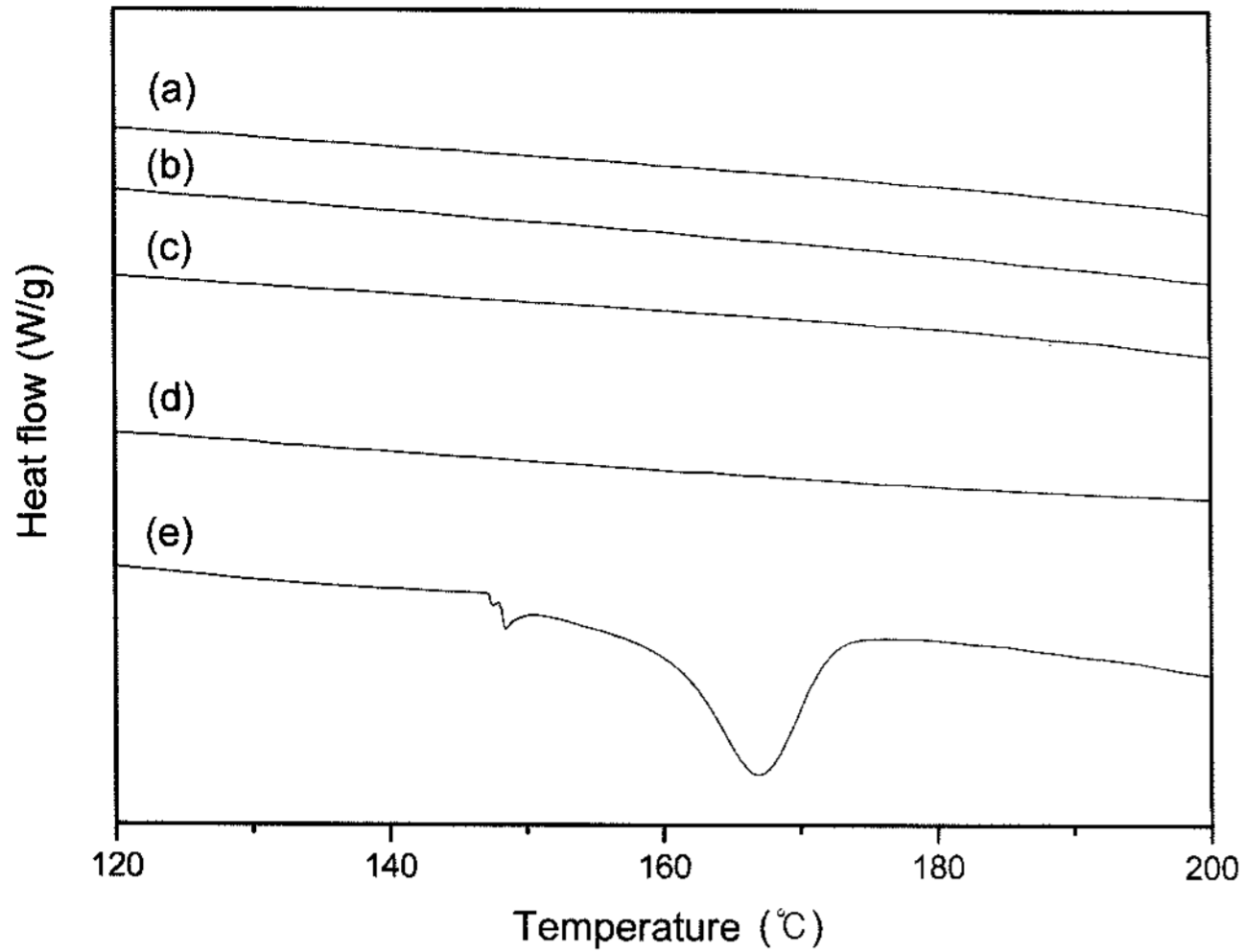


Figure 4—DSC thermograms of (a) batch 1, (b) batch 2, (c) batch 3, (d) Eudragit E100 and (e) atorvastatin calcium.

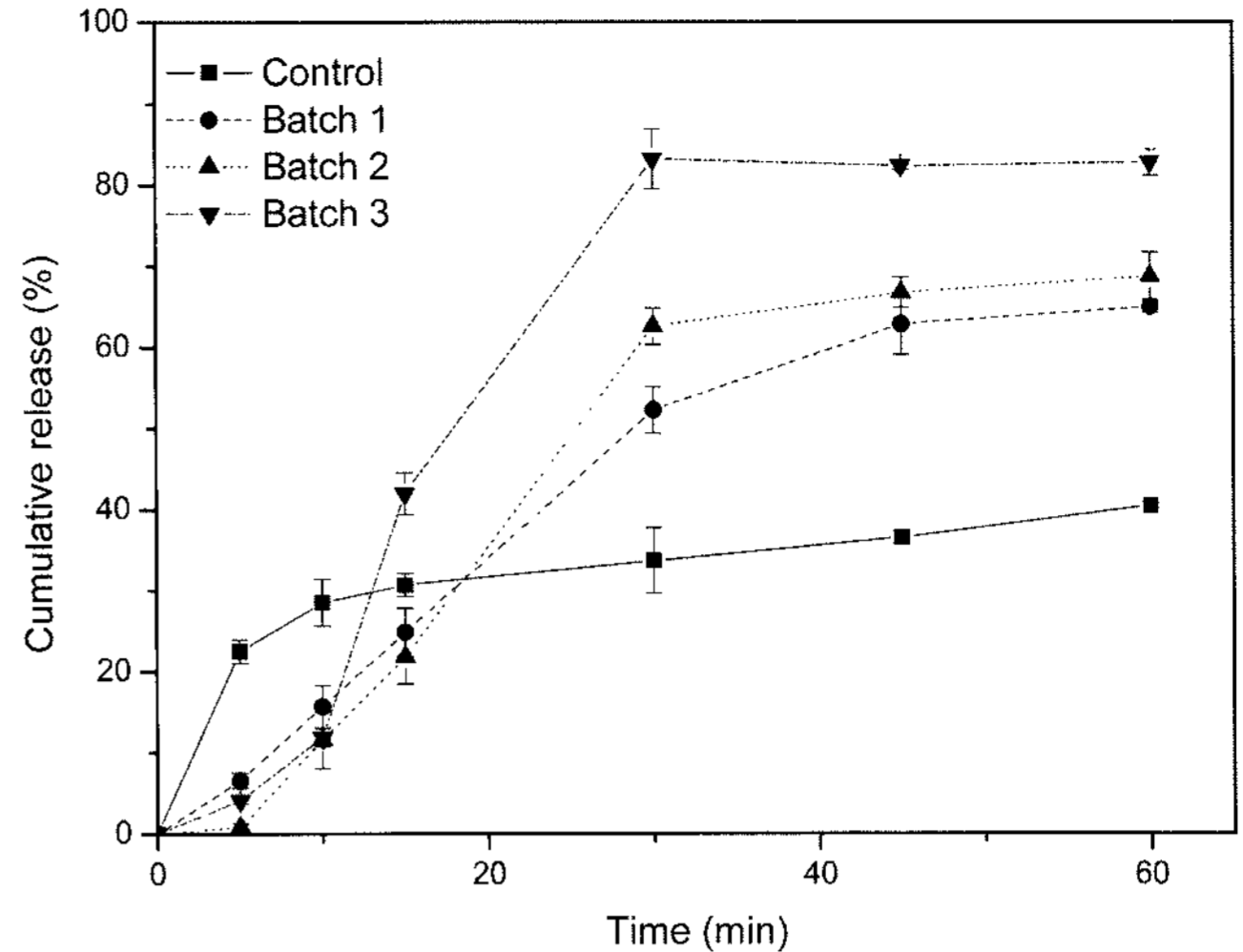


Figure 6—Dissolution behavior in simulated gastric juice pH 1.2 (n=3).

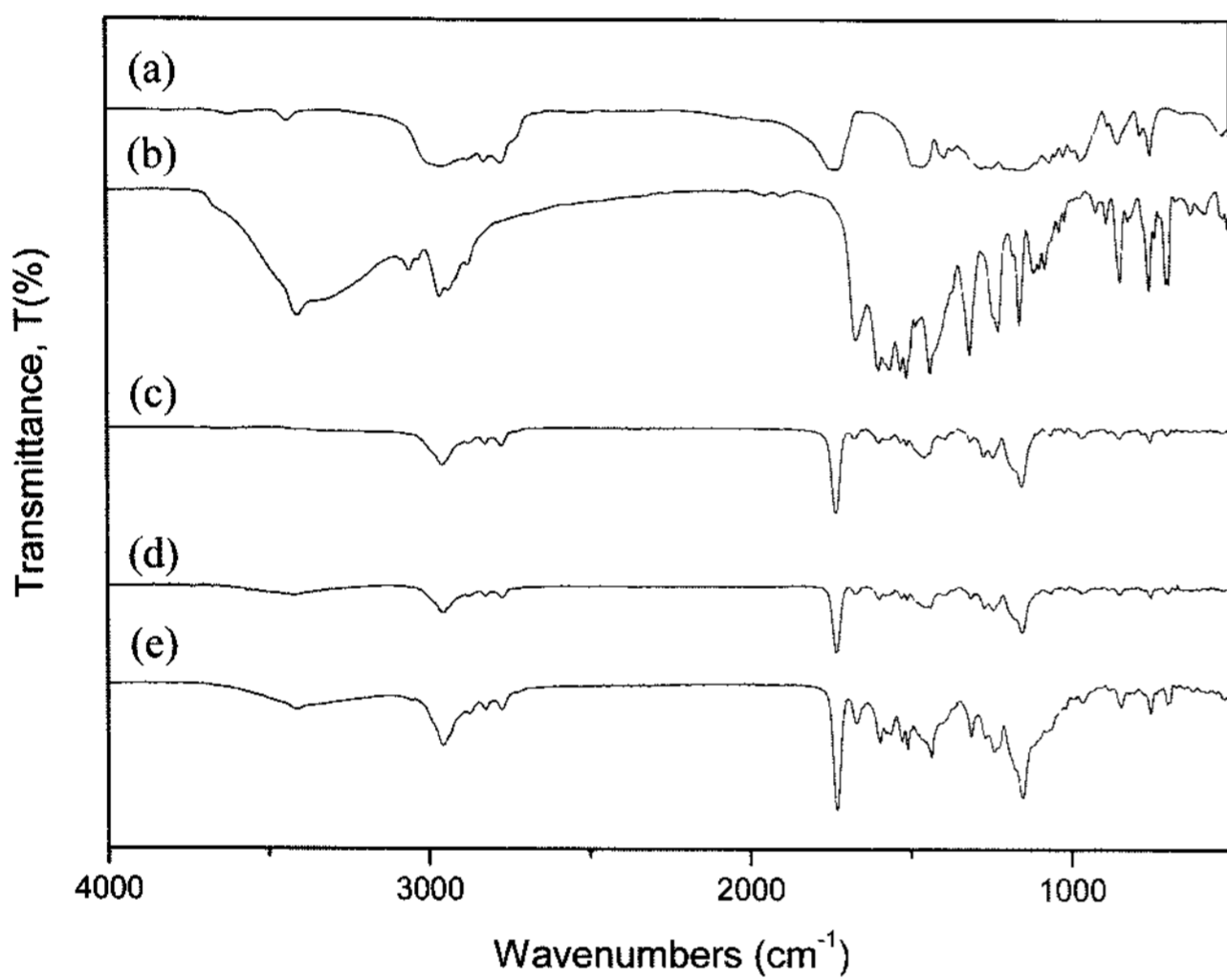


Figure 5—FT-IR spectra of (a) atorvastatin calcium, (b) Eudragit E100, (c) batch 1, (d) batch 2, and (e) batch 3 over the spectral range 4000-500  $\text{cm}^{-1}$ .

유드라지트 E100인 (d)와 고체분산체인 (a), (b), (c)에서는 아무런 흡열피크가 관찰되지 않는 것으로 보아 무정형임을 알 수 있었다. 이러한 XRD와 DSC의 결과로 인해 결정성 약물인 아토르바스타틴 칼슘이 고분자 기질과 분무건조과정 동안 고체분산체로 형성되어 고유의 결정성을 잃고 무정형화 됨을 확인할 수 있었다.

#### 고체분산체의 구조적 분석

FT-IR스펙트럼 분석결과 Figure 5의 (a)는 아토르바스타틴 칼슘으로서 1400, 1600  $\text{cm}^{-1}$ 부근에서 COO기가 뚜렷이 나타났으며, 유드라지트 E100인 (b)는 2770, 2820  $\text{cm}^{-1}$ 부근에서  $\text{CH}_3\text{-N-CH}_3$ 기가 나타났다. (c), (d), (e)모두에서 유드라

지트 E100의  $\text{CH}_3\text{-N-CH}_3$ 기가 나타났으나, (e)에서는 아토르바스타틴 칼슘의 COO 피크가 약하게 나타나다가 (c)와 (d)에서는 결국 COO 피크가 사라지는 것으로 보아 아토르바스타틴과 유드라지트 E100간에 수소결합<sup>7,29-32)</sup>을 통해 염이 존재함을 짐작할 수 있다. 또한 Porubcan 등은 수소결합과 같은 화학적 결합이 약물의 결정화 구조를 변화시킬 수 있다고 XRD를 이용하여 증명하였다.<sup>31)</sup>

#### 생체 외 방출거동

분무건조된 고체분산체의 용출은 대한약전에 명시된 인공 위액(pH 1.2) 및 인공장액(pH 6.8)의 조건에서 수행함으로써 생체이용율의 간접지표로 사용하였다. 분무건조된 고체분산체와 대조군으로서 시판제인 리피토정의 pH 1.2에서 방출거동을 Figure 6에 나타내었다. 인공위액에서 시판제인 리피토정은 40%정도만의 용출율을 보이는 반면 분무건조된 고체분산체들의 경우 Figure 6에서 볼 수 있듯이 고분자의 양이 증가함에 따라 64~83%까지 용출율이 크게 증가함을 관찰할 수 있다. 특히 고분자와 약물의 비율이 3/1인 3번 배치(batch)의 경우 월등히 우수한 용출율을 얻을 수 있었다. 이는 고온으로 분무건조되는 동안 고분자와 약물간 수소결합을 형성함으로써 인해 약물의 구조적 변화를 일으켜 용해도를 증가시켰기 때문으로 사료된다.<sup>31)</sup> 따라서 위액에서 난용성 약물인 아토르바스타틴 칼슘의 증진된 용출속도는 고분자인 유드라지트 E100에 의한 약물의 용해도 증가에 기인한 것을 확인할 수 있다.

한편 분무건조된 고체분산체 및 대조군 약물의 pH 6.8에서의 용출거동을 Figure 7에 나타내었다. 대조군 약물인 리피토정의 경우 60%대의 높은 용출율을 확인할 수 있는 반

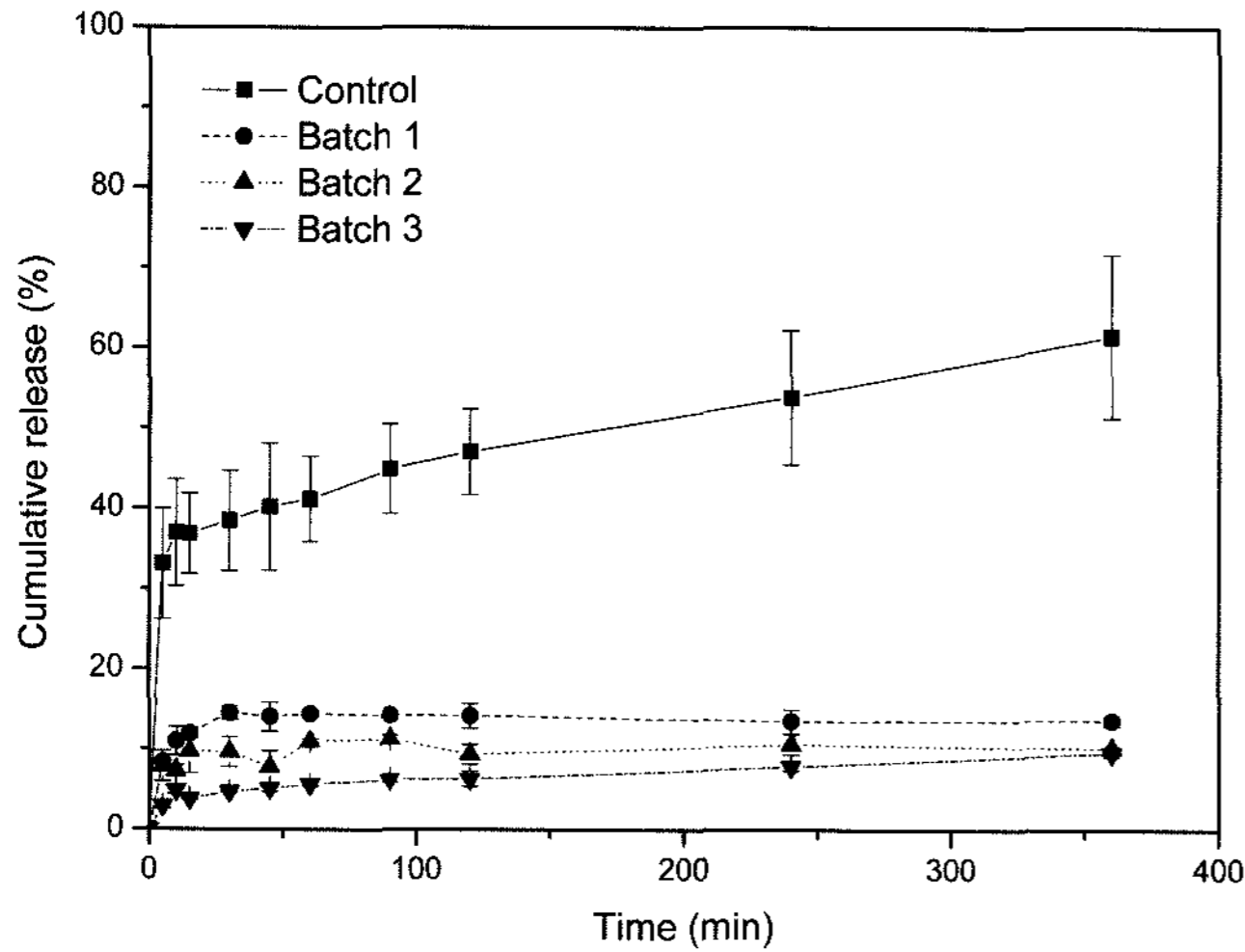


Figure 7—Dissolution behavior in simulated intestinal juice pH 6.8 (n=3).

면 제조된 고체분산체는 7~14%대의 낮은 용출율이 관찰되었다. 이는 고분자인 유드라지트 E100의 특성으로 인한 결과이다. 유드라지트 E100은 pH 5.0 이하인 산성조건하에서 용해되기 때문에 pH 6.8인 인공장액에서는 용해되지 않아 약물의 용출이 낮게 나타난 것으로 판단된다.<sup>18,19)</sup> 또한 고분자의 비율이 증가할수록 용출율이 낮아지는 점이 이러한 결과를 입증해 준다. 따라서 고분자의 pH의존도에 따라 약물의 용해도에 미치는 영향을 확인할 수 있었다.

## 결 론

이상의 결과를 요약하면 다음과 같이 결론지을 수 있다.

(1) 결정성약물인 아토르바스타틴 칼슘은 아크릴계 고분자인 유드라지트 E100과 분무건조공정을 통하여 무정형을 갖는 고체분산체로 형성됨을 XRD와 DSC를 이용하여 확인할 수 있었다.

(2) FT-IR을 이용하여 약물과 고분자의 염형성을 규명하고 둘간의 상호작용을 확인할 수 있었다.

(3) 생체 외 방출거동을 통하여 인공위액에서 기존의 제형인 리피토정보다 월등히 우수한 용출율을 갖는 제형을 얻을 수 있었다.

(4) 분무건조 공정을 통해 산성환경하에서 높은 용출율을 갖는 경구용 약제학적 제형의 가능성을 확인할 수 있었다.

## 감사의 말씀

본 연구는 과학기술부 (2007-02485, F104AA010005-06A0101-00510)의 연구지원에 의하여 이루어졌으므로 이에

감사드립니다.

## 참고문헌

- 1) H.Y. Oh, "Hyperlipidemia. in Handbook of Internal Medicine", 2nd ed., pp. 440-446 (2004).
- 2) H.S. Ro, W. Ko, H.O. Yang, K.K. Park, Y.H. Cho and H.S. Park, Effect of several solvent extracts from paeoniae radix on experimental hyperlipidemia in rats, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **27**(2), 145-151 (1997).
- 3) K.K. Koh, M.J. Quon, R.S. Rosenson, W.J. Chung and S.H. Han, Vascular and metabolic effects of treatment of combined hyperlipidemia: Focus on statins and fibrates, *Int. J. Cardiol.*, **124**, 149-159 (2008).
- 4) J.W. Lee, "The root of ambulatory care", Korea Med Pub, pp. 16-21 (2006).
- 5) Y.S. Yoon, 대사증후군의 약물치료, *J. Korean. Acad. Fam. Med.*, **26**(11), 507-510 (2005).
- 6) W.W. Bullen, R.A. Miller and R.N. Hayes, Development and validation of a high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for atorvastatin, ortho-hydroxy atorvastatin, and para-hydroxy atorvastatin in human, dog, and rat plasma, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **10**, 55-66 (1999).
- 7) M.S. Kim, S.J. Jin, J.S. Kim, H.J. Park, H.S. Song, R.H.H. Neubert and S.J. Hwang, Preparation, characterization and in vivo evaluation of amorphous atorvastatin calcium nanoparticles using supercritical antisolvent(SAS) process, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, in press (2008).
- 8) D. Skorda and C.G. Kontoyannis, Identification and quantitative determination of atorvastatin calcium polymorph in tablets using FT-Raman spectroscopy, *Talanta*, **74**, 1066-1070 (2008).
- 9) A.S. Kearney, L.F. Crawford, S.C. Mehta and G.W. Radebaugh, The interconversion kinetics, equilibrium, and solubilities of the lactone and hydroxyacid forms of the HMG-CoA reductase inhibitor, *Pharm. Res.*, **10**, 1461-1465 (1993).
- 10) S.H. Yalkowsky, "Techniques of Solubilization of Drugs", Marcel Dekker, Inc., pp. 15-157 (1981).
- 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**(3), 123-132 (2001).
- 12) W.L. Chiou and J.L. Riegelman, Pharmaceutical application of solid dispersion system, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1281-1301 (1971).
- 13) J.K. Jeong, J.H. Kim, G. Khang, J.M. Rhee, and H.B. Lee, Preparation and characterization of solid dispersion of ipriflavone with polyvinylpyrrolidone, *J. Korean Pharm. Sci.*, **32**(3), 173-179 (2002).
- 14) 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. Korean Pharm. Sci.*, **34**(3), 169-176 (2004).
- 15) B.K. Kang, J.S. Lee, S.K. Chon, S.Y. Jeung, S.H. Yuk, G. Khang, H.B. Lee and S.H. Cho, Development of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for oral bioavailability enhancement of simvastatin in beagle dogs, *Int. J. Pharm.*, **274**, 65-73 (2004).
- 16) G.S. Chae, J.S. Lee, S.H. Kim, S.Y. Jeong, M.S. Kim, S.H. Cho, H.B. Lee and G. Khang, Enhancement of the stability of BCNU using self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) and in vitro antitumor activity of self-emulsified BCNU-loaded PLGA wafer, *Int. J. Pharm.*, **301**, 6-14 (2005).
- 17) D.Q.M. Craig, The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers, *Int. J. Pharm.*, **231**, 131-144 (2002)
- 18) D.A. Quinteros, V.R. Rigo, A.F.J. Kairuz, M.E. Olivera, R.H. Manzo and D.A. Allemanni, Interaction between a cationic polymethacrylate(Eudragit E100) and anionic drugs, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **33**, 72-79 (2008).
- 19) Y.S. Gil, S.C. Hong, C.H. Yu, H.J. Shin and J.S. Kim, Improvement of dissolution rate of felodifine using solid dispersion and its sustained release oral dosage form, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**(3), 185-190 (2002).
- 20) D.H. Choi, W.G. Shin, J.S. Choi, Drug interaction between oral atorvastatin and verapamil in healthy subjects: effects of atorvastatin on the pharmacokinetics of verapamil and norverapamil, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, in press (2008).
- 21) D.D. Cilla Jr, L.R. Whitfield, D.M. Gibson, A.J Sedman and E.L. Posvar, Multiple-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of atorvastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, in healthy subjects, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **60**(6), 687-695 (1996).
- 22) S.J. Lee and B.K. Kang, 약학적으로 유용하고 안정한 아토바스타틴 고체분산체 및 이를 포함하는 조성물, *Korea Patent*, 10-2007-0094386 (2007).
- 23) H.B. Lee, G. Khang, J.C. Cho, J.M. Rhee and J.S. Lee, Fentanyl-loaded PLGA microspheres for local anesthesia, *Polymer Preprints*, **40**(1), 288-289 (1999).
- 24) G. Khang, J.H. Lee, J.W. Lee, J.C. Cho and H.B. Lee, Preparation and characterization of PLGA microspheres for the sustained release of AZT, *Korea Polymer J.*, **8**(2), 80-88 (2000).
- 25) E.J. Henderson, C.M. Hessel and J.G.C. Veinot, Synthesis and photoluminescent properties of size-controlled germanium nanocrystals from phenyl trichlorogermane-derived polymers, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 3624-3632 (2008).
- 26) P.D. Martino, R. Censi, C. Barth'el'emyb, R. Gobetto, E. Joiris, A. Masic, P. Odoub and S. Martelli, Characterization and compaction behaviour of nimesulide crystal forms, *Int. J. Pharm.*, **342**, 137-144 (2007).
- 27) J.H. Lee, M.K. Choi, Y.T. Kim, M.J. Kim, J.M. Oh, J.S. Park, J.H. Mo, M.S. Kim, G. Khang and H.B. Lee, Improvement of solubility of atorvastatin calcium using self-microemulsion drug delivery system(SMEDDS), *J. Kor. Phar. Sci.*, **37**(6), 339-347 (2007).
- 28) H. Seong, D.S. Moon, G. Khang, J.S. Lee and H.B. Lee, Preparation of BCNU-loaded PLGA wafers and in vitro release behavior, *Polymer(Korea)*, **26**(1), 128-138 (2002).
- 29) T. Ozeki, S. Beppu, T. Mizoe, Y. Takashima, H. Yuasa and H. Okada, Preparation of two-drug composite microparticles to improve the dissolution of insoluble drug in water for use with a 4-fluid nozzle spray drier, *J. Control. Release.*, **107**, 387-394 (2005).
- 30) M. Asada, H. Takahashi, H. Okamoto, H. Tanino and K. Danjo, Theophylline particle design using chitosan by the spray drying, *Int. J. Pharm.*, **270**, 167-174 (2004).
- 31) L.S. Porubcan, C.J. Serna, J.L. White and S.L. Hem, Mechanism of adsorption of clindamycin and tetracycline by montmorillonite, *J. Pharm. Sci.*, **67**(8), 1081 (1978).
- 32) K. Uekama, T. Fujinaga, F. Hirayama, M. Otagiri and M. Yamasaki, Inclusion complexations of steroid hormones with cyclodextrins in water and in the solid-phase, *Int. J. Pharm.*, **10**, 1-15 (1982).