

아세클로페낙 고체분산체의 특성 및 용출률 개선

김윤태 · 박현진 · 이영현 · 홍희경 · 엄 신 · 김용기

이은용 · 최명규* · 이재준* · 조용백* · 강길선†

전북대학교 BIN 융합공학과, 고분자나노공학과, *(주) 환인제약 중앙연구소

(2009년 7월 20일 접수, 2009년 9월 9일 수정, 2009년 9월 10일 채택)

Characterization and Improved Dissolution Rate of Aceclofenac Solid Dispersion

Yun Tae Kim, Hyun Jin Park, Young Hyun Lee, Hee Kyung Hong, Shin Eom, Yong Ki Kim, Eun Yong Lee, Myoung Gyu Choi*, Jae Jun Lee*, Yong Baik Cho*, and Gilson Khang†

Department of BIN Fusion Technology, Department of Polymer · Nano Science Technology, Chonbuk National University, 664-14 Dukjin, Jeonju 561-756, Korea

*Research Center, Whanin Pharm Co., Small and Medium Business Center,

Iui-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-766, Korea

(Received July 20, 2009; Revised September 9, 2009; Accepted September 10, 2009)

초록: 아세클로페낙은 높은 결정성을 갖는 난용성 약물이다. 이러한 난용성 약물의 용해도를 증진시키기 위해서 고체분산법을 바탕으로 한 분무건조기를 이용하여 미립구를 제조하였다. PVP-K30을 수용성 담체로 사용하였고 톨록사머는 계면활성화제로 사용하였다. 제조된 아세클로페낙 고체분산체의 특성을 SEM, DSC, XRD 그리고 FT-IR을 이용하여 확인하였다. SEM, DSC, XRD를 통하여 아세클로페낙 고체분산체가 무정형임을 알 수 있었고 FT-IR을 통하여 아세클로페낙과 PVP-K30간에 수소결합을 통해 염을 형성하고 있다는 것을 확인할 수 있었다. 제조된 미립구는 pH 6.8에서 방출을 실시하였으며 시판제인 Airtal®과 용출률을 비교하였으며 분무건조를 통해 제조한 미립구가 시판제인 Airtal® 보다 용출률이 크다는 것을 확인하였다.

Abstract: We prepared nanoparticles containing insoluble aceclofenac by the method of solid dispersions using spray dryer to improve solubility of aceclofenac. We used PVP-K30 as a water soluble carrier for the solid dispersion and poloxamer as a surfactant. Characterization of aceclofenac solid dispersion was performed by SEM, DSC, XRD and FT-IR. The results of SEM, DSC and XRD demonstrated that aceclofenac is amorphous in solid dispersion. The formation of salt by hydrogen bond between aceclofenac and PVP K-30 was confirmed by FT-IR. The dissolution rate measured in intestinal juice showed the method of solid dispersion improved aceclofenac solubility as compared with a conventional drug (Airtal®). In conclusion, the method of solid dispersion using spray dryer would improve solubility of aceclofenac in oral administration.

Keywords: aceclofenac, solid dispersion, PVP K-30, spray-drying.

서 론

화학명 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino] benzeneacetic acid carboxymethyl ester로 표시되는 아세클로페낙(aceclofenac, AFC)은 비스테로이드계 소염 진통제(NSAID)의 일종으로서, 특히 COX-2에 선택성이 높기 때문에 치료효과가 우수하고, 위장장애 등의 부작용이 적어서 치통, 외상 후 생기는 염증, 요통, 좌골통, 회음 외측절개 수술 후, 분만 후, 비관절성 류마티즘으로 인한 통증, 류마티양 관절염, 강직성 척추염, 골관절염 및 견갑상 완골의 관절주위염 등에 널리

사용되고 있다.^{1,2}

그러나, 아세클로페낙은 물에 거의 용해되지 않는 난용성 약물로서 체내에서 약물의 흡수가 낮기 때문에 이를 제제화하는데 많은 어려움을 겪고 있다. 이러한 난용성 약물의 문제점을 해결하기 위해서는 약물의 용해도를 증가시켜야 하는데 이를 위한 방법으로는 약물의 결정성 감소, 고체분산체, 프로드럭, 미세분말화, 자가미세유화 등의^{3,4} 방법들이 있으며 이중 고체분산체는 제조 및 취급이 용이하여 최근 각광받고 있다. 고체분산체는 일반적으로 수용성 고분자 내에 약물이 균일하게 분산되는 것을 의미하는데, 약물의 생체 외 및 생체 내 용출 특성을 개선함으로써 경구 흡수율을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 특히, 분무건조기술의 원리는 현탁액이나 활성 물질을 포함하는 고분자 용액

†To whom correspondence should be addressed.
E-mail: gskhang@jbnu.ac.kr

을 건조실에 분무하고 용매는 가열된 기체의 흐름에 의하여 빠르게 증발되어 액체에서 마이크로 크기의 입자로 고체화된다. 이러한 분무건조기술은 많은 장점을 갖고 있는데 한 단계 공정으로 번거로움을 피하고 입자의 크기를 조절할 수 있으며 재현성있는 좁은 입자크기 분포를 갖게 한다. 또한, 분무건조기술을 이용하여 제조된 미립구는 유기용매가 쉽게 제거될 수 있는 환경으로 제조하기 때문에 보통 잔존유기용매가 거의 없는 반면에 다른 방법으로 제조된 미립구는 상대적으로 느린 용매 증발 속도로 인하여 독성을 갖는 유기용매가 존재할 수 있다.⁵⁻¹¹

폴리비닐피롤리돈(PVP)은 Fikentscher식에 의해서 계산된 *K* 값으로 분류되며 분자량이 대략 2500~3000000 g/mole의 범위를 갖으며 물에 대한 양호한 용해도로 인해 일반적으로 고체분산체의 적심성 및 용출률을 증가시키고 경구용으로는 독성이 없어 제제분야에 많이 사용되고 있다.¹² 그중 PVP-30은 분자량이 50000 g/mole로서 여타 다른 *K* 값을 갖는 PVP보다 증진된 용출률을 나타낸다고 알려져 있으며 본 실험에서 난용성 약물의 용출률을 증진시키기 위하여 사용하였다.¹³ 또한, 폴록사머(poloxamer, 이하 Pol)는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체로 상업적으로 유용한 계면활성화제이며 사용비율에 따라 다양한 종류가 있고 낮은 독성을 가지고 있어 제제설계에 널리 사용되고 있으며 고분자 매트릭스로부터의 약물 방출을 제어하기 위하여 사용하였다.¹⁴

본 실험에서는 분무건조를 통하여 고분자 담체 내에 약물크기를 나노사이즈로 감소시켜 나노고체분산체를 제조하였다. 일반적으로 물질이 나노사이즈로 변화되면 본연의 물리화학적 특성이 변하게 된다. 나노물질은 분자수준에 가까운 크기로서 질량에 비해 넓은 표면적을 가지고 있으며 높은 반응성이 있는 독특한 물리화학적 특성을 갖는데 이는 같은 조성을 갖는 벌크물질들의 특성과는 명백히 다르다.¹⁵

본 실험에서는 결정성 약물인 아세클로페낙을 PVP 및 Pol와 분무건조시켜 고분자담체 내에 약물의 입도를 나노사이즈로 감소시킴으로써 용출률의 증진을 도모하였다. 아세클로페낙의 나노고체분산체의 특성을 살피기 위하여 입도분석과 시차주사열량계를 이용하였으며 생체 외 비교용출실험에서 시판제형인 에어탈정(Airtal®, 대웅제약)과의 비교용출실험을 통하여 생체이용률의 간접적인 지표를 확인하고자 하였다.

실 험

시약. 모델 약물인 아세클로페낙은 마성상사를 통해 구입하였으며, PVP K-30과 폴록사머 407(Lutrol F127)은 BASF(독일)에서 구입하였다. 제조된 고체분산체와의 방출거동을 비교하기 위하여 사용된 대조군으로는 시판제형인 에어탈정을 구입하여 사용하였다. 이 외의 사용된 용매와 기타 시약은 HPLC 등급을 사용하였다. 종류수는 3차 정제한 것을 사용하였다.

고체분산체의 제조. 본 실험에서 고체분산체를 제조하기 위해 사용한 분무건조기는 Spray Dryer SD-1000(Eyelar, 일본)을 이용하였다. 아세클로페낙, PVP-K30과 Pol를 메탄올에 용해시키고 Table 1에 제시한 분무건조기 조건을 설정하여 고체분산체를 얻을 수 있었다. 아세클로페낙, PVP-K30과 Pol은 각각 Table 2에서 나타낸 것처럼 1:1:1, 1:3:1, 1:5:1 및 1:7:1(w/w%)의 비율로 혼합

Table 1. Conditions for Spray Drying of Aceclofenac Solutions

Parameter	Setting
Inlet temperature	120 °C
Outlet temperature	60±5 °C
Flow rate	0.2 m ³ /min
Pump	1.5 mL/min
Autoizing	10×10 kPa

Table 2. Preparation Condition and Profile of Solid Dispersions

Batch	Drug	Poloxamer	PVP K30	Encapsulation efficiency (%)
1	1	1	1	43.8
2	1	1	3	67.9
3	1	1	5	77.6
4	1	1	7	88.4

하여 제조하였다. 모든 시료는 제조한 후 사용하기 전까지 데시케이터에 보관하였다.

약물의 함량 측정. 분무 건조된 고체분산체의 약물함량을 분석하기 위하여 먼저 20 mL의 메탄올에 넣어 용해시킨 후 약물을 추출하여 0.45 μm의 PTFE(Tokyo Roshi Kaishm, LTd, 일본) 필터를 이용하여 여과한 후 20 μL를 취하여 289 nm에서 HPLC를 이용하여 측정하였다. 이후 사용된 고분자의 양과 사용된 약물의 비를 검출된 약물의 양과 비교하여 다음과 같은 공식을 이용하여 포집률을 계산하였다.^{16,17}

$$\text{포집률 (\%)} = \frac{\text{고체분산체 내의 약물함량}}{\text{사용한 전체 약물의 양}} \times 100$$

고체분산체의 형태학적 특성. 고체분산체의 입자상태 및 표면을 관찰하기 위해서 주사전자현미경(LV-SEM, S-3000N, Hitachi Co, Tokyo, 일본)을 이용하여 분석하였다. SEM 관찰을 위해 시료를 탄소테이프 위에 고정시키고 아르곤 가스 하에서 백금-팔라듐코팅을 3분 동안 실시하였다. 코팅된 시료는 15.0 kV에서 관찰하였다.

결정화도 분석. 아세클로페낙과 고분자 그리고 제조된 고체분산체의 결정학적 구조를 DSC(TA Instrument DSC 2010, Dupont, 미국)와 XRD(MAX 2500 X-ray diffractometer, Rigaku, 일본)를 이용하여 분석하였다. DSC는 10 °C/min의 승온속도로 30~210 °C의 범위에서 온도를 증가시키면서 결정성을 확인하였다. X선 회절은 0.3 mm 투명한 유리기판에 일정량의 시료를 충분히 적층하여 배향이 발생하지 않도록 6°/min의 속도로 20~80° 범위 내에서 30 mA, 40 k 조건으로 측정하였다.

입자크기 분석. 고체분산체내에 아세클로페낙의 입자크기를 분석하기 위하여 입도 분석기(ELS-6000)를 이용하였다. 아세클로페낙과 제조된 고체분산체를 정제수에 0.1 w/v%로 현탁시킨 후 36시간 교반하였다. 이것을 상온에서 냉각시킨 후 0.45 μm PTFE 필터를 이용하여 여과하여 입자크기를 분석하였다.

고체분산체의 구조적 분석. 아세클로페낙과 Pol 및 제조된 고체분산체의 화학적 변화를 분석하기 위하여 FT-IR(GX, Perkin Elmer, 미국)을 이용하였다. 과량의 KBr에 시료를 100:1로 혼합하여 투명한 디스크 형태로 준비하였으며 400~4000 cm⁻¹의 광범위에서

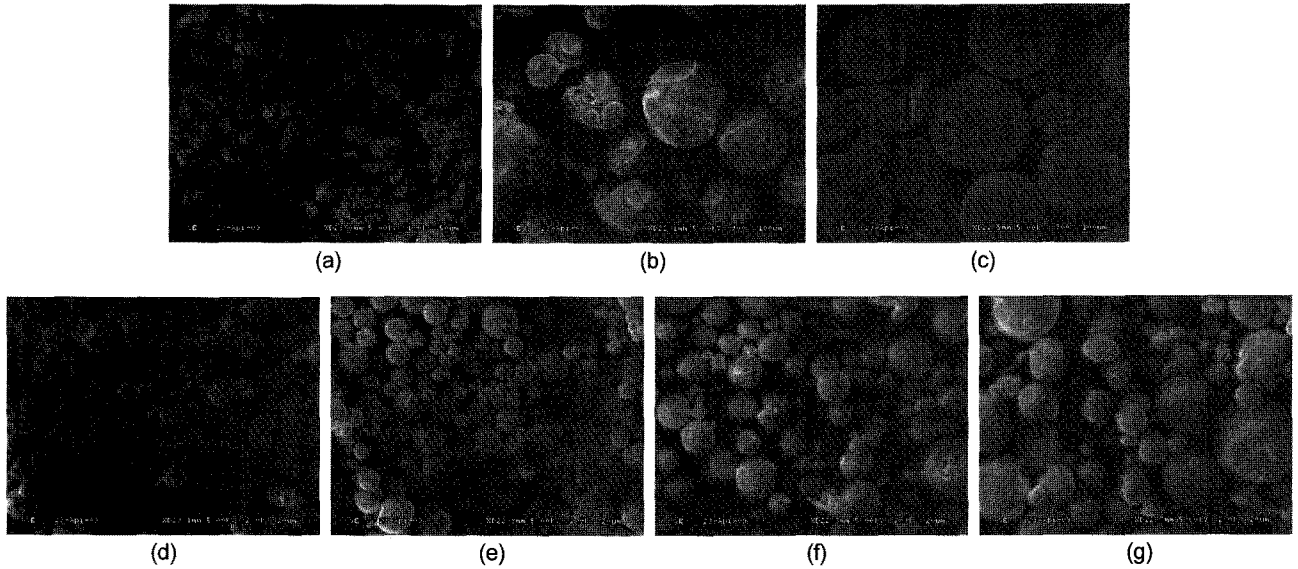


Figure 1. SEM images of (a) aceclofenac; (b) PVP; (c) Pol; (d) Batch 1; (e) Batch 2; (f) Batch 3; (g) Batch 4.

분석하였다.

HPLC 분석. 아세클로페낙의 약물방출거동과 포접물을 측정하기 위한 HPLC 분석기는 NS-4000 HPLC 시스템 및 NS-6000 오토 샘플러(휴텍스, 한국)으로 구성되었다. UV 검출 파장은 282 nm이고, 시료 주입량은 한번 주입에 20 μ L를 주입하였다. 이동상과 샘플의 유속은 1.0 mL/min으로 분석하였다. 크로마토그래피 컬럼은 5 μ m C₁₈ 컬럼(150 \times 4.6 mm, Luna, 미국)을 사용하였으며, 표준용액은 메탄올에 아세클로페낙을 희석하여 사용하였다. 분석에 사용되는 이동상은 메탄올/0.02 M KH₂PO₄을 각각 65:35(V/V%) 비율로 혼합하여 제조한 후 사용하였다.

생체 외 방출거동. 제조된 고체분산체와 대조군으로 시판 제제인 Airtal®의 방출 실험은 대한약전 9개정에 명시된 용출실험 제 2 패들법으로 실시하였다. 제조된 고체분산체는 각각 50 mg씩 경질의 0호 젤라틴 캡슐에 넣어 제조하였다. 용출액은 대한약전 9개정에 따라 제 2액(인공장액 pH 6.8)을 제조하였다. 용출기는 DST-600 (Fine Sci Instr, 한국)을 사용하였으며 패들 속도는 50 rpm, 용출 온도는 37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C로 설정하였다. 용출액은 각각 900 mL로 설정하였으며, 시료는 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240 및 360분에 걸쳐 1 mL씩 취하고 다시 제 2액을 1 mL씩 용출기에 보충하였다. 취한 시료는 0.45 μ m PTFE 필터로 여과 후 HPLC를 이용하여 측정하였다.

결과 및 토론

고체분산체의 제조 및 약물 함량 측정. 분무건조된 고체분산체는 AFC/PVP/Pol의 비율이 1:1:1이 43.8%, 1:3:1이 67.9%, 1:5:1이 77.6% 그리고 1:7:1이 88.4%로 고분자의 비율이 증가함에 따라 포접률이 증가함을 확인할 수 있었다(Table 2). 이와 같은 현상은 약물에 비해 고분자 지질의 함량이 높을수록 약물을 포접할 수 있는 고분자의 양이 증가하게 되며, 약물의 양이 많을수록 고분자에 완전히 포접되지 못하거나 고온·고속 분무건조되는 동안 포접되지 못한 약

물이 손실된 것으로 사료된다.

고체분산체의 표면관찰. Figure 1(a)와 같이 아세클로페낙은 특유의 결정성을 갖는 약물로 물에 대한 용해도가 5.3 μ g/mL인 난용성 약물로 알려져 있다. 이러한 난용성 약물의 용출률을 증진시키기 위하여 사용한 고분자 매트릭스인 PVP는 (b)와 같이 비교적 입자의 크기가 큰 미립자의 형태로 나타났으며 (c)에서 볼 수 있듯이 Pol의 외형 또한 크기가 큰 입자의 형태를 띠었다. (d), (e), (f) 및 (g)는 이러한 고분자, 계면활성화제 및 약물을 분무건조시켜 고체분산체로 형성시킨 물질로서 약물 본연의 성질인 결정성을 잃고 무정형을 띠고 있다. 이러한 미립자의 형상이 무정형인 이유는 용매의 증발속도, 분무 조건 및 약물과 고분자의 상호작용과 관련이 있을 것으로 사료된다.¹⁸ 결정성 약물인 아세클로페낙은 분무건조 과정동안 고온건조와 빠른 분무속도로 인해 고분자 내부에 나노사이즈의 미세한 크기로 포접되어 냉각되면서 벌크상태에서 가지고 있는 특유의 결정성을 잃고 무정형을 띠는 것으로 판단된다.¹⁶

입자크기 분석. Figure 2는 아세클로페낙 및 제조된 고체분산체의 입자크기를 입자크기분석기로 분석한 결과 값을 나타낸 것이다. (a)는 정제수에 0.1 w/v%로 현탁시킨 아세클로페낙의 입도를 분석한 결과로 입도는 2264.2 nm으로 아세클로페낙 분말 본래의 크기와 유사한 크기로 수상에 남아 거의 녹지 않는 상태로 판단된다. (b)는 AFC/PVP/Pol 1:1:1의 고체분산체의 입도는 21.4 nm, (c)는 1:3:1로 24.1 nm, (d)는 1:5:1로 22.6 nm, (e)는 1:7:1로 18.2 nm으로 확인되었다. 이처럼 분무건조를 통하여 고체분산체를 제조하였을 경우 PVP의 내부에 포접되는 아세클로페낙의 크기가 미세해져 나노사이즈에 가까워지는 것을 확인할 수 있었다.

고체분산체의 결정학적 분석. Figure 3은 아세클로페낙, PVP, Pol 및 제조된 고체분산체의 결정학적 특성을 나타내는 DSC 분석 결과이다. (a)의 아세클로페낙은 155 $^{\circ}$ C 부근에서 강한 흡열피크가 나타남을 확인할 수 있었다. 이것은 SEM 분석을 통한 결과와 일치하는 것을 확인할 수 있었다. Pol은 흡열피크를 확인할 수 없었으며, PVP K-30은 약 125 $^{\circ}$ C 부근의 넓은 범위에서 완만한 흡열피크가 나타

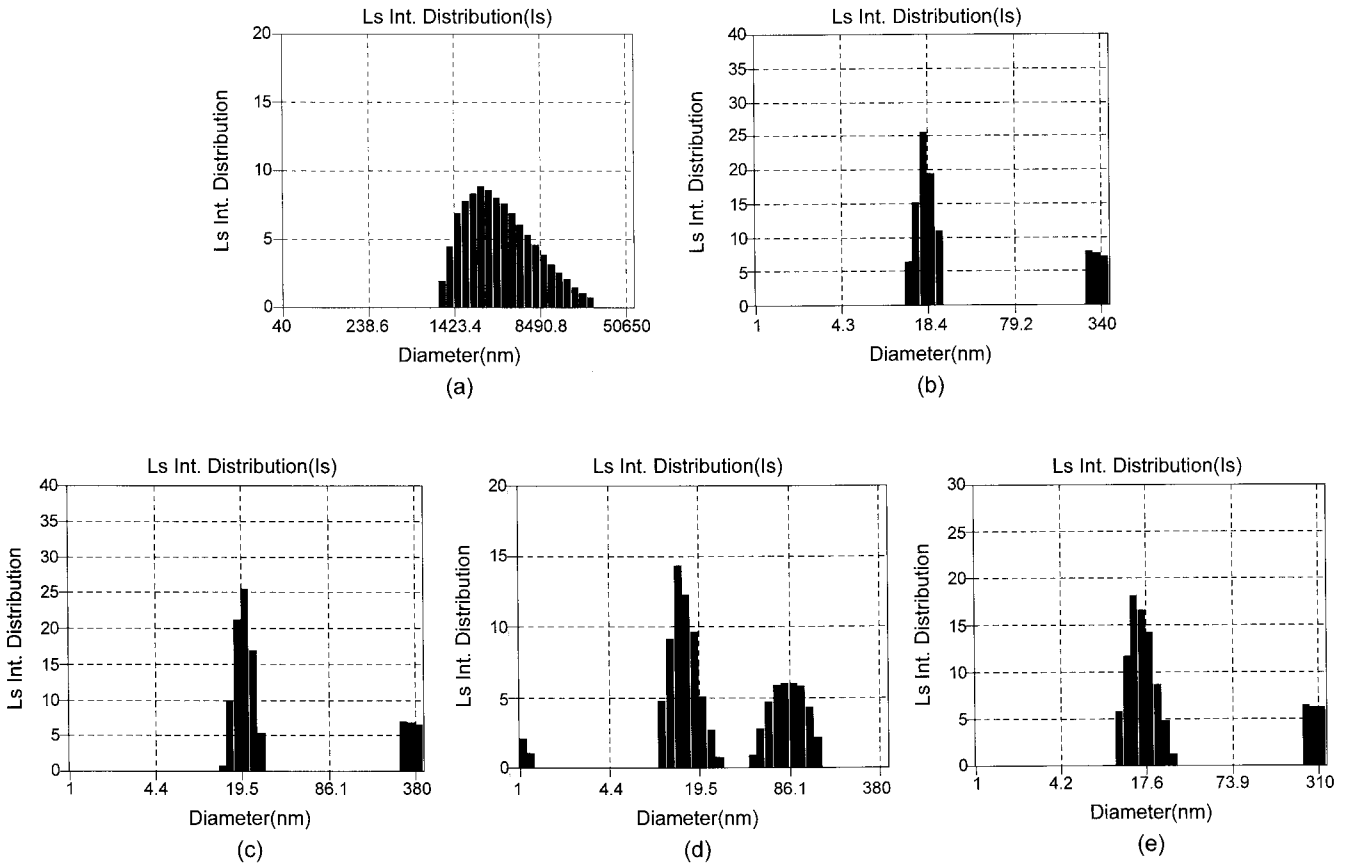


Figure 2. Particle size analysis of (a) original aceclofenac; (b) Batch 1; (c) Batch 2; (d) Batch 3; (e) Batch 4.

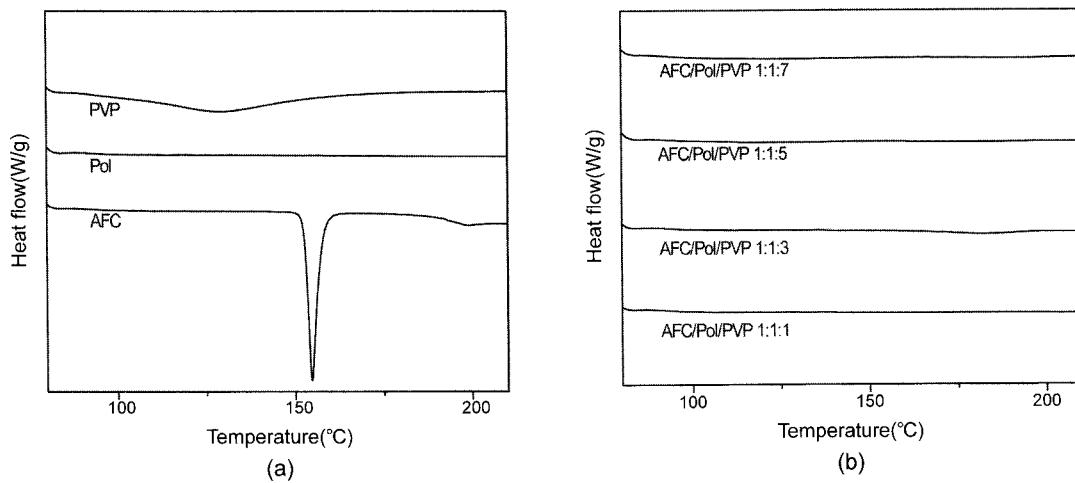


Figure 3. DSC thermograms of (a) PVP, Pol, and AFC; (b) Batch 1, 2, 3, and 4.

남을 확인할 수 있었다. 제조된 고체분산체인 (b)의 DSC 분석결과에서 알 수 있듯이 아세클로페낙, 고분자 및 계면활성화제가 분무건조 과정을 통해 특유의 결정성을 잃고 무정형으로 변한 것을 확인할 수 있었다.

Figure 4는 XRD분석 결과이다. (a)는 아세클로페낙으로서 원 약 물에서 나타나는 고유한 회절피크가 20~40°에서 관찰되었다. (b)는 PVP와 Pol로서 PVP는 회절피크가 나타나지 않으므로써 무정

형임을 알 수 있었고 PVP는 23° 부근에서 회절피크가 형성함을 확인할 수 있었다. (c)는 제조된 고체분산체로서 회절피크가 나타나지 않으므로써 무정형임을 확인할 수 있었다. DSC와 XRD의 분석 결과로 고온·고압 하에 분무 건조되어 제조된 고체분산체에서는 약물의 고유한 결정성이 사라져 무정형 상태로 변화된 것으로 사료된다.

고체분산체의 구조적인 분석. 아세클로페낙과 수용성 고분자인 PVP 간의 구조적 상호작용을 확인하기 위해서 FT-IR 분석을 하였다.

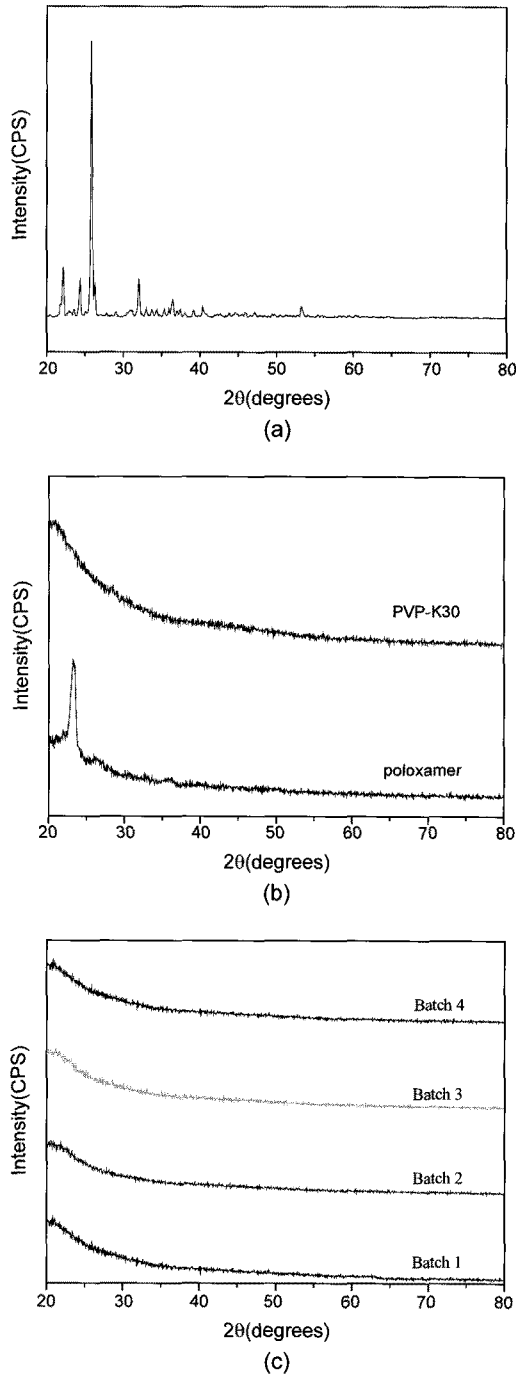


Figure 4. XRD spectra of (a) aceclofenac; (b) PVP-K30, Pol; (c) Batch 1, 2, 3, and 4.

Figure 5(a)는 아세클로페낙으로서 3300 cm^{-1} 에서 NH 스트레칭, 1700 cm^{-1} 에서 C=O 스트레칭, 1500 cm^{-1} 에서 벤젠결합이 나타남을 확인할 수 있었다. (b)는 고분자인 PVP-K 30로 특징피크인 카르복실기의 C=O 스트레칭 피크가 1500~1700 cm^{-1} 사이에서 나타난 것을 확인할 수 있었으며, C-H스트레칭 피크가 2950 cm^{-1} 에서 나타난 것을 확인할 수가 있었다. 그리고, 3200~3700 cm^{-1} 사이의 피크는 PVP가 가지고 있는 락탐고리의 N-H 스트레칭에 의한 것으로 사료된다. (c)~(f)는 PVP의 함량에 따른 분무 건조된 고

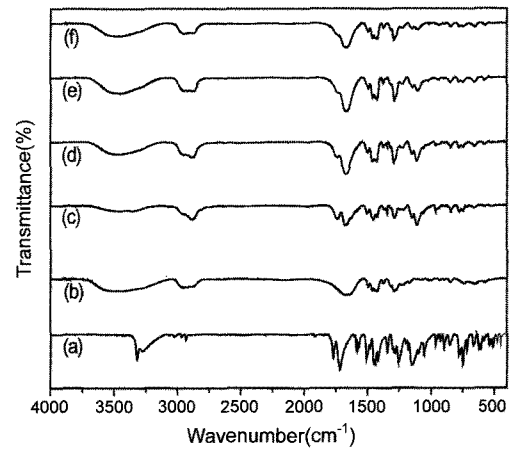


Figure 5. FT-IR spectrum of (a) aceclofenac; (b) PVP-K30; (c) Batch 1; (d) Batch 2; (e) Batch 3; (f) Batch 4.

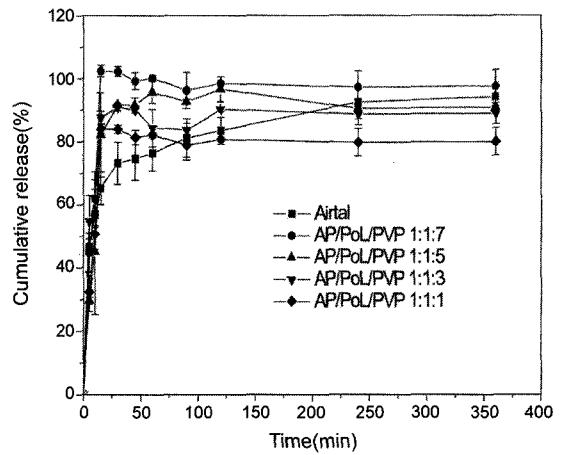


Figure 6. Dissolution behavior in simulated intestinal juice at pH 6.8 (n=3).

체분산체의 결과를 나타낸 것이다. (a)와 (b)의 분석결과를 바탕으로 (c)~(f)에서는 약물의 특징피크인 N-H 스트레칭 피크가 사라진 것을 확인할 수 있었고 이를 통해서 분무건조되는 동안에 아세클로페낙과 PVP 간의 수소결합을 통해 염을 형성하고 있다는 것을 확인할 수 있었다.

생체 외 방출거동. 난용성 약물의 고체분산체를 제조하여 약물의 용출성을 개선함으로써 흡수율을 높이기 위해서는 약물의 흡수부위, 즉 장관에서의 용출률을 높게 유지할 수 있는 담체의 종류와 조성비를 결정하는 것이 중요하다.¹⁹ 따라서, 본 연구는 아세클로페낙의 주된 흡수부위인 소장, 공장, 회장부위에서²⁰ 탁월한 용출을 나타낼 수 있도록 제형을 설계하였으며, 분무건조된 나노고체분산체는 대한약전 제 9 개정에 명시된 용출시험 제 2법 패들법으로 실시하였다. 시험액은 인 공장액으로 제 2액(pH 6.8)을 사용하여 생체이용률의 간접지표로 사용하였다. 분무건조된 고체분산체, 고분자와 약물의 물리적 혼합물 및 대조군으로서 시판제인 에어탈정®을 Figure 6에 나타내었다. Figure 6에서 볼 수 있듯 AFC/PVP/Pol 나노고체분산체는 6시간 동안 1:1:1이 80%, 1:3:1이 88%, 1:5:1이 92%, 1:7:1이 99%의 용출률을 나타내었다. 제조된 나노고체분산체는 PVP의 함량증가에 따라 용출률이

증가하였다. 이는 고분자의 함량이 증가함에 따라서 약물과 고분자가 분무 건조되는 동안 고분자 내부에 약물이 나노사이드로 미세하게 분산되어 고흡화 형성됨에 따라 수용성 고분자와 함께 AFC가 큰 표면적을 갖게 되며 나노사이드로 크기가 작아짐에 따라 약물 특유의 결정형을 잃고 무정형으로 변화되어 용해도가 증가되기 때문인 것으로 사료된다.

따라서, 본 연구를 통하여 분무 건조를 통한 고분자와 약물의 비율 조정으로 인해 시판제형보다 우수한 약물의 용출률 및 고분자와 약물의 비율이 용출률에 미치는 상관관계를 얻을 수 있었다.

결 론

본 연구는 난용성 약물인 아세클로페낙의 용출률 개선을 위해 수용성 고분자 담체인 PVP-K30 이용하여 실험을 수행하였으며 그 결론은 다음과 같다. 난용성 약물의 용해도를 증가시키기 위해 나노 고체분산체를 제조하여 아세클로페낙의 표면적을 증가시켰다. 고체분산체의 형태학적 특성은 SEM, DSC 및 XRD를 통해 결정형 상태의 아세클로페낙이 무정형에 가까운 상태로 변화하였음을 확인할 수 있었고, 고체분산체 내부에 포접된 나노사이드의 아세클로페낙의 입도는 입도분석기를 통해서 확인할 수 있었다. 그리고 FT-IR을 통해 아세클로페낙과 PVP-K30과의 수소 결합을 통한 염이 형성하는 것을 관찰하였다. 제조된 고체분산체는 생체 외 방출거동을 통하여 기존의 시판제인 에어탈정® 보다 더 높은 용출률을 보임을 관찰하였다.

이러한 결과를 토대로 분무 건조공정을 통해 높은 용출률을 갖는 약제학적 경구제형의 가능성을 확인할 수 있었다.

감사의 글: 본 연구는 WCU(R31-2009) 및 교육과학기술부(2008-0356)의 연구지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. A. Alvarez-Laurena, J. F. Piniella, and E. Carrasco, *J. Crystallogr. Spectrosc.*, **22**, 323 (1992).
2. B. J. Lee and H. Hung, *AAPS Annual Meeting*, New Orleans, LA, USA, p14 (1999).
3. J. H. Lee, W. Kim, D. S. Kim, J. H. Park, S. I. Ahn, Y. T. Kim, T. W. Lee, H. M. Rhee, H. S. Shin, H. K. Lee, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **5**, 404 (2008).
4. J. H. Lee, S. I. Ahn, J. H. Park, Y. T. Kim, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **5**, 215 (2008).
5. H. S. Kim, B. Kang, M. S. Lee, and T. W. Kim, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **5**, 61 (2008).
6. J. K. Jeong, G. Khang, J. M. Rhee, H. C. Shin, and H. B. Lee, *J. Korean Pharm. Sci.*, **30**, 235 (2002).
7. Y. S. Ahn, H. Y. Lee, K. D. Hong, S. B. Jung, S. H. Cho, J. M. Rhee, H. B. Lee, and G. Khang, *J. Korean Pharm. Sci.*, **34**, 169 (2004).
8. Y. S. Ahn, H. Y. Lee, K. D. Hong, S. B. Jung, S. H. Cho, J. M. Rhee, H. B. Lee, and G. Khang, *J. Korean Pharm. Sci.*, **34**, 289 (2004).
9. Y. H. Kim, J. W. Lee, M. S. Kim, S. Y. Yang, G. Khang, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **3**, 96 (2006).
10. J. S. Park, J. H. Lee, H. S. Shin, T. W. Lee, M. S. Kim, H. Khang, J. M. Rhee, H. K. Lee, and H. B. Lee, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **4**, 347 (2007).
11. J. H. Lee, J. Y. Lim, S. I. Ahn, J. H. Park, Y. T. Kim, J. M. Rhee, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **5**, 451 (1999).
12. W. D. Walking, "Povidone", in *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, A. Wade and P. J. Weller, Editors, American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical Press, Washington, DC/London, p 392-399 (1994).
13. G. Khang, J. K. Jeong, J. M. Rhee, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Polym. Sci. Technol.*, **13**, 342 (2002).
14. *Poloxamers (2)*, BASF ExAct, p.7 (2000).
15. J. H. Lee, W. Kim, D. S. Kim, S. I. Ahn, J. H. Park, Y. T. Kim, T. W. Lee, J. M. Rhee, H. S. Shin, H. K. Lee, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **5**, 404 (2008).
16. S. W. Park, J. H. Lee, D. S. Kim, W. Kim, J. H. Park, S. I. Ahn, Y. T. Kim, H. S. Shin, J. M. Rhee, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **5**, 600 (2008).
17. J. S. Park, J. S. Oh, J. M. Oh, Y. T. Kim, J. H. Lee, J. H. Mo, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer (Korea)*, **32**, 193 (2008).
18. T. S. Chung, C. M. Tun, K. P. Pramoda, and R. Wang, *J. Membr. Sci.*, **193**, 123 (2001).
19. S. D. Lee, Korea Patent 10-2000-0027237 (2000).
20. H. Nishio, Y. Hayashi, and S. Terashima, *Inflammopharmacology*, **15**, 266 (2007).