

고분자가 흡착된 약물 나노결정입자의 분무 건조

최지연 · 유지연* · 김환용 · 정상영 · 허윤석 · 홍성철 · 이종휘*[†]

세종대학교 공과대학 나노공학과

*중앙대학교 공과대학 화학신소재공학부

(2005년 11월 15일 접수, 2005년 12월 27일 채택)

Spray Drying of Polymer-Adsorbed Drug Nanocrystal Particles

Ji-Yeun Choi, Ji Youn Yoo*, Hwan Yong Kim, Sang Young Jung, Yoon Suk Heo,
Sung Chul Hong, and Jonghwi Lee*[†]

Department of Nano Science and Technology, Sejong University, 98 Gunja-Dong,
Gwangjin-Gu, Seoul, Korea

*Department of Chemical Engineering and Materials Science, Chung-Ang University,
221 Heukseok-Dong, Dongjak-Gu, Seoul, Korea

(Received November 15, 2005; accepted December 27, 2005)

약물입자들을 나노크기로 만들어 이용하면 기존 제형에 비해 효과적일 수 있다. 특히 생체 내 낮은 흡수율을 가진 난용성 약물들은 그 입자의 크기가 감소함에 따라 흡수율과 생체이용률이 높아질 수 있다. 본 연구에서는 난용성 약물인 이트라코나졸의 나노입자를 안정화시키기 위하여 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 다양한 당을 안정화제로 사용하였다. 당으로 안정화된 이트라코나졸 나노입자는 5일 동안의 습식분쇄 공정으로 성공적으로 제조되었다. 그 후 얻어진 액상의 입자를 분무 건조하고 그 건조분말의 재분산성을 알아보았다. 분무 건조 시 가공 변수의 효과를 알아보기 위해 온도, 압력, 유속 등을 변화시켰다. 입자크기 분석을 통해 당을 함유한 나노입자 건조분산체가 그렇지 않은 경우보다 재분산도가 더 좋은 것을 알 수 있었다. 또한 주사전자현미경(SEM)과 원자현미경(AFM)을 이용하여 나노 결정입자들이 구형에 가까운 모양인 것을 확인하였다.

If drugs are made from nanoparticles, their formulations can be more effective than the conventional ones. Especially, water insoluble drugs having low absorption rates into our body could show improvement in their absorption and bioavailability by decreasing their particle sizes to nanometers. In this study, polyvinylpyrrolidone (PVP) and various sugars were employed as stabilizers for the nanoparticles of a water insoluble drug, Itraconazole. Nanoparticles were successfully produced by the wet slurry process for five days. Then, spray drying converted the aqueous dispersions into dry powders, and the redispersibility of dried nanoparticles into water was investigated. The effects of temperature, pressure, and flow rate were studied to understand the importance of processing variables on redispersibility. It was found in particle size analysis that nanoparticles containing sugars have better redispersibility than those without sugars. Additionally, the mainly spherical morphology of dried nanoparticles was identified by SEM (Scanning Electron Microscopy) and AFM (Atomic Force Microscopy).

Keywords: nanoparticle, stabilizer, water insoluble drug, redispersibility, itraconazole, polyvinylpyrrolidone

1. 서 론

나노약제기술은 기존 의약품의 부작용을 최소화하고 약물 효능을 최대화시키는 등 새로운 부가가치를 창출하는 의약 제제의 한 분야로 발전해오고 있다. 이 기술로 인하여 기존의 의약품 제제 방법으로 해결할 수 없었던 여러 분야의 치료가 가능하게 되었다. 약물의 입자 크기는 생체이용률을 조절할 수 있는 가장 중요한 요소이다. 나노기술을 이용하면 약물의 입자 크기가 현저히 작아짐에 따라 약물의 표면

적이 증가되어 용해도와 흡수도가 증가하게 되고, 생체 이용률의 향상을 꾀할 수 있어서 치료효과를 극대화시킬 수 있다[1-10].

입자의 크기를 감소시키는 공정은 입자를 쪼개는 기계적 제조법과 액상의 입자를 주로 얻는 액체기반 제조법 등이 있다[11]. 액상에서의 시스템을 사용한 액체기반 제조법은 입자끼리의 뭉침을 방지하고 표면 안정효과를 일으키는 다양한 안정화제를 첨가하여 가공한다.

분말 입자간에 존재하는 인력은 분말 입경이나 분말 형상 및 분말 구성 물질의 해머커상수(Hamaker's constant)에 따라 크게 달라질 수 있다. 그렇기 때문에 정전안정화 또는 입체안정화 기구에 의한 반발

[†] 주 저자(e-mail: jong@cau.ac.kr)

력이 인력을 극복하기에 항상 충분하지는 않다.

정전안정화는 입자를 둘러싼 전기적 이중층 사이의 상호작용에 의한 것이다. 동등하지 않은 전하의 분포가 입자표면이나 용매에 항상 존재하며 정전기적 반발력이 입자 사이의 반데르발스 힘을 이겨낼 때 안정적인 분산이 일어난다. 이 방법은 전해질의 농도에 아주 민감한데 그 이유는 농도에 따른 전하가 전기적 이중층을 파괴하여 입자의 뭉침을 초래할 수 있기 때문이다.

다음으로 입체안정화는 용매와 고분자 사슬의 상호 반응으로 계의 자유에너지가 증가되고 입자의 접근에 대한 에너지 장벽을 만든다. 입자들이 서로 치밀하게 접촉하게 되면 용매로 확장된 고분자 사슬의 움직임이 제한을 받고 엔트로피 감소 효과를 발생시킨다. 입체안정화는 전기적 장벽이 없을 때 주로 일어나며 매질이 수성 또는 수성 이외의 경우에 모두 효과적이다. 또한 불순물이나 첨가제에 대해 다소 덜 민감하고 특히 고농도의 입자를 분산시키는 데 효과적이다[12-15, 24,25].

액상이거나 액상에 분산된 약물 나노입자들을 고체화하기 위한 방법에는 열풍 건조법, 분무 건조법, 동결 건조법, 가열 건조법 등이 있다. 이 중 분무 건조법은 액상상태의 물질을 미세한 방울로 분무시킨 후 뜨거운 기체와 접촉시켜 액체를 증발, 건조시키는 기술인데 미세한 방울은 표면적을 크게 하기 때문에 건조시간이 짧고 구형모양의 입자를 만든다. 분무 건조법은 타 건조법과 비교하였을 때 분말이 공기 중 수분의 영향을 적게 받으며 일정한 모양의 분말을 만들 수 있다는 장점이 있다.

본 연구에서는 물 안에서 쉽게 재분산될 수 있는 건조 약물분말을 제조하기 위해 습식분쇄 시 당을 첨가하고, 입자크기 측정을 통해 분무 건조 시 공정변수에 따른 재분산도를 알아보았다. 병원성 진균에 의한 감염에 효과적인 이트라코나졸을 난용성 약물로 사용하였으며, 안정화제는 폴리비닐피롤리돈을 사용하였다.

2. 실험

2.1. 재료

이트라코나졸은 중외제약(Seoul, South Korea)에서, 폴리비닐피롤리돈(K-value 30)은 Isp Technologies, Inc (Wayne, USA)에서, 소르비톨 99%와 수크로오스 99%는 Sigma-Aldrich (St. Louis., MO, USA), 트레할로스는 Trade Tci Mark (Peking, China), 만니톨 99.0%는 삼전화학(Seoul, South Korea)에서, 락토스는 Sigma-Aldrich (Tokyo, Japan)에서 구입하였다. 불순물에 대한 영향을 최소한으로 줄일 수 있으며 내구성이 좋고 수분의 영향을 받지 않는 내열성 재료로 되어 있어서 습식분쇄에 적당한 yttria-stabilized zirconia (500 μm 직경)는 삼화세라믹에서 구입하였다.

2.2. 습식 분쇄(Wet Comminution)

이트라코나졸 입자는 500 mL 병에 다양한 당수용액, 이트라코나졸 (8 wt%), PVP (1.33 wt%), yttria-stabilized zirconia (500 μm 직경)를 실내온도에서 지속 교반(74.8 rpm)으로 4일 동안 혼합하여 제조하였다. 당수용액은 락토스, 수크로오스, 만니톨, 트레할로스, 소르비톨 등을 10 wt%로 물과 함께 완전히 용해시켜 제조하였다[7].

2.3. 습식분쇄 후 입자크기 분석

입자 크기 분포는 LA-910 (Horiba Co., Kyoto, Japan) 레이저 광산란 입도분석기(relative refractive index = 1.06, Mie & Fraunhofer 산란

방식)를 사용하여 수성조건에서 측정하였다. 입자크기 분석 시 사용된 초음파 분산기의 분해전력은 40 W (39 kHz)이고 교반속도와 순환속도는 각각 340 mL/min이다.

2.4. 분무 건조(Spray Drying)

분무건조는 SD-1 (Eyela Co., Tokyo, Japan)을 사용하여 온도, 액체 삽입 속도, 압력 등의 가공변수를 다양하게 변화시켜 실험하였다. 노즐 분무기로 용액을 에어로졸상태로 분사 한 후에 이것을 챔버 안에서 건조된 공기로 뜨거운 온도와 일정한 압력하에서 건조시켜서 분말을 얻었다. 가공변수는 온도를 40, 50, 60, 70, 80 $^{\circ}\text{C}$, 압력을 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.51 kgf/cm^2 , 액체 삽입 속도를 3, 4, 5, 6, 7 mL/min로 변화시켰다. 그리고 당의 첨가시간 효과를 알아보기 위해 건조직전에 10 wt%를 첨가한 후 분무 건조한 경우를 준비하여 조사하였다.

2.5. 분무 건조 후 분석

당을 첨가하여 온도, 액체삽입속도, 압력을 다르게 한 조건하에서 분무 건조 된 분말을 물에 1 wt%로 용해시킨 후 상기 기술한 방법으로 재 분산도를 알아보았다. 입자의 성상을 조사하기 위해서는 분말을 물에 1 wt%로 용해시킨 후 20 μL 를 유리판에 떨어뜨려 골고루 퍼지도록 한 후 24 h 동안 진공건조를 하였다. 그리고 그 위에 백금-팔라듐을 6.7 nm/min 속도로 120 sec간 코팅한 것을 4 kv 조건하에서 주사전자현미경인 S-4700 (HITACHI Ltd., Tokyo, Japan)으로 관찰하였다. 원자현미경인 XE-100 (PSIA Co., Sunnam, Gyeonggi, South Korea)은 주사전자현미경과 같은 방식으로 분말을 물에 1 wt%로 용해시킨 후 20 μL 를 유리판에 떨어뜨려 골고루 퍼지도록 한 다음 24 h 동안 진공건조를 하여 준비를 하였다. 그리고 비접촉방식으로 스캔 속도를 0.5 Hz로 하여 입자 형태를 관찰하였다. 당을 첨가하여 가공한 약물의 표면장력을 알아보기 위해 분무 건조하여 얻어진 분말 0.04 g을 성형틀에 넣는다. 그리고 나서 압력기를 이용하여 성형틀에 2.5 kg/cm^2 압력을 준 후 10 sec 동안 유지한 다음 압력을 풀어준다. 성형틀에서 빼낼 때 깨지지 않도록 주의하여야 한다. 이런 방식으로 정제(compact)를 만들었다. 그리고 접촉각측정기 phoenix 450 (SEO Co., Gunpo, Gyeonggi, South Korea)을 이용하여 건조한 나노입자 분말에 물, 클로로포름, 메탄올, 에탄올, 브롬화나프탈렌, 테트라히드로푸란, 초산이소프로필, 옥탄, 데칸 등을 1 μL 을 떨어뜨린 직후 접촉각을 측정하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 다양한 당의 첨가에 따른 난용성 약물의 입자 크기 변화

Table 1은 다양한 당의 종류에 따른 영향을 나타낸 것이다. 다양한 당을 첨가하여 0부터 4일까지 습식 분쇄가공을 한 다음 입도변화를 알아보았는데 모든 경우에서 1일 정도만 지나면 안정된 입자 크기를 얻을 수 있었다. 이것은 특정 기계적 에너지, 고분자 안정화제 그리고 당 등의 조건하에서 약물입자 크기감소가 충분히 일어날 수 있다는 것을 알 수 있다. 또한 이미 발표된 문헌들을 통해 난용성 약물을 사용하여 나노 현탁액을 제조하는 다른 실험과 비슷한 입자 크기를 얻었음을 확인할 수 있었다[1-10].

고분자 사슬이 서로 엉킴으로써 입자들이 뭉치는 현상을 방지시켜 주는 목적으로 당을 첨가하였으나 당을 첨가한 경우와 첨가하지 않은 경우를 비교했을 때 현탁액 제조 직후에는 입자크기에 큰 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다. Table 1로부터 대다수 입자가 대략 300~500 nm의 입자크기를 가짐을 알 수 있다.

Table 1. Effect of Sugars on the Mean Particle Size of Dr Dispersion (Parenthesized Numbers are Standard Deviations)
(단위: μm)

Sugar (μm)	Before (0 day) comminution	1 day comminution	2 day comminution	3 day comminution
Trehalose	109.86(228.58)	0.37(0.11)	0.33(0.03)	0.30(0.08)
Sorbitol	104.27(221.53)	0.30(0.08)	0.28(0.08)	0.53(1.15)
Sucrose	6.26(6.19)	0.36(0.10)	0.29(0.08)	0.27(0.08)
Mannitol	6.74(6.71)	0.31(0.08)	0.29(0.09)	0.28(0.09)
Lactose	6.91(6.94)	0.29(0.08)	0.35(0.08)	0.27(0.07)
No Sugar	6.77(6.79)	0.32(0.08)	0.27(0.07)	0.30(0.09)

분쇄 자체의 기계적 파쇄 에너지는 나노입자의 표면 에너지를 충분히 상쇄할 수 없기 때문에 안정한 나노입자를 생성하기 힘들다. 그러나 고분자 안정화제와 당의 존재 하에서 약물의 습식분쇄는 효과적인 입자 크기 감소 효과를 볼 수 있다. 흡착되어 고정된 고분자 사슬은 고분자 특성에 따라 입체 또는 이온 안정화가 가능하다. 고분자가 흡착되어 있는 입자들이 브라운 운동을 하는 동안 입자 사이에서 고분자는 부피 배타효과에 의해 입자 사이를 분리시키는 역할을 하게 된다[14,15].

3.2. 분무 건조 후 재분산도 분석

습식분쇄 한 API 입자를 분무 건조의 가공변수를 다양하게 하여 고체로 만든 후 물에 다시 분산시킨 후 입자 크기를 분석하여 재분산도를 알아보았다. Table 2에서 트레할로스와 소르비톨을 사용하여 가공한 현탁액을 이용하여 온도변수에 대한 실험을 하였다. 큰 차이는 없으나 온도를 변수로 하고 액체삽입속도, 압력을 일정하게 하면 대략 70 °C에서 재분산도가 좋다는 것을 알 수 있었다. 그리고 온도와 압력을 일정하게 하였을 경우에는 액체삽입속도가 5 mL/min 일 때 재분산도가 좋다는 것을 알 수 있었다. 또, 압력을 변수로 하여 실험하였을 경우 1 kgf/cm²에서 재분산도가 좋다는 것을 알 수 있었다. 분무 건조하고 난 결과 건조가 완전히 되지 않은 끈적끈적한 입자들이 생기고, 챔버에 모아지는 것보다는 챔버 벽에 끈적끈적하게 달라붙어 있는 입자들이 더 많았다.

본 실험결과로부터 온도, 압력, 액체삽입속도의 영향은 그리 크지 않은 것으로 판단된다. 이들 실험 결과로부터 뚜렷한 상관관계가 크지 않았다. 이것은 기계적 범위가 한도에 있다는 것이 큰 요인인 것으로 추측된다. 당을 물에 녹여서 습식분쇄 한 경우 건조 시 당이 결정

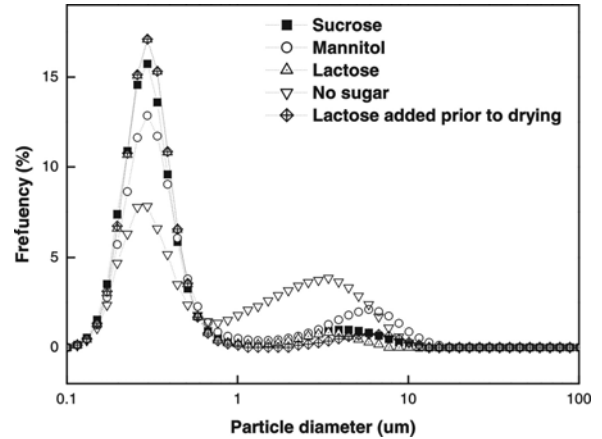


Figure 1. Redispersion (size distribution curves) of drug particle prepared in the presence of various sugars.

화되면서 입자들 사이에 끼어 들어서 엉키는 것을 방지하는 역할을 하여 입자감소효과를 극대화시킨다. API를 물에 녹이면 당은 녹기 때문에 안정화제가 흡착된 약물이 뭉쳐있지 않은 상태가 유지되고 생체 이용률을 최대화 할 수 있다.

Table 3에서는 당의 종류에 따른 재분산도의 영향을 알아보았다. 실험을 통해서 알아낸 온도, 압력, 액체삽입속도 3가지의 적절한 가공조건에서 분무 건조를 하였을 경우 당을 넣지 않았을 때와 넣었을 때, 그리고 분무 건조 직전에 당을 넣었을 때 각각의 입자크기를 비교하였다. 당을 넣지 않았을 때는 입자크기는 마이크로크기로, 원래의 나노크기로 돌아가지 않았기 때문에 재분산이 되지 않았고 분무 건조 직전에 당을 넣은 경우와 습식 분쇄 시에 당을 넣은 경우는 원래의 나노크기 근처로 돌아갔으므로 재분산이 되었다는 것을 알 수 있다. 위 결과로 보아 재분산 시킬 때 당은 고분자 사이에 끼어들어서 고분자가 엉키는 것을 방지해줌으로써 재분산도를 좋게 한다는 것을 알 수 있다.

Figure 1은 다양한 당을 첨가하여 습식분쇄를 통해 만든 나노입자를 재분산 한 입도 분포도를 나타낸 것이다. 당을 넣지 않은 나노입자의 재분산도는 다른 것과 비교했을 때 현저히 떨어진다는 것을 알 수 있다. 고분자가 흡착된 약물입자 사이에 당이 들어가 자리 잡을 때의 결합상태가 다르기 때문에 입자의 뭉치는 정도가 다르게 된다. 이는 당의 성질차이, 즉 녹는점, 용해도 등의 차이 때문일 것으로 보인다.

Table 2. Effect of Processing Temperature on the Mean Particle Size of Dried Powders upon Their Redispersion into Water (Parenthesized Numbers are Standard Deviations)
(단위: μm)

Sugar	Particle size (μm)	Sonication time (min)	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C	80 °C
			Trehalose	0	29.94(67.41)	12.09(34.68)	1.40(2.12)
		1	0.71(0.88)	0.75(1.00)	0.75(0.98)	0.66(0.99)	0.75(1.10)
		2	0.58(0.75)	0.66(0.81)	0.63(0.86)	0.54(0.80)	0.58(0.87)
		3	0.52(0.67)	0.52(0.73)	0.56(0.75)	0.46(0.72)	0.50(0.77)
Sorbitol	0		2.62(5.60)	57.07(74.04)	75.01(89.89)	7.63(8.12)	54.52(67.36)
		1	3.78(7.38)	0.82(2.06)	0.93(1.98)	1.05(1.85)	1.08(2.29)
		2	0.92(6.04)	0.66(3.04)	0.71(1.51)	0.75(1.28)	0.74(1.56)
		3	2.62(5.60)	0.59(1.62)	0.60(1.24)	0.69(1.49)	0.62(1.26)

Table 3. Effect of Various Sugar on the Mean Particle Size of Dried Powders upon Their Redispersion into Water

(단위: μm)

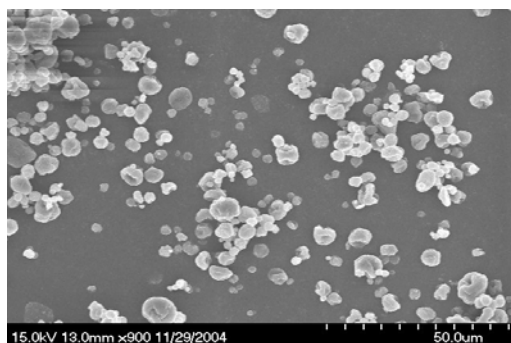
Sugar	Sonication time (min)	Mean particle size
Sucrose	0	19.89(64.84)
	1	0.64(1.23)
	2	0.49(1.00)
	3	0.42(0.85)
Mannitol	0	26.52(68.16)
	1	1.28(2.26)
	2	0.84(1.68)
	3	0.67(1.41)
Lactose	0	31.79(76.58)
	1	0.47(0.75)
	2	0.36(0.51)
	3	0.32(0.38)
No sugar	0	60.72(89.37)
	1	1.59(1.84)
	2	1.48(1.75)
	3	1.39(1.69)
10 wt% lactose prior to drying	0	43.77(80.85)
	1	0.59(1.31)
	2	0.51(1.18)
	3	0.47(1.12)

3.3. 입자 형태

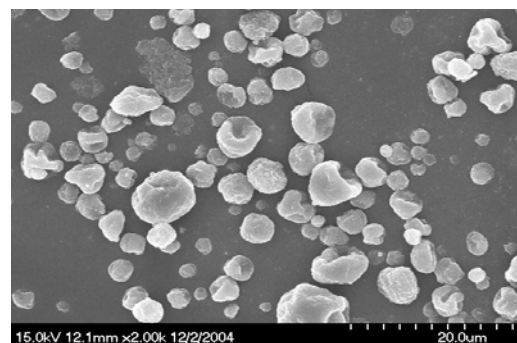
제조된 나노입자의 형태를 확인하기 위해서 SEM, AFM을 통하여 입자를 분석하였다[16,17]. Figure 2는 수크로오스, 락토스를 첨가한 입자의 형상은 거의 구형으로 입자가 뭉쳐있지 않고 분산이 잘 되었음을 관찰할 수 있다. 그리고 당을 첨가한 약물을 압축하여 물과의 표면장력을 알아보았다. 대부분 약물의 표면장력은 거의 $60\sim 70\text{ dyn/cm}^2$ 로 측정되었다. 그러나 세밀한 측정에서도 약물에 첨가한 당의 종류에 따른 물과의 표면장력 차이들을 정확히 알 수 없었다[18-23]. 이것은 표면이 친수성이어서 접촉각이 작고, 균일하지 못한데 그 원인을 찾을 수 있다. 또한 표면 접촉각 측정을 위해 시편을 정제로 만들었을 때 표면이 불균일하기 때문에 당에 따른 표면장력 차이를 정확하게 알 수 없었을 것이다[23].

4. 결 론

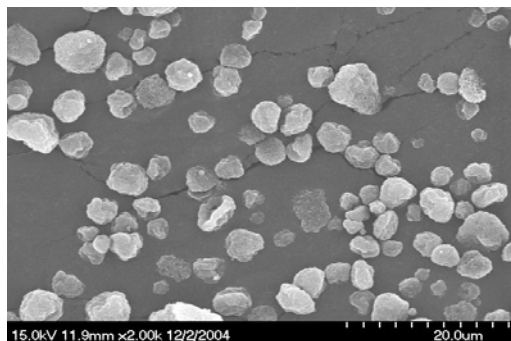
본 연구에서는 난용성 약물에 당과 안정화제를 첨가하고 습식 분쇄하여 성공적으로 나노 입자를 제조하였다. 이는 고분자와 당이 나노 입자의 응집을 방지해주는 역할을 하여 습식 분쇄 동안 약물 나노입자를 안정화 할 수 있다는 것을 말한다. 온도는 $70\text{ }^\circ\text{C}$ 이고, 액체삽입 속도는 5 mL/min , 압력이 1 kgf/cm^2 인 조건에서 분무 건조시켰을 경우 좋은 재분산도를 얻을 수 있었다. 그리고 습식 분쇄 시 당을 넣은 경우와 넣지 않은 경우의 재분산도는 큰 차이를 보였으며, 당을 넣은 경우의 재분산도가 월등히 좋았다. 또 분무 건조 직전에 당을 넣었을 때도 미리 습식 분쇄 시 당을 넣은 것의 재분산도와 비슷한 결과를 보였다. 입자 형태를 AFM이나 SEM으로 관찰해 보았을 때 입자가 구형에 가까운 모양을 가지고 고루 분포되어 있는 것을 알 수 있었다.



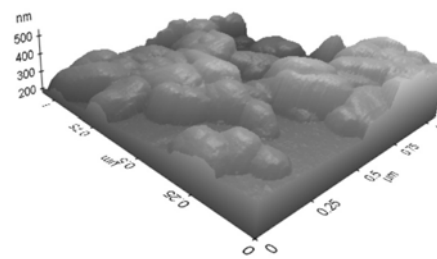
(A)



(B)



(C)



(D)

Figure 2. SEM micrographs of drug nanoparticles prepared with (A) sucrose and (B) lactose, and without sugar. (D) is the AFM micrograph of drug nanoparticles prepared with using sucrose.

감사의 글

본 연구는 산업자원부 중기거점기술개발사업(Grant Number 10011410)의 지원을 통해 수행되었으며 이에 감사 드립니다.

참고 문헌

1. M. J. Grau, O. Kayser, and R. H. Muller, *Int. J. Pharm.*, **196**, 155 (2000).
2. C. Jacobs, O. Kayser, and R. H. Muller, *Int. J. Pharm.*, **196**, 161 (2000).
3. H. Terayama, K. Inada, H. Nakayama, S. Yasueda, and K. Esumi, *Colloids Surf., A*, **39**, 159 (2000).
4. R. H. Muller and C. Jacobs, *Int. J. Pharm.*, **237**, 151 (2002).
5. R. H. Muller, R. Becker, and R. Kruss, *Proc. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact.*, **22**, 574 (1996).
6. E. Merisko-Liversidge, P. Sarpotdar, J. Bruno, S. Hajj, L. Wei, N. Peltier, J. Rake, J. M. Shaw, S. Pugh, L. Polin, J. Jones, T. Corbett, E. Cooper, and G. G. Liversidge, *Pharm. Res.*, **13**, 272 (1996).
7. G. G. Liversidge and P. Conzentino, *Int. J. Pharm.*, **125**, 309 (1995).
8. G. G. Liversidge and K. C. Cundy, *Int. J. Pharm.*, **125**, 91 (1995).
9. K. S. Kim and N. B. Graham, *J. Korean Ind. Eng. Chem.*, **4**, 221 (1998).
10. N. S. Choi, *Polymer(Korea)*, **4(1)**, 35 (1980).
11. C. S. Cho, *Polymer(Korea)*, **10(1)**, 2 (1986).
12. S. Liedtke, S. Wissing, R. H. Muller, and K. Mader, *Int. J. Pharm.*, **196**, 183 (2000).
13. N. Z. Qureshi, M. Rogunova, E. V. Stepanov, G. Capaccio, A. Hiltner, and E. Baer, *Macromol.*, **34**, 3007 (2001).
14. R. Tuinier and H. N. W. Lekkerkerker, Polymer Density around a Sphere, *Macromolecules*, **35**, 3312 (2002).
15. K. D. Berglund, T. M. Przybycien, and R. D. Tilton, *Langmuir*, **19**, 2705 (2003).
16. K. D. Berglund, T. M. Przybycien, and R. D. Tilton, *Langmuir*, **19**, 2714 (2003).
17. S. N. Magonov, V. Elings, and M.-H. Whangbo, *Surf. Sci.*, **375**, L385 (1997).
18. G. Bar, M. Ganter, R. Brandsch, L. Delineau, and M. H. Whangbo, *Langmuir*, **16**, 5702 (2000).
19. R. D. Deegan, O. Bakajin, T. F. Dupont, G. Huber, S. R. Nagel, and T. A. Witten, *Nature*, **389**, 827 (1997).
20. H. Tavana, C. N. C. Lam, K. Grundke, P. Friedel, D. Y. Kwok, M. L. Hair, and A. W. Neumann, *Colloid Interface Sci.*, **279**, 493 (2004).
21. A. Bbhrmian and A. Danesh, *Colloid Interface Sci.*, **279**, 206 (2004).
22. Q. Zhao, Y. Liu and E. W. Abel, *Colloid Interface Sci.*, **280**, 174 (2004).
23. P. E. Luner and E. Oh, *Colloids Surf., A*, **181**, 31 (2001).
24. B. He, J. Lee, and N. A. Patankar, *Colloids Surf., A*, **248**, 101 (2004).
25. I. H. Baek, T. H. Cho, J. H. Lee, and S. D. Park, *J. Korean Ind. Eng. Chem.*, **15**, 402 (2004).
26. J. Cheon, *J. Korean Ind. Eng. Chem.*, **15**, 1 (2004).