

분무건조기를 이용한 아토르바스타틴 고체분산체의 용출을 개선

이준희 · 김대성 · 김원 · 박종학 · 안식일 · 김운태 · 이종문 · 강길선*

전북대학교 BK-21 고분자 BIN융합연구팀

(2008년 7월 8일 접수 · 2008년 8월 4일 수정 · 2008년 8월 8일 승인)

Improved Dissolution of Solid Dispersed Atorvastatin Using Spray-Dryer

Jun Hee Lee, Dae Sung Kim, Won Kim, Jong Hak Park, Sik Il Ahn, Yun Tae Kim, John M. Rhee and Gilson Khang[†]

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

(Received July 8, 2008 · Revised August 4, 2008 · Accepted August 8, 2008)

ABSTRACT – Solid dispersions of poorly water-soluble drug, atorvastatin, were prepared with Eudragit L100 to improve the solubility by spray dryer. To investigate the correlation between physicochemical properties and dissolution rate of solid dispersions, the samples were characterized by scanning electron microscopy (SEM), differential scanning calorimeter (DSC) and fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR). SEM and DSC were found that atorvastatin is amorphous in the Eudragit L100 solid dispersion. FT-IR was used to analyze the salt formation by interaction between atorvastatin and Eudragit L100. The dissolution rate of solid dispersed atorvastatin was markedly increased compared to drug powder in stimulated intestinal juice (pH 6.8). Thus, the solid dispersed atorvastatin using the spray drying method with Eudragit L100 may be effective for the bioavailability.

Key words – Atorvastatin calcium, Solid dispersion, Spray dryer, Eudragit[®] L100, Dissolution

고콜레스테롤 혈증 치료에 획기적인 전기를 마련해준 HMG CoA(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) 환원 효소 억제제는 콜레스테롤 생합성의 속도조절 효소로서 현재 개발된 약물들은 이 효소의 경쟁적 길항제이다. 이는 LDL(low density lipoprotein) 콜레스테롤을 효과적으로 낮추어주는 우수한 약물이다. HMG CoA 환원효소 억제제로는 아토르바스타틴,^{1,2)} 로바스타틴,^{3,4)} 심바스타틴^{5,6)} 등이 있는데 이 중 아토르바스타틴 칼슘염 $[\{R-(R^*, R^*)\}-2-(4\text{-fluorophenyl})-\beta,\delta\text{-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-}\{(phenylamino)\text{-carbonyl}\}\text{-1H-pyrrole-1-heptanoic acid calcium salt}]$ 은 Figure 1과 같이 구조가 HMG CoA와 유사하여 HMG CoA 환원효소를 상경적으로 길항한다. 로바스타틴과 심바스타틴은 투여후 락톤환이 깨져야 활성물질로 되지만, 아토르바스타틴은 개환구조로서 생체이용율이 스타틴계열의 약물 중 매우 우수하며 위장관에서 신속히 흡수된다.^{7,8)}

이러한 우수한 특성에도 불구하고 아토르바스타틴은 물에 대한 용해도가 매우 낮은 난용성 약물로서 체내 흡수가 어려워 실제적인 생체이용율은 10~20%정도에 불과하다.^{8,9)} 이

를 극복하기 위해서는 용해도의 개선이 필수적인데 전통적인 방식으로 불이나 제트 밀링 등이 있으나 최근 약물의 용해도를 향상시키기 위한 방법으로 고체분산체가 주목받고 있으며 고체분산체는 무정형상태로 고형제제화가 가능하기 때문에 널리 사용되고 있다.¹⁰⁾

고체분산체는 고체상태의 고분자나 불활성 담체에 하나 이상의 활성성분이 균등하게 분산되어 있는 혼합물을 의미하는데, 약물의 생체외 및 생체내 용출특성을 개선함으로써 경구흡수율을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 고체분산체를 제조하는 방법에는 공침 (coprecipitation), 공동증발 (coevaporation), 동결건조 (freeze drying), 분무건조 (spray drying) 및 공동연마 (cogrinding) 등의 방법들이 있다.¹¹⁾ 그 중 분무건조는 단 한단계의 공정을 거쳐 제조가 가능하므로 공정의 번거로움을 피할 수 있으며 입자의 크기조절이 가능하고 재현성있는 미세한 입자크기의 분포를 갖게 한다. 또한 고온의 빠른 건조로 인하여 잔존 유기용매로 인한 독성의 위험성이 적기 때문에 유용하게 사용될 수 있다.¹²⁾

유드라지트 L100과 S100은 메타크릴산계와 메틸메타크릴산계의 공중합체로 분자내에 카르복실기를 가지고 있으므로 중성 또는 약알칼리성 용액에서 용해되는 특성을 가지고 있다. 유드라지트 L100은 S100보다 메타크릴산계 고분자를 적게 함유하고 있어 pH 6이상에서 용해된다.^{13,14)} 또한, 아토르

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

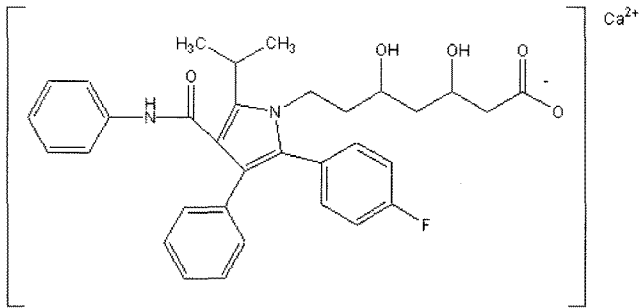


Figure 1—Chemical structure of atorvastatin calcium.

바스타틴은 일반적으로 산성환경하에서 대응하는 락톤으로 분해되어 약물의 활성도를 낮추게 되므로¹⁵⁾ 산성환경에서의 노출을 억제하고 염기성환경에서 약물의 용해도를 증가시키기 위한 전달체로 사용하고자 하였다.

본 연구는 이러한 장점을 갖는 분무건조기를 이용하여 모델약물인 아토르바스타틴을 유드라지트 L100과 함께 분사시켜 고체분산체를 제조하였다. 고체분산체를 제조할 때 사용한 고분자의 양에 따라 아토르바스타틴의 방출거동이 어떻게 달라지는가를 확인하였으며 대조군으로써 시판제형인 리피토(Lipitor[®], 화이자)와 용출율을 비교하였다. 또한 이에 따른 물리화학적 특성이 어떻게 변화하는지 SEM, DSC 및 FT-IR을 이용하여 고찰하였다.

실험 방법

시약 및 재료

실험에 사용한 아토르바스타틴 칼슘은 (주)대웅제약 (성남, 한국)에서 제공받았으며 고분자인 유드라지트 L100 (Eudragit[®] L100)은 (주)테구사 (한국)에서 제공받아 이용하였다. 제조된 고체분산체와 방출거동을 비교하기 위한 대조군으로 시판제형인 리피토 (Lipitor[®], 화이자)를 구입하여 사용하였다. 에어로실은 약진품을 사용하였다. 본 연구에 사용한 용매 및 기타 시약은 HPLC 등급을 사용하였다.

고체분산체의 제조

고분자인 유드라지트 L100과 약물인 아토르바스타틴을 에탄올 100 mL에 넣은 후 1 N HCl 2 mL를 첨가시켜 용해한

후 분무건조기(Spray dryer SD-1000, Eylea, 일본)를 이용하여 고체분산체를 제조하였다. 분무건조기의 조건으로는 공기 주입온도 130°C, 배기온도 65±5°C, 펌프 3 mL/min, 자동분사 10×10 kPa, 풍속 0.3 m³/min로 하였다.¹⁶⁾ 유드라지트 L100과 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 약물을 추출 후 0.5 μm 공극의 PTFE (Toyo Roshi Kaisha, Ltd., 일본) 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)을 계산하였다.^{17,18)}

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

고체분산체의 형태학적 특성

고체분산체의 입자상태 및 표면을 관찰하기 위하여 LV-SEM (S-3000N, Hitachi Co., Tokyo, 일본)을 이용하여 분석하였다. SEM 관찰을 위한 준비과정으로 탄소테이프 위에 샘플을 고정하여 아르곤 가스하에 백금-팔라듐코팅을 180초간 실시하였다. 코팅된 시료는 10.0 kV에서 관찰하였다.

결정화도 분석

모델약물과 고분자 그리고 고체분산체 샘플의 결정학적 구조를 시차주사 열량계(DSC, TA Instrument DSC 3100, Dupont, 미국)를 이용하여 분석하였다. 시차주사열량계는 5°C/min의 승온속도로 100~200°C의 범위에서 온도를 증가시켜 결정성을 확인하였다.¹⁹⁾

FT-IR 분석

아토르바스타틴 칼슘과 고분자간의 상호작용을 알아보기

Table I—Preparation Condition and Profile of Solid Dispersions

Batch no.	Eudragit L100 (w/v%)	Atorvastatin Ca (w/v%)	Encapsulation efficiency (%) (n=3)	Particle size (μm) (n=30)
1	1	1	51.56±2.62	3.13±1.83
2	2	1	47.8±1.23	7.3±1.42
3	3	1	50.77±1.48	10.52±1.91

위하여 고체분산체 샘플에 대해 FT-IR (Fourier transform infrared spectroscopy, GX, Perkin Elmer, 미국)을 이용하여 아토르바스타틴 칼슘, 유드라지트 L100 및 고체분산체 샘플의 피크를 비교하였다. 과량의 KBr과 시료를 혼합하여 가압한 후 투명한 디스크 형태로 준비하였으며 1000~4000 cm^{-1} 의 파장범위에서 분석하였다.^{9,20)}

HPLC 조건

아토르바스타틴의 약물방출거동과 포접율을 측정하기 위한 HPLC 분석기는 tsp-P1000 펌프 (Futechs, 한국), tsp-UV1000 UV검출기 (Futechs, 한국), 그리고 tsp-AS1000 오토샘플러 (Futechs, 한국)로 구성되었다. 크로마토그래피 컬럼은 5 μm C18 컬럼 (3.9×300 mm μBron dapak)을 사용하였고, 시료주입량은 20 μL , UV검출파장은 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.²⁾

생체 외 방출거동

제조한 고체분산체와 대조군으로서 시판제제인 리피토[®]의 방출실험은 대한약전 9개정 용출시험 제 2법 패들법으로 실시하였다. 각 고체분산체 생성물을 100 mg씩을 취하여 0호 젤라틴 경질캡슐에 넣어 제조하였다. 용출액은 제 1액(인공위액, pH 1.2)과 제 2액(인공장액, pH 6.8)으로 대한약전 제 9개정에 따라 제조하여 사용하였다. 용출기는 DST-610 (Fine Sci. Instr., 한국)을 사용하였으며 패들속도는 50 rpm, 용출액의 온도는 37±5°C로 설정하였다. 용출액의 양은 각각 900 mL로 설정하였고, 시료는 제 1액의 경우 5, 10, 15, 30, 45 및 60분, 그리고 제 2액의 경우 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240 및 360분에 걸쳐 1 mL씩 취하였다. 취한 시료는 0.5 μm PTFE필터로 여과 후 HPLC를 이용하여 측정하였다.

결과 및 고찰

고체분산체의 제조 및 약물함량 측정

생성된 고체분산체는 분말들이 뭉치고 흐름성이 좋지 않기 때문에 유동성 향상시키기 위하여 활택제인 에어로실 5 w/w%를 첨가하였으며 이 경우 분말이 캡슐에 용이하게 충전되었다. Table I에서 볼 수 있듯이 분무건조된 고체분산체의 포접율은 고분자/약물이 1/1인 경우 51.56±2.62%, 2/1인 경우 47.8±1.23% 및 3/1의 경우 50.77±1.48%로 고분자의

비율에 관계없이 큰 변화가 없었다. 이는 같은 조건내에서 고온 분무건조되는 과정동안 약물이 고분자에 포접되어 약물의 함량에 큰 변화를 주지 않은 것으로 사료된다.^{21,22)}

고체분산체의 표면관찰

Figure 2의 (a)와 같이 아토르바스타틴은 침상형의 결정을 갖는 결정형 약물로서 물에 대한 용해도가 상당히 낮은 난용성 약물로 알려져 있다.²³⁾ 이러한 난용성 약물의 용출율을 향상시키기 위하여 사용한 유드라지트 L100은 Figure 2의 (b)와 같이 입자의 크기가 큰 구형의 형태로 나타내었다. Figure 2의 (d), (e) 및 (f)는 이러한 고분자와 약물을 분무건조시켜 고체분산체로 형성시킨 물질로서 물리적으로 혼합된 Figure 2의 (c)와 달리 약물 본연의 성질인 결정성을 잃고 무정형을 갖는다. 이러한 미립자의 형상이 무정형인 이유는 용매로 사용한 에탄올의 증발속도, 분무온도 및 분무속도와 관련이 있을 것으로 사료된다.^{21,22)} 결정성 약물인 아토르바스타틴은 분무건조 과정동안 고온건조와 빠른 분무속도로 인해 내부의 용매가 증발되어 용매가 자리잡고 있던 부위가 수축되던 후 건조되어 본래의 결정성을 잃고 무정형을 띠는

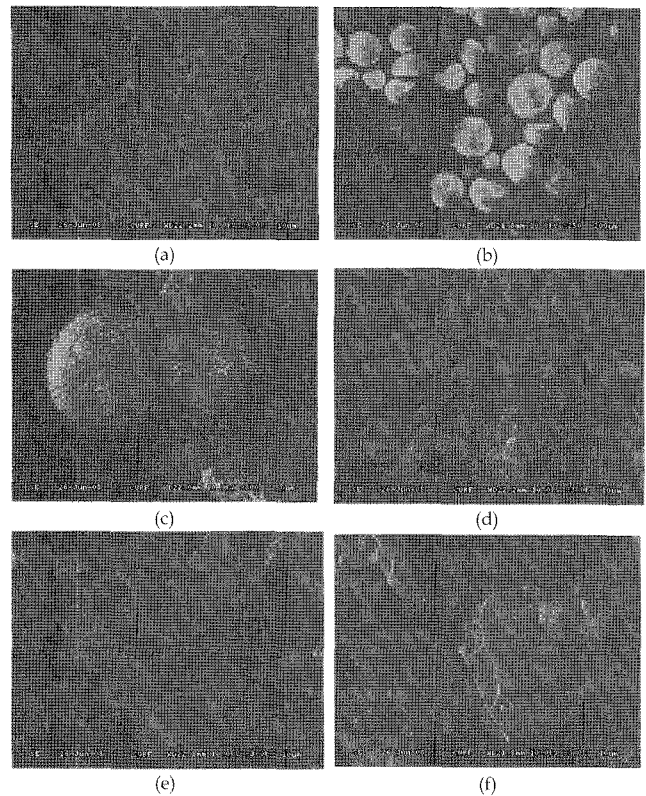


Figure 2—SEM images of (a) atorvastatin ($\times 3000$), (b) Eudragit L100 ($\times 250$), (c) Eudragit L100/atorvastatin physical mixture ($\times 800$), (d) Eudragit L100/atorvastatin 1:1 ($\times 3000$) and (e) 2:1 ($\times 3000$) and (f) 3:1 ($\times 3000$).

것으로 사료된다.²⁴⁾ 또한 고체분산체의 입자크기는 Figure 2와 Table I에서 확인할 수 있듯이 고분자로 사용한 L100의 함량이 증가할수록 $3.13 \pm 0.83 \sim 10.52 \pm 1.91$ 까지 입자의 크기가 증가함을 관찰할 수 있었다.

고체분산체의 결정학적 분석

DSC 분석결과 Figure 3의 (d)에 나타나듯이 아토르바스타틴 칼슘은 용융온도 부근인 168°C 에서 특이적인 흡열피크를 가지고 있는 것으로 보아 결정성 약물임을 짐작할 수 있다.¹⁰⁾ 또한 유드라지트 L100인 (e)는 아무런 흡열 피크가 나타나지 않는 것으로 보아 무정형임을 알 수 있다. (f)는 아토르바스타틴과 유드라지트 L100의 물리적 혼합물로서 아토르바스타틴 특유의 흡열피크가 같은 온도범위 내에서 약하게 나타났다. 그러나 아토르바스타틴과 유드라지트 L100의 고체분산체인 (a), (b), (c)에서는 아무런 흡열피크가 관찰되지 않는 것으로 보아 무정형임을 알 수 있었다. 이러한 DSC의 결과로 부터 결정성 약물인 아토르바스타틴 칼슘이 고분자 기질과 분무건조 과정 동안 고체분산체로 형성되어 고유의 결정성을 잃고 무정형화 됨을 확인할 수 있었다.

FT-IR 분석고체

Figure 4는 FT-IR 분석 그래프로서 아토르바스타틴인 (a)는 $3700 \sim 3000 \text{ cm}^{-1}$ 에서 완전한 OH 스트레칭, 3670 cm^{-1} 에서 삼수화물의 OH 스트레칭, 3361 cm^{-1} 에서 NH 스트레칭, 3222 cm^{-1} 에서 비대칭 OH 스트레칭, 3055 cm^{-1} 에서 대칭의 OH 스트레칭이 뚜렷이 나타났다. (b)는 유드라지트 L100의 그래프를 나타내는데 1730 cm^{-1} 에서 에스터의 C=O 스트레칭, 1705 cm^{-1} 에서 카르복실산의 C=O 스트레칭, $1150 \sim 1160 \text{ cm}^{-1}$, $1190 \sim 1195 \text{ cm}^{-1}$, $1250 \sim 1275 \text{ cm}^{-1}$ 에서 에스터 스트레칭, $2500 \sim 3500 \text{ cm}^{-1}$ 의 넓은 구간에서 OH 스트레칭, $2900 \sim 3000 \text{ cm}^{-1}$, $1285 \sim 1390 \text{ cm}^{-1}$, $1450 \sim 1485 \text{ cm}^{-1}$ 에서 CH_x 스트레칭이 나타났다. 아토르바스타틴과 유드라지트 L100을 물리적으로 혼합시킨 (c)에서는 약물과 고분자의 특징적인 피크가 공통적으로 나타났으며 특히 3361 cm^{-1} 에서 NH 스트레칭이 명확히 나타난 반면 고체분산체인 (d), (e), (f)에서는 아토르바스타틴의 NH 스트레칭이 나타나지 않았다. 이는 고온으로 분무건조되는 동안 아토르바스타틴과 유드라지트 간에 수소결합을 통해 염이 형성된 것으로 판단된다.^{9,24-28)}

생체 외 방출거동

분무건조된 고체분산체는 대한약전 제 9개정에 명시된 용출시험 제 2법 패들법으로 실시하였다. 시험액은 인공위액

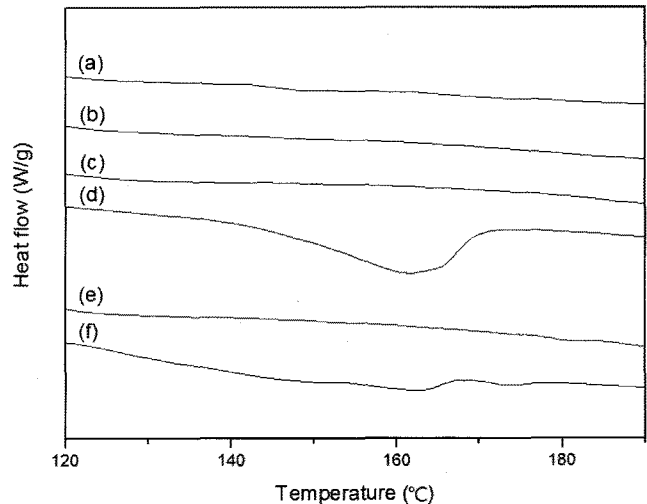


Figure 3—DSC thermograms of (a) Eudragit L100/atorvastatin 1:1, (b) 2:1, (c) 3:1, (d) atorvastatin (e) Eudragit L100 and (f) Eudragit L100/atorvastatin physical mixture.

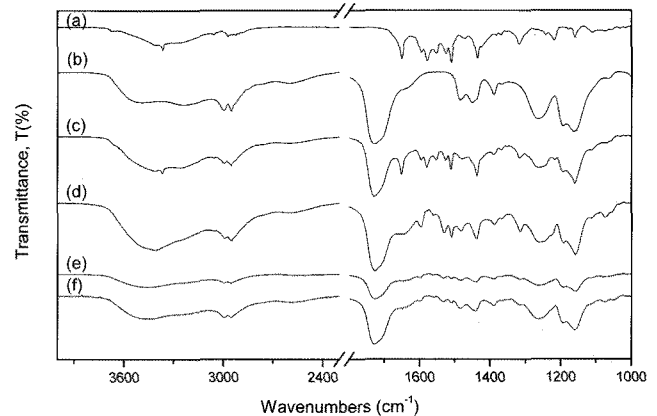


Figure 4—FT-IR spectra of (a) atorvastatin, (b) Eudragit L100, (c) Eudragit L100/atorvastatin physical mixture, (d) Eudragit L100/atorvastatin 1:1, (e) 2:1, and (f) 3:1 over the spectral range $4000 \sim 1000 \text{ cm}^{-1}$.

으로서 제 1액(pH 1.2) 및 인공장액으로 제 2액(pH 6.8)을 사용하여 생체이용율의 간접지표로 사용하였다. 분무건조된 고체분산체, 고분자와 약물의 물리적 혼합물 및 대조군으로서 시판제인 리피토®정을 Figure 5에 나타내었다. Figure 5에서 볼 수 있듯이 분무건조된 고체분산체는 산성 환경하에서 10%미만의 대단히 낮은 용출율을 나타내었지만 고분자와 약물의 물리적 혼합물은 10% 대의 용출율을 나타내고 있다. 이는 고분자인 유드라지트 L100의 특성으로 기인한 것인데 유드라지트 L100은 염기성 환경하에서만 용해되기 때문에 고체분산체의 용출율을 고분자와 약물의 혼합물보다 낮춰주어 산성환경에서 약물의 노출을 줄일 수 있었다.

한편 분무건조된 고체분산체, 고분자와 약물의 물리적 혼

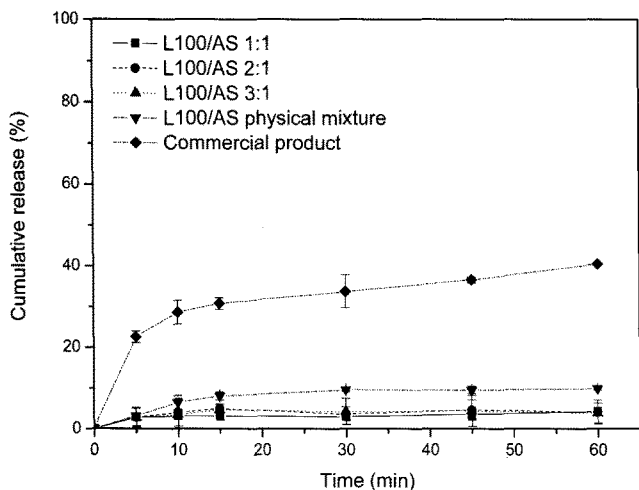


Figure 5-Dissolution behavior in simulated gastric juice pH 1.2 (n=3). L100; Eudragit L100, AS; atorvastatin.

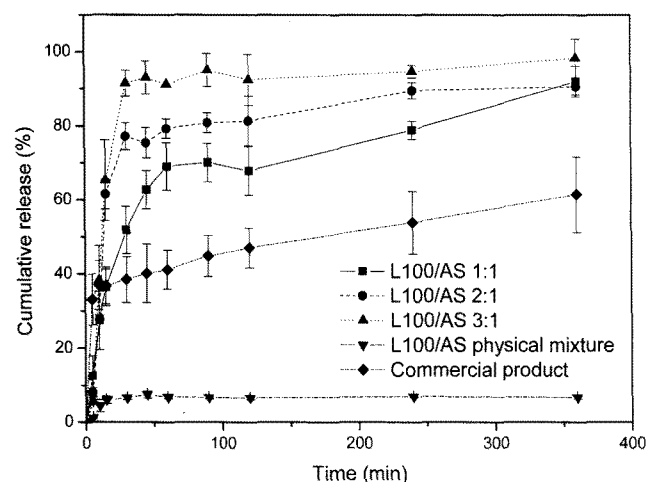


Figure 6-Dissolution behavior in simulated intestinal juice pH 6.8 (n=3). L100; Eudragit L100, AS; atorvastatin.

합물, 대조군으로서 시판제인 리피토정의 pH 6.8에서의 용출 거동을 Figure 6에 나타내었다. 고체분산체 샘플은 산성환경에서와는 확연한 차이의 용출율을 보이며 고분자의 함량이 증가함에 따라 약물의 방출도 크게 증가하여 대조군인 리피토®정보다 월등한 용출율이 나타남을 관찰할 수 있다. 하지만 물리적 혼합물은 인공위액과 마찬가지로 10% 미만의 낮은 용출율을 나타내었다. 이는 분무건조에 의해 결정성이 감소되고 고분자와 약물간에 상호작용이 형성되었기 때문으로 사료된다. 또한 고분자의 양이 증가함에 따라 용출속도가 증가하는 것을 관찰할 수 있는데 이는 분무건조되는 동안 고분자 내부에 미세한 크기로 약물이 고르게 분산되어 미립자 내에서 약물이 큰 표면적으로 노출되어 빠른 용출율을 나타낸다고 사료된다.²⁵⁾ 따라서 본 연구를 통하여 고분자와 약물

간의 특이적 반응으로 인해 약물의 용출율을 증가시킬 수 있으며 고분자의 pH의존도와 고분자와 약물의 비율에 따라 약물의 용해도에 미치는 영향을 확인할 수 있었다. 또한 산성 환경하에서 아토르바스타틴은 대응하는 락톤으로 분해되어 활성도가 낮아지기 때문에 유드라지트 L100을 이용하여 산성환경에서의 노출을 억제함으로써 염기성 환경하에서의 용출율을 증가시킬 수 있었다.

결론

본 연구에서는 난용성 약물의 용해도를 개선하기 위한 고체분산체의 제조를 위해 아크릴계 고분자인 유드라지트 L100, 모델약물로 결정형 아토르바스타틴을 이용하여 분무건조시켰다. 고체분산체의 결정성은 SEM과 DSC를 통하여 약물이 가지고 있는 특유의 결정성이 무정형으로 변화되었음을 확인할 수 있었고, FI-IR을 이용하여 약물과 고분자의 상호작용을 확인할 수 있었다. 제조된 고체분산체는 생체 외 방출거동을 통하여 인공위액에서는 약물의 방출을 억제하고 인공장액에서 기존의 상용제형인 리피토정보다 월등히 우수한 용출율을 갖는 제형을 얻을 수 있었다. 이러한 결과를 토대로 분무건조 공정을 통해 염기성 환경하에서 높은 용출율을 갖는 경구제형의 가능성을 확인할 수 있었다.

감사의 말씀

본 연구는 교육과학기술부(2008-0356, F104AA010006-07A0101-00610)의 연구지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) D.D. Cilla, J.L.R. Whitfield, D.M. Gibson, A.J. Sedman and E.L. Posvar, Multiple-dose pharmacokinetics, pharmacodynamic and safety of atorvastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, in healthy subjects, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **60**, 687-695 (1996).
- 2) 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. Pharm. Sci.*, **37**(6), 339-347 (2007).
- 3) B.Y. Yoon, B.K. Kang, S.Y. Jeong, Y.W. Lee, S. Lee, S.J. Hwang, S.H. Yuk, G. Khang, H.B. Lee and S.H. Cho, Improvement of bioavailability for lovastatin using self-emulsifying drug delivery system, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**(4), 267-274 (2002).

- 4) J.N. Gyabaah, R. Chmielowski, V. Chan and Y.C. Chiew, Solubility of lovastatin in a family of six alcohols: Ethanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-pentanol, 1-hexanol, and 1-octanol, *Int. J. Pharm.*, **359**(1-2), 111-117 (2008).
- 5) B.K. Kang, B.Y. Yoon, K.S. Seo, S.Y. Jeung, H.J. Kil, G. Khang, H.B. Lee and S.H. Cho, Preparation of solid dosage form containing SMEDDS of simvastatin by microencapsulation, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **33**(2), 121-127 (2003).
- 6) 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 system(SMEDDS) for oral bioavailability enhancement of simvastatin in beagle dogs, *Int. J. Pharm.*, **274**, 65-73 (2004).
- 7) 김경환, 이우주의 약리학개론, 제 4판, 의학문화사, 473-475 (1998).
- 8) D.H. Choi, W.G. Shin and 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.*, **64**, 445-449 (2008).
- 9) 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.*, **69**(2), 454-465 (2008).
- 10) T. Mizoe, S. Beppu, T. Ozeki and H. Okada, One-step preparation of drug-containing microparticles to enhance the dissolution and absorption of poorly water-soluble drugs using a 4-fluid nozzle spray drier, *J. Control. Release.*, **120**, 205-210 (2007).
- 11) M. Otsuka, M. Onoe and Y. Matsuda, Hygroscopic stability and dissolution properties of spray-dried solid dispersions of furosemide with Eudragit, *J. Pharm. Sci.*, **82**(1), 32-38 (1993).
- 12) J.S. Park, J. Ku, J.H. Lee, Y.T. Kim, J.H. Park, S.I. Ahn, J. H. Mo, H.B. Lee and G. Khang, Characterization and controlled release of solid dispersed sibutramine, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **38**(2), 119-126 (2008).
- 13) Röhm Pharma, Information sheet, "Eudragit L" (1998),
- 14) Röhm GmbH & Co. KG, Degussa, Specifications and test methods for EUDRAGIT[®] L100 and EUDRAGIT[®] S100 (2004).
- 15) M.S. Kim, Y.I. Lee and K.H. Kim, *Patent* WO2003068191.
- 16) S.J. Lee and B.K. Kang, *Korea Patent*, 10-2007-0094386.
- 17) 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).
- 18) 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).
- 19) P.D. Martino, R. Censi, C. Barthélémyb, 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).
- 20) 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).
- 21) J.S. Park, J.S. Oh, J.M. Oh, Y.T. Kim, J.H. Lee, J.H. Mo, H.B. Lee and G. Khang, Sibutramine release behavior from microspheres prepared by spray-dry method, *Polymer (Korea)*, **32**(3), 193-198 (2008).
- 22) T.S. Chung, C.M. Tun, K.P. Pramoda and R. Wang, Novel hollow fiber membranes with defined unit-step morphological change, *J. Membr. Sci.*, **193**(1), 123-128 (2001).
- 23) H.R. Shen and M.K. Zhong, Preparation and evaluation of self-microemulsifying drug delivery systems(SMEDDS) containing atorvastatin, *J. Pharm. Pharmacol.*, **58**, 1183-1191 (2006).
- 24) J.H. Lee, J. Ku, J.S. Park, J.H. Park, S.I. Ahn, J.H. Mo, Y.T. Kim, J.M. Rhee, H.B. Lee and G. Khang, Improved dissolution and characterization of solid dispersed atorvastatin calcium, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **38**(2), 111-117 (2008).
- 25) 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).
- 26) 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).
- 27) 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).
- 28) 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).