

CMC와 HPMC를 이용한 잘토프로펜 정제의 용출률 개선

박현진 · 홍희경 · 송이슬 · 홍민성 · 서한솔 · 홍동현 · 이동원 · 강길선[†]

전북대학교 BIN 융합공학과, 고분자나노공학과

(2010년 1월 4일 접수, 2010년 2월 9일 수정, 2010년 3월 25일 채택)

Improvement of Dissolution Rate for Zaltoprofen Tablets Using CMC and HPMC

Hyun Jin Park, Hee Kyung Hong, Yi Seul Song, Min Sung Hong,
Han Sol Seo, Dong Hyun Hong, Dongwon Lee, and Gilson Khang[†]

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

(Received January 4, 2010; Revised February 9, 2010; Accepted March 25, 2010)

초록: 잘토프로펜(zaltoprofen)은 통증 치료와 염증 억제에 주로 사용되는 비스테로이드성 약물로, 류머티스 관절염 치료 및 해열 진통에 효능을 나타내는 약물이다. 잘토프로펜은 물에는 거의 녹지 않는 난용성 약물이다. 이러한 난용성을 개선하여 흡수율을 증진시키고 생체이용률이 향상된 제제를 제공하기 위하여 여러 첨가제를 이용하여 타블렛으로 제조하였다. 첨가제로는 락토스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 카복시메틸셀룰로오스(CMC)를 사용하였고 제조된 약물의 구조와 결정화도의 변화를 FTIR과 DSC를 이용하여 분석하였다. 시판제제인 솔레톤정[®]과 비교하여 생체의 방출 거동 실험을 하였고 실험결과 전체적으로 초기 약물 방출을 줄일 수 있었고 점차 방출률이 늘어나 시판제제보다 더 높은 약물 방출을 보였다. 저점도의 HPMC는 고점도의 HPMC를 첨가했을 때보다 더 높은 약물 방출을 보였고 CMC의 양이 많아질수록 또한 약물 방출이 높게 나타났다.

Abstract: Zaltoprofen is a propionic acid derivative of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and has been widely used in the treatment of a number of arthritic conditions or lumbago. Zaltoprofen has low water solubility and low bioavailability, therefore great efforts have been devoted to enhance the extent of drug adsorption. In this study, zaltoprofen was formulated into a tablet to enhance the bioavailability and to achieve sustained-release using additives such as lactose monohydrate, carboxymethylcellulose (CMC), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). Fourier transform-infrared (FTIR) and differential scanning calorimeter (DSC) were employed to study the structure and crystallization of zaltoprofen in the tablet with various contents of additives. It was found that additives had interactions with zaltoprofen and inhibited the crystallization of zaltoprofen. Tablets containing low viscosity HPMC showed a higher release than those containing high viscosity HPMC. Also, as the amount of CMC increased zaltoprofen release increased.

Keywords: zaltoprofen, dissolution rate, bioavailability, HPMC, CMC.

서론

잘토프로펜(zaltoprofen)은 통증 치료와 염증 억제에 주로 사용되는 비스테로이드성 약물로, 선택적으로 시클로옥시게네이스(cyclooxygenase)-2를 저해하여 프로스타글란딘의 합성을 차단, 프로스타글란딘 전구체 생성을 감소시켜 연소성 류머티스 관절염 치료 및 해열 진통에 탁월한 효능을 나타내는 공지의 활성성분이다.¹⁻³

잘토프로펜은 얼은 황색의 결정성 분말로 물에는 거의 녹지 않으며 아세트, 클로포름에는 작 녹으며 메탄올에 녹고 에탄올, 벤젠에는 조

금 녹는 특성을 지니고 있다. 이러한 난용성을 개선하여 흡수율을 증진시킴으로써 생체 이용률이 향상된 제제를 제공하기 위한 연구가 진행되고 있다. 강력한 관절염 치료 및 진통효과를 나타내는 잘토프로펜은 현재 라보펜정[®](삼천당제약), 솔레톤정[®](씨제이제일제당), 유러펜정[®](한국코아제약), 잘로펜정[®](한국웨이즈제약) 및 자이로펜정[®](유영제약) 등 정제의 형태로 개발되어 시판되고 있으나, 약제학적 제형 중에서 정제의 경우는 경구투여 시 우선적으로 붕해가 이루어져야만 하고 부형제 등과 혼합된 약물이 소화액이나 체액에 용해되어야만 흡수가 되는 여러 단계의 과정이 필요하다. 따라서 이러한 기존의 정제가 가지는 단점을 보완하고 치료약에 대한 거부감을 해소할 수 있는 제제의 필요성이 대두되고 있다.

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

경구용제제의 제조 시 주성분만으로는 타정을 하거나 캡슐에 충전하는 것이 어렵다. 따라서 제제의 형태를 만들어 주기 위해 부형제 및 결합제를 첨가하게 되는데 그 방법으로는 타정 및 캡슐 충전의 용이성을 위해 주성분과 부형제를 혼합하는 방법, 습식과립법, 건식과립법 등이 있다. 정제는 통상의 제제기술 및 제조장비로도 제조할 수 있고 캡슐제에 비하여 변조방지가 가능하며, 특히 직타법의 경우 제조공정이 간단하여 인력 및 시간을 절약할 수 있다.⁴⁻⁷ 유당은 경구용 제제에서 가장 널리 사용되는 부형제로서 정제 및 캡슐제의 부형제로 널리 사용된다. 유당은 백색의 입자 또는 분말로 냄새가 없고 단맛이 나는 특성을 가지며 부형제로서 직타용 유당은 주로 주약이 소량의 경우 정제의 부피를 증가시키는 목적으로 사용되고, 과립화할 필요가 없다. 직타용 유당은 결정성 또는 분말성 유당에 비해 압축성이 뛰어나다.⁸⁻¹⁰

카복시메틸셀룰로오스(CMC)는 알칼리셀룰로오스에 클로로아세트산염을 반응시켜서 만드는 흰색 고체로, 셀룰로오스 분자의 단위(C₆)당 0.8개 이하의 글리콜산나트륨·에테르기를 가지며, 수용성인 셀룰로오스이다. 일반적으로 정제, 캡슐제, 과립제 등이 소화액 중에서 분해하는 것을 촉진할 목적으로 첨가하는 물질인 붕해제로 사용되었다.¹¹⁻¹³ 약물의 방출 속도를 조절하기 위해 첨가제로 사용된 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)는 노란색을 띤 점유상의 가루 또는 알갱이로서 냄새가 없다. 물에 팽윤되어 투명한 오팔과 같은 점액성의 현탁액을 생성하며 알코올이나 에탄올에 녹지 않는다.¹⁴⁻¹⁷

본 연구에서는 모델약물인 잘토프로펜에 붕해제 및 고점도와 저점도의 HPMC를 사용하여 직접분말 압축법(직타법)을 통해 정제를 제조하였으며, FTIR과 DSC를 이용하여 약물과 첨가제 사이의 구조적 변화와 결정성 변화를 관찰하고자 하였다. 또한 현재 시판제제인 솔레톤정[®]과 비교하여 붕해제와 HPMC의 점도에 따라 방출 거동이 어떻게 달라지는지를 조사하여 생체이용률의 지표를 확인하고자 하였다.

실 험

시약 및 재료. 모델 약물인 잘토프로펜(Figure 1)은 마성상사를 통해 구입하였으며 약물의 방출 조절을 위해 사용된 첨가제 HPMC (K100MCR, K15MCR)는 Colorcon(미국)의 제품을 구입하여 사용하였다. 유당인 락토스는 Junsei Chem. Co.(일본)에서 구입하여 사용하였으며 CMC는 Sigma-Aldrich(USA)사에서 구입하여 사용하였다. 분말의 압축조작을 원활하게 하기 위해 사용된 활택제로 스테아린산 마그네슘은 Junsei Chem. Co.(일본)에서 구입하여 사용하였다. 제조된 정제의 방출 거동을 비교하기 위한 대조군으로서 솔레톤정[®]은 씨제이제일제당에서 구입하여 사용하였다. 그 외의 시약은 HPLC 등급을 사용하였다.

첨가제에 따른 잘토프로펜 정제의 제조. 잘토프로펜을 함유하는 정제의 제조는 Table 1의 처방에 따라 제조하였다. 정제의 제조방법은

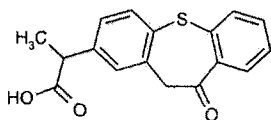


Figure 1. Chemical structure of zaltoprofen.

Figure 2와 같이 모델 약물인 잘토프로펜과 방출 속도 조절을 위해 첨가한 HPMC, 유당 및 CMC를 각각 혼합하였다. 활택제를 첨가하여 균일하게 혼합한 후 5 mm 몰드에 넣고 가압 프레스(MH-50Y CAP 50 ton, 일본)를 이용하여 15초 동안 40 kg/cm²의 힘을 가하여 제조하였다. 이렇게 제조된 정제는 사용 시까지 데시케이터에 보관하였다.

FTIR 분석. 잘토프로펜과 각각 첨가제의 물리적인 혼합 시 어떠한 화학적인 변화를 나타내는지를 알아보기 위해서 Table 1에 나타난 배치대로 혼합된 혼합물을 FTIR(GX, Perkin Elmer, 미국)을 이용하여 400~4000 cm⁻¹ 파장에서 분석하였다.

결정성 분석. 잘토프로펜의 열적 특성과 결정성을 관찰하기 위해서 시차주사열량계(DSC, TA Instrumunt DSC 3100, Dupont, 미국)를 이용하여 10 °C/min의 승온속도로 80~240 °C의 범위에서 온도를 증가시키면서 잘토프로펜을 포함한 각각의 시료에 대해서 결정성을 관찰하였으며 혼합물인 8가지 배치에 대해서도 DSC를 이용하여 결정성을 관찰하였다.

HPLC 분석. 모델약물인 잘토프로펜의 방출 거동을 확인하기 위하여 HPLC로 정량하였다. 이동상은 아세트니트릴/중류수/빙초산의 비율을 60:40:2(v/v/v%)로 제조하여 하루동안 충분히 교반을 시켜준다. 사용하기 전 충분히 교반된 이동상을 초음파분쇄기를 이용하여

Table 1. Formulation of Zaltoprofen Tablets

Ingredients (mg)	Batch No							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Zaltoprofen					80			
Lactose monohydrate					120			
Low viscosity HPMC, (K15MCR)	100	-	100	-	50	-	50	-
High viscosity HPMC(K100MCR)	-	100	-	100	-	50	-	50
Carboxymethylcellulose	100	100	200	200	100	100	200	200
Magnesium stearate	4	4	4	4	4	4	4	4
Total (mg)	404	404	504	504	354	354	454	454

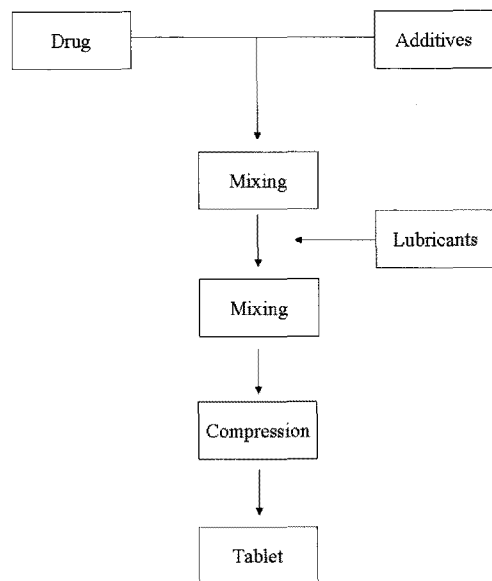


Figure 2. Preparation of zaltoprofen tablets with direct compression.

여 잔존가스를 제거한 후 사용하였다. 잘토프로펜의 검출과장은 240 nm로 사용하였으며 분석에 이용한 컬럼은 ProntoSIL Eurobond C₁₈(4.0×150 mm, 5 μm)을 사용하였고, 시료주입량은 20 μL이고 유속은 1.0 mL/min으로 실시하였다.

잘토프로펜 정제의 생체의 방출 거동. 제조된 정제와 대조군으로서 시판제인 솔레톤정®(씨제이제일제당)의 방출 실험은 대한약전 9개정에서 명시된 용출시험 중 제 1법 회전검체통법에 따라 실시하였다. 이때 용출액은 인공장액(pH 6.8)으로 대한약전(제 8개정 봉해시험법 제 2액-인공장액)에 따라 제조하여 사용하였다. 용출기는 DST-6100(Fine Sci Instr, 한국)을 사용하였으며 패들속도는 50 rpm, 용출액의 온도는 37±0.5 °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 μm PTFE 필터로 여과 후 HPLC를 이용하여 측정하였다.

정제의 형태학적 특성. 제조된 정제의 인공장액에서의 용출시 정제의 상태 및 표면을 관찰하기 위하여 2, 4, 및 6시간 간격으로 샘플링을 하여 샘플을 극저온 동결기(DF8514, Ilshin Co, Korea)에 얼린 후 동결건조하여 주사전자현미경(LV-SEM, S-3000N, Hitachi Co, Tokyo, 일본)을 이용하여 분석하였다.

결과 및 토론

잘토프로펜의 정제제조. 제조된 잘토프로펜 정제는 정제의 제조방법 중 가장 일반적인 직접분말압축법을 이용하였다. 첨가제로는 유당, HPMC, 및 CMC를 Table 1에 나타난 함량에 따라 제조하였다. 직타법으로 정제를 제조할 때 압축조작을 원활하게 하기 위해서 활택제로 널리 이용되는 스테아르산 마그네슘을 사용하였다.¹⁸⁻²⁰ 활택제의 사용은 분립체의 유동성을 좋게 하고 충전기에 충전성을 높게 한다. 또한 분립체 상호간의 마찰과 충전기와 펀치 사이의 마찰과 접촉을 감소시키고 정제의 압축 및 충전기에서 정제의 배출을 용이하게 한다.²¹⁻²³

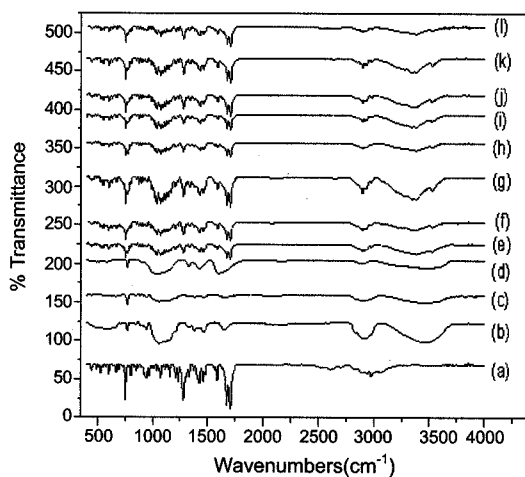


Figure 3. FTIR spectra of (a) zaltoprofen; (b) HPMC with a low viscosity; (c) HPMC with a high viscosity; (d) CMC; (e) bath 1; (f) batch 2; (g) batch 3; (h) batch 4; (i) batch 5; (j) batch 6; (k) batch 7; (l) batch 8.

직타된 정제는 반지름이 5 mm×4 mm 크기로 제조되었다.

구조적 분석. Figure 3의 (a)~(d)는 잘토프로펜과 여러 첨가제들 사이의 물리화학적 상호작용과 구조적 변화를 확인하기 위해서 FTIR 스펙트럼을 나타낸 것이다. (a)는 잘토프로펜의 분석결과로서 특징피크인 C=C(아로마틱) 스트레칭이 1400~1500 cm⁻¹에서 나타났으며 C=O(케톤) 스트레칭이 1705~1725 cm⁻¹에서, C=O(카복실산) 스트레칭이 1700~1725 cm⁻¹에서 강하게 나타났다. (b)와 (c)는 HPMC의 분석결과로서 3400 cm⁻¹에서 O-H 스트레칭, 1100 cm⁻¹에서 C-O-C 스트레칭이 나타났다. 봉해제로 사용된 (d) CMC는 대체로 피크값이 HPMC와 유사하지만 C=O(카복실산) 스트레칭이 나타남을 알 수 있다. Figure 3의 (e)~(l)에서는 각 8개 배치의 FTIR 분석결과를 나타낸 것이다. Figure 3의 (a)~(d) 분석결과를 바탕으로 분석했을 때, Figure 3의 (e)~(l)에서 약물이 HPMC 피크 값과 겹쳐 3000 cm⁻¹의 스트레칭 피크가 약하게 나왔으며 전체적으로 첨가물질의 특징 피크 값들이 겹쳐진 피크 형태를 관찰할 수 있었다. 이러한 분석결과를 통해 HPMC와 수소결합을 통해 염을 형성한 것을 확인할 수 있었다.

결정학적 분석. DSC를 통해 첨가제에 따른 잘토프로펜 정제의 결정학적 분석을 확인하였다. Figure 4의 (a)~(d)는 모델약물과 각각의 첨가제의 DSC결과를 나타낸 것이다. Figure 4의 (a)는 모델약물인 잘토프로펜으로 135 °C 부근에서 특이적인 흡수피크를 나타내었다. 이것으로 보아 결정성 약물임을 확인할 수 있었다. 첨가제로 사용된 HPMC, CMC는 분석과정의 높은 온도에서 고분자의 탈수에 의해 아주 약한 흡열 피크가 약 100 °C에서 나타났다.^{24,25}

Figure 4의 (e)~(l)은 약물과 첨가제를 함유한 혼합물의 DSC 결과로 이를 보면 약물과 여러 첨가제가 혼합된 혼합물은 잘토프로펜 약물의 결정성을 나타내는 135 °C 부근에서의 피크가 나타나지 않는 것을 확인할 수 있었다. 이것으로 보아 약물의 결정성이 고분자에 의해 감소함을 확인할 수 있었다. 이러한 결과를 바탕으로 약물과 첨가제로 사용된 고분자가 혼합되었을 때 약물 고유의 결정성이 감소함을 확인할 수 있었다.

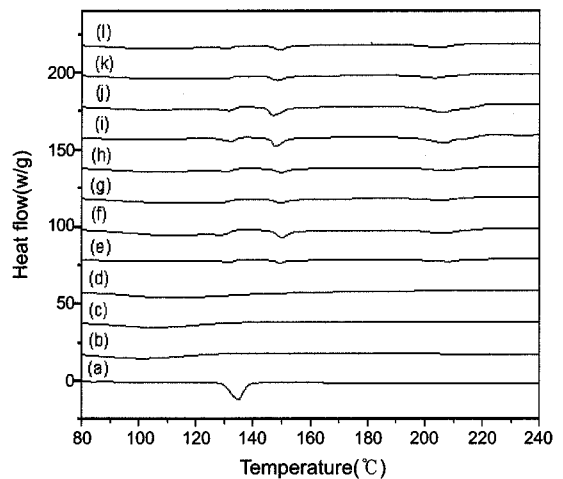


Figure 4. DSC thermograms of (a) zaltoprofen; (b) HPMC with a low viscosity; (c) HPMC with a high viscosity; (d) CMC; (e) bath 1; (f) batch 2; (g) batch 3; (h) batch 4; (i) batch 5; (j) batch 6; (k) batch 7; (l) batch 8.

첨가제에 따른 잘토프로펜 정제의 생체의 방출 거동. 잘토프로펜을 함유하는 정제와 대조군으로 사용된 시판제제인 솔레톤정[®]의 방출 거동은 인공장액에서 각각 6시간 동안 확인하였다. Figures 5와 6은 인공장액(pH 6.8)에서의 방출 거동을 나타낸 것이다. 대조군과 비교하여 잘토프로펜의 방출 거동은 HPMC와 CMC의 첨가량에 따라 상당한 차이를 보이는 것을 확인할 수 있었다.

배치 1번과 2번을 비교하고 배치 3번과 4번을 비교해 보았을 때

저점도 HPMC를 사용했을 때 방출 속도가 고점도 HPMC를 사용할 때보다 방출 속도가 빨라짐을 확인할 수 있었다. 그리고 1번과 3번을 비교하고 2번과 4번을 비교해 보았을 때 봉해제인 CMC의 양이 많을수록 용출 속도가 증가함을 알 수가 있었다. 5번과 7번을 비교한 결과 앞선 1번과 2번 배치의 비교에서처럼 저점도 HPMC에 의해 방출이 빨라짐을 확인하였으며 저점도 하에서도 양이 적을수록 용출률이 더 증가됨을 알 수 있었다. 배치 6번과 8번을 확인한 결과 앞선 결과

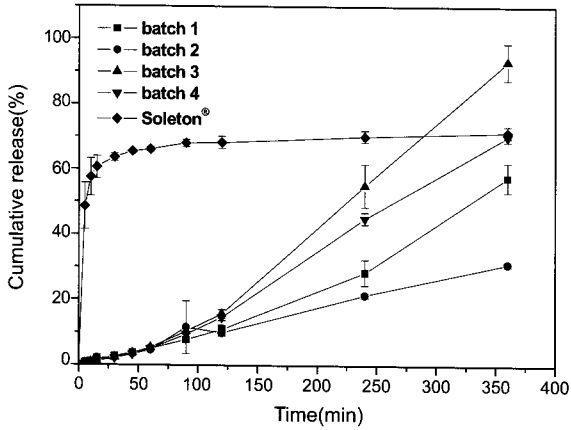


Figure 5. Dissolution behavior in simulated intestinal juice at pH 6.8 (n=4).

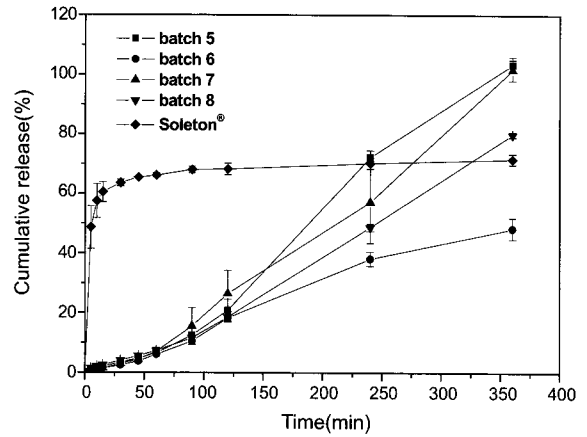


Figure 6. Dissolution behavior in simulated intestinal juice at pH 6.8 (n=4).

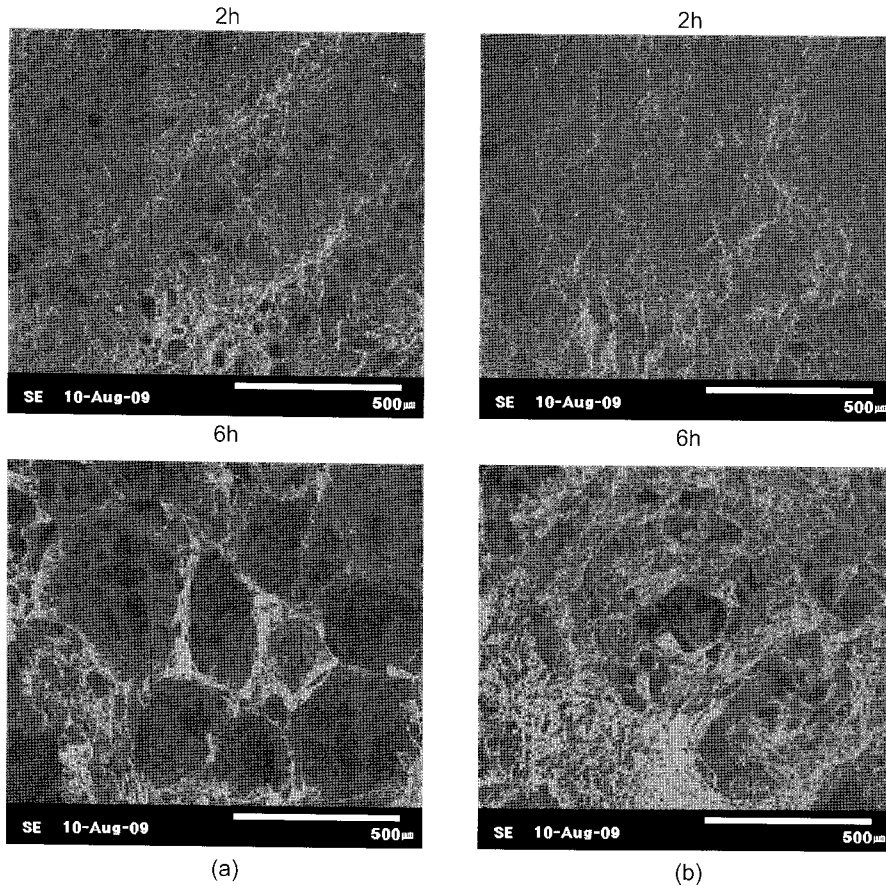


Figure 7. SEM images of (a) HPMC with a low viscosity; (b) HPMC with a high viscosity.

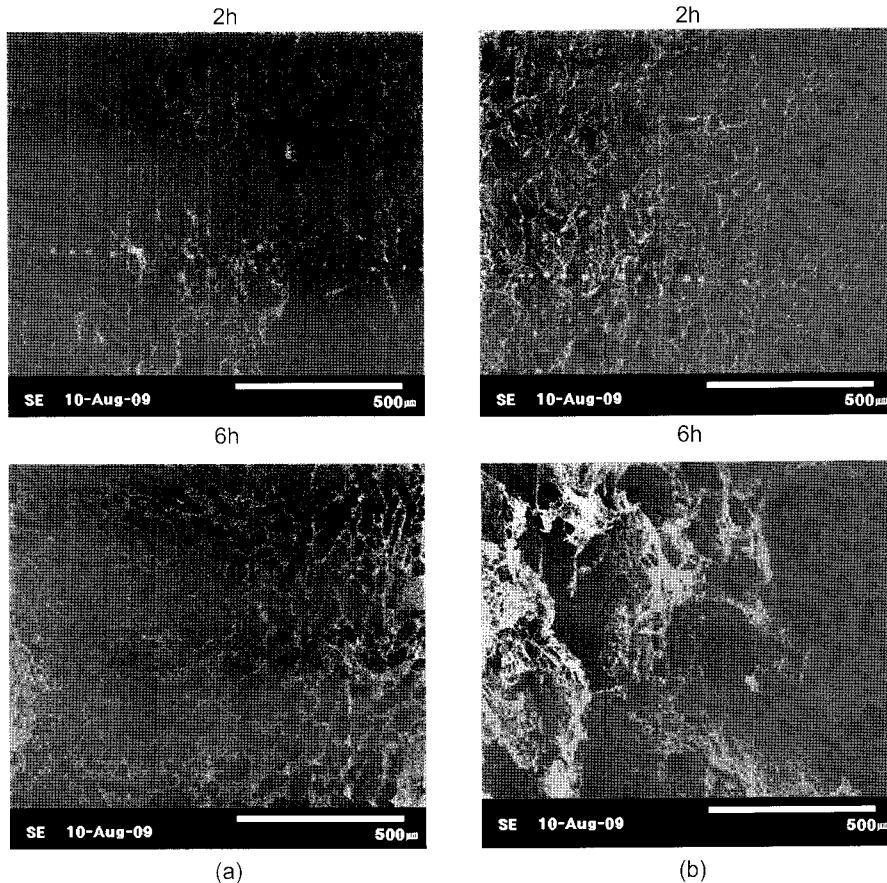


Figure 8. SEM images of (a) CMC with a low content; (b) CMC with a high content.

와 같이 CMC의 양이 많을수록 방출 속도가 증가함을 알 수 있었다.

전체적으로 시판제인 솔레톤정®에 비해 초기 약물 방출이 상당히 낮은 것을 보이지만 4시간 이후부터 약물 방출이 증가하기 시작하여 시간이 지날수록 서서히 용출률이 증가해 3, 4, 5, 7 및 8번 배치는 시판제제인 솔레톤정® 보다 높은 방출률을 보였다. 이로써 첨가제인 HPMC와 봉해제인 CMC를 첨가하여 제조한 정제는 약물의 초기 방출을 제어하면서 최종적으로는 약물 방출을 높이는 서방성정제의 결과를 보였다.

형태학적 분석. 제조된 정제의 인공장액에서의 용출시 시간 간격에 따른 정제의 상태 및 표면을 관찰한 결과를 Figures 7과 8에 나타내었다. Figure 7을 통해 본 결과 저점도의 HPMC가 고점도의 HPMC를 사용했을 때보다 다공성이 더 큰 결과를 볼 수 있는데 높은 점도의 HPMC는 적은 다공성에 의해서 약물 방출률이 낮은 결과를 가져오지만 저점도의 HPMC 하에서는 많고 큰 다공성에 의해서 약물의 방출률이 높게 나타난다. 또한, Figure 8을 통해서 봉해제인 CMC의 양이 증가함에 따라 정제의 봉해를 촉진시켜 그 결과로 다공성이 더 크게 나타나 이러한 이유로 약물 방출률이 더 높게 나타남을 알 수 있다.²⁶⁻³⁰

결 론

본 연구에서는 모델 약물인 잘토프로펜을 대표적 첨가제인 HPMC

폴리머, 제34권 제4호, 2010년

와 부형제로 널리 쓰이는 유당, 부형제로 사용되는 CMC를 사용하여 직접분말압축법을 통해 정제를 제조하였다. 약물의 구조변화와 결정성은 FTIR과 DSC를 이용하여 확인하였고 인공장액에서 정제의 약물 방출 거동은 시판제제인 솔레톤정®과 비교하여 HPLC를 통해 분석하였다. FTIR 분석을 통해 약물과 첨가제가 약한 수소 결합을 통해 염을 형성하는 것을 확인할 수 있었다. DSC분석 결과를 통해 약물의 결정성이 첨가제에 의해 감소하는 것을 관찰할 수 있었으며, 생체의 방출 거동은 HPMC의 양과 부형제인 CMC의 농도에 따라 약물의 방출이 다르게 나타남을 알 수 있었다.

전체적으로 약물의 서방화가 이루어 졌으며 이중 적은 양의 저점도 HPMC를 포함하고 CMC의 양이 많은 배치는 시판제인 솔레톤정®에 비해 높은 방출결과를 나타내었다. 이러한 결과를 바탕으로 잘토프로펜은 정제 시 첨가되는 HPMC에 점도와 양에 따라 방출률이 조절됨을 알 수 있었으며 부형제인 CMC에 의해 다공성이 증가하여 대조군에 비해 향상된 방출 거동을 확인할 수 있었다.

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

참 고 문 헌

1. M. Matsumoto, M. Inoue, and H. Ueda, *Neurosci. Lett.*, **397**,

- 249 (2006).
2. H. B. Tanga, A. Inouea, K. Oshitab, K. Hiratec and Y. Nakataa, *Neuropharmacology*, **48**, 1035 (2005).
 3. K. Hirate, A. Uchida, Y. Ogawa, T. Arai, and K. Yoda, *Neurosci. Res.*, **54**, 288 (2006).
 4. Y. Kuno, M. Kojima, S. Ando, and H. Nakagami, *J. Control. Release*, **105**, 16 (2005).
 5. A. C. Shah and N. J. Britten, *J. Control. Release*, **14**, 179 (1990).
 6. V. G. Mir, J. Heinamaki, O. Antikainen, O. B. Revoredo, A. I. Colarte, O. M. Nieto, and J. Yliruusi, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **69**, 964 (2008).
 7. R. Steendam and C. F. Lerk, *Int. J. Pharm.*, **175**, 33 (1998).
 8. J. H. Kirk, S. E. Dann, and C. G. Blatchford, *Int. J. Pharm.*, **334**, 103 (2006).
 9. L. M. Harwood, *Experimental Organic Chemistry*, L. M. Harwood, C. J. Moody, and J. M. Percy, Editors, Blackwell Science Ltd., Oxford, p 683 (1999).
 10. N. Dapier-Beche, J. Fanni, and M. Parmentier, *J. Dairy. Sci.*, **82**, 2558 (1999).
 11. G. M. Khan and J. B. Zhu, *J. Control. Release*, **56**, 127 (1998).
 12. Y. Takahashi, C. Takeda, I. Seto, G. Kawano, and Y. Machida, *Int. J. Pharm.*, **343**, 220 (2007).
 13. S. I. Abdel-Rahman, M. G. Mahrous, and M. El-Badry, *Saudi. Pharm. Journal*, **17**, 283 (2009).
 14. C. Bin, S. C. Joshi, and Y. C. Lam, *Carbohydr. Polym.*, **75**, 282 (2009).
 15. L. Ribeiro, D. C. Ferreira, and F. J. B. Veiga, *J. Control. Release*, **103**, 325 (2005).
 16. S. Miyazaki, N. Kawasaki, T. Nakamura, M. Iwatsu, T. Hayashi, W. -M. Hou, and D. Attwood, *Int. J. Pharm.*, **204**, 127 (2000).
 17. T. Ishikawa, Y. Watanabe, K. Takayama, H. Endo, and M. Matsumoto, *Int. J. Pharm.*, **202**, 173 (2000).
 18. K. Zuurman, K. V. V. Maarschalk, and G. K. Bolhuis, *Int. J. Pharm.*, **179**, 107 (1999).
 19. E. Fukui, N. Miyamura, and M. Kobayashi, *Int. J. Pharm.*, **216**, 137 (2001).
 20. J. H. Park, J. Ku, S. I. Ahn, J. H. Lee, Y. T. Kim, D. S. Kim, W. Kim, J. M. Rhee, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **5**, 729 (2008).
 21. Y. Cui, S. S. Kim, and E. S. Park, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**, 95 (2002).
 22. R. Guchardi, M. Frei, E. John, and J. S. Kaerger, *Int. J. Pharm.*, **348**, 10 (2008).
 23. A. Mehrotra, M. Llusá, A. Faqih, M. Levin, and F. J. Muzzio, *Int. J. Pharm.*, **336**, 284 (2007).
 24. P. Mura, M. T. Fauucci, A. Manderioli, G. Bramanti, and L. Ceccarelli, *J. Pharmaceut. Biomed.*, **18**, 151 (1998).
 25. A. C. Williams, P. Timmins, M. Lu, and R. T. Forbes, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **26**, 288 (2005).
 26. H. Ma, G. P. Andrews, D. S. Jones, and G. M. Walker, *Chem. Eng. J.*, in press (2010).
 27. Y. Ozeki, M. Ando, Y. Watanabe, and K. Danjo, *J. Control. Release*, **95**, 51 (2004).
 28. H. Juárez, G. Rico, and L. Villafuert, *Int. J. Pharm.*, **216**, 115 (2001).
 29. J. Varshosaz and Z. Dehghan, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **54**, 135 (2002).
 30. J. Fukami, E. Yonemochi, Y. Yoshihashi, and K. Terada, *Int. J. Pharm.*, **310**, 101 (2006).