

## PVP 첨가에 의해 제조된 올메사탄 메독소밀 고체분산체의 방출패턴 연구

오승창 · 이천중 · 이현구 · 박진영 · 정현기 · 김영래 · 임동권 · 이동원 · 강길선<sup>†</sup>

전북대학교 BIN융합공학과, 고분자나노공학과, 고분자융합소재연구소  
(2014년 4월 8일 접수, 2014년 6월 23일 수정, 2014년 7월 12일 채택)

### Release Behavior of Olmesartan Medoxomil from Solid Dispersion Prepared by PVP Addition

Seung-Chang Oh, Cheon Jung Lee, Hyun Gu Lee, Jin Young Park, Hyun Ki Jeong, Young-Lae Kim, Dong-Kwon Lim, Dongwon Lee, and Gilson Khang<sup>†</sup>

Dept. of BIN Fusion Technology, Polymer Fusion Research Center & Dept. of Polymer/Nano Science Technology, Chonbuk National University, 567 Baekje-daero, Jeonju 561-756, Korea

(Received April 8, 2014; Revised June 23, 2014; Accepted July 12, 2014)

**초록:** 올메사탄은 BCS 2단계에 해당하는 약물로 물에 잘 녹지 않는 난용성 약물이다. 이런 약물이 낮은 생체이용률과 제형을 설계하는 과정에서 어려움을 주는 원인이 된다. 본 연구에서는 올메사탄을 분무건조법 및 회전용매증발법을 이용해 고체분산체를 제조하여 제법에 따른 난용성약물의 용출률을 확인하였다. 수용성 고분자로 PVP를 사용하여 약물과 고분자의 비율별로 고체분산체를 제조하였다. SEM을 이용하여 고체분산체의 형태학적인 특성을 분석하였고, 고체분산체의 결정학적 성질은 XRD와 DSC를 통하여 확인하였다. 또한 FTIR을 통해 화학적인 변화를 확인하고, 생체 외 용출거동 실험을 통하여 변화된 용출률을 확인하였다. 제조된 고체분산체는 pH 1.2에서 용출을 확인하였으며, 올메텍과 용출률을 비교하였으며, 분무건조를 통해 약물의 용출률을 향상시킬 수 있다는 것을 확인할 수 있다.

**Abstract:** Olmesartan affiliated to biopharmaceutics classification system class 2 is a poorly water soluble drug. For this reason, olmesartan showed a low bioavailability and a lot of difficulties in the process of designing the pharmaceutical formulation. We prepared the solid dispersions of olmesartan. We confirmed the dissolution rate of drug which was prepared by manufacturing. The pharmaceutical formulation of solid dispersions was designed by using PVP as water soluble polymer. We analyzed morphological feature of solid dispersion by employing a scanning electron microscope. Then, the crystalline property of solid dispersion was confirmed through X-ray diffraction and differential scanning calorimeter. Also, the chemical change of solid dispersion was confirmed by the Fourier transform infrared spectroscopy. *In vitro* dissolution test was used to analyze the dissolution rate of solid dispersion. The prepared solid dissolution olmesartan confirmed the dissolution rate in the pH 1.2. It was compared with olmetec and improved dissolution rate through solid dispersion.

**Keywords:** olmesartan, spray-dry, solid dispersion, rotary evaporation, PVP K30.

## 서 론

뇌졸중, 심근경색증, 울혈성 심부전, 신장질환 및 말초혈관 질환 등과 같은 치명적인 질환을 유발하는 질병인 고혈압을 치료하기 위해서 다양한 작용기전의 약물들이 개발되어 왔다.<sup>1,3</sup> 대표적인 고혈압 치료제의 작용기전으로서 안지오텐신 타입1 수용체에 대한 비펩타이드 수용체 길항약으로 평활근

을 이완하여 혈관 이완을 증진시키는 안지오텐신 II 수용체 길항제(ARB, Angiotensin II Receptor Blockers)는 고혈압 치료에 가장 효과적인 방법으로 알려져 있다.<sup>4,6</sup>

올메사탄은 타 ARB와 달리 구조적으로 AT1 수용체에 보다 강력한 결합력을 나타내어 두 자리 수 이상의 강압효과와 24시간 동안 지속적으로 혈압을 조절하여 주는 특징이 있으며 혈관보호와 신장보호작용을 지닌 제제로 사용된다. 또한 고혈압 치료에 가장 효과적인 안지오텐신 II 수용체 길항체로서 다른 안지오텐신 II 수용체 길항체보다 적은 복용량으로도 혈압강하효과가 우수할 뿐만 아니라 표적장기 손상 보

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

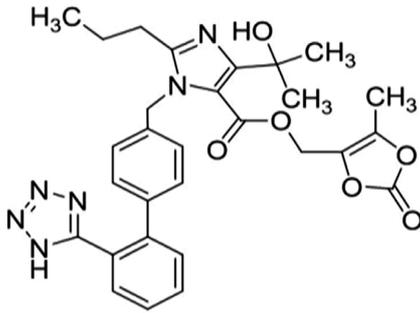


Figure 1. Chemical structure of Olmesartan medoxomil.

효과용 또한 우수하여 현재 가장 많이 쓰이고 있는 약물이다.<sup>7-9</sup>

그러나 올메사탄은 경구투여 시 약 4.5%인 낮은 생체이용률을 가져 카르복실기에 메독소밀기를 에스터 결합하여 생체이용률을 약 26%로 향상시킨 Figure 1에서 보여지는 올메사탄 메독소밀이 개발되었으며 에이알비-에스디정(삼진제약), 올메신정(에스케이케미칼 생명과학), 올메텍(대웅제약) 등 정제의 형태로 개발되어 시판되고 있다. 올메사탄 메독소밀은 물에 대한 용해성이 매우 낮으며 특히 pH가 낮은 쪽에 용해가 되지 않기 때문에 약물의 주요 흡수 부위인 소장에서의 흡수율이 떨어지는 것으로 알려져 있다. 주로 난용성 약물의 용출률과 생체이용률을 높일 수 있는 방법으로 여러 가용화 방법이 연구되고 있는데, 이를 보완하기 위하여 본 연구에서는 수용성 고분자를 적용하여 용출률과 생체이용률을 보완하고자 하였다.<sup>10-12</sup>

수용성 고분자 중 하나인 폴리비닐피롤리돈(PVP, polyvinyl pyrrolidone)은 고체분산체의 제조와 정제, 캡슐제의 결합제로 널리 사용된다.<sup>13-15</sup> PVP의 분자량은 2500~3000000 g/mole의 범위를 갖으며 PVP 분자량에 따른 연쇄의 길이가 약물의 용해도에 영향을 미친다고 보고된 바 있다.<sup>16</sup> 일반적으로 고체분산체의 용출률을 증가시키고 경구적으로는 독성이 없어 제제분야에서 많이 쓰이고 있다.<sup>17-19</sup> 또한 K 값이 클수록 점도가 높고 물에 대한 양호한 용해도 때문에 대부분의 경우 분산체의 적심성을 증가시킨다.<sup>17</sup> 그 중 PVP-K30은 분자량이 50000 g/mole로서 여타 다른 K 값을 갖는 PVP보다 난용성 약물의 용출률을 증가시키는데 많이 사용된다.<sup>20</sup> PVP-K30은 용액상태에서 다양한 유기분자들과 상호작용 관련성이 있으며 결정화억제의 메커니즘이 약물과 고분자와 상호작용에 관련된다고 보고되었다. 또한 난용성약물의 용출률을 증가시키고 조절할 수 있다고 보고된 바 있다.

본 실험에서는 분무건조를 통하여 고분자 담체 내에 약물 크기를 감소시켜 고체분산체를 제조하였다. 고체분산체의 제조방법에는 용매증발법, 용융법이 있으며, 용매증발법에는 진공건조, 동결건조, 분무건조, 회전증발법 등이 있다.<sup>21-25</sup> 일반적으로 약물크기가 감소하면 질량에 비해 넓은 표면적을 가지고 있으며 높은 반응성이 있는 독특한 물리화학적 특성을

갖는다. 본 실험에서는 올메사탄 메독소밀을 고분자의 비율에 따라 분무건조 및 회전용매증발하여 고체분산체를 제조해 약물의 입자크기를 감소시키고 용해도를 증가시켜 용출속도와 용출률을 비교하고 생체이용률을 개선하고자 하였다.<sup>26-28</sup>

그러므로 본 연구에서는 올메사탄 메독소밀에 다양한 부형제와 PVP-K30을 이용하여 약물방출거동을 확인하고 Fourier transform infrared(FTIR), differential scanning calorimeter(DSC) 및 X-ray diffraction(XRD)를 이용하여 약물과 첨가제 사이의 물리 화학적 변화와 결정성을 관찰하고자 하였다. 또한 PVP 함량에 따른 올메사탄 메독소밀의 방출거동이 어떻게 달라지는지 확인하고 제조한 고체분산체와 올메텍(대웅제약) 용출률을 비교하여서 생체이용률의 간접적인 지표를 확인하고자 하였다.

## 실 험

**시약 및 재료.** 본 실험에 사용한 약물인 올메사탄 메독소밀은 Aarti Drug Ltd., (인도)에서 제공받았다. 고체분산체 제조에 사용한 전달체로는 수용성 고분자인 KOLLIDON 30는 BASF(독일)로부터 구입하였으며 제조된 고체분산체와의 방출거동을 비교하기 위하여 사용된 대조군으로는 올메텍®(대웅제약)을 구입하여 사용하였다. 분석에 사용된 기타 용매 및 분석 시약은 HPLC 등급을 사용하였다. 증류수는 3차 정제한 것을 사용하였다.

**올메사탄 고체분산체의 제조.** 약물인 올메사탄과 고분자를 Table 1에 나온 일정한 비율로 DMF:에탄올(1:5)의 공용매에 녹인 후 분무건조기(spray dryer SD-1000, Eyela, 일본)와 회전증발기(rotary evaporator N-1000, Eyela, 일본)를 사용하여 각각의 고체분산체로 제조하였다. 회전증발기를 사용할 때에는 항온수조를 이용하여 60 °C를 유지하면서 50 rpm의 속도로 회전시켜 용매를 증발시켰다. 올메사탄과 PVP K-30의 비율은 Table 2와 같다. 제조된 고체분산체는 사용하기 전까지 데시게이터에 보관하였다.

**고체분산체의 약물 포집률 측정.** 분무건조된 고체분산체를 30 mL의 공용매에 녹인 뒤 0.45 m PTFE 필터로 여과 후 HPLC로 250 nm의 파장에서 측정하였다. 이후 총 사용된 고분자의 양과 사용된 약물의 비를 검출된 약물의 양과 비교하

Table 1. Conditions of Spray Drying

Parameter	Setting
Inlet temperature	140 °C
Outlet temperature	90±5 °C
Atomizing	10×10 kPa
Flow rate	0.3 m <sup>3</sup> /min
Pump speed	3 mL/min

**Table 2. Preparation Condition and Profile of Solid Dispersion Olmesartan**

(unit: mg)				
Batch	Ratio	Olmesartan	PVP	Encapsulation efficiency(%)
SD1	1:0.5	1	0.5	97.3
SD2	1:1	1	1	100.0
SD3	1:2	1	2	100.0
SD4	1:3	1	3	97.5
SD5	1:4	1	4	96.8
SD6	1:5	1	5	97.3
RE1	1:0.5	1	0.5	78.4
RE2	1:1	1	1	89.5
RE3	1:2	1	2	93.2
RE4	1:3	1	3	89.9
RE5	1:4	1	4	89.8
RE6	1:5	1	5	94.5

SD: Spray drying method. RE: Rotary evaporation method.

여 다음과 같은 식 (1)을 이용하여 포접률을 계산하였다.<sup>29</sup>

$$\text{약물함량(\%)} = \frac{\text{고체분산체에 포함된 약물의 양}}{\text{사용한 약물의 양}} \times 100 \quad (1)$$

**고체분산체의 형태학적 특성 분석.** 고체분산체의 입자상태 및 표면을 관찰하기 위하여 주사전자현미경(LV-SEM S-3000N, Hitachi Co, Tokyo, 일본)을 이용하여 분석하였다. 관찰하기 전 시료를 금속판 위에 고정시킨 후, 아르곤 가스를 충전하여 백금-팔라듐 코팅을 180초간 실시하였다. 코팅이 완료된 시료는 SEM을 이용하여 10 kV에서 관찰하였다.

**고체분산체의 결정화도 분석.** 올메사탄과 고분자로 제조된 고체분산체의 DSC(DSC 4000, Perkin Elmer Inc, 미국)와 XRD(MAX 2500 X-ray diffractometer, Rigaku, 일본)를 이용하여 분석하였다. 시차주사 열량계는 알루미늄 팬에 약 5 mg의 시료를 충전하여 제조한 후, 20 °C/min의 승온 속도로 0~200 °C의 범위에서 온도를 증가시키면서 결정성을 확인하였다. XRD는 투명한 유리 기판에 일정량의 시료를 충분히 적층한 후 배향이 발생하지 않도록 하고, 4 °/min의 속도로 5~50° 범위 내에서 30 mA, 40 kV 조건으로 측정하였다.

**고체분산체의 구조학적 분석.** 올메사탄과 고분자와의 화학적 변화를 관찰하기 위하여 적외선 분광 광도계(FTIR, FT/IR-4200, JASCO, 일본)를 이용하여 650~4000 cm<sup>-1</sup> 파장에서 분석하였다.

**생체 외 용출 거동.** 제조된 고체분산체와 대조군으로 사용된 올메텍은 대한약전 9개정에서 명시된 용출실험 제 2법인 패들법으로 실시하였다. 고체분산체 샘플은 경질캡슐에 충전한 후 이를 싱커에 넣어 용출실험을 진행하였다. 사용된 용

출액은 인공위액으로 대한약전(제 9개정 용출실험법 제 1액-인공위액)에 따라 제조하였다. 용출기(DST-610, Fine Sci, Instr, 한국)의 패들 속도는 50 rpm, 용출 온도는 37±0.5 °C로 설정하였다. 용출액은 각각 900 mL로 설정하였으며, 시료는 제 1액에서 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240 그리고 120 분에 걸쳐 1 mL씩 취하고 다시 1액을 1 mL씩 용출기에 보충하였다. 취한 시료는 0.45 μm의 PTFE 필터로 여과 후 HPLC를 이용하여 측정하였다.

**HPLC 조건.** 올메사탄 고체분산체의 용출 거동을 확인하기 위하여 HPLC 분석을 실시하였다. 분석기는 HPLC 시스템 (NS-4000, Futecs, 한국) 오토샘플러(NS-6000, Futecs, 한국)를 이용하였다. 분석에 이용한 컬럼은 Intersil® OSD-3 C18 (4.6×150 mm, 5 μm, GL Science Inc)를 이용한다. 이동상은 ACN:KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 3.06 g을 물 1500 mL에 녹인 후 0.015 mol/L 인산수용액을 가지고 pH 3.4로 조절한 완충액을 1:1의 비율로 혼합하였으며, 사용하기 전에 초음파 분쇄기를 사용하여 잔존가스를 제거하였다. 올메사탄을 분석하기 위한 검출파장은 250 nm이며 유속은 1.0 mL/min, 시료주입량은 20 μm로 설정하여 분석하였다.

## 결과 및 토론

**고체분산체의 제조 및 포접률 측정.** 분무건조와 회전증발법을 이용한 고체분산체는 Table 2에 나타난 비율로 제조하였다. 올메사탄 고체분산체의 약물함량은 약 78~102%의 높은 함유량을 가지고 있는 것을 확인하였고, 고분자의 양이 많아질수록 약물의 함유량도 증가하는 것을 확인할 수 있다. 하지만, 고분자의 양이 일정량 이상 넘어가게 되면 약물 함량이 다시 줄어드는 것을 확인할 수 있다. 이것은 고체분산체 제조 과정 중 고분자의 함량이 증가하면 상대적으로 고분자가 약물과 포접할 수 있는 기회가 많아지면서 함유량이 높아지고, 일정량이 넘어가게 되면 고분자가 약물을 모두 포접하고, 남은 고분자의 양이 점점 많아지면서 포접률이 줄어들기 때문이다.<sup>30,31</sup>

**고체분산체의 구조학적 분석.** Figure 2는 올메사탄과 고체분산체에서 사용된 PVP 사이의 물리화학적 상호작용과 구조적인 변화를 확인하기 위해서 FTIR을 사용한 분석 결과이다. 올메사탄 약물은 3300 cm<sup>-1</sup> 부근에서 N-H 스트레칭 피크를 나타낸다. PVP는 1500~1700 cm<sup>-1</sup>에서 C=O 스트레칭, 2950 cm<sup>-1</sup>에서 C-H 스트레칭 피크가 나타난다. 또한 3200~3700 cm<sup>-1</sup>에서 N-H 스트레칭에 의한 고리형 락탐을 확인할 수 있다. 제조된 모든 고체분산체에서 올메사탄에 나타나는 N-H 스트레칭 피크가 사라진 것을 확인할 수 있다. 이를 통해서 고체분산체 올메사탄의 결정구조가 순수한 올메사탄의 결정이 다르다는 것을 의미하고, 분자간 어떤 상호작용이 존재할 것으로 판단된다.<sup>14,32</sup>

**고체분산체의 결정학적 분석.** Figure 3은 올메사탄, PVP K-30, 제조된 고체분산체의 결정학적 특성을 나타내는 XRD 분석 결과이다. 올메사탄은 약물이 가지고 있는 고유의 회절 피크가 10°에서 30° 사이에 관찰되었다. PVP는 회절피크가 나타나지 않았으며 제조된 고체분산체의 경우에도 회절피크

가 나타나지 않고 무정형을 나타냈다. Figure 4는 DSC 분석 결과이다.

올메사탄은 184.5°C에서 고유한 결정성을 나타내는 흡열 피크가 관찰되었다. PVP는 흡열피크가 관찰되지 않고 무정형을 나타내었다. 이러한 결과는 분무건조 및 회전증발법을

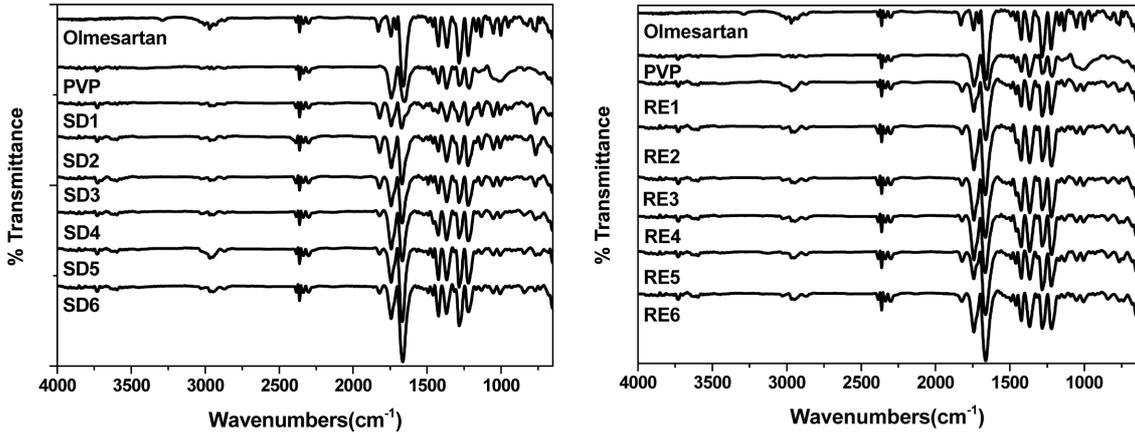


Figure 2. FTIR spectra of olmesartan, PVP, and solid dispersions.

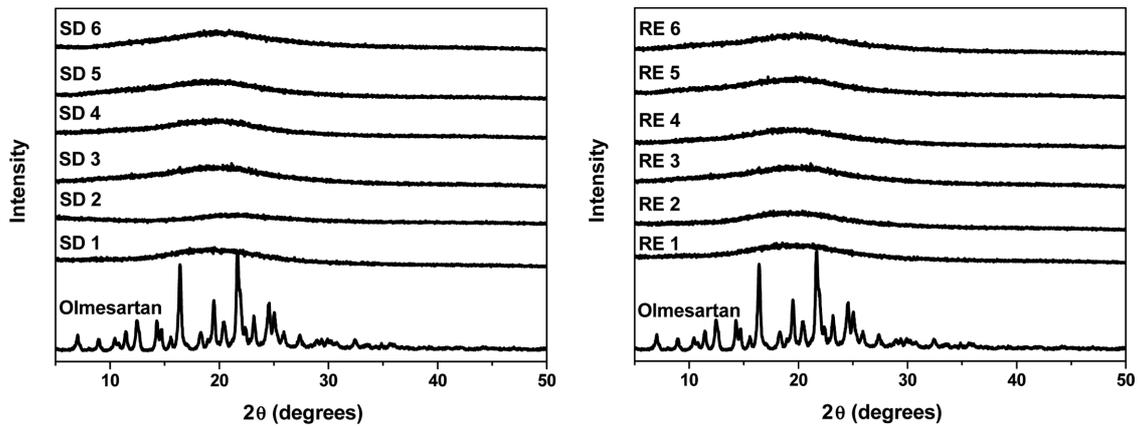


Figure 3. X-ray diffraction patterns of olmesartan, PVP, and solid dispersions.

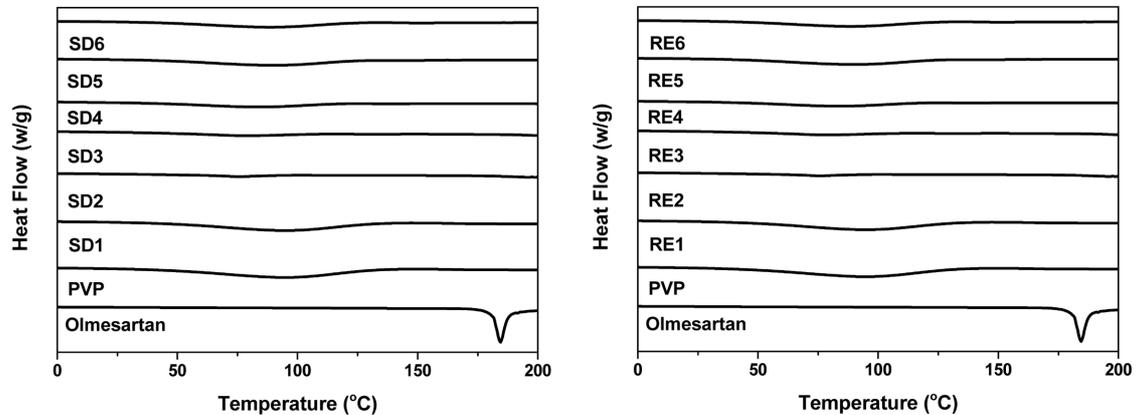
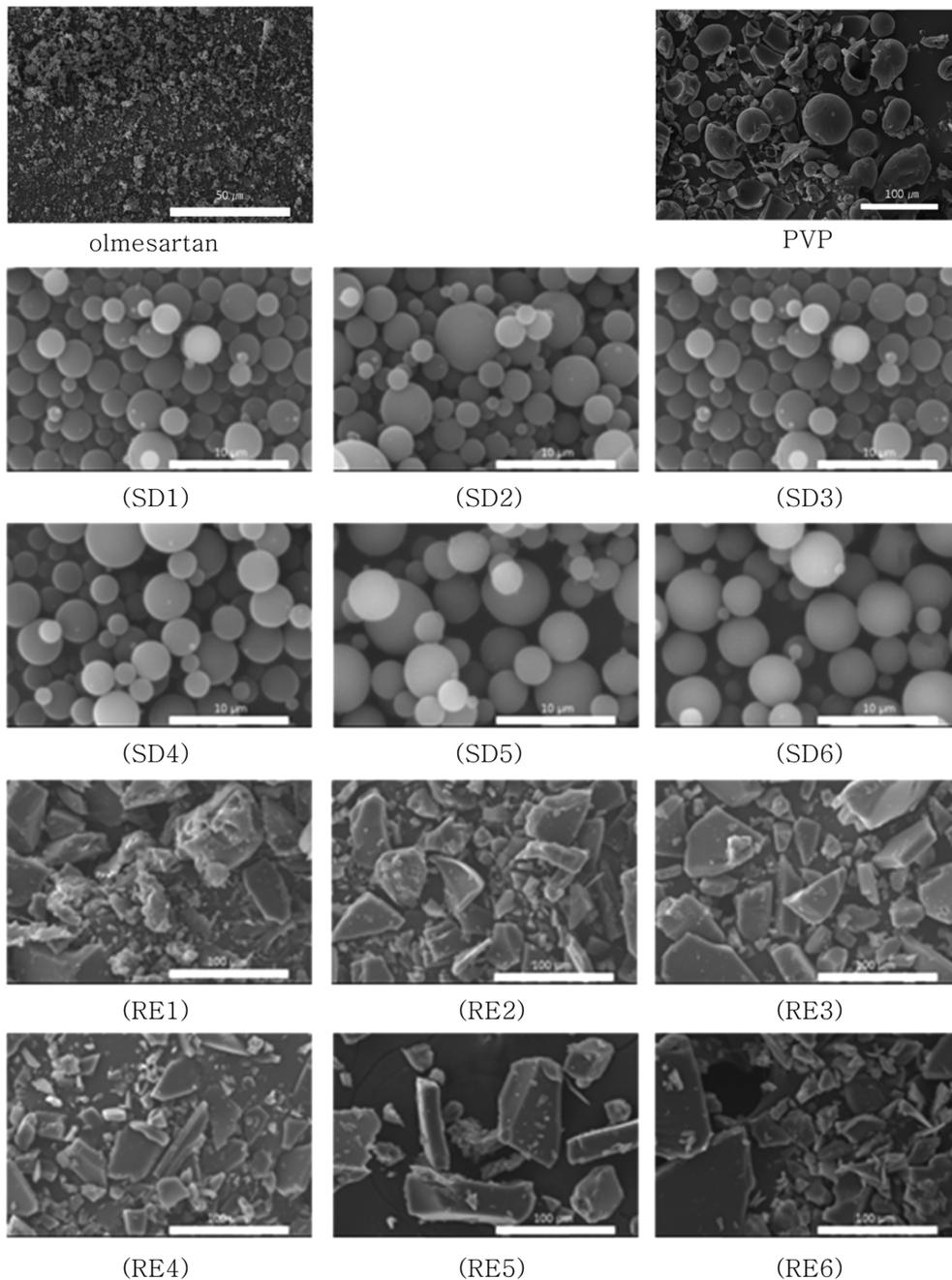


Figure 4. DSC thermograms of olmesartan, PVP, and solid dispersions.

사용해 제조한 고체분산체가 용매를 증발시켜 원래의 약물이 나 고분자가 가지고 있는 고유한 결정성이 나타나지 않고 무정형 상태로 변화하였음을 알 수 있다. 약물이 결정성을 가지고 있을 때보다 무정형을 띤 약물이 용해시에 결정격자 에너지를 극복할 필요가 없기 때문에 에너지적으로 불안정적이어서 반응성이 증가하게 되어 용해도가 증가되기 때문에 PVP를 이용한 고체분산체의 용출률이 가장 높을 것으로 예상할 수 있다.<sup>33</sup>

**고체분산체의 형태학적 분석.** Figure 5는 올메사탄과 PVP 그리고 제조된 고체분산체의 표면형태를 SEM을 통해 나타낸 것이다. 관찰결과, 올메사탄은 불규칙한 형태를 나타내고 있으며 1~10 μm 크기의 결정을 가지고 있다. 전달체로 사용된 PVP는 표면이 매끄럽고 안으로 움푹 패인 구형태를 띠고 있다.

올메사탄과 PVP를 가지고 분무건조를 통해 제조한 고체분산체인 SD 1~6은 평균크기가 약 10 μm이고, 올메사탄의 고



**Figure 5.** Surface morphology of olmesartan, PVP and solid dispersions (magnification: SD ×5.0 K, RE ×500).

유 형태가 없어지고 PVP가 약물을 감싸고 있어 매끄러운 구형의 무정형상태를 나타낸다. 이러한 결과는 고체분산체 제조시 용매내에 약물 및 첨가제가 녹아 무정형상태로 존재하게 되는데 이를 분무건조를 통하여 순간적으로 용매를 증발시켜 약물이 재결정화 될 시간이 부족하기 때문에 무정형의 분말을 얻을 수 있었다. 회전증발법을 이용한 고체분산체인 RE 1~6은 분무건조를 통해 제조한 고체분산체와는 다르게 구형이 아닌 불규칙한 형태이다. 평균크기 또한 약 50~100 μm로 각 배치마다 다르게 나타난다. SEM관찰 결과 분무건조 및 회전증발을 통해 고체분산체가 제조될 때 고분자 내부에 미세한 크기로 약물이 포접되어 용매가 증발하고, 냉각되면서 벌크상태에서 가지고 있는 특유의 결정성을 잃고 무정형을 띠는 것으로 판단된다.

**생체 외 용출거동.** Figure 6은 올메사탄 원약물, 올메텍, 그리고 제조한 모든 고체분산체를 생체 외 방출거동을 통해 나타낸 그래프이다. 용출실험은 대한약전에서 명시한 용출시험제 2법인 패들법으로 실시하였다. 비교 대조군으로 사용된 올메사탄 원약물은 최대 60%의 최종 용출률을 나타내고, 올메텍은 초기 용출률부터 15분만에 90%의 최종방출을 나타낸다. 제조한 올메사탄 고체분산체는 대부분 30분에 최종방출이 완료되고, 약 75%~98%의 최종 용출률을 나타낸다. 올메사탄 원약물에 비해 용출률 향상을 보였고 올메텍과는 비슷한 용출률을 나타낸다. 실험 배치별로 약물의 최종 용출률을 보면 SD1에서 75%, SD2에서 78.9%, SD3에서 87.5%, SD4에서 90.7%, SD5에서 92.7%, SD6에서 84.8%, RE1에서 95.6%, RE2에서 97.7%, RE3에서 80%, RE4에서 89.5%, RE5에서 89.7%, RE6에서 86.9%의 용출률을 보였다. 이와 같은 결과를 보면 결정성 약물인 올메사탄이 수용성 고분자인 PVP와 고체분산체가 되는 과정에서 친수성 고분자 담체에 약물이 봉입되어 고분자에 고르게 포접되어, 약물의 결정성이 감소하였고, 이를 통해 용매에 용해했던 약물 및 고분자를 분무건조 및 회전증발법을 통해 무정형으로 제조되어

약물의 결정성이 감소하고, 고분자의 양이 증가함에 따라 용출률이 증가하고, 고분자가 일정량 이상이 되면 용출률이 감소하는 것을 확인할 수 있다. 이것은 수용성 고분자인 PVP가 약물을 포접하고 있어 용출액과 접촉하였을 때 용해도가 증가하다가 너무 많은 고분자가 함유되어 있으면 약물을 포접하고 남는 고분자의 양이 늘어나고 이로 인해 포접률이 낮아져 용출률이 감소했다고 사료된다. 결과적으로 수용성 고분자가 약물과 함께 고체분산체 제조시 비율에 따라 용출률에 미치는 상관관계를 얻을 수 있다.

**결론**

본 연구에서는 난용성약물인 올메사탄을 수용성 고분자인 PVP를 각각 다른 비율로 분무건조와 회전증발법을 사용해 고체분산체를 제조하여 올메사탄 원약물, 올메텍과 함께 비교하여 용출거동을 확인하였다. SEM 관찰을 통하여 고체분산체의 표면의 상태와 입자크기를 비교한 결과 분무건조를 사용한 고체분산체는 비율별로 크기가 거의 비슷하게 나타나고 둥근 모양을 보이지만, 회전증발법을 사용한 고체분산체는 비율별로 크기와 모양이 불규칙하게 나타난다. XRD와 DSC 관찰을 통해 PVP를 사용한 올메사탄 고체분산체가 결정성이 사라진 무정형으로 변화한 것을 확인할 수 있었고, FTIR을 통해서 올메사탄과 PVP가 분무건조와 회전증발법에 의해 제조될 때 수소 결합을 통해 화학적 구조가 변화한 것을 확인할 수 있다. 또한 생체 외 방출거동을 통해 올메사탄 고체분산체가 인공위액에서 기존의 올메텍과 비슷하고, 원약물에 비해서는 우수한 용출률을 가지는 것을 확인할 수 있었다.

이런 결과를 바탕으로 PVP를 사용한 고체분산체가 높은 방출율을 가질 수 있고, 고체분산체의 종류에 따라 특성을 확인할 수 있었다. 약제학적 제형의 가능성을 확인할 수 있었다. 따라서 이 실험을 통해 난용성약물인 올메사탄 고체분산체의 경구용 약제학적 제형의 가능성을 확인할 수 있었다.

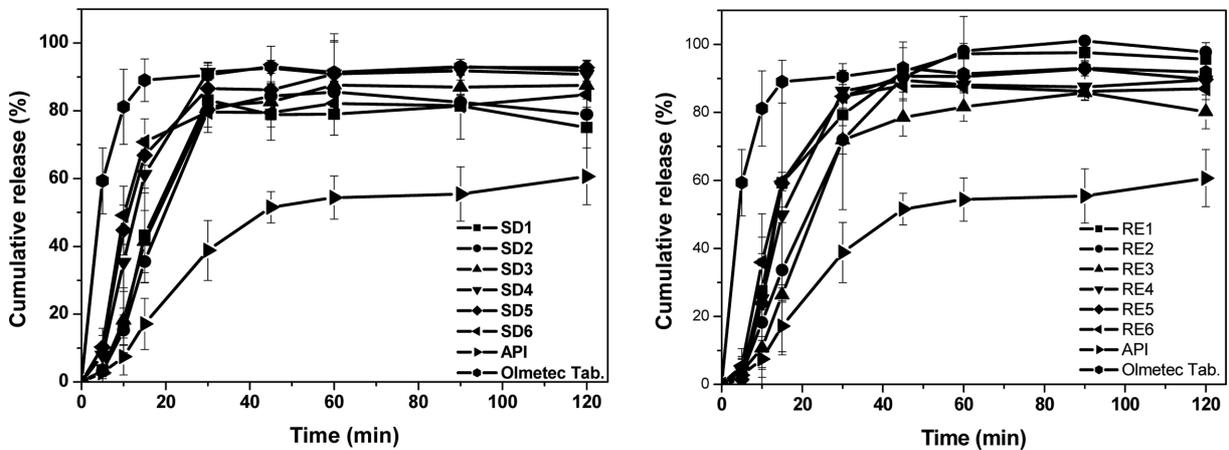


Figure 6. Dissolution behavior of olmesartan, PVP, and solid dispersions.

**감사의 글:** 본 연구는 한국연구재단 BK21플러스사업과 바이오·의료기술개발 사업(2012M3A9C6050204)의 지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사 드립니다.

## 참 고 문 헌

1. R. Nagata, K. Kawabe, and K. Ikeda, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, **19**, 236 (2010).
2. J. M. Lorenzen, H. Neunhoffer, S. David, J. T. Kielstein, H. Haller, and D. Fliser, *Atherosclerosis*, **209**, 184 (2010).
3. A. Sakairi, J. Ishida, K. Honjo, S. Inaba, S. Nakamura, F. Sugiyama, K. Yagami, and A. Fukamizu, *Hypertens. Res.*, **31**, 2165 (2008).
4. V. Sukumaran, P. T. Veeraveedu, A. P. Lakshmanan, N. Gurusamy, K. Yamaguchi, M. Ma, K. Suzuki, M. Kodama, and K. Watanabe, *Free Radic. Res.*, **46**, 850 (2012).
5. D. J. Graham, X. Ding, S. Saneinejad, E. H. Zhou, K. Calia, M. Levenson, K. Gelperin, M. Rose, T. A. Hammad, T. E. MaCurdy, C. Worrall, and J. A. Kelman, *Pharmacoeconom. Dr. S.*, **21**, 162 (2012).
6. R. Ohki, K. Yamamoto, S. Ueno, H. Mano, U. Ikeda, and K. Shimada, *Cardiovasc. Drug Ther.*, **17**, 231 (2003).
7. Y. Miyashita, A. Saiki, K. Endo, N. Ban, T. Yamaguchi, H. Kawana, D. Nagayama, M. Ohira, T. Oyama, and K. Shirai, *J. Atheroscler. Thromb.*, **16**, 621 (2009).
8. S. Ichikawa and Y. Takayama, *Russ. J. Cardiol.*, **3**, 33 (2011).
9. T. Tsutamoto, K. Nishiyama, M. Yamaji, C. Kawahara, M. Fujii, T. Yamamoto, and M. Horie, *Hypertens. Res.*, **33**, 118 (2010).
10. S. R. Tambe, R. H. Shinde, L. R. Gupta, V. Pareek, and S. B. Bhalerao, *J. Liq. Chromatogr. R. T.*, **33**, 423 (2010).
11. A. Chandra, R. C. Agrawal, and Y. K. Mahipal, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **42**, (2009).
12. Y. Woo and K. Na, *Inter. J. Tissue Regen.*, **3**, 63 (2012).
13. J. Shah, S. Vasanti, B. Anroop, and H. Vyas, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **63**, 69 (2009).
14. A. Paudel and G. Van den Mooter, *Pharm. Res.*, **29**, 251 (2012).
15. P. Gupta, V. K. Kakumanu, and A. K. Bansal, *Pharm. Res.*, **21**, 1762 (2004).
16. P. Thybo, J. Kristensen, and L. Hovgaard, *Pharm. Dev. Technol.*, **12**, 43 (2007).
17. I. Weuts, D. Kempen, A. Decorte, G. Verreck, J. Peeters, M. Brewster, and G. Van den Mooter, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **25**, 313 (2005).
18. P. Barmalexis, I. Koutsidis, E. Karavas, D. Louka, S. A. Papadimitriou, and D. N. Bikiaris, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **85**, 1219 (2013).
19. N. Haberl, S. Hirn, A. Wenk, J. Diendorf, M. Epple, B. D. Johnston, F. Krombach, W. G. Kreyling, and C. Schleh, *Beilstein J. Nanotechnol.*, **4**, 933 (2013).
20. A. Sharma and C. P. Jain, *Res. Pharm. Sci.*, **5**, 49 (2010).
21. D. J. van Drooge, W. L. Hinrichs, M. R. Visser, and H. W. Frijlink, *Int. J. Pharmaceut.*, **310**, 220 (2006).
22. V. B. Pokharkar, L. P. Mandpe, M. N. Padamwar, A. A. Ambike, K. R. Mahadik, and A. Paradkar, *Powder Technol.*, **167**, 20 (2006).
23. P. Gao, *Mol. Pharmaceut.*, **5**, 903 (2008).
24. E. Rodier, H. Lochard, M. Sauceau, J. J. Letourneau, B. Freiss, and J. Fages, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **26**, 184 (2005).
25. H. J. Chun and G. T. Chae, *Inter. J. Tissue Regen.*, **3**, 1 (2012).
26. V. R. Shinde, Y. V. Pore, and J. V. Rao, *Lat. Am. J. Pharm.*, **30**, 2011 (2011).
27. K. R. Deshmukh and S. K. Jain, *Indian J. Pharm. Educ. Res.*, **46**, 97 (2012).
28. H. N. Park, J. B. Lee, and I. K. Kwon, *Inter. J. Tissue Regen.*, **1**, 10 (2010).
29. M. Iwata, Y. Nakamura, and J. W. McGinity, *J. Microencapsul.*, **16**, 49 (1999).
30. G. Khang, J. M. Rhee, J. K. Jeong, J. S. Lee, M. S. Kim, S. H. Cho, and H. B. Lee, *Macromol. Res.*, **11**, 207 (2003).
31. J. R. R. de Souza, J. P. A. Feitosa, N. M. P. S. Ricardo, M. T. S. Trevisan, H. C. B. de Paula, C. M. Ulrich, and R. W. Owen, *Food Hydrocolloid*, **33**, 10 (2013).
32. C. Li, C. X. Li, Y. A. Le, and J. F. Chen, *Int. J. Pharmaceut.*, **404**, 257 (2011).
33. R. J. Boghra, P. C. Kothawade, V. S. Belgamwar, P. P. Nerkar, A. R. Tekade, and S. J. Surana, *Chem. Pharm. Bull.*, **59**, 438 (2011).