

안정성이 우수한 신남알데히드 자가미세유화 약물전달시스템 개발

방규호, 김경수*
경남과학기술대학교 제약공학과

Development of *trans*-cinnamaldehyde self-microemulsifying drug delivery system(SMEDDS) with superior stability

Kyu-Ho Bang, Kyeong Soo Kim*
Department of Pharmaceutical Engineering,
Gyeongnam National University of Science and Technology

요약 본 연구의 목적은 다양한 항균활성을 지닌 천연물 유래 물질 신남알데히드를 이용한 안전한 자가미세유화 약물전달시스템을 개발하는 것이다. 이러한 목표를 달성하기 위하여 신남알데히드의 주 분해산물인 신남산과 신남알데히드의 동시 정량법을 확립하였으며, 설정된 분석법을 이용한 용해도 시험으로 신남알데히드에 대한 용해도 개선효과가 우수한 계면활성제를 선별하였다. 계면활성제로 Cremophor EL, 공계면활성제로 Transcutol P를 이용한 신남알데히드의 pseudo-ternary phase diagram을 작성하여 에멀전의 입자크기를 최소화시킬 수 있는 조성비로 신남알데히드 : Cremophor EL : Transcutol P = 10 : 70 : 20%(v/v/v)인 SMEDDS 조성물을 제조한 후 안정성 시험을 통해 신남알데히드의 함량변화 및 에멀전의 입자크기 변화에 대해 확인하였다. 본 연구를 통해 제조된 신남알데히드의 자가유화 나노에멀전은 신남산의 생성량이 적고 신남알데히드의 함량 저하 속도가 느려 안정성이 우수하였으며, 안정성 기간 중에 최초의 입자크기를 잘 유지하는 특성이 확인되었다. 따라서 이 조성물은 신남알데히드를 위한 의약품 제형으로의 활용 가능성이 높을 것으로 사료된다.

Abstract This study was undertaken to develop a stable self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for *trans*-cinnamaldehyde, a known antibacterial and antifungal agent. A simultaneous analytical method was established for quantification of *trans*-cinnamaldehyde and its degradant, cinnamic acid. Various surfactants were applied to assess their effect on the aqueous solubility of *trans*-cinnamaldehyde, and pseudo-ternary phase diagrams were plotted. Of the various formulations tested, the liquid SMEDDS composed of *trans*-cinnamaldehyde (oil), Cremophor EL (surfactant) and Transcutol P (cosurfactant) at a volume ratio of 10/70/20, produced the smallest emulsion droplet size (around 23 nm). The stability test determined the superior stability of the *trans*-cinnamaldehyde SMEDDS with constant *trans*-cinnamaldehyde content and z-average diameter of emulsion, under accelerated and heat stressed condition. Thus, we believe that this novel *trans*-cinnamaldehyde SMEDDS formulation has the potential to be applied for the development of *trans*-cinnamaldehyde medicines in the pharmaceutical industry.

Keywords : *Trans*-Cinnamaldehyde, SMEDDS, Surfactant, Nanoemulsion, Stability

본 논문은 2018~2020년도 경남과학기술대학교 대학회계 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

*Corresponding Author : Kyeong Soo Kim(Gyeongnam National Univ. of Science and Technology)
email: soyoyu79@gntech.ac.kr

Received October 8, 2019

Accepted December 6, 2019

Revised November 13, 2019

Published December 31, 2019

1. 서론

Cinnamaldehyde는 한약재, 음료 및 음식에 사용되는 계피유의 주성분으로 특유의 향을 가지고 있으며 항균작용 및 항암작용 등의 다양한 약리학적 활성이 알려져지며 국내외적으로 그 약효에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다[1]. 선행연구결과에 따르면 계피로부터 정제하여 얻어진 *trans*-cinnamaldehyde(TCA)가 진균의 세포벽 성분인 chitin과 β -glucans의 생합성 효소인 chitin synthase 1, 2, 3과 β -(1, 3)-glucan synthase를 저해함으로써 항진균 활성을 나타낸다는 작용기전이 밝혀져 있으며, 이는 진균 세포막 생합성을 저해하는 다른 항균제가 유발하는 인체 정상세포 손상 등의 부작용을 개선할 수 있는 인체에 안전한 기전의 항균 기전이라 할 수 있다[2]. 그러나 TCA를 천연물 유래 항진균제로 개발하여 사용하기 위해서는 이의 물성을 고려한 적절한 formulation 연구가 반드시 필요하다.

TCA(Fig. 1a)는 phenyl기와 acrolein기로 구성된 화합물로서 계피의 정유 성분 중 55 ~ 75%를 차지하는 물질로 쉽게 산화되어 cinnamic acid(CA)로 변하게 된다[3]. 그러나 TCA의 항진균 효과를 나타내는데 중요한 기본구조가 acrolein 구조이기 때문에 CA에서는 항진균 활성을 기대하기 어려운 단점이 있다[4]. 또한 TCA는 물과 섞이지 않는 오일상의 물질로 물에 녹이기가 매우 어렵다. 이러한 TCA의 특성을 고려하여 에멀전 제형에 대한 선행연구가 많이 이루어져왔으나[5, 6] TCA의 안정성 특성을 고려한 formulation 연구는 거의 진행되지 않았다.

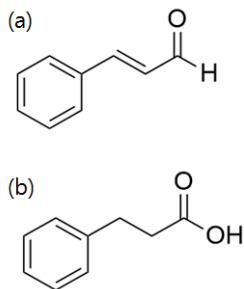


Fig. 1. Structure of (a) *trans*-Cinnamaldehyde(TCA) and (b) Cinnamic acid(CA)

자가미세유화 약물전달시스템(Self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS)은 오일, 계면활성제 및 공계면활성제의 균질한 혼합물로서 가벼운 교반에 의

해서도 에멀전의 형성이 가능한 에멀전 formulation이다. 따라서 위장관등의 생체내 환경에서 높은 비표면적을 지니는 나노크기의 에멀전을 생성할 수 있어 난용성 약물에 대한 뛰어난 가용화능 및 점막통과가 우수한 장점을 가질 수 있다[7]. 특히, 나노에멀전(nanoemulsion)은 일반적으로 200 nm 이하[8], 바람직하게는 100 nm 이하의 입자크기를 가지는 투명한 에멀전 제형을 칭하는 용어로, 자가유화 나노에멀전의 경우 상기와 같은 특성을 이용하여 난용성 약물에 대한 제형연구에 다양한 활용이 가능하다. 따라서 TCA에 대한 적절한 약물전달시스템으로 자가유화 나노에멀전 formulation의 적용이 고려될 수 있다.

본 연구의 목적은 부작용이 적고 안전한 천연물 유래 항균 물질 TCA를 위한 자가미세유화 약물전달시스템을 개발하는 것이다. 또 최종 선정된 formulation의 가속 및 가속보관조건에서의 함량변화 및 CA로의 분해양상을 확인하고 에멀전 입자크기 변화를 측정하여 안정성이 우수한 항진균제로의 개발가능성을 평가하는 것이다.

2. 재료 및 방법

2.1 시약 및 기기

본 연구에서 사용된 TCA와 CA는 Sigma-Aldrich(St. Louis, Mo, USA)사에서 구매하여 사용하였다. Cremophor A25, Cremophor EL, Cremophor RH60, Labrafil M1944CS, Labrafil M2125CS은 BASF(Ludwigshafen, Germany)에서 얻었으며, Capryol 90, Capryol PGMC, transcutoil P는 Gattefosse(Saint-Priest Cedex, France)에서 구하였고, Span 80, Tween 80, Acetic acid 및 Acetonitrile (HPLC grade)은 대정화금(Siheung, South Korea)에서 구매하여 사용하였다.

HPLC 분석 장비는 Agilent 1260 Infinity HPLC system(Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)를 선택하였으며, Chemstation software, G1311C 1260 Quat Pump, G1314B 1260 VWD detector를 사용하였다. UV-Vis 분광광도계는 Shimadzu(Kyoto, Japan)사의 UV-1800을 사용하였다. 에멀전의 입자크기 분석은 Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, UK)를 이용하여, 파장 635 nm 및 산란각 90°(25℃) 조건에서 측정하였으며, 적절

한 분석을 위하여 에멀전을 정제수로 희석한 후 모든 실험을 3회 반복하여 z-평균 직경 및 PDI 값을 측정하였다[7].

2.2 연구 방법

TCA를 위한 안정한 자가미세유화 약물전달시스템을 개발하기 위하여 TCA와 CA의 동시 정량법을 HPLC 조건에서 확립한 후 용해도 평가를 진행하여 계면활성제를 선정하였다. TCA와 선정된 계면활성제 및 공계면활성제를 Pseudo-ternary phase diagram을 이용하여 비율 선정 시험을 진행한 후 가속 및 가혹보관조건에서 안정성 시험을 진행하였다(Fig. 2).

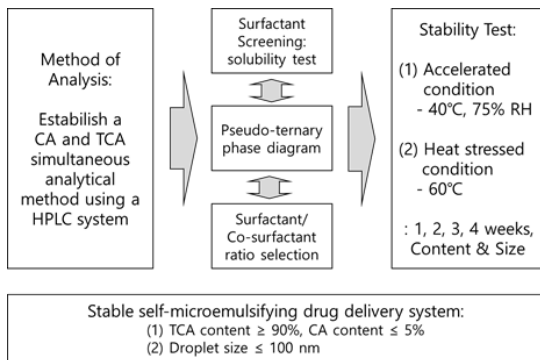


Fig. 2. Test plan.

2.3 HPLC 분석

HPLC 분석용 컬럼은 Hypersil ODS2(Shiseido, Tokyo, Japan) 4.6 mm I.D. x 150 mm, 5 μ m particle size를 선정하여 사용하였다. 이동상은 Acetonitrile, distilled water 및 acetic acid가 20 : 30 : 1의 부피비로 구성된 것을 선정하였으며, Flow rate는 1.0 ml/min, column temperature는 25°C, detection wavelength는 280 nm, injection volume는 10 μ l로 실험하였다.

표준액 제조를 위해서 TCA와 CA를 각각 10 mg씩 정확하게 칭량하여 100 ml의 acetonitrile에 각각 녹인 후 이동상으로 1/10배로 희석하여 10 μ g/ml 농도의 표준액을 제조한 후 다양한 농도의 약물이 함유된 분석용 샘플을 준비하였다. 모든 실험은 3회 반복하여 진행하였다.

2.4 용해도 시험

SMEDDS formulation의 개발을 위한 최적의 조성물 선정을 위하여 다양한 계면활성제를 사용하여 용해도 시험을 수행하였다. 과량의 TCA(약 10 mg)를 10%(w/v) 수용성 계면활성제 용액 1 ml가 들어있는 e-tube에 넣은 혼합물을 vortexer로 혼합한 후, 37°C의 진탕 항온수조(대한랩테크, LSB-045S, South Korea)에서 3일간 shaking하여 포화시켰다. 이 샘플을 10,000 g에서 10분 동안 원심 분리(Hanil Science Industrial Co., South Korea)한 후 상층액을 0.45 μ m syringe filter로 여과하여 용해되지 않은 TCA를 제거하였다[9]. 이렇게 얻어진 용액을 상기 HPLC 분석조건인 이동상으로 적절히 희석하여 상기에서 설정된 HPLC 분석방법을 이용하여 분석하였다.

2.5 Pseudo-ternary phase diagrams

Pseudo-ternary phase diagram을 이용하여 가벼운 교반 조건에서 자가유화되는 영역을 확인하는 실험을 수행하였다. 오일로는 TCA, 계면활성제와 공계면활성제는 용해도 시험결과를 바탕으로 선정된 2 종류의 수용성 계면활성제를 이용하여 3 성분이 비율별로 혼합된 용액을 만들었다. 이 혼합액 0.2 ml를 25°C의 정제수 300 ml를 magnetic bar로 교반하고 있는 유리 플라스크에 넣었을 경우 분산이 잘 되며 에멀전을 형성하는 영역을 'good'으로, 분산이 잘 되지 않고 coalescence되거나 오일상의 크립을 형성하는 영역을 'bad'로 판단하였다[9]. 모든 실험은 3회 반복하여 진행하였다.

2.6 SMEDDS 제조 및 입자크기 측정

TCA, 계면활성제 및 공계면활성제의 3 성분이 비율별로 완전히 섞이도록 vortexer로 완전히 혼합한 용액을 만들었다. Magnetic bar가 400 rpm의 속도로 25°C의 정제수를 교반하고 있는 플라스크에 상기 오일상이 최종 10%(v/v)가 되도록 넣어 15분간 교반시켜 에멀전을 제조하였다. 이렇게 만들어진 에멀전의 입자크기는 Zetasizer Nano ZS를 사용하여 측정하였다. 모든 실험은 3회 반복하여 측정하였다.

2.7 안정성 시험

안정성 평가를 위하여 최종 선정된 SMEDDS formulation을 갈색의 유리병에 담고, 선행문헌을 참고

하여[10] 의약품의 안정성 보관조건 중 장기안정성 결과를 예측할 수 있는 안정성 조건인 가속보관조건(40°C /75% RH) 및 열 가속보관조건(60°C)에 해당하는 안정성 챔버에 넣은 후 0, 1, 2, 3 및 4주 시점에 샘플을 취하여 TCA와 CA의 함량을 각각 분석하였다. 따로 안정성 샘플에 대한 자가유화에밀전의 z-평균 입자경 값 및 PDI 값을 측정하여 입자 크기 변화 양상을 평가하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1 분석법 확인

Bang et al.[4]의 분석방법을 참조하여 TCA와 CA가 동시 정량 가능한 HPLC 분석조건을 확립하였다. UV-Vis 분광광도계를 이용한 흡수스펙트럼 곡선상의 흡수극대파장의 경우 TCA가 283 nm, CA의 경우 273 nm(data not shown) 이었기 때문에 두 성분의 동시 정량을 위한 HPLC의 분석파장은 280 nm로 설정하였다.

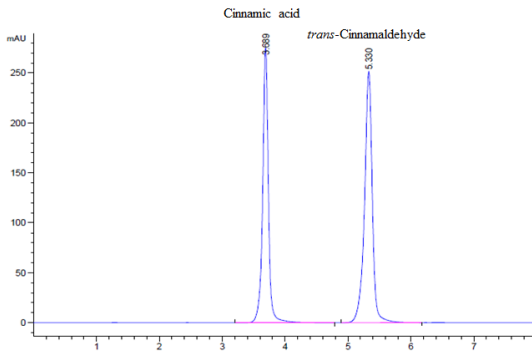


Fig. 3. HPLC chart of TCA and CA

TCA와 CA가 각각 10 µg/ml 함유된 표준액을 이용한 분석결과 TCA는 약 5.3 min, CA는 약 3.7 min의 피크유지시간을 나타내었으며(Fig. 3), 이때 TCA의 이론단수는 10769, CA의 이론단수는 9696, 두 성분의 분리도는 9.22이었다. 이 결과는 분석법 설정시 시스템 적합성 시험에서 요구하는 이론단수 2000 이상 및 분리도 2 이상 보다 높은 값으로 설정된 분석법에서 두 성분간의 분리능이 우수함을 확인할 수 있었다[11]. 5가지 농도 (0.3125, 0.625, 1.2, 2.5 및 5 µg/ml)의 TCA 및 CA 표준액을 이용한 검량선의 회귀직선식과 상관계수는

TCA의 경우 '피크면적 = 220.73 x 농도(µg/ml) - 0.24, R² = 0.9999'이었으며, CA의 경우 '피크면적 = 172.31 x 농도(µg/ml) + 0.29, R² = 0.9999'로 두 성분 모두 직선성이 양호하였다.

3.2 용해도 시험

수분이 없을 때, 오일과 비이온성 계면활성제의 혼합물은 SEDDS(Self-emulsifying drug delivery system)로 알려진 투명한 등방성 용액을 형성하며, 이 용액은 수성 매질에 노출되었을 때 가볍게 섞으면 o/w 형 용액을 형성할 수 있다[12]. 특히 오일, 계면활성제 및 공계면활성제로 구성된 SMEDDS는 위장관액 등에 혼합될 때 자발적으로 미세액적으로 유화 될 수 있는 특성을 지니고 있어, 본 실험에서는 물과 섞이지 않는 TCA를 오일상으로 하여 TCA의 수용해도를 높일 수 있는 계면활성제와 공계면활성제를 스크리닝한 후(Fig. 4) SMEDDS를 제조하기 위한 부형제로 선정 하였다.

시험에 사용된 계면활성제 중에서 TCA의 수용해도를 가장 높은 것은 Cremophor EL(HLB = 12 ~ 14)이었으며, Cremophor A25, Cremophor RH60 및 Tween 80과 유의적인 차이를 보이지는 않았다(p < 0.05). SMEDDS에서 공계면활성제의 역할은 계면활성제와 상호작용을 통하여 약물의 용해도를 증가시키고, 친수성인 계면활성제가 오일상에 잘 분산될 수 있도록 하여 SMEDDS의 균일성 및 안정성을 증가시켜 주는 것으로 알려져 있다[13]. 용해도 스크리닝 결과 공계면활성제로 주로 사용하는 계면활성제 중 가장 효과가 좋은 것은 Transcutol P(HLB = 4)로 나타났다. Transcutol P보

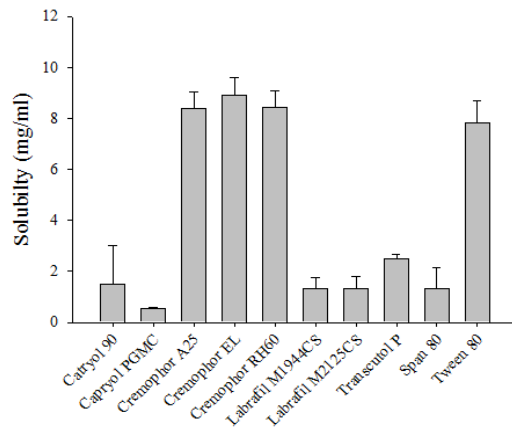


Fig. 4. Solubility of TCA in 10% surfactant solution. Each value represents the mean ± S.D, (n=3)

다 TCA의 용해도 개선효과가 좋은 Cremophor A25, Cremophor RH60 및 Tween 80의 경우에는 높은 HLB 값(모두 10 이상) 때문에 TCA의 SMEDDS에 대한 공계면활성제로 선택하지 않았다[14]. 선정된 Cremophor EL 및 Transcutol P는 일반적으로 경구, 비경구 및 국소제형 의약품의 부형제로 널리 사용되는 부형제로, 유방암 치료제인 exemestane의 SMEDDS 연구[15] 등 선행연구에서 자주 사용되었던 안전한 부형제이다.

3.3 Pseudo-ternary phase diagrams

선정된 원료들을 이용하여 다양한 조합비의 조성물을 제조하여 자가유화 특성을 육안으로 확인한 후 에멀전 형성이 잘되는 'good' 영역은 검은색으로, 그렇지 않은 'bad' 영역은 흰색으로 구분하여 pseudo-ternary phase diagram을 완성하였다(Fig. 5)[9]. Phase diagram 연구는 미세 에멀전 조성에서의 오일상과 계면활성제와의 상관관계를 밝히는 강력한 도구로 알려져 있다[16]. Fig. 5에서 확인할 수 있듯이 용해도 실험을 통해 선정된 계면활성제 Cremophor EL, 공계면활성제 Transcutol P 및 TCA의 다양한 조합물들은 TCA를 30% 까지 함유하더라도 자가유화가 가능한 매우 넓은 자가유화 영역이 형성되는 것을 확인할 수 있었다. 다만, 계면활성제의 총 비율이 70%(v/v)를 넘지 않을 경우에는 자가유화를 통한 미세 에멀전이 효과적으로 형성되지 않았다. 이는 SMEDDS에서 분산된 에멀전이 적절한 양의 계면활성제를 포함하지 못하여 계면활성제 분자들의 계면 필름에 의해 안정화되지 못 하여 발생한 것으로 사료된다[17].

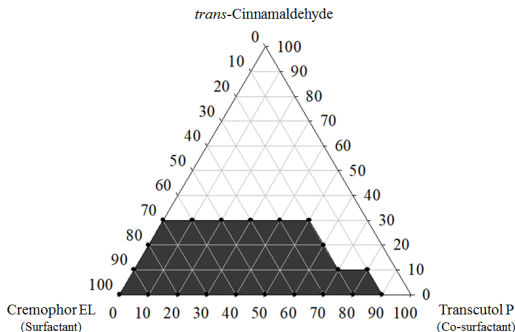


Fig. 5. Pseudo-ternary phase diagram of TCA SMEDDS formulation.

3.4 SMEDDS 제조 및 입자크기 측정

에멀전의 입자크기는 자가 유화능, 약물 방출 속도 및 약물 흡수율과 밀접한 관련이 있기 때문에[7] 에멀전 제형에서 가장 중요한 평가요소 중 하나이다. 앞선 pseudo-ternary phase diagram 시험결과를 바탕으로 TCA 함유 에멀전이 자가유화되는 안정한 비율인 TCA 10% SMEDDS 제형을 제조한 후 z-평균 입자경의 크기를 계면활성제와 공계면활성제의 비율에 따라 측정하여 보았다(Fig. 6).

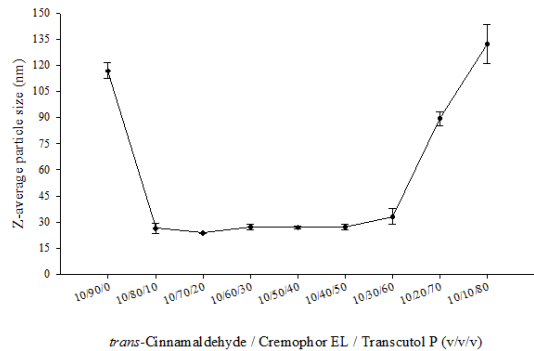


Fig. 6. Effect of the ratio of surfactant/co-surfactant on the droplet size of TCA 10% emulsion. Each value represents the mean \pm S.D, (n=3)

실험결과 공계면활성제인 Transcutol P의 비율이 10 ~ 60%인 SMEDDS formulation의 경우 z-평균 입자경의 크기가 30 nm 이하의 나노에멀전을 형성하는 것을 확인하였다. 미세 에멀전의 평균 액적 지름이 50 nm 이하인 경우 희석 인자의 영향에 의존하지 않는 양호한 나노에멀전으로 판단할 수 있다[16]. 공계면활성제가 전혀 없거나 70% 이상인 경우 형성된 에멀전의 크기가 급격히 커지며 100 nm 이상의 에멀전을 형성하는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 공계면활성제로 선택된 Transcutol P가 에멀전의 열역학적 안정성을 증가시켜 에멀전 입자크기를 최소화시킨 것으로 판단된다[18]. 계면활성제인 Cremophor EL이 없는 조성물의 경우 에멀전을 형성하지 않았다. 평균된 조성물 중 z-평균 입자크기가 가장 작게 측정된 TCA 10%, Cremophor EL 70% 및 Transcutol 20% 부피비인 조성물을 이용하여 안정성 시험을 진행하였다.

3.5 안정성 시험

최종 선정된 SMEDDS formulation(TCA : Cremophor EL : Transcutol P = 10 : 70 :

20%(v/v/v)의 안정성을 가속보관조건(Accelerated condition) 및 열 가혹보관조건(Heat Stressed condition)에서 4주간 진행하여 보았다.

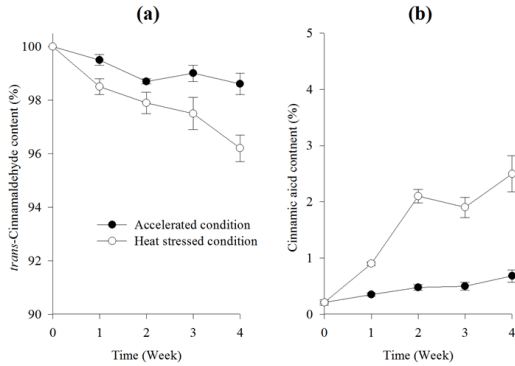


Fig. 7. Stability result of SMEDDS formulation of TCA: (a) TCA content; (b) CA content. Each value represents the mean \pm S.D. (n=3)

시험결과 상기 최종 조성물에 들어있는 TCA의 함량은 4주에 걸쳐 점진적으로 감소하였다. TCA의 함량은 가속보관조건에서 4주 후 98.6%로, 열 가혹보관조건에서 4주 후 96.2%로 감소하였으나 두 조건 모두 5% 이상의 급격한 함량변화는 보이지 않았다(Fig 7a). 4주간의 안정성 시험 기간 동안 생성된 CA의 함량은 가속보관조건에서 4주후 0.68%, 가혹보관조건에서 2.5%로 확인되었다(Fig 7b). 이러한 결과를 통해 TCA의 함량 감소분 대부분이 CA로 변화되었음을 확인할 수 있었다. TCA가 CA로 변하는 속도는 가속보관조건보다는 열에 의한 가혹조건에서 더 빠른 것으로 나타났다. 그러나 가혹 4주 보관샘플에서도 CA의 증가량은 3%를 넘지 않았다. 일반적으로 액제의 함량기준이 90 ~ 110%로 설정되는 점을 고려할 경우 최종 formulation의 안정성은 양호한 것으로 판단할 수 있다.

최종 선정된 SMEDDS formulation의 에멀전 크기는 모든 안정성 샘플에서 유의적인 변화를 보이지 않았다($p < 0.05$, data not shown). 안정성 시험 시작 전 측정된 SMEDDS formulation의 에멀전 입자크기와 가혹조건에서 4주 동안 보관된 SMEDDS formulation의 에멀전 입자크기를 비교(Fig. 8)하여 보면, 초기 샘플의 z-평균 입자경과 PDI 값은 각각 23.30 nm와 0.187이었으며, 4주 안정성 샘플의 z-평균입자경과 PDI 값은 각각 24.25 nm 및 0.154로 유사한 것으로 나타났다. 또한, 두 샘플 모두 PDI 값이 0.2 이하로 단분산 상태로 입자크기가 일정함을 확인 할 수 있었다[19].

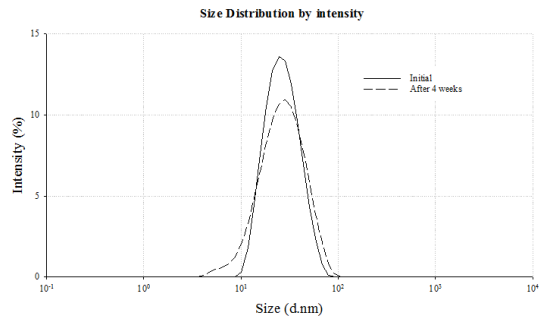


Fig. 8. Particle size distribution of TCA emulsion after 4 weeks stability test.

선행 연구된 TCA 에멀전 연구[6]의 경우 4°C 및 10°C에서 10일간 에멀전 입자크기의 변화 양상을 평가하였으며 시간의 변화에 따라 입자크기가 증가한 것으로 나타났다. 그러나 본 실험에서 최종 선정된 TCA SMEDDS formulation은 4주간의 안정성 시험을 통해 에멀전의 입자크기 양상에 변화가 보이지 않은 것을 확인할 수 있었다. 따라서 최종 선정된 처방은 보관안정성이 우수한 것으로 판단된다.

4. 결론

본 연구를 통해 최종 선정된 TCA의 SMEDDS formulation은 의약품의 부형제로 널리 사용되는 계면활성제를 이용하여 만들어지는 자가유화 에멀전으로 일반적인 제조과정을 통해 생산이 가능하여 제조가 쉬울 뿐 아니라, 안정성이 우수하기 때문에 제조 후 유통이 용이할 것으로 판단된다. 또한 에멀전의 입자크기가 300 nm 이하로 매우 미세하기 때문에 항균활성과 같은 TCA의 다양한 약리활성이 잘 발휘될 수 있는 우수한 약물전달시스템으로 판단된다. 따라서 제약산업에서 최종 선정된 조성물을 이용한 TCA 의약품 개발 활용 가능성이 매우 큰 것으로 사료된다.

References

- [1] S. Ashakirin, M. Tripathy, U. K. Patil, A. Baker, A. Majeed, "Chemistry and bioactivity of cinnamaldehyde : a natural molecule of medicinal importance", *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, Vol.8, No.6, pp.2333-2340, 2017. DOI: [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8\(6\)](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8(6)).

- 2333-40
- [2] K-H. Bang, D-W. Lee, H-M. Park, Y-H. Rhee, "Inhibition of Fungal Cell Wall Synthesizing Enzymes by *trans*-Cinnamaldehyde", *Bioscience, biotechnology and biochemistry*, Vol.64, No.5, pp.1061-1063, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1271/bbb.64.1061>
 - [3] A. Arfa, L. Preziosi-Belloy, P. Chalier, N. Gontard, "Antimicrobial Paper Based on a Soy Protein Isolate or Modified Strach Coating Including Carvacrol and Cinnamaldehyde", *Agricultural and food chemistry*, Vol.55, No.6, pp.2155-2162, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1021/ff0626009>
 - [4] K-H. Bang, Y-H. Lee, B-S. Min, "Purification and properties of an antifungal component, AF-001, from Cinnamomi Cortex", *The Korean Journal of Mycology*, Vol.25, No.4, pp.348-353, 1997.
 - [5] E. Chen, S. Wu, D. McClements, B. Li, Y. Li, "Influence of pH and cinnamaldehyde on the physical stability and lipolysis of whey protein isolate-stabilized emulsions", *Food Hydrocolloids*, Vol.69, pp.103-110, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2017.01.028>
 - [6] A. Sail, W. Mustapha, S. Yusop, M. Maskat, A.Shamsuddin, "Optimisation of Cinnamaldehyde-in-water Nanoemulsion Formulation using Central Composite Rotatable Design", *Sains Malaysiana*, Vol.47, No.9, pp.1999-2008, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.17576/jsm-2018-4709-07>
 - [7] D. Kim, J. Cho, J. Park, Jung. Kim, E. Song et al., "Self-microemulsifying drug delivery system(SMEDDS) for improved oral delivery and photostability of methotrexate", *International Journal of Nanomedicine*, Vol.14, pp.4949-4960, 2019. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S211014>
 - [8] W-L. Tian, L-L. Lei, Q. Zhang, Y. Li, "Physical Stability and Antimicrobial Activity of Encapsulated Cinnamaldehyde by Self-Emulsifying Nanoemulsion", *Journal of Food Process Engineering*, Vol.39, No.5, pp.462-471, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfpe.12237>
 - [9] O. Mustapha, K. Kim, S. Shafique, D. Kim, S. Jin et al., "Development of novel cilostazol-loaded solid SMEDDS using a SPG-membrane emulsification technique: Physicochemical characterization and in vivo evaluation", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Vol.150, pp.216-222, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.11.039>
 - [10] K. Kim, J. Kim, S. Jin, D. Kim, D. Kim et al., "Development of novel prasugrel base microspheres-loaded tablet with enhanced stability: Physicochemical characterization and in vivo evaluation in beagle dogs", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Vol.146, pp.754-761, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.07.025>
 - [11] H. Moon, A. Yousaf, K. Cho, C. Yong, J. Kim et., "Evaluation of stability and simultaneous determination of fimasartan and amlodipine by a HPLC method in combination tablets", *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.9, pp.123-128, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.04.002>
 - [12] C. Pouton, "Lipid formulation for oral administration of drugs: non-emulsifying, self-emulsifying and 'self-microemulsifying' drug delivery systems", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.11, pp.93-98, 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(00\)00167-6](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(00)00167-6)
 - [13] L. Li, C. Zhou, Z. Xu, "Self-nanoemulsifying drug-delivery system and solidified self-nanoemulsifying drug-delivery system", *Nanocarriers for Drug Delivery*, pp.421-449, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814033-8.00014-X>
 - [14] K. Bouchemal, S. Briancon, E. Perrier, H. Fessi, "Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: solvent, oil and surfactant optimisation", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.280, pp.241-251, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iipharm.2004.05.016>
 - [15] A. Singh, A. Chaurasiya, M. Singh, S. C. Upadhyay, R. Mukherjee et al., "Exemestane Loaded Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS): Development and Optimization", *AAPS PharmSciTech*, Vol.9, pp.628-634, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9080-6>
 - [16] A. Sprunk, C. Strachan, A. Graf, "Rational formulation development and in vitro assessment of SMEDDS for oral delivery of poorly water soluble drugs", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.46, pp.508-515, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2012.04.001>
 - [17] D. Patel, K. Sawant, "Self Micro-Emulsifying Drug Delivery System: Formulation Development and Biopharmaceutical Evaluation of Lipophilic Drugs", *Current Drug Delivery*, Vol.6, pp.419-424, 2009. DOI: <https://doi.org/10.2174/156720109789000519>
 - [18] P. Balakrishnan, B-J. Lee, D. Oh, J. Kim, Y. Lee et al., "Enhanced oral bioavailability of Coenzyme Q10 by self-emulsifying drug delivery systems", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.374, pp.66-72, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iipharm.2009.03.008>
 - [19] H. Zayas, N. Truong, D. Valade, Z. Jia, M. Monteiro, "Narrow molecular weight and particle size distributions of polystyrene 4-arm stars synthesized by RATF-mediated miniemulsions", *Polymer Chemistry*, Vol.4, pp.592-599, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1039/c2py20709e>

방 규 호(Bang-Kyu Ho)

[정회원]



- 1992년 2월 : 부산대학교 대학원 미생물학과 (이학석사)
- 2000년 2월 : 충남대학교 대학원 미생물학과 (이학박사)
- 1988년 3월 ~ 2017년 10월 : 코오롱제약 등 연구소장 겸 공장장
- 2018년 3월 ~ 현재 : 경남과학기술대학교 제약공학과 교수

<관심분야>

GMP(Good Manufacturing Practice)

김 경 수(Kyeong Soo Kim)

[정회원]



- 2002년 2월 : 충북대학교 약학대학 약학과 (약학사)
- 2004년 8월 : 충북대학교 약학대학 약학과 (약학석사)
- 2015년 8월 : 한양대학교 약학대학 약학과 (약학박사)
- 2017년 9월 ~ 현재 : 경남과학기술대학교 제약공학과 교수

<관심분야>

약물전달 시스템, 제형 설계, 난용성 약물 가용화