



안정성 개선을 위한 무기화합물과 사이클로세린 복합 입자

김동원^{1,†}, 김희서^{1,†}, 윤홍준^{2,†}, 조혁준², 진성규^{1,*}¹단국대학교 제약공학과²계명대학교 혁신신약학과

Inorganic Compound and Cycloserine Composite Particles for Improved Stability

Dongwon Kim^{1,†}, Heeseo Kim^{1,†}, Hongjun Yoon^{2,†}, Hyuk Jun Cho², Sung Gyu Jin^{1,*}¹Department of Pharmaceutical Engineering, Dankook University, Cheonan, Chungnam 31116, Republic of Korea²Department of Innovative Drug Discovery and Development, College of Pharmacy, Keimyung University, Daegu 42601, Republic of Korea

The aim of this study was to improve the chemical stability of cycloserine containing organic and inorganic compounds. Composite particles were manufactured with a 1:1 weight ratio of organic/inorganic compounds and cycloserine. The influence of organic/inorganic compounds on the stability of cycloserine was investigated under accelerated stress conditions at 60°C/75% RH for 24 hours. In addition, the properties of the composite particles were evaluated using differential scanning calorimetry (DSC), scanning electron microscopy (SEM), and the dissolution of the drug was assessed by preparing it as a hard capsule. Among the organic and inorganic compounds investigated, calcium hydroxide most improved the stability of cycloserine under accelerated stress conditions (53.3 ± 2.2% vs 1.7 ± 0.2%). DSC results confirmed the compatibility between calcium hydroxide and the cycloserine, and SEM results confirmed that it was evenly distributed around the cycloserine. Calcium hydroxide also showed more than 90% cycloserine dissolution within 15 minutes. Therefore, the calcium hydroxide and cycloserine composite particles may be candidates for cycloserine oral pharmaceuticals with enhanced drug stability.

Keywords: Cycloserine; Inorganic compound; Calcium hydroxide; Stability; Dissolution**Received:** February 12, 2024**Revised:** April 19, 2024**Accepted:** April 20, 2024***Corresponding author:**

Sung Gyu Jin

Tel: +82-31-400-4784

Fax: +82-31-400-5958

E-mail: sklover777@dankook.ac.kr

[†]These authors contributed equally to this work.

1. Introduction

사이클로세린(그림 1)은 광범위 항생제로서 결핵균의 성장을 억제하여 결핵 치료에 사용되어 왔다. 특히 이 약물은 약물 내성 결핵의 출현 및 결핵의 재발에 따른 결핵 치료에 2차 약물로 사용되었다[1]. 그러나 사이클로세린은 물에 매우 잘 녹으며 증성 및 산성 조건에서는 불안정하고 높은 습도와 온도 조건에서 가수 분해된다[2]. 따라서 사이클로세린의 분해를 방지하기 위해 상업적 이용을

위해서 방습 포장에 필요한 형태로 현재 경질캡슐 형태로 사용되고 있다[2].

사이클로세린과 같이 산성에서 불안정한 약물은 알칼리화제를 사용하는 경우 약물의 분해속도를 늦출 수 있어 약물의 안정성을 개선하는 목적으로 알칼리화제를 사용할 수 있다[3]. 특히 알칼리화제는 유기화합물과 무기화합물이 있으며 각각의 물질 특성이 물에 수용성이거나 불용성인 여러가지 형태의 물질들이 사용된다[4]. 약제학적으로 사용되는 알칼리화제 무기화합물은 대표적으로 알칼리 토금속 수산화물을 들 수 있으며 광범위한 산업 응용 분야를 갖고 있다. 이 물질들은 쉽게 이용 가능하고, 저렴하며, 무독성이다[5]. 특히 수산화칼슘 및 수산화마그네슘은 중요한 무기화합물

김동원, 김희서, 윤홍준: 학생, 조혁준, 진성규: 교수

© 2024 The Korean Powder Metallurgy & Materials Institute

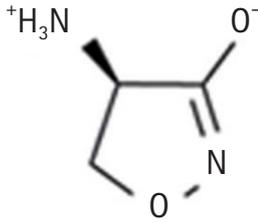


Fig. 1. Structure of cycloserine.

중 하나이며 산업적으로 건축 및 엔지니어링 분야의 용도 외에도 그 기능적 특성으로 수처리, 치과 치료등과 같은 다양한 응용 분야에 사용되고 있으며 약제학적 분야에서 알칼리화제로 사용 가능한 물질이다[6, 7].

본 연구에서는 사이클로세린의 안정성을 개선할 수 있는 유기화합물 및 무기화합물의 특성을 연구하여 유기/무기화합물과 사이클로세린의 복합 입자를 제조하고자 하였다. 사이클로세린의 안정성에 대하여 유기화합물과 무기화합물의 영향을 조사하였다. 60°C/75% 상대 습도에서 24시간 동안 보관하여 약물단독과 비교하여 유기화합물과 무기화합물과 사이클로세린 복합체의 안정성에 대한 영향을 연구하였다. 또한, 복합 입자의 특성을 확인하기 위하여 시차 주사 열량계(DSC)와 주사 전자 현미경(SEM)을 이용하여 평가하였다. 또한, 무기화합물과 사이클로세린의 복합입자를 포함하는 경질캡슐제를 사용하여 용출양상을 비교하였다.

2. Experimental Procedure

사이클로세린은 동아제약(서울, 대한민국)에서 공급받았다. 메글루민, 수산화마그네슘, 수산화칼슘, 탄산마그네슘, 탄산칼슘은 대정화학(시흥, 대한민국)에서 구입하였으며 대한민국약전 규격에 적합한 규격을 사용하였다. 다른 모든 화학 물질은 시약 등급이며 추가 정제 없이 사용하였다. 기기로는 High Performance Liquid Chromatography (HPLC) 시스템(Agilent 1220, Agilent, USA),

용출기(Dissolution Tester, DT 6, ERWEKA, Germany), 시차 주사 열량계(Differential Scanning Calorimetry (DSC), DSC Q20; TA Instruments, USA) 및 주사 전자 현미경(Scanning Electron Microscope (SEM), SIGMA 500, CARL ZEISS, Germany)를 사용하였다.

사이클로세린 안정성에 대한 유기/무기화합물 영향을 확인하기 위하여 다음의 실험을 진행하였다. 이전 실험에서 사이클로세린의 안정성을 가장 향상시키면서 동시에 첨가제가 가장 적게 사용된 비율을 적용하여 사이클로세린 단독 및 유기/무기화합물과 사이클로세린 1:1 중량비를 20호체를 이용하여 5회 동안 체를 통해 내려 물리적으로 혼합한 복합 입자를 제조하다. 이후 복합 입자를 가속 스트레스 조건인 60°C/75% 상대습도에서 24 시간 동안 보관하였다 [3]. 유기화합물 및 무기화합물은 표 1의 물질들을 사용하였다. 사용한 유기화합물의 pH를 확인하기 위하여 유기화합물 및 무기화합물 80 mg을 100 mL 증류수에 넣고 30분간 교반하고 pH를 측정하였다. 또한, 가속 스트레스 조건에서 24 시간 보관 후 약물로서 10 mg 해당량을 취하여 증류수 100 mL를 첨가하고 3분간 vortexing한 후 5,000 × g 에서 5분간 원심분리기(Smart 15; Hanil Science Industrial Co., Korea)를 이용하여 원심분리한 후 멤브레인 필터(0.45 μm)를 사용하여 여과하였다. 사이클로세린의 농도 분석을 위해 10 μL 샘플을 Zorbax Eclipse XDB 컬럼(Agilent, 4.6 mm I.D. × 250 mm, 5 μm, USA)을 사용하여 다음의 조건에서 HPLC 시스템을 이용하였다. 컬럼 온도 30°C에서 1.2 mL/min 유속으로 219 nm의 UV 파장에서 이동상은 0.5% 1-데칸술폰산나트륨(w/v), 아세트니트릴 및 아세트산이 800:50:5의 부피비로 혼합된 용액을 1N 수산화나트륨으로 pH가 4.4가 되도록 조정된 용액을 사용하였다[8].

유기/무기화합물과 사이클로세린의 복합 입자의 특성 파악을 위하여 시차 주사 열량계(DSC)를 사용하여 사이클로세린 분말 단독 및 유기/무기화합물과 사이클로세린을 1:1의 중량비로 혼합한 복합 입자의 열적 특성을 평가하였다. 각 샘플 약 5 mg을 알루미늄 팬에 넣고 밀봉한 이후 50 mL/min의 질소 가스 흐름 하에서 50°C에서 300°C 범위에 걸쳐서 10°C/min의 속도로 가열하여 평가하였다[9].

Table 1. pH and solubility of organic and inorganic compounds.

Compounds	pH*	Density (g/cm ³)	Water solubility (25°C)
Meglumine**	10.5 ± 0.2	1.15	39 mg/mL
Magnesium hydroxide***	10.3 ± 0.2	2.34	0.0122 mg/mL
Calcium hydroxide***	12.1 ± 0.3	2.21	1.73 mg/mL
Magnesium carbonate***	10.5 ± 0.1	2.96	0.106 mg/mL
Calcium carbonate***	9.9 ± 0.3	2.71	0.015 mg/mL

*Each compound (80 mg) was added to 100 ml of distilled water, and the pH determined.

**Organic compound.

***Inorganic compound.

복합 입자의 형태학적 평가를 위해 사이클로세린 분말 단독 및 유기/무기화합물과 사이클로세린을 1:1의 중량비로 혼합한 복합 입자를 주사 전자 현미경(SEM)을 사용하여 평가하였다. EMI Teck Ion Sputter (K575K)를 사용하여 진공(8×10^{-3} mbar)에서 15 mA의 전류 및 100% 속도로 4분 동안 백금으로 코팅하여 평가하였다[10].

무기화합물과 사이클로세린 복합입자의 방출 특성을 평가하기 위하여 경질캡슐 제형을 제조하였다. 무기화합물 중 안정성 개선이 우수한 수산화마그네슘과 수산화칼슘을 사이클로세린과 1:1 중량비로 혼합한 후에 40호 표준체를 이용하여 3회 체질하여 혼합하여 복합 입자를 제조하고 복합 입자 500 mg을 경질캡슐에 충전하여 경질캡슐 제형을 제조하였다. 무기화합물과 사이클로세린의 복합 입자의 방출 특성을 대한민약전 용출시험법을 이용하여 평가하였다. 용출시험은 900 mL의 증류수를 용출액으로 사용하고 온도 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 및 패들 속도 50 rpm에서 싱커를 이용하여 용출시험법 제2법 패들법으로 평가하였다[11]. 미리 정해진 시간 간격으로 샘플링(1 mL)하고 Nylon 필터(0.45 μm , 10 mm)로 여과하였다. 여액(10 μL)의 사이클로세린 농도는 위에서 언급한 HPLC 방법으로 분석하였다.

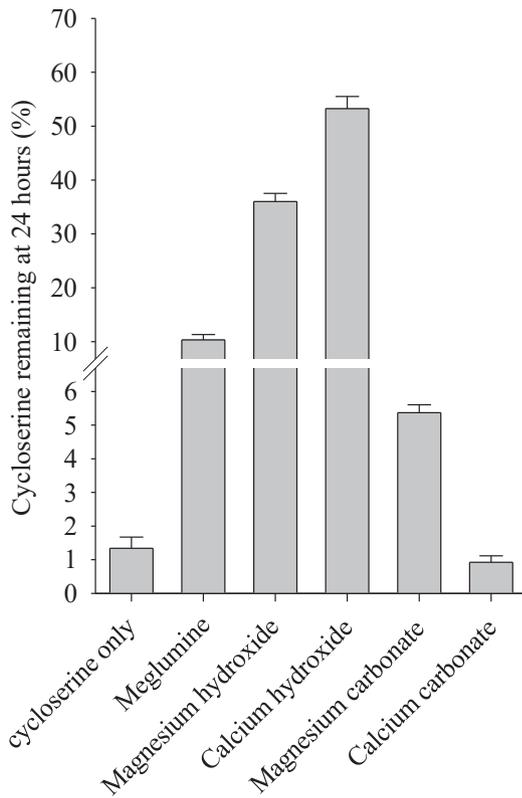


Fig. 2. Effect of organic/inorganic compounds on the stability of cycloserine in 60°C/75% RH after 24 hours. Each value represents the mean \pm S.D. (n = 3).

3. Results and Discussion

먼저, 유기화합물 및 무기화합물을 이용하여 사이클로세린의 안정성 향상을 평가 하기 위하여 유기/무기화합물과 사이클로세린의 1:1 중량비로 혼합비로 구성된 복합 입자를 가속 스트레스 조건인 60°C/75% 상대 습도에서 24시간 동안 보관하고 사이클로세린의 농도를 측정하였다. 유기화합물로는 메글루민을 사용하였고 무기 화합물로는 수산화마그네슘, 수산화칼슘, 탄산마그네슘, 탄산칼슘을 사용하였다(표 1). 사용된 유기화합물과 무기화합물은 알칼리화제로 사용 가능하며 산성조건에서 약물이 분해되는 특성을 지닌 사이클로세린의 안정성을 향상시킬 수 있다[2, 3, 12]. 표 1에서 나타나는 것과 같이 수산화칼슘이 가장 높은 pH인 12.1을 나타냈으며 메글루민, 수산화마그네슘, 탄산마그네슘은 pH가 10.3에서 10.5 사이를 나타냈으며 탄산칼슘이 가장 낮은 pH인 9.9를 나타냈다[13, 14]. 또한, 유기화합물인 메글루민은 수용성 특성을 나타내며 나머지 무기화합물은 물에 불용성인 특성을 나타냈다. 약물 안정성은 그림 2에서 나타내는 것과 같이, 탄산칼슘을 제외하고 모든 유기화합물과 무기화합물은 사이클로세린 단독에 비해서 가속 스트레스 조건인 60°C/75% 상대 습도에서 향상된 약물 함량을 나타내었다. 이는 약물이 가속 스트레스 조건 상태에서 24시간에 2% 미만의 잔존 약물 함량에 비해서 가장 낮은 pH를 나타낸 탄산칼슘을 제외하고는 약물의 분해를 방지하였다. 그리고 가장 높은 pH를 나타내었던 수산화칼슘이 가장 높은 잔존 약물 함량($53.3 \pm 2.2\%$)을 나타내었다. 이 결과는 사용된 유기화합물과 무기화합물의 pH 특성이 약물 안정성과 상관성이 있음을 보여준다. 그러나, 수산화마그네슘과 탄산마그네슘의 pH 특성은 거의 차이가 나지 않지만 잔

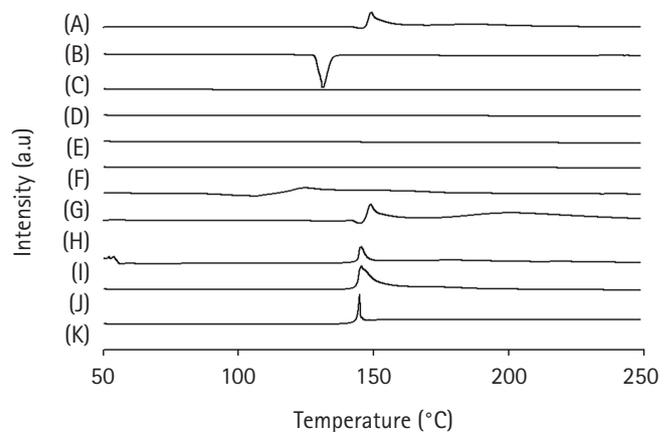


Fig. 3. DSC thermograms: (A) cycloserine powder; (B) meglumin; (C) Mg(OH)₂; (D) Ca(OH)₂; (E) MgCO₃; (F) CaCO₃; (G) cycloserin: meglumine; (H) cycloserine:Mg(OH)₂; (I) cycloserine:Ca(OH)₂; (J) cycloserine:MgCO₃; (K) cycloserine:CaCO₃.

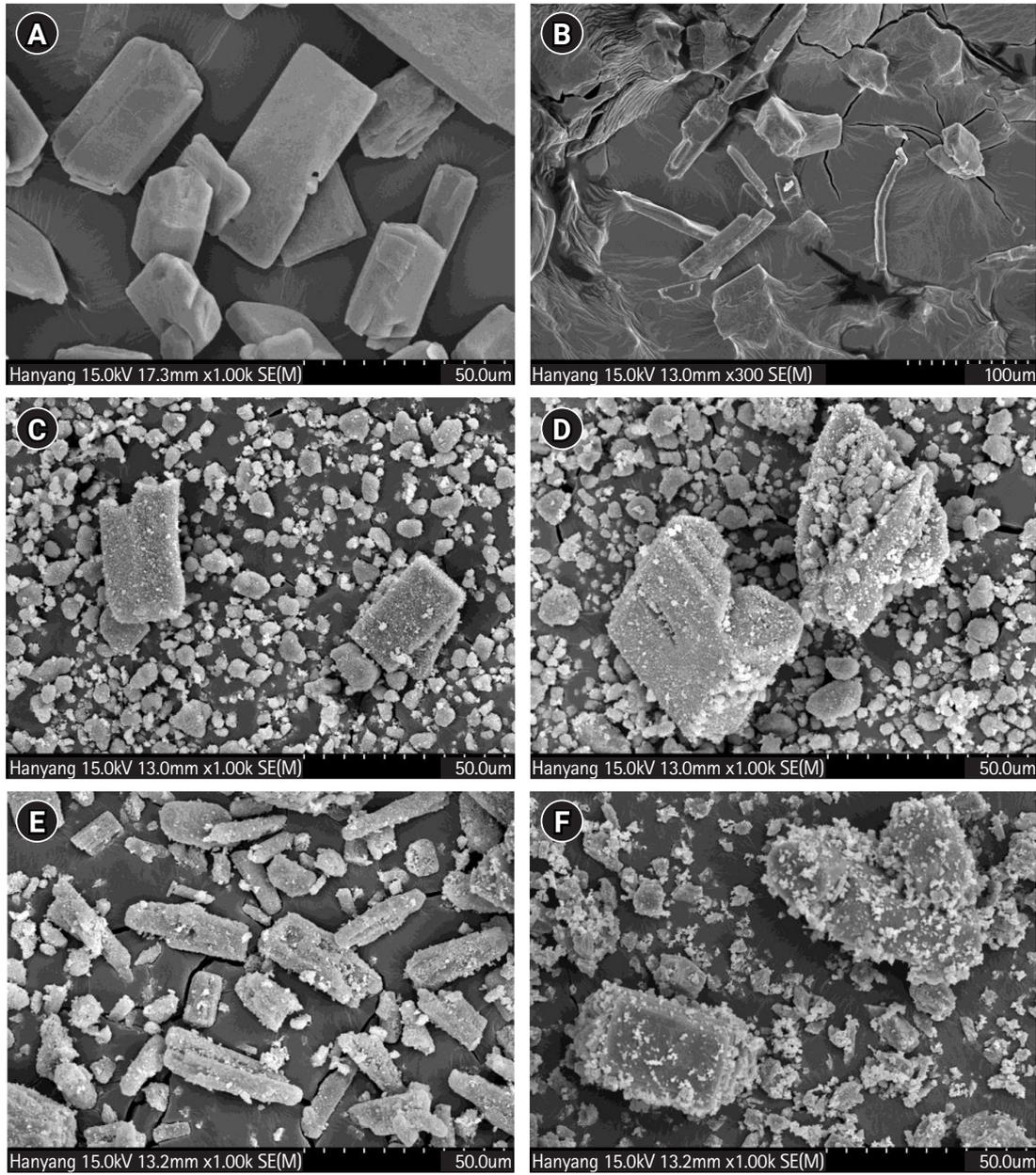


Fig. 4. Scanning electron micrographs: (A) cycloserine powder ($\times 1,000$); (B) cycloserine:meglumin ($\times 300$); (C) cycloserine: $Mg(OH)_2$ ($\times 1,000$); (D) cycloserine: $Ca(OH)_2$ ($\times 1,000$); (E) cycloserine: $MgCO_3$ ($\times 1,000$); (F) cycloserine: $CaCO_3$ ($\times 1,000$).

존 약물 함량에서는 큰 차이가 나타나는 것을 확인할 수 있다. 따라서, pH 특성 이외에 다른 요인도 안정성에 영향을 줄 수 있음을 확인할 수 있었다.

사용된 유기화합물 및 무기화합물과 사이클로세린의 적합성을 DSC를 통해 평가하였다(그림 3). 사이클로세린은 문헌적으로 $150^{\circ}C$ 정도의 녹는점을 나타낸다고 보고되었으며 본 실험에서는 약 $147^{\circ}C$ 에서 날카로운 고유 피크를 나타냈다(그림 3A) [15]. 유기화합물인 메글루민은 문헌적으로 보고된 약 $130^{\circ}C$ 정도의 녹는점

을 나타낸다고 보고되었으면 본 실험에서 $130^{\circ}C$ 에서 고유 피크를 나타냈다(그림 3B) [16]. 다른 무기화합물들은 $300^{\circ}C$ 이내의 본 실험 범위에서 고유 피크를 나타내지 않았다(그림 3C-3F). 유기화합물인 메글루민과 사이클로세린과의 복합 입자는 약물에서 나타나는 고유 피크가 나타나지 않았다(그림 3G). 그러나 무기화합물들과 사이클로세린과의 복합 입자들은 약물에서 나타나는 고유 피크를 나타냈다(그림 3H-3K). 이 결과들은 유기화합물인 메글루민은 사이클로세린의 고유 결정특성을 변화시킬 수 있는 결과를 나타내

었으며 무기화합물들은 사이클로세린의 고유 결정 특성이 변화되지 않음을 나타내어 유기화합물에 비해 향상된 안정성이 나타낼 수 있음을 시사한다[17, 18].

그림 4는 유기/무기화합물과 사이클로세린 복합 입자들의 주사전자 현미경 사진을 나타내었다. 사이클로세린 단독(그림 4A)은 평평한 판상 결정을 보여주고 있다[19]. 유기화합물인 메글루민과 사이클로세린의 복합 입자는 사이클로세린의 고유 결정 특성이 나타나지 않고 메글루민과 사이클로세린의 상호작용으로 인해 결정이 녹은 모습을 보여 준다(그림 4B). 수산화마그네슘과 사이클로세린 복합입자(그림 4C)와 수산화칼슘과 사이클로세린 복합입자(그림 4D)는 수산화마그네슘과 수산화칼슘이 약물 결정입자보다 작은 결정 크기로 사이클로세린 약물 결정 주변에 혼합된 형태로 존재함을 보여준다. 상대적으로 탄산마그네슘과 사이클로세린 복합입자(그림 4E)와 탄산칼슘과 사이클로세린 복합입자(그림 4F)는 탄산마그네슘과 탄산칼슘이 사이클로세린 약물 결정 주변에 혼합된 형태로 존재하지만 수산화마그네슘과 수산화칼슘에 비해 상대적으로 적은 양으로 약물결정 주변에 혼합된 형태로 존재함을 보여준다. 이 결과는 표 1에 나와 있는 탄산마그네슘과 탄산칼슘이 수산화마그네슘과 수산화칼슘에 비해 높은 밀도를 나타내어 같은 무게 비율로 혼합했을 때 상대적으로 낮은 분포를 나타내는 이유로 보인다. 이 결과는 수산화마그네슘과 수산화칼슘이 탄산마그네슘과 탄산칼슘에 비해 상대적으로 약물 안정성을 향상시키는 결과와도 일치하며 입자의 밀도가 낮아서 약물 주위에 상대적으로 더 많이 분포하여 약물의 안정성 저하를 막을 수 있을 것으로 보인다.

상대적으로 향상된 약물 안정성을 나타내는 수산화마그네슘과 수산화칼슘을 이용한 사이클로세린 복합입자의 약물 방출 특성을 평가하였다(그림 5). 약물 방출 특성은 약물의 약효를 나타내는 중요한 특성이다. 빠른 효과를 나타내기 위해서는 약물의 빠른 방출이 필요하다[20, 21]. 증류수에서 수산화마그네슘과 사이클로세린 복합 입자와 수산화칼슘과 사이클로세린 복합 입자를 함유한 캡슐 제형에서 약물 용출 평가를 진행하였다. 일반적으로 불용성 물질인 수산화마그네슘과 수산화칼슘은 약물의 용출을 지연시킨다. 그러나 본 시험에서 수산화칼슘은 15분 이내에 90% 이상의 용출률을 나타냈으며 수산화마그네슘은 상대적으로 느린 용출률을 나타냈다[22, 23]. 따라서 수산화칼슘이 수산화마그네슘에 비해 향상된 용출특성을 나타내었다. 또한, 시판품 경질캡슐과 비교한 용출 결과도 수산화칼슘을 사용한 사이클로세린 복합입자와 유사한 용출 결과를 나타내었다.

pH 특성, 약물 가속 스트레스 평가, DSC, SEM, 약물 용출 평가 결과를 통해 무기화합물인 수산화칼슘과 사이클로세린 복합 입자는 약물의 안정성을 향상시키며 약물의 빠른 용출을 나타낼 수 있음을 확인할 수 있었다. 이 결과는 다른 화합물에 비해 높은 pH 특성과 DSC 평가 결과로 나타난 약물과의 적합성, SEM 형상을 통한 상대적으로 높은 약물 대비 무기화합물의 높은 분포 특성으로 인해

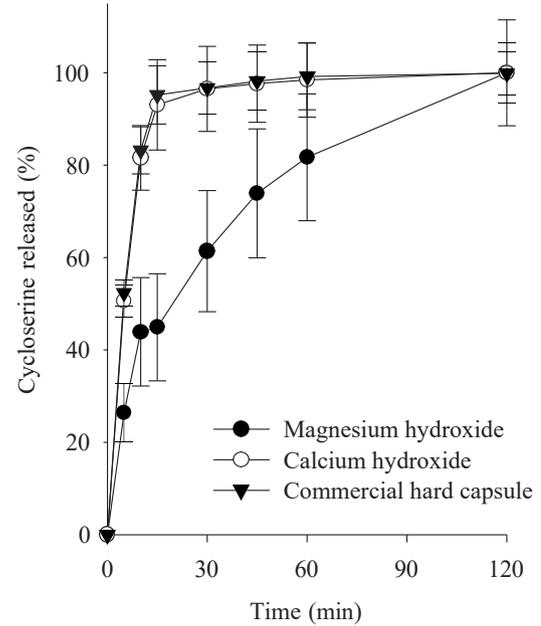


Fig. 5. Dissolution profile of inorganic compound and cycloserine complex particles. Each value represents the mean + SD (n = 3).

사이클로세린의 안정성과 용출 특성을 향상시킬 수 있었다. 또한, 사이클로세린의 안정성을 향상시키기 위해서는 무기화합물의 높은 pH 특성, 낮은 밀도, 불용성 특성으로 인한 약물과의 상호작용이 없는 적합성특성이 중요함을 확인할 수 있었다. 또한, 의약품으로 상업적 응용을 위해서는 90% 이상의 주성분 함량을 나타낼 수 있는 유효기간 확보를 위한 검토가 추가적으로 필요하다.

4. Conclusion

평가된 유기/무기화합물 중에서 수산화칼슘은 알칼리성 및 불용성 특성으로 인해 사이클로세린의 안정성을 가장 많이 향상시켰다. DSC 결과에 따르면 수산화칼슘은 약물과 상호작용하지 않았으며 이는 사이클로세린과의 적합성이 있음을 시사한다. 또한 SEM 결과로 사이클로세린 주변에 고르게 분포함을 확인하였으며 수산화칼슘과 사이클로세린이 1:1 중량비로 구성된 경질캡슐 제형은 15분 이내에 90% 이상의 빠른 용출이 나타남을 확인하였다. 따라서, 약물 안정성이 강화되고 빠른 용출률을 나타내는 무기화합물인 수산화칼슘과 사이클로세린 복합 입자는 사이클로세린 경구용 의약품의 강력한 새로운 상업화 후보가 될 것이다.

References

[1] R. R. Kempker, A. G. Smith, T. Avaliani, M. Gujabidze, T.

- Bakuradze, S. Sabanadze, Z. Avaliani, J. M. Collins, H. M. Blumberg, M. H. Alshaer, C. A. Peloquin, and M. Kipiani: *Clin. Infect. Dis.*, **75** (2022) 682.
- [2] J. S. Kim, Y. J. Choi, M. R. Woo, K. S. Kim, S. G. Jin, and H. G. Choi: *Bull. Korean Chem. Soc.*, **41** (2020) 603.
- [3] J. S. Kim, S. M. Lee, D. S. Kim, D. W. Kim, K. S. Kim, K. H. Cho, D. X. Li, S. G. Jin, and H. G. Choi: *Bull. Korean Chem. Soc.*, **41** (2020) 10.
- [4] S. S. Bharate: *Int. J. Pharm.*, **607** (2021) 120993.
- [5] X. Li, Y. Feng, H. Li, and Q. Zhang: *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp.*, **635** (2022) 127978.
- [6] A. Soni, A. Paprikar, and S. Lin: *Int. J. Pharm.*, **600** (2021) 120480.
- [7] F. Elmsmari, J. A. Gonzalez Sanchez, F. Duran-Sindreu, R. Belkadi, M. Espina, M. L. García and E. Sánchez-López: *Int. Endod. J.*, **54** (2021), 2086.
- [8] M. Pendela, S. Dragovic, L. Bockx, J. Hoogmartens, A. Van Schepdael, and E. Adams: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **47** (2008) 807.
- [9] J. S. Kim, Y. J. Choi, M. R. Woo, S. Cheon, S. H. Ji, D. Im, F. un Din, J. O. Kim, Y. S. Youn, K. T. Oh, S. J. Lim, S. G. Jin, and H. G. Choi: *Carbohydr. Polym.*, **271** (2021) 118433.
- [10] H. Yu, J. S. Kim, D. W. Kim, E. S. Park, Y. S. Youn, F. Ud Din, J. O. Kim, S. K. Ku, S. G. Jin, and H. G. Choi: *Compos. B: Eng.*, **225** (2021) 109276.
- [11] J. S. Kim, F. ud Din, S. M. Lee, D. S. Kim, M. R. Woo, S. Cheon, S. H. Ji, J. O. Kim, Y. S. Youn, K. T. Oh, S. J. Lim, S. G. Jin, and H. G. Choi: *Int. J. Nanomedicine.*, **16** (2021) 5797.
- [12] K. S. Kim, S. G. Jin, O. Mustapha, A. M. Yousaf, D. W. Kim, Y. H. Kim, J. O. Kim, C. S. Yong, J. S. Woo, and H. G. Choi: *Int. J. Pharm.*, **490** (2015) 273.
- [13] R. S. Lillard, D. G. Enos, and J. R. Scully: *Corrosion.*, **56** (2000) 1119.
- [14] N. Vdović and D. Kralj: *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp.*, **161** (2000) 499.
- [15] R. Ranjan, A. Srivastava, R. Bharti, L. Ray, J. Singh, and A. Misra: *Int. J. Pharm.*, **547** (2018) 150.
- [16] L. Dong, Y. Mai, Q. Liu, W. Zhang, and J. Yang: *Pharmaceutics.*, **12** (2020) 82.
- [17] M. J. Choi, J. S. Kim, H. Yu, M. R. Woo, J. E. Choi, K. Baek, J. O. Kim, Y. S. Choi, H. G. Choi, and S.G. Jin: *J. Mol. Liq.*, **346** (2021) 117057.
- [18] M. J. Choi, M. R. Woo, K. Baek, J. H. Park, S. Joung, Y. S. Choi, H. G. Choi, and S.G. Jin: *Mol. Pharmaceutics.*, **20** (2023) 4153.
- [19] K. Kedia and S. Wairkar: *Powder Technol.*, **344** (2019) 665.
- [20] J. S. Kim, J. Kim, S. M. Lee, M. R. Woo, D. W. Kim, J. O. Kim, H. G. Choi, and S G. Jin: *Int. J. Biol. Macromol.*, **221** (2022) 1572.
- [21] M. J. Choi, M. R. Woo, K. Baek, J. S. Kim, J. O. Kim, Y. S. Choi, H. G. Choi, and S. G. Jin: *Drug Deliv. Transl. Res.*, **14** (2024) 655.
- [22] J. E. Choi, J. S. Kim, M. J. Choi, K. Baek, M. R. Woo, J. O. Kim, H. G. Choi, and S. G. Jin: *Int. J. Pharm.*, **597** (2021) 120377.
- [23] J. E. Choi, J. S. Kim, J. Kim, M. J. Choi, K. Baek, J. O. Kim, H. G. Choi, and S. G. Jin: *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **76** (2022) 103803.