

親水性高分子 매트릭스의 Naproxen 制御放出에 관한 연구

金 鍾 國 · 趙 銀 實

서울大學校 藥學大學

(Received January 20, 1987)

A Study on the Controlled Release of Naproxen from Hydrophilic Polymer Matrix

Chong-Kook Kim and Eun-Sil Jo

College of Pharmacy, Seoul National University

San 56-1, Shinrim-Dong, Kwanak-ku, Seoul 151, Korea

Abstract—The effect of loading dose, plasticiser and PVA molecular weight on naproxen release from hydrophilic polymer matrix was examined.

Hydrophilic polymer matrix was prepared with PVA and PVP by adding glycerine as plasticiser. The release of naproxen from polymer matrix was determined in phosphate buffer medium.

The release rate of naproxen from the polymer matrix increased as drug loading dose and plasticiser percentage increased. Naproxen released from the polymer matrix showed the time square root kinetics. Without changing the release-pattern, the release rate of naproxen could not be changed by varying molecular weight of PVA.

Linearly released time range increased as drug loading dose increased, whereas decreased as plasticiser percentage increased up to 30%.

의약품의 연구개발, 특히 체제개발에 관한 최근의 연구동향은 국소 및 전신작용을 나타내는 약물을 체내에 투여하였을 경우에, 체내에서 일정한 혈중농도를 원하는 시간 동안 유지시키고, 부작용을 극소화 하면서 치료효과를 증대시킬수 있는 제형의 연구에 초점이 모아지고 있다.

이러한 목적으로 개발된 대부분의 체제는 기체로 고분자를 주로 사용하고 있다. 특히 최근에 이르러서는 종래의 단순한 sustained 혹은 controlled release 체제의 개발단계를 넘어 고분자 자체를 약물 수송체(drug carrier)로 이용하려고 시도하고 있다.^{1~3)} 예를 들면 자궁 내에 수개월 동안 장치하는 피임기구^{4,5)}나 구강점막에 부착하여 실하정의 효과를 대신 할 수 있는 체제⁶⁾, 둑내장의 치료목적으로 눈에 삽입하는 contact lens형 국소 치료 시스템⁷⁾등이 있으며, 특히 피부를 통한 경피 치료시스템(Transdermal Therapeutic System)^{12~15)}은 그 장치의 용이성과

간편성 때문에 많은 연구가 진행되고 있다. 이 경피 치료 시스템은 그 형태에 따라 matrix type, sandwich type, capsule type³⁰⁾으로 분류된다.

본 실험에서는 경피 치료 시스템의 개발을 위한 전단계로서 친수성 고분자 matrix를 제조하고 이 고분자 matrix로부터의 약물방출에 영향을 미치는 몇 가지 인자들에 관하여 연구 검토하였다.

고분자 matrix로부터의 약물방출에 영향을 미치는 인자³⁰⁾들은 매우 많으나, 고분자 matrix의 물성적 특성면에서는 matrix를 구성하는 고분자의 종류, 조성 및 두께^{16,23)}, 첨가한 약물의 양^{18,27)}, 가소제의 사용¹⁶⁾, cross linking agent의 사용³⁰⁾등이 주요인자로 지적되고 있다. 본 실험에서는 친수성 고분자인 polyvinyl alcohol(PVA)을 주 고분자로 사용하고 여기에 가소제로 glycerine을 첨가하여 고분자 matrix를 제조하였다.

*in vitro*에서의 약물 방출 양상을 고찰하기 위해 인산염 완충액 중에서, 고분자의 조성과 가

소재의 조성변화에 따른 약물 방출의 변화를 측정하였고, 약물의 첨가량과 약물 방출의 상관관계도 검토하였다.

약물은 진통 소염제로 널리 알려진 나프록센을 사용하였다. 나프록센^{33,34)}은 장기간 경구투여시의 부작용 때문에 이미 좌제나 연고제 등으로 개발이 되었으며 계속적으로 skin penetration이 연구되고 있어 새로운 제형으로의 개발 가능성이 있다고 생각되어 선정하였다.

실 험 방 법

시약과 기기—시약으로는 polyvinylalcohol(PVA: 분자량 14,000, 88,000, 126,000)(Aldrich chemical company Inc.), polyvinylpyrrolidone(PVP: 분자량 15,000)(독일 BASF), glycerine(Junsei chemical Co.,), sodium phosphate dibasic 12hydrate(Junsei chemical Co.), sodium phosphate monobasic dihydrate(Junsei chemical Co.), 나프록센(종근당)을 사용하였다.

기기로는 UV spectrophotometer(LKB Ultralab 4050), membrane filter(Toyo membrane filter, pore size 0.2μm), 대한 약전 4개정 표준망체 50호(한국 청계 상공사)를 사용하였다.

친수성 고분자 matrix의 제조—고분자의 입자도가 약물 방출에 영향을 미치므로¹⁹⁾, 본 실험에서는 고분자 분말을 50호체(대한 약전 제 4개정)로 사과하여 입자경 297μm 이하를 사용하였다. 고분자 물질은 PVA와 PVP의 중량비를 3:2로 혼합하여 사용하였다.

고분자 matrix는 Keith 등의 방법을^{11,12)} 주로 참고하여 다음과 같이 제조하였다. 먼저 50호체를 통과한 PVA와 PVP를 3:2의 비율로 인산염 완충액에서 팽윤시킨 다음 여기에 글리세린을 가하여 교반하고 수육상에서 서서히 가열하여 90~95°C에 이르러 1시간 동안 유지시키며 고분자 용액에 약물을 가한 후 Fig. 1에 도시한 모양으로 제작한 acryl mold에 성형하여^{16,19)} 잠시 freezing 시킨 후 24시간 동안 상온에서 숙성시켜 고분자 matrix를 제조한다. 완성된 고분자 matrix는 그 중량을 각각 측정하였다.^{18,20)}

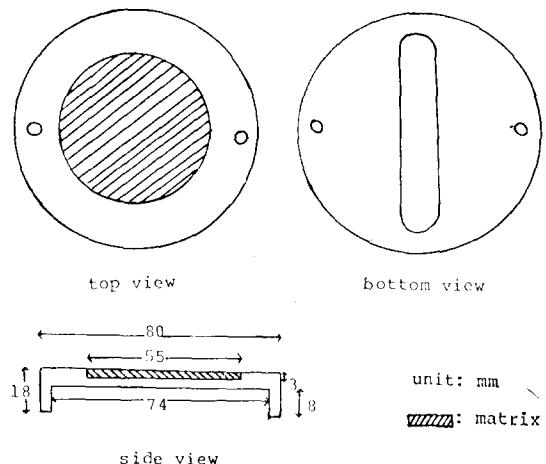


Fig. 1—Scheme of Acryl Mold

Table I. Composition of matrix forming solution (w/w%).

contents formula	glycerine	polymer mixture (m.w. of PVA)	drug	buffer
a)		(14,000)		
A b)	40	10 (88,000)	10	40
c)		(126,000)		
d)			5	45
B e)	40	10 (88,000)	10	40
f)			20	30
g)	10			70
h)	15			55
C i)	25	10 (88,000)	10	45
j)	45			35
k)	65			15

본 실험에서 제조한 고분자 matrix의 제조에 사용된 고분자 용액의 조성은 Table I에 표시한 것과 같다. 고분자 matrix 제조의 상세한 내용은 Fig. 2에 도시하였다.

PVA의 분자량이 약물 방출에 미치는 영향을 검토하기 위하여 분자량 14,000, 88,000, 126,000의 PVA를 각각 사용하여 PVA-PVP 혼합물을 만든 후 고분자 혼합물 10%, glycerine 40%, 약물 10%, 중류수 40%의 조성을 가진 formula A의 matrix를 제조하여 실험하였으며 약물의 함

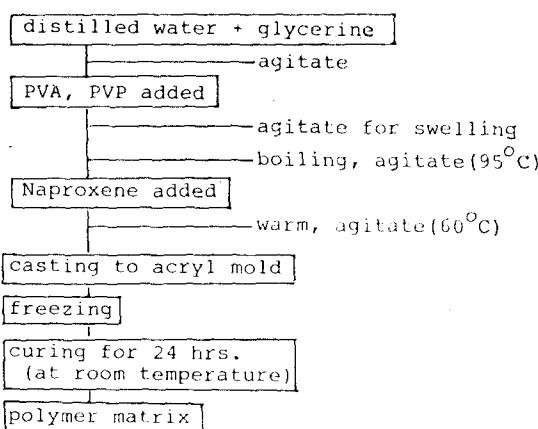


Fig. 2—Schematic diagram of polymer matrix preparation.

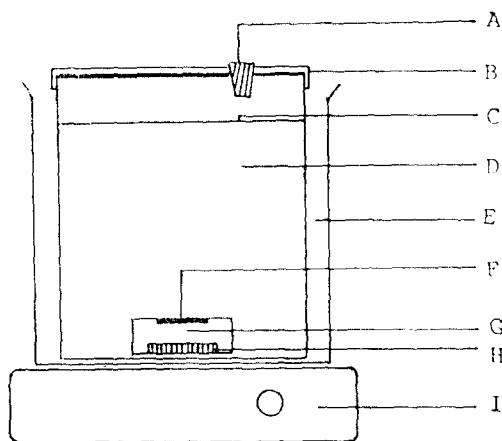


Fig. 3—Schematic diagram of the *in vitro* system used to measure the release of naproxene. A: removable cork for sampling. B: container cover. C: medium level. D: release medium. (phosphate buffer, pH 8.0) E: water bath. F: polymer matrix. G: acrylic mold. H: magnetic bar. I: stirring motor.

량 및 가소제의 함량에 대한 실험은 formula B 및 formula C로 제조하여 실험하였다.

고분자 matrix로 부터의 약물방출—고분자 matrix로 부터의 약물방출을 측정하기 위하여 Fig. 3과 같은 장치를 사용하였다.^{20~25)} 약물방출은 medium으로 pH 8.0 인 산염 완충액 2,000 ml를 사용하여, 수욕상에서 36±1°C를 유지하는 가운데, 감속 교반기를 이용하여 170 rpm의

일정한 속도²²⁾로 magnetic bar가 장착된 acryl mold를 교반하면서 매시간마다 일정량(4ml)의 medium을 채취하고 동량의 buffer를 보충하여 준다. 채취한 검체는 자외선 분광 광도계로 328 nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다.

나프록센의 방출 medium(pH 8.0 인 산염 완충액)중에서의 용해도는 약 60 mole/L로써 실험이 진행되는 동안 medium은 항상 sink condition^{21, 23, 25)}이 유지되었다.

나프록센의 용해도는 일정량의 buffer에 나프록센을 과잉으로 가하고 더 이상 녹지 않을 때 까지 교반한 후 36±1°C에서 24시간 동안 교반하여 완전히 평형 상태에 도달 되었다고 생각될 때에 용액을 membrane filter(pore size 0.2μm)를 통과시킨 후 자외선 분광 광도계로 328 nm에서 그 흡광도를 측정하여 결정하였다.

실험결과 및 고찰

고분자 matrix로부터의 약물 방출 양식은 Higuchi 등의^{8, 9)} 모델을 이용하여 아래와 같이 표시될 수 있다.

$$Q = [D(2A - C)t]^{1/2} \quad (1)$$

여기서, Q 는 t 시간 경과 후 고분자 matrix 단위 표면적당 방출된 총약물양이며, D 는 고분자 matrix에서의 약물의 diffusivity, A 는 고분자 matrix의 단위 용적에 존재하는 약물양, C 는 고분자 matrix에 대한 약물의 용해도를 각각 나타낸다.

약물이 aqueous pore를 갖는 고분자 matrix에 분산되어 있는 경우 Higuchi의 식은 다음과 같이 표시된다.

$$Q = \left[\frac{D\epsilon}{\tau} (2A - C)t \right]^{1/2} \quad (2)$$

이 식에서 D 는 용매에 대한 약물의 diffusivity, ϵ 는 matrix의 porosity, τ 는 matrix의 tortuosity를 각각 나타낸다.

따라서 (1) (2)식에서 보는 바와 같이 시간의 제곱근에 대해 누적 방출량을 plot하면 직선적 관계를 나타내게 된다. 또한 (1)식 및 (2)식은 겉보기 방출속도상수(apparent release rate cons-

tant) K 를 써서 아래와 같이 더 간단하게 표시 할 수 있다.

$$Q = K \cdot t^{1/2} \quad (3)$$

$$K = [D(2A - C)C]^{1/2}$$

$$K = \left[\frac{D\varepsilon}{\tau} (2A - C)C \right]^{1/2}$$

따라서 상기 식에서 보는 바와 같이 고분자 matrix로부터의 약물방출은 시간의 제곱근에 대하여 누적 방출량 Q 를 plot하면 직선적 관계를 얻게 된다.

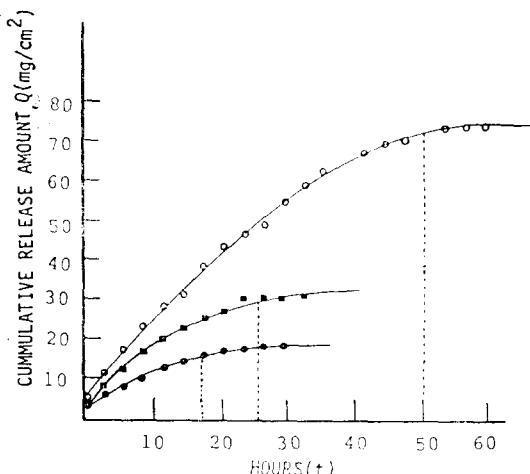


Fig. 4—Cummulative release amount versus time for three loading doses. (○) 20%, (■) 10%, (●) 5% (w/w).

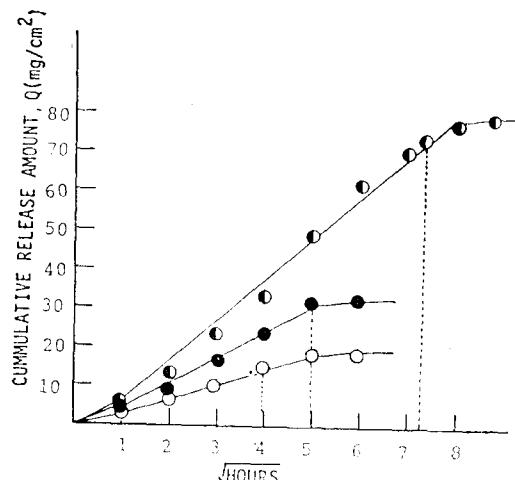


Fig. 5—Cummulative release amount versus square root time for three loading doses. Key: (●) 20%, (●) 10%, (○) 5% (w/w).

약물 함유량이 고분자 matrix로부터의 약물 방출에 미치는 영향—Fig. 4는 약물 나프록센의 함량을 각각 5%, 10%, 20%(w/w)로 변화시켰을 때의 누적 방출량을 시간에 대해 plot한 것이며 Fig. 5는 이를 다시 시간의 제곱근에 대해, 즉 Higuchi model에 따라 plot한 것이다. Fig. 4 와 Fig. 5에서 보는 바와 같이 약물의 함유량이 증가함에 따라 누적 방출량은 증가함을 알 수 있다.

Fig. 5의 그래프에서 시간의 제곱근에 대한 누적 방출량의 증가가 직선적 관계를 나타내는 것은 matrix로부터의 약물방출이 제어방출형 (controlled release)이라는 것을 의미하며, 또한 제조된 고분자 matrix가 Higuchi model에 잘 부합됨을 알 수 있다.

Lag effect나 burst effect가 없어지는 transition state²⁹⁾가 충분히 지난 16시간짜리 누적방출량을 plot한 Fig. 6을 보면 누적 방출량의 증가가 약물 함유량의 제곱근에 비례함을 알 수 있었다. 이와 같은 사실은 Higuchi식에서의 A항의 증가에 기인한다고 볼 수 있으며, 세 경우 모두 고분자 matrix내에 약물이 고체상태로 과잉 존재하고 있으므로 고분자 matrix에 대한 약물의 용해도가 변화하여 일어난 결과라고는 볼수 없다.

또한 약물 함유량의 증가는 누적 방출량의 증가 뿐 아니라 직선적 약물방출의 지속 시간도 증대시켰다. 이러한 현상은 증가한 약물양이 고

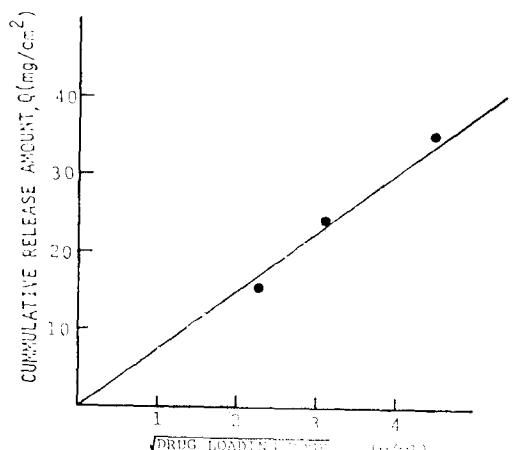


Fig. 6—Cummulative release amount versus square root of drug loading dose(w/w%) at 16hrs.

분자 matrix의 물리적 성질에 아무런 변화를 주지 않는다는 것을 의미하며, 증가한 약물양이 고분자 matrix의 망상 구조에 피해를 주지 않았음을 시사해 준다.

PVA의 분자량 변화가 고분자 matrix로부터의 약물 방출에 미치는 영향—실험에 사용된 PVA의 분자량은 각각 14,000, 88,000, 126,000이었으며 이 세가지 외에 matrix의 조성 및 제조 조건³¹⁾은 모두 동일하였다.

일반적으로 약물분자가 고분자 matrix를 확산해 나가는 과정은 약물 분자가 얹혀진 고분자 chain의 그물 구조를 뚫고 나가는 것으로 묘사되며, 이 경우 고분자 chain의 bending은 필수 요건이 된다. 그러나, 이에 반하여 약물의 통과를 위해 고분자의 bending이 일어날 경우 각 고분자 chain간의 반발도 또한 필수적이다. 따라서 고분자 matrix에서의 약물분자의 확산에 필연적인 activation energy는 아래와 같이 표시 되는 바³⁰⁾

$$Ed = Eb + Er$$

여기서 Ed 는 활성화 에너지, Eb 는 intramolecular bending energy, Er 은 intermolecular repulsion energy이다. 이때 Eb 는 고분자 chain이 짧을수록 커지며 Er 은 고분자 chain이 커질 수

록 커질 것이다. 따라서 이 두 energy의 합이, 일정한 chain length에서 최적을 이룰 것이다.

본 실험에서는 이러한 최적 조건을 점검해 보고자 접근을 시도 하였으나 결과는 Fig. 7에서 보는 바와 같이 3가지 경우 모두 거의 같은 패턴을 나타냄으로서 최소한 실험에 사용된 분자량의 범위에서는 약물 방출에 크게 영향을 미치지 않음이 확인되었다.

그러나, 실리콘 고무^{28,35)}등을 사용한 실험에서는 chain length의 증가 및 분자량의 증가가 diffusion coefficient의 감소를 일으키는 것으로 보고 되었다. 이러한 결과는 고분자 chain간의 반발력이 고분자 chain의 bending 보다 더 큰 영향을 미치는 인자임을 암시한다.

그러나, 이번 PVA의 실험 결과는 고분자 용액의 농도가 낮아서 고분자 chain간의 상호작용이 크게 발휘되지 않았거나, 사용된 글리세린의 lubricant 효과 때문에 그 차이가 나타나지 않은 것으로 보여 진다. 따라서 이 고분자 matrix를 제조 할 때 고분자의 농도를 더 높이거나, cross linking을 시키거나, 글리세린의 양을 감소시키면, PVA의 분자량의 차이에 따라서 좀 더 명확한 방출 pattern의 차이를 나타낼 것으로 생각된다.

가소제의 함량 변화가 고분자 matrix로부터의 약물 방출에 미치는 영향—가소제로 사용한 글리세린의 농도를 변화시키면서, 고분자 matrix를 제조 할 경우 글리세린의 함량이 10% 이하에서는 matrix가 형성되지 않으며, 65% 이상에서는 유동성이 증대되어 matrix가 성형되지 않았다.

Fig. 8은 글리세린의 함량을 각각 10%, 15%, 25%, 45%, 65%(w/w)로 변화시켰을 경우 고분자 matrix로부터의 약물 방출을 나타낸 것이다. 이 결과는 글리세린의 함량이 증가 할수록 PVA 필름의 permeability coefficient가 증가²⁶⁾한다는 보고와 일치하는 것이다. 그러나, 글리세린량의 증가는 적선적 약물 방출의 지속 시간에 있어서는 오히려 감소를 나타내었다. 이러한 현상으로 미루어 보아 고분자 matrix 내에서 글리세린의 역할은 처음 고분자 matrix가 제조되

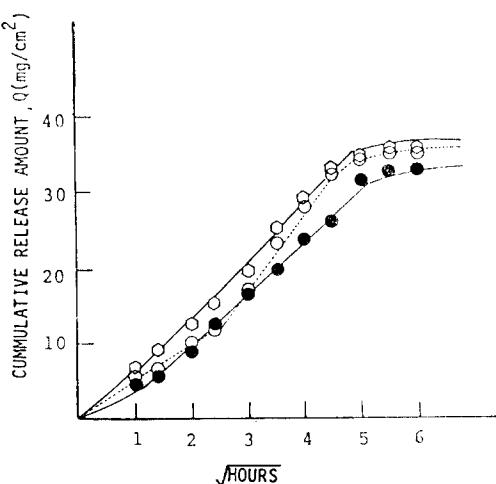


Fig. 7—Cummulative release amount versus square root time for molecular weight of PVA. Key: (○) m.w. 14,000, (●) m.w. 88,000, (◎) m.w. 126,000.

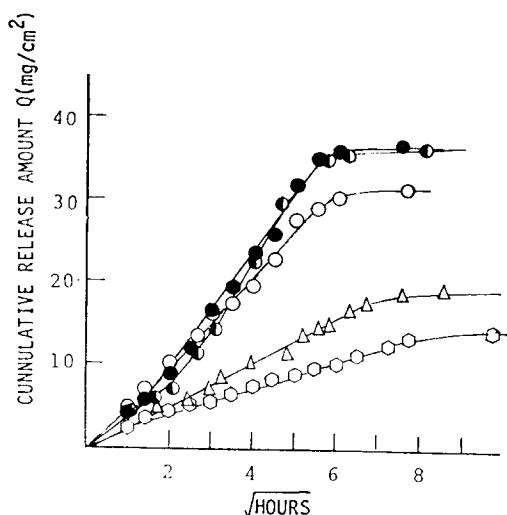


Fig. 8—Cummulative release amount versus square root time for plasticiser(glycerine) percentage. (○) 65%, (●) 45%, (○) 25%, (Δ) 15%. (○) 10% (w/w).

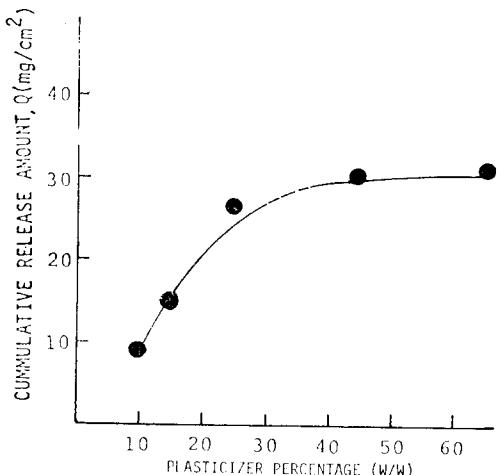


Fig. 9—Cummulative release amount(at 24hrs) versus plasticiser percentage(w/w%).

는 단계에서 polymer chain들의 무질서와 엉김을 어느 정도 방지하여 질서 있고 규칙적인 구조를 가질 수 있게 해 주고, polymer chain들 간의 lubricant³²⁾로 작용하여, 형성된 고분자 matrix 내에서 polymer chain 사이로 약물이 통과하는 것을 용이하게 해 주는 것으로 생각된다.

Fig. 9는 시간의 제곱근에 대하여 적선적 관

계를 나타내는 24시간 째의 약물의 누적 방출량을 가소제의 함량에 따라 plot한 것으로 누적 방출량은 10~45%의 농도 범위에서 비례적으로 증대되며 그 이상에서는 거의 동일함을 알 수 있다. 글리세린은 고분자 matrix에 대해 보습 효과를 지니고 있으므로 고분자 matrix의 물리적 유연성을 증대시킨다. 이러한 유연성은 실제로 고분자 matrix를 인체에 적용하였을 때 신체 표면의 형태에 맞도록 자연스럽게 부착시킬 수 있는 장점이 있으므로 글리세린의 량을 65%범위 까지도 목적에 따라 자유로이 사용 할수 있을 것이다.

종합적 고찰

Table II는 약물방출 실험의 세가지 결과를 정리한 것이다. 약물 함유량이 증가되는 경우는 누적방출량 $Q - t^{1/2}$ 의 linearity가 유지 되는 시간, 즉 고분자 matrix가 약물 방출 시스템으로서 Higuchi model이 적용되어 지는 시간의 범위가 각각 16, 25, 50시간으로 증가되었다. 반면, 가소제의 함량의 증가는 이 시간 범위를 50, 42, 36, 25시간으로 오히려 감소시켰다. 그러나 PVA 분자량의 변화의 경우 방출 pattern의 변화가 거

Table II. Linearly released time range from plotting the cummulative amount of drug released versus square root time.

formula	linearly released time range(hr)
a)	1 — 25
A b)	1 — 25
c)	1 — 26
d)	1 — 16
B e)	1 — 25
f)	1 — 50
g)	1 — 50
h)	1 — 42
C i)	1 — 36
j)	1 — 25
k)	1 — 25

Table III. Apparent release rate constant(K) and correlation coefficient(r).

formula	K (mg/hr $^{1/2}$)	r	
a)	8.190	0.986	
A	b)	7.687	0.999
c)	7.488	0.993	
d)	3.982	0.999	
B	e)	7.687	0.999
f)	12.431	0.995	
g)	1.659	0.999	
h)	2.816	0.993	
C	i)	5.710	0.988
j)	7.687	0.999	
k)	8.027	0.994	

의 없었던 것처럼 Higuchi model의 적용 시간의 범위도 약 25시간에서 동일하였다.

고분자 matrix내 약물 함유량의 변화, PVA 분자량의 변화 및 가소제 함량의 변화와 겉보기 방출속도상수(apparent release rate constant) K 값과의 상관 관계를 알기 위하여 각 실험 결과에 대하여, 누적 방출량 대 시간의 제곱근의 graph의 기울기로부터 구한 겉보기 방출속도 상수(apparent release rate constant) K 값을 Table III에 표시하였다.

K 값은 단위 시간당 방출되는 약물량을 나타내며 $Q=K \cdot t^{1/2}$ 의 관계식을 이용하여 구하였다.

약물함유량(formula B)과 가소제 함량(formula C)이 증가함에 따라서 K 값이 증가 하며, PVA의 분자량의 변화(formula B)에 대해서는 K 값이 거의 변화하지 않음으로써 앞에서 기술되었던 누적 방출량과의 관계와 일치하는 결과를 얻었다.

결론적으로, 현재의 조성으로 제조한 고분자 matrix에서는 PVA의 분자량을 14,000, 88,000, 126,000의 경우 큰 차이 없이 이용할 수 있고, 약물 함유량과 가소제의 함량을 변화시켜 줌으로써 나프록센을 원하는 시간 동안 지속적으로 일정하게 방출시킬 수 있는 즉, 특정한 방출 속도 상수를 갖는 제어 방출형 경파 흡

수제(controlled release transdermal drug delivery system)를 임의로 설계 할 수 있다.

그리고 본 연구의 결과들은 나프록센뿐 아니라 경파흡수제로 적용이 가능한 다른 약물에도 이용할 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Raper, D. Method of forming silicone rubber drug carriers. U.S. pat. no. 3, 518, 340 (June, 30, 1970).
- Higuchi, T.: Drug-delivery device with stretched rate controlling membrane. U.S. pat. no. 3, 710, 795 (Jan. 16, 1973).
- Merrill, E.W.: Hydrophilic silicone composition and method. U.S. pat. no. 3, 832, 458 (Aug. 27, 1974).
- Zaffaroni, A.: Intrauterine contraceptive anti-fertility device for the management of reproduction. U.S. pat. no. 3, 845, 761 (Nov. 5, 1974).
- Higuchi, T., Hussain, A.: Device consisting of copolymer having acetoxy groups for delivering drugs. U.S. pat. no. 4, 144, 317 (Mar. 13, 1979).
- Tsuk, A.G., Martin, F.H.: Dosage Form. U.S. pat. no. 3, 972, 995 (Aug. 3, 1976).
- Alza Corporation: *The Ocusert (pilocarpine) Pilo-20/Pilo-40 ocular therapeutic system. A new approach to testing ocular hypertension. Product monograph* Palo Alto, Calif. (1974).
- Higuchi, T.: Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J. Pharm. Sci.*, 50, 874 (1961).
- Higuchi, T.: Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *ibid.*, 52, 1145 (1963).
- Keith, A.D.: Polymeric diffusion matrix containing a vasodilator. U.S. pat. no. 4, 291, 015 (Sep. 22, 1981).
- Keith, A.D.: Polymeric diffusion matrix, method of its preparation and drug delivery device comprising said matrix. *Europ. pat. no. 0,013, 606* (July, 23, 1980).
- Zaffaroni, A.: Bandage for administering drugs.

- U.S. pat. no. 3, 598, 122 (Aug. 10, 1971).
- 13) Zaffaroni, A.: Bandage for administering drugs. U.S. pat. no. 3, 598, 123 (Aug. 18, 1971).
- 14) Zaffaroni, A.: Bandage for controlled metering of topical drugs to the skin. U.S. pat. no. 3, 731, 638 (May, 8, 1973).
- 15) Zaffaroni, A.: Bandage for controlled release of vasodilators. U.S. pat. no. 3, 742, 951 (July, 3, 1973).
- 16) Shah, N.B., Sheth, B.B.: A method for study of timed release films. *J. Pharm. Sci.*, **61**, 412 (1972).
- 17) Borodkin, S., Tucker, F.E.: Linear drug release from laminated hydroxypropyl cellulose-polyvinyl acetate films. *ibid.*, **64**, 1289 (1975).
- 18) Rhine, W.D., Hsieh, D.S.T. and Langer, R.: Polymers for sustained macromolecule release. *ibid.*, **69**, 265 (1980).
- 19) Cohen, J., Siegal, R.A., and Langer, R.: Sintering technique for the preparation of polymer matrixes for the controlled release of macromolecules. *ibid.*, **73**, 1034 (1984).
- 20) Desai, S.J., Simonelli, A.P., Higuchi, W.I.: Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices. *ibid.*, **54**, 1459 (1965).
- 21) Chien, Y.W., Lambert, H.J., and Lim, T.K.: Solution-solubility dependency of controlled release of drug from polymer matrix. Mathematical analysis. *ibid.*, **64**, 1643 (1975).
- 22) Chien, Y.W., Mares, S.E., Berg, J., Huber, S., Lambert, H.J., and King, K.F.: Controlled drug release from polymeric delivery devices III. *ibid.*, **64**, 1776 (1975).
- 23) Samuelov, Y., Donbrow, M., and Friedman, M.: Sustained release of drugs from ethylcellulose-propylene glycol films and kinetics of drug release. *ibid.*, **68**, 325 (1979).
- 24) Roseman, T.J., Larin, L.J., and Butler, S.S.: Transport of prostaglandins through silicone rubber. *ibid.*, **70**, 562 (1981).
- 25) Chien, Y.W., Keshary, P.R., Huang, Y.C., and Sarpotdar, P.P.: Comparative controlled skin permeation of nitroglycerine from marketed transdermal delivery systems. *ibid.*, **72**, 969 (1983).
- 26) Flinch, C.A.: *Chemistry and Technology of Water-Soluble Polymer* Pleum Press, New York, Chap. 17 (1983).
- 27) Donbrow, M., Friedman M.: Timed release from polymeric films containing drugs and kinetics of drug release. *J. Pharm. Sci.*, **64**, 76 (1975).
- 28) McCall, D.W., Anderson, E.W.: Self-diffusion in linear dimethylsiloxanes. *J. Chem. Phys.*, **34**, 804 (1961).
- 29) Chien, Y.W., Lambert, H.J.: Controlled drug release from polymeric delivery devices II. Differentiation between partition-controlled and matrix-controlled drug release mechanisms. *J. Pharm. Sci.*, **63**, 515 (1974).
- 30) Chien, Y.W.: *Novel Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker Inc. New York, Chap. 5, 8, 9 (1982).
- 31) Davidson, R.L.: *Handbook of Water-Soluble Gums and Resins* McGraw-Hill Book Company, New York, Chap. 21, 22 (1982).
- 32) Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata J.: *Physical Pharmacy* Lea and Febiger, Philadelphia, Chap. 22 (1983).
- 33) Chowhan, Z.T., Prichard, R.: Effect of surfactants on percutaneous absorption of naproxen I. *J. Pharm. Sci.*, **67**, 1272 (1978).
- 34) Chowhan, Z.T., Prichard, R., Rooks, W.H., II, and Tomoloni, A.: Effect of surfactants on percutaneous absorption of naproxen II. *ibid.*, **67**, 1645 (1978).
- 35) Chien, Y.W.: *Novel Drug Delivery Systems* Marcel Dekker Inc. New York, pp. 515-516 (1982).
- 36) Chien, Y.W., Lambert, H.J., and Grant, D.E.: Controlled drug release from polymeric device I: Technique for rapid *in vitro* release studies. *J. Pharm. Sci.*, **63**, 365 (1974).