

## 설린달의 경구용 지속성 제제설계 및 용출특성

이계주\* · 박선희 · 서성수 · 황성주  
충남대학교 약학대학

(Received November 12, 1996)

### The Formulation and Dissolution Properties of Oral Sustained Release Sulindac Delivery System

Gye Ju Rhee\*, Sun Hee Park, Sung Su Suh and Sung Joo Whang  
College of Pharmacy, Chungnam National University

**Abstract**— Sustained release matrix tablets, pellets, and coated pellets for the delivery of sulindac were prepared using cellulose derivatives at various ratios, and evaluated for the dissolution pattern. The release of sulindac from matrix tablets prepared with low viscosity HPMC was relatively fast, and especially the tablets made of Metolose SM released all of sulindac within 1 hr. The release of drug from tablets made of other HPMC derivatives were retarded in the order of the following: Pharmacoat 645)Pharmacoat 606)Pharmacoat 606+HPC-L)HPC-L. The most sustained release pattern was observed with the preparation of high viscous polymer, Metolose 90SH. While release of sulindac from matrix type pellet containing 10 mg/cap of Metolose 90 SH or 60SH was completed within 1hr, a prolonged release formulation (30% in 1 hr) was obtained by the inclusion of EC. Pellets coated with HPMC showed a fast release pattern ( $\geq 80\%$  within 2hrs), whereas pellets coated with HPMC and EC (molar ratio 1:1) showed a sustained release pattern ( $\geq 80\%$  in 12 hrs), with the release from EC pellets being the most sustained. Fast (naked) and slow release pellets coated with EC, Metolose 60SH 50cps and propylene glycol, and enteric pellets coated with HPMCP 55 and Myvacet® were prepared, and combined at various ratios for the assessment of dissolution pattern. The result indicates the possibility that the development of 24 hr sustained release delivery systems containing sulindac for oral administration could be achieved by means of combining sustained and fast release pellets at a proper portion.

**Keywords** □ Sulindac, Sustained release matrix tablet, matrix pellet, Pharmacoat, HPMC, Metolose.

설린달(cis-5-fluoro-2-methyl-1-(p-(methylsulfinyl)-benzylidene)indene-3-acetic acid)은 산성계 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)로서<sup>1)</sup> 항염작용이 있어 골 관절염, 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 급성통풍성 관절염 등에 치료효과가 있으며 점액낭염, 건염, 건초염과 같은 관절주위염 치료에도 사용<sup>2-8)</sup>되나 인도메타신 등과 같이 다른 비스테로이드성 소염진통제에서 나타나는 위장장애 등의 부작용<sup>3, 9-10)</sup>이 있다.

약물방출을 제어하는 원리는 크게 확산과 용해<sup>11-15)</sup>,

이온교환 복합체<sup>16-19)</sup>, 해리 및 삼투압에 의한 팽윤<sup>20-25)</sup> 등이 있으며 실제 제제에서는 이러한 원리를 2가지 이상 조합하여 설계하는 경우가 대부분이다. 확산 제어형 제제는 약물을 함유하는 core의 표면을 불용성 피막으로 피복한 캡셀형과 약물을 방출제어층에 분산시켜 타정하는 매트릭스형으로 나뉜다. 다수의 코팅 pellet으로 충전시킨 캡셀형<sup>26-30)</sup>은 막내부로 침투된 소화관액에 의하여 약물이 용해되어지고 막의 세공을 통한 확산으로 약물이 방출되도록 하며, wax나 고분자물질을 사용한 피막층의 두께와 세공의 크기로 약물의 방출속도가 조절된다. 매트릭스형은 다공성 고분자를 사용한 Gradumet형과 왁스형<sup>31-34)</sup>의 수수성 매트릭스와 하이

\* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 042-821-5932 (팩스) 042-822-5343

드로겔 형성 고분자로서 히드록시프로필메칠셀룰로오스 (HPMC)<sup>35-41)</sup>와 히드록시프로필셀룰로오스 (HPC)<sup>42-44)</sup>등을 이용한 친수성 매트릭스가 있다. 소수성 매트릭스는 경구투여 후 소화관 내에서 갑자기 붕괴되어 burst-out 현상이 나타날 수 있는데 반해 친수성 매트릭스는 위장관 내의 소화관 액이 침투되어 표면부터 겔층이 형성되고 약물이 겔층을 통하여 서서히 확산되어 방출되기 때문에 겔형성 고분자의 점도와 혼합량에 따라 약물 방출속도의 조절이 용이한 장점이 있다.

서방성 제제설계에서 부형제의 선정은 대단히 중요하므로 생체적응성 (biocompatibility)이 좋고 안전성이 확보되어 있는 고분자 물질들 중에서 팽윤현상이 있는 셀룰로오스 유도체 들을 주로 사용한다. 메칠셀룰로오스 (MC)<sup>45)</sup>는 겔형성력이 약하여 약물방출을 빠르게 유도하고 에칠셀룰로오스 (EC)<sup>27-28)</sup>는 물과 위장관액에는 잘 녹지 않고 유기용매에 용해되며, 불용성 막의 구멍을 통해 약물의 방출이 제어되는 특징이 있다. HPMC는 물, 위장관액 및 유기용매 모두에 용해가능한 장점이 있어 필름코팅용 고분자로서의 조건도 잘 갖추고 있으며 입자 균일성과 유동성도 좋아 압축성이 우수하고<sup>41)</sup>, 저점도성 HPMC는 상대적으로 약물방출이 빠르는데 비해 고점도성 HPMC는 매트릭스 제제에서 수분에 의해 서서히 팽윤되어 약물방출<sup>46)</sup>이 지연되는 성질이 있다. 또한 HPC를 농도(15~35%)로 사용하면 팽윤되면서 약물의 방출을 지연시키고<sup>42)</sup>, 히드록시프로필메칠셀룰로오스프탈레이트 (HPMCP)는 pH 5.0~pH 5.5의 장 상부에서 팽윤되어 용해되는 성질이 있어 위액 중에서의 약물 방출을 억제한다.

현대사회의 인구 노령화 추세로 성인병 중의 하나인 퇴행성 관절질환과 강직성 척추염 등이 차지하는 비율이 높은 현실이다. 그러나 현재 관절염 치료제로 사용하고 있는 설린당은 1일 2회 경구투여하는 속방성 제제만이 개발되어 있어 1개월 이상의 장기 치료 기간이 요구되는 관절염의 치료에는 불편함이 있고, 다른 비스테로이드성 항염진통제와 유사한 부작용으로 위장장애가 있다. 따라서 속방성과 서방성 제형을 복합설계하여 방출속도를 조절함으로써 1일 1회 경구투여하는 서방성 제제를 개발하여 환자의 복약순응도를 높이고 혈중농도를 유효농도 이상으로 일정시간 유지시킴과 동시에 부작용의 발현을 줄이는 제제를 개발<sup>47-51)</sup>함으로써 기존의 단점을 개선할 필요가 있다. 따라서, 이 연구에서는 기존의 1일 2회 투여하는 설린당 제제를 속방성과

서방성 2 부분의 제형으로 설계하여 이를 적정비율로 복합하여 1일 1회 투여하는 서방성 제제를 개발하고자 하였다. 이러한 목적으로 MC, HPC, HPMC, EC, HPMCP 등의 여러가지 고분자의 성질을 고려하여<sup>52)</sup> 설린당의 매트릭스형 서방성 정제와 속방성 정제, 매트릭스형 pellet과 코팅형 pellet 등을 제조하여 *in vitro* 상에서 속방성과 서방성 용출제형을 만들고, 이를 적절한 비율로 혼합하여 용출곡선을 1일 1회 투여형이 가능하도록 조절하여 설계하였다.

### 실험방법

**시약**— 설린당과 시판제제 임바론<sup>®</sup> (Immbaron: lot No IB 50514, 주식회사 삼진 제약), 50 cps, 100 cps-에칠셀룰로오스(49% ethoxy : Hayashi Pure Chemical Ind. Ltd., Japan), 메칠셀룰로오스 (Metolose<sup>®</sup> SM 1500 cps, 4000 cps : Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. Japan), 히드록시프로필메칠셀룰로오스 2910 (Pharmacoat<sup>®</sup> 606, Pharmacoat<sup>®</sup> 645, Metolose<sup>®</sup> 60SH 50cps, 4000 cps : Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. Japan), 히드록시프로필메칠셀룰로오스 2208 (Metolose<sup>®</sup> 90SH 4000 cps : Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. Japan), 히드록시프로필메칠셀룰로오스프탈레이트 200731(HPMCP<sup>®</sup> 55 : Shin Etsu Chemical Co., Ltd. Japan), 히드록시프로필셀룰로오스-L(HPC-L : Nihon Soda Co. Tokyo, Japan) 및 결정셀룰로오스(Avicel<sup>®</sup> PH101 : Asai Chemical Co., Japan) 등을 사용하였다.

**기기** - UV/Visible 분광광도계(Milton Roy, Spectronic 3000 array, USA), infrared spectrophotometer KBr Press(Perkin-Elmer, U.K.), 실험실용 로타리 과립기 (GP-130, Woil Precision Mfg., Co., Ltd., Korea), 공기압축기(Sprayit 100 PSI 3/4 HP Oilless Piston, Thomas industries Inc.), 용출시험기(DST-200, Fine Scientific Instruments, Korea), 건조기(Changshin Scientific Co., Ltd., Korea), pH 측정기(DP135, DMS, Korea).

**매트릭스형 정제의 제조** - 설린당과 부형제 분말을 48 mesh 체로 통과시켜 각각 1:1 또는 2:1의 비율이 되도록 칭량하고 1정(설린당 200 mg)당 활택제로서 마그네슘 스테아레이트 5 mg을 가해 균등히 혼합한 후 1정씩을 IR 정제기로 압축하여 직경 10 mm 평면원형

성제를 제조하였다(압력: 100 kg/cm<sup>2</sup>). 부형제로는 건식법의 직타제조가 용이한 여러 가지 HPMC 유도체와 EC 및 MC 등을 사용하였다. MC와 HPC-L 그리고 저점도성의 HPMC는 Table I과 같이 설계하였으며, 서방성 부형제로 사용되는 고점도 HPMC로서 Metolose 60SH와 90SH 및 EC를 부형제로 혼합한 설계를 Table II에 나타내었다. 단, Table II-6은 설린당과 Metolose 60SH를 1:1로 혼합하여 제조한 정제층 위에 설린당과 Metolose SM 1500 cps를 1:1 혼합하여 재압축하여 이중정으로 제조하였다.

**매트릭스형 pellet의 제조** — Table III과 같은 설계

**Table I** — Formulation of fast release matrix tablets containing sulindac

Sample No.	Quantity (mg) per tablet					
	I-1	I-2	I-3	I-4	I-5	I-6
Sulindac	200	200	200	200	200	200
Metolose SM 1500cps	200	-	-	-	-	-
Metolose SM 4000cps	-	200	-	-	-	-
Pharmacoat 606	-	-	200	-	-	100
Pharmacoat 645	-	-	-	200	-	-
HPC-L	-	-	-	-	200	100
Magnesium stearate	5	5	5	5	5	5
Total	405	405	405	405	405	405

**Table II** — Formulation of sustained release matrix tablets containing sulindac

Ingredient	Quantity (mg) per tablet							
	II-1	II-2	II-3	II-4	II-5	II-6	II-7	II-8
Sulindac	200	200	200	200	200	200	200	200
Metolose 60SH 50cps	100	200	-	-	-	-	-	-
Metolose 60SH 4000cps	-	-	100	200	-	100	100	-
Metolose 90SH 4000cps	-	-	-	-	100	-	-	-
Pharmacoat 606	-	-	-	-	-	-	100	-
EC 100cps	-	-	-	-	-	-	-	200
Metolose SM 1500cps	-	-	-	-	-	100	-	-
Magnesium stearate	5	5	5	5	5	5	5	-
Total	305	405	305	405	305	405	405	405

**Table III** — Formulation for matrix pellets containing sulindac

Ingredient	Quantity (mg) per Tablet						
	III-1	III-2	III-3	III-4	III-5	III-6	III-7
Sulindac	150	150	150	150	150	150	150
Metolose 90SH 4000cps	-	10	-	10	-	-	-
Metolose 90SH 4000cps	40	-	40	-	10	10	100
Corn starch	105	113	113	180	140	143	53
EC 50cps	10	2	-	-	5	-	2
EC 100cps	-	-	2	-	-	2	-
Total	305	275	305	340	305	301	305

로 100 캡셀 분량의 설린당과 옥수수전분을 미리 48 mesh체로 통과시킨 후 혼합하고 여기에 Metolose 90SH 4000 cps나 Metolose 60SH 4000 cps 및 EC 50 cps 또는 EC 100 cps 등의 고분자 결합제를 에탄올 및 염화매칠렌의 혼합용매(1:1) 20 ml 용액에 녹인 결합제 용액을 가하여 균질하게 연합하고 20 mesh의 원통형 소형 로타리 과립기로 압출·제립한 후, 이 제립물을 건조하지 않은 상태에서 16~20 mesh로 정립하였다. 40°C에서 건조감량이 0.5% 이하가 되도록 건조하여 pellet을 제조하였다.

**코팅형 pellet의 제조** — Table IV와 같은 설계에 따라 결합제 용액으로 HPC-L과 SLS를 증류수에 가해 2시간 이상 교반하여 완전 용해시켜 놓고, 미리 48 mesh체를 통과시킨 설린당과 만니톨 및 Avicel PH 101을 균질 혼합한 다음, 여기에 앞의 결합제 용액을 4% 가해 연합하였다. 이 연합물을 20 mesh의 소형 원통형 로타리 과립기로 압출·제립한 후, 이 제립물을 가볍게 양 손바닥으로 부서 16~20 mesh 사이의 과립만을 선별하여 정립한 후 건조기 내에서 2시간 50°C로 건조시켜 설린당 core를 제조하였다. 이 때의 batch size는 캡셀당 설린당 150 mg, 1000 캡셀 분량을 제조하였다.

**Table IV**— Formulation of slow release coated pellet

Process	Ingredient	Quantity(mg) per capsule								
		IV-1	IV-2	IV-3	IV-4	IV-5	IV-6	IV-7	IV-8	IV-9
Granule	Sulindac	150	150	150	150	150	150	150	150	150
	D-Mannitol	80	80	17.5	17.5	17.5	17.5	10	10	10
	HPC-L	2	2	2	2	2	2	1	1	1
	Avicel PH 101* <sup>1)</sup>	20	20	10	10	10	10	10	10	10
	SLS* <sup>2)</sup>	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	Distilled water	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
Spheronization	Talc	1	1	1	1	1	1	0.5	0.5	0.5
	D-Mannitol	50	50	70	70	70	70	30	30	30
	Pharmacoat 606	3	3	-	-	-	-	-	-	-
	Pharmacoat 645	-	-	4	4	4	4	1.5	1.5	1.5
	Propylene glycol	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Slow-release coating	EC 100cps	20	30	-	-	3	5	10	5	3
	Metolose 60SH 50cps	-	-	5	-	3	-	-	5	3
	Metolose 60SH 4000cps	-	-	-	5	-	-	-	-	-
Total		326.5	336.5	260	260	261	260	213.5	213.5	209.5

\*<sup>1)</sup> microcrystalline cellulose, \*<sup>2)</sup> sodium lauryl sulfate

설린당 core의 균일하고 효과적인 코팅을 위한 core 표면의 일정한 구형화를 위하여, 앞에서 제조한 설린당 core를 소형 코팅팬에 넣고 55~60 rpm의 속도로 회전시키면서 Pharmacoat 606이나 Pharmacoat 645의 5% 수용액을 2~5 ml/min으로 분무하였다. 이 때 용액의 점도가 높을수록 응집물이 생기기 쉽고, 용액의 점도 및 분무시간, 분말 산포와 건조시간 등을 조절하여 이 현상을 방지하였다. 용액분무 후 100 mesh체로 사별한 만니톨과 탈크 혼합분말을 산포하면서 건조하고 이 조작을 수차례 반복하며 최종분말 산포 후 코팅액 분무만을 3~4회 반복하였다. 40°C로 1일간 건조시켜 수분함량이 0.5% 이하가 되도록 하여 pellet을 제조하고 그 pellet의 함량시험과 용출시험을 시행하고 함량은 분광광도계로 326 nm에서 흡광도를 측정하여 산출하였다.

서방화 코팅은 자체 제작한 소형 코팅팬(최단지름 14.5 cm, 최장지름 21.5 cm, 용적 360 cm<sup>3</sup>)을 이용하여 회전속도를 55~60 rpm으로 일정하게 조절하고 코팅 전에 14~20 mesh로 선별한 구형의 pellet을 코팅팬에 넣고 약 30°C로 가열한 뒤 서방성 코팅액을 적용하였다. 서방성 코팅액은 Table IV와 같이 EC 100 cps와 Metolose 60 SH 50 cps, 4000 cps 등과 같은 부형제를 1 캡셀당 에탄올 50 mg과 클로로포름 50 mg으로서 1:1 혼합용매에 용해시켰으며 가소제(프로필렌글리콜)를 1%가 되도록 가하여 제조하였다.

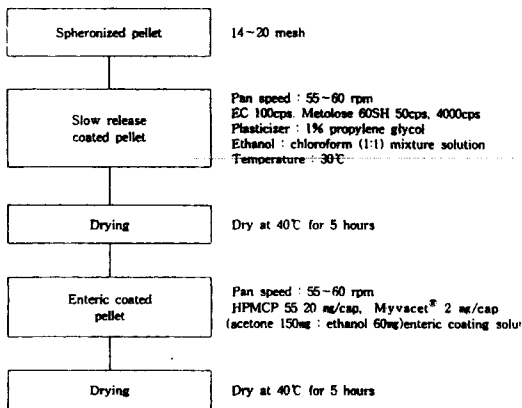
코팅액을 2~5 ml/min 속도로 5분간 빠르게 분무하

**Table V**— Formulation for slow release enteric coated pellets

Process	Ingredient	Quantity(mg) pr Capsule	
		Pellet I	Pellet II
Granule	Sulindac	150	150
	D-Mannitol	17.5	10
	HPC-L	2	1
	Avicel <sup>®</sup> PH 101	10	10
	SLS	0.5	0.5
Spheronization	Talc	1	0.5
	D-Mannitol	70	30
	Pharmacoat 645	4	1.5
Slow release coating	EC 100cps	3	3
	Metolose 60SH 50cps	3	3
	Propylene glycol	1	1
Enteric coating	HPMCP 55	20	20
	Myvacet <sup>®</sup>	2	2

고 pellet의 응집이 일어나기 전에 건조하며 이 조작을 수차례 반복하여 코팅을 완결하였다. 코팅이 완전히 종료된 후 40°C에서 5시간 건조시켜 수분함량 0.5% 이하가 되도록 하여 서방성 pellet을 제조하고 함량시험과 용출시험을 실시하였다.

다시 서방성 코팅층 위에 장용코팅을 실시하여 일정 시간 동안의 lag time을 가짐으로써 위에서의 용출을 막아 국소부작용을 줄이기 위한 목적으로 2중 코팅 pellet을 제조하였다. Table IV와 같이 서방성이면서 12시간에 80% 이상의 용출을 보인 Metolose 60SH와



**Scheme 1** - The preparation methods of slow release enteric coated pellet for sulindac core.

EC 100 cps를 각각 3 mg씩 혼합하여 코팅시킨 서방화 코팅 pellet 처방 IV-5와 IV-9에 대하여 장용코팅을 실시하여 Table V와 같은 장용피 서방성 코팅 pellet I과 II를 제조하였다. 매 캡셀(설린당 150 mg)당 장용성 피막제로 HPMCP 55로 20 mg과 가스제인 Myvacet® 2 mg을 아세톤 150 ml와 에탄올 60 ml의 혼합용매상에서 2시간 이상 교반하여 완전히 용해시켜 장용코팅액을 만들고, 서방화 코팅이 된 14~20 mesh로 정립된 pellet에 대하여 코팅을 실시하였다. 서방화 코팅에서와 같은 조건으로 건조하였으며 중간체의 산 저항성 시험과 용출시험 및 함량시험을 실시하였다.

**제제의 용출시험** - K.P. VI 규정에 따라 매트릭스형 정제 1개(설린당 200 mg)를 용기에 넣고 제 2법으로 실시하였으며, pellet은 1 캡셀(설린당 150 mg)분을 사용하여 제1법으로 실시하였다. USP X XII 규정에 따라 설린당의 용출시험액은 0.1M pH 7.2 인산염 완충액 900 ml이고 37±0.5°C에서 50 rpm의 속도로 12시간까지 매 시간마다 용출시험액을 취해 0.45 µm membrane filter로 여과하여 10 µl를 100 ml 용량 플라스크에 옮겨 용출시험액으로 표선을 맞추어 섞어 흡광도를 측정하였다. 장용피 서방성 코팅 pellet의 경우는 pH 1.2 인공위액을 시험액으로 하여 2시간 용출시험을 실시하고 시험액을 바꾸어 그 후 10시간 동안 pH 7.2 인산염 완충액에서 용출시험을 시행하여 분광광도계로 326 nm에서 흡광도를 측정하여 설린당을 정량하였다.

**제제의 함량시험** - 구형화한 설린당 제제와 장용코팅한 설린당 제제 일정량을 정밀히 취하여 0.1 N

NaOH·에탄올·pH 7.2 인산염 완충액 혼합액(10:10:80)으로 녹인 후 이 액을 적당히 pH 7.2 인산염 완충액으로 희석하여 검액으로 하고, 설린당 표준품 약 100 mg을 정밀히 취하여 같은 혼합액으로 녹인 다음 이 액을 적당한 배율로 희석하여 표준액으로 하고 326 nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다. 이 때 검량선을 작성하기 위하여 설린당 표준물질을 정확히 달아 같은 혼합액에 용해시켜 5 mg/ml의 표준액을 조제하고 pH 7.2 인산염 완충액으로 희석하여 1.25, 2.5, 5, 10, 20 및 40 µg/ml의 표준액을 조제하였다. 326 nm에서 흡광도를 측정하여 최소자승법에 의해 계산된 검량선식은  $Y = 23.97532 \cdot X - 0.5569153$  이었고 상관계수  $r = 0.9999$ 로 직선성이 우수하였다.

**제제의 산저항성시험** - 장용피한 pellet을 설린당으로 약 1 캡셀(설린당 150 mg)분을 정밀히 달아 용기에 넣고, 용출시험 제2법에 따라 시험하였다. K.P. VI 일반시험법 중 봉해시험법 제1액 900 ml에 넣고 50 rpm의 속도로 교반하면서 2시간 경과 후 시험액을 70 mesh체로 여과한 다음 체위의 잔류물을 물로 충분히 세척하였다. 체위의 잔류물을 0.1 N NaOH·에탄올·pH 7.2 인산염 완충액 혼합액(10:10:80)에 넣고 10분 동안 초음파 진탕하여 완전히 용해시켜 검액으로 하고, 따로 설린당 표준품 약 150 mg을 정밀히 취하여 동일 혼합액에 녹여 표준액으로 하고, 흡광도를 측정하여 정량하였다.

## 결과 및 고찰

**매트릭스형 정제의 약물 용출** - 위의 설계에 따라 제조한 시료에 대하여 *in vitro* 상에서 12시간 동안 용출시험을 실시하였을 때, 사용한 부형제가 방출지연에 미치는 부형제의 영향은 Fig. 1 및 2와 같다. Metolose SM은 20°C 이하의 낮은 온도에서 용해되며 팽윤이 너무 신속히 일어나 겔층을 형성하지 못하는 특성<sup>45)</sup>이 있어서 점도와 관계없이 빠른 용출양상을 보였다. 즉 Table I의 Metolose SM 1500 cps이나 Metolose SM 4000 cps를 각각 약물과 1:1로 사용한 처방 I-1과 I-2는 모두 10분내에 50%, 20분에 80~90%의 용출을 보였고 1시간 이내에 용출이 거의 완료되어 약물방출의 지연효과가 없었으며, 저 점도성의 HPMC인 Pharmacoat 606과 Pharmacoat 645를 부형제로 처방한 시료 I-3과 I-4는 3 시간에 60% 이상의 용출이 일어났

고 6 시간에 90% 이상이 용출되어서 지연효과가 생체 내에서 24 시간까지 지속화 시키기에는 충분하지 못할 것으로 생각된다. HPC-L을 단독 또는 Pharmacoat 606과 혼합하여 사용한 처방은 10 시간내에 80%가 용출되어서 용출을 지연시키는데 효과적이며, 고 점도성 HPMC(Metolose 60SH, 90SH)가 형성된 겔은 정제 표면으로 쉽게 팽윤되어서 초기단계의 급격한 약물방출을 억제하므로 점도에 따라 차이는 있으나 10 시간 이상까지 지속적으로 약물이 방출되기 때문에 장시간 서방화시키는 부형제로서 매우 적합하였다. 또한, Table II의 처방 6과 같이 속방성 매트릭스와 서방성 매트릭스의 이층정으로 제조하면 loading 약물이 초기에 급속하게 방출된 후, 서방성 부분이 서서히 방출되어 지속화됨을 알 수 있었다. 따라서 속방성과 서방성의 비율을 조절하여 지속성 제제를 개발할 수 있을 것으로 사료되었다.

고점도성의 HPMC 유도체는 수분을 흡수하여 팽윤되고 정제표면에서 부분적으로 수화가 일어난 후 신속히 분산되면서 외부에 강한 겔층을 형성하고<sup>53)</sup> 확산에 의해 약물이 방출된다. 따라서, 매트릭스형 정제로부터 약물의 용출은 사용된 고분자 물질과의 혼합비율<sup>39-40)</sup> 팽윤성<sup>54)</sup>, 하이드록시프로필의 비율과 점도<sup>46)</sup>, 친화도 및 입자크기<sup>38)</sup> 등에 따라 용출속도가 달라지므로, 용출속도를 조절하기 위해서는 고분자 매트릭스를 적절하게 선택하는 것이 중요함을 알 수 있다.

용출량과 용출시간과의 관계는 Higuchi 등의 확산에 의한 용출속도식<sup>55-56)</sup>과 유도식<sup>57-59)</sup>으로 해석하여 평가하였다.

Fig. 1과 Fig. 2의 용출곡선으로부터 구한 매트릭스

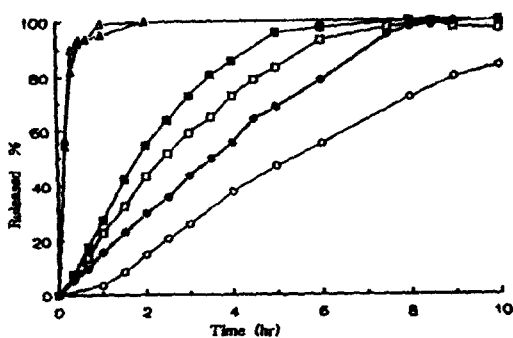


Fig. 1—Dissolution profiles of fast release matrix tablet in pH 7.2 phosphate buffer solution at 37±0.5°C, 50 rpm by paddle method.  
Key: —△— I-1, —▲— I-2, —□— I-3, —■— I-4, —○— I-5, —●— I-6

정제의 확산식 상수와 1차 속도상수는 Table VI 및 Table VII과 같다. 속방성 매트릭스 정제에서는 확산식 상수와 1차 속도상수는 시료 I-4번 처방이 각각 89.74 mg·hr<sup>-1/2</sup> 및 5.92×10<sup>-1</sup> hr<sup>-1</sup>로 가장 큰 값이었고 I-5와 I-6 처방의 약물용출은 확산식에 더욱 부합하였다.

서방성 매트릭스 정제의 시료 II-1과 II-7 처방에서 확산식 상수 k는 각각 72.11과 73.79 mg·hr<sup>-1/2</sup> 이고, 1차 속도상수는 각각 2.13×hr<sup>-1</sup>, 2.16×hr<sup>-1</sup>로서

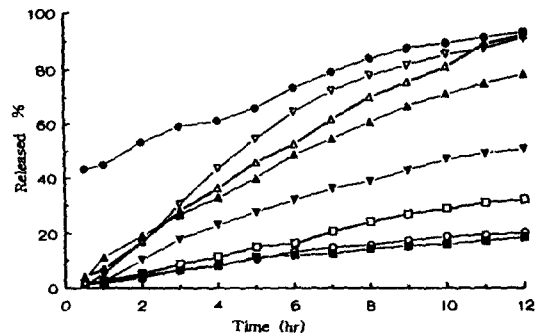


Fig. 2—Dissolution profiles of sustained release matrix tablet in pH 7.2 phosphate buffer solution at 37±0.5°C, 50 rpm by paddle method.  
Key: —△— II-1, —▲— II-2, —□— II-3, —■— II-4, —○— II-5, —●— II-6, —▽— II-7, —▼— II-8

Table VI—Diffusion rate constant and first-order rate constants of fast release matrix tablets

Fast release matrix tablets	Higuchi's diffusion model	First-order rate constant
	k (mg·hr <sup>-1/2</sup> )	k (hr <sup>-1</sup> )
I-3	79.99 (r=0.9664)	5.46×10 <sup>-1</sup> (r=0.9541)
I-4	89.74 (r=0.9603)	5.92×10 <sup>-1</sup> (r=0.9808)
I-5	78.29 (r=0.9943)	2.01×10 <sup>-1</sup> (r=0.9836)
I-6	80.95 (r=0.9838)	4.35×10 <sup>-1</sup> (r=0.8947)

Table VII—Diffusion rate constant and first-order rate constants of slow release matrix tablets

Slow release matrix tablets	Higuchi's diffusion model	Frist-order rate constant
	k (mg·hr <sup>-1/2</sup> )	K (hr <sup>-1</sup> )
II-1	72.11 (r=0.9952)	2.13×10 <sup>-1</sup> (r=0.9552)
II-2	61.77 (r=0.9886)	1.27×10 <sup>-1</sup> (r=0.9853)
II-3	24.98 (r=0.9850)	3.32×10 <sup>-2</sup> (r=0.9909)
II-4	16.95 (r=0.9904)	1.89×10 <sup>-2</sup> (r=0.9756)
II-5	15.73 (r=0.9946)	1.92×10 <sup>-2</sup> (r=0.9822)
II-6	41.52 (r=0.9840)	1.93×10 <sup>-1</sup> (r=0.9855)
II-7	73.79 (r=0.9820)	2.16×10 <sup>-1</sup> (r=0.9960)
II-8	39.84 (r=0.9980)	5.99×10 <sup>-2</sup> (r=0.9923)

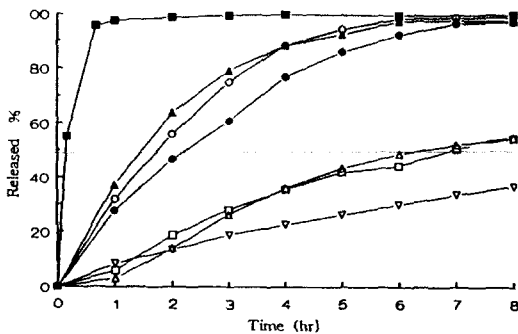


Fig. 3—Dissolution profiles of matrix pellet in pH 7.2 phosphate buffer solution at  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , 50 rpm by basket method.

Key:  $\triangle$ — III-1,  $\blacktriangle$ — III-2,  $\square$ — III-3,  $\blacksquare$ — III-4,  $\circ$ — III-5,  $\bullet$ — III-6,  $\nabla$ — III-7

이는 속방성에 가까운 큰 값이며, 처방 II-4와 II-5 시료에서 확산식 상수  $k$ 는 각각  $16.95 \text{ mg} \cdot \text{hr}^{-1/2}$ 과  $15.7 \text{ mg} \cdot \text{hr}^{-1/2}$ 이고, 1차 속도상수는 각각  $1.89 \times \text{hr}^{-1/2}$ ,  $1.92 \times \text{hr}^{-1/2}$ 로 용출이 지연되었음을 확인할 수 있었다. 또한 II-3과 II-7을 제외한 처방의 시료 대부분 정제는 용출양식이 주로 확산에 의하여 약물이 용출된다고 생각할 수 있다.

**매트릭스형 pellet의 용출** - 매트릭스 정제에서 Metolose 60SH와 Metolose 90SH를 부형제로 사용한 제제 설계가 방출 지연효과가 크다는 사실을 알았으므로, 매트릭스형 pellet의 제조에 고점도성 HPMC (Metolose 60SH, Metolose 90SH) 및 EC를 주로 사용한 각 정제의 용출은 Fig. 3과 같다.

매트릭스 pellet 설계 III-4는 부형제의 양이 적어서 pellet 표면의 겔층을 형성하기에 미흡하여 1시간 이내에 거의 100% 용출됨을 볼 수 있었으나, 이 설계에 EC 2~5 mg의 소량을 가해준 시료 III-5와 III-6에서는 방출지연효과가 증가되어서 8시간이 경과된 후에야 용출이 완료되었다. 따라서 친수성 고분자물질과 EC 등의 불용성 고분자물질을 적절히 혼합하여 사용하면 용출패턴의 조절이 용이할 것으로 생각된다. 설계처방 III-7에서 설린닥 150 mg에 대하여 Metolose 60SH를 100 mg까지 고분자물질의 양을 늘린 경우는 지연효과가 충분히 커서 8시간 내에 30% 정도로 용출이 낮았다. 이와 같이 용출율이 너무 낮은 경우에는 생체내 이용률도 낮아지므로 1일 1회 복용의 서방성 제제 개발에는 부적합하다고 할 수 있다.

매트릭스형 pellet 처방에서는 설린닥 150 mg에 Me-

Table VIII—Diffusion rate constant and first-order rate constants of matrix pellets

Matrix pellets	Higuchi's diffusion model	First-order rate constant
	$k$ ( $\text{mg} \cdot \text{hr}^{-2}$ )	$K$ ( $\text{hr}^{-1}$ )
III-1	42.97 ( $r=0.9860$ )	$1.14 \times 10^{-1}$ ( $r=0.9835$ )
III-2	68.45 ( $r=0.9756$ )	$5.82 \times 10^{-1}$ ( $r=0.9875$ )
III-3	38.95 ( $r=0.9948$ )	$1.03 \times 10^{-1}$ ( $r=0.9889$ )
III-4	-	-
III-5	70.69 ( $r=0.9690$ )	$7.44 \times 10^{-1}$ ( $r=0.9681$ )
III-6	60.36 ( $r=0.9699$ )	$4.97 \times 10^{-1}$ ( $r=0.9838$ )
III-7	23.36 ( $r=0.9955$ )	$5.25 \times 10^{-2}$ ( $r=0.9988$ )

tolose 60SH나 90SH를 20 mg 사용하고 EC 100 cps로 2 mg, 또는 EC 50 cps로 5 mg을 가해주면 12시간 동안 지속적으로 방출되면서 80% 이상의 용출률을 얻을 수 있다고 생각된다. Fig. 3의 매트릭스 pellet 처방에 대한 용출곡선으로부터 구한 변형확산식 상수와 1차 속도 상수는 Table VIII와 같다. 즉, 1시간 이내에 100% 용출을 보인 III-4 처방에 대하여는 계산이 불가능하였으며 용출속도가 빨라 5시간 이내에 80% 이상의 용출률을 보인 III-2, III-5 및 III-6 처방에서는 확산식 상수가 각각  $68.45 \text{ mg} \cdot \text{hr}^{-1/2}$ ,  $70.69 \text{ mg} \cdot \text{hr}^{-1/2}$  및  $60.13 \text{ mg} \cdot \text{hr}^{-1/2}$ 으로 모두  $60 \text{ mg} \cdot \text{hr}^{-1/2}$  이상으로 컸으며, 8시간에 50% 정도의 용출률을 보인 서방성의 설계 처방 III-3 및 III-7은 확산식 상수가 각각  $38.95 \text{ mg} \cdot \text{hr}^{-1/2}$ 와  $23.36 \text{ mg} \cdot \text{hr}^{-1/2}$ 으로 작았다. 따라서 매트릭스 pellet은 확산의 용출양상을 보인 정제와 달리 확산식이나 1차 속도식의 상관계수가 비슷하였으므로 용출이 확산에 의해서만 지배되는 것은 아님을 알 수 있었다.

**코팅형 pellet으로부터 약물의 용출** - 설린닥 자체의 용해성은 pH에 의존하여 pH가 높으면 용해도가 증가하는데 pH 7.0에서 그 용해도는  $3 \text{ mg/ml}$ 이나 pH 4.5 이하의 물에서는 거의 불용이므로 장용성 pellet 처방의 경우를 제외하고는 pH 1.2의 인공위액중에서 제제의 용출시험은 생략하였고, pH 7.2 인산염 완충액에서의 용출시험만을 실시하였다. Core 과립과 이를 구형화시킨 pellet의 용출시험 결과 처방에 따라서 약간의 차이는 있으나, core 자체는 모두 15 분안에 90% 이상, 45 분안에 95.0%의 용출을 보여서 USP X XII 규정 (45 분에 85% 이상)에 모두 적합하였다. 구형화 pellet은 인공위액(pH 1.2)에서 2시간, 이어서 pH 7.2 용출시험액에서 용출시험을 실시한 경우 인공위액에서는 2시간에 총 5% 미만의 용출을 보였으며 pH 7.2 완충액 상에서 15 분에 75% 이상, 30 분에 90%, 45 분에

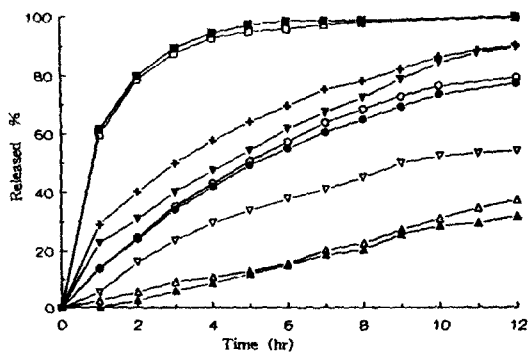


Fig. 4—Dissolution profiles of coated pellet in pH 7.2 phosphate buffer solution at 37±0.5°C, 50 rpm by basket method.

Key: —△— IV-1, —▲— IV-2, —□— IV-3, —■— IV-4, —○— IV-5, —●— IV-6, —▽— IV-7, —▼— IV-8, —†— IV-9

92~95%의 용출을 보여 역시 USP X XII 규정에 적합하였다.

**서방화 pellet으로 부터 약물의 용출** - Table IV와 같은 처방으로 제조하여 코팅한 서방성 pellet에 대하여 용출시험을 실시한 용출곡선은 Fig. 4와 같다. 1 캡셀 당(설린당 150 mg) EC를 각각 30 mg과 20 mg을 사용한 처방 IV-1과 IV-2는 각각 12 시간에 31.8%와 37.8%가 용출되어 생체 투여시에 위내 체류시간등의 생체 내 인자를 고려할 때, 용출속도가 너무 느려 부적합하였으며, EC를 1 캡셀 당 5 mg 사용한 처방(IV-6)에서는 4 시간에 41.9%와 8시간에 65%, 12시간에 77.3%의 용출을 보였고, 1 캡셀 당 10 mg의 EC를 사용한 처방(IV-7)에서는 이 보다 약간 용출이 지연되어 4 시간에 29.6%, 8시간에 44.9%, 12시간에 54.2%의 약물이 용출되었다. 따라서 EC 피막을 통한 약물의 용출은 막의 두께와 점도에 따른 함수로 막의 코팅량이 증가할수록, 점도가 클 수록 확산이 어려워져 용출이 지연됨을 알 수 있다. 또한 시료 IV-3과 IV-4와 같이 친수성 물질만으로 코팅한 pellet의 경우는 겔층을 형성하기에는 그 양이 너무 적어 막의 외형을 이루지 못하고 수용액 중에서 고분자 물질 섬유가 급속히 분리되어 두 제형이 모두 4시간에 93.2%와 94.8%로 빠른 용출양상을 나타내었다. 이와 같은 결과에서 보편은 EC 단독 코팅막으로는 최적의 서방성 pellet을 설계하기가 매우 어렵다는 것을 알 수 있다. 따라서 HPMC와 EC를 혼합(1:1)하여 사용한 시료 IV-5, IV-8 및 IV-9에서는 4시간에 각각 43.

Table IX—Diffusion rate and first-order rate constants of coated pellets

Coated pellets	Higuchi's diffusion model	First-order rate constant
	k (mg · hr <sup>-1/2</sup> )	K (hr <sup>-1</sup> )
IV-1	23.64 (r=0.9533)	4.33 × 10 <sup>-2</sup> (r=0.9828)
IV-2	17.21 (r=0.9386)	3.15 × 10 <sup>-2</sup> (r=0.9386)
IV-3	37.09 (r=0.8996)	4.77 × 10 <sup>-1</sup> (r=0.9688)
IV-4	37.82 (r=0.9159)	6.78 × 10 <sup>-1</sup> (r=0.9997)
IV-5	42.29 (r=0.9901)	1.37 × 10 <sup>-1</sup> (r=0.9929)
IV-6	40.54 (r=0.9940)	1.25 × 10 <sup>-1</sup> (r=0.9969)
IV-7	29.69 (r=0.9871)	6.52 × 10 <sup>-2</sup> (r=0.9746)
IV-8	43.24 (r=0.9961)	1.86 × 10 <sup>-1</sup> (r=0.9810)
IV-9	38.08 (r=0.9925)	1.82 × 10 <sup>-1</sup> (r=0.9972)

1. 47.4 및 57.8%가 용출되었으며 8시간에 각각 68.4%, 72.5% 및 78.2% 이었고, 12시간에 81.4, 89.7 및 90.2%의 용출을 나타내어 EC 단독으로 사용한 코팅 막보다 HPMC를 같이 사용한 처방에서 시간당 용출속도가 목적하는 서방화 조건에 접근함을 알 수 있다. 즉, EC 코팅액에 HPMC의 친수성 물질을 가하면 약물이 고분자 물질막을 뚫고 용출시험액으로 통과 되도록 channeling agent로 작용하여서 불용성 피막만을 사용한 경우보다 약물 용출이 증가되어 목적하는 서방화를 위한 용출속도 조절이 용이할 것으로 생각된다. 즉, 친수성 물질은 물에 녹아 pore를 만들고 이 pore가 용출시험액 속으로 약물의 확산을 증가시켜서 불용성 피막만 사용한 경우보다는 용출 지연효과가 감소하였다.

Fig. 4의 용출곡선으로 부터 Higuchi의 변형 확산식이나 1차 속도식으로 구한 속도상수를 Table IX에 나타내었다. *In vitro* 상에서 용출속도가 빠른 IV-3과 IV-4 처방은 속도상수가 각각 4.77 × 10<sup>-1</sup> hr<sup>-1</sup>과 6.78 × 10<sup>-1</sup> hr<sup>-1</sup> 로서, 1차 속도에 더 부합하는 용출양상이며, 12 시간에 30% 이하의 낮은 용출률을 보인 시료(처방 IV-1과 IV-2)의 변형확산식은 용출이 너무 지연되어 상수가 각각 23.64 및 17.21 mg · hr<sup>-1/2</sup>이며, 1차 속도 상수는 4.33 × 10<sup>-2</sup> 및 3.15 × 10<sup>-2</sup> hr<sup>-1</sup>로 작았다. 8시간 동안에 60% 이상의 용출률을 보이고 용출이 12시간까지 지속되는 처방 IV-5, IV-6, IV-8 및 IV-9의 확산식 상수는 35~45 mg · hr<sup>-1/2</sup>의 범위였고 1차속도 상수는 각각 1.37 × 10<sup>-1</sup>, 1.25 × 10<sup>-1</sup>, 1.86 × 10<sup>-1</sup> 및 1.82 × 10<sup>-1</sup> hr<sup>-1</sup>로 모두 유사하였다.

**시험용 서방성 제제의 용출** - Table V의 장용피 서방성 코팅 pellet I과 pellet II를 서방성 제제로 하고 Table V의 pellet I과 II 처방에서 구형화까지만 실시



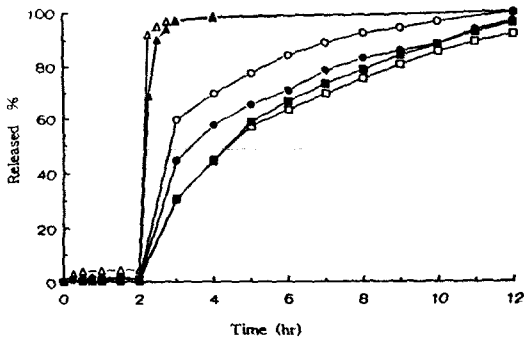


Fig. 5—Dissolution profiles for various pellet preparations and Imbaron in pH 7.2 phosphate buffer solution for 10 hours, after pH 1.2 stimulated gastric fluid for 2 hours at  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ , 50 rpm by basket method.

Key:  $\triangle$ —Imbaron,  $\blacktriangle$ —spheronized pellet,  $\square$ —slow release coated pellet V,  $\blacksquare$ —slow release enteric coated pellet I,  $\circ$ —spheronized pellet: slow release enteric coated pellet I (1:1),  $\bullet$ —spheronized pellet: slow release enteric coated pellet (1:2)

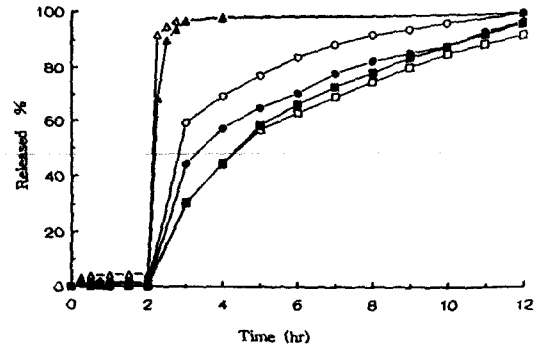


Fig. 6—Dissolution profiles for various pellet preparations and Imbaron in pH 7.2 phosphate buffer solution for 10 hours, after pH 1.2 stimulated gastric fluid for 2 hours at  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ , 50 rpm by basket method.

Key:  $\triangle$ —Imbaron,  $\blacktriangle$ —spheronized pellet,  $\square$ —slow release enteric coated pellet II,  $\circ$ —spheronized pellet: slow release enteric coated pellet II (1:1),  $\bullet$ —spheronized pellet: slow release enteric coated pellet II (1:2)

한 pellet을 속방성 제제로 하여 각각을 여러가지 비율로 복합하여 용출시험한 결과는 Fig. 5 및 Fig. 6과 같았다. pH 1.2 인공위액에서 속방성의 구형화 pellet과 서방성 코팅 pellet에서는 2시간에 4.12%와 0.82%의 용출을 보였으며, 산저항성시험을 통해 내산성이 99.9% 이상이었음을 확인한 장용피 서방성 코팅 pellet은 0.12% 만이 용출되었다. 장용피 서방성 코팅 pellet은 2시간 동안 인공위액 중 약물용출은 거의 일어나지 않으나 습윤이 되어 pH 7.2 완충액에서 장용피막이 깨지면서 서방성 코팅막에도 물리적인 손상이 일어나 장용피하지 않은 서방성 단일막 pellet 보다 이중막 pellet이 단위시간당 용출량이 많은 것을 관찰할 수 있었다. 장용피 서방성 코팅 pellet I과 II 처방 모두 초기 loading 양에 해당하는 속방성 pellet의 비율이 증가할수록 pH 7.2 인산염 완충액에서 용출시험 후 2 시간까지 기울기가 급격히 증가하며 그 이후는 서방성 부분만 용출되면서 단위시간 당 방출량이 일정하게 증가되는 양상을 보였다. 장용피 서방성 코팅 pellet 단독의 경우 I 처방에서는 4시간에 34.3%, 12 시간에 91.3%가 용출되었으며, II 처방에서는 4 시간에 46.9%가 용출되고 10시간에 90.3%가 용출되어, I 처방이 용출시험액의 pH 변화에 따른 초기의 급격한 방출이 적게 일어났다. II에 비해 pellet I이 장시간 약물방출이 지속되어 보다 합리적인 처방이라 할 수 있었다.

## 결론

각종 셀룰로오스 유도체를 사용하여 지속성 매트릭스형 정제와 매트릭스형 pellet 및 코팅형 pellet을 제제 설계함에 있어서, 소수 및 친수성 고분자 물질의 배합비에 의하여 설린당 제형의 용출속도를 조정하여 지속성 제제 개발을 모색한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 매트릭스형 정제 중에서 저점도성 HPMC는 속방성을 나타내었으며, 특히 Metolose SM은 점도와 무관하게 용출이 가장 신속히 일어나 1 시간 이내에 용출이 거의 완료되었고, 그 외의 HPMC 유도체 제제의 용출 순서는 Pharmacoat 645>Pharmacoat 606>Pharmacoat 606+HPC-L HPC-L 이었다.
2. 고점도성 HPMC 유도체를 사용한 제제는 서방성을 나타내었고 특히 Metolose 90 SH가 용출을 가장 지연시키는 효과가 있었다.
3. 매트릭스형 pellet에서는 Metolose 90 SH와 60 SH 만을 소량 사용하면 1시간 이내에 약물 용출이 완료되고, 동일 처방에서 EC를 혼합한 제형은 1시간 내에 약 30%가 용출되는 지연 효과가 있었다.
4. 코팅형 pellet에서 HPMC 류의 코팅막은 약물 용출이 신속히 일어나서 2 시간에 80% 이상이 용출되었고, HPMC와 EC를 1:1 혼합하여 코팅하면 12 시간에 80% 이하의 약물 용출율을 보였으며, EC 단독 코팅막

을 형성한 제형의 용출이 가장 느렸다.

5. 동일한 고분자물질의 제피제에서는 점도가 클 수록, 또한 약물에 대한 혼합비율이 클 수록 용출 지연효과가 컸으며, 매트릭스형 정제의 용출 속도는 1차 속도식보다는 Higuchi 확산식에 더 잘 일치하였다.

6. Pellet과립을 EC, Metolose 60 SH 50 cps, 프로필렌글리콜 등으로 지속성 제피를하고, HPMCP 55와 Myvacet<sup>®</sup>으로 장용피한 pellet(V-I)을 서방성 제제로 하고, 구형화만 실시한 pellet을 속방성으로 하여, 각각을 적절한 비율로 배합하면 여러가지 용출패턴을 조절할 수가 있어서 생체이용률시험을 통하여 1일 1회 투여용 제제의 개발의 가능성이 제시되었다.

## 문 헌

- 1) Shen, T. Y., Witzel, B. E., Jones, H., Linn, B. O., McPherson, J. Greenwald, R., Fordice, M. and Jacobs, A. Synthesis of a new anti-inflammatory agent cis-5-fluoro-2-methyl-1-(p-(methylsulfinyl)-benzylidene)idene-3-acetic acid., *Fed. Amer. Soc. Exp. Biol.*, **31**, 577 (1972).
- 2) Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M. and Avery, G. S., Sulindac—a review of its pharmacological properties and therapeutic efficiency in rheumatic diseases., *Drugs.*, **16**, 97 (1978).
- 3) Reynolds, J. E. F., *Analgesics and Anti-inflammatory Agents*, Martindale (The Extra Pharmacopoeia 30 ed.) 34 (1993).
- 4) Cocabo, S. C., Pharm, B. S. and Kin, P. T., *MIMS Korea: Antirheumatic, Antiinflammatory Analgesics 4c.*, **8**(3) 129p (1994).
- 5) Plakogiannis, F. M. and McCauley, J. A., Analytical profiles of drug substances-Sulindac., *Amer. Pharm. Assoc.*, **13**, 573 (1984).
- 6) Godamski, M., Singer-Bakker, H. and Braun, H. D., Sulindac vs phenylbutazone in the treatment of ankylosing spondylitis., *Scand. J. Rheumatol.*, Suppl **8**, S02~05 (1975).
- 7) Highton, T. C. and Jeremy, R., Controlled clinical study comparing a new antiinflammatory agent Sulindac (MK-231) with aspirin in the treatment of rheumatoid arthritis., *Scand. J. Rheumatol.*, Suppl **8**, S02~06 (1975).
- 8) Worthington, W. W., Evaluation of Sulindac (MK-231) in acute gout., *Scand. J. Rheumatol.*, Suppl **8**, S02~04 (1975).
- 9) Larkai, E. N., Smith, J. L., Lidsky, M. D., Graham, D. Y., Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritis patients during chronic nonsteroidal antiinflammatory drug use., *Amer. J. Gastroenterol.*, **82**(11), 1153 (1987).
- 10) Hunt, J. N., Smith, J. L., Jiang, C. L., Gastric bleeding and gastric secretion with Sulindac and naproxen., *Dig. Dis. Sci.*, **28**(2), 169 (1983).
- 11) Lapidus, H. and Lordi, N. G., Drug release from compressed hydrophilic matrices., *J. Pharm. Sci.*, **57**(8), 1292 (1968).
- 12) Lapidus, H. and Lordi, N. G., Some factors affecting the release of a water soluble drug from a compressed hydrophilic matrices., *J. Pharm. Sci.*, **33**(8), 840 (1966).
- 13) Borodkin, S. T. and Tucker, F. E., Linear drug release from laminated hydroxy propylcellulose-polyvinyl acetate films., *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1289 (1975).
- 14) Okhamafe, A. O. and York, P., Moisture permeation mechanism of some aqueous-based film coats., *J. Pharm. Pharmacol.*, **34**, 53p (1982).
- 15) Hui, H. W., Robinson, J. R. and Lee, V. H. L., Design and fabrication of oral CR drug delivery systems, in *Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications* 2nd ed., (J. R. Robinson, V. H. L. Lee, Eds), Marcel Dekker, Inc., New York, 373 (1987).
- 16) Chaudhry, N. C. and Saunders, L., Sustained release of drug from ion exchange resins., *J. Pharm. Pharmacol.*, **8**, 975 (1956).
- 17) Raghunathan, Y., Amsel, L., Hinsvark, O. and Bryant, W., Sustained-release drug delivery system I: Coated ion-exchange resin system for phenylpropanolamine and other drugs., *J. Pharm. Sci.*, **70**, 379 (1981).
- 18) Motycka, S., Newth, C. J. L. and Nairn, J. G., Preparation and evaluation of microencapsulated and coated ion-exchange resin beads containing theophylline., *J. pharm. Sci.*, **74**, 643 (1985).
- 19) Lilienfeld, M. D. L. and Edward, J. Z., Controlled release dextromethorphan using ad-

- vanced ion exchange technology. *Current Therapeutic research.*, **33**(4), 692 (1983).
- 20) Theeuwes, F. and Higuchi, T., U. S. Patent 3, 916,899, Nov. 4, (1975).
  - 21) Theeuwes, F., Evaluation and design of rate-controlled osmotic forms., *Curr. Med. Res. Opi.*, **8** (Suppl.) 220 (1983).
  - 22) Theeuwes, F., Oral dosage form design : Status and goals of osmotic systems technology., *Pharm. Int.*, **5**, 293 (1984).
  - 23) Theeuwes, F., Swanson, D., Wong, P., Bonsen, P., Place, V., Heimlich, K. and Kwan, K. C. Elementary osmotic pump for indomethacin., *J. Pharm. Sci.*, **72**, 253 (1983).
  - 24) Rogers, J. D., Lee, R. B., Souder, P. R., Ferguson, R. K., Davies, R. O., Theeuwes, F. and Kwan, K. C., Pharmacokinetic evaluation of osmotically controlled indomethacin delivery systems in man., *Int. J. Pharm.*, **16**, 191 (1983).
  - 25) Bayne, W., Place, V., Theeuwes, F., Rogers, J. D., Lee, R. B., Davies, R. O., and Kwan, K. C., Kinetics evaluation of osmotically controlled indomethacin delivery systems after repeated dosing., *Clinic. Pharmacol. Ther.*, **32**, 270 (1982).
  - 26) Chetty, D. J. and Dangor, C. M., The development of an oral controlled release pellets formulation of diethylpropion hydrochloride., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **20**(6), 993 (1994).
  - 27) Kent, D. J. and Rowe, R. C., Solubility studies on ethylcellulose used in film coating., *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 808 (1978).
  - 28) Ortiz Labrador, A. R. and Ghaly, E. S., Chlorpheniramine maleate controlled release spheres I. effect of ethylcellulose and dibutylsebacate levels., *Controlled Release Society. Inc.*, **20**, 338 (1993).
  - 29) Kleinebudde, P., Application of low substituted hydroxypropylcellulose(L-HPC) in the production of pellets using extrusion/spheronization., *Int. J. Pharm.*, **96**, 119 (1993).
  - 30) Gilligan, C. A. and Po, A. L. W., Factor affecting drug release from a pellet system coated with an aqueous colloidal dispersion., *Int. J. Pharm.*, **73**, 51 (1991).
  - 31) Huang, H. P., Mehta, S. C., Radebaugh, G. W. and Fawzi, M. B., Mechanism of drug release from an acrylic polymer-wax matrix tablet., *J. Pharm. Sci.*, **83**, 795 (1994).
  - 32) Sahr, A. C., Britten, N. J., Olanoff, L. S. and Badalamenti, J. N., Gel-matrix systems exhibiting bimodal controlled release for oral delivery., *J. Controlled Release.*, **9**, 169 (1989).
  - 33) Dahkuri, A., Butler, L. D. and DeLuca, P. P., Sustained release from inert wax matrices III: Effect of povidone on tripeleminamine hydrochloride release, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 357 (1978).
  - 34) Goodhart, F. W., Mccoy, R. H. and Ninger, F. C., Release of a water-soluble drug from a wax matrix timed-release tablet, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1748 (1974).
  - 35) Hogen, J. E., hydroxypropylmethylcellulose sustained release technology., *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **15**, 975 (1989).
  - 36) Dahl, T. C., Calderwood, T., Bormeth, A., Trimble, K. and Piepmeiei, E., Influence of physicochemical properties of hydroxypropylmethylcellulose on naproxen release from sustained release matrix tablets, *J. Controlled Release*, **14**, 1 (1990).
  - 37) Parab, P. V., Nayak, M. P. and Ritschel, W. A., Influence of hydroxypropyl methylcellulose and of manufacturing technics on in vitro performance of selected antacids., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **11**, 169 (1985).
  - 38) Ford, J. L., Rubinstein, M. H. and Hogen, J. E., Formulation of sustained release promethazine hydrochloride tablets using hydroxypropyl methylcellulose matrices., *Int. J. Pharm.*, **24**, 327 (1985).
  - 39) Ford, J. L., Rubinstein, M. H. and Hogen, J. E., Propranolol hydrochloride aminophylline release from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose., *Int. J. Pharm.*, **24**, 339 (1985).
  - 40) Hogen, J. E., Hydroxypropylmethylcellulose sustained release technology., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **15**, 975 (1989).
  - 41) Malamataris, S., Karidas, T. and Goidas, P., Effect of particle size and sorbed moisture on the compression behavior of some hydroxypropyl methylcellulose(HPMC) polymer., *Int. J. Pharmaceutics.*, **103**, 205 (1994)

- 42) Lakano, M., Ohmori, N., Ogata, A., Sugimoto, K., Tobino, Y., Iwaoku, R., and Juni, K., Sustained release of theophylline from hydroxypropylcellulose tablets., *J. Pharm. Sci.*, **72**(4) 378 (1983).
- 43) Johnson, J. L., Holinej, J. and Williams, M. D., Influence of ionic strength on matrix integrity and drug release from hydroxypropylcellulose compacts., *Int. J. Pharm.*, **90**, 151 (1993).
- 44) Hardy, J. G., Kennerly, J. W., Talyor, M. J., Wilson, C. G. and Davis, S. S., Release rate from sustained-release buccal tablets in man., *J. Pharm. Pharmacol.*, **34** (Suppl), 91p (1982).
- 45) Sanghavi, N. M., Kamath, P. R. and Amin, D. S., Sustained release tablets of theophylline., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **16**, 1843 (1990).
- 46) Cheong, L. W. S., Heng, P. W. S. and Wong, L. F., Relationship between polymer viscosity and drug release from a matrix system., *Pharm. Res.*, **9**(11) 1510 (1992).
- 47) Ballard, G., An overview of prolonged action drug dosage forms, in *Sustained and Controlled Release Drug Delivery System.*, (J. R. Robinson, ed), Marcel Dekker, Inc., New York, 1 (1978).
- 48) Courson, J. D., The controlled release oral drug delivery opportunity, drug delivery systems, proceedings of an international conference., *A. Pharm. Tech Pub.*, **29**, Oct 7 (1985).
- 49) Robinson, J. R., Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, *Drug and the pharmaceutical sciences.*, **6**, 71 (1978)
- 50) Silber, B. M., Cheung, W. K., Yccobi A., *In oral sustained release formulations : design and evaluation* (A. Yacobi and E. Halperin-Walega, Eds., Pergamon) New York, 1 (1988).
- 51) Welling, P. G., Oral controlled drug administration, Pharmacokinetic considerations, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **9**, 1185 (1983).
- 52) Hernandez, J. I., Ghaly, E. S., Malave, A. and Marti, A., Controlled-release matrix of acetaminophen-ethylcellulose solid dispersion, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **20**(7), 1253 (1994).
- 53) Alderman, D. A., A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-release dosage forms., *Int. J. Pharm. Tech. Prof Mfr.*, **5**, 1 (1984).
- 54) Colombo, P., Catellani, P. L., Peppas, N. A., Maggi, L. and Conte, U., Swelling characteristics of hydrophilic matrices for controlled release new dimensionless., *Int. J. Pharm.*, **88**, 99 (1992).
- 55) Muranishi, S., Okubo, Y. and Sezaki, H., Manufacture and examination of apparatus for drug release from suppositories., *Yakuzaigaku.*, **39**(1), 1 (1979).
- 56) Weiss, A. L. and Sciarrone, B. J., Release rates of salicylates from cocoa butter I, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 980 (1969).
- 57) Lee, S. Y., Shin, S. C., Lee, M. H. and Shim, C. K., Effect of diethylphthalate on the release of salicylic acid from ethylcellulose film., *Yakhak Hoeji.*, **28**(3), 169 (1984).
- 58) Otagiri, M., Uekama, K. and Ikeda, K., Inclusion complexes of  $\beta$ -cyclodextrin with tranquilizing drugs phenothiazines in aqueous solution., *Chem Pharm. Bull.*, **23**(1), 188 (1975).
- 59) Ikeda, K., Uekama, K. and Otagiri, M., Inclusion complexes of  $\beta$ -cyclodextrin with antiinflammatory drugs fenamates in aqueous solution., *Chem Pharm. Bull.*, **23**(1), 201 (1975).