

니페디핀 삼투성 과립 시스템의 제조와 약물 방출 특성

정성찬 · 조영호* · 이수영 · 이봉 · 김문석** · 강길선*† · 이해방**

부경대학교 고분자공학과, *전북대학교 고분자·나노공학과, **한국화학연구원 생체의료고분자팀
(2005년 12월 9일 접수 · 2006년 2월 1일 승인)

Preparation and Release Characterization of Osmotic Granule Nifedipine Delivery System

Sung Chan Jeong, Young Ho Cho*, Soo Young Lee, Bong Lee,
Moon Suk Kim**, Gilson Khang*† and Hai Bang Lee**

Department of Polymer Engineering, Pukyong National University, 100, Yongdang Dong, Nam Ku, Busan, 608-739 Korea

*Department of Polymer · Nano Science and Technology, Chonbuk National University, 664-14, Dukjin, Jeonju 561-756, Korea

**Nanobiomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yusung, Daejeon 305-600, Korea

(Received December 9, 2005 · Accepted February 1, 2006)

ABSTRACT – The objective of this study was to confirm the effect of the type of dissolution media and paddle speed on nifedipine (ND) release profile from osmotic granule and the storage stability. Osmotic granule was manufactured by fluidized bed coating method. At each coating step, morphology of osmotic granule was differed. The size of osmotic granule was 750 μm at 3 wt% membrane thickness. ND release was changed in diverse dissolution media, paddle speed. ND release is governed by not only osmotic pressure but diffusion from osmotic granule. ND release from osmotic granule decreased as storage period increased. These may be caused by liquid excipient which has low molecular weight. Storage stability of osmotic granule could be improved by removing liquid excipient from semipermeable membrane.

Key words – Nifedipine, Osmotic granule, Fluidized bed coating, Drug release profile, Storage stability

니페디핀은 가장 효율적인 칼슘채널 차단제로 고혈압 치료제로 널리 사용되고 있다.¹⁾ 하지만 물에 대한 낮은 용해도와 체내 흡수율 때문에 약물을 지속적으로 전달하기 위한 약물전달시스템의 개발이 요구되었다. 난용성 약물을 전달하기 위한 시스템으로 여러 가지가 있지만 위장관의 운동이나 pH에 무관하게 일정한 약물의 방출을 유도할 수 있는 장점 때문에 삼투압을 이용한 방법은 오래 전부터 개발되어 널리 이용되어 상용화에 이르게 되었다.²⁾

그러나 삼투압을 이용한 정제의 제조공정은 비교적 여러 단계를 거쳐야만 한다. 우선 삼투압에 의해 정제의 내부로 흡수된 물을 이용하여 팽윤할 수 있는 고분자로 이루어진 층과 약물이 포함되어 있는 층을 각각 제조해서 다시 하나의 정제로 다정을 한 후 다시 반투과성 막 코팅을 실시해야 한다. 그리고 약물을 방출시킬 수 있는 방출구를 약물층이 있는 쪽의 반투과성 막에 천공시켜야 한다.³⁻¹¹⁾

이러한 여러 공정을 간단하게 하고 많은 양의 제형을 제

조하기 위해 동일한 약물 방출 메커니즘을 가지는 과립을 유동층 코팅기술 (fluidized bed coating)을 이용하여 제조하였다.¹²⁻¹⁶⁾ 유동층 코팅기술을 이용한 과립의 제조는 코팅되는 용액을 교환함으로써 쉽게 다른 성분의 층을 코팅할 수 있다. 또한 약물의 방출을 위한 약물 방출구를 이용하여 약물을 제형의 바깥으로 방출시키는 기존의 정제와는 달리 반투과성 막의 내부에 물에 쉽게 녹을 수 있는 성분을 첨가하여 용출시험액 내에 들어갔을 경우 반투과성 막 내부에 다공을 형성하여 이를 이용하여 약물의 제형의 외부로 방출을 시키게 된다.¹⁴⁾ 이전의 연구에서는 삼투성 과립의 크기와 반투과성 막의 두께에 의해서 약물의 방출거동을 조절할 수 있음을 확인하였으며 기존의 시판제형과 유사한 약물 방출 거동을 얻을 수 있다는 것을 확인하였다.¹⁷⁾

본 실험에서는 이렇게 제조된 삼투성 과립을 이용하여 용출시험액 조성과 패들의 속도에 따른 약물의 방출 거동을 알아보고, 제조된 과립의 저장안정성을 확인하였다. 이를 위해 다른 용출시험액 상에서의 니페디핀의 방출 거동을 확인하고, 저장안정성을 개선하기 위한 방법을 모색하였다.

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 063)270-2336, E-mail : gskhang@chonbuk.ac.kr

실험 방법

시약

모델 약물로 사용된 ND는 Unique Chem. Co. Ltd. (인도)에서 구입하여 사용하였다. 대조제형으로 사용된 Adalat®은 바이엘코리아사에서 구입하여 사용하였다. 설탕핵 (sugar sphere)은 IPS (밀란, 이탈리아)에서 구입하여 사용하였고, 유당 (lactose, Junsei Chem. Co. Ltd., 일본)는 구입하여 사용하였다. 과당 (D-fructose)와 트리에틸렌시트레이트 (TEC)는 Sigma Chem. Co. (세인트루이스, 미국)에서 구입하여 사용하였다. 메틸기가 29%이고 히드록시프로필기가 10%인 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC E5, BFGoodrich, 한국)는 과 히드록시프로필셀룰로오스 (HPC, BFGoodrich, 한국)는 결합제로 사용되었고, 폴리에틸렌글리콜 200 (PEG 200), 폴리에틸렌글리콜 6000 (PEG 6000), 폴리소르베이트 80 (Tween 80)과 염화칼륨 (KCl)은 Showa Chem. Co. Ltd. (도쿄, 일본)에서 구입하였고, 글리세린은 Samchun Pure Chem. Co., Ltd. (서울, 한국)로부터 구입하였다. 초산셀룰로오스 (CA)는 아세탈기가 39.8 wt% 함유된 것을 Aldrich Chem. Co. (밀워키, 미국)사에서 구입하여 사용하였고, 유드라짓 RL100은 Röhm GmbH & Co. KG (독일)에서 구입하였다. 본 실험에 이용된 물은 Milli-Q 정화시스템 (Millipore, 몰심, 프랑스)을 이용, 정제한 3차 증류수를 사용하였고, HPLC 분석을 위한 아세토니트릴, 메탄올 (Burdic & Jackson, 머스키건, 미국)은 HPLC 등급을 이용하였다.

기기 및 기구

삼투성 과립을 제조하기 위해서 사용된 유동층 코팅기는 Uniglat® (Glatt, 독일)를 이용하였다. 제조된 삼투성 과립의 생체의 방출실험은 Fine Sci. Instr. (DST-610A, 서울, 한국)를 이용하였다. 고성능 액체크로마토그래피 (HPLC) 시스템은 용매펌프 (SD-200, Dynamax®, 휴스턴, 미국)와 자동샘플주입기 (AI-3, Dynamax®, 휴스턴, 미국)로 구성되어 있고, 데이터를 처리하기 위한 시스템은 멀티크로 2000 (V. 4.2, 한국)을 사용하였다. 약물을 검출하기 위해 UV검출기 (UV-1, Dynamax®, 휴스턴, 미국)를 사용하였다. 컬럼은 ODS-3 CP (GROM-SIL, 10 µm×250 mm×4.6 mm, GROM Co., 독일)을 사용하였다. 용출시험 전·후의 과립을 관찰하기 위해 전자주사현미경 (SEM, S-2250N, Hitachi, 일본)이 이용하였고, 이의 관찰에 필요한 백금코팅은 플라즈마 스퍼터 (K575, Emitech Ltd., 일본)가 사용되었다.

유동층 코팅기를 이용한 과립의 제조

설탕핵에 수팽윤성 고분자인 HPMC를 결합제로 이용하여 여러 부형제와 함께 코팅하였다. 최적의 코팅을 위해 시드층의 코팅에 사용된 처방조성과 코팅 조건은 Tables I과 IV에 각각 기술하였다. Tables II에 기술된 ND를 포함하는 약물층은 먼저 코팅한 후 약물층 위에 Tables III에 기술된 약물의 방출을 조절하는 반투과성 막을 코팅하여 삼투성 과립을 제조하였다.

코팅 후에는 제조된 과립은 60°C에서 감압하여, 24 시간 동안 진공용매를 제거하였다. 제조된 과립은 24시간 안에 용출실험을 수행하였다.

Table I—The Formulation Compositions of Osmotic Granules for Swellable Layer

Ingredients	Ratio (%)	
	Seed	
Sugar sphere	19.01	
Lactose	12.67	
Fructose	3.16	
HPMC E ₅	1.26	
KCl	1.53	
SiO ₂	0.28	
PEG 6000	0.25	
Water	17.42	
Ethanol	12.73	
Acetone	31.67	
Total	100.00	

Table II—The Formulation Compositions of Osmotic Granules for Drug Layer

Ingredients	Ratio (%)	
	Drug	
Seed	16.98	
Lactose	10.61	
Fructose	3.71	
HPMC E ₅	1.27	
KCl	0.42	
SiO ₂	0.37	
PEG 6000	0.32	
Nifedipine	3.71	
Tween 80	0.21	
Water	12.73	
Ethanol	17.83	
Acetone	31.83	
Total	100.00	

Table III—The Formulation Compositions of Osmotic Granules for Membrane

Ingredients	Ratio (%)	
	Membrane ^a	Membrane ^b
Drug layer	23.33	23.45
CA	0.76	0.76
Eudragit RL	0.45	0.45
HPC	0.50	0.50
PEG 200	0.49	0.49
Glycerol	0.49	- ^c
Tween 80	0.82	0.82
TEC	0.07	0.07
Water	0.66	0.66
Ethanol	6.58	6.61
Acetone	65.85	66.19
Total	100.00	100

^abefore improvement of storage stability.

^bafter improvement of storage stability.

^celimination to improve storage stability.

Table IV—The Conditions of Fluidized Bed Coater to Manufacture Osmotic Granule

	Condition
Outlet temperature	28°C~32°C
Inlet temperature	27°C~42°C
Inlet air pressure	2.0~2.1 Torr
Spray air	1.2~2.4 Torr
Flow	14~18 ml/m
Partition height	15 mm

In vitro 약물 방출 시험

ND를 함유하고 있는 삼투성 과립과 기존 시판제제인 Adalat®정의 약물방출거동은 대한약전 제 8개정 용출시험법 제 2법 (패들법)으로 수행하였다. 0.3 g의 과립을 정량하여 젤라틴 캡슐에 넣어 용출기에 투입하였다. 인큐베이터를 이용하여 온도를 보정한 인공장액, 인공위액 및 인공위액에 Tween 80 용액 (1 wt%)을 900 ml씩 첨가한 후, 1, 4, 8, 12 및 24 시간에 시료를 1회당 1 ml씩 채취하였으며, 동일한 온도의 인공장액, 인공위액 (대한약전 제 8개정 봉쇄시험법 제 1 및 2액) 및 Tween80 용액을 동량 보충해 주었다. 시험액의 온도는 36.5±0.5에서 사용하였고, 패들속도는 50, 100 및 150 rpm으로 하여 실험을 수행하였다. 실험과정 동안 니페디핀이 포함된 모든 과립과 시약은 빛이 차단된 곳에서 보관되고 실험이 수행되었다.

저장안정성 시험

제조된 과립의 저장안정성을 시험하기 위하여 제조된 과립은 1개월 동안 상온에서 보관하였다. 1개월 간 보관된 과립은 위에서 기술한 *in vitro* 분석과 동일한 방법으로 실험을 수행하였다. 저장안정성 실험을 수행한 후 반투막 처방조성을 개선하여 새로운 과립을 Tables I과 II에 기술된 처방조성 및 코팅조건으로 제조하였다. 저장안정성이 개선된 과립은 위와 동일한 방법으로 다시 실험을 수행하였다.

HPLC 분석 조건

분석을 위한 이동상은 1:1:1 (v/v)의 비율로 물, 메탄올 및 아세토니트릴을 혼합하여 제조하였으며, 유속은 1.0 ml/min, 검출 파장은 235 nm, 시료 주입량은 20 µl이었다.

SEM 분석

위의 제조된 삼투성 과립은 SEM을 이용하여 용출실험 전· 표면 및 단면의 모폴로지를 관찰하였다. 용출실험 전의 과립은 예리한 수술용 칼날을 이용하여 자른 후, 과립의 표면 및 단면을 백금으로 코팅하였고, 이를 SEM을 이용하여 관찰하였다. 용출실험 후의 과립은 용출실험 후 회수하여 동결 건조하여 준비하였다. 이렇게 얻은 과립은 예리한 수술용 칼날을 이용하여 자른 후, 과립의 표면 및 단면을 백금으로 코팅하였고, 이를 SEM을 이용하여 관찰하였다.

결과 및 고찰

유동층 코팅기를 이용한 과립의 제조

유동층 코팅기를 이용한 삼투성 과립의 구성 및 방출 원리를 Figure 1에 나타내었다. 제조된 과립의 크기는 750 µm 이었으며 반투막의 두께는 약물층의 양 대비 반투막 형성 물질이 3 wt%로 코팅이 되었다.

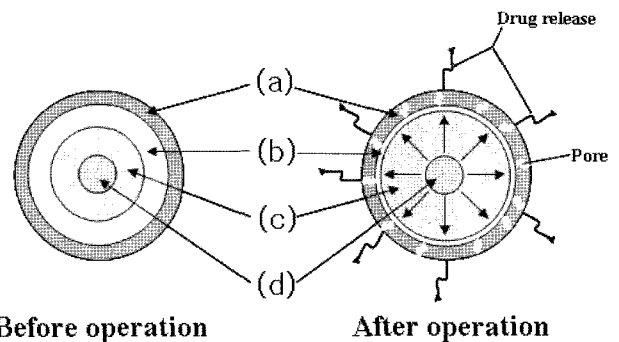


Figure 1—The diagram of osmotic granule with nifedipine (a) semi-permeable membrane, (b) drug layer, (c) swellable polymer layer and (d) sugar core.

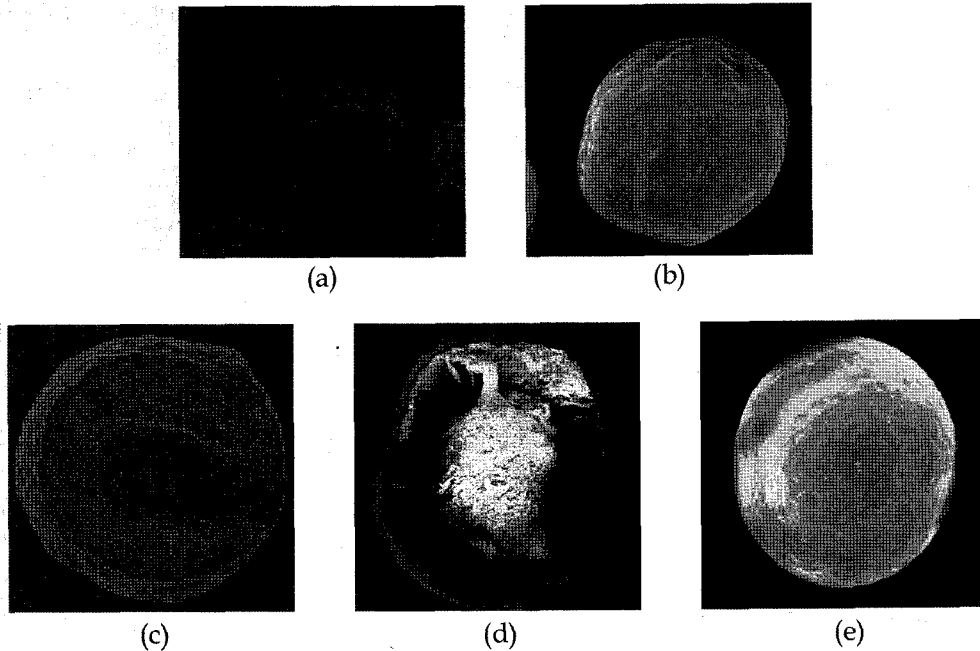


Figure 2—SEM morphology of osmotic granule; (a) drug layer, (b) semipermeable membrane, (c) cross-section before dissolution test, (d) cross-section after dissolution test, and (e) surface after dissolution test.

과립의 모폴로지

Figure 2에서 볼 수 있듯이 제조된 과립의 외부는 비교적 매끈한 표면을 가지고 있다는 것을 알 수 있다. 이는 코팅액 내의 고형분들이 완전히 용해된 상태로 코팅이 이루어지기 때문이다. 각 코팅 단계마다 서로 다른 표면을 가지고 있었는데 이는 코팅액의 상태에 의존한다.¹⁷⁾ 용출실험 전의 과립의 단면은 약물 및 코팅층 등 각층의 경계가 어느 정도 구별됨을 알 수 있었다. 용출실험 후의 과립의 외부는 용출실험 전의 과립의 외부와는 더욱 큰 차이가 나는데 이는 반투과성 막 내의 친수성 가소제인 PEG200과 TEC와 결합제로 사용된 HPC와 같은 성분이 반투과성 막의 외부로 빠져나갔기 때문으로 사료된다. 또한 용출실험 후의 과립의 단면은 외곽의 반투과성 막과 내부의 핵층 일부만이 남아 있는 형태를 하고 있다. 이는 내부의 약물층이 용해되어 외부로 빠져나갔으며, 유사한 부형제로 코팅된 핵층의 일부도 같이 용해되어 빠져나간 것으로 사료된다.

In vitro 약물방출거동

제조된 과립은 용출액 내에서 삼투염인 KCl로 인한 농도 차이로 인해 생성된 삼투압으로 인해 용출액 내의 물을 반투막을 통하여 과립 내부로 흡수되게 된다. 내부로 흡수된 물은 반투막 내부에 있는 친수성 가소제인 PEG200과 TEC와 결합제로 사용된 HPC와 같은 성분을 용해시키게 되고,

물에 용해된 가소제는 확산에 의해 과립 외부로 용해되어 나가게 되어 반투막 내에 다공을 형성시킨다. 이렇게 흡수된 물은 약물층을 용해시키거나, 붕해시키게 된다. 과립의 내부로 흡수된 물은 시드층으로 유입되어 팽윤능력을 가지는 친수성 고분자인 HPMC를 팽창시키게 된다. 이렇게 팽창된 팽윤능력을 가지는 친수성 고분자는 용해되거나 붕해된 약물층의 성분을 과립의 외부로 방출을 하게 되는 것이다. 이러한 약물방출 메커니즘은 기존의 여러 정제 형태와 유사하다.

즉 외부환경의 물을 삼투압을 이용하여 내부로 끌어들이어 약물방출을 위한 추진력으로 사용을 한다는 점과 내부에 팽윤할 수 있는 고분자를 이용해 약물을 반투과성 막의 외부로 밀어낸다는 점에서는 유사하지만 약물의 방출이 일어나는 곳이 약물방출의 위해 반투과성 막 내에서 생성된 다공과 채널을 통해서 이루어진다는 점과 삼투성 과립의 경우 약물을 외부로 밀어내어서 방출시키는 것 이외에도 약물의 용해도에 따른 확산에 의해서도 방출이 일어난다는 점에서는 차이가 난다고 할 수 있다.¹⁷⁾

기존 시판제제인 Adalat[®]정에서 앞에서 언급한 것처럼 내부의 팽윤하는 고분자 층이 용해된 약물을 반투막에 생성되어 있는 오리피스스를 통하여 외부로 밀어내는 것으로 약물을 방출한다. Figure 3은 Adalat[®]정의 용출실험 전과 실험중의 팽윤하는 고분자 층의 전자현미경 사진 모양의 변화를 보여준다. 이러한 형태로 약물을 방출시키는 Adalat[®]정의 약물방

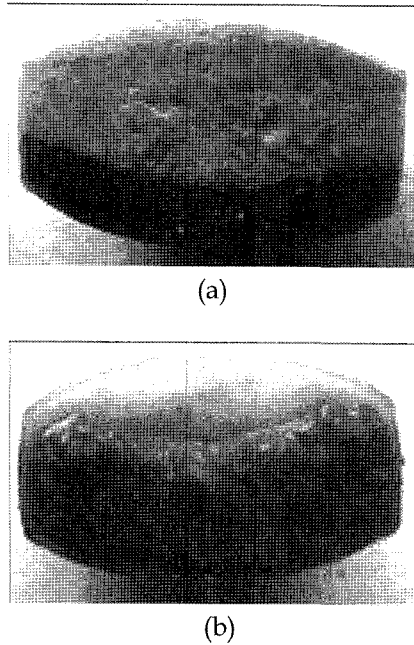


Figure 3–Scheme of Adalat®; (a) before operation and (b) after operation.

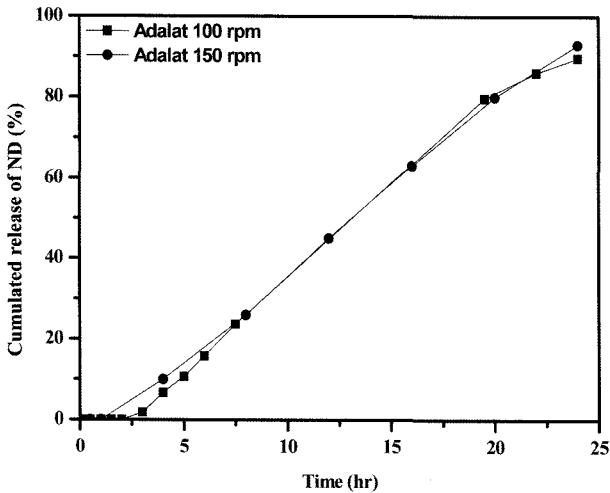


Figure 4–Release profile of Adalat® in simulated intestinal juice with Tween80 at 100 rpm, 37.5±0.5°C for 24 hrs (n=5).

출은 Figure 4에서 보는 것처럼 24 시간까지 지속적인 약물 방출을 보인다. 이는 약물을 방출구를 통하여 정제의 외부로 밀어 올리는 역할을 하는 팽윤하는 고분자 층이 지속적으로 약물을 외부로 밀어내기 때문이다.

유동층 코팅기로 제조된 삼투성 과립은 Figure 5에서 볼 수 있는 것과 같이 용출시험액에 따라서 즉 용출시험액에 계면활성제의 첨가 여부에 따라서 약물의 방출이 차이가 남을 알 수 있다. 이와 같이 용출시험액에 따라 다른 약물방출을

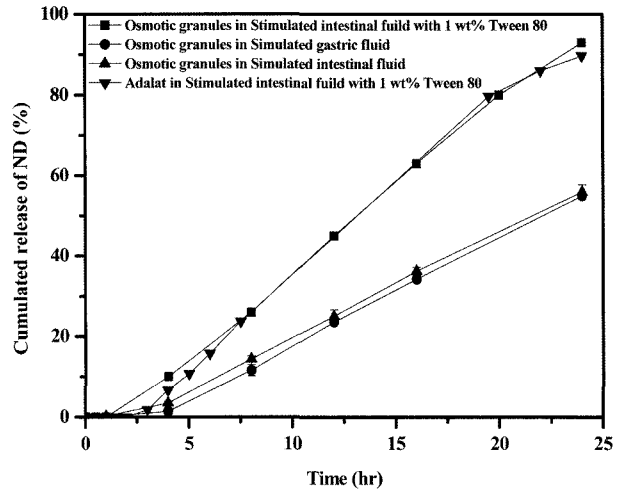


Figure 5–Release profile of osmotic granule in different dissolution media at 100 rpm, 37.5±0.5°C for 24 hrs (n=3).

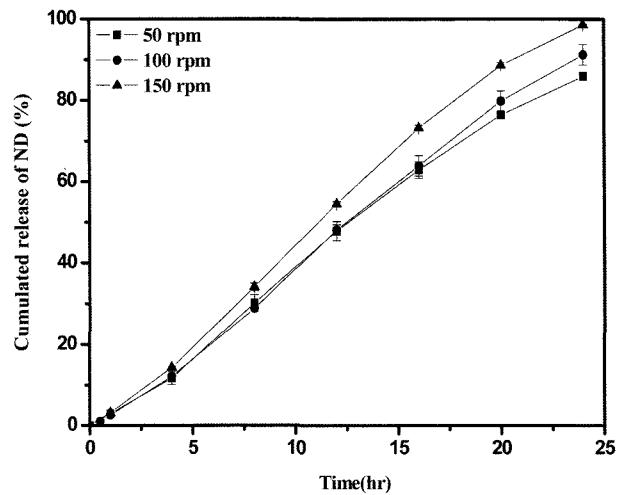


Figure 6–Release profile of osmotic granule in simulated intestinal juice with Tween80 at different paddle speed, 37.5±0.5°C for 24 hrs (n=3).

보이는 이유는 용출시험액에 대해 약물이 가지는 용해도의 차이 때문으로 사료된다.¹⁷⁾ 또한 Figure 6에서 볼 수 있듯이 제조된 과립은 패들의 속도에 따라 약물의 방출이 영향을 받았다. 용출실험에서 패들의 속도가 증가할수록 ND의 방출은 증가되는 경향을 보였다. 하지만 Adalat®정의 경우 Figure 4에서 보듯이 패들의 속도에 비교적 무관하게 약물을 방출시키는 것을 볼 수 있었다. 이는 삼투성 과립은 확산에 의한 약물 방출 메커니즘을 가지고 있지만 Adalat®정의 경우 제형 내부로 물을 끌어들이는 능력에 의해서 약물 방출이 좌우된다는 것을 알 수 있었다. 삼투성 과립에서 패들 속도가 증가하면 약물의 방출이 증가하는 것은 과립의 외부로 확산되어져 나가는 약물의 양이 과립의 증가된 움직임으로

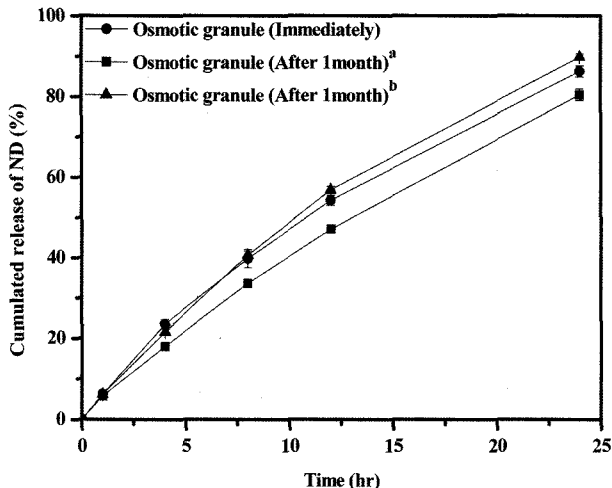


Figure 7—Release profile of osmotic granule which was improved for aging effect in simulated intestinal juice with Tween 80 (1 w/v%) at 100 rpm, 37.5±0.5°C for 24 hrs (n=3); ^a : before improvement of storage stability, and ^b : after improvement of storage stability.

인해 증가되었기 때문으로 사료된다.

저장안정성

제조된 과립의 저장안정성은 상온에서 1개월 보관한 과립을 가지고 수행하였다. Figure 7에서 볼 수 있듯이 1개월 동안 상온에서 보관한 과립은 제조 직후의 과립에 비해 24시간대에서 10%정도 낮은 약물방출을 보였다. 이는 반투과성 막 내에 있는 액상의 성분이 이동되어 일어난 것이라고 사료된다. 따라서 저장안정성을 개선하기 위해 반투과성 막 내에 있는 액상의 조성인 글리세린 성분을 제거한 즉 반투과성 막 내에서 분자량이 가장 적은 글리세린을 제외한 새로운 조성으로 코팅실험을 수행하였다 (Table I, Membrane^b 참조). 저장안정성이 개선된 과립은 24시간대까지 제조 직후의 과립과 별다른 차이를 보이지 않았다. 이는 반투과성 막 내부에 존재하는 분자량이 적은 액상 성분이 약물층 내부로 이동하는 것이 그만큼 줄어들었기 때문으로 사료된다.

결 론

본 연구에서는 유동층 코팅을 이용하여 ND를 함유하고 있는 삼투성 과립을 제조하여 용출시험과정의 영향과 저장안정성에 관한 시험을 수행하였으며, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 난용성 약물인 ND를 함유하고 있는 삼투성 과립을 유동층 코팅을 이용하여 제조할 수 있었으며 기존의 시판 제형과 유사한 약물방출거동을 확인하였다.

2. 제조된 삼투성 과립은 용출시험액에 따라서 다른 약물 방출을 보였는데 이는 용출시험액에 대한 약물의 용해도가 각각 다르기 때문으로 확인되었다.

3. 삼투성 과립의 용출시험과정 중 패들의 회전속도에 따른 약물의 방출속도는 패들의 속도가 증가함에 따라 증가하는 것을 알 수 있었다. 이를 통해 삼투성 과립의 약물방출 메커니즘이 확산에 의해서도 일어남을 확인할 수 있었다.

4. 삼투성 과립의 저장안정성은 반투과성 막 내의 액상의 조성인 글리세린 성분을 제거하여 최적화할 수 있었다.

감사의 말씀

본 연구는 산업자원부 차세대 성장동력산업 과제의 지원에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) I. Niopas and A.C. Daftisios, Determination of nifedipine in human plasma by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography: validation and application to pharmacokinetic studies, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **32**, 1213-1218 (2003).
- 2) P.S.L. Wong, B.L. Barclay, J.C. Deters and F. Theeuwes, Osmotic device for administering certain drugs, U.S. Patent 4,765,989 (1986).
- 3) L. Liu, G. Khang, J.M. Rhee and H.B. Lee, Preparation and characterization of cellulose acetate membrane for monolithic osmotic tablet, *Korea Polym. J.*, **7**, 289-296 (1999).
- 4) L. Liu, G. Khang, J.M. Rhee and H.B. Lee, Osmotic-suspending delivery of monolithic tablet of nifedipine, *Biomater. Res.*, **3**, 47-53 (1999).
- 5) L. Liu, G. Khang, J.M. Rhee and H.B. Lee, Sandwiched osmotic tablet core for nifedipine controlled delivery, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **9**, 297-310 (1999).
- 6) L. Liu, G. Khang, J.M. Rhee and H.B. Lee, Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery, *J. Control. Rel.*, **67**, 309-322 (2000).
- 7) L. Liu, J. Ku, G. Khang, B. Lee, J.M. Rhee and H.B. Lee, Nifedipine controlled delivery by sandwiched osmotic tablet system, *J. Control. Rel.*, **68**, 145-150 (2000).
- 8) G. Khang, J. Ku, B. Lee, and H.B. Lee, Controlled release of nifedipine by osmotic tablet, *Biomater. Res.*, **4**, 20-24 (2000).
- 9) D. H. Lee, G. Khang, and H.B. Lee, Squeeze osmotic tablet for nifedipine controlled release, *Biomater. Res.*, **5**, 1-9 (2001).
- 10) L. Lui, G. Khang, J.M. Rhee and H.B. Lee, Sandwiched osmotic pump tablet for controlled release of water-insoluble drug, *Acta Pharm. Sinica*, **38(8)**, 620-623 (2003).

- 11) L. Lui, Q. Xu, G. Khang, J.M. Rhee and H.B. Lee, Unitary-core osmotic pump tablet for controlled release of water-insoluble drug, *Acta Pharm. Sinica*, **38**, 966-967 (2003).
- 12) J. Siepmann, F. Lecomte and R. Bodmeier, Diffusion-controlled drug delivery systems: calculation of the required composition to achieve desired release profiles, *J. Control. Rel.*, **60**, 379-389 (1999).
- 13) P. Rama Rao, and P.V. Diwan, Permeability studies of cellulose acetate free films for transdermal use: Influence of plasticizers, *Pharm. Acta Helv.*, **72**, 47-51 (1997).
- 14) M.F. Saettone, G. Perini, P. Rijli, L. Rodriguez, and M. Cini, Effect of different polymer-plasticizer combinations on 'in vitro' release of theophylline from coated pellets, *Int. J. Pharm.*, **126**, 83-88 (1995).
- 15) R.C. Rowe, A.D. Kotaras, and E.F.T. White, An evaluation of the plasticizing efficiency of the dialkyl phthalates in ethyl cellulose films using the torsional braid pendulum, *Int. J. Pharm.*, **22**, 57-62 (1984).
- 16) J.C. Gutierrez-Rocca, and J.W. McGinity, Influence of water soluble and insoluble plasticizers on the physical and mechanical properties of acrylic resin copolymers, *Int. J. Pharm.*, **103**, 293-301 (1994).
- 17) S.C. Jeong, S.K. Chon, Y.H. Jo, M.S. Kim, B. Lee, G. Khang and H.B. Lee, The effect of bead size and drug solubility on drug release from osmotic granule delivery system for nifedipine, *Polymer(Korea)*, **29(3)**, 288-293 (2005).