

소수성 可塑劑 Diethylphthalate가 Ethylcellulose 필름으로부터의 살리실산 放出에 미치는 영향

李昇龍 · 申祥澈* · 李民和 · 沈昌求

서울대학교 藥學大學 · 一洋藥品 研究室*

(Received April 17, 1984)

Effect of Diethylphthalate on the Release of Salicylic Acid from Ethylcellulose Films

Seung-Yong Lee, Sang-Chul Shin,* Min-Hwa Lee and Chang-Koo Shim

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

and *Il-Yang Pharm. Ind. Co. Ltd. Seoul 132, Korea

Abstract—Release characteristics of salicylic acid from ethylcellulose(EC) films containing varying ratio of diethylphthalate (DEP) were studied. Mathematical analysis of the release data showed that the release behavior actually conforms with the Higuchi's diffusion-controlled model. The release rate constants(k) were independent from the film thickness and the pH of release medium, but were proportional to the concentration of salicylic acid itself. The logarithm of the release rate constant ($\log k$) increased as the concentration of DEP was increased. In conclusion, hydrophobic plastisizer DEP seemed to be very useful in controlling release rate constant of slightly soluble drugs as like salicylic acid without changing its release characteristics.

불활성 polymer matrix에 분산된 藥物의 放出速度를 조절함으로써 持續性 製劑를 개발하고자 하는 노력이 오래 전부터 시도되어 이미 經口劑,¹⁻³⁾ 經皮劑,⁴⁻⁶⁾ 移植劑⁷⁻⁸⁾ 등에 그 응용 가능성이 보고되었다. Higuchi는 불용성 고형 wax 및 polymer matrix로부터 확산에 의해 藥物이 放出되는 과정을 식으로 발전시켰다.⁹⁻¹⁰⁾ Higuchi의 擴散式은 여러 matrix system으로 부터의 藥物放出에 대해서도 적용되었다.¹⁰⁻¹⁶⁾ 한편 Sciarra等⁴⁾은 그들이 製造한 필름 matrix에서의 藥物放出이 first-order式에 따른다고 報告하였는데 이러한 放出機轉은 다른 持續性 matrix에 대해서도 보고되었다.¹⁷⁾

Matrix에서의 藥物放出速度는 polymer의 종류 添加劑의 종류 및 藥物의 濃度에 따라 변화하게 된다. Borodkin等¹⁸⁾은 친수성 polymer인 hydroxypropylcellulose를 불활성 polymer인 polyvinyl acetate에 첨가하여 만든 필름 matrix로부터, Friedman等은¹⁹⁻²⁰⁾ 친수성 가소제 polyethylene glycol 4000을 불활성 polymer인 ethylcellulose에 첨가해 만든 필름 matrix로 부터 살리실산, 펜타바르비탈 나트륨, 카페인등의 放出에 미치는 첨가제의 영향에 대하여 보고하였다.

그러나 소수성 가소제를 불활성 polymer에 첨가하여 만든 필름 matrix로 부터의 첨가물이 약물방출에 미치는 영향에 관하여서는 보고된 바가 없다. 다만 소수성 가소제가 polymer필름의 강도, 투습도 및 유리전이온도 등에 미치는 영향에 관한 보고가 많을 뿐이다.²¹⁻²³⁾

Sciarra等⁴⁾은 ethylcellulose, polyamide에 소수성 가소제를 첨가하여 만든 필름 matrix로부터의

藥物放出樣式을 규명하였으나 역시 소수성 가스제에 의한 放出速度의 변화등에 관하여는 상세히 보고하지 않았다.

이에 著者는 불활성 polymer인 ethylcellulose에 소수성 가스제 diethylphthalate를 첨가한 필름 matrix에 살리실산을 분산시킨 후 藥물의 放出樣式을 규명하고, 필름의 두께, 藥물의 濃度, 가스제의 濃度 및 溶媒의 pH가 藥물방출에 미치는 영향에 관하여 검토하였다. 또한 添加劑인 소수성 가스제의 영향이 報告된 친수성 가스제와 어떻게 다른가를 비교 分析하였다.

實驗 方法

試料 및 器機—필름의 재질로는 불활성 polymer인 ethylcellulose(EC, 東京化成, 50cps.)를, 첨가제인 소수성 가스제로는 diethylphthalate(DEP, 純正化學, E.P.)를, 放出시험용 藥物로는 살리실산(純正化學, G.R.)을 사용하였고, 放出 溶媒로는 pH 1.2 및 7.4인 USP 혼합緩衝液 및 구연산과 인산 일수소 칼륨으로 조성된 pH 3.0, 5.2 및 7.4인 McIlvaine緩衝液을 사용하였으며 기타 시약은 시판 1級을 사용하였다. 器機로는 Spectrophotometer(Shimazu, UV-210A)와 micrometer(Mitutoyo, Japan) 등을 사용하였다.

필름의 製造—필름은 Fig. 1에 도시된 바와 같이 Sciarra等⁴⁾의 방법에 따라 製造하였다. Ethylcellulose (EC), diethylphthalate(DEP) 및 살리실산 混合物의 5% 클로로포름 용액을 만들어 수은이 담겨있는 petri접시(150×20mm) 표면에 붓고 유리깔때기를 거꾸로 덮었다. 實溫에서 12시

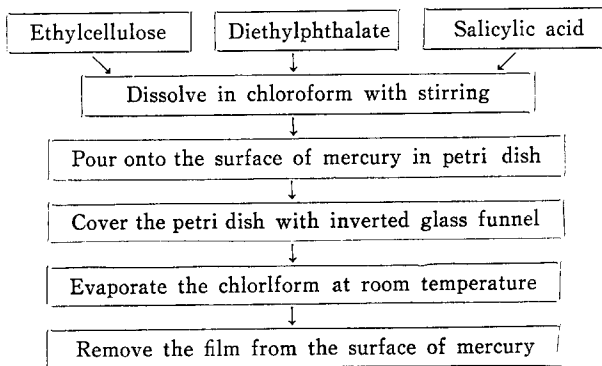


Fig. 1- Flow diagram of the procedure for preparing films by the techniques of Sciarra and Gidwani.⁴⁾

간 방치후 필름을 떼어내어 사용하기 전까지 황산 테시케이타에 보관하였다. 상세한 필름의 처방은 실험결과 및 고찰項에 기재하였다.

필름두께의 測定—제조된 필름을 16cm²의 정사각형으로 자른후 중앙부분 및 네 모서리의 두께를 micrometer로 측정하였다. 각 부위의 두께 偏差가 5% 이상인 필름은 실험에 사용하지않았다.

放出實驗을 위한 필름의 固定—Fig. 2와 같이 두장의 아크릴板(A, A')과 실리콘 고무판(B) 및 스테인레스製 볼트와 너트로 구성되어

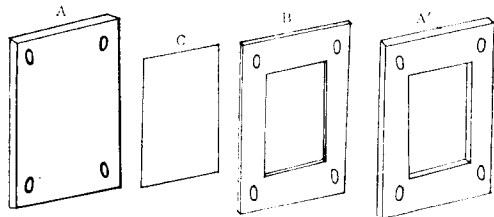


Fig. 2- Components of film holder. (A, A': acrylic resin plate, B: silicon rubber, C: film.)

있는 필름고정장치에 필름을 고정시켰다. 즉, 16cm²의 정사각형으로 자른 필름을 아크릴板 A에 高眞空 실리콘 구리스를 使用하여 부착시키고 실리콘 고무판 B와 아크릴板 A'를 차례로 덮은후 볼트와 너트로 固定시켰다. 이때 노출된 필름의 면적은 9cm²이었다.

放出速度的 測定—裝置는 Fig. 3과 같은 용기를 사용하였다. 용기에 緩衝液 1l를 가하여 미리 溫度를 37±0.5°C로 조절한 다음 필름면이 위를 향하도록 하여 필름고정장치를 용기 밑바닥에 잠기게 하였다. 다음 필름의 5cm상방에 장치된 패들(USP溶出시험 규격)을 rpm 50의 속도로 교반시켰다. 試料채취는 필름고정장치를 넣은후 10분, 30분, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 시간후 각각 5ml씩 취하고 즉시 동량의 緩衝液을 注加하였다. 채취된 試料는 spectrophotometer를 使用해 파장 약 297nm의 吸收극대파장에서 완충액을 對照로 하여 흡광도를 측정하고 檢量線으로부터 放出된 약물의 영향을 산출하였다. 緩衝液은 pH의 영향을 檢討하기 위한 實驗을 제외하고는 pH 7.4인 USP 混合緩衝液을 사용하였다. 각 實驗은 2~3회 실시하여 그 平均値를 사용하였다

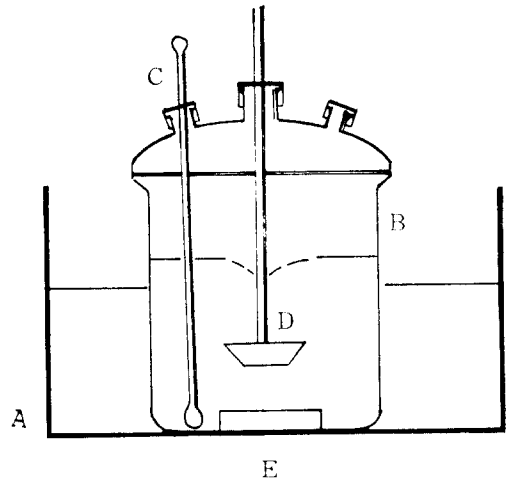


Fig. 3- Schematic diagram of the apparatus for determining release rate. (A: water bath, B: vessel, C: thermometer, D: paddle, E: film holder)

實驗結果 및 考察

藥物放出 樣式—Homogeneous matrix로부터의 藥物放出은 Eq. 1과 같은 Higuchi의 확산식으로 나타낼 수 있다.⁹⁾

$$Q' = \{D(2A - C_s) C_s t\}^{1/2} \quad \text{Eq. 1}$$

이 式에서 Q' 는 t 시간후에 단위 면적당 放出된 藥物의 量, D 는 matrix에서의 藥物의 擴散度, A 는 最初藥物濃度, C_s 는 matrix에서의 藥物의 溶解度를 나타낸다. 한편 granular matrix로부터의 藥物放出은 다음과 같은 식으로 표시된다.¹⁰⁾

$$Q = \left\{ \frac{D\epsilon}{\tau} (2A - \epsilon C_s) C_s t \right\}^{1/2} \quad \text{Eq. 2}$$

C_s 및 D 는 각각 放出溶媒에서의 약물의 溶解도와 擴散도를, τ 및 ϵ 는 각각 matrix의 曲路率(tortuosity)과 空隙率(porosity)을 나타낸다. Eq. 1 및 Eq. 2를 변형하면 放出이 시간의 제곱근에 비례하는 Eq. 3이 얻어진다.

$$Q' = k' t^{1/2} \quad \text{Eq. 3}$$

여기서 k' 는 放出速度定數라 불리우는데 Eq. 1에 대해서는

$$k' = \{D(2A - C_s) C_s\}^{1/2} \quad \text{Eq. 4}$$

이 되고 Eq. 2에 대해서는

$$k' = \left\{ \frac{D\varepsilon}{\tau} (2A - \varepsilon C_s) C_s \right\}^{1/2} \quad \text{Eq. 5}$$

로 표시된다. Q' 는 단위 면적당 放出된 藥物量이므로 면적 S 에 대한 放出量 Q 는 다음과 같이 된다.

$$Q = SQ' = Sk't^{1/2} = kt^{1/2} \quad \text{Eq. 6}$$

여기에서 k 는 면적 S 로부터 방출된 藥物量에 대한 放出速度定數이다. 이 식으로부터 Q 와 \sqrt{t} 간에는 직선관계가 성립되며 그 기울기 값으로부터 k 를 구할 수 있음을 알 수 있다.

한편 first-order式에 따른 藥物의 放出은 다음과 같다.

$$\log A' = \log A - \frac{Kt}{2.303} \quad \text{Eq. 7}$$

A' 는 t 시간후 matrix에 남아 있는 藥物量($A' = A - Q$) A 는 最初の의 藥物量을 나타낸다. Schwartz等²⁴⁾은 wax matrix로부터의 藥物放出을 Higuchi式(Eq. 6)과 first-order式(Eq. 7)에 fitting시켜 그 상관계수를 비교하여 그 방출양식이 확산에 의한 것임을 밝힌 바 있다. 본 實驗에서도 藥物放出 양식의 적합성을 확인하기 위하여 兩者를 비교 檢討하였다.

본 實驗에서 필름으로부터의 藥物放出에 관한 實驗値를 Higuchi의 확산식(Eq. 6)에 따라 시간의 제곱근 \sqrt{t} 와 放出된 藥物量 Q 를 plot하였을 때 양자간에 直線性이 있었으며, 또 first-order式(Eq. 7)에 따라 잔존약물량 A' 와 시간 t 를 plot하였을 때에도 직선관계가 있었다. 예컨대 EC에 DEP 20%를 가해 만든 필름으로부터의 藥物의 放出을 Higuchi式(Eq. 6)에 따라 Q 와 $t^{1/2}$ 을 first-

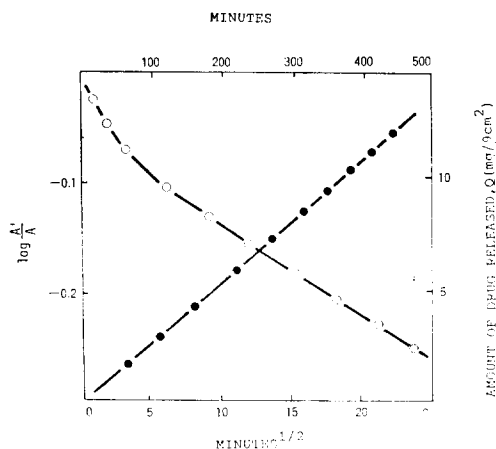


Fig. 4- Comparative plot of release data according to Eq. 6 (●) and Eq. 7 (○). Salicylic acid dispersed (20% w/w) in ethylcellulose film containing 10% of diethylphthalate was released into pH 7.4 buffer.

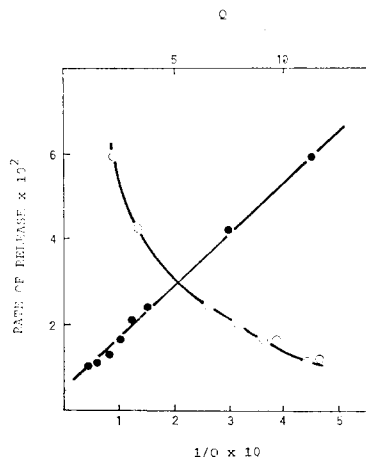


Fig. 5- Comparative plot of release data used in Fig. 4 according to Eq. 8 (●) and Eq. 9 (○).

order式(Eq. 7)에 따라 $\log A'/A$ 와 t 를 plot한 그래프를 Fig. 4에 나타내었다. 여러가지 비율로 DEP를 加하여 만든 EC필름으로 부터의 살리실산 放出의 과정을 上記 두 式에 최소자승법으로 fitting하였을 때 얻어진 相關係數를 보면 Higuchi式에서는 0.998~1.000으로서 first-order式에서의 0.983~0.992에 比하여 높은 값을 보였다. lag time은 Higuchi式에선 거의 0에 가까운 수치를 보였으나 first-order式에서는 비교적 큰 陰數值를 나타내었다. 이로부터 放出양식이 Higuchi式에 따른 擴散에 近접하나 0.983이상의 높은 값을 보인 first-order式도 배제할 수 없으므로 두 式의 微分型을 이용하여 다시 더 確認하기로 하였다.^{19-20, 24)}

Higuch의 확산式(Eq. 6)을 미분하면 $(dQ/dt = \Delta Q/\Delta t)$ 가 $1/Q$ 에 比例하는 Eq. 8이 얻어진다.

$$dQ/dt = \frac{k^2}{2Q} \quad \text{Eq. 8}$$

여기서 Q 는 t 시간후 방출된 總 藥物量이다. 한편 first-order式(Eq. 7)을 미분형으로 바꾸면 dQ/dt 가 Q 에 比例하는 Eq. 9가 얻어진다.

$$dQ/dt = KA - KQ \quad \text{Eq. 9}$$

Fig. 4에서 사용한 데이터를 Eq. 8과 Eq. 9에 fitting해 Fig. 5에 보였다 Fig. 5로부터 dQ/dt 와 $1/Q$ 의 plot가, 즉 Eq. 8에 따른 plot가 보다 더 직선성이 있음을 알 수 있었다. DEP의 농도를 달리한 5種의 EC필름으로 부터의 살리실산 放出데이터를 두식에 따라 fitting하였을 때의 상관계수를 Table I에 정리하였다. Table I로 부터 사용된 필름으로 부터 살리실산의 放出은 Eq. 8에 더욱 잘 fitting되었으므로 본 實驗에서의 살리실산 放出양식은 Higuchi의 擴散式에 더 잘 맞는 것으로 생각되었다. 實驗에 있어 약 50~60%의 살리실산이 방출되기까지는 Eq. 6의 直線性이 유지되었으나 이후 부터는 점차 完단한 陰의 deviation이 생겼다. 따라서 50%의 藥物이 放出될 때 까지의 데이터를 이용하여 fitting하였다.

Table I - Comparison of linearity obtained by fitting release data^{a)} to Eq. 8 and 9.

DEP(%) in EC film	Correlation coefficient, r	
	Eq. 8	Eq. 9
0	0.998	0.772
5	0.999	0.775
10	0.999	0.779
15	0.998	0.792
20	0.999	0.822

a) Released into pH 7.4 buffer.

DEP: diethylphthalate, EC: ethylcellulose

放出速度에 미치는 필름 두께의 영향—EC : DEP의 造成比가 9 : 1이며 두께는 각기 다른

Table II -Effect of film thickness on the drug release rate^{a)} and half life ($t_{1/2}$) from EC films.

Film thickness (μm)	$k^b)$	$t_{1/2}$ (min)	
		Calculated ^{c)}	Measured
78	0.445(0.539) ^{d)}	206(174)	171
128	0.574	605	594
203	0.564	1,391	1,412
259	0.547	2,576	—

a) 20% (w/w) salicylic acid dispersed in EC films containing 10% (w/w) of DEP, was released into pH 7.4 buffer. b) k means release rate constant defined in Eq. 6($\text{mg}/9\text{cm}^2 \text{min}^{1/2}$). c) Calculated according to Eq. 10. d) Calculated from the release data obtained before 50% of total drug was released.

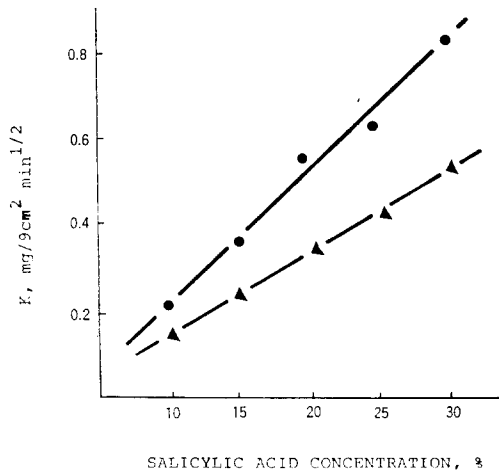


Fig. 6- Correlation of k and initial salicylic acid concentration. pH 7.4 buffer was used as a release medium. ▲, ethylcellulose film without diethylphthalate. ●, ethylcellulose film containing 10% diethylphthalate.

필름에 살리실산을 10%에서 5%간격으로 30%까지 분산시킨후 放出速度에 미치는 藥物濃度の 영향을 조사하여 Fig. 6에 보였다.

Fig. 6에서 보는 바와 같이 두 종류의 필름 모두 k 값과 藥物농도간에는 直線性이 있었다. k 값이 藥物濃도에 비례한다는 사실은 Eq. 4의 homogeneous matrix에서 k 값이 \sqrt{A} 에 비례하므로 설명하기가 어렵다. 그러나 藥物濃도가 필름이 溶媒중에 hydration되는 과정을 통하여 확산도 D 및 용해도 C_s 에 영향을 미친다는 가정 하에서 설명될 수가 있다.¹⁸⁾ 한편 Eq. 5의 granular matrix에 있어서는 보다 타당성 있는 설명이 가능하다. 擴散이 이루어지는 통로가 되는 空隙率이 初期 필름에서는 무시할 수 있을 정도로 작다면 放出된 藥物에 의해 생성된 공간과 空隙率이 일치하게 되어 空隙率 ϵ 는 藥物濃도 A 의 식으로 표시되어 질 수 있다.¹⁰⁾ 또한 $A \gg \epsilon C_s$ 라 가정하면 Eq. 5와 Eq. 6으로부터 다음과 같은 식이 유도된다.¹⁸⁾

$$k \propto \left(\frac{DC_s}{\tau} \right)^{1/2} A \quad \text{Eq. 11}$$

여기서 D, C_s 및 τ 는 常數이므로¹⁰⁾ 藥物放出速度 k 는 濃도에 비례하게 된다.

Friedman等²⁰⁾은 PEG 4000이 첨가된 EC필름에서 이와는 다른 결과를 보고하였다. 藥物濃도가 작은 경우에는 放出速度定數와 비례 관계가 있었으나 濃도가 커지면 陽의 deviation이 생겼다는 水溶性 PEG 4000이 녹아나와 溶媒에 接하게 되는 필름 면적이 증가됨으로써 내부의 空隙率이 증가되고 曲路率이 감소되기 때문이었다. 이러한 現象은 Lapidus等의^{12,15)} 沁수성 matrix로부터의 藥物放出에서도 보고되었다. 본 實驗에서 사용한 소수성 가소제 DEP는 높은 藥物濃도에서도 EC만으로 만든 필름에서와 같이 放出速度定數와 藥物濃도간의 比例 관계를 유지시켜 주었다.

放出速度에 미치는 소수성 可塑劑 DEP의 영향—살리실산 20%를 함유한 EC필름에 가소제 DEP의 농도를 0~20%까지 변화시켜 製造하였을 때의 放出速度定數의 변화를 Fig. 7에 나타내었다.

4種의 필름에 함량이 20%(w/w)되게 함유된 살리실산의 放出速度定數 k 및 방출 半減期 $t_{1/2}$ 을 Table II에 나타내었다. 여기에서 k 는 Higuchi의 擴散式인 Eq. 6을 써서 구하였다. Table II에서 필름의 두께에 관계없이 k 값은 거의 일정하였다. 한편 필름에 함유된 藥物의 半量이 방출되는데 소요되는 시간 $t_{1/2}$ 의 實測値는 두께가 增加함에 따라 길어졌다. 이 $t_{1/2}$ 은 Eq. 6으로부터 유도된¹⁸⁾ Eq. 10에서 계산하여 구할 수도 있다.

$$t_{1/2} = \left(\frac{Ah}{2k} \right)^2 \quad \text{Eq. 10}$$

여기에서 h 는 필름의 두께이다. Table II로부터 Higuchi式에서 算出된 $t_{1/2}$ 값과 實測된 $t_{1/2}$ 의 값은 거의 一致하며 그 값은 필름 두께 제곱에 比例함을 알 수 있었다.

放出速度에 미치는 藥物濃度の 영향—EC필름, 그리고 10%(w/w)의 DEP가 첨가된 EC

Fig. 7로부터 放出速度定數의 대수치(logk)는 DEP농도가 증가함에 비례해서 커짐을 알 수 있었다. 그러나 DEP첨가는 필름의 두께에는 영향을 미치지 않았다. Fig. 7의 直線은 Borodkin等¹⁸⁾이 확립한 다음의 식으로 '표현할 수 있다.

$$\log k = k_D \cdot f_{DEP} + \log k_{EC} \quad \text{Eq. 12}$$

이 식에서 k_D 는 藥物 및 濃度에 대한 고유상수이며 f_{DEP} 는 필름 matrix중 DEP의 fraction, k_{EC} 는 순수한 EC필름에서의 放出速度定數이다. 이러한 관계는 polyvinylacetate-hydroxypropylcellulose,¹⁸⁾ EC-PEG 4000²⁰⁾ 필름matrix에서도 나타났다. 친수성 添加劑 hydroxypropylcellulose나 PEG 4000 첨가에 따른 k 값의 증가는 溶媒가 필름을 통과할 때 이들 物質이 膨脹하면서 필름으로부터 제거되어 커다란 pore를 형성하기 때문이라고 하였다.²⁰⁾ EC 필름에 소수성 可塑劑 DEP를 첨가할 때 k 값이 증가하는 것은 EC보다 소수성이 작은 DEP 첨가에 따른 용매침투율의 증가⁴⁾에 기인한 것으로 사료되었다.

放出速度에 미치는 pH의 영향—살리실산 20%를 함유한 일정 두께의 EC필름과 EC에 DEP를 5~20% 가해 만든 필름을 제조하여 放出速度에 미치는 pH의 영향을 檢討하였다. 溶媒로는 pH 1.2 및 7.4의 USP 混合緩衝液을 사용하였으며 DEP를 10% 첨가하여 만든 필름에 대해서는 pH 3.0, 5.2 및 7.4의 McIlvaine완충액에 대하여도 實驗하였다. pH 3.0 및 5.2의 완충액으로 USP 混合緩衝液을 사용하지 않은 이유는 완충액의 造成物인 프탈산수소칼륨이 살리실산의 흡광광도 정량을 방해하였기 때문이다.

실험 結果는 Table III에서와 같이 같은 필름으로 부터의 k 값은 pH에 영향을 받지 않았다.

Table III- Effect of pH on the drug release rate constant from films containing 20%(w/w) salicylic acid.

DEP(%) in EC film	$k^a)$		$k^b)$		
	pH 7.4	pH 1.2	pH 7.4	pH 5.2	pH 3.0
0	0.334	0.362	— ^{c)}	—	—
5	0.423	0.427	—	—	—
10	0.574	0.559	0.554	0.547	0.562
15	0.708(0.735) ^{d)}	0.672(0.721)	—	—	—
20	0.834(1.026)	0.874(0.990)	—	—	—

a) USP mixed buffer. b) McIlvaine's buffer. c) Not determined. d) Calculated from the release data obtained before 50% of total drug was released.

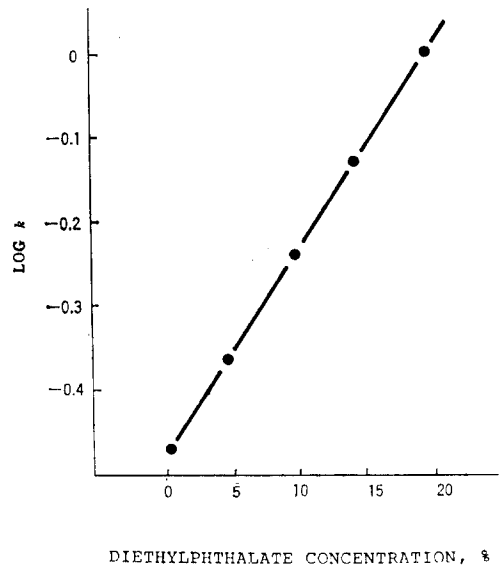


Fig. 7- Effect of diethylphthalate concentration on release rate constants of salicylic acid (20 % w/w) from ethylcellulose films into pH 7.4 buffer.

일반적으로 藥物은 固有의 pka 값과 溶媒의 pH 에 따라 分子型과 이온型의 비율이 결정되게 된다. 살리실산의 pka 는 약 3.0이므로 pH 1.2에서는 分子型으로, pH 7.4에서는 이온형으로 존재할 것이다. 그럼에도 불구하고 放出速度定數가 pH 에 무관하게 일정하다는 것은 매우 흥미로운 현상이다. Friedman等²⁰⁾은 EC-PEG 4000 필름으로 부터의 藥物의 放出은 PEG 4000의 量이 증가할수록 pH 1과 pH 7에서의 k 값의 차이가 컸으나 EC만으로 만든 필름에 있어서는 pH 변화에 따른 k 값의 변화는 없었다고 했다. 이는 EC만으로 만든 필름에서의 放出은 오직 EC膜의 擴散과정만이 율속단계인 반면 PEG 4000을 첨가한 필름에서는 PEG 4000이 녹아 나옴에 따라 溶媒가 藥物에 접촉하는 界面이 증대하게 되어 결국 pH 의 영향을 받는 藥物의 溶解과정이 전 放出과정의 율속단계가 되기 때문으로 생각된다. EC 필름 또는 EC에 소수성 가스제 DEP를 첨가한 필름으로부터의 살리실산 放出이 pH 의 영향을 받지 않는 것은 Table I에서도 보인바와 같이 DEP를 添加하여도 擴散이라는 放出樣式에는 변화가 없다는 사실로부터 생각할 때 이상에서 檢討한 필름으로 부터의 放出과정의 율속단계는 필름으로 부터의 擴散이지 살리실산의 해리나 용해 단계가 아님을 시사해 주고 있다. 즉 소수성 添加劑는 放出樣式을 변화시켜 주는 것이 아니라 擴散을 촉진시켜 주는 것으로 보인다. 이 때문에 EC-DEP 필름이 EC만의 필름과 같은 樣相의 방출機轉을 나타내고 可塑劑의 量이 증가하면 k 값은 커지나 pH 변화에 대해서는 영향을 받지 않는 것으로 思料되었다.

結 論

불활성 polymer인 ethylcellulose와 疎水性 可塑劑인 diethylphthalate와의 복합 필름 matrix로부터의 살리실산의 放出樣式은 Higuchi式에 따른 擴散으로 생각되었다. 放出速度定數 k 값에 미치는 필름의 두께, 藥物濃度, 可塑劑 diethylphthalate의 비율, 溶媒 pH 의 영향은 다음과 같았다. 필름 두께와 溶媒의 pH 는 k 에 영향을 미치지 않았으나, 살리실산의 농도와 可塑劑 diethylphthalate의 농도는 높을수록 각각 k 값을 增大시켰다. 살리실산의 농도와 k 값은 比例하여 증가하였으며, 可塑劑의 濃도와 $\log k$ 값에 또한 直線관계가 있었다.

이상에서 疎水性 可塑劑를 ethylcellulose에 첨가하여 필름을 만듦으로써 살리실산과 같은 난용성 藥物의 放出양식을 擴散과정으로 계속 유지하면서도 放出速度를 조절할 수 있음을 알았다. 또한 그 放出速度는 溶媒의 pH 에 영향을 받지 않았다. 따라서 새로운 drug delivery system의 素材로서 ethylcellulose— 疎水性 可塑劑의 混合필름의 응용가능성이 크게 시사되었다.

文 獻

1. C.J. Endicott, Method of prolonging release of drug from a precompressed solid carrier. *U.S. Pat.* 3,087,860 (1963).
2. L.L. Kaplan, Determination of in vivo and in vitro release of theophylline aminoisobutanol in a prolonged-action system. *J. Pharm. Sci.* 54, 457 (1965).
3. A. Sturzenegger, A.A. Mldozieniec and E.S. Lipinsky, Manufacture of pharmaceutical unit dosage forms. *U.S. Pat.* 4,123,445 (1978).
4. J.J. Sciarra and R.N. Gidwani, Evaluation of selected physical constant of polymeric films and proposed kinetics of drug release. *J. Pharm. Sci.* 61,985 (1972).
5. A. Zaffaroni, Nonadhesive microporous bandages. *U.S. Pat.* 3,996,934 (1976).
6. P. Fuchs and J. Hilmann, Drawn water-soluble films. *U.S. Pat.* 4,136,132 (1979).
7. T.J. Roseman and W.I. Higuchi, Release of medroxyprogesterone acetate from a silicon polymer. *J.*

- Pharm. Sci.* 59, 353 (1970).
8. J.H.R. Woodland, S. Yolles, D.A. Blake, M. Herlich and F. Meyer, Long acting delivery systems for narcotic antagonists I. *J. Med. Chem.* 16, 897 (1973).
 9. T. Higuchi, Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J. Pharm. Sci.* 50, 874 (1961).
 10. T. Higuchi, Mechanism of sustained-action medication; Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.* 52, 1145 (1963).
 11. S.J. Desai, A.P. Simonelli and W.I. Higuchi, Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices. *J. Pharm. Sci.* 54, 1459 (1965).
 12. H. Lapidus and N.G. Lordi, Some factors affecting the release of water-soluble drug from a compressed hydrophilic matrix. *J. Pharm. Sci.* 55, 840 (1966).
 13. S.J. Desai, P. Singh, A.P. Simonelli and W.I. Higuchi, Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices III. *J. Pharm. Sci.* 55, 1224 (1966).
 14. P. Singh, S.J. Desai, A.P. Simonelli and W.I. Higuchi, Release rate of solid drug mixtures dispersed in inert matrices I; Noninteracting drug mixture. *J. Pharm. Sci.* 56, 1542 (1967).
 15. H. Lapidus and N.G. Lordi, Drug release from compressed hydrophilic matrices. *J. Pharm. Sci.* 57, 1292 (1968).
 16. B. Farhadieth, S. Borodkin and J.D. Buddenhagen, Drug release from methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer matrix I; Kinetics of release, *J. Pharm. Sci.* 60, 209 (1971).
 17. M.R. Brophy and P.B. Desai, Influence of coating and core modifications on the in vitro release of methylene blue from ethylcellulose microcapsules produced by pan coating procedure. *J. Pharm. pharmacol.* 33, 495 (1981).
 18. S. Borodkin and F.E. Tucker, Drug release from hydroxypropylcellulose-polyvinyl acetate films. *J. Pharm. Sci.* 63, 1359 (1974).
 19. M. Donbrow and M. Friedman, Timed release from polymeric films containing drugs and kinetics of drug release. *J. Pharm. Sci.* 64, 76 (1975).
 20. Y. Samuelov, M. Donbrow and M. Friedman, Sustained release of drugs from ethylcellulose-polyethylene glycol films and kinetics of drug release. *J. Pharm. Sci.* 68, 325 (1979).
 21. L. Lachman and A. Drubails, Factors influencing the properties of films used for tablet coating I; Effects of plasticizers on the water vapor transmission of cellulose acetate phthalate films. *J. Pharm. Sci.* 53, 639 (1964).
 22. I. Tanaka, S. Outani and J. Nakayashik, Studies on the protective coating films of tablets. *Yakuzai-gaku* 23, 58 (1953).
 23. C.A. Entwistle and R.C. Rowe, Plasticization of cellulose ethers used in the film coating tablets. *J. Pharm. pharmacol.* 31, 269 (1979).
 24. J.B. Schwartz, A.P. Simonelli and W.I. Higuchi, Drug release from wax matrices I; Analysis of data with first-order kinetics and with the diffusion controlled model. *J. Pharm. Sci.* 57, 274 (1968).