

## Eudragit RS®를 이용한 지속 방출형 아스피린 마이크로캡셀의 제조 및 평가

全 仁 九 · 申 東 瓊

同德女子大學 藥學科

(Received December 29, 1987)

### Preparation and Evaluation of Sustained Release Aspirin Microcapsules Using Eudragit RS® Polymer

In Koo Chun and Dong Won Shin

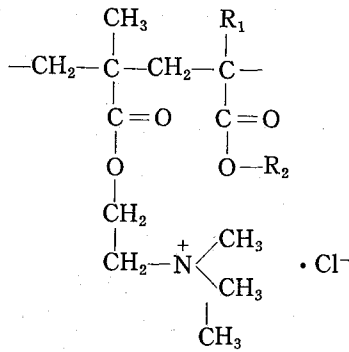
Dongduk Women's University, Seoul 136, Korea

**Abstract**—Eudragit RS® polymer was used as a wall material for the microencapsulation of aspirin by a phase separation method from chloroform-cyclohexane system with 5% polyisobutylene (PIB) in cyclohexane, and microcapsules obtained were evaluated by particle size analysis, scanning electron microscopy (SEM), drug release and drug stability test. With PIB as a coacervation inducing agent, smooth and tight microcapsules with less aggregation were obtained. Below 1 : 0.3 core-wall ratio, it was possible to coat individual particle. Variation of production conditions showed that increasing the proportion of wall material, particle size and wall thickness of microcapsules and the concentration of paraffin wax in cyclohexane as a sealant sustained drug release rates effectively. SEM confirmed that larger microcapsules after drug release did not rupture into smaller particles but contained a few small pores on the surface. Aspirin release from Eudragit RS® coated microcapsules was independent of the pH of medium, and the mechanism of drug release from non-sealed and sealed microcapsules appeared to fit Higuchi matrix model kinetics. Aspirin in the mixture of aspirin microcapsules and sodium bicarbonate was by far more stable than that in the mixture of pure aspirin and sodium bicarbonate.

종래 마이크로캡셀(이하 MC로 약함)의 피막제로는 ethylcellulose(이하 EC로 약함)가 선택되어 폭넓게 연구되어 왔다.<sup>1-3)</sup> 피막제는 필름 형성능이 우수하고 화학적으로 불활성이어야 하며 요구되는 피복성을 부여함과 동시에 생체에 무해하여야 한다. 특히 방출성을 조절하기 위해서는 양호한 피막제의 개발과 피복기술이 요구된다. 그러나 지금까지 방대하게 연구되어온 EC는 이의 점도 등급, 상분리 조작 및 건조조건 등에 따라 다핵성 응집체가 형성되며 약물방출 조절의 미흡 등의 문제점이 아직도 많이 남아 있다.<sup>4-7)</sup> 또한 약물 방출성과 피막형성에 미치는 polybutadiene,<sup>8)</sup> butyl rubber,<sup>8)</sup> polyisobutylene(이하 PIB로 약함)<sup>9-14)</sup>, polyethylene<sup>15-17)</sup>과 같은 상분리 유도제의 영향이 검토되어 PIB가 응집체 형성이 가장 적고 피막형성이 양호하였음이 보고

되었다. EC 이외에 응용된 피막제로는 cellulose acetate phthalate, cellulose acetate butyrate,<sup>18)</sup> hydroxypropylmethylcellulose phthalate,<sup>19)</sup> carboxymethylethylcellulose<sup>20)</sup> 등이 일부 검토되었으나 이들은 모두 장용성 피막제로 그 응용에 제한이 있다.

한편 최근 주목되고 있는 아크릴계 고분자로서 4급 암모늄기를 구조내에 함유한 메타크릴산 에스테르와 아크릴산 에스테르의 공중합체인 Eudragit RS® (Scheme 1)를 이용하여 약물의 서방화를 시도한 예로는 코팅 정제<sup>21)</sup>에 관한 것이 압도적으로 많고 매트릭스 정제<sup>22)</sup>, 공침물<sup>23-25)</sup> 등이 있고 MC에 응용된 예로는 상분리법에 의한 riboflavin,<sup>25)</sup> paracetamol<sup>26,27)</sup> 및 pot. dichromate<sup>27)</sup>의 마이크로캡셀화와 수중건조법에 의한 수중 약물<sup>28,29)</sup>의 마이크로캡셀화가 있을 뿐이다.



$\text{R}_1 = \text{H}, \text{CH}_3$

$\text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

**Scheme 1**—Chemical structure of Eudragit RS<sup>®</sup>.

저자는 이러한 점에 착안하여 MC의 피막제로 Eudragit RS<sup>®</sup>를 사용하여 보다 향상된 MC의 제조방법을 확립하기 위하여 여러가지 제조조건에 영향을 검토하고 약물방출 특성을 고찰하였다. 핵물질인 모델 약물은 수용성이며 수분에 불안정하고 아직도 서방출성의 연구가 요구되는 아스피린<sup>15,30)</sup>을 선택하였다.

### 실험 방법

**재료 및 시약**—재료로는 Eudragit RS<sup>®</sup> 100 (Röhm Pharma GmbH, Darmstadt, West Germany), 아스피린(K.P. IV), PIB(Oppanol B12 ~B100, BASF, West Germany) 및 paraffin wax (시약 1급, Shinyo Pure Chemicals Co. Ltd., Japan)를 사용하였으며 시약류로 chloroform, cyclohexane 및 기타 필요한 시약은 시판 특급 또는 1급을 썼다.

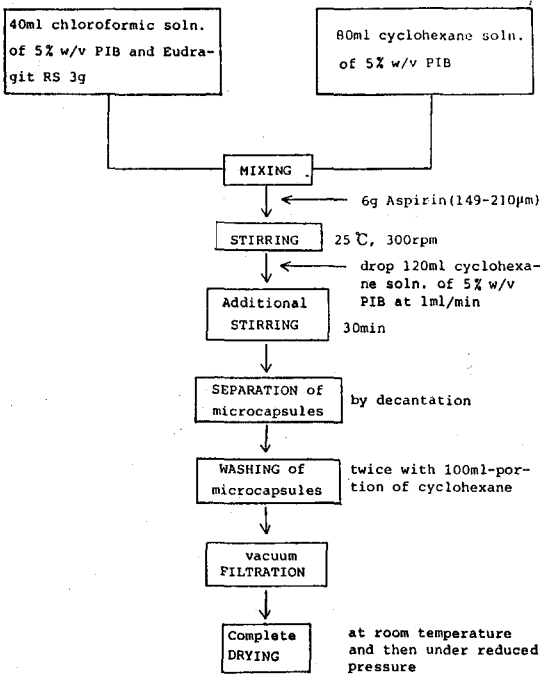
**장치 및 기기**—UV-Visible spectrophotometer (Sequoia-Turner, model 330-047, U.S.A.), pH meter (Nova digital pH meter 303, Nova Scientific Co.), 용출시험장치(K.P. V), sieve shaker (Win Scientific Instrument Co.), 자동항온수욕장치(제일과학, model C-BG, 정밀도 0.2°C) 및 자석식 교반기(IKA,<sup>®</sup> model-IKAMAG RET-G, West Germany) 등을 사용하였다.

**용해도 측정**—용매로 chloroform만을 사용하는 경우 아스피린이 다소 녹아 그 용해도를 감소시

키고자 아스피린의 비용매인 cyclohexane을 첨가한 계에서의 아스피린의 용해성을 검토하였다. 아스피린 일정 과량을 공전 삼각플라스크에 넣고 chloroform과 cyclohexane의 비율이 다른 여러 혼합용매를 넣어 용해평형에 도달할 때까지 25°C에서 진탕하였다. 이 용액을 정치하고 여과한 다음 여액 2ml를 정확히 취하여 에탄올로 적절히 희석하고 에탄올을 대조로 하여 파장 278nm<sup>31)</sup>에서 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량선으로부터 용해량을 산출하였다.

**마이크로캡셀의 제조**—5%(w/v) PIB와 Eudragit RS<sup>®</sup> 3g을 함유하는 chloroform 용액 40ml를 삼구 플라스크에 넣고 5%(w/v) PIB 함유 cyclohexane 80ml를 넣어 섞고 이것에 입도가 149 ~210 $\mu\text{m}$  범위의 아스피린 6g을 가하였다. 다음에 5%(w/v) PIB 함유 cyclohexane 용액 120ml를 비용매로 하여 25°C에서 1ml/min의 속도로 서서히 적하하여 Eudragit RS<sup>®</sup>의 용해도를 감소시켜 상분리시켰다. 이때 진조작을 통하여 5cm 교반익을 가진 교반봉으로 300rpm으로 교반을 계속하였다. 비용매를 모두 적하시킨 후 1시간 더 교반을 계속하고 30분간 방치한 다음 상징액을 경사하여 버리고 cyclohexane 100ml씩을 2회 씻어 MC에 잔류하는 PIB를 제거한 다음 감압 여과하고 실온에서 감압건조하였다. 밀폐제의 처리는 Deasy 등<sup>5)</sup>의 방법으로 paraffin wax를 0.1, 0.5, 3.0 및 10% 되게 cyclohexane에 녹이고 이 액 50ml에 입도가 일정한 MC를 취하여 넣고 150rpm으로 10분간 교반한 다음 여과하고 실온에서 거의 말린 다음 감압건조하였다(Scheme 2).

**분해산물의 확인**—제조과정중 아스피린의 분해 여부를 확인하기 위하여 박층크로마토그래피를 실시하였다. MC시료 약 100mg을 메탄올 10ml에 녹여 여과한 것을 검액으로 하였다. 따로 아스피린 및 살리실산 표준품을 각각 메탄올에 녹여 1% 용액으로 한 것을 표준액으로 하였다. 검액 및 표준액 각 5 $\mu\text{l}$ 씩을 precoated Kieselgel 60 F<sub>254</sub> 박층판에 점적하고 메탄올·빙초산·에틸·벤젠혼합액(1:18:60:120)<sup>32)</sup>을 전개용매로 하여 어두운 곳에서 약 10cm 전개시킨 다음



**Scheme 2**—Preparation of Eudragit RS<sup>®</sup> microcapsules using a phase separation method by non-solvent addition.

박층판을 바람에 말리고 단과 자외선 및 요오드 증기를 쬐어 표준액 및 검액의 반점을 비교 확인하였다.

**마이크로캡셀의 입도분포시험**—MC시료의 입도분포는 입도가 다른 여러 대한약전 표준체를 순차로 sieve shaker에 장치하고 시료를 상단 체 위에 올려 놓고 5분간 진동을 주어 여러 입도구획으로 분급한 다음 각각의 체위에 잔류하는 MC의 무게를 달아 입도분포를 측정하였다.

**마이크로캡셀중의 아스피린 정량**—MC시료 약 100mg을 정밀히 달아 메탄올<sup>33)</sup>을 넣어 30분간 흔든 다음 메탄올을 넣어 적절히 희석한 다음 메탄올을 대조로 파장 278nm<sup>31)</sup>에서 검액의 흡광도를 측정하고 미리 작성한 검량선으로부터 아스피린의 함량을 산출하였다.

**아스피린의 방출시험**—일정한 입도분포를 갖는 MC시료를 가지고 대한약전 제 2액(pH6.8) 900ml를 시험액으로 하여 회전검체통법으로 약물의 방출시험을 행하였다. 시험액을 37±0.5°C

로 유지하면서 아스피린으로서 250mg에 해당하는 양을 정밀히 달아 내면을 80~100mesh의 nylon망<sup>14)</sup>으로 둘러싼 회전검체통에 넣고 시험액에 시험기의 하단과 용기 밑의 내측 중앙과의 거리를 25±2mm가 되도록 회전축을 고정하고 100rpm으로 회전시키면서 일정한 시간 간격으로 5ml씩 취하여 시험액을 넣어 25ml가 되도록 정확히 희석하고 파장 278nm<sup>32)</sup>에서 흡광도를 측정한다. 다음 미리 작성한 검량선으로부터 방출량을 산출하였다. 방출액 채취후 즉시 시험액 5ml를 넣어 용량을 일정하게 유지하였다.

**주사형 전자현미경 관찰**—여러 조건에서 제조한 MC의 피막형성과 표면구조를 비교 검토하기 위하여 주사형 전자현미경으로 관찰하였다. 시료를 금증착기(IB-3, Eiko Engineering Ioncoater)에 넣고 진공도 0.15 Torr 및 6~7mA의 조건에서 7분간 입자표면을 순금으로 피복하고 촬영용 시료로 하였다. 다음에 시료를 주사형 전자현미경 본체(Hitachi S-510형)내에 장착하고 가속전압 10kV에서 촬영을 행하였다.

**피막두께의 측정**—피막의 평균 두께는 Madan 등<sup>33)</sup>의 식에 의하여 구하였다.

$$\text{피막두께} = \frac{W_w}{W - W_w} \cdot \frac{\rho}{\rho_w} \cdot \frac{d}{6} \quad (1)$$

단,  $W$ : MC의 중량,  $W_w$ : 피막물질의 중량,  $\rho_w$ : 피막물질의 비중,  $\rho$ : 아스피린의 비중,  $d$ : 아스피린의 평균입경

$\rho_w$  및  $\rho$ 는 pycnometer를 사용하여 cyclohexane을 사용하여 측정하였다. 건조시료를 사용하고 팽윤이나 흡수를 피하기 위하여 수초내에 용량을 조절하였다.

**아스피린 마이크로캡셀의 안정성 시험**—평균 입자도가 다른 여러 아스피린을 가지고 핵물질 대 피막제의 비율을 1:0.5로 하여 제조한 MC로부터 아스피린으로서 50mg에 해당하는 양을 정확히 취하고 따로 아스피린 단독 50mg을 취하여 탄산수소나트륨 50mg과 각각 잘 섞고 37°C 및 상대습도 75.1%의 조건에 보존하면서 경시적으로 시료를 메탄올에 녹여 100ml로 하고 여과한 다음 여액 5ml를 취하여 메탄올로 정확히 50ml로 하고 파장 305nm에서 메탄올을 대조로

하여 검액의 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량선으로부터 살리실산의 양<sup>30)</sup>을 구하고 아스피린의 잔존량을 산출하였다.

### 실험결과 및 고찰

**Chloroform-Cyclohexane** 용매계에서의 아스피린 용해성—비용매 첨가법에 의하여 Eudragit RS의 상분리를 유도하기 위해서는 먼저 Eudragit RS를 용해성이 양호한 chloroform<sup>34)</sup>에 녹이고 피막물질이 녹지 않는 cyclohexane을 적가하여 그 혼합용매계에서 Eudragit RS®의 용해도를 감소시켜야 한다. 동시에 핵물질인 아스피린은 피막물질의 chloroform 용액이나 비용매에 녹아서는 안된다.

Eudragit RS의 chloroform-cyclohexane계에서의 용해도는 Donbrow 등<sup>27)</sup>에 의하여 검토되어 30w/w% chloroform 중에서는 1.3w/w% 및 10w/w%에서는 0.03w/w%로 현저히 용해성이 저하되어 상분리됨을 알 수 있다. 그러나 chloroform중 아스피린의 용해성을 무시할 수 없으므로 chloroform중 cyclohexane의 첨가비율을 증가시키면서 아스피린의 용해성을 검토한 결과 Fig. 1에서와 같이 chloroform 단독에서는 1.46 w/v%로 용해되었으나 20v/v% chloroform에서는 그 용해도가 0.12w/v%으로 저하되었다. 한편 Eudragit RS® 3g을 chloroform 40ml에 녹인 액에 PIB 5%를 함유하는 cyclohexane을 적가하

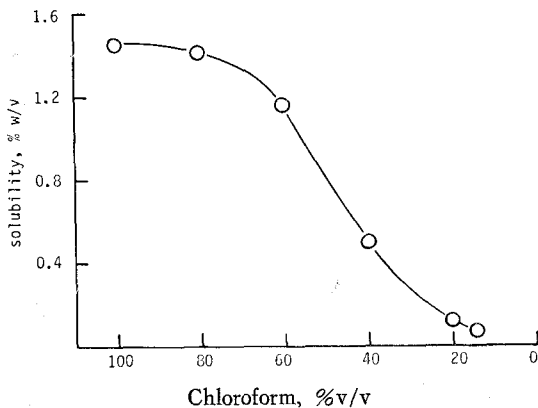


Fig. 1-Solubility of aspirin in chloroform-cyclohexane system at 25°C.

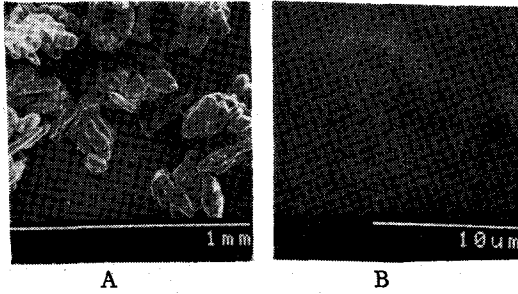
여 상분리가 일어나기 시작하는 소비량은 약 84ml이었다. 따라서 Eudragit RS® 3g을 chloroform 40ml에 녹이고 cyclohexane 80ml를 가하여 섞고 이것에 아스피린 입자 6g을 분산시키고 비용매를 일정속도로 적가하는 방법을 택하였다. 이 조건에서 아스피린의 용해도는 약 0.3~0.4 w/v%로 저하된다.

상분리 유도제가 마이크로캡셀 형성에 미치는 영향—EC의 상분리 유도제로 검토된 butyl rubber, polyethylene 및 PIB중 PIB가 가장 유용한 상분리제이었음<sup>8,14)</sup>에 착안하여 비수용매중 Eudragit RS®의 상분리에 미치는 PIB의 영향을 검토하였다.

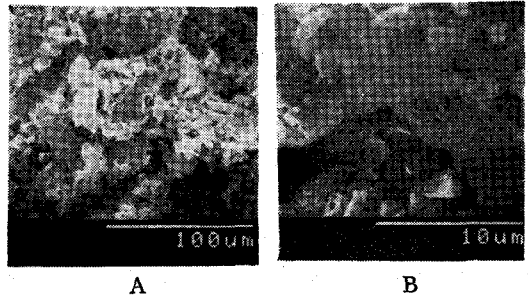
PIB 5%를 함유하는 chloroform용액 40ml에 Eudragit RS® 3g을 넣어 녹이고 5% PIB 함유 cyclohexane 80ml를 넣어 섞고 25°C에서 5% PIB함유 cyclohexane 120ml를 300rpm으로 교반하면서 1ml/min의 속도로 적가하여 Eudragit RS®만을 상분리시키고 이를 여과하고 cyclohexane으로 씻어 25°C에서 감압건조한 다음 주사형 전자현미경(이하 SEM으로 약함) 관찰을 하였다. 그 결과는 Fig. 2와 같다. 이에서 보면 매우 매끈한 상분리가 이루어졌으며 3,000배의 고배율에서도 그 표면이 매우 치밀하고 균일함을 알 수 있다.

또 MC의 제법에 따라 PIB를 첨가하지 않은 경우와 첨가한 경우 각각 얻어진 MC의 입도분포는 Table I에서와 같이 PIB가 첨가되지 않은 경우는 응집현상을 보여 주어 그 입도가 420 $\mu$ m 이상이 약 80%이었으나 PIB의 첨가시는 매우 균일하고 입도가 125~297 $\mu$ m의 것이 약 90%이었다. 또한 Fig. 3의 SEM 관찰에서도 PIB를 첨가하지 않고 만든 MC는 매우 거칠고 불균일하며 응집체의 형성이 많았다.

이와 같은 결과는 방출시험에서도 반영되어 Fig. 4에서와 같이 PIB가 없는 경우 50% 방출시간( $t_{50\%}$ )이 약 40분이었으나 PIB의 첨가시는 약 60분으로 방출시간이 지연되었다. 이는 MC로부터의 핵물질의 방출이 피막물질의 두께, 공극율, 비중 및 기타 막특성과 같은 인자<sup>4,33)</sup>와 관련되어 있다는 점을 고려할 때 PIB의 첨가로 보



**Fig. 2**-Scanning electron micrographs of solidified coacervate droplets of Eudragit RS<sup>®</sup> alone.  
Key: A, ×50 ; B, ×3,000



**Fig. 3**-Scanning electron micrographs of aspirin microcapsules prepared without PIB.  
Key: A, ×150; B, ×3,000

**Table I**-Sieve analysis of microencapsulated aspirin using Eudragit RS<sup>®</sup> in the absence and presence of PIB.

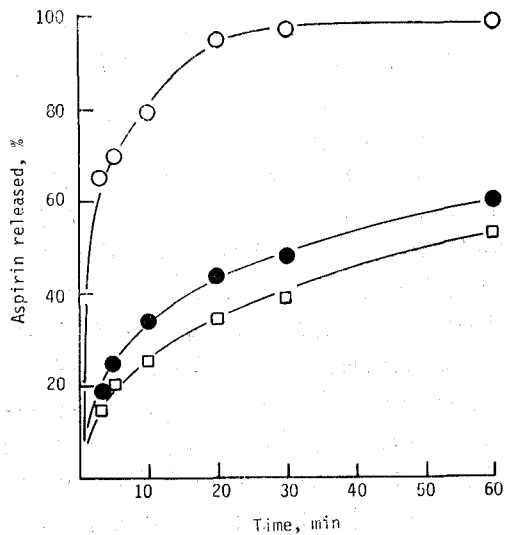
Size range, μm	In the absence of PIB	In the presence of PIB
>1,000	19.0	0
420~1,000	60.5	0.5
297~420	12.7	0.2
149~297	7.8	58.3
125~149	0	41.0
<125	0	0

다 균일한 피막형성이 이루어져 방출이 억제된 것으로 생각된다.

폴리이소부틸렌의 분자량 및 농도의 영향—피막제로 Eudragit RS<sup>®</sup>에 대한 상분리제로는 분자량 380,000의 PIB(Oppanol B<sub>50</sub>)<sup>26)</sup>만이 사용되었음을 고려하여 분자량이 다른 세가지 등급을 상분리제로 하여 MC를 조제하였다. 분자량이 각각 60,000, 380,000 및 1,270,000인 Oppanol B12, B50 및 B100을 가지고 B12 및 B50은 5% cyclohexane 용액으로, B100은 점성을 고려하여 2% cyclohexane 용액으로 하여 MC를 제조하여 얻은 입도분포는 Table II와 같다.

이에서 보면 응집성의 순서는 B12>B100>B50의 순으로 나타났다. B100의 경우는 상분리 후 기력에 다량의 응집체가 형성되어 그 수율이 52.2%이었으나 B12 및 B50은 수율이 각각 73.1% 및 85.9%이었다.

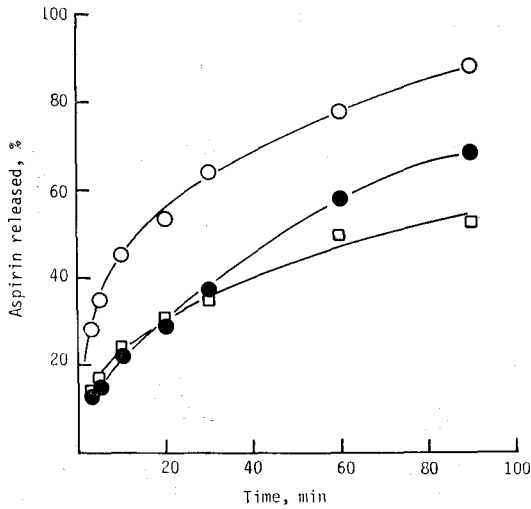
한편 125~420μm의 MC를 가지고 방출시험을 행한 결과 Fig. 5에서와 같이 약물방출은 Oppanol



**Fig. 4**-Release of aspirin from microcapsules prepared in the absence and presence of coacervation-inducing agent.  
Key: ○, uncoated aspirin; ●, without PIB; □, with 5% PIB

**Table II**-Sieve analysis of microencapsulated aspirin using Eudragit RS<sup>®</sup> and different grades of PIB.

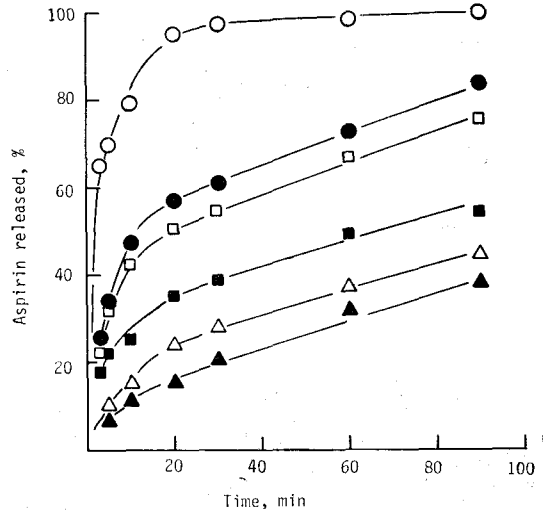
Size range, μm	PIB		
	B12	B50	B100
>1,000	18.1	0	0.2
420~1,000	64.3	0.5	21.7
297~420	13.5	0.2	28.0
125~297	4.1	99.3	50.1
<125	0	0	0



**Fig. 5**—Release of aspirin from 125~420 $\mu$ m Eudragit RS<sup>®</sup> coated microcapsules coacervated with different grades of PIB at 37°C, pH6.8 and 100rpm

Key; ○, 5% Oppanol B12  
●, 2% Oppanol B100  
□, 5% Oppanol B50

B12>B100>B50의 순으로 나타났다. 이로 볼 때 입도의 균일성 및 약물방출 면에서 B50이 본 실험조건에서 가장 양호하였다. 따라서 Oppanol B50을 택하여 그 첨가농도를 3, 5 및 7%로 달리 하여 MC를 제조하였다. 7%인 경우 용액의 점성이 높았고 응집이 다소 생성되었으며 3%인 경우도 입자간의 응집이 다소 나타난 반면 5%를 사용한 경우는 비교적 양호한 입도를 보여 주었다. 이러한 결과는 Benita 등<sup>26)</sup>이 PIB의 묽은용액(약 4w/w%)에서는 Eudragit RS<sup>®</sup>를 상분리시켜 MC를 제조한 경우 응집이 일어나고 약 8%의 높은 농도에서는 매우 점성이 높았다고 보고한 결과와 일치된다. 또한 이는 Benita 등<sup>10)</sup>이 EC만을 PIB로 상분리시키는 경우도 2% PIB로는 많은 응집체가 형성되었고 3~4% 이상에서는 개개 droplet으로 상분되었다고 한 것과는 일치되었다. 이의 이유로는 묽은 PIB 용액에서는 PIB가 상분리된 droplet의 표면을 충분히 도포하지 못하여 인접 EC droplet의 PIB 분자들 사이에 molecular bridge가 형성되어 droplet의 안정



**Fig. 6**—Release of aspirin from 149~297 $\mu$ m Eudragit RS<sup>®</sup> coated microcapsules prepared with different core-wall ratios at 37°C, pH6.8 and 100rpm.

Key: ○, uncoated aspirin(105~210 $\mu$ m); ●, 1:0.1; □, 1:0.3; ■, 1:0.5; △, 1:1; ▲, 1:1.5

화효과가 감소되어 응집되는 것으로 설명하였다. 5% PIB를 사용하여 Eudragit RS<sup>®</sup>만을 상분리시킨 droplet은 Fig. 2와 같이 표면이 치밀하고 매끈한 상분리 입자를 관찰할 수 있었다.

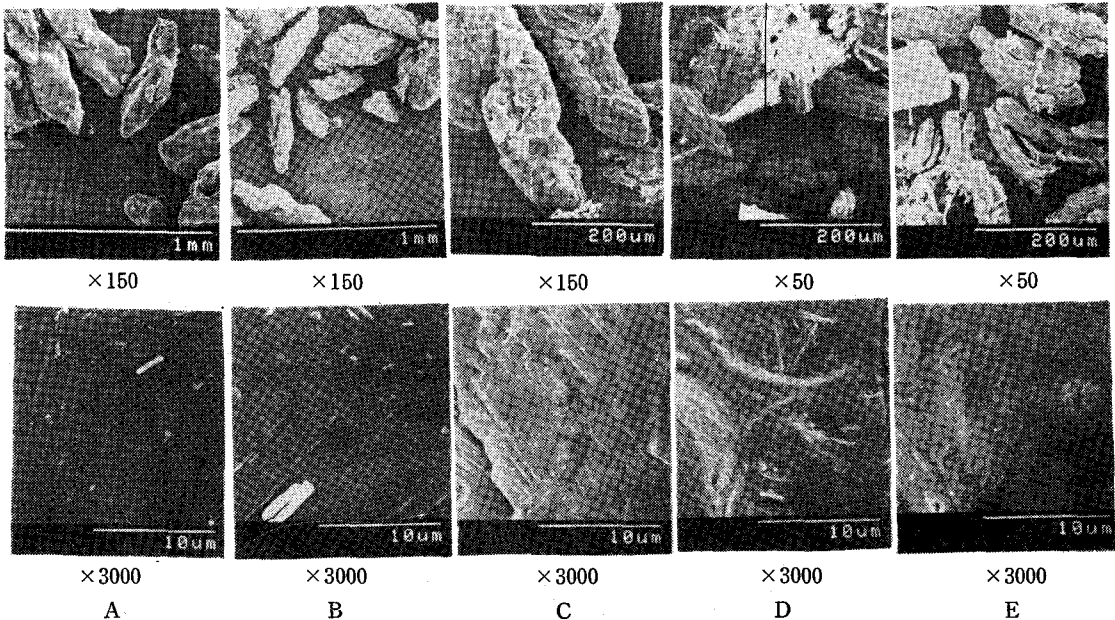
또 PIB의 농도를 달리 하여 제조한 아스피린 MC의 방출거동을 검토한 결과 3 및 7% PIB를 사용한 경우는 거의 동등한 방출율을 보였으나 5%의 사용시는 다소 지속 방출성을 나타내었다.

**핵물질과 피막제 비율의 영향**—아스피린을 6g (105~210 $\mu$ m)으로 고정시키고 Eudragit RS<sup>®</sup>를 각각 0.6, 1.8, 3, 6 및 9g씩으로 변동시켜 제조한 MC에 대하여 입도시험을 한 결과는 Table III과 같다.

이에서 보면 핵물질 대 피막제의 비율이 1:0.1, 1:0.3 및 1:0.5에서는 거의 125~297 $\mu$ m의 매우 균일한 입도분포를 보였으나 피막물질의 비율이 1:1 이상 증가하면 응집체의 형성으로 입도가 297~1,000 $\mu$ m으로 증가되었다. 또 125~1,000 $\mu$ m의 시료에 대하여 방출시험을 시행한 결과 Fig. 6에서와 같이 피막제의 비율이 증가함에 따라 방출율이 현저히 저하되었다.

**Table III**-Sieve analysis of aspirin microcapsules manufactured at different core-wall ratios.

Size range, $\mu\text{m}$	Core-wall ratio at manufacture				
	1:0.1	1:0.3	1:0.5	1:1	1:1.5
>1,000	0	0	0	0	0
420~1,000	0	0	0.5	47.9	84.4
297~420	0	0	0.2	18.6	12.9
149~297	41.4	56.4	58.3	33.5	2.7
125~149	58.6	43.6	41.0	0	0
<125	0	0	0	0	0

**Fig. 7**-Scanning electron micrographs of aspirin microcapsules coated with Eudragit RS<sup>®</sup> polymer at different core-wall ratios.

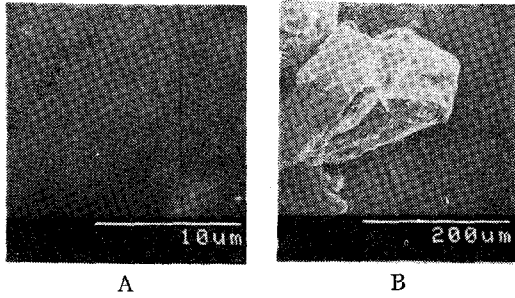
Key: A, 1:0.1; B, 1:0.3; C, 1:0.5; D, 1:1; E, 1:1.5

또한 이들 각 시료를 가지고 SEM을 관찰한 결과는 Fig. 7과 같다. 이에서 보면 1:0.1 및 1:0.3에서는 거의 모두 개개의 입자코팅이 얻어졌으며 그 이상의 비율에서는 코팅된 입자가 응집된 matrix형 MC를 보여 주고 있다. 따라서 본 연구에서는 약물방출의 지속화를 고려하여 1:0.5의 비율로 하고 여러가지 조건에서 MC를 제조하였다.

Fig. 8은 1:0.5의 비율로 제조된 시료에 대하여 3시간 동안 방출시험을 행한 후 SEM으로 관찰한 것이다. 이에서 보면 방출시험 후 피막의

원형이 그대로 남아 있으며 그 피막 표면에 함몰부가 형성되었다. 이는 Eudragit RS<sup>®</sup>가 물에 의해 팽윤되고<sup>28,29)</sup> 부착 응집된 수  $\mu\text{m}$ 의 약물 입자가 방출된 부위를 나타낸 것으로 생각된다. 3,000배율에서 약간 나타난 미세공을 Fig. 7의 C의 표면구조와 비교할 때 수분의 침투 및 약물의 용해·확산 과정중에 형성된 것으로 생각된다.

비용매 첨가속도 및 첨가량의 영향—MC의 제법을 동일하게 하고 비용매의 첨가속도 및 첨가량을 달리하여 조제한 177~297 $\mu\text{m}$ 의 MC로부터



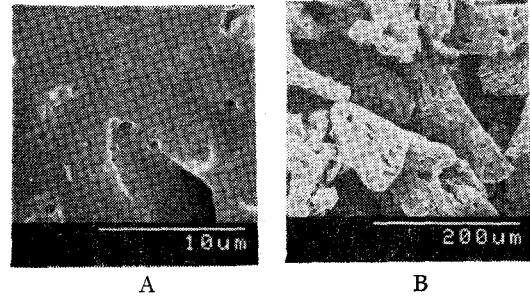
**Fig. 8**—Scanning electron micrographs of microcapsules after release of aspirin into pH6.8 buffer at 37°C  
Key: A,  $\times 150$ ; B,  $\times 3,000$

아스피린의 방출시험을 행하였다. 비용매의 첨가속도는 피막의 표면구조에 영향을 주어 약물의 방출속도에 영향을 미칠 것으로 생각된다.<sup>27)</sup> 본 연구에서는 첨가속도가 빠를수록 응집입자가 다소 형성되었고 아스피린 MC의 경우 방출지연이 분당 첨가속도 1ml>5ml>10ml의 순으로 나타났으나 유의성 있는 차이는 없었다. 또한 첨가속도를 1ml/min로 하고 비용매의 첨가량을 60, 90 및 120ml로 달리 한 경우에도 아스피린의 방출성은 상호간에 현저한 차이가 없었다.

이와 같은 결과는 MC의 제조에 있어서 그 첨가량과 첨가속도에 크게 영향을 받지 않고 비교적 방출성이 균일한 MC의 제조가 가능함을 의미한다.

**밀폐제의 영향**—Eudragit RS<sup>®</sup>로 제조된 MC에 밀폐제를 적용한 보고가 없음을 착안하여 EC의 MC에 응용된 수중 왁스류중 약물방출지연효과가 가장 우수한 paraffin wax<sup>12)</sup>를 밀폐제로 하여 Eudragit RS<sup>®</sup>에 적용하였다.

Paraffin wax를 0.1, 0.5, 3.0 및 10%되게 cyclohexane에 녹이고 핵물질 대 피막제의 중량 비율을 1 : 0.5로 조제한 177~297 $\mu$ m의 MC를 처리하여 밀폐하였다. 10% paraffin wax로 처리한 아스피린 MC에 대하여 SEM 관찰을 행한 결과 Fig. 9에서와 같이 표면이 매끈하고 Fig. 7의 C에 비하여 표면구조가 치밀함을 알 수 있다. 이들 시료를 가지고 방출시험을 행한 결과는 Fig. 10과 같다. 이에서 보면 밀폐제의 농도가 높아질수록 약물방출이 현저히 억제되었다. 0.1 및



**Fig. 9**—Scanning electron micrographs of aspirin microcapsules sealed with 10% paraffin wax in cyclohexane.  
Key: A,  $\times 150$ ; B,  $\times 3,000$

0.5% 농도로 처리한 경우는 90분대에 약 50%의 약물방출을 보였으나 3% 이상에서는 90분 후에도 약물방출율이 20% 이내이었다.

Deasy 등<sup>5)</sup>이 EC를 사용하여 핵물질 대 피막제의 비율이 1 : 1인 살리실산나트륨 MC를 제조하고 5, 10, 20%의 밀폐제를 처리한 다음 방출시험을 행한 결과 유의성 있는 방출지연을 얻었고 그 방출기구는 주로 확산이었으며 고분자의 팽윤 및 약물결합 등이 복잡하게 관여된 것으로 보고하였다. 그러나 본 Eudragit의 경우는 핵물질 대 피막제의 비율이 1 : 0.5로 피막제 비율이 낮은데도 불구하고 낮은 농도의 밀폐제 처리로도 방출지속 효과가 현저하였다.

**약물방출기구**—MC로부터의 약물방출기구를 나타내는 주된 모델로는 매트릭스 모델, 1차 모델 및 영차 모델<sup>11,13,26)</sup>이 있다. 밀폐처리를 하지 않은 MC와 밀폐처리한 MC로부터 아스피린의 방출량을 가지고 (2)식의 매트릭스 모델과 (3)식의 1차 모델에 따라 각각 방출속도정수와 상관계수를 구한 결과는 Table IV와 같다.

$$Q' = K't^{1/2} \quad (2)$$

단,  $Q'$ : MC의 표면적  $S$ 로부터 방출된 총약물량,  $t$ : 시간,  $K'$ : 겉보기 square root release constant

$$\log A' = -\frac{Kt}{2.303} + \log A_0 \quad (3)$$

단,  $A'$ : MC중 남아 있는 약물량( $A_0 - Q'$ ),  $A_0$ : MC중 약물의 초기량,  $K$ : 1차방출속도정수,  $t$ : 시간

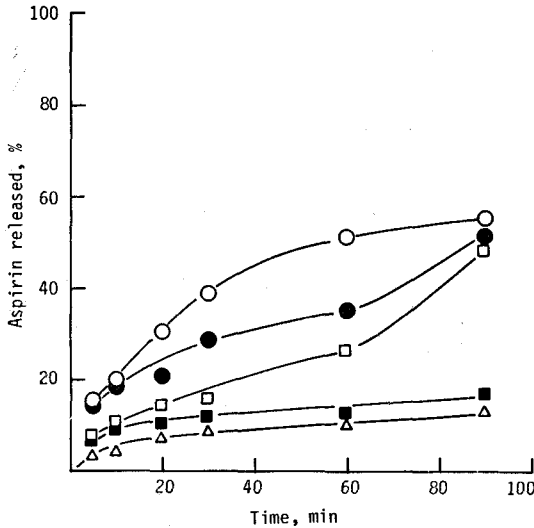
이에서 보면 시료별로 (2)식에 의한 상관계수



**Table IV**-Comparison between linearization of release rate data by first-order and diffusion treatments for aspirin microcapsules using Eudragit RS® polymer.

% Sealant treated	Release rate constant		Correlation coefficient of plots of $dQ'/dt$ versus	
	$K'^a$ , mg/min <sup>1/2</sup>	$K'^b$ , min <sup>-1</sup> (×10 <sup>3</sup> )	$1/Q'$	$Q'$
0	14.38(0.9958)	8.72(-0.9942)	0.9883	-0.9151
0.1	10.39(0.9865)	5.41(-0.9767)	0.9658	-0.8866
0.5	8.44(0.9709)	4.08(-0.9870)	0.9590	-0.7942
3.0	3.63(0.9874)	1.53(-0.9480)	0.9284	-0.8526
10.0	3.24(0.9593)	1.29(-0.9124)	0.9471	-0.8692

<sup>a)</sup>Calculated from Eq. (2). <sup>b)</sup>Calculated from Eq. (3).



**Fig. 10**-Release of aspirin from Eudragit RS® coated microcapsules sealed with paraffin wax solution of different concentrations at 37°C, pH 6.8 and 100rpm.

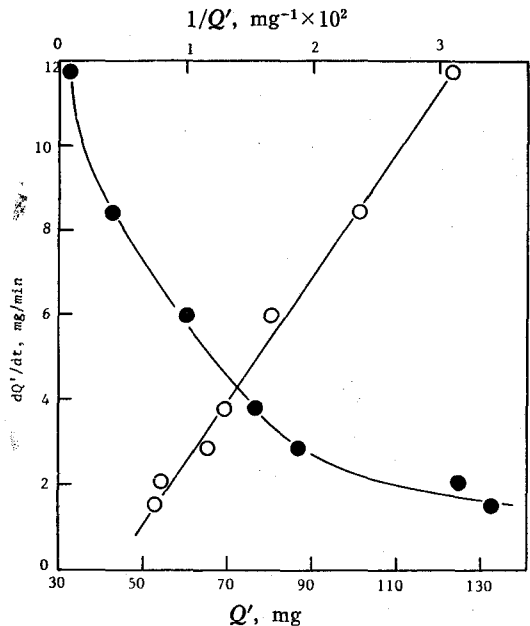
Key: ○, non-treated microcapsules; ●, 0.1%; □, 0.5%; ■, 3%; △, 10%

가 0.9593~0.9958로 (3)식에 의한 -0.9124~-0.9942보다 높게 나타났으나 1차식에 의한 방출도 무시할 수 없으므로 두 식의 미분형을 사용하여 다시 더 확인하였다.<sup>11)</sup> (2)식을 미분하면 확산이 율속인 경우 방출속도( $dQ'/dt$ )는  $Q'$ 의 역수에 비례하는 (4)식이 얻어진다.

$$\frac{dQ'}{dt} = \frac{K'^2}{2Q'} \quad (4)$$

여기서  $Q'$ 는  $t$ 시간 동안 방출된 총약물량이다.

또 1차식인 (3)식을 미분하면  $dQ'/dt$ 는  $Q'$ 에 비례하는 (5)식이 얻어진다.



**Fig. 11**-Plots of release rate into pH6.80 phosphate buffer of aspirin from Eudragit RS® coated microcapsules against the amount of drug release( $Q'$ ) and the reciprocal of the amount of drug release( $1/Q'$ ).

Key: ●,  $dQ'/dt$  versus  $Q'$  and ○,  $dQ'/dt$  versus  $1/Q'$

$$\frac{dQ'}{dt} = KA - KQ' \quad (5)$$

Fig. 10의 데이터를 가지고 각각  $1/Q'$ [(4)식] 및  $Q'$ [(5)식]에 대하여  $dQ'/dt$ 를 plot하여 각각을 최소자승법에 의한 직선의 상관계수를 구하여 비교한 결과를 Table IV에 나타내었다. 또 밀폐제를 처리하지 않은 MC에 대해 (4)식과 (5)식에 따라 plot한 것이 Fig. 11이다. Table IV와

Fig. 11에서 보는 바와 같이 (4)식에 의한 상관계수가 (5)식에 의한 값보다 훨씬 크게 나타나 MC로부터 아스피린의 방출양식은 Higuchi의 확산식<sup>35)</sup>에 더 잘 맞음을 확인하였다. 이러한 결과는 paracetamol의 방출이 1차식에 따른다는 보고<sup>26)</sup>와는 상반된 것이다.

한편 밀폐처리한 MC의 경우 상관계수가 작아진 것은 방출시험중 피막중 함침된 paraffin wax가 부분적으로 용리되어 아스피린의 방출에 영향을 주었기 때문으로 생각되며 밀폐제에 관한 연구는 더욱 수행되어야 할 것으로 생각된다.

**분해산물**—아스피린 입자의 분해는 주로 대기로부터 수분이 결정표면에 흡착되고 이 흡착층에 아스피린이 용해되어 산촉매반응에 의하여 살리실산과 초산으로 가수분해된다.<sup>36)</sup> 본 MC의 제법은 이와 같은 수분의 영향을 고려하여 비극성 용매제에서 시행되었으나 제조과정중 피막제, 상분리제 및 밀폐제등과의 반응성을 확인하기 위하여 여러 조건에서 제조한 MC를 메탄올에 녹여 박층크로마토그래피를 실시한 결과 Rf 0.70 근처에서 아스피린의 단일 반점만이 확인되어 제조과정중 분해는 일어나지 않는 것으로 생각

된다.

**마이크로캡셀의 입자도가 약물방출에 미치는 영향**—일반적으로 난용성 약물의 용출은 Noyes-Whitney의 식에 따라 입자경이 작을수록 표면적인 증가하여 용해속도가 빠르다. 핵물질 대 피막제의 비율을 1 : 0.5로 조제한 MC를 사별하여 여러 입도군으로 분류하고 각각에 대하여 방출시험을 행한 결과 Fig. 12에서와 같이 입도가 감소할수록 약물방출이 증가하였는데 이는 입도가 작을수록 시험액에 접촉하는 MC의 표면적이 커진 때문으로 생각된다.

**시험액의 pH가 약물방출에 미치는 영향**—아스피린은 pKa 3.5의 약산성 약물이다. 시험액의 pH가 변화되면 그 용해성의 변화가 예상된다.

이와 같은 관점에서 149~210 $\mu$ m의 아스피린 단독 및 Eudragit RS®를 이용한 125~149 $\mu$ m 아스피린 MC를 시료로 하여 pH1.2(약전 제 1액), 4.0(McIlvaine 완충액) 및 6.8 완충액(약전 제 2액)에서 방출시험을 행하였다. 약물 단독인 경우는 Fig. 13의 A에서와 같이 pH가 높아짐에 따라 방출율이 증가한 반면 MC인 경우는 Fig. 13의 B와 같이 pH비의존적인 약물방출을 보여주었다. 이는 액성의 변화에 따른 MC중 아스피린의 용해속도의 변화가 고분자 막을 통하여 약물의 확산이 율속됨을 의미한다.

이와 같은 약물방출의 pH비의존성은 대부분의 약물이 약산, 약염기성 약물임을 고려할 때 위장관의 pH변화에 따른 생체내 이용율의 변화를 줄이고 생물학적 동등제제의 개발에 유용한 정보라고 생각된다.

**시판제제와의 비교**—아스피린이 해열·진통 정제로서 널리 사용되고 있고 위장장해등의 부작용을 경감시키기 위해 EC를 사용하여 만든 아스피린 MC를 타정한 정제 및 장용정등이 개발되어 있으나 지속방출성을 갖는 새로운 제형을 개발할 필요성이 아직 많이 남아 있다.<sup>30)</sup>

Fig. 14는 시판제제 및 177~297 $\mu$ m 아스피린 MC의 용출을 비교한 것이다. 시판 아스피린 나정(B사제, 500mg/tab.)은 20분 이내에 90% 이상이 용출되어 속용출성을 보여 주었고 MC를 타정한 시판 정제(R사제, 500mg/tab.)는 60분

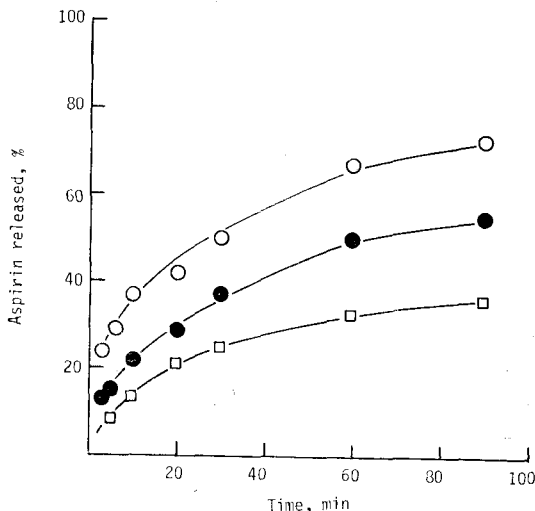
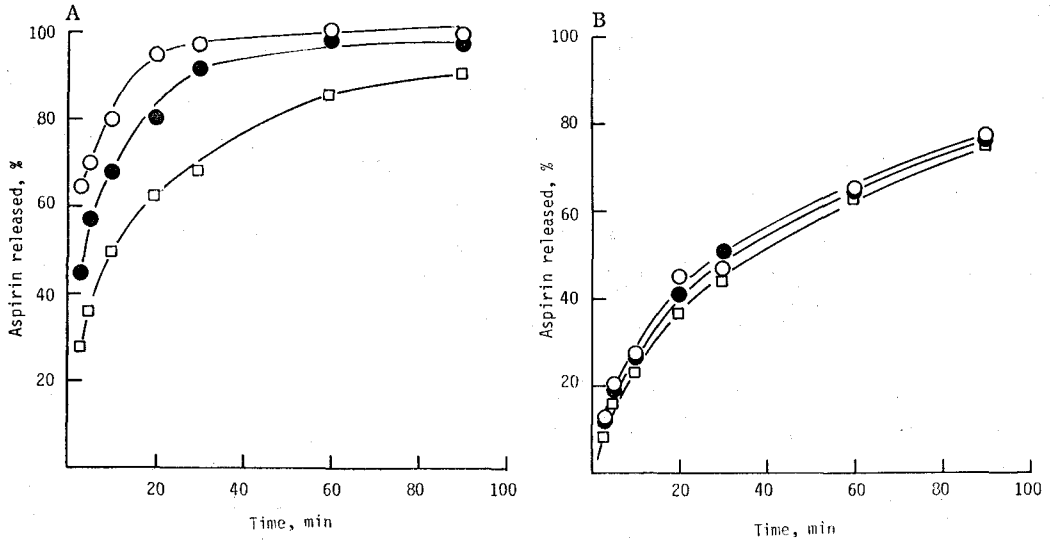


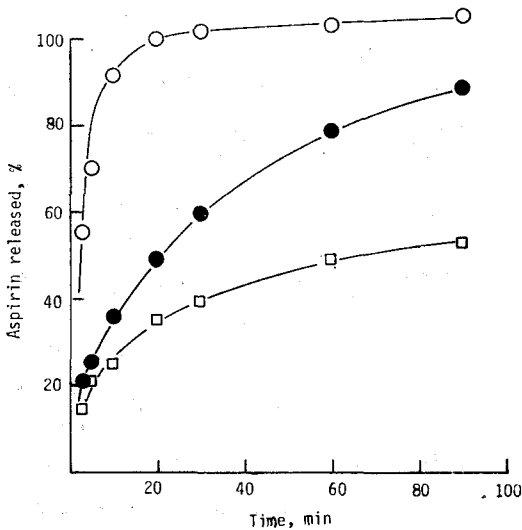
Fig. 12—Release of aspirin from Eudragit RS® coated microcapsules with different particle size ranges.

Key: ○, 149~177 $\mu$ m; ●, 177~297 $\mu$ m;  
□, 420~1,000 $\mu$ m



**Fig. 13**-Effect of pH on the dissolution behaviors of aspirin alone (A) and 125~149 $\mu$ m Eudragit RS<sup>®</sup> coated aspirin microcapsules. (B) in various buffer solutions.

Key:  $\circ$ , pH6.8;  $\bullet$ , pH4.0 and  $\square$ , pH1.2



**Fig. 14**-Comparison of dissolution of aspirin from Eudragit RS<sup>®</sup> coated microcapsules and commercially available aspirin preparations at 37°C, pH6.8 and 100rpm.

Key:  $\circ$ , commercial aspirin plain tablets  
 $\bullet$ , commercial tablets prepared with EC coated aspirin microcapsules  
 $\square$ , 177~297 $\mu$ m Eudragit RS<sup>®</sup> coated aspirin microcapsules

에 약 80%의 용출을 나타내었으나 본 연구에서 검토한 MC는 60분에 약 30~40%의 서방출성을 보여 주었다.

이와 같은 사실로 볼 때 서방출성 아스피린 MC의 개발에 Eudragit RS<sup>®</sup>가 피막제로서 유용하게 응용될 수 있다고 생각되며 Eudragit RS<sup>®</sup>를 이용한 아스피린 MC의 제제화 및 생물약제학적 특성에 관한 연구가 더욱 기대된다.

**마이크로캡셀중 아스피린의 안정성**—아스피린은 단미 또는 다른 해열진통제, 제산제 등과의 병용으로 널리 쓰이고 있으나 타약제와의 배합시 공용혼합물이 형성되는 수가 많고 특히 수분의 존재시 산·염기촉매 가수분해를 받기 쉽다. 이러한 배합변화 및 가수분해는 아스피린을 마이크로캡셀화하여 상호간의 접촉이나 수분의 침투를 줄이므로서 안정화를 기할 수 있다고 생각된다. 이러한 관점에서 420~500 $\mu$ m, 210~350 $\mu$ m 및 177~210 $\mu$ m 입도 범위의 아스피린 3군을 취하여 핵물질 대 피막제의 중량비를 1:0.5로 고정하고 3종의 MC를 제조하였다. Madan 등<sup>33)</sup>의 식에 따라 피막두께를 측정된 다음 각각의 MC와 탄산수소나트륨을 같은 중량비로 섞고 상대 습도 75.1% 및 37°C의 가혹조건에 보존하면서

**Table V**-Residual amount (mg) of aspirin in Eudragit RS<sup>®</sup> coated microcapsules at accelerated storage conditions.

Sample <sup>a)</sup>	Wall thickness, $\mu\text{m}$	Storage period, hr			
		Initial	89	213	304
Intact aspirin <sup>c)</sup>	—	50(100) <sup>b)</sup>	19.83(39.66)	18.43(36.86)	11.05(22.10)
Microcapsule A <sup>d)</sup>	16.2	50(100)	25.48(50.97)	24.81(49.62)	19.74(39.48)
Microcapsule B <sup>e)</sup>	18.5	50(100)	33.70(67.40)	30.31(60.62)	29.91(59.82)
Microcapsule C <sup>f)</sup>	27.3	50(100)	34.77(69.54)	30.55(61.10)	30.28(60.56)

<sup>a)</sup>Each sample was mixed with the equal quantity of sodium bicarbonate and stored at 37°C and 75.1% RH. <sup>b)</sup>Percentage of residual aspirin. <sup>c)</sup>420~500 $\mu\text{m}$ . <sup>d)</sup>Manufactured from 420~500 $\mu\text{m}$  aspirin. <sup>e)</sup>Manufactured from 177~210 $\mu\text{m}$  aspirin. <sup>f)</sup>Manufactured from 210~350 $\mu\text{m}$  aspirin.

경시적으로 아스피린의 잔존량을 구하였다.

한편 핵물질의 입자도가 클수록 표면적이 감소하여 핵물질 대 피막제의 중량비가 일정할 경우 피막두께가 증가될 것으로 예상되나 본 연구에서는 아스피린의 입자도가 420 $\mu\text{m}$ 를 넘는 경우는 피복율이 저하하여 오히려 피막두께가 감소된 것으로 나타났다. 그러나 177~350 $\mu\text{m}$  범위의 아스피린은 입도구획별로 표면적의 감소에 따른 두께증가가 나타나 MC의 제조에 적절한 핵물질의 입도범위가 있는 것을 알 수 있다.

Table V에서와 같이 피막두께가 두꺼울수록 아스피린의 잔존율이 높았으며 304시간후 평균 피막두께가 27.3 $\mu\text{m}$ 인 경우는 사용한 핵물질의 입자도(210~350 $\mu\text{m}$ )가 작음에도 불구하고 잔존율이 60.56%로 비교 시험한 아스피린 분말(420~500 $\mu\text{m}$ )과 탄산수소나트륨의 혼합물중 아스피린의 잔존율 22.09%보다 2.74배 높았다. 따라서 고형제에 본 아스피린 MC를 응용함으로써 아스피린의 안정화도 도모할 수 있다고 생각된다.

## 결 론

이상의 연구 결과로부터 얻은 결론은 다음과 같다.

1) Eudragit RS<sup>®</sup>를 피막제로 하여 비용매 첨가에 의한 상분리법에 의하여 피막표면이 치밀하고 응집체 형성에 적으며 정립성이 양호한 아스피린 마이크로캡셀의 제조가 가능하였다.

2) 마이크로캡셀로부터 아스피린의 방출은 핵물질 대 피막제의 비율이 클수록, 마이크로캡셀의 입도자가 클수록, 밀폐제로 paraffin wax의 cyclohexane 용액의 농도가 높을수록 현저히 서방화되었으며 pH비의존적으로 Higuchi의 확산식에 따라 방출되었다.

3) 아스피린 마이크로캡셀과 탄산수소나트륨을 배합한 가혹시험에서 피막두께가 두꺼울수록 아스피린의 안정화 효과가 컸으며 아스피린 분말보다 마이크로캡셀이 훨씬 안정하였다.

4) 이로 보아 Eudragit RS<sup>®</sup>는 마이크로캡셀의 피막제로 폭넓은 응용이 기대되며 방출조절성 아스피린 마이크로캡셀의 제제개발에 Eudragit RS<sup>®</sup>의 응용 가능성이 높다고 사료된다.

## 감사의 말씀

이 연구는 한국과학재단의 연구비 지원(1986년도)에 의하여 이루어졌다. 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) Fanger, G.D., Miller, R.E. and McNiff, R.G.: *U.S. Patent* 3,531,418(1970).
- 2) Powell, T.C.; *U.S. Patent* 3,623,997(1971).
- 3) Salib, N.N., El-Menshawy, M.E. and Ismile, A. A.: Ethylcellulose as a potential sustained release coating for oral pharmaceuticals, *Pharmazie* 31, 721(1975).
- 4) Jalsenjak, I., Nicolaidou, C.F. and Nixon, J.R.:

- The in vitro dissolution of phenobarbitone sodium from ethylcellulose microcapsules, *J. Pharm. Pharmacol.* **28**, 912(1976).
- 5) Deasy, P.B., Brophy, M.R., Ecanow, B.E. and Joy, M.: Effect of ethylcellulose grade and sealant treatments on the production and in vitro release of microencapsulated sodium salicylate, *J. Pharm. Pharmacol.* **32**, 15(1980).
  - 6) Jalsenjak, I., Nixon, J.R., Senjkovic, R. and Stivic, I.: Sustained release dosage forms of microencapsulated isoniazid, *J. Pharm. Pharmacol.* **32**, 678(1980).
  - 7) Senjkovic, R. and Jalsenjak, I.: Effect of ethylcellulose microcapsules, *Pharm. Acta Helv.* **57**, 16(1982).
  - 8) Samejima, M., Hirata, G. and Koida, Y.: Studies on microcapsules I. Role and effect of coacervation-inducing agents in the microencapsulation of ascorbic acid by a phase separation method, *Chem. Pharm. Bull.* **30**(8), 2894(1982).
  - 9) Donbrow, M. and Benita, S.: The effects of polyisobutylene on the coacervation of ethylcellulose and the formation of microcapsules, *J. Pharm. Pharmacol.* **29**(Suppl.), 4(1977).
  - 10) Benita, S. and Donbrow, M.: Coacervation of ethylcellulose: the role of polyisobutylene and the effects of its concentration, *J. Colloid Interface Sci.* **77**, 102(1980).
  - 11) Benita, S. and Donbrow, M.: Release kinetics of sparingly soluble drugs from ethylcellulose-walled microcapsules; theophylline microcapsules, *J. Pharm. Pharmacol.* **34**, 77(1982).
  - 12) Benita, S. and Donbrow, M.: Dissolution rate control of the release kinetics of water soluble compounds from ethylcellulose film type microcapsules, *Int. J. Pharm.* **12**, 251(1982).
  - 13) Donbrow, M. and Benita, S.: Release kinetics of sparingly soluble drugs from ethyl cellulose-walled microcapsules: salicylamide microcapsules, *J. Pharm. Pharmacol.* **34**, 547(1982).
  - 14) Benita, S. and Donbrow, M.: Effect of polyisobutylene. on ethylcellulose-walled microcapsules: wall structure and thickness of salicylamide and theophylline microcapsules, *J. Pharm. Sci.* **71**, 205(1982).
  - 15) Holliday, W.M., Berdick, M., Bell, S.A., and Kiritsis, G.C.: *U.S. Patent* **3**, 524, 910(1970).
  - 16) Morse, L.D.: *U.S. Patent* **3**, 557, 279 (1971).
  - 17) Bakan, J.A. and Powell, T.C.: Long term stability of controlled release pharmaceutical microcapsules prepared by phase separation techniques, Abstracts, 8th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Drugs, Ft. Landerdale, July, 158(1981).
  - 18) Gardner, D.L., Fink, D.J., Patanus, A.J., Baytos, W.C. and Hassler, C.R.: Steroid release via cellulose acetate butyrate microcapsules, in *Controlled Release Polymeric Formulations*, American Chemical Society, Washington D.C., 171(1976).
  - 19) Fukushima, M., Inaba, Y., Koban, S. and Morishita, M.: *U.S. Patent* **3**, 891, 570(1975).
  - 20) Nakano, M., Itoh, M., Juni, K., Sekigawa, H. and Arita, T.: Sustained urinary excretion of sulfamethizole following oral administration of enteric coated microcapsules in humans, *Int. J. Pharm.* **4**, 291(1980).
  - 21) Lehmann, K.O.R., Bossler, H.M., and Drether, O.K.: *Midl. Micromol. Monogr.* **5**, 111(1978).
  - 22) Carli, F., Cappone, G., Colombo, I., Margarotto, L. and Motta, A.: Surface and transport properties of acrylic polymers influencing drug release from porous matrices, *Int. J. Pharm.* **21**, 317(1984).
  - 23) El-Fattah, S.A., Salib, N.N. and El-Massik, M.: A new approach for controlling the release rate of pheniramine aminosaliclylate via solid dispersion in different types of Eudragit, *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **10**, 649(1984).
  - 24) Ghanem, A., Meshali, M. and Hashem, F.: Pharmaceutical study of the coprecipitates of tetracycline with acrylic resins, *Pharm. Acta Helv.* **55**, 61(1980).
  - 25) El-Sayed, A.A., Badawi, A.A. and Fouli, A.M.: Effect of solvent used in the preparation of solid dispersions and microcapsules on the dissolution of drugs, *Pharm. Acta Helv.* **57**, 61(1982).
  - 26) Benita, S., Hoffman, A. and Donbrow, M.: Mi-

- croencapsulation of paracetamol using polyacrylate resins(Eudragit Retard), kinetics of drug release and evaluation of kinetic model, *J. Pharm. Pharmacol.* **37**, 391(1985).
- 27) Donbrow, M., Benita, S. and Hoffman, A.: Microencapsulation of dichlormate and paracetamol with Eudragit Retard polymers using phase separation by nonsolvent addition, *Appl. Biochem. Biotech.* **10**, 245(1984).
- 28) Goto, S., Kawata, M., Nakamura, M. and Aoyama, T.: Effect of magnesium stearate in preparation of Eudragit RS-microcapsules containing drugs, *Yakugaku Zasshi.* **105**, 1087(1985).
- 29) Goto, S., Kawata, M., Nakamura, M. and Aoyama, T.: Role of metal stearates in preparation of Eudragit RS-microcapsules containing sulfamethizole by evaporation process in water phase, *ibid.* **106**, 60(1986).
- 30) Kawashima, Y., Lin, S.Y., Kasai, A., Handa, T. and Takenaka, H.: Preparation of a prolonged release tablet of aspirin with chitosan, *Chem. Pharm. Bull.* **33**, 2107(1985).
- 31) D'Onofrio, G.P., Oppenheim, R.C. and Bateman, N.E.: Encapsulated microcapsules, *Int. J. Pharm.* **2**, 91(1979).
- 32) Ganshirt, H.G. and Podlerman, J.: *Arch. Pharm.* **296**, 73(1963).
- 33) Madan, P.L., Luzzi, L.A. and Price, J.C.: Microencapsulation of a waxy solid: wall thickness and surface appearance studies, *J. Pharm. Sci.* **63**, 280(1974).
- 34) Eudragit RS, data sheet(Info RS-31e), Röhm Pharma, West Germany.
- 35) Higuchi, T.: Mechanism of sustained-action medication: Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices, *J. Pharm. Sci.* **52**, 1145(1963).
- 36) Leeson, L.J. and Mattocks, A.M.: *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.* **47**, 329(1958).