

## 핵정 (核錠) 에 코팅된 필름층 중에 함유되어 있는 말레인산클로르페니라민의 방출특성

유제만 · 심창구<sup>†</sup> · 이민화 · 김신근

서울대학교 약학대학

(1990년 6월 1일 접수)

### Dissolution of Chlorpheniramine Maleate (CMP) from Sustained-Release Tablets Containing CPM in the Coated Film Layer

Jeji-Man Yu, Chang-Koo Shim<sup>†</sup>, Min-Hwa Lee and Shin-Keun Kim

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

(Received June 1, 1990)

Ethylcellulose-PEG 4000 film coated on core tablets was investigated as a potential drug delivery system for the controlled release of chlorpheniramine maleate (CPM). The kinetic analysis of the release data indicated that CPM release followed a diffusion-controlled model, where the quantity released per unit area is proportional to the square root of time. The effect of the film composition, CPM concentration, plasticizer concentration and CPM solubility on the release characteristics were examined. The release rate constant increased as CPM concentration increased. It also increased as the PEG 4000 content in the film increased above 10% (w/w), however, it decreased as the PEG 4000 content increased in the concentration range below 10% (w/w). The release rate constant was not affected by the coated weight on the core tablet. The film-coated tablets which contain CPM only in the coated film layer seemed to be a potential oral drug delivery system for the controlled release of CPM.

**Keywords**— film-coated DDS, chlorpheniramine maleate (CPM), CPM-containing film, ethylcellulose, PEG 4000, release rate constant, diffusion-controlled model, effect of film composition, kinetic analysis.

최근 고분자를 이용한 매트릭스 또는 필름으로부터의 약물방출 조절에 대한 연구가 많이 행해지고 있으며 그 적용 방법으로는 경구투여, 경피투여, 주사, implant 등 많은 방법이 시도되고 있다. 이 중 현재 까지 가장 널리 사용되는 방법은 친수성 고분자, 소수성 고분자 또는 왁스 등을 부형제로 하여 매트릭스, 코팅 또는 마이크로캡셀 등의 형태로 조제하여 경구로 복용할 때 약물의 방출이 지속화 되도록 설계한 경구제제이다. 이러한 약물방출조절의 한 가지 방법으로 약물을 제조과정 중에 고분자 필름내에 혼입시키는 방법이 소개되고 있다. 이는 유기용매에 불

활성인 고분자와 약물을 함께 녹여 균일하게 혼합한 다음 평편한 표면위에 일정하게 분무한 후 유기용매를 제거함으로써 약물이 분산되어 있는 고분자 필름을 얻는 방법으로, 이를 직접 국소부위에 적용시키거나 분쇄하여 부형제를 혼합한 다음 정제로 타정하여 경구로 투여하는 방법, 고분자 필름형태의 마이크로캡셀을 조제하여 사용하는 방법 등이 소개되고 있다.<sup>1-3)</sup>

고분자 매트릭스 또는 필름으로부터의 약물방출 속도는 사용하는 고분자 물질의 종류, 매트릭스 또는 필름의 입체구조, 약물농도 및 첨가제의 성질 등에

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

따라 조절될 수 있음은 이미 여러차례 보고된 바 있다. 이러한 고분자 매트릭스 또는 필름으로부터의 약물 방출의 연구에 사용되어 온 고분자 물질로는 소수성 고분자 물질인 polyethylene,<sup>4-6)</sup> polyvinylchloride (PVC),<sup>7)</sup> ethylcellulose,<sup>8,9)</sup> methyl acrylate-methylmethacrylate,<sup>10,11)</sup> ethylenevinylacetate<sup>12)</sup> 등과 친수성 고분자인 hydroxypropylmethylcellulose(HPMC)<sup>13,14)</sup>와 hydrogel<sup>15)</sup>이 있고 소수성 고분자간, 친수성 고분자간 및 친수성-소수성 고분자간의 copolymer의 이용도<sup>16,17)</sup> 많이 연구되고 있다.

또한 이들 매트릭스 또는 필름의 약물 방출특성 및 필름의 물성을 조절하기 위한 첨가제로서 PEG 4000, diethylphthalate, propyleneglycol 등의 사용에 따른 영향을 시험한 연구 결과도 많이 발표 되어있다.<sup>9,18,19)</sup>

본 실험에서는 이러한 보고들을 토대로하여 소수성 고분자와 약물을 용해시킨 용액을 핵정(核錠)에 분무코팅하여 약물의 방출특성을 관찰하고 이러한 형태의 서방제형의 설계 가능성을 타진하고자 하였다. 고분자물질로서는 ethylcellulose를, 약물로서는 수용성 약물인 말레인산클로르페니라민(CPM)을 사용하여 필름의 입체구조, 약물농도, 첨가제가 핵정의 ethylcellulose 필름 중에 들어있는 CPM의 방출에 미치는 영향 등을 검토하였다.

## 실험방법

### 재료 및 기기

재료로는 ethylcellulose(EC, Hercules, 45~50 cps), 말레인산클로르페니라민(CPM, 합동약품), polyethylene glycol 4000(PEG 4000, Pure Chem) 등을 사용 하였으며, 코팅 용매로는 에탄올(95% 약전 V), 용출용매로는 정제수를 사용하였고 기타 시약은 시판 일급품 또는 특급품을 사용하였다.

기기로는 코팅정의 제조를 위하여 Erweka 만능 제제기를 사용하였고 제조된 코팅정으로부터의 약물방출 특성을 측정하기 위하여서는 용출시험기(Fine DT-600), UV-Spectrophotometer(Pye Unicam SP 8-100) 등을 사용하였다.

### 필름정의 제조

유당과 옥수수전분의 혼합물에 전분호액을 결합제로 가하여 적당한 과립을 만들고 활택제를 섞어

Table I— Specification of the Coated Tablets.

EC/CPM/PEG4000	Weight of coated CPM (mg)	Weight of coated EC (mg)	Weight of tablets (mg)
1:1:0	4.54	13.62	173.2
3:1:0.15	4.38	13.14	173.2
3:1:0.3	2.80	8.40	167.1
3:1:0.3	4.38	13.14	173.7
3:1:0.3	5.79	17.38	179.9
3:1:0.3	7.47	22.41	187.1
3:1:0.6	4.40	13.20	175.2
3:1:0.9	4.20	12.60	175.6
3:0.67:0.3	3.32	14.94	174.7
3:1.5:0.3	3.32	14.94	174.7
3:1.5:0.3	6.87	13.74	176.9

직경 7 mm, 두께 4 mm의 원형 나정을 만들었다. 이 나정을 시험목적에 따라 CPM 및 PEG 4000을 4% EC(에탄올용액)에 용해시킨 용액으로 분무코팅하였다(Table I).

### 약물방출량의 측정

조제된 코팅정은 대한약전 제 5개정 일반시험법에 기술된 용출 시험방법에 따라 시험하였다. 시험조건은 패들법으로 회전속도는 50 rpm으로 하였으며 용출용매는 정제수를 사용하였다.

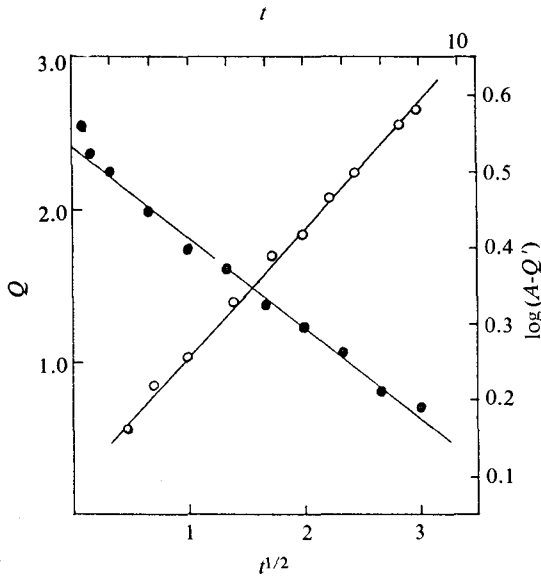
시료 채취는 초기에는 15분, 30분, 1시간 경과시 행하였으며 이후 1시간 간격으로 9~10시간 동안 매회 5.0 ml씩 채취하였고 시료는 정량여지로 여과하여 262 nm에서 용출용매를 대조로 하여 흡광치를 구하였고 미리 구한 검량선으로부터 각 시간대에 방출된 CPM의 양을 구하였다. 각 경우 6정에 대하여 용출시험하고 평균치를 구하였다.

### 약물방출 기전의 규명

약물이 균일하게 분산된 고분자 매트릭스에서의 약물방출은 Higuchi의 확산제어방출식에 적용될 수 있다.<sup>20-22)</sup>

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

이 식에서 Q는 t시간 후의 단위표면적당 방출된 총 약물의 양, D는 매트릭스에서의 약물의 확산계수, A는 매트릭스의 단위표면적당 함유하는 약물량(초기 약물농도), C<sub>s</sub>는 매트릭스 내에서의 약물의 용해도를



**Figure 1**—Comparison between first-order release treatment (●, Eq. 6) and diffusion-control treatment (○, Eq. 3) of the release data of CPM from the EC/CPM/PEG4000 (3:1:0.9)-films coated on the core tablets. Dissolution test was performed according to Paddle Method (50 rpm) of KPV in the distilled water at 37°C.

나타낸다.

한편 매트릭스 내의 granular system에 의해 약물방출이 조절되는 경우, 즉 확산이 과립사이의 모세관을 통해 이루어지는 경우에 시간  $t$ 에서의 매트릭스 단위표면적당 약물방출량  $Q$ 는 다음과 같이 표시할 수 있다.

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

이 식에서  $D$ 는 용출용매에서의 약물의 확산계수,  $C_s$ 는 방출용매에서의 약물의 용해도를 나타내며  $\tau$ 은 각각 매트릭스의 굴곡률(tortursity)과 다공도(porosity)를 나타낸다.

위의 두 식에서  $A \gg C_s$ 일 경우에는 약물방출은 시간의 제곱근에 비례하게 된다. 즉,

$$Q' = K \cdot t^{1/2} \quad (3)$$

이 때  $Q'$ 이 표면적  $S$ 인 필름으로부터 방출된 약물 양이라고 한다면  $Q' = QS$ 가 되고  $K' = KS$ 가 된다. 따라서  $K$ 는 다음과 같이 표시된다.

$$K = [D(2A - C_s) C_s]^{1/2} \quad (4)$$

**Table II**—Comparison Between Correlation Coefficients Obtained by Fitting the CPM Release Data to First-Order and Diffusion-Controlled Equation.

Film composition (EC/CPM/ PEG4000)	First-order	Diffusion- controlled
3/1/0.15	-0.979	0.987
3/1/0.3	-0.974	0.994
3/1/0.6	-0.987	0.993
3/1/0.9	-0.994	0.999
3/1.5/0.3	-0.989	0.994
3/0.67/0.3	-0.981	0.993

또한 granular matrix의 경우에는 다음과 같이 표시된다.

$$K = \left[ \frac{\varepsilon}{\tau} D (2A - \varepsilon \cdot C_s) C_s \right]^{1/2} \quad (5)$$

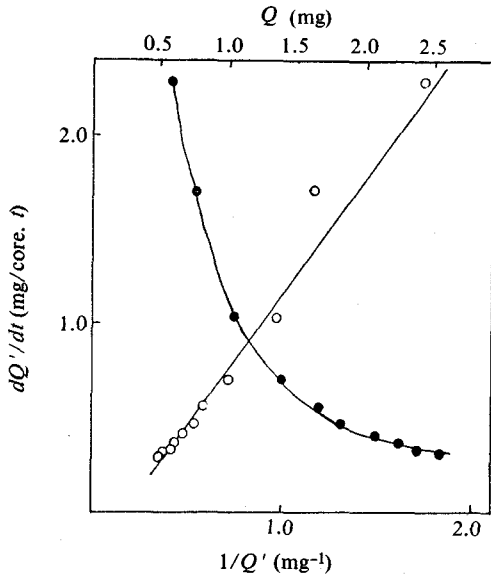
이러한 식은 wax embedded와 그 유사제제에 대하여도 적절한 것으로 판명된 바 있다.

한편 Sciarra와 Gidwani는 매트릭스로부터의 약물방출이 Noyes-Whitney식을 기본으로 하여 매트릭스내의 잔류약물량에 비례하는 1차식에 따른다고 보고하였다. 즉,

$$\log A = \log A_0 - \frac{K \cdot t}{2.303} \quad (6)$$

이 식에서  $A$ 는  $t$ 시간 후의 매트릭스내의 잔류약물량( $A = A_0 - Q$ )이며  $A_0$ 는 초기 약물량,  $K$ 는 1차 속도정수를 나타낸다. 따라서 본 실험에서의 약물방출 기전을 규명하기 위하여 EC/CPM/PEG 4000(3/1/0.9)의 조성으로 분무코팅한 제제에 대한 용출시험 결과를 3식과 6식에 따라 플롯한 결과 Fig. 1과 같은 그래프를 얻었다. 또 Table I의 각 조성으로 만들어진 코팅 정제의 용출시험 결과를 3식과 6식에 따라 플롯하여 얻어진 상관계수( $r$ )는 Table II에서 보는 바와 같이 확산에 의한 약물용출을 나타내는 3식에 대해서는 0.987~0.999, 1차식에 의한 약물용출을 나타내는 6식에 대해서는 -0.974~-0.994로 Higuchi의 확산식에 따른 상관성이 더 좋은 것으로 나타났으나 큰 차이는 볼 수 없었다.

따라서 약물방출 기전을 좀 더 명확히 규명하기



**Figure 2**—Plots of release rate of CPM into the water against the released amount ( $Q'$ ) of CPM (●, Eq. 8) and the reciprocal of the released amount ( $1/Q'$ ) of CPM (○, Eq. 7).

위하여 3식과 6식의 미분형을 이용하여 다시 플롯트하였다.

3식을 미분하면

$$\frac{dQ'}{dt} = \frac{K'^2}{2Q'} \quad (7)$$

즉 확산제어계에서는 약물방출 속도는 시간  $t$  동안 방출된 총 약물양  $Q'$ 의 역수에 비례하게 된다.

또한 6식을 미분하면

$$\frac{dQ'}{dt} = K \cdot A - K \cdot Q' \quad (8)$$

즉, 1차 방출의 경우에는 약물방출 속도는 시간  $t$  동안 방출된 총 약물양  $Q'$ 에 비례하게 된다.

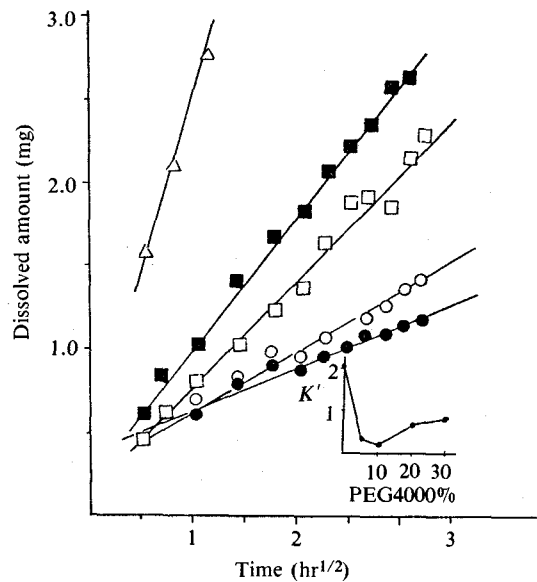
본 실험의 결과를 이 두 식에 대하여 플롯트하여 Fig. 2와 같은 그래프를 얻었다. 각 조성으로 만들어진 코팅정의 용출시험 결과 Table III에 표시된 바와 같이 7식에 대한 상관계수는 0.9 이상을 나타내나 8식에 대한 상관계수는 0.9에 훨씬 미치지 못하여 본 실험계의 약물방출은 Higuchi의 확산식으로 설명될 수 있을 것으로 생각되었다.

#### 가소제의 영향

핵정에 분무코팅하여 제조된 약물혼입 고분자 필

**Table III**—Comparison of the Linearity Between Plots of Release Rate Against Released Amount ( $Q'$ ) or Against Reciprocal Amount ( $1/Q'$ ).

Film composition (EC/CPM/ PEG 4000)	Correlation coefficient	
	Release rate vs. $Q'$	Release rate vs. $1/Q'$
1/1/0.15	-0.812	0.932
3/1/0.3	-0.809	0.884
3/1/0.6	-0.844	0.987
3/1/0.9	-0.897	0.990
3/1.5/0.3	-0.840	0.944
3/0.67/0.3	-0.826	0.923



**Figure 3**—Effect of PEG4000 content in the film on the release of CPM into the water. Data were plotted according to Eq. 3. The inset indicates the effect of PEG concentration in the film on  $K'$  of Eq. 3.

Key: EC/CPM/PEG 4000 were 3/1/0 for  $\Delta$ , 3/1/0.15 for  $\circ$ , 3/1/0.3 for  $\square$ , 3/1/0.6 for  $\blacksquare$  and 3/1/0.9 for  $\blacksquare$ .

름으로부터의 약물방출에 대한 가소제의 영향을 조사하기 위하여 EC와 약물의 비율은 3:1로 고정시키고 친수성 가소제인 PEG 4000을 각각 0, 0.15, 0.3, 0.6, 0.9의 비율로 혼합하여 만든 코팅용액으로 분무하여 제조된 필름 코팅정으로부터의 약물방출 시험을 행한 결과 PEG 4000의 첨가비율이 0.3까지는 PEG 4000 첨가에 따라 약물방출 속도상수  $K'$ 의 값이 감

소되었으나 0.3 이상이 되면  $K'$ 의 값이 증가하는 것을 볼 수 있었다(Fig. 3).

보통 친수성 또는 소수성 고분자에 친수성 가소제 또는 친수성 물질을 첨가할 경우 약물의 방출속도는 증가하는 것으로 보고되어 있으며<sup>8,16,18)</sup> 이는 용매의 침투에 의한 매트릭스의 다공성 증가와 그로 인해 이들 친수성 물질이 팽창하여 필름으로부터 제거되어 구멍을 형성하게 됨으로써 일어나는 것으로 보고되고 있다.<sup>23-25)</sup>

본 실험의 결과에서는 PEG 4000의 첨가비율이 낮은 경우 종래의 약물혼입 고분자 필름에 대한 보고들과는 상반되게 약물방출 속도가 오히려 저하되는 것으로 나타났다. 이는 PEG 4000이 낮은 농도에서는 코팅시 가소제의 역할을 하여 필름의 형성을 치밀하게 함으로써 약물방출을 억제하다가 첨가비율이 증가함에 따라 다공성이 증가하여 약물방출을 증진시키기 때문으로 생각된다.

#### 약물농도의 영향

EC와 PEG 4000을 3 : 0.3의 비율로 고정시키고 약물 CPM의 비율을 1.5, 1, 0.67로 변화시켜 약물방출 속도에 미치는 필름내 약물농도의 영향을 검토하였다. 약물방출량  $Q$ 와 시간의 제곱근  $t^{1/2}$ 에 대하여 플롯트할 때 양호한 직선성을 보여주는 것으로 보아 Higuchi의 확산식에 잘 적용되는 것을 알 수 있었다(Fig. 4). 또한 약물농도가 증가함에 따라 약물방출 속도정수  $K'$ 값의 증가비는 약물농도가 높을수록 급격히 증가하는 것을 볼 수 있었다. 이는 약물농도가 증가함에 따라 필름 내의 다공성이 증가하나 약물농도가 일정농도 이상으로 높아지면 다공성 증가 이외에도 필름 자체의 특성이 변화하기 때문인 것으로 생각되었다.

#### 핵정당 코팅적용량의 영향

고분자 매트릭스 또는 필름으로부터의 약물방출에 미치는 필름두께의 영향에 대하여도 많은 보고가 있다. 1식과 2식을 간략화 하면

$$Q = K \cdot t^{1/2} \quad (9)$$

여기에서  $K$ 의 단위는  $\text{mg}/\text{cm}^2 \cdot \text{min}^{1/2}$ 이 되므로 필름의 두께와 약물방출량과는 무관하다고 알려져 있다.

본 실험에서는 핵정에 입혀진 코팅필름의 두께를 측정하는 것이 어려웠으므로 필름의 두께를 대신하여 1핵정당 적용된 코팅량을 변화시켜 적용량에 따른 약물 용출패턴의 변화를 관찰하였다. EC/PEG 4000

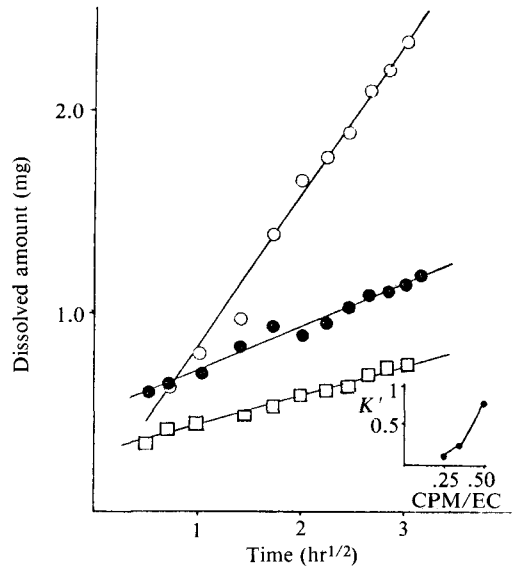


Figure 4—Effect of CPM content in the film on the release rate of CPM into the water. Data were plotted according to Eq. 3. The inset indicates the effect of CPM content on  $K'$  of Eq. 3.

Key: EC/CPM/PEG4000 were 3/1.5/0.3 for ○, 3/1/0.3 for ● and 3/0.67/0.3 for □.

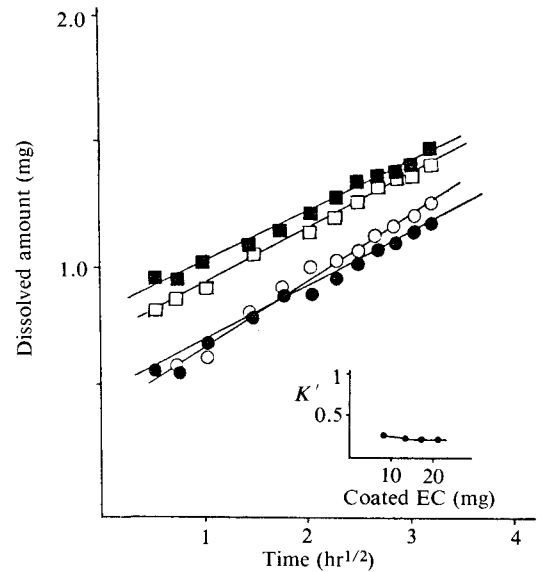


Figure 5—Effect of coated weight per each core tablet on the release rate of CPM into the water. The inset indicates the effect of coated weight on  $K'$  of Eq. 3. The composition of the film was EC/PEG 4000/CPM=3/0.3/1.

Key: ○, 8.4 mg; ●, 13.1 mg; □, 17.4 mg; ■, 22.4 mg of EC per 1 core.

/CPM을 3/0.3/1의 비율로 혼합한 코팅용액을 사용하여 1 핵정당 EC로서 8.4, 13.1, 17.4 및 22.4 mg되게 분무코팅 한 필름코팅정을 가지고 약물방출 시험을 하였다.

1 핵정당 적용량이 증가함에 따라 전체 약물량에 대한 각 시간대의 용출률은 저하하나 약물방출 속도정수  $K$  값은 1 핵정당 적용량에 관계없이 거의 일정한 값을 나타내어(Fig. 5) 약물방출 속도는 1 핵정당 코팅 적용량에 무관함을 확인할 수 있었다.

## 결 론

핵정 위에 분무코팅하여 얻어진 약물함유 고분자 필름층에서의 약물방출 조절 가능성을 알아보기 위하여 불활성 고분자인 ethyl cellulose(EC), 수용성 약물인 말레인산클로르페니라민(CPM)과 수용성 가소제인 polyethylene glycol 4000 (PEG 4000)을 사용하였다. EC와 CPM의 조성비, PEG 4000의 첨가 비율 및 1 핵정당 적용된 EC양이 CPM 방출에 미치는 영향 및 이러한 제형에서의 약물방출 기구를 연구한 결과는 다음과 같다.

1. EC와 PEG 4000을 분무코팅한 필름으로부터의 수용성약물 CPM의 방출은 확산에 의한 것으로 생각되었다.

2. PEG 4000은 소량첨가시 필름의 형태를 치밀하게 하여 약물방출을 억제하나 일정비율 이상이 되면 신속히 용출되어 나와 다공성을 증가시켜 약물방출을 증가시켰다.

3. 필름내의 약물농도가 증가할수록 필름내 다공성이 증가되어 약물방출 속도가 급속히 증가하였다.

4. 1 핵정당 EC 적용량이 증가하면 전체 약물량에 대한 약물방출률은 감소하나 약물방출속도는 EC 적용량의 변화에 무관하였다.

이와 같은 특성을 이용하면 설계된 방출특성을 갖는 필름으로 코팅된 정제형태의 DDS를 비교적 용이한 방법으로 제조할 수 있음을 알았다.

## 문 헌

- 1) J.J. Sciarra and R.N. Gidwani, The release of various ingredients from aerosols containing selected film forming agent, *J. Soc. Cosmetic.*

*Chem.*, **21**, 677 (1970).

- 2) N.A. Shaikh, S.E. Abidi and L.H. Block, Evaluation of ethylcellulose as a matrix for prolonged release formulations. I: Water soluble drugs: Acetaminophen and theophylline, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **13**, 1345 (1987).
- 3) S. Benita and M. Donbrow, Dissolution rate control of the release kinetics of water soluble compounds from ethylcellulose film type microcapsules. *Int. J. Pharm.*, **12**, 251 (1982).
- 4) S. J. Desai, P. Singh, 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).
- 5) *idem*, Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices II: Quantitation of procedures. *ibid.*, **55**, 1224 (1966).
- 6) *idem*, Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices III: Quantitative studies involving the polyvinyl chloride matrix, *ibid.*, **55**, 1235 (1966).
- 8) M. Donbrow and M. Friedman, Timed release from polymeric films containing drugs and kinetics of drug release, *ibid.*, **64**, 76 (1975).
- 9) S.Y. Lee, C.K. Shim, M.H. Lee and S.K. Kim: Effect of diethylphthalate on the release of salicylic acid from ethylcellulose films, *Yakhak Hoeji*, **29**, 169 (1984).
- 10) B. Farhadieh, S. Borodkin and J.D. Buddenhagen; Drug release from methylacrylate-methylmethacrylate copolymer matrix I: Kinetics of release, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 209 (1971).
- 11) *idem*, Drug release from methacrylate-methyl methacrylate copolymer matrix II: control of release rate by exposure to acetone vapor, *ibid.*, **60**, 212 (1971).
- 12) S. Miyazaki, K. Ishi and T. Nakai; Controlled release of prednisolone from ethylenevinyl acetate copolymer matrix, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2714 (1981).
- 13) H. Emori, T.I. Shizaka and M. Koishi, Effect of acrylic acid polymer and its arrangement on drug release from a was matrix, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 910 (1984).

- 14) H. Lapidus and N.G. Lordi, Drug release from compressed hydrophylic matrices. *ibid.*, **57**, 1292 (1968).
- 15) Y.W. Chien and E.P.K. Lau, Controlled drug release from polymeric delivery devices IV: *In vitro-in vivo* correlation of subcutaneous release of norgestromet from hydrophilic implants, *ibid.*, **65**, 488 (1976).
- 16) S. Borodkin and F.E. Tucker, Drug release from hydroxypropylcellulose-polyvinylacetate films, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1359 (1974).
- 17) N. B. Shah and B.B. Sheth; A method for study of timed release films, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 413 (1972).
- 18) 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).
- 19) A. R. Khan, B.V. Iyer, R.A. Cirelli and R.C. Vasavada, *In vitro* release of salicylic acid from lanolin alcohol-ethylcellulose films, *ibid.*, **73**, 302 (1984).
- 20) T. Higuchi, Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension, *ibid.*, **50**, 874 (1961).
- 21) T. Higuchi, Mechanism of sustained action medication, *ibid.*, **52**, 1145 (1963).
- 22) J. B. Schwartz, A.P. Simonelli and W.I. Higuchi, Drug release from wax matrices I, *ibid.*, **57**, 274 (1984).
- 23) M. Donbrow and M. Friedman, Enhancement of permeability of ethylcellulose films for drug penetration, *J. Pharm. Pharmacol.* **27**, 633 (1974).
- 24) L. Lachman and A. Drubulis, Effects of plasticizers on the water vapor transmission of cellulose acetate phthalate films, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 639 (1964).
- 25) R.R. Cranoford and O.K. Esmerian, Effect of plasticizers on some physical properties of cellulose acetate phthalate films, *ibid.*, **60**, 312 (1971).