

Hydroxypropylmethylcellulose로부터 염산슈도에페드린의 방출조절에 관한 연구

조 훈·방문수*†·정용석

충북대학교 화학과, *천안공업대학 공업화학과
(1998년 7월 8일 접수, 1998년 12월 23일 채택)

A Study on the Control of Pseudoephedrine Hydrochloride Release from Hydroxypropylmethylcellulose Matrices

Hoon Cho, Moon-Soo Bang^{†*}, and Yongseog Chung

Department of Chemistry, Chungbuk National University, Cheongju 360-763, Korea

*Department of Industrial Chemistry, Chonan National Technical College, Chonan 330-240, Korea

(Received July 8, 1998; accepted December 23, 1998)

요약: Hydroxypropylmethylcelluloses (HPMC)는 친수성 cellulose 계통의 중합체로서 독성이 적고 가격이 저렴하여 경구용 서방출성 제제에 널리 이용되고 있다. 본 연구에서는 매트릭스로서 HPMC를 이용하여 새로운 서방출성제인 HPMC/염산슈도에페드린계를 설계하고, 직타법에 의하여 정제를 제조하였으며, 이 팽윤될 수 있는 친수성 약물진달계를 이용하여 약물의 방출에 영향을 주는 여러 인자들이 약물의 방출속도에 미치는 영향에 대하여 조사하였다. 결과로서, HPMC/염산슈도에페드린계에서 매트릭스인 HPMC의 분자량이 클수록, HPMC의 함량이 많을수록 약물의 방출속도가 더 느려짐을 알 수 있었으며, 정제의 경도나 용출시 pH 변화에는 무관한 것으로 나타났다. 특히, 음이온 계면활성제인 sodium laurylsulfate는 HPMC로부터 염산슈도에페드린의 방출속도를 지연시키는데 큰 영향을 미치는 것으로 나타났으며, 이러한 현상은 음이온 계면활성제인 sodium laurylsulfate가 반대의 이온성을 갖는 약물인 염산슈도에페드린과 착물을 형성함으로써 약물의 용해성이 떨어져서 약물방출이 지연되는 것으로 생각된다.

Abstract: Hydroxypropylmethylcelluloses (HPMC) are cellulose ethers which may be used as the basis for hydrophilic matrices for controlled release oral delivery and offer the advantages of being non-toxic and relatively inexpensive. In this work, we designed new drug release system using HPMC as matrix, manufactured by direct compression technology and have investigated the effects of the controlling factors on drug release from a swellable hydrophilic delivery system. It was found that the release rate of the drug decreased with increasing the polymer molecular weight and the polymer content in tablets, and was independent of compaction pressure and pH of dissolution fluids. Especially, the ability of the anionic surfactant, sodium laurylsulfate, to retard the release of pseudoephedrine hydrochloride from HPMC was characterised. With increasing the concentration of the sodium laurylsulfate within the matrix, drug release rate decreased. It is believed that, provided the pseudoephedrine hydrochloride and the sodium laurylsulfate are oppositely charged, they will bind together in situ within the HPMC matrix, leading to reduced drug release rates.

Key words: Hydrophilic Delivery System, Drug Release, Hydroxypropylmethylcellulose

1. 서 론

약물에 대한 치료의 근본적인 목표는 장기간 동안의 사용과 치료에 효과적이고 무독성인 정상상태의 혈중농도 또는 조직내 농도를 유지하는 것이다.

환자의 편의와 약물의 최적 효율을 고려할 때 이러한 목표를 이루기 위해서는 서방출성 제제가 가장 바람직하다고 믿어져 왔으며, 이에 대한 많은 제제형들이 연구, 개발되어 오고 있다. 이러한 약물은 생물학적 효과가 지속될 수 있도록 혈중농도를 일정하게 유지시켜 부작용 없이 목적하는 치료효과를 얻을 수 있다. 약물의 생체 이용 목적에 따라 방출속도를 늘리거나 지연시키기 위해 다양한 종류의 중합체 매트릭스가 사용되어 지고 있는데, 물에 잘 녹는 약물의 서방출을 위해 사용되는 중합체로는 methylcellulose, hydro-

xypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, carboxyethyl cellulose 등과 같은 셀룰로오스성 에테르 및 이의 혼합물이 주로 사용되고 있다. 이들 중 hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)는 친수성 중합체로서 약물 및 부형제와 함께 습식과립 또는 직타법에 의하여 압축성형하기에 용이할 뿐만 아니라 약물의 방출속도가 약물의 입자크기나 정제 가공중의 압착력과 같은 가공변수들에 일반적으로 영향을 받지 않으며, 독성이 없고, 가격이 저렴하다. 특히 HPMC의 화학구조 (Figure 1)에서 methoxy group과 propoxy group의 함유량에 따라 성질이 다르고, 10000에서 150000까지의 다양한 분자량을 가지고 있어 약물의 특성에 따라 선택성이 좋으므로 매트릭스형 경구용 서방출성 제제에 널리 이용되고 있다[1-11].

이러한 매트릭스형 제제는 수용액에 노출되면 HPMC가 수화되어 표면에 겔층을 형성하여 외부 표면으로부터 중심으로 서서히 팽윤되며, 결과적으로 약물은 팽윤된 매트릭스로부터 확산 또는 침식이 이루어지면서 방출된다[12]. 약물의 방출속도의 조절을 위해

† 주 저자 (e-mail: msbang@dragon.cntc.ac.kr)

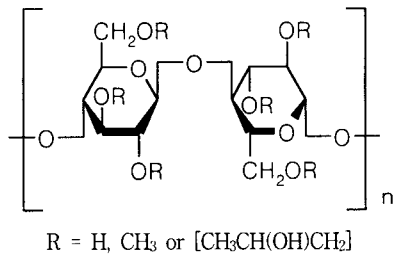


Figure 1. Chemical structure of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).

서는 매트릭스인 중합체의 양을 조절하므로써 하이드로겔층의 두께를 조절하는 방법과 약물과 반대 전하를 갖는 이온성 계면활성제와 같은 첨가제를 사용하여 이들의 착물형성에 의한 용해성을 조절하는 방법이 일반적으로 많이 이용되고 있으며, 이에 대한 많은 연구가 발표되고 있다.

본 연구에 이용된 약물은 콧물감기 치료에 많이 이용되고 있는 비충혈 제거제인 염산슈도에페드린 (pseudoephedrine hydrochloride) 으로서, 이는 체내로의 흡수가 매우 신속하고 흡수부위가 위에서 소장까지 이르기까지 넓게 분포되어 있으며 혈중반감기가 비교적 짧아 서방성 제제로 제조됨으로써 자주 복용해야 하는 번거로움을 줄일 수 있을 뿐만 아니라 혈중농도의 갑작스런 증가로 인한 부작용을 줄일 수 있을 것이다[13-17].

따라서 본 연구에서는 염산슈도에페드린의 방출속도를 지연시켜 장시간 약효를 나타낼 수 있도록 친수성 중합체인 HPMC를 매트릭스로 사용하여 정제를 제조하였으며, 이로부터 약물의 서방출에 영향을 주는 여러 인자들, 즉, HPMC의 분자량 크기, HPMC와 약물의 함량비, 용출시 pH, 정제의 모양, 정제의 경도가 약물의 방출 속도에 어느정도 영향을 주는 가를 조사했다. 특히 HPMC와 반대 전하를 갖는 음이온 계면활성제인 sodium laurylsulphate (SLS)가 염산슈도에페드린의 방출속도에 미치는 영향에 대해서도 조사하였다[9-11].

2. 실험

2.1. 시약 및 기기

사용원료 및 시약 중, HPMC (Methocel K4M, methocel K10M, methocel K30M)는 Shin-Etsu사의 제품으로 22%의 methoxy기와 8%의 hydroxypropyl기를 함유하고 있는 것을 사용하였다.

염산슈도에페드린은 Chempher사 제품으로 미국약전 (U.S.P.) 규격을 사용하였고, sodium laurylsulfate와 magnesium stearate는 Junsei사의 제품을, lactose는 DOMO사 제품을 사용하였으며 이들 부원료들은 대한민국 약전 (K.P.)규격에 적합한 것을 사용하였다. 정제 가공기기로는 Manesty사의 압축성형기를, 분석기기로는 가시부-자외부 분광광도계 (Shimazu UV-240), 용출시험기 (Fine Chem. Co.), 경도측정기 (Schleuniger Co.)를 사용하였다.

2.2. 시료의 제조

방법 1. HPMC의 분자량 증가에 따른 약물의 방출속도 변화를 측정하기 위하여 HPMC 4000 cps (methocel K4M), 10000 cps (methocel K10M), 30000 cps (methocel K30M), 각 115 mg에 대하여 약물인 염산슈도에페드린 120 mg과 활택제인 magnesium stearate 3 mg 및 부형제인 lactose 72 mg을 혼합한 후 건식과립한 다음 제제의 경도가 6-8 KP가 되도록 양쪽불록한 원형으로 압축성형하였다.

방법 2. HPMC의 농도증가에 따른 약물의 지연속도를 측정하기 위하여 HPMC 4000 cps (methocel K4M)의 95, 105, 115, 125, 135 mg 각각에 대하여 약물인 염산슈도에페드린 120 mg과 활택제인 magnesium stearate 3 mg 및 부형제인 lactose를 1정당 310 mg이 되도록 적량 혼합하여 건식과립한 다음 제제의 경도가 6-8 KP가 되도록 양쪽불록한 원형으로 압축성형 하였다.

방법 3. 음이온계면활성제인 sodium laurylsulfate가 양이온성 약물인 염산슈도에페드린의 방출속도에 미치는 영향을 측정하기 위하여 HPMC 4000 cps (methocel K4M)의 115 mg에 대하여 약물인 염산슈도에페드린 120 mg, 활택제인 magnesium stearate 3 mg 및 음이온 계면활성제인 sodium laurylsulfate를 0, 5, 15, 30 mg을 가하고 부형제인 lactose를 1정당 310 mg이 되도록 적량 혼합하여 건식과립한 다음 제제의 경도가 6-8 KP가 되도록 양쪽불록한 원형으로 압축성형 하였다.

방법 4. HPMC/염산슈도에페드린제의 약물방출에 대한 pH 의존성, 정제의 경도 및 제제의 표면적에 대한 약물의 방출속도를 조사하기 위하여 제제가 다음과 같은 함량을 같도록 혼합하였다.

HPMC 4000 cps	115 mg
pseudoephedrine hydrochloride	120 mg
magnesium stearate	3 mg
lactose	72 mg

pH 의존성을 측정하기 위한 실험을 위해서는 위의 혼합물을 건식과립한 후 제제의 경도가 6-8 KP가 되도록 양쪽불록한 원형으로 압축성형 하였으며, 제제의 표면적에 대한 실험은 양쪽불록한 원형 및 장방형으로 제조하였다. 그리고 경도변화에 대한 방출실험은 제제의 경도가 3, 5, 7, 그리고 9 KP가 되도록 양쪽불록한 원형으로 제조하였다.

2.3. 약물의 방출실험

약물의 방출실험은 대한약전 용출시험법중 패들법에 따라 6개의 1 L용량의 유리용기에 용출액 (pH 1.2와 6.5) 900 mL를 넣고 온도를 37 °C (±1 °C)로 유지시키며 패들의 속도를 50 rpm으로 하여 방출실험을 행하였다. 방출된 약물의 검체 채취는 일정한 시간 간격으로 20 mL씩 취하였으며 검체 채취후 취한양만큼 37 °C (±1 °C)의 용출액을 보충하였다. 방출액중의 약물농도는 210 nm에서 UV흡광도를 측정하여 정량하였으며 다음 식에 따라 계산하였다.

$$W_n = Un + \frac{20}{900} \times \sum_{i=1}^n U_i$$

W_n = The mg of pseudoephedrine hydrochloride released per tablet.

n = The time period.

$$Un = \frac{Au}{As} \times Cs \times 900$$

= The mg of pseudoephedrine hydrochloride released per tablet.

Au = The absorbance of pseudoephedrine hydrochloride obtained for the sample solution.

As = The absorbance of pseudoephedrine hydrochloride obtained for the standard solution.

Cs = The concentration of pseudoephedrine hydrochloride in the final standard solution, depending upon the exact weight of the standard taken (ca. 0.06 mg/ml for pseudoephedrine hydrochloride).

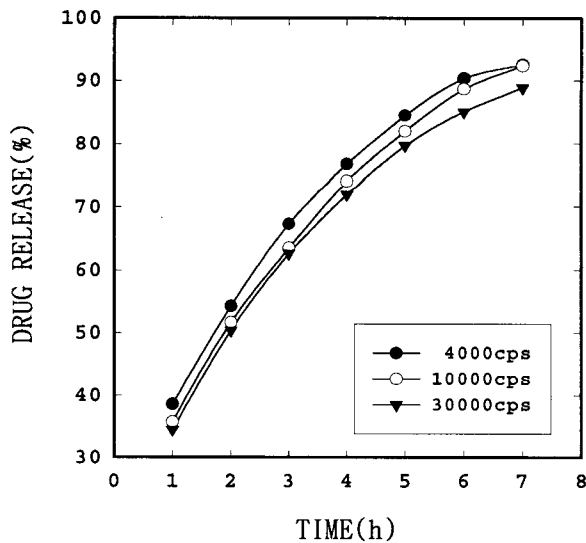


Figure 2. The effect of HPMC molecular weight on pseudoephedrine hydrochloride release.

윗식의 Un 항은 매 시간마다 검액을 측정하여 표준품에 대한 검액의 농도를 계산하는 항이며 $\frac{20}{900} \times \sum U_i$ 항은 매 시간마다 용출용기로부터 분석을 위해 20 mL씩 검액을 채취하게 되어 용출액 900 mL속에 녹아 있는 검액의 농도는 검액채취 횟수가 증가함에 따라 채취량 (20 mL)중 용출되어 녹아 있는 검액의 농도만큼 적어지게 되어 보정해주는 항이다.

3. 결과 및 고찰

핵정에 함유되어 있는 염산슈도에페드린의 약효를 12시간 동안 지속시키기 위하여 매트릭스로서 친수성 중합체인 HPMC를 사용하였다. 염산슈도에페드린은 서론에서 언급하였듯이 흡수가 매우 신속하고 혈중반감기가 짧아 3시간마다 약 30 mg을 복용하는 것으로 되어있어 자주 복용해야 하는 번거로움이 뒤따를 뿐만 아니라 다회 복용할 경우 혈중농도의 불규칙한 변화로 인하여 불안, 불면, 식욕감퇴 등의 부작용이 발생할 수가 있다. 또한, 염산슈도에페드린은 흡수 부위가 위에서 소장까지 넓게 분포되어 있으며, 약물의 흡수가 거의 완전하게 이루어질 뿐만 아니라 산성 영역에서 용해도가 매우 크며, 알칼리성에서는 용해도가 다소 감소하지만 전반적으로 전 pH 영역에서 잘 용해되고 안정하여 서방정으로 제조하기에 유리하다[10-12].

염산슈도에페드린을 서방정으로 개발할 경우 복용횟수의 감소로 환자들의 번거로움을 줄일 수 있으며, 약물의 혈중농도를 일정하게 유지시킴으로써 부작용을 감소시킬 뿐만 아니라 장시간 동안 약효를 유지시킴으로써 치료효과를 높일 수가 있다[13-16].

3.1. HPMC의 분자량에 의한 영향

본 연구에 매트릭스로 사용된 중합체인 HPMC는 분자량에 따라 여러 종류가 시판되고 있으며, 염산슈도에페드린의 최적의 서방출성 효과를 나타낼 수 있는 분자량의 HPMC를 선택하기 위해 분자량의 크기에 따른 약물방출실험을 수행하였다. 그 결과를 Figure 2에 보여 주고 있다. HPMC/Latose의 비가 1.6/1으로 동일 할 때 HPMC의 분자량이 K4M, K10M, K30M으로 증가함에 따라 염산슈도에페드린의 방출량은 방출시작 후 5시간일 때 각각 83, 81, 79

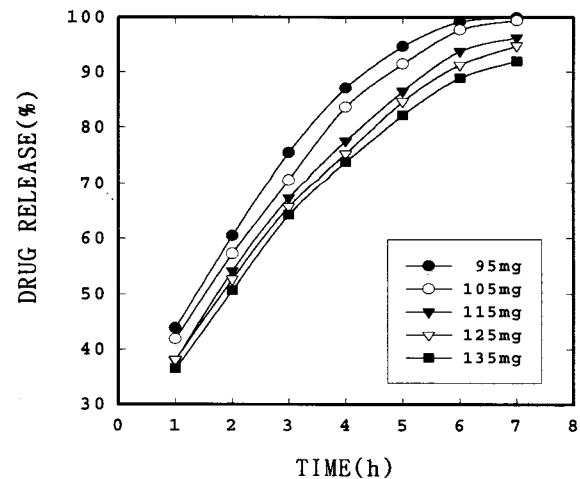


Figure 3. The effect of HPMC K4M concentration on pseudoephedrine hydrochloride release.

mg으로 소량씩 감소하였음을 보여 주고 있다. 이는 매트릭스 중합체의 분자량이 증가함에 따라 고분자의 entanglement가 커지게 되고, 저분자인 inclusion의 확산면적이 상대적으로 작아지기 때문이다. 이러한 실험결과는 다른 몇몇 연구결과[18-22]들과 일치하고 있으나, 본 실험에서 사용된 매트릭스 중합체의 분자량에 따른 방출속도의 지연정도는 기대 이상으로 크지 않음을 보여 주고 있다. 따라서 이들 중 가격이 보다 저렴한 HPMC K4M을 선택하여 또 다른 변수들에 따른 방출실험을 행하였다.

3.2. 중합체 양에 의한 영향

HPMC 농도증가에 따른 약물방출실험에서는 Figure 3에 나타난 바와 같이 중합체 양이 95, 105, 115, 125, 135 mg으로 증가함에 따라 약물의 방출율은 방출시작 후 4시간일 때 HPMC 농도 95~105 mg과 105~115 mg에서 각각 3.5, 6.1%를, 115~125 mg과 125~135 mg에서 각각 2.3, 2%의 감소를 나타내므로서 115 mg 이상에서는 중합체의 양이 같은 비율로 증가하여도 약물의 방출속도의 지연정도는 크지 않음을 알 수 있었다. 이러한 현상은 중합체의 양이 어느 한계 이상으로 증가하게 되면 중합체 상호간의 반발력에 기인하는 것으로 생각된다. 매트릭스의 양이 필요이상으로 많아지면 제제가 무거워지게 되고 결국 복용에 부담을 주게되므로 최적의 서방출성 효과를 나타낼 수 있는 최소의 매트릭스 양을 선택하는 것이 매우 중요하다.

3.3. 음이온 계면활성제에 의한 영향

Figure 4는 양이온성 약물인 염산슈도에페드린과 이와 반대의 전하를 갖는 음이온성 계면활성제인 sodium laurylsulfate와의 상호작용에 의한 약물의 지연효과를 나타낸 것으로서, 이는 양이온과 음이온이 서로 착물을 형성함으로써 용해성이 떨어지게 되고 형성된 착물의 용해되는 속도의 감소로 인하여 서방출성 효과를 나타내게 된다. Figure 4에서 보여주는 바와 같이 음이온계면활성제가 첨가되지 않은 경우와 15 mg이 첨가된 경우의 용출실험에서 용출 초기인 1시간에는 각각 37.6%와 34.3%로 3.3%의 차이를 보이고 있으나 5시간일 때는 85.7%와 75.1%로 10.6%의 차를 나타내고 있으며, 계면활성제가 사용되지 않은 경우보다 사용된 경우가, 그리고 양이 많을수록 방출속도가 현저히 느려짐을 알 수 있다.

이러한 결과로서 약물과 반대의 전하를 갖는 이온 계면활성제를 소량 사용함으로써 약물의 방출속도를 효과적으로 지연시킬 수 있

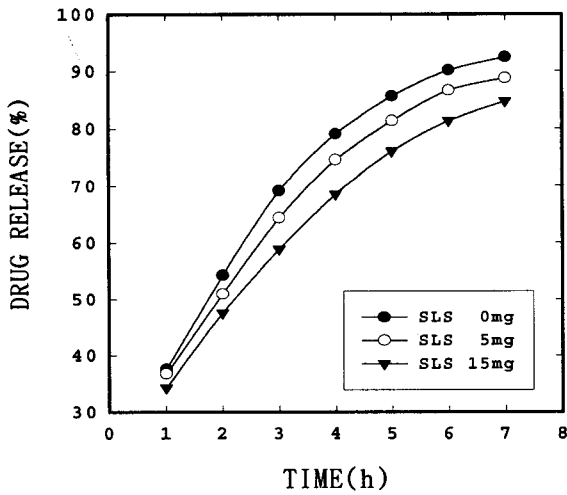


Figure 4. The effect of sodium laurylsulfate on pseudoephedrine hydrochloride release from HPMC K4M matrix.

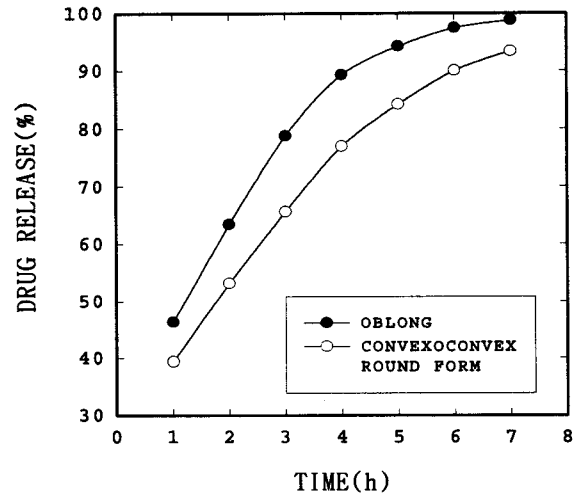


Figure 6. The effect of tablet shape on pseudoephedrine hydrochloride from HPMC K4M matrix.

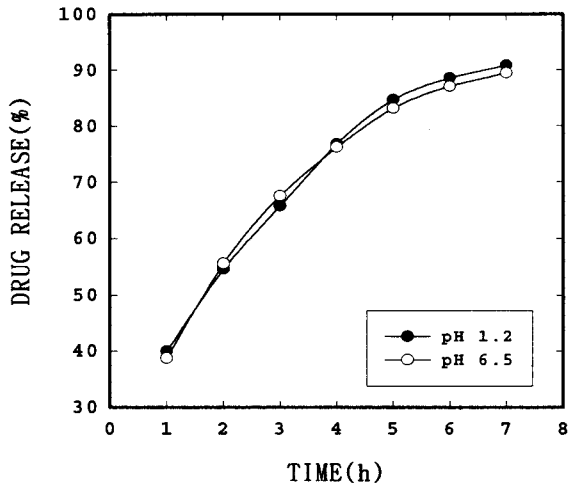


Figure 5. The effect of dissolution medium pH on pseudoephedrine hydrochloride from HPMC K4M matrix.

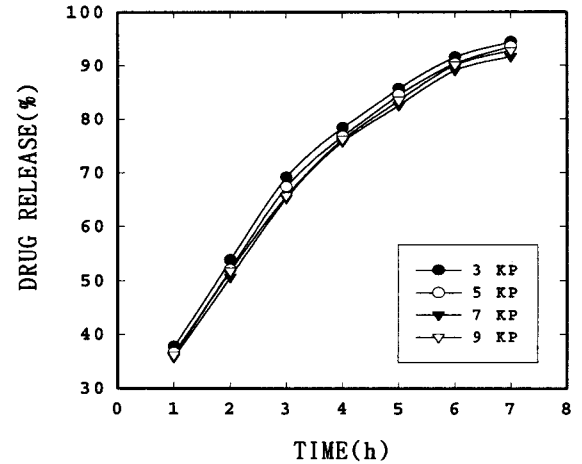


Figure 7. The effect of tablet hardness on pseudoephedrine hydrochloride from HPMC K4M matrix.

음을 보여주고 있으며 이러한 현상은 Feely 등의 연구보고와도 일치하고 있다[9-11].

그러나 계면활성제를 사용할 때 경우에 따라 부작용을 유발할 수 있으므로 실제 응용을 위해서는 독성학적인 측면에서 많은 연구를 걸쳐 계면활성제 양에 대한 허용 한계치가 결정되어야 한다. 본 실험에서는 단지 계면활성제의 서방출성 효과에 대한 정성적인 결과만을 얻기 위한 실험이었으며 정량적인 결과를 위해서는 보다 많은 data가 요구되며 이를 위한 연구는 계속 진행 중에 있다.

3.4. pH에 따른 영향

약물의 서방출성 효과의 pH 의존성을 관찰하기 위한 실험에서 시료의 용출액의 pH는 1.2와 6.5로 하였으며, 이는 각각 사람의 위와 소장에서의 pH를 나타내고 있다. 특히, 서방출성 제제인 경우 약물의 위에서 장으로의 이동시간 내내 서서히 방출되기 때문에 약물의 방출에 대한 pH 의존성을 연구하는 것은 대단히 중요하다. Figure 5에 나타난 바와 같이 pH의 변화가 약물의 방출속도에 별 다른 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다. 이는 약물의 방출이

팽윤된 겔층을 통하여 확산/침식에 의해 진행되므로 겔층의 미세구조의 변화에 많은 영향을 받게된다. HPMC/약물계에서 매트릭스인 HPMC는 비이온성이므로 이로부터 형성된 겔의 미세구조는 pH에 영향을 받지 않기 때문에 약물의 방출속도는 큰 변화가 없음을 알 수 있다. 이러한 결과로 보아 HPMC는 pH 비의존성 경우 용 서방출성 제제의 매트릭스로서 적용에 적합함을 알 수 있다.

3.5. 제제의 모양에 의한 영향

장방형과 양쪽볼록한 원형의 제제에 대한 약물의 방출실험에서는 Figure 6에 나타난 바와 같이 양쪽볼록한 원형이 장방형에 비하여 약물의 방출이 지연되는 현상을 볼 수 있으며, 이러한 현상은 HPMC 매트릭스에서의 약물의 방출이 제제의 표면으로부터의 팽윤과 확산/침식에 의해 진행되는 것으로 표면적이 클수록 약물의 방출이 증가함을 알 수 있다[23]. 따라서 약물방출에 영향을 주는 다른 조건들이 일정할 때 약물방출을 최소로 유지하기 위해서는 가능한 한 구형에 가까운 제제모양을 갖도록 하는 것이 더 유리함을 보여 주고 있다.

3.6. 제제의 경도에 의한 영향

Figure 7은 제제의 경도가 HPMC 매트릭스로부터 염산슈도에페드린의 방출속도에 미치는 영향을 측정한 것으로서 낮은 압력으로 제조된 경우 현미경 관찰 결과 매트릭스 내에 더 많은 기공을 관찰할 수 있었으며, 이는 용매인 물의 침투를 용이하게 함으로서 약물의 용해와 고분자 침식이 용이할 것으로 생각된다. 그럼에도 불구하고 실험결과는 제제의 경도가 약물의 방출속도에는 별다른 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났으며 이러한 현상은 HPMC 매트릭스에 의한 약물의 방출은 HPMC 매트릭스가 물과 접촉하면서 팽윤되어 겔층을 형성하게 되고 약물은 겔층으로부터 확산 또는 침식에 의해서 이루어짐을 뒷받침해 주고 있다[19].

4. 결 론

HPMC/염산슈도에페드린계에 대한 약물의 방출속도를 지연시키기 위하여 여러 가지 실험을 행한 결론은 다음과 같다.

HPMC의 분자량이 증가할수록 약물의 방출속도는 지연되었으나 그 차이는 크지 않음을 알 수 있었다. 따라서 이들 중 가격이 보다 저렴한 HPMC 4000 cps를 사용하는 것이 바람직하다. 또한 매트릭스인 HPMC 4000 cps의 함량비가 증가할수록 약물의 방출속도는 지연되었으나 어느 한계에 도달하면 HPMC의 양이 증가하여도 더 이상의 약물방출 지연효과는 기대할 수 없었으며, 약물인 염산슈도에페드린 120 mg을 7시간에 걸쳐서 방출시키기 위해서는 HPMC 4000 cps를 115 mg을 사용하였을 때 가장 적합한 것으로 나타났다. 또한, 음이온 계면활성제인 sodium laurylsulfate를 첨가함으로써 약물의 방출이 지연되었으며, 첨가된 양이 증가할수록 약물의 방출은 더 늦어짐을 확인하였다. 이로써 음이온 계면활성제가 약물의 방출속도 조절에 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

이상의 실험결과로부터 HPMC/염산슈도에페드린계는 pH 비의 존성일 뿐만 아니라 제제의 경도에 따라 약물의 방출속도가 일정하게 나타나므로 경구용 서방성 제제 개발에 적합함을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

- G. L. Christensen and L. B. Dale, US Patent, 3,065,143. (1962).
- H. Lapidus and N. G. Lordi, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 840(1966).
- H. Lapidus and N. G. Lordi, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1292(1968).
- D. A. Alderman, *Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf.*, **5**, 1 (1984).
- J. L. Ford, M. H. Rubinstein and J. E. Hogan, *Int. J. Pharm.*, **24**, 327(1985).
- J. L. Ford, M. H. Rubinstein and J. E. Hogan, *Int. J. Pharm.*, **24**, 339(1985).
- J. L. Ford, M. H. Rubinstein, F. McCaul, J. E. Hogan and P. J. Edgar, *Int. J. Pharm.*, **40**, 223(1987).
- J. E. Hogan, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **15**, 975(1989).
- L. C. Feely and S. S. Davis, *Int. J. Pharm.*, **41**, 83(1988).
- L. C. Feely and S. S. Davis, *Int. J. Pharm.*, **44**, 131(1988).
- J. L. Ford, K. Mitchell, D. Sawh, S. Ramdour, D. J. Armstrong, C. Rostron and J. E. Hogan, *Int. J. Pharm.*, **71**, 213(1991).
- H. E. Huber, L. B. Dale and G. L. Christensen, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 974(1966).
- P. Pentel, *JAMA*, **252**, 809(1984).
- G. Burgot and J. L. Burgot, *ANN. Pharm. Fr.*, **44**, 313 (1986).
- I. Kanfer, R. Dowse and V. Vuma, *Pharmacotherapy*, **13**, 116S(1993).
- J. T. Conell, A. J. Gold, E. M. Zola and C. L. Paule, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **18**, 244(1984).
- D. A. Graves, K. S. Rotenberg, J. R. Woodworth, L. P. Amsel and O. N. Hinsvark, *Clin. Pharm.*, **4**, 199(1985).
- D. Voegelé, D. Brockmeier, H. M. Hattingberg and B. C. Lippold, *Acta Pharm. Technol.*, **29**, 167(1983).
- H. Kim and F. Reza, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 323(1997).
- P. I. Lee and N. A. Pepas, *J. Controlled release*, **6**, 207 (1987).
- T. C. R. Ju, P. R. Nixon and M. V. Patel, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 1455(1995).
- T. C. R. Ju, P. R. Nixon and M. V. Patel, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 1464(1995).
- A. R. Rajabi-Siahboomi, R. W. Bowtell, P. Mansfield, A. Henderson, M. C. Davies and C. D. Media, *J. Controlled release*, **31**, 121(1994).