

## 피막과 팽윤을 이용한 고분자 기질에서의 약물의 조절방출

변영로 · 장호남 · 김영하\*

한국과학기술원 화학공학과

\*한국과학기술연구원 고분자화학연구실

(1989년 4월 14일 접수, 1989년 6월 12일 채택)

## Controlled Drug Release by Polymeric Matrix Formulation by Coating and Swelling

Young Rho Byun, Ho Nam Chang, and Young Ha Kim\*

Dept. of Chem. Eng., KAIST, P.O. Box 131, Cheongryang, Seoul, Korea

\*Polymer Chemistry Lab., KIST, P.O. Box 131, Cheongryang, Seoul, Korea

(Received 14 April 1989; accepted 12 June 1989)

### 요 약

약물의 열적 불안정성과 용매와의 반응성을 피하기 위하여 고분자 기질을 팽윤시켜 약물을 봉입하는 방법을 고안하여 고분자 기질로 된 약제를 제조하였다. 고분자 기질은 hydrogel인 p-HEMA로 제조하여 모델약물인 citidine diphosphate coline(중추신경제)의 방출기전을 연구하였다. 또한 고분자 사슬에 이온을 갖지 않는 p-HEMA와 음이온을 갖는 polyacrylate에 대해 pH에 따른 약물 방출기전의 차이를 분석하였다. 그 결과 p-HEMA는 팽윤이 일어남으로써 약물 방출곡선에 분계점이 나타났으며 polyacrylate는 음이온을 가짐으로써 pH에 따라 팽윤도가 변하였고 pH가 높을수록 팽윤도와 약물의 방출속도가 증가하였다. HEMA와 methylmethacrylate의 공중합체에 생체분해성 고분자인 polylactide로 코팅 막을 형성한 제형을 제시하였으며 이 시스템에서의 약물 방출기전 및 고분자 기질의 두께에 따른 변화를 고찰하였다. 이 제형은 생체분해성 막이 초기의 약물 방출속도를 억제함으로써 sustained release pattern을 유도하였다.

**Abstract**—In order to avoid a thermal instability and a reaction of drug with solvents, a method was devised to load a drug in a polymer matrix by swelling. Using p-HEMA hydrogel as polymer matrix, the release mechanism of a model drug, citidine diphosphate coline (CNS stimulant), was studied. Also analyzed was the difference in the pH-related release mechanism of p-HEMA which has a non-ionic polymer chain and polyacrylate which has negative ions on the polymer side chain. For p-HEMA, its break-point on the drug release curve occurred due to swelling and degree of swelling did not change pH. On the other hand, swelling polyacrylate differed pH: the higher the pH, the higher the degree of swelling and faster the release rate. A formulation with a bioerodible coating membrane of polylactide was introduced to the co-polymer of HEMA and methylmethacrylate. The difference in the drug release mechanism and changes relative to the polymer thickness in this system was observed. The formulation allows the bioerodible membrane to suppress the initial rate of drug release mechanism, which led to the sustained release pattern.

## 1. 서 론

기존의 약제형태는 구강 투여를 위한 환약 또는 주사에 의한 정맥 주입이 주 형태이다. 이들 제형은 약물의 방출속도를 조절하지 못하므로 약물복용 직후 과량의 약물이 흡수되어 치료유효혈중농도 (therapeutic plasma level)를 증가하게 된다. 따라서 약물의 부작용 및 독성효과를 동반하게 되며 약물이 갖고 있는 효능을 떨어뜨리게 된다. 최소량의 약물로 최대의 효율을 얻기 위해 기존의 약물투여 방법을 최적화 한다면 이론적으로 총 투여량을 여러 번으로 나누어 점차 투여량을 줄여가면서 연속 투여하여 항상 치료에 유효한 혈중농도를 유지하는 것이나 현실적으로 투여시간과 투여량이 일정치 않으므로 매우 어려운 일이다[1].

그러므로 장기간에 걸쳐 조절된 방출속도로 약물을 자동적으로 방출시켜 치료에 유효한 혈중농도를 지속적으로 유지시키는 새로운 형태의 투여시스템에 대한 연구가 추진되고 있다. 이러한 방출조절성 제형은 고분자 기질을 이용한 방법[2-4]과 고분자 막을 이용하는 방법[5-7]이 대표적인 것으로 볼 수 있다.

본 연구에서는 고분자 기질을 이용한 제형에서 pH에 따른 고분자 기질의 팽윤 및 약물의 방출기전 (release mechanism)을 고찰하였다. 이는 고분자 약제와 생체 내부조건인 상호관계에 의해 약물의 방출속도를 조절하고자 함이었다. 또한 약물의 종류에 따라 체내에서 흡수되는 부위가 다르므로 체내의 조건, 즉 위 또는 장에서의 pH에 따른 약물의 방출속도를 조사하였다.

본 연구에서는 약물을 고분자 기질 내에 봉입하는 방법을 기존의 고분자 약제에서 응용되는 것과 다른 방법을 시도하였다. 기존에는 약물을 고분자와 같이 혼합하여 중합하거나[8, 9] 고분자 중합 후 약물과 함께 용매에 녹여서 제조하는 방법[10, 11]이 이용되어 왔다. 그러나 약물의 열안정성이 나쁘거나 약물의 반응성이 커서 용매와의 혼합에 제약을 받는 경우를 고려하여 본 연구에서는 고분자 기질을 중합하여 제조한 후 약물용액에 고분자를 팽윤시켜 봉입하는 방법을 제시하였다.

한편 생체분해성 고분자로 고분자 기질 위에 막을 형성하게 하는 새로운 제형을 본 연구에서 제시하였다. 이 제형은 고분자 기질을 이용하는 제형 (monolithic device)이 갖는 장점인 성형의 간편함, 저렴한 단가 및 높은 약물 방출속도를 유지하면서 급속한 약물의 방출속도 변화를 나타내는 문제점을 제거하기 위한 목적

이었다. 따라서 생체분해성 고분자 막이 약물의 방출기전에 미치는 영향과 고분자 막과 기질두께에 따른 약물의 방출기전의 변화를 고찰하였다.

## 2. 실험재료 및 방법

### 2-1. 고분자 기질의 재료

고분자 기질층으로 사용한 고분자는 poly-2-hydroxyethyl methacrylate (p-HEMA), polyacrylate 그리고 HEMA와 methylmethacrylate의 공중합체이다. P-HEMA는 가지사슬이 비이온성 작용기를 가지며 polyacrylate는 음이온의 관능기를 가지사슬에 가지고 있다. 이는 pH에 따른 고분자에서의 약물투과를 고찰하기 위함이었다. Methylmethacrylate로 공중합체를 제조한 것은 고분자 기질의 소수성을 증가시켜 lactide로 고분자 기질을 코팅하는 데 있어서 접착성을 높이기 위한 목적이었다. 개시제는 AIBN (2,2'-azobisisobutyronitrile)으로 단량체의 0.5 wt% 사용하였으며 가교제로는 EGDMA (ethylene glycol dimethylmethacrylate)를 사용하였다. 가교제는 p-HEMA와 p-(HEMA-co-MMA)의 경우에 사용되었으며 가교제는 p-HEMA에 작용하여 가교역할을 한다. 고분자 기질의 성형은 60°C에서 24시간 반응하여 제조하였다.

### 2-2. 약물의 봉입방법

모델약물로 사용된 것은 중추신경제인 citidine diphosphate coline으로 물에 대한 용해도가 매우 큰 양이온성 화합물이다. 농도분석은 UV 측정기에 의해 272 nm에서 시행하였다.

고분자를 이용하는 약제에서 약물을 고분자 기질 내에 봉입하는 방법에는 주로 고분자 중합시 단량체 용액과 약물을 같이 혼합한 후 중합하는 방법[8, 9]이나 고분자 기질을 중합한 후 고분자와 약물을 용매에 녹이거나 분산시킨 후 용매를 증발시켜 고분자 기질을 형성하는 방법[10, 11]을 사용하고 있다.

이들 방법 중 첫번째의 경우는 약물을 봉입하기가 매우 간편하며 약물의 양을 조절하기가 용이하다. 그러나 중합에 앞서 봉입하므로 중합시 약물이 열에 의하여 분해 또는 변성될 우려가 있다. 따라서 이 방법은 열안정성이 우수한 약물에 국한되어야 하며 약물에 따라서는 중합온도를 낮추는 방법이 강구되어야 할 것이다. 두번째의 경우는 열안정성의 문제는 없으나 용매를 사용하

여 약물을 녹여야 하므로 용매에 의한 약물의 분해가 우려된다. 특히 모든 약물은 반응성이 매우 강하므로 용매와의 반응성, 고분자 용액과의 반응성 및 고분자 촉매에 대한 독성효과(poisoning effect)를 유의하여야 하는 제약이 따른다.

본 연구에서는 열안정성이 낮으며 용매와의 반응성이 문제가 되는 약물에 있어서 가능한 봉입방법을 모색하였다. 우선 고분자 기질을 중합하여 제조한 후 약물용액에 기질을 팽윤시켜 약물을 봉입하는 방법이었다. 이 방법은 위에 설명한 방법에 비하면 약물의 봉입량이 부정확한 단점이 있으나 본 실험과정에서 측정된 약물봉입에서의 오차는 3% 미만이었다.

Citidine diphosphate coline 을 고분자 기질에 최대 로 봉입하기 위하여 에탄올 60%에 증류수 40%용액에 녹인 후 고분자 기질을 담가 팽윤시켰다. 에탄올과 증류수를 6:4로 섞은 것은 Fig.1에서 보듯이 이 혼합비에서 최대의 팽윤을 나타냈기 때문이었다.

### 2-3. 코팅재료 및 방법

코팅 재료로는 polylactide 를 사용하였다. Polylactide 는 물과 접촉하여 젖산(lactic acid)으로 분해되는 생체분해성 고분자이다. 또한 체내에서 분해되어도 분해물이 젖산이므로 인체에 무해한 고분자이다 [12]. Polylactide 는 lactide 를 피상중합으로 135°C에서 20시간 가열하여 중합하였다. 이때 사용한 촉매는

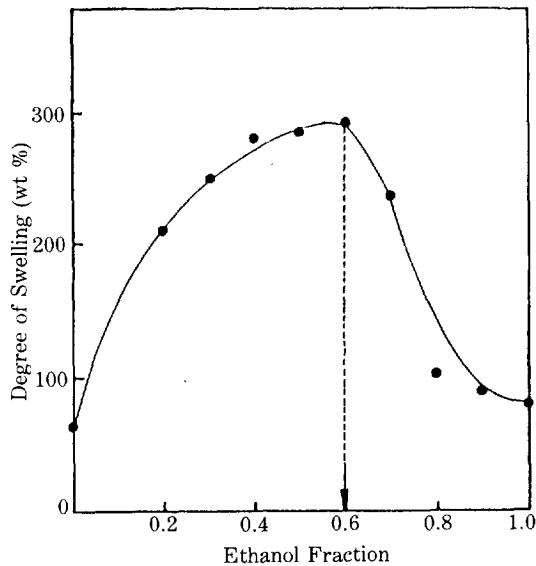


Fig. 1. Degree of swelling of p-HEMA matrix as a function of ethanol fraction.

stannous octoate 로 단량체의  $10^{-4}$  part 를 넣었다. 이렇게 제조된 polylactide 의 분자량은 약 10만 정도 이었다. 분자량을 측정하기 위하여 점도기를 사용하였으며 25°C에서 클로로포름 용액으로 극한 점도(intrinsic viscosity)를 측정하였다. Dittrich[13] 등은 25°C, 클로로포름 용액에서 polylactide 의 Mark-Houwink 파라미터 a 와 K 값을 구하였는데 본 연구에서는 측정된 극한점도와 이들이 제시한 a 와 K 값을 사용하여 분자량을 계산하였다 ( $a=0.82$ ,  $K=1.29 \times 10^{-4} \text{ dl/g}$ ). Polylactide 를 약물이 봉입된 고분자 기질에 코팅하기 위해서 dip coating 방법을 사용하였다. 제조된 polylactide 를 클로로포름에 녹인 후 이 용액에 고분자 기질을 매달아 클로로포름이 증발하면서 액면이 낮아짐에 따라 고분자 기질 표면이 코팅이 되도록 하였다. 코팅용액은 클로로포름 100 ml 에 polylactide 5g 을 녹여 만들었으며 코팅은 1분간에 3회 처리하였는데 1회 처리시간은 20초로 하였다. 이렇게 코팅된 막의 두께는  $10 \mu\text{m}$  이었다.

## 3. 실험결과 및 고찰

### 3-1. 가교제 양에 따른 팽윤도의 변화

P-HEMA 로 고분자 기질을 만들고 가교제의 양을 변화시켜가며 팽윤 정도의 변화를 본 결과 Fig.2에서와 같이 나타났다. 가교제의 양에 관계없이 팽윤이 평형에 이르기까지는 시간의 일정지수승에 비례하여 증가하였으며 팽윤이 완성되는 시간은 가교제의 양이 증가할수록 길어짐을 알 수 있었다. 여기서 나타나는 평형에 이르는 시간을 약물의 봉입시간으로 하였다.

팽윤도를 가교제의 양과 비교하였을 때 Fig.3 과 같

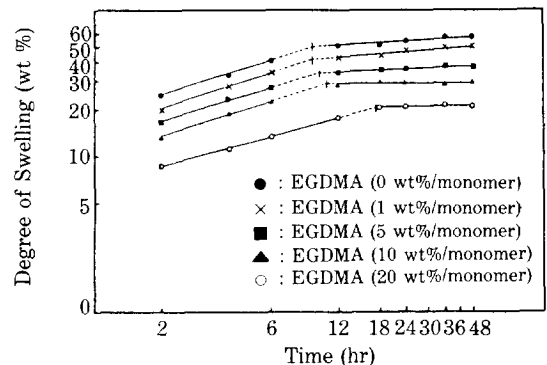


Fig. 2. Change of degree of swelling in p-HEMA matrix according to the amount of cross-linking agent(EGDMA).

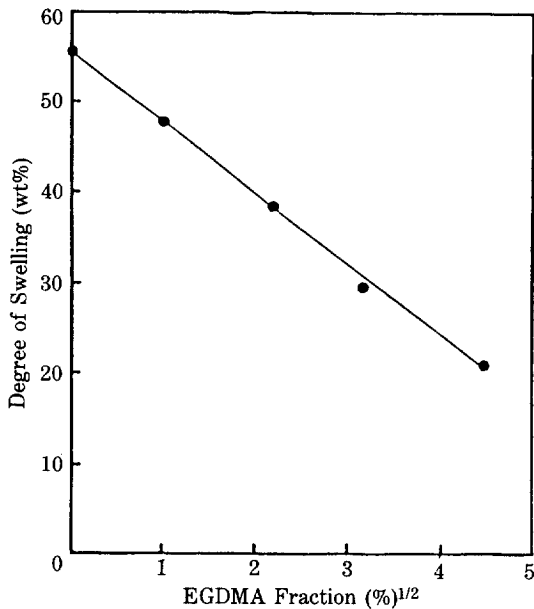


Fig. 3. Degree of swelling in p-HEMA matrix as a function of cross-linking agent (EGDMA) fraction.

은 관계를 나타내었다. 즉 팽윤도가 가교제 양의 제공근에 비례하여 감소하였다. 팽윤도가 가교밀도에 비례함을 고려할 때[14] 가교제의 양을 높일수록 고분자 기질의 가교밀도는 제공근에 비례하여 감소함을 알 수 있다.

### 3-2. 가교밀도에 따른 약물의 방출기전

Fig. 4의 결과를 보면 약물의 방출기전은 Higuchi [15]에 의해 제시된 바와 같이 약물의 방출량은 시간의 제공근에 비례하는 것으로 나타났다. 이때 방출계수는 다음과 같이 표시된다.

$$Q = Kt^{1/2}$$

$$K = 2C_0 \epsilon (D/\pi \tau)^{1/2}$$

여기서  $Q$ 는 약물의 방출량,  $t$ 는 시간,  $K$ 는 방출계수,  $D$ 는 확산계수,  $\epsilon$ 는 다공성도,  $\tau$ 는 tortosity, 그리고  $C_0$ 는 약물의 용입농도를 나타낸다.

방출계수가 가교밀도에 따른 변화를 보면 Fig. 5와 같이 LOG 함수에 비례하여 감소하는 것을 볼 수 있었다. Fig. 5에서  $M_0$ 는 약물의 용입량,  $M_t$ 는 시간  $t$  동안 방출되어 나온 약물의 양을 나타낸다. 즉  $M_t/M_0$ 는 약물의 방출량( $Q$ )을 백분율로 나타낸 것이다. 가교밀도가 증가할수록 방출곡선에서 분계점이 나타났다. 이

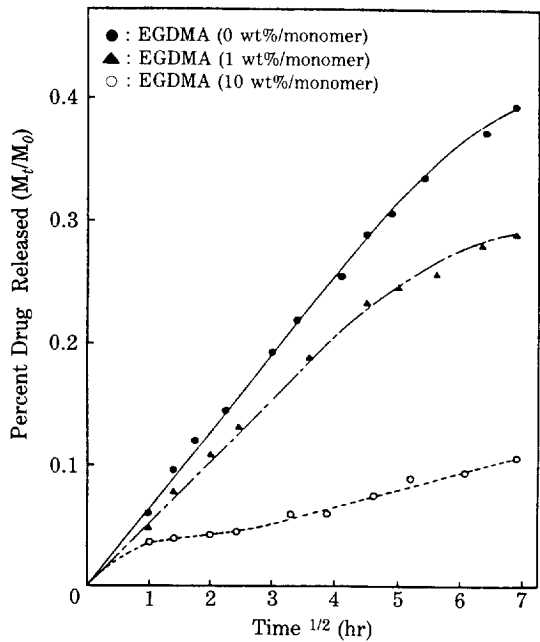


Fig. 4. Change of drug release pattern in p-HEMA matrix according to the amount of cross-linking agent(EGDMA).

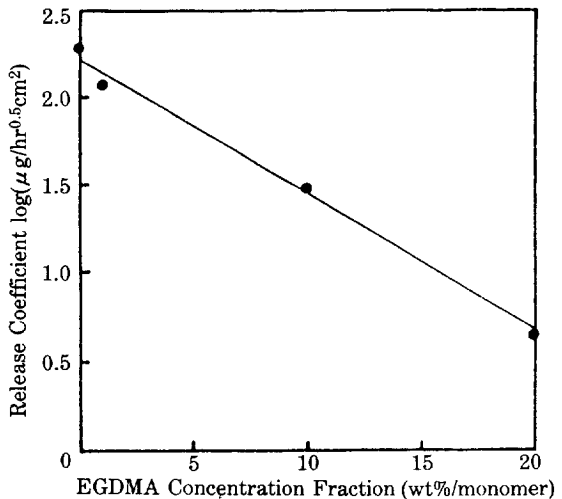


Fig. 5. Change of drug release coefficient in p-HEMA according to the cross-linking agent (EGDMA) fraction.

원인을 알기 위하여 Fig. 6과 같이 가교제가 10 wt%/단량체인 경우에 있어서 팽윤 데이터와 방출량의 데이터를 비교하였다.

방출곡선에서 분계점이 나타나는 시간은 팽윤에서 평

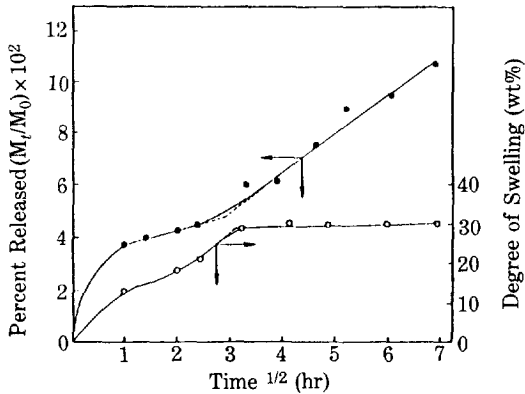


Fig. 6. Effect of swelling on drug release pattern in p-HEMA matrix.

형에 도달하는 시간과 거의 일치함을 보이고 있다. 이는 팽윤이 평형에 도달하기까지 고분자 기질 내로 물이 유입되고 약물은 기질 내에 함유된 수분의 통로(water channel)를 통해 물의 유입과 반대방향으로 방출되므로 약물의 방출이 팽윤에 따른 물의 유입으로 방해를 받기 때문으로 사료된다[16]. 따라서 약물의 방출속도가 팽윤곡선의 분계점을 지나면서 증가하는 것으로 분석되었다. 또한 팽윤이 평형에 이르는 시간이 지난 후로는 약물의 방출량이 시간의 제곱근에 비례하는 것이 상기의 분석결과를 뒷받침해 주었다.

방출초기에 방출속도가 높은 것은 고분자 기질 표면에 흡착된 약물이 빠져나오기 때문이라고 추측된다. 가교밀도가 증가할수록 분계점이 잘 나타나는 것은 약물이 기질 내의 water channel을 따라 방출되며 가교밀도가 증가할수록 water channel이 좁아져 상기에 설명한 현상이 뚜렷해 지는 것으로 생각된다.

### 3-3. 고분자 사슬의 side chain group에 따라 pH가 약물 방출에 미치는 영향

고분자 기질이 p-HEMA와 polyacrylate로 각각 형성된 경우에 있어서 약물의 방출 현상을 비교하였다. P-HEMA의 경우는 가교제를 1wt%/단량체로 넣었고 polyacrylate의 경우는 20wt%/단량체로 하였다. 가교제 양에 차이를 둔 것은 팽윤 정도를 동일하게 하기 위해서였다.

Fig. 7을 보면 p-HEMA의 경우는 pH가 1에서 7까지 변하면서 팽윤의 변화가 거의 없었다. 이것은 고분자의 side chain group이 이온을 띠지 못하기 때문이다. 반면 polyacrylate의 경우는 pH가 1에서 7까지 변하면서 팽윤도가 증가하였다. 이것은 고분자의

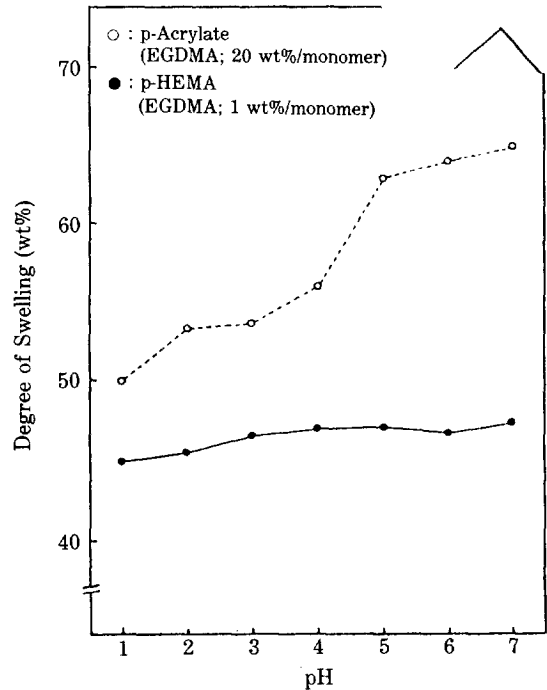


Fig. 7. Effect of pH on swelling of polymer matrix(p-Acrylate, p-HEMA).

side chain group에  $-COO^-$  그룹을 갖고 있음을 나타내고 있는 것이다. 이 음이온 그룹이 pH 1로 가까와 질수록 반응기 용액 내의  $H^+$ 와 결합하여  $-COOH$ 로 되기 때문에 팽윤도가 줄어드는 것으로 생각되었다. 특히 pH가 4에서 5 사이에서 급격히 팽윤도가 증가하는 것은 polyacrylate의 pKa가 4.15이기 때문이었다.

여기서 두 경우의 고분자 기질에 대해 pH 2와 pH 7에 대하여 약물의 방출기전을 비교하였다(Fig. 8). 구강 투여 방법의 경우에 약물은 pH 1, 2인 위를 지나 pH 7인 장을 지나므로 위의 두 경우(pH 2, 7)에 대하여 실험한 것이었다.

P-HEMA의 경우는 pH의 변화에도 약물의 방출속도는 거의 변화가 없었다. 이것은 팽윤의 데이터에서 보듯이 고분자의 side chain group이 이온을 갖지 못하기 때문으로 분석되었다. Polyacrylate는 pH 2보다 pH 7에서 방출속도가 증가하였다. 이것은 팽윤 데이터와 같은 결과이나 팽윤도의 차이에 비하여 방출속도의 변화는 적었다. 이것은 pH 7에서 고분자의 side chain group의  $-COO^-$ 의 상태로 많이 존재하는 반면에 citidine diphosphate coline이 양이온을 갖기 때문에 카복실기와 전기적 인력을 띠기 때문인 것으로

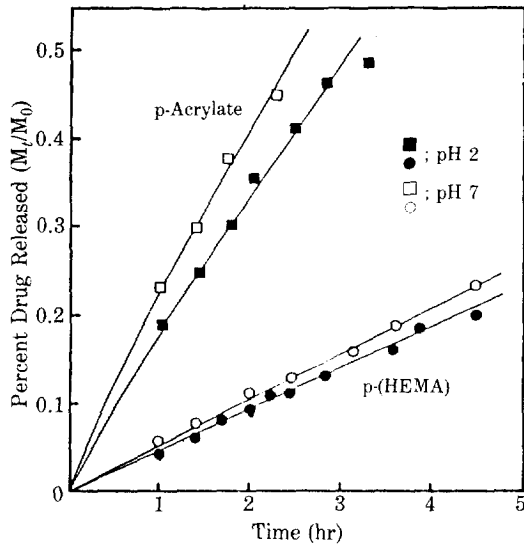


Fig. 8. Change of drug release amount according to matrix material and pH.

생각되었다.

고분자 기질 약제(monolithic device)에서는 앞에서의 결과에서 보듯이 약물의 방출량이 시간의 제곱근에 비례하므로 약물의 복용 초기에 과량의 약물이 방출된다. 그러나 위의 결과를 이용한다면 고분자 기질을 이용한 약제에서도 일정 방출속도에 근접하는 투과기전을 기대할 수 있는 가능성이 있다. 고분자의 side chain group이 음이온을 갖는 고분자 약제는 복용 초기 위에서 pH 2라는 외부 조건으로 팽윤도가 낮아 방출속도가 낮다가 장으로 내려가면서 pH 7이라는 외부 조건으로 팽윤도가 증가하여 전체적으로 sustained release kinetics를 얻을 가능성을 보여주고 있다. 특히 위에서는 흡수되지 않으며 장에서만 흡수되는 약물인 경우에는 상기의 시스템 응용이 큰 효과를 줄 것으로 기대된다.

### 3-4. 생체분해성 고분자 막으로 코팅된 고분자 기질에서의 약물 방출기전

생체분해성 고분자인 polylactide는 p-HEMA와 접착성이 나쁘므로 고분자 기질을 HEMA와 methylmethacrylate를 공중합을 시켰다. 위의 두 물질들을 여러 혼합비로 중합한 후 코팅상태를 분석한 결과 HEMA와 MMA의 비율이 75:25(HEMA:MMA) 이상으로 MMA가 혼합되어야 접착성을 갖기 시작하였으며 65:35(HEMA:MMA)의 비율이 methylmethacrylate의 비율을 최소한으로 줄이면서 적정한

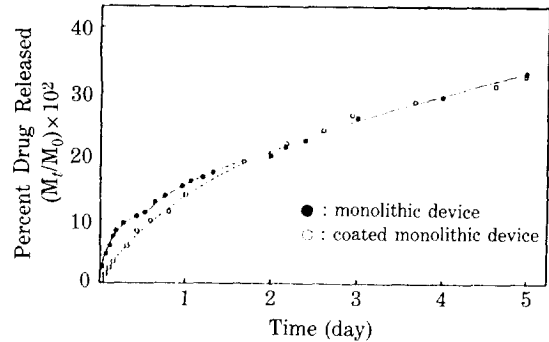
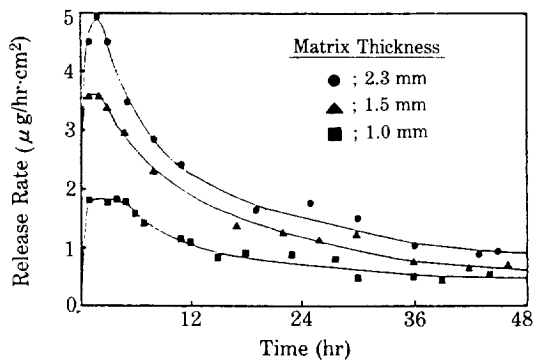


Fig. 9. Comparison of released amount in monolithic (p-HEMA) and coated monolithic devices [p-lactide/p-(HEMA-co-MMA)].

접착성을 유지할 수 있는 비율이었다.

위의 두 경우에 있어서 약물의 방출현상을 비교함으로써 코팅 막의 효과를 관찰하였다. Fig.9에서 보듯이 초기 약물의 방출량이 polylactide 막에 의하여 현저히 떨어지며 2일이 경과하면서 약물의 총 방출량이 비슷하게 나타났다. 고분자 기질(monolithic device)에서의 약물 방출속도는 초기에 과량의 약물이 방출되고 그 후 약물의 방출속도는 급격히 감소하였다. 이에 반해 막을 코팅한 고분자 기질(bioerodible coated matrix)은 초기 약물의 과량 방출이 줄어들었으며 시간이 지나면서 떨어지던 약물의 방출속도의 폭도 줄어들었다. 즉 생체분해성 고분자로 기질에 코팅을 함으로써 약물의 방출속도의 변화를 줄일 수 있었다. 상기의 결과는 polylactide가 물과 접촉하면서 젖산(lactic acid)으로 분해되면서 점차 막으로써의 기능을 잃기 때문이었다[17]. 위의 실험조건에서 polylactide는 9시간 경과 후 분해되어 감소한 양은 10-15wt%이었다. Polylactide는 분해되어 녹을 뿐만 아니라 고분자 사슬이 불규칙적으로 끊어짐으로써 고분자의 분자량이 감소한다. 따라서 분해와 분자량 감소로 polylactide 막이 갖는 약물의 투과장애(diffusion barrier) 효과는 Fig.8의 실험결과와 같이 약물의 방출 초기에 크게 나타나며 점차 감소하는 것으로 분석할 수 있었다.

Fig.10은 고분자 기질의 두께를 변화시키면서 약물의 방출기전을 본 것으로 여기서도 고분자 기질은 p-(HEMA-co-MMA)를 사용하였다. 생체분해성 고분자로 코팅한 시스템은 고분자 막이 녹는 kinetics와 약물이 고분자 기질을 투과하는 kinetics를 조합한 것이므로 고분자 막과 고분자 기질의 두께비에 따른 영향을 보고자 함이었다. 고분자의 기질의 두께는 2.3mm,



**Fig. 10. Change of drug release rate according to the matrix thickness in coated monolithic device [p-lactide/p-(HEMA-co-MMA)].**

1.5 mm 및 1 mm로 변화시켰으며 고분자 막의 두께는 10  $\mu\text{m}$ 으로 하였다. 그 결과 고분자 기질의 두께가 얇을수록 약물의 방출속도의 변화가 줄어들면서 방출조절성 약제(controlled release device)에서 요구하는 sustained release pattern을 나타내었다. 따라서 상기에 설명한 두 가지의 kinetics를 분석하여 고분자 막과 기질의 두께의 상관관계를 조절하여 적절한 약물의 방출기전을 얻을 수 있는 가능성을 보였다.

#### 4. 결 론

1. 고분자 기질에서의 약물 방출기전은 약물의 방출량이 방출시간의 제곱근에 비례하였으나 고분자 기질의 가교밀도가 높을수록 팽윤에 따른 물의 유입으로 인하여 방출속도가 변하는 현상이 나타났다.

2. 고분자 기질의 side chain group의 이온 상태에 따른 실험결과는 polyacrylate와 같이 음이온을 갖는 경우 pH에 따른 영향이 크므로 체내의 위 또는 장의 부위에 따른 약물의 방출속도가 달라질 수 있음을 보였

다.

3. 생체분해성 고분자 막을 이용한 고분자 기질 제형은 막이 없는 제형에서 갖는 급격한 약물 방출속도의 변화를 줄이면서 sustained release pattern을 나타내었다. 또한 고분자 막과 기질의 두께비의 변화로써 약물의 방출기전을 조절할 수 있는 가능성을 보였다.

#### REFERENCES

1. Cleary, G.W.: "Medical Application of Controlled Release", CRC, 203 (1984).
2. Korsmeyer, R.W. and Peppas, N.A.: *J. Membrane Sci.*, **9**, 211 (1981).
3. Farhadieh, B., Borodkin, S., and Buddenhagen, J.D.: *J. Pharm. Sci.*, **60**(2), 209 (1971).
4. Kaetsu, I., Yoshida, M., and Yamada, A.: *J. Biomed. Mat. Res.*, **14**, 185 (1980).
5. Flynn, G.L. and Yalkowsky, S.H.: *J. Pharm. Sci.*, **61**(6), 838 (1972).
6. Tojo, K.: *AIChE J.*, **31**(5), 741 (1985).
7. Lovering, E.G. and Black, D.B.: *J. Pharm. Sci.*, **62**(4), 602 (1973).
8. Farhadieh, B., Borodkin, S., and Buddenhagen, J.D.: *J. Pharm. Sci.*, **60**(2), 212 (1971).
9. Roorda, W.E., et al.: *Pharmaceutisch Weekblad, Scientific Edition*, **8**, 165 (1986).
10. Roseman, T.J.: *J. Pharm. Sci.*, **61**(1), 46 (1972).
11. Singh, P. and Desai, S.J.: *J. Pharm. Sci.*, **56**(12), 1548 (1967).
12. Yoshito, I.: *고분자 가공*, **30**, 255 (1981).
13. Dittich, W. and Schulz, R.C.: *Macromol. Chem.*, **15**, 109 (1971).
14. Flory, P.J.: "Principles of Polymer Chemistry", 381 (1953).
15. Higuchi, T.: *J. Pharm. Sci.*, **52**(12), 1145 (1963).
16. Cardinal, J.R. and Kim, S.W.: *AIChE J.*, **77**(206), 52 (1981).
17. 玄丞: *醫藥セガナル*, **3**(10), 552 (1983).