

## 케토프로펜- $\beta$ -시클로덱스트린 고체분산체의 마이크로캡셀화 및 제어 방출

전인구<sup>†</sup> · 박정화

동덕여자대학교 약학대학  
(1992년 2월 21일 접수)

### Preparation and Controlled Release of Microcapsules Containing Ketoprofen- $\beta$ -Cyclodextrin Solid Dispersion

In Koo Chun<sup>†</sup> and Jung Hwa Park

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea

(Received February 21, 1992)

This study was aimed to control the release characteristics of ketoprofen by microencapsulating ketoprofen- $\beta$ -cyclodextrin (KF- $\beta$ -CyD) solid dispersion with Eudragit RS by the phase separation method using a nonaqueous vehicle. KF alone was also microencapsulated with Eudragit RS by the evaporation process in water phase. The results obtained showed that it was not possible to microencapsulate KF alone by phase separation in a chloroform-cyclohexane system while it was easy to microencapsulate KF- $\beta$ -CyD solid dispersion system. For the microcapsules, the release test was performed in the first fluid (pH 1.2) and the second fluid (pH 6.8) of K.P.V disintegration medium at 37°C. The release of KF from KF- $\beta$ -CyD solid dispersion microcapsules (1:1 core wall ratio) was more sustained than that from KF microcapsules, and followed zero-order kinetics. Especially, solid dispersion microcapsules showed pH-independent release patterns with higher wall to core ratio (1:1 w/w).

**Keywords**—ketoprofen, Eudragit RS, solid dispersion microcapsules, controlled release

마이크로캡셀은 피막성이 좋은 천연 또는 합성 고분자를 피막제로 한 미소 피포체로 약물의 본래의 성질을 변화시키지 않고 약물의 물리화학적 성질을 바꿀 수 있는 유용한 기술이다. 약물을 마이크로캡셀화함으로써 제제에 응용될 수 있는 점은 상호 반응하기 쉬운 약물의 격리, 광, 수분 및 공기에 불안정한 약물의 안정화, 약물의 방출속도 조절, 액상 및 기상 약물의 분체화, 나쁜 색, 맛, 독성의 은폐, 유동성의 향상, 점막의 자극성 경감, 캡셀내에서의 특수한 항원-항체반응 및 캡셀의 표면 수식에 의한 약물방출의 표적화 등 약물의 물성 변환이 가능하다.<sup>1)</sup>

종래 마이크로캡셀의 피막제로는 에칠셀룰로오스가 선택되어 폭넓게 연구되어 왔으나 점도 등급,

상분리 조작 및 건조조건 등에 따라 다핵성 응집체가 형성되며, 약물방출 조절의 미흡 등의 문제점이 아직도 많이 남아 있다.<sup>2-4)</sup> 에칠셀룰로오스 이외에 응용된 피막제로는 초산프탈산셀룰로오스, cellulose acetate butyrate, 프탈산히드록시-프로필에칠셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 등이 일부 검토되었으나 이들은 모두 장용성 피막제로 그 응용에 제한이 있다.<sup>1)</sup>

최근 주목되고 있는 아크릴계 고분자로서 4급 암모늄기를 구조내에 함유한 메타크릴산 에스텔과 아크릴산 에스텔의 공중합체인 Eudragit RS를 이용하여 약물의 서방화를 목적으로 많은 연구가 시도되고 있다. 이의 응용에는 주로 코팅 정제에 관한

<sup>†</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

것이 많고,<sup>5-11)</sup> 매트릭스 정제<sup>6)</sup> 및 공침물<sup>9-11)</sup> 등이 있다. 마이크로캡셀에 응용된 예로는 상분리법에 의한 리보플라빈, 아세트아미노펜<sup>12,13)</sup> 및 증크롬산 칼륨,<sup>12)</sup> 말레인산클로르페니라민,<sup>14)</sup> 아스피린<sup>15,16)</sup>의 마이크로캡셀화와 수증건조법에 의한 설파메치졸, 푸로세미드, 피레타니드<sup>17)</sup> 등의 마이크로캡셀화 및 유증건조법에 의한 케토프로펜<sup>18)</sup>의 마이크로캡셀의 제조가 보고된 바 있다.

케토프로펜(이하 KF로 약함)은 장기 연용시 위장장애를 일으키며 생물학적 반감기가 1-3시간<sup>19)</sup>으로 혈중으로부터의 소실이 매우 빨라 빈번한 투여(1일 3회)가 요구되고 있다. 따라서 이 약물은 부작용의 경감과 환자복약지시순응을 위해 제어방출형 제제의 개발이 요구되어 이미 8-12시간의 지속성 제제(Oruvail®)가 시판되고 있다.<sup>20)</sup> 이 제제는 중심핵 위에 KF를 침착시키고 이를 투석막으로 피복한 제어방출형 펠렛을 캡셀에 충전한 제제이다. 또 최근 친수성 매트릭스로 히드록시프로필셀룰로오스를 써서 만든 KF정제(50 mg 함유) 4정을 1캡셀에 충전한 multiple-unit 제제가 KF의 혈중농도를 지속화시켰다고 보고되었다.<sup>21)</sup> 한편 Goto 등<sup>17)</sup>은 Eudragit RS를 써서 수증건조법으로 KF의 마이크로캡셀화를 시도하였지만 flocculation의 형성으로 마이크로캡셀화에 성공을 거두지 못하였다. 이에 Kawata 등<sup>18)</sup>은 아세톤/유동과라핀계에서 트리스테아린산알루미늄을 Eudragit RS의 대전성 및 점착 방지제로 첨가하고 유증건조법으로 KF의 마이크로캡셀화를 행하여 양호한 결과를 얻었다고 하였다. 그러나 수증건조법은 Eudragit RS가 물로부터 상분리된 후 팽윤되었고 건조하는 데에도 수일간이 소요되며 피막성도 불량하여 쉽게 부스러지기 쉽다. 또 유증건조법에서도 균일하고 유동성이 좋은 마이크로캡셀을 얻기 위한 제조조건이 까다로우며 기벽에 응집물이 형성되기 쉽다.

본 연구에서는 Eudragit RS를 피막제로 하여 비용매 첨가에 의한 상분리법에 의해 KF- $\beta$ -시클로덱스트린( $\beta$ -CyD) 고체분산체를 마이크로캡셀화하고 이로부터 방출특성을 검토하였다.

## 실험 방법

### 재료 및 시약

KF(대한약전), Eudragit RS(Röhm Pharma), 폴리소부틸렌(PIB, Oppanol B50, BASF), 스테아린산알루미늄(시약 1급, Junsei Chem. Co., Ltd.), Pluronic F-68(BASF) 등을 재료로 사용하였으며 기타 시약류는 시판 시약급을 썼다.

### 기기 및 장치

흡광도측정기(Perkin-Elmer Lambda 4A), 용출 시험장치(화인기계, 모델 DST300), 자석식 교반기(IKA model IKA MAGRET-G, West Germanu), 회전식 감압농축기(Eyela N-1) 및 디지털 교반기(IKA, 모델 RW20 DZM) 등을 사용하였다.

### 고체분산체의 조제

$\beta$ -CyD를 이용한 고체분산체는 KF와  $\beta$ -CyD를 1:1 몰비로 취하여 KF는 에탄올에 녹이고  $\beta$ -CyD는 물에 녹여 각각을 섞고 감압농축한 후 60°C에서 3시간 감압건조시켜 테사케이터에 보관하였다.

### 고체분산체의 마이크로캡셀화

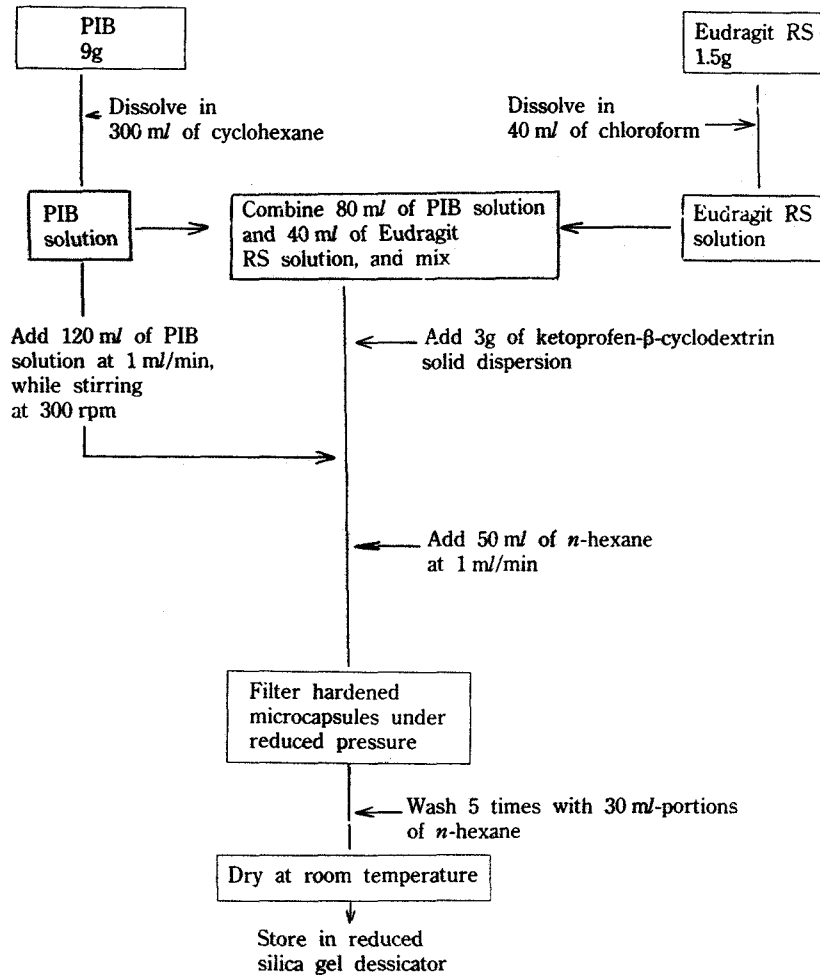
Chun 등<sup>15)</sup>의 방법에 준하여 다음과 같이 조제하였다. 피막제로 Eudragit RS 1.5g을 클로로포름 40 ml에 녹이고 3%(w/v) PIB의 시클로덱산용액 80 ml와 섞은 후 KF- $\beta$ -CyD 고체분산체 3g을 넣고 300 rpm으로 회전시키면서 3%(w/v) PIB 시클로덱산용액을 비용매로 하여 1 ml/min의 속도로 120 ml를 적하시켜 상분리시켰다. 비용매를 적하한 후 50 ml의  $n$ -헥산을 같은 속도로 적하한 후 감압여과한 다음  $n$ -헥산 30 ml씩으로 5회 씻어 잔류 PIB를 제거한 다음 실온에서 건조하였다(Scheme I).

### 약물 단독의 마이크로캡셀화

수증건조법에 의해 KF를 Eudragit RS로 마이크로캡셀화하였다. KF 3.0g을 스테아린산알루미늄 150 mg 및 플루로닉 F-68 0.5 mg이 분산 용해된 pH 1.2 완충액 100 ml에 넣고, Eudragit RS 0.9g은 20 ml의 디클로로메탄에 녹여 이 액을 뷰렛을 통하여 1 ml/3 min의 속도로 적하하였다. 용매의 증발로 인한 상분리를 위해 400 rpm으로 교반을 계속하였다. Eudragit RS 용액의 적하가 끝나면 40°C로 승온하여 300 rpm으로 4시간 더 교반한 다음 흡인 여과하고  $n$ -헥산으로 5-6회 세척하였다. 실온에서 건조하고 셀리카겔 테사케이터에 보관하였다(Scheme II).

### 정량

KF로서 약 10 mg에 해당하는 양을 정밀히 달아 100 ml 용량 플라스크에 넣고 50% 에탄올을 넣어



Scheme 1—Microencapsulation procedure of ketoprofen-β-cyclodextrin solid dispersion by phase separation method.

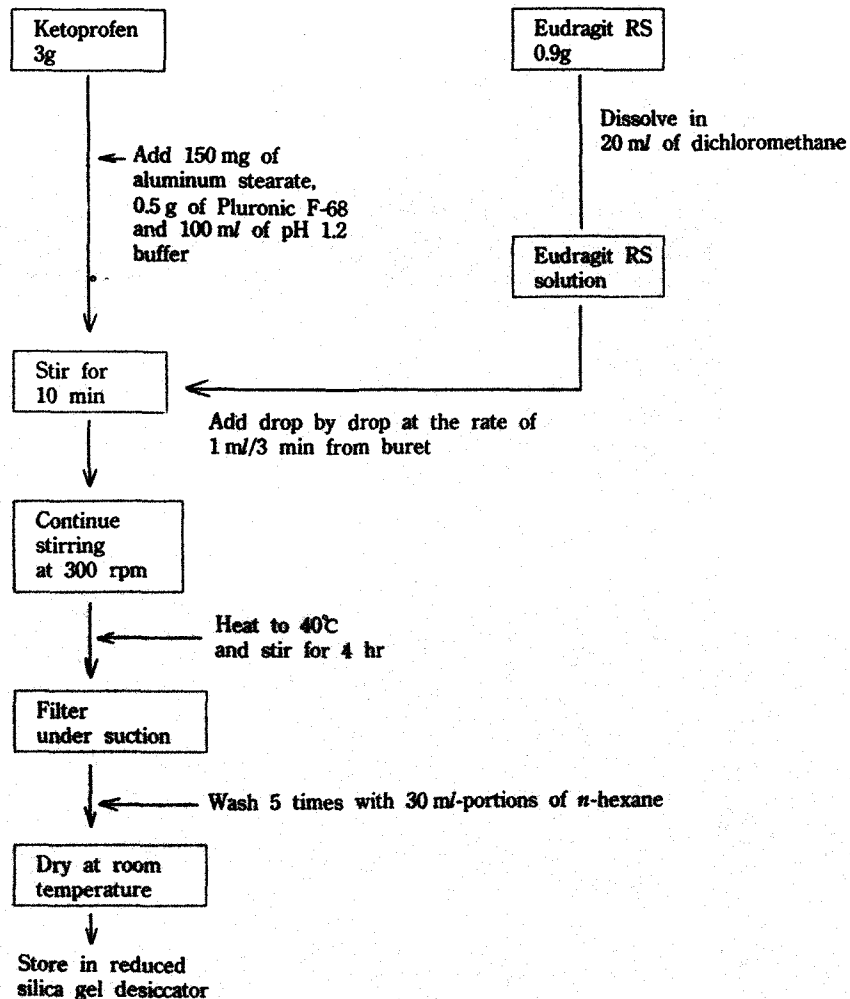
흔들어 녹인 후 100 ml로 하고 이 액 5 ml를 정확히 취하여 50% 에탄올을 넣어 50 ml로 하여 검액으로 하였다. 50% 에탄올을 대조로 하여 검액 및 표준액 (10 µg/ml)의 흡광도를 파장 259 nm에서 측정하여 KF의 양을 구하였다.

**전자현미경 관찰**

KF-β-CyD 고체분산체를 Eudragit RS로 1 : 0.5의 중량비로 마이크로캡슐화한 시료를 금증착기(IB-3, Eiko Engineering Ioncoater)에 넣고 진공도 0.15 Torr 및 6-7 mA의 조건에서 입자표면을 7분간 순금으로 피복하고 촬영용 시료로 하였다. 다음에 시료를 주사형 전자현미경 본체(Hitachi S-510형)내에 장착하고 가속전압 10 kV에서 촬영을 행하였다.

**방출시험**

각 시료의 용출시험은 KF 25 mg에 해당하는 양을 정밀히 달아 대한약전 용출시험법 제 2법(paddle법)으로 행하였고, 시험액은 제 1액(pH 1.2)과 제 2액(pH 6.8)을 900 ml씩 사용하였으며, 시험액의 온도는 37±0.1℃를 유지하면서 일정 시간마다 용출액 3.0 ml씩을 0.45 µm 멤브레인 필터를 통하여 취하였다. 채취 후 즉시 시험액 3.0 ml씩을 보충하였다. 채취한 용출액 3.0 ml에 시험액 5.0 ml를 넣어 희석하고 시험액을 대조로 하여 검액 및 표준액(10 µg/ml)의 흡광도를 파장 259 nm에서 측정하여 KF의 용출량을 산출하였다.



Scheme II—Manufacturing procedure of ketoprofen microcapsules by drying-in-water method.

## 결과 및 고찰

### 마이크로캡셀의 제조

KF는 pKa 5.02의 약산성 약물로 클로로포름에는 매우 잘 녹기 때문에 여러 혼합비의 클로로포름-시클로헥산계의 혼합용매 중에서의 용해도를 측정한 결과 시클로헥산의 첨가비율이 증가해도 KF의 용해성이 비교적 높았다. 따라서 Eudragit RS가 석출되기 직전의 용매조성으로 1:2 v/v% 클로로포름-시클로헥산 혼합액을 써서 Scheme I에서의 같이 비용매 첨가에 의한 상분리법으로 KF 단독의 마이

크로캡셀화를 시도하였으나 기벽에 점착성 물질이 부착하여 마이크로캡셀의 제조가 곤란하였다. 이러한 점착성 문제가 혼합용매계에서의 KF 용해성에 기인된다고 생각되어 수증건조법에 의한 KF의 마이크로캡셀화를 시도하였다. 그러나, core: wall의 비율 1:0.5로 한 경우 Eudragit RS의 상분리된 유적과 KF가 기벽에 점착되는 현상을 보여 주었는데 이는 Goto 등<sup>16)</sup>의 결과와 일치된다. 이의 개선을 위해 Eudragit RS의 양을 조절하고 분산 및 점착 방지제로 플루로닉 F-68과 스테아린산알루미늄을 사용하였다. Scheme II와 같이 조작하여 얻은 KF

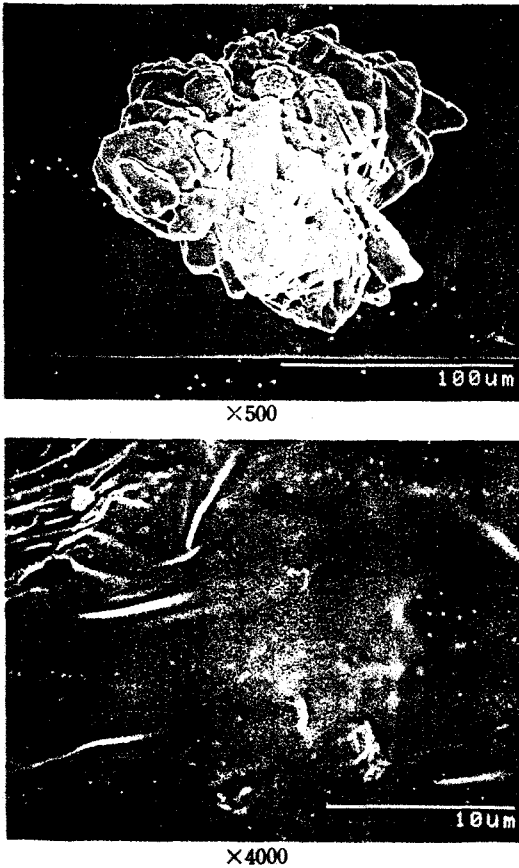


Figure 1—Scanning electron micrographs of Eudragit RS microcapsules containing ketoprofen-β-cyclodextrin solid dispersion.

마이크로캡셀의 입자는 고른 편은 아니었으나, KF의 함량을 측정된 결과 마이크로캡셀은 이론치에 가까운 KF를 함유하였다. 이러한 결과는 수중건조법으로 KF의 마이크로캡셀화에 성공을 거두지 못하였음<sup>16)</sup>에 비추어 다소 개선된 것으로 플루로닉 F-68의 첨가가 주된 역할을 나타낸 것으로 생각된다.

이와 같이 KF 단독은 비용매첨가법이나 수중건조법으로 만족할 만한 마이크로캡셀화가 이루어지지 않았다. 이러한 점을 개선시키고자 KF를 β-CyD와 1:1몰비의 고체분산체를 제조하고 이 고체분산체를 Eudragit RS로 Scheme I에서와 같이 비용매첨가에 의한 상분리법으로 마이크로캡셀화를 행하였다. 그 결과 제조과정중 기벽에의 부착성이 없고 얻어진 마이크로캡셀도 미소하며 정립성이 양호하였다. Fig.

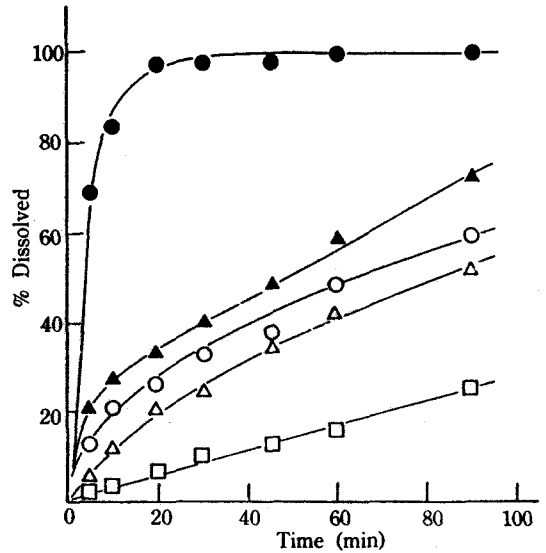


Figure 2—Dissolution profiles of ketoprofen-β-cyclodextrin solid dispersion and its Eudragit RS microcapsules in the first fluid (pH 1.2) at 37°C.

Key: ○; KF alone, ●; KF-β-CyD solid dispersion (1:1 molar ratio), △; KF microcapsules, ▲; KF-β-CyD solid dispersion (core:wall=1:0.5 w/w), □; KF-β-CyD solid dispersion microcapsules (core:wall=1:1 w/w).

1은 마이크로캡셀의 입자를 500 및 4000배로 관찰한 주사형 전자현미경 사진으로 다핵성 미소피포체로 표면이 매우 치밀함을 알 수 있다. 또한 KF와 β-CyD의 1:1 몰비의 물리적 혼합물을 만들어 이를 마이크로캡셀화한 경우에도 균일하고 미소한 마이크로캡셀을 제조할 수 있었기 때문에 β-CyD가 고힐입자로 분산보조 및 응집방지에 큰 역할을 하는 것으로 생각된다.

방출 특성

Fig. 2는 pH 1.2에서 KF 단독, 고체분산체 및 마이크로캡셀의 용출거동을 나타낸 결과이다. 이에서 보면 KF의 용출은 1:1몰비 KF-β-CyD 고체분산체 > KF-β-CyD 고체분산체의 마이크로캡셀(core: wall=1:0.5) > KF단독 > KF만의 마이크로캡셀 > KF-β-CyD 분산체(core: wall=1:1)의 마이크로캡셀 순이었다. KF-β-CyD는 20분 이내에 거의 100% 용출되었으며 이러한 결과는 디쿠마롤,<sup>22)</sup> 프레드니솔론<sup>23)</sup> 및 disopyramide 등<sup>24)</sup>이 CyD류와의 고체분산체로부터 용출이 현저히 증가된 것과 일치된다.

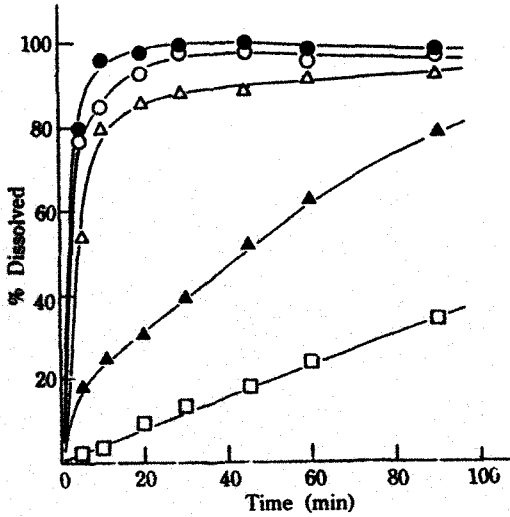


Figure 3—Dissolution profiles of ketoprofen-β-cyclodextrin solid dispersion and its Eudragit RS microcapsules in the second fluid (pH 6.8) at 37°C.  
Key: ○; KF alone, ●; KF-β-CyD solid dispersion (1:1 molar ratio), △; KF microcapsules, ▲; KF-β-CyD solid dispersion microcapsules (core:wall=1:0.5 w/w), □; KF-β-CyD solid dispersion microcapsules (core:wall=1:1 w/w).

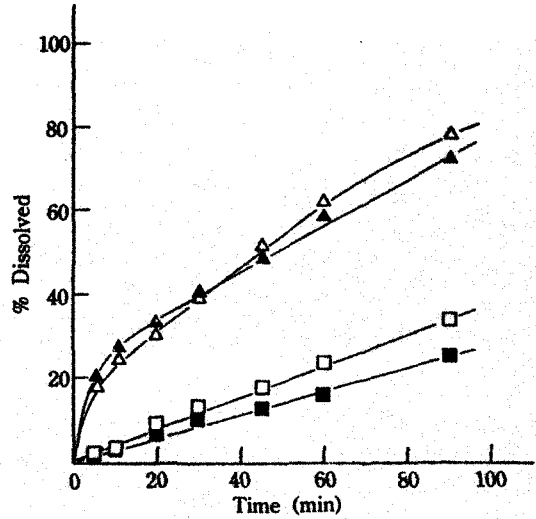


Figure 4—Effect of pH on dissolution rates of ketoprofen-β-cyclodextrin solid dispersion microcapsules at 37°C.  
Key: ▲; pH 1.2 for microcapsules (core:wall=1:0.5), △; pH 6.8 for microcapsules (core:wall=1:0.5), ■; pH 1.2 for microcapsules (core:wall=1:1), □; pH 6.8 for microcapsules (core:wall=1:1).

한편 core : wall의 비율이 1 : 0.5인 고체분산체의 마이크로캡셀은 약물 단독 및 약물 단독의 마이크로캡셀(1 : 0.3) 보다 다소 높은 용출율을 나타내었으나 1 : 1(w/w)의 비율로 제조한 고체분산체의 마이크로캡셀은 KF의 용출이 낮으며 zero order에 따라 지속적으로 방출되었다. 이는 KF와 β-CyD간에 포접복합체<sup>26)</sup>를 형성한다고 보고되어 있기 때문에 core : wall의 비율이 1 : 1(w/w)인 경우에 피막을 통해 침투된 수분에 의해 복합체가 신속히 용해되어 고농도를 유지하면서 결합형과 유리형이 평형을 이루며 유리형이 우선적으로 치밀하고 두꺼운 피막의 새공을 통해 서서히 확산하여 용출되기 때문에 zero-order의 방출성을 나타낸 것으로 추정된다. 그러나, core : wall의 비율이 낮은 1 : 0.5(w/w) 고체분산체의 마이크로캡셀에서는 KF 단독의 마이크로캡셀보다 용출이 증가된 것은 핵물질인 고체분산체가 KF 단독보다 피막내에서 빨리 용해되면서 KF의 농도가 막을 사이로 한 KF의 농도구배가 훨씬 커져 용출량이 많은 것으로 보인다.

Fig. 3은 pH 6.8에서 KF 단독, 고체분산체 및 마

이크로캡셀의 용출거동을 보여 준 결과이다. 이에서 보면 KF 단독 및 KF-β-CyD 고체분산체는 20분 이내에 거의 모두 용출되었고, 마이크로캡셀은 KF 단독의 마이크로캡셀 > KF-β-CyD 고체분산체의 마이크로캡셀 (core : wall = 1 : 0.5) > KF-β-CyD 고체분산체의 마이크로캡셀 (core : wall = 1 : 1)의 순으로 용출되었다. KF 단독의 경우 pH 1.2에서보다 pH 6.8에서 용출률이 현저히 증대된 것은 KF (pKa 5.02)의 해리가 촉진되어 용해도가 증가된 때문이다. 한편 고체분산체의 마이크로캡셀에서는 핵물질대 피막제의 비율이 증대할수록 방출지연효과가 컸으며 zero-order에 따른 방출성을 나타내었다. Fig. 4에서 보는 바와 같이 시험액의 pH를 1.2 및 6.8로 달리 하여 여러가지 KF 마이크로캡셀의 용출율을 비교한 결과 약물 단독을 Eudragit RS로 피복하는 것보다 KF-β-CyD의 고체분산체를 마이크로캡셀화하는 것이 지속적이며 보다 더 pH 비의존적으로 일정한 방출을 나타내었다. 그리고 피막의 비율이 클수록 zero-order에 가깝고 pH 비의존적인 방출성이 커졌다.

이러한 결과는 약물을 β-CyD와 고체분산체를 만

들으로써 입자가 미소하고 균일성이 양호한 마이크로캡셀을 제조할 수 있으며 이로부터 pH 비의존적인 zero-order의 방출을 얻을 수 있어서 장관내 변화에 따른 약물흡수의 변동을 줄일 수 있는 한편 위장장애의 경감과 생체내 이용율의 향상을 도모할 수 있는 기초적인 지견이 된다고 생각된다.

## 결 론

이상의 실험결과로부터 얻은 결론은 다음과 같다.

1. 비용매첨가에 의한 상분리법으로 마이크로캡셀화가 곤란하고 유기용매중 용해성이 높은 케토프로펜(KF)에 대해 β-시클로덱스트린(β-CyD)과의 고체분산체를 핵물질로 이용함으로써 입자가 미소하고 균일한 마이크로캡셀의 제조가 가능하였다.
2. KF-β-CyD과의 고체분산체의 Eudragit RS 마이크로캡셀로부터 KF의 방출은 핵물질대 피막물질의 비율이 클수록(1 : 1 w/w) pH 비의존적으로 zero-order에 따라 지속적으로 방출되었다.
3. 이러한 사실은 지속성 제어방출제제의 개발에 있어서 β-CyD 고체분산체의 마이크로캡셀이 약물 방출 시스템으로 유용하게 응용될 수 있음을 나타낸다.

## 문 헌

- 1) P.B. Deasy, *Microencapsulation and Related Drug Process*, Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 1984.
- 2) P.B. Deasy, M.R. Brophy, B. Ecanow and M. M. Joy, Effect of ethylcellulose grade and sealant treatment on the production and *in vitro* release of microencapsulated sodium salicylate, *J. Pharm. Pharmacol.*, **32**, 15-20 (1980).
- 3) S. Benita and M. Donbrow, Coacervation of ethylcellulose; The role of polyisobutylene and the effect of its concentration, *J. Colloid Interface Sci.*, **77**(1), 102-109 (1980).
- 4) M. Samejima, G. Hirata and Y. Koida, 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), 2894-2899

- (1982).
- 5) K. Lehmann and D. Dreher, Permeable acrylic resin coatings for the manufacture of depot preparations of drugs, Part 2; Coating of granules and pellets and preparation of matrix tablets, *Drugs made in Germany*, **12**, 59-71 (1969).
- 6) K. Lehmann, The application and processing of acrylic coatings in form of aqueous dispersions compared with organic solutions, *Acta Pharm. Fenn.*, **91**(4), 225-238 (1982).
- 7) K. Lehmann, Formulation of controlled release tablets with acrylic resins, *Acta Pharm. Fenn.*, **93**, 55-74 (1984).
- 8) A.M. Hannula and T. Harmia, Drug release from plastic matrix tablets granulated with drug solutions. The influence of concentration and granulating time, *Acta Pharm. Fenn.*, **91**, 239-246 (1982).
- 9) A. Ghanem, M. Meshali and F. Hashem, Pharmaceutical study of the coprecipitates of tetracycline with acrylic resins, *Pharm. Acta Helv.*, **55**(3), 61-64 (1980).
- 10) F. Cari, G. Capone, I. Colombo, L. Magrotto and A. Motta, Surface and transport properties of acrylic polymers influencing drug release from porous matrices, *Int. J. Pharm.*, **21**, 317-329 (1984).
- 11) H. Takeuchi, T. Handa and Y. Kawashima, Spherical solid dispersion containing amorphous tolbutamide embedded in enteric coating polymers or colloidal silica prepared by spray-drying technique, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**(9), 3800-3806 (1987).
- 12) M. Donbrow, S. Benita and A. Hoffman, Microencapsulation of dichromate and paracetamol with Eudragit Retard polymers using phase separation by nonsolvent addition, *Appl. Biochem. Biotech.*, **10**, 245-249 (1984).
- 13) S. Benita, A. Hoffman and M. Donbrow, Microencapsulation of paracetamol using polyacrylate resins (Eudragit Retard), kinetics of drug release and evaluation of kinetic model, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 391-395 (1985).
- 14) I.K. Chun, Unpublished data
- 15) I.K. Chun and D.W. Shin, Preparation and

- evaluation of sustained release aspirin microcapsules using Eudragit RS polymer, *Yakuhak Hoeji*, 32(1), 26-39 (1988).
- 16) S. Goto, M. Kawata, M. Nakamura and T. Aoyama, Effects of magnesium stearate in preparation of Eudragit RS-microcapsules containing drugs, *Yakugaku Zasshi*, 105(11), 1087-1095 (1985).
  - 17) S. Goto, M. Kawata, M. Nakamura and T. Aoyama, Role of metal stearates in preparation of Eudragit RS-microcapsules containing sulfamethizole by evaporation process in water phase, *Yakugaku Zasshi*, 106(1), 60-67 (1986).
  - 18) M. Kawata, M. Nakamura, S. Goto and T. Aoyama, Preparation and dissolution pattern of Eudragit RS-microcapsules containing ketoprofen, *Chem. Pharm. Bull.*, 34(6), 2618-2623 (1986).
  - 19) F. Jamali and D.R. Brocks, Pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers, *Clin. Pharmacokin.*, 19, 197-217 (1990).
  - 20) *Drugs of Today*, Ketoprofen, 19, 160-162 (1983).
  - 21) P. Giunchedi, L. Maggi, U. Conte and C. Caramella, Ketoprofen pulsatile absorption from 'multiple unit' hydrophilic matrices, *Int. J. Pharm.*, 77, 177-181 (1991).
  - 22) H. Sekigawa, N. Fukuda, M. Takada, K. Oh-tani, T. Arita and M. Nakano, Dissolution behavior of gastrointestinal absorption of dicumarol from solid dispersion systems of dicumarol-polyvinyl pyrrolidone and dicumarol- $\beta$ -cyclodextrin, *Chem. Pharm. Bull.*, 31(4), 1350-1356 (1983).
  - 23) N. Fukuda, N. Higuchi, M. Ohno, H. Kenmochi, H. Sekigawa and M. Takada, Dissolution behavior of prednisolone from solid dispersion systems with cyclodextrins and polyvinyl pyrrolidone, *Chem. Pharm. Bull.*, 34(3), 1366-1369 (1986).
  - 24) Y. Takahashi, T. Tsukuda, C. Izumi, K. Ike-moto, K. Kokubun, N. Yagi and M. Takada, Preparation of solid dispersion systems of disopyramide with polyvinylpyrrolidone and  $\gamma$ -cyclodextrin, *Chem. Pharm. Bull.*, 36(7), 2708-2710 (1988).
  - 25) M. Kurozumi, H. Nambu and T. Nagai, Inclusion compounds of non-steroidal antiinflammatory and other slightly water soluble drugs with  $\alpha$ - and  $\beta$ -cyclodextrins in powdered form, *Chem. Pharm. Bull.*, 23(12), 3062-3068 (1975).