

수용성 염산슈도에페드린과 난용성 테르페나딘의 구형정석조립법과 액중미립구법을 이용한 서방성펠릿 복합제제의 개발

이계주* · 도기찬 · 김은희 · 박종범 · 황성주

충남대학교 약학대학

(Received February 19, 1997)

Development of Multiparticulate-system Composed of Sustained Release-microspheres of Pseudoephedrin · HCl and Immediate Release-pellets of Terfenadine Using Solvent Evaporation Method and Spherically Agglomerated Crystallization Process

Gye Ju Rhee*, Ki Chan Do, Eun Hee Kim, Jong Bum Park and Sung Joo Whang
College of Pharmacy Chung-nam National University

Abstract—Sustained release-microspheres and immediate release-pellets were prepared to develop a controlled release multiparticulate system containing both water soluble and insoluble drugs. Pseudoephedrine · HCl (EPD) and terfenadine (TRF) were used as model drugs, respectively. Sustained release-EPD microspheres were prepared by solvent evaporation method using Eudragit RL or RS as a matrix combined with pH-insensitive film coating. Smaller EPD microspheres were obtained when smaller amount of Eudragit as a matrix material or larger amount of magnesium stearate as a dispersing agent was used. However the obtained microspheres did not show sufficient sustained release characteristics. About 97% of EPD was released after 1 hr irrespective of matrix material used. Subsequent coating of the microspheres with pH-insensitive polymer such as Eudragit RS or ethylcellulose (EC) resulted good sustained release profiles. Especially EC-coated EPD microspheres (1:1 of microspheres:polymer w/w ratio) resulted in 37.5, 73.3 and 92.0% release of encapsulated EPD in distilled water after 1, 3 and 7 hr, respectively. It corresponds to mean dissolution time (MDT) of 2.3 hr, which is much larger than that of un-coated EPD microspheres (0.048 hr). Immediate release TRF pellets were prepared by spherically agglomerated crystallization using Eudragit E as an inert matrix and methylene chloride as a liquid binder. Using Eudragit E alone as a matrix resulted in satisfactory physical properties of the pellets such as sphericity, surface texture and flowability, but led to slower release of TRF from pellets than un-modified TRF powder (MDT of 1.70 vs 1.43 hr in pH 1.2 dissolution medium). Introducing propylene glycol or sodium lauryl sulfate as an emulsifier brought about faster release of TRF from pellets (MDT of 1.14 and 0.95 hr, respectively). In conclusion, microencapsulation by solvent evaporation combined with film coating and spherically agglomerated crystallization were successfully utilized to prepare controlled release multiparticulate system composed of sustained release EPD-microspheres and immediate release TRF pellets.

Keywords □ multiparticulate system, solvent evaporation, wet spherical crystallization, pseudoephedrine, terfenadine

제어방출형 제제는 위장관 중에서의 약물의 용출 패턴을 제어함으로써 원하는 혈중농도를 얻고자하는 데에 그

목적이 있다.¹⁾ 그러나 정제와 같이 한 개의 투여 단위로 제어방출형 제제를 설계하여 투여한 후에는 식사 등에 의하여 흡수가 현저히 영향받는 경우가 많으므로 이를 방지하고자 multiple unit제형으로 하는 multiparticulate system형의 제어방출형 제제에 관한 연구²⁾가

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 042-821-5932 (팩스) 042-823-6566

시도되고 있으며, 이를 위하여 마이크로캡셀 화에 의한 제형학적 개선 및 마이크로 피막 소재의 특성을 이용한 방출 조절에 관한 연구^{3,4)}가 활발히 진행되고 있다.

마이크로캡셀이나 미립구의 제조방법에는 코사베이션(coacervation)에 의한 방법⁵⁾, 유기용액계로부터의 상 분리법(phase separation method)⁶⁾, 액중 건조에 의한 용매증발법(solvent evaporation method)⁷⁾ 등이 많이 이용된다. 또한 최근에는 이러한 방법들로 제조된 마이크로캡셀이나 미립구에 제피를 하여 장용성, 서방성의 기능을 부여하거나⁸⁾ 불쾌한 맛을 차폐하는 용도⁹⁾로도 사용하고 있다.

한편 구형의 펠렛을 얻는 방법으로서 구형정석조립법(spherically agglomerated crystallization)¹⁰⁾이 보고되어 있는데, 이 방법은 액중에서 액체 가교제(liquid binder)를 이용하여 분말 입자의 응집현상을 이용하여 조립하는 습식구형조립법(wet spherical agglomeration)과 비용매(non-solvent) 중에서의 정석(crystallization)과정을 합한 조작으로서 한 단계로 미세한 구형의 결정조립물을 얻는 과정을 말한다.

이 연구에서는 물에 난용성인 약물과 물에 대한 용해도가 매우 높은 두 가지 종류의 약물을 함께 함유하는 복합제를 개발하고자, 수용성 약물의 모델약물로서 기관지확장제인 염산슈도에페드린(EPD)과 난용성 약물의 모델 약물로서 항히스타민제인 테르페나딘(TRF)을 선정하여 multiparticulate system형의 제어방출제를 설계하였다.

즉, 수용성이 큰 EPD는 용매증발법에 의한 미립구 제조와 pH-비의존형 고분자를 사용한 제피를 병행하여 지속성 미립구로 제조하였으며, 난용성인 TRF는 구형정석조립법을 이용하여 속방성의 구형 펠렛으로 제조하고 각 미립구로부터의 약물의 방출 및 분체특성에 영향을 미치는 인자들에 대해 시험하여 새로운 multiparticulate system형의 제어방출성 복합제제로서의 개발가능성을 평가하였다.

실험방법

시약 - 염산슈도에페드린(EPD, Jesam trading Co. Ltd., Hong Kong), 테르페나딘(TRF, Resfar, Italy), 유드라질 RL, 유드라질 RS, 유드라질 E (EUD, Röhm Pharma Co., Germany), 에칠셀룰로오스(EC, Hayashi Pure Chemical Industri-

als, Ltd., Japan), 스테아린산 마그네슘(SMG, Junsei Chemical Co. Ltd., Japan), 프로필렌글리콜(PG), 아세톤, 유동파라핀, n-헥산, 메칠렌클로라이드, 에탄올 및 그 외 일반시약은 특급 또는 일급 시약.

기기 - 6-차폐장착 실린더형 용기(6-baffled cylindrical vessel), 기계식 교반기(Chang Shin Scientific Co., Korea, with screw type four blade), 분광광도계(PU 8800, Pye Unicam, England), 분광광도계 부착(UNICON 860, kontron, Switzerland) 용출 시험기(SOTAX type AT 7, Sotax, Switzerland), 건조기, 화학천칭, 자석 교반기, 약전 표준체(KS sieves : 100, 60, 45, 35, 25, 18, 14, 12 메쉬)

용매증발법에 의한 EPD미립구의 제조 - 자체 제작한 6-차폐장착 실린더형 용기 내에서 Goto 등¹¹⁾의 방법을 응용하여 미립구를 제조하였다. 담체로 사용한 유드라질(EUD)(EUD RS, RL 또는 1:1 (w/w) 혼합물)을 아세톤 15 ml에 용해하고 분산제로 스테아린산 마그네슘(SMG)과 약물을 차폐로 가한 다음 10~25°C에서 20 분간 교반하여 현탁액을 제조하였다. 수욕중에서 유동파라핀 100 ml에 위에서 얻은 현탁액을 가한 후 교반하면서 온도를 30~50°C로 가온하여 일정 시간동안 교반을 계속하여 아세톤을 증발시킨 후 제조된 미립구를 경사하여 취하고 n-헥산으로 3~4회 세척하여 45°C에서 12시간 풍건하였다.

EPD미립구의 제피 - pH-비의존형 필름 코팅제인 EUD RS 또는 에칠셀룰로오스(EC)를 이용하여 자체 제작한 소형 팬(최단지름 14.5 cm, 최장지름 21.5 cm, 용적 360 cm³)을 사용하여 회전속 60 rpm, 코팅속도 2~5 ml/min으로 5 분간 분무 후 건조의 조작을 반복하여 미립구를 제피 하였다. 이때 EPD미립구는 14~20메쉬로 선별하여 사용하였다.

구형정석조립법에 의한 TRF펠렛의 제조 - 6-차폐장착 실린더형 용기 내에서 Kawashima 등¹²⁾의 방법을 응용하여 다음과 같은 방법으로 구형 펠렛을 제조하였다. TRF 1 g과 matrix로 사용한 EUD E 1 g을 에탄올(유기계 용매) 5 ml과 메칠렌클로라이드(액체가교제) 10 ml의 혼합액에 용해시킨 후 이 용액을 20°C에서 교반하에 증류수 200 ml에 추가하고 35°C까지 1°C/min의 속도로 승온시킨 후 2시간 동안 교반하여 구형 펠렛을 제조하였다. 제조된 펠렛은 여과하여 45°C에서 건조하였다. 따로 동일한 조작 하에서 증류수에 라우릴 황산나트륨(SLS) 또는 프로필렌글리콜(PG) 0.1 g을

계면활성제로 첨가하여 구형 펠렛을 제조하였다.

주사 전자현미경 관찰 - 각 조건에서 제조한 미립구 또는 펠렛의 피막 형성과 표면의 미세구조를 관찰하기 위하여 주사 전자현미경으로 관찰하였다. 즉, 시료를 금 증착기에 넣고 진공도 0.15 torr 및 6~7 mA의 조건에서 7 분간 입자 표면을 피복한 시료를 주사전자현미경 본체 내에 고정시키고 관찰하였다.

입도 분포 측정 - 제조한 각 미립구 시료를 약전 표준체 (100, 60, 45, 35, 25, 18, 14 및 12 메쉬)를 순서에 따라 설치하고 상단 체위에 올려놓은 다음 5분간 일정한 진동을 주어 여러 입도 구획으로 분급한 후 체위에 잔존하는 잔유량의 무게를 달아 입도 분포를 산정하였다.

안식각 측정 - 0.5 cm의 내경을 가진 깔때기를 이용하여 각 시료를 4 cm의 높이에서 눈금이 표시된 수평의 딱딱한 판에 떨어지게 하고, 쌓인 미립구의 높이와 반지름을 측정하여 다음 식을 이용하여 안식각(θ)을 구하였다.

$\theta = \tan^{-1}(\text{height of the microspheres accumulated/radius of the microspheres spreaded})$

겉보기 밀도 측정 - 5 g의 시료 미립구를 깔때기를 통하여 10 ml의 눈금 실린더에 붓고 5 cm 높이에서 딱딱한 표면에 10회 가볍게 쳐준 다음 부피를 측정하여 계산하였다.

약물 함량 시험 - EPD 미립구 중의 약물 함량은 250 mg의 미립구를 100 ml의 클로로포름에 넣어 미립구를 완전히 녹인 다음 100 ml의 증류수로 수회 추출하여 적당한 배율로 희석하고 264 nm에서 분광광도계로 흡광도를 측정하여 수상에 용해된 EPD의 양을 구하였다. TRF 펠렛 중의 약물 측정은 펠렛 200 mg을 취하여 에탄올에 녹이고 에탄올을 가하여 적당한 배율로 희석한 다음 260 nm에서 흡광도를 측정하여 약물의 함량을 구하였다.

EPD 미립구의 용출 시험 - 약전 봉해 시험 제 1액과 제 2액 및 증류수를 각각 용출 시험액으로 하여 약전의 패달법으로 용출 시험을 시행하였다. 1회 상용량에 해당하는 60 mg을 14~20 메쉬의 미립구와 제피 미립구 120 mg을 500 ml의 용출 시험액에 가한 다음 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 에서 50 rpm으로 교반 하면서 일정 시간마다 5 ml의 검액을 취하고 즉시 동량의 용출 시험액을 보충하였다. 검액은 밀리포아 필터(0.45 μm)로 여과하고 264 nm에서 흡광도를 측정하여 약물의 양을 구하였다.

TRF 펠렛의 용출 시험 - 각종 처방으로 제조한 펠렛에 대하여 약전의 봉해 시험 제 1액 900 ml를 용출 시험액으로 하여 패달법으로 용출 시험을 시행하였다. 즉, TRF 50 mg에 해당되는 14~20 메쉬의 펠렛을 취하여 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 100 rpm으로 교반하면서 일정 시간마다 용출액 5 ml를 취하여 밀리포아 필터(0.45 μm)로 여과한 후 적당히 희석하고 260 nm에서 흡광도를 측정하여 검액 중의 TRF 양을 구하였다. 동시에 시험액은 즉시 동일량의 용출 시험액으로 보충하였다.

평균 용출 시간의 계산 - 용출 시험에 의한 데이터를 다음식¹³⁾에 의하여 계산하여 모델 비의존성 파라메타인 평균 용출 시간(mean dissolution time; MDT)을 구하였다.

$$\text{MDT}_{\text{vitro}} = \frac{\int_0^{\infty} t(dX/dt)dt}{\int_0^{\infty} (dX/dt)dt} = \frac{1}{X(\infty)} \int_0^{\infty} t dX$$

여기서 $X(t)$ 는 시간 t 에서의 누적 용출량, $\{X(t)/X(\infty)\}$ 는 용출율이다.

결과 및 고찰

EPD 미립구의 분체 특성 - 용매증발법으로 제조한 EPD 미립구는 Fig. 1(A)에서 보는 것과 같이 구형성이 양호하고 표면이 매우 미끄러웠다. 미립구의 입자 크기 분포는 EUD 및 SMG 사용 양에 크게 영향을 받았다 (Table I). 약물에 대하여 담체로 사용한 EUD RL의 비가 증가할수록 (1:0.5, 1:1, 1:2 w/w) 미립구의 크기 분포가 큰 쪽으로 이동하였는데 (평균 입자경 597 ± 269 , 921 ± 364 , $1295 \pm 280 \mu\text{m}$), 이것은 EUD의 양이 증가함에 따라 약물을 함유하는 내상의 점도가 증가하여 분산매질 내에서의 분산질의 분산성이 감소함에 기인한 것으로 생각된다. 한편 EUD에 대한 SMG의 첨가 비율이 증가함에 따라 (3, 5, 10 w/w%) 미립구의 평균 입자경이 작은 쪽으로 이동하였는데 (평균 입자경 1158 ± 232 , 673 ± 251 , $360 \pm 181 \mu\text{m}$), 이것은 SMG가 분산매와 분산상 사이의 계면장력을 작게 하는 분산제로 작용하였기 때문으로 생각된다. EUD의 종류 (EUD RL 및 RS) 및 미립구 제조 온도는 입자 크기에 별다른 영향을 주지 않았다. 또한 EPD를 미립구화 함으로서 안식각과 겉보기 밀도가 EPD 분말에 비하여 감소하여 유동성이 상당히 개선되었다 (45.5 vs 33.5°, 0.599

vs 0.226 g/cm³).

EPD미립구로부터 약물의 용출 - 약물에 대한 EUD RL의 비율을 1:0.5, 1:1, 1:2 (w/w)로 증가하여

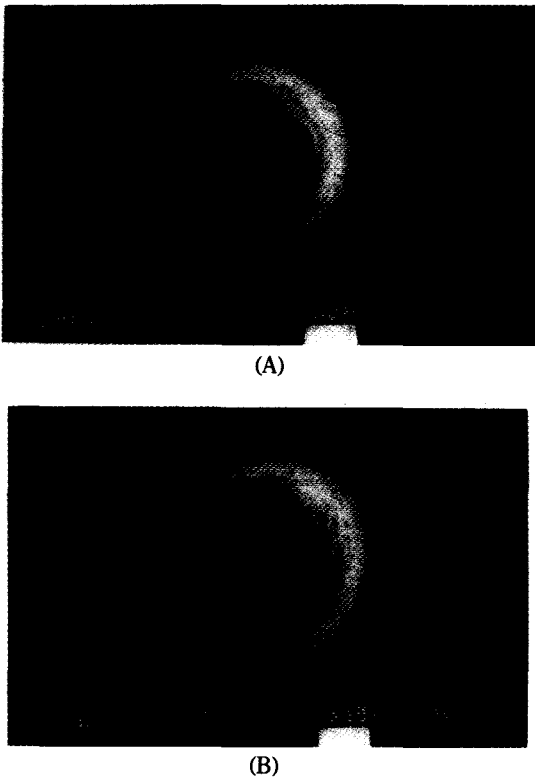


Fig. 1 — Scanning electronmicrograph of pseudoephedrine·HCl microspheres (A) and terfenadine pellets (B)

Table I — Mean Size of pseudoephedrine·HCl microspheres prepared by solvent evaporation method with various conditions

Preparation conditions		Mean size±SD
Ratio of drug : Eudragit RL (w/w)	1:0.5	597±269
	1:1	921±364
	1:2	1295±280
% of magnesium stearate to Eudragit RL (w/w)	3%	1158±232
	5%	673±251
Ratio of Eudragit RL:RS (w/w) (drug:Eudragit=1:1)	0:2	857±300
	1:1	673±251
	2:0	903±280
Temperature of process beginning	10°C	720±249
	15°C	673±251
	25°C	759±242
Temperature of process finishing	30°C	721±243
	40°C	673±251
	50°C	727±279

제조하면 증류수 중에서 MDT가 0.19, 0.26, 0.34 hr로 증가하여 약물의 방출이 지연되기는 하였으나 1시간 후의 용출량이 모두 97%정도로 충분한 용출지연효과를 얻을 수 없었다. EUD종류에 따른 용출지연 효과를 알아보기 위하여 약물과 EUD의 비율은 1:1(w/w)로 고정하고 EUD RS, RL 단독 또는 EUD RS와 RL의 혼합물(1:1, w/w)을 사용하여 미립구를 제조한 결과 증류수 중에서의 MDT가 1.23, 0.18, 0.36 hr로 EUD RS를 사용하였을 때 용출이 상당히 지연되었다 (Fig. 2). 이는 EUD RL에 비하여 EUD RS가 4급 암모늄염의 함유비율이 높아(1:40 vs 1:20)¹⁴⁾ 수화속도 및 수화율이 낮아 용출액과 약물의 투과성이 적기 때문으로 보인다.

EPD제피미립구로부터 약물의 용출 - EUD를 담체로 하여 제조한 EPD미립구는 EUD의 종류 및 사용 비율 변경만으로는 충분한 용출지연 효과를 얻을 수 없었으므로 pH-비의존성 고분자 피막물질을 사용하여 서방성 제피 미립구의 제조 가능성을 시험하였다. Table II의 처방으로 EUD RS 또는 EC로 필름코팅을 시행한 결과 약물의 용출이 상당히 지연되었으며 특히 EC를 미립구에 대하여 중량비 1:1로 제피하였을 때 1, 3, 7 hr의 용출율이 각각 37.5, 73.3 및 92.0%, MDT는 2.30 hr로 증가하여 충분한 서방효과를 나타내었다 (Fig. 3). 또한 용출액을 약전 봉쇄시험법 제 1액 및 제 2액을 사용하여 시험하였을 때에도 MDT가 2.49

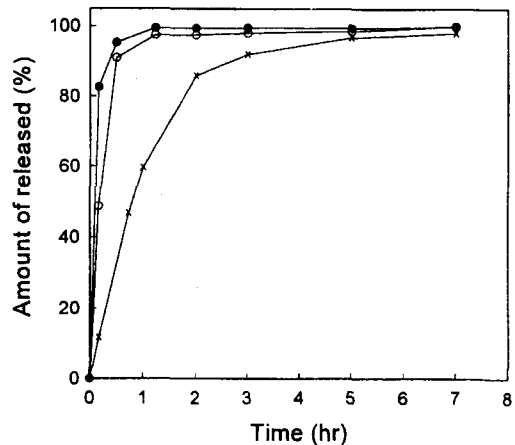


Fig. 2 — Influence of Eudragit RL and Eudragit RS on dissolution of pseudoephedrine·HCl microspheres in distilled water. key: —●— Eudragit RL, —○— Eudragit RL:RS (1:1), —×— Eudragit RS

Table II - Composition of coating solution for pseudoephedrine · HCl microspheres

Quantity(mg) per one dose	Eudragit coating solution			
	Ethyl cellulose coating solution			
	A-I	A-II	B-I	B-II
Microspheres	133.3	133.3	133.3	133.3
Eudragit RS	33.3	66.5	-	-
Ethyl cellulose	-	-	66.5	133.3
Diethyl phthalate	5.33	10.65	-	-
Talc	4.18	8.35	-	-
Propylene glycol	-	520.9	6.65	13.3
Ethanol	260.5	520.9	167	333
Methylene chloride	260.5	-	-	-
Chloroform	-	-	167	333

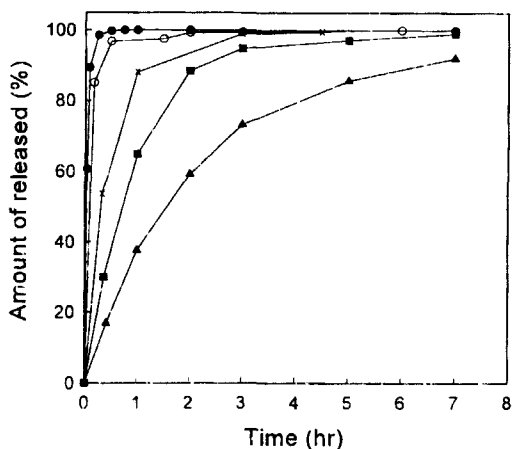


Fig. 3 - Dissolution profiles of coated pseudoephedrine · HCl microspheres in distilled water.
key: -●- uncoated, -○- A-I, -x- A-II, -■- B-I, -▲- B-II

및 2.25 hr로서 용출액의 pH와 무관한 용출지연 효과를 나타내었다.

TRF 펠렛의 분체 특성 - 약물을 미세결정화하면 입자로부터의 약물의 용출이 증가하여 생체이용률이 증가하므로, 일반적으로 난용성 약물의 경구 흡수율을 높이기 위하여 분쇄 등의 방법으로 결정의 미세화를 행한다. 그러나 결정을 미세화 하면 압축성, 유동성, 충전성이 나빠 분체 조작에 지장을 가져오는 단점이 있다.¹⁰⁾

따라서 이러한 분체특성을 개선하면서 동시에 용출을 증가시키기 위하여 정석과 조립을 함께 행하는 구형 정석조립법을 적용하여 TRF구형펠렛을 제조하였다. 입자크기 분포가 좁으면서 작고 매끄러운 구형 펠렛을 제조하기 위하여서는 교반 날개의 형태 및 교반 속도를 잘

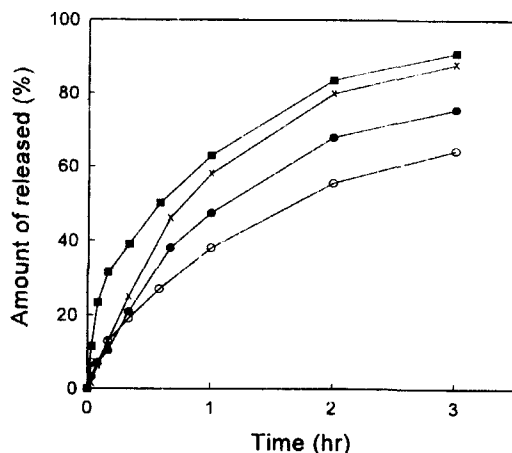


Fig. 4 - Dissolution profiles of terfenadine powder and pellets in pH 1.2 dissolution medium.
key: -●- terfenadine powder, -○- terfenadine pellets with Eudragit E alone, -x- terfenadine pellets with Eudragit E and propylene glycol, -■- terfenadine pellets with Eudragit E and sodium lauryl sulfate

조절할 필요가 있었다. 자체 제작한 6-차폐장착 실린더형 용기와 4개의 교반 날개를 가진 스크류형 임펠러를 사용하여 600 rpm의 속도로 교반 하여 Fig. 1(B)에서 보는 것과 같은 표면이 매끄럽고 구형인 펠렛을 제조할 수 있었다. 안식각과 겉보기 밀도도 원료분말 보다 감소하여 (39.6° vs 21.2°, 0.286 vs 0.246 g/cm³) 유동성이 개선되었다.

또한 계면활성제로 PG 또는 SLS를 첨가하여 EUD E만을 사용하여 제조한 펠렛보다 평균 입자크기가 작은 구형펠렛을 제조할 수 있었다 (1143±222, 811±199, 1405±201 μm). 이는 계면활성제가 액체가교제-분산매 간의 계면장력을 감소시키기 때문으로 생각된다.

TRF 펠렛으로부터 약물의 용출 - TRF는 물에 거의 녹지 않으며 산성용액에서 약간 녹는다. 속방성의 펠렛으로 제조하기 위하여 pH 5이하에서 용해되는 성질이 있는 EUD E를 담체로 사용하여 구형펠렛을 제조하였으나 인공위액에서 약물의 용출은 기대에 미치지 못하여 TRF 원말보다 오히려 용출이 지연되었다 (MDT 1.43 vs 1.70 hr). 그러나 담체에 계면활성제로 PG 또는 SLS를 첨가하여 제조한 경우에는 Fig. 4에 나타낸 바와 같이 TRF의 용출이 현저히 증가하여(MDT 1.14, 0.95 hr) 원하는 속방성 펠렛을 얻을 수 있었다. 이것은 첨가물로 사용된 PG 및 SLS가 미립구의 습윤성을 증

가시켰기 때문으로 생각된다.

결 론

용매증발법(액중미립구법)과 제피조작을 병행하여 EPD의 지속성 미립구를, 습식구형정식법으로 TRF구형펠렛을 제조하고, 이들에 대한 전자현미경관찰, 입도 분포, 안식각 및 겔보기 밀도를 측정하고 용출 시험을 실시한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 수용성 약물 EPD는 EUD RL 또는 RS를 담체로 사용하여 용매증발법으로 미립구로 제조한 결과, 약물에 대한 담체의 비율이 감소함에 따라, 또한 분산제로 사용한 SMG의 비율이 증가함에 따라 입자크기가 작은 미립구가 제조되었다. 그러나 이 조작만으로는 지속적인 약물방출을 얻을 수 없었으므로 pH-비의존성 고분자인 EUD RS 또는 EC로 제피 하여 지속성 EPD 미립구를 제조하였다. 특히 EPD 미립구를 동일 양의 EC로 제피 하였을 때, 증류수 중에서 1시간에 37.5%, 3시간에 73.3% 및 7시간에 92.0% 용출 되는 지속성 미립구를 얻을 수 있었다.

2. 담체로 EUD E를 사용하여 구형정식조립법으로 난용성 약물인 TRF의 펠렛을 제조할 때, 메칠렌클로라이드를 액체 가교제로 사용하고 600 rpm으로 교반을 적절히 조절함으로써 구형성, 정립성, 입자도, 표면 윤택성 및 제조의 재현성이 양호한 미립구를 제조 할 수 있었다. 조립과정에서, SLS나 PG를 EUD에 10%첨가하여 펠렛의 평균 입자도를 1405 ± 201 에서 811 ± 199 과 $1143 \pm 222 \mu\text{m}$ 로 각 각 줄일 수 있었으며, 또한 인공위액 중에서의 TRF의 용출을 MDT 1.43시간에서 1.14와 0.95시간으로 단축시킨 속방성 펠렛의 제조가 가능하였다.

3. 따라서 구형정식조립법은 난용성 약물 TRF펠렛의 새로운 조립 기법으로 적합하였으며, 용매증발법으로 수용성 약물인 EPD의 미립구를 제조하고 이를 EC로 제피하여 TRF-EPD두 미립구의 복합체제를 설계함으로써, 제제기준에 적합한 multiparticulate system의 제조가 가능할 것으로 기대된다.

감사의 말씀

이 연구는 1996년도 학술진흥재단 자유공모과제(지방대학 육성과제)지원금에 의하여 이루어 졌으며 이에

감사를 드립니다.

문 헌

- 1) Goto S., Studies on development of pharmaceutical preparation with the purpose of improving controlled-release and bioavailability, *Yakugaku Zasshi* **115**, 871-891 (1995).
- 2) Bodmeier R. and Paeratakul O., Spherical agglomerates of water-insoluble drugs, *J. Pharm. Sci.* **78**, 964-967 (1989).
- 3) Goto S., Kawata M., Nakamura M., Nagatsuma Y., Fujinaga K. and Aoyama T., Evaluation of the sustained release properties of Eudragit RS, RL and S (acrylic resins) microcapsules containing ketoprofen in beagle dogs, *J. Microencapsul.* **5**, 343-360 (1988).
- 4) Vidmir, V., Jalsenjak, I. and Kondo, T., Volume of water-filled pores in ethyl cellulose membrane and the permeability of microcapsules, *J. Pharm. Pharmacol.* **34**, 411-414 (1982).
- 5) 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**(2), 205 (1982).
- 6) Matthews, B. R. and Nixon, J. R., Surface characteristics of gelatin microcapsules by scanning electron microscopy, *J. Pharm. Pharmacol.* **26**, 383-384 (1977).
- 7) Goto S., Kawata M., Nakamura M., Maekawa K. and Aoyama T., Eudragit RS and RL (acrylic resins) microcapsules as pH insensitive and sustained release preparations of ketoprofen, *J. Microencapsul.* **3**, 293-304 (1986).
- 8) Boles M. G., Deasy P. B. and Donnellan M. F., Microencapsulation studies on aminophylline involving spherical crystallization, spheronization and drug loading on to non-pareil seeds, *J. Microencapsul.* **11**, 55-7 (1994).
- 9) Ueda M., Nakamura Y., Makita H. and Kawashima Y., Preparation of microcapsules masking the bitter taste of enoxacin by using one continuous process technique of agglomeration and microencapsulation, *J. Mi-*

- croencapsul*, **10**, 461-473 (1993).
- 10) Kawashima Y., Cui F., Takeuchi H., Niwa T., Hino T. and Kiuchi K., Improved static compression behaviors and tablettabilities of spherically agglomerated crystals produced by the spherical crystallization technique with a two-solvent system, *Pharm. Res.* **12**, 1040-1044 (1995).
 - 11) 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, *Yakugaku Zasshi*, **106**, 60-67 (1986).
 - 12) Kawashima, Y., Niwa, T., Handa, T. and Takeuchi, H., The preparation of function microspheres of pharmaceuticals with acrylic polymer(Eudragit) by a novel spherical crystallization technique, *日本粉體工學會誌* **24**, 600-603 (1987).
 - 13) Kydonieus Agis, *Treatise on controlled drug delivery : fundamentals, optimization, applications*, U.S.A., Marcel Dekker Inc., (1992).
 - 14) Röhm Pharma, Information sheet, "Eudragit RS and RL," (1982).