

제어 방출형 캡토프릴 마이크로캡셀의 제조 및 용출 특성

최현순 · 장 혁 · 이계원 · 지웅길[†]

충남대학교 약학대학
(1997년 12월 28일 접수)

The Preparation of Controlled-Release Microcapsules for Captopril and Their Dissolution Characteristics

Hyun Soon Choi, Jiang Ge, Gye Won Lee and Ung Kil Jee[†]

College of Pharmacy, Chungnam National University

(Received December 28, 1997)

The captopril microcapsules were prepared and were investigated by measuring their size distribution using Scanning Electron Microscopy(SEM) and dissolution of captopril. Cetyl alcohol microcapsules prepared by emulsion melted-cooled method with various ratios of drug to cetyl alcohol were spherical and uniform. The release rate of cetyl alcohol microcapsules was decreased proportionally as the content of cetyl alcohol increased but, the particle size of microcapsules was increased. The surface of cetyl alcohol microcapsules was comparatively rough as drug content increased. Pellet type microcapsules were prepared using fluidized-bed coating system by spraying captopril solution on nonpareil-seeds followed by applying Eudragit[®] RS solution containing propylene glycol as a plasticizer. The release rate of drug from pellet type microcapsules decreased as the content of Eudragit[®] RS increased.

Keywords—Microcapsules, Emulsion melted-cooled method, Cetyl alcohol, Fluidized-bed coating system, Eudragit[®] RS

서방성 제제란 함유된 약물을 서서히 방출시켜 투여 부위로부터 약물의 흡수 속도를 제어하여 약물을 지속적으로 일정하게 혈중으로 흡수시켜 장시간 약효의 발현을 기대할 수 있는 제제로서 약물의 투여 횟수를 줄여 환자의 복약 순응도를 향상시키고 혈중 농도의 변동을 감소시킴으로써 약물의 부작용을 경감시킬 수 있는 장점을 가지고 있다. 근래의 경구용 서방성 제제 개발은 불용성 피막에 의한 캡셀 형태의 마이크로캡셀 제제와 불용성 기체의 매트릭스 제제가 많은 비중을 차지하고 있다. 전자는 약물을 함유하는 핵의 표면을 불용성 피막으로 피복하여 막의 두께나 세공의 크기를 조절하여 약물의 방출을 제어 할 수 있으며 후자는 방출을 제어하는 고분자, 왁스 등의 물질로 구성된 매트릭스 내에 약물을 분산시킨 것으로 보통 제도가 용이하다는 장점이 있다. 이 중 마이크로캡셀¹⁻³⁾은 내부의 핵물질로 미분말의 액체나 고체를 봉입한 제제로 보통

1~2000 μm 범위의 크기를 갖는다. 마이크로캡셀화는 처음에 Deasy¹⁾에 의해 약물의 본질적인 변화 없이 물리, 화학적 성질을 변화시키는 유용한 기술로써 소개된 이후 피막 소재의 특성을 이용한 방출 속도 조절에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 마이크로캡셀은 열, 광, 습기 등에 대한 약물의 안정화, 나쁜 냄새나 맛의 차폐 효과, 배합 변화의 개선과 유동성의 개선 등과 같은 물리적 특성의 증진과 약물 방출의 지속화 및 조절 등을 목적으로 하고 있다.

Takawa 등⁴⁾은 sulfamethizole을 Eudragit[®] RS를 이용하여 수중건조법으로 구상이며 정립성이 양호한 마이크로캡셀로 제조하였고 Kawata 등⁵⁾은 유중건조법을 사용하여 케토프로펜의 Eudragit[®] RS 마이크로캡셀을 제조하여 수중건조법에서의 팽윤과 물리적 강도의 문제점을 해결하였다. 그러나 유중건조법은 유기 물질의 독성, 환경 오염, 경제적 비용 등의 해결해야 할 문제점을 안고 있다.

매트릭스⁶⁾제형은 방출을 제어하는 물질로 구성된 매

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

트릭스내에 약물을 분산시킨 것으로 매트릭스로부터의 약물 방출은 약물 농도의 분포를 고려하지 않는 한 1차 속도를 나타내며 약물 방출 속도는 사용하는 고분자 물질의 종류, 매트릭스의 입체 구조, 약물의 농도 및 첨가제의 종류와 양에 따라 조절된다. 최근 친수성, 소수성 고분자 또는 왁스 등을 소재로 하여 매트릭스 제형화하므로써 경구로 복용시 약물의 방출을 지속화 할 수 있도록 설계한 제제 연구가 많이 행하여지고 있다.

이 연구에서는 소수성 고분자인 cetyl alcohol과 methacrylate polymer인 Eudragit[®]을 사용하여 마이크로캡셀을 제조하였다. Cetyl alcohol은 서방성 고히형 제제의 피막 물질과 유체의 유상으로 사용되고 있으며, Eudragit[®]는 아크릴계 고분자 피막 소재로 주로 코팅, 매트릭스 정제, 공침물 등에 사용되고 있다.^{7,8)} 또한 Eudragit[®]는 용해성에 따라 pH 의존형(Eudragit[®] E, L, S)과 pH 비의존형(Eudragit[®] RS, RL)으로 분류될 수 있으며, 특히 Eudragit[®] RS는 위장관내에서 용해되지 않고 물을 흡수하여 팽윤하기 때문에 제어 방출 제제의 고분자 피막 소재로 많이 이용되고 있다.

본 실험에 모델 약물로 사용된 captopril은 ACE 저해제로 고혈압 치료에 사용되고 있으며 초기에 1일 2~3회 12.5 mg을 투여하며 증상에 따라 25~50 mg 까지 증량하여 장기적으로 복용하는 약물이므로 서방성 제제의 필요성이 크다.⁹⁻¹¹⁾ 따라서 captopril의 서방성 제제를 제조하기 위해 Wong 등⁹⁾이 개발한 emulsion melted-cooled method를 이용하여 cetyl alcohol을 불용성 고분자 피막으로 한 매트릭스 형태의 마이크로캡셀을 제조하였고 fluidized-bed coating system^{13,14)}에서 non-pareil seeds에 결합제와 약물을 분무시킨 후 여기에 소수성 고분자인 Eudragit[®] RS 로 코팅한 펠렛형 마이크로캡셀을 제조하여 *in vitro*에서의 용출 특성을 살펴보고 고혈압 치료제로서 서방성 제제의 가능성을 타진하고자 한다.

실험방법

시약 및 기기

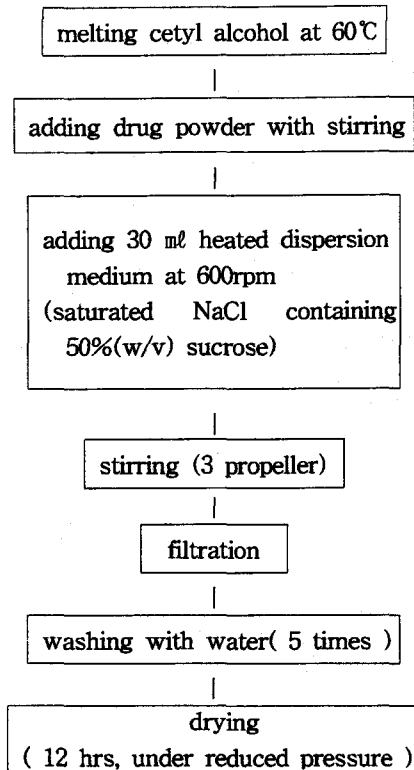
이 실험에서는 cetyl alcohol(Yakury Pure Chemicals Co. Osaka, Japan), captopril(98.4%, Boryung Pharm. Co.), Eudragit[®] RS (Rohm Pharm. Co.), non-pareil seed(size: 32-43 mesh), acetonitrile (HPLC grade, E.M. Tedia), methanol (HPLC grade, E.M. Tedia) 등을 사용하였으며 이 외의 acetone 등 기

타 시약은 모두 특급을 사용하였다.

기기는 fluidized-bed coating apparatus(Glatt GPCG 5/9: Glatt Air Technique, Ramsey, New Jersey), shaking incubator (KMC-880S, Vision Scientific Co. Ltd., Korea), HPLC(Waters associates.), dissolution tester(Sotax, AT7), scanning electron microscope(ISI-DS 130, J.S.M. 640-A), stirrer(Chang shin Scientific Co.), 등을 사용하였다.

마이크로캡셀의 제조

*Emulsion melted-cooled method*⁹⁾를 이용한 *microcapsule*의 제조—Wong 등⁹⁾의 방법에 따라 cetyl alcohol을 사용하여 captopril을 함유한 마이크로캡셀을 Scheme I과 같이 제조하였다. Cetyl alcohol을 약 60°C의 수욕상에서 용융시킨 후 약물을 넣고 교반하여 균일하게 만든 후 여기에 미리 예열시킨 50% sucrose를 함유하는 NaCl 포화 수용액 30 ml을 가하여 일정 시간 교반하고 4°C로 낮춘 포화 NaCl 용액을 서서히 가했다. 생성된 마이크로캡셀을 여과하고 증류수 50 ml로 5회 세척한 후 감압하에서 12시간 건조하였다. 약



Scheme I—Preparation of cetyl alcohol microcapsules by emulsion melted-cooled method in water.

물과 cetyl alcohol의 중량비가 1:2, 1:3, 1:4가 되도록 변화시키면서 제조하였다.

Fluidized-bed coating system^{13,14)}을 이용한 펠렛형 마이크로캡셀의 제조—Fluidized-bed coating system^{13,14)}을 사용하여 펠렛형 제어 방출을 위한 제제화는 많이 연구되어 졌다. 일반적으로 non-pareil seed 등의 neutral bead에 내부 핵물질과 피복 물질의 용액을 순차적으로 분무시킨 후 용매를 건조시켜 마이크로캡셀을 제조한다. 1차 코팅은 약물층을 만드는 것으로 core에 약물 90 g과 결합제로 HPMC 18 g을 ethanol:acetone:H₂O=9:6:1(v/v/v)의 용액에 녹여 이 용액을 coater 내에서 seeds 1500 g에 분무 건조시켰다. 용액 분무시의 조건은 inlet temperature는 32±3°C, outlet temperature는 30±3°C이고, spraying rate는 0.7 g/min이며 rotating rate는 300±30 rpm 이었다.

다음으로 약물을 코팅한 seeds 위에 물에 불용성 또는 반투과성 중합체 용액을 분무하는데 불용성 피막으로 Eudragit® RS 240 g을 ethanol:acetone=60:40(v/v) 용액 1800 ml에 녹인 후 피막이 갈라지는 것을 방지하기 위해 가소제로 propylene glycol 2.4 g (Eudragit® RS의 1%)을 첨가한 용액을 약물이 코팅된 seed 755 g에 위와 같은 코팅 조건으로 coater내에서 분무 건조시켰다.

분무되는 Eudragit® RS의 양에 따른 코팅량 및 약물량을 Table I에 나타내었으며 각 단계마다 코팅된 검체 10 g을 취하여 용출 시험을 실시하였다.

입도 분포 측정

Cetyl alcohol 마이크로캡셀의 입도 분포는 표준체 10 mesh(2000 μm), 18 mesh(1000 μm), 20 mesh(850 μm), 35 mesh(500 μm), 45 mesh(350 μm), 60 mesh(250 μm)를 사용하여 측정하였다. 일정량의 시료를 상단에 넣은 후 3분간 체분석기로 흔든 후 각 체에 잔존된 양을 무게로 측정하여 백분율을 구하였다.

마이크로캡셀 중의 약물 함량 실험

검량선 작성—Captopril 10 mg을 정밀히 칭량하여 메탄올에 용해한 후 같은 용액으로 희석하여 200, 100, 50, 25, 12.5 및 6.25 μg/ml의 표준액을 제조하였다. 이 표준액 30 μl를 HPLC로 분석하였는데 이 때의 조건은 0.01 M NaH₂PO₄:CH₃CN=90:10(v/v, pH 2.6)의 이동상을 Polygosil® C₁₈(R:Methachem Technologies Inc.) 컬럼에 1.5 ml/min 유속으로 흘려 보내 주면서 214 nm에서 측정하였으며 다음과 같은 검량선을 작성하였다.

$$y(\text{conc. } \mu\text{g/ml}) = 0.04518 \cdot x(\text{area}) + 1.65542$$

$$(\gamma = 0.9999)$$

약물 함량 실험—마이크로캡셀 20 mg을 정확히 칭량하여 메탄올 50 ml에 초음파 분쇄하여 완전히 녹이고 0.45 μm millipore filter로 여과한 여액을 적당히 희석한 후 HPLC로 측정하여 위의 검량선 식에 따라 약물 함량을 계산하였다.

안정성 실험

마이크로캡셀로부터 약물의 용출 실험 동안 각 용출액에서 약물의 안정성을 검토하고자 하였다. Timmins 등¹⁵⁾에 의하면 수용액에서 captopril의 안정성에 pH와 PO₄³⁻ 및 SO₄²⁻ 등의 전해질, 금속 이온 등이 영향을 미치므로 약물의 정확한 방출 경향을 알기 위해서는 pH 변화에 의한 약물 안정성 실험이 필요하였다.

pH가 다른 각 용출액(pH 1.2, pH 6.8) 100 ml에 농도가 100 μg/l이 되도록 약물을 용해한 후 진탕 배양기에 넣고 37±0.5°C 조건에서 10 시간 동안 100 rpm으로 진탕 시키면서 일정 시간 간격으로 용액을 취해 위의 함량 실험에서와 같은 조건으로 HPLC로 분석하였다.

마이크로캡셀의 용출 실험

K.P. VI의 용출 시험법 제 1법을 이용하여 회전속도는 50 rpm으로 하고 용출 시험액은 K.P.VI 봉해도 시험액 제 1액과 2액을 사용하였다. Cetyl alcohol 마이크로캡셀은 0.2 g, 펠렛형 마이크로캡셀은 1 g을 칭량

Table I—The Process of Eudragit® RS Coating and Content of Captopril in Pellet Type Microcapsules

Step	Pellet weight after coating (g)	Sprayer Eudragit® RS amount(g)	Coated Eudragit® RS amount(g)	Drug amount in pellet(g)	Drug:Eudragit® RS ratio
0	755	—	—	38.14	—
1	784	40	30.76	36.41	1:0.81
2	820	80	68.11	35.74	1:1.79
3	840	120	89.63	33.60	1:2.35
4	874	160	124.58	32.60	1:3.27
5	933	240	184.26	32.00	1:4.83

하여 회전 검체통에 넣고 용출액의 온도를 37±0.5°C로 유지하면서 일정 시간 간격으로 용출액 200 µl를 취한 후 HPLC로 측정하여 미리 작성한 검량선 식으로부터 각 시간에 따른 약물의 용출율을 계산하였다.

전자 현미경(Scanning electron microscope, SEM)에 의한 cetyl alcohol 마이크로캡셀의 관찰

시료를 금 증착기(IB-3 ion coater)에 넣고 진공도 0.1 torr 및 고전압(800-1500 V, 8 mM)하에서 5분간 순금으로 입자 표면을 피복하여 촬영용 시료로 하였다. 이 후 시료를 전자 현미경 본체 내에 장착하고 관찰하였다.

결과 및 고찰

마이크로캡셀의 제조

Emulsion melted-cooled method에 의한 마이크로캡셀의 제조—Emulsion melted-cooled method는 용점이 40-80°C인 피막 물질을 용융시킨 후 약물을 용해 또는 분산시킨 다음 예열된 용매를 가해 emulsion을 만든 후 이 분산계를 냉각시켜 마이크로캡셀을 제조하는 방법이다. 이 실험에서는 고급 지방산 알콜류인 cetyl alcohol을 이용하여 수중에서 마이크로캡셀을 제조하였다. 그러나, captopril은 물에 매우 잘 용해되어 L. P. Wong⁹⁾의 방법을 그대로 응용하여 마이크로캡셀을 제조하면 약물의 봉입율이 낮은 문제점이 있다. 따라서 분산매의 조건 및 교반 속도 냉각 조건을 적절히 선택하여 사용하였다. 즉 약물의 분산매에 대한 용해도를 낮추기 위해 600 rpm의 교반속도로 50% (W/V) sucrose를 함유한 NaCl 포화용액 30 ml의 분산매에 분산시켰으며 약물의 물에서의 높은 용해성 때문에 제조된 캡셀이 수상과 접촉하는 시간을 줄이는 것이 더 효과적이므로 cetyl alcohol의 응고 속도를 빠르게 하기 위해서 교반 직후 냉수를 추가하는 방법으로 구형의 마이크로캡셀을 제조하였다.

Fluidized-bed coating system에 의한 마이크로캡셀의 제조—Core bead에 유기 용매에 녹인 captopril 용액을 분무해 용매를 증발시킨 다음 물에 불용성 피막 물질인 Eudragit RS 용액을 분무 건조하였다.

이 방법은 분무-건조 단계가 모두 coater내에서 이루어지므로 coater의 온도 및 회전 속도를 적당히 조절하여 용이하게 재현성 있는 펠렛형 마이크로캡셀을 제조할 수 있는 장점이 있었다.

Cetyl alcohol 마이크로캡셀의 입도 분포

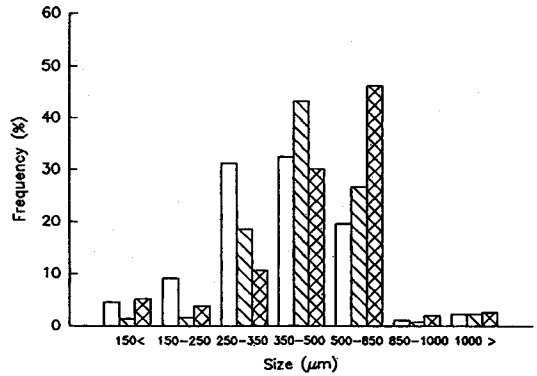


Figure 1—The size distribution of cetyl alcohol microcapsules. Ratios of drug and cetyl alcohol are as follows. □ 1:2, ▨ 1:3, ▩ 1:4

제조된 마이크로캡셀을 체분석기를 사용하여 입도 분포를 측정해 본 결과 cetyl alcohol과 약물의 혼합비에 따른 크기의 차이는 Figure 1과 같다. 주로 입자는 250-850 µm의 크기를 가졌으며 약물에 대한 cetyl alcohol의 비율이 커질 수록 입자의 크기가 커지는 경향을 보였다.

함량 실험

Cetyl alcohol 마이크로캡셀—제조한 마이크로캡셀 20 mg을 메탄올 10 ml에 용해시킨 용액의 회석액을 HPLC로 측정한 결과 Table II와 같이 약 93% 정도의 봉입율을 나타내었으며 약물의 봉입율은 cetyl alcohol의 양에는 관계 없이 일정하였다.

펠렛형 마이크로캡셀—약물이 함유된 seed 표면에 5단계에 걸쳐 Eudragit® RS로 2차 코팅한 후 각 단계에서 취한 마이크로캡셀 10 mg을 적당량의 메탄올에 녹인 용액을 HPLC로 정량하여 실제로 코팅된 Eudragit® RS의 비율을 산출한 결과 Table I에서 보는 바와 같이 각 단계에서 코팅된 Eudragit® RS의 양은 이론적으로 코팅되는 Eudragit® RS양보다 15~25% 정도 감소되었다. 즉 5단계 코팅의 경우 실제 분무된 Eudragit® RS의 양은 240 g인데 반해 약물 함량 실험

Table II—The Efficiency of Captopril Entrapped into Cetyl Alcohol Microcapsules at Various Drug and Cetyl Alcohol Ratios

Drug : Cetyl alcohol ratio	Entrapment efficiency
1 : 2	92.8±1.2*
1 : 3	93.9±2.1
1 : 4	92.5±3.0

*: n=3, mean±S.D.

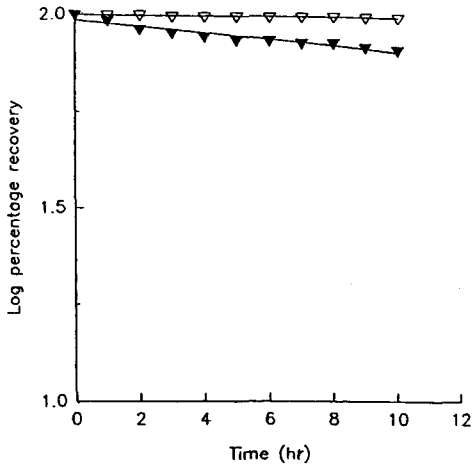


Figure 2—Degradation of captopril in two different solutions as a function of time. ∇ - K.P. VI. pH 1.2 hydrochloric acid buffer solution, \triangle - K.P. VI. pH 6.8 phosphate buffer solution.

에 의해 환산된 실제 코팅된 Eudragit® RS의 양은 184.26 g으로 약 23% 정도 감소되었다. 또한 각 단계에서 펠렛 중 약물과 코팅된 Eudragit® RS의 중량비는 1:0.81, 1:1.79, 1:2.35, 1:3.27, 1:4.83 이었다.

안정성 실험

용출 실험을 실시하는 동안 용출 실험액에 대한 약물의 안정성을 고려하여 제 1액과 제 2액에서 안정성 실험을 실시한 결과 제 2액에서는 10 시간 후에는 초기의 약 20% 정도가 분해되었으며 제 1액에서의 분해는 미비하였다. 또한 분해는 제 1액과 2액 모두에서 1차 속도로 이루어졌으며 각각의 분해속도 상수는 제 1액에서는 $1.21 \times 10^{-3}(\text{hr}^{-1})$ 였고 제 2액에서는 $7.64 \times 10^{-3}(\text{hr}^{-1})$ 으로 약 6배 정도 제 2액에서 약물의 분해가 신속하였다(Figure 2).

용출 실험

Cetyl alcohol 마이크로캡셀—제조한 마이크로캡셀 중 250~850 μg 크기의 마이크로캡셀 200 mg을 취하여 용출 시험법 제 1법으로 제 1액과 제 2액에서 captopril의 용출 실험을 행하였다. 각 시간대별로 취한 용출액을 HPLC로 분석하여 함량에 대해 용출율(%)을 산출하였다(Figure 3).

이들 마이크로캡셀은 지질양이 증가할수록 용출이 지연되어 약물과 cetyl alcohol의 비율이 1:2인 경우 제 1, 2액에서 5시간 이후 90% 이상 용출되었으나 1:3이나 1:4인 경우에는 용출율이 낮아 약 70% 정도만이 용출되었다. 용출 양상을 살펴보면 초기에 제제로

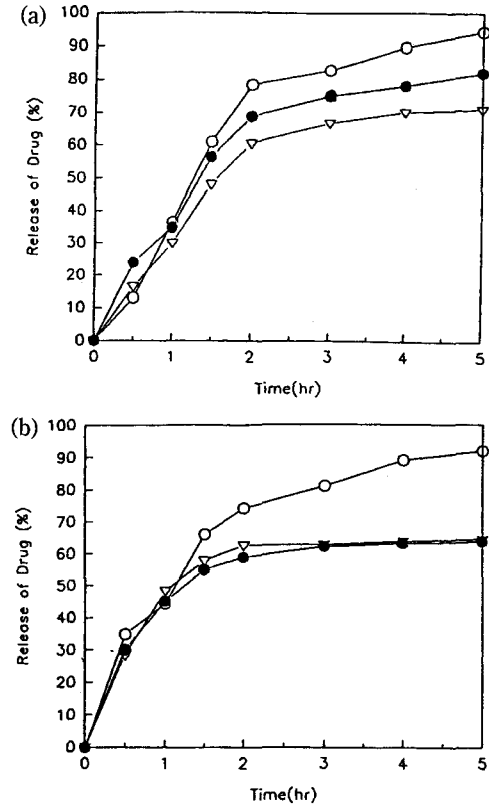


Figure 3—Dissolution profiles of captopril from cetyl alcohol microcapsules in pH 1.2 (a) and pH 6.8 buffer solution(b) at 37°C. Ratios of drug and cetyl alcohol are as follows. \circ - 1:2, \bullet - 1:3, ∇ - 1:4

부터 약물이 갑자기 방출되어 초기 용출율은 급격히 상승하였으며 용출 후 2시간 이후부터는 서서히 약물이 방출되는 양상을 나타내었다. 이와 같은 현상은 초기 마이크로캡셀 표면에 존재하는 약물이 방출되는 burst effect 때문이며 그 이후 매트릭스로부터 1차 속도로 약물이 방출되기 때문이다.

펠렛형 마이크로캡셀

제조한 펠렛 중 350 μm 이상 크기의 입자도를 가진 시료 1 g을 칭량하여 제 1액과 제 2액에서 용출 실험을 실시한 결과 불용성 피막 물질인 Eudragit RS의 양이 증가할수록 약물의 방출이 점차 지연됨을 알 수 있었다(Figure 4).

약물과 Eudragit® RS의 중량비가 1:0.81의 경우 약물만 코팅된 마이크로캡셀과 비슷한 용출 경향을 보였으며 Eudragit® RS의 비율이 커질수록 약물의 방출이 제어되는 경향을 보였다.

전자 현미경 관찰

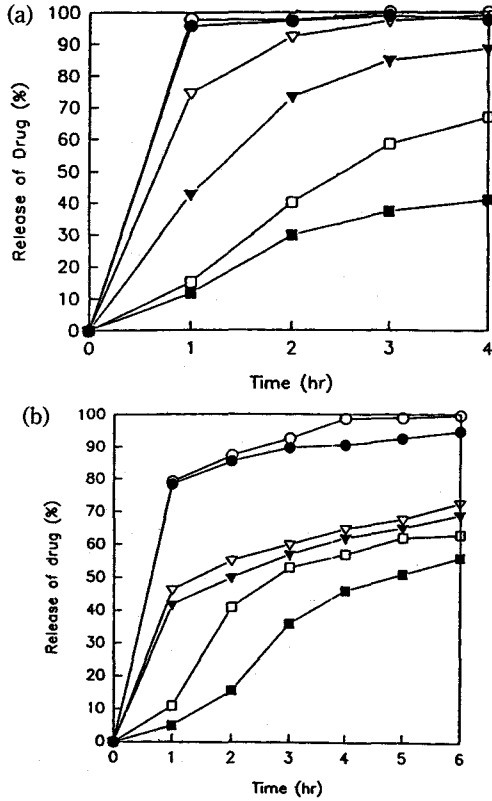


Figure 4—Dissolution profiles of captopril from Eudragit RS coated pellet type microcapsules in pH 1.2 (a) and pH 6.8 buffer solution (b) at 37°C. Ratios of drug and Eudragit® RS are as follows. —○— only drug coated pellet, —●— 1:0.81, —▽— 1:1.79, —▼— 1:2.35, —□— 1:3.27, —■— 1:4.83

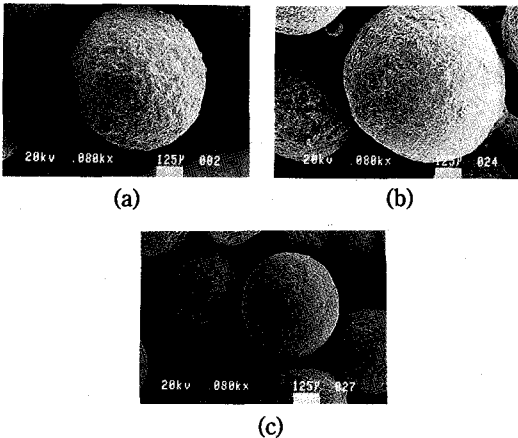


Figure 5—SEM of cetyl alcohol microcapsules containing captopril at various drug and cetyl alcohol ratios. (a) 1:2, (b) 1:3 and (c) 1:4

제조한 cetyl alcohol 마이크로캡셀을 전자 현미경으로 관찰한 결과 마이크로캡셀은 모두 구상의 성형성과

정립성이 양호한 결과를 나타내었으며 약물의 비율이 높아질 수록 형성되는 마이크로캡셀의 표면은 거칠어지는 것이 관찰되었다(Figure 5).

결 론

1. Cetyl alcohol 마이크로캡셀 제조시 분산매로 50%(W/V) sucrose를 함유하는 포화 NaCl 용액을 사용하고 교반 조건 및 냉각 조건을 조절하여 93% 이상의 봉입율을 갖는 구형의 마이크로캡셀을 제조할 수 있었다.

2. Cetyl alcohol 마이크로캡셀의 경우 지질의 양이 증가할수록 용출이 지연되어 약물과 지질의 비율이 1:2인 경우 제 1, 2 액에서 5시간 이후 90% 이상 용출되었으나, 1:3 이나 1:4인 경우에는 이 보다 약 20% 정도 용출율이 낮았다. 또한 초기에 약물이 갑자기 용출되어 초기 용출율은 급격히 상승하였으며 용출 후 2시간 이후부터는 서서히 약물이 방출되는 양상을 나타내었다.

3. 제조한 cetyl alcohol 마이크로캡셀의 입도 분포 실험 결과 350~850 μm 정도의 입자 분포를 나타내었으며, 지질의 비율이 높은 마이크로캡셀일수록 입자의 크기가 컸다.

4. Cetyl alcohol 마이크로캡셀의 전자 현미경 사진을 통해 구상의 성형성과 정립성이 양호한 결과를 나타내었으며 약물의 비율이 높아질수록 형성되는 마이크로캡셀의 표면은 거칠어지는 것이 관찰되었다.

5. Eudragit® RS로 코팅된 펠렛형 마이크로캡셀의 용출율은 Eudragit® RS의 양이 증가할수록 약물의 방출율이 감소하는 경향을 나타내었다.

이상의 결과로 보아 경구용 captopril의 방출을 제어하는 cetyl alcohol 마이크로캡셀과 펠렛형 마이크로캡셀은 제조하기 용이했으며 각 제제의 약물과 불용성 박막의 비율을 여러 가지로 조절한 제제들의 용출 특성을 이용하여 약물의 방출의 지연할 수 있는 서방성 제제로의 응용 가능성이 있다고 사료된다.

문 헌

- 1) P.B. Deasy, Evaluation of drug-containing microcapsules, *J. Microencapsulation*, **11**(5), 487-505 (1994).
- 2) P.B. Deasy, *Microcapsulation and related drug process*, (Marcel Dekker, Inc., New York and

- Basel), pp.1-3
- 3) Ambegoankar, Anil S., European Patent Application, A61K 9/54
 - 4) K. Tagawa, M. Kawata and S. Goto, Biopharmaceutical evaluation of gelatin-microcapsule of several oral antibiotics, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**(1), 269-273 (1983).
 - 5) M. Kawata, M. Nakamura, S. Goto and T. Aoyama, Preparation and dissolution pattern of Eudragit® RS microcapsule containing ketoprofen, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**(6), 2518-2623 (1986).
 - 6) Y. Seta, T. Otsuka, H. Tokiwa, H. Naganuma, Y. Kawahara, K. Nishimura and R. Okada, Design of captopril sustained-release preparation with oily semisolid matrix intended for use in human subjects, *Int. J. Pharm.*, **41**, 263-269 (1988).
 - 7) M. Otsuka, M. Onoe, Y. Matsuda, Hygroscopic stability and dissolution properties of spray-dried solid dispersion of furosemide with Eudragit, *J. Pharm. Sci.*, **82**, 32-38 (1993).
 - 8) M. Kawata, T. Suzuki, N. Se, Preparation and Evaluation of Eudragit gel II: In vitro release of salicylic acid, sodium salicylate and ketoprofen from Eudragit L and S organogel, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 1072 (1991).
 - 9) L. P. Wong, C. A. Gilligan and A. L. Wanpo, Preparation and characterization of sustained-release ibuprofen-cetosteryl alcohol spheres, *Int. J. Pharm.*, **83**, 95-114 (1992).
 - 10) B. Gander, E. Wehrli, R. Alder and H. P. Merkle, Quality improvement of spray-dried, protein-loaded D,L-PLA microspheres by appropriate polymer solvent selection, *J. Microencapsulation*, **12**(1), 83-97 (1995).
 - 11) D. B. Beten, K. Amighi, and A. J. Moes, Preparation of controlled-release coevaporates of dipyridamole by loading neutral pellets in a fluidized-bed coating systems, *Pharm. Res.*, **12**(9), 1296-1272 (1995).
 - 12) Y. Seta, T. Otsuka, H. Tokiwa, H. Naganuma, Y. Kawahara, K. Nishimura and R. Okada, Design and preparation of captopril sustained-release dosage forms and their biopharmaceutical properties, *Int. J. Pharm.*, **41**, 245-254 (1988).
 - 13) Y. Seta, T. Otsuka, H. Tokiwa, H. Naganuma, Y. Kawahara, K. Nishimura, R. Okada and Hirouki Koike, Preparation and pharmacological evaluation of captopril sustained-release dosage forms using oily semisolid matrix, *Int. J. Pharm.*, **41**, 255-262(1988).
 - 14) G. Ertan, I. Sarig Il , Y. Karasulu, K. Er akir and T. G neri, Sustained-release dosage form of nitrofurantoin. Part 1. Preparation of microcapsule and in vitro release kinetics, *J. microencapsulation*, **11**(5), 127-135 (1994).
 - 15) P. Timmins, I. M. Jackson and Y. C. J. Wang, Factors affecting captopril stability in aqueous solution, *Int. J. Pharm.*, **11**, 329-336 (1982).