

## Flurbiprofen 溶媒沈着物の 溶出特性에 관한 研究

崔 寶 慶 · 龍 在 益

淑明女子大學校 藥學大學

### Studies on Dissolution Rate of Flurbiprofen from Solvent Deposition Systems

Bo Kyung Choi and Jae Ick Yong

(Received May 5, 1985)

Dissolution characteristics of flurbiprofen solvent deposited on  $\alpha$ -cyclodextrin,  $\beta$ -cyclodextrin, lactose and corn starch were studied to evaluate the pharmaceutical aspects of solvent deposition method where drug was solvent deposited on the surface of excipients.

In a solvent deposition system, the drug to excipient ratio and kind of excipient affect much on dissolution rates of flurbiprofen. The solvent deposition system formation was confirmed by scanning electron microscope.

By increasing the amounts of matrix, it was possible to enhance the dissolution rate of flurbiprofen solvent deposition system.

The amount of flurbiprofen dissolved from  $\beta$ -cyclodextrin deposition system (1:10) at 60 minutes was enhanced 6.5 times in water and 28 times in simulated gastric juice compared with flurbiprofen alone. Flurbiprofen solvent deposited system (1:10) enhanced dissolution rate greater than inclusion complex and dispersion system.

生體에 經口投與된 藥物은 溶解過程이 吸收過程에 先行하므로 溶解速度는 藥効發現, 強度 및 持續時間에 影響을 준다. Noyes Whitney와 Nernst<sup>1,2)</sup> 등은 溶出速度에 影響을 미치는 物理化學的 因子로 粒子徑, 結晶多形, 無晶形, 溶媒和合物, 可溶性鹽, 錯鹽形成, 共融化合物과 solid solution 및 기타 添加劑 등을 들고 있다. Mayersohn과 Gibaldi<sup>3)</sup>는 griseofulvin을

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University.

solvent method로써 PVP에 분산시켰을 때 용출速度가 增加하는 것을 증명하였고, Simonelli 등<sup>4,5</sup>은 drug PVP solid solution의 용출速度가 增加하는 mechanism을 검토하였다. Chiu와 Riegelman<sup>6-8</sup>은 사람과 동물에서 polyethyleneglycol 6000을 carrier로 쓴 griseofulvin이 빠르게 거의 完全히 吸收됨을 발표함으로써 solid dispersion technique의 重要性이 強調되었다. 용출速度를 增加시키는 方法으로 solvent deposition system은 難溶性 醫藥品을 solvent中에서 matrix의 表面에 沈着시킨 固形製劑로 matrix 表面에 醫藥品을 deposition 시키는데 使用한 溶媒를 단순히 증발시키는 方法으로 얻을 수 있다. Termansen<sup>9</sup>이 methyltestosterone의 linguets 製劑를 이 方法으로 만들어 吸收가 좋은 微粒子の methyltestosterone을 얻었다고 보고하였다. 또한 Monkhouse 등<sup>10,11</sup>은 醫藥品을 微粉化된 吸着劑의 表面에 分散시키면 分子微分化를 할 수 있고 용출이 빠른 “minuscular form”이라는 用語를 소개하였다. Johansen 등<sup>12</sup>은 digoxin錠의 solvent deposited preparation에 의해 용출速度를 增加시켰고 Miller 등<sup>13</sup>은 phenylbutazone의 solvent deposition system을 만들었을 때 matrix의 量이 많을수록 용출이 增加함을 보고하였다. 具 등<sup>14</sup>도 solvent deposition method를 利用하여 indomethacin 製劑의 용출增加를 보고하였다.

本 研究에서는 非 steroid性 消炎鎮痛劑인 flurbiprofen, 2-(2-fluoro-4-biphenyl) propionic acid, 에 solvent deposition method를 利用하여 용출增加를 시도하고 용출에 가장 좋은 1:10  $\beta$ -cyclodextrin solvent deposition system (S. D. S.)과  $\beta$ -cyclodextrin으로 可溶化시킨 inclusion complex, dispersion system과의 용출速度에 對해 比較 검토한 結果를 보고한다.

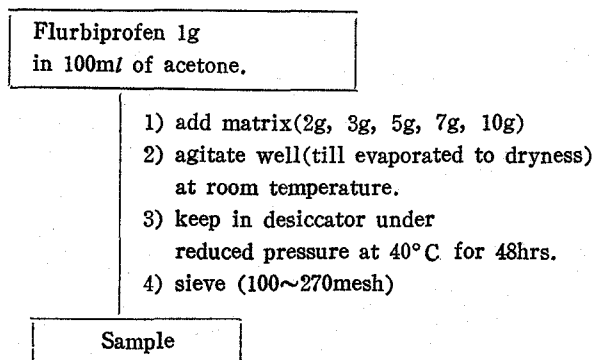
## 實 驗 方 法

**試料 및 試藥**—Flurbiprofen(英國 Boots社 製品), corn starch(特級品), lactose(KP IV),  $\alpha$ -cyclodextrin(東京化成製 特級品),  $\beta$ -cyclodextrin(東京化成製 特級品), acetone(和光純藥 特級試藥), ether(和光純藥 特級試藥), ethanol(和光純藥 特級試藥), 人工胃液 pH 1.2(KP IV) 등을 사용하였다.

**機器 및 裝置**—Water purification system (Milli-R. D. 500 & 1000), spectrophotometer (Beckman DU-8 spectrophotometer), scanning electron microscope (Hitachi S-450, S-520), freeze-dryer (Virtis Co.), infrared spectrophotometer (Beckman Accu Lab<sup>TM</sup> 10), differential scanning calorimeter (Perkin-Elmer Model DSC-1B), X-ray diffractometer (Rigaku Geigerflex D/Max-III<sub>A</sub>), dissolution tester (Hanson Research Co. Dissolution Test Model 6454) 등을 사용하였다.

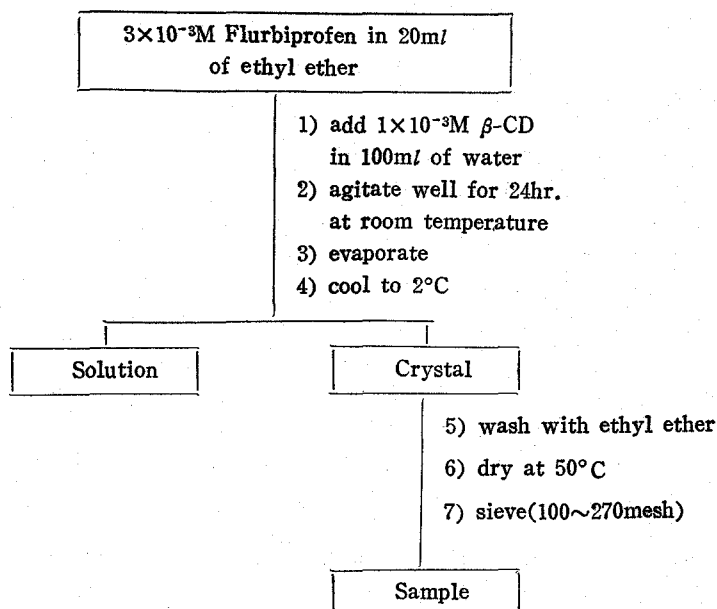
**Solvent Deposition System(S. D. S.), Inclusion Complex, 및 Dispersion System의 調製**—Solvent deposition system은 Johansen 등<sup>13</sup>의 方法으로 調製하였다. Matrix는  $\alpha$ -cyclodextrin,  $\beta$ -cyclodextrin, lactose 및 corn starch를 使用하여 主藥 flurbiprofen을 acetone에

溶解한 후 이 溶液에 主藥과 matrix와의 重量比가 各各 1:2, 1:3, 1:5, 1:7 및 1:10이 되도록 matrix를 取하여 繼續攪拌하면서 少量씩 加하고 溶媒를 完全히 揮發시켰다(Scheme I)

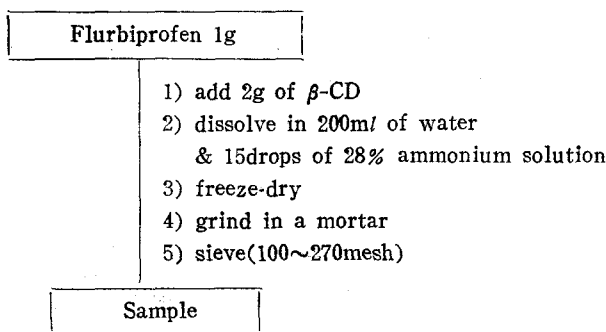


**Scheme I**—Solvent deposition method for preparation of deposition system.

Inclusion complex는 coprecipitation method와 freeze-drying method中 本實驗에서는 coprecipitation method로 flurbiprofen을 ether에 溶解하고 여기에  $\beta$ -cyclodextrin을 精製水에 溶解시킨 溶液을 加하고 室溫에서 24時間 震盪시키고 乾燥 후 冷却했다. 이렇게 얻은 結晶에 ether를 加하여 末反應의 flurbiprofen을 除去하고 50°C에서 乾燥 후 100~270mesh체를 通過시켜 主藥과  $\beta$ -cyclodextrin에 包接된 化合物을 製造하였다(Scheme II)<sup>15)</sup>



**Scheme II**—Coprecipitation method for preparation of inclusion complex.



**Scheme III**—Freeze-drying method for preparation of dispersion system.

Dispersion system은 freeze-drying method로 flurbiprofen과  $\beta$ -cyclodextrin에 精製水를 加하고 28% ammonium solution 15滴으로 透明하게 溶解되면 凍結乾燥시킨다. 乾燥한 후 乳鉢에 갈아 均質하게 하여 100~270mesh체를 通過시켜 製造하였다(Scheme III).<sup>16)</sup>

**Physical Mixture**의 調製—主藥과 matrix를 重量比 1:1로 하여 乳鉢中에서 均等히 混合하여 各各의 physical mixture를 調製하였다.

**Solvent Deposition System, Inclusion Complex 및 Dispersion System**의 確認— Scanning electron microscope로 matrix 表面의 deposition 狀態를 撮影하여 確認하였으며, infrared spectrophotometer를 使用하여 KBr disk method로 IR spectrum을 測定하였다. Differential scanning calorimetry로서는 藥物 4mg에 該當하는 試料를 20°/min의 昇溫速度로 20~200°C의 溫度範圍에서 測定하였다. 標準物質로서는  $\beta$ -alumina를 使用하였다. X-ray diffraction은 Rigaku社의 Geigerflex D/Max-III<sub>A</sub> X-ray diffractometer를 使用하여 Ni-filtered Cu-K $\alpha$  radiation을 回折角 ( $2\theta$ ) 5~40°의 範圍에서 走査速度 1°/min로 測定하였다.

**Solvent Deposition System, Inclusion Complex 및 Dispersion System**의 定量— 각 試料는 100~270mesh의 것을 使用하였다. 試料 50mg을 精取하여 ethanol에 溶解시킨 후 濾過하고 適當한 濃度로 稀釋하여 248nm에서 吸光度를 測定하였다. 檢量曲線의 작성은 flurbiprofen 25mg을 精取하고 ethanol로 溶解하여 2.5, 5, 10, 15, 20 및 25 $\mu$ g/ml의 濃度로 한 후 248nm에서 吸光度를 測定하여 檢量曲線式  $y=0.10558x+6.4082\times 10^{-3}$  (式1)을 얻었다. 試料로부터 얻은 吸光值를 式 1에 代入하여 flurbiprofen의 濃度를 求하였다.

**Solvent Deposition System, Inclusion Complex, Dispersion System 및 Physical Mixture**의 溶出實驗—Flurbiprofen 25mg에 該當하는 試料를 精取하여 실시하였다. 溶出試驗은 KP IV<sup>17)</sup> 溶出試驗法中 第一法에 準하여 回轉檢體筒에 試料를 넣고 溶出溶媒로서 精製水와 人工胃液(pH 1.2)을 各各 900ml씩 使用하여 回轉速度 150rpm, 溫度 37.0 $\pm$ 0.1°C를 維持하면서 spectrophotometer로 248nm에서 直接 吸光度를 連續 測定하였다.

檢量曲線은 flurbiprofen 25mg을 精取하여 精製水로 溶解 稀釋하고 2.5, 5, 10, 15, 20 및 25  $\mu\text{g/ml}$ 의 濃度로 되게 한 후 248nm에서 吸光度를 測定하였으며, 檢量曲線式  $y=0.08883x + 1.0459 \times 10^{-3}$ (式2)을 얻었다. 精製水 代身 第1液(pH1.2)에 溶解시킨 것도 同一한 方法으로 吸光度를 測定하여 檢量曲線式  $y=0.08103x - 7.828 \times 10^{-3}$ (式3)을 얻었다. 各 試料의 吸光值를 式 2 및 式 3에 代入하여 溶出量을 求하였다.

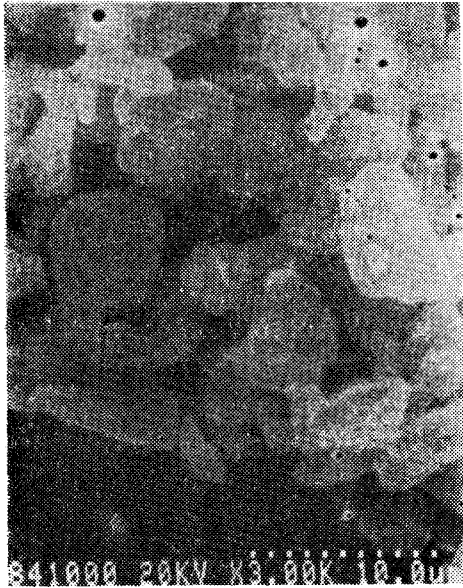
## 實驗結果 및 考察

**Solvent Deposition System, Inclusion Complex 및 Dispersion System의 確認**—  
Figure 1a부터 3c까지는 matrix 表面에 主藥을 沈着시킨 deposition system의 scanning electron micrographs이다. Figure 1a에서와 같이 flurbiprofen은 結晶性 微細未이다. Figure 1b는 matrix로 使用한  $\beta$ -cyclodextrin의 結晶形態이다. Figure 2a는 flurbiprofen과  $\beta$ -cyclodextrin의 1:1重量比의 physical mixture이고 Figure 2b는 flurbiprofen과  $\beta$ -cyclodextrin의 1:2比의 solvent deposition system으로 physical mixture와 deposition system과는 다른 樣相을 나타내고 있으며 deposition의 境遇  $\beta$ -cyclodextrin의 表面을 둘러싼 沈着을 볼 수 있었다. Figure 2c는 flurbiprofen과  $\beta$ -cyclodextrin 1:7比의 deposition system으로 Figure 2b와 2c를 比較하면 matrix의 量이 적을수록, 主藥의 量이 많을수록 matrix를 둘러싼 藥物의 量이 增加함을 觀察할 수 있었다. Figure 3a, 3b, 3c는  $\alpha$ -cyclodextrin, lactose, corn starch 各各과 flurbiprofen의 solvent deposition system (ratio 1:7)으로 역시 matrix 表面에 主藥의 沈着을 볼 수 있었다.

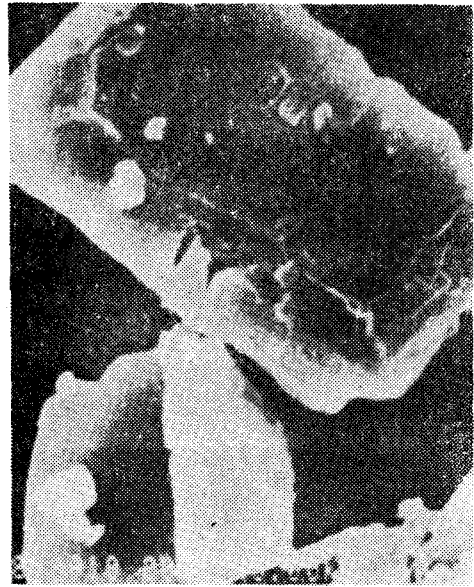
Figure 4a는 inclusion complex의 調製時 包接되지 않은 flurbiprofen을 ether로 수세하여 제거해 주었으므로  $\beta$ -cyclodextrin 表面에 flurbiprofen이 거의 存在하지 않는 것으로 思料된다. Figure 4b는 dispersion system으로 앞의 Figure 2a, 2b, 2c와 比較하면, matrix와 主藥은 같은데 反應의 條件에 따라 主藥과 結合된 狀態가 많이 다르다.

Figure 5는 flurbiprofen과  $\beta$ -cyclodextrin의 physical mixture, deposition system(ratio 1:10), inclusion complex 및 dispersion system의 IR spectra를 나타낸 것이다. 1:2 deposition system은 physical mixture에서와 거의 같은 樣相을 나타내었으나 1:10은 오히려 inclusion complex나 dispersion system과 유사하다. 1:2 deposition system에서는 physical mixture와 같이 flurbiprofen과  $\beta$ -cyclodextrin이 各各의 peak로 存在하였고 matrix의 비율이 커지면서(1:10)  $1700\text{cm}^{-1}$  carbonyl基(C=O)의 結合에 變化가 있는 것으로 推定된다.

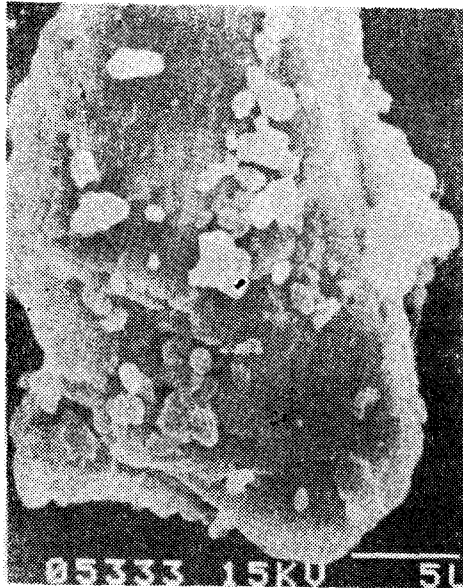
Figure 6은 flurbiprofen과  $\beta$ -cyclodextrin의 physical mixture, deposition system (1:10), inclusion complex 및 dispersion system의 differential scanning calorimetry 曲線으



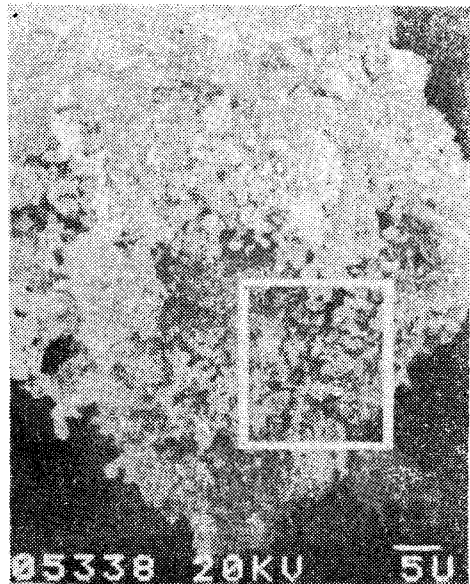
**Figure 1a**—Scanning electron micrographs of flurbiprofen powder (X3000).



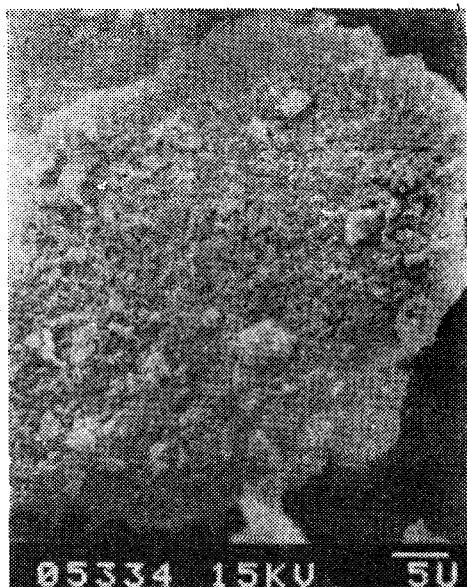
**Figure 1b**—Scanning electron micrographs of only  $\beta$ -CD powder (X3000).



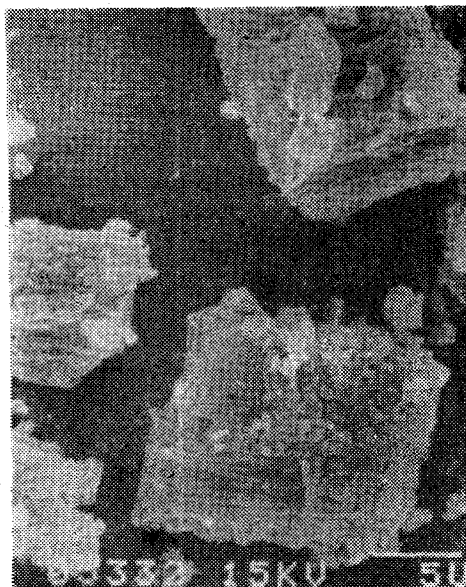
**Figure 2a**—Scanning electron micrographs of  $\beta$ -CD physical mixture (X3000).



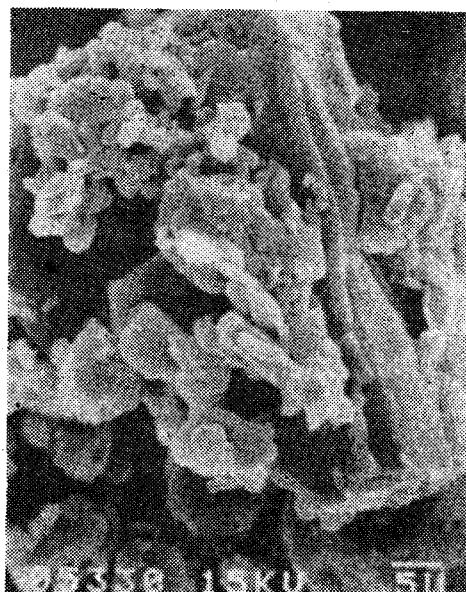
**Figure 2b**—Scanning electron micrographs of S.D. preparation of flurbiprofen to  $\beta$ -CD ratio 1 : 2(X1200).



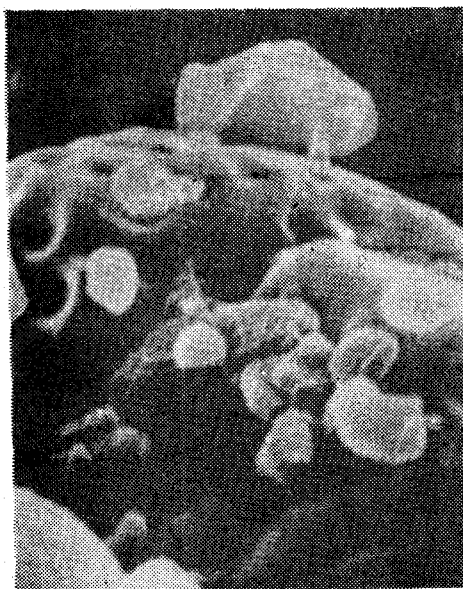
**Figure 2c**—Scanning electron micrographs of S.D. preparation of flurbiprofen to  $\beta$ -CD ratio 1 : 7 (X1500).



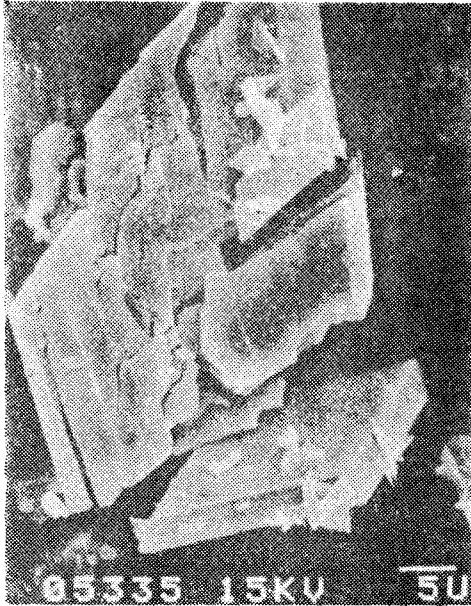
**Figure 3a**—Scanning electron micrographs of S.D. preparation of flurbiprofen to  $\alpha$ -CD ratio 1 : 7 (X2500).



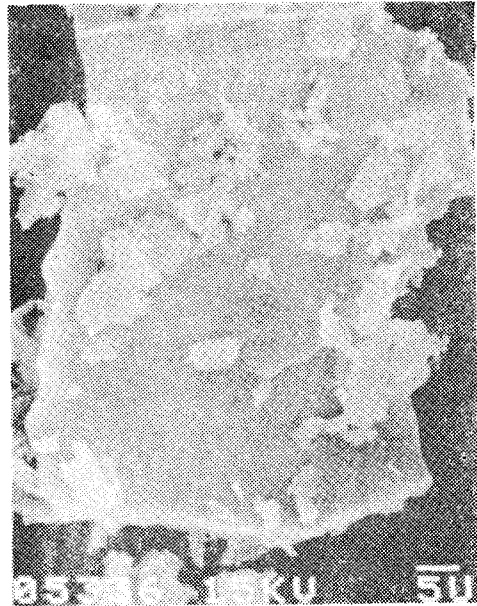
**Figure 3b**—Scanning electron micrographs of S.D. preparation of flurbiprofen to lactose ratio 1 : 7 (X1300).



**Figure 3c**—Scanning electron micrographs of S.D. preparation of flurbiprofen to corn starch ratio 1 : 7 (X2000).



**Figure 4a**—Scanning electron micrographs of inclusion complex (X1500).



**Figure 4a**—Scanning electron micrographs of dispersion system (X1000).

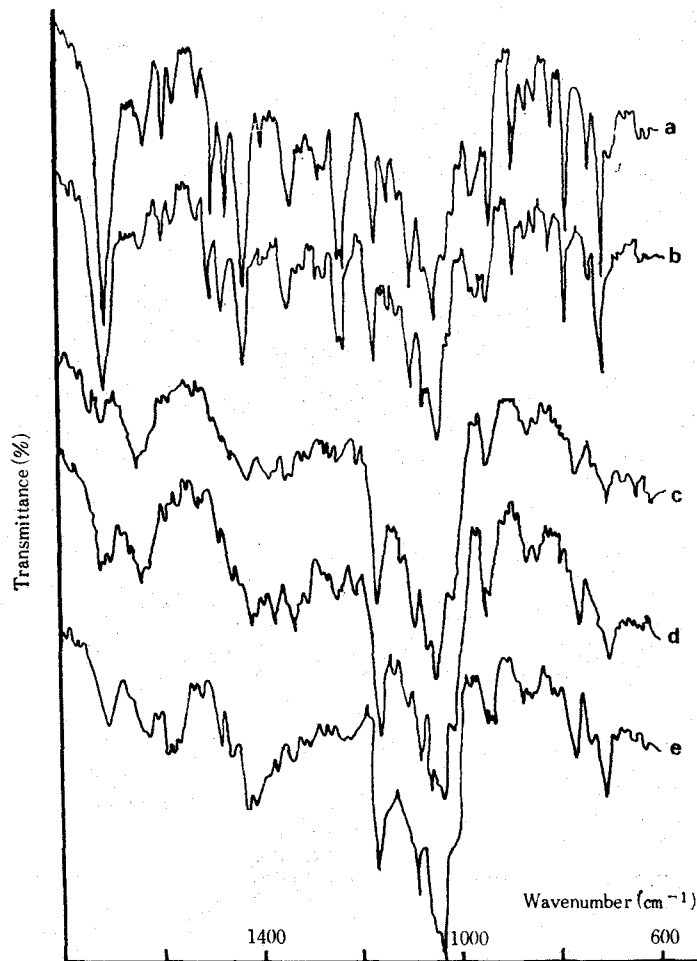
로 physical mixture에서는 flurbiprofen 自體의 melting point인  $114^{\circ}\text{C}$ 에서 吸熱 peak를 나타내었으나 deposition system, inclusion complex 및 dispersion system에서는 그 peak가 완전히 消失되었다. 이는 熱反應 endothermic peak가 安定化된 것으로 생각된다.

Figure 7은 flurbiprofen과  $\beta$ -cyclodextrin의 physical mixture, deposition system(ratio 1:10), inclusion complex 및 dispersion system의 結晶性을 比較하기 위해 X-ray diffraction pattern을 나타낸 것이다. Physical mixture에서와는 다르게 peak가 둔화됨을 볼 수 있었으며 이것은 deposition 됨으로써 結晶性이 저하되는 것으로 思慮된다.

**Solvent Deposition System(S. D. S.) 中 Flurbiprofen의 含量**—各 S. D. S.의 吸光值를 檢量曲線式에 代入하여 求한 flurbiprofen의 含有量은 Table I 과 같았다.

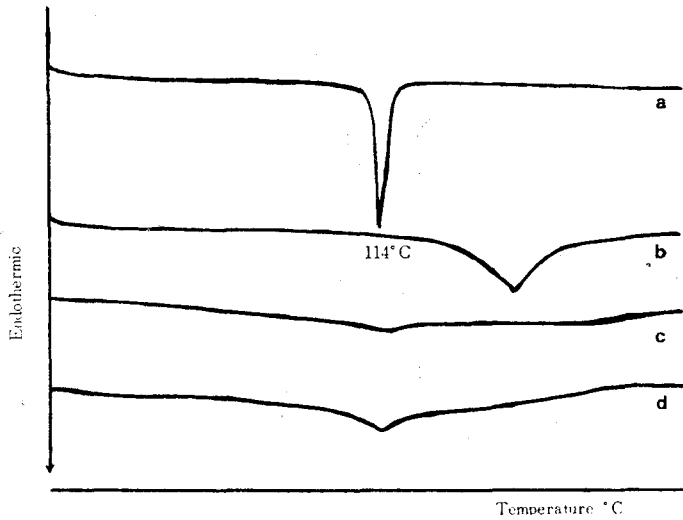
**溶出實驗**—Figure 8은 flurbiprofen과  $\beta$ -cyclodextrin의 solvent deposition system의 溶出曲線으로 a는 精製水, b는 人工胃液(pH 1.2)을 溶出溶媒로 하였다. 溶出時間은 60分으로 모든 matrix의 境遇  $\beta$ -cyclodextrin과 같이 matrix의 量이 增加할수록 溶出速度도 增加함을 알 수 있었다. 精製水와 人工胃液을 比較하면 溶出 profiles은 같은 matrix의 境遇 一致하는 曲線을 나타냈으나 胃液에서의 溶出은 精製水에 비해 훨씬 低調했다. Matrix의 種類에 따라 溶出에는 많은 差가 있었고  $\alpha$ -cyclodextrin, lactose, corn starch,  $\beta$ -cyclodextrin의 順으로 溶





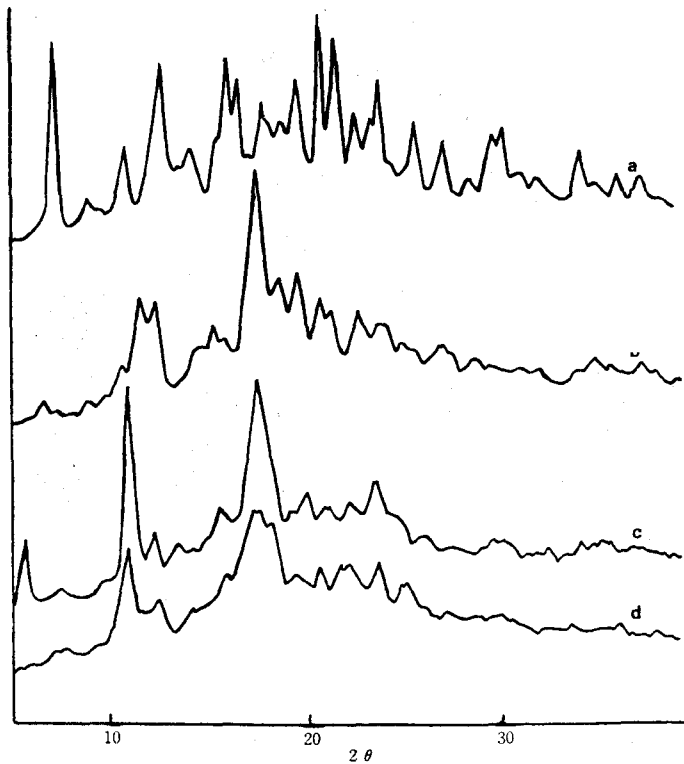
**Figure 5**—IR Absorption spectra of flurbiprofen/ $\beta$ -CD according to KBr disc method  
 key : a, Flurbiprofen and  $\beta$ -CD physical mixture; b, Flurbiprofen and  $\beta$ -CD(1:2) solvent deposition system; c, Flurbiprofen and  $\beta$ -CD(1:10) S.D.S.; d, Inclusion complex; e, Dispersion system

出增加를 볼 수 있었다(Figure 9a, 9b). 重量比 1 : 10인 S. D. S. 의 精製水에서 溶出率(T60%)을 比較하면 flurbiprofen 단독은 12%,  $\beta$ -cyclodextrin 78%, corn starch 55%, lactose 42%  $\alpha$ -cyclodextrin 약 30%로  $\beta$ -cyclodextrin의 境遇 flurbiprofen 단독보다 6.5배 增加를 가져왔다. 第1液에서는 flurbiprofen 단독은 2.5%  $\beta$ -cyclodextrin 71%, corn starch 38%, lactose 28%,  $\alpha$ -cyclodextrin 20%로  $\beta$ -cyclodextrin의 境遇 flurbiprofen 단독보다 약 28배 增加하였다. 그런데 lactose가 水溶性 賦形劑이므로 溶出하는 동안 藥物의 溶出有效面積이 물



**Figure 6**—DSC thermograms of flurbiprofen/ $\beta$ -CD at scanning speed of 20°/min.

- key : a, Physical mixture of flurbiprofen and  $\beta$ -CD;  
 b, Deposition system of flurbiprofen/ $\beta$ -CD(1 : 10);  
 c, Inclusion complex of flurbiprofen/ $\beta$ -CD;  
 d, Dispersion system of flurbiprofen/ $\beta$ -CD



**Figure 7**—Powder X-ray diffractograms of flurbiprofen/ $\beta$ -CD.

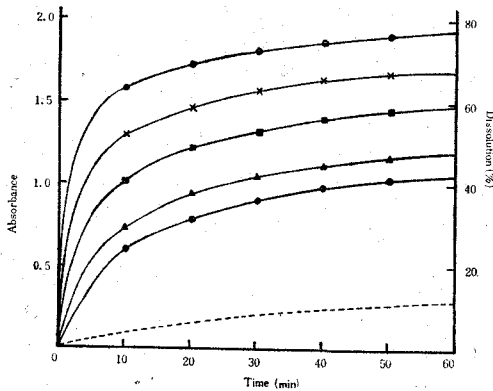
- key : a, Flurbiprofen and  $\beta$ -CD physical mixture;  
 b, Flurbiprofen and  $\beta$ -CD(1 : 10) solvent deposition system;  
 c, Inclusion complex; d, Dispersion system

**Table I**—Content of Flurbiprofen in Solvent Deposited Preparation of Flurbiprofen Deposited from Acetone Solvent.

Excipients	Drug to Excipient Ratio				
	1 : 2	1 : 3	1 : 5	1 : 7	1 : 10
$\alpha$ -CD	27.82%	24.79	15.61	11.85	7.52
$\beta$ -CD	32.95	24.10	15.63	12.10	8.73
Lactose	33.10	25.39	17.38	12.76	8.78
Starch	36.18	29.16	9.391	14.12	10.34

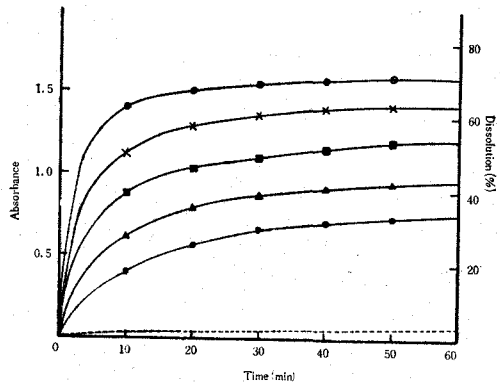
에 溶解하지 않는 starch를 賦形劑로 했을 때보다 크기 때문에 lactose system은 starch system 보다 溶出量이 많다는 보고<sup>3)</sup>가 있었다. 또한 cyclodextrin의 境遇도  $\alpha$ -cyclodextrin의 solubility ( $H_2O$ ,  $25^\circ C$ )는  $14.5g/100ml$ ,  $\beta$ -cyclodextrin solubility는  $1.85g/100ml$ 로  $\alpha$ -cyclodextrin의 溶解度가 약 8배나 크다. 이것은 matrix 단독의 溶解와는 반대되는 溶出結果이다. 같은 條件으로 physical mixture도 溶出試驗한 結果 deposition에서와 같이  $\alpha$ -cyclodextrin lactose, corn starch,  $\beta$ -cyclodextrin의 順으로 溶出이 增加하고 있다.

Figure 10에서는 精製水를 溶出溶媒로 하여 flurbiprofen과  $\beta$ -cyclodextrin의 deposition system (ratio 1 : 10) inclusion complex 및 dispersion system의 溶出 profiles을 比較하였다.



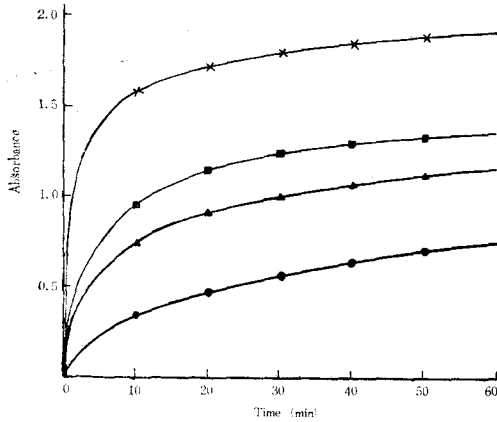
**Figure 8a**—Dissolution profiles of flurbiprofen solvent deposited on  $\beta$ -CD in  $H_2O$ .

key : ---, flurbiprofen only  
 ●, 1 : 2  $\beta$ -CD Solvent deposition system;  
 ▲, 1 : 3  $\beta$ -CD S.D.S.;  
 ■, 1 : 5  $\beta$ -CD S.D.S.;  
 ×, 1 : 7  $\beta$ -CD S.D.S.;  
 ○, 1 : 10  $\beta$ -CD S.D.S.

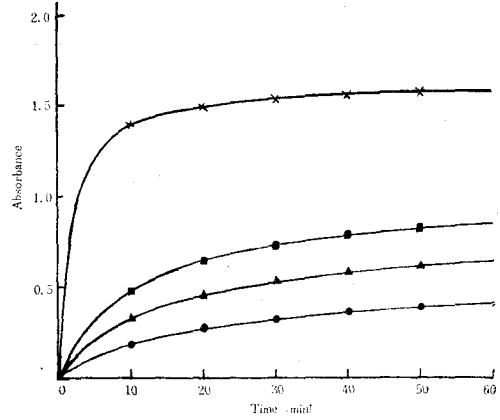


**Figure 8b**—Dissolution profiles of flurbiprofen solvent deposited on  $\beta$ -CD at pH 1.2.

key : ---, only flurbiprofen  
 ●, 1 : 2  $\beta$ -CD Solvent deposition system;  
 ▲, 1 : 3  $\beta$ -CD S.D.S.;  
 ■, 1 : 5  $\beta$ -CD S.D.S.;  
 ×, 1 : 7  $\beta$ -CD S.D.S.;  
 ○, 1 : 10 S.D.S.

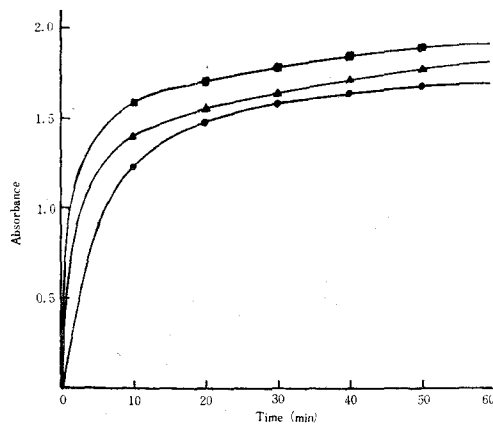


**Figure 9a**—Dissolution profiles of flurbiprofen solvent deposited on matrix in H<sub>2</sub>O  
 key : ×, 1 : 10 β-CD Solvent deposition system(S.D.S.);  
 ■, 1 : 10 Corn starch S.D.S.;  
 ▲, 1 : 10 Lactose S.D.S.;  
 ●, 1 : 10 α-CD S.D.S.



**Figure 9b**—Dissolution profiles of flurbiprofen solvent deposited on matrix at pH 1.2.  
 key : ×, 1 : 10 β-CD solvent deposition system(S.D.S.);  
 ■, 1 : 10 Corn starch S.D.S.;  
 ▲, 1 : 10 Lactose S.D.S.;  
 ●, 1 : 10 α-CD S.D.S.

60分 溶出結果 β-cyclodextrin에 의한 可溶化의 方法中 主藥과의 比가 1 : 10인 solvent deposition system에서 가장 좋은 溶出增加를 볼 수 있었다.



**Figure 10**—Dissolution profiles of flurbiprofen/β-CD in H<sub>2</sub>O  
 key : ■, Flurbiprofen and β-CD(1 : 10) solvent deposition system;  
 ●, Inclusion complex; ▲, Dispersion system

## 結 論

소염진통제인 난용성 약물 flurbiprofen의 용출을 증가시키기 위해 solvent deposition method를 利用하여 lactose, corn starch,  $\alpha$ -cyclodextrin 및  $\beta$ -cyclodextrin에 여러 비율로 deposition시킨 다음 용출速度를 比較 검토하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Scanning electron microscope로써 flurbiprofen deposition system을 觀察한 結果 matrix 表面에 deposition됨을 確認하였다.
2. Matrix의 量이 增加할수록 solvent deposition system의 용출速度가 增加하였고, 특히  $\beta$ -cyclodextrin과의 deposition system에서는 현저한 용출增加를 볼 수 있었다.
3.  $\beta$ -cyclodextrin과 1:10 重量比의 deposition system은 flurbiprofen 단독보다 精製水中에서는 6.5배, 人工胃液에서는 28배의 용출增加를 볼 수 있었다.
4.  $\beta$ -cyclodextrin을 利用하여 可溶化시킬 수 있는 inclusion complex, dispersion system을 製造하여 deposition system (ratio 1:10)과 物理化學的 性狀을 검토하고 이에 따른 용출速度를 比較한 結果 solvent deposition system (1:10)의 용출이 가장 增加함을 볼 수 있었다.

## 文 獻

- 1) A.A. Noyes and W.R. Whitney, *J. Amer. Chem. Soc.*, **19**, 930(1897)
- 2) W.Z. Nernst, *Phys. Chem.*, **47**, 52(1904)
- 3) M. Mayersohn, and M. Gibaldi, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 1323(1966)
- 4) A.P. Simonelli, S.C. Mehta and W.I. Higuchi, *ibid.*, **58**, 538(1969)
- 5) A.P. Simonelli, S.C. Mehta and W.I. Higuchi, Presented to the APHA Academy of Pharmaceutical Sciences, Washigto, D.C. Meeting, Apr. (1970)
- 6) W.L. Chiou, and S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 937(1970)
- 7) W.L. Chiou, and S. Riegelman, to be published.
- 8) W.L. Chiou, and S. Riegelman, Presented to the APHA Academy of Pharmaceutical science, Washington, D.C. Meeting, Apr.(1970)
- 9) J.B. Termansen, *Arch. Pharm. Chemi.*, **66**, 1214(1959)
- 10) D.C. Monkhouse, and J.L. Lach, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1431(1972)
- 11) D.C. Monkhouse, and J.L. Lach, *ibid.*, **61**, 1435(1972)
- 12) H.E. Johansen, and K. Jensen, *Arch. Pharm. Chemi. Sci. Ed.*, **2**, 161(1974)
- 13) H.E. Johansen and N. Miller. *J. Pharm. Sci.*, **67**, 134(1978)
- 14) Y.S. Ku and J.W. Huh. *J. Korean Pharm. Sci.*, **12**, 74(1982)
- 15) M. Kurozumi, N. Nambu, and T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 3062(1975)
- 16) K. Takayama, H. Imazumi, N. Nambu, and T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 3701(1982)
- 17) KPN.