

시클로덱스트린과 소염진통제 간의 포접복합체에 관한 연구(I): 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린에 의한 이부프로펜의 용출 증가

오인준[†] · 박정규 · 이용복 · 신상철

전남대학교 약학대학 약학과

(1993년 1월 20일 접수)

Inclusion Complex of Analgesic and Antiinflammatory agents with Cyclodextrins (I): Enhancement of Dissolution of Ibuprofen by 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin

In Joon Oh, Jeong Gyu Park, Yong Bok Lee and Sang Chul Shin

College of Pharmacy, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

(Received January 20, 1993)

Inclusion complex of ibuprofen with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) in aqueous solution and in the solid state was evaluated by the solubility method and the instrumental analysis such as infrared spectroscopy, thermal analysis and x-ray diffractometry. The aqueous solubility of ibuprofen was increased linearly with the increase in the concentration of HP- β -CD, showing an A_L type phase solubility diagram. The results showed that the dissolution rate of ibuprofen was significantly increased by complexation with HP- β -CD. Ibuprofen-HP- β -CD complex enhanced the mean plasma concentration levels and the area under plasma concentration-time curve after oral administration compared to those of the drug alone. It is concluded that the complex of ibuprofen with HP- β -CD increases the dissolution rate and improves the bioavailability of the ibuprofen by the formation of a water-soluble complex.

Keywords—Ibuprofen, 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin, Inclusion complex, Dissolution, Bioavailability

소염진통제는 체내 투여시 신속한 약효의 발현과 충분한 시간 동안 유효혈중농도를 유지하는 것이 필요하다. 이부프로펜은 프로피온산계의 비스테로이드성 소염진통해열제¹⁾로서 류마치스성 관절염, 강직성 척수염 등의 동통, 염증치료에 널리 사용되는 약물이다. 그러나 이부프로펜은 물에 대한 용해도가 매우 낮아서 그 성질을 개선시켜줄 필요가 있다. 일반적으로 난용성인 약물은 그 용출속도가 느리기 때문에 흡수가 늦고, 그에 따른 약효의 발현 및 생체이용률도 낮은 경우가 많다. 따라서 난용성 약물의 경우 용출이 우수한 제제를 설계하는 것이 생체이용률을 증가시킬 수 있는 한 방법이 될 수 있다.

일반적인 용출 증대 방법으로는 수용성 고분자 물질에 의한 고체 분산법,²⁾ 가용성 복합체의 형성,³⁾ 계면활성제의 미셀 상호작용을 이용한 방법,⁴⁾ 미세화 방법⁵⁾ 등이 있다. 이러한 방법 중에서 시클로덱스트린이 소수성 분자에 대한 포접능을 갖는다는 사실이 알려진 후 포접복합체의 제조 및 포접 현상 연구⁶⁻⁸⁾가 많이 이루어지고 있다. 최근에는 천연 시클로덱스트린보다 물성과 포접능이 뛰어난 시클로덱스트린 유도체의 연구 개발이 활발히 행해지고 있다. 그 중에서 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD)은 물에 대한 용해도가 높고 독성이 낮은⁹⁾ 새로운 시클로덱스트린 유도체이다.¹⁰⁻¹²⁾ 즉 β -

cyclodextrin은 물에 대한 용해도가 18.5 mg/ml이지만,¹³⁾ HP- β -CD는 1 g/ml 이상이며,¹⁴⁾ HP- β -CD는 천연 시클로덱스트린과는 달리 용혈성이 낮기 때문에 주사용 제제¹⁵⁾에 사용되기도 한다.

물에 잘 녹지 않는 이부프로펜의 경우 용출속도를 개선시키기 위하여 포비돈과의 고체분산법,¹⁶⁾ 테옥시콜린산 나트륨과의 공침법¹⁷⁾ 등의 방법을 사용하였다는 보고가 있다.

따라서 본 연구에서는 물에 잘 녹지 않는 이부프로펜과 HP- β -CD와의 포접복합체를 만들었고, 적외부(IR)분광법, 열분석법, 분말 X-선 회절법을 사용하여 포접복합체 형성을 확인하였다. 또한 약물의 용해도 및 용출속도를 측정하고, 포접복합체를 쥐에 경구투여하여 시간에 따른 약물의 혈중농도 변화로부터 생체이용율을 구해 본 결과 몇 가지 지견을 얻었기에 보고하고자 한다.

실험 방법

시약 및 기기

시약으로는 이부프로펜(동아제약, KP), HP- β -CD(분자량 1500, 평균치환도 0.8, Aldrich), 플루르비프로펜(환인제약), HPLC용 메탄올(Fisher), HPLC용 이소옥탄(Fisher)과 HPLC용 이소프로판올(Fisher)을 사용하였고 기타 시약은 특급시약을 그대로 사용하였다.

기기로는 자외부(UV) 분광광도계(Hewlett Packard, Vectra ES/12, Diode Array Spec. 8452A), 용출시험기(Hanson Research, SR2), IR 분광광도계(Perkin Elmer, Model 783), 열분석기(Seiko, TG/DTA SSC 5200), X-선 회절분석기(Rigaku), HPLC(Waters, Pump 501, Injector U6K), 형광검출기(Perkin Elmer, LS-5) 등을 사용하였다.

포접복합체의 조제⁷⁾

이부프로펜과 HP- β -CD를 1:1 몰비로 혼합하고 5% 암모니아수 중에 넣어 교반하여 녹인 다음 회전농축기를 사용하여 40°C 감압하에 암모니아수를 증발시켜 포접복합체를 조제하고 여분의 약물은 에틸로 세척한 후 실온에서 감압건조하였다.

별도로 이부프로펜과 HP- β -CD를 1:1 몰비로 취한 다음 유발에서 혼합하여 물리적 혼합물을 조제하였다.

이부프로펜의 용해도 측정

물 20 ml에 50 mg의 이부프로펜을 넣고 37±0.5°C로 유지된 진탕수조에서 100 rpm으로 10일간 흔들어서 주었다. 평형에 도달되면 시료를 채취하여 0.45 μ m 막여과기에서 여과하였다. 여액을 적절히 희석하여 파장 264 nm에서 UV 흡광도를 측정하고, 미리 작성된 검량선으로부터 이부프로펜의 용해도를 산출하였다. 또 여러 농도의 HP- β -CD 용액($1 \times 10^{-3} \sim 5 \times 10^{-2}$ M)에 과량의 이부프로펜을 넣고 같은 방법으로 HP- β -CD 농도에 따른 이부프로펜의 용해량을 측정하였다. 이부프로펜과 HP- β -CD가 1:1 몰비로 포접복합체를 형성한다면 포접복합체 형성에 대한 겉보기 안정도정수 K는 다음 식^{13,14)}으로 표현된다. 또한 안정도정수 값은 HP- β -CD의 농도에 따른 이부프로펜의 용해도를 도시하는 용해도상도의 직선에서 기울기와 y-절편의 값으로부터 계산된다.

$$K = \frac{S_t - S_0}{S_0[L_t - (S_t - S_0)]} = \frac{\text{slope}}{\text{intercept}(1 - \text{slope})}$$

여기서 S_t 는 HP- β -CD를 가했을 때의 이부프로펜의 용해도, S_0 는 이부프로펜의 물에서의 용해도이고 L_t 는 가해준 HP- β -CD의 농도이다.

적외부 흡수스펙트럼의 측정

대한약전¹⁸⁾의 브롬화칼륨 정제법에 따라 이부프로펜과 HP- β -CD의 물리적 혼합물 및 포접복합체에 대한 IR 흡수 스펙트럼을 측정하였다.

열분석

이부프로펜과 HP- β -CD의 물리적 혼합물 및 포접복합체에 대하여 시차열분석(DTA)/열중량분석(TG)을 행하였다. 약물 약 3 mg에 해당하는 시료를 알루미늄 팬을 사용하여 10°C/min의 승온속도, 20-500°C의 온도범위에서 측정하였다.

분말 X-선 회절시험

이부프로펜과 HP- β -CD의 물리적 혼합물 및 포접복합체에 대하여 분말 X-선 회절 양상을 측정하여 각 물질의 결정 상태를 조사하였다. 시험조건은 Ni-filtered Cu-K α radiation, 전압은 30 kV, 전류는 20 mA, 회절각은 5-50°, 주사속도는 10°/min로 하여 측정하였다.

용출시험

용출시험은 대한약전 용출시험법¹⁸⁾ 제 2법(pad-dle법)에 따라 행하였다. 이부프로펜 500 mg에 해

당되는 분말을 500 ml의 증류수에 넣고 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 를 유지하면서 100 rpm 속도로 교반하였다. 시료를 투입 후 10, 20, 30, 60, 90, 120분마다 용출액 3 ml를 취한 다음 $0.45 \mu\text{m}$ 막여과기를 사용하여 여과하였다. 여액을 적절히 희석하여 264 nm에서 UV 흡광도를 측정하고 미리 작성된 검량선으로부터 용출량을 산출하였다. 용출액을 채취한 후 즉시 같은 양의 증류수로 보충하였고 그에 따른 농도보정을 하였다.

이부프로펜의 정제는 약물 200 mg에 상당한 양을 IR 타정기에 넣고 타정압력 10 ton, disk 직경 13 mm, 1분간 압축하여 제조하였다. 분말의 용출시험과 같은 조건으로 정제에 대한 용출시험을 행하여 용출량을 구하였다.

경구 투여

실험동물로 200-250g의 웅성 Sprague-Dawley rat를 사용하였다. 4마리를 1군으로 하여 25°C 의 항온습습 조건하에서 1주 이상 사육하였고 경구투여 12시간 전부터 절식시키고 물만 주었다. 에텔 마취시킨 다음 좌부 대퇴동맥에 PE50 폴리에틸렌관(Int-ramedic®, Clay Adams사)을 삽입하고 절개부분을 봉합견사를 사용하여 봉합한 다음 마취에서 회복한 후 실험을 행하였다. 이부프로펜 5 mg에 해당된 양을 생리식염수 1 ml에 현탁시키고 쥐의 kg당 20 mg에 해당된 양을 ball tipped needle을 사용하여 경구투여한 후 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 300, 480, 960분 간격으로 좌부 대퇴동맥에서 $250 \mu\text{l}$ 를 채혈하였다.

혈장농도 측정

혈장내 이부프로펜의 정량을 위한 추출 과정은 Albert 등¹⁹⁾의 방법을 약간 변형하여 사용하였다. 혈장 $100 \mu\text{l}$ 에 1 M HCl $100 \mu\text{l}$ 와 내부 표준물질인 플루르비프로펜 $20 \mu\text{l}/\text{ml}$ 의 $10 \mu\text{l}$ 를 가하여 시험관 혼합기로 진탕하였다. 추출용매인 이소옥탄과 이소프로판올 혼합액(85 : 15) 2 ml를 혼합액에 가한 다음 10분간 교반하고 2000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 유기층만 취한 다음 40°C 에서 원심농축기로 용매를 증발시키고, 남은 잔사에 HPLC 이동상 $500 \mu\text{l}$ 를 가하여 녹인 후 $20 \mu\text{l}$ 를 HPLC에 주입하였다. HPLC 이동상은 메탄올과 0.05% 인산용액 70 : 30 혼합용액을 사용하였고 칼럼은 μ -Bondapak C_{18} ($10 \mu\text{m}$, $3.9 \text{ mm} \times 300 \text{ mm}$, Waters), 유속은 2 ml/

min, 검출조건은 여기파장 250 nm, 형광파장 285 nm로 형광분석기를 사용하였고 주입량은 $20 \mu\text{l}$ 를 사용하였다.

결과 및 고찰

HP-β-CD에 따른 이부프로펜의 용해도 변화

HP-β-CD의 양이 증가함에 따른 이부프로펜의 용해도를 Fig. 1에 나타내었다. 이부프로펜은 물에 $0.56 \text{ mg}/\text{ml}$ 정도밖에 녹지 않는 약물이다. Fig. 1의 직선에 대하여 최소자승법으로 구한 결과 $y=0.556x+0.004(r=0.999)$ 의 직선을 구할 수 있었다. HP-β-CD의 농도에 따라 이부프로펜의 용해도가 직선적으로 증가하는 것은 용해도상도의 A_2 형²⁰⁾으로 분류되고 이것은 가용성 복합체를 형성하고 있음을 의미한다. 이부프로펜과 HP-β-CD간에 1 : 1 포접복합체가 형성되는 경우 안정도 상수를 구한 결과 $K=330 \text{ M}^{-1}$ 의 값을 얻었다. K값이 너무 작으면 포접복합체가 쉽게 형성되지 않을 뿐 아니라 형성되더라도 체내에서 쉽게 해리되어 버릴 수가 있다. 반면 값이 너무 크면 용해도가 커지더라도 체내에서 해리가 되지 않아 생체이용율이 낮을 수 있다. HP-β-CD는 체내에서 담즙산과 결합할²¹⁾ 수 있어 유리약물의 농도가 증가될 가능성이 있다. HP-β-CD는 그 구조에 히드록실기가 많이 있을 뿐 아니라 그 분자가 무정형 구조를 이루고 있어²¹⁾ 수용성이 뛰어난 물질이다. 따라서 이부프로펜의 용해도가 HP-β-CD

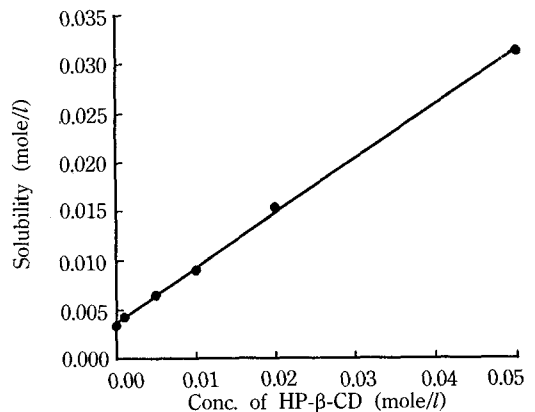


Figure 1—Phase solubility diagram of ibuprofen/HP-β-CD system in distilled water at 37°C .

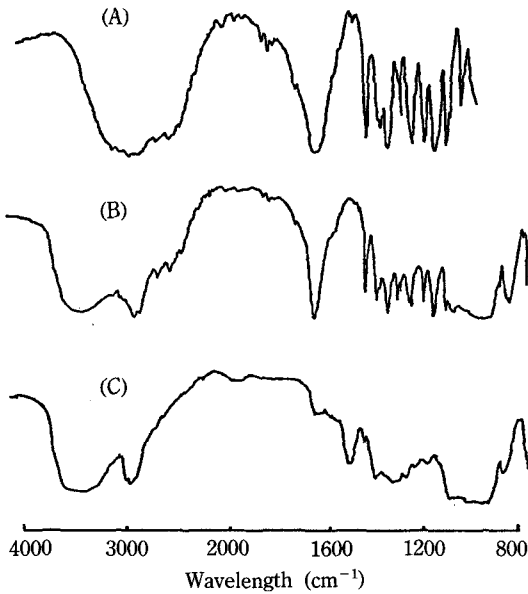


Figure 2—Infrared absorption spectra of ibuprofen/HP-β-CD system.
Key: (A); ibuprofen, (B); physical mixture, (C); complex.

농도에 따라 증가하는 것은 HP-β-CD와의 포접복합체가 형성되기 때문이라고 사료된다. 포접복합체의 물에서의 용해도를 측정된 결과 54 mg/ml의 값을 얻었으며, 이 값은 이부프로펜 자체보다 약 100배 정도이었다.

IR 스펙트럼

Fig. 2는 이부프로펜, 이부프로펜과 HP-β-CD와의 물리적 혼합물 및 포접복합체의 IR 스펙트럼의 결과이다. 포접복합체는 이부프로펜이나 물리적 혼합물에 비하여 1725 cm⁻¹ 부근의 카르보닐 결합 신축진동피크가 소실되었고, 1505 cm⁻¹ 부근의 벤젠환 이중결합의 신축에 의한 피크가 줄어들었으며, 1250 cm⁻¹ 부근의 카르보닐기의 신축에 의한 피크가 고과수로 이동되었다. 이러한 사실로 보아 이부프로펜은 HP-β-CD의 공동 내에 포접된다는 것을 알 수 있다.

열분석시험

Fig. 3은 이부프로펜과 HP-β-CD의 물리적 혼합물 및 포접복합체의 DTA/TG 열분석 결과이다. DTA 분석 결과에서 보면 이부프로펜은 용점에 해당되는 온도인 77°C 부근에서 흡열 피크가 나타나고 있다.

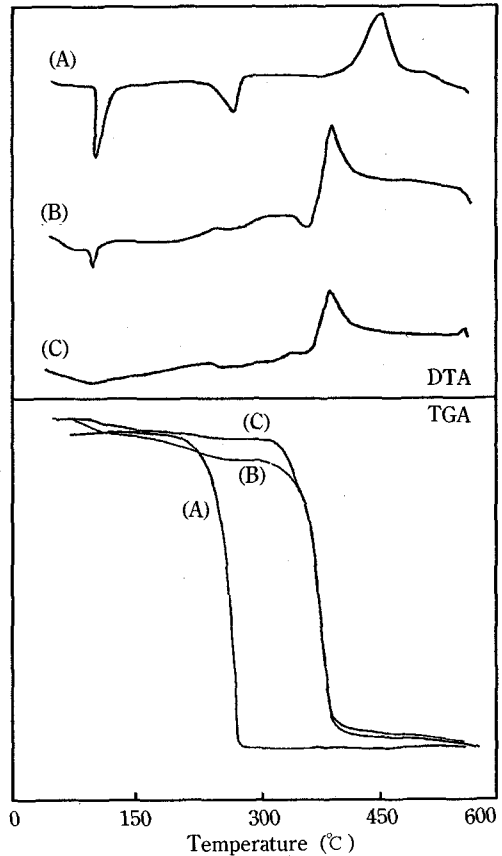


Figure 3—DTA/TG thermograms of ibuprofen/HP-β-CD system.
Key: (A); ibuprofen, (B); physical mixture, (C); complex.

물리적 혼합물에서는 흡열 피크가 남아 있으나 포접복합체에서는 소실된 것으로 보아 이부프로펜은 HP-β-CD와 상호작용에 의하여 무정형 복합체가 형성된 것이라 사료된다. TG 분석 결과를 보면 물리적 혼합물보다 포접복합체의 경우 더 높은 온도에서 중량 감소가 일어나는 것으로 보아 포접복합체가 열적으로 더 안정됨을 알 수 있다. 이 결과들은 이부프로펜이 HP-β-CD의 공동내에 포접되어 열적 안정성이 더 증가된 때문이라 사료된다.

분말 X-선 회절시험

Fig. 4는 이부프로펜과 HP-β-CD 및 그 물리적 혼합물과 포접복합체의 X-선 회절시험 결과이다. 이부프로펜의 결정성 피크가 물리적혼합물에는 남아있으나 포접복합체에서는 거의 소실되었다. 따라

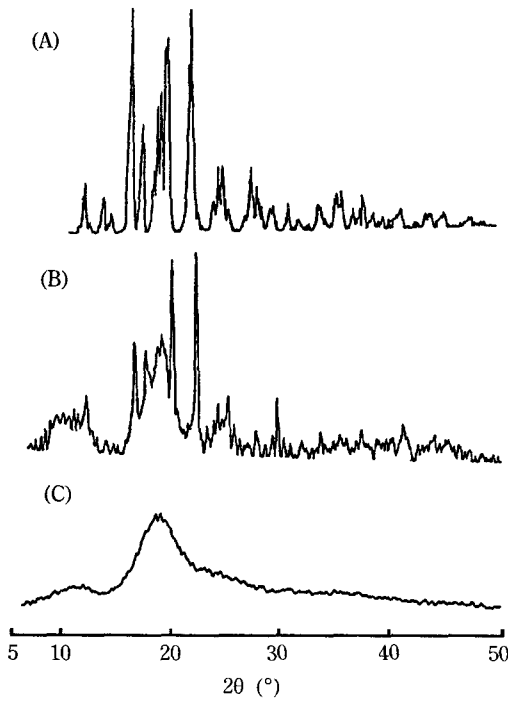


Figure 4—Powder x-ray diffraction patterns of ibuprofen/HP-β-CD system.
Key: (A); ibuprofen, (B); physical mixture, (C); complex.

서 DTA의 결과와 마찬가지로 포접복합체는 결정성이 소실되고 무정형화 되었다고 사료된다. 이러한 결정성의 현저한 감소는 약물의 용해도 및 용출속도의 증가에 크게 기여할 것으로 생각된다.

용출시험

분말 시료와 정제에 대한 용출시험 결과를 각각 Fig.5와 6에 나타내었다. 포접복합체 분말은 Fig.5에서 보여 주는 것과 같이 용출시험 개시 10분 이내에 최고 용출량에 도달되는 것을 알 수 있다. 포접복합체가 이부프로펜 분말보다 용출속도가 월등히 뛰어난 것은 HP-β-CD의 용해도가 뛰어나서 습윤성이 개선되었을 뿐 아니라, X-선 회절분석 및 열분석 결과에서 나타나듯이 포접복합체에 의한 이부프로펜의 무정형화로 인하여 물에서의 용해도가 크게 증가하였기 때문이다.

시료를 정제로 제조하여 용출시험을 한 결과 Fig.6에서 보면 포접복합체는 약 25분 이내에 100% 완전 녹는 것을 알 수 있다. 첨가제가 들어 있지 않는 이부프로펜 정제는 거의 녹지 않았으며, 물리적 혼

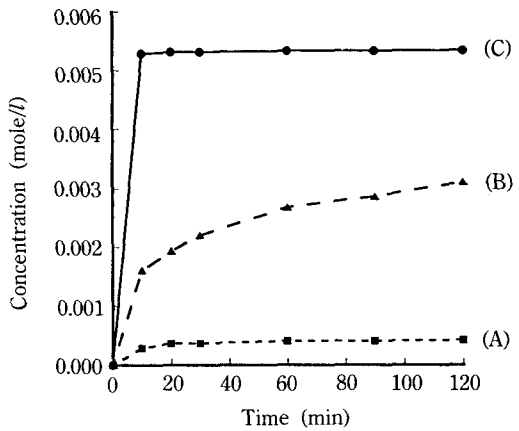


Figure 5—Dissolution profiles of ibuprofen powder in distilled water at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ by paddle method.
Key: (A); ibuprofen, (B); physical mixture, (C); complex.

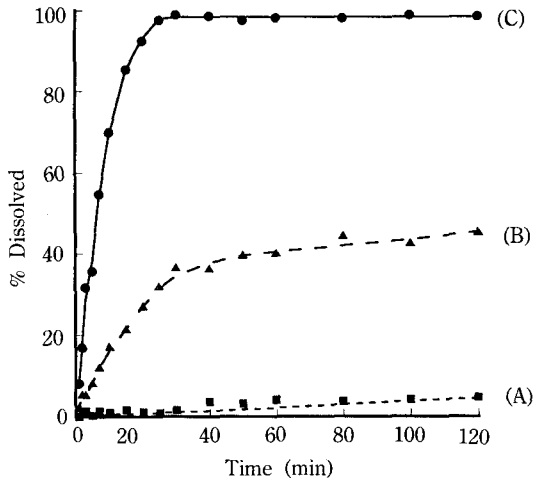


Figure 6—Dissolution profiles of ibuprofen tablet in distilled water at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ by paddle method.
Key: (A); ibuprofen, (B); physical mixture, (C); complex.

합물의 경우도 2시간 동안 45% 정도만 녹았다. 40% 녹는 시간을 비교하여 용출속도를 평가해 보면 포접복합체는 5분 이내인데 반해 물리적 혼합물은 1시간, 이부프로펜 정제는 2시간 이상이였다. 이와 같이 포접복합체는 원 물질에 비해 용출속도가 현저히 증가됨을 알 수 있다.

혈장농도의 측정

혈장내 이부프로펜의 HPLC 분석에 의한 크로마토그램을 Fig.7에 나타내었다. 내부 표준물질인 플

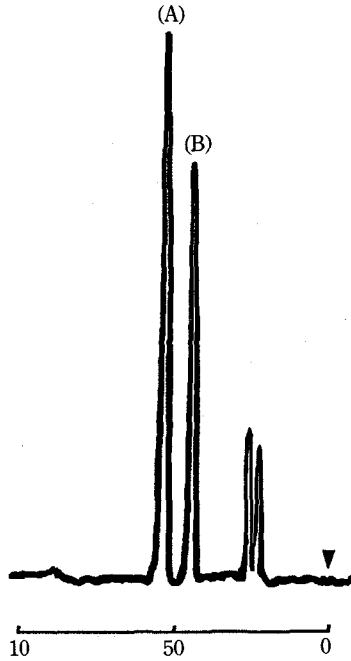


Figure 7—HPLC chromatogram of plasma spiked with (A) ibuprofen and (B) flurbiprofen (internal standard).

루르비프로펜과 이부프로펜을 혈장에 넣어 분석하여 체류시간을 측정 한 결과, 플루르비프로펜은 4.4분, 이부프로펜은 5.3분에서 피크가 나타났다. 혈장 중 이부프로펜의 검량선을 구한 결과, 이부프로펜의 농도와 피크 높이간의 관계는 $y=13.7+34.7x$ ($r=0.998$)이라는 관계를 얻을 수 있었으며, 0.2~20 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도 범위에서 좋은 직선성을 보여 주었다. 이부프로펜과 포접복합체를 각각 쥐에 경구투여한 후 나타난 경시적 혈중농도를 Fig. 8에 나타내었다. 포접복합체는 이부프로펜 단독보다 더 빠른 혈중 최대농도를 나타내었고 생체이용율도 증가하였다. 약물속도론적 파라미터를 구한 결과, 포접복합체의 t_{max} 는 10분, 이부프로펜은 45분이 나왔고, 포접복합체의 C_{max} 는 12.7 $\mu\text{g/ml}$, 이부프로펜은 3.4 $\mu\text{g/ml}$ 의 값을 얻을 수 있었다. 즉, 포접복합체는 이부프로펜 단독보다 더 빨리 최고 혈중농도에 도달될 뿐 아니라 그 농도치도 약 3.7배 이상 크게 나왔다. 이것은 포접복합체를 투여하면 약물의 흡수속도가 빨라져서 해열 진통 효과를 더 신속히 볼 수 있으리라는 것을 암시하며, C_{max} 의 값이 훨씬 커지므로 약물을 더 소량

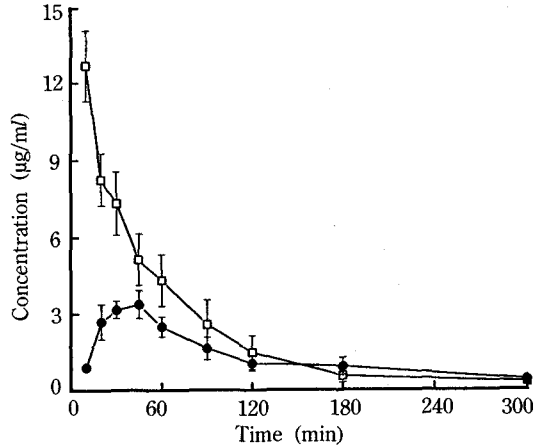


Figure 8—Plasma concentrations of ibuprofen following oral administration of ibuprofen or its HP- β -CD complex (equivalent to 20 mg/kg ibuprofen) suspensions to 4 rats. Key: ●; ibuprofen, □; complex.

사용할 수 있어 부작용을 경감시킬 수 있으리라 예측된다. 생체이용율의 증가에 대한 한 지표로 볼 수 있는 곡선하 면적(AUC)의 값을 비교해 보면 포접복합체의 $AUC=1008\pm 91 \text{ min}\cdot\mu\text{g/ml}$, 이부프로펜의 $AUC=569\pm 59 \text{ min}\cdot\mu\text{g/ml}$ 로서 약 1.8배의 차이를 보였다. Müller 등¹¹⁾은 난용성 약물의 생체이용율을 증가시키기 위한 수단으로 경구투여 제제에 HP- β -CD를 사용함으로써 약물 용량을 감소시킬 수 있다고 지적하였다. 이러한 점에서 HP- β -CD는 이부프로펜의 효율적인 제제 개발이라는 측면에서 좋은 첨가제라 사료된다.

결론

이부프로펜과 HP- β -CD의 포접복합체에 관한 연구 결과를 다음과 같이 요약할 수 있다.

1. 이부프로펜과 HP- β -CD를 용매증발법으로 제조한 포접복합체에 대해 IR 분광도법, 열분석법, 분말 X-선 회절법 등을 사용하여 포접 현상을 확인하였다.
2. 이부프로펜은 HP- β -CD와 1:1 몰비로 포접복합체를 형성하였고, HP- β -CD의 농도가 증가함에 따라 물에서의 용해도가 직선적으로 증가하였으며, 포접복합체 형성에 대한 안정도상수는 330 M^{-1} 이

었다.

3. 포접복합체는 이부프로펜 단독이나 물리적 혼합물에 비해 분말이나 정제의 경우 모두 용출속도가 월등히 증가하였다.

4. 포접복합체를 쥐에 경구투여한 결과 이부프로펜 분말보다 t_{max} 가 훨씬 짧아지고 C_{max} 는 약 3.7배 증가, AUC가 1.8배 증가하는 등 생체이용율이 크게 증가하였다.

감사의 말씀

본 연구는 전남대학교 학술진흥재단의 연구비 지원에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다. 또한 이부프로펜의 HPLC 분석에 대해 조언을 해 주신 서울대학교 약학대학 이미정 박사께도 감사드립니다.

문헌

- 1) P.A. Insel, Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents: In *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, A.G. Gilman, T.W. Rall, A.S. Nies and P. Taylor (Eds.), McGraw Hill, Inc., New York, U.S.A., pp. 664-668 (1991).
- 2) S.C. Shin, I.J. Oh and I.B. Koh, Enhancement of dissolution properties of poorly soluble drugs (V): Enhanced dissolution of furosemide by cogrinding or coprecipitating with povidone, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **20**, 193-198 (1990).
- 3) C.K. Kim and H.J. Shin, Soluble complex formation of rifampicin with arginate, *Yakhak Hoeji*, **27**, 11-19 (1983).
- 4) Y.B. Jun, S.I. Kim and Y.I. Kim, Effect of surfactants on dissolution rate of mefenamic acid capsules, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **20**, 121-127 (1990).
- 5) I.B. Koh, S.C. Shin and I.J. Oh, Enhancement of dissolution properties of poorly soluble drugs (IV): Micronization of furosemide by recrystallization method, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **18**, 55-59 (1988).
- 6) K.H. Jeong, K.S. Kim, Y.S. Ku, Inclusion complexation of chlorpropamide with cyclodextrins, *Yakhak Hoeji*, **30**, 87-95 (1986).

- 7) H.J. Yoon, U.B. Back, S.H. Seo and S.U. Kim, Studies on dissolution of fentiazac from β -cyclodextrin inclusion complex, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **20**, 153-159 (1990).
- 8) U.K. Jee, M.S. Park and J.M. Kwon, Pharmaceutical studies on inclusion complex of norfloxacin with β -cyclodextrin, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **17**, 1-14 (1987).
- 9) M.E. Brewster, K.S. Esters and N. Bodor, An intravenous toxicity study of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, a useful drug solubilizer, in rats and monkeys, *Int. J. Pharm.*, **59**, 231-243 (1990).
- 10) H. Matsuda, K. Ito, Y. Fujiwara, M. Tanaka, A. Taki, O. Uejima and H. Sumiyoshi, Complexation of various fragrance materials with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 827-830 (1991).
- 11) B.W. Müller and E. Alberts, Effect of hydrotopic substances on the complexation of sparingly soluble drugs with cyclodextrin derivatives and the influence of cyclodextrin complexation on the pharmacokinetics of the drugs, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 599-604 (1991).
- 12) T. Loftsson and B.J. Ólafsdóttir, The effect of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin on the simultaneous dissolution and degradation of chlorambucil, *Int. J. Pharm.*, **66**, 289-292 (1990).
- 13) I.K. Chun, 시클로덱스트린의 의약품제제의 응용, 의약품 첨가제와 제제개발 심포지움, 한국약제학회, pp. 43-85 (1988).
- 14) I.J. Oh, S.C. Chi, B.R. Vishnuvajjala and B.D. Anderson, Stability and solubilization of oxathiin carboxanilide, a novel anti-HIV agent, *Int. J. Pharm.*, **73**, 23-31 (1991).
- 15) A. Yoshida, M. Yamamoto, T. Itoh, T. Irie, F. Hirayama and K. Uekama, Utility of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in an intramuscular injectable preparation of nimodipine, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 176-179 (1990).
- 16) N.M. Najib, M. Suleiman and A. Malakh, Characteristics of the in vitro release of ibuprofen from polyvinylpyrrolidone solid dispersions, *Int. J. Pharm.*, **32**, 229-236 (1986).
- 17) T.A. Park, S.H. Seo and S.U. Kim, Studies

- on dissolution rate of drugs (XV): Dissolution characteristics of ibuprofen dispersed in sodium deoxycholate, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **19**, 1-7 (1989).
- 18) 대한약전 제 6개정, 한국약학대학 협의회 약전 분과회 편저, 문성사, pp. 1240-1250 (1992).
- 19) K.S. Albert, W.R. Gillespie, A. Raabe, and M. Garry, Determination of flurbiprofen in human serum by reverse-phase high-performance liquid chromatography with fluorescence detection, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1823-1825 (1984).
- 20) K.C. James, *Solubility and Related Properties*. Marcel Dekker, New York, U.S.A., pp. 251-257 (1986).
- 21) D. Duchêne and D. Wouessidjewe, Pharmaceutical uses of cyclodextrins and derivatives, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **16**, 2487-2499 (1990).