

제제형태에 따른 이프리플라본의 생체이용률 비교

정제교 · 강길선 · 이종문 · 신호철* · 이해방**†

전북대학교 고분자공학과, 한국화학연구소 *약물독성동태팀, **생체의료고분자팀
(1999년 9월 16일 접수)

Comparative Bioavailability of Ipriflavone by Pharmaceutical Preparation Types

Je Kyo Jeong, Gilson Khang, John M. Rhee, Ho Chul Shin* and Hai Bang Lee**†

Department of Polymer Science and Technology, Chonbuk National University, Dukjin, Chonju 561-756, Korea

*Pharmacokinetics & Toxicokinetics Laboratory, **Biomaterials Laboratory, Korea Research Institutes of
Chemical Technology, P.O. Box 107, Yusung, Taejeon 305-606, Korea

(Received September 16, 1999)

ABSTRACT—Bioavailability of ipriflavone (3-phenyl-7-isopropoxy-4H-1-benzopyran-4-one, IP), an antiosteoporotic drug with poor water-solubility, was studied for various types of pharmaceutical preparation in SD rats. The IP preparation types included ① intact IP, ② freezer milled IP (FIP), ③ freezer milled IP physically mixed with freezer milled poly-N-vinylpyrrolidone (PVP) (FIP+FPVP) and ④ spray-dried IP with PVP (SIP). Upon oral administration, SIP showed significantly higher absorption and elimination half-lives and the lag time (t_{lag}) than those of FIP+FPVP (approximately 2-fold). These results may be due to a sustained releasing effect of IP in the gastrointestinal tract by spray-drying with PVP. The C_{max} of SIP was about 2 and 10 times higher than those of FIP+FPVP and FIP, respectively. The AUC of SIP was about 6 times higher than that of FIP+FPVP and 60 times that of FIP. Scanning electron microscopy (SEM) showed that SIP consisted of the finest particle size and minimal aggregation than other IP preparations. It is concluded that the IP formula prepared by the spray-drying method with PVP is the most effective approach to the improvement of bioavailability of IP.

Keywords—Ipriflavone, Pharmacokinetics, Solid dispersion, Bioavailability, PVP, Spray-drying.

결정구조에 기인한 용해도 때문에 생체이용률이 저하하는 약물이 많은데¹⁾ 이러한 약물을 분쇄함으로써 생체이용률을 증가시키고자 하는 방법이 시도되어 왔다. 그러나 이들 입자를 일정 크기 이하로 미세화 하는 경우, 오히려 약물이 서로 엉기거나 응집(agglomeration)되고 또한 미세한 분말사이로 공기가 흡착되면서 약물의 유효표면적과 분말의 젖음성이 감소하여 용출과 흡수속도가 더 이상 증가되지 않는 현상이 관찰되었다.²⁾ 이러한 단점을 개선하기 위하여 계면활성제를 이용한 미셀화법, 용매침착법, 동결법, 용매화물법 또는 고체분산법 등이 폭넓게 연구되어 왔다.³⁻¹³⁾ 이들 중 고체분산법은 Sekikuchi와 Obi¹⁴⁾에 의해 처음 시도되었는데 sulfathiazole을 요소와 함께 제제화 하여 경구 흡수율을 향상시킨 바 있다. 이후 수용성 고분자인 폴리에틸렌옥사이드(PEO, polyethylene oxide)¹⁵⁻¹⁹⁾와 폴리비닐피롤리돈(PVP, poly-N-vinylpyrrolidone)²⁰⁻²⁷⁾을 이용한 고체분산법도 널리 이용되어 왔다.

이프리플라본(ipriflavone, 3-phenyl-7-isopropoxy-4H-1-ben-

zopyran-4-one, IP)은 노년층이나 폐경기 여성들에서 빈발하는 골다공증의 치료 및 예방제로 널리 쓰이고 있는 약물이다. 약리작용기전은 직접적인 골흡수(resorption) 억제작용과 에스트로겐의 칼시토닌 분비 촉진작용 증강에 의해 조골세포의 성장을 촉진하는 것으로 알려져 있다.²⁸⁻³¹⁾ 그러나 본 약물은 극히 난용성으로 일부가 소장 상부에서 흡수될 뿐 거의 흡수되지 않는 것으로 보고되어 있다.^{32,33)} 따라서, 본 연구에서는 IP의 체내흡수율 향상을 목적으로 미세화법을 이용한 냉동분쇄법과 수용성고분자인 PVP를 이용한 분사건조법을 각각 응용하여 새로운 제제형태를 개발하고 이들의 *in vivo* 약물동태를 비교 분석하고자 하였다. 제제형태로는 IP 원말상태(IP), 냉동분쇄한 IP(freezer milled IP, FIP), 냉동분쇄한 IP와 냉동분쇄한 PVP를 물리적으로 혼합한 것(FIP+FPVP) 및 PVP를 이용하여 분사건조한 IP(spray dried IP, SIP)를 대상으로 하였다.

실험방법

시료

이프리플라본(순도 99.2%, 동방미래화학)과 수용성고분자

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 042)860-7220, E-mail : hblee@pado.kriict.re.kr

인 PVP(홍성약품, 분자량: 40,000 g/mol)를 사용하였다.

실험동물

Sprague-Dawley 계통의 수컷 흰쥐(한국화학연구소 안전성 연구센터 SPF실험동물육종실)를 사용하였다. 동물의 체중은 250~300 g이었으며, 실험에 사용되기 전에 약 1주일 이상을 SPF사육실에서 순화시킨 후 사용하였다.

FIP 및 FIP+FPVP의 제조

FIP는 IP의 입자도를 줄이기 위해서 냉동분쇄기(freezer mill, SPEX 6700, Metuchen, NJ, USA)를 사용하여 10분간 액체 질소 내에서 분쇄하여 제조하였으며 FIP+FPVP는 FIP 제조와 유사한 방법으로 PVP의 입자도를 줄인 FPVP와 FIP를 유발을 사용하여 물리적으로 혼합하여 제조하였다.

분사건조법에 의한 SIP 제조

유동층코팅기(Uniglatt, Glatt Co., Binzen, Germany)를 이용하여 용매에 녹인 IP와 PVP를 함께 분사건조시켜 PVP 내에 IP가 잘 분산되도록 제조하였으며 PVP와 IP의 제조비율은 50:50(w/w%)으로 하였다. 유동층코팅기의 제조조건으로는 유입공기온도가 40~70°C, 분사공기압은 20~40 psi 그리고 분무속도는 12 ml/min로 하였다.

제제의 morphology 관찰

주사전자현미경(S-2250N, Hitachi Co., Tokyo, Japan)을 이용하여 800-5000배의 배율로 IP, PVP, FIP, FIP+FPVP 및 SIP의 결정상태 및 제제화 된 형태를 관찰하였다.

약물투여 및 혈액처리

약물의 투여량은 50 mg/kg으로 하였으며 투여액의 조제는 시험물질을 일정량 칭량하여 유발을 이용하여 증류수에 현탁시키는 방법으로 조제하였다. 투여는 경구투여용 존데를 장착한 주사기를 이용하여 강제로 경구투여하였다. 투여액량의 계산은 투여 당일 측정된 체중을 기준으로 하였으며 투여전 절식은 실시하지 않았다. 채혈은 꼬리정맥으로부터 반복 채혈하였으며 채혈량은 1회 200 µl 정도로 하였다. 채혈 시간은 투약직전, 약물투여 후 30분, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 및 24시간이었다. 채취한 혈액은 헤파린 처리로 혈장을 분리하여 -20°C 냉동고에 분석시까지 보관하였다.

약물분석

혈장중의 약물분석은 UV검출기(UV-2000, Thermo Separation Products, Fermont, CA, USA), 펌프(P2000, Thermo Se-

paration Products), 자동시료주입기(AS3500, Thermo Separation Products)로 구성된 HPLC를 사용하였다. 분석용컬럼은 Inertsil ODS 컬럼(5 µm, 250×4.6 mm I.D., GL Sciences Inc., Tokyo, Japan)을, 가드컬럼은 C-18 Nova-Pak 컬럼(Waters, Milford, MA, USA)을 사용하였다. 이동상은 증류수와 아세트니트릴의 혼합액(30:70, v/v)을 사용하였고 유속은 1.0 ml/min로 하였다. 컬럼온도는 상온을 유지하였고 UV과장은 250 nm를 선택하였다. 주입량은 20 µl로 하였으며 혈장단백분리는 메탄올을 3배수 첨가하는 단순 유기용매법을 이용하였다. 내부표준물질은 단순 추출과정과 높은 혈장중 회수율에 따라 사용하지 않았다.

약물동태 해석

약물동태해석은 one-compartment open model을 이용하여 "NONLIN"프로그램(Pharsight, Mountain View, CA, USA)으로 분석하였다. 흡수와 소실은 1차 속도과정에 따른다고 가정하였으며 지체시간(lag time)을 고려하여 분석하였다. 동태파라미터로 t_{lag} (지체시간), $t_{1/2,a}$ (흡수반감기) 및 $t_{1/2,b}$ (소실반감기)는 모델에 따라 산출하였고 C_{max} (최고혈장중 농도) 및 t_{max} (최고혈장중 농도 도달시간)는 실측데이터로부터 직접 산출하였다. AUC(혈장중 농도곡선하면적)는 trapezoidal rule을 이용하여 산출하였다.

결과 및 고찰

제제의 morphology 비교

Figure 1에서는 IP, PVP, FIP, FIP+FPVP 및 SIP의 결정상태 및 제제화 된 상태를 비교한 SEM사진을 나타내고 있다. IP원말은 대부분 결정의 크기가 약 80 µm 이상으로 관찰되었고(Figure 1-a), PVP는 약 50 µm의 미립구(microsphere) 형태로 나타났다(Figure 1-b). FIP에서의 IP는 결정 크기가 약 20 µm 이하로 줄어들었으나 다소 뭉침현상이 관찰되었고(Figure 1-c, d), FIP+FPVP에서는 IP의 결정크기가 FIP에서의 유사하나 FIP에서 보다 뭉침현상이 적게 나타났다(Figure 1-e, f). SIP에서는 FIP+FPVP에 비해서 더욱 뭉침현상이 감소했으며 IP의 결정의 크기는 약 5 µm 이하로 관찰되었다(Figure 1-g, h). 따라서, 각 결정성 IP, FIP, FIP+FPVP 및 SIP 중에서 제일 미세하고 뭉침현상이 적은 것은 SIP제제로 나타났다.

혈장중 IP의 분석법

IP에 대한 혈장중 농도분석은 HPLC system의 ODS컬럼과 UV검출기를 이용하여 검토하였다. Figure 2의 분석크로

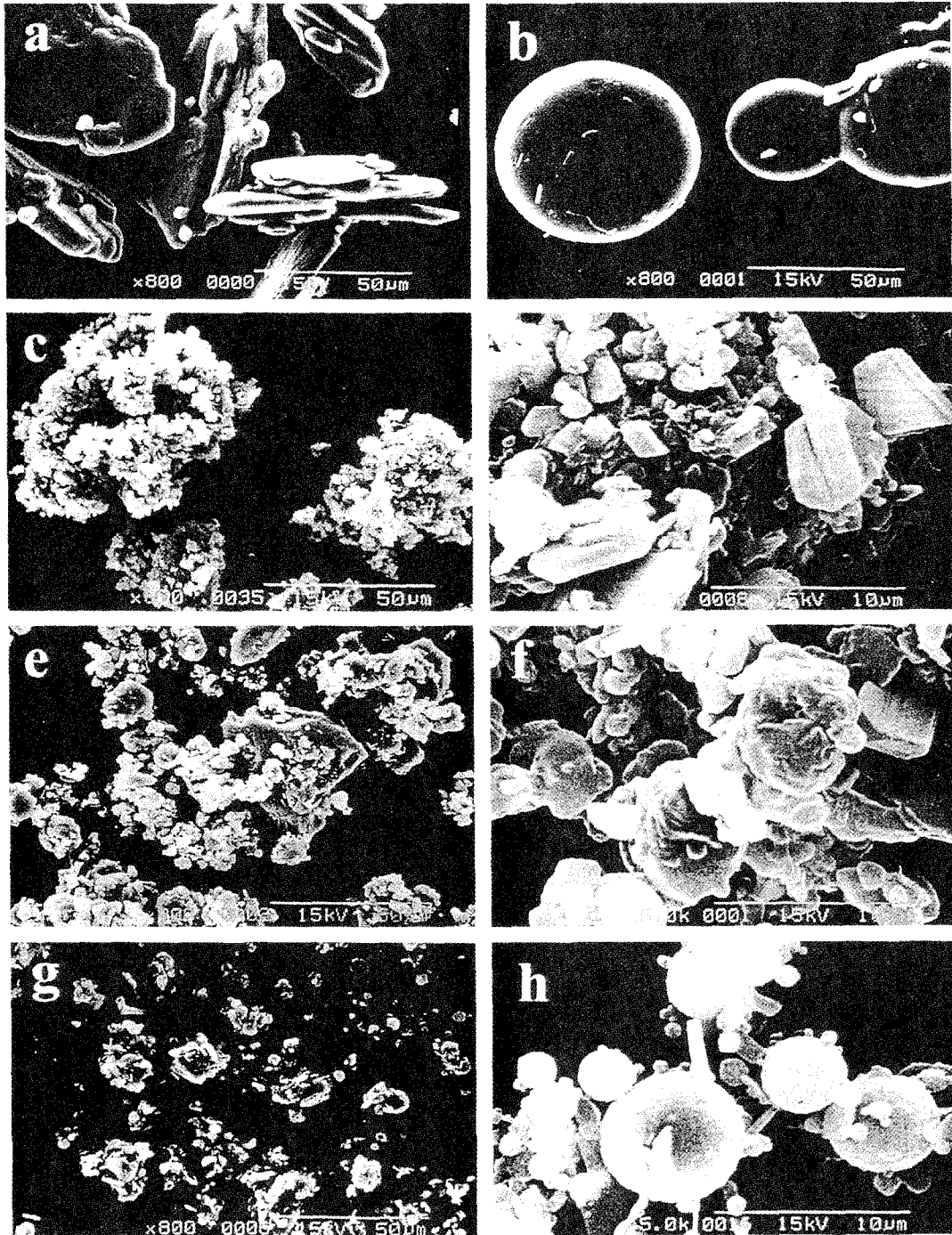


Figure 1—SEM photographs of IP preparations : a; intact IP ($\times 800$), b; PVP($\times 800$), c; FIP ($\times 800$), d; FIP ($\times 5000$), e; FIP+FPVP ($\times 800$), f FIP+FPVP ($\times 5000$), g; SIP ($\times 800$), h; SIP ($\times 5000$).

마토그램에서와 같이 IP는 특이적 내인성 물질에 의해 방해 받지 않고 약 11분에 선택적으로 분리되었다. 정량한계(LOQ)는 신호 대 잡음비(S/N ratio)를 5로 하였을 때 10 ng/ml이었다. 검량선은 0.1~5 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도범위에서 검토되었는데 precision과 accuracy의 재현성(C.V.)이 모두 10% 미만으로

양호한 직선성을 나타내었다($n=15$, 직선회귀 상관계수 0.9997 ± 0.0000 , 기울기 26195 ± 1240 , 절편 35 ± 127). 일간 변동 시험($n=15$)에서는 검량선에 대한 직선회귀 상관계수의 변동 계수(C.V.)가 0.01% 이하였고 기울기에 대한 변동계수는 4.7%로 관찰되어 일간에 큰 변동이 없음을 알 수 있었으며, 일

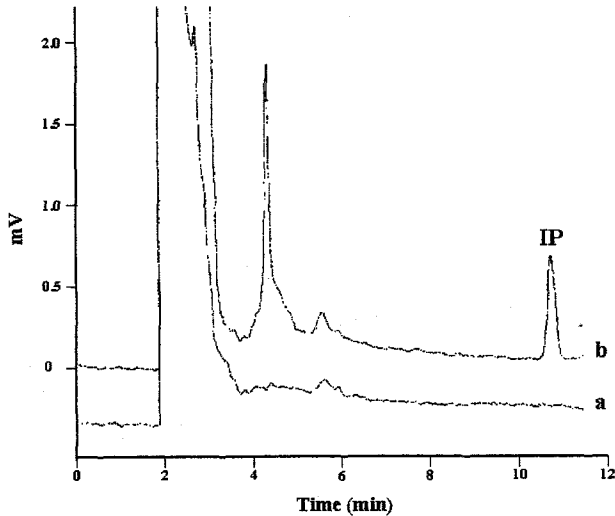


Figure 2—HPLC chromatograms : a; blank rat plasma, b; 3 hr plasma sample obtained from oral administration of SIP.

내 변동시험은 별도로 실시하지 않았다. 그리고 추출과정의 회수율도 90% 이상으로 일정하게 관찰되었다. 따라서 본 분석법은 IP의 체내 약물동태실험을 수행하기에 충분한 방법으로 사료되었다.

제제방법에 따른 생체이용률 비교

IP, FIP, FIP+FPVP 및 SIP를 각 제형별로 흰쥐에 경구투여 후 혈액을 채취하여 HPLC로 분석한 결과, Figure 3에서와 같은 혈장중 농도곡선을 나타내고 있다. 각 제형 가운데 SIP

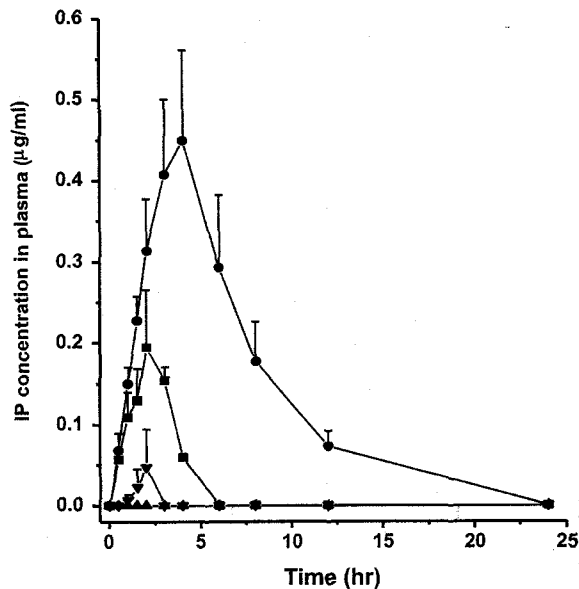


Figure 3—Plasma concentration-time curves of IP following oral administration of IP preparations in SD rats. Key: ●; SIP, ■; FIP+FPVP, ▼; FIP and ▲; intact IP. Values are mean ± S.E. (n=3).

의 경우가 다른 제형에 비해 현저히 높은 혈장중 농도를 보여 주고 있다. 그러나 IP를 원말형태로 투여한 경우는 혈장중 농도가 정량한계(LOQ) 이하로 나타났다. 냉동분쇄기에 의해 결정의 입자를 작게 한 FIP 형태는 일부의 동물에서 미량으로 혈장중에서 검출되었으며 FIP+FPVP의 경우는 FIP에 비해서 보다 높은 혈장중 농도를 보여 주었다. 이러한 결과로부터 IP 원말보다는 결정의 입자를 작게 한 FIP의 경우와 수용성고분자인 PVP를 이용한 FIP+FPVP의 경우가 흡수율 향상에 다소 효과가 있었으나 IP의 생체이용률을 개선시키는데는 SIP의 분사건조법이 가장 효과적임을 확인할 수 있었다.

SIP 및 FIP+FPVP 투여 후 얻은 혈장중 농도는 one-compartment 모델에 의해 비교적 잘 해석되었으며 얻어진 약물속도론 파라미터를 Table I에 나타내었다. SIP의 흡수반감기 및 위장관내 지체시간(t_{lag})이 FIP+FPVP에 비해 약 2배정도 길게 나타나고 있다. 현재로서 이에 대한 정확한 기전은 알기 어려우나 PVP와의 분사건조법이 IP의 소화관내 서방화의 가능성도 보여주는 결과라 하겠는데, 국내의 IP제제가 속방형제제로 시판되고 있음을 고려해 볼 때³⁴⁾ 본 제조 방법이 IP의 서방형제제 개발에 유익한 정보를 제공할 수 있을 것으로 기대된다. SIP의 최고혈장중 농도 도달시간(t_{max})도 FIP+FPVP에 비해 약 2배정도 큰 값을 나타내고 있어 이에 잘 부합된다.

한편, C_{max} 의 경우 SIP가 FIP+FPVP에 비해 약 2배 그리고 FIP에 비해서는 10배 정도의 높은 값을, AUC의 경우는 FIP+FPVP에 비해서는 6배 그리고 FIP에 비해서는 약 60배의 높은 값을 나타내었다. 이러한 결과는 난용성 약물인 IP의 생체이용률 향상에 수용성고분자인 PVP와의 혼합 분사건조가 가장 효과가 있음을 동태론적으로 제시하고 있다. 이는 분사건조에 의해서 PVP가 IP의 결정화를 억제하여 입자의 크기를 감소시키고 뭉침현상을 저하시키므로써 IP의 용해속도를 증가시켜^{24,25)} 생체이용률을 향상시킨 것으로 해석된다. 난용성 약물에 대한 PVP의 결정화 억제효과의 예는 많이 보고된 바 있다.^{27,30,31)} Figure 1에서의 SEM사진에서 보듯이 IP의 입자크기 감소와 뭉침현상의 저하는 가시적으

Table I—Pharmacokinetic Parameters for SIP, FIP+FPVP and FIP at Oral Dose of 50 mg/kg in SD Rats

Parameters	SIP	FIP+FPVP	FIP
$t_{1/2,a}$ (hr)	1.80 ± 0.253	1.15 ± 0.180	-
$t_{1/2,b}$ (hr)	2.24 ± 0.323	1.14 ± 0.186	-
t_{lag} (hr)	0.41 ± 0.16	0.22 ± 0.080	-
t_{max} (hr)	3.24 ± 0.181	1.88 ± 0.19	-
C_{max} (µg/ml)	0.453 ± 0.112	0.206 ± 0.064	0.047 ± 0.047
AUC (µg · hr/ml)	3.24 ± 0.80	0.54 ± 0.12	0.050 ± 0.050

Values are mean ± S.E. (n=3).

로도 확인 가능하였으며 이러한 해석에 잘 부합되는 결과라 하겠다. 그렇지만 IP와 PVP의 최적비율 및 PVP의 분자량에 따른 IP의 생체내 흡수율 변화 등에 관한 연구가 더 진행되어야 할 필요가 있다고 사료된다.

결 론

난용성약물인 IP에 대한 제제형태로서 IP, FIP, FIP+FPVP 및 SIP의 생체이용률을 흰쥐를 이용해 검토한 바 수용성고분자인 PVP를 이용한 분사건조법이 생체흡수율을 향상시키는데 가장 효과적이었다. 약물동태 해석결과 C_{max} 의 경우 SIP가 FIP+FPVP에 비해 약 2배 그리고 FIP에 비해서는 10배 정도의 높은 값을, AUC의 경우는 FIP+FPVP에 비해 6배 그리고 FIP에 비해서는 약 60배의 높은 값을 보였으며 소화관내 서방화 가능성도 검토되었다. 따라서 본 연구에서 시도된 PVP와의 분사건조법은 IP의 생체이용률 개선에 유용한 방법으로 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 보건복지부의 선도기술·의료공학 기술사업 연구지원(Grant No.: HMP-98-G-2-050-A)에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) J.L. Ford, The current status of solid dispersions, *Pharm. Acta. Helv.*, **61**, 69-88 (1986).
- 2) S.L. Lin, J. Menig and L. Lachman, Interdependence of physiological surfactant and drug particle size on the dissolution behavior of water-insoluble drugs, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 2143-2148 (1968).
- 3) S. Yakou and K. Umehara, Effect of manufacturing procedures on the dissolution and human bioavailability of diphenylhydantoin *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 319-325 (1982).
- 4) S. Yakou, K. Umehara, T. Sonobe, T. Nagai, M. Sugihara and Y. Fukuyama, Particle size dependency of dissolution rate and human bioavailability of phenytoin in powders and phenytoin-polyethylene glycol solid dispersions, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4130-4136 (1984).
- 5) J. Hyun and I.K. Chun, Dissolution characteristics of biphenyl dicarbonate from solid dispersions and permeation through rabbit duodenal mucosa, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **24**, 57-65 (1994).
- 6) C.K. Kim, J.Y. Choi, Y.S. Yoon, J.P. Gong, H.G. Choi, J.Y. Kong and B.J. Lee, Preparation and evaluation of a dry elixir for the enhancement of the dissolution rate of poorly water-soluble drugs, *Int. J. Pharm.*, **106**, 25-32 (1994).
- 7) K. Yamamoto, M. Nakamo, T. Arita, Y. Takayama and Y. Nakaia, Dissolution behavior and bioavailability of phenytoin from a ground mixture with microcrystalline cellulose, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1484-1488 (1976).
- 8) G.K. Vudathala and J.A. Rogers, Dissolution of fludrocortisone from phospholipid coprecipitates, *J. Pharm. Sci.*, **81**, 282-286 (1992).
- 9) Y.B. Jun, S.I. Kim and Y.I. Kim, Effect of surfactant on dissolution rate of mefenamic acid capsules, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **20**, 121-127 (1990).
- 10) B.K. Choi and J.I. Yong, Studies on dissolution rate of fluribuprofen from solvent deposition, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **15**, 100-112 (1985).
- 11) Y. Kawashima, M. Saito and H. Takanaka, Improvement of solubility and dissolution rate of poorly water-soluble salicylic acid by spray drying technique, *J. Pharm. Pharmacol.*, **27**, 1-5 (1975).
- 12) R.L. Gupta, R. Kumar and A.K. Singla, Enhanced dissolution and absorption of trimethoprim from coprecipitates with polyethylene glycols and polyvinylpyrrolidone, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **17**, 463-468 (1991).
- 13) S.M. Ahmed, A.A. Abdul-Rahman, S.I. Saleh and M.O. Ahmed, Comparative dissolution characteristics of bropridine- β -cyclodextrin inclusion complex and its solid dispersion with PEG 6000, *Int. J. Pharm.*, **96**, 5-11 (1993).
- 14) K. Sekiguchi and N. Obi, Studies on absorption of eutectic mixture. I. a comparison of behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866-872 (1961).
- 15) W.L. Chiou and S. Riegelman, Increased dissolution rates of water-insoluble cardiac glycosides and steroids via solid dispersions in polyethylene glycol 6000, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1569-1571 (1971).
- 16) C.W. Witworth, H.W. Jun and L.A. Luzzi, Stability of aspirin in liquid and semisolid bases I: substituted and nonsubstituted polyethylene glycols, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1184-1185 (1973).
- 17) R.L. Williams, C.D. Blume, E.T. Lin, N.H.G. Holford and L.Z. Benet, Relative bioavailability of chlorthalidone in humans: adverse influence of polyethylene glycol, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 533-535 (1982).
- 18) O.I. Corrigan, C.A. Murphy and R.F. Timoney, Dissolution properties of polyethylene glycols and polyethylene glycol-drug systems, *Int. J. Pharm.*, **4**, 67-74 (1979).
- 19) M.J. Miralles, J.W. McGinty and A. Martin, Combined water-soluble carriers for coprecipitates of tolbutamide, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 302-304 (1982).
- 20) A.P. Simonelli, S.C. Mehta and W.I. Higuchi, Dissolution rates of high energy polyvinylpyrrolidone(PVP)-sulfathiazole coprecipitates, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 538-548 (1969).
- 21) K. Takayama, N. Nambu and T. Nagai, Analysis of interfacial transfer of indomethacin following dissolution of indomethacin/polyvinylpyrrolidone coprecipitates, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2718-2721 (1981).
- 22) Q. Lu and G. Zografi, Phase behavior of binary and ternary

- amorphous mixtures containing indomethacin, citric acid and PVP, *Pharm. Res.*, **15**, 1202-1206 (1998).
- 23) H. Sekikawa, M. Nakano and T. Arita, Inhibitory effect of polyvinylpyrrolidone on the crystallization of drugs, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 118-126 (1978).
- 24) C. Ahlneck and G. Zografi, The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state, *Int. J. Pharm.*, **62**, 87-95 (1990).
- 25) L.S. Taylor and G. Zografi, Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions, *Pharm. Res.*, **14**, 1691-1698 (1997).
- 26) M. Yoshioka, B.C. Hancock and G. Zografi, Inhibition of indomethacin crystallization in polyvinylpyrrolidone coprecipitates, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 983-986 (1995).
- 27) M. Yoshioka, B.C. Hancock and G. Zografi, Crystallization of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 1700-1705 (1994).
- 28) I. Yamazaki, Effect of ipriflavone on the response of uterus and thyroid to estrogen, *Life Sciences*, **38**, 757-764 (1986).
- 29) H.M. Ingani, J. Timmermans and A.J. Moes, Conception and *in vivo* investigation of peroral sustained release floating dosage forms with enhanced gastrointestinal transit, *Int. J. Pharm.*, **35**, 157-164 (1987).
- 30) M.L. Brandi, Flavonoids: biochemical effects and therapeutic applications, *Bone Miner.*, **19**, S3-S14 (1992).
- 31) S. Desai and S. Bolton, A floating controlled-release drug delivery system: *in vitro-in vivo* evaluation, *Pharm. Res.*, **10**, 1321-1325 (1993).
- 32) D. Agnusdei, F. Zancchi, S. Bigazzi, C. Cepollaro and C. Gennari, Metabolic and clinical effects of ipriflavone in established, *Drugs under Experimental and Clinical Research*, **15**, 97-100 (1989).
- 33) I. Rondelli, D. Acerbi and P. Ventura, Steady-State pharmacokinetics of ipriflavone and its metabolites in patients with renal failure, *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, **11**, 183-192 (1991).
- 34) K.H. Park, Preparation and pharmacokinetic evaluation of ipriflavone sustained release tablet, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **27**, 323-329 (1997).