

## 非Steroid 性消炎藥物과 $\beta$ -Cyclodextrin과의 Inclusion Complex에 관한 藥劑學的 研究(第一報)

韓 建\* · 李民和\*\* · 金信根\*\*

忠北大學校 藥學大學\* · 서울大學校 藥學大學\*\*

### Pharmaceutical Studies on the Inclusion Complexes of Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs with $\beta$ -Cyclodextrin (I)

Kun Han\*, Min Hwa Lee, and Shin Keun Kim.\*\*

(Received January 20, 1983)

The interactions of  $\alpha$ -cyclodextrin( $\alpha$ -CyD) and  $\beta$ -cyclodextrin( $\beta$ -CyD) with several non-steroidal antiinflammatory drugs were studied on the effects of  $\alpha$ - and  $\beta$ -CyD on the solubility of the drugs in aqueous medium. Indoprofen, niflumic acid, alclofenac, and naproxen were chosen as representatives of antiinflammatory drugs.

The solubility of all drugs studied increased with the addition of  $\beta$ -CyD, while not with glucose or  $\alpha$ -CyD. The increase of the solubility with  $\beta$ -CyD was considered due mainly to the formation of inclusion complexes between  $\beta$ -CyD and drugs. From the solubility data, the apparent stability constants  $K$  of the complex could be calculated. Ultraviolet absorption and circular dichroism confirmed the inclusion of indoprofen, niflumic acid and naproxen with  $\beta$ -CyD in the molar ratio of 1:1. Inclusion complexes in solid powder form were obtained by the freeze-drying method and the inclusion formation was confirmed again by infrared, differential thermal analysis, and X-ray diffraction measurements.

\* College of Pharmacy, Chung Buk National University

\*\* College of Pharmacy, Seoul National University

包接化合物은 一般的인 化學的 結合이 없이 包接格子를 만드는 host分子와 그 空洞(cavity)內에 들어맞는 適當한 크기와 모양의 guest分子로 된 一種의 分子化合物이다<sup>1,2)</sup>. Cyclodextrin은 monomolecular inclusion compound를 形成하는 單分子 host로서 1891年 Villers<sup>3)</sup>에 의해 처음 發見되었고 Schardinger<sup>4)</sup>에 의해 그 製造方法 및 性質이 밝혀졌으나 大量生産이 可能하게 된 것은 1969年 Horikoshi<sup>5)</sup> 등이 澱粉으로부터 高收率의  $\beta$ -cyclodextrin을 얻을 수 있는 alkali性 醱酵法을 發見하고 나서 부터이다.

Cyclodextrin은 그 環을 構成하고 있는 D(+)-glucopyranose unit의 數에 따라  $\alpha, \beta, \gamma$ -cyclodextrin으로 分類되며  $\alpha, \beta, \gamma$ 에 따라 空洞의 內徑 및 物理化學的 性質이 다르다<sup>6)</sup>. Cyclodextrin은 分子中에 疎水性 空洞을 갖는 單分子 host로서 glucose unit가  $\alpha$ -1,4 結合으로 環狀을 形成하므로써 많은 有機 또는 無機化合物과 inclusion complex를 形成한다고 報告되어 있다<sup>7,8)</sup>. Cyclodextrin은 環狀化合物이므로 還元末端이나 非還元末端을 갖고 있지 않으므로 澱粉이나 非環狀의 小糖類에 比하여 酸에 對해 比較的 抵抗性이고 普通의 amylase에 의해서는 分解되기 어려우며 또한 alkali, 熱, 機械的刺戟에 對해서도 매우 安定하다<sup>9)</sup>. 이런 cyclodextrin의 性質을 利用하여 藥劑學的으로 不安定한 醫藥品의 安定化<sup>10,11)</sup>, 難溶性藥物의 可溶性<sup>12~20)</sup>, 液狀藥物의 粉體化<sup>21,22)</sup>, bioavailability의 改善<sup>20,23,24)</sup>, 藥效發現의 調節<sup>20)</sup>, 副作用의 輕減<sup>25)</sup> 등이 시도되고 있다. 難溶性藥物의 可溶化劑로써 polyethylene glycol이나 polyvinylpyrrolidone 등의 水溶性 合成 polymer가 많이 利用되고 있으나 製劑化에 있어 이들 合成 polymer와 藥物의 共沈物이나 混合物이 cyclodextrin을 써서 藥物과 inclusion compound粉末로 되었을 때에 비해 높은 吸濕性 및 낮은 流動性을 갖는다는 報告가 있으며<sup>26)</sup> 더욱이 cyclodextrin은 다른 어떤 첨가제에 比해 安全性面에서 利點을 갖고 있다.

非steroid性 消炎藥物은 一般的으로 물에 매우 難溶性이며 經口服用時 胃臟障害를 일으키는 등 藥劑學的으로 그 drug delivery system의 改善이 要求되는 藥物이다.

本 研究에서는 數種의 非steroid性 消炎藥物과  $\alpha$ - 또는  $\beta$ -cyclodextrin과의 相互作用을 水溶液中 및 固體粉末狀態에서 究明한 것을 報告코져 한다.

## 實驗方法

試料 및 溶媒—實驗에 使用한 非Steroid性 消炎劑로서 indoprofen은 mp 213~214°, niflumic acid는 mp 204~205°, naproxen은 mp 155~156°, alclofenac은 mp 92~93°이었다.  $\alpha$ - 및  $\beta$ -cyclodextrin은 東京化成製 特級品을 썼으며, 기타 다른 溶媒 및 試藥類는 市販特級品을 썼으며 물은 ion 交換精製水를 再蒸留해서 사용하였다.

溶解度 測定—藥物 一定過量を 共栓삼각 flask에 넣고 여러 濃度의 cyclodextrin( $1 \sim 10 \times 10^{-3}M$ )을 添加하여 密栓하고 溶解平衡에 도달할 때까지 30°에서 48~72時間 振盪한 後 이 溶液을 millipore filtration하여 適當量의 인산염 완충액(pH 7.0)으로 稀釋하여 各 藥物의

吸收極大波長에서의 UV吸光度를 測定하여 定量하였다.

安定度定數의 算出—Higuchi 등의 方法<sup>26)</sup>에 따라 solubility diagram에서 다음 式으로부터 算出하였다.

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

여기서 S<sub>t</sub> 및 L<sub>t</sub>는 藥物 및 cyclodextrin의 添加濃度, S<sub>0</sub>는 藥物單獨의 溶解度이다.

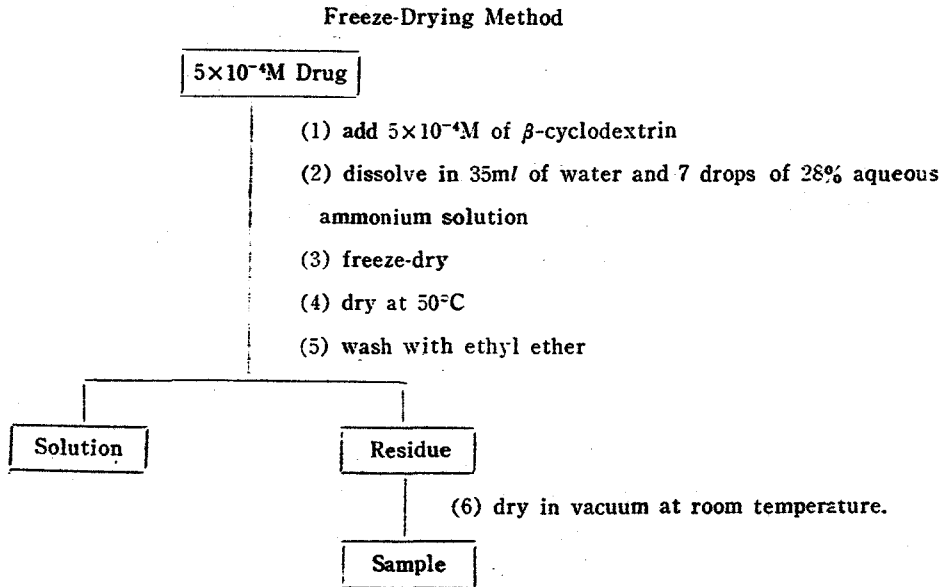
또한 光學的方法에 의한 complex의 安定度定數는 β-cyclodextrin 濃度變化(0~1×10<sup>-2</sup>M)에 따른 UV吸收變化를 測定하여 Scott's式으로 부터 算出하였다.

$$\frac{a \cdot b}{d} = \frac{1}{K_c \cdot \epsilon_c} + \frac{b}{\epsilon_c} \dots \text{Eq. 2}$$

여기서 a는 藥物의 總濃度, b는 β-cyclodextrin의 總濃度, ε<sub>c</sub>는 藥物單獨 및 β-cyclodextrin 添加時의 molar absorptivity의 差, d는 β-cyclodextrin 添加時의 藥物의 absorbance의 變化이다.

紫外(UV)吸收 Spectrum 및 Circular Dichroism(CD) Spectrum의 測定—CD 및 UV spectrum은 各各 Jasco 20A spectropolarimeter와 Pye Unicam spectrometer를 使用하였다. 모든 測定은 0.1M 인산염완충액(pH7.0)을 使用하였다.

固體複合體의 調製—Kurozumi<sup>27)</sup> 등의 方法에 따라 同 mole比의 藥物과 cyclodextrin을 5% 암모니아水中에 넣어 攪拌, 溶解한 後에 凍結乾燥하였다(Scheme 1).



Scheme 1. Method for preparation of inclusion compound.

Cyclodextrin에 의해 包接된 藥物量의 測定—Scheme 1의 方法에 따라 만든 冷凍乾燥된 sample을 물에 溶解시켜 cyclodextrin에 包接된 藥物의 量을 UV吸光度法으로 定量하였다.

한편 藥物과 cyclodextrin을 같은 mole比로 physical mixture를 만든 후 Scheme 1의 過程中 (5)이하의 過程을 거친 후 二 sample을 UV吸光度法으로 定量한 結果, 전혀 藥物이 檢出되지 않았다.

**IR Spectroscopy**—Perkin Elmer 599B IR spectrophotometer를 써서 KBr disk method로 測定하였다.

**示差熱分析(DTA)**—島津製熱分析裝置 DT-TG-20A를 써서 藥物 5mg에 相當하는 試料를 10°/min의 昇溫速度로 30°~450°의 溫度範圍에서 測定하였다. 標準物質로는  $\alpha$ -alumina를 使用하였다.

**X-Ray Diffraction Studies**—Rigakudenki X-ray diffractometer를 써서 粉末法으로 測定하였다. Ni-filtered Cu-K $\alpha$  radiation을 回折角(2 $\theta$ ) 5~30°의 範圍에서 走査速度 1°/min로 測定하였다.

### 結果 및 考察

水溶液中에서  $\alpha$ - 및  $\beta$ -cyclodextrin과 glucose가 藥物의 溶解度에 미치는 影響——實驗에 使用된 4種의 藥物(indoprofen, niflumic acid, naproxen, alclofenac) 모두가  $\beta$ -CyD 添加로 溶解度가 直接的으로 增加하였다(Fig. 1~4). 反面 niflumic acid를 除外한 3種의 藥物은  $\alpha$ -cyclodextrin添加에 의한 溶解度의 變化가 없었으며 또한 4種의 藥物 모두가 cyclodextrin의 unit인 glucose에 의해서는 전혀 溶解度가 變化하지 않았다. Higuchi<sup>28)</sup>의 溶解度 相圖의 分類에 의하면 4種의 藥物 모두가  $\beta$ -cyclodextrin과 A<sub>L</sub> type의 可溶性 complex를

**Table I**—Solubility and Apparent Stability Constant K of the Formation of Inclusion Compound with  $\alpha$ -CyD,  $\beta$ -CyD and Glucose

Drugs	Solubility(M)	Additives	K(M <sup>-1</sup> )
Indoprofen	3.1×10 <sup>-4</sup>	$\alpha$ -CyD	0
		$\beta$ -CyD	1.7×10 <sup>2</sup>
		Glucose	0
Niflumic acid	1.3×10 <sup>-4</sup>	$\alpha$ -CyD	3.0×10
		$\beta$ -CyD	6.7×10
		Glucose	0
Naproxen	0.3×10 <sup>-4</sup>	$\alpha$ -CyD	0
		$\beta$ -CyD	8.8×10 <sup>2</sup>
		Glucose	0
Alclofenac	2.6×10 <sup>-3</sup>	$\alpha$ -CyD	0
		$\beta$ -CyD	8.2×10 <sup>2</sup>
		Glucose	0

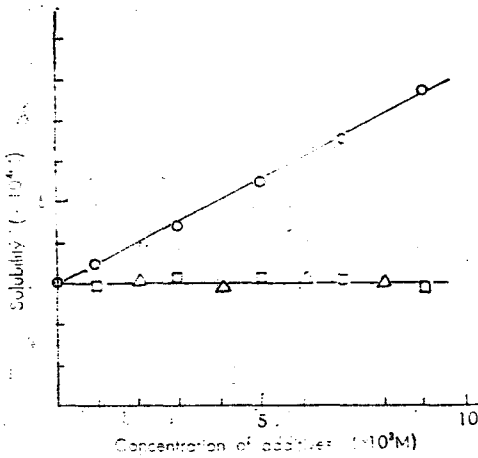


Figure 1—Effects of  $\alpha$ -CyD,  $\beta$ -CyD and glucose on the solubility of indoprofen at 30°. Key:  $\square$ ,  $\alpha$ -CyD;  $\circ$ ,  $\beta$ -CyD;  $\Delta$ , glucose.

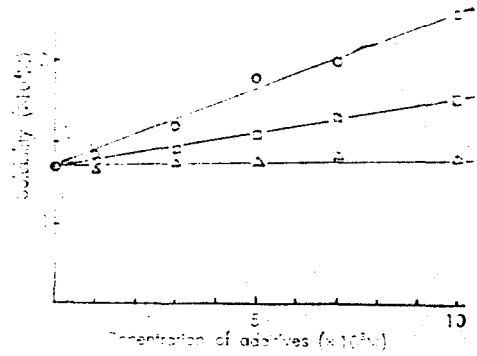


Figure 2—Effects of  $\alpha$ -CyD,  $\beta$ -CyD and glucose on the solubility of niflumic acid at 30°. Key:  $\square$ ,  $\alpha$ -CyD;  $\circ$ ,  $\beta$ -CyD;  $\Delta$ , glucose.

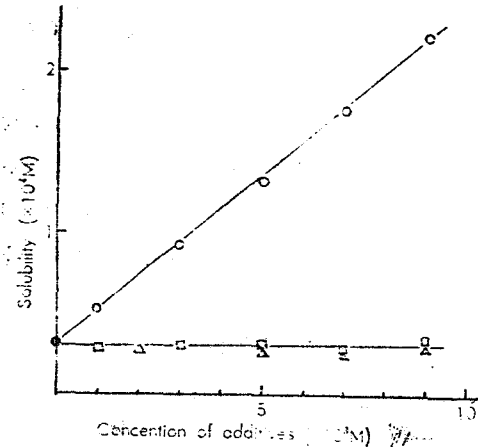


Figure 3—Effects of  $\alpha$ -CyD,  $\beta$ -CyD and glucose on the solubility of naproxen at 30°. Key:  $\square$ ,  $\alpha$ -CyD;  $\circ$ ,  $\beta$ -CyD;  $\Delta$ , glucose.

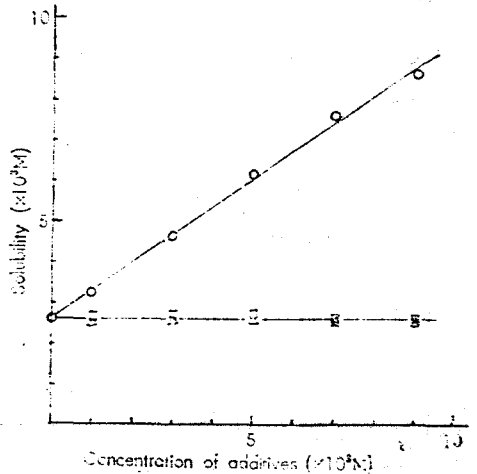


Figure 4—Effects of  $\alpha$ -CyD,  $\beta$ -CyD and glucose on the solubility of alclofenac at 30°. Key:  $\square$ ,  $\alpha$ -CyD;  $\circ$ ,  $\beta$ -CyD;  $\Delta$ , glucose.

形成하며  $\alpha$ -cyclodextrin은 그 cavity size가 작아 indoprofen, naproxen, alclofenac과는 相互作用이 없는 것으로 思惟된다.  $\beta$ -cyclodextrin添加로 藥物의 溶解度가 增加한 것은 主로 어떤 complex의 形成에 起因하는 것으로 생각된다. 물론  $\alpha$ - 및  $\beta$ -cyclodextrin의 hydroxy group과 藥物分子의 어떤 상호작용에 의해 溶解度가 增加할 수도 있으나 glucose添加에 의해서는 전혀 溶解度의 變化가 없는 것으로 볼 때 또한 cavity size가 적은  $\alpha$ -cyclodextrin은 niflumic acid를 除外한 나머지 藥物의 溶解度에 影響을 미치지 못하는 것으로 보아  $\beta$ -cyclodextrin添加에 의한 溶解度變化는 藥物과  $\beta$ -cyclodextrin과의 complex形成에 起因하

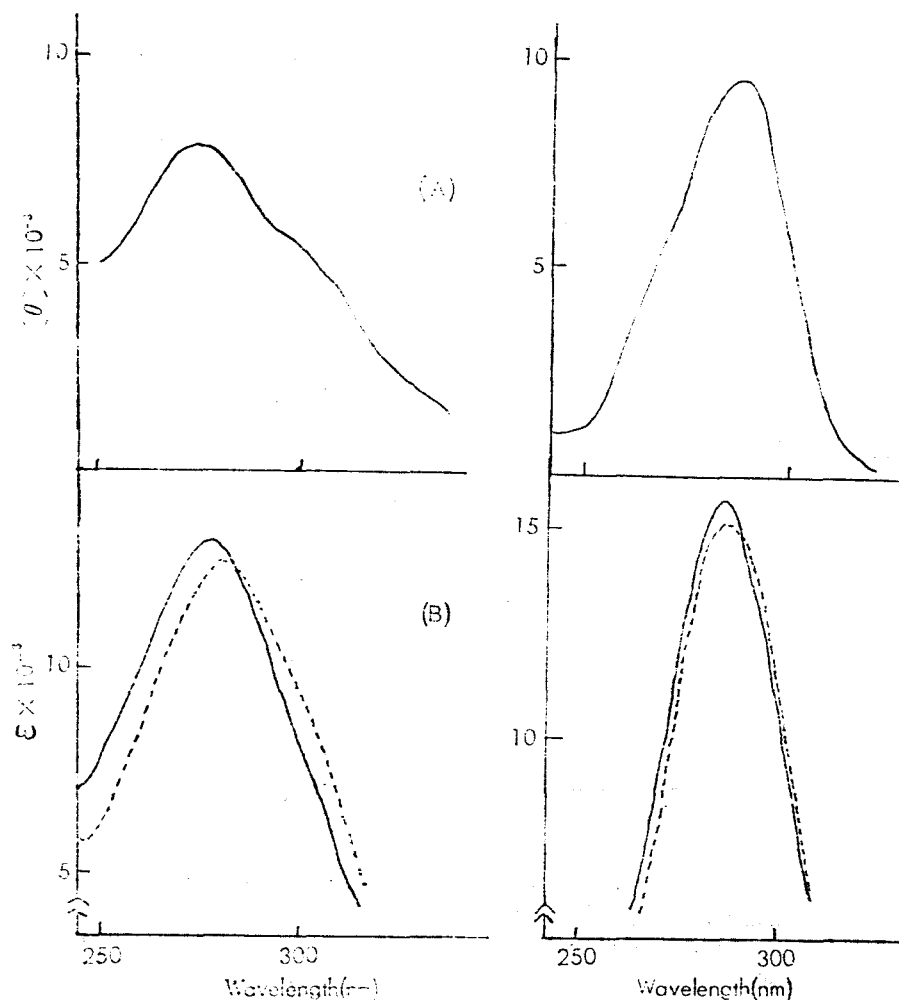


Figure 5—Circular dichroism spectrum (A) and UV absorption spectra (B) of indoprofen-β-cyclodextrin system(left) and niflumic acid-β-cyclodextrin system (right).

Key: —, indoprofen ( $5 \times 10^{-5}M$ ) or niflumic acid( $5 \times 10^{-5}M$ ) alone;  
 - - - - -, indoprofen or niflumic acid + β-cyclodextrin( $1 \times 10^{-2}M$ );  
 solvent, 0.1M sodium phosphate buffer.

는 것으로 思料된다.

溶解度法에 의한 安定度定數의 算出—Table I은 complex形成에 있어 Higuchi等の 方法에 따라 算出된 安定度定數 K를 算出한 것으로 niflumic acid의 경우 β-CyD와의 complex 形成定數가 α-CyD에 비해 約 2倍이상 컸다.

水溶液中 CD 및 UV Spectrum의 變化—Cyclodextrin은 asymmetric cavity를 갖고 있으므로 光學活性인 基質과 inclusion complex를 形成하면 CD spectrum에 變化를 주며 光學不活性인 基質이 cyclodextrin에 包接되면 새로운 CD band가 誘導된다<sup>29,30</sup>.

Thakkar<sup>29</sup> 등은 최근 barbiturate類가 β-cyclodextrin과 結合할때 유도된 CD band로부터

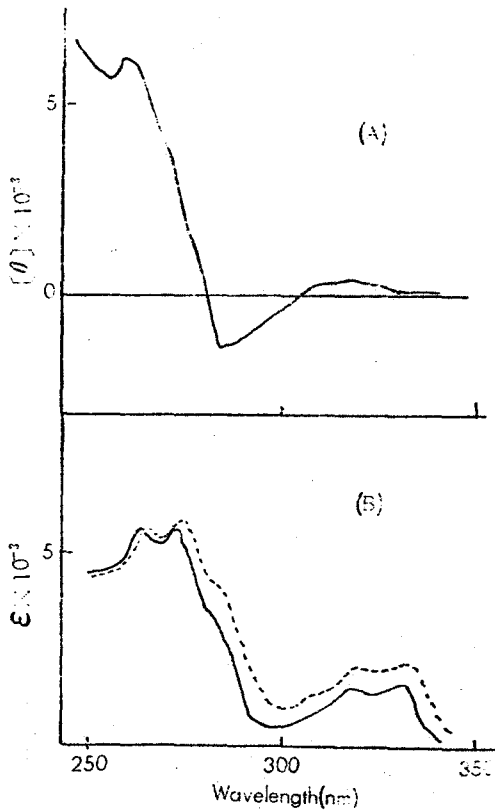


Figure 6—Circular dichroism spectrum (A) and UV absorption spectra (B) of naproxen- $\beta$ -cyclodextrin system.

Key: —, naproxen alone ( $5 \times 10^{-5}M$ );  
 ..... , naproxen +  $\beta$ -cyclodextrin ( $1 \times 10^{-3}M$ ). solvent, 0.1M sodium phosphate buffer (pH 7.0).

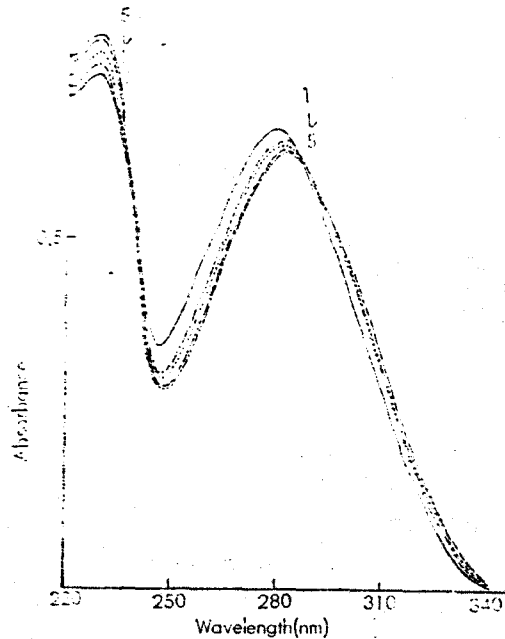
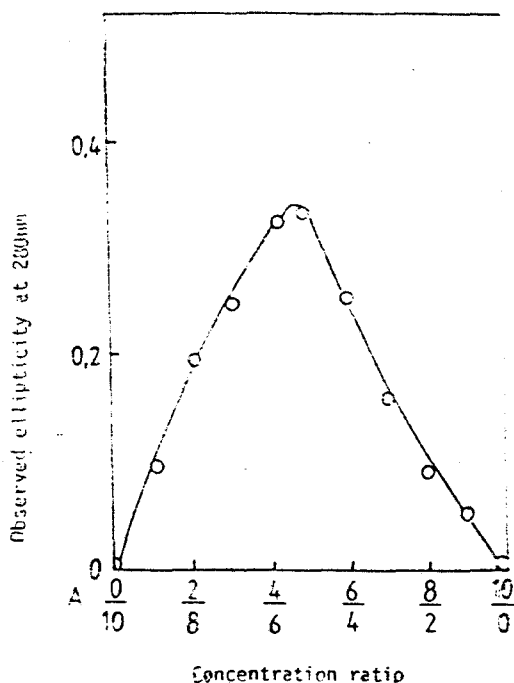


Figure 7—Effect of  $\beta$ -cyclodextrin on UV absorption spectrum of indoprofen in 0.1M sodium phosphate buffer of pH 7.0 at 25°. Concentration of indoprofen is constantly  $5 \times 10^{-5}M$ , concentration of  $\beta$ -cyclodextrin are curve 1; 0, 2,  $2.5 \times 10^{-3}$ ; 3,  $3.5 \times 10^{-3}$ ; 4,  $4.75 \times 10^{-3}$ , and 5,  $5.1 \times 10^{-2}M$ , respectively.

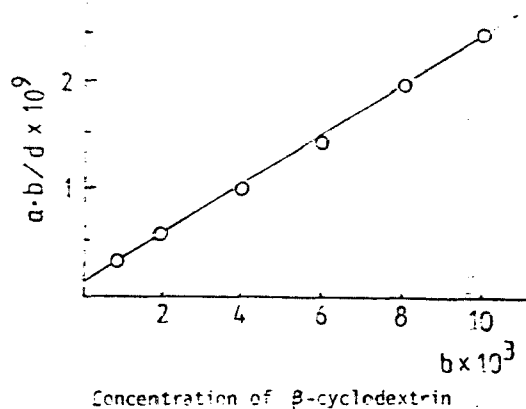
터 inclusion complex의 stability constant를 算出하였다. Azo色素, 요오드, benzoic acid도 역시 cyclodextrin과 결합하여 extrinsic cotton effect를 나타냄이 보고되고 있다.

CD technique로  $\beta$ -cyclodextrin과 indoprofen, niflumic acid, naproxen, alclofenac같은 몇몇 非steroid性 消炎劑와의 水溶液中에서의 相互作用을 檢討하였다(Fig. 5, 6.).

Figure 7은 indoprofen의 UV吸收스펙트럼에 미치는  $\beta$ -cyclodextrin의 영향을 보여주는 것이다.  $\beta$ -cyclodextrin 존재下에서 약물의 分子吸光係數의 變化와 함께 吸收極大( $\lambda_{max}$ )가 長파장쪽으로 移動하였다.  $\beta$ -cyclodextrin의 量을 증가시키면 따라 이 현상은 더욱 顯저하였다. 241nm 및 283nm에서 나타난 isosbestic point는 이 system의 interaction이 복잡한 mechanism임을 나타내고 있다. Figure 5의 (A)는  $\beta$ -cyclodextrin 존재時 indoprofen의 CD 스펙



**Figure 8**—Continuous variation plots for  $\beta$ -cyclodextrin(A)-indoprofen (B) system in 0.1M sodium phosphate buffer of pH 7.0 at 25°. Key: A,  $\beta$ -cyclodextrin ( $1 \times 10^{-3}$  M); B, indoprofen ( $1 \times 10^{-3}$  M)



**Figure 9**—Typical Scott's plots for interaction between indoprofen and  $\beta$ -cyclodextrin in 0.1M sodium phosphate buffer of pH 7.0 at 25. Key: a, concentration of indoprofen ( $5 \times 10^{-5}$ M) b: concentration of  $\beta$ -cyclodextrin ( $1 \times 10^{-3} - 10 \times 10^{-3}$ M); d, change in absorbance of indoprofen on adding  $\beta$ -cyclodextrin.

**Table II**—Formation Constants for  $\beta$ -CyD Complex with Indoprofen

Method	Formation Constant
Solubility Method	170
UV Method	250
CD Method	220

트럼이며 275nm에서 positive peak를 나타냈다.  $\beta$ -cyclodextrin 자체의 intrinsic cotton effect는 220nm 이하에서 나타나므로, 220nm 이상에서 관찰된 광學活性은 indoprofen과  $\beta$ -cyclodextrin과의 包接化合物 形成에 의한 induced cotton effect라 할 수 있다.

反面  $\alpha$ -cyclodextrin과 indoprofen과의 水溶液中的 UV 스펙트럼 및 CD 스펙트럼은  $\beta$ -cyclodextrin의 경우와 달리 吸收 극대의 이동이나 分子吸光係數의 變化가 전혀 없었으며 새로운 CD band도 誘導되지 않았다. 이것은  $\alpha$ -cyclodextrin의 cavity size가 indoprofen의 包接에는 너무 작은 것으로 생각된다.

Niflumic acid 및 naproxen에서도  $\beta$ -cyclodextrin 添加로 indoprofen에서와 같은 UV absorption의 變化 및 induced CD band가 나타났으나,  $\alpha$ -cyclodextrin에서는 이 같은 現象이 전혀 나타나지 않았다.



Table II—Amounts of Drugs Included by Cyclodextrin (mole/mole of CyD)

Drugs	CyD	F. D. Method
Indoprofen	$\beta$	0.81
	$\alpha$	0
Niflumic acid	$\beta$	0.83
	$\alpha$	0
Naproxen	$\beta$	0.86
	$\alpha$	0
Alclofenac	$\beta$	0
	$\alpha$	0

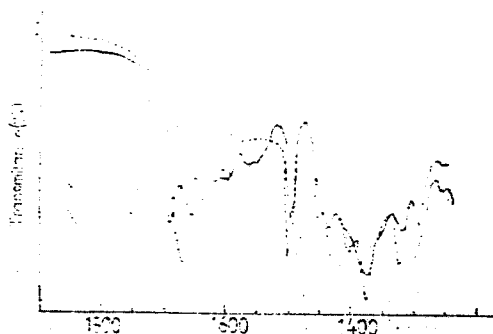


Figure 10—IR absorption spectra of indoprofen/ $\beta$ -cyclodextrin according to KBr disk method. Key:....., physical mixture of indoprofen and  $\beta$ -cyclodextrin;—, freeze-dried indoprofen/ $\beta$ -cyclodextrin.

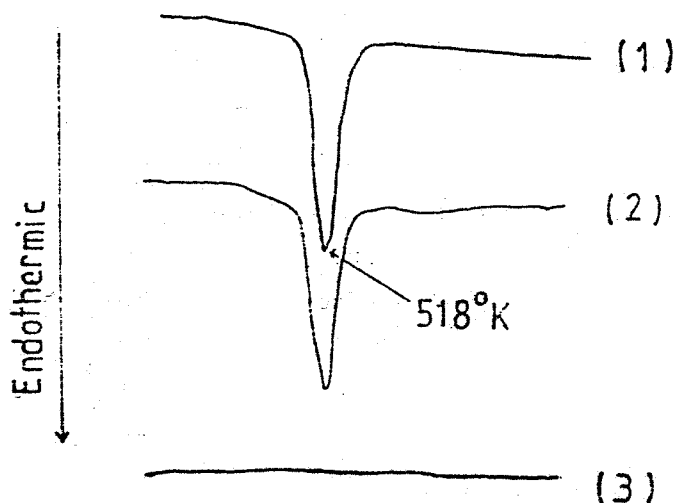


Figure 11—DTA thermogram of indoprofen/ $\beta$ -cyclodextrin at scanning speed of 8°/min. Key: (1) freeze-dried indoprofen; (2) physical mixture of indoprofen and  $\beta$ -cyclodextrin; (3) freeze-dried indoprofen/ $\beta$ -cyclodextrin.

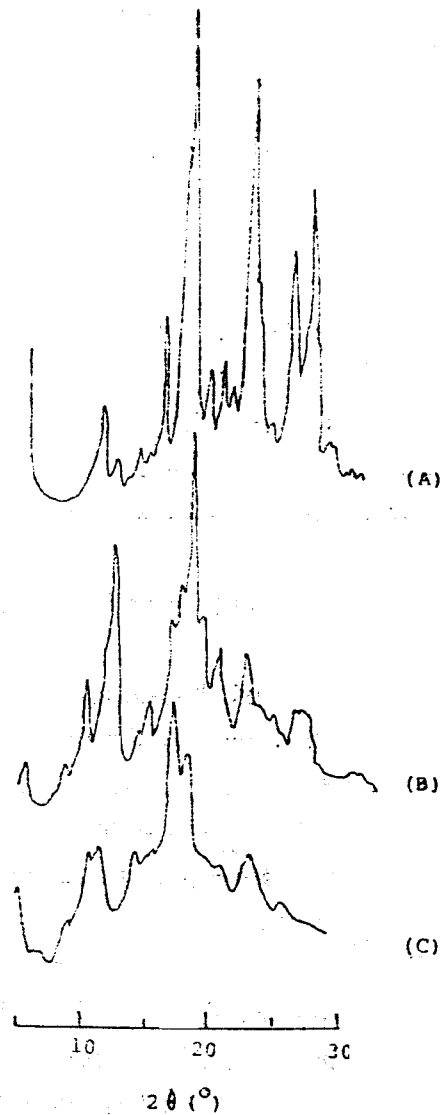


Figure 12—Powder X-ray diffraction patterns of indoprofen (A), indoprofen+ $\beta$ -CyD physical mixture (B) and its  $\beta$ -CyD complex.

한편 alclofenac은  $\beta$ -및  $\alpha$ -cyclodextrin添加이도 불구하고 UV spectrum變化나 새로운 CD band가 유도되지 않았다. 이로써 alclofenac은  $\alpha$ -및  $\beta$ -cyclodextrin과 直接 包接되지 않는 것으로 생각되며, solubility 實驗(Fig.4)에서  $\beta$ -cyclodextrin添加로 溶解度가 증가한 것은 다른 機構에 의한 것으로 思料된다.

包接化合物의 生成定數—Figure 8은 [indoprofen- $\beta$ -cyclodextrin system의 280nm에서 ellipticity變化를 連續變化比法으로 나타낸 것으로 1:1 complex를 形成함을 보여주고 있다. 한편 유도된 光學活性 및 UV 吸光變化를 測定하여 Scott's式으로부터 生成定數  $K_c$ 를 구하였다

(Table II). Figure 9는 indoprofen- $\beta$ -cyclodextrin system을 UV method로 Scott's plot한 것이다. 다른 藥物에서도 같은 stoichiometric ratio를 보였다.

Table III은 3가지 方法으로 얻은  $K_c$  value를 比較해 본 것이다. 용해도법으로 얻은  $K_c$ 와 UV, CD법으로 얻은  $K_c$ 가 잘 一致함을 보여준다.

粉末狀 包接化合物의 製造—Kurozumi<sup>27)</sup> 등의 方法에 따라 냉동건조하여 包接化合物을 얻었다. A<sub>L</sub>型的 solubility diagram을 나타내는 藥物은 一般的으로 共沈法으로는 포집화합물을 얻기 어려우므로 냉동건조법으로 調製한 포집화합물 분말을 定量하여  $\beta$ -cyclodextrin에 包接된 藥物의 量을 算出하였다(Table III).  $\alpha$ -Cyclodextrin에 의해서는 溶解度法, UV 및 CD 吸光度에서 考察한 바와같이 전혀 藥物이 包接되지 않았다. 한편 藥物과  $\beta$ -cyclodextrin을 같은 mole比로 physical mixture를 만들어 Scheme 1의 (5)이하의 過程을 거친후 그 sample을 UV吸光度法으로 定量한 結果 전혀 藥物이 檢出되지 않았다.

그것은 (5)의 ethyl ether로 洗滌할 때 cyclodextrin에 包接되지 않은 藥物은 ether에 잘 녹기 때문에 溶液中으로 녹아나오기 때문으로 생각된다.

包接化合物의 IR Spectrum—Figure 10은 indoprofen과  $\beta$ -CyD의 physical mixture와 냉동건조품의 IR spectrum을 나타낸 것이다.

1660cm<sup>-1</sup>부근의 indoprofen의 carbonyl 伸縮振動( $\nu_{C=O}$ )은  $\beta$ -CyD와 複合體形成에 의해 약 40cm<sup>-1</sup>高波數로 shift함이 觀察되었다. 一般的으로 carbonyl基가 水素結合을 하면  $\nu_{C=O}$ 는 低波數로 shift하며, 한편 이 水素結合이 切斷되면  $\nu_{C=O}$ 는 高波數 shift하는 것으로 알려져 있다

Figure 10에 있어서  $\nu_{C=O}$ 의 高波數 shift는 伸井<sup>27)</sup> 등의 報告에서와 마찬가지로 包接에 의해 guest 分子間의 分子間水素結合이 切斷되어  $\beta$ -CyD의 cavity中에 indoprofen이 單分子的으로 分散됨을 示唆하는 것으로 생각된다.

包接化合物의 熱分析—Figure 11은 indoprofen, indoprofen과  $\beta$ -cyclodextrin의 physical mixture, 냉동건조품의 DTA曲線의 例를 나타낸 것이다. Indoprofen과  $\beta$ -CyD의 physical mixture에서는 518°K에서 吸熱 peak를 나타냈으나 냉동건조품에서는 그 peak가 完全히 消失되었다. 이는 indoprofen이 518°K부근에서 融解 및 分解에 의한 peak가  $\beta$ -CyD과의 複合體形成에 의해 熱적으로 安定된 것으로 생각된다.

包接化合物의 X線回折—Figure 12는 indoprofen과 그  $\beta$ -CyD physical mixture 및 냉동건조한 포집화합물의 結晶性を X-ray diffraction pattern으로 比較한 것이다. 複合體의 回折 pattern은 indoprofen單獨이나 physical mixture (mole比 1:1)와는 다른 양상을 나타냈다. 이는 複合體의 結晶성이 훨씬 작아짐으로써 複合體의 溶解성이 改善됨을 뒷받침하고 있다

## 結 論

1. 水溶液中에서 非steroid性 消炎藥物인 indoprofen, niflumic acid 및 alclofenac과  $\alpha$ - 및

$\beta$ -cyclodextrin과의 相互作用을 溶解度法, UV法, CD法 등으로 검토한 결과 이들 藥物中 indoprofen, niflumic acid 및 naproxen은  $\alpha$ -cyclodextrin과는 complex를 形成하지 않았으며,  $\beta$ -cyclodextrin과는 全 藥物이 inclusion complex를 形成하였다.

2. 水溶液中에서  $\beta$ -cyclodextrin과 inclusion complex를 形成하는 藥物들을 냉동건조법으로 분말을 製造하여 IR, DTA 및 X-ray diffraction으로 inclusion complex形成을 確認하였다.

3. Indoprofen, niflumic acid 및 naproxen과  $\beta$ -cyclodextrin과의 complex形成의 mole比는 1:1이었고 complex 形成定數를 溶解度法으로 算出한 값은 indoprofen은  $170K(M^{-1})$ , niflumic acid는  $670K(M^{-1})$ , naproxen은  $880K(M^{-1})$ 이었다.

## 文 獻

- 1) S.G. Frank, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1585(1975)
- 2) M. Hgan, "Clathrate Inclusion Compounds", Reinhold, New York, N.Y., (1962)
- 3) A. Viller, *Compt. Rend.*, **112**, 435(1891)
- 4) F. Schardinger, *Z. Untersuch. Nahr. U. Genussum.*, **6**, 865(1903)
- 5) a) N. Nakamura, K. Horikoshi, *Agr. Biol. Chem.*, **40**, 753(1976).  
 b) N. Nakamura, K. Horikoshi, *ibid.*, **40**, 935(1976).  
 c) N. Nakamura, K. Horikoshi, *ibid.*, **40**, 1647(1976).  
 d) N. Nakamura, K. Horikoshi, *ibid.*, **40**, 1785(1976).
- 6) D. French, *Advan. Carbohydr. Chem.*, **12**, 189(1957).
- 7) a) F. Cramer, W. Saenger, H. C. Spatz, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 14(1967).  
 b) D.W. Griffiths, M.L. Bender, *Adv. Catal.*, **23**, 209(1973).  
 c) I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Shimokawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1614(1979).
- 8) a) K. Uekama, *Jpn. J. Antibio.*, **32** (Suppl.), 103(1979).  
 b) W. Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 344(1980).
- 9) J. Szejtli, Zs. Budai, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **91**, 73(1976).
- 10) 兩海勇, 原田清, 藥誌, **82**, 1219(1962).
- 11) 小泉京子, 辰巳純子, 藥誌, **89**, 1594(1969).
- 12) K. Uekama, F. Hirayama, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1195(1978).
- 13) K. Uekama, F. Hirayama, K. Ikeda, K. Inaba, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 706(1977).
- 14) K. Uekama, T. Fujinaga, M. Otagiri, F. Hirayama, Yamasaki, *Int. J. Pharm.*, in press.
- 15) K. Ikeda, K. Uekama, M. Otagiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 201, (1975).
- 16) Y. Hamada, N. Nambu, T. Nagai, *ibid.*, **23**, 3062(1975).
- 17) M. Otagiri, T. Miyagi, K. Uekama, K. Ikeda, *ibid.*, **24**, 1146(1976).
- 18) K. Uekama, F. Hirayama, M. Otagiri, Y. Otagiri, K. Ikeda, *ibid.*, **26**, 1162(1978).
- 19) K. Uekama, F. Hirayama, S. Nasu, N. Matsuo, T. Irie, *ibid.*, **26**, 3477 (1978).
- 20) 鶴岡道雄, 橋本強, 上釜兼人, 藥誌, **101**, 360(1981).
- 21) K. Uekama, F. Hirayama, Y. Yamada, K. Inaba, K. Ikeda, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1059 (1979).

- 22) a) K. Uekama, *Jpn. J. Antibio.*, **32**(Supph), 103(1979).  
b) W. Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 344(1980).
- 23) K. Uekama, T. Fujinaga, M. Otagiri, H. Seo, M. Tsuruoka, *J. Pharm. Dyn.*, **4**, 72 (1981).
- 24) N. Nambu, M. Shimoda, Y. Takahashi, H. Ueda, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2952(1978).
- 25) N. Nambu, M. Shimoda, H. Ueda, T. Nagai, *ibid.*, **26**, 2952(1978).
- 26) J.L. Lach, T. F. Chin, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 69(1964),  
T.F. chin, P.H.Chung, *ibid.*, **57**, 44(1968)
- 27) M. Kurozumi, N. Nambu, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 3062(1975).
- 28) T. Higuchi, K.A. Connors: *Advan. Anal. Chem. Instr.*, **4**, 117 (1965).
- 29) a) A.L. Thakkar, P.B. Kuehn, J.H. Perrin, W.L. Wilbam, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1841 (1972); b) K. Ikeda, K.Uekama, M. Otagiri, M. Hatano, *ibid.*, **63**, 1168(1974).
- 30) M. Otagiri, K. Uekama, K. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 183(1975)