

흰쥐에 경구 투여시 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린과 니트렌디핀 고체분산에 의한 생체이용률 증가

용 철 순[†]

영남대학교 약학대학
(1997년 11월 14일 접수)

Enhancement of Nitrendipine Bioavailability in Rats by its Solid Dispersion with Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin after Oral Administration

Chul Soon Yong[†]

College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyongsan 712-749, Korea

(Received November 14, 1997)

Nitrendipine, a slightly soluble calcium channel blocking agent forms a solid dispersion system with hydroxypropyl- β -cyclodextrin, which exhibits better dissolution characteristics than the uncomplexed drug. The dissolution rate of nitrendipine was markedly increased in solid dispersion system in pharmacopeial disintegration media at pH 1.2 and pH 6.8. Four different dosage forms of nitrendipine were administered to rats: (a) nitrendipine in the solution of PEG 400; (b) nitrendipine solid dispersion system with hydroxypropyl- β -cyclodextrin in a molar ratio of 1:2 by solvent evaporation method and administered in capsule form; (c) physical mixture of nitrendipine with hydroxypropyl- β -cyclodextrin in a molar ratio of 1:2 and administered in capsule form; (d) nitrendipine alone administered in capsule form. Relative bioavailability after the oral administration of various dosage forms to rats with a dose of 10 mg/kg equivalent to nitrendipine was compared with that of nitrendipine in the solution of PEG 400. The AUC of solid dispersion was significantly bigger than that of nitrendipine powder. T_{max} of solid dispersion was significantly shorter and C_{max} was higher than that of nitrendipine powder. These results indicate that the bioavailability of nitrendipine could be improved markedly by inclusion complexation. An interesting correlation also appears to exist between the in vitro dissolution data and the area under the plasma concentration-time curves.

Keywords—Nitrendipine, Absorption, Solid dispersion, Bioavailability, Hydroxypropyl- β -cyclodextrin

난용성 약물의 경구 투여시, 위장관 흡수가 증가함에 따라 약효의 발현 강도 및 생체이용률이 함께 증가하며¹⁾, 흡수 과정 중 위장관에서의 약물 용출 속도가 율속 단계로 작용하는 경우가 많다.²⁾ 즉, 난용성 약물은 그 용출 속도가 느리기 때문에 흡수가 낮고, 그에 따른 약효의 발현 및 생체이용률이 낮을 뿐만 아니라, 환자 개개인에 따라 그 편차도 크다.³⁾ 따라서, 난용성 약물의 용해도 및 용출 속도는 제제 설계시 중요한 인자가 되며, 용출이 우수한 제제를 설계하는 것이 생체이용률을 증가시킬 수 있는 방법이 될 수 있다.

일반적으로 용출을 증대시키기 위하여, 수용성 고분자 물질에 의한 고체 분산법, 가용성 복합체의 형성, 계면활성제의 미셀 상호 작용을 이용한 방법, 및 미세화 방법 등을 이용할 수 있다. 위장관 흡수 과정에서, 용출이 율속 단계가 되는 난용성 약물의 경우, 일반적으로 입자 크기의 감소는 흡수 속도와 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 그러나, 약물의 입자크기를 어느 크기 이하로 미세화하는 경우 용출과 흡수속도는 더 이상 증가되지 않는다. 이것은 미세한 입자의 표면 에너지가 증가하고, 비극성 분자사이에 강한 반데르발스 힘이 작용하여 aggregation과 agglomeration이 일어날 가능성이 높아지기 때문이다.⁴⁾ 이를 극복하기 위해

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

여 Sekiguchi와 Obi⁵⁾는 입자크기를 감소시켜 용출 속도와 흡수를 증가시키기 위한 방법으로 고체분산체 개념을 처음 도입하였으며, 생물학적으로 불활성이고 수용성인 담체로 urea를 사용하여 난용성 약물인 sulfathiazole의 공용혼합물을 제조하였다. 그 후 Kanig⁶⁾는 solid solution을 도입하여 수용성 담체에 약물을 분자상으로 분산하였고, 공용혼합물에 비해 많은 장점을 가지고 있다고 보고하였다. 고체분산체는 흡수 증진 이외에도 불안정한 약물을 안정화시키거나 지속적으로 방출시킬 약물의 초회용량으로 이용하는 등 많은 장점을 가지고 있다.

고체분산체에 주로 사용되는 담체로는 polyvinylpyrrolidone(PVP), polyethyleneglycol(PEG), phosphatidylcholine(PC) 등이 있다.⁷⁻¹¹⁾ Fukuda 등¹²⁾, Sekikawa 등¹³⁾ 및 Takahashi 등¹⁴⁾은 prednisolone, dicumarol disopyramide와 PVP 또는 시클로덱스트린의 고체분산체의 용출 특성을 보고하는 등, 이에 관한 많은 연구가 보고되어 왔다.

니트렌디핀은 강력한 말초혈관 확장작용을 나타내어 고혈압치료에 광범위하게 사용되고 있지만, 다른 칼슘통로 차단제와는 달리 근수축력을 감퇴시키지 않고, impulse generation과 conduction에 직접적인 영향을 미치지 않는다.¹⁵⁾ 그리고, 확장기 혈압과 수축기 혈압 모두를 감소시키며, 손상된 신 기능을 개선하고 혈관에 병적상태를 유발하지 않는다. 또, 니트렌디핀은 단일 약물로 투여하거나 베타차단제나 이노제와 같은 약물과 병용하여 사용할 수도 있으며, 노인 환자에게서 가장 유효한 약물로 알려져 있고, first-line therapy로 사용할 수 있다.¹⁵⁾ 그러나 경구투여시 낮은 용해도와 수용액상에서 니트렌디핀 결정의 용출이 서서히 일어나기 때문에 개인간의 생체이용률 차이가 크게 나타나며, 이러한 난용성 약물의 용출속도는 수용성 고분자나 시클로덱스트린을 사용한 고체분산체를 제조하여 개선시킬 수 있다.^{12,13)}

담체로서 사용되는 시클로덱스트린은 host 화합물로서 소수성 분자에 대한 포접능을 가지고 있어 포접 화합물 형성을 위하여 광범위하게 사용되고 있다.¹⁶⁾ 이 경우 약물은 시클로덱스트린의 소수성 강(cavity) 내에 들어가거나 시클로덱스트린 몇개로 형성된 channel내에 존재하게 된다.

베타-시클로덱스트린은 가장 실용적으로 사용될 수 있지만 용해도가 낮기 때문에 포접체도 물에 잘 녹지 않는다. 반면, 본 실험에서 사용한 히드록시프로필-베

타-시클로덱스트린은 물에 대한 용해도가 높은(1g/ml 이상) 무정형의 시클로덱스트린 유도체로, 천연 시클로덱스트린보다 독성이 낮은 새로운 시클로덱스트린 유도체로서 주사용 제제로도 사용할 수 있는 장점이 있다.¹⁷⁾

시클로덱스트린과 복합체를 형성할 경우, 난용성 약물의 용해도, 용출 속도¹⁸⁾, 막투과성 및 생체이용률이 높아질 수 있으며¹⁹⁾, 자극성의 경감²⁰⁾ 및 안정성의 개선²¹⁾ 등 약물의 물리화학적 특성도 개선할 수 있는 많은 장점을 기대할 수 있다.

본 연구에서는 칼슘통로 차단제로 작용하여 고혈압 치료에 있어서 지속적인 효과를 나타내는 dihydropyridine계 니트렌디핀(용해도=1.9-2.1 μg/ml)이 난용성 약물이므로²²⁾, 이 약물의 용출을 향상시켜 생체내 흡수를 개선하고 경구투여시 개체간의 차이를 감소시키기 위하여, 니트렌디핀과 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린의 고체분산체를 용매증발법으로 조제한 후 용출시험을 하였다. 제조한 포접체를 흰쥐에 경구투여한 후 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린을 이용한 니트렌디핀의 고체분산체가 생체이용률에 미치는 영향을 평가하였다.

실험방법

시약 및 기기

니트렌디핀(Mw=360.4)은 보령 제약(Seoul, Korea)으로부터 제공받아 사용하였으며, 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린은 Aldrich사 (Milwaukee, WIS)에서 구입하여 사용하였다. 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린의 평균 분자량은 1,500이었고 평균 molar substitution은 0.8이었다. 에틸알코올 등 기타 시약은 특급 또는 일급 시약을 사용하였다.

본 연구 수행에 이용된 주요 기기와 기구는 Eppendorf centrifuger(Centrifuge 5415 C, Germany), HPLC(HITACHI, Japan), rotary evaporator(BUCHI 461, Switzerland), spectrophotometer(Shimadzu UV-1201, Japan) 등 이었다.

니트렌디핀-히드록시프로필-베타-시클로덱스트린 고체분산체의 제조

고체분산체는 solvent-evaporation method²³⁾를 이용하여 다음과 같이 제조하였다. 니트렌디핀과 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린을 1:2 몰비로 혼합하고, 이를 증류수에 넣고 교반한 후, 에틸알코올을 가하

여 약물을 충분히 녹인 다음, 회전 농축기에서 용매를 제거하고 약 40°C에서 24시간동안 진공하에서 건조한 후, 실온에서 실리카겔 데시케이터에 보관하였다.

니트렌디핀-히드록시프로필-베타-시클로덱스트린 물리적 혼합물의 제조

니트렌디핀과 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린을 1:2 몰비로 가볍게 혼합하고, 조제하여 실리카겔 데시케이터에 보관하였다.

용출 시험

니트렌디핀-히드록시프로필-베타-시클로덱스트린 고체분산체와 물리적 혼합물, 약물 각각을 과량(포화 농도의 약 2배)으로 사용하여 대한 약전 봉해 시험법 제1액(pH 1.2) 및 제2액(pH 6.8) 500 ml에 가하고, 액온을 37±0.5°C로 하고, 100 rpm으로 paddle법에 따라 용출 시험을 시행하였다. 일정 시간 간격으로 용출액 2 ml을 필터가 달린 주사기로 채취, 여과(0.2 µm membrane filter)한 후 236 nm에서 UV 흡광도를 측정하여, 미리 작성된 검량선으로부터 용출량을 계산하였다. 채취한 용액의 부피만큼 새로운 용액으로 채우고 다음과 같은 식으로 농도를 보정하였다.

$$C_{corr} = C_{read} + \frac{2}{500} \sum_{i=1}^{n-1} C_{uncorr}$$

C_{corr} : Corrected concentration of the sample at time t

C_{read} : Spectrophotometrically determined concentration at time t

$\sum_{i=1}^{n-1} C_{uncorr}$: Sum of the uncorrected concentration of the previous runs

실험 동물 및 처치

영남대학 동물사에서 일정한 조건으로 사육한 외관상 건강한 200~250 g의 웅성 Sprague-Dawley계의 흰쥐를 실험 전 24시간 동안 물만 주고 절식시키고, 에텔 마취하에 좌부 대퇴동맥에 PE50 폴리에틸렌관을 삽입시키고 마취에서 회복한 후 실험에 사용하였으며 한군에 4마리의 흰쥐를 사용하였다. 니트렌디핀을 PEG 400에 녹인 용액을 흰쥐 kg당 10 mg을 ball tipped needle을 사용하여 경구 투여한 후 일정 시간 간격으로 채혈하였다. 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린과 포접체를 형성한 후 capsule에 넣은 니트렌디핀, capsule에 넣은 히드록시프로필-베타-시클로덱

스트린과 니트렌디핀의 물리적 혼합물 및 capsule에 넣은 니트렌디핀 등의 각 제형을 stainless steel dosing needle(Torpac Inc., USA)을 사용하여 흰쥐에 투여후 일정시간 간격에서 혈중농도를 측정하였다. 본 실험에 사용된 mini capsule(Torpac Inc., USA)은 capacity가 0.025 ml이었으며 흰쥐의 위에서 10분내에 봉해되는 것으로 보고되어 있다.²⁴⁾ 채취한 혈액은 원심분리하여 혈장을 취한 후 분석때까지 -70°C에서 보관하였다.

혈장 니트렌디핀 농도 측정

채취한 혈액을 3000 rpm으로 10분간 원심분리하여 혈장을 얻고, 그 혈장 100 µl에 내부표준물질인 니페디핀(100 µg/ml) 100 µl와 1N-NaOH 50 µl를 가하여 혼합하고 hexane-ethylether(1/1, v/v)로 추출한 다음, 3000 rpm으로 10분간 원심분리하여 유기 용매층을 분리하였다. 질소 존재하에서 유기 용매를 증발시킨 후 잔사에 HPLC 이동상을 가하여 녹인 후 HPLC로 정량하였다.²⁵⁻²⁷⁾

20 µL loop를 통하여 시료를 주입하였으며, C18 column(Inertsil ODS-2, 4.6×150 mm, 5 µm)을 사용하였고, 이동상은 acetonitrile/water(70:30 v/v), 유속은 1.0 mL/min, 피크는 236 nm에서 검출하였다.

약물속도론적 해석 및 통계처리

각 제형의 경구투여 후 니트렌디핀의 약물속도론적 파라미터는 모델 비의존적 방법으로 구하였다. 혈장중 니트렌디핀의 농도-시간 곡선으로부터 AUC는 trapezoidal rule과 마지막 채혈시의 농도인 C_{last} 과 terminal phase의 기울기에서 구한 k를 사용하여 다음과 같은 방법으로 계산하였으며, C_{max} 와 T_{max} 는 실제 측정된 농도를 이용하여 구하였다.

$$AUC = \int_0^t C dt + \frac{C_{last}}{k}$$

각 군간의 약물속도론적 파라미터의 차이에 관한 검정은 unpaired Student's t-test를 행하여 p<0.05인 경우만을 유의성 있다고 판정하였다.

결과 및 고찰

니트렌디핀-히드록시프로필-베타-시클로덱스트린 고체분산체의 평가

니트렌디핀과 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린의 고체분산체는 용해도, DSC, TGA, X-ray diffrac-

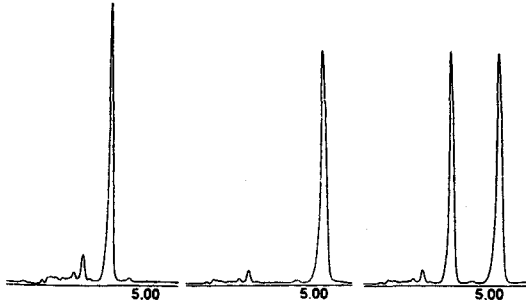


Figure 1—HPLC chromatograms of plasma spiked with nifedipine (internal standard)(A), nitrendipine (B), and plasma collected 1 hour after oral administration of nitrendipine solution in PEG 400(20 mg/kg dose)(C). Internal standard was added to A and C to yield its concentration of 1 $\mu\text{g/ml}$.

tion, IR spectra 등을 이용하여 평가하였으며 물리적 혼합물도 동일한 방법으로 평가하였다. 니트렌디핀과 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린간에 1:2의 포접화합물이 형성된 것을 확인하였으며²⁰⁾ 이후의 실험에 사용하였다.

정량방법의 validation

Figure 1은 혈장내 니트렌디핀과 내부표준물질의 HPLC 분석에 의한 크로마토그램을 나타낸다. 니트렌디핀의 retention time은 5.53 분이었고, 내부표준 물질인 니페디핀의 retention time은 3.90분이었다. Blanks는 처치하지 않은 흰쥐의 혈장 1mL에 250 μg 의 내부표준물질과 80 μg 의 니트렌디핀을 가하여 만들었다. 전술한 동일한 방법으로 추출한 다음 각각의 시료 20 μL 를 주입하여 크로마토그램을 얻었다. 이러한 방법을 6개의 시료에 대해 반복하였으며, 평균회수율은 87.3%이었다.

전술한 방법의 precision을 측정하기 위하여 동일한 aliquots를 사용하였으며, relative standard deviation이 1.93%로 재현성이 있는 것으로 나타났다.

정량방법의 linearity를 결정하기 위하여 니트렌디핀의 농도가 0.05-10 $\mu\text{g/mL}$ 인 6개의 표준시료를 사용하였으며, 이러한 방법으로 작성된 calibration curve의 correlation coefficient는 0.9998이었다.

약물 용출 경향

Figure 2는 대한약전 봉해시험 제1액(pH 1.2)에서 약물 단독, 물리적 혼합물, 고체분산체의 용출 경향을 나타낸다. 고체분산체의 경우, 약물 단독이나 물리적 혼합물보다 용출 속도가 훨씬 더 큰 것을 알 수 있다. 니트렌디핀을 단독으로 시험하였을 때는 가해준 양의 약 10.

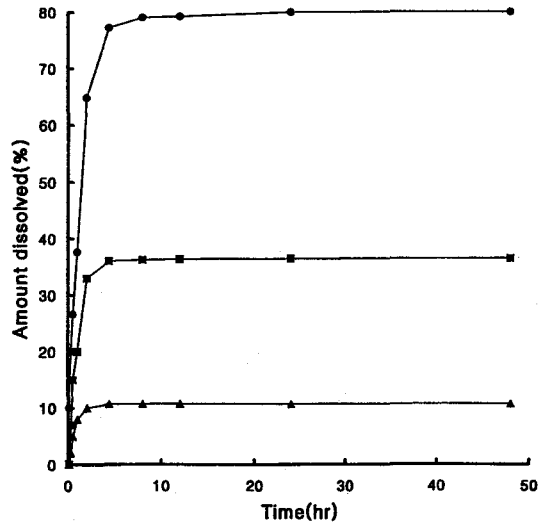


Figure 2—Dissolution profiles of nitrendipine/hydroxypropyl- β -cyclodextrin systems in K.P. VI disintegration medium no. 1 (pH 1.2). Key: (▲): nitrendipine alone, (■): physical mixture, (●): solid dispersion

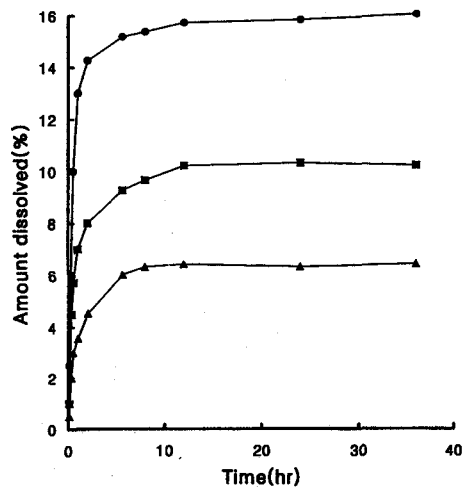


Figure 3—Dissolution profiles of nitrendipine/hydroxypropyl- β -cyclodextrin systems in K.P. VI disintegration medium no. 2 (pH 6.8). Key: (▲): nitrendipine alone, (■): physical mixture, (●): solid dispersion

7%만이 용출되었고, 물리적 혼합물은 약 36.2%가 용출되었다. 그 반면에, 고체분산체는 약 79.2%가 용출되었다. 물리적 혼합물의 용출 속도가 약물 단독의 용출속도보다 상대적으로 큰 것은, 시험액내에서 니트렌디핀과 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린이 포접복합체를 형성하여 용해도가 증가하기 때문이라고 생각된다.

Figure 3은 제2액(pH 6.8)에서의 용출 경향을 나타

낸다. 제1액의 경우와 비슷한 경향을 나타내지만, 용출량은 제1액보다 작았다. 이것은 니트렌디핀이 약알칼리성 약물이므로 산성 용액에서 용해도가 더 크기 때문이라고 생각된다.

생체이용률

히드록시프로필-베타-시클로덱스트린-니트렌디핀 고체분산제가 in vivo에서 약물의 흡수를 증가시킬 수 있는 담체로 작용하는 가를 확인하기 위하여 니트렌디핀을 PEG 400에 녹인 용액, 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린과 포접체를 형성한 후 capsule에 넣은 니트렌디핀, capsule에 넣은 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린과 니트렌디핀의 물리적 혼합물 및 capsule에 넣은 니트렌디핀 등의 각 제형을 흰쥐에 경구 투여한 후의 평균 혈중 니트렌디핀의 농도 추이곡선을 Figure 4에 plotting하였으며, 약물동태학적 파라미터를 Table I에 나타내었다. 고체분산제 투여후의 혈중

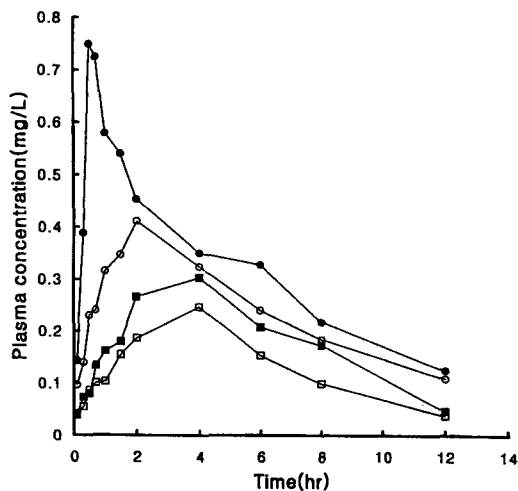


Figure 4—Plasma concentration of nitrendipine after oral administration of various dosage forms to rats at a dose of 10 mg/kg nitrendipine equivalent. Key: (○): Nitrendipine Solution in PEG 400, (●): Solid Dispersion in Mini Capsule, (□): Physical Mixture in Mini Capsule, (■): Nitrendipine Powder in Mini Cap-

피크농도에 도달하는 시간은 2.10 시간으로 니트렌디핀 분말 단독 투여시의 3.04 시간과 비교하여 신속하게 나타났으며, 최고농도도 0.373 μg/ml로 0.218 μg/ml에 비해 유의성 있게 높게 나타났다. 니트렌디핀 분말투여시의 혈중농도-곡선하 면적은 1.741 μg/ml이었으며, 고체분산제 투여후는 3.814 μg/ml로서, 고체분산제 투여시 생체이용률이 현저하게 증가하였다. 니트렌디핀을 PEG 400에 녹인 용액의 T_{max}가 다른 제형에 비해 매우 작고 혈중농도-곡선하 면적이 큰 것은 난용성 약물인 니트렌디핀의 흡수에 용해속도가 율속단계로 작용한다는 것을 시사하고 있다.

Figure 5는 각각 다른 제형의 니트렌디핀의 생체이용률과 용해도와의 관계를 나타낸 것으로, 포접화합물의 형성에 의하여 용해도가 증가할수록 생체이용률이 증가하는 것을 알 수 있다. 즉 인공 위액에서의 용해도

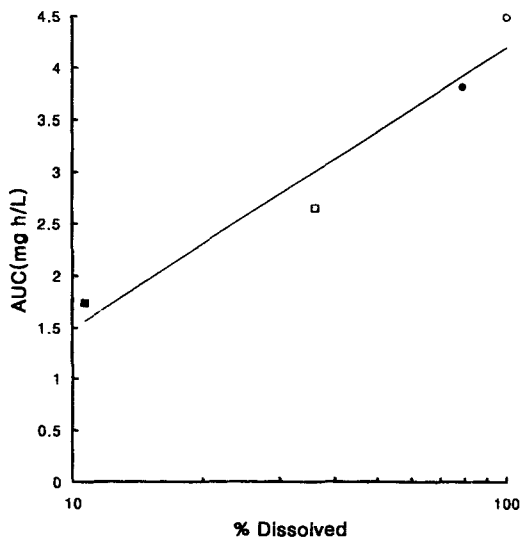


Figure 5—Correlation between dissolution and AUC of various dosage forms of nitrendipine. Key: (○): Nitrendipine Solution in PEG 400, (●): Solid Dispersion in Mini Capsule, (□): Physical Mixture in Mini Capsule, (■): Nitrendipine Powder in Mini Capsule

Table I—Bioavailability Parameters after Oral Administration of Various Dosage Forms of Nitrendipine at a Dose of 10 mg/kg to Rats

Dosage Forms	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (h)	AUC(μg · h/ml)
Nitrendipine Solution in PEG 400	0.650±0.243	0.834±0.430	4.482±1.463
Solid Dispersion in Mini Capsule	0.373±0.172	2.105±1.160	2.789±1.252
Physical Mixture in Mini Capsule	0.283±0.155	3.814±1.107	2.643±0.874
Nitrendipine Powder in Mini Capsule	0.218±0.137	3.039±1.432	1.741±0.635

Each value represents mean±S.E. of 4 rats.

가 증가하는 것이 난용성 약물인 니트렌디핀의 흡수에 영향을 미치는 것으로, 이러한 결과는 고체분산체의 물리화학적 특성이 변화되어 나타나는 것으로 사료된다.²⁰⁾ 즉, 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린을 사용한 니트렌디핀의 고체분산체는 수용액에 대한 용해도와 용출속도가 현저하게 증가되어 생체이용률이 증가되는 것으로 사료된다.

결 론

니트렌디핀과 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린을 용매증발법으로 제조한 고체분산체에 대해 열분석법, X-선 회절법, IR 분광도법 등을 사용하여 물리적 상태를 확인하였으며, 고체분산체는 약물 단독이나 물리적 혼합물에 비해 용출속도가 증가하였고, 고체분산체를 흰쥐에 경구 투여한 결과, 약물 단독보다 T_{max} 는 짧아지고 C_{max} 와 AUC가 각각 약 1.71배, 약 2.19배 증가하는 등 생체이용률이 향상되었다. 일반적으로 난용성 약물의 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린과의 고체분산체는 생체이용률이 높을 것으로 사료되며, 이것은 용해속도가 증가하고 용해된 약물이 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린 존재하에서 포화농도를 유지할 수 있기 때문일 것이다.

니트렌디핀과 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린 간의 고체 분산체를 제조함으로써 약물의 용해도와 흡수 속도를 개선시켜, 경구 투여시 C_{max} 와 T_{max} , AUC 등으로 표시할 수 있는 생체이용률을 향상시킬 수 있다. 즉, 치료가 가능한 유효 혈중농도를 얻기 위해서 약물의 용량을 감소시킬 수 있고, 흡수율에 있어서 변동을 줄일 수 있기 때문에 임상적으로도 유효한 제형이 될 것으로 기대된다.

감사의 글

이 논문은 1996학년도 영남대학교 학술연구조성비에 의한 것임

문 헌

- 1) R. K. Reddy, S. A. Khalil and M. W. Gouda, Dissolution Characteristics and oral absorption of digitoxin and digoxin coprecipitates, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1753 (1976).
- 2) A. J. Aguiar, J. Krc, Jr., A. W. Kinkel and J.

- C. Samyn, Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 847 (1967).
- 3) M. E. Pickup, Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone, *Clin. Pharmacokin.*, **4**, 111 (1979)
- 4) 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 (1968).
- 5) K. Sekiguchi and N. Obi, Studies on absorption of eutectic mixture I. A comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 866 (1961).
- 6) J. L. Kanig, Properties of fused mannitol in compressed tablets, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 188 (1964).
- 7) W. L. Chiou and S. Riegelman, Preparation and dissolution characteristics of several fast release solid dispersion of griseofulvin, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1505 (1969).
- 8) A. P. Simonelli, S. C. Mehta and W. I. Higuchi, Dissolution rates of high energy PVP-sulfathiazole coprecipitates, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 538 (1969).
- 9) M. Fujii, K. Harada, K. Kakinuma and M. Matsumoto, Dissolution and bioavailability of phenobarbital in solid dispersion with phosphatidylcholine, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1886 (1991).
- 10) M. Fujii, K. Harada, K. Yamanobe and M. Matsumoto, Dissolution and bioavailability of phenytoin in solid dispersion with phosphatidylcholine, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4908 (1988).
- 11) M. Fujii, H. Terai, T. Mori, Y. Sawada and M. Matsumoto, The properties of solid dispersions of indomethacin, ketoprofen and flurbiprofen in phosphatidylcholine, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2186 (1988).
- 12) N. Fukuda, N. Higuchi, M. Ohno, H. Kenmochi, H. Sekikawa and M. Takada, Dissolution behavior of prednisolone from solid dispersion systems with cyclodextrins and polyvinylpyrrolidone, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1366 (1986).
- 13) H. Sekikawa, N. Fukuda, M. Takada, K. Ohtani, T. Arita and M. Nakano, Dissolution behavior and gastrointestinal absorption of dicumarol from solid dispersion systems of dicumarol-polyvinylpyrrolidone and dicumarol- β -cyclodextrin, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1350 (1983).

- 14) Y. Takahashi, T. Tsukuda, C. Izumi, K. Ikemoto, K. Kokubun, N. Yagi and M. Takada, Preparation of solid dispersion systems of dipropamide with polyvinylpyrrolidone and β -cyclodextrin, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2708 (1988).
- 15) A. Schneeweiss and G. Schettler, Cardiovascular Drug Therapy in The Elderly. (1988).
- 16) K. Uekama, F. Hirayama, Y. Yamada, K. Inanba and K. Ikeda, Improvements of dissolution characteristics and chemical stability of 16, 16-demethyl-trans-2-prostaglandin E1 methyl ester by cyclodextrin complexation, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1059 (1979).
- 17) B. W. Miller and E. Alberts, Effect of hydrotropic 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 (1991).
- 18) I. K. Chun and D. S. Yun, Inclusion complexation of hydrocortisone butyrate with cyclodextrins and dimethyl- β -cyclodextrin in aqueous solution in solid state, *Int. J. Pharm.*, **96**, 91 (1993).
- 19) M. Tsuruoka, T. Hashimoto, H. Seo, S. Ichimasa, O. Ueno, T. Fujinaga, M. Otagiri and K. Uekama, Enhanced bioavailability of phenytoin by β -cyclodextrin complexation, *Yakugaku Zasshi*, **101**, 360 (1981).
- 20) F. J. O. Espinar, S. A. Iged, J. B. Mendez and J. L. Jato, Reduction in the ulcerogenicity of naproxen by complexation with β -cyclodextrin, *Int. J. Pharm.*, **70**, 35 (1991).
- 21) I. K. Chun and B. Y. Kim, Influence of various cyclodextrins on the stability of hydrocortisone 17-butyrate in aqueous solution, *Arch. Pharm. Res.*, **15**, 176 (1992).
- 22) A. Kristl, S. Primožic, P. Strojjan and F. Kozjek, Modifizierterfreigabetest nach USP für nitrendipin-tabletten, *Pharmazie*, **47**, 704 (1992).
- 23) W. L. Chiou and S. Riegelman, Pharmaceutical applications of solid dispersion systems, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1281 (1971).
- 24) E. R. Lax, K. Militzer and A. Trauschel, A simple method for administration of drugs in solid form to fully conscious rats, *Laboratory Animals*, **17**, 50-54 (1983).
- 25) C. Giachetti, P. Poletti and G. Zanolò, Analysis of calcium blocker drugs in plasma, HPLC and HPLC analytical conditions for pharmacokinetic studies, *J. High. Res.*, **10**, 654 (1987).
- 26) R. H. Becker, E. Preuss and R. Peter, High-performance liquid chromatography of the metabolites of nitrendipine and investigation into the metabolic pathways of this dihydropyridine, *J. Chromatogr.*, **530**, 206 (1990).
- 27) K. D. Raemsch and J. Sommer, Pharmacokinetics and metabolism of nitrendipine, Nitrendipine, 409 (1984).
- 28) S.A Kim and C.S. Yong, Preparation and characterization of nitrendipine-hydroxypropyl- β -cyclodextrin solid dispersion (submitted).
- 29) G. Puglisi, N.A. Santagati, R. Pignatello, C. Ventura, F.A. Bottino, S. Mangiafico, and G. Mazzone, Inclusion complexation of 4-biphenylacetic acid with β -cyclodextrin, *Drug Dev. Ind. Pharmacy* **16**, 395-413 (1990).