

시클로덱스트린과 아스피린의 포접화합물의 구조와 가수분해에 관한 연구

최희숙¹ · 김경순^{2*}

¹동덕여자대학교 응용화학과

²명지대학교 화학과

Structure and Hydrolysis Study of Inclusion Complex of Cyclodextrin and Aspirin

Heesook Choi¹ and Kyungsoon Kim^{2*}

¹Department of Applied Chemistry, Dongduk Woman's University,

²Department of Chemistry, Myong Ji University

Abstract

Specific molecular recognition of cyclodextrin and aspirin was determined. A stable 1:1 inclusion complex was established in solution. The distinct structure of inclusion complex was elucidated by FT-IR, FAB-MS, UV, ¹H NMR, and ¹³C NMR spectroscopy. Based on the ¹H NMR data, a time-averaged conformation of α -cyclodextrin-aspirin inclusion complex was proposed, which was supported by CPK model. Moreover, α -cyclodextrin exhibited significant catalytic activity toward the hydrolysis of aspirin in alkaline solution.

Key words – Cyclodextrin, Aspirin, Complex, NMR

서 론

시클로덱스트린은 글루코피라노오스 (glucopyranose) 단위로 구성되어 있으며 도우넛 모양으로 내부의 동공 (cavity)의 크기의 차이로 인해 다양한 손님 (guest) 분자들과 각기 다른 정도의 포접화합물을 형성한다[1,3,15]. 시클로덱스트린은 물에 녹으며 모든 히드록실기 (-OH)가 밖으로 위치하고 있어서 동공 밖은 극성을 가지나 그 내부는 비교적 비극성을 갖고 있다. 그러므로 비극성기들이 동공 내부에 쉽게 포함된다. 이러한 성질로 인해 많은 다양한 분야에서 이

포접화합물에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 그 중의 하나로 의약분야의 응용은 약물의 운반체계 조절을 위한 것으로 시클로덱스트린은 빛과 공기에 민감하게 작용하는 물질의 안정도를 높여 주고 물에 대한 용해도를 증가시켜 주며 좋지않은 맛과 냄새를 줄여 주어 약물의 생리활성을 증가시켜 주는 작용을 한다[4,5]. 또한 모델 효소로서 효소-기질 반응에 응용되고 있다[2,14]. 그러나 많은 경우 자연적인 시클로덱스트린은 그들의 촉매 작용기로 인해 생리활성물질을 불안정화시킨다. 이런 원하지 않는 성질은 시클로덱스트린의 촉매 작용기를 선택적으로 변화시켜서 조절한다.

시클로덱스트린을 이용한 포접화합물의 연구에 있어서 손님과 주인관계를 형성하는 분자들의 분자운동의 역동성

*To whom all correspondence should be addressed
Tel: (0335) 330-6183, Fax: (0335) 335-7248
E-mail: kskim@wh.myongji.ac.kr

과 이완성을 측정함으로 또한 고성능 분석기들을 이용하여 분자들의 특이적인 성질과 구조적인 특이성을 해석함으로써 분자들의 화학적 혹은 생화학적 반응의 메커니즘을 이해할 수 있다.

아스피린은 인류가 개발한 약물 중에 가장 광범위하게 쓰이는 아주 유용한 약이다[7,8,12,13]. 그러나 인체에서 빠른 속도로 분해되어 살리실산 (salicylic acid) 으로 변하면서 위장장애 등 많은 부작용을 유발한다. 이러한 문제점을 보완하며 이상적인 아스피린을 제조하기 위해 시클로덱스트린을 이용해 포접화합물을 제조하였고 그 구조에 관한 연구를 수행하였다.

실험 재료 및 방법

실험 재료

본 실험에서 사용된 α, β -시클로덱스트린은 Chemical Dynamic Co.에서 구입하였고 아스피린은 Sigma Chemical Co.에서 구입하였다. NMR에 사용된 용매들 DMSO와 D₂O는 Aldrich Chemical Co.에서 구입하였다.

실험 방법

(1) 핵자기 공명 분광법 (NMR Spectroscopy)

¹H NMR은 Varian VXR-500 분광계를 사용하였고 스펙트라는 11.2 μ sec (90°) 진동너비 (pulse width) 와 5초의 반복시간을 주어서 찍었다. DMSO-d₆를 외부 표준 (external reference) 으로 사용하였으며 5 mm 시험관을 사용하였다. ¹³C NMR은 Nicolet NT-200을 사용하였고 진동너비는 11 μ sec (45°)에서 실시하였고 진동지연 (pulse delay) 은 4초간 주었으며, 12 mm의 시험관을 사용하였다.

(2) 적외선 흡수 분광법 (IR Spectroscopy)

FT-IR은 Perkin-Elmer Model 1600을 사용하였다. 고체 시료는 KBr을 이용하여 디스크 (Disc)방법을 이용하였다. 실온에서 실시하였고 4000-600 cm⁻¹의 범위에서 측정하였다.

(3) 자외선-가시선 흡수 분광법 (UV-VIS Spectroscopy)

Beckman DU-7HS 모델의 자외선-가시선 흡수 분광계를 사용하였고 실온에서 모든 측정을 실시하였다.

(4) 질량 분광법 (Mass Spectroscopy)

빠른 원자 충격법 (FAB) 질량 스펙트라는 Kratos MS-50

sector 질량 분광기를 사용하였고 3:1의 dithiothreitol/dithioerythritol을 매트릭스로 사용하였다. 가속전압은 8 kV 이고 스캐닝 속도는 100 sec/dec 이었다.

(5) α -시클로덱스트린과 아스피린의 포접화합물의 조제
 α -시클로덱스트린 1 mmole (1.08g) 을 35°C의 20 ml의 이차 증류수에 녹였다. 같은 몰수의 아스피린 (0.180g) 을 위 용액에 첨가하여 내용물을 잘 섞어서 5°C에서 24시간 방치하였다. 가라앉은 결정을 모아 여과한 후 소량의 물과 에틸에테르로 씻은 다음 진공 오븐에서 70°C에서 15시간 건조하였다.

(6) α -시클로덱스트린과 아스피린의 흡착화합물의 조제
아스피린 (0.5 mmole) 을 5 ml의 클로로포름에 실온에서 녹였다. 같은 몰수의 α -시클로덱스트린을 위 용액에 현탁액 형태로 첨가하였다. 진공건조기 속에서 클로로포름을 완전히 제거하여 흡착 화합물을 만들었다.

(7) 용액상에서 α -시클로덱스트린과 아스피린 화합물의 구조 연구

¹H NMR 연구를 위해서 α -시클로덱스트린과 아스피린의 동 몰수 (10 mM)을 deuterated phosphate buffer (pD 11, 0.2 M) 에 녹였다. ¹³C NMR 연구를 위해서는 DMSO와 D₂O (1:5) 혼합액을 용매로 사용하였다.

(8) 알칼리 용액에서 촉매속도상수와 해리상수의 결정
시클로덱스트린들의 아스피린 가수분해에 미치는 영향을 자외선 가시광선 흡수 분광법으로 시간영역 운동모드에서 측정하였다[15]. 아스피린의 농도는 0.25 mM 로 고정하였고 시클로덱스트린의 농도는 0 mM 에서 10 mM 의 범위에서 농도를 변화시켜서 측정하였다. 인산염 완충용액을 용매로 사용하였다 (pH 11, 0.2 M). 상온에서 살리실산 염 (salicylate) 이온의 생성량을 10초마다 302 nm 에서 아스피린이 다 분해될 때 까지 측정하였다. 반감기는 잔존하는 아스피린의 백분율과 시간으로 측정하였다. 용해상수 (K_D) 와 촉매속도상수 (k_c) 는 포화운동방법에 의해 선형회귀법으로 계산하였다[14].

(9) 아스피린과 β -시클로덱스트린의 중간생성물 확인
동 몰의 아스피린과 β -시클로덱스트린 (0.5 mM) 을 150 ml 의 0.2 M 의 인산염 완충액에 녹였다. 실온에서 pH는 11.0을 유지하였다. 가수분해 반응은 수소 핵자기 공명 분

광법에 의해서 측정되었으며 중간생성물의 농도가 가장 많은 시점에서 4 N의 염산으로 pH를 7로 중화 시킴으로써 반응을 정지시켰다. 이 용액에서 에테르로 (15 ml) 추출한 성분을 진공 중에서 건조시켜서 아실-β-시클로덱스트린의 중간생성물을 얻었으며 그 구조를 질량 분광기로 분석하였다.

결과 및 고찰

고체 상태로 진공 건조법에 의하여 얻어진 α-시클로덱스트린과 아스피린의 포접화합물(Fig. 1)을 흡착 화합물(Fig. 2)과 아스피린과 비교한 FT-IR 스펙트라에서는 큰 차이가 관측되지 않았다 (Table 1). 아스피린의 결정의 X-선 연구에 의하면 카르보닐 그룹이 수소결합에 의하여 두개씩 짝지어진 것을 알 수 있다[9]. 아스피린의 카르복실 카르보닐 (C=O)의 신축 띠가 진동수가 감소하는 방향으로 이동한 것은 아스피린의 짝지움이 시클로덱스트린과 합성 반응하는 과정에서 분리되어진 것으로 설명할 수 있다. 반면 β-시클로덱스트린의 경우에는 비교적 넓은 공동과 용해도 차이도 적어서 아스피린과 고체상태에서 결정상태를 유지한 것을 알 수 있었다 [6].

자외선 스펙트럼에서는 아스피린 용액에 동 몰수의 α-시클로덱스트린을 첨가 하였더니 아스피린에 있던 210, 260 nm의 옆 피크가 없어짐을 관측할 수 있었다 (Fig. 3).

500MHz ¹H NMR 스펙트럼 상에서 봉우리의 면적비의 계산에 의하면 α-시클로덱스트린과 아스피린이 1:1의 복

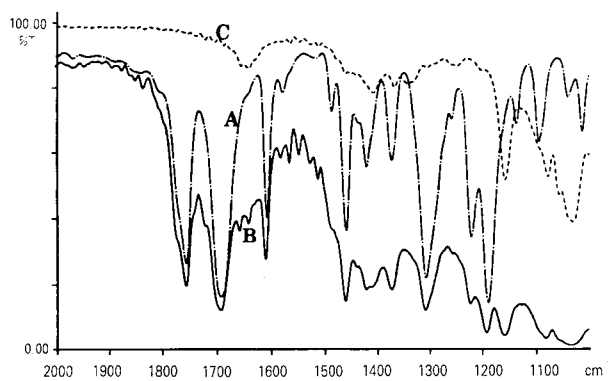


Fig. 1. IR absorption spectra of (A) aspirin, (B) α-cyclodextrin-aspirin freeze dry complex, and (C) α-cyclodextrin.

Table 1. Infrared spectral analysis of aspirin before and after complexation with alpha-cyclodextrin, with KBr

	Acetoxyl Carbonyl C=O Stretching	Carboxyl Carbonyl C=O Stretching	Aromatic C=C Stretching
Aspirin	1753.2(s)	1692.0(s)	1605.5(s)
Aspirin - α-cyclodextrin adsorption complex	1753.2(s)	1687.4(s)	1605.8(s)
Aspirin - α-cyclodextrin freeze-drying complex	1753.1(s)	1688.4(s)	1606.3(s)

s; strong

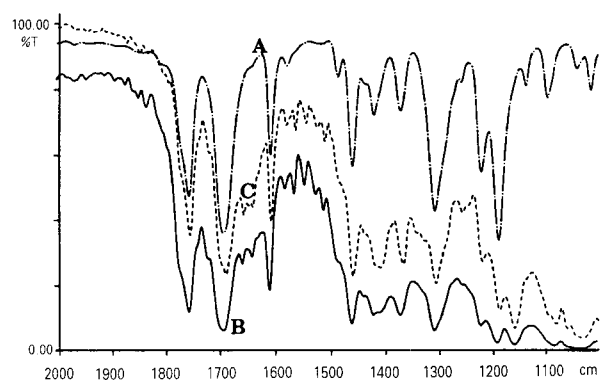


Fig. 2. IR absorption spectra of (A) aspirin, (B) α-cyclodextrin-aspirin complex by freeze dry, and (C) α-cyclodextrin-aspirin adsorption complex.

합체로 존재함을 알았다. 아스피린의 수소 분자들의 심한 낮은 장(downfield)으로의 이동 현상이 α-시클로덱스트린과 화합물을 형성한 후에 관측되어졌다. 화합물 형성 전과 후의 아스피린 부분의 변화를 Fig. 4에서 보여주며 Table 2에 요약하였다. 이것은 화합물을 형성함에 따라 아스피린의 페닐 (phenyl) 기의 수소 원자들이 서로 떨어져서 π-π 상호관계의 감소에 의한 것으로 설명되며 이것을 다른 말로 비등방성 고리전류(anisotropic ring current) 효과로 설명할 수 있다. 또한 이 변화를 시클로덱스트린과 화합물 형성시의 유전체 환경 (dielectric environment)의 변화와 유도 쌍극자-쌍극자 상호작용에 기인한 것으로 설명한다. 아

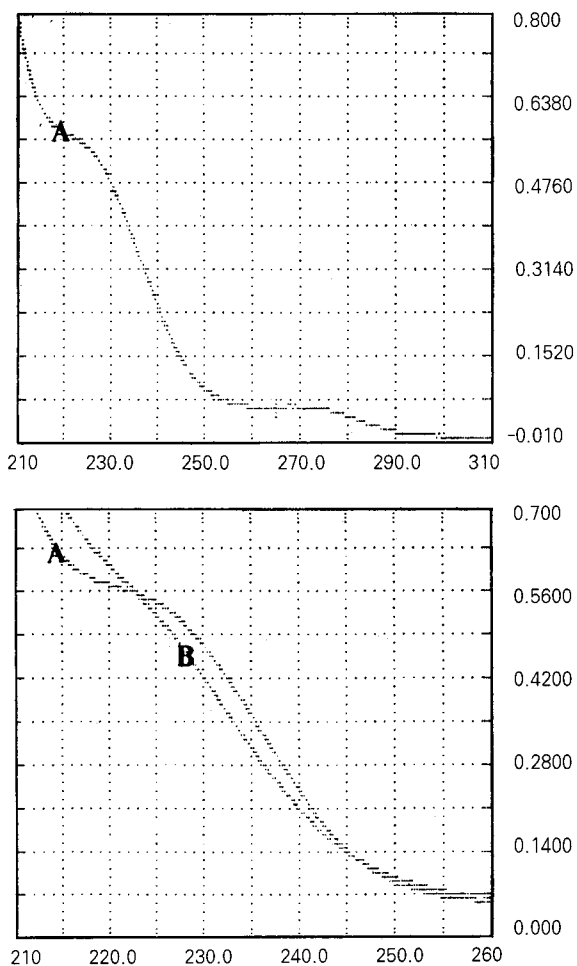


Fig. 3. UV absorption spectra of (A) aspirin and (B) α -cyclodextrin-aspirin complex.

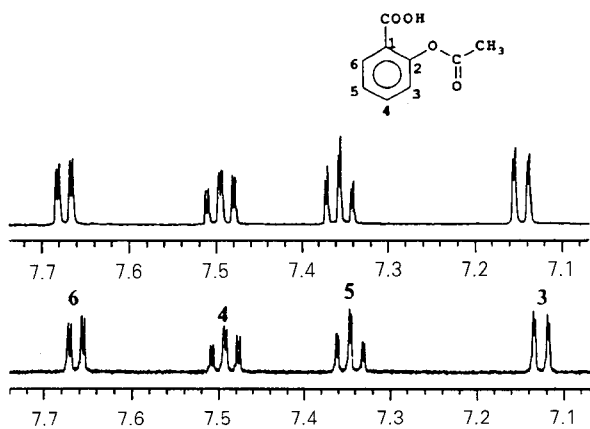
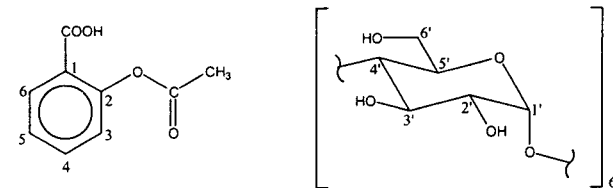


Fig. 4. 500 MHz ¹H NMR spectra of aspirin (bottom) and aspirin- α -cyclodextrin complex (top).

Table 2. 500 MHz ¹H NMR chemical shift of aspirin before and after complexation with alpha-cyclodextrin in pD 11.4 phosphate buffer (DMSO-d₆ was used as an external reference)



Protons	Alpha-CDX Aspirin Complex (ppm)	Alpha-CDX (ppm)	Aspirin (ppm)	Difference (Hz)
CH ₃	2.3170		2.3150	1.0
3	7.1460		7.1260	10.0
4	7.4960		7.4930	1.5
5	7.3560		7.3460	5.0
6	7.6740		7.6635	5.3
1'	5.0385	5.0425		-2.0
2'	3.6108	3.6185		-3.9
3'	3.9470	3.9720		-12.5
4'	3.5670	3.5730		-3.0
5'	3.8260	3.8280		-1.0
6a'	3.8985	3.8970		0.8
6b'	3.8510	3.8530		-1.0

스피린이 α -시클로덱스트린과 포접 화합물을 이루면서 아스피린의 방향족 고리 부분의 수소 원자들 (C3-H, C5-H, C6-H) 의 변화가 CH₃ 수소의 변화 보다 큰 것이 관측되었다 (Fig. 5).

α -시클로덱스트린 부분의 500 MHz의 ¹H NMR 스펙트럼은 무척 복잡한 2nd 차수의 스펙트라이므로 Raccoon 스펙트럼 시뮬레이션에 의해서 분석되어졌다 (Fig. 6, 7). 이 컴퓨터 시뮬레이션 과정에 의해서 정확한 봉우리 지정과 화학적 이동 그리고 짝지음 상수 등을 계산해 낼 수 있었다 (Table 3). α -시클로덱스트린과 아스피린의 1:1 복합체의 500 MHz ¹H NMR 스펙트럼의 화학적 이동과 짝지음 상수 자료가 Table 2, 3과 Fig. 4, 5에 있다. α -시클로덱스트린 쪽의 H-3'의 (Fig. 5) 높은 장 이동은 방향족 고리 전류 효과로 인한 것으로 설명되어진다. H-3'(-12.5 Hz)의 화학적 이동의 변화가 H-5'(-1.0 Hz)의 변화보다 큰 것으로 보아 아스피린

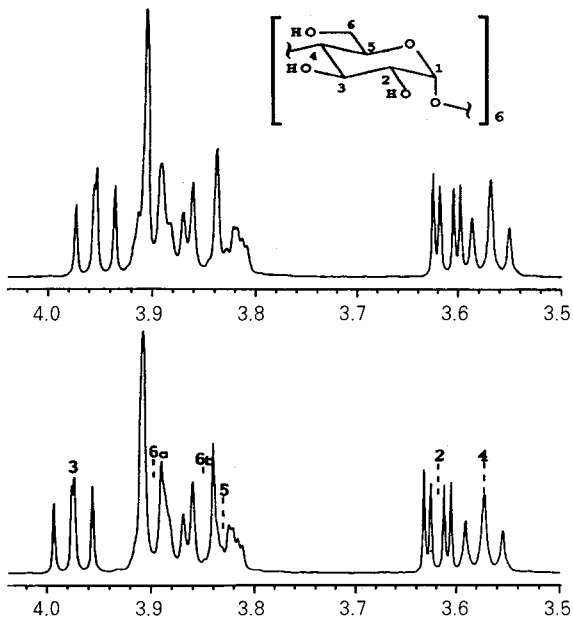


Fig. 5. 500 MHz ¹H NMR spectra of α -cyclodextrin (bottom) and α -cyclodextrin-aspirin complex (top).

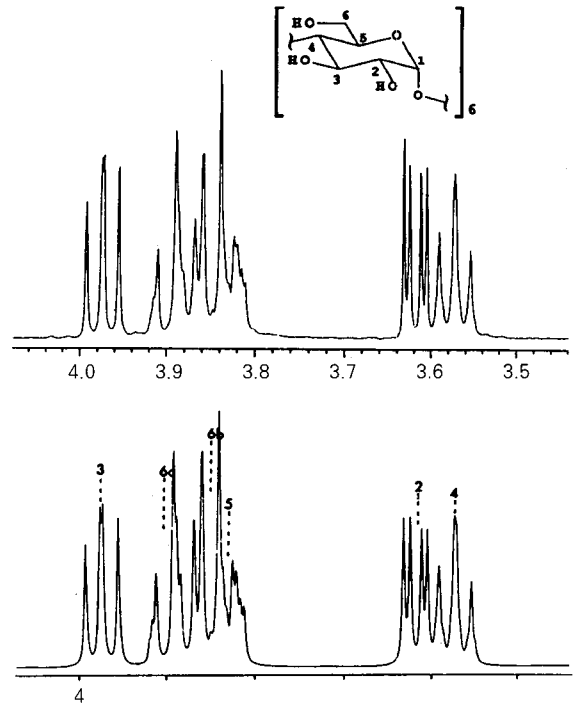
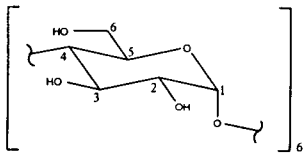


Fig. 6. 500 MHz ¹H NMR spectrum of α -cyclodextrin (top) and its spin simulated spectrum (bottom).

Table 3. 500 MHz ¹H NMR computer-simulated spectra data for alpha-cyclodextrin and alpha-cyclodextrin-aspirin complex



Protons	Chemical shift (ppm)	
	alpha-CDX	alpha-CDX-Aspirin
1	5.0425	5.0385
2	3.6185	3.6108
3	3.9720	3.9470
4	3.5730	3.5670
5	3.8280	3.8260
6a	3.8970	3.8985
6b	3.8530	3.8510
	Coupling constant (Hz)	
J ₁₂	3.5	3.5
J ₁₅	-0.7	-0.7
J ₂₃	10.2	10.2
J ₃₄	8.6	8.6
J ₄₅	10.3	10.3
J _{46a}	-0.3	-0.3
J _{46b}	-0.7	-0.7
J _{56a}	2.1	2.2
J _{56b}	4.7	5.0
J _{6a6b}	-12.1	-12.4

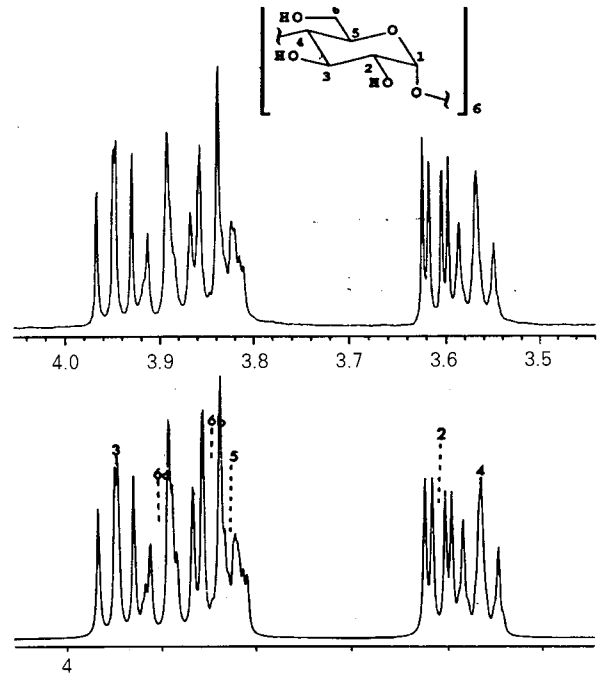
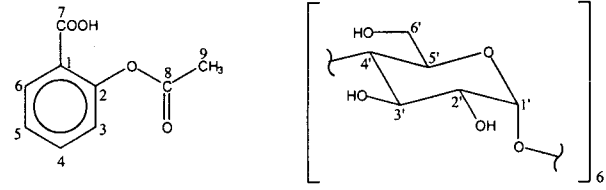


Fig. 7. 500 MHz ¹H NMR spectrum of α -cyclodextrin-aspirin complex (top) and its spin simulated spectrum (bottom).

의 페닐 고리가 α -시클로덱스트린의 넓은 쪽 입구로 들어간 것을 알 수 있다. 그리고 α -시클로덱스트린의 좁은 동공으로 인해서 H-5'의 수소 원자들을 가리울 만큼 충분히 깊게 통과하지 못한 것을 알 수 있다.

용액상태에서 α -시클로덱스트린과 아스피린 화합물의 구조를 ^{13}C NMR 분광법을 이용하여 분석하였다 (Fig. 8, Table 4). 화합물을 형성한 후의 ^{13}C NMR의 스펙트라의 변화는 ^1H NMR에 비해 변화가 적었다. α -시클로덱스트린의 넓은 쪽 입구 (head) 부분이 아래쪽의 좁은 쪽(tail) 부분보다 아스피린의 분자들에 의해 더욱 많이 가리워진 것을 알 수 있었다. 이 높은 장 이동은 α -시클로덱스트린의 비극성 동공 (낮은 유전체 상수)의 전기적인 환경이 극성용매 (높은 유전 상수)에 의해서 영향을 받은 결과이다. 아스피린의 C4-탄소원자가 C1탄소원자보다 화합물 형성에 의해 큰 폭으로 높은 장 이동이 일어난 것을 관측할 수 있다. 아스피린의 acetoxy carbonyl 탄소의 큰 높은 장 이동은 α -시클로덱스트린과 아스피린의 분자간의 상호작용에 의한 것임을 알 수 있다. 이상의 스펙트라 자료는 아스피린의 페

Table 4. 50.43 MHz ^{13}C NMR carbon chemical shifts of aspirin before and after complexation with α -cyclodextrin in 83% D_2O , 0.1M phosphate buffer pD 7.4 and 17% DMSO-d_6



Carbons	Alph-CDX 1:1 Complex (ppm)	Alph-CDX (ppm)	Aspirin (ppm)	Difference (Hz)
8	174.495		174.601	-5.33
7	174.350		174.326	1.18
2	149.411		149.427	-0.79
1	132.705		132.691	0.71
4	132.627		132.691	-3.25
6	131.408		131.446	-1.88
5	127.913		127.933	-0.96
3	124.115		124.119	-0.18
9	22.242		22.241	0.05
1'	103.119	103.104		0.77
4'	82.975	82.970		0.29
3'	74.850	74.846	73.563	0.17
5'	73.589			
2'	73.157	73.128		1.48
6'	61.858	61.837		1.04

a,b: These assignments might be interchangeable

c: The differences are highly tentative because of the uncertainties in the chemical shift assignments.

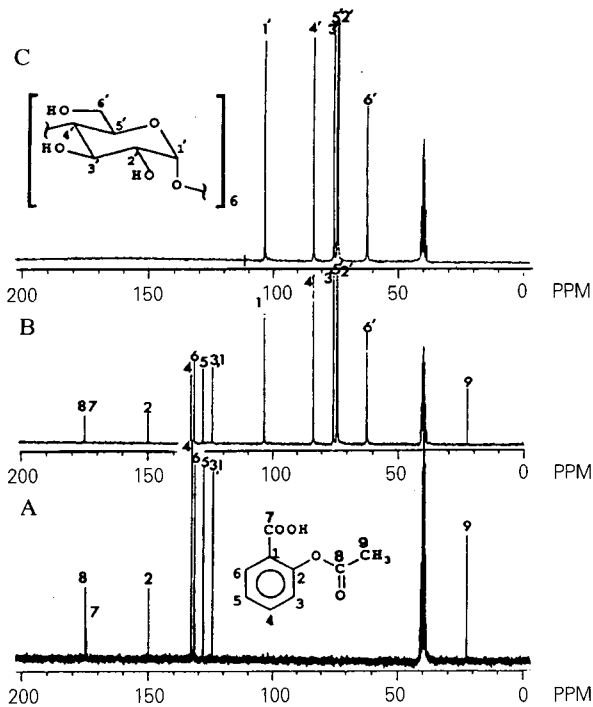


Fig. 8. 50.3 MHz ^{13}C NMR spectra of (A) aspirin, (B) α -cyclodextrin-aspirin complex, and (C) α -cyclodextrin.

닐고리가 α -시클로덱스트린의 동공에 포함되었으며 특히 아스피린의 C4-탄소 (para)가 가장 깊게 포함된 것을 알 수 있었다.

이상의 수소와 탄소 원자들의 움직임을 핵자기 공명 분광법에 의해 관측한 결과 아스피린의 페닐고리 부분이 α -시클로덱스트린의 동공의 넓은 쪽에 포함된 것을 알 수 있었다. Komiyama와 Hirai[11]의 좌표 계산에 의해 α -시클로덱스트린의 H-3', H-5'의 높은 장 이동의 정도에 의해 α -시클로덱스트린의 동공 안의 방향족 고리 가운데의 위치를 알 수 있었으며 방향족 고리의 가운데가 α -시클로덱스트린의 H-3'평면보다 2° 위에 위치함을 계산해 내었다. 그 제

안되어진 구조를 Fig. 9에 제시하였으며 그 구조는 Corey-Pauling-Kolton (CPK) 모델 연구에 의해 지지되어졌다.

시클로덱스트린에 의한 아스피린의 가수분해의 연구에서 6몰의 포도당이 α -시클로덱스트린 대조 표준물로 사용되었다. 알칼리용액 (pH=11) 상태에서 아스피린의 음이온은 β -시클로덱스트린 ($K_D=11.3$ mM) 의 경우보다 α -시클로덱스트린 ($K_D=6.4$ mM) 이 더 잘 결합된 것을 알 수 있었다. 가수분해 촉매작용에 있어서도 α -시클로덱스트린 ($k_c=0.47$ min^{-1}) 이 β -시클로덱스트린 ($k_c=0.28$ min^{-1}) 보다 큰 것이 관측되어졌다. 더 강한 알칼리 용액 (pH=12.3) 에서도 같은 결과를 얻었다 (Table 5, 6). 이 결과에 의하면 α -시클로덱스트린이 β -시클로덱스트린보다 아스피린을 가수분해 하는데 더 좋은 효소의 모델임을 알았다.

가수분해 반응시의 아실- β -시클로덱스트린의 분리는 일반효소의 반응에서 볼 수 있는 아실 (acyl) 중간생성물로서 시클로덱스트린이 모델효소임을 입증할 수 있었다. 아스피

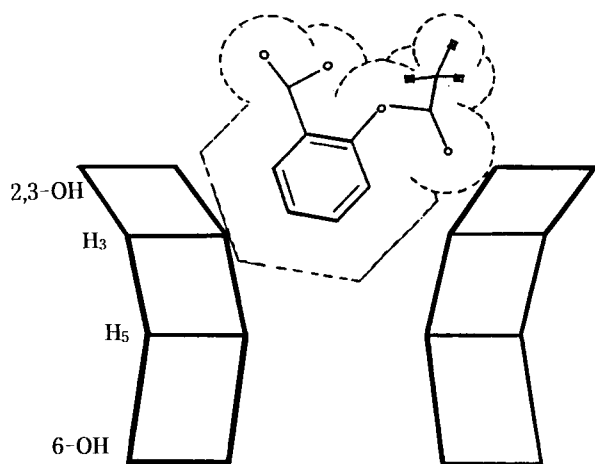


Fig. 9. Proposed structure of aspirin and α -cyclodextrin complex in the solution state.

Table 5. The summary of dissociation constants (K_D in mM) of alpha-cyclodextrin-aspirin and beta-cyclodextrin-aspirin complexes in alkaline solution

pH	Alpha-cyclodextrin	Beta-cyclodextrin	Glucose ^a
11	6.4	11.3	
12.3	10.2	20.8	21.3

a: Molar ratio (glucose/aspirin) = 6

Table 6. The summary of alpha-cyclodextrin and beta-cyclodextrin hydrolytic rate constants (K_c) in alkaline solution

	pH	$k_{un}(\text{min}^{-1})$	$k_c(\text{min}^{-1})$	k_c/k_{un}
Alpha-CDX	11	0.04	0.47	11.75
Beta-CDX	11	0.04	0.28	7.00
Alpha-CDX	12.3	0.33	4.81	14.58
Beta-CDX	12.3	0.33	2.41	7.30
Glucose ^a	12.3	0.33	0.88	2.67

a: Molar ratio (glucose/aspirin) = 6

린의 에스터 결합이 끊어지면서 아실- β -시클로덱스트린을 형성하는 것을 알 수 있었다. 이 아실- β -시클로덱스트린은 FAB 질량 분광기에 의해 분석되어졌고 그 결과는 Fig. 10에 있으며 m/z 1177과 1199가 아실- β -시클로덱스트린에 수소와 나트륨 이온이 첨가된 것임을 알 수 있었다. 이상으로 시클로덱스트린에 의한 아스피린의 가수분해 과정은 아스피린과 에스터라제(esterase) 의 반응에서 처럼 아실-시클로덱스트린 중간생성물을 생성함을 알 수 있었다.

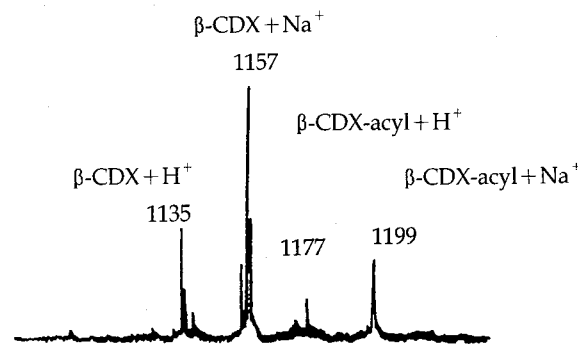


Fig. 10. FAB mass spectrum of α -cyclodextrin acyl intermediate.

요 약

시클로덱스트린과 아스피린과의 분자간의 특별한 인식에 관한 연구가 조직적으로 이루어졌다. 안정한 1:1 포접

화합물이 용액 상태에서 얻어졌다. 그 독특한 구조의 연구는 FT-IR, FAB-MS, UV, ^1H NMR, ^{13}C NMR 분광법들에 의해 수행되어졌다. 특히, ^1H NMR 자료에 근거해서 포접화합물의 평균적인 구조가 제시되어졌다. 그 결과는 CPK 모델에 의해 확인되었다. α -시클로덱스트린은 아스피린을 알칼리 용액에서 가수분해 하는데 촉매작용을 보여주었다.

참 고 문 헌

1. Bender, M. L and M. Komiyama. 1978. *Cyclodextrin chemistry*. pp.25-80, Springer-Verlag. Berlin.
2. Bergeron, R. J. and P. S. Burton. 1982. Role of cyclohexaamylose C-3 hydroxyls in catalytic hydrolysis. *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 3664-3670.
3. Chang, C. J., H. S. Choi, A. M. Knevel, Y.-C. Wei, V. Mak, K. M. Madden, G. P. Carlson, D. M. Grant, L. Diaz and F. G. Morin. 1991. *Biotechnology of amylo-dextrin oligosaccharides*. pp.295-361, American Chemical Society Symposium series No.458, Washington, DC.
4. Choi, H. S., A. M. Knevel and C.-J. Chang. 1992. Molecular complexation: β -cyclodextrin and benzaldehyde inclusion complex. *Pharmaceutical Research*. **9**, 690-693.
5. Choi, H. S. 1992. Inclusion complex of permethylated β -cyclodextrin with benzaldehyde. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **13**, 179-183.
6. Choi, H. S. 1991. Structure study of inclusion complex of β -cyclodextrin and aspirin. *J. Kor. Pharm. Sci.* **21**, 223-230.
7. Florey, K. 1979. *Aspirin, Analytical Profiles of Drug substances*. pp. 1-46, Academic Press Inc. New York.
8. Goodman and Gilman. 1980. *The Pharmacological basis of therapeutics*. pp.686-698, 6th eds., Macmillan publishing Co., Inc. New York.
9. Harata, K. 1977. X-ray crystal data of aspirin. *Bull of the Chem. Soc. Japan.* **50**, 1416-1424.
10. Inoue, Y., T. Okuda and Y. Miyata. 1982. A ^{13}C -NMR study of the formation and molecular dynamics of cycloamylose inclusion complexes with aromatic amino acids. *Carbohydrate research*. **101**, 187-195.
11. Komiyama, M. and H. Hirai. 1981. Time-averaged conformations of the inclusion complexes of cyclodextrin in solution. *Polymer. J.* **13**, 171-173.
12. Martin, B. K. 1971. The fomulation of aspirin. *Adv. Pharm. Sci.* **3**, 107.
13. Mielants H., E. M. Veys, G. Verbruggen and K. Schelstraete. 1979. Salicylate induced gastrointestinal bleeding comparison between soluble buffered, enteric coated and intravenos administration. *J. Rheumatol.* **6**, 210-218.
14. Qi, Z. H., V. Mak, L. Diaz, D. M. Grand and C. J. Chang. 1991. Molecular recognition: α - cyclodextrin and penicillinV inclusion complexation, *J. Org. Chem.* **56**, 1537-1542.
15. Szejtli, J. 1982. *Cyclodextrins and their inclusion complexes*. pp. 95-140, Akademiai Kiado, Budapest.