

## Suprofen과 Cyclodextrin과의 包接化合物에 關한 研究

韓 順 英 龍 在 益

淑明女子大學校 藥學大學

### Studies on Inclusion Compounds of Suprofen with Cyclodextrins

Soon Young Han and Jae Ick Yong

(Received May 10, 1985)

Inclusion compounds of suprofen with  $\alpha$ - and  $\beta$ -cyclodextrins ( $\alpha$ -CyD,  $\beta$ -CyD) were studied in comparison with suprofen alone and commercial suprofen capsules. Inclusion compound formations of suprofen with  $\alpha$ - and  $\beta$ -CyDs in aqueous solution and in solid state were confirmed by UV absorption, circular dichroism spectroscopies, IR spectroscopy, differential scanning calorimetry and X-ray diffraction measurements. Solid inclusion complexes were prepared by freeze-drying method, and their molar ratios were found to be 1:1. The dissolution rate of inclusion complexes of suprofen with CyDs was notably higher than that of suprofen alone.

藥劑學 分野에서 널리 研究되고 있는 cyclodextrin(CyD)은 生理作用과 毒性이 적기 때문에 실제 製劑의 면에서 難溶性 藥物의 可溶性,<sup>1-6)</sup> 醫藥品의 安定化<sup>7-11)</sup>, 液狀藥物의 粉體化,<sup>12)</sup> 藥效發現의 調節 等<sup>13)</sup>에 널리 利用되고 있다.

Ikeda等<sup>14)</sup>과 Hamada等<sup>15)</sup>은 非 steroid性 消炎藥物이 CyD에 依하여 水溶液中에서 包接됨을 報告하였고, Nambu等<sup>16,17)</sup>은  $\beta$ -CyD이 非 steroid性 消炎藥物과 inclusion compound를 形成하여 生體利用率이 增加되고 胃腸障害가 減少되었음을 報告하였다.

本研究에서는 prostaglandin의 生合成을 抑制하는<sup>18-20)</sup> 非 steroid性의 消炎<sup>21-24)</sup>, 鎮痛<sup>25-28)</sup> 및 解熱 作用<sup>29)</sup>을 갖는 藥物로서 물에 매우 難溶性인<sup>20,29,30)</sup> suprofen[ $\alpha$ -methyl-4-(2-thienyl carbonyl) benzene acetic acid]과  $\alpha$ - 및  $\beta$ -CyD와의 相互作用을 水溶液中에서 究明하고,  $\alpha$ -

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University

및  $\beta$ -CyD와의 包接化合物을 粉末狀으로 調製하여 이를 確認하고 溶出實驗을 하여 얻은 結果를 報告하고자 한다.

## 實 驗 方 法

**試料 및 試藥**—Suprofen (Ortho Pharmaceutical Corp., U. S. A., mp 126°),  $\alpha$ -및  $\beta$ -CyD (東京化成, 特級品), 0.1M 磷酸鹽 緩衝液 pH 7.0 (KP IV), 崩解試驗液 第1液 pH 1.2(KP IV)를 사용하였다. Ether 等 其他 試藥은 和光純藥 特級品을 사용하였고, 2種의 市販 suprofen 캡셀제를 사용하였다.

**機器 및 裝置**—UV-visible spectrophotometer (Varian Cary 219), circular dichroism apparatus (Jasco 20A spectropolarimeter), freeze dryer (Virtronics®, The Virtis Co.), infrared spectrophotometer(Beckman AccuLab<sup>T.M.</sup>10), differential scanning calorimeter (Du Pont Instrument 910, Du Pont Instrument 990 thermal analyzer), X-ray diffraction scanner(Shimadzu VD-1), dissolution tester (Erweka DT-D, Harvard Apparatus variable speed peristaltic pump, Beckman DU®-8 spectrophotometer)등을 사용하였다.

**水溶液中 Suprofen과  $\alpha$ -및  $\beta$ -CyD와의 相互作用<sup>4,31)</sup>**—0.1M 磷酸鹽緩衝液으로 조제한 suprofen溶液( $5 \times 10^{-5}$ M) 25ml씩을 取하여  $\alpha$ - 및  $\beta$ -CyD을 加하고 48~72時間 진탕하여 平衡이 되도록 한 後 各各 UV 및 CD spectra를 測定하였다.

**粉末狀 包接化合物의 調製**—Kurozumi等<sup>32)</sup>의 方法에 따라 同一 mole比의 suprofen과 CyD을 ammonia性 水溶液에 溶解하여 凍結乾燥하고 ethyl ether로 未反應의 suprofen을 洗滌한 後 乾燥하여 調製하였다.

**分解產物의 確認**—包接化合物을 調製하는 過程에서의 suprofen의 分解與否를 確認하기 위하여 suprofen 100mg에 該當하는 包接化合物을  $\text{CHCl}_3$  10ml로 抽出하여 이 液 5 $\mu$ l를 precoated Kiesel-gel 60 GF<sub>254</sub> plate에 點滴하고 *n*-헥산·클로로포름·메탄올·강암노니아수의 混合液 (50 : 30 : 20 : 1)을 展開溶媒로 하여 展開시키고<sup>20)</sup> 말린 다음 UV lamp(254nm)로 조사하여 斑점을 觀察하였다.

**Suprofen量의 測定<sup>32)</sup>**—Suprofen 20mg을 精密히 달아 물을 넣어 녹이고 5, 10, 20, 30 및 40 $\mu$ g/ml의 濃度로 稀釋하고 300nm에서 吸光度를 測定하여 檢量線( $y=0.05766x+0.03742$ )을 작성하였다. Kurozumi等<sup>32)</sup>의 方法에 따라 동결건조하여 調製한 包接化合物을 물에 溶解시켜 吸光度를 測定하고 檢量線으로부터 包接된 藥物量을 算出하였다.

**赤外線吸收 Spectra의 測定<sup>32~34)</sup>**—Suprofen,  $\alpha$ -및  $\beta$ -CyD, physical mixture (1 : 1mole比) 및 包接化合物의 赤外部 吸收 spectra를 KBr 정제법에 따라 測定하였다.

**示差走査熱量測定(DSC)<sup>32,34)</sup>**—Suprofen 3mg에 相當하는 試料를 20°C/min의 昇溫速度로

20°~200°C의 範圍에서 測定하였다. DSC의 標準物質로는  $\alpha$ -alumina를 使用하였다.

**X-線 廻折分析**<sup>2,34)</sup>—Cu-target Ni-filter, 30KV, 18mA, 1000cps의 조건으로 廻折角(2 $\theta$ ) 5~30°의 範圍에서 走査速度 1°/min로 測定하였다.

**溶出速度的 測定**—溶出速度는 KPIV 溶出試驗法中 等1法에 準하여 粉末法 및 回轉圓盤法으로 測定하였다. 한편 suprofen 20mg을 精密히 달아 KP IV崩解試驗法中 第1液(pH 1.2)에 녹이고 5, 10, 20, 30 및 40 $\mu$ g/ml의 濃度로 稀釋하여 300nm에서 吸光度를 測定하여 얻은 檢量線( $y=0.04996x+0.06350$ )과 앞에서 얻은 물에서의 檢量線으로부터 溶出된 藥物量을 計算하였다.

粉末法으로서 包接化合物은 60~80mesh의 粒子를 使用하였다. Suprofen單獨, suprofen과  $\alpha$ -및  $\beta$ -CyD과의 physical mixture 및 包接化合物을 suprofen 25mg에 該當되는 量을 精密히 取하여 回轉檢體筒에 넣고 溶媒로서 물과 第1液(pH 1.2) 900ml를 使用하여 37.0 $\pm$ 0.1°C를 維持하면서 100rpm의 回轉速度로 實驗하였다. 溶出된 藥物은 peristaltic pump에 依하여 直接 spectrophotometer의 flow cell로 들어가 300nm에서 每分마다 吸光度가 連續測定되어 各 粉末試料의 累積溶出量을 求하였다.

回轉圓盤法으로서 suprofen 單獨과  $\alpha$ - 및  $\beta$ -CyD과의 包接化合物을 各各 約 300mg씩 取하여 9,000kg/cm<sup>2</sup>의 壓力으로 直徑 1.3cm의 disk를 製造하고 한 面을 除外한 다른 面 및 側面을 solid paraffin으로 皮包하여 回轉檢體筒의 下端에 넣고 粉末法에서와 같이 實驗하였다.

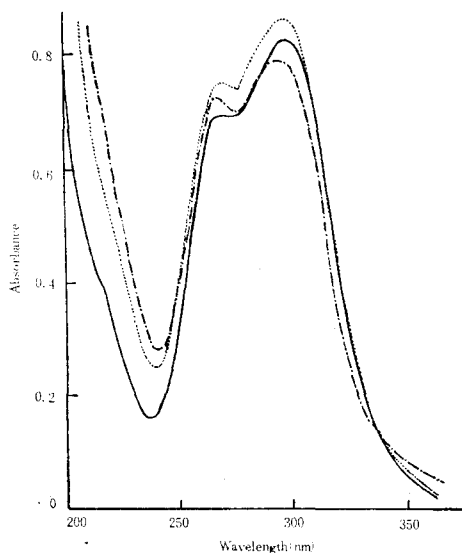
**市販製劑과의 溶出速度 比較**—賦形劑 以外에 界面活性劑가 添加된 市販 suprofen 캡셀제의 溶出速度와 包接化合物의 溶出速度를 比較하기 위하여 2種의 市販 suprofen 캡셀제를 各各 10個씩의 內容物을 取하여 잘 混和한 後 suprofen 25mg에 該當되는 量을 取하여 2호 캡셀에 充填하였고,  $\alpha$ -및  $\beta$ -CyD과의 包接化合物도 suprofen 25mg 該當量을 가지고 同一操作하여 粉末法에서와 같이 實驗하였다.

## 實驗結果 및 考察

**水溶液中 Suprofen과  $\alpha$ -및  $\beta$ -CyD과의 相互作用**—Fig. 1은  $\alpha$ - 및  $\beta$ -CyD이 suprofen의 UV spectrum에 미치는 影響을 보여 주는 것으로서 suprofen 單獨과 比較할 때 吸收極大波長 및 물 吸光係數에 變化가 있음을 알 수 있다.

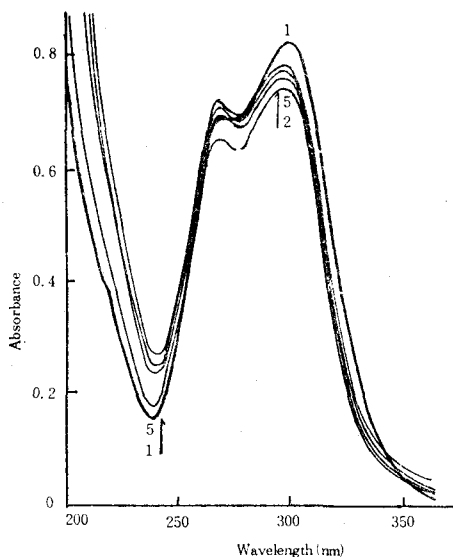
Fig. 2는  $\beta$ -CyD의 量에 따른 suprofen의 UV spectra의 變化이다.  $\beta$ -CyD의 量이 많아질 수록 吸收極大波長이 低波長으로 移動하고 그 intensity가 增加함을 볼 수 있다. 또한  $\alpha$ -CyD의 경우에도  $\alpha$ -CyD의 量이 增加될수록 blue shift하고 그 intensity가 增加됨을 알 수 있었다.

CyD은 large asymmetric cavity를 갖고 있으므로 optically inactive compound가 包接됨으로써 새로운 circular dichroism(CD) band를 形成하게 된다.<sup>31)</sup> Fig. 3은 CyD의 共存時



**Figure 1**—UV absorption spectra of suprofen-CyD systems.

Key : —, suprofen ( $5 \times 10^{-5}M$ ) alone;  
 ···, suprofen( $5 \times 10^{-5}M$ ) +  $\alpha$ -CyD ( $1 \times 10^{-2}M$ );  
 ---, suprofen( $5 \times 10^{-5}M$ ) +  $\beta$ -CyD( $1 \times 10^{-2}M$ );  
 solvent, 0.1M phosphate buffer (pH7.0)



**Figure 2**—Effect of  $\beta$ -CyD on UV absorption spectra of suprofen in 0.1M phosphate buffer (pH 7.0).

Key : 1, Suprofen alone;  
 2,  $2.5 \times 10^{-3}M$  CyD added;  
 3,  $5 \times 10^{-3}M$  CyD added;  
 4,  $7.5 \times 10^{-4}M$  CyD added;  
 5,  $1 \times 10^{-2}M$  CyD added;

suprofen의 CD spectra로서, CyD 自體의 intrinsic cotton effect는 220nm 以下에서 나타나고 suprofen은 optically inactive compound이므로, 220nm 以上에서 觀察되는 CD band는 suprofen과  $\alpha$ -및  $\beta$ -CyD과의 包接化合物 形成에 의한 induced cotton effect라 할 수 있다.

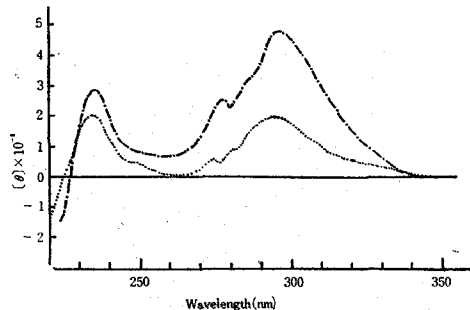
分解產物—展開된 TLC plate를 UV light下에서 觀察할 때 suprofen standard와 同一한 位置에서 suprofen의 單一 斑點만이 확인되었으며 다른 斑點은 전혀 관찰되지 않았다. 이로 보아 固體包接體의 調製過程中 suprofen의 分解는 일어나지 않는 것으로 보인다.

Suprofen의 包接量—凍結乾燥法으로 얻은  $\alpha$ -및  $\beta$ -CyD과의 包接化合物은 藥物과 CyD의 mole 比率이 Table I 에서와 같이 거의 1 : 1임을 알 수 있다.

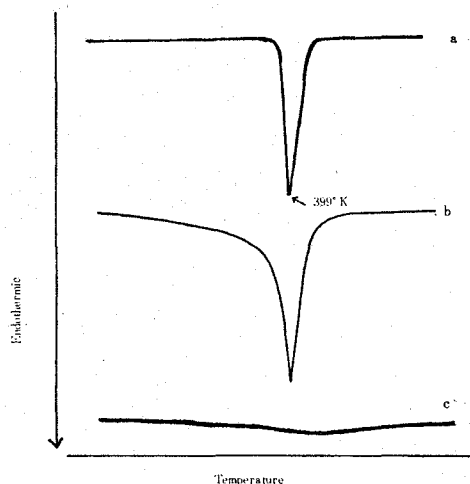
赤外部吸收 Spectra—Fig. 4는 suprofen單獨,  $\beta$ -CyD, suprofen과  $\beta$ -CyD physical mix-

**Table I**—Amounts of Suprofen Included by Cyclodextrins.

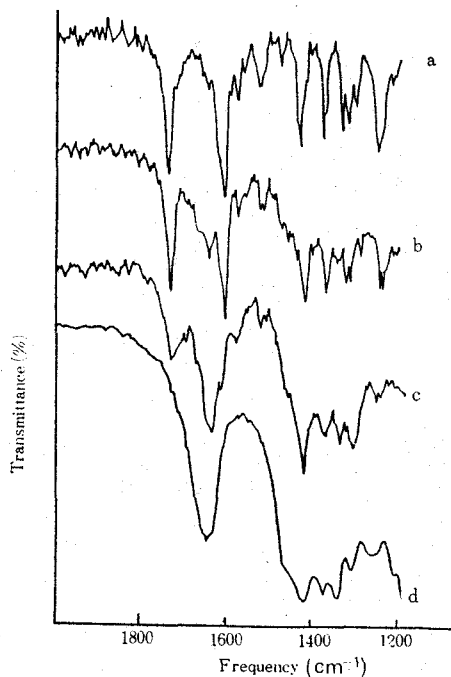
| CyD           | Molar ratio of drug to CyD |
|---------------|----------------------------|
| $\alpha$ -CyD | 0.93                       |
| $\beta$ -CyD  | 0.95                       |



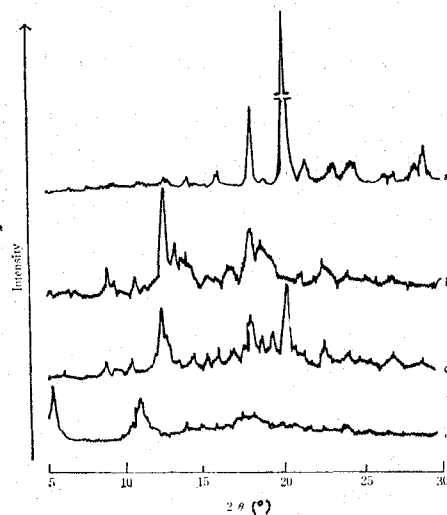
**Figure 3**—CD spectra of suprofen( $1 \times 10^{-4} \text{M}$ ) in the presence of CyD( $1 \times 10^{-2} \text{M}$ )  
Key : ..., suprofen +  $\alpha$ -CyD; ---, suprofen +  $\beta$ -CyD; solvent, 0.1M-phosphate buffer (pH 7.0).



**Figure 5**—DSC curves of suprofen-CyD systems.  
Key : a, suprofen alone; b, suprofen-CyD physical mixture; c, suprofen-CyD inclusion compound.



**Figure 4**—IR absorption spectra of suprofen- $\beta$ -CyD system by KBr disk method. Key : a, suprofen alone; b, suprofen- $\beta$ -CyD physical mixture; c, suprofen- $\beta$ -CyD inclusion compound; d,  $\beta$ -CyD alone.



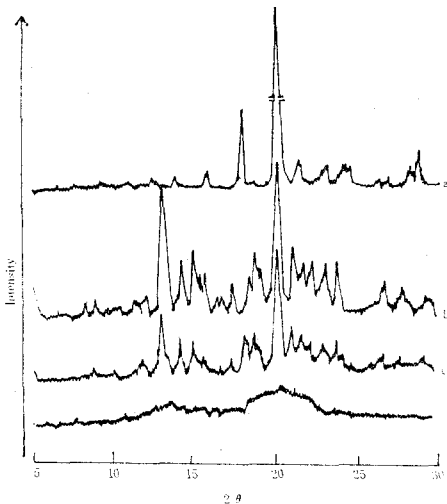
**Figure 6-1**— Power X-ray diffraction patterns of suprofen- $\alpha$ -CyD systems.  
Key : a, suprofen alone; b,  $\alpha$ -CyD; c, suprofen- $\alpha$ -CyD physical mixture; d, suprofen- $\alpha$ -CyD inclusion compound.

ture 및 凍結乾燥하여 調製한 inclusion compound의 IR spectra이다. Suprofen의 carbonyl基의 stretching에 의하여 나타나는  $1590\text{cm}^{-1}$  및  $1720\text{cm}^{-1}$ 의 peak가 physical mixture에서는 그대로 觀察되나 凍結乾燥物에 있어서는 變化한 것을 볼 때 suprofen과  $\beta$ -CyD 사이에 어떠한 相互作用이 있음을 推定할 수 있다.  $\alpha$ -CyD에 있어서도  $\beta$ -CyD의 경우와 同一한 結果를 觀察할 수 있었다.

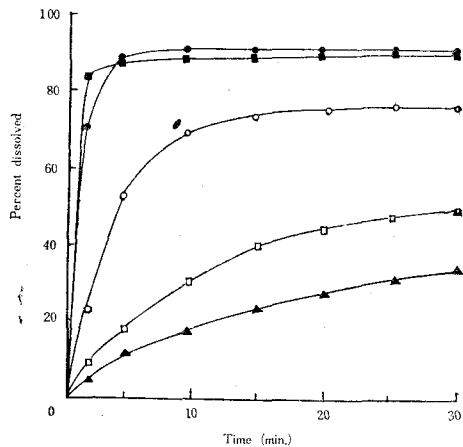
**示差走査熱量分析**—Fig. 5는 suprofen單獨, suprofen과  $\alpha$ -및  $\beta$ -CyD과의 physical mixture 및 inclusion compound의 DSC curve로서 suprofen 單獨 및 physical mixture는 melting point에서 endothermic peak를 나타내나 inclusion compound에 있어서는 endothermic peak가 나타나지 않았다. 이는 包接에 의해 suprofen이 熱的으로 安定한 複合體가 형성된 것으로 생각된다.

**X-線廻折分析**—Fig. 6은 suprofen單獨,  $\alpha$ -및  $\beta$ -CyD, suprofen과  $\alpha$ -및  $\beta$ -CyD과의 physical mixture, suprofen과  $\alpha$ -및  $\beta$ -CyD과의 包接化合物의 X-ray diffraction pattern이다. 凍結乾燥하여 얻은 包接化合物이 suprofen 單獨 및 physical mixture와는 다른 pattern을 나타내며 그 結晶性이 減少하는 것을 알 수 있다.

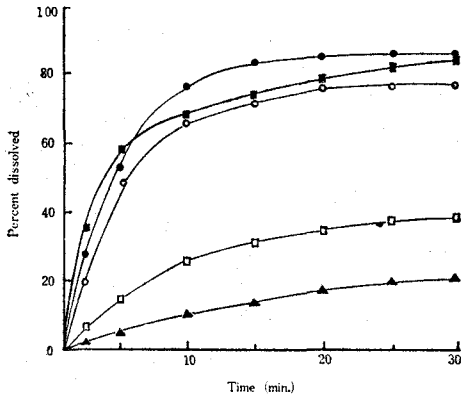
**溶出速度의 測定**—Fig. 7은 물을 溶出液으로 하여 粉末法으로 溶出을 比較한 結果로 suprofen 單獨에 比하여 包接化合物의 溶出이 顯著히 增加되고,  $\alpha$ -및  $\beta$ -CyD의 包接化合物은 類似함을 알 수 있다. pH 1.2에서도 全體的으로 물에서보다는 溶出이 遲延되었으나 그 樣相



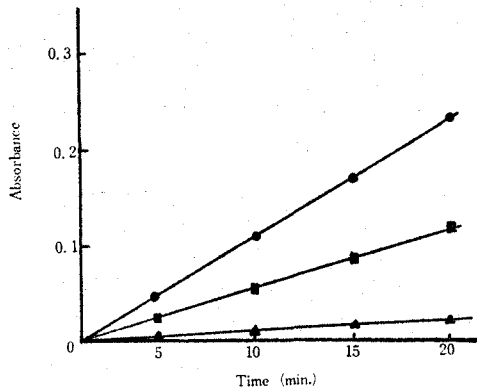
**Figure 6-2**—Power X-ray diffraction patterns of suprofen- $\beta$ -CyD system.  
Key: a, suprofen alone; b,  $\beta$ -CyD; c,  $\beta$ -CyD physical mixture; d, suprofen- $\beta$ -CyD compound.



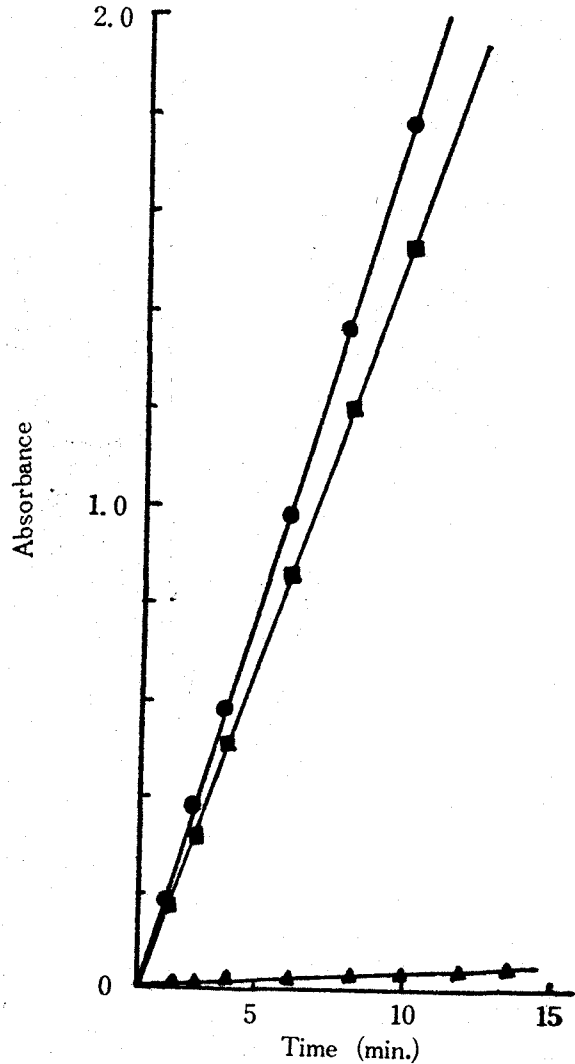
**Figure 7**—Dissolution profiles of suprofen and its CyD systems in water.  
Key: ●, suprofen- $\beta$ -CyD inclusion compound; ■, suprofen- $\alpha$ -CyD inclusion compound; ○, suprofen- $\beta$ -CyD physical mixture; □, suprofen- $\alpha$ -CyD physical mixture; ▲, suprofen alone.



**Figure 8**—Dissolution profiles of suprofen and its CyD systems at pH 1.2. Key : ●, suprofen-β-CyD inclusion compound; ■, suprofen-α-CyD inclusion compound; ○, suprofen-β-CyD physical mixture; □, suprofen-α-CyD physical mixture; ▲, suprofen alone.



**Figure 9**—Dissolution profiles of suprofen and its CyD inclusion compounds in water by rotating disk method. Key : ●, suprofen-β-CyD inclusion compound; ■, suprofen-α-CyD inclusion compound; ▲, suprofen alone.



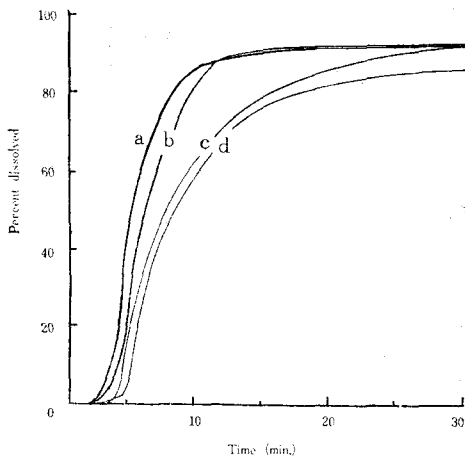
**Figure 10**—Dissolution Profiles of suprofen and its CyD inclusion compounds at pH 1.2 by rotating disk method. Key : ●, suprofen-β-CyD inclusion compound; ■, suprofen-α-CyD inclusion compound; ▲, suprofen alone.

은 같다(Fig. 8).

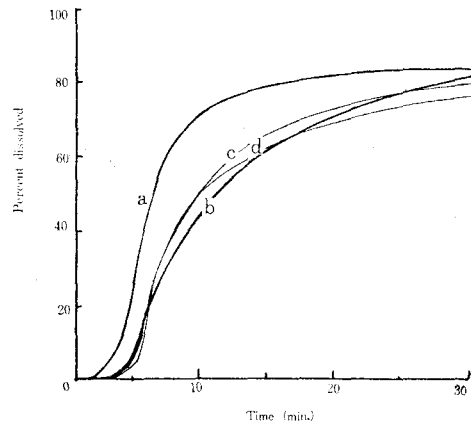
Fig. 9는 回轉圓盤法으로 溶解狀態를 比較한 것으로 역시 inclusion compound의 溶出이 靑

**Table II**—Intrinsic Rate of Dissolution at 37° and 100rpm in Water.

| Compound                                   | Intrinsic rate of dissolution<br>(M/cm <sup>2</sup> /min) |
|--|---|
| Suprofen alone                             | $1.8 \times 10^{-8}$                                      |
| Suprofen- $\alpha$ -CyD inclusion compound | $7.5 \times 10^{-6}$                                      |
| Suprofen- $\beta$ -CyD inclusion compound  | $8.8 \times 10^{-6}$                                      |

**Figure 11**—Dissolution profiles of capsules containing suprofen-CyD inclusion compounds and suprofen with surfactant in water.

Key : a, suprofen- $\beta$ -CyD inclusion compound; b, suprofen- $\alpha$ -CyD inclusion compound; c, suprofen+surfactant A; d, suprofen+surfactant B.

**Figure 12**—Dissolution profiles of capsules containing suprofen-CyD inclusion compounds and suprofen with surfactant at pH 1.2.

Key : a, suprofen- $\beta$ -CyD inclusion compound; b, suprofen- $\alpha$ -CyD inclusion compound; c, suprofen+surfactant A; d, suprofen+surfactant B.

션 빠른 것을 알 수 있다. Table II는 Fig. 9의 직선으로부터 구한 intrinsic dissolution rate로서 inclusion compound의 용출이 顯著히 增加됨을 確認할 수 있다. 第1液에서의 용출도 물에서와 같은 樣相을 보이고 있다(Fig. 10).

市販製劑와의 溶出速度 比較—界面活性劑가 添加된 市販製劑와의 溶出 比較에서, 물에서는 inclusion compound의 溶出이 더 빠른 것을 알 수 있고(Fig. 11) pH 1.2에서는  $\beta$ -CyD의 包接化合物이 市販製劑보다 좋으나  $\alpha$ -CyD에 있어서는 市販品과 類似하였다.



## 結 論

1. 水溶液中 suprofen과  $\alpha$ -및  $\beta$ -CyD과의 相互作用을 UV spectra 및 CD spectra로 檢討하여 水溶液中에서 包接化合物이 形成됨을 確認하였다.
2. 凍結乾燥法으로 1:1 mole 比의 suprofen과  $\alpha$ -및  $\beta$ -CyD과의 粉末狀 包接化合物을 調製하여 IR spectra, 示差走査熱量分析, X-線 廻折分析 등으로써 固體狀態에 있어서 包接化合物의 形成을 確認하였다.
3. 溶出實驗 結果 suprofen 單獨에 比해 包接化合物의 溶出이 顯著히 增加됨을 볼 수 있었다.

## 文 獻

- 1) M. Tsuruoka, T. Hashimoto, H. Seo, S. Ichimasa, O. Ueno, T. Fujinaga, M. Otagiri, K. Uekama, *Yakugaku Zasshi*, **101**, 360(1981)
- 2) K. Uekama, Y. Ikeda, F. Hirayama, M. Otagiri, M. Otagiri, M. Shibata, *ibid.*, **100**, 994 (1980)
- 3) K. Uekama, N. Matsuo, F. Hirayama, T. Yamaguchi, Y. Imamura, H. Ichibagase, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 398(1979)
- 4) A.L. Thakkar, P.B. Kuehn, J.H. Perrin, W.L. Wilham, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1841(1972)
- 5) F. Cramer, W. Saegner, H. Spartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 54(1967)
- 6) N. Nambu, *Yakugaku Zasshi*, **100**, 33(1980)
- 7) T.F. Chin, P.H. Chung, J.L. Lach, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 44(1968)
- 8) K. Uekama, T. Irie, F. Hirayama, *Chemistry Letters*, 1109(1978)
- 9) K. Uekama, F. Hirayama, T. Wakuda, M. Otagiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 213(1981)
- 10) A. Kamada, N. Yata, K. Kubo, M. Arakawa, *ibid.*, **21**, 2073(1973)
- 11) H. Schlenk, D.M. Sand, J.A. Tillotson, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3587(1955)
- 12) K. Uekama, F. Hirayama, Y. Yamada, K. Inaba, K. Ikeda, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1059 (1979)
- 13) K. Juni, M. Nakano, T. Arita, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2807(1977)
- 14) K. Ikeda, K. Uekama, M. Otagiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 201(1975)
- 15) Y. Hamada, N. Nambu, T. Nagai, *ibid.*, **23**, 1205(1975)
- 16) N. Nambu, M. Shimoda, Y. Takahashi, H. Ueda, T. Nagai, *ibid.*, **26**, 2952(1978)
- 17) N. Nambu, K. Kikuchi, T. Kikuchi, Y. Takahashi, H. Ueda, T. Nagai, *ibid.*, **26**, 3609 (1978)
- 18) F. Awouters, C.J.E. Niemegeers, F.M. Lenaerts, P.A.J. Janssen, *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 41(1978)
- 19) H. Fujimura, K. Tsurumi, T. Nakayama, S. Kokubo, Y. Hiramatsu, Y. Tamura, *Folia Pharmacol. Japan.*, **77**, 321(1981)
- 20) J.F.H. Van Rompay, W.J. Pattyn, P.A.J.W. Demoen, *Arzneim. Forsch.*, **25**, 1501(1975)

- 21) F. Awouters, C.J.E. Niemegeers, P.M.H. Lenaerts, P.A.J. Janssen, *ibid.*, **25**, 1509(1975)
- 22) C.J.E. Niemegeers, P.A.J. Janssen, *ibid.*, **25**, 1512(1975)
- 23) C.J.E. Niemegeers, F. Awouters, F.M. Lenaerts, P.A.J. Janssen, *ibid.*, **25**, 1516(1975)
- 24) C.J.E. Niemegeers, W. Van Bruggen, F. F. Awouters, P.A.J. Janssen, *ibid.*, **25**, 1524 (1975)
- 25) P.G.H. Van Deale, J.M. Boey, V.K. Sipido, M.F.L. De Bruyn, P.A.J. Janssen, *ibid.*, **25**, 1495(1975)
- 26) Y. Mori, M. Shibata, K. Toyoshi, S. Baba, M. Horie, Y. Oshika, K. Ohira, *Radioisotopes*, **30**, 584(1981)
- 27) C.J.E. Niemegeers, J.A.A. Van Brugeen, P.A.J. Janssen, *Arzneim. Forsch.*, **25**, 1505 (1975)
- 28) C.J.E. Niemegeers, F.M. Lenaerts, P.A.J. Janssen, *ibid.*, **25**, 1519(1975)
- 29) C.J.E. Niemegeers, F.M. Lenaerts, P.A.J. Janssen, *ibid.*, **25**, 1537(1975)
- 30) P.A.J. Janssen, *ibid.*, **25**, 1495(1975)
- 31) K. Ikeda, K. Uekama, M. Otagiri, M. Hatano, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1168(1974)
- 32) M. Kurozumi, N. Nambu, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 3062(1975)
- 33) Y. Nagai, S. Nakajima, K. Yamamoto, K. Terada, T. Konno, *ibid.*, **26**, 3419(1978)
- 34) K. Han, M.H. Lee, S.K. Kim, *J. Korean Pharm. Sci.*, **13**, 10(1983)