

2-HP-β-시클로덱스트린과 메글루민을 이용한 란소프라졸의 포접화합물 제조 및 평가

이정우 · 김정수 · 장혜진 · 이계원* · 지용길†

충남대학교 약학대학, *건양대학교 제약공학과

(2004년 5월 20일 접수 · 2004년 6월 18일 제심사 · 2004년 6월 30일 승인)

Preparation and Evaluation of Inclusion Complex of Lansoprazole with 2-HP-β-Cyclodextrin and Meglumine

Jung Woo Lee, Jung Su Kim, Hye Jin Chang, Gye Won Lee* and Ung Kil Jee†

College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

*Dept. of Pharmaceutical Engineering, Konyang University, Nonsan 320-711, Korea

(Received May 20, 2004 · Revised June 18, 2004 · Accepted June 30, 2004)

ABSTRACT—To enhance the solubility and stability of lansoprazole (LAN), new proton pump inhibitor, we were prepared various molar ratio of inclusion complex with 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPCD) and organic alkali agent, meglumine (MEG). Inclusion complex formation of LAN with HPCD was investigated by Differential Scanning Calorimetry and X-ray diffractometry. The aqueous solubilities of inclusion complexes, and the stabilities of 1:4 and 1:5 inclusion complexes in aqueous solutions containing different concentrations of MEG were examined. The stability of 1:5 LAN-HPCD inclusion complex containing MEG, which was equaled to amount of LAN, was performed in 0.9% NaCl and 5% dextrose solution. The formation of inclusion complex of LAN with HPCD was A_L type and the molar ratio of complex was 1:1. The stability constant was 41.557 M⁻¹. As molar ratio of LAN to HPCD was increased, solubility of inclusion complex was increased. 1:5 LAN-HPCD inclusion complex was more stable than 1:4 LAN-HPCD inclusion complex. And as contained MEG amount in LAN solution was increased, stability of 1:4 and 1:5 LAN-HPCD inclusion complexes was improved. Also stability of 1:5 LAN-HPCD-MEG inclusion complex in 0.9% NaCl solution and 5% dextrose solution was similar to it in water at room temperature, but it was unstable at 40°C.

Key words—Lansoprazole, Hydroxypropyl-β-cyclodextrin, Inclusion complex, Meglumine, Solubility, Stability

란소프라졸(Lansoprazole, 이하 LAN으로 약칭함)은 벤즈 이미다졸 유도체로서 양성자 펌프(H⁺/K⁺-ATPase)의 작용을 억제하여 위산분비를 억제하는 효과를 가지고 있으며, 위궤양, 십이지장궤양 및 역류성 식도염 등의 소화성궤양 치료제로 널리 이용되고 있다.¹⁻³⁾ 그러나 란소프라졸은 중성내지 산성에서 물에 매우 난용성이고 수분에 민감하여 분해되기 쉬울 뿐 아니라 특히 산성조건하에서 매우 불안정한 화합물로서 쉽게 분해된다는 단점이 있어 제제화에 어려움이 있다.^{4,5)}

시클로덱스트린(CD)류는 glucose 분자가 α-1,4 결합에 의해 연결된 cyclic oligosaccharides로서 그 외부표면은 친수성이고 내부에 소수성 공동(cavity)이 원통형의 구조를 하고 있어서 많은 유기화합물과 단 분자성의 포접화합물을 형성한다. 난용성약물과의 포접현상에 의하여 주로 약물의 용해성, 안정성 및 생체이용률 향상, 액상 약물의 분말화, 약물간의 상호작용 방지, 불쾌한 냄새나 맛의 은폐 및 약물송달

등에 이용되어 왔다.^{6,7)} β-CD는 여러 제제에 널리 응용되고 있지만 주사제로의 이용은 그 자체의 제한된 용해성과 용혈성 및 신장독성⁸⁾으로 인해서 사용에 제한이 있다. 이러한 난점을 극복하고자 많은 CD유도체들이 보고되어 왔는데 그 중에서도 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린(HPCD)⁹⁻¹¹⁾이 보다 안전하고 그 자체의 용해성이 높아 많이 이용되고 있다.

HPCD는 β-시클로덱스트린의 히드록실기의 일부에 프로필렌옥시드를 첨가시켜 만든 것으로서 물에서의 용해성이 높으면서 β-CD와 비슷한 포접능을 가지고 있어 액상 및 고형 제제에 응용되어 고농도의 가용화와 신속한 용출을 기대할 수 있다. 실제로 HPCD는 난용성 항진균제인 이트라코나졸¹²⁾ 및 미코나졸^{13,14)}의 가용화에 적용되었으며 텍사메타손¹⁵⁾과 카르바마제핀¹⁶⁾의 주사제에 응용된 바 있다.

메글루민(1-deoxy-1-(methyl amino)-D-glucitol. C₇H₁₇NO₅, MW 195.22, 이하 MEG로 약함)은 pH가 10.5(1%)이며, 산과 염을 형성하고 금속과는 착화합물을 형성하는 성질을 가진 염기성 물질로서, 인체에 무독하여 antiprotozoal의 antimonate (Leishmania)로 사용되는 물질이다. 또한 이는 diatrizoate

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 042)821-5934, E-mail : ukjee@cnu.ac.kr

meglumine injection, iodamide meglumine injection 및 iodothalamate meglumine injection 등 약물의 분자화합물을 형성하는데 사용되는 염기성 물질이기도 하다.¹⁷⁾

이에 본 연구에서는 HPCD와 MEG을 사용하여 란소프라졸의 용해성 및 안정성을 향상시켜 주사제로의 적용 가능성을 검토하고자 하였다.

실험 방법

시약 및 기기

시약으로는 란소프라졸(LAN, 한미약품, Korea), 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린(HPCD, Nihon Sho-kuhin Kako Co., Japan), 메글루민(MEG, Sigma사, U.S.A), 기타 다른 시약들은 시판 특급 혹은 일급을 사용하였다.

기기로는 동결건조기(FDU-506, EYELA, Japan), Deep freezer(OPR-DFC-566C, OPERON ENG. Co., Korea), 액체크로마토그래프(Waters 510 pump, WatersTM 486 Tunable Absorbance Detector, U.S.A.), 시차주사열량분석기(Shimadzu DSC 50, Japan), X선회절분석기(Shimadzu SALD-3001, Japan)등을 사용하였다.

용해도 상도 및 안정도 상수

Higuchi and Lach¹⁸⁾에 의한 방법에 따라 인산염 완충액(pH 11)에 HPCD를 0.005, 0.01, 0.015, 0.02, 0.025 및 0.03 M의 농도로 용해시킨 용액을 10 ml씩 취한 다음, 여기에 일정과량(100 mg)의 LAN을 넣고 25°C의 항온 진탕기에서 7일간 반응시켜 평형에 도달하게 하였다. 각각의 용액을 0.45 μ m 막여과기로 여과하고 이를 희석하여 HPLC로 분석하여 용해된 LAN의 양을 미리 작성된 검량선식에 의하여 측정하였다. 이때 컬럼은 Xterra C18(5 μ m, 4.6 \times 250 mm), 이동상으로는 아세토니트릴과 인산염완충액의 혼합액(1:1 v/v), 유속은 1.0 ml/min 그리고 파장은 270 nm이었다.

포접화합물의 결합조성비 결정(연속변화법)

LAN과 HPCD를 각각 1×10^{-3} M의 농도로 제조하여 물비로 2:8, 4:6, 5:5, 6:4 및 8:2가 되도록 혼합한 후 deep freezer에서 하루 동안 냉동시키고 2일 동안 동결건조 하였다.¹⁹⁾ 얻어진 각각의 포접화합물 일정과량을 증류수 10 ml를 넣어 30분간 교반하고 0.45 μ m 막 여과기로 여과한 후 용해된 LAN의 양을 HPLC로 측정하였다.

포접화합물의 제조

Kurozumi 등의 방법에^{20,21)} 따라 LAN과 HPCD를 1:1,

1:2, 1:3, 1:4 및 1:5의 물비로 취하여 증류수에 HPCD를 녹이고 28-30% 암모니아수를 조금씩 가하여 LAN을 완전히 용해시켰다. 이를 2시간동안 더 교반한 후 deep freezer에서 하루 동안 냉동시키고 2일 동안 동결건조 한 후, 감압 건조시켜 LAN-HPCD 포접화합물들을 제조하였다.

물리적 화합물의 제조

LAN와 HPCD를 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5의 물비로 취해서 유발과 유봉을 이용하여 제조하였다.

용해도 측정

일정과량의 LAN, 물리적 혼합물 및 포접 화합물(물비 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 및 1:5)을 취해 증류수 2 ml에 넣고 1시간동안 교반, 여과하고 이를 적절히 희석하여 용해도를 측정하였다.

포접화합물의 안정성

MEG의 첨가에 따른 포접화합물의 안정성-0.375, 0.75 및 1.5 mg/ml의 MEG 용액 및 증류수를 사용하여 포접화합물의 안정성을 검토하였다. 각각의 용액 4 ml에 포접화합물(LAN으로서 6 mg 함유량)을 취하여 용해시킨 후, 실온에서 0, 3 및 6시간 후에 남아있는 LAN의 양을 측정하였다. 또한 6시간 후에는 침전여부 및 착색을 관찰하고 pH를 측정하였다. (이때 각각의 용액 4 ml에는 MEG이 0, 1.5, 3 및 6 mg이 함유되어 있으므로 LAN에 대한 w/w%로 0, 25, 50 및 100%로 표시하였다.)

MEG을 함유하는 1:5 포접화합물의 제조 및 안정성

약물과 동량의 MEG을 함유하는 1:5 LAN-HPCD-MEG 포접화합물은 다음과 같이 제조되었다. 먼저 HPCD과 MEG을 증류수에 녹인 후, LAN을 넣고 28-30% 암모니아수를 소량씩 가하면서 완전히 용해시켜 하루 동안 냉동시킨 후, 2일 동안 동결 건조하여 얻어진 분말을 감압 건조시켜 제조하였다.

안정성 시험은 제조된 LAN-HPCD-MEG 포접화합물을 0.9% 생리식염수와 5% 포도당 용액에 LAN으로서 1.5 mg/ml이 되도록 용해시켜 실온과 40°C에서 방치하면서 0, 3, 6 및 24시간 후에 남아 있는 LAN의 양을 측정하였다.

포접화합물의 확인

시차주사열량분석-LAN, HPCD, 물리적 혼합물 및 포접화합물(물비 1:1)들을 DSC로 측정하였다. 이 때 각각의 시료들을 약 1~2 mg 취해서 알루미늄 접시에 넣은 후 가온 속

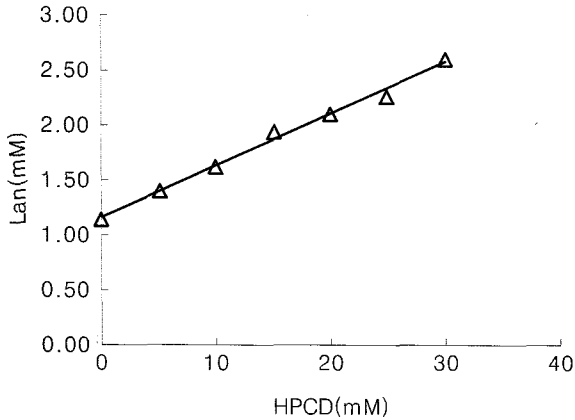


Figure 1—Phase solubility diagram of LAN-HPCD inclusion complex system.

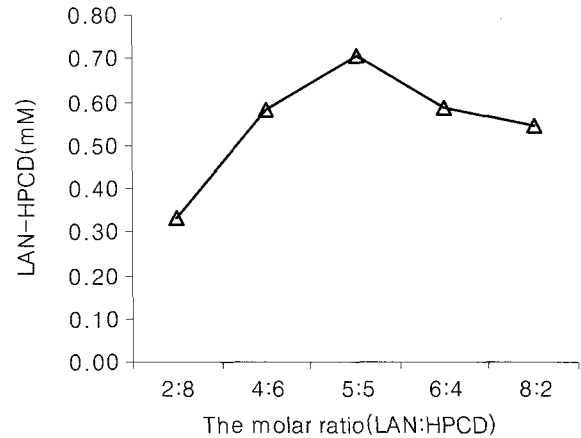


Figure 2—Concentration variation plots for LAN-HPCD inclusion systems.

도를 10°C/min으로 하여 0~300°C의 범위에서 측정하였다.

X선 회절분석

LAN, HPCD, 물리적 혼합물 및 포접화합물(몰비 1:1)에 대해서 분말법으로 회절각(2θ) 0~60° 범위에서 주사속도 10°/min으로 측정하였다.

결과 및 고찰

용해도 상도 및 안정도 정수

Higuchi와 connors의 용해도 분석법에 따라²²⁾ HPCD의 첨가에 따른 LAN의 용해도를 시험하여 용해도 상도를 작성한 결과를 Figure 1에 나타내었다. 일반적으로 β-CD의 경우는 B_s형의 용해도 상도를 나타내어 초기 직선부분을 이용하여 결합상수를 구할 수 있지만 물에 대한 용해도가 좋은 HPCD는 A_L형의 용해도상도를 나타내므로 전 구간에서 걸쳐 결합상수를 구할 수 있다. 즉 LAN도 물에 대한 약물의 용해도는 0.027 mg/ml이지만 HPCD를 증가시키면 약물의 용해도가 직선적으로 증가하는 A_L형의 용해도 상도를 보여주고 있다. 이는 host 화합물인 HPCD와 guest 화합물인 LAN이 포접화합물을 형성함에 기인한다고 할 수 있다.²³⁾ LAN과 HPCD가 1:1 몰비로 포접복합체를 형성한다면 포접복합체 형성에 대한 겔보기 안정도상수 K는 다음 식으로 계산된다.²¹⁾

$$k = \frac{St - So}{So(Lt - St - So)} = \frac{slope}{intercept(1 - slope)}$$

여기서, S는 HPCD를 가했을 때의 LAN의 용해도이고, So는 LAN의 물에서의 용해도이다. Lt는 가해준 HPCD의

농도이다. HPCD의 농도에 따른 LAN의 용해도를 도시하는 그래프의 직선의 기울기와 y-절편의 값으로 계산된 LAN과 HPCD의 1:1에서의 포접 화합물의 안정도 정수는 41.557 M⁻¹이었다.

결합조성비 결정

Figure 2는 연속변화법으로 측정된 LAN과 HPCD의 몰비 변화에 따른 LAN의 용해도를 나타낸 것이다. 그 결과 몰비가 5:5인 점에서 최대의 용해도를 나타내었으므로 LAN과 HPCD의 결합조성비는 몰비로서 1:1임을 알 수 있었다.

용해도

실온에서 LAN, LAN과 HPCD의 물리적 혼합물 및 LAN과 HPCD의 포접 화합물의 증류수에 대한 용해도를 Table I에 나타내었다. 실온에서 LAN의 증류수에 대한 용해

Table I—Solubilities of LAN, Physical Mixtures and Inclusion Complexes in Water at Room Temperature

Sample	Molar ratio	Solubility (mg/ml)
LAN alone		0.027 ± 0.001
Physical mixtures	1:1	0.089 ± 0.008
	1:2	0.137 ± 0.011
	1:3	0.212 ± 0.009
	1:4	0.276 ± 0.037
	1:5	0.358 ± 0.029
Inclusion complexes	1:1	0.449 ± 0.031
	1:2	0.709 ± 0.037
	1:3	1.366 ± 0.045
	1:4	1.965 ± 0.111
	1:5	2.904 ± 0.100

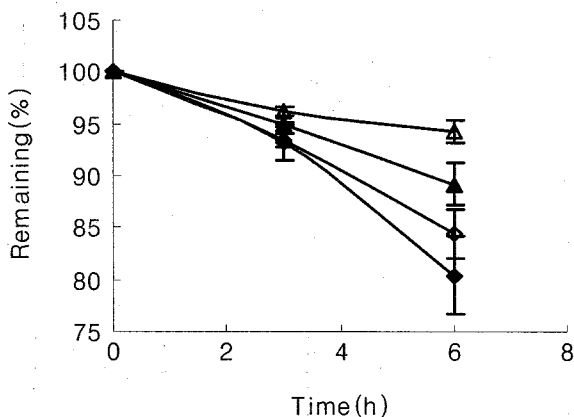


Figure 3—Stability of 1:4 LAN-HPCD inclusion complex in various MEG concentrated solution at room temperature (n=3, mean ± S.D). Key : ◆ : 0%, ◇ : 25%, ▲ : 50%, △ : 100%.

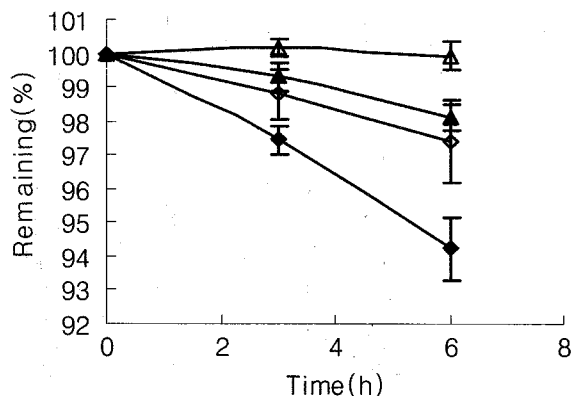


Figure 4—Stability of 1:5 LAN-HPCD inclusion complex in various MEG concentrated solution at room temperature (n=3, mean ± S.D). Key : ◆ : 0%, ◇ : 25%, ▲ : 50%, △ : 100%.

도는 0.027 mg/ml이었고 물리적 혼합물(0.089~0.358 mg/ml)과 포접화합물의 용해도(0.449~2.904 mg/ml)는 각각 LAN보다 3~13배, 17~107배정도 증가했음을 볼 수 있었다. 그리고 LAN에 대한 HPCD의 몰수가 증가함에 따라 LAN의 용해도는 물리적 혼합물에 비해 포접화합물에서 크게 증가함을 볼 수 있었다.

포접화합물의 안정성

MEGI 포접화합물의 안정성에 미치는 영향—Figures 3과 4는 1:4와 1:5 LAN-HPCD 포접화합물을 MEG 0, 25, 50 및 100% 용액에 용해시켜 실온에 방치하면서 시간경과에 따른 남아 있는 LAN의 함량을 나타낸 것이다. MEG을 함유하지 않은 용액에서는 6시간 후에 남아 있는 1:5 LAN-HPCD 포접화합물의 함량이 1:4 LAN-HPCD 포접화합물보다 15%정도 더 높음을 볼 수 있었고 1:4 LAN-HPCD 포접화합물은 6시간 후에 노란색으로 착색되면서 적갈색의 침

Table II—pH of 1:4 and 1:5 Inclusion Complex Solutions Containing MEG after 6 hour

MEG(%)	pH of inclusion complex	
	1:4	1:5
0	7.21	7.15
25	8.73	8.67
50	9.37	9.36
100	10.02	9.98

전이 형성되었으나 1:5 LAN-HPCD 포접화합물의 경우에는 약간의 착색은 보였으나 침전은 형성되지 않았다. 이는 포접화합물내의 LAN에 대한 HPCD 몰수가 증가함에 따라 LAN의 안정성이 증가했음을 보여준다. 또한 LAN 용액내의 MEG의 양이 증가함에 따라 포접화합물의 안정성이 증가되었음을 알 수 있었다. 즉, 용액 내 MEG의 함유량이 LAN의 양과 같은 100%의 경우에는 6시간 후 1:4 LAN-HPCD 포접화합물의 경우에는 함량이 5%정도 감소했으나 1:5 포접화합물의 경우에는 거의 감소하지 않았고, 착색과 침전도 보이지 않음을 확인하였다. 이는 Table II에서 보는 바와 같이 유기 알칼리화제인 MEG의 양이 증가함에 따라 LAN 용액의 pH가 증가하면서 LAN의 안정성이 점차 증가한 것이라 사료된다.¹⁷⁾

생리식염수 및 포도당 용액에서의 안정성

Figures 5와 6은 실온과 40°C에서 0.9% 생리식염수 및 5% 포도당 용액에서의 MEG이 LAN과 동량으로 함유하는 1:5 LAN-HPCD-MEG 포접화합물의 시간에 따른 함량 변화를 보여주고 있다. 실온에서는 증류수에서와 비슷한 안정성을 보였으나 40°C에서는 24시간 후 10~15% 정도 함량이 감소하였다.

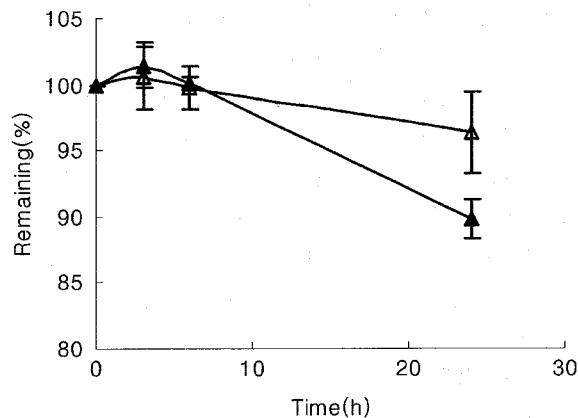


Figure 5—Stability of 1:5 LAN-HPCD-MEG inclusion complex in 0.9% NaCl solution at room temperature (△) and 40°C (▲) (n=3, mean ± S.D).

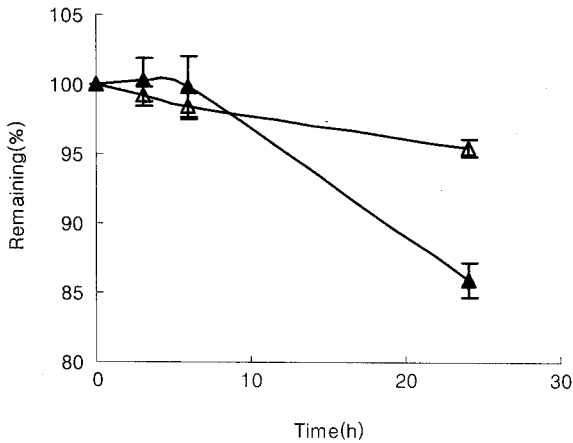


Figure 6—Stability of 1:5 LAN-HPCD-MEG inclusion complex in 5% dextrose solution at room temperature (△) and 40°C (▲) (n=3, mean ± S.D.).

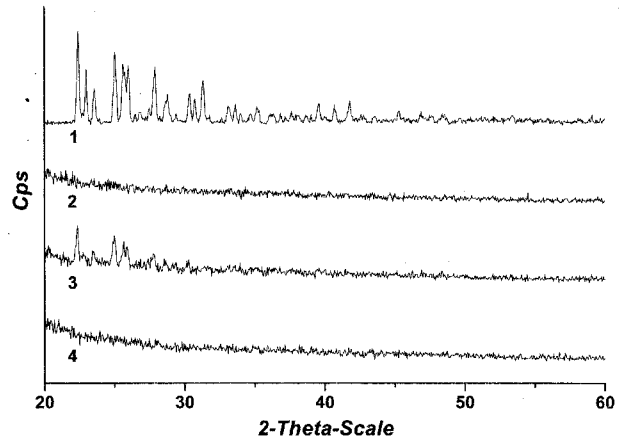


Figure 8—X-ray diffraction patterns of LAN-HPCD inclusion complex systems. Key: 1: LAN alone. 2: HPCD alone. 3: Physical mixture of LAN and HPCD. 4: Inclusion complex.

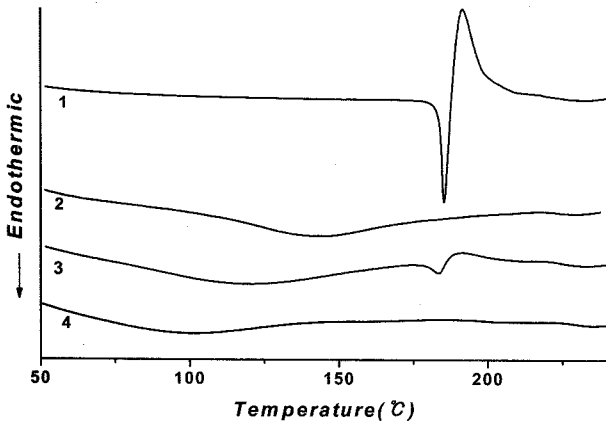


Figure 7—DSC thermogram of LAN-HPCD inclusion complex systems. Key: 1: LAN alone. 2: HPCD alone. 3: Physical mixture of LAN and HPCD. 4: Inclusion complex.

포접화합물의 확인

시차주사열량분석—Figure 7은 LAN, HPCD, LAN과 HPCD의 물리적 혼합물(몰비 1:1), LAN와 HPCD의 포접화합물(몰비 1:1)들의 시차주사열량분석의 결과를 보여주고 있다. LAN은 183.99°C와 207.18°C 부근에서 흡열, 발열 피크가 나타났고 HPCD는 흡열, 발열 피크가 나타나지 않음을 볼 수 있다. 그리고 LAN과 HPCD의 물리적 혼합물에서는 LAN의 흡열, 발열 피크가 나타난 반면에, 포접화합물에서는 LAN의 흡열, 발열 피크가 사라졌음을 확인할 수 있었다.

분말 X선 회절

Figure 8에서 보는 바와 같이 LAN과 LAN과 HPCD의 물리적 혼합물(몰비 1:1)에서는 결정형이 관찰되었으나 HPCD와 LAN과 HPCD의 포접화합물(몰비 1:1)에서는 이와

는 달리 무정형을 보여주고 있다.

결 론

LAN의 용해성과 안정성을 개선하고자 MEG와 HPCD를 이용하여 LAN의 포접화합물을 동결건조법으로 제조하여 물리화학적 성질 및 안정성 실험을 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. LAN은 HPCD와 1:1복합체를 형성하였고 HPCD의 농도가 증가함에 따라 용해도 직선적으로 증가하는 A_L형이었으며 안정도 상수는 41.557 M⁻¹이었다.
2. LAN과 HPCD의 몰비가 증가함에 따라 LAN의 용해도가 급격히 상승하여 1:5 LAN-HPCD 포접화합물은 실온에서의 용해도가 2.904 mg/ml로 LAN의 용해도인 0.027 mg/ml 보다 100배 이상으로 증가함을 나타내었다.
3. 포접화합물의 DSC와 X-ray를 측정하여 LAN이 HPCD의 공동 속으로 포접되어 LAN의 결정형이 사라짐을 확인하였다.
4. 수용액 상태에서 HPCD와의 포접비가 증가할수록 그리고 MEG의 W/W%가 증가할수록 LAN의 안정성이 증가하였다.
5. 1:5 LAN-HPCD-MEG 포접화합물은 0.9% 생리식염수와 5% 포도당 용액에 용해시켰을 때 실온에서는 24시간 후 함량이 2~3%정도 감소한 반면에 40°C에서는 약 10~15% 함량이 감소하였다.

이상의 실험을 통하여 동결 건조법에 의한 안정성이 우수한 LAN-HPCD-MEG의 포접화합물을 제조하여 분말주사제로서의 제제개발이 가능할 것으로 사료된다.

문 헌

- 1) L.B. Baradell, D. Faulds and D. McTavish, Lansoprazole: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy in acid-related disorders, *Drugs*, **44**, 225-250 (1992).
- 2) A.E. Zimmermann and B.G. Katona, Lansoprazole: A comprehensive review, *Pharmacotherapy*, **17**, 308-326 (1997).
- 3) A. Kristl and F. Vrecer, Preformulation investigation of the novel proton pump inhibitor lansoprazole, *Drugs Dev. Ind. Pharm.*, **26**, 781-783 (2000).
- 4) T. Tabata, T. Makino, T. Kashihara, S. Hirai, N. Kitamori and H. Toguchi, Stabilization of a new antiulcer drug (lansoprazole) in the solid dosage forms, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **18**, 1437-1447 (1992).
- 5) A.B. Robert, Lansoprazole and omeprazole in the treatment of acid peptic disorders, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, **53**, 1401-1415 (1996).
- 6) T. Loftsson and M.E. Brewster, Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. drug solubilization and stabilization, *J. Pharm. Sci.*, **85**, 1017 (1996).
- 7) R.A. Rajewsky and V.J. Stella, Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 2. *In vivo* drug delivery. *J. Pharm. Sci.*, **85**, 1142 (1996).
- 8) T. Irie and K. Uekama, Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 3. Toxicological issues and safety evaluation. *J. Pharm. Sci.*, **82**, 147 (1997).
- 9) A. Yoshida, H. Arima, K. Uekama and J. Pitha, Pharmaceutical evaluation of hydroxyalkyl ethers of β -cyclodextrin. *Int. J. Pharm.*, **46**, 217 (1998).
- 10) M.E. Brewster, K.S. Estes and N. Bodor, Development of a non-surfactant formulation for alfaxalone through the use of chemically-modified cyclodextrins. *J. Parenteral Sci. Technol.*, **43**, 262 (1989).
- 11) M.E. Brewster, K.S. Estes and N. Bodor, An intravenous toxicity study of hydroxypropyl- β -cyclodextrin, a useful drug solubilizer, in rats and in monkeys. *Int. J. Pharm.*, **59**, 231 (1990).
- 12) P. Putteman, W. Caers, J. Mesens and J. Peeters, Recent topics with regard to the use of EncapsinTMHPB, hydroxypropyl- β -cyclodextrin in galenical preparation. *In The 8th International Cyclodextrins Symposium, Programme and Abstracts*, pp. 3 (1996).
- 13) G. Piel, B. Evrard, M. Fillet, G. Liabres and L. Delattre, Development of a non-surfactant parenteral formulation of mitocanazole by the use of cyclodextrins. *Int. J. Pharm.*, **169**, 15 (1998).
- 14) M. Pederson, M. Edelsten, V.F. Nielson, A. Scarpellini, S. Skytte and C. Slot, Formation and antimycotic effect of cyclodextrin inclusion complexes of econazole and miconazole. *Int. J. Pharm.*, **90**, 247 (1993).
- 15) K. Diezel, K.S. Estes, M.E. Brewster, N.S. Bodor and N. Derendorf, The use of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin as vehicle for intravenous administration of dexamethasone in dogs. *Int. J. Pharm.*, **59**, 225 (1990).
- 16) W. Locher, D. Hoenack, A. Richter, H. Schulz, M. Schuerer, R. Duesing and M.E. Brewster: New injectable aqueous carbamazepine solution through complexing with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin : tolerability and pharmacokinetics after intravenous injection in comparison to a glycofurol-based formulation. *Epilepsia (N.Y.)*, **36**, 255 (1995).
- 17) Gye Ju Rhee, Sung Wook Kim, Ki Chan Do, Chong Bum Park and Sung Joo Hwang, Complexation of omeprazole with meglumine and its stability, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **27**(4), 253-263 (1997).
- 18) T. Higuchi and J.L. Lach, Investigation of some complexes formed in solution by caffeine., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **43**(6), 349-354 (1954).
- 19) A. Martin, K. Swarbrick and A. Cammarata, *Physical Pharmacy*, 3rd ed., p. 325 (1983).
- 20) 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).
- 21) M. Kurozumi, N. Nambu and T. Nagai, Inclusion compounds of non-steroidal anti-inflammatory and other slightly water soluble drugs with α - and β -cyclodextrins in powdered form., *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 3062-3068 (1975).
- 22) T. Higuchi and K.A. Connors, Phase-solubility techniques. *Adv. Anal. Chem. Instrum.*, **4**, 117-212 (1965).
- 23) K. Uekama, T. Fujinaga, F. Hirayama, M. Otagiri and M. Yamasaki, Inclusion complexations of steroid hormone with cyclodextrins in water and solid-state. *Int. J. Pharm.*, **10**, 1-15 (1982).