

Siklodekstrinlerin İlaçların Fiziksel ve Kimyasal Stabilitesine Etkisi.

II. Sulu Çözeltideki Stabiliteye Etkisi

Füsün ACARTÜRK*

Özet : İlaçların fiziksel ve kimyasal stabilitesini arttırmak amacıyla siklodekstrinlerden faydalanılmaktadır.

Derlemenin ikinci bölümünde siklodekstrinlerin sulu çözeltideki ilaç stabilitesine olan etkisinden bahsedilmiş ve hidroliz reaksiyonlarına karşı ilaçların siklodekstrinler ile kompleks oluşturularak korunması ile ilgili çeşitli örnekler verilmiştir.

Geliş tarihi : 18.6.1992

Kabul tarihi : 22.12.1992

Anahtar sözcükler : Siklodekstrinler, stabilite, hidrolizin önlenmesi, sulu çözeltide stabilite

The Effect of Cyclodextrins on the Physical and Chemical Stability of Drugs. II. Effect on Aqueous Solution Stability

Summary : Cyclodextrins are used to improve the physical and chemical stability of drugs.

The effect of cyclodextrins on the stability of drugs in aqueous solution is explained and some examples about the stabilization of drugs by forming inclusion compounds with cyclodextrins to protect against hydrolysis are given in the second part of the review.

Keywords : Cyclodextrins, stability, reduction of hydrolysis, aqueous solution stability.

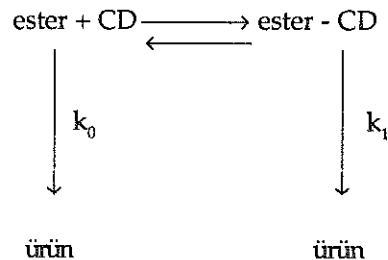
Giriş

Nişastanın fermentasyonu ile elde edilen siklodekstrinlerden ilaçların çözünürlüklerinin, çözünme hızlarının ve stabilitelerinin artırılmasında faydalanılmaktadır. Derlemenin ilk bölümünde siklodekstrinlerin, sıcaklık ve ışık ile oluşan bozunma reaksiyonları ve oksidasyon üzerine olan etkisi ile ilgili örnekler verilmişti¹.

İkinci bölümde ise siklodekstrinlerin ilaç molekülleri ile sulu çözeltideki etkileşmelerinden bahsedilecek ve sulu çözeltide stabilitenin artırılmasına ait örnekler verilecektir.

Siklodekstrinlerin (CD) etken maddenin çözelti içindeki dayanıklılığını arttırması hidroliz reaksiyonlarını engellemesi esasına dayanmaktadır. Örneğin esterlerin hidrolizinde kompleksleşme tam oluyorsa veya etken maddenin hidrolize

uğrayan aktif merkezi CD boşluğuna tam yerleşiyorsa stabilite artmaktadır ve hidroliz hızı sadece kompleksin disosiasyonu ile oluşan serbest ester konsantrasyonuna bağlıdır. Buna karşın etken madde CD boşluğuna uygun değilse ve boşluğa kısmen yerleşmişse veya aktif merkez CD'in OH⁻ grubuna yakın bir bölgeye gelecek şekilde kompleksleşme olmuşsa o zaman reaksiyon hızı artmaktadır^{2,3}. CD'lerin hidroliz reaksiyonlarındaki katalitik etkisi OH⁻ grubunun nükleofilik hücumu ile meydana gelmektedir⁴. Ester-CD kompleksinin bozunması aşağıdaki şemaya göre olmaktadır:



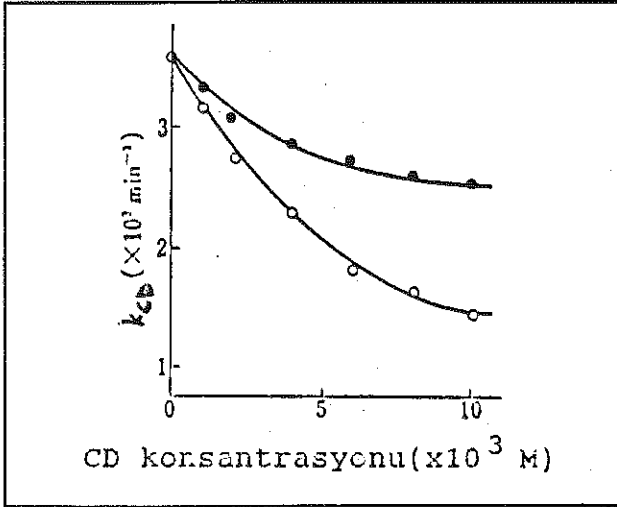
(*) Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı, 06330 Etiler-Ankara.

Bozunma hız sabitlerini hesaplamak amacıyla aşağıdaki eşitlikten faydalanılmaktadır³.

$$\frac{(CD)}{k_0 - k_{CD}} = \frac{1}{k_0 - k_1} (CD) + \frac{1}{K_c (k_0 - k_1)} \quad (\text{Eşitlik 1})$$

- (CD) → CD konsantrasyonu
 k_0 → Esterin sulu çözeltideki bozunma hız sabiti
 k_{CD} → Esterin sulu çözeltide CD varlığında bozunma hız sabiti
 k_1 → Kompleksleşmiş esterın bozunma hız sabiti
 K_c → Kompleksin stabilite sabiti

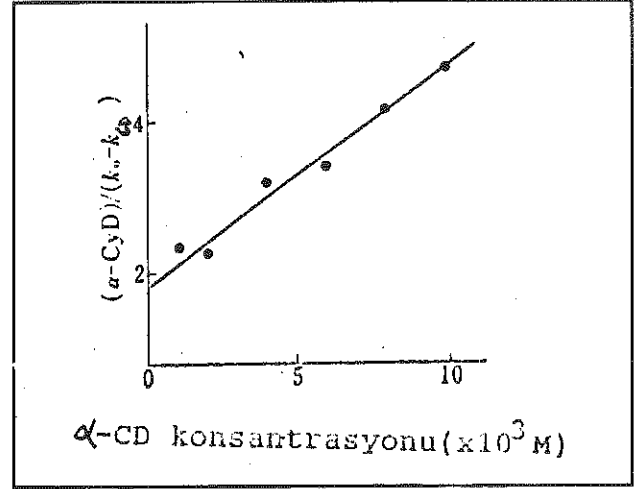
Örneğin etil sinamatın hidrolizi görünür birinci derece reaksiyon kinetiğine uymaktadır ve α -CD varlığındaki bozunma hız sabitleri (k_{CD}) değişen CD konsantrasyonlarında saptanmaktadır (Şekil 1)³. Elde edilen değerlerin eşitlik 1'e göre grafiğe geçirilip regresyon analizinden sonra k_1 ve K_c değerleri hesaplanmaktadır (Şekil 2).



Şekil 1. Etil sinamatın değişen CD konsantrasyonlarında saptanan bozunma grafikleri (pH= 10.5, 40°C)³

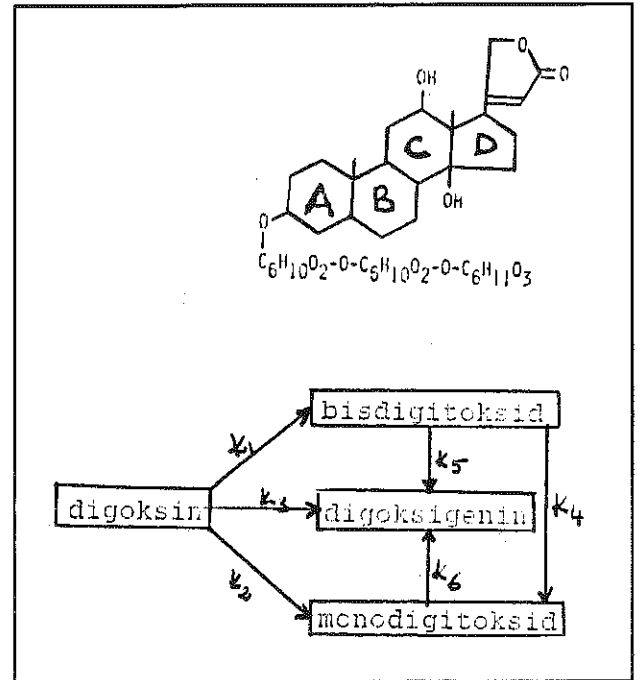
- : α -CD-etil sinamat sistemi
 ● : β -CD-etil sinamat sistemi

CD'lerin hidroliz üzerine olan etkisi pekçok ilaç için incelenmiştir. Uzakama ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada etkili bir kalp glikoziti olan digoksinin asit ortamdaki hidrolizi üzerine CD'lerin etkisi incelenmiştir⁵. Digoksinin asit ortamdaki hidrolizi paralel reaksiyonlar sonucu

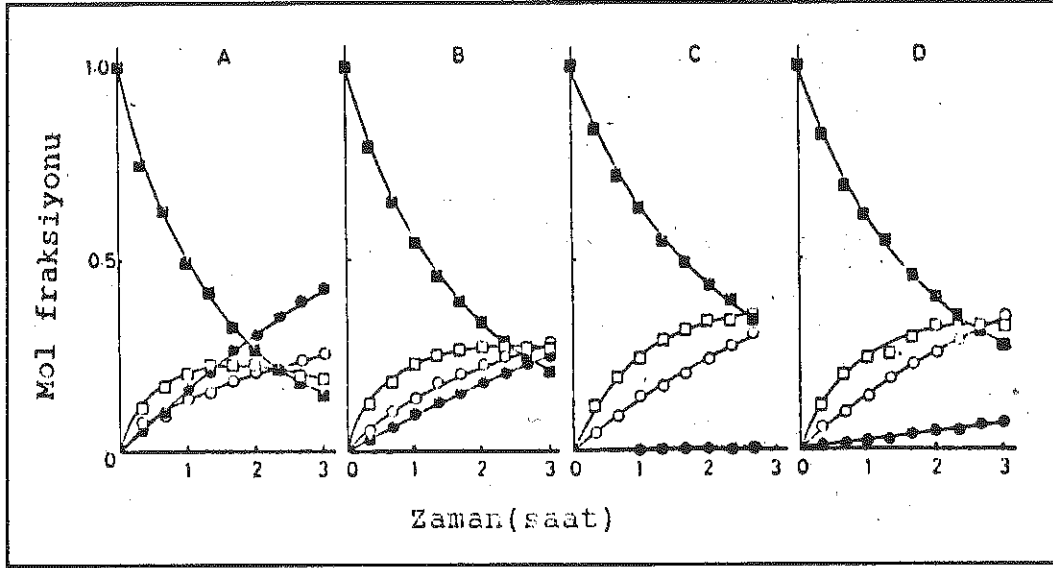


Şekil 2. Etil sinamat- α -CD kompleksinin kinetik verilerine göre k_1 ve K_c değerlerinin hesaplanması³

gerçekleşmektedir (Şekil 3). α , β ve γ -CD ile oluşturulan komplekslerin stabilitesi incelendiğinde, hidroliz hızını en fazla β -CD'nin azalttığı belirtilmiştir. Bozunma reaksiyonu boyunca oluşan düşük aktiviteye sahip olan digoksinine dönüşümün engellenmesi ilacın oral biyoyararlılığı açısından önem teşkil etmektedir. Diğer bozunma ürünleri digoksinle aynı aktiviteye sahiptir. Şekil 4'de görüldüğü gibi özellikle β -CD ile digoksinin oluşumu (yani k_3 , k_5 ve k_6 basa-



Şekil 3. Digoksin'in kimyasal yapısı ve bozunma şeması⁵.



Şekil 4. Digoksinin tek başına ve CD komplekslerinin bozunma grafiği (pH = 1.66, 37 °C)⁵.

- A : Digoksin tek başına C : Digoksin - β-CD sistemi
 B : Digoksin - α-CD sistemi D : Digoksin-γ-CD sistemi
- : digoksin,
 ○ : digoksigenin monodigitoksid,
 □ : digoksigenin bisdigitoksid,
 ● : digoksigenin

makları engellenmektedir. Digoksin molekülünün bozunmaya hassas olan A halkası, β-CD boşluğuna tam yerleşmekte ve bozunma önlenmekte, buna karşın boşluk büyüklüğü daha az olan α-CD'nin ancak giriş kısmında kalmakta, γ-CD boşluğuna ise gevşek olarak yerleşmektedir.

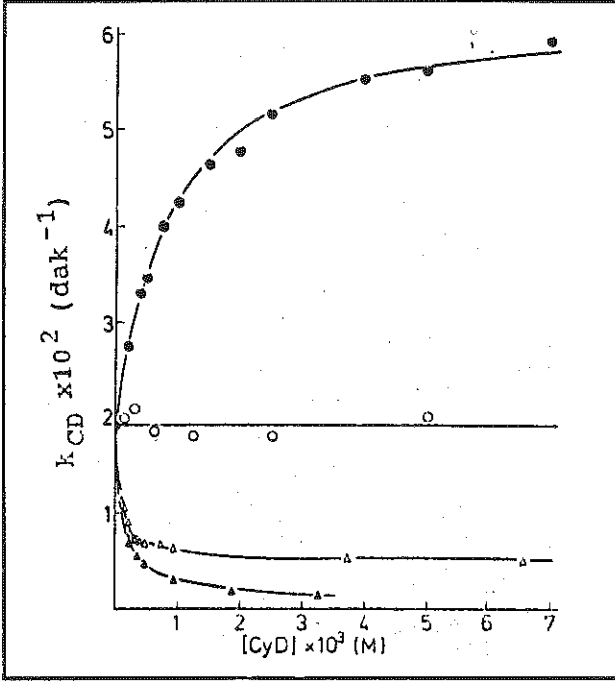
Diğer bir kalp glikoziti olan digitoksinin asit ortamdaki hidrolizi üzerine heptakis (2,6-di-ometil)-β-CD (DM-β-CD), heptakis (2,3,6-tri-ometil)-β-CD(TM-β-CD), hidroksipropil-β-CD (HP-β-CD) ve hidroksietil-β-CD(HE-β-CD)'nin etkisi incelenmiştir⁶. Digitoksinin hidrolizi digoksinine benzer şekilde gerçekleşmektedir. Digitoksinin hidroliz hızı üzerine en fazla DM-β-CD'nin etkili olduğu ve hidroliz hızını 2400 kez azalttığı belirtilmektedir. Bu etki elde edilen stabiliteyi artırıcı etkilerden en fazla olanlardan biridir.

Sinnarizine (SN) serebral kan akışını düzenleyici ve klinikte geniş olarak kullanılan bir ilaçtır. Sinnarizinin değişik pH'larda ve sıcaklıklarda yapılan stabilize çalışmalarında asit ortamda görünür 1. derece kinetiğine uyarak bozunduğu saptanmıştır⁷. Sinnarizinin hidroliz hızı üzerine β-CD'in etkisi pH = 1.2'de ve dört farklı sıcaklıkta

(60, 70, 80, 90 °C) incelenmiş ve reaksiyon hız sabitinin, β-CD konsantrasyonu arttıkça, azaldığı saptanmıştır⁸. Kompleksleşme tam olmamaktadır ve β-CD ilavesi ile SN⁺ → SN²⁺ oluşmaktadır. Disosiasyon derecesinin düşüşüne bağlı olarak indirekt bir stabilizan etkinin meydana geldiği belirtilmektedir⁹.

Andersen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada betametazon-17-valeratın alkali ortamdaki hidrolizi üzerine CD'lerin etkisi incelenmiştir¹⁰. Topik uygulanan pekçok formülasyonda yeralan betametazon-17-valerat esteri, OH⁻ iyonu ile kolayca katalizlenerek daha az aktif olan 21-valerat esterlerine dönüşmektedir. α, β, γ ve DM-β-CD ile oluşturulan komplekslerinin stabilitesi pH = 9 borat tamponunda incelenmiştir. α-CD'nin reaksiyon hızı üzerinde etkili olmadığı, β-CD'nin reaksiyonu hızlandırdığı, buna karşın γ-CD ve DM-β-CD'nin betametazon-17-valerat ile kuvvetli bir kompleks oluşturarak reaksiyon hızını düşürdüğü görülmüştür (Şekil 5.)

Nonsteroidal antiinflamatuvar grup ilaçlardan olan azopropazon ve fenilbutazonun sulu çözeltideki bozunması üzerine β-CD'nin etkisi ince-



Şekil 5. Betamethason-17-valeratın bozunması üzerine CD'lerin etkisi (pH = 9, 24°C)¹⁰.
○: α-CD, ●: β-CD, △: γ-CD, ▲: DM-β-CD

lendiğinde, β-CD'nin azopropazonun stabilitesini arttırdığı belirtilmektedir¹¹.

Indometasinle yapılan çalışmalarda ise HE-β-CD¹², α, β, γ-CD ve HP-β-CD'nin¹³ hidroliz üzerine olan etkisi incelenmiştir. HE-β-CD, hidrolizi geciktirmekle beraber altı ay sonra çözeltide mikrobiyolojik üreme saptanmıştır. Indometasinin p-klorobenzoik asit kısmı hidrolize çok duyarlıdır. Hidroksil iyonlarının hücumu, HP-β-CD'nin hidroksipropil grubu tarafından engellendiği için en iyi stabilizan etki HP-β-CD ile elde edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Indometasinin stabilitesi üzerine CD'lerin etkisi (41°C, pH = 7.4)¹³.

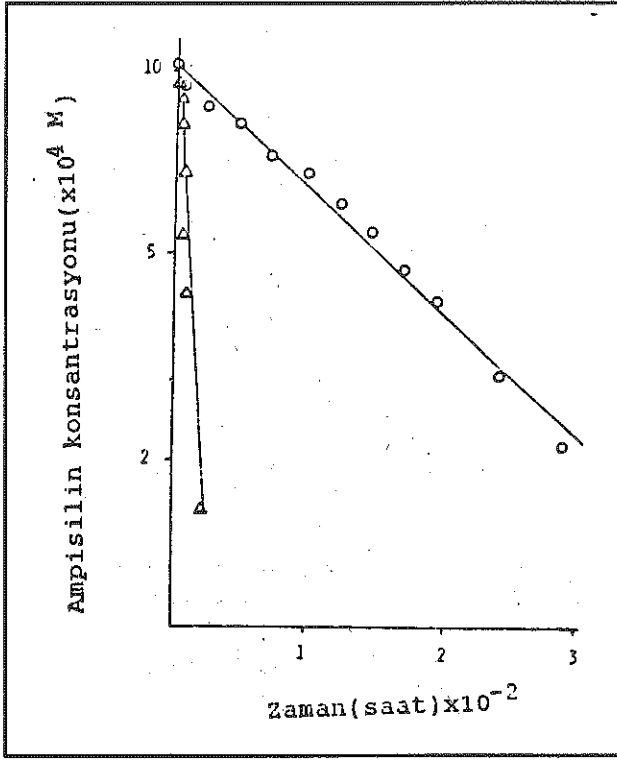
Bileşik	k ₀ (gün ⁻¹)	k _{CD} (gün ⁻¹)	K _c (mol ⁻¹)
Indometasin	0.0618	—	—
Indometasin-β-CD	—	0.0194	619
Indometasin-HP-β-CD	—	0.0096	774

Diklofenak sodyum ve piroksikamın stabilitesinin

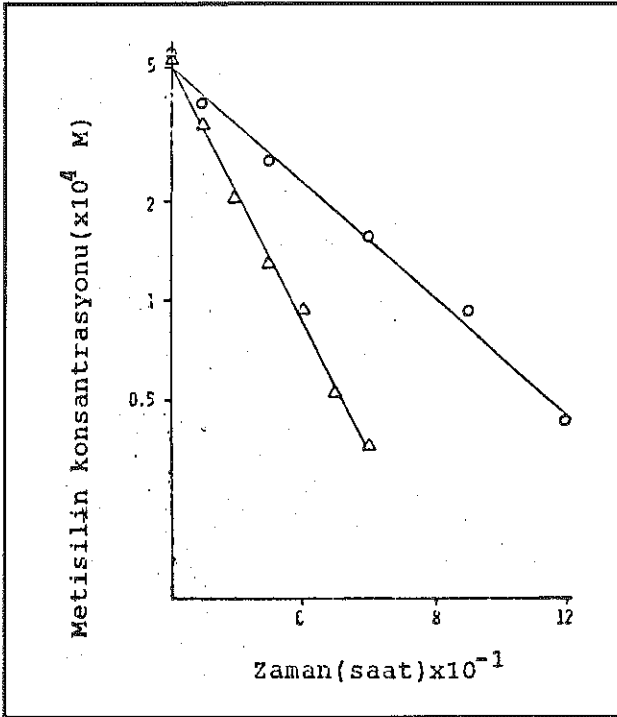
incelendiği bir çalışmada, diklofenak sodyumun stabilitesini en fazla HP-β-CD'nin arttırdığı görülmüştür¹⁴. pH = 7.4'de 71°C'de yapılan stabilite çalışmalarında, 207 gün sonra diklofenak sodyum miktarının % 24.7'e düşmesine karşın, β-CD içeren çözeltide % 34.6'ya düşmektedir. Piroksikamın çözeltideki bozunma hızı ise HP-γ-CD, β-CD ve HP-β-CD varlığında artmaktadır.

Aspirinle yapılan stabilite çalışmalarında α, β ve γ-CD'in hidrolize olan etkisi incelenmiştir. Chin ve arkadaşlarının² yaptıkları çalışmada, alkali ortamda aspirinin β-CD ile kısmi olarak kompleksleştiği ve molekülün fenil kısmının CD boşluğuna yerleştiği, fakat açıkta kalan karbonil grubunun CD'nin hidroksil grubuna yaklaşmasından dolayı CD'nin reaksiyon hızını arttırdığı belirtilmektedir. Katalitik etki CD'nin hidroksil grubunun iyonizasyon derecesine bağlıdır. Asit ortamda (pH = 1) CD'lerin etkisi beş farklı sıcaklıkta (15, 25, 35, 45, 55°C) incelendiğinde, α-CD'nin reaksiyon hız sabitini değiştirmedeği, β-CD'nin düşürdüğü, γ-CD'in ise daha az etkili olduğu saptanmıştır¹⁵. Esterlerin asidik ortamdaki hidrolizi karbonil grubundaki oksijene bir proton ilavesi ile hızlanmaktadır. Asit vasatta CD tamamen moleküler formdadır, iyonizasyon söz konusu değildir, yani CD'nin olumsuz bir etkisi yoktur. β-CD ile oluşan komplekste, aspirin molekülü β-CD boşluğuna tam yerleştiği için proton veya su molekülünün aspirinin karbonil grubuna ulaşması zordur ve reaksiyon hızı düşmektedir. α-CD boşluğu aspirin molekülü için uygun değildir, γ-CD boşluğu ise büyük olduğu için proton veya su molekülü boşluğun içine penetre olarak aspirin molekülünü etkileyebilir.

Antibiyotiklerle yapılan çalışmalarda ampisilin, metisilin¹⁶ ve mitomisinlerin¹⁷ hidrolizi incelenmiştir. Ampisilin ve metisilin β-CD varlığında asit ortamda (pH = 2) stabilitesi artmaktadır (Şekil 6 ve 7). Mitomisinler kuvvetli bakterisit ve antitümör aktiviteye sahiptir ve asit ortamda bozunmaları sonucunda aktif olmayan mitosenlere dönüşürler. Mitomisinler üzerinde α, β, γ ve DM-β-CD'nin etkisi incelendiğinde, en büyük boşluğa sahip olan γ-CD'nin stabiliteyi en fazla arttırdığı saptanmıştır. Asit ortamda bozunmaya en fazla hassas olan aziridine halkası γ-CD

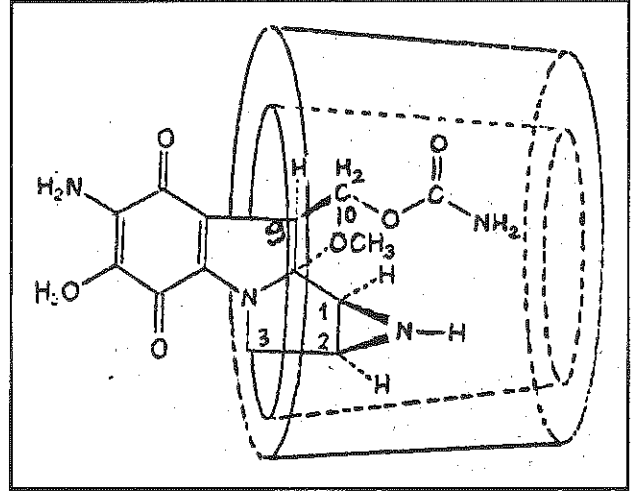


Şekil 6. Ampisilin hidrolizi üzerine β-CD'nin etkisi (pH=1, 25°C)¹⁶.
Δ ampisilin tek başına, O β-CD kompleksi



Şekil 7. Metisilin hidrolizi üzerine β-CD'nin etkisi (pH=2,37°C)¹⁶.
Δ metisilin tek başına, O β-CD kompleksi

boşluğuna tam olarak yerleşerek bozunmaya karşı korunmaktadır. Mitomisin C'nin γ-CD ile oluşturduğu kompleksin şematik görünümü Şekil 8'de gösterilmektedir.



Şekil 8. Mitomisin C-γ-CD kompleksinin şematik görünümü¹⁷.

Doksorubisin ve daunorubisin antrasiklin grubu antibiyotikler olup kanser kemoterapisinde kullanılmaktadır. Bu antibiyotiklerin sulu çözeltide dayanıklı olmaması nedeniyle piyasada liyofilize preparatları mevcuttur. Fakat verilmiş kolaylığı açısından sıvı enjeksiyonluk preparatların hazırlanması amacıyla stabiliteleri üzerine CD'lerin etkisi incelenmiştir¹⁸. Çalışmalar, α, β ve γ-CD ile pH=0.5-11'de 50°C'de gerçekleştirilmiştir. Asit vasatta her ikisinin de bozunma hızının γ-CD ilavesi ile azalmasına karşın ve β-CD'nin herhangi bir etkisi görülmemiştir. pH>4'ün üstünde daunorubisin'in bozunması γ-CD ilavesi ile artmakta, doksorubisin'in bozulması ise ancak kuvvetli alkali ortamda γ-CD ilavesi ile artmaktadır. Diğer bir çalışmada ise doksorubisin'in stabilitesini arttırmak amacıyla 2-HP-β-CD ve 2-HP-γ-CD'nin etkisi incelenmiştir (Tablo 2)¹⁹. Tablodan da

Tablo 2. Doksorubisin'in sulu çözeltide CD yokken ve % 5 CD varlığında elde edilen bozunma hız sabitleri¹⁹.

pH	k_{CD} (x 10 ⁻²) (dak ⁻¹)			
	CD yokken	HP-β-CD	γ-CD	HP-γ-CD
1.01	17.3	14.4	7.16	8.26
1.84	1.86	1.26	1.39	0.72
5.90	1.23	1.01	0.71	0.57
7.72	5.48	2.68	4.52	2.13

görüldüğü gibi özellikle 2-HP- γ -CD'nin doksorubisinin stabilitesini dört farklı pH'da arttırdığı ve liyofilize preparatın çözünme süresini 20 dakikadan dokuz dakikaya düşürdüğü belirtilmiştir.

Doksorubisin türevi olan N-trifluoroasetil doksorubisin-14-valerat (AD 32) antitümör aktiviteye sahip olup, sulu çözeltide bozunmaktadır. Stabilitesi üzerine α , β , γ ve HP- β -CD'nin etkisi pH = 1-10'da incelenmiştir²⁰. Asit vasatta γ -CD'nin stabiliteyi olumlu etkilediği belirtilmiştir.

Bazı tip kanserlerin tedavisinde kullanılan klorambusil ve melfelan sulu çözeltide kolaylıkla bozunmaktadır. pH = 7.4'de klorambusilin t_{90} süresi 12 dak., melfelan'ın ise 25 dakikadır. Sulu çözeltide birden fazla iyonize gruba sahiptirler ve özellikle oluşan etilenimmonyum iyonu su etkisiyle oluşabilecek süstitusyon reaksiyonlarına çok hassastır. 2-HP- β -CD'nin klorambusil ve melfelanın stabilitesi üzerine olan etkisi pH=1-12 arasında incelenmiştir²¹. pH=7.4'de 40 ve 60 °C'de 2-HP- β -CD'nin, klorambusilin stabilitesini 19 kat, melfelanın stabilitesini ise 5 kez arttırdığı belirtilmiştir.

Bensiklan fumarat antikonsülvan ve vazolidatör etkilere sahip bir maddedir, fakat asit ortamda stabilitesi düşüktür. Stabiliteyi arttırmak amacıyla α , β ve γ -CD'nin etkisi incelendiğinde her üç CD'nin olumlu etkisinin olduğu ve özellikle en fazla β -CD'nin stabiliteyi arttırdığı saptanmıştır²².

Vazodilatör ve antiplatelet bir ajan olan prostasiklinin hidrolizi, özellikle pH=4-7 arasında, prostasiklinin uç kısmındaki karboksilik asidin iyonizasyonuna bağlı olarak artmaktadır. Prostasiklinin hidrolizi üzerine değişik CD'lerin etkisi incelenmiş^{23,24} ve incelenen tüm CD'lerin hidroliz hızını azalttığı, özellikle DM- β -CD'nin stabiliteyi 30 kez arttırdığı belirtilmektedir (Tablo 3)²⁴.

AIDS'li hastalardan izole edilen HIV (Immundeficiency virüs) virüsünün inhibisyonunda etkili olan 2', 3'-dideoksiadenozin (DDA)'in hidrolize dayanıklı olmayışı çözelti şeklindeki dozaj formlarının hazırlanmasında güçlük yaratmaktadır. Bu problemi çözmek amacıyla 2-HP- β -CD kul-

Tablo 3. Prostosiklin'in hidroliz hızı üzerine CD'lerin etkisi (pH=7.0, 15 °C)²³.

Sistem	k_{CD} ($\times 10^3$, sn ⁻¹)
CD yokken	2.58
α -CD	1.54
β -CD	1.23
γ -CD	1.76
DM- α -CD	1.06
DM- β -CD	0.488
DM- γ -CD	2.04
TM- α -CD	1.16
TM- β -CD	2.08
TM- γ -CD	2.49

lanılmıştır²⁵. Yapılan stabilite çalışmalarında 2-HP- β -CD'nin tüm pH ve sıcaklıklarda hidroliz hızını önemli ölçüde düşürdüğü saptanmıştır.

Dihidropiridin türevleri olan nitrendipin, nimodipin ve nisoldipinin stabilitesi üzerine 2-HP- β -CD'nin etkisi incelenmiştir²⁶. Bu maddelerin enjeksiyonluk preparatını hazırlayabilmek için yapılan çalışmalarda 2-HP- β -CD'nin bu maddelerin çözünürlüklerini çok iyi arttırmasına karşılık, hidrolizi ve ışığa karşı duyarlılığı etkilemediği belirtilmektedir.

E tipi prostaglandinler (PGE) asidik ve alkali koşullarda dehidrasyon reaksiyonuna uğrayarak A tipi prostaglandinleri (PGA) oluştururlar, daha sonra alkali koşullarda reaksiyonun ilerlemesi ile PGA izomerize olarak B-tipi prostoglandinler meydana gelir ve farmakolojik aktivite kaybolur. PGE'nin katı halde β ve γ -CD ile stabilize edilmesine karşın, doğal CD'lerin katalitik etkisi ile sulu çözeltideki dayanıklılıkları sağlanamamıştır, α ve β -CD özellikle izomerizasyon basamağını hızlandırmaktadır^{27,28}. Buna karşın, β -CD türevleri olan DM- β -CD ve TM- β -CD hem dehidrasyon hem de izomerizasyon basamağında etkili olarak, PGE'nin bozunma hızını düşürmektedir (Tablo 4)^{28,29}.

Aso ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada etoposid, etiazid ve karbenisilinin epimerizasyon, rasemizasyon ve hidroliz reaksiyonları üzerine α , β , γ ve DM- β -CD'nin etkisi incelenmiştir³⁰. β -CD'nin, karbenisilinin epimerizasyon ve hidrolizini hızlandırdığı, etiazid ve etoposidin reaksiyonları üzerine etkili olmadığı belirtilmiştir. DM- β -CD'

Tablo 4. CD'lerin PGE'nin dehidrasyon (k_1) ve izomerizasyon hızı (k_2) üzerine olan etkisi²⁸.

Sistem	k_1 (saat ⁻¹)	k_2 (saat ⁻¹)
CD yokken	24.1	2.10
α -CD	52.5	5.39
β -CD	69.8	5.83
γ -CD	33.9	3.78
DM- α -CD	17.2	1.59
DM- β -CD	7.63	0.98
DM- γ -CD	17.8	1.64
TM- α -CD	16.4	3.10
TM- β -CD	13.3	2.55
TM- γ -CD	17.2	2.07

nin ise etoposidin epimerizasyonunu, etiazidin ise rasemizasyon ve hidrolizini geciktirdiği fakat karbenisilin üzerinde etkili olmadığı gözlenmiştir.

Bir başka çalışmada 4-nitro-5-imidazol sulfonların, glutationun neden olduğu bozunmaya karşı β -CD sistemi ile 50 kez stabilize edildiği belirtilmektedir³¹.

Szejtli ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise K_3 vitamininin (menadion) stabilitesi üzerinde β -CD'nin nötr ve asidik ortamda herhangi bir etkisi olmadığı, bazik ortamda ise bozunmanın arttığı gösterilmiştir³².

Bir polien grubu antibiyotik olan nistatinin çözünürlüğünü ve stabilitesini arttırmak amacıyla γ -CD ile kompleksleri oluşturulmuştur³³. Dört farklı pH'da (pH=5,6,7,8) yapılan stabilite çalışmalarında γ -CD'nin nistatinin stabilitesini olumlu etkilediği belirtilmektedir.

Sonuç

Siklodekstrinler sulu çözeltilerde hidroliz reaksiyonlarını engelliyerek etken maddenin dayanıklılığını arttırmaktadırlar. Stabilitenin sağlanması kompleksin tam oluşmasına veya etken maddenin hidrolize hassas olan merkezinin CD boşluğuna uygun olarak yerleşmesine bağlıdır. Bu koşulların sağlanmadığı durumlarda CD'ler hidroliz hızını arttırabilmektedir. İlaç molekülünün yapısının çok

iyi bilinmesi ve amaca uygun CD'lerin seçilmesi stabilitenin sağlanması açısından önem teşkil etmektedir.

Kaynaklar

1. Acartürk, F., "Siklodekstrinlerin İlaçların Fiziksel ve Kimyasal Stabilitesine Etkisi", "I. Katı Haldeki Stabiliteye Etkisi", *FABAD. Farm. Bil. Der.*, 18, 77-85, 1993
2. Chin, T., Chung, P., Lach, J., "Influence of Cyclodextrins on Ester Hydrolysis", *J. Pharm. Sci.*, 57, 44-48, 1968.
3. Tanaka, S., Ueakama, K., Ikeda, K., "Hydrolysis Rate of Ethyl Cinnamates in the Presence of Cyclodextrin", *Chem. Pharm. Bull.*, 24, 2825-2831, 1976.
4. Ueakama, K., Otagiri, M., "Cyclodextrins in drug carrier systems", *CRC Critical Reviews in Therapeutic Carrier Systems*, 3, 1-40, 1987.
5. Ueakama, K., Fujinaga, T., Hirayama, F., Otagiri, M., Kurono, Y., Ikeda, K., "Effects of Cyclodextrins on the Acid Hydrolysis of Digoxin", *J. Pharm. Pharmacol.*, 34, 627-630, 1982.
6. Yoshida, A., Yamamoto, M., Hirayama, F., Ueakama, K., "Improvement of Chemical Instability of Digitoxin in Aqueous Solution by Complexation with β -cyclodextrin Derivatives", *Chem. Pharm. Bull.*, 36, 4075-4080, 1988.
7. Tokumura, T., Ichikawa, T., Sugawara, N., Tatsuis-hi, K., Kayano, M., Machida, Y., Hoshida, H., Nagai, T., "Kinetics of Degradation of Cinnarizine in Aqueous Solution", *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 2069-2072, 1985.
8. Tokumura, T., Ueada, H., Tsushima, Y., Kasai, M., Kayano, M., Amada, I., Machida, Y., Nagai, T., "Inclusion Complex of Cinnarizine with β -cyclodextrin in Aqueous Solution and in Solid State", *J. Incl. Phen.*, 2, 511-521, 1984.
9. Tokumura, T., Tatsuis-hi, K., Kayano, M., Machida, Y., Nagai, T., "Effects of β -cyclodextrin on the Degradation Rate of Cinnarizine in Aqueous Solution", *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 2079-2083, 1983.
10. Anderson, F. M., Bundgaard, H., "The Influence of Cyclodextrin Complexation on the Stability of Betamethasone-17-valerate", *Int. J. Pharm.*, 20, 155-162, 1984.
11. Hamada, Y., Nambu, N., Nagai, T., "Interactions of α - and β -cyclodextrin with Several Non-steroidal

- Antiinflammatory Drugs in Aqueous Solution", *Chem. Pharm. Bull.*, 23, 1205-1211, 1975.
12. Müller, B. W., Brauns, U., "Solubilization of Drugs by Modified β -cyclodextrins", *Int. J. Pharm.*, 26, 77-88, 1985.
 13. Backensfeld, T., Müller, B. W., Wiese, M., Seydel, J. K., "Effect of Cyclodextrin Derivatives on Indomethacin Stability in Aqueous Solution", *Pharm. Res.*, 7, 484-490, 1990.
 14. Backensfeld, T., Müller, B. W., Kolter, K., "Interaction of NSA with Cyclodextrins and Hydroxypropyl Cyclodextrin Derivatives", *Int. J. Pharm.*, 74, 85-93, 1991.
 15. Nakai, Y., Yamamoto, K., Terada, K., Akimoto, K., "The Dispersed States of Medicinal Molecules in Ground Mixtures with α - or β -Cyclodextrin", *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 685-691, 1984.
 16. Hsyu, P., Hedge, P., Birmingham, B. K., Rhodes, C. T., "Studies of the Interaction of Betacyclodextrin with Ampicillin, Methicillin and Phenytoin", *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 10, 601-611, 1984.
 17. Bekers, O., Beijnen, J. H., Bramel, E. H. G., Otagiri, M., Bult, A., Underberg, W. J. M., "Stabilization of Mitomycins on Complexation with Cyclodextrins in Aqueous Acidic Media", *Int. J. Pharm.*, 52, 239-248, 1989.
 18. Bekers, O., Beijnen, J. H., Vis, B. J., Suenaga, A., Otagiri, M., Bult, A., Underberg, W. J. M., "Effect of Cyclodextrin Complexation on the Chemical Stability of Doxorubicin and Daunorubicin in Aqueous Solution", *Int. J. Pharm.*, 72, 123-130, 1991.
 19. Brewster, M. E., Loftsson, T., Esfes, K. S., Lin, J., Fridriksdottir, H., Bodor, N., "Effect of Various Cyclodextrins on Solution Stability and Dissolution Rate of Doxorubicin Hydrochloride", *Int. J. Pharm.*, 79, 289-299, 1992.
 20. Bekers, O., Beijnen, J. H., Kempers, Y. A. G., Bult, A., Underberg, W. J. M., "Effects of Cyclodextrins on N-trifluoroacetyl doxorubicin-14-valerate (AD 32). Stability and Solubility in Aqueous Media", *Int. J. Pharm.*, 68, 271-276, 1991.
 21. Loftsson, T., Björnsdottir, S., Palsdottir, G., Bodor, N., "The Effects of 2-hydroxypropyl β -cyclodextrin on the Solubility and Stability of Chlorambucil and Melphalan in Aqueous Solution", *Int. J. Pharm.*, 57, 63-72, 1989.
 22. Fujioka, K., Kurosaki, Y., Sato, S., Noguchi, T., Noguchi, T., Yamahira, Y., "Biopharmaceutical Study of Inclusion Complexes. I. Pharmaceutical Advantages of Cyclodextrin Complexes of Bencyclane Fumarate", *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 2416-2423, 1983.
 23. Hirayama, F., Kurihara, M., Ueakama, K., "Improvement of Chemical Instability of Prostacyclin in Aqueous Solution by Complexation with Methylated Cyclodextrins", *Int. J. Pharm.*, 35, 193-199, 1987.
 24. Szeman, J., Stadler-Szöker, A., Szejtli, J., "Improvement of Stability of Prostacyclin-methylester by β -cyclodextrin", *Acta. Pharm. Technol.*, 33, 27-30, 1987.
 25. Darrington, R. T., Xiang, T., Anderson, B. D., "Inclusion Complexes of Purine Nucleosides with Cyclodextrins I. Complexation and Stabilization of a Deoxyribose Nucleoside with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin", *Int. J. Pharm.*, 59, 35-44, 1990.
 26. Müller, B. W., Albers, E., "Complexation of dihydropyridine Derivatives with Cyclodextrins and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in Solution", *Int. J. Pharm.*, 79, 273-288, 1992.
 27. Hirayama, F., Ueakama, K., "Cyclodextrin Inclusion Catalysis in the Isomerization of Prostaglandin A₁", *Chem. Pharm. Bull.*, 27, 431-441, 1979.
 28. Hirayama, F., Kurihara, M., Ueakama, K., "Mechanism of Deceleration by Methylated Cyclodextrins in the Dehydration of Prostaglandin E₂ and the Isomerization of Prostaglandin A₂ in Aqueous Solution", *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 5093-5101, 1986.
 29. Hirayama, F., Kurihara, M., Ueakama, K., "Improving the Aqueous Stability of Prostaglandin E₂ and Prostaglandin A₂ by Inclusion Complexation with Methylated- β -cyclodextrins", *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 4237-4240, 1984.
 30. Aso, Y., Yoshioka, S., Takeda, Y., "Epimerization and Racemization of Some Chiral Drugs in the Presence of Cyclodextrin and Liposomes", *Chem. Pharm. Bull.*, 37, 2786-2789, 1989.
 31. Heindel, N. D., Egolf, R. A., Stefely, J. S., "Effect of Liposome and Cyclodextrin Entrapment On Retardation of Glutathione Decomposition of Nitroimidazole Sulfonates", *J. Pharm. Sci.*, 79, 862-865, 1990.
 32. Szejtli, J., Pusztai, E., Kajtar, M., "The β -Cyclodextrin Inclusion Complex of Menadione (Vitamin K₃)", *Die Pharmazie*, 37, 725-728, 1982.
 33. Doorne, H., Bosch, E. H., "Stability and In Vitro Activity of Nystatin and its γ -Cyclodextrin Complex Against *Candida Albicans*", *Int. J. Pharm.*, 73, 43-49, 1991.