

# Полімерні гідрогелі на основі циклодекстринів як носії лікарських препаратів: синтез і фізико-хімічні властивості

Л.А. Орел, С.В. Рябов, Л.В. Кобріна, Л.А. Гончаренко

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України  
48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна

*В оглядовій статті проаналізовано проблеми створення гідрогелів як носіїв для систем із контрольованим вивільненням лікарських препаратів. Полімери, особливо ті, які призначені для біомедичних цілей, зокрема для транспорту ліків, повинні мати високу сумісність із біологічними тканинами і здатність до біодеструкції. Таким вимогам найкраще відповідають системи на основі природних полімерів, зокрема циклодекстринів. Розробка, нових методів синтезу сучасних матеріалів дає змогу створювати унікальні полімерні вироби, наприклад м'які контактні лінзи з високою киснепроникністю, носії нерозчинних у воді лікарських засобів, сорбенти, здатні поглинати як гідрофільні, так і гідрофобні речовини, нові мембранні матеріали та інші об'єкти.*

**Ключові слова:** полімерні гідрогелі, циклодекстрин, комплекси включення, лікарський препарат, кінетика вивільнення.

## Вступ.

Полімерні гідрогелі являють собою гідрофільні зшиті макромолекулярні системи, здатні утримувати значну кількість води і при цьому зберігати властивості твердих тіл (стабільну форму, механічні модулі – характеристики матеріалу при деформаціях розтягу та зсуву). Гідрогелі, які містять полімерну сітку з контрольованим вмістом водної фази, можуть мати широкий діапазон розмірів частинок (від макро- до нано-) [1].

Розширення областей застосування полімерних гідрогелів висуває нові вимоги до їхніх властивостей. Виник попит на гідрогелі, які поряд із гідрофільними властивостями мають різні цільові характеристики: високу механічну міцність матеріалу в гідратованому стані, електропровідність, сумісність із біологічними тканинами, оптичну прозорість тощо, а також газопроникність, що зазвичай властива гідрофобним матеріалам (полісилоксанам і фторполімерам). Поєднання в одному матеріалі зазначених характеристик дає змогу створювати унікальні полімерні вироби, наприклад м'які контактні лінзи з високою киснепроникністю, носії нерозчинних у воді лікарських препаратів, сорбенти, здатні поглинати як гідрофільні, так і гідрофобні речовини, нові мембранні матеріали та інші об'єкти [2].

Постійно зростає як теоретичний, так і практичний інтерес до контрольованого вивільнення препаратів з лікарських форм, оскільки це має вирішальне значення в реалізації терапевтичної ефективності ліків [3]. Гідрогелі набувають дедалі більшої актуальності для розробки систем вивільнення лікарських препаратів у зв'язку з їхніми універсальністю, біосумісністю та задовільними в'язкопружними властивостями. Швидкість

вивільнення з полімерних мікрочастинок може бути збільшена або зменшена за наявності циклодекстринів (ЦД) [4].

## Зшиті полімери й гелі для систем з контрольованим вивільненням лікарських препаратів.

Віхтерле і Лім [5] на початку 1960-х рр. першими запровадили тип гідрофільного гелю для біологічного застосування. Численні пізніші дослідження було присвячено просуванню і розширенню потенціалу гідрогелів [6]. Деякі технології отримання гідрогелів нині успішно застосовуються у фармацевтичній та біомедичній галузях [7, 8]. За визначенням гідрогелі – це полімерні сітки з тривимірною конфігурацією, здатні вбирати велику кількість води або біологічних рідин [9]. Здатність до поглинання води пояснюється наявністю в полімері гідрофільних груп, таких як –ОН, –CONH–, –CONH<sub>2</sub>– і –SO<sub>3</sub>H, що утворюють структуру гідрогелю [10], і це дає змогу досягати різного ступеня гідратації (часом понад 90 %) залежно від характеру водного середовища і складу полімеру [11, 12]. Гідрогелі, попри високу спорідненість з водою, набухають, але не розчиняються у водному середовищі внаслідок зшивання за участю ковалентних, водневих чи ван-дер-ваальсових зв'язків [13, 14].

Гідрогелі отримують на основі синтетичних полімерів (поліетиленгліколь, полімолочна та поліакриловова кислоти, полівініловий спирт та їх похідні), природних (пектин, декстрин, хітозан, колаген, желатин, агароза) чи їх комбінації [15]. Зрозуміло, що гідрогелі саме природного походження з огляду на їхню біосумісність і нетоксичність оптимально підходять для застосування в

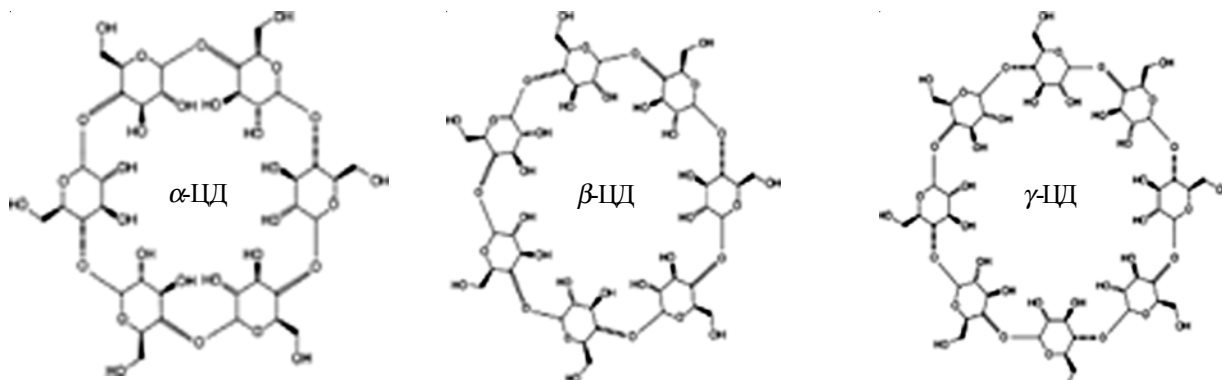


Рис. 1. Хімічна структура циклодекстрину трьох типів

системах доставки лікарських засобів [16, 17]. Для отримання гідрогелів із заданими чітко визначеними фізико-хімічними параметрами та прогнозованим механізмом вивільнення препаратів потрібне знання методів синтезу полімерів, характеристик матеріалу, параметрів взаємодії, розпаду субстратів та кінетики вивільнення ліків.

Здатність до водопоглинання відіграє важливу роль у визначенні загальної характеристики полімерної сітки. Отже, гідрофільні гідрогелі з високим вмістом води мають величезні переваги порівняно з гідрофобними полімерними сітками [17]. Гідрогелі, особливо призначені для біомедичних цілей, зокрема для доставки ліків, мають відповідати певним вимогам до біосумісності і біологічного розкладання. Ці вимоги зумовили необхідність розробки нових методів синтезу і способів зшивання для отримання потрібних продуктів [18]. Крім того, характеристики та перспективи застосування гідрогелів різної структури базуються не тільки на способах отримання, а й на мономерах, що використовуються для синтезу гідрогелевих полімерних сіток [19].

#### Полімери й гелі на основі циклодекстринів.

Циклодекстрини (ЦД) складаються з  $\alpha$ -D-глюкопіранозних блоків, з'єднаних  $\alpha$ -1,4-зв'язками. Найбільш уживаними є  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -ЦД, що містять 6, 7 і 8 глюкопіранозних одиниць відповідно, як показано на рис. 1.

Під час ферментативного гідролізу крохмалю глюкопіранозні фрагменти замикаються і молекула ЦД набуває форми зрізаного конуса, де вторинні гідроксильні групи розташовані на ширшому вінці, а первинні – на вужчому. Таким чином молекули ЦД мають гідрофільну зовнішню поверхню та гідрофобну внутрішню порожнину (рис. 2) [20].

Гідрогелі на основі ЦД набувають дедалі більшої актуальності для розробки систем доставки лікарських препаратів завдяки своїй універсальності та біосумісності.

Відомо, що ЦД здатні утворювати комплекси включення з різними органічними субстратами, зокрема й лікарськими препаратами. Кінетика вивільнення препаратів із ЦД-вмісних систем зумовлюється станом молекул ЦД у полімерній сітці – ковалентно зв'язаним чи

вільним, коли молекули фізично дисперговані в полімерну матрицю [21].

Фізично дисперсні чи дисперговані ЦД прискорюють вивільнення лікарського препарату з полімерних систем, якщо його дози перевищують насичення. І навпаки, вони можуть знизити швидкість вивільнення лікарського препарату, якщо концентрація ліків не досягає насичення або якщо лікарська форма утворює стійкий комплекс із ЦД [22]. Прикладом такої поведінки є системи гідроксипропіл-метилцелюлози з  $\beta$ -ЦД для назальної форми мелатоніну [23].

Так, у роботі [24] показано, що за концентрації до 1 % ЦД у системах швидкість вивільнення лікарських препаратів зростає, а при збільшенні вмісту ЦД до 5–10 % – зменшується. Інші чинники, які впливають на кінетику вивільнення препаратів, – склад і просторова будова компонентів системи, взаємодія функціональних груп лікарських форм із полімерною матрицею і ЦД, вплив середовища. Крім того, ЦД можуть змінювати властивості препарату, навіть якщо він не утворює комплексів включення.

Ковалентно зв'язані з полімерною матрицею ЦД також істотно впливають на дифузію лікарських препаратів. У літературі наведено численні відомості про взаємодію між ЦД й полімерами чи кополімерами, які містять гідрофобні фрагменти [25].

Отримання ЦД-вмісних гідрогелів шляхом безпосереднього зшивання ЦД базується переважно на реакції конденсації гідроксильних, кислотних чи аміногруп,

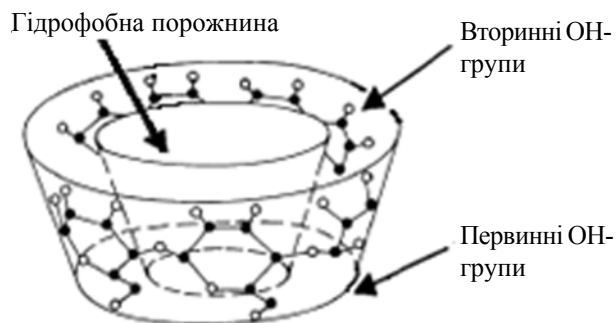


Рис. 2. Будова молекули циклодекстрину

модифікованих ЦД зі зшиваючими агентами, такими як діальдегід, дикетон, діізоціанат чи епоксид (наприклад епіхлоргідрин) [26]. Сорбційна здатність матриць значною мірою залежить від способу навантаження їх лікарськими препаратами. Наприклад, ЦД-вмісні гідрогелі здатні поглинути удвічі більшу концентрацію диклофенаку за умови, що сорбція відбувається виключно у водній фазі. Гідрогелі на основі гідроксипропілметилцелюлози вивільняють весь препарат за хвилини, а гідрогелі, отримані з додаванням ЦД, – упродовж кількох годин. Системи такого складу можуть поглинати значну кількість естрадіолу і підтримувати доставку протягом одного тижня [27]. Набухання, механічні властивості та швидкість вивільнення лікарського препарату залежать від типу ЦД.

Отже, ЦД є універсальною матрицею для багатьох препаратів. У твердій лікарській формі (таблетки, гранули тощо) вони можуть прискорювати або уповільнювати вивільнення лікарського препарату залежно від природи і вмісту як препарату, так і ЦД.

#### **Лікарські препарати для завантаження в полімерні матриці.**

Тривалість і швидкість вивільнення лікарських препаратів – головні чинники регулювання терапевтичної ефективності ліків [3]. З погляду оптимізації фармако-терапії вивільнення лікарського препарату має контролюватися відповідно до терапевтичної мети і фармакологічних властивостей активних речовин.

У фармацевтичній промисловості ЦД використовують переважно як комплексотвірні агенти для збільшення розчинності у воді малорозчинних лікарських препаратів, а також для підвищення їхньої стабільності й біосумісності. Матриці на основі ЦД допомагають перетворювати рідкі препарати на мікрочастинки чи аморфні порошки [28] і до того ж вони не подразнюють шлунково-кишковий тракт пацієнтів.

ЦД-вмісні комплекси можуть здійснювати перенесення таких препаратів як піроксикам (Piroxicam), дексаметазон (Dexamethasone), нітрогліцерин (Nitroglycerin), гідрокортизон (Hydrocortisone), німесулід (Nimesulide), індометацин (Indomethacin), декстрометорфан (Dextromethorphan), хлорамфенікол (Chloramphenicol), цетиризин (Cetirizine), диклофенак натрію (Diclofenac sodium) і багато інших у різноманітних лікарських формах – розчини, мазі, супозиторії, таблетки [28].

Також відомі приклади інкапсуляції в наночастинки полімолочної-ко-гліколевої кислоти протипухлинних [29], діабетичних [30], психотропних [31] і гормональних [32] препаратів. Наночастинки хітозану слугують носієм антигормональних ліків [33], інсуліну [34] та засобів лікування розладів зору [35]. Антималарійний препарат хлорохін фосфат має значну побічну дію, яка проявляється головним болем, сонливістю, порушенням зору, нудотою і блювотою. Для зниження токсичних проявів препарат було інкапсульовано в желатинові

наночастинки [36].

#### **Механізм вивільнення лікарських препаратів із полімерних матриць.**

Включення ЦД у полімерні матриці може змінювати кінетику вивільнення лікарського препарату за допомогою різних механізмів.

*Прискорення швидкості вивільнення лікарських препаратів.*

ЦД мають значний потенціал для зростання швидкості вивільнення лікарського препарату з полімерних систем за рахунок збільшення концентрації дифундуючих речовин у матриці. Го і Куклок [37] використовували добавки ЦД для підвищення розчинності погано розчинного у воді опіоїдного анальгетика бупренорфіну і зміни швидкості його вивільнення з полімерного комплексу, що складається з поліакрилової кислоти, поліізобутилену та поліізопрену.

У роботі [38] також використовували  $\beta$ -ЦД щоб збільшити швидкість вивільнення флурбіпрофену (Flurbiprofen), диклофенаку натрію і піроксикаму з частинок кремнезему, модифікованого гелями целюлози.

Співосажені нестероїдні  $\beta$ -ЦД-вмісні протизапальні препарати отримували шляхом випаровування водно-спиртових розчинів флурбіпрофену чи піроксикаму та  $\beta$ -ЦД або еквімолярного водного розчину диклофенаку натрію і  $\beta$ -ЦД [37]. Отримані продукти характеризували методами ІЧ-спектроскопії, рентгенівської дифрактометрії та диференціальної сканувальної калориметрії, але однозначно встановити їхню природу – чи є вони комплексами, чи фізичними сумішами – не вдалося. Додаток  $\beta$ -ЦД прискорює вивільнення диклофенаку, флурбіпрофену й піроксикаму натрію з гелів метилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози. Натомість у системах, отриманих на основі гелів немодифікованої целюлози, вивільнення препарату вповільнюється.

У роботах [37, 38] описано дифузійний механізм вивільнення лікарського препарату з полімерної системи. Якщо малорозчинний препарат перебуває в гідратованій матриці після встановлення рівноваги між лікарським препаратом і ЦД, то нез'язаний лікарський препарат вивільнюється паралельно з комплексом ліки- $\beta$ -ЦД (за умови, що дифузія комплексу можлива).

У роботі [39] запропоновано інший механізм прискорення вивільнення препаратів із ЦД-вмісних лікарських форм. ЦД у складі полімерних систем полегшує вивільнення лікарських препаратів, формуючи капілярні пори в матриці чи стимулюючи ерозію її поверхні. Автори оцінили потенціал  $\beta$ -ЦД для підвищення швидкості виділення глюкокортикоїдів (триамцінолон ацетоніду, Triamcinolone acetonide) з гранул мікрочастинкової целюлози (МКЦ). Із систем складу препарат: $\beta$ -ЦД:МКЦ = 5:90:5 протягом 2 год у фосфатному буферному розчині лікарський препарат вивільнявся

практично повністю. Для порівняння: при зменшенні вмісту  $\beta$ -ЦД (5:80:15) вивільнення становило  $< 60\%$ , а з гранул, які не містили ЦД, за той самий час виділилося  $< 20\%$  препарату.

На електронних мікрознімках зразків після 5-годинного випробування на розчинність видно, що ЦД-вмісні гранули мають підвищену пористість. До того ж  $\beta$ -ЦД легко утворює комплекс включення з триамцинолон ацетонідом, тому розчинність ліків при додаванні 20 мМ  $\beta$ -ЦД збільшується в 10 разів.

При контакті ЦД з водою пористість полімерної матриці збільшується, лікарський препарат легко завантажується в порожнини і легко вивільняється з них у відповідному середовищі. Приклади використання ЦД для сприяння вивільненню ліків наведено в роботах [40, 41]. Автори пояснюють прискорення вивільнення лікарського препарату здатністю ЦД одночасно підвищувати розчинність ліків у воді, збільшувати пористість полімерної матриці та посилювати ерозію її поверхні. Концепцію використання ЦД для сприяння гідратації полімерних систем було вивчено численними дослідниками.

*Зменшення швидкості вивільнення лікарських препаратів.*

Зменшити швидкість вивільнення лікарських препаратів можна шляхом утворення комплексів препарат- $\beta$ -ЦД. Автори роботи [42] використовували комплекс пілокарпін (Pilocarpine)- $\beta$ -ЦД для контрольованого вивільнення лікарського препарату з очних лінз, виготовлених із різних полімерів. Матеріал на основі метилцелюлози й комплексу пілокарпін- $\beta$ -ЦД істотно знижує швидкість вивільнення препарату порівняно з матеріалом, що містить вільний пілокарпін чи його фізичну суміш із ЦД. Тобто в разі включення комплексу в погано розчинний у воді полімер зменшується загальна концентрація дифундуючих молекул, унаслідок чого зменшується швидкість вивільнення. Однак розчинність лікарських препаратів є тільки одним із фізико-хімічних параметрів, які можна змінити за допомогою ЦД. Коефіцієнт дифузії молекул ліків у полімерній матриці також знижується при утворенні комплексу препарат-ЦД, а комплексоутворення призводить до збільшення молекулярної маси системи від 3 до 25 разів [43]. За таких умов дифузія вільних і комплексних лікарських форм може ускладнюватися, отже, уповільнюється вивільнення лікарського препарату. Автори роботи [44] спостерігали сповільнене вивільнення саліцилової кислоти з гелевої композиції  $\beta$ -ЦД:полівініловий спирт (ПВС), причиною чого була обмежена дифузія комплексу. Саліцилову кислоту завантажували в гель ПВС і в гель складу ПВС: $\beta$ -ЦД=2,5:1,0. Обидві системи витримували у воді 10 год. Протягом цього часу з першої системи вивільнилося  $\sim 60\%$  препарату, натомість із другої – менше 20%. Слід зауважити, що ступінь набухання обох гелів був однаковий. Цей механізм підтверджено й у роботі [45].

Наведені приклади продемонстрували механізми, за допомогою яких фізичні суміші й комплекси з ЦД можуть змінити швидкість вивільнення ліків із полімерних систем. Включення ЦД у полімерні системи може впливати на розчинність і дифузію лікарського препарату, покращувати гідратацію полімерної матриці чи сприяти ерозії її поверхні.

#### **Методи дослідження комплексів «гість»-«хазяїн» на основі циклодекстринів.**

Комплексоутворення за механізмом «хазяїн»-«гість» значною мірою залежить від розмірів молекул ЦД і стеричного розташування функціональних груп молекули-«гостя». Комплекси включення можна охарактеризувати різними методами.

##### Комплекси включення в твердому стані.

##### *Термоаналітичні методи.*

За допомогою термоаналітичних методів [46, 47] можна виявити зміну характеристик речовини-«гостя» в комплексі. Такими характеристиками можуть бути температури плавлення, випаровування, розкладання та швидкість окиснення. Зміна параметрів будь-якого з цих процесів вказує на утворення комплексу. Вплив ЦД можна спостерігати на термограмах, отриманих методами диференціального термічного аналізу (ДТА) і диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК), він проявляється у розширенні, переміщенні, появі нових чи зникненні вихідних піків «гостя».

Було виявлено, що природа препарату (тобто молекули-«гостя»), тип ЦД і використаний спосіб отримання комплексу впливають на кінетику вивільнення. Якщо взаємодія між лікарським препаратом і матрицею слабка, ендотермічний пік змінюється неістотно. Формування різними способами комплексів включення сальбутамолу з ЦД оцінювали за допомогою ДСК. Ендотермічний пік фізичної суміші сальбутамолу й ЦД зміщується зі 158 до 150 °С, що свідчить про слабку взаємодію компонентів. Інший зразок отримували виморожуванням розчину. На калориметричній кривій цього зразка пік за температури 158 °С відсутній; це підтверджує формування справжнього комплексу включення [48].

##### *Сканувальна електронна мікроскопія (СЕМ).*

Сканувальну електронну мікроскопію [49, 50] застосовують для вивчення морфології поверхні складників (вихідних ЦД і речовини-«гостя») і продукту, отриманого шляхом їх співосадження/співвипаровування [48]. Відмінності на мікрознімках вихідного матеріалу і продукту взаємодії вказують на утворення комплексів включення, які можна побачити під електронним мікроскопом [51, 52], навіть якщо і вихідні матеріали, і продукти, отримані співосадженням, кристалічні. Морфологію частинок кетопрофену,  $\beta$ -ЦД, їх фізичних сумішей і твердих комплексів було оцінено за допомогою СЕМ-фотографії. Частинки кетопрофену мають вигляд агрегованих кристалів. На мікрознімках фізичних сумішей видно частинки ЦД із вбудованими



в них кристалами кетопрофену, спостерігається різка зміна морфології та кристалічної природи препарату. Таким чином було встановлено, що ЦД і молекули-«гості» взаємодіють не тільки при співсадженні, а й при фізичному змішуванні [49]. Натомість на мікрорізниках зразків, отриманих шляхом спільного випаровування, не виявлено кристалів кетопрофену, що є доказом формування комплексів включення кетопрофен-ЦД [50]. Отже, морфологія мікрочастинок залежить від способу отримання комплексів включення на основі ЦД [53].

#### *Рентгеноструктурний аналіз.*

Рентгенівська порошкова дифрактометрія [46, 47] може бути використана для виявлення комплексів включення, причому сполуки-«гості» можуть перебувати як у рідкому, так і у твердому стані. Відомо, що на дифрактограмах рідких зразків фіксуються не рефлекси, а тільки кільця чи розмите гало. Отже, в рідинах відсутній далекий порядок. Якщо порівняти дифрактограму продукту взаємодії «гостя» й «хазяїна» з дифрактограмою вихідного ЦД, то різниця дифракційних картин однозначно вказує на утворення комплексу [54]. Натомість якщо сполука-«гість» є твердою речовиною, порівнювати слід дифрактограми очікуваного комплексу включення й механічної суміші складників [55]. Слід зауважити, що порівнювати дифрактограми продуктів можна тільки за умови дотримання однакових умов отримання, оскільки жорсткі способи підготовки зразків (сублімація, механічне подрібнення тощо) можуть змінити ступінь кристалічності компонентів і спотворити дифракційну картину [56]. Дифрактограма фізичної суміші компонентів зазвичай описується законами адитивності, на відміну від комплексів включення [57]. Дифракційні піки суміші сполук можуть бути використані при аналізі розкладання й утворення комплексу. Формування комплексу лікарського препарату з ЦД змінює кристалічну природу складників і, відповідно, дифракційну картину продукту. Залежно від кристалічної природи комплексів на дифрактограмах зміщуються рефлекси чи змінюється їхня форма, з'являються нові піки, як наприклад у комплексах включення, отриманих з використанням напроксену [58]. Натомість утворення аморфних комплексів супроводжується розмиванням або й зникненням деяких рефлексів, як от у комплексах ацетамінофену (Acetaminophen), індометацину (Indomethacin), піроксикаму і варфарину (Warfarin) з  $\beta$ -ЦД чи в комплексі  $\beta$ -ЦД і сублімованого напроксену [58].

Рентгенівський аналіз структури можна використовувати для детального вивчення механізму включення, характеру взаємодії та геометричного співвідношення молекул «гостя» і «хазяїна» [49].

#### *Інфрачервона (ІЧ) спектроскопія.*

ІЧ-спектроскопія використовується для оцінки взаємодії ЦД і молекул-«гостей» у твердому стані [49, 59]. Спектр ЦД мало змінюється при утворенні комплексів

включення. Якщо вміст інкапсульованого препарату не перевищує 25 %, смуги поглинання ЦД легко маскують характерні смуги поглинання функціональних груп молекули-«гостя» [56, 60]. Тому метод ІЧ-спектроскопії менш інформативний за інші і не може однозначно свідчити про формування комплексів включення [61].

ІЧ-спектральні дослідження дають інформацію про належність атомів водню до різних функціональних груп. Як правило, валентні коливання груп, що беруть участь в утворенні водневих зв'язків, зміщують смуги поглинання у низькочастотний бік, збільшують інтенсивність і розширюють діапазон коливання. Водневий зв'язок у гідроксильній групі викликає найбільше зміщення смуги валентних коливань. Було виявлено, що розщеплення водневих зв'язків при формуванні комплексів включення призводить до зміщення смуг поглинання у бік високої частоти.

Наприклад, в огляді [62] описано зсув смуги поглинання ароматичного вуглецю з 1272 до 1296  $\text{cm}^{-1}$  у комплексі із  $\beta$ -ЦД і смуги поглинання естерної групи зі 1183 до 1206  $\text{cm}^{-1}$  у комплексі диметил- $\beta$ -ЦД. Формування водневих зв'язків приводить до подовження зв'язку O-H, N-H і відповідно знижується частота валентних коливань. Наприклад, у комплексі піроксикам- $\beta$ -ЦД смуга за 1180  $\text{cm}^{-1}$  зсувається до 1154  $\text{cm}^{-1}$  [63].

Смуги деформаційних коливань менш чутливі до утворення водневих зв'язків. В амідах поглинання групи N-H змінюється, наприклад, у комплексі ацетамінофену з  $\beta$ -ЦД смуги зсуваються з 3465 до 3300  $\text{cm}^{-1}$  і з 1568 до 1555  $\text{cm}^{-1}$ , про що повідомляється в роботі [63]. Натомість карбонільна група дуже чутлива до формування водневого зв'язку. Так, частота поглинання карбонільної групи становить приблизно 1700  $\text{cm}^{-1}$ , а при утворенні комплексів включення  $\beta$ -ЦД з напроксом (Naproxen) інтенсивність цієї смуги знижується на 80 %, а з індометацином – ця група взагалі не фіксується на спектрі, повідомляється в роботі [64].

#### *Тонкошарова хроматографія (ТШХ).*

Тонкошарова хроматографія характеризує речовину за допомогою величини  $R_f$  – відношення швидкості переміщення речовини до швидкості переміщення елюента. Значення  $R_f$  вільної сполуки набагато вище, ніж зв'язаної, тому цей метод допомагає виявити формування комплексу між «гостем» і молекулою-«хазяїном» [65]. Значення  $R_f$  диклофенаку натрію та індометацину у складі комплексу з  $\beta$ -ЦД, отриманого кристалізацією з системи вода – органічний розчинник, відрізняються від відповідних значень вихідних препаратів [66]. Утворення комплексу між молекулою-«гостем» і молекулою-«хазяїном» є оборотним процесом. Упродовж хроматографічного експерименту комплекс може розпастися, і на хроматографічній пластині зафіксуються плями тільки молекул складників [66].

#### Комплекси включення в розчині.

#### *Електрохімія:*

1. Поляррографія – метод вивчення комплексів включення у водному розчині, коли розподіл електронів молекули-«гостя» в комплексі й у вільному стані різний [51].

### 2. Електропровідність.

Для характеристики комплексів включення може бути використане вимірювання провідності. При утворенні комплексів із ЦД провідність розчинів аніонних поверхнево-активних речовин, що мають різні полярні «голови» та конфігурації «хвоста», істотно змінюється. Амфифільний тип комплексів із ЦД передбачає утворення міцних асоціативних зв'язків за рахунок як гідрофільної зовнішньої поверхні, так і ліпофільної внутрішньої порожнини, що істотно зменшує провідність сполуки [67].

### 3. Поляриметрія.

Питоме обертання площини поляризації  $[\alpha]$  – невід'ємна характеристика оптично активних форм. Оскільки  $\beta$ -ЦД завдяки вмісту  $\alpha$ -[D]-глюкопіранозних одиниць – оптично активна сполука (питоме обертання площини поляризації  $\beta$ -ЦД у воді за  $T = 25^\circ\text{C}$  становить  $162,5 \pm 0,5^\circ$ ), комплекси включення на його основі можна досліджувати поляриметричним методом. Кожен комплекс характеризується певним значенням  $[\alpha]$ . Препарат целекоксиб (Celesoxib) не демонструє оптичну активність ні в метанолі, ні у водно-метанольній суміші за  $T = 25^\circ\text{C}$ . Фізичні суміші целекоксибу і  $\beta$ -ЦД нерозчинні у водно-метанольній суміші (1:1), тому їх оптичне обертання не зафіксовано. Були виявлені різкі зміни  $[\alpha]$  сполук  $\beta$ -ЦД з целекоксибом, отриманих способами фізичного змішування та механічного подрібнення, які свідчать про можливість утворення комплексів включення [51].

### Дослідження розчинності.

У дослідженнях [47] розчинність потенційних «гостьових» молекул зростає зі збільшенням концентрації ЦД, тобто відбувається утворення комплексу в розчині [68]. Вивчено розчинення вінпоцетину (Vinprocetine) в воді у комплексній і незв'язаній формах для оцінки впливу багатокомпонентного комплексу на його розчинність. Встановлено, що розчинність багатокомпонентної форми вінпоцетину (80 мг/мл) набагато вища, ніж вихідного препарату (5 мг/мл) [69]. Дослідження розчинності куркуміноїдів у комплексах з ЦД показали, що куркуміноїди з бічними фенольними групами мають більшу спорідненість з гідроксипропіл- $\gamma$ -циклодекстрином (ГП- $\gamma$ -ЦД), ніж з  $\beta$ -ЦД, і вона зростає зі збільшенням розміру молекул куркуміноїдів [68].

### Спектроскопічні методи:

#### 1. Спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР-спектроскопія).

Прямий доказ включення молекули-«гостя» в порожнину ЦД у розчині отримують шляхом  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопії [59]. Цим методом можна також визначити напрямок проникнення молекул-«гостей» у порожнину ЦД [52]. Значних змін зазнають атоми водню,

спрямовані всередину порожнини (у положеннях Н-3 і Н-5) на відміну від атомів водню, що спрямовані назовні (у положеннях Н-1, Н-2 і Н-4). Спектр молекули-«гостя» також може змінюватися при утворенні комплексу включення [69]. Зсув для кожного протону  $\beta$ -ЦД отримували при утворенні комплексів включення з салбутамолом за мольних співвідношень 1,0:0,5; 1:1 і 1:2. Зміщення всіх протонів  $\beta$ -ЦД було максимальним за співвідношення 1:1. У салбутамолі ароматичні протони зміщуються сильніше, ніж аліфатичні. Це дає змогу припустити, що  $\beta$ -ЦД краще взаємодіє з ароматичним кільцем салбутамолу, ніж з аліфатичним ланцюгом [95]. У комплексі включення бромпіриміну з  $\beta$ -ЦД за мольного співвідношення 1:1, утвореному способами ліофільного сушіння і співосадження,  $^1\text{H}$ -ЯМР-сигнали протонів Н-3 і Н-5  $\beta$ -ЦД були зміщені до сильного поля більше, ніж сигнали протонів Н-1, Н-2 і Н-4. При підвищенні концентрації лікарського препарату в комплексі одна група сигналів зміщується до сильного поля, а інша група – до слабого поля. Це є ознакою часткового включення препарату (лише фенільного фрагмента) в  $\beta$ -ЦД-порожнину [66]. Аналогічний метод дослідження утворення комплексів включення –  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопія [70]. Її використовують для дослідження способу формування комплексів включення у водних розчинах.

#### 2. Електронний парамагнітний резонанс (ЕПР).

Електронний парамагнітний резонанс [65] використовується для дослідження комплексів включення з радикалами у водному розчині. Константи надтонкої взаємодії радикалів, як відомо, чутливі до полярності середовища. Якщо константи надтонкої взаємодії радикалів не змінюються, рух радикала до середовища менш полярного, ніж вода, підтверджує утворення комплексу включення. Наприклад, комплекс включення міконазолу з ЦД, отриманий шляхом сублімаційного сушіння і змішування, досліджували методом ЕПР й електронної мікроскопії. Мікроснімки показали, що вигляд і розмір утворених комплексів відрізняються від міконазолу, а відповідні тільки ЦД. Частинки комплексів включення набагато дрібніші за частинки вихідних ЦД: розмір частинок ГП- $\beta$ -ЦД і  $\alpha$ -ЦД становив 256,7 і 50,0  $\mu\text{m}$ , а відповідних комплексів міконазолу – 2,3 і 5,0  $\mu\text{m}$  [71].

#### 3. Ультрафіолетова / видима спектроскопія (УФ-спектроскопія).

Утворення комплексу призводить до зміни спектра поглинання молекули-«гостя» [46, 59]. Під час формування комплексу хромофор «гостя» переходить з водного середовища до неполярної порожнини ЦД. Такий перехід здійснюється шляхом безпосередньої взаємодії «гостя» з ЦД, при цьому відбуваються зміни електронних енергетичних рівнів «гостя» [72]. Гіпсохромне чи батохромне зміщення або збільшення поглинальної здатності без зміни ( $\lambda_{\text{max}}$ ) слугує доказом взаємодії і утворення комплексу лікарського препарату з ЦД.

Водневий зв'язок є головною рушійною силою при утворенні комплексів включення. Так, водневі зв'язки знижують енергію *n*-орбіталей, при цьому спостерігається гіпсо-хромний зсув (синій зсув). Розрив існуючих водневих зв'язків у сполуках під час формування комплексу може призвести до батохромного зсуву. Наприклад, зсув на 1,2 нм спостерігається під час формування комплексу 1,8-дигідроксіантрахінону з  $\gamma$ -ЦД [73]. Також у деяких комплексах включення спостерігається збільшення або зменшення інтенсивності поглинання в УФ-діапазоні без зміни ( $\lambda_{\max}$ ) [74].

#### 4. Флуоресцентна спектроскопія.

За результатами аналізу спектрів флуоресценції водних розчинів можна робити висновки про утворення комплексів включення [73, 75]. Формування комплексу зазвичай призводить до зміни збудження і довжини хвилі випромінювання препарату [66]. Наприклад, на спектрах флуоресценції комплексів включення 1,8-дигідроксіантрахінону з  $\gamma$ -ЦД спостерігали зсув у довгохвильову область із 571 до 595 нм і збільшення інтенсивності випромінювання [73]. Спектр флуоресценції підтвердив, що розчинність комплексів, утворених за допомогою  $\beta$ -ЦД і  $\gamma$ -ЦД, більша, ніж вихідного препарату. Спектральна зміна була максимальною в комплексах із  $\gamma$ -ЦД, меншою – з  $\beta$ -ЦД і не було змін у комплексах із  $\alpha$ -ЦД, що можна пояснити різним розміром порожнин ЦД. За рахунок більшого розміру порожнини  $\gamma$ -ЦД субстрат вміщувався в неї цілком, у порожнину  $\beta$ -ЦД – частково і не входив у порожнину  $\alpha$ -ЦД [66].

#### 5. Спектроскопія кругового дихроїзму (КД).

КД-спектроскопія – корисний метод виявлення комплексів включення ЦД у водному розчині [59]. Поява нових смуг кругового дихроїзму може бути спричинена смугами поглинання оптично неактивного «гостя», тобто коли ахіральна «гостьова» молекула входить в асиметричну порожнину ЦД, який складається з хіральних одиниць глюкози [76]. Не тільки ахіральні, а й хіральні молекули «гостей» можуть зумовити зміни в спектрах кругового дихроїзму при утворенні комплексів включення з ЦД [74].

#### *pH-потенціометричне титрування.*

Спосіб потенціометричного титрування може бути використаний для виявлення комплексу включення, якщо молекула-«гість» має прототропну функцію [65]. ЦД об'єднує в комплекс гідрофобні слабко іонізовані молекули, при цьому значення ( $pK_a$ ) кислотної форми молекули-«гостя» зазвичай збільшується, а основної – зазвичай зменшується. Потенціометричне титрування комплексів імаїнібу (Imatinib) з ЦД проводили за  $T = 25,0 \pm 0,1$  °C. Електродну систему калібрували по концентрації іонів водню титруванням 2 мл 0,005 М HCl зі стандартним 0,005 М NaOH. Обидва маточні розчини містили розраховану кількість NaCl для забезпечення сталої іонної сили 0,15 М під час титрування. Для визначення константи стійкості комплексів зважену

кількість імаїнібу (1,0–1,5 мМ) розчиняли в 20 %-вому розчині HCl і титрували 0,005 М NaOH в струмі азоту з додаванням різних наважок  $\beta$ -ЦД у діапазоні від 0 до 13 мМ.

Отримані константи стійкості показали, що найстабільніший комплекс включення формується з нейтральними неполярними формами імаїнібу за рахунок гідрофобних взаємодій з неполярними порожнинами ЦД. Монопротонований імаїніб  $\text{H}^+$  показав низьку спорідненість з «господарем» [77].

#### *Мікрокалориметрія.*

Методом мікрокалориметрії можна досліджувати зміни термодинамічних параметрів, що відбуваються при формуванні комплексів включення [65]. Трансформації в ентальпії та ентропії пов'язані зі зміною структури води всередині порожнини, видаленням води з порожнини, реструктуризацією води навколо молекули-«гостя». Способом ізотермічної титрувальної мікрокалориметрії (ІТК) було досліджено зміни ентальпії, зумовлені послідовним додаванням аліквот 2,5 мМ розчину «гостьової» молекули озоніду (Ozonide) за фіксованої температури 25 і 37 °C. Константи асоціації для всіх комплексів з  $\beta$ -ЦД мали значення  $10^5$ – $10^6$  М. Такі калориметричні дані свідчать про надзвичайно сильну взаємодію складників [73].

#### **Висновки.**

Гідрогелі на основі циклодекстринів набувають дедалі більшої актуальності для розробки систем доставки лікарських препаратів завдяки своїй універсальності та біосумісності. Наразі зростає попит на гідрогелі, які поряд із гідрофільними властивостями мають різні цільові характеристики: високу механічну міцність матеріалу в гідратованому стані, електропровідність, сумісність із біологічними тканинами, оптичну прозорість, а також газопроникність, що зазвичай властива гідрофобним матеріалам (полісилоксанам і фторполімерам). Поєднання в одному матеріалі зазначених характеристик дає змогу створювати унікальні полімерні вироби, наприклад м'які контактні лінзи з високою киснепроникністю, носії нерозчинних у воді лікарських препаратів, сорбенти, здатні поглинати як гідрофільні, так і гідрофобні речовини, нові мембранні матеріали та інші об'єкти.

У фармацевтичній промисловості циклодекстрини використовують переважно як комплексотвірні агенти для збільшення розчинності у воді малорозчинних лікарських препаратів, а також для підвищення біосумісності і стабільності. Матриці на основі циклодекстринів допомагають перетворювати рідкі препарати на мікрочастинки чи аморфні порошки. Контроль часу і швидкості вивільнення лікарського препарату – головний чинник реалізації терапевтичної ефективності ліків. З погляду оптимізації фармакотерапії вивільнення лікарського препарату має контролюватися відповідно до терапевтичної мети і фармакологічних властивостей активних речовин.

Отже, циклодекстрини – це універсальна матриця для багатьох препаратів. У твердій лікарській формі (таблетки, гранули тощо) вони можуть прискорювати або уповільнювати вивільнення лікарського препарату залежно від природи і вмісту як препарату, так і циклодекстрину. Для отримання гідрогелів із заданими чітко

визначеними фізико-хімічними параметрами та прогнозованим механізмом вивільнення препарату потрібно вдосконалювати методи синтезу циклодекстрин-вмісних полімерів, вивчати параметри взаємодії компонентів системи, а також розпад матриць і кінетику вивільнення препаратів.

## Література

1. Alvarez Lorenzo C., Rosa dos Santos J.F., Sosnik A., Torres Labandeira J.J., Concheiro A. Hydrogels with cyclodextrins as highly versatile drug delivery systems. – In: Handbook of Hydrogels: Properties, Preparation and Applications, D.B. Stein Ed. // Nova Science Publishers. – 2009. – P. 1-42.
2. Irie T., Uekama K. Pharmaceutical Applications of cyclodextrins-Toxicological issues and safety evaluation. // J. Pharm Sci. – 1997. – **86**. – P. 147-162.
3. Uekama K., Horiuchi Y., Kikuchi M., Hirayama F. Enhanced dissolution and oral bioavailability of  $\alpha$ -tocopheryl esters by dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin complexation. // J. Incl. Phenom. – 1988. – **6**. – P. 167-174.
4. Loftsson T., Kristmundsdottir T. Microcapsules containing water-soluble cyclodextrin inclusion complexes of water-insoluble drugs. // ACS Sym. Ser. – 1993. – **520**. – P. 168-189.
5. Wichterle O., Lim D. Hydrophilic gels for biological use. // Nature. – 1960. – **185**. – P. 117-118.
6. Baker R.W., Tuttle M.E., Helwing R. Novel Erodible Polymers for the Delivery of Macromolecules. // Pharm. Technol. – 1984. – **8**. – P. 26, 28, 30.
7. Kashyap N., Kumar N., Kumar M. Hydrogels for pharmaceutical and biomedical applications. // Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst. – 2005. – **22**. – P. 107-149.
8. Hoffman A.S. Hydrogels for biomedical applications. // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2002. – **43**. – P. 3-12.
9. Peppas N.A., Mikos A.G. Preparation methods and structure of hydrogels, in: N.A. Peppas (Ed.), Hydrogels in Medicine and Pharmacy. // CRC Press, Boca Raton, FL. – 1986. – Vol. 1. – P. 1-27.
10. Peppas N.A., Khare A.R. Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release. // Adv. Drug Del. Rev. – 1993. – **11**. – P. 1-35.
11. Flory P.J., Rehner J. Statistical mechanics of cross-linked polymer networks. II. Swelling. // J. Chem. Phys. – 1943. – **11**. – P. 521-526.
12. Flory P.J. Statistical mechanics of swelling of network structures. // J. Chem. Phys. – 1950. – **18**. – P. 108-111.
13. Peppas N.A. Hydrogels of poly(vinyl alcohol) and its copolymers, in: N.A. Peppas (Ed.), Hydrogels in Medicine and Pharmacy. // CRC Press, Boca Raton, FL. – 1986. – Vol. 2. – P. 1-48.
14. Stauffer S.R., Peppas N.A. Poly(vinyl alcohol) hydrogels prepared by freezing-thawing cyclic processing. // Polymer. – 1992. – **33**. – P. 3932-3936.
15. Mehrdad Hamidi, Amir Azadi, Pedram Rafiei. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2008. – **60**. – P. 1638-1649.
16. Coviello T., Matricardi P., Marianecchi C., Alhaique F. Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. // J. Control. Release. – 2007. – **119**. – P. 5-24.
17. Lin C.C., Metters A.T. Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling. // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2006. – **58**. – P. 1379-1408.
18. Peppas N.A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2000. – **50**. – P. 27-46.
19. Hennink W.E., van Nostrum C.F. Novel crosslinking methods to design hydro gels. // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2002. – **54**. – P. 13-36.
20. Hakkarainen B., Fujita K., Immel S., Kenne L., Sandstrom C. <sup>1</sup>H-NMR studies on the hydrogen-bonding network in mono- $\alpha$ - $\beta$ -cyclodextrin and its complex with adamantane-1-carboxylic acid. // Carbohydr Res. – 2005. – **340**. – P. 1539-1545.
21. Alvarez Lorenzo C., Rosa dos Santos J.F., Sosnik A., Torres Labandeira J.J., Concheiro A. Hydrogels with cyclodextrins as highly versatile drug delivery systems. – In: Handbook of Hydrogels: Properties, Preparation & Applications, D.B. Stein Ed., Nova Science Publishers. – New York, 2009. – P. 1-42.
22. Bibby D.C., Davies N.M., Tucker I.G. Mechanisms by which cyclodextrins modify drug release from polymeric drug delivery systems. // Int. J. Pharm. – 2000. – **197**. – P. 1-11.
23. Babu R.J., Dayal P., Singh M. Effect of cyclodextrins on the complexation and nasal permeation of melatonin. // Drug Deliv. – 2008. – **15**. – P. 381-388.
24. Garcia-Gonzalez N., Kellaway I.W., Blanco-Fuente H., Anguiano-Igea S., Delgado-Charro B., Otero-Espinar F.J., Blanco-Mendez J. Influence of  $\beta$ -cyclodextrin concentration and polyacrylic acid molecular weight on swelling and release characteristics of metoclopramide-containing hydrogels. // Int. J. Pharm. – 1993. – **100**. – P. 25-31.
25. Tonelli A.E. Nanostructuring and functionalizing polymers with cyclodextrins. // Polymer. – 2008. – **49**. – P. 1725-1736.
26. Nogueiras-Nieto L., Alvarez-Lorenzo C., Sanchez-Macho I., Concheiro A., Otero-Espinar F.J. Hydrosoluble cyclodextrin/ poloxamer polypseudorotaxanes at the air/water interface, in bulk solution, and in the gel state. // J. Phys. Chem. B. – 2009. – **113**. – P. 2773-2782.
27. Rodriguez-Tenreiro C., Alvarez-Lorenzo C.,



- Rodriguez-Perez A., Concheiro A., Torres-Labandiera J.J. Estradiol sustained release from high affinity cyclodextrin hydrogels. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2007. – **66**. – P. 55-62.
28. Loftsson T. and Duchene D. Historical perspective. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. // *Int. J. Pharm.* – 2007. – **329**. – P. 1-11.
29. Derakhshandeh K., Erfan M., Dadashzadeh S. Encapsulation of 9-nitrocamptothecin, a novel anticancer drug, in biodegradable nanoparticles: factorial design, characterization and release kinetics. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2007. – **66(1)**. – P. 34-41.
30. Kumar P.S., et al. Influence of microencapsulation method and peptide loading on formulation of poly(lactide-co-glycolide) insulin nanoparticles. // *Pharmazie.* – 2006. – **61(7)**. – P. 613-617.
31. Budhian A., Siegel S.J., Winey K.I. Production of haloperidol-loaded PLGA nanoparticles for extended controlled drug release of haloperidol. // *J. Microencapsul.* – 2005. – **22(7)**. – P. 773-785.
32. Mittal G., et al. Estradiol loaded PLGA nanoparticles for oral administration: effect of polymer molecular weight and copolymer composition on release behavior in vitro and in vivo. // *J. Control. Release.* – 2007. – **119(1)**. – P. 77-85.
33. Atherden L.M. Studies with glycyrrhetic acid; inhibition of metabolism of steroids in vitro. // *Biochem. J.* – 1958. – **69(1)**. – P. 75-78.
34. Sarmiento B., et al. Alginate/chitosan nanoparticles are effective for oral insulin delivery. // *Pharm. Res.* – 2007. – **24(12)**. – P. 2198-2206.
35. De Campos A.M., Sanchez A., Alonso M.J. Chitosan nanoparticles: a new vehicle for the improvement of the delivery of drugs to the ocular surface. Application to cyclosporin A. // *Int. J. Pharm.* – 2001. – **224(1-2)**. – P. 159-168.
36. Bajpai A.K., Choubey J. Design of gelatin nanoparticles as swelling controlled delivery system for chloroquine phosphate. // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2006. – **17(4)**. – P. 345-358.
37. Guo J.H., Cooklock K.M. Bioadhesive polymer buccal patches for buprenorphine controlled delivery: solubility consideration. // *Drug. Dev. Ind. Pharm.* – 1995. – **21**. – P. 2013-2019.
38. Samy E.M., Safwat S.M. In vitro release of anti-inflammatory drugs with  $\beta$ -cyclodextrin from hydrophilic gel bases. // *STP Pharma. Sci.* – 1994. – **4**. – P. 458-465.
39. Villar-Lopez M.E., Nieto-Reyes L., Anguiano-Igea S., Otero-Espinar F.J., Blanco-Mendez J. Formulation of triamcinolone acetonide pellets suitable for coating and colon targeting. // *Int. J. Pharm.* – 1999. – **179**. – P. 229-235.
40. Giunchedi P., Maggi L., La Manna A., Conte U. Modification of the dissolution behaviour of a water-insoluble drug, naftazone, for zero-order release matrix preparation. – 1994.
41. Song C.X., Labhasetwar V., Levy R.J. Controlled release of U-86983 from double-layer biodegradable matrices: effect of additives on release mechanism and kinetics. // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1997. – **46**. – P. 476-480.
42. Davies N.M., Bary A.R., Tucker I.G. Use of a poorly soluble complex of pilocarpine with  $\beta$ -cyclodextrin to control release from ophthalmic inserts. Proceedings of the International Symposium on the Controlled Release of Bioactive Material. // *Kyoto.* – 1996. – **23**. – P. 719-720.
43. Szejtli J. *Cyclodextrin Technology.* – Kluwer Academic, Dordrecht, 1988.
44. Sreenivasan K. On the restriction of the release of water-soluble component from polyvinyl alcohol film by blending  $\beta$ -cyclodextrin. // *J. Appl. Polym. Sci.* – 1997. – **65**. – P. 1829-1832.
45. Filipovic-Grcic J., Becirevic-Lacan M., Skalko N., Jalsenjak I. Chitosan microspheres of nifedipine and nifedipine-cyclodextrin inclusion complexes. // *Int. J. Pharm.* – 1996. – **135**. – P. 183-190.
46. Marzouqi A.H.A., Shehatta I., Jobe B. and Dowaidar A. Phase solubility and inclusion complex of Itraconazole with  $\beta$ -cyclodextrin using supercritical carbon dioxide. // *J. Pharm. Sci.* – 2006. – **95(2)**. – P. 292-304.
47. Wang L., Jiang X., Xu W. and Li C. Complexation of Tanshinone IIA with 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin: Effect on aqueous solubility, dissolution rate, and intestinal absorption behavior in rats. // *Int. J. Pharm.* – 2007. – **341(1-2)**. – P. 58-67.
48. Marques H.M.C., Hadgraft J. and Kellaway I.W. Studies of cyclodextrin inclusion complexes. I. The Salbutamol-cyclodextrin complex as studied by phase solubility and DSC. // *Int. J. Pharm.* – 1990. – **63(3)**. – P. 259-266.
49. Tavade P.T. and Vavia P.R. Inclusion complexes of Ketoprofen with  $\beta$ -cyclodextrins: Oral pharmacokinetics of Ketoprofen in human. // *Indian J. Pharm. Sci.* – 2006. – **68(2)**. – P. 164-170.
50. Maestrelli F., Rodriguez M.L.G., Rabasco A.M. and Mura P. Preparation and characterisation of liposomes encapsulating Ketoprofen-cyclodextrin complexes for transdermal drug delivery. // *Int. J. Pharm.* – 2005. – **298(1)**. – P. 55-67.
51. Sinha V.R., Anitha R., Ghosh S., Nanda A. and Kumria R. Complexation of Celecoxib with  $\beta$ -cyclodextrin: Characterization of the interaction in solution and in solid state. // *J. Pharm. Sci.* – 2005. – **94(3)**. – P. 676-687.
52. Rao B.P., Sarasija S. and Narendra C. Physicochemical characterization of Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin complexes of Rifampicin for improved anti-tubercular activity and stability. // *Indian Drugs.* – 2006. – **43(8)**. – P. 679-682.
53. Scalia S., Tursilli R., Sala N. and Iannuccelli V. Encapsulation in lipospheres of the complex between butyl methoxydibenzoylmethane and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. // *Int. J. Pharm.* – 2006. – **320(1-2)**. – P. 79-85.
54. Baboota S., Dhaliwal M., Kohli K. and Ali J. Inclusion

- complexation of Rofecoxib with dimethyl Beta-cyclodextrin. // *Indian J. Pharm. Sci.* – 2005. – **67(2)**. – P. 226-229.
55. *Manosroi J., Apriyani M.G., Foe K. and Manosroi A.* Enhancement of the release of Azelaic acid through the synthetic membranes by inclusion complex formation with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. // *Int. J. Pharm.* – 2005. – **293(1-2)**. – P. 235-240.
56. *Duchene D., Vaution C. and Glomot F.* Cyclodextrin, Their Value in pharmaceutical Technology. // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 1988. – **12(11-13)**. – P. 2193-2215.
57. *Hassan M.A., Suleiman M.S. and Najib N.M.* Improvement of the in vitro dissolution characteristics of Famotidine by inclusion in  $\beta$ -cyclodextrin. // *Int. J. Pharm.* – 1989. – **58(1)**. – P. 19-24.
58. *Erden N. and Celebi N.* A study of the inclusion complex of Naproxen with  $\beta$ -cyclodextrin. // *Int. J. Pharm.* – 1988. – **48(1-3)**. – P. 83-89.
59. *Jadhav G.S. and Vavia P.R.* Physicochemical, in silico and in vivo evaluation of a Danazol- $\beta$ -cyclodextrin complex. // *Int. J. Pharm.* – 2008. – **352(1-2)**. – P. 5-16.
60. *Bencini M., Ranucci E., Ferruti P., Trotta F., Donalizio E., Cornaglia M., Lembo D. and Cavalli R.* Preparation and in vitro evaluation of the antiviral activity of the Acyclovir complex of a  $\beta$ -cyclodextrin/poly(amidoamine) copolymer. // *J. Controlled Release.* – 2008. – **126(1)**. – P. 17-25.
61. *Erden N. and Celebi N.* A study of the inclusion complex of Naproxen with  $\beta$ -cyclodextrin. // *Int. J. Pharm.* – 1988. – **48(1-3)**. – P. 83-89.
62. *Chun I.K. and Yun D.S.* Inclusion complexation of Hydrocortisone butyrate with cyclodextrins and dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin in aqueous solution and in solid state. // *Int. J. Pharm.* – 1993. – **96(1-3)**. – P. 91-103.
63. *Otero-Espinar F.J., Igea A.N., Gonzalez N.G., Jato V.J.L. and Mendez J.B.* Interaction of Naproxen with  $\beta$ -cyclodextrin in solution and in the solid state. // *Int. J. Pharm.* – 1992. – **79(2)**. – P. 149-157.
64. *Lin S.Y. and Kao Y.H.* Solid particulates of drug- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes directly prepared by a spray-drying technique. // *Int. J. Pharm.* – 1989. – **56(3)**. – P. 249-259.
65. *Bekers O., Uijtendaal E.V., Beijnen J.H., Bult A. and Underberg W.J.M.* Cyclodextrins in the pharmaceutical field. // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 1991. – **17(11)**. – P. 1503-1549.
66. *Aithal K.S., Udupa N. and Sreenivassan K.K.* Physicochemical properties of drug-cyclodextrin complexes. // *Indian Drugs.* – 1995. – **32(7)**. – P. 293-305.
67. *Doijad R.C., Kanakal M.M. and Manvi F.V.* Effect of processing variables on dissolution and solubility of Piroxicam: Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes. // *Indian J. Pharm. Sci.* – 2007. – **69(2)**. – P. 323-326.
68. *Tomren M.A., Masson M., Loftsson T. and Tonnesen H.H.* Studies on curcumin and curcuminoids XXXI. Symmetric and asymmetric curcuminoids: Stability, activity and complexation with cyclodextrin. // *Int. J. Pharm.* – 2007. – **338(1-2)**. – P. 27-34.
69. *Ribeiro L.S.S., Falcao A.C., Patricio J.A.B., Ferreira D.C. and Veiga F.J.B.* Cyclodextrin multicomponent complexation and controlled release delivery strategies to optimize the oral bioavailability of Vinpocetine. // *J. Pharm. Sci.* – 2007. – **96(8)**. – P. 2018-2028.
70. *Lin S.Z., Wouessidjewe D., Poelman M. and Duchene D.* Indomethacin and cyclodextrin complexes. // *Int. J. Pharm.* – 1991. – **69(3)**. – P. 211-219.
71. *Tenjarla S., Puranajoti P., Kasina R. and Mandal T.* Preparation, characterization and evaluation of Miconazole-Cyclodextrin complexes for improved oral and topical delivery. // *J. Pharm. Sci.* – 1998. – **87(4)**. – P. 425-429.
72. *Uekama K., Fujinaga T., Hirayama F., Otagiri M., Yamasaki M., Seo H., Hasimoto T. and Tsuruoka T.* Improvement of the oral bioavailability of digitalis glycosides by cyclodextrin complexation. // *J. Pharm. Sci.* – 1983. – **72(11)**. – P. 1338-1341.
73. *Smulevich G., Feis A., Mazzi G. and Vincieri F.F.* Inclusion complex formation of 1,8-dihydroxyanthraquinone with cyclodextrins in aqueous solution and in solid state. // *J. Pharm. Sci.* – 1988. – **77(6)**. – P. 523-526.
74. *Xiang T.X. and Anderson B.D.* Inclusion complexes of purine nucleosides with cyclodextrins: II. Investigation of inclusion complex geometry and cavity microenvironment. // *Int. J. Pharm.* – 1990. – **59(1)**. – P. 45-55.
75. *Martinez A.G., Montoro T., Vinas M.H. and Tardajos G.* Complexation and chiral drug recognition of an amphiphilic phenothiazine derivative with  $\beta$ -cyclodextrin. // *J. Pharm. Sci.* – 2008. – **97(4)**. – P. 1484-1498.
76. *Uekama K., Hirayama F., Otagiri M. and Yamasaki M.* Inclusion complexations of steroid hormones with cyclodextrins in water and in solid phase. // *Int. J. Pharm.* – 1982. – **10(1)**. – P. 1-15.
77. *Beni S., Szakacs Z., Csernak O., Barcza L. and Noszal B.* Cyclodextrin/Imatinib complexation: Binding mode and charge dependent stabilities. // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2007. – **30(2)**. – P. 167-174.

Надійшла до редакції 23 червня 2015р.

## **Полимерные гидрогели на основе циклодекстринов как носители лекарственных препаратов: синтез и физико-химические свойства**

*Л.А. Орел, С.В. Рябов, Л.В. Кобрина, Л.А. Гончаренко*

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины  
48, Харьковское шоссе, Киев, 02160, Украина

*В обзорной статье проанализированы проблемы создания гидрогелей как носителей для систем с контролируемым высвобождением лекарственных препаратов. Полимеры, особенно те, которые предназначены для биомедицинских целей, в частности для транспорта лекарств, должны иметь высокую совместимость с биологическими тканями и способность к биодеструкции. Таким требованиям лучше всего соответствуют системы на основе природных полимеров, в частности циклодекстринов. Разработка новых методов синтеза современных материалов позволяет создавать уникальные полимерные изделия, например мягкие контактные линзы с высокой кислородопроницаемостью, носители нерастворимых в воде лекарственных средств, сорбенты, способные поглощать как гидрофильные, так и гидрофобные вещества, новые мембранные материалы и другие объекты.*

**Ключевые слова:** полимерные гидрогели, циклодекстрин, комплексы включения, лекарственный препарат, кинетика высвобождения.

## **Polymer hydrogels based on cyclodextrins as carriers for drugs: synthesis and physicochemical properties**

*L.A. Orel, S.V. Riabov, L.V. Kobrina, L.A. Goncharenko*

Institute of Macromolecular Chemistry the NAS of Ukraine  
48, Kharkivske shose, Kyiv, 02160, Ukraine

*In a review article the problems of creating hydrogels as carriers for systems with controlled release of drugs were analyzed. Polymers, especially those intended for biomedical purposes, in particular for transport of drugs, must have high compatibility with biological tissues and the ability to biodegradation. The best for such requirements the systems based on natural polymers, in particular cyclodextrins suites. The development of advanced materials, new methods of synthesis allows to create unique polymer products, such as soft contact lenses with high gas permeability, bearing water-insoluble drugs, sorbents capable of absorbing both hydrophilic and hydrophobic substances, new membrane materials and other objects.*

**Key words:** polymer hydrogels, cyclodextrins, inclusion complexes, drug, release kinetics.