

## Технологічні аспекти застосування циклодекстринів у виробництві фітопрепаратів

Д.В.Дем'яненко, С.В.Бреусова, В.Г.Дем'яненко

Національний фармацевтичний університет, кафедра товарознавства  
Харків, Україна

У роботі наведено огляд літературних та патентних джерел, присвячених використанню циклодекстринів у технології готових лікарських форм. Основна увага приділена лікарським засобам рослинного походження. Розглянуті теоретичні аспекти створення препаратів із циклодекстринами, їх номенклатура, переваги та недоліки. Показані обмеження для застосування циклодекстринів у тих чи інших лікарських формах. Обговорено основні технологічні методи комплексоутворення діючих речовин із циклодекстринами та фактори, що впливають на його ефективність. Встановлено, що більшість груп рослинних біологічно активних речовин (ефірні та жирні олії, флавоноїди, кумарини, алкалоїди, фенольні сполуки) доцільно вводити в циклодекстринові комплекси з метою поліпшення їх біодоступності. У той же час для кожного активного фармацевтичного інгредієнта потрібно розробляти індивідуальну технологію комплексоутворення.

**Ключові слова:** циклодекстрини, технологічні прийоми, рослинні лікарські засоби, біодоступність.

### ВСТУП

У даний час найактуальнішою проблемою є забезпечення належної біодоступності нових або вже існуючих лікарських засобів (ЛЗ), адже загальновідомо, що їх недостатня терапевтична ефективність *in vivo*, яка часто не корелює з багатообіцяючими результатами *in vitro*, є наслідком поганої розчинності та/або проникної здатності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) через фізіологічні бар'єри. Особливо це стосується рослинних біологічно активних речовин (БАР) ліпофільної природи (ефірних

і жирних олій, терпеноїдів, жиророзчинних вітамінів, каротиноїдів, стероїдів), а також більш полярних, але важкорозчинних у воді сполук (флавоноїдів, основ алкалоїдів, серцевих глікозидів, кумаринів, іридоїдів тощо) [25].

Як відомо, за системою біофармацевтичної класифікації (БФК), всі АФІ підрозділяються на чотири класи (рис. 1) [25, 27]:

I – водорозчинні та легкопроникні АФІ, які володіють достатньою біодоступністю та не вимагають додавання відповідних допоміжних речовин;

II – ліпофільні сполуки з високою проникною здатністю, але важкорозчинні у водних середовищах;

III – водорозчинні АФІ з низькою проникною здатністю;

IV – лікарські речовини, які не тільки погано розчиняються у воді, але й не проникають через біологічні мембрани.

Ряд авторів [25, 27] вказують, що переважна більшість розроблених і перспективних для клінічних досліджень ЛЗ відносяться до II, III і навіть до IV класу. Вирішення проблеми проникності є досить складною технологічною задачею. Для цього до складу лікарської форми додають допоміжні речовини – «пенетранти» (наприклад, диметилсульфоксид), які зазвичай не є фізіологічно інертними або напівсинтезом модифікують молекули АФІ, вводячи ліпо-

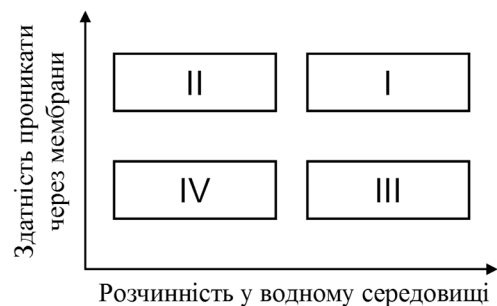


Рис. 1. Біофармацевтична класифікація ЛЗ.

фільні групи, і, таким чином, переводять речовини III і IV біофармацевтичного класу до другого, а інколи — й до першого.

З метою поліпшення розчинності, яка є основним лімітуючим фактором для АФІ II класу, застосовують різноманітні технологічні підходи: введення солюбілізаторів або співрозчинників, зокрема пропіленгліколю (ПГ), поліетиленоксидів (ПЕО), полівінілпіролідону (ПВП), поверхнево-активних речовин (ПАР); створення систем, що самоемульгуються; надтонке диспергування з утворенням наночастинок; включення в ліпосоми, мікрокапсули; комплексоутворення; застосування надкритичних флюїдів тощо [11, 17, 21].

В останні роки у фармацевтичній технології зростаючу увагу приділяють порівняно новому методу молекулярної інкапсуляції лікарських речовин у циклодекстрини (ЦД).

Метою дослідження було провести огляд та аналіз літературних даних стосовно використання циклодекстринів у технології лікарських засобів рослинного походження.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були друквані роботи у фахових наукових виданнях, патентна інформація та електронні ресурси мережі Internet. Було здійснено цілеспрямований пошук найбільш сучасних джерел, що стосуються досліджень процесів комплексоутворення БАР із ЦД. У роботі використовувалися такі методи: денотатний граф, критичний аналіз, узагальнення.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений нами аналіз джерел наукової інформації показав, що метод комплексоутворення із ЦД має численні переваги [11, 13, 17, 19]:

- значне підвищення розчинності ліпофільних речовин у воді та фізіологічних середовищах (для більшості БАР — на 1-2 порядки) і, як наслідок, поліпшення їх біофармацевтичних характеристик;

- маскування неприємних органолептичних властивостей, зокрема гіркої смаку, притаманного багатьом синтетичним лікам і деяким рослинним БАР (алкалоїдам, глікозидам);

- мінімізація побічних ефектів як за рахунок зменшення дози АФІ, так і внаслідок усунення їх подразнюючої дії на шкіру та слизові оболонки;

- захист БАР від агресивних факторів зовнішнього середовища, а також летких речовин — від випаровування, що є актуальним для препаратів з ефірними оліями;

- можливість капсулювання або таблетування порошкоподібних мас із рідкими, густими або смолоподібними інгредієнтами, зокрема рослинними ліпофільними комплексами;

- достатньо широкий асортимент доступних зараз у промисловому масштабі ЦД, придатних для створення різних лікарських форм — твердих, м'яких, парентеральних, аерозольних та ін.;

- здатність ЦД утворювати комплекси майже з усіма БАР із відносно невеликою молекулярною масою (до 400 а.о.м.), а в деяких випадках — із середньомолекулярними полімерами.

Унікальні властивості ЦД як комплексоутворювачів пояснюються тим, що їх молекули мають форму тороїдального, усіченого конусу, внутрішня порожнина якого є відносно гідрофобною, а зовнішня поверхня — гідрофільною (рис. 2) [39]. Полярність останньої забезпечується наявністю ОН-груп при С2, С3 та С6 атомах глюкопіранозних одиниць, причому первинні ОН-групи розташовані на вузькому кінці тору, а вторинні — на широкому. Гідрофобна порожнина, яка утворює нековалентні зв'язки з молекулами ліпофільних або малополярних речовин, сформована двома шарами СН-груп при атомах С3 і С5, а також етерними містками [13, 17].

У залежності від кількості глюкопіранозних одиниць у циклічній молекулі класифікують  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ - ЦД, які, відповідно, містять 6, 7 та 8 залишків глюкози і мають молекулярні маси 972, 1135 й 1297 а.о.м. Вказані ЦД розрізняються діаметрами внутрішньої та зовнішньої поверхонь тору при його незмінній висоті, тому їх придатність для комплексоутворення визначається насамперед розмірами і просторовою конфігурацією молекул БАР. Напри-

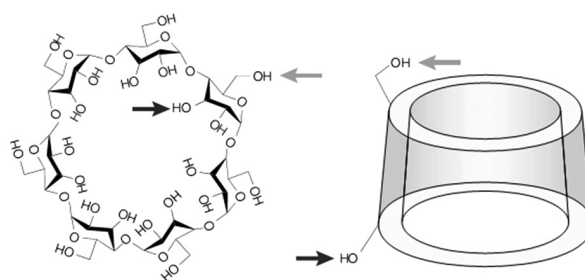


Рис. 2. Структура молекули  $\beta$ -циклодекстрину.

клад,  $\alpha$ -ЦД ефективно зв'язує сполуки з низькою молекулярною масою або з алифатичними боковими ланцюгами;  $\beta$ -ЦД більш придатні для ароматичних та гетероциклічних речовин;  $\gamma$ -ЦД — для сполук стероїдної структури з порівняно великими молекулами [13, 17].

Найбільш поширений і доступний зараз  $\beta$ -ЦД має порівняно невисоку розчинність у воді (близько 2% при 25°C), що значно обмежує його використання в технології більшості рідких лікарських форм, особливо ін'єкційних розчинів і очних крапель. Для вирішення цієї проблеми були створені напівсинтетичні ЦД: гідроксипропіл- $\beta$ -ЦД (ГП- $\beta$ -ЦД), сульфобутиловий ефір  $\beta$ -ЦД (СБЕ- $\beta$ -ЦД), метильовані  $\beta$ -ЦД із різним ступенем заміщення (М- $\beta$ -ЦД) та деякі інші. Значно рідше використовуються похідні  $\gamma$ -ЦД. Вказані ЦД «другого покоління» дуже добре розчиняються у воді (до 60%) і тому придатні для виробництва ампульованих розчинів та крапель, де кількість розчинника в одиниці дози є дуже обмеженою [11, 36].

В Україні на 1 березня 2012 р. було зареєстровано 19 препаратів, що містять ЦД, причому лише чотири з них є вітчизняними [4]. Серед 15 іноземних — десять виробляються індійськими фірмами, переважно у твердих лікарських формах.

Першим препаратом із ЦД, запатентованим в Україні та впровадженим на виробництві «Фарма-Старт», був «Корвалтаб» як альтернатива рідким лікарським формам з етиловим ефіром  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти. Застосування  $\beta$ -ЦД дозволило вирішити основні проблеми, що раніше перешкоджали створенню таблеток з даною діючою речовиною: висока леткість, нерозчинність у воді та пекучий смак [4].

Підприємством «Фарма-Старт» були також запатентовані сублінгвальні таблетки з аналогічними активними інгредієнтами, причому переведення їх рідкого стану до твердого здійснюється не тільки утворенням комплексів з  $\beta$ -ЦД, але й сорбцією на порошках із розвинутою поверхнею (аеросилі, пектині) [3].

Таким чином, для вітчизняної фармацевтичної промисловості є особливо актуальним і перспективним розробка ЦД-вмісних оригінальних препаратів з новими АФІ.

Можливість та доцільність застосування ЦД залежать від ряду фармакологічних факторів: лікарської форми, дози, розчинності АФІ у воді, константи утворення (стабільності) комплексу, кількості ЦД та інших допоміжних речовин у дозованій одиниці тощо [25, 36].

Основним лімітуючим параметром для технолога є загальна маса одиниці твердої лікарської форми або об'єм рідкої, які, в свою чергу, залежать, відповідно, від кількості ЦД та розчинності комплексу. Так, наприклад, якщо 100 мг комплексу містить 5-25 мг АФІ [36], при дозуванні останнього порядку 200 мг отримати таблетку або капсулу неможливо навіть за відсутності у складі інших компонентів.

У роботі [25] необхідність солюбілізації діючої речовини в різних лікарських формах оцінювалася величинами граничних співвідношень дози АФІ (мг) до його розчинності у воді (мг/мл)  $D/S_0$ : для пероральних таблеток — 250, швидко розчинних таблеток (сублінгвальних, вагінальних) — 5, ін'єкційних розчинів — 1-20 (у залежності від об'єму ампули), спреїв — 0,3, крапель — 0,05. При перевищенні даних значень до складу доцільно вводити ЦД.

Власне операція утворення комплексів АФІ із ЦД не є складною. Для її здійснення звичайно використовують ряд тривіальних методів: осадження із пересичених розчинів, зміну складу розчинника, суспензійний метод, замішування, сухе диспергування, ліофілізацію і т.п. [5, 19].

Найбільш прості традиційні методи відрізняються лише кількістю води в реакторі відносно маси завантаженого ЦД (переважно це стосується  $\beta$ -ЦД): від 20-50-кратної при осадженні комплексу із циклодекстринового розчину до 40-50% у суспензійному методі й навіть до 20% при замішуванні. Як зазначено в роботах [17, 19], наявність води є однією з рушійних сил процесу комплексоутворення, оскільки, з одного боку, її молекули створюють «містки» між гідроксильними групами циклодекстринів, формуючи внутрішню порожнину останніх, а з іншого, сприяють гідрофобній взаємодії лігандів із ЦД. Крім того, у випадку високоліпофільних сполук, таких як олії, присутність певної кількості води перешкоджає їх молекулярній самоасоціації, сприяючи, таким чином, утворенню циклодекстринових комплексів.

Метод осадження є найбільш розповсюдженим завдяки простоті та полягає в тому, що у водному розчині ЦД, підігрітому до 40-60°C, диспергують діючу речовину протягом певного часу, після чого витримують при температурі 4-8°C до повного випадіння осаду, який потім відфільтровують та сушать [13, 19, 24, 28, 31]. Осадження комплексів може також відбуватися при кімнатній температурі [6, 18].

У літературі описані численні дослідження, присвячені утворенню циклодекстринових

комплексів із ліпофільними БАР рослинної природи за вищезазначеною технологією. Так, авторами [22, 28, 31, 38] були отримані ЦД-комплекси з ефірними оліями (ЕО) чабрецю, камфорного лавру, мускатної шавлії, з надкритичним  $\text{CO}_2$ -екстрактом кмину і др.

У той же час недоліками даного методу є його непридатність для речовин, що утворюють легкорозчинні комплекси, які не випадають в осад; крім того, необхідність застосування порівняно великих об'ємів води (і, як наслідок, відповідних реакторів) та тривалість у часі не роблять подібну технологію перспективною для промислового масштабу [13, 19]. У деяких випадках цей метод значно поступається іншим за ефективністю. Так, наприклад, при його застосуванні токоферолу ацетат майже не реагує ні з  $\beta$ -, ні з  $\gamma$ -ЦД, хоча замішування в присутності 20-30% вологи дає в результаті комплекси із вмістом вітаміну Е до 24% [6]. Автори [9] показали, що ефективність включення надкритичного  $\text{CO}_2$ -екстракту *Ligusticum chuanxiong Hort.* у  $\beta$ -ЦД за описаним способом становить лише 20-30%, а при диспергуванні в колоїдно-мліні досягає 88%.

Варіацією вищеприписаного методу є осадження циклодекстринових комплексів із органічних розчинників (етанолу, метанолу, ефіру, хлороформу і т.д.), в яких добре розчиняються діючі речовини, або із сумішей їх з водою. Так, у дослідженнях [18] ефірні олії з ряду рослин (*Coriandrum sativum*, *Allium sativum*, *Juniperus communis*, *Carum carvi*, *Foeniculum vulgare*, *Anethum graveolens*) у вигляді розчинів у 96% спирті диспергували з водними  $\alpha$ - або  $\beta$ -ЦД, у результаті чого вихід комплексів становив 57-78% у залежності від виду ЕО. Автори [29] також здійснювали мікрокапсулювання ЕО ромашки у водно-спиртовому середовищі, досягаючи за певних умов виходу 95-98 %.

Проте описаний метод не тільки має недоліки, пов'язані із застосуванням органічних розчинників, але й в ряді випадків є малоефективним. Так, при осадженні з водно-ізопропанольного розчину лише 50% обліпихової олії включалося у  $\beta$ -ЦД, хоча замішування давало значно кращі результати [2]. У дослідженнях [26] встановлено, що ефективність комплексоутворення шести монотерпеноїдів та двох фенілпропаноїдів із  $\beta$ -ЦД у водно-етанольному середовищі була досить низькою: для камфори — 52%, ліналоолу — 31%, у решті випадків — не перевищувала 11%.

Як зазначають автори [35], невисокі виходи ЦД-комплексів у подібних ситуаціях можуть

пояснюватися тим, що органічні розчинники конкурують із ЦД за молекули ліпофільних речовин, погіршуючи ефективність включення останніх у комплекси.

Метод замішування передбачає розтирання діючих речовин зі зволеним ЦД, вода вводиться в кількості 30-50% від його маси, а процес здійснюється у змішувачах для пастоподібних матеріалів [19]. У дослідженнях [5] встановлено, що при замішуванні протягом 2 годин 95% силімарину переходило в комплекс із  $\beta$ -ЦД, а при осадженні з 20%-го спирту вихід був удвічі меншим навіть при 4-годинній тривалості процесу. Згідно патенту [4], ЦД-комплекси на основі етилового ефіру  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти та м'ятної олії отримують замішуванням зволоженого  $\beta$ -ЦД із діючими речовинами з наступним гранулюванням та сушкою. У роботах [20, 29] вказується на ефективність даного методу при утворенні комплексів різних ЦД з рутином та ЕО ромашки.

Суспензійний спосіб займає проміжне положення між замішуванням та осадженням і передбачає гомогенізацію діючих речовин у водній суспензії ЦД із вмістом останнього до 50%. Автори [32] показали, що ефективність комплексоутворення ЕО *Lippia sidoides* у суспензії  $\beta$ -ЦД складала 70% при ваговому співвідношенні ЕО/ЦД 1:10, хоча при його зменшенні до 1:5 вона знижувалася майже вдвічі. Вихід ЦД-комплексу ефірної олії *Lippia gracilis*, отриманого даним способом, складав 64%, проте при замішуванні він досягав 100% [37].

Основними перевагами суспензійного методу й, особливо, замішування є значне скорочення тривалості та енергоємності сушки отриманих продуктів унаслідок відносно невеликої кількості води, що використовується.

Ліофільна сушка ЦД-комплексів є методом вибору не тільки для термолабільних, а також і гідрофільних речовин, оскільки в останньому випадку реакція комплексоутворення здійснюється у водних розчинах. Крім того, ця технологія характеризується високими виходами цільових продуктів (до 95%) [5, 31].

Авторами [35] показана можливість утворення комплексу  $\beta$ -ЦД із дитерпеновим лактоном андрографолідом під дією мікрохвильового поля при температурі 60°C, при цьому експозиція становила лише 90 секунд, а кількість розчинника (50% спирту) була мінімальною.

Отже, вибір методу комплексоутворення є визначальним у виробництві препаратів на основі ЦД. Однак, вихід циклодекстринових

комплексів також залежить й від ряду інших факторів: тривалості процесу, інтенсивності диспергування, температури, вагового співвідношення АФІ до ЦД тощо.

Вплив вказаних параметрів технологічного режиму, згідно з численними літературними даними, варіює в широких межах. Так, наприклад, комплексоутворення ефірної олії майорану з  $\beta$ -ЦД тривало 7 хвилин при швидкості обертів мішалки 16000 об/хв [10], у той же час у дослідженнях [6, 29] час експозиції був набагато більшим – 24-48 годин, хоча при цьому процес відбувався у статичному режимі або при перемішуванні малообертливими мішалками (до 250 об./хв.). У роботі [24] методом математичного планування експерименту було встановлено оптимальну тривалість диспергування ЕО лепехи в розчині ЦД – 30 хвилин. Автори [18, 19, 22] також відмічають, що цього часу достатньо для включення БАР у ЦД.

Температура реакції значно впливає на константу стабільності  $K$  комплексів. За деякими даними [22, 38], величина  $K$  зменшується при підвищенні температури, тому комплексоутворення часто проводять при 25-30°C. Проте в роботах [9, 31] показано, що найбільший вихід цільового продукту досягається при 55-65°C. У ряді досліджень [22, 26, 28, 32] розчин  $\beta$ -ЦД спочатку підігрівують до 55-60°C для поліпшення його розчинності, а потім при диспергуванні діючої речовини поступово охолоджують до кімнатної температури.

Осадження ЦД-комплексів із розчинів або суспензій здійснюють найчастіше при температурі 4-6°C протягом 12-24 годин. У деяких випадках воно може відбуватися й при кімнатній температурі [2, 6, 18].

На даний час існують численні публікації, особливо закордонні, присвячені дослідженням циклодекстринових комплексів, що містять різні групи БАР рослинного походження.

Так, наприклад, рослинні жирні олії, які складаються переважно із тригліцеридів, за допомогою ЦД можуть бути перетворені в порошкоподібні комплекси із вмістом олії до 18-20% [2, 19]. У роботі [21] описано процес емульгування рослинних тригліцеридів у водних розчинах  $\alpha$ -,  $\beta$ - й  $\gamma$ -ЦД з наступним формуванням сферичних мікрокапсул діаметром близько 2 мм із циклодекстриною оболонкою, які містили до 80% олії від їх маси.

Автори [40] встановили, що  $\beta$ -ЦД та ГП- $\beta$ -ЦД формували стабільні комплекси із 7-метоксикумарином (7-МК). У той же час  $\alpha$ -ЦД взагалі не був здатний включати 7-МК, а комп-

лекси з  $\gamma$ -ЦД та гідроксипропіл- $\gamma$ -ЦД характеризувалися досить низькими константами асоціації  $K$  порівняно з  $\beta$ -ЦД.

У роботі [34] було отримано комплекс  $\beta$ -ЦД із подофіллотоксином після їх диспергування у водному середовищі протягом 15 годин при температурі 45°C, проте його константа стабільності була невеликою  $K=128 \text{ M}^{-1}$ .

Взаємодія ряду фенольних сполук із ЦД досліджувалася авторами [8, 12, 14]. Так,  $\beta$ -циклодекстринові комплекси з величинами  $K=420, 250$  і  $1284 \text{ M}^{-1}$  відповідно формувалися з хлорогеновою кислотою, рутином й кверцетином, причому в останньому випадку – у присутності 25% розчину аміаку. Vergonzi зі співавт. [33] показали, що в результаті взаємодії з  $\alpha$ -,  $\beta$ - й  $\gamma$ -ЦД розчинність кемпферолу зростала, а флавонолу галангіну – не змінювалася, кверцетин ставав більш розчинним тільки в комплексі з  $\beta$ -ЦД. Застосування напівсинтетичних похідних – диметил- $\beta$ -ЦД (ДМ- $\beta$ -ЦД) і ГП- $\beta$ -ЦД для вказаних БАР виявлялося значно ефективнішим [33]. Автори [8] на прикладі 20 флавоноїдів, з яких 17 відносилися до глікозидів, встановили, що  $\beta$ - й  $\gamma$ -ЦД та їх сукцинільні похідні здатні формувати комплекси з даними БАР (за винятком лютеолін-7-глікозиду), у той же час  $\alpha$ -ЦД та сукциніл- $\alpha$ -ЦД виявилися до цього нездатними.

Як зазначається в публікації [12], флавонолуксугларин в 20% спирті утворював стабільні комплекси із  $\beta$ - і ГП- $\beta$ -ЦД, що збільшувало його водорозчинність майже в 60 разів. З іншого боку,  $\gamma$ -ЦД та триметил- $\beta$ -ЦД (ТМ- $\beta$ -ЦД) практично не взаємодіяли з досліджуваною БАР.

Досить широко досліджено взаємодію із ЦД іншої великої групи рослинних БАР – алкалоїдів. Так, наприклад, авторами [15] були отримані стабільні комплекси капсаїцину (КПС) з  $\beta$ -ЦД й ГП- $\beta$ -ЦД методом кристалізації з 80% етанолу, які збільшували водорозчинність алкалоїду в 5 та 50 разів відповідно, причому найбільш повніше інкапсуляція відбувалася при молярному співвідношенні КПС/ЦД 1:3–1:5.

За даними [23], ефективність включення берберину досягала 100% при його молярному співвідношенні до  $\beta$ -ЦД 1:3 та експозиції 4 години, причому метод змішування давав кращі результати, ніж кристалізація з водних розчинів. Величина рН реакційного середовища чинила значний вплив на комплексоутворення берберину з  $\beta$ -ЦД: найбільш оптимальною виявилася рН = 7,2 [41]. Сангвінарин найкраще

взаємодіяв із ГП- $\beta$ -ЦД також в неіонізованій формі при рН=8, причому додавання ПВП збільшувало стабільність комплексу лише за цих умов [30].

Як вказують автори [16], хінінові алкалоїди з виходом близько 90% формували дуже стабільні комплекси з  $\beta$ -ЦД та його метильованими похідними (константи утворення – порядку  $lgK=3-4$ ), збільшуючи водорозчинність даних БАР в 4-24 рази. Проте, на відміну від протоберберинових алкалоїдів, процес відбувався ефективно при рН=1,5, в нейтральному середовищі – значно погіршувався, а деякі алкалоїди взагалі не утворювали комплекси при рН=7.

У роботі [7] було встановлено, що похідні ксантину дуже слабо взаємодіяли з  $\alpha$ -,  $\beta$ - і ГП- $\gamma$ -ЦД, формуючи комплекси з константами стабільності в межах  $1-5 M^{-1}$ , при цьому розчинність даних алкалоїдів збільшувалася лише в 1,1-1,5 разу. Комплексоутворення  $\alpha$ -ЦД взагалі не відбувалося із кофеїном, а у випадку ГП- $\beta$ -ЦД – з жодним із метилксантинів.

## ВИСНОВКИ

1. Проведено огляд та аналіз літературних даних стосовно використання циклодекстринів в технології лікарських засобів рослинного походження.

2. Проаналізовані джерела свідчать про перспективність застосування циклодекстринів у технології багатьох лікарських форм. Найбільш розповсюдженими є  $\beta$ -циклодекстрини і його гідроксипропільне похідне, оскільки просторові конфігурації їх молекул підходять для включення переважної більшості активних фармацевтичних інгредієнтів, зокрема різних груп біологічно активних речовин рослинного походження.

3. Ліпофільні сполуки, як правило, утворюють більш стабільні комплекси, ніж гідрофільні. Водорозчинність і, як наслідок, біодоступність гідрофобних речовин у результаті цього зростають у декілька разів.

4. По деяким біологічно активним речовинам в різних джерелах маються досить суперечливі результати щодо ефективності комплексоутворення із циклодекстринами. Це пояснюється тим, що процес взаємодії циклодекстринів із активними фармацевтичними інгредієнтами залежить від багатьох факторів, особливо технологічних. Отже, для кожного активного фармацевтичного інгредієнта треба розробляти індивідуальний режим комплексоутворення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Довідник лікарських засобів, зареєстрованих в Україні станом на 01.03.2012 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.pharma-center.kiev.ua/site/file\\_uploads//ua/dovidnik/dfcinfo0312.rar](http://www.pharma-center.kiev.ua/site/file_uploads//ua/dovidnik/dfcinfo0312.rar).
2. Купянская В.Н. Получение и исследование соединения включения облепихового масла с бета-циклодекстрином / В.Н.Купянская // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2004. – №2. – С. 222-224.
3. Пат. України UA 60294, МПК (2006.01) A61K 31/21. Лікарський засіб седативної і спазмолітичної дії / Р.М.Приходько (UA); Р.М.Приходько (UA). – Заявл. 30.12.2010; Опубл. 10.06.2011, Бюл. №11. – 5 с.
4. Пат. України UA 65460A, МПК (2006.01) A61K 9/20, A61K 9/62. Фармацевтична композиція, що має седативну і спазмолітичну дію, і спосіб її одержання / М.В.Штейнгарт, В.О.Рибчук (UA); В.О.Рибчук (UA). – Заявл. 16.12.2002; Опубл. 15.03.2004, Бюл. №3. – 6 с.
5. Получение и экспериментальное обоснование новых лекарственных форм силибора / Г.Н.Шестаков, Ю.К.Василенко, В.А.Компанцев [и др.] // Фармация. – 1998. – №3. – С. 15-17.
6. Разработка комплексов включения витамина Е с циклодекстринами / Л.А.Иванова, Д.Г.Шипарева, С.А.Скрылева, И.С.Тихонова // Сборник материалов МГУПП «Технология и производственный менеджмент». – М.: Изд-во МГУПП, 2011. – С. 252-258.
7. Терехова И.В. Взаимодействие циклодекстринов с ксантином и его производными в водном растворе / И.В.Терехова // Известия РАН. Серия химическая. – 2010. – №3. – С. 521-526.
8. A study of the cyclodextrin complexes of flavonoids by thin layer chromatography / K.Hostettmann, M.Lederer, A.Marston, E.Leipzig-Pagani // Phytochem. Anal. – 1997. – Vol. 8, №4. – P. 173-175.
9. Aijun Z. Studies on the preparation technology of  $\beta$ -cyclodextrin inclusion compound for chuanxiong volatile oil extracted with CO<sub>2</sub> supercritical fluid / Z.Aijun, Z.Ning, Y.Andong // China Journal of Chinese Materia Medica. – 2004. – Vol. 29, №1. – P. 39-41.
10. Antimicrobial and antioxidant activities of Mexican oregano essential oils (*Lippia graveolens* H.B.K.) with different composition when microencapsulated in  $\beta$ -cyclodextrin / A.Arana-Sanchez, M.Estarron-Espinosa, E.N.Obledo-Vazquez [et al.] // Letters in Appl. Microbiol. – 2010. – Vol. 50. – P. 585-590.
11. Arun R. Cyclodextrins as drug carrier molecule: a review / R.Arun, C.K.AshokKumar, V.V.Sravanthi // Sci Pharm. – 2008. – Vol. 76. – P. 567-598.
12. Binding behaviors of scutellarin with  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -cyclodextrins and their derivatives / B.Yang, L.-J.Yang, J.Lin [et al.] // J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem. – 2009. – Vol. 64, №1-2. – P. 149-155.
13. Cabral Marques H.M. A review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles / H.M.CabralMarques // Flavour Fragr. J. – 2010. – Vol. 25. – P.313-326.

14. Complexation of apple antioxidants: chlorogenic acid, quercetin and rutin by  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) / E.Alvarez-Parrilla, L.A.DeLaRosa, F.Torres-Rivas [et al.] // *J. Incl. Phenom. Macrocylic Chem.* — 2005. — Vol. 53, №1-2. — P. 121-129.
15. Complexation of capsaicin with  $\beta$ -cyclodextrins to improve pesticide formulations: effect on aqueous solubility, dissolution rate, stability and soil adsorption / ChangyunShen, XinghaoYang, YanWang [et al.] // *J. Incl. Phenom. Macrocylic Chem.* — 2012. — Vol. 72, №3-4. — P. 263-274.
16. Cyclodextrins as carriers for cinchona alkaloids: a pH-responsive selective binding system / YuLiu, GuoSongChen, YongChen [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* — 2005. — №3. — P. 2519-2523.
17. Cyclodextrins in drug delivery: an updated review / R.Challa, A.Ahuja, J.Ali, R.Khar // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* — 2005. — Vol. 6, №2. — P. 329-357.
18. Hadaruga N.G. Water content of natural cyclodextrins and their essential oil complexes: A comparative study between Karl Fischer titration and thermal methods / N.G.Hadaruga, D.I.Hadaruga, H.-D.Isengard // *Food Chem.* — 2012. — Vol. 132. — P. 1741-1748.
19. Hedges A.R. Industrial applications of cyclodextrins / A.R.Hedges // *Chem. Rev.* — 1998. — Vol. 98. — P. 2035-2044.
20. Improvement of solubility and oral bioavailability of rutin by complexation with 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin / Kouzou Miyake, Hidetoshi Arima, Fumitoshi Hirayama [et al.] // *Pharm. Dev. and Technol.* — 2000. — Vol. 5, №3. — P. 399-407.
21. Interactions entre les cyclodextrines et les triglycérides: de la stabilisation des émulsions à l'obtention d'un nouveau système galéinique appelé «billes» / M.Hamoudi, L.Trichard, J.-L.Grossiord [et al.] // *Ann. Pharm. Fr.* — 2009. — Vol. 67. — P.391-398.
22. Jiang S. Inclusion reactions of  $\beta$ -cyclodextrin and its derivatives with cinnamaldehyde in *Cinnamomum loureirii* essential oil / S.Jiang, J.-N.Li, Z.-T.Jiang // *Eur. Food Res. Technol.* — 2010. — Vol. 230. — P. 543-550.
23. Li N. Thermal analysis of  $\beta$ -cyclodextrin / berberine chloride inclusion compounds / N.Li, L.Xu // *Thermochimica Acta.* — 2010. — Vol. 499. — P. 166-170.
24. Lijun J. Study on preparation of volatile oil  $\beta$ -cyclodextrin inclusion / J.Lijun, X.Xinhua // *China Journal of Chinese Materia Medica.* — 2001. — Vol. 26, №2. — P.109-111.
25. Loftsson T. Cyclodextrins and the biopharmaceutics classification system of drugs / T.Loftsson // *J. Incl. Phen. Macrocylic Chem.* — 2002. — Vol. 44, №1-4. — P.63-67.
26. Lypez M.D. Analysis of monoterpenoids in inclusion complexes with  $\beta$ -cyclo-dextrin and study on ratio effect in these microcapsules / M.D.Lypez, M.J.Pascual-Villalobos // *Proceedings of the 10th International Working Conference on Stored Product Protection.* — 2010. — Vol. 425. — P. 705-709.
27. Ma Z. Recent advances of discrete coordination complexes and coordination polymers in drug delivery / Z.Ma, B.Moulton // *Coordination Chemistry Reviews.* — 2011. — Vol. 255. — P. 1623-1641.
28. Microencapsulation of caraway extract in  $\beta$ -cyclodextrin and modified starches / R.Partanen, M.Ahro, Mari Hakala [et al.] // *Eur. Food Res. Technol.* — 2002. — Vol. 214. — P. 242-247.
29. Phase solubility studies of pure (2)- $\alpha$ -bisabolol and chamomile essential oil with  $\beta$ -cyclodextrin / K.J.Waleczek, H.M.CabralMarques, B.Hempel, P.C.Schmidt // *Eur. J. of Pharmaceutics and Biopharm.* — 2003. — Vol. 55. — P. 247-251.
30. Physicochemical characterization of sanguinarine-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin binary and ternary systems / V.Boldescu, I.Kacso, G.Borodi [et al.] // *J. Incl. Phenom. Macrocylic Chem.* — 2008. — Vol. 62, №1-2. — P. 143-148.
31. Ponce Cevallos P.A. Encapsulation of cinnamon and thyme essential oils components (cinnamaldehyde and thymol) in  $\beta$ -cyclodextrin: effect of interactions with water on complex stability / P.A.PonceCevallos, M.P.Buera, B.E.Elizalde // *J. of Food Eng.* — 2010. — Vol. 99. — P. 70-75.
32. Solid state studies on molecular inclusions of *Lippia sidoides* essential oil obtained by spray drying / L.P.Fernandes, W.P.Oliveira, J.Sztatisz [et al.] // *J. of Therm. Anal. and Calorimetry.* — 2009. — Vol. 95, №3. — P. 855-863.
33. Studies on the interactions between some flavonols and cyclodextrins / M.C.Bergonzi, A.R.Bilia, L.D.Bari [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2007. — Vol. 17. — P. 5744-5748.
34. Study of the podophyllotoxin /  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex / X.-Y.Ma, Z.-X.Liao, Y.-L.Zhang, Y.-Z.Chen // *J. Incl. Phenom. Macrocylic Chem.* — 2000. — Vol. 36. — P. 335-342.
35. Study of the supramolecular inclusion of  $\beta$ -cyclodextrin with andrographolide / D.Zhao, K.Liao, X.Ma, X.Yan // *J. Incl. Phenom. Macrocylic Chem.* — 2002. — Vol. 43, №3-4. — P. 259-264.
36. Szejtli J. Cyclodextrin complexed generic drugs are generally not bio-equivalent with the reference products: therefore the increase in number of marketed drug/cyclodextrin formulations is so slow / J.Szejtli // *J. Incl. Phenom. Macrocylic Chem.* — 2005. — Vol. 52, №1-2. — P. 1-11.
37. Thermal analysis and gas chromatography coupled mass spectrometry analyses of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex containing *Lippia gracilis* essential oil / R.N.Marreto, E.E.C.V.Almeida, P.B.Alves [et al.] // *Thermochim. Acta.* — 2008. — Vol. 475. — P. 53-58.
38. Tian X.-N. Inclusion interactions and molecular microcapsule of *Salvia sclarea* L. essential oil with  $\beta$ -cyclodextrin derivatives / X.-N.Tian, Z.-T.Jiang, R.Li // *Eur. Food Res. Technol.* — 2008. — Vol. 227. — P. 1001-1007.
39. Uekama K. Design and evaluation of cyclodextrin-based drug formulation / K.Uekama // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* — 2004. — Vol. 52, №8. — P. 900-915.
40. Wagner B.D. Fluorescence suppression of 7-methoxycoumarin upon inclusion into cyclodextrins / B.D.Wagner, S.J.Fitzpatrick, G.J.McManus // *J. Incl. Phenom. Macrocylic Chem.* — 2003. — Vol. 47, №3-4. — P. 187-192.
41. Yu J.-S. Thermodynamic study on the effects of  $\beta$ -cyclodextrin inclusion with berberine / J.-S.Yu, F.-D.Wei, W.Gao, C.-C.Zhao // *Spectrochimica Acta, Part A.* — 2002. — Vol. 58. — P. 249-256.

*Д.В.Демьяненко, С.В.Бреусова, В.Г.Демьяненко. Технологические аспекты применения циклодекстринов в производстве фитопрепаратов. Харьков, Украина.*

**Ключевые слова:** циклодекстрины, технологические приемы, растительные лекарственные средства, биодоступность.

В работе представлен обзор литературных и патентных источников, посвященных использованию циклодекстринов в технологии готовых лекарственных форм. Основное внимание уделено лекарственным средствам растительного происхождения. Рассмотрены теоретические аспекты создания препаратов с циклодекстринами, их номенклатура, преимущества и недостатки. Показаны ограничения к применению циклодекстринов в тех или иных лекарственных формах. Обсуждены основные технологические методы комплексообразования действующих веществ с циклодекстринами и факторы, влияющие на его эффективность. Установлено, что большинство групп растительных биологически активных веществ (эфирные и жирные масла, флавоноиды, кумарины, алкалоиды, фенольные соединения) целесообразно вводить в циклодекстриновые комплексы с целью улучшения их биодоступности. В то же время для каждого активного фармацевтического ингредиента нужно разрабатывать индивидуальную технологию комплексообразования.

*D.V.Demyanenko, S.V.Breusova, V.G.Demyanenko. Technological aspects for usage of Cyclodextrins in manufacturing of herbal drugs. Kharkiv, Ukraine.*

**Key words:** cyclodextrins, technological approaches, herbal medical products, bioavailability.

In the paper review of literature and patent sources devoted to usage of cyclodextrins in technology of dosage forms is presented. The main attention is paid to herbal medical products. It has been focused on theoretical aspects of cyclodextrin drugs elaboration, their range, advantages and disadvantages. Limitations for cyclodextrin use in certain dosage forms have been pointed on. Main technological approaches for cyclodextrin-drug complex formation and factors influencing its efficiency have been discussed. It has been found that most of groups of herbal biologically active substances (essential oils, fats, flavonoids, coumarins, alkaloids, phenolic compounds) are to be successfully included into cyclodextrin complexes in order to improve their bioavailability. But at the same time it's necessary to elaborate complex formation technology specific for a certain active pharmaceutical ingredient.

Надійшла до редакції 01.11.2012 р.