

УДК 615.322

І.А. ОМЕЛЬЧЕНКО<sup>1</sup>; Т.Г. ЯРНЫХ<sup>2</sup>, д. фарм. н., професор;  
 Г.І. БОРЩЕВСКИЙ<sup>1</sup>; М.І. БОРЩЕВСКАЯ<sup>1</sup>, д. фарм. н., професор  
 /ПАО «Фармак», Київ;  
<sup>2</sup>Національний фармацевтический університет, Харків/

## Использование циклодекстринов в фармацевтической технологии

### Резюме

Современная фармацевтическая наука неустанно ищет как новые активные фармацевтические ингредиенты, так и вспомогательные вещества, способствующие более эффективной доставке действующих веществ в организм пациента. Из вспомогательных веществ одними из наиболее малоизученных, но обладающих особыми свойствами, являются циклодекстрины, которые в настоящее время вызывают особый интерес специалистов фармацевтики.

Впервые описанные М. Вильлером в 1891 году, в начале 1950-х годов были открыты физико-химические свойства циклодекстринов и их способность включения в молекулы лекарственных препаратов, что дало огромный толчок для изучения образования глиансов включения и привлекло внимание фармацевтов всего мира к этим соединениям. На яшее время активно развиваются технологии с использованием циклодекстринов и даже с не до конца исследованным потенциалом, что позволяет говорить об их перспективе в фармацевтической разработке.

**Ключевые слова:** комплексообразование, циклодекстрин, доставка лекарственного препарата, формуляция

Целью статьи является представление проблематики и возможностей, которые открывает применение циклодекстринов в технологии фармацевтических препаратов. Такое показывается актуальность их использования в фармацевтической промышленности.

Комплексы циклодекстринов с биологически активными молекулами, благодаря интересу фармацевтических компаний, представляют собой одни из наиболее интенсивно изучаемых объектов химии соединений включения в последние годы. Главными результатами этих исследований являются открытые эффекты увеличения растворимости органических молекул в составе комплексов с циклодекстринами, повышение их стабильности в среде физиологических жидкостей и при хранении, улучшение вкусовых качеств, усиление фармакологической активности, prolongирование терапевтического действия, снижение побочных эффектов и т.д. Основным недостатком имеющихся в литературе данных является их фрагментарность, не дающая возможности проведения детального анализа взаимосвязи термодинамических параметров комплексообразования со строением реагентов, их интерпретации с учетом образующихся в растворе структур внутренних или внешних комплексов, степени входления молекул-гостей в макроциклическую полость, типов не валентных межмолекулярных взаимодействий. Очевидно, что проведение систематических исследований взаимодействий природных и замещенных циклодекстринов с широким спектром молекул биологически активных веществ и лекарственных препаратов имеет важное значение, как для проведения взаимосогласованного анализа закономерностей, приводящих к эффектам молекулярного распознавания, так и для разработки новых способов разделения, инкапсулирования и доставки на основе комплексов.

Циклодекстрины — углеводы, циклические олигомеры глюкозы, получаемые ферментативным путем из крахмала. Биологический синтез циклодекстринов осуществляется из крахмала исключительно при помощи микробного фермента циклодекстринплюкантрансферазы (ЦТазы). В настоящее время известно, что большинство выделенных производителей ЦТаз относятся к роду *Bacillus*, выделены отдельные производители родов *Klebsiella*, *Theitospaerobacterium*, *Micrococcus* [24]. В составе циклодекстринов остатки D-(+)-глюкопиранозы объединены в макроциклы б-D-1,4-гликозидными связями. По свойствам циклодекстрины сильно отличаются от обычных (линейных) декстринов. Их называют циклоамилозами, цикломальтозами, циклодекстринами, цикломальтодекстринами, историческое название — кристаллические декстрины Шардингера. Впервые циклодекстрины были обнаружены М. Вильлером (M. A. Villiers) в 1891 году, и давшим первое описание этих кристаллов углеводов под названием «целлюзин» (cellulose). Наибольший вклад в исследование циклодекстринов внёс позднее в 1911 г. Ф. Шардингер (F. Schardinger), в честь которого с того времени назывались декстринами Шардингера.

До конца 1960-х годов почти вся связь связана с циклодекстринами, но не существоование к тому времени результаты исследований

© И.А. Омельченко, Т.Г. Ярных, Г.И. Борщевский, М.И. Борщевская

вещества не находили достаточного применения в промышленности. И только в начале 1970-х годов циклодекстрины начали применять в пищевой и косметологической отраслях [19]. В пищевой промышленности циклодекстрины были использованы в качестве стабилизаторов для вкусовых агентов и для уменьшения неприятного запаха и вкуса продуктов. В косметологической промышленности циклодекстрины использовали в качестве стабилизаторов для химически неустойчивых соединений, для получения пролонгированного действия включенных соединений, для уменьшения местного раздражения и для устранения неприятного запаха. В Японии существует традиция промышленного использования природных компонентов, таким образом, циклодекстрины как производные крахмала стали источником нетоксичного и натурального сырья. В 1970-х годах японцы активно изучали химию циклодекстринов, а уже с начала 1980-х активно применяли эти соединения, в основном, в пищевой и косметологической промышленности [9]. В течение следующего десятилетия Япония стала наибольшим потребителем циклодекстринов в мире с годовым потреблением около 1800 тонн, 80% из которых идет на нужды пищевой промышленности, чуть больше 10% используется в косметологической промышленности и менее 5% нации применение в фармацевтической и аграрной отраслях. В странах Европы и Северной Америки циклодекстрины применялись в меньшем объеме.

Внедрить новое вспомогательное вещество в фармацевтической промышленности сложнее, чем в косметологической или пищевой, что связано с более строгими регуляторными нормами. Тем не менее, в 1976 году был выведен на рынок первый в мире фармацевтический препарат простагландин E2/β-циклодекстрин (Prostagran ETM®, сублингвальные таблетки) компанией «Ото Pharmaceutic Co.» в Японии. Только спустя почти 12 лет в Италии компанией «Chiesi Farmaceutici» были представлены таблетки тирацетам/β-циклодекстрин и только в 1997 году был одобрен на рынке США препарат итраконазол/2-гидроксипропил-β-циклодекстрин, раствор для приема внутрь [4]. Сейчас в мире представлено 30–40 препаратов с использованием комплексов циклодекстрина (таблица 3) [11, 12, 18]. В фармацевтических препаратах циклодекстрины обычно используются в роли:

1. Солубилизаторов;
2. Стабилизаторов;
3. Для уменьшения раздражающих эффектов.

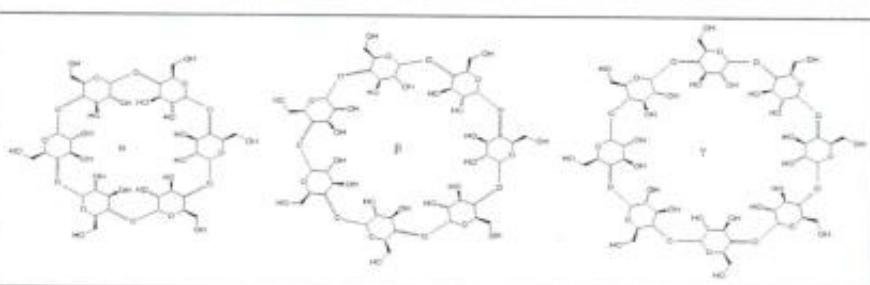
В таблице 1 представлены современные препараты, в состав которых входят циклодекстрины. Все циклодекстрины представляют собой кристаллические, практически не имеющие вкуса порошки. В работе, опубликованной в 1957 году [5], было выдвинуто предположение, что при приеме внутрь циклодекстрины очень токсичны, но дальнейшие исследования показали что эти соединения нетоксичны (токсичность циклодекстринов представлена таблице 2 [10, 17]). Они не оказывают раздражающего эффекта на кожу и слизистую глаз, также нет информации об их аллергенных или канцерогенных свойствах. Количество кристаллизационной воды варьирует от 1 до 18%, в зависимости от методов сушки и приготовления препарата.

**Таблица 1.** Современные препараты, в состав которых входят циклодекстрины

ДФИ/Циклодекстрин	Торговая марка	Форма выпуска	Страна
<b>α-циклодекстрин</b>			
Алпростадил [Alprostadil]	Prostavodin, Rigidur	Раствор для инъекций	Япония, Европа, США
ОП-1206 (OP-1206)	Opalmon	Таблетки	Япония
Цефотакон гексади гидрохлорид (Cefotakon hexetil HCl)	Pansporin T	Таблетки	Япония
<b>β-циклодекстрин</b>			
Бенекат гидрохлорид (Benzekat HCl)	Ulgut, Lomiel	Капсулы	Япония
Цефалоспорин (Cephagosporin)	Meact	Таблетки	Япония
Хлордиазепоксид (Chlordiazepoxide)	Tranillum	Таблетки	Аргентина
Дексаметазон (Dexamethason)	Glymesazon	Мазь	Япония
Дифениндримин гидрохлорид, Хлортреофилин [Diphenhydramin HCl, Chlortheophyllin]	Stada-Travel	Жевательные таблетки	Европа
Йодин (Iodine)	Mena-Gargle	Раствор	Япония
Никотин (Nicotine)	Nicorette, Nicogum	Сублингвальные таблетки, жевательная резинка	Европа
Нимесулид (Nimesulide)	Nimedex	Таблетки	Европа
Нитроглицерин (Nitroglycerin)	Nitropen	Сублингвальные таблетки	Япония
Омепразол (Omeprazol)	Omebeta	Таблетки	Европа
Пироксанком (Piroxicam)	Brexin, Flogene, Cicladon	Таблетки, суппозитории, раствор	Европа, Бразилия
Тиафрофеновая кислота (Tiaprofenic acid)	Surgamyl	Таблетки	Европа

**Таблица 2.** Токсичность циклодекстринов

Значение токсичности	α-циклодекстрин	β-циклодекстрин	γ-циклодекстрин
LD <sub>50</sub> [rat, IP]	1,0 г/кг	0,36 г/кг	4,6 г/кг
LD <sub>50</sub> [rat, IV]	0,79 г/кг	1,0 г/кг	4,0 г/кг



**Рис. 1.** Строение α, β и γ циклодекстринов

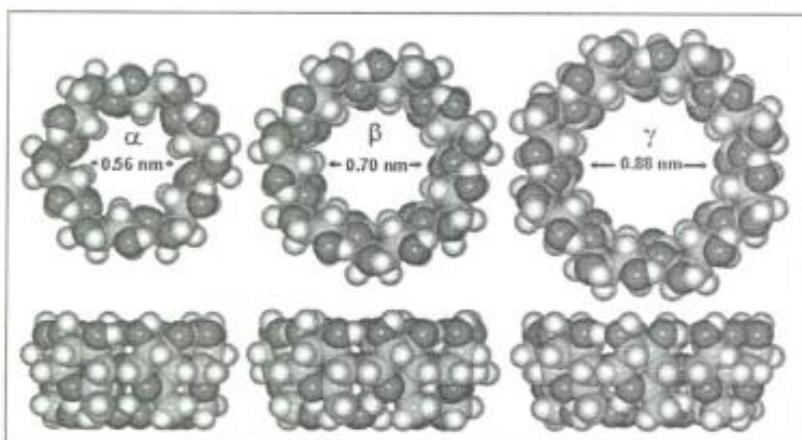


Рис. 2. Сферическое строение  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  циклодекстринов

Таблица 3. Свойства  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  циклодекстринов

Свойство	$\alpha$ -цикодекстрин	$\beta$ -цикодекстрин	$\gamma$ -цикодекстрин
Число остатков глюкозы в макроцикле	6	7	8
Молекулярный вес, Да	972,85	1134,99	1297,14
Внешний диаметр тора, Е	13,7	15,3	16,9
Внутренний диаметр полости тора, Е	5,2	6,6	8,4
Высота тора, Е	7,8	7,8	7,8
Объем внутренней полости, Е1	174	262	472
Физический объем полости в новеске 1 г ЦД, мл	0,1	0,14	0,2
Частичный молярный объем в растворах, мл·моль <sup>-1</sup>	611,4	703,8	801,2
Растворимость в воде при 25 °C, г/100 мл	14,5	1,85	23,2
Температура разложения, °C	278	299	267

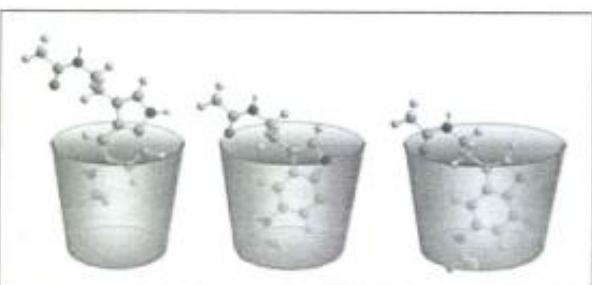


Рис. 3. Схематическое представление комплексообразования  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  циклодекстринов.

Циклодекстрины представляют собой уникальные природные макроцикли утвядной природы, несущие в составе молекулы цилиндрическую полость [24]. Размер своеобразного «контейне-

ра», образованного остатками глюкозы соединенных  $\beta$ -1,4-гликозидными связями может варьировать в зависимости от количества мономеров в молекуле циклодекстрина, что определяет их тип:  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ , и свойства (рисунок 1 и 2) [22, 24].

Форма молекул циклодекстрина в грубом приближении представляет собой тор, также напоминающий похожий усеченный конус. Данная форма стабилизирована водородными связями между OH-группами, а также  $\alpha$ -D-1,4-гликозидными связями. Все OH-группы в циклических стрингах находятся на внешней поверхности молекулы. Поэтому внутренняя полость циклодекстринов является гидрофобной и способна образовывать в водных растворах комплексы включения с другими молекулами органической и неорганической природы. В комплексах включения кольцо циклодекстрина является «молекулой хозяина», включенное вещество называют «гостем».

Циклодекстрины обладают ярко выраженными комплексообразующими свойствами и способны связывать широкий ряд молекул гостей как небольших по размеру (инертные газы, катионы металлов и т.д.), так и сложных объемных молекул различных органических и неорганических соединений, полимеров и поверхностно-активных веществ [7, 23]. Основные свойства циклодекстринов представлены в таблице 3.

В результате комплексообразования с циклодекстринами существенно изменяются физико-химические свойства и реакционная способность молекул-гостей. Схематически процесс комплексообразования с участием циклодекстрина приведен на рисунке 3.

В связи с этим в последнее время циклодекстрины активно исследуются и используются в промышленности (фармацевтической, косметической, пищевой и др.) для целенаправленного модифицирования свойств различных веществ. Нерастворимые в воде вещества приобретают большую растворимость, становятся стабильными в процессе окисления и гидролиза, меняют вкус, цвет и запах. Из жидкостей и даже некоторых благородных газов могут быть получены порошкообразные соединения, из маслаобразных веществ – полностью растворимые в воде вещества. Для получения комплексов с циклодекстринами применяется несколько подходов к получению клатратов (комплексов включения): метод сорасыриания физической смеси, сорасыриания с добавлением растворителей, метод соиспарения и метод соосаждения [1, 8, 20].

Было распространено мнение, что комплексы циклодекстринов могут замедлять высвобождение действующих веществ и влиять на биодоступность препаратов, однако результаты исследований показали, что время высвобождения веществ из комплексов активных фармацевтических ингредиентов (АФИ)/циклодекстрин сопоставимо со временем высвобождения АФИ из матриц «классических» плацебо [16]. Контакт водорастворимых комплексов АФИ/циклодекстрин с влажными эпителиальными покровами

приводит к растворению с циклодекстрином с высоким выходом.

## Вы

1. .
2. .

## С

1. .
2. .
3. .
4. .
5. .
6. .
7. .
8. .
9. .
10. .
11. .
12. .
13. .
14. .
15. .
16. .
17. .

мукози, связями, от коли-одекстри-у и др., тринов гавляет в поль табили- между икозид- кладек- врхнос- полость фобной растворо- и моле- ческой кольцо- лином». оженнен- и спо- тей, как атионы юленкул их сое- ктивных кладек-

: цикло- физико- пособ- процес- кладек-

ются в есмети- ченного ществ. ретают цессах участів порош- ностью лексов. К полу- ироний ителей.

екстри- ти вли- следо- лексов экстри- 4 «Клас- лексов зовами.

приводит к растворению комплексов и увеличению доступности АФИ, особенно это касается лиофильных препаратов с низкой растворимостью в воде [13]. Было показано, что комплексы с циклодекстринами при приеме внутрь повышают биодоступность АФИ второго класса по классификации FDA (вещества с низкой растворимостью в воде и высокой проницаемостью), но могут замедлять биодоступность АФИ первого (вещества с высокой растворимостью в воде и высокой проницаемостью) и третьего (вещества с высокой растворимостью в воде и низкой проницаемостью) классов [11].

## Выводы

- За 100 лет циклодекстрины эволюционировали из интересных химических структур в полноценные фармацевтические наполнители и смогли занять достойное место в промышленном применении.
- Циклодекстрины используются для улучшения растворимости плохо растворимых в воде веществ и повышения химической стабильности молекулы-гостя, способны образовывать комплексы без включений [6, 14, 15], а также совместно с другими наполнителями образовывать агломераты [2, 3], что позволяет создавать микро- и нано-структуры для доставки действующих веществ.
- Циклодекстрины являются активно изучаемыми в настоящее время веществами, что в недалеком будущем гарантирует им активное применение в фармацевтической технологии.

## Список использованной литературы

- Ali H. Influence of the preparation method on the physicochemical properties of econazole- cyclodextrin complexes / Ali H., Al-Marzouqi S.A. // Journal of Inclusion Phenomena Macrocyclic Chemistry. – 2008. – Vol. 60. – P. 85–93.
- Cyclodextrin solubilization of the antibacterial agents tricosan and triclocarbon: formation of aggregates and higher-order complexes / Duan M., Zhao N., Ossipowdowski I.B. [et al.] // Int. J. Pharm. – 2005. – Vol. 297. – P. 213–222.
- Faucci M.T. <sup>1</sup>H-NMR and molecular modeling techniques for the investigation of the inclusion complex of econazole with cyclodextrin in the presence of maleic acid / Faucci M.T., Meloni F., Muro P. // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2000. – Vol. 23. – P. 25–31.
- Fromming K.H. Cyclodextrins in Pharmacy / Fromming K.H., Szejli J. // Kluwer Academic Publishers. – 1994. – Dordrecht.
- French D. The Schrodinger dextrins / French D. // Adv. Carbohydr. Chem. – 1957. – Vol. 12. – P. 189–260.
- Gobelko V. On the specificity of cyclodextrin complexes detected by electrospray mass spectrometry / Gobelko V., Golic N., De Pauw E. // J. Am. Soc. Mass Spectrom. – 2002. – Vol. 13. – P. 946–953.
- Harada A. The molecular necklace: a rotaxane containing many threaded α-cyclodextrins / Harada A., Li J., Kamachi M. // Nature. – 1992. – Vol. 356. – P. 325–327.
- Haresh M. Preparation and characterization of etoricoxib-b-cyclodextrin complexes prepared by the kneading method / Haresh M., Bhakta P., Suhagia N.J. // Acta Pharm. – 2007. – Vol. 57. – P. 351–359.
- Hoshimoto H. Present status of industrial application of cyclodextrins in Japan / Hoshimoto H. // J. Ind. Pharm. Macroc. Chem. – 2003. – Vol. 44. – P. 57–62.
- Lewis R.J., ed. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials // New York: Wiley. – 2004. – 11th edn. – P. 1031.
- Lofsson T. Role of cyclodextrins in improving oral drug delivery / Lofsson T., Brewster M.E., Mfasson M. // Am. J. Drug Deliv. – 2004. – Vol. 2. – P. 261–275.
- Lofsson T. Cyclodextrins in drug delivery / Lofsson T., Järhö P., Mfasson M., Järvinen T. // Expert Opin. Drug Deliv. – 2005. – Vol. 2. – P. 335–351.
- Lofsson T. Influence of aqueous diffusion layer on passive drug diffusion from aqueous cyclodextrin solutions through biological membranes / Lofsson T., Konopacki-Broffitt F., Mfasson M. // Pharmazie. – 2006. – Vol. 61. – P. 83–89.
- Lofsson T. Self-association of cyclodextrins and cyclodextrin complexes / Lofsson T., Mfasson M., Brewster M.E. // J. Pharm. Sci. – 2004. – Vol. 93. – P. 1091–1099.
- Mfasson M., Sigurjonsdottir J.F. // J. Pharm. Sci. – 2002. – Vol. 91. – P. 2307–2316.
- Sjölov J. Cyclodextrins: their future in drug formulation and delivery / Sjölov J., Rajewski R.A. // Pharm. Res. – 1997. – Vol. 14. – P. 556–567.
- Sweet D.V., ed. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances // Cincinnati: US Department of health. – 1987. – P. 1721.
- Szejli J. Past, present, and future of cyclodextrin research / Szejli J. // Pure Appl. Chem. – 2004. – Vol. 76. – P. 1825–1845.
- The use of cyclodextrins in various industries / Vautier, C., Hulin, M., Glomot, F., Duchêne, D. // In: Duchêne, D. [Ed.], Cyclodextrins and Their Industrial Uses. – 1987. – Editions de Sante, Paris. – P. 299–350.
- Veiga F.J. The cyclodextrins as modelling agents of drug controlled release / Veiga F.J., C.M. Fernandes // Journal of Inclusion Phenomena. – 2002. – Vol. 44, No 1. – P. 79–85.
- Villiers A. Sur la fermentation de la liège par l'action du ferment, Butylogique / Villiers A. // Compt. Rend. Fr. Acad. Sci. – 1891. – P. 112, 435–438.
- Ворлонов В.П. Ферментные системы и технологии получения циклодекстринов / Ворлонов В.П. // В мире науки. – 2006. – № 11. – С. 80–82.
- Супрамолекулярные структуры на основе блок-сополимеров окиси этилена и окиси пропилена и циклодекстринов / Толчинев И.Н., Блюменфельд А.Л., Климан А.А. [и др.] // Высокомолек. Состр. – 1994. – Т. 36, № 2 – С. 271–278.
- Федорова П.Ю. Сравнение кинетических свойств различных циклодекстрин-гликанотрансфераз / Федорова П.Ю., Гильянков Е.А., Усонов Н.Г. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2011. – Т.13, № 5[3]. – С. 203–206.

## Резюме

### Використання циклодекстринів у фармацевтичній технології

І.О. Омельченко<sup>1</sup>, Т.Г. Ярни<sup>2</sup>, Г.І. Борщевський<sup>1</sup>, М.І. Борщевська<sup>1</sup>  
ЧАО «Фармак», Київ  
Національний фармацевтичний університет, Харків

Сучасна фармацевтична наука невпинно шукає як нові активні фармацевтичні інгредієнти, так і допоміжні речовини, що сприяють більш ефективній та зручній доставці діючих речовин в організм пацієнта. В допоміжних речовинах одними з найменш вивчених, але тими, що мають особливі властивості, є циклодекстрини, які на даний час привертають особливий інтерес науковців фармацевтів.

Описані вперше М. Вільєром ще у 1891 році, лише на початку 1950-х років були відкриті основні фізико-хімічні властивості циклодекстринів і їх властивості включення і стабізації молекул лікарських препаратів, що дали величезний поштовх для вивчення утворення комплексів включення і привернуло увагу фармацевтів всього світу до цих сполук. В даний час активно розвиваються технології з використанням циклодекстринів і навіть через 100 років після їх відкриття циклодекстрини залишаються новими допоміжними речовинами з не до кінця дослідженням потенціалом, що дозволяє говорити про їх перспективність у фармацевтичній розробці.

**Ключові слова:** комплексоутворення, циклодекстрин, доставка лікарського препарату, формулляція

## Summary

### The use of Cyclodextrins in Pharmaceutical Technology

I.Omelchenko<sup>1</sup>, T.Yarny<sup>2</sup>, G.Borschhevsky<sup>1</sup>, M.Borschhevskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>RSC «Farmak», Kyiv

<sup>2</sup>National University of Pharmacy

The modern pharmaceutical science tirelessly looking both new active pharmaceutical ingredients and excipients, promoting more efficient and convenient delivery of active ingredients to the patient. From excipients cyclodextrins have one of the most unique properties, that currently attract special interest of scientists pharmacists.

They were first described by M. Villier in 1891. In the early 1950's were discovered the basic physical and chemical properties of cyclodextrins and their ability to include and stabilize the drug molecule, which gave a huge boost for the study of the formation of inclusion complexes and attracted the attention of pharmacists around the world to these compounds. There are currently actively developing technologies using cyclodextrins and even 100 years after its opening, cyclodextrins are new excipients with no until the end investigated potential that allows to speak about their prospects in pharmaceutical development.

**Key words:** complexing, cyclodextrin, drug delivery, formulation