

1 – Московский технологический университет (МИТХТ), 119571, Россия, г. Москва, пр-т Вернадского, 78

1 – Moscow Technological University (MITHT), 78, Vernadsky pr., Moscow, 119571, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: sk-vika@yandex.ru

ЦИКЛОДЕКСТРИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ (ОБЗОР)

С.А. Кедик¹, А.В. Панов¹, В.С. Тюкова^{1*}, М.С. Золотарева¹

Резюме. В обзоре литературы рассмотрены основные свойства циклодекстринов и возможность их использования в рецептурах различных лекарственных форм в качестве вспомогательных веществ, благодаря которым становится возможным увеличение растворимости лекарственных веществ, биодоступности и стабильности лекарственного препарата.

Ключевые слова: циклодекстрины, комплекс включения, растворимость, биодоступность.

CYCLODEXTRINS AND THEIR APPLICATION IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY (REVIEW)

S.A. Kedik¹, A.V. Panov¹, V.S. Tyukova^{1*}, M.S. Zolotareva¹

Abstract. In the review describes the main properties of cyclodextrins and their potential use in the formulations in various dosage forms as excipients, by which it becomes possible to modify the solubility of drugs, increase the bioavailability and stability of the drug.

Keywords: cyclodextrins, inclusion complex, solubility, bioavailability.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире на фармацевтическом рынке появляются все более совершенные лекарственные препараты. Одной из основных характеристик лекарственных веществ является растворимость. Растворимость играет существенную роль в действии лекарственных препаратов, прежде всего предназначенных для перорального приема, так как максимальная скорость пассивного транспорта препарата через биологические мембраны – основной путь для поглощения лекарственных веществ – зависит от проницаемости мембраны и концентрации раствора / растворимости. Учитывая, что ~40% выпускающихся лекарственных субстанций классифицируются как практически нерастворимые, а ~85% самых продаваемых препаратов в США и Европе принимаются перорально, актуальность исследований в данном направлении становится очевидной [1]. Стоит отметить, что около 40% производимых лекарственных веществ классифицируются Европейской Фармакопеей как нерастворимые в воде, в то время как в большинстве случаев наиболее эффективным способом введения является парентеральный. Таким образом, актуальность исследований по увеличению растворимости лекарственных веществ становится очевидной.

Циклодекстрины (ЦД) взаимодействуют с плохо растворимыми в воде соединениями, увеличивая их растворимость. Главной причиной такого взаимодействия является способность ЦД образовывать комплексы включения. ЦД – циклические олигосахариды, состоящие из определенного числа D-глюкопиранозных звеньев, связанных α -(1-4)-связями. Впервые ЦД были описаны Вильером в 1851 году [2]. На рисунке 1 представлена структура трех природных ЦД.

Поскольку все глюкопиранозные звенья имеют конформацию «кресло» и соединены между собой посредством α -(1-4)-гликозидных связей, молекула ЦД имеет форму усеченного конуса или тора, по нижнему и верхнему ободу которого расположены гидроксильные группы. Гидроксильные группы у C-2 и C-3 расположены на широком ободу молекулы ЦД и направлены в одну сторону, а гидроксильные группы у C-6 расположены на противоположном ободу молекулы ЦД и направлены в другую сторону. неполярные атомы водорода у C-3 и C-5, а также эфирные атомы кислорода находятся на внутренней поверхности тороподобной молекулы. Внутри тора гидроксильных групп нет, поэтому внутренняя полость является гидрофобной, а внешняя оболочка – гидрофильной. Молекулы ЦД имеют довольно жесткую

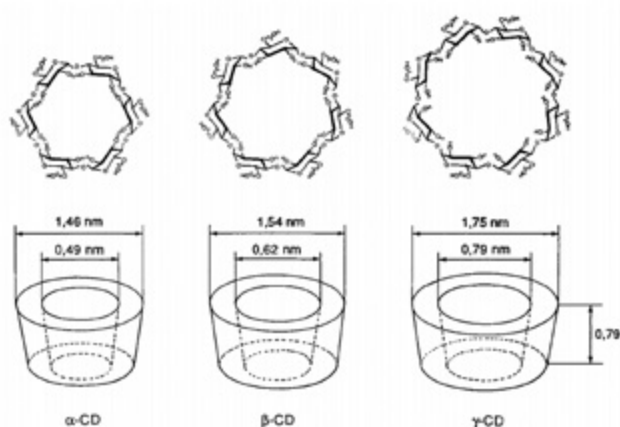


Рисунок 1. Структура α -, β -, γ -ЦД и размеры их молекул [3]

структуру (стабилизированную водородными связями между С-2 и С-3 гидроксильными группами), кроме того при таком расположении отсутствует свободное вращение по α -(1-4)-связи [3].

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЦД

ЦД устойчивы к действию щелочи, но могут быть гидролизованы концентрированными кислотами [4]. Кислотный гидролиз ЦД был описан еще Шардингером в прошлом веке [5]. Основные свойства представлены в таблице 1.

Циклодекстрин для получения комплекса включения выбирают исходя из размера его внутренней полости, которая должна соответствовать геометрическим размерам молекулы лекарственного вещества. α -ЦД может образовать комплекс включения с молекулами низкой молекулярной массы или с частью молекул, имеющих алифатические боковые цепи. β -ЦД способен образовать комплекс включения с ароматическими и гетероциклическими молекулами. γ -ЦД может размещать в своей внутренней полости молекулы больших размеров, таких как стероиды.

Поскольку природные ЦД имеют ограниченную растворимость в воде, для улучшения их химических свойств были получены различные виды их производных [5]. Физико-химические свойства производных ЦД зависят от вида заместителя и степени замещения.

В последнее время интерес к ЦД как вспомогательным веществам, используемым в различных системах доставки, значительно возрос. Рассмотрим несколько примеров использования ЦД в фармацевтической промышленности. На рисунке 2 представлена составленная по данным статьи [7] гистограмма, на которой показано, во сколько раз увеличивается раство-

римость в воде лекарственных веществ, модифицированных циклодекстринами с образованием комплекса включения, по отношению к растворимости в воде чистых лекарственных веществ.

Таблица 1.

Основные физико-химические свойства α -ЦД, β -ЦД, γ -ЦД [6]

Свойство	α -ЦД	β -ЦД	γ -ЦД
Эмпирическая формула	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Число остатков глюкозы в макроцикле	6	7	8
Молекулярный вес, Да	972,85	1134,99	1297,14
Внешний диаметр тора, нм	1,46	1,54	1,75
Внутренний диаметр полости тора, нм	0,49	0,62	0,79
Высота тора, нм	0,79	0,79	0,79
Объем внутренней полости, $\text{\AA}^3$	174	262	472
Физический объем полости в навеске 1 г ЦД, мл	0,1	0,14	0,2
Частичный молярный объем в растворах, $\text{мл} \cdot \text{моль}^{-1}$	611,4	703,8	801,2
Растворимость в воде при 25 °С, г/100 мл	14,5	1,85	23,2
Температура разложения, °С	278	299	267

В работе [7] приводятся данные о влиянии природы активного вещества и циклодекстрина, а также их исходного соотношения на растворимость комплекса включения, которые обобщены на рисунке 3.

Применение ЦД возможно при пероральном введении. Из всех возможных способов доставки лекарственных веществ пероральный путь введения наиболее популярен. Использование ЦД-комплексов увеличивает скорость адсорбции и биодоступность лекарственных веществ, кроме того маскирует неприятный вкус и запах, увеличивает стабильность [8].

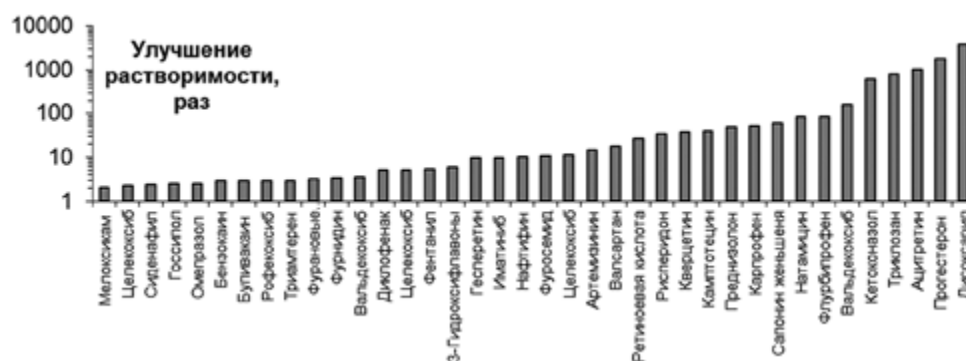


Рисунок 2. Увеличение растворимости в воде лекарственных веществ, модифицированных циклодекстринами с образованием комплекса включения [7]

Примерами лекарственных веществ, заключенных в комплексы с ЦД, могут служить ибупрофен [9], кетопрофен [10], флурбипрофен [11] и индометацин [12], спиронолактон [13], преднизолон [14], диазепам [15], витамин В₁₃ [16] и др. Исследования на животных показали хороший результат: увеличение биодоступности до 50% лекарственного вещества дигоксина [17], заключенного в комплексе с γ -ЦД, применяемого в виде таблеток, по сравнению с использованием чистого вещества; исследования проводили на собаках. Биодоступность лекарственного вещества кетопрофен [18], заключенного в комплексе с три-О-метил- β -ЦД, увеличивается в 3,7 раз по сравнению с использованием чистого вещества; исследования проводили на крысах. Биологическая активность витамина К₃ увеличивается в комплексе с β -ЦД [19]; исследования проводили на курицах. Исследования на людях также показали хороший результат. При пероральном применении салициловой кислоты в комплексе с β -ЦД биодоступность лекарственного вещества значительно увеличивается по сравнению с приме-

нением чистой салициловой кислоты [20]. Также было установлено улучшение биодоступности преднизолона [21] и спиронолактона [22], применяемых перорально в виде комплекса с β -ЦД; исследования проводили на людях. Циклодекстриновые производные также демонстрируют улучшение биодоступности при пероральном применении на людях. Так, α -ЦД-эпихлоргидриновый полимер, используемый в качестве комплексообразующего агента, показал увеличение биодоступности индометацина [23]. Гидроксипропил- β -ЦД в комплексе с тестостероном показал значительное увеличение биодоступности при сублингвальном и буккальном применении в отличие от перорального [24].

Использование ЦД и их производных для доставки лекарственных веществ также возможно при ректальном применении. Зачастую такой тип введения актуален для детей и младенцев. На биодоступность лекарственного вещества в суппозиториях, то есть на период его действия и степень всасывания, существенное влияние оказывает характер высво-

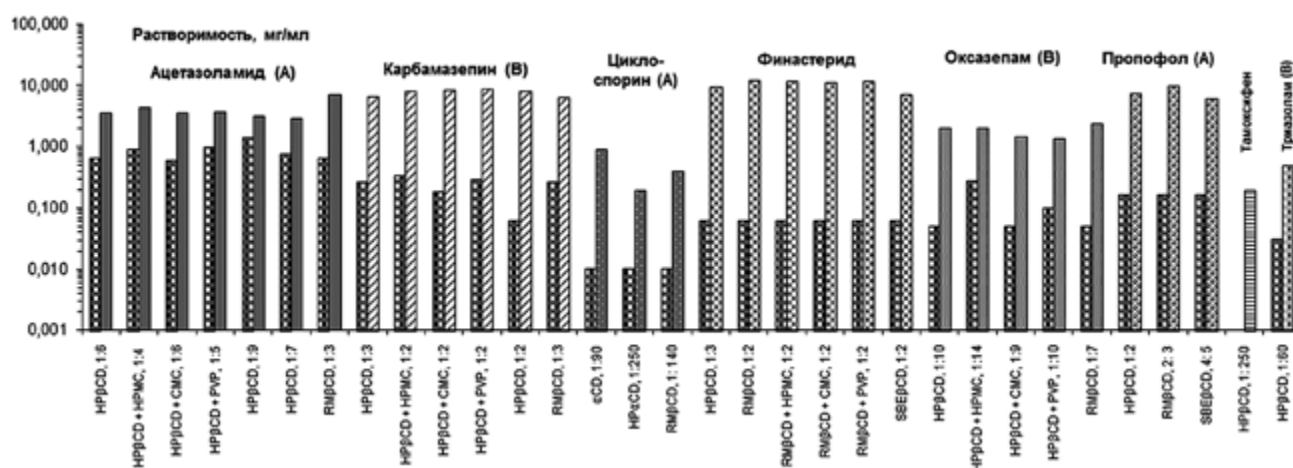


Рисунок 3. Влияние природы активного вещества и циклодекстрина, а также их исходного соотношения на растворимость комплекса включения [7]

бождения этого вещества из суппозитория. Процесс высвобождения является фактором, регулирующим скорость и полноту всасывания лекарственного вещества в кровь, особенно в тех случаях, когда оно находится в лекарственной форме в твердом (суспендированном) состоянии. Высвобождение лекарственного вещества из суппозитория происходит путем растворения и распределения активной субстанции в слизистой оболочке прямой кишки. ЦД используются для повышения биодоступности лекарственных веществ в суппозиториях при ректальном применении. Кроме того, они не раздражают слизистую оболочку, препятствуют обратной диффузии лекарственных веществ. Стоит отметить, что имеются данные о том, что использование ЦД намного эффективнее для суппозитория на жировой основе [25]. Так, при использовании суппозитория на жировой основе, содержащих комплекс фенобарбитала с β -ЦД, наблюдалось значительное увеличение биодоступности в отличие от суппозитория на основе полиэтиленоксидов [26]; исследования проводились на крысах. Также наблюдалось увеличение биодоступности при использовании суппозитория на жировой основе, содержащих преднизолон в комплексе с β -ЦД или γ -ЦД [14], флурбипрофен – также в комплексе с β -ЦД или γ -ЦД [27] и кармофур – в комплексе с β -ЦД или диметил- β -ЦД [28] (исследования проводились на кроликах), индометацин – в комплексе с β -ЦД [29] (исследования проводились на крысах).

Трансдермальный путь доставки лекарственных веществ (ЛВ) достаточно сложный и в то же время более надежный способ доставки для локального и системного действия. Контролируемое высвобождение действующего вещества в данной лекарственной форме позволяет ЛВ непрерывно попадать в организм со скоростью, обеспечивающей постоянный уровень ЛВ в кровотоке, близкий к минимальному терапевтическому уровню. Особенно важное преимущество – снижение побочных действий путем оптимизации концентрации лекарственного вещества; прекращение терапии возможно путем простого удаления лекарственного средства с поверхности кожи. Однако основной недостаток – ограниченная проницаемость кожи для лекарственных веществ. Использование ЦД в качестве энхансеров (веществ, увеличивающих проникновение) стало достаточно популярной областью изучения ЦД-комплексов в последние годы. Такие вещества должны быть терапевтически инертными, не должны мешать нормальному функционированию кожи, в частности ее защитной функции (защита от действия тепла, влажности, радиации и др.), не должны вызывать раздражения кожи, изменять ее pH. Использование лекарственных препаратов, содержащих комплексы ЦД, особым образом влияет на эффективность кортикостероидов. Имеются данные о том,

что проникновение беклометазона через кожу увеличивалось при использовании комплексов с β -ЦД и γ -ЦД. Кроме того, было отмечено увеличение сосудосуживающей активности беклометазона дипропионата в комплексе с γ -ЦД [30].

β -ЦД не вызывает раздражения или гипоаллергенных реакций. Для трансдермального применения допускается широкий спектр ЦД и их производных, за исключением, пожалуй, диметилированного β -ЦД [31]. Данные о мутагенном и тератогенном действии ЦД и их производных даже при длительном применении отсутствуют [8].

Возможно также использование некоторых ЦД для приготовления парентеральных лекарственных форм ввиду их низкой токсичности [32]. Одним из таких ЦД является гидроксипропил- β -ЦД. В работе [33] было показано, что гидроксипропил- β -ЦД увеличивает растворимость в воде эстрадиола, что делает возможным его использование в парентеральной форме. Кроме того, гидроксипропил- β -ЦД использовался при получении лекарственных препаратов дезинтоксикационного действия, увеличивая биологическую активность действующего вещества [34].

Лекарственные препараты для назального применения обеспечивают локальную доставку лекарственных веществ к очагу воспаления. Вещества, попавшие на слизистую оболочку носа, практически сразу же всасываются и через некоторое время ввиду анатомических особенностей попадают в общий кровоток, тем самым оказывая и системное действие. ЦД имеют способность увеличивать проницаемость лекарственных веществ через биологические мембраны, не затрагивая их барьерные функции, это свойство делает ЦД идеальными энхансерами для назальной системы доставки. Кроме того, способность ЦД солюбилизировать нерастворимые в воде лекарственные вещества делает возможным их использование в виде назальных спреев на водной основе. Имеются данные об использовании в качестве назальных спреев лекарственных веществ в комплексе преимущественно с гидроксипропил- β -ЦД и метил- β -ЦД [35]. Назальный спрей, содержащий эстрадиол и метилированный β -ЦД, уже применяется для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе, что обеспечивает достаточно быструю диффузию препарата в клетки тканей [33].

Применение ЦД в комплексе с лекарственными субстанциями на слизистой оболочке рассматривается как безопасное в широком диапазоне концентраций. В назальных лекарственных формах наиболее широкое применение нашел метилированный β -ЦД, как наиболее эффективный из производных β -ЦД [36]. Однако в случае использования метилированных производных ЦД концентрация и время воздействия долж-

ны контролироваться, поскольку имеются данные о том, что применение 5% раствора произвольно метилированного β -ЦД при длительном воздействии вызывает некоторые морфологические изменения эпителия носовой полости [37]. Исследования на модели культур клеток слизистой оболочки носовой полости человека 10% раствора диметил- β -ЦД-производного показали необратимые изменения в частоте цилиарных мерцаний [36], что снижает защиту нижних дыхательных путей: микроорганизмы задерживаются на поверхности слизистой, инфицируют клетки и вызывают или усугубляют воспаление.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Особенность глаза состоит в том, что его конъюнктивна обильно снабжена капиллярами, через которые лекарственные вещества легко всасываются в кровь. Главным образом во избежание раздражения лекарственные вещества должны быть растворимы в слезных жидкостях. В то же время они должны быть в некоторой степени липофильны, для того чтобы преодолеть эпителий роговицы. Другими словами, лекарственное вещество должно быть и гидрофильно и гидрофобно [38]. Непрерывная секреция слезной жидкости добавляет к этому еще и лимитированное время контакта лекарственного вещества с поверхностью глаза, что также снижает биодоступность, особенно в случае применения растворов с низкой вязкостью. Вследствие этого на поверхности глаза адсорбируется менее 5% лекарственного вещества [39]. Для решения этой проблемы в лекарственных формах используются различные вспомогательные вещества, которые могут снижать барьерную функцию глаза (например, бензалкония хлорид или др. сурфактанты), позволяя проникнуть лекарственным веществам или увеличивая время контакта лекарственного вещества с поверхностью глаза (то есть увеличивая вязкость с помощью водорастворимых полимеров) [40]. Для увеличения биодоступности лекарственных веществ были разработаны лекарственные формы в виде гидрогелей, микроэмульсий и липосом [41]. Однако такие лекарственные формы не стали высоко востребованными ввиду высокой вероятности побочных действий (таких как нечеткость зрения и местное раздражение) и низкой стабильности [42]. ЦД в последнее время стали востребованы и в офтальмологии, поскольку в отличие от других вспомогательных веществ ЦД способны увеличить биодоступность лекарственных веществ, не влияя на барьерные функции глаза и существенно не увеличивая вязкость водных растворов лекарственных форм [43]. ЦД сохраняют в своей внутренней полости молекулы гидрофобных лекарственных веществ, доставляя их к поверхности мембраны, где они выделяются из полости ЦД в липофильную мембрану.

Таким образом, ЦД делают возможным применение в виде глазных капель целого ряда лекарственных веществ, которые ранее не были доступны в такой лекарственной форме или же их применение было затруднительно. Стероидные лекарственные вещества, в том числе кортикостероиды, являются хорошим примером таких лекарственных веществ. Эти лекарственные вещества были доступны в виде суспензий, что ограничивало их концентрацию и биодоступность.

В исследовании [44] была получена рецептура глазных капель, содержащих 1% раствор гидрокортизона в комплексе с гидроксипропил- β -ЦД, и было показано, что биодоступность гидрокортизона увеличивается на 55%.

Исследовательской группой [45] была получена рецептура глазных капель, содержащая 0,32–1,3% дексаметазона в виде комплекса с гидроксипропил- β -ЦД. Полученную рецептуру сравнили с уже имеющимся на рынке лекарственным препаратом, содержащим 0,1% дексаметазон в виде суспензии (Maxidex®) для закапывания глаз. В результате были получены данные, подтверждающие увеличение биодоступности лекарственного вещества. Концентрация дексаметазона в слезных жидкостях, достигнутая при применении дексаметазона в виде комплекса с гидроксипропил- β -ЦД, была выше в 2,6 раза по сравнению с лекарственным препаратом Maxidex®. Кроме того, через 4 ч после введения лекарственного препарата Maxidex® концентрация дексаметазона в слезных жидкостях еще была практически равна нулю, в то время как при введении дексаметазона в виде комплекса с гидроксипропил- β -ЦД концентрация активного вещества уже достигла 100 нг/мл.

В работе [46] была разработана рецептура глазных капель, содержащих метазоламид. Метазоламид – эффективное лекарственное средство для лечения глаукомы, долгое время из-за низкой растворимости в воде применялся исключительно перорально. Авторами была разработана рецептура глазных капель, которая демонстрировала снижение на 14% внутриглазного давления. Разработанная рецептура содержала 1% метазоламида, 23% гидроксипропил- β -ЦД, 0,1% гидроксиметилцеллюлозы, 0,01% бензалкония хлорида и 0,05% ЭДТА.

Исследовательской группой [47] была разработана рецептура глазных капель, содержащих 0,5% цилостазола, которая показала свою эффективность для лечения глаукомы путем снижения внутриглазного давления.

В работе [48] была разработана рецептура глазных капель, содержащих ципрофлоксацин, используемый для лечения инфекционных заболеваний глаз. Ципрофлоксацин практически нерастворим в

воде, неустойчив при воздействии света. Авторами было продемонстрировано увеличение растворимости, биодоступности и стабильности ципрофлоксацина в виде глазных капель при получении комплекса с гидроксипропил- β -ЦД. Кроме того, было показано, что эти свойства можно оптимизировать добавлением водорастворимого полимера, такого как поливинилпирролидон или гидроксиметицеллюлоза. Эта рецептура содержит: 0,2% ципрофлоксацина, 20% гидроксипропил- β -ЦД, 0,1% поливинилпирролидона или гидроксиметицеллюлозы, 0,01% бензалкония хлорида и 0,05% ЭДТА.

Природные ЦД в целом рассматриваются как не вызывающие раздражения кожи, глаз и слизистой оболочки. Среди производных ЦД гидроксипропил- β -ЦД рассматривается как безопасный и не раздражающий слизистую глаза ЦД, в то время как метилированный β -ЦД может вызывать раздражение глаз [49].

Большой интерес вызывают исследования, касающиеся разработки рецептуры глазных капель, содержащих комплекс дисульфирама (DSF) с гидроксипропил- β -ЦД. Исследовательской группой [50] было показано применение этой лекарственной формы для лечения катаракты. DSF выступает в качестве антиоксиданта: он устраняет действие гидроксильных радикалов, которые нарушают гомеостаз хрусталика, приводя к разрушению белков хрусталика и в конечном итоге его помутнению. Поскольку DSF практически нерастворим в воде (0,2 мг в 100 мл при 38 °C), неустойчив в нейтральных водных средах и не способен проникать через роговицу глаза, его применение в офтальмологии представлялось затруднительным. По результатам исследований [50] было доказано, что введение капель, содержащих 0,25–0,50% дисульфирама, 3,0–5,0% гидроксипропил- β -ЦД и 0,1% гидроксипропилметилцеллюлозы, к 77 дню жизни животных в 1,5–2 раза увеличивает пиксельный показатель прозрачности хрусталика.

Уже имеются данные о возможности создания устойчивой жидкой фармацевтической композиции, содержащей 0,2–0,5 масс.% дисульфирама, растворенного в водной фазе за счет образования комплекса включения с 0,5–2,0 масс.% гидроксипропил- β -ЦД, и 0,2–0,5 масс.% таурина [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тем не менее существует потребность в новых эффективных и безопасных офтальмологических препаратах, которые могли бы обладать большей фармакологической активностью. Таким образом, можно с уверенностью заключить, что эпоха ЦД еще только начинается.

Но стоит заметить, что в некоторых случаях применение ЦД в качестве вспомогательных веществ, увеличивающих растворимость лекарственных веществ, для разработки новых лекарственных форм экономически нецелесообразно: когда стоимость лекарственных веществ значительно ниже стоимости ЦД; когда лекарственные вещества уже долгое время выпускаются на рынке в виде твердых или других лекарственных форм.

Результаты работы получены в рамках Государственного задания Минобрнауки Российской Федерации № 2014/114, код проекта 507 и при поддержке гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ России (НШ-7946.2016.11.).

ЛИТЕРАТУРА

1. А.В. Душкин, Л.П. Сунцова, С.С. Халиков. Механохимическая технология растворимости лекарственных веществ // *Pharmaceutical sciences*. 2013. № 1. С. 448–457.
2. T. Loftsson, D. Duchene, Cyclodextrins and their applications // *International Journal of Pharmaceutics*. 2007. № 329. P. 1–11.
3. H. Dodziuk. Cyclodextrins and their complexes. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2006. 489 p.
4. Н.Г. Гулюк, Т.С. Пучкова, Д.М. Пихало, В.А. Гулакова. Исследование кинетики кислотного и ферментативного гидролиза циклодекстринов // *Пищевая и перерабатывающая промышленность*. 2010. № 12. С. 67.
5. E.M. Martin Del Valle. Cyclodextrins and their uses: a review // *Process Biochemistry*. 2004. № 39. P. 1033–1046.
6. О.А. Иноземцева. Физико-химические свойства монослоев и пленок Ленгмюра – Блоджетт силилированных бромсодержащих производных β -циклодекстрина: дис. ... к. хим. н. – Саратов: СГУ, 2006. 151 с.
7. G. Castronuovo, M. Niccoli, Thermodynamics of inclusion complexes of natural and modified cyclodextrins with acetylsalicylic acid and ibuprofen in aqueous solution at 298 K // *Thermochimica Acta*. 2013. № 557. P. 44–49.
8. C. Krzysztof, K. Centkowska. Use of cyclodextrins in topical formulations: Practical aspects // *European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutics*. 2008. № 68. P. 467–478.
9. K. Hussein, M. Turk, M.A. Wahl. Comparative Evaluation of Ibuprofen/ β -Cyclodextrin Complexes Obtained by Supercritical Carbon Dioxide and Other

- Conventional Methods // Pharmaceutical Research. 2007. V. 24. № 3. P. 585–592.
10. A. Bounaceur, E. Rodier. Study of the maturation of a Ketoprofen/ β -cyclodextrin complex // Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2010. V. 2(3). P.171–183.
11. S.R.S. Rudrangi, W. Kaialy, M.U. Ghorri, V. Trivedi, M.J. Snowden, B.D. Alexander. Solid-state flurbiprofen and methyl- β -cyclodextrin inclusion complexes prepared using a single-step, organic solvent-free supercritical fluid process // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2016. V. 104. P. 164–170. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.04.024> (дата обращения 15.07.2016).
12. Патент US 4228160 A. Inclusion complex of cyclodextrin and Indomethacin and a process for the preparation thereof, method of use and pharmaceutical composition / L.J. Penkler, M.D. Bodley. – № 95/001152; filing 22.05.95; publ. 07.12.95.
13. Патент US № 5472954 A. Cyclodextrin complexation / T. Loftsson. – № 07/912853; filing 07.14.1992; publ. 06.28.1994.
14. H. Yano, F. Hirayama, M. Kamada, H. Arima, K. Uekama. Colon-specific delivery of prednisolone-appended α -cyclodextrin conjugate: alleviation of systemic side effect after oral administration // J. Cont. Rel. 2002. V. 79. № 1–3. P. 103–112.
15. Патент US № 6699849. Cyclodextrin complexes of benzodiazepines / T. Loftsson, M. Masson, E. Stefansson. – № 09/250185; filing 02.16.1999; publ. 03.02.2004.
16. I. Kacso, G. Borodi, S. I. Farcas, I. Bratu. Inclusion compound of vitamin B13 in β -Cyclodextrin // J. Phys.: Conference Series. 2009. V. 182. P. 1–5.
17. K. Uekama, T. Fujinaga, F. Hirayama. Improvement of the oral bioavailability of digitalis glycosides by cyclodextrin complexation // Pharmaceutical Science. 1983. № 72. P. 1338–1341.
18. Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada. Interaction of tri-O-methyl- β -cyclodextrin with drugs // J. Incl. Phenom. 1984. № 2. P. 523–531.
19. J.J. Berzas Nevado, J.A. Murillo Pulgarin, M.A. Gomez Laguna. Spectrofluorometric study of the β -cyclodextrin: vitamin K₃ complex and determination of vitamin K₃ // Talanta. 2001. № 53. P. 951–959.
20. L.A. Belyakova, A.M. Varvarin, D.Yu. Lyashenko, O.V. Khora, E.I. Oranskaya. Complexation in a β -cyclodextrin-salicylic acid system // Colloid Journal. 2007. V. 69. № 5. P. 546–551.
21. K. Uekama, M. Otagiri, K. Tasaki, A. Sugii. Improvement of oral bioavailability of Prednisolone by β -cyclodextrin complexation in humans // J. Pharm. Dyn. 1993. № 6. P. 124–127.
22. T. Vila-Jato, J. Blanco. Spirolactone/ β -cyclodextrine complex: oral bioavailability in humans // Acta Pharmaceutical Technology. 1998. № 32. P. 82–85.
23. K. Uekama, K. Udo, T. Irie. Improvement of dissolution and absorption characteristics of indomethacin by water soluble α -cyclodextrine-epichlorohydrin polymer // Acta Pharm. Suec. 1987. № 24. P. 27–36.
24. J. Pitha, S.M. Harmau, M.E. Michel. Hydrophilic cyclodextrin derivatives enable effective oral administration of steroidal hormones // J. Pharm. Sci. 1996. № 75. P. 165–167.
25. H. Beraldo, R.D. Sinisterra, L.R. Vieira, M.C. Doretto. An effective anticonvulsant prepared following a host-guest strategy that uses hydroxypropyl- β -cyclodextrin and benzaldehyde semicarbazone // Biochem Biophys Res Commun. 2002. № 296. P. 241–246.
26. K. Nishimura, R. Hidaka, F. Hirayama, H. Arima, K. Uekama. Improvement of dispersion and release properties of nifedipine in suppositories by complexation with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin // Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. 2006. № 56. P. 85–88.
27. M. Otagiri, T. Imai. Improvements to some pharmaceutical properties of flurbiprofen by β - and γ -cyclodextrin complexations // Acta Pharm. Suec. 1993. № 20. P. 1–10.
28. K. Kikuchi, F. Hirayama. Improvement of oral and rectal bioavailabilities of carmofer by methylated- β -cyclodextrin complexation // International Journal of Pharmaceutics. 1997. № 39. P. 191–198.
29. L. Szente, I. Apostol, J. Szejtli. Suppositories containing cyclodextrin complexes // Pharmazie. 1995. № 40. P. 406–407.
30. B. Malaekhe-Nikouei, S.A.S. Tabassi, G. Gerayeli, M.A. Salmani, A. Gholamzadeh. The effect of cyclodextrin mixtures on aqueous solubility of beclomethasone dipropionate // Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. 2012. V. 72. I. 3. P. 383–387.
31. R. Challa, A. Ahuja, J. Ali. Cyclodextrins in drug delivery: an update review // Pharmaceutical Science Technology. 2005. V. 6. № 2. P. 329–357.
32. T. Loftsson, D. Duchêne. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications // International Journal of Pharmaceutics. 2007. V. 329. I. 1–2. P. 1–11.

33. А.В. Астахова, Н.Б. Демина. Современные технологии лекарственных форм: получение, исследование и применение комплексов включения лекарственных веществ с циклодекстринами (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2004. Т. 38. № 2. С. 46–49.
34. S.V. Kurkov, D.E. Madden, D. Carr, T. Loftsson. The Effect of Parenterally Administered Cyclodextrins on the Pharmacokinetics of Coadministered Drugs // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2012. V. 101. Issue 12. P. 4367–4668.
35. S. Baboota, R. Khanna, S.P. Agarwal. Cyclodextrins in Drug Delivery Systems: An update // Pharmaceutical Information. 2003. № 58. P. 73–74.
36. W. Leng, L. Qin, X. Tang. Chitosan and Randomly Methylated β -cyclodextrin Combined to Enhance the Absorption and Elevate the Bioavailability of Estradiol Intranasally: in situ and in vivo Studies // The Journal of American Science. 2006. V. 2(1). P. 61–66.
37. M.E. Brewster, T. Loftsson. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers // Advanced Drug Delivery Reviews. 2007. V. 59. I. 7. P. 645–666.
38. E. Stefánsson, T. Loftsson. Cyclodextrins in eye drop formulations // Journal Incl. Phenom. Macroc. Chem. 2002. № 44. P. 23–27.
39. T. Loftsson, P. Jarho, M. Másson, T. Järvinen. Cyclodextrins in drug delivery // Expert Opinion on Drug Delivery. 2005. V. 2. I. 2. P. 335–351.
40. T. Loftsson, S.D. Sigfússon, H.H. Sigurðsson, M. Másson. The effects of cyclodextrins on topical delivery of hydrocortisone: the aqueous diffusion layer // STP Pharma Sci. 2003. № 13. P. 125–131.
41. K. Ravindra Reddy, M. Ravi Shankar Yadav, P. Sabitha Reddy. Preparation and evaluation of Aceclofenac ophthalmic in-situ gels // Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences. 2011. V. 1. № 2. P. 289–298.
42. E. Stefánsson, S. Thorisdóttir, O.G. Gudmundsson, T. Loftsson, H. Fridriksdóttir, J.K. Kristinsson. HP β CD in eye drops: evaluation of artificial tear-drops in human patients // Proceedings of the 8th International Cyclodextrins Symposium (J. Szejtli and L. Szenté, Eds.). – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. 1996. P. 391–394.
43. M. Masson, T. Loftsson, H. Fridriksdóttir, D.S. Petersen. Complexation of drug compounds with ionic and ionic cyclodextrins // Proceedings of the 8th International Cyclodextrins Symposium (J. Szejtli and L. Szenté, Eds.). – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. 1996. P. 365–368.
44. A.R. Bary, I.G. Tucker, N.M. Davies. Considerations in the use of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in the formulation of aqueous ophthalmic solutions of hydrocortisone // Eur. J. Pharm Biopharm. 2000. V. 50(2). P. 237–244.
45. T. Loftsson, E. Stefánsson. Cyclodextrin enhanced topical delivery of corticosteroids to the eye // Acta Ophthalmol. Scand. 2002. № 80. P. 144–150.
46. E. Gudmundsdóttir, E. Stefánsson, G. Bjarnadóttir, J.F. Sigurjonsdóttir, G. Gudmundsdóttir, M. Masson, T. Loftsson. Methazolamide 1% in cyclodextrin solution lowers IOP in ocular hypertensive humans // Inv. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000. V. 41(11). P. 3552–3554.
47. N. Nagai, Y. Ito, N. Okamoto. Preparation of ophthalmic formulations containing ciltastazol as an anti-glaucoma agent and improvement in its permeability through the rabbit cornea // J. Oleo Science. 2010. V. 59(8). P. 423–430.
48. A. Bozkir, Z. Denli. Effect of hydroxypropyl- β -cyclodextrin on the solubility, stability and *in vitro* release of ciprofloxacin for ocular drug delivery // Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug research. 2012. V. 69 (4). P. 719–724.
49. T. Jansen, B. Xhonneux, J. Mesens, M. Borgers. Beta-cyclodextrins as vehicles in eye-drop formulation: an evaluation of their effects on rabbit corneal epithelium // Lens Eye Toxicity Res. 1990. № 7. P. 459–468.
50. N. Nagai, Y. Ito, N. Takeuchi. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic evaluation of the anti-cataract effect of drops containing Disulfiram and low-substituted methylcellulose using ICR/f rats as a hereditary cataract model // Biol. Pharm. Bull. 2012. V. 35(2). P. 239–245.
51. Патент РФ № 2485939. Офтальмологический препарат в виде глазных капель, содержащий дисульфирам и таурин / С.А. Кедик, Е.И. Ярцев, А.В. Панов, В.В. Суслов, И.В. Сакаева. – № 2012125357/15; заявл. 19.06.2012; опубл. 27.06.2013.