

NANOSTRUCTURILE PE BAZĂ DE CICLODEXTRINE ÎN TEHNOLOGIA MEDICAMENTELOR

Veaceslav BOLDESCU

Catedra Chimie Industrială și Ecologică

One of the main problems of the contemporary pharmaceutical technology is release of drugs into the environment. Consequently, resistance of target cells towards these medicines develops. In order to reduce the amount of pharmaceuticals released into the environment and to enhance their pharmacokinetics, the use of nanostructures on the bases of cyclodextrins has been proposed. Cyclodextrins are cyclic torus-shaped molecules with a hydrophilic outer surface and a hydrophobic central cavity that can accommodate a variety of drug entities. Different technologies have been designed for drug-cyclodextrin encapsulation: physical mixture, kneading, co-precipitation, co-evaporation, lyophilization. The efficiency of these technologies in the inclusion complexes preparation is discussed in this paper.

Introducere

Actualmente, una dintre problemele principale ale tehnologiei medicamentelor chimioterapice este legată de pătrunderea acestora în mediul înconjurător și ca una dintre consecințele principale ale acestui proces este creșterea rezistenței celulelor-țintă față de aceste preparate [1,2].

Dintre posibilitățile de minimizare a pătrunderii substanțelor medicamentoase în mediul înconjurător este de menționat mărirea biodisponibilității acestora și, respectiv, micșorarea dozei terapeutice, în același timp, în concentrații optime, fiind benefice pentru organismul uman.

Multe substanțe biologice active, folosite ca principii active în fabricarea preparatelor farmaceutice, deseori sunt caracterizate prin valori scăzute ale umectabilității, solubilității și vitezei de dizolvare. Aceste caracteristici afectează, în primul rând, biodisponibilitatea medicamentului în cazul în care acesta nu este administrat sistematic. De exemplu, medicamentele, administrate pe cale orală sau rectală, sunt absorbite de către mucoasa gastrointestinală destul de lent și cu viteze diferite; prin urmare, concentrația lor în sânge variază, ceea ce joacă un rol foarte important în instalarea efectului terapeutic. Ca rezultat al concentrației oscilante a principiului activ în sânge, se observă, pe de o parte, efectul terapeutic redus, și, pe de altă parte, manifestarea unor efecte adverse, cum este iritarea mucoasei în cazul principiilor active acide, fiind consecința contactului prelungit al substanței greu solubile cu aceasta. Solubilitatea este, de asemenea, o condiție necesară în cazul preparării formelor farmaceutice lichide pentru injecții sau colire.

Abilitatea substanței chimice de a interacționa cu apa depinde în mare măsură de natura ei chimică și de caracteristicile fizico-chimice ale acesteia, cum sunt structura cristalină sau amorfă și mărimea particulelor substanței.

Cel mai des utilizate metode de obținere a medicamentelor, cu solubilitate înaltă, în industria farmaceutică sunt: obținerea sărurilor principiilor active și micronizarea particulelor substanțelor medicamentoase. Însă, acestea nu duc în toate cazurile la creșterea solubilității, deși, în unele cazuri, crește viteza de dizolvare.

Un rol semnificativ în dezvoltarea tehnologiei preparatelor farmaceutice cu biodisponibilitate înaltă aparține tehnologiilor de obținere a compușilor complecși de incluziune (clatrati) ai substanțelor medicamentoase cu ciclodextrinele.

Printre avantajele utilizării ciclodextrinelor pot fi menționate următoarele:

- ✓ sunt produse seminaturale, obținute din materie primă regenerabilă (amidon) prin conversie enzimatică, tehnologie relativ simplă și prietenoasă mediului înconjurător;
- ✓ sunt fabricate în cantități mari (mii de tone pe an);
- ✓ sunt accesibile din punct de vedere economic pentru folosire în cantități industriale în diferite scopuri;
- ✓ prin formarea compușilor complecși pot fi modificate esențial proprietățile importante ale moleculelor-gază;
- ✓ toxicitatea lor este redusă și poate fi eliminată prin obținerea derivaților și selectarea pentru diferite scopuri a ciclodextrinelor (CD) corespunzătoare;
- ✓ sunt cu succes aplicate la nivelul industriilor alimentare, cosmetice, farmaceutice și ca locțiitori ai plasmei sanguine.

Proprietățile moleculare ale ciclodextrinelor

Ciclodextrinele reprezintă o grupă de oligozaharide ciclice de proveniență naturală care se formează prin ciclizarea enzimatică a amidonului cu ajutorul unei grupe de amilaze, numite glicoziltransferază. Ciclodextrinele sunt compuse din șase, șapte sau opt fragmente de α -D-glucopiranoză care sunt unite între ele prin intermediul unor legături de tip maltozic (1,4- α). În dependență de numărul acestor fragmente, se cunosc 3 tipuri de CD: α -CD, β -CD și γ -CD (a se vedea Tabelul).

Tabel

Parametrii moleculari ai ciclodextrinelor [3]

Parametrul	α -CD	β -CD	γ -CD
Numărul fragmentelor de glucoză	6	7	8
Masa moleculară (g/mol)	973	1135	1297
Diametrul cavității (nm)	0,47-0,53	0,60-0,66	0,75-0,83
Diametrul periferiei externe (nm)	1,46 \pm 0,04	1,54 \pm 0,04	1,75 \pm 0,04
Înălțimea torului (nm)	0,79 \pm 0,01	0,79 \pm 0,01	0,79 \pm 0,01
Volumul aproximativ al cavității (ml/mol)	104	157	256
Solubilitatea în apă (g/100 ml, 25°C)	14,5	1,85	23,2
$[\alpha]_D$, 25°C	150 \pm 0,5	162,5 \pm 0,5	177,4 \pm 0,5

Ciclodextrinele sunt stabile în soluții bazice, iar prin hidroliza acidă degradează cu formarea de produse inofensive din punctul de vedere al toxicologiei. De asemenea, la CD se observă o rezistență bună la iradiere cu raze UV sau IR și stabilitatea termică până la 270°C.

Ca rezultat al conformației 4C_1 a fragmentelor glucopiranozice, toate grupele hidroxil secundare sunt situate pe o parte a torului ciclodextrinic și, respectiv, pe altă parte – toate grupele hidroxil primare. Astfel, în interiorul acestei structuri se formează o cavitate cu diametrul de 0,5-0,9 nm, în care prin abundența grupărilor hidroxilice cu electronii liberi de la atomii de oxigen în lungul moleculei se creează o densitate electronică excesivă, ceea ce îi predă caracteristicile bazelor de tip Lewis. De asemenea, datorită lipsei rotației libere la legăturile dintre fragmente glucopiranozice, moleculele ciclodextrinelor nu posedă structură spațială ideal cilindrică, ci conică.

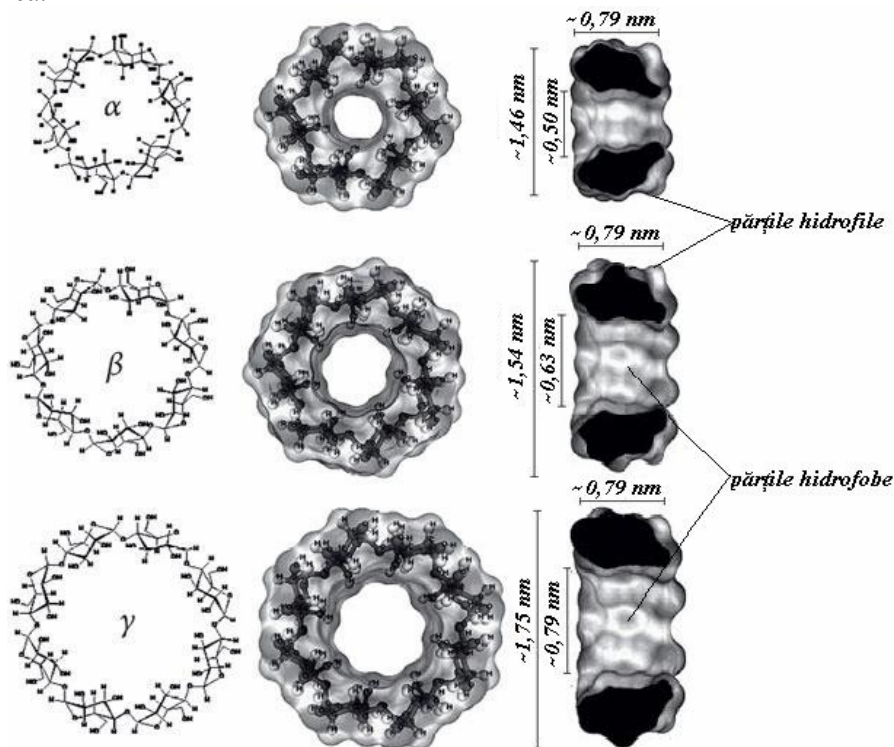


Fig.1. Structurile ciclodextrinelor naturale.

Grupa C-2-OH a unui fragment piranozic poate forma legătura de hidrogen cu grupa C-3-OH a fragmentului învecinat. Astfel, în molecula CD se formează centura secundară formată de aceste legături și, datorită acestui fapt, β -CD posedă cea mai rigidă structură din CD utilizate cel mai frecvent. Alte motive, din care β -CD este cea mai utilizată ciclodextrină, sunt: dimensiuni ale cavității adecvate pentru formarea compușilor complecși cu o mare varietate de medicamente (comparativ cu aceleași ale α -CD), accesibilitatea (conform prețurilor angro în anul 2005, un kg de β -CD costa \$5, un kg de α -CD – \$45, iar un kg de γ -CD – \$80).

Compușii complecși ai ciclodextrinelor în tehnologia medicamentelor

În soluție apoasă cavitatea hidrofobă a CD este ocupată cu moleculele apei, care se află în stare energetică nefavorabilă datorită interacțiunilor de tip nepolar-polar și, de aceea, pot fi ușor substituite cu orice moleculă-oaspete cu polaritate mai mică. Ca rezultat, CD poate forma compuși complecși de incluziune cu diferite substanțe chimice, comportarea acestor substanțe devenind considerabil modificată. Fiind inclusă în cavitatea CD, molecula substanței medicamentoase poate fi substituită ulterior cu orice altă moleculă-oaspete potrivită (cum pot fi lipidele alimentare sau sărurile biliare din tractul gastrointestinal), sau, în cazul în care complexul se află în apropiere de membrana biologică lipofilă (ca membrană mucoasă a tractului digestiv), moleculă-oaspete poate fi transferată pe matricea față de care posedă o afinitate mai avansată.

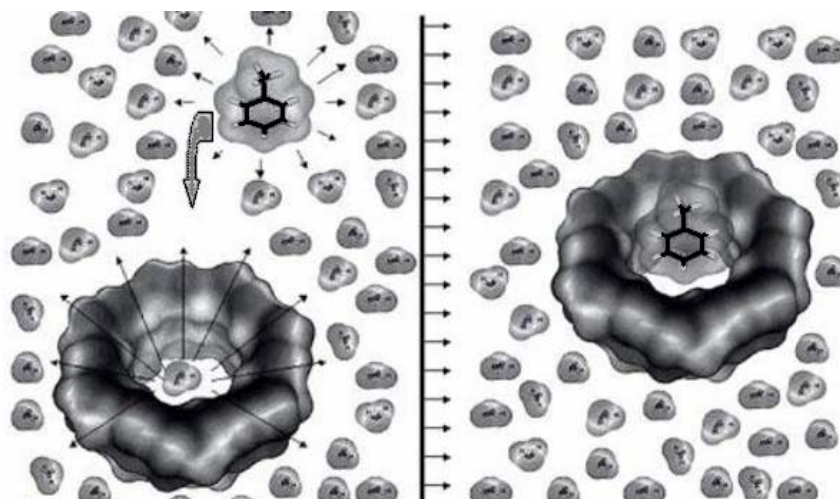


Fig.2. Reprezentarea schematică a procesului de formare a compusului complex de incluziune între stăpân (CD) și oaspete (toluenul).

Prin aceasta, CD și-au găsit domenii importante de aplicare nu doar în sinteza organică fină, dar și în industria farmaceutică. Procesul de formare a compusului complex de incluziune cu substanța medicamentoasă de obicei contribuie la:

✓ **creșterea ratei de dizolvare și limitei de solubilitate** (de obicei, de 10-1000 de ori). Ca urmare, crește biodisponibilitatea; crește vârful concentrației plasmatice a medicamentului (C_{max}) și aria de sub curba variației în timp a concentrației plasmatice (AUC_{0-24}); scade timpul de atingere a vârfului concentrației plasmatice a medicamentului (T_{max}). Ca exemplu, la compararea parametrilor farmacocinetici ai spiro lactonei micronizate (SP_{mic}) și spiro lactonei incluse în β -CD ($SP-\beta$ -CD), după administrarea orală la oameni sub formă de capsule, au fost observate următoarele corelații: AUC_{0-24} a fost egală cu 1,88 și 3,90 $mg \times l/h$, respectiv pentru SP_{mic} și $SP-\beta$ -CD, iar biodisponibilitatea medie relativă a $SP-\beta$ -CD, comparativ cu cea a SP_{mic} , a constituit 233%. Parametrii farmacocinetici mai buni au fost observați și la compusul complex dipiridamol- β -CD, comparativ cu dipiridamol la administrarea orală de către pacienți sub formă de capsule. Rezultate pozitive au mai fost detectate la administrarea orală a compușilor complecși ai hidroxipropil- β -ciclodextrinei cu azoli antifungici la șoareci și la administrarea oculară la iepuri și la oameni a antiinflamatorului steroid dexametazon în compus complex cu γ -ciclodextrină și metilciclodextrină.

Solubilitatea crescută face posibilă obținerea formelor farmaceutice parenterale sau oculare ale medicamentelor greu solubile sau insolubile. Așadar, a fost elaborată forma parenterală a blocantului H^+/K^+ -ATPazei, utilizat la tratamentul antiulceros, omeprazol. Solubilizarea omeprazolului s-a arătat a fi eficientă în soluția

amoniacală de hidroxipropil- β -ciclodextrină 40%. Pentru prepararea formelor parenterale ale tranchilizanților, diazepamului și lorazepamului, conform altor studii efectuate de Holvoet și colab. [4], au fost folosite HP- β -CD și SBE- β -CD;

✓ **creșterea stabilității substanțelor medicamentoase** incluse în complex față de diferiți factori externi. De exemplu, Maffeo și colab. [5] au reușit să stabilizeze penicilinele semisintetice față de lactamaze prin formarea compușilor complecși cu γ -ciclodextrine în experimente *in vitro*. Faptul stabilizării poate fi explicat atât prin protejarea moleculei penicilinei de către molecula CD, cât și de posibilitatea formării compusului complex de incluziune al fermentului și a CD. β -CD a fost folosită în mai multe studii pentru stabilizarea vitaminei B₁₂ față de fotodistrugere și a vitaminei D₃ față de fotodegradare și degradare termică. Prostaglandinele PGE1 și D2 pot fi stabilizate prin formarea compușilor complecși cu α -CD și β -CD, respectiv. Uekama și colab. [6] au obținut rezultate bune privind stabilizarea analogului PGE1 în soluții cu pH neutru sau alcalin prin formarea compusului complex cu eterul sulfobutilic al β -CD. În acest caz, efectul stabilizator este explicat prin repulsie electrostatică dintre sarcina negativă a radicalilor sulfobutil și anionii hidroxil încărcăți la fel negativ, care catalizează procesele de degradare.

Backensfeld și colab. [7] au depistat că efectul stabilizator asupra indometacinei în cazul hidrolizei se schimbă în funcție de natura CD în care este inclusă molecula medicamentului. Astfel, se observă efectul stabilizant mai pronunțat la β -CD cu grupele hidroxil substituie cu radicalii lipofili, în comparație cu β -CD cu substituenți hidrofilii. În afară de aceasta, s-a mai observat că creșterea numărului grupelor hidroxil substituie duce la accentuarea efectului stabilizant. Pentru stabilizarea coloranților lipofili naturali, β -carotinei și curcuminei, Szente și colab. [8] propun obținerea compușilor complecși cu β -CD metilată. Un alt colorant și antioxidant puternic din tomate, licopina, poate fi stabilizat și solubilizat prin formarea clatraturii cu γ -CD. În loc de substanțe tensioactive pentru stabilizarea emulsiilor pot fi utilizate, de asemenea, ciclodextrinele.

✓ **reducerea sau prevenirea proprietăților iritante** față de tunică mucoasă a stomacului și a conjunctivei. Astfel, iritarea gastrică mult mai redusă a fost observată la compusul complex al medicamentului antiinflamator, naproxen, cu β -CD, studiat pe șobolani. Un alt antiinflamator, piroxicam, la fel are proprietăți mai puțin iritante în experimente cu șobolani, fiind inclus în compus complex cu HP- β -CD. Pentru reducerea efectului iritant al diclofenacului a fost propusă obținerea clatraturii cu γ -CD (patentul US 006071964) [9];

✓ **prevenirea interacțiunilor dintre substanțe medicamentoase și substanțe auxiliare** în forme farmaceutice. Există principii active ce stabilesc între ele efecte de sinergism, fie de antagonism. Fiind „încapsulate” în cavitățile ciclodextrinelor, aceasta diminuează interacția lor pronunțată antagonistă sau, în cazul sinergismului, la fel duce la diminuarea creșterii fie a dozei (concentrației) de principiu activ, prin cumulare, și/sau a excitabilității membranelor biologice.

✓ **prevenirea dezvoltării microorganismelor patogene** în preparate. De exemplu, SBE- β -CD este propusă pentru utilizare ca un conservant, care reduce activitatea apei în preparate, prevenind astfel dezvoltarea microorganismelor patogene (patentul US2005164986) [10];

✓ **solidificarea și obținerea pulberilor** sau produselor microcristaline din substanțe medicamentoase lichide sau uleioase. Astfel de preparate sunt formele solide ale acidului γ -linoleic și ale uleiului de pește;

✓ **mascarea gustului și mirosului lor neplăcut**. Se știe că ciclodextrinele au fost propuse pentru mascarea gustului neplăcut al unui preparat antiaritmice, dizopiramid. Pentru obținerea comprimatelor de mestecat de famotidină, folosite pentru diminuarea acidității crescute a sucului gastric, în calitate de agent de mascare a gustului neplăcut a fost propusă β -CD. Eterii sulfoalchili ai β -ciclodextrinei contribuie la mascarea gustului neplăcut ale antidepresantului sertralină, prin formarea compușilor complecși de incluziune cu ultimul.

Pentru mascarea gustului și mirosului neplăcut al preparatelor bactericide intestinale de natură fenolică, acestea sunt la fel preparate cu adăugarea β -CD.

Unul dintre neajunsurile principale ale ciclodextrinelor naturale este solubilitatea lor scăzută în apă. De exemplu, în 100 ml apă la temperatura camerei se dizolvă doar 1,85 g β -CD. Solubilitatea mică poate fi explicată prin existența legăturilor intermoleculare puternice în rețeaua cristalină a ciclodextrinelor.

Substituirea grupelor hidroxil chiar cu fragmente hidrofobe (de exemplu, grupele metoxi) duce la creșterea solubilității β -ciclodextrinelor în apă. Din cauza că aceste procedee deseori duc la obținerea unui număr mare de izomeri, ciclodextrinele substituie reprezintă unele amestecuri amorfe. Astfel, amestecuri de izomeri ale 2-hidroxipropil- β -ciclodextrinei sunt obținute prin tratarea soluției alcaline de β -ciclodextrină cu oxid de propilenă. Ca rezultat, solubilitatea 2-hidroxipropil- β -ciclodextrinei obținute este mai mare de 60 g/100 ml.

Pe de altă parte, numărul grupelor hidroxil substituie și localizarea grupărilor hidroxil libere va avea impact semnificativ asupra proprietăților complexo-formatoare ale ciclodextrinelor.

✓ **prolongarea efectului terapeutic.** Sunt principii active care, în funcție de structura lor chimică, prezența sau absența unor grupe funcționale cu diferite configurații și conformații, au un clearance (procesul de absorbție – eliminare prin metabolizare) mare. Aceasta duce la instalarea și epuizarea destul de repede a efectului terapeutic, ceea ce, în unele cazuri, nu este de dorit. Astfel, utilizarea formei „încapsulate” a principiului activ cu CD oferă posibilitatea de a se prelunge dizolvarea medicamentului; prin urmare, are loc o distribuție mai omogenă în tot organismul și prelungirea efectului terapeutic al medicamentului.

Metode de obținere a compușilor complecși de incluziune cu ciclodextrinele

Cele mai aplicate metode în obținerea compușilor complecși de incluziune ai ciclodextrinelor (CCIC) cu substanțele biologice active sunt: amestecarea, frământarea, coprecipitarea, coevaporarea și liofilizarea.

Amestecarea este cea mai simplă metoda de preparare a unui compus complex de incluziune. Cei doi componenți se cern în prealabil pentru a se obține pulberi fine cu dimensiuni egale ale particulelor. Apoi, componenții se amestecă în raportul stoichiometric corespunzător până la formarea masei omogene.

La nivelul producerii pe scară industrială, pentru obținerea CCIC prin amestecare pot fi utilizate utilaje speciale implicate în procesele de preparare a materiei prime în industria farmaceutică. Astfel, pentru cernere pot fi utilizate ciururi vibratoare cu câmp electromagnetic, cu dezechilibru sau inerțiale. Pentru realizarea procesului de amestecare pot fi folosite malaxoare cu acțiune centrifugă cu con rotitor. Aplicarea acestora permite atingerea unei omogenizări calitative într-un timp scurt, cu un randament bun și cheltuieli minime de energie.

Pentru a obține un randament mai mare, amestecul poate fi supus măcinării vibratoare. Gradul de măcinare care poate fi atins cu mori vibratoare de tip inerțial este foarte mare: diametrul particulelor obținute prin pulverizare uscată atinge 85-5 μm. Durata optimă a procesului de măcinare este cuprinsă între 30 min. și 1 oră, în funcție de frecvența de microvibrație a morii și de densitatea componenților.

În general, în cazul formării unui compus complex de incluziune, deși se pornește de la doi componenți cristalini, produsul rezultat este o substanță amorfă. Gradul de amorficitate poate fi considerat drept factor de evaluare a randamentului procesului de incluziune.

Ca o extindere a metodei precedente poate fi considerată metoda de obținere a CCIC prin **frământare**. Amestecul celor doi componenți se supune măcinării umede prin adăugarea, pe parcursul decurgerii procesului, a unui volum minim de soluție de etanol (raportul etanol-apă = 1:1) în moara vibratoare. Pasta omogenă obținută în rezultatul acestei etape se usucă la temperatura camerei și, dacă este nevoie, se supune unei măcinări uscate. În general, prin intermediul acestei metode se obține un randament de încapsulare mai bun în comparație cu metoda măcinării.

O altă metodă de obținere a CCIC reprezintă **coprecipitarea**. Coprecipitarea presupune prepararea prealabilă a două soluții care au aceeași concentrație molară de substanță activă și ciclodextrină. Avantajul metodei constă în faptul că pentru obținerea celor două soluții se pot utiliza solvenți diferiți. Astfel, în cazul ciclodextrinei solvențul este apă, iar în cazul substanței medicamentoase singura condiție pe care trebuie să o satisfacă solvențul este solubilitatea acestuia în apă.

După ce două soluții sunt preparate, soluția de ciclodextrină se încălzește până la ~55°C și se amestecă cu același volum al soluției de substanță medicamentoasă. Amestecul obținut se supune agitării continue timp de 24 de ore la temperatura camerei până la atingerea echilibrului în sistem. Din cauza entalpiei negative a procesului de formare a compușilor complecși de incluziune cu ciclodextrine, solubilitatea mai mare a substanțelor medicamentoase în soluții cu ciclodextrine se observă anume la temperaturi scăzute.

După precipitarea compusului complex format, soluția se decantează, iar precipitatul obținut se spală, se usucă și se supune măcinării la uscat.

O modificare a metodei de coprecipitare reprezintă **coevaporarea**. În acest caz, ca și în cazul coprecipitării, până la obținerea amestecului lichid la temperatura camerei. După aceasta soluția se filtrează și amestecul de solvenți se îndepărtează lent într-un evaporator rotativ la temperatura de ~55-60°C, reziduul se usucă la temperatura camerei și se supune măcinării uscate.

Una dintre cele mai eficiente și avansate metode de obținere a CCIC este **liofilizarea**. În esență, metoda de liofilizare implică parcurgerea următoarelor etape: dizolvarea componenților, amestecarea lor, agitarea până la atingerea echilibrului în sistem, filtrarea, congelarea amestecului obținut și liofilizarea. Solvențul (sau

amestecul de solvenți) se sublimă sub vid timp de 24 de ore, după care produsul obținut se supune cernerii pentru obținerea unei pulberi omogene.

Deși toate tehnicile descrise pot fi aplicate și la nivelul producerii industriale, acestea deseori includ aplicarea proceselor de lungă durată, cu utilizarea cantităților mari de solvenți. În afară de acestea, procesele descrise nu pot fi efectuate continuu. Un alt obstacol în obținerea CCIC la scară industrială constă în aceea că ciclodextrinele sunt supuse degradării termice, sau caramelizării, ceea ce poate accelera în unele cazuri degradarea „substanței-oaspete” incluse în ele. De aceea, pentru sporirea vitezei procesului de formare a CCIC este periculoasă aplicarea temperaturilor înalte.

Evident că există necesitatea de a aplica metode convenabile de obținere a CCIC la nivelul industrial, care vor fi eficiente din punctul de vedere al duratei de timp și consumului materialelor auxiliare.

Una dintre metodele eficiente ar putea fi tratarea cu microunde a amestecului de substanță medicamentoasă și ciclodextrină. Este cunoscut faptul că substanța ce se află în câmpul electric în prezența microundelor se încălzește datorită polarizării moleculelor individuale din componența ei. Principiul pe care se bazează încălzirea amestecului constă în absorbția energiei de către dipolii permanenți și induși aflați în el. În rezultatul absorbției energiei, moleculele încep să vibreze și fricțiunile lor produc căldura.

Nu toate molecule au structuri favorabile pentru absorbția acestui tip de energie. În general, substanțele polare cu constantele dielectrice mari absorb mai multă energie decât substanțele nepolare. Cu toate acestea, intensitatea vibrației rezultante de asemenea depinde parțial de structura moleculelor (forma, mărimea, legăturile intramoleculare), viscozitatea materialului și temperatură.

Atwater indică în [11] că printre ciclodextrinele naturale α -CD practic nu absorb microundele, iar β -CD și γ -CD sunt susceptibile la frecvența mai mare de 4 GHz, particular în limitele 5-12 GHz cu maximum la aproape 7,5 MHz.

Aplicarea microundelor va contribui la utilizarea mai efektivă a energiei, ceea ce va face tehnologia de obținere a CCIC mai favorabilă din punctul de vedere al protecției mediului înconjurător și reducerii cheltuielilor la întreprinderile de producție.

Concluzii

1. Compuși complecși de incluziune ai substanțelor medicamentoase cu ciclodextrinele posedă proprietăți avantajoase comparativ cu substanțele farmaceutice inițiale.

2. Îmbunătățirea farmacocineticii preparatelor farmaceutice are un impact pozitiv nu numai asupra organismului pacientului, dar și, într-un mod indirect, asupra mediului înconjurător.

3. Tehnologiile de obținere a compușilor complecși de incluziune cu ciclodextrinele pot fi aplicate și la nivel industrial, însă după unele modificări în procesele tehnologice.

4. Cele mai avantajoase metode de obținere a compușilor complecși de incluziune includ tratarea soluției reactante cu microunde și liofilizarea consecutivă a amestecului obținut, însă în fiecare caz concret trebuie să fie analizate și alte metode de obținere a acestora.

Referințe:

1. Boldescu V., Gladchi V. Pătrunderea și transformările chimice ale substanțelor antibacteriene în mediul înconjurător // *Mediul Ambient*. - 2005. - Nr.1 (18). - P.10-14.
2. Daughton C.G. Cradle-to-Cradle Stewardship of Drugs for Minimizing Their Environmental Disposition While Promoting Human Health: I. Rationale for and Avenues toward a Green Pharmacy // *Environmental Health Perspectives*. - 2003. - Vol.111. - No5. - P.757-774.
3. Szejtli J. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry // *Chemical Review* - 1998. - Vol.98. - P.1743-1753.
4. Holvoet C., Heyden Y.V., Plaizier-Vercammen J. Inclusion complexation of lorazepam with different cyclodextrins suitable for parenteral use // *Drug Development and Industrial Pharmacy* - 2005. - Vol.31. - No6. - P.567-575.
5. Maffeo D., Leondiadis L., Mavridis I.M., Yannakopoulou K. Positive effect of natural and negatively charged cyclodextrins on the stabilization of penicillins towards beta-lactamase degradation due to inclusion and external guest-host association. An NMR and MS study // *Org Biomol. Chem*. - 2006. - Vol.4. - No7. - P.1297-1304.
6. Uekama K., Hieda Y., Hirayama F., Arima H., Sudoh M., Yagi A., Terashima H. Stabilizing and solubilizing effects of sulfobutyl ether beta-cyclodextrin on prostaglandin E1 analogue // *Pharm. Res*. - 2001. - Vol.18. - No11. - P.1578-1585.

7. Backensfeld T., Müller B.W., Wiese M., Seydel J.K. Effect of cyclodextrin derivatives on indomethacin stability in aqueous solution // *Pharm. Res.* - 1990. - Vol.7. - No5. - P.484-490.
8. Szenté L., Mikuni K., Hashimoto H. and Szejtli J. Stabilization and Solubilization of Lipophilic Natural Colorants with Cyclodextrins // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* - 1998. - Vol.32. - No1. - P.81-89.
9. Fischer W., Sendl-Lang A. Diclofenac/gamma-cyclodextrin inclusion compounds / Patent number US006071964. United States Patent. 06.06.2000.
10. Mosher G.L., Pipkin J.D., Zimmerer R.O., Fulk C.M., Thompson D.O. Use of sulfoalkyl ether cyclodextrin as a preservative / Patent number US2005164986. European patent office. 28.07.2005;
11. Atwater J.E. Complex permittivity of cyclomaltooligosaccharides (cyclodextrins) over microwave frequencies to 26 GHz // *Carbohydrate Research* – 2000. - No327. - P.219-221.

Prezentat la 17.10.2007