

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТОВ ПРИ СОЗДАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Орлова А.Б., Иванов И.М., Свентицкая А.М., Никифоров А.С.

*ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный
институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации,
195043, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4,
e-mail: gniiivm_15@mil.ru*

Резюме. Циклодекстрины (CD) нашли широкое применение в области создания лекарственных форм препаратов, не обладающих оптимальными физико-химическими и фармацевтическими свойствами (малая водная растворимость, низкая стабильность в растворах, выраженное местнораздражающее действие). Эффективность и целесообразность использования CD в лекарственных формах подтверждается немалым числом разрешенных к клиническому применению лекарственных препаратов на их основе. В обзоре приведены общие сведения о CD и примеры разрешенных препаратов на их основе, охарактеризована их собственная токсичность при разных путях введения. Рассмотрены механизмы снижения местнораздражающего действия препаратов в комплексе с CD. Систематизированы примеры использования CD для создания парентеральных, пероральных, ингаляционных, офтальмологических и интраназальных форм лекарственных препаратов.

Ключевые слова: циклодекстрины, супрамолекулярная система, лекарственная форма, стабильность, местнораздражающее действие, биодоступность, назальная лекарственная форма

**APPLICATION OF CYCLODEXTRINS TO OPTIMIZE THE
PHARMACEUTICAL PROPERTIES OF PREPARATIONS IN THE
CREATION OF DOSAGE FORMS (REVIEW OF LITERATURE)**

Orlova A.B., Ivanov I.M., Sventickaya A.M., Nikiforov A.S.

*FSBI «State Research Testing Institute of Military Medicine» of the Ministry of
Defense of the Russian Federation, 195043, Russia, Saint-Petersburg,
st.Lesoparkovaya, 4,
e-mail: gniiivm_15@mil.ru*

Abstract. Cyclodextrins (CD) have found wide application in the field of creating dosage forms of drugs that do not have optimal physico-chemical and pharmaceutical properties (low aqueous solubility, low stability in solutions, pronounced local irritant effect). The effectiveness and expediency of using TSD in dosage forms is confirmed by a considerable number of medicines approved for clinical use based on them. The review provides general information about CD and examples of approved drugs based on them, characterizes their own toxicity in different routes of administration. The mechanisms of reducing the local irritant effect of drugs in combination with CD are considered. Examples of the use of CD for the creation of parenteral, oral, inhalation, ophthalmic and intranasal forms of medicines are systematized.

Key words: cyclodextrin, supramolecular system, dosage form, stability, local irritant effect, bioavailability, nasal dosage form

Введение. Инкапсуляция физиологически активных веществ (ФАВ) в супрамолекулярные системы хозяин-гость является одним из направлений улучшения физико-химических характеристик исходного соединения. Применение таких систем может увеличить стабильность препарата при хранении в растворе, абсорбцию плохо растворимого вещества и скорость его растворения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), пролонгирование фармакокинетики при парентеральном введении, увеличение биодоступности за счет пенетрирующих свойств носителя в отношении биологических барьеров при других путях введения.

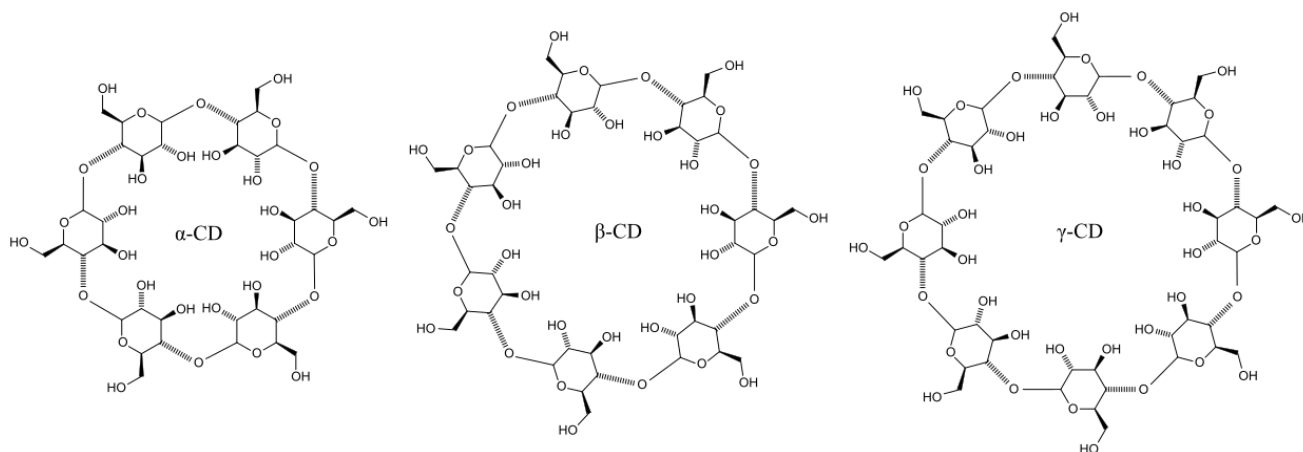
Цель исследования. Провести анализ текущего уровня разработок в области применения CD для коррекции неоптимальных физико-химических свойств активных субстанций при создании их лекарственных форм.

Материалы и методы. В исследовании выполнен обзор публикаций, посвященных физико-химическим свойствам, собственной токсичности, а также применению CD при следующих путях введения: парентеральном, пероральном, ингаляционном, офтальмологическом и интраназальном.

Результаты и их обсуждение.

Общие сведения о CD и примеры коммерчески доступных препаратов в лекарственных формах на их основе

Циклодекстрины считают наиболее изученными и коммерчески доступными представителями супрамолекулярных систем. Это соединения, которые представляют собой циклические олигосахариды, включающие, как правило, от 6 до 8 D-глюкопиранозидных единиц, соединенных 1,4-гликозидными связями, а их форму принято представлять в виде конусообразного тора с двумя торцевыми поверхностями: узкой и широкой. Выделяют три основных представителя данного класса – это α -циклодекстрин (α -CD), β -циклодекстрин (β -CD) и γ -циклодекстрин (γ -CD), содержащие 6, 7 и 8 глюкопиранозидных единиц, соответственно (рисунок 1) [1].

Рисунок 1. Структуры α -, β - и γ - CD

Одной из основных характеристик, которую учитывают при подборе CD к определенному соединению, является размер полости, который должен стерически соответствовать размеру малой молекулы (таблица 1) [2].

Таблица 1.

Основные характеристики полости α -, β - и γ - CD

Параметр	α -CD	β -CD	γ -CD
Число единиц глюкозы	6	7	8
Внешний диаметр тора, А	14,6	15,4	17,5
Центральный диаметр внутренней полости, А	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5 -8,3
Высота тора, А	7,9	7,9	7,9
Объем полости, А ³	174	262	427

Наличие гидроксильных групп в структуре CD определяет возможность получения модифицированных производных с улучшенными фармацевтическими свойствами и тропностью к конкретным химическим классам соединений. Физико-химические свойства производных CD зависят от вида заместителя и степени замещения. Наиболее изученными и применяемыми являются производные α -, β - и γ - CD, включающие следующие группы: метильные (ME-, M-), диметильные- (DM-), полиметирированные (RM-), гидроксипропильные (HP-), а также сульфобутиловый эфир β -CD (SBE₇- β -CD). Метирированные CD доступны в вариантах диметил- β -CD, триметил- β -CD, а также полиметил- β -CD. Так, например, природные циклодекстрины

имеют ограниченную растворимость в воде, поэтому их более гидрофильные производные являются более перспективными кандидатами для создания лекарственных форм на водной основе (таблица 2), в то время как более гидрофобные CD находят применения в системах с замедленным высвобождением активного соединения [3].

Таблица 2.

Растворимость α -, β - и γ - CD и их производных

Циклодекстрин	Растворимость при 25 °С, мг/мл
β -циклодекстрин (β -CD)	18,5
α -циклодекстрин (α -CD)	145
γ -циклодекстрин (γ -CD)	232
диметил- β -циклодекстрин (DM- β -CD)	≥ 500
сульфобутиловый эфир - β -циклодекстрин (SBE- β -CD)	≥ 500
гидроксипропил- γ -циклодекстрин (HP- γ -CD)	≥ 500
гидроксипропил- α -циклодекстрин (HP- α -CD)	≥ 600
гидроксипропил- β -циклодекстрин (HP- β -CD)	≥ 600

Благодаря своим характеристикам, CD могут быть использованы в разработках новых лекарственных средств, а также в оптимизации фармакокинетических свойств уже известных препаратов. На сегодняшний день они входят в состав лекарственных форм большого числа коммерчески доступных препаратов, некоторые из них представлены в таблице 3 [4]. Данные таблицы показывают, что основные производные CD, применяемые в лекарственных формах зарегистрированных препаратов, включают α -CD, β -CD, ГП- β -CD, SBE- β -CD, М- β -CD. Лекарственные препараты представлены парентеральными (раствор для в/в или в/м введения), пероральными (таблетки), ректальными (суппозитории), офтальмологическими и назальными формами, а также наружными средствами (мазь).

Таблица 3.

Фармацевтические препараты, содержащие CD

Препарат (МНН)	Торговое название	Лекарственная форма	Производитель (страна)
α-CD			
Алпростадил	Caverject Dual	в/в раствор	Pfizer (Европа)
Цефотиам	Pansporin T	таблетки	Takeda (Япония)
Лимапрост	Opalmon	таблетки	Ono (Япония)
β-CD			
Цефалоспорин	Meiact	таблетки	Meiji Seika (Япония)
Хлордиазепоксид	Transillium	таблетки	Gador (Аргентина)
Дексаметазон	Glymesason	мазь, таблетки	Fujinaga (Япония)
Йод	Mena-Gargle	раствор	Kyushin (Япония)
Нимесулид	Nimedex	таблетки	Novartis (Европа)
Омепразол	Omebeta	таблетки	Betafarm (Европа)
Пироксикам	Brexin, Flogene, Cicladon	таблетки, суппозитории	Chiesi (Европа); Aché (Бразилия)
НР-β-CD			
Альфаксолон + Цизаприд	Propulsid	суппозитории	Janssen (Европа)
Гидрокортизон	Dexocort	раствор	Actavis (Европа)
Индометацин	Indocid	глазные капли	Chauvin (Европа)
Натриевая соль SBE-β-CD			
Маропитант	Cerenia	парентеральный р-р	Pfizer Animal Health (США)
Вориконазол	Vfend	в/в раствор	Pfizer (США, Европа, Япония)
Зипразидона мезилат	Geodon, Zeldox	в/м раствор	Pfizer (США, Европа)
Метилированный β - CD			
17 β -эстрадиол	Aerodiol	назальный спрей	Servier (Европа)
Флорамфеникол	Clorocil	глазные капли	Oftalder (Европа)

Собственная токсичность циклодекстринов

Безопасность применения CD обусловлена низкими показателями их собственной токсичности и малой проникающей способностью через

липофильные биологические барьеры (в большей степени характерно для немодифицированных гидрофильных CD). Показатели пероральной биодоступности большинства CD не превышают 4 %, исключением могут быть более липофильные модифицированные производные, например, метилированный β -CD, пероральная биодоступность которого у крыс достигает 12 % [5].

В качестве примера можно указать HP- β -CD, пероральная биодоступность которого составляет от 0,5 - 3,3 %, при этом до 50-65% дозы выводится в неизменном виде с калом, а остальная часть метаболизируется в толстой кишке до линейных мальтодекстринов, мальтозы и глюкозы. Абсорбированный циклодекстрин также быстро выводится в неизменном виде почками. В исследованиях на животных при пероральном приеме HP- β -CD при однократном и многократном введении в больших дозах вызывал незначительные биохимические изменения. Например, при пероральном введении в течение месяца крысам в дозе 4500 мг/кг HP- β -CD вызывал лишь незначительные гематологические изменения и повышение уровня ферментов в плазме печени без макроскопических морфологических изменений ЖКТ и других органов. При внутривенном введении обратимые гистопатологические изменения наблюдали в легких, печени и почках. Исследования карциногенеза выявили увеличение частоты встречаемости опухолей у крыс в поджелудочной железе и тонкой кишке, однако эти изменения были расценены как видоспецифичные для крыс. Также обнаружены обратимые неопухолевые изменения в мочевыводящих путях без нарушения функции почек [6].

Выбор CD для создания лекарственной формы зависит от множества факторов, включая характеристики растворимости, совместимость с гостем, путь введения и стоимость.

Среди циклодекстринов β -CD наиболее часто применяют в фармацевтических продуктах, они наиболее просты в производстве и коммерчески доступны. Ввиду низкой пероральной биодоступности, β -CD и другие немодифицированные циклодекстрины и большинство их производных

малотоксичны при пероральном приеме. В то же время для парентерального введения α -CD и β -CD не пригодны ввиду токсичности для почек. γ -CD, менее токсичен, но в Европе в формах для внутривенного введения не используется из-за склонности к формированию видимых агрегатов в водной растворе.

Касательно производных, метилированные β -CD обладают значительной токсичностью для почек, ввиду чего не используются в парентеральных формах, в то же время RM- β -CD применяют в наружных и назальных формах. При этом HP- β -CD и SBE- β -CD разрешены для парентерального введения [7].

Растворяющие свойства CD

Широкое применение данного класса соединений объясняется структурными особенностями макроциклов, которые заключаются в сочетании гидрофобной полости с высокой растворимостью в воде, которая обусловлена гидрофильными спиртовыми группами на внешней поверхности молекулы. В водных растворах слабо полярные полости циклодекстринов заполнены молекулами воды, которые могут быть заменены на менее полярные соединения. Таким образом, движущей силой образования комплекса является замещение высокоэнергетических молекул воды на молекулы «гостя», что активно применяется для инкапсуляции соединений, содержащих в своем составе гидрофобные фрагменты [8]. Обычно такое взаимодействие приводит к образованию супрамолекулярных соединений включения состава 1:1, в которых гость «встроен» в полость макроцикла, однако также встречаются и другие взаимодействия с соотношением компонентов, например, 2:1, 2:2, 1:2 или более сложные. Основной движущей силой высвобождения молекулы из комплекса в организме является разбавление, однако также отмечают такие механизмы, как связывание лекарство-белок, непосредственный переход из комплекса в ткань и конкурентное связывание [9].

Также стоит отметить, что эффективность комплексообразования в том числе зависит и от заряда как молекулы-гостя, так и используемого CD. Так, например, SBE₇- β -CD, обладающий отрицательным зарядом, хорошо связывается с положительно заряженными и нейтральными субстратами, в то

время как наличие у соединения отрицательного заряда из-за эффекта ионного отталкивания уменьшает его комплексообразование с SBE₇-β-CD примерно в 40 раз [10].

Благодаря перечисленным свойствам CD применяют для формирования комплексов включения с плохо растворимыми в воде соединениями с целью увеличения их кажущейся растворимости при создании лекарственных форм для парентерального введения или перорального приема. Увеличение кажущейся растворимости вещества, в свою очередь, повышает скорость растворения лекарственного средства (ЛС) в ЖКТ, что способствует увеличению биодоступности плохо растворимых препаратов [11].

Снижение негативных эффектов в месте введения

Другим аспектом применения CD рассматривают уменьшение местно-раздражающего действия инъекционных и пероральных форм в месте введения. Механизм эффекта связан с тем, что комплексообразование с CD предотвращает прямой контакт активного соединения с биомембранами, способствует более быстрому всасыванию в кровоток из места введения, а за счет увеличения растворимости исключает необходимость применения органических растворителей [12].

Рассматриваемый аспект применения CD можно продемонстрировать на примере пироксикама - нестероидного противовоспалительного препарата, который практически нерастворим в воде, и обладает выраженными побочными эффектами в верхних отделах ЖКТ, проявляющихся эрозиями, изъязвлением и кровотечением. Пироксикам в комплексе с β-CD, выпускаемый в виде таблеток под торговым названием «Брексин», по сравнению с обычным пироксикамом характеризуется существенно более быстрым всасыванием активного соединения и, как следствие, уменьшением раздражающего действия на ЖКТ при быстром наступлении анальгезирующего эффекта [13].

В систематических исследованиях установлено, что препараты в составе инклюзионного комплекса с CD обладают меньшим местным раздражающим

токсическим эффектом при накожной аппликации [14], пероральном введении [15], внутривенном введении [16] и в офтальмологической практике [17].

Использование CD для увеличения стабильности препаратов в лекарственных формах

В ряде случаев основной целью включения циклодекстринов в состав лекарственной формы является увеличение срока хранения нестабильного активного вещества, что достигается путем его защиты от дегидратации, гидролиза, окисления, фотолиза. В таблице 2 представлены препараты, в которых циклодекстрины влияют на стабильность ЛС [18].

Таблица 4.

Влияние циклодекстринов на стабильность ряда фармакологических препаратов [18]

Эффект	Препарат	CD
Увеличение фотостабильности	Прометазин	HP- β -CD, DM- β -CD
	DY-9760e	SBE- β -CD
	2-Этилгексил-4-(диамино)бензоат	HP- β -CD
Увеличение срока хранения до 4 лет	Глибенкламид	β -CD
Увеличение термической стабильности в твердом состоянии	Диклофенак натрия	β -CD
Увеличение стабильности против внутримолекулярной циклизации в твердом состоянии	Квинаприл	β -CD, HP- β -CD
Увеличение стабильности против кислотного гидролиза и фоторазложению	Доксорубин	HP- β -CD, HP- γ -CD
Увеличение устойчивости к гидролизу	Дигоксин	γ -CD
	Рутин	HP- β -CD
	Кампотетин	RDM- β -CD
	Мелфалан и Кармустин	SBE- β -CD, HP- β -CD
Увеличение стабильности против деацетилирования и деградации	Спиронолактон	SBE- α -CD, SBE- β -CD, HP- β -CD, γ -CD, β -CD
Увеличение фотореактивности	Флутамид	β -CD

Стабилизирующий эффект CD зависит от природы и влияния на стабильность препарата тех функциональных групп, которые участвуют в формировании комплекса, а также от свойств растворителя. Кроме того, стабилизирующий эффект напрямую зависит от концентрации CD. Так, при добавлении к таксолу малых концентраций HP- β -CD (1% и ниже) наблюдалось образование нестабильных комплексов, которые защищали препарат не так эффективно, как более высокие концентрации CD. Ряд CD исследованы на предмет стабилизации водных растворов пептидов. При хранении при 55°C мальтозил- β -CD, HP- β -CD и RM- β -CD не только ингибировали биodeградацию пептида и его агрегацию, но и растворяли димеры, образовавшиеся в контрольном растворе [19].

Однако в определенных условиях комплексообразование может ускорить деградацию ЛС. На примере спиронолактона показано деацетилирование разной степени в зависимости от используемого циклодекстрина. Ранжирование каталитической активности CD выглядит следующим образом: SBE- γ -CD < SBE- β -CD < HP- β -CD = γ -CD < β -CD. Исследователи предполагают, что различная каталитическая активность связана с разной степенью ионизации гидроксильных групп циклодекстрина в растворе, которая у SBE γ CD наименьшая [20].

Примеры применения CD в парентеральных лекарственных формах

Несомненными плюсами включения CD в состав парентеральных лекарственных форм является уменьшения побочных эффектов в месте введения, создание водорастворимых форм нерастворимых препаратов, увеличение конечной концентрации действующего вещества в 1 мл лекарственной формы. При парентеральном введении, особенно после внутривенной инъекции, препарат быстро и количественно высвобождается из комплекса, однако, поскольку циклодекстрины быстро выводятся с мочой, они могут повышать почечный клиренс липофильных, водонерастворимых препаратов [21].

Наиболее часто применяемыми CD в парентеральных лекарственных формах являются SBE- β -CD и HP- β -CD, что связано с их низкой токсичностью и высокой растворяющей способностью, что делает их более привлекательными кандидатами, чем поверхностно-активные вещества (ПАВ) и растворители. Кроме того, комплексы с CD оказывают минимальное влияние на фармакокинетику препаратов, при этом применяют их в широком диапазоне концентраций, однако максимальной используемой в клинике концентрацией является 40% об. Так, в настоящее время коммерчески доступна инъекционная форма итраконазола, содержащая HP- β -CD (40% масс./об.) [22], а лекарственная форма мезилата зипрасидона для внутримышечной инъекции с концентрацией от 20 до 40 мг/мл было получено за счет комплексообразования препарата с SBE- β -CD [23,24].

Применение CD в пероральных лекарственных формах

Абсорбция лекарственных средств при пероральном пути введения состоит из ряда процессов, включающих растворение препарата в среде ЖКТ, проникновение молекул лекарственного средства из кишечной жидкости через водный диффузионный слой, непосредственно прилегающий к поверхности слизистой оболочки и самой абсорбции через слизистую оболочку. Влияние CD на данные процессы можно рассмотреть, используя биофармацевтическую классификационную систему, которая классифицирует молекулы исходя из двух критериев: растворимость и проницаемость. В таблице 5 приведены примеры применения CD в пероральных лекарственных формах препаратов, прошедших клинические и/или доклинические исследования, а также значение показателя F_{rel} , характеризующего кратность изменения абсолютной биодоступности препарата в комплексе с CD [25,26].

Таблица 5.

**Примеры применения CD в пероральных составах, влияния
комплексообразования на абсолютную биодоступность**

Препарат	CD	F _{rel} [*]
Класс I		
Пироксикам	β-CD	≤ 1,4
Класс II		
Карбамазепин	DM-β-CD	≤ 5,6
Дигоксин	γ-CD	5,4
Глибенкламид	β-CD, SBE-β-CD	≤ 6,2
Миконазол	HP-β-CD	2,3
Фенитоин	E-β-CD, Glu- β-CD, Mal- β-CD, SBE-β-CD, HP-β-CD	≤ 5
Спиринолактон	β-CD, γ-CD, DM-β-CD, SBE-β-CD, HP-β-CD	≤ 3,6
Толбутамид	β-CD, HP-β-CD	≤ 1,5
α-Токоферилникотинат	DM-β-CD	~ 70
Класс III		
Ацикловир	β-CD	1,1
Дифенгидрамин HCl	DM-β-CD, HP-β-CD	≤ 0,9
Класс IV		
Циклоспорин А	DM-β-CD	4,7
Примечание - * - F _{rel} - показатель, характеризующий кратность изменения абсолютной биодоступности препарата на фоне применения CD, рассчитывается как отношение AUC в плазме комплекса «препарат-CD» к AUC чистого препарата без CD		

Препараты первого класса относительно водорастворимы и их абсолютная биодоступность составляет $\geq 90\%$. Эти молекулы легко проникают через водный диффузионный слой и обладают достаточным показателем липофильности для дальнейшей абсорбции. Для таких ЛС малоприменимы CD, тем не менее, комплексообразование может уменьшить местное раздражение от применения ЛС или увеличить скорость его всасывания. Препараты второго класса имеют ограниченную растворимость в воде, однако легко проникают через биологические мембраны. Таким образом, низкая растворимость в воде снижает скорость их растворения, как и проникновение молекулы через водный диффузионный слой, что делает применение CD для препаратов второго класса

наиболее востребованным, так как образование комплекса способно увеличить их биодоступность. Вещества, относящиеся к третьему классу растворимы в воде, но почти не абсорбируются, что может быть связано с большими размерами молекулы, общей гидрофильностью или степенью гидратации, что также делает CD малоприменимыми. Препараты четвертого класса нерастворимы в воде и плохо проникают через липофильные биологические мембраны, к таким веществам относят нерастворимые в воде цвиттер-ионы или относительно большие липофильные молекулы. В данном случае можно добиться увеличения пероральной биодоступности путем включения липофильной молекулы в CD, что приведет к повышению доступности активного начала на поверхности слизистой оболочки.

Применение CD в лекарственных формах для ингаляционного введения

Применение CD при ингаляционном пути введения может стать хорошим подходом для применения малорастворимых препаратов, пептидов, противовоспалительных и бронхорасширяющих средств [27]. Считается, что при ингаляционном пути введения частицы аэрозоля должны иметь размер 0,5-5 мкм для достижения уровня альвеол [28]. Показано, что водные растворы HP- β -CD, HP- γ -CD и RM- β -CD могут быть подвергнуты аэрозолизации и образующиеся капли имеют достаточный размер для проникновения в альвеолярную сеть легких. Присутствие CD в растворе практически не влияет на диаметр образующихся капель. При оценке токсичности аэрозолей CD в опытах на мышах при кратковременном воздействии (однократное введение в течение 7 дней) не выявлено негативных эффектов при исследовании клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа, при гистологическом исследовании легких, почек, исследовании реактивности бронхов к метахолину и определении мочевины плазмы. После ингаляции HP- β -CD и HP- γ -CD отмечено небольшое увеличение количества лимфоцитов в периферической крови, что связывают со способностью CD взаимодействовать с липидными рафтами лимфоцитов. Учитывая данные по безопасности HP- β -CD, HP- γ -CD и

RM- β -CD, именно эти производные рекомендованы для ингаляционного введения [29].

Также при изучении абсорбции β -CD, DM- β -CD и HP- β -CD при ингаляционном введении в опытах на кроликах обнаружено, что уровень CD в плазме крови после ингаляционного введения оказался значительно выше, чем при других непарентральных путях введения. Данные исследований указывают на то, что при ингаляционном введении CD могут обладать повышенной биодоступностью. При исследовании фармакокинетики β -CD и его производных DM- β -CD и HP- β -CD у кроликов при внутривенном и интратрахеальном введением было показано отсутствие значимых различий между двумя исследованными путями введения в параметрах окончательного полувыведения ($t_{1/2}$) β -CD и DM- β -CD. Полученные данные указывают на то, что фармакокинетика CD не лимитируется легочной абсорбцией. Показатель клиренса всех CD составил 3,4–3,9 мл/мин/кг и был близок к показателю гломерулярной фильтрации. Стационарный объем распределения (184–214 мл/кг) был близок к объему внеклеточной жидкости, что указывает на выход CD из плазмы крови. Хотя биодоступность была примерно одинакова для всех CD и составляла 66–80%, HP- β -CD абсорбировался медленнее всего по сравнению с другими - время абсорбции 113 мин по сравнению с 26 мин и 21 мин для β -CD и DM- β -CD, соответственно. Время достижения максимальной концентрации CD в плазме для β -CD, DM- β -CD, HP- β -CD составило 30, 22 и 113 мин, соответственно. Полученные данные указывают на то, что из трех исследованных циклодекстринов HP- β -CD наиболее подходит для создания ингаляционной лекарственной формы с замедленным высвобождением [30].

Различные CD изучены на предмет улучшения свойств ингаляционных форм препаратов для лечения астмы. Сообщается, что высвобождение сальбутамола из порошка для ингаляции, содержащего γ -CD и DM- β -CD происходит быстрее, чем из контрольного порошка, содержащего лактозу [31]. Вопрос о том, увеличивает ли применение CD ингаляционную биодоступность препаратов, является предметом дискуссии. С одной стороны, CD

рассматриваются как перспективные вещества для создания ингаляционных лекарственных форм направленного действия на легкие с минимальными системными эффектами. С другой стороны, для пептидных препаратов комплексообразование с CD в ингаляционных формах может способствовать увеличению их системной абсорбции. Сообщается, что применение DM- β -CD позволило добиться увеличения ингаляционной биодоступности кальцитонина с $53,9 \pm 2,8\%$ до $79,2 \pm 3,9\%$, по сравнению с подкожным введением [32]. В отношении циклоспорина А показано, что использование HP- α -CD или мальтозил- α -CD для приготовления сухого порошка для ингаляции методом лиофилизации позволяет снизить эффективную дозу активного начала примерно в 10 раз [33].

Таким образом, экспериментальные данные указывают, что использование CD в ингаляционных формах препаратов позволяет увеличить их как их системную биодоступность, так и в ряде случаев эффективность местного применения. Однако отсутствие достаточного числа разрешенных для клинического применения ингаляционных форм, содержащих CD, в настоящее время не позволяет сделать однозначного заключения о практических преимуществах такого подхода.

Применение CD с офтальмологическими препаратами

Рассматривая возможность применения CD в глазных каплях, стоит отметить, что несмотря на то, что наружный слой роговицы глаза представляет собой липофильный эпителий, у микроворсинок на поверхности роговицы имеется водный слой толщиной ~ 8 мкм, то есть препарат должен быть достаточно липофильным для абсорбции, но также водорастворимым, чтобы проникать через этот водный диффузионный барьер. Кроме того, ограничение объема однократного введения глазных капель в 0,03-0,05 мл, требует достаточной растворимости активного начала [17]. С учетом этих обстоятельств, применение CD в офтальмологических препаратах преследует цели увеличения водной растворимости, повышения биодоступности за счет лучшего проникновения вещества через водный диффузионный барьер, а также

снижение раздражающего побочного эффекта. Экспериментальные работы подтверждают жизнеспособность этого подхода. Например, в 20 % (масс/об) водном растворе HP- β -CD растворимость ингибитора карбоангидразы ацетазоламида составляет 7 мг/мл, в то время как без использования CD – только 0,7 мг/мл [25].

Применение CD при интраназальном пути введения

Интраназальный путь введения лекарственных средств традиционно привлекает внимание исследований, и в настоящее время его перспективность получила подтверждение неоднократными примерами практической реализации в виде разрешенных к применению препаратов в назальных формах. Применительно к назальным формам, содержащим CD, рассматривают три основных целевых применения: препараты местного действия (вакцины, иммуномодуляторы), препараты с системным эффектом (например, противосудорожные средства, гормональные средства) и таргетированная доставка препаратов в ЦНС минуя системный кровоток (нейропептиды, средства для лечения болезни Альцгеймера, противоопухолевые средства).

Особенности всасывания препаратов из носовой полости и их дальнейший фармакокинетический профиль в организме определяется помимо их физико-химических свойств еще и спецификой анатомического строения [34].

Полость носа принято делить на три функциональных отдела: вестибулярный, дыхательный и обонятельный. После назального введения компоненты лекарственной формы, которые способны преодолеть вестибулярный отдел, могут оседать (депонироваться) на слизистой оболочке двух других отделов. Таким образом, активное начало препарата может вызвать локальный эффект, либо попасть в системный кровоток, либо в ЦНС, только в случае прохождения через слизистую оболочку дыхательного или обонятельного отделов, соответственно.

Дыхательный отдел занимает большую часть полости носа и хорошо васкуляризирован, обонятельный отдел расположен в верхней части полости, где в нее входят аксоны обонятельных нейронов.

Препараты, проникающие через слизистую оболочку дыхательного отдела, легко попадают в кровоток, в то время как препараты, проникающие через слизистую обонятельного отдела, способны непосредственно попадать в цереброспинальную жидкость через обонятельную луковицу [35, 36]. В слизистой оболочки дыхательного и обонятельного отделов присутствует небольшое количество отростков нейронов тройничного нерва [37]. С учетом вышеизложенного поступление лекарственных средств в ЦНС после интраназального введения может происходить по следующим основным механизмам (путям):

- в дыхательном отделе через слизистую оболочку поступление в системный кровоток и далее через ГЭБ в ЦНС (для препаратов, проникающих через ГЭБ);

- в обонятельном отделе препарат может поступать в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) через слизистую оболочку, или поступать в обонятельную луковицу трансцеллюлярным транспортом через обонятельные нейроны, при этом время начала эффекта препаратов может составлять до нескольких минут [38].

- препараты в дыхательном и обонятельном отделах при прохождении в слизистую оболочку могут захватываться отростками нейронов тройничного нерва и путем аксонального транспорта поступать в ЦНС [39], при этом время начала эффекта препаратов может составлять до 48 ч [38, 40].

Особенностью фармакокинетики препаратов при назальном введении может быть их преимущественное накопление в мозге в целом, либо в специфических областях, что недостижимо при других (пероральном, инъекционном) способах применения, либо характеризуется существенно меньшим числом периферических побочных эффектов. Последний аспект наиболее применим для противоопухолевых препаратов при опухолях ЦНС.

С учетом этих особенностей, назальное введение может составлять реальную альтернативу другим способам системной доставки в ЦНС препаратов как в случае легко метаболизируемых в печени, и/или непроникающих через ГЭБ соединений (например, нейротропные и нейропротективные пептиды), так и в случае стабильных высокоактивных соединений, применяемых по неотложным показаниям в режиме взаимопомощи (антагонисты опиоидов, бензодиазепины). Отдельным направлением служит направленная доставка в ЦНС противоопухолевых препаратов с целью снижения периферических побочных эффектов. Применение CD в назальных формах, обычно, преследует цели повышения растворимости липофильного препарата в водной фазе слизистой оболочки носа, а также увеличения ее проницаемости. В последнем случае наибольший эффект отмечают у метилированных производных CD. В целом, в Фармакопеях зарубежных стран, SBE- β -CD, HP- β -CD и RM- β -CD разрешены в назальных формах в концентрации до 10 %. Производные RM- β -CD и DM- β -CD считают обладающими прямым действием на клеточные мембраны слизистой оболочки носа и в наибольшей степени среди других CD усиливающими ее проницаемость для лекарственных препаратов [41].

Относительно небольшое число примеров одобренных для клинического применения назальных форм, содержащих CD, включает:

- «Baqsimi» (Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA) – порошок для интраназального введения, содержащий β -CD в качестве усилителя проницаемости для глюкагона, используемого для купирования тяжелой гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом [42].

- Aerodiol® (Servier, Suresnes, France) назальный спрей с раствором 17 β -эстрадиола гемигидрата, используемого для замещающей гормональной терапии, содержащий полиметилированный β -CD [42].

- Nazolam® (Medir, Netherlands) – назальный спрей противосудорожного препарата мидазолама с полиметилированным β -CD и хитозаном [43].

Наибольший интерес в сфере создания назальных форм представляют разработки противосудорожных препаратов на основе бензодиазепинов. Разработки специализированных интраназальных форм бензодиазепинов (на основе мидазолама, диазепама, лоразепама, клоназепама) за рубежом проводят с начала 2000-х гг. По результатам трех клинических исследований показано, что мидазолам в комплексе с SBE- β -CD в форме раствора для интраназального введения (17 мг/мл) по фармакокинетическим параметрам, выраженности и продолжительности клинически значимых эффектов сопоставим с его парентеральной формой [44,45,46]. Мидазолам в назальной форме продемонстрировал выраженную противосудорожную эффективность у пациентов с эпилепсией [47, 48].

В доклинических и клинических исследованиях исследована применимость целого ряда производных β -CD для получения назальных форм бензодиазепинов. Получены данные о приемлемой фармакокинетике клоназепама после интраназального введения в комплексе с β -CD [47]. Показана возможность достижения эффективных концентраций клоназепама в плазме после его интраназального введения в виде мукоадгезивного термочувствительного геля на основе метилированного β -CD. Отмечен дополнительный эффект снижения местнораздражающего действия [49].

Итогом развития интраназальных форм бензодиазепинов стало разрешение в 2017 г. клинического применения в Европе мидазолама в дозах 2,5 мг или 5 мг в форме спрея (Nazolam®) [43], который обеспечивал быстрое (менее чем через 10 мин) достижение эффективных концентраций в плазме крови при биодоступности 84 ± 12 % [50]. В этой форме бензодиазепин был представлен концентрированным раствором с полиметилированным β -CD и хитозаном.

При оценке фармакокинетических механизмов доставки бензодиазепинов в ткань мозга при интраназальном введении в составе комплексов с ЦД ряд исследователей придерживаются мнения, в соответствии с которым

антиконвульсанты сначала всасываются в системный кровоток, после чего поступают в ЦНС через ГЭБ [51].

Кроме разрешенных для клинического применения препаратов в назальных формах, содержащих CD, следует отметить растущий массив экспериментальных и клинических данных, подтверждающих применимость CD в назальных формах с целью увеличения растворимости препаратов, их биодоступности, а также модификации фармакокинетики и для направленной доставки активного начала в ЦНС [52]. Как правило, введение в состав лекарственной формы CD задействует сразу несколько из перечисленных механизмов увеличения биодоступности и усиления выраженности фармакологического эффекта. Среди этих механизмов таргетная доставка в ЦНС нейроактивных пептидов – наиболее перспективное направление для применения CD в назальных формах. В 2000-х установлено, что гипофизарный активирующий аденилатциклазу полипептид (РАСАР), обладающий выраженным нейропротективным действием, в лекарственной форме на основе Рингер-лактата и бычьего сывороточного альбумина, при назальном введении достигает областей затылочной коры и полосатого тела головного мозга. При добавлении в состав лекарственной формы различных CD удалось добиться селективности распределения пептида в областях мозга, в частности α -CD способствовал накоплению препарата в обонятельной луковице и уменьшению его содержания в ранее отмеченных областях. При этом β -CD способствовал поступлению препарата в гипоталамус и затылочную кору, в то время как НР- β -CD обеспечивал захват пептида таламусом и снижение его содержания в полосатом теле [53]. Полученные данные позволили заключить, что использование различных модификаций CD в назальной форме способно обеспечить таргетную доставку пептида в области мозга. Сходные данные по влиянию CD на распределение препарата в мозге после назального введения были получены с 17β -эстрадиолом [54] и другим представителем веществ стероидной структуры аллопрегнанолоном. В частности, на основе SBE- β -CD предложены назальные формы аллопрегнанолонa с выраженным

противосудорожным эффектом и сниженным периферическим побочным действием, после введения которых мышам наблюдали накопление гормона в обонятельной луковице, аксоны нейронов которой имеют прямые проекции в области мозга, ответственные за реализацию противосудорожного эффекта противоэпилептических препаратов [55].

Обилие примеров влияния CD на распределение препаратов между областями мозга позволяет предположить вовлеченность специфических механизмов транспорта. В развитие этих предположений выполнен ряд исследований для оценки возможности существования механизмов прямого транспорта лекарственных препаратов из носовой полости в ткань мозга. Использование CD в назальных формах зачастую позволяет увеличить эффективность такого транспорта. В качестве примера можно привести комплексы включения эстрадиола с RM- β -CD, которые в сравнительном исследовании вводили крысам интраназально или внутривенно. Соотношение содержания активного начала между ЦСЖ и плазмой в случае интраназального введения была в 3 раза выше, чем при в/в, что позволило предположить существование механизмов транспорта эстрадиола из полости носа в ЦСЖ через обонятельные нейроны [56].

Сухая назальная форма (микронизированный порошок) антиишемического средства дефероксамина получена методом распылительной сушки растворов препарата в комплексе с хитозаном или RM- β -CD. Установлено, что при интраназальном введении этой формы крысам биодоступность препарата составила 6 % или 15 % в случае использования в качестве вспомогательного вещества хитозана или RM- β -CD, соответственно. В форме с RM- β -CD для дефероксамина обнаружен механизм прямого поступления из полости носа в ЦСЖ, на что указывало в 4 раза более высокое его содержание в ЦСЖ в сравнении с лекарственной формой на основе хитозана [57].

Гераниол – соединение растительного происхождения, предложенное для лечения болезни Паркинсона, однако его интраназальная форма на основе

эмульсии обладает выраженным местным раздражающим действием [58]. Для преодоления этого недостатка разработаны формы на основе циклодекстринов - водный раствор с HP- β -CD и водная суспензия с β -CD, которые при интраназальном введении крысам обеспечивали поступление препарата в ткань мозга минуя системное кровообращения, а также не оказывали повреждающего действия на слизистую оболочку носовой полости. При сравнении двух форм суспензия с β -CD обеспечивала на два порядка более высокое содержание гераниола в ЦСЖ в сравнении с раствором HP- β -CD. Механизм этого феномена видится исследователям в формировании наноразмерных агрегатов из комплексов включения препарат-циклодекстрин, обладающих лучшей проникающей способностью в отношении слизистой оболочки обонятельной области полости носа [59].

Назальная форма рибавирина, содержащая агломераты микронизированного препарата с микрочастицами α -CD, полученными распылительной сушкой, обеспечивала более высокое накопление препарата в ряде областей мозга в сравнении с формой без вспомогательных веществ. В сравнении с внутривенным введением удалось достигнуть более чем пятикратного увеличения соотношения концентрации препарата в мозге/плазме крови [60].

Феномен таргентирования в зависимости от кратности введения постулирован в исследовании, в котором была получена инновационная назальная форма на основе наночастиц дофамина в комплексе с гликолированным хитозаном и SBE- β -CD, выступавшем в роли сшивающего агента и стабилизатора препарата. Однократное введение дофамина в этой форме крысам обеспечивало направленное накопление препарата в обонятельных луковицах, в то время как многократное – в стиатуме [61].

Определенный массив экспериментальных работ не выявил влияния CD на распределение препаратов между областями мозга при интраназальном введении, однако подтвердил факт доставки препарата в ЦНС и улучшенный профиль перераспределения между плазмой и тканью мозга в сравнении с

другими способами введения, либо лекарственными формами без содержания CD.

Таким примером служит лекарственная форма карнозиновой кислоты, которая при поступлении в ЦНС способствует увеличению уровня эндогенных нейротрофинов с последующим профилактическим и лечебным эффектом при нейродегенеративных заболеваниях. Применение HP- β -CD в назальной форме карнозиновой кислоты способствовало увеличению ее водной растворимости, а в сочетании с мукоадгезивным хитозаном в опытах на крысах обеспечивало устойчивый фармакологический эффект [62].

В другом исследовании назальная форма, содержащая поверхностно-активное вещество Laureth-25 и β -CD, обеспечивала поступление глюкагонподобного пептида-2 (GLP-2) в ЦНС и развитие антидепрессант-подобного эффекта [63].

Получены комплексы включения HP- β -CD с антидепрессантом берберином, в результате чего увеличена его водная растворимость. Назальная форма, содержащая вышеуказанные комплексы в состав термочувствительного гидрогеля полуксамеров P407 и P188, при интраназальном введении крысам позволила многократно повысить концентрацию активного начала в гиппокампе по сравнению с пероральным введением раствора препарата с CD, что привело и к существенному усилению антидепрессантного эффекта [64].

В назальной форме тимосапониина-ВІІ (средство для лечения болезни Альцгеймера) применен термо- и иончувствительный гидрогель на основе деацетилированной желатиновой камеди, полуксамера 407 и HP- β -CD. На модели болезни Альцгеймера у мышей хроническое введение этого состава способствовало развитию терапевтического действия и приводило к отчетливому накоплению активного начала в ЦНС [65].

Дисульфирам, обладающий противоопухолевым действием в отношении глиобластомы, был получен в форме комплексов включения с HP- β -CD. В сочетании с ионами меди этот состав при интраназальном введении крысам на модели внутричерепной глиобластомы проявлял достаточный терапевтический

эффект, а также характеризовался высокими показателями накопления в мозге, причем при помощи флуоресцентной метки было подтверждено непосредственное проникновение препарата из полости носа в ткань мозга, минуя системный кровоток [66].

Назальная лекарственная форма L-диоксифенилаланина (леводопа) на основе комплексов включения с HP- β -CD и малеиновой кислотой демонстрировала лучшие показатели поступления активного начала как в кровь, так и в мозг крыс, в сравнении с пероральным приемом [67].

Микоземulsion буспилона гидрохлорида, содержащая HP- β -CD и хитозан, при интраназальном введении обеспечивала восьмикратный прирост показателя соотношения концентрации препарата в плазме и в головном мозге крыс в сравнении с показателями, достигаемым при в/в введении раствора буспилона [68].

Недавно выявлен собственный нейропротективный эффект HP- β -CD в составе микросфер с мукоадгезивными полимерами (альгинат натрия и хитозан) на модели нейротоксического поражения мозга бета-амилоидом [69].

Скутелларин (Scutellarin), позиционирующийся как антиишемическое средство, включенный в наночастицы из хитозана с добавлением HP- β -CD, после интраназального введения мышам приобретал способность в большей степени накапливаться в мозге (в сравнении с водным раствором препарата) без существенных изменений фармакокинетики в плазме крови. Кроме того, назальная лекформа обеспечивала более высокую биодоступность в сравнении с пероральным введением [70].

Получены микросферы на основе RM- β -CD и хитозана с полярным антиишемическим препаратом. Варьированием соотношения этих двух вспомогательных веществ в назальной лекарственной форме установлено, что с ростом содержания CD увеличивается проникновение препарата как в ЦСЖ, так и в системный кровоток [71].

Форма противоопухолевого агента бутилиденфталида в виде липосом, содержащих комплексы включения препарата в HP- β -CD, при интраназальном

введении мышам обеспечивала 10-кратное увеличение накопления препарата в мозге в сравнении с пероральным введением, а также выраженный противоопухолевый эффект на модели глиобластомы [72].

Назальная форма в виде термочувствительного геля на основе полоксамеров 407 и 188 и HP- β -CD в качестве усилителя проницаемости предложена для донепезила, препарата для лечения болезни Альцгеймера. В опытах на крысах препарат в этой форме в сравнении с пероральным введением раствора демонстрировал более высокое содержание как в плазме, так и в головном мозге. Установлено более высокое накопление препарата в ткани мозга в сравнении с плазмой, вероятно, за счет прямого поступления из носовой полости [73].

При сравнении фармакокинетики куркумина в двух назальных лекарственных формах на основе PLGA-частиц или комплексов с HP- β -CD показано преимущество формы с CD по показателям накопления в мозге и плазме крови экспериментальных животных [74].

Заключение. Циклодекстрины благодаря своим характеристикам, в том числе способности к комплексообразованию, нашли широкое применение в области создания лекарственных форм препаратов, не обладающих оптимальными физико-химическими и фармацевтическими свойствами (малая водная растворимость, низкая стабильность в растворах, выраженное местнораздражающее действие). Эффективность и целесообразность использования CD в лекарственных формах подтверждается немалым числом разрешенных к клиническому применению лекарственных препаратов на их основе. Наибольшее практическое применение в лекарственных формах зарегистрированных препаратов нашли такие производные CD, как α -CD, β -CD, ГП- β -CD, SBE- β -CD, М- β -CD. Лекарственные препараты на их основе представлены парентеральными (раствор для в/в или в/м введения), пероральными (таблетки), ректальными (суппозитории), офтальмологическими и назальными формами, а также наружными средствами (мазь).

В то же время процесс разработки лекарственных форм на основе CD, как правило, индивидуален и основывается на взаимной сочетаемости свойств «гостя» и «хозяина» в супрамолекулярной системе, включая растворимость, размеры молекул, собственные токсические свойства. В целом, немодифицированные формы CD (α -CD, β -CD, γ -CD) наиболее применимы для пероральных и наружных форм, в то время как замещенные производные HP- β -CD и SBE- β -CD разрешены для парентерального введения, а метилированные β -CD в силу выраженных пенетрирующих свойств наиболее востребованы для наружных и назальных форм.

Целевые установки использования CD в лекарственных формах различны и основываются на том аспекте неоптимальных свойств лекарственного препарата, которые требуется улучшить. Можно выделить следующие основные направления:

- снижение местно-раздражающего действия инъекционных и пероральных форм в месте введения. В этом случае комплексообразование предотвращает прямой контакт активного соединения с биомембранами, способствует более быстрому всасыванию в кровоток из места введения, а за счет увеличения водной растворимости позволяет сократить или исключить применение органических растворителей;

- увеличения стабильности препаратов в лекарственных формах. В этом случае комплексообразование обеспечивает защиту препарата от дегидратации, гидролиза, окисления, фотолиза, внутримолекулярной циклизации, деацетилирования и других химических превращений активного начала. В то же время примеры каталитической активности CD, результатом которой становится снижение стабильности препаратов в растворе, подчеркивают отсутствие универсальных рецептов;

- создание водорастворимых форм нерастворимых препаратов, увеличение конечной концентрации действующего вещества в 1 мл лекарственной формы. В случае парентеральных лекарственных форм наиболее

часто применяемыми CD считают SBE- β -CD и HP- β -CD, что связано с их низкой токсичностью и высокой растворяющей способностью;

- увеличение пероральной биодоступности липофильных нерастворимых в воде препаратов. Среди разрешенных для клинического применения препаратов наибольшая применимость для этих целей отмечена у β -CD и его замещенных производных;

- увеличение ингаляционной биодоступности малорастворимых препаратов, пептидов, противовоспалительных и бронхорасширяющих средств. В этом направлении накоплен достаточный массив экспериментальных данных, указывающий на относительную безопасность ингаляционного введения ЦД (по крайней мере, таких представителей как HP- β -CD, γ -CD, и RM- β -CD), их собственную относительно высокую биодоступность (в сравнении с другими непарентеральными путями введения), а также их способность увеличивать ингаляционную биодоступность ряда препаратов. В то же время отсутствие разрешённых для клинического применения ингаляционных форм на основе CD может указывать на необходимость дальнейших исследований в этой области;

- увеличение растворимости и уменьшение местно-раздражающего действия офтальмологических препаратов;

- создание интраназальных форм препаратов с системным эффектом (например, противосудорожные средства, антагонисты опиоидов, гормональные средства). Применение CD в назальных формах, обычно, преследует цели повышения растворимости липофильного препарата в водной фазе слизистой оболочки носа, а также увеличения ее проницаемости. В последнем случае наибольший эффект отмечают у метилированных производных CD. Это направление в наибольшей степени реализовано практически в виде разрешенных для клинического применения назальных форм глюкагона, эстрадиола, мидазолама;

- создание интраназальных форм препаратов с таргетированной доставкой в ЦНС минуя системный кровоток (нейропептиды, средства для

лечения болезни Альцгеймера, противоопухолевые средства). Основной массив наработок в этой области находится на стадии доклинического изучения, однако дает богатую пищу для размышлений на тему специфических механизмов прямого транспорта препаратов из полости носа в ЦНС.

Таким образом, циклодекстрины представляют собой доступный и эффективный инструмент для коррекции неоптимальных фармацевтических свойства активного начала, практическая применимость которого подтверждена обилием разрешенных для клинического применения лекарственных форм.

Литература.

1. Jambhekar S.S., Breen P. Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex. *Drug discovery today*. 2016; 21 (2): 356-362.
2. Khan N.A., Durakshan M. Cyclodextrin: an overview. *Intarnational Journal of Bioassays*. 2013; 2 (6): 858-865.
3. Carrier R.L., Miller L.A., Ahmed I. The utility of cyclodextrins for enhancing oral bioavailability. *Journal of Controlled Release*. 2007; 123 (2): 78-99.
4. Brewster M.E., Loftsson T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Advanced drug delivery reviews*. 2007; 59 (7): 645-666.
5. Kurkov S.V., Loftsson T. Cyclodextrins. *International journal of pharmaceutics*. 2013; 453 (1): 167 – 180.
6. Gould S., Scott R.C. 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD): a toxicology review. *Food Chem. Toxicol.* 2005; 43: 1451–1459.
7. European Medicines Agency (EMA). (2017). Cyclodextrins used as excipients. Report published in support of the ‘Questions and answers on cyclodextrins used as excipients in medicinal products for human use’. EMA/CHMP/495747/2013.
8. Poulson.B.G., Alsulami Q.A., Sharfalddin A. et al. Cyclodextrins: Structural, chemical and physical properties and applications. *Polysaccharides*. 2021; 3 (1): 1-31.
9. Jacob S., Nair A.B. Cyclodextrin complexes: Perspective from drug delivery and formulation. *Drug development research*. 2018; 79 (5): 201-217.
10. Zia V., Rajewski R.A., Stella V.J. Effect of cyclodextrin charge on complexation of neutral and charged substrates: comparison of SBE β CD to HP β CD. *Pharmaceutical Research*. 2001; 18, (5): 667-673.
11. Vranic E., Uzunovic A. Dissolution studies of physical mixtures of indomethacin with alpha- and gamma-cyclodextrins. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2010; 10 (3): 197.

12. Loftsson T., Brewster M.E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: effects on drug permeation through biological membranes. *Journal of Pharmacology*. 2011; 63 (9): 1119-1135.
13. McEwen J. Clinical pharmacology of piroxicam- β -cyclodextrin. *Clinical Drug Investigation*. 2000; 19 (2): 27-31.
14. Ghanghoria R., Kesharwani P., Agashe H.B. et al. Transdermal delivery of cyclodextrin solubilized curcumine. *Drug Delivery and translational research*. 2013; 3: 272-285.
15. Zhao Y., Sun C., Shi F. et al. Preparation, characterization and pharmacokinetics study of capsaicin via hydroxypropyl-beta-cyclodextrin encapsulation. *Pharmaceutical biology*. 2016; 54 (1): 130-138.
16. Kim J.H., Lee S.K., Ki M.H. et al. Development of parenteral formulation for a novel angiogenesis inhibitor, CKD-732 through complexation with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *International journal of pharmaceuticals*. 2004; 272: 79-89.
17. Loftsson T., Stefansson E. Cyclodextrins and topical drug delivery to the anterior and posterior segments of the eye. *International journal of pharmaceuticals*. 2017; (2): 413-423.
18. Challa R., Ahuja A., Ali J., Khar R. Cyclodextrins in Drug Delivery: An Updated Review. *Aaps Pharmscitech*. 2005; (6) 2: 329-357.
19. Sigurjónsdóttir J.F., Loftsson T., Másson M. Influence of cyclodextrins on the stability of the peptide salmon calcitonin in aqueous solution. *International journal of pharmaceuticals*. 1999; 186 (2): 205-213.
20. Jarho P., Vander Velde D., Stella V.J. Cyclodextrin-catalyzed deacetylation of spironolactone is pH and cyclodextrin dependent. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2000; 89 (2): 241-249.
21. Jansook P., Ogawa N., Lotsoon T. Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. *International journal of pharmaceuticals*. 2018; 535 (1-2): 272-284.

22. Mouton J.W., van Peer A., de Beule K. et al. Pharmacokinetics of itraconazole and hydroxyitraconazole in healthy subjects after single and multiple doses of a novel formulation. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006; 50 (12): 4096-4102.
23. Saokham P., Muankaew C., Jansook P. et al. Solubility of cyclodextrins and drug/cyclodextrin complexes. *Molecules*. 2018; 23 (5): 1161.
24. Loffson T. Cyclodextrins in parenteral formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021; 110 (2): 654- 664.
25. Loftsson T., Jarho P., Masson M. et al. Cyclodextrins in drug delivery. *Expert opinion on drug delivery*. 2005; 2 (2): 335-351.
26. Fahr A., Liu X. Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs. *Expert opinion on drug delivery*. 2007; 4 (4): 403-416.
27. Skiba M., Bounoure F., Barbot C. et al. Development of cyclodextrin microspheres for pulmonary drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2005; 8 (3): 409-418.
28. McCallion O.N., Taylor K.M., Thomas M., Taylor A.J. Nebulization of fluids of different physico-chemical properties with air-jet and ultrasonic nebulizers. *Pharmaceutical research*. 1995; 12: 1682–1688.
29. Evrard B., Bertholet P., Gueders M. et al. Cyclodextrins as a potential carrier in drug nebulization. *Journal of Controlled Release*. 2004; 96 (3): 403-410.
30. Cabral Marques H.M., Hadgraft J., Kellaway I.W., Taylor G. Studies of cyclodextrin inclusion complexes. III. The pulmonary absorption of β -, DM- β - and HP- β -cyclodextrins in rabbits. *International journal of pharmaceutics*. 1991; 77 (2-3): 297-302.
31. Srichana T., Suedee R., Reanmongkol W. Cyclodextrin as a potential drug carrier in salbutamol dry powder aerosols: the in vitro deposition and toxicity studies of the complexes. *Respiratory medicine*. 2001; 95: 513-519.
32. Mahesh Kumar T., Misra A. Pulmonary absorption enhancement of salmon calcitonin. *Journal of drug targeting*. 2004; 12 (3): 135-144.

33. Fukaya H., Limura A., Hoshiko K. et al. A cyclosporin A/maltosyl-alpha-cyclodextrin complex for inhalation therapy of asthma. *European Respiratory Journal*. 2003; 22 (2): 213-219.
34. Rassu G., Sorrenti M., Catenacci L. et al. Versatile Nasal Application of Cyclodextrins: Excipients and/or Actives? *Pharmaceutics*. 2021; 13 (8): 1180.
35. Illum L. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2000; 11: 1–18.
36. Illum L. Is nose-to-brain transport of drugs in man a reality? *Journal of pharmacy and pharmacology*. 2004; 56: 3–17.
37. Agrawal M., Saraf S., Saraf S. et al. Nose-to-brain drug delivery: An update on clinical challenges and progress towards approval of anti-Alzheimer drugs. *Journal of Controlled Release*. 2018; 281: 139–177.
38. Hanson L.R., Frey W.H. Strategies for intranasal delivery of therapeutics for the prevention and treatment of neuroAIDS. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2007; 2: 81–86.
39. Casettari L., Illum L. Chitosan in nasal delivery systems for therapeutic drugs. *Journal of Controlled Release*. 2014; 190: 189–200.
40. Dalpiaz A., Pavan B. Nose-to-brain delivery of antiviral drugs: A way to overcome their active efflux? *Pharmaceutics*. 2018; 10: 39.
41. *Cyclodextrin News*, 14 May 2020. Available online: <https://cyclodextrinnews.com/2020/02/14/nasal-delivery-with-beta-cyclodextrin-is-approved-a-short-story-of-baqsimi>.
42. Jambhekar S.S., Breen P. Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: Structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex. *Drug Discovery Today*. 2016; 21: 356–362.
43. Schrier L., Zuiker R., Merkus F.W. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new highly concentrated intranasal midazolam formulation for conscious sedation. *British journal of clinical pharmacology*. 2017; 83 (4): 721-731.

44. Gudmundsdottir H., Sigurjonsdottir J.F., Masson M. et al. Intranasal administration of midazolam in a cyclodextrin based formulation: bioavailability and clinical evaluation in humans. *Die Pharmazie*. 2001; 56 (12): 963-966.
45. Loftsson T., Gudmundsdóttir H., Sigurjónsdóttir J.F. et al. Cyclodextrin solubilization of benzodiazepines: formulation of midazolam nasal spray. *International journal of pharmaceuticals*. 2001; 212 (1): 29-40.
46. Wermeling D.P., Record K.A., Kelly T.H. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new intranasal midazolam formulation in healthy volunteers. *Anesthesia & Analgesia*. 2006; 103 (2): 344-349.
47. Wermeling D.P. Intranasal delivery of antiepileptic medications for treatment of seizures. *Neurotherapeutics*. 2009; 6 (2): 352-258.
48. Wilson M.T., Macleod S., O'Regan M.E. Nasal/buccal midazolam use in the community. *Archives of disease in childhood*. 2004; 89: 50 –51.
49. Cirri M., Maestrelli F., Nerli G. et al. Development of a Cyclodextrin-Based Mucoadhesive-Thermosensitive In Situ Gel for Clonazepam Intranasal Delivery. *Pharmaceutics*. 2021; 13(7): 969.
50. Haschke M., Suter K., Hofmann S. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasally delivered midazolam. *British journal of clinical pharmacology*. 2010; 69 (6): 607-616.
51. Kapoor M., Cloyd J.C., Siegel R.A. A review of intranasal formulations for the treatment of seizure emergencies. *Journal of Controlled Release*. 2016; 237: 147–159.
52. Rincón-López J., Almanza-Arjona Y.G., Riascos A.P., Rojas-Aguirre Y. Technological evolution of cyclodextrins in the pharmaceutical field. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021; 61: 102156.
53. Nonaka N., Farr S.A., Nakamachi T. et al. Intranasal administration of PACAP: Uptake by brain and regional brain targeting with cyclodextrins. *Peptides*. 2012; 36: 168–175.

54. Prakapenka A.V., Peña V.L., Strouse I. et al. Intranasal 17 β -estradiol modulates spatial learning and memory in a rat Model of surgical menopause. *Pharmaceutics*. 2020; 12: 1225.
55. Zolkowska D., Wu C.Y., Rogawski M.A. Intranasal allopregnanolone confers rapid seizure protection: Evidence for direct nose-to-brain delivery. *Neurotherapeutics*. 2021; 18: 544–555.
56. Wang X., He H., Leng W., Tang X. Evaluation of brain-targeting for the nasal delivery of estradiol by the microdialysis method. *International journal of Pharmaceutics*. 2006; 317: 40–46.
57. Rassu G., Soddu E., Cossu M. et al. Solid microparticles based on chitosan or methyl- β -cyclodextrin: A first formulative approach to increase the nose-to-brain transport of deferoxamine mesylate. *Journal of Controlled Release*. 2015; 201: 68–77.
58. De Oliveira E.R., Truzzi E., Ferraro L. et al. Nasal administration of nanoencapsulated geraniol/ursodeoxycholic acid conjugate: Towards a new approach for the management of Parkinson's disease. *Journal of Controlled Release*. 2020; 321: 540–552.
59. Truzzi E., Rustichelli C., de Oliveira Junior E.R. et al. Nasal biocompatible powder of geraniol oil complexed with cyclodextrins for neurodegenerative diseases: Physicochemical characterization and in vivo evidences of nose to brain delivery. *Journal of Controlled Release*. 2021; 335: 191–202.
60. Giuliani A., Balducci A.G., Zironi E. et al. In vivo nose-to-brain delivery of the hydrophilic antiviral ribavirin by microparticle agglomerates. *Drug Delivery*. 2018; 25: 376–387.
61. Di Gioia S., Trapani A., Mandracchia D. et al. Intranasal delivery of dopamine to the striatum using glycol chitosan/sulfobutylether- β -cyclodextrin based nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015; 94: 180–193.

- 62.Vaka S.R.K., Murthy S.N., Repka M.A., Nagy T. Upregulation of endogenous neurotrophin levels in the brain by intranasal administration of carnosic acid. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2011; 100: 3139–3145.
- 63.Nakao Y., Horiguchi M., Nakamura R. et al. LARETH-25 and β -CD improve central transitivity and central pharmacological effect of the GLP-2 peptide. *International journal of pharmaceutics*. 2016; 515: 37–45.
- 64.Wang Q.S., Li K., Gao L.N. et al. Intranasal delivery of berberine via in situ thermoresponsive hydrogels with non-invasive therapy exhibits better antidepressant-like effects. *Biomaterials science*. 2020; 8: 2853–2865.
- 65.Chen W., Li R., Zhu S. et al. Nasal timosaponin BII dually sensitive in situ hydrogels for the prevention of Alzheimer's disease induced by lipopolysaccharides. *International journal of pharmaceutics*. 2020; 578: 119115.
- 66.Qu Y., Sun X., Ma L. et al. Therapeutic effect of disulfiram inclusion complex embedded in hydroxypropyl- β -cyclodextrin on intracranial glioma-bearing male rats via intranasal route. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021; 156: 105590.
- 67.Kim T.K., Kang W., Chun I.K. et al. Pharmacokinetic evaluation and modeling of formulated levodopa intranasal delivery systems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*.. 2009; 38: 525–532.
- 68.Bshara H., Osman R., Mansour S., El-Shamy A. Chitosan and cyclodextrin in intranasal microemulsion for improved brain buspirone hydrochloride pharmacokinetics in rats. *Carbohydrate polymers*. 2014; 99: 297–305.
- 69.Yalcin A., Soddu E., Turunc Bayrakdar E. et al. Neuroprotective effects of engineered polymeric nasal microspheres containing hydroxypropyl- β -cyclodextrin on β -amyloid (1-42)-induced toxicity. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2016; 105: 2372–2380.
70. Liu S., Ho P.C. Intranasal administration of brain-targeted HP- β -CD/chitosan nanoparticles for delivery of scutellarin, a compound with protective effect in

- cerebral ischaemia. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2017; 69: 1495–1501.
71. Rassu G., Ferraro L., Pavan B. et al. The role of combined penetration enhancers in nasal microspheres on in vivo drug bioavailability. *Pharmaceutics*. 2018; 10: 206.
 72. Lin E.Y., Chen Y.S., Li Y.S. et al. Liposome consolidated with cyclodextrin provides prolonged drug retention resulting in increased drug bioavailability in brain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21: 4408.
 73. Gu F., Fan H., Cong Z. et al. Preparation, characterization, and in vivo pharmacokinetics of thermosensitive in situ nasal gel of donepezil hydrochloride. *Acta Pharmaceutica*. 2020; 70: 411–422.
 74. Zhang L., Yang S., Wong L.R. et al. In vitro and In vivo comparison of curcumin-encapsulated chitosan-coated poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles and curcumin/hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complexes administered intranasally as therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Molecular pharmaceutics*. 2020; 17: 4256–4269.

References

1. Jambhekar S.S., Breen P. Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex. *Drug discovery today*. 2016; 21 (2): 356-362.
2. Khan N.A., Durakshan M. Cyclodextrin: an overview. *International Journal of Bioassays*. 2013; 2 (6): 858-865.
3. Carrier R.L., Miller L.A., Ahmed I. The utility of cyclodextrins for enhancing oral bioavailability. *Journal of Controlled Release*. 2007; 123 (2): 78-99.
4. Brewster M.E., Loftsson T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Advanced drug delivery reviews*. 2007; 59 (7): 645-666.
5. Kurkov S.V., Loftsson T. Cyclodextrins. *International journal of pharmaceutics*. 2013; 453 (1): 167 – 180.

6. Gould S., Scott R.C. 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD): a toxicology review. *Food Chem. Toxicol.* 2005; 43: 1451–1459.
7. European Medicines Agency (EMA). (2017). Cyclodextrins used as excipients. Report published in support of the ‘Questions and answers on cyclodextrins used as excipients in medicinal products for human use’. EMA/CHMP/495747/2013.
8. Poulson.B.G., Alsulami Q.A., Sharfalddin A. et al. Cyclodextrins: Structural, chemical and physical properties and applications. *Polysaccharides*. 2021; 3 (1): 1-31.
9. Jacob S., Nair A.B. Cyclodextrin complexes: Perspective from drug delivery and formulation. *Drug development research*. 2018; 79 (5): 201-217.
10. Zia V., Rajewski R.A., Stella V.J. Effect of cyclodextrin charge on complexation of neutral and charged substrates: comparison of SBE β CD to HP β CD. *Pharmaceutical Research*. 2001; 18, (5): 667-673.
11. Vranic E., Uzunovic A. Dissolution studies of physical mixtures of indomethacin with alpha- and gamma-cyclodextrins. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2010; 10 (3): 197.
12. Loftsson T., Brewster M.E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: effects on drug permeation through biological membranes. *Journal of Pharmacology*. 2011; 63 (9): 1119-1135.
13. McEwen J. Clinical pharmacology of piroxicam- β -cyclodextrin. *Clinical Drug Investigation*. 2000; 19 (2): 27-31.
14. Ghanghoria R., Kesharwani P., Agashe H.B. et al. Transdermal delivery of cyclodextrin solubilized curcumine. *Drug Delivery and translational research*. 2013; 3: 272-285.
15. Zhao Y., Sun C., Shi F. et al. Preparation, characterization and pharmacokinetics study of capsaicin via hydroxypropyl-beta-cyclodextrin encapsulation. *Pharmaceutical biology*. 2016; 54 (1): 130-138.
16. Kim J.H., Lee S.K., Ki M.H. et al. Development of parenteral formulation for a novel angiogenesis inhibitor, CKD-732 through complexation with

- hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *International journal of pharmaceutics*. 2004; 272: 79-89.
17. Loftsson T., Stefansson E. Cyclodextrins and topical drug delivery to the anterior and posterior segments of the eye. *International journal of pharmaceutics*. 2017; (2): 413-423.
18. Challa R., Ahuja A., Ali J., Khar R. Cyclodextrins in Drug Delivery: An Updated Review. *Aaps Pharmscitech*. 2005; (6) 2: 329-357.
19. Sigurjónsdóttir J.F., Loftsson T., Másson M. Influence of cyclodextrins on the stability of the peptide salmon calcitonin in aqueous solution. *International journal of pharmaceutics*. 1999; 186 (2): 205-213.
20. Jarho P., Vander Velde D., Stella V.J. Cyclodextrin-catalyzed deacetylation of spironolactone is pH and cyclodextrin dependent. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2000; 89 (2): 241-249.
21. Jansook P., Ogawa N., Lotsoon T. Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. *International journal of pharmaceutics*. 2018; 535 (1-2): 272-284.
22. Mouton J.W., van Peer A., de Beule K. et al. Pharmacokinetics of itraconazole and hydroxyitraconazole in healthy subjects after single and multiple doses of a novel formulation. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006; 50 (12): 4096-4102.
23. Saokham P., Muankaew C., Jansook P. et al. Solubility of cyclodextrins and drug/cyclodextrin complexes. *Molecules*. 2018; 23 (5): 1161.
24. Loffson T. Cyclodextrins in parenteral formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021; 110 (2): 654- 664.
25. Loftsson T., Jarho P., Masson M. et al. Cyclodextrins in drug delivery. *Expert opinion on drug delivery*. 2005; 2 (2): 335-351.
26. Fahr A., Liu X. Drug delivery strategies for poorly wather-soluble drugs. *Expert opinion on drug delivery*. 2007; 4 (4): 403-416.

27. Skiba M., Bounoure F., Barbot C. et al. Development of cyclodextrin microspheres for pulmonary drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2005; 8 (3): 409-418.
28. McCallion O.N., Taylor K.M., Thomas M., Taylor A.J. Nebulization of fluids of different physico-chemical properties with air-jet and ultrasonic nebulizers. *Pharmaceutical research*. 1995; 12: 1682–1688.
29. Evrard B., Bertholet P., Gueders M. et al. Cyclodextrins as a potential carrier in drug nebulization. *Journal of Controlled Release*. 2004; 96 (3): 403-410.
30. Cabral Marques H.M., Hadgraft J., Kellaway I.W., Taylor G. Studies of cyclodextrin inclusion complexes. III. The pulmonary absorption of β -, DM- β - and HP- β -cyclodextrins in rabbits. *International journal of pharmaceutics*. 1991; 77 (2-3): 297-302.
31. Srichana T., Suedee R., Reanmongkol W. Cyclodextrin as a potential drug carrier in salbutamol dry powder aerosols: the in vitro deposition and toxicity studies of the complexes. *Respiratory medicine*. 2001; 95: 513-519.
32. Mahesh Kumar T., Misra A. Pulmonary absorption enhancement of salmon calcitonin. *Journal of drug targeting*. 2004; 12 (3): 135-144.
33. Fukaya H., Limura A., Hoshiko K. et al. A cyclosporin A/maltosyl- α -cyclodextrin complex for inhalation therapy of asthma. *European Respiratory Journal*. 2003; 22 (2): 213-219.
34. Rassu G., Sorrenti M., Catenacci L. et al. Versatile Nasal Application of Cyclodextrins: Excipients and/or Actives? *Pharmaceutics*. 2021; 13 (8): 1180.
35. Illum L. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2000; 11: 1–18.
36. Illum L. Is nose-to-brain transport of drugs in man a reality? *Journal of pharmacy and pharmacology*. 2004; 56: 3–17.
37. Agrawal M., Saraf S., Saraf S. et al. Nose-to-brain drug delivery: An update on clinical challenges and progress towards approval of anti-Alzheimer drugs. *Journal of Controlled Release*. 2018; 281: 139–177.

38. Hanson L.R., Frey W.H. Strategies for intranasal delivery of therapeutics for the prevention and treatment of neuroAIDS. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2007; 2: 81–86.
39. Casettari L., Illum L. Chitosan in nasal delivery systems for therapeutic drugs. *Journal of Controlled Release*. 2014; 190: 189–200.
40. Dalpiaz A., Pavan B. Nose-to-brain delivery of antiviral drugs: A way to overcome their active efflux? *Pharmaceutics*. 2018; 10: 39.
41. *Cyclodextrin News*, 14 May 2020. Available online: <https://cyclodextrinnews.com/2020/02/14/nasal-delivery-with-beta-cyclodextrin-is-approved-a-short-story-of-baqsimi>.
42. Jambhekar S.S., Breen P. Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: Structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex. *Drug Discovery Today*. 2016; 21: 356–362.
43. Schrier L., Zuiker R., Merkus F.W. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new highly concentrated intranasal midazolam formulation for conscious sedation. *British journal of clinical pharmacology*. 2017; 83 (4): 721-731.
44. Gudmundsdottir H., Sigurjonsdottir J.F., Masson M. et al. Intranasal administration of midazolam in a cyclodextrin based formulation: bioavailability and clinical evaluation in humans. *Die Pharmazie*. 2001; 56 (12): 963-966.
45. Loftsson T., Gudmundsdóttir H., Sigurjónsdóttir J.F. et al. Cyclodextrin solubilization of benzodiazepines: formulation of midazolam nasal spray. *International journal of pharmaceutics*. 2001; 212 (1): 29-40.
46. Wermeling D.P., Record K.A., Kelly T.H. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new intranasal midazolam formulation in healthy volunteers. *Anesthesia & Analgesia*. 2006; 103 (2): 344-349.
47. Wermeling D.P. Intranasal delivery of antiepileptic medications for treatment of seizures. *Neurotherapeutics*. 2009; 6 (2): 352-258.

48. Wilson M.T., Macleod S., O'Regan M.E. Nasal/buccal midazolam use in the community. *Archives of disease in childhood*. 2004; 89: 50–51.
49. Cirri M., Maestrelli F., Nerli G. et al. Development of a Cyclodextrin-Based Mucoadhesive-Thermosensitive In Situ Gel for Clonazepam Intranasal Delivery. *Pharmaceutics*. 2021; 13(7): 969.
50. Haschke M., Suter K., Hofmann S. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasally delivered midazolam. *British journal of clinical pharmacology*. 2010; 69 (6): 607-616.
51. Kapoor M., Cloyd J.C., Siegel R.A. A review of intranasal formulations for the treatment of seizure emergencies. *Journal of Controlled Release*. 2016; 237: 147–159.
52. Rincón-López J., Almanza-Arjona Y.G., Riascos A.P., Rojas-Aguirre Y. Technological evolution of cyclodextrins in the pharmaceutical field. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021; 61: 102156.
53. Nonaka N., Farr S.A., Nakamachi T. et al. Intranasal administration of PACAP: Uptake by brain and regional brain targeting with cyclodextrins. *Peptides*. 2012; 36: 168–175.
54. Prakapenka A.V., Peña V.L., Strouse I. et al. Intranasal 17 β -estradiol modulates spatial learning and memory in a rat Model of surgical menopause. *Pharmaceutics*. 2020; 12: 1225.
55. Zolkowska D., Wu C.Y., Rogawski M.A. Intranasal allopregnanolone confers rapid seizure protection: Evidence for direct nose-to-brain delivery. *Neurotherapeutics*. 2021; 18: 544–555.
56. Wang X., He H., Leng W., Tang X. Evaluation of brain-targeting for the nasal delivery of estradiol by the microdialysis method. *International journal of Pharmaceutics*. 2006; 317: 40–46.
57. Rassu G., Soddu E., Cossu M. et al. Solid microparticles based on chitosan or methyl- β -cyclodextrin: A first formulative approach to increase the nose-to-brain transport of deferoxamine mesylate. *Journal of Controlled Release*. 2015; 201: 68–77.

58. De Oliveira E.R., Truzzi E., Ferraro L. et al. Nasal administration of nanoencapsulated geraniol/ursodeoxycholic acid conjugate: Towards a new approach for the management of Parkinson's disease. *Journal of Controlled Release*. 2020; 321: 540–552.
59. Truzzi E., Rustichelli C., de Oliveira Junior E.R. et al. Nasal biocompatible powder of geraniol oil complexed with cyclodextrins for neurodegenerative diseases: Physicochemical characterization and in vivo evidences of nose to brain delivery. *Journal of Controlled Release*. 2021; 335: 191–202.
60. Giuliani A., Balducci A.G., Zironi E. et al. In vivo nose-to-brain delivery of the hydrophilic antiviral ribavirin by microparticle agglomerates. *Drug Delivery*. 2018; 25: 376–387.
61. Di Gioia S., Trapani A., Mandracchia D. et al. Intranasal delivery of dopamine to the striatum using glycol chitosan/sulfobutylether- β -cyclodextrin based nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015; 94: 180–193.
62. Vaka S.R.K., Murthy S.N., Repka M.A., Nagy T. Upregulation of endogenous neurotrophin levels in the brain by intranasal administration of carnosic acid. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2011; 100: 3139–3145.
63. Nakao Y., Horiguchi M., Nakamura R. et al. LARETH-25 and β -CD improve central transitivity and central pharmacological effect of the GLP-2 peptide. *International journal of pharmaceutics*. 2016; 515: 37–45.
64. Wang Q.S., Li K., Gao L.N. et al. Intranasal delivery of berberine via in situ thermoresponsive hydrogels with non-invasive therapy exhibits better antidepressant-like effects. *Biomaterials science*. 2020; 8: 2853–2865.
65. Chen W., Li R., Zhu S. et al. Nasal timosaponin BII dually sensitive in situ hydrogels for the prevention of Alzheimer's disease induced by lipopolysaccharides. *International journal of pharmaceutics*. 2020; 578: 119115.
66. Qu Y., Sun X., Ma L. et al. Therapeutic effect of disulfiram inclusion complex embedded in hydroxypropyl- β -cyclodextrin on intracranial glioma-bearing

- male rats via intranasal route. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021; 156: 105590.
67. Kim T.K., Kang W., Chun I.K. et al. Pharmacokinetic evaluation and modeling of formulated levodopa intranasal delivery systems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009; 38: 525–532.
 68. Bshara H., Osman R., Mansour S., El-Shamy A. Chitosan and cyclodextrin in intranasal microemulsion for improved brain buspirone hydrochloride pharmacokinetics in rats. *Carbohydrate polymers*. 2014; 99: 297–305.
 69. Yalcin A., Soddu E., Turunc Bayrakdar E. et al. Neuroprotective effects of engineered polymeric nasal microspheres containing hydroxypropyl- β -cyclodextrin on β -amyloid (1-42)-induced toxicity. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2016; 105: 2372–2380.
 70. Liu S., Ho P.C. Intranasal administration of brain-targeted HP- β -CD/chitosan nanoparticles for delivery of scutellarin, a compound with protective effect in cerebral ischaemia. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2017; 69: 1495–1501.
 71. Rassu G., Ferraro L., Pavan B. et al. The role of combined penetration enhancers in nasal microspheres on in vivo drug bioavailability. *Pharmaceutics*. 2018; 10: 206.
 72. Lin E.Y., Chen Y.S., Li Y.S. et al. Liposome consolidated with cyclodextrin provides prolonged drug retention resulting in increased drug bioavailability in brain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21: 4408.
 73. Gu F., Fan H., Cong Z. et al. Preparation, characterization, and in vivo pharmacokinetics of thermosensitive in situ nasal gel of donepezil hydrochloride. *Acta Pharmaceutica*. 2020; 70: 411–422.
 74. Zhang L., Yang S., Wong L.R. et al. In vitro and In vivo comparison of curcumin-encapsulated chitosan-coated poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles and curcumin/hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complexes administered intranasally as therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Molecular pharmaceutics*. 2020; 17: 4256–4269.