



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2020, 3, 19-26
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

CYKLODEKSTRYNY – ZASTOSOWANIE W PRZEMYSŁE FARMACEUTYCZNYM

Iwona Lewandowska^{1,2}, Monika Zielińska-Pisklak^{3*}, Łukasz Szeleszczuk⁴, Dariusz Maciej Pisklak⁴, Marcin Sobczak³

¹ Studenckie Koto Naukowe „Spectrum” przy Katedrze Chemii Analitycznej i Biomateriałów, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

² Studenckie Koto Naukowe „Free Radicals” przy Zakładzie Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

³ Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra Chemii Analitycznej i Biomateriałów, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

⁴ Zakład Chemii Fizycznej, Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

*autorka korespondująca, e-mail: mpisklak@wum.edu.pl

Otrzymany 06.01.2020, zaakceptowany 18.05.2020, zamieszczony 17.07.2020

STRESZCZENIE

Cyklodekstryny (CDs) należą do grupy cyklicznych oligosacharydów złożonych z kilku podjednostek α -glukopiranozy. Zainteresowanie przemysłu farmaceutycznego CDs wynika z jednej strony z łatwości ich pozyskiwania i modyfikacji, z drugiej zaś ze zdolności do tworzenia przez nie kompleksów supramolekularnych z substancjami leczniczymi. Wspomniane właściwości sprawiły, że CDs są wykorzystywane do otrzymywania postaci leków o przedłużonym uwalnianiu. W niniejszym artykule scharakteryzowano budowę CDs i ich właściwości. Ponadto omówiono sposoby ich modyfikacji, a także zastosowania CDs naturalnych i modyfikowanych w przemyśle farmaceutycznym. Przedstawiono również aspekt bezpieczeństwa ich stosowania i metabolizm.

SŁOWA KLUCZOWE: cyklodekstryny, kompleksy supramolekularne substancja lecznicza-cyklodekstryny, modyfikowane uwalnianie.

ABSTRACT

CYCLODEXTRINS – APPLICATION IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Cyclodextrins (CDs) belong to the group of cyclic oligosaccharides composed of several α -glucopyranose subunits. The interest of the pharmaceutical industry in CDs is due to ease of their preparation and modification, as well as their ability to form supramolecular complexes with active substances. These properties have caused CDs to be used in the form of sustained-release drugs. This article describes the structure of CDs and their properties. In addition, the methods of their modification as well as the use of native and modified CDs in the pharmaceutical industry are discussed. The safety aspect of their use and metabolism are also presented.

KEYWORDS: cyclodextrins, supramolecular complexes of drug substance-cyclodextrins, modified release.

1. Wprowadzenie

Cyklodekstryny (ang. *cyclodextrins*, CDs) to cykliczne oligosacharydy, składające się z sześciu (α -CD), siedmiu (β -CD), ośmiu (γ -CD) lub większej liczby (LR-CDs, ang. *large-ring cyclodextrins*) cząsteczek α -D-glukopiranozy połączonych ze sobą wiązaniem α -1,4-glikozydowym, które przyjmują konformację krzeselkową. Przyczynia się to do braku swobodnej rotacji ich pierścieni wokół wspomnianego wiązania i uformowania cząsteczki CDs na kształt ściętego stożka (torusa) [1,2]. Badania strukturalne wykazały, że grupy hydroksylowe nadające cząsteczce CD charakter hydrofilowy przyjmują swoje charakterystyczne ułożenie, nadając jej trójwymiarową strukturę. Grupy -OH przy drugorzędowych atomach węgla – C2 i C3 – znajdują się na szerzej krawędzi pierścienia, natomiast grupy -OH przy pierwszorzędowym atomie węgla - C6 - na węższej. Atomy wodoru znajdujące się przy atomach węgla C3 i C5 oraz atom tlenu tworzący pierścień glukopiranozy, skierowane są do wnętrza

cząsteczki, zapewniając hydrofobowy charakter wnętrza torusu (ryc. 1) [3,4].

W przyrodzie CDs powstają poprzez bakteryjne trawienie polisacharydów (np. skrobi, amylozy), a produktem tej reakcji jest mieszanina zawierająca zmienne ilości CDs natywnych oraz liniowych i rozgałęzionych dekstryn i białek. W procesie tym udział bierze glukozylotransferaza cyklodekstrynowa (ang. *cyclodextrin glucanotransferase*, CGTaza) - zewnątrzkomórkowy enzym bakteryjny, wytwarzany przez niektóre szczepy z rodzaju *Bacillus*. Katalizuje on rozszczepianie polisacharydów, a następnie łączenie liniowych produktów ich rozpadu w cykliczne oligosacharydy w reakcji wewnątrzcząsteczkowej transglikozylacji [5,6]. Produkcja CDs na skalę przemysłową pozwala na uzyskanie wysokoczyszczonych α -CD, β -CD i γ -CD dzięki genetycznie modyfikowanym CGTazom i łatwo dostępnej skrobi polimerowej. Proces ten przebiega w trzech etapach: wytwarzanie odpowiedniej CGTazy poprzez fermentację bakteryjną,

upłynnianie wodnej zawiesiny skrobi przez dodanie α -amylazy lub przez ogrzewanie, a następnie - dodanie CGTazy do otrzymanej zawiesiny. W celu oczyszczenia otrzymanych CDs stosuje się: selektywną krystalizację β -CD, która jest słabo rozpuszczalna w wodzie lub selektywne kompleksowanie z rozpuszczalnikami organicznymi. Do kompleksowania i selektywnego wytrącania β -CD stosuje się toluen i cykloheksan, dla α -CD zastosowanie znalazł dekan-1-ol (trudny do usunięcia z roztworów wodnych ze względu na wysoką temperaturę wrzenia), a dla γ -CD np. cyklododekanon [7]. Podstawowe różnice w budowie i wynikające z tego właściwości CDs przedstawiono w tabeli 1.

2. Właściwości CDs

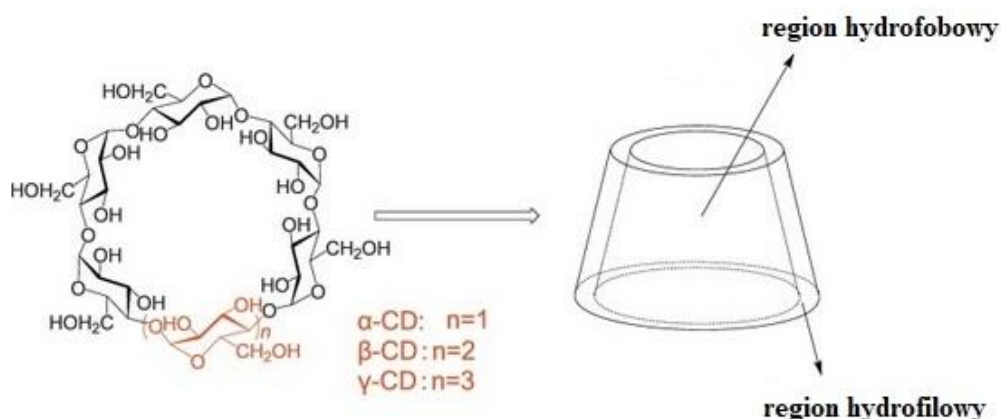
CDs ze względu na swoją charakterystyczną strukturę przestrzenną posiadają szereg interesujących właściwości. Rozpuszczalność w wodzie naturalnych CDs jest znacznie niższa niż w przypadku dekstryn liniowych o analogicznej liczbie pierścieni glukopiranozowych. Przyczyną tego może być względnie duża energia kohezji, która powoduje silne wiązanie cząsteczek CDs w stanie krystalicznym lub tworzenie wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych, które powodują zmniejszenie oddziaływań cząsteczek CDs z otaczającymi je cząsteczkami wody. Podstawienie grup hydroksylowych innymi ugrupowaniami (np. hydroksypropylowymi) w cząsteczkach CDs może spowodować wzrost ich rozpuszczalności [8].

Ważną i często wykorzystywaną cechą CDs, jest ich zdolność do tworzenia kompleksów inkluzyjnych z innymi związkami chemicznymi, np.: substancjami leczniczymi. Zwykle są to kompleksy w stosunku 1:1, gdzie jedna cząsteczka CD łączy się z jedną cząsteczką substancji. Powstawanie takiego kompleksu odbywa się poprzez włączanie cząsteczki substancji leczniczej do luki CD [9]. W wyniku tego oddziaływania nie dochodzi do tworzenia nowych, ani rozrywania już istniejących wiązań kowalencyjnych. Cząsteczki substancji leczniczej ulegają różnym zmianom konformacyjnym, które mają na celu maksymalne wykorzystanie oddzia-

ływań van der Waalsa, odgrywających kluczową rolę w tworzeniu kompleksu substancja lecznicza-CD, zarówno w roztworze, jak i w stanie stałym.

Tworzenie takich kompleksów zależy przede wszystkim od struktury i właściwości fizykochemicznych obu substancji. Warunkiem koniecznym do ich powstawania jest dopasowanie niepolarnego ugrupowania substancji leczniczej do hydrofobowej luki CD. Głównym celem tworzenia kompleksów substancja lecznicza-CD jest uzyskanie większej rozpuszczalności substancji leczniczej. Wzrost rozpuszczalności, który w ten sposób można uzyskać, zależy od następujących czynników:

- rozmiaru luki CD – α -CD tworzy kompleksy inkluzyjne z małymi cząsteczkami lub łańcuchami bocznymi większych cząsteczek, β -CD wykazuje największe powinowactwo do substancji o średnich rozmiarach, zawierających ugrupowania fenylowe i heterocykliczne, zaś γ -CD inkluduje wewnątrz luki najchętniej związki makrocykliczne i steroidy [10];
- rozpuszczalność substancji leczniczej w wodzie – im niższa jest rozpuszczalność w wodzie samej substancji, tym większy jest jej wzrost po skompleksowaniu z CD; -jonizacja – wzrost stopnia kompleksowania następuje, gdy CD i lek mają przeciwny ładunek; niezjonizowane cząsteczki substancji leczniczych zazwyczaj tworzą bardziej stabilne kompleksy niż ich jonowe odpowiedniki. Z drugiej strony, jonizacja substancji leczniczej zwiększa jej rozpuszczalność, co skutkuje ułatwionym kompleksowaniem;
- aspekty termodynamiczne – aby mogło dojść do kompleksowania musi wystąpić odpowiednia zmiana entalpii swobodnej. Istnieje szereg oddziaływań, które pozwalają przesunąć równowagę w kierunku tworzenia się kompleksu, jednakże główna siła napędowa to zastępowanie oddziaływań polarno-niepolarnych pomiędzy cząsteczkami wody i CD oraz wodą i cząsteczkami substancji leczniczej, na oddziaływania niepolarno-niepolarne pomiędzy cząsteczką leku a CD [11].



Ryc. 1. Budowa cząsteczki cyklodekstryny.

Tabela 1. Podstawowe właściwości naturalnych CDs [12].

Rodzaj CD	Liczba cząstek glukozy	Wzór sumaryczny	Średnica luki (Å)	Wysokość luki (Å)	Objętość luki (Å ³)	Masa cząsteczkowa (g/mol)	Rozpuszczalność w wodzie (mg/ml)
α	6	C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀	4,7-5,3	7,9	174	972	145
β	7	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	6,0-6,5	7,9	262	1135	18,5
γ	8	C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀	7,0-8,3	7,9	427	1297	232

3. Modyfikowane CDs

Zaletą natywnych CDs jest ich dobra dostępność rynkowa. Niestety ich rozpuszczalność w wodzie jest dużo mniejsza niż modyfikowanych CDs od odpowiednich podstawników. Przyczyniło się to do badań nad modyfikacjami chemicznymi CDs w celu uzyskania pochodnych o lepszej rozpuszczalności. Posiadają one wiele reaktywnych grup hydroksylowych, które mogą zostać podstawione innymi grupami funkcyjnymi. Interesujący wydaje się być fakt, iż nawet podstawienie wodorów grupami hydrofobowymi powoduje gwałtowny wzrost rozpuszczalności CDs.

W ten sposób otrzymać można pochodne hydroksypropylowe (HP-B-CD, HP-γ-CD), poprzez działanie na CDs tlenkiem propylenu, pochodne karboksymetylowe poprzez ich reakcje z kwasem monochlorooctowym, pochodne metylowe poprzez działanie jodkiem metylu, a także sulfobutyłowe analogi dzięki oddziaływaniom z 1,4-butanosultonem. Główną przyczyną zwiększenia rozpuszczalności pochodnych alkilowych CDs w stosunku do ich prekursorów niemodyfikowanych jest fakt, iż modyfikacja chemiczna prowadzi do przekształcenia krystalicznych CDs w bezpostaciowe mieszaniny izomerów. Podstawieniu ulega jedna, dwie lub trzy grupy hydroksylowe w każdej cząsteczce glukozy. Ze względu na to, że reaktywność wspomnianych grup hydroksylowych różni się, ich podstawienie nie jest całkowicie losowe i może zależeć m.in. od pH środowiska reakcji.

Modyfikacje chemiczne pozwalają na wykorzystywanie CDs jako mimetyków enzymów, separatorów enancjomerów, a także w celu uzyskania ochrony substancji leczniczej przed promieniowaniem UV oraz przedłużenia jej uwalniania i poprawy biodostępności. Procentowy udział CDs stosowanych w produkcji leków przedstawiono na ryc. 2.

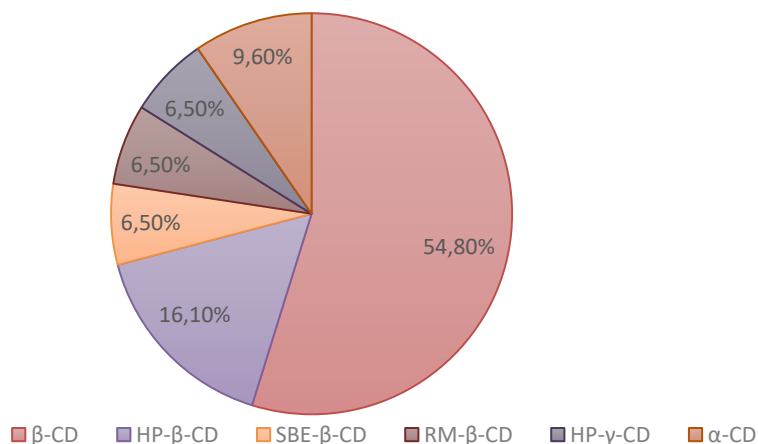
Wzrost rozpuszczalności w wodzie zależy od stopnia podstawienia CDs (tabela 2). Wykazano, że poprzez całkowite

podstawienie grup -OH uzyskuje się mniejszą rozpuszczalność w wodzie, niż w przypadku tylko częściowego podstawienia. Wspomniana zależność może wynikać z tego, że liczba możliwych izomerów maleje wraz ze zbliżaniem się do całkowitej substytucji. Dobrym przykładem jest β-CD, której rozpuszczalność w wodzie wzrasta, aż do momentu, gdy $\frac{2}{3}$ wszystkich grup hydroksylowych ulegnie metylacji, a następnie ponownie spada. Ponadto stopień podstawienia wpływa na zdolność pochodnych CDs do tworzenia kompleksów rozpuszczalnych w wodzie i z tego względu jest on najczęściej zoptymalizowany pod kątem zdolności solubilizacyjnych CDs [6].

4. Zastosowanie CDs naturalnych i modyfikowanych w przemyśle farmaceutycznym

Dzięki utworzeniu kompleksów substancja lecznicza-CD może dojść do zmiany właściwości fizycznych i chemicznych leku. Jest to możliwe, dzięki zamknięciu i czasowym zablokowaniu cząsteczki substancji leczniczej wewnątrz luki CD. Do głównych zmian, które obserwuje się po skompleksowaniu substancji leczniczej z CD należą:

- ochrona substancji leczniczych wrażliwych na utlenianie, światło, temperaturę i degradację;
- modyfikacja reaktywności cząsteczki substancji leczniczej;
- zmniejszenie lotności substancji o bardzo dużej lotności;
- wzrost rozpuszczalności substancji leczniczej;
- modyfikacja postaci chemicznej substancji leczniczej – zamiana postaci ciekłej (substancja lecznicza) na postać stałą (kompleks lek-CD);
- maskowanie nieprzyjemnego smaku, koloru lub zapachu substancji leczniczej.



Ryc. 2. Procentowy udział CDs stosowanych w produkcji leków [8]. β-CD – β-cyklodekstryna, HP-B-CD – hydroksypropylo-β-cyklodekstryna, SBE-B-CD – sulfobutylo-β-cyklodekstryna, RM-B-CD –β-cyklodekstryna metylowana w sposób losowy, HP-γ-CD – 2-hydroksypropylo-γ-CD, α-CD – α-cyklodekstryna.

Tabela 2. Właściwości wybranych modyfikowanych CDs w zależności od stopnia podstawienia [9].

Rodzaj cyklodekstryny	Stopień podstawienia	Masa molowa [g/mol]	Rozpuszczalność w wodzie [mg/ml]
HP-B-CD	0,65	1400	>600
SBE-B-CD	0,9	2163	>500
RM-B-CD	1,8	1312	>600
HP-γ-CD	0,6	1576	>500

Ze względu na poprawę omówionych powyżej właściwości substancji bioaktywnych, CDs znalazły szerokie zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu, między innymi w chemii analitycznej, farmacji, rolnictwie, przemyśle spożywczym i kosmetycznym.

CDs w przemyśle farmaceutycznym mają szeroką gamę zastosowań, od poprawy właściwości chemicznych poprzez wpływ na właściwości farmakokinetyczne, do ulepszenia formułacji odpowiednich postaci leku włącznie. Najczęściej wykorzystywane są jako systemy dostarczające leki do odpowiednich miejsc w organizmie. Ze względu na ich hydrofilową powierzchnię mają one względnie małe powinowactwo do lipofilowych błon biologicznych [13], pozostają więc na ich powierzchni, podczas gdy umieszczone w ich lukach hydrofobowe cząsteczki leku przenikają przez błony. Wykorzystywane są więc jako związki, które zwiększają penetrację substancji leczniczej przez błony biologiczne i poprawiają dzięki temu jej dostępność biologiczną. Omawiana właściwość CDs znalazła swoje zastosowanie, m.in.: w takich postaciach leku, jak preparaty dermatologiczne, płyny do płukania jamy ustnej, krople do oczu czy nosa.

Kolejną ważną cechą CDs wykorzystywaną w preparatach farmaceutycznych jest poprawa rozpuszczalności leków (tabela 3), która niesie za sobą wzrost biodostępności (poza opisywaną wcześniej poprawą przenikania substancji leczniczej przez błony biologiczne). Zwiększenie rozpuszczalności, pozwala często zmniejszyć dawkę podawanego leku, a co za tym idzie zmniejszyć częstotliwość występowania działań niepożądanych i efektów ubocznych. Dodatkowo zwiększając rozpuszczalność substancji leczniczej można ograniczyć stosowanie rozpuszczalników organicznych, tj. np.: etanolu [14].

Tabela 3. Przykłady CDs wpływających na rozpuszczalność leków [15].

Cyklodekstryna	Substancja czynna
α -CD	prazykwantel
β -CD	nimesulid, sulfometazol, lorazepam, ketoprofen, piroksydam, ibuprofen, itrakonazol
γ -CD	prazykwantel, omeprazol, digoksyna, alben-dazol
HP-B-CD	sulfometazol, ketoprofen, itrakonazol, karbamazepina, zolpidem, fenytoina, rutyna
DM-B-CD	naproksen, kamptotecyna
SBE-B-CD	danazol, spironolakton
RM-B-CD	takrolimus

Tabela 4. Wpływ CD na stabilność wybranych substancji leczniczych [15].

Lek	Cyklodekstryna	Uzyskany efekt
prometazyna	HP-B-CD, DM-B-CD	fotostabilność
diklofenak sodu	β -CD	odporność na podwyższoną temperaturę w stanie stałym
chinapryl	β -CD, HP-B-CD	odporność na cyklizację wewnątrzcząsteczkową
doksorubicyna	HP-B-CD, HP- γ -CD	odporność na hydrolizę kwasową i fotodegradację
digoksyna	γ -CD	odporność na hydrolizę
rutyna	HP-B-CD	odporność na hydrolizę
kamptotecyna	RDM-B-CD	odporność na hydrolizę
paklitaksel	γ -CD, HP- γ -CD, HP-B-CD	odporność na hydrolizę
spironolakton	SBE- α -CD, SBE-B-CD, HP-B-CD, γ -CD, β -CD	stabilność
flutamid	β -CD	fotostabilność

CDs mogą powodować też zmniejszenie lotności substancji leczniczej; często pozwala to na zastosowanie danej substancji leczniczej w postaci leku, której użycie w normalnych warunkach nie byłoby możliwe (np. w postaci tabletek) oraz na zmianę drogi podania (np. na doustną). CDs często stosowane są również w celu poprawy stabilności substancji czynnej, zwiększenia jej odporności na hydrolizę, utlenianie, temperaturę, światło czy obecność jonów metali.

Wzrost odporności substancji leczniczej na rozkład w przewodzie pokarmowym poprzez tworzenie kompleksów wiąże się z tym, że CDs są dosyć odporne na enzymy degradujące skrobię, przez co ich trawienie w przewodzie pokarmowym zachodzi dość wolno. Związanie substancji w luce CDs daje jej ostonę molekularną, a to powoduje wzrost stabilności substancji leczniczej, a tym samym izolację przed różnymi procesami prowadzącymi do degradacji (przykłady podano w tabeli 4).

Do pozostałych korzyści płynących z możliwości tworzenia przez CDs kompleksów inkluzyjnych z substancjami leczniczymi należy zmniejszenie działań niepożądanych leków, np. właściwości drażniących i tym samym zmniejszenie podrażnienia błon śluzowych przewodu pokarmowego przy podaniu doustnym czy skóry przy podaniu transdermalnym, a także zmniejszenie dawek substancji leczniczych, które wykorzystywane są w terapii. Produkty lecznicze zawierające pochodne CDs zarejestrowane obecnie na terenie RP przedstawiono w tabeli 5.

4.1. Zastosowanie CDs w preparatach podawanych doustnie

Dostarczanie substancji leczniczej w odpowiedniej formie do miejsca docelowego w organizmie jest kluczowym wyznacznikiem skuteczności farmakoterapii. Wykorzystując różne właściwości CDs, można wpłynąć na uwalnianie substancji leczniczych z postaci leku podawanych *per os*.

Na szybkość uwalniania i biodostępność leków po podaniu doustnym główny wpływ ma szybkość rozpuszczenia słabo rozpuszczalnych w wodzie substancji leczniczych. W celu uzyskania natychmiastowego uwalniania i zwiększenia biodostępności po podaniu *per os* stosuje się hydrofilowe CDs w połączeniu ze steroidami, glikozydami naparstnicy, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, barbituranami, benzodiazepinami, lekami przeciwpadaczkowymi i przeciw cukrzycowymi czy lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne. Poprawa tych właściwości wynika głównie ze wzrostu rozpuszczalności i zwilżalności tworzonych kompleksów inkluzyjnych, a także poprawy stabilności substancji

Tabela 5. Produkty lecznicze zawierające CDs jako substancje pomocnicze zarejestrowane obecnie na terenie RP.

Substancja lecznicza (działanie farmakologiczne)	Cyklodekstryna	Nazwa handlowa (droga podania)	Producent
Alprostadil (prostaglandyna)	α -CD	Prostavasin (dożylnie)	UCB Pharma S.A.
Piroksydam (niesterydowy przeciwzapalny)	β -CD	Flamexin (doustnie)	Chiesi Farmaceutici
Brywaracetam (przeciwpadaczkowy)	β -CD	Briviact (doustnie)	UCB Pharma S.A.
Letermowir (przeciwvirusowy)	HP- β -CD	Prevymis (doustnie)	Merck Sharp & Dohme
Arypirazol (przeciwpsychotyczny)	SBE- β -CD	Abilify (doustnie)	Otsuka Pharmaceutical Europe
Zyprasydonu maleinian (przeciwpsychotyczny)	SBE- β -CD	Zeldox (domięśniowo)	Pfizer
Karfilzomib (przeciwnowotworowy)	SBE- β -CD	Kyprolis (dożylnie)	Amgen

leczniczej. Największe zastosowanie znajduje tutaj zwłaszcza HP- β -CD, DM- β -CD, SB- β -CD, rozgałęzione- β -CD (podstawione cząsteczkami glukozy lub maltozy) [13].

Głównym powodem, dla którego projektuje się leki o przedłużonym uwalnianiu jest zapewnienie stałego poziomu substancji leczniczej we krwi przez dłuższy czas. Preparaty o przedłużonym uwalnianiu mają wiele zalet, takich jak: zmniejszenie częstości dawkowania, przedłużenie skuteczności czy obniżenie toksyczności substancji związane z podawaniem jej w klasycznej tabletki (o nieprzedłużonym uwalnianiu). W celu uzyskania tego rodzaju uwalniania stosuje się CDs o charakterze hydrofobowym z podstawnikami alkilowymi lub acylowymi [16].

Modyfikowane uwalnianie polega z kolei na uwalnianiu substancji leczniczej w innym stanie skupienia (lub formie), co pozwala między innymi na uniknięcie efektu pierwszego przejścia. W tym celu stosuje się CDs, które mogą doprowadzić do zmiany postaci substancji leczniczej np. z formy ciekłej lub amorficznej w formę krystaliczną. Kolejnym rodzajem kontroli uwalniania jest wpływ na czas uwalniania substancji leczniczej. Dotyczy to substancji, których uwalnianie zachodzi preferencyjnie w przewodzie pokarmowym. Ze względu na różnice w pH poszczególnych odcinków przewodu pokarmowego, utworzenie postaci leku o opóźnionym uwalnianiu dostarcza wiele trudności. Substancje hydrofobowe o charakterze kwasowym są potencjalnie korzystne, ponieważ w kwaśnym środowisku żołądka są słabo rozpuszczalne, za to lepiej rozpuszczalne w środowisku obojętnym i alkalicznym ze względu na jonizację grupy kwasowej. Trudności jednak powoduje fakt, że w momencie przejścia substancji z żołądka do jelit następuje wzrost wartości pH, a to powoduje wzrost jonizacji leku i szybsze uwalnianie substancji leczniczej. Żeby temu zapobiec stworzono 6-*O*-(karboksymetylo)-*O*-etylo- β -CD (CME- β -CD), która wykazuje rozpuszczalność zależną od pH, wobec czego jej kompleksy z lekiem można wykorzystać w selektywnym rozpuszczaniu i w celu uzyskania opóźnionego uwalniania [14].

Wykorzystywanie wpływu CDs na kontrolę uwalniania leku ma swoje ograniczenia. Ich głównym przeznaczeniem w takich preparatach jest pełnienie roli nośnika substancji leczniczej, wobec tego znajdują zastosowanie jeśli etapem ograniczającym uwalnianie jest rozpuszczalność substancji, a nie absorpcja w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego. Wobec tego warto zwrócić uwagę, na uwalnianie których substancji leczniczych CDs będą miały największy wpływ. Systemem, który klasyfikuje leki na cztery grupy pod względem rozpuszczalności i szybkości wchłaniania przez błonę śluzową przewodu pokarmowego, jest system

klasyfikacji leków - BCS (ang. *Biopharmaceutics Classification System*). W tabeli 6 podano przykładowe kompleksy lek-CD wg klasyfikacji BCS. W przypadku klasy I (substancje rozpuszczalne w wodzie i dobrze wchłaniane przez błony śluzowe) i klasy III (substancje dobrze rozpuszczalne w wodzie, ale słabo wchłaniane przez przewód pokarmowy), kompleksowanie z CDs nie jest w stanie poprawić ich biodostępności, a w niektórych przypadkach mogą ją nawet zmniejszyć. Korzyścią wynikająca z łączenia ich z substancjami z tych klas BCS jest zmniejszenie miejscowego podrażnienia wywołanego przez omawiane leki i zwiększenie szybkości wchłaniania. Do klasy II zalicza się leki o stosunkowo niedużej rozpuszczalności w wodzie, które po rozpuszczeniu są dobrze wchłaniane z przewodu pokarmowego. Leki z tej klasy są chętnie łączone z CDs, które zwiększają ich rozpuszczalność, czego efektem jest zwiększenie biodostępności substancji. Do klasy IV należą substancje nierozpuszczalne w wodzie i nie przenikające przez błony śluzowe; tutaj często wykorzystuje się CDs w celu poprawy rozpuszczenia substancji zaliczanych do tej klasy.

Tabela 6. Przykłady kompleksów lek-CD wg klasyfikacji BCS [15].

Klasa wg BCS	Substancja lecznicza	Cyklodekstryna
I	Piroksydam	β -CD
II	Karbamazepina	DM- β -CD
	Digoksyna	γ -CD
	Mikonazol	HP- β -CD
	Fenytoina	G ₁ - β -CD, G ₂ - β -CD, SBE- β -CD, HP- β -CD, E- β -CD
	Spironolakton	β -CD, γ -CD, DM- β -CD, SBE- β -CD, HP- β -CD
III	Tolbutamid	β -CD, HP- β -CD
	Acyklowir	β -CD
	Chlorowodorek difenhydraminy	DM- β -CD, HP- β -CD
IV	Cyklosporyna A	DM- β -CD

4.2. Zastosowanie CDs w preparatach podawanych podjęzykowo, donosowo i wziewnie

Omawiane drogi podania są jednym z najskuteczniejszych sposobów omijania efektu pierwszego przejścia, czyli tzw. pasaży wątrobowego.

W trakcie podawania podjęzykowego, do uwolnienia substancji leczniczej dochodzi w wyniku jej rozpuszczenia

przez ślinę i wchłonięcia przez błonę śluzową. Wchłanianie leków lipofilowych przy podaniu podjęzykowym jest ograniczone poprzez ich słabą rozpuszczalność w wodzie oraz zmniejszoną szybkość wchłaniania przez błonę śluzową. Utworzenie kompleksu substancja lecznicza-CD powoduje zwiększoną rozpuszczalność substancji leczniczej w wodzie i przyspiesza jej rozpuszczanie; a to z kolei przyczynia się do wzrostu jej biodostępności po podaniu omawianą drogą. Poprawa biodostępności substancji podawanych podjęzykowo odbywa się również poprzez zwiększenie ich penetracji przez błony śluzowe. Jednak przed wchłonięciem substancji leczniczej musi dojść do jej uwolnienia z kompleksu z CD, a ze względu na małą objętość śliny i stosunkowo krótki czas przebywania leku w przestrzeni podjęzykowej istnieje ryzyko jego usunięcia jeszcze przed uwolnieniem z kompleksu. W tym celu ważne jest dobranie odpowiedniej dawki preparatu [14].

W przypadku podawania donosowego, substancja przed dostaniem się do krążenia ogólnoustrojowego ulega rozpuszczeniu w wydzielinach nosa. CDs tworzą tu kompleksy z lipofilowymi substancjami leczniczymi zwiększając tym samym ich rozpuszczalność i biodostępność. Stosowane są głównie kompleksy z substancjami o charakterze peptydowym, takimi jak np.: insulina podawana donosowa w kompleksach z metylowanymi CDs [17]. Ograniczeniem stosowania substancji leczniczych omawianą drogą jest możliwy wpływ hamujący aktywność aparatu śluzowo-rzęskowego, który ma za zadanie oczyszczać nos i chronić organizm przed aspiracją cząstek stałych, alergenów i mikroorganizmów. Większość CDs usuwana jest z jamy nosowej właśnie poprzez wspomniany aparat, skąd następnie trafia do przetyku i przewodu pokarmowego. Toksyczność miejscowa CDs w przypadku podawania donosowego jest więc bardzo niska [14].

Podawanie leków bezpośrednio do dróg oddechowych to również niezawodna metoda wykorzystywana w miejscowym podawaniu substancji leczniczej do drzewa oskrzelowego. Skuteczne wchłanianie z pęcherzyków płucnych jest możliwe dzięki ich dużej powierzchni, dobremu ukrwieniu i niskiej miejscowej aktywności enzymatycznej, mogącej rozkładać substancję leczniczą. Ograniczeniem tej drogi podażi leku może być niska rozpuszczalność w wodzie i związane z tym powolne uwalnianie substancji leczniczej. nierozpuszczone cząsteczki leku będą usuwane z powierzchni pęcherzyków płucnych przez klirens śluzowo-rzęskowy i przez makrofagi [18]. Zastosowanie CDs w preparatach przeznaczonych do podawania bezpośrednio do dróg oddechowych pozwala uzyskać lepszą rozpuszczalność i stabilność substancji leczniczej, a także zwiększyć szybkość rozpuszczania substancji leczniczych chemicznie nietrwałych i nierozpuszczalnych w wodzie. Prowadzi to do zmniejszenia klirensu, zwiększenia wchłaniania substancji leczniczej i szybszego początku jej działania. Dzięki zastosowaniu CDs w formulacji leków wziewnych możliwe są też zmiany formy podawanej substancji leczniczej z postaci płynnej (roztwór) w formę stałą (proszek) i łączenie w stałej postaci leku dwóch, niezgodnych substancji leczniczych, a także maskowanie nieprzyjemnego zapachu, czy smaku oraz zmniejszenie miejscowego efektu drażniącego. Do najbezpieczniejszych i najmniej toksycznych dla płuc CDs, zaliczamy γ -CD, a także niektóre CDs modyfikowane, takie jak: 2-HP- β -CD, SBE- β -CD, które są dobrze tolerowane przez komórki pęcherzyków płucnych i mogą być stosowane w formie proszków do inhalacji, bez zmniejszenia depozycji płucnej leku [14].

4.3. Zastosowanie CDs w postaciach leku podawanych do oka

Substancje lecznicze podawane w postaci preparatów oftalmicznych nie mogą drażnić powierzchni oka, gdyż powodowałyby to zwiększenie częstotliwości mrugania i w konsekwencji wymywanie preparatu z miejsca podania. Problemem związanym z podawaniem leków tą drogą jest też brak możliwości utrzymania wysokiego stężenia substancji leczniczej w obrębie gałki ocznej. Zastosowanie kompleksów z CDs pozwala zarówno na ograniczenie efektu drażniącego wielu substancji leczniczych, jak i zwiększenie ich lokalnego stężenia. W celu zmniejszenia drażniącego wpływu substancji leczniczej stosuje się ich kompleksy z modyfikowanymi CDs, które nie są toksyczne dla oczu, między innymi z 2-HP- β -CD i SBE- β -CD.

W celu wydłużenia czasu kontaktu substancji leczniczej z powierzchnią oka stosuje się preparaty żelowe lub zawieszony na matrycach polimerowych. Jednak są to postaci leku słabo tolerowane przez pacjentów. Pacjenci preferują dostarczanie leków okulistycznych w postaci kropli o zmniejszonej lepkości. Idealnym rozwiązaniem wydaje się być tworzenie kompleksów substancji leczniczej z hydrofilowymi CDs, które nie penetrują ścisłych barier biologicznych oka, takich jak rogówka, ale poprzez utrzymywanie leków lipofilowych w postaci roztworów zwiększają ich dostępność na powierzchni bariery rogówkowej [14,19].

4.4. Zastosowanie CDs w postaciach leku podawanych transdermalnie

Systemy transdermalne mają wiele ograniczeń wynikających z trudności w przenikaniu przez warstwę rogową naskórka. Kompleksowanie substancji stosowanych transdermalnie z CDs, poprawia rozpuszczalność i stabilność substancji leczniczych, zwiększa ich uwalnianie i absorpcję przez skórę i zmniejsza działanie drażniące.

CDs wpływają na zwiększenie wchłaniania leku przez bariery o charakterze hydrofilowym, nie są w stanie jednak wywrzeć podobnego efektu w przypadku barier bardziej lipofilowych, takich jak warstwa rogowa skóry. W tym celu należy wykorzystać odpowiedni nośnik, taki jak np. alkohole i kwasy tłuszczowe. Jeśli substancja jest uwalniana z maści, które w swoim składzie zawierają wodę, wówczas CDs będą działały jako środki zwiększające penetrację przez barierę skórą i szybkość uwalniania takich leków zostanie zwiększona. Odbywa się to poprzez wzrost rozpuszczalności i stężenia substancji leczniczej w fazie wodnej. Jeśli jednak podłoże maściowe nie będzie zawierało w swoim składzie wody, wówczas CDs nie zadziałają jako składniki zwiększające uwalnianie leku [14].

CDs mogą też zmniejszać drażniący wpływ niektórych substancji leczniczych na skórę. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że mogą wpłynąć na uwalnianie niektórych składników z warstwy rogowej skóry, takich jak: cholesterol, fosfolipidy oraz białka i w ten sposób same wywoływać efekt drażniący. Badania wykazały, że w odpowiednio wysokich stężeniach CDs wywoływały podrażnienie skóry u zwierząt laboratoryjnych (świnek morskich), które rosło w kolejności γ -CD < α -CD < β -CD [20].

4.5. Zastosowanie CDs w preparatach podawanych doodbytniczo

Uwalnianie substancji leczniczej z bazy czopków to jeden z czynników, który wpływa na wchłanianie leków w od-

bytnicy. W celu zwiększenia uwalniania lipofilowych substancji leczniczych z oleistych baz czopków stosuje się, jako substancje pomocnicze, hydrofilowe CDs, co sprawia, że substancja lecznicza jest wówczas trudniej rozpuszczalna w hydrofobowych nośnikach, a to zwiększa jej rozpuszczanie na granicy faz hydrofilowe wydzieliny ustroju-hydrofobowa baza czopków, a także hamuje zwrotną dyfuzję do lipofilowego nośnika. Największy efekt wzrostu wchłaniania substancji leczniczych drogą doodbytniczą uzyskuje się tworząc ich kompleksy z metylowanymi CDs. Substancje lecznicze tworzące takie kompleksy to m.in. flurbiprofen i kwas bifenilooctowy. Poprzez tworzenie kompleksów substancja lecznicza-CD można uzyskać również jej większą stabilność przy podaniu drogą doodbytniczą. Odbywać się to może dwiema drogami: poprzez poprawę stabilności chemicznej lub hamowanie biokonwersji leków [21].

5. Bezpieczeństwo stosowania CDs

W przypadku α -CD podawanie doustne jest na ogół dobrze tolerowane i nie niesie ze sobą poważnych działań niepożądanych. Tylko małe ilości α -CD (ok. 3-4%) są wchłanianie z przewodu pokarmowego, a następnie trawione przez bakterie okrężnicy. β -CD można znaleźć w licznych postaciach preparatów, m.in.: w formach doustnych, do podawania miejscowego, dopoliczkowego czy doodbytniczego, nie można jej jednak stosować w postaciach pozajelitowych, gdyż jest słabo rozpuszczalna w wodzie i ma potencjalne działanie nefrotoksyczne. β -CD, podobnie jak α -CD jest stabilna w obecności amylazy ślinowej i wchłaniana w niewielkich ilościach z przewodu pokarmowego (-0,3%); trawiona jest głównie przez bakterie zawarte w okrężnicy.

γ -CD jest prawdopodobnie najmniej toksyczną CD. Jej niewielkie ilości (-0,1%) są wchłaniane z przewodu pokarmowego. W jelicie cienkim, γ -CD, jako jedyna z naturalnych CDs ulega rozłożeniu w znacznym stopniu do liniowych oligomerów, maltozy i glukozy. Wszystkie CDs naturalne po podaniu pozajelitowym wydalane są głównie poprzez filtrację kłębuszkową, w stanie niezmiennym z moczem (~90%), natomiast reszta jest eliminowana innymi drogami, np. poprzez metabolizm wątrobowy i wydalanie z żółcią (ryc. 3) [8].

Hydrofilowe CDs, takie jak HP- β -CD czy SBE- β -CD, są nietoksyczne przy podaniu doustnym czy dożylnym w dawkach

od niskich do umiarkowanych. Dla HP- β -CD wykazano o wiele większą rozpuszczalność w wodzie i łagodniejszy profil toksykologiczny niż dla jej naturalnego odpowiednika. Jest ona dobrze tolerowana przez ludzi, a do jej działań niepożądanych zaliczyć można zwiększoną częstotliwość biegunek i miękkich stolców [22].

Wszystkie CDs natywne są powszechnie używane jako dodatki do żywności i ogólnie uznawane za bezpieczne (ang. *generally recognized as safe*, GRAS) [3]. Efekt ich działania na przewód pokarmowy jest podobny do efektu, jaki wywierają niskostrawne węglowodany, np. laktoza i inne substancje pomocnicze, szeroko stosowane w przemyśle farmaceutycznym.

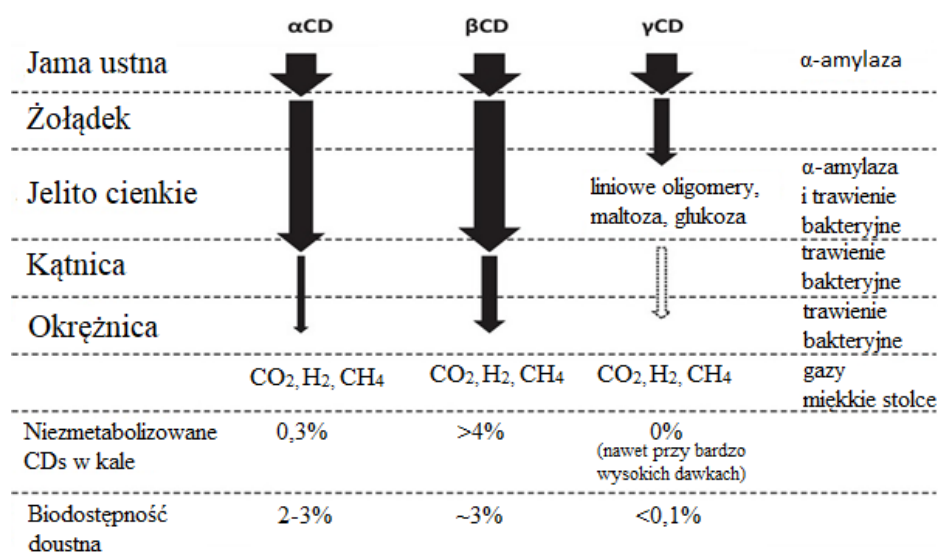
Pochodne lipofilowe, takie jak metylowane CDs, są lepiej wchłaniane w przewodzie pokarmowym i w większym stopniu dostają się do krążenia ogólnoustrojowego. Konsekwencją jest ich toksyczność obserwowana przy podawaniu doustnym. U ludzi dopuszczalne dzienne spożycie (ang. *Acceptable Daily Intake*, ADI) wynosi 1,4 g dla α -CD, 0,35 g dla β -CD, 10 g dla γ -CD i tylko 0,07 g dla RM- β -CD

6. Podsumowanie

Ze względu na swoją charakterystyczną budowę i łatwość modyfikacji CDs wykazują szereg różnorodnych właściwości i zastosowań; należy do nich, m.in. zdolność tworzenia kompleksów supramolekularnych z substancjami leczniczymi, która jest szeroko wykorzystywana w przemyśle farmaceutycznym.

Zdolność kompleksowania może być modyfikowana za pomocą kilku metod, które wynikają między innymi z wielkości CDs i ich charakteru chemicznego. Kompleksowanie wpływa na poprawę właściwości substancji leczniczych, przyczynia się między innymi do wzrostu ich rozpuszczalności, biodostępności czy zmniejszenia toksyczności. Oprócz tego substancje, które tworzą kompleksy z CDs cechuje większa stabilność i odporność na degradację.

Wszelchność zastosowań CDs i ich zdolności kompleksowania substancji leczniczych stanowią obiecującą drogę rozwoju przemysłu farmaceutycznego, która może zostać wykorzystana m.in. do modyfikacji uwalniania substancji leczniczej, a także formułowania odpowiednich postaci leków.



Ryc. 3. Schematyczne porównanie trawienia CDs naturalnych w przewodzie pokarmowym po podaniu doustnym [8].

7. Wykaz skrótów

API	ang. <i>Acceptable Daily Intake</i> , dopuszczalne dzienne spożycie
BCS	ang. <i>Biopharmaceutics Classification System</i> , system klasyfikacji leków
CDs	ang. <i>cyclodextrins</i> , cyklodekstryna
CGTaza	ang. <i>cyclodextrin glucanotransferase</i> , glukozylotransferaza cyklodekstrynowa
CME- β -CD	6-O-(karboksymetylo)-O-etylo- β -cyklodekstryna
DM- β -CD	2,6-O-dimetylo- β -cyklodekstryna
GRAS	ang. <i>Generally Recognized As Safe</i> , ogólnie uznawane za bezpieczne
HP- β -CD	hydroksypropylo- β -cyklodekstryna
HP- γ -CD	2-hydroksypropylo- γ -CD
RM- β -CD	ang. <i>randomlymethylated β-cyclodextrin</i> , β -cyklodekstryna metylowana losowo
SBE- β -CD	sulfobutylo- β -cyklodekstryna
α -CD	α -cyklodekstryna
β -CD	β -cyklodekstryna
γ -CD	γ -cyklodekstryna

8. Bibliografia

- Abarca R.L., Rodriguez F.J. et al., Characterization of beta-cyclodextrin inclusion complexes containing an essential oil component, *Food Chemistry*, 2016, 196, 968-975.
- Wang S-Y., Li L., et al., Recent advances in cyclodextrins-based chiral-recognizing platforms, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2019, 121, 115691.
- Jambhekar S.S., Breen P., Cyclodextrin in pharmaceutical formulations I: structure and physicochemical properties, formation of complexes and types of complex, *Drug Discovery Today*, 2016, 21, 356-362.
- Chaudhari P., Vivek M., et al., Diversity, safety and applications in ocular therapeutics, *Experimental Eye Research*, 2019, 189, 107829.
- Liu K., ma C., et al., Recent advances in assemblies of cyclodextrins and amphiphiles: construction and regulation, *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 2020, 45, 44-56.
- Saokham P., Loftsson T., γ -Cyclodextrin, *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 516, 278-292.
- Van der Veen B.A., Uitdehaag J.C.M., et al., Engineering of cyclodextrin glycosyltransferase reaction and product specificity, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*, 2000, 1543, 336-360.
- Kurkov S.V., Loftsson T., Cyclodextrins, *International Journal of Pharmaceutics*, 2013, 453, 167-180.
- Loftsson T., Duchêne D., Cyclodextrins and their pharmaceutical applications, *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, 329, 1-11.
- Jambhekar S.S., Breen P., Cyclodextrin in pharmaceutical formulations II: solubization, binding constant and complexation efficiency, *Drug Discovery Today*, 2016, 21, 363-368.
- Del Valle E.M.M., Cyclodextrin and their uses: a review, *Process Biochemistry*, 2004, 39, 1033-1046.
- Mura P., Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in aqueous solution: A review, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2014, 101, 238-250.
- Sherje A.P., Dravyakar B.R., et al., Cyclodextrin-based nanosponges: A critical review, *Carbohydrate polymers*, 2017, 37-39.
- Cal K., Centkowska K., Use of cyclodextrins in topical formulations: Practical aspects, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68, 2008, 467-478.
- Rasheed A., Kumar A. et al., Cyclodextrin as drug carrier molecule: a review, 76, 2008, 567-598.
- Hirayama F., Uekama K., Cyclodextrin-based controlled drug release system, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1999, 36, 125-141.
- Merkus F. W. H. M., Verhoef J. C. et al., Absorption Enhancing Effect of Cyclodextrins on Intranasally Administered Insulin in Rats, *Pharmaceutical Research*, 1991, 8, 588-592.
- Washington N., Washington C. et al., *Pulmonary Drug Delivery, Physiological Pharmaceutics. Barriers to drug absorption (2nd Edition)*. Taylor & Francis, London. 2001, 221-247.
- Loftsson T., Stefánsson E., Effect on Cyclodextrins on Topical Drug Delivery to the Eye, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1997, 23, 473-481.
- Uekama K., Irie T. et al., Alleviation of prochlorperazine-induced primary irritation of skin by cyclodextrin complexation, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1982, 30, 3860-3862.
- Matsuda H., Arima H., Cyclodextrins in transdermal and rectal delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1999, 36, 81-99.
- Gould S., Scott R.C., 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD): A toxicology review, *Food and Chemical Toxicology*, 2005, 43, 1451-1459.