

Ciklodekstrini - nosači lijekova

Jug, Mario; Bećirević-Laćan, Mira

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2002, 58, 189 - 204**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:611606>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Ciklodekstrini – nosači lijekova

MARIO JUG I MIRA BEĆIREVIĆ-LAČAN

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Za oblikovanje terapijskih sustava rabi se mnogo različitih pomoćnih tvari (nosača) koje omogućuju dostavu potrebne količine lijeka na mjesto djelovanja u predviđenom vremenu i trajanju. Ciklodekstrini su skupina pomoćnih tvari koje mogu mijenjati fizička, kemijska i biološka svojstva lijeka stvaranjem inkluzijskih kompleksa s lijekom u otopini i u krutom stanju.

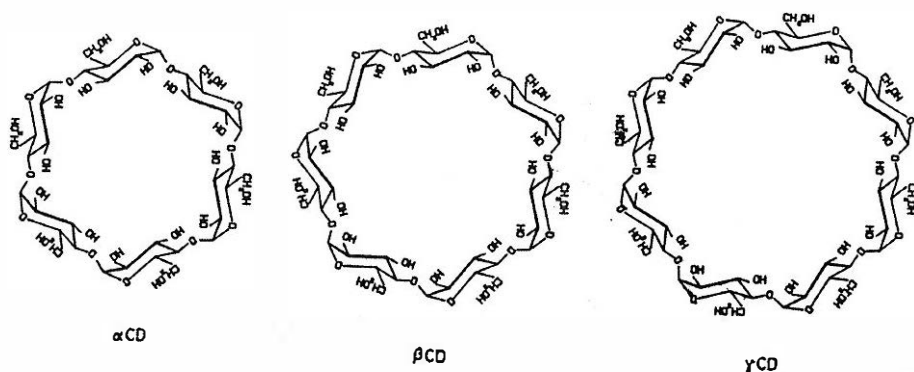
Najvažnije su prednosti ciklodekstrina kao nosača lijekova definirana kemijska struktura, s mogućnošću kemijske modifikacije ili konjugacije, raspoloživost ciklodekstrina različitih fizičko-kemijskih svojstava i različitih veličina centralne šupljine, neznatna toksičnost i niska farmakološka aktivnost, topljivost u vodi, te zaštita lijeka inkluzijskim kompleksima ili konjugatima od biorazgradnje.

Lijekovi teško topljivi u vodi često pokazuju nedostatnu i izrazito varijabilnu apsorpciju naročito nakon peroralne primjene, a parenteralnom primjenom terapijske doze lijekova davale bi se u neprikladnim volumenima. Prilikom izrade parenteralnih pripravaka često je potrebno upotrijebiti organska otapala, emulgatore, ulja te prilagođavati pH-vrijednosti sustava što često uzrokuje bol ili nekrozu tkiva na mjestu primjene. Mnogi su lijekovi proizvedeni biotehnološkim postupcima nestabilni ili pokazuju gubitak učinka uslijed stvaranja agregata ili dimera. Neki lijekovi imaju neprikladna fizička ili organoleptička svojstva, te zbog toga uzrokuju dodatne poteškoće pri oblikovanju. Primjenom ciklodekstrina u formulaciji lijekova mogu se riješiti neki od navedenih problema te dizajnirati ljekovite oblike s kontroliranim oslobađanjem djelatne tvari (1).

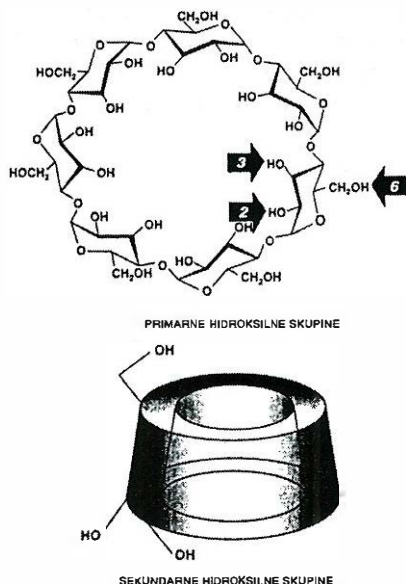
Kemijska struktura i svojstva ciklodekstrina

Ciklodekstrini su ciklički oligosaharidi građeni od glukopiranoznih jedinica vezanih α -1,4-glikozidnom vezom. Komercijalno dostupni ciklodekstrini građeni su od 6, 7 ili 8 glukopiranoznih jedinica (α -, β -, γ -ciklodekstrin) (slika 1). Ciklodekstrini s manje od 6 glukopiranoznih jedinica ne mogu nastati zbog steričkih razloga. Identificirani su ciklodekstrini s više od 8 glukopiranoznih jedinica, no oni nisu interesantni u farmaciji (2).

Ciklodekstrini nastaju razgradnjom škroba uz enzim ciklodekstringlukoziltransferazu (CGT) kojeg proizvodi *Bacillus macerans* i neke druge vrste, pri čemu dolazi do intramolekularne reakcije primarnog produkta razgradnje škroba bez prisutnosti vode, te nastaju α -1,4 vezani ciklički produkti zvanii ciklodekstrini. Razgradnjom škroba uz enzim nastaje smjesa α -, β -, γ -ciklo-



Slika 1: Struktura prirodnih ciklodekstrina



Slika 2: Konfiguracija ciklodekstrina

dekstrina, no može se usmjeriti sintezu prema željenom derivatu dodatkom nekih tvari te kontrolom pH i temperature reakcijskog medija. Dodatkom toluena u reakcijsku smjesu uglavnom nastaje β -ciklodekstrin koji s toluenom tvori netopljivi kompleks te tako pomiče ravnotežu reakcije u smjeru nastajanja β -ciklodekstrina. Dodatkom dekana u reakcijsku smjesu, na analogan način potencira se nastajanje α -ciklodekstrina, a dodatkom α -naftola i metilketona nastaje γ -ciklodekstrin (3).

Zbog nemogućnosti slobodne rotacije oko α -1,4 veza molekule ciklodekstrina nisu cilindrične strukture (slika 2). Najstabilnija je konfiguracija ovih cikličkih oligosaharida krnji stožac s centralnom šupljinom. Zbog rigidne prirode cikličke strukture molekule ciklodekstrina primarne i sekundarne hidroksilne skupine nalaze se na suprotnim stranama šupljine. Zbog slobodne rotacije primarnih hidroksilnih grupa smanjuje se promjer šupljine na strani primarnih hidroksilnih grupa. Preostale C-C, C-H i C-O-C veze omeđuju unutrašnjost šupljine. Takva je građa odgovorna za hidrofilna svojstva vanjskog dijela molekule i relativno dobru topljivost ciklodekstrina u vodi te za lipofilni karakter šupljine i sposobnost stvaranja inkluzijskih kompleksa s hidrofobnim molekulama (molekularno inkapsuliranje) (1). Centralna šupljina molekule ciklodekstrina relativno je hidrofobna zbog prisutnosti atoma ugljika i eterskih kisika, koji je okružuju.

U molekuli ciklodekstrina stvara se prsten vodikovih veza između C_2 -OH i susjedne C_3 -OH glukopiranozne jedinice. Tako se u molekuli β -ciklodekstrina stvara 7 vodikovih veza koje uzrokuju rigidnost molekule i relativno nisku topljivost β -ciklodekstrina u odnosu na ostale derivate ciklodekstrina (Tablica 1). U molekuli α -ciklodekstrina zbog steričkih razloga nastaju samo 4 od 6 mogućih vodikovih veza pa je stoga α -ciklodekstrin topljiviji od β -ciklodekstrina. Najtopljiviji je γ -ciklodekstrin koji je neplanarne, fleksibilnije strukture. Zbog veličine centralne šupljine, jednostavnog načina dobivanja i ekonomskih razloga β -ciklodekstrin se najčešće upotrebljava (3).

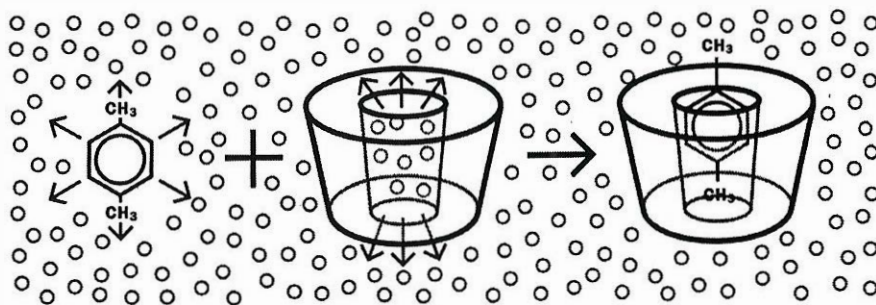
Tablica 1.
Neka fizička svojstva prirodnih ciklodekstrina

	α	β	γ
Broj glukopiranoznih jedinica	6	7	8
Relativna molekulska masa	972	1135	1297
Promjer centralne šupljine (Å)	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Topljivost u vodi na sobnoj temperaturi (g/100 ml)	14,5	1,85	23,2

Inkluzijski kompleksi

Ciklodekstrini se mogu smatrati praznim kapsulama molekularne veličine (»domaćin«) koji će uklopiti molekulu lijeka ili neki njezin dio (»gost«) (slika 3). Inkluzijski kompleksi nastat će sa supstancijama koje su kompatibilne s veličinom hidrofobne šupljine. Geometrija je odlučujući faktor u nastajanju tih kompleksa. Mogu se stvarati i kompleksi s molekulama značajno većim od centralne šupljine. Tada se u šupljinu ciklodekstrina uklapaju neki dijelovi molekula ili njeni pokrajnji lanci. Ako je molekula prevelika da se potpuno uklopi u jednu šupljinu, moguće je uklapanje molekule u dvije centralne šupljine. Stvaranje kompleksa zavisit će od polarnosti »gosta«. Samo molekule koje su manje polarne od vode stvaraju komplekse (4).

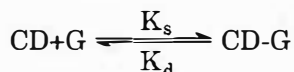
Kompleksi s ciklodekstrinima nastaju u vodenim sustavima i u čvrstom stanju. U vodenoj otopini, ciklodekstrini formiraju inkluzijske komplekse s mnogim lijekovima, pri čemu molekule vode smještene u centralnoj šupljini



Slika 3: Shematski prikaz nastajanja inkluzijskog kompleksa

molekule ciklodekstrina bivaju zamijenjene molekulom lijeka ili češće samo nekim njenim dijelom. Budući da molekule vode smještene u centralnoj šupljini ne mogu zadovoljiti afinitet prema stvaranju vodikovih veza one su više entalpije nego preostale molekule vode u otopini. Čini se da je glavna pokretačka sila nastajanja kompleksa u oslobađanju entalpijom bogatih molekula vode iz centralne šupljine molekule ciklodekstrina, čime se smanjuje entalpija sustava. Nastankom inkluzijskog kompleksa (CD-G) dolazi do Van der Waalsovih i hidrofobnih interakcija između molekule gosta (G) i šupljine ciklodekstrina (CD) te u slučaju nekih molekula i do nastajanja vodikovih veza. Pri tome se smanjuje napetost samog prstena. Proces stvaranja kompleksa je reverzibilan, naročito u vodenim otopinama gdje postoji stalna i brza izmjena molekule gosta između vezanog i nevezanog oblika (2).

U ravnotežnom stanju u sustavu CD/G 1:1 vrijedi:

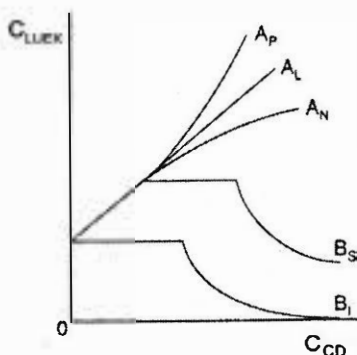


Proces može biti izražen konstantom stabilnosti K_s ili njenom recipročnom vrijednosti konstantom disocijacije K_d .

$$K_s = \frac{[\text{CD-G}]}{[\text{CD}][\text{G}]} / \text{M}^{-1}$$

$$K_d = \frac{[\text{CD}][\text{G}]}{[\text{CD-G}]} / \text{M}$$

Najčešće nastaju kompleksi odnosa 1:1, no mogući su i drugi odnosi 2:1, 1:2 ili 2:2, ovisno o molekularnoj masi molekule gosta i steričkim razlozima. Tendenciju nastajanja kompleksa opisuje konstanta stabilnosti kompleksa, K_s , a njena vrijednost može varirati od 0 M^{-1} (potvrđuje da molekula »gost« nema afiniteta prema molekuli ciklodekstrina) do 10000 M^{-1} (što je do sada najviša eksperimentalno određena vrijednost). Konstanta stabilnosti i stehiometrija kompleksa najčešće se određuju kvantitativnom analizom izoterme topljivosti (slika 4).



Slika 4: Tipovi izoterme topljivosti

Izoterme topljivosti prikazuju ovisnost topljivosti lijeka o koncentraciji ciklodekstrina i mogu se klasificirati prema Higuchiju (5) kao A tip (stvara se topljivi kompleks) ili B tip (stvara se kompleks ograničene topljivosti). Tip A podrazumijeva podtipove A_L , A_P i A_N gdje topljivost raste linearno s koncentracijom ciklodekstrina ili topljivost odstupa pozitivno ili negativno od linearnosti. Kompleksi 1:1 stehiometrije obično daju A_L tip izoterme topljivosti, dok one kod kojih je više od jedne molekule ciklodekstrina uključeno u kompleksaciju daju A_P tip. B_S tip pokazuje da nakon inicijalnog povećanja topljivosti slijedi plato područje, a zatim pad topljivosti uz precipitaciju mikrokristaliničnog kompleksa. B_I tip izoterme topljivosti govori o stvaranju u vodi netopljivog kompleksa.

Derivati ciklodekstrina

Prirodni ciklodekstrini, naročito β -ciklodekstrin, ograničene su topljivosti u vodi i s lipofilnim lijekovima često daju teško topljive komplekse. Niska topljivost β -ciklodekstrina na sobnoj temperaturi posljedica je vrlo jakih vodikovih veza unutar molekule ciklodekstrina u kristalnoj rešetci. Supstitucija jedne od hidroksilnih skupina koje sudjeluju u nastajanju vodikovih veza, čak i lipofilnim supstituentima, kao što je metilna grupa, rezultira povećanjem topljivosti β -ciklodekstrina. Zahvatima na molekuli β -ciklodekstrina nastaje vrlo velik broj izomernih produkata, oko 2,097.151 geometrijski izomer, te se kemijskim modifikacijama kristalinični β -ciklodekstrin može prevesti u amorfnu smjesu, čime se povećava njegova topljivost u vodi. Tako se izomerna smjesa 2-hidroksipropil- β -ciklodekstrina dobiva tretiranjem bazične otopine β -ciklodekstrina propilenoksidom. Topljivost nastalog 2-hidroksipropil- β -ciklodekstrina je 60g/100ml vode. Molarna supstitucija, tj. prosječni broj molekula propilen oksida po molekuli ciklodekstrina i lokacija hidroksipropilne skupine na molekuli β -ciklodekstrina određuje sposobnost 2-hidroksipropil- β -ciklodekstrina za stvaranje kompleksa.

Ostali derivati ciklodekstrina za farmaceutsku primjenu interesantni su hidroksipropilni derivati α - i γ -ciklodekstrina te sulfoalkileterski derivati kao što je sulfobutileter- β -ciklodekstrin, alkilirani ciklodekstrini kao što je djelomično metilirani β -ciklodekstrin i razni razgranati ciklodekstrini kao što su glukozil- i maltozil- β -ciklodekstrin (4).

Tablica 2.
Pregled derivata ciklodekstrina

DERIVATI CIKLODEKSTRINA	
HIDROFILNI DERIVATI	metilirani (dimetil CD, trimetil CD), hidroksialkilirani (hidroksipropil CD, hidroksietil CD), razgranati (diglikozil CD, maltozil CD)
HIDROFOBNI DERIVATI	alkilirani (dietil CD, trietil CD), peracilirani (tributiril CD, trivaleril CD, triacetil CD, trioktanoil CD)
IONSKI DERIVATI	karboksialkil (karboksimetil CD, karboksietil CD), sulfati , alkil sulfonati
POLIMERI	više CD jedinica kovalentno vezanih – topljivi (Mr 3000-6000 Da, 5-10 CD jedinica) – netopljivi (Mr < 20000 Da)

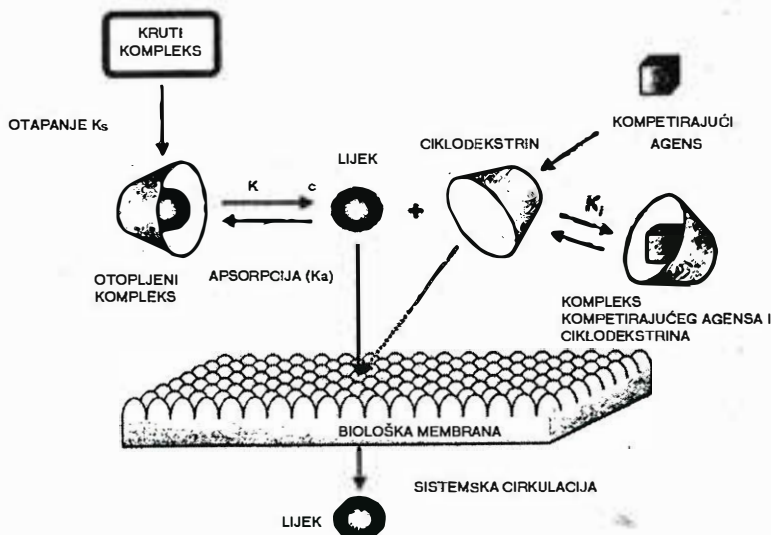
Postoje i polimeri ciklodekstrina, pri čemu su molekule ciklodekstrina vezane na neki polimerni nosač ili su međusobno umrežene. Polimeri niže molekularne mase, od 3000-6000, koje sadržavaju 10 ciklodekstrinskih molekula, dobro su topljivi u vodi, dok su polimeri više molekularne mase netopljivi, ali geliraju s vodom i najčešće se upotrebljavaju pri separaciji neželjenih sastojaka smjesa, npr. služe za uklanjanje kolesterola iz žumanjaka jajeta (3).

Metabolizam i toksikološki profil ciklodekstrina

Nakon peroralne primjene β -ciklodekstrina ili kompleksa dolazi do brzog otapanja kompleksa i uspostavljanja brze dinamičke ravnoteže između kompleksa i disociranog oblika, nakon čega slijedi brza apsorpcija molekule lijeka u sistemsku cirkulaciju (slika 5).

Samo neznatna količina peroralno primijenjenih ciklodekstrina apsorbira se u intaktnom obliku (α -CD < 2%, β -CD < 1.3-6%, γ -CD < 0.1% aplicirane doze). Veći dio peroralno primijenjene doze α - i β -ciklodekstrina razgrađuje se u kolonu, dok razgradnja γ -ciklodekstrina počinje već i u duodenumu pod utjecajem bakterijske flore, najčešće *Bacteriodes* vrsta. Sisavci ne mogu metabolizirati ciklodekstrine, koji su u potpunosti rezistentni na djelovanje α -amilaza koje sisavci luče. Nastali primarni metaboliti kao što su aciklički maltodekstrini, maltoza i glukoza apsorbiraju se i metaboliziraju se do CO₂ i vode.

Ciklodekstrini su u potpunosti netoksični, budući da nakon peroralne primjene velikih doza nije određena LD₅₀ niti kod jedne od životinjskih vrsta (miševi, štakori, psi) obuhvaćenih nizom ispitivanja.



Slika 5: Shematski prikaz sudbine kompleksa nakon peroralne primjene

Moguća je topička i peroralna primjena α -, β - i γ -ciklodekstrina, kao i njihovih hidrofilnih derivata kao što su 2-hidroksipropil- β -ciklodekstrin, sulfo-butil- β -ciklodekstrin i maltozil- β -ciklodekstrin. Hidrofilni derivati ciklodekstrina slabo prolaze lipofilne biološke membrane što znači da imaju zanemarivo nisku oralnu, dermalnu ili okularnu bioraspoloživost, a ne uzrokuju niti lokalne iritacije ili kontaktne alergije. γ -ciklodekstrin i hidrofilni derivati β -ciklodekstrina kao što su 2-hidroksipropil- β -ciklodekstrin, sulfobutyl- β -ciklodekstrin mogu se rabiti i u parenteralnim pripravcima zbog njihove dokazane intravenozne netoksičnosti. β -ciklodekstrin i njegovi metilirani derivati ne mogu se upotrebljavati u parenteralnim lijekovitim oblicima, jer se β -ciklodekstrin zbog svoje niske topljivosti taloži u bubrežima te može djelovati nefrotoksično, a metilirani derivati β -ciklodekstrina pokazuju deterгентu sličan učinak i destabiliziraju biološke membrane zbog interakcije s kolesterolom, te uzrokuju hemolizu (6).

MODIFIKACIJA FIZIKALNIH SVOJSTAVA

Stvaranjem inkluzijskih kompleksa ciklodekstrina moguće je značajno promijeniti fizikalna svojstva uklopljene molekule.

Modifikacije neugodnog okusa ili mirisa

Problem prikrivanja neugodnog okusa ili mirisa izrazito je važan u prehrambenoj industriji, no veliki je problem prilikom oblikovanja lijekovitih oblika, naročito ako je riječ o pripravcima za primjenu u pedijatriji. Stvaranjem

kompleksa često se može ublažiti, a ponekad i u potpunosti ukloniti neugodan okus. Da bi okus neke tvari bio registriran, molekula te tvari mora doći u kontakt s receptorima uokusnim pupoljcima jezika. Uklapanjem takve molekule u kompleks s ciklodekstrinima onemogućen je izravni kontakt molekule i receptora, jer zbog vrlo malog volumena otapala (sline) neće doći do disocijacije kompleksa. Valja uzeti u obzir i činjenicu da su i sami ciklodekstrini slatkog okusa, no slabijeg intenziteta. Tako je gorak okus klobibrata značajno ublažen stvaranjem kompleksa sa β - i γ -ciklodekstrinom, a kompleks β -ciklodekstrina i ulja češnjaka u potpunosti je bez mirisa (3).

Fiksacija aroma i lakohlapljivih tvari

Arome koje se upotrebljavaju u prehrambenoj, farmaceutskoj i kozmetičkoj industriji vrlo često gube intenzitet ili mijenjaju svojstva za vrijeme skladištenja. Gubitak intenziteta arome uslijed hlapljenja može se izbjeći stvaranjem inkluzijskih kompleksa s ciklodekstrinima, što se naveliko primjenjuje u stabilizaciji mentola, kamfora ili vanilina, čiji kompleksi su gotovo bezmirisni. Uvelike se povećala stabilnost azulena stvaranjem inkluzijskog kompleksa s γ -ciklodekstrinom. Eterična ulja ili neke njihove komponente često se dodaju u čajne smjese u obliku mikrokapsula. Do oslobađanja inkapsulirane arome dolazi nakon otapanja ovojnice u vodi, za što je potrebno neko vrijeme ili visoka temperatura. Oslobađanje arome iz inkluzijskog kompleksa s ciklodekstrinom događa se znatno brže, čak i u vrlo malim volumenima otapala, npr. u slini, pa se stoga čine prikladnijima (3).

Prevođenje tekućina i plinova u krutine

Uklapanje tekućih tvari u čvrste ljekovite oblike vrlo je često znatan problem prilikom oblikovanja lijekova. Mikrokapsulacija je kompliciran i skup proces, nanošenje tekućina na adsorbense, kao što je koloidni silicijev dioksid, često je povezan s velikim gubitkom tekuće djelatne tvari uslijed isparavanja ili autooksidacije. Pripremom kompleksa s ciklodekstrinima tekućina se može prevesti u krutinu, dobre kompresibilnosti i svojstava tečenja. Kao primjeri se mogu navesti inkluzijski kompleksi s nezasićenim masnim kiselinama, eteričnim uljima, nitroglicerinom, benzaldehidom, klobibratom i drugim tekućinama (3).

Izbjegavanje interakcija lijek-lijek ili lijek-pomoćna tvar

Čest je problem višekomponentnih sustava u inkompatibilnosti između sastojaka sustava, koja se izražava kemijskom nestabilnošću jednog ili više sastojaka. Taj je problem izražen u proizvodnji multivitaminskih pripravaka. Inkompatibilne tvari mogu se zaštititi stvaranjem inkluzijskih kompleksa ciklodekstrinima. Molekularno inkapsulirani lijek ne može ući u interakciju s drugim djelatnim ili pomoćnim tvarima u krutom pripravku. No valja obratiti posebnu pozornost na uvjete skladištenja, jer prisutnost i najmanjih

količina vlage može uzrokovati disocijaciju kompleksa i kemijsku interakciju inkompatibilnih komponenta (3).

Poboljšanje stabilnosti

Iako se ciklodekstrini mogu upotrebljavati kao katalizatori koji omogućuju značajno ubrzanje kemijske reakcije, najčešće se rabe za poboljšanje stabilnosti lijekova. Mnoge djelatne tvari su kemijski nestabilne i osjetljive na svjetlo, toplinu ili oksidaciju. Uklopljena molekula gosta u šupljini ciklodekstrina zaštićena je od destabilizirajućih učinaka. Izmjereno poluvrijeme fotolize vitamin A palmitata na sobnoj temperaturi iznosi 1,6 sati, dok se njegovim uklapanjem u β -ciklodekstrin ono produljuje na 45 sati. Benzaldehid je sastojak mnogih aroma, a utvrđeno mu je i antitumorsko djelovanje. To je uljasta tekućina, djelomično topljiva u vodi te nestabilna na zraku i svjetlu, što je značajan problem u farmaceutskoj primjeni. Kako bi se riješili ti problemi, priređeni su kompleksi benzaldehida i ciklodekstrina. Utvrđeno je da je kompleks α -ciklodekstrina i benzaldehida 3,6 puta stabilniji nego sam benzaldehid. Kompleksirani benzaldehid je u potpunosti otporan na oksidaciju u atmosferi čistog kisika, dok se sam benzaldehid brzo oksidira u benzojevu kiselinu (1).

CIKLODEKSTRINI U TERAPIJSKIM SUSTAVIMA KONTROLIRANOG OSLOBAĐANJA LJEKOVITE TVARI

Ciklodekstrini kao nosači ljekovitih tvari imaju važnu ulogu u pripremi terapijskih sustava s kontroliranim oslobađanjem, koje može biti ubrzano, usporeno ili ciljano. Selektivnom upotrebom derivata ciklodekstrina može se pridonijeti ostvarenju željenog profila oslobađanja.

Pripravci s trenutačnim ili ubrzanim oslobađanjem djelatne tvari

Trenutačno ili ubrzano oslobađanje djelatne tvari iz ljekovitih oblika naročito je poželjno kad je potreban brz početak djelovanja lijekova kao što su analgetici, koronarni vazodilatatori i drugi. Brzina oslobađanja lijeka iz pripravka, brzina apsorpcije te bioraspoloživost lijekova često ovise o topljivosti lijekova. Topljivost lipofilnih lijekova može se značajno povećati stvaranjem inkluzijskog kompleksa lijeka s hidrofilnim derivatima ciklodekstrina, kao što su hidroksipropil-, maltozil-, dimetil- i sulfobutileter- β -ciklodekstrin. Pri tome ciklodekstrini djeluju kao nosači ljekovite tvari kroz hidrofilan medij gastrointestinalnog trakta do lipofilne membrane koja ima veći afinitet prema uklopljenoj molekuli nego sam ciklodekstrin. Na membrani dolazi do brzog prijelaza uklopljene molekule kroz stanični dvosloj, dok nosač ostaje u hidrofilnoj okolini. Pri tome valja upotrebljavati najmanju koncentraciju ciklodekstrina koja omogućuje otapanja lijeka, kako uslijed suviška ciklodekstrina ne bi došlo do pomaka ravnoteže prema nastajanju kompleksa, jer samo slobodan lijek može biti apsorbiran u sistemsku cirkulaciju (slika 5).

Kompleksi relativno niske konstante stabilnosti brzo se apsorbiraju dajući brzo vršne koncentracije u plazmi, dok je kod kompleksa visoke konstante stabilnosti taj proces nešto dulji, no ipak brži nego za neuklopljene molekule. Disocijacija kompleksa često se može pospješiti dodatkom nekih pomoćnih tvari koje će kompetirati s lijekom za uklapanje u hidrofobnu centralnu šupljinu molekule ciklodekstrina (7). Utvrđeno je da se kompleksiranjem lijekova, kao što su steroidi, kardiotionični glikozidi, nesteroidni analgetici-antipiretici, benzodiazepini, oralni hipoglikemici i koronarni vazodilatatori s hidrofilnim derivatima ciklodekstrina značajno povećava bioraspoloživost lijekova (3).

Brzo otapanje nastalih kompleksa omogućuje njihovu bukalnu i sublingvalnu primjenu, pri čemu se izbjegava enzimska razgradnja lijeka u gastrointestinalnom traktu ili učinak prvog prolaska kroz jetru, a omogućen je brz porast koncentracije lijeka u plazmi. Tako primjerice, stvaranje kompleksa testosterona i hidroksipropil- β -ciklodekstrina omogućuje njegovu sublingvalnu primjenu. Prirodni ciklus izlučivanja testosterona karakteriziran je naglim porastom koncentracije u plazmi koje traje sat vremena i ponavlja se u ciklusima, a može se vrlo dobro imitirati sublingvalnom primjenom kompleksa testosterona. Za neke derivate β -ciklodekstrina, primijenjene u visokim koncentracijama utvrđeno je da mijenjaju svojstva membrane budući da nakon disocijacije kompleksa kompleksiraju kolesterol, fosfolipide i proteine staničnih stijenki i tako olakšavaju penetraciju lijeka kroz membranu (1).

U literaturi postoje mnogi primjeri u kojima je ubrzano oslobađanje djelatne tvari iz oblika upotrebom ciklodekstrina. U tablici 3 navedeni su samo neki primjeri.

Tablica 3.

Primjeri ubrzanog oslobađanja lijeka iz oblika upotrebom ciklodekstrina.

Uklopljena molekula	Ciklodekstrin	Oblik
Prostaglandin E1	Metil- β -CD	tablete
Teofilin	β -CD	tablete
Izosorbit dinitrat	Hidroksipropil- β -CD	lingvate
Nifedipin	Hidroksipropil- β -CD	lingvate
Menakinson	Metil- β -CD	tablete
Kamfor	Metil- β -CD	tablete

Osim što se primjenom kompleksa lijeka i ciklodekstrina može ubrzati oslobađanje ljekovite tvari iz pripravka i tako ubrzati apsorpcija, kod nekih lijekova moguće je i povećanje intenziteta i trajanja terapijskog učinka. Budući da intenzitet terapijskog učinka ovisi o koncentraciji lijeka u plazmi, pa se povišenjem te koncentracije uslijed brže apsorpcije lijeka može očekivati pojačanje terapijskog učinka. Utvrđeno je da se primjenom kompleksa γ -ciklodekstrina i furosemda pojačava diuretski učinak furosemda. Isti učinak je utvrđen i za kompleks β -ciklodekstrina i spironolaktona. Ispitivanjem

biološkog učinka kompleksa β -ciklodekstrina i fenobarbitala uočeno je da se primjenom kompleksa za 50 % smanjuje efektivna doza i značajno produljuje vrijeme spavanja (3).

Ubrzanim oslobađanjem i posljedično bržom apsorpcijom može se smanjiti učestalost i intenzitet nuspojava nekih lijekova, naročito pri lokalnoj iritaciji tkiva kao što je gastrointestinalna mukoza, sluznica oka ili mišićno tkivo. Lijekovi kao što su nesteroidni analgetici i antipiretici nakon peroralne primjene zbog svoje slabije topljivosti ostaju dulje u izravnom kontaktu sa sluznicom želuca te mogu uzrokovati nastajanje ulkusa. Inkapsulacijom molekule lijeka, ovisno o koncentraciji ciklodekstrina i konstanti stabilnosti nastalog kompleksa, ograničava se izravni kontakt lijeka i želučane sluznice. Inkapsulacijom indometacina, flurbiprofena, naproksena i piroksikama značajno se smanjuje iritacija sluznice želuca, a kompleks piroksikama i β -ciklodekstrina je u komercijalnoj primjeni zbog svoje puno bolje podnošljivosti. Hidroksipropil-, hidroksietil- i glukozil- β -ciklodekstrin pokazali su se najučinkovitijim u smanjenju lokalne iritacije mišićnog tkiva kod intramuskularne primjene lijekova, jer su hidrofilniji od osnovnog β -ciklodekstrina te tako pokazuju još manji afinitet prema membranama mišićnog tkiva. Primijenjeni u niskim koncentracijama, ciklodekstrini štite eritrocite od lijekovima inducirane hemolize (3).

Pripravci s produljenim oslobađanjem djelatne tvari

Stvaranjem inkluzijskih kompleksa hidrofilnih lijekova s netopljivim derivatima ciklodekstrina može se smanjiti topljivost lijeka u vodi i tako produljiti njegovo oslobađanje iz ljekovitog oblika. Kod pripravaka produljenog oslobađanja važno je osigurati oslobađanje ljekovite tvari kinetikom nultog reda i neovisnost o pH medija čime bi se osigurala konstantna razina ljekovite tvari u krvi kroz dulje vremensko razdoblje. Ciklodekstrini su se pokazali dobrim nosačima djelatne tvari s produljenim otpuštanjem hidrofilnih lijekova. U tu svrhu se najčešće upotrebljavaju hidrofobni, alkilirani i acetilirani derivati ciklodekstrina, kao što su dietil- i trietil- β -ciklodekstrin, a od novijih derivata peracetilirani ciklodekstrini s alkilnim lancem srednje duljine (C4-C6), kao što je tributiril- β -ciklodekstrin, koji je i bioadezivnih svojstava i može se primjenjivati u peroralnim i transmukoznim pripravcima te trivale- β -ciklodekstrin, koji je zbog svojih filmogenih svojstava prikladan za transdermalne pripravke (7). U tablici 4 navedeni su primjeri terapijskih sustava s produljenim oslobađanjem djelatne tvari.

Tako je npr. brzina oslobađanja molsidomina značajno je usporena stvaranjem kompleksa s peracetiliranim derivatima β -ciklodekstrina, s time da su se slabije topljivi derivati ciklodekstrina pokazali učinkovitijim, naročito oni s dužim postraničnim lancima od tributiril- β -ciklodekstrina (8). Nakon primjene kompleksa na psima, utvrđeno je da tributiril- β -ciklodekstrin suprimira maksimalnu plazmatsku koncentraciju molsidomina i održava zadovoljavajuću razinu lijeka u plazmi kroz dulje vrijeme, dok se ostali derivati s kraćim ili dužim postraničnim lancima od tributiril- β -ciklodekstrina nisu pokazali zadovoljavajućim. Produženo održavanje viših konstantnih razina sal-

Tablica 4.

Primjeri produljenog oslobađanja lijekovite tvari iz pripravka upotrebom ciklodekstrina.

Uklopljena molekula	Ciklodekstrin	Oblik
Razni mirisi	β -CD	Primjena u kozmetologiji
Diltiazem	Hidroksietil- β -CD	tablete
Prostaglandin E1	Hidroksietil- β -CD	tablete
Teofilin	Hidroksietil- β -CD	tablete
Estradiol	β -CD	transdermalni flasteri
Grizeofulvin	Umreženi β -CD polimer	peleti
Morfin hidroklorid	Umreženi β -CD polimer	supozitorij
Hidrokortizon	Hidroksietil- β -CD	mikrokapsule
Diazepam	Hidroksietil- β -CD	erodibilni matriks
5-fluorouracil	α -CD	supozitoriji
Nifedipin	karboksietil- β -CD	mikrokapsule
Karboplatin	Hidroksipropil- α -CD	mikrokapsule
Molsidomin	Peracetilirani- β -CD	tablete
Pilokarpin	β -CD	kapi za oči

butamola dulje od 24 sata postignuto je i nakon peroralne primjene kompleksa salbutamola i tributiril- β -ciklodekstrina na psima, pri čemu je uočeno da je razina salbutamol glukuronida u plazmi, glavnog metabolita salbutamola, značajno niža nego nakon primjene samog lijeka (9). Ti podaci indiciraju da je tributiril- β -ciklodekstrin koristan nosač hidrofilnih lijekova, i to naročito onih koji se metaboliziraju u gastrointestinalnom traktu. Smatra se da je svojstvo produljenog oslobađanja uklopljenog lijeka posljedica povišene lipofilnosti samog tributiril- β -ciklodekstrina te njegovih mukoadhezivnih svojstava.

Modificirano oslobađanje

Uobičajeni lijekoviti pripravci nifedipina, antagonista kalcijevih kanala, moraju se primjenjivati dva ili tri puta dnevno zbog izrazito kratkog poluvremena eliminacije, koje je posljedica intenzivnog metabolizma za vrijeme prvog prolaska kroz jetru, a pokazuje i nisku bioraspoloživost nakon peroralne primjene zbog svoje slabe topljivosti. Osim toga, duljim stajanjem dolazi do kristalizacije nifedipina u lijekovitom obliku što također usporava njegovo oslobađanje. Stoga je potrebno modificirati oslobađanje nifedipina kako bi se postigla uravnoteženija bioraspoloživost nakon oralne primjene. Kombinacijom kompleksa nifedipina i hidroksipropil- β -ciklodekstrina, koji osigurava brzo oslobađanje lijeka i sprječava kristalizaciju, s polimerima kao što je hidroksipropilceluloza, koja osigurava produženo oslobađanje, modificiralo se oslobađanje nifedipina, iz čega slijedi da kombinacije derivata ciklodekstrina i drugih polimera mogu služiti kao nosači s modificiranim oslobađanjem hidrofilnih lijekova s kratkim poluvremenom eliminacije (10).

Sulfobutleter- β -ciklodekstrin upotrebljava se pri izradi erozijom kontroliranih osmotskih pumpi. To su terapijski sustavi građeni od tablete obložene polupropusnom membranom u koju su inkorporirani materijali koji formiraju pore. Ulaskom vode u sustav, dolazi do otapanja lijeka i njegovog oslobađanja kroz nastale pore uslijed hidrostatskog tlaka uzrokovanog osmotskim agensom. Kao osmotski agens mogu djelovati sam lijek ili neke druge tvari, kao što je sulfobutleter- β -ciklodekstrin. Na taj način se postiže kontrolirano oslobađanje lijeka kroz dulje vrijeme kinetikom nultog reda. Upotrebom sulfobutleter- β -ciklodekstrina postignuto je potpuno oslobađanje lipofilnih lijekova iz terapijskog sustava, budući da on djeluje kao solubilizator. Na taj način dizajnirane su osmotske pumpe s prednizolonom i kloropromazinom, koji je slabo bazični lijek niske topljivosti u neutralnom pH (11).

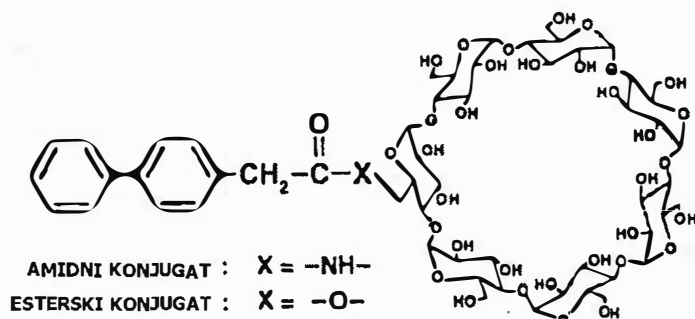
Ciljano oslobađanje

Ponekad je poželjno da se djelatna tvar oslobodi ciljano, u određeno vrijeme ili na željenom mjestu. Poticaj za oslobađanje je često pH vrijednost medija, što može utjecati na oslobađanje molekule gosta iz prikladnog ionskog derivata ciklodekstrina. Lijek koji nosi suprotan naboj od izabranog ciklodekstrina neće se osloboditi iz kompleksa sve dok ne dođe do promjene naboja molekule ciklodekstrina uslijed promjene pH vrijednosti okolnog medija. Karboksimetiletil- β -ciklodekstrin (CMEBCD), koji se dobiva uvođenjem karboksimetilnih grupa na preostale hidroksilne grupe metiliranog- β -ciklodekstrina, pokazuje svojstva selektivnog oslobađanja uklopljenog lijeka ovisno o pH vrijednosti medija. CMEBCD se rabi kao nosač lijekova nestabilnih u želučanom soku, te se apsorbiraju uglavnom u tankom crijevu ili iritiraju gastrointestinalni trakt. Diltiazem hidroklorid, koji je snažan antagonist kalcija, apsorbira se u jejunu i ima izrazito kratak poluživot u plazmi. Oslobađanje diltiazema iz škrobnih tableta vrlo je brzo i neovisno o pH vrijednosti medija. Oslobađanje iz tableta koje sadrže CMEBCD usporeno je kod niskih pH vrijednosti, ali se ubrzava porastom pH vrijednosti medija ovisno o ionizaciji karboksimetilnih grupa ciklodekstrina. Nakon oralne primjene tableta diltiazema oblikovanih s CMEBCD psima uočeno je dvostruko povećanje bioraspoloživosti u usporedbi sa samim lijekom (1). Slični primjeri prikazani su u tablici 4.

Tablica 5.
Primjeri terapijskih sustava ciljanog oslobađanja
oblikovanih ciklodekstrinima.

Uklopljena molekula	Ciklodekstrin	Primjena
Teofilin	CMEBCD	tablete
Molsidomin	CMEBCD	tablete
5-aminosalicilna kiselina	β -CD	terapijski sustav s oslobađanjem u kolonu

Posebnu vrstu pripravaka s ciljanim oslobađanjem čine pripravci s oslobađanjem u kolonu. Inkluzijski kompleksi lijek – ciklodekstrin nisu priklad-



Slika 6: Tipovi ciklodekstrinskih konjugata.

ni za tu primjenu, budući da uslijed razrjeđenja kompleksa ili zamjene ljekovite tvari u kompleksu s nekom kompetirajućom molekulom dolazi do oslobađanja djelatne tvari već u višim dijelovima gastrointestinalnog trakta. Vezanjem lijeka na jednu od hidroksilnih skupina molekule ciklodekstrina esterskom ili amidnom vezom u konjugate, može se kontrolirati oslobađanje lijeka. Struktura konjugata prikazana je na slici 6. Budući da su ciklodekstrini velike molekule, one zbog steričkih smetnji onemogućavaju hidrolizu esterske veze pa tako nastali konjugat prolazi kroz želudac i tanko crijevo nepromijenjen. Dolaskom u kolon enzimske se razgrađuje molekula ciklodekstrina, a nastali aciklički konjugati brzo se hidroliziraju te dolazi do apsorpcije lijeka u kolonu (12).

U zadnje vrijeme se intenzivno proučava mogućnost primjene konjugata ciklodekstrina i lijekova u dostavi lijekova na površinu specifičnih stanica (cell targeting). Za međusobno prepoznavanje i komunikaciju stanica važni su polisaharidni lanci vezani za površinu stanica. Pretpostavlja se da bi se selektivnost dopreme lijeka mogla postići upotrebom ciklodekstrina s postraničnim lancima polisaharida.

ZAKLJUČAK

Cilj ovog rada bio je ukratko prikazati fizičko-kemijska svojstva ciklodekstrina i istaknuti u kojoj mjeri oni zadovoljavaju zahtjeve postavljene pred nosače lijekova u naprednim terapijskim sustavima. Peracetilirani ciklodekstrini mogu služiti kao hidrofobni nosači koji produžuju oslobađanje hidrofilnih lijekova, dok ambifilni ili ionizirajući ciklodekstrini modificiraju brzinu ili vrijeme oslobađanja lijeka te vezanjem na površinu stanice i interakcijom s komponentama stanične membrane mijenjaju permeabilnost bioloških barijera. Kombinacijom ciklodekstrina s ostalim pomoćnim tvarima može se poboljšati ili modificirati svojstva ciklodekstrina kao nosača ljekovite tvari. Konjugati ciklodekstrina i lijeka pokazuju svojstva specifičnog oslobađanja u kolonu. Danas na tržištu postoji mnogo preparata oblikovanih upotrebom ciklodekstrina, a pretpostavlja se da će se njihov broj povećavati.

Cyclodextrins as a drug carrier

by M. Jug and M. Bećirević-Laćan

Summary

Cyclodextrins are cyclic oligosaccharides with hydrophilic outer surface and lipophilic central cavity able to form inclusion complexes with many lipophilic in water-insoluble drugs. In the solutions drug molecules located in the central cavity are in dynamic equilibrium with free drug molecules. Due to the cyclodextrins size and hydrophilicity only insignificant amounts of cyclodextrins will be able to penetrate across the biological barriers and only free drug will be absorbed. Cyclodextrins are very useful pharmaceutical excipients, able to improve drug solubility and stability and modify sensory characteristics such as unpleasant taste and smell of the drug. Recently cyclodextrins are used in design of advanced dosage forms. The hydrophilic and ionizable cyclodextrins can serve as potent drug carriers in the immediate release- and delayed release – formulations, while the release rate of water-soluble drugs can be retarded by hydrophobic cyclodextrins. The combination of molecular incapsulation with other carrier materials will become effective and valuable tool in the improvement of the drug formulation. Moreover, the most desirable attribute for the drug carrier is its ability to deliver drug to a targeted site: conjugates of a drug with cyclodextrin can be used in colon drug delivery. On the basis of this knowledge, it can be expected that cyclodextrins will play an important role in design of advanced drug formulations.

(Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb)

Literatura – References

1. Z. H. Qi, C. T. Sikorski, Controlled delivery using cyclodextrin technology, *Pharm. Tech. Eur.*, 13 (11), 17–27, 2001.
2. T. Loffsson, M. E. Brewster, Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilisation, *J. Pharm. Sci.*, 85 (10), 1017–1025, 1996.
3. K. H. Fröming, J. Szejtli, *Cyclodextrin in pharmacy*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 1994.
4. T. Loffsson, M. E. Brewster, Cyclodextrins as pharmaceutical excipients, *Pharm. Tech. Eur.*, 9 (5), 26–32, 1997.
5. T. Higuchi, K. A. Connors, *Advances in analytical chemistry and instrumentation*, Interscience, New York 117–212, 1965.
6. T. Irie, K. Uekama, Pharmaceutical Applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safety evaluation, *J. Pharm. Sci.*, 86 (12), 1997.
7. F. Hirayama, K. Uekama, Cyclodextrin based controlled drug release system, *Adv. Drug. Dev. Rew.*, 36, 125–141, 1999.
8. K. Uekama, T. Horikawa, M. Yamanaka, F. Hirayama, Peracetylated β -cyclodextrin as novel sustained-release carriers for a water-soluble drug, molsidomine, *J. Pharm. Pharmacol.*, 46, 714–717, 1994.
9. F. Hirayama, T. Horikawa, M. Yamanaka, K. Uekama, Enhanced bioavailability and reduced metabolism of salbutamol by β -perbutanoyl- β -cyclodextrin after oral administration in dogs, *Pharm. Sci.* 1, 571–520, 1995.

10. Z. Wang, F. Hirayama, K. Uekama, Design and in vitro evaluation of a modified release oral dosage form of nifedipine by hybridization of by hydroxypropyl- β -cyclodextrin and hydroxypropyl cellulose, *J. Pharm. Pharmacol*, 45, 942–946, 1993.
11. K. Okimoto, M. Miyake, N. Ohninski, R. A Rajewski, V. J. Stella, T. Irie, K. Uekama, Design and evaluation of an osmotic pump tablet for prednisolone, a poorly water soluble drug using (SBE) $_7$ m- β -cyclodextrin, *Pharm. Res*, 15 (1998) 1562–1568.
12. K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, Cyclodextrin drug carrier system, *Chem. Rev*, 98, 2045–2076, 1998.
13. L. Roberts, C. Lanciehon-Pin, M. Drigues, F. Attiouri, R. Bionaly, A. Masura, Synthesis of new oligosaccherylylthio- β -cyclodextrin (CDS): a novel family of potent drug-targeting vectors, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 1, 1127–1130, 1994.

Primljeno 8. IV. 2002.