

Ciklodekstrini kao terapijski aktivne tvari

Šipek, Valerija; Jug, Mario

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2020, 76, 681 - 696**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:935791>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

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



Ciklodekstrini kao terapijski aktivne tvari

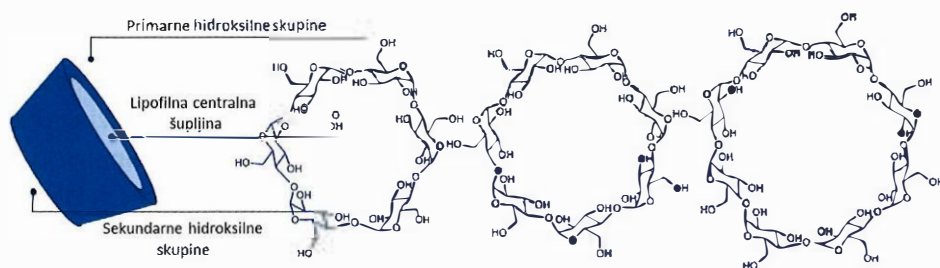
VALERIJA ŠIPEK, MARIO JUG

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zavod za farmaceutsku tehnologiju, A. Kovačića 1, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Uvod

Ciklodekstrini (CD) su ciklički oligosaharidi prirodnog podrijetla nastali bakteriološkom razgradnjom škroba, a sastoje se od 6, 7 ili 8 glukopiranoznih jedinica povezanih α -1,4 vezama u cikličku strukturu (α -CD, β - α i γ -CD). CD nalikuju šupljem krnjem stošcu s hidrofobnom unutrašnjom šupljinom i hidrofilnom vanjskom površinom (slika 1.).

Zahvaljujući specifičnoj strukturi, CD stvaraju inkluzijske komplekse s cijelim nizom supstrata, pri čemu dolazi do uklapanja lipofilne molekule ili sterički kompatibilnog dijela molekule u hidrofobnu šupljinu CD, a hidrofilnost vanjske površine učinit će nastali kompleks topljivim u vodi. Pri tome ne dolazi



	α -ciklodekstrin	β -ciklodekstrin	γ -ciklodekstrin
Molekulska masa (Da)	972,98	1134,98	1297,12
Broj glukopiranoza u strukturi CD	6	7	8
Promjer centralne šupljine (Å)	4,5-5,3	6,0-6,5	7,58,3
Topljivost u vodi pri 25°C (mg/mL)	129,5	18,4	250,2
Log K_{aw}	-12,9	-14,0	-17,0

Slika 1. ▶ Struktura i fizikalno-kemijske karakteristike prirodnih CD (Prilagođen prema (1)).

do kidanja ili nastajanja novih kemijskih veza, već se interakcija odvija nastankom slabih kemijskih veza (van der Waalsove interakcije i vodikove veze) između unutrašnje šupljine CD i supstrata. CD ulaze u interakciju s različitim molekulama, uključujući lipide kao što su kolesterol, trigliceridi i fosfolipidi te proteinima, bakterijskim toksinima te različitim lijekovima i nutrijentima. Osim prirodnih CD, dostupan je niz kemijski modificiranih derivata unaprijedene funkcionalnosti i sigurnosti primjene (2,3).

Hidrofilni CD svrstavaju se s obzirom na sigurnost oralne primjene u GRAS (engl. *generally recognised as safe*) kategoriju. Apsorpcija oralno primijenjenih CD i njihovih hidrofilnih derivata u njihovom nepromijenjenom obliku je zanemariva te iznosi 0,1–3 % primijenjene doze, a apsorbirani dio se eliminira nepromijenjen putem urina. Neapsorbirana frakcija CD se u debelom crijevu metabolizira djelovanjem crijevne mikroflore do linearnih malto-oligosaharida koji se dalje hidroliziraju i fermentiraju do kratkolančanih masnih kiselina koje se mogu apsorbirati, dok se γ -CD djelomično razgrađuje i u višim dijelovima probavnog sustava djelovanjem salivarnih i pankreatičkih α -amilaza (4). Neki derivati prikladni su i za parenteralnu primjenu, nakon čega se brzo izlučuju nepromijenjeni putem urina (5).

Inkluzijski kompleksi s CD imaju veliki potencijal primjene u suvremenoj farmaceutskoj i prehrambenoj industriji. Uporaba CD kao prehrambenih aditiva započinja još 1970-ih godina, a koriste se kao solubilizatori lipofilnih sastavnica hrane, kao što su vitamini, arome i bojila te za sprječavanje termički posredovane razgaranje nutrijenata tijekom proizvodnje hrane. Nadalje, primjenom CD moguće je ukloniti neželjene okuse i mirise te time poboljšati organoleptička svojstva proizvoda. β -CD vezani na polimerni nosač omogućuje uklanjanje kolesterola iz namirnica životinjskog podrijetla kao što su žumanjak jajeta i mlijeko (4). U farmaceutskoj industriji CD se primjenjuju kao multifunkcionalne pomoćne tvari čijom primjenom se povećava topljivost, poboljšava brzina otapanja, kemijska stabilnost i bioraspoloživost lijekova ograničene topljivosti u vodi. Sve to pridonosi terapijskoj učinkovitosti i sigurnosti primjene različitih lijekova, naročito jer CD smanjuju rizik od nuspojava lijekova, pridonose njihovoj apsorpciji, sprečavaju inkompatibilnosti u formulaciji, mijenjaju nepovoljna organoleptička svojstva lijekova te čak prevode tekućine i hlapljive tvari u tehnološki prihvatljivije praške dobrih nasipnih karakteristika (5). Danas je u svijetu odobreno više od 50 lijekova razvijenih primjenom CD, a zastupljeni su i u više od 80 različitih kozmetičkih proizvoda, u kojima se koriste za osiguravanje stabilnosti, topljivosti i/ili produženog učinka različitih sastavnica (6). U novije vrijeme znanstveni interes se sve više usmjerava na proučavanje interakcija CD s

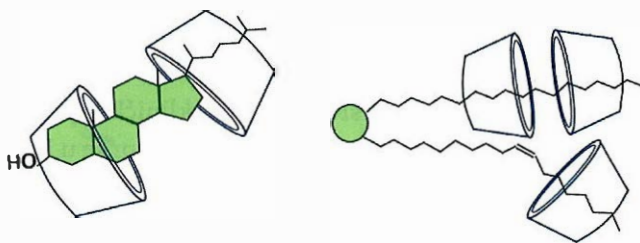
biološkim molekulama *in vitro* i *in vivo* te na vrednovanje potencijalnih terapijskih učinaka koji proizlaze iz tih interakcija (2,3). Cilj ovog rada je pregledno prikazati te kritički raspraviti najnovije spoznaje o potencijalu primjene CD kao nove skupine djelatnih tvari.

Mogući mehanizmi terapijskog učinka CD

Temeljni mehanizam kojim CD ostvaruju terapijski učinak je stvaranje inkluzijskih kompleksa s biološkim molekulama te ksenobioticima u organizmu. Prije više od 30 godina, hidroksipropil- β -ciklodekstrin (HP- β -CD) je uspješno primijenjen kao antidot pri trovanju retinoidima. Nakon intravenske primjene HP- β -CD je stvaranjem inkluzijskih kompleksa povećao eliminaciju lipofilnih retinoida urinom te na taj način pridonio liječenju akutnih simptoma intoksikacije (2). Isti mehanizam je i u pozadini terapijskog učinka sugamadeksa, derivata γ -CD koji se primjenjuje kao selektivni blokator djelovanja mišićnih relaksansa, o čemu će biti više riječi kasnije u tekstu.

Osim s ksenobioticima, CD u organizmu mogu ulaziti u interakciju s nizom bioloških molekula. β -CD i njegovi metilirani derivati (RAMEB i DIMEB) pokazuju veliki afinitet prema stvaranju kompleksa s kolesterolom, dok α -CD pokazuje veći afinitet prema masnim kiselinama, sfingolipidima i fosfolipidima (7). Strukture nastalih kompleksa prikazane su na slici 2.

Slika 2. ► Shematski prikaz strukture inkluzijskih kompleksa kolesterola s β -CD (lijevo) te fosfolipida s α -CD (desno) (prilagođeno prema(7)).



U organizmu dolazi do značajne interakcije između lipidnih sastavnica staničnih membrana i CD. Pretpostavljeni mehanizam ekstrakcije kolesterola započinje brzim vezanjem dimera CD na površinu membrane, koji ukoliko su u povoljnoj orijentaciji, obavljaju ekstrakciju spontano. Brzina procesa je limitirana desorpcijom nastalog kompleksa s površine membrane. Ekstrakcijom kolesterola povećava se fluidnost membrane, što joj umanjuje barijernu funkciju, čime CD mogu omogućiti učinkovitiju apsorpciju lijekova putem nazalne i intestinalne sluznice te kože (8). Nadalje, izvlačenje kolesterola iz membrana direktno

utječe na strukturu i sastav lipidnih splavi, regija stanične membrane bogate kolesterolom i sfingolipidima koje su uključene u brojne stanične signalne putove. Izmijenjeni sastav lipidnih splavi dovodi do promjene aktivnosti P-glikoproteina (Pg), pri čemu se smanjuje njegovo djelovanje kao efluksne pumpe koja izbacuje ksenobiotike iz stanica. Neka istraživanja pokazuju da bi se primenom CD mogla ostvariti i učinkovitija dostava lijekova u središnji živčani sustav, zahvaljujući njihovom utjecaju na barijerna svojstva i aktivnost Pg u krvno-moždanoj barijeri (9). S druge strane, izraženi afinitet metiliranih CD prema ekstrakciji kolesterola iz membrana eritrocita dovodi do hemolize, zbog čega njihova parenteralna primjena nije moguća (10). Veliki afinitet CD prema interakciji s lipidima mogao bi imati i potencijalno terapijski učinak u sprječavanju arterioskleroze, što je trenutno predmet brojnih istraživanja (11). Smatra se da su u tu svrhu učinkovitiji i sigurniji za primjenu polimerni derivati CD (12).

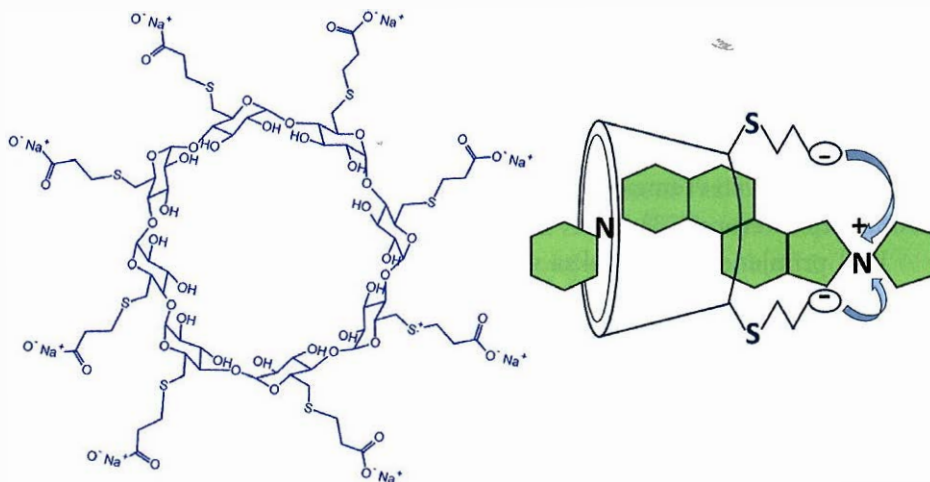
CD ulaze u interakciju i s proteinima, no ona je ograničena na inkluziju aromatskih dijelova aminokiselina iz strukture proteina, kao što su triptofan, fenilalanin, tirozin, uslijed čega se mijenja stabilnost proteina. Danas je u fokusu znanstvenih istraživanja interakcija CD s β -amiloidom, peptidom kojeg nalazimo u plakovima koji nastaju u mozgu oboljelih od Alzheimerove bolesti. Na staničnim kulturama je pokazano da HP- β -CD stvara inkluzijske komplekse s dijelovima peptida čime smanjuje njegovo taloženje oko neurona i citotoksično djelovanje, pokazujući potencijal usporavanja progresije Alzheimerove bolesti (13).

Primjeri kliničke primjene CD

Sugamadeks

Prvi lijek strukturno srodan CD u kliničkoj praksi je sugamadeks (zaštićeno ima Bridion[®]) koji je pušten u promet najprije u Europi 2008. godine, zatim u Japanu 2010. te u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi 2015. i 2016. godine. Sugamadeks je derivat γ -CD koji djeluje kao selektivni blokator djelovanja mišićnih relaksansa steroidne strukture. Nakon jednokratne intravenske primjene u dozi od 2 do 16 mg/kg, sugamadeks u plazmi stvara kompleks s rokuronijem, vekuronijem ili pipekuronijem te tako smanjuje količinu slobodnog neuromuskularnog blokatora koji se može vezati za nikotinske receptore neuromišićne sinapse. Zbog toga dolazi do brzog otklanjanja neuromuskularne blokade izazvane tim lijekovima (14–16). Navedeni neuromuskularni blokatori se danas koriste za postizanje relaksacije skeletnih mišića tijekom operativnih zahvata. Klinička ispitivanja su pokazala da je sugamadeks učinkovitiji i sigurniji za primjenu od neostigmina, inhibitora acetilkolinesteraza, koji se standardno koristi za otklanjanje neuromuskularnog bloka (17).

Kao što je već navedeno, sugamadeks je derivat γ -CD kojemu su dimenzije lipofilne centralne šupljine povećane vezanjem 8 karboksilnoeterskih skupina na C6 poziciji svake glukopiranozne jedinice (slika 3.), čime se omogućava potpuno uklapanje molekule steroidnog neuromuskularnog blokatora. Negativno nabijene karboksilne skupine na krajevima pobočnih lanaca onemogućuju njihovu auto-inkluziju u lipofilnu centralnu šupljinu γ -CD, te se elektrostatski vežu s pozitivno nabijenim amino skupinama u strukturi rokuronija, što rezultira nastajanjem izrazito stabilnih inkluzijskih kompleksa s konstantom stabilnosti od $25 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ (18). I ostali steroidni nedepolarizirajući miorelaksansi kao što su vekuronij i pankuronij također stvaraju inkluzijske komplekse sa sugamadeksom, iako je afinitet vezanja manji.



Slika 3. ► Struktura sugamadeksa (lijevo) i shematski prikaz strukture kompleksa s vekuronijem (desno) (prilagođeno prema (18))

Nakon intravenske primjene, sugamadeks veže slobodni rokuronij i srodne spojeve u sistemskej cirkulaciji, dok se slobodni sugamadeks zadržava u središnjem odjeljku. To dovodi do uspostave koncentracijskog gradijenta molekula rokuronija u plazmi u odnosu na neuromišićnu ploču pa se molekule rokuronija oslobađaju s veznog mjesta na receptorima na neuromišićnoj ploči i pomiču u središnji odjeljak gdje se vežu sa sugamadeksom te se nastali kompleks eliminira iz tijela glomerularnom filtracijom u bubregu. Usljed toga dolazi do brzog otklanjanja neuromuskularne blokade u roku od 1,9 do 3,8 minuta, ovisno o vrsti korištenog steroidnog neuromuskularnog blokatora, primijenjenoj dozi

sugamadeksa te intenzitetu neuromuskularne blokade u trenutku primjene (15). Sve to omogućuje brži postoperativni oporavak bolesnika nakon opće anestezije tijekom koje je primijenjen neuromuskularni blokator. U istim uvjetima, neostigmin otklanja neuromuskularnu blokadu u vremenu od 10,6 do 67,6 minuta (14,19). U odnosu na neostigmin, primjena sugamadeksa rezultira manjom incidencijom i težinom nuspojava kao što su mučnina i povraćanje (20). Najučestalija nuspojava vezana uz primjenu sugamadeksa je kašalj koji se javlja u približno 70 % bolesnika kojima je primijenjena doza od 2 mg/kg. Pri tome, primjena 1 mg/kg neposredno prije te 1 mg/kg odmah nakon ekstubacije smanjuje intenzitet i učestalost kašlja za 12,5 %, bez utjecaja na vrijeme potrebno za otklanjanje neuromuskularne blokade (21). Primjena sugamadeksa ne utječe na dubinu anestezije te dovodi do prolaznog povećanja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog i protrombinskog vremena, no to nije povezano s klinički značajnim rizikom od krvarenja u odnosu na ono povezano s neostigminom, s obzirom na činjenicu da se sugamadeks primjenjuje na kraju zahvata kad je hemostaza već postignuta (22). Primjena sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg ne utječe na serumsku razinu steroidnih hormona kao što su progesteron i kortizol, no može uzrokovati vremenski ograničeni porast serumskih koncentracija aldosterona i testosterona (23).

Kod primjene sugamadeksa starijim bolesnicima potrebna je prilagodba doze. Neke studije pokazuju da je kod bolesnika starijih od 65 godina vrijeme potrebno za obustavu neuromuskularnog bloka 1 do 2 minute duže nego u mlađih bolesnika. Temeljem toga, neki autori preporučuju primjenu viših doza starijim bolesnicima, i to za 1 mg/kg (24). Iako sugamadeks nije indiciran za primjenu u pedijatrijskoj populaciji, opisani su slučajevi njegove primjene djeci s neuromuskularnim bolestima i nakon zahvata presađivanja srca, kod kojih je kontraindicirana primjena inhibitora acetilkolinesteraze (25). No za potpunu procjenu učinkovitosti i sigurnosti primjene sugamadeksa pedijatrijskoj populaciji, kao i u novorođenčadi i dojenčadi, nužna su dodatna klinička istraživanja.

Jedina apsolutna kontraindikacija za primjenu sugamadeksa je preosjetljivost, koja se pojavljuje uz učestalost od 0,1 do 1 %. Povećani oprez je potreban u pacijenata s poremećajima zgrušavanja krvi, s oštećenom funkcijom bubrega i onih koji u terapiji imaju toremifen ili fusidatnu kiselinu. Zbog renalnog puta eliminacije, sugamadeks se ne preporučuje primjenjivati pacijentima s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) ili pacijentima na dijalizi. Poznato je da sugamadeks može vezati progesteron, a takva interakcija može utjecati na učinkovitost hormonske kontracepcije. Jedan bolus sugamadeksa smatra se ekvivalentan jednoj propuštenoj dozi oralne kontracepcije pa je

potrebno zaštititi se nehormonskim metodama za sprječavanje začea idućih 7 dana (15).

Iako cijena jedne bočice s 200 mg sugamadeksa iznosi otprilike 80 € + PDV, farmakoekonomske analize procjenjuju njegovu primjenu isplativom. To se temelji na nizu čimbenika kao što su smanjenje vremena koje bolesnik provodi u operativnoj sali, smanjeno vrijeme ekstubacije te smanjeno vrijeme provedeno u postanestezijskoj jedinici. Troškove smanjuje i manji rizik od postoperativnih komplikacija u odnosu na neostigmin (19).

Primjena HP- β -CD u liječenju Niemann-Pickove bolesti tipa C

Niemann-Pickova bolest tipa C (NP-C) je rijetka, fatalna, nasljedna, neurodegenerativna bolest karakterizirana opsežnim nagomilavanjem kolesterola i glikosfingolipida u lizosomima i kasnim endosomima zbog poremećaja u unutarstaničnom prometu lipida. Bolest nastaje zbog mutacije u genima koji kodiraju dva proteina, NPC1 i NPC2, uključenih u prijenos kolesterola. Klinička slika bolesti je nespecifična i raznolika, ovisno o uzrastu bolesnika kod kojeg se počinju javljati simptomi, a uključuju ascites, poremećaje u funkciji jetre i pluća, smetnje vida, progresivni zastoj u motoričkom i intelektualnom razvoju te neurološko propadanje koje je naročito izraženo pri kraju života. Očekivano trajanje života bolesnika je 10–12 godina, ovisno o dobi u kojoj se pojavila bolest (26,27).

Ova bolest je neizlječiva, ali se njen razvoj može kontrolirati primjenom simptomatske terapije kojom se djeluje na poremećaje u pokretljivosti, gutanju, govoru, povećani spasticitet, disfunkciju crijeva ili mokraćnog mjehura, kognitivne poremećaje i sl. Jedini registrirani lijek koji utječe na tijek bolesti je miglustat, pod trgovačkim imenom Zavesca. Miglustat je iminošećer koji djeluje kao inhibitor glukozilceramid sintaze, enzima odgovornog za prvi korak u sintezi većine glikolipida, a smatra se da su neurološke manifestacije bolesti posljedica abnormalnog nakupljanja glikosfingolipida u neuronima i glija stanicama. Primjenom miglustata se može usporiti ili odgoditi progresija klinički izraženih neuroloških simptoma bolesti, no lijek nema mogućnost mobilizacije stanično nakupljenog kolesterola (28).

Novija klinička istraživanja pokazuju da bi HP- β -CD mogao biti potencijalni lijek za liječenje NP-C, a njegov učinak se temelji na stvaranju inkluzijskih kompleksa s kolesterolom. Terapijski povoljni učinak HP- β -CD otkriven je slučajno, tijekom pretkliničkih ispitivanja formulacije alopregnanolona, u kojoj je HP- β -CD služio kao nosač ovog neurosteroida (3). Osim HP- β -CD terapijski učinak pokazuje i HP- γ -CD. Oba CD povećavaju ekspresiju LAMP-1 proteina lizosomalne membrane i olakšavaju prijenos kolesterola iz kasnih endosoma i

lizosoma u druge stanične odjeljke, sprječavajući akumulaciju kolesterola, što je pokazano u stanicama fibroblasta dobivenih biopsijom kože NP-C bolesnika (mutant NPC1). Istraživanja na različitim animalnim modelima su pokazala da intravenska, supkutana, intracerebroventrikularna (u moždane komore) te intratekalna (u spinalni kanal) primjena HP- β -CD dovodi do smanjenja akumulacije kolesterola i sfingolipida, uz posljedično smanjenje neurodegeneracije i poboljšanje funkcije jetre, što dovodi do značajno dužeg preživljavanja životinja (29,30). Prva klinička ispitivanja na ljudima su pokazala da intratekalna primjena rastućih doza u rasponu od 50 do 900 mg tijekom mjesec dana usporava progresiju bolesti te dovodi do klinički značajnih učinaka, kao što su uspostavljanje normalne homeostaze kolesterola u neuronima te smanjenje intenziteta neuroloških simptoma bolesti (31). Ispitivanja dugotrajne (2,5 do 3 godine) intratekalne primjene rastućih doza HP- β -CD u rasponu od 200 do 1200 mg pokazala su stabilizaciju kliničke slike bolesti, a ishod je bio ovisan o stadiju bolesti u kojemu je započela terapija (32). Naime, pacijenti kojima je primijenjen HP- β -CD u ranijem stadiju bolesti imaju bolju prognozu u odnosu na pacijente s uznapredovalom bolešću. Intratekalna primjena se pokazala najučinkovitijom, s obzirom na nedostatnu prolaznost HP- β -CD preko krvno-moždane barijere nakon intravenske primjene, no kombinacija oba puta primjene je poželjna zbog istodobnog djelovanja na središnje neurološke i periferne simptome. Time je ostvareno usporenje progresije bolesti, pojačani metabolizam i aktivnost mozga te smanjenje neuroloških oštećenja. Primjena doza do 1200 mg HP- β -CD bila je dobro podnošljiva, uz gubitak sluha kao najčešću nuspojavu (26). Istraživanja na animalnim modelima pokazuju da HP- β -CD uzrokuje oštećenje dilačica osjetnih stanica koje su smještene u Cortijevom slušnom organu u pužnici uha, dok druge strukture unutar uha i drugi organi nisu zahvaćeni štetnim učincima (33). Međutim, s obzirom da je riječ o teškoj bolesti s fatalnim ishodom, ototoksičnost povezana s intratekalnom primjenom HP- β -CD se smatra prihvatljivom nuspojavom. Štoviše, gubitak sluha je i jedan od simptoma NP-C bolesti, no značajno se pogoršava intratekalnom primjenom HP- β -CD. Unatoč tome, uporabom slušnih pomagala se može ostvariti uredna svakodnevna komunikacija s oboljelima na terapiji HP- β -CD (32). Kako bi se izbjegli nedostaci povezani s primjenom HP- β -CD, sintetiziran je polimerni prolijek ORX-301 molekulske mase ~33 kDa, u kojem su monomerne jedinice β -CD povezane kratkim razgradivim poveznicama. U mišjem modelu NP-C supkutana primjena ORX-301 u dozi od 800 mg/kg pokazala je usporedivi učinak kao i primjena 5 puta većih doza HP- β -CD. Pri tome nisu zabilježeni klinički značajni znakovi toksičnosti čak ni nakon primjene doza do 2000 mg/kg (34). U usporedbi s HP- β -CD, ORX-301

pokazuje dvostruko duže zadržavanje u sistemskej cirkulaciji od čak 48 sati zbog smanjenog bubrežnog klirensa, uz značajnije nakupljanje u slezeni i jetri, a 4 puta učinkovitije prolazi krvno-moždanu barijeru. Navedeni rezultati ukazuju na moguće povoljno djelovanje polimernog CD istovremeno na periferno zahvaćene organe, kao i na središnji živčani sustav, omogućujući liječenje neuroloških manifestacija NP-C. U konačnici, na animalnim modelima postignuto je 55 % poboljšanje u preživljavanju miševa kojima je primjenjivan ORX-301, dok je u skupini tretiranoj s HP- β -CD u jednakoj dozi preživljavanje povećano za oko 35 %. Iako pretklinički podaci nedvojbeno potvrđuju da primjena polimernog derivata može značajno unaprijediti učinkovitost i sigurnost liječenja NP-C u odnosu na HP- β -CD, to se još mora istražiti i potvrditi u kliničkim studijama.

Primjena CD u prehrani i suvremenoj dijetetici

CD su ugljikohidratni spojevi bez okusa i mirisa, slabo probavljivi ili neprobavljivi, te se razgrađuju djelovanjem bakterija u debelom crijevu. Imaju niski glikemijski indeks i smanjuju glikemijski indeks druge hrane, pa ih se s obzirom na sve navedeno, može smatrati prehranbenim vlaknima i prebioticima. Dovedavno se nije znalo da su CD prirodno prisutni u različitoj hrani koja sadrži enzime ili u hrani sa škrobom koja se toplinski obrađuje. To znači da su CD prisutni u ljudskoj prehrani već tisućama godina (4).

Primjena CD u prevenciji hiperlipidemije i kao pomoć pri mršavljenju

Incidencija pretilosti dosegla je razine koje nisu zabilježene u prošlosti, pri čemu otprilike 71,6 % odraslih osoba u SAD imaju prekomjernu tjelesnu masu ili su pretili (35), dok je situacija u zapadnoeuropskim zemljama nešto povoljnija, uz 61 % muškaraca i 48 % žena koji imaju prekomjernu tjelesnu masu ili su pretili (36). Jedan od mogućih pristupa u borbi protiv ove situacije mogao bi biti razvoj funkcionalne hrane čiji sastojci će ograničiti apsorpciju masti (37). Početne studije na animalnim modelima pokazale su da α -CD dominantno veže zasićene masnoće prisutne u hrani te tako ograničava njihovu apsorpciju, što može imati po zdravlje korisne učinke. Eksperimentalni podaci pokazuju da 1 g α -CD može vezati do 9 g lipida iz hrane. Klinička ispitivanja na ljudima su pokazala povoljan učinak α -CD na lipidni profil tretiranih pojedinaca, no nije došlo do značajnijeg smanjenja tjelesne mase, što se očekivalo temeljem rezultata ranije provedenih studija na životinjama (4). Oralna primjena α -CD u dozi od 6 g zdravim dobrovoljcima se dobro podnosi te nema nepovoljan utjecaj na apsorpciju vitamina topljivih u mastima, a rezultirala je 10 %-tnim smanjenjem broja LDL čestica u odnosu na kontrolnu skupinu (38). Smatra se da je upravo količina LDL čestica

dobar pokazatelj kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog rizika. Oralna primjena α -CD u dozi od 6 g pretilim osobama (ITM > 30 kg/m²) rezultirala je smanjenjem razine LDL za 0,31 ± 0,11 mmol/L nakon 3 mjeseca primjene, dok je u kontrolnoj skupini opaženo povećanje razine LDL od 0,22 ± 0,16 mg/dL (39). Pri tome ispitanici nisu mijenjali svoje uobičajene prehranbene navike. Druga studija koja je uključivala ispitanike srednjeg ITM od 26,9 kg/m² i prosječne starosti od 43,3 godine, pokazala je da primjena α -CD tijekom mjesec dana dovodi do blagog smanjenja tjelesne mase od -0,4 ± 0,2 kg, bez promjene kalorijskog unosa. Pri tome smanjene su i razine ukupnog serumskog kolesterola, LDL-kolesterola i adiponektina B prosječno za 5,3; 6,7 i 5,6 % (40). Zanimljivo je istaknuti da je kod ispitanika koji su imali inicijalno više razine ukupnog serumskog kolesterola i LDL-kolesterola njihovo smanjenje primjenom α -CD bilo značajnije. Iz navedenih podataka čini se da je α -CD učinkovitiji u smanjenju razine lipida u pojedinaca s izraženom dislipidemijom i višom tjelesnom masom te kod osoba sa šećernom bolesti tipa II, no klinički značaj tih promjena još se mora procijeniti i potvrditi u većim kliničkim studijama. U SAD-u je α -CD dostupan kao dodatak prehrani pod trgovačkim nazivom Nuvexa®.

Primjena CD u regulaciji postprandijalne glikemije

Dokazano je da smanjeni glikemijski indeks hrane može djelovati pozitivno u prevenciji i liječenju nekoliko metaboličkih poremećaja, uključujući šećernu bolest, pretilost i metabolički sindrom. Postprandijalni porast koncentracije glukoze u krvi značajan je čimbenik rizika za razvoj navedenih bolesti, a prehrana koja omogućuje nižu postprandijalnu koncentraciju glukoze u krvi smanjuje taj rizik. Postprandijalna hiperglikemija postupno može dovesti do hiperinzulinemije, a u konačnici do razvoja inzulinske rezistencije. Osim što su CD prepoznati kao prehranbena vlakna potencijalno korisna u smanjenju apsorpcije masti i kolesterola te smanjenju tjelesne mase, neke studije pokazuju da α -CD i γ -CD smanjuju razinu glukoze i inzulina nakon obroka, bez da uzrokuju malapsorpciju ugljikohidrata (41,42). Smatra se da α -CD i β -CD mogu inhibirati amilaze vezanjem na aktivna mjesta enzima. Također, β -CD se veže na škrob i tako mu smanjuje probavljivost za 51-60 %. Zbog toga se usporava metabolizam ugljikohidrata, što dovodi do nižih razina postprandijalne glukoze u krvi te posljedično niže razine inzulina. Uz to, kliničke studije pokazuju da ingestija α -CD dovodi do značajnog porasta serumske razine adiponektina, što dovodi do povećanje osjetljivosti na inzulin (40). To je dovelo do zdravstvene tvrdnje da unos α -CD pridonosi smanjenju povećanja razine GUK nakon konzumacije hrane bogate škrobom, no za to je nužno primijeniti najmanje 5 grama α -CD na

svakih 50 g škroba. Sličan učinak na razine postprandijalne glukoze moguće je postići i primjenom γ -CD (41), no točan mehanizam kako se to postiže još nije razjašnjen, naročito s obzirom na brz metabolizam γ -CD u probavnom traktu (4).

Potencijal primjene CD u *in vitro* oplodnji

Oplodnja *in vitro* je vrlo složena i skupa procedura koja uključuje izlaganje jajne stanice spermijima izvan maternice, u laboratoriju. Nakon što se formira embrij, implantira se unutar maternice gdje nastavlja svoj razvoj. U nekim slučajevima pristupa se zamrzavanju sjemena, s ciljem pohrane sjemena za kasniju umjetnu oplodnju. U istraživanjima na miševima otkriveno je da se primjenom DIMEB može značajno poboljšati uspješnost *in vitro* oplodnje korištenjem zamrznutog sjemena, što se pripisuje sposobnosti DIMEB da izvlači kolesterol iz membrane spermija, čime se poboljšava *in vitro* kapacitacija sjemena. Uslijed toga raste potencijal spermija da probije ovojnicu jajne stanice te uspješno izvrši oplodnju. Pritom nisu uočeni nikakvi negativni učinci tretmana sjemena CD na reproduktivnu sposobnost. Standardan postupak krioprezervacije sjemena uključuje uporabu 18 % rafinoze i 3 % obranog mlijeka kao krioprotektanata, no uspješnost *in vitro* oplodnje korištenjem tako tretiranog sjemena je izrazito varijabilna. Iz prikazanih rezultata, čini se da bi CD mogli predstavljati bolji aditiv u krioprezervaciji sjemena (43).

Ostali primjeri primjene CD

Parkinsonova bolest je progresivna degenerativna bolest središnjeg živčanog sustava u kojoj dolazi do agregacije i pogrešnog smatanja proteina α -sinukleina što je posljedica promjena u ubikvitin-proteasomskom sustavu i sustavu za autofagiju putem lizosoma. Regulacija potonjeg sustava povezana je s aktivacijom transkripcijskog faktora EB (TFEB). Na humanim staničnim linijama je dokazano da HP- β -CD može aktivirati TFEB koji zatim stimulira autofagno-lizosomski sustav, pri čemu je povećano uklanjanje agregata α -sinukleina (44). Nadalje, na animalnim modelima je dokazano da RAMEB reducira agregaciju α -sinukleina, no točan mehanizam nije poznat. Također, istražuje se utjecaj interakcije CD s kolesterolom na progresiju Parkinsonove bolesti (3). Nadalje, intenzivno se proučava primjena CD kao potencijalno novih antimikrobnih lijekova. Njihovo djelovanje se zasniva na inhibitornom učinku CD prema bakterijskim toksinima čiji mehanizam virulencije uključuje stvaranje pora u staničnim membranama. CD bi mogli imati i primjenu u liječenju karcinoma. Naime, istraživanja na životinjama su pokazala da intratumorska primjena RAMEB

dovodi do inhibicije tumorskog rasta, što se povezuje s interakcijom CD i kolesterola, a još izraženiji antiproliferativni učinak pokazuju RAMEB derivati s folnom kiselinom (2).

Zaključak

Nastajanje inkluzijskih kompleksa s ksenobiotcima i fiziološki prisutnim biomolekulama u organizmu temelji su terapijskog djelovanja CD. Sugamadeks, derivat γ -CD se već niz godina primjenjuje u kliničkoj praksi kao selektivni blokator djelovanja mišićnih relaksansa, a karakterizira ga veća terapijska učinkovitost i sigurnost primjene u odnosu na standardno primjenjivani neostigmin. Sve je više dokaza da bi veliki afinitet CD za interakcijom s lipidima, a naročito kolesterolom, mogao biti okosnica za uspješniju kontrolu tijeka i liječenje niza neurodegenerativnih bolesti, kao što su Niemann-Pickova bolest tipa C, Alzheimerova te Parkinsonova bolest. U tom smislu potrebno je razviti nove derivate CD koje karakterizira učinkovitiji transport u središnji živčani sustav te izostanak nuspojava kao što je ototoksičnost, povezana s intratekalnom primjenom HP- β -CD. Također valja istaknuti potencijal primjene CD kao prehrambenih vlakana, s ciljem bolje kontrole serumske razine lipida te postprandijalne glikemije.

11-12

2020

Cyclodextrins as therapeutically active substances

V. Šipek, M. Jug

Abstract Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides of natural origin composed of α -(1,4) linked glucopyranose subunits. They possess a cone-like supramolecular structure expressing a lipophilic cavity and a hydrophilic external surface that allows spontaneous inclusion complexation of poorly soluble compounds in an aqueous environment. As a result of molecular complexation phenomena CDs are widely used in many fields, including cosmetic and food industries, while CDs have been especially widely utilized as pharmaceutical excipients and drug carriers in the pharmaceutical field. Nowadays, a growing amount of evidence is demonstrating that CDs may represent a highly efficient tool in the development of useful therapies based on their lipid-extracting action. Several research groups all over the world are investigating their

potential as active pharmaceutical ingredients (APIs) for the prevention and treatment of various medical conditions like atherosclerosis, dyslipidaemia, obesity, diabetes, neurodegenerative diseases, cancer, *in vitro* fertilization etc. Sugammadex is the first approved CD-based drug for reversal of neuromuscular blockade induced by rocuronium or vecuronium in adults. It provides rapid and predictable reversal of neuromuscular blockade with little adverse reactions. Due to sugammadex effectiveness and safety profile, it is expected that CD-based molecules will be developed further and contribute to the improvement of quality of life of patients with a broad spectrum of diseases. This review briefly summarizes the recent and future applications of CD as potential new APIs in modern medicine.

1. Kurkov S V., Loftsson T. Cyclodextrins. *Int J Pharm.* 2013; 453(1):167–180.
2. di Cagno M, Cagno D, Pio M. The Potential of Cyclodextrins as Novel Active Pharmaceutical Ingredients: A Short Overview. *Molecules* 2016; 22:1.
3. Coisne C, Tilloy S, Monflier E, Wils D, Fenart L, Gosselet F. Cyclodextrins as Emerging Therapeutic Tools in the Treatment of Cholesterol-Associated Vascular and Neurodegenerative Diseases. *Molecules* 2016; 21:1748.
4. Fenyvesi, Vikmon M, Szenté L. Cyclodextrins in Food Technology and Human Nutrition: Benefits and Limitations. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016; 56(12):1981–2004.
5. Jacob S, Nair AB. Cyclodextrin complexes: Perspective from drug delivery and formulation. *Drug Dev. Res.* 2018; 79(5):201–217.
6. Braga SS, Pais J. Getting under the skin: Cyclodextrin inclusion for the controlled delivery of active substances to the dermis, p. 407–449. In: *Design of Nanostructures for Versatile Therapeutic Applications.* Oxford: William Andrew Publishing; 2018.
7. Szenté L, Fenyvesi É. Cyclodextrin-Lipid Complexes: Cavity Size Matters. *Struct. Chem.* 2017; 28(2):479–492.
8. Loftsson T, Brewster ME. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: Effects on drug permeation through biological membranes. *J. Pharm. Pharmacol.* 2011; 63(9):1119–1135.
9. Hammoud Z, Khreich N, Auezova L, Fourmentin S, Elaissari A, Greige-Gerges H. Cyclodextrin-membrane interaction in drug delivery and membrane structure maintenance. *Int. J. Pharm.* 2019; 564: 59–76.
10. Kiss T, Fenyvesi F, Bácskay I, Váradi J, Fenyvesi É, Iványi R, et al. Evaluation of the cytotoxicity of β -cyclodextrin derivatives: Evidence for the role of cholesterol extraction. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2010; 40(4):376–380.
11. Zimmer S, Grebe A, Bakke SS, Bode N, Halvorsen B, Ulas T, Mona Skjelland M, De Nardo D, Labzin LI, Kerksiek A, Hempel C, Heneka MT, Hawxhurst V, Fitzgerald ML, Trebicka J, Björkhem I, Gustafsson JÅ, Westerterp M, Tall AR, Wright SD, Espevik T,

- Schultze JL, Nickenig G, Lütjohann D, Iatz E. Cyclodextrin promotes atherosclerosis regression via macrophage reprogramming. *Sci Transl Med.* 2016; 8(333):333ra50.
12. Kim H, Han J, Park JH. Cyclodextrin polymer improves atherosclerosis therapy and reduces ototoxicity. *J. Control. Release.* 2020; 319:77–86.
 13. Ren B, Jiang B, Hu R, Zhang M, Chen H, Ma J, et al. HP- β -cyclodextrin as an inhibitor of amyloid- β aggregation and toxicity. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016; 18(30):20476–20485.
 14. Herring WJ, Woo T, Assaid CA, Lupinacci RJ, Lemmens HJ, Blobner M, et al. Sugammadex efficacy for reversal of rocuronium- and vecuronium-induced neuromuscular blockade: A pooled analysis of 26 studies. *J. Clin. Anesth.* 2017; 41:84–91.
 15. Schaller SJ, Lewald H. Clinical pharmacology and efficacy of sugammadex in the reversal of neuromuscular blockade. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2016; 12(9):1097–1108.
 16. Tassonyi E, Asztalos L, Szabó-Maák Z, Nemes R, Pongrácz A, Lengyel S, et al. Reversal of Deep Pipecuronium-Induced Neuromuscular Block With Moderate Versus Standard Dose of Sugammadex: A Randomized, Double-Blind, Noninferiority Trial. *Anesth. Analg.* 2018; 127(6):1344–1350.
 17. Hristovska A, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; (8):CD012763.
 18. Akha AS, Rosa J, Jahr JS, Li A, Kiai K. Sugammadex: Cyclodextrins, Development of Selective Binding Agents, Pharmacology, Clinical Development, and Future Directions. *Anesthesiol. Clin.* 2010; 28(4):691–708.
 19. Carron M, Zarantonello F, Lazzarotto N, Tellaroli P, Ori C. Role of sugammadex in accelerating postoperative discharge: A meta-analysis. *J. Clin. Anesth.* 2017; 39:38–44.
 20. Tas Tuna A, Palabiyik O, Orhan M, Sonbahar T, Sayhan H, Tomak Y. Does Sugammadex Administration Affect Postoperative Nausea and Vomiting After Laparoscopic Cholecystectomy. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2017; 27(4):237–240.
 21. Loh PS, Miskan MM, Chin YZ, Zaki RA. Staggering the dose of sugammadex lowers risks for severe emergence cough: A randomized control trial. *BMC Anesthesiol.* 2017; 17(1):1–10.
 22. Rahe-Meyer N, Fennema H, Schulman S, Klimscha W, Przemeczek M, Blobner M, et al. Effect of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex versus usual care on bleeding risk in a randomized study of surgical patients. *Anesthesiology.* 2014; 121(5):969–977.
 23. Gul GG, Ozer AB, Demirel I, Aksu A, Erhan OL. The effect of sugammadex on steroid hormones: A randomized clinical study. *J. Clin. Anesth.* 2016; 34:62–67.
 24. Shin S, Han DW, Lee HS, Song MK, Jun EK, Kim SY. Elderly Patients Require Higher Doses of Sugammadex for Rapid Recovery from Deep Neuromuscular Block. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2016; 118(6):462–467.

25. Tobias JD. Current evidence for the use of sugammadex in children. *Paediatr. Anaesth.* 2017; 27(2):118–125.
26. Megías-Vericat JE, García-Robles A, Company-Albir MJ, Fernández-Megía MJ, Pérez-Miralles FC, López-Briz E, et al. Early experience with compassionate use of 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin for Niemann–Pick type C disease: review of initial published cases. *Neurol. Sci.* 2017; 38(5):727–743.
27. Singhal A, Szenté L, Hildreth JEKK, Song B. Hydroxypropyl-beta and -gamma cyclodextrins rescue cholesterol accumulation in Niemann–Pick C1 mutant cell via lysosome-associated membrane protein 1. *Cell Death Dis.* 2018; 9(10):1–13.
28. Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S, Marfa MP, Vanier MT, Walterfang M, Bolton S, Dawson C, Héron B, Stampfer M, Imrie J, Hendriksz I2, Paul Gissen C, Crushell E, Coll MJ, Nadjar Y, Klünemann H, Mengel E, Hrebíček M, Jones SA, Ory D, Bembi B, Patterson M. Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018; 13(1):50.
29. Davidson CD, Ali NF, Micsenyi MC, Stephney G, Renault S, Dobrenis K, et al. Chronic cyclodextrin treatment of murine Niemann-Pick C disease ameliorates neuronal cholesterol and glycosphingolipid storage and disease progression. *PLoS One.* 2009; 4(9):e6951.
30. Vite CH, Bagel JH, Swain GP, Prociuk M, Sikora TU, Stein VM, O'Donnell P, Ruane T, Ward S, Crooks a, Li s, Mauldin E, Stellar S, De Meulder M, Kao ML, Ory DS, Davidson C, Vanier MT, WalkleySU. Intracisternal cyclodextrin prevents cerebellar dysfunction and Purkinje cell death in feline Niemann-Pick type C1 disease. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7(276): 276ra26.
31. Ory DS, Ottinger EA, Farhat NY, King KA, Jiang X, Weissfeld L, Berry-Kravis E, Davidson CD, Bianconi S, Keener LA, Rao R, Soldatos A, Sidhu R, Walters KA, Xu X, Thurm A, Solomon B, Pavan WJ. Intrathecal 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin decreases neurological disease progression in Niemann-Pick disease, type C1: a non-randomised, open-label, phase 1–2 trial. *Lancet.* 2017; 390(10104):1758–1768.
32. Berry-Kravis E, Chin J, Hoffmann A, Winston A, Stoner R, LaGorio I, Friedmann K, Hernandez M, Ory SD, Porter FD, O'Keefe JA. Long-term treatment of Niemann-Pick type C1 disease with intrathecal 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin. *Pediatr. Neurol.* 2018; 80:24–34.
33. Crumling MA, King KA, Duncan RK. Cyclodextrins and Iatrogenic Hearing Loss: New Drugs with Significant Risk. *Front. Cell Neurosci.* 2017; 11:1–14.
34. Kulkarni A, Caporali P, Dolas A, Johnny S, Goyal S, Dragotto J, et al. Linear Cyclodextrin Polymer Prodrugs as Novel Therapeutics for Niemann-Pick Type C1 Disorder. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):1–13.
35. <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/obesity-overweight.htm>, datum pristupa 15.6.2020.
36. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics, datum pristupa 15.6.2020.
37. Gallaher DD, Plank DW. α-Cyclodextrin as a food ingredient to reduce fat absorption. *Agro. Food Ind. Hi. Tech.* 2015; 26(6):5–7.

38. Amar MJA, Kaler M, Courville AB, Shamburek R, Sampson M, Remaley AT. Randomized double blind clinical trial on the effect of oral α -cyclodextrin on serum lipids. *Lipids Health Dis.* 2016; 15(1):115.
39. Grunberger G, Jen K-LC, Artiss JD. The benefits of early intervention in obese diabetic patients with FBCxTM – a new dietary fibre. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007; 23(1):56–62.
40. Comerford KB, Artiss JD, Jen K-LC, Karakas SE. The Beneficial Effects α -Cyclodextrin on Blood Lipids and Weight Loss in Healthy Humans. *Obesity.* 2011; 19(6):1200–1204.
41. Asp ML, Hertzler SR, Chow J, Wolf BW. Gamma-cyclodextrin lowers postprandial glycemia and insulinemia without carbohydrate malabsorption in healthy adults. *J. Am. Coll. Nutr.* 2006; 25(1):49–55.
42. Buckley JD, Thorp AA, Murphy KJ, Howe PRC. Dose-Dependent Inhibition of the Post-Prandial Glycaemic Response to a Standard Carbohydrate Meal following Incorporation of Alpha-Cyclodextrin. *Ann. Nutr. Metab.* 2006; 50(2):108–114.
43. Arima H, Motoyama K, Higashi T. Potential use of cyclodextrins as drug carriers and active pharmaceutical ingredients. *Chem. Pharm. Bull.* 2017; 65(4):341–348.
44. Kilpatrick K, Zeng Y, Hancock T, Segatori L. Genetic and Chemical Activation of TFEB Mediates Clearance of Aggregated α -Synuclein. *PLoS One.* 2015; 10(3):e0120819.

Prim.jeno 18. svibnja 2020.