



Εθνικόν και Καποδιστριακόν Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας

ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Οι κυκλοδεξτρίνες στη σταθερότητα
φαρμάκων

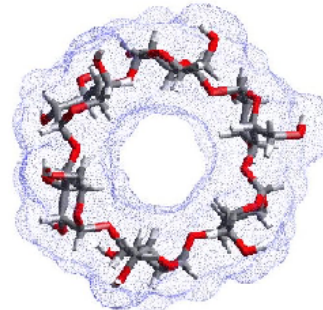
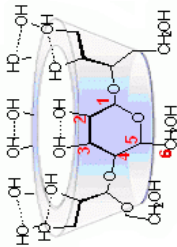


Χημεία του Υπερμορίου (Supermolecule chemistry)

- Είδος νέας 30-ετών τεχνολογίας με πολλά αλληλο-επιδρώντα πεδία στην βιομηχανία, στην υγεία, στην τεχνολογία υλικών.
- Περιλαμβάνει μοριακή αναγνώριση (molecular recognition), κατάλυση, μεταβίβαση μέσω ενδιάμεσου φορέα, αναλυτικές συσκευές υπερμορίων.
- Οι αλληλεπιδράσεις των υπερμορίων περιλαμβάνουν μοριακή αναγνώριση.
- Η αναγνώριση περιλαμβάνει δυνάμεις van der Waals, ηλεκτροστατικές έλξεις, δεσμούς υδρογόνου, π ηλεκτρονίων, υδρόφοβων μορίων και στερικές δυνατότητες.
- Οι Κυκλοδεξτρίνες (cyclodextrin, CD) έχουν σχήμα κώνου με υδρόφοβη κοιλότητα εσωτερικά του κώνου, ενώ εξωτερικά είναι υδρόφιλη.
- Οι Κυκλοδεξτρίνες μπορούν να κάνουν σύμπλοκα με πολλές ανόργανες και οργανικές ουσίες μέσω δυνάμεων van der Waals, υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις και γενική ικανότητα δεσμών και εσωτερικού χώρου για το μόριο επισκέπτης (guest).
- Οι Κυκλοδεξτρίνες είναι σημαντικό μέλος της Χημείας του Υπερμορίου.

Βρίσκουν πολλές εφαρμογές (μέσω των συμπλόκων) ως:

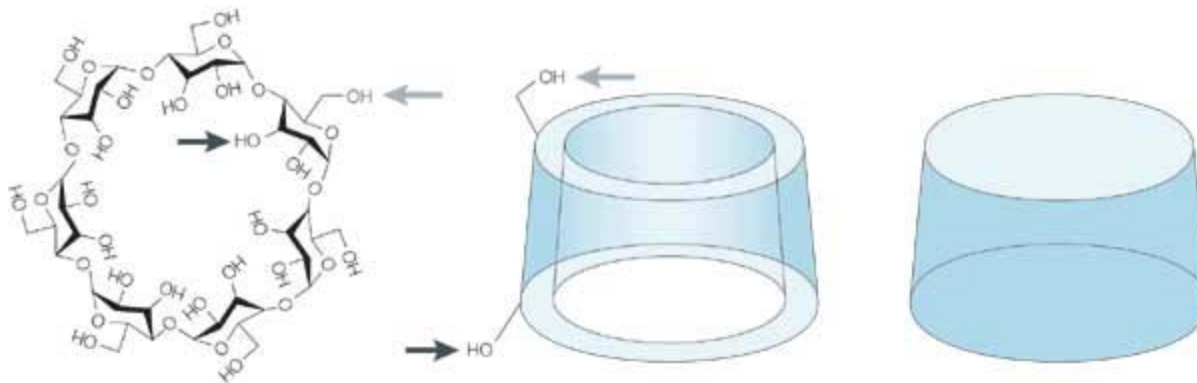
- συστήματα διαλυτοποίησης (αύξηση υδατοδιαλυτότητας)
- συστήματα σταθεροποίησης (υδρολύσεις, οξειδώσεις, φωτοδιασπάσεις)
- ενζυμικά μοντέλα
- καταλύτες
- συστατικά στατικών και κινητών φάσεων σε χρωματογραφίες για διαχωρισμό χειρομόρφων μορίων
- τροποποιητές γεύσης και οσμής (π.χ. Κάλυψη δυσάρεστης οσμής και γεύσης)
- παράγοντες ελάττωσης ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων (π.χ. ελάττωση ερεθιστικότητας)
- παράγοντες ελάττωσης πτητικότητας πτητικών ουσιών



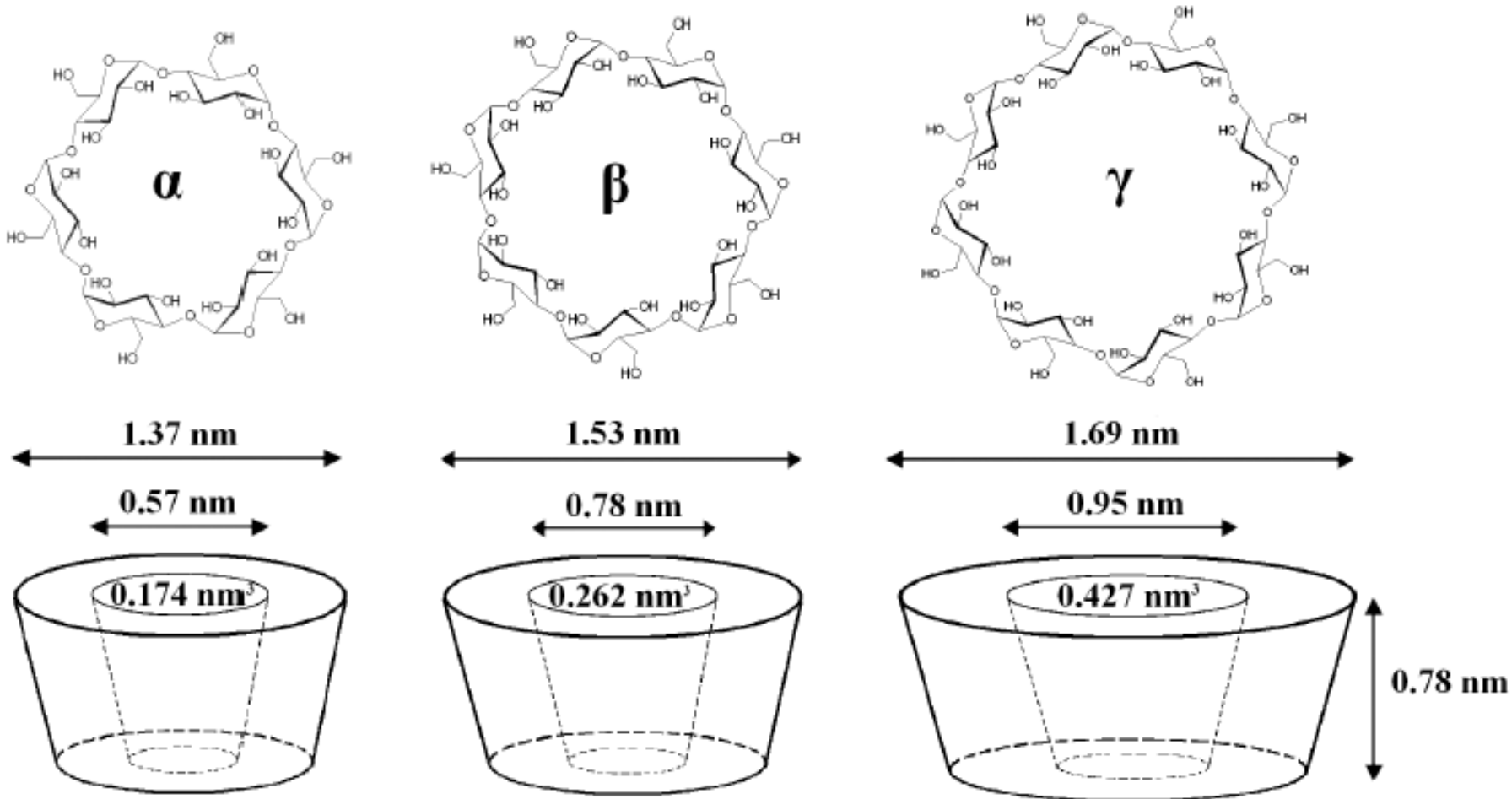
Οι κυκλοδεξτρίνες ως μέσο σταθεροποίησης δραστικών μορίων

Οι φυσικές **κυκλοδεξτρίνες** (Cyclodextrins, CDs) είναι **κυκλικοί ολιγοσακχαρίτες** φυσικής και προέλευσης, που προκύπτουν από την υδρολυτική διάσπαση του **αμύλου**, παρουσία του ενζύμου **γλυκοζυλοτρανσφεράση**, μόρια σακχάρων σε κυκλικό δεσμό.

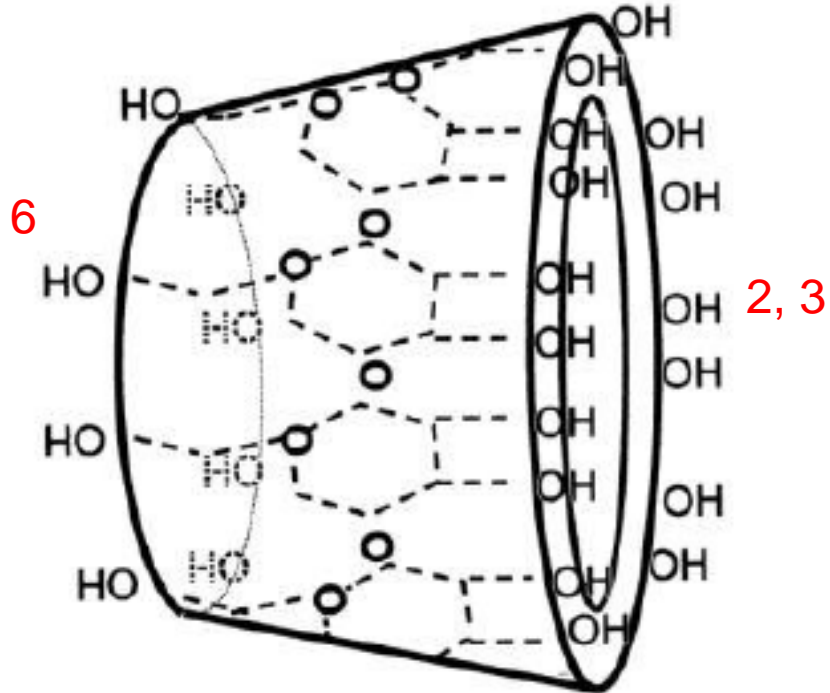
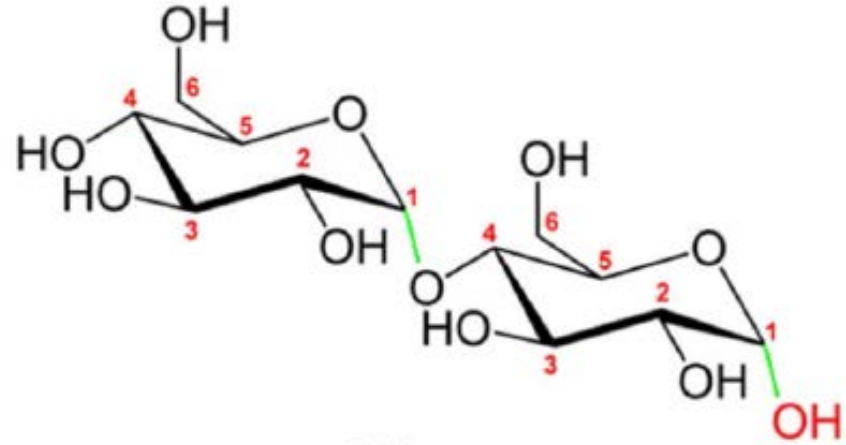
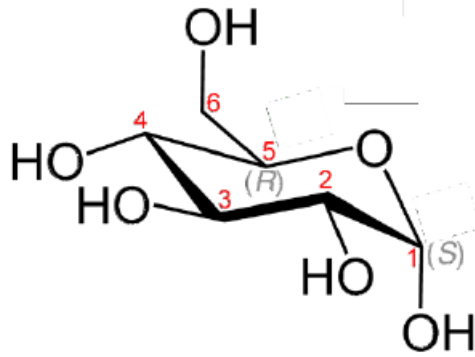
Το σχήμα του μορίου στο χώρο μοιάζει με κώλουρο κώνο.



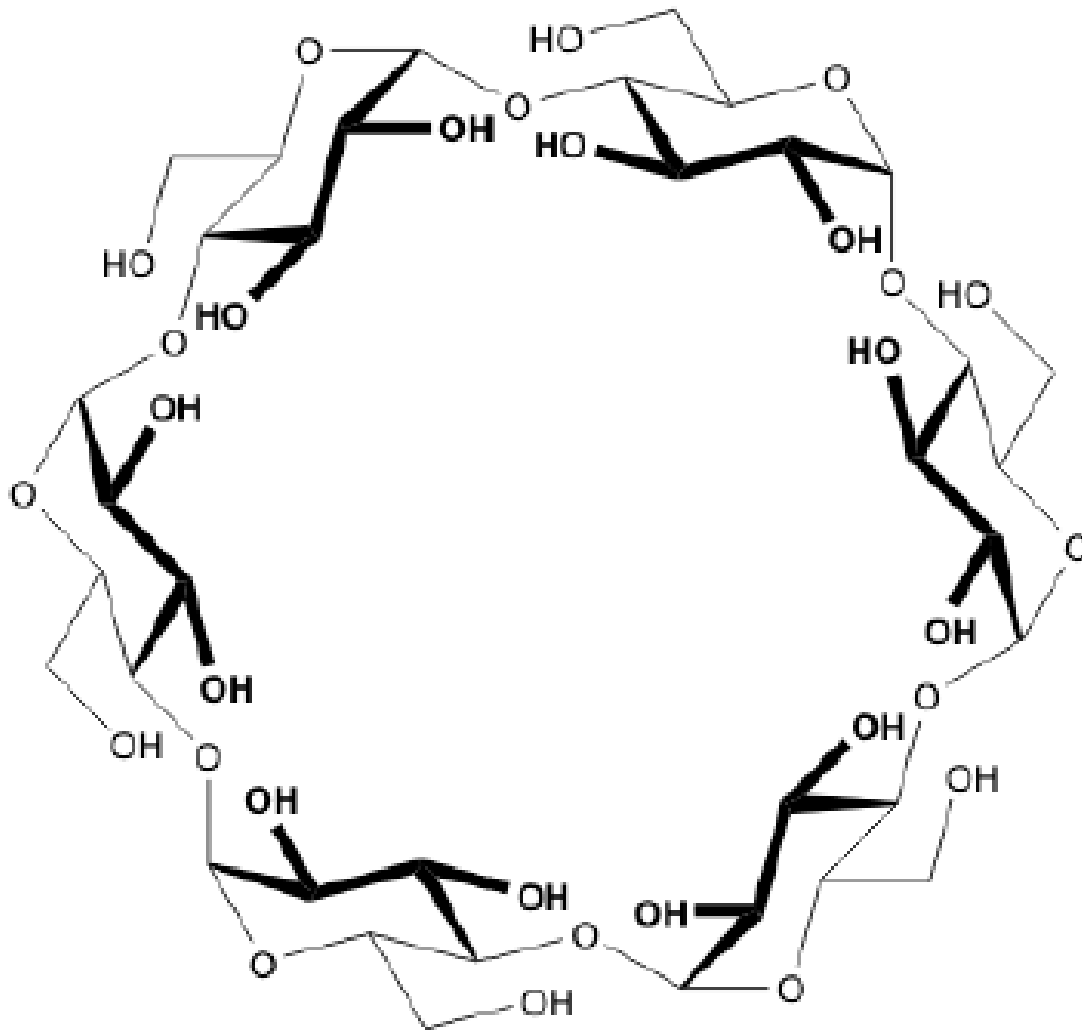
Οι φυσικές κυκλοδεξτρίνες (α -, β -, γ -) αποτελούνται από 6, 7 και 8 μόρια D-γλυκοπυρανόζης συνδεδεμένα μεταξύ τους με α -1,4-γλυκοζιτικούς δεσμούς.



α-1,4-γλυκοζιτικοί δεσμοί



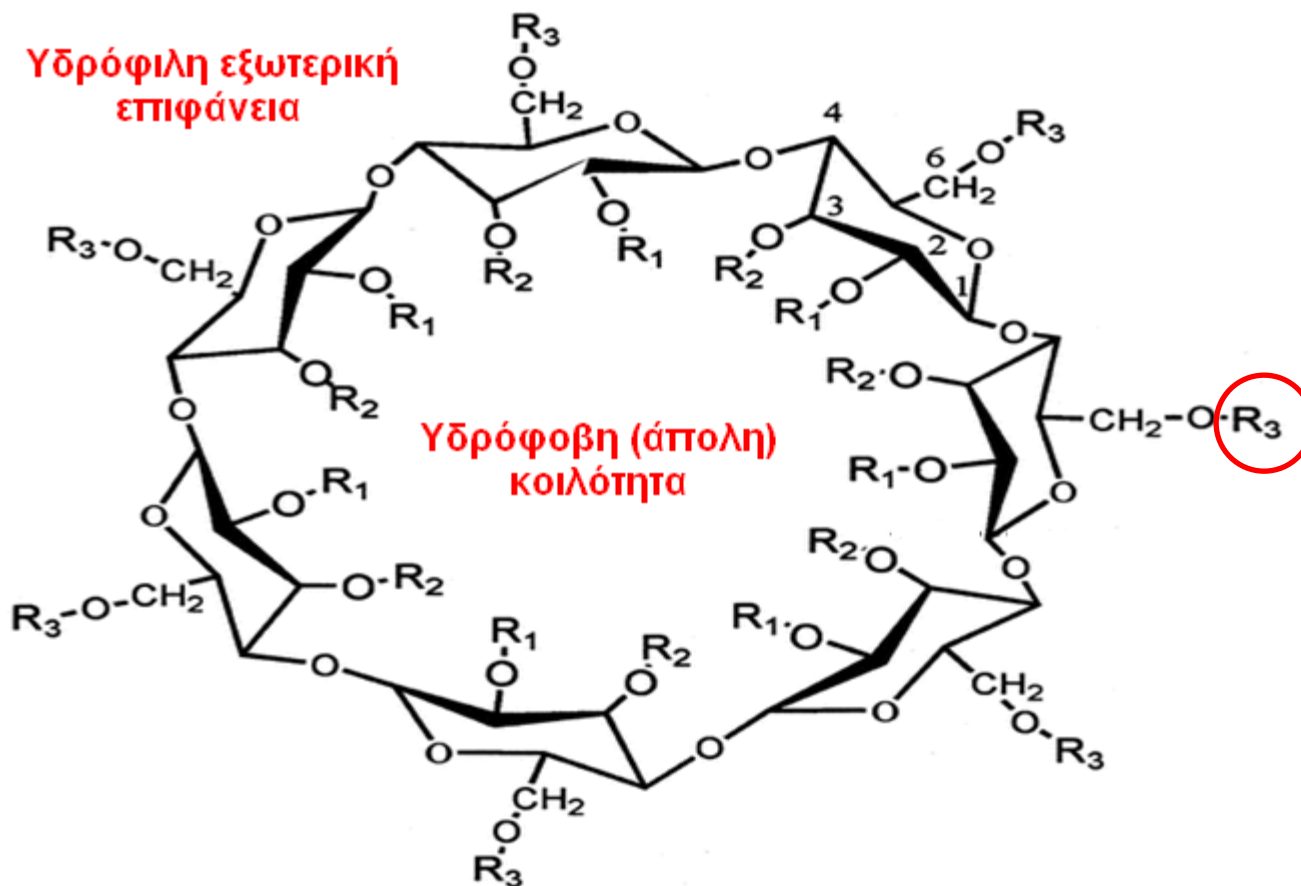
α-1,4-γλυκοζιτικοί δεσμοί



ΦΥΣΙΚΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ CD

Glycosyl units	Semisystematic name	Generic name	Abbreviation	Molecular weight
6	cyclomaltohexaose	α -cyclodextrin	α -CD	972.9
7	cyclomaltoheptaose	β -cyclodextrin	β -CD	1135.0
8	cyclomaltooctaose	γ -cyclodextrin	γ -CD	1297.2
9	cyclomaltononaose	δ -cyclodextrin	CD9	1459.3
10	cyclomaltodecaose	ϵ -cyclodextrin	CD10	1621.4
11	cyclomaltoundecaose	ζ -cyclodextrin	CD11	1783.6
12	cyclomaltododecaose	η -cyclodextrin	CD12	1945.7
13	cyclomaltotridecaose	θ -cyclodextrin	CD13	2107.9
14	cyclomaltotetradecaose	ι -cyclodextrin	CD14	2270.0
15	cyclomaltopentadecaose	κ -cyclodextrin	CD15	2432.2
16	cyclomaltohexadecaose	λ -cyclodextrin	CD16	2594.3
17	cyclomaltoheptadecaose	μ -cyclodextrin	CD17	2756.4
18	cyclomaltooctadecaose	ν -cyclodextrin	CD18	2918.6
19	cyclomaltononadecaose	ξ -cyclodextrin	CD19	3080.7
20	cyclomaltoeicosaose	\omicron -cyclodextrin	CD20	3242.9
21	cyclomaltoheneicosaose	π -cyclodextrin	CD21	3405.0

Χημικά τροποποιημένες CDs

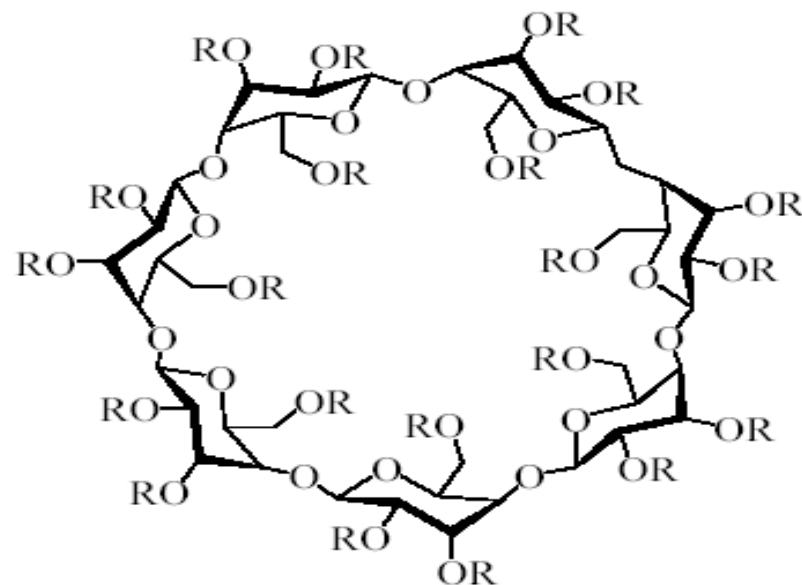


Hydroxypropyl- β -cyclodextrin

$R_1, R_2, R_3 = CH_2CHOHCH_3$ or H

Sulfobutylether- β -cyclodextrin

$R_1, R_2, R_3 = (CH_2)_4SO_3Na$ or H



Cyclodextrin	R = H or
β -Cyclodextrin	-H
2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin	-CH ₂ CHOHCH ₃
Sulfobutylether β -cyclodextrin sodium salt	-(CH ₂) ₄ SO ₃ ⁻ Na ⁺
Randomly methylated β -cyclodextrin	-CH ₃
Branched β -cyclodextrin	Glucosyl or maltosyl group

-Πρόκειται για υποκαταστάτες στα ελεύθερα $-OH$ της κυκλοδεξτρίνης μέσω αντιδράσεων εστέρων, αιθέρων και αμινών.

-Με τον τρόπο αυτό βελτιώνονται τα χαρακτηριστικά των φυσικών κυκλοδεξτρινών, π.χ. αύξηση διαλυτότητας της δυσδιάλυτης β -CD ή ελάττωση για κρυστάλλωση, αλλάζει ο όγκος της υδρόφοβης κοιλότητας, βελτιώνεται η σταθερότητα και ελέγχεται η δυνατότητα αντιδράσεων των μορίων guest

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες είναι οι **υδροξυ-αλκυλιωμένες** CDs που:

- είναι πολύ ευδιάλυτες
- δεν κρυσταλλώνουν
- είναι οι πλέον ασφαλείς (λιγότερο τοξικές)

Οι κυκλοδεξτρίνες μπορεί να εγκλωβίσουν στο εσωτερικό τους το **υδρόφοβο** τμήμα μορίων σχηματίζοντας **σύμπλοκα εγκλεισμού**.

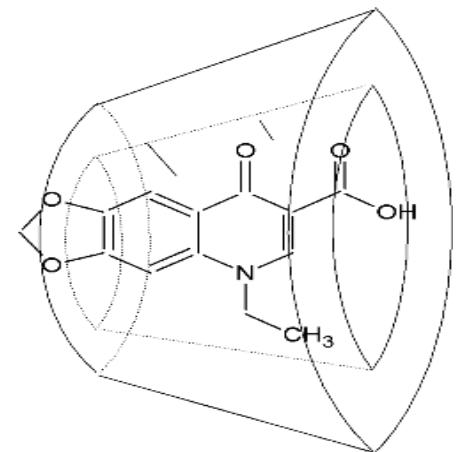
Τα σύμπλοκα εγκλεισμού είναι μοριακές δομές στις οποίες μετέχουν 2 τουλάχιστον μόρια, από τα οποία το ένα (**ξενιστής**) περικλείει το άλλο (**επισκέπτης**).

Η σταθερότητα του συμπλόκου εξαρτάται από την ισχύ των δεσμών-δυνάμεων που αναπτύσσονται και τέτοιες είναι (στην **υδρόφοβη κοιλότητα**):

- **Van der Waals**

- **υδρόφοβες** αλληλεπιδράσεις

- **δεσμούς υδρογόνου** (με τα $-OH$ της **εξωτερικής επιφάνειας**)



ΟΧΙ ΟΜΟΙΟΠΟΛΙΚΟΙ ΔΕΣΜΟΙ

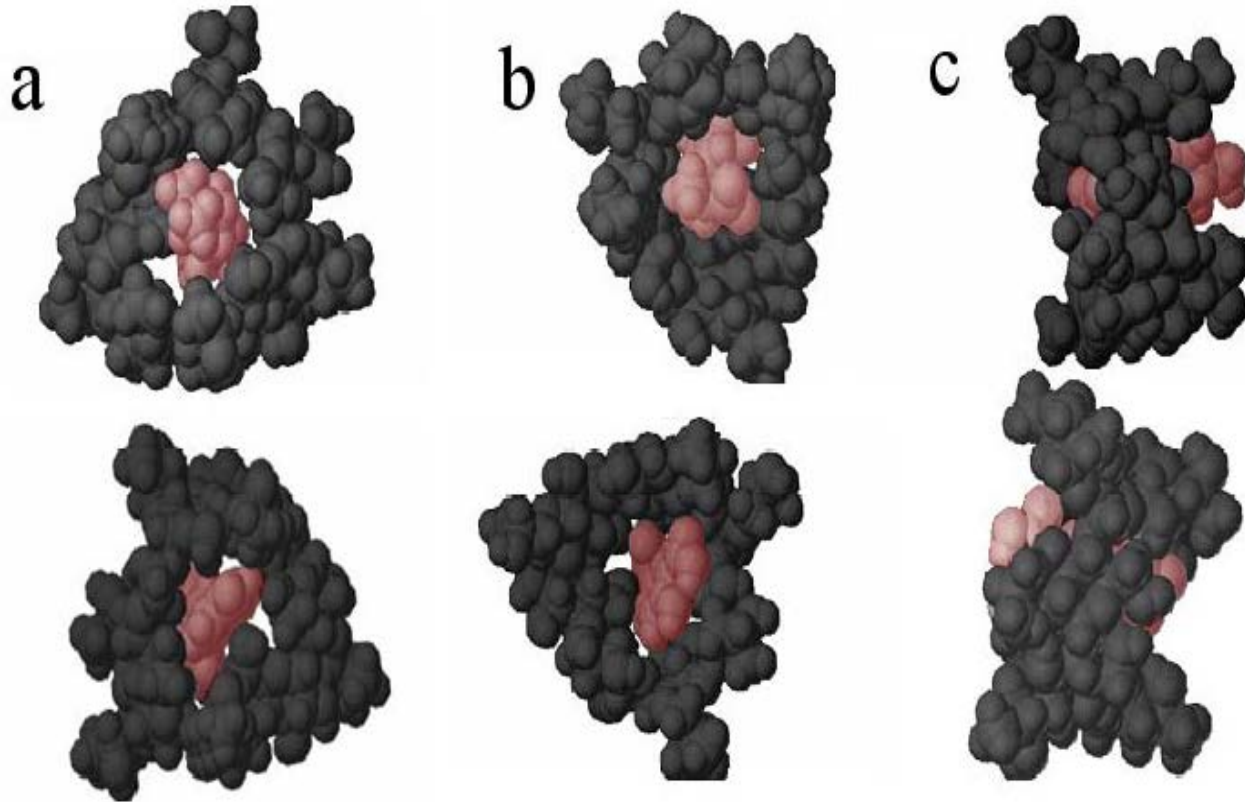
Το μόριο-επισκέπτης ΑΠΟΚΤΑ κατάλληλο προσανατολισμό ώστε να επιτυγχάνεται η μέγιστη επαφή με την υδρόφοβη εσωτερική κοιλότητα, ενώ τα υδρόφιλα μέρη αλληλεπιδρούν με το νερό.

Έτσι, δεδομένου πως η εξωτερική κοιλότητα της κυκλοδεξτρίνης είναι υδρόφιλη, αυξάνεται σημαντικά η διαλυτότητα ενός δυσδιάλυτου μορίου.

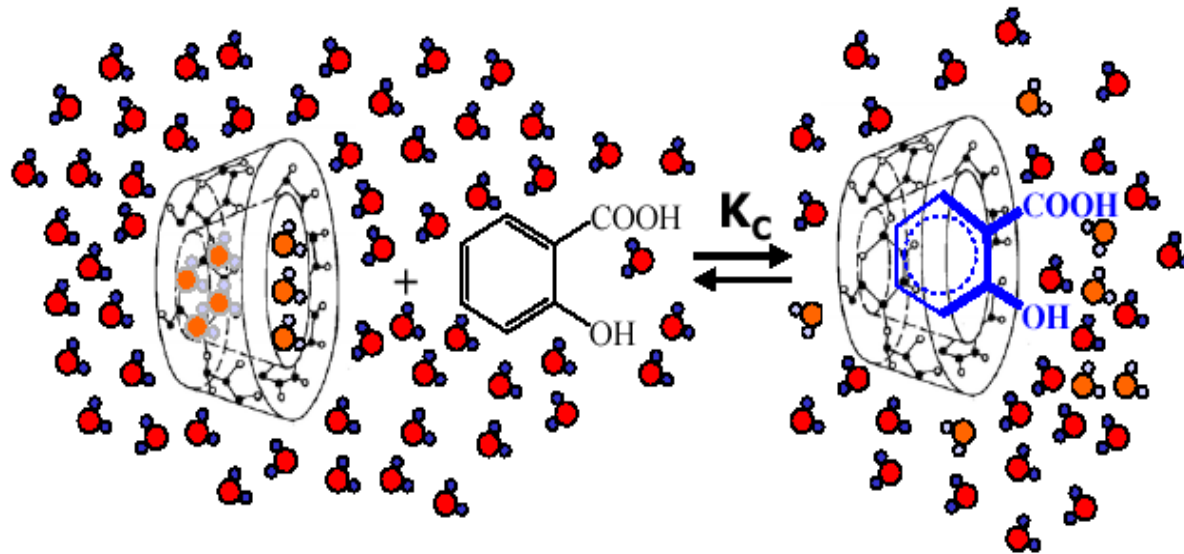
Η α -CD έχει μικρό δακτύλιο και λίγα μόρια μπορεί να «φιλοξενήσει».

Η β -CD «φιλοξενεί» ιδανικά ένα βενζολικό πυρήνα, ενώ η γ -CD «μπορεί να φιλοξενήσει και μεγαλύτερους δακτυλίους.

- ibuprofen και diflunisal με β -κυκλοδεξτρίνη



- Τα μόρια του νερού που εισέρχονται στη λιπόφιλη κοιλότητα της κυκλοδεξτρίνης, δε μπορούν να σχηματίσουν δεσμούς υδρογόνου.
- Παρουσία ενός λιπόφιλου μορίου που «έλκεται» από την υδρόφοβη κοιλότητα, τα μόρια του νερού εξέρχονται από αυτή, ελαττώνοντας την ενέργεια του συστήματος.
- Είναι, δηλαδή, μία επιπλέον δύναμη που συντελεί στο σχηματισμό του συμπλόκου

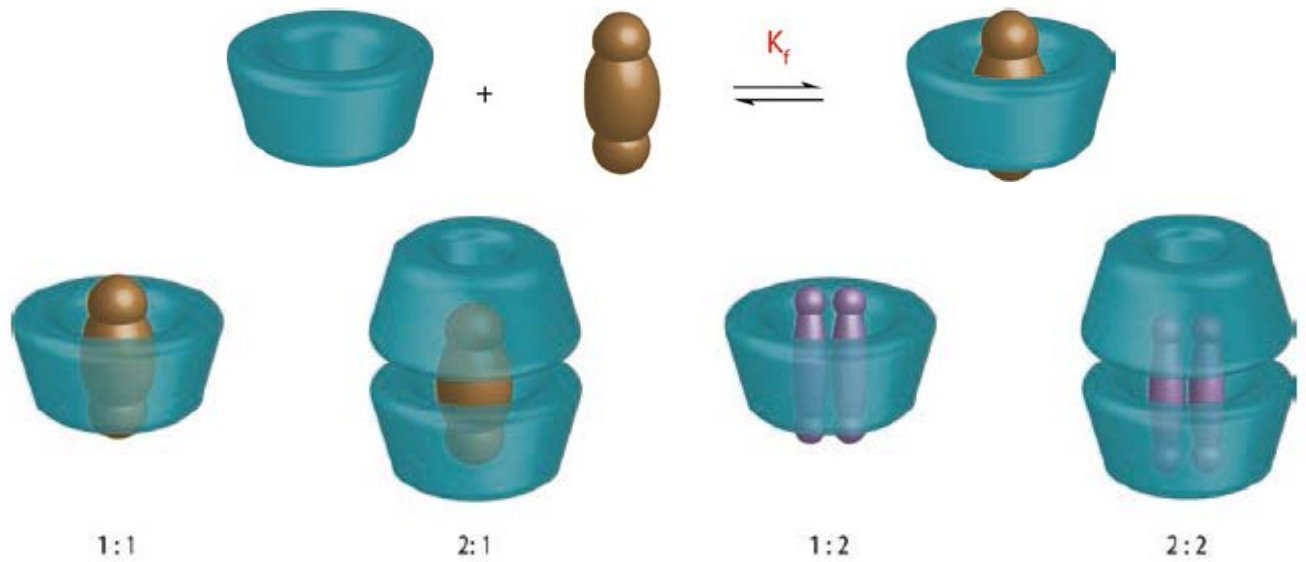


- Μόρια λιγότερο υδρόφιλα ή λιγότερο πολικά από το νερό για δημιουργία συμπλόκων με CD.
- Τα ουδέτερα μόρια κάνουν πιο εύκολα σύμπλοκα σε σχέση με τα ιονισμένα.
- Το μέσο συμπλοκοποίησης είναι σημαντικός παράγοντας της αντίδρασης; δεν χρειάζεται οργανικός διαλύτης αλλά υδατικό περιβάλλον.
- Παράγοντες συμπλοκοποίησης:
 - Η γεωμετρική συμβατότητα μεταξύ κοιλότητας και επισκέπτη-μορίου,
 - Όσο μεγαλύτερο είναι το μόριο-επισκέπτης, τόσο πιο αργή είναι η αντίδραση
 - Η γεωμετρική συμβατότητα πιο σημαντική από το μέγεθος
 - Η δομή επισκέπτη-μορίου,
 - Το ηλεκτρικό φορτίο και η πολικότητα,
 - Το μέσο αντίδρασης
 - Η θερμοκρασία
- Ο ιονισμός ελαττώνει την συμπλοκοποίηση και από-συμπλοκοποίηση
- Οι δεσμοί συμπλοκοποίησης δεν είναι ομοιοπολικοί, αλλά οι διαμοριακές δυνάμεις για μία σειρά μορίων-επισκεπτών μπορεί να μην είναι ίδιες με άλλη σειρά:
 - van der Waals forces
 - London dispersion
 - Διπόλου-διπόλου
 - Δεσμοί υδρογόνου
- Η συμπλοκοποίηση πραγματοποιείται από περισσότερες από μία δυνάμεις; είναι δύσκολη η πρόβλεψη αντίδρασης συμπλοκοποίησης.

Στοιχειομετρία συμπλόκων φαρμάκων-κυκοδεξτρινών

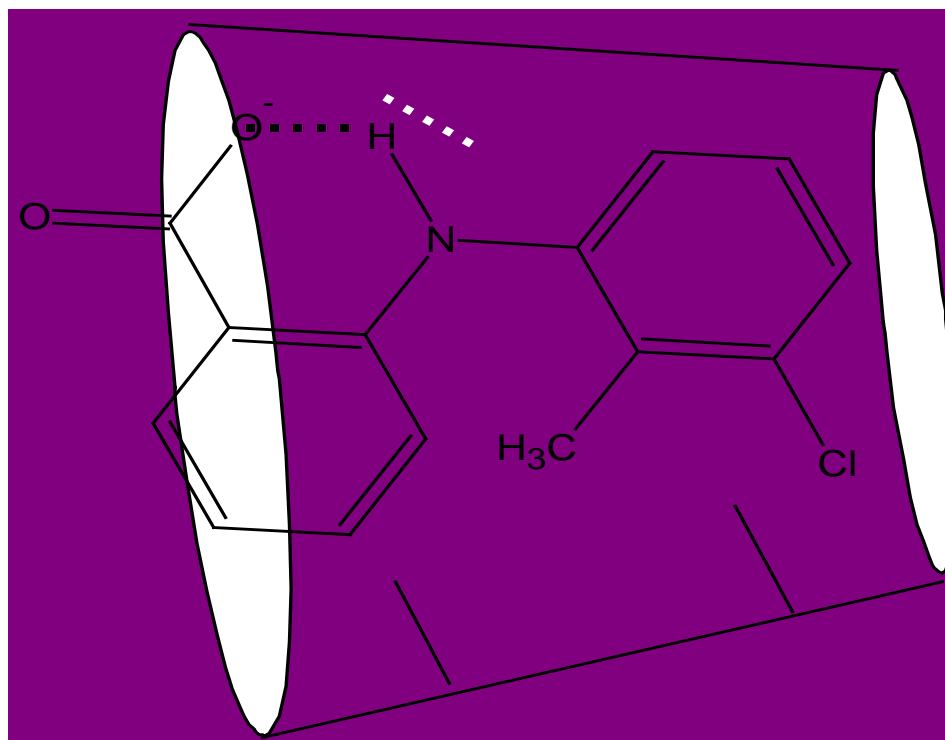
Η συνηθέστερη μορφή συμπλόκου περιλαμβάνει ένα μόριο CD και ένα μόριο φιλοξενούμενης ένωσης. Τότε έχουμε σύμπλοκο 1:1, σε σχέση με τα μεγέθη κοιλότητας και μορίου-επισκέπτη. Αυτά τα σύμπλοκα είναι τα σταθερότερα.

Σπανιότερα συναντάμε σύμπλοκα στοιχειομετρίας φάρμακο : CD 1:2 ή 2:1 κτλ



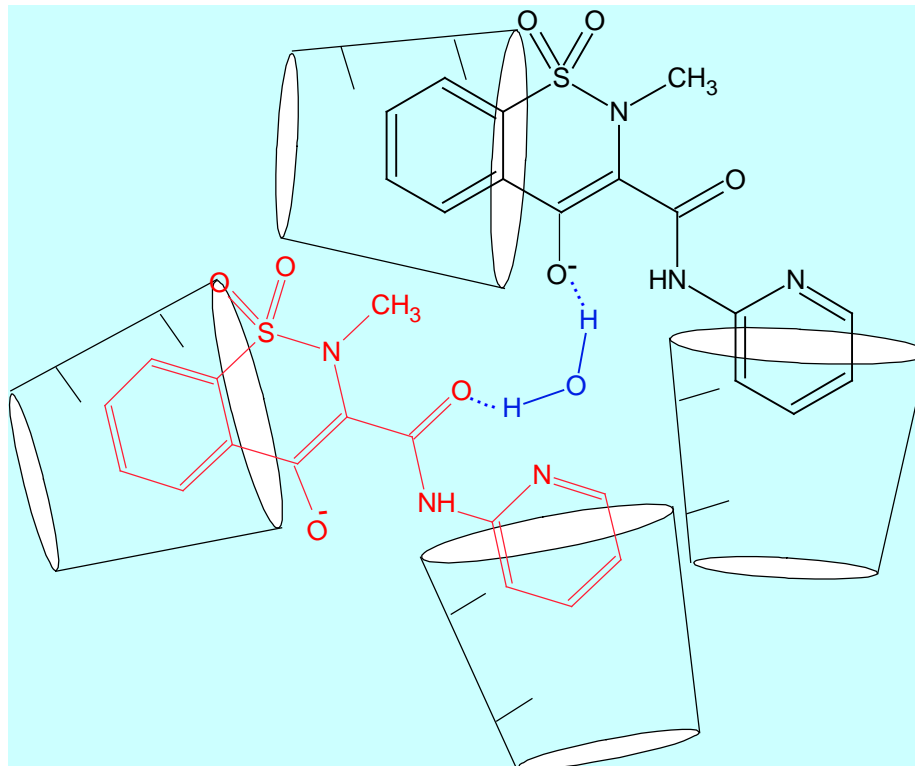
Στοιχειομετρία συμπλόκου 1:1

σύμπλοκο του τολφαιναμικού οξέος με β -κυκλοδεξτρίνη



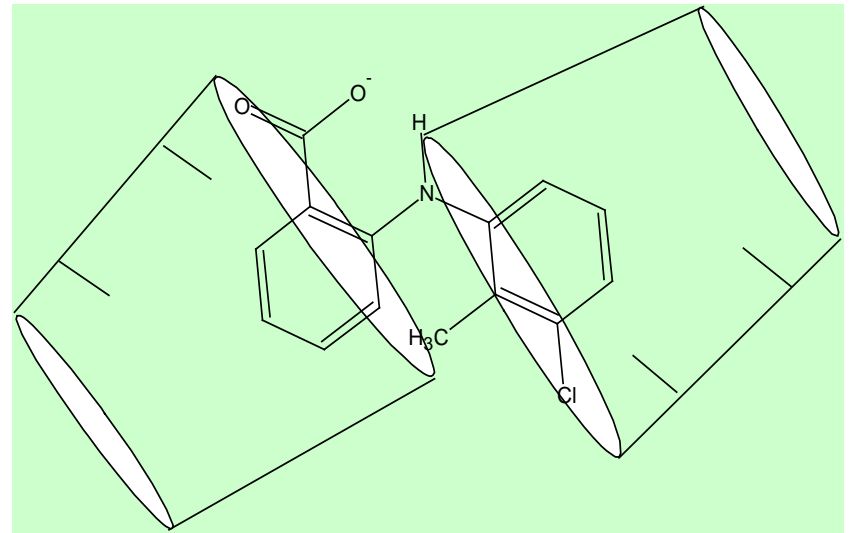
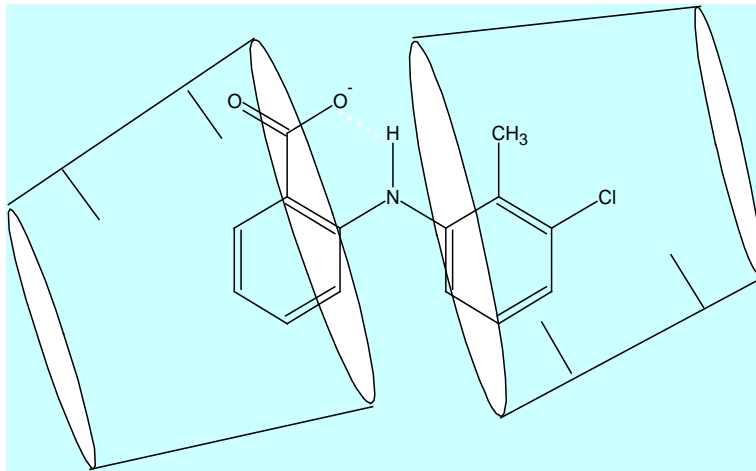
Στοιχειομετρία συμπλόκου 2:4

Δομή συμπλόκου της πυροξικάμης με β-κυκλοδεξτρίνη (BPEXIN)



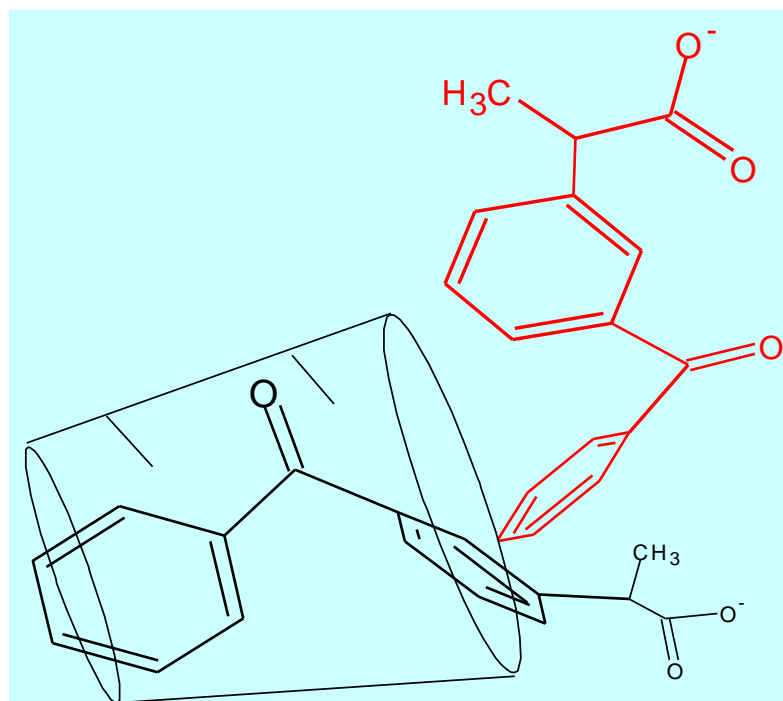
Στοιχειομετρία συμπλόκου 1:2

σύμπλοκα του τολφαιναμικού οξέος με β -κυκλοδεξτρίνη σε διαφορετική διαμόρφωση



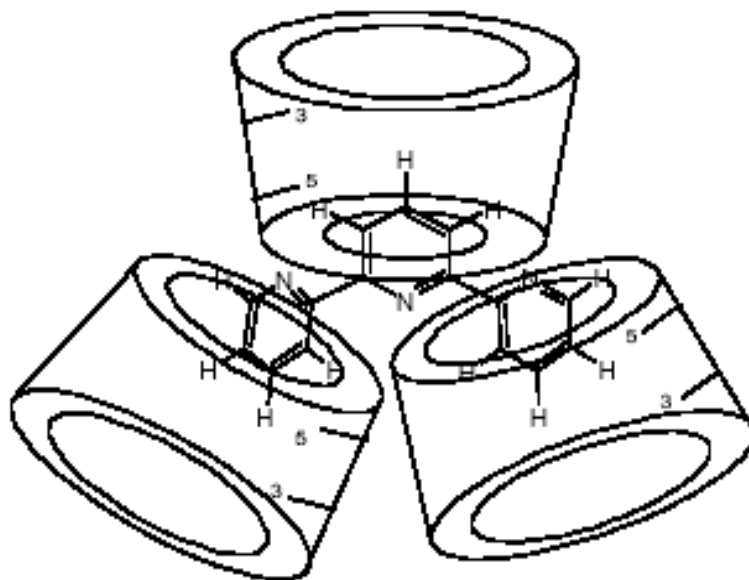
Στοιχειομετρία συμπλόκου 2:1

Ισχυρή σύνδεση του ketoprofen με την β-κυκλοδεξτρίνη σταθεροποιείται από την παρουσία του δευτέρου μορίου σε κάθετη διάταξη

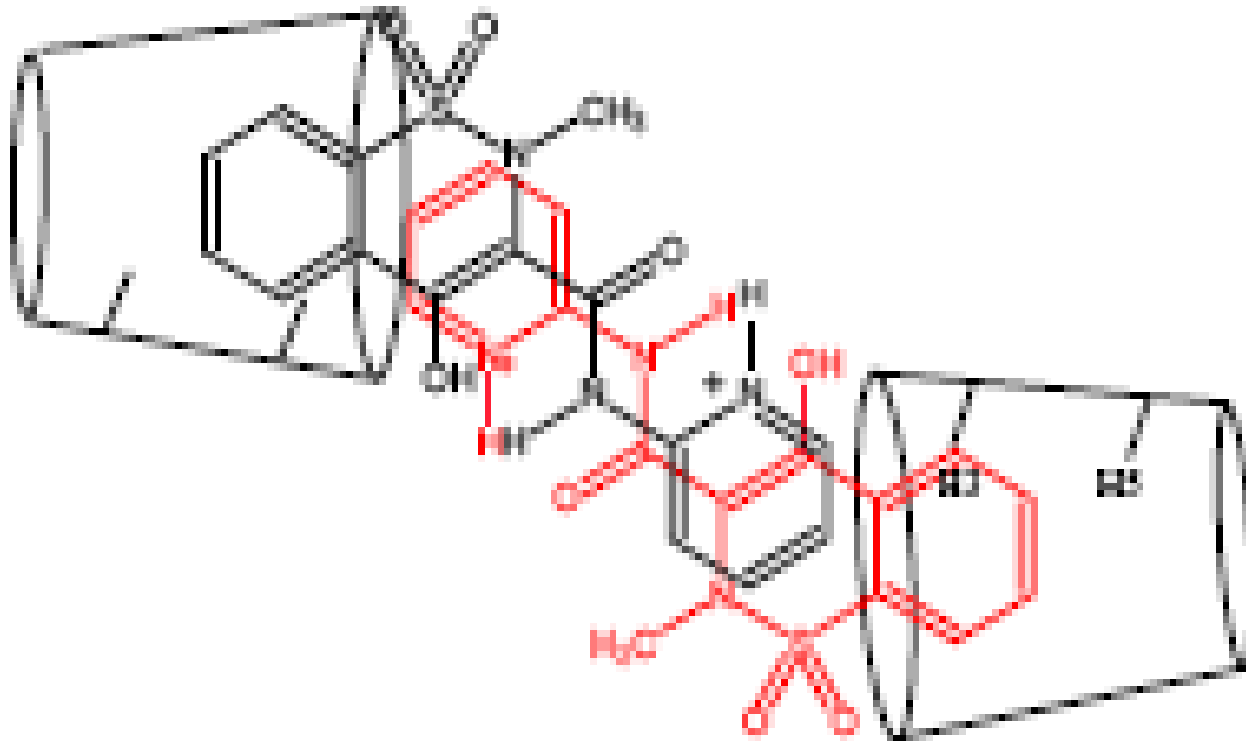


Στοιχειομετρία συμπλόκου 1:3

- σύμπλοκο terpyridine : HP-β-κυκλοδεξτρίνης



Σύμπλοκο του *riboxicat* με β -κυκλοδεξτρίνη με στοιχειομετρία 2:2



Το μόριο που έχει εγκλεισθεί στην κοιλότητα της CD μπορεί να απομακρυνθεί από αυτή μόνο από ένα άλλο μόριο με **μεγαλύτερη συγγένεια** από το ίδιο.

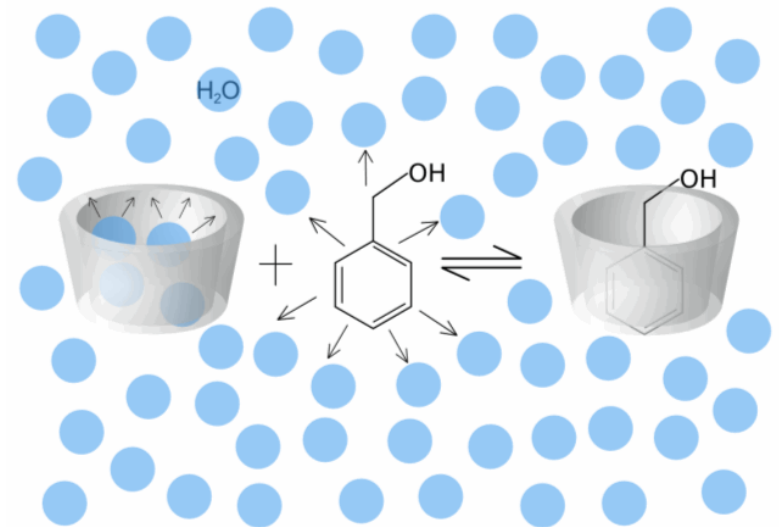
Εφόσον δεν υπάρχει ομοιοπολικός δεσμός, είναι σαφές ότι υπάρχει μία **δυναμική** ισορροπία μεταξύ συμπλόκου, ελεύθερου φαρμάκου και ελεύθερης CD



-Για ποιο λόγο οι χημικά τροποποιημένες CDs σχηματίζουν σταθερότερα σύμπλοκα;

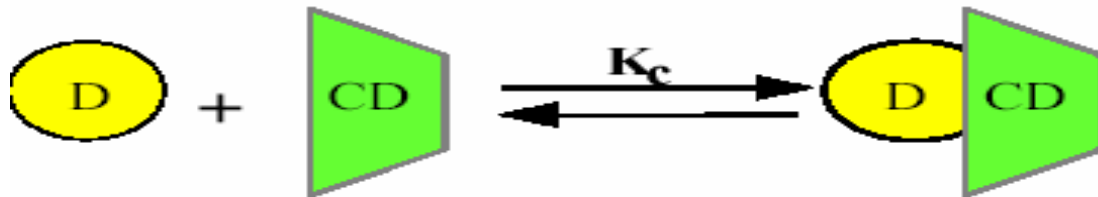
Απάντηση: Λόγω της ύπαρξης περισσότερων ομάδων, π.χ.

-OH που μπορούν να αλληλεπιδράσουν με δεσμούς υδρογόνου με υδρόφιλα τμήματα του μορίου



Ισορροπία Σχηματισμού του συμπλόκου

Η σταθερά σύνδεσης (K_{st}) είναι το μέγεθος που εκφράζει την έκταση των μεταβολών που συνεπάγεται η σύμπλεξη



$$K_c = \frac{[D-CD]}{[D] [CD]}$$

Οι μονάδες της σταθεράς είναι M^{-1}

Η σταθερά σχηματισμού (η τιμή της) του συμπλόκου (K_{st}) εξαρτάται:

- κυρίως από την **συμβατότητα μοριακού όγκου** της CD και του δραστικού μορίου ή του τμήματος του δραστικού μορίου
- την **ιονική κατάσταση** του φαρμάκου (...το pH)
- τη **λιποφιλία** του φαρμάκου ή του τμήματος που εγκλείεται
- τη **λιποφιλία του διαλύτη** που τα περιβάλλει
- τη **θερμοκρασία**
- την παρουσία **επιφανειοδραστικών** ή και **άλλου διαλύτη**

Φάρμακο	Κυκλοδεξτρίνη	K_{st} (M^{-1})
flurbiprofen	β -CD	5100
flurbiprofen	γ -CD	460

Απαιτούμενη αλληλουχία διαδικασιών για την παρασκευή και χρήση των συμπλόκων

- Παρασκευή του συμπλόκου

Με μεθόδους συγκαθίζησης, λιοτρίβησης, λυοφιλοποίησης κ.λ.

- Το νερό είναι η κινητήριος δύναμη για την υδρόφοβη αντίδραση του επισκέπτη-μορίου με την κοιλότητα.

- Το νερό είναι το μέσο διάλυσης επισκέπτη-μορίου και κοιλότητα-CD.

- Το νερό βοηθάει στην σταθερότητα του συμπλόκου; κάνοντας δεσμούς υδρογόνου μεταξύ γειτονικών CDs και δημιουργώντας κοιλότητα.

- Επιβεβαίωση του σχηματισμού συμπλόκου
- Προσδιορισμός στοιχειομετρίας του συμπλόκου
- Προσδιορισμός της σταθεράς σύνδεσης K του συμπλόκου

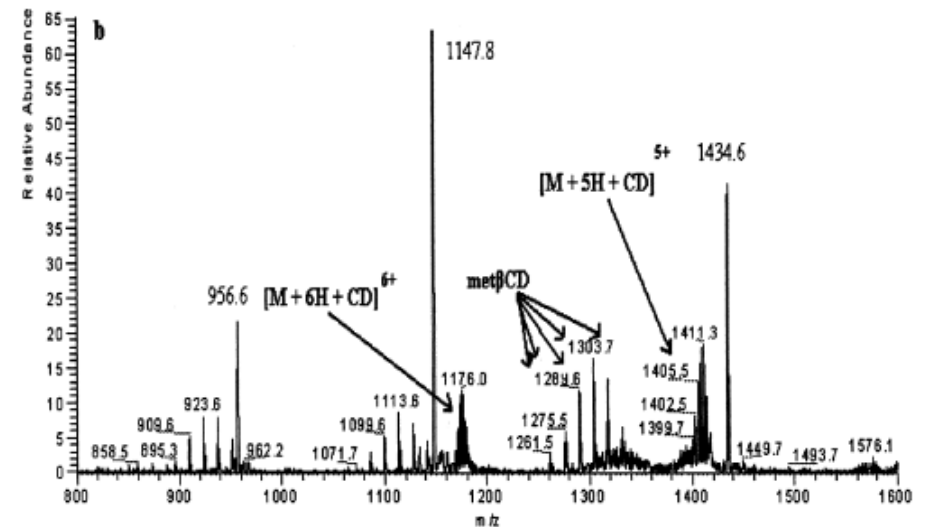
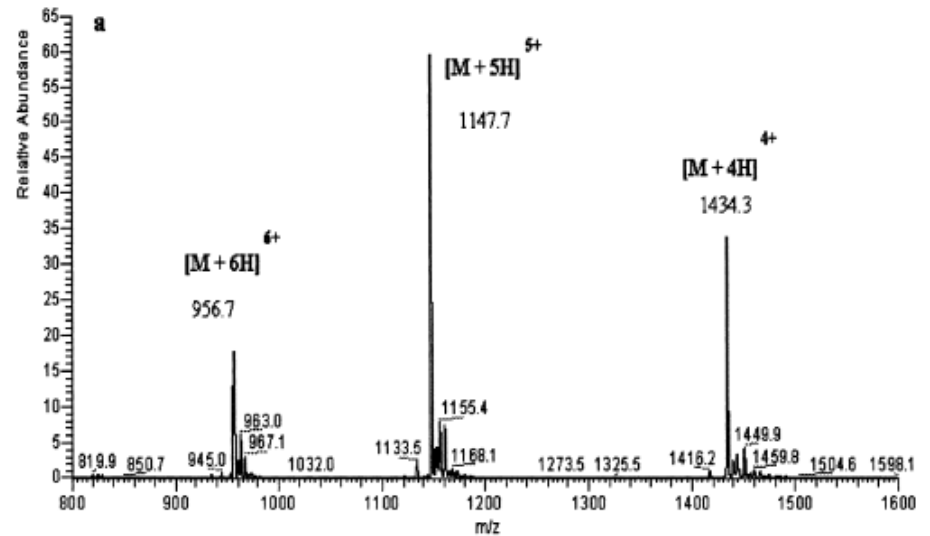
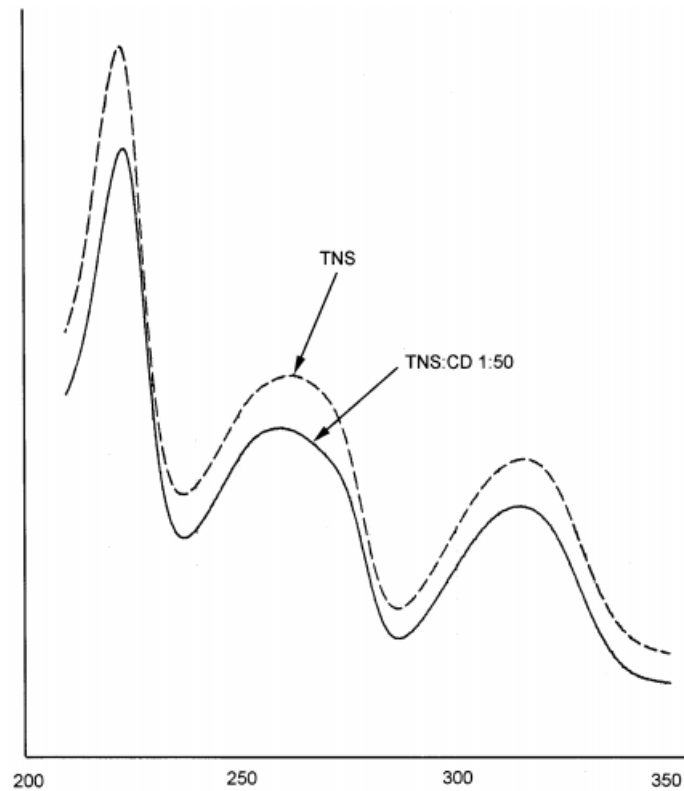
Με μεθόδους

Φασματομετρικές, Θερμικές, Χρωματογραφικές, Διάθλασης ακτίνων Χ, μεθόδους διαλυτότητας φάσεων κ.λ.

Η σταθερά σύνδεσης είναι το μέγεθος που εκφράζει την έκταση των μεταβολών που συνεπάγεται η σύμπλεξη

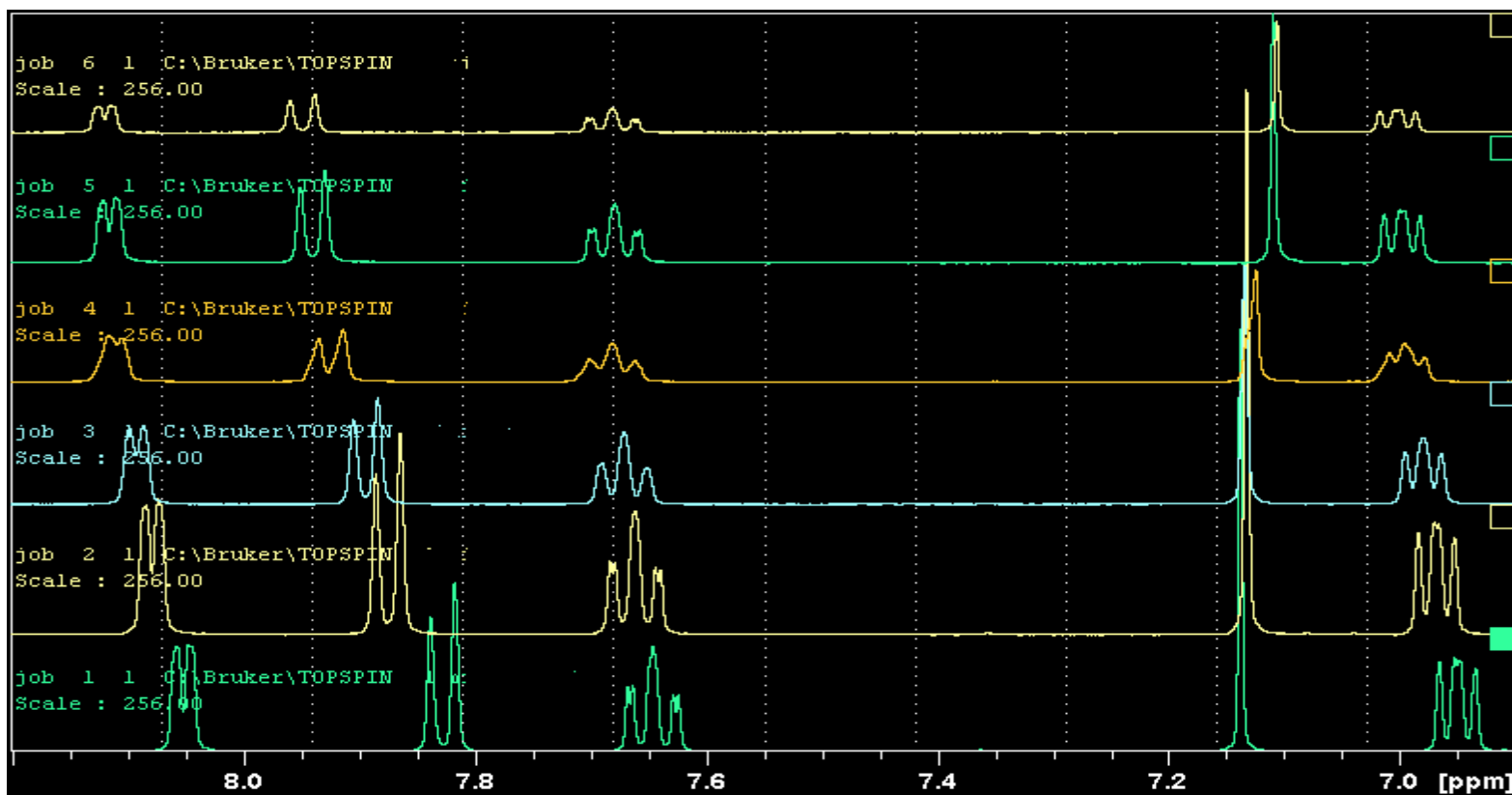
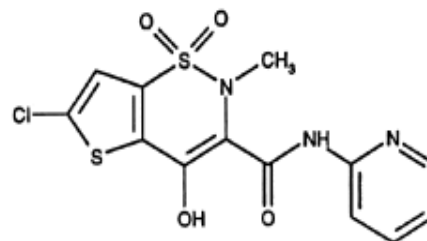
Η **συγκαθίζηση** είναι η πλέον χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την παρασκευή των συμπλόκων εγκλεισμού των κυκλοδεξτρινών. Πρόκειται για μία μέθοδο σε εργαστηριακή κλίμακα, που χαρακτηρίζεται από την απλότητα και την απαίτηση για εξοπλισμό χαμηλού κόστους. Η συνήθης διαδικασία περιλαμβάνει:

- α) τη διάλυση του φαρμάκου σε οργανικό διαλύτη,
- β) τη διάλυση της κυκλοδεξτρίνης σε υδατικό διάλυμα, ώστε να προκύψει μεγαλύτερη συγκέντρωση από την αντίστοιχη του φαρμάκου, γ) την προσθήκη του διαλύματος του φαρμάκου στο διάλυμα της κυκλοδεξτρίνης με συνεχή ανακίνηση,
- δ) την ψύξη για την καταβύθιση του συμπλόκου υπό μορφή κρυστάλλων,
- ε) την έκπλυση των κρυστάλλων με οργανικό διαλύτη και
- στ) ξήρανση των κρυστάλλων για την απομάκρυνση του διαλύτη και τη λήψη κόνεως του συμπλόκου.



Συσχετίζεται η μεταβολή ενός μεγέθους π.χ. απορρόφηση με τη Σταθερά σύνδεσης και μπορεί να προσδιοριστεί πειραματικά

Μελέτη στοιχειομετρίας του συμπλόκου λорνοξικάμης:HP-β-CD



Διαδοχικά φάσματα διαλυμάτων στα οποία διακρίνονται μεταβολές της χημικής μετατόπισης

Εκχύλιση ή από-συμπλοκοποίηση:

- Η εκχύλιση του μορίου-επισκέπτη χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό και ομοιογένεια της συμπλοκοποίησης.
- Μία μικρή ποσότητα συμπλόκου διαλύεται σε νερό και οργανικό διαλύτη μη-αναμιγνυόμενο με το νερό.
- Το μίγμα θερμαίνεται.
- Το CD διαλύεται στο νερό και το μόριο-επισκέπτης εκχυλίζεται στον οργανικό διαλύτη.
- Το εκχύλισμα αναλύεται για προσδιορισμό του μορίου-επισκέπτη.

Τοξικολογικά χαρακτηριστικά και συμβατότητα για **παρεντερική χρήση**:
Η τοξικολογία των κυκλοδεξτρινών στηρίζεται δύο χαρακτηριστικά τους:

1. Την ικανότητα επίδρασης σε κυτταρικές μεμβράνες και οργανίδια
2. Την υδατοδιαλυτότητα τους και γενικότερη ικανότητα άθροισης στον οργανισμό

Οι κυκλοδεξτρίνες εμφανίζουν τοξικότητα μέσω απόσπασης συστατικών από τις κυτταρικές μεμβράνες. Η σειρά μειούμενης τοξικότητας για τους βασικούς πυρήνες των κυκλοδεξτρινών είναι β -CD > α -CD > γ -CD και η σειρά αυτή ουσιαστικά εκφράζει και τον διαφορετικό ρυθμό διαλυτοποίησης συστατικών και εξαγωγής τους από τις μεμβράνες. Χαρακτηριστικά μόρια που εξάγονται από τις κυκλοδεξτρίνες είναι η χοληστερόλη.

Η προβληματική υδατοδιαλυτότητα των περισσότερων κυκλοδεξτρινών, και ειδικά της β -CD, οδηγεί την συσσώρευση τους στους νεφρούς και την εμφάνιση της σημαντικότερης τοξικότητας τους σε αυτούς.

Πώς οι κυκλοδεξτρίνες είναι παράγοντες σταθεροποίησης φαρμάκων;

- Εγκλωβίζοντας ένα μεγάλο μέρος του μορίου εμποδίζουν την προσέγγιση του νερού για την πρόκληση υδρολυτικής διάσπασης ή οξειδωτικής αποικοδόμησης ή φωτοδιάσπασης.

Με άλλα λόγια, προστατεύουν το 'ευαίσθητο' τμήμα του μορίου.

Ο βαθμός της προστασίας είναι ανάλογος της ισχύς της συμπλοκοποίησης.

Σταθερότητα Φαρμάκων

Βελτίωση σταθερότητας απέναντι σε :

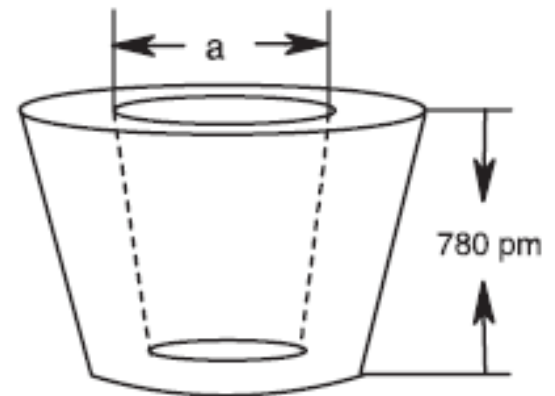
- οξειδώσεις,
- υδρολύσεις,
- θερμότητα και θέρμανση στην αποθήκευση,
- φως,
- άλατα μετάλλων/ιονισμός,
- Υγρασία
- γενικά μοριακή προστασία.

Φάρμακα	CDs	Σταθερότητα έναντι:
Doxorubicin	HP-β-CD	Σταθερότητα σε όξινη υδρόλυση.
Doxorubicin	HP-γ-CD	Φωτοδιάσπαση.
Diclofenac sodium	β-CD	Θερμική Σταθερότητα
Quinaril	HP-β-CD	Σταθερότητα έναντι ενδομοριακής κυκλοποίησης
Digoxin	γ-CD	Σταθερότητα σε υδρόλυση.
Rutin	HP-β-CD	Σταθερότητα σε υδρόλυση.
Rutin	γ-CD	Σταθερότητα σε υδρόλυση.
Paclitaxel	HP-γ-CD	Σταθερότητα σε υδρόλυση.
Paclitaxel	HP-β-CD	Σταθερότητα σε υδρόλυση.

Φαρμακευτικά σκευάσματα με διάφορες κυκλοδεξτρίνες

- πιροξικάμη/ β -CD
- δεξαμεθαζόνη/ β -CD
- υδροκορτιζόνη/HP- β -CD
- ιτρακοναζόλη/ β -CD
- νιτρογλυκερίνη/ β -CD
- χλωροδιαζεποξείδιο/ β -CD
- PGE₁/ α -CD

Brexin® (Chiesi)

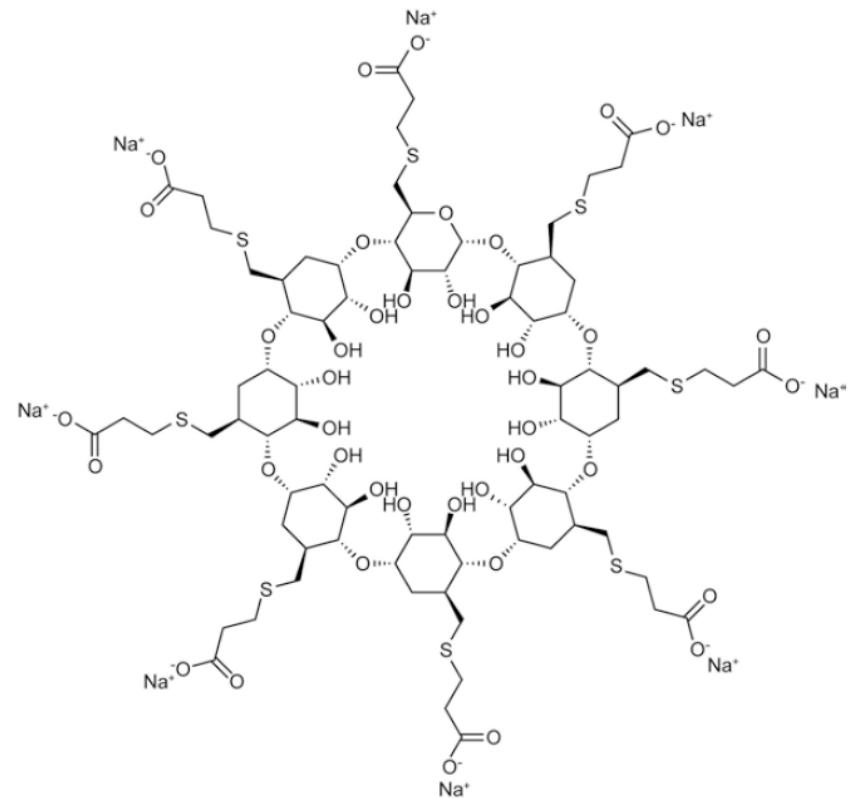


CDs και φαρμακοβιομηχανία, σε περισσότερα από 50 προϊόντα παγκοσμίως (2018):

Φορείς αποδέσμευσης φαρμάκων, έκδοχα, φορείς αντι-συσσωμάτωσης (πχ πρωτεϊνικών φαρμάκων) , μικροσωματίδια με πχ αντικαρκινικά φάρμακα, για βελτίωση βιοδιαθεσιμότητας, ανοσοποίησης, αλλαγή μεταβολισμού, ελάττωση τοξικότητας, αύξηση χρόνου ζωής.

Dimethyl-β-CD: χρήση σε εμβόλια (πχ Dactacel).

γ-CD ως δραστική ουσία: sugammadex για ανισθησία και μυοχαλάρωση



Αναφορές

1. Παρουσίαση κ. Ι. Ντότσικα
2. CYCLODEXTRIN CHEMISTRY, Preparation and Application, Zheng-Yu Jin, World Scientific Publishing, 2013
3. Cyclodextrin Fundamentals, Reactivity and Analysis, Sophie Fourmentin, Grégorio Crini, Eric Lichtfouse, Springer, 2018
4. CYCLODEXTRINS IN PHARMACEUTICS, COSMETICS, AND BIOMEDICINE, EREM BILENSOY, Wiley, 2011
5. Cyclodextrins, Properties and Applications, Wanda Sliwa and Tomasz Girek, Wiley, 2017