

123



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**"LAS CICLODEXTRINAS Y SU IMPORTANCIA
ÉN LA INDUSTRIA QUIMICA"**

288189

**TRABAJO MONOGRAFICO
DE ACTUALIZACION
PARA OBTENER EL TITULO DE
INGENIERO QUIMICO
P R E S E N T A :
AUSTIN RICARDO MARTINEZ PUJOL**



EXAMENES PROFESIONALES
MEXICO, D. F. **FAC. DE QUIMICA** INVIERNO, 2000 - 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidente: Miguel Antonio Costas Basin.

Vocal: Reynaldo Sandoval González.

Secretario: Silvia del Socorro Pérez Casas

Primer suplente: Ramiro Domínguez Danache.

Segundo Suplente: Yuri Hueda Tanabe

Sitio: Lab. de Termofísica Fac. Química UNAM.

Silvia Pérez Casas

Asesora: Silvia del Socorro Pérez Casas.

Austin R. Martínez

Sustentante: Austin Ricardo Martínez Pujol.

*-¡Respeto las fronteras, que también valen para ti!
-Lo haré-respondió ella-, pero de quien hablo las ha traspasado hace tiempo.
Él lee ese libro en el que escribes y se entera de cada palabra que pronunciamos.
Por tanto está con nosotros.*

*-Eso es verdad -oyó decir a la voz del viejo, mientras este escribía-: también él pertenece irrevocablemente
a la Historia Interminable, porque también es su historia (Ende, 1987)*.*

Amable lector:

En esta simple página quiero expresar el agradecimiento sincero y de corazón que guardo para tantas y tantas personas que colaboraron para que yo pudiera escribir este documento.

Al CONACYT y a la Universidad Nacional autónoma de México por los recursos necesarios para completar el presente trabajo.

A mis padres y hermanos, columna vertebral de mi vida, sustento en los momentos difíciles, apoyo en el problema, guía para hacer algo aún más digno y honorable; ellos a quienes me mantienen vivo, que humedecieron mis labios cuando desfallecí en el camino, porque estoy unido a ellos.

A quienes sembraron la semilla del saber que deben enterarse que no fue vana y hallaron tierra fértil. Todos aquellos que me regalaron parte de sí mismos para saber algo más, porque a ellos los honro al utilizar el regalo que me dieron.

A Silvia, que puso su mano sobre mi hombro, cuando ya perdía la esperanza de ser lo suficiente valiente para ver el futuro.

A los amigos que día a día, hombro con hombro, arremeten contra la tormenta.

A todos los amigos que perdí en el camino, y en la oscuridad esperan que llegue el momento de hacerles saber como van las cosas, porque bien saben que aún los extraño.

A José Gilberto, que me presentó la oportunidad de acabar un ciclo, después de un interminable laberinto, y me sujetó cuando salí a la ventana del Sansara.

A mi Amo y Señor, del cual no soy digno y el vasallo más renegado, pero que defendería hasta el final las enseñanzas, porque permitió el tiempo, las circunstancias y a la gente que amo.

A las contadas doncellas por las que me lancé contra el molino, a las tristes aves de paso que confundí con doncellas, a las doncellas que confundí con esperanzas, a los recuerdos que confundí con doncellas, a las doncellas que sólo querían ser aliadas y a las doncellas, recuerdos, aves de paso, esperanzas, aliados y molinos que conozco, olvidé, o bien, aún no me he encontrado.

Gracias.

A.R.

* Ende, M.; *La historia interminable*. 1987; Altea, Taurus, Alfaguara, México. ;185.

LA IMPORTANCIA DE LAS CICLODEXTRINAS EN LA INDUSTRIA QUÍMICA.....	1
PREFACIO.....	3
I. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRUCTURA DE LAS CICLODEXTRINAS.....	5
<i>Descripción de ciclodextrinas nativas.</i>	5
<i>Descripción de ciclodextrinas derivadas.</i>	15
<i>Referencias.</i>	21
II. PRODUCCIÓN DE CICLODEXTRINAS.....	22
<i>El almidón.</i>	22
<i>La ciclodextrina glucosiltransferasa (CGT)</i>	24
<i>Producción de ciclodextrinas.</i>	34
<i>Referencias.</i>	43
III. USOS Y APLICACIONES DE LAS CICLODEXTRINAS EN LA INDUSTRIA.	46
<i>Industria alimentaria.</i>	46
<i>Industria de cosméticos.</i>	48
<i>Industria textil.</i>	48
<i>Química Ambiental.</i>	49
<i>Fabricación de pinturas.</i>	49
<i>Catálisis e inhibición de reacciones químicas.</i>	49
<i>Otras aplicaciones industriales.</i>	51
<i>Referencias.</i>	51
III.1 INDUSTRIA FARMACÉUTICA.....	54
CARACTERÍSTICAS DE LAS CICLODEXTRINAS COMO ACARREADORES DE FÁRMACOS.....	55

<i>Mejoras en las propiedades de los fármacos por la complejación con ciclodextrinas.</i>	59
<i>Sistemas de liberación de fármaco basadas en ciclodextrinas.</i>	82
<i>Referencias.</i>	92
III.2 ASPECTOS COMERCIALES DE LAS APLICACIONES DE LAS CICLODEXTRINAS.	97
<i>Ámbito internacional.</i>	97
<i>Ámbito nacional.</i>	101
<i>Referencias.</i>	103
IV. ASPECTOS TERMODINÁMICOS DE LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS DE LAS CICLODEXTRINAS.	105
<i>El proceso de complejación.</i>	105
<i>Determinación experimental de cantidades termodinámicas.</i>	107
<i>Datos termodinámicos : las características estructurales y electrónicas de huéspedes en la termodinámica de complejación.</i>	109
<i>Referencias.</i>	130
V. FARMACOCINÉTICA Y TOXICOLOGÍA DE LAS CICLODEXTRINAS.	132
<i>Degradación enzimática de las ciclodextrinas.</i>	132
<i>Absorción y metabolismo de las ciclodextrinas por los mamíferos.</i>	132
<i>Toxicología de las ciclodextrinas.</i>	134
<i>Referencias.</i>	136
EPÍLOGO.	137

Prefacio.

La industria y la investigación, en la época actual, tienen un vínculo muy estrecho tal como la tecnología y la ciencia. En el camino que lleva hacia el futuro aún hay muchas interrogantes y respuestas que llevarán hacia más interrogantes. En esta senda de interrogantes y respuestas, este trabajo monográfico proporcionará algunos detalles trascendentes sobre las ciclodextrinas, una variedad de compuestos cíclicos orgánicos que tienen la peculiar cualidad de formar complejos con sustancias hidrofóbicas. Tal capacidad, aunada a sus características intrínsecas de solubilidad les confiere una gran gama de aplicaciones.

El objetivo central de este trabajo es presentar las características, usos y la industria que gira en torno a las ciclodextrinas, puesto que en su conocimiento se pueden admirar sus capacidades.

Un objetivo más específico de esta investigación es poner en evidencia las características del enlace de las ciclodextrinas y sus huéspedes, para caracterizar los beneficios derivados.

Como se verá la presencia de una necesidad impulsa a la búsqueda incansable de las respuestas obligadas, la respuesta involucrará, quizá, una nueva necesidad (como en el caso de la utilización de fármacos innovadores y la novedosa forma de administrarlos) o bien el instrumento novedoso resuelve necesidades ya conocidas (como la utilización de las ciclodextrinas en nuevos agentes espesantes en pinturas)

Las ciclodextrinas son unas moléculas interesantes, atraen a especialistas de varios ámbitos: bioquímicos, fisicoquímicos, e ingenieros industriales; su estudio es pues, multidisciplinario.

Este trabajo monográfico de actualización está formado por cinco capítulos: en el primer capítulo se habla sobre las características de las ciclodextrinas, su conformación y sus propiedades físicas. El segundo capítulo contiene una reseña

sobre la producción de las ciclodextrinas con base en el almidón, por medio del cultivo de la enzima CGT. En el tercer capítulo se hace una compilación de varias aplicaciones industriales en los ámbitos en que presentan un servicio útil y, debido a su importancia, se dedica un subcapítulo a las aplicaciones en el ámbito farmacéutico, debido a que es éste el que se ve más beneficiado por la aportación de las propiedades de las ciclodextrinas, en el segundo subcapítulo se habla sobre la cuestión en el ámbito comercial. En el cuarto capítulo se habla sobre la termodinámica de la ventaja más importante de las ciclodextrinas: los complejos de inclusión. El quinto capítulo se refiere a la toxicidad y conducta de absorción de las ciclodextrinas. En la sección final de esta tesis se expresan algunas reflexiones de las aportaciones que provee el uso de estas sustancias en el mundo moderno.

I. Descripción de la estructura de las ciclodextrinas

Descripción de ciclodextrinas nativas.

La degradación enzimática del almidón da como resultado la producción de glucosa, maltosa, maltotriosa, etc, y una serie de maltooligómeros conocidos como dextrinas.(D'Souza,1998) Las dextrinas son sustancias amorfas e higroscópicas, producidas para ser utilizadas en grandes cantidades en las industrias farmacéutica, de alimentos, textil y del papel. Sin embargo bajo la acción de la enzima glucosiltransferasa (CGT) el almidón se degrada obteniéndose como producto primario compuestos cíclicos llamados **ciclodextrinas** (ilustración I-1), formados por unidades de glucopiranosas unidas por el enlace α -1,4 tal como lo muestra la ilustración I-2.

Las ciclodextrinas son una familia de oligosacáridos cíclicos, cristalinos, homogéneos y no higroscópicos pero forman varios hidratos estables.

Las tres ciclodextrinas más comunes son la α , la β y la γ -ciclodextrina.

La α -ciclodextrina también es conocida como α -dextrina de Schardinger, ciclomaltohexosa, ciclohexaglucono, ciclohexaamilosa, α CD, ACD, C6A y comprende 6 unidades de glucopiranosas. La β -ciclodextrina, es también conocida como β dextrina de Schardinger, ciclomaltoheptosa, cicloheptaglucono, cicloheptaamilosa, β CD, BCD, C7A y comprende 7 unidades de glucopiranosas. La γ -ciclodextrina también conocida como γ -dextrina de Schardinger, ciclomaltooctosa, ciclooctaglucono, ciclooctaamilosa, γ CD, GCD, C8A y contiene 8 unidades de glucopiranosas.

Existen otros miembros de la familia tal como la δ ciclodextrina que tiene nueve unidades de glucopiranosas, la ϵ ciclodextrina y compuestos cíclicos superiores y ramificados.

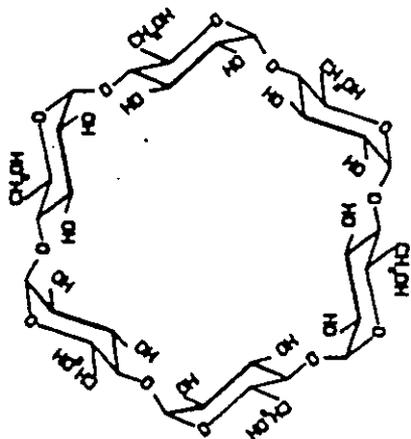
Los ciclos de menos de 6 unidades no se pueden formar por razones estéricas y los anillos de más elementos pueden ser elaborados, sin embargo no presentan gran utilidad puesto que son muy solubles en agua y tienen poca capacidad de formar complejos. Los carbonos y oxígenos de las unidades de glucopiranososa se numeran para su referencia según la Ilustración I-2, en la vista superior de la molécula de la ciclodextrina se muestra una molécula de agua asociada a ella en donde el asterisco muestra aproximadamente el centro del oxígeno.

Las ciclodextrinas compuestas por 6, 7 y 8 unidades de glucopiranososa poseen formas de cono truncado. Uno de los aspectos más importantes de su estructura es el relacionado con la distribución de grupos hidrofílicos e hidrofóbicos. Los grupos hidrofílicos se encuentran en el exterior del cono haciendo de las ciclodextrinas sustancias solubles en agua.

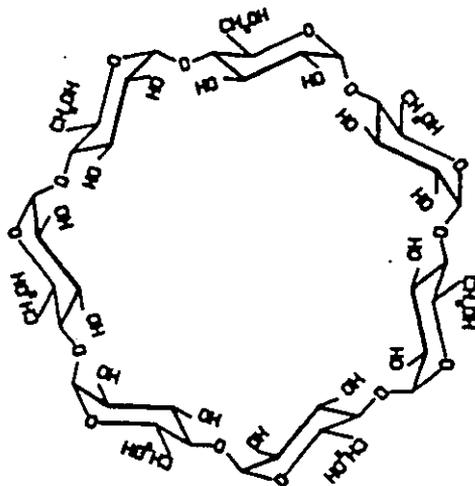
La parte interna de la cavidad es de carácter hidrofóbico, debido a la presencia de hidrógenos, por lo tanto en solución esta cavidad constituye una matriz hidrofóbica en un entorno hidrofílico, dotando a las ciclodextrinas de la capacidad de albergar en ellas diversas moléculas orgánicas, inorgánicas y biológicas para formar complejos estables anfitrión – huésped.

Como consecuencia de la conformación del C(1) de las unidades de glucopiranososa, todos los grupos hidroxilos de los carbonos secundarios están situados en uno de los bordes del anillo, y todos los hidroxilos de los carbonos primarios en el otro. La cavidad de la ciclodextrina está alineada por los átomos de hidrógeno y los puentes de oxígeno glucosídicos.

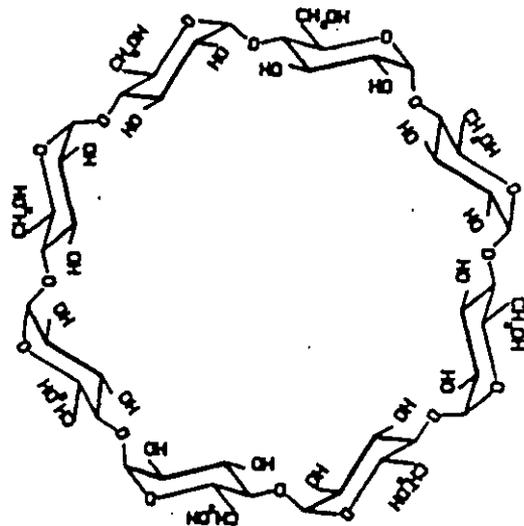
Los pares de electrones no enlazados de los puentes de oxígeno glucosídicos son dirigidos hacia el interior de la cavidad, que producen, por tanto la densidad electrónica que le proporciona características de base de Lewis. (Es decir donadora de electrones.)



αCD



βCD



γCD

Ilustración I-1 Ciclodextrinas nativas.

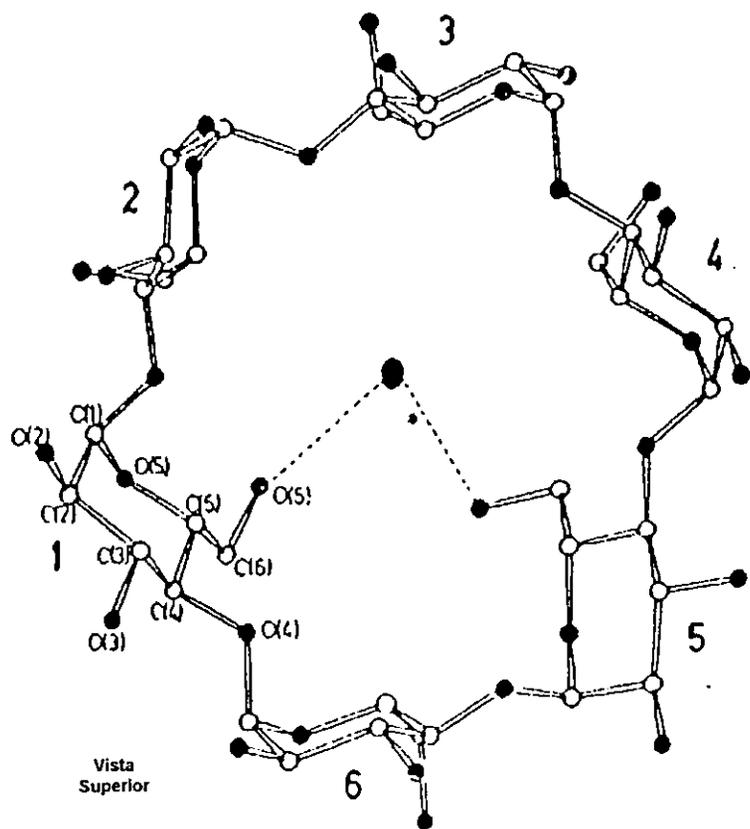
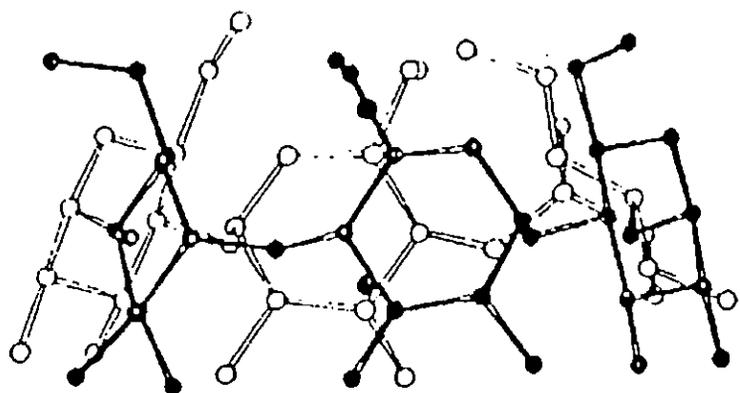


Ilustración I-2. Numeración de carbonos y oxígenos de la α -Ciclodextrina.

En la Tabla I-1 se reportan sus propiedades físicas más importantes y en la Ilustración I-3 se muestran las dimensiones geométricas de las ciclodextrinas nativas

Tabla I-1 Propiedades Físicas de las Ciclodextrinas.

	α - ciclodextrina	β -ciclodextrina	γ - ciclodextrina
Número de unidades de glucopiranososa.	6	7	8
Masa molar.	972	1135	1297
Solubilidad en g en 100 ml de agua a temperatura ambiente.	14.5	1.85	23.2
Diámetro de la cavidad Å	4.7-5.3	6.0-6.5	7.4-8.3
Altura del anillo. Å	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1
Diámetro de la periferia del anillo. Å	14.6 ± 0.4	15.4 ± 0.4	17.5 ± 0.4
Volumen aproximado de cavidad Å^3 .	174	262	427
Volumen aproximado de la cavidad en un mol de CD (ml)	104	157	256
Volumen aproximado de la cavidad en 1g de CD (ml)	0.10	0.14	0.2
Formas cristalinas.	Plato hexagonal	Paralelogramo monoclínico	Prisma cuadrático
Parámetros cristalográficos	α - ciclodextrina	β -ciclodextrina	γ - ciclodextrina
Ángulo. $C_1-O_2-C_4$	119.0°	117.7°	112.6°
Distancia $O_4 \dots O'_4$ Å	4.25	4.39	4.48

Distancia $O_2 \dots O'_3$, Å	3.00	2.86	2.81
Agua en % peso del cristal.	10.2	13.12-14.5	8.13-17.7
Constante de difusión a 40 °C	3.443	3.223	3.000
Hidrólisis con <i>Oryzae</i> - α -amilasa.	\approx Nula.	Lenta	Rápida
pK por potenciometría a 25°C.	12.332	12.202	12.081
Volumen parcial en solución (ml mol ⁻¹)	611.4	703.8	801.2
Compresibilidad adiabática en soluciones acuosas (ml mol ⁻¹ 10 ⁴)	7.2	0.4	-5.0

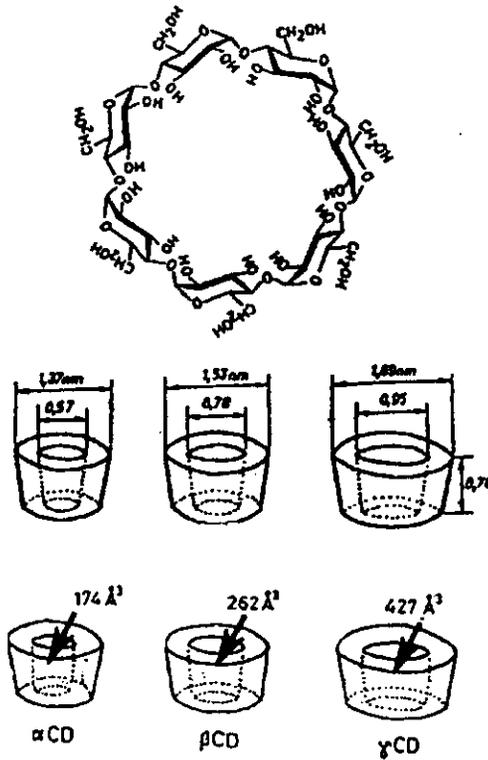


Ilustración 1-3 Dimensiones geométricas de ciclodextrinas.

La poca solubilidad en agua de la β -ciclodextrina puede explicarse debido a que el grupo OH del C(2) (C(2)-OH) de una unidad de glucopiranososa puede formar un puente de hidrógeno con el OH de la siguiente unidad C(3) (C(3)-OH), lo que proporciona una estructura rígida.

El cinturón de puentes de hidrógeno de la α -ciclodextrina está incompleto por que una unidad de glucopiranososa está distorsionada.

Las cavidades de las ciclodextrinas en forma cristalina no se encuentran vacías, contienen moléculas de agua. Los complejos de inclusión son formados vía la sustitución del agua incluida por la molécula huésped. En la Tabla II-2 se muestra el número de moléculas de agua en cada forma cristalina de las ciclodextrinas.

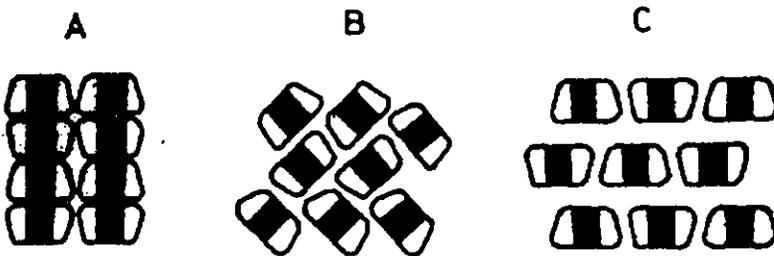
Tabla I- 2 Las ciclodextrinas en forma cristalina y su hidratación.

Forma.		
<i>α-ciclodextrina</i>	I	6 H ₂ O
α -ciclodextrina	II	6 H ₂ O
α -ciclodextrina	III	6 H ₂ O
β -ciclodextrina.	I	12 H ₂ O
β -ciclodextrina.	II	11 H ₂ O
β ciclodextrina.	III	13.3* H ₂ O

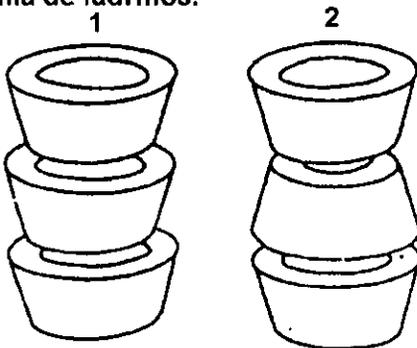
En la forma cristalina las moléculas de las ciclodextrinas se organizan de dos modos principalmente:

* El valor fraccionario representa que sólo con la asociación de tres unidades de ciclodextrina se adiciona una unidad, es decir que en tres ciclodextrinas en forma cristalina III hay 40 moléculas de agua asociadas.

1. Por canal: que es el arreglo donde se acomodan unas sobre otras con las cavidades alineadas, a su vez este arreglo permite dos modos:
 - a) Que coincida cabeza con cabeza, es decir parte angosta (C(6)-OH) con parte angosta.
 - b) Que coincidan cabeza y plataforma inferior (de C(2)-OH y C(3)-OH).
2. Por cavidades alineadas donde se acomodan las estructuras en la cavidad que complete el esquema y este a su vez también tiene dos esquemas de acomodamiento.
 - a) Esquema de tramado (*herringbone*).
 - b) En forma de muro de ladrillo.



Arreglo de ciclodextrinas (A) en canal, (B) en tramado, (C) en forma de ladrillos.



Estructuras de ciclodextrinas (1) cabeza y base, (2) cabeza y cabeza, base y base.

Ilustración I-4 Arreglo de ciclodextrinas: A) por canal, B) Tramado "*herringbone*", C) Muro de ladrillo.

Los complejos formados entre las moléculas huéspedes y las ciclodextrinas se caracterizan por la ausencia de enlaces covalentes. Se ha demostrado que estas interacciones son débiles, incluyendo las fuerzas de van der Waals, hidrofóbicas, electrostáticas, dipolo – dipolo, e interacciones de puente de hidrógeno, y que cooperativamente gobiernan el comportamiento en el proceso de complejación. (Atwood,1984)*

Las ciclodextrinas en solución.

La conformación de las ciclodextrinas en solución es casi idéntica a la conformación del estado cristalino, los estudios de espectroscopía de IR (infrarrojo), RMN (resonancia magnético nuclear) así lo demuestran (Szejtli,1988)*. Los grupos OH primarios y secundarios tiene una conformación similar en el estado cristalino y en disolución. Esto explica la solubilidad anómala de las ciclodextrinas: a temperatura ambiente la solubilidad de la α -ciclodextrina es 7 veces mayor que la de la β -ciclodextrina y la γ -ciclodextrina es 14 veces más soluble que la β -ciclodextrina (Szejtli,1988)*.

En la molécula de β -ciclodextrina se forma un cinturón completo de puentes de hidrógeno en los hidroxilos secundarios (C(2)-OH y C(3)-OH) haciendo rígida la estructura. Esta es probablemente la explicación de la baja solubilidad de la β -ciclodextrina.

El cinturón de enlaces de hidrógeno esta incompleto en la α -ciclodextrina debido a que una unidad de glucopiranososa esta en una posición distorsionada. Como consecuencia sólo 4 de 6 posibles puentes de hidrógeno se pueden establecer. La γ -ciclodextrina tiene una estructura no coplanar más flexible y por tanto es más soluble de las tres ciclodextrinas.

La solubilidad de las ciclodextrinas generalmente decrece en presencia de disolventes orgánicos debido a la formación de complejos, este efecto es más notorio en caso del metanol y propanol donde la curva de concentración-solubilidad es máxima.

La química analítica de las ciclodextrinas.

Los métodos fotométricos son rápidos para el análisis de soluciones de ciclodextrinas, sin embargo no son específicos. Estos son preferidos para calcular la concentración en solución acuosa. Utilizando un indicador de naranja de metilo y a pH constante (con un amortiguador de fosfatos a pH 2.60) la absorbancia decrece en función directa a la concentración a 505 nm (visible), sin embargo cabe recalcar que el método es inutilizable para mezclas de ciclodextrinas porque cada una afecta la absorbancia de diferente forma.

La absorbancia decrece en función de la concentración a 550 nm (visible) e indicador de fenolftaleína. El verde de bromocresol es un indicador que cambia de modo significativo con la γ - ciclodextrinas.

La cromatografía de placa fina también es útil en la determinación cualitativa y semicuantitativa de las ciclodextrinas, la cromatografía de fase gas - líquido es complicada por lo cual no es recomendada para discriminarlas.

La HPLC (Cromatografía líquida de alto desempeño) es el método más apropiado para la determinación de ciclodextrinas. Su único problema es que los detectores de UV (ultravioleta) son inútiles puesto que las ciclodextrinas no absorben en tal intervalo, sino que se utilizan detectores de IR (infrarrojo). El análisis HPLC (Cromatografía líquida de alto desempeño) de derivados homogéneos y amorfos, proporciona múltiples picos, a diferencia de cuando es

una sola muestra sólo un pico. La separación de varios isómeros similares no es sencilla.

La β -ciclodextrina puede ser precipitada en soluciones acuosas por una gran variedad de disolventes orgánicos. Al agitar 50 ml de una solución que contiene de 3 a 5 mg ml⁻¹ con 5 ml de disolventes (prueba realizada a 36 diferentes disolventes) por 20 horas, el *p*-xileno se ha encontrado como el mejor precipitante: logra separar soluciones hasta de 0.04 mg ml⁻¹ de β -ciclodextrina. El *p*-xileno produce una emulsión estable que dificulta la filtración. Por otra parte el tolueno es menos emulsionante.

Los residuos de los disolventes orgánicos usados en la formación enzimática pueden ser determinados por GLC (cromatografía gas líquido) o por HPLC (Cromatografía líquida de alto desempeño).

Descripción de ciclodextrinas derivadas.

Aspectos generales de las ciclodextrinas derivadas.

Para mejorar la habilidad de formar complejos de las ciclodextrinas nativas, se ha concentrado un gran esfuerzo para diseñar y sintetizar nuevos derivados de ellas en los años recientes.

Las ciclodextrinas α , β y γ tienen 18, 21 o 24 grupos hidroxilo respectivamente, que pueden ser modificados químicamente. Los grupos C(6)-OH son más reactivos que los C(3)-OH. Sin embargo la diferencia de reactividad no es grande y depende de las condiciones de reacción, consecuentemente los derivados homogéneos puros no se producen a escala industrial, puesto que la derivación de ciclodextrinas selectivamente no es tarea fácil.

En la ilustración I-5 se muestra un ejemplo de las ciclodextrinas sustituidas

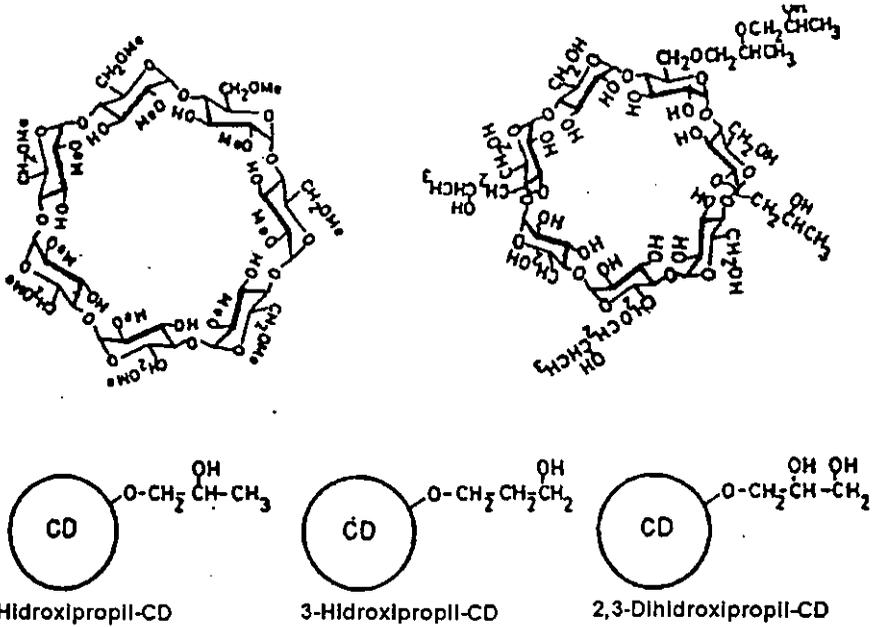


Ilustración I-5 Ciclodextrinas derivadas.

Para fines farmacéuticos, las características que deben tomarse en cuenta para seleccionar la ciclodextrina modificada adecuada son:

1. Que la ciclodextrina modificada presente alta solubilidad en agua y que mejore la solubilidad del huésped.
2. Que los derivados sean insolubles, pero con liberación controlada de la molécula huésped, o bien que los derivados hidrofílicos o hidrofóbicos puedan ser entrelazados en un polímero.

* Ruptura del complejo de inclusión de la ciclodextrina y el huésped albergado

A causa de sus dimensiones moleculares (y más específicamente el diámetro de la cavidad) y el precio, los derivados de la β -ciclodextrina son más importantes para el mercado.

Efecto de la modificación química en las propiedades de las ciclodextrinas.

Las β -ciclodextrinas poseen baja solubilidad en agua, mientras que a temperatura ambiental en 100 ml de agua, pueden ser disueltos 14g de α -ciclodextrina, 23g de γ -ciclodextrina y sólo 8g de β -ciclodextrina. El anillo de la β -ciclodextrina es el más rígido de las estructuras, por tanto se inclina más hacia la cristalización. Todos los grupos C(2)-OH forman puentes de hidrógeno con los C(3)-OH en la vecindad de las unidades de glucopiranososa.

la β -ciclodextrina mejora la solubilidad pobre de ciertos fármacos (aumentandola de 0.1 a 0.2 g/100 ml), sin embargo este aumento aunado con la característica de que la no es metabolizable y forma complejos cristalinos insolubles con el colesterol en el riñón, no la hace utilizable para soluciones inyectables. Sin embargo estas características pueden ser modificadas. Casi cualquier modificación enzimática o química en los grupos hidroxilo de las β -ciclodextrina por grupos alquilo, ariléter o bien un grupo éster resulta en un aumento dramático en la solubilidad. La sustitución al azar es técnicamente más factible que la de los productos homogéneos bien definidos, esto da un producto muy heterogéneo y no cristalizable pero que no daña el riñón con los complejos. Por tanto las β -ciclodextrinas modificadas son más usadas en las formulaciones inyectables. Han sido preparados miles de derivados, pero para propósitos técnicos, sólo los no

tóxicos, no hemolíticos*, y los relativamente simples pueden ser tomados en cuenta.

El primer derivado soluble de la β -ciclodextrina utilizado para fines farmacéuticos es la heptakis (2,6-di-O-metil)- β -ciclodextrina, también llamada DIMEB. Para muchos fármacos hidrofóbicos este solubilizante resulta el más efectivo; pero este derivado muestra una gran actividad superficial y afinidad al colesterol; una concentración de 1 g/ml origina hemólisis en eritrocitos humanos.

En la mayor cantidad de casos se puede modificar efectivamente la β -ciclodextrina de modo heterogéneo y aleatorio.

Un segundo grupo de β -ciclodextrinas derivadas y utilizadas para soluciones inyectables son los derivados con el grupo hidroxipropilo, preparados por la reacción de la **epiclorohidrina** con la ciclodextrina en una solución alcalina. Estos derivados contienen grupos iónicos (como los grupos carboximetil o dietilaminoetil, que son solubilizantes para fármacos básicos y ácidos, respectivamente). Estos derivados no presentan actividad hemolítica, no obstante, no se han estudiado en detalle estos acarreadores potenciales de fármacos inyectables. Estos contienen cierto monto de polímeros altamente solubles de ciclodextrinas con una masa molar promedio en el intervalo de 3000 a 8000 Dalton. Estos derivados son utilizados por ejemplo en industrias fotoquímicas y en formulaciones orales o externas.

Un tercer grupo es representado por las menos heterogéneas (en términos de distribución de masa molar) las ciclodextrinas hidroxialquiladas, como son las hidroxietil, 2-hidroxipropil, 3-hidroxipropil, ciclodextrinas. Estas muestran

* Efecto de la disociación de los corpusculos sanguíneos, con la consiguiente liberación de hemoglobina.

actividad superficial mínima, lo que reduce fuertemente las propiedades hemolíticas. Estudios toxicológicos detallados han mostrado que, la 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (llamada HPBCD) es tolerada muy bien aún en dosis extremadamente altas; por lo cual se espera próximamente la autorización de entrada al mercado en preparaciones inyectables de medicamentos.

Tabla I-3 Solubilidad de la β -ciclodextrina y sus derivados en soluciones acuosas. (Las soluciones están al 10% y 25°C, excepto la β -ciclodextrina que se encuentra a 1.8% y 25°C)

	Ibuprofen	Tolnaftalato	Indometacina	Hidrocortisona	Dipiridamole
β -CD. ¹	2.1	70	2.0	8	7
DIMEB ²	28.0	4600	4.6	87	218
TRIMEB ³	1.9	95	3.3	17	25
RAMEB ⁴	28.0	2600	4.0	43	87
SUMEB ⁵	27.0	2100	20.0	35	146
HP β CD ⁶	23.0	140	17.0	67	12
CDPS ⁷	17.0	400			
CDPSI ⁸	15.0	180			

¹ β -Ciclodextrina.

² Heptakis (2,6-di-O-metil) β -ciclodextrina .

³ Heptakis (2,3,6-di-O-metil) β -ciclodextrina.

⁴ β -ciclodextrina aleatoriamente metilada.

⁵ Monosuccinil DIMEB.

⁶ Hidroxiopropil- β -ciclodextrina con 3.2 grupos hidropropil por cada anillo.

⁷ Epiclorohidrina entrelazada, soluble en β -ciclodextrina polimérica, y masa molar \approx 5000.

⁸ CDPS conteniendo 3.2 o 5.2 grupos carboximetil por anillo de ciclodextrina .

En la tabla I-4 se muestran algunas propiedades de las ciclodextrinas derivadas. En ella se observa una tendencia similar de actividad hemolítica y actividad superficial. Las más hidrofóbicas muestran el mayor poder solubilizante con sus consecuencias, los espacios vacíos representan valores no significativos.

Tabla I-4 Propiedades de β -ciclodextrina derivadas, dependientes de la hidrofobicidad.

β -ciclodextrinas derivadas (La hidrofobicidad aumenta de izquierda a derecha)						
<i>Constante aparente de complejación</i>						
<i>Druga complejada.</i>	2,3 HP ¹	HE ²	β -CD ³ .	2-HP ⁴ .	3-HP ⁵ .	DIMEB ⁶ .
Digitoxina.	14000	17000	17000	18000	20000	84000
Prednisolona.	760	820	1600	1800	2000	7000
Testosterona.	2500	5100	7000	12000		29000
<i>Nivel irritación intramuscular causada en conejos (irritación máxima = 5.0)</i>						
	0.0	0.20	0.25	0.38	0.25	3.5
<i>Factor de Mejora de solubilidad en solución de 1.5% de ciclodextrina derivada.</i>						
Flurbiprofeno			2.4	28		44
Progesterona.			3.1	88		150
Digitoxina.			27	150		390

¹2,3 hidroxipropil β -ciclodextrina.

²Hidroxietil β -ciclodextrina.

³ β -ciclodextrina.

⁴2 hidroxipropil β -ciclodextrina.

⁵3 hidroxipropil β -ciclodextrina.

⁶Dimetil β -ciclodextrina.

Por otra parte en la búsqueda de disolventes basados en ciclodextrinas se ha encontrado que introduciendo grupos altamente iónicos e hidrofílicos como

alquilo o arilo en las β -ciclodextrinas metiladas (por medio de la esterificación de los grupos hidroxilo restantes) se puede mantener la capacidad de solubilización y reducir los efectos hemolíticos. Ejemplos de este grupo son el succinil - dimetil β -ciclodextrina o bien la maleinil-dimetil β -ciclodextrina.

Otros grupos potencialmente útiles son los sustituidos por aminoalquilo o éteres mezclados (alquiléter, hidroxialquiléter, carboxialquiléter). Estos derivados son amorfos y no cristalizables. Los grupos antes citados no son sustituidos al anillo directamente sino que se unen a las cadenas laterales. Ante las nuevas características del anfitrión la introducción de la molécula huésped es más difícil.

Referencias.

Atwood, J.L.; *Inclusion Compounds*; 1984; Davies J.E.D. and McNicol D.D. (Eds.) ; Academic Press London; Vols 1-3

D'Souza, V.T.; Lipkowitz, K.B.; *Chemical Reviews*; 1998; 98, 1741

Frömming, K.-H.; Szejtli, J.; *Ciclodextrins in Pharmacy*; 1992; Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands.

Szejtli, J.; *Ciclodextrins Technology*; 1988; Kluwer Academic Publishers, Dordrecht;

II. Producción de ciclodextrinas.

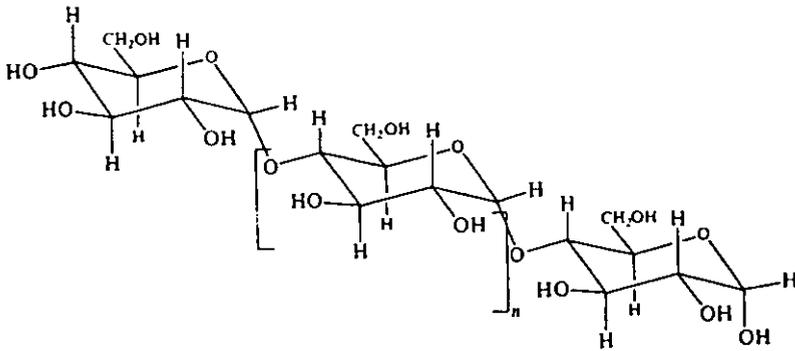
En esta segunda parte se hablará sobre la producción de las ciclodextrinas, tal proceso inicia con el tratamiento previo del almidón para lo cual se describirá brevemente para posteriormente hablar del ataque de la enzima CGT.

Debido a la dependencia del producto con los organismos que producen la enzima se hablará de aquellos que la producen, así como de las características de los procesos para la elaboración de las ciclodextrinas principales.

El almidón.

El almidón es una mezcla de 2 tipos de sustancias: amilosas y amilopectinas. La amilosa es un polímero lineal consistente en unidades de glucosa conectadas con ligas α . La amilopectina es más compleja y también consiste en unidades de glucosa conectadas por ligas α , pero la cadena polimérica está ramificada y las cadenas laterales también están ramificadas, lo que ocurre con el grupo reductor del final de la cadena y con el grupo alcohol primario de la otra unidad de glucosa.

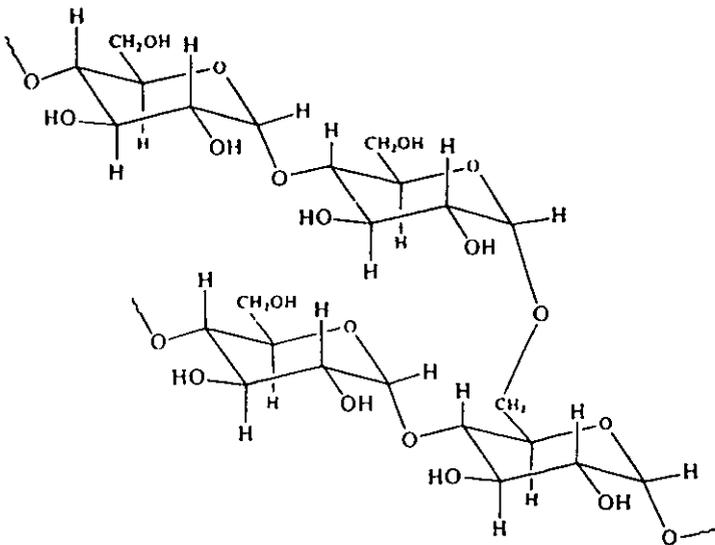
En el caso de la amilosa mostrada en la ilustración II-1, hidroliza a maltosa y a glucosa, lo que ocurre cuando la amilasa separa pares de unidades de glucosa de las terminales libres de la cadena polimérica.



Amilosa

Ilustración II-1 La amilosa.

La amilopectina, mostrada en la ilustración II-2, es una cadena no lineal y la amilasa puede funcionar sólo hasta encontrar un punto de ramificación donde sea posible dividir un par glucosídico y la hidrólisis termina en ese punto de ramificación (Russel, 1991)'.
'



Amilopectina
(se suponen conformaciones silla)

Ilustración II-2 La amilopectina.

En la tabla II-1 se muestra la cantidad porcentual de una y otra sustancia en los almidones comerciales.

Tabla II- 1 Contenido porcentual de amilasa y amilopectina en diversas semillas.

Composición de almidón. (porcentual %)		
<i>Proveniente de..</i>	<i>Amilosa.</i>	<i>Amilopectina.</i>
Maíz estándar	24	76
Maíz ceroso ("waxy")	0.8	99.2
Maíz alta-amilosa	70	30
Papa	20	80
Arroz	18.5	81.5

La ciclodextrina glucosiltransferasa (CGT)

Propiedades de la enzima.

La ciclodextrina glucosiltransferasa, α -1,4- glucan- 4-glucosil- transferasa (el agente que produce los ciclos), también designada como enzima ciclodextrina glucosilasa (CGT), es la enzima que cataliza el almidón hacia una ciclodextrina haciéndolo por acoplamiento catalizado y reacciones de desproporcionamiento (Szejtli,1991).

El origen de la enzima CGT determina la velocidad de producción de las diferentes ciclodextrinas. En la tabla II-2 se ejemplifican las proporciones de producción de cada una de las ciclodextrinas, sin embargo este comportamiento no se puede considerar como fijo.

Tabla II- 2 Organismos productores y relaciones de velocidades de producción de diferentes ciclodextrinas.

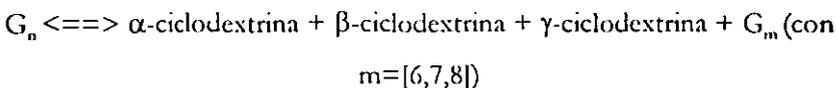
Microorganismo.	α - ciclodextrina.	β - ciclodextrina.	γ - ciclodextrina.
<i>B. macerans</i>	2.7	1.0	1.0
<i>B. megaterium.</i>	1.0	2.4	1.0
Bacillus Sp. No.38-2	1.0	11.0	1.5

La enzima CGT inicia su ataque formando α -ciclodextrina, evidenciando que la velocidad de formación de las ciclodextrinas más grandes es mucho más lenta. La β -ciclodextrina participa escasamente en las reacciones inversas, y por consiguiente se acumula a expensas de la α -ciclodextrina en el transcurso de las reacciones secundarias de transferencia.

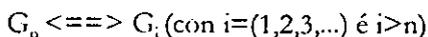
De acuerdo con ello, sólo el tiempo de incubación determina cuál ciclodextrina es obtenida en el producto principal y es imposible dar proporciones absolutas de formación de las tres ciclodextrinas, aunque (French,1957)* publicó sus constantes de equilibrio, esto es difícil puesto que en la determinación de constantes, el sustrato G_n (donde G_n representa una cadena con n unidades de glucopiranosas unidas) debe ser definido exactamente. Puesto que G_n siempre cambia a través de las reacciones del tipo B (De acuerdo con el cuadro), su concentración no puede ser determinada satisfactoriamente.

Cuadro I-1 Reacciones tipo.

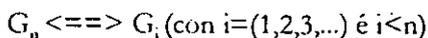
Ciclización. (Reacción tipo A)



Acoplamiento. (Reacción tipo B)



Desproporcionamiento.(Reacción tipo B)



Por otro lado, la proporción de formación de ciclodextrinas es manipulada en los procesos industriales por eliminación continua de la ciclodextrina deseada, a través de la formación de complejos insolubles o por diálisis. (Szejtli, 1982)*

En presencia de la enzima *kleibseilla pneumoniae*, probablemente con otra enzima CGT, para obtener mayores velocidades de ciclización una cadena 1,4- α -D-glucopiranosil es necesario tener residuos de longitud de 16-80 glucopiranosil, lo que indica la dependencia de la conformación helicoidal del sustrato, no importando que las cadenas estén libres o unidas; éste último es el caso de los α -D-glucanos ramificados, amilopectina o glucógeno.

La maltopentaosa es la cadena más corta que puede ser elongada y ciclizada por la enzima CGT de la *kleibseilla pneumoniae*. Los maltooligómeros cortos inhiben la ciclización (Bender, 1985)*. Las cadenas menores a G_{14} no pueden ser ciclizadas directamente y las cadenas G_{100} son un sustrato pobre (Bender, 1980)*. Generalmente la parte de la cadena 1,4- α -D-glucopiranosil conteniendo terminales no reductoras es transferida vía el grupo C1 al grupo hidroxilo de C4 del receptor.

La reacción de ciclización es sólo un tipo especial de las reacciones de desproporcionamiento y acoplamiento, la terminal no reductora de una cadena puede por sí misma servir como aceptor. Puede mencionarse que los sitios de las unionesceptoras de la enzima no son absolutamente específicos para la glucosa o maltooligosacáridos, sino también para metil- α -D-glucopiranosida, la cadena 4-

nitrofenil- α -D-glucopiranosil, la D-galactosa, kojibiose, L-glucopiranosida, y D-xilosa, las cuales muestran propiedades aceptoras.

La enzima CGT puede atacar convenientemente los sustratos exclusivamente por las cadenas no reductoras terminales (una modalidad por la parte exterior de ataque) (Szejtli, 1991)¹.

En los experimentos de desproporcionamiento con la enzima CGT *kleibseilla pneumoniae*, la maltosa no puede ser ciclizada con una velocidad cuantificable (Bender, 1985)¹. La tasa inicial de desproporcionamiento y la afinidad de la enzima se incrementa con la longitud de la cadena del sustrato. La maltopentaosa es el sacárido más pequeño que por desproporcionamiento, produce cadenas largas que pueden ser ciclizadas inicialmente. La D-glucosa no afecta la ciclización inicial del glucógeno, pero sirve como un aceptor para la reacción de "recorte de cadena".

La maltosa inhibe la reacción de ciclización inicial de manera competitiva lineal. La maltotriosa y la maltopentaosa inhiben la ciclización competitivamente¹, la cinética de inhibición apunta al enlace de dos moléculas de la enzima. También se encuentra inhibición competitiva con la maltopentaosa, hexaosa y heptaosa. El grado de inhibición se incrementa de la maltosa a la maltotetraosa y decrece con los sacáridos grandes. La maltotriosa y maltotetraosa son los inhibidores más efectivos de la ciclización inicial (Szejtli, 1991)¹.

Con esto se asume que todas las CGT no sólo catalizan la ciclización del almidón, sino que también su desproporcionamiento. El mecanismo parece ser el mismo: la ciclización puede ser interpretada como una reacción de un solo sustrato y el desproporcionamiento como una reacción de dos sustratos, es más, esto es evidencia de la actividad hidrolítica. Puesto que las reacciones inversas son

¹ Aumenta la constante Michaelis (constante de la realización de la reacción) pero no cambia la velocidad máxima (la velocidad en que se realiza la reacción).

catalizadas también por la misma enzima, un medio de reacción de multicomponentes es tan complicado que no puede ser analizado y descrito por métodos cinéticos.

La principal diferencia entre la acción de la enzima CGT y las otras enzimas degradantes del almidón, es que los productos son no reductores. En la práctica, sin embargo, las variadas preparaciones de enzimas crudas siempre contienen ciertas cantidades de otras enzimas amilolíticas, lo cual reduce la cantidad disponible de sustrato y el rendimiento de ciclodextrinas. El filtrado libre de células contiene la enzima cruda, la cual es concentrada y purificada (Szejtli, 1991)'.

Los procedimientos tempranos de purificación (Miyahima, 1983)' son caracterizados por una secuencia complicada de evaporaciones al vacío y precipitaciones. Esto es llevado a cabo con sulfato de amonio $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, o disolventes orgánicos para remover las enzimas amilolíticas y concentrar la enzima CGT. Los procedimientos recientes, basados en cromatografía (Lázló, 1977)', logran esto con operaciones más simples, eficientes y con una mínima pérdida de actividad.

Bajo las condiciones correctas de operación, la enzima CGT es muy estable. Las enzimas CGT industriales pueden ser almacenadas en solución por meses sin una pérdida significativa de actividad. Una purificación cromatográfica y congelamiento comercial de CGT, es vendida para propósitos de investigación y contiene 10,000 unidades Kitahata en 30-50 mg de sustancia. Esta actividad permanece sin cambio por más de un año a $+4^\circ\text{C}$ (Lázló, 1979)'.

Las fuentes de la enzima.

Villiers (Villiers, 1891)' fue el primero en describir la preparación de las ciclodextrinas con un cultivo de *bacillus amylobacter (clostridium butyricum)* en el almidón: probablemente como una traza de impureza. Es hasta 1903 que

Schärldinger describe los microorganismos *bacillus macerans*, que son hasta la fecha, los más estudiados para la producción de ciclodextrina glucosiltransferasa (CGT). Esencialmente seis bacterias (entre ellas cuatro *bacilos*) se utilizan para producir CGT extracelular y todos son organismos que producen la enzima cuando crecen con el almidón o en los productos del almidón. En la Tabla I-3 se da una lista de organismos productores de CGT.

Tabla II- 3 Condiciones de varios microorganismos productores de la enzima CGT.

Microorganismo	Cond. optimas		Masa molar	Punto isoeléctrico	Cond. Estabilidad	
	pH	T °C			pH	T °C
<i>B. macerans</i> IFO 3490	5.0-5.7	55	65,000	4.6	8.0-10.0	60
<i>B. macerans</i> IMA 1243	6.0	60	14,500		5.5-9.5	50
<i>B. macerans</i> ATCC 8714	6.2		139,300			
<i>B. macerans</i>	5.9	60	72,000	4.45-4.65	5.0-8.0	60
CHINOIN						
<i>B. megaterium</i>	5.0-5.7	55	66,000	6.07-6.80	7.0-10.0	55
<i>B. stearothermophilus</i>	5.0-5.5				5.5-8.8	70
<i>B. circulans</i>	6.0-6.5				7.5-9.0	60
<i>Kleibseilla</i> <i>pneumoniae</i> .	5.2				5.0-7.5	50
Alkalophilic bac. 38-2	4.5-9.0	45-50	88,000	5.4	6.5-10.0	65

En Taiwán ha sido aislada una bacteria de suelo alcalofílica* (Nomoto,1984)*, de la que se ha obtenido ciclodextrina glucosiltransferasa (CGT).

La producción de las enzimas se realiza en dos tipos de cultivos de microorganismos que se relaciona con las características físicas de los medios en que crecen:

1) El cultivo semisólido. Es el cultivo menos diluido, da montos de producción grande, regularmente después de ella se lleva a cabo la extracción extracelular de la enzima. Tiene bajo consumo energético y produce pocos efluentes contaminantes. Se pueden realizar en charolas, lechos profundos o en tambores con agitación. Este representa una opción común para la producción de CGT.

2) El cultivo sumergido. Los nutrientes están en fase acuosa, no presentan gradientes muy grandes de temperatura, pH o concentración. Se utiliza principalmente para controlar la tasa de producción y la actividad del microorganismo.

La enzima CGT se localiza en los microorganismos dentro de la célula (de modo intracelular) o bien en la periferia (de modo extracelular). Lázló et al (Lázló, 1980)* hicieron varios cultivos de *bacillus macerans* en un medio recomendado por Lane y Pirt. (Lane,1971)* observaron que los cultivos de ATCC 8514 y 8515 localizaron la enzima intracelularmente, mientras que la 8510 fue transitoria, y los cultivos de 7069, 8244 y 8513 se caracterizaron por localización extracelular. El crecimiento más rápido lo mostró el cultivo de la 8514, un máximo de masa celular fue producido por el cultivo 7069 y la cantidad más grande de enzima fue producida por el cultivo 8515. La producción de enzima intracelular está asociada con una baja concentración de enzima en el licor.

* que posee características afines a los *alcalis*.

Las concentraciones altas aparecen sólo en la última fase de crecimiento, probablemente por la destrucción de las estructuras celulares.

Para el uso industrial, las condiciones óptimas tienen que establecerse por el cultivo utilizado. Principalmente se ocupan 2 cultivos para la producción de CGT: la *b. macerans*, y la *alkalophilic bacillus no. 38-2*. Las propiedades se describen en muchos documentos. (Dan,1983)' (Kitahata,1974)' (Kitahata,1982.a)' (Kitahata,1982.b)' (Ligget, 1950)' (Nakamura,1976)' (Nomoto,1984)' (Okada,1975)' (Pirt,1974)' (Shiohaka,1975)' (Stavn,1979)' (Otagari,1982)'

Determinación de actividad de la enzima.

No se conoce ningún método realmente específico, confiable y rutinario para la determinación de la actividad de la enzima CGT. La determinación de la actividad puede ser medida con base en la formación de ciclodextrinas o en el consumo de almidón.

El método más viejo de medida de actividad fue diseñado por Tilden y Hudson (Tilden,1942)' y está basado en la formación de ciclodextrina. Una solución de 3% de almidón soluble (1 ml) es incubada a 40°C con la solución de la enzima (0.5ml) a pH de 6 a 5. De cuando en cuando, tres gotas de la solución son mezcladas con una gota de una mezcla de I₂-KI (0.1N de yodo y 0.1M de yoduro de potasio). Una gota de la mezcla es colocada en un portaobjetos bajo el microscopio y durante su evaporación el resultado se evalúa visualmente. En la primera fase de la acción enzimática (el color del yodo es azul-violáceo), los pequeños cristales hexagonales del complejo ciclodextrina-yodo aparecen en los bordes de la gota evaporada. Al punto final de la reacción (con color del yodo café-violáceo), aparecen agujas grandes cristalinas en los bordes de la gota evaporada.

La unidad Tilden-Hudson de actividad queda definida como la cantidad de enzima que transforma un mililitro de solución de almidón al 3% y 40°C en 30min hasta el punto final antes descrito.

Cuando la cantidad de α -amilasa es pequeña se puede utilizar el método Kitahata. A una alícuota de 0.5ml de una solución que contiene la enzima se le adiciona 4.5ml de solución sustrato (0.55% de almidón soluble en 0.05M de amortiguador de acetato a pH = 5.5), y se incuba a 40°C por 10 minutos. Una muestra de 0.5ml de esta mezcla se adiciona a 4.0ml de 0.01M de yodo y 0.25M de KI, diluido con 20ml de agua y se mide a 660nm.

Una unidad Kitahata de actividad de enzima (Kitahata,1974)* produce un incremento de 1% de la transmisión de luz por minuto a 40°C.

Ciclodextrina glucosiltransferasa (CGT) Inmovilizada.

El uso de enzima CGT inmovilizada (es decir que esta soportada en una fase diferente) obedece a la necesidad de un mayor volumen de producción. Usando el producto inmovilizado, la misma enzima puede ser utilizada en varios ciclos de conversión, y se puede lograr la conversión operada por lotes o de modo continuo.

La enzima CGT cruda de la *alkalophilic bacillus no. 38-2* es primero tratada con ácido succínico (cuidadosamente, para que no precipite), y adsorbida en copolímero de vinilpiridina. La actividad obtenida es alrededor de 26%, el pH óptimo cambia de 4.5-5.0 a 5.5-6.0 y la temperatura óptima cambia de 50°C a 55°C.(Horikoshi,1982)* (Nakamura,1977)* esta enzima CGT inmovilizada convierte el almidón en ciclodextrina sin una pérdida significativa de actividad cuando es utilizada cuatro veces en una operación del tipo batch o por lotes. Cuando es utilizada bajo condiciones continuas por alrededor de 2 semanas,

utilizando un sistema de columnas a 55°C y pH 8.0, se encuentra que el 63% del almidón (en una solución al 4%) ha sido convertido a ciclodextrina. (Kato,1984)'

La enzima CGT de la *b. macerans* es activada por carbodüimida en una solución acuosa, y es inmovilizada en celulosa o derivados de dextrano: en ácido acrílico o en copolímeros de acrilamida. (Boross,1984)' La actividad de la enzima inmovilizada en celulosa es 26.5 unidades Kitahata (gramo de masa seca)⁻¹; la enzima inmovilizada en poliacrilamida alcanza las 230-450 unidades Kitahata (gramos de masa seca)⁻¹. La inmovilización cambia el pH óptimo de 5.9 a 5.5. El intervalo de temperatura óptimo es más bien amplio, entre 40 y 60°C, donde la enzima soluble tiene una relativa actividad pico alrededor de 60°C. La vida media se mejora notablemente en todos los valores de pH y temperaturas. Por ejemplo, la vida media de la enzima soluble a 70°C (pH óptimo 5.9) es sólo 1.0min , mientras que para la enzima inmovilizada es de 24.3min (pH óptimo 5.5) (Ivony,1983.a)' (Ivony,1983.b)'

La enzima CGT de la *bacillus circulans* es inmovilizada por absorción en almidón degradado o en componentes del almidón degradado (amilosa y amilopectina). Disolviendo el almidón o sus componentes en agua forman un producto insoluble en agua fría. Este proceso puede ser acelerado por la adición de sales o por congelamiento. El almidón degradado tiene una superficie específica grande, y una capacidad alta de adsorción, por consiguiente será mejor que los almidones granulares al unirse con la enzima (CGT).(Hoske,1981)' Adicionando tal enzima inmovilizada insoluble en agua fría al almidón y calentándolo a 50-60°C (Hoske,1981)', el almidón degradado puede disolverse y la enzima unida es liberada. Este método de enzima "cuasi-inmovilizada" no puede ser utilizada repetidamente o en columnas de conversión.

Producción de ciclodextrinas.

La preparación de ciclodextrina comprende las siguientes fases:

- 1) El cultivo de microorganismos que producen la enzima ciclodextrina glucosiltransferasa.
- 2) Separación de la enzima del licor, su concentración y purificación.
- 3) Conversión enzimática del almidón prehidrolizado a una mezcla de dextrinas cíclicas y acíclicas.
- 4) Separación de ciclodextrina de la mezcla de reacción, su purificación y cristalización.

Muchos artículos y patentes se han dedicado a las diferentes fases de producción de las ciclodextrinas.

Producción de ciclodextrinas. (Chen,1984)* (Li,1984)* (Nakamura,1982)* (Nakamura,1984)* (Nihon,1980)* (Yagi,1980)* (Yamamoto,1981)*

Producción de β -ciclodextrina. (Chen,1984)* (Horikoshi,1979)* (Horikoshi,1982)* (Kiangsu,1980)* (Yang,1984.a)* (Yang,1984.b)*

Producción de α -ciclodextrina. (Kobayashi,1981)* (Kobayashi,1983)* (Yamamoto,1981)*

Producción de γ -ciclodextrina. (Bender,1983)* (Horikoshi,1982)*

Para métodos de separación de ciclodextrinas se tienen varias monografías. (French,1957)*

Las anotaciones importantes para la preparación de ciclodextrinas por las patentes recientes se resumen así:

1.- Las concentraciones altas de almidón resultan en costos bajos de operación pero la producción de ciclodextrina es baja. La concentración óptima de almidón (alrededor de 30%) representa por consiguiente el compromiso de varios factores (el manejo de la concentración y viscosidad de la mezcla reactiva).

2.- Trabajando con concentraciones altas de almidón la viscosidad debe ser reducida ya sea por la hidrólisis parcial (con α -amilasas, con una alícuota de enzima CGT o con ácidos), o con la desintegración mecánica.

3.- La enzima CGT produce todas la ciclodextrinas principales (y cantidades insignificantes de dextrinas). Esta proporción depende del tiempo de conversión, aplicado a la enzima, y puede ser fuertemente influenciado por las condiciones de reacción, especialmente por la adición de complejantes que al asociarse con la ciclodextrina la separan de la mezcla reactiva.

4.- Cuando no hay presentes agentes complejantes orgánicos, se forma una mezcla de ciclodextrinas, y el rendimiento de ciclodextrinas cristalinas es bajo; (menos del 20% basado en el almidón) en condiciones típicas industriales, por ejemplo a alta concentración de almidón. Un problema adicional es la gran cantidad de productos alternativos, que contienen una cantidad significativa de ciclodextrinas no cristalizables.

5.- Como se origina una mezcla de varias ciclodextrinas la producción debe estar seguida de los procesos de separación para obtener los productos puros, sin embargo esto puede ser no económico a escala industrial.

6.- Una conversión controlada de ciclodextrinas para obtener una en específico requiere del uso de complejantes.

7.- La conversión controlada para producir exclusivamente una ciclodextrina requiere de un análisis cuidadoso y se debe controlar el contenido residual. Los niveles de complejante en la ciclodextrina deben estar por debajo de los límites permitidos.

8.- La aplicación de la enzima desramificadora (pululanasa) mejora la producción de ciclodextrinas por 4-6%. (Kitahata,1978) Los enlaces α -1,6 de la amilopectina ramificada pueden bloquear la acción de la CGT, estas uniones pueden ser divididas por la pululanasa.

9.- La cantidad combinada de glucosa y maltosa presente en la mezcla de reacción no debe exceder el 5% del almidón. Mientras el total de la glucosa y maltosa en la mezcla de conversión permanezca por debajo de este nivel, la producción de ciclodextrina será dependiente de otros factores y los rendimientos van del 30 al 70%. Cuando el almidón contiene más de 20% de glucosa y maltosa, el rendimiento de ciclodextrina cae hasta 15% (Suzuki,1975)*.

La prehidrólisis del almidón.

Cuando se usa almidón sin modificaciones como sustrato, sólo se pueden aplicar concentraciones por debajo de 5%. Arriba de ése límite, la degradación del almidón produce un precipitado insoluble, que afecta considerablemente la producción de ciclodextrinas. Por medio de una prehidrólisis, la solubilidad del almidón puede ser mejorada y su viscosidad disminuida. La producción de ciclodextrina presenta una dependencia grande del grado de prehidrólisis. La hidrólisis excesiva tiene un efecto adverso en el producto. Para el almidón prehidrolizado a D.E.=10 pueden ser preparadas fácilmente soluciones de concentración 450 g/L; con almidón hidrolizado a D.E.=2 las soluciones sólo alcanzan la concentración 200 g/L. Para una solución 11% (w/w) de almidón teniendo D.E.=5 se puede obtener ciclodextrina al 58% de rendimiento después de 4 días y 34°C en presencia de tricloroetileno. Bajo las mismas condiciones una solución de 35% (w/w) da solamente 35% de producto (Suzuki, 1975)*.

Un almidón hidrolizado de D.E.=1 y concentración 340 g/L da un rendimiento de ciclodextrina de 45%, pero si la D.E. es superior a 12, el rendimiento decae hasta 17% (Armbruster,1970)*.

* El valor de dextrosa equivalente (D.E.) es el contenido de azúcares reductoras expresados como dextrosa y calculados como un porcentaje de sólidos en base seca. Se mide por una modificación del procedimiento reductor de azúcar de Lane-Eayon. El grado de conversión y el de polimerización de estos ingredientes se mide por este parámetro.

Para soluciones de almidón que exceden el 8% de contenido de sustancia seca, se pueden obtener rendimientos aceptables de ciclodextrinas sólo si la viscosidad original de la solución se disminuye a menos de 4000cP a 70°C(Yano,1971)*.

Control de la proporción de la α -, β -, γ -ciclodextrina.

No se conoce una enzima CGT específica para producir α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina. La enzima CGT de la *bacillus macerans* y la *kleibseilla pneumoniae* producen en primera instancia α -ciclodextrina, mientras que la *alkalophilic bacterium no. 38-2* produce principalmente β -ciclodextrina al menos en las primeras horas de la conversión.

En 1942 McClenchan et al,(McClenchan,1942)* señalaron que la proporción de productos puede ser influenciado por la elección de condiciones de conversión. Cramer y Steinle (Cramer,1955)* observaron que con la adición de tolueno a la mezcla de conversión, el producto de β -ciclodextrina se incrementaba continuamente. En contraste la producción de α -ciclodextrina, después de alcanzar brevemente un máximo, decrece rápidamente. Sin la adición de tolueno el producto principal es α -ciclodextrina acompañado de cantidades menores de β -ciclodextrina.

Con la enzima CGT de la *bacillus macerans*, Suzuki et al (Suzuki,1975)* lograron en presencia de tricloroetileno, producir 51.2% de β -ciclodextrina con sólo trazas de α -ciclodextrina. En presencia de 1-decanol, la conversión da un 35.9% de α -ciclodextrina y 3.1% de β -ciclodextrina.

Bajo condiciones industriales, en presencia de tolueno, la conversión de almidón de maíz resulta en alrededor de 49% β - y 1% α -ciclodextrina. Después de separar la β -ciclodextrina cristalina (con un rendimiento global de alrededor de 33%) da un producto con pureza de 99.7% en peso seco, y no se encuentra α -ciclodextrina. El grado global de conversión depende de la cantidad de enzima

adicionada. Esto es debido a la inactivación progresiva de la enzima durante la conversión, por ejemplo, la ciclodextrina producida en una mezcla de conversión conteniendo 400 g/L de almidón con D.E.=10.2, después de ser mantenido a 45°C por 90h muestra dependencia con la concentración de la enzima, con los valores mostrados en la tabla II-4.

Tabla II-4 Relación de inactivación con respecto a la cantidad de la enzima *CGT kleibseilla pneumoniae*

Concentración de enzima. Unidades de enzima/gramo de almidón.	Producción de Porcentual (%)	de β -ciclodextrina.
15		23.7%
45		53.1%
90		56.2%

Estos valores pueden ser mejorados por la extensión del tiempo de reacción.

Tecnología de conversión para la β -ciclodextrina.

Se aplican dos métodos a escala industrial

La conversión sin control, (sin un complejante) con sacarificación* del almidón sin convertir (por efecto de la glucoamilasa).

La conversión controlada (utilizando tolueno como complejante) (Horikoshi,1979)* (Horikoshi,1982)*

Un proceso típico sin control (utilizado en Japón) es el siguiente:

Una suspensión de almidón de papa (15%) conteniendo 10mM de CaCl_2 es licuado por la enzima CGT del organismo *alkalophilic no.38-2* a 85-90°C y pH=

8.5. Este es enfriado a 60-65°C, se ajusta el pH a 8.5 con $\text{Ca}(\text{OH})_2$ y se adiciona la enzima (CGT).

La conversión es llevada a cabo a 60°C con agitación continua por 30h, después la enzima es inactivada por calentamiento a 100-120°C. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 5.5-5.7, y se adiciona α -amilasa para hidrolizar el almidón que no fue convertido en ciclodextrina.

La mezcla de reacción es decolorada con carbón activado y es filtrada. Pasando el filtrado por una resina de intercambio de iones, entonces se concentra alrededor de 60% (w/v) bajo presión reducida, permitiendo la cristalización por inoculación realizada por medio de enfriamiento. La β -ciclodextrina cruda y cristalina es separada por una centrifuga de tipo canasta y es lavada con una pequeña cantidad de agua.

La recristalización por métodos convencionales con agua produce entre 18-24%, el filtrado contiene glucosa, maltosa, oligosacáridos y alrededor de 20% de α -, β - y γ -ciclodextrina (basado en peso seco) (Szejtli,1991)*.

Un proceso del tipo controlado (utilizado en Hungría) es el siguiente (Vacaliu,1979)*:

El pH de una solución de almidón de maíz al 33% es ajustado a 6.2, por la adición de una solución de HCl al 10%, posteriormente se ajusta a pH 7.2 con $\text{Ca}(\text{OH})_2$ en suspensión al 10%. La enzima α -amilasa de la *bacillus subtilis* es adicionada al almidón. Calentando la suspensión por 10min a 80°C se logra la hidrólisis parcial, seguida por calentamiento a 120°C con vapor vivo por 30min. Durante este tratamiento el almidón es completamente disuelto y la α -amilasa es inactivada. La viscosidad óptima es de 120cP a 300cP, y con un enfriamiento a 50°C, se adiciona la enzima CGT a 50 unidades T-H /ml. Después de 30min y un

* conversión en azúcar de pocas unidades de glucopiranosas.

enfriado posterior a 45°C, se adiciona tolueno 5% (v/v), y la conversión continúa durante 105h bajo agitación vigorosa. Se forma un complejo β -ciclodextrina-tolueno que es separado del almidón sin convertir (dextrinas acíclicas) por filtración. El tolueno del filtrado es recuperado por destilación y es reutilizado.

La mezcla de almidón y dextrinas acíclicas, sin tolueno, es utilizada como fuente de carbohidratos para varios procesos de fermentación (alcohol o antibióticos). El complejo insoluble en agua de β -ciclodextrina-tolueno es lavado y suspendido con agua, y el complejo es descompuesto por calentamiento. El tolueno es removido con destilación por arrastre de vapor y la solución de β -ciclodextrina es concentrada por destilación al vacío, mezclada con carbón activado, filtrada y se le deja para cristalizar. La pureza de la β -ciclodextrina es de 99.7% (basada en peso seco) y el rendimiento es alrededor de 33% del almidón de maíz (Szejtli,1991)*.

Producción de α -ciclodextrina.

El aislamiento de la α -ciclodextrina de la mezcla de reacción de un proceso sin control, por precipitación selectiva o por cromatografía, es demasiado caro para la producción industrial. La concentración al equilibrio de α -ciclodextrina es relativamente baja, bajo condiciones normales industriales de la conversión enzimática del almidón de papa. La concentración asequible de α -ciclodextrina es inferior a 13.5 g/L, la cual es menor a un décimo de la solubilidad a 25°C. Una producción económicamente viable es concebible sólo por una conversión controlada, aplicando un agente complejante apropiado. En presencia de ácido butírico o sus sales, la producción de α -ciclodextrina es mejorada (Hashimoto,1985)*. El 1-decanol se propone como el agente complejante más apropiado para la α -ciclodextrina, puesto que es esencialmente insoluble en agua

y puede ser separado por destilación por arrastre vapor y además es permitido como aditivo de alimentos hasta 5 ppm. La solubilidad de la α -ciclodextrina en una solución acuosa saturada de 1-decanol a 40°C es sólo 6.5mg/ml (Flaschel,1984). El equilibrio del sistema de la reacción puede ser desplazado hacia α -ciclodextrina.

La recuperación es fácil puesto que, cuando se usa el 1-decanol, el producto es obtenido la forma cristalina. El rendimiento global es alrededor de 50% y es independiente de la calidad del almidón utilizado. Incrementando la concentración del 1-decanol se puede incrementar la velocidad de reacción. La cantidad producida de β - y γ -ciclodextrina es mínima.

Una mezcla de metil etil cetona y un detergente aniónico (Seres,1983) es también apropiada como agente que controla la conversión. La α -ciclodextrina permanece en la solución, y después el almidón no convertido es hidrolizado por la α -amilasa, y se precipita con ciclohexano. El rendimiento global de α -ciclodextrina es de 20-25% basado en el almidón (Szejtli,1991).

Producción de γ -ciclodextrina.

La γ -ciclodextrina es preparada por ambos métodos de conversión: controlados y no controlados. La composición de sólidos del licor madre en la producción sin control de ciclodextrinas esta mostrada en la tabla II-5.

Tabla II- 5 Distribución de productos de conversión (principalmente γ -ciclodextrina).

Sustancia producto.	Concentración porcentual (%)
γ -ciclodextrina.	8%
β -ciclodextrina.	7%
α -ciclodextrina.	3%
Glucosa, maltosa y otros maltosacáridos.	80%

Este licor madre tiene que ser convenientemente diluido y tratado con glucoamilasa para hidrolizar las dextrinas acíclicas. Después de inactivar la enzima con calor y enfriamiento, la solución es pasada por una columna de gel. La fracción eluida entre las dextrinas de masa molar alta y las fracciones de α -ciclodextrina y β -ciclodextrina contienen la γ -ciclodextrina. Ésta puede ser obtenida por cristalización, después de concentrar la solución a 40-45% de sustancia seca. De un total 750kg de sólidos totales secos, son obtenidos alrededor de 14kg de γ -ciclodextrina con una pureza de 98.5% (Horikoshi,1982)'.

Un mejor rendimiento puede ser obtenido cuando el almidón es prehidrolizado y se trata con enzima CGT en presencia de un complejante específico de la γ -ciclodextrina, por ejemplo metil etil cetona y α -naftol. Estos dos huéspedes forman un complejo estable con la γ -ciclodextrina. La γ -ciclodextrina insoluble es removida del licor de conversión por filtración y el complejo crudo es extraído con metanol para remover el α -naftol. El tratamiento con resinas de intercambio de iones y posteriormente con carbón activado, seguido de evaporación produce γ -ciclodextrina que posteriormente se cristaliza con agua con un rendimiento de 20% (basada en el almidón) (Seres,1983)'.

Un rendimiento de 18.7% de γ -ciclodextrina ha sido reportado (Bender,1983)' al tener como sustrato una solución de almidón de papa o maíz al 15%. La conversión fue hecha con la enzima CGT de la *Klebsiella pneumoniae*, en presencia de bromobenceno, acetato de sodio y cloruro de calcio, todo agitado a 40°C y pH =6.9 por 15-48h. El bromobenceno es removido por destilación.

En presencia de terpenoides tetra o pentacíclicos (por ejemplo la glyrrhizina) la producción de γ -ciclodextrina es mejorada (Sato,1985)'.

Criterios de pureza para productos industriales.

Las ciclodextrinas producidas industrialmente son manufacturadas con fines farmacéuticos y alimenticios, por tanto su criterio de pureza es estricto (Szejtli,1991)'.

La presencia de otras ciclodextrinas en un producto es tolerada, así como de dextrinas acíclicas, ambos tipos pueden ser detectados por HPLC (Cromatografía líquida de alto desempeño), el contenido de agua puede ser determinado por secado a condiciones de vacío, por una titulación Carl-Fisher, o bien una cromatografía GLC (Cromatografía fase gas - líquido). La humedad puede ser determinada por el secado, que es generalmente 0.1 a 0.3% más bajo que el determinado por la GLC. Szejtli,1991)'

Los residuos de disolventes orgánicos que son utilizados en la conversión enzimática del almidón hacia ciclodextrinas pueden ser determinados por HPLC (Cromatografía líquida de alto desempeño) o GLC (Cromatografía fase gas - líquido). El contenido de iones de metal es determinado por la ceniza de la ciclodextrinas incineradas.

Un criterio posible de pureza de la ciclodextrina es el índice de refracción de la solución acuosa saturada; el n_D^{20} para una ciclodextrina saturada en solución es de 1.33506 (Geloksz,1983)' (Uemura,1979)'.

La solución acuosa al 1% tiene que ser clara, incolora y su pH alrededor de 7 (Wiedenhof,1967)'. La pureza microbiológica es muy importante: el conteo de gérmenes debe ser menor a 1000 g⁻¹, las esporas de hongos menos de 100 g⁻¹ y los organismos patogénicos no deben estar presentes.

Referencias.

Armbruster,F.C.(Corn Product);*U.S. patent 3,541,077;1970.*

Bender,H.;*Carbohydr. Res.*;1980;78,147.

- Bender, H.; *Carbohydr. Res.*; 1983; 124, 225.
- Bender, H.; *Carbohydr. Res.*; 1985; 135, 291.
- Boross, L.; Darócza, I.; Ivony, K.; Seres, G.; Szajáni, B.; Szejtli, J.; *Ger. Offen. DE 3,330,571*; 1984. (CA 101:8469)
- Chen, Y.; Yu, J.; *Shipin Yu Fujiao Gongye*; 1984; 61 (C.A. 102:94288).
- Cramer, F.B.; Steinle, D.; *Justus Leibigs Ann. Chem.*; 1955; 595, 81. (C.A. 92:36509)
- Dan, J.; Wang, S.; Xu, J.; Xu, C.; *Weisbengwu Xuebao*; 1983; 24, 80. (C.A. 101:21986)
- Flaschel, E.; Landert, J.P.; Renken, A.; *Ann. N. Y. Acad. Sci.*; 1984; 434, 70.
- French, D.; *Adv. Carbohydrate Chem.*; 1957; 12, 189.
- García, M.; Quintero, R.; López-Munguía, A.; Limusa, México; *Biocología alimentaria*; 1999;
- Geloksi, A.; Fonagy, A.; Szejtli, J.; *Starch*; 1983; 35, 320. (C.A. 99:160252);
- Hashimoto, T.; Hara, K.; Kuwabara, N.; Mikuni, K.; Ishigami, H.; Kainuma, K.; Kobayashi, S.; *Jpn. Kokai*; 85, 188, 08 8; 1985. (C.A. 104:49874)
- Horikoshi, K.; Akiba, T.; *Alkalophilic Microorganism*; 1982; Japan Sci. Soc. Press., Tokio and Springer, Berlin..
- Horikoshi, K.; Nakamura, N.; Matsuzawa, M.; Yamamoto, M.; *Proc. 1st. Int. Symp. Cyclodextrins*; 1982; Ed. J. Szejtli, Reidel, Dordrecht p. 25. (CA 98:3490)
- Horikoshi, K.; *Process Biochem.*; 1979; 14, 26.
- Hoske, H.; Kaper, F.S.; Wijpkema, J. T.; *Netherlands Appl. N.L.* 1981; 81, 04, 410. (C.A. 99:20925)
- Ivony, K.; Szajáni, B.; Seres, G.; *J. Appl. Biochem.*; 1983. a; 5, 158.
- Ivony, K.; Szajáni, B.; Seres, G.; *Magyar Kémiai Folyóirat Budapest*; 1983. b; 89, 313. (C.A. 99:172001)
- Kato, T.; Horikoshi, K.; *Biotechnol. Bioeng.*; 1984; 26, 595.
- Kiangsu, Inst. of Food Ferment.; *Shih Pin Fa Hsiao Kung Yeh 1*; 1980. (CA 95:130942)
- Kitahata, S.; *Denpun Kagaku*; 1982. a; 29, 7. (C.A. 96:138639) (C.A. 96:138640)
- Kitahata, S.; *Kagaku to Kogyo*; 1982. b; 54, 127, 174. (C.A. 97:2576) (C.A. 97:35249) (C.A. 97:211267)
- Kitahata, S.; Okada, S.; Fukui, T.; *Agr. Biol. Chem.*; 1978; 42, 2369. (C.A. 90:82868) (C.A. 92:36662)
- Kitahata, S.; Tsuyama, N.; Okada, S.; *Agr. Biol. Chem.*; 1974; 38, 387.
- Kobayashi, S.; Kainuma, K.; French, D.; *Denpun Kagaku*; 1983; 30, 231. (C.A. 99:49495)
- Kobayashi, S.; Kainuma, K.; *Denpun Kagaku*; 1981; 28, 132. (C.A. 95:78530)
- Lane, A.G.; Pirt, S.J.; *J. Appl. Chem. Biotechnol.*; 1971; 21, 330.
- László, E.; Bánky, B.; Szejtli, J.; Seres, G.; *Hung. Pat. 17916*; 1977. (C.A. 93:127987)
- László, E.; Bánky, B.; Szejtli, J.; *Starch*; 1979; 33, 281. (C.A. 92:36509)
- László, E.; Bánky, B.; Szejtli, J.; *Starch*; 1980; 32, 27. (C.A. 92:107083)
- Li, M.; *Huaxe E.*; 1984; 25, 106. (C.A. 101:108852)
- Liggett, R.W. Mussulman, W.C.; *U.S. Pat. 2,494,514*; 1950. (C.A. 44:2084)
- McClenehan, W.S.; Tilden, E.B.; Hudson, C.S.; *J. Chem. Soc.*; 1942; 64, 2139.

- Miyahima, K.; Sewada, M.; Nakagaki, M.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*; 1983; 56, 3556.
- Molina, E.; *Industria alimentaria*. "¿conoce el potencial de las maltodextrinas en el desarrollo de nuevos productos.?" 1999; 12-13.
- Nakamura, N.; Horikoshi, K.; *Agri. Biol. Chem.*; 1976; 41, 753, 965, 1647.
- Nakamura, N.; Horikoshi, K.; *Biotechnol. Bioeng.*; 1977; 19, 87.
- Nakamura, N.; Horikoshi, K.; *Kagaku Keizai*; 1982; 29, 65. (C.A. 98:177423)
- Nakamura, N.; *Kagaku Kogyo*; 1984; 35, 627. (C.A. 102:47644)
- Nihon, Shokuhin Kako Co.; *Ger Offen.* 3,020,614.; 1980.
- Nomoto, M.; *Drugs of the future*; 1984; 9, 577.
- Okada, S.; Kitahata, S.; *US. Pat.* 3,888,738; 1975. (C.A. 83:55293) (C.A. 82:71610)
- Otagari, M.; Imai, T.; Uekama, K.; *J. Pharmacobio-Dyn.*; 1982; 5, 1027 (C.A. 98:149502.)
- Pirt, S. J.; Lane, A. G.; Bond, R.; *German Offen.* 2,361,878 *Britt. Appl* 57,697/72; 1974. (C.A. 81:103255)
- Russel, N. J.; Goold, G. W.; *Food-Preservatives*; 1991; Edit Blackie & Son L.T.D., New York..
- Sato, M.; Yagi, Y.; Nagano, H.; Ishikura, T.; (Sanraku Co.) *Jpn. Kokai* 885,227,693; 1985. (C.A. 102:200033)
- Seres, G.; Jaray, M.; Piokovic, S.; Szigerváry-Gabányi, M.; Szejtli, J.; *Hung. Pat. Appl* 4406/83; 1983.
- Shiohaka, M.; *German Offen.* 2,447,132; 1975. (C.A. 83:4142)
- Southgate, D. A. T.; *Determination of food carbohydrates*; 1991; Elsevier Applied Science, Elsevier science Publishers.
- Stavn, A.; Granum, P. E.; *Carbohydr. Res.*; 1979; 75, 243.
- Suzuki, S.; Iwasaki, H.; Kamimoto, F.; *Jpn. Kokai* 75,89,306; 1975.
- Szejtli, J.; *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes*; 1982; Akadémiai, Kiado, Budapest..
- Szejtli, J.; *Cyclodextrin Technology*; 1991; Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, The Netherlands..
- Tilden, E. B.; Hudson, C. S.; *J. Bacteriol.*; 1942; 43, 527.
- Uemura, T.; Moro, T.; Komiyama, J.; Iijima, T.; *Macromolecules*; 1979; 12, 737.
- Vacaliu, H.; Miskolczi-Torok, N.; Szejtli, J.; Jaray, M.; Seres, G.; *Hung. Patent* 16,098; 1979;. (C.A. 91:91923);
- Villiers, A.; *Compt. Rend.*; 1891; 112, 536.
- Wiedenhof, N.; Lammers, J. N. J.; *Carbohydr. Res.*; 1967; 4, 318.
- Yagi, Y.; Kouno, K.; Inui, T. (Sanraku-Ocean Co.); *Eur. Pat. Appl* 17,242; 1980. (C.A. 94:45606)
- Yamamoto, M.; Horikoshi, K.; *Starb*; 1981; 33, 244420. (C.A. 95:151046)
- Yang, C. P.; Huan, C. P.; *Ta-tung Hsub Pao*; 1984. a; 14, 95. (CA 102:205685)
- Yang, C. P.; Lei, G. D.; *Tatung Hsueh Pao*; 1984. b; 14, 85. (CA 102:205684)
- Yano, S. Miyakuchi, T.; Hittaka, H.; Sawatta, M.; *Jpn. Kokai* 71,09,244,71,02,380; 1971. (C.A. 75:118539)

III. Usos y aplicaciones de las ciclodextrinas en la industria.

Las aplicaciones industriales de las ciclodextrinas derivan de los beneficios obtenidos debido a la formación de complejos. Algunos de estos beneficios se encuentran en la alteración de la solubilidad del huésped, la estabilización del huésped con respecto a la luz, al calor y a la oxidación, el enmascaramiento de propiedades no deseadas y la reducción de la volatilidad.

La solubilidad de un compuesto puede incrementarse o disminuirse mediante la formación de un complejo con una ciclodextrina. En el complejo, el huésped se encuentra rodeado por la molécula de la ciclodextrina. Los grupos hidrofóbicos del huésped interactúan con la cavidad hidrofóbica de la ciclodextrina, mientras que la parte externa de la ciclodextrina interactúa con el disolvente, esto determina la solubilidad del complejo y no así la porción del huésped que se encuentra dentro de la cavidad de la ciclodextrina.

En muchos casos, es necesario modificar la parte exterior de la ciclodextrina con la finalidad de mejorar el resultado deseado. Cuando se modifica una ciclodextrina introduciendo un grupo polar, como puede ser un grupo hidroxilo, un grupo amino o uno carboximilo, la solubilidad de la ciclodextrina en agua llega a aumentar hasta en un 60%. La introducción de grupos hexilo o acetilo disminuyen poco la solubilidad de la ciclodextrina en agua, pero la incrementan bastante en disolventes orgánicos. La porción de la molécula huésped que queda expuesta al disolvente afecta la solubilidad del complejo en el mismo.

Industria alimentaria.

Los polímeros de β -ciclodextrina son utilizados en jugos de vegetales y frutas para remover compuestos fenólicos que producen oscurecimiento debido a la acción de la enzima polifenol oxidasa (Hicks, 1996)*. La enzima no puede actuar sobre el compuesto porque éste se encuentra protegido en la cavidad de la ciclodextrina. Estos polímeros también han sido utilizados en el tratamiento de

jugos cítricos para remover los componentes amargos del naranjeno y limoneno. Los análisis organolépticos y químicos muestran que ni los nutrientes ni el sabor son removidos del jugo (Shaw, 1983)*. La β -ciclodextrina también previene el obscurecimiento, sin embargo tiene la desventaja de que permanece soluble en el jugo (Seib, 1996)*. También son utilizadas en el recubrimiento de latas para eliminar el sabor rancio producido por aldehídos y cetonas (Bobo, 1993)*.

La hesperidina se encuentra en el jugo de naranja y le da un aspecto turbio indeseable al jugo enlatado. La adición de β -ciclodextrina solubiliza la hesperidina por lo cual el jugo se torna claro (Konno, 1986)*.

Las ciclodextrinas son utilizadas para remover sustancias indeseables en los alimentos, tal es el caso de la remoción del colesterol de huevos y grasas animales (Couregelongue, 1989)*; (Cully, 1994)*; (Rouderbourg, 1993)*; (Shieh, 1994.)* Los complejos formados por la ciclodextrina y el colesterol son insolubles en agua y también en grasas, de tal manera que la separación se puede hacer por filtración o por centrifugación. De esta manera se logra separar aproximadamente un 80% del colesterol. El complejo separado se suspende en agua y se calienta, esto lo desestabiliza separándose el colesterol de la ciclodextrina. El colesterol se puede usar en otros procesos y la ciclodextrina se puede reutilizar en el proceso de remoción del colesterol.

Se pueden reducir los efectos tóxicos de los insecticidas mediante su complejación con ciclodextrinas lo cual aumenta también su solubilidad y su actividad.

El metoxipropano-1,2-diol es un saborizante artificial utilizado en la goma de mascar Si se utiliza en complejo con ciclodextrina, el saborizante es liberado con

* sometido al juicio de los sentidos.

la misma velocidad en que es masticado y el impacto del sabor se hace más intenso (Patel, 1992)*.

Las grasas insaturadas, tales como los aceites de pescado y vegetales, contienen ácidos grasos insaturados que se oxidan fácilmente, dando por resultado un olor y un sabor desagradables, esta oxidación puede ser evitada mediante la complejación con ciclodextrinas (Bruzzese, 1993)*.

Industria de cosméticos.

El ácido α -hidroxiglicólico es un emoliente⁷ e induce el desprendimiento de la piel, pero presenta el inconveniente de ser muy irritante. Si se utiliza un complejo con ciclodextrinas, la liberación del emoliente se hace más prolongada y su acción exfoliadora⁸ es más eficaz. (Hedges, 1996)*

Los tintes para cabello formulados con ciclodextrinas mantienen sus propiedades después de 6 meses de almacenaje, proporcionando color firme, rico y duradero. También son usadas en preparaciones para el cuidado del cabello para reducir la volatilidad de los mercaptanos malolientes (Iwao, 1987)*.

Las ciclodextrinas son usadas también en forma de polvo fino en toallas sanitarias, pañales, pañuelos desechables y toallas de papel (Trinh, 1994)*

Industria textil.

Las ciclodextrinas son utilizadas en la industria textil en la tintura de telas. La adición de ciclodextrinas a las tintas, hace que una mayor cantidad de tinta permanezca en la tela y una menor cantidad se vaya a las aguas residuales. La tosil- β -ciclodextrina es utilizada en la industria textil para incrementar la intensidad de las tintas fluorescentes en las fibras de poliéster (Hedges, 1998.)*.

* Ablandativo, que ablanda la piel.

* Capacidad de dividir en láminas.

Química Ambiental.

La hidroxipropil- β -ciclodextrina es utilizada para remover contaminantes orgánicos de los suelos, tales como el pireno, triclorobifenilo y fenantreno, por medio de su complejación. (Brusseau, 1994)*.

Cuando se desea remover simultáneamente sales y contaminantes orgánicos es más conveniente usar la carboximetil- β -ciclodextrina dado que la presencia de grupos aniónicos en este derivado también permite la remoción de iones calcio y cadmio. (Wang, 1995)*

En el reciclaje de papel es necesario extraer las tintas, para lo cual se complejan con las ciclodextrinas (Nohr, 1995)*.

La β -ciclodextrina añadida al poliuretano incrementa su biodegradación. (Hedges, 1998)*

Fabricación de pinturas.

La viscosidad de las pinturas de base agua puede ser controlada con agentes espesantes complejados con ciclodextrinas (Lau, 1994)*, lo cual también reduce la formación de espuma en la aplicación de las pinturas.

Catálisis e inhibición de reacciones químicas.

Cuando un huésped es complejado con una ciclodextrina, una porción del huésped se encuentra dentro, y por tanto, no está disponible para entrar en contacto con otra molécula debido a que está confinado a la cavidad. Sin embargo, las porciones que se encuentran fuera de la cavidad sí permiten este contacto.

Debido a la presencia de los grupos hidroxilo u otros grupos sustituyentes, ya sea en el huésped o en la ciclodextrina, se presenta un impedimento estérico. La interacción de los grupos laterales de la molécula huésped con los grupos hidroxilo de la ciclodextrina o los otros sustituyentes, pueden también afectar la

reactividad del huésped. Dependiendo del grupo de la molécula huésped esto puede resultar en la catálisis o la inhibición de la reacción.

En muchas reacciones se obtienen mezclas de productos. La irradiación de la bencilfenilsulfona produce bifenilo, difenilmetano, dibencilo, ácido bencensulfónico u *O*-metildifenilsulfona. Cuando es irradiado el complejo de ciclodextrina y bencilfenilsulfona, se produce exclusivamente la *O*-metildifenil sulfona (Pitchumani,1995)*

El ácido 2,6-naftalendicarboxílico es un intermediario de polímeros de cristales líquidos para obtener mejores propiedades mecánicas y estabilidad térmica. Se sintetiza a partir del naftaleno en un proceso de cuatro etapas. Usando la β ciclodextrina como un catalizador se puede sintetizar en una sola etapa con un rendimiento¹ de 65% y 79% de selectividad² (Hirai,1995)*.

La polimerización del *p*-estirensulfonato es acelerada utilizando la γ -ciclodextrina, obteniendo polímeros de más alta masa molar (Yamoto,1993)*.

Las ciclodextrinas pueden ser utilizadas en reacciones de transferencia en la interfase. Los compuestos orgánicos que son insolubles en agua pueden ser complejados con ciclodextrinas para hacerlos solubles y de esta manera permitir que la reacción ocurra.

La eficiencia de la transferencia de masa en la oxidación de varias olefinas en presencia de per(2,6-di-*O*-metil)- β -ciclodextrina en un sistema de dos fases depende de los grupos sustituyentes en la olefina. La oxidación de los grupos terminales de las olefinas es más eficiente y los dobles enlaces que se encuentran dentro de la cavidad no están disponibles para la oxidación (Monflier,1996)*.

* Relación que compara a materia prima y el producto obtenido.

* Relación que compara la cantidad de producto deseado y el grueso de productos.

Otras aplicaciones industriales.

Un perfume puede ser encapsulado en una ciclodextrina, después ser desplazado mediante un mecanismo de equilibrio por el compuesto maloliente para de esta manera enmascarar el mal olor y liberar al perfume.(Trinh, 1997)*

Las ciclodextrinas se utilizan en el curtido de pieles para eliminar malos olores y para prevenir reacciones químicas de resinas de silano (Lentini,1996)*. En estas reacciones se utiliza un catalizador que puede ser encapsulado con la β -ciclodextrina y de esta manera las resinas se pueden conservar por más de 7 meses. Cuando se quiere iniciar la liberación del catalizador se calienta a 150° C (Lewis,1991) *

Las ciclodextrinas se pueden utilizar en microsensores químicos para detectar moléculas orgánicas aromáticas, poliaromáticas, halogenadas y con oxígeno, tal como los electrodos específicos.(Lee,1995)*

En la formulación de detergentes para lavanderías, las ciclodextrinas son utilizadas para liberar fragancias.(Hedges,1998)*

Referencias.

- Ammeral, R. N.;U. S. Patent 5,376,641;1994;. (C.A. 120:190191)
- Bobo,W.;U.S. Patent 5,177,129;1993. (C.A. 118:149579)
- Brusseau, M.L.; Wang X.; Hu, Q;Environ. Sci. Technol.;1994;28,952.
- Bruzzese, T.; Mazzi, G;U.S. Patent 5,189,149;1993;.[ARMP13]
- Couregelongue, J.; Maffrand, J. P.;;U.S. Patent 4,880,573;1989;.[ARMP14]
- Cully, J.; Vollbrecht, R. R.;U. S. Patent 3,342,663;1994;.[ARMP15]
- Goodman Gilman, A.;9ª Ed. McGraw-Hill Interamericana, México Janssen Biotech N. V. Literatura del producto.;Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.;1996;.
- Hedges,A.;Chem.Revs,1998,98,2035

- Hicks, K.V.; Haines R.M.; Tong, C.B.S.; Sapers, G.M; El-Atawy. Y.; Irwin, P.L.; J. Am. Chem Soc.; 1996;
- Hirai, S.Y.; Shirai, H.; Macromol. Rapid Commun.; 1995; 16, 697.
- Iwao, S.; Kuwana, H.; U.S Patent 4,547,365; 1987; [ARMP16]
- Kimura, M.; Kakogawa, H.; EP 0 709 099 A2; 1996; [ARMP17]
- Kono, A.; Misaki, M.; Toda, J.; Wada, T.; Yasamatsu, K.; Agric. Biol. Chem.; 1986; 46, 2203.
- Lau, W.; Shah, B.M.; U.S. Patent 5,371,209; 1994.; [ARMP18]
- Lee, D.; Swanson, B.I.; U.S. Patent 5,418,058; 1995; [ARMP19]
- Lentini, P.J.; Zecchino, J.R.; U.S. Patent 5,514,367; 1996; [ARMP20]
- Lewis L.N.; Sumpter, C.A.; Davis M.J.; Inorg. Organomet. Polym.; 1995; 5, 377.
- Lewis, L.N.; Sumpter, C.A.; U.S. Patent 5,025,073; 1991; (C.A. 115:160600).
- Mielcarek, J.; Pharmazie; 1996; 51, 477.
- Monflier, E.; Sebastien, S.; Blouette, E.; Barbaux, Y.; Martreaux, A.; J. Mol. Catal. A: Chem.; 1996; 109, 27.
- Nohr, R.S.; MacDonald, J.G.; McGinniss, V.D.; Whitmor, R.S.; W.O. 95/04955; 1995; (C.A. 123:156335).
- Ong J. K., Suderland, V.B.; Mc Donald, C.; J. Pharm. Pharmacol.; 1977; 499, 617.
- Patel, M. H.; Hvizdos, S. A.; U. S. Patent 5,165,943; 1992; [ARMP21]
- Pitchumani, K.; Velusamy, P.; Banu, H.S.; Srinivasan, C.; Tetrahedron Lett.; 1995; 36, 1149.
- Rouderbourg, H.; Dalemans, D.; Boubon, R.; U. S. Patent 5,232,724; 1993;.
- Scalco, N.; Brandl, N.; Beciervic-Lacan, M.; Phillipovic-Grcic, J.; Jalsenjak, I.; Eur. J. Pharm. Sci.; 1996; 4, 359.
- Seib, P.A.; J. Agric. Food. Chem.; 1996; 44, 2591.
- Shaw, P. E.; Wilson, C. W.; J. Food Sci.; 1983; 48, 643.
- Shieh, W.; Hedges, A.; U. S. Patent 5,371,209; 1994.; (C.A. 120:190191)

- Sukonen P.; Jarvinen, T Lehusaari, K.; Reunamisky, K.; Urtti,A.;Pharma. Res.;1995;12,529.
- Torres-Labandeira, J. J.; Blanco-Méndez, ; Vila-Jato;J. L. S. T. P. Pharma Sci.;1994;4, 235.
- Trinh, T.; Cappel,J.P.; Geis, P.A.; McCarty, M. L.; Pilosof. D.; Zwerdling,S.; Tordel H.,B.;U.S. Patent 5,593,670;1997;[ARMP22]
- Trinh,T.;Phann,D.;W.O. 94/22501;1994;. (C.A. 121:308431)
- Wang X.; Brusseau M.L.;Environ. Sci. Technol.;1995;
- Yamoto,Y.;Shiraki,S.;Gao,D.;J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2;1993;1119.

III.1 Industria farmacéutica.

La investigación médica moderna ha permitido comprender el mecanismo terapéutico mediante el cual una sustancia actúa a nivel molecular. Sin embargo, no es suficiente encontrar que la actividad de la sustancia resulte interesante desde el punto de vista terapéutico para convertirla en un fármaco útil, sino que también hay que evaluar la posibilidad de llevar esta molécula hasta la célula deseada.

Los fármacos prácticamente no son suministrados como sustancias puras. Son formulados como líquidos, semisólidos o sólidos. La intensidad y la duración de los efectos terapéuticos puede estar muy influida por la composición y la formulación. Los excipientes o bases pueden determinar la seguridad y eficacia de la terapia (Frömming,1992)'.

Los problemas como la solubilidad limitada o la inestabilidad pueden hacer imposible trasponer propiedades interesantes presentadas *in vitro* a situaciones *in vivo*. En muchos casos el procedimiento para vencer dichos problemas disminuye la eficacia, la seguridad y la simplicidad del fármaco. Se han usado varios métodos fisicoquímicos para mejorar la solubilidad acuosa e incrementar la estabilidad de los fármacos. En los años recientes, el encapsulamiento molecular ha sido usado exitosamente en muchos campos tecnológicos. En particular, la industria farmacéutica ha utilizado el encapsulamiento molecular para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos, para protegerlos de la descomposición y para enmascarar olores y sabores desagradables.

El propósito fundamental de los acarreadores de fármacos es entregarlos en el lugar adecuado de manera eficiente y precisa. Las ciclodextrinas son útiles para tales fines puesto que alteran algunas propiedades físicas, como la solubilidad, mediante la formación de complejos de inclusión. (Juliano, 1980)', (Buri, 1985)'

La ciclodextrina nativa más utilizada como excipiente es la β -ciclodextrina, debido al tamaño de su cavidad, sin embargo, uno de los problemas que presenta el uso de esta ciclodextrina es su pobre solubilidad en agua comparada con las solubilidades de la α -ciclodextrina y la γ -ciclodextrina como se vio en el capítulo I. Para vencer este problema, los derivados de la β -ciclodextrina con solubilidad mayor se utilizan más ampliamente como excipientes.

Características de las ciclodextrinas como acarreadores de fármacos.

Las ciclodextrinas tienen ciertas ventajas como acarreadores de fármacos:

1. Una estructura química bien definida, con varios lugares susceptibles de sustitución.
2. Los diferentes tamaños de las cavidades de la ciclodextrinas permiten diferentes espacios para albergar a huéspedes de diferente tamaño.
3. La toxicidad de las ciclodextrinas es relativamente baja, así como su actividad farmacológica.
4. Tienen cierta solubilidad en agua.
5. Proporcionan protección para los fármacos albergados en contra de la biodegradación.

Perfil fisicoquímico de las ciclodextrinas.

Solubilidad.

Las ciclodextrinas son relativamente solubles en agua. La diferencia en solubilidad de las diversas ciclodextrinas puede deberse a la agregación de las mismas, a su interacción con las moléculas de agua circundantes, y a su energía de malla en el estado sólido.

La solubilidad de la β -ciclodextrina en agua muestra una tendencia *normal* con respecto a la temperatura, es decir, su disolución es endotérmica y aumenta conforme aumenta la temperatura. Por otro lado la heptakis(2,6-di-O-metil)- β -ciclodextrina muestra una disolución exotérmica y un decremento de solubilidad con la temperatura debido a la deshidratación a altas temperaturas. (Frömmling, 1994)* (Uekama, 1998)*

Las solubilidades de la 6-O-maltosil- β -ciclodextrina y 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (Koizumi, 1986)*, (Yamamoto, 1989)* muestran una dependencia ligera de la temperatura, aspecto importante para el diseño de soluciones acuosas inyectables de ciclodextrinas esterilizadas mediante calor.

Para equilibrar la solubilidad en agua y la capacidad de complejación, se controla el grado de sustitución, recordando que la sustitución mayor involucra un impedimento estérico para la complejación, y una sustitución menor involucra el riesgo de hemólisis y baja solubilidad.

Las ciclodextrinas alquiladas, por ejemplo la heptakis(2,6-di-O-etil)- β -ciclodextrina y la heptakis(2,3,6-tri-O-etil)- β -ciclodextrina, se han utilizado como acarreadores de fármacos solubles en agua con el fin de que los descarguen de un modo lento.

En las ciclodextrinas aniónicas, los sustituyentes son sólo sales aniónicas, provenientes de ácidos con carbono o azufre, por ejemplo la sal de sodio de la 6-O-(carboximetil)- β -ciclodextrina tiene una solubilidad mayor a 20 g/dL en agua pero su solubilidad decae conforme el pH disminuye. (Müller, 1985)*

Estabilidad.

La unión glucosídica de las ciclodextrinas es bastante estable en solución alcalina, recordando que las uniones son destruidas hidrolíticamente por ácidos fuertes,

pero son más resistentes a la hidrólisis ácida comparadas con los azúcares lineales y la velocidad de ruptura del anillo. La velocidad de ruptura del anillo aumenta conforme el tamaño de la cavidad de la ciclodextrina y es acelerada cuando éste se encuentra distorsionado, por ejemplo, la estructura de la heptakis(2,3,6-tri-*O*-metil)- β -ciclodextrina que tiene tal conformación, es más susceptible a la hidrólisis ácida que la β -ciclodextrina y que la heptakis(2,6-di-*O*-metil)- β -ciclodextrina. La velocidad de apertura del anillo de la β -ciclodextrina disminuye cuando se encuentra un huésped albergado. Este comportamiento es aún más marcado con huéspedes que se ajustan mejor a la cavidad de la ciclodextrina.

La 6-*O*-maltosil- β -ciclodextrina es un buen sustrato para la glucoamilasa y pululanasa, es hidrolizada de manera lenta por la α -amilasa debido al impedimento estérico de los azúcares ramificados.

La sustitución de los grupos hidroxilo reduce la velocidad de la hidrólisis enzimática de las ciclodextrinas, mediante la disminución de la afinidad de las ciclodextrinas por las enzimas o bien disminuyendo la reactividad intrínseca de las enzimas.

Perfiles biológicos de las ciclodextrinas.

Bioadaptabilidad.

Para comprender el potencial de las ciclodextrinas en formulaciones farmacéuticas, sus perfiles biológicos y efectos tóxicos deben ser evaluados. El destino metabólico de las ciclodextrinas nativas administradas oralmente ha sido ampliamente investigado, lo cual permite documentar su baja toxicidad (Frömming, 1994)', sin embargo hay pocos estudios para las ciclodextrinas modificadas químicamente.

La nefrotoxicidad de la β -ciclodextrina se atribuye a la cristalización de la ciclodextrina excedente y su menor solubilidad, aunada a la formación de un complejo en el tejido renal. (Frank, 1976)¹.

Las inyecciones múltiples de β -ciclodextrina o heptakis(2,6-di-O-metil)- β -ciclodextrina hasta una dosis total de 900 mg·kg⁻¹ en las ratas y 1200 mg·kg⁻¹ en conejos aumentan el nitrógeno de la urea en la sangre, creatina, glutamato oxaloacetato transaminasa y glutamato piruvato transaminasa que indican el mal funcionamiento del riñón y del hígado.

De todos los azúcares sulfatados probados, las α -ciclodextrinas sulfatadas parecen ser los más seguros puesto que tiene la actividad linfoproliferativa² más baja y aparentemente no inhiben la transcriptasa reversa³ (Frömming, 1994)⁴.

La α -ciclodextrina sulfatada ha sido reportada como un potente inhibidor de virus VIH del SIDA por la marcada sinergia con la zidovudina⁵. (Frömming, 1992)⁶.

Se conocen ciclodextrinas que cambian la biconcavidad a monoconcavidad de los eritrocitos humanos, y a concentraciones más altas producen la lisis de los eritrocitos (Ohtani, 1989)⁷.

La diferencia en la actividad hemolítica de las ciclodextrinas ($\beta > \alpha > \gamma$) se atribuye a la solubilización diferencial de los componentes de la membrana celular por cada ciclodextrina. El proceso de solubilización ocurre sin que las ciclodextrinas entren a la membrana celular. Este mecanismo es diferente a la solubilización y lisis ocasionadas por detergente.

¹ Que contribuye a la proliferación de la sustancia de los vasos linfáticos, contiene leucocitos, corpúsculos de grasa

² es la enzima que permite la transcripción de ADN a partir de una plantilla de ARN

³ fármaco antivírico que inhibe la replicación del VIH.

Conducta de absorción.

Las ciclodextrinas son pobremente absorbidas por el tracto intestinal debido a su naturaleza hidrofílica y voluminosa.

El modo de absorción de las ciclodextrinas es probablemente pasivo (Irie, 1988)*, la mayoría de la dosis administrada oralmente se metaboliza por la flora intestinal. (Antenucci, 1984)*,

Mediante la administración rectal, la β -ciclodextrina y la heptakis(2,6-di-O-metil)- β -ciclodextrina son también pobremente absorbidas, puesto que se excreta en su mayoría a través de la orina en las 24 horas posteriores a su administración. (Arima, 1992)*

Mejoras en las propiedades de los fármacos por la complejación con ciclodextrinas.

Solubilización.

El aspecto más importante en la aplicación de las ciclodextrinas en la farmacia es el mejoramiento de la solubilidad de fármacos lipofílicos. Los comportamientos de solubilidad se clasifican mediante el análisis de las fases que se forman y a diferentes concentraciones (como se muestra en la Ilustración III.1-1) en dos tipos: el tipo A (cuando se forma un complejo soluble) o tipo B (cuando se forma un complejo con solubilidad finita.)

El tipo A puede ser clasificado en los subtipos A_L , A_P , A_N

- El tipo A_L es aquél en el cual la solubilidad del huésped aumenta linealmente con la concentración y es de estequiometría 1:1.
- El tipo A_P es aquél en el cual la solubilidad del huésped se desvía positivamente con la concentración; la estequiometría es superior a 1:1.

- El tipo A_N es aquél en el cual la solubilidad del huésped se desvía negativamente, la solubilidad del huésped involucra la interacción soluto-disolvente.

El tipo B puede ser clasificado en los subtipos B_S y B_I

- El tipo B_S presenta una solubilidad máxima y posteriormente la precipitación del complejo cristalino.
- El tipo B_I es el más representativo de los complejos insolubles en agua.

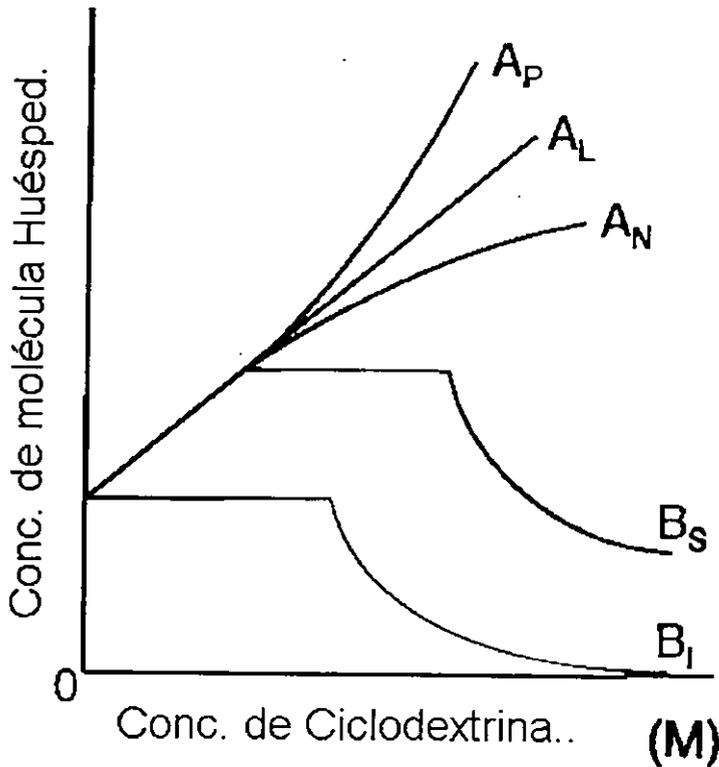


Ilustración III.1- 1 Diagrama de fases de solubilidad

Ciclodextrinas hidroxialquiladas.

La solubilidad de la hidrocortisona, la digitoxina y la indometacina, con la β -ciclodextrina presenta un comportamiento B_5 ya que los complejos cristalizan a concentraciones entre 1 y 2% w/v y, además, la β -ciclodextrina tiene una solubilidad limitada (2% w/v). Las ciclodextrinas hidroxialquiladas muestran, con estos mismos huéspedes, diagramas de fases del tipo A_L en el cual la solubilidad del huésped aumenta linealmente hasta 10% w/v, siendo la solubilidad intrínseca del anfitrión mayor al 50% w/v. La solubilización de la 2-hidroximetil- β -ciclodextrina con un grado promedio de sustitución de 3.0 es casi comparable a la 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina con un grado promedio de sustitución de 2.5 (Müller,1985)

Ciclodextrinas sulfatadas y sulfoalquiladas.

Los sulfatos de ciclodextrinas son derivados en los que la mayoría de los grupos hidroxilo son sulfatados. Estos derivados muestran actividades biológicas importantes. (Folkman,1989)

Ambos lados de la ciclodextrina son rodeados por grupos cargados negativamente, lo que les permite interactuar con moléculas cargadas positivamente como la clorpromazina (Shiotani,1994) y la gentamicina, donde las interacciones hidrofóbicas del interior de la cavidad y las interacciones electrostáticas toman parte en la complejación

La habilidad de inclusión de las β -ciclodextrinas sulfatadas con clorpromazina es más débil que con la β -ciclodextrina, los grandes cambios de ΔS hacen pensar que se liberan moléculas de agua de los sitios de unión iónicos por la complejación (Uekama, 1998).

La interacción débil puede deberse a la dificultad de inclusión de los huéspedes hidrofóbicos en la cavidad a través de una entrada muy hidratada. En contraste, a veces se forman complejos menos solubles de ciclodextrinas sulfatadas con fármacos catiónicos, debido a la deshidratación de los complejos resultado de la neutralización de la carga. (Shiotani,1995)'

Ciclodextrinas ramificadas.

Cuando se introducen mono o disacáridos en los hidroxilos primarios a través de la unión glucosídica α -1,6, su solubilidad en agua se incrementa marcadamente. Las ciclodextrinas ramificadas se preparan enzimáticamente y se obtienen productos específicos, a diferencia de los hidroxialquilados y sulfoalquilados. El diagrama de solubilidad de los complejos con ciclodextrinas alquiladas es normalmente A_L o A_p . Las β - ciclodextrinas ramificadas son más afines a los fármacos con esqueleto esteroideal como la progesterona, testosterona, etc. (Okada, 1990)'

Las ciclodextrinas ramificadas pueden ser útiles como solubilizantes para formulaciones inyectables, debido a su habilidad para incrementar la solubilidad, aunado a su baja actividad hemolítica y a su alta bioadaptabilidad.

La combinación de ciclodextrinas con aditivos

La utilidad de la β - ciclodextrina está limitada por su *solubilidad* intrínseca baja acoplada con una disminución en solubilidad tras la complejación. Para superar tales problemas de solubilidad se han preparado derivados de las ciclodextrinas. Por otro lado, la solubilidad de las ciclodextrinas es significativamente afectada por *cosolutos* y *cosolventes* miscibles en agua. Se sabe que la urea aumenta la solubilidad en agua de una variedad de solutos orgánicos polares y no polares, probablemente modificando la estructura del agua. Este compuesto (la urea) aumenta significativamente la solubilidad de la β - y la γ - ciclodextrina: la mejora

en presencia de urea 7 M es aproximadamente un factor de 11 para la β ciclodextrina y 2.3 para la γ - ciclodextrina (Pharr, 1989)', por otro lado, la solubilidad de la α - ciclodextrina es disminuida por la adición de urea. Asimismo se observan cambios de solubilidad al adicionar un cosolvente que puede ser un alcohol, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, dimetil formamida, etilenglicol, etc (Chatjigakis,1992)'. Por consiguiente, el cosoluto o el cosolvente pueden afectar el proceso de la inclusión o el equilibrio.

El etanol no produce ningún efecto sinérgico en la solubilización de la testosterona usando ciclodextrinas 2-hidroxiopropiladas, y la constante de estabilidad del complejo de testosterona con 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina disminuye linealmente, desde 104 M^{-1} hasta 1 M^{-1} en una solución etanol/agua 80% (v/v) (Pitha, 1992)'. Sin embargo, el método de cosolubilización es útil para la preparación de complejos sólidos de ciclodextrina 2-hidroxiopropilada con fármacos inestables como esteroides, péptidos y antibióticos por medio de métodos de evaporación y secado por congelación "*freeze drying*". Loftsson y colaboradores estudiaron la mejora sinérgica del efecto de ciclodextrinas derivadas (metiladas, hidroxialquiladas, carboximetiladas, y ramificadas) en sistemas de polímero-agua (poli(vinilpirrolidona), hidroxipropilmetilcelulosa, y carboximetilcelulosa) en la solubilidad de varios fármacos pobremente solubles en agua.(Sigurdardóttir, 1995)'. Por ejemplo, por la adición de 0.25% (w/v) de poli(vinilpirrolidona), la constante de estabilidad del complejo de hidrocortisona con 2-hidroxiopropil - β - ciclodextrina aumenta de 890 a 1070 M^{-1} , y la constante del complejo con 6-O-(carboximetil)- β -ciclodextrina va desde 3150 hasta 9000 M^{-1} . La hidroxipropilmetilcelulosa (0.1%, w/v) aumenta la constante de estabilidad del complejo de metazolamida con 2-hidroxiopropil - β - ciclodextrina de 28 a 69 M^{-1} . Estas constantes grandes de estabilidad en los sistemas ternarios se reflejan

en valores de ΔH más negativos, parte de los cuales son compensados por cambios negativos del ΔS y sugiriendo que el efecto de los polímeros en la formación de complejos no es un efecto hidrofóbico simple.

Estabilización

Se conocen ciclodextrinas que aceleran o disminuyen la velocidad de varios tipos de reacciones que exhiben rasgos cinéticos como el mostrado por reacciones enzimáticas, por ejemplo, la formación del complejo de catalizador-sustrato, inhibición competitiva, saturación, catálisis estereoespecífica (Bender, 1978)*. Cuando un grupo éster de una molécula huésped se encuentra fijo en proximidad del sitio catalítico de la ciclodextrina, por ejemplo los grupos hidroxilo secundarios, experimentan una aceleración en la hidrólisis. Por otro lado, la velocidad de la hidrólisis disminuye cuando el grupo éster está incluido profundamente dentro de la cavidad. La velocidad de las reacciones como las descarboxilaciones (Straub, 1972)* e isomerizaciones *trans-cis* (Hirayama, 1992)* se ven afectadas por la inclusión, puesto que el huésped se transfiere de un ambiente polar del agua a uno menos polar en la cavidad del ciclodextrina, es decir, se presenta el efecto de un microsolvante.

La velocidad de la reacción se incrementa cuando se obliga a la molécula huésped flexible a fijarse en determinada conformación reactiva y viceversa (Griffiths, 1973)*. Los fármacos no tan sólo deben retener estabilidad suficiente durante el almacenamiento, sino que también en los fluidos gastrointestinales, puesto que si ocurren reacciones donde haya un producto farmacológicamente inactivo, o bien, menos activo, la efectividad terapéutica disminuirá.

Las ciclodextrinas pueden ser utilizadas para estabilizar compuestos. La cavidad tiene un espacio *finito* y una vez ocupado este espacio por un huésped, no es

posible albergar otro más. Esto previene la interacción del huésped con otras moléculas. Aunque se trata de una cavidad abierta, la aproximación de otras moléculas es restringida por impedimento estérico.

La propiedad antes mencionada es utilizada en la estabilización de fármacos como la penicilina G en una solución amortiguadora de cloroacetato. De esta manera su degradación se hace nueve veces más lenta. La *energía de activación* para la reacción de degradación es la misma tanto para la penicilina libre como para el complejo, pero se presenta una reducción en la *entropía de activación* sugiriendo que el impedimento estérico dificulta esta degradación (Ong, 1977)*.

Por consiguiente, la preocupación principal en campo farmacéutico es la desaceleración de reacciones adversas.

1. Beneficio de estabilización en solución

La digoxina, uno de los glucósidos cardíacos potentes, es susceptible a la hidrólisis en medios ácidos (Ilustración III.1-2). En esta senda de degradación, la prevención de la aparición de la digoxigenina podría ser clínicamente importante porque la cardioactividad de la digoxigenina es aproximadamente un décimo de la actividad de la digoxina. La velocidad de la hidrólisis catalizada por ácido de la unión glucosídica en la digoxina es disminuida por la adición de ciclodextrinas (Uekama, 1982). La hidrólisis de la unión glucosídica que conecta el anillo-A de la digoxina y el azúcar es completamente inhibido por la β - ciclodextrina: las constantes de velocidad de reacción en presencia de α -, β -, y γ - ciclodextrinas (1.0×10^{-2} M) a pH 1.66, 37°C, son 0.108, 0.002, y 0.025 h^{-1} , respectivamente, mientras que en ausencia de ciclodextrinas es 0.17 h^{-1} (a concentración del huésped 1.0×10^{-4} M.) Las investigaciones espectroscópicas revelan que el anillo-A de la digoxina se localiza a la entrada de la cavidad de la α -ciclodextrina (constante de estabilidad 180 M^{-1}), de tal manera que penetra más allá en la cavidad de β -ciclodextrina ($11\ 200 \text{ M}^{-1}$) y se liga débilmente a γ - ciclodextrina (12

200 M⁻¹.) Esto indica que tanto una cavidad muy pequeña o bien muy grande es desfavorable para prevenir la hidrólisis de la digoxina.

Cuando los grupos hidroxilo catalíticos de las ciclodextrinas son bloqueados por sustituyentes, su habilidad de estabilización se refuerza. El grupo β -hidroxiceto de las prostaglandinas tipo E es extremadamente susceptible a la deshidratación en condiciones ácidas o alcalinas, produciendo prostaglandinas del tipo A que son isomerizadas subsecuentemente a prostaglandinas del tipo B en condiciones alcalinas. La actividad de las prostaglandinas tipo E decrece a medida en que progresan estas reacciones (Hirayama,1986). Las ciclodextrinas nativas muestran un efecto catalizador positivo, es decir hacia la aceleración de estas degradaciones. En contraste, las ciclodextrinas metiladas muestran un efecto negativo hacia la degradación siendo más grande para la heptakis(2,6-di-O-metil)- β - ciclodextrina que para heptakis(2,3,6-tri-O-metil)- β - ciclodextrina, porque la primera incluye más débilmente a la mitad reactiva de la prostaglandina de tipo E.

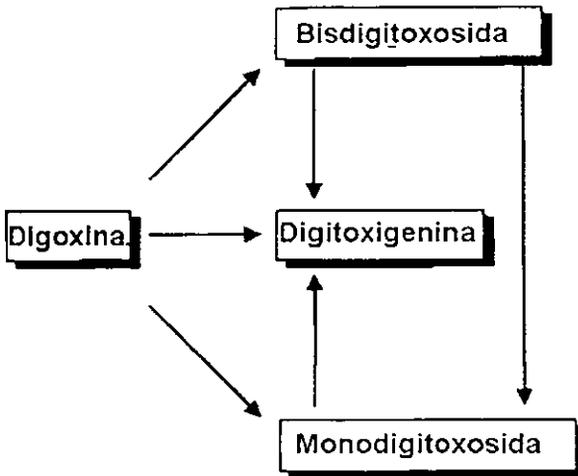
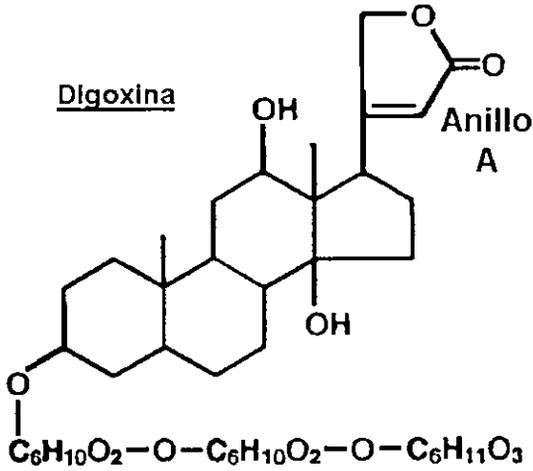


Ilustración III.1-2 Hidrólisis ácida de la digoxina.

Cuando los grupos hidroxilo de las ciclodextrinas se sustituyen por grupos ácidos, como el ácido carboxílico, el huésped incluido se encuentra en un entorno ácido que afecta la reactividad.

La estequiometría de los complejos de ciclodextrinas afecta las reactividades químicas de los huéspedes. El agente antiulcerante, 2'-(carboximetoxi)-4,4'-bis((3-metil-2-butenil)oxi)-chalcona, forma complejos con ciclodextrinas 1:1 a las concentraciones más bajas del anfitrión y complejos 1:2 (huésped: anfitrión) a más altas concentraciones (Utsuki, 1993)¹ (Uekama, 1998)¹. La velocidad de la fotoisomerización *trans-cis* del agente antiulcerante en el complejo 1:1 disminuye, mientras que en el complejo 1:2 se acelera. La desaceleración en la α -ciclodextrina es mayor porque la inclusión en la cavidad pequeña impide la rotación del doble enlace del grupo del cinamoilo. Por otro lado, el complejo 1:2 con γ -ciclodextrina acelera significativamente la reacción. Esta aceleración mayor es debida a la inclusión completa del huésped dentro de un dímero de γ -ciclodextrina que está menos hidratado, ya que la isomerización del agente antiulcerante es más favorable en disolventes menos polares.

2. Beneficio de estabilización en el estado sólido.

La mejora de estabilidad química de fármacos en el estado sólido por la complejación con ciclodextrinas, no ha sido extensivamente investigada (Szejtli, 1988)¹, porque la cinética del estado sólido es complicada comparada a la cinética en solución, y algunas veces, las ciclodextrinas aceleran la velocidad de degradación en agua debido a que la absorben. Por ejemplo, la degradación de carmofur en el estado sólido es acelerada por la complejación con β -ciclodextrina, mientras que es inhibida por ciclodextrinas metiladas que son menos absorbentes de agua (Kikuchi, 1987)¹.

Muchos compuestos sólidos existen en *modificaciones cristalinas*¹ diferentes como amorfa, cristalina, o en forma solvatada afectando la solubilidad, velocidad de disolución, estabilidad, y biodisponibilidad. Entre estos estados sólidos, las

¹ formas alotrópicas.

formas amorfas son de mayor interés farmacéutico porque proporcionan un aumento en la disolución y biodisponibilidad de fármacos. Sin embargo, las formas amorfas se transforman fácilmente a una forma cristalina estable durante el manejo y almacenamiento de los fármacos. Por consiguiente, es importante controlar la cristalización, transición polimórfica, y generación de filamentos delgados en los fármacos sólidos.

La nicardipina es un bloqueador de los canales de calcio que a su vez regula el abastecimiento de oxígeno de las células del corazón. Este fármaco se descompone al ser expuesto a la luz. El proceso de fotodegradación es disminuido en un factor de 10 a través de la complejación con la β -ciclodextrina y en un factor de 8 con la hidroxipropil- β -ciclodextrina (Mielcarek, 1996)*.

La nifedipina, es otro bloqueador potente de canales de calcio, es un fármaco cristalino que tiene solubilidad baja y velocidad de disolución lenta. La dispersión sólida del fármaco con varias macromoléculas hidrófilas como poli(vinilpirrolidona) y el poli(etilenglicol) se ha utilizado para resolver tal problema de solubilidad (Sugimoto, 1981)*. Sin embargo, la nifedipina amorfa cristaliza gradualmente en estas matrices durante el almacenamiento a temperaturas altas y humedad alta. La nifedipina cristalina se convierte a un estado amorfo mediante el secado por spray con 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina amorfa y la biodisponibilidad oral mejora significativamente (Uekama, 1992.b)*.

La 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina es útil para prevenir el crecimiento del cristal de nifedipina amorfo, manteniendo una medida fina y uniforme de cristales bajo condiciones del almacenamiento adverso (60°C, 75% humedad relativa.) El tamaño de los cristales de la nifedipina crece en matriz de poli(vinilpirrolidona) a >50 μm , considerando que en la matriz de 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina después de la disociación del complejo de inclusión es $\sim 5 \mu\text{m}$.

Los liposomas también pueden ser utilizados para complejar ciclodextrinas. La nifedipina causa una *transición de fase*¹ cuando es incorporada en liposomas. Esta es detectada mediante calorimetría diferencial de barrido. Cuando la nifedipina se compleja con hidroxipropil- β -ciclodextrina sólo se observa un ligero cambio, la velocidad de liberación de este fármaco depende del método usado para preparar los liposomas y puede ser incrementado o disminuido.

Mejoramiento de la absorción.

La velocidad y magnitud de biodisponibilidad de un fármaco pobremente soluble en agua complejoado con ciclodextrina, puede ser optimizada ajustando varios factores que afectan el equilibrio de la disociación del complejo en la formulación y en la biofase en las que el complejo se administra. Sólo la forma libre del fármaco que está en equilibrio con el fármaco complejoado en la solución es capaz de penetrar las barreras lipofílicas ya sea del epitelio de la mucosa o de las células estratificadas para posteriormente entrar en la circulación sistémica². En general, la absorción óptima se obtiene cuando la ciclodextrina es justamente la necesaria para solubilizar todo el fármaco en la solución. La adición extra de ciclodextrina a la solución disminuye la fracción libre del fármaco y reduce la biodisponibilidad del mismo.

Las formulaciones prácticas normalmente contienen una cantidad grande de excipiente farmacéutico que puede competir con el fármaco para albergarse en la cavidad de la ciclodextrina. Tal competencia también puede ocurrir con sustancias endógenas que existen en el sitio de absorción. El desplazamiento del fármaco de la cavidad de la ciclodextrina por sustancias exógenas y endógenas al

¹ Es una etapa de transición energética en el cambio de conformación

² que es relativo a la circulación general de la sangre en el organismo.

absorción. En contraste, una ciclodextrina libre, después de la disociación del complejo, quita algunos componentes recién liberados de la membrana, por lo que modifica las propiedades de transporte de las membranas y facilita la absorción de fármaco, sobre todo para los solubles en agua (Uekama, 1998)´.

El proceso de liberación consiste en restituir la libertad al medicamento en la forma que permita la absorción en su destino, las ciclodextrinas propocionan un beneficio al lograr transportar y liberar el fármaco.

1. Liberación oral.

Las ciclodextrinas hidrófilas son particularmente útiles para mejorar la estabilidad, solubilidad, velocidad de disolución y humectación de los fármacos a través de la formación de complejos de inclusión (Uekama, 1998)´. Las ciclodextrinas sólo actúan como materiales portadores del fármaco a través de un medio acuoso hacia la superficie de absorción lipofílica en los tractos gastrointestinales.

Algunos estudios han mostrado que la complejación multicomponente de ketoconazol (un agente antimicótico) con β -ciclodextrina y ácidos es superior al complejo binario del fármaco con β -ciclodextrina en lo respectivo a la mejora en la absorción oral.

Otros estudios han demostrado que una combinación de γ -ciclodextrina con ácido cítrico, previene la formación de gel de hidrocóloruro de cefotiam hexetilo, un agente antibacterial oral, promoviendo su velocidad de disolución y mejorando la biodisponibilidad oral.

Los complejos de fármacos que se disuelven rápidamente son utilizados para la administración sublingual o bucal. Este tipo de administración de fármaco no sólo actúa rápidamente sino que también evita el metabolismo intestinal y hepático directo.

Un complejo soluble en agua de digoxina - γ -ciclodextrina puede formularse en una tableta sublingual para reforzar la biodisponibilidad y evitar la hidrólisis ácida del fármaco por los jugos gástricos.

El nivel de testosterona de la sangre endógena de un hombre sube varias veces por día en episodios que duran aproximadamente 1h, tales liberaciones pulsátiles de testosterona pueden ser imitadas por la administración sublingual del complejo 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina – testosterona, dando el efecto farmacológico deseado en el tratamiento hipogonadal de hombres con deficiencia de andrógenos o de muchachos que presentan una pubertad retardada (Tayler, 1989)*.

La testosterona y la progesterona, hormonas humanas, son diez veces más solubles complejadas con β -ciclodextrinas ramificadas. La solubilidad de la hidrocortisona, un corticosteroide suprarrenal, aumenta cuatro ó cinco veces cuando se encuentra complejada (Ammeraal, 1994)*.

El itraconazol es un fármaco antimicótico insoluble en agua, puede solubilizarse utilizando cosolventes pero precipita en el estómago y no se absorbe. El complejo formado con la hidroxipropil- β -ciclodextrina permite la formulación oral y previene la precipitación en el estómago (Janssen Biotech)*.

2. Liberación rectal .

En un supositorio, uno de los factores importantes es su liberación considerando que el fluido rectal es pequeño en volumen y viscoso, en comparación al fluido gastrointestinal. En general, las ciclodextrinas hidrófilas refuerzan la liberación de fármacos pobremente solubles en agua en un supositorio oleaginoso, debido a la pobre interacción de los complejos resultantes con los vehículos.

La complejación de fármacos lipofílicos con ciclodextrinas hidrofílicas los hace insolubles en vehículos hidrófobos, el complejo existe como partícula fina bien

dispersada en el vehículo. Esta manipulación no sólo refuerza la disolución del fármaco a una interfase entre la fase fundida y el fluido circundante, sino que también inhibe la difusión inversa del fármaco en los vehículos.

Comparadas con las ciclodextrinas nativas, las ciclodextrinas metiladas refuerzan la absorción rectal de fármacos hidrofóbicos significativamente, como el flurbiprofeno, un agente antiinflamatorio, del supositorio rectal (Uekama, 1985.a)[†]. El efecto superior de las ciclodextrinas metiladas se da por la liberación rápida de los fármacos junto con el descenso de la afinidad de los fármacos complejados a la base oleaginosa del supositorio.

Hay una gran necesidad clínica para el desarrollo de preparaciones rectales de actividad prolongada para la morfina, un opioide potente, en el tratamiento del dolor crónico rebelde en pacientes de cáncer avanzado. Sin embargo, la liberación prolongada del opioide en el supositorio está limitada y muestra una variación grande en la biodisponibilidad rectal para cada individuo. Algunas ciclodextrinas hidrófilas refuerzan la absorción rectal de la morfina en el supositorio oleaginoso en conejos (Uekama, 1995)[†]. En este caso, las ciclodextrinas no alteran la velocidad de liberación de la morfina del vehículo, pero sí aumentan la permeabilidad de la membrana mucosa a la morfina. Además, la α -ciclodextrina reduce la glucuronidación[†] de morfina durante su paso a través de la mucosa rectal, probablemente restringiendo la formación de un complejo catalítico de morfina con glucuroniltransferasa más bien que debido a la saturación de la enzima (Uekama, 1998)[†]. En combinación con un polisacárido para reforzar la viscosidad (la goma xantán) la α -ciclodextrina reduce el metabolismo de primera instancia de la morfina en la mucosa rectal y en el

[†] Reacción de conjugación catalizada por la UDP-glucuronosiltransferasa para unir ácido glucurónico con alcoholes, ácidos carboxílicos o aminas.

hígado mejorando la biodisponibilidad del opioide aproximadamente 4 veces (Uekama,1995)'. Desde los puntos de vista de seguridad y eficacia, esta preparación del opioide retentiva parece tener un potencial terapéutico excelente para el tratamiento de dolor de cáncer maligno severo y ofrece una mejora en la calidad de vida.

3. Liberación nasal.

La liberación pulsátil de esteroides puede ser imitada por la administración nasal de complejos de ciclodextrina solubles en agua (Schipper, 1990)', que puede proporcionar perfiles farmacológicos deseados, como los observados en la administración sublingual de un complejo de esteroides con 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina. Aún deben evaluarse preparaciones nasales para conocer su posible efecto en la mucociliaridad nasal que defiende el tracto respiratorio contra el polvo, alérgicos y bacterias. En el caso de las preparaciones nasales que contienen complejos de esteroides con ciclodextrinas, los efectos de las ciclodextrinas en las membranas epiteliales nasales parecen ser de menor importancia para el mejoramiento de la absorción, porque las ciclodextrinas pierden su habilidad de actuar recíprocamente con las membranas cuando sus cavidades están ocupadas por esteroides (Koizumi, 1987)'.

La magnitud de disponibilidad sistémica de morfina, después de la administración nasal de hidrocloreuro de morfina en solución, es mucho mayor que cuando el opioide se administra oralmente en solución y rectalmente en forma de supositorio en las ratas (Uekama, 1998)'.

La proporción del área bajo la curva de nivel de plasma-tiempo de la morfina intacta comparada a su metabolito principal (morfina-3-glucuronida) vía administración nasal es aproximadamente el doble que para la administración rectal y oral, y es casi equivalente a la administración intravenosa. Además,

después de la administración nasal, se logran niveles más altos de morfina en el fluido cerebroespinal comparados con las rutas orales y rectales. La administración nasal de morfina produce una respuesta analgésica dependiente de la dosis en ratas. La eficacia de la morfina para bloquear la respuesta del plato caliente aumenta en el orden siguiente: oral < nasal < hipodérmica. Con un estudio microscópico de barrido electrónico de la permeabilidad de la membrana usando un marcador de transporte, (6-carboxifluoresceína), no revela cambios notables en morfología de la superficie de la mucosa nasal por la morfina, ni efectos en la permeabilidad de la membrana nasal por el marcador de transporte. La heptakis(2,6-di-O-metil) - β - ciclodextrina refuerza la velocidad de absorción nasal de morfina significativamente facilitando la permeabilidad del epitelio nasal y, por tanto, aumenta la entrada del opioide en el fluido cerebroespinal. En contraste, la 2-hidroxiopropil - β -ciclodextrina sostiene los niveles de morfina en el plasma, probablemente a través de la formación de un complejo que es menos permeable a través de las membranas.

Así, un uso apropiado de las ciclodextrinas en preparaciones de morfina nasales puede mantener la analgesia adecuada en los estados de dolor agudos y crónicos, y puede ofrecer comodidad al paciente (Uekama, 1998)¹.

Un atomizador nasal que contiene estradiol solubilizado en heptakis(2,6-di-O-metil) - β - ciclodextrina es eficaz en el tratamiento de síntomas de deficiencia de estrógeno en mujeres con ovariectomización¹ bilateral, y la administración diaria de esta formulación en un periodo de 6 meses es bien tolerada por las pacientes (Uekama, 1998)¹.

¹ Extracción del ovario.

La administración nasal de un fármaco con 2-hidroxipropil- β - ciclodextrina es eficaz suprimiendo el resfriado en humanos con rhinovirus tipo 9 (Al-Nakib, 1989)*.

El loteprednol es un fármaco de administración nasal que fluye muy rápidamente a través de la garganta, por lo cual es necesario suministrarlo muy frecuentemente. Su complejación con α -ciclodextrina retarda hasta un vigésimo la velocidad de eliminación. (Kimura, 1996)*.

El ácido flufenámico es un antiinflamatorio no esterooidal. En la terapéutica no muestra ventajas con respecto a otros antiinflamatorios no esteroideos y a menudo causa efectos colaterales como diarrea (Goodman Gilman, 1996)*. El ácido flufenámico es soluble en agua pero forma un complejo insoluble con la triacetil- β -ciclodextrina que hace más lenta su liberación, lo cual implica baja concentración en el plasma y la eliminación de los efectos colaterales adversos (Uekama, 1998)*.

4. Liberación ocular.

Las ventajas en el uso oftálmico de ciclodextrinas son el aumento en la solubilidad y/o estabilidad y anulación de incompatibilidades de los fármacos, como la irritación e incomodidad (Uekama, 1998)*. Uno de los requisitos previos para que un nuevo vehículo pueda ser usado en preparaciones oftálmicas es que no irrite la superficie ocular, porque la irritación causa el reflejo de restregado y pestañeo del ojo, que da por resultado la expulsión rápida del fármaco instilado. Las ciclodextrinas hidrófilas, sobre todo la 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina y la sulfobutil- β -ciclodextrina, han mostrado que no son tóxicas al ojo y son bien toleradas en formulaciones acuosas (Uekama, 1998)*. El problema mayor con gotas oculares es su incapacidad para mantener concentraciones locales altas de fármacos. La administración oftálmica de fármacos en geles y en matrices de

polímero aumenta el tiempo de contacto de los fármacos con la córnea, lo que aumenta su biodisponibilidad ocular. Sin embargo, la aceptación del paciente a tales sistemas de liberación es poco satisfactoria. Recíprocamente, las gotas para los ojos con viscosidad baja parecen ser la forma de liberación más aceptable de fármacos oftálmicos. Las ciclodextrinas hidrófilas no penetran barreras biológicas firmes, como la córnea del ojo, pero mejoran la biodisponibilidad ocular de los fármacos lipofílicos, manteniendo los fármacos en solución y por tanto aumentando su disponibilidad (Jarho, 1996.a)', (Jarho, 1996.b)' (Loftsson, 1994)'.

5. Liberación dérmica.

Las ciclodextrinas tienen un margen de seguridad significativo en la aplicación dérmica y pueden usarse para perfeccionar la liberación transdermal de fármacos. Las ciclodextrinas mejoran la solubilidad y/o estabilidad de fármacos locales o sistémicos (Uekama,1992.a)', refuerzan la absorción transdermal de fármacos (Uekama,1985.b)' , mantienen la capacidad de descarga del fármaco y evitan efectos colaterales indeseables asociados con la aplicación dérmica de los mismos (Uekama, 1998)' Para que las ciclodextrinas ejerzan sus funciones totalmente se debe seleccionar un vehículo conveniente.

El mentol puede ser complejoado con la β -ciclodextrina y de esa manera reducir su volatilidad y controlar su dosificación.

D. Alivio de Toxicidad Local y Sistémica

1. Reducción de la irritación local

El atrapamiento molecular de un fármaco en la cavidad de la ciclodextrina puede prevenir el contacto directo del fármaco con superficies biológicas, la irritación local disminuye sin afectar las células de tejidos fuera de interés. En la liberación de un fármaco de ese tipo, el complejo se disocia posteriormente en sus componentes (de acuerdo a la constante de estabilidad), sin pérdida drástica de

los beneficios terapéuticos del fármaco. Por consiguiente, las ciclodextrinas actúan como *portadores* que disminuyen el daño al tejido local inducido por el fármaco en el lugar de administración y lo entregan en el sitio deseado.

La ruptura de eritrocitos aislados inducida *in vitro* con fármacos, generalmente se utiliza para predecir la irritación del tejido local de los fármacos en condiciones *in vivo*, lo que permite una valoración rápida de formulaciones en vías de desarrollo en una fase más temprana y reduce la cantidad de animales utilizados en el estudio. Las ciclodextrinas pueden proteger eritrocitos contra la hemólisis inducida por varios fármacos que incluyen los neurolépticos¹ (Shiotani, 1994)², fármacos antiinflamatorios, antibióticos, etc. Esta protección es probablemente debida a la reducción en concentraciones efectivas de fármacos en contacto con la membrana, más bien que a los efectos estabilizadores directos en la membrana.

Las ciclodextrinas alivian el daño del tejido muscular que sigue a la inyección intramuscular de fármacos (Yoshida, 1990)³. El efecto de protección de las ciclodextrinas puede atribuirse principalmente a la afinidad pobre de los complejos hidrófilos de los fármacos por las membranas sarcolemas⁴.

Las ciclodextrinas disminuyen la potencia ulcerogénica de varios fármacos como los antiinflamatorios ácidos (Otero Espinar, 1991)⁵; y cuando se administran oralmente enmascaran olores y sabores desagradables(Reer, 1994)⁶. La explicación probable para esta observación es que el complejo se disuelve más rápidamente y muestra una absorción acelerada y por eso, previene el contacto directo irritante del fármaco cristalino con la pared del estómago.

La fotosensibilización al contacto cutáneo, debido a neurolépticos como la fenotiazina, causa problemas severos a pacientes con tratamiento largo y a dosis

¹ Fármacos que inducen al estado de tranquilidad con reducción de la actividad motora.

² Membranas muy finas que envuelven a cada una de las fibras musculares.

altas, a trabajadores que la fabrican, al personal médico, y a otros que manejan estos fármacos. La exposición involuntaria a estos fármacos casi ha desaparecido, como consecuencia de la introducción de formas de dosificación modificadas como las tabletas cubiertas, sin embargo, este problema no se ha resuelto satisfactoriamente para las formulaciones inyectables. Según los exámenes histológicos la heptakis(2,6-di-O-metil)- β -ciclodextrina reduce significativamente la irritación fotosensible superficial causada por la clorpromazina (Uekama, 1998)¹.

La pilocarpina es un alcaloide obtenido de las hojas de arbustos sudamericanos del género *pilocarpus*, es un compuesto farmacológicamente inactivo que se usa para hacer llegar la máxima cantidad posible del producto activo. Su actividad se centra sobre la pupila y glándulas sudoríparas y salivales. Al suministrarse produce irritación que puede ser disminuida a través de su complejación con las ciclodextrinas (Hedges, 1998)¹.

Desintoxicación sistémica.

Se ha demostrado que la adición de β -ciclodextrina a fluidos de diálisis aceleran la remoción de fenobarbital por diálisis peritoneal¹ y se muestra eficaz en el tratamiento de sobredosis de ese fármaco. La 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina sirve como un buen vehículo para el acarreo de fármacos que se dirigen a sitios del sistema nervioso central (Jang, 1992)¹. Cuando se administran opioides intratecalmenteⁱⁱ en ratas, la 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina prolonga la duración de la analgesia y reduce los efectos colaterales supraespinales como la incidencia de catalepsia. La 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina proporciona un depósito de

¹ Membrana que tapiza la superficie interna del vientre.

ⁱⁱ administración en el espacio intervertebral.

liberación lento y disminuye la pérdida redistributiva del fármaco administrado espinalmente, efecto deseado en la circulación sistémica y tejidos extraspinales.

Las ciclodextrinas no sólo pueden usarse como excipientes en formulaciones farmacéuticas, sino que también como un portadores artificiales de lipófilos exógenos o endógenos en los cuerpos. (Pitha, 1983) Algunos lipófilos naturales se convierten en agentes tóxicos cuando el organismo carece de la habilidad para transportarlos y redistribuirlos apropiadamente por los acarreadores de proteínas y sus sistemas receptores. Además, varios lipófilos exógenos entran en el cuerpo y se acumulan en tejidos grasos que no los metabolizan eficazmente. En tales casos las ciclodextrinas actúan como un acarreador artificial circulatorio de los lipófilos, para redistribuirlos en el espacio extracelular.

Normalmente se prescriben colestiramina y colestipol (resinas de intercambio de aniones) como fármacos no sistémicos y destructores de colesterol. Sin embargo, la administración oral de estas resinas es asociada con estreñimiento y elevación de triglicéridos. La administración en la dieta de β -ciclodextrina es una alternativa para bajar el nivel de colesterol en la sangre (Abadie, 1994). La β -ciclodextrina secuestra ácidos biliares en el intestino a través de la complejación (Tan, 1994), previene su reabsorción y refuerza su eliminación fecal. En contraste a la colestiramina, la β -ciclodextrina es metabolizada por la microflora del colon y libera parcialmente los ácidos de la bilis de la reabsorción. Aunque la β -ciclodextrina es menos potente que la colestiramina para mejorar la excreción fecal de ácidos biliares, se obtiene una reducción significativa del colesterol en la sangre. Por consiguiente, la β -ciclodextrina parece ejercer efectos hipocolesterolémicos vía procesos fisiológicos más complejos que la colestiramina.

La gentamicina es un aminoglucósido ampliamente usado en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos gram-negativos¹, pero presenta efectos colaterales renales. Estudios en ratas muestran que los sulfatos de ciclodextrinas, suministrados intraperitonealmente, protegen las vías renales de un trastorno renal inducido por gentamicina, mientras que las ciclodextrinas hidrofílicas no son efectivas (Uekama, 1998)¹.

Las ciclodextrinas sulfatadas no reducen la cantidad total de gentamicina acumulada en los riñones, esta protección probablemente ocurre a través de la interferencia con eventos intracelulares que llevan a la acumulación de fármaco y a la nefrotoxicidad. Cuando se administran ciclodextrinas sulfatadas intraperitonealmente a las ratas, una cantidad pequeña pero notable de sulfato de ciclodextrina se absorbe y se distribuye en la fracción *microsomal* renal. Estudios *in vitro* indican que las ciclodextrinas sulfatadas interactúan electrostáticamente con el grupo amino de la gentamicina e interfieren con la interacción de los fármacos catiónicos con las membranas lisosomales cargadas negativamente en las células tubulares, proveyendo la protección a los riñones contra la nefrotoxicidad inducida por el fármaco. Además, los sulfatos de ciclodextrina pueden mejorar la regeneración renal derivada de los factores de crecimiento endógenos a través de la estabilización.

Sistemas de liberación de fármaco basadas en ciclodextrinas.

En la liberación de fármaco administrado oralmente, un uso simultáneo de ciclodextrinas diferentes mejora la función de cada molécula huésped. De modo semejante, las combinaciones convenientes de encapsulamiento molecular con otros materiales del anfitrión son herramientas eficaces en la mejora de propiedades del fármaco. Las ciclodextrinas peraciladas o aciladas con

¹ Son bacterias que poseen pared celular y mediante tinción colorau de rosa o rojo.

regioselectividad pueden tener gran aplicación, y pueden servir como portadores anfílicos o hidrofóbicos de fármacos solubles en agua. En la liberación de péptidos y proteínas, las ciclodextrinas hidrófilas ionizables refuerzan la absorción del fármaco, mientras que las ciclodextrinas hidrofobas son útiles en preparaciones de descarga lenta. La propiedad de biodegradación de la ciclodextrina la hace útil como portador con objetivo en el colon.

Liberación oral controlada.

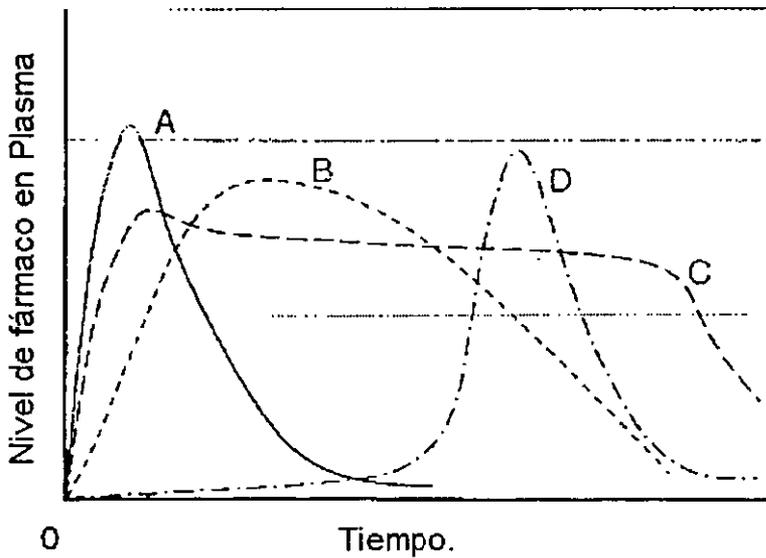


Ilustración III.1-3 Perfiles típicos de liberación de fármacos administrados oralmente: A, Liberación inmediata; B, liberación prolongada; C, liberación modificada; D, liberación retardada.

Desde el punto de vista de la optimización en la farmacoterapia, la liberación de fármaco debe controlarse de acuerdo con el propósito terapéutico y las

propiedades farmacológicas de las sustancias activas. Ha habido un interés creciente en el desarrollo de las preparaciones orales con control de velocidad y tiempo de liberación, porque una liberación de fármaco apropiada es de importancia crítica comprendiendo su eficacia terapéutica. La Ilustración III.1-4 muestra los perfiles típicos de la liberación de un fármaco después de la liberación oral. Los perfiles de niveles de fármaco en plasma contra el tiempo pueden ser clasificados en dos categorías: el tipo controlado por velocidad y el tipo controlado por tiempo (el tipo de liberación retardado).

El tipo controlado por velocidad es clasificado a su vez en tres subclases: el de liberación inmediata, prolongada y el de liberación modificada. Las ciclodextrinas derivadas han sido usadas para modificar la liberación del fármaco en preparaciones orales. Las ciclodextrinas hidrófilas e hidrófobas son útiles en las formulaciones de liberación inmediata y prolongada, respectivamente. Las formulaciones de liberación retardada pueden ser obtenidas usando la 6-O-(carboximetil)-O-etil- β -ciclodextrina. Aún más, una combinación de ciclodextrinas y otros materiales acarreadores son útiles para optimizar la velocidad de liberación de los fármacos. A continuación se presentan ejemplos de aplicaciones típicas de estas formulaciones.

1. Liberación inmediata

La formulación de liberación inmediata de analgésicos, antipiréticos¹, vasodilatadores coronarios, etc., es particularmente útil en situaciones de emergencia. La velocidad de disolución de los fármacos pobremente solubles en agua depende de la magnitud de la biodisponibilidad oral de los fármacos.

Las ciclodextrinas hidrófilas se han aplicado para reforzar la biodisponibilidad oral de esteroides, glucósidos cardíacos, fármacos antiinflamatorios no

¹ Que evita la fiebre.

esteroidales, barbitúricos, antiepilépticos, benzodiacepinasⁱ, antidiabéticos, vasodiladores, etc. Estas mejoras son principalmente atribuibles al aumento en la solubilidad y humectación de los fármacos a través de la formación de complejos de inclusión (Uekama, 1998)^j.

2. Liberación retardada.

Una preparación entéricaⁱⁱ puede ser clasificada como de *liberación de tiempo controlado*, puesto que el fármaco se libera preferencialmente en el tracto intestinal y no en el estómago. Los excipientes hidrófobos que tienen un grupo ácido débil son preferibles porque son menos solubles en agua a pH bajo, pero solubles en las regiones neutrales y alcalinas debido a la ionización del grupo ácido. Bajo el control de esta dependencia de pH, la dosis de liberación retardada (que pasa del estómago a un medio de pH mayor como es el intestino delgado) mejora la absorción de la droga.

3. Liberación prolongada.

La mayoría de las preparaciones de liberación lenta se ha enfocado a lograr la liberación independiente del pH para mantener el nivel de fármacos en la sangre. Este tipo de formulación tiene muchas ventajas tales como reducir la frecuencia de administración de la dosis, la prolongación de la eficacia del fármaco y la anulación de la toxicidad asociada. Para este propósito, las ciclodextrinas hidrófobas (como los derivados alquilados o acilados) son útiles como portadores de liberación lenta para fármacos solubles en agua.

Por otro lado, las ciclodextrinas peraciladas con grupos alquilo con longitudes (C₄-C₅) son particularmente útiles como portadores hidrófobos novedosos, debido a sus propiedades de multifuncionalidad y bioadaptabilidad.

ⁱ Compuestos con características sedantes, hipnoinductoras, relajantes musculares y anticonvulsivos.

ⁱⁱ Relativo a los intestinos.

4. Liberación modificada.

La formulación convencional de nifedipina, un bloqueador típico de canales de calcio, debe dosificarse dos o tres veces diariamente, debido a que la vida media de eliminación es corta ocasionada por el metabolismo considerable de primera instancia. Sin embargo, esto presenta algunos problemas farmacéuticos, como la baja biodisponibilidad oral debido a la solubilidad acuosa pobre y una disminución en la velocidad de disolución durante el almacenamiento debido a la formación del cristal (Uekama, 1992.b)'. La velocidad de liberación de la nifedipina ha sido modificada para obtener una biodisponibilidad oral más equilibrada con el efecto terapéutico prolongado.

Cuando el estómago es uno de los sitios de absorción importantes, no debe haber tiempo de retraso en la liberación del fármaco. Este tipo de dosificación se requiere para los diuréticos como la furosemida y piretanida en las cuales se desea tener una biodisponibilidad más balanceada en el estómago (Uekama,1990)', para esto se ha diseñado una tableta de doble capa que consiste en una ciclodextrina hidrofílica para la liberación rápida y un derivado hidrofóbico de la celulosa como la capa de liberación lenta.

Liberación de péptidos y proteínas.

Los adelantos en biotecnología han acelerado la producción barata y de gran volumen de péptidos y fármacos basados en proteínas que presentan actividad para combatir enfermedades poco controladas. Este rápido progreso en biología molecular no ha ido al parejo del progreso en la formulación y desarrollo de sistemas de liberación de tales fármacos:

Un gran número de péptidos regula la actividad de las neuronas en el sistema nervioso central (Goodman Gilman, 1996)*. La fenilalanina, la tirosina y el triptófano forman complejos de inclusión con las ciclodextrinas.

Muchos esfuerzos se han dirigido a resolver los problemas relacionados con la dosificación de péptidos y proteínas mediante modificaciones químicas o por administración de coadyuvantes para eliminar efectos colaterales de los péptidos y las proteínas (Uekama, 1998)¹. La complejación con ciclodextrina parece ser una alternativa atractiva.

1. La interacción de ciclodextrinas con péptidos y proteínas

Las ciclodextrinas no sólo pueden reconocer el tamaño y forma, sino también la quiralidad de aminoácidos (Maletic, 1996)¹ (Liu, 1997)¹. Sin embargo, las moléculas de muchos péptidos y proteínas son demasiado hidrófilas y voluminosas para ser incluidas totalmente en la cavidad de la ciclodextrina y las restricciones topológicas del esqueleto del péptido pueden reducir la formación de complejos de inclusión, así su interacción con ciclodextrinas podría ser sólo local, es decir, que sólo las cadenas laterales hidrófobas accesibles pueden formar complejos de inclusión con ciclodextrinas (Cooper, 1992)¹. Tal interacción puede afectar la estructura tridimensional de los péptidos y proteínas e inhibir su asociación intermolecular y así cambiar sus propiedades químicas y biológicas.

2. Ciclodextrinas hidrófilas como solubilizadores y estabilizadores.

Las ciclodextrinas pueden solubilizar y estabilizar varios péptidos y proteínas biomédicamente importantes, incluso hormonas del crecimiento como la interleucina-2, el anticuerpo monoclonal MN12, el aspartame (Pranker, 1992)¹, el factor de necrosis de tumores, péptido β -amiloide, albúmina, γ -globulina, (Katakam, 1995)¹ lactato dehidrogenasa, etc. Por ejemplo, la α -ciclodextrina aumenta la solubilidad de la ciclosporina A, agente inmunosupresor¹, en forma de gotas oculares y auxilia al fármaco para penetrar en la córnea con menor toxicidad local (Uekama, 1998)¹.

¹ Que suspende la respuesta inmunológica consecutiva a la administración de medicamentos.

El proceso en que las proteínas logran su conformación compacta nativa es objeto de importancia práctica y fundamental. En particular el problema radica en el hecho de que un error en el plegamiento produce una proteína inactiva. Las ciclodextrinas, a través de interacciones débiles con las proteínas desdobladas, enmascaran a los residuos hidrofóbicos, asistiendo así al replegamiento de las proteínas. De esta manera las ciclodextrinas pueden actuar como pequeños *chaperones* en el plegamiento de las proteínas en el caso de que éste sea inhibido por un embrollo de la proteína. Este replegamiento de las proteínas es más eficiente cuando se utilizan ciclodextrinas combinadas con detergentes (Rozema,1995)* (Rozema,1996.a)* (Rozema,1996.b)*.

3. Ciclodextrinas hidrófilas como coadyuvantes de la absorción

La liberación sistémica de fármacos basados en proteínas y péptidos vía rutas de diversas mucosas son sujetas a un escrutinio extenso como alternativas a las rutas oral e inyectable. La liberación a través de la mucosa tiene la ventaja de ser no invasiva* y de poder servir de ruta alternativa al destino gastrointestinal y hepático. La liberación del péptido a través de la mucosa nasal es exitosa y práctica. En los spray nasales algunos péptidos se utilizan con fines terapéuticos, sin embargo con la ruta de liberación intranasal, el epitelio nasal presenta una barrera metabólica a la absorción de péptidos y proteínas; por consiguiente, es necesario el uso de promotores de absorción para lograr una absorción intranasal eficiente para la mayoría de los péptidos y proteínas.

El mejoramiento de absorción logrado con ciclodextrinas puede ser atribuido a la reducción de barreras físicas y/o metabólicas para estos péptidos y proteínas. La biodisponibilidad sistémica limitada de péptidos y proteínas es en parte debida a la existencia de una barrera enzimática sustancial en las células epiteliales. Las

* Es decir que no se presenta el transporte en dirección opuesta a la administración.

ciclodextrinas pueden proteger a los péptidos y proteínas contra la degradación química y enzimática (Uekama, 1998) (Chun, 1995). Otra barrera potencial a la absorción nasal de péptidos y proteínas es la limitación del tamaño de poros hidrófilos a través de los que se piensa que pasan.

Las ciclodextrinas hidrófilas solubilizan algunos lípidos específicos de las membranas biológicas a través de la formación rápida y reversible de complejos de inclusión, ocasionando un aumento en la permeabilidad de la membrana (Ohtani, 1989). De la misma manera, las ciclodextrinas pueden afectar membranas de la mucosa nasal y pueden permitir su uso como coadyuvantes para mejorar la absorción nasal de los fármacos basados en péptidos y proteínas pobremente absorbibles.

4. Ciclodextrinas hidrófobas como portadores de liberación prolongada.

El tratamiento crónico con fármacos a base de péptidos y proteínas tiene ciertas desventajas: las vidas medias biológicas cortas de los fármacos requieren aplicación de inyecciones diarias por largos periodos o la aplicación nasal frecuente para mantener una concentración terapéutica de los fármacos, por consiguiente, se ha puesto atención hacia el desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármaco para asegurar su potencia y eficacia.

Puesto que las ciclodextrinas peracetiladas son derivados del tipo éster, son susceptibles a hidrólisis alcalina que produce la reformación de la ciclodextrina nativa correspondiente y ácido acético en una proporción molar 1:3 con una cinética de primer orden. Las ciclodextrinas peracetiladas también se degradan enzimáticamente. La hidrólisis enzimática de las ciclodextrinas peracetiladas en el sitio de la inyección puede ocurrir gradualmente y está libre de nefrotoxicidad. De hecho, no se han encontrado anomalías en un periodo de 4 semanas después de la administración hipodérmica de una suspensión aceitosa que contiene ciclodextrinas peracetiladas.

La glibonurida es un hipoglucémico oral cuya actividad y biodisponibilidad puede conservarse por un largo período cuando es complejada con la β -ciclodextrina (Uekama, 1998)⁷.

5. Ciclodextrinas sulfatadas como heparinoides⁸

La sustitución de grupos hidroxilo por grupos sulfato en las ciclodextrinas les confiere actividades biológicas, como antiinflamatorias y actividades antilipémicas⁸, similares y a veces superiores a la heparina (Szejtli, 1988)⁷.

Recientemente, se ha encontrado que las ciclodextrinas sulfatadas son eficaces inhibiendo la invasión celular del retrovirus de inmunodeficiencia humana (Moriya, 1991)⁷.

Las ciclodextrinas sulfatadas despliegan su habilidad específica como un portador de fármacos inyectables, de un modo semejante a la heparina.

Liberación específica.

Recientemente se han hecho esfuerzos para diseñar sistemas capaces de liberar fármacos más eficazmente a los órganos, tejidos y células específicos. Los complejos de ciclodextrina están en equilibrio con el huésped y el anfitrión en agua. El grado de disociación depende de la magnitud de la constante de estabilidad. Esta propiedad del complejo es una cualidad deseable, porque el complejo se disocia para liberar el fármaco en el sitio de absorción, y sólo el fármaco en forma libre entra en la circulación sistémica.

Por otro lado, el equilibrio de inclusión a veces es desventajoso cuando la liberación del fármaco sucede prematuramente, es decir, antes de que llegue a los órganos o tejidos donde debe ser entregado. Uno de los métodos para prevenir la

⁷ Sustancia con efecto anticoagulante de la heparina, presente en las células.

⁸ que combate la presencia anormal de lípidos y grasas en la sangre.

disociación prematura es ligar covalentemente el fármaco a una ciclodextrina con grupos cargados, que le conferirá tal capacidad.

1. Sistema de liberación química

Cuando un fármaco está acoplado covalentemente al ácido 1-metil-1,4-dihidronicotínico a través de una unión enzimáticamente lábil, su lipofilidad aumenta y permite la liberación selectiva de moléculas de fármaco en el cerebro. Posteriormente, el fármaco en estado nativo se libera de la prodroga por acción de segundas enzimas.

Este es un concepto esencial del sistema de liberación química de Bodor y se aplica en la liberación en el cerebro de fármacos tales como esteroides, agentes antitumorales, y antagonistas del canal de calcio (Uekama, 1998)¹. El problema, sin embargo, es que las prodrogas del sistema de liberación químico son pobremente solubles en agua debido a la presencia de medios lipofílicos. Este problema de solubilidad se resuelve por medio de la formación del complejo soluble con 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, que mejora la estabilidad química del ácido dihidronicotínico en solución acuosa.

2. El cerebro como objetivo de liberación

La liberación específica de neurofármacos en el cerebro es obstruida por la presencia de la barrera sanguínea del cerebro y que es caracterizada por las células endoteliales¹ de la capilaridad cerebral que están unidas de manera circunferencial, continua y firme y que por tanto restringen el paso de fármacos polares al cerebro (Begley, 1996)¹. Una de las estrategias para superar este problema de transporte es preparar prodrogas con lipofilidad alta que atraviesen la barrera sanguínea del cerebro. La propiedad de complejación por inclusión puede ser útil desde un punto de vista de formulación de fármacos.

¹ Tejido que reviste interiormente las paredes de algunas cavidades orgánicas que no están expuestas.

3. El colon como objetivo de liberación.

Un fármaco que tenga como destino el colon debe tener una liberación lenta con tiempo de retraso grande, puesto que después de la administración oral, el tiempo para llegar al colon se espera que sea aproximadamente de 8h en seres humanos (Uekama, 1998)¹.

Cuando un complejo del ciclodextrina se administra oralmente, se disocia rápidamente en el fluido gastrointestinal y está en función de la magnitud de la constante de estabilidad. Esto indica que ese complejo de ciclodextrina no es conveniente para la liberación específica en el colon, debido a la dilución y/o inclusión competitiva antes de llegar al colon. Una ventaja del complejo ciclodextrina-fármaco es que puede sobrevivir a través del estómago e intestino delgado, pero la liberación del fármaco será activada por la degradación enzimática de las ciclodextrinas en el colon. (Andersen, 1983)¹. Teniendo en cuenta estos factores se han diseñado fármacos conjugados¹ del tipo amida y éster del ácido bifenilacético con las tres ciclodextrinas nativas.

4. La superficie de la célula como objetivo de liberación

Las ciclodextrinas derivadas sustituidas con azúcar pueden ofrecer una nueva manera de entregar fármacos selectivamente a la superficie de la célula específica de órganos, como el hígado y el colon, aunque la captación de fármacos en las células puede disminuir debido a la parte de la ciclodextrina hidrófila que es voluminosa (Uekama, 1998)¹.

Referencias.

- Abadie, C.; Hug, M.; Kübli, C.; Gains, N.; *Biochem. J.*;1994;299, 725.
Al-Nakib, W.; Higgins, P. G.; Barrow, G. I.; Tyrrell, D. A.; Andries, K.; Bussche, G. V.; Taylor, N.; Janssen, P. A.; *Antimi-crb. Agents Chemother.*;1989;33, 522.

¹ Para evitar la degradación en el colon.

- Ammeraal, R. N.; *U. S. Patent 5,376,641*;1994;
- Andersen, G. H.; Robbins, F. M.; Domingues, F. J.; Moores, R.G.; Long, C.; *L. Toxicol. Appl. Pharmacol.*;1983;5, 257.
- Anderson, J., M.; Kim, S. W.; *Recent Advances in Systems of Delivery of Drug*;1984; Plenum Press, New York.
- Antenucci, R. N.; Palmer, J. K.; *J. Agric. Food Chem.*;1984;32, 1316.
- Arima, H.; Kondo, T.; Irie, T.; Uekama, K.; *J. Pharm. Sci.*;1992;81, 1119.
- Begley, D. J.; *J. Pharm. Pharmacol.*;1996;48, 136.
- Bender, M. L.; Komiyama, M.; *Cyclodextrin Chemistry*;1978; Springer-Verlag: Berlin.
- Buri, P.; Gumma, A.; *Formes pharmaceutiques nouvelles*;1985; Technique et documentation Lavoisier, Paris.
- Buri, P.; Gumma, A.; *Drug Targeting*;1985; Eds. Elsevier, Amsterdam.
- Chatjigakis, A.; Donzé, C.; Coleman, A. W.; Cardot, P.; *Anal. Chem.*;1992;64, 1632.
- Chun, I. K.; Chien, Y. W.; *Int. J. Pharm.*;1995;121, 217.
- Cooper, A.; *J. Am. Chem. Soc.*;1992;114, 9208.
- Folkman, J.; Weisz, P. B.; Joullie, M.; Li, W. W.; Ewing, W. R.; *Science*;1989;243, 1490.
- Frank, D. W.; Gray, J. E.; Weaver, R. N.; *Am. J. Pathol.* 1976,83, 367.
- Friend, D. R.; *Ed. Oral Colon-Specific Drug Delivery*;1992; CRC Press: Boca Raton, FL.
- Frömring, K.-H.; Szejtli, J.; *Cyclodextrins in Pharmacy*;1994; Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands
- Goodman Gilman, A.; 9ª Ed. McGraw-Hill Interamericana, México Janssen Biotech N. V. Literatura del producto.; *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.*;1996;.
- Griffiths, D. W.; Bender, M.; *J. Am. Chem. Soc.*;1973;95, 1679.
- Hermens, W. A. J. J.; Belder, C. W. J.; Merkus, J. M. W. M.; Hooymans, P. M.; Verhoef, J.; Merkus, F. W. H. M.; *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*;1991;40, 35..
- Hermens, W. A. J. J.; Belder, C. W. J.; Merkus, J. M. W. M.; Hooymans, P. M.; Verhoef, J.; Merkus, F. W. H. M.; *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*;1992;43, 65..
- Hermens, W. A. J. J.; Deurloo, M. J. M.; Romeijn, S. G.; Verhoef, J. C.; Merkus, F.; *W. H. M. Pharm. Res.*;1990;7, 500.
- Hirayama, F.; Kurihara, M.; Uekama, K. *Chem. Pharm. Bull.*;1986, 34, 5093.
- Hirayama, F.; Utsuki, T.; Uekama, K.; Yamasaki, M.; Harata, K.; *J. Pharm. Sci.*;1992;81, 817.
- Irie, T.; Tsunenari, Y.; Uekama, K.; Pitha; *J. Int. J. Pharm.*;1988;43,41.
- Irwin, W. J.; Dwivedi, A. K.; Holbrook, P. A.; Dey, M.; *J. Pharm. Res.*;1994;11, 1698.
- Jang, J.; Yaksh, T. L.; Hill, H. F.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*;1992;261, 592.
- Janssen Biotech., Product Literature.
- Jarho, P.; Urtili, A.; Järvinen, K.; Pate, D. W.; Järvinen, T.; *Life Sci.*;1996.a;58, 181.

- Jarho, P.; Urtri, A.; Pate, D. W.; Suhonen, P.; Järvinen, T.; *Int. J. Pharm.*;1996;b;137, 209.
- Järvinen, K.; Järvinen, T.; Thompson, D. O.; Stella, V.; *J. Curr. Eye Res.*;1994;13, 897.
- Juliano,R.L.; *Biological approaches to the controlled delivery of drugs*;1987; New York Academy of Sciences;New York.
- Juliano,R.L.; *Drug Deliver System*;1980;Oxford Univesity Press;New York.
- Katakam, M.; Banga, A. K.; *J. Pharm. Pharmacol.*;1995;47, 103.
- Kikuchi, M.; Hirayama, F.; Uekama, K.; *Int. J. Pharm.*;1987;38, 191.
- Kimura, M.; Kakogawa, H.; *EP 0 709 099 A2*;1996.
- Koizumi, K.; Okada, Y.; Kubota, Y.; Utamura, T.; *Chem. Pharm.Bull.*;1987;35, 3416.
- Koizumi, K.; Utamura, T.; Sato, M.; Yagi, Y.; *Carbohydr. Res*;1986;153, 55.
- Liu, Y.; Zhang, Y.-M.; Qi, A. D.; Chen, R.-T.; Yamamoto, K.;Wada, T.; Inoue, Y.; *J. Org. Chem.*;1997;62, 1826.
- Loftsson, T.; Fridriksdóttir, H.; Thórisdóttir, S.; Stefánsson, E.; Sigurdardóttir, A. M.; Gudmundsson, Ó.; Sighórsson, T.; *Eur. J. Pharm. Sci.*;1994;1, 175.
- Loftsson, T.; Stefánsson, E.; *Drug Dev. Ind. Pharm.*;1997;23,473.
- Maletic, M.; Wennemers, H.; McDonald, D. Q.; Breslow, R.; Still,W.; *C. Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*;1996;35, 1490.
- Mielcarek,J.; *J. Pharmazje*;1996;51,477.
- Moriya, T.; Kurita, H.; Matsumoto, K.; Otake, T.; Mori, H.; Morimoto, M.; Ueba, N.; Kunita, N.; *J. Med. Chem.*;1991;34, 2301.
- Müller, B. W.; U. Brauns; *Int. J. Pharm.*;1985;26, 77.
- Müller, B. W.; U. Brauns; *Int. J. Pharm.*;1985;26, 77.
- Nakanishi, K.; Masukawa, T.;n Nadai, T.; Yoshii, K.; Okada, S.; Miyajima, K.; *Biol. Pharm. Bull.*;1997;20, 66.
- Ohtani, Y.; Irie, T.; Uekama, K.; Fukunaga, K.; Pitha, J.; *Eur. J. Biochem.*;1989;186, 17.
- Ohtani, Y.; Irie, T.; Uekama, K.; Fukunaga, K.; Pitha, J.; *Eur. J. Biochem.*;1989;186, 17.
- Okada, Y.; Tachibana, M.; Koizumi, K.; *Chem. Pharm. Bull.*;1990;38, 2047.
- Ong J. K., Suderland, V.B. ; Mc Donald, C.; *J. Pharm. Pharmacol.*;1977;499,617.
- Otero Espinar, F. J.; Anguiano Igea, S.; Blanco Mendez, J.; Vila Jato, J.; *L. Int. J. Pharm.*;1991;70, 35.
- Pharr, D. Y.; Fu, Z. S.; Smith, T. K.; Hinze, W. L.; *Anal. Chem.*;1989;61, 275.
- Pitha, J.; Hoshino, T.; *Int. J. Pharm.*;1992;80, 243.
- Pitha, J.; Szente, L.; *Life Sci.*;1983;32, 719.
- Prankerd, R. J.; Stone, H. W.; Sloan, K. B.; Perrin, J. H.; *Int. J. Pharm.* ;1992;88, 189.
- Provasi, D.; De Ascentiis, A.; Minutello, A.; Colombo, P.; Catel-lani, P. L.; *Eur. J. Pharm. Biopharm.*;1994;40, 223.

- Reer, O.; Bock, T. K.; Müller, B. W.; *J. Pharm. Sci.*;1994;83,1345.
- Rozema, D.; Gellman, S. H.; *Biochemistry*;1996.b;35, 15760.
- Rozema, D.; Gellman, S. H.; *J. Am. Chem. Soc.*;1995;117, 2373.
- Rozema, D.; Gellman, S. H.; *J. Biol. Chem.*;1996.a;271, 3478.
- Sayani, A.; Chien, Y. W.; *CRC Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*;1996;13, 85.
- Schipper, N. G. M.; Hermens, W. A. J. J.; Romeijn, S. G.; Verhoef, J.; Merkus, F.; *W. H. M., Int. J. Pharm.*;1990;64, 61.
- Shiotani, K.; Irie, T.; Uekama, K.; Ishimaru, Y.; *Eur. J. Pharm. Sci.*;1995;3, 139.
- Shiotani, K.; Uehata, K.; Irie, T.; Hirayama, F.; Uekama, K.; *Chem. Pharm. Bull.*;1994;42, 2332.
- Sigurdardóttir, A. M.; Loftsson, T.; *Int. J. Pharm.*;1995;126, 73.
- Straub, T.; Bender, M.; *J. Am. Chem. Soc.*;1972;94, 8875.
- Sugimoto, I.; Kuchiki, A.; Nakagawa, H.; *Chem. Pharm. Bull.*;1981;29, 1715.
- Sukonen P.; Jarvinen, T. Lehusaari, K.; Reunamisky, K.; Urtili, A.; *Pharma Res.*;1995;12,529.
- Szejtli, J.; *Cyclodextrin Technology*;1988;Kluwer: Dordrecht, The Netherlands.
- Tan, Z. J.; Zhu, X. X.; Brown, G. R.; *Langmuir*;1994;10, 1034.
- Taylor, G. T.; Weuss, J.; Pitha, J.; *Pharm. Res.*;1989;6, 641.
- Tokunaga, T.; Nambu, M.; Tsushima, Y.; Tatsuishi, K.; Kayano, M.; Machida, Y.; Nagai, T.; *J. Pharm. Sci.*;1986;75, 391.
- Torres-Labandeira, J. J.; Blanco-Méndez, ; Vila-Jato; *J. L. S. T. P. Pharma Sci.*;1994;4, 235.
- Uekama, K.; Adachi, H.; Irie, T.; Yano, T.; Saita, M.; Noda, K.; *J. Pharm. Pharmacol.*;1992.a;44, 119.
- Uekama, K.; Fujinaga, T.; Hirayama, F.; Otagiri, M.; Kurono, Y.; Ikeda, K.; *J. Pharm. Pharmacol.*;1982;34, 627.
- Uekama, K.; Ikegami, K.; Wang, Z.; Horiuchi, Y.; Hirayama, F.; *J. Pharm. Pharmacol.*;1992.b;44, 73.
- Uekama, K.; Imai, T.; Irie, T.; Hirayama, F.; Otagiri, M.; *J. Pharm. Sci.*;1985.a;74, 841.
- Uekama, K.; Kondo, T.; Nakamura, K.; Irie, T.; Arakawa, K.; Shibuya, M.; Tanaka J.; *J. Pharm. Sci.*;1995;84, 15.
- Uekama, K.; Matsubara, K.; Abe, K.; Horiuchi, Y.; Hirayama, F.; Suzuki, N.; *J. Pharm. Sci.*;1990;79, 244.
- Uekama, K.; Otagiri, M.; Sakai, A.; Irie, T.; Matsuo, N.; Matsuoka, Y.; *J. Pharm. Pharmacol.*;1985.b;37, 532.
- Uekama, K.; Hirayama, F.; Irie, T.; *Chem. Revs.*;1998;98, 2045.
- Utsuki, T.; Imamura, K.; Hirayama, F.; Uekama, K.; *Eur. J. Pharm. Sci.*;1993;1, 81.

Yamamoto, M.; Yoshida, A.; Hirayama, F.; Uekama, K.; *Int. J. Pharm.*;1989;49, 163.

Yoshida, A.; Yamamoto, M.; Itoh, T.; Irie, T.; Hirayama, F.; Uekama, K.; *Chem. Pharm. Bull.*;1990;38, 176.

III.2 Aspectos comerciales de las aplicaciones de las ciclodextrinas.

Una vez conocida la amplia gama de aplicaciones que tienen las ciclodextrinas es importante conocer el desarrollo del mercado internacional y nacional en los últimos años.

En la siguiente tabla se muestran algunas aplicaciones específicas de las ciclodextrinas. Cabe recalcar que estas sustancias son aplicadas en los países con gran desarrollo tecnológico.(Hedges,1998) Durante la presente búsqueda bibliográfica, no hallamos en el ámbito industrial mexicano información acerca de su aplicación en los procesos industriales.

Las fuentes de tal búsqueda fueron SECOFI y BANCOMEXT, tanto en el sitio *web* como en sus módulos informativos en la ciudad de México.

Ámbito internacional.

Todos los autores coinciden en señalar que si las ciclodextrinas y sus derivados no son utilizados a toda su potencialidad a escala industrial es debida al alto costo de las mismas.

A pesar de que se espera una gran cantidad de publicaciones sobre la producción de ciclodextrinas el planteamiento de la conversión enzimática del almidón ya está bien establecido. Por supuesto, se puede optimizar, pero no se espera un cambio dramático que permita abatir los costos de producción (Szejtli,1998)

Así mismo se espera que el precio de la β -ciclodextrina alcance un nivel aceptable para hacer susceptible su utilización aún en las aplicaciones más burdas como en la industria de pesticidas por consiguiente se predice un crecimiento sostenido en el mercado de las ciclodextrinas, no solamente para la β -ciclodextrina sino también para la α y γ . El precio de la α - y γ siempre será mayor, debido a su bajo rendimiento en la producción y a los problemas de separación.

El área de investigación de mayor interés se encuentra a en las modificaciones químicas y enzimáticas de las ciclodextrinas. Considerando que las ciclodextrinas contienen 18 (para la α -ciclodextrina), 21 (para la β -ciclodextrina) o 24 (para la γ -ciclodextrina) grupos hidroxilo sustituibles el número de derivados posibles es ilimitado.

Sin embargo, algunas de las ciclodextrinas derivadas obtenidas no van a ser utilizadas debido a que la razón costo/beneficio no es favorable comercialmente. Para ser comercializables deben producirse de una manera sencilla, ser no tóxicas, tener un precio aceptable y tener propiedades particularmente ventajosas para alguna aplicación específica.

Actualmente en el mercado pueden encontrarse a disposición las ciclodextrinas metiladas (RAMEB), hidroxialquiladas, acetiladas, y ramificadas.

En la tabla III.2-1 se muestran algunas aplicaciones de las ciclodextrinas en productos comerciales en el ámbito mundial, en la ilustración III.2-1 se muestra la relación volumen de producción y precio esperada para el mercado de las ciclodextrinas.

Tabla III.2-1 Algunas aplicaciones de las Ciclodextrinas.

<i>Alimentos.</i>		
<i>Producto</i>	<i>Beneficio</i>	<i>País donde se implementa</i>
Manzanas con sabor a canela	Estabilizador sabor.	Hungría.
Sabor de té	Estabilizador sabor.	Hungría.
Goma de mascar con sabor a menta	Liberación sabor.	Hungría.
Salsa de aceite de mostaza para bistec	Mejorar solubilidad.	Japón.
Ácido acético	Convertir a polvo.	Japón.
Goma de mascar sabor canela	Liberación del sabor.	Japón.
Bebida que contiene áloe	Enmascarar sabor amargo.	Japón.
Limón y dulces de la toronja	Liberación sabor.	Japón.
Dulces de menta y té verde	Liberación de sabor.	Japón.
Jugo de frutas con vitamina B.	Enmascarar olor vitamina.	Japón.
Purificador de agua.	Absorber olor	Japón.
Azúcar con sabor a limón.	Estabilización sabor	Hungría.
Queso procesado.	Remoción colesterol	Bélgica
<i>Fines farmacéuticos</i>		
Itraconazole.	Aumentar solubilidad.	E.U., Reino Unido.
Piroxicam	Reducir irritación.	Europa.
PGE1	Aumentar estabilidad.	Alemania, Italia, Japón
PGE2	Solubilidad, estabilidad.	Japón

Aceite de ajo	Enmascarar olor.	Alemania
Hidrocortisona.	Aumentar solubilidad.	Alemania, Italia, Japón

Cosméticos y artículos de cuidado personal

Loción de curtido (piel) artificial	Estabilidad, enmascaramiento de olores.	E.U.
Polvo para decolorar el cabello	Estabilidad	Reino Unido., Bélgica, E.U.
Perfume	Liberación prolongada	Japón.
Crema fría.	Solubilidad.	E.U.
Limpiador de piel.	Portador tocopherol.	de Italia

Misceláneos

Lavado y secado de ropa.	Control de fragancia.	E.U.
Columna de cromatografía	Separaciones.	E.U.

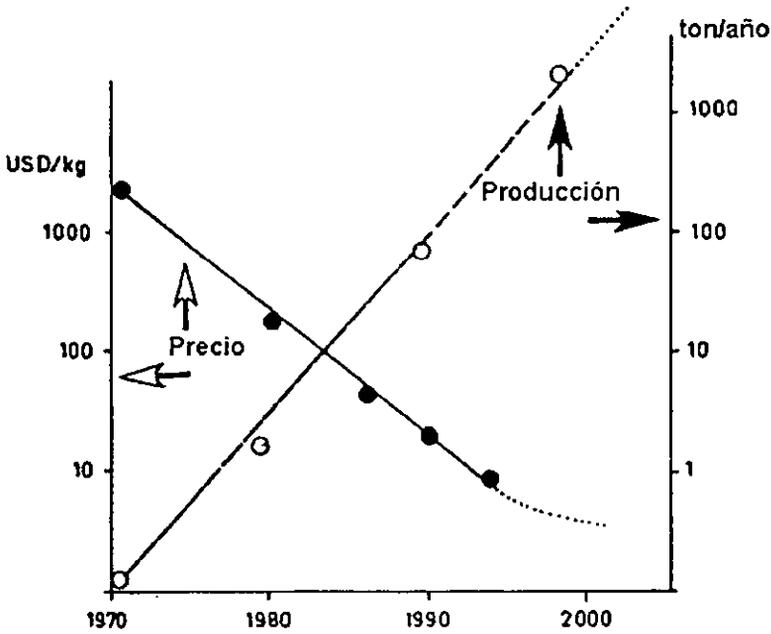


Ilustración III.2-1 Gráfica volumen de producción - precio.

Ámbito nacional.

Para conocer lo relacionado con las ciclodextrinas en el ámbito comercial hay que distinguir las fracciones comerciales que están relacionadas ellas.

La fracción arancelaria es la clasificación de los artículos que se importan o exportan.

El producto con 97% de β -ciclodextrina y sólo 0.2% de α -ciclodextrina se considera comercialmente como β -ciclodextrina (cicloamilosa, cicloglucano o dextrina de Schärldinger), tiene en polvo 12-14 % de humedad (Cañas,1982).

Este producto tiene el poder rotativo específico de $\alpha_D^{25}=162^\circ$, mientras que la α -ciclodextrina tiene $\alpha_D^{25}=150.5^\circ$ y la γ -ciclodextrina tiene $\alpha_D^{25}=177.4^\circ$

Cabe recalcar algunas anotaciones con respecto a la fracción arancelaria.

Las dextrinas ordinarias (dextrina blanca, amarilla, "british gum") que pertenecen a la fracción arancelaria 35.05 y las maltodextrinas a la fracción arancelaria 17.02 éstas se diferencian de las ciclodextrinas puesto que las últimas poseen una constitución definida (están formadas por 6,7 u 8 unidades de D-glucopiranososa) mientras que las primeras dos no tienen definido el número de grupos de L-glucosa que los componen.

Estructuralmente las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos o anhidroazúcares.

Las ciclodextrinas tienen algunas aplicaciones diferentes a las dextrinas acíclicas.

La fracción arancelaria en España que sugiere Cañas (Cañas,1982) es 29.43.98.09 con la denominación de azúcares y sus derivados, con base legal en las reglas del código español de comercio exterior, sin embargo en el código mexicano no existe tal fracción.

La fracción arancelaria 35.05.10 se refiere a la dextrina y demás almidones y féculas modificadas (por ejemplo almidones y féculas pregelatinizadas o esterificadas, colas a base de almidón, fécula; dextrinas o demás almidones o féculas modificadas).

El término *dextrina* que se utiliza en la fracción arancelaria 35.05 del código mexicano se aplica a los productos de la degradación de los almidones o féculas con contenido de azúcares reductoras con D.E. $\leq 10\%$ mientras que los de D.E. $> 10\%$ están en la fracción 17.02 (las demás azúcares incluidas la lactosa, maltosa, glucosa y fructuosa (levulosa) químicamente puras en estado sólido, jarabe de azúcar y sin adición de aromatizante o colorante).

Por tanto la fracción arancelaria mexicana a la cual corresponden las ciclodextrinas se encuentra englobada en 29.40.00 (azúcares químicamente puros, excepto la sacarosa, lactosa, maltosa, glucosa y fructosa; éteres y ésteres de los azúcares y sus sales excepto las comprendidas por las fracciones 29.37,29.38,29.39).

A continuación se presenta la tabla estadística de las importaciones de la fracción arancelaria 29.40.00.99 y 29.40.00 a partir de 1997.

El cantidad esta en kilogramos y el valor en US Dlls.

Tabla III.2-1 Importaciones a México.

2940.00		-Productos químicos orgánicos.							
-Azúcares químicamente puros, con excepción de la sacarosa, lactosa, maltosa, glucosa y fructosa (levulosa); eteres y esterres de los azúcares y sus sales, excepto los productos de las partidas 29.37, 29.38 o 29.39.									
	1997		1998		1999		2000		
	Valor	Cant	Valor	Cant	Valor	Cant	Valor	Cant	
Alemania, (Republica federal de)	7,332	1,494	121,223	40,127	9,879	2,541	51,055	4,412	
Belgica (Reino de)							2,194	404	
Canada			28		407	1			
China (Republica Popular de)					1,375	45	15,812	608	
Corea del sur	79	1							
Dinamarca (reino de)	9,856	3,080	29,568	9,240	198,621	63,840	68,229	25,270	
España (reino de)			220	1			86	1	
Estados unidos de america	344,807	52,670	157,957	37,979	274,234	64,414	195,870	56,890	
Finlandia (republica de)	113,977	21,400	145,415	31,910	4,548	2,000			
Francia	937	1	1,490	61			65,136	20,190	
Italia	48,411	5,820	85,800	8,276	103,200	6,700	17,322	1,200	
Japon	5,511	151	13,159	173	4,846	100			
R unido de la g bretaña e irlandia			68	5			810		
Suiza	2,147	22	2,471	34					
Países:14	533,707	84,639	557,399	127,806	597,110	139,641	416,514	108,975	

Fuente: Banco Nacional de Comercio Exterior. con datos de Banxico.

Referencias.

Cañas,M.;*Enciclopedia Técnica Arancelaria*.,1982;por Miguel Cañas Carballido., Madrid;Tomo I,

IV. Aspectos termodinámicos de la formación de complejos de las ciclodextrinas.

El proceso de complejación.

Las ciclodextrinas pueden ser consideradas como cápsulas de tamaño molecular. El volumen disponible de la cápsula se muestra en la Ilustración IV-1. Cuando esta cavidad es llenada por una molécula se le llama complejo de inclusión, aducto, clatrato, compuesto molecular, criptato o simplemente complejo. (Easton, 1994)

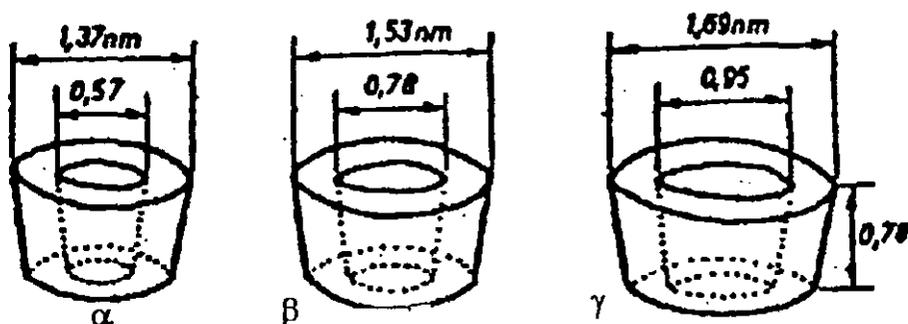


Ilustración IV-1 Dimensiones de ciclodextrinas.

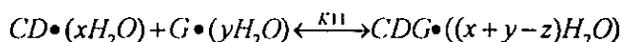
Los complejos de inclusión son entidades en las cuales la ciclodextrina es el anfitrión y la molécula alojada se llama huésped. En el complejo no hay enlaces covalentes, sino únicamente interacciones débiles. Esto resulta de suma importancia en los fenómenos de reconocimiento molecular tanto en la química como en la biología, donde las únicas interacciones son no covalentes, tales como las fuerzas de van der Waals, las fuerzas electrostáticas (ion-ion, ion-dipolo, ion-dipolo inducido), las interacciones hidrofóbicas, puentes de hidrógeno, interacciones entre electrones π y efectos estéricos. En el proceso de complejación, la molécula de ciclodextrina (CD) funciona como anfitrión y aloja un huésped (G) de carácter generalmente hidrofóbico.

Los complejos que se forman son comúnmente de estequiometría 1:1 (para CD.G); 1:2 (para CD.G₂); 2:1 (para CD₂.G); 2:2 (para CD₂.G₂) cada uno de los complejos tiene una constante de formación.

$$\text{o bien } K_{11} = \frac{[CDG]}{[CD][G]} \quad K_{12} = \frac{[CDG_2]}{[CDG][G]} \quad K_{21} = \frac{[CD_2G]}{[CDG][CD]}$$

$$K_{22} = \frac{[CD_2G_2]}{[CD_2G][G]} \quad K'_{22} = \frac{[CD_2G_2]}{[CDG_2][CD]}$$

El agua asociada a las soluciones acuosas de ciclodextrinas y a los huéspedes, juegan un papel importante en la complejación. Dependiendo de la ciclodextrina, ésta contiene x número de moléculas de agua y el huésped contiene y número de moléculas de agua de tal modo que se puede escribir la ecuación.



Donde z representa el número de moléculas de agua que se pierden por el evento de la complejación. Entonces dos características importantes cambian al final de este proceso: el número de moléculas de agua y el arreglo conformacional del complejo formado.

Los eventos más importantes que modifican los parámetros termodinámicos de la complejación de las ciclodextrinas, son:

- a) La penetración de la parte hidrofóbica de la molécula huésped en la cavidad de la ciclodextrina.
- b) La deshidratación de la molécula huésped.
- c) Las interacciones de puente de hidrógeno, porque las moléculas de agua que rodean al huésped forman tales enlaces.
- d) La liberación de las moléculas de agua originalmente incluidas en la cavidad de la ciclodextrina hacia el bulto.
- e) Los cambios conformacionales sufridos por la molécula de ciclodextrina.

La concentración micelar crítica de algunos huéspedes anfífilos pueden ser bajas cuando se complejan con ciclodextrinas, lo que permite llevar estructuras más estables en cantidades más pequeñas.

Determinación experimental de cantidades termodinámicas.

Hay complejos que implican un cambio en la estequiometría 1:1 hacia otras diferentes (1:2, 2:1), por lo que se requiere más información termodinámica como los coeficientes de actividad. (Bastos, 1990)* Asimismo, en altas concentraciones los coeficientes de actividad de los aniones y cationes (inclusive algunas moléculas de carácter neutro) se desvían significativamente de los valores obtenidos a bajas concentraciones, ello involucra la utilización de los modelos de estequiometría más compleja.

Los métodos de cuantificación de las cantidades termodinámicas son variados, el de calorimetría involucra el cálculo directo de propiedades mientras que los restantes son métodos indirectos de cualidades relacionadas:

Calorimetría: éste es el único *método directo de determinación* de la entalpía de reacción, sin embargo no es el más comúnmente utilizado para el estudio de las ciclodextrinas, debido a que se necesita una cantidad grande de muestra, equipo delicado, sofisticado y caro y experiencia para obtener resultados confiables.

Existen diferentes técnicas como:

Microcalorimetría batch. (Tagaki, 1985)*

Microcalorimetría de flujo. (Barone, 1986)*

Calorimetría de macrotitulación. (Fujiwara, 1987)*

Calorimetría de microtitulación. (Hallen, 1992)*

Absorción de UV (ultravioleta)-Visible. Tal método se basa en el concepto de absorción de energía de los compuestos. Se agrega un compuesto cromofórico que actúa como un agente complejante competitivo y se determina la constante

de equilibrio a diferentes temperaturas para obtener las cantidades termodinámicas a través de la constante de formación. (Matsui, 1979)*

Especroscopía RMN (resonancia magnético nuclear) es utilizada ampliamente en los estudios de discriminación quiral. (Amato, 1992)*

Especroscopía RSE (resonancia del spin del electrón) se utiliza generalmente para determinar las constantes de equilibrio entre radicales estables y ciclodextrinas.

Dicroísmo circular es uno de los mejores métodos para el estudio del comportamiento de los complejos formados con huéspedes cromofóricos, resultando más sensible que el método de la absorción UV (ultravioleta)-visible.

Electrodos selectivos y potenciometría. Dos técnicas equivalentes son las de uso de electrodos selectivos de ión y la potenciometría. En la primer técnica se mide directamente la concentración del huésped en la solución, mientras que en la segunda se necesitan procedimientos matemáticos más elaborados para evaluar las concentraciones basados en el pH (Rekharsky, 1998)*.

Cromatografía en fase gaseosa (Berthold, 1992)* (Ito, 1998)* **y en fase líquida** (Vasquez, 1992)* (Mohseni, 1991)*, (Korpela, 1984)*, también han sido utilizadas para determinar las cantidades termodinámicas a partir de los tiempos de retención en conocimiento de la temperatura.

Electroforesis capilar se utiliza en los estudios de reconocimiento quiral. Usando este método se pueden determinar las concentraciones relativas del huésped libre y el huésped complejoado.

Se debe hacer énfasis que los métodos calorimétricos en los cuales la constante de equilibrio y la entalpía de reacción son evaluados simultánea y directamente usando solamente datos a una temperatura constante, ello presenta ventaja sobre otros métodos en los cuales las cantidades termodinámicas son evaluadas a través de la ecuación de van't Hoff, en la cual se asume que la capacidad calorífica

permanece constante en el intervalo de temperatura empleado. Esto es debido a que se ha demostrado que la capacidad calorífica cambia aún en intervalos de temperatura relativamente pequeños.

Datos termodinámicos : las características estructurales y electrónicas de huéspedes en la termodinámica de complejación.

Los factores a examinar son: la posición y el número de *grupos funcionales* añadidos en series homólogas de huéspedes y la flexibilidad y *quiralidad* de los huéspedes. Todos los datos analizados están reportados a 298.15K. Dado que las capacidades caloríficas de las reacciones de complejación de las ciclodextrinas son grandes, la magnitud y aún el signo de los parámetros termodinámicos pueden variar con la temperatura.

Efecto de la adición del grupo metileno al huésped.

En la Ilustración IV-2 se muestran los ΔG^0 , ΔH^0 , y ΔS^0 para las reacciones de complejación de α -ciclodextrinas con 1-alcoholes, sec-alcoholes, 1,2 alcanodíoles, α,ω alcanodíoles, alquilaminas neutras, iones alquiloamonio, ácidos neutrales, iones alcanato, ácidos neutrales alcanodioicos, iones alcanodioato, monoalquilureas. En ella se grafican las cantidades termodinámicas en función de los carbonos alifáticos presentes en el huésped. Sólo el número de carbonos alifáticos que poseen hidrógenos es tomado en cuenta para el cálculo de N_c , entonces, por ejemplo el carbono del grupo carboxilo no contribuye a N_c .

Se puede notar que ΔG^0 y ΔH^0 se vuelven más negativos al incrementar N_c para todas las combinaciones de huéspedes y anfitriones. La contribución de N_c a la estabilidad del complejo puede ser evaluada cuantitativamente a partir de la pendiente $d\Delta G^0/dN_c$.

Un dato relevante en el comportamiento de los huéspedes lineales es que la pendiente permanece constante hasta $N_c = 10$, donde la longitud del huésped es significativamente mayor que la profundidad de la cavidad de la ciclodextrina.

Este comportamiento es consistente con la idea “de la cavidad hidrofóbica expandida” (Hallen,1992)*. Se estima que las cadenas alquilo con un máximo de 5 a 6 carbonos pueden ser acomodadas en la cavidad de la α -ciclodextrina, (Saenger,1980)* entonces se puede esperar que para huéspedes alifáticos con $N_c \geq 7$, cuando se añade un grupo metileno más, éste grupo sea forzado a permanecer afuera de la cavidad hidrofóbica y por tanto no podrá establecer de forma efectiva contactos de van der Waals con la pared interna de la ciclodextrina.

Se puede asumir que sólo la parte de la molécula que sufre cambios en la complejación contribuye a la termodinámica global.

En la gráfica IV-3 se muestran los parámetros termodinámicos para la β -ciclodextrina a 298.15K, en ella se puede observar que que tiene un comportamiento parecido a la α -ciclodextrina (el valor de ΔG y ΔH son más negativos conforme aumenta N_c). Sin embargo es importante el efecto de la libertad conformacional que proporciona una cavidad más amplia (comparando α y β ciclodextrina).

* Esta idea involucra el hecho de que la cavidad puede expandirse para contener huéspedes voluminosos pero conservando el límite de carbonos alifáticos contenidos.

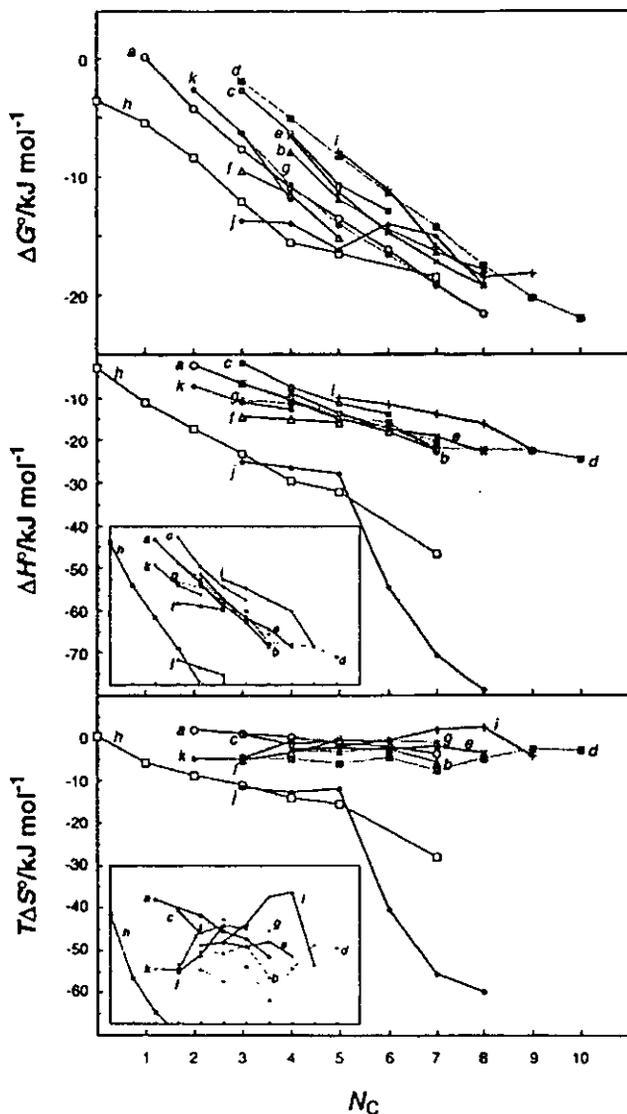


Ilustración IV-2 Cantidades Termodinámicas (ΔG , ΔH , y $T\Delta S$ a 298 K) para la complejación de α -ciclodextrina con varios compuestos: (a) 1-alcoholes (O), (b) sec-alcoholes Δ , (c) 1,2-alcanodiol Ξ , (d) α - ω -alcanodiol \blacksquare , (e) alquilamonio (x), (f) alquilamina (Δ), (g) alcanolato (\bullet), (h) ácido alcanoico (\square), (i) alcanodioato (+), (j) ácido alcanodioico (\diamond), (k) alquilurea (\blacklozenge).

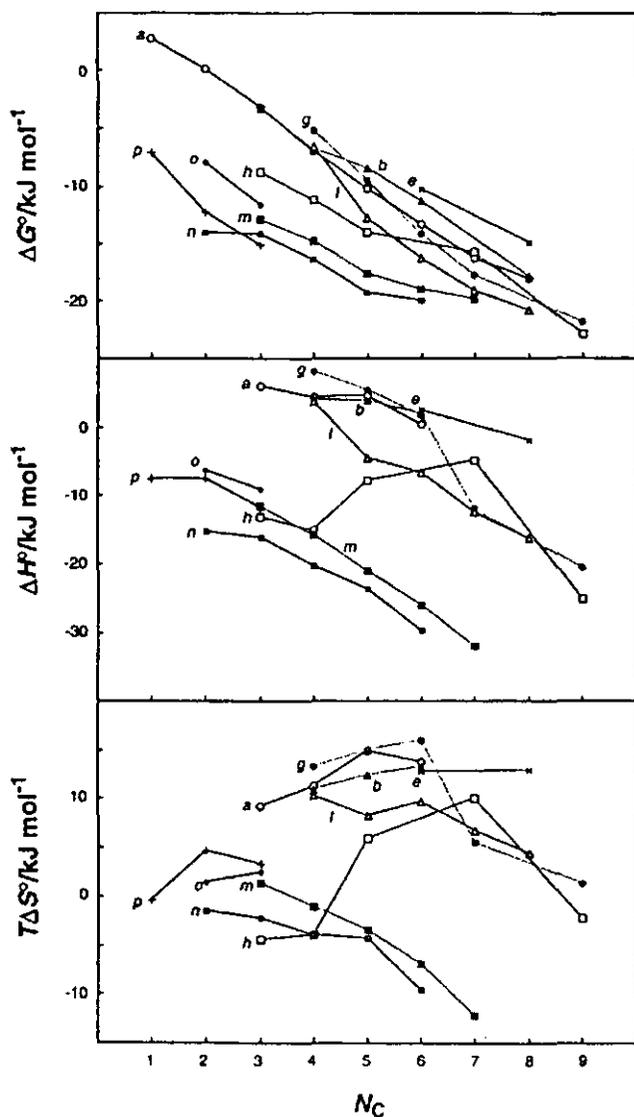


Ilustración IV-3 Cantidades Termodinámicas (ΔG , ΔH , y $T\Delta S$ a 298 K) para la complejación de β -ciclodextrina con varios compuestos: (a) 1-alcoholes (O), (b) sec-alcoholes (Δ), (c) alquilamonio (x), (g) alcanoato (X), (●), (h) acido alcanóico (\square), (l) cicloalcohol (Δ), (m) acido alquilbarbiturico (\square), (o) ω -fenilalquilamina (\dagger), (p) ω -fenilalcanoato (+).

Tabla IV-1 Incrementos unitarios de ΔG y ΔH por metileno ($d\Delta G/dN_c$ y $d\Delta H/dN_c$) para varias clases de huéspedes en la complejación de a y b ciclodextrina. Los datos con * tienen correlación baja, no se incluye en el cálculo de la media.

Huésped.	En gráfica	α -ciclodextrina.		β -ciclodextrina.	
		$d\Delta G/dN_c$	$d\Delta H/dN_c$	$d\Delta G/dN_c$	$d\Delta H/dN_c$
1-alcohol	A	-3.0	-4.0	-3.1	-1.7
Sec-alcohol.	B	-2.5	-3.5	-2.8	-1.1
1,2-alcanodiol	C	-3.5	-4.0		
α,ω -alcanodiol	D	-2.9	-2.6		
Alquilamonio.	E	-3.1	-3.3	-2.3	-2.3
Alquilamina.	F	-2.8	-0.7		
Alcanoato.	G	-3.2	-2.6	-3.3	-6.2
Acido alcanico.	H	-2.3	-6.0	-2.2	(-1.3)*
Alcanodioato.	I	-2.8	-3.0		
Acido alcanodioico.	J	(-0.8)*	(-12.2)*		
Alquilurea.	K	-4.7	-2.8		
cicloalcohol.	L			-3.5	-4.8
Acido alquilbarbitúrico.	M			-1.8	-5.1
Acido alquiltiobarbitúrico.	N			-1.7	-3.5
ω -fenilalquilamina.	O			-3.7	-2.8
ω -fenilalcanoato.	P			-4.0	-2.1

Los valores obtenidos para el $d\Delta G^0 / dN_c$ y $d\Delta H^0 / dN_c$ están resumidos en la Tabla 1, los $d\Delta G^0 / dN_c$ van de -0.8 kJ mol^{-1} (obtenido para la complejación de los ácidos alcanodioicos con la α -ciclodextrina) hasta -4.7 kJ mol^{-1} (para la complejación de las alquilureas con α -ciclodextrina). El $d\Delta G^0 / dN_c$ para las clases remanentes de huéspedes ocurre en el intervalo relativamente pequeño de -1.7 a -4.0 kJ mol^{-1} . Los valores de $d\Delta G^0 / dN_c$ para ambas, α -ciclodextrina y β -ciclodextrina, son similares a los valores correspondientes a la transferencia de un grupo metileno desde el agua hasta un disolvente orgánico no polar como el hexano ($\Delta G^0_{\text{transferencia}/\text{CH}_2} = -3$ a -4 kJ mol^{-1}) el cual es considerado como un proceso representativo de interacción hidrofóbica.

Para la complejación con α -ciclodextrina, los valores promedio de $d\Delta G^0 / dN_c$ son -3.1 kJ mol^{-1} y $d\Delta H^0 / dN_c$ es -3.3 kJ mol^{-1} respectivamente. En el caso de la β -ciclodextrina los valores promedio son $d\Delta G^0 / dN_c$ es -2.8 kJ mol^{-1} y $d\Delta H^0 / dN_c$ es -3.3 kJ mol^{-1} . La inclusión del grupo metileno en ambos α -ciclodextrina y β -ciclodextrina orienta hacia un proceso dirigido por la entalpía.

El promedio de $d\Delta G^0 / dN_c$ (3.1 y 2.8 kJ mol^{-1} para α -ciclodextrina y β -ciclodextrina respectivamente) son muy similares a los promedios unitarios de las ganancias entálpicas (3.3 kJ mol^{-1} para ambas α -ciclodextrina y β -ciclodextrina). Un examen a los valores obtenidos para cada combinación huésped anfitrión revela que la ganancia unitaria entálpica obtenida puede ser cancelada por la entropía perdida, o bien puede superada por una ganancia de entropía en condiciones diferentes a la estándar. El grado en que la ganancia entálpica es modificada es dependiente de la naturaleza del huésped. En otras palabras, la complejación por sí misma es manejada por la entalpía a temperatura estándar de 298.15K , pero los términos entrópicos controlan la estabilidad final del complejo.

El $d\Delta G^0 / dN_c$ para ambas α -ciclodextrina y β -ciclodextrina son más negativos que los valores correspondientes a la transferencia de moléculas orgánicas desde el agua hasta un disolvente no polar ($\Delta H^0_{sol} / CH_2 \geq -1.5 \text{ kJ mol}^{-1}$) el cual es obtenido de la entalpía de solución para series de compuestos orgánicos (Hallén,1986) (Nilsson,1986)

Se puede encontrar en la Ilustración IV-3 que los valores de ΔG^0 y ΔH^0 para la complejación con β -ciclodextrina son más negativos para los huéspedes aromáticos que para los huéspedes alifáticos con el mismo N_c , simplemente porque no se toma en cuenta los carbonos aromáticos en el cálculo de N_c . Sin embargo, aún para estos huéspedes arilo, el $d\Delta G^0 / dN_c$ y el $d\Delta H^0 / dN_c$ están más cercanos a aquellos encontrados para los huéspedes alquilo.

La introducción de un sustituyente metilo a la posición 4 del grupo fenilo en los huéspedes aromáticos, como la feniletilamina, incrementa el ΔG^0 y es comparable al valor de $d\Delta G^0 / dN_c$ obtenido en la complejación del huésped alifático con α -ciclodextrina y β -ciclodextrina.

La inserción de un grupo metileno extra en la cadena de metileno conectada al fenilo, es ejemplificada por el contraste de la 3 fenilpropilamina frente a la feniletilamina que dan el mismo incremento unitario para la complejación con la β -ciclodextrina.

En contraste, un incremento unitario menor es obtenido para la complejación del mismo huésped con la α -ciclodextrina, tal incremento *reducido* para la α -ciclodextrina es atribuido al efecto estérico impuesto por el grupo fenilo, que imposibilita la introducción en la cavidad pequeña de la ciclodextrina y no permite el acomodo completo de la cadena lipofílica del metileno. La introducción de un grupo metileno extra en la molécula huésped no siempre

mejora la estabilidad y algunas veces no da efectos apreciables, puesto que depende de la posición donde es introducido.

Cuando el grupo metileno está próximo a una terminal hidrofílica, éste permanece en el bulto de la solución después de la complejación. (Szejtli,1988)* (Bergeron,1984)*

En resumen, las cantidades termodinámicas de la complejación con ciclodextrinas no pueden ser completamente explicadas en términos de número formal de átomos de carbono en la molécula huésped, sino que una interacción convencional de soluto-disolvente debe ser bien cuantificada. La termodinámica de la complejación huésped-anfitrión puede ser correlacionada a la parte del huésped que penetra en la cavidad de la ciclodextrina.

Hay que recalcar que cualquier diferencia en las interacciones soluto-disolvente del huésped libre antes de complejación no contribuye cuantificablemente a la termodinámica de complejación. Sólo algunas partes de la molécula del huésped experimentan cambios con su entorno hacia el evento complejación y contribuyen a las cantidades termodinámicas.

El hecho de que las cantidades termodinámicas se correlacionen directamente con la extensión en que el huésped penetra la cavidad de la ciclodextrina, permite comprender mejor las características estructurales de los complejos.

Los valores de ΔG^0 así como de ΔH^0 para la complejación de la α -ciclodextrina con 1-alcánolos y alcánolatos, los cuales comparten el mismo valor de N_c , están muy cercanos unos de otros. Este resultado puede indicar que los grupos hidroxilo de los alcánolos y carboxilato de los alcánolatos permanecen en el bulto de agua aún después de la complejación y que sólo el grupo alquilo interactúa con la cavidad de la ciclodextrina. Los valores de ΔG^0 para la complejación de 1 alcánolos de N_c con α -ciclodextrina es muy similar a los iones de alcánolamónio, con N_c+1 . Con esto se puede decir que el grupo cargado amónio es localizado en

el bulto de agua, muy alejado de la cavidad y el grupo metileno adyacente al amonio esta protegido de interacción directa con la ciclodextrina.

Efecto de la adición de un grupo hidroxilo en el huésped.

La utilización de modelos de complejación sencillos en soluciones acuosas con la formación de puentes de hidrógeno es limitado, pero hay que poner particular atención al puente de hidrógeno de las amidas que resultan de importancia para las estructuras de las proteínas. Se ha estudiado la formación de los puentes de hidrógeno en la N-metilacetamida, ácidos carboxílicos, dipéptidos cíclicos. Aunque estas investigaciones también han aportado información importante acerca de factores adicionales tales como los efectos hidrofóbicos de las cadenas orgánicas laterales y en los estudios de estado sólido las interacciones en la malla cristalina que complican el problema.

La comparación de la termodinámica de complejación de pares de huéspedes estructuralmente relacionados provee una buena medida de las propiedades termodinámicas asociadas a la formación de un puente de hidrógeno $O-H\cdots O$, cuya existencia ha sido probada espectroscópicamente. (Ross, 1996)

Para diversos pares de huéspedes fenólicos el ΔH está entre -6.9 y -7.8 kJ mol^{-1} (Ross, 1996). Los incrementos en ΔG^0 derivados de la formación de un puente de hidrógeno fenólico varían de -1.5 a -2.5 kJ mol^{-1} para varios pares de huéspedes, como la 4-hidroxifenilamina (tiramina) y fenetilamina.

La formación de un puente de hidrógeno adicional no mejora la estabilidad del complejo, como lo demuestra el caso particular del 3-fenilpropianoato ($\Delta G = -12.4$ kJ mol^{-1}) y 3-(2-hidroxifenil)propianoato ($\Delta G = -10.9$ kJ mol^{-1}) aunque la formación de puentes de hidrógeno se ha probado espectroscópicamente y soportado por un incremento típico de ΔH , un complejo débil es obtenido con β -ciclodextrina comparado con el producto original.

Efecto de tamaño del anillo en el huésped.

La afinidad de las moléculas huésped a las ciclodextrinas dependen de la conformación del huésped y la cavidad de la ciclodextrina. En el caso de la serie de cicloalcanoles sólo el ciclobutanol se puede acomodar mejor en la cavidad de la α -ciclodextrina que en la β -ciclodextrina. En general los compuestos alifáticos cíclicos se acomodan mejor dentro de la β -ciclodextrina mientras que los huéspedes acíclicos prefieren la α -ciclodextrina. Es interesante notar que el ΔG^0 y el ΔH^0 para la complejación del ciclobutanol con la β -ciclodextrina están muy próximos a los reportados para la complejación del 1-butanol con β -ciclodextrina, tal coincidencia puede implicar que la estructura del ciclobutanol no experimenta por completo las interacciones de van der Waals con la cavidad relativamente grande de la β -ciclodextrina.

La cavidad de β -ciclodextrina es capaz de alojar aún cicloalcanos derivados grandes, y una de las moléculas que se acomoda perfectamente en la cavidad de la β -ciclodextrina es el grupo adamantilo, cuyas constantes de equilibrio a veces exceden valores de 10^3 y 10^4 M⁻¹. El Imidazol, que comprende un anillo de 5 miembros, se acomoda mejor en la cavidad de la α -ciclodextrina que en la β -ciclodextrina.

Usualmente los huéspedes que contienen un grupo fenilo exhiben mayor afinidad con la β -ciclodextrina, más que con la α -ciclodextrina.

Un grupo metilo adicionado a la posición 3 ó 4 de un grupo fenilo puede penetrar la cavidad de ambas, α -ciclodextrina y β -ciclodextrina. Un grupo metilo extra introducido en la posición *para* (*p*) de la feniletilamina causa un incremento de estabilidad de 4 veces para ambas, α -ciclodextrina y β -ciclodextrina, y un incremento en ΔG^0 de 3.5 kJ mol⁻¹.

La inserción de un metileno a la cadena alifática de fenetilamina (que da por resultado 3-fenilpropilamina) mejora la afinidad hacia la β -ciclodextrina, pero esta afinidad se incrementa de menor modo cuando la α -ciclodextrina es el anfitrión. La fenetilamina y la 2 metoxifenetilamina exhiben afinidades similares hacia la α -ciclodextrina, sin embargo, la fenetilamina da una K mayor para la complejación con la β -ciclodextrina que la 2 metoxifenetilamina. Tal contraste podría resultar del hecho que el anillo de benceno no puede penetrar profundamente en la cavidad de la α -ciclodextrina y el grupo 2 metoxi permanece afuera. Cuando el sistema es complejado con la β -ciclodextrina, la cavidad permite una penetración más profunda del anillo de benceno, irónicamente resultando en un considerable decremento en la estabilidad del complejo proveniente del impedimento estérico causado por el grupo 2 metoxi, lo que lleva a decir que la cavidad de la α -ciclodextrina es demasiado pequeña para alojar el anillo de benceno en su totalidad.

Las interacciones de los huéspedes aromáticos con ciclodextrinas no pueden ser explicadas simplemente como un efecto hidrofóbico como es el caso de los huéspedes alifáticos. La afinidad de los huéspedes aromáticos es a veces comparable, o aún mayor, a la afinidad de los solutos desde el agua hacia los disolventes orgánicos. (Danil de Namor, 1990)

Otra característica que hace que la complejación con huéspedes aromáticos de las ciclodextrinas sea diferenciada con la de los huéspedes alifáticos, es que hay una afinidad mayor por las especies cargadas, que por las especies neutras correspondientes de ciertos huéspedes aromáticos, como los nitrofenoles, (Bertrand, 1989) (Rudiger, 1996). Esto es inconsistente con la idea de las interacciones típicas hidrofóbicas, pero puede ser atribuible a las interacciones dipolo - dipolo entre el huésped y el anfitrión.

Efecto de la flexibilidad del huésped.

La introducción de un doble enlace en la cadena alifática reduce la flexibilidad de la molécula, por tanto los compuestos insaturados tienen menos grados de libertad conformacional que sus análogos saturados. Las constantes de equilibrio para la complejación de la trans-3-hexanoato y 6-heptanoato con la α -ciclodextrina son aproximadamente la mitad de sus correspondientes del hexanoato y heptanoato. (Rekharsky, 1997)'. La comparación de los valores de ΔH^0 y $T\Delta S^0$ para las reacciones indican que el efecto es entrópico en origen.

Otro ejemplo de los cambios drásticos en los términos de entalpía y entropía, causados por el incremento de la flexibilidad molecular, resulta de la adición de un grupo metileno extra en las comparaciones de los complejos del 1-fenilimidazol y 1-bencilimidazol, donde la afinidad hacia la β -ciclodextrina es 15 veces más grande para el 1-bencilimidazol que para el 1-fenilimidazol (Rekharsky, 1995)'. La diferencia en ΔG^0 de -9.6 kJ mol^{-1} es más grande que el incremento unitario típico (3 kJ mol^{-1}) para un grupo metileno. La mayor parte de esta afinidad incrementada del bencilimidazol puede ser atribuida al incremento de grados de libertad.

El incremento de flexibilidad o de grados de libertad en una molécula huésped da una entropía de complejación más favorable, puesto que un número más grande de conformeros se pueden ajustar apropiadamente en la cavidad. Desafortunadamente en la actualidad el concepto de control de la magnitud de la complejación usando entropía para la complejación no ha sido desarrollado al mismo nivel que el conocimiento de control basado en la influencia de la introducción de los grupos metilenos o grupos cargados o hidrofílicos, grupos de puentes de hidrógeno, los grupos adjuntos a grupos funcionales de los anillos aromáticos o el papel estérico de la hidratación.

Discriminación quiral.

Los pares enantioméricos de huéspedes sólo dan diferencias mínimas en las cantidades termodinámicas para la complejación con ciclodextrinas, pero es esencial que se comparen los datos termodinámicos determinados bajo las mismas condiciones fisicoquímicas.

No se han encontrado diferencias apreciables en las cantidades termodinámicas para la complejación de la α -ciclodextrina y β -ciclodextrina con pares enantioméricos de sec- alcoholes (Rekharsky,1994)^{*}, norvalina y norleucina (Barone,1989)^{*}, o carbohidratos (Danil de Namor,1994)^{*}. En la mayoría de los procesos de inclusión estudiados, las interacciones hidrofóbicas y de van der Waals no son suficientes para explicar la discriminación quiral de las moléculas huéspedes.

La interacción más probable del huésped con la ciclodextrina involucra la inserción de la parte más hidrofóbica del huésped dentro de la ciclodextrina(Szejtli, 1998)^{*} (Rekharsky, 1998)^{*}, y el grupo cargado será expuesto al bulto de la solución en la medida de su polaridad, si el disolvente es agua.

La preferencia observada por una variedad de L-aminoácidos modificados muestra que si el grado de hidrofobicidad de los sustituyentes alrededor del centro asimétrico es conservado, la modificación de los grupos amino y carboxilo no altera la enantioselectividad de la ciclodextrina o el modo de penetración del huésped, entonces, el reconocimiento quiral de los derivados de los aminoácidos(por la β -ciclodextrina) queda bien definido.

La conformación del grupo quiral involucra una configuración semejante para dos moléculas, donde sólo una es seleccionada; la cavidad de la ciclodextrina se selecciona al grupo con grado alto de hidrofobicidad, prefiriendo así la molécula que presente afinidad con este patrón.

Los resultados concernientes a la inclusión de huéspedes simples permiten concluir que:

el reconocimiento quiral es favorecido a mayor distancia entre el grupo hidrofílico y el centro asimétrico.

Los huéspedes quirales que poseen grupos penetrantes rígidos favorecen el reconocimiento quiral, puesto que un grupo más flexible se ajusta a la forma interna de la cavidad dando como resultado una mínima enantioselectividad

Las diferencias reportadas de ΔH (típicamente menores a 1 kJ mol^{-1}) para la complejación de pares enantioméricos en algunos aminoácidos son pequeñas (Liu, 1997)^{*}; así también algunas efedrinas enantioméricas y pseudoefedrinas, las cuales poseen dos carbonos asimétricos, presentan discriminación con α -ciclodextrina y β -ciclodextrina (Rekharsky, 2000)^{*}.

Comparando las configuraciones R y L, la configuración R da una afinidad alta hacia la β -ciclodextrina para todos los huéspedes que tienen grupos hidroxilos unidos al centro asimétrico, un ciclo aromático o alifático para la inclusión, un átomo hidrógeno, y un grupo cargado para la disolución en agua. (Rekharsky, 2000)^{*}

El actual entendimiento de la termodinámica del reconocimiento quiral por la β -ciclodextrina no está aún bien entendido y en general no se puede predecir la afinidad preferente basada en la estereoquímica de la molécula huésped.

El efecto de centros quirales que llevan un grupo alquilo.

La cavidad de las ciclodextrinas es hidrofóbica y alberga grupos alifáticos y aromáticos dependiendo de su tamaño, con los cuales establece enlaces de van der Waals, lo que presenta la expectativa de que los centros quirales que llevan un centro alquilo hidrofóbico pueden sufrir enantiodiscriminación.

Se puede clasificar a los huéspedes que no presentan enantioselectividad en dos categorías de acuerdo a su comportamiento termodinámico:

a) $\Delta H_R^0 = \Delta H_S^0$ y $\Delta S_R^0 = \Delta S_S^0$ donde $\Delta G_R^0 = \Delta G_S^0$. En esta primera categoría los huéspedes tienen los mismos valores ΔS^0 y ΔH^0 , y la cavidad no reconoce la estereoquímica del huésped porque el centro asimétrico está localizado en el grupo hidrofílico.

b) $\Delta H_R^0 \neq \Delta H_S^0$ y $\Delta S_R^0 \neq \Delta S_S^0$ donde $\Delta G_R^0 = \Delta G_S^0$, el efecto de compensación de entalpía y entropía se observa en estos casos (Inoue, 1993), si uno de los enantiómeros puede producir relativamente fuertes enlaces de van der Waals causados por la profunda inserción en la ciclodextrina, la ganancia entálpica puede ser cancelada fácilmente por la pérdida entrópica, incrementándose por el congelamiento estructural del complejo.

Los resultados obtenidos con huéspedes simples llevan a concluir que el reconocimiento es más favorable cuando la distancia entre el grupo hidrofílico y el centro asimétrico del huésped es más grande; lo que hace razonable que los huéspedes quirales que poseen un grupo penetrante rígido muestren un mejor reconocimiento quiral, subsecuentemente un grupo más flexible puede ajustar su forma dentro de la cavidad, dando una mínima enantioselectividad.

Para una serie de huéspedes, una mejora en la afinidad para enlazarse, a menudo conlleva a una reducción en el reconocimiento quiral. Si las interacciones locales débiles no son cooperativas, el reconocimiento quiral tiende a desaparecer cuando la afinidad anfitrión-huésped es incrementada.

Las observaciones anteriores están de acuerdo con el sentido común, al razonar que un nivel alto de reconocimiento quiral puede presentarse cuando el anfitrión tiene forma y localización específicas de grupos funcionales y complementarias a la estructura del huésped.

En la actualidad parece difícil obtener reglas generales para caracterizar los rasgos estructurales que son responsables de la orientación por entropía o entalpía en los procesos de reconocimiento.

Efecto del grupo hidroxilo en la quiralidad.

Cuando la parte más hidrofílica del huésped es un grupo hidroxilo, es intrigante que ninguno de los cicloalcanoles quirales, los dioles o los trioles examinados (Rekharsky, 1995)* sean discriminados por la α -ciclodextrina o β -ciclodextrina en la complejación. Este fenómeno puede relacionarse con la naturaleza de "formador de estructura" del grupo hidroxilo, que es comparado con la naturaleza de "destructor de estructura" de los grupos amonio y carboxilato; por tanto el grupo hidroxilo alifático es fácilmente acomodado por la cadena de puentes de hidrógeno en el bulto de agua. Cualquier diferencia conformacional en el complejo huésped - anfitrión es probable que sea absorbida por un balance de ganancia entálpica, elevándose por las interacciones de van der Waals y la pérdida entrópica causada por el rearrreglo de la red de puentes de hidrógeno.

Capacidad calorífica.

Otra propiedad muy interesante de estudiar en este tipo de sistemas es la capacidad calorífica. Debido a que es un indicador muy sensible de estructura, a partir de datos experimentales de C_p y usando modelos sencillos de asociación, se han podido inferir características importantes de las interacciones presentes en una gran variedad de sistemas (Costas, 1985)*; (Pérez-Casas, 1998)*. A pesar de considerar que la disponibilidad de datos de ΔC_p^0 es de particular importancia para tener un mejor entendimiento de la naturaleza de estas interacciones huésped-anfitrión, un análisis de los datos reportados en la literatura, muestra una escasez de ellos. (Rekharsky, 1998)*

La capacidad calorífica de transferencia ΔC_p^0 , obtenida a partir de estudios microcalorimétricos precisos, (Hallén, 1992)* (Ross, 1996)* permite comparar con detalle la transferencia de un grupo hidrofóbico desde el agua hasta un disolvente orgánico puro con la transferencia del mismo grupo hidrofóbico desde el agua hasta la cavidad de la ciclodextrina.

Se han reportado valores negativos grandes de ΔC_p^0 (entre -50 y $-60 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) para la transferencia de un grupo metileno desde el agua hasta un medio hidrofóbico no acuoso (Hallén, 1986)⁷; (Nilsson, 1986)⁷; (Nichols, 1976)⁷. En concordancia con tal resultado, se ha reportado un valor de $\Delta C_p^0 = -56 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ para la transferencia de un metileno, proveniente de grupos alquilamonio y alcanato, hasta la cavidad del α -ciclodextrina (Ross, 1996)⁷. Este resultado está de acuerdo con los valores reportados para la transferencia de un grupo metileno desde el agua hasta un medio no polar. Sin embargo, se tienen datos de ΔC_p^0 para la transferencia de un grupo metileno proveniente de 1-alcóholes, desde el agua hasta la cavidad de la α -ciclodextrina, que no concuerdan con el resultado anterior (Hallén, 1992)⁷, pues resultan ser mucho mayores, alrededor de $-100 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$.

En el caso de la β -ciclodextrina, el valor de ΔC_p^0 promedio reportado para la transferencia de un grupo metileno desde el agua hasta la cavidad de la β -ciclodextrina, es de $-33 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$. Se considera que este valor es menor que el correspondiente a la α -ciclodextrina debido a que puede ser que el grupo metileno esté más expuesto al agua del bulto o bien porque no se encuentre perfectamente protegido por la cavidad hidrofóbica de la β -ciclodextrina (Ross, 1996)⁷. La cavidad de la β -ciclodextrina por tener un diámetro interno más grande interactúa más débilmente con las cavidad hidrofóbica.

En un estudio para determinar el efecto de la temperatura sobre los puentes de hidrógeno (Ross, 1996)⁷, se determinó que la estabilidad de los puentes de hidrógeno decrece al aumentar la temperatura. Este resultado sugiere que aunque la mayoría de las fuerzas que soportan un sistema supramolecular son las interacciones hidrofóbicas y los puentes de hidrógeno, la desintegración de

dichos sistemas a temperaturas elevadas, se debe básicamente a la ruptura de puentes de hidrógeno.

Compensación entalpía-entropía.

La obtención de correlaciones lineales entre los cambios de entalpía y de entropía para una serie de reacciones o procesos presenta varias preguntas: ¿Esta correlación es real o artificial? ; ¿qué tan similares deben ser estas series para generar tales correlaciones? ; ¿cuáles son las implicaciones mecánicas o energéticas de tales correlaciones?

Suponiendo que tenemos una serie de reactivos, para realizar la inclusión en la ciclodextrina y que varían en algún sustituyente, para dar una reacción común, de tal manera que todas las constantes de equilibrio sean iguales y por lo tanto ΔG^0 sea la misma para todos los miembros, esto se podría escribir como $\delta\Delta G^0 = 0$, donde $\delta\Delta G^0$ es el cambio de energía libre entre cualquier miembro del conjunto y la referencia. Dado que $\delta\Delta G^0 = \delta\Delta H^0 - T\delta\Delta S^0$, tenemos que para este caso $\delta\Delta H^0 = T\delta\Delta S^0$, y la gráfica de ΔH^0 contra ΔS^0 para la serie (ilustración IV-4 e ilustración IV-5) será una línea recta con pendiente igual a la temperatura experimental.

Aunque no hay una relación explícita entre cambio de entalpía y cambio de entropía que pueda obtenerse de manera lógica a partir de la termodinámica fundamental, se ha observado empíricamente una relación compensatoria entalpía-entropía (Schneider, 2000)', (Connors, 1997)'

La pendiente de la gráfica de ΔH^0 vs. ΔS^0 es llamada temperatura de compensación.

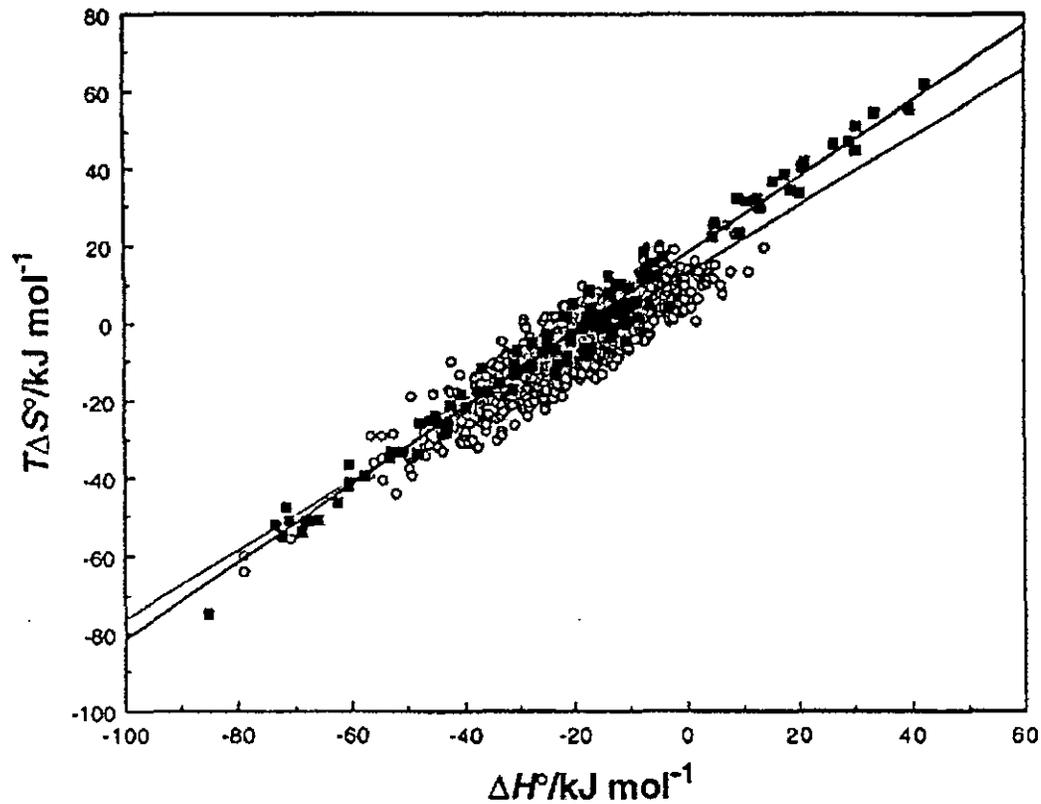


Ilustración IV-4 Compensación de entalpía-entropía para ciclodextrinas nativas (○) y modificadas (■).

La Ilustración IV-4 muestra la gráfica de compensación entalpía entropía para las ciclodextrinas nativas y modificadas (Rekharsky, 1998). Dado que ΔH^0 está relacionado con la energía de interacción en el proceso de complejación de la ciclodextrina, un incremento negativo en el ΔH^0 en una serie, refleja un incremento en la fuerza de estas interacciones, un decremento en los grados de libertad y un ΔS^0 correspondiente más negativo y viceversa (Easton, 1999).

En el caso de las ciclodextrinas nativas la pendiente es 0.88, lo cual significa que solamente el 10% de la ganancia o pérdida entálpica, inducida por alteraciones en el sistema, es reflejado en el incremento neto de la estabilidad del complejo ($\delta\Delta G$). Esto es el resultado del efecto entrópico, $\delta\Delta S$. Lo que podría interpretarse dada la estructura aparentemente rígida de las ciclodextrinas. Sin embargo, el rearrreglo de los puentes de hidrógeno periféricos y los cambios conformacionales del esqueleto son responsables de este valor para la pendiente.

Las diferencias obtenidas entre las ciclodextrinas nativas y las modificadas han sido atribuidas al incremento en los cambios conformacionales de las últimas, que generalmente contienen sustituyentes hidrofílicos flexibles.

En la figura se presenta la compensación entalpía entropía para las ciclodextrinas nativas (Rekharsky, 1998).

Para las α -, β - y γ - ciclodextrinas, la pendiente se incrementa gradualmente de 0.79 a 0.80 y 0.97 y la ordenada al origen también se incrementa de 8 a 11 y 15. Estas tendencias son consistentes con el aumento de flexibilidad del anillo y con la presencia de un número mayor de moléculas de agua tanto en el interior de la cavidad como en el entorno. Estos resultados sugieren que esta relación extratermodinámica entre ΔH^0 y $T\Delta S^0$ puede ser aplicada globalmente como una herramienta convencional para ayudar a entender el comportamiento de complejación de las ciclodextrinas nativas y modificadas.

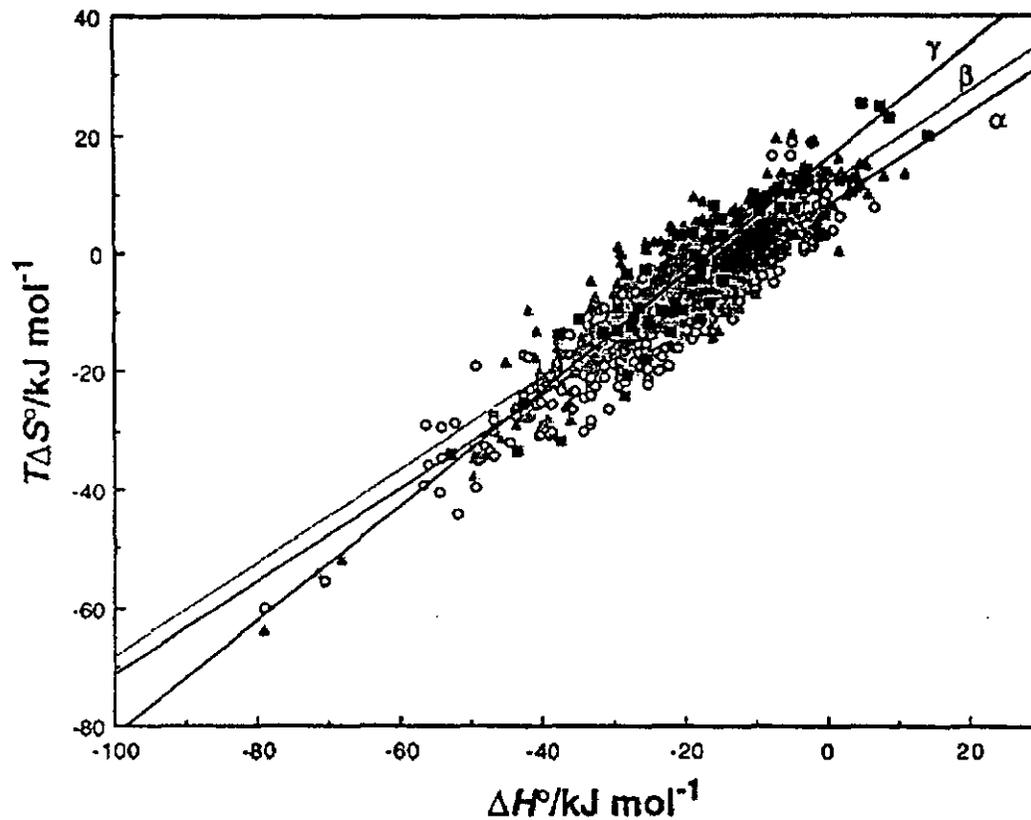


Ilustración IV-5 Gráfica de compensación entalpía-entropía para α (○), β (▲), y γ -ciclodextrinas (■)

Referencias.

- Amato, M.; Pjedain-Pilard, Perly, B.; Schalata, G.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*; **1992**; 2065-2069.
- Barone, G.; Castronouvo, G.; Diroucco, B.; Elia, V.; Giancola, G.; *Carbohydr. Res.*; **1989**; 192, 331-341.
- Barone, G.; Castronouvo, G.; Del Vecchio, P.; Elia, V.; Muscetela, M.; *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*; **1986**; 82, 2089-2101.
- Bastos, M.; Briggner, L-E; Shehatta, I; Wadsö, I.; *J. Chem. Thermodyn.*; **1990**; 22, 10282-10288.
- Bergeron, R.J.; Atwood, Davies, J. E.D. MacNicol D.D., Eds. Academic London; *Inclusion Compounds*; **1984**; 3, 391-433.
- Berthold, A.; Li, W.; Armstrong, D.W.; *Anal. Chem.*; **1992**; 64, 873.
- Bertrand, G.L.; Faultk, J.R.; Ham, S.M.; Armstrong, D.W.; *J. Phys. Chem.*; **1989**; 93, 6863-6867.
- Connors, K. A.; *Chem. Rev.*; **1997**; 97, 1325..
- Costas, M.; Patterson, D.; *Thermochimica Acta*; **1985**; 120, 161..
- Danil de Namor, A.F.; Blackett, P.M.; Cavaleiro, M.C.; Alrawoult, J.M.A.; *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*; **1994**; 90, 845-847.
- Danil de Namor, A.; Traulssi, R.; Lewis, D.F.B.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1990**; 112, 8442-8447.
- Easton, C. J.; Lincoln, S.; *Modified Cyclodextrins*, **1999**; Imperial College Press. Singapore;
- Easton, C. ; Lincoln, S.; *Modified cyclodextrins: Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry*; **1999**; Imperial College Press, 1-32.
- Fujiwara, H.; Arawaka H.; Murata, S.; Sasaki, Y.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*; **1987**; 60, 3891-3894.
- Gelb, R.I.; Schuartz, L.M.; *J. of Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.*; **1989**; 7, 465-467.
- Gelb, R.I.; Schuatz, L.M.; *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.*; **1989**; 7, 465.
- Hallén, D.; S. O.; Rotschild, W.; Wadsö, I.; *J. Chem. Thermodyn.*; **1986**; 18, 429.
- Hallén, D.; Schön, A.; Shehatta, I.; Wadsö, I.; *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*; **1992**; 88, 2859.
- Hallén, D.; Schön, A.; Shehatta, I.; Wadsö, I.; *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*; **1992**; 88, 2859..
- Hallén, B.; Nilsson, S.-O.; Rotschild, W.; Wadsö, I.; *J. Chem. Thermodyn.*; **1986**; 18, 429-422.
- Hallen, D.; Schön, A.; Shehatta, I.; Wadsö, I.; *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*; **1992**; 88, 2859-2863.
- Hallen, D.; Schön, A.; Shehatta, I.; Wadsö, I.; *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*; **1992**; 88, 2859-2863.
- Inoue, Y.; Liu, Y.; Tong, L.-H.; Jin, D.-S.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1993**; 115, 10637-10644..
- Ito, K.; Kikuchi, K.; Okasaki, N.; Kobayashi, S.; *Agric. Biol. Chem.*; **1998**; 52, 2763.
- Korpela, T.K.; Himanen, J.P.; *J. Chromatogr.*; **1984**; 290, 351
- Liu, Y.; Zhang, Y.-M.; Zun, S.-X.; Li, Y.-M.; Chen, R.-T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*; **1997**; 1609-1613.
- Matsui, Y.; Mochida, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*; **1979**; 52, 2802-2814.

- Mohseni,R.; Hurtubise,M.J.:*J. Cromatogr.*,**1991**;537,61.
- Nichols, N.; Sköld, R.; Spink, C.; Wadsö, I.:*J. Chem. Thermodyn.*,**1976**;8, 993.
- Nilsson, S. O.; Wadsö, I.:*J. chem. Thermodyn.*,**1986**;18, 673.
- Nilsson, S.-O.;Wadsö, I.:*J. Chem. Thermodyn.*,**1986**;18,673-681.
- Perez-Casas,S.; Castillo, R.; Costas, M.:*J. Phys. Chem.*,**1998**;101, 7043.
- Rekharsky, M. V.; Inoue, Y.;*Chem. Rev*;**1998**;98, 1875.
- Rekharsky, M. V.; Inoue, Y.;*Chem. Rev*;**1998**;98, 1875.
- Rekharsky, M. V.; Inoue, Y.;*Chem. Rev*;**1998**;98, 1875.
- Rekharsky,M.V.;Goldberg,R.N.; Schuartz, F.P.;Tewari,Y.B.;Ross,P.D.Yamashoji,Y.;Inohue,Y.:*J. Chem. Soc.*,**1995**;117,8830-8840.
- Rekharsky,M.V.;Inohue,Y:*J. Am. Chem. Soc.*;**2000**;122,4418.
- Rekharsky,M.V.;Maihew,M.P.;Goldberg,R.N.; Ross,D.D.;Yamashoji,Y.; Inohue,Y.:*J. Phys. Chem.*;**1997**;101,87-100.
- Rekharsky, V.; Goldberg,R.N.;Schuartz,F.P.;Tewari,Y.V.;Ross,P.D.; Yamashoji,Y.;Inohue,Y.:*J. Am. Chem.Soc.*;**1995**;117,8830-8840.
- Rekharsky,V; Schuartz,F.P.;Tewari, Y.; Goldberg,R.N.:*J. Phys. Chem*;**1994**;98,10282-10288.
- Ross, P. D.; Rekharsky, M. V. ; ;*Biophys. J.*;**1996**;71, 2144.
- Rudiger,V.;EliEliseev,A.;Simova,S.; Scheneider,H.-J.; Blandamer,M.J.; Cullis,P.M.;Meyer,A.J.:*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*;**1996**;2119-2123..
- Saenger,W.; Angew.;*Chem Int. Ed. Eng.*;**1980**;19,344-362.
- Schneider, H. J.; Yatsimirsky, A.;*Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*,**2000**;John Wiley & Sons, LTD. Chichester (2000);
- Szejtli,L.;Kluwer Academic: Dordrecht, The Netherlands;*Ciclodextrins Technology*,**1998**;
- Tagaki,S; Kimura,T; Maeda,M.;*Thermochim. Acta*;**1985**;88,247-254.
- Vasquez,M.L.;Franco,C.M.;Cepeda.A;Prognon,P.;Mahuzier,G.;*Anal. Chim. Acta*;**1992**;269,239.

V. Farmacocinética y toxicología de las ciclodextrinas.

Degradación enzimática de las ciclodextrinas.

Una de las propiedades importantes de las ciclodextrinas es la de resistir a las enzimas hidrolizantes del almidón. Las ciclodextrinas son resistentes a la β -amilasa porque no contienen grupos terminales susceptibles al ataque con esta enzima.

Por otro lado, el ataque con la α -amilasa, como no requiere de grupos terminales libres para su acción, es capaz de hidrolizar a las ciclodextrinas, aunque en una proporción baja.

La tasa de hidrólisis por amilasa salival llega al 1% del valor del almidón, y la hidrólisis de la β -ciclodextrina es mínima. Una mezcla de saliva y una solución al 2% de β -ciclodextrina no presenta ningún incremento en el poder de ataque a 37°C después de 5 horas. Bajo condiciones similares el almidón soluble es atacado en 10 minutos.

Las enzimas que desdoblan las ciclodextrinas son producidas por múltiples microorganismos, sin embargo, los mamíferos no pueden hacerlo.

Absorción y metabolismo de las ciclodextrinas por los mamíferos.

Las ciclodextrinas son consumidas por animales y humanos en forma oral o como aditivos en alimentos, en ambos casos las ciclodextrinas se pueden presentar libres o como complejos de inclusión, conteniendo una droga, sabor o sustancia huésped. La dosis de ciclodextrina es relativamente baja y la concentración de los jugos gástricos lleva a la disociación rápida del complejo, la absorción del huésped y la absorción de la ciclodextrina son dos procesos separados. Mientras que una cantidad insignificante de ciclodextrina es absorbida, la absorción del huésped hidrofóbico es acelerada

La ciclodextrina es una molécula relativamente grande, y su superficie externa es fuertemente hidrofílica, por lo que se comporta como un acarreador, transportando el huésped a la membrana celular lipofílica, para posteriormente liberarlo en la célula. Puesto que el huésped es más afín a la célula se albergará en su interior mientras que el acarreador permanece en el estado acuoso.

Después de la administración oral en estado libre o complejado, el proceso se resume en los siguientes pasos:

- El complejo se disuelve y se establece un equilibrio dinámico de asociación-disociación.
- La molécula huésped se pasa al torrente sanguíneo.
- Una cantidad insignificante de la ciclodextrina intacta se absorbe en el tracto intestinal.
- El grueso de la ciclodextrina administrada oralmente es metabolizada en el colon, por la microflora.

Los metabolitos primarios (maltodextrinas acíclicas, maltosa y glucosa) son metabolizados posteriormente de manera similar al almidón, y finalmente excretados como CO_2 y agua.

La diferencia fundamental entre el metabolismo del almidón y la ciclodextrina es que el primero se presenta en el intestino delgado, mientras que las ciclodextrinas son metabolizadas en el colon. Mientras que la máxima intensidad de metabolización del almidón se presenta entre 1 y 2 horas, para las ciclodextrinas son necesarias entre 6 y 8 horas.

La velocidad del metabolismo de las ciclodextrinas nativas aumenta en el siguiente orden: $\alpha\text{CD} < \beta\text{CD} < \gamma\text{CD}$.

Metabolismo en humanos.

Se ha observado que la administración oral de α -ciclodextrina en seres humanos diabéticos no cambia el nivel de glucosa urinario. (Frömming, 1994) Un estudio

del efecto a la microflora del colon humano de la α -ciclodextrina y β -ciclodextrina establece que la ciclodextrinas son hidrolizadas en el colon.

La hidrólisis de la ciclodextrinas es inducida por enzimas que se producen en el colon. Los productos de la ciclodextrina incluyen glucosa y maltooligosacáridos que pueden ser fermentados por los organismos anaerobios del colon produciendo ácidos grasos y otros productos.

La ciclodextrina es pobremente absorbidas por el tracto intestinal debido a la naturaleza hidrofílica y voluminosa.

La mayoría de la dosis administrada oralmente se metaboliza por la flora intestinal. (Antencci, 1984)¹

Mediante la administración rectal, la β -ciclodextrina y la heptakis(2,6-di-O-metil)- β -ciclodextrina son también pobremente absorbidas, puesto que se excretan en su mayoría, a través de la orina en las 24 horas posteriores a su administración.

Toxicología de las ciclodextrinas.

Toxicidad oral.

Se ha podido precisar que los valores LD_{50} ¹ de la β -ciclodextrina en ratones es más de 12.5 g/kg; para las ratas 18.8 g/kg y para los perros es de más de 5 g/kg

El valor de LD_{50} para la γ -ciclodextrina en ratones es mayor a 16 g/kg, y para ratas mayor a 8 g/kg. Las ratas alimentadas por 90 días con una dieta conteniendo 20% α -ciclodextrina o γ -ciclodextrina después de un periodo de adaptación inicial no presentan anomalías fisiológicas. Estudios de alimentación subcrónica (de 3 y 6 meses) no han mostrado efectos adversos en el peso, hematología, composición de la orina, grosor o patología microscópica de varios de los órganos. El resultado del estudio semestral con perros es el mismo que el

¹ LD_{50} es la dosis letal para el 50% de la población de la muestra.

de las ratas, no se notan síntomas de daño. La dosis tolerada por humanos es de 25 mg/kg/día.

Toxicidad en administración inyectable.

Cuando se administran de modo intravenoso a las ratas, la LD₅₀ de la α -ciclodextrina es 100 mg/kg y la de la β -ciclodextrina es de 788 mg/kg. La sobredosis produce nefrotoxicidad.

La γ -ciclodextrina es más apropiada para usarse como acarreador de fármacos inyectables, y esto es debido a la alta solubilidad y la alta degradación enzimática del tejido donde fue aplicada.

Mutagenicidad.

No hay efectos de mutación por las β -ciclodextrina en dosis de 100 a 1000 mg/kg. La β -ciclodextrina no induce mutaciones genéticas en ratas y tampoco incrementa la frecuencia de la mutación espontánea en la *E. Colli*.

Efectos dermatológicos.

La irritación potencial de la dermis por la β -ciclodextrina ha sido evaluada aplicándola sobre la piel de conejos albinos, y no se han notado efectos nocivos en el intervalo observado.

Efectos pulmonares.

El polvo de la β -ciclodextrina en una concentración promedio de 4.9 mg/l no produce mortalidad de ratas expuestas durante 4 horas.

Efectos hemolíticos.

La administración inyectable de ciclodextrinas está restringida por los efectos de hemólisis. Las ciclodextrinas a bajas concentraciones (5 mmol para la α -ciclodextrina y 10 mmol para la γ -ciclodextrina) protegen a los eritrocitos en contra de la hemólisis osmótica e inducida por calor, mientras que a concentraciones más altas (como 3mmol de β -ciclodextrina, 6 mmol de α -

ciclodextrina y 16 mmol de γ -ciclodextrina a 37°C y pH 7.4 en 10mmol de un amortiguador isotónico de fosfato) puede causar hemólisis. Estas concentraciones afectan a la membrana celular por la afinidad de las ciclodextrinas hacia el colesterol.

Las concentraciones bajas de ciclodextrina probablemente alteran la fluidización de los lípidos de las membranas, pero en grandes concentraciones los lípidos son secuestrados de la membrana, resultando en su destrucción.

Irritación en los ojos.

La α -ciclodextrina y la γ -ciclodextrina no afectan al ojo. La α -ciclodextrina lo irrita ligeramente pero no es corrosiva, en cambio, las ciclodextrinas metiladas sí provocan corrosión al ojo, por tanto su uso debe ser restringido a bajas concentraciones.

Toxicología de las ciclodextrinas derivadas.

Las ciclodextrinas derivadas más estudiadas son las hidroxipropil- β -ciclodextrina. (HPBCD) Bajo condiciones *in vitro*, éstas son menos susceptibles a la degradación producida por la enzima β amilolítica comparada con la β -ciclodextrina.

En un estudio de absorción, distribución y excreción de ^{14}C -hidroxipropil- β -ciclodextrina marcada en el grupo hidroxilo, se observó que en 72 horas el 71% de la radioactividad fue eliminada en heces fecales, el 3% en la orina y al menos el 3.25% de la dosis administrada fue metabolizada.

Referencias.

- Frömring, K.-H.; Szejtli, J.; Kluwer Academic publishers, Dordrecht, The Netherlands; *Ciclodextrins in Pharmacy*; 1994; 33-44.
- Irie, T.; Tsunenari, Y.; Uekama, K.; Pitha, J. *Int. J. Pharm.*; 1988; 43, 41.
- Antencci, R. N.; Palmer, J. K.; *J. Agric. Food Chem.*; 1984; 32, 1316.

Epílogo.

Las ciclodextrinas son un grupo de oligosacáridos que proveen de un beneficio considerable debido a la interacción con varios tipos de sustancias con las que se relacionan como complejos de inclusión en la medida que lo permite la termodinámica de dicho evento. Tal beneficio proviene de la protección del huésped, su enmascaramiento o bien su reacción en zonas específicas. Esto pone en relieve la importancia manifiesta de la necesidad que tiene la industria química de utilizar a las ciclodextrinas en sus procesos.

Pese a la escasa difusión en procesos a gran escala de estos derivados del almidón se ha probado que en varios ámbitos mejora las propiedades de los productos, de tal modo que las ciclodextrinas a pesar de tener un proceso de producción y separación laborioso presentan una alternativa viable para el perfeccionamiento de los productos químicos.

Tras el análisis de las características implicadas en la complejación se puede decir, sin lugar a dudas, que las ciclodextrinas son un instrumento útil para el mejor desarrollo de nuevos productos en la industria química.

La importancia de éste trabajo radica en la necesidad del conocimiento de las propiedades de las ciclodextrinas para recalcar la importancia de su utilización.

Como se ha expuesto dentro del trabajo, la limitante si bien es el proceso de separación, los beneficios que ofrecen las ciclodextrinas van más allá de los que actualmente se han aprovechado.

Las recomendaciones pertinentes atañen a las ventajas que proporciona el tipo de relaciones de baja energía con que se vinulan las ciclodextrinas y sus huéspedes; en un vínculo que no altera la estructura propia del huésped. Así mismo en el ámbito del conocimiento se debe recalcar la importancia que tienen los medios comunicación *innovadores* que permitieron la obtención de información de fechas recientes y que cuya utilización debe ser más amplia.