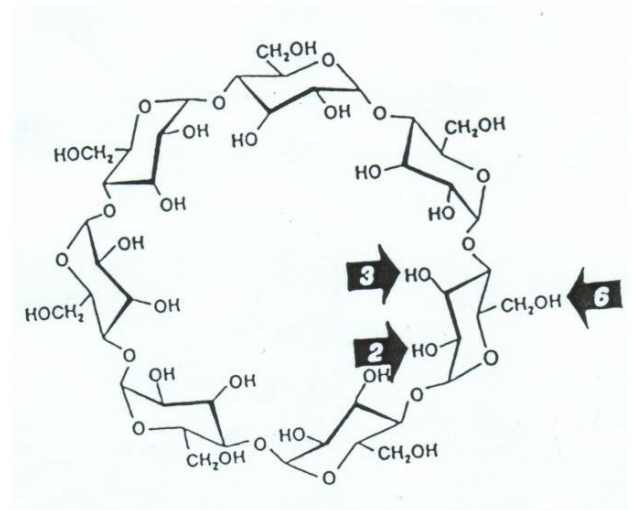
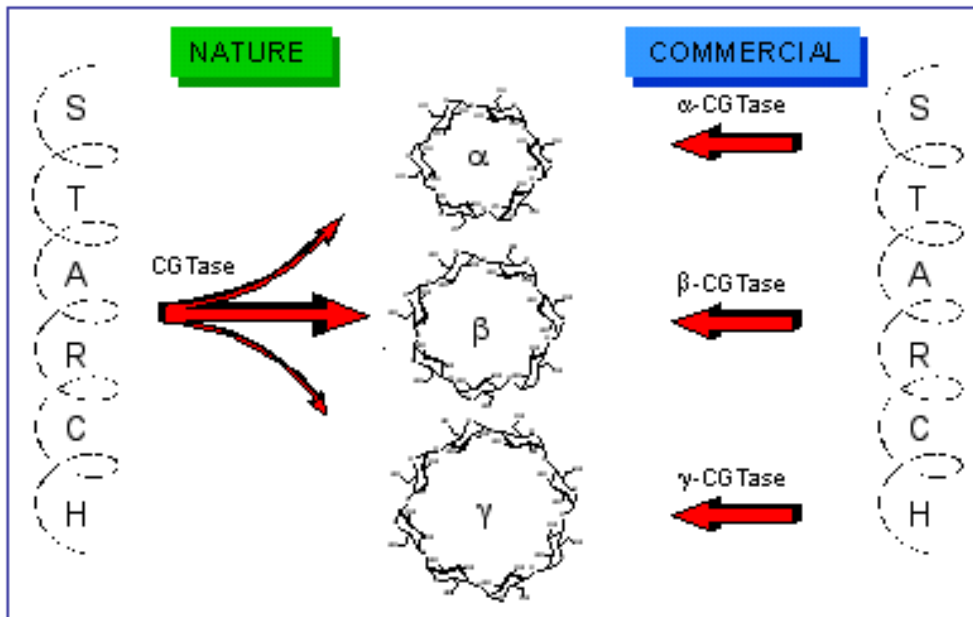


Incapsulazione molecolare: complessi di inclusione farmaco- ciclodestrine

Dott.ssa Rosa Pireddu
Tecnologia farmaceutica applicata
A.A. 2019-2020
rosapireddu@unica.it

CICLODESTRINE

- Oligosaccaridi ciclici costituiti da diverse unità di α -D-glucopiranosio legate tramite legami α -1,4 .
- Si ottengono per degradazione enzimatica dell'amilosio ad opera dell'enzima ciclodestrina glucosil-transferasi (CGTasi) che provoca una reazione intramolecolare con formazione di composti α -1,4 ciclici.



CHIMIE ORGANIQUE. — *Sur la fermentation de la fécule par l'action du ferment butyrique.* Note de M. A. VILLIERS.

« J'ai montré dernièrement (*Comptes rendus*, février 1891, p. 435) que la fécule de pomme de terre peut, dans des conditions déterminées, fermenter sous l'action du *Bacillus amylobacter*, les produits principaux de cette fermentation étant constitués par des dextrines.

Villiers nel 1891 riferì di una sostanza che più tardi risultò essere effettivamente la 1° ciclodestrina. Per degradazione enzimatica di 1000 grammi di amido, con *Bacillus Amylobacter*, che probabilmente conteneva spore di *Bacillus macerans*, Villiers isolò 3 g di una sostanza cristallina che chiamò "cellosina" per le sue proprietà non riducenti. Fin da allora osservò che si formavano due tipi diversi di cellosine, probabilmente le α e le β -ciclodestrine "ante litteram".

Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel,
sowie der Gebrauchsgegenstände.

Heft 19.

1. Oktober 1903.

6. Jahrgang.

Über thermophile Bakterien aus verschiedenen Speisen und
Milch,
sowie über einige Umsetzungsprodukte derselben in kohlenhydrat-
haltigen Nährlösungen, darunter krystallisierte Polysaccharide
(Dextrine) aus Stärke.

Von

Franz Schardinger.

Mitteilung aus der K. K. Allgemeinen Untersuchungsanstalt für
Lebensmittel in Wien.

Im vergangenen Jahre hatte die hiesige Anstalt die Frage der Zulässigkeit des Genusses längere Zeit hindurch warm aufbewahrter Speisen zu prüfen, wobei sich im Verlaufe der Untersuchung beachtenswerte mikrobiologische Funde ergaben, über die im nachstehenden eingehender berichtet werden soll. Auf Grund der Forschungsergebnisse über thermophile Bakterien konnte es keinem Zweifel unterliegen, daß bei der in Betracht kommenden Temperatur zwischen 50—60° bakterielles Leben überhaupt möglich ist, es war also zunächst festzustellen, ob in den Speisen derartige Keime vorhanden und welcher Art die von ihnen verursachten Zersetzungen sind, soweit eine Feststellung in letzter Beziehung derzeit möglich ist.

In questo articolo del 1903 Schardinger sostiene che il responsabile della degradazione dell'amido era il *Bacillus macerans*, e che dal processo di degradazione si isolavano due diverse destrine cristalline, le a e le b, distinguibili dalla reazione con lo iodio.

Un po' di storia...

Solo negli anni trenta Freudenberg arrivò alla conclusione che le destrine cristalline di Schardinger erano costituite da unità di maltosio caratterizzate da legami glucosidici α -1,4 con probabile struttura ciclica.

Nel 1935 vennero scoperte le γ -CD e venne resa nota la loro struttura.

Nel 1953 Freudenberg e Cramer brevettarono la loro scoperta riguardo la proprietà delle ciclodestrine di formare composti di inclusione.

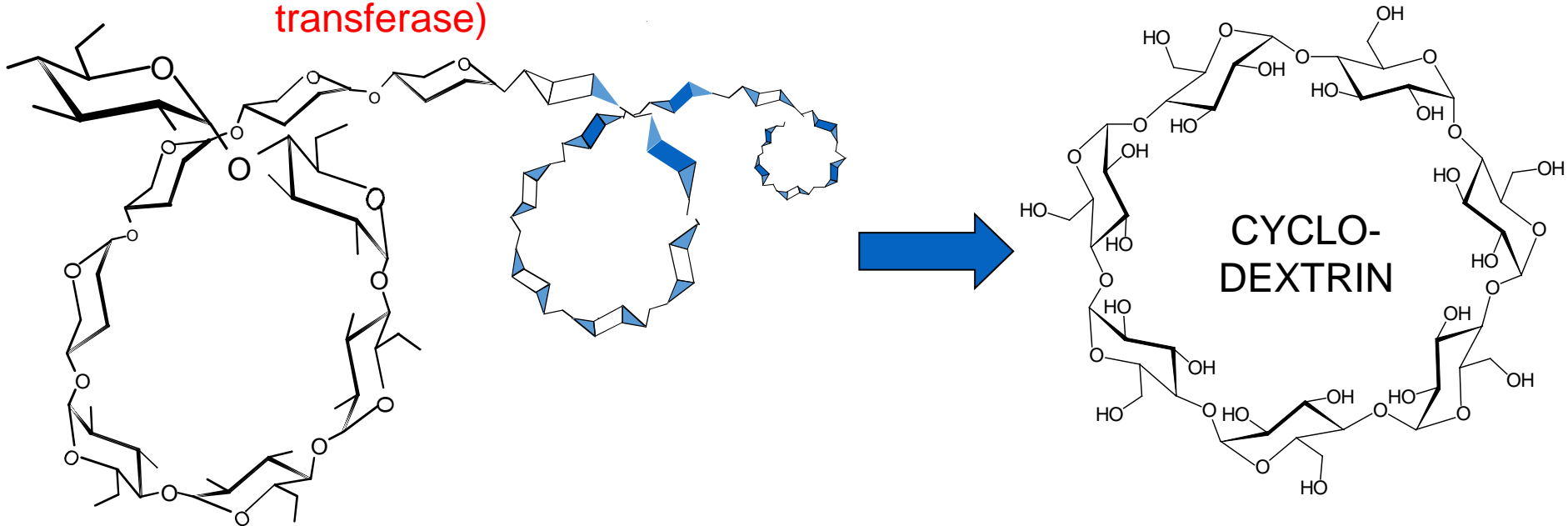
La prima fondamentale recensione sulle ciclodestrine venne pubblicata nel 1957 da French.

Nel 1960 delle ciclodestrine erano ormai noti i metodi di preparazione, la struttura, le proprietà chimico-fisiche e la capacità di formare composti di inclusione.

Nel 1976 in Giappone le α e le β -ciclodestrine vennero approvate come additivi alimentari e venne immesso sul mercato giapponese il primo prodotto farmaceutico al mondo contenente le ciclodestrine, PROSTARMON E compresse sublinguali, di prostaglandine E2/ β -ciclodestrine

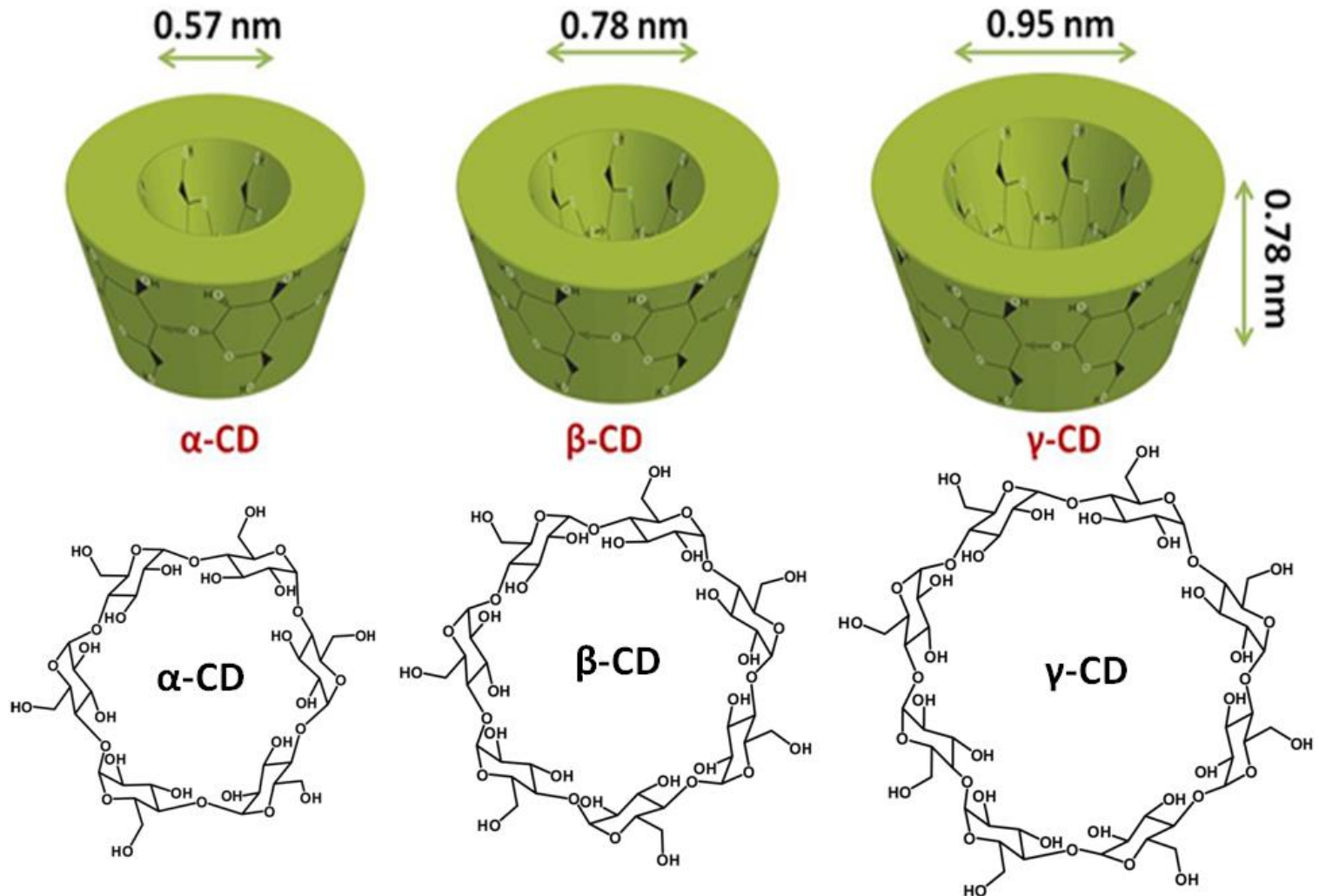
Conversione enzimatica dell' amido

CGTasi (cicloglucosil-transferase)

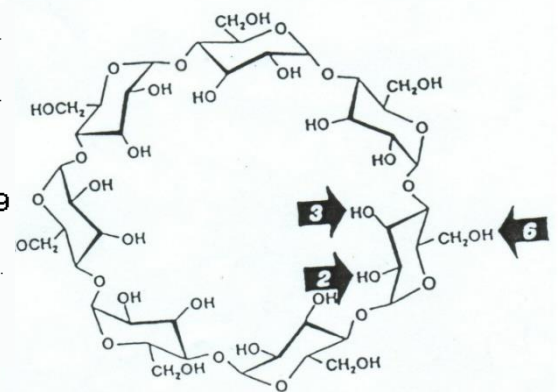
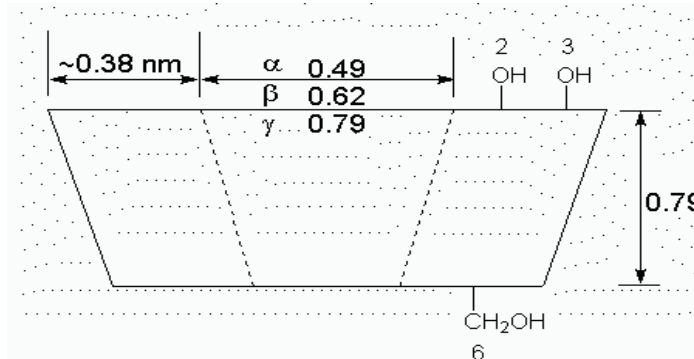
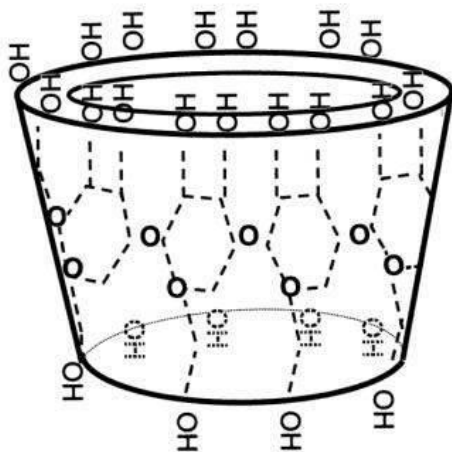
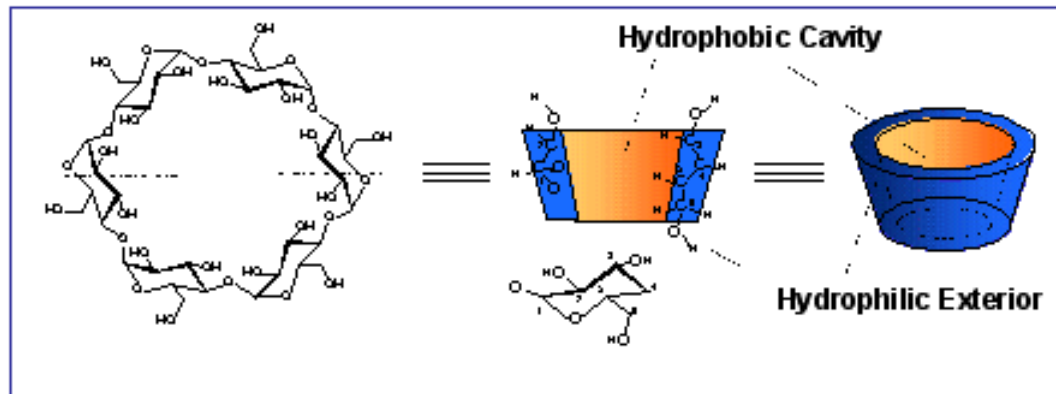


Uno o più anelli dell'elica dell'amilosio sono idrolizzati e le loro terminazioni sono unite assieme producendo oligosaccaridi ciclici con un numero di unità di glucosio diverse

Le principali **ciclodestrine naturali** sono le α -, β -, γ - CD, distinguibili in base alle unità di glucosio che le costituiscono, al volume della cavità, solubilità acquosa, PM.



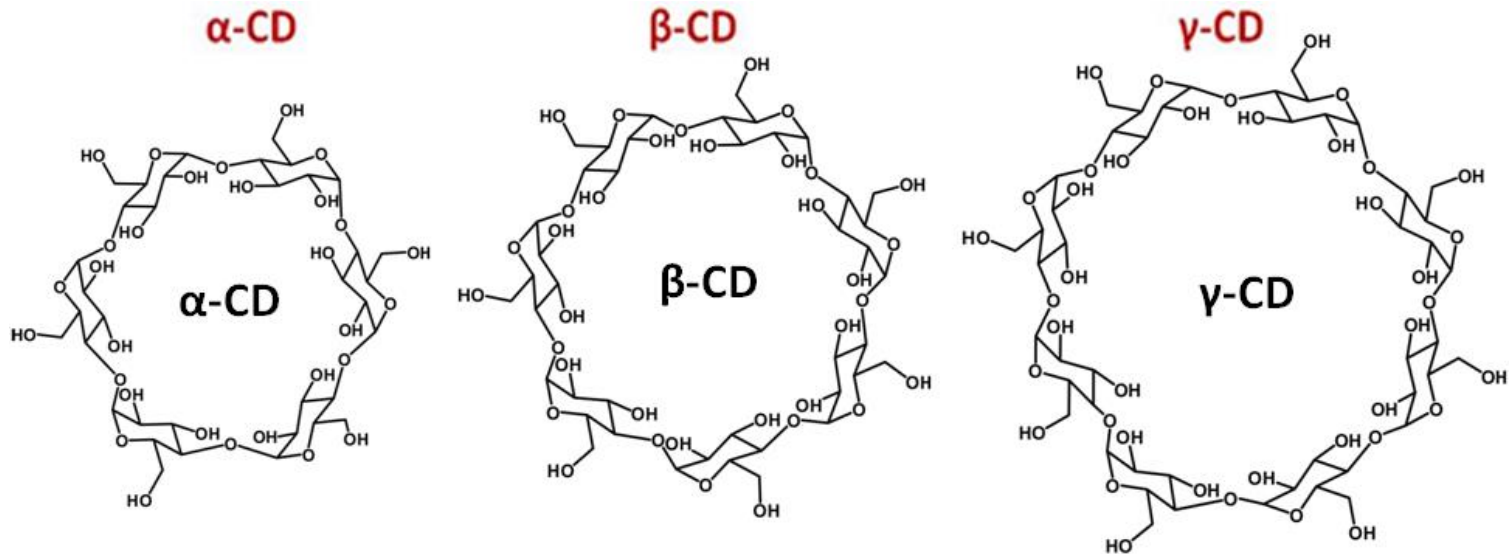
- Le ciclodestrine hanno forma ad anello, tronco-conica, con la parte esterna idrofila (OH primari e secondari) che delimita una cavità centrale idrofoba (atomi di H e ponti ossigeno glucosidici)
- Le funzioni ossidriliche primarie (C6) sono situate presso il margine della base stretta del tronco di cono, mentre i gruppi ossidrilici secondari (C2 e C3) in corrispondenza di quella più larga.



Proprietà ciclodestrine naturali

proprietà	α -ciclodestrina	β -ciclodestrina	γ -ciclodestrina
Unità glucopiranosio	6	7	8
Peso molecolare (g/mol)	972	1135	1297
Punto di fusione	278 °C	260 °C	267 °C
Solubilità in H ₂ O a 25 °C (w/v)	14.5%	1.85%	23.2%
Diametro esterno Å	14.6	15.4	17.5
Diametro cavità Å	4.7-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3
Altezza toroide Å	7.9	7.9	7.9
Volume cavità (Å ³)	174	262	427
Contenuto di H ₂ O	10.2%	13.2-14.5%	8.13-17.7%
$[\alpha]_D^{20}$ (C 1, H ₂ O)	150±0.5	162±0.5	177±0.5
LD50 oral (rat)	> 10000 mg/kg	>5000 mg/kg	> 8000 mg/kg
LD50 i.v. (rat)	500-750 mg/kg	450-790 mg/kg	4000 mg/kg

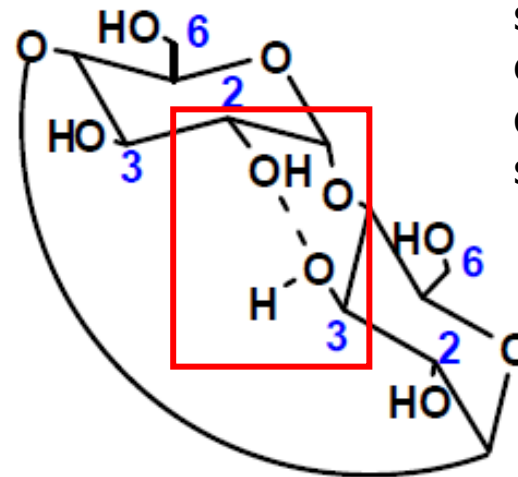
Solubilità ciclodestrine naturali



Nelle α -CD la cintura di legami H è incompleta perché un'unità è distorta e quindi i legami H sono solo 4.

Gli OH secondari O2 possono formare legami H con O3 di una unità glucopiranosica adiacente conferendo, per la formazione di 6 legami H, una struttura piuttosto rigida alle β -CD, pare responsabile della minore solubilità acquosa.

La γ -CD ha una struttura più grande e più flessibile e quindi risulta la più solubile.

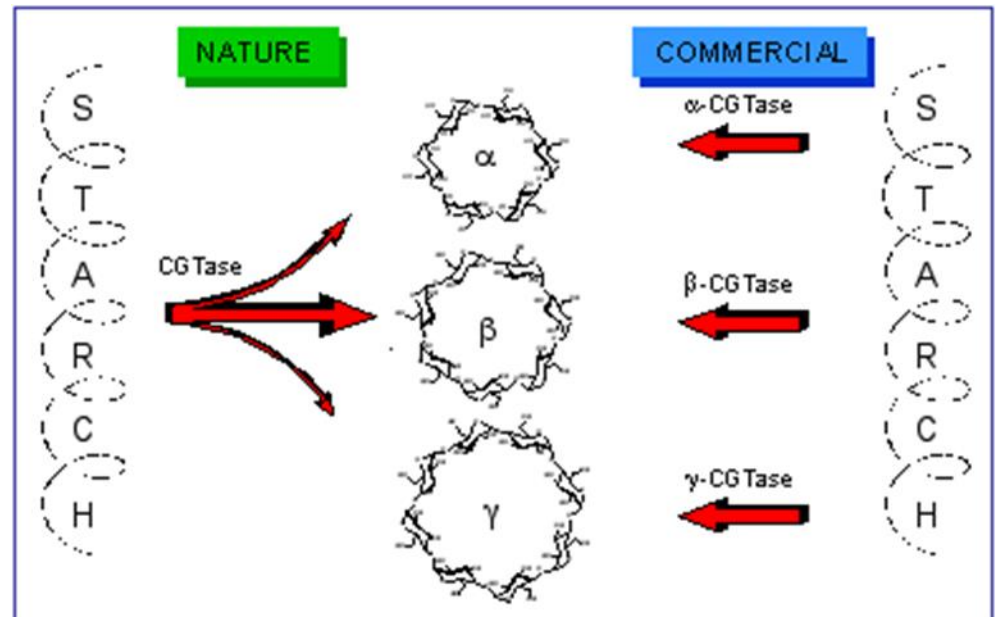


Produzione delle CD

Le ciclodestrine sono derivate dall'amido. La sintesi avviene per azione dell'enzima ciclodestrina glucosil-transferasi, prodotto da un gran numero di microrganismi (*Bacillus macerans*), sull'amido degradato per idrolisi termica. In questo modo si ottengono miscele contenenti i tre tipi di ciclodestrina (60% α , 20% β e 20% γ).

È possibile aggiungere un agente complessante specifico per il tipo di CD che si vuole ottenere (toluene o acetone) che consente la separazione del complesso e la formazione della ciclodestrina desiderata oppure è possibile variare i tipi di CGTasi utilizzati

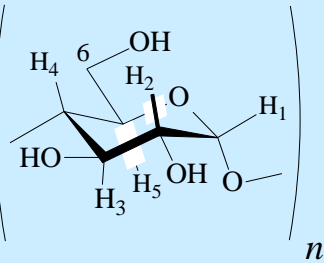
Dopo cristallizzazione e filtrazione, vengono separate dalla reazione le ciclodestrine pure al 99%.



Proprietà ciclodestrine naturali

Ciclodestrine naturali

ciclodestrine native



$n = 6$	α -ciclodestrina
$n = 7$	β -ciclodestrina
$n = 8$	γ -ciclodestrina

Solubili in acqua

Non igroscopiche

Chimicamente stabili agli acidi organici e basi

Degradati da acidi forti a oligosaccaridi lineari

Termicamente stabili (DSC a 100 °C 300 °C)

Più stabili all'azione enzimatica delle glucoamilasi che a quella della β -amilasi

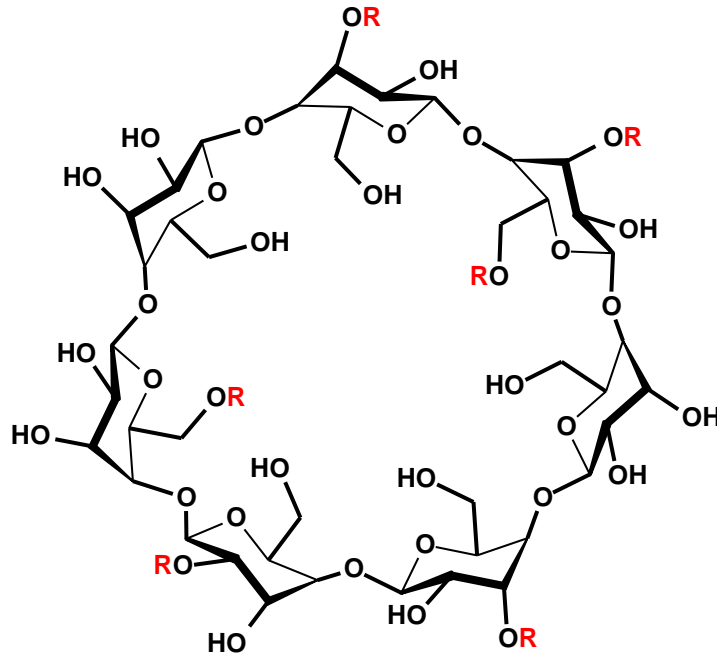
Degradazione nel colon (α -, β - CD)

Degradazione nell'intestino tenue (γ - CD)

Costi contenuti (β - CD US\$ 5/kg)

Alto grado di purezza

Ciclodestrine modificate



ciclodestrina

R

β -CD

H

HP- β -CD

$\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$

SBE- β -CD

$(\text{CH}_2)_4\text{SO}_3^-\text{Na}^+$

RM- β -CD

CH_3

CM- β -CD

$\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$

CME- β -CD

CH_2COOH , CH_3CH_2

Sostituenti idrofili

Aumentano la
solubilità acquosa

Sostituenti idrofobi

Possono rallentare
il rilascio di farmaci
idrosolubili

Cyclodextrin ^a	Subst. ^b	MW (Da)	Solubility in water (mg/ml) ^c	Pharmacopoeia ^d		
				Ph.Eur.	USP/NF	JPC
α CD	–	972	145	Yes	No	Yes
β CD	–	1135	18.5	Yes	Yes	Yes
HP β CD	0.65	1400	>600	Yes	Yes	No
RM β CD	1.8	1312	>500	No	No	No
SBE β CD	0.9	2163	>500	No	No	No
γ CD	–	1297	232	In progress	Yes	Yes
HP γ CD	0.6	1576	>500	No	No	No

^a α CD: α -cyclodextrin; β CD: β -cyclodextrin, HP β CD: 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin; RM β CD: randomly methylated β -cyclodextrin; SBE β CD: sulfobutylether β -cyclodextrin; γ CD: γ -cyclodextrin; HP γ CD: 2-hydroxypropyl- γ -cyclodextrin.

^b Substitution: average number of substituents per glucopyranose unit.

^c Solubility in pure water at about 25 °C.

^d Ph.Eur.: European Pharmacopoeia 5th Edition (2005); USP/NF: United States Pharmacopoeia 28th Edition/National Formulary 23rd Edition (2005); JPC: Japanese Pharmaceutical Codex.

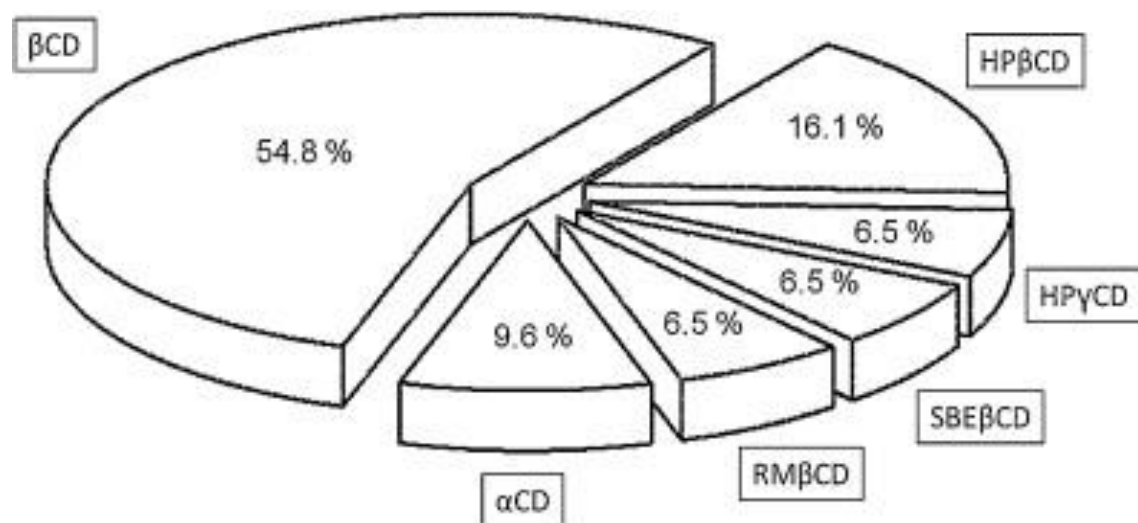
Considerazioni tossicologiche

le ciclodestrine naturali ed i loro derivati idrofilici sono in grado di permeare le membrane biologiche lipofile, ad esempio la cornea dell'occhio, con una certa difficoltà

le ciclodestrine somministrate per via orale sono praticamente non tossiche, a causa del mancato assorbimento nel tratto gastrointestinale

le α -ciclodestrine, le β -ciclodestrine e le β -ciclodestrine metilate, non sono adatte alla somministrazione parenterale

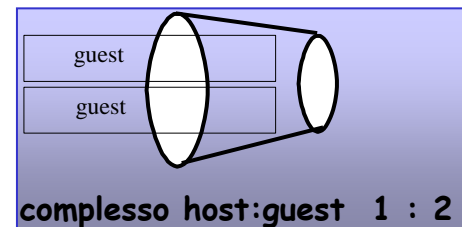
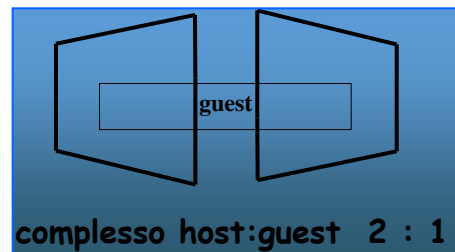
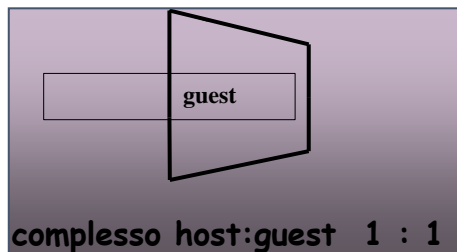
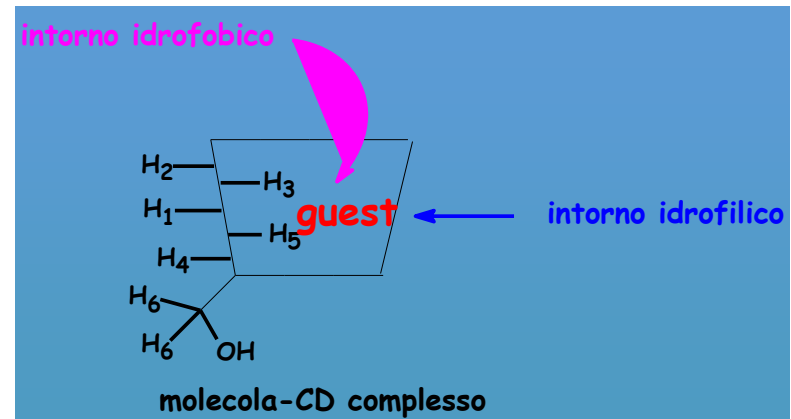
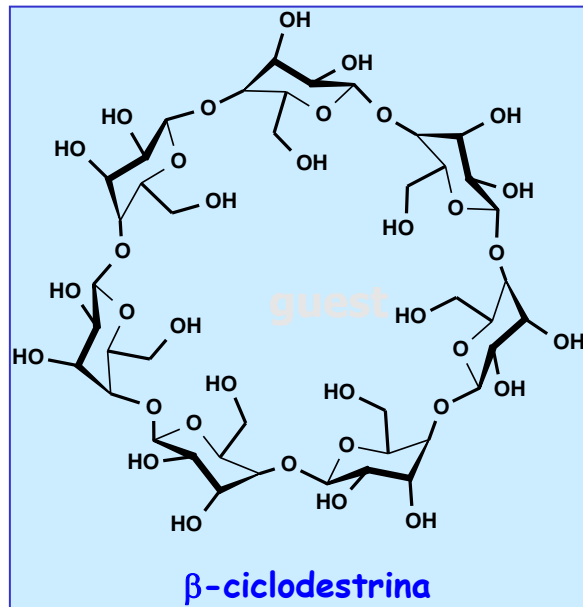
le γ -ciclodestrine, le 2-idrossipropil- β -ciclodestrine, le sulfobutil-eter- β -ciclodestrine, le β -ciclodestrine solfate, e le β -ciclodestrine maltosilate, sembrano essere sicure anche quando somministrate per via parenterale



Distribuzione delle ciclodestrine nei diversi prodotti farmaceutici presenti sul mercato

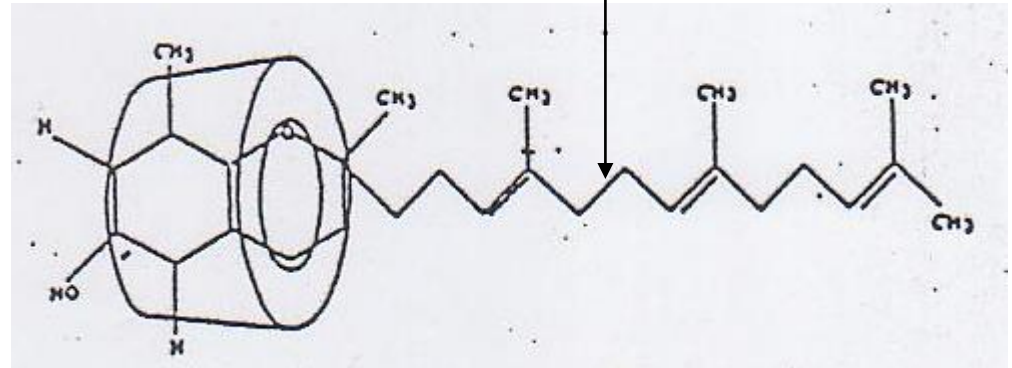
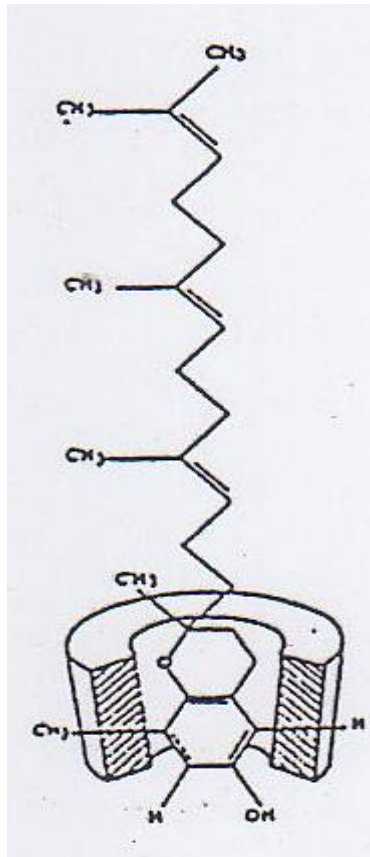
Complessi di inclusione (Incapsulazione molecolare)

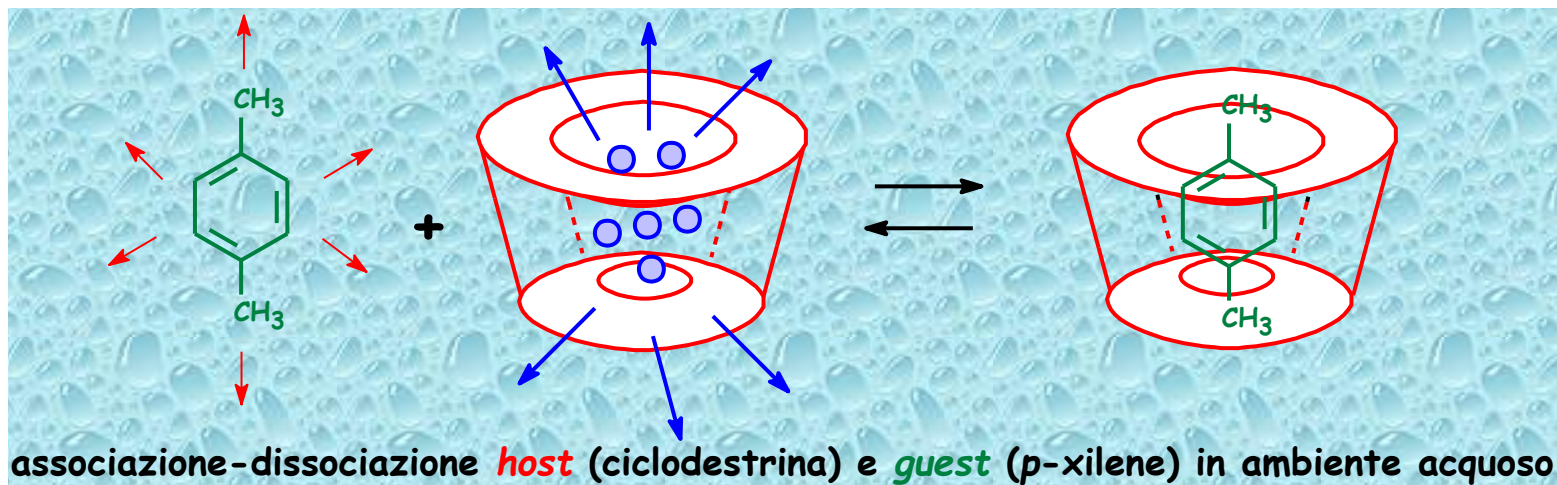
Sono strutture complesse formate da due composti, di cui uno (molecola ospitante, *host*, CD) include spazialmente l'altro (molecola ospite, *guest*, farmaco).



INCLUSIONE PARZIALE

Complesso beta-CD
delta Tocoferolo

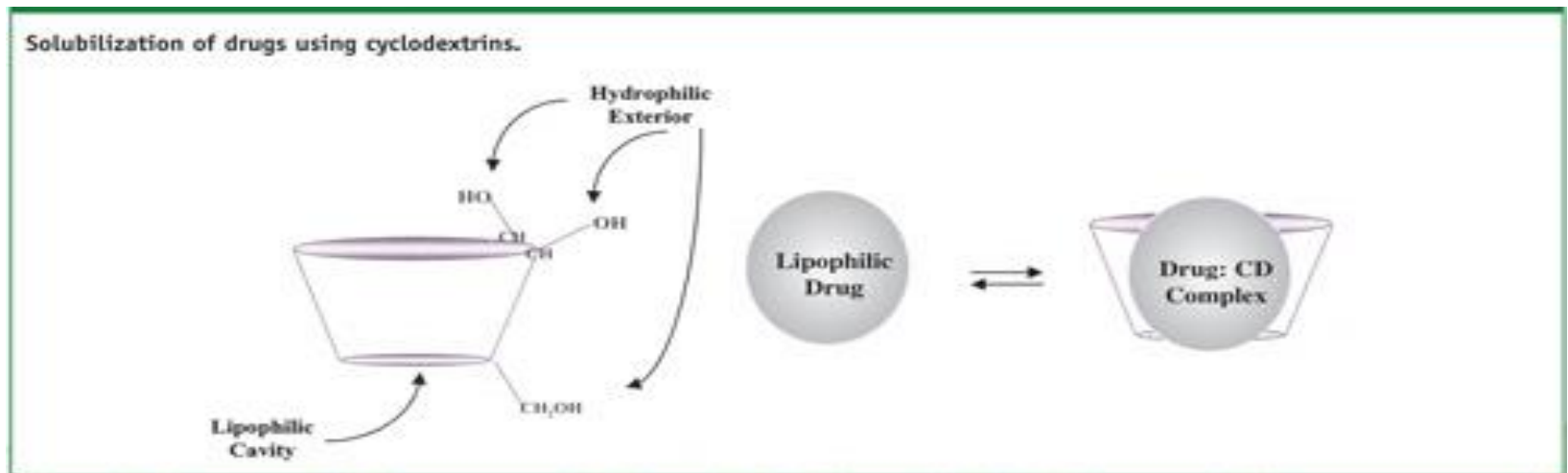




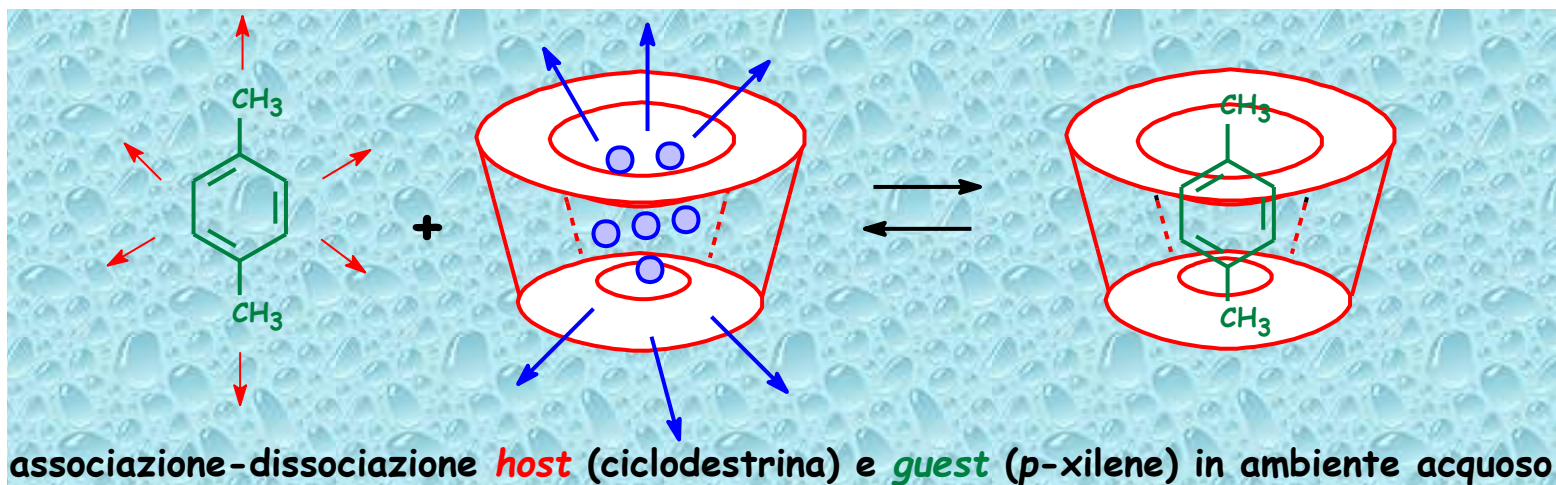
La molecola inclusa è situata nella cavità della molecola ospitante senza modificarne significativamente la struttura.

Fattori che influenzano la formazione del complesso molecola-ciclodestrina

- Sterico, dipende sia dalla dimensione della ciclodestrina che dalla dimensione della molecola ospite o da alcuni gruppi funzionali nel guest stesso. Se l'ospite non ha le dimensioni esatte, non si adatterà correttamente alla cavità della ciclodestrina
- Interazioni termodinamiche tra i diversi componenti del sistema (ciclodestrina, ospite, solvente). Per la formazione di un complesso, ci deve necessariamente essere una forza trainante favorevole, che attiri il guest nella ciclodestrina.
- Temperatura
- pH (cambio dello stato ionico della molecola *guest*)



Rapido equilibrio dinamico tra la molecola *guest* inclusa e la molecola “*libera*” in soluzione



La formazione del complesso di inclusione non prevede formazione o rottura di legami covalenti ma è basato su:

Interazioni di van der Waals

Interazioni dipolo-dipolo

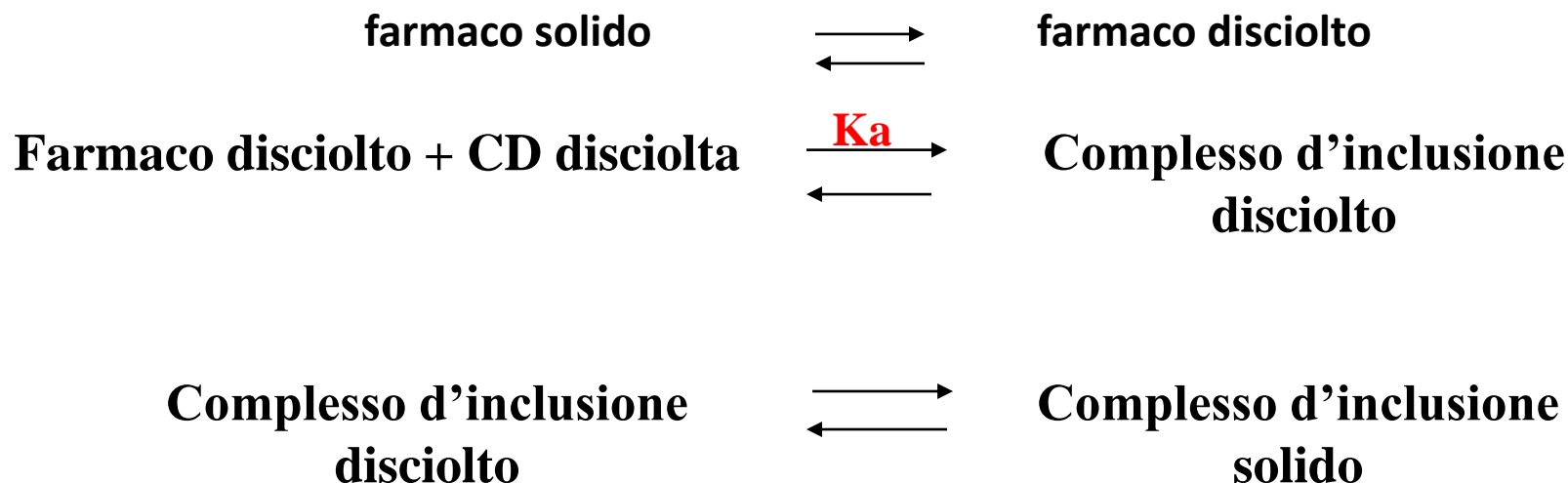
Legami a idrogeno

Interazioni idrofobiche

Rilascio di molecole di acqua dalla cavità (interazioni polare-apolare sfavorite)

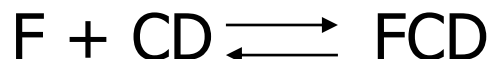
EQUILIBRI DURANTE LA FORMAZIONE DEL COMPLESSO

La formazione del complesso d' inclusione è la successione di una serie di equilibri:

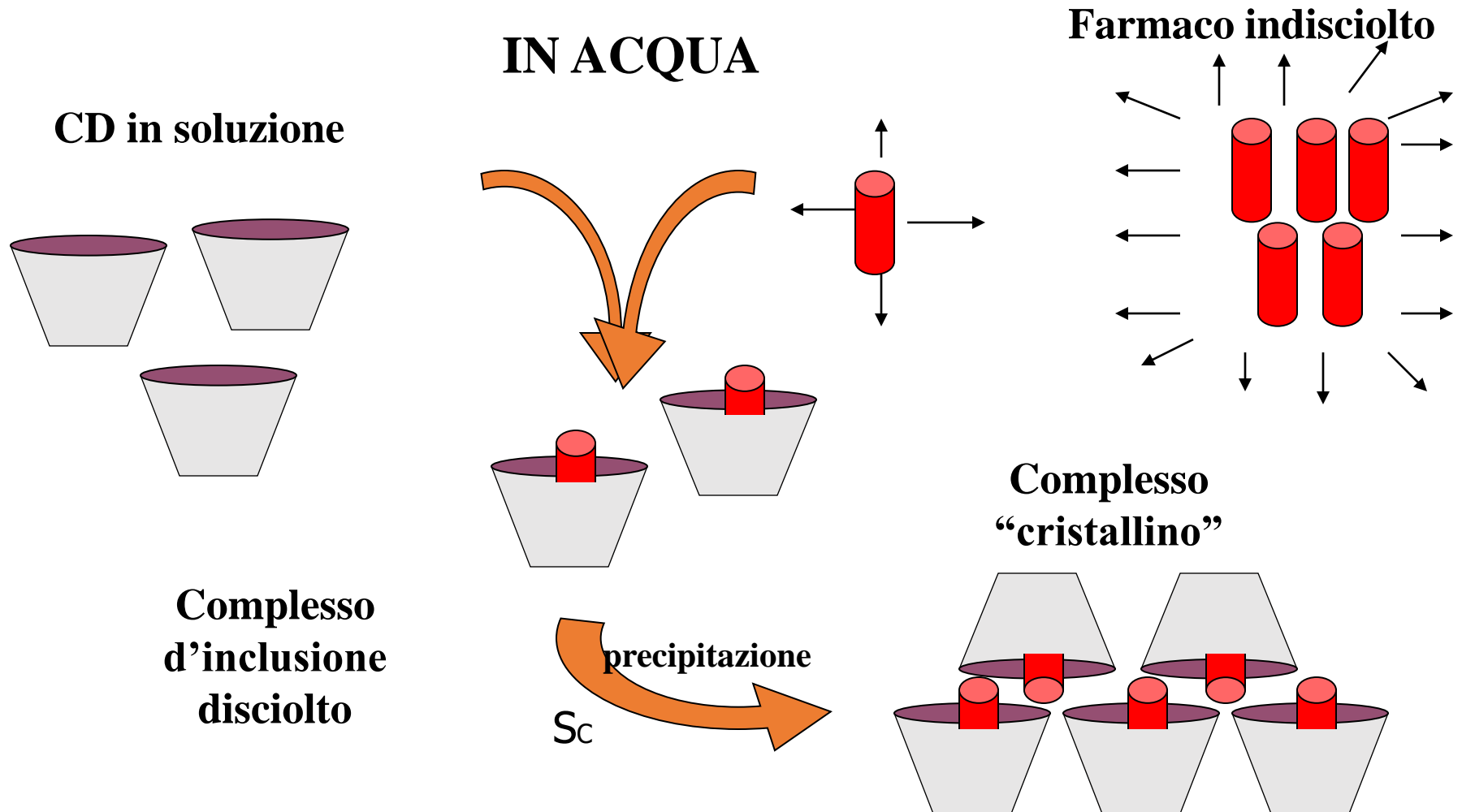


COSTANTE DI AFFINITA' o di STABILITÀ (K_a)

Esprime la tendenza ad esistere in forma di complesso piuttosto che in forma dissociata (farmaco libero + CD libera)



EQUILIBRI DURANTE LA FORMAZIONE DEL COMPLESSO



PREPARAZIONE DEL COMPLESSO D'INCLUSIONE

- Preparazione in soluzione
- Co-precipitazione
- Spray-drying

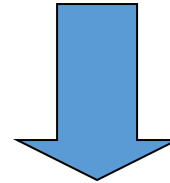
- *Kneading* (impasto)
- Co-macinazione

Metodo in soluzione

**farmaco
(eccesso)**

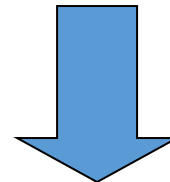
**ciclodestrina
(soluzione acquosa)**

*equilibrare per diversi giorni sotto
agitazione
ad una determinata temperatura*



Soluzione complesso molecola-ciclodestrina

(per filtrazione o centrifugazione)



Allontanamento del solvente:
*evaporazione (spray-drying)
sublimazione (liofilizzazione)*

complesso molecola-ciclodestrina

(allo stato solido)

Vantaggi

- sicuro: non utilizza solventi organici
- metodo semplice
- Formazione di un complesso solido cristallino

Svantaggi

- metodo lungo
- basse rese in complesso di inclusione
- non idoneo per β -CD, poco solubile in acqua

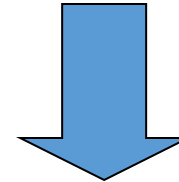
Metodo della co-precipitazione

farmaco

(3-6 mM in soluzione idroalcolica)

ciclodestrina

(3-6mM in soluzione acquosa o idroalcolica)

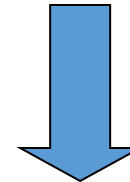


*sotto agitazione
a temperature 50 -70 °C,
raffreddamento*

Precipitato complesso molecola-ciclodestrina

(per filtrazione o centrifugazione)

*Lavaggio con acqua o
solvente*



complesso molecola-ciclodestrina

(per filtrazione e drying)

Vantaggi

- complessi con elevata purezza
- formazione di un complesso solido cristallino
- **utile per preparazioni in laboratorio**

Svantaggi

- metodo lungo
- grandi quantità di solvente
- rischio di formare complesso con il solvente
- difficile *scale-up*

Metodo dello spray-drying

Vantaggi

- **metodo più veloce rispetto alla co-precipitazione**
- **controllo delle dimensioni delle particelle del complesso (1-25 μ m)**
- **utile anche per composti non solidi**
- **rese più elevate rispetto al metodo della co-precipitazione**
- **scale-up**

Svantaggi

- **metodo costoso**
- **possibilità di ottenere complessi di inclusione insieme a miscele fisiche o principi attivi non complessati**
- **possibile ottenimento di composti di inclusione amorfi**

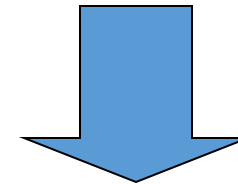
Si nebulizzano in camere opportune le dispersioni acquose di farmaco e CD

Il complesso si ottiene direttamente durante la nebulizzazione

Metodo *kneading*

ciclodestrina

(70-80%, w/w in H₂O)

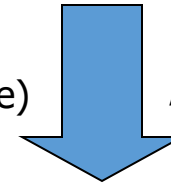


*agitazione in
impastatrice o mortaio
per 5-10 minuti, 5-20°C*

formazione di una pasta

farmaco

(aggiunta lenta, senza solvente)



*agitazione in impastatrice
per 10-15 minuti, 5-20°C*

precipitato complesso molecola-ciclodestrina

*Filtrazione o diretta
evaporazione H₂O*

Vantaggi

- metodo veloce, semplice
- temperatura ambiente
- scale-up*
- alte rese se la molecola è affine alla CD

Svantaggi

- Utilizzo di una macchina impastatrice
- resa in funzione del mescolamento
- eventuale complesso impuro
- bassa cristallinità

CARATTERIZZAZIONE COMPLESSI DI INCLUSIONE

- NMR_risonanza magnetica nucleare
- DSC_calorimetria differenziale a scansione
- FTIR_trasformata di Fourier
- Diffrazione raggi X

VANTAGGI

- Stabilizzazione di sostanze sensibili alla luce o all'ossigeno.
- Modificazioni della reattività chimica dei guest
- Inclusione di sostanze molto volatili.
- Miglioramento della solubilità delle sostanze
- Conversione di sostanze liquide in polveri
- Protezione contro la degradazione da microrganismi.
- Mascheramento del cattivo odore o sapore
- Pigmentazione o colorazione di sostanze
- Attività catalitica di ciclodestrine con diversi guest

Applicazioni delle ciclodestrine

Agricoltura e industria chimica (erbicidi, fungicidi, repellenti e regolatori della crescita, gascromatografia come fase stazionaria per colonne chirali)

Industria tessile (fibre tessili contenenti ciclodestrine legate chimicamente in grado di garantire al tessuto una resistenza ai cattivi odori, intrappolano i cattivi odori o profumi e fragranze che vengono rilasciate lentamente)

Campo alimentare (includere aromi ed essenze e migliorarne la stabilità cambiandone lo stato d'aggregazione da liquido a solido)

Applicazioni delle ciclodestrine

Campo cosmetico e igiene personale (inclusione di sostanze volatili in deodoranti per ambienti, detergenti per garantire un rilascio controllato delle fragranze; incorporare ingredienti liquidi in una forma solida, proteggere le fragranze, aumentare la stabilità termica degli oli...)



Complessi di inclusione

Complex	Active	Applications
Citral W7	Citral	Personal Care, Technical Lemon Note
Tea-tree-oil W7	Tea-tree-oil	Personal Care Antibacterial agent
Menthol W7/W8	Menthol	Personal Care, Flavor, Cooling effect
Eureco HC W7	ϵ -Phtalimidoperoxyhexanoic acid	Personal Care, Whitening agent
Retinol W8	Retinol, Vit. A	Personal Care, Anti-wrinkle
Tocopherol W8	Tocopherol, Vit. E	Personal Care, Antioxidant
Linoleic acid W6	Linoleic acid, Vit. F	Personal care, Skin care
Biotin W6	Biotin, Vit. H	Personal care, Skin care
Coenzyme-Q10 W8	Coenzyme-Q10	Personal care, Nutraceuticals
Omega-3 W8	Omega-3 fatty acids (fish oil)	Nutraceuticals

Applicazioni farmaceutiche

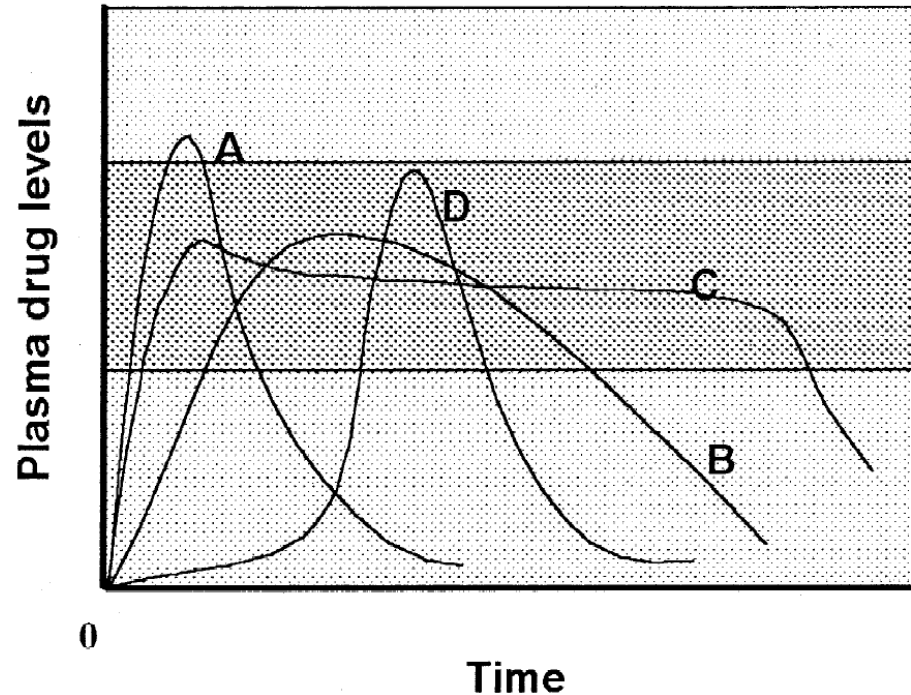


Fig. 2. Typical drug release profiles following oral administration. (A) Immediate release; (B) Prolonged release; (C) Modified release; (D) Delayed release.

Applicazioni farmaceutiche

Release pattern	Aim	Use of CD
<i>Immediate-release</i>	Enhanced dissolution and absorption of poorly water-soluble drugs	HP- β -CD, DM- β -CD, SB- β -CDs, Branched β -CDs
<i>Prolonged-release</i>	Sustained release of water-soluble drugs	Ethylated β -CDs, Acylated β -CDs
<i>Modified-release</i>	More balanced oral bioavailability with prolonged therapeutic effects	Simultaneous use of different CDs and/or other excipients
<i>Delayed-release</i>	(Enteric)	
pH-dependent release	Acid protection of drugs	CME- β -CD
Site-specific release	Colon-targeting	Drug-CD conjugate

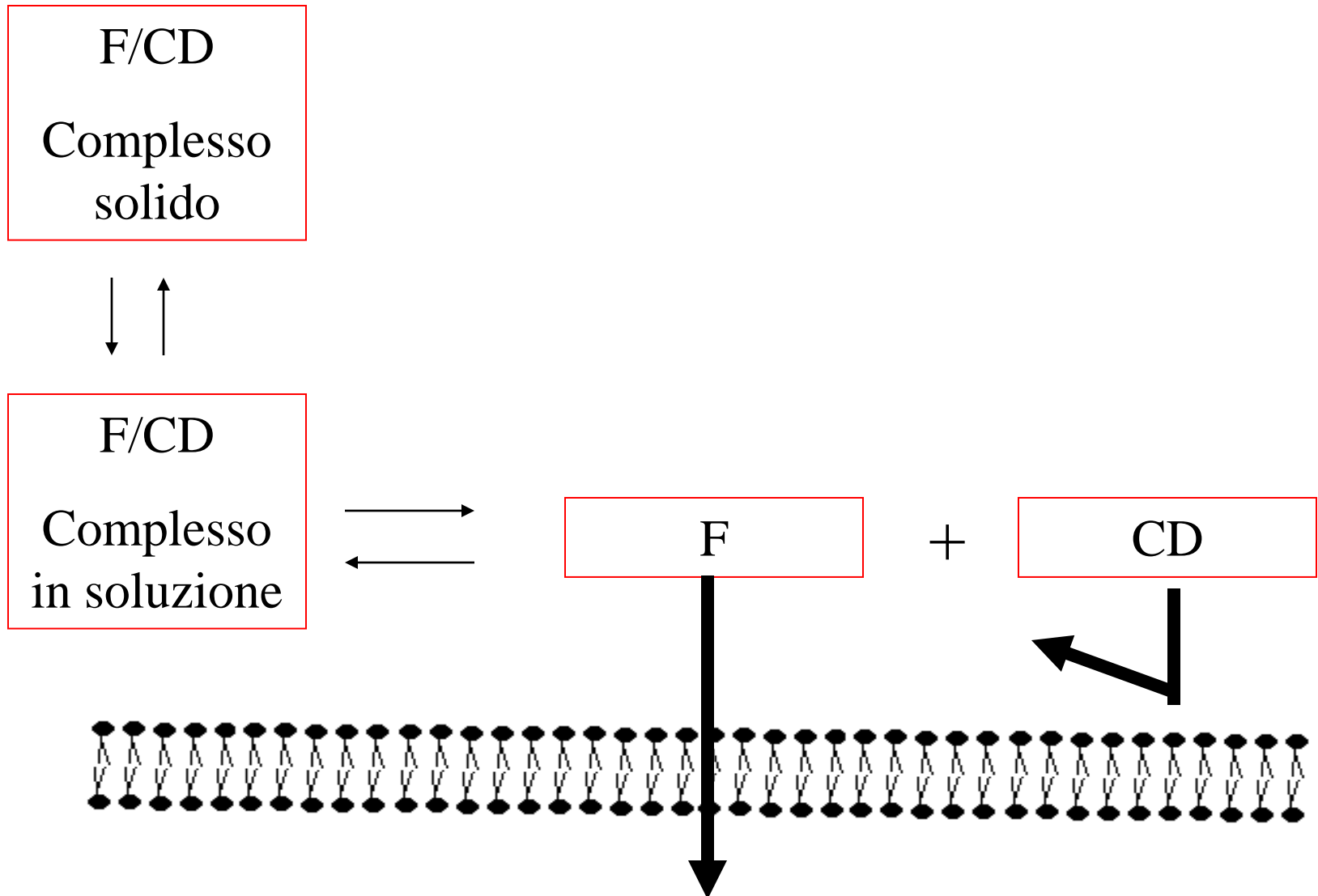
O-carboxymethyl-*O*-ethyl- β -CD (CME- β -CD)

Solubilità pH dipendente

Derivati idrofobici

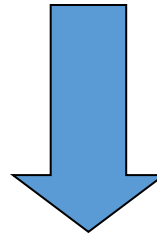
Derivati idrofilici

Assorbimento di un farmaco complessato con CD



VANTAGGI

**Aumento marcato della velocità di dissoluzione
di sostanze poco solubili in acqua e della loro
solubilità**



Aumento della biodisponibilità

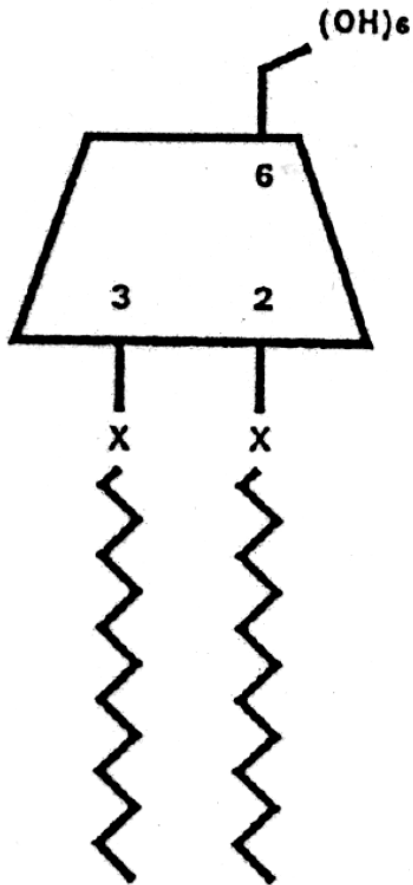
Formulazioni commerciali

Drug/cyclodextrin	Trade name	Formulation	Country
α -Cyclodextrin			
Alprostadil (PGE ₁)	Prostavastin, Rigidur	I.V. solution	Japan, Europe, USA
OP-1206	Opalmon	Tablet	Japan
Cefotiam hexetil HCl	Pansporin T	Tablet	Japan
β -Cyclodextrin			
Benexate HCl	Ulgut, Lonmiel	Capsule	Japan
Cephalosporin (ME 1207)	Meiact	Tablet	Japan
Chlordiazepoxide	Transillium	Tablet	Argentina
Dexamethasone	Glymesason	Ointment	Japan
Diphenhydramin HCl, Chlorthephyllin	Stada-Travel	Chewing tablet	Europe
Iodine	Mena-Gargle	Solution	Japan
Nicotine	Nicorette, Nicogum	Sublingual tablet, chewing gum	Europe
Nimesulide	Nimedex	Tablet	Europe
Nitroglycerin	Nitropen	Sublingual tablet	Japan
Omeprazol	Omebeta	Tablet	Europe
PGE ₂	Prostarmon E	Sublingual tablet	Japan
Piroxicam	Brexin, Flogene, Cicladon	Tablet, Suppository, Liquid	Europe, Brazil
Tiaprofenic acid	Surgamyl	Tablet	Europe
2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin			
Cisapride	Propulsid	Suppository	Europe
Itraconazole	Sporanox	Oral and I.V. solutions	Europe, USA
Mitomycin	Mitozytrex	I.V. infusion	Europe, USA
Methylated β -cyclodextrin			
Chloramphenicol	Clorocil	Eye drop solution	Europe
17 β -Estradiol	Aerodiol	Nasal spray	Europe
Sulfobutylether β -cyclodextrin			
Voriconazole	Vfend	I.V. solution	Europe, USA
Ziprasidone mesylate	Geodon, Zeldox	IM solution	Europe, USA
2-Hydroxypropyl- γ -cyclodextrin			
Diclofenac sodium	Voltaren	Eye drop solution	Europe
Tc-99 Teoboroxime	Cardiotec	I.V. solution	USA

Formulazioni commerciali

Principio attivo/cd	Specialità	Formulazione	Indicazioni	Compagnia/Paese
PGE ₂ /βcd	Prostarmon E	Compresse sublinguali	Induzione travaglio	Ono/J
PGE ₁ /αcd	Prostvasin	Intrararteriale	Occlusione arteriale	Ono/J - Schwarz/ D
PGE ₁ /αcd	Prostandin 500	Infusione	Ipotensione controllata	Ono/J
OP-1206/γcd	Opalmon	Compresse	Malattia di Buerger	Ono/J
Piroxicam/ βcd	Brexin, Cicladol	Compresse, bustine, supposte	Analgesico, antiinfiam.	Chiesi, Masterpharma/ I
Estratti d'aglio/ βcd	Xund, Tegra, Allidex, Garlessence	Capsule molli	Antiarterosclerotico	Bipharm, Hermes/ D Pharmafontana/ Ungheria CTD/USA
Benexato/ βcd	Ulgut, Lonmiel	Capsule	Antiulcera	Teikoku/ J - Shionogi/ J
Iodio/ βcd	Mena-Gargle	Collutorio	Disinfettante	Kyushin/ J
Desametasone/ βcd	Glymesason	Unguento	Analgesico, antiinfiam.	Fujinaga/ J
Nitroglicerina/ βcd	Nitropen	Compresse sublinguali	Vasodil. coronarico	Nippon Kayaku/ J
Cefotlam/ αcd	Pansporin	Compresse	Antibiotico	Takeda/ J
Cefalosporina ME1207/ βcd	Meiset	Compresse	Antibiotico	Meiji Seika/ J
Ac. tiaprofenico/ βcd	Surgamyl	Bustine	Analgesico	Roussel-Maestrelli/ I
Difenidrammina HCl + clorteofillina + βcd	Stada-Travel	Compresse da masticare	Nausea	Stada/D
Clordiazepossido/ βcd	Transillium	Compresse	Tranquillante	Gador/ A rgentina
Piroxicam/ βcd	Flogene	Soluzione	Analgesico, antiinfiam.	Aché/ B rasilie
Idrocortisone/HP βcd	Dexacort	Soluzione	Collutorio	Islanda
Itraconazolo/HP βcd	Sporanox	Soluzione	Candidiasi esofagea	Janssen/B

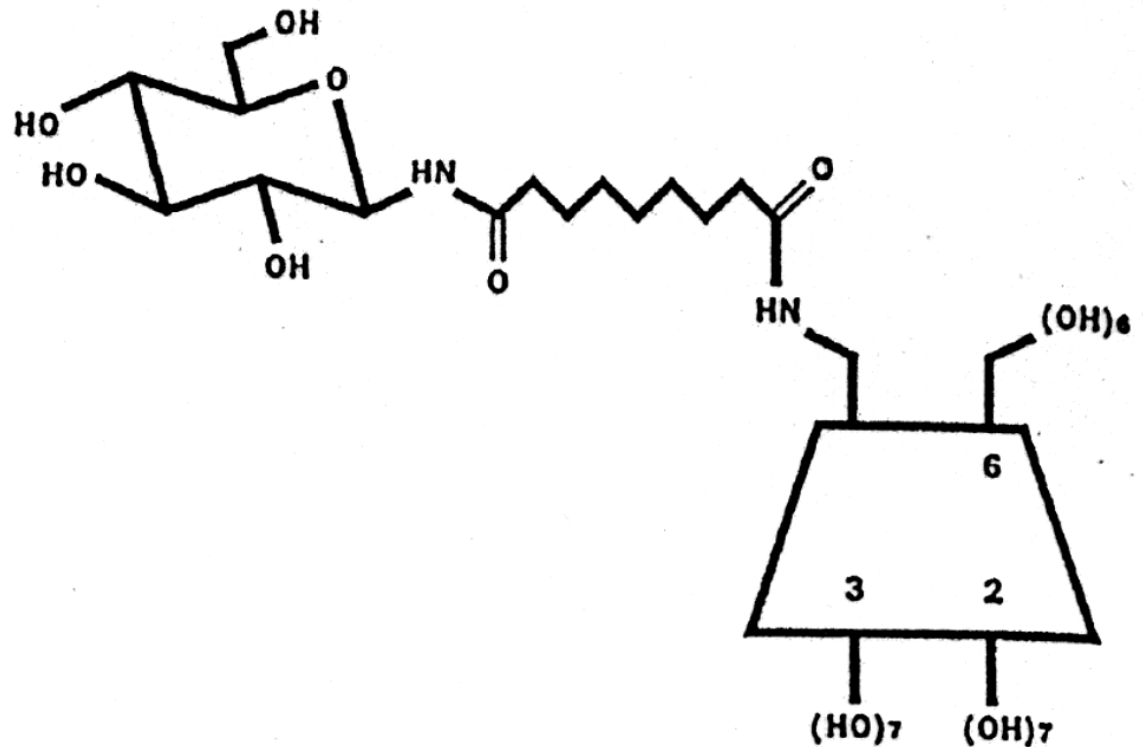
Rilascio controllato e sito specifico



A

CD amfifiliche

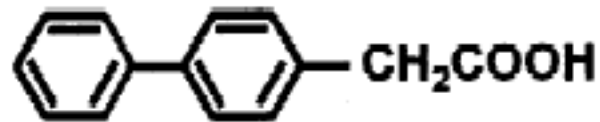
A: sistema macromolecolare anfifilico



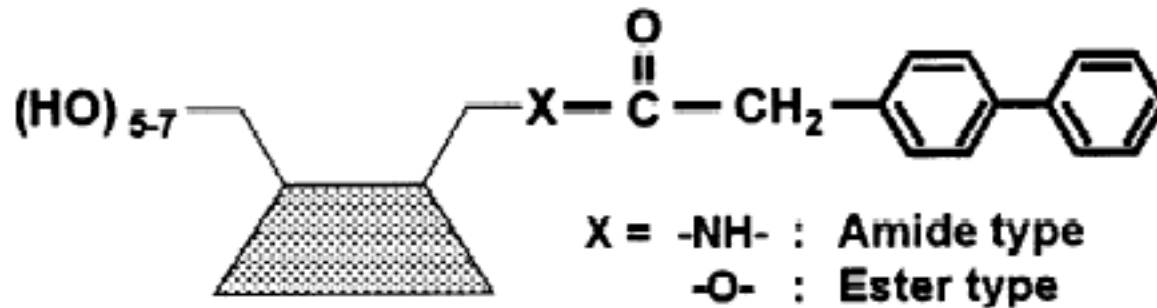
B

B: CD coniugata con un agente direzionante

Rilascio controllato e sito specifico



BPAA Acido bifenilacetico



CD conjugates

Coniugati farmaco-ciclodestrine per il targeting al Colon

Riferimenti utili

E. M. M. Del Valle, "**Cyclodextrins and their uses : a review**" *Process Biochem.*, vol. 39, pp. 1033–1046, 2004

T. Loftsson and D. Duche[^]ne, "**Cyclodextrins and their pharmaceutical applications**" *Int. J. Pharm.*, vol. 329, pp. 1–11, 2007.

R. Singh, N. Bharti, J. Madan, and S. N. Hiremath, "**Characterization of Cyclodextrin Inclusion Complexes – A Review**" *J. Pharm. Sci. Technol.*, vol. 2, no. 3, pp. 171–183, 2010

F. Hirayama and K. Uekama, "**Cyclodextrin-based controlled drug release system**" *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 36, pp. 125–141, 1999