



Explorando las aplicaciones farmacéuticas de las ciclodextrinas: pasado, presente y perspectivas

Hector Luis Valdés Negrín, Sebastián Enrique Orozco Torres, Yareli Rojas Aguirre*

Instituto de Investigaciones en Materiales. Universidad Nacional Autónoma de México

yareli.rojas@materiales.unam.mx

Resumen

Las ciclodextrinas presentan numerosas aplicaciones en la industria farmacéutica. Teniendo en cuenta sus propiedades estructurales, estos oligosacáridos cíclicos son reconocidos por su potencial para formar complejos de inclusión con moléculas huésped de limitada solubilidad acuosa. Consecuentemente, dicha propiedad determina su capacidad de aumentar la solubilidad acuosa, la estabilidad y la biodisponibilidad de los compuestos bioactivos que se insertan en su cavidad hidrofóbica. El uso en casi todas las formas farmacéuticas para administrarse por cualquier vía es expresión del creciente desarrollo tecnológico que han experimentado dichas macromoléculas.

Las ciclodextrinas son muy versátiles químicamente y se pueden modificar selectivamente para dar lugar a derivados con propiedades y aplicaciones distintas. Varios de estos derivados han permitido el desarrollo de nanoplateformas avanzadas de libera-

ción de fármacos anticancerígenos que se encuentran actualmente en diferentes fases de evaluación clínica. Las ciclodextrinas han sido (y siguen siendo) empleadas en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas más eficaces, innovadoras, seguras y convenientes para el tratamiento de distintas enfermedades.

Palabras clave

Ciclodextrinas, solubilidad, complejos de inclusión, forma farmacéutica, formulación

Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas (CDs) son una familia de oligosacáridos cíclicos de α -glucopiranosos unidos por enlaces covalentes α 1-4 glicosídicos (Figura 1). Su nomenclatura involucra letras griegas para indicar el número de unidades de glucopiranosos que las forman (Dodziuk, 2006). Presentan una estructura cónica truncada definida por una superficie exterior hidrofílica y por una cavidad con un microambiente hidrofóbico, lo que

le permite contener selectivamente gran cantidad de compuestos orgánicos, inorgánicos y organometálicos neutros, catiónicos, aniónicos o incluso radicales, mediante interacciones supramoleculares de tipo huésped-anfitrión (Jansook, 2018). Es por ello que se consideran “contenedores moleculares polivalentes” capaces de formar complejos de inclusión (CIs) con moléculas de distinta

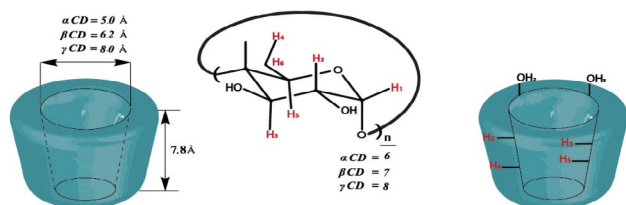


Figura 1. Representación esquemática de las CDs

naturaleza (Rincón-López et al., 2021).

La literatura ha descrito CDs hasta con 17 unidades de glucopiranosas, pero las mismas carecen de importancia práctica, ya que los homólogos superiores son difíciles de separar y sus propiedades como anfitrión de moléculas orgánicas son desfavorables (Davies et al., 2004).

Las CDs son capaces de interactuar con una gran variedad de especies moleculares. La formación de un CI de tipo “huésped-anfitrión” está dado por el equilibrio químico de asociación-disociación entre la molécula huésped y la CD (Figura 2). La molécula huésped se inserta en la cavidad de la molécula anfitriona como consecuencia de sus propiedades hidrofóbicas (Rincón-López et al., 2021). El fenómeno de inclusión molecular está determinado por ciertos requisitos de complementariedad entre ambas moléculas tales como: la compatibilidad geométrica, la polaridad, las cargas o dipolos, el medio en el que ocurre la inclusión, entre



Figura 2. Formación de complejos de inclusión mediante interacciones supramoleculares de tipo huésped-anfitrión

otros factores (Szejtli, 1988).

Las CDs son compuestos químicamente versátiles. A partir de ellas pueden obtenerse derivados mono o polisustituidos mediante la sustitución de sus grupos hidroxilos por otros grupos funcionales orgánicos. Estos derivados pueden aumentar las capacidades de complejación en comparación con las CDs no sustituidas (Dodziuk, 2006).

Las CDs y sus derivados han sido de particular importancia en el desarrollo de tecnologías farmacéuticas y de sistemas de liberación de fármacos. No obstante, la aplicación más reconocida que provee el uso de dichos compuestos es el aumento de la solubilidad acuosa de fármacos poco solubles mediante la formación de CIs CDs/fármacos de tipo huésped-anfitrión. En menor medida, la complejación también puede proteger a los fármacos de condiciones de estrés térmicos derivados de elevadas temperaturas, así como de la luz, la hidrólisis y la oxidación, mejorando la estabilidad fisicoquímica de las formulaciones resultantes. En otros casos, las CDs permiten manipular compuestos volátiles, atenuar las propiedades organolépticas desagradables, o disminuir el efecto irritante de alguna formulación. Todo ello determina la amplia utilización de estos macrociclos en las ciencias farmacéuticas. (Brewster, 2007, Rincón-López et al., 2021)

Ciclodextrinas en las ciencias farmacéuticas

En el campo farmacéutico, las CDs son materiales excepcionales que han destacado por su funcionalidad como contenedores moleculares de fármacos hidrofóbicos, como consecuencia de su aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Esto, a su vez, ha detonado en gran medida las diversas aplicaciones en la industria farmacéutica. Debido a las modificaciones en las propiedades fisicoquímicas de las moléculas huésped, las CDs han determinado el desarrollo de formas de dosificación para su administración por prácticamente cualquier vía; lo cual ha dado lugar a la existencia en el mercado de múltiples formulaciones a base de CDs con diversos usos terapéuticos. Dada esta relevancia, a continuación se describe brevemente la evolución de la CDs en farmacia.

La evolución de las CDs en el campo de la farmacia tiene sus orígenes cuando Villiers logró aislarlas por primera vez, en la última década del siglo XIX. Schardinger las identificó como oligosacáridos cíclicos, a principio del siglo XX; sin embargo, no fue hasta 1911 y 1935 que el químico alemán Pringsheim demostró su capacidad para formar complejos de inclusión con compuestos de solubilidad acuosa limitada (Rincón-López et al., 2021). A partir de estos descubrimientos pioneros se sentaron las bases para la posterior evolución tecnológica de las CDs en el campo farmacéutico.

- Investigaciones en años posteriores (1953-1976, 1979) justificaron las ventajas de los CIs y sus múltiples aplicaciones al aumentar la estabilidad y el enmascaramiento del sabor de compuestos biológicamente activos (Rincón-López et al., 2021).

- En 1983, Teijin Limited registra la primera patente que involucra a las CDs como adyuvantes para la estabilización de una formulación sólida que contenía vitamina D3 (Makino, 1988).
- En 1985 se reportaron compuestos alquilados de CDs, entre ellos, la hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD), uno de los derivados de CDs comercialmente más importantes y usados en la actualidad. Tiene gran capacidad de complejación, es soluble en agua y biocompatible, por ello, su uso ha sido aprobado en el desarrollo de formas farmacéuticas para aplicarse por cualquier vía de administración (Muller, 1985).
- En 1994 se describieron las ventajas de la funcionalización de CDs con sustituyentes sulfoalquilos. Estos derivados mejoraron las propiedades fisicoquímicas de las CDs no sustituidas, aumentaron su capacidad de complejación y disminuyeron sus niveles de toxicidad. Destaca el derivado sulfobutil éter- β -ciclodextrina (SBE β CD), que al igual que con HP β CD, los CIs formados con SBE β CD también se han utilizado para vías de administración parenteral, oral, nasal y rectal (Elger, 1989, Stella, 1994).
- Ya para el año 2000 se describieron formulaciones sólidas de liberación controlada utilizando CDs poliméricas, las cuales modificaban la tasa de absorción de agentes terapéuticos y, por tanto, la biodisponibilidad de dichos fármacos (Stella, 2000).

En la actualidad se encuentran en desarrollo tecnologías novedosas a base de CDs funcionalizadas con polímeros para dar lugar a nanoplataformas de liberación de fármacos. Tal es el caso de CRLX101, que consiste en nanopartículas poliméricas compuestas por

un copolímero lineal de β CD y PEG conjugado covalentemente con camptotecina, que se describirá a detalle en la Sección de Sistemas de Liberación Avanzados. Otro ejemplo es β CDPEG5, un derivado sintetizado dentro de nuestro grupo de investigación que consiste en β CD conjugada selectivamente con PEG5000 capaz de autoensamblarse de manera inteligente ante cambios de temperatura, pH y fuerza iónica del medio (Rincón-López, 2022).

La Figura 3 muestra la evolución tecnológica de las CDs en el tiempo. El número creciente de las formulaciones que involucran las CDs es un criterio que avala su utilidad en el campo farmacéutico y sus aplicaciones futuras son altamente prometedoras.

En nuestro grupo de investigación se llevó a cabo un análisis de la evolución tecnológica de las patentes farmacéuticas basadas en CDs. El estudio concluyó que su progreso tecnológico se ha determinado, en mayor medida, por su capacidad para aumentar la solubilidad y la estabilidad de fármacos. No obstante, la posibilidad que ofrecen para

enmascarar sabores las convierte en alternativas emergentes con una gran área de oportunidad para la generación de conocimiento (Rincón-López et al., 2021). Ejemplo de ello es la formulación de β CD/ibuprofeno donde, la presencia del macrociclo atenúa considerablemente el sabor que identifica a la molécula huésped, además de aumentar su biodisponibilidad (Hunter, 1991). Otra investigación que justifica la propiedad de enmascaramiento del sabor de las CDs es la formulación con nicotina para dejar de fumar, administrada en la mucosa bucal, donde, entre otros ingredientes se añade un aceite esencial para mejorar el sabor del sólido (Santus, 1994).

Con respecto a la evolución en publicaciones científicas, al buscar en la base de datos Scopus: “solubility, cyclodextrin, drug”, “stability, cyclodextrin, drug” y “taste masking, cyclodextrin” se observa que, la supremacía de las CDs viene dada fundamentalmente por los aumentos en la solubilidad acuosa de los fármacos mediante la formación de los CIs. La segunda búsqueda “stability cyclodextrin drug” reveló una marcada influencia en el

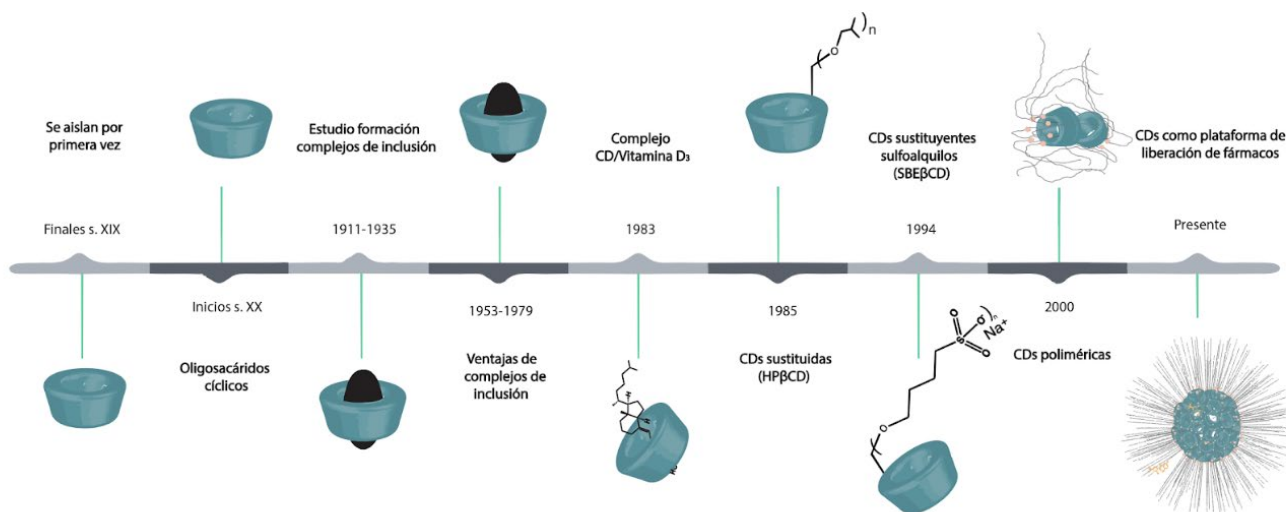


Figura 3. Evolución tecnológica de las CDs en farmacia

efecto de las CDs sobre la estabilidad química y física de las moléculas huésped. Las ventajas de las CDs como agentes enmascarantes del sabor es considerablemente menor en comparación con las aplicaciones de solubilidad y estabilidad. Sin embargo, su investigación representa un área de oportunidad para la generación del conocimiento, por lo que su aplicación es todavía emergente y resulta ser prometedora (Figura 4).

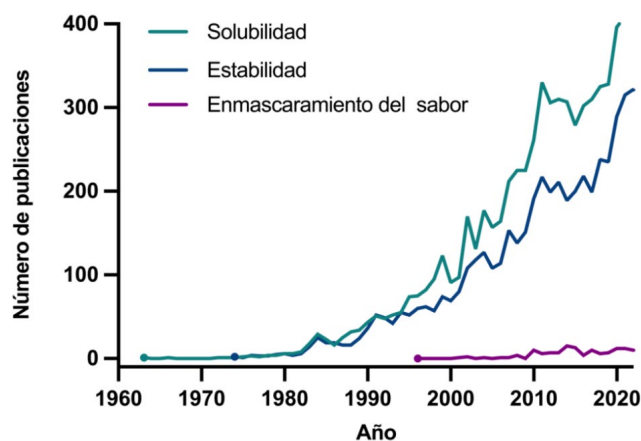


Figura 4. Número de publicaciones de CDs en el tiempo, relacionadas con solubilidad, estabilidad y enmascaramiento del sabor

Se observa la misma tendencia en cuanto a la investigación y publicación de artículos científicos y al patentamiento. En ambos casos, a partir del año 2000 hay un crecimiento significativo y esto se debe al surgimiento de los derivados ya mencionados de β CD, es decir, HP β CD y SBE β CD, que además de tener gran capacidad de complejación y aumentar la solubilidad de los fármacos, se pueden utilizar por diversas vías de administración. Por lo tanto, se puede decir que tanto la investigación, como el desarrollo tecnológico de las CDs evolucionan en paralelo.

Formas farmacéuticas

Como se mencionó anteriormente, el uso de las CDs nativas (es decir, sin sustituyentes) y de algunos de sus derivados, como

HP β CD, SBE β CD, β -ciclodextrina metilada aleatoriamente (RM β CD) e hidroxipropil- γ -ciclodextrina (HP γ CD), ha resultado ventajoso en la mejora de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, fundamentalmente su solubilidad. En otros casos, se utilizan para modificar la estabilidad fisicoquímica del sistema (Rincón-López et al., 2021). En la actualidad hay más de 40 formulaciones comerciales desarrolladas a base de CDs que se encuentran disponibles por diversas vías de administración (Tabla 1).

El desarrollo de formas farmacéuticas a base de CDs sigue en aumento. A continuación, se describen brevemente las formulaciones aprobadas recientemente.

Voriconazol es un fármaco triazólico de amplio espectro aprobado en 2017 y comercializado en forma de comprimidos (50 mg o 200 mg), en suspensión oral (40 mg/mL) y en polvo soluble para administración intravenosa. Está compuesto por voriconazol/HP β CD y se usa para prevenir y tratar infecciones fúngicas invasivas en humanos que se han sometido a trasplantes hematopoyéticos de células madre (FDA. Drug Approval Package: Voriconazole for Injection, 2021).

Zulresso es una formulación inyectable para administración intravenosa, formada por brenaxolona/SBE β CD. Se aprobó en 2019 por la FDA de Estados Unidos para el tratamiento de casos moderados a severos de la depresión posparto en mujeres adultas (FDA. Drug Approval Package: Zulresso, 2021).

Baqsimi es una formulación nasal en forma de polvo aprobada en 2019 compuesta por glucagon/ β CD usada para tratar episodios de hipoglucemia grave en pacientes con diabetes, debido a que el glucagon

Tabla 1. Formulaciones comerciales a base de CDs

Nombre comercial	Molécula huésped / principio activo	Tipo de CD
<i>Abilify</i>	Aripripazol	SBE β CD
<i>Acerap</i>	Aceclofenaco	β CD
<i>Betahist</i>	Betahistina	β CD
<i>Brexin</i>	Piroxicam	β CD
<i>Caverject dual</i>	Alprostadil	α CD
<i>Clorocil</i>	Clorafenicol	RM β CD
<i>Aerodiol</i>	17 β -Estradiol	α CD
<i>Cold Remedy Shooting</i>	Clorfeniramina	β CD
<i>Cicladol</i>	Piroxicam	β CD
<i>Entronol-TZ</i>	Norfloxacinó	β CD
<i>Fluner</i>	Flunarizina	β CD
<i>Glymesason</i>	Dexametasona	β CD
<i>Indocid</i>	Indometacina	HP β CD
<i>Lonmiel</i>	Benexato	β CD
<i>Lubion</i>	Progesterona	HP β CD
<i>Meiact</i>	Cefalosporina	β CD
<i>MitoExtra</i>	Mitomicina	HP β CD
<i>Mobitil</i>	Meloxicam	β CD
<i>Nicorette</i>	Nicotina	β CD
<i>Nimedex</i>	Nimesulida	β CD
<i>Nitropen</i>	Nitroglicerina	β CD
<i>Ombeta</i>	Omeprazol	β CD
<i>Opalmon</i>	Limaprost	γ CD
<i>Pansporin T</i> <i>Pazeo</i>	Cefotiam Olopatadina	α CD HP γ CD
<i>Prepulsid</i>	Cisapride	β CD
<i>Prostarmon E</i>	PGE2	β CD
<i>Prostavašin</i>	PGE1/Aprostadil	α CD
<i>Rhinathiol</i>	Dextrometorfano	β CD
<i>Rofizgel</i>	Rofecoxib	β CD
<i>Sporanox</i>	Itraconazol	HP β CD
<i>STADA</i>	Difenidramina	β CD
<i>Surgamyl</i>	Ácido tiaprofénico	β CD
<i>Transilium</i>	Clordiazepóxido	β CD

<i>Vitamina D3</i>	Colecalciferol	β CD
<i>Voltaren</i>	Diclofenaco	HP γ CD
<i>Yaz</i>	Etinilestradiol	β CD
<i>Zeldox</i>	Ziprazidona	SBE β CD
<i>Zyrtec</i>	Cetirizina	β CD
Formulaciones recientes a base de CDs (2017-2021)		
<i>Voriconazol</i>	Voriconazol	HP β CD
<i>Zulresso</i>	Brexanolona	SBE β CD
<i>Baqsimi</i>	Glucagon	β CD
<i>Veklury</i>	Remdesivir	SBE β CD
<i>Vacuna Ad26.COVS-2</i>	Ad26	HP β CD

aumenta los niveles de azúcar en sangre (FDA-Approved Drugs: Baqsimi, 2021). Esta es la primera formulación nasal que contiene β CD, la cual se utiliza para aumentar la estabilidad y biodisponibilidad de la hormona peptídica glucagon.

Veklury consiste en el antiviral remdesivir, el cual se encuentra formando un CI con SBE β CD. Esta formulación fue el primer tratamiento autorizado para uso de emergencia en 2020 para tratar coronavirus de tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en pacientes con neumonía grave (FDA Broadens Emergency Use Authorization for Veklury, 2021).

La vacuna Ad26.COVS-2 se desarrolló por Janssen Pharmaceuticals, de Johnson & Johnson y se aprobó por la FDA en 2021 para uso de emergencia contra la infección por el virus SARS-CoV-2. Esta es una vacuna de vector viral que contiene el adenovirus humano (Ad26) para transportar el gen modificado que, a su vez, codifica la proteína de espiga (S) del virus SARS-CoV-2 (FDA. Janssen COVID-19 Vaccine, 2021). Esta formulación, a base de Ad26/HP β CD, libera el gen modificado y produce la proteína S del

virus. Una vez liberado el Ad26, el sistema inmunológico desencadena la producción de anticuerpos específicos contra la proteína S y al mismo tiempo activa células inmunitarias, principalmente los linfocitos T para que reconozcan y eliminen a las células infectadas por el virus.

Vías de administración

Las CDs han demostrado un gran potencial para superar las limitaciones que implica la administración por vía oral, en particular aquellas relacionadas con una baja solubilidad y permeabilidad. De ahí su relevancia en la formulación de sólidos bucales u orales y el éxito de las CDs en esta vía de administración (Rincón-López et al., 2021).

Uno de los aspectos más sobresalientes en vías de administración ha sido el papel de las CDs en el desarrollo de formulaciones oculares. Las CDs mejoran la solubilidad del fármaco, sin interferir en su capacidad de permear las barreras lipofílicas, estabilizan la formulación y disminuyen la irritación de la superficie ocular. Además, dichos macrociclos no atraviesan el epitelio corneal; sin embargo, si forman un CI con los fármacos lipofílicos y pueden mantenerlos en la so

lución acuosa y permitir una mayor biodisponibilidad en la superficie de la barrera corneal (Loftsson et al., 2010). Además, se han desarrollado formulaciones a base de CDs para tratar enfermedades como la retinopatía diabética, que se trata regularmente por medio de inyecciones intravítreas.

El resto de las tecnologías farmacéuticas basadas en CDs que refieren otras vías de administración, como nasal, intranasal y pulmonar, rectal, transdérmica y tópica están surgiendo y, consecuentemente, representan importantes áreas de oportunidad por los prometedores resultados que se esperan (Rincón-López et al., 2021; Kurkov et al., 2013).

Las formulaciones a base de CDs para la administración por vía nasal potencian la permeabilidad de la mucosa nasal y la solubilidad de los fármacos que las contienen, debido a que los mismos deben disolverse en un volumen muy pequeño de agua. Igualmente, se han desarrollado formulaciones con β CD para su administración intranasal, donde la β CD actúa como agente para aumentar la solubilidad acuosa del fármaco, y en combinación con agentes mucoadhesivos para promover la absorción del principio activo en la superficie mucosa nasal (Mantripragada, 2019).

Por otra parte, debido al área superficial pulmonar y su alto suministro de sangre, la vía pulmonar es una ruta alterna para la liberación sistémica de fármacos. La eficacia de la vía pulmonar depende de las propiedades de aerosolización de la forma farmacéutica, así como de la permeabilidad del fármaco a través del pulmón y su solubilidad en pequeños volúmenes acuosos. La formulación de CIs CD/fármaco en forma de polvos secos ha permitido el desarrollo

de formulaciones para administración pulmonar debido a su favorable aerosolización y a su óptima disolución en los fluidos pulmonares (Rincón-López et al., 2021).

La administración tópica se refiere a formulaciones que penetran mínimamente la epidermis, creando, por tanto, un efecto local. La CD se utiliza para mejorar la solubilidad y la disponibilidad del compuesto activo en la formulación tópica. Un ejemplo que resulta interesante es una formulación a base de M β CD con actividad antifúngica y antipsoriática para el tratamiento de enfermedades en las uñas (Otero et al., 2013).

Para la administración transdérmica se requiere una formulación capaz de penetrar tejidos de mayor profundidad para ejercer su efecto en ellos o en circulación sistémica, lo cual es posible empleando promotores de la permeabilidad que le permitan al fármaco cruzar el estrato córneo (primera capa de la epidermis). A diferencia de los promotores de permeabilidad, las CDs no inducen un cambio fisicoquímico en el estrato córneo, la función que tienen es la de aumentar la disponibilidad del fármaco en su superficie.

La administración rectal es una alternativa ventajosa a la vía oral para los niños y para los pacientes con dificultad para tragar o con náuseas y vómitos intensos. Las CDs y sus derivados también se han empleado para optimizar la administración rectal del fármaco (Rincón-López et al., 2021). Estas pueden aumentar la estabilidad del fármaco en los supositorios, disminuir la irritación rectal causado por el mismo e, igualmente, puede modificar la velocidad a la que se libera el fármaco del sistema de liberación.

contener cargas de fármacos más altas en comparación con la β CD; ya sea a través de asociaciones no covalentes entre las cadenas alquílicas o por unión covalente a la nanoestructura. Por ejemplo, CRLX101, un copolímero lineal de β CD-PEG conjugado con camptotecina que se autoensambla en nanopartículas poliméricas, se encuentra en estudios clínicos fase 2 para el cáncer de células pequeñas de pulmón y de ovario. CRLX101 exhibió un perfil farmacocinético superior al de la camptotecina y la actividad antitumoral que presentó fue mayor a la exhibida por irinotecán en una amplia gama de modelos de xenoinjerto (Svenson et al., 2011). Existen otras tantas nanoplataformas basadas en CDs conteniendo fármacos anticancerígenos que se encuentran en diferentes etapas de evaluación clínica (Li X et al., 2023).

Al mismo tiempo, los derivados de CDs se están volviendo relevantes en el desarrollo de biomateriales adhesivos cargados de fármacos. La investigación sobre materiales bioadhesivos está impulsando el desarrollo de tecnologías innovadoras. Prueba de ello es una composición patentada denominada *nanoglue*, que está compuesta de CDs, uno o más polímeros bioadhesivos, y uno o más agentes terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico. Tras un estímulo externo, como la irradiación UV, *nanoglue* forma un hidrogel en el tejido y sella heridas de la córnea (Rangaramanujam, 2019).

Es importante destacar que las CDs pueden dar lugar todo tipo de nanomateriales que puedan controlar la liberación de fármacos. La biocompatibilidad bien reconocida y la capacidad de inclusión de las CD y sus derivados, las hacen extremadamente atractivas para desarrollar nanopartículas terapéuticas (Jianxiang et al., 2013). Se pue-

den formar nanoentidades como nanoesferas, nanogeles, micelas y vesículas a partir de materiales basados en CD, incluidos CD anfífilos, polímeros de CD, polímeros coligantes de CD y polirotaxanos basados en CD (Zongjian et al., 2021). De esta manera, los nanoensamblados formados exhiben múltiples dominios hidrofílicos / hidrofóbicos y sitios de reconocimiento molecular, por lo que, son nanoacarreadores potenciales para moléculas bioactivas hidrofílicas e hidrofóbicas (Li X et al., 2023).

Conclusiones

Las CDs han demostrado su gran potencial para superar las limitaciones que derivan del uso de fármacos con baja solubilidad, permeabilidad e inestabilidad, así como, para mejorar las propiedades organolépticas, entre otras ventajas. Estas moléculas pueden emplearse en formulaciones para prácticamente cualquier vía de administración. Aunque el interés se ha asociado mayoritariamente al uso de las CDs para las soluciones acuosas enterales, el desarrollo de formulaciones oculares está creciendo significativamente. De igual manera, los sólidos orales, bucales y sublinguales; mientras que las formulaciones nasales y pulmonares parecen ser prometedoras. Sin duda, la mejor comprensión de las propiedades de las CDs, junto con los avances en la ciencia de los materiales, la química supramolecular y la nanotecnología, impulsarán el creciente desarrollo tecnológico de dichos oligosacáridos en los próximos años.

Referencias

1. H. Dodziuk, Molecules with holes – cyclodextrins, in: Cyclodextrins and Their Complexes, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006, pp. 1–30, <https://doi.org/10.1002/3527608982.ch1>
2. Rincon-Lopez J., Almanza-Arjona Y.C., Riascos A.P., Rojas-Aguirre Y. (2021). *Technological evolution of cyclodextrins in the pharmaceutical field. Journal of Drug Delivery*

- Science and Technology*, 61, art. no. 102156. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102156>
3. Rincón-López, J., Ramírez-Rodríguez, N. J., Luviano, A. S., Costas, M., López-Cervantes, J. L., García-Figueroa, A. A., ... & Rojas-Aguirre, Y. (2022). Experimental and theoretical studies of pegylated- β -cyclodextrin: A step forward to understand its tunable self-aggregation abilities. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 67, 102975. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102975>
4. M.E. Davis, M.E. Brewster, Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future, *Nat. Rev. Drug Discov.* 3 (2004) 1023–1035, <https://doi.org/10.1038/nrd1576>.
5. J. Szejtli, Cyclodextrin Inclusion Complexes. In: *Cyclodextrin Technology*. Cyclodextrin technology (1988): 79-185. https://doi.org/10.1007/978-94-015-7797-7_2
6. P. Jansook, N. Ogawa, T. Loftsson, Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications, *Int. J. Pharm.* 535 (2018) 272–284, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.11.018>
7. Y. Makino, Y. Suzuki, Composition for solid pharmaceutical preparations of active vitamins D3 and process for preparation thereof, Patent US 4729895 (1988).
8. W.W. Muller, U. Brauns, Pharmaceutical Compositions Containing Drugs Which Are Instable or Sparingly Soluble in Water and Methods for Their Preparation, Patent WO 85/02767 (1985).
9. V.J. Stella, R. Rajewski, Derivatives of cyclodextrins exhibiting enhanced aqueous solubility and the use thereof, Patent US 5376645 (1994).
10. V.J. Stella, R.A. Rajewski, V.M. Rao, J.W. McGinity, G.L. Mosher, Sulfoalkyl ether cyclodextrin based controlled release solid pharmaceutical formulations, Patent US 6046177 (2000).
11. G. Elger, S.T. Leslie, S.T.A. Malkowska, R.B. Miller, P.J. Neale, Controlled release pharmaceutical composition, Patent US 4834985 (1989).
12. E. de Wit, F. Feldmann, J. Cronin, R. Jordan, A. Okumura, T. Thomas, D. Scott, T. Cihlar, H. Feldmann, Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 117 (2020) 6771–6776, <https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117>.
13. H. Sohi, Y. Sultana, R.K. Khar, Taste masking technologies in oral pharmaceuticals, *Recent Developments and Approaches* 30 (2004) 429–448, <https://doi.org/10.1081/DDC-120037477>
14. E. Fenyvesi, Approved pharmaceutical products containing cyclodextrins. https://cyclolab.hu/userfiles/cdn_2013_feb.pdf, 2013. (Consultado 24 de mayo 2023).
15. G.C. Santus, Improved Nicotine Lozenge and Therapeutic Method for Smoking Cessation, Patent WO 1995003050A2, (1994).
16. C. Hunter, Y. David, Pharmaceutical Composition, Patent US 5019563, 1991.
17. S.V. Kurkov, T. Loftsson, Cyclodextrins, *Int. J. Pharm.* 453 (2013) 167–180, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.055>.
18. S. Mantripragada, C.A. Piche, J.J.F. Van Betsbrugge, Nasal Powder Formulation for Treatment of Hypoglycemia, Patent US 20190282666A1, (2019).
19. P. Jansook, N. Ogawa, T. Loftsson, Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications, *Int. J. Pharm.* 535 (2018) 272–284, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.11.018>
20. P. Jansook, P. Kulsirachote, R. Asasutjarit, T. Loftsson, Development of celecoxib eye drop solution and micro-suspension: a comparative investigation of binary and ternary cyclodextrin complexes, *Carbohydr. Polym.* 225 (2019) 115209, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115209>
21. T. Loftsson, E. Stefansson, Cyclodextrins in ocular drug delivery: theoretical basis with dexamethasone as a sample drug, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 17 (2007) 3–9, [https://doi.org/10.1016/S1773-2247\(07\)50001-8](https://doi.org/10.1016/S1773-2247(07)50001-8)
22. Otero Espinar, F.J.; Nogueiras Nieto, L.; Anguiano Igea, F. Aqueous Pharmaceutical System for the Administration of Drug to the Nails. U.S. Patent 2013/0115181A1, 9 May 2013.
23. K. Rangaramanujam, W. Stark, S.P. Kambhampati, U. Soiberman, S. Yiu, A.-E. A. Al-Towerki, Dendrimer-bioadhesive Polymer Hydrogel Nanoglue and Use Thereof, Patent AU 2017217397B2, 2019.
24. Svenson, S.; Wolfgang, M.; Hwang, J.; Ryan, J.; Eliasof, S. Preclinical to clinical development of the novel camptothecin nanopharmaceutical CRLX101. *J. Control. Release* 2011, 153, 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.03.007>
25. Jianxiang Zhang, Peter X. Ma, Cyclodextrin-based supramolecular systems for drug delivery: Recent progress and future perspective, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 65, Issue 9 (2013), 1215-1233. ISSN 0169-409X. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.05.001>
26. Zongjian Liu, Lin Ye, Jianing Xi, Jin Wang, Zeng-guo Feng, Cyclodextrin polymers: Structure, synthesis, and use as drug carriers, *Progress in Polymer Science*, Volume 118 (2021), 101408, ISSN 0079-6700, <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2021.101408>
27. Li X, Liu J, Qiu N. Cyclodextrin-Based Polymeric Drug Delivery Systems for Cancer Therapy. *Polymers*. 2023; 15(6):1400. <https://doi.org/10.3390/polym15061400>
28. FDA. FDA-Approved Drugs: Baqsimi. Available online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=210134> (Consultado 24 de mayo 2023).
29. FDA. Janssen COVID-19 Vaccine|FDA Emergency Use Authorization. Available online: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/janssen-covid-19-vaccine#additional> (Consultado 24 de mayo 2023)
30. FDA. COVID-19 Update: FDA Broadens Emergency Use Authorization for Veklury (Remdesivir) to Include All Hospitalized Patients for Treatment of COVID-19. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/covid-19-update-fda-broadens-emergency-use-authorization-veklury-remdesivir-include-all-hospitalized> (Consultado 24 de mayo 2023)
31. FDA. Drug Approval Package: Zulresso. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211371Orig1s000TOC.cfm (Consultado 24 de mayo 2023)
32. FDA. Drug Approval Package: Voriconazole for Injection. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/208562Orig1s000TOC.cfm (Consultado 24 de mayo 2023)