

PROSPECTS

IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 21(3), 30-37
<https://prospects.wum.edu.pl/>

Review Article

OVERVIEW OF CYCLODEXTRINS AND MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING CYCLODEXTRINS CURRENTLY REGISTERED IN POLAND

Ewa Napiórkowska

¹ Department of Organic and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw, Banacha 1, 02-097 Warsaw, Poland.

* Correspondence, e-mail: napiorkowskaewa07@gmail.com

Received: 29.07.2023 / Accepted: 30.07.2023 / Published: 03.08.2023

ABSTRACT

Cyclodextrins are cyclic oligosaccharides with a unique ability to form non-covalent host-guest complexes with various hydrophobic molecules, including drugs. Consequently, they can improve the solubility and stability of guest molecules. The wide application of cyclodextrins and their derivatives, including in foods, cosmetics, and pharmaceutical sciences, demonstrates their adaptability. Understanding the potential of cyclodextrins in pharmaceutical sciences creates new opportunities for improving the physicochemical properties of drugs and creation of new formulations, design of drug delivery systems and developing innovative treatment strategies. The aim of this work was to gather important information about cyclodextrins including their structure, formation of inclusion complex, application in the pharmaceutical industry and aspects related to the safety of usage of cyclodextrins. The study also provides examples of medicinal products containing cyclodextrins registered in Poland with their indications for use and pharmaceutical forms. The variety of available medicinal products emphasizes the potential of using cyclodextrin in the design of new drugs.

KEYWORDS: cyclodextrins, drugs, excipients, solubility, complexes

STRESZCZENIE

Cyklodekstryny należą do cyklicznych oligosacharydów o unikalnych zdolnościach do tworzenia niekowalencyjnych kompleksów inkluzyjnych typu gospodarz-gość z wieloma cząsteczkami o właściwościach hydrofobowych, w tym także lekami. W efekcie mogą poprawiać rozpuszczalność wiązanych cząsteczek, a także zwiększać ich stabilność. Liczne zastosowania cyklodekstryny, m.in. w produkcji żywności, przemyśle kosmetycznym oraz naukach farmaceutycznych, świadczą o ich uniwersalności. Przeanalizowanie potencjału cyklodekstryny w naukach farmaceutycznych stwarza nowe możliwości poprawy właściwości fizykochemicznych leków, tworzenia nowych formułacji, projektowania systemów dostarczania leków, a także rozwoju innowacyjnych metod leczenia. Celem pracy było zebranie najważniejszych aspektów dotyczących cyklodekstryny, w tym ich budowy, sposobu tworzenia kompleksów inkluzyjnych, zastosowania w przemyśle farmaceutycznym, a także bezpieczeństwa stosowania cyklodekstryny. Artykuł obejmuje także przegląd dostępnych produktów leczniczych zarejestrowanych w Polsce zawierających w swoim składzie cyklodekstryny, wraz ze wskazaniami do ich stosowania oraz podaniem postaci farmaceutycznych. Różnorodność dostępnych produktów leczniczych podkreśla potencjał wykorzystania cyklodekstryny w projektowaniu nowych leków.

SŁOWA KLUCZOWE: cyklodekstryny, leki, substancje pomocnicze, rozpuszczalność, kompleksy

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

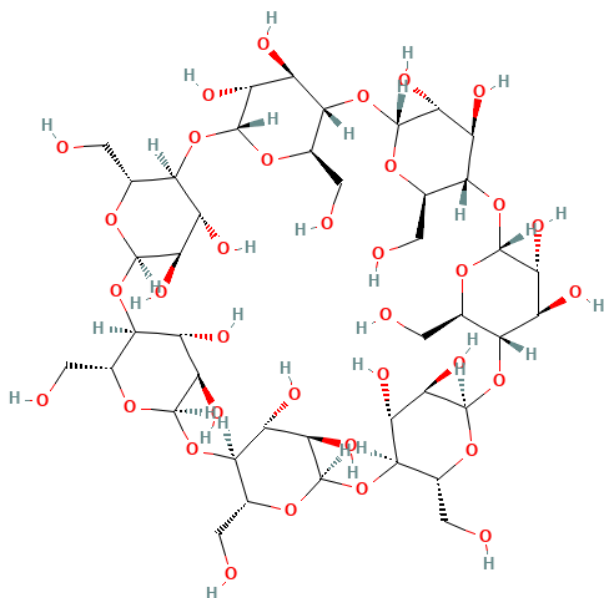
Cyklodekstryny (CDs) ze względu na swoje właściwości, m.in. zdolność do tworzenia kompleksów zwiększających rozpuszczalność i stabilność substancji a przy tym niską toksyczność, znalazły zastosowanie m.in. w przemyśle farmaceutycznym [1], spożywczym [2], kosmetycznym [3] i wielu innych. Choć zostały odkryte w 1891 roku [4], to

nadal z roku na rok przybywa nowych zastosowań cyklodekstryny [5]. Szacuje się, że ok. 40% obecnie występujących na rynku leków jest słabo rozpuszczalnych w wodzie, przy czym w przypadku nowych leków ta liczba może być nawet większa, co ogranicza ich stosowanie i generuje konieczność poszukiwania nowych sposobów na poprawę ich rozpuszczalności [6,7]. Jednym ze sposobów

jest właśnie tworzenie supramolekularnych kompleksów gość-gospodarz z cyklodekstrynami [7,8].

2. Budowa cyklodekstryny

Cyklodekstryny zbudowane są z cząsteczek α -D-glukopiranozy połączonych ze sobą wiązaniami α -1,4-glikozydowymi, tworząc cykliczną strukturę [10]. Naturalne cyklodekstryny są otrzymywane na drodze enzymatycznej degradacji skrobi [11]. Najbardziej znane i najszersze zastosowanie mają α -, β -, γ -cyklodekstryny, zbudowane odpowiednio z 6, 7 i 8 jednostek glukozy, oraz ich pochodne [12,13]. Znane są także większe cyklodekstryny, tzw. *large-ring*, zbudowane nawet z kilkunastu cząsteczek glukopiranozy, natomiast charakteryzują się one większą elastycznością, co może utrudniać tworzenie kompleksów [14-16]. Spośród cyklicznych oligosacharydów, β -cyklodekstryny są najczęściej stosowane w przemyśle farmaceutycznym, chociażby ze względu na wewnętrzną średnicę pozwalającą na tworzenie kompleksów z licznymi lekami [17]. Wzór strukturalny β -cyklodekstryny został przedstawiony na Rysunku 1.



Rysunek 1. Wzór strukturalny β -cyklodekstryny [9]

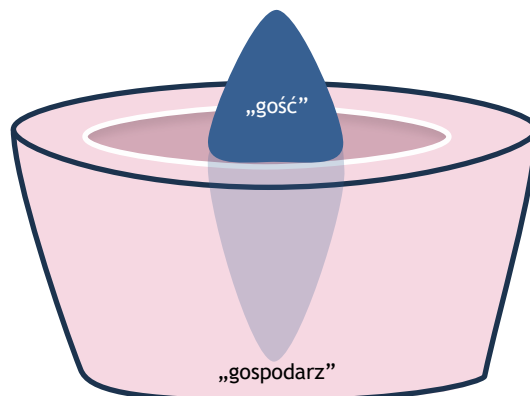
Unikalne właściwości cyklodekstryn wynikają z ich specyficznej budowy. Na zewnątrz cyklodekstryny są związkami hydrofilowymi, natomiast wewnątrz pierścienia ma charakter hydrofobowy, co sprawia, że cyklodekstryny są zdolne do tworzenia kompleksów inkluzyjnych z wieloma lipofilnymi substancjami zmieniając ich właściwości fizykochemiczne, chociażby zwiększając ich rozpuszczalność w wodzie [18-20].

Ze względu na konformację krzesłkową cząsteczek glukopiranozy, struktura cyklodekstryny przypomina kształtem ścięty stożek, gdzie I-rzędowe grupy hydroksylowe znajdują się po węższej stronie pierścienia, natomiast II-rzędowe po szerszej stronie [16]. Ze względu na liczne oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe stabilizujące strukturę, w tym także wiązania wodorowe, cykliczne dekstryny są gorzej rozpuszczalne w wodzie niż

dekstryny liniowe [10,21]. Można by podejrzewać, że rozpuszczalność β -CD plasuje się między α - a γ -CD. Jednakże β -CD charakteryzują się najmniejszą rozpuszczalnością spośród wymienionych [16], gdyż jej średnica jest optymalna do tworzenia intramolekularnych wiązań wodorowych stabilizujących cząsteczkę [10]. Pomimo gorszej rozpuszczalności wielkość wnęki sprawia, że to właśnie β -CD i jej pochodne są najczęściej stosowanymi cyklodekstrynami w przemyśle farmaceutycznym [6,17,19]. Podstawienie atomów wodoru ugrupowaniami organicznymi utrudnia tworzenie wiązań wodorowych, co sprawia, że pochodne cyklodekstryn są lepiej rozpuszczalne w wodzie niż ich macierzysty odpowiednik [10,17].

Cyklodekstryny są związkami optycznie czynnymi. Z tego względu kompleksowanie związków jest procesem stereoselektywnym, dlatego też mogą oddziaływać silniej z jednym z enancjomerów i tym samym mogą być wykorzystywane do rozdzielania mieszaniny racemicznej [22,23]. Ta właściwość cyklodekstryn i ich pochodnych sprawiła, że znalazły one zastosowanie jako wypełniacze do kolumny wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), chromatografii gazowej (GC), są również stosowane w chiralnej elektroforezie kapilarnej (CCE) i wielu innych metodach analitycznych [24,25]. Co ciekawe, chiralne cząsteczki mogą wiązać się również z zewnętrzną powierzchnią pierścienia. Niemniej przy rozdzielaniu mieszaniny enancjomerów dominuje mechanizm tworzenia kompleksów wewnętrznych [25].

3. Tworzenie kompleksów inkluzyjnych



Rysunek 2. Schemat kompleksu inkluzyjnego o stechiometrii 1:1

Ze względu na wielkość luki naturalnie występujących cyklodekstryn, w zdecydowanej większości dominują kompleksy o stechiometrii gość:gospodarz 1:1. Jednakże znane są również inne stabilne warianty m.in. 1:2 (1 cząsteczka związku odpowiada 2 cząsteczki cyklodekstryny), np. dla popularnego leku rozkurczającego: alweryny czy karwedilolu, należącego do grupy tzw. β -blokerów, oraz 2:1 (we wnękę jednej cząsteczki cyklodekstryny wnikają 2 cząsteczki związku), np. dla kwasu salicylowego [26]. W tworzeniu kompleksów inkluzyjnych biorą udział oddziaływania niekwalencyjne, co umożliwia dysocjację gościa. Wśród nich dominują siły van der Waalsa, oddziaływania hydrofobowe, a także wiązania wodorowe [10]. Typ kompleksu i rodzaje

odziaływań pomiędzy gościem a gospodarzem zależą od wielkości i struktury przestrzennej „gościa”, a także jego właściwości fizykochemicznych oraz użytej cyklodekstryny [17,27]. Coraz częściej w celu określenia konformacji związków, rodzajów oddziaływań czy stopnia powinowactwa stosowane są metody modelowania molekularnego [28,29].

4. Bezpieczeństwo stosowania cyklodekstryn

Naturalne cyklodekstryny zostały uznane przez Agencję Żywności i Leków (*FDA - Food and Drug Administration*) jako bezpieczne (*GRAS - Generally Recognized As Safe*). Mimo że przy podaniu doustnym naturalne CDs wchłaniają się tylko w ok. 0.1- 3% z przewodu pokarmowego, bakterie jelitowe mogą je metabolizować i przy nadmiernym spożyciu (>200-1000 mg/kg m.c./ dzień) CDs mogą wywołać objawy ze strony układu pokarmowego podobne do tych, które występują przy innych słabiej trawionych cukrach, np. laktozie, i obejmują m.in. przemieszczające biegunki i wzdęcia. Dla β -CD ustalono dopuszczalne dzienne spożycie (*ADI - Acceptable Daily Intake*) wynoszące 5 mg/kg m.c./dzień [12,30]. Natomiast Europejska Agencja Leków (*EMA-European Medicines Agency*) zaleca, aby dzienna dawka cyklodekstryn nie przekraczała 200 mg/kg m.c./dzień przy podaniu doustnym [31]. Pochodne cyklodekstryn są w większym stopniu wchłaniane niż naturalne CDs i w większym stopniu przedostają się do krążenia ogólnego [10].

Przy podaniu parenteralnym cyklodekstryny są w największym stopniu usuwane w formie niezmięnionej w procesie przesączania kłębuszkowego. Pozostała część jest usuwana z żółcią. Co ważne, liczne badania toksyczności cyklodekstryn pokazują bezpieczeństwo stosowania γ -, HP- β - czy SBE- β -CD parenteralnie, natomiast β -CDs nie są odpowiednie do podania pozajelitowego ze względu na niską rozpuszczalność i wysoką nefrotoksyczność [6,12].

5. Zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym

Cyklodekstryny charakteryzują się wszechstronnym zastosowaniem w przemyśle farmaceutycznym [32]. Wykorzystywane są jako substancje zwiększające

rozpuszczalność, a w konsekwencji biodostępność leków przy podaniu doustnym [33] czy do tworzenia formułacji o modyfikowanym uwalnianiu [32]. Natomiast przy podaniu miejscowym do oka czy nosa zwiększają penetrację leków potęgując ich siłę działania [12,34,35]. Wzrost przenikalności leków wykorzystuje się także przy zastosowaniu cyklodekstryn w projektowaniu leków do stosowania miejscowo na skórę czy w systemach transdermalnych [3,32,36].

Co więcej, trwają badania nad wykorzystaniem wielocząsteczkowych kompleksów cyklodekstryn m.in. z trudno rozpuszczalnymi lekami w połączeniu z aminokwasami w celu uzyskania synergistycznego efektu poprawy rozpuszczalności [18], jak również zastosowaniem cyklodekstryn jako nośników leków [37-39], a nawet nad wykorzystaniem ich do transportowania genów zamiast modyfikowanych wirusów, np. adenowirusów [40].

W dodatku zauważono zdolność cyklodekstryn do wiązania cząsteczek cholesterolu, a tym samym mogą być one stosowane do usuwania cholesterolu z błon biologicznych i pośrednio wpływać na funkcję białek poprzez zmianę płynności i heterogeniczności dwuwarstwy fosfolipidowej. W konsekwencji mogłyby być stosowane w leczeniu chorób związanych ze zwiększeniem ilości cząsteczek cholesterolu w błonach komórkowych m.in. w miążdżycy czy chorobach neurodegeneracyjnych np. w chorobie Alzheimera [41].

6. Produkty lecznicze z cyklodekstrynami dostępne w Polsce

Dynamiczny rozwój przemysłu farmaceutycznego i poszukiwanie nowych bezpieczniejszych i bardziej skutecznych leków sprawia, że udział cyklodekstryn stale rośnie. Obecnie są wykorzystywane w produkcji wielorakich postaci leków, w tym tabletek, roztworów do podania zewnętrznego, jak i ogólnego czy aerozoli. W Tabeli 1. zestawiono przykładowe produkty lecznicze z cyklodekstrynami dostępne na polskim rynku. Przegląd obejmuje zarówno leki dostępne bez recepty (*OTC - over the counter*) jak i stosowane z przepisu lekarza. Do produkcji leków najczęściej wykorzystywane są β -cyklodekstryny oraz ich pochodne.

Tabela 1. Przykłady produktów leczniczych zarejestrowane w Polsce, które zawierają w swoim składzie cyklodekstryny.

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Działanie farmakologiczne/ wskazania	Postać farmaceutyczna	Podmiot odpowiedzialny	Kategoria dostępności	Typ CD	Ref.
Mel	Meloxicamum	Lek przeciwbólowy i przeciwzapalny stosowany w bólach kostno-stawowych i mięśniowych w przebiegu chorób reumatoidalnych i zwyrodnieniowych stawów. W krótkotrwałym leczeniu zaostrzeń objawów chorób reumatoidalnych, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.	Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A.	OTC	β -CD	[42]

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Działanie farmakologiczne/ wskazania	Postać farmaceutyczna	Podmiot odpowiedzialny	Kategoria dostępności	Typ CD	Ref.
Polopiryna Gardło spray	Flurbiprofenum	W krótkotrwałym leczeniu objawowym ostrego bólu gardła u dorosłych.	Aerozol do stosowania w jamie ustnej, roztwór	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	OTC	HP-B-CD	[43]
Strepsils Intensive Direct	Flurbiprofenum	Krótkotrwałe leczenie objawowego ostrego bólu gardła u dorosłych	Aerozol do stosowania w jamie ustnej, roztwór	Reckitt Benckiser (Poland) S.A.	OTC	B-CD	[44]
Abilify	Aripiprazolum	Leczenie schizofrenii u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat i starszej. Leczenie epizodów maniackalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniackalnym u pacjentów, u których występują głównie epizody maniackalne i którzy odpowiadają na leczenie aripiprazolem.	Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.	Rp	SBE-B-CD	[45]
Baqsimi	Glucagoni hydrochloridum	W leczeniu ciężkiej hipoglikemii u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 4 lat i starszych, z cukrzycą.	Proszek do nosa w pojemniku jednodawkowym	Eli Lilly Nederland B.V.	Rp	B-CD	[46]
Briviact	Brivaracetamum	W terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką.	Tabletki powlekane	UCB Pharma S.A.	Rp	B-CD	[47]
Flamexin	Piroxicamum	W leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów lub zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.	Tabletki	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	Rp	B-CD	[48]
Naclof	Diclofenacum natricum	Pooperacyjne stany zapalne po operacji zaćmy i innych zabiegach chirurgicznych. Profilaktyka torbielowatego obrzęku płamki po operacji zaćmy z implantacją soczewki. Pourazowe stany zapalne w przypadku urazów bez perforacji gałki ocznej. Hamowanie zwężenia źrenicy w czasie operacji zaćmy. Przeciwdziałanie objawom bólu i światłowstrętowi.	Krople do oczu, roztwór	Laboratoires Thea	Rp	HP-γ-CD	[49]
Prostvasin 60	Alprostadilum	Stadium III przewlekłej choroby zarostowej tętnic obwodowych (wg klasyfikacji Fontaine'a) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do rewaskularyzacji lub u których rewaskularyzacja zakończyła się niepowodzeniem.	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Amdipharm Limited	Rp	α-CD	[50]
Quofenix	Delafloxacini megluminum	Ostre bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich (ang. acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) Pozaszpitalne zapalenie płuc (ang. community acquired pneumonia, CAP)	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite - s.r.l.	- Rp	SBE-B-CD	[51]
Yasminelle	Ethinylestradiolum + drospirenonum	Antykoncepcja doustna	Tabletki powlekane	Bayer AG	Rp	B-CD	[52]

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Działanie farmakologiczne/ wskazania	Postać farmaceutyczna	Podmiot odpowiedzialny	Kategoria dostępności	Typ CD	Ref.
Yaz	Ethinylestradiolum + drospirenonum	Antykoncepcja doustna	Tabletki powlekane	Bayer AG	Rp	B-CD	[53]
Kyprolis	Carfilzomibum	Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Amgen B.V.	Europe Rpz	SBE-B-CD	[54]
Prevymis	Letermovirum	W zapobieganiu reaktywacji cytomegalowirusa (CMV, ang. cytomegalovirus) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. hematopoietic stem cell transplant).	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Merck Sharp & Dohme B.V.	Rpz	HP-B-CD	[55]

SBE-B-CD - sulfobutyloetero B-cyklodekstryna

HP-γ-CD - hydroksypropylo-γ-cyklodekstryna

HP-B-CD - hydroksypropylo-β-cyklodekstryna

7. Podsumowanie

Unikalne właściwości cyklodekstryn wynikające z ich budowy sprawiają, że są one stosowane w wielu gałęziach przemysłu, w tym także w przemyśle farmaceutycznym. Kompleksowanie leków przyczynia się do ich większej rozpuszczalności, co jest szczególnie istotne dla substancji należących do II klasy BCS charakteryzujących się niską rozpuszczalnością, ale dobrą przenikalnością jak np. meloksykam. Co więcej, cyklodekstryny mogą maskować nieprzyjemny smak i zapach, co jest szczególnie istotne przy tworzeniu leków pediatrycznych oraz przeznaczonych dla seniorów. Zwiększając rozpuszczalność kompleksowanych substancji, cyklodekstryny przyczyniają się do zwiększania ich biodostępności i pozwalają na zmniejszenie stosowanej dawki, tym samym poprawę ich profilu bezpieczeństwa. Wszystkie uprzednio wymienione zalety cyklodekstryn pozwalają twierdzić, że zastosowań tych cyklicznych oligomerów będzie stale przybywać.

Wykaz skrótów:

ADI - *Acceptable Daily Intake* - dopuszczalne dzienne spożycie

BCS - *Biopharmaceutics Classification System* - system klasyfikacji biofarmaceutycznej

EMA - European Medicines Agency) - Europejska Agencja Leków

FDA - Food and Drug Administration- Agencja Żywności i Leków

GRAS - Generally Recognized As Safe - generalnie uznany za bezpieczny

HP-B-CD - Hydroksypropylo-β-cyklodekstryna

HP-γ-CD - Hydroksypropylo-γ-cyklodekstryna

OTC - over the counter - leki bez recepty

SBE-B-CD - sulfobutyloetero B-cyklodekstryna

Finansowanie: Praca nie była finansowana ze środków zewnętrznych.

Konflikt interesów: Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

Bibliografia

- Thakur, S.S.; Parekh, H.S.; Schwable, C.H.; Gan, Y.; Ouyang, D. Solubilization of Poorly Soluble Drugs. In *Computational Pharmaceutics*, 1st ed.; Ouyang, D., Smith, S.C., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2015; pp. 31-51.
- Fenyvesi, É.; Vikmon, M.; Szenté, L. Cyclodextrins in Food Technology and Human Nutrition: Benefits and Limitations. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2016**, *56*, 1981-2004, doi:10.1080/10408398.2013.809513.
- Ferreira, L.; Mascarenhas-Melo, F.; Rabaça, S.; Mathur, A.; Sharma, A.; Giram, P.S.; Pawar, K.D.; Rahdar, A.; Raza, F.; Veiga, F.; et al. Cyclodextrin-Based Dermatological Formulations: Dermopharmaceutical and Cosmetic Applications. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2023**, *221*, 113012, doi:10.1016/j.colsurfb.2022.113012.
- Crini, G. Review: A History of Cyclodextrins. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10940-10975, doi:10.1021/cr500081p.
- Duchêne, D.; Bochot, A. Thirty Years with Cyclodextrins. *Int. J. Pharm.* **2016**, *514*, 58-72,

- doi:10.1016/j.ijpharm.2016.07.030.
6. Loftsson, T.; Brewster, M.E. Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins: Basic Science and Product Development. *J. Pharm. Pharmacol.* **2010**, *62*, 1607-1621, doi:10.1111/j.2042-7158.2010.01030.x.
 7. Wang, W.; Ouyang, D. Prediction of Free Drug Absorption in Cyclodextrin Formulation by a Modified Physiologically Based Pharmacokinetic Model and Phase Solubility 3-D Surface Graph. *Pharm. Res.* **2021**, *38*, 1157-1168, doi:10.1007/s11095-021-03071-3.
 8. Saokham, P.; Muankaew, C.; Jansook, P.; Loftsson, T. Solubility of Cyclodextrins and Drug/Cyclodextrin Complexes. *Molecules* **2018**, *23*, 1161, doi:10.3390/molecules23051161.
 9. 2D Structure Image of Beta-Cyclodextrin Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/444041#section=2D-Structure&fullscreen=true> (accessed 2023-July-26)
 10. Kurkov, S. V.; Loftsson, T. Cyclodextrins. *Int. J. Pharm.* **2013**, *453*, 167-180, doi:10.1016/j.ijpharm.2012.06.055.
 11. Morin-Crini, N.; Fourmentin, S.; Fenyvesi, É.; Lichtfouse, E.; Torri, G.; Fourmentin, M.; Crini, G. 130 Years of Cyclodextrin Discovery for Health, Food, Agriculture, and the Industry: A Review. *Environ. Chem. Lett.* **2021**, *19*, 2581-2617, doi:10.1007/s10311-020-01156-w.
 12. Lachowicz, M.; Stańczak, A.; Kołodziejczyk, M. Characteristic of Cyclodextrins: Their Role and Use in the Pharmaceutical Technology. *Curr. Drug Targets* **2020**, *21*, 1495-1510, doi:10.2174/1389450121666200615150039.
 13. Jansook, P.; Ogawa, N.; Loftsson, T. Cyclodextrins: Structure, Physicochemical Properties and Pharmaceutical Applications. *Int. J. Pharm.* **2018**, *535*, 272-284, doi:10.1016/j.ijpharm.2017.11.018.
 14. Assaf, K.I.; Gabel, D.; Zimmermann, W.; Nau, W.M. High-Affinity Host-Guest Chemistry of Large-Ring Cyclodextrins. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7702-7706, doi:10.1039/C6OB01161F.
 15. Sonnendecker, C.; Thürmann, S.; Przybylski, C.; Zitzmann, F.D.; Heinke, N.; Krauke, Y.; Monks, K.; Robitzki, A.A.; Belder, D.; Zimmermann, W. Large-Ring Cyclodextrins as Chiral Selectors for Enantiomeric Pharmaceuticals. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6411-6414, doi:10.1002/anie.201900911.
 16. Poulson, B.G.; Alsulami, Q.A.; Sharfalddin, A.; El Agammy, Emam.F.; Mouffouk, F.; Emwas, A.-H.; Jaremko, L.; Jaremko, M. Cyclodextrins: Structural, Chemical, and Physical Properties, and Applications. *Polysaccharides* **2021**, *3*, 1-31, doi:10.3390/polysaccharides3010001.
 17. Jambhekar, S.S.; Breen, P. Cyclodextrins in Pharmaceutical Formulations I: Structure and Physicochemical Properties, Formation of Complexes, and Types of Complex. *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 356-362, doi:10.1016/j.drudis.2015.11.017.
 18. Aiassa, V.; Garnero, C.; Longhi, M.R.; Zoppi, A. Cyclodextrin Multicomponent Complexes: Pharmaceutical Applications. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1099, doi:10.3390/pharmaceutics13071099.
 19. Loftsson, T.; Duchene, D. Cyclodextrins and Their Pharmaceutical Applications. *Int. J. Pharm.* **2007**, *329*, 1-11, doi:10.1016/j.ijpharm.2006.10.044.
 20. Brewster, M.E.; Loftsson, T. Cyclodextrins as Pharmaceutical Solubilizers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, *59*, 645-666, doi:10.1016/j.addr.2007.05.012.
 21. Salunke, S.; O'Brien, F.; Cheng Thiam Tan, D.; Harris, D.; Math, M.-C.; Ariën, T.; Klein, S.; Timpe, C. Oral Drug Delivery Strategies for Development of Poorly Water Soluble Drugs in Paediatric Patient Population. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2022**, *190*, 114507, doi:10.1016/j.addr.2022.114507.
 22. Coelho, M.M.; Fernandes, C.; Remião, F.; Tiritan, M.E. Enantioselectivity in Drug Pharmacokinetics and Toxicity: Pharmacological Relevance and Analytical Methods. *Molecules* **2021**, *26*, 3113, doi:10.3390/molecules26113113.
 23. Shahgaldian, P.; Pielles, U. Cyclodextrin Derivatives as Chiral Supramolecular Receptors for Enantioselective Sensing. *Sensors* **2006**, *6*, 593-615, doi:10.3390/s6060593.
 24. Terashima, H.; Yamamoto, A.; Aizawa, S.; Taga, A.; Mikami, I.; Ishihara, Y.; Kodama, S. Enantioseparation of Phenethylamines by Using High-performance Liquid Chromatography Column Permanently Coated with Methylated B-cyclodextrin. *J. Sep. Sci.* **2021**, *44*, 2932-2940, doi:10.1002/jssc.202100343.
 25. Chankvetadze, B. The Application of Cyclodextrins for Enantioseparations. In *Cyclodextrins and Their Complexes*; Dodziuk, H., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd, 2006; pp. 119-146.
 26. Higashi, K.; Tozuka, Y.; Moribe, K.; Yamamoto, K. Salicylic Acid/ γ -Cyclodextrin 2:1 and 4:1 Complex Formation by Sealed-Heating Method. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 4192-4200, doi:10.1002/jps.22133.
 27. Mura, P. Analytical Techniques for Characterization of Cyclodextrin Complexes in the Solid State: A Review. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2015**, *113*, 226-238, doi:10.1016/j.jpba.2015.01.058.
 28. Mazurek, A.H.; Szeleszczuk, Ł.; Gubica, T. Application of Molecular Dynamics Simulations in the Analysis of Cyclodextrin Complexes. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 9422, doi:10.3390/ijms22179422.
 29. Zhao, Q.; Ye, Z.; Su, Y.; Ouyang, D. Predicting Complexation Performance between Cyclodextrins and Guest Molecules by Integrated Machine Learning and Molecular Modeling Techniques. *Acta Pharm. Sin. B* **2019**, *9*, 1241-1252, doi:10.1016/j.apsb.2019.04.004.
 30. Mortensen, A.; Aguilar, F.; Crebelli, R.; Di Domenico, A.; Dusemund, B.; Frutos, M.J.; Galtier, P.; Gott, D.; Gundert-Remy, U.; Leblanc, J.; et al. Re-evaluation of B-cyclodextrin (E 459) as a Food Additive. *EFSA J.* **2016**, *14*, e04628, doi:10.2903/j.efsa.2016.4628.
 31. European Medicines Agency *Annex to the European Commission Guideline on "Excipients in the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use" (SANTE-2017-11668) Excipients and Information for the Package Leaflet*; 2019;

- Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human#current-version-section> (accessed 2023-July-28)
32. Sharma, N.; Baldi, A. Exploring Versatile Applications of Cyclodextrins: An Overview. *Drug Deliv.* **2016**, *23*, 729-747, doi:10.3109/10717544.2014.938839.
 33. Carrier, R.L.; Miller, L.A.; Ahmed, I. The Utility of Cyclodextrins for Enhancing Oral Bioavailability. *J. Control. Release* **2007**, *123*, 78-99, doi:10.1016/j.jconrel.2007.07.018.
 34. European Medicines Agency *Questions and Answers on Cyclodextrins as Excipients in Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/495747/2013)*; 2017; Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/cyclodextrins> (accessed 2023-July-28)
 35. Del Valle, E.M.M. Cyclodextrins and Their Uses: A Review. *Process Biochem.* **2004**, *39*, 1033-1046, doi:10.1016/S0032-9592(03)00258-9.
 36. Loftsson, T.; Masson, M. Cyclodextrins in Topical Drug Formulations: Theory and Practice. *Int. J. Pharm.* **2001**, *225*, 15-30, doi:10.1016/S0378-5173(01)00761-X.
 37. Shelley, H.; Babu, R.J. Role of Cyclodextrins in Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems. *J. Pharm. Sci.* **2018**, *107*, 1741-1753, doi:10.1016/j.xphs.2018.03.021.
 38. Real, D.A.; Bolaños, K.; Priotti, J.; Yutronic, N.; Kogan, M.J.; Sierpe, R.; Donoso-González, O. Cyclodextrin-Modified Nanomaterials for Drug Delivery: Classification and Advances in Controlled Release and Bioavailability. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 2131, doi:10.3390/pharmaceutics13122131.
 39. Santos, A.C.; Costa, D.; Ferreira, L.; Guerra, C.; Pereira-Silva, M.; Pereira, I.; Peixoto, D.; Ferreira, N.R.; Veiga, F. Cyclodextrin-Based Delivery Systems for in Vivo-Tested Anticancer Therapies. *Drug Deliv. Transl. Res.* **2021**, *11*, 49-71, doi:10.1007/s13346-020-00778-5.
 40. Lai, W.-F. Cyclodextrins in Non-Viral Gene Delivery. *Biomaterials* **2014**, *35*, 401-411, doi:10.1016/j.biomaterials.2013.09.061.
 41. Kovacs, T.; Nagy, P.; Panyi, G.; Szente, L.; Varga, Z.; Zakany, F. Cyclodextrins: Only Pharmaceutical Excipients or Full-Fledged Drug Candidates? *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 2559, doi:10.3390/pharmaceutics14122559.
 42. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Mel. Available online: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (accessed 2023-July-29)
 43. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Polopiryna Gardło Spray. Available online: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (accessed 2023-July-29)
 44. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Strepsils Intensive Direct. Available online: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (accessed 2023-July-29)
 45. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Abilify. Available online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200406047847/anx_7847_pl.pdf (accessed 2023-July-29)
 46. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Baqsimi. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/baqsimi-epar-product-information_pl.pdf (accessed 2023-July-29)
 47. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Briviact. Available online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160114133756/anx_133756_pl.pdf (accessed 2023-July-29)
 48. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Flamexin. Available online: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (accessed 2023-July-29)
 49. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Naclof. Available online: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (accessed 2023-July-29)
 50. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Prostavasin 60. Available online: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (accessed 2023-July-29)
 51. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Quofenix. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quofenix-epar-product-information_pl.pdf (accessed 2023-July-29)
 52. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Yasminelle. Available online: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (accessed 2023-July-29)
 53. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Yaz. Available online: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (accessed 2023-July-29)
 54. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Kyprolis. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_pl.pdf (accessed 2023-July-29)
 55. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Prevymis. Available online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139609/anx_139609_pl.pdf (accessed 2023-July-29)