



**Con azúcar y miel, hasta los  
fármacos saben bien**

**Dr. David O. Tovar Anaya**

**Dr. Eduardo Villarreal Ramírez**

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Odontología, Laboratorio de

Bioingeniería de Tejidos, División de Estudios de  
Posgrado e Investigación

**Dr. Rafael A. Zubillaga Luna**

Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa

División de Ciencias Básicas e Ingeniería,

Departamento de Química, Área de  
Biofisicoquímica

**Abstract**

The rapid advancement in drug development, driven by cutting-edge technologies such as virtual screening and combinatorial chemistry, has led to the creation of many potent drugs. However, a common issue arises where many of these drugs have low solubility and bioavailability in the body, which can potentially affect their effectiveness. To address this challenge, the development of intelligent drug nanocarriers has become a major focus in scientific research for over half a century. Among the options, using natural nanotransporters like cyclodextrins has emerged as a simple and highly effective solution.

**Keywords:** nanotransporters, cyclodextrins, drugs, inclusion complex

**Palabras clave:** nanotransportadores, ciclodextrinas, fármacos, complejos de inclusión.

Todos hemos experimentado alguna vez el sabor amargo de ciertos jarabes o medicamentos, y hemos deseado que los medicamentos que tomamos para recuperarnos de alguna enfermedad tuvieran un sabor similar a nuestro dulce favorito. Sin embargo, en la actualidad existen azúcares de tamaños nanométricos capaces de transportar fármacos con sabores neutros. Estos nanotransportadores son estructuras diseñadas para transportar y administrar fármacos o biomoléculas, a sitios específicos dentro del cuerpo humano u otros sistemas. Los nanotransportadores pueden proporcionar a los fármacos mayor estabilidad, solubilidad y la capacidad de atravesar las membranas biológicas, mejorando así su biodisponibilidad. Entre estos nanotransportadores, las ciclodextrinas (CD), azúcares

cíclicos, destacan por su capacidad para formar un sistema de molécula huésped y molécula anfitrión, donde las moléculas huésped son atrapadas dentro de la estructura de las moléculas anfitrión, formando un complejo estable. Sistema conocido como complejo de inclusión. Además, las ciclodextrinas no han demostrado toxicidad al ser administradas por la vía oral (Kali, 2024).

Las CD son capaces de transportar y encapsular fármacos en su interior. Los medicamentos transportados por las ciclodextrinas experimentan un aumento en su solubilidad y biodisponibilidad. Asimismo, se ha logrado modificar el tiempo de liberación, resultando en una reducción de los efectos adversos derivados de una administración prolongada y una disminución en la frecuencia de las dosis. Estos beneficios conllevan a una mejora significativa en la eficacia del tratamiento para los pacientes. Adicionalmente, las ciclodextrinas poseen propiedades biodegradables y biocompatibles, lo que significa que son compatibles con el entorno biológico y no generan respuestas inmunes. Además, tienen la capacidad de viajar a través del cuerpo hasta llegar al sitio específico de acción. En consecuencia, el uso de ciclodextrinas como transportadores de fármacos se presenta como una alternativa sumamente prometedora en el desarrollo de sistemas inteligentes para la administración de medicamentos (Kali, 2024, Saokham, 2018).

**¿Qué son las Ciclodextrinas?**

Las ciclodextrinas son compuestos naturales obtenidos por la descomposición enzimática del almidón. Están constituidas por unidades de glucosa dispuestas en forma de anillo. Su forma tridimensional se asemeja una jícara

sin fondo, con un exterior afín al agua (hidrofílico) y un interior capaz de alojar sustancias poco solubles en agua o hidrofóbicas. Las CD más comunes son la  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  que están formadas por 6, 7 y 8 unidades de glucosa respectivamente, cuyas propiedades físicas y químicas se presentan en la Tabla 1. Las CD son capaces de llevar moléculas como pasajeros en

su interior mediante la formación de complejos. La amplia variedad de moléculas que pueden ser transportadas por las ciclodextrinas las coloca en un lugar destacado de interés en diversas industrias permitiendo su uso con éxito en aplicaciones biotecnológicas (Poulson, 2022).



Figura 1: La estructura 3D de las ciclodextrinas se puede representar como una jícara sin fondo.

| Propiedades                                         | $\alpha$ -CD | $\beta$ -CD | $\gamma$ -CD |
|-----------------------------------------------------|--------------|-------------|--------------|
| Unidades de glucosa                                 | 6            | 7           | 8            |
| Masa molecular ( $\text{g mol}^{-1}$ )              | 972          | 1135        | 1297         |
| Diámetro interno ( $\text{\AA}$ )                   | 4.7-5.3      | 6.0-6.5     | 7.5-8.3      |
| Diámetro exterior ( $\text{\AA}$ )                  | 14.6         | 15.4        | 17.5         |
| Altura del cono ( $\text{\AA}$ )                    | 7.9          | 7.9         | 7.9          |
| Solubilidad en $\text{H}_2\text{O}$ a 25 °C (mg/mL) | 145          | 18.5        | 232          |

Tabla 1: Propiedades físicas y químicas de las ciclodextrinas.

### Evolución del Conocimiento sobre Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas fueron descubiertas de manera accidental por el químico francés Antoine Villiers (1854-1932) en 1891, mientras estudiaba la acción de catalizadores biológicos de carbohidratos en microorganismos

durante la fermentación del almidón de las papas. Villiers observó la formación de unos curiosos cristales a los que llamó "celulosinas". A principios del siglo XX, el químico y bacteriólogo austriaco Franz Schardinger (1853-1920) identificó dos tipos de cristales durante sus investigaciones sobre descomposición

de comida y los llamó Dextrina- $\alpha$  y Dextrina- $\beta$ . Schardinger también aisló la cepa bacteriana (*Bacillus macerans*) responsable de la síntesis química de las dextrinas (Morin-Crini, 2020).

En la década de 1920, el químico suizo Paul Karrer (1889-1971) confirmó los resultados de Schardinger. Obtuvo una mezcla de oligosacáridos provenientes del almidón compuestos por 4 y 6 unidades de glucosa. Karrer sugirió que estos oligosacáridos estaban compuestos de varios componentes y propuso que las dextrinas debieran clasificarse en dos grupos, las  $\alpha$ -dextrinas y las  $\beta$ -dextrinas (Morin-Crini, 2020).

En 1935, el químico alemán Karl Johann Freudenberg (1886-1983) desarrolló una metodología para la obtención y purificación de las ciclodextrinas y en 1936 Freudenberg sugirió que la  $\alpha$ -dextrina y la  $\beta$ -dextrina tenían una estructura cíclica. Más tarde, en 1940, el bioquímico estadounidense Dexter French (1918-1981) propuso que las dextrinas de Schardinger debían ser llamadas cicloamilosaz desarrolló estrategias para su purificación (Morin-Crini, 2020). Freudenberg también identificó y determinó la estructura de una cicloamilosa con más unidades de glucosa, actualmente conocida como  $\gamma$ -ciclodextrina. En 1949, el químico alemán Friedrich Cramer (1923-2003) y Freudenberg establecieron una nueva nomenclatura para nombrar a las dextrinas como ciclodextrinas (CD). Para la década de 1950 ya se conocían las características físicas y químicas básicas de las ciclodextrinas, incluyendo su capacidad para aumentar la solubilidad de fármacos poco solubles y estabilizarlos. En 1953, Freudenberg, Cramer y el químico alemán Hans Plieninger (1914-1984) obtuvieron la primera patente relacionada con

las ciclodextrinas, cubriendo los aspectos más importantes de las posibles aplicaciones de las CD. Demostraron mediante ejemplos que las ciclodextrinas eran capaces de formar un tipo particular de compuestos denominados "complejos de inclusión"(CI), (Morin-Crini, 2020).

Sin embargo, el uso de las ciclodextrinas en aplicaciones biotecnológicas, especialmente en la industria farmacéutica y alimentaria, fue pospuesto durante décadas debido a una conclusión errónea sobre su toxicidad derivada de un ensayo en el que ratas de laboratorio murieron tras incluir pequeñas cantidades de CD en sus dietas.

A finales de los años 1970 cuando en Japón se aprobó el uso de la  $\alpha$ -ciclodextrina ( $\alpha$ -CD) y la  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD) como aditivos alimentarios, y el primer producto farmacéutico del mundo, la prostaglandina E<sub>2</sub>/ $\beta$ -ciclodextrina (Prostarmon  $E^{TM}$  comprimidos sublinguales), fue comercializado en Japón. Para 1997, ya existían formulaciones con ciclodextrinas en el mercado europeo y estadounidense (Morin-Crini, 2020). El constante desarrollo de nuevas tecnologías basadas en las ciclodextrinas, 130 años después de su descubrimiento, hace que estas sigan considerándose como excipientes novedosos con potencial inexplorado. En la actualidad, se comercializan en todo el mundo diferentes fármacos en distintos tipos de formulaciones de complejos de ciclodextrina, incluyendo diferentes tipos de comprimidos (convencionales, masticables y sublinguales), cápsulas orales, soluciones parenterales, supositorios, espráis nasales, soluciones de gotas oculares y productos dérmicos (Morin-Crini, 2020, Kali, 2024).



Figura 2: Científicos principales en el desarrollo de la ciencia de las ciclodextrinas.

### Complejos de inclusión

Los CI son un dúo de compuestos químicos. Imagina que tienes dos moléculas, una de ellas es llamada 'anfitrión' y la otra es la 'huésped'. El anfitrión cuenta con una cavidad en la que la molécula huésped se puede alojar perfectamente. Juntos forman lo que llamamos un complejo de inclusión. En su relación el anfitrión protege y alberga a la molécula huésped en su interior. Las CD son ideales como anfitriones de moléculas que presenten una estructura química adecuada para encajar en su cavidad.

La formación de un CI mejora la estabilidad química, la biodisponibilidad,

controlan la velocidad de liberación y reducen la toxicidad de los fármacos (huésped), lo que los hace más efectivos a dosis más bajas. Debido a que no se forman enlaces químicos reales entre el huésped y la CD, se considera a las CD como excipientes y los compuestos resultantes no se consideran nuevas sustancias activas (Cid-Samamed, 2022, Caira 2019).

### Aplicaciones de los compuestos de inclusión

Las ciclodextrinas, como mencionamos antes, son sustancias naturales, pero también hay versiones modificadas químicamente. Ambos tipos tienen la capacidad de alojar una amplia

variedad de moléculas con diferentes características, como compuestos alifáticos, aldehídos, cetonas, alcoholes, ácidos grasos, ácidos orgánicos, compuestos aromáticos y polares, como halógenos, oxiácidos y aminas. Actualmente, las ciclodextrinas son ampliamente utilizadas en numerosos productos de distintas industrias como la farmacéutica, la alimentaria, la química, la agroquímica, la cosmética, entre otras. En particular, en la industria

farmacéutica, las ciclodextrinas ofrecen la posibilidad de mejorar la entrega de fármacos a través de membranas biológicas gracias a la protección que estas brindan a los fármacos. Su bio-adaptabilidad y múltiples funciones les permiten contrarrestar las propiedades no deseadas de las sustancias activas en diversas vías de administración (Poulson, 2022, Cid-Samamed, 2022).

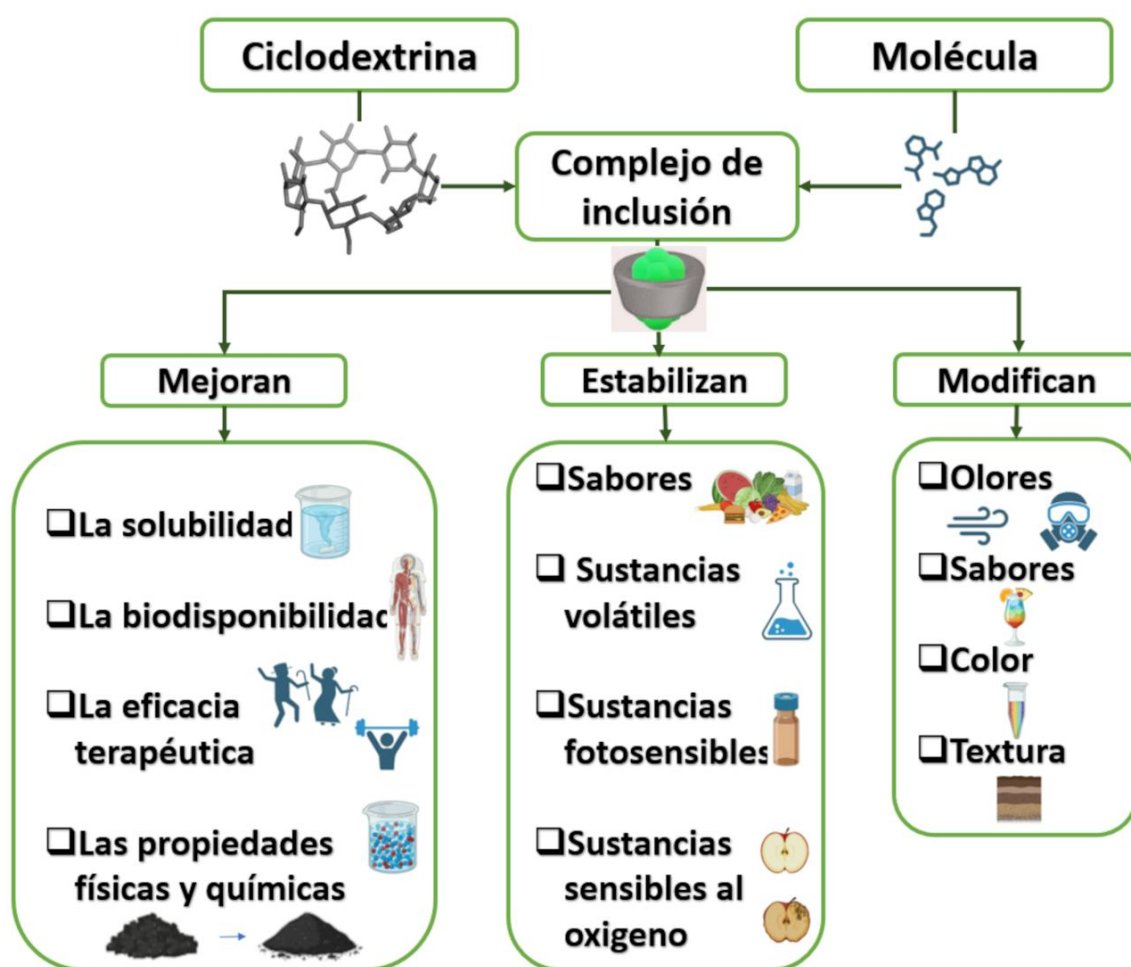


Figura 3: Beneficios de los compuestos de inclusión. (ilustraciones creadas con BioRender.com)

### Complejos de inclusión fármacos-ciclodextrinas

Los fármacos son sustancias químicas utilizadas para tratar y prevenir enfermedades. Hay diferentes tipos de fármacos que se clasifican en diferentes

grupos según sus mecanismos de acción, estructura química, indicaciones terapéuticas y otros criterios. Algunos ejemplos de grupos de fármacos son los analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, antidepresivos, anti-

histamínicos, antipsicóticos y antihipertensivos. En la actualidad, se están llevando a cabo investigaciones en todo el mundo sobre el uso de CD en complejos de inclusión formados con fármacos comerciales o fármacos en desarrollo (Caira, 2029, Kali, 2024).

En este sentido, investigaciones han evidenciado que la formación de CI con analgésicos y CD puede potenciar su eficacia para aliviar el dolor en comparación con la administración tradicional del fármaco. En ensayos clínicos, se confirmó que complejos analgésico-CD no solo aumentan la actividad analgésica y la biodisponibilidad, sino que también reducen los efectos secundarios de medicamentos ampliamente utilizados en la actualidad, como el piroxicam y el diclofenaco. En el caso de los CI formados con antiinflamatorios no esteroideos, que pueden inducir una alta toxicidad, diversos estudios han demostrado que los complejos antiinflamatorio-CD mejoran significativamente la solubilidad, la estabilidad, el sabor, la toxicidad y la biodisponibilidad. Medicamentos como el meloxicam y el flurbiprofeno son ejemplos de medicamentos que aumentaron su eficacia al formar un complejo de inclusión (Miranda, 2021).

Por otro lado, se sabe que los antihistamínicos poseen un sabor amargo que puede resultar desagradable, disminuyendo así la probabilidad de que las personas deseen tomarlos y afectando su eficacia terapéutica. Los estudios de CI formados por antihistamínicos como la difenhidramina, epinastina,

hidroxina, cetirizina, entre otros, junto con ciclodextrinas, han revelado que el amargor de estos fármacos se suprime, sobre todo cuando se utilizan  $\beta$ -CD e hidroxipropil- $\beta$ -CD. En el caso de la loratadina, un antihistamínico para las alergias, que tiene baja solubilidad y absorción deficiente, estudios han demostrado que al formar un CI con una  $\beta$ -CD modificada se puede aumentar su solubilidad y mejorar la absorción (Ono, 2011).

Estudios relacionados con complejos del tipo antibiótico-CD y agentes antibacteriano-CD han demostrado mejoras significativas en la solubilidad, el perfil de liberación, la estabilidad, la permeabilidad de la membrana biológica y la actividad terapéutica. En el caso específico de antibióticos pertenecientes a la categoría de  $\beta$ -lactámicos y tetraciclinas, los CI desempeñan un papel crucial al protegerlos contra la degradación prematura (Boczar, 2022).

Los antipsicóticos a menudo presentan una alta afinidad por las grasas, lo que los hace prácticamente insolubles en agua. Un ejemplo de esta problemática es la baja solubilidad de la quetiapina, lo que lleva a preferir la administración de sales de quetiapina, o la risperidona que presenta nula solubilidad en agua e incompatibilidad con algunos excipientes farmacéuticos como el estearato de magnesio, la lactosa y la celulosa microcristalina. Los científicos que se han interesado en esta problemática sugieren en sus investigaciones que el alojamiento de antipsicóticos en CD permite sortear estas problemáticas, lo que a su vez permite diseñar nuevas formulaciones farmacéuticas con una mejor biodisponibilidad (Ogawa, 2013).

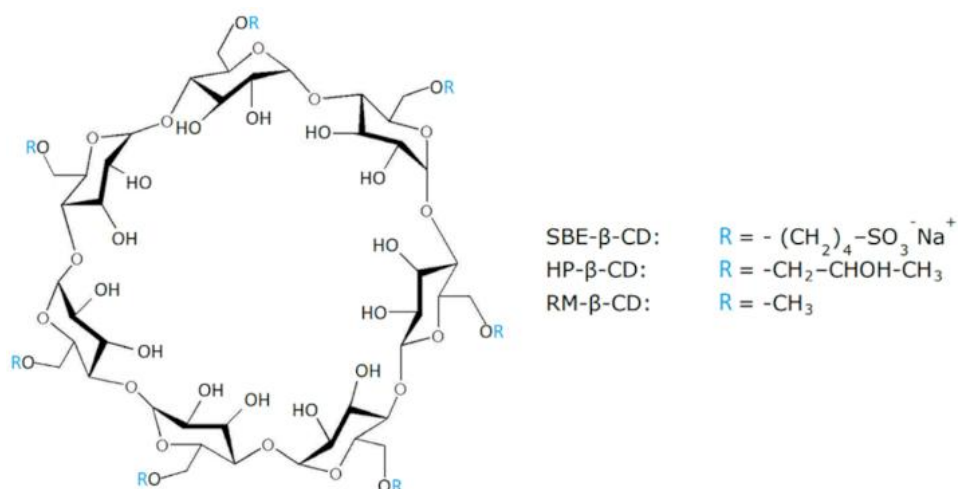


Figura 4: Ciclodextrinas modificadas empleadas actualmente en formulaciones farmacéuticas comerciales.

A pesar de tener muchos medicamentos para tratar la depresión, un alto porcentaje de pacientes no mejoran debido a que los medicamentos actúan lentamente, además, causan efectos secundarios como estreñimiento, diarrea y mareos que a menudo conducen al abandono del tratamiento. Pruebas científicas sugieren que los CI formados con antidepresivos aumenta la eficacia de estos medicamentos. La fluoxetina (Prozac®), el antidepresivo más recetado en todo el mundo ha sido asociada con efectos indeseables como ira, ansiedad, reducción del apetito sexual e insomnio, además de los ya mencionados. Por otro lado, la clomipramina es un antidepresivo que presenta una baja biodisponibilidad. Estudios realizados de complejos Fluoxetina-CD y clomipramina-CD los posicionan como una alternativa prometedora para el desarrollar de una formulación farmacéutica capaz de reducir los efectos adversos y aumentar la eficacia de estos medicamentos (Diniz, 2018).

El uso de ciclodextrinas con fármacos antihipertensivos tiene como objetivo principal mejorar la solubilidad, biodisponibilidad y estabilidad de este tipo de medicamentos. Por ejemplo, la

nifedipina un antihipertensivo utilizado para tratar la hipertensión arterial y la angina de pecho, se caracteriza por tener una baja solubilidad y absorción. Otro medicamento para la presión arterial, la hidroclorotiazida, tiene una baja solubilidad y efectos secundarios molestos como mareos, sequedad de boca, aumento de la sensibilidad al sol, desequilibrios en el contenido corporal de minerales y alteraciones en los niveles de glucosa en sangre. Para abordar este problema, se han estudiado los complejos nifedipina- $\beta$ -CD e hidroclorotiazida-CD, como una estrategia para mejorar la eficacia y reducir los efectos no deseados de estos medicamentos (Kali, 2024).

Los complejos de inclusión fármaco-CD en muchas ocasiones mejoran la eficacia del fármaco al aumentar su biodisponibilidad, especificidad, solubilidad y reducir posibles efectos adversos. De esta manera, los CI fármaco-CD permiten diseñar nuevas presentaciones y formulaciones farmacéuticas mejoradas que permiten la administración de menor dosis de fármaco, enmascarar o eliminar el sabor amargo influyendo en el coste y el riesgo de reacciones adversas y la adherencia terapéutica de los

pacientes. El uso de ciclodextrinas en el transporte de fármacos ha demostrado ser una estrategia efectiva para mejorar las propiedades de medicamentos, permitiendo el desarrollo de nuevas formulaciones que potencien su eficacia. Además, los complejos de

inclusión también pueden mejorar la estabilidad de los fármacos durante el almacenamiento y transporte, lo que facilita su distribución y uso en diferentes partes del mundo.



Figura 5: Las ciclodextrinas pueden formar complejo de inclusión con todos los grupos de fármacos.

### Conclusión

Los complejos de inclusión con CDs muestran un gran potencial en diversas industrias, como la alimentaria, la química, la agroquímica y la cosmética. Su capacidad para mejorar las propiedades químicas de los compuestos los convierte en un recurso valioso para el desarrollo de nuevas aplicaciones en múltiples áreas. El uso de ciclodextrinas

en la formulación de los fármacos ha demostrado ser una herramienta valiosa en la industria farmacéutica. Su capacidad para alojar una amplia gama de compuestos, mejorar sus propiedades físicas y químicas ha llevado a que las CD sean consideradas una alternativa para potenciar la eficacia de los fármacos. Aunque nuestro dulce favorito no se convirtió en el mejor medicamento,

ahora tenemos azúcares que nos pueden ayudar a mejorar nuestra salud. Por ello, se espera que la investigación y el uso de ciclodextrinas continúen creciendo en el futuro.

## Referencias

- [1] Boczar D, Michalska K. Cyclodextrin Inclusion Complexes with Antibiotics and Antibacterial Agents as Drug-Delivery Systems-A Pharmaceutical Perspective. *Pharmaceutics*. 2022; 14(7):1389. <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/7/1389>
- [2] Caira MR. Cyclodextrin Inclusion of Medicinal Compounds for Enhancement of their Physicochemical and Biopharmaceutical Properties. *Curr Top Med Chem*. 2019;19(25):2357-2370. <https://www.eurekaselect.com/article/101593>
- [3] Cid-Samamed A, Rakmai J, Mejuto JC, Simal-Gandara J, Astray G. Cyclodextrins inclusion complex: Preparation methods, analytical techniques and food industry applications. *Food Chem*. 2022 Aug 1;384:132467. doi: 10.1016/j.foodchem.2022.132467 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814622004290>
- [4] Diniz TC, Pinto TCC, Menezes PDP, Silva JC, Teles RBA, Ximenes RCC, Guimarães AG, Serafini MR, Araújo AAS, Quintans Júnior LJ, Almeida JRGDS. Cyclodextrins improving the physicochemical and pharmacological properties of antidepressant drugs: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2018 Jan;28(1):81-92. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13543776.2017.1384816>
- [5] Kali G, Haddadzadegan S, Bernkop-Schnürch A. Cyclodextrins and derivatives in drug delivery: New developments, relevant clinical trials, and advanced products. *Carbohydr Polym*. 2024 Jan 15;324:121500. doi: 10.1016/j.carbpol.2023.121500. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861723009657?via%3Dihub>
- [6] Miranda GM, Santos VOR, Bessa JR, Teles YCF, Yahouédéhou SCMA, Gonçalves MS, Ribeiro-Filho J. Inclusion Complexes of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs with Cyclodextrins: A Systematic Review. *Biomolecules*. 2021; 11(3):361. doi.org/10.3390/biom11030361 <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/3/361>
- [7] Morin-Crini, N., Lichtfouse, E., & Fourmentin, S. (2020). History of Cyclodextrins. In G. Crini, S. Fourmentin, & E. Lichtfouse (Eds.), *The History of Cyclodextrins* (pp. 1-93). Springer. [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-49308-0\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-49308-0_1)
- [8] Ogawa N, Kaga M, Endo T, Nagase H, Furuishi T, Yamamoto H, Kawashima Y, Ueda H. Quetiapine free base complexed with cyclodextrins to improve solubility for parenteral use. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2013;61(8):809-15. doi: 10.1248/cpb.c13-00157. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/61/8/61\\_c13-00157/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/61/8/61_c13-00157/_article)
- [9] Ono N, Miyamoto Y, Ishiguro T, Motoyama K, Hirayama F, Iohara D, Seo H, Tsuruta S, Arima H, Uekama K. Reduction of bitterness of antihistaminic drugs by complexation with -cyclodextrins. *J*

- Pharm Sci. 2011 May;100(5):1935-43.  
doi: 10.1002/jps.22417. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022354915321687?via%3Dihub>
- [10] Poulson BG, Alsulami QA, Sharfalddin A, El Agammy EF, Mouffouk F, Emwas A-H, Jaremko L, Jaremko M. Cyclodextrins: Structural, Chemical, and Physical Properties, and Applications. *Polysaccharides*. 2022; 3(1):1-31. <https://www.mdpi.com/2673-4176/3/1/1>