

USO DE LA SIMULACIÓN DE DINÁMICA MOLECULAR COMO UNA HERRAMIENTA PARA ESTUDIAR LA SOLUBILIDAD DE FÁRMACOS HIDROFÓBICOS

Jesús Arvizu-Rodríguez ^a, Alberto S. Luviano ^b, Susana Figueroa-Gerstenmaier ^b,
Natalia Rincón-Londoño ^{c,*}

^a División de Ciencias e Ingenierías, Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato, México.

^b Departamento de Ingenierías Química, Electrónica y Biomédica, División de Ciencias e Ingenierías, Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato, México.

^c Departamento de Ingeniería Física, División de Ciencias e Ingenierías, Universidad de Guanajuato, León, México, r.rincon@ugto.mx

Resumen

La ciclodextrina se ha usado durante décadas como excipiente de fármacos en el área farmacológica, ya que ayuda a solubilizar moléculas hidrofóbicas en medio acuoso mediante la formación de complejos de inclusión. Cuando un fármaco con gran potencial farmacocinético tiene baja solubilidad en medio acuoso es un desafío debido a que limita la biodisponibilidad y por lo tanto la eficiencia terapéutica baja, esto puede ser crucial para que el fármaco no sea lanzado al mercado. Estudiar la solubilidad de los fármacos usando ciclodextrinas requiere de un estudio experimental extenso, para probar diferentes derivados, usando diversas técnicas experimentales. Esto puede ser costoso y largo, mientras que si se hace un estudio previo usando simulaciones de dinámica molecular, se pueden descartar de antemano las opciones menos viables y llevar a la fase experimental únicamente las combinaciones más prometedoras. La técnica de dinámica molecular (uno de los métodos más usados de simulación molecular) es una herramienta muy útil, ya que permite observar si la combinación seleccionada de ciclodextrina-fármaco es la indicada para formar complejos de inclusión. En este artículo se reporta el estudio de la combinación de tres ciclodextrinas con ocho fármacos para determinar la posible formación de complejos de inclusión junto con un breve análisis de los resultados obtenidos mediante las simulaciones. Un objetivo adicional es mostrar como el uso de

estas técnicas permite abordar los problemas científicos desde un punto de vista microscópico, ayudando a comprender de una manera más profunda los diferentes fenómenos.

Palabras clave: Ciclodextrinas; Complejos de Inclusión; Dinámica Molecular.

USE OF MOLECULAR DYNAMIC SIMULATIONS AS A TOOL TO STUDY THE SOLUBILITY OF HYDROFOBIC DRUGS

Abstract

Cyclodextrin has been used for decades as a drug excipient in the pharmacological area since it helps solubilize hydrophobic molecules in aqueous medium by forming inclusion complexes. When a drug with great pharmacokinetic potential has low solubility in the aqueous medium, it is a challenge because it limits bioavailability and therefore low therapeutic efficiency, this can be crucial for the drug not to be launched on the market. Studying the solubility of drugs using cyclodextrins requires an extensive experimental study to test different derivatives, using various experimental techniques. This can be expensive and time-consuming, while if prior research is carried out using Molecular Dynamics Simulations, the least viable options can be ruled out beforehand and only the most promising combinations can be taken to the experimental phase. The Molecular Dynamics technique (one of the most used molecular simulation methods) is useful tool since it allows us to observe whether the selected cyclodextrin-drug combination is the one indicated to form inclusion complexes. This article reports the study of the combination of three cyclodextrins with eight drugs to determine the possible formation of inclusion complexes along with a brief analysis of the results obtained through the simulations. An additional objective is to show how the use of these techniques allows to approach scientific problems from a microscopic point of view allowing to understand different phenomena more deeply.

Keywords: Cyclodextrins; Inclusion Complexes; Molecular Dynamics.

1. Introducción

Uno de los retos de la industria farmacéutica y la ciencia básica es la búsqueda de nuevas sustancias activas con la finalidad de mejorar la calidad de vida de personas que padecen alguna enfermedad. Parte del éxito de estos fármacos radica en su solubilidad, sin embargo, muchas de estas sustancias son poco solubles en medio acuoso, lo que ocasiona que fármacos con prometedoras características farmacocinéticas no pueden ser lanzados al mercado (K. Yadav y col., 2022). Esta baja solubilidad del fármaco en medio acuoso limita la biodisponibilidad, debido a la baja concentración en la circulación sistémica, la poca estabilidad a pH fisiológico y la baja permeabilidad a través de la membrana biológica, reduciendo así, la eficiencia terapéutica (Bhalani y col., 2022; Khan y Singh, 2016; Savjani y col., 2012). Debido a esta problemática, una técnica usada, en el intento de solubilizar fármacos, es la formación de complejos de inclusión, en la cual se utiliza una molécula con características anfífilas que hospeda en su interior al fármaco poco soluble. Una de las moléculas más usadas como transporte de fármacos insolubles son las ciclodextrinas.

Las ciclodextrinas (CDs) son oligosacáridos cíclicos compuestos de

unidades de glucopiranosas unidas mediante enlaces α -(1,4), el número de las unidades de glucosa por ciclo puede variar de 6 a 8 y son conocidas como α -CD, β -CD y γ -CD, respectivamente (Ver Figura 1). Estos ciclos tienen una forma toroidal o cónica debido a la falta de rotación alrededor de los enlaces α -(1,4) (Kurkov y Loftsson, 2013; Szejtli, 1998). Una de las propiedades que hace tan atractivas y estudiadas a las CDs es que tiene regiones hidrofóbicas (interior del anillo, cavidad) e hidrofílicas (exterior del anillo), además de tener una toxicidad despreciable (Georg y col., 2005; Saokham y Loftsson, 2017; Szejtli, 1998, 2004). Estos atributos amplían las áreas de uso de las CDs, por ejemplo, en alimentos, cosméticos, procesos de separación, remediación ambiental, solubilización de fármacos, entre otros (Del Valle, 2004; Kali y col., 2024; Petitjean y col., 2021; M. Yadav y col., 2022). Los grupos hidroxilos libres de las CDs (ver Figura 1) pueden ser modificados por otros grupos funcionales, los cuales modifican las propiedades fisicoquímicas. Estos son conocidos como derivados de CD o CDs modificadas (Szejtli, 2004).

En solución acuosa, las CDs pueden interactuar con diversas moléculas que tengan un carácter hidrofóbico para formar

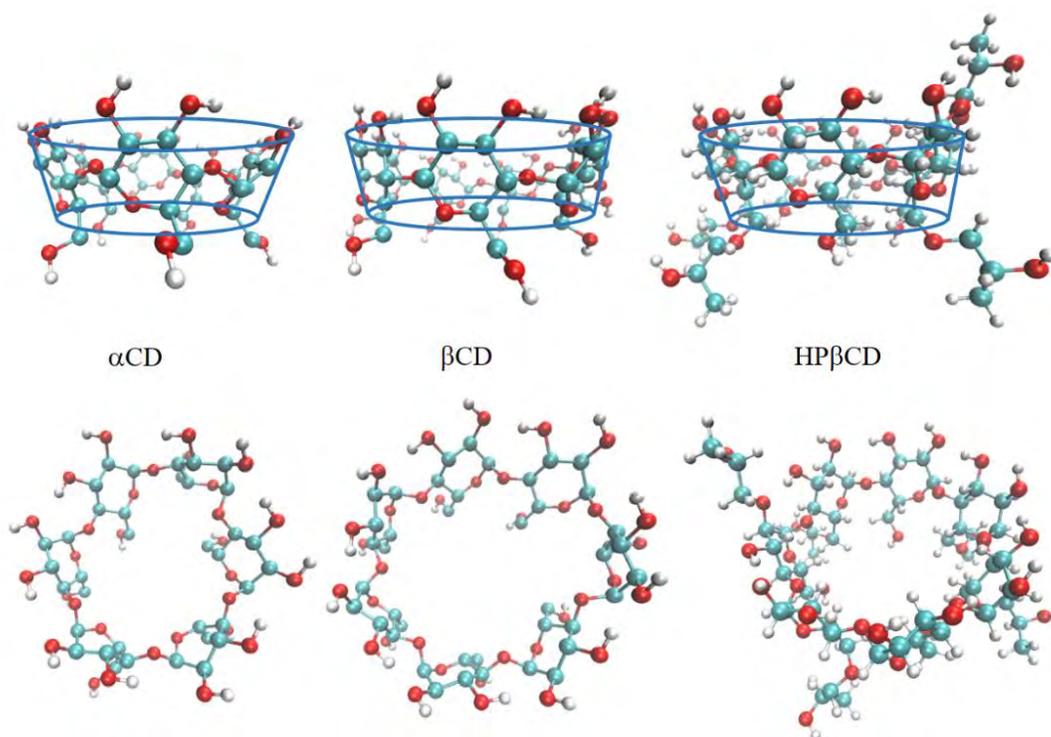


Figura 1. Ciclodextrinas nativas, α -ciclodextrina y β -ciclodextrina (α CD y β CD), y modificada hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) utilizadas en este trabajo. En la vista superior se señala su forma de cono truncado, y en la parte inferior se observa su cavidad hidrofóbica.

complejos de inclusión (compuesto en donde una molécula, la anfitriona, tiene una cavidad en donde una segunda especie química puede albergarse, el huésped), en donde la CD es el anfitrión y la molécula hidrofóbica será el huésped. Las interacciones anfitrión-huésped son del orden de $k_B T$, por lo cual hay un equilibrio entre la difusión de la molécula y la formación del complejo (Chaudhary y Patel, 2013; Loftsson y col., 2007). Para obtener un complejo de inclusión existen dos factores claves: el primero, es el factor estérico, donde se tiene en cuenta la relación de tamaños entre la cavidad de la CD y la molécula huésped o

ciertos grupos funcionales del huésped dentro de la CD; el segundo, son las interacciones termodinámicas que se presentan en el sistema (CDs, moléculas huésped y el solvente), y que deben garantizar la minimización de la energía neta (Gholami y col., 2024; Szejtli, 1988; Uria-Canseco y col., 2019).

Como se mencionó anteriormente, la gran problemática de muchos fármacos es la baja solubilidad en medios acuosos, la cual puede ser aumentada mediante la formación de complejos de inclusión incrementando la

solubilidad y, por ende, la biodisponibilidad del fármaco. Además, podemos mencionar entre otras mejoras, un aumento en la estabilidad física, química y térmica del fármaco, reducción de sus efectos secundarios como la irritación estomacal, y la prevención en la incompatibilidad entre fármacos o fármaco-aditivos de la misma formulación, y el enmascaramiento del posible olor y sabor desagradables del fármaco (Tiwari y col., 2010).

Actualmente se realizan esfuerzos para establecer la interacción entre el fármaco, la cavidad de las CDs y el medio acuoso, con la finalidad de conocer si será favorable la formación del complejo. Entre las técnicas experimentales que se usan para tal fin, podemos encontrar las siguientes: cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, siglas en inglés) (Loftsson y col., 2005, 2007), espectroscopia UV-Vis (Reddy y col., 2020), resonancia magnética nuclear (NMR, siglas en inglés) (Crini, 2021), calorimetría de barrido (DSC, siglas en inglés) y de titulación (ITC, siglas en inglés) (Cai y col., 2019). Como es bien sabido, realizar muchos experimentos puede elevar los costos tanto de producción-investigación, así como en tiempo y esfuerzo humano. Una forma de minimizar ese esfuerzo es mediante

el uso de la simulación de dinámica molecular como una herramienta para estudiar las interacciones del sistema (CD, fármaco y agua) y observar que tan favorable es la formación del complejo (Gholami y col., 2024; Kou y col., 2024; Mazurek y col., 2021). Esta herramienta nos permitiría explorar varios fármacos con varias ciclodextrinas, lo cual nos ayudaría a delimitar las combinaciones con las que se pueden obtener complejos, para posteriormente pasar a la fase de experimentación para comprobar nuestras hipótesis, producto de los resultados de las simulaciones (de Jesus y col., 2012; Yang y col., 2009).

En este artículo se muestra la aplicación de la simulación de dinámica molecular con la finalidad de estudiar la probabilidad de formación de complejos, como una antesala a la parte experimental, lo cual puede contribuir a disminuir costos y esfuerzo. En este trabajo se utilizaron ocho fármacos, entre los cuales se encuentran 4 antipsicóticos (aripiprazol, clozapina, olanzapina, y haloperidol, ver Figura 2), un antiinflamatorio no-esteroideo, un vasodilatador, un inhibidor de la bomba de protones, y un antifúngico (piroxicam, alprostadil, omeprazol, y voriconazol respectivamente, ver Figura 3); en

combinaciones con tres distintos tipos de CD, entre ellas dos nativas, α CD, β CD, y una modificada, la hidroxipropil- β -ciclodextrina, HP β CD (ver Figura 1). Estas tres ciclodextrinas se utilizan ampliamente, por lo

que se cuenta con información suficiente en la literatura, para poder comparar los resultados con lo típicamente usado en el área farmacéutica.

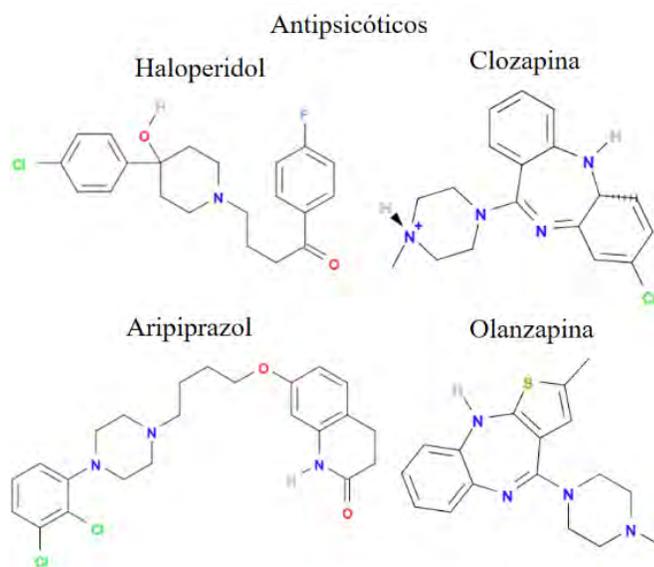


Figura 2. Moléculas de fármacos con fines antipsicóticos utilizados en este artículo.

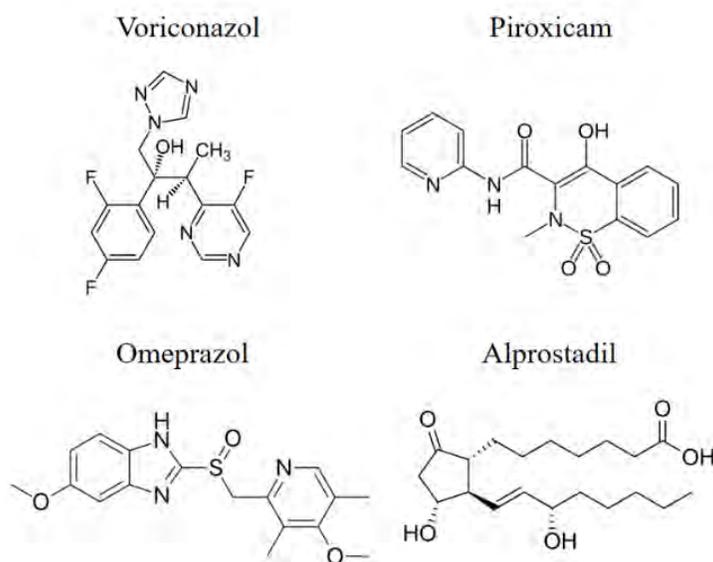


Figura 3. Fármacos utilizados en este artículo, antifúngico (voriconazol), antiinflamatorio no-esteroides (piroxicam), inhibidor de la bomba de protones (omeprazol), y un vasodilatador (alprostadil).

2. Condiciones de la simulación

Las simulaciones se llevaron a cabo utilizando la paquetería de GROMACS 2019. Todas las moléculas están parametrizadas para el campo de fuerzas GROMOS 54a7, los fármacos fueron generados por el servidor ATB (Stroet y col., 2018), mientras que las CDs, fueron tomadas de varios estudios anteriores (Garrido y col., 2020; Luviano y col., 2020). Los sistemas constan de una molécula de CD (3 casos) con una molécula de fármaco (8 casos) colocadas aleatoriamente, en una caja cúbica de 4 nm de lado, dando como resultado 24 combinaciones en total, por lo que se corrieron 24 simulaciones. La caja de simulación fue solvatada con el modelo molecular de agua SPC/E (Berendsen y col., 1987). Para comenzar, en cada uno de los 24 sistemas se llevó a la configuración que corresponde al mínimo de energía, siguiendo el método “steepest descent” corriendo 50,000 pasos con un paso de tiempo de 0.01 nanosegundos (ns). Una vez minimizados, se llevaron a cabo 2 ns en el ensamble canónico (NVT) para estabilizar la temperatura a 37°C, utilizando el termostato V-rescale. Después, se estabilizaron la densidad y la presión usando el ensamble NPT, fijando la presión

con el baróstato Parrinello-Rahman, y el mismo termostato que se usó en el ensamble canónico. En este mismo ensamble (NPT), se llevaron a cabo los pasos de “producción”, que dan como resultado las trayectorias ya equilibradas termodinámicamente, y de ahí se muestrea y se promedia para obtener la información final. Estas trayectorias se obtuvieron tras 200 ns para cada uno de los sistemas considerados. Las interacciones electrostáticas se calcularon mediante el método de Ewald con un radio de corte de 1.2 nm. En las simulaciones se restringieron todas las longitudes de enlaces, para mantener valores fijos, usando el algoritmo LINCS (Hess y col., 1997). Los cálculos se hicieron en forma paralela usando los núcleos de una tarjeta de vídeo; esta paralelización para usar GPUs está implementada en la suite de programas de GROMACS. En nuestro caso particular, se utilizó una tarjeta NVIDIA RTX2700, con la cual se pueden correr 800 ns por día para los sistemas simulados.

3. Resultados y análisis

Se mostrarán los resultados de las simulaciones para las diferentes combinaciones de CDs con los fármacos, con

la finalidad de poder visualizar y analizar si hay formación de complejos de inclusión como un método de posible solubilización del fármaco.

La Figura 4 muestra las configuraciones finales (fotos de las moléculas representadas mediante las coordenadas del último paso de simulación) del fármaco omeprazol con la α CD (roja), β CD (azul) y HP β CD (verde), después de los 200 ns. Las configuraciones finales mostradas fueron obtenidas centrando en la caja de simulación la CD

correspondiente. Para el caso particular del omeprazol, podemos observar que el complejo de inclusión parece haberse formado en los 3 casos, sin embargo, como se muestra a continuación es solo un efecto visual del ángulo de la simulación. Debido a la posible confusión sobre el ángulo de visión y la posible formación de complejos de inclusión, no se presentarán este tipo de figuras para las demás drogas, pero se incluirán otros análisis que ayudarán a confirmar la formación de complejos, los cuales se mostrarán más adelante.

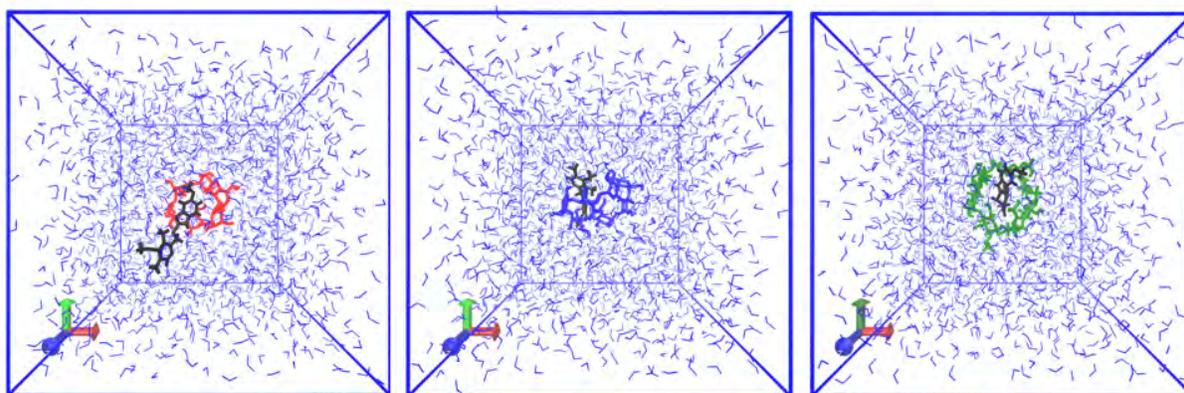


Figura 4. Resultado final de una típica caja de simulación. Para el fármaco omeprazol (molécula negra), con α CD (molécula roja), β CD (molécula azul) y HP β CD (molécula verde). Las moléculas de agua se ponen explícitamente para mostrar que la solución es acuosa.

Otro tipo de análisis que es útil y que se puede obtener de estas simulaciones es la distancia entre moléculas, entre centros de masa o entre sitios específicos, con lo cual se

puede observar la dinámica del fármaco interactuando con la cavidad de las CDs. La Figura 5A muestra las distancias entre los centros de masa entre el omeprazol y las tres

ciclodextrinas. Se puede observar que la distancia entre centros de masa siempre es la menor para la HP β CD, de la literatura se sabe que la HP β CD es la que se utiliza comúnmente como parte del excipiente para ayudar a la solubilización del fármaco. Adicionalmente, en la Figura 5A se observa que la distancia mínima entre el fármaco y la HP β CD, se mantiene casi constante durante todo el tiempo de la simulación; es decir, que si se forman los complejos de inclusión estos deber ser altamente estables. Para las otras dos ciclodextrinas (α CD y β CD) podemos observar que su distancia (entre centros de masa) del omeprazol, es, en general, mayor que la distancia que guarda con HP β CD. La falta de estabilidad en la interacción hace que ambas moléculas (fármaco y CD) se alejen lo más posible dentro de la caja de 64 nm³, llegando a las distancias más altas posibles (extremos de la caja) con la α CD. Aun cuando la distancia es más corta para el caso de la HP β CD, lo cual se relaciona con una solución estable, esto no quiere decir que los complejos de inclusión se hayan formado necesariamente. Hasta aquí se puede decir que la interacción es suficientemente fuerte para que las moléculas no se separen entre sí, a diferencia de lo que ocurre en los otros dos casos; α CD y β CD.

Parte de la interacción que ocurre entre moléculas se debe a enlaces de hidrógeno (interacciones atractivas de corto alcance que se dan entre hidrógenos y pares de electrones libres). Estas uniones pueden ser calculadas directamente de la simulación. Las Figuras 5B-D muestran la cantidad de enlaces de hidrógeno que se forman entre los distintos pares: omeprazol-CD, omeprazol-agua y CD-agua, para cada uno de los sistemas que contienen las 3 diferentes CDs. Al igual que en las distancias, los enlaces de hidrógeno se pueden calcular entre moléculas o entre grupos funcionales de interés, en este caso los enlaces se calcularon entre moléculas completas. La combinación de los enlaces CD-omeprazol (Figura 5B) y omeprazol-agua (Figura 5C) muestran lo siguiente: el omeprazol interactúa directamente con la CD, formando enlaces de hidrógeno en los tres casos, pero estos enlaces formados, bien podrían ser desde la parte exterior con la periferia de la correspondiente CD (Figura 5B); sin embargo, la segunda gráfica (Figura 5C) exhibe que el omeprazol interactúa menos con el agua en presencia de la HP β CD, lo cual indica que de alguna forma debe estar protegida del contacto con el agua, así, la formación de enlaces de hidrógeno entre moléculas muestra la posible formación de complejos de inclusión. La Figura 5D

muestra la interacción de las CDs con el agua, donde se observa que la HP β CD tiene una menor capacidad de formar enlaces de hidrógeno debido a que la parte funcionalizada tiene una mayor movilidad y puede formar enlaces de hidrógeno

intramoleculares (con una parte de la misma molécula). Para el caso de la β CD, aparecen más enlaces de hidrógeno que para la α CD con el agua, ya que cuenta con un grupo glucopiranososa extra.

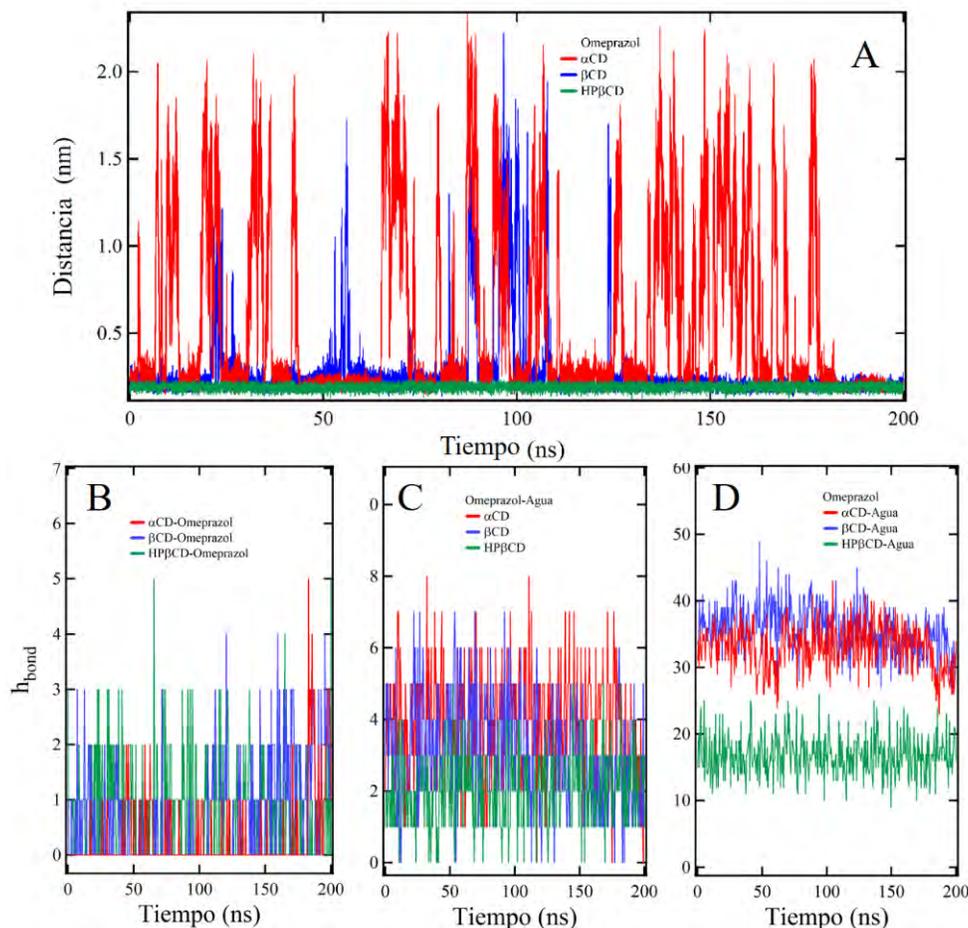


Figura 5. Análisis de la interacción omeprazol-CDs. A) Distancia entre centros de masa del fármaco con cada CD en su respectiva simulación. B) Enlaces de hidrógeno entre CD-droga, C) droga-agua y D) CD-agua de cada una de las simulaciones. El patrón de colores es rojo para α CD, azul para β CD, y verde para HP β CD.

Debido a la gran cantidad de combinaciones entre CDs-fármacos, se optó por resumir la información en tablas, lo cual

permite realizar comparaciones fácilmente. La tabla 1 muestra las distancias entre centros de masa entre fármacos y CDs, en donde se

observa que, en general, la HP β CD presenta las menores distancias entre centros de masa, como primera aproximación, puede que sea la CD que favorece más la formación de complejos de inclusión. Un caso particular es la interacción con el piroxicam, donde la distancia es también mínima. En la literatura para las drogas no-antipsicóticas, la molécula más usada como excipiente es la HP β CD, excepto en el caso del piroxicam, donde de hecho se utiliza la β CD (Dalmora y col., 2001). Para analizar detalladamente esta

situación, se puede observar los números en las Tablas 2 y 3, en donde se muestran los números de los enlaces de hidrógeno que se forman en cada caso. Para el piroxicam, los enlaces de hidrógeno que se establecen con el agua son más que los que se presentan con la HP β CD, pero su interacción con la CD es mayor en el caso de la β CD, por lo cual podríamos suponer que esa interacción es la más favorable, aun cuando hablando de complejos de inclusión la información no sea concluyente.

Tabla 1. Distancias entre centros de masa fármaco-ciclodextrina, promedio de los últimos 10 ns.

Distancia	VORI	PIRO	OMEP	ALPR	HALO	CLOZ	ARIP	OLAN
α CD	0.52±0.36	0.50±0.47	0.20±0.02	0.55±0.41	0.38±0.27	0.30±0.18	0.22±0.02	0.28±0.14
β CD	0.58±0.46	0.19±0.02	0.20±0.02	0.20±0.02	0.23±0.03	0.25±0.03	0.22±0.02	0.23±0.02
HP β CD	0.22±0.02	0.19±0.02	0.19±0.02	0.19±0.02	0.21±0.02	0.20±0.01	0.20±0.01	0.19±0.01

VORI = Voriconazol, PIRO = Piroxicam, OMEP = Omeprazol, ALPR = Alprostadil, HALO = Haloperidol, CLOZ = Clozapina, ARIP = Aripiprazol, y OLAN = Olanzapina.

Tabla 2. Enlaces hidrógeno fármaco-agua, promedio de los últimos 50 ns.

H _{bonds}	VORI	PIRO	OMEP	ALPR	HALO	CLOZ	ARIP	OLAN
α CD	3.53	5.61	3.68	3.84	3.50	1.30	1.96	1.69
β CD	3.42	3.43	2.35	3.04	3.02	1.14	1.81	1.12
HP β CD	2.12	3.10	2.02	2.39	2.62	0.54	1.50	0.48

Tabla 3. Enlaces hidrógeno fármaco-CD, promedio de los últimos 50 ns.

H _{bonds}	VORI	PIRO	OMEP	ALPR	HALO	CLOZ	ARIP	OLAN
α CD	0.08	0.33	0.32	0.10	0.07	0.11	0.16	0.20
β CD	0.19	1.82	0.74	0.63	0.23	0.29	0.22	0.31
HP β CD	0.36	1.44	0.86	0.90	0.25	0.67	0.43	0.59

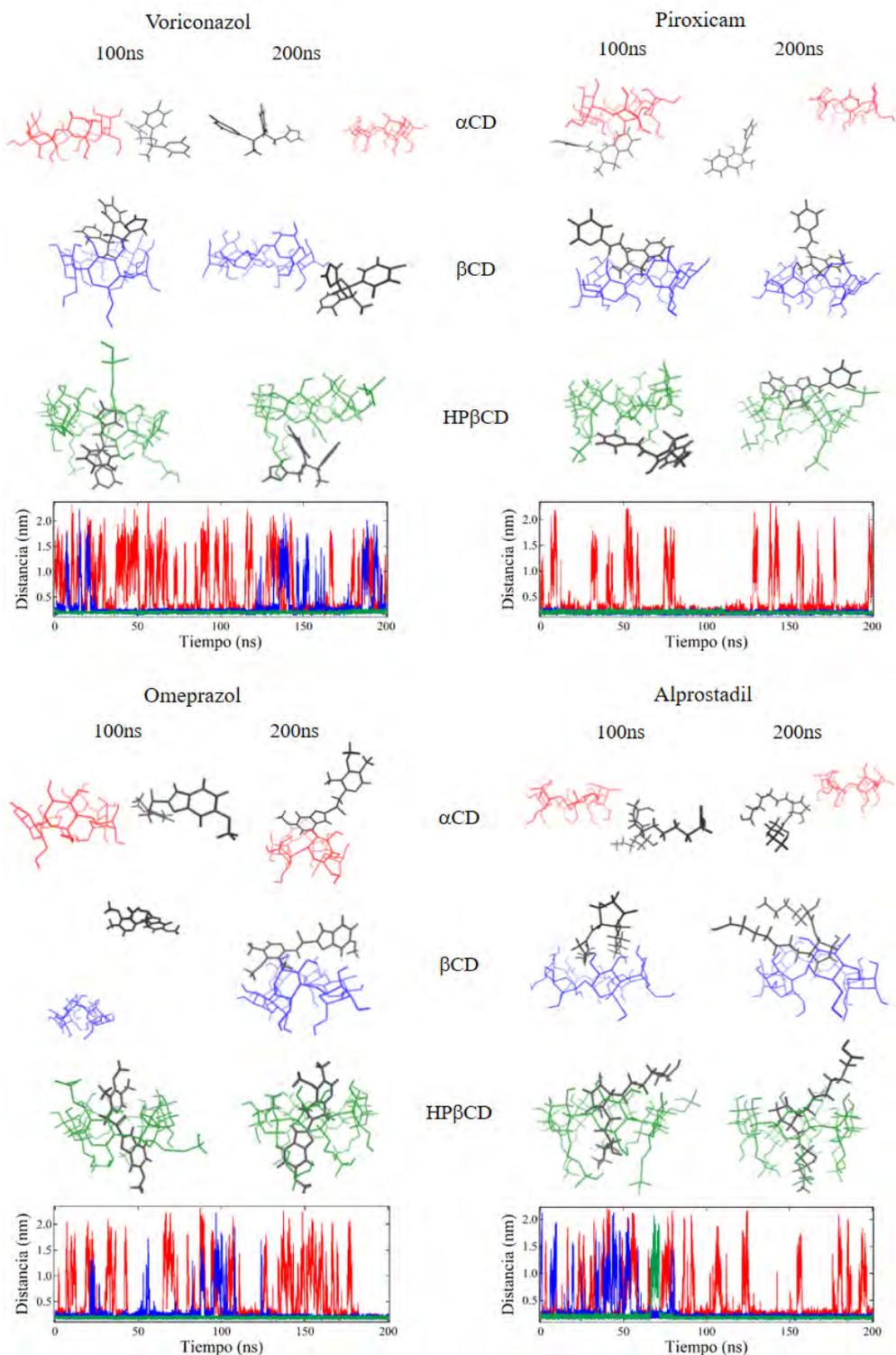


Figura 6. Distancias calculadas e imágenes de la formación de complejos de inclusión en los sistemas con los fármacos antifúngico (voriconazol), antiinflamatorio no-esteroideo (piroxicam), inhibidor de la bomba de protones (omeprazol), y un vasodilatador (alprostadil). Se muestran las configuraciones de los sistemas después de 100 ns, y 200 ns de la simulación.

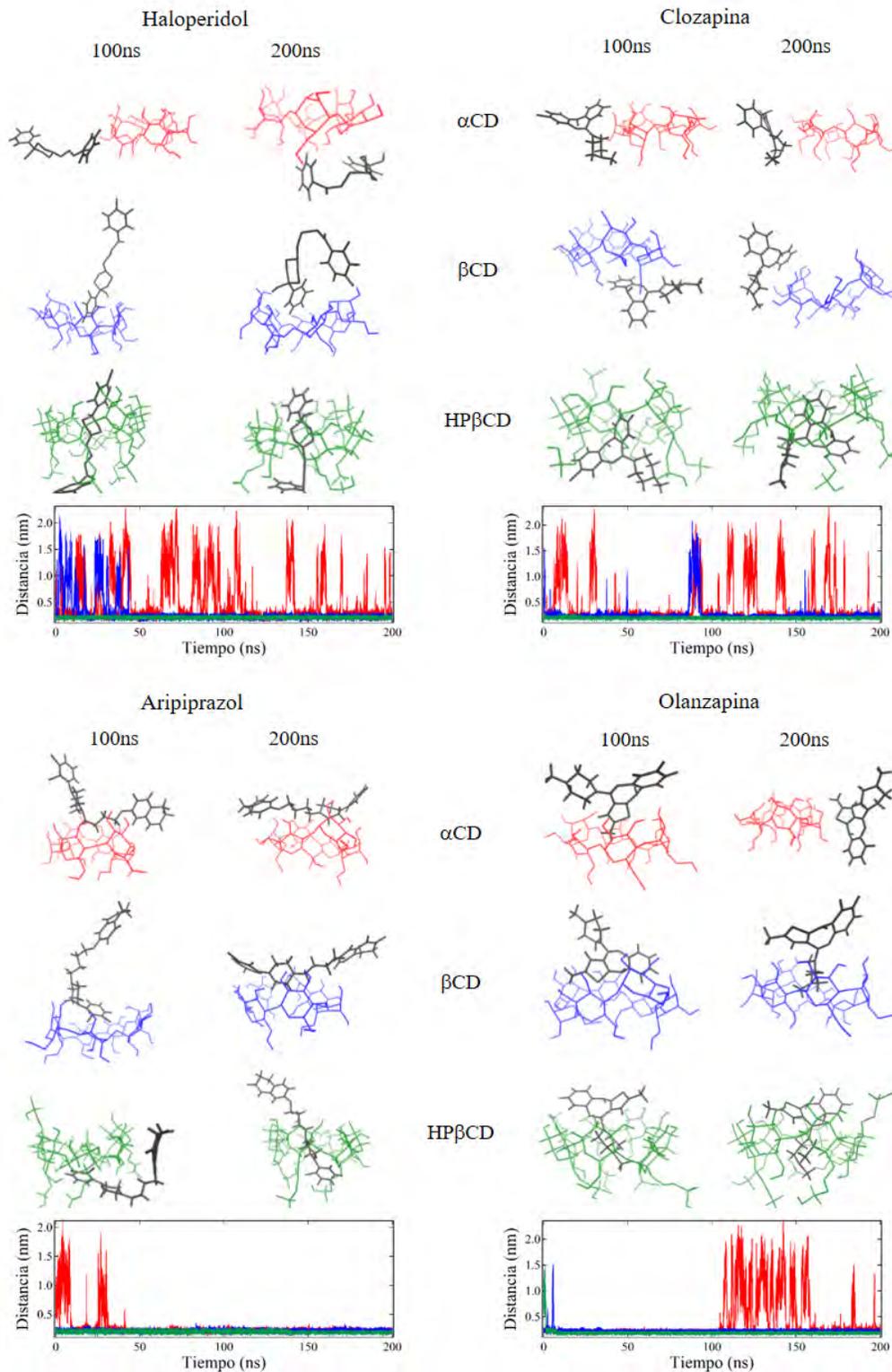


Figura 7. Distancias calculadas e imágenes de la formación de complejos de inclusión en los sistemas con los fármacos antipsicóticos. Se muestran las configuraciones de los sistemas después de 100 ns, y 200 ns de la simulación.

De la información obtenida para los no-antipsicóticos, se deduce que sí se quisiera solubilizar alguno de los antipsicóticos, la CD más favorable para la interacción y estabilidad de la solución es la HP β CD. En la Tabla 1 se muestran valores de la distancia entre centros de masa de ambas especies menores, por lo que es posible afirmar que existe una interacción atractiva entre ellas. Además, se observa que la interacción vía enlaces de hidrógeno es máxima entre fármaco-CD cuando la molécula presente es la HP β CD, el único caso donde se podría pensar que la β CD también podría funcionar es para el haloperidol.

Las simulaciones de dinámica molecular son descriptivas visualmente, tal como lo muestran las Figuras 6 y 7 (antipsicóticos y no-antipsicóticos, respectivamente). En estas figuras se puede apreciar las moléculas de cada fármaco y su respectiva CD, después de correr las simulaciones durante 100 ns, y después de 200 ns. Visualmente se confirma lo discutido anteriormente sobre las gráficas que describen el sistema en las Figuras 4 y 5 y en las tablas. Estas figuras muestran con más claridad lo asumido hasta el momento. La molécula piroxicam, parece tener una interacción más favorable con la β CD que con la HP β CD, lo cual se puede notar en la

Figura 6 a los 200 ns de la simulación y en la gráfica correspondiente a sus distancias entre centros de masa. Para el caso del haloperidol, del cual no es posible afirmar si la β CD o la HP β CD era la molécula más adecuada, observando la configuración a los tiempos de simulación de 100 ns y 200 ns (Figura 7), se puede concluir que la HP β CD es la molécula que tiene una interacción más atractiva, y tiene la capacidad de formar complejos de inclusión con los fármacos reportados.

En general, para los sistemas estudiados en este trabajo, la molécula ideal es la HP β CD, dato que está respaldado por la literatura para las moléculas no-antipsicóticas (Loftsson y col., 2005, 2007; Negrín y col., 2024). De esta forma se concluye que la simulación de dinámica molecular es una herramienta que ayuda a dilucidar si un fármaco insoluble puede ser solubilizado mediante la formación de complejos de inclusión con algún tipo de CD, para posteriormente realizar los experimentos necesarios para su confirmación.

4. Conclusiones

Se mostró como las simulaciones de dinámica molecular coadyuvan al entendimiento de las interacciones moleculares entre fármacos y

moléculas utilizadas como solubilizadores (en este caso las ciclodextrinas), por medio de la formación de complejos de inclusión. En el caso de los antipsicóticos, aun cuando no se utiliza o no se ha reportado el excipiente en su formulación, por medio de la simulación se podría restringir el rango de posibles moléculas a utilizar para su solubilización una vez realizadas las simulaciones, reduciendo así, el tiempo experimental y el gasto de recursos y el tiempo humano.

Referencias bibliográficas

Berendsen, H. J. C., Grigera, J. R., y Straatsma, T. P. (1987). The missing term in effective pair potentials. *The Journal of Physical Chemistry*, 91(24), 6269–6271. <https://doi.org/10.1021/j100308a038>

Bhalani, D. V., Nutan, B., Kumar, A., y Singh Chandel, A. K. (2022). Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines*, 10(9), 2055. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>

Cai, C., Liu, M., Yan, H., Zhao, Y., Shi, Y., Guo, Q., Pei, W., Han, J., y Wang, Z. (2019).

A combined calorimetric, spectroscopic and

molecular dynamic simulation study on the inclusion complexation of (E)-piceatannol with hydroxypropyl- β -cyclodextrin in various alcohol + water cosolvents. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 132, 341–351.

<https://doi.org/10.1016/j.jct.2019.01.009>

Chaudhary, V., y Patel, J. (2013). Cyclodextrin inclusion complex to enhance solubility of poorly water soluble drugs: a Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(1), 68–76. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.4\(1\).68-76](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.4(1).68-76)

Crini, G. (2021). Cyclodextrin–epichlorohydrin polymers synthesis, characterization and applications to wastewater treatment: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01204-z>

Dalmora, M., Dalmora, S., y Oliveira, A. (2001). Inclusion complex of piroxicam with β -cyclodextrin and incorporation in cationic microemulsion. In vitro drug release and in vivo topical anti-inflammatory effect. *International Journal of Pharmaceutics*, 222(1), 45–55.

[https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00692-5](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00692-5)

de Jesus, M. B., Fraceto, L. F., Martini, M. F., Pickholz, M., Ferreira, C. V., y de Paula, E. (2012). Non-inclusion complexes between riboflavin and cyclodextrins. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64(6), 832–842. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01492.x>

Del Valle, E. M. M. (2004). Cyclodextrins and their uses: A review. *Process Biochemistry*, 39(9), 1033–1046. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(03\)00258-9](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(03)00258-9)

Garrido, P. F., Calvelo, M., Garcia-Fandiño, R., y Piñeiro, Á. (2020). Rings, hexagons, petals, and dipolar moment sink-sources: The fanciful behavior of water around cyclodextrin complexes. *Biomolecules*, 10(3), 1–26. <https://doi.org/10.3390/biom10030431>

Georg, H. C., Coutinho, K., y Canuto, S. (2005). A look inside the cavity of hydrated α -cyclodextrin: A computer simulation study. *Chemical Physics Letters*, 413(1–3), 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2005.07.036>

Gholami, R., Azizi, K., y Ganjali Koli, M. (2024). Unveiling the dynamic and

thermodynamic interactions of hydrocortisone with β -cyclodextrin and its methylated derivatives through insights from molecular dynamics simulations. *Scientific Reports*, 14(1), 12495. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63034-7>

Hess, B., Bekker, H., Berendsen, H. J. C., y Fraaije, J. G. E. M. (1997). LINCS: A linear constraint solver for molecular simulations. *Journal of Computational Chemistry*, 18(12), 1463–1472. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199709\)18:12<1463:AID-JCC4>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199709)18:12<1463:AID-JCC4>3.0.CO;2-H)

Kali, G., Haddadzadegan, S., y Bernkop-Schnürch, A. (2024). Cyclodextrins and derivatives in drug delivery: New developments, relevant clinical trials, and advanced products. *Carbohydrate Polymers*, 324, 121500. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.121500>

Khan, A. D., y Singh, L. (2016). Various techniques of bioavailability enhancement: a review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 6(3), 34. <https://doi.org/10.22270/jddt.v6i3.1228>

Kou, X., Su, D., Pan, F., Xu, X., Meng, Q., y Ke, Q. (2024). Molecular dynamics

simulation techniques and their application to aroma compounds/cyclodextrin inclusion complexes: A review. *Carbohydrate Polymers*, 324, 121524. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.121524>

Kurkov, S. V., y Loftsson, T. (2013). Cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics*, 453(1), 167–180. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.054>

Loftsson, T., Hreinsdóttir, D., y Másson, M. (2005). Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 302(1–2), 18–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.05.042>

Loftsson, T., Hreinsdóttir, D., y Másson, M. (2007). The complexation efficiency. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 57(1–4), 545–552. <https://doi.org/10.1007/s10847-006-9247-2>

Luviano, A. S., Hernández-Pascacio, J., Ondo, D., Campbell, R. A., Piñeiro, Á., Campos-Terán, J., y Costas, M. (2020). Highly viscoelastic films at the water/air interface: α -Cyclodextrin with anionic surfactants. *Journal of Colloid and Interface*

Science, 565, 601–613. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2019.12.012>

Mazurek, A. H., Szeleszczuk, Ł., y Gubica, T. (2021). Application of molecular dynamics simulations in the analysis of cyclodextrin complexes. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9422. <https://doi.org/10.3390/ijms22179422>

Negrín, H.-L. V., Torres, S.-E. O., y Aguirre, Y. R. (2024). Explorando las aplicaciones farmacéuticas de las ciclodextrinas: pasado, presente y perspectivas. *Revista Materiales Avanzados*, 40, 10–20. https://doi.org/https://revista.iim.unam.mx/index.php/materialesa_avanzados/article/view/24

Petitjean, M., García-Zubiri, I. X., y Isasi, J. R. (2021). History of cyclodextrin-based polymers in food and pharmacy: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 19(4), 3465–3476. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01244-5>

Reddy, G. B., Kerr, D. L., Spasojevic, I., Tovmasyan, A., Hsu, D. S., Brigman, B. E., Somarelli, J. A., Needham, D., y Eward, W. C. (2020). Preclinical testing of a novel Niclosamide Stearate Prodrug Therapeutic (NSPT) shows efficacy against osteosarcoma. *Molecular Cancer Therapeutics*, 19(7),

1448–1461. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-19-0689>

Saokham, P., y Loftsson, T. (2017). γ -Cyclodextrin. *International Journal of Pharmaceutics*, 516(1–2), 278–292. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.10.062>

Savjani, K. T., Gajjar, A. K., y Savjani, J. K. (2012). Drug solubility: importance and enhancement techniques. *ISRN Pharmaceutics*, 2012, 195727. <https://doi.org/10.5402/2012/195727>

Stroet, M., Caron, B., Visscher, K. M., Geerke, D. P., Malde, A. K., y Mark, A. E. (2018). Automated Topology Builder Version 3.0: Prediction of solvation free enthalpies in water and hexane. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 14(11), 5834–5845. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b00768>

Szejtli, J. (1988). *Cyclodextrin technology (Vol. 1)*. Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-94-015-7797-7>

Szejtli, J. (1998). Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chemical Reviews*, 98(5), 1743–1753. <https://doi.org/10.1021/cr970022c>

Szejtli, J. (2004). Past, present and future of cyclodextrin research. *Pure and Applied Chemistry*, 76(10), 1825–1845. <https://doi.org/10.1351/pac200476101825>

Tiwari, G., Tiwari, R., y Rai, A. (2010). Cyclodextrins in delivery systems: Applications. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 2(2), 72. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.67003>

Uria-Canseco, E., Perez-Casas, S., y Navarrete-Vázquez, G. (2019). Thermodynamic characterization of the inclusion complexes formation between antidiabetic new drugs and cyclodextrins. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 129, 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.09.013>

Yadav, K., Sachan, A. K., Kumar, S., y Dubey, A. (2022). Techniques for increasing solubility: a review of conventional and new strategies. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 10(2), 144–153. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v10i2.1054>

Yadav, M., Thakore, S., y Jadeja, R. (2022). A review on remediation technologies using functionalized Cyclodextrin. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(1), 236–250. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-15887-y>

Yang, B., Yang, L.-J., Lin, J., Chen, Y., y Liu, Y. (2009). Binding behaviors of scutellarin with α -, β -, γ -cyclodextrins and their derivatives. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 64(1-2), 149-155. <https://doi.org/10.1007/s10847-009-9547-4>