

Siklodekstrinler ve Biyomedikal Alandaki Uygulamaları

Received : 13.08.2015

Revised : 01.10.2015

Accepted : 03.11.2015

Nurten Çelen*, Erem Bilensoy*, Sema Çalış*^o

Abstract

Cyclodextrins and Their Applications in Biomedical Field

Cyclodextrins are natural cyclic oligosaccharides composed of six, seven, or eight glucopyranoside units (α , β , γ cyclodextrins respectively). They have a hydrophobic inner cavity, by which they can form an inclusion complex with other guest molecules, such as PEG, adamantane, and cholesterol. CDs are starting to play in nanotechnology area. In this context, CDs might not only be regarded as hosts to modify the properties of an included guest by using their “inner” space, but also as nanometric platforms, themselves susceptible to selective chemical manipulation forming nano-objects with tailored capabilities towards the outer environment. The combination of chemical, supramolecular and nanotechnological term allows interference between distant research disciplines, from synthetic chemistry to pharmaceutical formulation, or from material science and biophysics to diagnosis.

Keywords: Cyclodextrins, inclusion complexes, biomedical applications

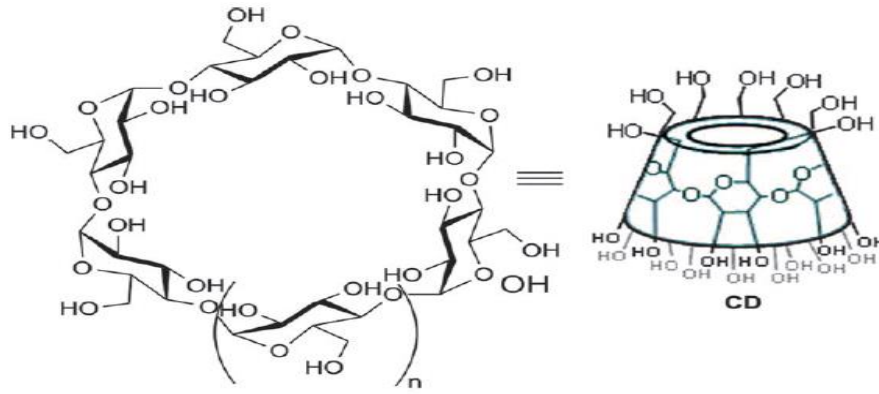
Özet

Siklodekstrinler 6, 7 veya 8 (sırasıyla α , β , γ siklodekstrin) glikopiranoz ünitesinden oluşmuş olan siklik oligosakkaritlerdir. PEG, adamantan ve kolesterol gibi konuk moleküllerle inklüzyon kompleksi oluşturabilen hidrofobik bir iç kaviteye sahiptirler. CD'ler nanoteknoloji alanında da rol oynamaya başlamıştır. Bu kapsamda, CD'ler konuk molekülleri sadece iç kavitelere dahil ederek değil, nanometrik platformda da dış çevreye karşı seçici kimyasal manipülasyona uğrayabilen nanomateryaller oluşturabilmektedirler. Kimyasal, supramoleküler ve teknolojik kavramların kombinasyonu, sentetik kimyadan farmasötik formülasyonlara, materyal biliminden biyofiziğe kadar farklı araştırma alanlarının girişim yapmasına izin vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Siklodekstrinler, inklüzyon kompleksleri, biyomedikal uygulamalar

1. Giriş

Siklodekstrinler (CD) nişastanın enzimatik parçalanma ürünleridir ve ilk olarak Villiers tarafından 19. yüzyılın sonlarında keşfedilmiş olan, 21. yüzyılın başlarında Schardinger tarafından izole edilen doğal kaynaklı oligosakkaritlerdir [1-3]. 20. yüzyılın ortalarında ise Freudenberg ve arkadaşları CD'lerin α (1,4) glikozidik bağlarıyla bağlı glikopiranoz ünitelerinden oluşan, ucu kesilmiş koni benzeri yapıda, glikozidik hidroksil gruplarının koninin dış tarafında konumlandığı makrosiklik yapılar olduklarını tanımlamışlardır. Yapıdaki bu hidroksil grupları, CD'lere suda çözünürlük sağlamaktadır. Koninin iç kısmı ise C-H grupları (C3 ve C5), glikozidik oksijen atomları nedeniyle apolar bir yapıya sahiptir (Şekil 1) [4]. Yapılarından kaynaklanan fizikokimyasal özellikleri, bu moleküllerin eczacılık, tıp, kimya, tekstil, kozmetik, yiyecek endüstrisi gibi alanlarda kullanılmasını sağlamıştır [5]. Tablo 1'de siklodekstrinlerin tarih içerisindeki gelişimi özetlenmiştir [2,6,7].



Şekil 1.Siklodekstrinlerin genel yapısı [4]

Tablo 1.Siklodekstrinlerin tarihsel gelişimi [2,6,7]

| Tarih | Durum |
|-----------|--|
| 1891 | α ve β -CD'lerin keşfi |
| 1903-1911 | CD sentezinden sorumlu bakterinin izolasyonu ve farklı CD'lerin birbirinden ayrılması için girişim |
| 1935 | γ - CD'in keşfi |
| 1936 | CD'lerin siklik yapısının aydınlatılması |
| 1940'lar | İnklüzyon kompleksi oluşumu fikrinin ortaya çıkması |
| 1948 | γ - CD yapısının aydınlatılması α , β ve γ -CD'lerin yapılarının X-ışını kırınımı analizi ile aydınlatılması |
| 1950'ler | İnklüzyon kompleksi oluşturma çalışmaları Büyük halkalı CD'lerin keşfi |
| 1953 | CD'lerle alınan ilk patent |
| 1965 | İnklüzyon kompleksi oluşum mekanizmasının matematiksel modellerle açıklanması |
| 1976 | İlk ilacın piyasaya çıkışı |
| 1980'ler | Yiyecek ve kozmetik endüstrisinde CD uygulamalarına geçilmesi |
| 1981 | İlk uluslararası siklodekstrin sempozyumunun yapılması İlk CD kitabının çıkması |
| 2000'ler | CD agregasyonu üzerinde çalışmalar ve CD nanopartiküllerinin ortaya çıkışı |

Farmasötik olarak önem taşıyan CD'ler, nişastanın enzimatik olarak parçalanmasıyla doğal olarak elde edilen, birbirlerine α (1,4) glikozidik bağlarıyla bağlanmış olan, sırasıyla 6,7 ve 8 glikopiranoz ünitesi taşıyan α -CD'ler, β -CD'ler ve γ -CD'lerdir. Tablo 2'de doğal CD'lerin fizikokimyasal özellikleri gösterilmiştir [8].

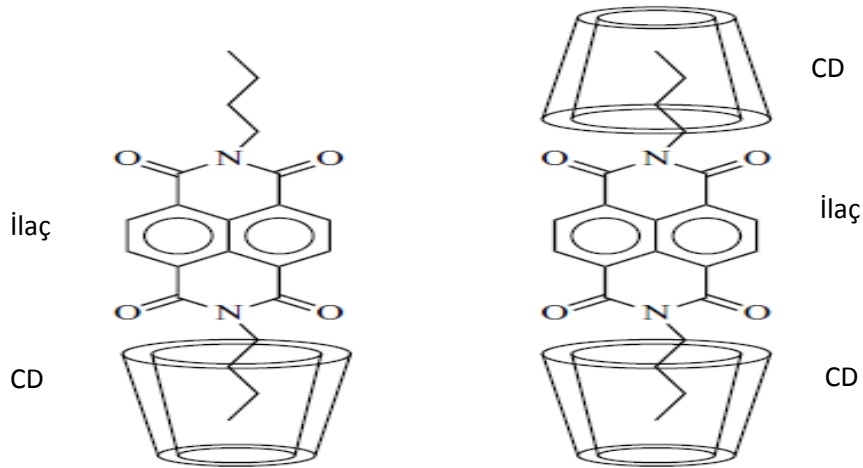
Tablo 2. Doğal siklodekstrinlerin fizikokimyasal özellikleri

| Nitelik | Siklodekstrin tipi | | |
|---------------------------------|--------------------|--------------|---------------|
| | α - CD | β - CD | γ - CD |
| Glukopiranoz ünitesi sayısı | 6 | 7 | 8 |
| Molekül ağırlığı (g/mol) | 972 | 1135 | 1297 |
| 25°C, Sudaki çözünürlük (% a/a) | 145 | 18.3 | 233 |
| İç çapı (Å) | 4.7-5.3 | 6.0-6.5 | 7.5-8.3 |
| Dış çapı (Å) | 14.6 | 15.4 | 17.5 |
| Kavite hacmi (Å) | 174 | 262 | 427 |

Doğal CD'ler, özellikle β - CD'nin sudaki çözünürlüğünün iyileştirilmesi amacıyla, kimyasal olarak çeşitli fonksiyonel gruplarla modifiye edilmişlerdir (Metillenmiş CD'ler, hidroksipropillenmiş CD'ler, sülfobütillenmiş CD'ler) [6,9]. CD'ler; doğal CD'lerin ve inklüzyon komplekslerinin çözünürlüğünü artırmak, CD ve konuk molekül arasındaki etkileşimi artırmak suretiyle daha dayanıklı kompleksler oluşturmak, spesifik grupları CD molekülüne bağlamak ve yeni türevler sentezlemek, CD'lerin biyolojik membranlardan geçişini artırmak, ilaç salım özelliklerini değiştirmek gibi nedenlerle türevlendirilebilirler [10].

1950'lerin ortalarında, CD'lerin inklüzyon kompleksi oluşturabilme yetenekleri aydınlatılmıştır [11,12]. CD'lerin akademik ve biyoteknolojik alanda gördükleri büyük ilginin

nedeni, hidrofobik kaviteleri ile konuk moleküller arasında inklüzyon kompleksi oluşturabilme kapasitesine sahip olmalarıdır [13,14]. Hidrofobik özelliğe sahip olan konuk molekül, CD'lerin hidrofobik kaviteleri ile etkileşerek inklüzyon kompleksleri oluşturabilmektedir. Inklüzyon kompleksi oluşumu, CD'ler ve konuk molekül arasında kovalan olmayan etkileşimlerle gerçekleşen, dinamik bir süreçtir [15]. Konuk molekülün lipofilik özelliklerine ve büyüklüğüne, CD molekülünün kavite büyüklüğüne göre tek bir konuk molekül tek bir CD molekülü ile etkileşebileceği gibi (1:1 inklüzyon kompleksleri), tek bir konuk molekül iki CD molekülü ile (1:2 inklüzyon kompleksleri) veya iki ilaç molekülü tek bir CD molekülü ile (2:1 inklüzyon kompleksleri) etkileşebilmektedir (Şekil 2). CD'ler, konuk moleküllerle inklüzyon kompleksi oluşturmalarının yanı sıra, kovalent olarak etkileşerek de farmasötik amaçlarla kullanılabilir [11,16,17].



Şekil 2. Siklodekstrinlerin konuk molekül ile etkileşme mekanizmaları [11]

Farmasötik alanda CD'ler esas olarak, ilaçların sudaki çözünürlüğünün, çözünmesinin ve biyoyararlanımının iyileştirilmesi, fiziksel ve kimyasal stabilitesinin iyileştirilmesi amaçlarıyla kullanım alanı bulmaktadırlar [18].

Klasik küçük molekül ağırlıklı konuk-CD etkileşmelerinin yanısıra, CD'ler peptid ve proteinlerin biyoyararlanımlarını da artırabilmektedir. Peptid ve proteinlerin kimyasal ve

enzimatik olarak dayanıksız olmaları, biyolojik membranlardan absorpsiyonlarının zayıf olması, hızlı plazma klirensi, doz-cevap eğrisi ve immünojenisite gibi çeşitli problemleri vardır [19]. Peptid ve proteinlerin CD'lerle biyoyararlanım artışlarının nedeni tam olarak tanımlanamasa da, CD'lerin, proteinlerin çözücü ile etkileşen amino asit zincirleri ile etkileşerek proteinlerin uygun olmayan agregasyonlarının önlenmesi en bilinen mekanizmadır [16,20,21].

CD'ler, nanoteknoloji alanında da 2000'li yıllardan itibaren, ilaçların düşük çözünürlük ve kısa yarılanma ömrü gibi özelliklerinin iyileştirilmesinde ses getirmeye başlamıştır [1]. CD'lerin sahip oldukları kimyasal, supramoleküler ve nanoteknolojik özelliklerden, sentetik kimyadan farmasötik formülasyonlara, materyal biliminden biyofiziğe kadar birbirlerine uzak farklı araştırma alanlarının bir araya getirilmesinde faydalanılmaktadır. Bu derlemede değinilecek olan örneklerle; CD'lerin kovalent modifikasyonu, supramoleküler etkileşimleri ile CD'lerin terapötik bileşenlerin biyoyararlanımları üzerine olan etkileri, ilaç ve makromoleküllerin hedeflendirilmiş taşınımı ve programlanmış salımı için akıllı sistemler tasarlanması, bilinen hastalıklar için yeni terapötik alternatiflerin tasarlanması, biyolojik algılayıcı cihaz tasarlanması gibi uygulamalarına değinilecektir [1,22,23].

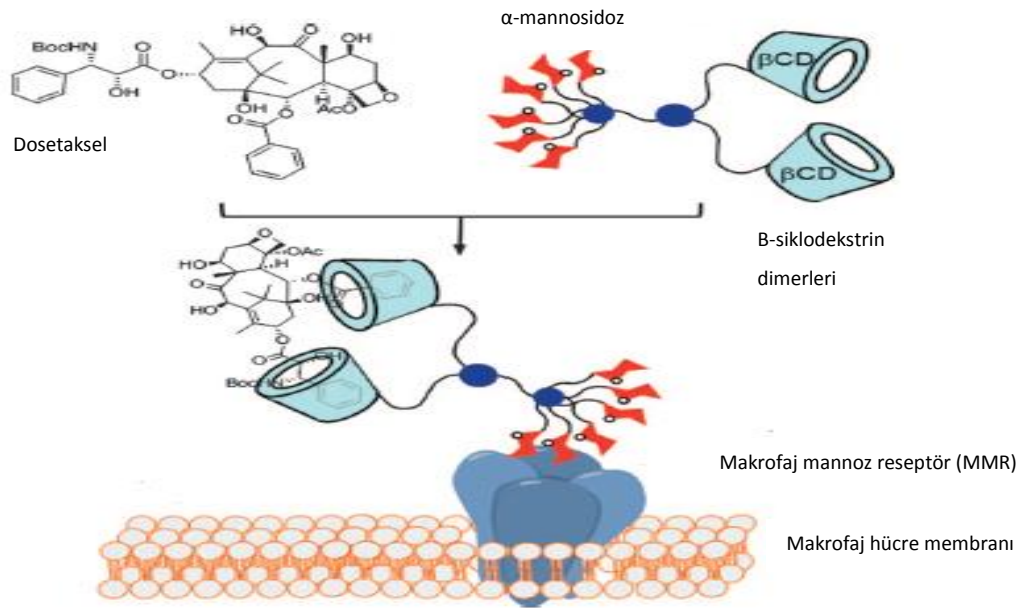
Siklodekstrinlerin Biyomedikal Uygulamaları

1) Siklodekstrinler İle Hedeflendirme

CD'ler, inklüzyon kompleksi oluşturma özelliklerinin keşfinin ardından moleküler taşıyıcı olarak çeşitli alanlarda rol almaya başlamışlardır [24]. Hedeflendirme; ilaçların hedef bölgede etki göstermesini sağlayarak dozun azaltılmasını ve dolayısıyla yan etkilerinin azalmasını sağlamaktadır. CD'ler pek çok ilaç molekülünün enkapsülasyonu için uygun moleküller olmakla birlikte, biyolojik reseptör düzeyinde tanıma kabiliyetleri yoktur. CD'ler, biyolojik

olarak tanınabilen antenlerle modifiye edilerek ilaçların istenilen bölgeye hedeflendirilmesinde de umut vaat etmektedirler [25].

Kanser tedavisinde kullanılan antimitotik dosetakselin, makrofajlara hedeflendirilmesinde CD'lerin kullanıldığı bir çalışma gerçekleştirilmiştir. β -CD molekülleri, dosetakselin halka açıklığına uygun olacak uygun bağlayıcı ajanla bağlanmış, CD dimerleri elde edilmiştir. Elde edilen CD dimerleri, α -mannosidoz (makrofaj mannoz reseptörlerine duyarlı) ile konjuge edilmiştir. Dosetaksel molekülü ile CD dimerleri arasında 1:2 inklüzyon kompleksleri oluşturulmuştur. Hücre adezyon deneyleri sonucunda, CD dimerleri ve ilaç molekülleri makrofaj mannoz reseptörlerine bağlanarak, ilacın hücre membranında konsantre şekilde bulunmasını sağlamış ve böylece ilacın permeabilitesi artırılmıştır (Şekil 3) [23,26,27].



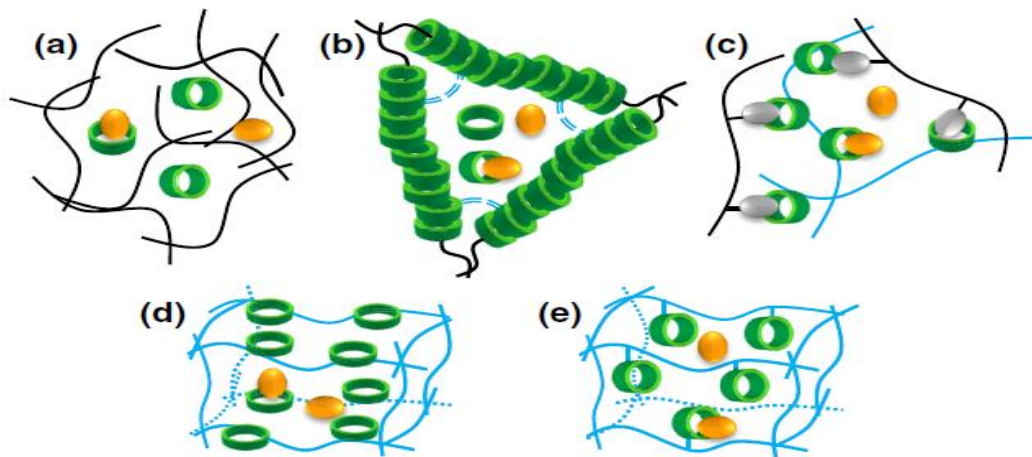
Şekil 3. Dosetaksel'in β -CD ile hedeflendirilmesinin şematik gösterimi [26]

Yukarıdaki örnekte kullanılan karbonhidrat-lectin (ligand-reseptör) etkileşimleri ile hedeflendirmenin yanısıra, antimitotik ilaçların kanser hücrelerinde folik asit reseptörlerinin fazla salgılanmasından yola çıkılarak, CD'lerin folik asit ile konjugasyonu da hedeflendirilebilmesi mümkündür [28].

İlaç taşıyıcı sistemin birincil amacı etkili konsantrasyonda ilacı, etki bölgesine gerekli zamanda ulaştırmaktır. Güvenilirlik açısından, biyouyumluluk, ilaç taşıyıcı sistem için en önemli parametrelerden biridir. CD'ler; biyouyumlu, gastrointestinal kanaldan absorpsiyonları yok denecek kadar az olan, biyolojik membranlardaki komponentlerle (kolesterol gibi) etkileşime geçerek membran akış özelliklerini değiştirebilen, konuk molekülün fizikokimyasal özelliklerini ve biyolojik membranlardan geçişini artırabilen moleküllerdir [29]. Bu özelliklerinden dolayı CD'ler ilaçların beyine, akciğere ve kolona hedeflendirilmesinde umut vaat eden sonuçlar doğurmaktadırlar [30].

2) Siklodekstrin Polimerleri İle İlaç Yükleme Kapasitesinin Artırılması

Monomerik CD'lerin ilaç yükleme kapasiteleri, 1:1 veya 2:1 inklüzyon kompleksi oluşumu ile sınırlıdır. Bu kısıtlama, CD bazlı polimerik platformların kullanılması ile aşılabilmektedir [31,32]. CD'ler polimerik yapı içerisinde çeşitli konumlarda bulunabilirler. Şekil 4, polimerik ağ içerisinde CD'lerin bulunabileceği konumları göstermektedir [33].

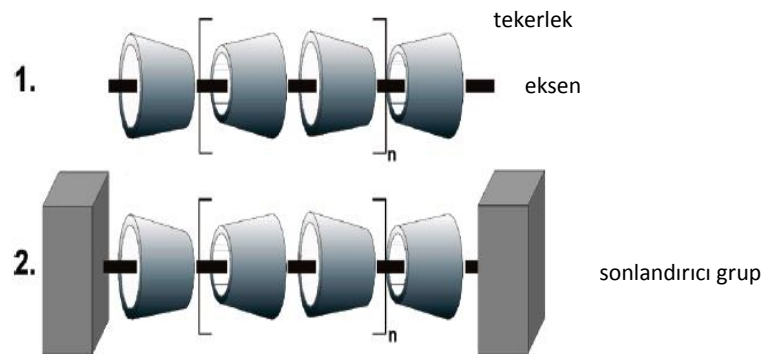


Şekil 4. Siklodekstrinlerin polimerik ağ içinde bulunma şekilleri; a)hareket edebilir halde b)poli (psödo) rotaksan yapısında c)polimer zincirinin bir parçasını oluşturarak d)ağın omurgasını oluşturarak e)ağ yapısına asılı halde [33]

CD'lerin, polimerik yapılar ile oluşturdukları sistemlerle, ilaç yükleme kapasitelerinin 30 kat kadar artırıldığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. CD polimerleri ile; fiziksel ve mekanik özellikler, uyarı-cevap verebilirliği, konuk hapsedme, ayarlanabilir sirkülasyon zamanı ve salım özellikleri açısından önemli fonksiyonel karakteristikler sergileyen nanoboyutta sistemler tasarlanabilir [1]. Buna örnek olarak, antimitotik etkili kamptotesin grifte edilmiş lineer β -CD-PEG (polietilen glikol) kopolimeri verilebilir. Kamptotesin, klinik kullanımının sonucu olarak şiddetli toksik etkilere neden olmaktadır. Bu durumun iyileştirilmesi ve kamptotesinin hedef dokuya taşınabilmesi için bir taşıyıcı sisteme gerek duyulmaktadır. Yukarıda bahsi geçen β -CD:PEG kopolimeri kullanılarak yapılan bir çalışmada, kamptotesin amid bağları ile sisteme dahil edilmiştir. Sistemin, son aşamada kendiliğinden toksik özellik göstermeyen ve in vivo yarılanma ömrü uzamış nanopartiküllere (ortalama partikül büyüklüğü 36 nm) dönüştüğü gözlenmiştir. Nanopartikül oluşumu pasif tümör hedeflendirilmesine yani permeabilite ve retensiyonun artmasına aynı zamanda da kamptotesinin degradasyondan korunarak terapötik aktivitesinin artmasına neden olmuştur. CRLX101 olarak adlandırılan bu çalışma, klinik deneme aşamasındadır [34].

2.1) Siklodekstrin Bazlı Polirotaksanlar

Rotaksanlar; tekerlek (siklodekstrin gibi makrosiklik bir yapı), eksen (genellikle lineer bir polimer) ve bir sonlandırıcı grup içeren yapılardır. Şekil 5'te polirotaksan yapısı şematik olarak gösterilmiştir [35].



Şekil 5. Şematik polirotaksan yapısı. Sonlandırıcı gruplar, makrosiklik yapıdan; 1) küçük, poli(pseudo)rotaksan 2) büyük, polirotaksan [35]

Polirotaksanların oluşturulmasında kullanılan polimerler Tablo 3’de görülmektedir [36,37].

Tablo 3. Polirotaksan hazırlanmasında kullanılan polimerler ve siklodekstrin tipleri

| Polimer | CD tipi |
|--------------------------------|-------------------------|
| Poli (etilen glikol) | α, γ |
| Poli(propilen glikol) | α, β, γ |
| Poli(metil vinil eter) | γ |
| Oligoetilen | α |
| Poli(izobütülen) | β, γ |
| Poli(tetrahidrofuran) | α, β |
| Poli(oksitrimetilen) | α |
| Polietilenimin | α, γ |
| Poli(ϵ -kaprolakton) | α, γ |

Polimerik zincirlerin, ilaç:CD konjugatları ile çevrelenmesi, geciktirilmiş ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinde önemli sonuçlar doğurmaktadır [38]. Bu amaçla, polirotaksanlar kullanılarak gerçekleştirilen öncü bir çalışmada, PEG (eksen) zincirleri üzerine hidroksipropil- α -CD molekülleri (tekerlek) sarılarak fenilalanin sonlandırıcı grupları ile polirotaksan oluşturulmuştur. CD molekülleri üzerine teofilin molekülleri (bronkodilatör ilaç) konjuge edilmiştir. Polirotaksan halinde, sterik engel ve membran permeabilitesinin düşük olması gibi nedenlerle teofilin inaktif kalmıştır. Fenilalanin sonlandırıcı gruplarının enzimatik olarak yıkımı ile aktif teofilin konjugatları ortaya çıkmıştır [39].

Polirotaksanlarda eksen ve tekerlek arasında intermoleküler bağlar bulunmaktadır. Polirotaksan eksenini üzerindeki makrosiklik yapı; eksen üzerinde kayabilir; dönebilir veya eksenden çıkabilir.

Polirotaksanların hareketli yapılar olmasından, konvansiyonel polimerik yapılar ile

sağlanamayacak olan biyolojik reseptörlerle çoklu etkileşimin sağlanabildiği biyomateryallerin tasarımında faydalanılmaktadır [40].

3) Siklodekstrin Bazlı Hidrojel ve Nanojeller

Jeller, katı ve sıvılar arasında özellik gösteren sistemlerdir. Relatif olarak az miktarda katı maddenin (polimer), sıvı içerisinde dağılmasıyla katıların üç boyutlu yapı kazanmasıyla oluşurlar. Sıvı faz olarak yağ veya organik solvanlar kullanılıyorsa sistem organojel, su kullanılıyor ise hidrojel olarak adlandırılır. Hidrojeller çok büyük miktarlarda suyu veya biyolojik sıvıyı absorplayabilirler [41]. Tablo 4’de makro, mikro ve nanojellerin çeşitli karakteristik özellikleri gösterilmektedir [42].

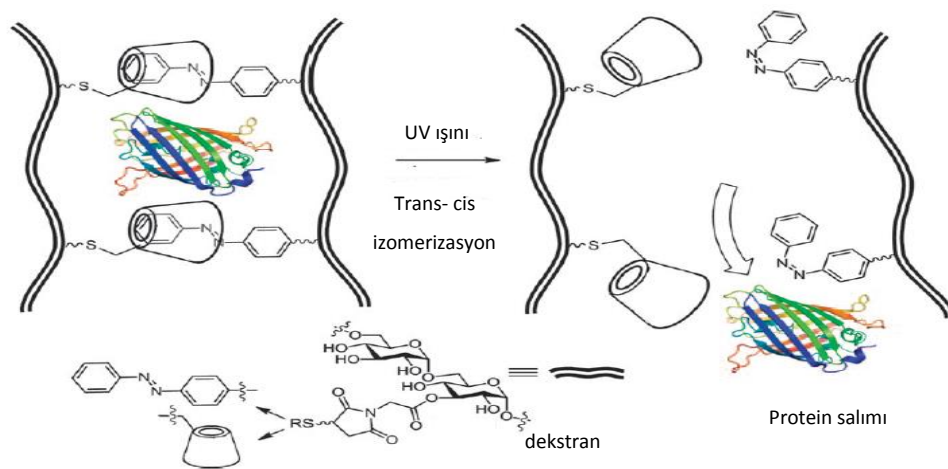
Tablo 4. Partikül boyutlarına göre hidrojel karakteristikleri [42]

| Hidrojel | Boyut | Katı faz | Sıvı faz | Özellikler | Kullanılış |
|----------|-------------------|-----------------|--------------|--|---|
| Makrojel | > 1 mm | Suda | Su veya | Yüksek su içeriği, | Doku mühendisliği |
| Mikrojel | 0.1 - 100 μ m | çözünür polimer | sulu çözelti | ayarlanabilir fiziksel ve kimyasal özellikler, | Biyonoteknoloji İlaç taşıyıcı sistem |
| Nanojel | 1 – 100 nm | | | biyoyumluluk | |

Hem fiziksel hem de kimyasal hidrojeller için, ilaç molekülünün polimer ağına afinitesi yok ise, sistemden ilaç salımının geciktirilmesi oldukça güçtür. İlaç çözünürlüğü düşük veya ilaç ile polimer ağı arasında herhangi bir etkileşim gerçekleşmiyorsa ilaç yükleme verimi düşüktür. Burada genel anlamda inert kabul edilen, konuk moleküllerin tamamını veya bir kısmını internal kavitelere alarak fizikokimyasal özelliklerini değiştirebilen CD’ler devreye girerek hidrojellerin ilaç yükleme kapasitelerini artırmakta ve ilaç salımını kontrol etmektedirler [33].

Hennink ve arkadaşları tarafından geliştirilen, kolesterol veya β -CD konjuge edilmiş yıldız şekilli PEG polimeri ile oluşturulan hidrojelde, hidrojel oluşumu kolesterol ve β -CD arasında inklüzyon kompleksi oluşumu ile sağlanmıştır [43]. Hidrojel oluşumu üzerine; konsantrasyon, CD:kolesterol oranı, sıcaklık gibi faktörlerin etki ettiği aynı çalışma ile gösterilmiştir. Hidrojel degradasyonu ise, ortama ilave edilen adamantan karboksilata CD moleküllerinin afinitesinin yüksek olması nedeniyle, kolesterol:CD inklüzyon komplekslerinin bozulup adamantan:CD inklüzyon komplekslerinin oluşumu ile gerçekleşmiştir [43].

Işığa duyarlı CD bazlı hidrojeller de ilaçların kontrollü salımında dikkat çekmektedir. Kros ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, CD veya azobenzen grafte edilmiş dekstran kullanılarak, yeşil floresan protein hidrojel içerisine enkapsüle edilmiştir. Hidrojel oluşumu, *trans*-azobenzen molekülü ile β -CD arasında inklüzyon kompleksi oluşumu ile gerçekleşmiştir. UV ışını ile azobenzende *trans-cis* izomerizasyon gerçekleşmiş, *cis*-azobenzen β -CD ile inklüzyon kompleksi oluşturamadığı için hidrojel ağı bozulmuş ve yeşil floresan proteinin sistemden salımı hızlanmıştır. Şekil 6'da bu mekanizma şematik olarak gösterilmektedir [44].



Şekil 6. Işığa duyarlı hidrojeller ile protein salımının şematik gösterimi [44]

CD'lerin, konuk moleküllerle inklüzyon kompleksi oluşturma yeteneklerinden, *in situ* jel oluşturan sistemlerin tasarlanmasında da faydalanılmaktadır [45].

4) Cerrahi Uygulamalar İçin Siklodekstrin Bazlı Film ve Kaplamalar

Üç boyutlu ağ yapılarına ek olarak, yüzeylerinden ilaç salımını kontrol eden cihazlar da araştırmacıların ilgisini çekmektedir. CD bazlı filmler göreceli olarak yeni sistemlerdir. Jessel ve Ogier'in öncülüğünde başlayan bir çalışmada, Poli-L-lizin ve Poli-L-glutamik asit tabakalarından oluşan çok tabakalı bir sistem üzerine karboksillenmiş β -CD:piroksikam inklüzyon komplekslerinin gömülü olduğu sistemler sayesinde hazırlanmış ve antiinflamatuvar etkinin 12 saatin üzerinde uzatıldığı gösterilmiştir [46].

5) Siklodekstrin Bazlı Patojen ve Allerjen Sensörleri

CD'ler ile patojen ve allerjenlerin hızlı ve güvenilir şekilde tayin edilebilmesi amacıyla akıllı sistemlerin tasarlanabilmesi mümkündür. Fragoso ve arkadaşları, C6-tiyo- β -CD modifiye edilmiş altın yüzeyine CD'lere afinitesi olduğu bilinen bir molekül olan adamantan tutturulmuştur. Elde edilen sistem üzerine, antigliadin antikorları için antijenik molekül özelliğinde ve gluten intoleransında biyolojik marker olan gliadin ile dekore edilmiş karboksimetil selüloz yapısı supramoleküler olarak tutturulmuştur. Çip yüzeyine spesifik antikor adsorpsiyonu amperometrik olarak tayin edilmiştir. Sistemin antigliadin antikorlarını ELISA gibi yöntemler ile hassas ölçüldüğü ve maliyetinin çok daha düşük olduğu gösterilmiştir [47].

Seeberger ve arkadaşları, lektin-karbonhidrat etkileşimlerinin ve adamantan: β -CD inklüzyon kompleksi oluşturma eğilimlerinden yola çıkarak *Escherichia coli*'nin tayini için supramoleküler floresan prob tasarlamıştır. Sistem, Ru (II) floresan çekirdek üzerine 6 adamantan ünitesinin grafte edilmesi, α -D-mannopiranozil- β -CD heptakonjugatlarının da adamantan molekülleri ile inklüzyon kompleksi oluşturulması ile elde edilmiştir. Sistem

mannoza spesifik reseptör içeren hücrelerin konfokal mikroskopisi ile tanımlanmasında başarılı olmuştur [48].

6) Siklodekstrin Bazlı Hibrid Nanosistemler: Programlanabilir Nanotaşıyıcılar

Programlanmış ilaç salımı için, CD kimyası ve nanoteknolojinin sinerjistik etkisinden yararlanılmaktadır. Mezoporöz silika nanopartikülleri, toksik olmamaları, yüzey modifikasyonlarının kolay olması, por ve kavite büyüklüklerinin kontrol edilebilmesi gibi nedenlerle moleküler enkapsülasyon için son derece uygun materyalledir [49]. Bu materyallerin ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmasının önündeki en önemli engel, ilaçların porlardan kontrollü salımını sağlayacak bir nevi kapıcı olarak adlandırılacak moleküllerin sistemde yer almayışıdır. CD'ler, bu aşamada devreye girerek mezoporöz silika nanopartiküllerinden ilaç salımını kontrol edebilmektedir.

Mezoporöz silika nanopartikülleri, kimyasal olarak CD bazlı pH, indirgenme-yükseltgenme tepkimeleri, ışık ve enzim duyarlı kapıcı moleküllerle modifiye edilmiştir. Bu sistemlerin tasarımında iki yaklaşım söz konusudur; ilk yaklaşımda, CD molekülü mezoporöz silika nanopartiküllerine kovalent olarak bağlanmıştır ve pH, sıcaklık, ışık veya enzimatik reaksiyonlar sonucu CD molekülünün por açıklığından koparılması veya konformasyonel değişimi ile konuk molekülün taşınması programlanabilmektedir [50-53]. Bir diğer yaklaşım ise, CD molekülünün mezoporöz silika nanopartikülüne mesafesinin ayarlanabilir şekilde bağlanmasıdır. Bu yaklaşımda, CD molekülü pH, sıcaklık, enzimatik reaksiyonlar gibi uyarılarla por açıklığından uzaklaştıkça konuk molekülün sistemden salımı artacaktır.

Bu sistemle, farklı molekül büyüklüğüne sahip konuk moleküllerin ikili etki ile salım zamanları kontrol edilebilir. Farklı molekül büyüklüğünde yüklerle yüklenmiş mezoporöz silika nanopartikülleri, CD ve pH'ya duyarlı bir kapı ile kapatılmıştır. İlk uyarı ile pH duyarlı kapının

açılmasıyla küçük molekülü yüklerin salımı başlamakta, ikinci uyarı ile de CD molekülünün de yapıdan uzaklaştırılmasıyla büyük molekülü yüklerin salımı başlamaktadır [54,55].

2. Sonuç

CD'lerin geniş bir aralıkta birçok molekül ile inklüzyon kompleksi oluşturabilme yetenekleri, farmasötik ve biyomedikal uygulamalarda umut vaat eden sonuçlar elde edilebilmesine olanak sağlamaktadır. Burada örneklendirilen, CD'lerin araştırma alanları, buzdağının görünen kısmıdır. Kimyasal, supramoleküler, farmasötik ve teknolojik bilginin birleştirilmesiyle, CD'ler kullanılarak, problemlerin çözümü için moleküler düzeyde akılcı tasarımlar yapılabilmekte ve komplike sistemler programlanabilmektedir [56].

CD araştırma alanının çok yönlülüğü, önemli hastalıkların tedavi edilmesinde kullanılmaya uygun terapötik bileşenlerin akılcı tasarımına olanak sunmaktadır. Yakın gelecekte, burada bahsi geçen sistemlerin geliştirilmesiyle, farklı terapötik yüklerin veya çok fonksiyonlu formülasyonların taşınmasının gerektiği kombine tedaviler kolaylaştırılmış olacaktır. Bu aşamada, hastalıkların teşhisi ve tedavisi amacıyla kullanılan moleküllerin aynı sistem içerisinde (teranostik sistemler) hedeflendirilebilmesi mümkün kılınacaktır. Kuşkusuz, bahsi geçen sistemlerin geliştirilmesi ile, bilinen ve yeni hedefler için, CD bazlı ilaç adayları uygulamaya sunulacaktır.

Kaynaklar

1. Mellet CO, Fernandez JG, Benito J. Cyclodextrins for Pharmaceutical and Biomedical Applications. *Supramolecular Systems in Biomedical Fields*, RSC Publishing. 2013:94-139.
2. Kurkov SV, Loftsson T. Cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013;453(1):167-180.

3. Yavuz B, Bilensoy E, Vural İ, Şumnu M. Alternative oral exemestane formulation: Improved dissolution and permeation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010;398(1–2):137-145.
4. Loftsson T, Duchene D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007;329(1):1-11.
5. J Otero-Espinar F, Blanco-Mendez J. Editorial (Thematic Issue: Natural & Synthetically-Modified Cyclodextrins and Polymers in Drug Delivery Systems). *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2014;14(4):463-464.
6. Loftsson T, Brewster ME. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010;62(11):1607-1621.
7. Nitalikar MM, Sakarkar DM, Jain PV. The cyclodextrins: a review. *Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2012;10(1):01-06.
8. Laza-Knoerr A, Gref R, Couvreur P. Cyclodextrins for drug delivery. *Journal of Drug Targeting*. 2010;18(9):645-656.
9. Loftsson T, Brewster ME. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: effects on drug permeation through biological membranes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011;63(9):1119-1135.
10. Zhang X, Zhang C, Sun G, et al. Cyclodextrins and Their Derivatives in the Resolution of Chiral Natural Products: a Review. *Instrumentation Science & Technology*. 2012;40(2-3):194-215.
11. Duchêne D. Cyclodextrins and their inclusion complexes. *Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future. Industrial Applications*. 2011:1-18.
12. Szejtli J. Cyclodextrin inclusion complexes. *Cyclodextrin Technology: Springer*; 1988:79-185.
13. Klein CT, Viernastein H, Wolschann P. Inclusion complexation with cyclodextrins. *Minerva Biotechnologica*. 2000;12(4):287.
14. Brewster ME, Loftsson T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007;59(7):645-666.
15. Liu L, Guo Q-X. The driving forces in the inclusion complexation of cyclodextrins. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. 2002;42(1-2):1-14.

16. Challa R, Ahuja A, Ali J, Khar RK. Cyclodextrins in drug delivery: an updated review. *AAPS PharmSciTech*. 2005;6(2):E329-357.
17. Albers E, Muller BW. Cyclodextrin derivatives in pharmaceuticals. *Critical Reviews In Therapeutic Drug Carrier Systems*. 1995;12(4):311-337.
18. Rouf MA, Vural I, Bilensoy E, Hincal A, Erol DD. Rapamycin-cyclodextrin complexation: improved solubility and dissolution rate. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. 2011;70(1-2):167-175.
19. Irie T, Uekama K. Cyclodextrins in peptide and protein delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1999;36(1):101-123.
20. Brewster ME, Simpkins JW, Hora MS, Stern WC, Bodor N. The potential use of cyclodextrins in parenteral formulations. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 1989;43(5):231-240.
21. Rajewski RA, Stella VJ. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 2. In vivo drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1996;85(11):1142-1169.
22. Memisoglu-Bilensoy E, Bochot A, Trichard L, Duchene D, Hincal A. Amphiphilic cyclodextrins and microencapsulation. *Microencapsulation-2nd and Revised Edition*. 2005:269-295.
23. Ünal H, Öztürk N, Bilensoy E. Formulation development, stability and anticancer efficacy of core-shell cyclodextrin nanocapsules for oral chemotherapy with camptothecin. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2015;11(1):204-212.
24. Uekama K, Hirayama F, Irie T. Cyclodextrin drug carrier systems. *Chemical Reviews*. 1998;98(5):2045-2076.
25. Khan AR, Forgo P, Stine KJ, D'Souza VT. Methods for selective modifications of cyclodextrins. *Chemical Reviews*. 1998;98(5):1977-1996.
26. Benito JM, Gómez-García M, Ortiz Mellet C, Baussanne I, Defaye J, García Fernández JM. Optimizing saccharide-directed molecular delivery to biological receptors: design, synthesis, and biological evaluation of glycodendrimer-cyclodextrin conjugates. *Journal of the American Chemical Society*. 2004;126(33):10355-10363.
27. Çirpanlı Y, Bilensoy E, Lale Doğan A, Çaliş S. Comparative evaluation of polymeric and amphiphilic cyclodextrin nanoparticles for effective camptothecin delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009;73(1):82-89.
28. Zhang H, Cai Z, Sun Y, Yu F, Chen Y, Sun B. Folate-conjugated β -cyclodextrin from click chemistry strategy and for tumor-targeted drug delivery. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2012;100(9):2441-2449.

29. Uekama K. Design and evaluation of cyclodextrin-based drug formulation. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2004;52(8):900-915.
30. Bilensoy E. *Cyclodextrins In Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications*: John Wiley & Sons; 2011.
31. van de Manakker F, Vermonden T, van Nostrum CF, Hennink WE. Cyclodextrin-based polymeric materials: synthesis, properties, and pharmaceutical/biomedical applications. *Biomacromolecules*. 2009;10(12):3157-3175.
32. Gref R, Duchene D. Cyclodextrins as “smart” components of polymer nanoparticles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2012;22(3):223-233.
33. Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C. Chemically cross-linked and grafted cyclodextrin hydrogels: From nanostructures to drug-eluting medical devices. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013;65(9):1188-1203.
34. Davis ME. Design and development of IT-101, a cyclodextrin-containing polymer conjugate of camptothecin. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2009;61(13):1189-1192.
35. Garcia-Rio L, J Otero-Espinar F, Luzardo-Alvarez A, Blanco-Mendez J. Cyclodextrin based rotaxanes, polyrotaxanes and polypseudorotaxanes and their biomedical applications. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2014;14(4):478-493.
36. Ooya T, Yui N. Polyrotaxanes: synthesis, structure, and potential in drug delivery. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 1999;16(3): 289-330.
37. Loethen S, Kim JM, Thompson DH. Biomedical applications of cyclodextrin based polyrotaxanes. *Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews*. 2007;47(3):383-418.
38. Ooya T, Yui N. Synthesis of theophylline–polyrotaxane conjugates and their drug release via supramolecular dissociation. *Journal of Controlled Release*. 1999;58(3):251-269.
39. Wenz G, Han B-H, Müller A. Cyclodextrin rotaxanes and polyrotaxanes. *Chemical Reviews*. 2006;106(3):782-817.
40. Yui N, Ooya T. Molecular mobility of interlocked structures exploiting new functions of advanced biomaterials. *Chemistry-A European Journal*. 2006;12(26):6730-6737.
41. Caló E, Khutoryanskiy VV. Biomedical applications of hydrogels: a review of patents and commercial products. *European Polymer Journal*. 2015;65:252-267.
42. Moya-Ortega MD, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A, Loftsson T. Cyclodextrin-based nanogels for pharmaceutical and biomedical applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;428(1):152-163.

43. van de Manakker F, Braeckmans K, Morabit Ne, De Smedt SC, van Nostrum CF, Hennink WE. Protein-Release Behavior of Self-Assembled PEG- β -Cyclodextrin/PEG-Cholesterol Hydrogels. *Advanced Functional Materials*. 2009;19(18):2992-3001.
44. Peng K, Tomatsu I, Kros A. Light controlled protein release from a supramolecular hydrogel. *Chemical Communications*. 2010;46(23):4094-4096.
45. Yang J-A, Yeom J, Hwang BW, Hoffman AS, Hahn SK. In situ-forming injectable hydrogels for regenerative medicine. *Progress in Polymer Science*. 2014;39(12):1973-1986.
46. Benkirane-Jessel N, Schwinte P, Falvey P, et al. Build-up of Polypeptide Multilayer Coatings with Anti-Inflammatory Properties Based on the Embedding of Piroxicam-Cyclodextrin Complexes. *Advanced Functional Materials*. 2004;14(2):174-182.
47. Ortiz M, Fragoso A, O'Sullivan CK. Detection of antigliadin autoantibodies in celiac patient samples using a cyclodextrin-based supramolecular biosensor. *Analytical Chemistry*. 2011;83(8):2931-2938.
48. Grünstein D, Maglinao M, Kikkeri R, et al. Hexameric supramolecular scaffold orients carbohydrates to sense bacteria. *Journal of the American Chemical Society*. 2011;133(35):13957-13966.
49. Yang Y-W. Towards biocompatible nanovalves based on mesoporous silica nanoparticles. *Medicinal Chemical Communacations*. 2011;2(11):1033-1049.
50. Ambrogio MW, Pecorelli TA, Patel K, et al. Snap-top nanocarriers. *Organic Letters*. 2010;12(15):3304-3307.
51. Kim H, Kim S, Park C, Lee H, Park HJ, Kim C. Glutathione-Induced Intracellular Release of Guests from Mesoporous Silica Nanocontainers with Cyclodextrin Gatekeepers. *Advanced Materials*. 2010;22(38):4280-4283.
52. Ferris DP, Zhao Y-L, Khashab NM, Khatib HA, Stoddart JF, Zink JJ. Light-operated mechanized nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*. 2009;131(5):1686-1688.
53. Park C, Kim H, Kim S, Kim C. Enzyme responsive nanocontainers with cyclodextrin gatekeepers and synergistic effects in release of guests. *Journal of the American Chemical Society*. 2009;131(46):16614-16615.
54. Patel K, Angelos S, Dichtel WR, et al. Enzyme-responsive snap-top covered silica nanocontainers. *Journal of the American Chemical Society*. 2008;130(8):2382-2383.
55. Xue M, Cao D, Stoddart JF, Zink JJ. Size-selective pH-operated megagates on mesoporous silica materials. *Nanoscale*. 2012;4(23):7569-7574.

- 56.** Greco F, Vicent MJ. Combination therapy: opportunities and challenges for polymer–drug conjugates as anticancer nanomedicines. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2009;61(13):1203-1213.