
INNOVATIVE APPROACHES IN THERAPY OF NEURODEGENERATIVE DISEASES THROUGH USE OF CYCLODEXTRINES

Daniel ArgilashkiMedical College, Medical University – Plovdiv, Bulgaria, daniel_bpfc_bg@abv.bg**Nina Koleva**Medical College, Medical University – Plovdiv, Bulgaria, koleva_nina@abv.bg**Bozhidarka Hadzhieva**Medical College, Medical University – Plovdiv, Bulgaria, yara@abv.bg

Abstract: Cyclodextrins are cyclic oligosaccharides composed of 6, 7 and 8 glucose units. Depending on the number of glucose units, they are divided into α -cyclodextrin (with 6 glucose units), β -cyclodextrin (with 7 glucose units) and γ -cyclodextrin (with 8 glucose units). They have the shape of a truncated cone with an inner hydrophobic cavity and an outer hydrophilic surface. The dimensions of the cavities for the respective cyclodextrins are 0.5, 0.6 and 0.8 nm. The structure allows them to form complexes with different types of hydrophobic drug molecules, and this complexation is accomplished through various technological approaches. This feature enables them to be used increasingly in practice in drug delivery and targeted therapy. In our review we examine the advantages and disadvantages of cyclodextrins in neurodegenerative diseases, in particular Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Neumann-Pick Syndrome. Alzheimer's disease is a type of dementia that causes problems with memory, thinking and behavior. Symptoms usually develop slowly and become worse over time and become severe enough to interfere with everyday tasks. Depending on the degree of development of the disease, galantamine, rivastigmine, memantine and donepezil are administered as a therapy. Parkinson's disease is a progressive disorder of the nervous system that affects movement. Symptoms begin gradually, sometimes with barely visible tremor with just one hand. Tremor is common, but the disease often causes stiffness or slow motion. The most commonly used therapies are amantadine, levodopa/carbidopa, dopamine agonists (pramipexole, ropinirole), MAO-B inhibitors (selegiline, rasagiline), anticholinergics (benztropine), etc. Neuman-Pick syndrome is a rare, inherited disease that affects the body's ability to metabolize fat (cholesterol and lipids) in the cells. These cells are damaged and, over time, die. Neuman-Pick's disease can affect the brain, the nerves, the liver, the spleen, the bone marrow and, in severe cases, the lungs. There is no cure for Neumann-Pick's disease yet. Administration of miglustat may lead to improvement of neurological symptoms. Therapies of all three of these diseases are rather symptomatic. Administration of cyclodextrin (alone or through drug complexes) may provide additional treatment options for these diseases.

Keywords: cyclodextrin, approaches, neurodegenerative diseases.

ИНОВАТИВНИ ПОДХОДИ В ТЕРАПИЯТА НА НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ ЧРЕЗ ИЗПОЛЗВАНЕ НА ЦИКЛОДЕКСТРИНИ**Даниел Аргилашки**Медицински Колеж, Медицински Университет - Пловдив, daniel_bpfc_bg@abv.bg**Нина Колева**Медицински Колеж, Медицински Университет - Пловдив, koleva_nina@abv.bg**Божидарка Хаджиева**Медицински Колеж, Медицински Университет - Пловдив, yara@abv.bg

Резюме: Циклодекстрините са циклични олигозахариди, съставени от 6, 7 и 8 глюкозни единици. В зависимост от броя на глюкозните единици се разделят на α -циклодекстрин (с 6 глюкозни единици), β -циклодекстрин (със 7 глюкозни единици) и γ -циклодекстрин (с 8 глюкозни единици). Имат форма на пресечен конус с вътрешна хидрофобна кухина и външна хидрофилна повърхност. Размерите на кухините за съответните видове циклодекстрини са 0,5, 0,6 и 0,8 nm. Структурата им позволява да образуват комплекси с различни видове хидрофобни лекарствени молекули, като това комплексообразуване се осъществява чрез различни технологични подходи. Това тяхно свойство дава възможност да се използват все по-широко в практиката за доставяне на лекарствени средства и осигуряване на таргетирана терапия. В нашия обзор разглеждаме предимствата и недостатъците от приложението на циклодекстрините при невродегенеративни заболявания и в частност – болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон, Синдром на Нийман-Пик. Болестта

на Алцхаймер е вид деменция, която причинява проблеми с паметта, мисленето и поведението. Симптомите обикновено се развиват бавно и се влошават с времето и стават достатъчно тежки, за да пречат на ежедневните задачи. В зависимост от степента на развитие на заболяването като терапия се прилагат галантамин, ривастигмин, мемантин и донепезил. Болестта на Паркинсон е прогресивно разстройство на нервната система, което засяга движението. Симптомите започват постепенно, понякога с едва забележим тремор само с една ръка. Треморът е често срещан, но заболяването често причинява скованост или забавяне на движението. Най-често прилаганите терапии са с амантадин, леводопа/карбидопа, допаминови агонисти (прамипексол, ропинирол), MAO-B инхибитори (селегилин, разагилин), антихолинергици (бензтропин) и др. Синдромът на Нийман-Пик е рядко, наследствено заболяване, което засяга способността на организма да метаболизира мазнините (холестерол и липиди) в клетките. Тези клетки се увреждат и с течение на времето умират. Болестта на Нийман-Пик може да засегне мозъка, нервите, черния дроб, далака, костния мозък и в тежки случаи – белите дробове. Няма открито лечение за Болестта на Нийман-Пик. Приложението на миглустат може да доведе до подобряване на неврологичните симптоми. Терапиите и на трите изброени заболявания са по-скоро симптоматични. Прилагането на циклодекстрин (самостоятелно или чрез комплекси с лекарствени средства) може да даде допълнителни възможности за терапия на тези заболявания.

Ключови думи: циклодекстрин, подходи, невродегенеративни заболявания.

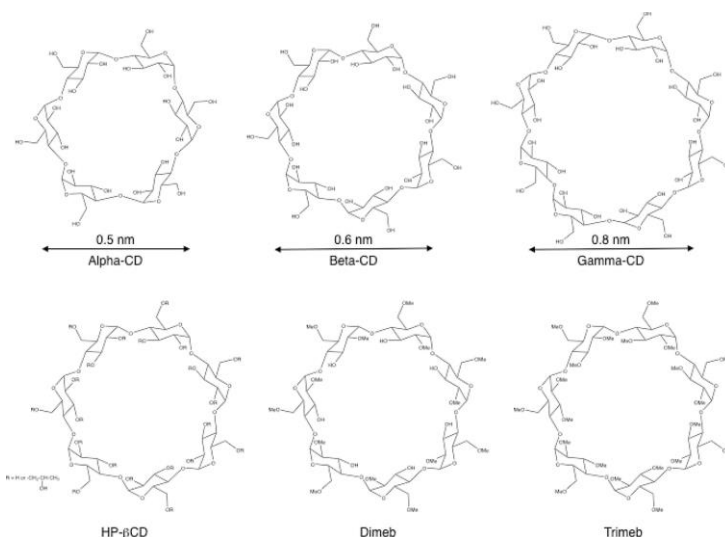
1. ВЪВЕДЕНИЕ

През последните две десетилетия все повече вниманието на фармацевтичната индустрия е насочено към циклодекстрините, като макроциклични олигозахариди. Изследвани са естествени и циклодекстринови комплекси, а някои са получили одобрение от Агенцията по храните и лекарствата (Food and Drug Administration (FDA)) или са акредитирани като „по принцип признати за безопасни“. [1]

Циклодекстрините са химически и физически стабилни макромолекули, получени чрез ензимно разграждане на нишестето. Те са водоразтворими, с хидрофилна външна повърхност и хидрофобна кухина. Те имат формата на пресечен конус или торус, а не перфектен цилиндър поради конформацията – „стол“ на глюкопиранозната единица. [2]

В резултат на тази хидрофобна кухина циклодекстрините са способни да образуват инклузионни комплекси с голямо разнообразие от хидрофобни молекули гостоприемници. Една или две молекули гостоприемници могат да бъдат захванати от един, два или три циклодекстрини. [3]

Циклодекстрините се класифицират на естествени и циклодекстрини деривати. Естествените циклодекстрини включват три добре известни промишлено произведени (основни и второстепенни) циклични олигозахариди. Най-често срещаните природни циклодекстрини са α -, β - и γ -циклодекстрини, състоящи се от 6, 7 и 8 глюкопиранозни единици, свързани са с α (1 \rightarrow 4) гликозидни връзки. Размерите на техните кухини са приблизително 0,5, 0,6 и 0,8 nm. [4] [5] [6] Фигура 1



Фигура 1. Видове циклодекстрини и техни производни [7]

β – Циклодекстринът е най-достъпният, най-евтиният и като цяло най-използваният. Основните свойства на посочените циклодекстрини са представени в Таблица 1.

Таблица 1. Свойства на циклодекстрини [3]

Свойства	α-Cyclodextrin	β-Cyclodextrin	γ-Cyclodextrin
Брой на глюкопиранозни единици	6	7	8
Молекулно тегло (g/mol)	972	1135	1297
Разтворимост във вода до 25°C (w/v)	14,5	1,85	23,2
Външен диаметър (Å)	14,6	15,4	17,5
Диаметър на кухина (Å)	4,7 – 5,3	6,0 – 6,5	7,5 – 8,3
Височина на конус (Å)	7,9	7,9	7,9
Обем на кухина (Å ³)	174	262	427

2. ИЗЛОЖЕНИЕ

Болестта на Алцхаймер и Болестта на Паркинсон са най-често срещаните невродегенеративни заболявания в световен мащаб. В последните години зачестяват и случаите на Синдром на Нийман-Пик, което води до необходимост от проучване на етиологията и терапията на това заболяване.

Болест на Алцхаймер (БА)

БА е нелечимо невродегенеративно заболяване, продължаващо до края на живота, което причинява прогресивно и инвалидизиращо увреждане на когнитивните функции и е най-честата форма на деменция.

Болните от това заболяване в световен мащаб са 26,6 млн., като се прогнозира, че до 2050 г. ще достигнат един на всеки 85 души. [8] Честотата на БА нараства с възрастта, особено след 60 година. БА засяга и двата пола, като проучванията показват по-висок риск за жените, което се обяснява с по-голямата продължителност на живота. [9] Причината за заболяването не е напълно известна, но се смята, че включва генетични - аполипопротеин Е (apo E) – епсилон-4-генотип [10] и SORL 1, който се свързва с късната поява на БА и фактори на околната среда, като повишен прием на алуминий. [11] Идентифицирани са и следните рискови фактори: напреднала възраст, високи нива на холестерол [12] и затлъстяване, инсулинова резистентност, дислипидемия, възпалителни маркери и др. [13]

Известно е, че сенилните плаки се състоят от амилоид, обикновено в центъра на лезиите, заобиколен от дегенерирани неврони и реактивна глия. [14] Изследванията показват, че акумулацията на пептида бета-амилоид (β-Amyloid) в мозъка иницира верига събития, които имат за резултат морфологичните промени характерни за БА и деменцията. Макар и много популярна амилоидната хипотеза не се възприема от всички автори. Някои обръщат специално внимание на Тау-протеините (Tau-protein). [15] [16] Лечението на това заболяване е важен и все още нерешен проблем. Съвременното лечение се основава на доказани патогенетични механизми, с което благоприятно се повлиява симптоматиката, без да се модифицира хода на болестта. Със симптоматичното лечение се модулират невротрансмитерите – ацетилхолин или глутамат. Стандартното лечение се провежда с холинестеразни инхибитори и парциални антагонисти на N-methyl-D-aspartate (NMDA) рецепторите. Според степента на тежест на симптомите на заболяването се различават лекарствени продукти, които се прилагат при лека до умерена форма на БА и такива, които се прилагат от умерена до тежка форма на БА.

- лекарствени продукти, които се прилагат при лека до умерена форма на БА - Choline-leakage хипотеза – Galantamine [17] Rivastigmine - орално и трансдермално TTS [18]; Donepezil, Tacrine.
- лекарствени продукти, които се прилагат от умерена до тежка форма на БА – глутаматната невротрансмисия като таргет при лечението на БА - Memantine (3,5-dimethyladamantan-1-amine). [19]

Болест на Паркинсон (БП)

Болестта на Паркинсон (БП) е втората най-често срещана невродегенеративна болест в света (около 7-10 милиона), засягаща 1-2% от хората на възраст над 65 години. [20] Според статистически анализ приблизително 1 милион души в Съединените щати страдат от това заболяване, като всяка година има около 60 000 нови случая. [21] Главни симптоми на заболяването са ригидно повишен мускулен тонус, скованост, брадикинезия, акинезия, с типичния Паркинсонов тремор. Освен тези симптоми се наблюдава още нестабилност на позата и нарушение в походката. Причината за заболяването не е установена. Съществува наследствена дегенеративна ПБ, но е прието, че Паркинсонов синдром се получава от вирусни инфекции, исхемични увреди в черната субстанция, черепно-мозъчни травми, интоксикации и пр. по отношение на

патоморфологията на ПБ се приема, че тя се характеризира с т. нар. телца на Леви (тирозин-съдържащи хиалинови телца) и загуба на неврони в определени места на ЦНС. Патогенезата на ПБ се свързва с допаминов дефицит в нигростриарната система. [22] Въпреки че няма налични терапии, които променят основния невродегенеративен процес, симптоматичните терапии могат да подобрят качеството на живот на пациента. Лечението е на принципа на заместителната терапия. Най-често прилаганите терапии са с амантадин, леводопа/карбидопа, допаминови агонисти (прамипексол, ропинирол), MAO-B инхибитори (селегилин, разагилин), антихолинергици (бензтропин) и др. [20] Въвеждането на леводопа в края на 60-те години представлява значителен терапевтичен напредък в управлението на ПБ, като осигурява клинична полза за почти всички пациенти и намалява смъртността. Установено е, че продължителното лечение с леводопа се усложнява от развитието на нежелани събития, които включват двигателни флукуации, дискинезии и невропсихиатрични усложнения. Вследствие на това, въпреки лечението с леводопа, повечето пациенти с ПД в крайна сметка страдат от увреждания, които не могат да бъдат задоволително контролирани със съществуващите медицински терапии. [21]

Синдром на Нийман-Пик

Болестта на Нийман-Пик е автозомно рецесивно разстройство на липозомното съхранение, характеризиращо се с натрупване на сфингомиелин. Генът, кодиращ ензима на киселинната сфингомиелиназа (ASM), сфингомиелин фосфодиестераза-1 (SMPD1), е мутиран, което води до натрупване на сфингомиелин в лизозоми на макрофаги. Заболяването от тип С е резултат от мутацията на гените NPC1 и NPC2, която е свързана с увреждане в клетъчната обработка и транспортиране на липопротеини с ниска плътност (LDL) холестерол. [23] Болест тип А е най-честата форма на състоянието, характеризиращо се с остро неврологично разстройство. Пациентите обикновено умират в рамките на първите 2 до 3 години от живота поради бърза прогресивна неврологична дисфункция. Болестта на Нийман-Пик тип В, която се проявява на по-късен етап от живота, е по-лека форма от тип А, е свързана с по-добра прогноза. Той е известен също като хронична висцерална форма. Тип В се характеризира с развитие на хепатоспленомегалия по време на ранна детска възраст. Може да се види вторична тромбоцитопения в резултат на хиперспленизъм. Тежко чернодробно засягане може да се дължи на подуване и фиброза на хепатоцитите в резултат на инфилтрация на пенести хистиоцити. Повечето пациенти нямат неврологично увреждане. Естественият ход на заболяването включва прогресивен хиперспленизъм и постепенно намаляване на белодробните функции. [24] Няма открито лечение за Болестта на Нийман-Пик. Лечението е симптоматично, насочено към облекчаване на симптомите на заболяването. Припадъците обикновено реагират частично на антиепилептични средства до доста напреднал стадий на заболяването. Катаплексията обикновено може да се контролира от кломипрамин, протриптилин или модафинил. Антихолинергичните средства се прилагат при някои пациенти за подобряване на дистония и тремор. [25]

Miglustat (Zavesca®, Actelion Pharmaceuticals Ltd.) е понастоящем единствената лицензирана терапия, одобрена в няколко страни в Азия, Европа, Близкия изток, Северна Америка, Океания и Южна Америка. Приложението на миглустат може да доведе до подобряване на неврологичните симптоми. [26]

Прилагането на циклодекстрин (самостоятелно или в комбинация) може да даде нови допълнителни възможности за терапия на невродегенеративните заболявания.

Болест на Алцхаймер

Установено е, че намаляването на нивата на холестерола води до понижен риск от развитие на болестта на Алцхаймер. Клинични проучвания показват също така, че циклодекстрините се прилагат за свързване и екстрахиране на холестерола. Това е доказателство, че циклодекстрините могат да се прилагат с цел профилактика и лечение на болестта на Алцхаймер. [27] [28] Прилагането на циклодекстрин при мишки води до значително понижаване на нивата на амилоид-бета, който е основен показател при болните от Алцхаймер. Това дава предпоставка за допълнителни проучвания при търсенето на терапия на това невродегенеративно заболяване. [27] [29] [28] Донепезил е едно от лекарствата, които най-често се прилагат при болестта на Алцхаймер, но проблем при него е неприятният му вкус. Проучване показва, че горчивият вкус на донепезил може да бъде маскиран чрез образуване на ородисперсен филм от хидроксипропил- β -циклодекстрин. Този метод дава възможност за прилагането на циклодекстрини за образуване на ородисперсен филм при лекарствени вещества с неприятен вкус, което би повишило комплайнса на пациентите. [30] Ин витро и ин vivo модели показват добри резултати при използването на куркумин при Болестта на Алцхаймер. При провеждане на изпитване с мишки, прилагането на куркумин води до намаляване на нивата на амилоид бета. [31] Проблемите с ниската бионаличност на куркумините може да бъде разрешена с комплексообразуване с циклодекстрини. [32] Проведено проучване от интравенозно въвеждане на циклодекстрин-солубилизирани куркуминоиди при мишки показва, че куркумонидите се метаболизират

бързо след инжектиране и ефектът им върху намаляването на натоваарването на плаките, свързан с болестта на Алцхаймер, може да зависи от честотата на приложение. [33]

Болест на Паркинсон

Хидроксипропил- β -циклодекстрин или β -циклодекстрин самостоятелно инхибира агрегацията на протеина α -синуклеин, който е характерен за болните от Паркинсон. Прилагането на метил- β -циклодекстрин понижава нивата на холестерол при опити с трансгенни мишки, което от своя страна води до намаляване на олигомерното акумулиране на α -синуклеин *in vivo*. Това дава предпоставки за използването му при Болест на Паркинсон [34] Използването на комплекси на β -циклодекстрин с полифеноли показват ефективност не само в редуцирането на натрупването на α -синуклеин, но също така и в разрушаването на предварително подготвените агрегати на този протеин. Най-добри резултати дава комплексът на циклодекстрин с куркумин, следван от комплексите с байкалеин и ресвератрол. Комплексообразуването позволява осигуряване на терапевтичен ефект в много по-ниски концентрации, отколкото ако съставките на комплекса се използват поотделно. [35] Циклодекстрините могат да решат и проблемът със стабилността на едно от най-често използваните пред-лекарства за терапия на Паркинсон, а именно Л-ДОПА. Друго предимство на използването на комплекс от β -циклодекстрин и Л-ДОПА е възможността за разработване на лекарствени продукти с изменено освобождаване. [36] Етеричното масло от *Eplingiella fruticosa* от семейство *Lamiaceae* притежава антиоксидантна и невропротективна активност. Това обуславя възможността за прилагането му при болестта на Паркинсон. Тази невропротективна активност се увеличава значително при комплексообразуването на етеричното масло с β -циклодекстрин. [37]

Синдром на Нийман- Пик

Още при първоначалните си изследвания циклодекстрините дават обещаващи резултати при клиничните проучвания за откриване на нови терапевтични подходи при синдрома на Нийман-Пик. Циклодекстринът „улавя“ холестеролните плаки, редуцира тяхното отлагане и по този начин води до забавяне на невродегенерацията. [38] При интравенозно въвеждане на хидроксипропил- β -циклодекстрин (HPB-CD) не се забелязва значително подобряване на неврологичните проблеми, свързани със синдрома на Нийман-Пик. Причината за това е, че администриран по този начин HPB-CD не преминава през хемато-енцефалната бариера. [39] Този проблем води до изследвания, при които HPB-CD е въведен интратекално. Проучванията, проведени с болни в различен стадий на заболяването, показват обещаващи резултати. Пациентите се стабилизират, няма влошаване на неврологичните функции, а някои от показателите се подобряват значително. [39] [40] Прилагането на хидроксипропил- β -циклодекстрин крие и своите рискове. Проучвания с морски свинчета показват, че въвеждането на високи дози може да доведе до проблеми със слуха. [41]

3.ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Откриването на лечение за най-често срещаните невродегенеративни заболявания представлява предизвикателство пред специалистите. Приложените доказателства показват, че циклодекстрините (използвани самостоятелно или като носител на лекарствени средства) притежават потенциал в терапията на невродегенеративните заболявания, но е необходимо провеждането на по-продължителни и задълбочени проучвания, за да бъдат по-детайлно установени техните предимства и недостатъци.

БИБЛИОГРАФИЯ

- [1] J. R. Lakkakula and R. W. Macedo Krause, "A vision for cyclodextrin nanoparticles in drug delivery systems and pharmaceutical applications," *Nanomedicine*, vol. 9, no. 6, pp. 877-894, 2014.
- [2] E. Merisko-Liversidge, G. G. Liversidge, and E. R. Cooper, "Nanosizing: a formulation approach for poorly-water-soluble compounds," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 18, no. 2, pp. 113-120, 2003.
- [3] E. M.M. Del Valle, "Cyclodextrins and their uses: a review," *Process Biochemistry*, vol. 39, no. 9, pp. 1033-1046, 2004.
- [4] A. Vyas, S. Saraf, and S. Saraf, "Cyclodextrin based novel drug delivery systems," *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, vol. 62, no. 1-2, pp. 23-42, 2008.
- [5] L. Sharma and A. Sharma, "). Influence of cyclodextrin ring substituents on folding-related aggregation of bovine carbonic anhydrase," *European Journal of Biochemistry*, vol. 268, pp. 2456-2463, 2001.
- [6] G. Crini, "Review: a history of cyclodextrins.," *Chemical Reviews*, vol. 114, no. 21, pp. 10940-10975, 2014.
- [7] R. Gharib, H. Greige-Gerges, S. Fourmentin, C. Charcosset, and L. Auezova, "Liposomes incorporating

-
- cyclodextrin–drug inclusion complexes: Current state of knowledge.," *Carbohydrate Polymers*, vol. 129, pp. 175-186, 2015.
- [8] Population Division, Department of Economic and Social Affairs, United Nations. (2006) United Nations. [Online]. http://un.org/esa/population/publications/wpp2006/WPP2006_Highlights_rev.pdf
- [9] T. Okura, B. L. Plassman, D. C. Steffens, and K. M. Langa, "Prevalence of neuropsychiatric symptoms among older adults in the united states: The aging, demographics, and memory study.," *Alzheimers & Dementia*, vol. 5, no. 4, 2009.
- [10] W. J. Strittmatter et al., "Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease.," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 90, no. 5, pp. 1977-1981, 1993.
- [11] R. A. Armstrong, "What causes Alzheimer's disease?," *Folia Neuropathologica*, vol. 51, pp. 169-188, 2013.
- [12] W. G. Wood, L. Li, W. E. Müller, and G. P. Eckert, "Cholesterol as a causative factor in Alzheimer's disease: a debatable hypothesis," *Journal of Neurochemistry*, vol. 129, no. 4, pp. 559-572, 2014.
- [13] E. Bagyinszky, Y. C. Youn, S. An, and S. Kim, "The genetics of Alzheimer's disease," *Clinical Interventions in Aging*, vol. 535, 2014.
- [14] Q. Guo et al., "Small interfering RNA delivery to the neurons near the amyloid plaques for improved treatment of Alzheimer's disease," *Acta Pharmaceutica Sinica B.*, 2018.
- [15] Y. Gao, L. Tan, J. Yu, and L. Tan, "Tau in Alzheimers Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies," *Current Alzheimer Research*, vol. 15, no. 3, 2018.
- [16] O. G. Tatarnikova, M. A. Orlov, and N. V. Bobkova, "Beta-Amyloid and Tau-Protein: Structure, Interaction, and Prion-Like Properties.," *Biochemistry (Moscow)*, vol. 80, no. 13, pp. 1800-1819, 2015.
- [17] S. Lilienfeld, "Galantamine – a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease," *CNS Drug Rev.*, vol. 8, no. 2, pp. 159-176, 2002.
- [18] M. L. Onor, M. Trevisol, and E. Aguglia, "Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: an update," *Clinical Interventions in Aging*, vol. 1, pp. 17-32, 2007.
- [19] K. Nakaya et al., "Pharmacological characterizations of memantine-induced disruption of prepulse inhibition of the acoustics tartle response in mice: Involvement of dopamine D2 and 5-HT2A receptors.," *Behavioural Brain Research*, vol. 218, pp. 165-173, 2011.
- [20] B. S. Connolly and A. E. Lang, "Pharmacological Treatment of Parkinson Disease," *Jama*, vol. 311, no. 16, p. 1670, 2014.
- [21] C. W. Olanow, R. L. Watts, and W. C. Koller, "An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: Treatment Guidelines," *Neurology*, vol. 56, no. 5, 2001.
- [22] J. Jankovic, "Parkinson's Disease: Diagnosis, Motor Symptoms and Non-Motor Features," *Parkinson's Disease: Diagnosis, Motor Symptoms and Non-Motor Features*, pp. 2-5, 2013.
- [23] F. Sedel, "Niemann-Pick Disease Type C," *Oxford Medicine Online*, 2016.
- [24] S. Demircioğlu, C. Korkmaz, H. A. Çizmecioglu, and N. Poyraz, "Niemann-Pick Disease Type B Diagnosed in the Adulthood," *Eastern Journal Of Medicine*, vol. 23, no. 4, pp. 322-324, 2018.
- [25] T. Geberhiwolt et al., "Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C.," *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 13, no. 1, 2018.
- [26] M. Pineda, M. Walterfang, and M. C. Patterson, "Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: A review.," *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 13, no. 1, 2018.
- [27] J. Yao and F. Beal, "Neuroprotective effects of cyclodextrin in Alzheimers disease," *Alzheimers & Dementia*, vol. 8, no. 4, 2012.
- [28] S. Hannaoui, S. Shim, Y. Cheng, E. Corda, and S. Gilch, "Cholesterol Balance in Prion Diseases and Alzheimer's Disease," *Viruses*, vol. 6, no. 11, 2014.
- [29] J. Yao et al., "Neuroprotection by cyclodextrin in cell and mouse models of Alzheimer disease," *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 209, no. 13, pp. 2501-2513, 2012.
- [30] T. Liu et al., "A donepezil/cyclodextrin complexation orodispersible film: Effect of cyclodextrin on taste-masking based on dynamic process and in vivo drug absorption.," *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*,

2018.

- [31] W. Lee et al., "Curcumin and its Derivatives: Their Application in Neuropharmacology and Neuroscience in the 21st Century," *Current Neuropharmacology*, vol. 11, no. 4, pp. 338-378, 2013.
- [32] T. Loftsson, D. Hreinsdottir, and M. Masson, "Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 302, no. 1-2, pp. 18-28, 2005.
- [33] W. W. Quitschke, N. Steinhaff, and J. Rooney, "The effect of cyclodextrin-solubilized curcuminoids on amyloid plaques in Alzheimer transgenic mice: Brain uptake and metabolism after intravenous and subcutaneous injection," *Alzheimers Research & Therapy*, vol. 5, no. 2, p. 16, 2013.
- [34] M. Vecsernyés et al., "Cyclodextrins, Blood–Brain Barrier, and Treatment of Neurological Diseases," *Archives of Medical Research*, vol. 45, no. 8, pp. 711-729, 2014.
- [35] S. Gautam et al., "Polyphenols in combination with β -cyclodextrin can inhibit and disaggregate α -synuclein amyloids under cell mimicking conditions: A promising therapeutic alternative.," *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, vol. 1865, no. 5, pp. 589-603, 2017.
- [36] F. Trotta et al., "Molecularly imprinted cyclodextrin nanospheres for the controlled delivery of L-DOPA: Perspectives for the treatment of Parkinson's disease.," *Expert Opinion of Drug Delivery*, vol. 13, no. 12, pp. 1671-1680, 2016.
- [37] J. I. Beserra-Filho et al., "Eplingiella fruticosa leaf essential oil complexed with β -cyclodextrin produces a superior neuroprotective and behavioral profile in a mice model of Parkinsons disease.," *Food and Chemical Toxicology*, vol. 124, pp. 17-29, 2019.
- [38] J. E. Vance and B. Karten, "Niemann-Pick C disease and mobilization of lysosomal cholesterol by cyclodextrin," *Journal of Lipid Research*, vol. 55, no. 8, pp. 1609-1621, 2014.
- [39] M. Matsuo et al., "Effects of intracerebroventricular administration of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in a patient with Niemann–Pick Type C disease.," *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, pp. 391-400, 2014.
- [40] E. Berry-Kravis et al., "Long-Term Treatment of Niemann-Pick Type C1 Disease With Intrathecal 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin.," *Pediatric Neurology*, vol. 80, pp. 24-34, 2018.
- [41] J. T. Lichtenhan, K. Hirose, C. A. Buchman, R. K. Duncan, and A. N. Salt, "Direct administration of 2-Hydroxypropyl-Beta-Cyclodextrin into guinea pig cochleae: Effects on physiological and histological measurements," *Plos One*, vol. 12, no. 4, 2017.