

# Ciklodextrinek és kolloidok a gyógyszerészetben

*A szupramolekuláris rendszerek jelentősége a  
gyógyszerkutatás és a kurrens terápiák területén*

Dr. Süle András

MGYT Kórházi Gyógyszerészeti Szervezet

2012.

# PHARMACY



What my friends think I do.



What my mom thinks I do.



What I think I do.



What society thinks I do.



What my professors taught me to do.



What I really do.

# Definíciók

- Gyógyszer =

hatóanyag + technológia + minőség

- Farmakológia (gyógyszerhatástan):

farmakodinámia + farmakokinetika

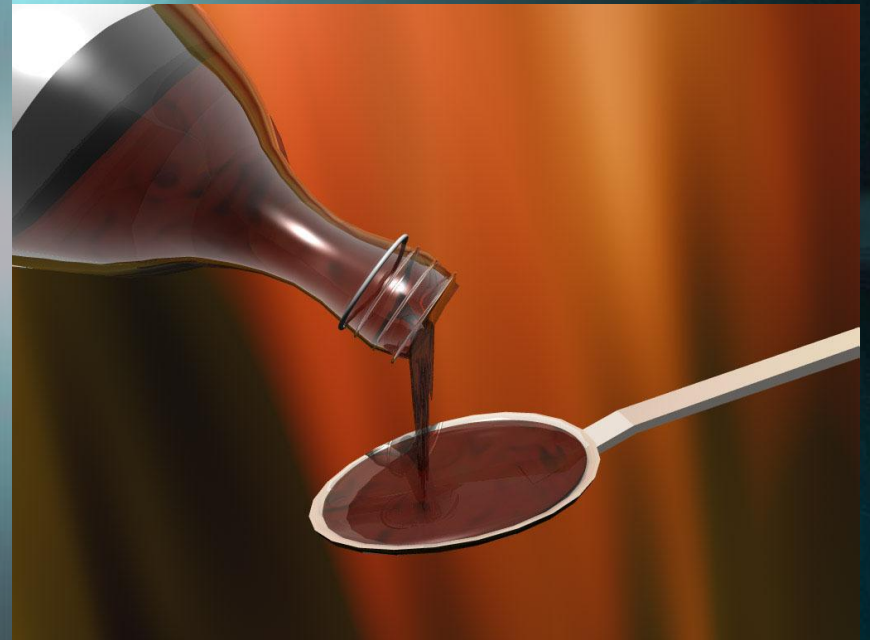
# Farmakodinámia: a gyógyszer molekuláris működése

- Kémiai struktúrák élő szervezetekre kifejtett hatásai, (Q)SAR
- Molekuláris célpont:
  - ritkán egyszerű, kismolekulák, ionok:  
HCl,  $Pb^{2+}$ , stb.
  - zömmel makromolekulák:  
proteinek (enzim, ioncsatorna,  
transzportfehérje, receptor,  
„silent” kötőhely)
- DNS
- Kovalens, koordinációs, ionos, van der Waals



# Farmakokinetika: a gyógyszer útja a szervezetben

- Liberation - felszabadulás
- Absorption - felszívódás
- Distribution - eloszlás
- Metabolism - lebomlás,  
átalakulás
- Elimination - kiválasztás
- Response - biol. válasz



# A gyógyszer bejuttatása

- Perorális (per os, szájon át) adagolás

- + kényelmes, egyszerű

- nyelés, felszívódás, interakció és bomlás, first-pass metabolizmus, enterohepatikus recirkuláció

- Parenterális:

- intravénás, intramuszkuláris, szubkután, intraartikuláris, intraokuláris, retrobulbáris, stb.

- + gyors, pontos, zavartalan

- kellemetlen, fájdalmas, legtöbbször szakembert igényel

- Külsőleges: bőrön, nyálkahártyán keresztül

- + célzott terápia, legtöbbször fájdalommentes, kényelmes

- felszívódás(?)

- Testüregben alkalmazott: rectalis, vaginalis, egyéb implantátumok

- + speciális esetekben, lokális, vagy elhúzódó hatás

- gyakran kellemetlen, fennáll az alacsony compliance veszélye

# Biohasznosíthatóság

## Definíció:

A terápiásan aktív hatóanyag szisztémás keringést elérő hányada.

## Meghatározás:

Hatóanyag plazmabeli koncentrációja az idő függvényében,  
nem-intravénás adagolás esetén.

## Befolyásoló tényezők:

$$F = \frac{[AUC]_{po} * dose_{IV}}{[AUC]_{IV} * dose_{po}}$$

- *first pass metabolizmus*
- *farmakokinetika (LADMER)*
- *étel interakciók*

# A gyógyszerformák fejlődése

- 1800as évekig: galenikumok (!)
- 1833: zselatin kapszula
- ~1850: injekció
- 1875: tabletta
- 1952: retard tabletta (!)
- **~1980: transzdermális terápiás rendszerek (TTS)**
- 1989: ozmotikus gyógyszerek (OROS, GITS)
- ~2000: nanotechnológia, biogyógyszerészet: „modernizált high-tech”
  - szubsztituált ciklodextrinek: BRIDION® sugammadex
  - ex tempore liposzómák: MYOCET® doxorubicin
  - albumin nanorészecske: EXUBERA® mikroszemcsés inzulin



# Egy új originális készítmény ára

- Magas költségigény.
- 800-1200M USD
- 10-12 év



# Egy új hatóanyag tulajdonságai

- 2002: a kifejlesztett új hatóanyagok 40%-ának vízoldhatósága gyenge, biohasznosíthatósága rossz\*.
- 2006: ez az arány már 46%



\*Lipinsky, C: Aqueous solubility – an industrial wide problem in drug discovery. Am. Pharm. Rev. 6: 82-85 (2002)

# Gyógyszeripari krízis

- Növekvő költségek, szerényebb sikerek
  - 1975: kb. 40 új originális készítmény, 175M USD
  - 2005: kb. 10 új originális készítmény, 1500M USD
- Elhaló fejlesztések
  - esetek közel felében farmakokinetikai háttér
- Rövidülő piaci jelenlét, kevés „húzótermék”
  - a Pfizer bevételének 80%-át 8 termék adja
  - ha lejár a szabadalmi védelem?

# Merre tovább?

- Új hatóanyag  
(originális készítmény)
- Ismert hatóanyag,  
új gyógyszerforma  
(szupergenerikum)
- Ismert hatóanyag,  
ekvivalens gyógyszerforma  
(generikum)



Az originális kutatás új reménysége

# Biológiai gyógyszer

- **Definíciószerűen:** „Biológiai gyógyszernek nevezünk minden olyan terméket, melynek hatóanyaga biológiai anyag. Biológiai anyag az az anyag, mely biológiai forrásból készült vagy abból vonták ki, és minőségének meghatározásához a fizikai-kémiai és biológiai módszerek kombinációjára van szükség csak úgy, mint a gyártásához és a gyártás ellenőrzéséhez.”
- **Egyszerűsítve:** Biotechnológiai módszerekkel az élő szervezetből (baktériumok, emlős sejtek, állatok, növények stb.) előállított vagy azokból származó gyógyszerek
- **Biológiai gyógyszerek legfőbb csoportjai:**
  - Hormonok (pl. növekedési hormon)
  - Immunmodulátorok (pl. interferon alpha)
  - Fehérjék
  - Enzimek
  - Monoklonális antitestek
  - Alvadási faktorok (pl. VIII. faktor)
  - Vakcinák

## Biológiai készítmények a Magyarországon forgalmazott legnagyobb forgalmú gyógyszerek között (listaáron számolva)

Rang sor	TERMÉKEK	GYÁRTÓ CÉGEK	ATC3	HATÓANYAG	MAT *		
					Millió HUF		
					2011MAT08	HUF	+,-%
	<b>MAGYAR PIAC</b>				<b>591 106</b>	<b>24 538</b>	<b>4</b>
1	CLEXANE	AVENTIS PHARMA	B01B	ENOXAPARIN SODIUM	7 643	659	9
2	AVASTIN	ROCHE HUNGARY	L01X	BEVACIZUMAB	6 092	1 800	42
3	REMICADE	SCHERING PLOUGH	L04B	INFLIXIMAB	5 993	1 015	20
4	GLIVEC	NOVARTIS PHARMA	L01X	IMATINIB	5 966	-167	-3
5	SPIRIVA	BOEHRINGER I	R03G	TIOTROPIUMBROMIDE	5 214	462	10
6	HUMIRA	ABBOTT	L04B	ADALIMUMAB	5 180	856	20
7	NEULASTA	AMGEN	L03A	PEGFILGRASTIM	5 009	505	11
8	RISPERDAL CONSTA	JANSSEN CILAG	N05A	RISPERIDONE	4 695	261	6
9	SYMBICORT TURBU	ASTRAZENECA	R03F	BUDESONIDE, FORMOTEROL	4 672	254	6
10	ARANESP	AMGEN	B03C	DARBEOETINALFA	4 498	108	2
11	SERETIDE	GLAXOSMITHKLINE P	R03F	FLUTICASONE, SALMETEROL	4 257	64	2
12	MABTHERA	ROCHE HUNGARY	L01X	RITUXIMAB	4 158	166	4
13	ENBREL	WYETH PHARMACEUT	L04B	ETANERCEPT	3 990	327	9
14	ATORIS	KRKA	C10A	ATORVASTATIN	3 880	0	0
15	HERCEPTIN	ROCHE HUNGARY	L01X	TRASTUZUMAB	3 765	-1 032	-22
16	LANTUS	AVENTIS PHARMA	A10C	INSULINGLARGINE	3 604	313	10
17	ALGOPYRIN	SANOFI-SYNTHELABO	N02B	METAMIZOLESODIUM	3 330	2	0
18	TAXOTERE	AVENTIS PHARMA	L01C	DOCETAXEL	3 134	-443	-12
19	ATORVA-TEVA	PHARMACONSULT	C10A	ATORVASTATIN	2 998	-885	-23
20	KOGENATE BAYER	BAYER SCHERING PHA	B02D	OCTOCOG ALFA	2 894	478	20
	<b>ÖSSZESEN</b>				<b>90 973</b>	<b>4 742</b>	
	<b>Biológiai készítmény</b>				<b>52 826</b>	<b>5 195</b>	
	<b>mAb</b>				<b>29 178</b>	<b>3 132</b>	

Forrás: IMS 2011 MAT08

\*MAT = Moving Annual Total

# Globális top 10 biológiai gyógyszer 2010-ben

Név	Vállalat	Globális forgalom (mrd USD)	Hazai forgalom (mrd Ft, 2011 MAT8)	Klinikai indikációk
Enbrel (etanercept)	Amgen, Wyeth, Takeda	7.29	3,990	Rheumatoid arthritis, psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis
Avastin (bevacizumab)	Genentech, Roche Chugai,	6.97	6,092	MS Colorectális, emlő, tüdő, vese rák, glioblastoma
Rituxan (rituximab)	Genentech, Roche, Chugai	6,86	4,158	Non-Hodkin limfóma és rheumatoid arthritis
Humira (adalimumab)	Abbott, Eisai	6,55	5,180	Rheumatoid arthritis, psoriasis, Crohn betegség
Remicade (infliximab)	Centocor (J&J), Schering Plough, Mitsubishi Tanabe	6.52	5,993	Rheumatoid arthritis, psoriasis
Herceptin (trastuzumab)	Genentech, Roche, Chugai	5,86	3,765	Emlőrák
Lantus (insulin glargine)	Sanofi-Aventis	4,83	3,604	1. és 2. típusú diabetes
Epogen/Epex (epoetin alfa)	Amgen, Ortho Biotech, Janssen-Cilag	4,59		Vese eredetű anémia és más indikációk
Neulasta (pegfilgrastim)	Amgen	3,56	5,009	neutropenia
Lucentis (ranibizumab)	Genentech & Novartis	3,10		Öregkori macula-degeneráció (AMD)



# Biohasonló gyógyszerek

## ◉ European Medicine Agency definíciója

- A biohasonló gyógyszerek a törzskönyvezett biológiai gyógyszerek olyan másolatai, amelyek átfogó összehasonlító vizsgálatokkal igazoltan, a referencia termékhez hasonló fiziko-kémiai tulajdonságokkal, hatékonysággal és biztonságossággal jellemezhetők.

## ◉ A biohasonló (és a biológiai) gyógyszerek törzskönyvezése az EU-ban központilag, az EMA-nál történik

### ◉ *Biológiai molekulák másolatai (me too biological)*

- Önálló (nem összehasonlító) fejlesztési programban
- Nincsenek EMA irányelvek szerinti összehasonlító fiziko-kémiai, preklinikai és klinikai vizsgálatok
- Klinikai indikációk nem extrapolálhatók

# A biohasonló gyógyszerek a legsikeresebb biológiai terápiák új változatai

- Hatásmechanizmus: hatékonyan célzott gyógyszerek pl. a tumorsejt receptorok és jelátviteli útvonalak gátlására
- Kielégítetlen terápiás igényei és indikációs területek:
  - Onkológia
  - Autoimmun betegségek, krónikus gyulladások
  - Központi idegrendszeri degeneratív betegségek
- **Rendkívüli életminőség javulás** (pl. onkológiai betegek túlélése ↑, reumatológiai betegekben ízületi destrukció ↓, funkcionális javulás)

# Szofisztikált molekulák: molekulatömeg és komplexitás



**Akkumulátoros  
vitorlázógép**  
106 kg, 400 m

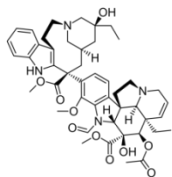


**Cessna Citation CJ1+ jet**  
4900 kg, 2400 km

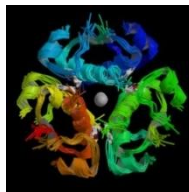


**Airbus A380**  
250 000 kg, 15200 km

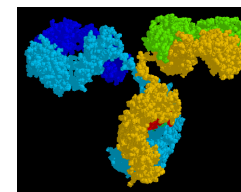
**Kismolekulák  
(Vincristine) 825 Da**  
 $T_{1/2}$ : ~85 óra



**Hormonok (Inzulin)**  
51 aminosav, 5808 Da,  
 $T_{1/2}$ : ~4-6 perc



**Monoklonális antitestek**  
~1300 aminosav, 150 000 Da,  
 $T_{1/2}$ : ~21 nap (IgG1)



# Generikus gyógyszerek és biohasonló gyógyszerek összevetése

	Kismolekulás generikus készítmények	Biohasonló gyógyszerek
A molekula másolata	Teljesen azonos szerkezet	Nagyon hasonló szerkezet
Termelés	Kémiai szintézis (általában)	Fermentáció (bioszintézis)
Regisztráció	EU <b>tagállami</b>  Bioekvivalencia vizsgálat: az azonos hatóanyag azonos biológiai hasznosíthatósága biztosítja az azonos klinikai hatást (→ felcserélhetőség)	EU-ban <b>centrális</b> (EMA)  Biohasonlósági vizsgálat: a hasonló hatóanyagok <b>összehasonlító preklinikai és klinikai vizsgálatai</b> igazolják a minőséget, hatékonyságot, biztonságosságot, Σ a terápiás egyenértékűséget
Regisztrációhoz szükséges betegszám	~25-70	<b>~500</b>
Farmakovigilancia Kockázatkezelés	Rutin Rutinszerűen nem kell	Külön terv alapján Külön terv alapján
Teljes fejlesztési költség	<b>1-1,5 millió USD</b>	<b>160-250 millió USD</b>

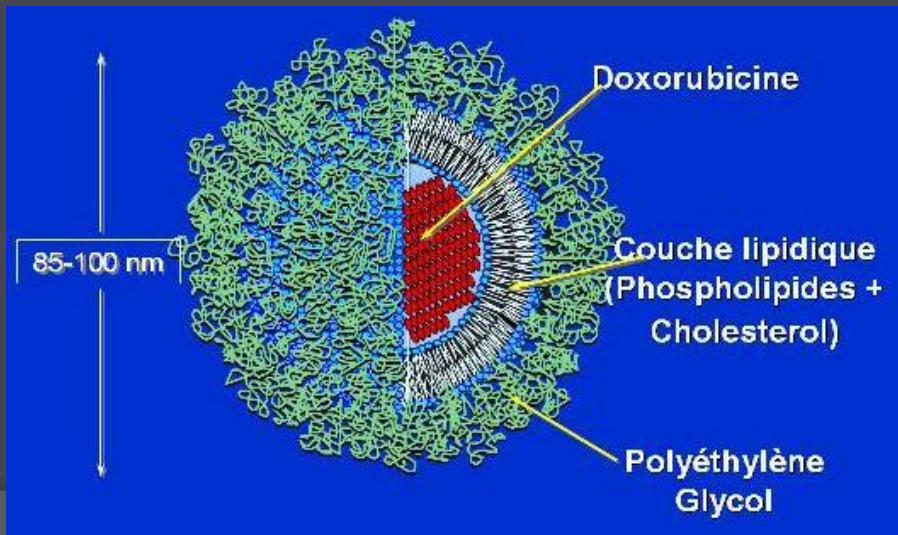
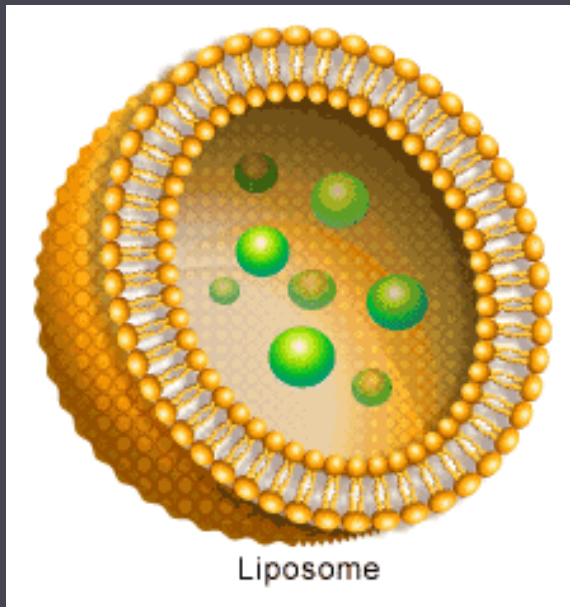
# Gyógyszertechnológiai innováció

# Célok

- A hatóanyag védelme
- Felszívódás szabályozása
- Hatóanyag célba juttatása
- Tetszetős, könnyen használható, praktikus gyógyszerforma kialakítása

# Gyógyszerhordozó nanorendszerek

# Liposzómába zárt hatóanyagok





# Doxorubicin

- ▶ Élettartam dózis maximum
- ▶ Kardiotoxicitás
- ▶ Palmo-plantáris eritrodiszesztézia (PPS):

„kéz-láb szindróma”

- ▶ Mucositis/stomatitis
- ▶ Extravazációs potenciál

## Liposzómás készítmények:

- ▶ Kardiotoxicitás csökken
- ▶ Angiogenetikus szelektivitás nő
- ▶ Egyéb mellékhatások hasonlóak

### DOXIL® (doxorubicin HCl liposome injection) PATIENT STARTER KIT: CONTENTS

The items provided in this tote are to help manage and prevent possible side effects of DOXIL therapy related to Hand-Foot Syndrome (HFS) and Stomatitis.



**Gel Insoles** - insert in shoes/slippers to reduce pressure on the soles of the feet.



**Gel packs** - refrigerate or freeze and wrap around wrists, palms, ankles. Soft fabric disposable covers provided to gently keep the gel packs in place.



**“Cooldownz” fabric covered neck wrap** - place in water and this becomes plump and cool. Place around neck.



**Water thermometer** - it is best to avoid exposure to hot water. This thermometer is to gauge water temperature. Place in water prior to washing hands, bathing, etc. “OK” shows on gauge when water temperature is tepid, which is best.



**Sunscreen and hat** - to limit/avoid exposure to sun.



**Skin lotion** - apply liberally to hands and feet often, especially in all creases. Avoid vigorous rubbing to palms and soles when applying.



**Water bottle with freezer insert** - to keep hydrated and cool, and to maintain oral hygiene.



**Toothbrush** - Soft bristled toothbrush to maintain oral hygiene.

Please see accompanying full Prescribing Information

# PPE

- A tenyér és a talp bőrén jellegzetes léziók.
- Erőteljes fájdalom, a napi életmód rutinját jelentősen gátolva.
- Fogás, tapintás, manuális tevékenységek.
- Járás, mozgás.



# PPE

- A tenyér és a talp bőrén jellegzetes léziók.
- Erőteljes fájdalom, a napi életmód rutinját jelentősen gátolva.
- Fogás, tapintás, manuális tevékenységek.
- Járás, mozgás.



# Extravazáció, körömfejlődés, mucositis



# Liposzómás doxorubicin

## Caelyx/Doxil®

- ▶ Pegilált felszínű szerkezet
  - 48-72h effektív felezési idő
  - passzív akkumuláció a tumorban (*angiogenetikus EV*)
  - lipidösszetétel: plazma stabilitás
- ▶ LUV szerkezet
  - ~ 100 nm
  - hydrogenated soy phosphatidyl choline  
cholesterol, MPEG2000-distearoyl  
phosphatidylethanolamine (56.4:38:3)
  - hatóanyag:lipid arány: 0.125
  - hatóanyag töltés: ammónium gradiens
    - o Külső közeg: szacharóz oldat
    - o Belső közeg: 250 mM ammónium-szulfát
    - o Doxorubicin HCl a külső közeghez
- ▶ Dózis limitáló tényezők:
  - PPE
  - mucositis/stomatitis

## Myocet®

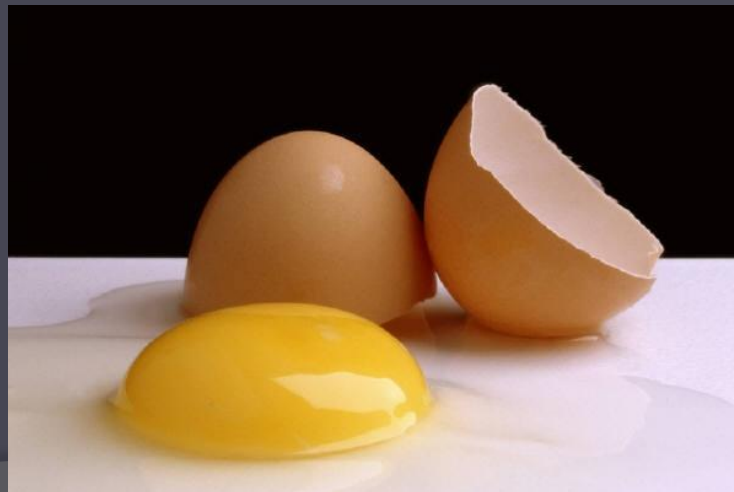
- ▶ „Hagyományos” felület
  - kifejezett cél a makrofágok általi felvétel
  - „makrofág depó” alakul ki, lassú infúzióra emlékeztető plazmakoncentráció alakul ki
  - elkerüli a plazmacsúcsokat (mellékhatások!)
  - lipidösszetétel: fluid lipidmátrix
- ▶ MLV szerkezet
  - ~ 180 nm
  - egg phosphatidyl choline:cholesterol (1:1)
  - hatóanyag:lipid arány: 0.270
  - hatóanyag töltés: pH-gradiens
    - o Külső közeg: pH=7 NaCO<sub>3</sub> puffer
    - o Belső közeg: pH=4 citrát-puffer
    - o Doxorubicin HCl a külső közeghez
  - ex tempore előállítás
- ▶ Dózis limitáló tényezők:
  - csontvelő szuppresszió

# Liposzómás doxorubicin

## Mint két tojás?

- ▶ Azonos hatóanyag
  - ▶ Azonos gyógyszer technológiai elv, eltérő felépítési filozófia:
    - o Eltérő lipidösszetétel, szerkezet, méret és töltési mód
    - o Gyökeresen eltérő plazma felezési idő és szöveti eloszlás
    - o Eltérő dozírozás és mellékhatásprofil
  - ▶ Egyértelműen nem bioekvivalens készítmények!
- (vö.: csupán „liposzómás doxorubicin” hatóanyag szintű felírása)

- ▶ Két nagyon különböző tojás



# További nanohordozók

## ◎ Mikrogömbök

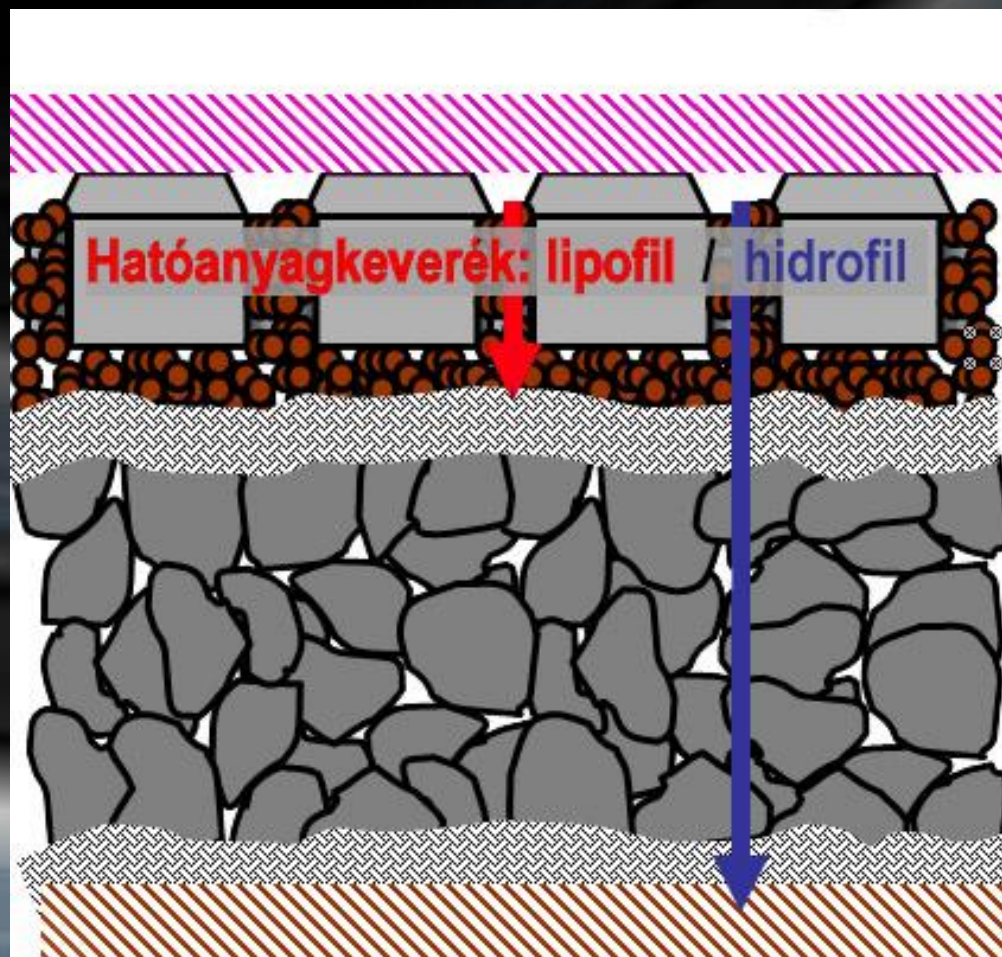
- lipid monolayer
- $d \sim 200\text{-}300\text{nm}$
- lipofil hatóanyagok bezárása, transzportja



# További nanohordozók

- Polimer mátrixok

- Transzdermális terápiás rendszerekben(TTS) hatóanyag leadás szabályozása, ozmotikus barrier
- Modern sebkezelési rendszerekben, kötszerekben a folyadék egyensúly szabályozására





# Polimer mátrixok: compliance

Will accommodate up to a 20" neck size

# Bansect<sup>®</sup>

flea & tick collar for dogs

KILLS FLEAS & TICKS  
FOR UP TO  
**120**  
DAYS



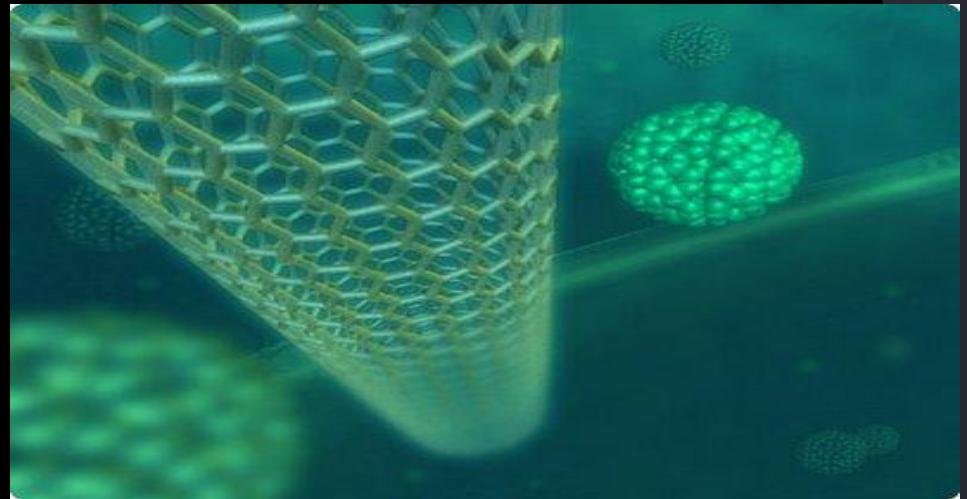
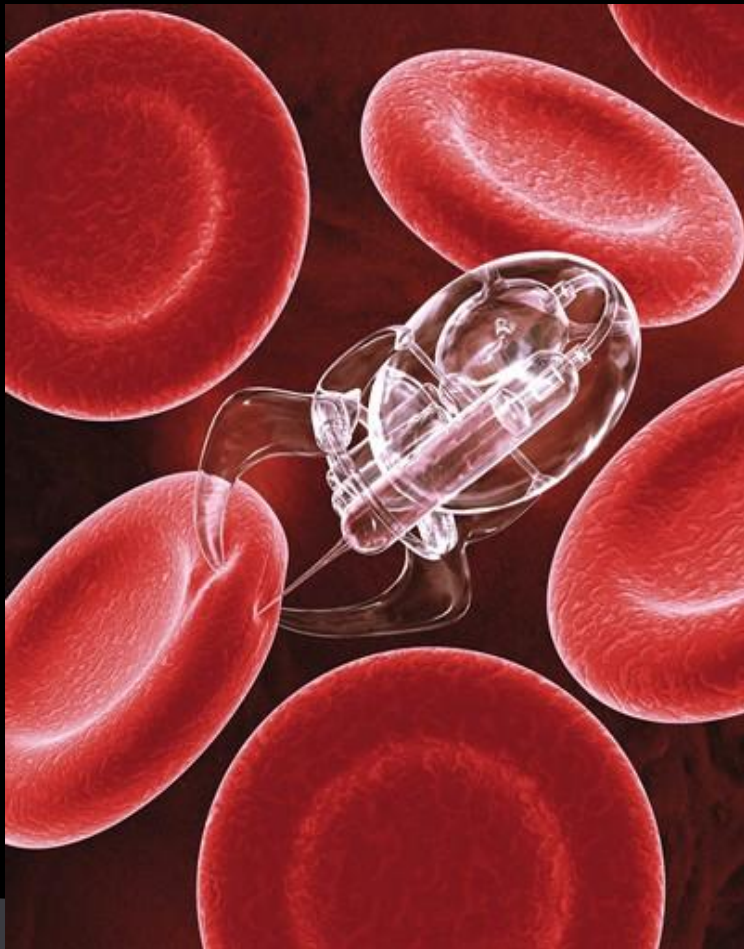
Do not allow children to play with collar.  
**CAUTION**  
See additional cautions on back.  
Net wt 0.9 oz (25 g)

ACTIVE INGREDIENTS:  
O-isopropoxyphenyl methycarbamate (Proflumar) 9%  
INERT INGREDIENTS: 91%  
\*o-(cis/trans) phenothrin  
\*\*cis/trans isomer ratio: Max. 25% (+/-)cis  
Min. 75% (+/-)trans

# Polimer mátrixok: gyógyszerbiztonság



# Ciklodextrinek a gyógyszerészetben



# Főbb előnyök és célok

- Jobb farmakokinetikai tulajdonságok

- *gyorsabb, teljesebb felszívódás*
- *jobb biohasznosíthatóság*

- Technológiai lehetőségek: stabil vizes oldatok

- *szerves oldószer nélkül*
- *hatóanyag szerkezetváltozása nélkül*

# Voltaren Ophta CD

- *Diclofenac*
- Különleges szemészeti indikációk
- HP- $\gamma$ -CD



# Indocollyre

- *Indometacin*
- Perioperatív  
szemfájdalom és  
gyulladás
- HP- $\beta$ -CD



# Brexin

- *Piroxicam*
- Krónikus, többízületi gyulladások.
- $\beta$ -CD



# Flamexin


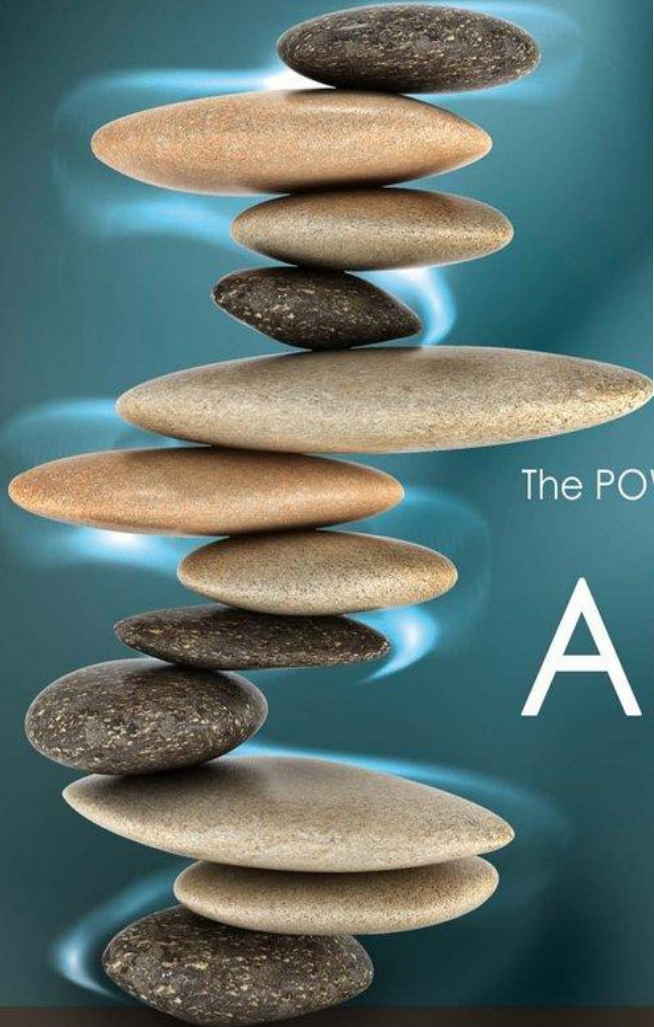
- *Piroxicam*
- Krónikus, többízületi gyulladások.
- $\beta$ -CD





# Abilify

- *Aripiprazole*
- Schizophrénia, bipoláris affektív zavar I. fázis, mánia
- SBE- $\beta$ -CD



The POWER of *BALANCE*

# Abilify<sup>®</sup>

# Zeldox

- *Ziprazidon*
- Akut schizophreniás agitáció gyors kezelésére.
- SBE- $\beta$ -CD



# Prostavasin

- *Alprostadiil*  
(*Prostaglandin E<sub>1</sub>*)
- Elzáródással járó perifériás artéria-betegségek, lábszárfekély, érszűkület.
- $\alpha$ -CD



# Vfend

- ◉ *Vorikonazol*
- ◉ Szisztémás gombás fertőzések esetén
- ◉ SBE- $\beta$ -CD



# Vorzu – a generikum?

- *Vorikonazol*
- Szisztémás gombás fertőzések esetén
- **HP-β-CD**



# Cardiotec

- ◎ *Tc99-teoboroxime*
- ◎ CT kontraszt-anyag
- ◎ HP- $\gamma$ -CD



# Bridion

- ◉ *Sugammadex*
- ◉ A rokuronium vagy vekuronium által előidézett neuromuscularis blokádnak a felfüggesztése.



# Nicorette microtab

- *Nicotine*
- Nikotin szubsztitúciós terápia
- $\beta$ -CD





# Nivea Visage Q10

- *Ubiquinone*
- Ránc- és gondtalan élet?
- $\beta$ -CD



# FBCx

- ⦿ „Alpha-fibe”
- ⦿ Testtömeg kontroll,  
lipidkomplexálás
- ⦿  $\alpha$ -CD



# Sztatin-ciklodextrin komplexek kutatása

- Lovastatin – simvastatin, sikeres farmakonok:
  - atorvastatin évi 13000M USD forgalom (Lipitor®, Pfizer, 2005)
  - simvastatin évi 3000-3500M USD forgalom (2005)
  - hazánkban kétféle lovastatin és hatféle simvastatin tartalmú gyógyszerformula hivatalos
- Előnytelen fizikai-kémiai és farmakológiai tulajdonságok

# Sztatinok

## Különösen alacsony vízdoldhatóság:

~ 1,0 - 1,5  $\mu\text{g/ml}$

## Növelhető-e a hatóanyag kémiai szerkezetének változtatása nélkül?

## Célszerű módszer:

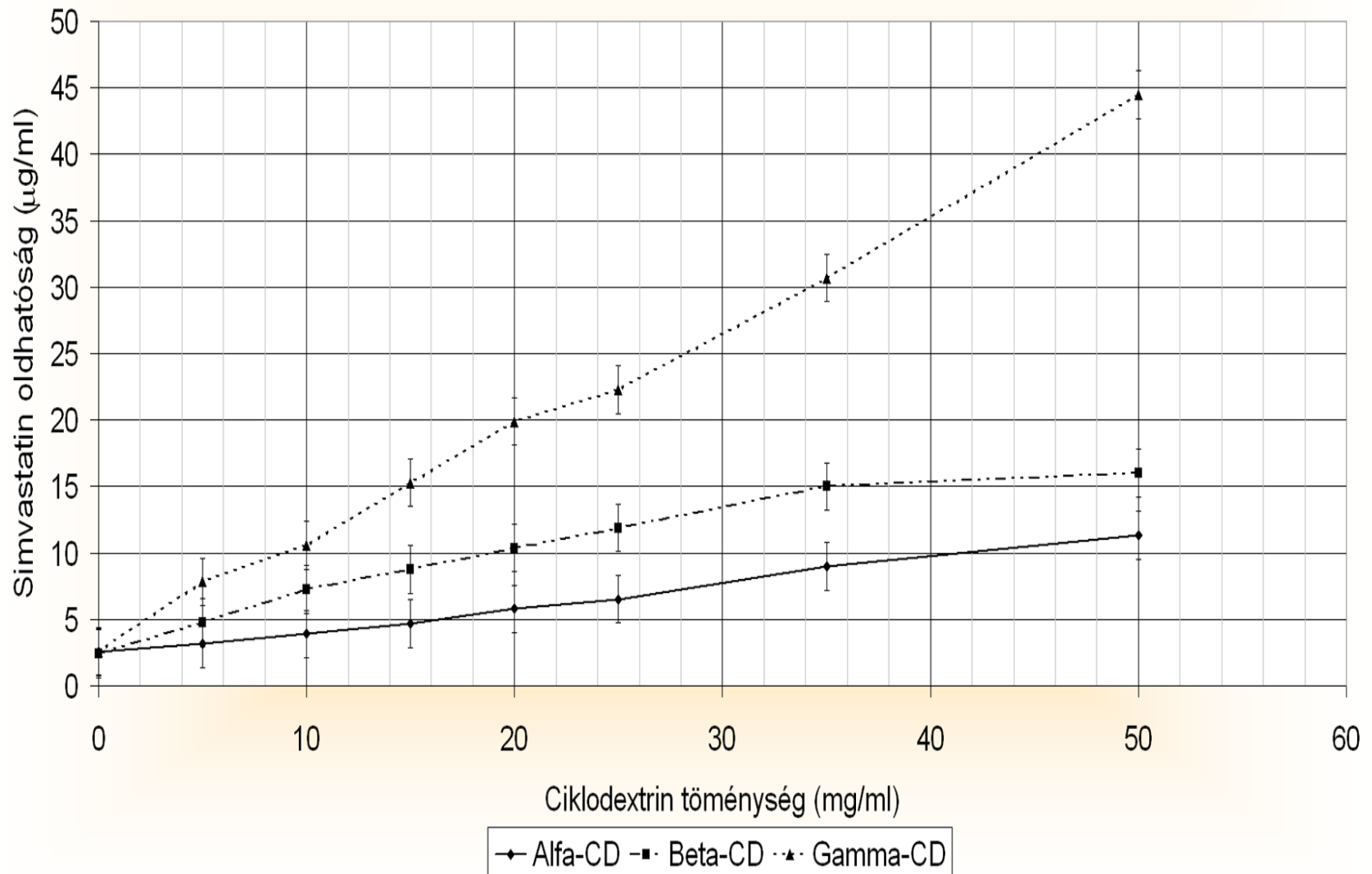
- szervezetbarát, nem toxikus
- költséghatékony +

## Kedvezőtlen, nehezen megjósolható farmakokinetika:

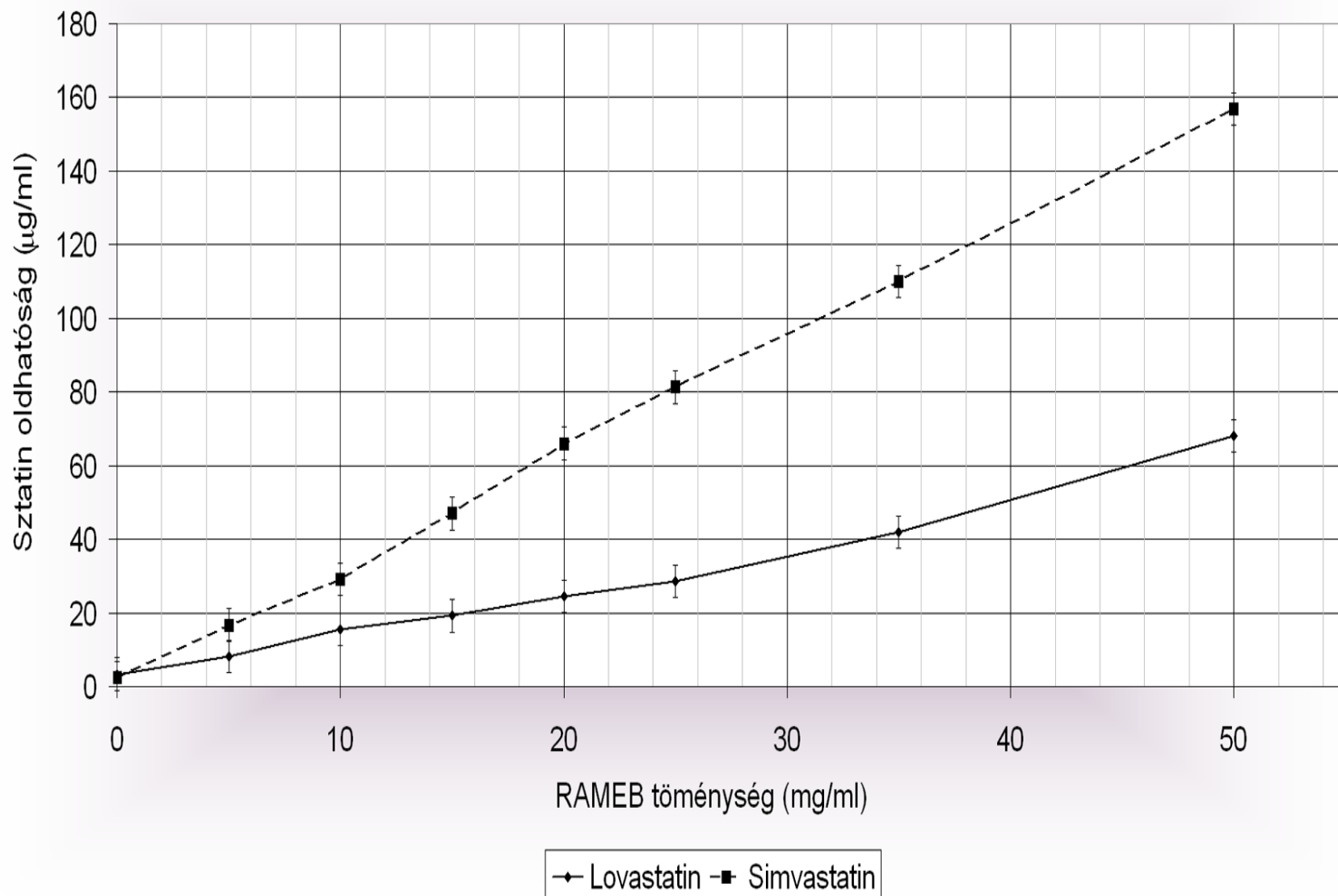
- first pass metabolizmus
- interakciók



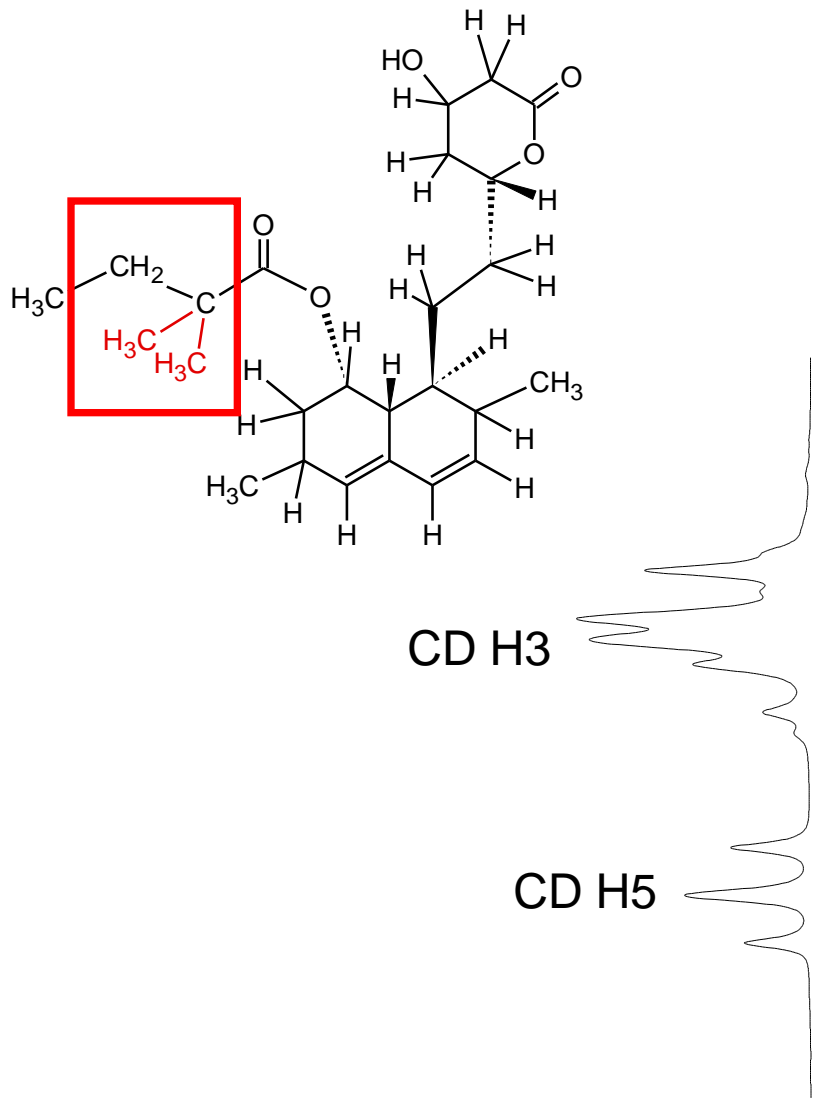
## Simvastatin fázis-oldhatósági görbéi ciklodextrinek oldataiban



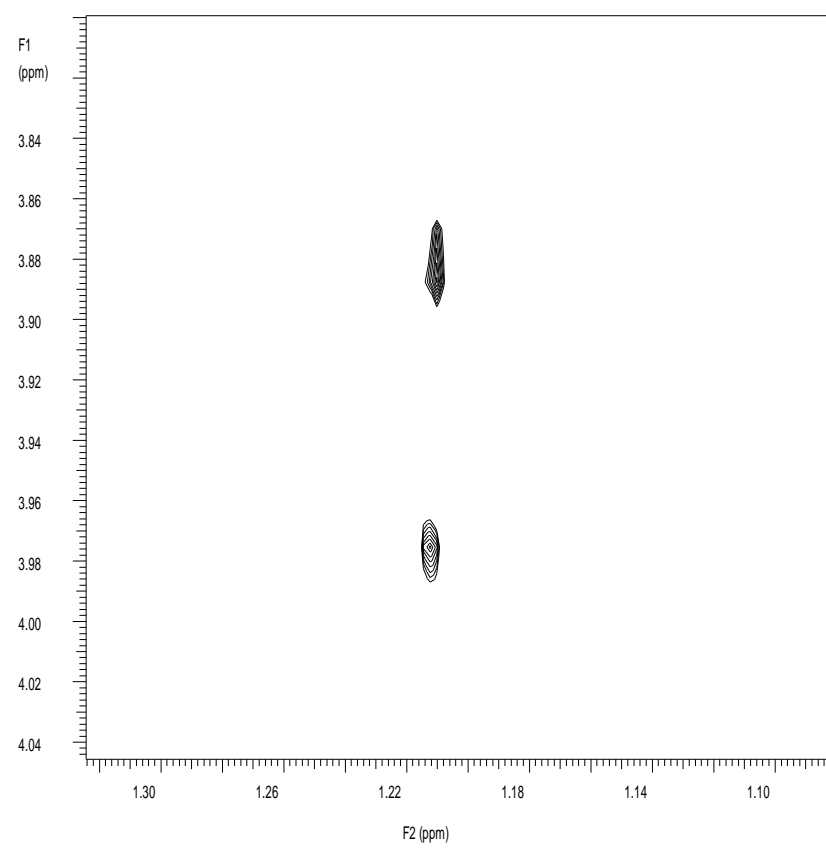
## Sztatinok fázis-oldhatósági görbéi RAMEB-oldatokban



# Intermolekuláris térközelségek - ROESY spektrum

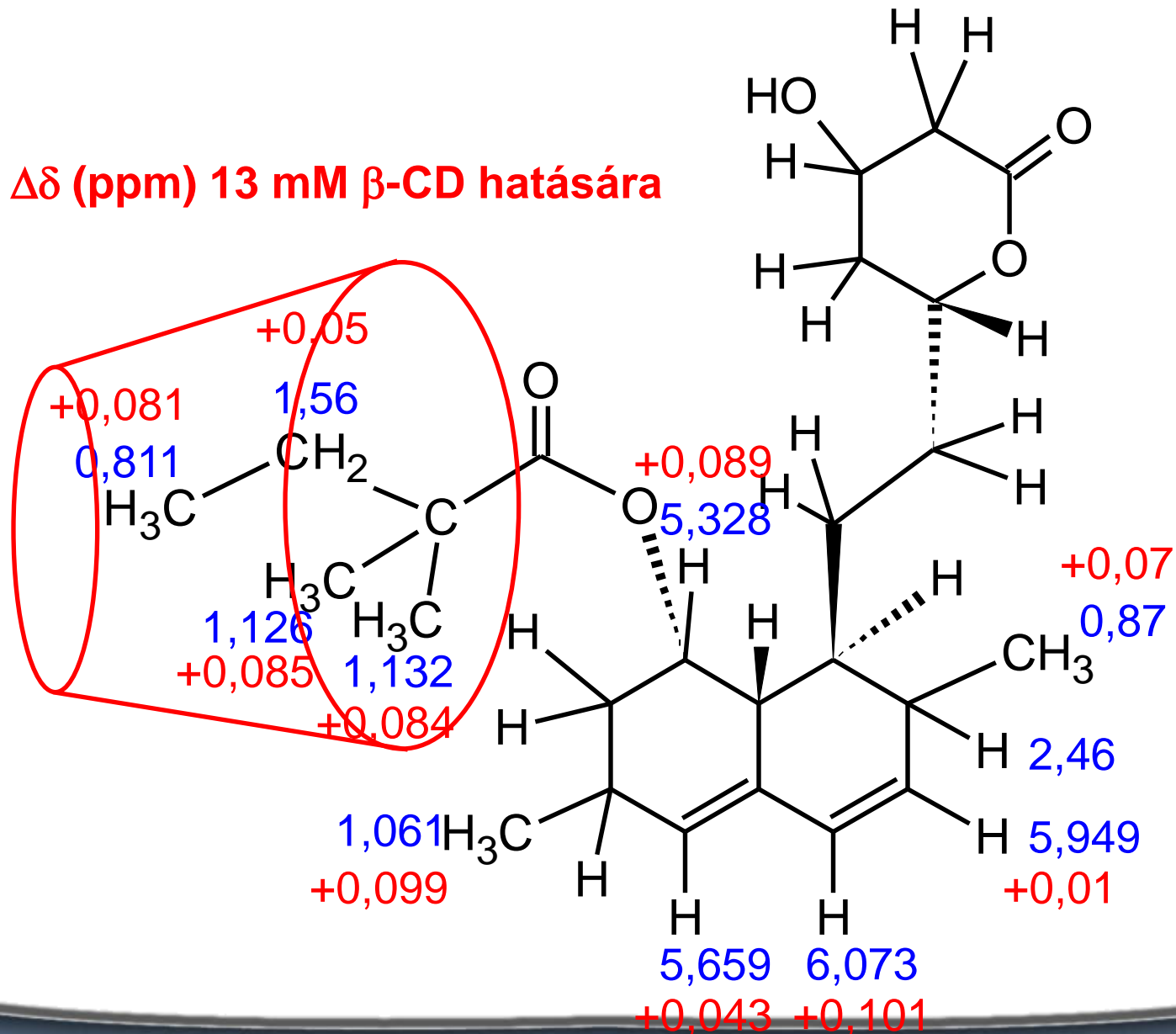


Simvastatin metil-csoportok szennyezés



# Simvastatin részleges $^1\text{H}$ hozzárendelés

$\Delta\delta$  (ppm) 13 mM  $\beta$ -CD hatására



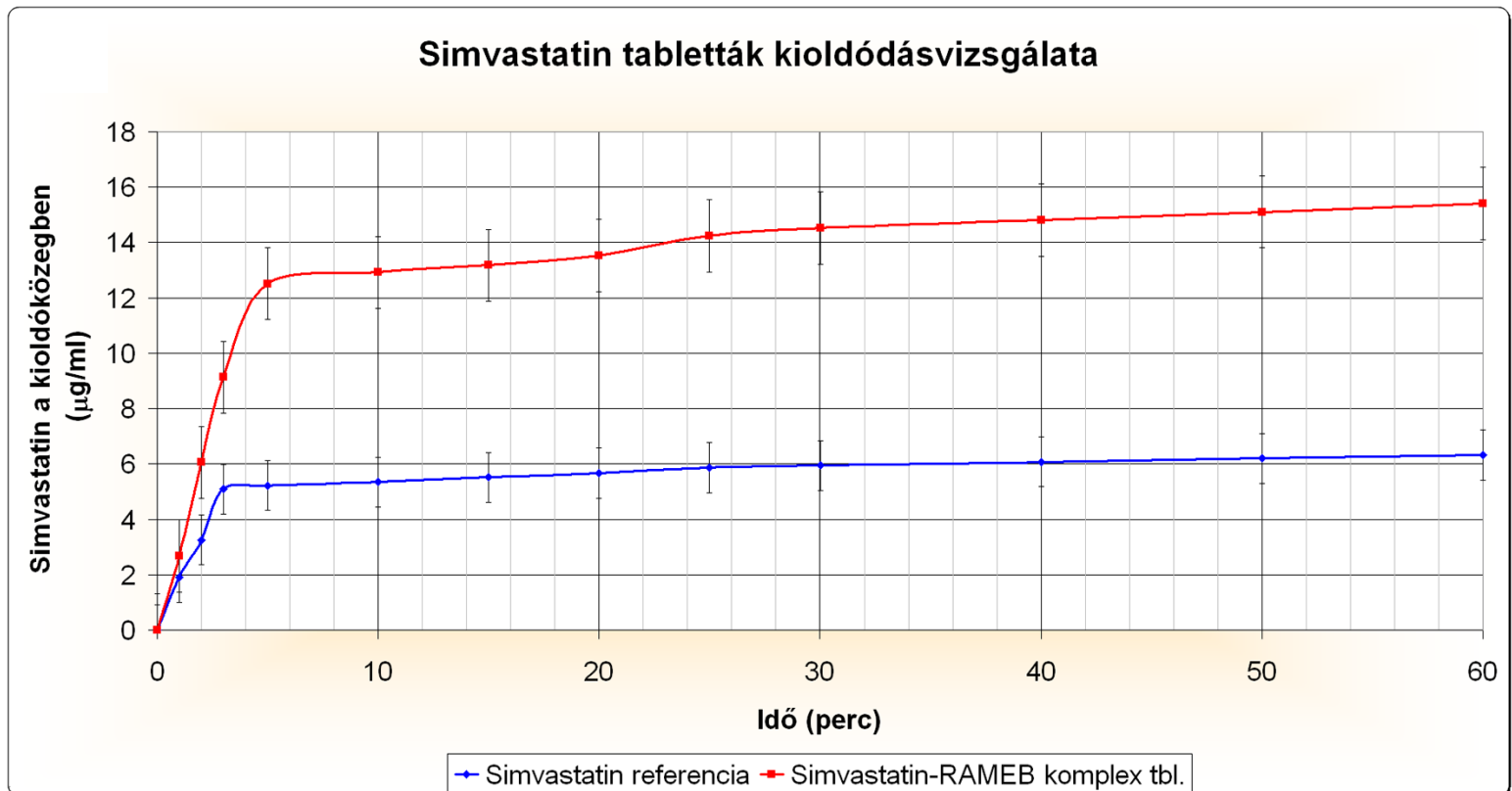


# Modell gyógyszerformák



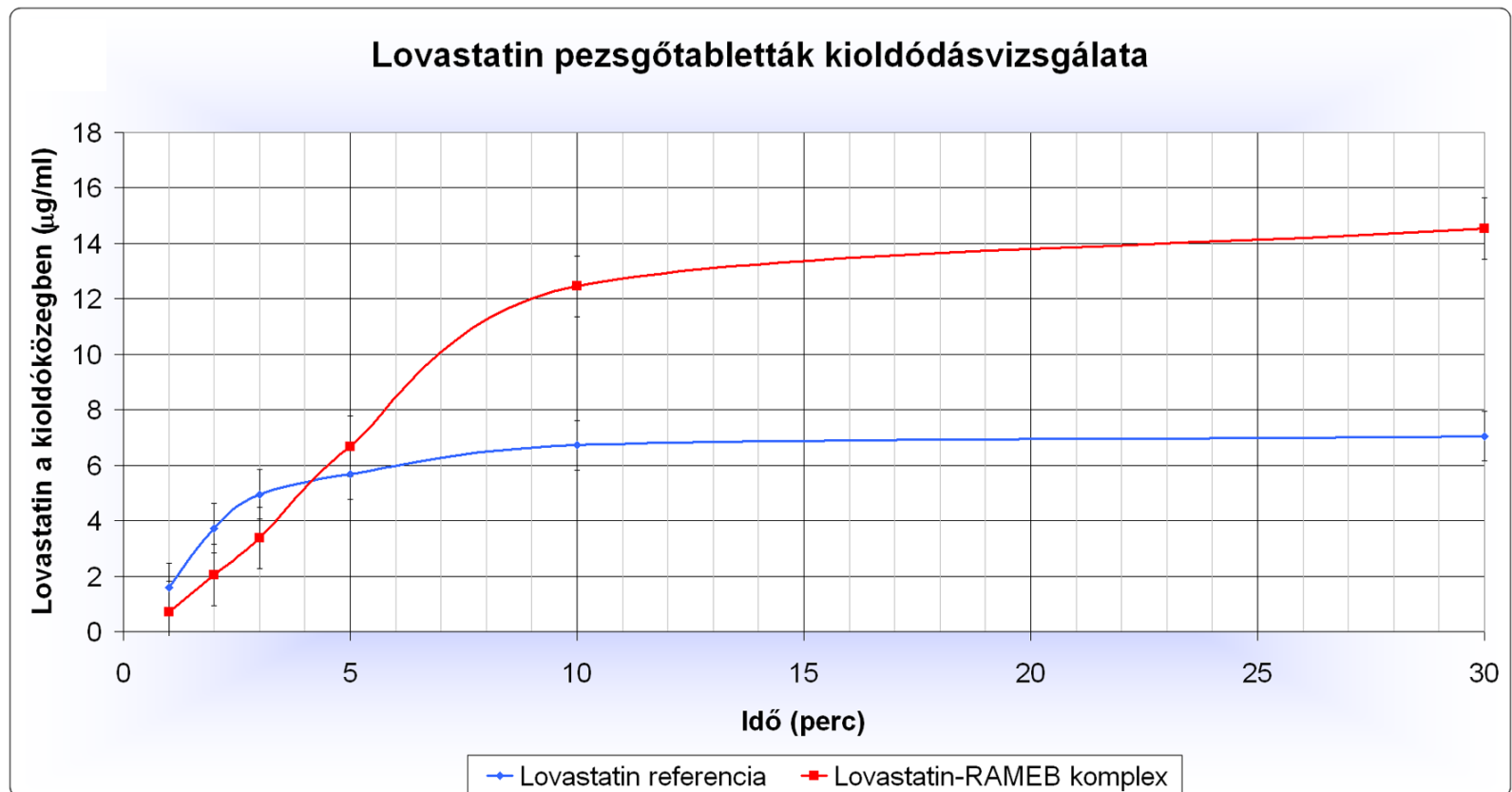
# Modell tabletták: in vitro hatóanyag-kioldódás

- Pharma Test PTW-II típ. forgólapátos készülék (50 ford./perc)
- Kioldó közeg: 500 ml, 37 °C desztillált víz
- Detektálás: UV-spektrofotometria



# Modell pezsgőtabletták: in vitro hatóanyag-kioldódás

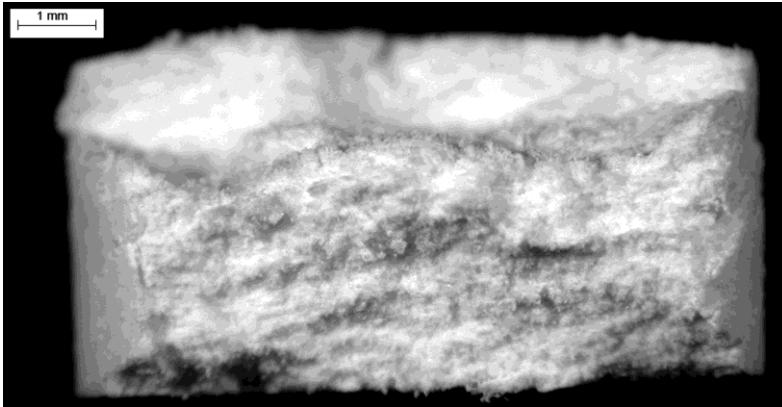
- Kioldó közeg: 500 ml, 37 °C desztillált víz
- Detektálás: UV-spektrofotometria



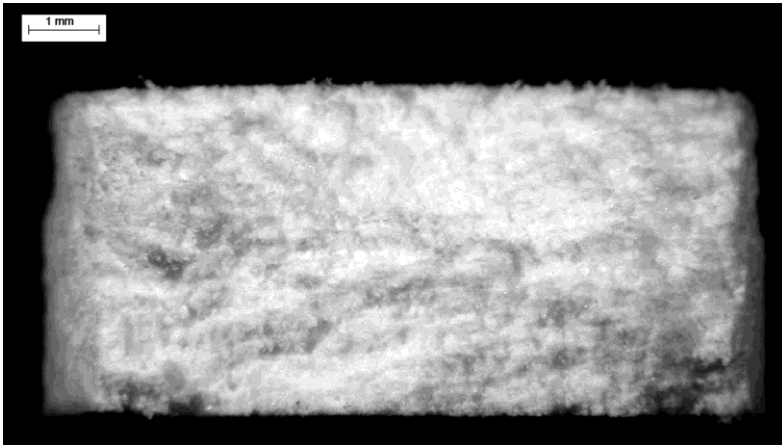
# Modelltabletták törési felülete

## TABLETTA

Simvastatin referencia

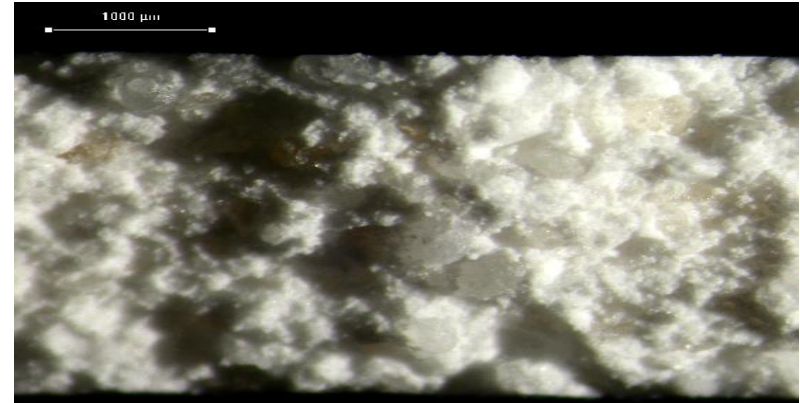


„RS-komplex” tablettá



## PEZSGŐTABLETTA

Lovastatin referencia



„RL-komplex” pezsgőtablettá



# Összefoglalás

- Az originális gyógyszerfejlesztés új lendületet kapott.
- A szupergenerikumok jelentősége vitathatatlan, folyamatosan fejlődő gyógyszer technológiai megoldások.
- A farmakokinetika egyre inkább kulcskérdés, az originális fejlesztésekben is!
- A kolloidális és nanorendszerek, mint gyógyszerhordozók egyre sokrétűbb felhasználást nyernek.

Köszönöm a figyelmet.



„Szaktudásunkkal az életminőség szolgálatában!”