



Gyógyszer-hatóanyagok komplexxképzése: lehetőségek és korlátok

Puskás István

*„Ciklodextrinek, mint a szénhidrátalapú nanotechnológia
sokoldalú képviselői” kurzus*

2015. március 16.

Bevezetés



Napjainkban 50-60 különféle gyógyszer van forgalomban, amely ciklodextrint tartalmaz.



Elsősorban segédanyagként van jelen.

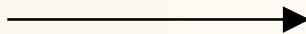


Létezik egy ciklodextrin-féleség, amely önmagában gyógyszer!



Egy ciklodextrin-féleség életmentő gyógyszer-jelölt klinikai kipróbálás alatt.

Hogyan lesz a hatóanyagból gyógyszer?



Ha rossz a
felszívódása?



Ha rossz az
íze, irritál?



Ha nem lehet
tablettázni?



Ha oxidációra, bomlásra,
diszproporcionálódásra,
polimerizációra, autokatalitikus
reakcióra, fényre érzékeny?



Hogyan lesz a
hatóanyagból gyógyszer?



Megfelelően kiválasztott segédanyagokkal!

Miért tegyem bele?

Melyiket válasszam?

Mennyit tegyük bele?

Milyen úton szeretném bevinni a hatóanyagot?

Minőség?

A gyógyszertechnológus töprengései.....

- **Miért** tegyem bele?

- oldékonyságfokozás,
- stabilitási problémák,
- mellékhatások,
- túl kicsi a dózis,
- iparjogi előnyök, stb.

- **Melyiket** válasszam?

kölcsönhatás- és, stabilitásvizsgálatot kell végezni, néha nehezen megjósolható eredménnyel)

A gyógyszertechnológus töprengései.....

- **Mennyit** tegyünk bele?

lehető legkevesebbet, ne terheljük a szervezetet!

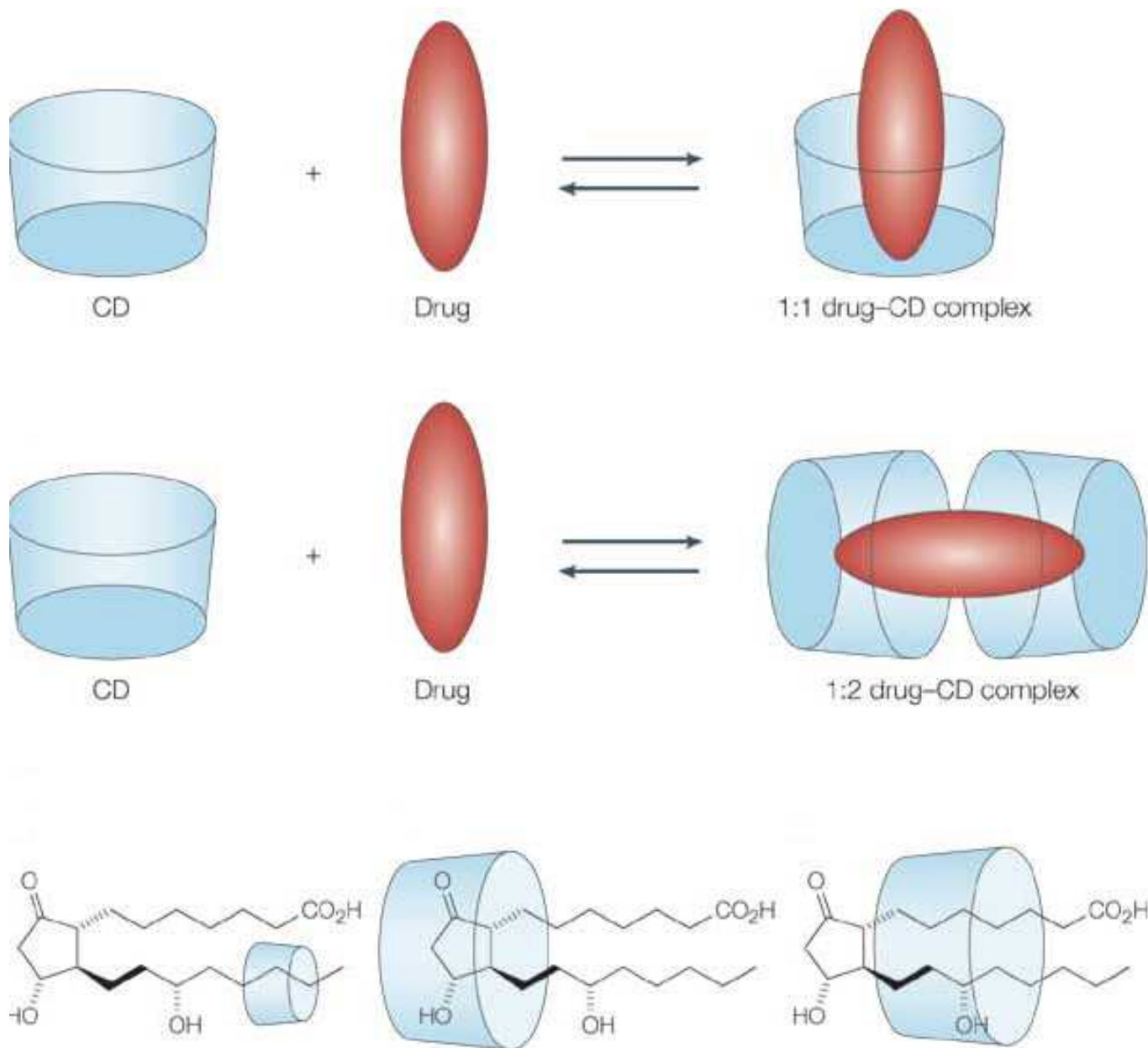
- **Milyen úton** szeretném bevinni a hatóanyagot?

innovatív gyógyszerformák

- **Minőség?**

per os gyógyszereknél megengedőbb követelmények,
parenterális készítményeknél nagyon szigorú
mikrobiológiai előírások, endotoxin, nehézfém,
oldószermaradék limitek

A CD üregében gyakran védett a molekula





1.

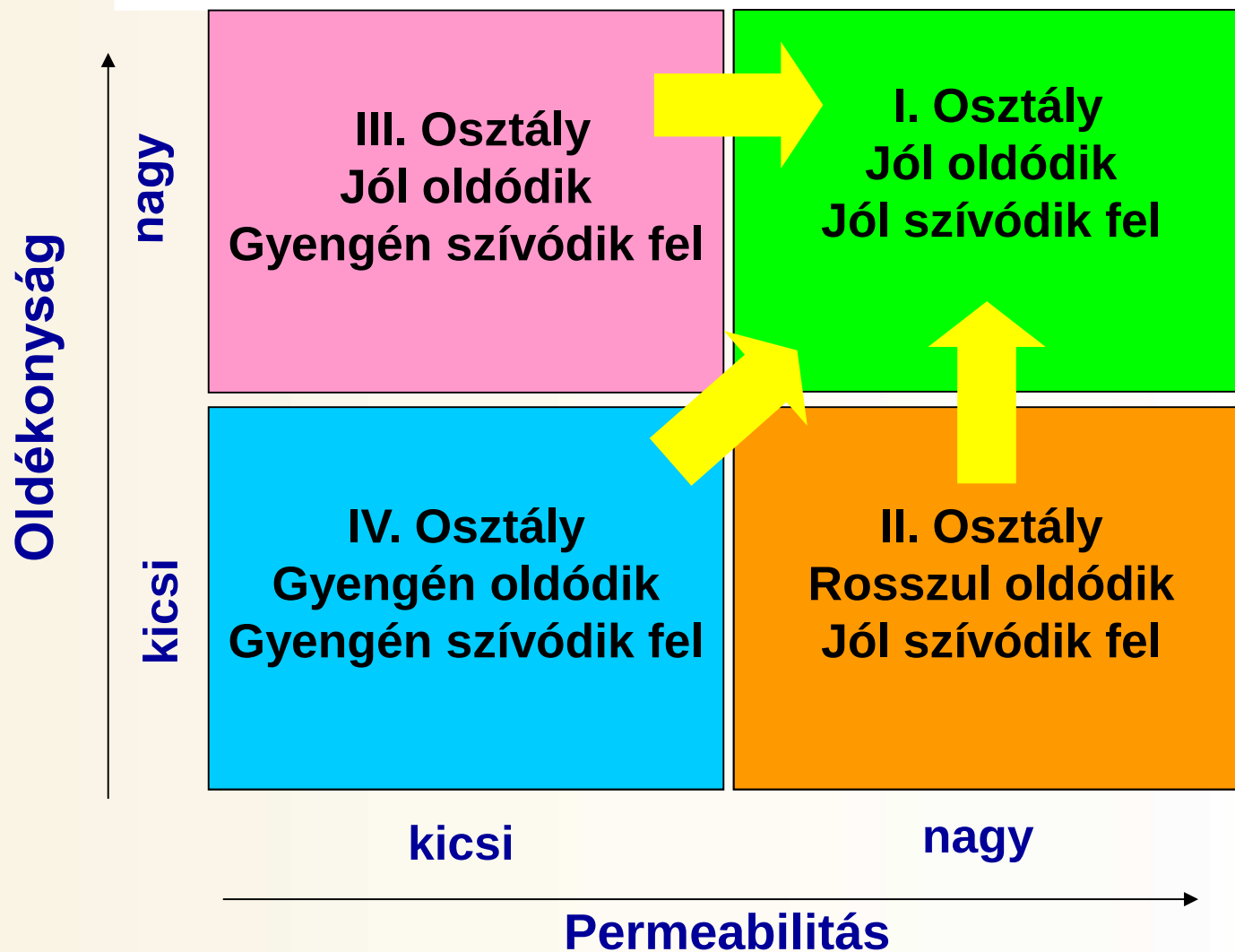


A ciklodextrinekkel növelhető az oldékonyság:

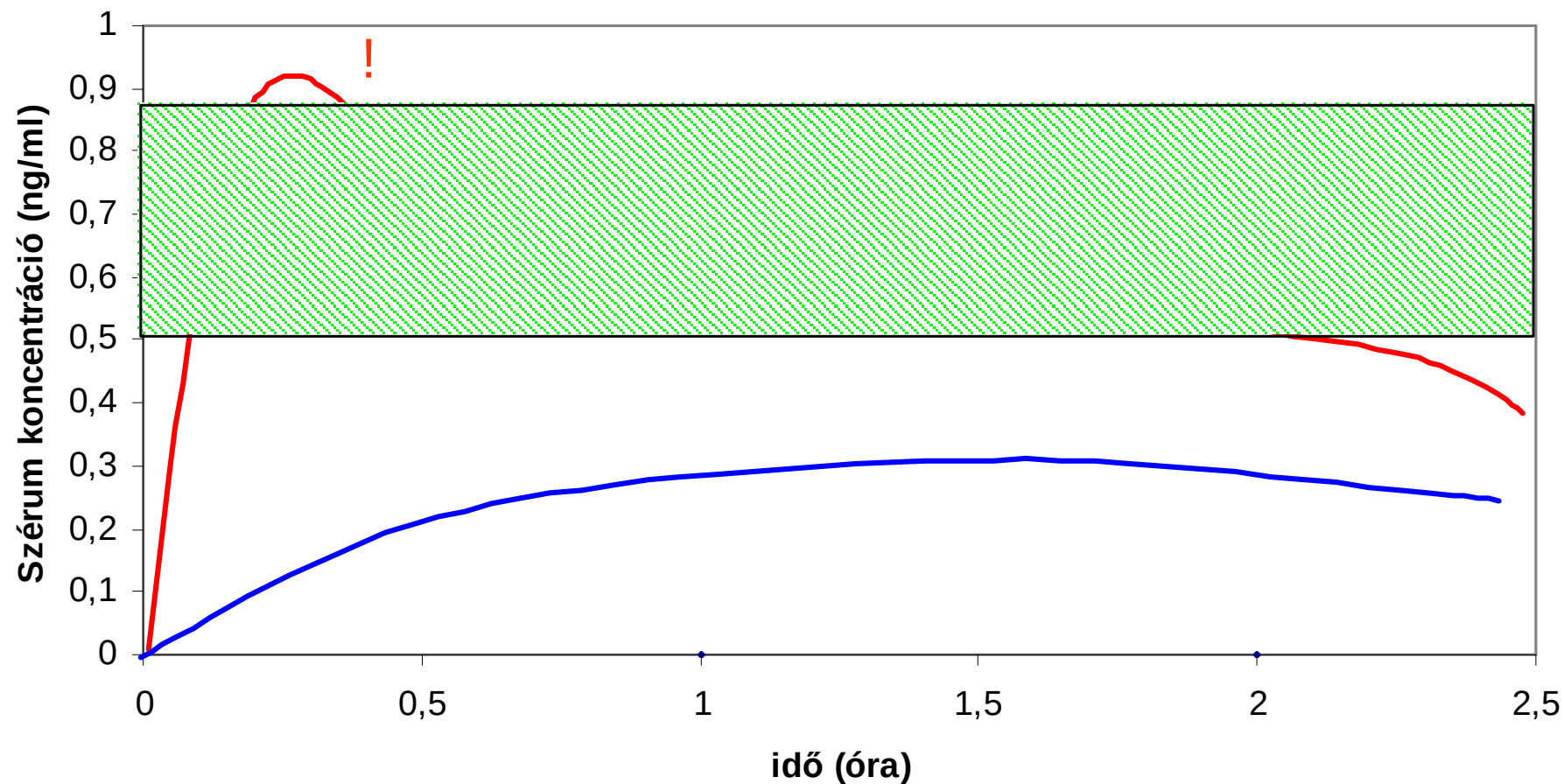
- Biohasznosulás nő!
- Új gyógyszerformák készíthetők



A hatóanyagok átsorolása komplexképzéssel



Vérszintgörbék egy elképzelt orális CD-tartalmú gyógyszer esetén



Piros görbe: CD-vel formulált hatóanyag

Kék görbe: CD nélküli hatóanyag

Zöld sáv: terápiás tartomány

E gyógyszerekben a hatóanyagok nem oldódnak vízben CD nélkül!

Store at controlled room temperature, 15° to 30°C (59° to 86°F).

Rx only NDC 0049-3190-28

1402
MADE IN IRELAND

Vfend® I.V.
(voriconazole)
for injection

200 mg* of voriconazole

200 mg*

Sterile Single Use Vial
For I.V. Infusion Only

Distributed by
Pfizer Roerig
Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017

DOSAGE AND USE
Reconstitute with 19 mL of Water for Injection to give a clear solution containing 10 mg/mL Vfend (extractable volume = 20 mL). **Must be further diluted before use.** For appropriate diluents and storage recommendations, refer to prescribing information.

FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION

*With reconstitution each mL contains 10 mg voriconazole and 160 mg sulfobutyl ether D-cyclodextrin sodium (SBECD).

Manufactured by:
Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Ringaskiddy, Ireland

649069601



Nem csak **humán** gyógyszerekben található CD



Canine Anti-Nausea



2.



A ciklodextrinekkel betegbarát készítmények állíthatók elő:

- Kellemetlen íz, szag elfedhető!
- Új gyógyszerformák készíthetők



Mi a CD szerepe ezekben a készítményekben?



Elfogadható ízű



Gyorsan hat



Tiomerzál mentes,
csökkent irritáció



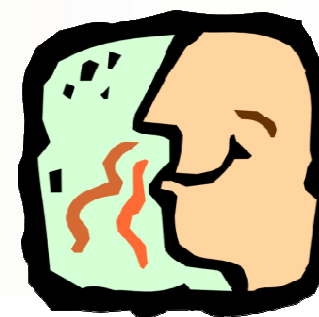
Mi a CD szerepe ezekben a készítményekben?



Ulgut (benexát): nincs keserű íze



Nem keserű



stabil
fokhagyma tabletta



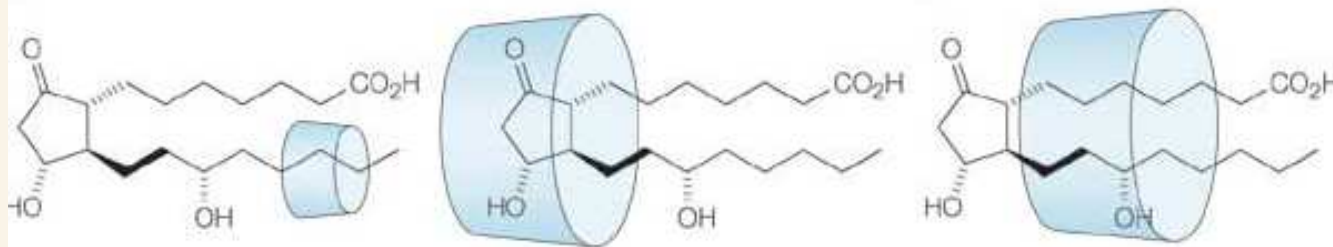
3.



**A ciklodextrinekkel hosszabb ideig eltartható
gyógyszerek állíthatók elő**

Kémiai stabilitás nő ☺:

- Prostaglandin E1

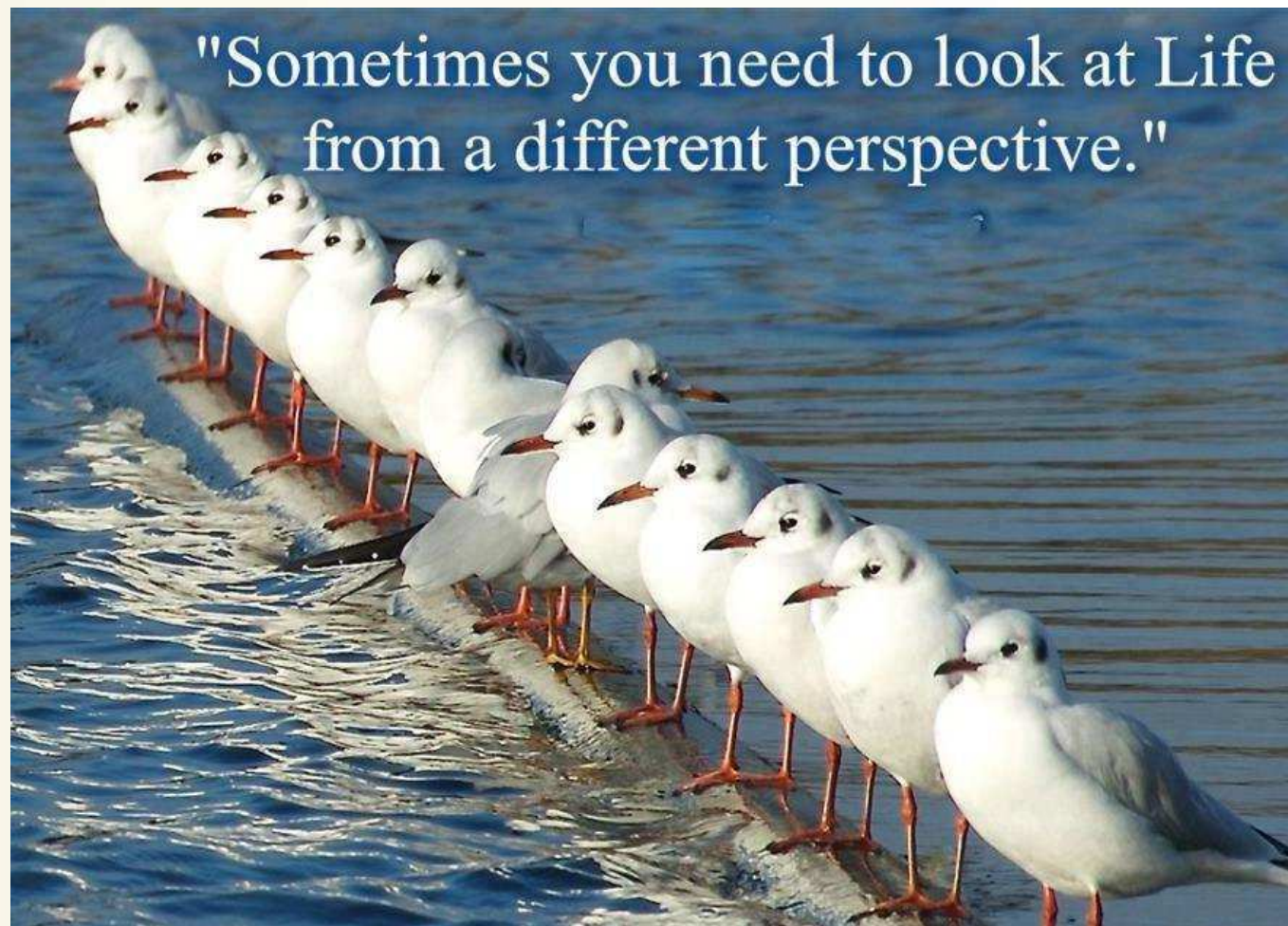


- Doxorubicin (γ -CD), daunorubicin (metil- β -CD)
- Acetilszalicilsav (β -CD)
- O⁶-benzilguanin (SBECD)

Kémiai stabilitás csökken ☹:

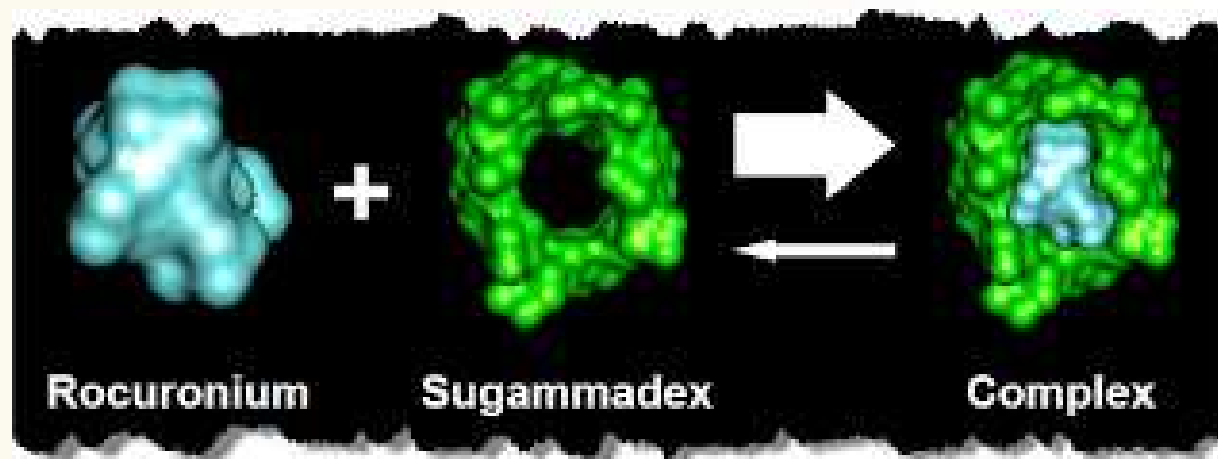
Bizonyos antibiotikumoknál a β -laktám gyűrű hasadását a CD katalizálja!

4.



Paradigmaváltás: a CD önmagában is lehet gyógyszer

Sugammadex: Forradalom az anesztéziában!



Az izomrelaxánst irreverzibilisen köti

Hogyan válasszunk ciklodextrint?

Vegyünk fel *fázisoldékonysági izotermát!*



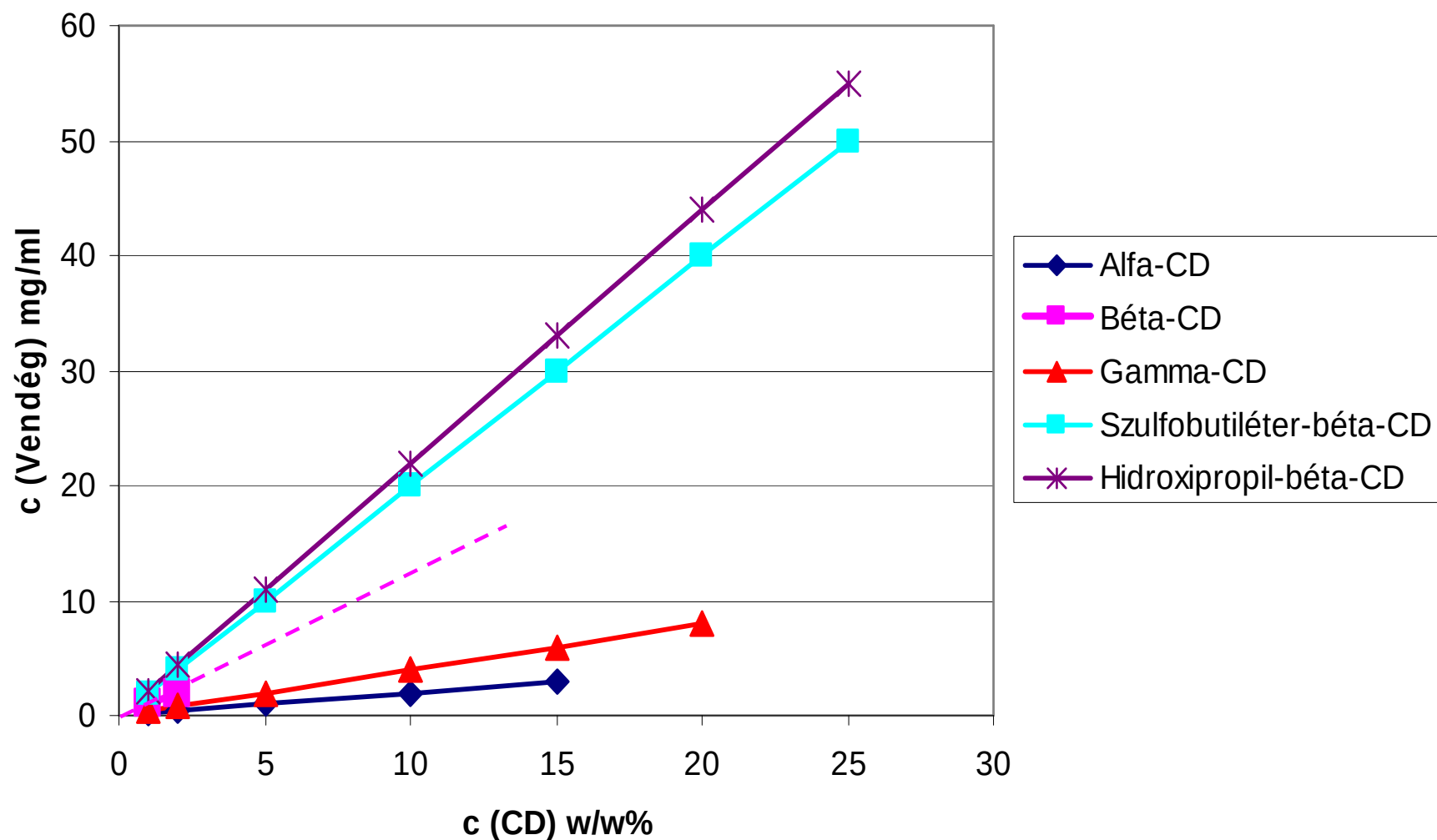
- Készítsünk különböző koncentrációjú vizes CD oldatokat!
- Adjunk hozzá hatóanyagot feleslegben!
- 24 h keverés (25 ° C-on)
- Centrifugálás/szűrés
- Koncentrációmérés (UV, HPLC)

Hogyan válasszunk ciklodextrint?

Vegyünk fel *fázisoldékonysági izotermát!*



Egy elképzelt vendégmolekula fázisoldékonysági izotermái





- Injekciós, infúziós készítménynél szűk a választék:

Szulfobutiléter- β CD, Hidroxipropil- β CD, (alfa-CD)

- Orális gyógyszerkészítményeknél a korai fejlesztés folyamán érdemes CD-t választani, mint segédanyagot.
- Ciklodextrines formulálás nélkül már forgalomba került orális hatóanyagoknál kevés az esély a sikerre: ugyanis **nem bioekvivalensek**.

A javított jellemzőjű készítményeknek rossz a piaci fogadtatása

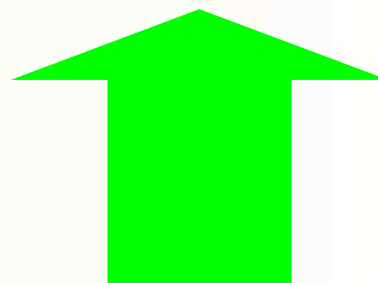
SUPERGENERIKUMOK!

Ilyenkor legyen inkább a gyógyszerforma is új...

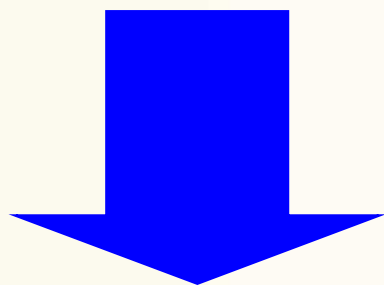
Összefoglalás

A ciklodextrinek növelhetik a hatóanyagok:

- Oldhatóságát,
- Felszívódó mennyiségét,
- Nedvesedését, oldódási sebességét
- Kémiai stabilitását.



A ciklodextrinek jelenlétében csökkenthet a hatóanyagok:



- Irritációja,
- Íze, szaga,
- Mellékhatása