

CYCLOLAB



The Cyclodextrin Company






Ciklodextrinek új szereposztásban: statisztából címszereplő

Puskás István, Sente Lajos

CycloLab Ciklodextrin Kutató-Fejlesztő Kft., Budapest

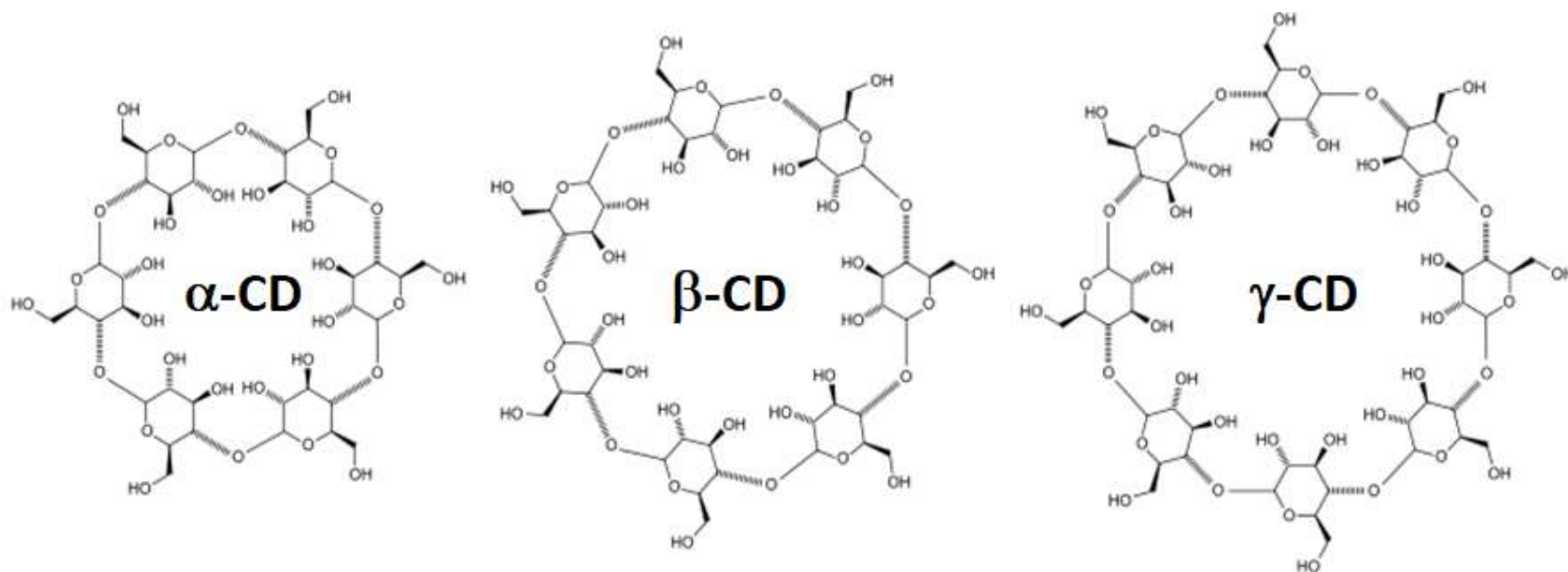
Vázlat

-  A ciklodextrinek (CDk) „tehetséges” molekulák!
-  Ciklodextrinek klasszikus „statiszta szerepben”
(mint excipiensek)
-  Ciklodextrinek, mint farmakonok



A ciklodextrinek szerkezete

Ciklikus glükopiranoz oligoszacharidok



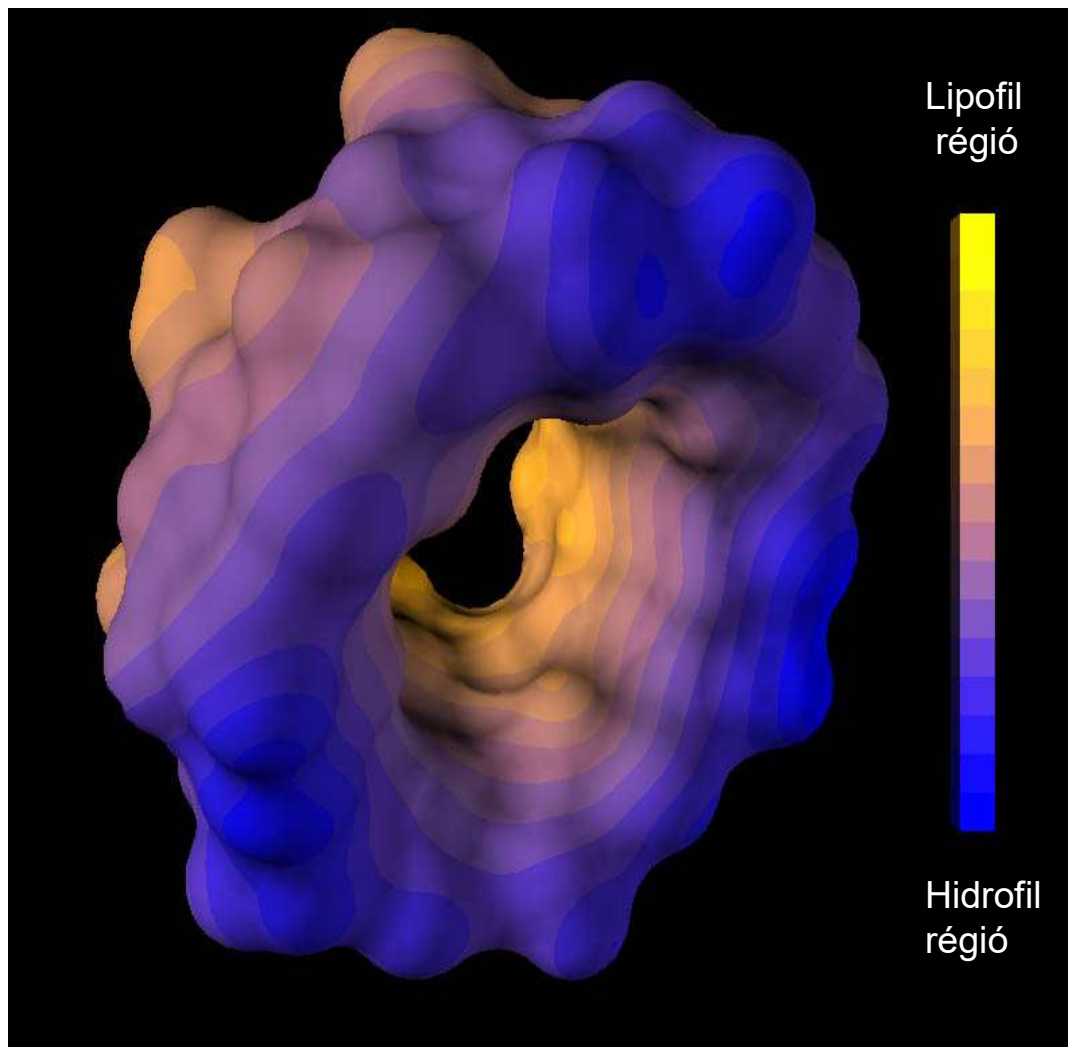
6-8 α -D-glükóz egység (α , β , γ -ciklodextrin)

A ciklodextrinek szerkezete

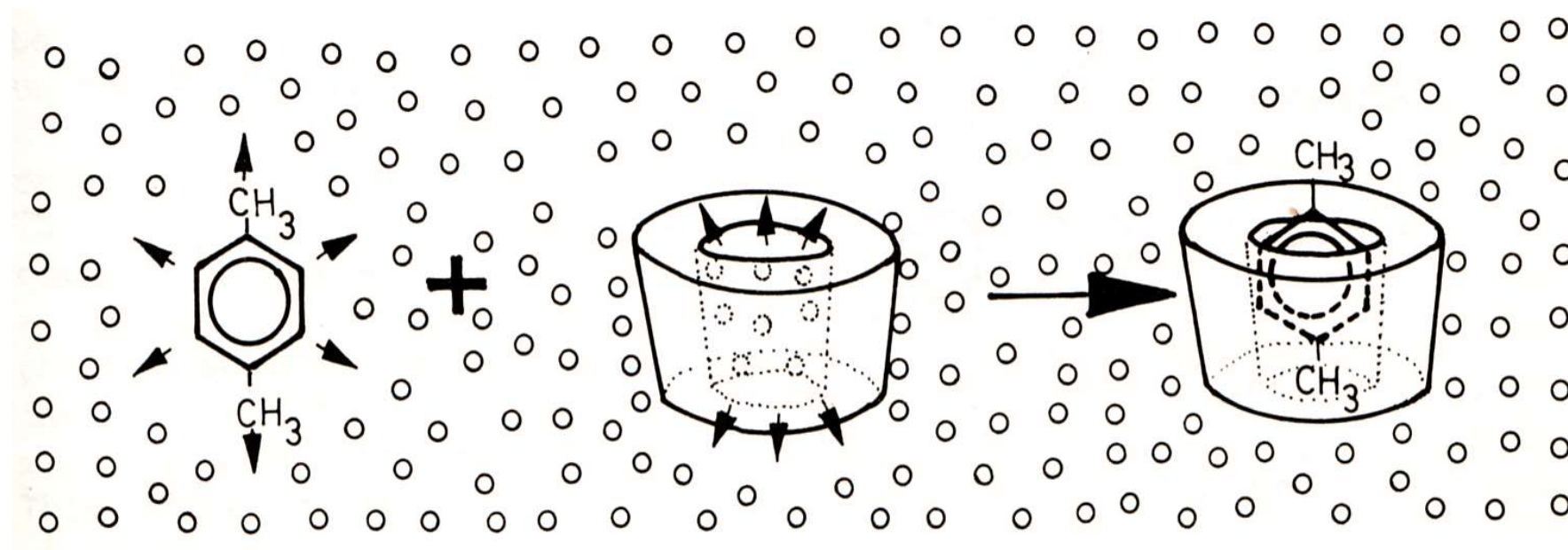
Csonkakúp alak

Zárványkomplex
képződés

Molekuláris
önszerveződés

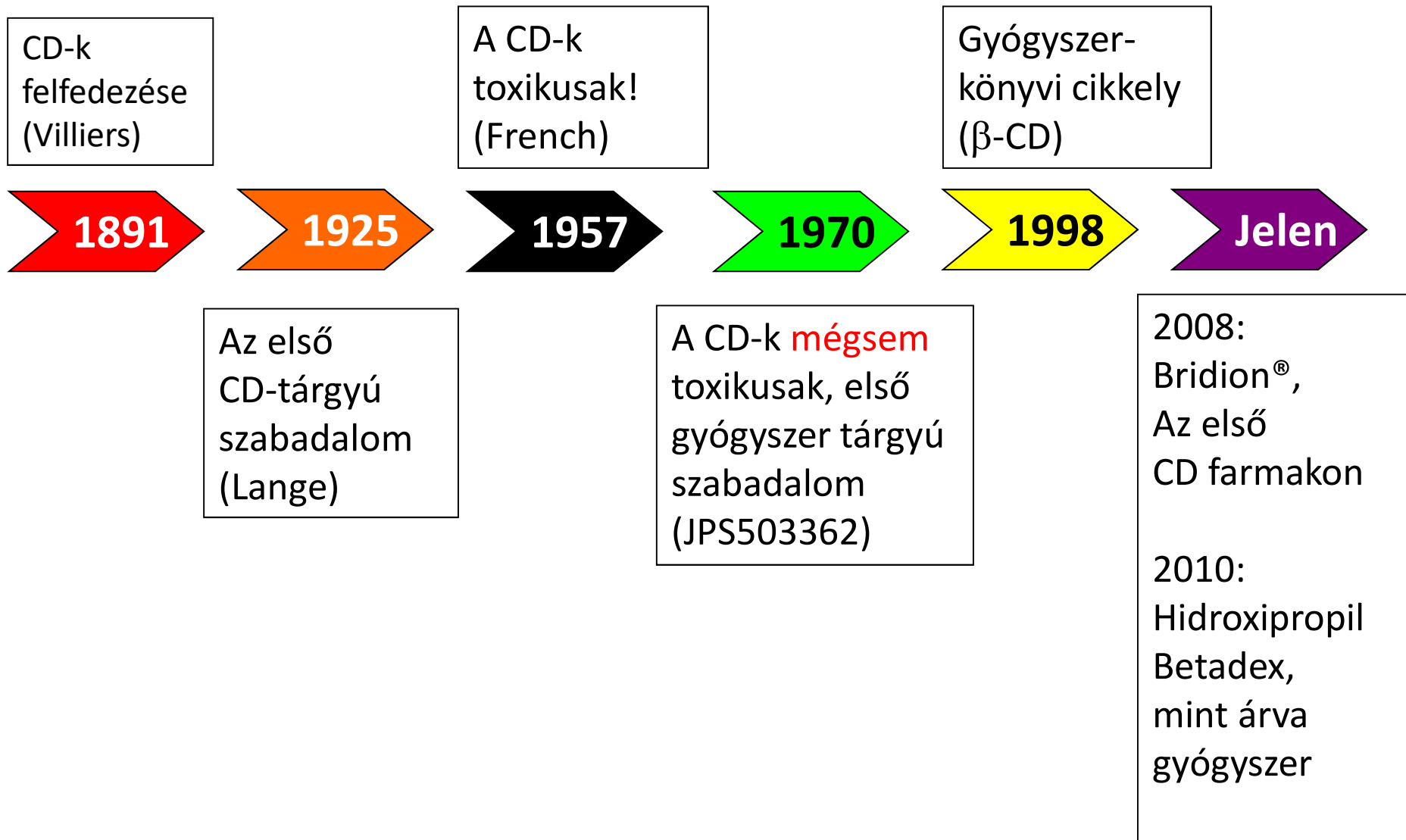


A ciklodextrinek komplexképzése





A ciklodextrinek rögös útja a „címszerepig”





Ciklodextrinek klasszikus
„statiszta szerepben” (mint excipiensek):

Gyógyszerbevétel töltött nanokapszulákkal



A ciklodextrinek, mint sikeres excipiensek

Oldékonyságfokozás (injektálhatóság)



Biohasznosulás növelés



Ízfedés, irritáció csökkenés



Kémiai stabilitás növelés





Ciklodextrin farmakonok:

Mire képesek az üres nanokapszulák?

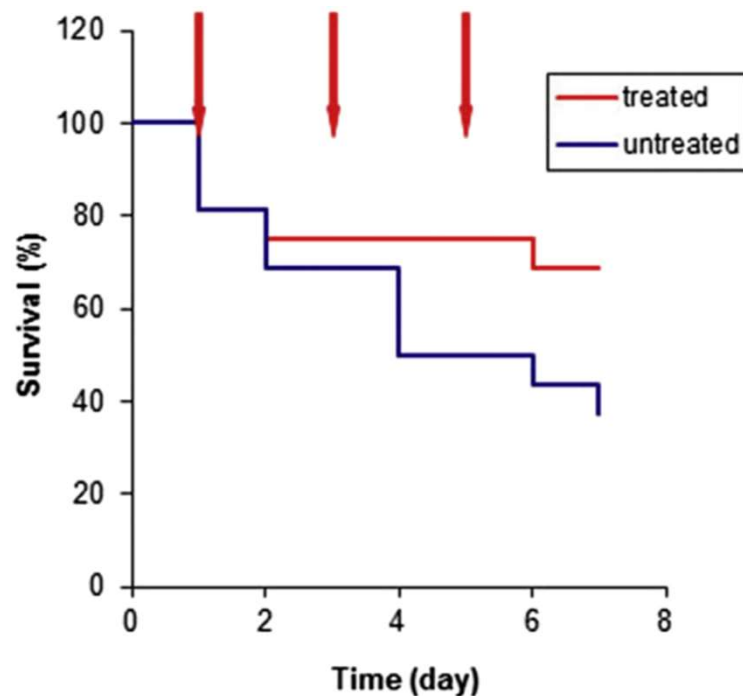


Ötlet: **ciklodextrinek hatóanyagként is alkalmazhatók**,
Baltimore (NIH) 1983.
Detoxikálás ciklodextrinnel!



Josef Pitha úttörő munkát végzett ciklodextrinnel végzett detoxikáció terén:

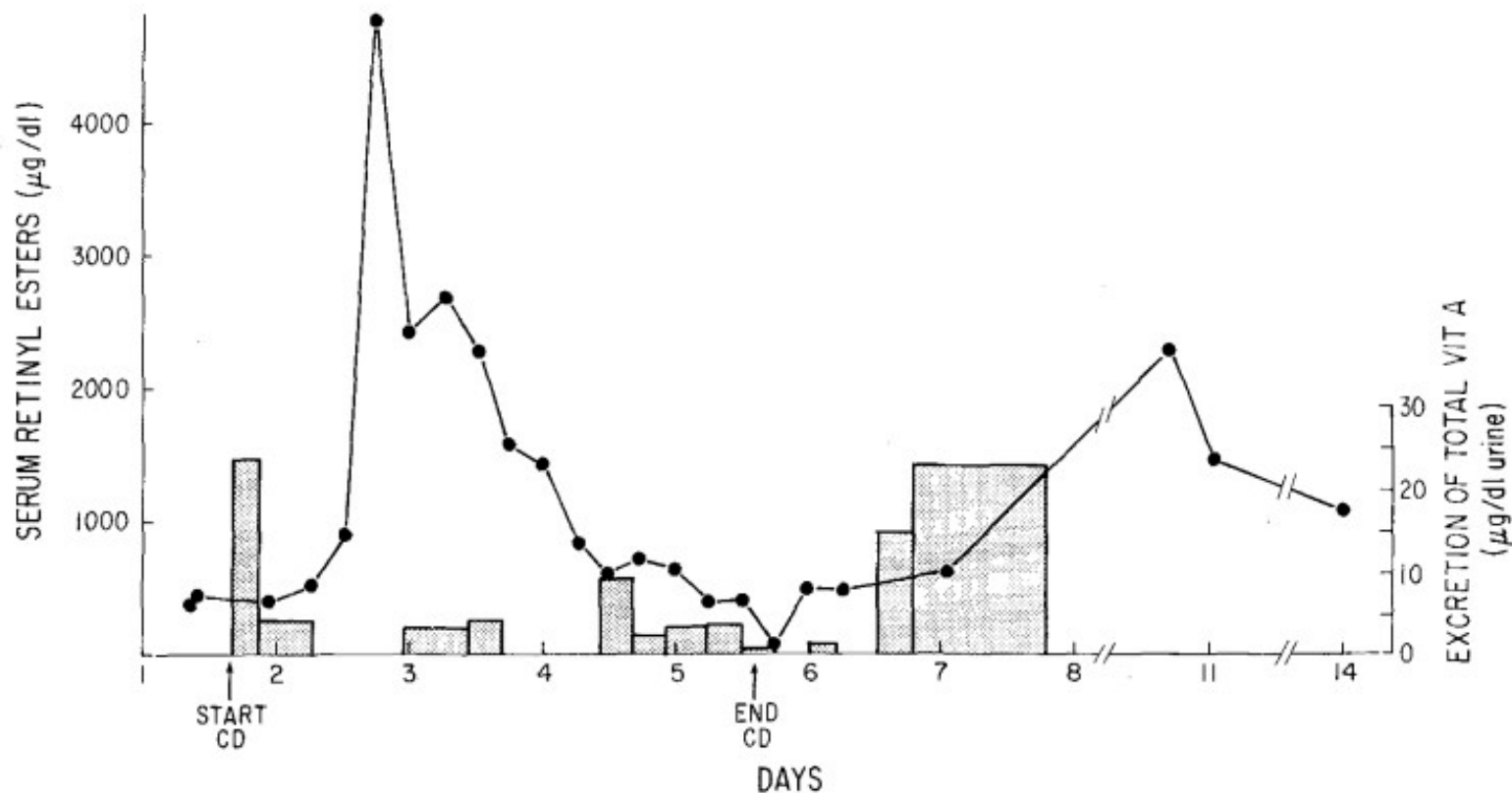
(J. Pitha and L. Szente: *Rescue from hypervitaminosis A or potentiation of retinoid toxicity by different modes of cyclodextrin administration*, *Life Sci.*, 32 (7), 719-23, 1983)



Egerek túlélése (n=12)
retinoid mérgezés esetén

Kezelés: i.p. DIMEB
(480 mg/kg)
1., 3. and 5. napokon
(nyilakkal jelölve)

Első klinikai életmentő beavatkozás hipervitaminózis esetén



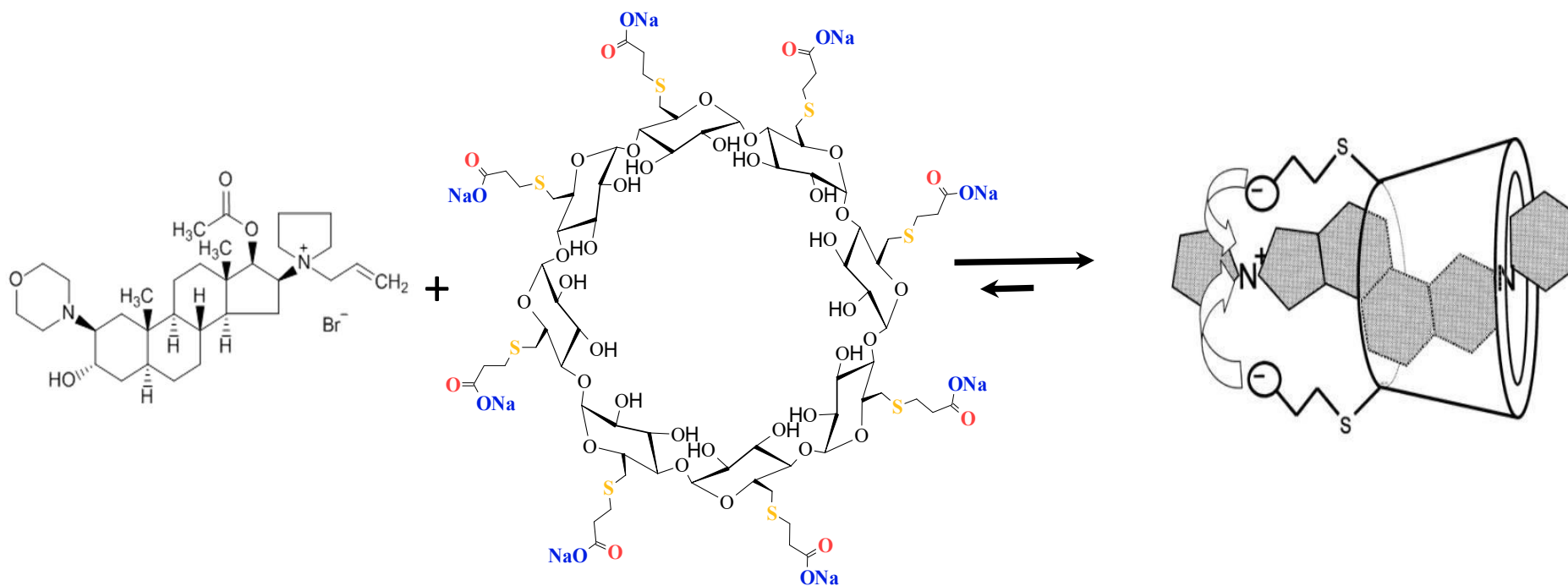
J. Pitha and Carpenter T. Severe hypervitaminosis A in siblings: Evidence of variable tolerance to retinol intake J. of Pediatrics 111 507, 1987.



Az első engedélyezett ciklodextrin farmakon:

Sugammadex / Bridion®

Sugammadex hatásmechanizmusa: mesterséges alternatív rokurónium kötőhely (Bom, A. et al. J. Med. Chem. 2002)



Rokurónium Br
(eltávolítandó)

Sugammadex, irreverzibilis
kötőhely

$K_a = 10.000.000 \text{ M}^{-1}$
komplex
(extrém magas!)



Az első árva gyógyszer ciklodextrin farmakon:

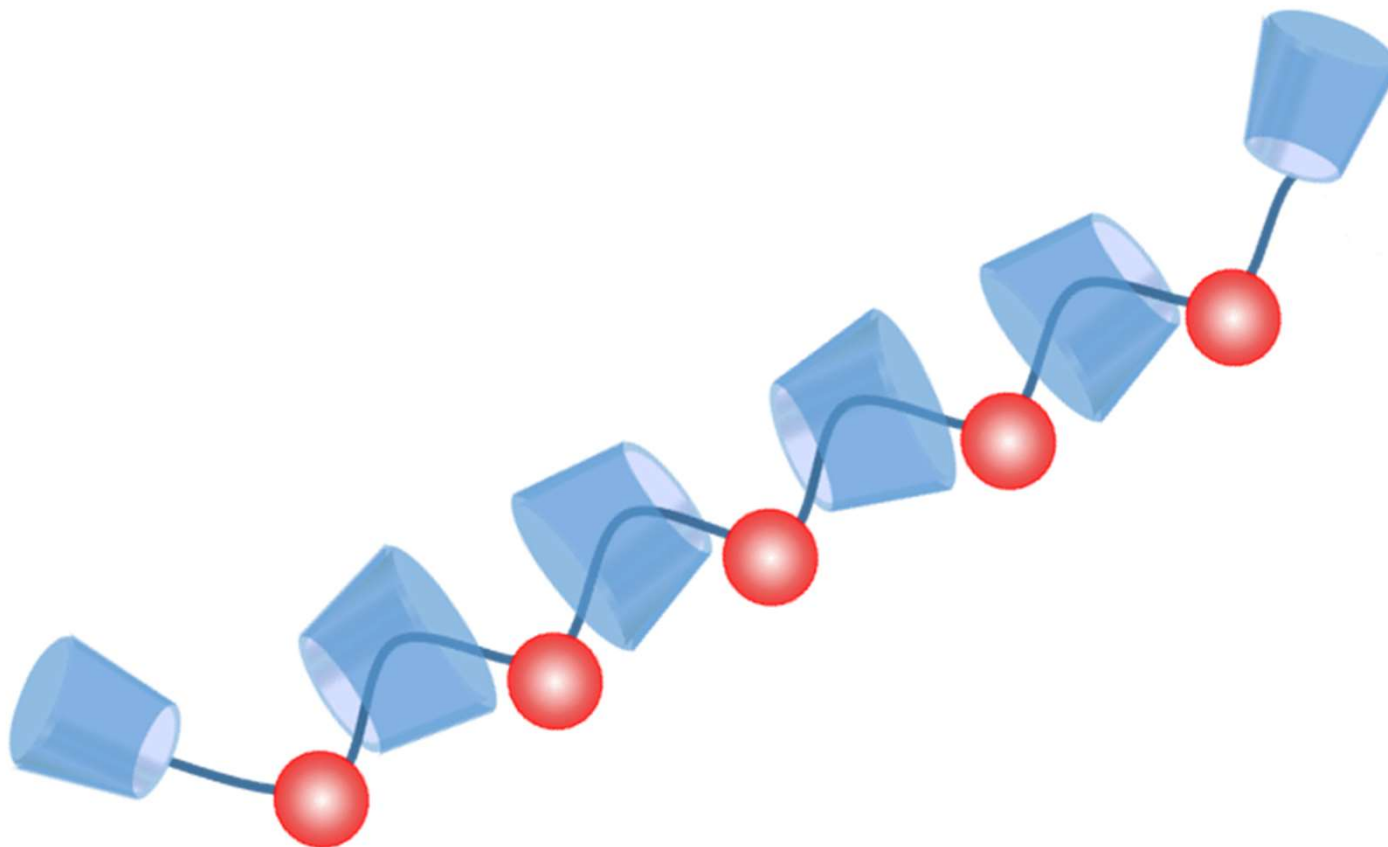
Hidroxiopropil betadex



Az első árva gyógyszer ciklodextrin farmakon: Hidroxiipropil betadex

- „Orphan Drug” státusz: EMA/FDA
- Terápiás eszköz a ritka, gyógyíthatatlan lipidtárolási diszfunkció (Nieman-Pick C–betegség) kezelésében
- A genetikai hiba miatt hiányzó koleszterin- és gangliozid-szállító fehérjék szerepének pótlása
- Jelenleg a világon 14 páciens kezelése folyik, néhányukat már több mint 5 éve tartják életben ezzel a lipid-ciklodextrin komplexképzésen alapuló módszerrel.

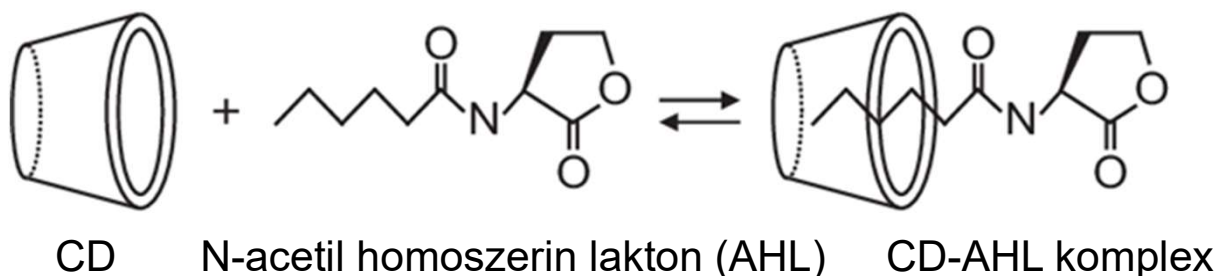
Új polirotaxán Niemann Pick C betegség kezelésére



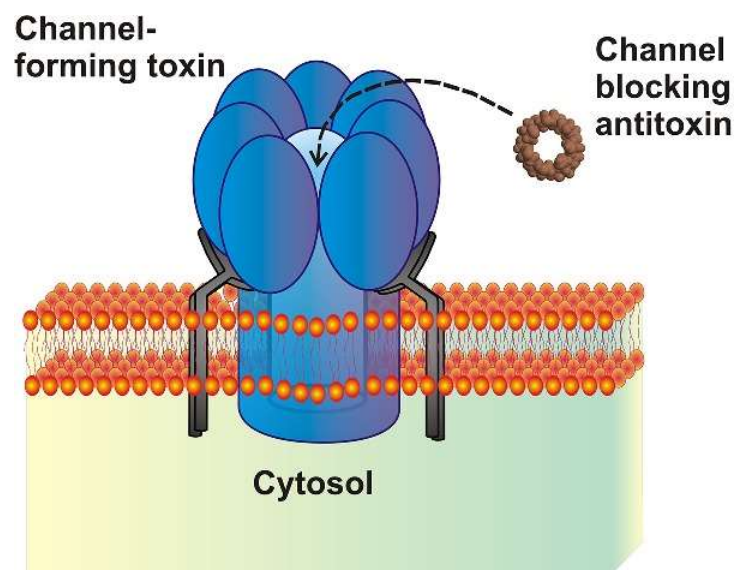
Egele et al.: Mater. Chem. B, 2019, 7, 528–537.

Lehetséges új szerepek

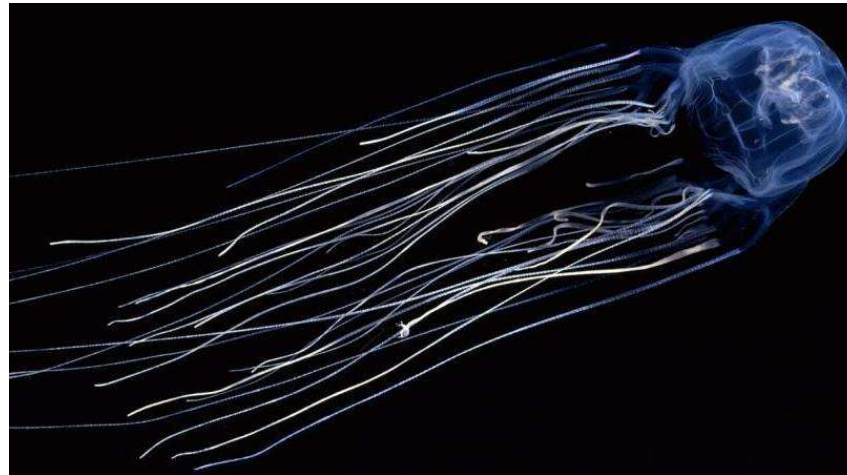
- Bakteriális kommunikáció gátlása (Ikeda, J Biosci Bioeng, 2013)



- Baktérium toxinok inaktiválása (Karginov, PNAS, 2005)



Metil- és hidroxipropil CD hatásosnak bizonyult a talán legveszélyesebb mérgű állat toxinja ellen



Az önszerveződő struktúrába rendeződő koleszterin jelenléte kulcsfontosságú a toxikus hatás kifejeződéséhez

(Man-Tat Lau, Nature Communications, 2019)



Lehetséges új szerepek

- **Alzheimer-kór**
(HPBCD, Yao, J Exp Med., 2015)
- **Érelmeszesedés**
(HPBCD, Sci Transl Med., Zimmer, 2016)
- **Nem-alkoholos zsírmáj**
(HPBCD, Int J Mol Sci., Walenbergh 2015)
- **Stargardt-féle sárgafolt disztrófia**
(HPBCD, Nociari, PNAS, 2014)



Lehetséges új szerepek

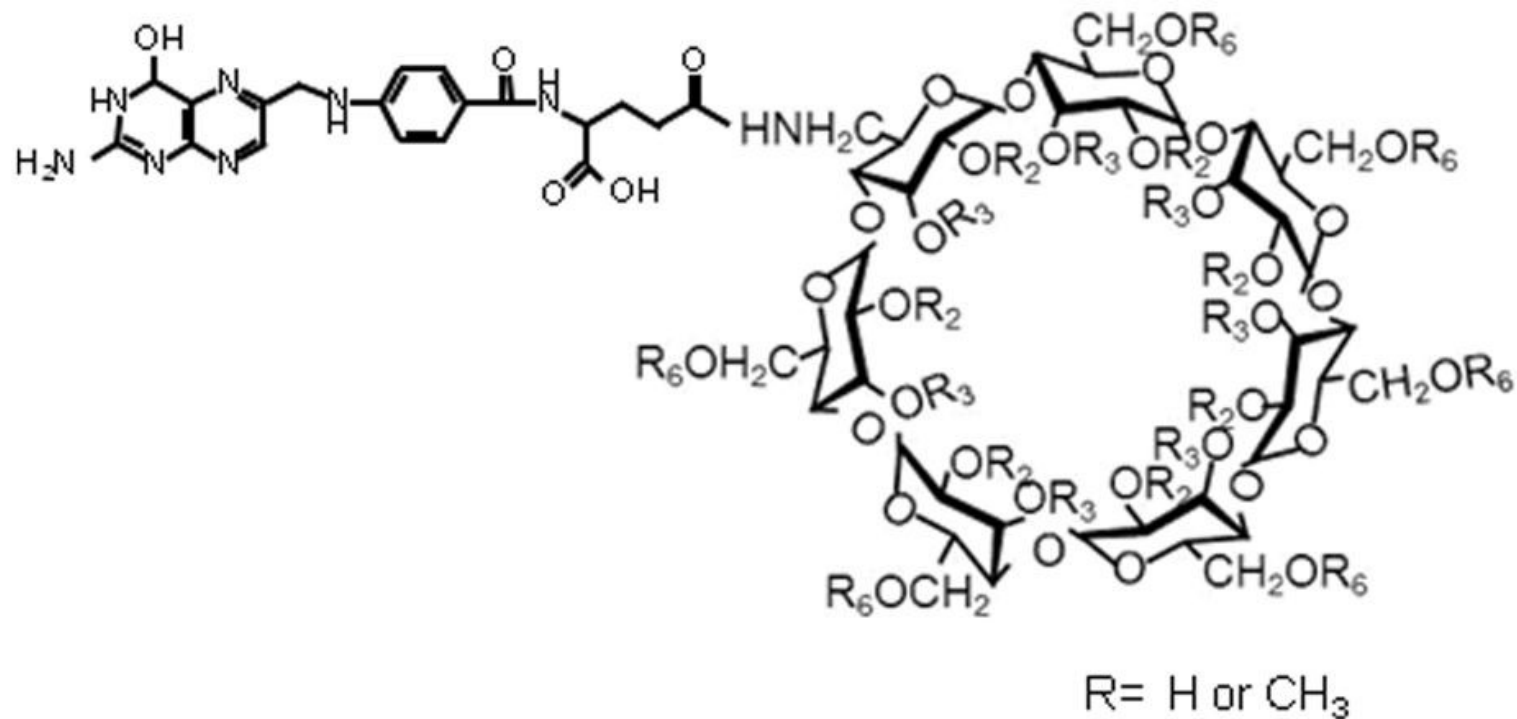
- **Diabéteszes vesekárosodás**
(HPBCD, Merscher-Gomez S, Diabetes, 2013)
- **Fokális szegmentális glomerulosclerosis,**
A vese érgomolyagjainak gócos hegesedése
(HPBCD, Mitrofanova, Kern Lipid Conference, 2015)
- **Alport-szindróma (öröklött vesegyulladás)**
(HPBCD, Morales, American Society of Nephrology
Kidney Week, 2015)



Lehetséges új szerepek

- **Fájdalomcsillapítás**
(metil-CD, Reine-Solange Sauer, Anesthesia & Analgesia 2016)
 - kölcsönhatás membránok „lipid tutajaival”
 - lehetséges COX-I és COX-II gátlás
 - Lehetséges kölcsönhatás gyulladáisos mediátorokkal
- **Időskori makuladegeneráció kezelése**
(Novartis - US 8158609)
- **<<Öregedési folyamatok gátlása>>**
(Sens - WO 2016168772)

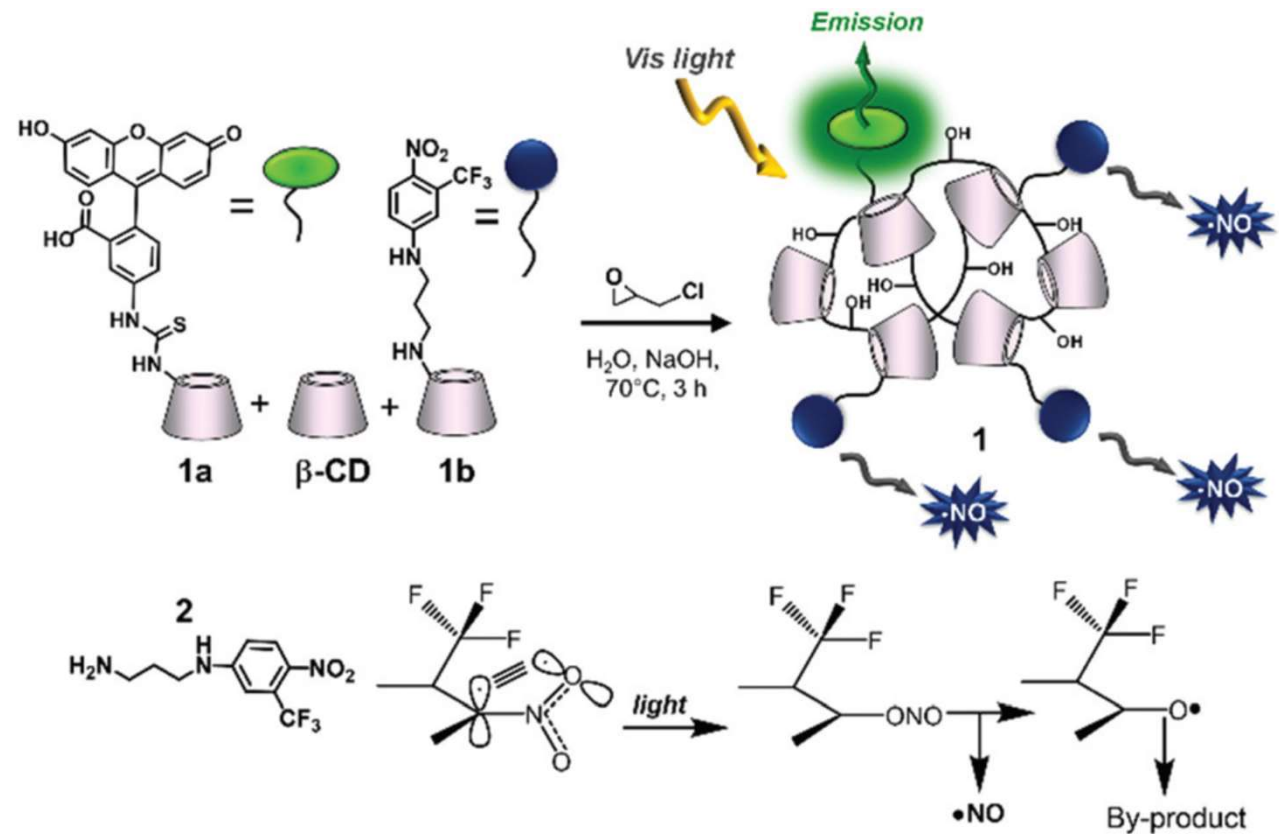
Tumorellenes folsav-ciklodextrin konjugátum



Onodera et al. Scientific Reports, 3, 1104 (2013)

„Metil-CD-ke – koleszterin-kivonó hatásuk miatt - gyakran használnak sejtmembránok lipid tutajainak destabilizálására. Tumoros sejtek esetében ilyen beavatkozás sejthalálhoz vezethet.”

A ciklodextrines „tüzes kerék”



Milo Malanga et al.: A phototherapeutic fluorescent β -cyclodextrin branched polymer delivering nitric oxide
Biomater. Sci., 7, 2272 (2019)



Összefoglalás

- A ciklodextrinek széles körben kiaknázható gyógyszerhordozó sajátsága komplexképző sajátságukon alapul
- E komplexképző hatás az élő szervezet endogén molekuláival való kölcsönhatásban is megnyilvánulhat
- Elsősorban a ciklodextrin szerkezetének finomhangolásával és/vagy a dózis és a beviteli mód alkalmas megválasztásával akár önálló terápiás hatás is elérhető