



The Cyclodextrin Company



Gyógyszer-hatóanyagok komplexxképzése: lehetőségek és korlátok

Puskás István

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

Bevezetés



Napjainkban >100 különféle gyógyszer van forgalomban, amely ciklodextrint tartalmaz.

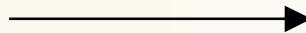


Elsősorban segédanyagként van jelen.



Létezik egy ciklodextrin-származék, amely önmagában gyógyszer!

Hogyan lesz a hatóanyagból gyógyszer?



Ha rossz a felszívódása?



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

Ha rossz az íze, irritál?



Ha nem lehet tablettázni?



Hogyan lesz a
hatóanyagból gyógyszer?



Megfelelően kiválasztott segédanyagokkal!

Miért tegyem bele?

Melyiket válasszam?

Mennyit tegyünk 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 gyógyszer technológus töprengései.....

- Mennyit tegyünk bele?

lehető legkevesebbet, ne terheljük a szervezetet!

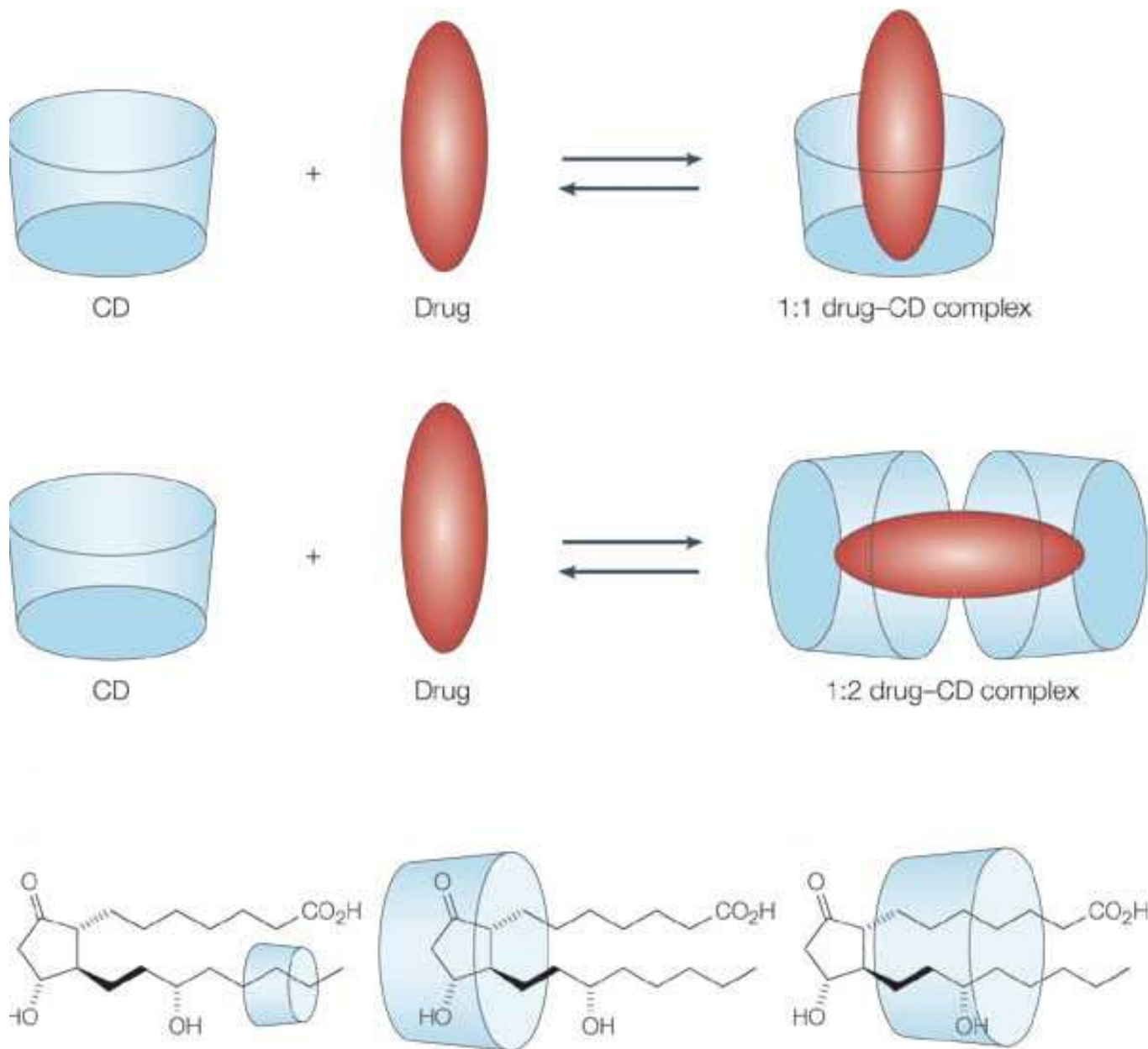
- Milyen úton szeretném bevinni a hatóanyagot?

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.

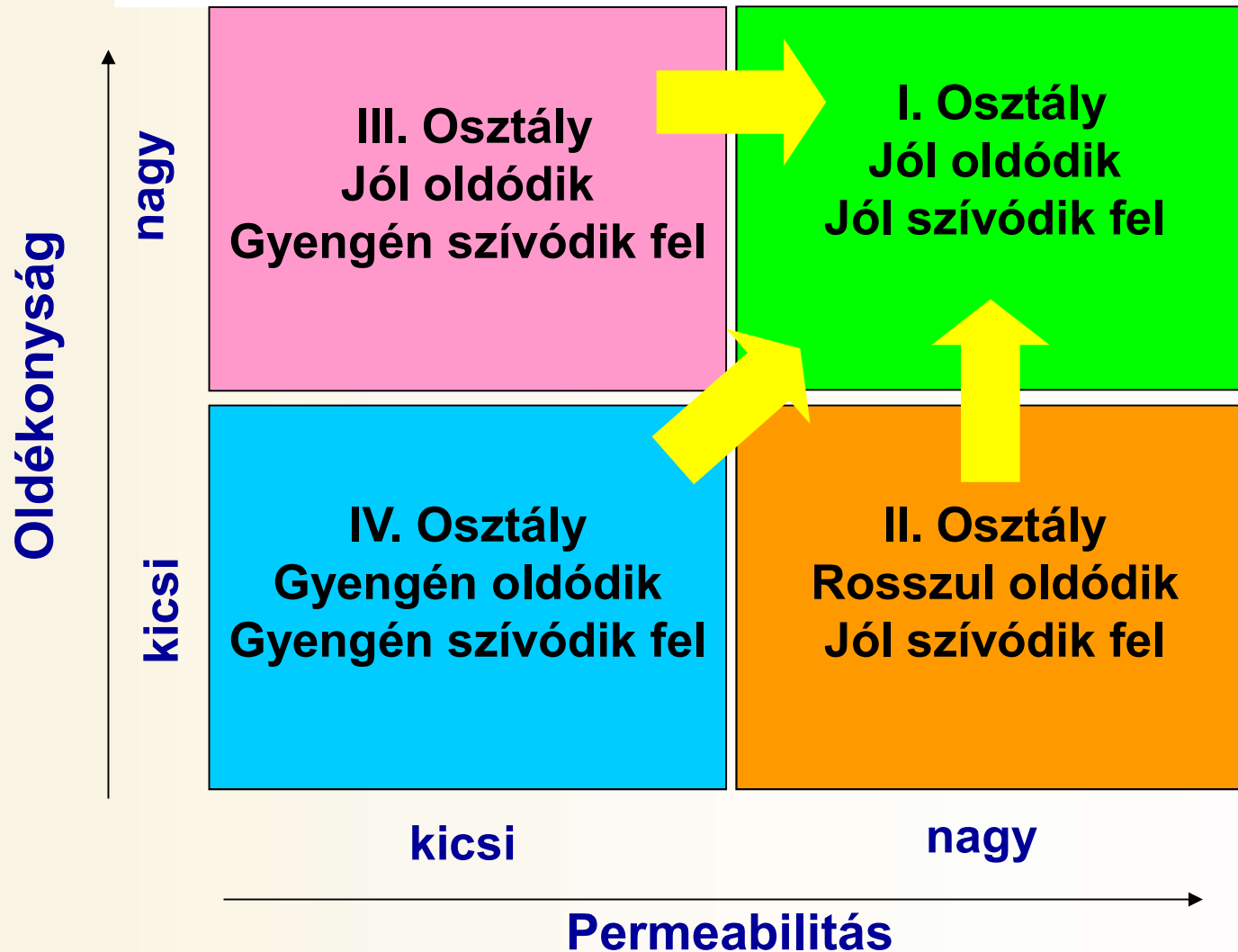


A ciklodextrinekkel növelhető az oldékonyság:

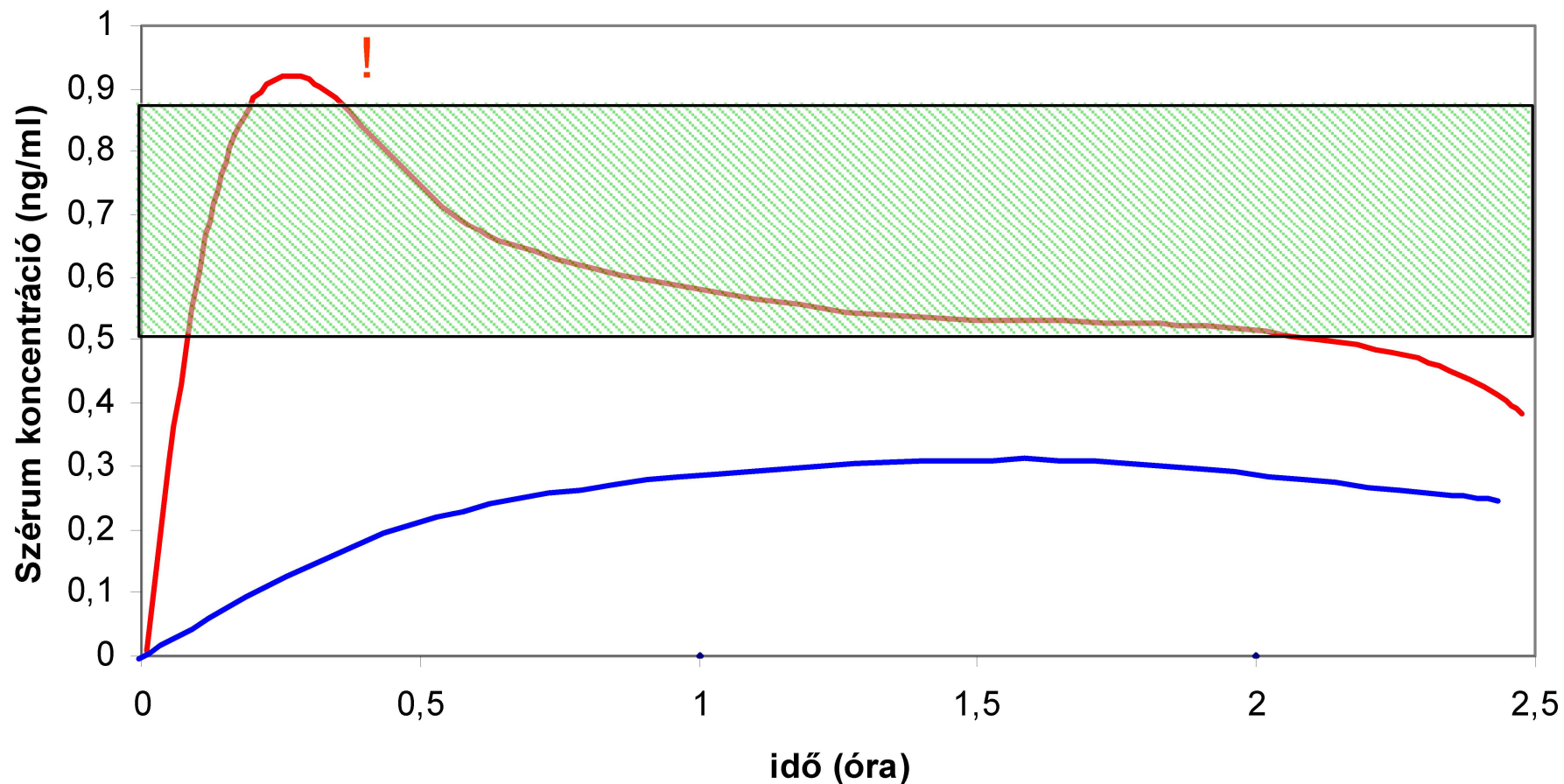
- Biohasznosulás nő!
- Új gyógyszerformák készíthetők



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 β-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



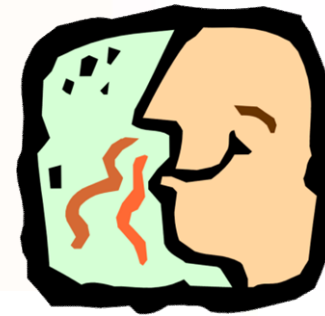
Mi a CD szerepe ezekben a készítményekben?



Ulgut (benexát): nincs keserű íze



Nem keserű



stabil fokhagyma tablettá



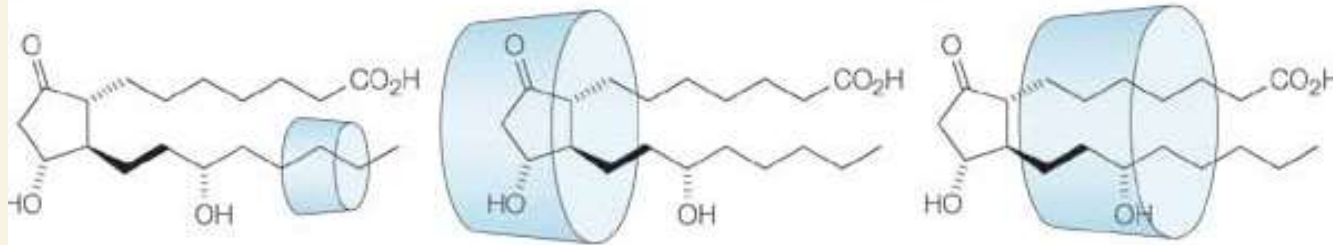
3.



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

Kémiai stabilitás nő ☺:

- Prostaglandin E1



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

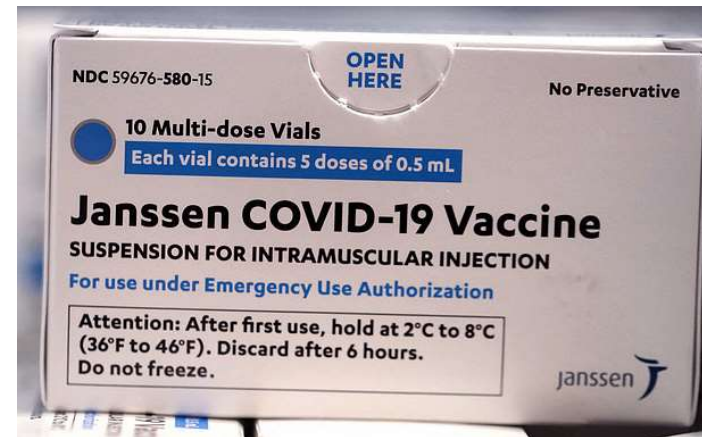
Kémiai stabilitás csökken ☹:

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

Hidroxipropil betadex (HP β CD) J&J COVID-19 vakcinában

Janssen: monovalens Covid-19 vakcina: recombináns, adenovírus (Ad26) vektor severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) túskefehérje kóddal.

Ok: HPBCD krioprotektív hatás, kolloidstabilitás növekedés, adszorpció gátlás



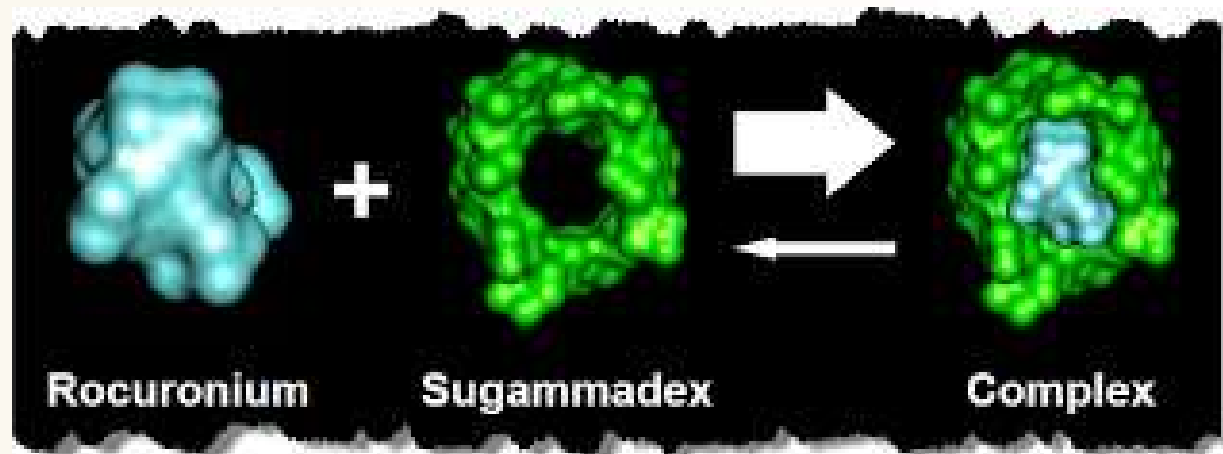
4.



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)

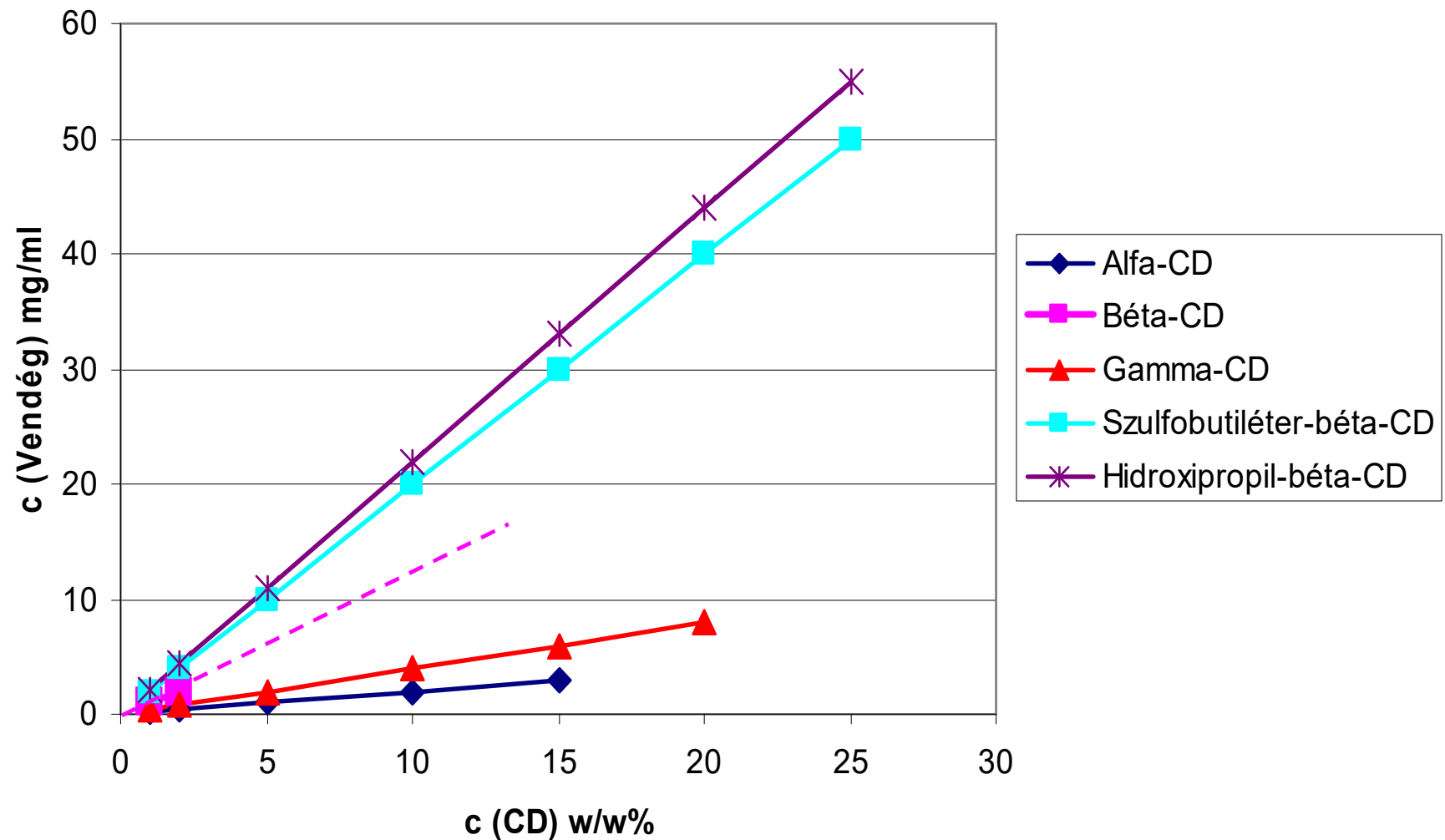


Hogyan válasszunk ciklodextrint?

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

SZUPERGENERIKUMOK!

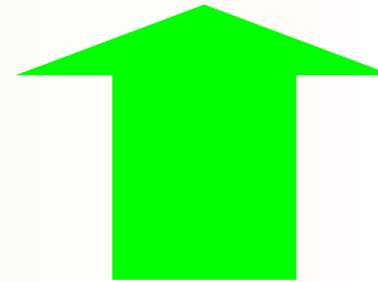
Ilyenkor legyen inkább a gyógyszerforma is új...



Összefoglalás

A ciklodextrinek növelhetik a hatóanyagok:

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



A ciklodextrinek jelenlétében csökkenthet a hatóanyagok:

- Irritációja,
- Íze, szaga,
- Mellékhatása

