

GETTING THE BEST OUT OF CYCLODEXTRINS

Ciklodextrinek a szemészetben
Fülöp Zoltán

2022. október 10.



Bevezető

Ki vagyok és miről lesz szó

Tanulmányok:

- 2011 Vegyészmérnök, BME, Budapest
- 2014 Pharmaceutical Sciences PhD, Háskóli Íslands, Reykjavík
Témavezető: Thorsteinn Loftsson

Munkák:

- 2014-2015 Posztdoktori kutatás, Háskóli Íslands, Reykjavík
- 2015-2018 Formulation Scientist, Oculis, Reykjavík
- 2018- Senior Formulation Scientist, Cyclolab, Budapest

Ciklodextrines tapasztalat 2011 óta



Ciklodextrines áttekintő – Mire lehetnek jók a szemészetben

- Oldhatóság növelés
- Kémiai stabilitás növelés
- Permeáció növelés (Biohasznosulás nő)
- Irritációt csökkentik

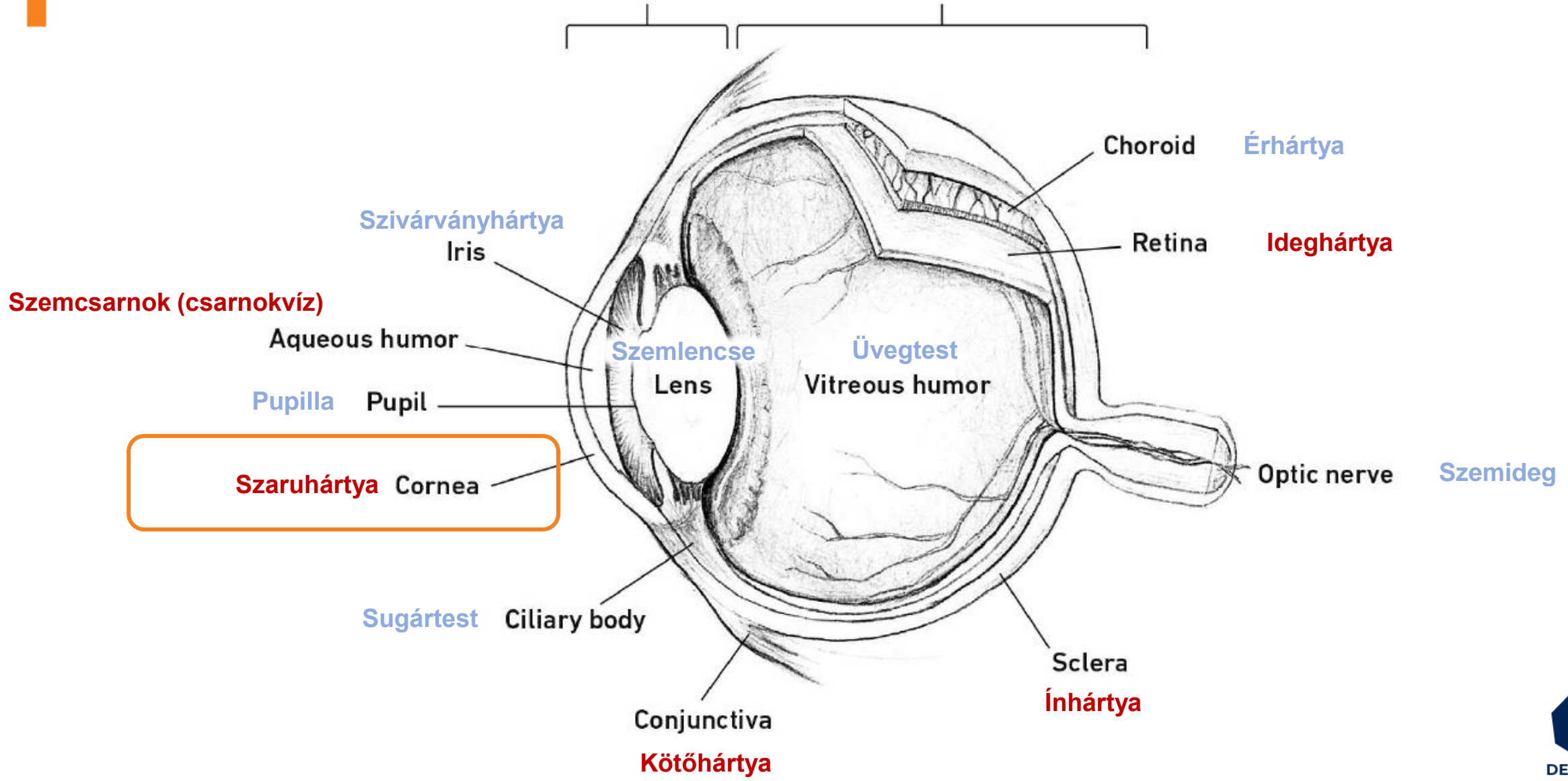
Szemészeti alkalmazásra engedélyezett ciklodextrinek:

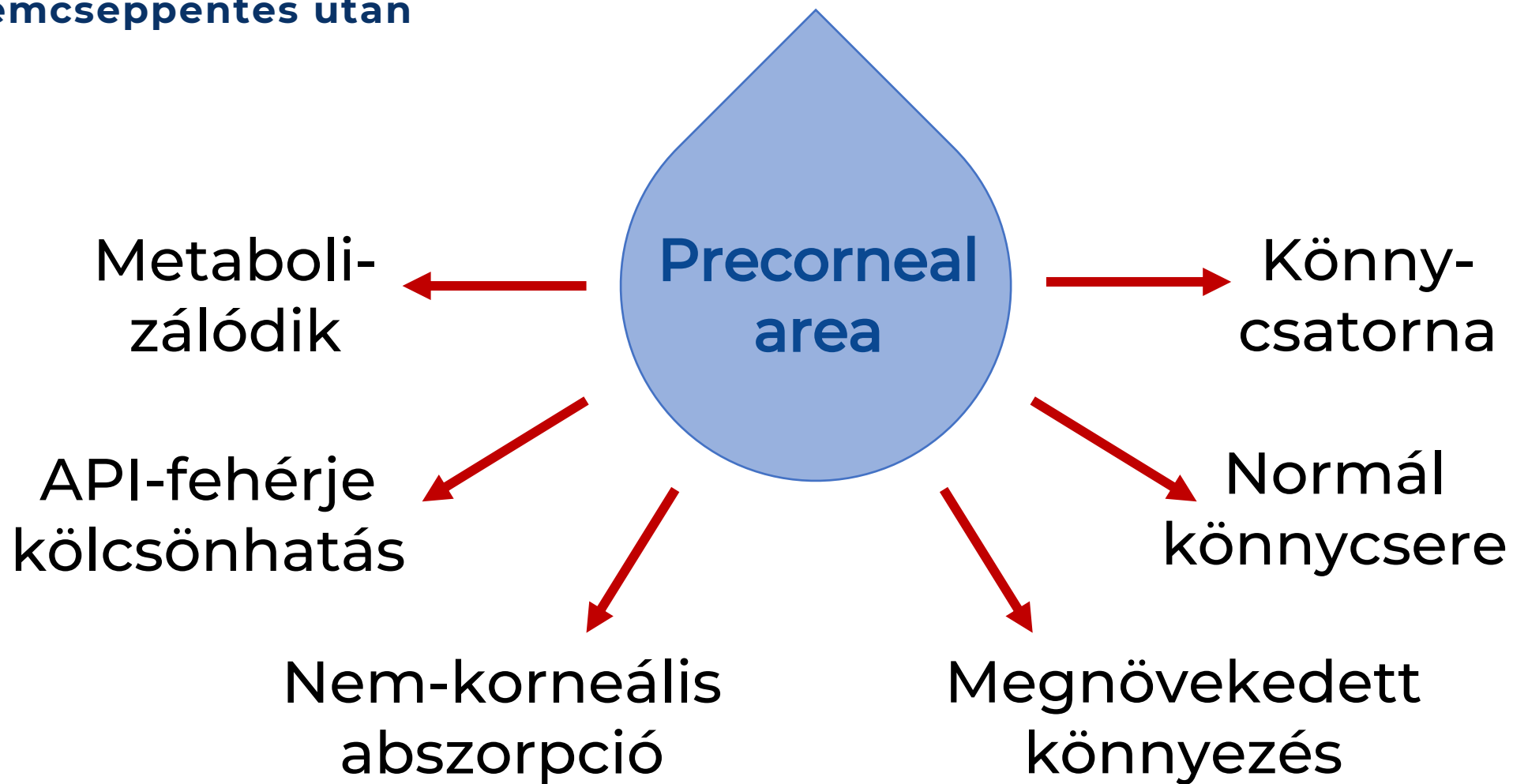
- $(\alpha\text{-CD})$
- $\beta\text{-CD}$
- $(\gamma\text{-CD})$
- HP- $\beta\text{-CD}$
- HP- $\gamma\text{-CD}$
- RAMEB
- (SBE- $\beta\text{-CD}$)



A szem

Elülső pólus Anterior segment Posterior segment Hátulsó pólus



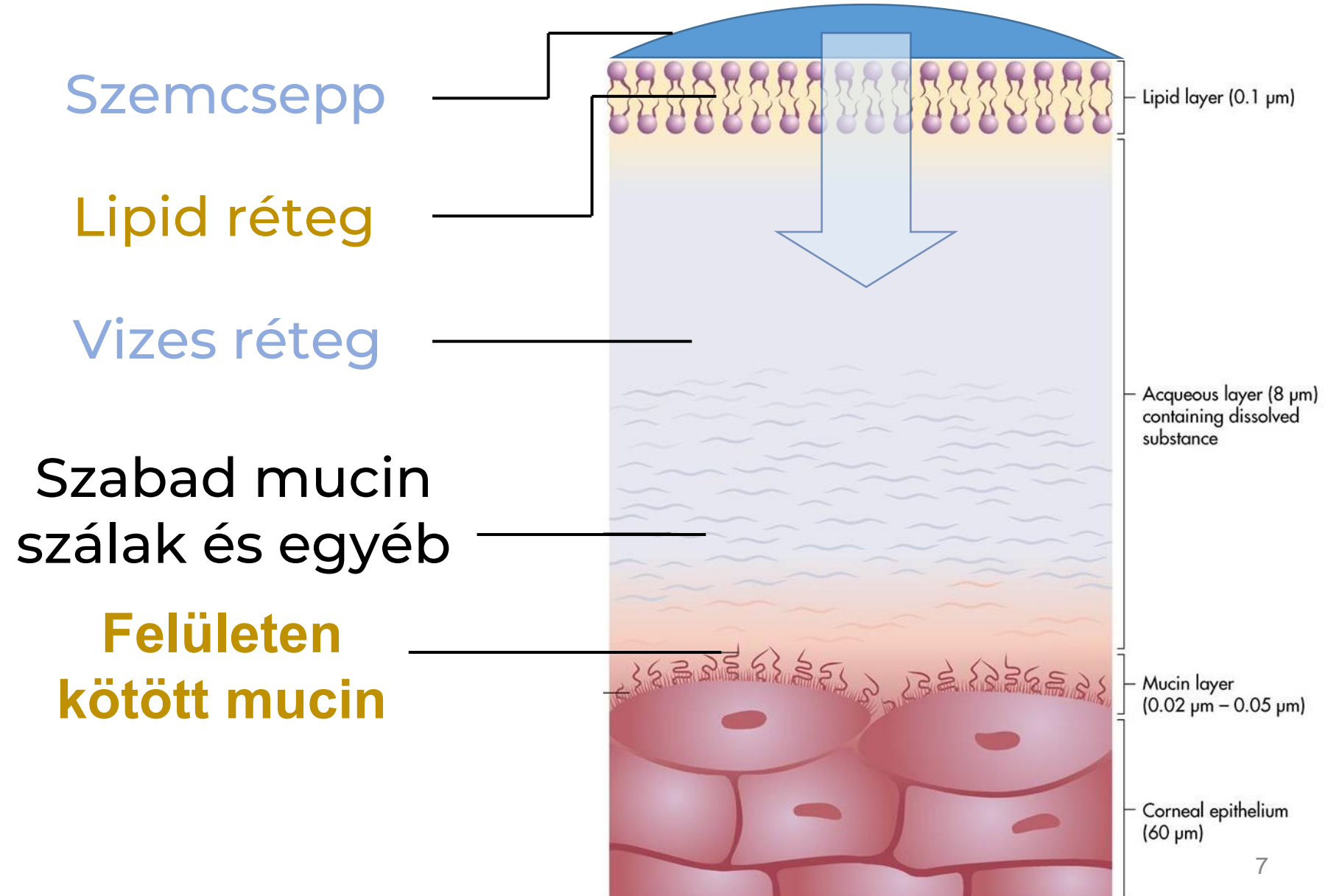


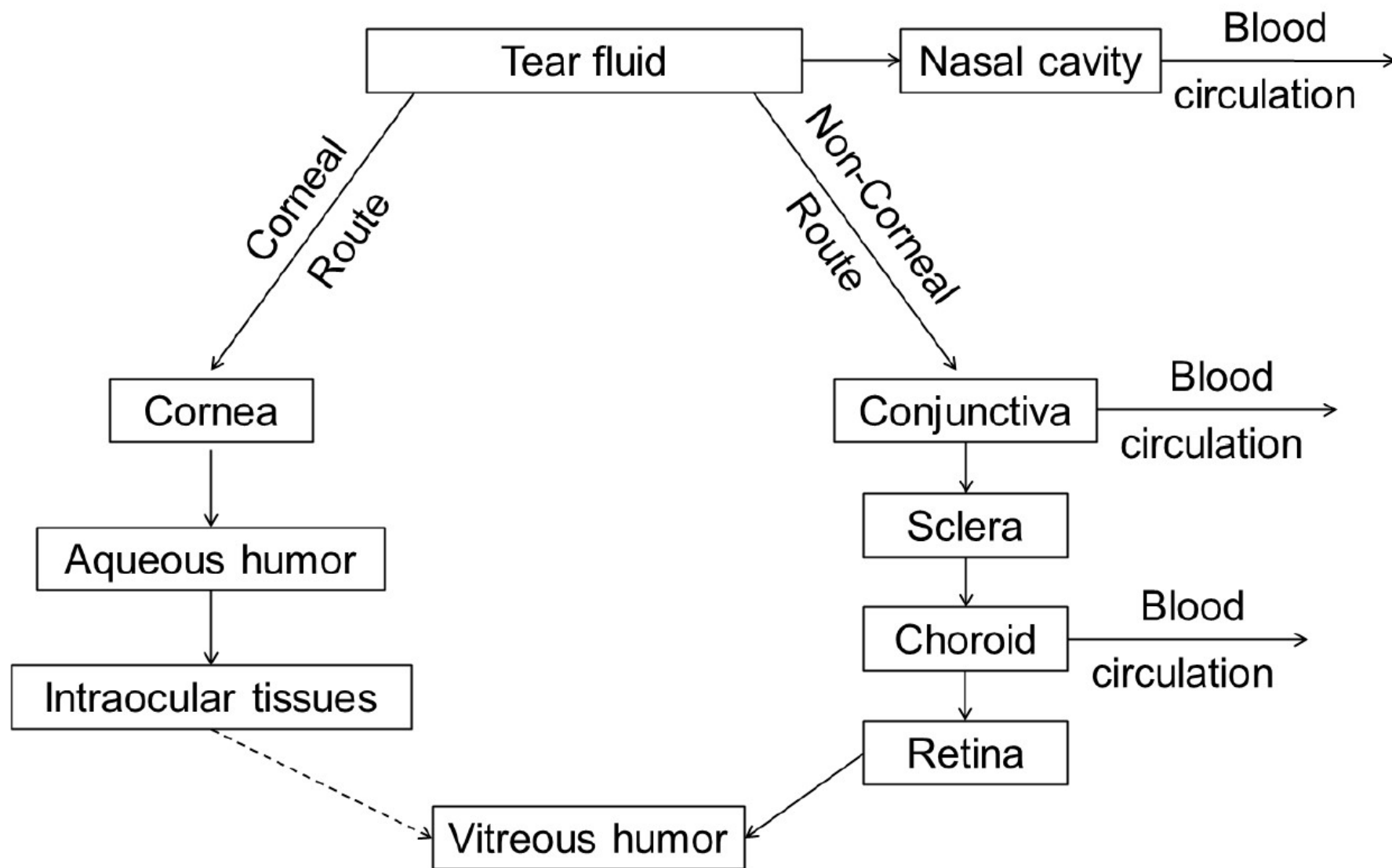
Mit lehet tenni?

Tartózkodási időt növelni (pl. mukoadhezivitás)

Permeációt javítani

A könnyfilm-réteg szerkezete





Ciklodextrinek a természetben

A jelenlegi állapot

CD tartalmú szemcseppek a piacon

CLEAR EYES

Medted (Dél-Afrika)

Aktív: naphazoline HCl (0.3 mg/ml)

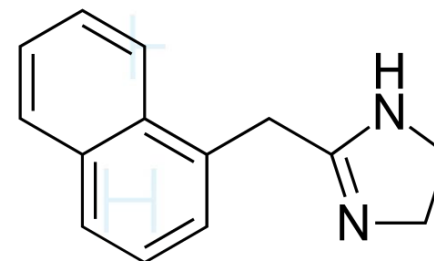
Oldhatóság: 38.1 µg/ml (szabad bázis)

β-CD (bár nem specifikálják)

Miért a CD?

Irritációt csökkenti, esetleg mentol bevitele

Inactive ingredients
benzalkonium chloride,
boric acid, cyclodextrin,
edetate disodium,
menthol, purified water,
sodium borate



VITASEPTOL

Europhta (Franciaország)

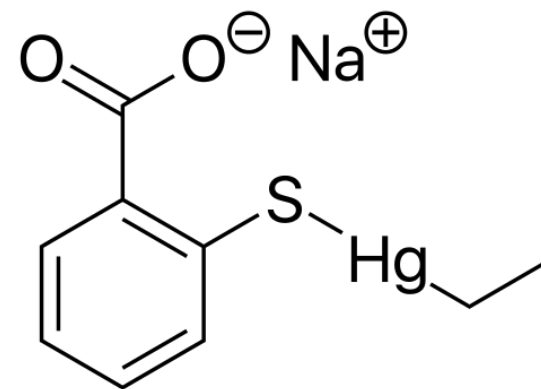
Aktív: thiomersal (0.012%)

Oldhatóság: 1000 mg/ml

β -CD

Miért a CD? Nem tudni

Már esélyesen nem is gyártják



CD tartalmú szemcseppek a piacon

INDOCID / INDOCOLLYRE

Chauvin (Fr.) / Bausch+Lomb (USA)

Aktív: indomethacin (1 mg/ml)

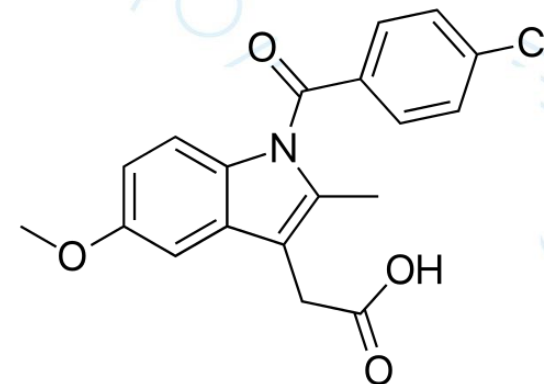
Oldhatóság: 0.937 µg/ml

HP-β-CD

NSAID, pupilla beszűkülése ellen (műtét), gyulladáscs.

Miért a CD?

1000x oldhatóság növekedés



CD tartalmú szemcseppek a piacon

CLOROCIL

Oftalder (Lengyelo.) / Edol (Portugália)

Aktív: chloramphenicol (8 mg/ml)

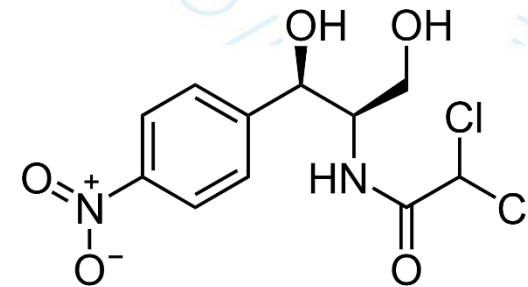
Oldhatóság: 2.5 mg/ml

RAMEB

Antibiotikum

Miért a CD?

Oldhatóság növelés



CD tartalmú szemcseppek a piacon

VOLTAREN ophtha CD / VOLTAROL ophtha

Novartis (Svájc) / Théa (Fr.)

Aktív: diclofenac (1 mg/ml)

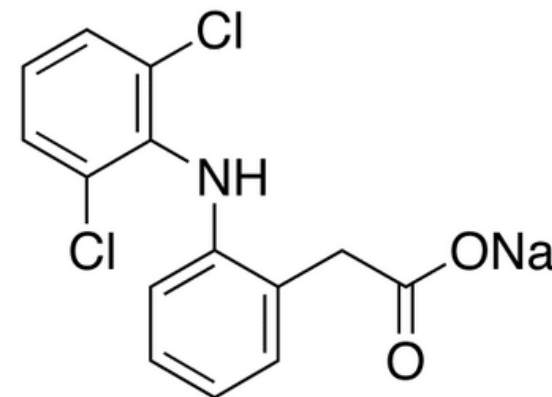
Oldhatóság: 0.8-1.7 mg/ml (1 µg/ml szabad bázis)

HP-γ-CD

Gyulladáscsökkentő – 2005 óta a piacon

Tartósítószer nem thiomersal, hanem benzalkónium klorid

Esetlegesen javíthatja a permeációt



CD tartalmú szemcseppek a piacon

PAZEO

Alcon (Novartis) (Svájc)

Aktív: olopatadine hydrochloride (7 mg/ml)

Oldhatóság: ~31 µg/ml (szabad sav)

HP-γ-CD

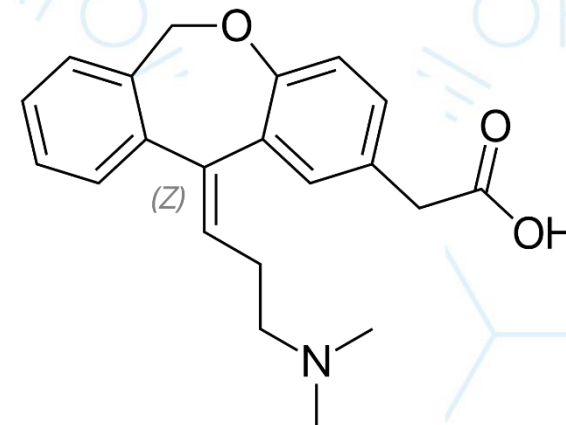
2016 óta van piacon

Allergia ellen (1 csepp 24 óráig hat állítólag)

Oldékonyságfokozás

(többi piacon levő termék max 1-2 mg/ml)

Tartósítószer benzalkónium klorid (mint Voltaren Ophtha)



CD tartalmú szemcseppek a piacon

ALLERGIFLASH

Bausch+Lomb (USA)

Aktív: levocabastine hydrochloride (0.5 mg/ml)

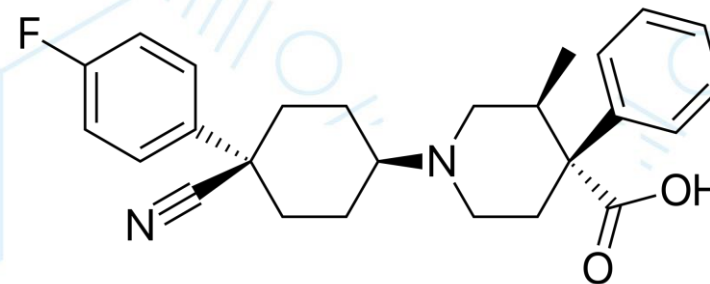
Oldhatóság: 0.347 µg/ml (szabad sav)

HP-β-CD

Antihisztamin, allergia ellen

1000-szeres oldékonyságfokozás

Kompetitív termékekben Poliszorbát 80-van



CD tartalmú szemcseppek a piacon

ANTALERG

Unimed Pharma (Szlovákia)

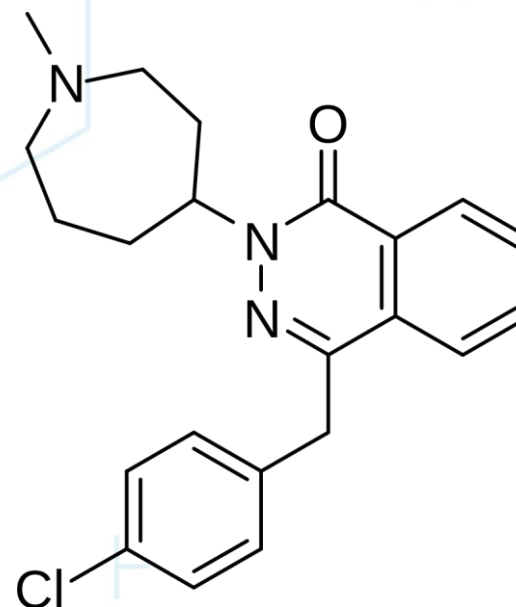
Aktív: azelastine hydrochloride (0.5 mg/ml)

Oldhatóság: 9.2 µg/ml (szabad bázis)

HP-β-CD – nem tudni miért

Antihisztamin, allergia ellen

Kompetitív termékekben szorbitol van



Miért nincs több ciklodextrines szemcsepp

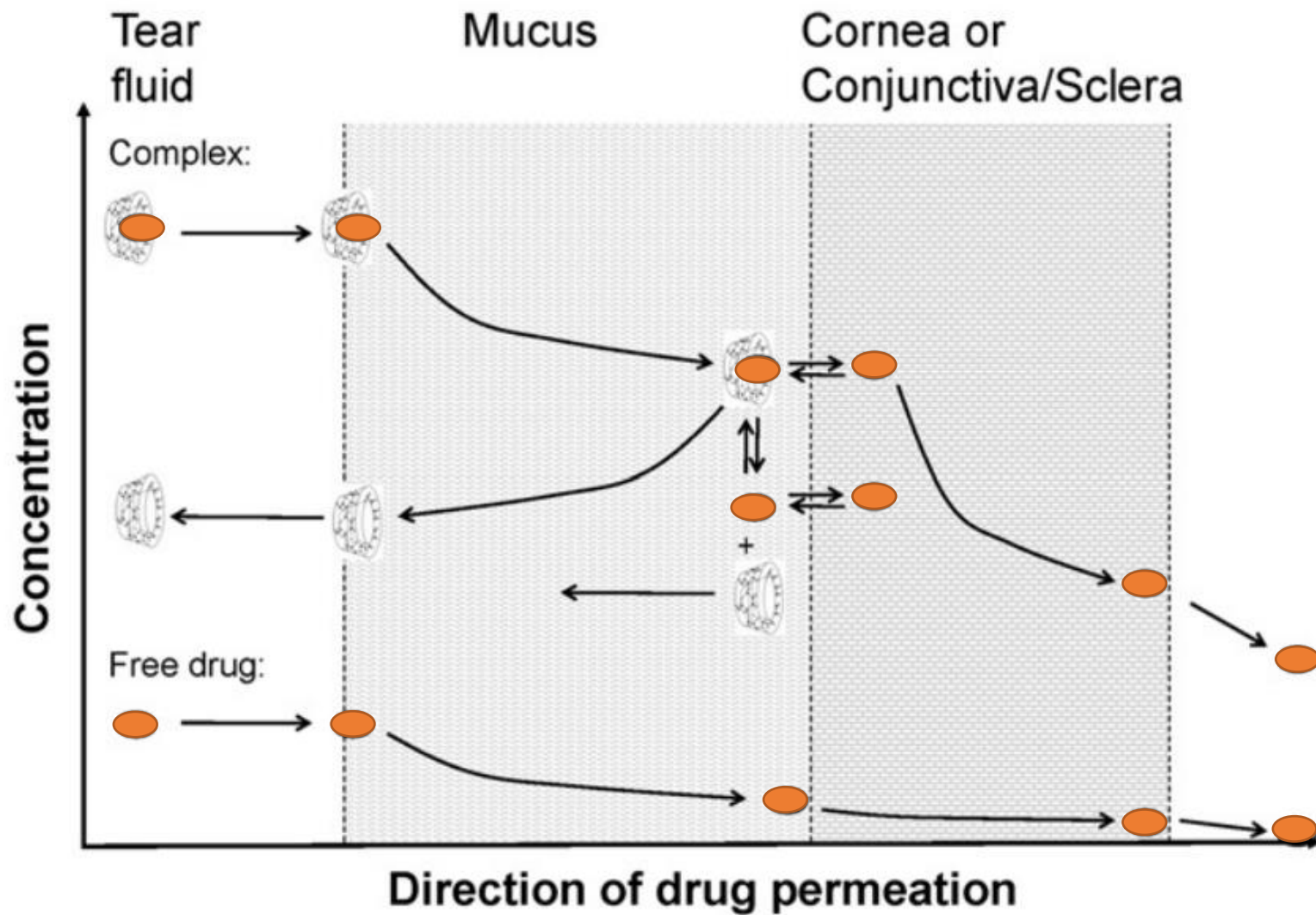
Pedig lehetne

Európai gyógyszerügynökség álláspontja

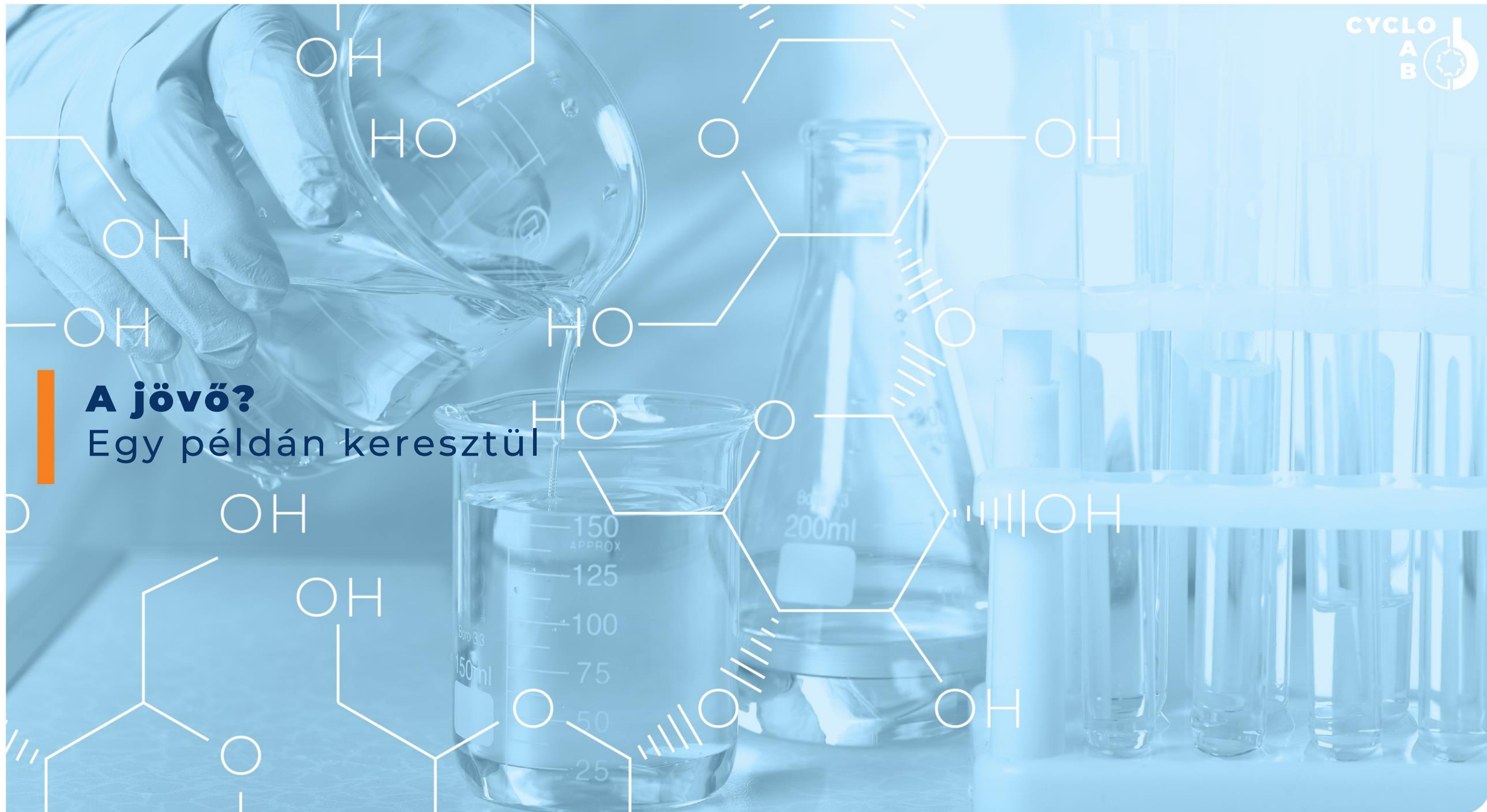
CD/route	α -CD	β -CD	γ -CD	RM- β -CD	HP- β -CD/SBE- β -CD ¹
Ocular					
Safe solution, %	<4	± 1	N	<5	10
TH adult	1	1	-	1	10
TH neonate	0.1	0.1	-	0.1	1

- Ciklodextrinek javítják az oldhatóságot, stabilitást, membrán-permeációt és csökkenthetik a helyi irritációt
- **α -CD** közvetlenül befolyásolhatja a hatóanyag transzportot a szaruhártyán keresztül
- A ciklodextrinek általában biztonságosak
- **SBE- β -CD** és **HP- β -CD** nem okoz toxicitást magas koncentrációkban sem (10 illetve 12.5% tesztelve)
- **α -CD** és **RAMEB** toxikus lehet magas koncentrációkban a nyulak szaruhártyájára (max. 4 illetve 5%)
- Javasolják a CD-eket, de ezek még szűk határok

Hogyan segítik a ciklodextrinek a permeációt



A jövő?
Egy példán keresztül



Először vissza a múltba

Szente et al. (1997) J Pharm Sci

A **γ -CD** vizes oldatban aggregál

Cél: az aggregáció megszüntetése

Loftsson et al. (2002) J Pharm Sci

Ciklodextrin komplexek aggregációja
javíthatja az oldhatóságot

A ciklodextrinek aggregációja

hasznos is lehet

**Loftsson et al. (2007) J Pharm
Pharmacol**

γ -CD mikrorészecskék

Spontaneous Opalescence of Aqueous γ -Cyclodextrin Solutions: Complex Formation or Self-Aggregation?

LAJOS SZENTE,* JOZSEF SZEJTLI, AND GEORG L. KIS†

Contribution from CYCLOLAB, Ltd., Cyclodextrin R&D Laboratory Ltd., P.O. Box 435, H-1525 Budapest, Hungary, and Ciba Vision AG, Hettlingen, Switzerland.

Received November 14, 1997. Accepted for publication February 27, 1998.

Self-Association and Cyclodextrin Solubilization of Drugs

THORSTEINN LOFTSSON,¹ AUÐUR MAGNÚSDÓTTIR,² MÁR MÁSSON,¹ JÓHANNA F. SIGURJÓNSDÓTTIR²

¹Faculty of Pharmacy, University of Iceland, Hofsvallagata 53, IS-107 Reykjavik, Iceland

²deCode Genetics, Sturlugata, IS-101 Reykjavik, Iceland

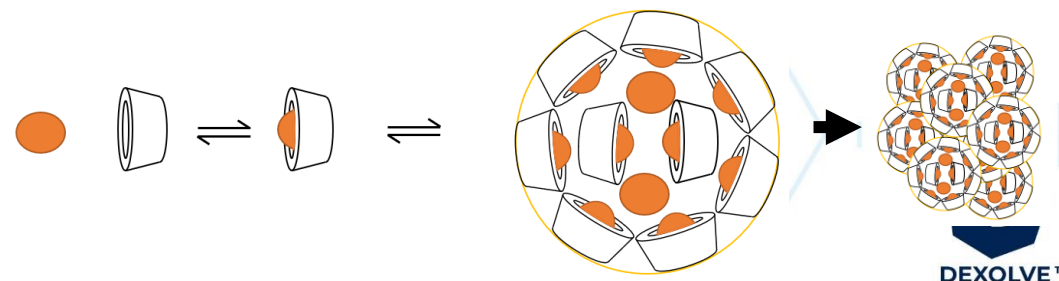
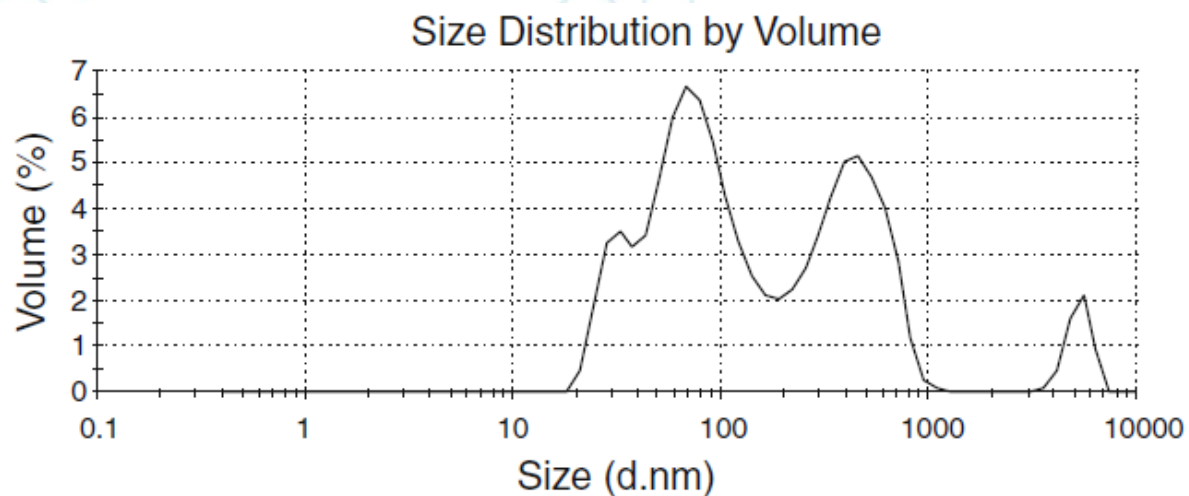
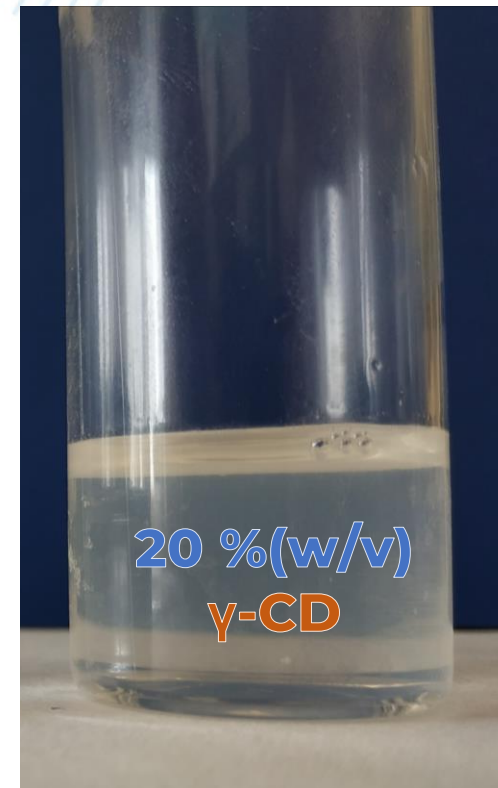
Received 17 January 2002; revised 12 April 2002; accepted 14 May 2002

Cyclodextrin microparticles for drug delivery to the posterior segment of the eye: aqueous dexamethasone eye drops

Thorsteinn Loftsson, Dagný Hreinsdóttir and Einar Stefánsson

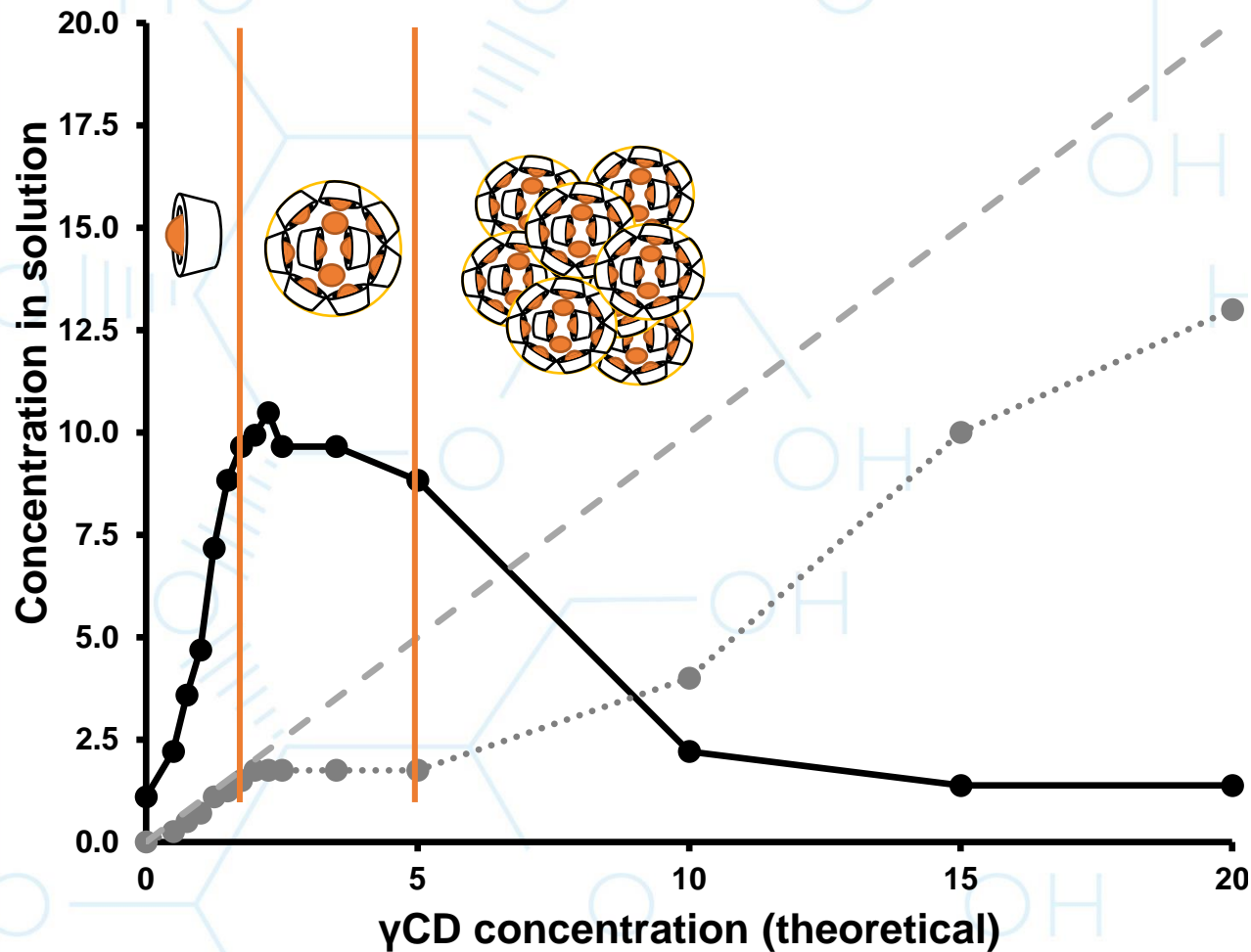
γ -CD aggregáció

- A γ -CD magában is opálos oldatot formál
- Az aggregátumok mérete változó
- Pártíz nm – Pár μ m
- γ -CD Biztonságos
- Alfa-amiláz lebontja a γ -CD-t



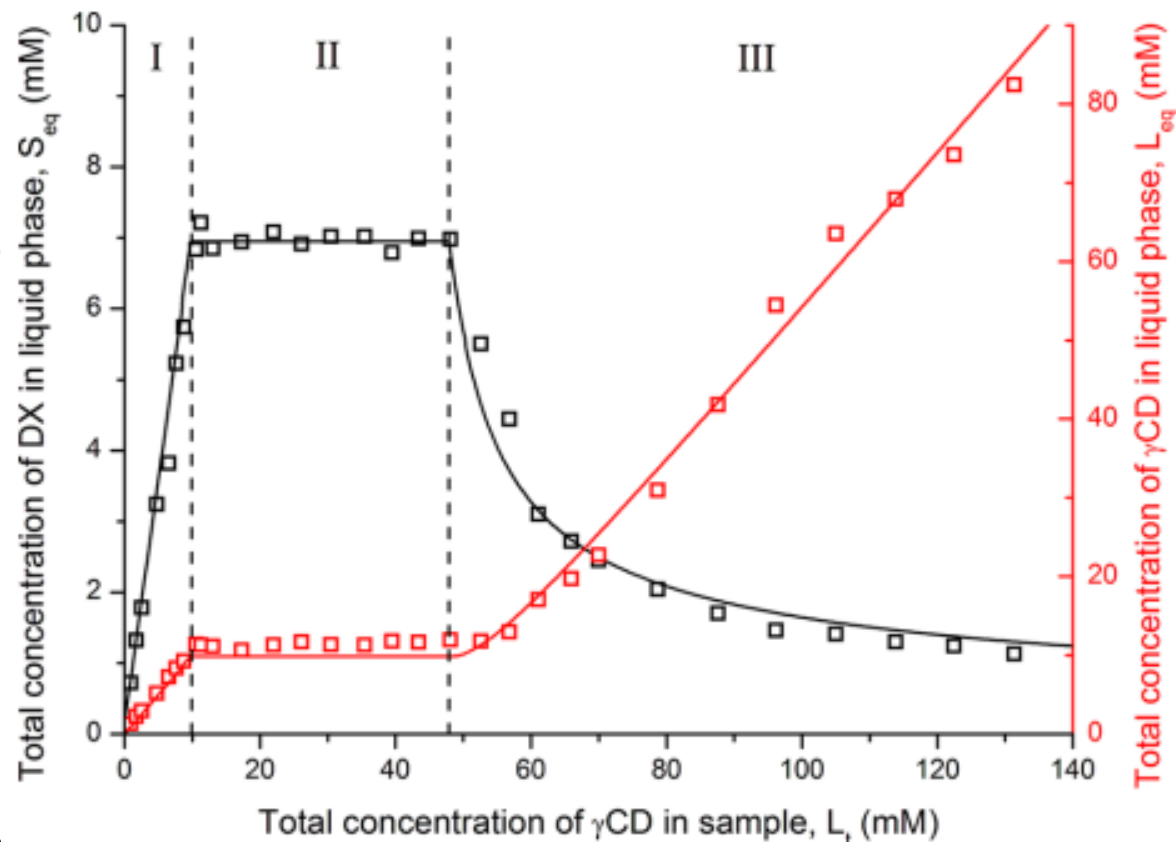
"Oldhatatlan" γ -CD komplex aggregátumok (B-típusú izoterma)

Hidrokortizon



● HC (mM) ● γ CD (%w/v) - γ CD theo (%w/v)

Dexametazon

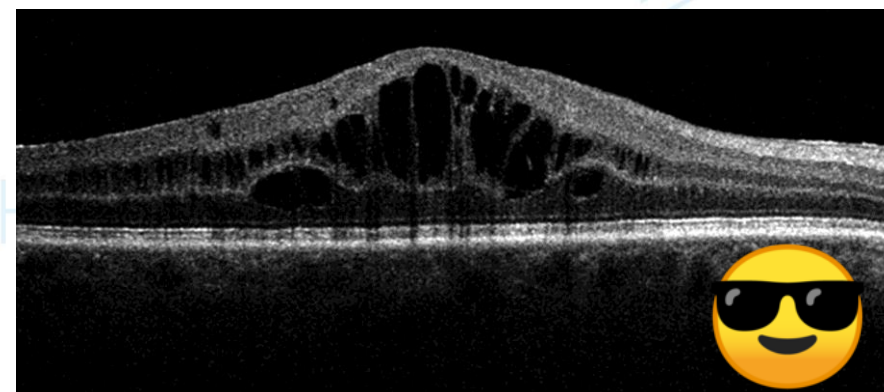
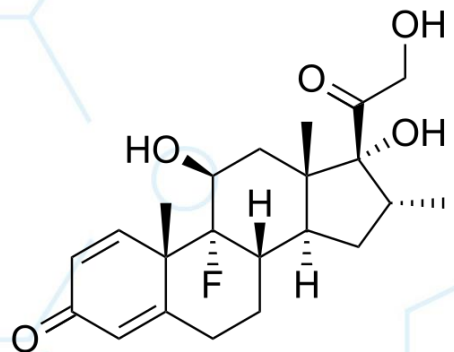


- 2003-ban alapult
- Alapítók: Thorsteinn Loftsson és Einar Stefánsson
- Első szabadalom 2006-ból: Cyclodextrin nanotechnology for ophthalmic drug delivery
- 2015-ben csatlakoztam első alkalmazottként (Előtte PhD hallgatók és posztdoktorok projektjeiként futottak a céges dolgok)
- A fő irányvonal a DexNP volt (most **OCS-01**) DME-re (Diabetikus makuláris ödéma), ami Phase 3-ban van.
- Második indikáció: hályogműtét utáni gyulladáscsökkentő
- Pár egyéb formuláció fejlesztés alatt száraz szemre, és uveitisre, retinális betegségekre és szemgyulladásokra.
- 2018-tól a Novartis Venture Fund a cég egyik tulajdonosa, azóta még több befektető beszállt
- Azóta a menedzsment struktúra egészen megváltozott



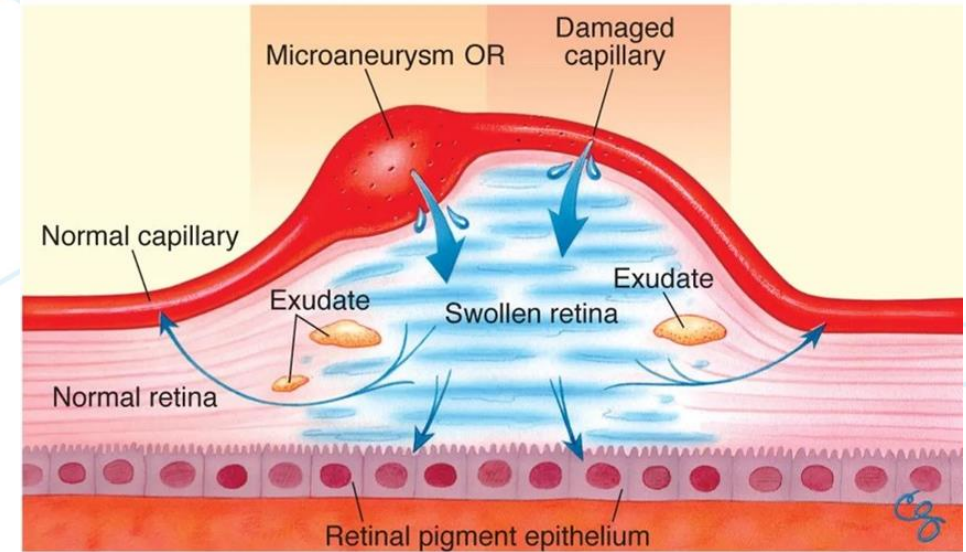
Oculus és az OCS-01

- Dexametazon γ -CD mikrorészecskékben (5-10 μm)
- Magas γ -CD tartalom (14%)
- Jelenleg piacon levő Dex szemcseppek 0.1%-osak (szintén szuszpenziók)
- Az OCS01-ben 1.5% **(15x dózis)**
- A biohasznosulás nőhet ha:
 - Hatóanyag koncentráció a szaturáció közelében van
 - Tartózkodási idő nagyobb
- Diabetikus Makuláris Ödéma (+gyulladáscsökkentő)



Diabetikus makuláris ödéma (Diabetic macular edema / Age-related macular degeneration – DME/AMD)

- Okok: mikroértágulat a kapillárisokban, szivárog, begyullad
- Makula (sárgafolt) a középső látásért felel
- A gyulladással a középső éles látás torzul
- Hagyományosan injekcióval gyógyítják



The Stages of AMD

At Risk



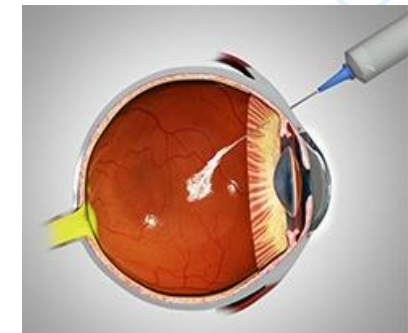
Early Signs



Intermediate



Advanced



OCS-01 előnyök

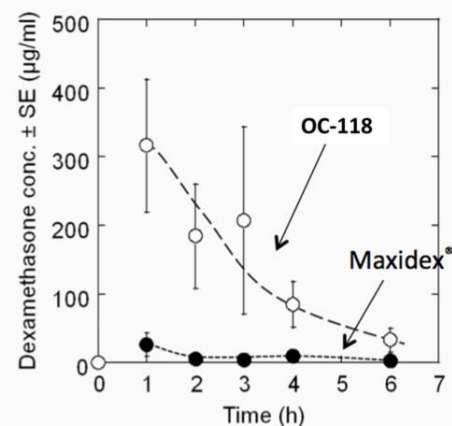
- Nem kell intravitreális injekció, **szemcseppel kezelhető**



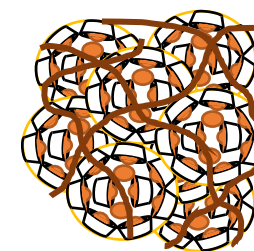
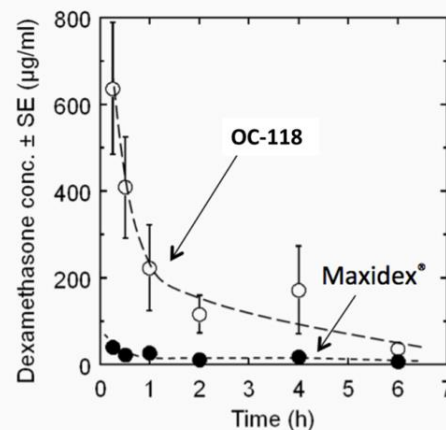
- CD aggregátumok hígításra automatikusan szétesnek
Itt a szétesést lassítja az, hogy polimerrel stabilizálva vannak a részecskék. **Lassabb kimosódás**

Dex koncentráció
a könny
filmrétegben

Rabbit study

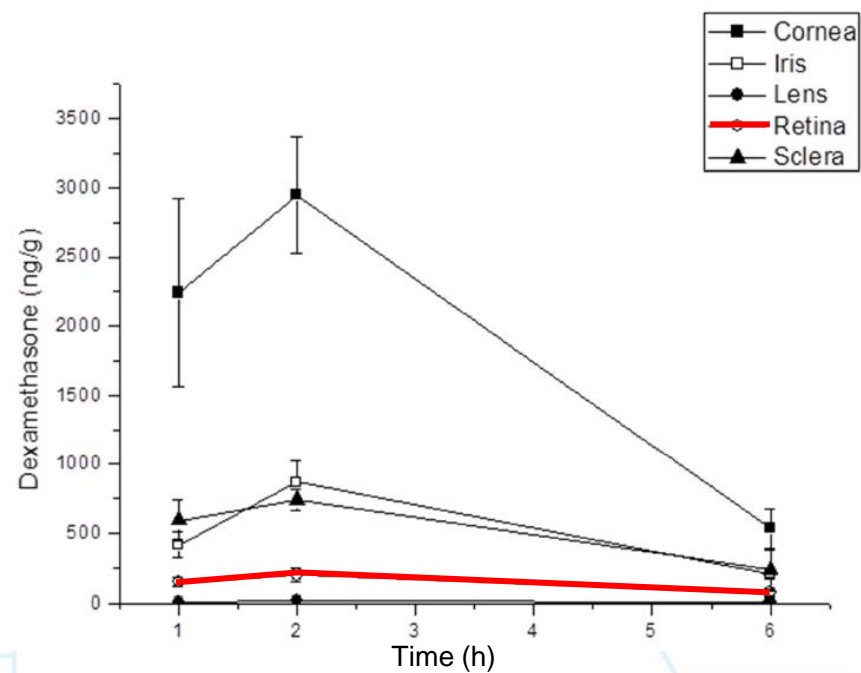
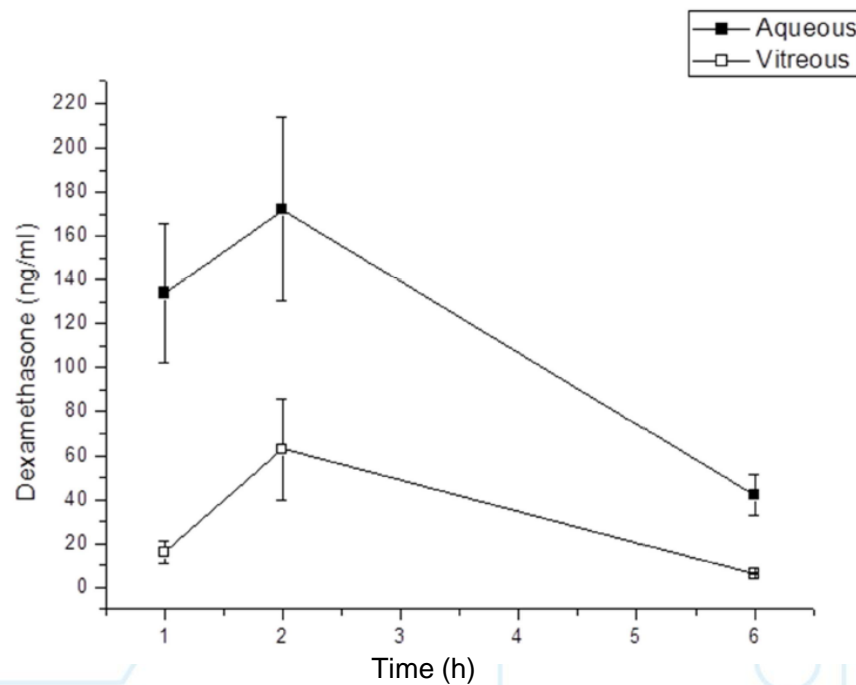


Clinical trial (DZDX102)



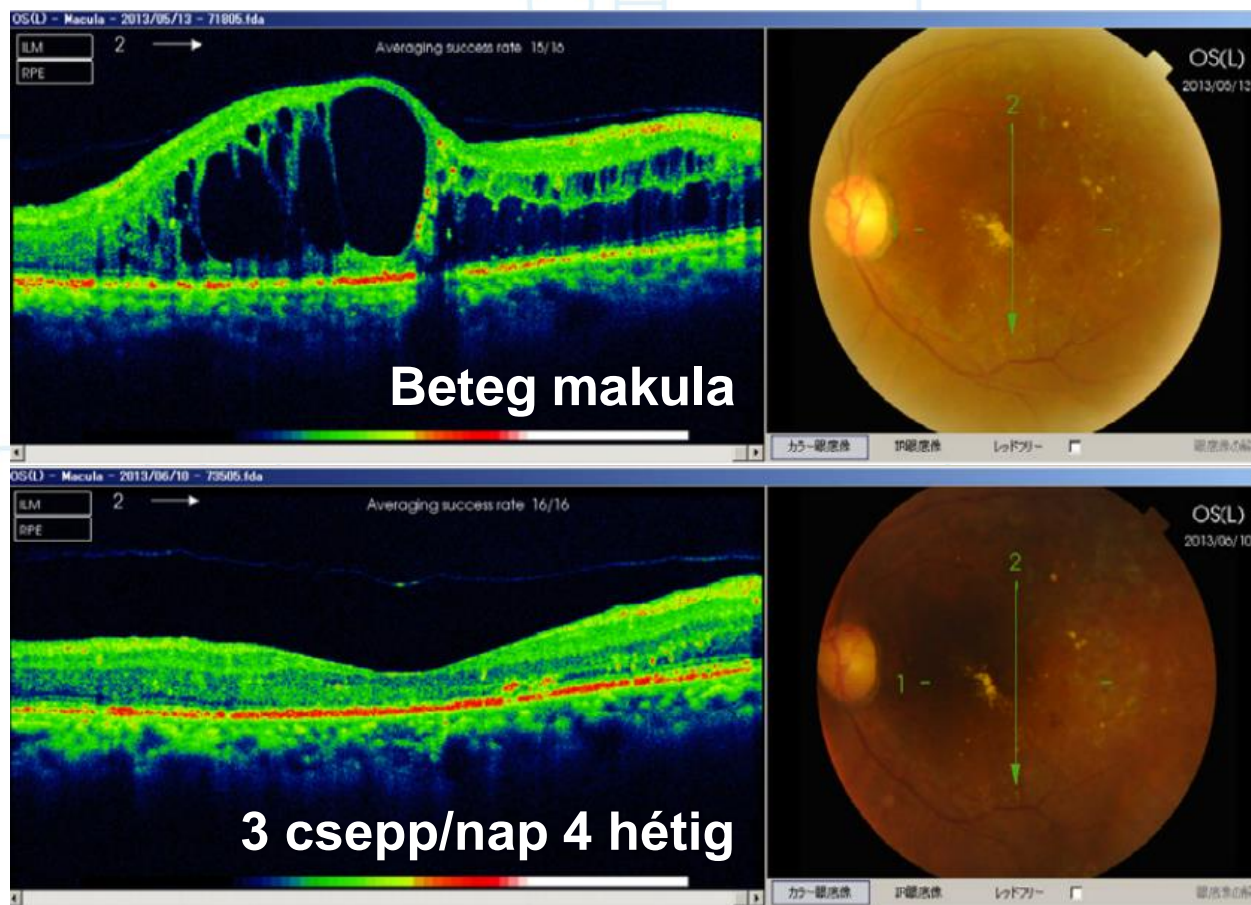
OCS-01 előnyök

- Jóhannsdóttir et al. (2018) J Drug Deliv Sci Tech
- Nyulak, 50 µl szemcsepp
- **A hatóanyag a szemén átjutva eljut a retináig (!!!)**
- Másik vizsgálatban 2 hétig kapták 3x naponta (nem halmozódik fel)



OCS-01 előnyök

- Nincs puffer, nincs irritáció (nincs tartósítószer se) (se a nyulak, se az emberek nem panaszkodtak)
- **Hatásos:** Ohira et al. (2015) Acta Ophthalmologica



OCS-01 unit-dose formulációk – Blow-fill-seal technológia

- Aszeptikus töltés, tartósítószer nélkül
- Szemcseppekre, infúziókra, inhalációs termékekre (steril)
- 0.1 ml dózisegységtől 500 ml-ig vannak rá gépek
- LDPE-ből alumínium tasakokban
- Gyártás: Unither, Coutances, Franciaország
- Rommelag rendszer töltési mechanizmusa:

<https://youtu.be/VGQZ9t3jCH8>



- 2015 Early **Phase 2** test in Japan for DME
- 2019 – 2020 Feb **Phase 2b** study (DX-211) for DME
- 2019 October – 2020 May **Phase 2b** study (SKYGGN) Ocular inflammation and pain following Cataract Surgery
- 2021 November - **Phase 3** study (DIAMOND) for DME
- 2022 June - **Phase 3** study (OPTIMIZE) for Ocular inflammation and pain following Cataract Surgery

- Eddig működik, a macula vastagsága javul, látás javul
- Phase 3 eredmények 2023-ban várhatóak
- Piacra? Talán jövőre, vagy 2024?

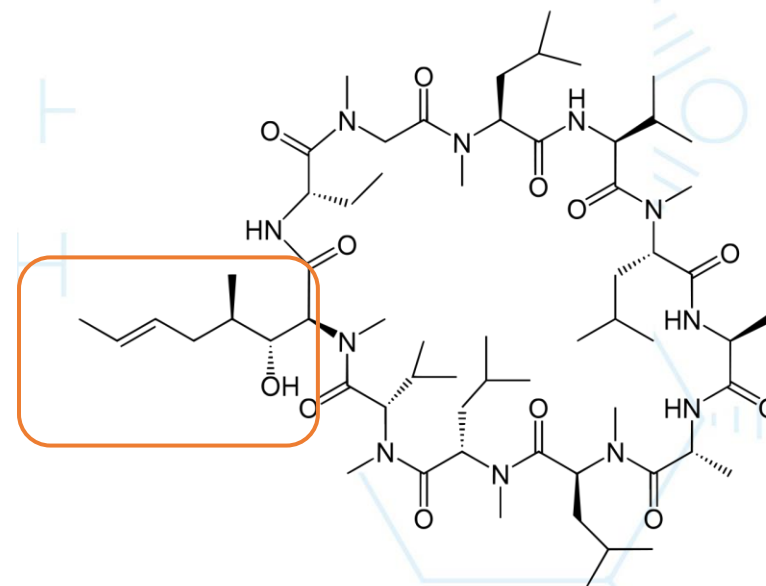
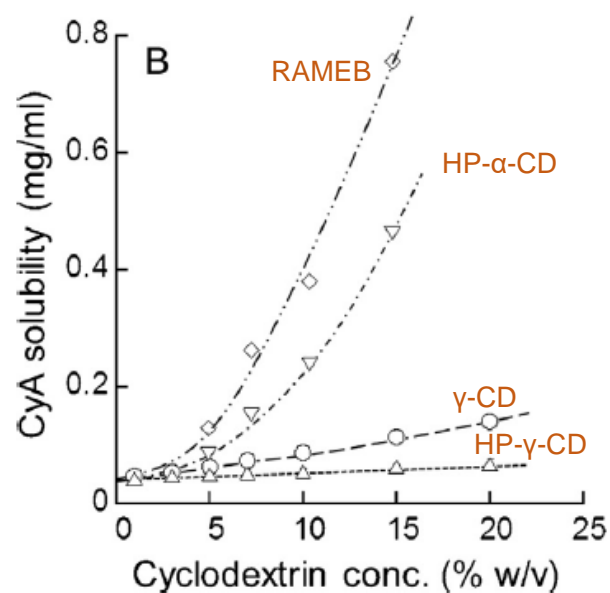
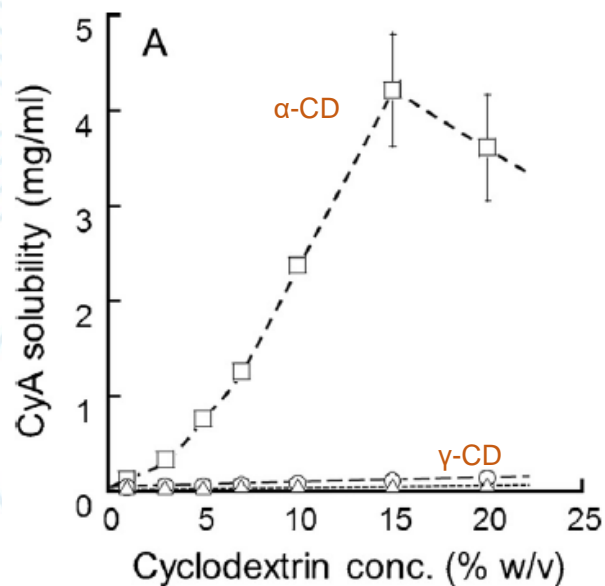
Ciklosporin A szemcseppek

- Sunna Jóhannsdóttir PhD projektje

Jóhannsdóttir et al. (2015). International Journal of Pharmaceutics 493 (2015) 86–95.

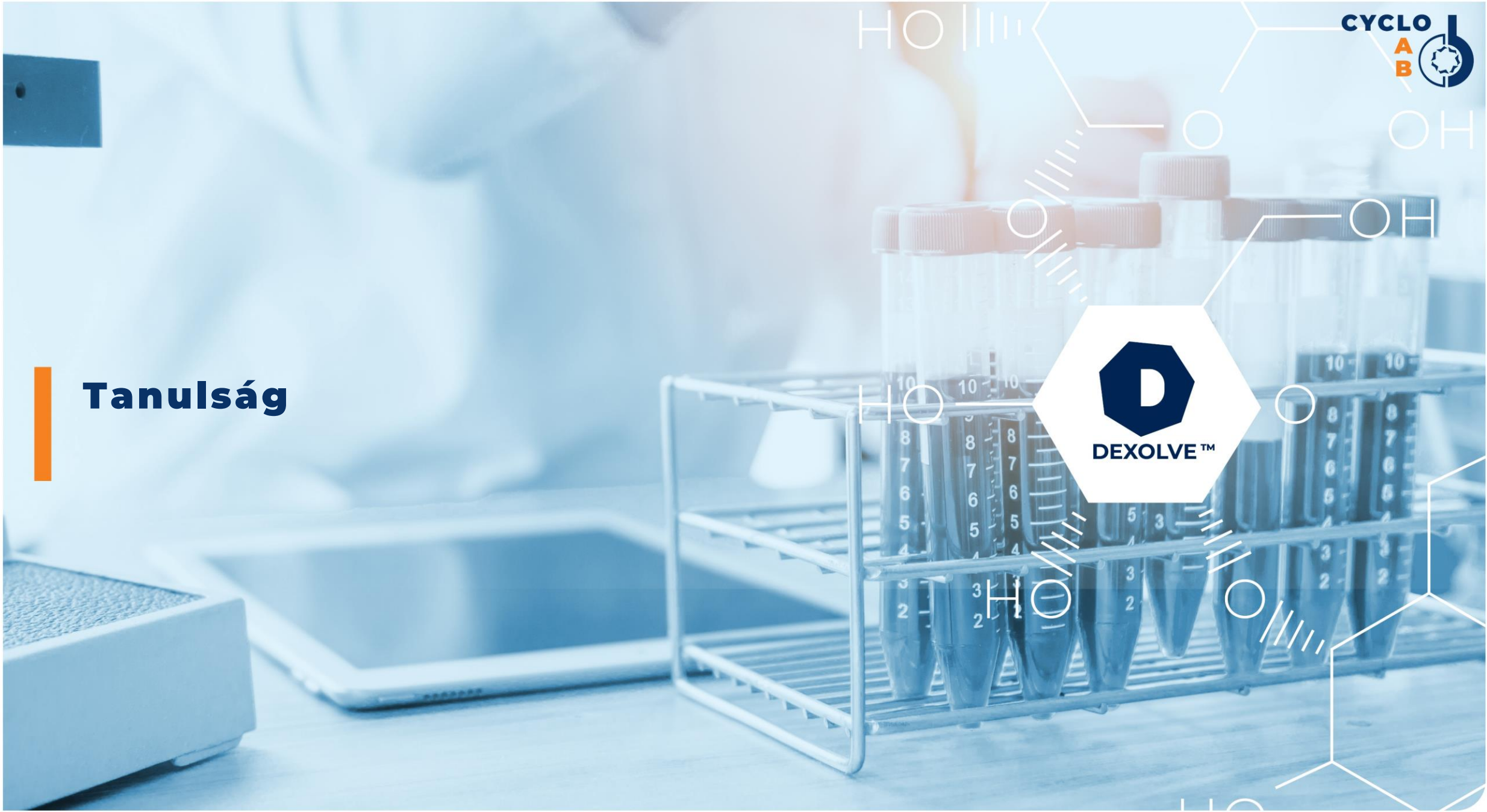
Jóhannsdóttir et al. (2017). International Journal of Pharmaceutics 529 (2017) 486–490

- Oligopeptid (11 aminosav), vizes oldhatóság 27.67 $\mu\text{g/ml}$ (25°C)
- Krónikus szárazszem szindrómára
- **α -CD** oldhatóvá teszi a hatóanyagot
- **γ -CD** aggregálódni fog





Tanulság



Konklúzió

- A szemcsepp dozírozási mennyisége kicsi (40-50 μ l), a magas hatóanyag koncentráció előnyös \rightarrow ciklodextrinek
- Nem kell félni az eddig nem használt ciklodextrinektől (**γ -CD**-vel eddig nem volt termék)
- Új terméknel valamennyi állatkísérletre mindenképp van szükség mert a biohasznosulás javul (irritáció, farmakokinetika)
- Több ciklodextrines termékre lenne szükség

