

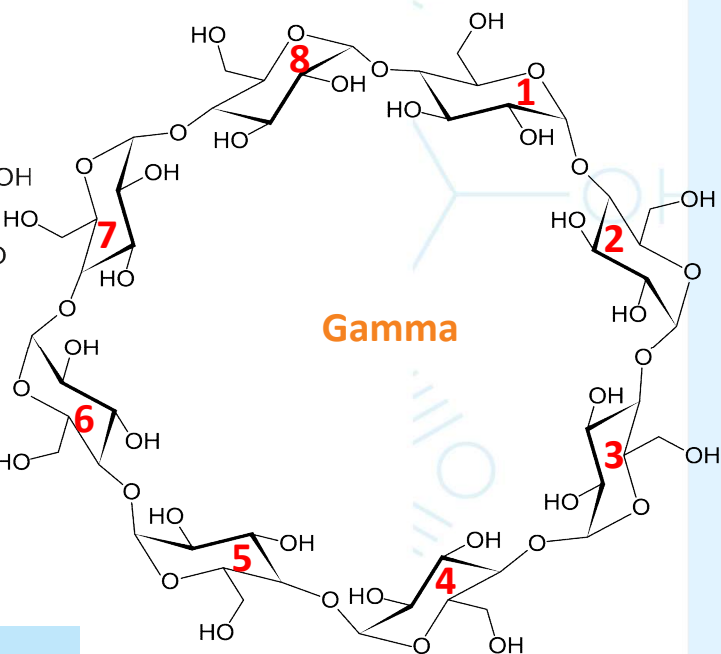
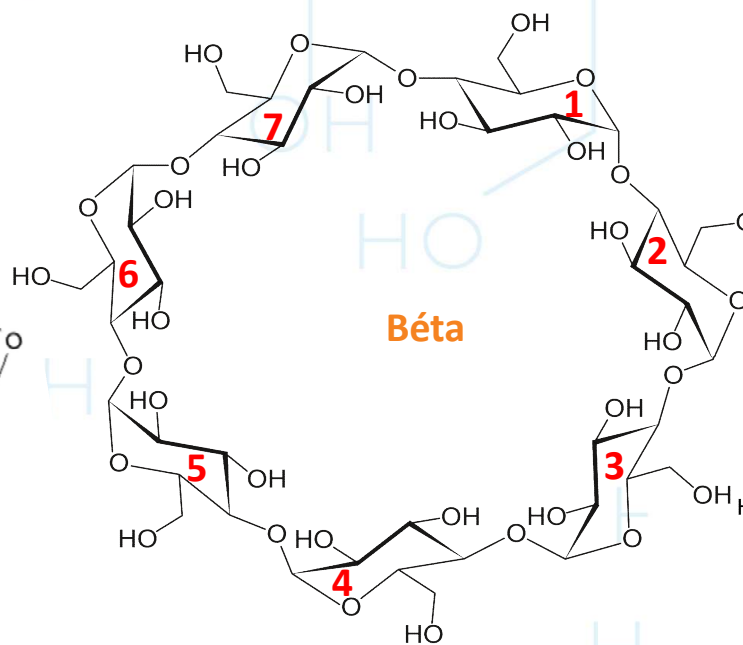
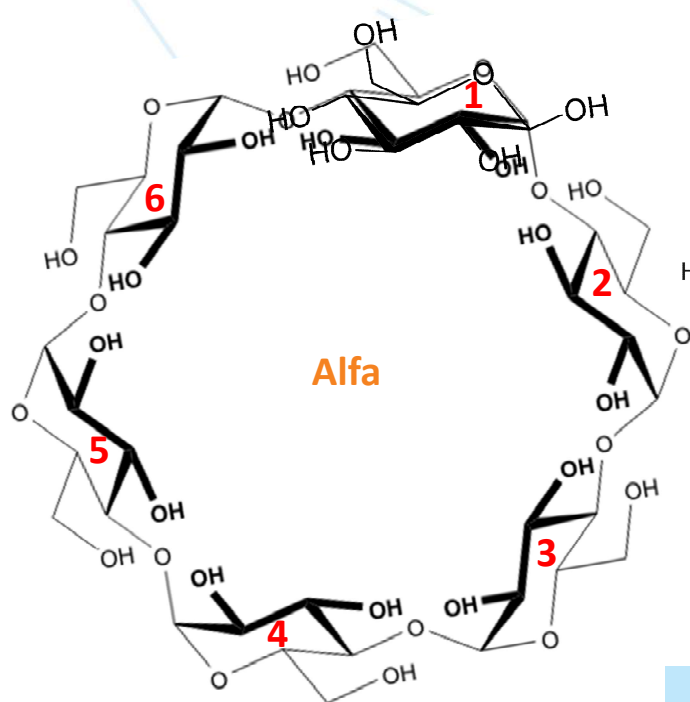
CIKLODEXTRIN ALAPÚ HATÓANYAGOK

Szőcs Levente Szilárd

2022 OKTÓBER 10



MINDEN A CUKORRAL KEZDŐDIK



3 natív ciklodextrin van:

Alfa (6), béta (7), gamma (8) glükóz egységből állnak

A keményítőből készülnek egy enzim: a *ciklodextrin*
glükoziltranszferáz (CGTáz) segítségével

Antidótumok

- Specifikusan tervezett CDk egy bizonyos célmolekula „befogására”, ami lehet egy hatóanyag is, pl. túladagolása esetén, de lehet egy mérreg ellenszereként is.
- Tehát itt a CDk komplexképző tulajdonságait használják ki
- Pl. Sugammadex

„Klasszikus” hatóanyagok

- Ez a terep még eléggé feltérképezetlen
- A CDk szerepe nem csak a komplexképzésen alapulhat, hanem különböző enzimek működésének a befolyásolásával, aktív szubsztrátok mennyiségének csökkentésével élettani folyamatokra hatnak.
- Pl. CDk a QS gátlására

Klasszikus hatóanyag koncepció

Niemann-Pick C típusú betegség



Ritka genetikai betegség, Orphan disease, orphan drug

- A ritka betegségek általában súlyosak vagy nagyon súlyosak, idült lefolyásúak, gyakran elfajulással járnak és sokszor az életet is veszélyeztetik.
- A ritka betegségek fele már gyerekkorban megjelenik.
- A ritka betegségben szenvedő betegek életminősége gyakran romlik bizonyos fizikai és/vagy mentális képességek romlása vagy elvesztése miatt, ami az önellátóképesség hiányához vezethet és állandó felügyelet igényét vetheti fel.

- A ritka betegségekkel nagyon nehéz együtt élni, ami súlyos problémát jelent az érintett családok számára. Mindez komoly lelki megterhelést ró a betegekre és a hozzátartozóikra.
- A ritka betegségek többnyire gyógyíthatatlanok, általában nem áll rendelkezésre hatékony kezelés. A tünetek valamelyest enyhíthetők az életminőség javítása és a várható élettartam növelése érdekében.
- USA: max. 6 fő 10000 emberből
- EU: max. 5 fő 10000 emberből
- →"árva gyógyszerek" (ritka betegségek kezelése és /vagy túl drágák)
- Pl. SMA (spinal muscular atrophy) → Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma™)



Gyerekkori Alzheimer

- autoszomális recesszív öröklődésű, progresszív, irreverzibilis lizoszomális tárolási rendellenesség
- leggyakrabban csecsemő- és gyermekkorban jelentkezik
- progresszív és halálos kimenetelű, és nagyfokú egészségkárosodással jár. Minél korábban jelentkeznek a neurológiai tünetek, annál rövidebb a beteg várható élettartama.
- Jelenleg gyógyíthatatlan → szövődmények csökkentése a cél

Patofiziológia:

- NPC 1 és 2-es gének mutációja
- Ezek IC transzport fehérjét és ahhoz kapcsolódó enzimeket kódolnak
- Hiányukban nagy vízoldhatatlan molekulák (koleszterinek) felhalmozódnak a sejtekben a lizoszómákban, változatos tüneteket okozva



Niemann-Pick C (NPC) típusú betegség



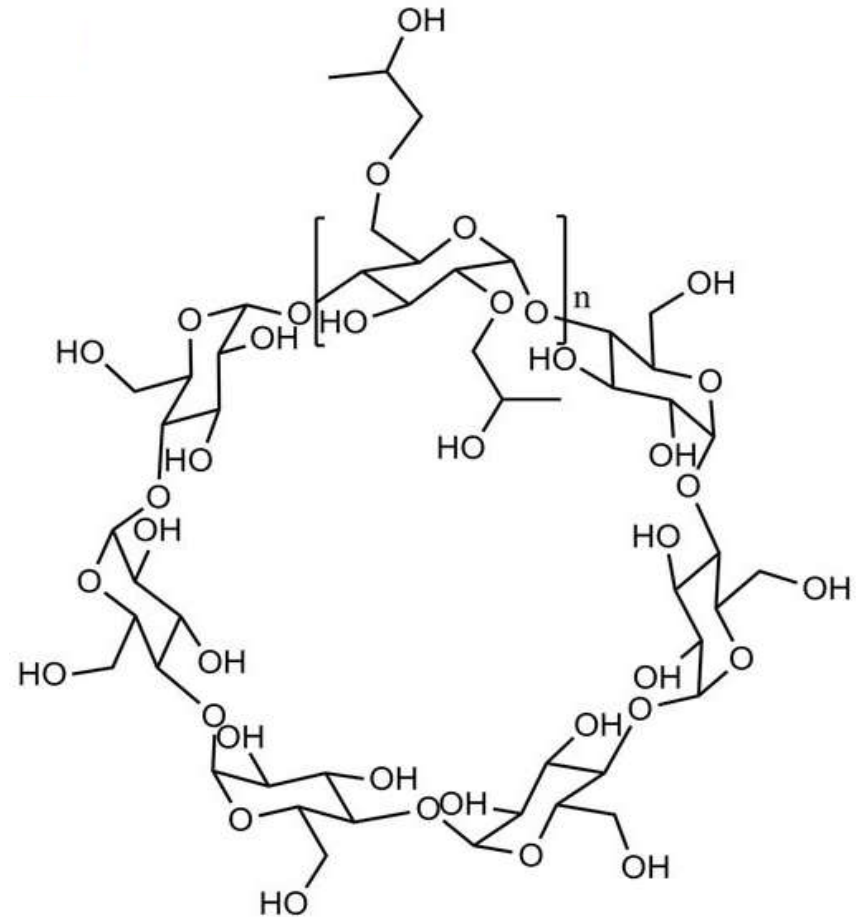
Adrabetadex (VTS-270) és Trappsol® Cyclo™

Adrabetadex → megszüntették ☹️

Trappsol klinikán van Fázis 3

Alkalmazás módja: intratekálisan, illetve i.v.

Dózis: nagy! 900 mg i.t és 2000 mg/kg i.v.



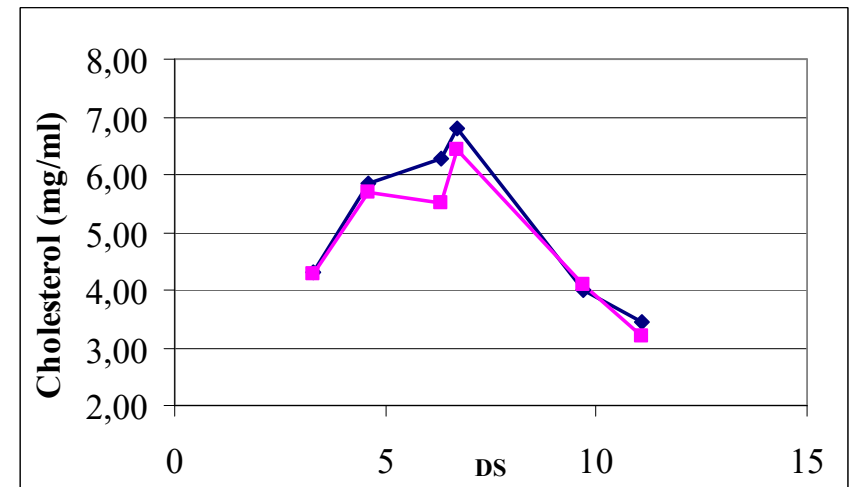
2-hidroxipropil-béta-ciklodextrin (HPBCD)

therapeutics



„Problémák” a HPBCD-vel

- Széles DS tartomány elfogadott,
- laza minőségi kritériumok
- DS= 2.8 és 10.5 elfogadott az EP-ben és USP-ben is
- Nem lehet tudni, hogy ebből az izomer keverékből mi hat pontosan? És hogy?
- A sok komponensű HPBCD frakcionálásával cégek saját termékeket nyernek és védenek.
- nagy dózisban halláskárosodást okoz
- Ábra: 10%-os HPBCD jelenlétében a koleszterin oldékonysága vízben¹



¹Malanga, M., Szemán, J., Fenyvesi, É., Puskás, I., Csabai K., Gyémánt Gy., Fenyvesi, F., Sente, L. "BACK TO THE FUTURE": A NEW LOOK AT HYDROXYPROPYL BETA-CYCLODEXTRINS, Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 105, Issue 9, 2921–2931 (2016)

Kutatási irányok (NPC)

HPBCD és egyéb változatos szerkezetek

Adminisztráció: parenterális, jobb farmakokinetika végett

Hatásmód: vitatott

- Koleszterin komplexálás
- AMPK enzim aktiváció
- Autofágia indukció

Okklo, Cyclolab, Kumamoto Univ/Nippon Shokuhin, Asdera, NIH, Purdue University, Oraxion, Albert Einstein College



PIONEERS IN
CYCLODEXTRIN-BASED
INNOVATION



ASDERA



National Institutes
of Health



PURDUE
UNIVERSITY



熊本大学
Kumamoto University

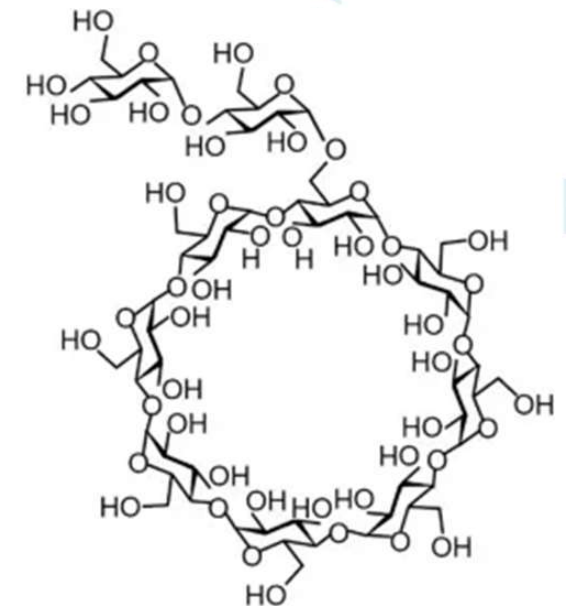
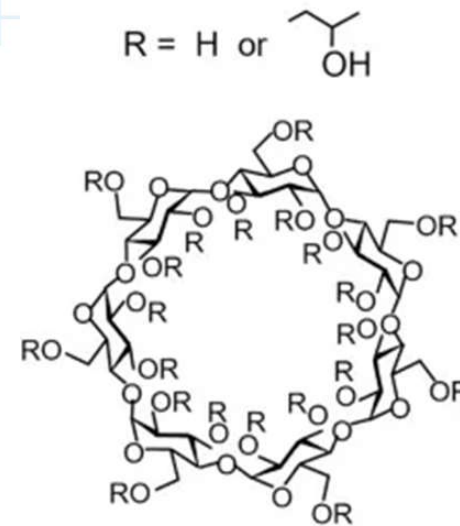


Albert Einstein College of Medicine



Kutatási irányok (NPC)

- 6-O-mannozil-CDk
Béta- és gamma is
- Hidroxipropil alfa származékok

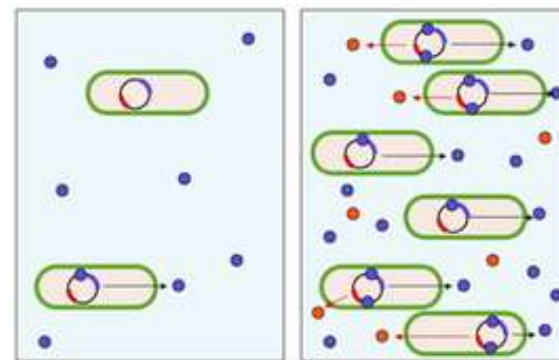


Antibakteriális hatású ciklodextrinek

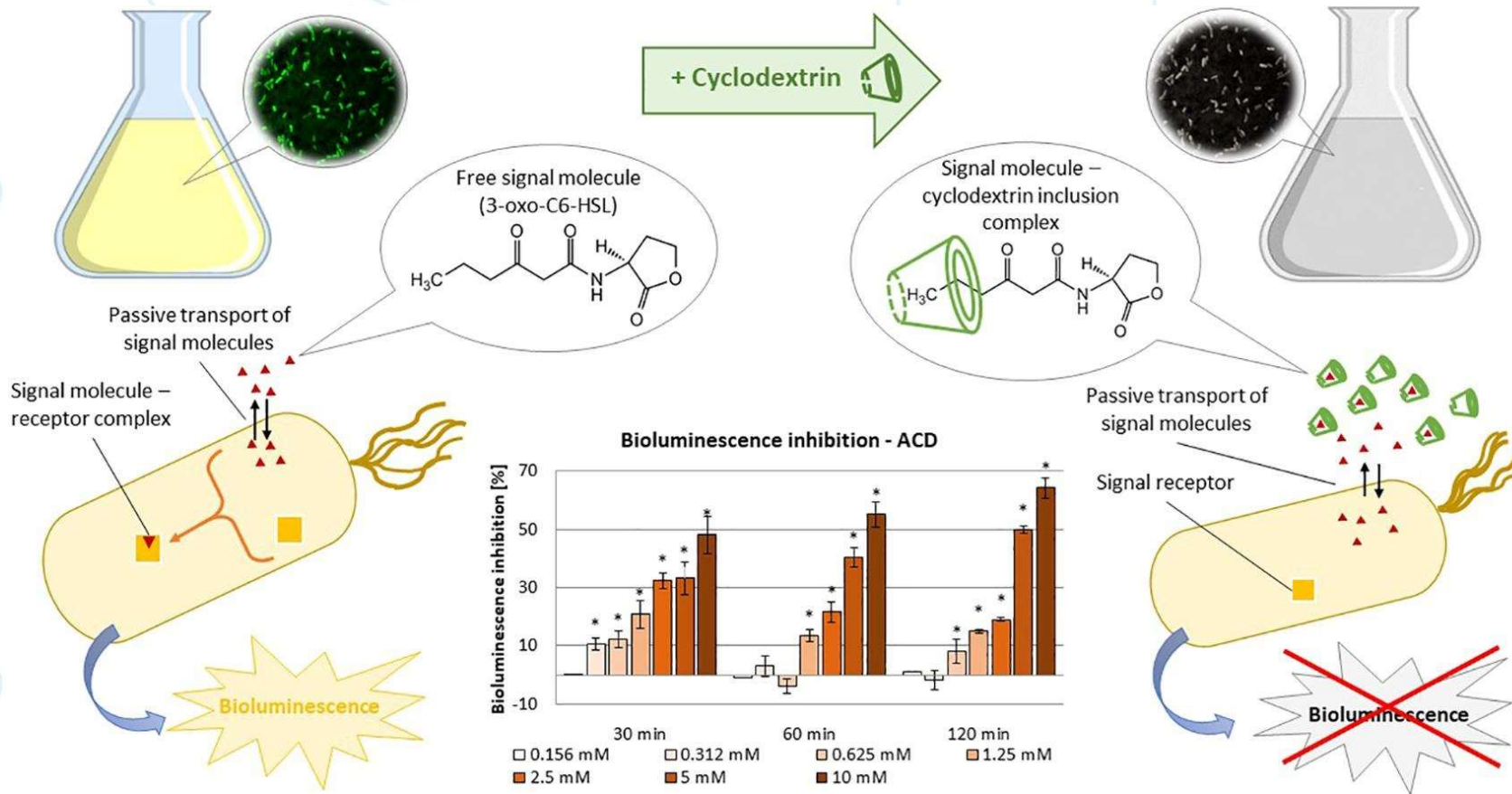
• Antibakteriális CDk

• Quorum sensing gátlása

- Lokális denzitás érzékelés egy baktérium populációban
- a baktériumok detektálását segítő jelmolekula alacsony koncentrációja esetén (kék pöttyök) a bakteriális termék kiválasztása gátolt. Magas koncentráció esetén a bakteriális termék (piros pöttyök) kiválasztásra kerül.
- G- bacik esetén acil-homoszerin-laktonok (AHL)
- G+ baciknál különböző peptidek
- A CDk ezeket a jelzőmolekulákat komplexálhatják, így a bacik „nem érzékelik” egymást → elmaradnak pl. az álhártya képződés, toxinok kiválasztása, stb.



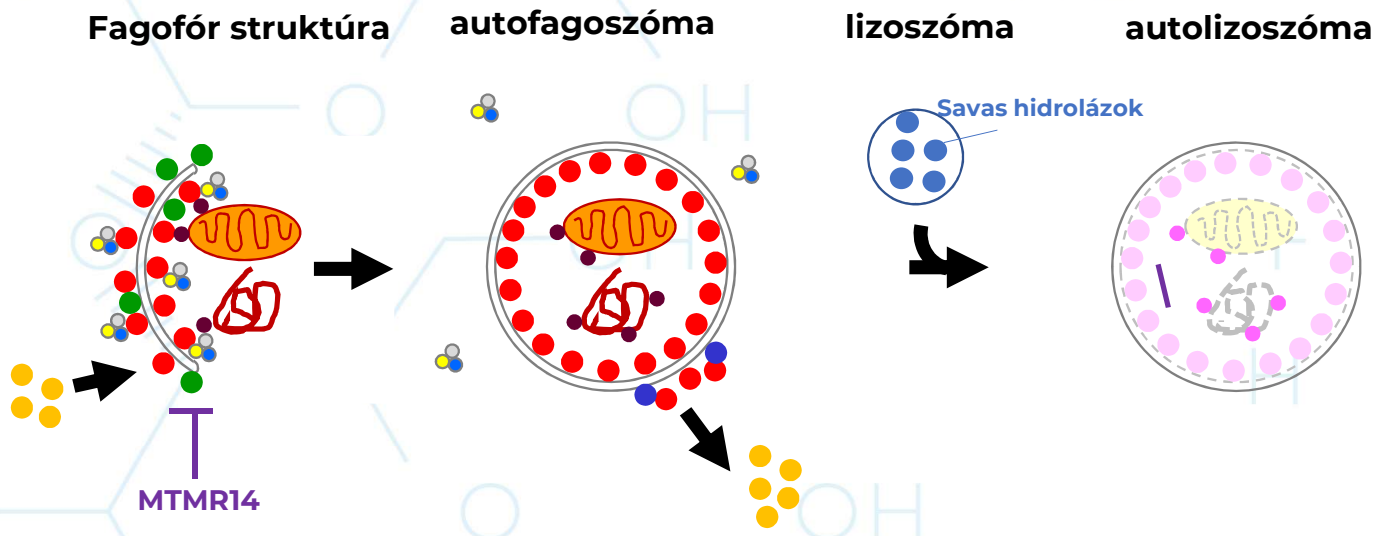
Antibakteriális hatású ciklodextrinek



Jövőbeli perspektívák

Autofágia indukálás

- Cél: számos neurodegeneratív betegség, rák, 2-es típusú cukorbetegség, lizoszómális tárolási betegségek...



fehérje	
mitokondrium	
SQSTM1/p62	
Atg12-Atg5-Atg16	
PI3K	
Atg8/LC3B-I	
Atg8/LC3B-II	
Atg4	



Antidótumok

Méregtelenítés CDkkel

A CD-alapú detoxifikálás atyja: **Josef Pitha**

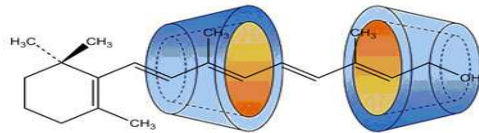
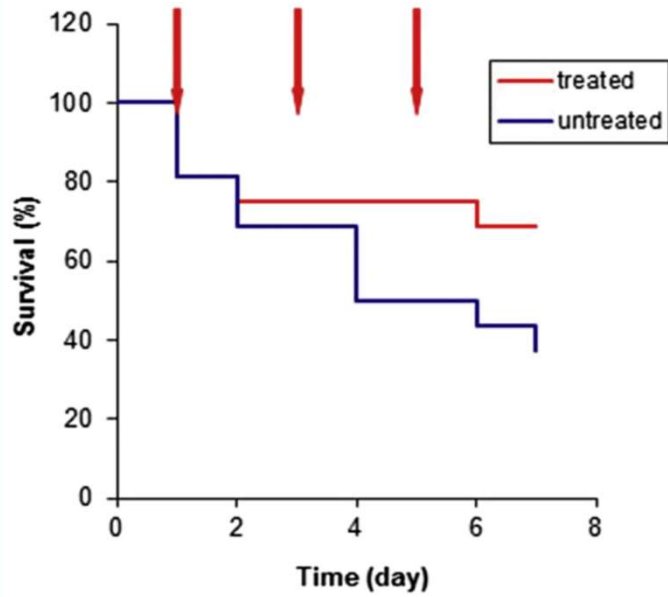
1981-ben az NIH-ben a retinoid/karotinoid-CD kölcsönhatás *in vitro* vizsgálata nagy stabilitású zárványkomplexek képződésére utalt.

Kérdés: van-e *in vitro* - *in vivo* korreláció?

Bizonyíték: first clinical life saving action: rescue from retinoid intoxication in 1987

J. Pitha and Carpenter T.: Hypervitaminosis A in Siblings, *J. of Pediatrics* 111 507, 1987.





SEVERE HYPERVITAMINOSIS A IN SIBLINGS: EVIDENCE OF VARIABLE TOLERANCE TO RETINOL INTAKE

THOMAS O. CARPENTER, M.D.,
JOHN M. PETTIFOR, M.B., B.Ch., Ph.D.,
ROBERT M. RUSSELL, M.D.,
JOSEF PITHA, Ph.D.,
SOHRAB MOBARHAN, M.D.,
MERVYN S. OSSIP, M.B., Ch.B.,
STEPHEN WAINER, M.B., B.Ch.,
and
CONSTANTINE S. ANAST, M.D.

From the Department of Pediatrics, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut, the Department of Medicine (Endocrinology), The Children's Hospital, the Department of Pediatrics, Harvard Medical School, and the USDA Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University, Boston, the MRC Research Unit for Paediatric Mineral Metabolism, and the Department of Paediatrics, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa, the National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, and the Department of Medicine (Gastroenterology), the University of Illinois, Chicago.

Reprinted from
THE JOURNAL OF PEDIATRICS,
St. Louis

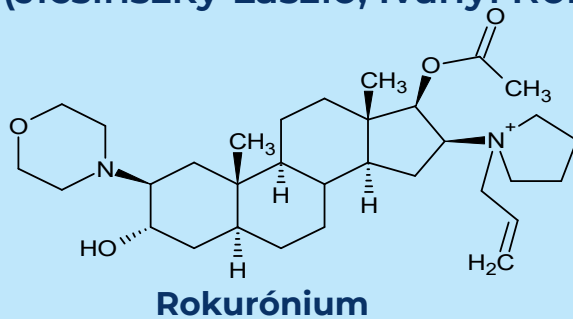
Vol. 111, No. 4, pp. 507-512, October, 1987
(Copyright © 1987, by The C.V. Mosby Company)
(Printed in the U.S.A.)

Dear Lajos,
Many thanks: your work
made this therapy possible
Jozsef

Méregtelenítés CDkkel

- A kutatási eredmények gyakorlati felhasználása: egy komplexképző antidótum racionális tervezése
- Az NIH-ben felismert „méregtelenítési” elv alapján az Organon egy CD alapú antidótum gyógyszert fejleszt (végül a MSD-nél kötött ki)
- Kémiaailag pontosan hangolt CD mesterséges receptor tervezése egy izomrelaxáns hatóanyagra
- A preklinikai fejlesztés CycloLab-Organon együttműködés (2001-2006)

(Jicsinszky László, Iványi Róbert)



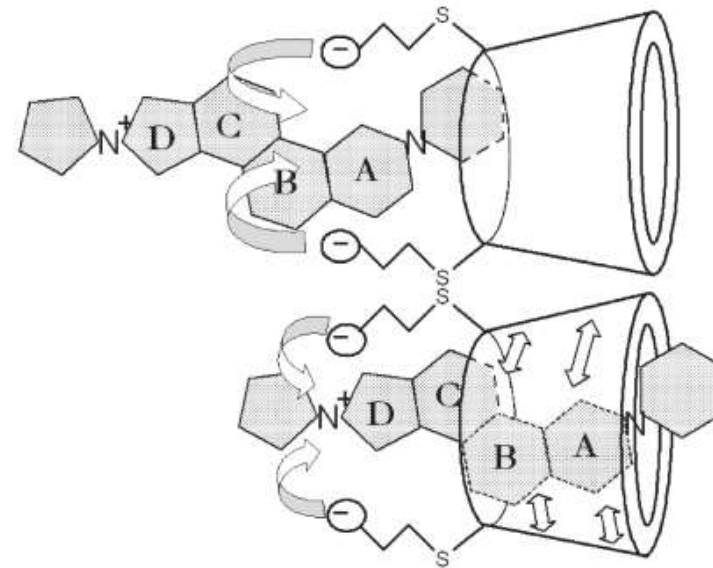
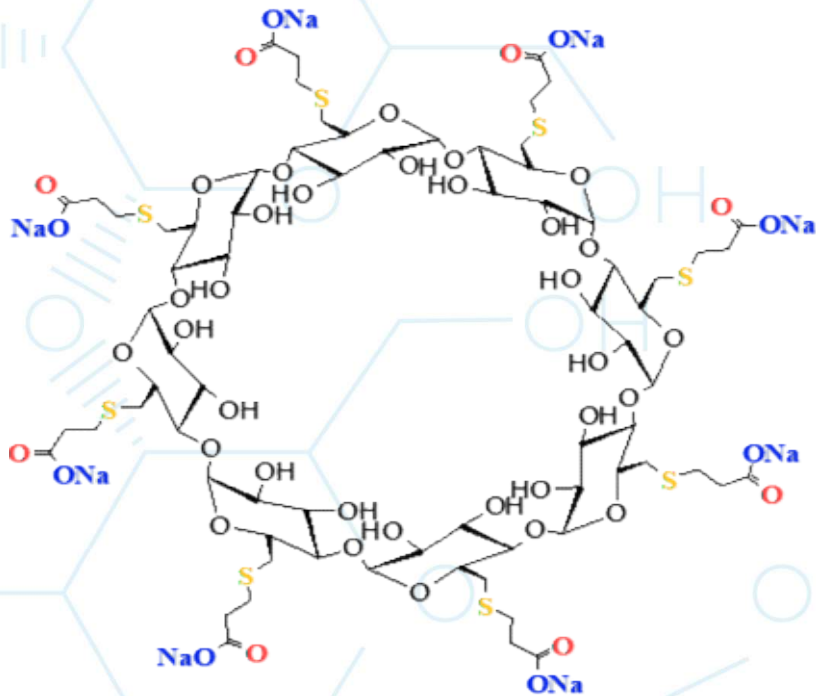
	α -CD	β -CD	γ -CD
No. of Glucose Units	6	7	8
Cavity Diameter (nm)	0.47	0.60	0.75
Height of Torus (nm)	0.79	0.79	0.79

Méregtelenítés CDkkel

Sugammadex

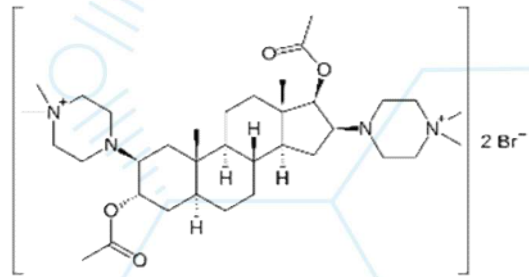
Miért jó ez?

- Extrém stabil komplex
 $K_a=10.000.000 \text{ l/M}$
- Inklúzió + elektrosztatikus
- Kiürül a vesén keresztül

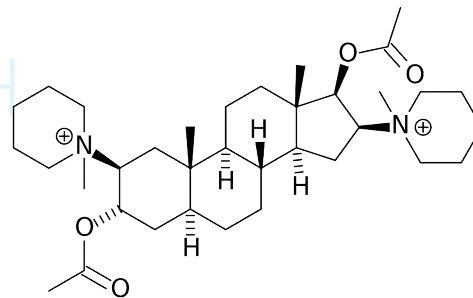


Sugammadex

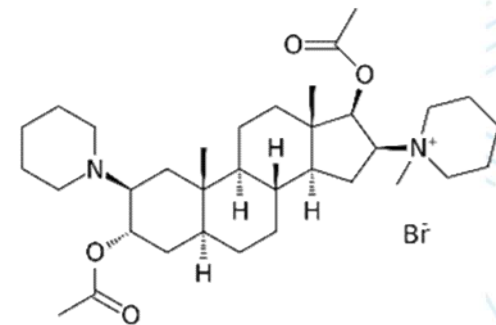
- Neosztigminhez képest csökkentett mellékhatás
- Alacsonyabb affinitás vekuróniumhoz, pipekuróniumhoz és pankuróniumhoz, de klinikailag így is jelentős



Pipekurónium-bromid

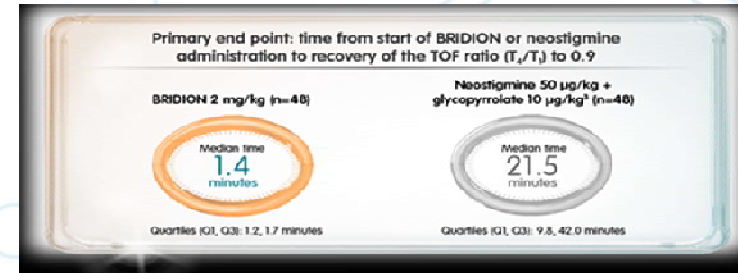
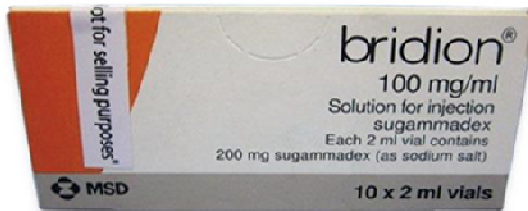


Pankurónium



Vekurónium

Sugammadex



2008 EU-ban, 2015 USA-ban engedélyezve, szabadalma hamarosan lejár → generikus lesz (Kínában már lejárt 2023-ban az EUban is le fog 2023-ban, USAban 2024-ben)

Jövőbeli perspektívák

Az üres CDk terápiás alkalmazása új fejezetet nyit a CD technológiában

- Klórpromazin antidótum
- LMWH antidótumok
- Kockamedúza mérreg elleni antidótum

nature
communications

Article | Open Access | Published: 30 April 2019

Molecular dissection of box jellyfish venom cytotoxicity highlights an effective venom antidote

Man-Tat Lau, John Manion, Jamie B. Littleboy, Lisa Oyston, Thang M. Khuong, Qiao-Ping Wang, David T. Nguyen, Daniel Hesselton, Jamie E. Seymour & G. Gregory Neely



Box jellyfish: Australian researchers find antidote for world's most venomous creature

Jellyfish's sting carries enough venom to kill more than 60 people



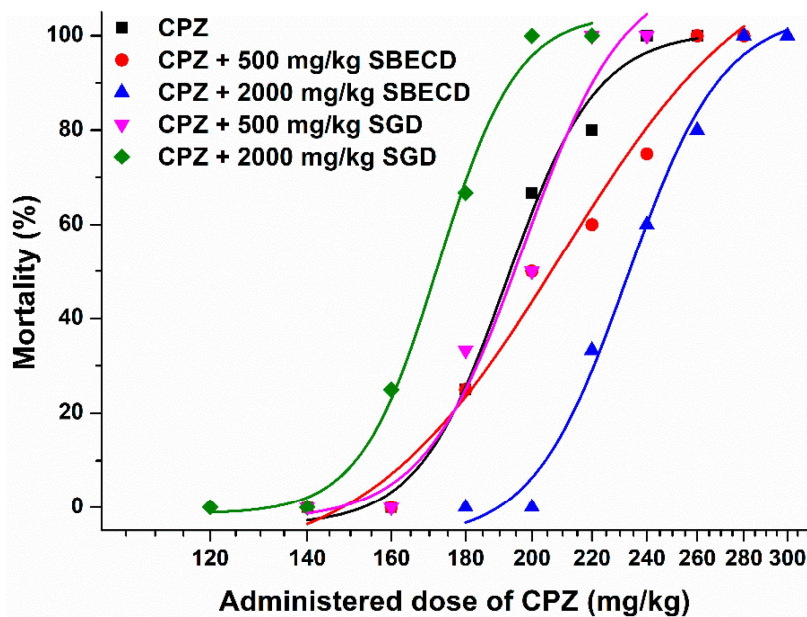
▲ University of Sydney researchers have found a 'molecular antidote' that blocks the symptoms of a box jellyfish sting if applied to the skin within 15 minutes. Photograph: Melanie Stetson Freeman/Christian Science Monitor/Getty Images

An antidote has been discovered for the world's most venomous creature, the Australian box jellyfish.

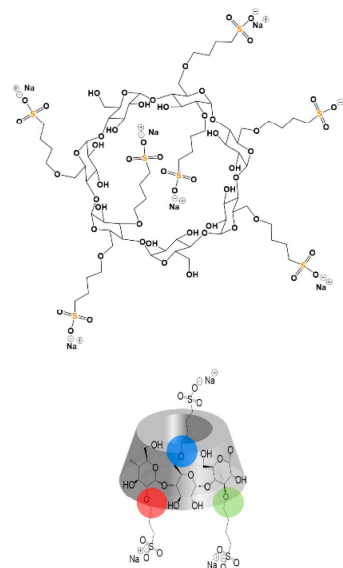
Jövőbeli perspektívák

Az üres CDk terápiás alkalmazása új fejezetet nyit a CD technológiában

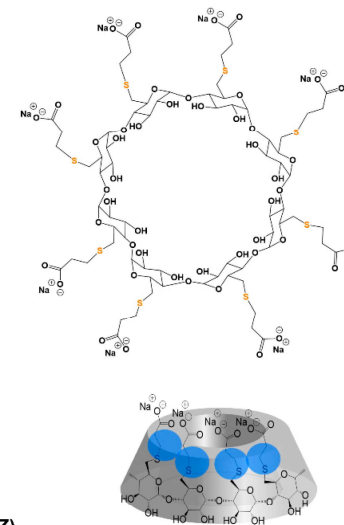
- Klórpromazin antidótum
- Vizsgált anyagok SBECD és SGM
- Eltérő eredmények *in vitro* és *in vivo*



Sulfobutylether-beta-CD (SBECD)

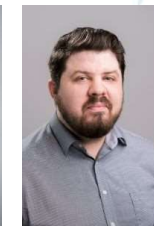
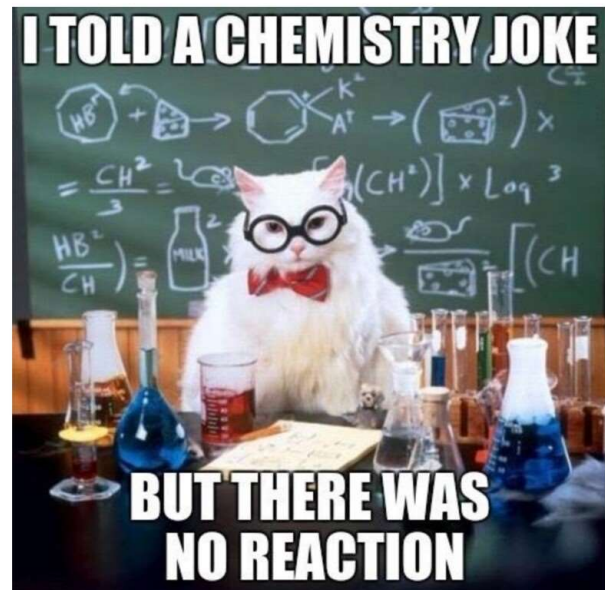


Sugammadex (SGD)



<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091888>

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!



Niemann-Pick C típusú betegség



A ritka betegségek gyógyszereként való minősítéssel járó előnyök között szerepel a tudományos tanácsadás, amelyet a szponzor az EMA-tól kaphat. Ezenkívül a ritka betegségek gyógyszereit központosított eljárásban törzskönyvezik, ami szintén előnyös, hiszen gyorsabb és olcsóbb, mint a decentralizált vagy kölcsönös elismerési eljárások. Ezen felül a kérelmezők teljes vagy részleges díjcsökkentésben részesülnek.

Az üzletileg legfontosabb előny azonban az, hogy a szponzor számára 10 évre kizárólagosságot biztosítanak a termék forgalmazására azon terápiás javallat tekintetében, amelyre a ritka betegségek gyógyszere minősítést megadták.

Az exkluzivitás azt jelenti, hogy a Közösség és a tagállamok a tízéves időszak alatt nem fogadhatnak be más forgalombahozatali engedély iránti kérelmet, illetve nem adhatnak ki forgalombahozatali engedélyt, vagy nem fogadhatnak el meglévő forgalombahozatali engedély kiterjesztésére vonatkozó kérelmet ugyanarra a terápiás felhasználási területre, egy hasonló gyógyszer tekintetében.

A kizárólagossági időszak hat évre csökkenthető, ha az ötödik év végén bizonyítható, hogy a kérdéses gyógyszer már nem felel meg a minősítési kritériumoknak. Például azért, mert a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján kiderül, hogy túl nyereséges ahhoz, hogy a piaci kizárólagosság további fenntartása indokolt lehetne. A kizárólagossági időszak azonban 12 évre is meghosszabbítható, ha a gyógyszer gyermekekre gyakorolt lehetséges hatásait is megvizsgálták és ezt az alkalmazási előiratban is szerepeltetik.

