

Ciklodextrinek: nanoméretű konténerektől a terápiás eszközökig

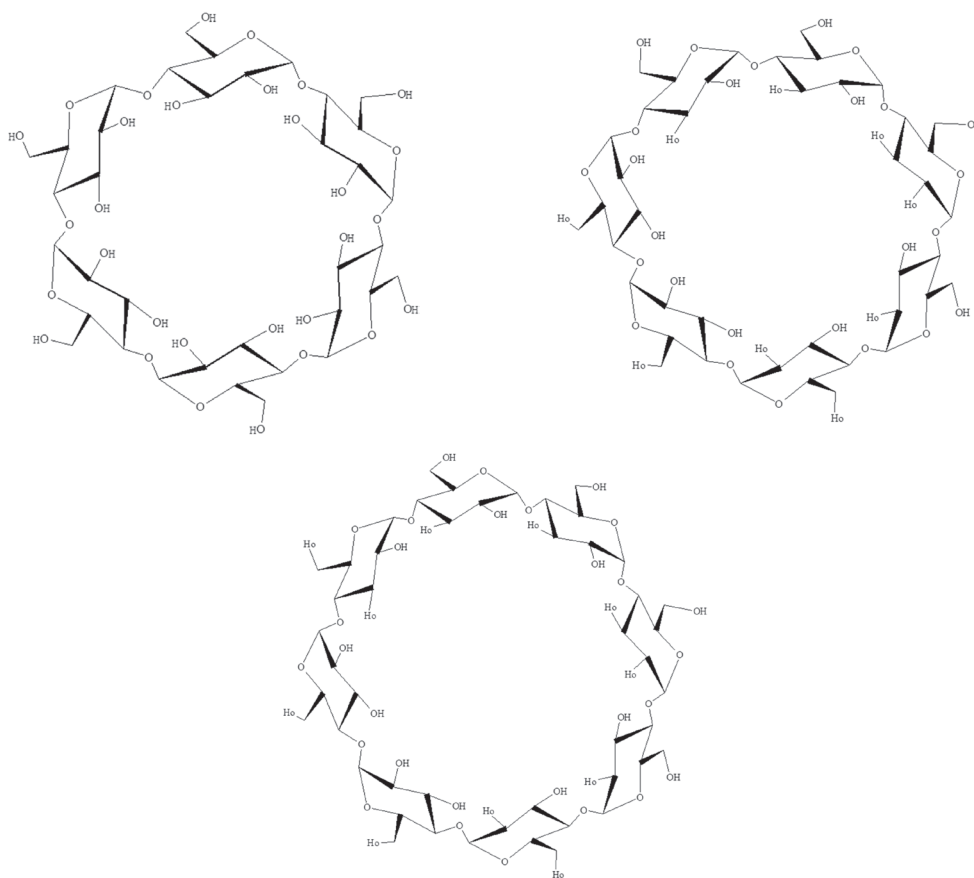
SZENTE Lajos*

CycloLab Kft. 1097 Budapest, Illatos út 7.

1. A ciklodextrinek szerkezete és funkcionális sajátosságai

A ciklodextrinek (CDk) azon ritka ipari nyersanyagok közé tartoznak, melyek a petrokémiától függetlenek: forrásuk a növényi fotoszintézis következtében folyamatosan újratermelődő poliszacharid, a keményítő. A keményítőtől

enzimes átalakítással ma már jó hozammal, nagy tisztaságban és gazdaságosan állíthatók elő. Az iparilag gyártott alap ciklodextrinek a hat- (α -CD), hét (β -CD)- vagy nyolc (γ -CD) glükopiranoz egységből álló, kónikus henger alakú tartály molekulák, egyszerűsített szerkezetüket az 1. ábra mutatja.



1. Ábra. Az α -, a β - és a γ -ciklodextrin szerkezete.

A ciklodextrin cilinder molekulák ürege a glükóz egységek számától függően 0.5-1.0 nanométer között változik. Ezekbe a kis nano-tartályocskába alifás molekulák vagy egy-három aromás gyűrűből álló szerkezetek is részben vagy egészben beleférnek. A ciklodextrinek üregének felületétén található glikozidos oxigénatomok és vázhidrogének miatt a gyűrű belső felszíne apoláris sajátosságú. A külső felszínen elhelyezkedő hidroxilcsoportok a molekulát kívülről polárisá, vízben oldódóvá teszik.¹

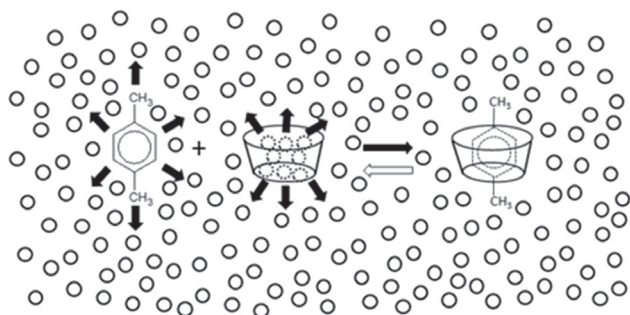
2. A ciklodextrinek funkcionális sajátossága: a zárványkomplex-képzés

A ciklodextrinek mint gazdamolekulák, képesek magukba zárni a víznél kevésbé poláris, geometriailag az adott üregnek

megfelelő méretű ún. vendégmolekulákat. E molekuláris „vendégszeretet” eredménye a reverzibilis, nem-kovalens zárványkomplexek képződése. (2. ábra)

A zárványkomplexbe épült vendégmolekula a körülményektől függő mértékben és ideig tartózkodik az üregben, abból disszociációval szabadabbá válhat. A ciklodextrinek zárványkomplex-képző tulajdonsága többféle gyakorlati hasznosítási lehetőséget kínál. A komplexképződés lényegében egy molekuláris szintre kicsinyített csomagolási-kapszulázási folyamat. A ciklodextrin technológia első kb. 25 évig tartó korszakát a zárványkomplex-képződésen alapuló alkalmazások jellemezték: a gyógyszer- és élelmiszeriparban, ezt követően a kozmetikában is.^{2, 3, 4}

* e-mail: szente@cyclolab.hu

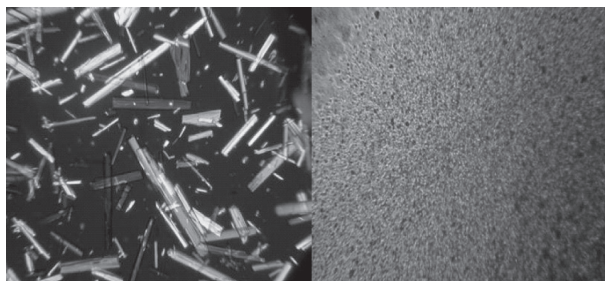


2. Ábra. A ciklodextrin zárványkomplekképződés egyszerűsített folyamata (az ábrán lévő kis körök vízmolekulákat reprezentálnak).

A zárványkomplex-képződés gyakorlatban hasznosítható primer következményei:

- **új szilárd fázisok létrejötte:** folyékony vagy gáz halmazállapotú anyagok ciklodextrin komplexei szilárd kristályos vagy amorf megjelenésűek, illetve a kristályos vegyületek molekulárisdiszperz komplexei rendszerint új kristályformák is;
- **molekuláris kapszulázás:** a ciklodextrin nano-üregébe zárt hatóanyagok molekulárisan diszperz állapotba kerülnek, „becsomagolt” állapotuk miatt stabilitásuk mind fizikai (pl. illékonyosság) mind kémiai (pl. oxidáció, fotokémiai bomlás, stb) értelemben fokozódik.

Új típusú szilárd fázisok létrejötte: A zárványkomplekképződés során folyékony- és gáz halmazállapotú anyagok is szilárd állapotba kerülnek.⁵ A kristályos vegyületek ciklodextrin komplexei pedig többnyire új típusú kristályos megjelenést mutatnak, vagy amorf szilárd fázisokká alakulnak (lásd 3. ábra).

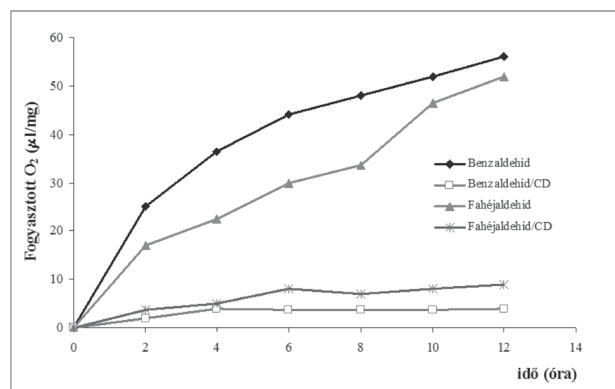


2. Ábra. A piroxikám (fent, baloldali fotó) és a piroxikám-β-ciklodextrin zárványkomplex (fent, jobboldali fotó) azonos nagyítású mikroszkópos képe polarizált fényben, és ezt a komplexet tartalmazó, piacon levő gyógyszerek.

A ciklodextrin alapú molekuláris „gondoskodás” stabilitásfokozó hatása: A ciklodextrin üregében „megbúvó” vendégmolekulák a környezet hatásaival szemben védett állapotban tartózkodnak mindaddig, míg e komplexek nem

disszociálnak. A molekuláris kapszulázottság következtében az illékony vegyületek mozgékonyasága, egyensúlyi gőznyomása csökken, fizikai értelemben stabilak maradnak. A kémiai értelemben érzékeny molekulák komplexált állapotban védettek maradnak, stabilitásuk megnő.

A ciklodextrinek stabilizáló hatását a 4. ábra illusztrálja. A szabad állapotban gyorsan oxidálódó aldehidek ciklodextrin complexbe zárt formában még tiszta oxigén atmoszférában is alig fogyasztanak oxigént és alakulnak a megfelelő savvá.⁶



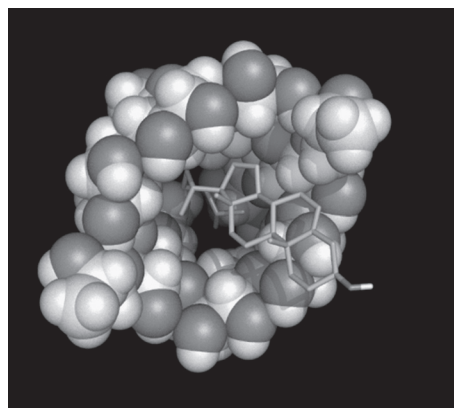
4. Ábra. A szabad- és a komplexbe zárt benzaldehid és a fahéjalaldehid oxigénfogyasztása Warburg készüléken meghatározva.

3. A ciklodextrinek mint oldékonyságfokozó segédanyagok

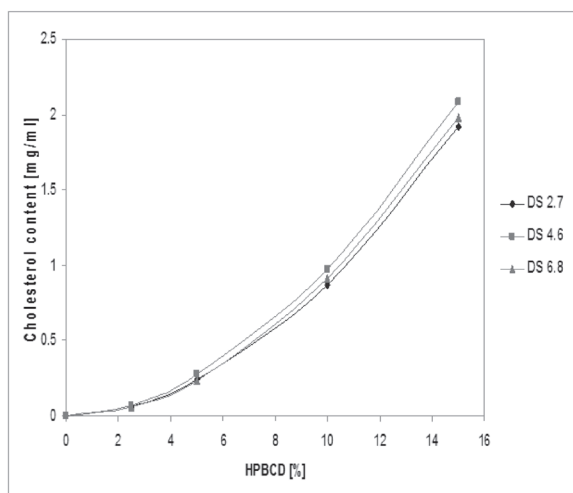
A lipofil hatóanyagok ciklodextrin komplexeinél a ciklodextrin hidrofil külsejű burokként öleli körül a vendégmolekulát, „elfedi” annak hidrofób jellegét. Ez a hidrofil csomagolás fokozott vízoldékonyságot biztosít a lipofil vendégmolekula számára (5/a és 5/b ábra).

Az oldékonyság fokozására csak olyan ciklodextrinek alkalmasak, melyek vízben szinte korlátlanul oldódnak, és oldott molekuláik nem mutatnak számottevő önszerveződést, aggregációt.⁷ Napjainkban több engedélyezett oldatos gyógyszerformában három ciklodextrin-származékot alkalmaznak szolubilizálószerként:

- a 2-hidroxi-propil-β-ciklodextrint (HPBCD, 6. ábra)
- a 2-hidroxi-propil-γ-ciklodextrint (HPGCD)
- a szulfo-butiléter-β-ciklodextrint (SBECD, 6. ábra)



5/a. Ábra. A koleszterin hidrofil „burkolása” hidroxi-propil-béta-ciklodextrinnel: a képződött zárványkomplex számítógépes modellje.⁷



5/b. Ábra. A koleszterin vízdékonysága hidroxipropil-béta-ciklodextrin jelenlétében szobahőmérsékleten.

Mindhárom szolubilizáló ciklodextrinre igaz, hogy sok-komponensből álló kompozit izomerelegyek, melyek szilárd állapotban amorf, higroszkópos porok, vízben kitűnően oldódnak. Mindhárom ciklodextrin származék hatékonyan fokozza lipofil vegyületek vízdékonyságát, és toxicitást még nagy koncentrációban sem okoznak az élő szervezetben.⁸

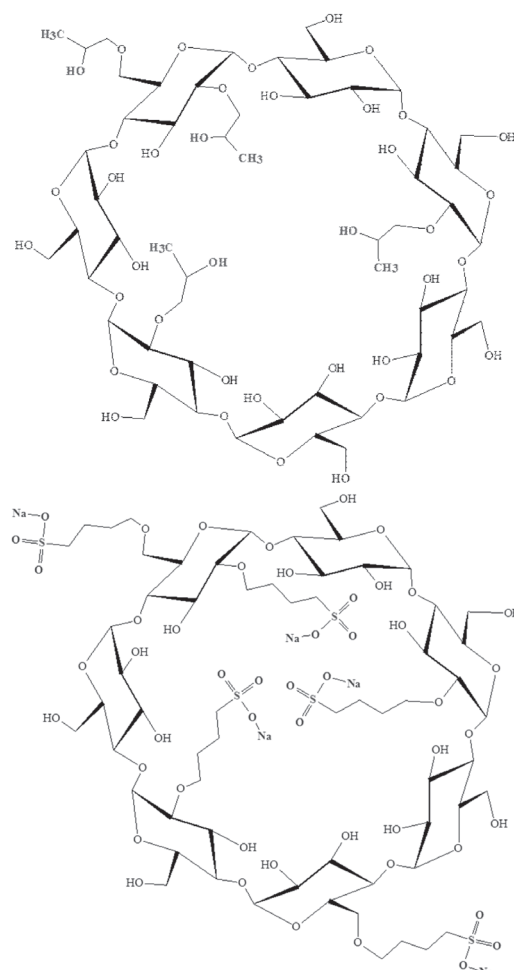
4. Az üres ciklodextrin nanoüregek terápiás alkalmazása

A ciklodextrin kutatás-fejlesztés 2000 körül egy váratlan, új irányt vett: ekkor kezdtek el olyan biológiai jellegű eredményeket publikálni, melyek szerint egyes ciklodextrinek bizonyos koncentrációban és körülmények között önmaguk is mutatnak terápiás hatásokat.

5. Egy ciklodextrinből gyógyszer lesz: Sugammadex® az aneszteziológiában

A szelektív komplexképzésen alapuló eljárás, melynek során egy „üres” ciklodextrint alkalmaztak sikerrel klinikai

detoxikálásra, 1983 óta ismert.^{9, 10} Pitha és Szenté ismerték fel elsőként, hogy egy kémiaiag megfelelően módosított ciklodextrin önmagában képes a vérben keringő toxikus lipofil anyagok (pl. retinoidok) eltávolítására a szervezetből.

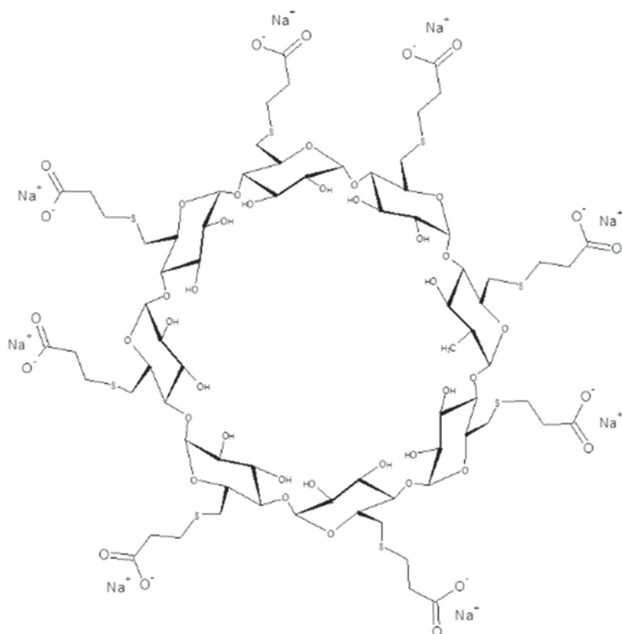


6. Ábra. A két leggyakrabban használt szolubilizáló segédanyag, a 2-hidroxipropil-β-ciklodextrin (felső rajz) és a szulfobutyléter-β-ciklodextrin (alsó rajz) egyszerűsített szerkezete.



7. Ábra. Néhány, ciklodextrinnel szolubilizált (diklofenak, indometacin, alfaxalon és ziprasidon) hatóanyagú, forgalomban levő gyógyszerkészítmény.

Ezt, a szelektív komplexképződésen alapuló elvet használja egy, már a klinikai gyakorlatba bevezetett terápia, ahol egy adott farmakon „csapdába ejtése” és a szervezetből történő eltávolítása történik egy alkalmas ciklodextrin származékkal. Az eljárás során a gyógyszer-hatóanyag igen nagy stabilitási állandójú zárványkomplexet képez a ciklodextrin antidótummal. Az AKZO-Organon kutatói a műtét altatásánál használt izomrelaxánsok (az aminoszteroid szerkezetű rocuronium) eltávolítására terveztek meg és szintetizáltak, majd engedélyeztettek egy, a fenti hatóanyagot szelektíven és rendkívül erősen komplexáló ciklodextrint.¹¹ A fejlesztés célja a műtét altatás kockázatának és a posztoperatív ápolás költségeinek csökkentése volt olyan módon, hogy az eljárás ne járjon számottevő mellékhatással. Az izomrelaxánsra hangolt „kémiai csapda” az optimalizált gazdamolekula, egy γ -ciklodextrin, melynek mind a nyolc primer hidroxilcsoportját tiopropánsavval helyettesítették, míg a 16 szekunder hidroxilcsoport érintetlen marad (8. ábra).



8. Ábra. A Sugammadex, a rocuroniumra hangolt nyolckarú γ -ciklodextrin kémiai „csapda” szerkezete (felül) és azt tartalmazó injekciós készítmény.

A Sugammadex-rocuronium zárványkomplex stabilitási állandója 10^7 1/M nagyságrendű, azaz fiziológias körülmények között a komplex disszociációja nem történik meg. Ily módon, az izomerelaxáns kiürülése a paciens

szervezetéből egy újabb antidótum gyógyszer-hatóanyag alkalmazása nélkül valósul meg.¹²

A Sugammadex/Bridion® terméké fejlesztése - amely a nem-kovalens komplexképződés gyakorlati alkalmazhatóságának elegáns példája - a modern ciklodextrin kémia talán legjelentősebb felfedezése. Helyénvalónak tartom megjegyezni, hogy a Sugammadex korai fejlesztési szakaszában - a gazda-vendég komplexképződés optimalizálásánál - a CycloLab kutatói meghatározó szerepet töltek be. Később, a termékfejlesztés végső szakaszában, a hatóanyag szennyezésprofiljának javításában ismét a hazai ciklodextrin kutatók játszottak meghatározó szerepet.

Ezzel az újszerű terápiás eljárással további lehetőségek nyíltak a ciklodextrinnek segített szelektív hatóanyag mobilizálás, vagy éppen immobilizálás elvén működő terápiák kidolgozására. Jelenleg több, biztató klinikai vizsgálat folyik súlyos mérgezést okozó toxinok ciklodextrin komplexálással történő eltávolítására, a toxin célmolekulák szerkezetére hangolt kémiai csapdák alkalmazásával.¹³

6. Ciklodextrin egy ritka, gyógyíthatatlan betegség kezelésében

A Sugammadex-hez hasonló működési elvet követve kapott ún. „Orphan Drug” státuszt az injekciós adalékanyagként régóta használt hidroxipropil- β -ciklodextrin egy ritka, gyógyíthatatlan lipidtárolási betegség terápiájában. Az FDA ezt a ciklodextrint önmagában, a gyermeki Alzheimernek is nevezett Nieman-Pick C-betegség kezelésére engedélyezte 2010-ben. A terápia - részben igazolt - lényege, hogy a lipidkomplexáló és azokat mobilizáló ciklodextrin a sejtekbe jutva „átvállalja” a genetikai hiba miatt hiányzó koleszterin- és gangliozid-szállító fehérjék működését.^{14, 15} A hidroxipropil- β -ciklodextrin az Egyesült Államokban, Japánban és EU-ban ún. Orphan Drug státuszt kapott a gyógyíthatatlan lipidtárolási betegség kezelésére.¹⁶ Jelenleg a világon 14 páciens kezelése folyik, néhányukat már több mint 5 éve tartják életben ezzel a lipid-ciklodextrin komplexképzésen alapuló módszerrel.

Összefoglalás

Az elmúlt csaknem 40 év alatt a ciklodextrin technológia a modern ipar szinte minden területén talált gyakorlati alkalmazást. A ciklodextrin tartalmú termékekből jelenleg több mint 50 humán gyógyszer, kb. ezer élelmiszeripari-, kozmetikai- és háztartásvegyipari termék szolgálja az emberiség egészséget kényelmét.

Az 1975-ben, Szejtli József által kezdeményezett és évtizedekig „vezényelt” szisztematikus ciklodextrin kutatás-fejlesztés és ipari termelés következményeként a ciklodextrinek tankönyvi tétellé és ipari komoditássá váltak. A munkásságunk kezdetekor néhány gramm szinten elérhető, igen drága és kétes jövőjű szénhidrát segédanyagokból ma évente 14-15 ezer tonnát használnak fel. A ciklodextrinnek kapcsolatos tudományos publikációk és szabadalmak megjelenésének dinamikája - még 40 év után is - töretlen, jelenleg 62.000 közleményt tartunk nyilván, melyhez a magyar ciklodextrin kutatás hozzájárulása

igen jelentős. A Szejtli által alapított magyar kutató-fejlesztő vállalkozás immár 25 éve szolgálja a nemzetközi ciklodextrin alapú innovációt, számos sikeres piacon levő termék fejlesztéséhez (6 gyógyszer, ill. terápiás eljárás) járult hozzá. A CycloLab ma már nemzetközi elismerést kivívott márkanév, a megbízható szakmai tudás és innováció garanciája, melyet olyan cégek sikeres termékei jeleznek, mint a Novartis, a Pfizer, a Sandoz, a Procter and Gamble, AKZO-Organon, a Nestlé, a Sigma-Aldrich, stb. A magyar ciklodextrin kutatás-fejlesztést a szakma immár negyven éve a nemzetközi ciklodextrin technológia éllovasának tartja.

Hivatkozások

1. Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743-1754.
2. Szejtli, J.; Bánky-E.; Szente, L. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung* **1979**, 101, 27-46.
3. Buschmann, H. J.; Schollmeyer, E. *J. Cosmet. Sci.* **2002**, 53, 185-191.
4. Citernes, U.; Sciacchitano, M. *Cosmetics and Toiletries* **1995**, 110, 53-61.
5. Szejtli, J. *Cyclodextrin Technology*, **1988**, Kluwer Acad. Publ. Dordrecht, Netherlands,
6. Szente, L.; Szejtli, J. *Trends in Food Science & Technology* **2004**, 15, 137-142.
7. Szente, L.; Szejtli, J. *Adv. Drug Del. Rev.* **1999**, 36, 17-28.
8. Stella, V. J.; He, Q. *Toxicol. Pathol.* **2008**, 36, 30-42.
9. Pitha, J.; Szente, L. *Life Sci.* **1983**, 32, 719-23.
10. Carpenter, T.O.; Pettifor J.M.; Russell R.M.; Pitha, J.; Mobarhan, S.; Ossip M.S.; Wainer, S.; Anast, C. *J. Pediatrics*. **1987**, 111, 507-12.
11. Bom, A.; Bradley, M.; Cameron, M.; Clark, J.K.; van Egmond, J.; Feilden, H.; MacLean, E.; Muir, A.; Palin, R.; Rees, D.; Zhang, M.Q. *Angew. Chem. Intl. Ed.* **2002**, 41, 265-270.
12. Naguib, M. *Anesth. Analg.* **2007**, 104, 575-81.
13. Cai, Kai-Yong; Li, Jing-Hua; Luo, Zhong; Hu, Yan; Hou, Yan-Hua; Ding, Xing-Wei. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7719-7721
14. Matsuo, M. *Mol. Genet. Metab.* **2013**, 108, 76-81.
15. Ramirez, C. M.; Liu, Benny; Taylor, A M.; Repa, J.; Burns, D. K.; Weinberg, A.G.; Turley, S.D.; Dietschy, J. M. *Pediatric Res.* **2010**, 68, 309-315.
16. Liu, B. *Clin. Lipidol.* **2012**, 7, 289-301.

Cyclodextrins: from nanosized containers to therapeutic tools

The past 40 years have witnessed the widespread utilizations of cyclodextrins in nearly every segment of industry. Today, an about 50 approved pharmaceuticals, hundreds of food and personal care products serve the health, nutrition, hygiene and well being of humans.

The systematic research and development activities in Hungary initiated by József Szejtli in 1975, resulted in transforming cyclodextrins from scientific curiosity to industrial reality and commodities. Szejtli and his team made cyclodextrin-related academic and applied research and inventions to real innovation, the industrial realization of opportunities offered by these nanosized molecular containers. In the beginning of our works, around 1975, cyclodextrins were available only on gram scale and were

thus expensive, rare chemicals. Today, the global annual production of cyclodextrins reaches the amount of 10 thousand metric tons and the products containing them represent a value of over a billion USD. The dynamics of the appearance of scientific publications and patents on cyclodextrins seems to remain unchanged even after 40 years.

CycloLab, the Budapest-based privately owned Hungarian research and development Laboratory, has been recognized and acknowledged as the center of international cyclodextrin science and technology for over 25 years. This laboratory has significantly contributed to the market success of a number of cyclodextrin-enabled products by companies, like Wacker, Novartis, Sandoz, Procter and Gamble, AKZO-Organon, Sigma-Aldrich, just to name a few.