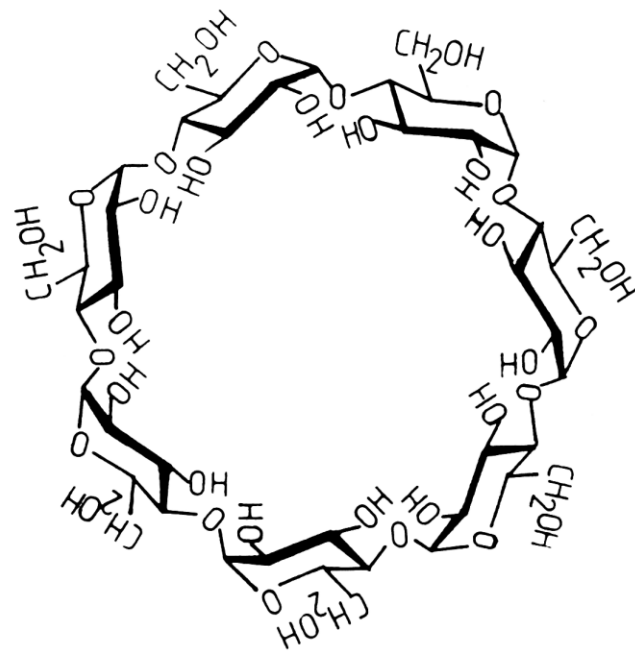




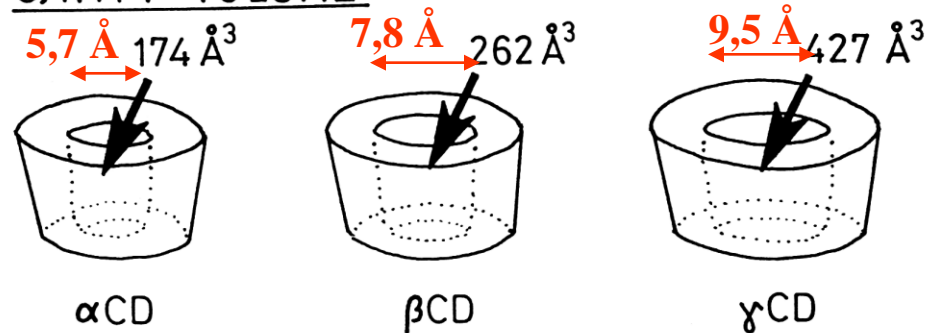
# Ciklodextrinek a gyógyszerformulálás segédanyagai

*Fenyvesi Éva, Szente Lajos*





CAVITY VOLUME:



Szejtli: Cyclodextrins and their Inclusion Complexes. Akadémiai Kiadó, 1982

in one mol:

104 ml

157 ml

256 ml

in one g:

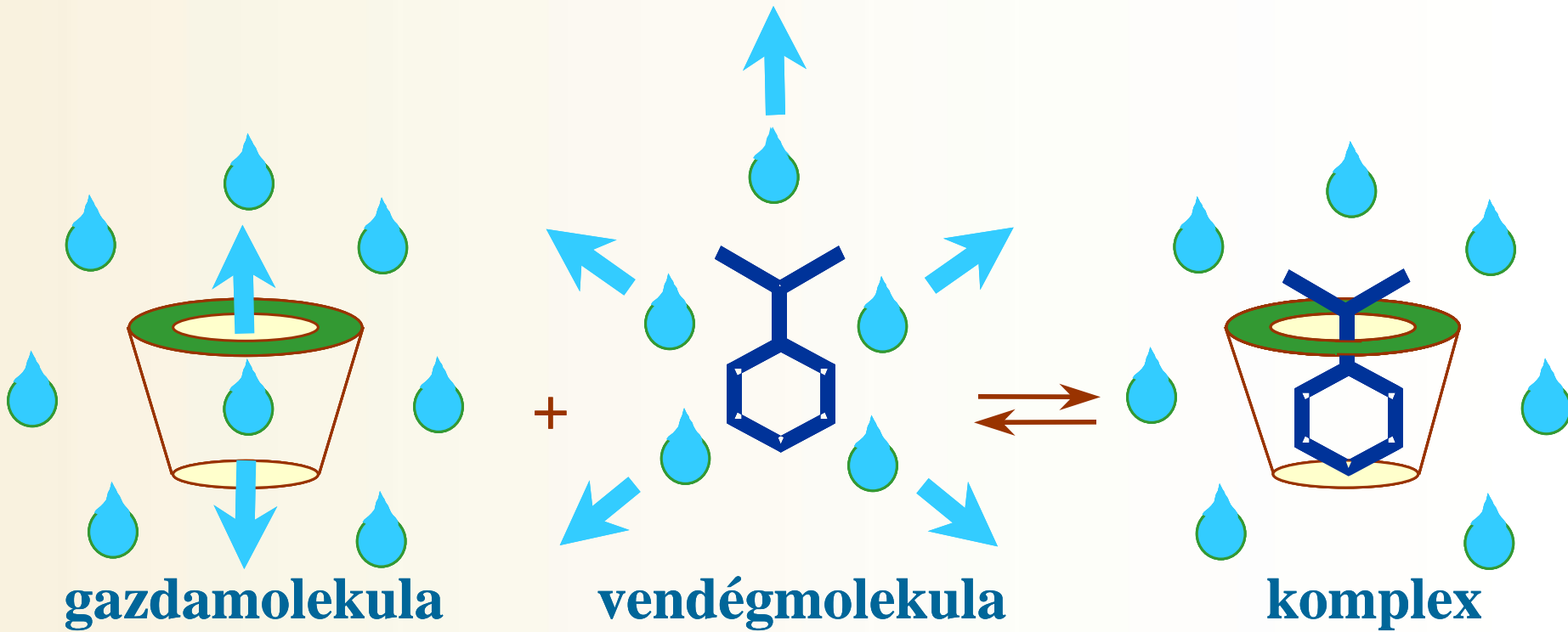
0,10 ml

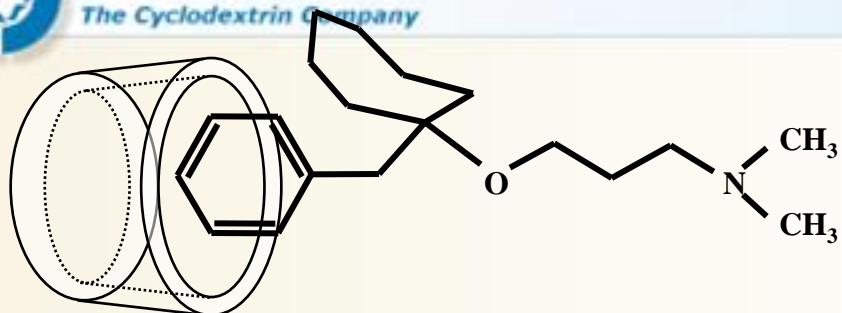
0,14 ml

0,20 ml

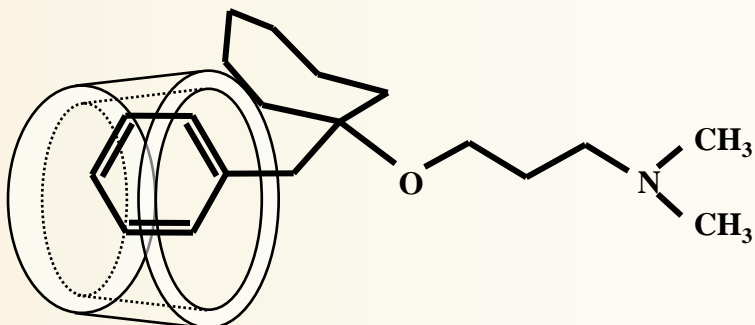


## zárványkomplex-képződés

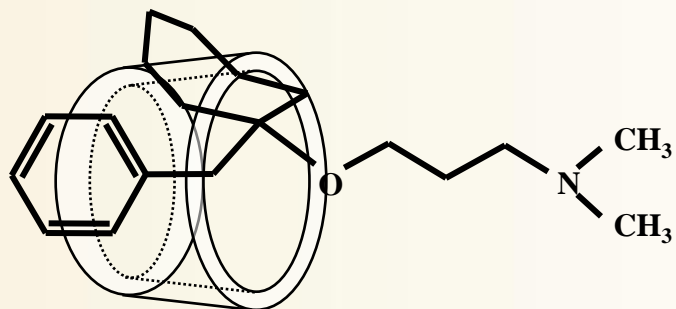




$$K_{\alpha\text{CD}} \sim 3 \text{ M}^{-1}$$

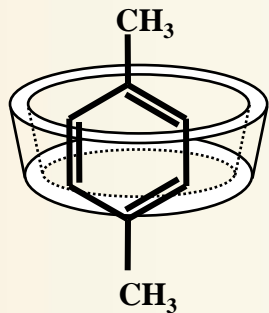


$$K_{\beta\text{CD}} \sim 80000 \text{ M}^{-1}$$

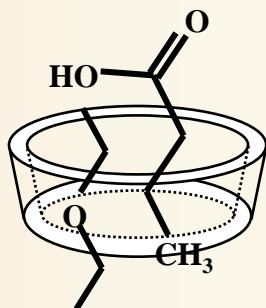


$$K_{\gamma\text{CD}} \sim 4000 \text{ M}^{-1}$$

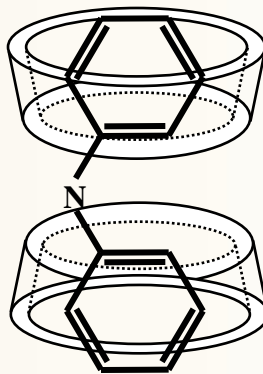
**Bencyclan-CD**



1:1

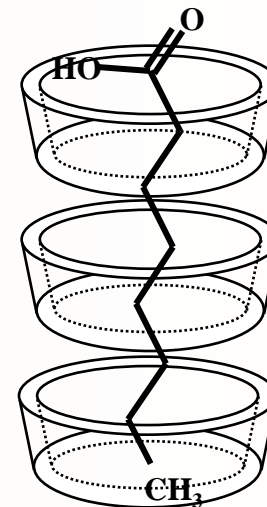


1:2



Difenilamin

2:1



n:1



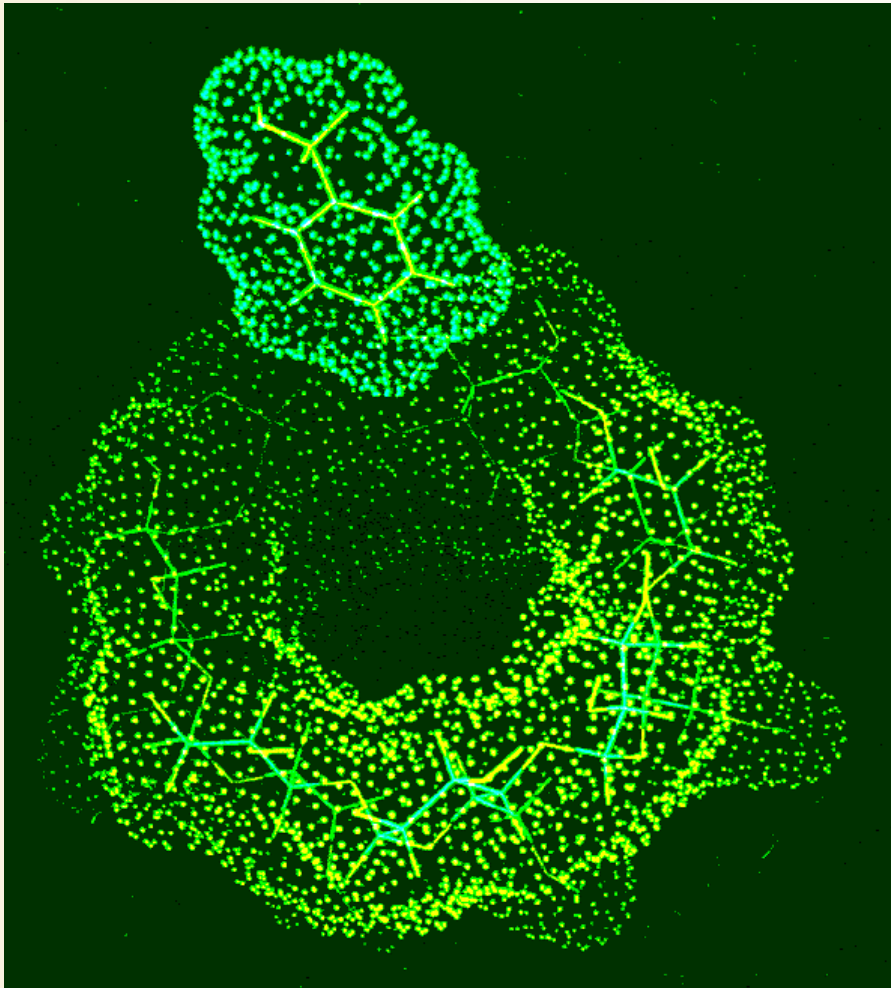
## A komplexképzés hatásai

Oldékonyság fokozódása  
(biológiai hozzáférhetőség,  
felszívódás növekedése)

Stabilitás javítása

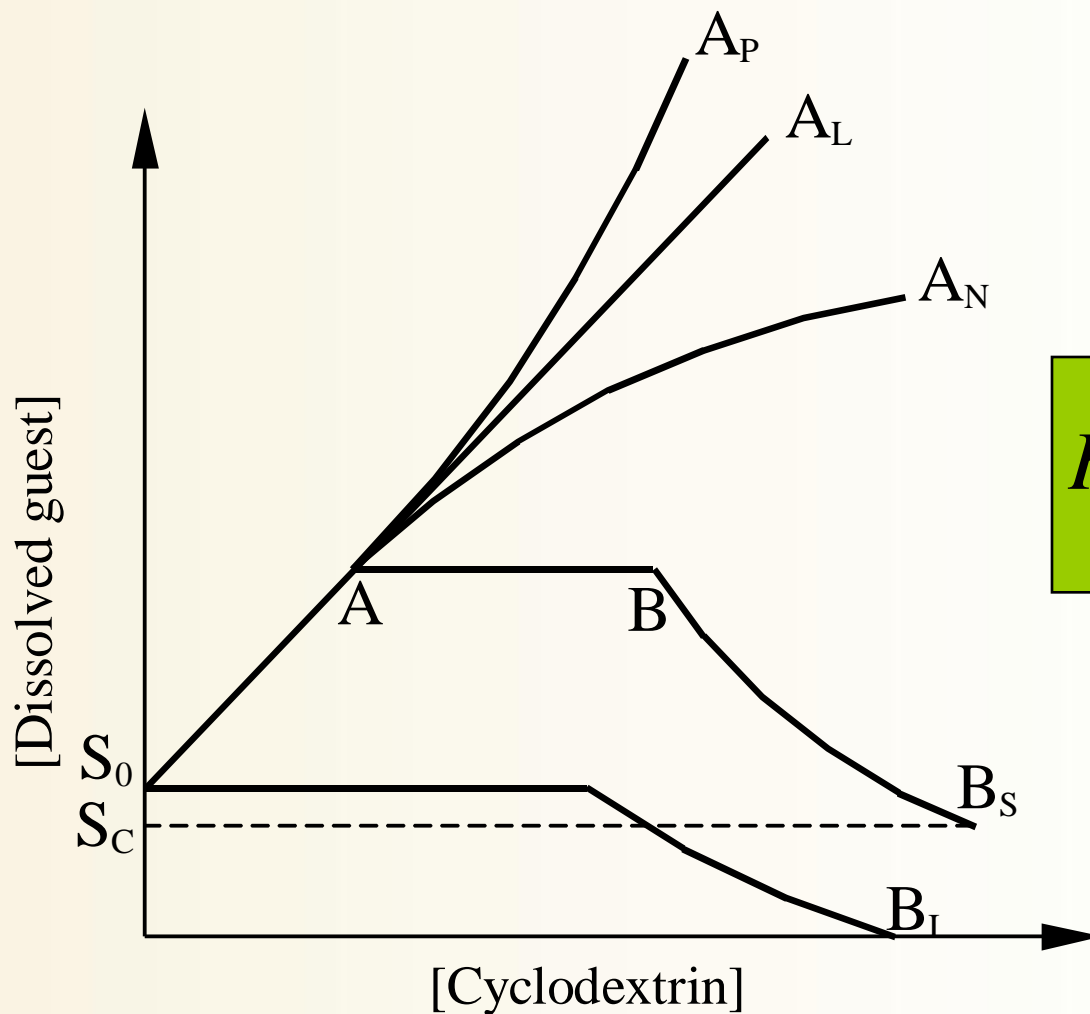
Nedvesedés javítása

Kellemetlen szag és íz elfedése





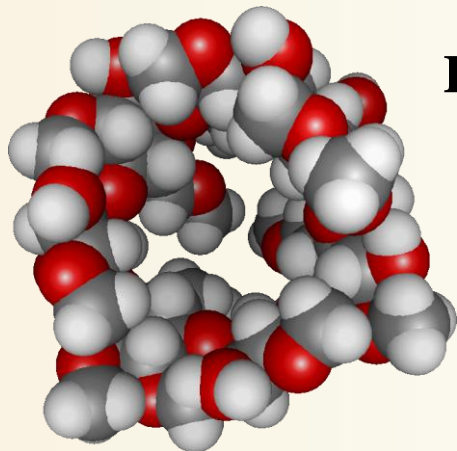
## Az izotermák típusai



$$K = \frac{tg \alpha}{S_0 (1 - tg \alpha)}$$

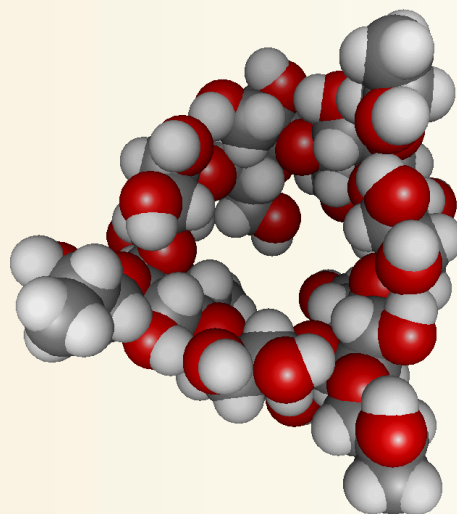


## Vízben jól oldódó származékok



**RAMEB**

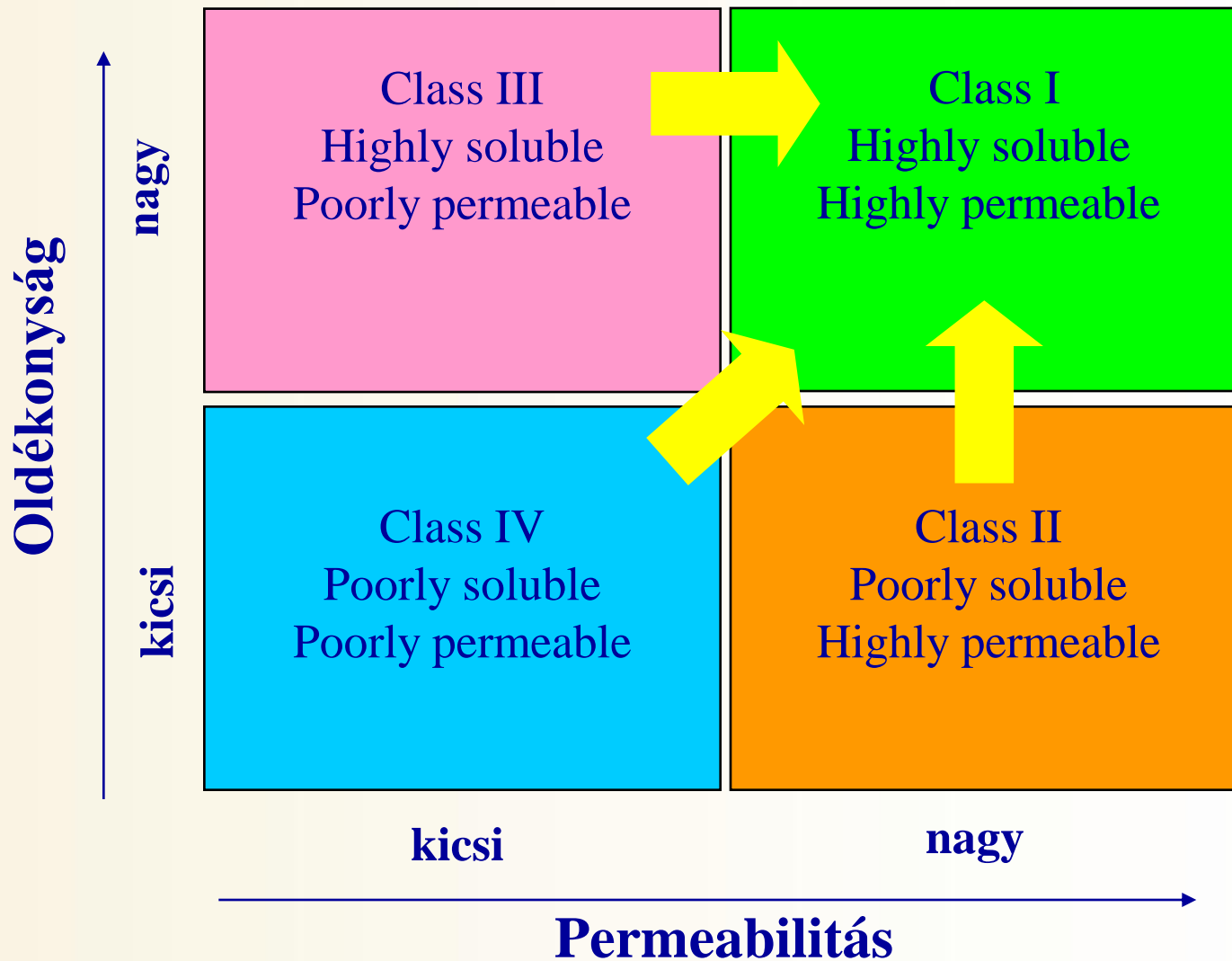
**Metilezett CDk**



**HPβCD**

**Hidroxipropil CDk**





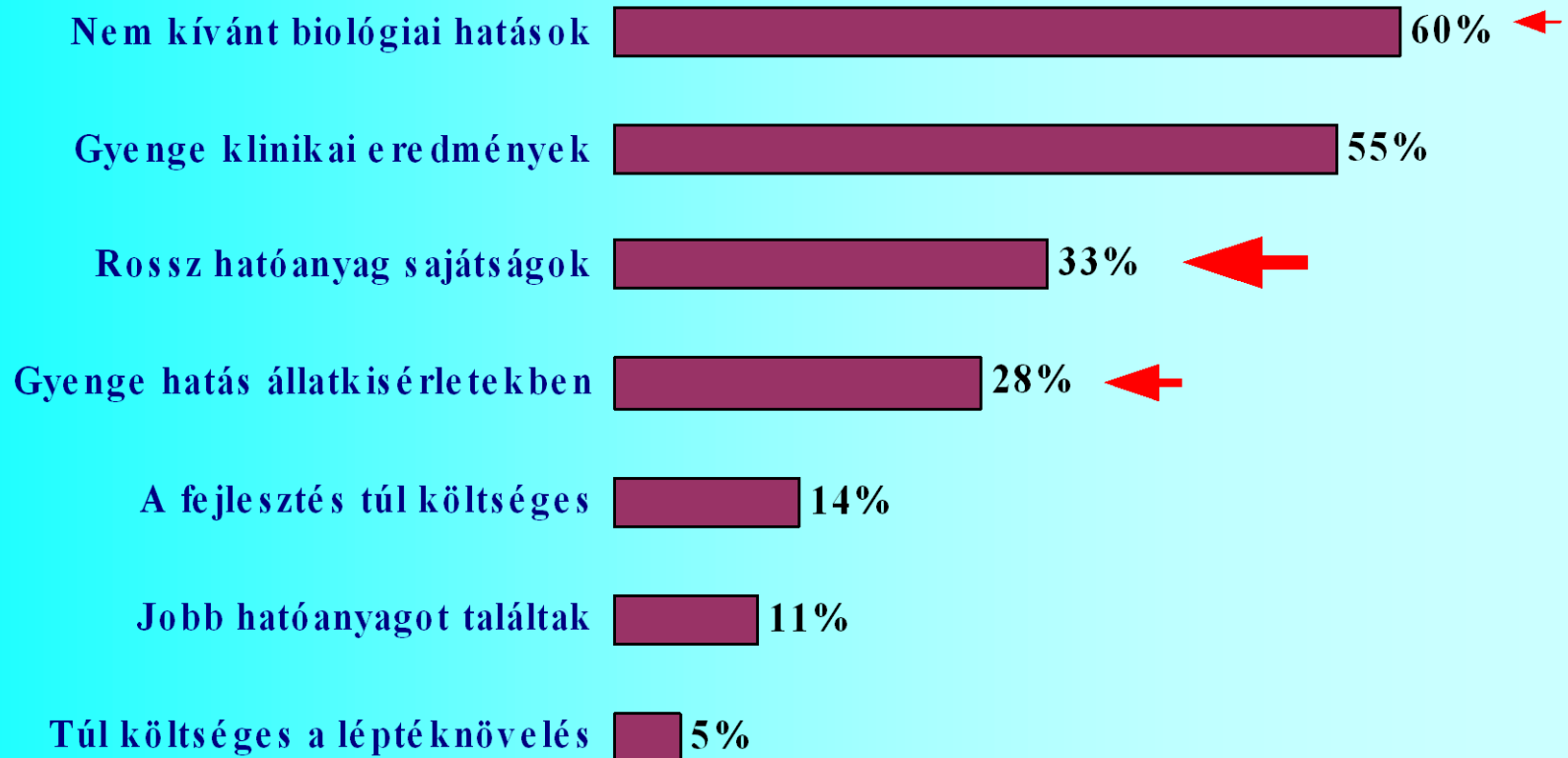


# A zárványkomplexek és gyógyszeripari alkalmazásuk

- molekuláris szintű diszperzitás
- nedvesedés- és oldódás fokozás fiziológias körülmények között
- molekuláris csomagolás stabilizáló hatása (shelf-life)
- a hatóanyag/ciklodextrin komplex nem új kémiai egyed
- a hatóanyag leadása után a CD/membrán kölcsönhatás előnyös
- a ciklodextrin nem hatol át a membránokon
- fokozott biohosszabbtartósság, a dózis csökkentés lehetősége
- páciensbarát készítmények
- élekciklus-hosszabbítás lehetősége (iparjogi előnyök)

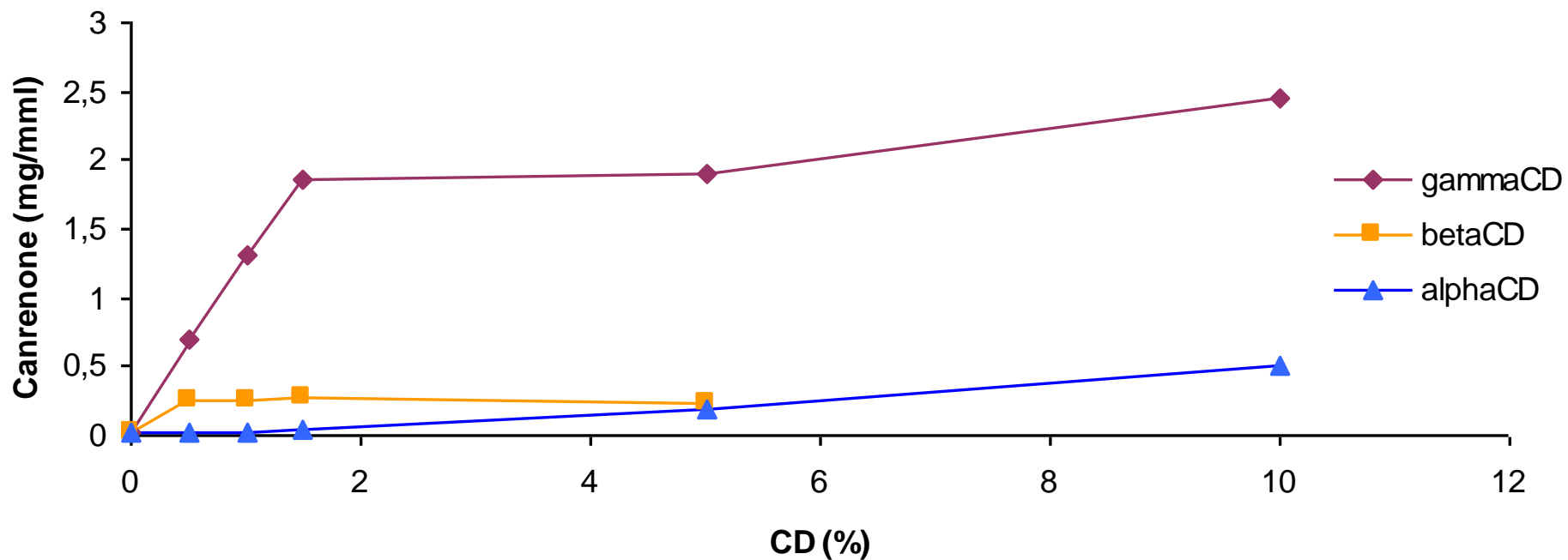
# Mely pontokon segít a ciklodextrin technológia a gyógyszerfejlesztésben?

Miért hal el egy-egy ígéretes gyógyszerhatóanyag a fejlesztés során?





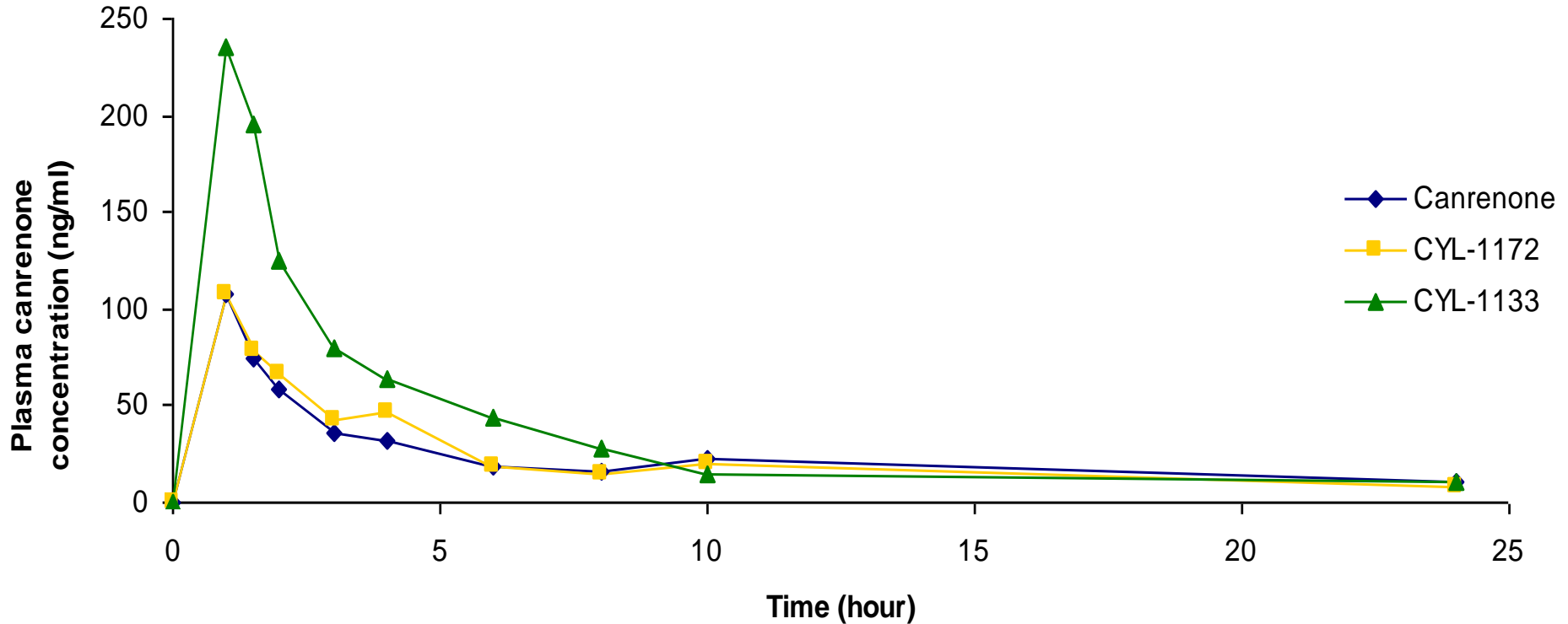
# **Példák a ciklodextrinek alkalmazására**

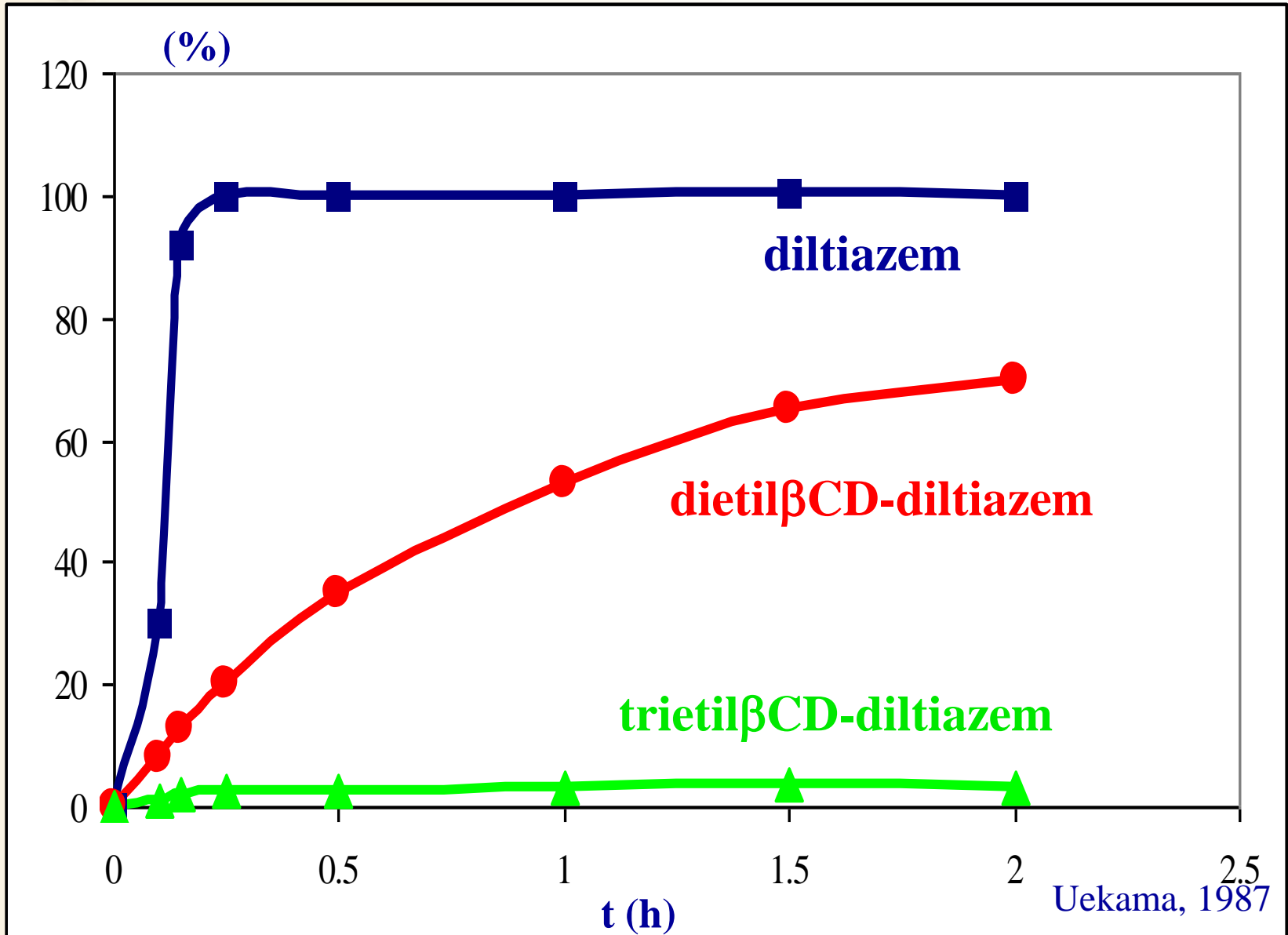


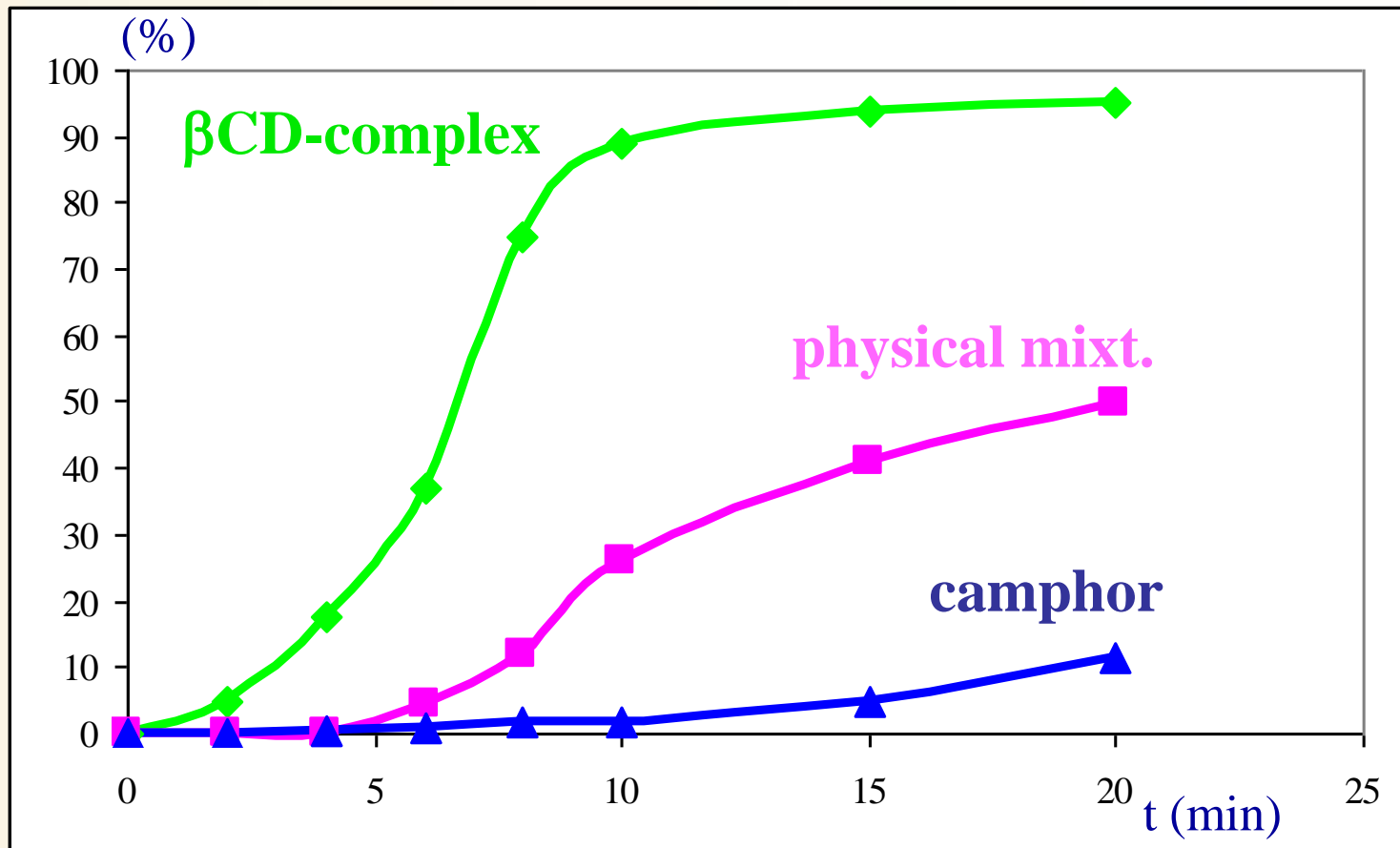
# In vitro/in vivo korreláció (reklasszifikálás CD complexálással)



**Plazma canrenone koncentráció orális alkalmazás után patkányon  
(canrenone dózis: 3 mg/kg)**





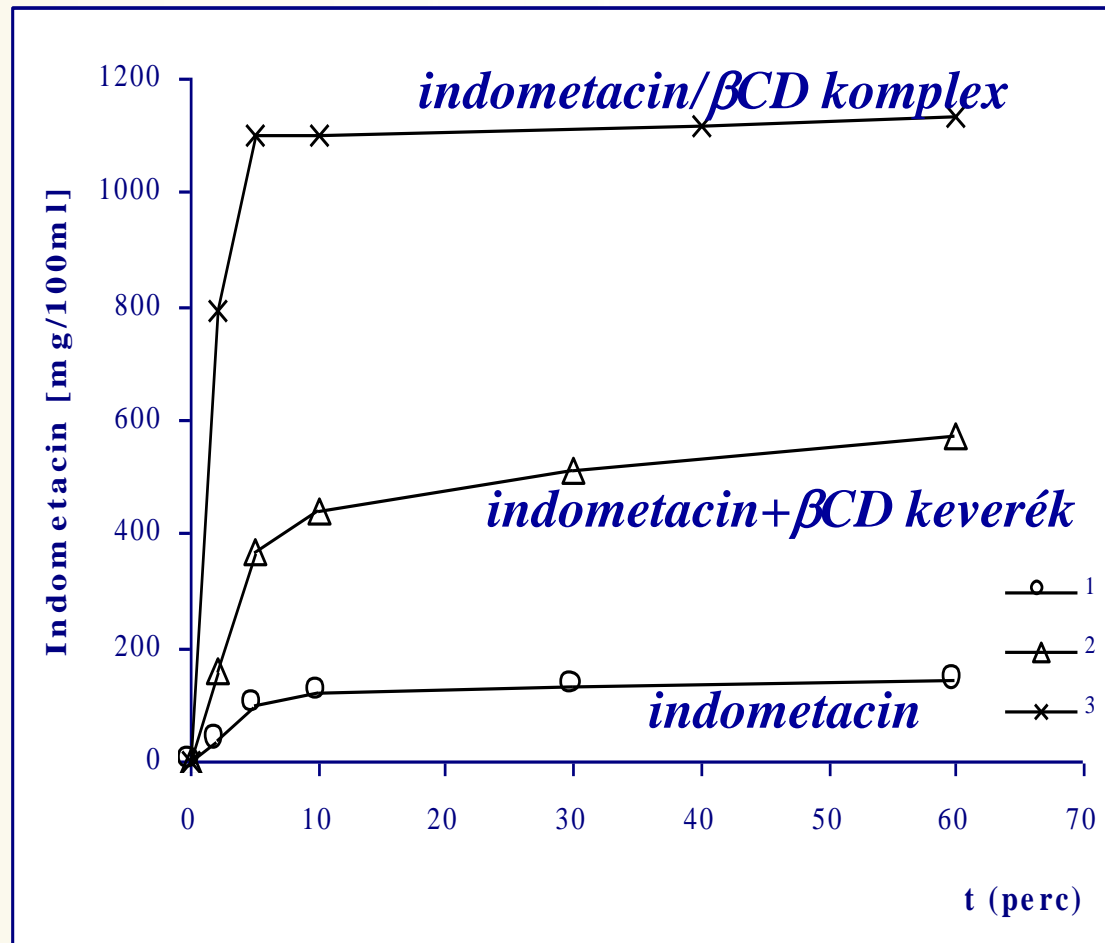
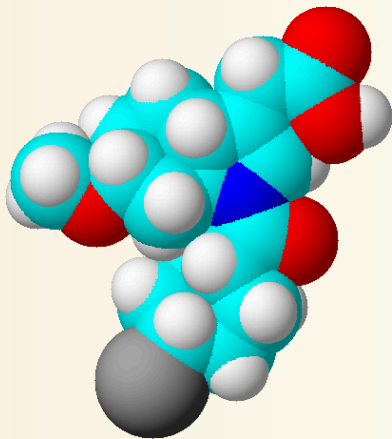
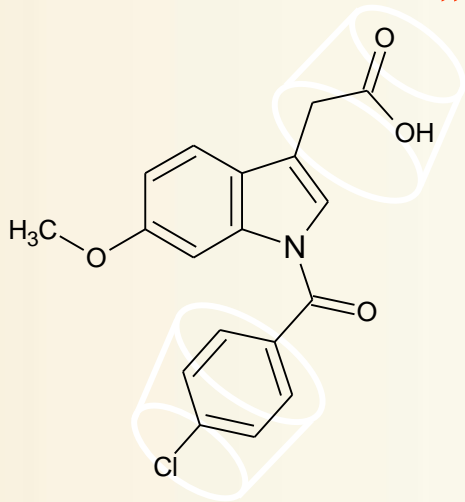




## Indometacin

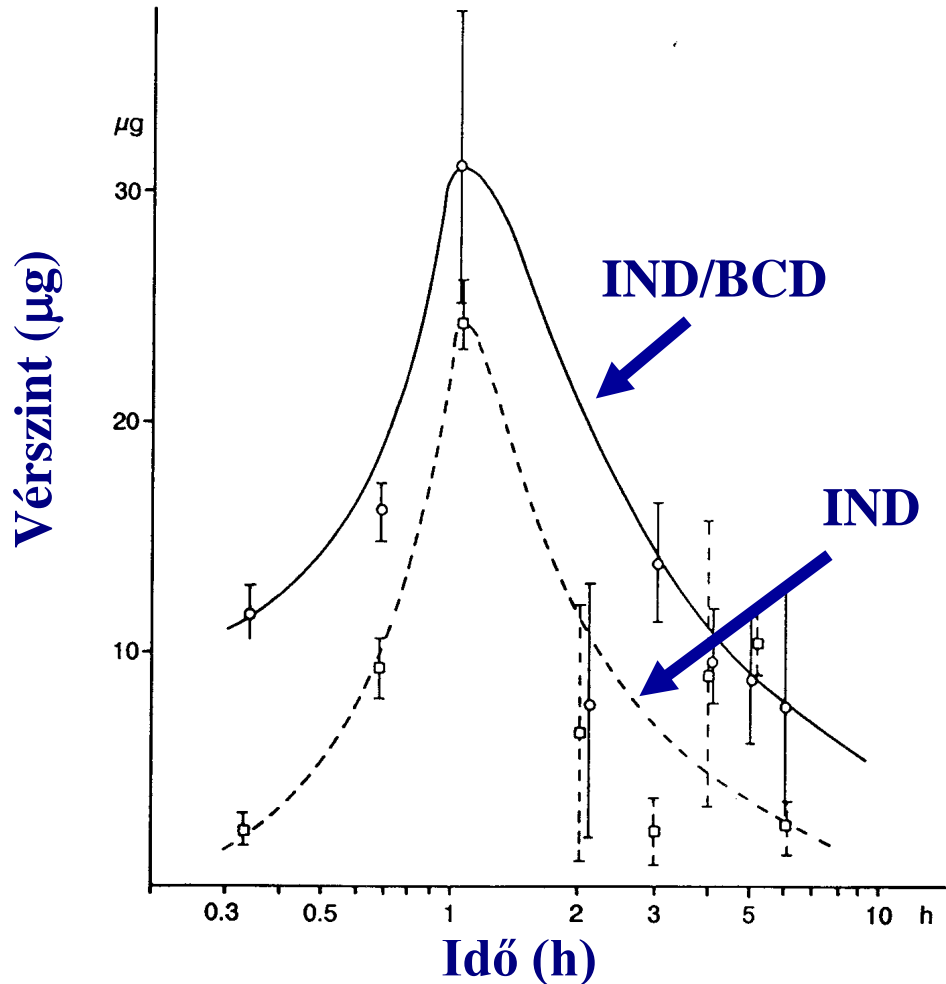
Az indometacin *in vitro* oldódási sebessége pH 7 pufferben

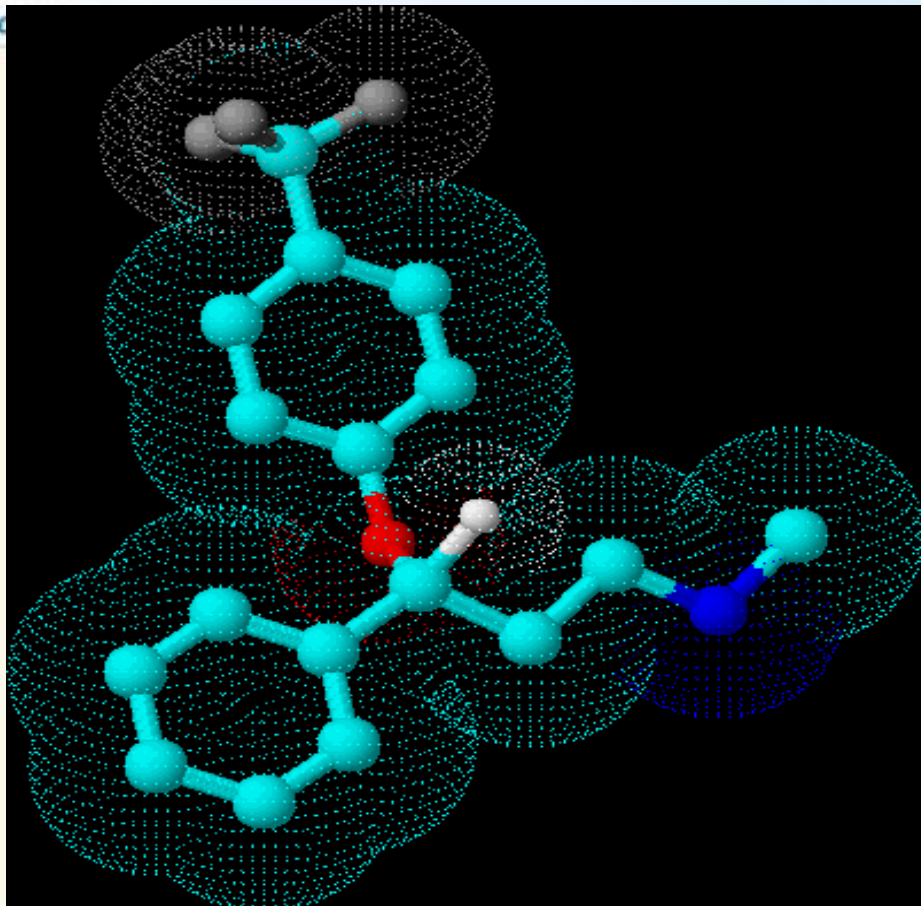
„Corpora non agunt nisi soluta” (Paracelsus)



## In vitro - in vivo korreláció

A szabad (IND) és a  $\beta$ -ciklodextrinnel komplexált indometacin (IND/BCD) vérszint görbéje orális adagolás után patkányokon



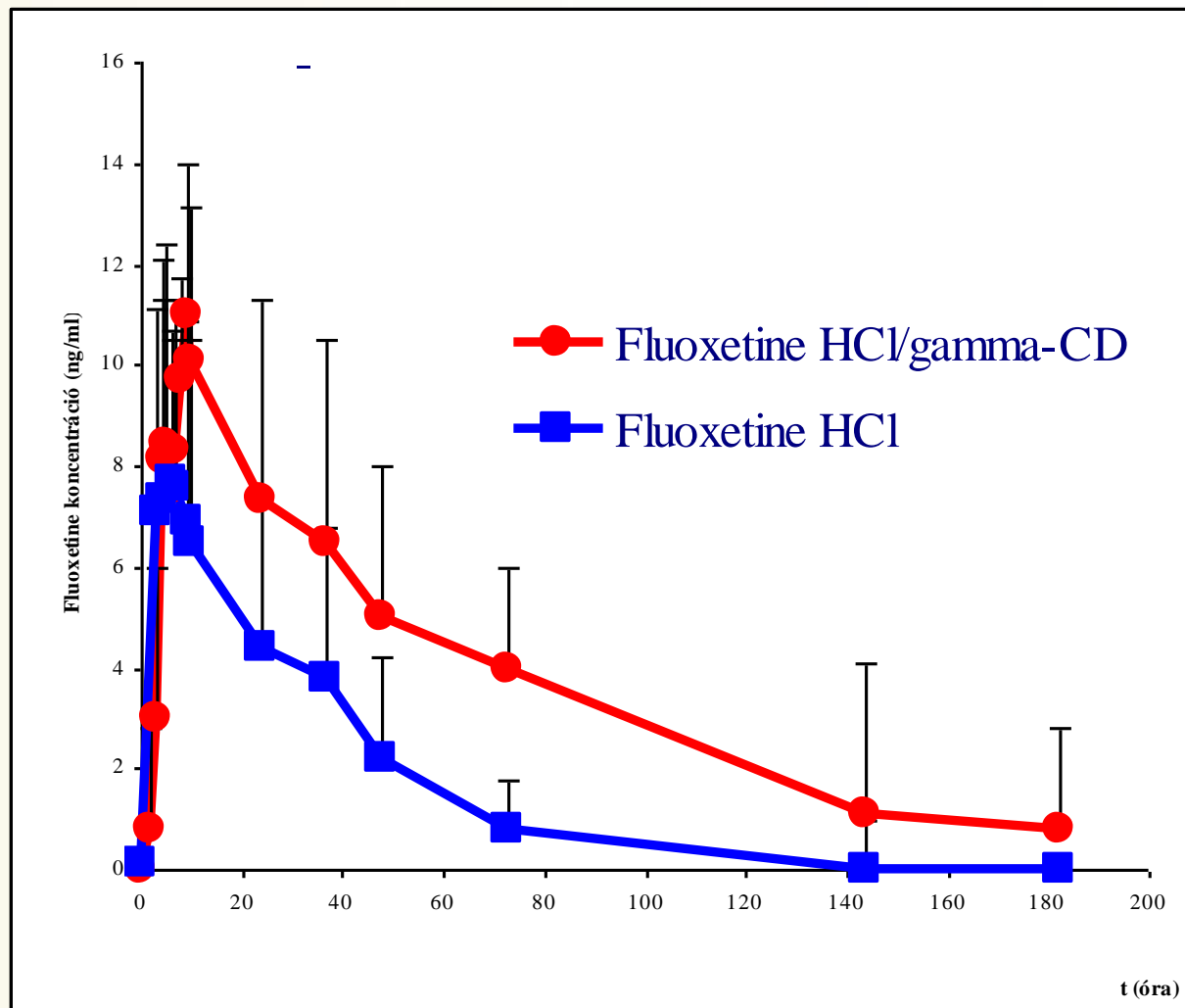
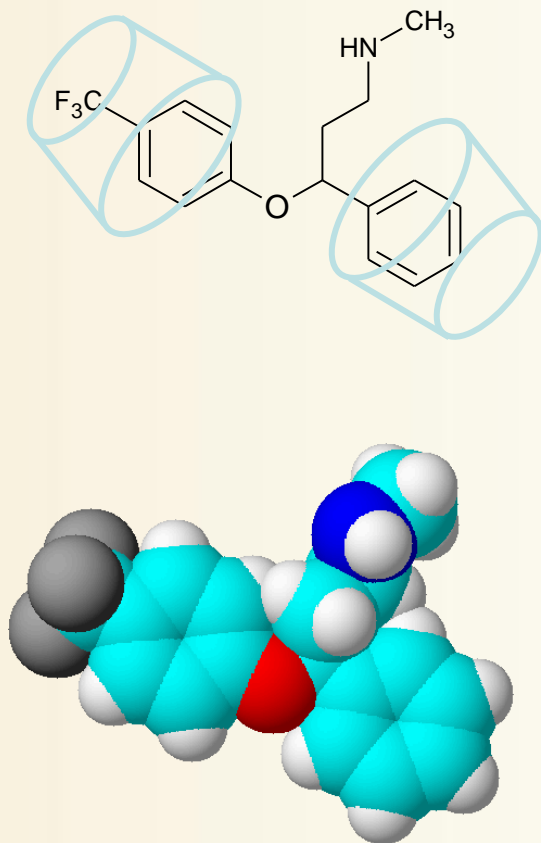


## Fluoxetine

((±)N-methyl-γ-[4-(trifluoromethyl)-phenoxy]benzene-  
propanamine)



# A Fluoxetin humán vérszint azonos dózisu, szabad hatóanyagot (Prozac®) és a Fluoxetin/ $\gamma$ -CD komplexet tartalmazó formulációk orális adása után





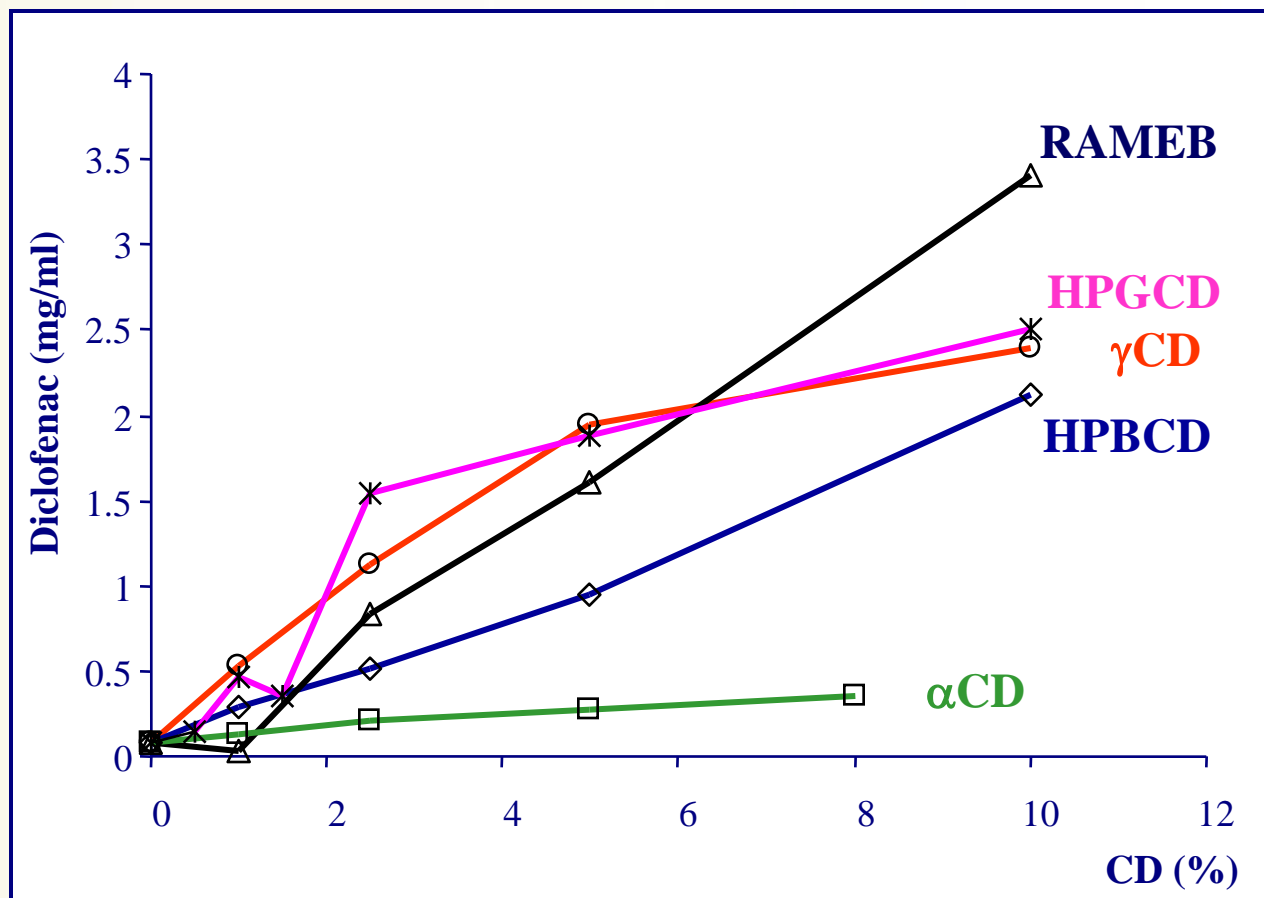
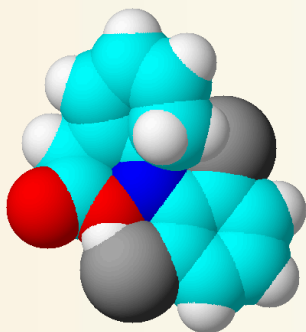
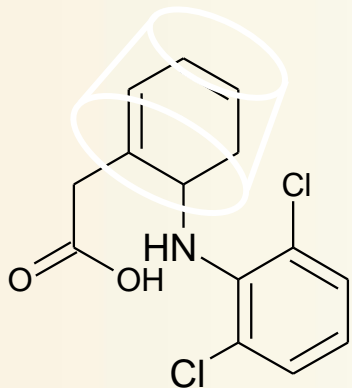
parameters	Prozac®	FluoxetineHCl/ $\gamma$ CD complex
<b>Fluoxetine</b>		
$C_{\max}$	8.9 ng/mL	12.6 ng/mL
$t_{\max}$	4.9 hours	6.5 hours
$AUC_{0-48h}$	218 ngh/mL	343 ngh/mL
$AUC_{\text{total}}$	302 ngh/mL	754 ngh/mL
Mean Res. Time (h)	22.6 $\pm$ 3.3	48.2 $\pm$ 23.2
$t_{1/2 \beta}$ (h)	25.6 $\pm$ 7.1	44.8 $\pm$ 16.9

**Komplexálás hatására nő a hatóanyag felszívódása orális adagolás esetén**

# Folyadék gyógyszerformák, szemészeti célra: Voltaren szemcsepp



A diclofenac oldékonysági izotermája  
pH 7.5 pufferben különféle ciklodextrinek jelenlétében



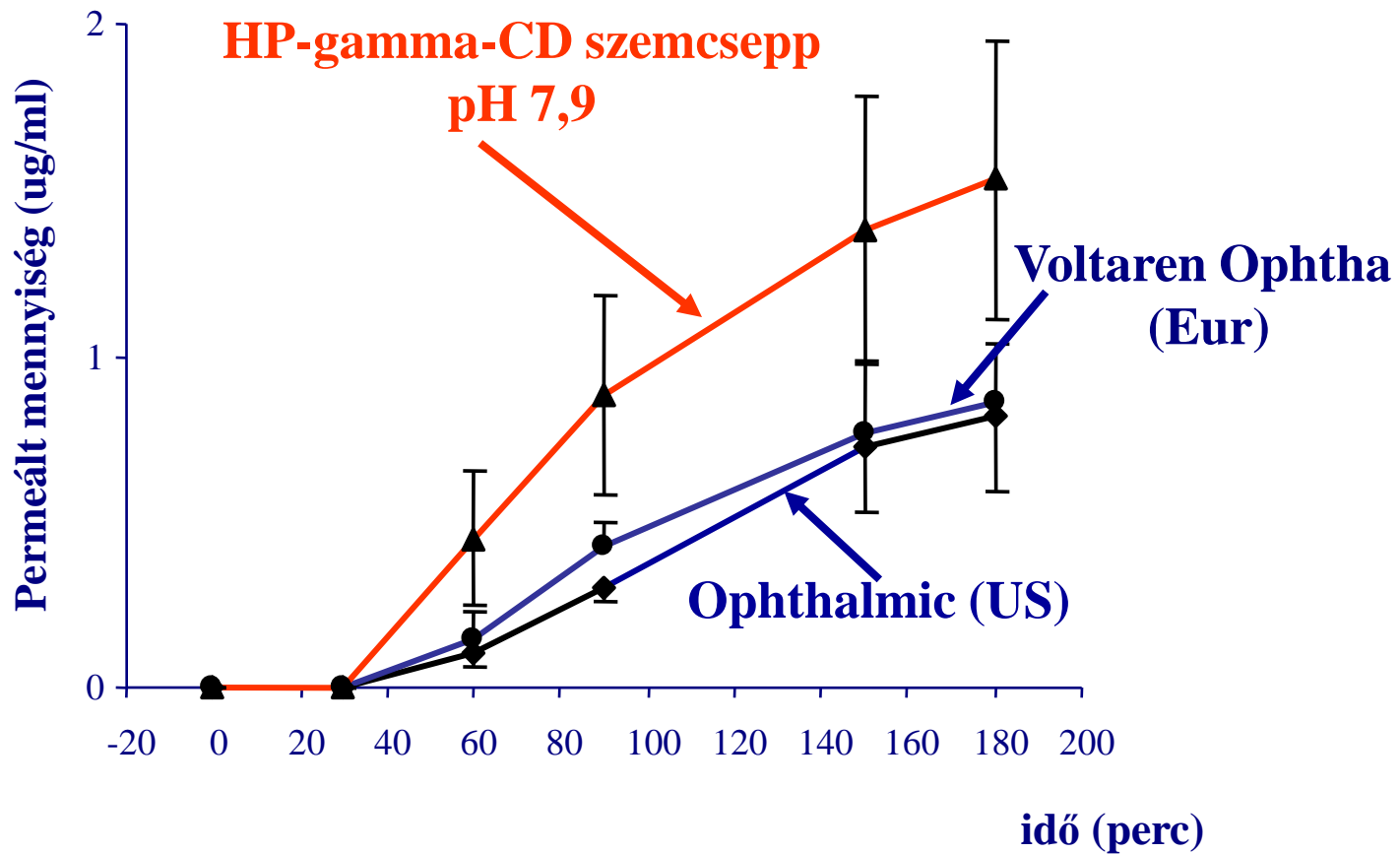
# Miért ciklodextrin a szemészeti formulációba?



A következő követelményeknek kell megfelelni:

- vízben oldódik és pufferes oldata stabil
- komplexet képez a hatóanyaggal
- nem képez komplexet a tartósító segédanyagokkal
- kompatibilis a többi segédanyaggal
- nem toxikus, nem okoz szemirritációt
- segíti a hatóanyag penetrációját a szaruhártyán keresztül
- maga nem penetrál a szaruhártyán keresztül
- toxikológiai tulajdonságai ismertek (toxikológiai dosszié)

# A Diclofenac *in vitro* permeációja szaruhártyán különböző összetételű szemcseppekből





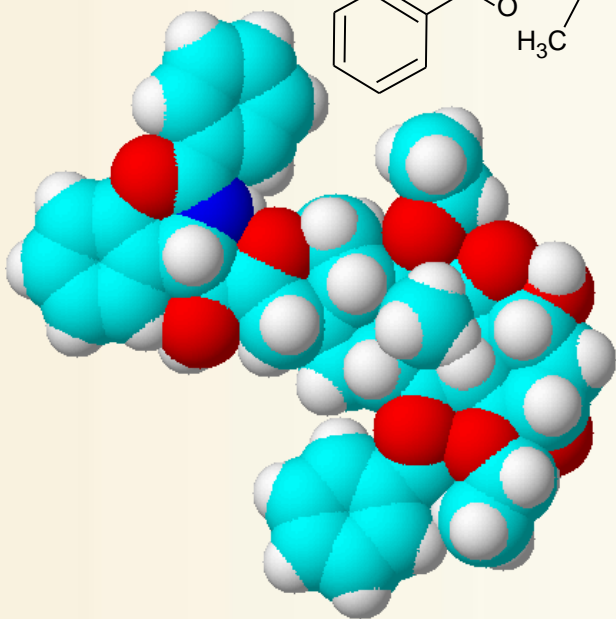
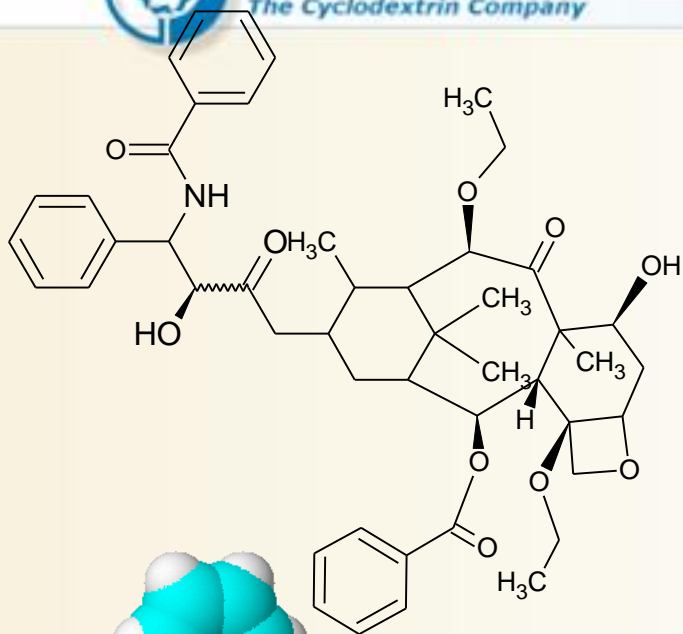
# Ciklodextrin tartalmú Voltaren szemcsepp



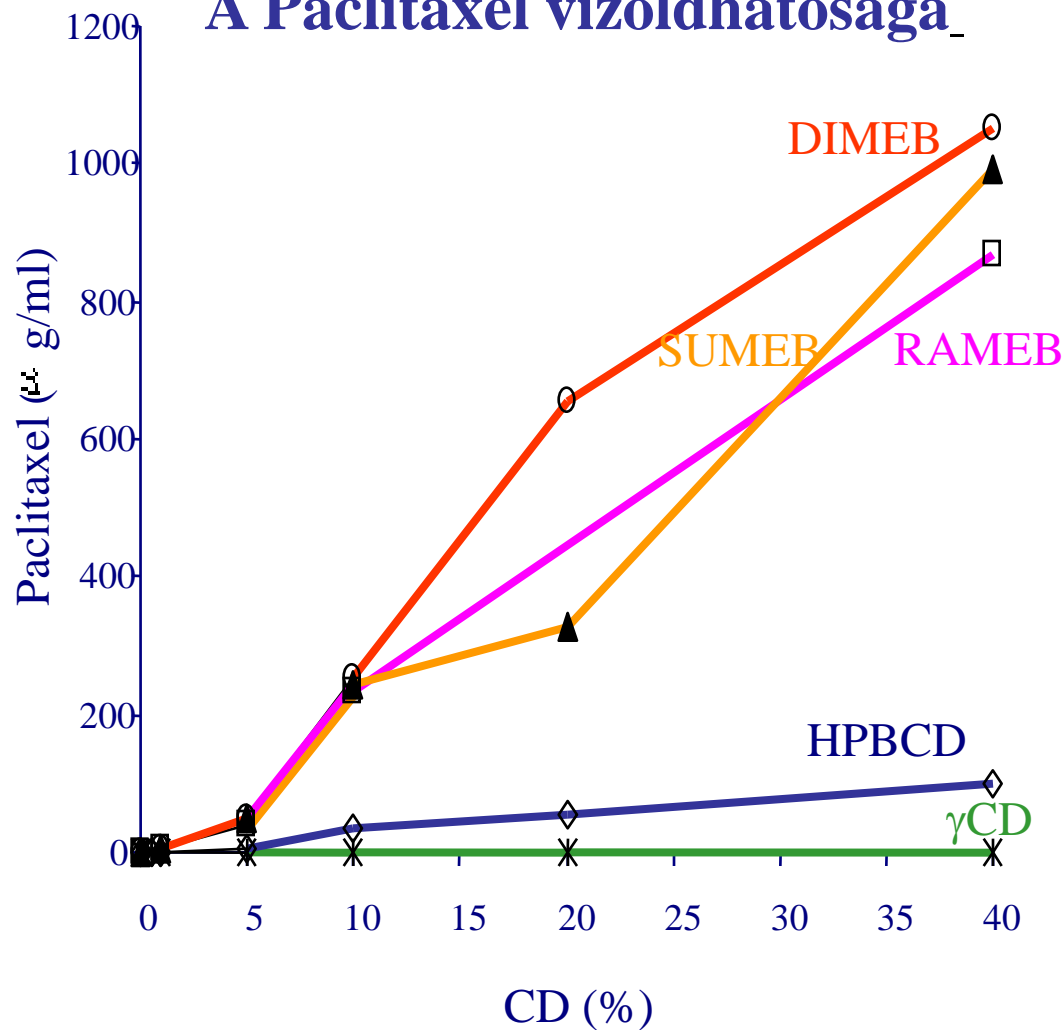
**4 éves K+F, 2004-ben 55 millió Sfr a Novartisnak**



## Taxánok

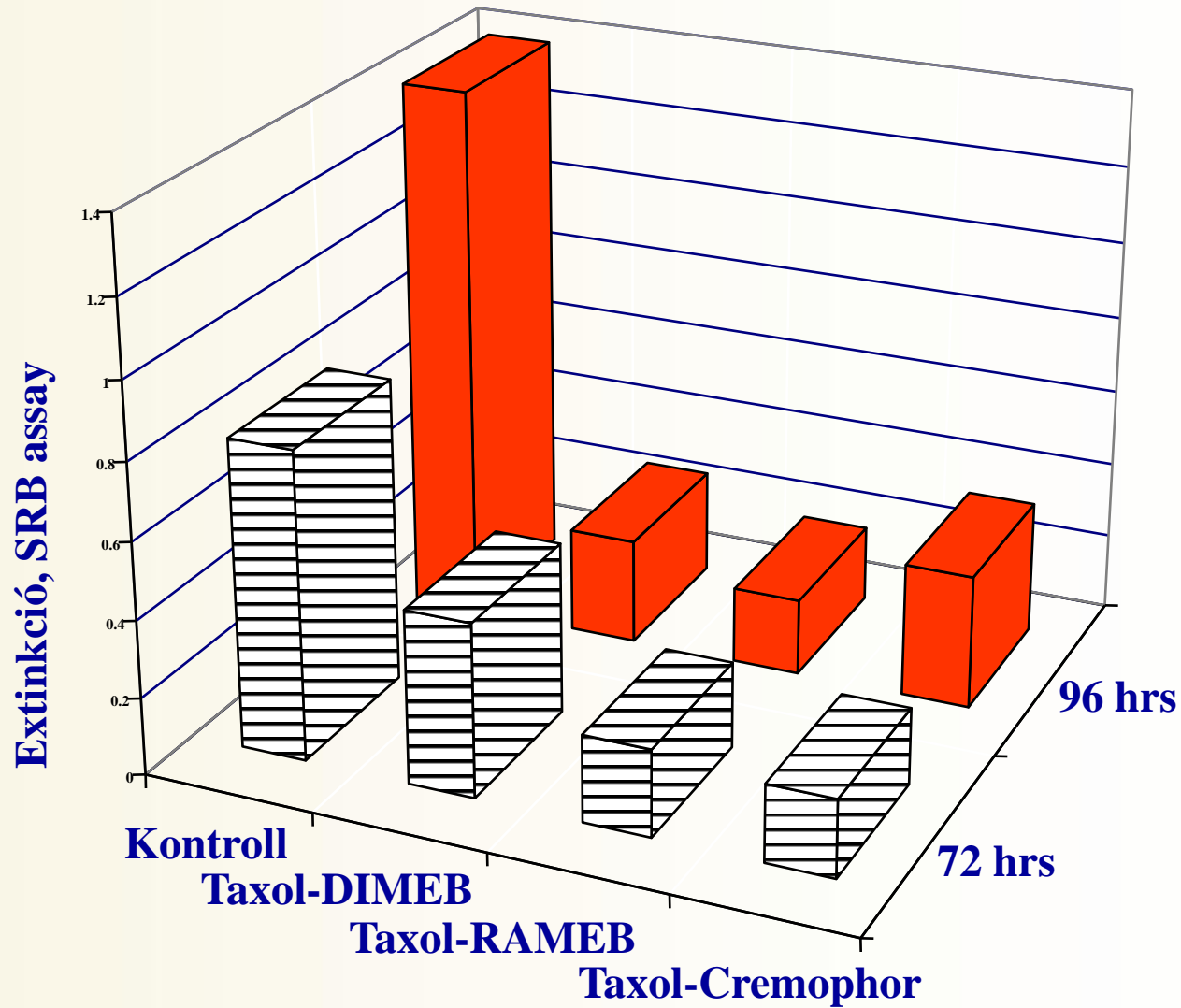


## A Paclitaxel vízoldhatósága



# A hagyományos (Taxol-Cremophor-etanol) és a metil- $\beta$ -ciklodextrinnek készített (Taxol/DIMEB, Taxol/RAMEB)

paclitaxel oldatok *in vitro* sejtosztódást gátló hatása, PC3 humán sejtvonalon





## Lehetőségek:

- **Nem kovalens hatóanyag/CD szupramolekulák/komplexek**
- **Nem új kémiai vegyület!**
- **Egyszerűbb engedélyeztetés**

## Veszélyek:

- **A legtöbb esetben nem bioekvivalens!!**
- **Generikus/Szupergenerikus**

## CYCLODEXTRIN DATABASE

### Introduction

*Cyclodextrin complexation has been widely used in order to increase the potential applications of hydrophobic compounds. When the solubility of a drug is the limiting factor for its oral delivery, its aqueous solubility, stability and the bioavailability may be improved by forming a CD-drug inclusion complex. Due to their versatility, cyclodextrins are essential in pharmaceutical research, environmental protection and the food industry.*

#### What are cyclodextrins?

Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides obtained by the enzymatic conversion of starch. The parent CDs are  $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$ -cyclodextrins (ACD, BCD, GCD, respectively), containing 6, 7, or 8 glucopyranose units, respectively. CDs form a truncated cone and therefore the molecule provides a hydrophobic cavity in an aqueous environment. In many cases, complexation of drugs by CDs improves their delivery characteristics without interfering with their activities, because complexation is a rapidly reversible dynamic process.

