

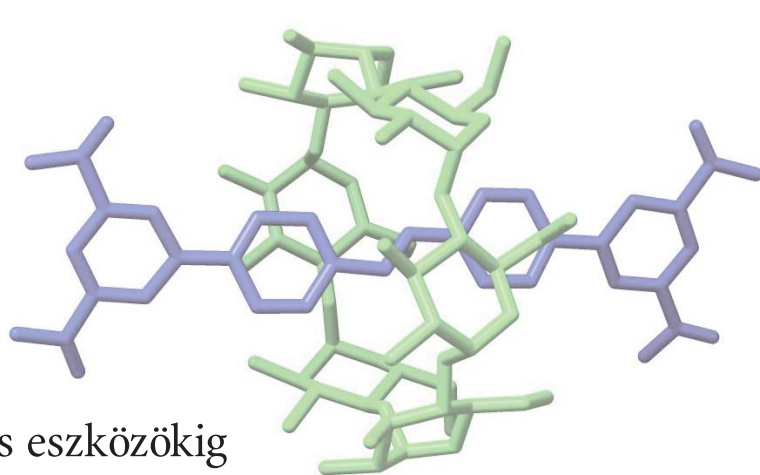


Szente Lajos

CycloLab Kft.

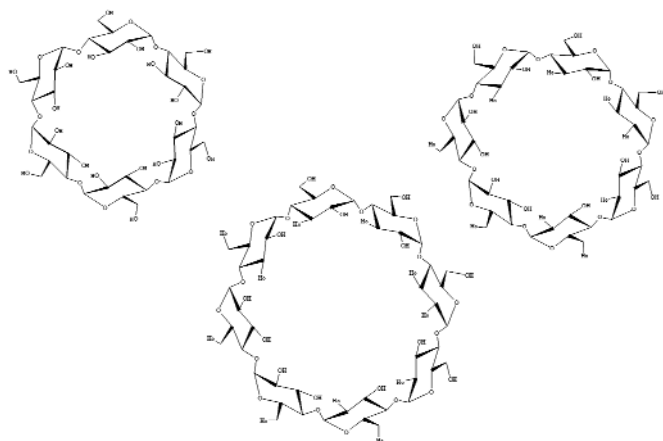
Ciklodextrinek

Nanoméretű konténerektől a terápiás eszközökig



A ciklodextrinek szerkezete és funkcionális sajátosságai

A ciklodextrinek (CDk) azon ritka ipari nyersanyagok közé tartoznak, melyek a pertolkémiától függetlenek: forrásuk a növényi fotoszintézis következtében folyamatosan újratermelődő poliszacharid, a keményítő. A keményítőtől enzim segítségével ma már jó hozammal, nagy tisztaságban és gazdaságosan állíthatók elő. Az iparilag gyártott alap ciklodextrinek hat (alfa-CD), hét (béta-CD) vagy nyolc (gamma-CD) glükopiranoz-egységből álló, kónikus henger alakú tartálymolekulák, egyszerűsített szerkezetüket az **1. ábra** mutatja.



1. ábra. Az alfa-, a béta- és a gamma-ciklodextrin szerkezete

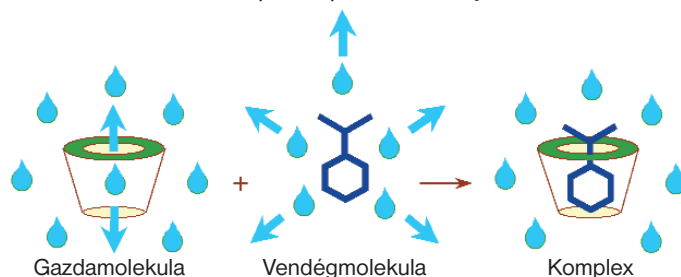
A ciklodextrin cilindermolekulák ürege a glükózegységek számától függően 0,5–1,0 nanométer között változik. Ezekbe a kis nanotartályocskákba alifás molekulák, egy-három aromás gyűrűből álló szerkezetek is részben vagy egészben beférnek. A ciklodextrinek üregét bélelő glikozidos oxigén-hídatomok és hidrogének miatt a gyűrű belső felszíne apoláris sajátosságú. A külső felszínen elhelyezkedő hidroxilcsoportok a molekulát kívülről polárisá, vízben oldódóvá teszik. [1]

A ciklodextrinek funkcionális sajátossága: a zárványkomplex-képzés

A ciklodextrinek, mint gazdamolekulák, képesek magukba zárni a víznel kevésbé poláris, geometriailag az adott üregnek megfelelő méretű „vendég”-molekulákat. E molekuláris „vendégszeretet” eredménye a reverzibilis, nem-kovalens zárványkomplexek képződése (**2. ábra**).

A zárványkomplexbe épült vendégmolekula a körülményektől

A komplexképződés sémája



2. ábra. A ciklodextrin zárványkomplex-képződés egyszerűsített folyamata (az ábrán lévő cseppek vízmolekulákat reprezentálnak)

függő mértékben és ideig tartózkodik a ciklodextrinben, abból disszociációval szabaddá válhat. A ciklodextrinek zárványkomplex-képző tulajdonsága többféle gyakorlati hasznosítási lehetőséget kínál. A komplexképződés lényegében molekuláris szintre kicsinyített csomagolási-kapszulázási folyamat. A ciklodextrintechnológia első, kb. 25 évig tartó korszakát a zárványkomplex-képződésen alapuló alkalmazások jellemezték, a gyógyszer- és élelmiszeriparban, ezt követően a kozmetikában is. [2, 3, 4]

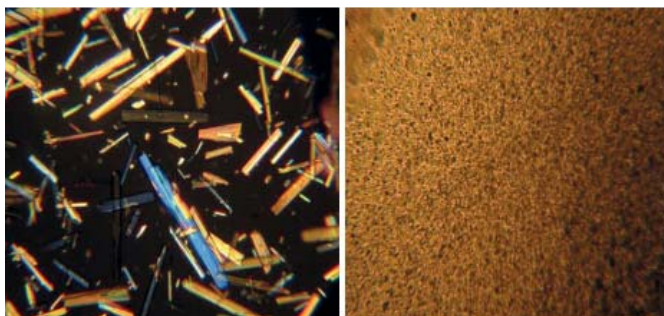
A zárványkomplex-képződés gyakorlatban hasznosítható primer következményei:

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

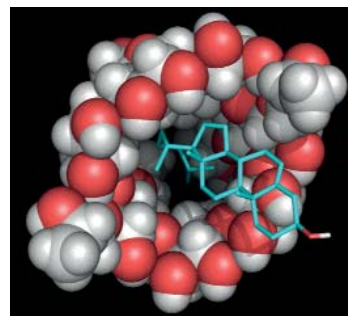
Új típusú szilárd fázisok létrejötte: A zárványkomplex-képződés során folyékony és gáz halmazállapotú anyagok is szilárd állapotba kerülnek. [5] A kristályos vegyületek ciklodextrin-komplexei pedig többnyire új típusú kristályos megjelenést mutatnak, vagy amorf szilárd fázisokká alakulnak (**3. ábra**).

A ciklodextrinalapú molekuláris „gondoskodás” stabilitásfokozó hatása

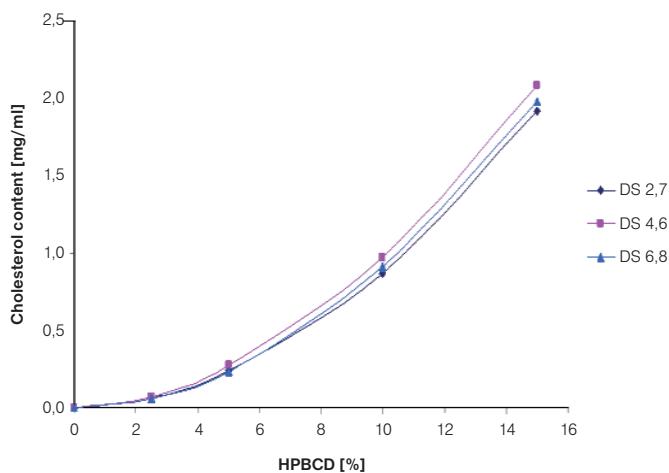
A ciklodextrin üregében „megbúvó” vendégmolekulák a környezet hatásaival szemben védett állapotban tartózkodnak mindad-



3. ábra. A piroxikám (fent, bal oldali fotó) és a piroxikám-béta-ciklodextrin zárványkomplex (fent, jobb oldali fotó) azonos nagytűsű mikroszkópos képe polarizált fényben, és ezt a komplexet tartalmazó, piacon levő gyógyszerek



5/a ábra. A koleszterin hidofil „burkolása” hidroxipropil-béta-ciklodextrinnel: a képződött zárványkomplex számítógépes modellje [7]



5/b ábra. A koleszterin vízoldékonysága hidroxipropil-béta-ciklodextrin jelenlétében szobahőmérsékleten

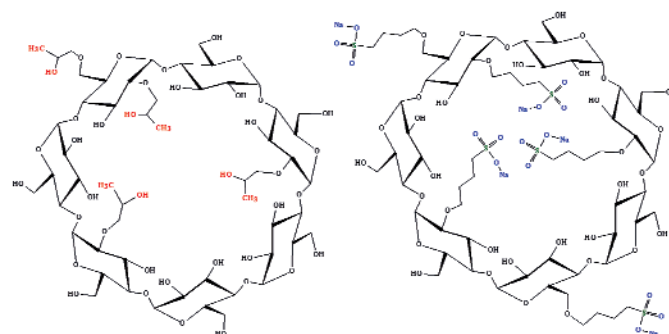


6. ábra. Néhány, ciklodextrinnel szolubilizált (diklofenak, indometacin, alfaxalon és ziprasidon hatóanyagú), forgalomban levő gyógyszerkészítmény

- a 2-hidroxipropil-béta-ciklodextrint (HPBCD);
- a 2-hidroxipropil-gamma-ciklodextrint (HPGCD);
- a szulfobutiléter-béta-ciklodextrint (SBECD) (7. ábra).

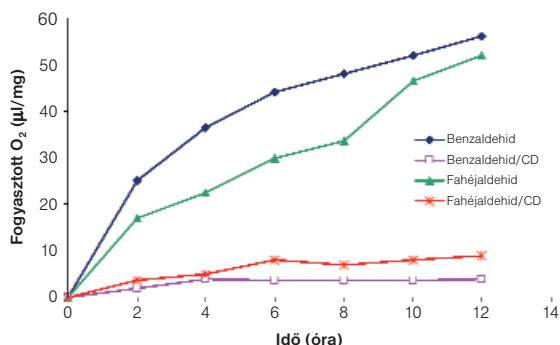
Mindhárom szolubilizáló ciklodextrinre igaz, hogy sok komponensből álló kompozit izomerelegy, amely szilárd állapotban amorf, higroszkópos por, vízben, kitűnően oldódik. Mindhárom

7. ábra. A két leggyakrabban használt szolubilizáló segédanyag, a 2-hidroxipropil-béta-ciklodextrin (bal oldali rajz) és a szulfobutiléter-béta-ciklodextrin (jobb oldali rajz) egyszerűsített szerkezete



dig, 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-



4. ábra. A szabad és a komplexbe zárt benzaldehid és a fahéjaldehyd oxigénfogyasztása Warburg-készüléken meghatározva

komplexbe zárt formában még tiszta oxigénatmoszférában is alig fogyasztanak oxigént és alakulnak a megfelelő savvá. [6]

A ciklodextrinek mint oldékonyságfokozó segédanyagok

A lipofil hatóanyagok ciklodextrin-komplexeinél a ciklodextrin hidofil külsejű burokként öleli körül a vendégmolekulát, „elfedi” annak hidrofób jellegét. Ez a hidofil 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 (6. ábra):



ciklodextrin-származék hatékonyan fokozza lipofil vegyületek vízoldékonyságát, és toxicitást még nagy koncentrációban sem okoz az élő szervezetben. [8]

Az üres ciklodextrin-nanoüregek terápiás alkalmazása

A ciklodextrin kutatás-fejlesztés 2000 körül 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.

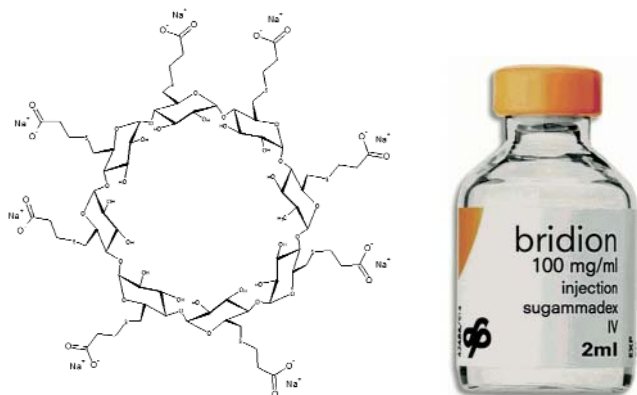
Egy ciklodextrinből gyógyszer lesz: Sugammadex® az aneszteziológiában

A szelektív komplexképzésen alapuló eljárás, melynek során egy „üres” ciklodextrint alkalmaztak sikerrel klinikai detoxikálásra, 1983 óta ismert. [9, 10] Hasonló elvet követ egy, már gyakorlatban megvalósult módszer, ahol célzottan egy adott farmakon csapdába ejtése és a szervezetből történő eltávolítása valósul meg egy ciklodextrin-származék segítségével. Az eljárás során a gyógyszer-hatóanyag igen nagy stabilitási állandójú zárványkomplexet képez a ciklodextrin antidótummal. Az AKZO-Organon kutatói a műtéti altatásnál használt izomrelaxánsok (az aminoszteroid szerkezetű rokurónium) eltávolítására tervezték meg és szintetizálták, majd engedélyeztették a fenti hatóanyagot szelektíven és rendkívül erősen komplexáló ciklodextrint. [11] A fejlesztés célja a műtéti 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 gamma-ciklodextrin, melynek az összes nyolc primer hidroxilcsoportját tiopropánsavval helyettesítették, míg a 16 szekunder hidroxilcsoport érintetlen maradt (8. ábra).

A Sugammadex-rokurónium zárványkomplex stabilitási állandója 10^7 1/M nagyságrendű, azaz a fiziológiás körülmények között a komplex disszociációja nem történik meg. Ily módon az izomlazító a beteg szervezetéből egy újabb antidótum hatóanyag alkalmazása nélkül távozik. [12]

A Sugammadex/Bridion® termék fejlesztése – amely a nemkovalens komplexképződés gyakorlati alkalmazhatóságának eleghős példája – a modern ciklodextrinkémia talán legjelentősebb felfedezése.

8. ábra. A Sugammadex, a rocuróniumra hangolt gamma-ciklodextrin kémiai csapda szerkezete (bal oldalon) és azt tartalmazó injekciós készítmény



Ezzel az újszerű terápiás eljárással további lehetőségek nyíltak a ciklodextrinrel 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]

Ciklodextrin a ritka, gyógyíthatatlan betegség kezelésében

A Sugammadexhez hasonló működési elvet követve kapott „Orphan Drug” („árva gyógyszer”: ritka betegségek gyógyítására szolgáló orvosság) státuszt az injekciós adalékanyagként régóta használt hidroxipropil-béta-ciklodextrin egy ritka, gyógyíthatatlan lipidtárolási betegség terápiájában. Az FDA ezt a ciklodextrint önmagában, a gyermekkori Alzheimernek is nevezett (Nieman-Pick C) betegség kezelésére engedélyezte 2010-ben.

A terápia – részben igazolt – lényege, hogy a lipidkomplexáló és -mobilizáló ciklodextrin a sejtekbe jutva „átvállalja” a genetikai hiba miatt hiányzó koleszterin- és gangliozid-szállító fehérjék működését. [14, 15] A hidroxipropil-béta-ciklodextrin az Egyesült Államokban, Japánban és az EU-ban 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 élelmiszer-ipari-, kozmetikai és háztartásvagyipari termék szolgálja az emberiség egészségét kényelmét.

Az 1975-ben, Szejtli József által kezdeményezett és évtizedekig „vezényelt” szisztematikus ciklodextrin kutatás-fejlesztés és ipari termelés következményeként a ciklodextrinek tankönyvi tétel 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 ciklodextrinrel 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. Tán emiatt is sorolja a szűkebb szakma a hazai ciklodextrin kutatást-fejlesztést a világ élvonalába.

IRODALOM

- [1] Szejtli, J., Chem. Rev. (1998) 30, 98, 5, 1743.
- [2] Szejtli, J., et al, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. (1979) 101, 1–2, 27.
- [3] Buschmann, H. J., Schollmeyer, E., J. Cosmet. Sci. (2002) 53, 3, 185.
- [4] Citeresi, U., Sciacchitano, M., Cosmetics and Toiletries (1995) 110, 53.
- [5] Szejtli, J., Cyclodextrin Technology, Kluwer Acad. Publ. Dordrecht, Netherlands, 1988.
- [6] Sente, L., Szejtli, J. Trends in Food Science & Technology (2004) 15, 3–4, 137.
- [7] Sente, L., Szejtli, J. Adv. Drug Del. Rev. (1999) 36, 1, 17.
- [8] Stella, V. J., He, Q., Toxicol. Pathol. (2008) 36, 1:30.
- [9] Pitha, J., Sente, L., Life Sci. (1983) 32, 7, 719.
- [10] Carpenter, T. O. et al., J. Pediatr. (1987) 111, 4, 507.
- [11] Bom, A. et al., Angew. Chem. Intl. Ed. (2002) 41, 2, 265.
- [12] Naguib, M., Anesth. Analg. (2007) 104 3 : 575.
- [13] Cai, Kai-Yong; et al., Chemical Communications (2011), 47 27, 7719.
- [14] Matsuo, M., et al., Mol. Genet. Metab. (2013) 108 76.
- [15] Ramirez, C. et al., Pediatric Research (2010) 68, 309.
- [16] Liu, B. et al., J. Lipid Res (2010) 51, 933.