

A hazai ciklodextrin technológia példákkal illusztrált története

1975-2022

2022 szept.
ELTE

A kezdetek

„Minden kezdet nehéz”, a miénk különösen az volt, mert az 1970-es években

- **Nem volt** átfogó, szisztematikus ciklodextrin (CD) kutatás sehol,
- **Nem volt** CD gyártás, ritka finomvegyszer, magas áron (5 gram 80 USD)
- Közölték, hogy a BCD **szájon át adva toxikus**

Ebben a kevésbé biztató helyzetben Szejtli koncepciója:

- Indítsunk mi be egy átfogó CD kutatást ✓
- A CD **nem lehet drága**, mert keményítőszármazék ✓
- Nem **lehet toxikus**, mert egy keményítőszármazék ✓



Szejtli József
1933-2004

szerencsés körülmények az induláskor (1972-75)



Szejtli József nagy tervekkel hazatér



A **Chinoi** vezetés támogatása



Laboratóriumunk a Rózsadombon, a „Földi-Paradicsomban”



Genius loci: a hely szelleme





Kezdetek: további szerencsés körülmény



Chinoi és Szejtli szerencsés találkozás

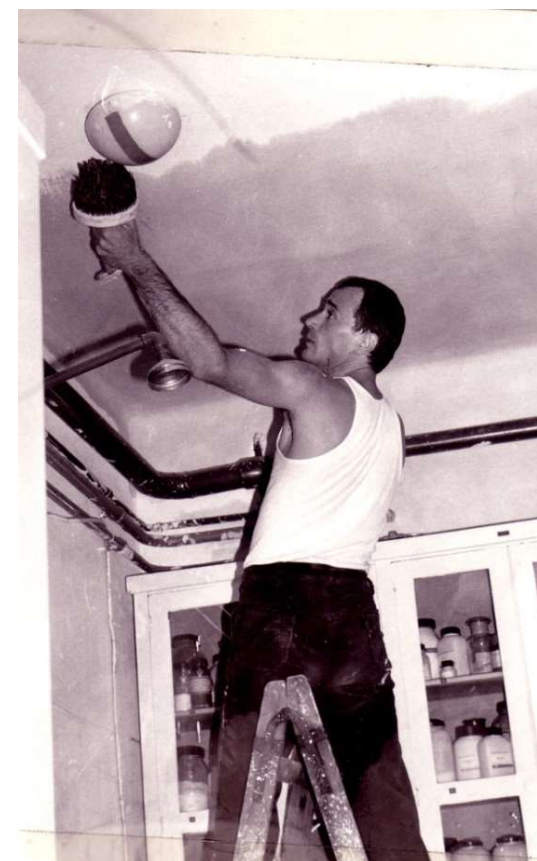
egy **invenciózus** kutató-mérnök + egy támogató ipari **innovációs** háttér együtt

1978-ban már nagy tisztaságú alfa, béta- és gamma ciklodextrinek több kg-os szinten

Beindultunk ! (1975)



Porlasztásos felületkezelés



vizes diszperziók tapadása

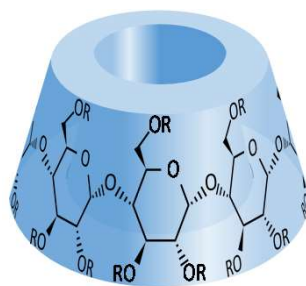
A kutatómunka kezdete: Szerkezeti alapok

„Játékból eszköz”

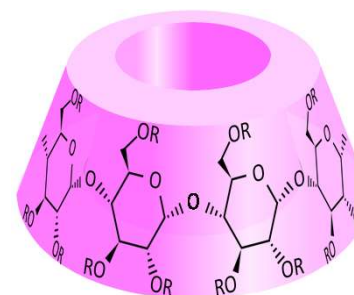
Szabályszerűségek, polaritás, geometria gazdavidég molarányok



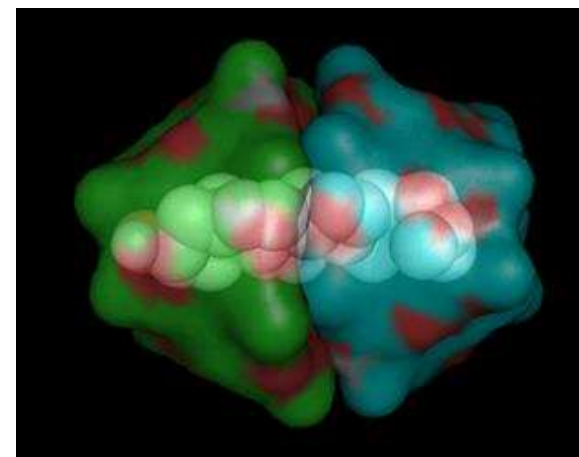
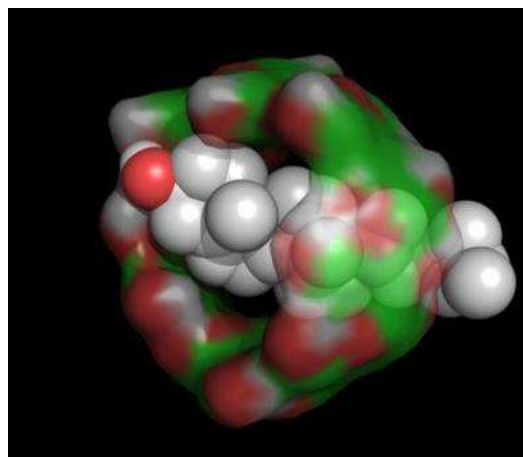
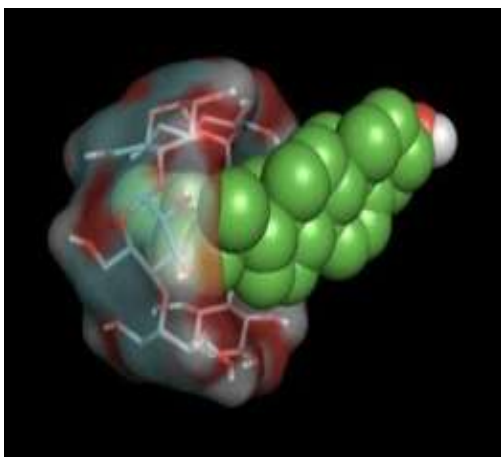
α CD 0.57nm



β CD 0.78 nm

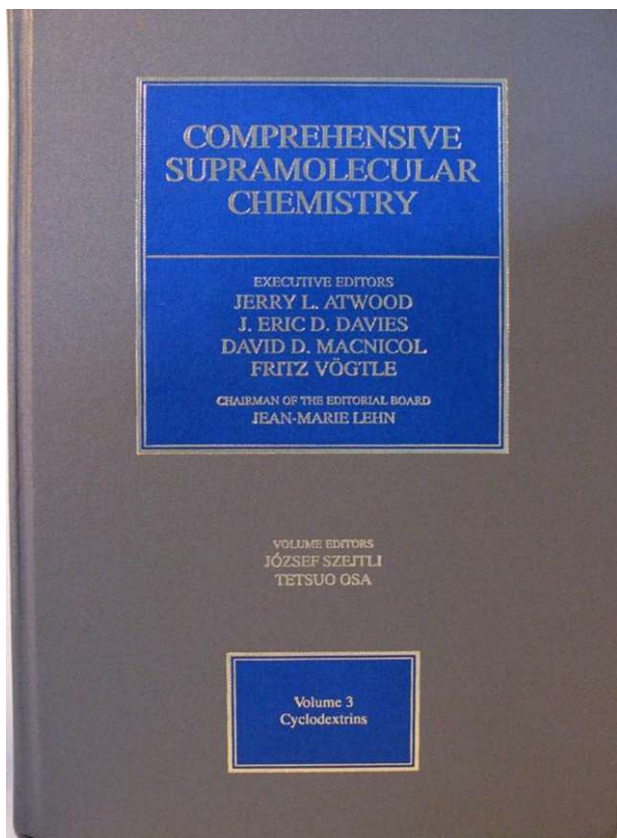


γ CD 0.95 nm

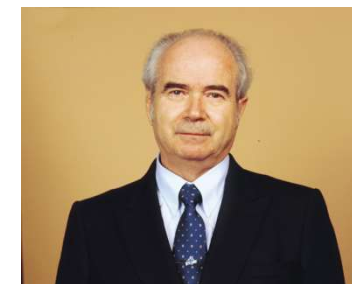


Az első eredmények (1975-80) 32 szabadalom, 45 közlemény
A CD-komplexek előállítási módszereit és a komplexek jellemzésére alkalmas analitikai eljárásokat dolgoztuk ki

1975-1980 között nem voltak általánosan használható **komplexbépzési** és **komplex vizsgáló** módszerek. Ezeket **mi dolgoztuk ki**, ma általánosan elfogadottak.

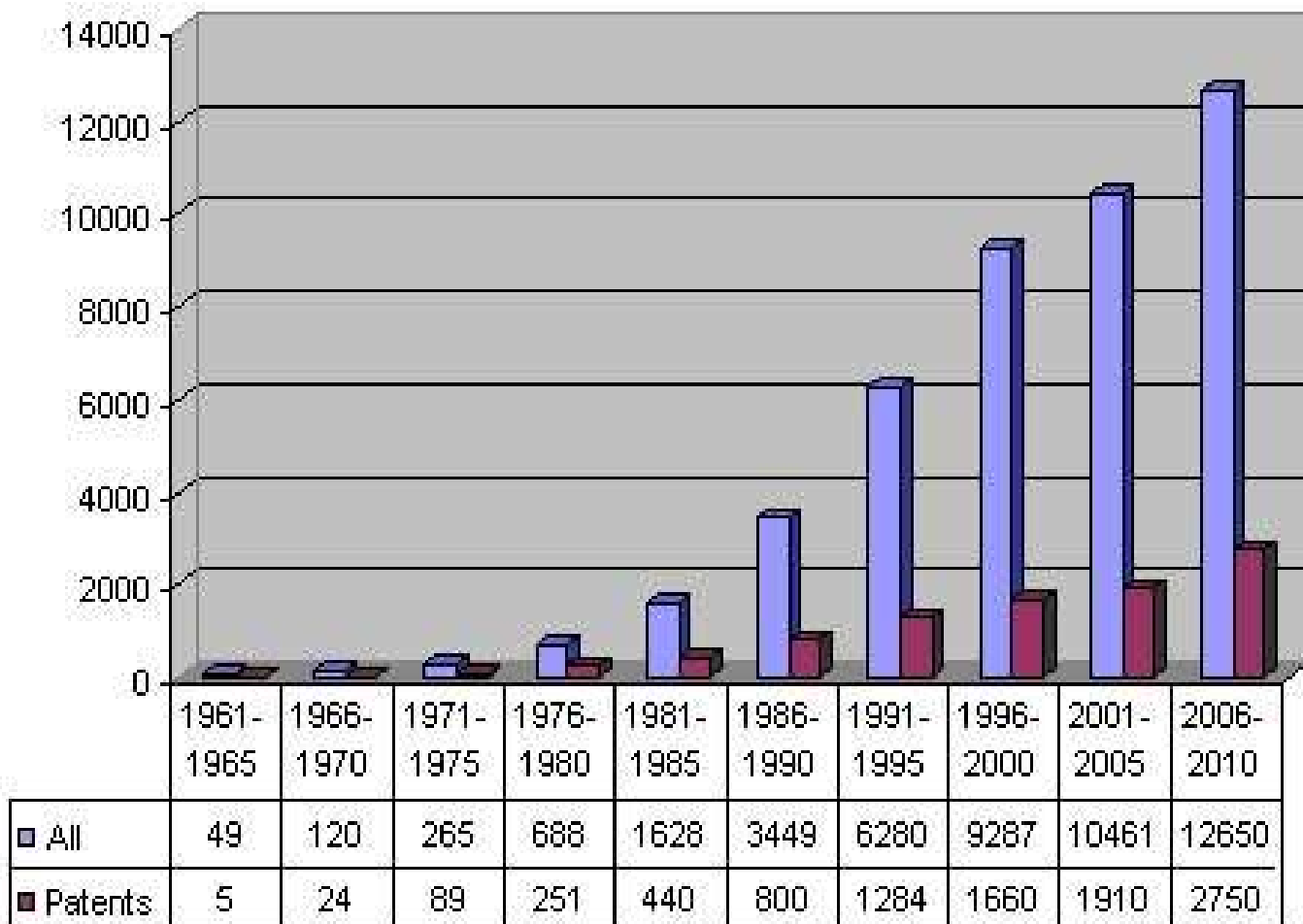


11 kötetes enciklopédia



A ciklodextrin kötet 23 fejezetéből
15 fejezetet magyar szerzők írtak

A magyar CD-kutatás híre elterjedt hatással volt a téma nemzetközi elterjedésére





Alap- és alkalmazott kutatásaink kapcsolatát bemutató példák

„Short road to discovery, winding road to use”

Josef Pitha (NIH)

Sokkomponensű természetes anyagok CD komplexei

A kutatás célja:

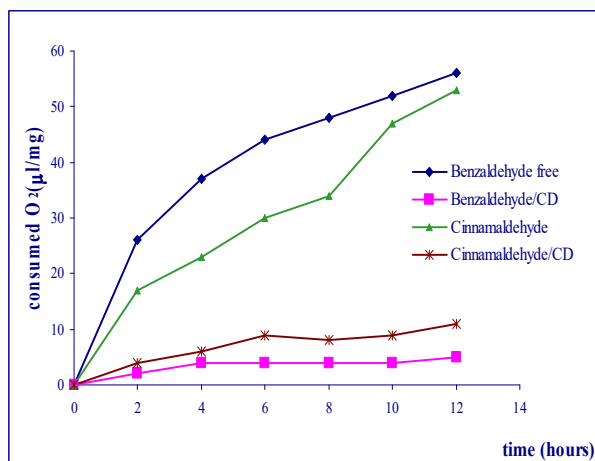
- szabályozott hatóanyag-leadású aroma-illatanyagok,
- CD zárványkomplexek előállítása, vizsgálata
- a komplexek stabilizáló hatásának igazolása
- a technológia optimalizálás, léptéknövelése

Az eredmények: molekulárisan kapszulázott aromák, üzemcsített technológia, gyártás

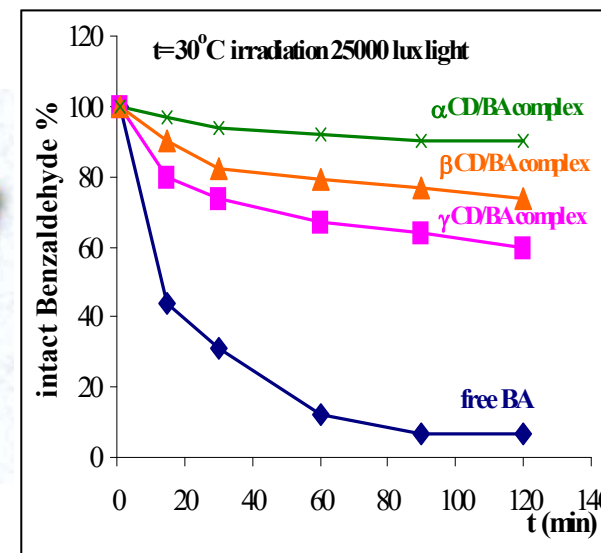


**komplexeket gyártó üzemek eredeti tervdokumentációi
CycloPack projekt**

1975-1980 közötti kutatás egyik fonala: molekulárisan kapszulázott aromák, színezékek



Érzékeny vegyületek stabilizálása



Szuper érzékeny aromaanyagok molekuláris kapszulázása

FlavorActiv® Flavour standard termékek

Söraroma:

Acetaldehyde (α -CD)

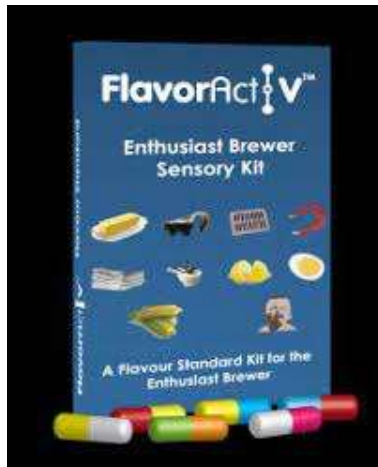
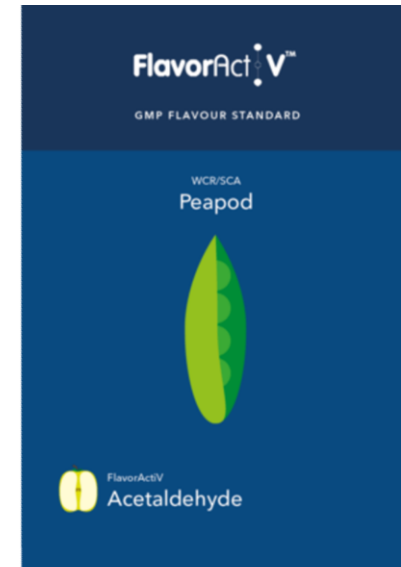
„Catty” (p-menthane-8-thiol-3-one) β -CD)

Freshly cut grass (cis-3-hexanol) (β -CD)

H₂S (α -CD)

Rotten vegetable (dimethyl disulphide) (β -CD)

Coffee roast aroma: cyclo-alkyl-pyrazines



THE QUEEN'S AWARDS
FOR ENTERPRISE IN
INTERNATIONAL TRADE
WINNERS 2020

Az illóanyagok molekuláris kapszulázásának gyakorlati alkalmazása



molecules

Review
Cyclodextrin-Enabled Polymer Composites for Packaging †

Lajos Szente and Éva Fenyvesi *

BCD-mentaolaj/ kámfor zárványkomplex tartalmú rágcsáló űző szemetes zsákok (Mint-X Co.) U.S. Patent No. 7,811,597

Problem



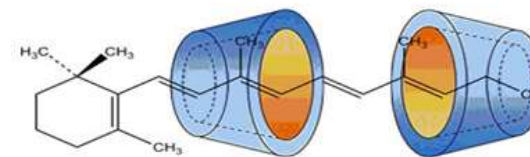
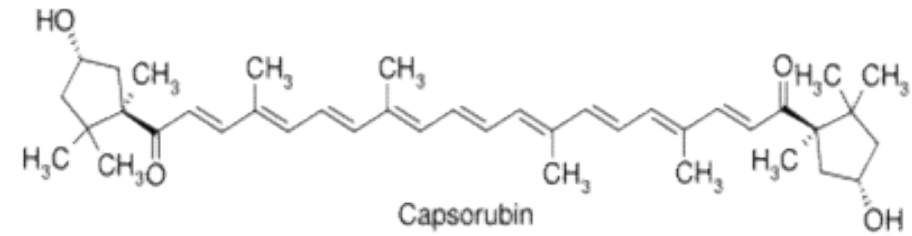
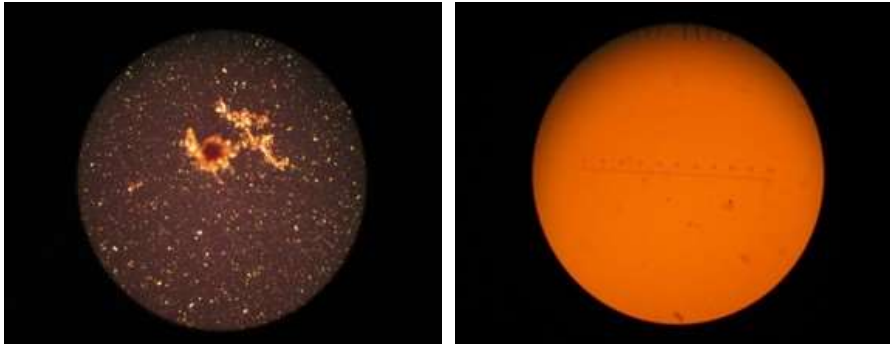
Solution



Results



Természetes színezék (karotinoid) oldékonysága





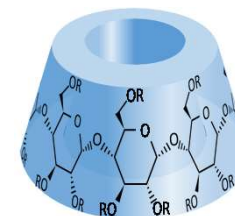
A ciklodextrinek anomális vízdékonysága okainak felderítése

A 3 természetes ciklodextrin anomális vízdékonysága (szobahőmérsékleten)

▪ **Alfa-ciklodextrin: 15 g/100 mL (stabil)**

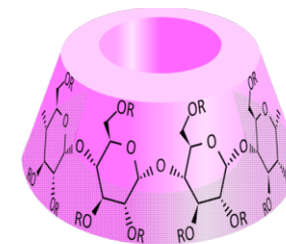


▪ **Béta-ciklodextrin: 1.8 g/100mL (stabil)**



▪ **Gamma-ciklodextrin: 23 g/100mL (nem stabil)**

Híg (1%-os) vizes oldata is opálos



Miért nem tiszta a GCD vizes oldata?

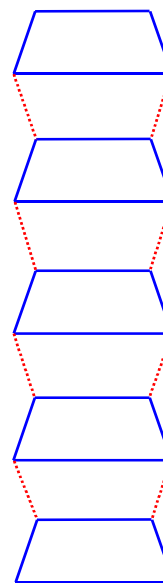
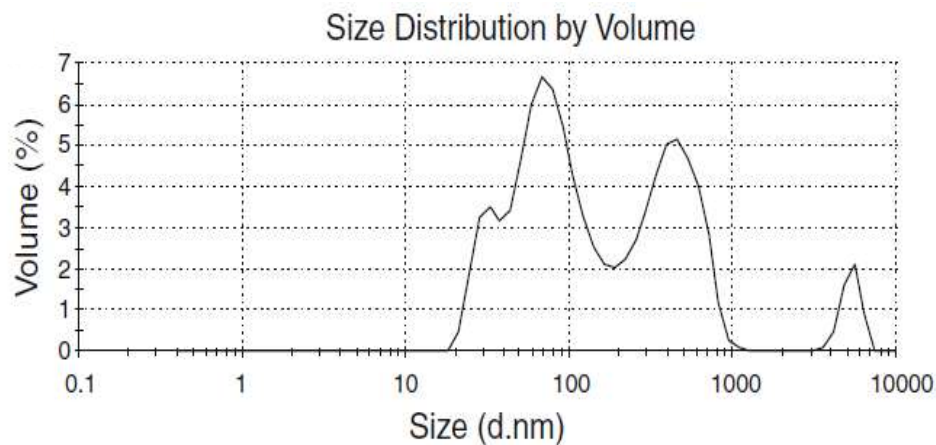
A vízoldható GCD aggregáció okának tisztázása: az intermolekuláris H-hidak szerepének tisztázása

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.



1 % GCD vízben

Puskás, I. Schrott, M. Malanga, M. Sente, L. Characterization and control of the aggregation behavior of cyclodextrins
J.I.P. 2013.

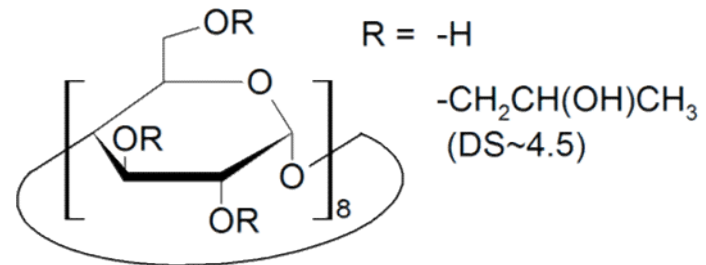
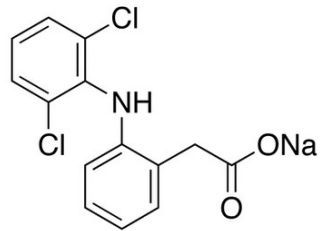


A kutatási eredmény gyakorlati hasznosítása: az **első HPGCD tartalmú gyógyszer**

Sem a pH növelés, sem H-kötés rombolók (rodanidok, urea, stb) nem alkalmazhatók

Egyetlen megoldás a peremhidroxilok kémiai módosítása → **hidroxipropil-gammaCD fejlesztése**

Eredmény: Voltaren Ophtha CD (Novartis)



FROM TEST TUBE TO THE PATIENT'EYE: DEVELOPMENT OF A DICLOFENAC/HYDROXYPROPYL- γ -CYCLODEXTRIN EYE DROP

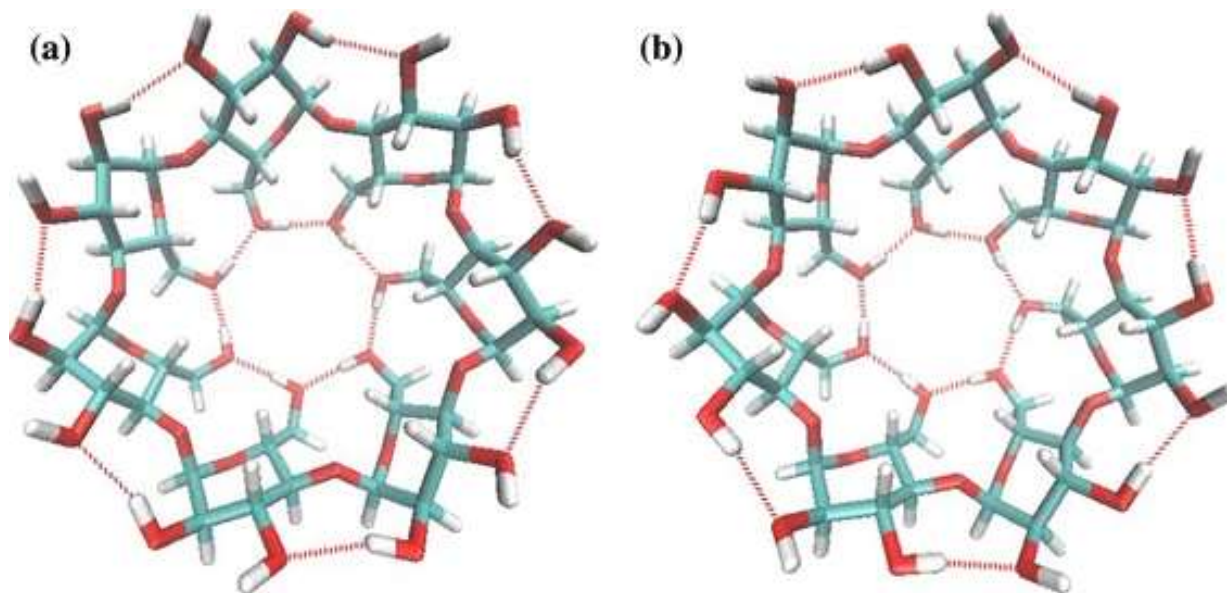
Szente, L¹., G. L. Kis,² C. Schoch², A. Fetz², J. Szemán¹, and J. Szejtli¹,

¹Cyclolab Ltd, Budapest, Hungary

²Novartis Ophthalmics AG, Basel, Switzerland

Voltaren Ophtha CD szemcsepp: **hidroxi-propil-gamma-CD segédanyaggal**

Igény a bétaCD vízdékonysága fokozására



Rendezett intramolekuláris H-hidak merevítik a gyűrűt → **törjük meg a rendezettséget**

W. Saenger 1982-ben flip-flop intramolekuláris H-kötésekről ír a Nature-ben

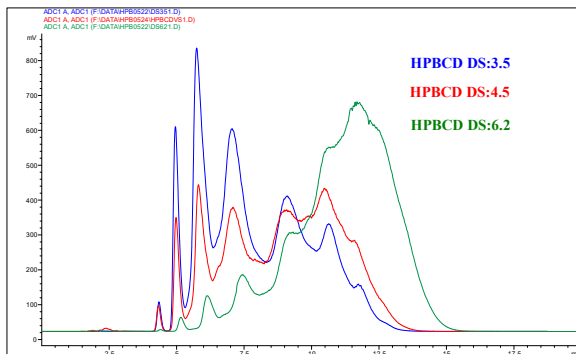
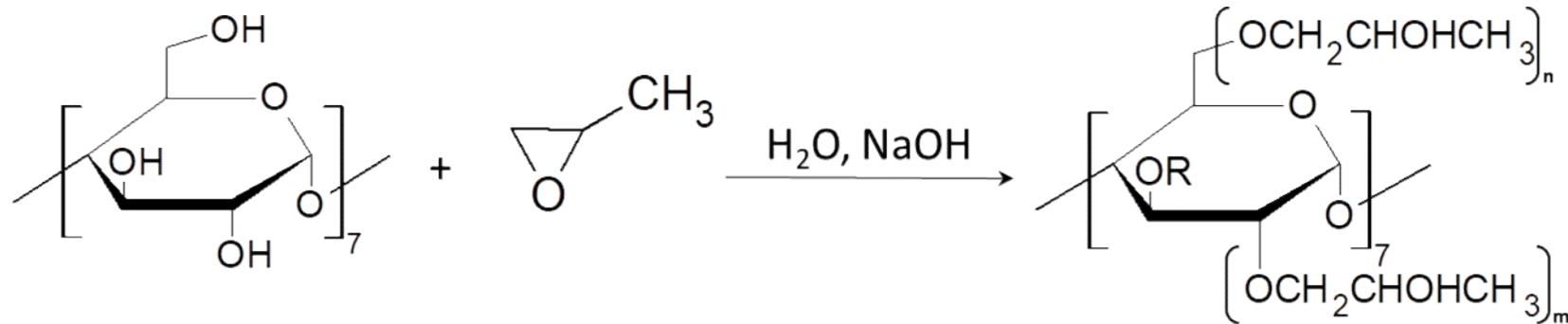
2011-ben Stachowitz és mtsai a Theoretical Chem. Account-ban közöl két H-kötésekkel stabilizált BCD konformert.

A fokozott vízdékonyságú BCD: **2-hidroxipropil-BCD**

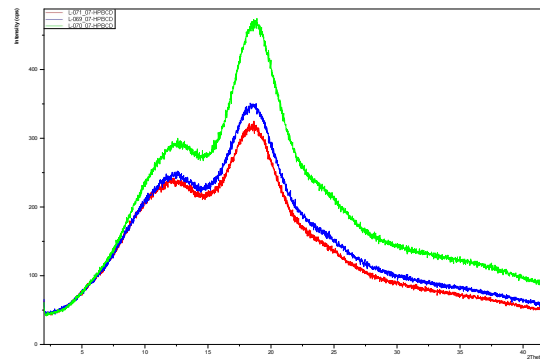
A molekula tervezése, szintézise, tulajdonságainak feltárása (1980-1985)

Cél: vízdoldható, amorf, nem kristályosodó származék, megnyújtott üreggel, kompleképző sajátságai megismerése, komplexei sem kristályosodnak!

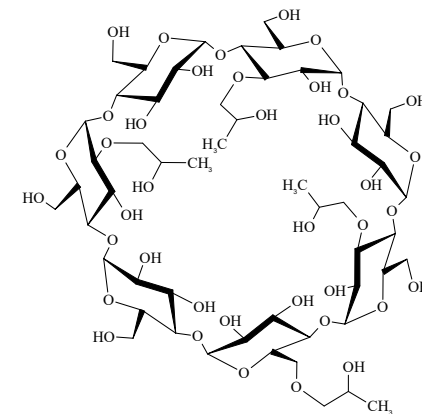
Eredmény: random szubsztituens-eloszlás, sok izomer keveréke, amorf, jól oldódik, oldatban molekuláris rendezetlenséget teremt, a lipofil hatóanyag sem kristályosodik



Sok komponensű



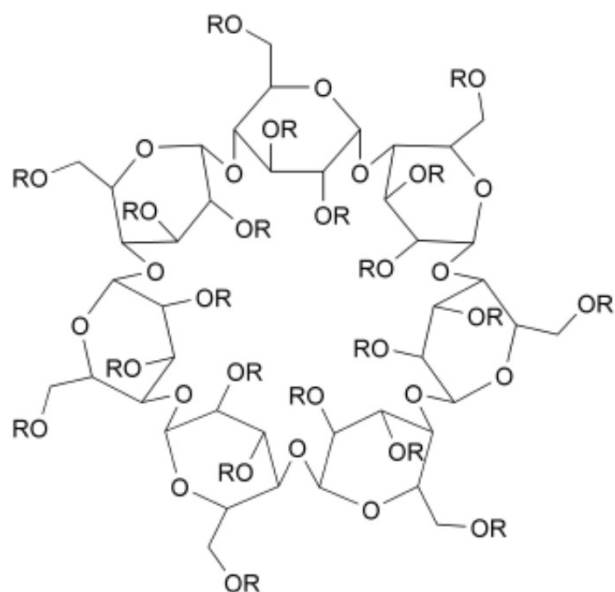
Amorf



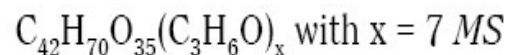
A HPBCD bekerül a gyógyszerkönyvbe parenterális szolubilizáló segédanyag

HYDROXYPROPYLBETADEX

Hydroxypropylbetadexum



R = $-\text{[CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-O]}_n\text{-H}$ $n = 0, 1, 2\dots$

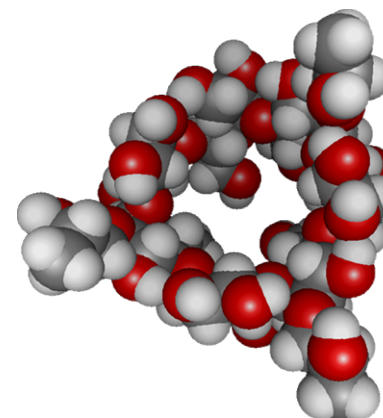


DEFINITION

Hydroxypropylbetadex (β -cyclodextrin, 2-hydroxypropyl ether) is a partially substituted poly(hydroxypropyl) ether of betadex. The number of hydroxypropyl groups per anhydroglucose unit, expressed as Molar Substitution (MS), is not less than 0.40 and not more than 1.50 and is within 10 per cent of the value stated on the label.

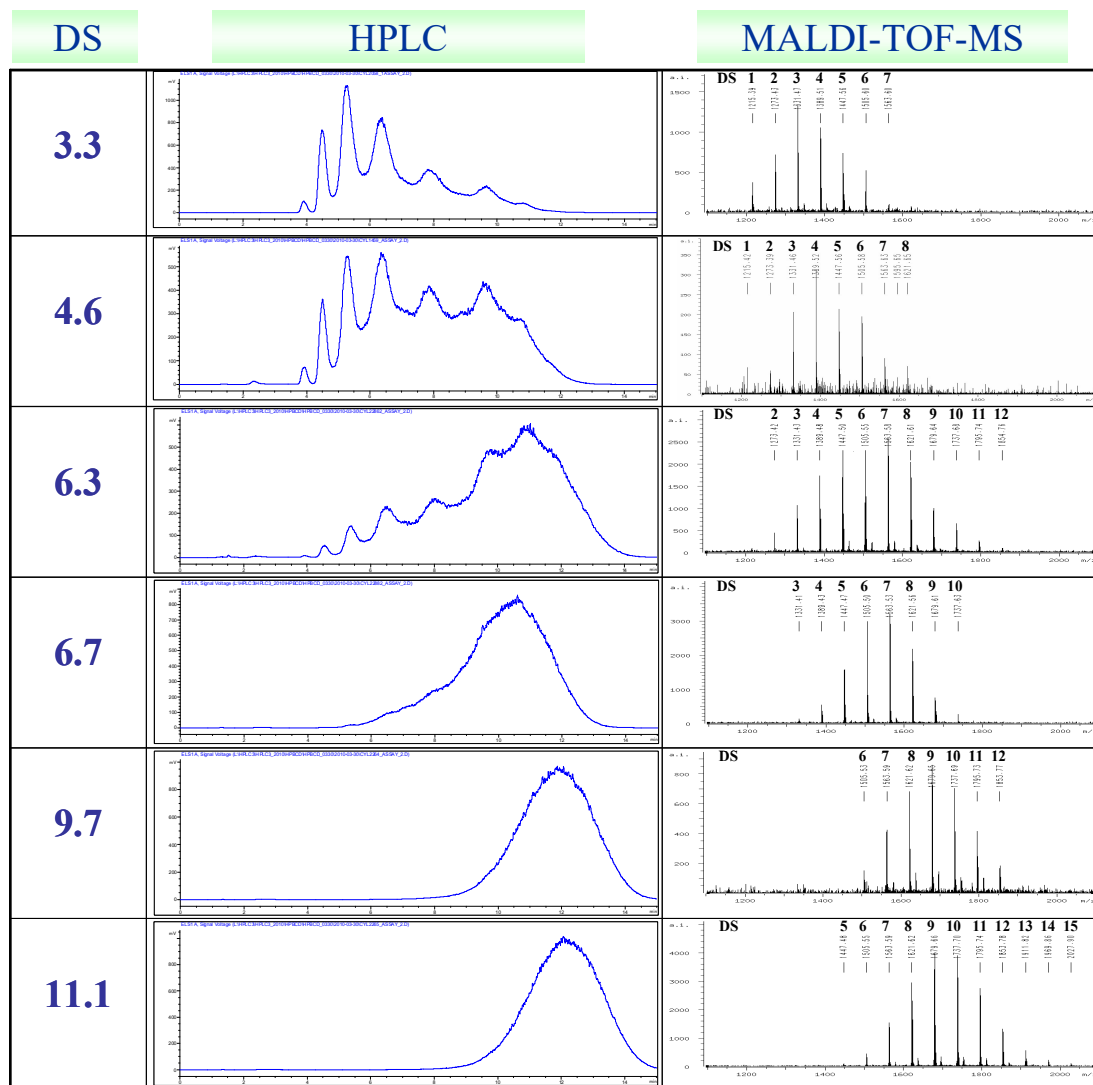
Széles DS tartomány elfogadva

DS= 2.8 és 10.5

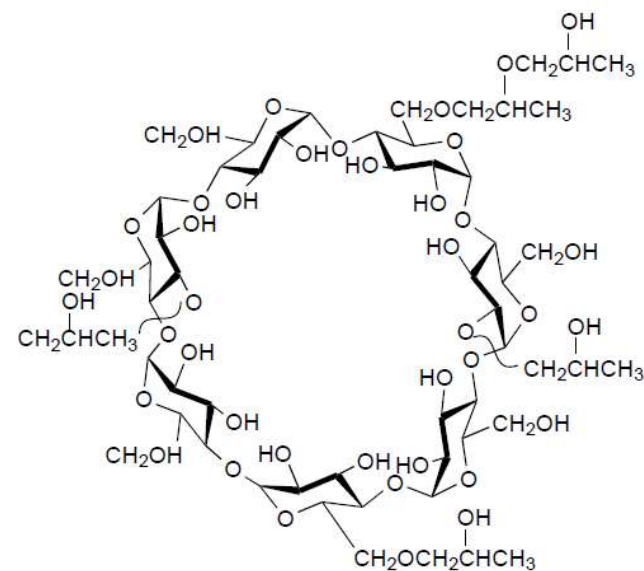


**USA és EU gyógyszerkönyvben hivatalos,
sőt már Generikus!**

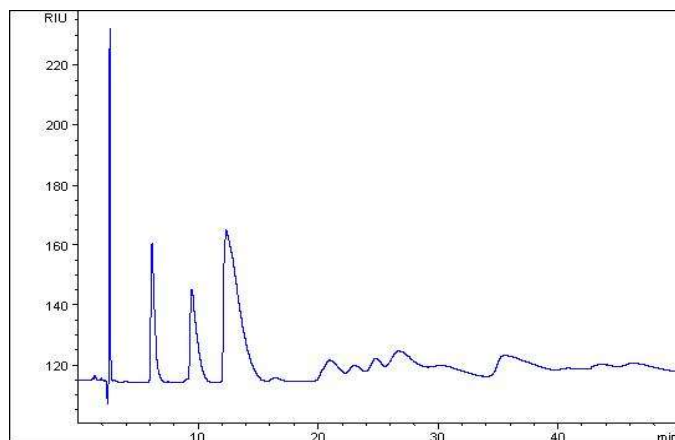
Egy évekig megválaszolatlan kérdés: Minden 2-hidroxipropil-béta-ciklodextrin egyforma?



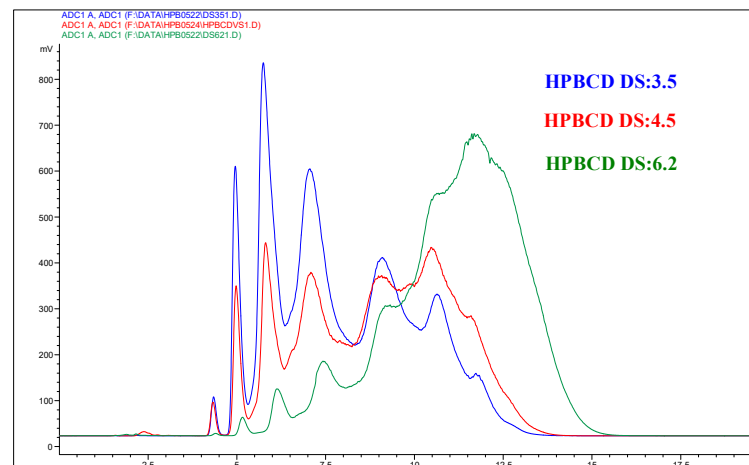
**A Gyógyszerkönyv szerint
DS= 2.8 és 10.5**



Mi tette lehetővé ezt az elemzést? Szerepünk a HPBCD analitikájában

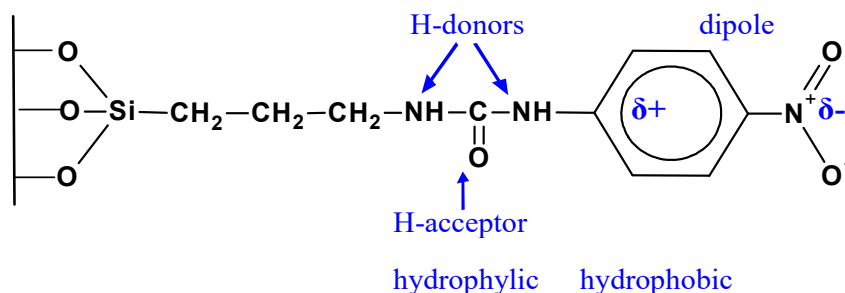


**A gyógyszerkönyvi módszer:
Gradiens elució nélkül (RI detektálás) a
minta **70%** az oszlopon marad!**



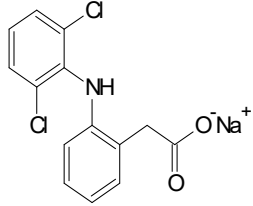
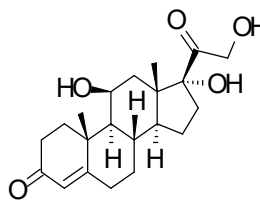
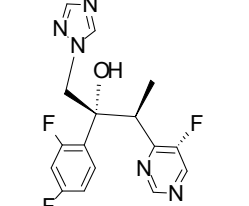
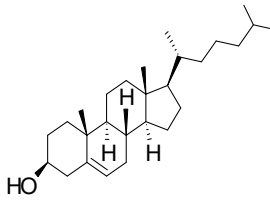
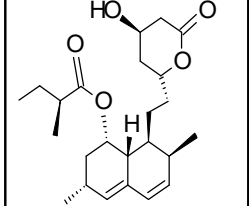
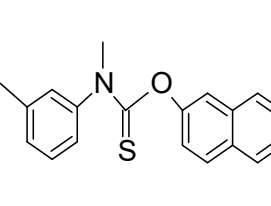
**Chiroquest-CycloLab módszer
az Eur. Pharm - ben hivatalos**

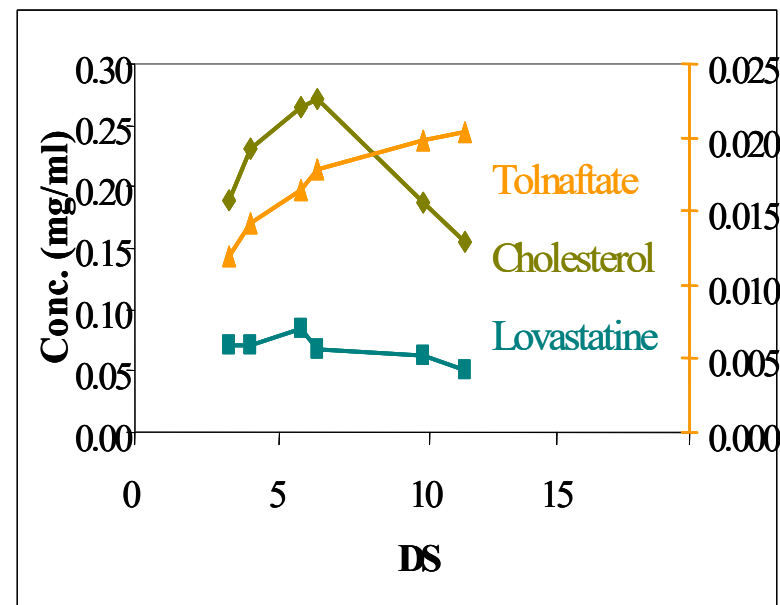
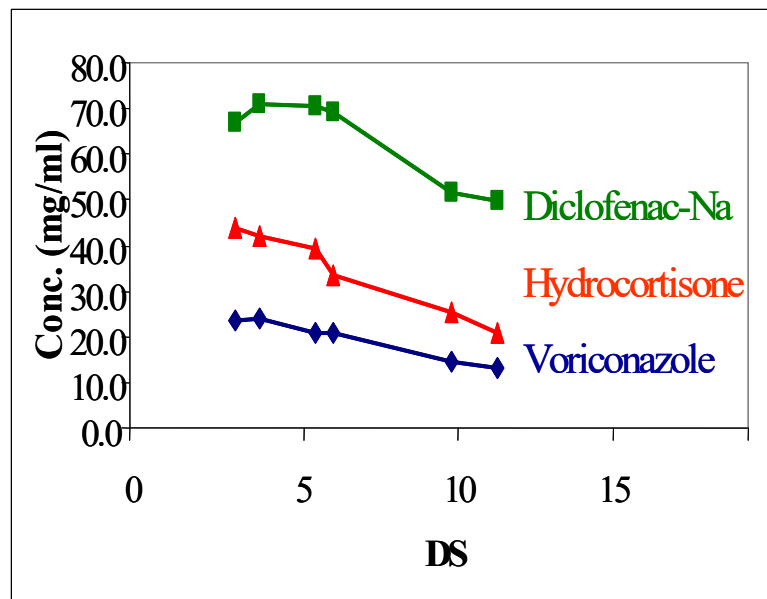
J. Chromatogr A . 2006 May 26;1116(1-2):76-82.



**A fejlesztés eredménye:
a CD-screen oszlop**

A HPBCD tulajdonságainak feltárása: **oldékonyság fokozás**

Diclofenac-Na	Hydrocortisone	Voriconazole	Cholesterol	Lovastatine	Tolnaftate
					

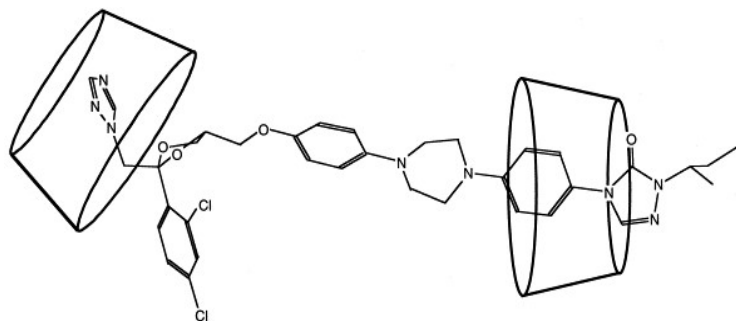
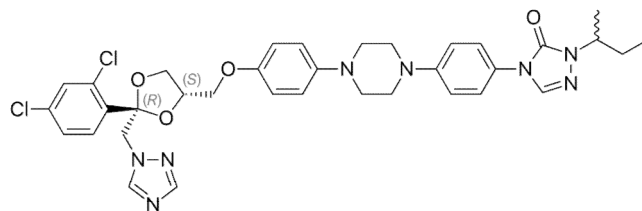


**Fontos felismerésünk: A HPBCD szolubilizáló képessége függ a helyettesítési foktól (DS)
(Szemán-Szente, 1988)**

A HPBCD tulajdonságainak feltárása: **oldékonyság fokozás**



A márvány
oldékonysága vízben
kb. **200 ng/ml**



Az itraconazole oldékonysága
vízben kb. **1 ng/ml !!!**

40%-os HP-β-CD jelenlétében

10 mg/ml oldott Itraconazole
(Sporanox™, Janssen Cilag)



Hidroxipropil-CD-alapú gyógyszerek a piacon



Televancin-HPBCD formuláció: Vibativ™
 (Theravance Pharma) Hospital-Acquired Bacterial
 Pneumonia/Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia (HABP/VABP)



(Novartis, Janssen Cilag, Hospira,
 Bausch & Lomb, Merck, Elanco, Javelin)



Lipid ciklodextrin kölcsönhatás tanulmányozása

Az üregméret és üregbejárat kémiai környezete szerepe

ACD: lineáris zsírsavak, foszfolipidek

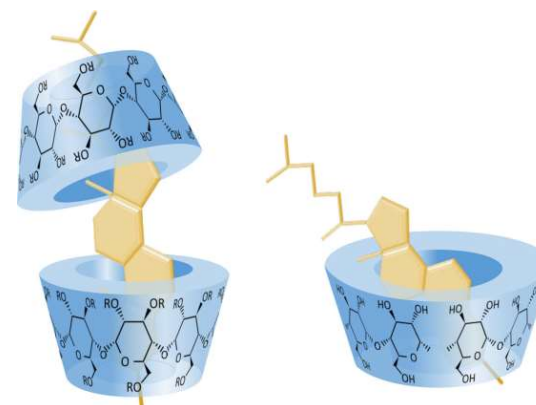
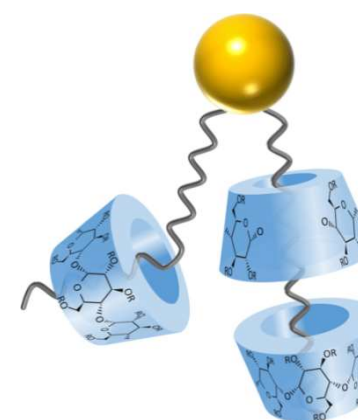
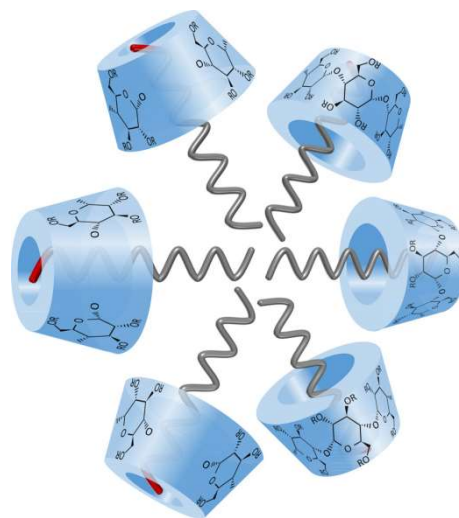
BCD: szterolok, koleszterin, terpenoidok

A gazda-vendég molarány szerepe: hagyományos és rotaxán-szerű szerkezetek

Az 1:1 molarányú komplexek amfilil jellege, a komplexek asszociációja („micella”)



Alfa-CD-zsírsav komplexek



Béta-CD-lipid komplexek



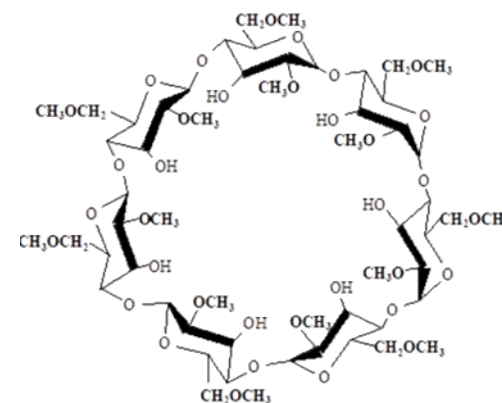
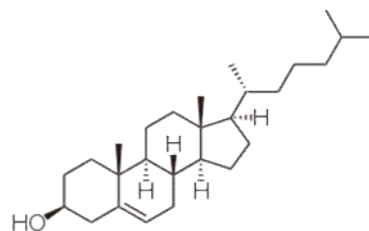
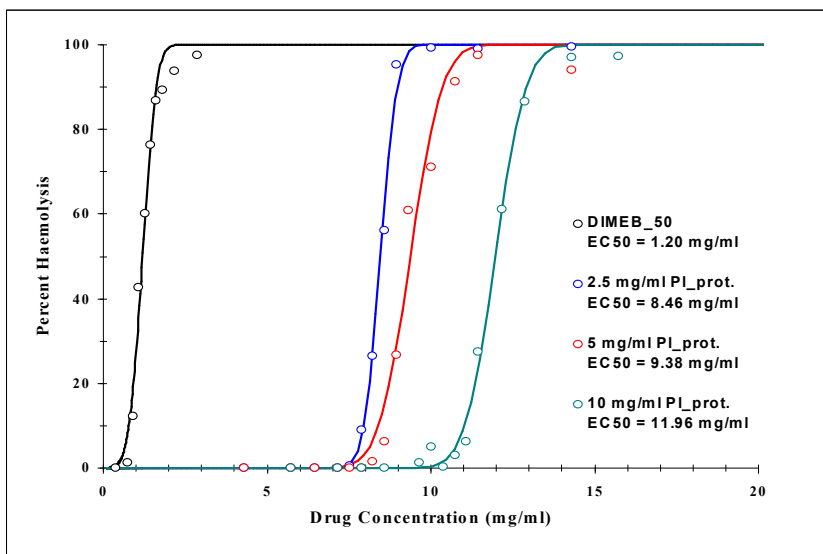
Lipid ciklodextrin kölcsönhatás gyakorlati alkalmazásai

- Lipidek CD-segítette **mobilizálása**
- Lipidek CD-segítette **immobilizálása**

Lipid-CD kölcsönhatás sejtélettani következményei (lipid mobilizálás)

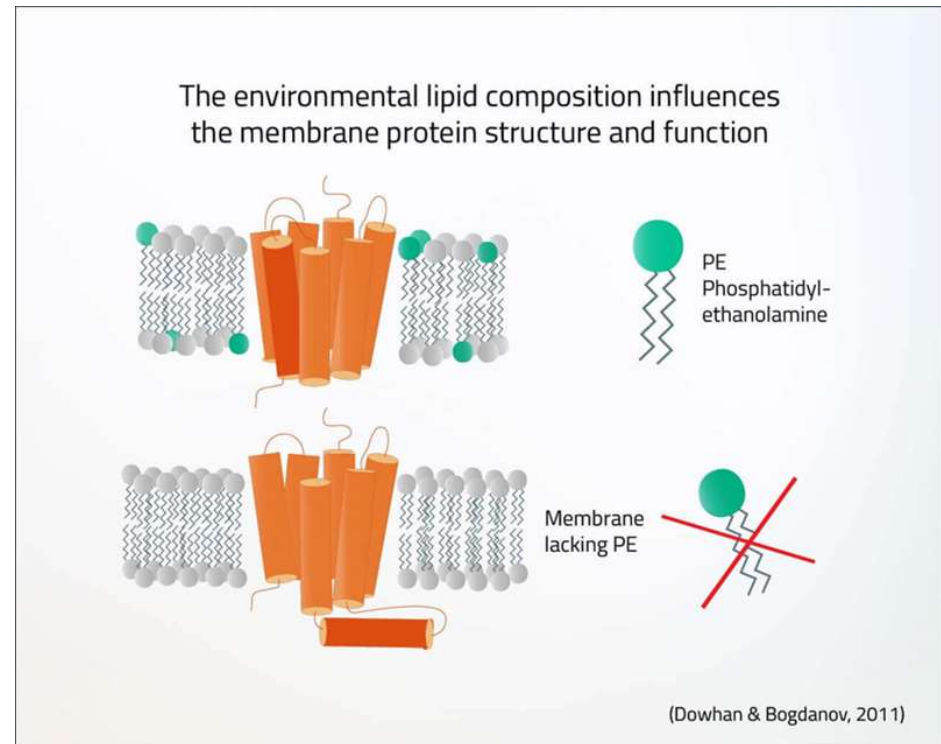
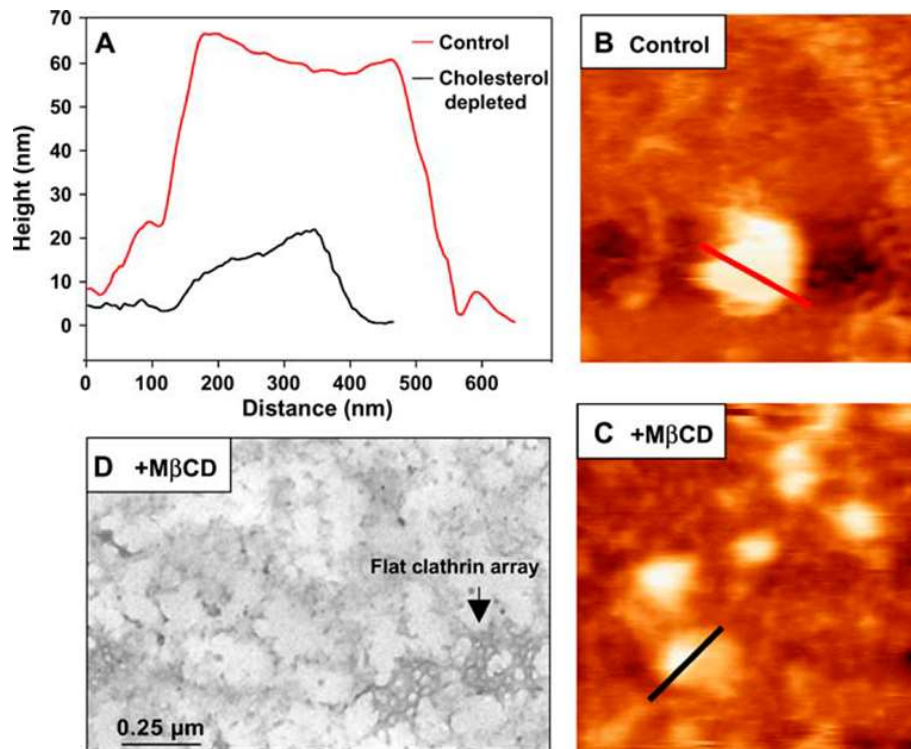
- Citotoxicitás (hemolízis, apoptózis, stb.)
- Lipid tutajok szerkezeti változása → membrán traszport, MDR
- Sejtek közti kommunikációra gyakorolt hatás

MetilBCD > HPBCD > HPGCD > CMBCD >>> SBECD



**A DIMEB hemolizáló hatása mosott humán vvt-n eltérő mennyiségű
humán plazma jelenlétében**
(*Molecules* 2018.)

A CD- membrán lipid kölcsönhatás következménye: membrán fehérjék szerkezete/működése változik



10 mikromol metil-BCD kezelt vörös vértest (Frankel 2006)

Membránfehérjék szerkezete változik, ha lipid környezetük módosul

Evaluation of the cytotoxicity of B-cyclodextrin derivatives: Evidence for the role of cholesterol extraction (2010)

A lipid-CD kölcsönhatás gyakorlati alkalmazása (Lipid mobilizálás/transzportálás)

metilBCD és lipid-metilBCD komplexeket tartalmazó táptalajok

A kutatás eredményeinek hasznosítása: a Lepra bacillus *in vitro* tenyészhetőségének egyszerűsítése (Kátó László A. Frappier Leprakutató Intézet, Montreal)

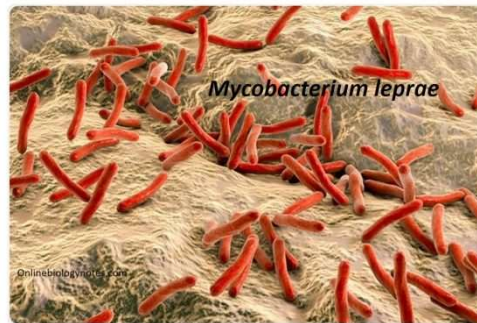
Szente, Szejtli, Kató, *Int.J. Leprosy* 1992 60.(1). 105-107 .

Az Armauer Hansen Intézet igazolja eredményeinket:

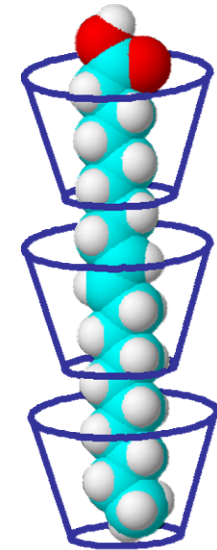
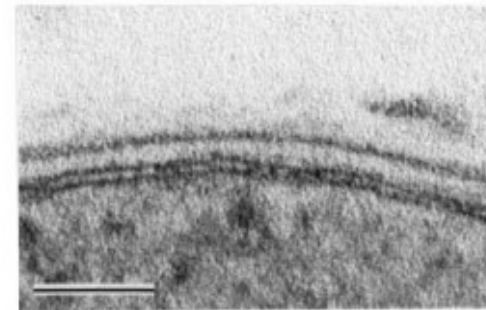
- Stich-Gróh, V. *Intl. J. Leprosy* 63.1. 100-101. 1995



9 öves tatu



A lepra bacillus mycobaterium, vastag lipid sejtfa

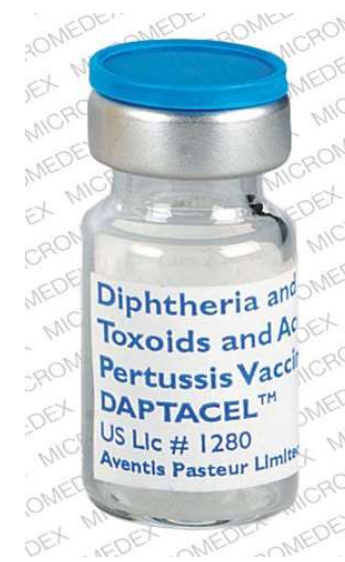
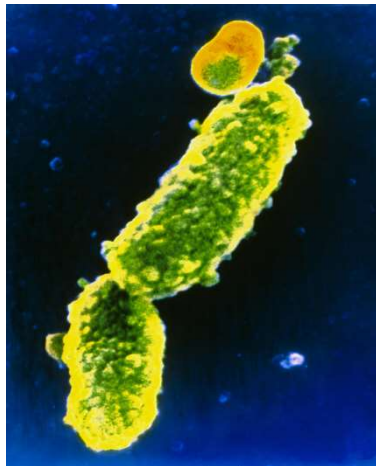




A lipid CD kölcsönhatások gyakorlati alkalmazása (Lipid mobilizálás)

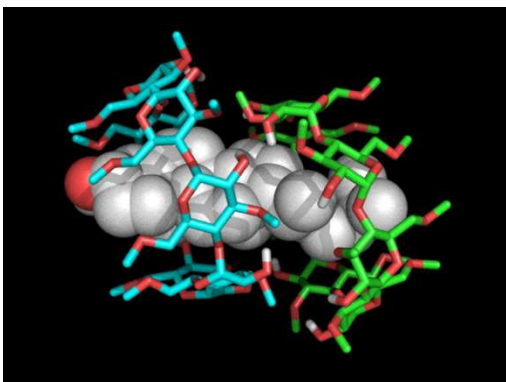
metilBCD és lipid-metilBCD komplexeket
tartalmazó táptalajok

A Daptacel™ oltás gyártása során a Bordetella
pertussis tenyésztése **DIMEB** tartalmú
táptalajon zajlik 1982 óta.



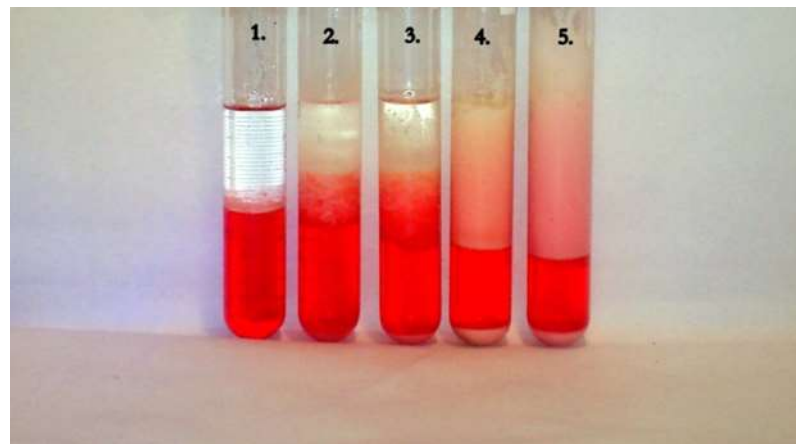
Szamárköhögés bacillus: Gram negatív, vastag peptidoglikán sejtfal a membránon kívül

A lipid CD kölcsönhatás gyakorlati alkalmazása: (Lipid **IMMOBILIZÁLÁS**)



A koleszterint a béta-CD **szelektíven** és **nagy stabilitási állandóval** komplexálja, a komplex oldhatatlan kristályos termék. (Belgiumban USA-ban piacon)
(US Pat. 5,498,437, EP 454099 A1)

A lipid CD kölcsönhatás gyakorlati alkalmazása (lipid immobilizálás)



zsírsavak megkötés ACD-vel zsírfelszívódás gátlása

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**
SZENTE

(10) **Pub. No.: US 2011/0224168 A1**

(43) **Pub. Date: Sep. 15, 2011**

(54) **FAT-BINDING COMPOSITIONS**

(52) **U.S. Cl. 514/58; 536/103**

(76) **Inventor: Lajos SZENTE, Budapest (HU)**

(57) **ABSTRACT**

(21) **Appl. No.: 13/046,762**

A fat-binding composition contains an inclusion complex with a host molecule and a guest molecule. The guest molecule includes one or more amino acids, vitamins, flavorants or related compounds, rutin, betanin, derivatives thereof, and

(22) **Filed: Mar. 13, 2011**

Jelenleg a gyógyszeriparban **hétféle** ciklodextrin segédanyag használatos

Natív Ciklodextrinek

Ciklodextrin származékok

α -CD (alfadex)
EP, USP



2-hydroxypropyl β -CD (HP- β -CD)
(hydroxypropyl betadex)
EP, USP



β -CD (betadex)
EP, USP



2-hydroxypropyl γ -CD (HP- γ -CD)



γ -CD (gammadex)
EP, USP, JPC



sulfobutylether β -CD (SBE- β -CD)
(betadex sulfobutyl ether sodium)
EP, USP



random methyl- β -CD (RM β CD)
(ritkán: nazális és szemészeti alkalmazás)



A ciklodextrinek alkalmazása gyógyszerformákban

	α -CD	β -CD	γ -CD	HP- β -CD	SBE- β -CD	RM- β -CD
Orális		X	X	X	X	
Nazális						X
Rektális		X		X		
Dermális		X	X	X		
Szemészeti		X		X		X
Parenterális	X			X	X	

Forrás: European Medicinal Agency EMA/CHMP/333892/2013, Committee for Human Medicinal Products (CHMP) Background review for cyclodextrins used as excipients

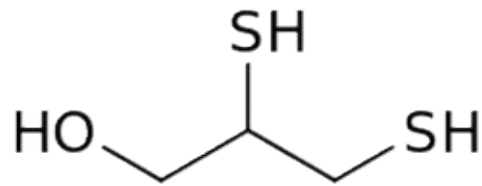
Ma több mint 100 ciklodextrin tartalmú humán gyógyszer van a piacon

**A ciklodextrinek szelektív molekuláris
felismerőképessége:
az üres ciklodextrinek terápiás
alkalmazása**

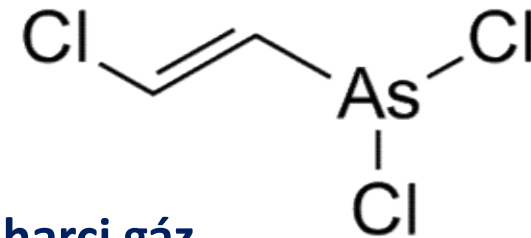
**Méregtelenítés komplexképzéssel
a British Anti-Lewisit-tól a
Sugammadex-ig**

Detoxikálás Komplexképzéssel

Dimerkaprol a Lewisit gáz ellenszere : Oxfordi biokémikusok az I. világháború alatt fejlesztették

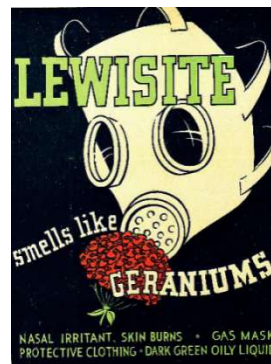


Dimercaprol = (BAL)

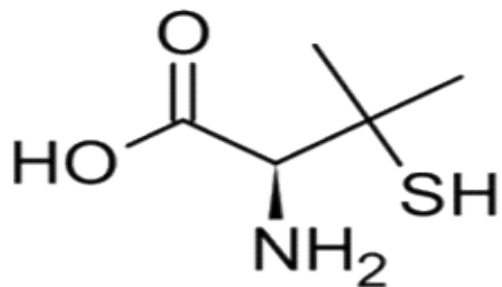


Lewisit harci gáz

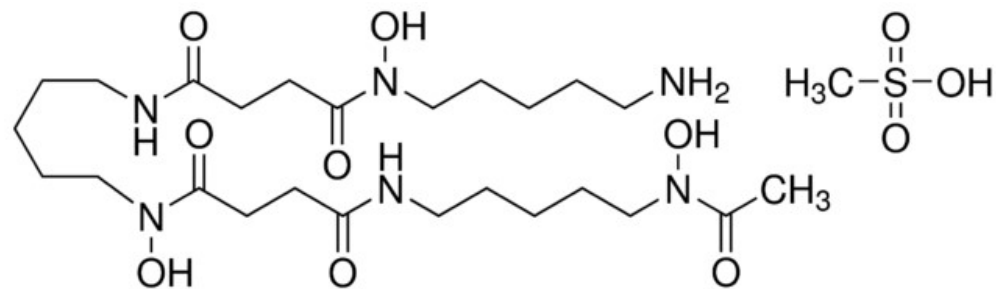
(A Dimercaprol ma is a WHO legfontosabb gyógyszerei között !)



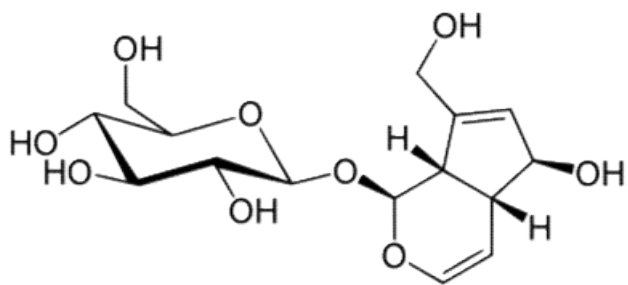
Detoxikálás komplexképzéssel ma is



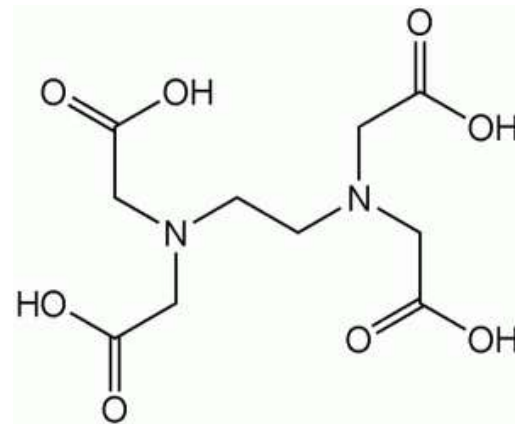
Penicillamine vas- és rézmérgezés ellen



Deferoxamin-mezilát: vas túldozírozás esetén orvosi siderofór



Aucubin Amanita mérgezés



EDTA higany- és ólommérgezés kezelése

Detoxikálás Ciklodextrinekkel

A téma úttörője az NIH-ben **Josef Pitha**

(J.Pitha and L.Szente: *Rescue from hypervitaminosis A or potentiation of retinoid toxicity by different modes of cyclodextrin administration*, *Life Sci.*, 32 (7), 719-23, 1983)

A koncepció igazolása az első életmentő klinikai alkalmazás

1987-ben (J. Pitha and Carpenter T. *Hypervitaminosis A in Siblings*
J. of Pediatrics 111 507, 1987.)

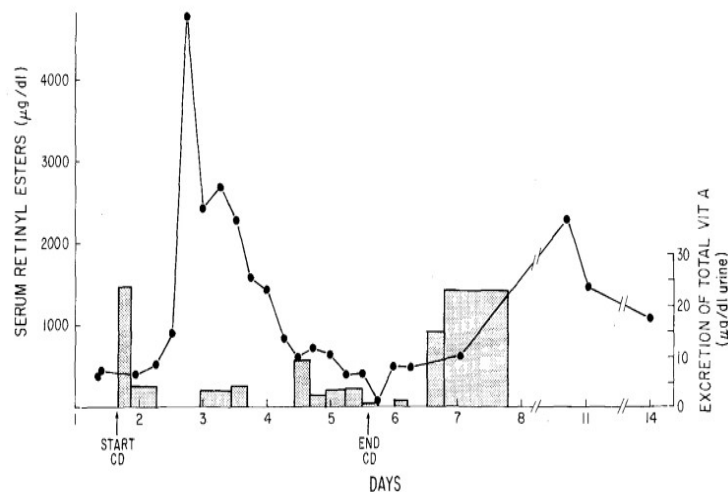


HPBCD excipiens és az CD-vel történő detoxikálás „atyja”



A publikált eredményeink gyakorlati felhasználása: az első életmentő klinikai alkalmazás

(Carpenter T. és mtsai 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.,
 SOHRAH 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.)

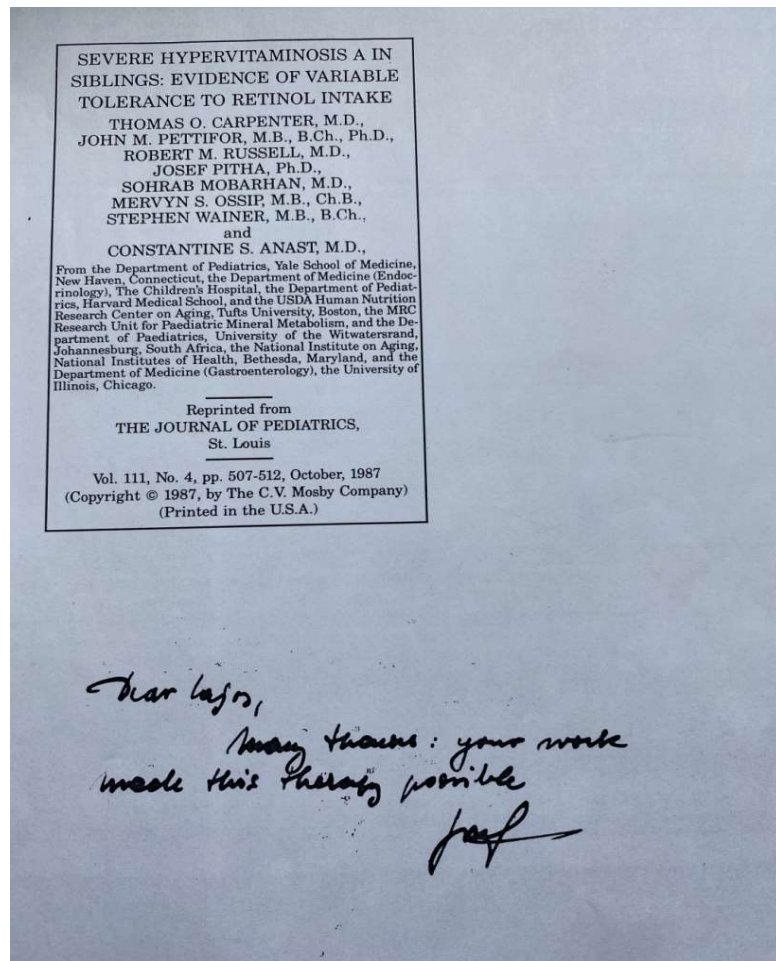
United States Patent [19]
Carpenter et al.

[11] Patent Number: **4,877,778**
 [45] Date of Patent: **Oct. 31, 1989**

- [54] METHOD OF ENHANCING LIPOPHILE TRANSPORT USING CYCLODEXTRIN DERIVATIVES
- [75] Inventors: **Thomas O. Carpenter, Orange, Conn.; Josef Pitha, Baltimore, Md.**
- [73] Assignee: **The Children's Medical Center Corporation, Boston, Mass.**
- [21] Appl. No.: **68,921**
- [22] Filed: **Jul. 1, 1987**

- OTHER PUBLICATIONS**
- Pitha and Szente, *Life Sciences*, 32:719-723, (1983).
 - Pitha et al., *J. Pharma. Sciences* 75:165-167, (1986).
 - Pitha et al., *Int'l J. of Pharmaceutics* 29:73-82, (1986).
 - Pitha and Szente, *Int'l Symp. on Cyclodextrins*, Budapest, (1981).
 - Pitha, *J. Inclusion Phenomena*, 2:477-485, (1984).
 - Pitha and Pitha, *J. Pharmaceutical Sciences*, 74:987, (1985).
 - Pitha, *Third Int'l. Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems*, Salt Lake City, Utah, Feb. 23-27, (1987).

Primary Examiner—Ronald W. Griffin



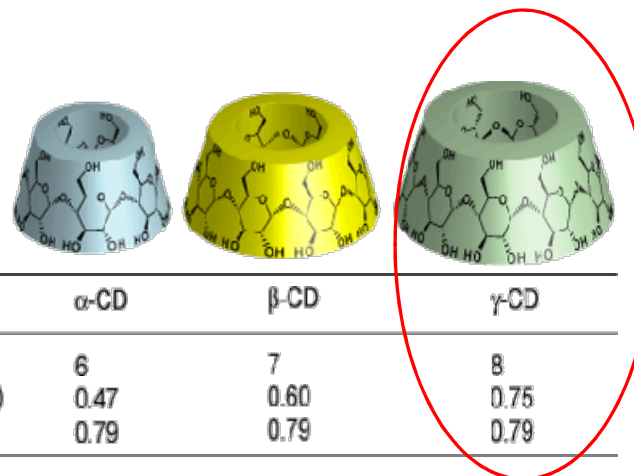
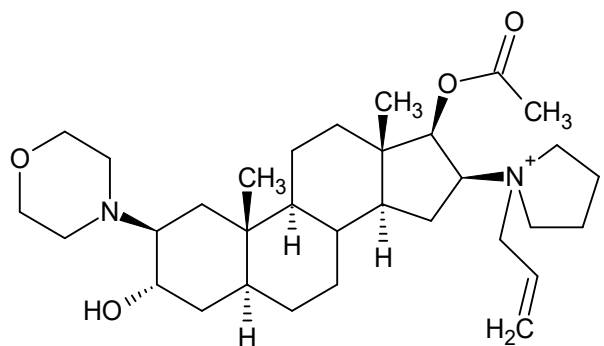
az első FDA engedély a CD-vel történő humán detoxikálásra

A kutatási eredmények gyakorlati felhasználása: egy **komplexbépző antidótum racionális tervezése**

A korábban felismert „méregtelenítési” elv alapján az Organon egy CD alapú **gyógyszer-hatóanyagot** fejleszt

Kémiailag pontosan hangolt CD mesterséges receptor tervezése egy izomrelaxáns hatóanyagra

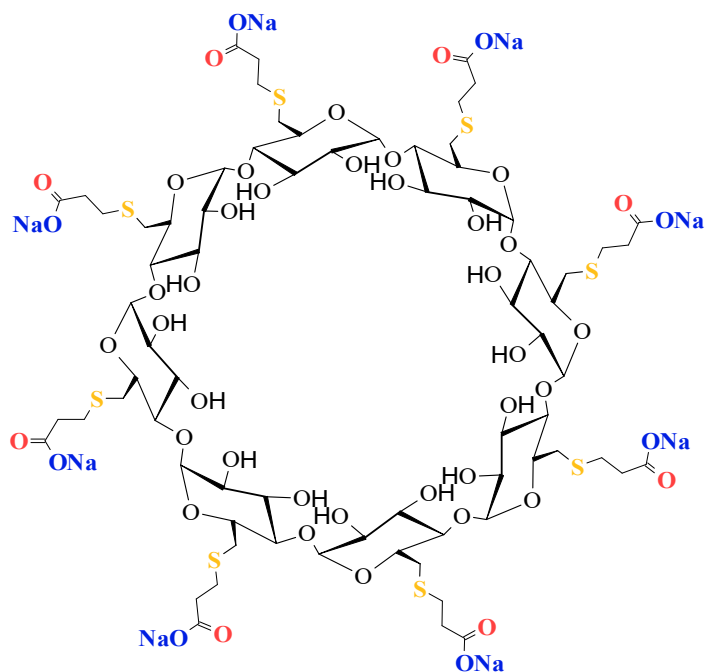
A preklinikai fejlesztés CycloLab-Organon együttműködés (2001-2006)



Rocuronium izomrelaxáns

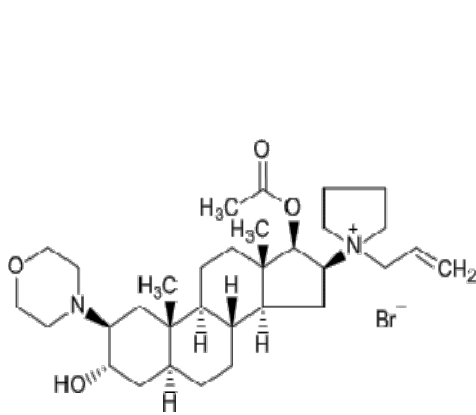
A CD- k molekuláris felismerésének alkalmazása: Sugammadex, **az első CD hatóanyag**

6A,6B,6C,6D,6E,6F,6G,6H-Octakis-S-(2-carboxyethyl)-
6A,6B,6C,6D,6E,6F,6G,6H-octathio-Gamma-cyclodextrin-Na
Molekula tömeg: 2178

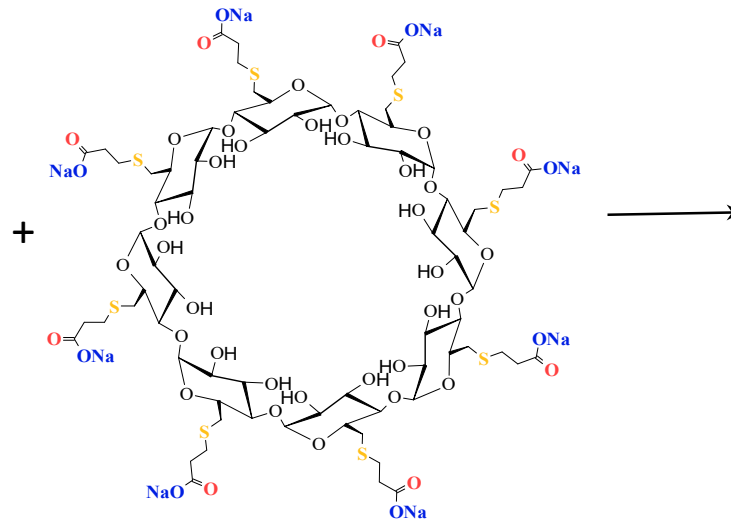


Sugammadex: a nyolckarú ciklodextrin

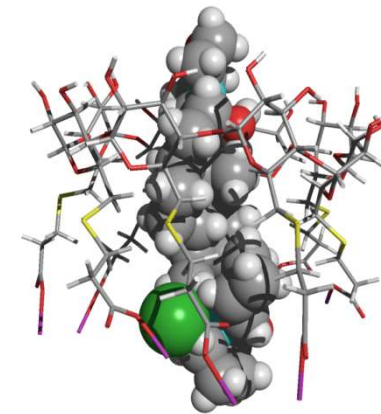
A Sugammadex működése: **zárványkomplex-képzés** a rocuronium mesterséges receptora



Rocuronium Br-
eltávolítandó
izomrelaxáns
(vendégmolekula)



Sugammadex,
izomrelaxáns kötő
(gazdamolekula)

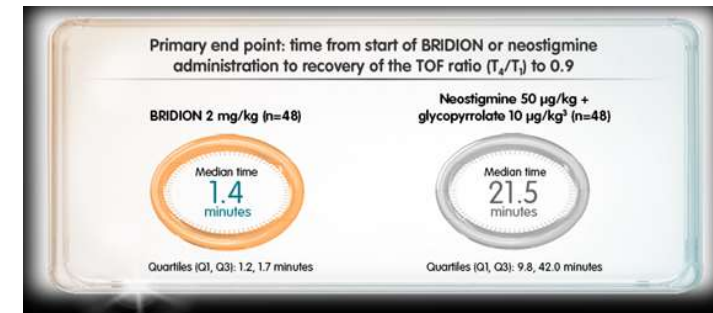
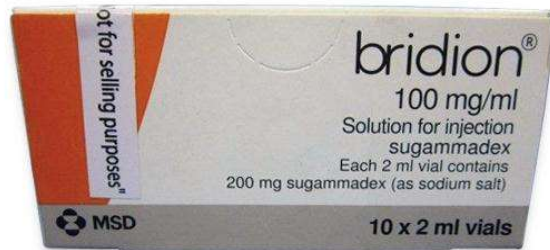


Extrém stabil komplex
 $K_a=10.000.000$ 1/M
Inklúzió + elektrosztatikus

Az üres CDk terápia alkalmazása új fejezetet nyit a CD technológiában

Sugammadex-BRIDION®

2008 EU-ban, 2015 USA-ban engedélyezve



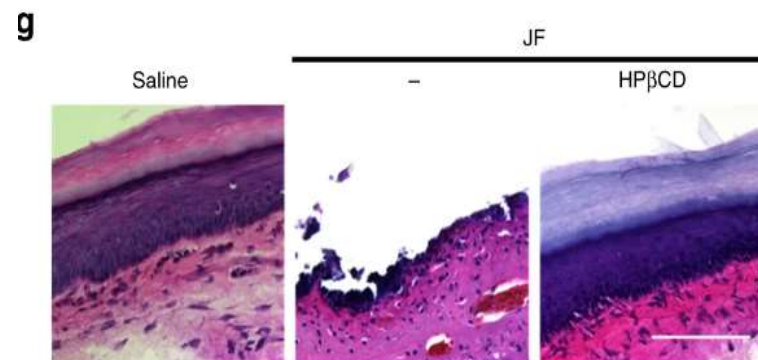
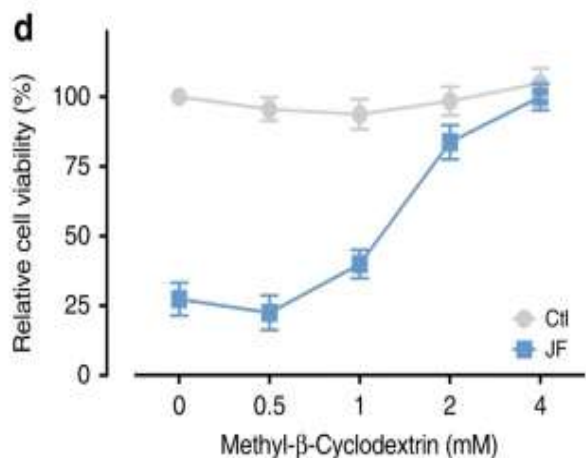
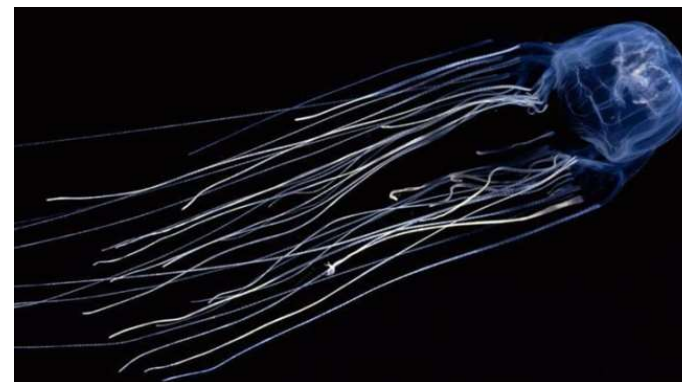
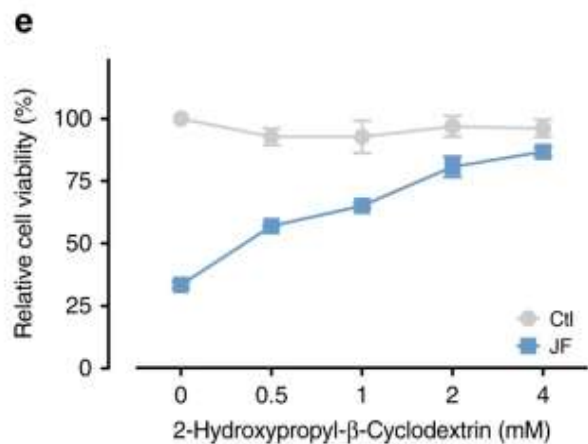
Kusha, N et al Sugammadex: A revolutionary drug in neuromuscular pharmacology Anesth Essays Res. 2013 Sep-Dec; 7(3): 302–306

....”globally in excess of **9 million patients** have been exposed to sugammadex **without significant reported adverse events** showing it to be a safe, effective and important new drug”

Napjainkban is folyik a CD-vel segített detoxikálás alkalmazása: Ausztrália, a kockamedúza mérgezés

Neely et al : Nature Comm. 2019

6 May 2019 in [Research & Technology](#)
An antidote to box jellyfish venom



Szöveti elhalás a toxin hatására

45 év alatt sokat tanultunk, sokat tapasztaltunk, DE!

"Szellős hely a tudomány, ahol akármilyen öreg és tekintélyes vagy, sohasem kerülsz teljes biztonságba.

Egy doktorandusz, aki még alig nőtt ki a földből, tesz egy semmi kis megjegyzést, és az ember fejre áll tőle.

Bárkinek lehet igaza, bárki tévedhet."

(Hankiss Elemér)



Összefoglalás

A CDk becsült felhasználása 2020-ban (tonna) *:

- **béta-CD** **12.000**
- **alfa-CD** **850**
- **gamma-CD** **300**
- **Hydroxypropyl-BCD (technical grade)** **900**
- **Hydroxypropyl-BCD (pharma grade)** **700**
- **Sulfobutylether-BCD** **100**

**QY Research Reports Global and China Cyclodextrin Industry*

1975-ben kezdtünk 5 gram ! Béta-ciklodextrinnel



CYCLOLAB globális jelenléte és tevékenysége



Epilógus

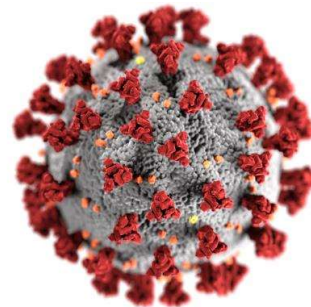
Szejtli Józseftől a nyolcvanas évek elejéről származó jóslat :

„2000 körül az emberiség napi kapcsolatban lesz olyan termékekkel, melyek **ciklodextrint** tartalmaznak, vagy **azok segítségével készültek.**”



Köszönöm!

Ciklodextrinek a vírusok ellen segédanyagok és hatóanyagok





CDk a Covid ellen segédanyag: Szulfobutiléter-béta-ciklodextrin Dexolve™

Remdesivir oldékonysága vízben (semleges pH) 0.028 mg/mL

- 20 % Dexolve-ban **8.5 mg/mL** → (300 x-os!)

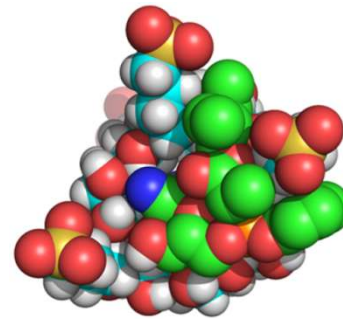
A vízoldható biner formuláció összetétele:

- 3.23 % Remdesivir + **96.77 % Szulfobutiléter-BCD**

Mennyiségi igény: nagy, mert a végtermék 97 %-a Dexolve™
ciklodextrin

2020 Jan-Febr → havi 1-200 kg

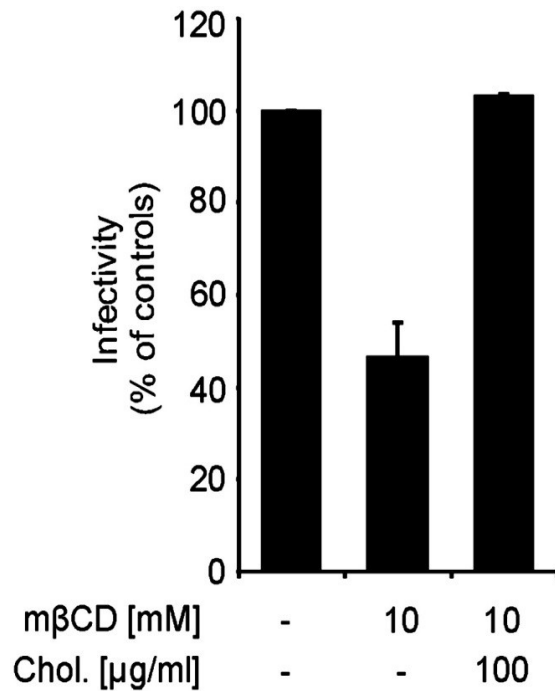
2020 április-június → havi 1 tonna



Ciklodextrinek mint antivirális hatóanyagok

- A ciklodextrinek **önmaguk** fejtenek ki vírusellenes hatást
- A ciklodextrinek a **membránokra hatva** gátolják a fertőzőképességet
- A ciklodextrinek a vakcinák hatását **adjuvánsként** fokozzák
- A ciklodextrinek antitestek **stabilizálásával** hatnak

Metil-béta-ciklodextrin kezelés hatása SARS-CoV fertőzőképességére



A **koleszterinkivonás** a membrán lipid-dús területein, csökkenti a SARS-coronavirus fertőzőképességét (az S fehérje-ACE-2 kölcsönhatást) (*Virology* 2008 Nov 25; 381(2): 215–221.)



Importance of cholesterol-rich membrane microdomains in the interaction of the S protein of SARS-coronavirus with the cellular receptor angiotensin-converting enzyme 2

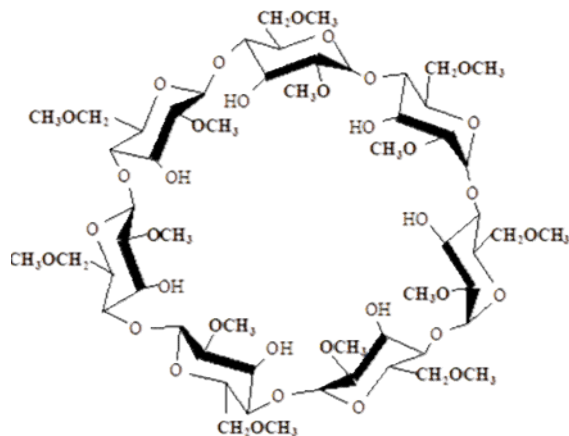
Joerg Glende ^{a,*}, Christel Schwegmann-Wessels ^a, Marwan Al-Falah ^b, Susanne Pfefferle ^c, Xiuxia Qu ^d, Hongkui Deng ^d, Christian Drosten ^{c,1}, Hassan Y. Naim ^b, Georg Herrler ^a

^a Institut für Virologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, 30559 Hannover, Germany

^b Institut für Physiologische Chemie der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, 30559 Hannover, Germany

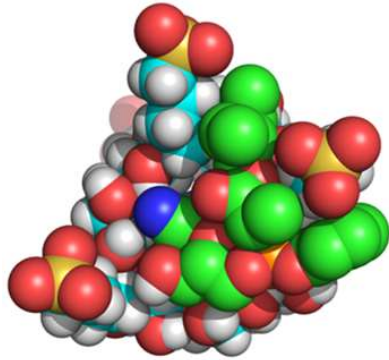
^c Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, 20259 Hamburg, Germany

^d Department of Cell Biology and Genetics, College of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, PR China



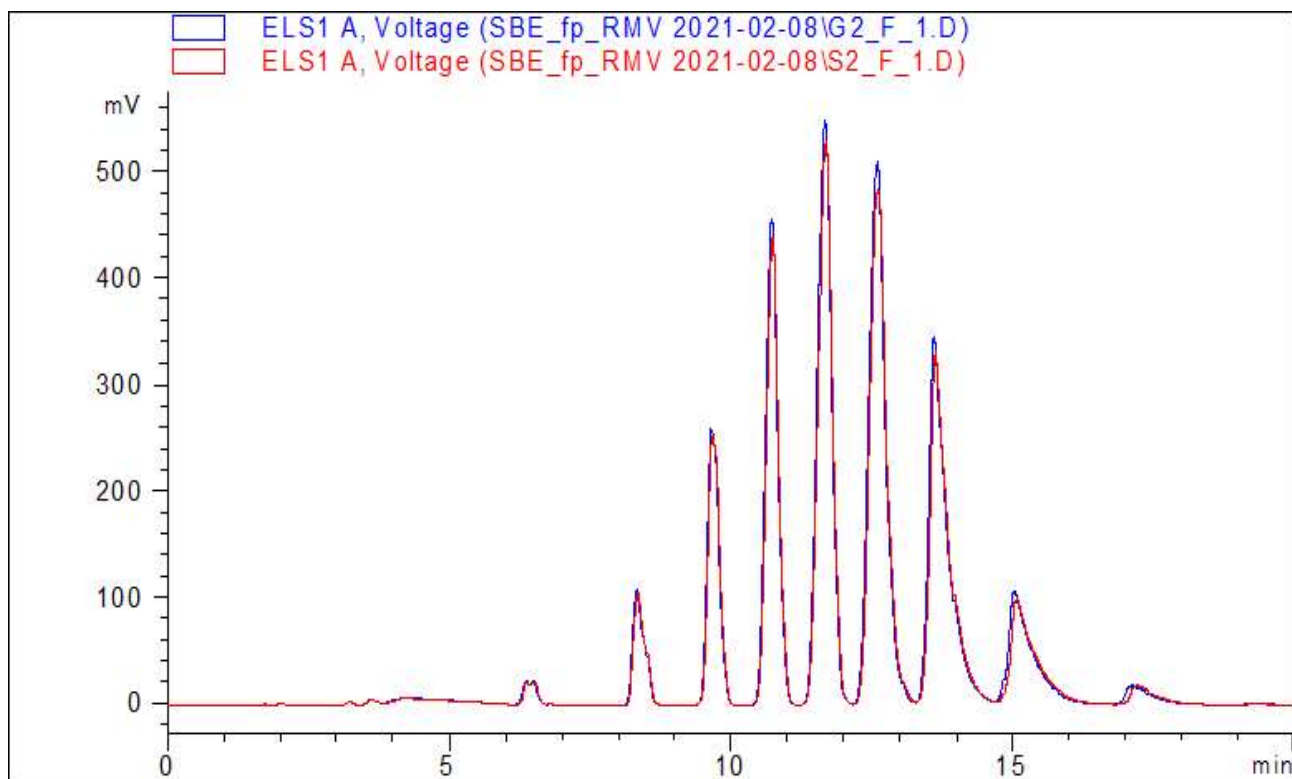
**Valami, amiben ismét
világelsők lettünk**

2020 december: Ciklodextrin komplexek a világűrben a SARS-CoV-2 elleni remdesivir-CD formuláció javítása



A magyar Innostudió cég kutatóival együttműködve, **elsőként vizsgálatuk** ciklodextrin komplexek viselkedését **súlytalansági** körülmények között a Nemzetközi űrállomáson.

Az első eredmény: űrt megjárt és a Földi kontrol SBECD minta HPLC ujjenyomta szerint a Dexolve™ nem károsodott a keringés alatt



A ciklodextrinek a detoxikálásban

Az első felismerés és kezelés:

Pitha, J.; Szente, L. Rescue from hypervitaminosis-A Life Sciences **1983** 32, 719-723

Első klinikai alkalmazás: Carpenter T. és mtsai J. of Pediatrics 111 507, **1987**

Az első CD gyógyszer: a Sugammadex® –FDA engedély antidótum

- Adam, J. M. et al Cyclodextrin-Derived Host Molecules as Reversal Agents for the Neuromuscular Blocker Rocuronium Bromide: Synthesis and Structure-Activity Relationships, Journal of Medicinal Chemistry **2002**, 45, 1806-1816

Napjainkban: Gombatoxinok CD kölcsönhatás vizsgálata (Pécsi Egyetem)

Cyclodextrins can entrap zearalenone and the masked mycotoxin zearalenone-14-glucoside^{4,5} Poór, M.; Faisal, Z.; Zand, A.; Bencsik, T.; Lemli, B.; Kunsági-Máté, S.; Szente, L. Removal of Zearalenone and Zearalenols from Aqueous Solutions Using Insoluble Beta-Cyclodextrin Bead Polymer. Toxins **2018**, 10, E216.

Faisal, Z.; Fliszár-Nyúl, E.; Dellafiora, L.; Galaverna, G.; Dall'Asta, C.; Lemli, B.; Kunsági-Máté, S.; Szente, L.; Poór, M. Cyclodextrins can entrap zearalenone-14-glucoside: Interaction of the masked mycotoxin with cyclodextrins and cyclodextrin bead polymer. Biomolecules **2019**, 9, E354.

Fliszár-Nyúl, E.; Lemli, B.; Kunsági-Máté, S.; Szente, L.; Poór, M. Interactions of Mycotoxin Alternariol with Cyclodextrins and its Removal from Aqueous Solution by Beta-Cyclodextrin Bead Polymer. Biomolecules **2019**, 9, E428.

Gyógyszergyártás



Lipid-CD kölcsönhatás gyakorlati alkalmazás szérum mentes tápközegek

- Wray-Cahen et al (2001) :
- Methyl- β -cyclodextrin: An alternative carrier for intravenous infusion of palmitate during tracer studies in swine (*Sus scrofa domestica*)
-
- Fatty acid-free albumin has been the standard carrier for intravenous infusion of fatty acids to study in vivo lipid metabolism.
- However, subjects can have adverse reactions to infusion of albumin.
- We sought an alternative to albumin as a carrier for intravenous infusion of fatty acids, using the pig as a model. Cyclodextrins are naturally occurring water-soluble molecules that can serve as carriers for lipid-soluble compounds. ^{13}C -palmitate was complexed to either 20% methyl-beta-cyclodextrin, 20% 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin, or 5% porcine albumin (isotopic purity of infusates: 99.22 \pm 0.06%).

Egy késői felismerés: A ciklodextrinek előfordulása élelmiszerekben

L. Szente, J. Harangi, M. Greiner, F. Mandel: **Cyclodextrins found in enzyme- and heat-processed starch-containing foods.**
Chemistry & Biodiversity, Vol 3(9), pp.1004–1014, (2006)

4. Conclusions. – Even after a three-decade intense multidisciplinary research and development, the present general knowledge about cyclodextrins is that they do not occur in Nature, and that they have not been consumed by humankind.

Based on this statement, these special ingredients/excipients need particular attention and thorough safety studies before a cyclodextrin-based product is approved for human use. Here, we reported on the occurrence of branched cyclodextrins, and parent β - and γ -CDs in some beer samples, corn syrups, and bread. Since these food products are commonly consumed by humans, the general safety status of cyclodextrins can be reconsidered in the light of the present data. Further studies are in progress to detect cyclodextrins in other thermally and enzymatically processed starch-containing food products.

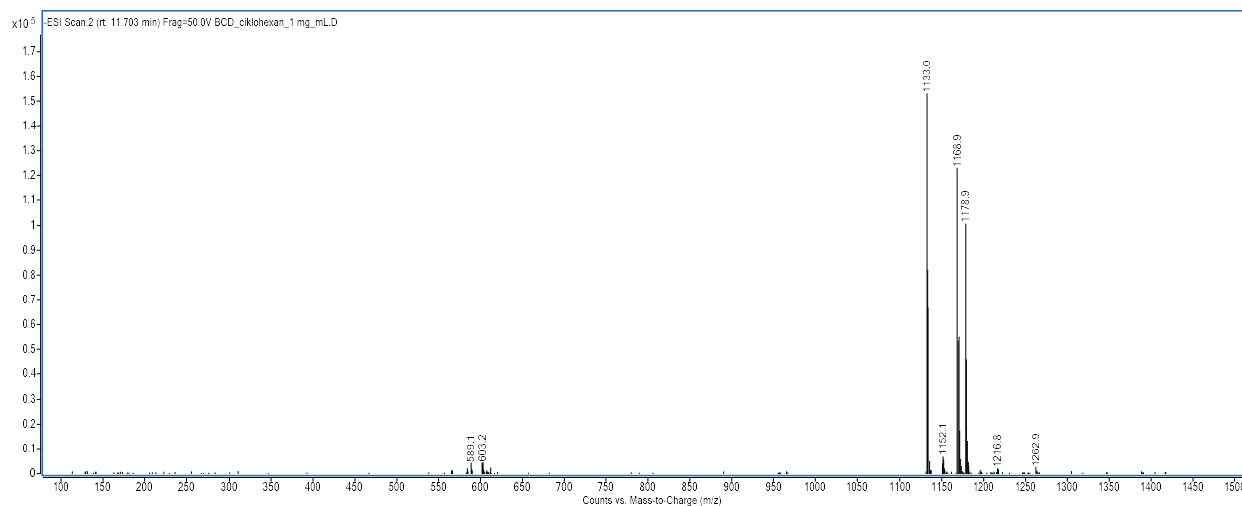
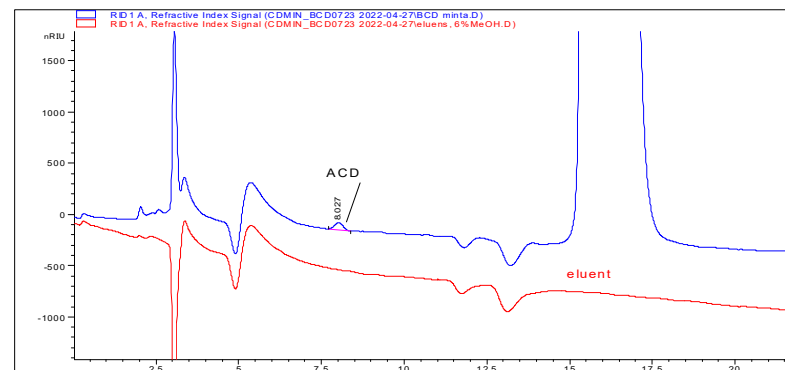
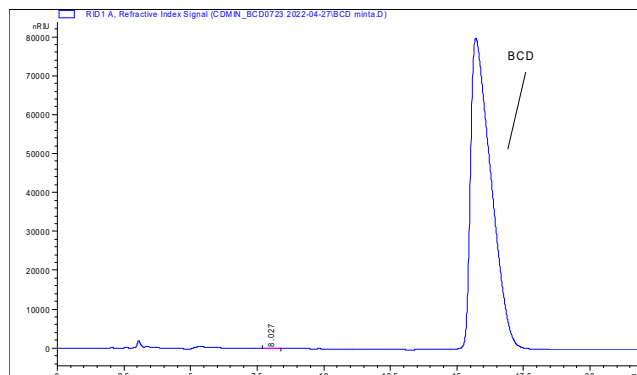
A módosíthatlan ciklodextrinek története

Kenyér: keményítő részleges
„fermentációja”

már i.e. 10-12000 (örlőkő: i.e.



A kezdeti évek (1975-1980) már volt néhány gram béta-ciklodextrinünk



Az 1975-ben vásárolt 5 g béta-CD-t, 2022-ben a hivatalos gyógyszerkönyvi módszerrel megvizsgáltuk: **0.03% alfa-CD „szennyezőt” tartalmazó tiszta bétaCD**

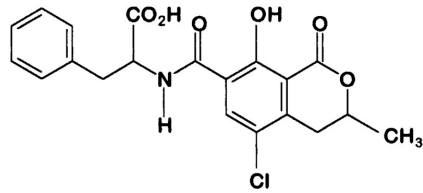
(A minta eredetileg Schardinger béta-Dextrin–ciklohexán zárványkomplex)

Kronológia

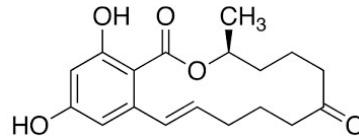
- **1973. A hazai szisztematikus ciklodextrin kutatás megkezdődik a Chinoiban (Szejtli, kiváló szakmai közeg, teammunka, pénz, manager-szerű irányítás, szoros számonkérés, kiváló kommunikáció)**
- **1979. A Chinoi 100 kg-os szinten tud alfa-, beta-, gamma-CD-t gyártani**
- **1980-ig úgy tűnik, jó úton haladunk: a legfontosabb alapszabadelvok és tudományos közlemények (egyre több ellendrukker, ami a siker biztos jele)**
- **1977-85 között 12 termék kiválasztási dokumentáció (a pipeline-nak hívják)**
- **1982. Az alap-CDk tox. vizsgálata kész**
- **1985. A HPBCD és DIMEB gyártás technológia kész**
- **1987. *Gazdaságilag önálló ciklodextrin leányvállalat a Chinoiban, CycloLab***
- **1992. hivatalosan is bejegyzik a CycloLab Kft-t**
- **1989-2022 között a CycloLab 6, ma világszerte piacon levő termék fejlesztésében játszott kulcsszerepet (4 gyógyszer és 2 segédanyag)**



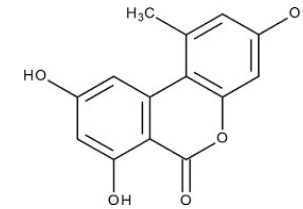
Gomba toxinok megkötése



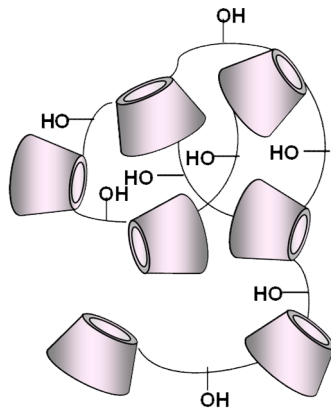
Ochratox



Zearalenon



Alternariol



Cyclodextrins can entrap zearalenone and the masked mycotoxin zearalenone-14-glucoside

Poór, M.; Faisal, Z.; Zand, A.; Bencsik, T.; Lemli, B.; Kunsági-Máté, S.; **Szente, L.** Removal of Zearalenone and Zearalenols from Aqueous Solutions Using Insoluble Beta-Cyclodextrin Bead Polymer. **Toxins** **2018**, *10*, E216.

Faisal, Z.; Fliszár-Nyúl, E.; Dellafiora, L.; Galaverna, G.; Dall'Asta, C.; Lemli, B.; Kunsági-Máté, S.; **Szente, L.**; Poór, M. Cyclodextrins can entrap zearalenone-14-glucoside: Interaction of the masked mycotoxin with cyclodextrins and cyclodextrin bead polymer. **Biomolecules** **2019**, *9*, E354.

Fliszár-Nyúl, E.; Lemli, B.; Kunsági-Máté, S.; **Szente, L.**; Poór, M. Interactions of Mycotoxin Alternariol with Cyclodextrins and its Removal from Aqueous Solution by Beta-Cyclodextrin Bead Polymer. **Biomolecules** **2019**, *9*,

A jelen és jövő témái:

Fehérje aggregáció és a CDk alkalmazások a bioszimilárisok világában

a CDk mint mesterséges chaperonok a fizikai glikozilezés



Különleges ciklodextrinek

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2007/0282013 A1**
Szente et al. (43) **Pub. Date: Dec. 6, 2007**

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
COMPRISING
PERANHYDROCYCLODEXTRIN**

Related U.S. Application Data

(63) Continuation of application No. 10/559,524, filed on Jul. 14, 2006, filed as 371 of international application No. PCT/EP04/07253, filed on Jul. 2, 2004.

(76) Inventors: **Lajos Szente**, Budapest (HU); **Jozsef Szejtli**, Budapest (HU); **Laszlo Jicsinszky**, Budapest (HU); **Georg Ludwig Kis**, Triboltingen (CH); **Christian Schoch**, MuttENZ (CH)

(30) **Foreign Application Priority Data**

Jul. 4, 2003 (GB) 0315745.0

Publication Classification

(51) **Int. Cl.**
A61K 47/40 (2006.01)
(52) **U.S. Cl.** 514/777

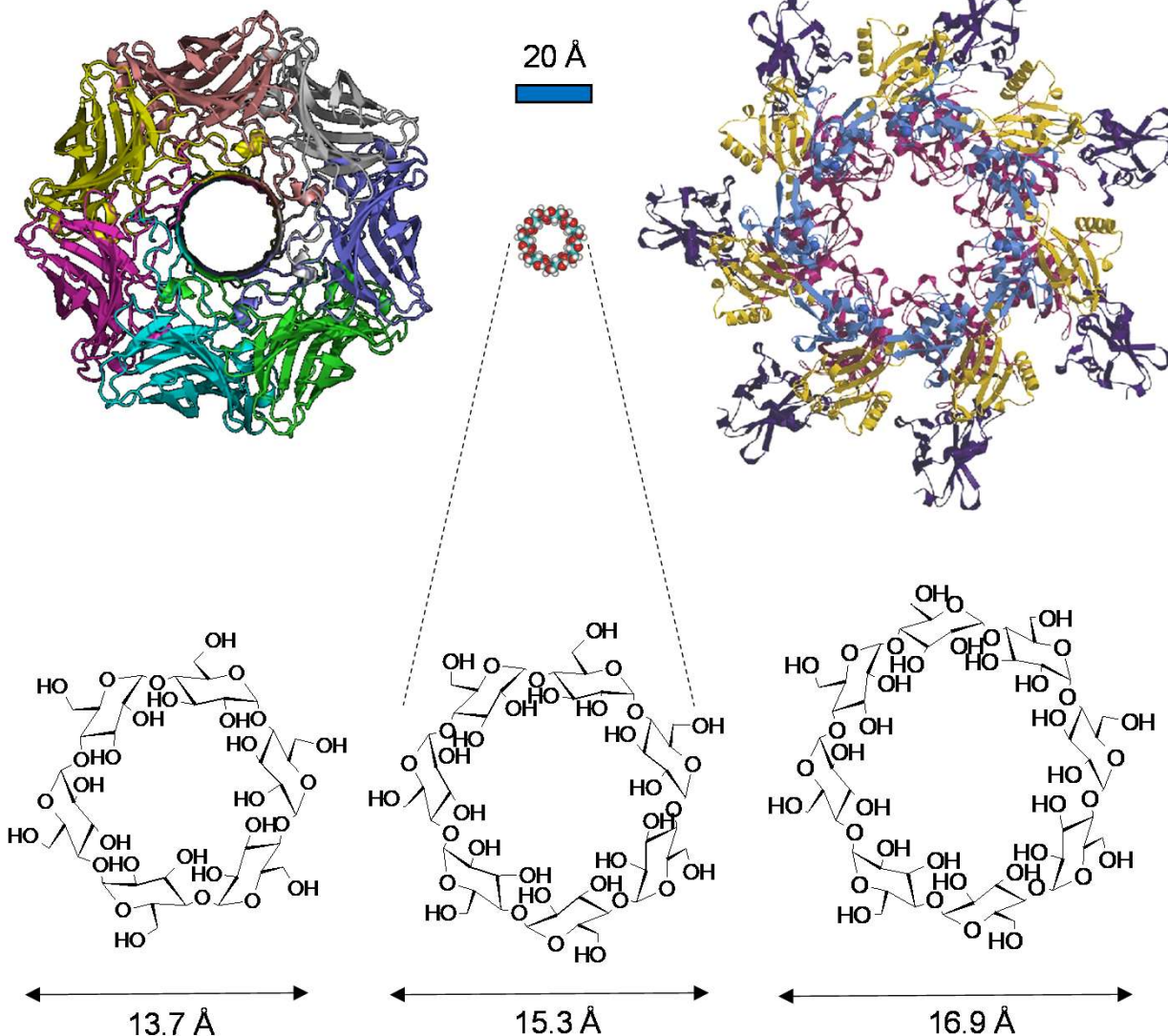
(57) **ABSTRACT**

Correspondence Address:
**NOVARTIS
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY
ONE HEALTH PLAZA 104/3
EAST HANOVER, NJ 07936-1080 (US)**

CDs as Anti-Infectives

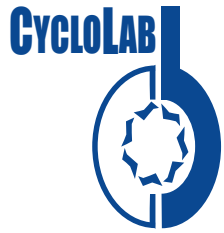
α -hemolysin (α -Toxin)
S. aureus

PA63
B. anthracis

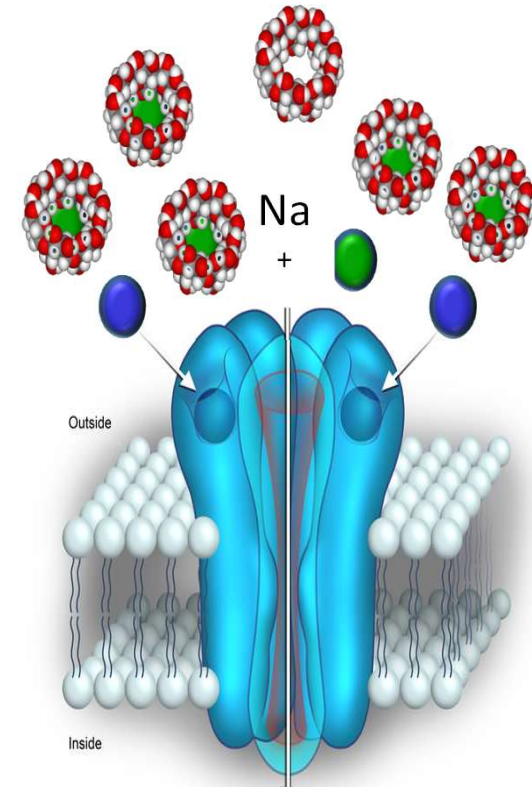
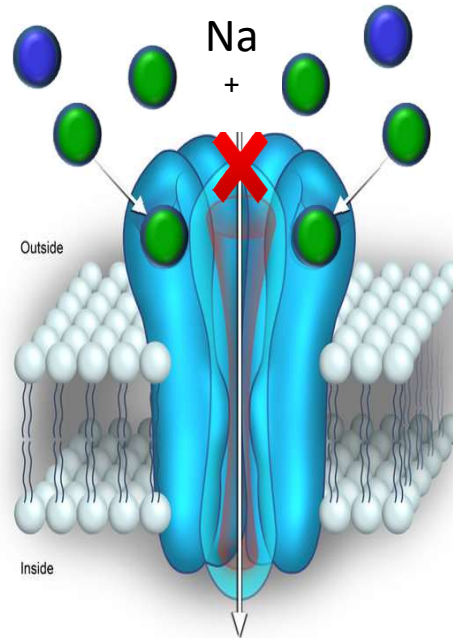
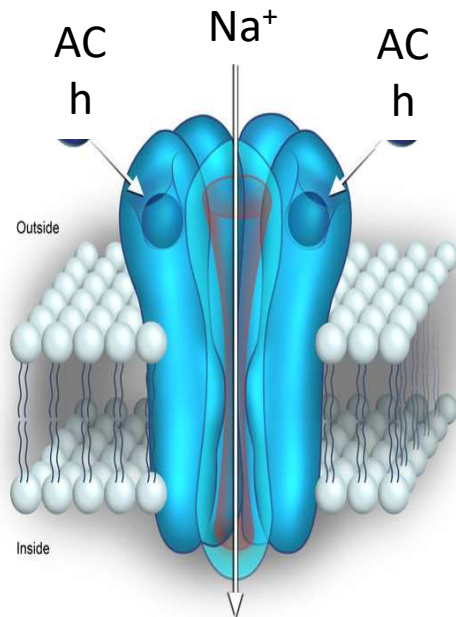




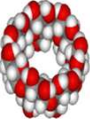
Pore-forming proteins

Pore-forming proteins	Pathogen
1. Protective antigen	<i>Bacillus anthracis</i>
2. α -Hemolysin	<i>Staphylococcus aureus</i>
3. ϵ -Toxin	<i>Clostridium perfringens</i>
4. Toxin C2	<i>Clostridium botulinum</i>
5. Toxins A, B and CDT	<i>Clostridium difficile</i>
6. Aerolysin	<i>Aeromonas hydrophila</i>
7. VacA	<i>Helicobacter pylori</i>
8. p7 protein	Hepatitis C virus
9. Vpu	HIV
10. M2 protein	Influenza virus



Nicotinic Receptor, Rocuronium and Sugammadex



-  Acetylcholine
-  Rocuronium
-  Sugammadex

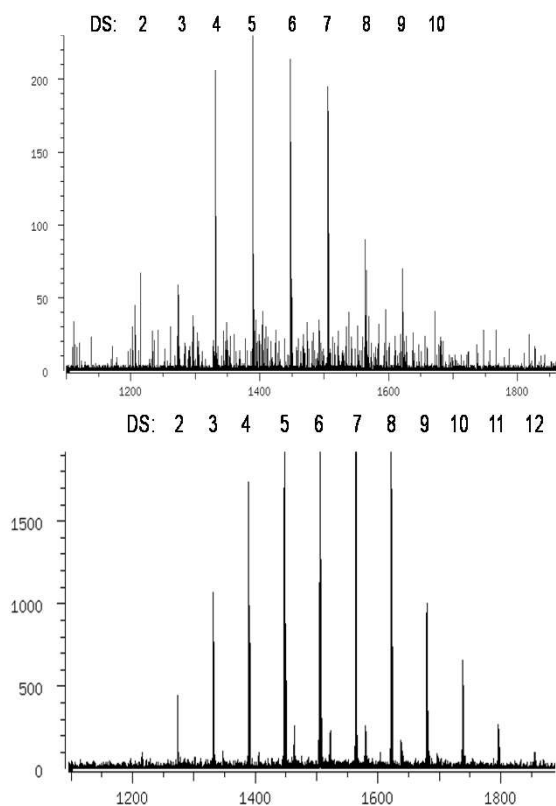
No autonomic instability!
No need of co-administration of antimuscarinic agent (atropine) as for acetylcholinesterase inhibitor (neostigmine)

- **1973- 2003 között középpontban**
- CDk **exciensek/segédanyagok** (szolubilizálás, stabilizálás)
- CDk **kapszulák** (molekuláris szintű diszperzitás)
- Új **szilárd fázisok** (régi hatóanyag- új szilárd forma, LCM)
- Hatóanyag **szolubilizálás** és **célbajuttatás**
- **30 év alatt ~40 gyógyszer** a piacon (EU, USA, Japán)
-
- **2003-2009 között középpontban**
- Membrán-CD kölcsönhatások felismerése, igazolása
- Egyes **CDk átjutnak a membránon** „Heuréka” vagy „Jeszusom”?
- Egyes CDk **magukban is, közvetetten** előidézhettek biológiai hatást: **lipid-CD kölcsönhatások és ezek élettani következményei**
- **Ma ezekre a membrán-affinitást mutató CDk-re figyel a világ**
-
-
- **2003 óta egy új irány veszi kezdetét, a régi, meglepő felismerések újraértelmezése indul meg:**
- Egyes ciklodextrinek **önmagukban (ÜRESEN) is hasznosíthatók!**
- **Az első siker: Sugammadex/Bridion®** (Organon-Schering)
- **Lipid IMMOBILIZÁLÓ CDk: üres alfa-és béta-CD technológiai alkalmazása**
- **koleszterin mentes vaj, tojás Balade®** termékek EU, USA, és **FBCx®** tableta USA, EU, Ausztrália)
- **Lipid MOBILIZÁLÓ CDk** terápiás alkalmazása (HPBCD, HPGCD, metilezett-alfa- és béta-CDk stb)
-
- **Lipid MOBILIZÁLÓ CDk** (üres HPBCD, HPGCD, alfa- és bétaCD-metiléterek stb..)
- Ezek gyakorlati alkalmazása két fő irányban folyik (USA, Svájc, Japán és Magyarország)
- *Reverzibilis membrán koleszterin- és foszfolipid státusz változtatása (envelop-virus fertőzések megelőzésére (Johns Hopkins Univ. Patent HIV, és a Klinika II. Fázisban a Devirex A.G.Svájc, Herpes labialisra.)*
- *A celluláris lipid (koleszterin, gangliozid) tárolással kapcsolatos ritka betegségek ciklodextrines kezelése (2009. március-július FDA engedéllyel, Nieman-Pick C típusú paciensek kezelése az USA-ban)*
-

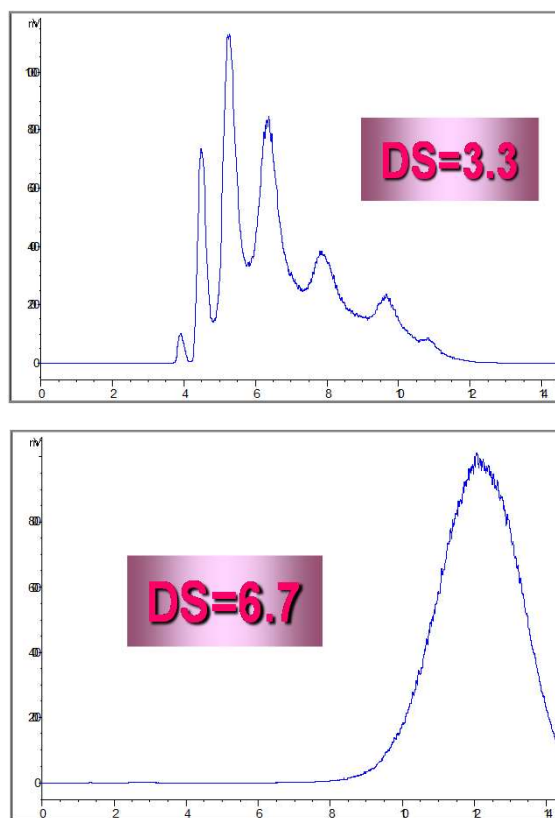


A HPBCD 2010-óta nemcsak oldékonyságfokozó segédanyag, de árva gyógyszer (Orphan Drug) is

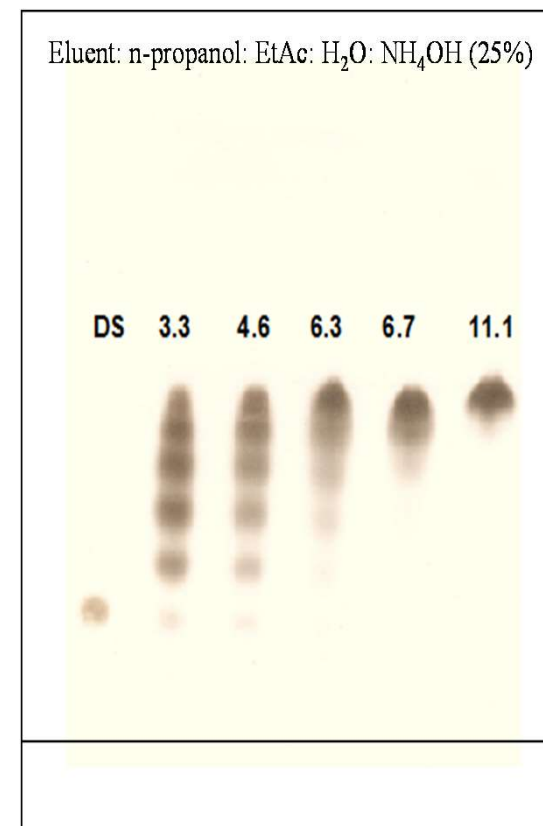
MALDI-TOF



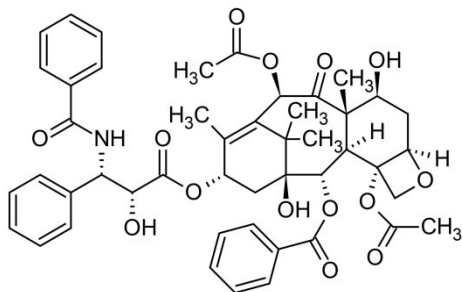
HPLC



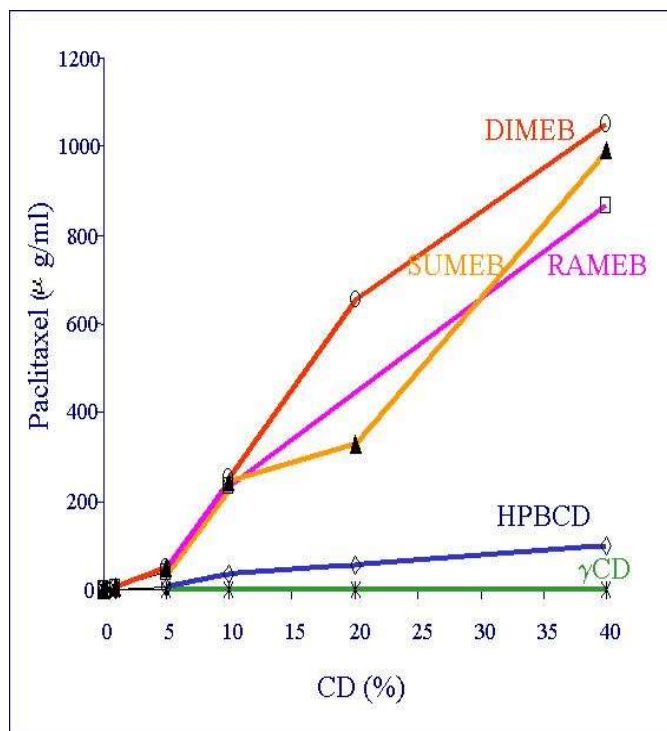
TLC



Daganatellenes Taxoidok szolubilizálása molekuláris kapszulázása



Paclitaxel



(12) **United States Patent**
Szente et al.

(10) Patent No.: **US 6,284,746 B1**
(45) Date of Patent: **Sep. 4, 2001**

(54) **INCLUSION COMPLEXES OF TAXOL OR TAXOTERE OR TAXUS EXTRACT FORMED WITH CYCLODEXTRINS, ITS PREPARATION AND USE**

(75) Inventors: **Lajos Szente; József Szejtli; Andrasne Vikmon**, all of Budapest (HU)

(73) Assignee: **Chinoin, Ltd.**, Budapest (HU)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **08/545,721**

(22) PCT Filed: **May 9, 1994**

(86) PCT No.: **PCT/HU94/00012**

§ 371 Date: **Dec. 8, 1995**

§ 102(e) Date: **Dec. 8, 1995**

(87) PCT Pub. No.: **WO94/26728**

PCT Pub. Date: **Nov. 24, 1994**

(30) **Foreign Application Priority Data**

May 12, 1993 (HU) 93 01373

(51) Int. Cl.⁷ **A61K 31/715; C08B 37/16**

(52) U.S. Cl. **514/58; 536/103**

(58) Field of Search **536/103; 514/58**

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,059,699 * 10/1991 Kingston et al. 549/511
5,278,324 * 1/1994 Kingston et al. 549/510
5,298,496 3/1994 Vikmon et al. 514/58
5,439,686 * 8/1995 Desai et al. 424/451

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0 639 380 A1 2/1995 (EP) .
0371431B1 6/1995 (EP) .
T052366T 7/1990 (HU) .

OTHER PUBLICATIONS

Internal Medicine, 4th Edition, Editor-in-Chief Jay Stein, Chapters 71-72, pp. 699-715.*
Sigma Chemical Company, (1994), p. 962.

* cited by examiner

Primary Examiner—Gary Geist
Assistant Examiner—Everett White

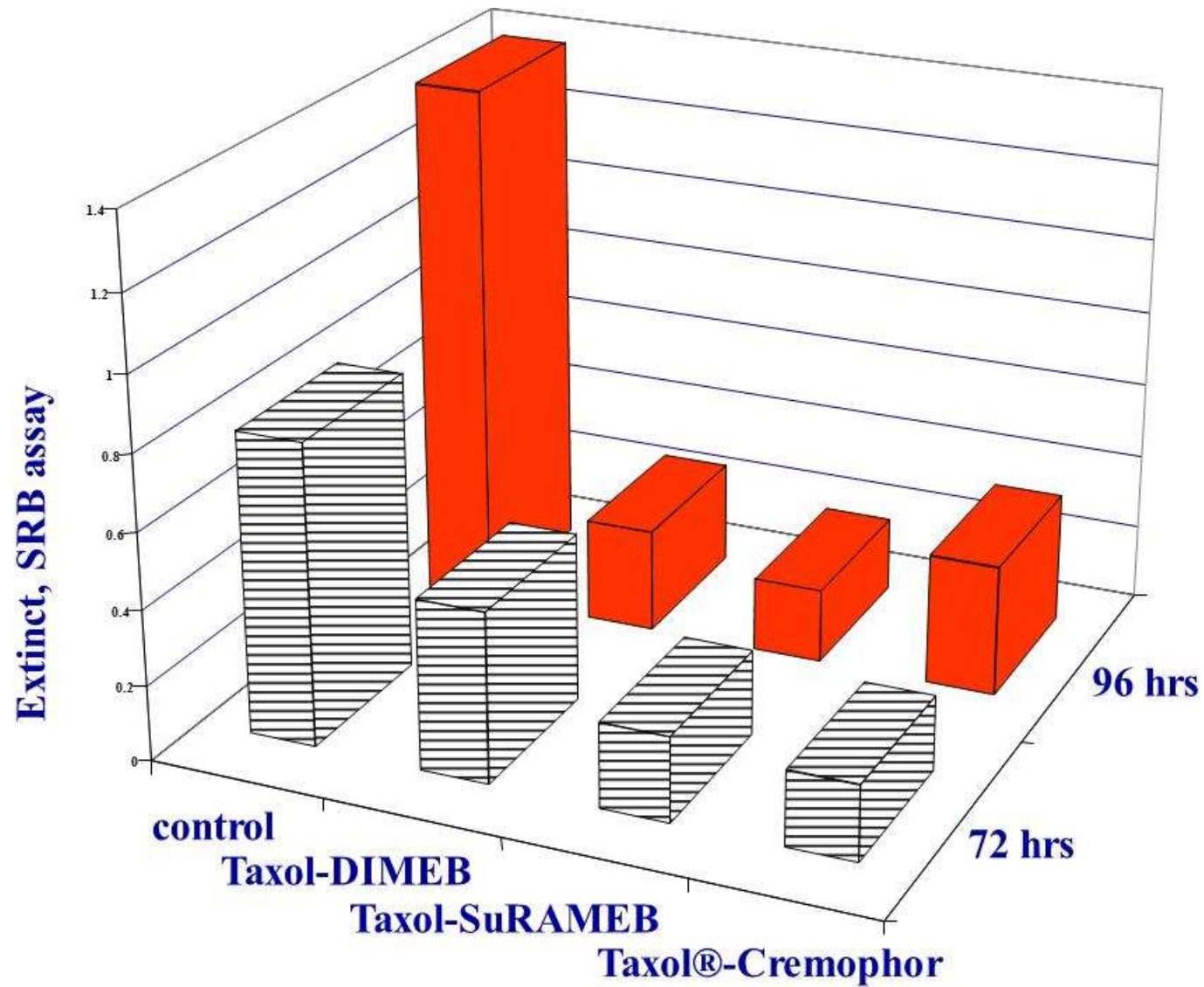
(74) Attorney, Agent, or Firm—Birch, Stewart, Kolasch & Birch, LLP

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to an active inclusion complex of Taxol, Taxotere or a Taxus extract formed with a cyclodextrin-derivative, a pharmaceutical composition containing the same, a process of preparation and a method of treatment.

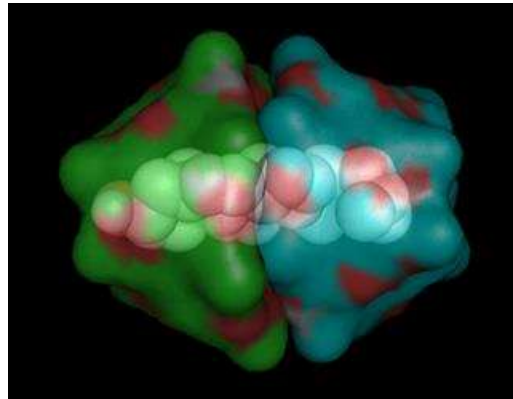
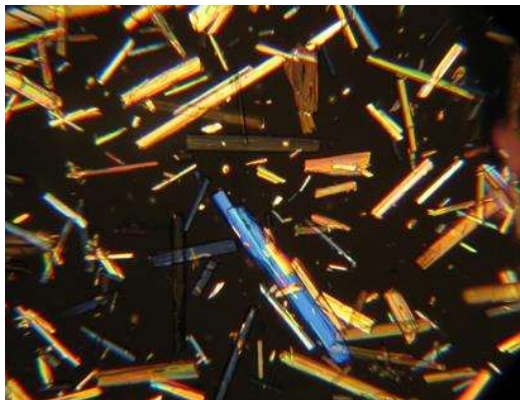
18 Claims, No Drawings

A Taxol®, a paclitaxel/DIMEB és a paclitaxel/Su-RAMEB komplexek *in vitro* citotoxicitása (PC3 humán daganat sejtvonalon)

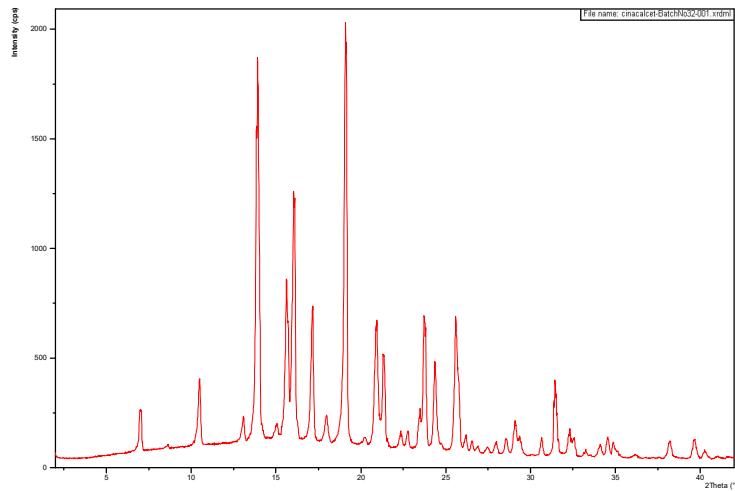
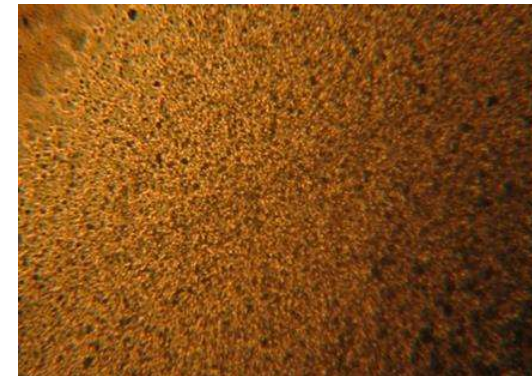


Ciklodextrinek a hatóanyagok szilárd fázisú habitusát megváltoztatják

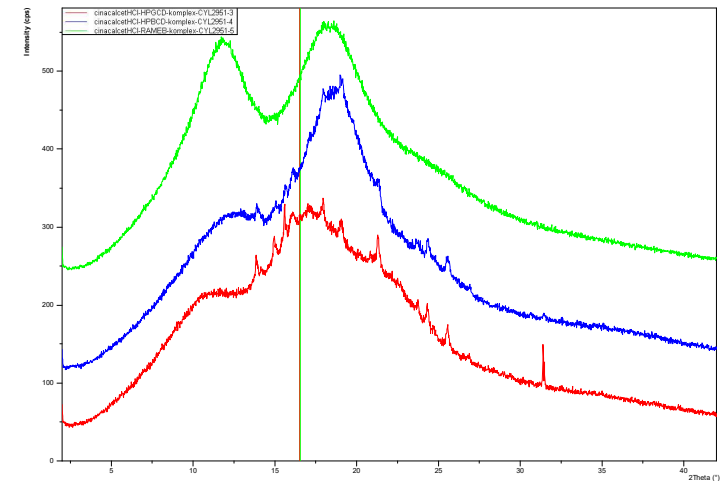
Piroxikám kristályok



Piroxikám béta-ciklodextrin komplex



Röntgen
pordiagram
(Szente and Szejtli 1980)



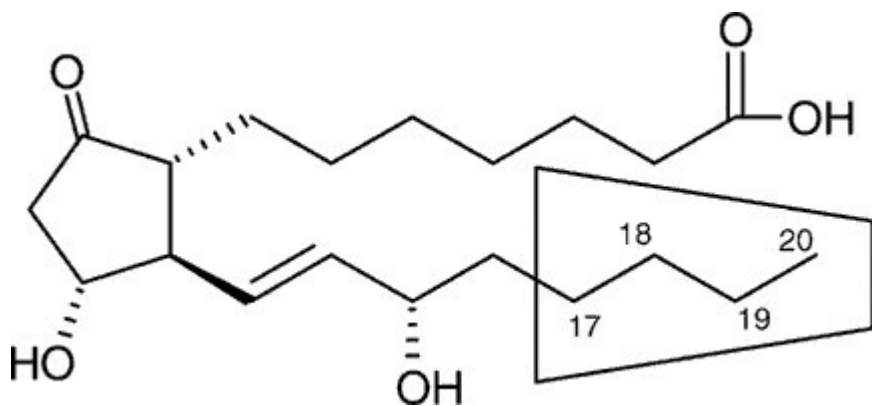
β -cyclodextrin-Piroxicam komplex tartalmú tabletták Brexin® (Chiesi Pharma)



Az első Európában engedélyezett orális humán gyógyszer béta-ciklodextrinnel

Előnyök: Jobb bio-hozzáférhetőség, gyorsabb fájdalomcsillapítás, kevesebb mellékhatás, iparjogi pozíció

Ciklodextrinek alkalmazása érzékeny hatóanyagok stabilitásának fokozására



Alpha-CD encapsulated Alprostadil
(Schwarz Pharma, Ono)

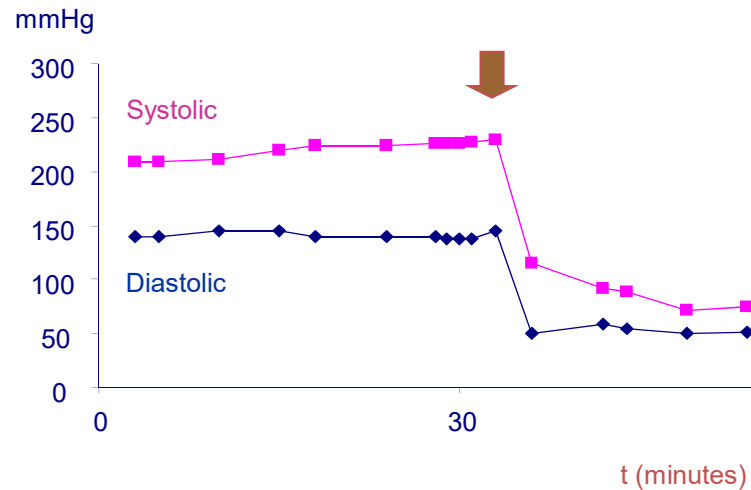


A ciklodextrin alkalmazás előnye parenterális gyógyszerekben: **detergens- és oldószermentes** készítmények

ciklodextrinnel szolubilizált paclitaxel injekció és a forgalomban levő termék kardiotoxicitása beagle kutyán (Therabel-CycloLab, nem közölt adatok)

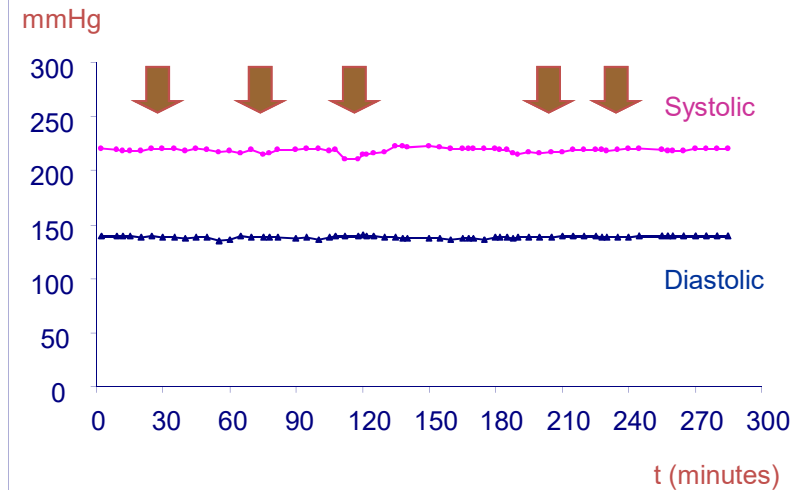
Kardiotoxicitás

Cremophor EL/ethanol Paclitaxel



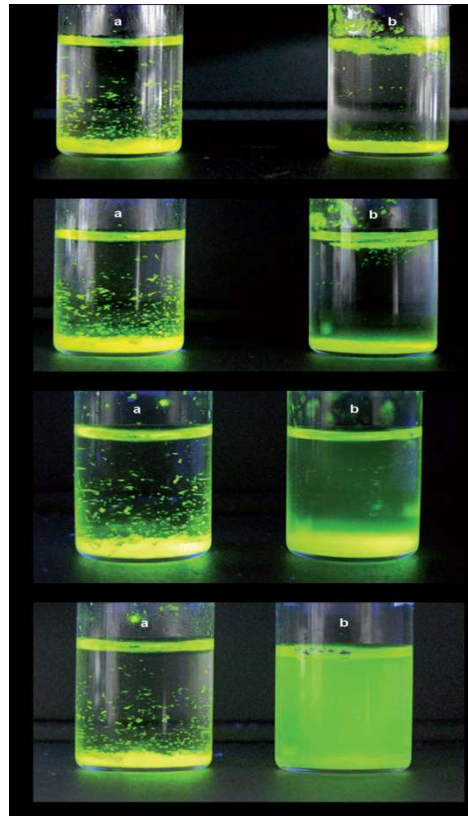
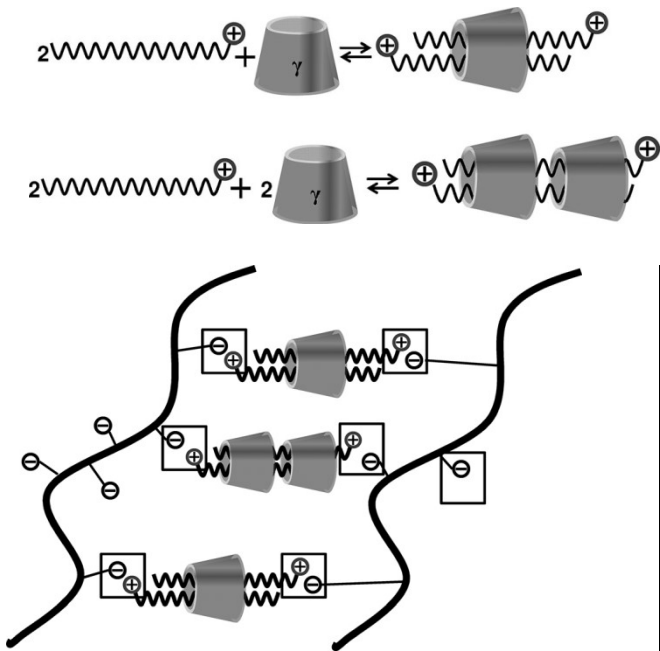
Kardiotoxicitás

Cyclodextrin- Paclitaxel buffer



Szabályozott hatóanyag-leadású nem-kovalens polimer-matrixok

Ide a Chem. Asian J. 2014, 9, 1365 – 1372



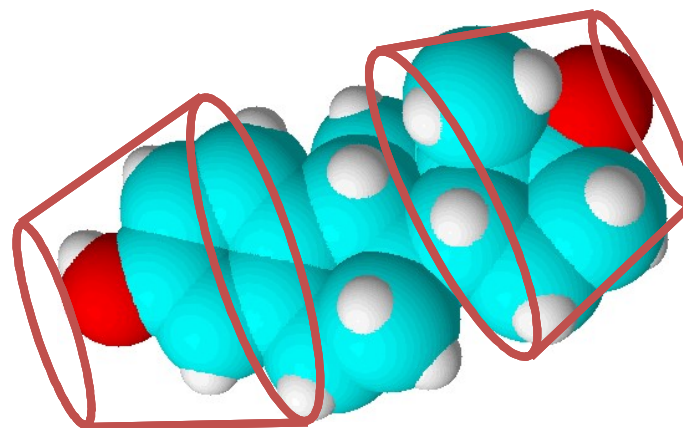
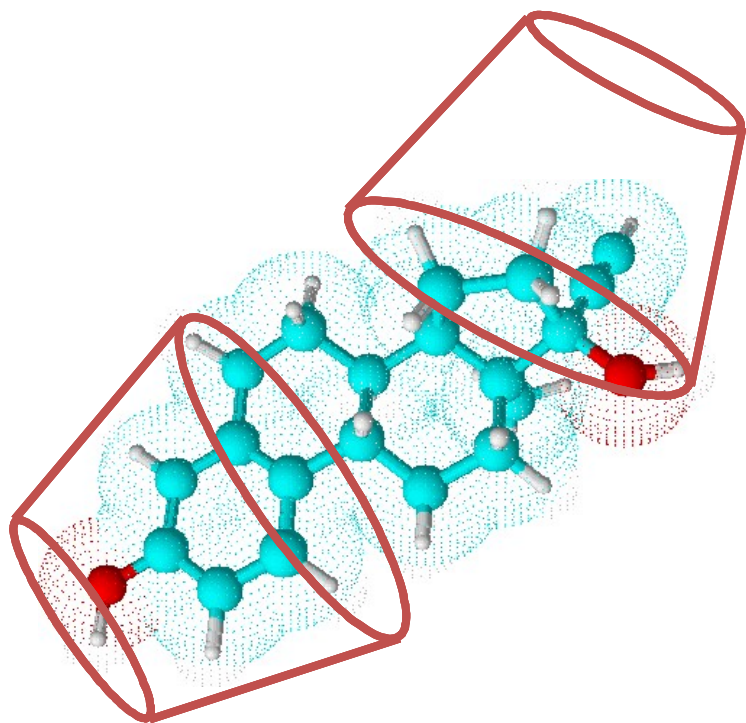
(19) **United States**
 (12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.:** US 2008/0299166 A1
 Szente et al. (43) **Pub. Date:** Dec. 4, 2008

(54) **NOVEL BIOMATERIALS, THEIR PREPARATION AND USE** *A61F 2/00* (2006.01)
A61K 38/02 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 38/43 (2006.01)
 (76) **Inventors:** Lajos Szente, Budapest (HU);
 Jozsef Szejtli, Budapest (HU);
 Gyorgy L. Kis, Tribolingen (CH);
 Christian Schoch, Muttenz (CH)

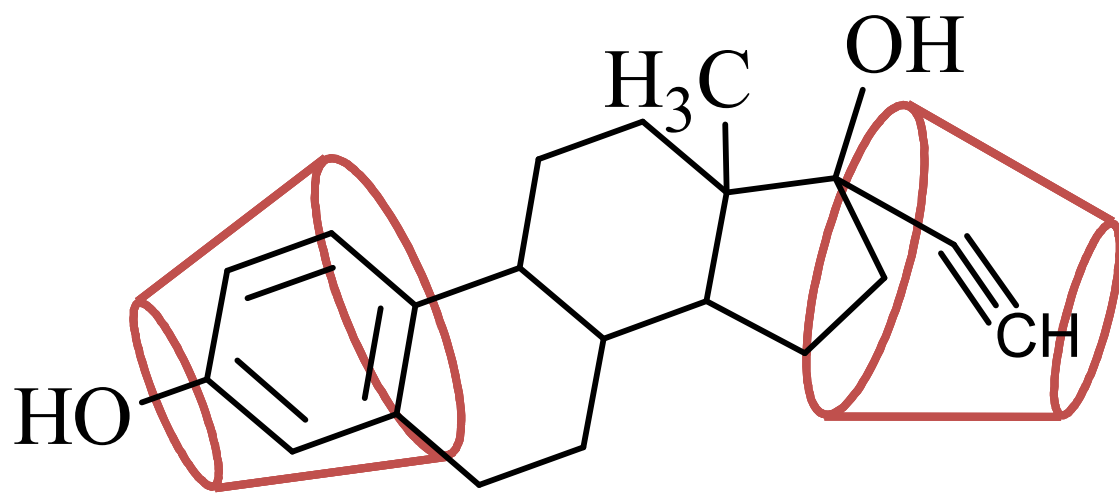
Correspondence Address:
 NOVARTIS
 CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY
 ONE HEALTH PLAZA 104/3
 EAST HANOVER, NJ 07936-1080 (US)
 (52) **U.S. Cl.** 424/422; 514/777; 424/94.1; 514/781;
 514/772.4; 514/169; 514/2; 514/779
 (57) **ABSTRACT**

The present invention relates to novel materials, particularly biomaterials, in form of a precipitate, comprising at least an anionic polymeric component which is as such soluble in water and an amphiphilic ammonium-type component, which precipitate is obtainable by a process including the following steps:
 1. contacting the anionic polymeric component and an cyclodextrin component in an aqueous medium, and
 2. adding to the mixture obtained in step 1 said amphiphilic ammonium-type component,
 wherein said components are present in amounts effective to form said precipitate, and preferably to corresponding precipitates additionally comprising said cyclodextrin component. Both types of precipitates may optionally comprise one or more further components. The precipitates are particularly useful as controlled-release depot formulations suitable for long-lasting delivery of said further components. The further components incorporated into the precipitates can be pharmaceutical compounds, pesticides, agrochemicals, colorants, diagnostics, enzymes, foodstuffs etc.

(21) **Appl. No.:** 12/178,934
 (22) **Filed:** Jul. 24, 2008
Related U.S. Application Data
 (63) Continuation of application No. 10/511,075, filed on Mar. 17, 2005, now abandoned, filed as application No. PCT/EP03/04076 on Apr. 17, 2003.
Foreign Application Priority Data
 Apr. 19, 2002 (EP) 02008809.2
Publication Classification
 (51) **Int. Cl.**
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)

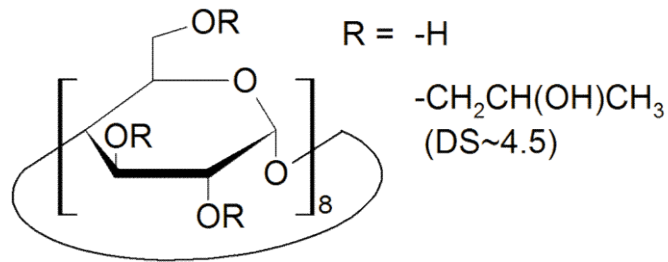


Estradiol CD

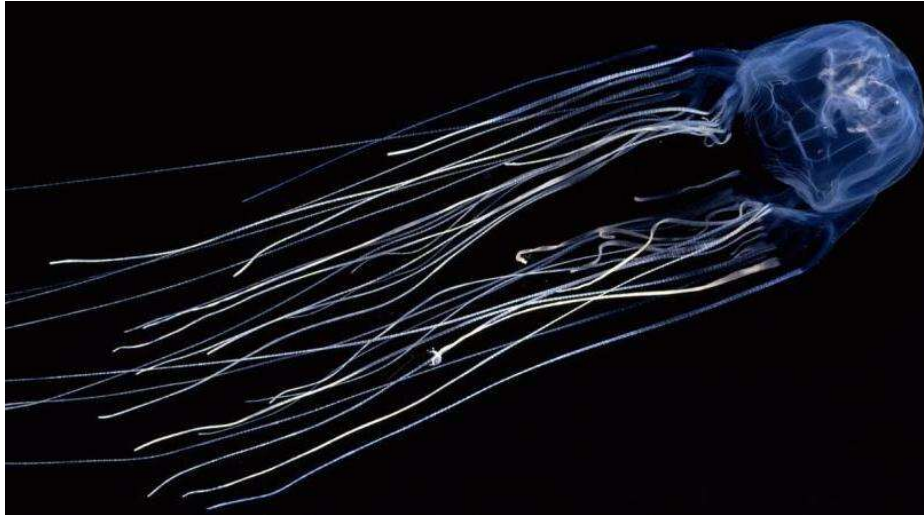


A ciklodextrinek anomális vízdékonyságának vizsgálata

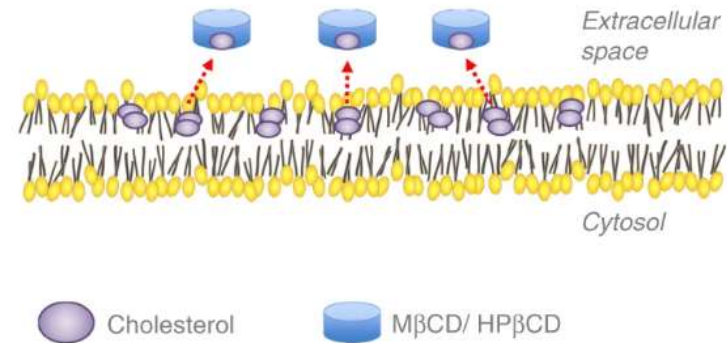
- 1992 Coleman et al: „an explanation of the abnormal solubility of **beta**- cyclodextrin”
- 1998 Szente et al: aggregation of **gamma**-CD



Legújabb eredmények: Metil- és hidroxipropil BCD hatásosnak bizonyult az egyik legveszélyesebb toxin ellen



A kockameduza



Az önszerveződő struktúrába rendeződő koleszterin és shpingolipidek jelenléte kulcsfontosságú a toxikus hatás kifejeződéséhez
(Univ. Sydney)

(Man-Tat Lau, Nature Communications, 2019)

Alpha-CD-tartalmú táplálék kiegészítők



Ingredients

FBCx® Alpha-cyclodextrin (2000mg), Suggested use: 2 tablets with a fat-containing meal, 3 times daily or as directed by a healthcare professional.

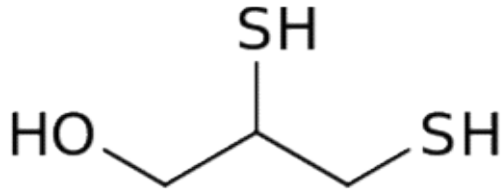
3.Példa Lipid ciklodextrin kölcsönhatások

- **1973 Machida, Y. és mtsai (Harvard) Effects of cyclodextrins on fatty acid synthesis**
- **1975 Szejtli és mtsai Inclusion complexes of unsaturated fatty acids with amylose and cyclodextrin**
- **1992 Szente és mtsai Solubilization of fatty acids and similar lipids by methylated cyclodextrins**
- **1993 Szente és mtsai Fatty acid-cyclodextrin complexes: properties and applications (review)**

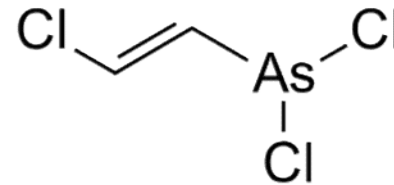
Előzmények:

Kompleképző antidótumok: Dimercaprol : BAL (British AntiLewisit) komplexáló antidótum

Oxfordi biokémikusok a II. világháború alatt fejlesztették



Dimercaprol =(BAL)



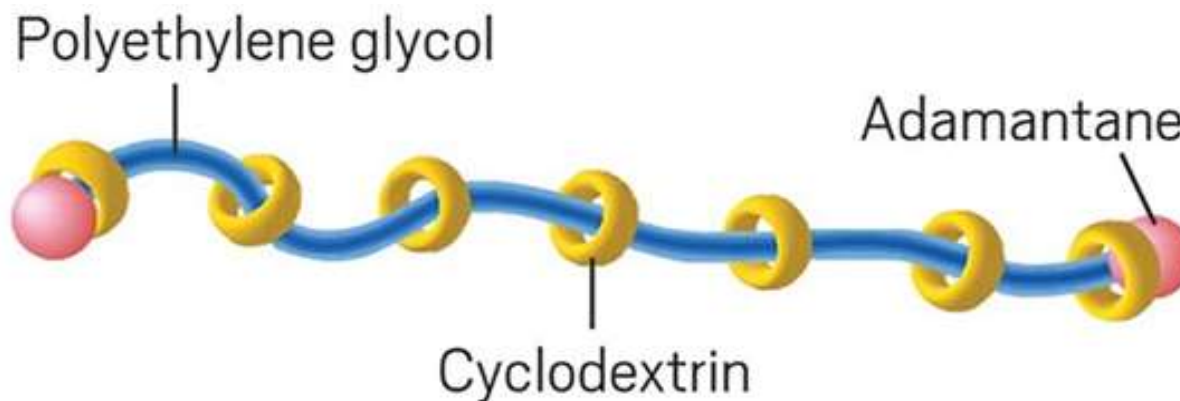
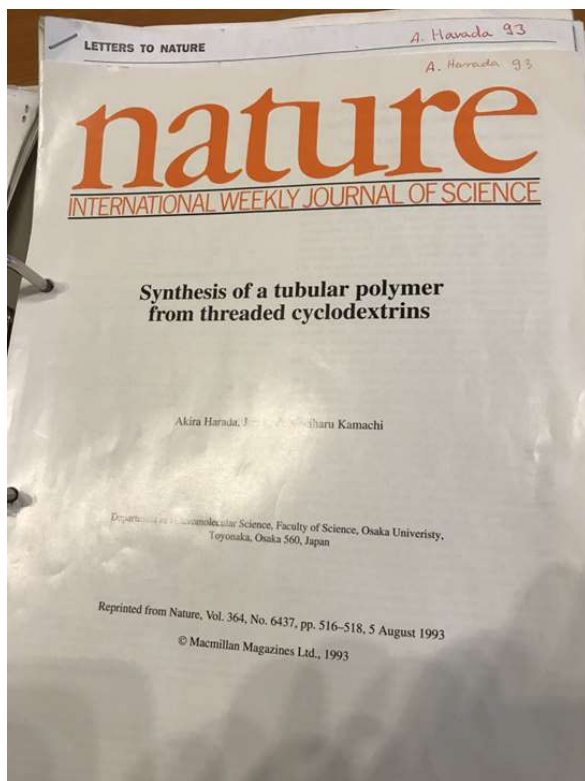
Lewisit harci gáz

(A Dimercaprol a WHO legfontosabb gyógyszerei között jegyzett még ma is)

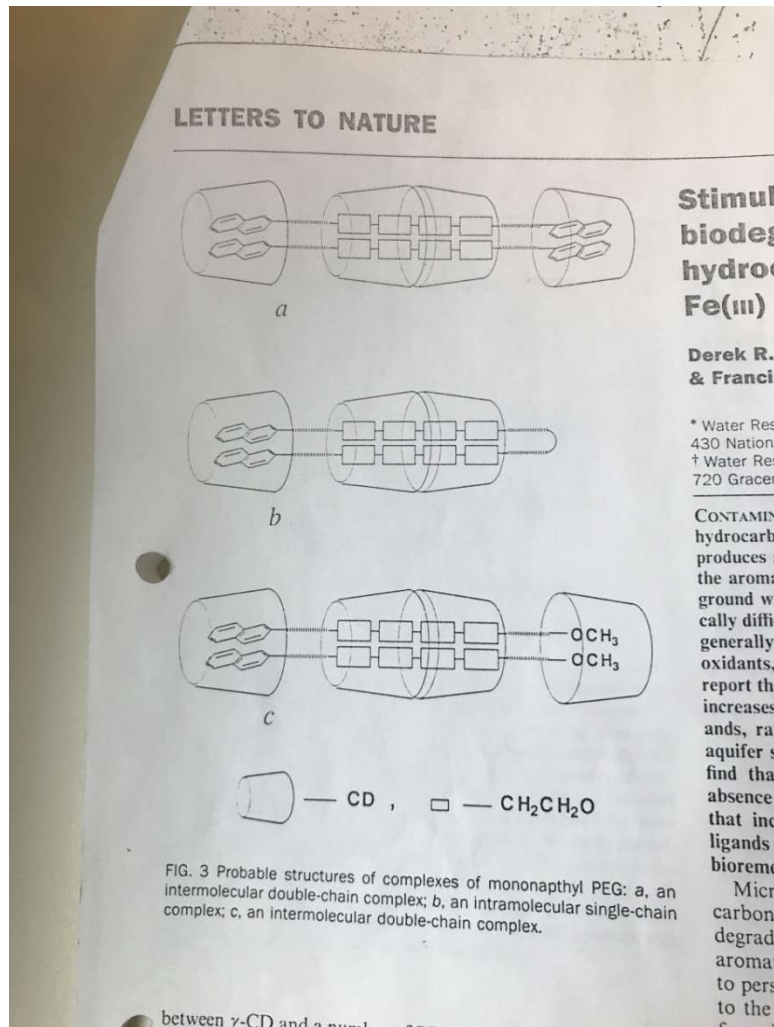


Rotaxánoktól a biológiailag lebomló nem kovalens polimerekig

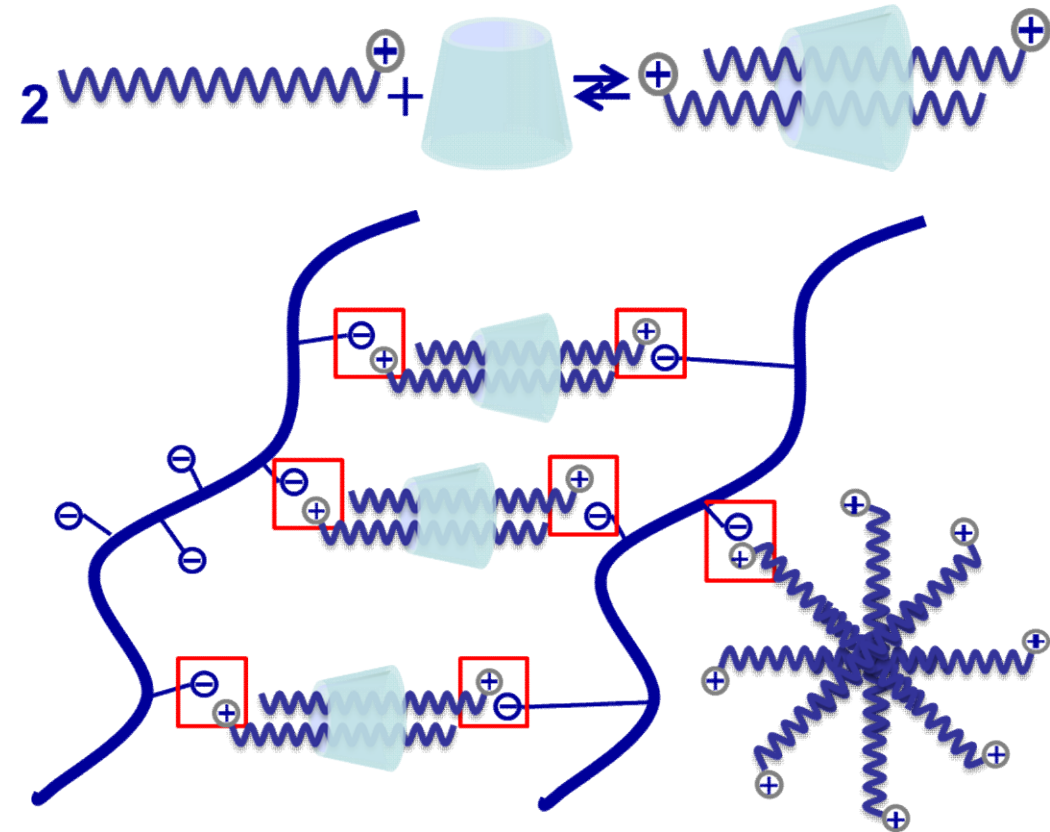
- **Inspiráló alap kutatás: a molekuláris nyaklánc: a rotaxán PEG vázra felfűzött α -ciklodextrinek (Harada, 1992)**



„Két-fonalas” rotaxánok inspiráltak egy nem kovalens polimert



Alap kutatás, Harada, et al.
1993.

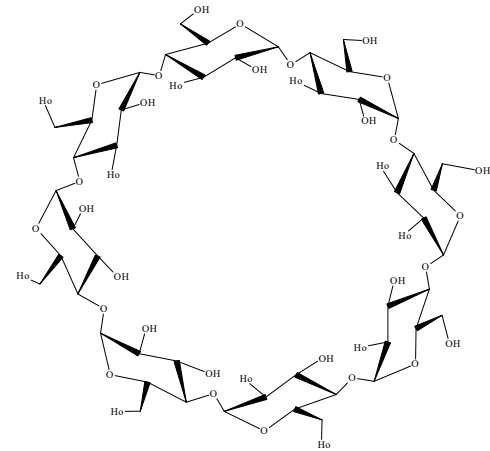


Gyakorlati alkalmazás:
Elektrosztatikusan keresztköötött polioanion

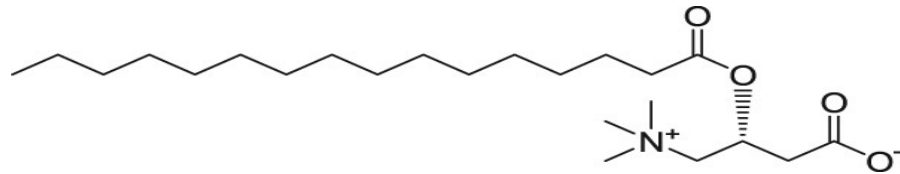
(Szente et al US Patent, 2008.)

A nem kovalens, biológiailag lebomló polimer alkotói

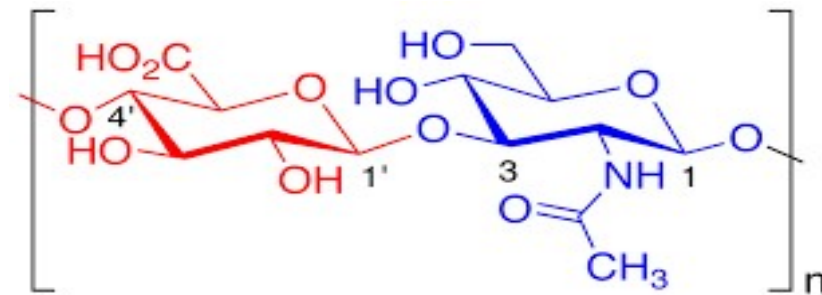
- A komplexképző, tág üregű **Gamma-ciklodextrin**



- Természetes kationos amfifil
pl. **palmitoil-L-karnitin**

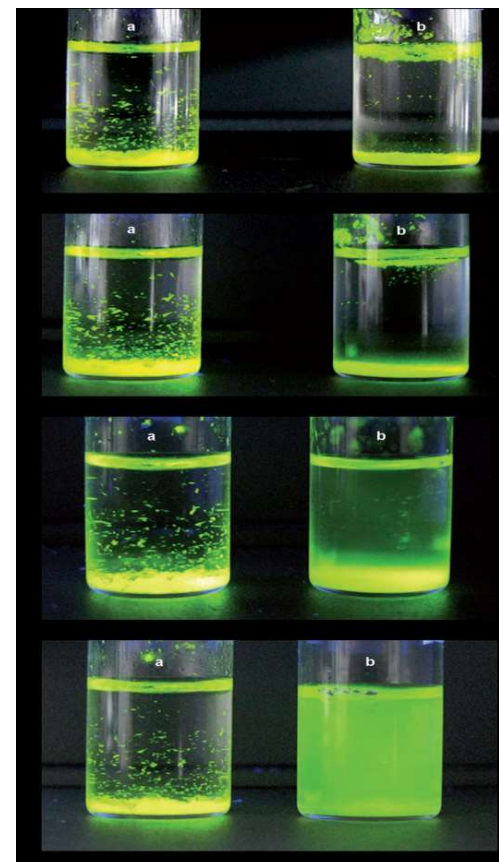
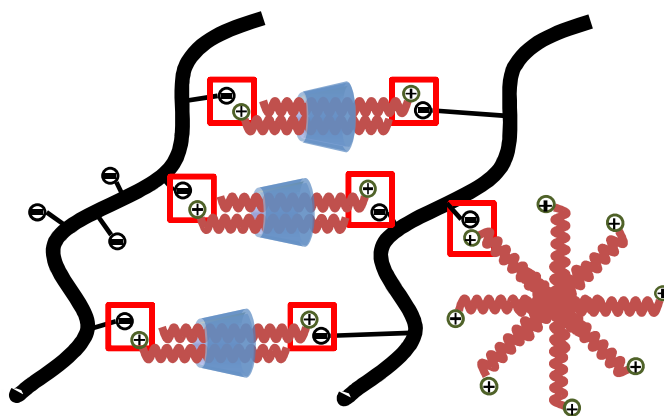
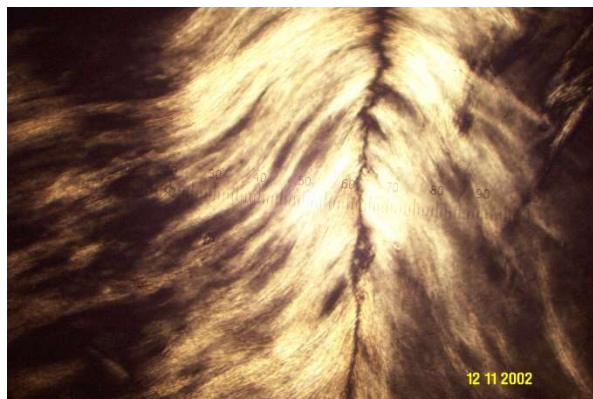


- Természetes polianion
pl. **hialuronsav, alginátok**



Glucuronic Acid N-Acetyl-D-glucosamine

3 vízoldható alkotóból oldhatatlan, nem-kovalens polimer



1: deszt. víz, 2: 0.9% NaCl,
3: 10 % NaCl

A fejlesztő munka eredménye: szabadalmilag védett, kation-vezérelt elnyújtott hatóanyag-leadású biopolimer



US 20080299166A1

(19) **United States**
 (12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2008/0299166 A1**
 Szente et al. (43) **Pub. Date: Dec. 4, 2008**

(54) **NOVEL BIOMATERIALS, THEIR PREPARATION AND USE** *A61F 2/00* (2006.01)
A61K 38/02 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
 (76) **Inventors:** Lajos Szente, Budapest (HU); *A61K 31/56* (2006.01)
 Jozsef Szejtli, Budapest (HU); *A61K 38/43* (2006.01)
 Gyorgy L. Kis, Tribolingen (CH);
 Christian Schoch, Muttentz (CH)

Correspondence Address:
NOVARTIS
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY
ONE HEALTH PLAZA 104/3
EAST HANOVER, NJ 07936-1080 (US)

(21) **Appl. No.:** 12/178,934
 (22) **Filed:** Jul. 24, 2008

Related U.S. Application Data

(63) Continuation of application No. 10/511,075, filed on Mar. 17, 2005, now abandoned, filed as application No. PCT/EP03/04076 on Apr. 17, 2003.

(30) **Foreign Application Priority Data**

Apr. 19, 2002 (EP) 02008809.2

Publication Classification

(51) **Int. Cl.**
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)

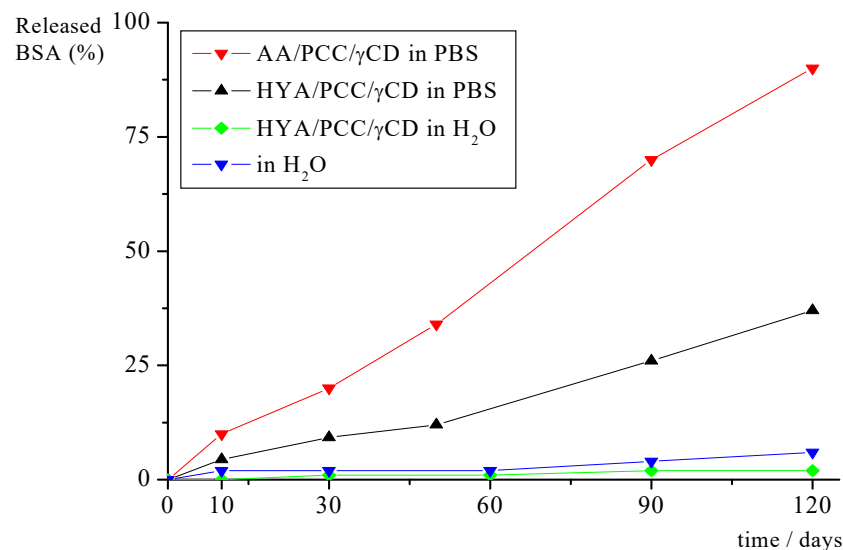
(52) **U.S. Cl.** 424/422; 514/777; 424/94.1; 514/781; 514/772.4; 514/169; 514/2; 514/779

(57) **ABSTRACT**

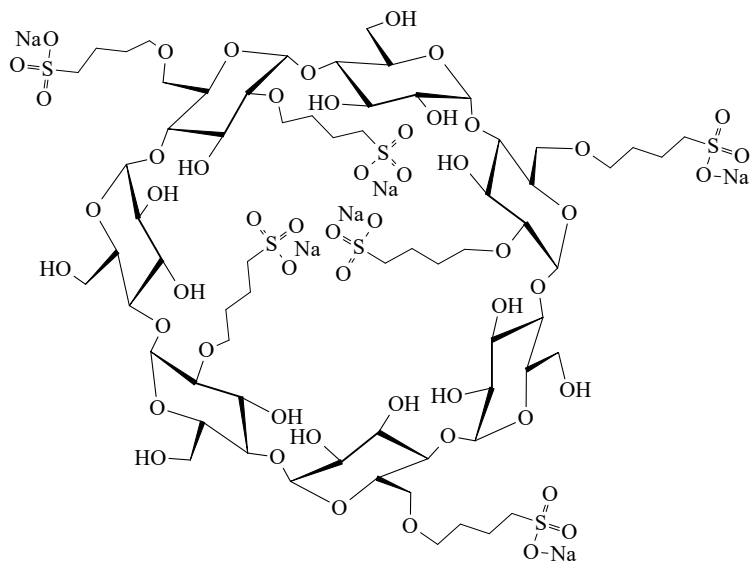
The present invention relates to novel materials, particularly biomaterials, in form of a precipitate, comprising at least an anionic polymeric component which is as such soluble in water and an amphiphilic ammonium-type component, which precipitate is obtainable by a process including the following steps:

1. contacting the anionic polymeric component and an cyclodextrin component in an aqueous medium, and
2. adding to the mixture obtained in step 1 said amphiphilic ammonium-type component,

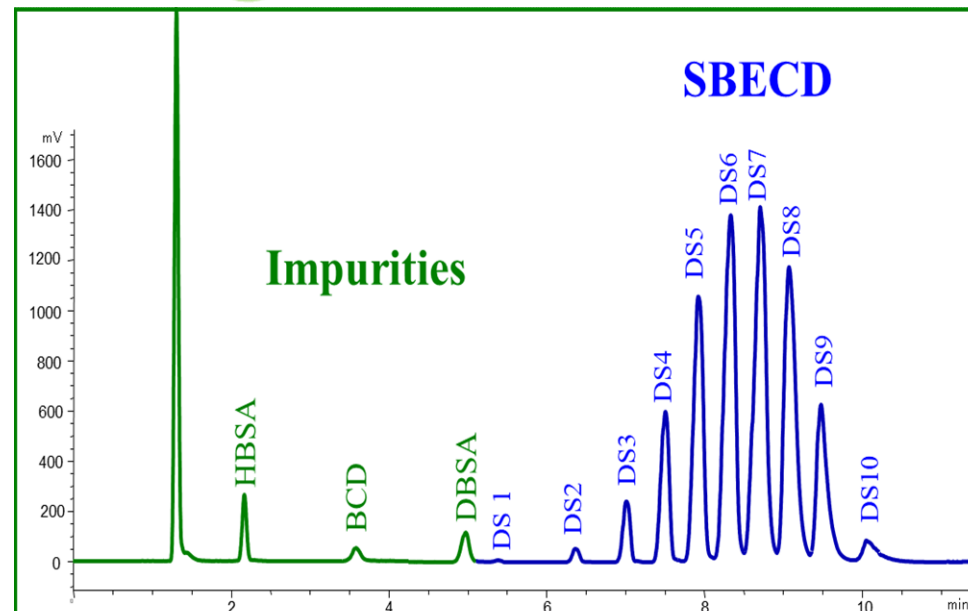
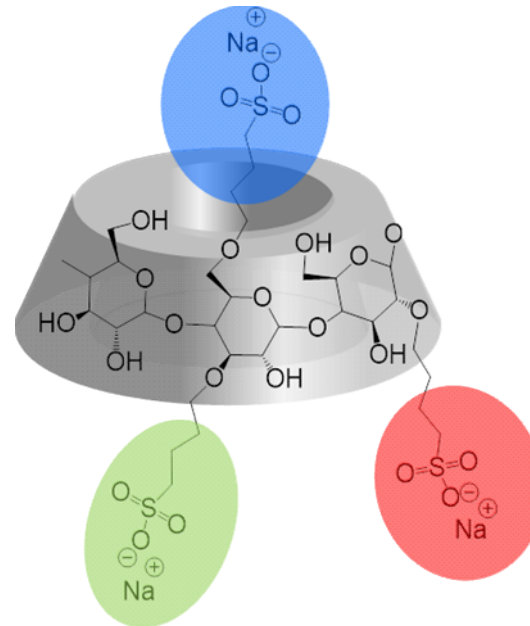
wherein said components are present in amounts effective to form said precipitate, and preferably to corresponding precipitates additionally comprising said cyclodextrin component. Both types of precipitates may optionally comprise one or more further components. The precipitates are particularly useful as controlled-release depot formulations suitable for long-lasting delivery of said further components. The further components incorporated into the precipitates can be pharmaceutical compounds, pesticides, agrochemicals, colorants, diagnostics, enzymes, foodstuffs etc.



CDk a Covid ellen: segédanyag



**Szulfobutiléter-βCD (Dexolve™)
DS 6.2-6.9**



A CycloLab szerepe a Remdesivir tartalmú gyógyszer fejlesztésében



CYCLOLAB

Cyclodextrin Research & Development Laboratory Ltd.

Mail address: Budapest, P.O.Box 435, H-1525 Hungary

Location: Illatos út 7., Budapest, H-1097 Hungary

TEL: (361) 347-60-60 or -70. FAX: (361) 347-60-68

E-mail: cyclolab@cyclolab.hu

Homepage: www.cyclolab.hu

VAT No.: HU 10678970



Drug master file of the excipient Sulfobutyl-ether- β -cyclodextrin sodium salt (SBECD)

Document No.: DMF-SBECD-v02

DMF No. 21922

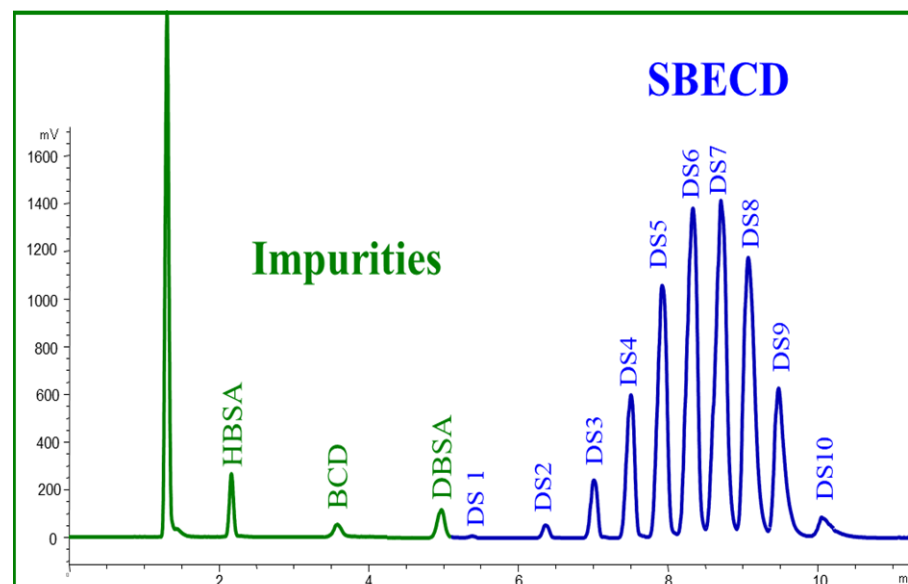
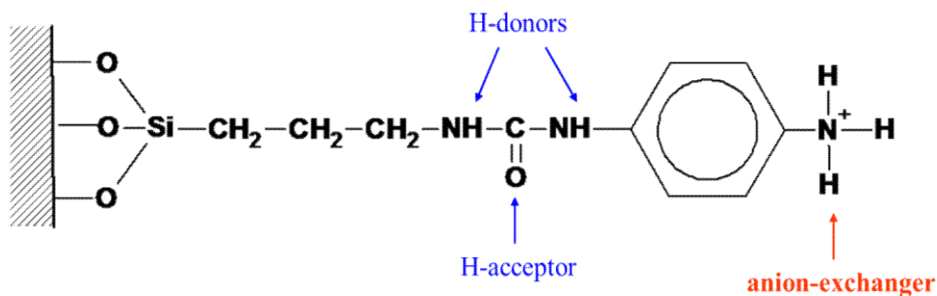
DMF No. 2009-080



OGYÉI/28943-2/2014



Nemcsak a Dexolve™ szintézisét dogoztuk ki, hanem a vizsgálati analitikai módszereket is

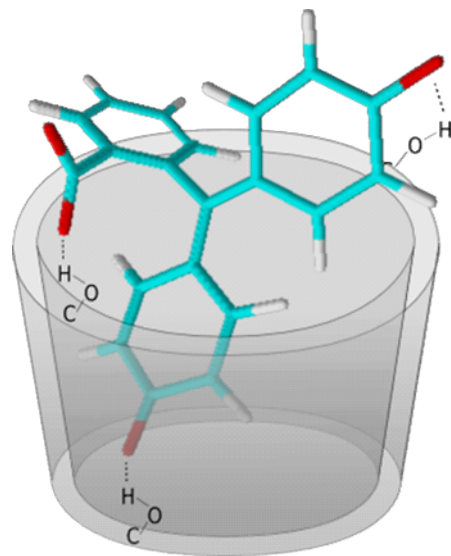
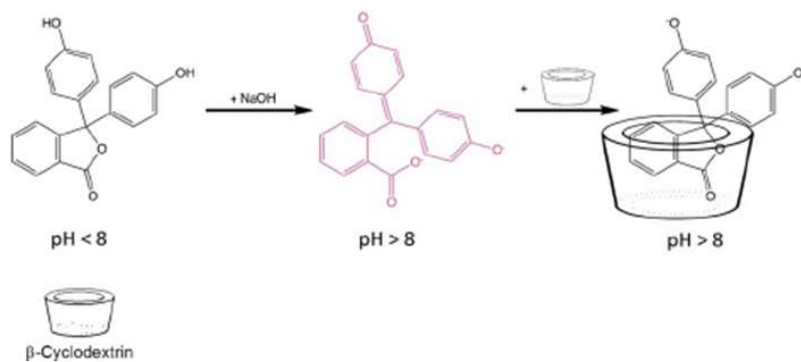
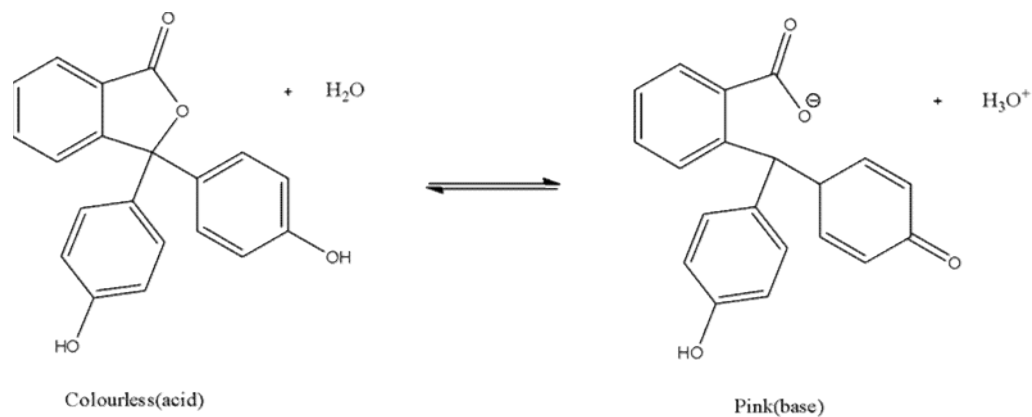


Módszerünk az Eur. Pharm. –ben hivatalos

Szemán J, Csabai, K, Szente, L. Varga , G. Novel stationary phases for high-performance liquid chromatography analysis of cyclodextrin derivatives *J. Chromatogr A* . 2006 May 26;1116(1-2):76-82.

Buvári, A.; Barcza, L.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1988, 1687-1690

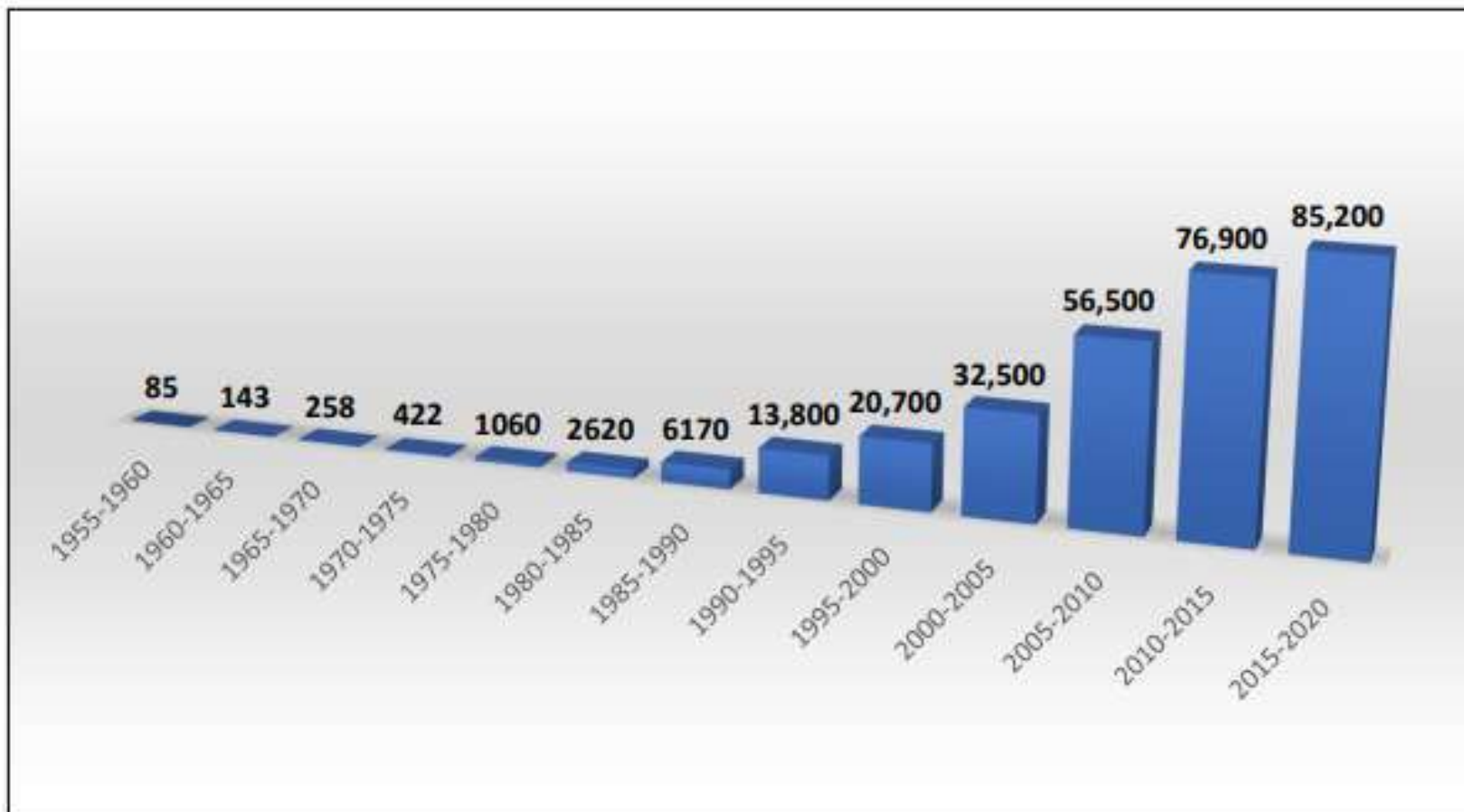
Vikmon Szejtli 1st Intl. Sym on CDs 1981



**A téma jövője?
Remélem, hogy csak a jéghegy csúcsa.**



A CD témával kapcsolatos közlemények száma 1955-2020 között (Google Scholar <http://scholar.google.com>)



„Kezdetben vala...”



5 gramm Schardinger-béta-dextrin ciklohexán komplexe



Labor fotók





Chapter

Molecular Encapsulation of Drugs by Cyclodextrins and Congeners

By Josef Pitha, Lajos Szente, Jozsef Szejtli

Book [Controlled Drug Delivery](#)

Edition	1st Edition
First Published	1983
Imprint	CRC Press