

# Alap- és alkalmazott kutatások a ciklodextrin technológiában\*

SZENTE Lajos\*\*

*CycloLab, Ciklodextrin Kutató-Fejlesztő Laboratórium Kft., 1097 Budapest, Illatos út 7. Hungary*

## 1. Bevezetés

A ciklodextrin (CD) alapú, szupramolekuláris molekula együttesek (ún. CD-zárványkomplexek) a 70-es évek elejétől fokozatosan mozdultak el a kutató műhelyek, szénhidrát-kémiai laboratóriumok, tudományos érdekességeinek világából a gyakorlati alkalmazások, az ipari megvalósulás és termékfejlesztés irányába. Abban a szerencsés helyzetben vagyok, hogy az elmúlt mintegy 45 év alatt, végig kísérhettem e technológiai irány kialakulását, nehéz időszakait, majd sikeres alkalmazásait. A téma felvetője, világszerte elismert úttörője, Szejtli József közvetlen tanítványa, „fegyverhordozója” és munkatársaként, ezen a szűk szakmai területen működve, aktív részesévé válhattam az ötletek, laboratóriumi kémcsőkísérletek szintjéről induló CD-technológia világméretű elterjedésének, a tudományos eredmények termékekben, és ipari eljárásokban történő megvalósulásának. Érzésem szerint gyakorlat-orientált kutatót nagyobb öröm nem érhet annál, mint hogy egy-egy kutatási témája egy - még általa belátható időn belül - a laboratóriumi kísérletektől az ipari termékben vagy eljárásokban történő megvalósulásig eljut. A világ szakmai közvéleménye szerint magyar CD kutatás-fejlesztés még ma is vezető szerepet tölt be. 1975 óta a szénhidrát-kémia és a szupramolekuláris kémia egymással átfedő területén, a ciklodextrin technológiában dolgozom. Szejtli József munkatársaként, volt szerencsém egy átfogó, kutató-fejlesztő programot indítani a CDk előállítására, fizikai-kémiai és komplexképző sajátosságainak megismerése és alkalmazási lehetőségeinek felderítése céljából, a Chinoin Gyógyszergyárban. E munkák eredményeként hazánkban volt először nagy tisztaságú alfa-, béta- és gamma-CD kilogrammos, majd tonnás szinten is hozzáférhető. A CD technológiai kutatásban és fejlesztésben Magyarország világvezető szerepet töltött és tölt be ma is. Talán nem túlzás azt állítani, hogy a CDk „*hungarikummá*” váltak és ebben Szejtli Józsefnek, és az általam alapított kutató fejlesztő vállalkozásnak, a CycloLab Kft-nek, meghatározó szerepe van. A szűkebb szakma a CycloLabot a CD technológia tudományos központjának te-

kinti ma is: számtalan külföldi ösztöndíjas pályázott és pályázik PhD fokozat megszerzésére és „postdoc” pozíciókra. Laboratóriumunk a világ számos vezető gyógyszer- és vegyipari vállalatának állandó „beszállítója”, korai preklinikai fejlesztéseik segítője. Munkatársaimmal e 45 év alatt két CD-alapú gyógyszer-segédanyag és négy, már piacon levő humán gyógyszer kifejlesztéséhez járultunk hozzá. Kitartóan próbálunk egyensúlyozni a felfedező-alapkutatás és eredményeink gyakorlatba ültetése, az alkalmazott kutatás, a termékfejlesztés között.

## A kezdetek

Ma is visszacsengenek Szejtli Józsefnek, a témairányító megbeszélésen elhangzott szavai: nekünk, kezdő kutatóknak akkor nem ígért más, mint egy csaknem ismeretlen tudományterületen végzendő, kitartást igénylő, fárasztó, olykor kudarcokkal is tarkított munkát, de egyben a felfedezés öröme is és azt a reményt, hogy egy bizonyos területen talán még elsők is lehetünk (?). Szerencsés körülmény volt, hogy mindezt a munkát egy jól szervezett gyógyszeripari környezetben végezhetjük. Az akkori Chinoin kutatásvezetés – Dr. Mészáros Zoltánnal az élen – vállalta e kockázatosnak tűnő, nem sokat ígérő tudományos kaland támogatását.

Szerencsés körülmény volt, hogy munkahelyünk, a Chinoin Biokémiai Kutatólaboratórium, az újpesti gyártól távol, a Rózsadombon, egy angol kerttel körülvett villa épületben, Földi Zoltán 1940-es évek elején épített egykori magánlaboratóriumában volt („*Földi- Paradicsomnak*” is hívtuk). Nagy hatással volt ránk, pályakezdőkre, Szejtli professzor munkabírása, szakmai elkötelezettsége és tudása mellett a hazai gyógyszerkutatás legendás alakja, Földi Zoltán inspiráló jelenléte és folyamatos szakmai támogatása is. Nem kétséges, hogy a kezdeti felfedező kutatásaink során, a gyorsan megszülető és figyelemreméltó eredmények háttérében ezek a környezeti és személyes tényezők is szerepet játszottak. (1. ábra)

\* A közlemény Sente Lajos, az MTA levelező tagja által tartott akadémiai székfoglaló előadásának szerkesztett változata.

\*\* Tel.: +36 30 370 6929; e-mail: szenie@cyclolab.hu



**1. ábra.** „A hely szelleme”: a rózsadombi Földi-villa és kertje (balra) és Földi Zoltán születésnapjának köszöntése (a kép jobb oldalán Bruckner Győző és Szejtli József)

## 2. Az első fontosabb tudományos eredményeink

### 2.1. A ciklodextrin zárványkomplexek előállítási módszereinek kidolgozása

A hetvenes években általánosan használható zárványkomplex-képzési eljárás nem volt ismert a szakirodalomban. Szinte minden zárvány komplexet más-más, sajátos módszerrel állítottak elő. 1975-1980 között sikerült kidolgoznunk a CD zárvány komplexek előállításának több, gazdaságos, sztenderdizálható, ma már ipari léptékben is általánosan használt módszereit. Három, alapeljárást dolgoztunk ki, az eljárásokat több mint 50, különféle szerkezetű vendégmolekula példáján validáltuk is. Bizonyítottuk, hogy az eljárásaink, reprodukálhatók, robosztusak és lépték növelhetők is.<sup>1</sup>

A három alapeljárás a következő volt:

- közös oldatból történő kristályosítási komplexképzés vízzel elegyedő oldószerek alkalmazásával, magas hőmérsékleten vezetett reakcióban, lassú hűtéssel
- szuszpenziós technológia vizes, vizes-oldószeres közegben, szobahőfokon
- szilárd fázisú, mechanokémiai komplexképzés, kevés víz, ill. vizes oldószer jelenlétében

### 2.2. A ciklodextrin zárványkomplexek vizsgáló módszereinek kidolgozása

Tekintve, hogy egy sikeres komplexképzés esetén nincs kovalens kölcsönhatás a gazda- és vendégmolekula között, nem túl egyszerű a hagyományos szerkezetigazoló analitikai módszerekkel a komplex létrejöttét igazolni. Az irodalomban sem találtunk akkoriban általánosan alkalmazható módszereket, szinte minden publikáció más-más, az adott vendégmolekulára szabott analitikai módszert használt. Mi, indirekt módon, a vendégmolekula - komplexképzés következtében - megváltozott fizikai és/vagy kémiai sajátosságainak detektálásával bizonyítottuk a szupramolekuláris rendszerek kialakulását. Azt igyekeztünk kimutatni, hogy a

kölcsönhatás következtében észlelhető mértékben változik vagy a vendégmolekula, vagy a gazdamolekula valamely jellemzője. A képződött zárványkomplexek szilárd fázisban történő vizsgálatára az alábbi ismert analitikai technikákat vezettünk be:

- Röntgen pordiffrakció
- Termikus elemzések: TG, DSC, EGA,
- Pirolízis rétegekromatográfia (TAS)
- Infravörös spektroszkópia
- Szilárd fázisú NMR vizsgálat
- Optikai mikroszkópos morfológiai vizsgálat
- Mikroszkópos Raman-térkép felvételek

A zárványkomplexek oldatban történő vizsgálatára a következő módszereket találtuk alkalmasnak:

- oldékonysági izotermák felvétele
- UV-látható spektroszkópia (a komplexképzés okozta spektrum eltolódások)
- NMR spektroszkópia (jel- és spektrum-eltolódások)
- a vendégmolekula membrán permeációjának vizsgálata
- cirkuláris dikroizmus spektroszkópia (a királis CD üregben lévő akirális vendég molekula látszólagos kiralitásának regisztrálása)
- izotermális titrálási kalorimetria (ITC)<sup>2,3</sup>

## 3. Példák a korai kutatási eredményeink gyakorlatban történő felhasználására

### 3.1. A ciklodextrinek anomális viselkedése vizes oldatban

Korai fontos tudományos felismerésnek tartom a CDk és különösen a gamma-CD anomális vízdékonysága és a gammaCD vizes oldatok fizikai stabilitása terén tett megállapításainkat. Egymástól függetlenül, külföldi kollégákkal együtt elsőként tettem javaslatot a CDk vizes oldatban történő önszerveződése, aggregációja mechanizmusáról: igazolva az intermolekuláris hidrogén hidak és a molekuláris szimmetria szerepét, és kidolgozva ezek megszünte-

tése lehetőségeit.<sup>4</sup> A megfelelő fizikai stabilitású (oldattisztaságú) gyógyszerformák fejlesztésére alkalmas oldatokat kizárólag az oldatban fellépő aggregáció megszüntetésével lehetséges előállítani. Igazoltam, hogy a gamma-CD vizes oldataiban fiziológiás körülmények mellett, biológiailag inert, H-kötést romboló adalékokkal nem lehet stabil oldatokat előállítani. Egyedüli megoldásként egy, a CD molekula perem hidroxiljait érintő kémiai változtatás (metilezés, hidroxil-alkilezés, stb.) alkalmas az aggregáció megelőzésére vizes oldatokban.<sup>5,6</sup>

**Az eredmények gyakorlati hasznosítása:** Miután egyetlen megoldásként a CD perem-hidroxilokon végzett kémiai módosítás biztosított fizikailag stabilis oldatokat, így került sor a metilezett és 2-hidroxiropilezett CD származékok szintézisére, sajátosai tanulmányozására és oldékonyagfokozó segédanyagként történő bevezetésére. A CD- aggregáció megszüntetésének első konkrét gyakorlati hasznosítása a diklofenák-Na tartalmú Voltaren Ophtha CD™ (Novartis) szemcseppjének kidolgozása volt. A termék teljes pre-klinikai fejlesztését munkatársaimmal és a svájci kollégákkal együttműködve négy év alatt végeztük. (2. ábra)



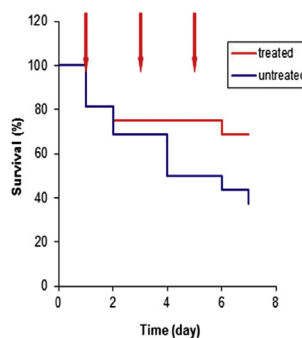
2. ábra. a 2-hidroxiropil-gammaCD tartalmú diklofenák, Voltaren Ophtha CD™ szemcsepp (már itthon is törzskönyvezt)

A gammaCD aggregáció elkerülésével kapcsolatos fenti eredményeink helytállóságát egy tőlünk független injekciós készítmény fejlesztése igazolta. Az amerikai Bracco diagnosztikai cég Teboroxime/HPγCD Cardiotec i.v.® izotópos radio-diagnosztikai termékében a lipofil teboroxim-Tc99 izotóp vizes oldatban tartásához alkalmazzák a HPGCD-t, megemlítve az aggregációval kapcsolatos felismerésünket.<sup>7</sup>

### 3.2. A CD- k molekuláris felismerésével és a szelektív komplexképződéssel kapcsolatos eredmények

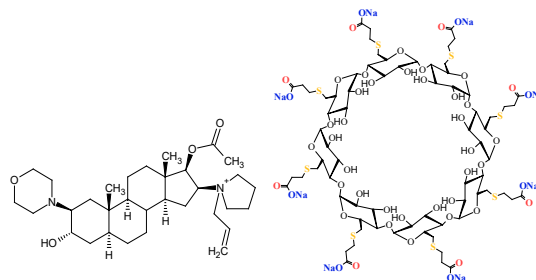
Az 1980-as évek elején egyre több ismeret gyűlt össze a CDk molekuláris felismerő képességéről és arról, hogy a folyamatot mennyire szelektívvé teszi a CD üregmérete és az üregbe járat kémiai környezete. A szelektív molekuláris felismeréssel kapcsolatban tett első, jelentős kutatási eredményünket a véletlen szülte. Retinoidok és karotinooidok CD komplexeinek előállítása és vizsgálata során azt találtuk, hogy az alkilezett és hidroxilalkilezett béta-CDk a természetes poliéneket (A vitamin analógok) kitüntetett szelektivitással komplexálják és azokkal nagy stabilitási állandójú zárvány komplexet képeznek. Ekkor merült fel az a

gondolat, hogy ezeket az CD-eket a retinoidok mesterséges receptorként szerepeltetve, a már a keringésbe jutott molekulák szelektív eltávolítására is felhasználhatjuk. Így elsőként írtuk le az üres CD-vel történő szelektív hatóanyag megkötést *in vitro*, majd *in vivo* körülmények között. Egerekben előidézett kísérletes A-hipervitaminózist sikerrel kezeltük üres CD-t tartalmazó oldatok infúziójával. A biztató eredményeinket és az új terápiás eljárást az NIH szabadalmaztatta, azokat csak 1983-ban közzétehetjük. <sup>8</sup> (3. ábra)



3. ábra. Az A-vitaminnal túldozírozott egerek túlélése a CD kezelés hatására (piros a kezelt, kék a kezeletlen kontroll)

Ez, az üres CD-vel történő detoxifikációs eljárás megnyitotta a lehetőséget arra, hogy pontosan, célvegyületekre szabottan legyenek tervezhetők antidótum CDk, melyek zárvány-komplex formában, hatékonyan kötnek meg a már az élő szervezetben „keringő” toxinokat. A fenti koncepciónk helyességének igazolása volt az első életmentő klinikai beavatkozás: egy A-vitamin mérgezett, kritikus állapotú gyermeket üres CD-t tartalmazó infúzióval sikerrel kezelték. A detoxifikálást FDA engedéllyel a Yale egyetemen végezték, s ez tekinthető az első, üres CD segítségével végzett sikeres klinikai detoxifikálásnak.<sup>9</sup> A fenti eredmények valós gyakorlati alkalmazása az első, racionális humán gyógyszertervezés, a Sugammadex (Bridion™) kifejlesztése. Az Akzo-Organon Biosciences a fenti terápiás elvet követve, a Cyclolab-bal évekig együttműködve, kezdett egy CD-alapú antidótum gyógyszer fejlesztésébe. A cél, a műtét alátartásánál használt izomrelaxánsok hatásának gyors, mellékhatások nélküli felfüggesztése. A CD mesterséges receptor egy aminoszteroid-típusú izomlazító (rocuronium) kémiaiilag pontosan hangolt antidótum. (4. ábra)



4. ábra. A rocuronium amino-szteroid (vendégmolekula) és az antidótum Sugammadex/Bridion® (gazdamolekula)

A CDk kínálta szelektív molekuláris felismerés gyakorlati felhasználására példa az első humán gyógyszer, a Bridion® (5. ábra) mely önmagában egy üres gammaCD származék. A gyógyszer Európában 2007 óta, az USA-ban 2016 óta engedélyezett és a korszerű aneszteziológiai protokoll részévé vált a világ számos országában.

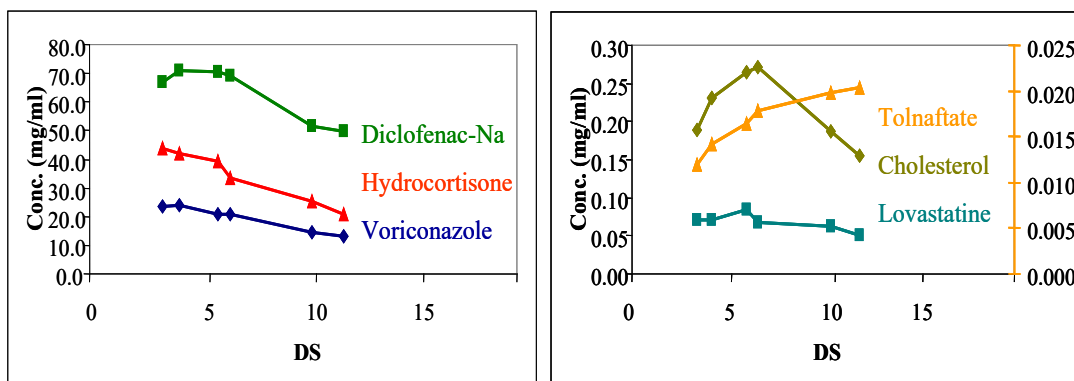


5. ábra. Az első ciklodextrin gyógyszer, a Bridion™ (Merck)

#### 4. Egy parenterális segédanyag a 2-hidroxi-propil-beta-dex (HPBCD) fejlesztése

1981 és 1982-ben, az Egyesült Államok Nemzeti Egészségügyi Intézetében Josef Pitha csoportjában dolgozva szintetizáltuk a 2-hidroxi-propil-beta-ciklodextrint

(HPBCD) és vizsgáltuk gyógyszer-technológiai alkalmazhatóságát. Ez a segédanyag ma több humán gyógyszer alkotóeleme, az USA és az EU gyógyszerkönyvben hivatalos. Az oldékonyság fokozó segédanyag tervezésénél az alábbi megfontolásokat tettük: a szolubilizáló szer legyen vízoldható, ne aggregálódjon, ne kristályosodjon, a hatóanyagokkal képzett komplexei se legyenek kristályosak, a CD üreg mindkét (primer és szekunder) irányban legyen kellően megnyújtott. Ezen célok elérésére szándékosan statisztikus, random szubsztitúciót végeztünk a CD molekulán. Ily módon igen sok izomerből álló CD származékhoz jutottunk. A segédanyag szubsztitúció fokát igyekeztünk 2-5 között tartani, hogy a ciklodextrin üregbejárását a szubsztituensek szterikususan ne „torlaszolja” el. A szintézishez egy korábban leírt módszert használtunk: a bétaCD-t lúgos közegben, propilénoxidral regáltattuk. A random szubsztituens-eloszlás, a nagyszámú izomer egyidejű jelenléte vizes oldatban, olyan mértékű molekuláris káoszt és zsúfoltságot idézett elő, ami megakadályozta az oldott lipofil hatóanyagok kristályosodását, vizes oldatban történő kicsapódásukat. Emiatt tudott az oldékonyság-fokozó HPBCD és HPGCD segédanyagként elterjedni és ma már több humán gyógyszerben alkalmazzák.<sup>10</sup> A HPBCD oldékonyság fokozó- és komplexképző tulajdonságait tanulmányozva kimutattuk, hogy a szubsztitúció fok (DS) a HPBCD komplexképző hajlamát az adott vendégmolekula méretétől függő módon befolyásolja. (6. Ábra)

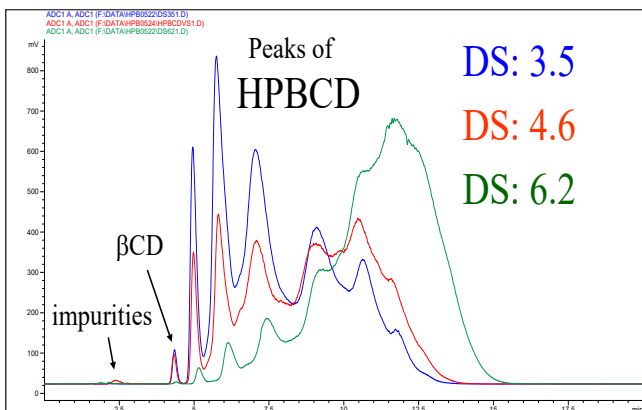


6. ábra. Gyógyszer-hatóanyagok vízoldékonysága a HPBCD szubsztitúció foka (DS) függvényében

A 2-hidroxi-propil-BCD (HPBCD) mint nem toxikus, hatékony szolubilizáló szer, hamarosan több engedélyezett gyógyszer segédanyagként szerepelt, és hivatalos lett a gyógyszerkönyvben. A bonyolult izomer összetétel és az analitikai minősítés nehézségei miatt, a gyógyszerkönyv a minőségi paraméterek tekintetében kezdetben megengedő volt. Hosszú évekig ez nem változott. Az izomer keverék CD-származék részletes elemzésére szolgáló kromatográfiai technikát és a szükséges „CD-affin” álló fázist

a Chiroquest és a Biosoldex Kft.-vel együttműködésben dolgoztuk ki és javasoltuk a módszer hatósági elfogadását.<sup>10</sup> Az analitikai eljárást évekig sikerrel használták a HPBCD és SBEDD segédanyagokat gyártó cégek, világszerte, és az EU gyógyszerkönyvben hivatalos lett. A 7. ábra a módszer alkalmazhatóságát illusztrálja kereskedelmi forgalomban levő különböző szubsztitúció fokú (DS) HPBCD ujjlenyomat-kromatogramja segítségével.<sup>11</sup>





7. ábra. Különböző szubsztitúciós fokú (DS) kereskedelmi HPBCD minták HPLC-ujljenyomat kromatogramja a CycloLab módszer segítségével.

Az ábrán világosan látható, hogy az általunk javasolt analitika módszerrel a különböző szubsztitúciós fokú HPBCD minták - noha megfelelnek a gyógyszerkönyvi követelményeknek - **nem azonos** összetételűek. A módszerünk bevezetése előtt ezek a részletek nem voltak ismertek, a segédanyagot több mint 10 évig ennek hiányában gyártották, minősítették és használták. A HPBCD-ről az első, részletes, az izomer-összetételre és a szerkezetre vonatkozó eredményeket is mi közöltük.<sup>11,12</sup>

## 5. A ciklodextrin-lipid kölcsönhatás vizsgálata

Szabályszerűségeket állapítottunk meg az élettanilag fontos lipidek szerkezete és a CD-ekkel történő komplexképződésük tekintetében. Kimutattuk, hogy a lineáris zsírsavak, foszfolipidek ideális komplexképző gazdamolekulája az alfa-CD. A szterolok (koleszterin, fitoszterinek, stb) komplexképződése a béta-CD-vel és származékaival a legtokéletesebb. Kiterjedt vizsgálatokat folytattunk a koleszterin és a CD molekuláris kölcsönhatás részleteinek feltárására. Eredményeink alapján értelmeztük a CDk sejtbioológiai hatásait, és utaltunk a jelenség terápiás célú alkalmazhatóságára is.<sup>13</sup>

**A fenti kutatási eredmények hasznosítása:** A zárványkomplex-képzéssel oldhatóvá tett lipidek mikrobiológiai tápközegekben történő alkalmazásával lehetővé vált a nehezen, vagy *in vitro* nem szaporodó mikrobák laboratóriumi tenyésztése. Ilyen alkalmazást a kanadai Frappier Intézetben, Kátó László, magyar kutató orvos ismert fel, mikor a *Mycobacterium leprae* humán lepróma szövetből történő tenyésztésénél vízdoldható zsírsavakat alkalmazott a táptalajokban. Ezeket az úttörőnek számító korai eredményeinket független kutatócsoportok később megerősítették, és *in vitro* tenyésztési módszerünket sikerrel alkalmazták.<sup>14, 15</sup>

## 6. Szulfobutiléter-béta-ciklodextrin (Dexolve™) szintézise és analitikája

Munkatársaimmal, iparjogilag védett, ipari méretűre növelt eljárást dolgoztunk ki a generikus szulfobutiléter-BCD oldékonyságfokozó segédanyag gyártására. Az eljárásunk új, környezetbarát és költségkímélő tisztítási lépésekből áll, mellyel nagy kémiai tisztaságú intravénás úton, nagy dózisban is biztonságosan alkalmazható segédanyagot (Dexolve®) nyertünk. A Dexolve® termékre a CycloLab az USA-ban, Kanadában és Kínában törzskönyvi dokumentációt (DMF) nyújtott be, és a gyártásra cGMP körülményeket biztosító korszerű üzemot épített. Ebben ma, évi 10-12 tonna kapacitással folyik a termék gyártása. A Dexolve 10 éve az USA piacon a Sandoz/Novartis egy gombaellenes injekciós készítményben van forgalomban. A CycloLab éves bevétele a Dexolve® fejlesztés - és gyártás következtében - különösen a koronavírus-járvány miatt - többszörösére nőtt. A Dexolve® gyártásunk jelentős mértékben, több tonna, különleges tisztaságú segédanyag biztosításával járult hozzá a Gilead cég Remdesivir hatóanyagát tartalmazó Veklury® injekciók gyártásához a SARS-CoV-2 vírus elleni küzdelem idején.<sup>16</sup>

## 7. Összefoglalás

A munkatársaimmal végzett kutatásaink közvetlenül vagy közvetve 2 ciklodextrin alapú gyógyszer-segédanyag és 4 piacon levő humán gyógyszer kifejlesztéséhez járultunk hozzá. Ma is általánosan használt módszereket dolgoztunk ki CD zárványkomplexek előállítására és a komplexek sajátosságainak jellemzésére. A CDk anomális vízdoldékonysága okainak felderítése az oldatok fizikai-sajátosságainak tanulmányozása során szerzett tapasztalatok felhasználásával két humán gyógyszert sikerült kifejlesztetni. Az általánosan használt parenterális gyógyszer-segédanyag, a HPBCD molekula tervezésével, szintézisével, az amorf kompozit keverék előnyös tulajdonságainak feltárásával hozzájárultunk a CD-származék árva gyógyszerként történő alkalmazásához is, melyet ma egy ritka, gyógyíthatatlan lipid tárolási betegség (Nieman-Pick C) kezelésére engedélyeztek. A CD-k szelektív molekuláris felismerő képességével kapcsolatos laboratóriumi detoxikálási eredményeink gyakorlati felhasználása vezetett az első racionálisan tervezett CD-gyógyszer, a Sugammadex (Bridion®) kifejlesztéséhez és terápiás alkalmazásához. A ciklodextrin lipid kölcsönhatások vizsgálata során szerzett ismeretek hozzájárultak a *Lepra bacillus in vitro* tenyésztésének egyszerűsítéséhez, és a szérumentes biotechnológiai táptalajok bevezetéséhez. Iparjogilag független, ipari szinten is megvalósított eljárást dolgoztunk ki a szulfobutiléter-BCD előállítására (Dexolve®), melyet több hatóanyaghoz és – a Covid járvány alatt – a remdesivir tartalmú Veklury® injekcióhoz a CycloLab megfelelő minőségben, mennyiségben biztosított.

## Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm az Eötvös József Gimnáziumi kémia és biológia tanáromnak, Dr. Vida Gáborné, Kati néninek, hogy örökre elültette bennem a kémia iránti érdeklődő szeretetet.

Pályafutásom meghatározó szereplője mentorom, tanító-mesterem, a ciklodextrin technológia nemzetközileg elismert úttörője, **Dr. Szejtli József** volt, aki megismertetett a témával, akinek kitartó lelkesedése, példamutató szakmai elkötelezettsége sok nehézségen átsegített, és akihez 30 éven át szoros munkatársi kapcsolat fűzött. Köszönettel tartozom minden egykori és jelenlegi munkatársamnak, különösen azoknak, akikkel a ciklodextrin technológiai kutatásaink elindításakor együtt dolgozhattam a Chinoinban, majd a CycloLab-ban: Vikmon Andrásné, Fenyvesi Éva, Gerlóczy Andrea, Dósa Éva, Gál-Füzy Márta, Budai Zsuzsanna, Szemán Júlianna, Csabai Katalin, Kolbe Ilona, Weiszfeiler Viktor, Bolla Kálmánné, Habon Ilona, Stadler Istvánné, Jicsinszky László, Iványi Róbert, Natascha Roos, Szejtli Gabriella, Szilágyi Erzsébet, Nagy Jánosné, Simon Zsuzsa, Helyes Kata.

A kezdeti kutatási eredményeink értelmezésénél szilárd szakmai háttérrel nyújtottak és értékes felfedező kutatói munkát végeztek olyan kutatóintézeti és Egyetemi kiválóságok, mint Lipták András, Kajtár Márton, Tőke László, Zsádon Béla, Körös Endre, Barcza Lajos, Buvári Ágnes, Harangi János, Novák Csaba, Pokol György, László Elemér, Bánky Búlesú, Hoschke Ágoston, Neszmélyi András, Fónagy Anna.

Megköszönöm külföldi egyetemi és ipari partnereim szakmai együttműködését, akikkel több értékes, gyakorlatban már hasznosított alapkutatást végezhettem: Josef Pitha (National Institutes of Health), Judith Greenberg (Johns Hopkins University), Kenjiro Hattori (Tokyo Institute of Technology), Myoko Suzuki (Kyoto University), Kaneto Uekama (Kumamoto University), Byeongwoon Song (University of California Davis), Cristin Davisdon (Albert Einstein College of Medicine), Rick Strattan, Jeff Tate (Cyclo Therapeutics), Georg Kis (Novartis), Charles Buchanan (Eastman Chemicals), Gerhard Schmid (Wacker Biosolutions) Enrico Redenti (Chiesi Farmaceutici), Marcus Brewster (Johnson & Johnson), John Hedenström (Pfizer), Karin Klokkers (Hexal-Sandoz).

Hálás köszönettel tartozom Családom megértő szeretetéért.

## Irodalomjegyzék:

1. L. Sente: Preparation of cyclodextrin complexes Comprehensive Supramolecular Chemistry, Vol. 3. Cyclodextrins, Ed. Szejtli, J. J-M Lehn, Pergamon press. New York.
2. L. Sente: Analytical methods for cyclodextrins, cyclodextrin derivatives, and cyclodextrin complexes Comprehensive Supramolecular Chemistry, Vol. 3. Cyclodextrins, Ed. Szejtli, J. J-M Lehn, Pergamon press. New York.
3. Sente, L. J. Szemán, Cyclodextrins in analytical chemistry: Host-guest type molecular recognition Analytical Chemistry **2013**, 85, 8024–8030.  
<https://doi.org/10.1021/ac400639y>
4. Coleman, Anthony W.; Nicolis, Ioannis; Keller, Nelly; Dalbiez, Jean Pierre: Aggregation of cyclodextrins : an explanation of the abnormal solubility of beta- cyclodextrin. J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem, 13 (2), 139-43, **1992**  
<https://doi.org/10.1007/BF01053637>
5. Loftsson, T.; Masson, M. Brewster, M.E. Self-association of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. Journal of Pharmaceutical Sciences, 93(5), 1091-1099, **2004**  
<https://doi.org/10.1002/jps.20047>
6. Sente, L. Szejtli, J. Kis G. L. Spontaneous opalescence of aqueous gamma-cyclodextrin solutions: complex formation or self-aggregation? J. Pharm. Sci. (1998), 87(6), 778-781, **1998**.  
<https://doi.org/10.1021/js9704341>
7. Schramm R. US Patent 6,056,941, 2000. (Bracco Diagnostics Inc.)
8. Pitha, J., Sente, L. Rescue from hypervitaminosis A or potentiation of retinoid toxicity by different modes of cyclodextrin administration, Life Sci., 32 (7), 719-23, **1983**  
[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(83\)90304-1](https://doi.org/10.1016/0024-3205(83)90304-1)
9. Carpenter T. O.; Pettifor J. M.; Russell R. M.; Pitha J.; Moharban S.; et al Hypervitaminosis A in Siblings J. of Pediatrics 111 507, **1987**.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(87\)80109-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(87)80109-9)
10. ([https://cyclolab.hu/userfiles/cdn\\_2013\\_feb.pdf](https://cyclolab.hu/userfiles/cdn_2013_feb.pdf))
11. M. Malanga, J. Szemán, E. Fenyvesi, I. Puskas, K. Csabai, Gy Gyémánt, F. Fenyvesi, L. Sente “Back to the Future”: A New Look at Hydroxypropyl Beta-Cyclodextrins J. Pharm. Sci. **2016**. 105 (9): 2921-2931  
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.04.034>
12. L. Sente, J. Szemán, T. Sohajda Analytical characterization of cyclodextrins: History, official methods and recommended new techniques J. Pharm. Biomed. Anal. 130 (**2016**) 347–365  
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.05.009>
13. L. Sente, É. Fenyvesi Cyclodextrin-Lipid Complexes: Cavity Size Matters Structural Chemistry 28, p 479–492 (**2017**)  
<https://doi.org/10.1007/s11224-016-0884-9>
14. L. Kato, J. Szejtli, L. Sente Water soluble complexes of C14 and C16 fatty acids and alcohols in media for cultivation of leprosy-derived psychrophilic mycobacteria Int. J. Leprosy Other Mycobact. Dis. (**1994**), 62(1), 75-88 PMID: 8189091.
15. Ishaque, M.; Sticht-Groh, V. Oxidation of insoluble palmitic acid and water-soluble palmitic acid-methylated cyclodextrin complex by Mycobacterium leprae and M. phlei Microbios, 75 (303), 107-115, **1993**.  
[https://doi.org/10.1007/978-94-011-5448-2\\_118](https://doi.org/10.1007/978-94-011-5448-2_118)
16. Sente, L. I. Puskás, T. Sohajda, E. Varga, P. et al Sulfobutylether-beta-cyclodextrin-enabled antiviral remdesivir: Characterization of electrospun- and lyophilized formulations Carbohydrate Polymers 2021 Jul 15; 264: 118011.)  
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118011>

### Academic- and applied research in cyclodextrin technology

In 1972, when József Szejtli initiated a comprehensive research and development program on Cyclodextrins, there were three major attributes of CDs known from the scientific literature:

- CDs were not available in appreciable amounts, only as rare, fine chemicals
- CDs were very expensive
- beta-CD was reported to be toxic upon oral administration

No doubt, that this above list of properties of CDs was not an encouraging one, it did not offer a bright future. However, Szejtli's main working concept was that these above statements on properties of CDs were not true, he attempted to prove that his forecast was right. This really hard start of the CD project slowly changed due to the tireless efforts and hard works on the CD project done by Szejtli's team. And the CD project slowly turned to be a feasible practically useful theme of applied polysaccharide chemistry. I had the pleasure and opportunity to be a part of these challenging years of early discovery research. The result of my 45-year long R. and D. activity, done in the field of cyclodextrin supramolecular chemistry and technology resulted in the development and marketing of two parenteral pharmaceutical solubilizer excipients, namely Hydroxypropyl-beta-dex (HPBCD) and sulfobutylether-BCD (SBECB) both registered in USA and EU Pharmacopoeia. I was involved in elaboration of generally accepted methods for the lab scale and industrial scale preparation and detailed characterisation of CD-inclusion complexes.

The investigation of the anomalous solubility behavior of parent CDs in water, led to the recognition of the role of H-bonds in the strange solubility properties of CDs. This recognition also resulted in the development and pharmaceutical application of chemically modified („H-bond broken”) CD derivatives as solubilizing agents providing acceptable quality and physical stability of liquid

formulations. The approval of hydroxypropyl-gamma-CD-enabled Voltaren Ophtha CD® eye drop by Novartis, is an example of the successful translation of research results into the practice. The product has been on the market in EU and in Hungary for over 8 years.

Studies on the selective molecular recognition properties of CDs initiated the search for new, inclusion-based detoxication methods for the efficient and selective removal, and immobilization of toxic substances from food, and even from a living organism, from the circulation. The results of our laboratory observations were soon translated to the clinical practice. Successful life saving detoxication procedure was performed in humans based on the very first FDA-approval of an empty CD derivative to complex toxic lipophile from the blood stream. This therapy was published and this later initiated a rationally designed CD host molecule as an artificial receptor to bind a drug selectively as an antidote. The development of the first CD-drug, called Sugamadex, was accomplished by Organon Bioscience and currently this is the first CD which was approved as drug, currently marketed as Bridion™ by Merck and used in anesthesiology to recover from neuromuscular block. Some of our early observations published on the fatty acid CD molecular interactions were utilized in elaboration of an *in vitro* cultivation method for Leprosy bacilli and development of serum-free culture media used in biotechnology for manufacturing of a vaccine (Daptacel, by Sanofi Aventis Pasteur). During the last 15 years our company entered the pharmaceutical manufacturing field to produce parenteral solubilizing excipient under cGMP conditions. We elaborated and upscaled a patent-protected novel synthesis for the industrial production of sulfobutylether-BCD parenteral solubilizing excipient. This solubilizer has been applied in a number of marketed products and played an important role in manufacturing of remdesivir-containing Veklury® product by Gilead, during SARS-CoV-2 pandemic.