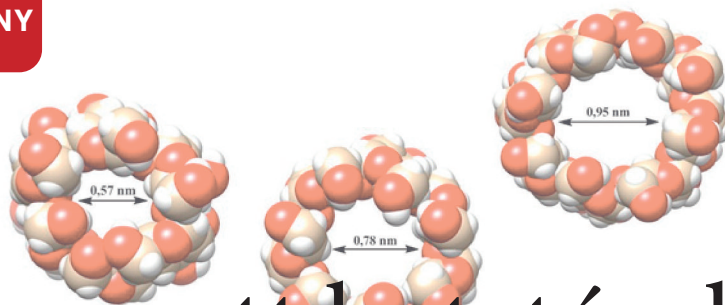




Szente Lajos

■ CycloLab, Ciklodextrin Kutató-Fejlesztő Laboratórium Kft.



Alap- és alkalmazott kutatások a ciklodextrin-technológiában

Bevezetés

A ciklodextrin- (CD) alapú, szupramolekuláris molekulaegyüttesek (ún. CD-zárványkomplexek) a 70-es évek elejétől fokozatosan mozdultak el a kutatóműhelyek, szénhidrátkémiai 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 végigkísérhettem e technológiai irány kialakulását, nehéz időszakait, majd sikeres alkalmazásait. A téma felvetője, világszerte elismert úttörője, Szejtli József közvetlen tanítványaként, „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 gyakorlatorientált kutatót nagyobb öröm nem érhet annál, mint hogy egy-egy kutatási témája eljut – még általa belátható időn belül – a laboratóriumi kísérletektől az ipari termékben vagy eljárásokban történő megvalósulásig. A világ szakmai közvéleménye szerint a magyar CD kutatás-fejlesztés még ma is vezető szerepet tölt be. 1975 óta a szénhidrátkémia és a szupramolekuláris kémia egymással átfedő területén, a ciklodextrin-technológiában dolgozom. Szejtli József munkatársaként volt szerencsém egy átfogó, kutató-fejlesztő programot indítani a Chinoín Gyógyszer-gyárban a CDk előállítására, fizikai kémiai és komplexképző sajátosságainak megismerése és alkalmazási lehetőségeinek felderítése céljából. 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 általunk alapított kutató-fejlesztő vállalkozásnak, a CycloLab Kft.-nek meghatározó szerepe van. A szűkebb szakma a CycloLabot a CD-technológia tudományos központjának tekinti ma is: számtalan külföldi ösztöndíjas pályázott és pályázik PhD-fokozat megszerzésére és posztdokpozíciókra. 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 egyen-

súlyozni a felfedező-alapkutatás és eredményeink gyakorlatba ültetése, az alkalmazott kutatás, a termékfejlesztés között.

A kezdetek

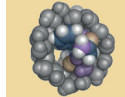
Ma is visszacsengenek Szejtli Józsefnek a témairól megbeszélésén elhangzott szavai: nekünk, kezdő kutatóknak akkor nem ígért mást, mint egy csaknem ismeretlen tudományterületen végzendő, kitartást igénylő, fárasztó, olykor kudarcokkal is tarkított munkát, de egyben a felfedezés örömét is, és azt a reményt,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



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



* A közlemény Szente Lajos, az MTA levelező tagja által tartott akadémiai székfoglaló előadás szerkesztett változata.



További 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, pályakezdekre, 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 figyelemre méltó eredmények háttérében ezek a környezeti és személyes tényezők is szerepet játszottak (1. ábra).

Első fontosabb tudományos eredményeink

A ciklodextrin zárványkomplexek előállítási módszereinek kidolgozása

A hetvenes években általánosan használható zárványkomplekxképzési eljárás nem volt ismert a szakirodalomban. Szinte minden zárványkomplekxet más-más, sajátos módszerrel állítottak elő. 1975 és 1980 között sikerült kidolgoznunk a CD-zárványkomplekxek előállításának több, gazdaságos, sztenderdizálható, ma már ipari léptékben is általánosan használt módszerét. Három alapeljárást dolgoztunk ki, az eljárásokat több mint 50, különféle szerkezetű vendégmolekula példáján validáltuk is. Bizonyítottuk, hogy az eljárásaink reprodukálhatók, robusztusak és léptéknövelhetők is. [1]

A három alapeljárás a következő volt:

- Közös oldatból történő kristályosítós 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 oldószert jelenlétében

A ciklodextrin-zárványkomplekxek vizsgálmódszereinek kidolgozása

Tekintve, hogy sikeres komplexképzés esetén nincs kovalens kölcsönhatás a gazda- és vendégmolekula között, hagyományos szerkezetigazoló analitikai módszerekkel nem túl egyszerű igazolni a komplex létrejöttét. 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 zárványkomplekxek 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 zárványkomplekxek oldatban történő vizsgálatára a következő módszereket találtuk alkalmasnak:

- Oldékonysági izotermák felvétele
- UV-látható spektroszkópia (a komplexképzés okozta spektrumeltolódások)
- NMR-spektroszkópia (jel- és spektrumeltolódások)
- A vendégmolekula membrán permeációjának vizsgálata
- Cirkuláris dikroizmus spektroszkópia (a királis CD-üregben lévő akirális vendégmolekula látszólagos kiralitásának regisztrálása)
- Izotermális titrálási kalorimetria (ITC) [2,3]

Példák a korai kutatási eredményeink gyakorlatban történő felhasználására

A ciklodextrinek anomális viselkedése vizes oldatban

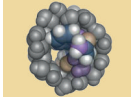
Korai fontos tudományos felismerésnek tartom a CDk és különösen a gamma-CD anomális vízdékonysága és a gamma-CD vizes oldatok fizikai stabilitása terén tett megállapításainkat. Egymástól függetlenül, külföldi kollégákkal együtt elsőként tettem javaslatot a CDk vizes oldatban történő önszerveződése, aggregációja mechanizmusáról: igazolva az intermolekuláris hidrogénhidak és a molekuláris szimmetria szerepét, és kidolgozva ezek megszüntetése lehetőségeit. [4] A megfelelő fizikai stabilitású (oldattisztaságú) gyógyszerformák fejlesztésére alkalmas adatokat kizárólag az oldatban fellépő aggregáció megszüntetésével lehetséges előállítani. Igazoltam, hogy a gamma-CD vizes oldataiban fiziológiás körülmények mellett, biológiai inerte, H-kötést romboló adalékokkal nem lehet stabil oldatokat előállítani. Egyedüli megoldásként a CD-molekulaperem hidroxiljait érintő kémiai változtatás (metilezés, hidroxil-alkilezés stb.) alkalmas az aggregáció megelőzésére vizes oldatokban. [5,6]

Az eredmények gyakorlati hasznosítása: Miután egyetlen megoldásként a CD-perem-hidroxilokon végzett kémiai módosítás biztosított fizikailag stabilis oldatokat, sor került a metilezett és 2-hidroxi-propilezett CD-származékok szintézisére, sajátosságai tanulmányozására és oldékonyságfokozó segédanyagként történő bevezetésére. A CD-aggregáció megszüntetésének első konkrét gyakorlati hasznosítása a diklofenák-Na-t tartalmazó Voltaren Ophtha CD™ (Novartis) szemcseppjének kidolgozása volt. A termék teljes preklinikai fejlesztését munkatársaimmal és a svájci kollégákkal együttműködve négy év alatt hajtottuk végre (2. ábra).



2. ábra. A 2-hidroxi-propil-gamma-CD-tartalmú diklofenák, Voltaren Ophtha CD™ szemcsepp (már itthon is megjelent)

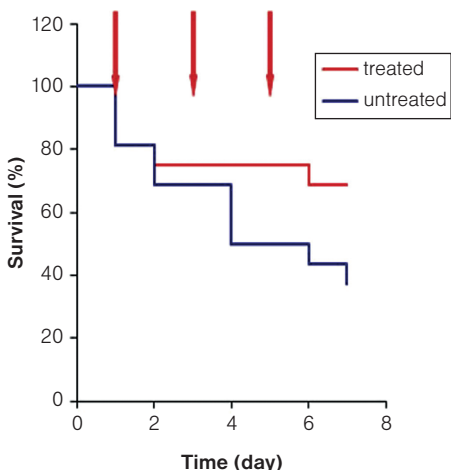
A gamma-CD-aggregáció elkerülésével kapcsolatos fenti eredményeink helytállóságát egy tőlünk független injekciós készítmény fejlesztése igazolta. Az amerikai Bracco diagnosztikai cég Teboroxime/HP γ CD Cardiotec i.v.® izotópos radiodiagnosztikai termékében a lipofil teboroxim-99Tc izotóp vizes oldatban tar-



tásához alkalmazzák a HPGCD-t, megemlítve az aggregációval kapcsolatos felismerésünket. [7]

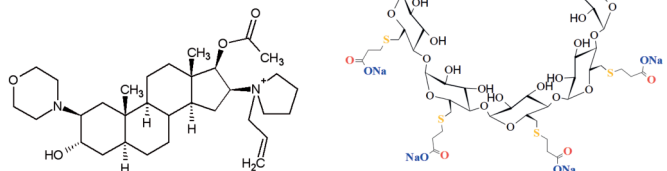
A CDk molekuláris felismerésével és a szelektív komplexképződéssel kapcsolatos eredmények

Az 1980-as évek elején egyre több ismeret gyűlt össze a CDk molekuláris felismerőképességéről, és arról, hogy a folyamatot mennyire szelektívvé teszi a CD üregmérete és az üregbejárat kémiai környezete. A szelektív molekuláris felismeréssel kapcsolatban tett első, jelentős kutatási eredményünket a véletlen szülte. Retinoidok és karotinoidok CD-komplexeinek előállítására és vizsgálata során azt találtuk, hogy az alkilezett és hidroxialkilezett béta-CDk a természetes poliéneket (A-vitamin-analógok) kitüntetett szelektivitással komplexálják, és azokkal nagy stabilitási állandójú zárványkomplext képeznek. Ekkor merült fel az a gondolat, hogy ezeket az CD-eket a retinoidok mesterséges receptorként szerepeltetve, a már keringésbe jutott molekulák szelektív eltávolítására is felhasználhatjuk. Így elsőként írtuk le az üres CD-vel történő szelektív hatóanyagmegkötést *in vitro*, majd *in vivo* körülmények között. Egerekben előidézett kísérletes A-hipervitaminóziást sikerrel kezeltük üres CD-t tartalmazó oldatok infúziójával. Biztató eredményeinket (3. ábra) és az új terápiás eljárást az NIH szabadalmaztatta, azokat csak 1983-ban közölhattük. [8]



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

Ez az üres CD-vel történő detoxikálási eljárás megnyitotta a lehetőséget arra, hogy pontosan, célvegyületekre szabottan legyenek tervezhetők antidótum-CDk, melyek zárványkomplex formában, hatékonyan kötnek meg az élő szervezetben „keringő” toxinokat. Fenti koncepciók helyességének igazolása volt az első életmentő klinikai beavatkozás: egy A-vitaminnal mérgezett, kritikus állapotú gyermeket sikerrel kezelték üres CD-t tartalmazó infúzióval. A detoxikálást, FDA-engedéllyel, a Yale Egyetemen végezték, s ez tekinthető az első, üres CD segítségével végzett sikeres klinikai detoxikálásnak. [9] 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 Cyclolabbal évekig együttműködve, kezdett egy CD-alapú antidótum-gyógyszer fejlesztésébe. A cél a műtéti altatásnál használt izomrelaxánsok hatásának gyors, mellékhatások nélküli felfüggesztése. A CD mesterséges receptor egy aminoszteroid-típusú izomlazítóra (rocuronium) kémiailag pontosan hangolt antidótum (4. ábra).



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

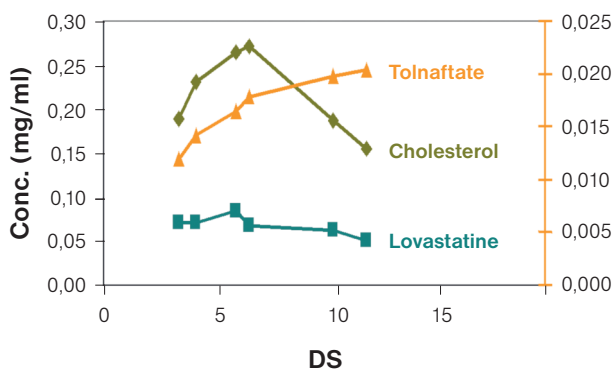
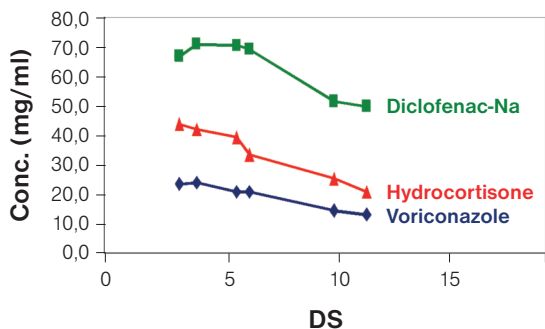
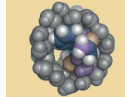
A CDk kínálta szelektív molekuláris felismerés gyakorlati felhasználására példa az első humán gyógyszer, a Bridion® (5. ábra), mely önmagában üres gamma-CD-származék. A gyógyszer Európában 2007 óta, az USA-ban 2016 óta engedélyezett, és a korszerű aneszteziológiai protokoll részévé vált a világ számos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



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

Egy parenterális segédanyag, a 2-hidroxipropil-beta-dex (HPBCD) fejlesztése

1981–1982-ben, az Egyesült Államok Nemzeti Egészségügyi Intézetében, Josef Pitha csoportjában dolgozva szintetizáltuk a 2-hidroxipropil-béta-ciklodextrint (HPBCD) és vizsgáltuk gyógyszer-technológiai alkalmazhatóságát. Ez a segédanyag ma több humán gyógyszer alkotóeleme, az USA és az EU gyógyszerkönyvében hivatalos. Az oldékonyságfokozó 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 szubsztitúcióját akartuk megakadályozni, hogy a ciklodextrin üregbejáratát a szubsztituensek sztérikusan ne „torlaszolja” el. A szintézishez egy korábban leírt módszert használtunk: a béta-CD-t lúgos közegben, propilénoxiddal reagáltattuk. 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 oldékonyságfokozó HPBCD és HPGCD segédanyagként elterjedni,

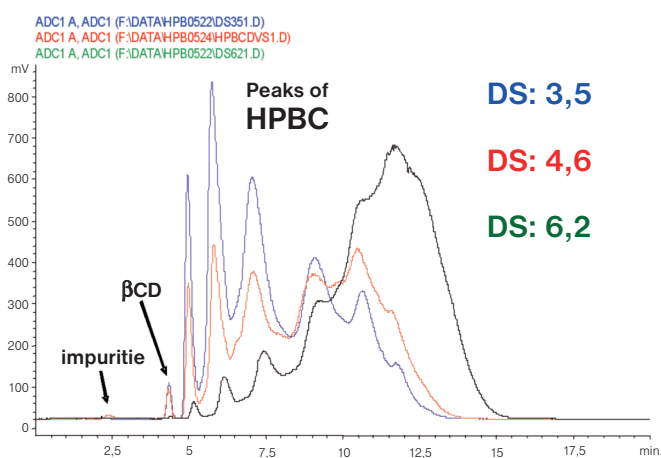


6. ábra. Gyógyszerhatóanyagok vízoldékonysága a HPBCD szubsztitúciójának (DS) függvényében

és ma már több humán gyógyszerben alkalmazzák. [10] A HPBCD oldékonyságfokozó és komplexképző tulajdonságait tanulmányozva kimutattuk, hogy a szubsztitúciók (DS) a HPBCD komplexképző hajlamát az adott vendégmolekula méretétől függő módon befolyásolja (6. ábra).

A 2-hidroxi-propil-BCD (HPBCD) – mint nem toxikus, hatékony szolubilizálószer – 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 izomerkeverék CD-származék részletes elemzésére szolgáló kromatográfiás technikát és a szükséges „CD-affin” álló fázist a Chiroquest és a Biosoldex Kft.-vel együttműködésben dolgoztuk ki, és javasoltuk a módszer hatásági elfogadását. [10] Az analitikai

7. ábra. Különböző szubsztitúciójú (DS) kereskedelmi HPBCD-minták HPLC-ujljenyomat-kromatogramja, a CycloLab módszerrel



eljárást évekig sikerrel használták a HPBCD és SBECD 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 ujljenyomat-kromatogramja segítségével. [11]

Az ábrán világosan látható, hogy az általunk javasolt analitikai módszerrel a különböző szubsztitúciójú 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. [11,12]

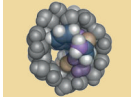
A ciklodextrin-lipid kölcsönhatás vizsgálata

Szabályszerűségeket állapítottunk meg az élettanilag fontos lipidek szerkezete és CD-kel lejátszódó komplexképződésük kapcsolatáról. 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 legtekélyesebb. Kiterjedt vizsgálatokat folytattunk a koleszterin és a CD molekuláris kölcsönhatásrészleteinek feltárására. Eredményeink alapján értelmeztük a CDk sejtbiológiai hatásait, és utaltunk a jelenség terápiás célú alkalmazhatóságára is. [13]

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 kutatóorvos ismert fel, mikor a *Mycobacterium leprae* humán leprómaszövetből való tenyésztésénél vízoldható zsírsavakat alkalmazott a táptalajokban. Ezeket az úttörőnek számító korai eredményeinket független kutatócsoportok később megerősítették, és *in vitro* tenyésztési módszerünket sikerrel alkalmazták. [14,15]

A 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 üzem épített. Ebben ma évi 10–12 tonna kapacitással folyik a termék gyártása. Az USA-piacon a Dexolve 10 éve a Sandoz/Novartis gombaellenes injekciós készítményében van forgalomban. A CycloLab éves bevétele a Dexolve®-fejlesztés és -gyártás következtében – különösen a koronavírus-járvány miatt – a többszörösére nőtt. 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. [16]



Összefoglalás

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



KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálásan köszönöm Eötvös József gimnáziumi kémia- és biológiatanáromnak, Dr. Vida Gábornénak, Kati néniemnek, hogy örökre elültette bennem a kémia iránti érdeklődő szeretetet.

Pályafutásom meghatározó szereplője mentorom, tanítómesterem, 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 CycloLabban: 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, Kőrös Endre, Barcza Lajos, Buvári Ágnes, Harangi János, Novák

Csaba, Pokol György, László Elemér, Bánky Búlcú, Hoschke Ágoston, Neszmélyi András, Fónagy Anna.

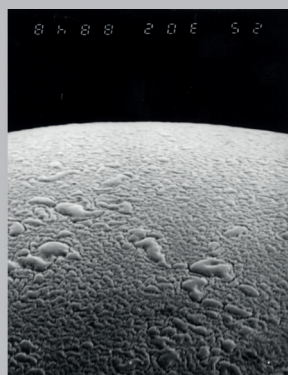
Megköszönöm külföldi egyetemi és ipari partnereim szakmai együttműködését, akikkel több értékes, gyakorlatban már hasznosított alapkutatást végezhettem: Josef Pitha (National Institutes of Health), Judith Greenberg (Johns Hopkins University), Kenjiro Hattori (Tokyo Institute of Technology), Myoko Suzuki (Kyoto University), Kaneto Uekama (Kumamoto University), Byeongwoon Song (University of California Davis), Cristin Davidson (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 Klokke (Hexal-Sandoz).

Hálás köszönettel tartozom családom megértő szeretetért.

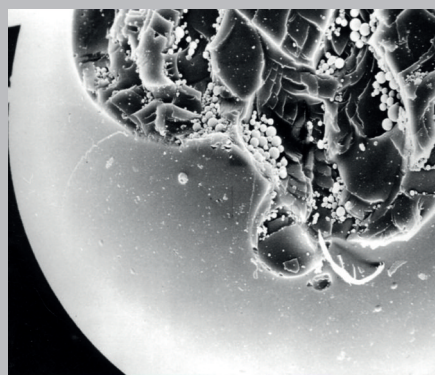
IRODALOM

- [1] L. Szente: Preparation of cyclodextrin complexes. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 3. Cyclodextrins, Ed. Szejtli, J., J.-M. Lehn, Pergamon Press. New York.
- [2] L. Szente: 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] Szente, L., J. Szemán: Cyclodextrins in analytical chemistry: Host-guest type molecular recognition. *Analytical Chemistry* (2013) 85, 8024–8030. dx.doi.org/10.1021/ac400639y
- [4] Coleman, A. W., Nicolis, I., Keller, N., Dalbiez, J. P., Aggregation of cyclodextrins: an explanation of the abnormal solubility of beta-cyclodextrin. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* (1992) 13 (2), 139–43. doi.org/10.1007/BF01053637
- [5] Loftsson, T., Masson, M., Brewster, M. E., Self-association of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. *Journal of Pharmaceutical Sciences* (2004) 93(5), 1091–1099. doi: 10.1002/jps.20047
- [6] Szente, 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.
- [7] Schramm R., US Patent 6,056,941, 2000. (Bracco Diagnostics Inc.)
- [8] Pitha, J., Szente, L., Rescue from hypervitaminosis A or potentiation of retinoid toxicity by different modes of cyclodextrin administration. *Life Sci.* (1983) 32(7), 719–23. doi: 10.1016/0024-3205(83)90304-1
- [9] Carpenter T. O., et al. Hypervitaminosis A in Siblings. *J. of Pediatrics* (1987) 111, 507. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80109-9
- [10] https://cyclolab.hu/userfiles/cdn_2013_feb.pdf
- [11] M. Malanga, J. Szemán, E. Fenyvesi, I. Puskas, K. Csabai, Gy. Gyémánt, F. Fenyvesi, L. Szente, "Back to the Future": A New Look at Hydroxypropyl Beta-Cyclodextrins. *J. Pharm. Sci.* (2016) 105(9), 2921–2931 doi: 10.1016/j.xphs.2016.04.034.
- [12] L. Szente, J. Szemán, T. Sohajda, Analytical characterization of cyclodextrins: History, official methods and recommended new techniques. *J. Pharm. Biomed. Anal.* (2016) 130, 347–365. doi: 10.1016/j.jpba.2016.05.009
- [13] L. Szente, É. Fenyvesi, Cyclodextrin-Lipid Complexes: Cavity Size Matters *Structural Chemistry* (2017) 28, 479–492. doi.org/10.1007/s11224-016-0884-9
- [14] L. Kato, J. Szejtli, L. Szente, Water soluble complexes of C14 and C16 fatty acids and alcohols in media for cultivation of leprosy-derived psychrophilic mycobacteria. *Int. J. Lepr. 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* (1993) 75(303), 107–115. doi: 10.1007/978-94-011-5448-2_118
- [16] Szente, L., et al., Sulfobutylether-beta-cyclodextrin-enabled antiviral remdesivir: Characterization of electrospon- and lyophilized formulations. *Carbohydrate Polymers* (2021) 264, 118011. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118011

Béta-Ciklodextrin gyöngypolimer az elektronmikroszkóp alatt



3000-szeres nagyítás



7000-szeres nagyítás