

Szejtli József élete és fontosabb felismerései a ciklodextrinek gyógyszeres alkalmazása terén

SZENTE Lajos* és FENYVESI Éva

CycloLab Ciklodextrin Kutató-Fejlesztő Laboratórium Kft, Illatos út 7, 1097 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

Jelen sorok írásakor Szejtli József már tizenkét éve nincs közöttünk, de napi teendőink végzése során gyakran alkalmazzuk valamelyik eljárását, használjuk fel eredményeit, vagy kerül kézbe egy-egy közleménye. A kutató vegyészmérnök, a feltaláló, a vállalat- és folyóirat-alapító, a generációkat oktató tanár sokunk ismerőse. (1. ábra) Amit Szejtli 1970 és 2004 között a ciklodextrin kémia és technológia megalapozása, hazai és nemzetközi elterjesztése terén tett, elismerésre méltó teljesítmény. Neve ma már elválaszthatatlanul összeforrott az alkalmazott szénhidrát- és szupramolekuláris kémia, a ciklodextrin technológia és ipar eredményeivel.



1. Ábra. Szejtli József (1933-2004).

1.1. A korai iskolás évek

Nagykanizsán született, általános iskolai tanárai felfigyelnek az élénk, gyors észjárású, egyedi módon gondolkodó kisdíákra, aki, - amint tehet - elhagyta a szülői házat és nagy elszántsággal érkezett Budapestre, hogy tanulmányait a Petrik Lajos vegyipari technikumban elkezdje. 1952-ben itt szerzett vegyészmérnöki oklevelet.

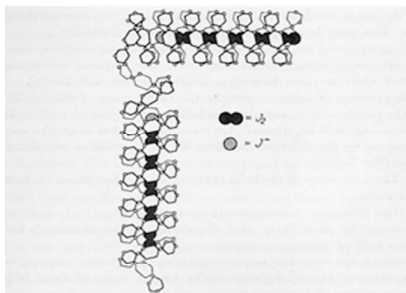
1.2. A Budapesti Műszaki Egyetem

Az egyetemi évek alatt példás előmenetelével kivívja évfolyamtársai és tanárai elismerését, 1957-ben diplomázik. A Mezőgazdasági Kémiai Technológiai tanszéken tanársegéd és nemzetközileg is figyelmet érdemlő eredményeket ér el. Több, mint 40 cikket publikál a keményítő, az amilóz és a jóid közötti komplexképződés mechanizmusáról. Kiepíti poliszacharid-kémiai laborját és kijelöli főbb kutatási irányait. Érdeklődése fókuszában a keményítő és az amilóz vizes oldatbani szerkezete, valamint e poliszacharidok zárványkomplex-képző tulajdonságai állnak.

1.3. Külföldi tanulmányútjai

Sikerrel pályázott meg egy ösztöndíjat a trondheimi Norvég Királyi Alkutatató Intézetbe, ahol 1963-64 között dolgozott. A tengeri algákban található alginátokat használta modellként a poliszacharidok hidrolitikus bomlásának vizsgálatához. A glikozidos kötés hidrolízis kinetikájával kapcsolatban tett alapvető megállapításai negyvenöt év után is hivatkozott eredmények.

1965-1966 között az akkori NDK Tudományos Akadémia Táplálkozástudományi Intézetében, Potsdamban volt ösztöndíjas. Az intézetben, abban az időben, számos neves, az egykori berlini Kaiser Institut-ból induló német kémikussal dolgozhatott együtt. Fő kutatási témája a keményítő retrogradációja és a folyamat befolyásolhatósága volt. A potsdami évek alatt Szejtli munkatársaival részletesen tanulmányozta és publikálta az amilóz-jóid csatorna-komplexek szerkezetével kapcsolatos – máig helytálló – elképzelését (2. ábra).



2. Ábra. A Szejtli-féle amilóz-jóid zárványkomplex 1967-ben közölt szerkezete.²

A potsdami tartózkodást követően egy UNESCO szakértői állásajánlat nyomán Szejtli Kubába került, ahol 1967-70 között dolgozott. A havannai egyetemen biokémiát és poliszacharid kémiát oktatott. Az UNESCO szakértői munka és az oktatás mellett állami kutatási feladatokat is végzett. Elmondása szerint ezekről az eredményekről magának a kubai vezetésnek kellett beszámolnia. Kuba első embere és szűkebb tanácsadói köre rendszeres szakmai konzultációkat tartott az UNESCO szakértők bevonásával.

A kubai tanácsadói és egyetemi oktatói tevékenysége mellett - mintegy kikapcsolódásként - írja meg Szejtli az első könyvét glikozid kötések hidrolízisének kinetikájáról, mely egyben akadémiai doktori értekezésének tárgya is lett.¹

* Tel.: +36-1-347-6060; fax: +36-1-347-6068; e-mail: szente@cyclolab.hu

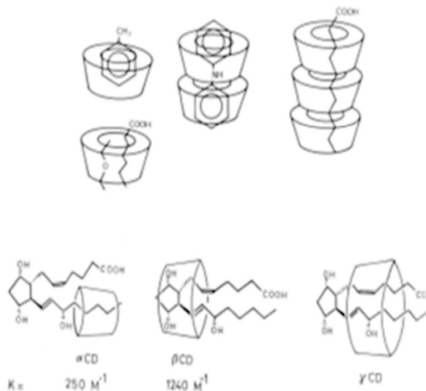
1.4. A hazatérés és a Chinoinban töltött évek

A hazatérés után nem sokkal egy szerencsés találkozást követően Mezey Barna, a Chinoin akkori vezérigazgatója, felkérte, hogy a rózsadombi Földi Zoltán-féle Chinoin kutatólaboratóriumot „ébressze fel álmából”, szakmai működését indítsa be. Szejtli az 1973-1976 közötti időszakban egy időben indította a ciklodextrin, a kondroitin-szulfát és a kitozán témákat. Ekkor már fiatal kutatói csapatot épített ki maga körül. Szejtli személyisége, sokoldalúsága, a legendás nagy előd, Földi Zoltán személyes jelenléte a laborban, a sors különös ajándéka volt minden tanulni vágyó kezdő kutató számára.

2. Ciklodextrin kutatás a Chinoinban

A már említett számos témából szinte magától választódott ki a ciklodextrin projekt. A hazai keményítőre alapuló, a petrokémiától független téma Szejtlit már korábban foglalkoztatta, és a Chinoinos évek alatt látta elérkezettnek az időt, hogy a témát ipari fejlesztési projektté tegye. Szerencsés körülmény, hogy a Chinoin kutatási igazgatója, Mészáros Zoltán, fantáziát látott az újszerű, alig ismert és emiatt kockázatos témában. Néhány év elteltével a Szejtli-vezette Chinoinos csapat a világ ciklodextrin kutatásának egyik ismert és elismert központja lett. A zárvány-komplexek gyakorlati alkalmazására kiterjedt vizsgálatokat indított és rövid idő alatt több mint ezer különféle szerkezetű gazda-vendég típusú komplexet állított elő és vizsgált. Kimutatta, hogy az üregméret és az üregbejárat kémiai környezete alapvető hatással van a képződött komplexek stabilitására és sztochiometriájára. Egy eredeti, kézzel rajzolt Szejtli illusztráció mutatja a lehetséges zárvány-komplex szerkezeteket, ahogy azt 1978-ban feltételeztük. (3. ábra)

A komplexek létezésének igazolására szilárd állapotban és vizes oldatban új módszereket javasolt és vezetett be. Ismert analitikai módszereket adaptált a zárvány-komplexek vizsgálatára, és a nehezen kimutatható nem-kovalens kölcsönhatások igazolására.¹⁻⁶



3. Ábra. A CD üregmérettől és a vendégmolekula szerkezetétől függően különféle zárvány-komplexek képződhetnek. (eredeti Szejtli rajz 1978-ból).³

A szakmai hitvallás: „Ha bármely területen kiemelkedőt szeretnél alkotni, írd róla egy könyvet” szokta mondani. A ciklodextrin témáról, e különleges makrociklusok szerkezetéről és gyakorlati hasznosíthatóságukról szóló első összefoglaló műve 1981-ben jelent meg az Akadémiai Kiadónál. Ezt az alpművet követte 1988-ban a ciklodextrin technológia egészét bemutató könyve, Hollandiában. A két alpműre napjainkig összesen kb. 5000 független hivatkozásról tudunk, és a kézikönyvek hosszú évekig szinte minden ciklodextrines kutatóműhelyben a polcon álltak. Ezekben a monográfiáiban Szejtli összefoglalta a ciklodextrinek gyártásáról, szerkezetéről és hasznosíthatóságukról szóló ismereteit és elképzeléseit.

Eszerint a ciklodextrinek:

- Ipari méretekben, kellő tisztaságban gazdaságosan előállíthatók;
- Nem toxikusak, biológiailag lebomló, nem környezetszennyező anyagok;
- Funkcionális segédanyagként használható, zárvány-komplex-képző, molekuláris kapszulázásra alkalmas makrociklusok;
- Segítségükkel kevésbé stabilis, lipofil hatóanyagok stabilitása és vízelérkenysége javítható, miközben a ciklodextrinek és hatóanyagok között nem alakul ki kovalens kötés
- A gazda-vendég típusú komplexképződés megfordítható, egyensúlyi folyamat, a bezárt hatóanyagok felszabadulása szabályozható módon valósítható meg.

A Ciklodextrines Folyóirat (Cyclodextrin News) megalapítása: A második nagy ciklodextrin technológiai monográfiájának megírásakor már elmélyült szakmai és emberi kapcsolatban állt egy angol kémikussal, James Pagingtonnal. Az akkor már 10 éve művelt munkák során Szejtli összegyűjtötte és osztályozta a ciklodextrin tárgyú összes fellelhető irodalmat. Elhatározta, hogy egy havi rendszerességgel megjelenő folyóiratban közlésezi az aktuális trendeket, listázza a kiemelkedő közleményeket és kommentálja a ciklodextrin téma fontosabb eredményeit. A folyóirat alapítására hivatalosan ekkor még nem volt lehetőség, így a fent említett brit kolléga neve alatt, Angliában jelent meg a magyar „Cyclodextrin News” első száma Szejtli és Pagington kiadó-szerkesztők neve alatt, 1986-ban. A folyóirat, azóta havi rendszerességgel – immár 30 éve! – jelenik meg, számos nagy külföldi gyógyszergyár, akadémiai intézet, külföldi egyetemek és neves könyvtárak járatták. Ma már elektronikus formában, ingyenesen hozzáférhető a CycloLab honlapján.⁷

A Nemzetközi Ciklodextrin Szimpóziumok kezdeményezője: Szejtli a ciklodextrin téma kérdéseivel kapcsolatos nemzetközi tudományos fórum megteremtésében is üttörő szerepet vállalt. Hosszú évekig évente egyszer rendezett hazai munkaértekezleteket. Ezen a fórumon mintegy 30-40 kiváló hazai kutató vett részt és számolt be a ciklodextrin kutatás során elért legújabb eredményeiről, azaz, már akkoriban létrejött és működött – nem deklaráltan – a Magyar Ciklodextrin Társaság. Ezekből az összefüggésekből nőtt ki aztán az első nemzetközi ciklodextrin konferencia 1981-ben, Budapesten. A világ akkor legnevesebb ciklodextrin kutatói

gyűltek össze Japánból, USA-ból és Európából. Azóta 2 évente, a világ ciklodextrin kutatói és az ipar képviselői (kb. 150-200 fő) tanácskoznak és vitatkoznak a ciklodextrin téma elméleti és gyakorlati vonatkozásairól. Ebben az évben a 18. nemzetközi ciklodextrin konferenciát Gainesville-ben (USA) rendezik.

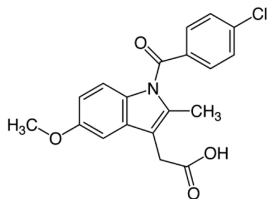
Elismerések: Szejtli számos magas tudományos elismerésben részesült: 1986-ban Akadémiai-díjat, 1991-ben Moet-Hennessy-díjat kapott. 1995-ben a Japán Kémiai Társaság tiszteleti tagja lett, végül, 2003-ban, Széchenyi-díjat kapott.

Legfontosabb eredményei:

- Megteremtődött a ciklodextrin ipar (míg 1975-ben globálisan évi 1-2 kg, addig 2015-ben már 14-15 ezer tonnányi mennyiségben gyártottak és használtak ciklodextrineket (USA, Japán, EU).
- Kutató-fejlesztő céget alapított: a CycloLab® ma világszerte elismert kutatóhely és iskola. Ez idáig három japán kolléga mellett amerikai, belga, francia, olasz kutatók is dolgoztak és töltötték ösztöndíjas idejüket a CycloLab-ban.
- Szejtli iskolateremtő volt, kinevelt egy új szakmai generációt, követőit, akik ma már a harmadik ciklodextrines generáció kinevelésén dolgoznak
- Írt kb. 500 cikket, 120 találmányt, négy könyvet és több könyvfejezetet
- Közvetlen szellemi atyja hat, több millió-dollár forgalmú sikeres terméknek

3. A ciklodextrines gyógyszerformulázás kifejlesztése

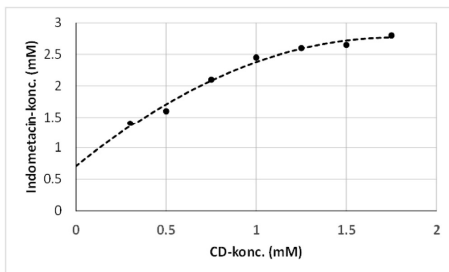
Szejtlinek köszönhetően kialakult egy protokoll, melyet követve a ciklodextrines gyógyszerformulázás kifejlesztése rutin feladattá vált. Az indometacin (4. ábra) példáján mutatjuk be a legfontosabb lépéseket.



4. Ábra. Az indometacin szerkezete.

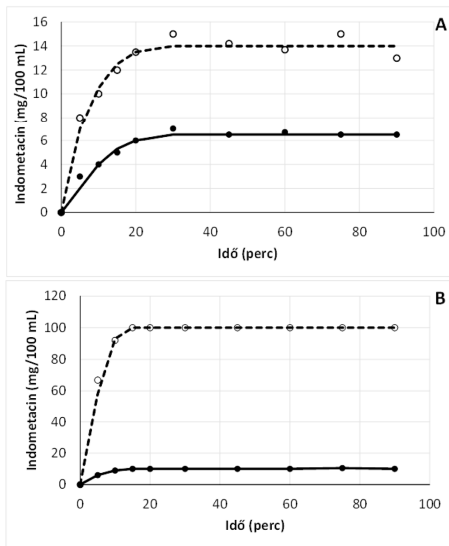
Az első lépés annak vizsgálata, hogy van-e kölcsönhatás a kiválasztott gyógyszer és ciklodextrin molekula között. Ennek legegyszerűbb módja a fázis-oldékonyság-vizsgálat. Ilyenkor azt mérjük, hogy az egyébként vízben rosszul oldódó hatóanyag oldékonysága növekszik-e a gazdamolekula jelenlétében. Indometacin esetében jelentős oldódás-emelkedést látunk, ami arra utal, hogy van kölcsönhatás, és ez feltehetően komplexképzés (5. ábra). A komplex képződését cirkuláris dikroizmus vizsgálattal is bizonyították.⁸ A fellépő Cotton-effektusok arra utalnak, hogy az indometacin molekula királis környezetbe került.

A komplexképződés igazolására sokszor megfelelő volt a pordiffrakciós vizsgálat is. A komplexnek a hatóanyagétól



5. Ábra. Az indometacin oldékonysága vizes oldatban a β -ciklodextrin koncentráció függvényében (37 °C-on pH 7.0 pufferben).⁸

és a ciklodextrintől eltérő kristályossága szolgáltatott alapot ehhez. Később elterjedtek a termoanalitikai vizsgálatok. A differenciális pásztázó kalorimetria felvételén komplexképzés hatására eltűnt a hatóanyagot jellemző olvadáshő, párolgáshő jele. Manapság elsősorban NMR vizsgálatokkal igazoljuk a komplexképzést. A 2D módszerekkel a komplex szerkezetére is következtethetünk. Választ kaphatunk arra a kérdésre, hogy a vendégmolekula mely része helyezkedik el a ciklodextrin gyűrű belsejében.



6. Ábra Indometacin oldódása önmagában (●) és β -ciklodextrin komplexből (○) pH 7 (A) és pH 8 (B) pufferben.⁸

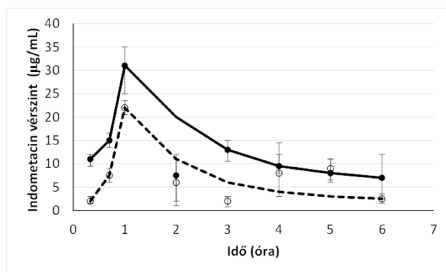
Az 5. ábrán látható oldékonysági izoterma a Higuchi-Connors-féle osztályozás szerint A_N típusú (a lineáristól negatív irányban eltér), ami jellemzően akkor áll elő, ha egy vendégmolekula feloldásához egyenél több gazdamolekula szükséges. A görbe kezdeti lineáris szakaszából számítható komplex asszociációs állandó (142 M⁻¹) megmutatja, hogy mekkora affinitással lép kölcsönhatásba az első ciklodextrin molekula az indometacin molekulával. Ez a nagyságrendű

asszociációs állandó nem utal túl erős kölcsönhatásra, ami kedvező abból a szempontból, hogy vizes közegben könnyen fel is szabadul a komplexből a hatóanyag.

Ezután elkészíthetjük a komplexet. Erre többféle lehetőség van. A legegyszerűbb a közös oldatból kikristályosított komplex. Az indometacin komplexet is így állították elő: β CD 70 °C-os vizes oldatához adták az indometacin acetonos oldatát intenzív keverés közben, majd lassú lehűlés közben kivált a komplex, melynek hatóanyag-tartalma 12,5%. Ebből az összetételből számított indometacin: β - ciklodextrin mólarány közel 1:2. Későbbi szerkezetvizsgálatok igazolták is, hogy mindkét aromás gyűrű kötőhelyként szolgál.

A 6. ábra kioldódási görbéi mutatják hogyan változott a kioldódás a komplexképzés következtében. Míg pH 7-es foszfát pufferben 2-szeres, pH 8-as pufferben 10-szeres a kioldódott hatóanyag koncentráció a nem komplexált hatóanyaghoz képest.

A fizioiógias pH-hoz közeli értékeken mért jelentős kioldódás-növekedés magyarázza az állatkísérletek eredményeit. 150-170 g-os CFY him és nőstény-patkányoknak (1:1 arányban) 24 óras éheztetés után gyomorszondán keresztül adtak 5 mg indometacint vagy 5 mg indometacinnak megfelelő 40 mg komplexet. A kísérleti állatok vérében levő indometacin-tartalmat megfelelő mintaelőkészítés után gázkromatográfiával határozták meg.



7. Ábra. A vérében gázkromatográfiával meghatározott indometacin szintek az orális beadás után eltelt idő függvényében.⁸

A 7. ábra jól szemlélteti, hogy azonos mennyiségű hatóanyagot komplex formájában beadva valamennyi vizsgált időpontban magasabb vrszintek érhetők el, mint a szabad hatóanyag beadása után. Gyorsabb és nagyobb mértékű a felszívódás. A magasabb vrszint érték tovább fennmarad.

4. Milyen nyomot hagyott Szejtli József maga után?

Neve és munkássága összeforrt a ciklodextrin kutatás-fejlesztéssel, az ebből származó, ma már piacon levő sikeres termékekkel, használatba vett eljárásokkal. Tudósként is alapvető felismeréseket tett a szupramolekuláris kémia terén, innovátorként pedig az általa alapított vállalat márkanév a nemzetközi piacon, elsősorban Nyugat-Európában, Japánban és USA-ban. A ciklodextrin technológiát Szejtli József munkássága tette kémiai „hungarikummá”.

Szejtli József neve és tudományos öröksége megőrzése céljából 2013-ban, születése 80.-dik évfordulóján, a CycloLab vezetése, egykori tanítványai, megalapították a Szejtli József díjat. A díj bronz plakettből (8. ábra), jelentős euro pénzjutalomból és oklevélből áll. Adatására a nemzetközi ciklodextrin konferenciákon kerül sor. A díjazottak, zsűri által kiválasztott fiatal kutatók, akik nemzetközileg kiemelkedő tudományos eredményeikért részesülnek az elismerésben.



8. Ábra. A Szejtli-medál.

Hivatkozások

1. Szejtli, J. *Säurehydrolyse glycosidischer Bindungen*. Fachbuchverlag:Leipzig, **1976**.
2. Szejtli, J.; Richter, M.; Augustat, S. Molecular configuration of amylose and its complexes in aqueous solutions. Part II. Relation between the DP of helical segments of the amylose-iodine complex and the equilibrium concentration of free iodine. *Biopolymers* **1967**, Vol. 5, 1. pp 5-16.
3. Szejtli, J. *Med. Res. Rev.* **1994**, *14*, 353-386.
4. Szejtli, J. *Starch/Stärke*, **1978**, *30*, 427-431.
5. Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743-1753.
6. Szejtli, J. Cyclodextrins and molecular encapsulation. *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology*, **2004**, Vol. 2, pp. 283-304.
7. www.cyclolab.hu
8. Szejtli, J.; Gerlóczy, A.; Szenté, L.; Bánky-Előd, E.; Sebestyén, Gy.; Fónagy, A.; Kurcz, M. *Acta Pharm. Hung.* **1979**, *49*, 207-221.

József Szejtli and his important findings in the pharmaceutical application of cyclodextrins

József Szejtli, pioneer of cyclodextrin science and technology, founder of CycloLab Cyclodextrin Research and Development Laboratory, Ltd. graduated from Technical University as chemical engineer, in 1957. He defended his PhD theses in 1961, subsequently he received an appointment as postdoctoral fellow in Norway in 1963 studying seaweed polysaccharides. Between 1965-66 he worked in Potsdam, at the Institute of Nutrition of German Academy of Science, where he studied structure of amylose and its inclusion complexes, moving him a step closer to cyclodextrins, an area that would forever be in debt to his scientific and industrial perseverance. He worked as UNESCO expert for 3 years in Cuba studying the polysaccharides available there (e.g. chondroitin sulfate extracted from sharks). Returning to Hungary, at Choinin he began his life work crusade on cyclodextrin science and technology, in 1973.

He succeeded at the greatest challenge a scientist can accept: he created commercial products from his ideas. Through his perseverance, business acumen and tireless efforts, Dr. Szejtli has created a financially independent self-sustaining place of science and business, where his team can prosper and maintain a balance between academic research and industrial applications. So, Szejtli

has acted as an inventor and innovator at the same time. He has authored about 500 papers, 6 books over 80 patents. As research scientist, pioneer, motivator, entrepreneur and mentor, Szejtli has left behind significant footprints such as:

- he created cyclodextrin industry with 14-15 thousand tons of global CD uses (in 2014)
- founded CycloLab Ltd, a world-wide recognized leader of cyclodextrin technology
- created six marketed products each with multimillion USD annual sales value
- mentored new generation of cyclodextrin scientists, all world-wide acknowledged experts in the field of cyclodextrin-based supramolecular chemistry
- established the Cyclodextrin News, the monthly periodical on the cyclodextrin-related literature (Volume 30 was started in 2016)
- started the tradition of the International Cyclodextrin Symposia held biannually (18th meeting will be held in 2016)

He worked out a protocol for the development of drug formulations with cyclodextrins which became a routine. The first step is to prove if there is an interaction between the drug and the selected cyclodextrin. The phase-solubility studies (recording the drug concentration as the function of the cyclodextrin concentration) have the advantage of simplicity. The solubility enhancement is the proof of interaction. For proving the inclusion complex formation (that the drug molecule is located within the cavity) further studies are needed. Earlier X-ray diffraction and circular dichroism was used for this purpose. Later thermoanalytical methods (thermogravimetry and differential scanning calorimetry) gave the evidence. Nowadays NMR is used for this purpose.

The solubility isotherm of indomethacin in β CD solutions (Fig. 5) shows that the stoichiometry of the complex differs from 1:1. The complex association constant (142 M^{-1}) calculated from the initial linear part is large enough to change the properties (solubility) of the drug but small enough to allow its release into the aqueous environment.

The complex was prepared from a common solution obtained by mixing indomethacin dissolved in acetone and β -cyclodextrin dissolved in water at 70°C . Upon cooling the crystalline complex was obtained. Its indomethacin content was 12.5% corresponding to 1:2 indomethacin:cyclodextrin molar ratio.

The release profile shown in Fig. 6 indicate the large enhancement of drug dissolution by complexation especially at pH 8. This result explains the enhanced absorption of indomethacin in rats after *per os* administration of 5 mg indomethacin or 40 mg β -cyclodextrin complex corresponding to 5 mg drug. The indomethacin level in the blood of the experimental animals measured by gas chromatography (Fig. 7) was enhanced at each time point. Higher and faster absorption occurred and the blood level was maintained for longer time when the complex was administered compared to the free drug. The improved pharmacokinetic parameters unambiguously show the advantages of the cyclodextrin formulations.

At the 80th anniversary of his birth the management of CycloLab established the Szejtli prize to be awarded biannually to a young cyclodextrin researcher who demonstrated outstanding achievement in the cyclodextrin chemistry. With the ceremony at the International Cyclodextrin Symposia we hope to keep him in memory for long.