

Ciklodextrinek felhasználása gyógyszerek klinikai alkalmazásra való fejlesztésében: retrometabolikus kémiai gyógyszerirányító rendszerek és kladribin

BODOR Miklós^{a,*} és BUCHWALD Péter^{b,c,**}

^aBodor Laboratories, Miami, FL 33137, USA

^bDiabetes Research Institute, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL 33136, USA

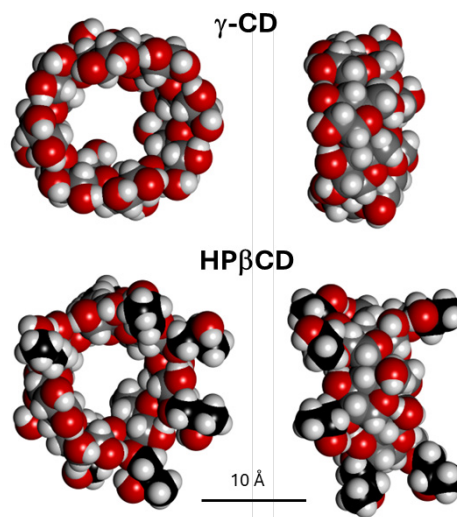
^cMolecular and Cellular Pharmacology, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL 33136, USA

1. Bevezetés

A ciklodextrinek (CD) keményítőből enzimatikusan származtatható ciklikus oligoszacharidok.¹⁻⁷ A három természetes CD hat, hét vagy nyolc 1,4-kapcsolt glükóz egységből áll (α -, β -, és γ -CD). Háromdimenziós szerkezetük csonka kúp alakú, amelynek szűkebb peremén a primer (C_6 -OH), szélesebb peremén pedig a szekunder hidroxilcsoportok (C_2 - és C_3 -OH) helyezkednek el (1. és 2. ábra). Ez aszimmetriát és amfifilitást kölcsönöz a CD szerkezetének úgy, hogy a külső rész kevésbé hidrofób, mint a belső üreg. Az üreg méretét a glükóz egységek száma határozza meg és ez az üreg különböző molekulák befogadására alkalmas, stabil zárványkomplexekeket képezve. A gazda–vendég zárványkomplexe kialakulása általában nem kovalens kötések révén, hanem a vendégmolekula térbeli bezárásával történik.⁸

A CD-eket először Villiers azonosította 1891-ben a keményítő lebomlási termékeként,⁹ majd Schardinger ismerte fel ciklikus oligoszacharid jellegüket az 1900-as évek elején.¹⁰ Freudenberg és munkatársai írták le őket először az 1930-as években mint makrociklikus anyagokat, amelyek α 1,4-kötéssel kapcsolódó glükóz egységekből állnak.^{11, 12} Ma a természetes ciklodextrineket (CD-k) és származékaikat széles körben alkalmazzák úgy a gyógyszeriparban, mint kozmetikai és élelmiszeripari termékekben az oldhatóság javítására, a stabilitás növelésére, a biohasznosulás fokozására, folyadékok porrá való alakítására, az érzékszervi tulajdonságok javítására, a gyomorirritáció valószínűségének csökkentésére, a hemolízis gátlására, stb.^{6, 7, 13-20} Mivel számos hidroxilcsoportot tartalmaznak, a CD-k vízdékonnyak, azonban a természetes CD-k (α -, β - és γ -CD) vízdékonysága korlátozott, főként a belső hidrogénkötések kialakulása miatt. Emiatt gyakran alkalmaznak származékokat, mint például a (2-hidroxiopropil)- β -CD-t (HP β CD, hidroxipropil betadex), a szulfobutil-éter β -CD-t (SBE β CD), a 2-hidroxiopropil- γ -CD-t (HP γ CD), és másokat, amelyeknél néhány hidroxilcsoport módosítva van, és így ezek oldhatósága jobb. Ezek a CD-k jellemzően részlegesen és véletlenszerű helyeken vannak módosítva például alkilezés vagy hidroxilalkilezés révén; így a lehetséges helyettesítési helyek nagy száma miatt (α -, β - és γ -ciklodextrin esetén 6×3 ,

7×3 vagy 8×3 hidroxilcsoport) több ezer lehetséges kombináció létezhet.¹⁴ A gyógyszerkönyvi monográfiák általában meghatározzák a moláris helyettesítés mértékét (tehát az R csoportok számát anhidroglükóz egységenként, lásd 2. ábra). Így például a HP β CD (hidroxipropil betadex) esetében ez az érték 0,4–1,5 között kell legyen, ami 2,8–10,5 hidroxipropil csoportot jelent CD molekulánként (ennek az értéknek a címkén feltüntetett értékhez képest 10%-on belül kell lennie).¹⁴



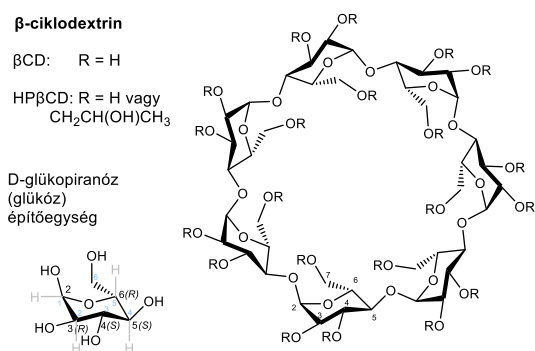
1. Ábra. Reprezentatív ciklodextrinek (γ -CD és HP β CD) optimalizált háromdimenziós modell CPK (Corey-Pauling-Koltun) szerkezeti két különböző, egymásra merőleges nézetből.

Az első ciklodextrin-alapú gyógyszert Japánban hagyták jóvá 1976-ban (prostaglandin E_2/β CD, Prostarmon E szublingvális tablettá), ezt követte Európa 1988-ban (piroxicam/ β CD, Brexin tablettá), majd az Egyesült Államok 1997-ben (itrakonazol/HP β CD, Sporanox orális oldatként). Jelenleg világszerte számos fogyasztói termék mellett már száznál több gyógyszerkészítmény tartalmaz ciklodextrin-komplexekeket.^{6, 7, 13-20} A CD-komplexe hasznosságát különböző gyógyszerek kifejlesztésében számos velük jelenleg is folyamatban lévő klinikai vizsgálat tovább erősíti; a már engedélyezett vagy vizsgálat alatt álló készítmények részletes

* Tel.: +1 305 571 8490; e-mail: nsbodor@bodorlabs.com

** Tel.: +1 305 243 9657; e-mail: pbuchwald@med.miami.edu

listája megtalálható több friss összefoglaló közleményben.^{6, 7, 19, 21} A természetes CD-eket (α -, β - és γ -CD) gyakran használják élelmiszer-adalékként is például az Egyesült Államokban az FDA (*Food and Drug Administration*) GRAS (*generally recognized as safe* – általában biztonságosnak elismert) minősítéssel, illetve a WHO (Egészségügyi Világszervezet) is élelmiszer-adalékként tartja számon. Az EMA (Európai Gyógyszerügynökség) a HP β CD-t és az SBE β CD-t viszonylag magas dózisban is biztonságosnak tartja parenterális készítményekben, míg a természetes CD-k alkalmazását nem javasolja ilyen célra. A HP β CD, ami a mi fő érdeklődési területünk, már több FDA által jóváhagyott gyógyszernek is összetevője, mint például: Vibativ (telavancin, 2009), Dyloject (diklofenák-nátrium, 2014), Prevymis (letermovir, 2017), Tpoxx (tecovirimat, 2018), Vitrakvi (larotrectinib, 2018) és Mavenclad (kladribin, 2019) – a terméknevet, kémiai nevet és jóváhagyás évét időrendi sorrendbe felsorolva.²²

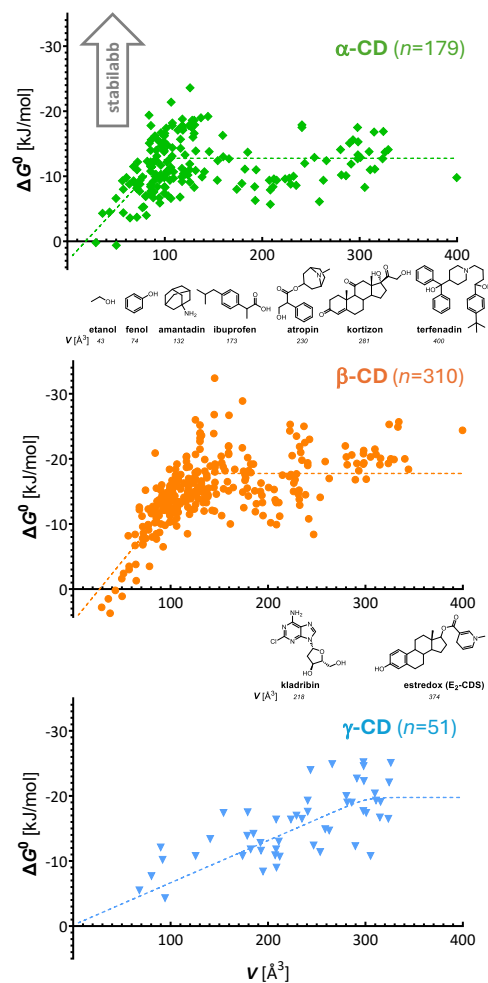


2. Ábra. A β - és HP β - ciklodextrinek kémiai szerkezete a megfelelő glükóz építőegységgel (feketében a hivatalos IUPAC szerkezeti számolással, világosabb kékbén a hagyományos szénhidrát számozással).

2. CD-komplexek stabilitása

A gazda–vendég komplex stabilitása attól függ, hogy a vendégmolekula mennyire jól illeszkedik a CD gazda üregébe. Például korábban mi kimutattuk, hogy az 1:1 komplex stabilitása (amely $\ln K$ vagy ΔG_0 értékkel jellemezhető) lineáris trendet követve növekedik a vendégmolekula méretével, egészen egy adott, minden CD-re jellemző határig.⁸ Az ennél nagyobb vendégmolekulák esetén a stabilitás értékei kiegyenlítődnek, és egy átlag körül szóródnak, amit olyan további tulajdonságok befolyásolnak, mint az alak, a lipofilitás, illetve bizonyos szerkezeti elemek (például fenilcsoportok) jelenléte (3. ábra).

Ez a viselkedés, beleértve az α - és β -CD esetében kapott meredekség és metszéspont értékeket, kiválóan egyezik egy általunk korábban kidolgozott egységes molekulaméret-alapú nem-asszociatív folyadékokra alkalmazható modell²³ jóslataival. A kísérletileg mért értékek bilineáris modellel (például LinBiExp-el²⁴ vagy szegmentált lineáris regresszióval) való illesztése $-0,18 \pm 0,02$ és $-0,16 \pm 0,03$ meredekséget ad α - és β -CD esetén, akkor ha a második szakasz vízszintesre van kényszerítve (3. ábra).



3. Ábra. A természetes ciklodextrinek gazda–vendég komplexképzési energiái. A grafikonok a megfelelő 1:1 komplexek komplexképzési energiáinak függését mutatja a vendégmolekula méretének (térfogatának, V) függvényében.^{8, 25} Az adatpontok az 1:1 komplexképzés standard szabadenergiáit (ΔG_0) jelölik a különböző vendégmolekulák esetén, a szaggatott vonalak pedig a bilineáris szegmenssel kapott legjobb illesztést ábrázolják (részletek a szövegben). Néhány reprezentatív vendégmolekula kémiai szerkezete (az estredoxt és a kladribint is beleértve) a molekulatérfogatok (V) sorrendjében van elhelyezve a méretlépték szemléltetésére.

Ez kiválóan egyezik a modell által a komplexképzési szabadenergia ($\Delta G_0 = -RT \ln K$) méretfüggésére levezetett $-0,20$ -as meredekségével [8]. A γ -CD esetében, ahol kevesebb adat állt rendelkezésre, az illesztés kevésbé jól definiált, de mindkét bilineáris modell $-0,07 \pm 0,01$ meredekséget adott. Az ugyanilyen illesztéssel kapott határméret értékek (98 ± 5 , 124 ± 3 és $282 \pm 22 \text{ \AA}^3$ α -, β - és γ -CD esetén; 3. ábra) szintén észszerűek, mivel a modellben használt molekulatérfogatok alapján ezek olyan üregméreteket jeleznek, amelyek körülbelül 6–7, 8–9, illetve 19–20 vízmolekulát képesek befogni ($V_{\text{viz}} = 14,6 \text{ \AA}^3$). A természetes CD-k üregében lévő vízmolekulák számának becslése változó, de a kísérleti adatok alapján α - és β -CD esetén következetesen 6 és 10 közé esnek, γ -CD esetén pedig bizonytalanabb, de akár 17 is lehet.^{8, 26}

3. Retrometabolikus kémiai gyógyszerirányító rendszerek stabilitásának és oldhatóságának javítása

Csoportunk ciklodextrineket először a 1980-as évek második felében kezdett el használni kémiai gyógyszerirányító rendszerek (*chemical delivery system*, CDS) formulációjának javítására. Ezeket a rendszereket Bodor és munkatársai 1981-ben vezették be gyógyszerek célzott agyba juttatása érdekében.²⁷ Ennek fő akadálya a vér–agy gát, amelyet szorosan illeszkedő sejtekből álló agyi kapillárisok alkotnak korlátozva a xenobiotikumok központi idegrendszerbe való bejutását. A nem eléggé lipofil terápiás szerek így passzív diffúzióval nem képesek áthatolni és speciális szállítási stratégiára van szükségük ahhoz, hogy elérjék az idegrendszert.

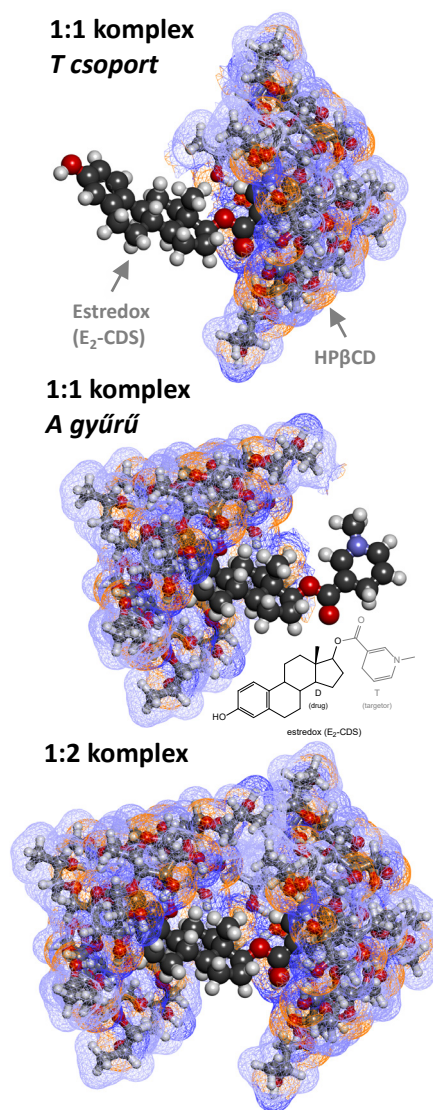
3.1. CDS: kémiai gyógyszerirányító rendszerek

A CDS-ek a retrometabolikus gyógyszertervezési megközelítések fontos részét képezik,^{28, 29} egy részletesebb áttekintés magyarul is megtalálható.³⁰ A CDS-ek gyógyszerek egy vagy több szerkezeti módosítással létrehozott inaktív kémiai származékai úgy, hogy cél-specifikus vagy -fokozott szállítást tegyenek lehetővé szekvenciális enzimatis és/vagy kémiai átalakulások révén. Bár a CDS-ek a prodrug koncepcióból erednek, alapvetően különböznek amiatt, hogy irányító (*targetor*, T) csoportokat tartalmaznak és többlépcsős aktivációt alkalmaznak. Más, az agyba juttatást célzó stratégiáktól eltérően,³¹ a CDS-ek nem csak fokozzák a vér–agy gáton keresztüli bejutást, de a kiáramlást is csökkentik.²⁸⁻³⁰ Ez egy bezáródási (*lock-in*) mechanizmus révén történik: az eredetileg lipofil molekula (T-D) átlépi az agy-vér gátat, majd enzimatis átalakulással hidrophil formává (T⁺-D) alakul, amely így „csapdába esik” és már nem tud visszajutni a keringésbe, így tartós helyspecifikus hatást biztosít az aktív gyógyszer (T) számára. Irányító csoportként az 1,4-dihidrotrigonellin \rightleftharpoons trigonellin rendszer vált be a leginkább^{28, 29} – az ösztadiol-CDS (E₂-CDS, estredox) szerkezetét a 4. ábra szemlélteti. Az eredetileg lipofil dihidro T oxidációval hidrophil kvaterner T⁺-á alakul a NAD(P)H \rightleftharpoons NAD(P)⁺ koenzim rendszer révén. Ez jelentősen megváltoztatja a polaritást és a zsirolhatóságot (például a log P értéket akár 4–5 nagyságrenddel is), lehetővé téve egyrészt a hatékony agyba való bejutást a lipofil T-D alakban, másrészt a hidrophil T⁺-D agybeli visszatartását.

3.2. CDS–ciklodextrin komplexek

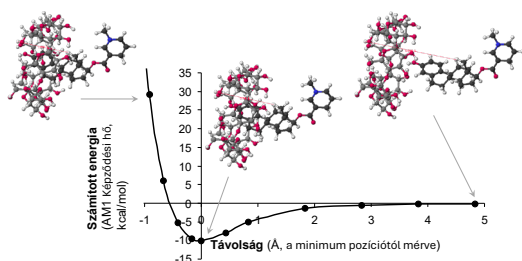
A CDS-ek hatékony vér–agy gáton történő szállítását lehetővé tevő fizikai-kémiai tulajdonságok gyakran megnehezítik a gyógyszerészeti készítmények előállítását. A megemelt lipofilitás, amely segíti az agyi penetrációt, egyúttal gyenge vízoldhatóságot eredményez. Az oxidatív labilitás, amely elengedhetetlen a bezáródási mechanizmushoz, és a hidrolitikus érzékenység, amely szükséges a gyógyszer felszabadulásához, korlátozzák az eltarthatóságot. Ezeken a kihívásokon nagyot segített a ciklodextrin alkalmazása. Ez először 1988-ban a tesztoszteron-CDS-el történt, ahol HP β CD-t alkalmaztunk,³² ami épp akkor vált elérhetővé,³³⁻³⁶ mint egy alacsony toxicitású származék³⁷ amely a natív β CD intramolekuláris hidrogénkötéseinek megszakítása révén többszörösére növekedett

vízoldhatóságú. A HP β CD jelentős előrelépést hozott az ösztadiol-CDS (estredox) (4. ábra) formulálásában is mintegy ~250.000-szeresére növelve a vízoldhatóságot (65,8 ng/mL-ről 16,36 mg/mL-re 40% w/v HP β CD oldatban) és lényegesen fokozva az oxidatív stabilitást is (például tízszeresére csökkentve a ferricianid-mediált oxidáció sebességét), valamint négyszeresére meghosszabbítva a tárolhatóságot (például a 60 °C-on mért 50%-os lebomlási idő $t_{50\%}$ 20,4 napról 76,2 napra nőtt).³⁸ A HP β CD-t azért választottuk, mert a vizsgált CD-k közül a legnagyobb mértékű oldhatóság-növelést biztosította (kb. 250.000-szerest a természetes α -, β - és γ -CDk 76, 410, illetve 334-szeres értékeivel szemben).³⁸ Fázisoldhatósági vizsgálatok alacsony HP β CD koncentráció mellett 1:1 komplex, magasabb koncentrációban pedig 1:2 komplex képződését mutatták ki (4. ábra).



4. Ábra. Lehetséges estredox–HP β CD komplexek: Fentről lefele: 1:1 komplex, ahol a célzó T csoport dihidropiridin gyűrűje helyezkedik el a CD üregében; 1:1 komplex, ahol a szteroid A gyűrű van az üregben; és 1:2 komplex, ahol mind az A, mind a T gyűrűk a CD üregében találhatóak. A szerkezetek AM1 optimalizáltak;²⁵ az estredox sötétebb gömb-pálcika, a gazda CD molekulák világosabb pálcika szerkezetként jelennek meg finom dróthálós felülettel borítva és az atomtöltés alapján színezve.

HP β CD használatával jelentős javulást értünk el más, az agyba juttatást célzó CDS-ek esetében is, mint például benzilpenicillin-CDS, ganciklovír-CDS, klorambucil-CDS, lomusztin-CDS, propofol-CDS, és zidovudin(AZT)-CDS, de egyéb gyógyszermolekulákkal is, mint például alfaxalon, dexametazon, doxorubicin, karbamazepin, és pregnanolon, ahogy ezt már korábban leírtuk és összefoglaltuk.^{29, 30, 39} Ezen kívül, neuropeptidok (például enkefalin, TRH és kyorfin-analógok) agy-specifikus szállítását szolgáló komplex „molekuláris csomagolás” CDS-ek formulációjában is fontos szerepet játszottak.^{29, 30, 40, 41} Mindezen kísérleti munkát számos CD-komplexszel kapcsolatos elméleti számítás és számítógépes modellezés egészítette ki az évek során.^{8, 25, 42-44} Ezek általában AM1 szemi-empirikus számítások alapján segítettek eldönteni a különböző szubsztituensek szerepét a komplex stabilitásában, illetve azt, hogy milyen pozíció eredményezhet stabilabb komplex képződést. Egy estredox-al végzett ilyen számítógépes modellezés eredményét az 5. ábra illusztrálja.



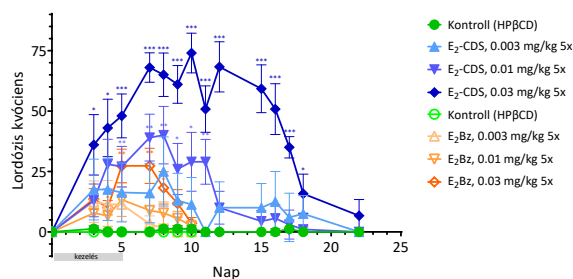
5. Ábra. AM1-számított relatív gazda–vendég komplexképzési energiák pozíció-függése estredox– β -CD esetén. A molekulák geometriái rögzítve vannak a minimumhoz tartozó konfigurációban, és az estredox (E_2 -CDS) vendég-molekula egy olyan irány mentén kerül elmozdításra, amely lényegében párhuzamos a gazda (β -CD) fő tehetetlenségi tengelyével, amelyhez a legnagyobb tehetetlenségi nyomaték tartozik (nagyjából merőlegesen a gazda síkjára).

3.3. Estredox

A HP β CD komplexek bevezetését követően az estredox II. fázisú klinikai vizsgálatokig jutott el.^{29, 39} Bár az ösztrogének lipofilitásuk miatt könnyen átlépik a vér–agy gátat, nem maradnak meg tartósan a központi idegrendszerben, ezért gyakori adagolásra van szükség és az estredox ezt hivatott kiküszöbölni. A célzottan az agyba juttatott ösztrogének, amelyeknél a szisztémás expozíció korlátozott, számos lehetséges terápiás alkalmazással bírnak, mint például menopauzális tünetek („hőhullámok”), férfi és női szexuális diszfunkció, neuroprotekción, depresszió, különböző demenciák, köztük Alzheimer-kór, stb. – részletesebb leírás megtalálható a retrometabolikus gyógyszertervezésről írt könyvünkben.²⁹ Mivel az ösztradiol (E_2), a legpotensebb természetes ösztrogén szteroid, két hidroxilfunkciót tartalmaz, a célmolekula kapcsolása történhet a fenolos 3-helyzetben vagy a 17-helyzetben. Ezek a kapcsolások, különösen a 17-helyzetben, jelentősen csökkentik az E_2 farmakológiai aktivitását, mivel az ilyen észterek nem lépnek kölcsönhatásba az ösztrogénreceptorokkal.⁴⁵ Számos lehetséges molekuláris módosítást vizsgáltunk ennél a CDS-nél, és összehasonlítottuk a 3-helyzetben és a 17-helyzetben szubsztituált vegyületek

hatékonyágát,⁴⁶ valamint különböző N-szubsztituált célmolekula-csoportok (R: metil–hexil vagy benzil) hatását.⁴⁷ Végül a 17-(1,4-dihidrotrigonellin)-szubsztituált E_2 -CDS maradt a kiválasztott vegyület.

A szerkezetbe bejutva az estredox (E_2 -CDS) ugyanazokon a szekvenciális metabolikus átalakulásokon megy keresztül, mint minden más agycélzó CDS. A mindenütt jelenlévő $NAD^+ \rightleftharpoons NADH$ rendszer általi oxidáció eredményeként képződő kvaterner piridinium metabolit gyorsan kiürül a vérkeringésből, miközben az agyban „csapdába esik”, és ott hosszabb ideig megmarad. Az eloszlásbeli különbséget jól szemlélteti a poláris metabolit eliminációs felezési idejének ($t_{1/2}$) drámai növekedése: mindössze 6–8 óra a tüdőben és vesében, szemben a több mint 200 órával az agyban.⁴⁸ Az oxidációt követő hidrolitikus hasadás tartós ösztradiol felszabadulást biztosít az agyban. Az első 1986-os elkészítést követően,⁴⁹ az estredox formulációt számos állatmodellben vizsgáltuk, és igazoltuk szelektív és tartós központi hatását, mint például dózis- és időfüggő luteinizáló hormon (LH) gátlást, valamint kopulációs viselkedés modulációját ovariectomizált nőtény és kasztrált hím patkányokban. Példaként hadd említsük meg az estredox szexuális viselkedésre gyakorolt drámai hatását amit nőtény patkányokban igazoltak a Gyógyszerkutató Intézetben (GYKI, Dunakeszi, Magyarország) (6. ábra).⁵⁰ Nőtény patkányoknál, amelyek eltávolították a petefészkeket, a szexuális aktivitást a lordózis viselkedésen keresztül mérték (a gerinc dorsalflexiója - a nőtény négy lábúak párzási testtartása, amelyet reprodukív képességű hímek jelenlétében vesznek fel megfelelő ingerek esetén). Az állatokat 5 napig naponta kezelték intravénásan estredox-szal (E_2 -CDS), ösztradiol-benzoáttal (E_2 -Bz, mint izolipofil kontroll) vagy vivőanyaggal (HP β CD, mint kontroll). Az estredox már 0,01 mg/kg dózisban is normalizálta a szexuális viselkedést. A 0,03 mg/kg dózisonál, az E_2 -Bz hatása 10 nappal rövidebb volt, mint az estredoxé. Estredox-szal az LH-szuppresszió 18 napig tartott 0,03 mg/kg dózisonál, és 10 napig 0,01 és 0,003 mg/kg dózisoknál (6. ábra). Ezzel szemben E_2 -Bz kezelés után nem volt szignifikáns LH-csökkenés. Az alacsony plazma ösztradiol szintek gyors perifériás eliminációt jeleztek mind hímekben, mind nőtényekben.



6. Ábra. Az estredox különböző dózisainak (E_2 -CDS, telt kék szimbólumok és vonal) és az izolipofil ösztradiol-benzoáttal (E_2 -Bz, nyitott piros szimbólumok és vonal), valamint a megfelelő kontrolloknak (HP β CD vivőanyag, zöld szimbólumok és vonalak) hatása ovariectomizált nőtény patkányok lordózis viselkedésére (párzási testtartás hímek jelenlétében).⁵⁰ Az adatok átlag \pm SE-t mutatnak, csoportonként $n = 8$ –12 állattal (lordózis kvóciens: $100 \times$ lordózisok száma / 10 meghágás). Az estredox-ot öt napon keresztül intravénásan adták be, 27%-os HP β CD-oldatban. ($p < 0,05$, $**p < 0,01$, $***p < 0,001$; Mann–Whitney U-teszt).

Ezeket követően az estredox klinikai vizsgálatra került és négy vizsgálatban dóziszfüggő LH-szuppressziót eredményezett posztmenopauzális nőkben, jelentős szisztémás ösztrogénszint-emelkedés nélkül.^{29,39} Az estredox szájnálkahártyán keresztül alkalmazása erőteljes, tartós idegrendszeri-hatást eredményezett minimális perifériás expozíció mellett, igazolva a terápiás potenciált többek között menopauzális tünetek, szexuális diszfunkció és ösztrogénfüggő kognitív hanyatlás biztonságos kezelésére. Annak ellenére, hogy az estredox agy-céltartó ösztrogénbeviteli képessége és klinikai hatékonysága be lett bizonyítva, további fejlesztése költségvetési korlátok és a szellemi tulajdonjog elavulása miatt megszűnt.

4. Kladribin orális tabletta kifejlesztése

A CD-komplexek egy Bodor és munkatársai általi másik, az eddigiektől független sikeres alkalmazása a kladribin orális biohasznosulásának javításához kapcsolódik.⁵¹⁻⁵³ Ez 2003-ban kezdődött, és végül egy klinikailag jóváhagyott termékhez vezetett, amely 2019 márciusában kapta meg az FDA jóváhagyását Mavenclad néven. A Mavenclad HP β CD-vel formulált orális kladribin tabletta melynek hatékonyságát kiterjedt klinikai vizsgálatok igazolták relapszó-remittáló és aktív szekunder progresszív sclerosis multiplex (SM) betegekben.⁵⁴⁻⁵⁸

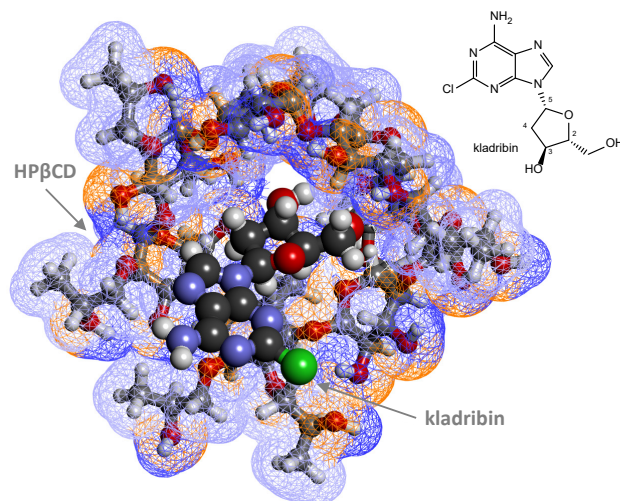
4.1. Mavenclad: orális kladribin terápia sclerosis multiplexben

Az SM egy krónikus, gyulladásozó és neurodegeneratív központi idegrendszeri betegség, amely jellemzően 20–50 éves korban jelentkezik. Gyakori relapszusok, progresszív rokkantság és kognitív hanyatlás jellemzi. A betegséget autoreaktív limfociták okozzák, amelyek immunválaszt indítanak el, SM léziókra jellemző szövetkárosodáshoz, demielinizációhoz és axonális sérüléshez vezetve. A kladribin (2-klór-dezoxiadenozin; 7. ábra) egy szintetikus purin nukleozid analóg, amely szelektíven célozza a limfocitákat, tartósan csökkentve az SM kialakulásáért felelős T- és B-sejtek számát.⁵⁵ Prodrugként működik, mivel citotoxicitását a foszforilált kladribin intracelluláris felhalmozódása okozza azon sejtekben, amelyekben magas a dezoxicitidin-kináz 5'-nukleotidázhoz viszonyított aránya. Ezen foszforilált metabolitok gátolják a DNS-szintézist és -javítást azáltal, hogy beépülnek a DNS-be és gátolnak olyan kulcsfontosságú enzimeket, mint a DNS-polimeráz és a ribonukleotid-reduktáz, ezáltal DNS-szál töréseket és apoptózist okozva. Klinikailag a Mavenclad rövid kezelési ciklusokban kerül alkalmazásra: két egymást követő kezelési év első és második hónapjának elején. Emiatt a viszonylag rövid kezelési időtartam, valamint az orális adagolás kényelmessége miatt, értékes terápiás lehetőséget képvisel az SM-ben, mivel más kezelések gyakoribb adagolást vagy injekciós alkalmazást igényelnek. A Mavenclad jelenleg több mint 80 országban engedélyezett, és már több mint 100.000 beteget kezeltek vele, miközben negyedik fázisú vizsgálatok továbbra is folyamatosan igazolják hatékonyságát és biztonságosságát.⁵⁹

Orális alkalmazhatóság általában a legkívánatosabb, mivel javítja a beteg együttműködését és csökkenti az egészségügyi költségeket.⁶⁰⁻⁶² Az orális formulációk csökkentik a klinikai látogatások szükségességét, mérséklék az injekciók vagy infúziók okozta kellemetlenségeket, és elkerülhetővé teszik a szakember (pld. nővér) által végzett alkalmazás költségeit. A kladribin orális alkalmazhatóságát azonban korlátozta alacsony orális biohasznosulása és pH-érzékenysége.⁶³ Ennek leküzdése CD-komplexek segítségével sikerült, mégpedig egy egyedi HP β CD-alapú készítmény révén.⁵¹⁻⁵³

4.2. Komplex duális kladribine-CD komplex

A hagyományos elképzeléssel ellentétben, amely szerint a gyógyszerek oldhatóságának növelésére többlet ciklodextrint (CD) alkalmaztak feltételezve, hogy ez egyben védi is a savérzékeny gyógyszereket a gyomorban történő lebomlástól, a mi célunk egy telített komplex kifejlesztése volt felesleges CD nélkül, mivel bizonyítékok utaltak arra, hogy a többlet CD rontja a kladribin felszívódását szilárd orális és transzmosalis adagolás esetén.^{51, 52} Az alapfeltételezés az volt, hogy egy ilyen formuláció a kladribint a legmagasabb termodinamikai aktivitásán tartja a felszívódási felületekkel való érintkezéskor, ezáltal fokozva a terápiás hatékonyságot. Ennek megfelelően egy egyedi, kettős kladribin-HP β CD komplexet fejlesztettünk ki, amely egy amorf keverék: tartalmaz egy amorf zárványkomplexet, ahol a kladribin hidrofób része a CD üregébe kerül (7. ábra), valamint egy nem-zárványkomplexet, amelyben a szabad amorf kladribin és a CD külső hidroxilcsoportjai hidrogénkötések alakítanak ki.⁵²

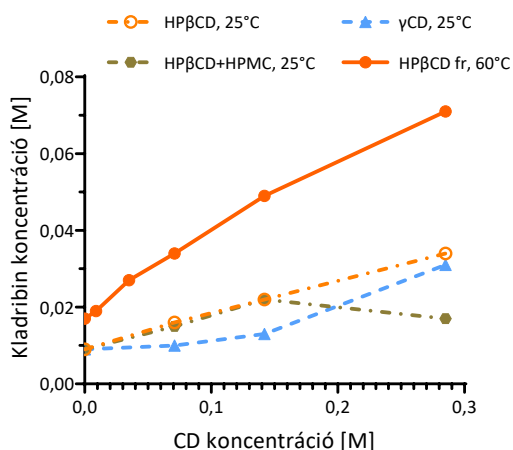


7. Ábra. Egy illusztratív kladribin-HP β CD komplex háromdimenziós szerkezete. A 4. ábrához hasonlóan, a kladribin sötétebb gömb-pálcika modellként, míg a gazda HP β CD világosabb pálcika ábrázolásban, lágy dróthálós felülettel jelenik meg. A kladribin tetrahidrofuran gyűrűje a HP β CD üregében helyezkedik el, összhangban a ⁶⁴-ban közölt szerkezeti vizsgálatokkal.

A formuláció optimalizálása kontrollált körülmények között, emelt hőmérsékleten, hosszabbított komplexképzési idővel és liofilizálással történik azért, hogy maximalizálja a

kladribin beépülését, miközben megőrzi az amorf állapotot. Ennek a kettős CD-komplexnek a kialakulása egyrészt a kladribin kellően hidrofil természetének köszönhető, amely miatt a kladribin bizonyos mértékben oldódik vízben (4,5–5,0 mg/mL),⁶⁵ másrészt a HP β CD amorf jellegének, amely lehetővé teszi egy túltelített oldat létrehozását, úgy, hogy lehűtés után a felesleges kladribint nem kristályos formában tartja meg. Tipikusan a kladribin 60–70%-a nem-zárvány komplexként van jelen, a maradék pedig a hagyományos zárvány komplexben, bár az arányok módosíthatóak a CD koncentráció és a feldolgozási körülmények változtatásával.⁵² Ez a kettős komplex rendszer egyedülálló módon növelte a gyógyszer oldhatóságát, és lehetővé tette az orális tabletták kifejlesztését.

A HP β CD-vel és γ CD-vel készült fázisoldhatósági vizsgálatok eredményeit a 8. ábra mutatja.^{51, 52} Az olyan lineáris görbék, mint amilyeneket a HP β CD esetében kaptunk, 1:1 komplexet jeleznek, amelyben egy vendégmolekula egy CD gazdával komplexálódik. Fontos megjegyezni, hogy ezekben a komplexekben többlet CD szükséges a kladribin komplexben tartásához; például még a legmagasabb kladribin-tartalmú, 60 °C-os körülmény esetén is körülbelül 0,15 mol HP β CD szükséges ~0,05 mol kladribin oldatban tartásához (8. ábra).

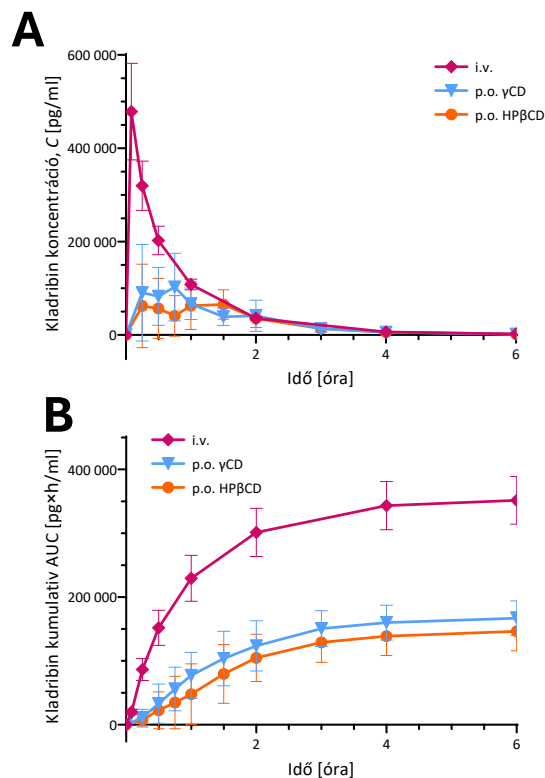


8. Ábra. A kladribin-CD komplexek fázisoldhatósági vizsgálatának eredményei 25 és 60 °C-on (fr: finom részecskék).^{51, 52} Az alkalmazott CD-k a megfelelő jelmagyarázatban vannak feltüntetve; egy esetben hidroxipropil-metilcellulózt (HPMC) is adtak hozzá.

A zárványkomplex átfogó kémiai jellemzését termikus analízisekkel (termogravimetriás analízis, TGA, és differenciális pásztázó kalorimetria, DSC), rezgési analízisekkel (FT-IR és FT-Raman), valamint szilárd fázisú magmágneses rezonancia (NMR) vizsgálatokkal végezték. Ezek igazolták a zárványkomplex létezését, és kimutatták, hogy annak jellemzőit nem befolyásolja a gyártási folyamat, illetve, hogy a komplex tárolás közben is stabil marad.⁶⁴ Egy 2D ROESY kísérlet kölcsönhatást mutatott ki a HP β CD belső protonjai (C₄ és C₆ pozíciók; 2. ábra) és a kladribin tetrahidrofurán gyűrűjének C₄ pozíciója között (7. ábra), ami arra utal, hogy a kladribin és a CD üregének belső felszíne közvetlen közelségben van. Egy ennek megfelelő lehetséges komplex szerkezetet a 7. ábra szemlélteti.

4.3. Preklinikai farmakokinetika

A kladribin ezen CD-alapú komplexeinek biohasznosulását először a GYKI-ben kutyákon végzett farmakokinetikai (PK) vizsgálatokban mérték fel.⁵¹ Ehhez 5 mg kladribint különböző formulációkban (0,25 mg/mL izotóniás sóoldatban intravénásan, i.v., illetve telített kladribin-HP β CD vagy γ -CD komplex orálisan, p.o.) adagoltak fajtista hím beagle kutyáknak. Sorozatos vérmintákat gyűjtöttek különböző időpontokban 48 órán keresztül és a kladribin vérszintjét ezekben HPLC és LC/MS/MS módszerekkel határozták meg. A PK analízist egyéni plazmakoncentráció-idő görbék alapján végezték; az eredményeket a 9. ábra mutatja. Míg a csúcs-koncentrációk és a felszívódási profilok orális adagolás után viszonylag nagy egyedi variabilitást mutattak, a teljes expozíció (a koncentráció-idő görbe alatti terület, AUC) sokkal kisebb variabilitást mutatott, és az orális biohasznosulás elfogadható méretű volt: HP β CD esetén 44,8±5,4% míg γ -CD esetén 49,9±2,8%.⁵¹ Ezen PK vizsgálatok azt is megerősítették, hogy a többlet CD alkalmazása valóban kontraproduktív, és egy telített kladribin-CD komplex, amely lényegében nem tartalmaz a szükségesnél nagyobb mennyiségű CD-t, fokozott biohasznosulást és csökkent egyedi variabilitást eredményez. Az ezekben a vizsgálatokban kapott ígéretes biohasznosulási adatok alapján emberi vizsgálatokat kezdeményeztek.



9. Ábra. Kladribin farmakokinetika kutyáknál.⁵¹ A kladribin plazmakoncentráció (A) és a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) kumulatív értékeinek (B) időprofiljai kutyáknál, egyszeri 5 mg dózis beadását követően. Az adatok átlag ± SD formában szerepelnek, csoportonként $n = 5-6$ állat esetén. A 48 órás vizsgálatból csak az első 6 óra eredményeit mutatjuk, mivel a legtöbb koncentráció ez idő alatt visszatért a kiindulási szintre vagy annak közelébe.

4.4. Klinikai vizsgálatok

Az első klinikai vizsgálatok közül itt egy nyílt, randomizált, háromkarú keresztezett vizsgálat eredményeit összegezzük röviden, amelyet három központban végeztek a kladribin orális formulációjának biohasznosulásának, biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére sclerosis multiplex (SM) betegek körében (IXR-102-09-186; IND No. 45,033).^{52, 53, 66} Összesen 26 résztvevő kapott egy-szeri kladribin dózist kétféle orális formulációban (3,0 mg és 10,0 mg), illetve egy intravénás infúzióban (3,0 mg egy óra alatt) és az egyes adagolásokat legalább 5 napos kiürülési periódus választotta el egymástól. A 24 órás mintavételi ablakban begyűjtött kladribin plazma koncentrációkat LC/MS/MS módszerrel határozták meg. Az eredmények gyors felszívódást mutattak orális adagolás után, a csúcskoncentráció (t_{max}) medián értéke 10 mg-os dózis esetén ~0,5 óra volt (tartomány: 0,5–1,5 óra). Az átlagos maximális koncentráció (C_{max}) 22–29 ng/mL között volt, az átlagos AUC pedig 80–101 ng·h/mL tartományban mozgott. Az eredmények összességében dóziszfüggő farmakokinetikát mutattak, és támogatták a kladribin orális alkalmazhatóságát SM terápiában. A vizsgált 3 mg és 10 mg orális dózisok esetén nem volt klinikailag jelentős farmakokinetikai nem-linearitás. A vizsgálat alapján a 3 mg és 10 mg orális formulációk abszolút biohasznosulása 34% és 39% körül volt a HP β CD tabletták esetén, illetve 38% és 36% körül a γ -CD tabletták esetén.^{52, 53}

Ezen PK vizsgálatok alapján, amelyek emberekben is ígéretes orális biohasznosulást jeleztek, hatásossági vizsgálatokat kezdeményeztek. Ehhez a kedvezőbb moláris arány és a gyártási szempontok miatt a HP β CD-komplexet választottuk további fejlesztésre. Ahogy korábban említettük, ezen klinikai vizsgálatok, beleértve a széleskörű III. és IV. fázisú klinikai vizsgálatokat, igazolták a HP β CD-vel formulált kladribin (Mavenclad) orális tabletták kiemelkedő terápiás hatékonyságát SM betegek esetében.^{54–58} Az orális adagolás kényelme és a viszonylag rövid kezelési ciklusok miatt a készítmény 2023-ban sikergyógyszer (ún. *blockbuster*) státuszt ért el mivel éves forgalma meghaladta az 1 milliárd amerikai dollárt.⁶⁷

5. Következtetések

Az itt röviden összefoglalt eredmények tovább hangsúlyozzák a CD-komplexek és elsősorban a HP β CD-komplexek hasznosságát különböző gyógyszerjelöltek klinikai kifejlesztésében. Ezen CD-komplexek lényegesen javították a retrometabolikus kémiai gyógyszerirányító rendszerek (CDS-ek), és különösen az estredox, oldhatóságát és stabilitását, valamint a biohasznosulás növelésével lehetővé tették kladribin orális tabletták kifejlesztését. A HP β CD-vel történő komplexképzés drámai módon növelte az estredox vízoldhatóságát és oxidatív stabilitását, lehetővé téve annak klinikai vizsgálatát. Az így lehetővé vált klinikai vizsgálatok igazolták a célzottan az agyba juttató CDS megközelítésünk potenciálját központi idegrendszeri hatások elérésé-

re minimális perifériás mellékhatások mellett. Másrészt, a HP β CD-alapú komplex innovatív megoldást nyújtott orális kladribin tabletták fejlesztéséhez, biztosítva a megfelelő formulálhatóságot és biohasznosulást, és ezt preklinikai és klinikai vizsgálatok is igazolták. Az így kifejlesztett Mavenclad tabletták kényelmes, hatékony és jól tolerálható orális terápiát kínálnak a sclerosis multiplex kezelésére, világszintű jóváhagyást és jelentős klinikai sikert elérve. Az elmúlt közel négy évtizedben a laboratóriumunkban végzett munkák aláhúzzák a CD-alapú megközelítések jelentőségét a gyógyszerformulálás akadályainak leküzdésében, különösen a kihívást jelentő fizikai-kémiai tulajdonságú vegyületek esetében. Mivel az itt tárgyaltakon túlmenően számos más ciklodextrint tartalmazó gyógyszerkészítmény is kifejlesztés alatt áll vagy már klinikai vizsgálatokban van,^{6, 7, 21} bizonyos, hogy a klinikai alkalmazásra engedélyezett ciklodextrint tartalmazó készítmények listája^{19, 22} tovább fog bővülni.

A szerzők köszönettel tartoznak mindazoknak, akik részt vettek az itt tárgyalt eredeti vizsgálatokban, akik közül szeretnénk megemlíteni a következőket: Marcus Brewster, Yogesh Dandiker, Hartmut Derendorf, Kerry Estes, Ming-Ju Huang, Horváth Katalin, Kovács Éva, Kurucz István, Thorsteinn Loftsson, Steve Marcus, Mészáros Sándor, Pátfalusi Márta, Joseph Pitha, Simay Antal, Szelényi István, Tapfer Mariann, és John Watts.

Hivatkozások

- Saenger, W. Cyclodextrin inclusion compounds in research and industry. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 344–362.
<https://doi.org/10.1002/anie.198003441>
- Szejtli, J. *Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes*; Akadémiai Kiadó, 1982.
- Szejtli, J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743–1753.
<https://doi.org/10.1021/cr970022c>
- Jambhekar, S. S.; Breen, P. Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex. *Drug Discov. Today* **2016**, *21* (2), 356–362.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.11.017>
- Crini, G. Review: a history of cyclodextrins. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (21), 10940–10975.
<https://doi.org/10.1021/cr500081p>
- Musuc, A. M. Cyclodextrins: Advances in chemistry, toxicology, and multifaceted applications. *Molecules* **2024**, *29* (22), 5319.
<https://doi.org/10.3390/molecules29225319>
- Nicolaescu, O. E.; Belu, I.; Mocanu, A. G.; Manda, V. C.; Rau, G.; Pirvu, A. S.; Ionescu, C.; Ciulu-Costinescu, F.; Popescu, M.; Ciocilteu, M. V. Cyclodextrins: Enhancing drug delivery, solubility and bioavailability for modern therapeutics. *Pharmaceutics* **2025**, *17* (3), 288.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17030288>
- Buchwald, P. Complexation thermodynamics of cyclodextrins in the framework of a molecular size-based model for nonassociative organic liquids that includes a modified hydration-shell hydrogen-bond model for water. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 6864–6870.
<http://doi.org/10.1021/jp025711t>

9. Villiers, M. A. Sur la fermentation de la fécule par l'action du ferment butyrique. *Comptes Rendus Acad. Sci.* **1891**, *112*, 536-538.
10. Schardinger, F. Mitteilung aus der staatlichen Untersuchungsanstalt für Lebensmittel in Wien. Azetongärung. *Wien. Klin. Wochenschr.* **1904**, *17*, 207-209.
11. Freudenberg, K.; Jacobi, R. Über Schardingers Dextrine aus Stärke. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1935**, *518*, 102-108. <https://doi.org/10.1002/jlac.19355180107>
12. Freudenberg, K.; Plankenhorn, E.; Knauber, H. Über Schardingers Dextrine aus Stärke. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1947**, *558*, 1-10. <https://doi.org/10.1002/jlac.19475580102>
13. Loftsson, T. Pharmaceutical applications of β -cyclodextrin. *Pharm. Technol.* **1999**, *23* (12), 40-50.
14. Davis, M. E.; Brewster, M. E. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3* (12), 1023-1035. <https://doi.org/10.1038/nrd1576>
15. Brewster, M. E.; Loftsson, T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, *59* (7), 645-666. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.012>
16. Loftsson, T. Cyclodextrins in parenteral formulations. *J. Pharm. Sci.* **2021**, *110* (2), 654-664. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.10.026>
17. Ferreira, L.; Campos, J.; Veiga, F.; Cardoso, C.; Paiva-Santos, A. C. Cyclodextrin-based delivery systems in parenteral formulations: A critical update review. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2022**, *178*, 35-52. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.07.007>
18. Sarabia-Vallejo, A.; Caja, M. D. M.; Olives, A. I.; Martin, M. A.; Menendez, J. C. Cyclodextrin inclusion complexes for improved drug bioavailability and activity: synthetic and analytical aspects. *Pharmaceutics* **2023**, *15* (9), 2345. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092345>
19. Puskás, I.; Szenté, L.; Szőcs, L.; Fenyvesi, É. Recent list of cyclodextrin-containing drug products. *Per. Polytech. Chem. Eng.* **2023**, *67*, 11-17. <https://doi.org/10.3311/PPch.21222>
20. Liu, H.; Guo, S.; Wei, S.; Liu, J.; Tian, B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cyclodextrin-based oral drug delivery formulations for disease therapy. *Carbohydr. Polym.* **2024**, *329*, 121763. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.121763>
21. Hoti, G.; Bajwa, N.; Caldera, F.; Singh, P. A.; Hussein, I.; Cecone, C.; Matencio, A.; Spagnolo, R.; Argenziano, M.; Cavalli, R.; et al. Cyclodextrin-based therapeutics delivery systems: A review of current clinical trials. *Curr. Res. Pharmacol. Drug Discov.* **2025**, *9*, 100232. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2025.100232>
22. Munnangi, S. R.; Youssef, A. A. A.; Narala, N.; Lakkala, P.; Narala, S.; Vemula, S. K.; Repka, M. Drug complexes: Perspective from Academic Research and Pharmaceutical Market. *Pharm. Res.* **2023**, *40* (6), 1519-1540. <https://doi.org/10.1007/s11095-023-03517-w>
23. Buchwald, P.; Bodor, N. Simple model for nonassociative organic liquids and water. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10671-10679. <https://doi.org/10.1021/ja001788o>
24. Buchwald, P. A general bilinear model to describe growth or decline time-profiles. *Math. Biosci.* **2007**, *205* (1), 108-136. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2006.08.013>
25. Bodor, N.; Buchwald, P. Theoretical insights into the formation, structure, and energetics of some cyclodextrin complexes. *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.* **2002**, *44*, 9-14. <https://doi.org/10.1023/A:1023059016514>
26. Angelova, S.; Pereva, S.; Dudev, T.; Spassov, T. Cyclodextrins' internal cavity hydration: insights from theory and experiment. *Inorganics* **2025**, *13* 28. <https://doi.org/10.3390/inorganics13010028>
27. Bodor, N.; Farag, H. H.; Brewster, M. E. Site-specific, sustained release of drugs to the brain. *Science* **1981**, *214*, 1370-1372. <https://doi.org/10.1126/science.7313698>
28. Bodor, N.; Buchwald, P. Recent advances in the brain targeting of neuropharmaceuticals by chemical delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1999**, *36*, 229-254. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(98\)00090-8](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(98)00090-8)
29. Bodor, N.; Buchwald, P. *Retrometabolic Drug Design and Targeting*; Wiley, 2012. <https://doi.org/10.1002/9781118407738>
30. Bodor, N.; Buchwald, P. Retrometabolikus gyógyszertervezés: alapelvek, példák és számítógépes módszerek (Retrometabolic drug design: principles, examples, and computational techniques; in Hungarian). *Magy. Kém. Foly.* **1999**, *105*, 337-362.
31. Pardridge, W. M. A historical review of brain drug delivery. *Pharmaceutics* **2022**, *14* (6), 1283. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061283>
32. Anderson, W. R.; Simpkins, J. W.; Brewster, M. E.; Bodor, N. Brain-enhanced delivery of testosterone using a chemical delivery system complexed with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Drug Des. Del.* **1988**, *2*, 287-298.
33. Pitha, J.; Pitha, J. Amorphous water-soluble derivatives of cyclodextrins: nontoxic dissolution enhancing excipients. *J. Pharm. Sci.* **1985**, *74*, 987-990. <https://doi.org/10.1002/jps.2600740916>
34. Pitha, J.; Milecki, J.; Fales, H.; Pannell, L.; Uekama, K. Hydroxypropyl- β -cyclodextrin: preparation and characterization, effects on solubility of drugs. *Int. J. Pharm.* **1986**, *29*, 73-82. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(86\)90201-2](https://doi.org/10.1016/0378-5173(86)90201-2)
35. Yoshida, A.; Arima, H.; Uekama, K.; Pitha, J. Pharmaceutical evaluation of hydroxyalkyl ethers of β -cyclodextrins. *Int. J. Pharm.* **1988**, *46*, 217-222. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(88\)90081-6](https://doi.org/10.1016/0378-5173(88)90081-6)
36. Brewster, M. E.; Estes, K. S.; Bodor, N. An intravenous toxicity study of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, a useful drug solubilizer, in rats and monkeys. *Int. J. Pharm.* **1990**, *59*, 231-243. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(90\)90114-J](https://doi.org/10.1016/0378-5173(90)90114-J)
37. Gould, S.; Scott, R. C. 2-Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP- β -CD): a toxicology review. *Food Chem. Toxicol.* **2005**, *43* (10), 1451-1459. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.03.007>
38. Brewster, M. E.; Estes, K. E.; Loftsson, T.; Perchalski, R.; Derendorf, H.; Mullersman, G.; Bodor, N. Improved delivery through biological membranes. XXXI. Solubilization and stabilization of an estradiol chemical delivery system by modified β -cyclodextrins. *J. Pharm. Sci.* **1988**, *77*, 981-985. <https://doi.org/10.1002/jps.2600771118>
39. Buchwald, P.; Bodor, N. Brain-targeting chemical delivery systems and their cyclodextrin-based formulations in light of the contributions of Marcus E. Brewster. *J. Pharm. Sci.* **2016**, *105* (9), 2589-2600. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.04.007>
40. Bodor, N.; Prokai, L.; Wu, W.-M.; Farag, H. H.; Jonnalagadda, S.; Kawamura, M.; Simpkins, J. A strategy for delivering peptides into the central nervous system by sequential metabolism. *Science* **1992**, *257*, 1698-1700. <https://doi.org/10.1126/science.1529356>
41. Bodor, N.; Buchwald, P. All in the mind. *Chem. Br.* **1998**, *34* (1) (1), 36-40.

42. Bodor, N.; Huang, M.-J.; Watts, J. D. Theoretical studies on the structures of natural and alkylated cyclodextrins. *J. Pharm. Sci.* **1995**, *84*, 330-336. <https://doi.org/10.1002/jps.2600840313>
43. Bodor, N.; Huang, M.-J.; Watts, J. D. Theoretical AM1 studies of inclusion complexes of α - and β -cyclodextrins with methylated benzoic acids and phenol, and γ -cyclodextrin with buckminsterfullerene. *J. Inclusion Phenom. Macromol. Chem.* **1996**, *25*, 97-102. <https://doi.org/10.1007/BF01041545>
44. Huang, M.-J.; Watts, J. D.; Bodor, N. Theoretical studies of inclusion complexes of β -cyclodextrin with methylated benzoic acids. *Int. J. Quantum Chem.* **1997**, *64*, 711-719. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-461X\(1997\)64:6<711::AID-QUA8>3.3.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-461X(1997)64:6<711::AID-QUA8>3.3.CO;2-7)
45. anocko, L.; Lamer, J. M.; Hochberg, R. B. The interaction of C-17 esters of estradiol with the estrogen receptor. *Endocrinology* **1984**, *114*, 1180-1186. <https://doi.org/10.1210/endo-114-4-1180>
46. Brewster, M. E.; Druzgala, P. J.; Anderson, W. R.; Huang, M.-J.; Bodor, N.; Pop, E. Efficacy of a 3-substituted versus 17-substituted chemical delivery system for estradiol brain targeting. *J. Pharm. Sci.* **1995**, *84*, 38-43. <https://doi.org/10.1002/jps.2600840110>
47. Brewster, M. E.; Bartruff, M. S. M.; Anderson, W. R.; Druzgala, P. J.; Bodor, N.; Pop, E. Effect of molecular manipulation on the estrogenic activity of a brain-targeting estradiol chemical delivery system. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4237-4244. <https://doi.org/10.1021/jm00050a020>
48. Brewster, M. E.; Simpkins, J. W.; Bodor, N. Brain-targeted delivery of estrogens. *Rev. Neurosci.* **1990**, *2*, 241-285. <https://doi.org/10.1515/revneuro.1990.2.4.241>
49. Bodor, N.; McCornack, J.; Brewster, M. E. Improved delivery through biological membranes. XXII. Synthesis and distribution of brain-selective estrogen delivery systems. *Int. J. Pharm.* **1987**, *35*, 47-59. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(87\)90073-1](https://doi.org/10.1016/0378-5173(87)90073-1)
50. Tapfer, M. K.; Sebestyen, L.; Kurucz, I.; Horvath, K.; Szelenyi, I.; Bodor, N. New evidence for the selective, long-lasting central effects of the brain-targeted estradiol, Estredox. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2004**, *77*, 423-429. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2003.11.005>
51. Bodor, N. S. Cladribine formulations for improved oral and transmucosal delivery. USA US 8,623,408 B2, 2014.
52. Bodor, N. S.; Dandiker, Y. Oral formulations of cladribine. USA US 8,785,415 B2, 2014.
53. Bodor, N.; Buchwald, P. Cyclodextrin complexes for clinical translatability: Applications for cladribine and retrometabolically designed estredox. *Int. J. Mol. Sci.* **2025**, *26* (22), 10976. <https://doi.org/10.3390/ijms262210976>
54. Giovannoni, G.; Comi, G.; Cook, S.; Rammohan, K.; Rieckmann, P.; Soelberg Sorensen, P.; Vermersch, P.; Chang, P.; Hamlett, A.; Musch, B.; et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **2010**, *362* (5), 416-426. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902533>
55. Leist, T. P.; Weissert, R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin. Neuropharmacol.* **2011**, *34* (1), 28-35. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318204cd90>
56. Leist, T. P.; Comi, G.; Cree, B. A.; Coyle, P. K.; Freedman, M. S.; Hartung, H. P.; Vermersch, P.; Casset-Semanaz, F.; Scaramozza, M.; Oral, cladribine for early MS Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* **2014**, *13* (3), 257-267. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70005-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70005-5)
57. Giovannoni, G.; Soelberg Sorensen, P.; Cook, S.; Rammohan, K.; Rieckmann, P.; Comi, G.; Dangond, F.; Adeniji, A. K.; Vermersch, P. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult. Scler.* **2018**, *24* (12), 1594-1604. <https://doi.org/10.1177/1352458517727603>
58. Giovannoni, G.; Boyko, A.; Correale, J.; Edan, G.; Freedman, M. S.; Montalban, X.; Rammohan, K.; Stefoski, D.; Yamout, B.; Leist, T.; et al. Long-term follow-up of patients with relapsing multiple sclerosis from the CLARITY/CLARITY Extension cohort of CLASSIC-MS: An ambispective study. *Mult. Scler.* **2023**, *29* (6), 719-730. <https://doi.org/10.1177/13524585231161494>
59. Merck, KGaA. Merck KGaA, Darmstadt, Germany unveils new MAVENCLAD® four-year data highlighting benefits of early treatment and sustained efficacy across multiple measures of disease activity. Press release Sep. 12, 2024. 2024.
60. Barclay, N.; Tarallo, M.; Hendriks, T.; Marett, S. Patient preference for oral versus injectable and intravenous methods of treatment for rheumatoid arthritis. *Val. Health* **2013**, *16*, A568 (PMS578). <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.1521>
61. Hincapie, A. L.; Penm, J.; Burns, C. F. Factors associated with patient preferences for disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* **2017**, *23* (8), 822-830. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.8.822>
62. Baryakova, T. H.; Pogostin, B. H.; Langer, R.; McHugh, K. J. Overcoming barriers to patient adherence: the case for developing innovative drug delivery systems. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2023**, *22* (5), 387-409. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00670-0>
63. Liliemark, J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clin. Pharmacokinet.* **1997**, *32* (2), 120-131. <https://doi.org/10.2165/00003088-199732020-00003>
64. Van Axel Castelli, V.; Trivieri, G.; Zucchelli, I.; Brambilla, L.; Barbuzzi, T.; Castiglioni, C.; Paci, M.; Zerbi, G.; Zanol, M. Characterisation of an inclusion complex between cladribine and 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin. *J. Pharm. Sci.* **2008**, *97* (9), 3897-3906. <https://doi.org/10.1002/jps.21283>
65. Schultz, T. W.; Naeff, R. Cyclodextrin cladribine formulations. US Patent. USA US 6,194,395 B1, 2001.
66. Hermann, R.; Karlsson, M. O.; Novakovic, A. M.; Terranova, N.; Fluck, M.; Munafa, A. The clinical pharmacology of cladribine tablets for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Clin. Pharmacokinet.* **2019**, *58* (3), 283-297. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0695-9>
67. Merck, KGaA. Fiscal 2023: proven resilience during transitional year. Press release Mar. 7, 2024. 2024.

Use of Cyclodextrins in the Development of Drugs for Clinical Applications: Retrometabolic Chemical Delivery Systems and Cladribine

This manuscript provides a concise overview of the extensive research conducted by Bodor and collaborators over the past four decades concerning the application of cyclodextrin complexes in formulating drugs with challenging physicochemical characteristics for clinical use. Specifically, it emphasizes the utilization of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD) to enhance the solubility and stability of chemical delivery systems (CDSs) designed in accordance with general retrometabolic drug design strategies, which were also pioneered by Bodor and associates. Furthermore,

the paper discusses the development of an innovative HP β CD-based formulation comprising a dual cyclodextrin complex, which consist of a combination of inclusion and non-inclusion complexes, and led to the successful introduction and regulatory approval of cladribine oral tablets. The resultant Mavenclad tablets represent a clinically validated, safe, and effective oral therapeutic option for multiple sclerosis that is used worldwide surpassing sales of one billion US dollars in 2023 reaching blockbuster status.