

# Primjena ciklodekstrina u razvoju parenteralnih pripravaka

---

**Vidović, Josipa**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:371078>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-28**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Josipa Vidović**

**Primjena ciklodekstrina u razvoju parenteralnih  
pripravaka**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Oblikovanje lijekova Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Marija Juga.

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem se mentoru izv. prof. dr. sc. Mariju Jugu na posvećenom vremenu i uloženom trudu te stručnim savjetima i vodstvu tijekom izrade ovog rada. Posebna zahvala mojim roditeljima, sestri i bratu, te svim prijateljima na razumijevanju i velikoj podršci tijekom cijelog studija.*

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. CIKLODEKSTRINI .....	3
1.1.1. STRUKTURA CIKLODEKSTRINA.....	4
1.1.2. SOLUBILIZACIJSKI UČINAK .....	5
1.1.3. METABOLIZAM I BIODISTRIBUCIJA CIKLODEKSTRINA .....	6
1.1.4. REGULATORNI STATUS CIKLODEKSTRINA .....	7
1.2. INKLUZIJSKI KOMPLEKSI S CIKLODEKSTRINIMA .....	7
1.2.1. TEHNOLOGIJA PRIPRAVE INKLUZIJSKIH KOMPLEKSA.....	8
1.2.2. LIJEKOVI KOJI STVARAJU INKLUZIJSKE KOMPLEKSE .....	10
1.2.3. MEHANIZMI OSOBAĐANJA LIJEKA IZ INKLUZIJSKOG KOMPLEKSA.....	11
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	13
3. MATERIJALI I METODE.....	14
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	15
4.1. PARENTERALNA PRIMJENA .....	15
4.2. UTJECAJ CIKLODEKSTRINA NA VEZANJE LIJEKA NA HUMANI SERUMSKI .....	16
4.3. PRIMJENA CIKLODEKSTRINSKIH PRIPRAVAKA.....	17
4.3.1. INJEKCIJE AMIODARONA.....	18
4.3.2. INJEKCIJE DIKLOFENAKA.....	21
4.3.3. INJEKCIJE ZIPRASIDONA.....	25
4.3.4. PRIPRAVAK ALOPREGNANOLONA .....	26
4.3.5. INJEKCIJE ITRAKONAZOLA .....	27
4.3.6. PRIPRAVAK VORIKONAZOLA .....	28
4.4. CIKLODEKSTRINSKI PRIPRAVCI U RAZVOJU .....	30
5. ZAKLJUČCI .....	34
6. LITERATURA.....	35
7. SAŽETAK/SUMMARY .....	40/41

## 1. UVOD

Razvoj novih i inovativnih lijekova za liječenje različitih bolesti, koji su učinkoviti i sigurni za primjenu veliki je izazov. Unatoč značajnom napretku u razvoju novih lijekova, još uvijek postoje medicinska stanja za koja nije dostupna učinkovita terapija. Primjena kombinatorijalne kemije i molekuskog modeliranja u razvoju novih lijekova rezultirali su potencijalnim novim lijekovima izražene lipofilnosti i visoke molekulske mase te posljedično slabe topljivosti u vodi. Upravo je ograničena topljivost vodeći razvoj odbacivanja novih struktura, jer dovode do niske bioraspoloživosti i suboptimalnog učinka ispitivanog lijeka. Da pitanje topljivosti lijeka postaje temeljni problem u razvoju novih lijekova zorno ilustrira činjenica da od otprilike 200 najpopisivanijih lijekova za oralnu primjenu, oko 40% čine lijekovi ograničene topljivosti u vodi. Osim toga, više od 90% novih lijekova u naprednim fazama kliničkih ispitivanja čine lijekovi ograničene topljivosti u vodi (Kalepu i Nekkanti, 2015).

Postupci i pomoćne tvari za osiguravanje topljivosti lijekova u razvoju formulacija za oralnu i parenteralnu primjenu uključuju prilagodbu pH-vrijednosti pripravka, primjenu suotapala, i/ili površinski aktivne tvari. Također, tekuće formulacije se razvijaju primjenom lipofilnih organskih otapala, među kojima su najznačajniji trigliceridi srednje duljine lanaca masnih kiselina (C6-C12), trigliceridi dugog lanca masnih kiselina, a sve je zastupljenija primjena fosfolipida i ciklodekstrina.

Ciklodekstrini su ciklički oligosaharidi koji se u farmaceutskoj tehnologiji koriste kao pomoćne tvari za maskiranje neugodnog okusa i mirisa lijeka te za poboljšanje topljivosti i posljedično bioraspoloživosti lijekova. Na tržištu se nalaze brojni derivati ciklodekstrina, ali se samo određeni koriste u registriranim pripravcima.

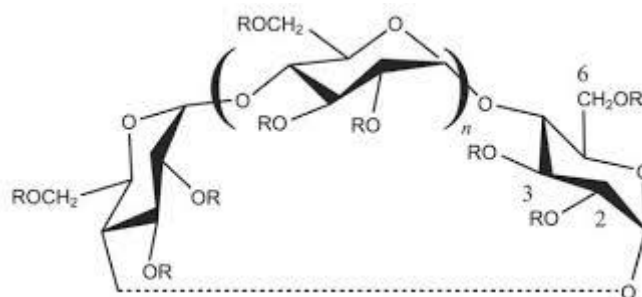
Budući da ciklodekstrini u visokim dozama mogu pokazivati štetne učinke, preporučuje se dodavanje podataka o tim pomoćnim tvarima u sažetak opisa svojstava lijeka. Njihova upotreba je značajnija u Sjedinjenim Američkim Državama, dok je u Japanu i Europi ograničena.

Osim sigurnosti, u razvoju formulacija važna su još dva osnovna čimbenika, učinkovitost i stabilnost. Upotreba ciklodekstrina je od velikog značaja jer su korisni pri oblikovanju

učinkovitih i stabilnih i oralnih i parenteralnih pripravaka, te će njihova primjena u budućnosti zasigurno rezultirati razvojem sve većeg broja učinkovitih i klinički značajnih formulacija.

## 1.1. CIKLODEKSTRINI

Ciklodekstrini (CD) koji su od biomedicinskog i farmaceutskog interesa su ciklički oligosaharidi građeni od šest do osam jedinica glukoze ( $\alpha$ -,  $\beta$ -, i  $\gamma$ -CD) međusobno spojene  $\alpha$ -1,4 glikozidnom vezom. Kemijska struktura ciklodekstrina prikazana je na Slici 1, a u Tablici 1 su navedeni nazivi i kratice nekih ciklodekstrina koji se najčešće koriste u farmaceutske svrhe.



Slika 1. Opća kemijska struktura ciklodekstrina (Preuzeto iz Stella i He, 2008)

Tablica 1. Nazivi i kratice farmaceutski važnih ciklodekstrina (Preuzeto iz Stella i He, 2008)

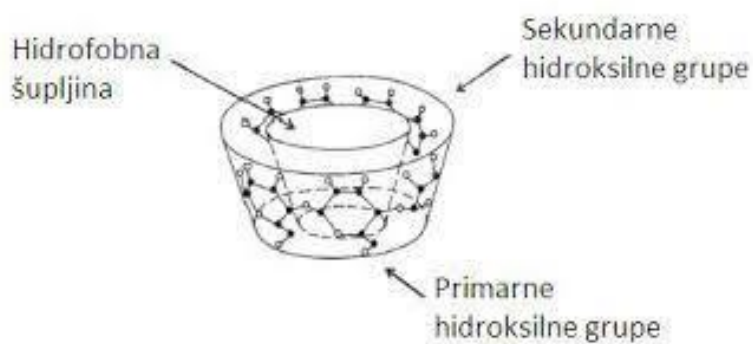
Ciklodekstrin	Kratice	R
$\alpha$ -ciklodekstrin	$\alpha$ -CD	H
$\beta$ -ciklodekstrin	$\beta$ -CD	H
$\gamma$ -ciklodekstrin	$\gamma$ -CD	H
Glukozil- $\beta$ -ciklodekstrin	G- $\beta$ -CD	Glukoza ili H
2-hidroksipropil- $\alpha$ -ciklodekstrin	HP- $\alpha$ -CD	CH <sub>2</sub> CHOHCH <sub>3</sub> ili H
2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrin	HP- $\beta$ -CD	CH <sub>2</sub> CHOHCH <sub>3</sub> ili H
2-hidroksipropil- $\gamma$ -ciklodekstrin	HP- $\gamma$ -CD	CH <sub>2</sub> CHOHCH <sub>3</sub> ili H
Metil- $\beta$ -ciklodekstrin	M- $\beta$ -CD	CH <sub>3</sub> ili H
Sulfobutileter- $\beta$ -ciklodekstrin	SBE- $\beta$ -CD	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> Na ili H

Primjeri formulacija s ciklodekstrinima koje su dostupne na europskom tržištu su  $\beta$ -CD tablete cetirizina, tablete i efervescentni prašci piroksikama i supozitoriji koji sadrže cisaprid.  $\gamma$ -CD zastupljen je u otopini minoksidila, SBE- $\beta$ -CD u intravenskim pripravcima koji sadrže vorikonazol, dok se HP- $\beta$ -CD koji se koristi u oralnim i intravenskim pripravcima itrakonazola.

$\alpha$ -CD se nalazi u pripravcima sa prostaglandinom E koji su namijenjeni za intravensku primjenu. (EMA/CHMP/495747/2013)

### 1.1.1. STRUKTURA CIKLODEKSTRINA

Raspored monomera u molekuli ciklodekstrina je takav da se može vizualizirati kao krnji stožac sa centralnom šupljinom. Pri tome, primarne i sekundarne hidroksilne skupine nalaze se na vanjskoj površini molekule, dajući joj hidrofilne karakteristike i osiguravajući relativno dobru topljivost ciklodekstrina u vodi. Nasuprot tome, unutarju stijenku centralne šupljine CD-a tvori hidrofozna okosnica ugljikovih atoma glukopiranoznih monomera, što je čini hidrofoznom (Slika 2). Takva građa odgovorna je za i sposobnost stvaranja inkluzijskih kompleksa s brojnim, sterički kompatibilnim hidrofoznim molekulama.



Slika 2. Struktura molekule ciklodekstrina (prilagođeno prema Brewster i Loftsson, 2007)

Prirodni ciklodekstrini su  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -ciklodekstrin te nastaju razgradnjom škroba uz enzim ciklomaltodekstrin glukano-transferazu (CGT), kojeg prirodno proizvodi *Bacillus macerans* i neke druge vrste. Moguće je usmjeriti sintezu prema željenom derivatu ciklodekstrina prilagodbom temperature i pH-vrijednosti reakcijskog medija, te dodatkom određenih tvari. Dodatkom toluena u reakcijsku smjesu uglavnom nastaje  $\beta$ -CD koji s toluenom tvori netopljivi kompleks te tako pomiče ravnotežu reakcije u smjeru nastajanja  $\beta$ -CD. Na analogan način, dodatkom dekana u reakcijsku smjesu preferirano nastaje  $\alpha$ -CD, a dodatkom  $\alpha$ -naftola i metiletiketona nastaje  $\gamma$ -CD (Frömming i Szejtli, 1994).  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -ciklodekstrin se međusobno razlikuju u dimenzijama molekule, promjeru centralne šupljine i prema topljivosti u vodi (Tablica 2).



Tablica 2. Karakteristike  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -ciklodekstrina (prilagođeno prema Brewster i Loftsson, 2007)

	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Broj glukopiranoznih jedinica po molekuli	6	7	8
Promjer centralne šupljine (Å)	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Topljivost u vodi na sobnoj temperaturi (mg/mL)	145	18,5	232

U farmaceutске svrhe najčešće se koristi  $\beta$ -CD zbog prikladne veličine centralne šupljine, koja je prikladna za uklapanje velikog broja lijekova te iz ekonomskih razloga. Glavni nedostatak  $\beta$ -ciklodekstrina je u njegovoj ograničenoj topljivosti u vodi koja je posljedica izrazito stabilne kristalne rešetke, s obzirom da taj derivat stvara inter- i intramolekularne vodikove veze između hidroksilnih skupina susjednih glukopiranoznih jedinica. Nadalje, s lipofilnim lijekovima i nekim biogenim molekulama, kao što je kolesterol, stvara komplekse ograničene topljivosti u vodi koji se taloži u tubulima bubrega uzrokujući nefrotoksičnost, zbog čega nije moguća njegova parenteralna primjena.

Kemijskom modifikacijom  $\beta$ -ciklodekstrina uspješno su pripremljeni hidrofilni derivati koji imaju bolji solubilizacijski učinak u odnosu na  $\beta$ -ciklodekstrin. Neki derivati, poput 2-hidroksipropil- $\beta$ -CD, 2-hidroksipropil- $\gamma$ -CD i sulfobutileter- $\beta$ -CD posjeduju povoljnije toksikološke profile od prirodnih ciklodekstrina te su prikladni za parenteralnu primjenu. Pripremljeni su i derivati  $\alpha$ -CD i  $\gamma$ -CD sa boljim fizikalno-kemijskim svojstvima. (Brewster i Loftsson, 2007).

### 1.1.2. SOLUBILIZACIJSKI UČINAK

Ciklodekstrini imaju široki spektar primjene u suvremenoj farmaceutici jer stvaranjem inkluzijskih kompleksa dovode do promjene brojnih fizikalno-kemijskih svojstava samoga lijeka kao što su, između ostalog, loša topljivost te nepovoljna fizička i kemijska stabilnost.

Daleko najznačajnije područje primjene ciklodekstrina je u povećanju topljivosti slabo topljivih lijekova. U tu svrhu se najčešće koriste  $\beta$ -CD i njegovi derivati zbog odgovarajuće veličine centralne šupljine i steričke kompatibilnosti s nizom lijekova. Pri tome, derivati pokazuju

izraženiji učinak u odnosu na prirodno dostupni  $\beta$ -ciklodekstrin, a solubilizacijski učinak te stabilnost nastalih kompleksa ovisi o broju susptituenata na osnovnoj molekuli ciklodekstrina. (Stella i He, 2008).

Poboljšani solubilizacijski učinak CD-a se može se postići stvaranjem ternarnih kompleksa dodatkom polimera, slabih kiselina ili baza, aminokiselina te suotapala koji ne smiju stvarati komplekse sa ciklodekstrinom (Loftsson i Brewster, 2012).

### **1.1.3. METABOLIZAM I BIODISTRIBUCIJA CIKLODEKSTRINA**

Oralna bioraspoloživost ciklodekstrina je niska. Kroničnom primjenom u visokim dozama ciklodekstrini mogu prouzročiti dijareju i povećanje slijepog crijeva kod životinja, dok je kod ljudi taj učinak izražen u manjem obimu. Slabo se apsorbiraju preko sluznica, ali u velikim dozama mogu povećati permeabilnost sluznica tijela uslijed interakcije s komponentama staničnih membrana te na taj način povećati opseg vlastite apsorpcije. Taj je učinak izražen naročito kod metiliranih derivata.

Transdermalnom primjenom slabo se apsorbiraju, međutim u kombinaciji sa nekim pojačivačima apsorpcije mogu prodrijeti u dublje slojeve kože. U pravilu se dobro podnose i ne uzrokuju iritaciju kože. Osim toga, smanjuju iritirajući potencijal nekih lijekova na koži, kao što je to slučaj s retinoičnom kiselinom.

Okularni pripravci koji sadrže ciklodekstrine su vrlo korisni jer pospješuju apsorpciju unutar oka, smanjuju lokalnu iritaciju, te pospješuju stabilnost lijeka u vodenom mediju (EMA/CHMP/495747/2013).

Parenteralnom primjenom ciklodekstrina dolazi do njihovog vrlo brzog uklanjanja iz sistemske cirkulacije, a izlučuju se nepromijenjeni putem bubrega. Sistemski apsorbirani ciklodekstrini raspodjeljuju se uglavnom u ekstracelularni prostor, bez odlaganja u dublje i skladišne dijelove tijela (Tablica 3). Međutim, metilirani  $\beta$ -CD ima puno veći volumen distribucije u stacionarnom stanju ( $V_{d_{ss}}$ ) i dulje poluvrijeme eliminacije  $t_{1/2}$ . Mjerenjem ukupnog klirensa ( $CL$ ) nakon intravenske primjene za HP- $\beta$ -CD i SBE- $\beta$ -CD kod različitih vrsta ukazuje na to da je u korelaciji sa glomerularnom filtracijom, te se početna doza u potpunosti izluči urinom nakon 6 do 12 sati. Općenito, eliminacija svih ciklodekstrina ovisi o bubrežnom klirensu te kod bubrežne insuficijencije dolazi do njihovog nakupljanja u organizmu (Stella i He, 2008).

Tablica 3. Farmakokinetički parametri za neke od derivata CD-a nakon intravenske primjene (Preuzeto iz Stella i He, 2008)

<b>Ciklodekstrin</b>	<b>Vrsta</b>	<b>Doza</b> (mg/kg)	$t_{1/2}$ (min)	<b>Klirens</b> (ml/min/kg)	<b>Vd<sub>ss</sub></b> (ml/kg)
$\beta$ -CD	štakor	50	21.6	7.53	201.8
HP- $\beta$ -CD	štakor	200	23.9	7.2	194
HP- $\beta$ -CD	čovjek	43	102	1.57	222
SBE- $\beta$ -CD	zec	600	30	5.2	200
SBE- $\beta$ -CD	pas	240	66	4.7	430
SBE- $\beta$ -CD	čovjek	100	84	1.9	200
M- $\beta$ -CD	zec	200	420	3.8	2500

#### 1.1.4. REGULATORNI STATUS CIKLODEKSTRINA

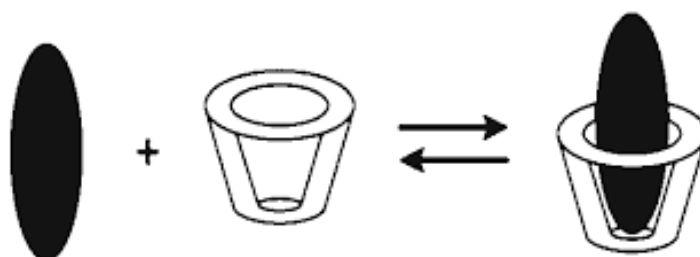
Regulatorni status CD se stalno razvija. U pravilu, ciklodekstrini se smatraju pomoćnim tvarima.  $\alpha$ -CD i  $\beta$ -CD opisani su monografijama u Europskoj i Japanskoj farmakopeji.  $\gamma$ -ciklodekstrin je zastupljena tvar u Japanskoj farmakopeji, te je trenutno u tijeku proces uključivanja u Europsku farmakopeju.

Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) uvrstila je  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD i  $\gamma$ -CD na listu tvari koje se općenito smatraju sigurnima (eng. *generally recognised as safe*, GRAS) za upotrebu kao dodatak prehrani.  $\beta$ -ciklodekstrin je dozvoljen u Europi kao dodatak prehrani (E 459) sa prihvatljivom dnevnom dozom unosa od 5 mg/kg/dan. SBE- $\beta$ -CD zajedno sa HP- $\beta$ -CD uključeni su u FDA listu pomoćnih tvari, međutim još uvijek se ne nalaze opisani u farmakopejama (EMA/CHMP/495747/2013).

#### 1.2. INKLUZIJSKI KOMPLEKSI S CIKLODEKSTRINIMA

U vodenim otopinama ciklodekstrini mogu tvoriti inkluzijske komplekse s mnogim lijekovima, inkapsulacijom molekule lijeka ili češće lipofilnih skupina molekula lijeka u središnju šupljinu (Slika 3). Proces nastanka inkluzijskog kompleksa se može prikazati kao kapsuliranje na molekularnoj razini.

Naime, glavni razlog koji vodi formiranju kompleksa proizlazi iz zamjene energijom bogatih molekula vode sa lipofilnijom molekulom ili dijelom molekule, što je termodinamički povoljnije. Prilikom interakcije između lijeka i ciklodekstrina ne dolazi do kidanja niti do stvaranja kovalentnih veza, već se formiraju vodikove, van der Waalsove, dipol-dipol veze i elektrostatske interakcije. Budući da su veze između molekule lijeka i ciklodekstrina relativno slabe, molekule lijeka koje se nalaze unutar središnje šupljine su u brznoj dinamičkoj ravnoteži sa slobodnim molekulama lijeka u otopini.



*Slika 3.* Shematski prikaz nastajanja inkluzijskog kompleksa (Preuzeto iz Upadhye i sur., 2010)

Ciklodekstrini stvaraju inkluzijske komplekse sa molekulama lijeka odgovarajuće geometrije i manje polarnosti od molekula vode. Većina lijekova stvara 1:1 komplekse sa ciklodekstrinima, zabilježeni su međutim 1:2 i kompleksi višeg reda. Stvaranjem inkluzijskih kompleksa može se povećati brzina otapanja ili oslobađanja lijeka, bioraspoloživost, te se može prekriti neugodan okus i miris lijeka jer lijek u kompleksu ne može doći u kontakt s okusnim pupoljcima na jeziku. Uz to, stvaranjem kompleksa kemijski labilan lijek je zaštićen od okolišnih čimbenika, te na taj način dolazi do sprječavanja neželjene oksidacije, hidrolize, racemizacije i enzimske razgradnje (Jug i Bećirević-Laćan, 2008).

### **1.2.1. TEHNOLOGIJA PRIPRAVE INKLUZIJSKIH KOMPLEKSA**

Dostupno je nekoliko metoda pripreme ciklodekstrinskih kompleksa u čvrstom stanju. Kompleksi se mogu pripravljati iz otopine taloženjem, sušenjem raspršivanjem ili liofilizacijom, ili se pak mogu pripremati u čvrstom stanju taljenjem, mljevenjem ili „kneading“ metodom. Odabir same metode ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima lijeka i ciklodekstrina.

Tehnika taloženja prikladna je za pripremu kompleksa s prirodnim ciklodekstrinima. Tvar koja će formirati kompleks sa CD-om, otopi se u organskim otapalima (kao što su kloroform, benzen i dietil eter, itd.), te se uz miješanje dodaje odgovarajuća količina ciklodekstrina otopljenog u vodi. Otopina se hladi pri čemu dolazi do taloženja kompleksa. Kristali se isperu organskim otapalom i zatim osuše na 50° C. Tehnika taloženja prethodno se primjenjivala za pripremu kompleksa lijekova poput oksaprozina i trans-anetola, glavne komponente esencijalnog ulja anisa i komorača. Međutim, komplicirano je uvećavanje postupka na industrijske razmjere zbog velikog utroška vode, energije i vremena.

Metoda liofilizacije je prikladna za termolabilne i vodotopljive lijekove. Potrebne količine ciklodekstrina i lijeka otope se u vodi uz miješanje, a otapalo se zatim ukloni liofilizacijom. U usporedbi s drugim dostupnim tehnikama, metoda liofilizacije je prikladna u slučajevima kod kojih je moguće osigurati nastajanje kompleksa isključivo u vodenom mediju.

Kod pripreme inkluzijskih kompleksa primjenom sušenja raspršivanjem, otopina kompleksa se atomizira u sitne kapljice u struji zagrijanog zraka na temperaturi od 120° C do 160° C. Pri tome dolazi do brzog isparavanja otapala, pa sami produkt ne bude izložen temperaturama većim od 80°C, što ga čini prikladnim i za sušenje termolabilnih tvari. Primjerice, tehnika sušenja raspršivanjem koristi se za pripremu inkluzijskih kompleksa folne kiseline.

Za lijekove slabo topljive u vodi pogodna je „kneading“ metoda ili metoda gnječenja. Smjesa lijeka i ciklodekstrina se vlaži manjom količinom vode ili smjese vode i etanola do formiranja pastoznog produkta, a pri tome se lijek djelomično otapa i stvara komplekse s ciklodekstrinima. Nakon toga se dobivena pastozna smjesa suši. Ovom metodom pripremljeni su kompleksi ciklodekstrina sa ibuprofenom, te sa omega-3 masnim kiselinama u eteričnom ulju timola.

Kontinuiranim procesom taljenja ili ekstruzije se smjesa CD-a i lijeka zagrijava i miješa u ekstruderima, uz moguć dodatak manjih količina vode. Proces je prikladan za lijekove sa relativno niskim talištem.

Nadalje, mljevenjem u kugličnim mlinovima istovremeno dolazi do usitnjavanja i do interakcije lijeka sa ciklodekstrinom. Metoda je vrlo ekonomična i brza, ekološki prihvatljiva, te se odvija pri sobnoj temperaturi. Ukoliko je to potrebno, smjesa se može zagrijevati ili hladiti (Cheirsilp i Rakmai, 2016).

### 1.2.2. LIJEKOVI KOJI STVARAJU INKLUZIJSKE KOMPLEKSE

Osim geometrije molekule, koja je ključan parametar u nastajanju inkluzijskih kompleksa, molekula lijeka bi trebala imati relativnu molekulsku masu u rasponu od 100 do 400 Daltona, jer za male molekule udio lijeka u kompleksu je previše nizak, a velike molekule se ne mogu uklopiti u ciklodekstrin. Anorganski spojevi uglavnom ne stvaraju inkluzijske komplekse. Izuzetak su nedisocirane kiseline (HCl, HI), te halogeni i plinovi. Kod organskih spojeva je poželjno da imaju više od 5 različitih atoma u strukturi, te manje od 5 kondenziranih prstena.

Brojni lijekovi iz raznovrsnih terapijskih skupina tvore komplekse sa ciklodekstrinima, te su njihove formulacije za različite načine primjene prisutne na tržištu (Tablica 4). Prvi registrirani pripravak je izašao na japansko tržište 1976. godine u obliku sublingvalnih tableta. Bio je to kompleks  $\beta$ -CD i prostaglandina  $E_2$ . Prostaglandin  $E_2$  je bio namijenjen za indukciju porođaja jer ima slično djelovanje oksitocinu, međutim njegova nestabilnost u krutom stanju je sprječavala njegovu primjenu. Tek u kompleksu sa  $\beta$ -ciklodekstrinom je omogućena njegova uspješna primjena.

Brojne studije su pokazale da u kompleksu sa ciklodekstrinima mnogi lijekovi, kao što su npr. karbamazepin, digoksin, ketoprofen, nifedipin, omeprazol, imaju povećanu oralnu bioraspoloživost, smanjenu razinu nuspojava te da imaju brži početak djelovanja (Jug i Bećirević-Laćan, 2008).

Tablica 4. Primjeri nekih formulacija sa ciklodekstrinima (Crestani de Miranda i sur., 2011)

<b>Ciklodekstrin</b>	<b>Generički naziv lijeka</b>	<b>Zaštićeno ime</b>	<b>Farmaceutski oblik</b>	<b>Tržište</b>
$\alpha$ -CD	Aloprostadil	Rigidur	Intravenska otopina	Japan, SAD, Europa
$\beta$ -CD	Omeprazol	Omebeta	Tablete	Europa
$\beta$ -CD	PGE <sub>2</sub>	Prostarmon	Sublingvalne tablete	Japan
$\beta$ -CD	Piroksikam	Brexin	Oralne tablete, efervescentni prašak	Europa
HP- $\beta$ -CD	Mitomicin	Mitozytrex	Intravenska otopina	Europa, SAD
SBE- $\beta$ -CD	Vorikonazol	Vfend	Intravenska otopina	Europa, SAD
SBE- $\beta$ -CD	Ziprasidon mesilat	Geodon	Intravenska otopina	Europa, SAD

### 1.2.3. MEHANIZMI OSOBAĐANJA LIJEKA IZ INKLUZIJSKOG KOMPLEKSA

Najznačajniji i vrlo jednostavan mehanizam oslobađanja lijeka iz inkluzijskog kompleksa je razrjeđenje. Naime, intravenski primijenjenom injekcijom od 5 ml dolazi do razrijeđenja od 1:28 000 u 14 L izvanstanične tekućine kod osobe koja ima 70 kg. To je za većinu lijekova dovoljno da u potpunosti disociraju iz kompleksa s ciklodekstrinima.

Drugi mehanizmi također mogu pridonijeti brzom oslobađanju lijeka. Vezanjem na proteine plazme, ponajviše na humani serumski albumin, dolazi do povećavanja koncentracije slobodne frakcije lijeka. Nadalje, primjenom nekih formulacija može doći do kompetitivnog kompleksiranja ciklodekstrina sa nekim endogenim molekulama, poput kolesterola i fosfolipida, što može doprinijeti oslobađanju lijeka u probavnom sustavu, te može doći i do stvaranja kompleksa s nekim egzogenim molekulama, odnosno drugim lijekovima.

Pored nabrojanih mehanizama važno je naglasiti se slobodna frakcija lijeka brzo apsorbira kroz biološke membrane u odnosu na inkluzijski kompleks i ciklodekstrin jer pokazuje veći afinitet za lipofilnu membranu nego za centralnu šupljinu ciklodekstrina, a sami kompleksi se apsorbiraju u manjem obimu (Stella i He, 2008).



## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Ciklodekstrini predstavljaju skupinu farmaceutski pomoćnih tvari koji stvaranjem inkluzijskih kompleksa mijenjaju nepovoljne fizikalno kemijske te biofarmaceutsko-tehnološke karakteristike lijekova. Nastajanjem inkluzijskih kompleksa može se povećati topljivost lijekova u vodi, brzina otapanja ili oslobađanja, bioraspoloživost, kemijska stabilnost, te su korisni u prekrivanju neugodnog okusa i mirisa lijekova. Uz navedeno, mogu i smanjiti nuspojave lijekova što može biti vrlo korisno, na primjer, kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova u kompleksu sa ciklodekstrinima smanjena je iritacija sluznice želuca.

Danas su na tržištu prisutne formulacije lijekova s ciklodekstrinima namijenjene za različite puteve primjene, uključujući i pripravke za parenteralnu primjenu. Parenteralnom primjenom omogućen je brz nastup djelovanja lijeka, te je ukupna doza lijeka odmah raspoloživa za učinak. Obzirom da parenteralna primjena ima nekoliko prednosti naspram drugih načina primjene u tijeku su brojna klinička ispitivanja parenteralnih formulacija koje sadrže ciklodekstrine, a s obzirom na povoljne rezultate ispitivanja te sigurnost primjene takvih formulacija može se u skorije vrijeme očekivati značajan porast broja takvih formulacija u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Stoga je cilj ovog rada je prikazati prednosti i nedostatke uporabe ciklodekstrina u postojećim parenteralnim pripravcima na primjeru nekih lijekova, te kritički vrednovati njihove prednosti i nedostatke pri razvoju pripravaka za parenteralnu primjenu. U tu svrhu, razmatranja obuhvaćena ovim diplomskim radom su fokusirana na formulacije koje su u naprednim fazama kliničkih ispitivanja.

### **3. MATERIJALI I METODE**

U izradi ovog teorijskog diplomskog rada korišteni su različiti preglednici znanstvene literature kao što su baze podataka (PubMed, PubFacts, Science Direct), društvena mreža Research Gate, znanstvene i stručne knjige te mrežne stranice sa srodnom tematikom, uključujući mrežne stranice Europske agencije za lijekove i Američke Agencije za hranu i lijekove. Više od 90% ovog diplomskog rada temeljeno je na radovima objavljenima u znanstvenim časopisima. Metode rada uključivale su uglavnom pretraživanje uz pomoć ključnih riječi vezanih za određeno potpoglavlje ovog diplomskog rada. Iz relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji podaci, rezultati i zaključci, te su prikazani u ovom diplomskom radu.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

### **4.1. PARENTERALNA PRIMJENA**

Parenteralni oblici omogućuju primjenu lijeka mimo probavnog sustava, a uključuju uglavnom tekuće pripravke koji se uglavnom opremaju u bočice, ampule i štrcaljke. To su sterilni pripravci koji uključuju otopine, suspenzije, emulzije ili rekonstituirane liofilizirane praške, koji su pogodni za primjenu injekcijom.

Uobičajeni načini primjene parenteralnih pripravaka uključuju primjenu lijeka u potkožno rahlo tkivo (subkutana primjena), primjenu u mišić (intramuskularna primjena) i primjenu izravno u venu (intravenozna primjena). Neki farmaceutski oblici lijekova za parenteralnu primjenu primjenjuju se i intratekalno (injekcijom kroz tvrdi moždani ovojnicu u subarahnoidni prostor), intraartikularno (u zglob), intraspinalno (u spinalni kanal kralježnice) i intradermalno (u kožu), kako bi se postigli lokalni ili sistemski učinci.

Parenteralna primjena poželjnija je u odnosu na druge načine primjene lijekova u slučajevima kada je pacijent u nesvjesnom stanju, te u slučajevima koji zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć, kao što je srčani zastoj i anafilaktički šok, jer je nastup djelovanja lijeka vrlo brz. Ova vrsta primjene ima još nekoliko prednosti. Osim izbjegavanja metabolizma tijekom prvog prolaza kroz jetru, lijek ima bolju apsorpciju i bioraspoloživost, te se može optimalno dozirati. U usporedbi s oralnom primjenom, parenteralnom primjenom postizemo bolju kontrolu nad dozom lijeka raspoloživom za terapijski učinak i brzinom nastupa djelovanja lijeka, stvarajući tako predvidljiviji farmakodinamički i farmakokinetički profil.

Kao glavni nedostatak parenteralne primjene lijeka ističe se bol i nelagoda povezana s ubrizgavanjem lijeka pomoću igle. Bez obzira na to, ovaj način primjene je dominantan u bolničkom okruženju, naročito u situacijama koje zahtijevaju brzu intervenciju. Daljnji nedostatak parenteralne primjene lijeka je u činjenici da pacijenti većinu pripravaka ne mogu primijeniti sami, već tu zadaću obavlja medicinsko osoblje, što pridonosi rastu troškova liječenja. U slučaju primjene lijeka u pogrešnoj dozi, pojave nuspojava ili alergije lijek se teško može ukloniti iz organizma, te zbog navedenog treba biti na oprezu.

Svi parenteralni pripravci moraju biti sterilni te ne smiju sadržavati pirogene i mehanička oštećenja. Kako bi se to ostvarilo nužni su posebni proizvodni uvjeti, što značajno povećava troškove proizvodnje (Birrer i sur., 2001).

#### **4.2. UTJECAJ CIKLODEKSTRINA NA VEZANJE LIJEKA NA HUMANI SERUMSKI ALBUMIN**

Nakon parenteralne primjene, otopina inkluzijskog kompleksa se brzo se miješa s krvnom plazmom, nakon čega se lijek veže na proteine plazme, stvarajući lijek-protein komplekse. Pri tome mogu nastati tri tipa kompleksa; inkluzijski kompleksi lijeka i ciklodekstrina, kompleksi u kojima je lijek reverzibilno vezan na proteine te kompleksi ciklodekstrina i proteina. Možemo pretpostaviti da u svakom slučaju nastaju kompleksi u ekvimolarnom stehiometrijskom odnosu.

Glavna proteinska komponenta plazme koja je odgovorna za reverzibilno vezanje lijekova je albumin, čija prosječna koncentracija iznosi 40 mg/ml, međutim i drugi proteini poput globulina mogu sudjelovati u vezanju lijekova. Humani serumski albumin je vodotopljivi monomerni polipeptid koji se sastoji od 585 aminokiselinskih ostataka koji formiraju devet petlji koje su povezane sa 17 disulfidnih mostova. Albuminski lanac ima tri domene, te najmanje šest vezujućih regija koje su sposobne vezati širok spektar lijekova putem nekovalentnih veza. Međutim, vezujuće regije su specifične te je stoga pojedini lijek vezan samo za jednu ili dvije regije. Na albumin se mogu vezati i ciklodekstrini tako da se vežu na aromatske aminokiseline albumina poput triptofana, ali te su veze izrazito slabe.

Ciklodekstrini koji su odobreni za parenteralnu primjenu lijekova su 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrin i sulfobutileter- $\beta$ -ciklodekstrin. HP- $\beta$ -CD i SBE- $\beta$ -CD se neznatno vežu na proteine plazme, imaju relativno mali volumen distribucije i kratko poluvrijeme eliminacije, te se uglavnom izlučuju nepromijenjeni putem bubrega nakon parenteralne primjene.

Kao što je već ranije navedeno, afinitet lijeka prema stvaranju inkluzijskih kompleksa s ciklodekstrinima prije svega ovisi o lipofilnosti lijeka i njegovoj strukturi, dok afinitet lijeka prema vezanju na humani serumski albumin ovisi o lipofilnosti lijeka i broju stvorenih van der

Waalsovih veza. Općenito, negativno nabijeni i neutralni lijekovi posjeduju značajan afinitet prema humanom serumskom albuminu, unatoč činjenici da je humani serumski albumin kod pH 7.4 negativno nabijen. Primjeri lijekova koji se vežu niskim afinitetom na HSA su amoksisilin, atropin i lidokain, koji su vezani manje od 25% na HSA *in vitro* i manje od 70% na HSA *in vivo*. Acetazolamid i ketoprofen imaju umjereni afinitet vezanja prema HSA, te su *in vitro* vezani na HSA od 50% do 65%, a *in vivo* oko 95%. Visoki afinitet vezanja na HSA posjeduju diklofenaknatrij i ketorolak koji se vežu više od 70% na HSA *in vitro*, te više od 99% *in vivo*.

Prisutnost HP- $\beta$ -CD potencijalno bi moglo utjecati na vezanje lijekova na HSA. *In vitro* ispitivanja pokazuju da se acetazolamid, amoksisilin, atropin i lidokain većim afinitetom vežu na HP- $\beta$ -CD, te su stoga u manjem postotku vezani na HSA. Promjena koncentracije HP- $\beta$ -CD nema veliki značaj za njihovo vezanje na HSA. Kada je koncentracija HP- $\beta$ -CD 0,05% ili veća, tada se i diklofenaknatrij, ketoprofen i ketorolak vežu sa većim afinitetom na HP- $\beta$ -CD.

Najveće smanjenje vezanja na HSA, kada je koncentracija HP- $\beta$ -CD 0,05% ili veća, uočeno je za ketorolak, koji ima visok afinitet vezanja i za HSA i za HP- $\beta$ -CD. Najvjerojatniji uzrok toga je kompetitivno vezanje lijeka s ciklodekstrinom i HSA. Još jedan mogući uzrok bio bi kompetitivno vezanje lijeka između ciklodekstrin-HSA i lijek-HP- $\beta$ -CD kompleksa. Međutim, provedene *in vivo* studije pokazuju da inkluzijski kompleksi lijeka s HP- $\beta$ -CD i SBE- $\beta$ -CD kompleksi neznatno utječu na farmakokinetiku intravenski primijenjenog lijeka. Naime, da bi ciklodekstrini pokazali značajniji utjecaj na vezanje lijeka na proteine plazme, oni bi trebali biti primijenjeni u relativno visokim dozama, koje su veće od 70 g, što u kliničkoj praksi nije slučaj (Kurkov i sur., 2010).

#### **4.3. PRIMJENA CIKLODEKSTRINSKIH PRIPRAVAKA**

Kao što je već navedeno, kod parenteralne primjene pripravaka s ciklodekstrinima je njihov utjecaj na farmakokinetiku lijeka u većini slučajeva zanemariv. Kod primjene parenteralnih pripravaka razrjeđenje je značajno za razliku od oralne i naročito topikalne primjene, pri kojoj razrjeđenje može biti ograničeno (Loftsson i sur., 2015).

Kod parenteralnih pripravaka koncentracija lijeka u plazmi se u pravilu ne mijenja pod utjecajem ciklodekstrina, međutim postoje neke iznimke. Kod primjene indometacina u kompleksu sa  $\beta$ -CD i HP- $\beta$ -CD u liposomalnoj formulaciji dolazi do povećanja koncentracije lijeka u plazmi za oko 50%, posebno u prvih 30 minuta nakon intravenske primjene. Uočena promjena u farmakokinetici indometacina se pripisuje brzom otpuštanju lijeka iz liposomalnog kompleksa. Kod primjene melarsoprola u kompleksu sa HP- $\beta$ -CD koncentracija lijeka u plazmi je za oko 50% niža u odnosu kada se melarsoprol primjenjuje u kombinaciji sa propilen glikolom i dimetilsulfoksidom. Niža koncentracija melarsoprola kada se primjenjuje sa HP- $\beta$ -CD je rezultat učinkovitije dostave lijeka do biomembrana, dok u kombinaciji sa organskim otapalima lijek se taloži čime je ograničena apsorpcija i posljedično veća koncentracija lijeka u plazmi (Loftsson i sur., 2015).

Uporaba ciklodekstrina u parenteralnoj primjeni slabo topljivih lijekova je dobro dokumentirana, te se primjenjuju kao učinkovita tehnologija za razvoj za novih formulacija injekcija itrakonazola i diklofenaka koje se pripremaju sa HP- $\beta$ -CD, te za injekcije amiodarona i vorikonazola koje se pripremaju sa SBE- $\beta$ -CD (Kurkov i sur., 2012).

Formulacije koje sadrže ciklodekstrine su pokazale brojne prednosti naspram bioekvivalentnih formulacija bez ciklodekstrina, te se primjena parenteralnih pripravaka pokazala kao bolja opcija od primjene oralnih pripravaka kod mnogih lijekova.

#### **4.3.1. INJEKCIJE AMIODARONA**

Intravenski primijenjen amiodaron (injekcija amiodaron HCl; 50 mg/ml) je vrlo učinkovit lijek u liječenju povratne ventrikularne fibrilacije i hemodinamski nestabilne ventrikularne tahikardije. Unatoč svojoj učinkovitosti prilikom intravenske primjene pojavljuje se značajna hipotenzija, koja se javila u 26% pacijenata u kliničkim studijama, te je u nekoliko slučajeva rezultirala sa smrću pacijenata. Pretpostavlja se da je uzrok hipotenzije prisutnost tenzida i suotapala polisorbata 80 i benzilnog alkohola koji se nalaze u gotovim injekcijama (Cushing i sur., 2012).

Prije intravenske primjene trenutno registriranog pripravka potrebno ga je razrijediti sa 5% otopinom glukoze u vodi, dok razrjeđivanje drugim komercijalno dostupnim infuzijskim

otopinama dovodi to taloženja lijeka. Ukoliko primjena tako pripremljene infuzije potraje više od 2 sata, otopina se mora pripremiti u staklenim ili poliolefinskim bocama jer se amiodaron adsorbira na polivinil klorid što rezultira značajno smanjenom koncentracijom amiodarona u otopini. Osim toga, polisorbat 80 uzrokuje ekstrakciju plastifikatora iz PVC ambalaže što može rezultirati većoj izloženosti ftalnim plastifikatorima u odnosu na trenutno propisane granice i dovesti do toksičnih učinaka. Također, polisorbat 80 utječe na veličinu kapljica formulacije, te može dovesti do pogrešnog doziranja ukoliko se ono temelji na brojanju kapi.

Kako bi se smanjio rizik od neželjene hipotenzije i izbjegle poteškoće prilikom pripreme i primjene otopine, razvijeno je nekoliko novih formulacija amiodarona, koje ne sadrže polisorbat i benzilni alkohol, ali niti jedan od tih pripravaka nije još odobren za tržište. PM101 (amiodaron HCl; 50 mg/ml) je nova intravenska formulacija u kojoj je amiodaron otopljen primjenom SBE- $\beta$ -CD, koji s lijekom stvara inkluzijski kompleks čime mu povećava topljivost oko 70 puta. U pretkliničkim ispitivanjima je pokazano da intravenska primjena PM101 ne uzrokuje hipotenziju, a sama je primjena jednostavnija. Također, klinička ispitivanja pokazuju da brza i.v. injekcija PM101 u dozi 50 mg/mL tijekom 15 s ne uzrokuje značajnije smanjenje sistoličkog krvnog tlaka, tj. njen učinak je identičan onome nakon primjene placeba (Cushing i sur., 2009).

U randomiziranoj, dvostruko slijepoj, crossover studiji je ispitivana bioekvivalencija intravenski primijenjenog amiodarona (konvencionalna formulacija) i PM101 pripravka. U studiju je na početku bilo uključeno 88 pacijenata, od kojih su dvije trećine bile muškarci. Tijekom studije je 10 pacijenata je povuklo svoje informirane pristanke, te je na 78 pacijenata proučavana farmakokinetika amiodarona nakon intravenske primjene. Koncentracija amiodarona i njegovog metabolita desmetilamiodarona u plazmi je mjerena tekućinskom kromatografijom. U studiji je praćena maksimalna plazmatska koncentracija lijeka ( $C_{max}$ , ng/ml), vrijeme postizanja maksimalne plazmatske koncentracije ( $t_{max}$ , h), površina ispod krivulje koja prikazuje ovisnost plazmatske koncentracije lijeka u ovisnosti o vremenu, za vrijeme od 0 do 72 h ( $AUC_{0-72}$ , ng h/ml) i za vrijeme od 0 do beskonačnosti ( $AUC_{0-\infty}$ , ng h/ml), vrijeme polueliminacije lijeka ( $t_{1/2}$ , h) i konstanta brzine eliminacije ( $\lambda_z$ , h<sup>-1</sup>).

Krivulje ovisnosti koncentracije o vremenu, mjerene u vremenu od 0 do 72 h, koje su dobivene nakon primjene amiodarona i PM101 su gotovo identične. Uz to, krivulje ovisnosti koncentracije o vremenu, također mjerene u razdoblju od 0 do 72 h, su gotovo preklopive za

desmetilamiodaron, koji je nastao metabolizmom intravenski primjenjenog amiodarona i PM101. Izračunati farmakokinetički parametri za oba pripravka su stoga identični, što upućuje na to da su pacijenti bili izloženi sličnim koncentracijama samoga lijeka. Na temelju rezultata je zaključeno da su oba pripravka bioekvivalentna (Tablica 5).

Tablica 5. Analiza bioekvivalencije amiodarona i desmetilamiodarona i.v. nakon primjene PM101 i konvencionalne injekcije amiodarona (Preuzeto iz Cushing i sur., 2009).

<b>Parametar</b>	<b>PM101 (test)</b>	<b>i.v. amiodaron (referenca)</b>	<b>Srednji geometrijski omjer</b>
Amiodaron			
$C_{max}$ (ng/ml)	6038,62	6024,26	1,00
$AUC_{0-72}$ (ng h/ml)	8055,94	7836,94	1,03
$AUC_{0-\infty}$ (ng h/ml)	9398,57	9153,87	1,03
Desmetilamiodaron			
$C_{max}$ (ng/ml)	19,88	19,81	1,00
$AUC_{0-72}$ (ng h/ml)	1199,66	1187,09	1,01
$AUC_{0-\infty}$ (ng h/ml)	4623,71	4496,10	1,03

Štetni učinci koji su zabilježeni tijekom navedenog kliničkog ispitivanja se smatraju srednje ozbiljnima, uz iznimku pojave dispneje i valova vrućine kod nekoliko pacijenata koji su navedene nuspojave opazili i kod primjene i.v. amiodarona i kod primjene PM101. U obje grupe pacijenata tijekom ispitivanja nije zabilježen niti jedan ozbiljan štetan učinak, niti smrt.

Obzirom da su farmakokinetički parametri amiodarona i desmetilamiodarona ekvivalentni nakon primjene i.v. amiodarona i PM101, te je primjena PM101 sigurna, bez pojave neželjene hipotenzije, PM101 predstavlja unaprijeđenu intravensku formulaciju za primjenu amiodarona u liječenju akutnih srčanih aritmija (Cushing i sur., 2009). Pri tome valja istaknuti da je PM101 formulacija spremna za primjenu te ne zahtjeva prethodnu rekonstituciju, čime se smanjuje rizik od medikacijskih pogrešaka, a omogućena je i brza primjena lijeka u kritičnim situacijama. Također, formulacija amiodarona s ciklodekstrinima je kompatibilna sa spremnicima načinjenim od plastike, koji su prihvatljiviji za transport te povezani s manjim rizikom od



kontaminacije pripravka stranim česticama tijekom njegovog otvaranja (Cushing i sur., 2012). Sastav formulacije prikazan je u Tablici 6.

Tablica 6. Sastav PM101 i.v. formulacije amiodarona (Prilagođeno prema Cushing i sur., 2012.).

<b>Tvar</b>	<b>Uloga u formulaciji</b>	<b>koncentracija (mg/mL)</b>
Amiodaron	Djelatna tvar	1,5
SBE-β-CD	Osiguravanje topljivosti lijeka	15
Limunska kiselina, anhidrična	Regulacija pH	0,362
Natrijev citrat dihidrat	Regulacija pH	0,183
Anhidrična glukoza	Sredstvo za izotonizaciju	45,5

#### 4.3.2. INJEKCIJE DIKLOFENAKA

Diklofenak spada u grupu nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIDs). Posjeduje analgetsko, antiinflamatorno i antipiretičko djelovanje tako što inhibira enzime ciklooksigenazu-1 (COX-1) i ciklooksigenazu-2 (COX-2). Jedan je od najpropisanijih nesteroidnih protuupalnih lijekova, još od njegove pojave u Sjedinjenim Američkim Državama 1988. godine, te se pokazao vrlo učinkovit i siguran lijek u liječenju akutne i kronične boli (Hamilton i sur., 2018).

Parenteralna primjena NSAIDs je vrlo često poželjna kod pacijenata koji ne mogu uzimati oralne lijekove, te kada je potrebno osigurati brzi nastup djelovanja lijeka. Zbog loše topljivosti parenteralna formulacija diklofenak natrija, Voltarol ampule, koja je prisutna trenutno na europskom tržištu sadrži otapala propilen glikol i benzilni alkohol. Nove formulacije diklofenak natrija za subkutanu, intravensku i intramuskularnu primjenu sadrže hidoksiopropil-β-ciklodekstrin koji stvaranjem inkluzijskih kompleksa povećava topljivost lijeka sa 138 na 1030 µg/ml. (Keating i sur., 2015).

Pripravci koji sadrže inkluzijske komplekse diklofenaka s HP- $\beta$ -CD se primjenjuju u dozama od 25 do 75 mg, a prikladni su za supkutanu, intramuskularnu i intravensku primjenu. Dyloject injekcije se primjenjuju intramuskularno i intravenski, dok su Akis i Dicloin pripravci namjenjeni za supkutanu i intramuskularnu primjenu (Scavone i sur., 2016).

Akis je dostupan u standardnim dozama od 50 i 75 mg/mL, ali i u dozi od 25 mg/mL u kojoj je volumen pripravka smanjen 66% u odnosu na pripravke za intramuskularnu primjenu (1 umjesto 3 mL). Pripravak je konfekcioniran u unaprijed punjene brizgaljke, koje pružaju mogućnost samostalne primjene većeg broja doza, a karakteriziran je boljom podnošljivošću u odnosu na konvencionalan pripravak. Ostale prednosti njegove primjene su brži nastup analgetskog djelovanja koji je tipičan za injekciju te održavanje analgezije čak i primjenom nižih doza (Scavone i sur., 2016).

Ranije dostupna parenteralna formulacija diklofenaka, Voltarol ampule (Novartis, UK) su razvijene koristeći suotapala propilen glikol i benzilni alkohol te sadrže 75 mg lijeka u 3 ml formulacije. Takva otopina je spremna za direktnu intramuskularnu primjenu ili ukoliko se treba primijeniti intravenski u 30 minutnom periodu potrebno ju je razrijediti ili sa 50 do 100 ml otopine natrijeva klorida (0,9%) ili sa otopinom glukoze (5%), koje su puferirane sa natrijevim bikarbonatom. Prednost nove formulacije koja sadrži HP- $\beta$ -CD je ta što sadrži jednaku količinu lijeka u smanjenom volumenu formulacije (75 mg u 2 ili 1 ml), koja je odmah spremna za primjenu u obliku brze intravenske bolus injekcije kojom se postiže bolji analgetski učinak u značajno kraćem vremenskom periodu sa jednakim vremenom trajanja učinka u usporedbi sa Voltarol ampulama (Mermelstein i sur., 2013).

Još jedna prednost parenteralne otopine HP- $\beta$ -CD u odnosu na konvencionalnu formulaciju je u značajno nižoj učestalosti tromboflebitisa (1.2 vs. 6.8%) (Colucci i sur., 2009). Biološka raspoloživost HP- $\beta$ -CD diklofenaka i Voltarol ampula je ekvivalentna, bez obzira na put primjene.

Otopina diklofenaka HP- $\beta$ -CD se primjenjuje u obliku intravenske bolus injekcije te rezultira 3,8 puta veći  $c_{max}$  koji je postignut u 10 puta kraćem vremenskom razdoblju (0,05 i 0,5 h) nego nakon Voltarol 30-minutne intravenske infuzije. Ova razlika pridonosi kliničkom opaženom bržem početku analgezije za HP- $\beta$ -CD diklofenak formulacije u odnosu na Voltarol ampule.

Nadalje, farmakokinetički parametri nakon pojedinačnih i višestrukih doza bili su usporedivi, a potvrđeno je odsustvo akumulacije lijeka i linearne farmakokinetike HP- $\beta$ -CD diklofenaka, što bi moglo pružiti dodatnu korist pacijentima koji imaju složen režim liječenja boli (Mermelstein i sur., 2013).

Intravenski HP- $\beta$ -CD diklofenak nije povezan s povećanim rizikom od kardiovaskularnih štetnih učinaka nastalih liječenjem ako se daje manje od 5 dana postoperativno pacijentima nakon abdominalne/zdjelične i ortopedske operacije (Gan i sur., 2016). Nadalje, relativno kratko izlaganje HP- $\beta$ -CD diklofenaku, koji je uobičajen parenteralni analgetik za akutno postoperativno upravljanje boli, u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega nije povezano s dodatnim rizicima bubrežne sigurnosti u usporedbi sa placeboom (Daniels i sur., 2016).

Blaga do umjerena bubrežna ili blaga jetrena insuficijencija nije značajno utjecala na izloženost ili uklanjanje diklofenaka nakon intravenske primjene jedne doze otopine HP- $\beta$ -CD diklofenaka. Iako je u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega klirens HP- $\beta$ -CD smanjen, formulacija sadrži otprilike 24 puta niže koncentracije HP- $\beta$ -CD nego intravenska otopina vorikonazola, stoga su koncentracije HP- $\beta$ -CD u plazmi postignute u ovoj skupini bolesnika daleko ispod razine povezane s štetnim učincima. Navedeno ukazuje da se HP- $\beta$ -CD diklofenak može davati bolesnicima s blagom ili umjerenom bubrežnom insuficijencijom ili blagim oštećenjem jetre u uobičajenoj dozi i intervalu doziranja bez potrebe za smanjenjem doze (Hamilton i sur., 2018).

U Sjedinjenim Američkim Državama HP- $\beta$ -CD diklofenak (Dyloject, Pfizer, SAD) je odobren odraslima za liječenje blage do umjerene boli, kao monoterapija ili u kombinaciji s opioidnim analgeticima za liječenje umjerene do jake boli. Preporučena doza je 37,5 mg, davana kao intravenski bolus tijekom 15 sekundi svakih 6 h po potrebi, dok ukupna dnevna doza ne smije biti veća od 150 mg (Hoy, 2016).

Parenteralni pripravci diklofenaka s HP- $\beta$ -CD su registrirani i koriste se u nekoliko europskih država gdje su indicirani u liječenju akutne boli, uključujući i postoperativnu bol. U nekoliko kliničkih ispitivanja je procjenjivana učinkovitost, sigurnosni profil i farmakokinetički parametri za nove pripravke.

Učinkovitost supkutanog diklofenak-HP- $\beta$ -CD u liječenju postoperativne dentalne boli u odraslih je pokazano u fazi 3 dvostrukoslijepog, randomiziranog, multicentričnog kliničkog

ispitivanja. Uspoređivane su doze 25, 50 i 75 mg supkutanog pripravka diklofenak-HP- $\beta$ -CD sa placebo skupinom, te 75 mg Akis sa skupinom kojoj je davan pripravak 75 mg intramuskularnog Voltarola. Pokazano je da nema neke značajne razlike u terapiji kod primjene Akisa i Voltarola, te su se sve doze supkutanog diklofenak-HP- $\beta$ -CD pokazale puno učinkovitijima naspram placeba.

Nadalje u randomiziranoj, multicentričnoj DIRECT studiji otvorenog tipa je ispitivana učinkovitost supkutanog i intramuskularnog diklofenak-HP- $\beta$ -CD kod liječenja boli nakon ortopedске operacije. Pacijenti su primili 75 mg supkutanog diklofenak-HP- $\beta$ -CD, 75 mg intramuskularnog diklofenak-HP- $\beta$ -CD ili 75 mg intramuskularnog Voltarena. Dokazano je da novi pripravci sa HP- $\beta$ -CD imaju jednaku učinkovitost u smanjenju intenziteta boli kao i intramuskularni Voltaren.

Također je pokazano da supkutana primjena diklofenak-HP- $\beta$ -CD u dozi od 75 mg je učinkovita u liječenju neuropatske boli. U studiju je bilo uključeno 105 pacijenata starijih od 18 godina sa prisutnom akutnom ili kroničnom neuropatskom boli, te im je primijenjena jedna do dvije injekcije dnevno. Učinak je praćen u periodu od 2 tjedna za pacijente sa neuropatskom boli koja nije posljedica raka, te u periodu od 2 mjeseca kod pacijenata kod kojih je bol nastala kao posljedica raka. Kod svih pacijenata je uočeno značajno smanjenje intenziteta boli 1,5 i 4 sata nakon primjene injekcije.

Kod primjene supkutanih i intramuskularnih pripravaka sa diklofenak-HP- $\beta$ -CD nisu zabilježene nikakve ozbiljnije nuspojave. Osim poželjnog sigurnosnog profila novi pripravci sa HP- $\beta$ -CD imaju još nekoliko prednosti naspram klasičnih pripravaka. Pokazano je da je supkutani pripravak ekvivalentan intramuskularnom pripravku pa je samim time omogućena jednostavnija primjena. Postoji mogućnost njihove samoprimjene, a uz to imaju brz nastup djelovanja što je karakteristika svih injekcijskih pripravaka. Ono što je najvažnije, a pokazano je u svim studijama da uspješno smanjuju intenzitet boli, te je taj učinak postignut i kod smanjivanja doze diklofenaka. Smanjivanje doze ujedno znači i smanjivanje mogućih gastrointestinalnih nuspojava koje su vrlo uobičajene kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova (Keating i sur., 2015).

### 4.3.3. INJEKCIJE ZIPRASIDONA

Sulfobutileter- $\beta$ -ciklodekstrin se pokazao dobrim solubilizatorom ziprasidona. Ziprasidon je prvi atipični antipsihotik koji je dostupan za kliničku uporabu u obliku intramuskularnih i oralnih formulacija. Dostupne su kapsule za oralnu primjenu s dozama lijeka u rasponu od 20 do 80 mg koje se primjenjuju dva puta na dan zajedno s hranom.

Intramuskularne formulacije ziprasidon mesilata razvijene su primjenom sulfobutileter- $\beta$ -ciklodekstrina (Geodon Injection, Pfizer) te su se pokazale kao odličan izbor u hitnim situacijama kod psihijatrijskih pacijenata sa dijagnosticiranom shizofrenijom, bipolarnim poremećajem ili drugim psihotičnim poremećajima. Intramuskularne injekcije ziprasidon mesilata sadrže 20 mg/mL djelatne tvari i 294 mg/mL SBE- $\beta$ -CD, a dostupne su kao sterilni liofilizirani prašak koji je potrebno rekonstituirati neposredno prije primjene dodatkom 1,2 mL vode za injekcije.

Brojne kliničke studije, u kojima je ispitivana farmakokinetika intramuskularne formulacije ziprasidon mesilata, pokazale su da je bioraspoloživost lijeka gotovo 100%. Terapijsko djelovanje nastupa jako brzo, a  $C_{max}$  se postiže između 30 i 60 min. Uz nabrojano, prednost intramuskularne formulacije je što se lijek ne akumulira, te se nakon 12 do 18 h gotovo u potpunosti izluči iz organizma što omogućava vrlo jednostavan prijelaz sa intramuskularne na oralnu terapiju.

Na 12 zdravih pojedinaca u studiji otvorenog tipa pokazano je da intramuskularni i intravenski pripravci ziprasidona u dozi od 5 mg pokazuju gotovo iste farmakokinetičke parametre (Tablica 7). Maksimalna koncentracija lijeka u serumu kod intravenske primjene je iznosila 83 ng/ml, dok je kod intramuskularne primjene iznosila 80 ng/ml, što je u oba slučaja značajno veća koncentracija u usporedbi sa koncentracijom koja se postiže nakon oralne primjene. Također je i samo vrijeme postizanja maksimalne koncentracije u serumu kod oralne primjene puno dulje u odnosu na druga dva načina parenteralne primjene, stoga su injekcije bolja opcija za liječenje akutnih agitacija povezanih za psihozama.

Primjenom intramuskularnog ziprasidona zabilježene su nuspojave blagog i srednjeg intenziteta. U sigurnosnim izvješćima najviše zastupljene nuspojave su bile mučnina, glavobolja, vrtlogavica, anksioznost, nesanica, te bol na mjestu primjene injekcije (Preskorn, 2005).

Tablica 7. Farmakokinetički parametri za intramuskularnu, intravensku i peroralnu primjenu ziprasidona, ispitani na 12 zdravih dobrovoljaca (Preuzeto iz Preskorn, 2005)

<b>DOZA / NAČIN PRIMJENE</b>	<b>AUC<sub>∞</sub> (ng h/ml)</b>	<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>t<sub>max</sub> (h)</b>	<b>CL (ml min/kg)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>
5 mg/i.m.	223	80	0,5	4,9	3,0
5 mg/i.v.	217	83	1	5,0	3,1
20 mg/p.o.	514	64	8	/	3,8

#### 4.3.4. PRIPRAVAK ALOPREGNANOLONA

Postporođajna depresija, za razliku od drugih depresivnih poremećaja, ima veoma specifičan uzrok – porođaj, te je stanje koje se javlja kod jedne od sedam roditelja. Do sada su ženama koje pate od postporođajne depresije prepisivani uobičajeni antidepresivi, dok razvijena intravenska formulacija bi trebala biti učinkovitija jer utječe na hormonske razine kod žena, dok lijekovi koji su prethodno bili odobreni nisu imali takav mehanizam djelovanja.

Alopregnanolon je potentan pozitivan alosterički modulator sinaptičkih i ekstrasinaptičkih GABA receptora za kojeg je pokazano da ima jake učinke na anksioznost i depresiju na životinjskim modelima. Plazma koncentracija alopregnanolona zajedno sa progesteronom raste tijekom trudnoće, međutim poslije porođaja nastupa iznenadano smanjenje koncentracije što u konačnici dovodi do depresije.

Alopregnanolon ima nisku topljivost u vodi, lošu oralnu bioraspoloživost, te se brzo metabolizira. Uz pomoć sulfobutileter-β-ciklodekstrina je povećana topljivost, te je pripravljena formulacija za parenteralnu primjenu koja postiže stabilne i učinkovite serumske koncentracije (Breksanolon). Sterilna otopina breksanolona sadrži 5 mg/ml alopregnanolona u 250 mg/ml sulfobutileter-β-ciklodekstrina koji je puferiran sa citratom, te je potom razrijeđena sterilnom vodom kako bi se postigla izotonizacija za intravensku infuziju.

U studiji koja je provedena uspoređivana je formulacija Breksanolona koju je primala skupina žena koje boluju od značajne postporođajne depresije sa placebo skupinom (Kanes i sur., 2017).

Rezultati su pokazali da je formulacija Breksanolona učinkovita i sigurna, te je u konačnici 2019. godine odobrena službeno za uporabu kao prvi lijek za postporođajnu depresiju. Nastup djelovanja je jako brz, te već primjenom jedne doze kroz infuziju dovodi do smanjenja simptoma. Glavni nedostatak formulacije je što je vrlo skupa (oko 34 000 dolara), te zahtjeva da pacijent bude u bolnici kako bi tijekom 60h primao infuziju (Meltzer-Brody i sur., 2018).

#### **4.3.5. INJEKCIJE ITRAKONAZOLA**

Itrakonazol je antimikotik širokog spektra koji se već preko dva desetljeća koristi u profilaksi i liječenju invazivnih gljivičnih bolesti. U početku, itrakonazol je bio dostupan samo u obliku kapsula za oralnu primjenu. Ograničenje kod oralne primjene je nepredvidljiva apsorpcija na koju utječe želučani pH, uporaba antacida, konzumiranje hrane i različite enteropatije, kao što je mukozitis. Apsorpcija nije bila optimalna ni kod imunokompromitiranih bolesnika, te je i farmakokinetika lijeka pokazivala izraženu varijabilnost među bolesnicima (Mouton i sur., 2006).

Oralna formulacija itrakonazola s ciklodekstrinima dostupna je od kraja 1990ih godina, kojom se na zdravim dobrovoljcima postiže oralna biorasploživost od otprilike 55%, a ukoliko se primjenjuje nakon obroka, porast biorasploživosti u odnosu na kapsulu iznosi 33%. Pripravak sadrži 10 mg/ml itrakonazola (suspencija) te 400 mg/ml ciklodekstrina. Maksimalna serumska koncentracija itrakonazola se postiže 4-5 h nakon oralno primijenjene doze. Koncentracija u slini se sadržava i do 8 sati time povećavajući korist u liječenju oralnih gljivičnih oboljenja. Osim navedenog, tekuća oralna formulacija s ciklodekstrinima prikladna je za liječenje djece kojima je često teško davati kapsule (Stevens, 1999). Međutim, i ova formulacija pokazuje značajnu varijabilnost u farmakokinetici u pojedinim skupinama bolesnika i nije prikladna za primjenu u imunokompromitiranih bolesnika kod kojih je došlo do oštećenja sluznice probavnog trakta uslijed primjene kemoterapije (Mouton i sur., 2006).

Razvoj parenteralne formulacije itrakonazola ograničava niska topljivost lijeka u vodi koja iznosi oko  $1 \times 10^{-4}$  mg/mL (Stevens, 1999). Zbog toga je potrebno primijeniti relativno visoku koncentraciju hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina. Sporanox injekcije, su registrirane u Sjedinjenim Američkim Državama 1999., dok u Europi još uvijek nisu dostupne, sadrže 10 mg/ml itrakonazola koji tvori inkluzijski kompleks sa 400 mg/ml HP- $\beta$ -CD. Vodena otopina

sadržava još 3,8  $\mu$ L klorovodične kiseline, 25  $\mu$ L propilen glikola i natrijev hidroksid za korekciju pH otopine na 4,5. Sadržaj ampule se razrjeđuje sa 50 mL 0.9% fiziološke otopine neposredno prije primjene.

Parenteralnom se primjenom postiže odgovarajuća terapijska koncentracija lijeka u krvi puno brže, te je varijabilnost u vrijednostima farmakokintetičkih parametara među bolesnicima značajno smanjena (Mohr i sur., 2004). S obzirom da se HP- $\beta$ -CD primarno eliminira glomerularnom filtracijom, potreban je oprez kod bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, kod kojih klirens kreatinina iznosi od 50-80 mL/min, odnosno 40-49 mL/min, jer postoji opasnost od nakupljanja HP- $\beta$ -CD, naročito kroničnom primjenom lijeka.

Primjena Sporanox injekcija bolesnicima kod kojih je klirens kreatinina manji od 30 mL/min je kontraindicirana. U slučaju potrebe za primjenom lijeka bolesnicima na hemodijalizi, preporuča se primjena lijeka prije hemodijalize, čime se postižu odgovarajuće terapijske koncentracije lijeka u krvi, a HP- $\beta$ -CD se uspješno uklanja u procesu hemodijalize (Mohr i sur. 2004).

Danas se razvijaju parenteralne formulacije nanokristala itraconazola veličine do 200 do 300 nm (NanoCrystal), koje su stabilizirane poloksamerom F108, a do sada dostupni podaci kliničkih ispitivanja pokazuju kako bi ovo mogla biti prikladna alternativa formulaciji s ciklodekstrinima, naročito u bolesnika s ograničenom funkcijom bubrega (Mouton i sur., 2006).

#### **4.3.6. PRIPRAVAK VORIKONAZOLA**

Vorikonazol je noviji triazolski antimikotik širokog spektra koji se propisuje kao prva linija liječenja sistemskih infekcija sa *Aspergillus* i *Candida sp* vrstama, te predstavlja zamjenu za amfotericin B, čija primjena je ograničena nefrotoksičnim djelovanjem lijeka. Dostupan je u formulacijama za oralnu i intravensku primjenu. Obzirom da vorikonazol kao i ostali antifungalni lijekovi iz skupine azola pokazuje izrazito ograničenu topljivost u vodi, u razvoju njegove parenteralne formulacije korišten je SBE- $\beta$ -CD (Kiser i sur., 2015).

Vorikonazol (Vfend® i.v., Pfizer) registriran je na području Sjedinjenih Američkih Država i u Europskoj Uniji, a u promet dolazi kao sterilni liofilizirani prašak koji sadrži 200 mg vorikonazola i 3200 mg SBE- $\beta$ -CD. Neposredno prije primjene se rekonstituira dodatkom 19



mL vode za injekcije, nakon čega pripremljena otopina sadrži 10 mg/mL vorikonazola i 160 mg/mL SBE- $\beta$ -CD, a nakon rekonstitucije fizički je i kemijski stabilna tijekom 48 sati na sobnoj temperaturi. Prije primjene u obliku infuzije, primarna otopina se mora razrijediti na koncentraciju od 5 mg/ml te se primjenjuje brzinom od 3 mg/kg tjelesne težine po satu tijekom 1 do 2 sata. Za razrjeđivanje se može koristiti cijeli niz komercijalno dostupnih elektrolitskih otopina, a dokazana je inkompatibilnost sa nutritivnim otopinama kao što je Aminofusine 10% plus te 4.2% infuzija natrijevog bikarbonata. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja su pokazala da kompleks vorikonazola sa SBE- $\beta$ -CD ne utječe na antifungalnu aktivnost vorikonazola. Osim vorikonazola, antifungalni učinak pokazuje i njegov metabolit vorikonazol N-oksidi, ali je on 100 puta slabiji u odnosu na lijek.

Nadalje, farmakokinetika vorikonazola solubiliziranog primjenom SBE- $\beta$ -CD je neovisna o stupnju oštećenja bubrega kod tretiranih bolesnika, a većina bolesnika s umjerenom bubrežnom insuficijencijom dobro podnosi 7 dana intravenske terapije takvom formulacijom (Abel i sur., 2008). Ispitivanja na bolesnicima s krajnjim stadijem zatajenja funkcije bubrega pokazala su da se SBE- $\beta$ -CD može učinkovito i brzo eliminirati hemodijalizom, s  $t_{1/2}$  sličnim onom u zdravih pojedinaca. Hemodijalizom se vorikonazol, kao djelatna tvar formulacije, slabo eliminira. Unatoč brzom uklanjanju SBE- $\beta$ -CD-a hemodijalizom membranama visokog fluksa, izloženost SBE- $\beta$ -CD-a i dalje je znatno viša nakon opetovanih doza, što je više od one opažene u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom za faktor 6.2 (Hafner i sur., 2010).

Nije poznato može li izloženost tako visokim dozama SBE- $\beta$ -CD dovesti do klinički relevantnih toksičnih učinaka, no kao mjera opreza se intravenska primjena vorikonazola u bolesnika s klirensom kreatinina  $<50$  ml/min ne preporučuje. Funkcija bubrega ne utječe značajnije na farmakokinetiku vorikonazola, jer se urinom izlučuje manje od 2% intravenski primijenjene doze lijeka (Abel i sur., 2008). Brojne su studije pokazale da kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem bubrega, kada je  $CL < 50$  ml/min intravenski primijenjen vorikonazol ne dovodi do povećanja učestalosti nuspojava, uključujući nefrotoksičnost, te je stoga siguran za primjenu. Obzirom da lijek ima nelinearnu farmakokinetiku kod kritično bolesnih pacijenata je potrebno ipak nadzirati terapiju i korigirati dozu (Kim i sur., 2016).

Nadalje, oralnom primjenom kod brojnih pacijenata apsorpcija može biti nepravilna što rezultira koncentracijama lijeka u plazmi koje su niže od terapijski učinkovitih, zbog čega liječenje može biti neuspješno, te je stoga intravenska primjena bolji izbor. Brojni liječnici

preferiraju intravensku primjenu naročito kod bolesnika kod kojih nije moguća oralna primjena, npr. kod onih koji boluju od mukozitisa, različitih gastrointestinalnih bolesti ili gastropareze (Kiser i sur., 2015).

#### **4.4. CIKLODEKSTRINSKI PRIPRAVCI U RAZVOJU**

Osim navedenih pripravaka baziranih na ciklodekstrinima koji se već koriste u kliničkoj praksi, dizajnirani su brojni pripravci lijekova iz različitih terapijskih skupina koji se još uvijek nalaze u različitim fazama kliničkih ispitivanja. Primjeri takvih lijekova su klopidogrel, karbamazepin, topiramet, antimikotik posakonazol, alfaksalon koji je analog progesterona, te jedan od novijih antivirusika, letermovir. U kliničkim ispitivanjima navedenih lijekova se nastoji pokazati njihova prednost intravenske primjene pred oralnom primjenom ili njihova prednost i veća učinkovitost naspram nekog usporednog lijeka iz iste terapijske skupine.

U AMOPHORE studiji uspoređivana je intravenska formulacija klopidogrela razvijena primjenom SBE- $\beta$ -CD, MDCO-157, sa oralnom formulacijom klopidogrela. Tijekom ispitivanja na 33 zdrava dobrovoljca praćeni su farmakokinetički i farmakodinamički podaci za doze 75, 150 i 300 mg MDCO-157 i oralnog klopidogrela u dozi od 300 mg.

MDCO-157 je pokazao vrlo brz početak djelovanja i antiagregacijski učinak u dozama većim od 30 mg. U usporedbi s oralnim klopidogrelom formulacija MDCO-157 ima kraće vrijeme polueliminacije, veći klirens, te veću maksimalnu koncentraciju u plazmi koja se postiže u kraćem vremenskom periodu nego kod oralne primjene klopidogrela. Obzirom da ima veći klirens upućuje na to da se intravenskom primjenom smanjuje hepatski metabolizam lijeka, te je povećana i koncentracija neaktivnog metabolita (karboksilne kiseline) u plazmi.

Također je pokazano da intravenska formulacija klopidogrela ima prolazne i sporedne farmakodinamičke učinke za većinu ispitanika, odnosno slabije učinke u odnosu na oralni klopidogrel, upravo zbog smanjene koncentracije aktivnih metabolita koji ne nastaju hepatskim metabolizmom. Iako je MDCO-157 razvijen strateški za lakši prijelaz sa intravenske na oralnu upotrebu klopidogrela, u navedenim dozama MDCO-157 nije pokazao poboljšani farmakodinamički učinak te nije uveden kao alternativa u kliničku upotrebu (Collet i sur., 2016).

Karbamazepin je poznati oralni antiepileptik koji se propisuje kao prva linija liječenja djelomičnih napadaja. Ima složenu farmakokinetiku koju karakterizira spora i varijabilna apsorpcija, vezivanje na proteine plazme u različitim postocima u pojedinim pacijentima, te je autoinduktor. Obzirom da je netopljiv u vodi, uz pomoć SBE- $\beta$ -CD je pripravljena formulacija za intravensku primjenu. Intravenska formulacija karbamazepina bila bi klinički vrlo korisna za pacijente koji nisu u mogućnosti uzeti lijek oralno zbog gastrointestinalnih bolesti, disfagije, ozljede ili operacija.

U studiji OV-1015 je uspoređivana bioekvivalencija oralnog i intravenskog karbamazepina, njihova farmakokinetika i sigurnost primjene. Obzirom da je intravenskom primjenom lijek 100% biorasploživ prelaskom sa oralne na intravensku primjenu potrebno je dozu smanjiti za 30%. Tijekom metabolizma karbamazepina nastaje njegov aktivan metabolit karbamazepin-10,11-epoksid čija je koncentracija u plazmi nešto niža kada se lijek intravenski primjenjuje. To ujedno predstavlja i prednost jer je uočena povezanost koncentracije epoksida i nastanka nuspojava, te je stoga intravenskom primjenom rizik od nuspojava smanjen. Ovom studijom je pokazano da je primjena karbamazepina u kombinaciji sa SBE- $\beta$ -CD sigurna i dobra opcija za sve pacijente koji oralno ne mogu uzeti lijek (Tolbert i sur., 2015).

I za topiramata koji se široko propisuje za liječenje epilepsije i prevenciju migrene kod odraslih, te za liječenje epilepsije kod djece starije od 2 godine ne postoji intravenska formulacija na tržištu, međutim uspješno je pripravljena solubiliziranjem topiramata primjenom SBE- $\beta$ -CD. U istraživanju koje je provedeno na odraslim dobrovoljcima oboljelim od epilepsije ili migrene ispitivana je farmakokinetika i sigurnost primjene intravenskog topiramata kod pacijenata koji su inače na oralnoj terapiji topiramata. Rezultati su pokazali da bi intravenski primijenjeni topiramat mogao poboljšati liječenje neonatalnih napadaja jer je intravensko doziranje preciznije, te se pokazao vrlo korisnim pri prelasku s oralnog doziranja kod pacijenata koji nisu u mogućnosti uzimati oralnu terapiju (Clark i sur., 2013).

Antimikotik posakonazol koji je odobren kao profilaksa za invazivna gljivična oboljenja koja se javljaju kod pacijenata kod kojih dolazi do odbacivanja transplatanog organa ili kod onih koji imaju neutropeniju koja je posljedica kemoterapije je dostupan pacijentima u oralnom obliku. Ograničenja bilo kakve oralne formulacije posakonazola su nemogućnost uzimanja lijeka ili se lijek ne može dovoljno apsorbirati ukoliko je prisutna mučnina, dijareja ili mukozitis. Stoga je pripravljena intravenska formulacija u kojoj je kao solubilizator upotrebljen

SBE- $\beta$ -CD koji je prisutan i u injekcijama vorikonazola koja se već u kliničkoj primjeni (Maertens i sur., 2014).

Ispitivana je farmakokinetika i sigurnost primjene intravenske formulacije posakonazola u dozi od 300 mg kao profilaksa za invazivna gljivična oboljenja, te je zaključeno da je sigurnosni profil jednak onom kao kod oralne formulacije. Prosječna koncentracija u plazmi je bila u rasponu od 500 do 2500 ng/ml što se može smatrati terapijom koja je jednako učinkovita kao i terapija oralnim posakonazolom od 200 mg kojim se postiže prosječna koncentracija u plazmi od 1300 ng/ml. Ovim kliničkim ispitivanjem je dokazano da bi intravenska formulacija mogla pružiti učinkovitu profilaksu, te je vrlo korisna kod terminalno bolesnih pacijenata koji nisu u mogućnosti uzeti oralno lijek ili kada ga ne mogu dovoljno apsorbirati (Cornely i sur., 2017).

Phaxan je vodena otopina 10 mg/ml alfaksalona i 13% SBE- $\beta$ -CD koja je u ispitivana u svrhu pronalaženja učinkovite doze kojom se postiže anestezija kod ljudi, te je uspoređivana sa ekvivalentnom dozom propofola u svrhu procjene sigurnosti, učinkovitosti i kvalitete oporavka nakon anestezije i sedacije. Phaxan je u pretkliničkim ispitivanjima pokazao brz početak djelovanja kao i propofol, ali uz manju učestalost kariovaskularne depresije koja se često javlja primjenom propofola. Brz početak i kraj sedacije se postiže dozom od 0,5 mg/kg alfaksalona što je ekvivalentno dozi od 2,9 mg/kg propofola. Osim manje doze koja je potrebna za uspješnu anesteziju utvrđeno je da je primjena injekcije Phaxana bezbolna, dok je bol prisutna prilikom primjene propofola kod 8 od 12 ispitanika. S obzirom na navedeno, injekcije Phaxana su bolja opcija kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima i u starijoj životnoj dobi, naročito s obzirom što ne uzrokuju opstrukciju dišnih puteva koja se javila u 9 od 12 ispitanika koji su anestezirani propofolom (Monagle i sur., 2015).

Osim navedenih formulacija razvija se i formulacija HP- $\beta$ -CD sa novijim antivirusom, letermovirom, koji se namijenjen kao profilaksa protiv citomegalovirusa kod imunokompromitiranih pacijenata nakon transplantacije. Intravenska formulacija je omogućila početak terapije odmah nakon transplantacije, dok je HP- $\beta$ -CD pridonio povećanoj topljivosti lijeka i smanjenju iritacije tkiva prilikom primjene injekcije.

Praćenjem farmakokinetičkih parametara nakon administracije različitih doza (120-960 mg) opaženo je povećanje izloženosti lijeku neproporcionalno dozi, te se stoga moraju provesti daljnja ispitivanja kako bi se detaljnije istražila ovisnost koncentracije o vremenu kao i vrijeme

polueliminacije. Iako se formulacija sa HP- $\beta$ -CD pokazala sigurnom i dobro podnošljivom kod zdravih ženskih ispitanika na kojima je studija provedena, u kliničkoj praksi je potreban oprez zbog moguće interakcije s drugim lijekovima, na primjer sa ciklosporinom A koji se najčešće koristi kao imunosupresiv, što u konačnici povećava izloženost letermoviru (Erb-Zohar i sur., 2017).

## 5. ZAKLJUČCI

Ciklodekstrini su biokompatibilni i multifunkcionalni oligosaharidi koji uspješno mijenjaju nepovoljna fizikalno-kemijska i biofarmaceutska svojstva lijekova stvaranjem inkluzijskih kompleksa. Njihova primjena u razvoju farmaceutskih oblika lijekova je još uvijek u razvoju, te ih možemo smatrati novijim pomoćnim tvarima nedovoljno istraženog potencijala.

Parenteralna primjena pruža određene prednosti u usporedbi s oralnom, ali je razvoj parenteralnih pripravaka iznimno kompleksan. Primjenom ciklodekstrina omogućena je po prvi put parenteralna primjena nekih lijekova i liječenje nekih stanja za koje do sada nije bila dostupna optimalna terapija. Među njima se mogu izdvojiti injekcije alopregnanolona oblikovane primjenom ciklodekstrina koje omogućuju učinkovito liječenje postporođajne depresije. Nadalje, itrakonazol i vorikonazol su bili dostupni samo kao oblici za oralnu primjenu, postali su dostupni i kao intravenski pripravci u kojima je otapanje ovih teško topljivih lijekova omogućeno stvaranjem kompleksa s ciklodekstrinima čime je postignuto uspješnije postizanje terapijskih ciljeva, uz smanjivanje pojavnosti nuspojava. Osim toga, primjenom ciklodekstrina se iz parenteralnih formulacija mogu isključiti potencijalno toksične i iritirajuće sastavnice kao što su organska otapala i površinski aktivne tvari, a lijek je izrađen u obliku koji je spreman za primjenu bez prethodne rekonstitucije. Time je omogućena primjena lijeka kao iv. bolus injekcije, čime se postiže brzi nastup terapijskog učinka lijekova kao što je diklofenak, uz smanjenje lokalne iritacije i ostalih nuspojava vezanih uz parenteralnu primjenu lijekova.

Usprkos brojnim prednostima koje donose ciklodekstrini još uvijek nije očigledno zašto je broj odobrenih pripravaka na tržištu koji sadrže inkluzijske komplekse lijeka sa ciklodekstrinima relativno nizak. Cijena i regulatorni status ciklodekstrina nisu više ograničavajući čimbenici. Glavni problem je što je za odobrenje nove formulacije već poznatog (generičkog) lijeka potrebno dokazati bioekvivalenciju. Formulacije koje sadrže inkluzijske komplekse sa ciklodekstrinima nisu gotovo nikada bioekvivalentne starijoj formulaciji, stoga je potrebno provoditi dodatna klinička ispitivanja ciklodekstrinske formulacije što zahtjeva značajna financijska sredstva i vrijeme, čime se sužava i prostor na tržištu zbog velike konkurencije inovativnih proizvoda. No, orijentiranost farmaceutskih kompanija prema generičkim lijekovima unaprjeđene vrijednosti će sigurno dovesti do značajnijeg rasta broja ciklodekstrinskih parenteralnih formulacija na tržištu i u kliničkoj praksi.

## 6. LITERATURA

Abel S, Allan R, Gandelman K, Tomaszewski K, Webb DJ, Wood ND. Pharmacokinetics, Safety and Tolerance of Voriconazole in Renally Impaired Subjects. *Clinical Drug Investigation*, 2008, 28, 409-420.

Birrer GA, Murthy SS, Liu J, Estrada J. Parenteral Dosage Forms. U: Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis. Ahuja S, Scypinski S, urednici, San Diego, Elsevier Science Publishing Co Inc, 2001, str. 269-305.

Brewster ME, Loftsson T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Adv Drug Deliver Rev*, 2007, 59, 645-666.

Loftsson T, Brewster ME. Cyclodextrins as functional excipients: Methods to enhance complexation efficiency. *J. Pharm. Sci.* 2012, 1010, 3019–3032.

Cheirsilp B, Rakmai J. Inclusion complex formation of cyclodextrin with its guest and their applications. *Biol Eng Med*, 2016, 2, 1-6.

Clark AM, Kriel RL, Leppik IE, White JR, Henry TR, Brundage RC, Cloyd JC. Intravenous topiramate: Safety and pharmacokinetics following a single dose in patients with epilepsy or migraines taking oral topiramate. *Epilepsia*, 2013, 54, 1106-1111.

Collet J-P, Funck-Brentano C, Prats J, Salem J-E, Hulot J-S, Guilloux E, Hu M, He K, Silvain J, Gallois V, Brugier D, Anzaha G, Galier S, Nicolas N, Montalescot G. Intravenous Clopidogrel (MDCO-157) Compared with Oral Clopidogrel: The Randomized Cross-Over AMPHORE Study. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2016, 16, 43-53.

Colucci RD, Wright C, Mermelstein FH, Gawarecki DG, Carr DB. Dyloject®, a novel injectable diclofenac solubilised with cyclodextrin: Reduced incidence of thrombophlebitis compared to injectable diclofenac solubilised with polyethylene glycol and benzyl alcohol. *Acute Pain*, 2009, 11, 15–21.

Cornely OA, Robertson MN, Haider S, Grigg A, Geddes M, Aoun M, Heinz WJ, Raad I, Schanz U, Meyer RG, Hammond SP, Mullane KM, Ostermann H, Ullmann AJ, Zimmerli S, Van Iersel MLPS, Hepler DA, Waskin H, Kartsonis NA, Maertens J. Pharmacokinetics and safety results

from the Phase 3 randomized, open-label, study of intravenous posaconazole in patients at risk of invasive fungal disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2017, 72, 3406-3413.

Crestani de Miranda J, Azevedo Martins TE, Veiga F, Gomes Ferraz H. Cyclodextrins and ternary complexes: technology to improve solubility of poorly soluble drugs. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, 47, 665-681.

Cushing DJ, Adams MP, Cooper WD, Agha B, Souney PF. Comparative Bioavailability of a Premixed, Ready-to-Use Formulation of Intravenous Amiodarone With Traditional Admixture in Healthy Subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2012, 52, 214-221.

Cushing DJ, Adams MP, Cooper WD, Zhang B, Lipicky RJ, Kowey PR. Evaluation of the Effects of PM101, a Cyclodextrin-Based Formulation of Intravenous *Amiodarone*, on Blood Pressure in Healthy Humans. *Am J Cardiol*, 2009, 104, 1153-1157.

Cushing DJ, Adams MP, Cooper WD, Kowey PR, Lipicky RJ. Bioequivalence of 2 Intravenous Amiodarone Formulations in Healthy Participants. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2009, 49, 407-415.

Cyclodextrins used as excipients, 2013., [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-cyclodextrins-used-excipients-medicinal-products-human-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-cyclodextrins-used-excipients-medicinal-products-human-use_en.pdf), pristupljeno 1. 10. 2019.

Daniels SE, Gan TJ, Hamilton DA, Singla N, Lacouture PG, Johnson O, Min LH, Reyes CRD, Carr DB. A Pooled Analysis Evaluating Renal Safety in Placebo- and Active Comparator-Controlled Phase III Trials of Multiple-Dose Injectable HP $\beta$ CD-Diclofenac in Subjects with Acute Postoperative Pain. *Pain Med*, 2016, 17, 2378–2388.

Erb-Zohar K, Kropeit D, Scheuenpflug J, Stoberneck H-P, Hulskotte EGJ, van Schanke A, Zimmermann H, Rubsamen-Schaeff H. Intravenous Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin Formulation of Letemovir: A Phase I, Randomized, Single-Ascending, and Multiple-Dose Trial. *Clin Transl Sci*, 2017, 10, 487-495.

Frömring KH, Szejtli J. Cyclodextrins in Pharmacy. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1994.



Gan TJ, Singla N, Daniels SE, Lacouture PG, Min LH, Reyes CRD, Carr DB. Cardiovascular safety of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin-diclofenac in the management of acute postsurgical pain: a pooled analysis of 2 randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled phase III clinical trials. *J Clin Anesth.*, 2016, 31, 249–258.

Hafner V, Czock D, Burhenne J, Riedel KD, Bommer J, Mikus G, Machleidt C, Weinreich T, Haefeli WE. Pharmacokinetics of Sulfobutylether-Beta-Cyclodextrin and Voriconazole in Patients with End-Stage Renal Failure during Treatment with Two Hemodialysis Systems and Hemodiafiltration. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, 54, 2596–2602.

Hamilton DA, Ernst CC, Kramer WG, Madden D, Lang E, Liao E, Lacouture PG, Ramaiya A, Carr DB. Pharmacokinetics of Diclofenac and Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP $\beta$ CD) Following Administration of Injectable HP $\beta$ CD-Diclofenac in Subjects With Mild to Moderate Renal Insufficiency of Mild Hepatic Impairment. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 2018, 7, 110-122.

Hoy SM. Diclofenac Sodium Bolus Injection (Dyloject<sup>TM</sup>): A Review in Acute Pain Management. *Drugs*, 2016, 76, 1213–1220.

Jug M, Bećirević-Laćan M. Cyclodextrin-based Pharmaceutics. *Rad HAZU*, 2008, 499, 9-26.

Kalepu S, Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2015, 5, 442-453.

Keating GM, Blair HA, Plosker GL. Diclofenac sodium injection (Akis<sup>®</sup>, Dicloin<sup>®</sup>) in the management of pain: a guide to its use in the EU. *Drugs Ther Perspect*, 2016, 32, 1-5.

Kim SH, Kwon JC, Park C, Han S, Yim DS, Choi JK, Cho SY, Lee HJ, Park SH, Choi SM, Choi JH, Yoo JH, Lee DG, Lee JW. Therapeutic drug monitoring and safety of intravenous voriconazole formulated with sulfobutylether  $\beta$ -cyclodextrin in haematological patients with renal impairment. *Mycoses*, 2016, 59, 644-651.

Kiser TH, Fish DN, Aquilante CL, Rower JE, Wempe MF, MacLaren R, Teitelbaum I. Evaluation of sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Critical Care*, 2015, 19-32.

Kurkov SV, Loftsson T, Messner M, Madden D. Parenteral Delivery of HP $\beta$ CD: Effects on Drug-HSA Binding. *AAPS PharmSciTech*, 2010, 11, 1152-1158.

Kurkov SV, Madden DE, Carr D, Loftsson T. The Effect of Parenterally Administered Cyclodextrins on the Pharmacokinetics of Coadministered Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, 101, 4402-4408.

Loftsson T, Moya-Ortega MD, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A. Pharmacokinetics of cyclodextrins and drugs after oral and parenteral administration of drug/cyclodextrin complexes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2015, 68, 544-555.

Maertens J, Cornely OA, Ullmann AJ, Heinz WJ, Krishna G, Patino H, Caceres M, Kartsonis N, Waskin H, Robertson M. Phase 1B Study of the Pharmacokinetics and Safety of Posaconazole Intravenous Solution in Patients at Risk for Invasive Fungal Disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2014, 58, 3610-3617.

Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenbergr R, Neill Epperson C, Deligiannidis KM, Rubinow DR, Li H, Sankoh AJ, Clemson C, Schacterle A, Jonas J, Kaner S. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*, 2018, 392, 1058-70.

Mermelstein F, Hamilton DA, Wright C, Lacouture PG, Ramaiya A, Carr DB. Single-Dose and Multiple-Dose Pharmacokinetics and Dose Proportionality of Intravenous and Intramuscular HP $\beta$ CD-Diclofenac (Dyloject) Compared with Other Diclofenac Formulations. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*, 2013, 33, 1012–1021.

Mohr JF, Finkel KW, Rex JH, Rodriguez JR, Leitz GJ, Ostrosky-Zeicher L. Pharmacokinetics of Intravenous Itraconazole in Stable Hemodialysis Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48, 3151-3153.

Monagle J, Siu L, Worrell J, Goodchild CS, Serrao JM. A Phase 1c Trial Comparing the Efficacy and Safety of a New Aqueous Formulation of Alphaxalone with Propofol. *Anesth Analg*, 2015, 121, 914-24.

Mouton JW, van Peer A, de Beule K, Van Vliet A, Donnelly JP, Soons PA. Pharmacokinetics of Itraconazole and Hydroxyitraconazole in Healthy Subjects after Single and Multiple Doses of Novel Formulation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, 50, 4096-4102.

Preskorn SH. Pharmacokinetics and Therapeutics of Acute Intramuscular Ziprasidone. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44, 1117-1133.

Scavone C, Colomba Bonagura A, Fiorentino S, Cimmaruta D, Cenami R, Torella M, Fossati T, Rossi F. Efficacy and Safety Profile of Diclofenac/Cyclodextrin and Progesterone/Cyclodextrin Formulations: A Review of the Literature Data. *Drugs in R&D*, 2016, 16, 129-140.

SPORANOX (itraconazole) INJECTION, 2009., [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/020966s022lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020966s022lbl.pdf), pristupljeno 15. 1. 2020.

Stella VJ, He Q. Cyclodextrins. *Toxicologic Pathology*, 2008, 36, 30-42.

Stevens DA. Itraconazole in Cyclodextrin Solution. *Pharmacotherapy*, 1999, 19, 603-611.

Tolbert D, Cloyd J, Biton V, Bekersky I, Walzer M, Wesche D, Drummond R, Lee D. Bioequivalence of oral and intravenous carbamazepine formulations in adult patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56, 915-923.

Upadhye SB, Kulkarni SJ, Majumdar S, Avery MA, Gul W, ElSohly MA, Repka MA. Preparation and Characterization of Inclusion Complexes of a Hemisuccinate Ester Prodrug of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol with Modified Beta-Cyclodextrins. *AAPS PharmSciTech*, 2010, 11, 509-517.

## 7. SAŽETAK

Razvoj novih i inovativnih lijekova za liječenje različitih bolesti, koji su učinkoviti i sigurni za primjenu veliki je izazov. Primjena kombinatorijalne kemije i molekuskog modeliranja u razvoju novih lijekova rezultirali su potencijalnim novim lijekovima izražene lipofilnosti i visoke molekulske mase te posljedično slabe topljivosti u vodi. Upravo je ograničena topljivost vodeći razvoj odbacivanja novih struktura, jer rezultira niskom bioraspoloživosti i suboptimalnim učinkom ispitivanog lijeka.

Ciklodekstrini su ciklički oligosaharidi koji se u farmaceutskoj tehnologiji koriste kao pomoćne tvari za maskiranje neugodnog okusa i mirisa lijeka te za poboljšanje topljivosti i posljedično bioraspoloživosti lijekova. Danas su na tržištu prisutne formulacije lijekova s ciklodekstrinima namijenjene za različite puteve primjene, uključujući i pripravke za parenteralnu primjenu. Obzirom da parenteralna primjena ima određene prednosti naspram drugih načina primjene u tijeku je razvoj i provođenje kliničkih ispitivanja brojnih parenteralnih formulacija koje sadrže ciklodekstrine. S obzirom na povoljne rezultate ispitivanja te sigurnost primjene takvih formulacija može se u skorije vrijeme očekivati značajan porast broja takvih formulacija u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

U ovom radu prikazane su prednosti i nedostaci uporabe ciklodekstrina u razvoju parenteralnih pripravaka. U tu svrhu razmatrani su rezultati kliničkih studija formulacija koje su nedavno registrirane ili su u naprednim fazama kliničkih ispitivanja. Gledajući superiorne terapijske rezultate, kao što su brži nastup djelovanja uz smanjenje broja i intenziteta nuspojava, može se očekivati značajan porast broja parenteralnih formulacija u kliničkoj praksi u skoroj budućnosti.

## **SUMMARY**

It is a great challenge to develop new and innovative medicines for the treatment of a variety of diseases, which are effective and safe to administer. The use of combinatorial chemistry and molecular modelling in the development of new drugs has resulted in molecules with pronounced lipophilicity and high molecular weight, and consequently poor solubility in water. The poor solubility of new drug entities has been recognized as one of the most important factors that lead to rejections of such new structures, as they show low bioavailability and suboptimal therapeutic effect.

Cyclodextrins are cyclic oligosaccharides used in pharmaceutical technology as multifunctional excipients able to mask the unpleasant taste and odor of a drug and to improve their solubility and consequently bioavailability. Cyclodextrin-based drug formulations currently available on the market are intended for various routes of administration, including parenteral administration. Parenteral administration provides certain advantages over other routes of administration, so the development and clinical trials of parenteral formulations containing cyclodextrins are in the pipeline of numerous pharmaceutical companies. The favorable efficiency and the safety of currently available formulations may lead to a significant increase in the number of such formulations in daily clinical practice in the near future.

This paper outlines the advantages and disadvantages of cyclodextrin used in the development of parenteral preparations. To this end, the results of clinical studies of formulations that have recently been registered or are in advanced stages of clinical trials have been considered. Looking at superior therapeutic outcomes, including the faster onset of action accompanied by reduced number and intensity of side effects, a significant increase in the number of parenteral formulations in clinical practice can be expected in the near future.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmaceutsku tehnologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### PRIMJENA CIKLODEKSTRINA U RAZVOJU PARENTERALNIH PRIPRAVAKA

Josipa Vidović

#### SAŽETAK

Razvoj novih i inovativnih lijekova za liječenje različitih bolesti, koji su učinkoviti i sigurni za primjenu veliki je izazov. Primjena kombinatorijalne kemije i molekuskog modeliranja u razvoju novih lijekova rezultirali su potencijalnim novim lijekovima izražene lipofilnosti i visoke molekulske mase te posljedično slabe topljivosti u vodi. Upravo je ograničena topljivost vodeći razvoj odbacivanja novih struktura, jer rezultira niskom bioraspoloživosti i suboptimalnim učinkom ispitivanog lijeka. Ciklodekstrini su ciklički oligosaharidi koji se u farmaceutskoj tehnologiji koriste kao pomoćne tvari za maskiranje neugodnog okusa i mirisa lijeka te za poboljšanje topljivosti i posljedično bioraspoloživosti lijekova. Danas su na tržištu prisutne formulacije lijekova s ciklodekstrinima namijenjene za različite puteve primjene, uključujući i pripravke za parenteralnu primjenu. Obzirom da parenteralna primjena ima određene prednosti naspram drugih načina primjene u tijeku je razvoj i provođenje kliničkih ispitivanja brojnih parenteralnih formulacija koje sadrže ciklodekstrine. S obzirom na povoljne rezultate ispitivanja te sigurnost primjene takvih formulacija može se u skorije vrijeme očekivati značajan porast broja takvih formulacija u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U ovom radu prikazane su prednosti i nedostaci uporabe ciklodekstrina u razvoju parenteralnih pripravaka. U tu svrhu razmatrani su rezultati kliničkih studija formulacija koje su nedavno registrirane ili su u naprednim fazama kliničkih ispitivanja. Gledajući superiorne terapijske rezultate, kao što su brži nastup djelovanja uz smanjenje broja i intenziteta nuspojava, može se očekivati značajan porast broja parenteralnih formulacija u kliničkoj praksi u skoroj budućnosti.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 41 stranica, 3 grafičkih prikaza, 7 tablica i 42 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: ciklodekstrini, parenteralni pripravci

Mentor: **Dr. sc. Mario Jug**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Mario Jug**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Jasmina Lovrić**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: 11. 02. 2020.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmaceutical Technology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### THE USE OF CYCLODEXTRINS IN THE DEVELOPMENT OF PARENTERAL FORMULATIONS

**Josipa Vidović**

#### SUMMARY

It is a great challenge to develop new and innovative medicines for the treatment of a variety of diseases, which are effective and safe to administer. The use of combinatorial chemistry and molecular modelling in the development of new drugs has resulted in molecules with pronounced lipophilicity and high molecular weight, and consequently poor solubility in water. The poor solubility of new drug entities has been recognized as one of the most important factors that lead to rejections of such new structures, as they show low bioavailability and suboptimal therapeutic effect. Cyclodextrins are cyclic oligosaccharides used in pharmaceutical technology as multifunctional excipients able to mask the unpleasant taste and odor of a drug and to improve their solubility and consequently bioavailability. Cyclodextrin-based drug formulations currently available on the market are intended for various routes of administration, including parenteral administration. Parenteral administration provides certain advantages over other routes of administration, so the development and clinical trials of parenteral formulations containing cyclodextrins are in the pipeline of numerous pharmaceutical companies. The favorable efficiency and the safety of currently available formulations may lead to a significant increase in the number of such formulations in daily clinical practice in the near future. This paper outlines the advantages and disadvantages of cyclodextrin used in the development of parenteral preparations. To this end, the results of clinical studies of formulations that have recently been registered or are in advanced stages of clinical trials have been considered. Looking at superior therapeutic outcomes, including the faster onset of action accompanied by reduced number and intensity of side effects, a significant increase in the number of parenteral formulations in clinical practice can be expected in the near future.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 41 pages, 3 figures, 7 tables and 42 references. Original is in Croatian language.

Keywords: cyclodextrins, parenteral preparations

Mentor: **Mario Jug, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Mario Jug, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Sanda Vladimir-Knežević, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Jasmina Lovrić, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: 11. 02. 2020.