

ПРОЦЕС ТА МЕТОДИКИ РОЗРОБЛЕННЯ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Julienne Regele, Calliste Scholl, Morgan Ulrich, *TA Instruments*

Переклад та підготовка: *ЛЕМ Україна*

Розроблення лікарських засобів – це довгий і складний процес, який починається з виявлення, та, в разі успіху, закінчується дозволом уряду на реалізацію. Кожен крок процесу розроблення ліків, описаний нижче, має конкретні завдання з метою відбору відповідних кандидатів для затвердженої лікарської речовини.

РІШЕННЯ ДЛЯ РОЗРОБЛЕННЯ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ



Тут ми обговорюємо релевантні цілі та методики, що використовуються на кожному етапі розроблення лікарських засобів на основі антитіл.

ВИЯВЛЕННЯ

Ця фаза складається з раннього та пізнього етапів. Їх основна задача полягає в усуненні будь-якої послідовності (амінокислот) з небажаними характеристиками, враховуючи хімічні нестабільності та зв'язування з мішенню. Виявлення почнеться з великого набору антитіл, кількість яких може знаходитись в діапазоні від сотень до тисяч, але буде зменшена до групи з десятків штук. Для зменшення набору в якості основного інструменту зазвичай використовують *in silico* скринінг, оскільки на цьому етапі доступність зразків дуже обмежена. *In silico* скринінг застосовує комп'ютерне моделювання або засоби віртуального скринінгу для прогнозування поведінки різних молекул [1]. Послідовність аналізується для того, щоб мінімізувати ризик виникнення будь-яких «гарячих точок», які можуть заважати розробленню на подальших етапах процесу. Після зменшення групи, визначаються характеристики зв'язування з антигеном для того, щоб гарантувати, що антитіло зв'язується з ідентифікованою мішенню, а також досягається бажана потенція, знову ж таки, з головною метою зменшити кількість антитіл для подальшого визначення характеристик.

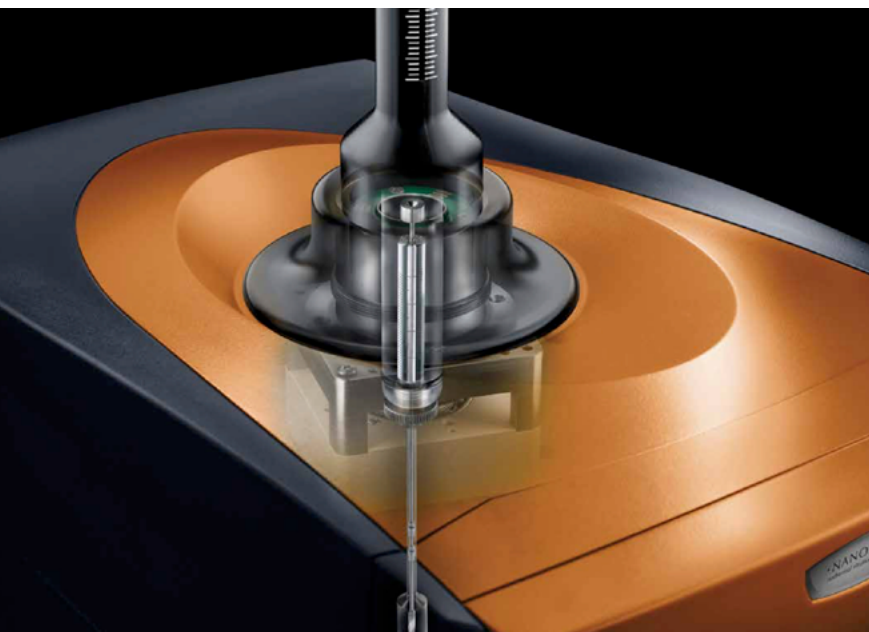


РОЗРОБЛЕННЯ ПОПЕРЕДНЬОЇ РЕЦЕПТУРИ

На цьому етапі кількість антитіл скорочена до десятків під час відбору. При розробленні попередньої рецептури важливо гарантувати стабільні умови тестування, а це означає, що може знадобитися скринінг буферного розчину на певному рівні. Треба пам'ятати, що цей буфер, скоріше за все, буде відрізнитися від буферу фінальної рецептури. Для антитіл, які залишились на розгляді, важливо повною мірою визначити характеристики, починаючи з валідації за допомогою **ізотермічної титриметричної калориметрії (ІТК)** тих досліджень зв'язування, що були проведені на початкових етапах.

ІТК є методом, що не потребує застосування маркерів та іммобілізації для визначення характеристик взаємодій зв'язування. Це є інформативна методика, яка не просто говорить про те, що щось зв'язується, але також повідомляє про рушійні сили, які забезпечують взаємодією. Для будь-якого терапевтичного препарату важливо повністю розуміти, яким чином він взаємодіє з мішенню, включно зі специфічністю або тим, наскільки специфічним

препарат є по відношенню до мішені. Забезпечення високої специфічності дозволить створити препарат з меншою кількістю небажаних побічних ефектів, обумовлених нецільовим зв'язуванням. Іншими важливими атрибутами, характеристики яких необхідно визначити на цьому етапі, є конформаційна стабільність, колоїдна стабільність, потенція, стабільність плазми. В сукупності, ця інформація буде використана для відкидання небажаних антитіл [3].



ВІДБІР КАНДИДАТІВ

Фаза відбору кандидатів зосереджена на оцінюванні антитіл, які є найбільш перспективними для терапевтичного використання. Методики, що використовуються при цьому, потребують більш широкого діапазону концентрацій, до 100 мг/мл, та збирають аналогічну попередній інформацію, як от конформаційна стабільність та колоїдна стабільність, проте цей етап потребує даних, виміряних з більш високою роздільною здатністю. Конформаційна стабільність буде оцінюватися шляхом вимірювання T_{onset} (температура початку денатурації, або плавлення, макромолекул) та T_M (температура, при якій половина макромолекул знаходиться в згорнутому стані, а інша половина – в розгорнутому) за допомогою диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК).

Автоматизований Nano DSC дозволяє дослідникам визначати характеристики короткочасної температурної стабільності зразків без застосування екзогенних міток або барвників, тим самим спрощуючи робочі процеси та зменшуючи похибки при розробленні біофармацевтичних препаратів [2].

В рамках єдиного експерименту дослідники можуть визначати зміни температури плавлення, ентальпії та теплоємності, що дозволяє розрахувати вільну енергію та прийняти повністю обґрунтоване рішення щодо того, яка рецептура є найстабільнішою [2].

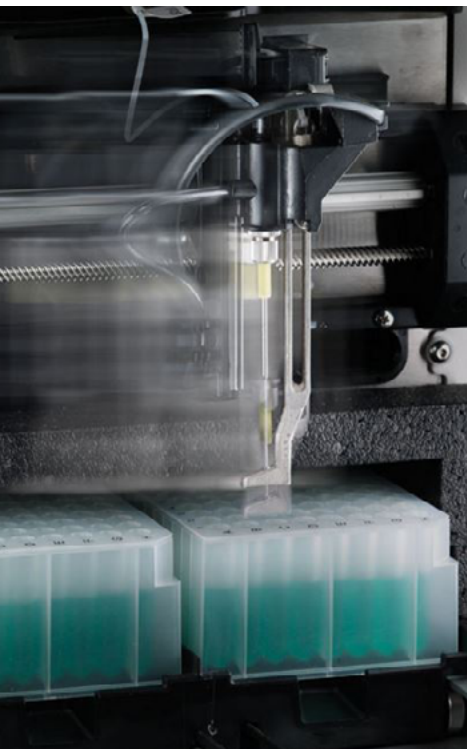
Таке ефективне визначення полегшує процес відбору кандидатів. Крім того, воно також дозволить завершити визначення фізико-хімічних характеристик, аналіз *in vivo* ФК/ФД (фармакокінетики/фармакодинаміки) та оцінювання допоміжних речовин.



РОЗРОБЛЕННЯ РЕЦЕПТУРИ

Після того, як були відібрані одне або два антитіла, дослідження зосереджується на оптимізації фінальної рецептури для перших випробувань на людях. В процесі розроблення рецептури конформаційна стабільність лишається найважливішою характеристикою для вимірювання та моніторингу. Серії рецептур створюються шляхом зміни рН, вмісту солей, цукрів та поверхнево-активних речовин. Кожна комбінація може порушити конформаційну стабільність, тому вимірювання стабільності є критично важливим. На відміну від деяких інших етапів, важливо проводити тести з остаточним дозуванням антитіл, яке може перевищувати 200 мг/мл. Найбільш цінною методикою для тестування стабільності є ДСК, яка забезпечує точні вимірювання стабільності при порівнянні різних рецептур задля визначення того, яка з них має найвищий потенціал для розроблення [2].





ДОСТАВКА (ЛІКАРСЬКА ФОРМА)

Ще одним ключовим аспектом, який треба враховувати в процесі розроблення рецептури та/або комерційної рецептури, є спосіб доставки (лікарська форма). Спосіб доставки впливатиме на кінцеве дозування та остаточну форму продукту, рідку або ліофілізовану. Два найбільш поширених методи доставки для рецептур лікарських засобів на основі антитіл – це рідкі стабільні підшкірні ін'єкції, або ліофілізовані та відновлені розчини для внутрішньовенних інфузій [4]. Якщо рецептура ліофілізована задля збільшення терміну придатності, то найкращі умови ліофілізації можна зрозуміти, визначивши температуру склування або температуру колапсу [5]. На етапі первинного висушування критично важливо спроектувати тепловий режим таким чином, щоб залишатись нижче цієї температури для запобігання колапсу структури або усадці. Диференціальна сканувальна калориметрія (ДСК) є «золотим стандартом» і кращим інструментом для розуміння цієї інформації.

ПЕРЕДОВІ МІКРОКАЛОРИМЕТРИ ДЛЯ ПРИСКОРЕНОГО РОЗРОБЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Хоча процес розроблення лікарських засобів довгий і важкий, TA Instruments пропонує ефективні та зручні для користувача рішення, що допомагають в дослідженнях, розробленні та виробництві. Ми тісно співпрацюємо з нашими клієнтами для того, щоб знайти найкраще рішення, яке відповідає меті кожного етапу при розробленні препарату. Асортимент нашого мікрокалориметричного обладнання спеціально розроблений так, щоб відповідати зростанню Ваших дослідницьких потреб з можливістю додавати автоматичний відбір проб в будь-який момент. До того ж, багаторічна історія прецизійного обладнання TA Instruments гарантує отримання достовірних і надійних даних.

ПОСИЛАННЯ

1. In silico pharmacology for drug discovery: Methods for virtual ligand screening and profiling—PMC. (n.d.). Retrieved October 20, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1978274/>
2. Nano DSC – TA Instruments. (2023, March 19). <https://www.tainstruments.com/nanodsc/>
3. Affinity ITC – TA Instruments. (n.d.). Retrieved October 20, 2023, from <https://www.tainstruments.com/affinity-itc-auto/>
4. Belissa, E., Vallet, T., Laribe-Caget, S., Chevallier, A., Chedhomme, F.-X., Abdallah, F., Bachalat, N., Belbachir, S.-A., Boulaich, I., Bloch, V., Delahaye, A., Depoison, M., Wojcicki, A. D., Gibaud, S., Grancher, A.-S., Guinot, C., Lachuer, C., Lechowski, L., Leglise, P., ... Boudy, V. (2019). Acceptability of oral liquid pharmaceutical products in older adults: Palatability and swallowability issues. BMC Geriatrics, 19(1), 344. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1337-2>
5. Affairs, O. of R. (2022). Lyophilization of Parenteral (7/93). FDA. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides/lyophilization-parenteral-793>



ТОВ «ЛЕМ УКРАЇНА»
вул. Рибальська, 2, оф. 302
Київ, 01011, Україна

тел.: +380 66 127 33 51
e-mail: info@lem-ukraine.com.ua
lem-ukraine.com.ua

