

„FORMULATION CHALLENGES” KÉSZÍTMÉNYFEJLESZTÉS

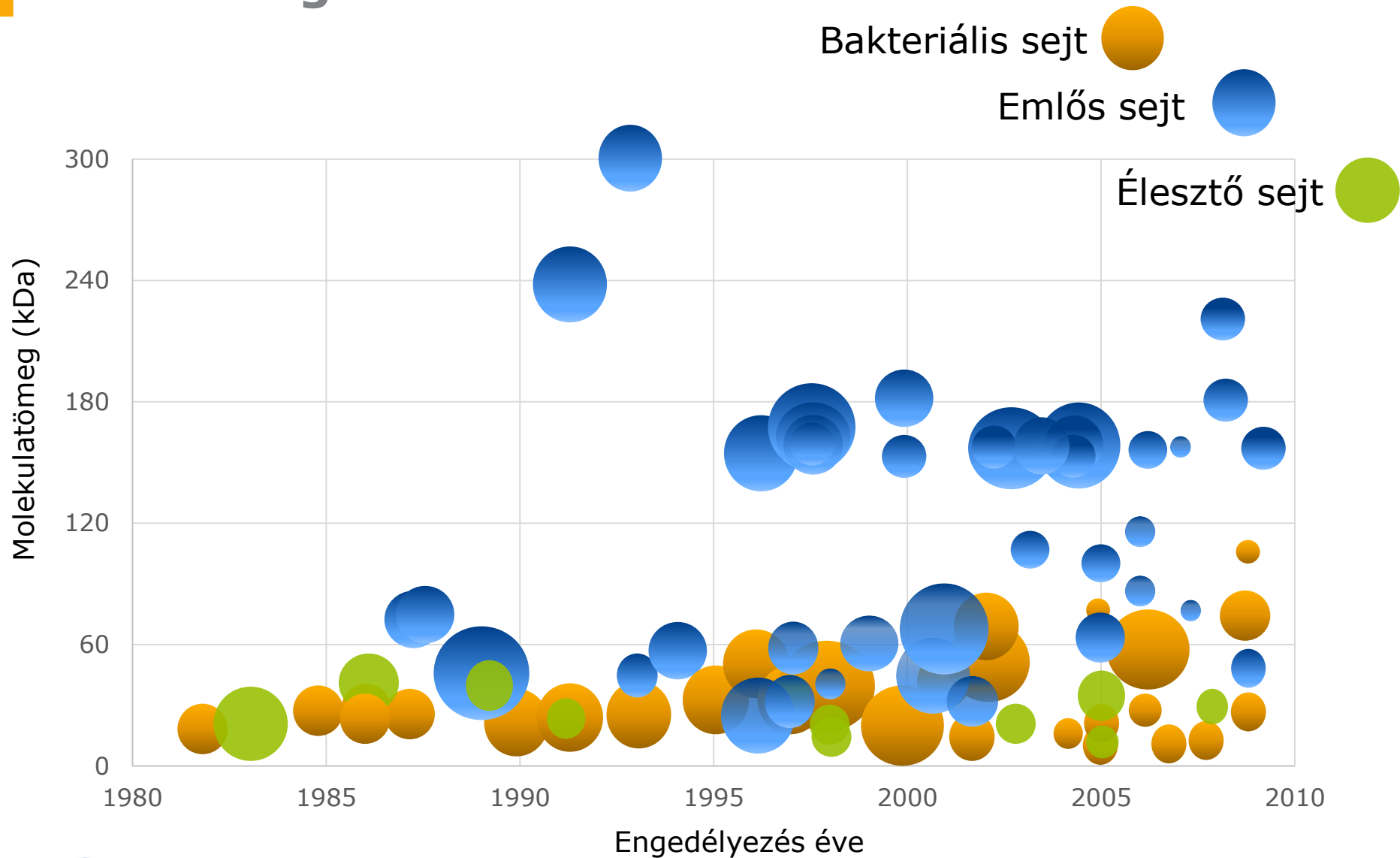
K+F és Laboratóriumi Menedzsment

Kollár Éva



2019. október 29.

Az USA-ban engedélyezett, rekombináns DNS technológiával előállított termékek 30 éve



A 20 legmagasabb árbevételt generáló gyógyszer 2017-ben és 2018-ban



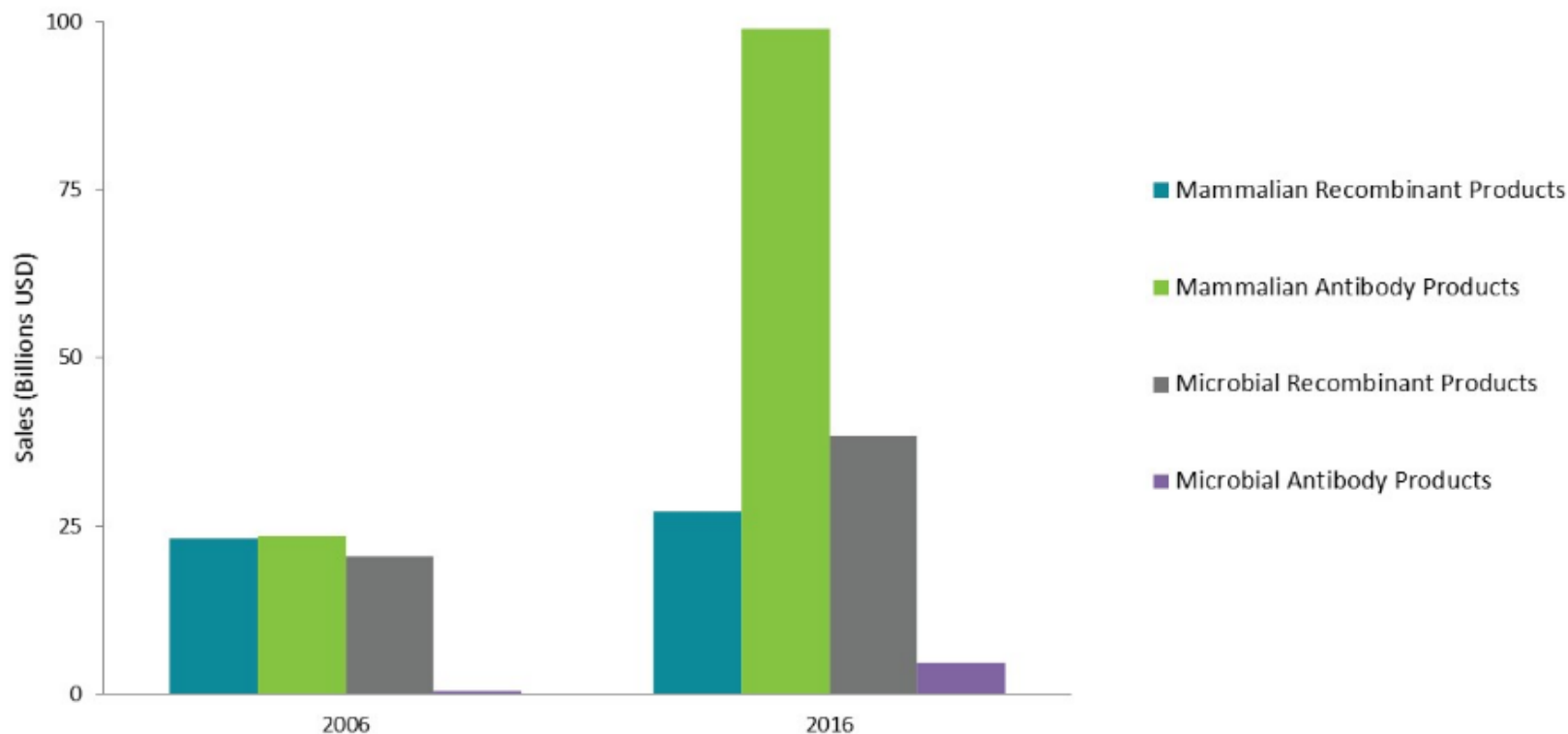
2017-ben 15/20



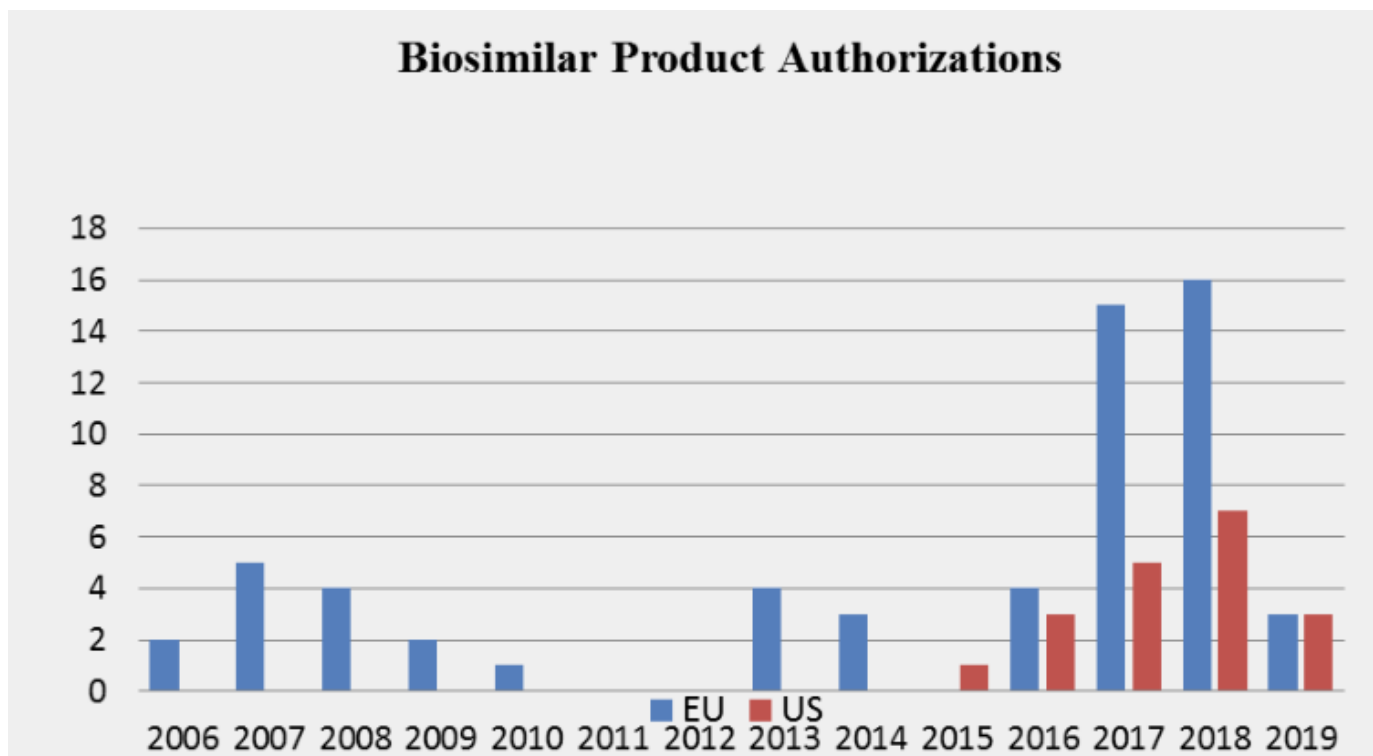
2018-ban 12/20

A biológiai gyógyszerek árbevétele 10 év alatt jelentősen emelkedett

Biopharmaceutical Market Comparison of 2006/2016

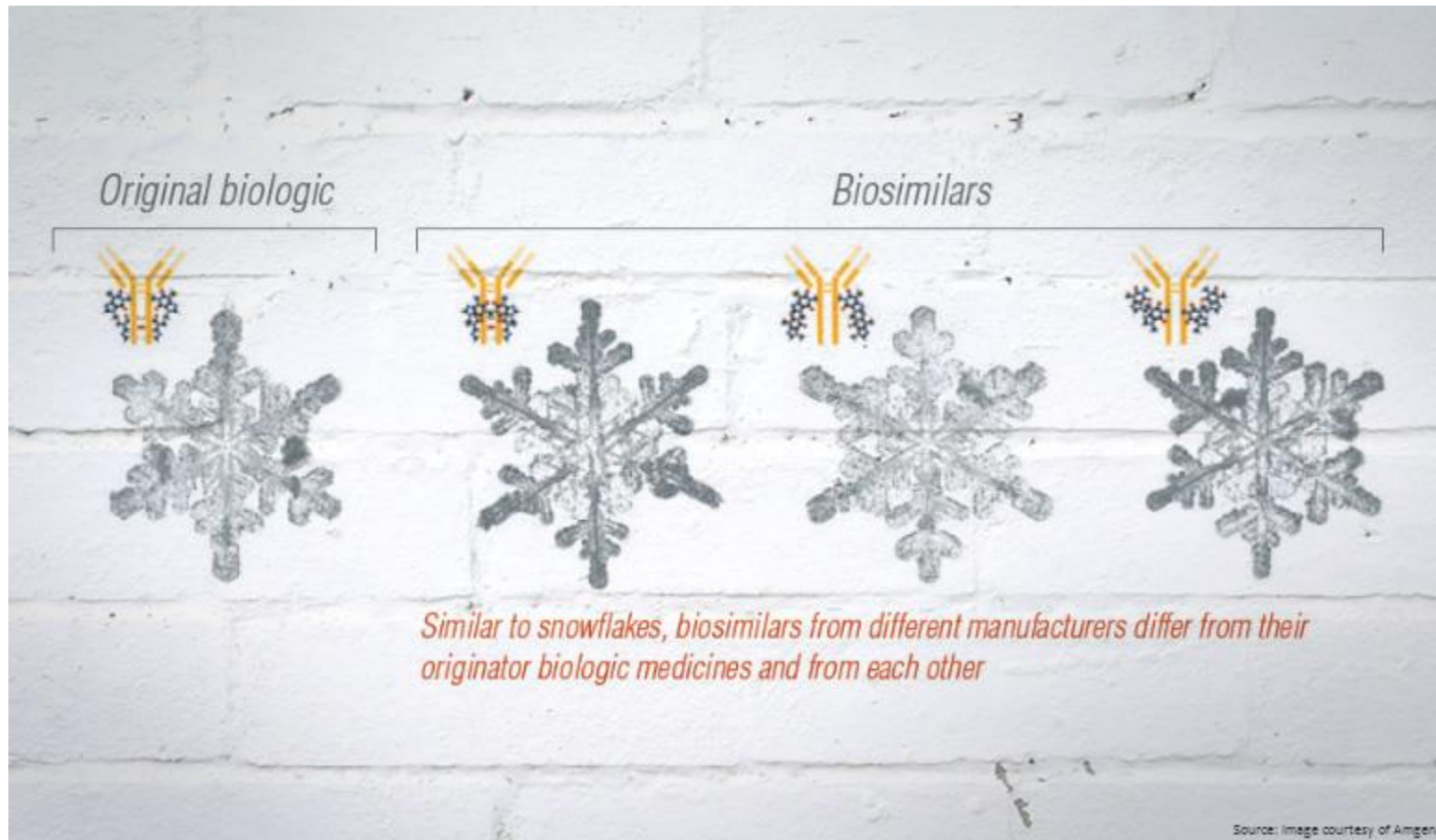


Bioszimiláris gyógyszerek engedélyezése



2019. május 7.

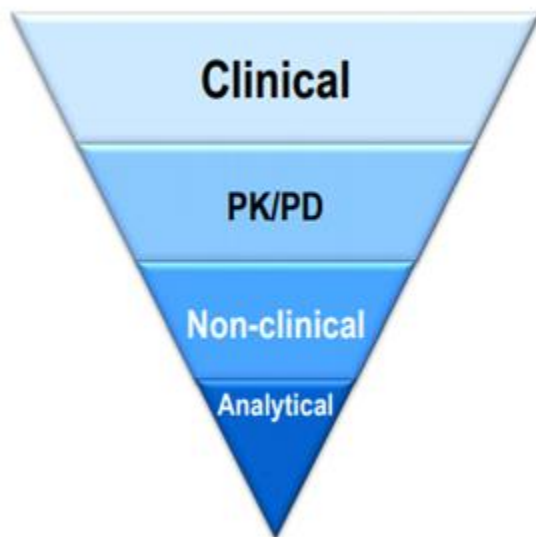
Originátor és bioszimiláris gyógyszerek



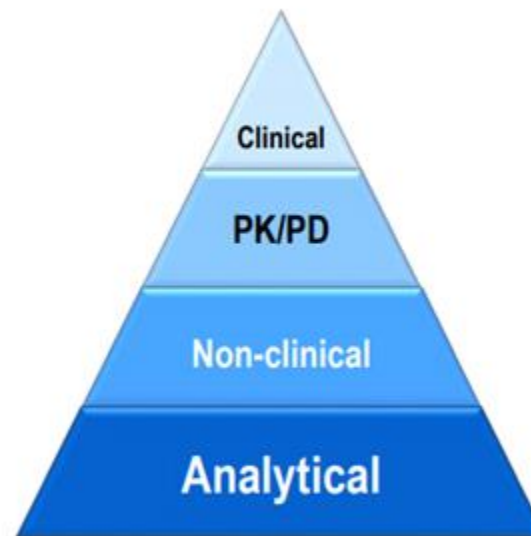
Fejlesztés

Originátor és bioszimiláris gyógyszerek fejlesztésének különbözősége

Originátor fejlesztés



Bioszimiláris fejlesztés

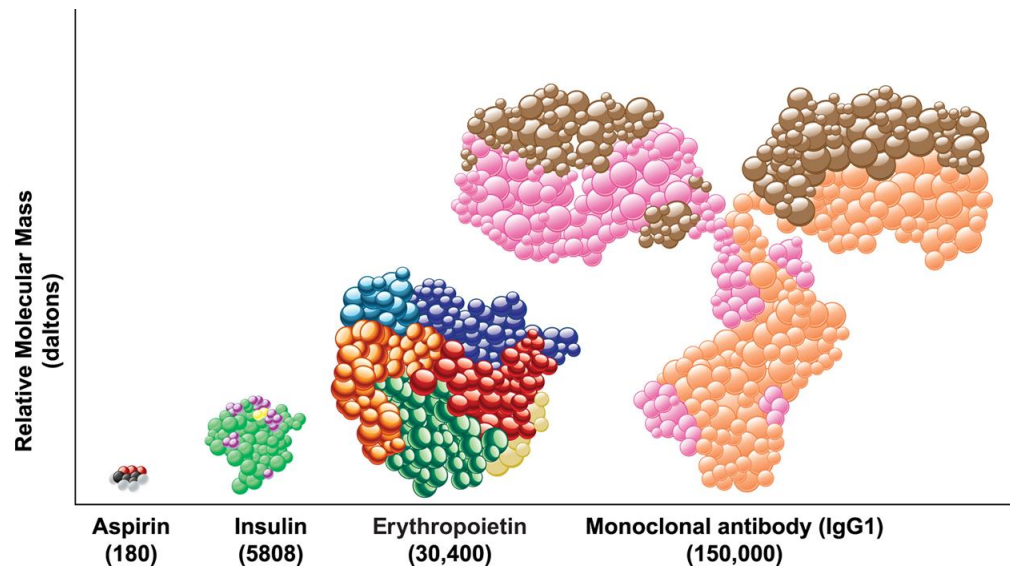


fordított piramis

SANDOZ FDA prezentáció - GP2015 Biosimilar (Etanercept)

A biológiai gyógyszerek fejlesztése összetett

- **Nagy molekulák, több variáns (heterogenitás)**
- **Élő sejtek termelik, bonyolult folyamatok útján**
- **A gyártási folyamat apróbb változtatásai befolyásolhatják a termék minőséget**
- **Nem lehetséges teljes analitikai karakterizálás**
- **Lehetséges immunogenitás**



Kismolekulák és nagymolekulák

Kismolekula	Biológiai gyógyszer
Szerkezeti képlet teljesen meghatározza	Az alapstruktúra több izoformája van jelen
Kis szórású analitikai vizsgálatok	Nagy szórású biológiai aktivitás mérések
A termék nem folyamatspecifikus	A termék folyamatspecifikus „Egy folyamat, egy termék”
A hatóanyag kevésbé érzékeny a gyártási folyamat változásaira	A folyamat kisebb változtatására is potenciálisan nagyon érzékeny
A lehetséges változtatások könnyen detektálhatók	A lehetséges változtatások nem, vagy alig detektálhatók
Hatóanyag felszabadítása nagymértékben garantálja a sarzsok konzisztenciát	A felszabadítás és a folyamatvalidálás együttesen garantálja a sarzsok konzisztenciáját

A molekulák heterogenitása

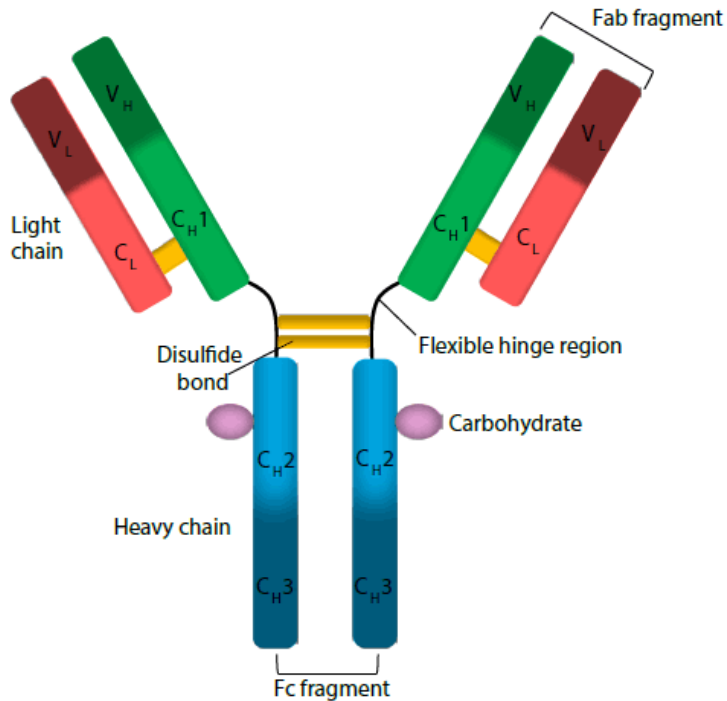


Figure 1: Structure of IgG antibody.

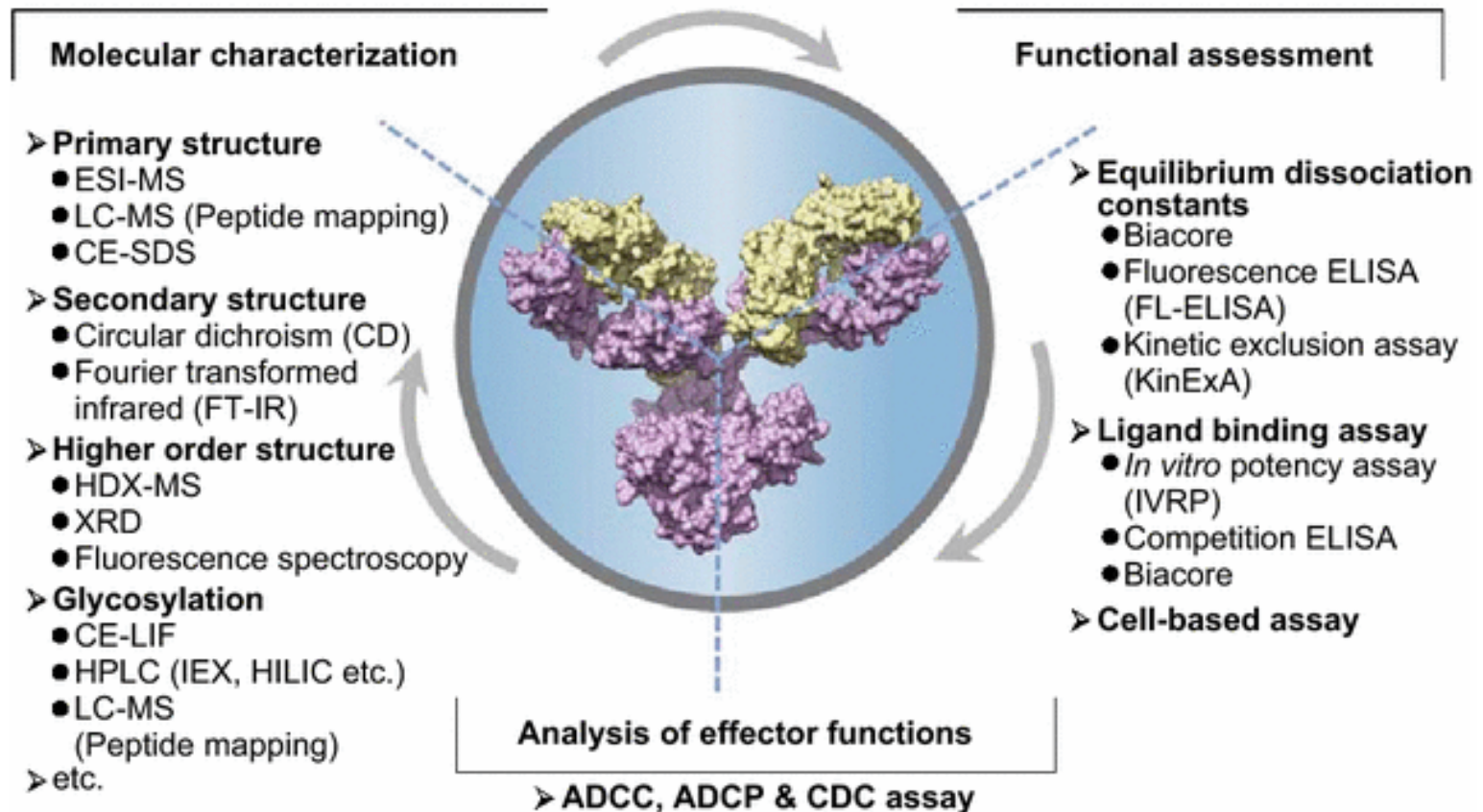
- **Elsődleges szerkezet**
- **Poszttranszlációs módosítások**
 - Oxidáció
 - Deamidáció
 - Glikoziláció
 - Aggregáció
- **Másodlagos szerkezet**
 - S-S keresztkötések
 - Diszulfid híd átrendeződés
 - Szabad tiol csoportok
- **Harmadlagos szerkezet**
- **Másodlagos hatásmód**
- **10⁸ variációs lehetőség ezek alapján**

Analitikai karakterizálás

Analitikai módszerek

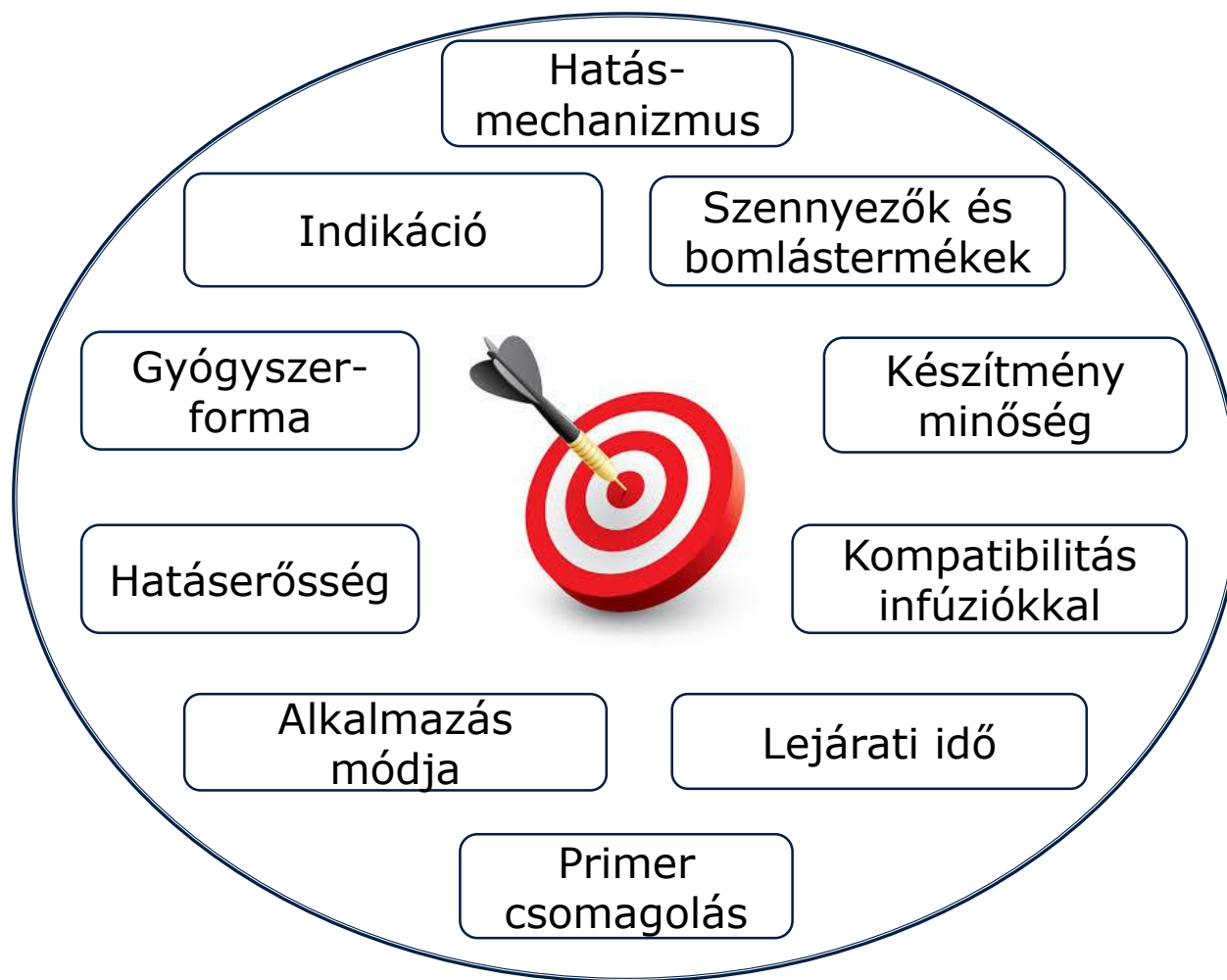
Fizikokémiai

Biológiai

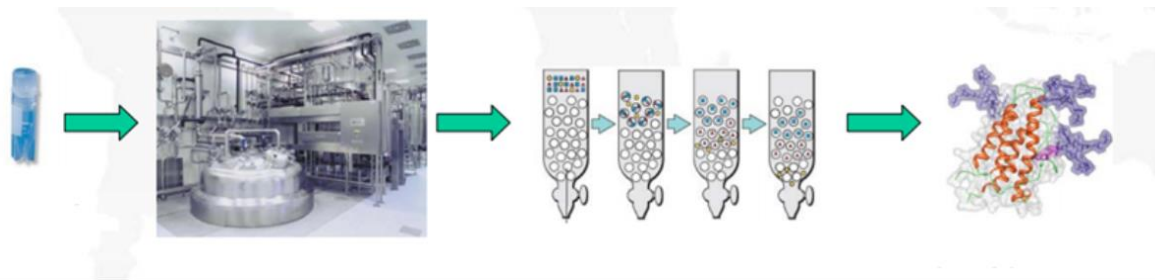


Quality Target Product Profile

„a cél folyamatos szem előtt tartásával történő tervezés”



Biológiai gyógyszerek fejlesztésének lépései

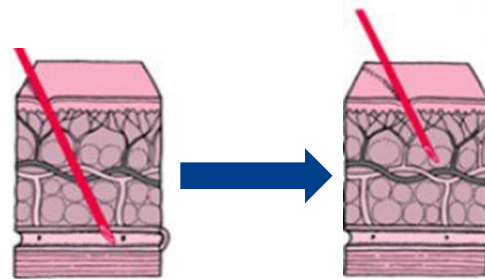
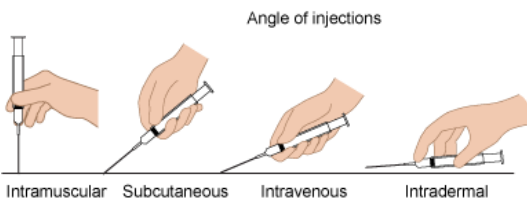
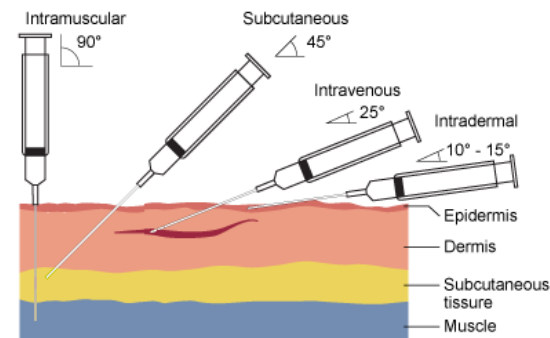


Analitikai módszerfejlesztés

Biológiai gyógyszerkészítmények általános jellemzői

Parenterális gyógyszerkészítmények

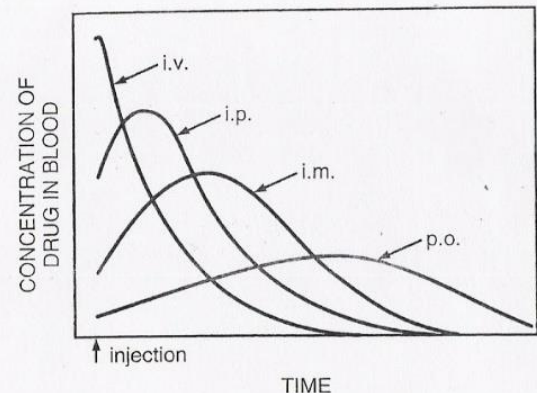
- A tápcsatorna megkerülésével jutnak a szervezetbe.
- Folyékony vagy liofilizált gyógyszerforma
- Injekció (intravénás, szubkután)
- Infúzióhoz való koncentrátum
(tovább hígítás NaCl, vagy 5% glükóz infúzióval)



i.v.

S.C.

Route of Administration Determines Bioavailability (AUC)



Biológiai gyógyszerkészítmények általános összetétele

- **Pufferek**
 - pH: legalább $\pm 0,5$ eltérés pI-tól
- **Cukrok, polioloak, sók**
 - stabilizáló hatás
 - izotónia
- **Felületaktív anyagok**
 - határfelületeken adszorbeálódnak
 - stabilizáló hatás
- **Kelátképzők**
 - stabilizáló hatás (EDTA)
- **Antioxidánsok, aminosavak**
 - stabilizáló hatás
- **Tartósítószer**
 - többadagos készítmény
- **Vázképző**
 - liofilizált készítmény

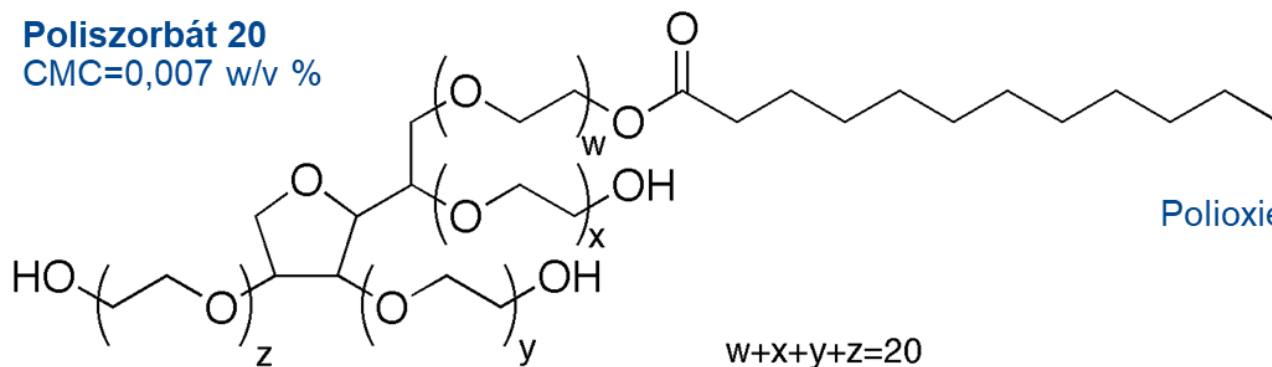
Alapvető követelmények Injekció gyógyszerforma

- ✓ ozmolalitás
- ✓ pH
- ✓ ionerősség
- ✓ sterilitás
- ✓ bakteriális endotoxin

Felületaktív anyagok – Poliszorbát 20, Poliszorbát 80 (Tween 20, Tween 80)

Poliszorbát 20

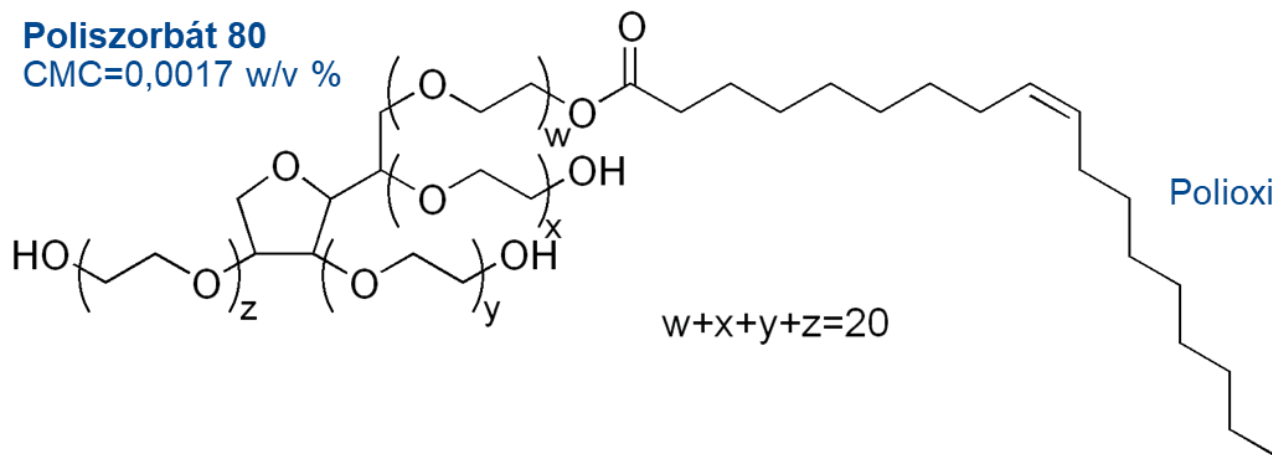
CMC=0,007 w/v %



Polioxietilén-szorbitán-monolaurát

Poliszorbát 80

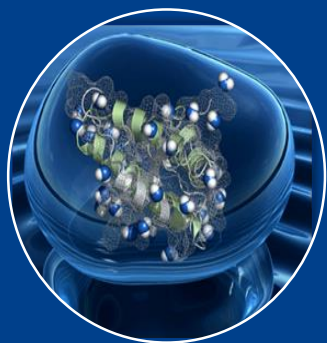
CMC=0,0017 w/v %



Polioxietilén-szorbitán-monooleát

Funkció: Fehérje aggregáció megakadályozása a készítmény összetételben.

Készítményfejlesztés



Végleges
összetétel



Stressz
vizsgálatok



Kompatibilitás
vizsgálatok



Aszeptikus
gyártás



Stabilitás



Stressz vizsgálatok

Külső stressz

Fagyasztás/olvasztás

Mechanikai

Hőmérséklet

Oxigén

Fény



Belső stressz

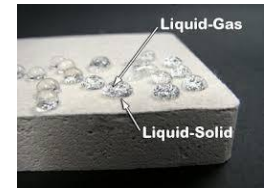
Határfelületek

Nehézfémek

Szilikonolaj

Peroxidok

Kioldódó anyagok



Fehérje bomlás

Kémiai

Diszulfid-hidak (kialakulás, csere)

Deamidáció

Isomerizáció

Oxidáció

Savas/bázikus variánsok

Fragmentáció

Maillard-reakció

Fizikai

Denaturáció

Felületaktív anyagok

Aggregáció



Csökkent aktivitás
Fokozott immunogenitás

Kompatibilitás vizsgálatok

Eszközök

Polimerek
Rozsdamentes acél
Szilikonolaj
Üveg

Primer csomagolóanyag

Üveg, fecskendő
Műanyag üveg, fecskendő
Gumidugó
Tű, ragasztó
Fluoropolimer záróelem



Interakció **Fehérje degradáció**



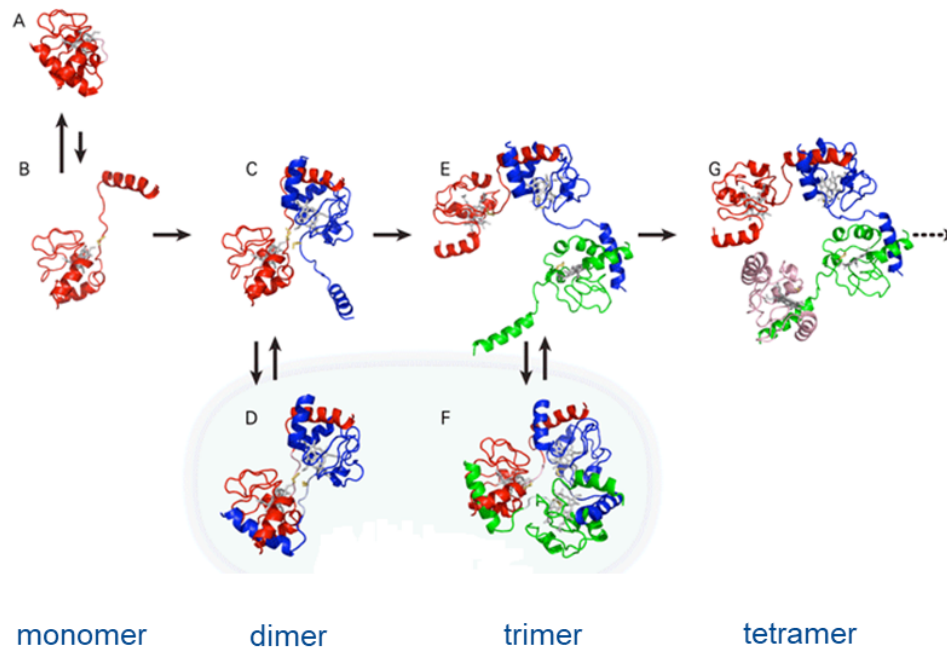
Felületi adszorpció
Szilikonolaj (fecskendő,
patron)
Volfrám (fecskendők)

Aggregáció



Immunogenitás

Fehérje aggregátumok

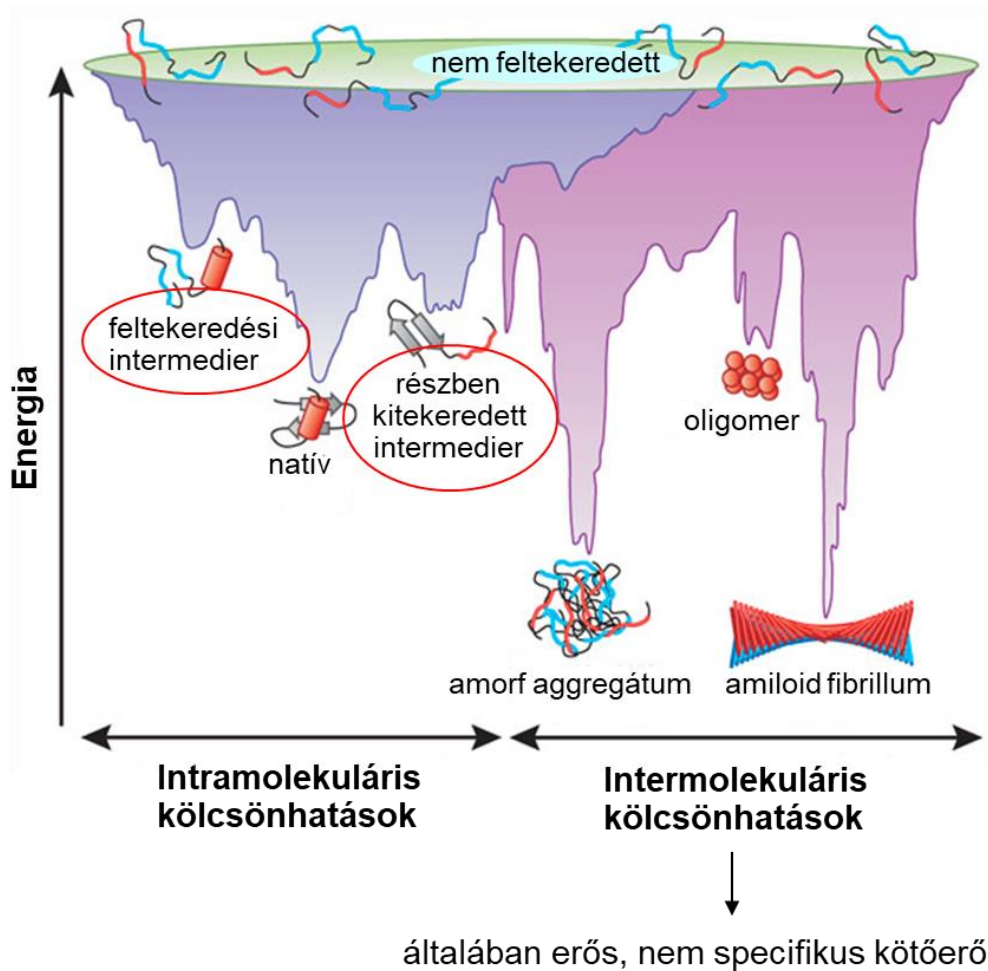


- Kialakulás
 - belső okok (fehérje struktúra)
 - külső okok (közeg, gyártás)
- Biológiai aktivitás csökken, vagy megszűnik.
- Immunogenitás!
- Mellékhatások
- Neurodegeneratív betegségek
 - Alzheimer kór
 - Parkinson kór
 - Huntington kór

‘Fehérje aggregátum’ – A ‘Nature’ definíciója:

Két, vagy több hibásan feltekeredett fehérje monomer rendellenes összekapcsolódásának eredményeként keletkező nagyobb egység.

Fehérje aggregátumok kialakulása



Az **intermedierek** a natív formánál
-arányaiban a felületen **nagyobb hidrofób mintázattal**
-**fokozottabb flexibilitással**
-**nagyobb diffúziós sebességgel**
rendelkeznek.
⇒ **Az aggregáció prekurzorai!**

A natív és a denaturált formáknál a hidrofób részek:
- vagy a víztől elzárva, a fehérje belsejében található
- vagy véletlenszerűen szétszórva helyezkednek el.

Csomagolásfejlesztés

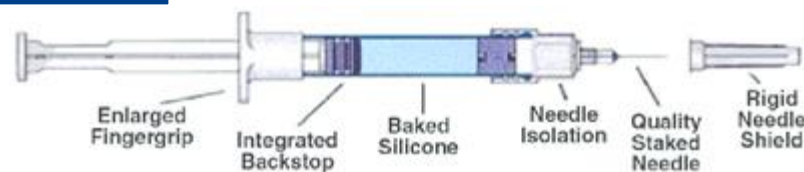
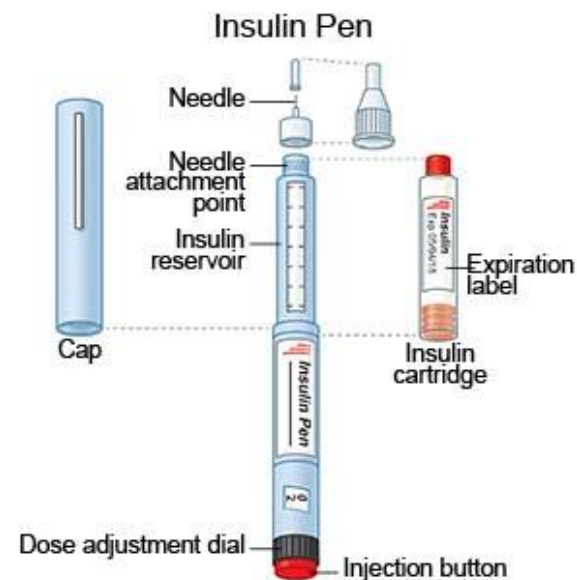
Alkalmazás módja

Kompatibilitás a készítménnyel

Kompatibilitás a gyártóssal

Készítmény stabilitása,
Extractables & Leachables

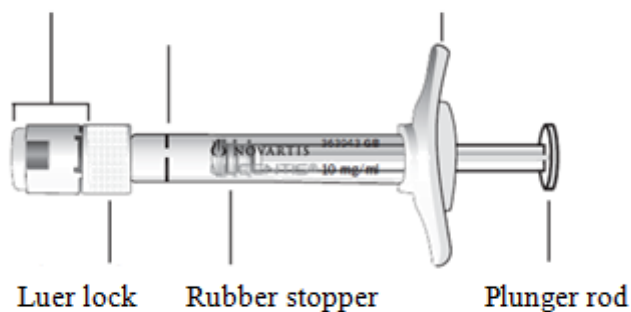
Adagolás pontossága



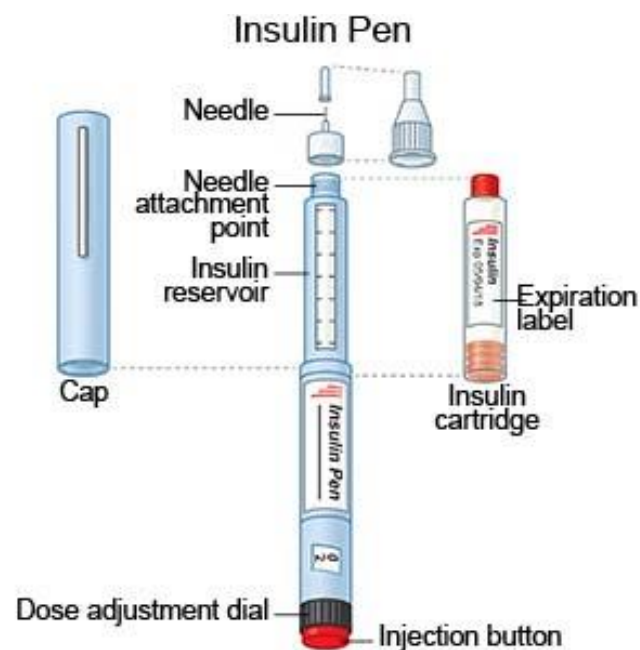
Csomagolás típusai

Elsődleges

Syringe cap 0.05 ml dose mark Finger grip



Másodlagos



Primer csomagolóanyaggal kapcsolatos vizsgálatok

- **Kompatibilitás az oldattal**

Volfrám → oxidáció, fehérje-aggregáció

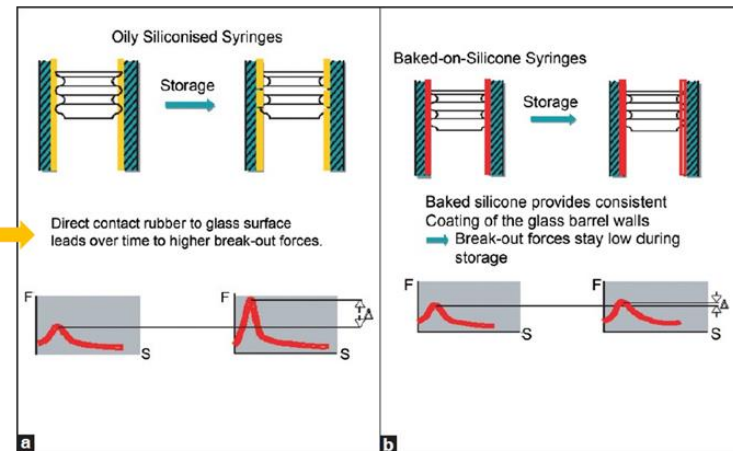
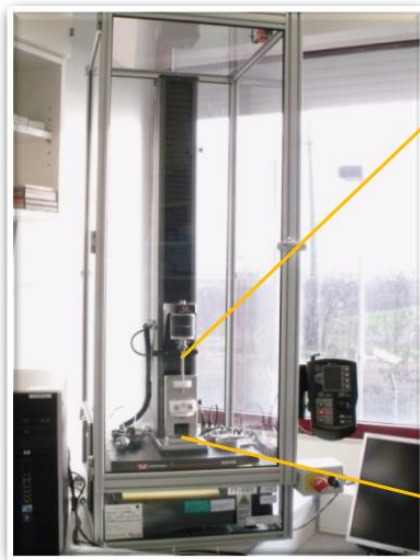
Szilikonolaj → adszorpció, fehérje-aggregáció

- **Kompatibilitás a rendelkezésre álló gyártósorral**

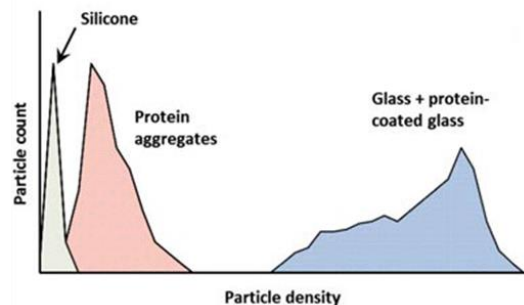
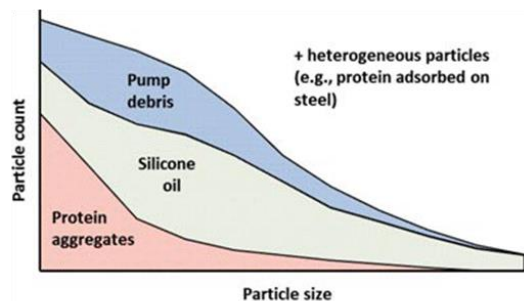
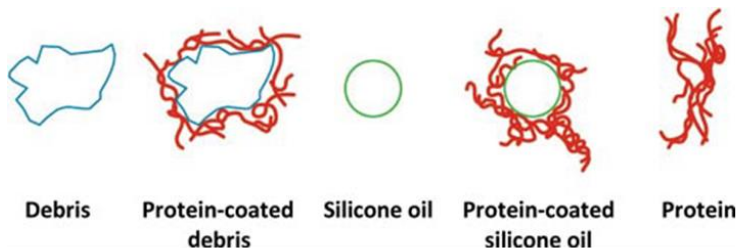
- **Integritás** → sterilitás biztosítása

- **Funkcionális vizsgálatok**

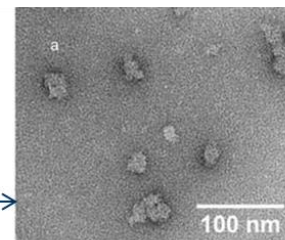
→ csomagolóanyag minősítése, termék adagolása, alkalmazása



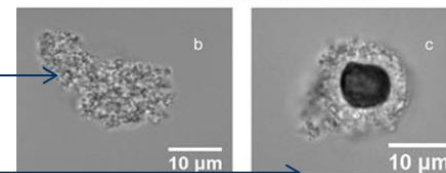
Szabad szemmel nem látható részecske szennyezettség – ‘Sub-visible particles’



fagyasztás-olvasztás hatására
IgG2

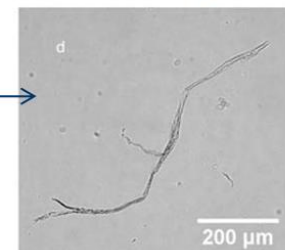


keverés hatására
poliklonális IgG - homogén



keverés hatására
poliklonális IgG - heterogén

szálszerű részecske
BSA



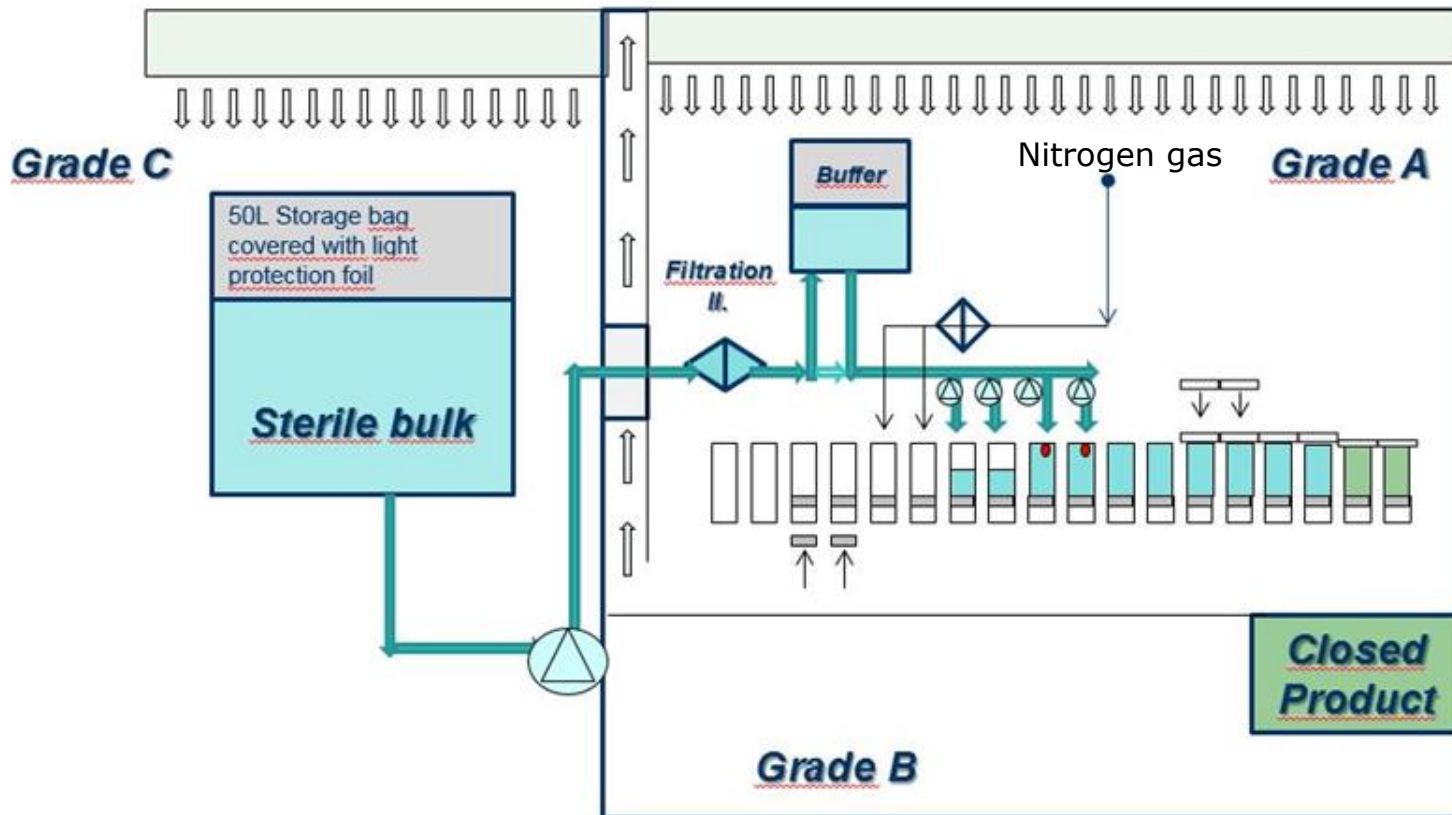
A termék minél alaposabb ismerete!

Protein particles: What we know and what we do not know
D.C.Ripple, M.N.Dimitrova: J.Pharm.Sci. Vol. 101., Issue 10., 2012

Gyártás

Tisztatéri injekció gyártás

Injekció gyártó üzem felépítése



Cél: A fehérje magasabb rendű szerkezetének megtartása a gyártás során.

Injekció gyártás A és B tisztaságú térben



Injekció gyártás A és B tisztaságú térben



A tér / B tér

Termék



Biológiai gyógyszerek gyártása

Komplex

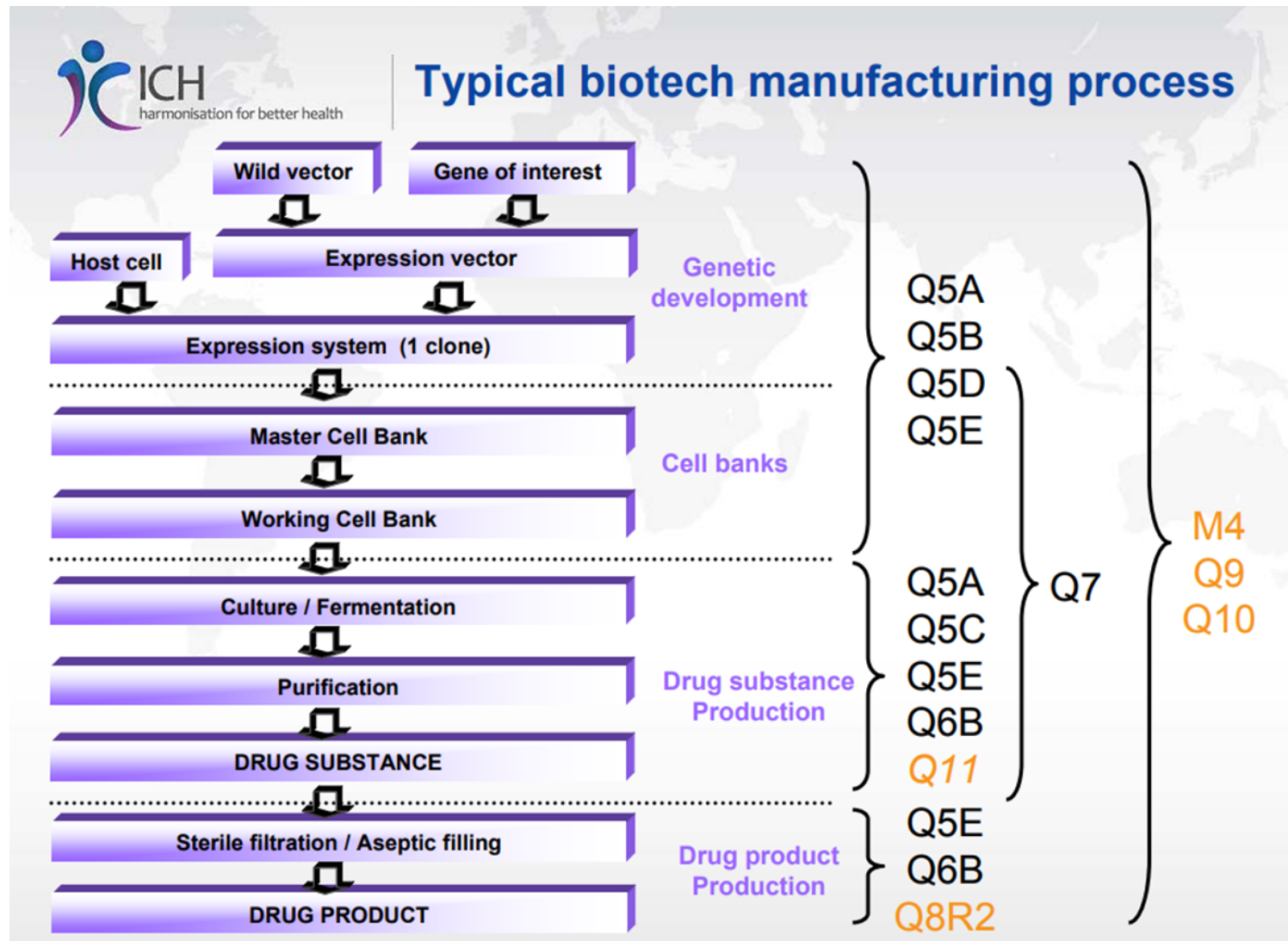
- Nagy molekulák
- Sok gyártási lépés
- Erősen szabályozott környezet
- Molekula, sejtvonala, gyártási folyamat egymásra hatása

Költséges

- Fejlesztési költségek
- Gyártási költségek
- Beruházási költségek

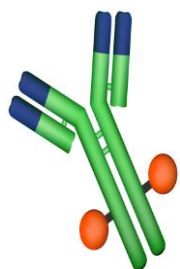
Törzskönyvezési vonatkozások

ICH guideline-ok

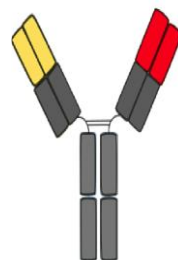


A jövő

Jövőbeni termékek



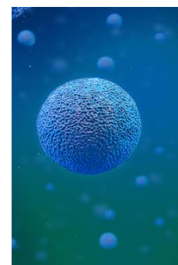
Antitest-
kismolekula
konjugátumok



Bispecifikus
monoklonális
antitestek

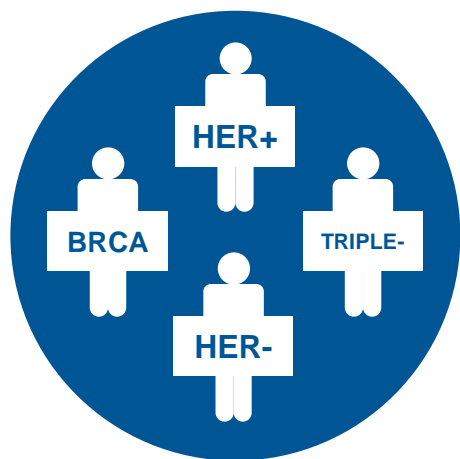


Génterápia

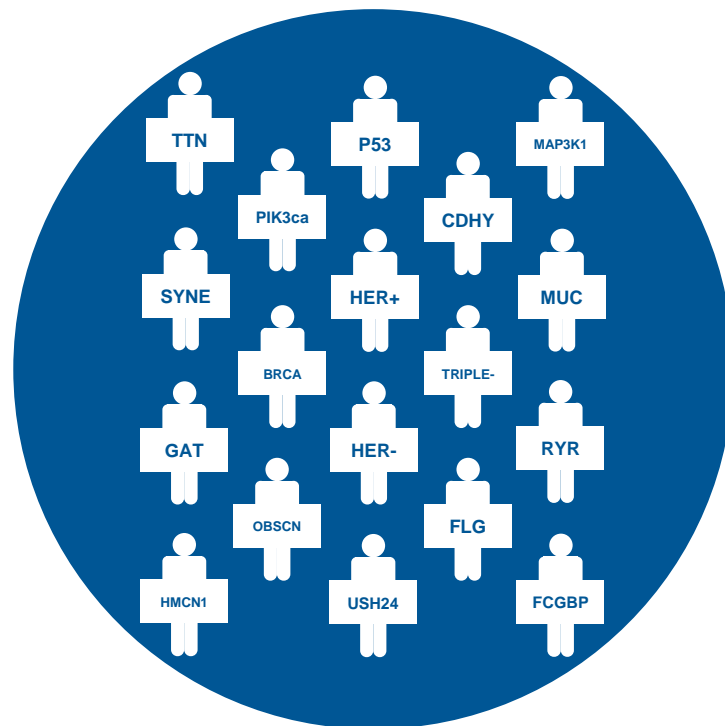


Sejtterápia

Terápiás lehetőségek körének növekedése



Mellrákkal összefüggésbe hozható gének



Köszönöm a figyelmet!

