

Развоен пат за вакцини

Улога и значај за дизајнирање на формулации за испорака на аганси за имунизација

Вон.Проф. Александар Цветковски, Др.Сци.

**Факултет за медицински науки, „Гоце
Делчев“ универзитет, Штип**

12. Мај, 2021

Цели на предавањето:

- Разликите во молекулската структура влијаат на различните физичко-хемиски својства на агенсите за имунизација поради што истите се разликуваат по својата природа и начин на поттикнување на имун одговор
- Улогата на адјувансите (функционални ексципиенси/помошни компоненти) во формулации на препарати за имунизација
- Интермолекулските нековалентни интеракции помеѓу агенс за имунизација (АИ)-адјуванс, АИ-помошни материји
- Термодинамичката и кинетичката стабилност на компонентите во состав на формулирана смеса во облика на дозиран препарат на АИ (вакцина), со што се одредува и рокот на употреба и начин на ракување со овој тип на препарати
- Како природата на АИ и изборот на место на администрација на истата влијаат на кинетиката на дистрибуција, елиминација и појава на имун одговор на АИ
- Избор за начин на администрација на формулациите со АИ: парантерални, орални, инхалациски вакцини

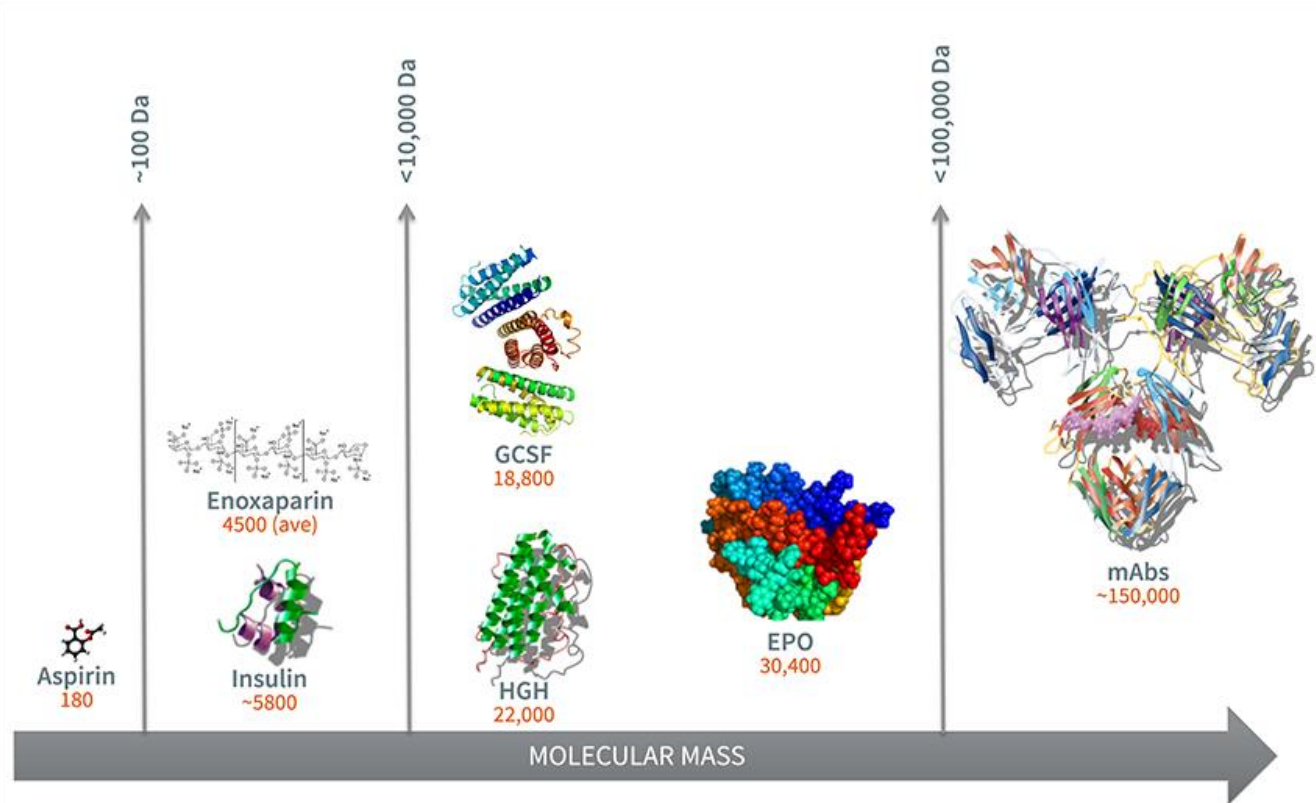
Преглед на предавањето:

1. Комплексност на макромолекули со голема молекулска маса и од биолошка природа (биолошки лекови или агенси за имунизација) или добиени со органска синтеза се разликуваат по својствата во однос на молекули со мала молекулска маса
2. Историски развоја на Вакцини
3. Улога на адјувансите во формулации за вакцини
4. Поделба на адјувансите според молекулската структура
5. Поделба на адјувансите според механизам на дејство
6. Развој на течни формулации за вакцини
7. Развоја на формулации во цврста состојба те. прашок за реконституција или директна администрација
8. Специфики при пристап з аразвоја на парантерални, орални или инхалациони вакцини

Кои се перспективи и критичени ставови при развој на факцини и нејзин извор за имунизација?

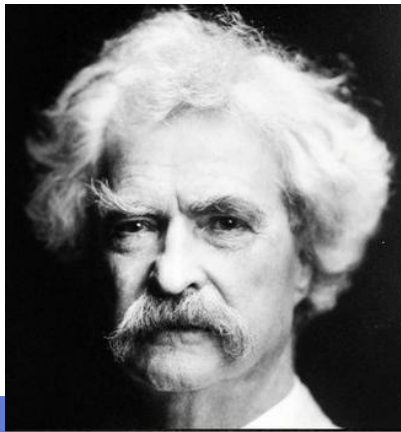
- Да се согледа природата на антиген со кој ќе се поттикне имун одговор?
- Да се процени почетната најмала единечна доза ќе се применува во корелација со титер на антитела и време за нивно формирање?
- Да се процени со кој тип на адјуванси се постигнува исти титер на антитела во присуство на антиген споредбено со формулација без адјуванс
- Да се процени во каков по природа систем за испорака на антиген и/или адјуванс истите треба да се заштитени те. да се формулира препаратот за да се постигне имун одговор
- Да се предвиди дали со соодвете избор на систем за контролирана испорака на доза антиген и адјуванс може да се избегне ревакцинација/ следна единечна доза
- Да се предвиди место на администрација

1. Комплексност на макромолекули со голема молекулска маса и од биолошка природа (биолошки лекови или агенси за имунизација) или добиени со органска синтеза се разликуваат по својствата во однос на молекули со мала молекулска маса



GCSF: Granulocyte Colony-Stimulating Factor; **HGH:** Human Growth Hormone
EPO: Erythropoiesis-stimulating agent; **mAbs:** monoclonal Antibodies

Извор: <http://www.amgenbiosimilars.com/the-basics/the-power-of-biologics/>



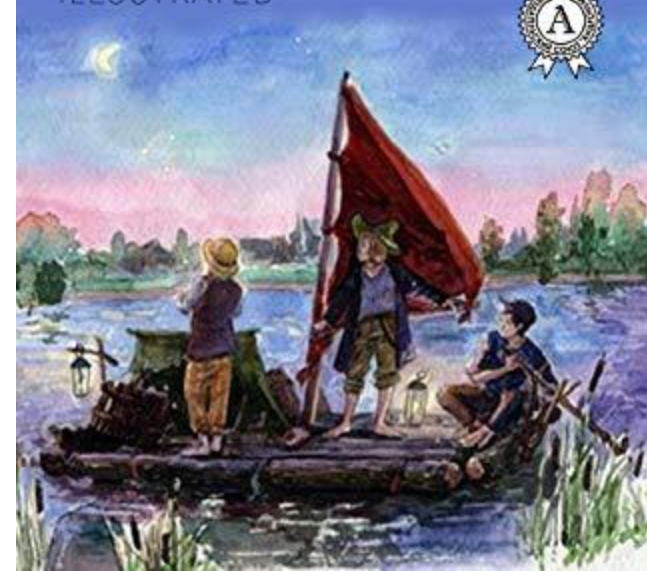
“The difference between the almost right word and the right word is ... the difference between the lightning bug and the lightning.”

~MARK TWAIN

THE ADVENTURES
OF TOM SAWYER

MARK TWAIN

ILLUSTRATED



Мали молекули

180 D со 21 атоми.

Оптимизиран и валидиран
производен процес базиран
на р-ции за органска синтеза

Целосна детерминирање на
структурна, состав и физичко-
хемиски и фармакокинетски
својства

Потврдена во рокот на
употреба
не предизвикуваат имуно-р-
ција

Макромолекули (Биолошки лекови)

Комплексна структурна геометрија
(пр. моноклонирани антителиа
150,000 D и 20,000 атоми)

Комплексни биотехнолошки со
генетски модифицирани (рекомбинантни
ДНК/или РНК) или немодифицирани
микроби или раст на култури на анимални
или растителни клетки од кои се добива
биомаса.

Тешко се постигнува целосно
детерминирање на структура и состав на
хетероген макромолекулски систем

Нестабилни, осетливи на надворешни влијанија

Покажуваат имуно-р-ција

Мали молекули

Генерички дозирани форми
Две исти по хемиски состав
активни фармацевтски
супстанции (АФЦ), со исти
фармакокинетски карактеристики,
произведени со примена на исти
или различни технолошки
процеси, од страна на два
различни производители:
иста сила/ потенција на доза во
состав на иста формулација за
ист начин на администрација.
„терапевтски еквивалентни“
(505(j) of the FDCA, FDA)
Не се потребни клинички испитувања
за лекот-имитаторот. На основа на *in vitro*
тестови (профили за
ослободување на АФС) се проценува
терапевтската еквивалентност

Макромолекули (Биолошки лекови)

Биолошки-слични лекови
Не постои утврден пропис
проценка „терапевтски
еквивалентност“ на два
биолошки пртени
(<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/default.htm>, November 2010)
Единствен начин да се докаже дека
можна разлика помеѓу вториот
произведен протеин (имитатор) и
првопроизведениот протеин
(оригинален производ) би влијаела
на безбедноста и терапевтската
ефикасност е да се спроведат
споредбени клинички испитувања на
двата препарата

Мали молекули

7,1% од конвенционалните лекови со мала молекулска маса, а што се предклинички тестирања може да добијат маркетиншка авторизација
27 лека одобрени од страна на FDA во 2012

Declerck PJ. Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI J). 2012;1(1):13-6. DOI: [10.5639/gabij.2012.0101.005](https://doi.org/10.5639/gabij.2012.0101.005)

Макромолекули (Биолошки лекови)

Растечки удел во вкупна продажба на лекови (на рецепт и во слободна продажба заедно)
12% во 2004; 19 % во 2011; до 23% е прогноза за 2016
Удел на продажба на биолошки лекови во првите 100 најпродавани лекови: 17% - 2004; 34% - 2011; 50%-2016 (проекција)

24,4% од биолошките лекови во предклинички тестирања може да добијат маркетиншка авторизација
13 одобрени од страна на FDA

Видови биолошки лекови

- полипептиди со голема маса (пр. *Pramlintide acetate* – *AstraZeneca*, ацетатна сол на полипептид со 37-амино к-ни кој во однос на хуманиот амилин се разликува во замена на следните аминокиселински секвенци; со пролин е заменет аланин на поз. 25, серин на позиции 28 и 29),
- рекомбинирани протеини (пр. интерфероерони за терапија на вирусни инфекции; хормони- за раст, паратиреоиден, инсулин);
- моноклонирани антитела и антитела,
- нанотела;
- растворливи рецептори;
- рекомбинантни ДНК;
- фузирани протеини (портеински комплекси);
- имуно-коњугати (лек-антитело коњугати) пр. (*Kadcyla/ trastuzumab emtansin/-Roche* за терапија на HER2-позитивен канцер на дојка коњугат на моноклонираноантитело *Herceptin (trastuzumab)* и *maytansin* (со силно цитотоксично дејство)

➤ **Имунотерапеvтици: интерлеукини/цитокени за размножување и диференцијација ан клетки од имун с-м; фактор на растење – интерлеукин со Вит Б12)**

(пр. синтетски макроциклични соединенија што влијае на протеин-протеин интеракции, антагонисти на интерлеукин-17 (IL-17), што е таргет за цитокени

➤ **Природни и синтетски вакцини (антигени продуцирани од умртвени, ослабени или живи патоигени микроорганизми, синтетски пептиди или рекомбинантни организми. За стимулација ан имун с-м со цел да се продуцира антитела за активна или пасивна имуниација**

Клучни аспекти во развоја на формулации со биолошки препарати

- 1. Проценка на терапевтска доза и режим на дозирање;**
- 2. Можност за само-администрација (пр. претходно-наполнети шприцеви за перцутно ињектирње, трансдермални резервоар с-ми, временски програмирани пумпи/резервоари прикачени за пациент);**
- 3. Системи за апликација на доза**
- 4. Пакување**

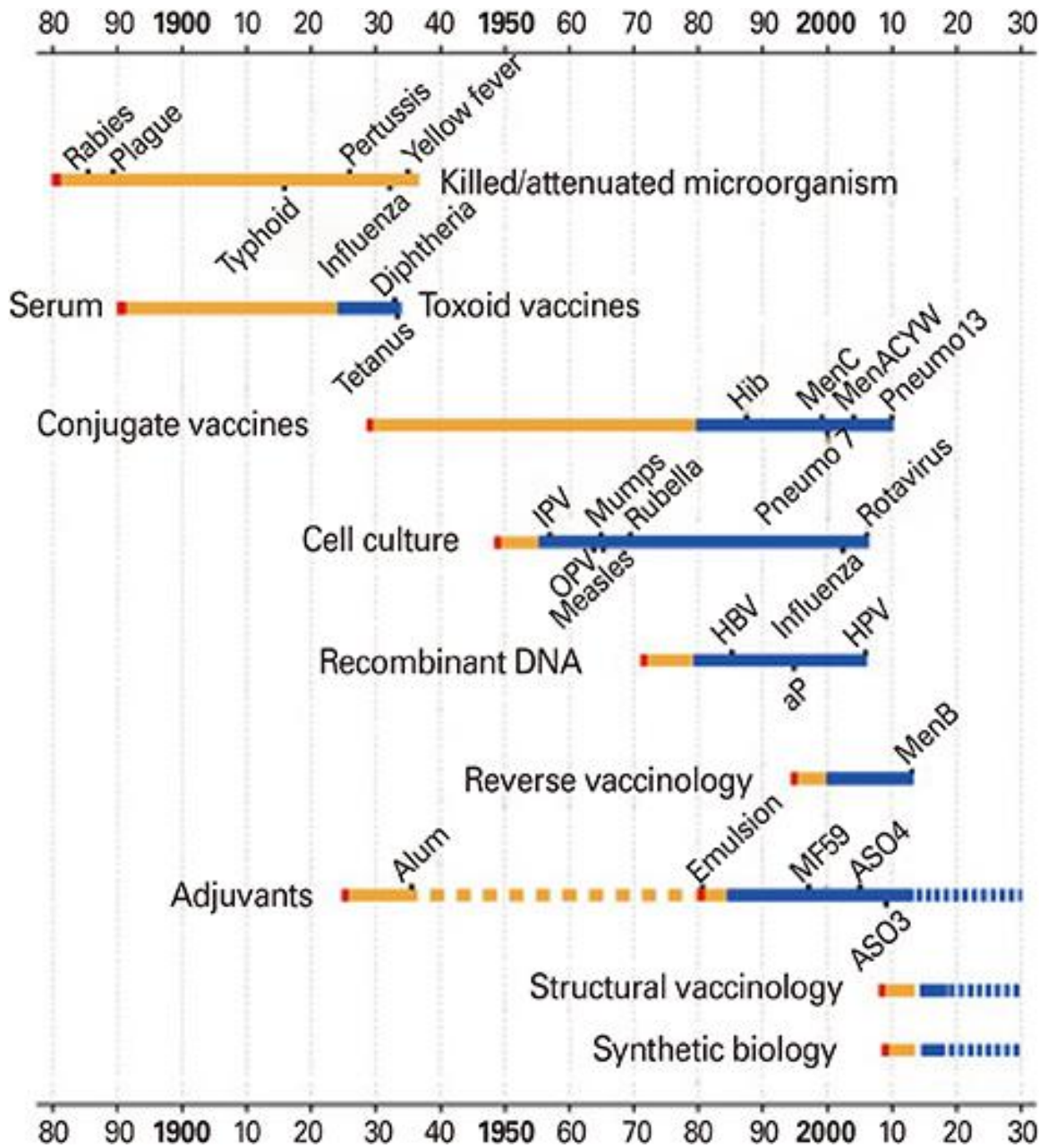
Историски преглед за развој на вакцини

Крај на XIX век – вакцинација со изумерни микроби (пр. инокулација за заразен биолошки материјал со слабнати причинители на остатоци од антракс, колера, кравји сипаници)

Почеток на XX век – протеински вакцини (пр. дифтерин, тетанус)

Модерна ера (XXI век) – протеински коњугати

- 1 Хепатитис Б, HPV – честички за испорака, по форма слични на вируси;
- 2 Hib, pneumo, meninge – коњугати
- 3 Flumist, Varivax – вируси со ослобната активност



Историски преглед за развој на вакцини и адјуванси