



Subkutano apliciranje monoklonskih protiteles: pregled sestavin zdravil

Subcutaneous injection of monoclonal antibodies: review of medicine ingredients

Monika Prašnikar, Mirjana Gašperlin, Pegi Ahlin Grabnar

Izvelek

Razvija se vse več bioloških zdravil, med katerimi prevladujejo zdravila z monoklonskimi protitelesi (*angl.* monoclonal antibodies, mAb), ki omogočajo specifično in učinkovito zdravljenje z manj neželenimi učinki. Zaradi kompleksne in občutljive proteinske zgradbe mAb je treba takšna zdravila vnašati parenteralno. Intravensko apliciranje, ki prevladuje, je lahko boleče, dolgotrajno in zahteva celo hospitalizacijo. Zato je vse več zdravil z mAb v razvoju namenjenih subkutani aplikaciji, ki je hitrejša, omogoča nižje stroške zdravljenja in boljše sodelovanje bolnikov. Subkutano pa lahko vbrizgamo le majhen volumen raztopine, zato so pogosto potrebne visoke koncentracije mAb, ki lahko povečajo viskoznost raztopin in povzročijo fizikalno nestabilnost molekul mAb v njih. Zdravila z mAb zato vsebujejo pufre, stabilizatorje in pomožne snovi za znižanje viskoznosti, ki prispevajo tudi k fizikalni stabilnosti mAb. Poleg teh sestavin članek predstavi tudi pomožne snovi, ki omogočajo vbrizgati večji volumen zdravila v podkožje in kombinacije terapevtskih mAb. Opisani so tudi inovativni sistemi za subkutano apliciranje mAb, kot so kompleksi, nanoklastri, suspenzije, mikrodenci in hidrogeli, ki so še v fazi razvijanja.

Abstract

The leading class of biological drugs is monoclonal antibodies (mAbs), which offer high specificity, efficiency, and low toxicity. However, due to their unstable protein structure, they must be administered parenterally, mostly intravenously, which can be painful, time-consuming, and require hospitalization. Therefore, new medications with mAbs are being developed for subcutaneous administration, which offers advantages such as faster administration, reduced therapy cost, and improved patient adherence. However, its limited injection volume and, thus, the need for high mAb concentration results in increased solution viscosity and decreased physical stability of the mAb. To address these issues, we use excipients that include buffers, stabilizers, and viscosity-reducing agents, which also stabilize the mAbs. The article describes these excipients and others enabling the delivery of a larger volume of medication and combinations of mAbs. Additionally, other systems for subcutaneous application of mAbs are represented, such as complexes, nanoclusters, suspensions, microparticles, and hydrogels that are in development.

Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Pegi Ahlin Grabnar, e: ahlinp@ffa.uni-lj.si

Ključne besede: monoklonska protitelesa; subkutano dajanje; pomožne snovi; visokokonzentrirane raztopine; dostavni sistemi

Key words: monoclonal antibodies; subcutaneous; excipients; high concentration; delivery systems

Prispelo / Received: 12. 4. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 21. 10. 2023

Citirajte kot/Cite as: Prašnikar M, Gašperlin M, Ahlin Grabnar P. Subkutano apliciranje monoklonskih protiteles: pregled sestavin zdravil. Zdrav Vestn. 2024;93(1–2):36–43. **DOI:** <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3437>

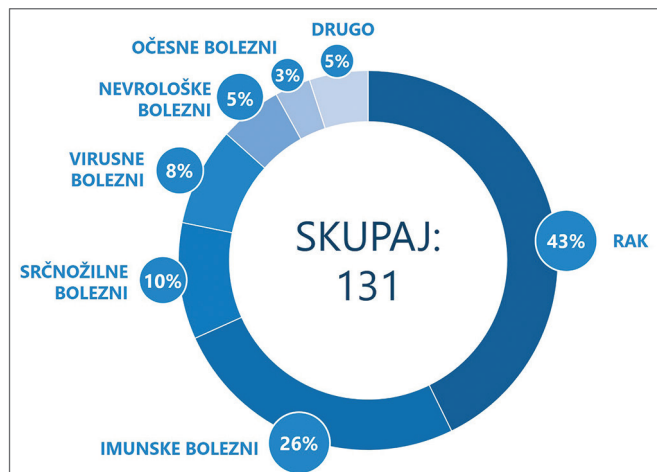


Avtorske pravice (c) 2024 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

Zdravila z monoklonskimi protitelesi (mAb) in njihovimi fragmenti so vodilna biološka zdravila, pri čemer jih je za klinično uporabo odobrenih že več kot 130. Približno polovica je indiciranih za zdravljenje raka, manj kot tretjina za imunske bolezni, preostala pa so namenjena zdravljenju virusnih, kardiovaskularnih, nevroloških in drugih bolezni, kot je prikazano na Sliki 1 (1-3). MAb so velike proteinske molekule, ki so visoko specifične in učinkovite, zato povzročajo manj neželenih učinkov v primerjavi z manjšimi tradicionalnimi zdravilnimi učinkovinami. Zaradi svoje velikosti, občutljive zgradbe in zvitja izkazujejo fizikalno in kemijsko nestabilnost tako med izdelavo in shranjevanjem kot tudi po vbrizganju. Nestabilnost v obliki spremembe nativne konformacije lahko vpliva na aktivnost proteina, povzroči agregacijo in vodi v zmanjšano terapevtsko učinkovitost ter možni imunogeni odziv (4). Zato je razvoj zdravil z mAb kompleksen, dolgotrajen in stroškovno zahteven.

Zahtevni pogoji v prebavilih, kot so kisel pH in prisotnost encimov, destabilizirajo molekule mAb, zato moramo zdravila z mAb vnesti parenteralno. Trenutno je približno 60 % zdravil z mAb v EU registriranih za intravensko (IV) dajanje, zelo hitro pa narašča delež zdravil za subkutano (SC) aplikacijo, ki dosega že 30 % (3). Zdravila z mAb za SC dajanje so večinoma v obliki vodnih raztopin, ki poleg zdravilne učinkovine (mAb) vsebujejo tudi pomožne snovi. V primerjavi z IV je SC dajanje mnogo



Slika 1: Primarne indikacije zdravil z mAb za SC vnos, odobrenih v Evropski uniji do 30. 1. 2023.

Skupno število zdravil je 131 in vsako zdravilo je upoštevano le enkrat. Med imunske bolezni so vključene tudi astma, Castlemanova bolezen in avtoimunske bolezni. Povzeto po European medicines agency, 2022 (3).

hitrejša, kar zmanjša časovno obremenjenost zdravstvenega osebja. Hkrati je vbrizganje v podkožje manj boleče ter omogoča samodajanje, zato je bolj priljubljeno tudi med bolniki. Vse naštetu vodi v izboljšano sodelovanje bolnikov in nižje stroške zdravljenja (5,6). Razvoj zdravil z mAb za SC dajanje pa je zahteven. Molekule mAb se zaradi svoje velikosti težje absorbirajo iz podkožja v kri, zato je biološka uporabnost mAb nepopolna in njihova farmakokinetika nepredvidljiva. Poleg tega je količina, ki jo lahko vbrizgamo v podkožje, zelo majhna, večinoma do 2 mL, zato mora biti koncentracija mAb zelo visoka, da doseže terapevtske vrednosti. V takšnih visokokonzentriranih raztopinah se molekule mAb močno približajo in tvorijo interakcije, ki lahko vodijo v agregacijo molekul (7). Te izzive lahko rešujemo z izbiro ustreznih pomožnih snovi. Članek podaja pregled sestavin zdravil z mAb za SC dajanje, ki so na trgu. Poleg tega ponuja vpogled v predlagane inovativne rešitve za povečanje obstojnosti mAb v visokokonzentriranih raztopinah in znižanje viskoznosti le-teh. V zadnjem delu so predstavljeni nekateri dostavni sistemi za SC dajanje mAb, ki so še v fazi razvoja. Članek prispeva k poznavanju sestavin zdravil, kar prispeva k samozavestnemu predpisovanju zdravil z mAb.

2 Sestavine zdravil z mAb za SC dajanje

Zdravila z mAb za SC dajanje na trgu so običajno enodmerne, visokokonzentrirane raztopine, polnjene v prednapolnjene brizge s prostornino 0,4–2 mL. Takšna količina se v podkožje navadno vbrizga v manj kot 15 s. Zdravila v obliki visokokonzentriranih raztopin poleg mAb vsebujejo še pomožne snovi, ki imajo eno ali več vlog. Prispevajo k večji učinkovitosti in stabilnosti mAb ter olajšajo vbrizganje (Tabela 1).

2.1 Koncentracija mAb

V podkožje lahko vbrizgamo le majhno količino zdravila, da pritisk na tkivo ne povzroča bolečine. Zato morajo biti koncentracije mAb v raztopinah za SC dajanje, da dosežejo terapevtske vrednosti, pogosto precej visoke. Glede na odobrena zdravila v EU so te koncentracije 10–175 mg/mL, najpogosteje pa okoli 100 mg/mL (3,9). V teh visokokonzentriranih raztopinah prevladuje med molekulami mAb močno, kratkosežno, privlačno medsebojno delovanje, ki znižuje topnost in fizikalno stabilnost mAb (10). Njihovo topnost in stabilnost lahko optimiziramo

Tabela 1: Pomožne snovi v visokokonzentriranih raztopinah mAb za SC aplikacijo, njihova vloga in primeri spojin. Povzeto po European medicines agency, 2022 in Weinbuch D, et al., 2018 (3,8).

Pomožna snov	Vloga	Primeri
Pufer	uravnavanje pH, izotoničnost	histidinski, acetatni, fosfatni, citratni, mlečnokislinski, adipinski pufer
Sol	izotoničnost, fizikalna stabilizacija, znižanje viskoznosti	natrijev klorid
Sladkorji, polioli	izotoničnost, fizikalna stabilizacija	saharoza, trehaloza, sorbitol, manitol
Površinsko aktivne snovi	fizikalna stabilizacija, preprečevanje adsorpcije	polisorbat 80, polisorbat 20, poloxamer 188
Aminokislina	fizikalna stabilizacija, znižanje viskoznosti, izotoničnost, uravnavanje pH	arginin, glicin, prolin, histidin, lizin
Ostalo	antioksidanti, kelirajoča sredstva, povečevanje količine za vbrizganje	metionin, EDTA, hialuronidaza

z izbiro ustreznih pomožnih snovi za uravnavanje pH (pufri), ionske moči in stabilizatorjev ter površinsko aktivnih snovi (PAS), ki vplivajo na medsebojno delovanje med molekulami. Poleg zdravil z enim terapevtskim mAb sta na trgu že 2 zdravila, ki vsebujeta kombinacijo 2 mAb. Prvo zdravilo je namenjeno zdravljenju okužbe z virusom SARS-CoV-2 in vsebuje 2 terapevtska mAb v ločenih vsebnikih. Drugo zdravilo pa je namenjeno zdravljenju raka dojke in v istem vsebniku vsebuje raztopino 2 mAb s skupno koncentracijo 120 mg/mL. Kombinacija 2 mAb v zdravilu je zaželen pri terapijah, kjer različni mAb omogočajo sinergističen terapevtski učinek in kombinacija omogoča manj pogosto odmerjanje zdravil. Razvoj takšnih zdravil je še zahtevnejši, in sicer zaradi visoke celokupne koncentracije mAb in medsebojno delovanje, ki jih lahko tvorijo različne molekule mAb (3,11).

2.2 Pufri in pH območje

S pufri uravnavamo pH raztopine z mAb, ki vpliva na medsebojno delovanje med molekulami mAb, viskoznost raztopine, absorpcijo mAb in bolečino ob vbrizganju. Največ raztopin za SC dajanje ima rahlo kisel pH (5,0–6,2), pri katerem so molekule mAb šibko pozitivno nabite in je njihova težnja k agregiranju majhna (9,12). Hkrati pH raztopine ne sme biti prenizek, saj so molekule mAb v tem primeru močno pozitivno nabite in se lahko vežejo na negativno nabite komponente medceličnine, kar prepreči prehod v limfne kapilare in zmanjša absorpcijo mAb (13). Močno kisel pH povzroči tudi bolečino ob dajanju ter poškodbo tkiv (14). Izbira pH območja vpliva tudi na viskoznost raztopine, kar bo opisano kasneje (poglavje 2.5) (15).

V zdravilih z mAb za SC dajanje se najpogosteje uporabljata histidinski in acetatni pufer v koncentraciji

0,01–0,02 M, redkeje pa fosfatni, citratni, mlečnokislinski in adipinski pufer (Tabela 1). Redki terapevtski proteini imajo zaradi mnogih ionizirajočih aminokislinskih ostankov dovolj veliko pufrno zmogljivost, da raztopina ne potrebuje dodatka pufru (9,16). Za delovanje pufru je pomembna tudi ionska moč raztopine, ki jo uravnava s solmi, kot je natrijev klorid, ki hkrati deloma tudi zniža viskoznost raztopine (17,18).

2.3 Sladkorji in polioli ter izotoničnost

Poleg pufrov so v raztopinah prisotni tudi saharidi in polioli za izotoniziranje in fizikalno stabilizacijo native oblike mAb. Z njimi zmanjšamo površino proteina, ki je v stiku z vodo in sotopljeni, hkrati pa omejimo medsebojno delovanje med molekulami mAb, s tem pa zmanjšamo možnost za agregiranje (19). To vlogo najpogosteje opravlja saharoza, ki je v približno 40 % zdravil z mAb za SC dajanje. Poleg saharoze lahko kot stabilizator in snov za izotoniziranje uporabimo trehalozo ali poliolo, npr. sorbitol ali manitol v koncentraciji približno 50–100 mg/mL. Poleg saharidov in poliolov za izotoniziranje uporabljamo tudi natrijev klorid (3,9).

2.4 Površinsko aktivne snovi

Pogoste sestavine bioloških zdravil so tudi PAS, ki preprečujejo agregiranje mAb in zmanjšajo površinsko napetost ter adsorpcijo na stene vsebnika. Največkrat sta to polisorbat 20 in polisorbat 80, ki sta neionski PAS in kemijsko estra maščobnih kislin polioksietilen sorbitana. V raztopinah sta prisotna v koncentraciji do 2 mg/mL (9,20). Pozorni moramo biti na njuno možno kemijsko nestabilnost in po potrebi uporabiti druge PAS, kot je poloxamer 188 (21,22).

2.5 Snovi za zniževanje viskoznosti raztopine

Pomembna omejitev visokokonzentriranih raztopin z mAb je visoka viskoznost, ki otežuje proizvodnjo, analitiko in dajanje. Zoper bolečine ob dajanju velja načelo, da mora biti viskoznost raztopine nižja od 20 cP, sila vbrizgavanja nižja od 20 N (23,24). Kot je bilo omenjeno (2.2), lahko na viskoznost vplivamo z izbiro pH vrednosti raztopine, poleg tega jo lahko znižamo tudi z dodatkom pomožnih snovi za znižanje viskoznosti, katerih mehanizem je najverjetneje povezan z znižanjem elektrostatskih in hidrofobnih interakcij med molekulami mAb (25,26). Ena takšnih pomožnih snovi je arginin, ki je prisoten v vsaj 7 registriranih zdravilih v koncentracijah med 5 in 26 mg/mL in omogoča tudi izotoniziranje (3). Prvo zdravilo z argininom kot pomožno snovjo v visokokonzentriranih raztopinah z mAb je evropska agencija za zdravila (EMA) odobrila že leta 2005, več pa jih je na trgu šele od leta 2017 (3). Podobno lahko viskoznost raztopin z mAb znižajo tudi druge aminokisljine, na primer glicin, prolin in lizin. Ker nekatere aminokisljine lahko destabilizirajo mAb, raziskovalci iščejo nove spojine, med katerimi je tudi kofein, in kombinacije snovi, ki sinergistično znižajo viskoznost visokokonzentriranih raztopin z mAb (18,27-29).

2.6 Druge pomožne snovi

V nekaterih zdravilih z mAb za SC dajanje so še dodatne pomožne snovi, npr. antioksidant metionin ali kelirajoča sredstva, kot sta etilendiamintetraocetna kislina (EDTA) in dietilentriaminopentaocetna kislina, ki mAb ščitita pred destabilizacijo s kovinskimi ioni (9,30). Inovativna rešitev za injiciranje visokokonzentriranih raztopin mAb je tudi encim hialuronidaza, ki lokalno razgradi hialuronsko kislino, glikozaminoglikan v medceličnici,

ki omejuje volumen SC injiciranja raztopine in absorpcijo mAb. S pomočjo hialuronidaze lahko vbrizgavamo večjo količino raztopine (2,5–7,5 mL), vendar v nekoliko daljšem času (5–8 min). Poleg tega hialuronidaza poveča absorpcijo in vpliva na farmakokinetiko mAb. Lokalni učinek hialuronidaze je kratkotrajen in v bistvu reverzibilen, saj se hialuronska kislina hitro obnavlja (31,32).

3 Liofilizacija

Kadar formulacijske rešitve oblikovanja raztopin mAb ne zagotavljajo ustrezne fizikalne stabilnosti, si pomagamo s pretvorbo raztopine v trdno stanje z liofilizacijo. Liofilizate običajno shranjujemo v steklenih vialah, pred uporabo pa jih raztopimo z vodo ali ustreznim topilom, kar lahko storijo zdravstveni delavci in v nekaterih primerih bolniki sami (3). Vendar pa je postopek liofilizacije zahteven, časovno potraten in drag (9,33). Prva faza liofilizacije, zamrzovanje, je dehidracijski proces, ki lahko fizikalno in kemijsko destabilizira proteine, zato se za stabilizacijo v tej fazi uporabljajo krioprotektanti. V naslednji fazi sušenja stabilnost produkta omogoča dodatek polnil, fizikalno stabilnost mAb pa dodatek lioprotektantov. V vlogi krioprotektantov in lioprotektantov so običajno saharidi, kot sta saharoza in trehaloza, polnilo pa je največkrat manitol (34). Ostale pomožne snovi v liofilizatih so podobne kot v raztopinah (9). Bolj podrobno je liofilizacija raztopin s proteinskimi učinkovinami opisana v preglednem članku Farmaceutskega vestnika (34).

4 V razvoju

Poleg visokokonzentriranih raztopin mAb za SC dajanje najdemo v znanstveni literaturi vrsto zanimivih sistemov za SC aplikacijo mAb, ki so shematično prikazani na Sliki 2. Nekateri opisani sistemi (suspenzije,



Slika 2: Izvirne rešitve za SC dostavo mAb in njihove prednosti.

Vir: lasten arhiv.

mikrodelci in hidrogeli) med drugim omogočajo podaljšano sproščanje mAb. To sistemsko ni nujno potrebno, saj se mAb zaradi svoje velikosti absorbirajo počasi in zahtevajo dajanje le enkrat tedensko ali še manj pogosto (3,17). Nasprotno pa je podaljšano sproščanje prednost pri lokalnem dajanju zdravil z mAb z lokalnim učinkom, saj omogoča zmanjšanje sistemskih neželenih učinkov in manj pogosto vbizganje.

4.1 Kompleksi in nanoklastri mAb

Kompleksi mAb s polielektroliti so majhni reverzibilni agregati, ki so dolgoročno stabilni, ne zmanjšajo učinkovitosti proteina in tvorijo nizkoviskozno disperzijo. Vsestranski polielektroliti, ki to omogočajo, so poli(amino) kisline, na primer poli-L-glutaminska kislina ali poli-L-lizin. Ti so prisotni v nizkih koncentracijah. V obliki kompleksa zaščitijo protein pred zunanjimi dejavniki, kot so toplota, stresanje in oksidacija. Takšen kompleks se pri redčenju v ustreznem topilu pred aplikacijo enostavno raztopi. Zaenkrat je koncept še premalo raziskan, da bi lahko trdili, da drži za vse proteine, vendar je v nadaljnjih raziskavah lahko obetaven (35-37).

Poleg kompleksov mAb s polielektroliti so Johnston in sodelavci pripravili nanoklastre mAb, velike približno 100 do 300 nm, raztopljene v vodi s koncentracijo okoli 700 mg/mL. Liofilizirane proteine so zmešali z visokokonzentrirano raztopino trehaloze, ki je povzročila spontano tvorbo nanoklastrov mAb (38). Takšni nanoklastri nastajajo tudi v notranjosti celic, kjer makromolekule v okolju stabilizirajo nativne oblike proteina, kot to ponazarja trehaloza v disperziji nanoklastrov mAb (38,39). Nanoklastri tvorijo stabilne disperzije z nizko viskoznostjo in se pri redčenju zopet pretvorijo v aktivne monomere (38,40). Komplekse mAb s polielektroliti je pred aplikacijo treba redčiti v ustreznem topilu, ki predstavlja pomembno omejitev teh sistemov. Ta pa ni značilna za nanoklastre. Johnston in sodelavci so namreč v *in vivo* študiji dokazali, da nanoklastre lahko vbizgamo brez redčenja, dosežemo visoko terapevtsko učinkovitost mAb in ohranimo farmakokinetične lastnosti, primerljive visokokonzentriranim raztopinam mAb (38).

4.2 Suspenzije

Namesto vbizganja raztopin mAb znanstveniki pričujejo tudi suspenzije mikrometrskih trdnih delcev mAb v nevodnih topilih (17,41). Prednost suspenzij za SC dajanje pred raztopinami je nižja viskoznost disperzije, večja fizikalna stabilnost in visoka koncentracija terapevtskega proteina. Poleg tega lahko s suspenzijami

povečamo biološko uporabnost mAb in podaljšamo čas sproščanja. Prvi korak izdelave suspenzij mAb je pretvorba mAb v trdno stanje, kar najpogosteje dosežemo s sušenjem z razprševanjem, ki je učinkovito in ohrani aktivno obliko mAb ter omogoča prenos na industrijsko skalo oziroma z liofilizacijo (42,43). Liofilizate moramo tudi zmleti do ustrezne velikosti, manjše od 70 µm, pri čemer je mAb med mletjem izpostavljen mnogim stresnim dejavnikom, predvsem visoki temperaturi, ki lahko zmanjša delež aktivnih monomerov proteina. Zato je optimizacija liofilizacije in mletja zahtevna in zamudna (33,44). Protein v trdnem stanju moramo nato suspendirati v ustreznem nevodnem topilu, ki ni preveč viskozen in stabilizira kristale proteinov. Ustrezni vehikli so lahko rastlinska olja, srednjeveržni trigliceridi, estri, alkoholi in drugi. Rastlinska olja, kot je sezamovo olje, so odobrena za parenteralno uporabo, vendar imajo visoko viskoznost in nenasičene vezi, ki lahko oksidativno destabilizirajo protein. Estra benzil benzoat in etil laktat imata viskoznost <10 cP, ki je primerna za SC dajanje, pri čemer je EMA že odobrila uporabo benzil benzoata za parenteralno dajanje (3,41). Obetaven je tudi diester propilen glikola in nasičenih maščobnih kislin, uporabljena pa so bila tudi druga topila, npr. mešanica PEG (polietilen glikola) in etanola (41,43,45). Poleg teh pomožnih snovi suspenzije z mAb vsebujejo tudi histidinski, argininski, fosfatni, citratni ali pufer Tris, ter površinsko aktivne snovi za fizikalno stabiliziranje, npr. polisorbate ali poloksamere ter antioksidant metionin (41). Kljub mnogim prednostim je izdelava suspenzij zahtevna in lahko vpliva na strukturo proteinov, poleg tega pred dajanjem zahteva stresanje. Zato zaenkrat še ni odobrenih zdravil v obliki suspenzije mAb za SC dajanje (41).

4.3 Mikrodelci

Vgradnja terapevtskih proteinov v mikrodelce je uporabna metoda za podaljšano sproščanje in zaenkrat opisana na področju lokalnega zdravljenja raka. Sistemске neželene učinke protitumornih mAb z močnim učinkom lahko zmanjšamo z lokalnim dajanjem na mesto delovanja s pomočjo dostavnega sistema, kot so mikrodelci, s katerimi zmanjšamo sistemsko absorpcijo in posledično neželene učinke. To so opazili Rahimian in sodelavci, ki so 2 protitumorni mAb vgradili v mikrodelce s polimerom pLHMGA (kopolimer mlečne in hidroksimetil glikolne kisline). V študiji *in vivo* je bila učinkovitost teh mikrodelcev primerljiva in je povzročila manj neželenih učinkov zaradi systemske absorpcije kot formulacija v mineralnem olju. Z optimiziranjem sestavin in lastnosti mikrodelcev ter procesa izdelave

lahko uravnavamo farmakokinetiko mAb ter njihov terapevtski učinek. V disperzije za izdelavo mikrodelcev moramo prav tako dodati stabilizatorje, soli in kelatorje, ki ohranjajo nativno zvitje mAb med pretvorbo v trdno stanje (46). Omejitev mikrodelcev, s katero se ukvarja mnogo raziskovalcev, je obsežno sproščanje učinkovine po vnosu (*angl.* burst release), ki lahko povzroči neželene učinke in ga lahko le delno omejimo z višjo koncentracijo polimera v sestavi mikrodelcev (47).

4.4 Hidrogeli

Podobno kot mikrodelci so hidrogeli običajno namenjeni podaljšanemu sproščanju zdravilnih učinkovin. Večje molekule, kot so mAb, pa lahko v hidrokele vgradimo za specifično lokalno dajanje v tumorje ali intratekalno oziroma v oftalmologiji za preprečevanje slepote (48-50). Spodbudne rezultate *in vivo* študije so pridobili raziskovalci Schweizer in sodelavci, ki so podganam pod kožo vbrizgali biološko kompatibilni alginatni hidrogel z IgG1 monoklonskim protitelesom in uspešno povečali absorpcijo mAb ter nadzor nad sproščanjem (51).

5 Sklep

Razvoj bioloških zdravil z mAb je usmerjen v SC dajanje, ki lahko zmanjša stroške zdravljenja in poveča sodelovanje bolnikov v primerjavi z IV danimi zdravili z mAb. Razvoj zdravil z mAb za SC dajanje pa je zahteven

zaradi fizikalno-kemijskih lastnosti mAb in omejenega volumna zdravila, ki ga lahko vbrizgamo. Zaenkrat je na trgu največ zdravil z mAb za SC dajanje v obliki visoko-koncentriranih raztopin, ki poleg zdravilne učinkovine vsebujejo pufer, stabilizatorje, pomožne snovi za znižanje viskoznosti raztopin in fizikalno stabilizacijo mAb ter druge pomožne snovi. Vse pogosteje uporabljena pomožna snov je arginin, ki fizikalno stabilizira mAb, izotonizira raztopine in zniža njihovo viskoznost. Kljub temu lahko destabilizira nekatere proteine. Zato poteka tudi iskanje novih spojin za znižanje viskoznosti. Poleg teh v literaturi najdemo tudi druge zanimive rešitve za znižanje viskoznosti raztopin in povečanje fizikalne stabilnosti mAb, in sicer preko tvorbe reverzibilnih agregatov ali pretvorbe v trdno stanje. Raziskave se osredinjajo tudi na vgradnjo mAb v druge sisteme, ki lahko izboljšajo njihovo farmakokinetiko. Vsi ti izvirni pristopi prispevajo k razvoju zdravil z mAb za SC uporabo in napredku na področju bioloških zdravil.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Viri financiranja

Delo je nastalo v okviru raziskovalnega programa (št. P1-0189) in raziskovalnega projekta (L1-3160), ki ju je sofinancirala Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije.

Literatura

- Pharma Intelligence. London: Informa PLC; 2022 [cited Accessed 30 may 2022]. Available from: <https://pharmaintelligence.informa.com/resources/product-content/pharma-randd-annual-review-2021>.
- Kaplon H, Crescioli S, Chenoweth A, Visweswarajah J, Reichert JM. Antibodies to watch in 2023. *MAbs*. 2023;15(1):2153410. DOI: 10.1080/19420862.2022.2153410 PMID: 36472472
- European medicines agency. Animal antimicrobial sales at all-time low. Amsterdam: EMA; 2022 [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>.
- Crommelin DJ, Sindelar RD, Meibohm B. *Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications*. 5th ed. Cham: Springer International Publishing; 2019.
- Mitragotri S, Burke PA, Langer R. Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2014;13(9):655-675. DOI: 10.1038/nrd4363 PMID: 25103255
- Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. *Biodrugs*. 2018;32(5):425. DOI: 10.1007/s40259-018-0301-0 PMID: 30280365
- Viola M, Sequeira J, Seiça R, Veiga F, Serra J, Santos AC, et al. Subcutaneous delivery of monoclonal antibodies: how do we get there? *J Control Release*. 2018;286:301-14. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.08.001 PMID: 30077735
- Weinbuch D, Hawe A, Jiskoot W, Friess W. Challenges in Protein Product Development. In: Warne NW, Mahler HC, eds. *AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series*. Volume 38 New York: AAPS Press/Springer; 2018. pp. 3-22.
- Strickley RG, Lambert WJ. A review of Formulations of Commercially Available Antibodies. *J Pharm Sci*. 2021;110(7):2590-2608.e56. DOI: 10.1016/j.xphs.2021.03.017 PMID: 33789155
- Arzenšek D, Kuzman D, Podgornik R. Colloidal interactions between monoclonal antibodies in aqueous solutions. *J Colloid Interface Sci*. 2012;384(1):207-16. DOI: 10.1016/j.jcis.2012.06.055 PMID: 22840854
- Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, et al.; FeDeriCa study group. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):85-97. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30536-2 PMID: 33357420

12. Hung JJ, Borwankar AU, Dear BJ, Truskett TM, Johnston KP. High concentration tangential flow ultrafiltration of stable monoclonal antibody solutions with low viscosities. *J Membr Sci.* 2016;508:113-26. DOI: [10.1016/j.memsci.2016.02.031](https://doi.org/10.1016/j.memsci.2016.02.031)
13. Datta-Mannan A, Estwick S, Zhou C, Choi H, Douglass NE, Witcher DR, et al. Influence of physicochemical properties on the subcutaneous absorption and bioavailability of monoclonal antibodies. *MAbs.* 2020;12(1):1770028. DOI: [10.1080/19420862.2020.1770028](https://doi.org/10.1080/19420862.2020.1770028) PMID: 32486889
14. Usach I, Martinez R, Festini T, Peris JE. Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. *Adv Ther.* 2019;36(11):298. DOI: [10.1007/s12325-019-01101-6](https://doi.org/10.1007/s12325-019-01101-6) PMID: 31587143
15. Hung JJ, Dear BJ, Dinin AK, Borwankar AU, Mehta SK, Truskett TT, et al. Improving Viscosity and Stability of a Highly Concentrated Monoclonal Antibody Solution with Concentrated Proline. *Pharm Res.* 2018;35(7):133. DOI: [10.1007/s11095-018-2398-1](https://doi.org/10.1007/s11095-018-2398-1) PMID: 29713822
16. Hung JJ, Dear BJ, Dinin AK, Borwankar AU, Mehta SK, Truskett TT, et al. Improving Viscosity and Stability of a Highly Concentrated Monoclonal Antibody Solution with Concentrated Proline. *Pharm Res.* 2018;35(7):133. DOI: [10.1007/s11095-018-2398-1](https://doi.org/10.1007/s11095-018-2398-1) PMID: 29713822
17. Lou H, Feng M, Hageman MJ. Advanced Formulations/Drug Delivery Systems for Subcutaneous Delivery of Protein-Based Biotherapeutics. *J Pharm Sci.* 2022;111(11):2968-82. DOI: [10.1016/j.xphs.2022.08.036](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.08.036) PMID: 36058255
18. Datta-Mannan A, Estwick S, Zhou C, Choi H, Douglass NE, Witcher DR, et al. Influence of physicochemical properties on the subcutaneous absorption and bioavailability of monoclonal antibodies. *MAbs.* 2020;12(1):1770028. DOI: [10.1080/19420862.2020.1770028](https://doi.org/10.1080/19420862.2020.1770028) PMID: 32486889
19. Minton AP. Molecular crowding: analysis of effects of high concentrations of inert cosolutes on biochemical equilibria and rates in terms of volume exclusion. *Journal of Molecular Biology.* 1998;280(5):925-34. DOI: [10.1006/jmbi.1998.1843](https://doi.org/10.1006/jmbi.1998.1843) PMID: 9750217
20. Kerwin BA. Polysorbates 20 and 80 used in the formulation of protein biotherapeutics: structure and degradation pathways. *J Pharm Sci.* 2008;97(8):2924-35. DOI: [10.1002/jps.21190](https://doi.org/10.1002/jps.21190) PMID: 17973307
21. Bollenbach L, Buske J, Mäder K, Garidel P. Poloxamer 188 as surfactant in biological formulations - An alternative for polysorbate 20/80? *Int J Pharm.* 2022;620:121706. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2022.121706](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121706) PMID: 35367584
22. Dixit N, Salamat-Miller N, Salinas PA, Taylor KD, Basu SK. Residual Host Cell Protein Promotes Polysorbate 20 Degradation in a Sulfatase Drug Product Leading to Free Fatty Acid Particles. *J Pharm Sci.* 2016;105(5):1657-66. DOI: [10.1016/j.xphs.2016.02.029](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.02.029) PMID: 27032893
23. Berteau C, Filipe-Santos O, Wang T, Roja HE, Granger C, Schwarzenbach F. Evaluation of the impact of viscosity, injection volume, and injection flow rate on subcutaneous injection tolerance. 2015. DOI: [10.2147/MDER.S93444](https://doi.org/10.2147/MDER.S93444) PMID: 26604832
24. Watt RP, Khatri H, Dibble AR. Injectability as a function of viscosity and dosing materials for subcutaneous administration. *Int J Pharm.* 2019;554:376-86. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2018.11.012](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.012) PMID: 30414478
25. Borwankar AU, Dear BJ, Twu A, Hung JJ, Dinin AK, Wilson BK, et al. Viscosity Reduction of a Concentrated Monoclonal Antibody with Arginine-HCl and Arginine-Glutamate. *Ind Eng Chem Res.* 2016;55(43):11225-34. DOI: [10.1021/acs.iecr.6b02042](https://doi.org/10.1021/acs.iecr.6b02042)
26. Hartl J, Friesen S, Johannsmann D, Buchner R, Hinderberger D, Blech M, et al. Dipolar Interactions and Protein Hydration in Highly Concentrated Antibody Formulations. *Mol Pharm.* 2022;19(2):494-507. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.1c00587](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00587) PMID: 35073097
27. Hung JJ, Dear BJ, Dinin AK, Borwankar AU, Mehta SK, Truskett TT, et al. Improving Viscosity and Stability of a Highly Concentrated Monoclonal Antibody Solution with Concentrated Proline. *Pharm Res.* 2018;35(7):133. DOI: [10.1007/s11095-018-2398-1](https://doi.org/10.1007/s11095-018-2398-1) PMID: 29713822
28. Proj M, Zidar M, Lebar B, Strašek N, Miličič G, Žula A, et al. Discovery of compounds with viscosity-reducing effects on biopharmaceutical formulations with monoclonal antibodies. *Comput Struct Biotechnol J.* 2022;5420-5429. DOI: [10.1016/j.csbj.2022.09.035](https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.09.035) PMID: 36212536
29. Guo Z, Chen A, Nassar RA, Helk B, Mueller C, Tang Y, et al. Structure-activity relationship for hydrophobic salts as viscosity-lowering excipients for concentrated solutions of monoclonal antibodies. *Pharm Res.* 2012;29(11):3102-9. DOI: [10.1007/s11095-012-0802-9](https://doi.org/10.1007/s11095-012-0802-9) PMID: 22692671
30. Le Basle Y, Chennell P, Tokhadze N, Astier A, Sautou V. Physicochemical Stability of Monoclonal Antibodies: A Review. *J Pharm Sci.* 2020;109(1):169-90. DOI: [10.1016/j.xphs.2019.08.009](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.08.009) PMID: 31465737
31. Morcos PN, Zhang X, McIntyre C, Bittner B, Rowell L, Hussain Z. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single subcutaneous doses of tocilizumab administered with or without rHuPH20. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(7):537-48. DOI: [10.5414/CP201847](https://doi.org/10.5414/CP201847) PMID: 23547849
32. Frost GI. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opin Drug Deliv.* 2007;4(4):427-440. DOI: [10.1517/17425247.4.4.427](https://doi.org/10.1517/17425247.4.4.427) PMID: 17683255
33. Bjelošević M, Seljak KB, Trstenjak U, Logar M, Brus B, Ahlin Grabnar P. Aggressive conditions during primary drying as a contemporary approach to optimise freeze-drying cycles of biopharmaceuticals. *Eur J Pharm Sci.* 2018;122:292-302. DOI: [10.1016/j.ejps.2018.07.016](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.016) PMID: 30006178
34. Bjelošević M, Ahlin Grabnar P. Pomen liofilizacije v farmaciji. *Farm Vestn.* 2021;72(3):159-66.
35. Izaki S, Kurinomaru T, Maruyama T, Uchida T, Handa K, Kimoto T, et al. Feasibility of antibody-poly(glutamic acid) complexes: preparation of high-concentration antibody formulations and their pharmaceutical properties. *J Pharm Sci.* 2015;104(6):1929-37. DOI: [10.1002/jps.24422](https://doi.org/10.1002/jps.24422) PMID: 25807887
36. Kurinomaru T, Maruyama T, Izaki S, Handa K, Kimoto T, Shiraki K. Protein-poly(amino acid) complex precipitation for high-concentration protein formulation. *J Pharm Sci.* 2014;103(8):2248-54. DOI: [10.1002/jps.24025](https://doi.org/10.1002/jps.24025) PMID: 24931504
37. Matsuda A, Mimura M, Maruyama T, Kurinomaru T, Shiuhei M, Shiraki K. Liquid Droplet of Protein-Polyelectrolyte Complex for High-Concentration Formulations. *J Pharm Sci.* 2018;107(10):2713-9. DOI: [10.1016/j.xphs.2018.06.021](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.06.021) PMID: 29960025
38. Johnston KP, Maynard JA, Truskett TM, Borwankar AU, Miller MA, Wilson BK, et al. Concentrated dispersions of equilibrium protein nanoclusters that reversibly dissociate into active monomers. *ACS Nano.* 2012;6(2):1357-69. DOI: [10.1021/nn204166z](https://doi.org/10.1021/nn204166z) PMID: 22260218
39. Hartl FU, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein. *Science.* 2002;295(5561):1852-8. DOI: [10.1126/science.1068408](https://doi.org/10.1126/science.1068408) PMID: 11884745
40. Borwankar AU, Dinin AK, Laber JR, Twu A, Wilson BK, Maynard JA, et al. Tunable equilibrium nanocluster dispersions at high protein concentrations. *Soft Matter.* 2013;9(6):1766-71. DOI: [10.1039/C2SM27480A](https://doi.org/10.1039/C2SM27480A)
41. Marschall C, Witt M, Hauptmeier B, Friess W. Powder suspensions in non-aqueous vehicles for delivery of therapeutic proteins. *Eur J Pharm Biopharm.* 2021;161:37-49. DOI: [10.1016/j.ejpb.2021.01.014](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.01.014) PMID: 33548460
42. Huang C, Chen L, Franzen L, Anderski J, Qian F. Spray-Dried Monoclonal Antibody Suspension for High-Concentration and Low-Viscosity Subcutaneous Injection. *Mol Pharm.* 2022;19(5):1505-14. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.2c00039](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00039) PMID: 35417176
43. Bowen M, Armstrong N, Maa YF. Investigating high-concentration monoclonal antibody powder suspension in nonaqueous suspension vehicles for subcutaneous injection. *J Pharm Sci.* 2012;101(12):4433-43. DOI: [10.1002/jps.23324](https://doi.org/10.1002/jps.23324) PMID: 23001898
44. Marschall C, Graf G, Witt M, Hauptmeier B, Friess W. Preparation of high concentration protein powder suspensions by milling of lyophilizates. *Eur J Pharm Biopharm.* 2021;166:75-86. DOI: [10.1016/j.ejpb.2021.04.023](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.04.023) PMID: 34058328
45. Yang MX, Shenoy B, Disttler M, Patel R, McGrath M, Pechenov S, et al. Crystalline monoclonal antibodies for subcutaneous delivery. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2003;100(12):6979-6984. DOI: [10.1073/pnas.1131899100](https://doi.org/10.1073/pnas.1131899100) PMID: 12796501

46. Wu C, Mu H. Lipid and PLGA Microparticles for Sustained Delivery of Protein and Peptide Drugs. *Pharm Nanotechnol.* 2020;8(1):22-32. DOI: [10.2174/2211738507666191029160944](https://doi.org/10.2174/2211738507666191029160944) PMID: 31663483
47. Rahimian S, Franssen MF, Kleinovink JW, Amidi M, Ossendorp F, Hennink WE. Polymeric microparticles for sustained and local delivery of antiCD40 and antiCTLA-4 in immunotherapy of cancer. *Biomaterials.* 2015;61:33-40. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2015.04.043](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.04.043) PMID: 25993015
48. Hopkins K, Kemshead J. Progress review: intrathecal and intratumoral injection of radiolabelled monoclonal antibodies (MoAbs) for the treatment of central nervous system (CNS) malignancies. *J Drug Target.* 1993;1(3):175-183. DOI: [10.3109/10611869308996074](https://doi.org/10.3109/10611869308996074) PMID: 8069558
49. Soderquist RG, Mahoney MJ. Central nervous system delivery of large molecules: challenges and new frontiers for intrathecally administered therapeutics. *Expert Opin Drug Deliv.* 2010;7(3):295-93. DOI: [10.1517/17425240903540205](https://doi.org/10.1517/17425240903540205) PMID: 20201735
50. Yasukawa T, Tabata Y, Kimura H, Ogura Y. Ocular drug delivery for bioactive proteins. *Exp Opin Ophthalmol.* 2011;6(6):657-67. DOI: [10.1586/eop.11.66](https://doi.org/10.1586/eop.11.66)
51. Schweizer D, Vostiar I, Heier A, Serno T, Schoenhammer K, Jahn M, et al. Pharmacokinetics, biocompatibility and bioavailability of a controlled release monoclonal antibody formulation. *J Control Release.* 2013;172(3):975-82. DOI: [10.1016/j.jconrel.2013.10.010](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.10.010) PMID: 24140353