

Populärvetenskaplig Sammanfattning

Biologiska läkemedel är viktiga i flera behandlingar, till exempel mot cancer och autoimmuna sjukdomar. Det som definierar ett biologiskt läkemedel är att den aktiva substansen är framställd ur biologiskt material, som levande celler eller vävnad. Denna vida definition leder till ett brett spektrum av molekyler som klassas som biologiska läkemedel, från hormoner, till antikroppar och goda bakterier.

En viktig grupp är proteiner. Proteiner har en peptidkedja som ryggrad och varje peptid bär en sidokedja. Storleken och strukturen på proteiner kan variera, små proteiner har en molekylvikt under 20 kDa medan stora antikroppar (som också är proteiner) kan ha en molekylvikt på flera 100 kDa. I jämförelse så har traditionella läkemedel ofta en mycket lägre molekylvikt, till exempel paracetamol på 0.15 kDa. Proteinets storlek medför en strukturell komplexitet. En proteinkedjas veckning och 3D struktur är essentiell för dess biologiska funktion och denna struktur är väldigt känslig för proteinets omgivning. En god förståelse för proteiners stabilitet är därför grundläggande för att utveckla biologiska läkemedel.

En styrka med biologiska läkemedel är att de ofta härmar eller förstärker molekyllära mekanismer som finns i kroppen. En utmaning är att dessa känsliga molekyler behöver genomgå flera steg, inklusive produktion, transport, och förvaring, dessutom behöver de ta sig förbi kroppens barriärer innan de når sin verksamma site. Den viktigaste aspekten för att säkerställa ett stabilt terapeutiskt protein är dess formulering. Formulering innefattar det mesta utöver den verksamma molekylen i en läkemedelsprodukt. Eftersom terapeutiska proteiner lätt bryts ner i magen så är injektion, antingen intravenöst eller som injektion i underhuds fett, den absolut vanligaste administrationsvägen. En formulering för terapeutiska proteiner behöver därför utvecklas med detta i åtanke.

Mänskligt tillväxthormon är ett mindre protein (22 kDa) och en av huvudrollsinnehavarna i denna avhandling. Patienter som tar denna behandling behöver regelbundna injektioner. Det blir en del av vardagen. En produkt som underlättar detta är, till exempel, en injektionspenna som kan användas upprepade gånger. En typisk formulering för detta bruk innehåller (utöver proteinet) vatten, buffertsalter, tensid och konserveringsmedel. En tensid är en ytaktiv molekyl. Även proteiner är ytaktiva och de kan destabiliseras genom interaktion med de ytor som omger proteinlösningen. Tensider har i regel en snabbare inbindning till ytor än proteiner. De används därför i formulering av terapeutiska proteiner för att blockera proteiners tillgång till destabiliserande ytor.

Både tensider och konserveringsmedel är viktiga för en stabil produkt, men det är också känt att tensider och konserveringsmedel kan interagera med varandra. Något som kan leda till partikelbindning, vilket i sin tur leder till fler ytor i lösningen och en instabil produkt. Stabilitet av proteinformuleringar är därför en svår balansgång, varje ingrediens behövs, men blandar man fel kan resultatet bli instabilt ändå. Denna avhandling studerar proteiner i lösning tillsammans med tensider och konserveringsmedel. Dessa system drivs till sin gräns, de drivs medvetet mot instabilitet. Målet är en bättre förståelse för de mekanismer som driver både partikelbildande och förstörelse av proteinets aktiva struktur. Med kunskap om vad som driver dessa processer, utöver den kunskap som redan finns angående vilka kombinationer som resulterar i instabilitet, hoppas vi kunna underlätta framtida produktutveckling. Detta kan leda till fler nya proteinformuleringar som i sin tur kan underlätta livet för fler människor. Nedan följer en sammanfattning av de mekanismer och interaktioner som vi observerat.

Oladdade tensider interagerar i regel inte med proteiner medan laddade tensider binder till och bildar komplex med proteiner. Det är också känt att tillsatsen av oladdade tensider driver laddade tensider bort från protein-komplexet, för att i stället bilda blandade miceller (sfäriska tensidstrukturer) med den oladdade tensiden. När den laddade tensiden lämnat proteinet så har en återbildning av proteinets nativa (ursprungliga) struktur observerats. När vi försökte efterlikna detta med tillväxthormon, en laddad tensid och en oladdad sockertensid observerade vi något nytt. Vid relativt låga koncentrationer av sockertensid så drivs proteinstrukturen längre ifrån den nativa. Ett komplex med alla tre komponenter bildas och det som driver inkorporeringen av sockertensid är närvaron av den laddade tensiden.

Ytterligare en överraskande interaktion har observerats för tillväxthormon och sockertensid, denna gång i närvaro av salt och konserveringsmedel. Det är känt att specifika oladdade tensider är inkompatibla med konserveringsmedel, men inte sockertensid. I vår studie av konserveringsmedel inkluderades därför sockertensider för att ingå i en stabil referensformulering. En lösning av konserveringsmedel, sockertensid och tillväxthormon är stabil, men tillsats av salt leder till en dramatisk partikelbildning. Denna partikelbildning sker inte om proteinet är utbytt mot serumalbumin. Sammanfattningsvis så är konsten att formulera biologiska läkemedel, med till synes få komponenter, otroligt komplext. Mitt arbete visar att mekanismer i dessa multikomponentsystem kan urskiljas, kartläggas och karakteriseras, och dessutom förankras i teoretiska fysikalkemiska koncept.