

## Molekularne podstawy struktury, właściwości fizykochemicznych i formy farmaceutycznej insuliny ludzkiej i insuliny modyfikowanej biotechnologicznie SK3R

### OPIS TECHNOLOGII

W wyniku realizacji Projektu PBS opisano właściwości fizykochemiczne, biologiczne i farmakologiczne na poziomie atomowym umożliwiające projektowanie w przyszłości insulin o znacznie lepszych właściwościach. Efektem projektu było uzyskanie informacji dotyczących czynników determinujących optymalny skład formy farmaceutyczne. Projekt realizowano w 4 etapach:

- ✓ Synteza wzbogaconych izotopami  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  insulin, ludzkiej i modyfikowanej.
- ✓ Badania podstawowe czynników środowiskowych wpływających na agregację insuliny modyfikowanej.
- ✓ Badania strukturalne metodami 2D i 3D NMR struktury trzeciorzędowej, w tym sieci wiązań wodorowych, dynamiki motywów strukturalnych, wymiany protonów NH i odsłoniętych powierzchni białka.
- ✓ Przygotowanie formy farmaceutycznej insuliny modyfikowanej, optymalnej pod względem trwałości i aktywności, z wykorzystaniem informacji z badań fizykochemicznych na poziomie atomowym oraz badań biologicznych.

### PODSTAWOWE DANE

- ✓ BRANŻA: farmaceutyczna
- ✓ WŁASNOŚĆ: Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej (Łukasiewicz – IChP) / Narodowy Instytut Leków / Uniwersytet Warszawski
- ✓ POZIOM GOTOWOŚCI WG TRL: 3
- ✓ ŹRÓDŁO FINANSOWANIA/ROK: NCBR; PBS2/A9/27/2013 (2014-2018)



### ZASTOSOWANIE

Insulina SK3R jest genetycznie zmodyfikowaną pochodną insuliny ludzkiej, zaprojektowaną w taki sposób by wartość jej punktu izoelektrycznego odpowiadała pH fizjologicznemu charakteryzującą się przedłużonym, płaskim, prawdziwie bezszczytowym przebiegiem regulacji stężenia glukozy w czasie oraz nie wykazującym wahania stężenia glukozy podczas długotrwałego podawania, czyli tzw. efektu „zębów piły”. SK3R posiada korzystne właściwości fizykochemiczne, m.in. stabilność chemiczną odpowiednią do tworzenia trwałych form farmaceutycznych leku. Przebadano wpływ podstawowych czynników środowiskowych, buforu, gliceryny, krezolu i Zn na aglomerację insuliny ludzkiej i biotechnologicznej SK3R w pH właściwych dla form farmaceutycznych badanych insulin. Zastosowano technikę nano-spray ESI MS oraz PFGSE NMR. Potwierdzono in vivo spodziewane hipoglikemiczne działanie analogu insuliny o przedłużonym działaniu w postaci zaprojektowanej optymalnie formy farmaceutycznej oraz możliwość zastosowania go jako leku w cukrzycy z niedoboru insuliny.

## Molekularne podstawy struktury, właściwości fizykochemicznych i formy farmaceutycznej insuliny ludzkiej i insuliny modyfikowanej biotechnologicznie SK3R

### RYNEK

Pomimo tego, że ostatniej generacji leki przeciwcukrzycowe są coraz bardziej doskonałe, podawanie insuliny jest ciągle najbardziej skutecznym sposobem farmakoterapii w przypadkach wyjątkowo wysokiej hiperglikemii. Dlatego poszukiwanie nowych, bardziej aktywnych insulin, zarówno o profilu 'długo działających', jak również 'szybko działających' jest priorytetem w programach czołowych firm na rynku farmaceutycznym. Szczególnie ważnym zagadnieniem jest problem trwałości insuliny w formie farmaceutycznej pod względem skłonności do amyloidogenezy, zjawiska wyjątkowo niekorzystnego z punktu widzenia obniżenia skuteczności działania farmaceutyku. Szacuje się, że w 2030 r. liczba osób chorych na cukrzycę wzrośnie do 552 milionów. W Polsce szacowana liczba chorych na cukrzycę wynosi 2-2,5 mln osób, z czego ok. 25% stanowią chorzy nieświadomi swej choroby. Dane te nie odbiegają istotnie od odsetka chorych w Europie, gdzie wynosi on 7,8% [źródło: IDF]. Wg szacunków IDF odsetek chorych w dorosłej populacji Polski wzrośnie do około 11% w ciągu kolejnych 20 lat. Ten istotny wzrost zapadalności na cukrzycę jest w Polsce m.in. związany z dużym odsetkiem występowania upośledzonej tolerancji glukozy w populacji. Niniejszy projekt mieści się w czołówce tego nurtu, ze względu na fakt, iż finalnym celem badań jest pełne rozpoznanie konformacji struktury trzeciorzędowej i asocjacji insuliny w warunkach formy farmaceutycznej.

### KONKURENCYJNOŚĆ

Korzyści z zastosowania wyników projektu należy rozpatrywać w wielu płaszczyznach:

- ✓ pozyskania nowej wiedzy w dziedzinie insuliny ludzkiej i jej biotechnologicznego analogu SK3R
- ✓ możliwości wdrożenia do praktyki gospodarczej metod analitycznych opracowanych na potrzeby realizacji Projektu
- ✓ unowocześnienia produktów obecnych na rynku insulin
- ✓ przygotowania do procesu wdrożenia formy farmaceutycznej nowego analogu insuliny ludzkiej o zoptymalizowanym składzie.

Wykorzystanie wyników tego projektu przez zainteresowane polskie i zagraniczne firmy farmaceutyczne będzie istotnym wkładem do innowacyjności i nowoczesności rynku insulin i analogów insulin. Wdrożenie rezultatów projektu może przyczynić się do znacznego obniżenia ceny najnowszej generacji bioterapeutyków oraz zwiększenia ich dostępności dla pacjentów, a tym samym ograniczenia kosztów społeczno-gospodarczych związanych z cukrzycą.

### RYNEK/REFERENCJE

- ✓ E.Bednarek, J.Sitkowski, W.Bocian, P.Borowicz, G.Płucienniczak, D.Stadnik, W. Surmacz-Chwedoruk, B.Jaworska, L.Kozerski „Structure and pharmaceutical formulation development of a new long-acting recombinant human insulin analog studied by NMR and MS”. J Pharm Biomed Anal. 2017, Feb. 135, 16-132. DOI: 10.1016/j.jpba.2016.12.005
- ✓ J.Sitkowski, W.Bocian, E. Bednarek, M.Urbańczyk, W.Koźmiński, P.Borowicz, G.Płucienniczak, N.Łukasiewicz, I.Sokołowska, L.Kozerski „Insight into human insulin aggregation using NMR derived translational diffusion parameters”. Journal of Biomolecular NMR 2018 71 101-114 DOI: 10.1007/s10858-018-0197-y