

Характеристика рекомбінантних факторів крові VIII з подовженим періодом напіврозпаду

Винокурова М. Є., Калюжная О. С., Чернецький А. В.

Кафедра біотехнології Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна

mashka02022003@gmail.com

Незважаючи на постійне вдосконалення технологій отримання рекомбінантних факторів крові, важливою проблемою в лікуванні гемофілії є обмеженість у зручному лікуванні для пацієнтів через необхідність періодичних внутрішньовенних ін'єкцій для підтримки рівня FVIII. FVIII має період напіврозпаду 12 год з високою індивідуальною варіабельністю, тобто більшість пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А з профілактичною метою повинні робити ін'єкції звичайних концентратів FVIII три рази на тиждень або частіше.

Для вирішення проблеми подовження періоду напіврозпаду факторів крові застосовують наступні технології: злиття з білковими кон'югатами (Fc-частиною IgG1 або альбуміна), хімічна модифікація (ПЕГілювання) та модифікація білкової послідовності. Цими методами можна подовжити період напіврозпаду rFVIII – у 1,5-2 рази (подовження періоду напіврозпаду FVIII обмежено через взаємодію із фактором фон Вілебранда). Характеристика продуктів факторів крові з подовженим періодом напіврозпаду наведено у табл.

Таблиця - Продукти rFVIII з подовженим періодом напіврозпаду

Назва діючої речовини (Міжнародна непатентована назва, МНН)	Торгова марка, виробник / рік затвердження FDA та EMA	Основні характеристики технології / Метод подовження періоду напіврозпаду	Клітинна лінія	Середній період напіврозпаду, год
1	2	3	4	5
Efmoroctocog alfa Ефмороктоког альфа	Eloctate® (США), Elocta® (ЄС), Sanofi, США (раніше Bioverativ, Biogen Idec.) / 2014, FDA 2015, EMA	Злитий білок FVIII-Fc з видаленим В-доменом (IgG1). Рекомбінантний білок (утворений у <i>S. cerevisiae</i>) - афінна хроматографія. Сахароза як стабілізатор / Fc-злиття	HeK-293	19

1	2	3	4	5
Rurioctacog alfa pegol Руріоктаког альфа пегол	Adynovate® (США), Adynovi® (ЄС), Takeda Pharmaceutical Company Limited, Японія (раніше Shire, Baxalta) / 2015, FDA 2018, EMA	Повна молекула, пегільована. mAb (мишачі гібридами) – афінна хроматографія. Трегалоза і манітол як стабілізатор. / ПЕГілювання до лізину, експонованого на поверхні	CHO	14-16
Turoctocog alfa pegol Туроктоког альфа пегол	Esperoct® (США, ЄС), Novo Nordisk / 2019, FDA та EMA	Усічений В домен, єдине сайт-специфічне ПЕГілювання (40-кДа PEG) до О-зв'язаного глікану у В-доміні	CHO	19
Damoctocog alfa pegol Дамоктоког альфа пегол	Jivi®, Bayer / 2018, FDA 2019, EMA	Повна молекула, сайт-специфічне, афінна хроматографія, стабілізатори – сахароза, амк / ПЕГілювання (60-кДа PEG) до цистеїну 1805	ВНК	17-19
Lonoctocog alfa Лоноктоког альфа	Afstyla®, CSL Behring / 2016, FDA 2017, EMA	Делетований В домен, стабілізатори – сахароза, гліцин / ковалентно зв'язаний важкий і легкий ланцюги з підвищеною спорідненістю до vWF	CHO	14-16

Примітки: Клітинні лінії: Нек - Ембріональні ниркові клітини людини, Human embryonic kidney; CHO - клітини яєчника китайського хом'яка, Chinese hamster ovary; ВНК – ниркові клітини дитинчат хом'яка, Baby Hamster Kidney cells;; vWF – фактор фон Вілебранда, von Willebrand Faktor

Зазначимо, що, хоча ці препарати мають подовжений період напіврозпаду порівняно зі стандартними rFVIII, збільшення цього періоду зазвичай становить лише 1,4–1,6 р. Подальші дослідження спрямовані на створення факторів згортання крові з ще більш подовженим періодом дії та зменшенням імуногенності, зокрема, розглядаються новітні технології XTEN і генної терапії, також перспективним є розробка моноклональних антитіл (як приклад Hemlibra від Roche). Варто також зазначити, що на заключній стадії клінічних досліджень перебуває препарат Efanesoctocog alfa, BIVV001 від Sanofi та Sobi, який демонструє 3–4-кратне подовження періоду напіврозпаду.