



Fra injektion til tablet

Verdens første orale peptidhormon til behandling af diabetes

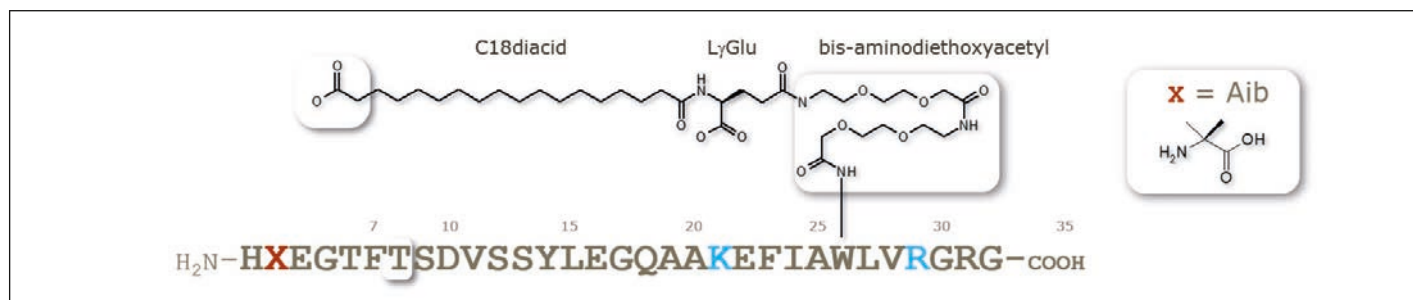
Af Lotte Bjerre Knudsen, Jesper Lau, Per Sauerberg, Andreas Vegge og Dorte Waaben, Novo Nordisk A/S

Normalt er de mest effektive lægemidler biologiske præparater, som skal gives ved injektion. Med oral semaglutid (handelsnavn Rybelsus®; indtil nu kun godkendt i USA) er starten på en transformation af diabetesbehandlingen begyndt. Et af de præparater, som ellers kun kunne gives som injektion, er nu tilgængelig som en pille. Det kræver forskning og produktionsfaciliteter i topklasse, da biotilgængeligheden er lavere end normalt. For at nå hertil, har en masse ting skulle gå op i en højere enhed.

Biologien og medicinklassen

Semaglutid er lægemiddelstoffet i Rybelsus®. Semaglutid er en analog af GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1), som er et fysiologisk hormon og en neurotransmitter. GLP-1's virkninger omfatter sænkning af blodsukkeret og kropsvægten, og samtidig har det vist sig, at GLP-1 analoger kan forhindre hjerte-kar-sygdomme.

Da specielt type 2 diabetes er karakteriseret ved både øget kropsvægt og en øget forekomst af hjerte-kar-sygdomme, er GLP-1 meget velegnet til behandling af diabetes. Novo Nordisk markedsfører også injektionspræparaterne semaglutid (handelsnavn Ozempic®) og liraglutid til behandling af diabetes



Semaglutid kemisk struktur.

(handelsnavn Victoza®), og liraglutid fedme (handelsnavn Saxenda®), men kun semaglutid kan gøres tilgængelig i en pille. GLP-1-baserede præparater er i støt stigende brug, da biologien passer godt til de metaboliske sygdomme, som er i stor stigning over hele verden, og belaster sundhedsøkonomien, fordi der er så mange patienter.

Design af semaglutid

Det naturlige GLP-1 peptid bliver hurtigt udskilt af kroppen, og er derfor ikke anvendeligt som lægemiddel. Der er to årsager til dette, nemlig at GLP-1's N-terminal nedbrydes af enzymet Di-Peptidyl Peptidase-4 (DPP-4) til en inaktiv metabolit, samt at både det intakte GLP-1 peptid og metabolitten udskilles effektivt og hurtigt gennem nyrefiltrering. Det har således været en stor udfordring at designe en GLP-1 analog, som kunne cirkulere i lang tid og regulere blodsukkeret med acceptable doseringsintervaller, og der er blevet undersøgt mange strategier for at forlænge virkningsvarigheden. Hos Novo Nordisk har vi gennem flere år fokuseret på at finde en simpel og effektiv løsning til denne farmakokinetiske

placering på peptidet blev undersøgt. Der var allerede en del viden om emnet fra udviklingen af liraglutid, og det var kendt, at aktiviteten af GLP-1 let kunne ødelægges, når man bandt peptidet for hårdt til albumin for dermed at forlænge halveringstiden. Vi fandt heldigvis et kemisk rum, hvor det var muligt at kombinere en høj aktivitet med en lang virkningsvarighed, og semaglutid var det bedste molekyle af de omkring 3.000, der blev kigget på.

Biologien af GLP-1 og design af liraglutid og semaglutid er beskrevet i Knudsen LB, Lau, J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. Frontiers in Endocrinology 2019, doi: 10.3389/fendo.2019.00155.

Fra injektion til tablet

Som udgangspunkt er tabletbaseret behandling med peptid-baserede lægemidler en nærmest umulig opgave. Mave-tarm-systemet er som sådan designet til at nedbryde proteiner og peptider fra kosten til aminosyrer, der optages i kroppen, og derved indgår i kroppens egen proteindannelse. Når vi alligevel startede projektet, hængte det sammen med mange patienters præference for tabletbehandling over injektioner.

Da vi startede projektet i 2006, forelå der meget lidt information om succesfuld absorption af peptider efter tabletdosering, og vi var derfor henvist til selv "at skrive bogen". Konsekvensen af dette var, at projektet til at begynde med havde mange forskellige spor:

- 1) stabilisering af GLP-1 peptidet mod enzymatisk nedbrydning i mave-tarm-systemet
- 2) identifikation af mindre GLP-1 peptider, da størrelse blev anset for en væsentlig faktor
- 3) kobling af GLP-1 peptidet til små-molekyler, der kunne anvende naturligt forekommende absorptionstransport-systemer (for eksempel vitaminer og galdesyrer)
- 4) formuleringsudvikling med stoffer, der øger permeabiliteten af cellevæggen i mave-tarm-systemet
- 5) kombination af de forskellige spor.

	Blodsukker	Fedme	Hjerte-kar-sygdomme
Type 2 Diabetes	↑	↑	↑
GLP-1 behandling	↓	↓	↓

Diabetes og GLP-1. Figurene er lavet med udgangspunkt i Servier Medical Art (smart.servier.com) med licens CC-BY-3.0.

udfordring, og vi har haft øje for at bruge endogen albumin til at beskytte GLP-1 mod enzymatisk nedbrydning samt nyrefiltrering. Albumin er et af de mest stabile cirkulerende proteiner med en halveringstid på flere uger og en meget høj plasmakonzentration. Albumin har mange vigtige egenskaber, heriblandt at transportere vandopløselige langkædede fedtsyrer rundt i blodbanen, ved at disse binder reversibelt til specifikke områder af albumin. Det ville derfor være en elegant og simpel løsning, hvis man kunne bruge albumin som transportør af GLP-1 ved kemisk at koble en langkædet fedtsyre til GLP-1, således at det efter injektion ville binde sig reversibelt til albumin og blive transporteret rundt i kroppen uden at blive nedbrudt og udskilt af nyrerne, men samtidigt være aktivt for GLP-1 signalering.

I den indledende kemiske kampagne blev et repertoire af langkædede frie fede syrer kombineret med diverse kemiske linkere kemisk koblet til GLP-1, hvor ligeledes den specifikke

**DEN ENESTE ØJENSKYL I VERDEN
DER HOLDER DINE ØJNE ÅBNE
UNDER SKYLNING**

– op til 15 minutters skyl i en flaske

HELP CARE COMPANY

Industrivej 19 • 8881 Thorsø
Tlf: +45 2220 3064 • www.eyead.dk

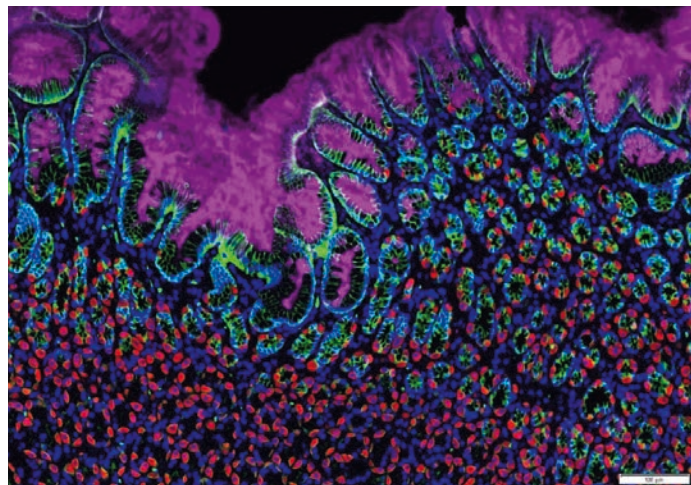
Det stod forholdsvis tidligt klart, at spor 1 til 3 ikke ville kunne gøre det alene, og en kombination med 4 var nødvendig. Da vi ikke havde alle formuleringskompetencer i vores egne forskningsenheder, lavede vi, efter en grundig undersøgelse, flere forskningssamarbejder med eksterne firmaer, for eksempel med Merriam Pharmaceuticals og Emisphere Technologies.

Hvordan virker det?

Som nævnt ovenfor absorberes større peptider normalt ikke intakt. Dette skyldes de medfødte fysisk-kemiske egenskaber ved peptider som for eksempel høj molekylvægt, følsomhed for enzymatisk nedbrydning, hydrofilicitet og ikke mindst den lave permeabilitet over cellerne i mave-tarm-kanalen. I tabletformuleringen af oral semaglutid anvendes et absorptions-fremmende molekyle (enhancer). Denne type stoffer kan for eksempel facilitere absorption ved at øge permeabiliteten over tarmvæggen. For oral semaglutid faldt valget på enhanceren SNAC (salcaprozate sodium) via en samarbejdsaftale med firmaet Emisphere Technologies.

For at forstå, hvordan oral semaglutid virker, og hvor i mave-tarm-kanalen oral semaglutid optages, er virkningsmekanismen igennem de sidste par år blevet undersøgt i såvel celler over dyrestudier og helt til humane forsøg. Ret tidligt i projektet blev det fremført, at måske virkede oral semaglutid i maven. Dette var en lidt kontroversiel påstand, da vi typisk tænker på tynd-tarmen, når vi normalt snakker om lægemiddelabsorption efter en tabletdosering, men data viser, at oral semaglutid absorberes fra maven. I dyrestudier blev det set, at når tabletten gik i opløsning, kunne man direkte under tabletten og meget tæt på denne finde meget høje koncentrationer af både SNAC og semaglutid. En høj lokal koncentration er central for at drive absorptionen, da denne er en passiv diffusion drevet af en koncentrationsgradient over vævet. Der er andre lægemiddelstoffer, som for eksempel acetylsalicylsyre, der absorberes i maven. Også alkohol absorberes hurtigt i maven.

Nogle af de første indikationer på, at oral semaglutid også i mennesker kunne have sin effekt i mavesækken, kom fra et klinisk forsøg, hvor man testede en tablet indeholdende et mærket stof, og ved brug af scintigrafi var det muligt at visualisere tabletten og dennes henfald efter indtagelse. I alle de forsøgspersoner, der medvirkede i forsøget, blev det observeret, at tabletten gik i opløsning i mavesækken. Helt centralt for absorptionen af oral semaglutid er en optimal co-formulering med SNAC, der er nødvendig for at se en væsentlig absorption. De



Semaglutid (lilla) fra oral tablet, der absorberes i maven. Her vist i en hundemodell. Semaglutid ses i lumen af maven, men ses også tydeligt inde i epithelcellerne, hvor cellekernen kan ses i den blå farve, mens cellemembranerne er grønne.

to stoffer skal blandes og komprimeres på den helt rette måde i tabletten for at få absorption.

Absorptionsmekanismen for semaglutid co-formuleret med SNAC er beskrevet i: Buckley, Bækdal, Vegge et al. Trans-cellular Stomach Absorption of a Derivatized Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist. Science Translational Medicine 2018,10,eaar7047.

De nødvendige fabrikker for at puslespillet hænger sammen

Udvikling af produktionsegne processer til oral semaglutid har budt på mange udfordringer. Da biotilgængeligheden er lavere for oral semaglutid end for en subkutan injektion, skal der produceres signifikant mere aktivt stof (API) og dermed meget større mængder protein til den orale dosering. Den produktionsproces, som blev udviklet i forbindelse med semaglutid-injektionsproduktet, var ikke egnet til så store volumener, og derfor er den blevet videreoptimeret i et meget tæt samarbejde mellem udviklingsområdet og produktionen.

Der har været kigget intenst på API-processen, og det har resulteret i, at vi markant har øget mængden af aktivt stof, vi kan producere i vores produktionsfacilitet i Kalundborg. For at kunne levere til det fremtidige markedsbetov var det desuden nødvendigt at etablere ny produktionskapacitet. Novo Nordisk er derfor i gang med verdens største farmaceutiske byggeprojekt, etableringen af en ny API-fabrik til produktion af det aktive stof, semaglutid. Denne facilitet bygges i Clayton, USA – hvor vi allerede har en etableret produktion af injektionspræparater – og fabrikken forventes færdigbygget i 2021. Den nye oral semaglutid-tablet bliver produceret i en nybygget facilitet i Måløv, men allerede nu er Novo Nordisk i gang med at etablere yderligere tabletkapacitet, da vi har erhvervet en tabletfabrik i Durham, USA. Når de to fabrikker i USA er i drift, vil Novo Nordisk have tilstrækkelig kapacitet til at møde nuværende og fremtidige markedsbetov i forhold til Rybelsus®.



Den nye tabletfabrik på site Måløv Novo Nordisk A/S.

Korresponderende forfatter:
Lotte Bjerre Knudsen: lbkn@novonordisk.com

Innovatør Prisen 2020

Per Sauerberg modtog sammen med Tomas Landh og Flemming Seier Nielsen Innovatør Prisen 2020 for diabetespillen Rybelsus til voksne med type 2-diabetes.

Prisen uddeles hvert fjerde år af Innovationsfonden.

Vinderne af Innovatør Prisen modtager hver en personlig hæderspris på 100.000 kroner.