

Tegus tegelane

SNAC

Paljude haiguste ravis mängivad üha olulisemat rolli peptiidid ja valgud, kuid nende suukaudne manustamine on endiselt keeruline. Madala biosaadavuse tõttu suukaudsel manustamisel tuleb peptiide ja valke tavaliselt manustada parenteraalselt, mis mõjutab aga patsiendi ravisoostumust, eriti pikaajalist ravi vajavate krooniliste haiguste korral. Alates insuliini avastamisest 1921. aastal on mitmed suukaudsete insuliinipreparaatide väljatöötamise katsed ebaõnnestunud, mis näitab nii suukaudsete peptiidide ja valkude väljatöötamise keerukust kui ka sellega seotud väljakutse ulatust.

32

S N A C





Merle Kiloman

meditsiinitehnilise
hariduse keskus

Tallinna Tervishoiu Kõrgkool

Peptiidide suukaudse manustamise meetodid jagunevad laias laastus neljaks: a) soolestiku läbilaskvuse parandajad (*intestinal permeation enhancers, PEs*), b) nanoosakesed, c) lipiidipõhised ravimi kohaletoimetamise süsteemid ehk isemulgeeruvad ravimi kohaletoimetamise süsteemid (*self-emulsifying drug delivery systems, SEDDS*) või hüdrofoobne ioonide sidumine ja d) mikroonõelaseadmed. Nende hulgas on soolestiku läbilaskvuse parandajad (PE) üks enim testitud võimalusi peptiidide suukaudse manustamise parandamiseks.

SNAC – salkaprosaatnaatrium – on salitsüülhappe sünteetiline N-atsüülitud aminohappe derivaat, töötatud välja Emisphere'i Eligen™ tehnoloogia abil. SNAC-i struktuur koosneb keskmise ahelaga rasvhapetest ja salitsüülhappe osadest. Hüdrofiilsete, molekulmassiga üle 1000 Da makromolekulide suukaudne manustamine on keeruline, kuna need on tundlikud mao või peensoole pH ja ensüümide suhtes. Samuti on probleemiks sooleepiteeli membraani madal läbilaskvus.

Salkaprosaatnaatrium võib suurendada peptiidide ja valkude passiivset transtsellulaarset läbitungimist läbi peensoole epiteeli tänu mittekovalentsete makromolekulide kompleksi moodustumisele ja lipofiilsuse suurenemisele. Soolestiku läbilaskvuse parandajana kleepub SNAC koos peptiididega mao limaskestale ja hõlbustab nende imendumist.

Tehtud on üle poolesaja kliinilise uuringu, mille käigus on näidatud, et PE-d suurendavad membraane halvasti läbivate molekulide suukaudset imendumist. Soolestiku läbilaskvuse parandajaist on enim testitud Eligen® kandjaid, MCFA-sid, atsüülkarnitiine, sapisoolasid ja etüleendiamiintetraädikhapet

kaudse ravimvormina kasutatav PE. Alates 1990. aastate lõpust on SNAC osalenud järjestikustes kliinilistes uuringutes suukaudsete halvasti imenduvate toimeainetega, mis kulmineerusid tsüanokobalamiini heakskiitmisega B₁₂-vitamiini puudulikkusega aneemiliste isikute ravitoiduna 2014. aastal.

Novo Nordisk otsustas keskenduda SNAC-i ja semaglutidi suukaudse ravimvormi arendamisele lisaks sellele, et semaglutiidil oli juba eelnevalt olemas tõhus, stabiilne ja pika poolväärtusajaga süstitav GLP-1 analoog. Samas loobuti edasistest katsetest luua suukaudne insuliin.

Peptiidide suukaudse manustamise põhiargumendiks on suurem

SNAC on kõige põhjalikumalt
testitud kandja ning ainus suukaudse
ravimvormina kasutatav PE.

(EDTA). Erilist huvi on pakkunud MCFA, naatriumkapaat (C10) ja SNAC, kuna neid on arendatud üle 20 aasta ja inimkatsetes testitud rohkem kui mis tahes teisi PE-sid.

SNAC-ile keskendudes suunati 1990. aastatel esialgu tähelepanu membraane halvasti läbiva makromolekuli hepariini suukaudse preparaadi väljatöötamisele. Prekliinilistes uuringutes näitas SNAC ka peptiidide (nt lõhe kaltsitoniini ja insuliini) ja teiste imendumisprobleemidega molekulide (nt kromolüün) soolestikust läbitungimise paranemist. SNAC-i on testitud mitmetes vormides, näiteks maitset maskeerivate vedelike, tablettide ja pehmete želatiinkapslitena.

SNAC on kõige põhjalikumalt testitud kandja ning ainus suu-

mugavus võrreldes süstimisega. Patsiendid peavad siiski ootama 30 minutit enne söömist ja joomist pärast semaglutidi/SNAC-i tablettide võtmist igal hommikul. Seega on nüüd võimalik valida, kas parem on taluda igapäevast väikest ebamugavust või süstida ravimit kord nädalas. 🍷

Kasutatud kirjandus

1. Bittner, B., Schmidt, J. (2022). Enabling customer-centric and sustainable drug delivery – formulation and device lifecycle management of biotherapeutics. Formulation and Device Lifecycle Management of Biotherapeutics, Chapter 1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823741-0.00007-5>
2. Twarog, C., Fattah, S., Heade, J., Maher, S., Fattal, E., Brayden, D.J. (2019). Intestinal Permeation Enhancers for Oral Delivery of Macromolecules: A Comparison between Salcaprozate Sodium (SNAC) and Sodium Caprate (C10). <https://doi.org/10.3390%2Fpharmaceutics11020078>