ترجمه فا

TarjomeFa.Com

ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

تعاملات کلیدی سورفکتانت ها (ماده فعال کننده سطح) در فرمولاسیون های پروتئین دارویی: یک مقاله مروری

چکیده

پروتئین ها به عنوان ماکرومولکولهای آمفی فیلیک، فعال کننده سطح یک فعالیت اساسی بین وجهی را نشان می دهند که باعث اثر قابل ملاحظه ای روی کاربردهای متنوع آنها می شود. اقدامی که به طور متداولی استفاده شده تا از صدمه بین وجهی به پروتئین ها پیشگیری گردد، همان استفاده از مواد سورفکتانت غیریونی است. بویژه در فرمولاسیون های درمانی زیستی، استفاده از سورفکتانت های غیریونی برای پیشگیری از اثر استرس بین وجهی روی ثبات محصول دارویی در همه جا متداول است. هدف از این مقاله مروری ارائه درک کنونی درباره تعاملات سورفکتانت های غیریونی با پروتئین ها هم در سطح مشترک ماده و مایع و هم درون محلول می باشد که اثرات آنها را روی فرمولاسیون های درمانی زیستی مورد توجه خاص قرار می دهد.

کلید واژه ها: فرمولاسیون پروتئین، سورفکتانت ها، پلی سوربات ها، پلو اکسامر، پایدارسازی

مقدمه

در دهه گذشته، افزایش مداوم بوجود آمدن داروهای بیولوژیکی جدید برای بیماران برای درمان بیماریهای مهم و مخاطره آمیز در انواع حیطه های درمانی از سرطان گرفته تا بیماریهای متابولیکی وجود داشته است. در این ارتباط، موجی در کشفیات دارویی پروتیئن های درمانی وجود داشته است بویژه انتی بادی های منوکلونال و فرمت های مربوطه ایشان مانند کونژوگه دارویی آنتی بادی، آنتی بادیهای اختصاصی Bispecific و غیره. حفظ قابلیت ثبات هر ماده بیولوژیکی طی عمل آوری زیستی، ساخت محصول دارویی، حمل، ذخیره سازی، و تجویز به بیمار امری حیاتی است. از اینرو، تعیین فرمولاسیون پروتئین به نحوی مناسب و بهینه مستلزم توجه عمده ای برای حفظ قابلیت ثبات آن طی همه استرس های ممکن تا زمانی که به دست بیمار می رسد، می باشد. مکانیسم های بیشماری وجود دارد که می تواند تشکیل تجمعات و ذرات را (برای مثال تجمع هیدروفوبیک پروتئین دارای دناتوراسیون ناکامل، تغییرات شیمیایی، و تعاملات با سطح مشترک ها) کاتالیز نماید. این رویدادها می تواند بر کیفیت محصول اثر بد داشته و یا افزایش میزان ذرات مرئی و نیمه مرئی را فراتر ز معیارهای قابل قبول افزایش

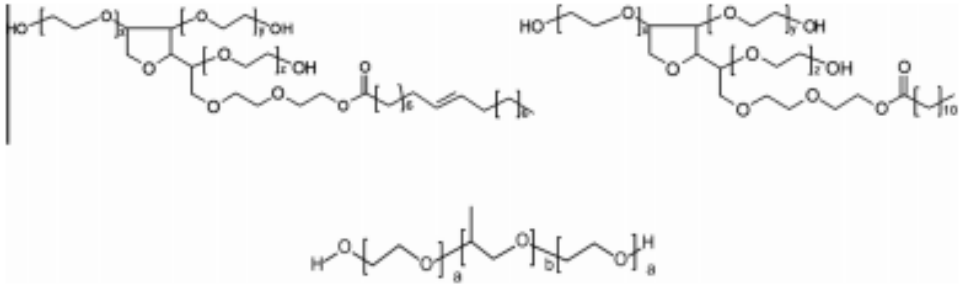
دهد. وجود تجمعات نیز باعث افزایش نگرانی به عنوان یک عامل محرک برای ایمنوژنیسیته می شود. ولی تا به امروز تنها تجمعات مواد بیولوژیکی که دچار تغییرشکل شیمیایی شده اند، قابلیت بارزی را برای تحریک آنتی بادیهای ضدداروییی در مدلهای پیش بالینی نشان داده اند.

یکی از استرس های اصلی که پروتئین ها ممکن است با آن روبرو باشند، همان استرس های بین وجهی است (برای مثال سطح مشترک هوا/آب به دلیل ترکیب سازی فرمولاسیون های مایع، یا سطح مشترک یخ/آب طی انجماد/آب شدن یخ)، که اگر به طور مناسبی تثبیت نشود باعث تجمعات یا ذرات پروتئینی می شود. در فقدان سورفکتانت های تثبیت کننده و تحت استرس یا ذخیره سازی طولانی مدت، فراکسیون های پروتئین های دارویی تمایل به تجمع و/یا ایجاد ذرات دارند.در چنین زمینه ای است که سورفکتانت ها به طور متداولی در صنعت داروسازی برای فراهم کردن ثبات پروتئین و تضمین آن استفاده می شوند، هر چند سایر مواد تنظیم کننده غلظت (مانند سیکلودکسترین ها) نیز خصوصیات حفاظتی نشان داده اند. برخی سورفکتانت ها مانند پلی سوربات ها دارای یک مشخصات ایمنی به اثبات رسیده ای هستند که به دلیل کاربرد آنها به عنوان مواد تنظیم کننده غلظت در فرمولاسیون های دارویی کوچک مولکول بوجود آمده و به عنوان مواد تشدید کننده قابلیت حل شدگی برای داروهایی که در آب به طور ضعیفی حل می شوند عمل می کنند و اخیرا هم به عنوان یک تثبیت کننده پراکندگی برای فرمولاسیون های نانوذرات بکار می روند. تعاملات سورفکتانت ها هم از نوع یونی و هم غیریونی با پروتئین ها قبلا بررسی شده است. و یک مرور کلی را از آن ارائه شده است. ولی دامنه مطالب این مقاله مروری متمرکز بر سورفکتانت های غیریونی و حفاظت ایشان از پروتئین های درمانی در فرمولاسیون های صفاقی است چرا که نقشی بارز به عنوان تثبیت کننده پروتئین درفرمولاسیون های تجاری در مقابل سورفکتانت های یونی ایفا می کنند. این مقاله مروری به بحث درباره وضعیت کنونی دانش در زمینه حالات تعاملی بین پروتئین ها و سورفکتانت ها در سطح مشترک های هوا-آب و روغن-آب و نیز تعاملات پروتئین-سورفکتانت در محلول می پردازد. سورفکتانت هایی که به طور وسیعی در مواد بیولوژیکی تجاری بکار رفته اند (برای مثال پلی سوربات 20، پلی سوربات 80 و پلورونیک ها (P188)) تاکید اصلی این بحث می باشند.

استفاده از سورفکتانت های غیریونی در فرمولاسیون های پروتئینی

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

سورفکتانت ها مولکولهای آمفی فیلیک (دو بخشی) با اجزای تشکیل دهنده هیدروفوبیک (آب گریز) و هیدروفیلیک (آب دوست) می باشند. در سطح مشترک هوا-آب، مولکولهای سورفکتانت بخشهای هیدروفوبیک خود را جهت گیری نموده و بدین لحاظ با افزایش غلظت سورفکتانت و یا تکان خوردن شدید سطح مشترک، بویژه بیش از غلظت میسل بحرانی (CMC)، شروع به تجمع به شکل میسل هایی در محلول می نمایند. CMC ظاهری یک محلول پروتئین فرموله شده که حاوی یک سورفکتانت می باشد، می تواند تحت تاثیر سایر مولکولهایی نظیر مواد تنظیم کننده غلظت و نیز خود داروی پروتئینی فعال سطحی قرار بگیرد، که در آن CMC یک سورفکتانت معمولا تمایل به غلظتهای بالاتری دارد که به طور پیش فرض به دلیل تعامل رقابتی با پروتئین در محلول می باشد.



شکل 1-ساختار شیمیایی سورفکتانت های پرکاربرد پلی سوربات 80، پلی سوربات 20 (بالا)، x+y+z=20 و پلو اکسامر 188 (پایین)، A=80 و b=27.

TarjomeFa.Com

سورفکتانت های غیریونی استفاده وسیعی در فرمولاسیون های پروتئینی بویژه فرمولاسیون های آنتی بادی منوکلونال صفاقی هم به شکل مایع و هم به شکل خشک (برای مثال خشک سازی در حالت انجماد یا لیوفیلیزاسیون) دارند. در واقع کلیه مواد بیولوژیکی صفاقی تجاری حاوی غلظت های متنوعی از سورفکتانت ها می باشند. درکل، سورفکتانت های غیریونی برای استفاده با مواد دارویی زیستی به دلیل مشخصات ایمنی به اثبات رسیده شان و اساسا طبق استفاده قبلی شان در سایر محصولات بر سورفکتانت های یونی رجحان دارند. برعکس، سورفکتانت های غیریونی احتمالا با عملکردی به عنوان عامل های دناتوره سازی پروتئین ها شناخته شده اند. نقش اصلی سورفکتانت های غیریونی در یک فرمولاسیون پروتئین همان حفاظت از پروتئین علیه استرس های بین وجهی و تعاملات/تجزیه مربوطه از جمله تجمع پروتئین در اثر تعامل بین وجهی، رسوب پروتئین (تشکیل ذره)، و/یا جذب سطحی می باشد. سورفکتانت ها علیه استرس های گوناگون نظیر تکان خوردن

شدید به دلیل لرزاندن یا هم زدن (سطح مشترک هوا/آب)، انجماد و از یخ بازشدگی (سطح مشترک یخ/آب)، و استرس های خشک سازی که می تواند طی لیوفیلیزاسیون (خشک سازی در حالت انجماد) رخ دهد، موثر می باشند.

سورفکتانتهایی که از همه بیشتر در فرمولاسیون های بیولوژیکی استفاده می شوند عبارتند از سورفکتانت های با پایه پلی-اکسی اتیلن (PEO) مانند پلی سوربات 20 و 80 و پلوکسامر 188 (شکل 1). پلی سوربات 20 (با مارک تجاری Tween 20) و پلی سوربات 80 (با مارک تجاری Tween 80) نه تنها می توانند از تجمع پروتئین در اثر تماس با سطوح مشترک هوا-آب و استرس انجماد-از یخ بازشدگی جلوگیری نمایند بلکه جذب سطحی به انواع سطوح را مانند فیلترهای استرلیزاسیون و بسته بندی اصلی مهار می کنند. گزارشات گوناگونی درباره پلی سوربات 20 راجع به پیشگیری از تجمع علیه استرس مکانیکی برای انواع مختلف پروتئین ها، از جمله هورمون رشد پورسین، هورمون رشد انسانی نوترکیبی (rHGH) و فاکتور انسانی نوترکیبی XIII توضیحاتی داده اند. مشابها، سوربات 80 بنا به گزارشات از تجمع در اثر چرخاندن مانند rHGH و تجمع در اثر انجماد-ازیخ بازشدگی مانند لاکتات دهیدروژناز (LDH) ، هموگلوبین نوترکیب، و غیره پیشگیری می نماید.

معمولا، پلی سوربات ها در دامنه غلظت 0.001-0.1%(w/v) بکار می روند. انتخاب و غلظت های ماده سورفکتانت معمولا با جستجو برای کم ترین غلظت موثر مشخص می شود که باعث تثبیت پروتئین دارویی هنگام استرس بین وجهی می گردد. این غلظت ها را مطالعات استرس تعیین می کنند که در آن سطوح مشترک هوا-آب یا یخ-آب با تکان دادن، هم زدن، یا انجماد/از یخ بازشدگی با غلظت های سورفکتانت مختلف ایجاد می کنند و بعد از آن آنالیز مواد انباشته و ذره ای را انجام می دهند. غلظت انتخابی معمولا یک سطح بالاتر از حاشیه خرابی است تا یک حاشیه ایمنی و حفاظت کافی را طی استرس در زمان واقعی مانند انتقال دادن، هم زدن، انجماد-از یخ بازشدگی و غیره بوجود آورد. طی تولید تجاری، ماده سورفکتانت معمولا بعد از اولترافیلتراسیون-دیافیلتراسیون (UF-DF) و قبل از یک مرحله انجماد سرتاسری در تولید فراوری زیستی (ماده دارویی) اضافه می شود. UF-DF می تواند غلظت پلی سوربات را در یک حالت غیرقابل تکرار به دلیل جذب سطحی غشایی تغییر بدهد. چون ماده اصلی دارویی معمولا به شکل منجمد قبل از تولید محصول دارویی ذخیره سازی می شود، حضور ماده سورفکتانت برای حفاظت از پروتئین درمقابل سطوح مشترک یخ-آب که طی فرایند انجماد-از یخ

بازشدگی تشکیل شده اند، اهمیت دارد. ازا ینرو، نقطه ای که برای افزودن ماده سورفکتانت ترجیح داده می شود، بعد از مرحله UF-DF ولی قبل از انجماد ماده دارویی می باشد.

درحالیکه مزیت های اشکاری برای افزودن سورفکتانت ها به فرمولاسیون های پروتئینی طبق توضیحات قبلی وجود دارد، مواد سورفکتانت می توانند عیوبی را نشان دهند که باعث عدم تثبیت پروتئین و یا ممانعت از تولید محصول دارویی قابل تکرار می شود. مشخص شده که پلی سوربات ها از طریق اکسیداسیون و هیدرولیز تجزیه شده و باعث صدمه اکسیداتیو به پروتئین از طریق تولید گونه های اکسیژن فعال می شوند. اکسیداسیون پلی سوربات ها می تواند منجر به ایجاد پراکسیدها شود که می تواند تغییرات شیمیایی را در پروتئین درمانی بوجود اورد. اخیرا مطرح شده که مقادیر ناچیزی از آلاینده های پروتئین سلول میزبان به شکل لیپاز، می تواند باز ثبات پلی سوربات ها را به مخاطره اندازد. بعلاوه، مشخص شده که پلی سوربات ها نیز قویا به موادی که طی فراوری با آن تماس صورت می گیرد نظیر فیلترها و لوله کشی ها، جذب سطحی می شوند.

به دلیل برخی مسائل فوق الذکر، پلوکسامرها بیشتر استفاده می شوند. پلوکسامرها همان کوپلیمرهای سه قسمتی PEO-پلی پروپیلن اکسید (PPO)-PEO می باشند و نمایانگر رده دیگری از سورفکتانت های غیریونی هستند که در صنعت داروسازی بکار می روند. رفتار محلول سازی پلوکسامرها پیچیده تر از پلی سوربات ها می باشد. این مواد سورفکتانت همراه با یک قسمت PPO تجزیه شده وجود دارد مانند میسل های تک واحدی و مواد انباشته از رده بالاتر، که این وضعیت تحت تاثیر غلظت و درجه حرارت می باشد. پلوکسامر 188 (با مارک تجاری Pluronic F68) معمولا در کشت تخمیری برای تثبیت سلولها از استرس های برشی، تجمع مواد، و کاهش تعامل با سطوح مشترک هوا-آب بکار می روند و ماندگاری بالایی را تضمین می کنند. اخیرا، نیز به عنوان یک ماده سورفکتانت برای تثبیت فرمولاسیون های پروتئینی بکار رفته اند.

تعاملات سورفکتانت های غیریونی با پروتئین ها

پروتئین ها که دو بخشی یا آمفی فیلیک هستند، مولکولهایی با وزن مولکولی بالا می باشند که تمایل به تاخوردگی و جمع شدن به شکل ساختارهای گلوبولی درمحلولهای آبی برای تماس بخشهای هیدروفیلیک (آب دوست) به سمت خارج و پنهان سازی بخشهای هیدروفوبیک (آب گریز) در هسته این ساختار دارند. تعامل اینها

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

با مواد سورفکتانت در اثر نیروهای مختلفی که حاکم بر قابلیت ثبات آنها در محلول و نیز در سطح مشترک ها می باشد. در بخشهای ذیل، این دو جنبه به تفصیل بحث می شود.

تعاملات مخلوطهای پروتئین-سورفکتانت در محلول

به طور ایده آل، ماهیت تعاملات میان سورفکتانت های غیریونی و پروتئین ها می تواند به بهترین نحوی از طریق محرک های ترمودینامیکی مانند تغییرات در انتالپی و انتروپی در رابطه با خصوصیات (قطبی، بارالکتریکی یا هیدروفوبیک) نواحی روی خود مولکولهای سورفکتانت و پروتئین توضیح داده شود. متاسفانه، اندازه گیری و کمیت سنجی رفتار مفصل تعامل ترمودینامیکی و ویژه محل عموما به دلیل تعاملات میل ترکیبی پایین کاری دشوار می باشد. Lee و همکارانش اخیرا یک بررسی کلی جامعی را درباره تعاملات پروتئین های دارای پلی سوربات 20، پلی سوربات 80، و پلو اکسامر 188 انجام داده اند و نقش پروتئین، سورفکتانت و کمپلکس های سورفکتانت-پروتئین را در رابطه با رفتار جذب سطحی و انباشتگی پروتئین خلاصه سازی کرده اند. جدول 1 به تفصیل درباره فهرست نسبتا کامل مقالات مربوط به تعاملات پروتئین ها با سورفکتانت ها می باشد که چندتا از آنها در ذیل تاکید می گردد.

در بررسی تعاملات پروتئین-سورفکتانت، مطالعه قابل ملاحظه ای در مورد آلبومین سرم گاوی (BSA) به عنوان یک پروتئین مدل، برای تعیین تعاملات بین پلی سوربات 80/20 و سایر سورفکتانت های غیریونی گزارش شده است. برای نمونه، Perez و همکارانش درباره تعاملات بین BSA و سورفکتانت های غیریونی با استفاده از فلورسانس، اندازه گیری های کشش سطحی، و شبیه سازی های کامپیوتری تحقیق کرده اند. مطالعات ایشان نشان می دهد به محض افزودن پروتئین، رفتار تنش سطحی مواد سورفکتانت تغییر شکل یافته و مقادیر ظاهری CMC پلی سوربات 20 و 80 در حضور پروتئین در مقایسه با مقادیر CMC خود سورفکتانت ها افزایش می یابد. این نتایج نیز حاکی از آنست که علیرغم شباهتهای ساختاری بین پلی سوربات 20 و پلی سوربات 80، پیوند آنها با BSA در محلول ظاهرا از لحاظ مکانیستیکی متفاوت است و جایگاه های تعاملی احتمالا متفاوتی دارند. وضعیت جداگانه پروتئین برای انباشتگی مواد در محلول ظاهرا بر تشکیل کمپلکس با پلی سوربات نظارت دارد. تغییرات مشاهده شده در فلورسانس تریپتوفان نشان داده است که سورفکتانت ها ابتدا به طور ترجیحی درون حفره هایی با ساختار سه گروهی پیوند برقرار می کنند و وقتی اشباع شدند، مولکولهای دیگر سورفکتانت

ترجمه فا
Tarjomefa.Com

می توانند با دستجات هیدروفوبیک روی سطح پروتئین تعامل یابند. Nielsen و همکارانش از کالریمتری ایزوترمال یا ITC برای درک برقراری پیوند BSA با سورفکتانت های غیریونی دارای زنجیره های آسیل C12 در کنار سورفکتانت های یونی استفاده کردند. در این مطالعه، مشخص شد که سورفکتانت های غیریونی به پروتئین ها با ثابت اتصال چندین برابر پایین تر از سدیم دودسیل سولفات پیوند می یابند. نیز نتیجه گرفته شد که تغییرات انتالپی اگزوترمیک بزرگی در کنار افزایش اساسی ظرفیت گرمایی طی فرایند برقراری پیوند رخ داده است. تغییرات انتالپی مربوط به سورفکتانت های غیریونی خیلی بیشتر از مال سورفکتانت های آنیونی بود که مشاهده شده بود.

Hoffmann و همکارانش یافته های مشابهی را هنگام ارزیابی تعاملات با ITC و تثبیت در حضور پلی سوربات 20 و 80 با استفاده از روش کالریمتری پیمایشی افتراقی DSC گزارش داده اند. در اینجا، ITC ثابت های برقراری پیوند و پارامترهای ترمودینامیکی را فراهم می کرد، درحالیکه روش DSC اطلاعات قابلیت ثبات پروتئین حرارتی را بدست می داد. نتایج نشان داد که هم پلی سوربات 20 و هم پلی سوربات 80 به BSA با یک ثابت برقراری پیوند $8\text{-}12\times10^{-3}M^{-1}$ و مقدار ΔH از 50- تا 60- kJ/mol (25 درجه سانتیگراد) پیوند می یابد. ITC نیز قادر به تعیین نسبت استیوکیومتریک می باشد: یعنی پیوند یک یا دو مولکول پلی سوربات به BSA. تغییرات انتالپی اگزومتریک بزرگ را نتیجه تعامل زنجیره PEO (پلی اتیلن گلیکول) با پروتئین بوسیله پیوند هیدروژنی دانستند. نیز اخیرا نشان داده شده است که زنجیره های PEO نیز می توانند میل ترکیبی را برای پروتئین هایی نظیر BSA نشان دهند. Delgado و همکارانش از این فرضیه به کمک نتایج شبیه سازی دینامیک مولکولی شان پشتیبانی کرده اند، که حاکی از تشدید تثبیت BSA به کمک خودآرایی مشترک با مولکولهای پلی سوربات می باشد. ولی، Hoffman و همکارانش مشاهده کردند که تعاملات پلی سوربات 20 و 80 با یک نمونه ایمنوگلوبولین و لیزوزوم برپایه نتایج ITC قابل چشم پوشی بوده و پیوند خیلی اندکی در غلظتهای با تیتر بالا مشاهده شده است.

در یک تحلیل مشابه که توسط Garidel و همکارانش صورت گرفته است، تعاملات ضعیفی بین پلی سوربات 20 و 80 نیز با چندین ایمنوگلوبولین یافت شده است. ولی، این مطالعه یک تعامل قابل سنجشی را با البومین سرم انسانی (HAS) پیدا نمود، یعنی برقراری پیوند با استفاده از یک شکل عاری از اسید چرب پروتئین تنها

اندکی افزایش یافت. این یافته به این شکل تفسیر گردید که زنجیره های اسید چرب پلی سوربات یک تطبیق استریکی ضعیفی برای قسمت برقراری پیوند اسید چرب HSA دارند. نتایج نشان داد که ثابت های برقراری پیوند در پلی سوربات با البومین سرم انسانی در دامنه $10^{-3}M^{-1}$ بوده است که یک مقدار نسبتا قابل چشم پوشی است و منجر به این نتیجه گیری می شود که تعامل سورفکتانت مستقیم عامل اصلی تثبیت پروتئین نمی باشد. McAuley و همکارانش نیز روش ITC را برای تحقیق روی تعامل میان پلی سوربات ها و لاکتات دهیدروژناز یا LDH بکار بردند. بعلاوه، اندازه گیری های کشش سطحی و رئولوژی بین وجهی برای درک مکانیسم پیشگیری از جذب سطحی پروتئین به سطح مشترک هوا-آب بوسیله سورفکتانت بکار گرفته شد. هیچ گونه تعامل برجسته ای بین پلی سوربات 20 و LDH با استفاده از روش ITC یافت نگردید. مشخص بود که اثرات فشار سطحی بر پیشگیری از جذب سطحی LDH به سطح مشترک هوا-آب بوسیله پلی سوربات ها غلبه دارد. رئولوژی بین وجهی برای یافتن غلظت مورد نیاز پلی سوربات 20 جهت جابجا کردن LDH استفاده گردید که به خوبی زیر CMC می باشد. اکثریت مطالعات برپایه روش ITC ، پیوند اساسا ضعیفی را بین پلی سوربات و پروتئین های دارویی (بویژه mAb ها) نشان داده اند و با آنهایی که با البومین پیوند داده اند حاکی از یک مولفه تعاملی برجسته در اثر تعاملات واندروالسی و برقراری پیوند هیدروژنی می باشد.

در مطالعه دیگری، Chou و همکارانش تعاملات برقراری پیوند را بین سورفکتانت ها و Albutropin (هورمون رشد انسانی که به طور ژنتیکی با آلبومین انسانی ترکیب می شود) براساس طیف سنجی فلورسانس و ITC تعیین مشخصات نمودند. نویسندگان نتیجه گیری کردند که پلی سوربات ها و Albutropin تحت یک استوایکیومتری پیوند مولار تقریبا به اندازه 10:1 (پروتئین: سورفکتانت) به اشباعیت رسیدند و برقراری پیوند سورفکتانت ها با Albutropin منجر به افزایش انرژی آزاد بازشدگی مولکول گردید. افزایش انرژی آزاد حاصل از بازشدگی مولکول بنا به تصور مسئول تثبیت پروتئین حتی در غلظتهای سورفکتانت زیر CMC آنها می باشد. نظریه درباره تثبیت پروتئین های تک واحدی منومر از انباشتگی مواد قبلا از لحاظ مواد مولکولی همراه توضیح داده شد. مطالعات قبلی از پروتئین دناتوره شیمیایی برای ارزیابی تعاملات پروتئین-سورفکتانت، ساختار پروتئین، و فعالیت انزیمی توسط رزونانس پراگماتیک الکترونی، طیف سنجی دی کرومیسم حلقوی، و سنجشهای فعالیت مولکولی استفاده کرده اند. این مطالعات گفته اند که پلی سوربات 20 و نیز سایر سورفکتانت

ها ممکن است به طور موقت نواحی هیدروفوبیکی را که در معرض پروتئین های تا اندازه ای دناتوره می باشند، اشغال کنند و باعث شوند که آنها پلی سوربات را جابجا کرده و قبل از ایجاد یک رویداد انباشتگی مجدد تاخورده کنند.

Table 1
Example studies researching surfactant-protein interactions.

Sl. no.	Nonionic surfactants investigated	Protein investigated	Nature of investigation	Techniques implemented	Interaction proposed	Authors	Ref.
1	16-Doxyl stearic acid, Brij, PS20, PS40, PS80	rHGH, Inf γ	Binding stoichiometries	Spin labeled partition curves via EPR	N/A	Bam et al.	[22]
2	PS20, Brij 35, Brij 78	α and β-lactoglobulin	Electrophoretic behavior	CE	N/A	Xu et al.	[102]
3	C12E8	rhTF220, 243	Binding stoichiometries	AUC, EPR	N/A	Jones et al.	[103]
4	PS20 and PS80	Albutropin	Albutropin-surfactant interactions	Fluorescence spectroscopy and ITC	Interaction leading to increase of free energy of unfolding	Chou et al.	[66]
5	PS80	LDH	Interfacial behavior at ice liquid interface	DSC and IR	PS competes with protein at interface	Hillgren et al.	[104]
6	PS20 and PS80	IgG and HSA	Interaction and binding	ITC and DSC	Negligible binding with IgG	Garidel et al.	[64]
	PS20 and PS80	BSA, lysozyme, IgG	Interaction and binding	ITC and DSC	Negligible binding with IgG	Hoffmann et al.	[64]
7	PS20, PS40, PS80	LDH	Interfacial behavior at air–liquid interface	ITC, calorimetry, surface tension and interfacial rheometry	Competitive displacement mechanism driven by surface pressure	Kerr et al.	[90]
8	Dodecyl dimethyl phosphine oxide	β-Casein	Interfacial behavior at air–liquid interface	Tensiometry and rheometry	Competitive displacement at interface	Kotsmar et al.	[89]
9	PS20, PS40, PS80	LDH	Binding and interfacial behavior	ITC	Weak hydrophobic interaction	McAuley et al.	[65]
10	PS20 and PS80	BSA	Surfactant interaction and binding	Surface tension, fluorescence and computational analysis	Binding model for BSA–surfactant binding	Perez-Gramatges et al.	[59]
11	Triton-X	Gelatin	Surfactant–protein binding	Density, adiabatic compressibility	Hydrophobic binding model	Chauhan et al.	[105]
12	C12EO7, C12EO5	BSA	Surfactant interaction and binding	ITC	Binding model for BSA–surfactant binding	Nielsen et al.	[60]
13	PS20 and PS40	Lysozyme	Adsorption at solid–water interface	CD and adsorption kinetics	Hydrophobicity driven preferential tween adsorption	Joshi and McGuire	[75]
14	PS80	Recombinant factor VIII	Adsorption at air–water interface	Surface tension	Competitive displacement at the interface	Joshi et al.	[106]
15	PS20 and PS40	Fibrinogen	Adsorption and binding	SPR	Adsorption and packing phenomenon	Shen et al.	[107]
16	PS80	BSA	Aggregation prevention	CD and native PAGE	Aggregation inhibition of partially or fully denatured monomers	Arakawa and Kita	[108]
17	P188, PS20, PS80	Recombinant factor VIII	Adsorption to hydrophilic surface	OWLS	Colloidal stabilization and competitive interfacial adsorption	Kim et al.	[69]
18	P188, PS20, PS80	Lysozyme, GCSF	Adsorption at air–water interface	Surface tension	Disruption of surfactant aggregates	Kim et al.	[70]
19	PS80	HSA	Adsorption at air–water interface	Surface tension	Hydrophobic interactions	Dixit et al.	[85]
20	P188, PS20, PS80	Fc-fusion	Adsorption at silicon oil/water interfaces	QCM	Competitive adsorption but, poor displacement of protein	Dixit et al.	[83]
21	P188, PS80	Fc-fusion	Adsorption at silicon oil/water interfaces	QCM and surface tension	Competitive adsorption	Li et al.	[82]
22	PS20, PS80	BSA	Interaction in solution	Computational simulation	Hydrogen bonding, van der Waals, and hydrophobic interactions	Delgado-Magnero et al.	[63]

جدول 1- مطالعات مثال در مورد فعل و انفعالات سورفاکتانت و پروتئین

Kim و همکارانش براساس اندازه گیری های طیف سنجی حالت نوری با طول موج نوری نشان داده اند که پلی سوربات های 20 و80 قادرند از جذب سطحی پروتئین به یک سطح هیدروفیلیک انحصارا به کمک سورفکتانتهایی که به طور استریکی باعث مهار پیوند با سطح مشترک در پروتئین ها می شود، جلوگیری نمایند که احتمالا به دلیل کینتیک عملکرد توده ای ترجیحی پلی سوربات ها می باشد. نیز نتیجه گرفته شده که هیچ گونه ارتباط سورفکتانت-پروتئینی برجسته ای درون محلول رخ نمی دهد. ولی پلوکسامر 188 بنا به تصور ارتباطات سورفکتانت-پروتئین را در محلول دارد که مستقل از میل ترکیبی اش برای سطح مشترک می باشد که

به موجب آن از جذب سطحی پروتئین به سطح مشترک جلوگیری می کند. انواع روشها برای مطالعه تعاملات سورفکتانت-پروتئین در محلولها بکار برده شده است. روشهای اندازه گیری ایده آل براساس اندازه گیری تعاملات مستقیم، قادر به فراهم سازی بینشی به محرک های مکانیستیکی و تعیین مکانهای خاص محل در شناسایی مولکولی است. ولی تعاملات ضعیف در عمل اغلب نیاز به استفاده از روشهای غیرمستقیم تری دارد با اینحال همچنان قادر به ارائه بینشی ارزشمند و ارائه میزان نسبی تعاملات بین مولکولهای مختلف می باشد.

تعاملات مخلوط های پروتئین-سورفکتانت در سطح مشترک ها

همانگونه که در بخشهای قبلی بحث شد، تعاملات سورفکتانت های غیریونی با پروتئین ها براساس ماهیت پروتئین تغییر می کند. نیز مشهود است که تعامل سورفکتانت در سطح مشترک ها (برای مثال آب-هوا، آب-ظرف، آب-روغن سیلیکون) به عنوان مکانیسم تثبیت کننده پروتئین های درمانی معمولا غالب می باشد. رفتار پیچیده جذب سطحی سورفکتانت تحت نظارت بسیاری عوامل می باشد: غلظت کل، پتانسیلهای شیمیایی در محلول کل و در سطح مشترک، ضخامت لایه جذب سطحی، مازاد سطوح ماکزیمم، و درجه حرارت. به محض تماس با یک فرمولاسیون پروتئین درمانی به یک سطح مشترک، گونه های مختلف برای جذب سطحی به سطح مشترک رقابت می کنند که منجر به کاهش کشش سطحی می شود. یک تعادل دینامیک به دلیل فرایند جذب سطحی و دفع سطحی برقرار می شود. توانایی جذب سطحی در سطح مشترک بستگی به فعالیت سطحی مربوطه و نیز تعامل بین گونه ای و درون گونه ای در محلول دارد.

آزمایشات اولیه توانایی پلی سوربات 20 را برای جذب سطحی پروتئین هایی که قبلا به سطوح جامد هیدروفیلیک و هیدروفوبیک جذب سطحی شده بودند، ارزیابی کرده است. مشخص گردید که پلی سوربات ها اثر اندکی بر جابجایی پروتئین ها (فیبرینوژن و گاماگلوبولین انسانی) دارند که از قبل روی سطوح هیدروفیلیک جذب سطحی شده بودند. ولی پلی سوربات 20 در جاجایی مولکولهای پروتئینی از یک سطح هیدروفوبیک موثر بودند. توانایی پلی سوربات ها برای جذب سطحی پروتئین از سطوح هیدروفوبیک هنگامی که پروتئین ها برای دوره های ممتد زمانی در درجه حرارت های افزایش یافته انکوباسیون شده بودند، کاهش یافت. این شرایط احتمالا باعث افزایش مساحت سطحی می شود که در تعاملات هیدروفوبیت نقش دارد و باعث افزایش سد انتروپی برای حل بیش از آن حدی می شود که زنجیره های آلیفاتیکی پلی سوربات می تواند دسترسی داشته

باشند. Joshi و همکارانش بعدها نشان داده اند که در سطح مشترک مایع-جامد، میل جذب سطحی در سورفکتانت های غیریونی بستگی به هیدروفوبیسیته سطح دارد. نیز نشان داده اند که پیش درمانی سطوح هیدروفیلیک با پلی سوربات 80 اثری روی جذب اساسی پروتئین (لیزوزوم) ندارند، درحالیکه پوشش دهی قبلی سطوح هیدروفوبیک با پلی سوربات 80 به طور برجسته ای توانایی یک ورقه پروتئینی را برای تشکیل روی سطح که با الیپسومتری اندازه گیری شده است، کاهش داده است. روندهایی برای پیشگیری از جذب سطحی پروتئین روی سطوح هیدروفوبیک زمانی تحقق یافت که هم پلی سوربات و هم پروتئین در یک محلول یکسان اضافه شدند تا اینکه پروتئین به تنهایی اضافه شود. درحالیکه مکانیسم های اثرگذار در جذب سطحی پروتئین از نوع پیچیده ای می باشند و با عوامل متعددی تعیین می شوند (برای مثال اندازه، تثبیت ساختاری، و توزیع دسته هیدروفوبیک تماسی)، متون علمی حاکی از جذب سطحی بیشتر به سطوح هیدروفوبیک (صرفنظر از خصوصیات پروتئین) و بوسیله پروتئین های هیدروفوبیک بیشتر (صرفنظر از خصوصیات سطح) می باشد. پلی سوربات ها ظاهرا در رقابت و جذب سطحی پروتئین ها از سطوح تا اندازه متوسطی هیدروفوبیک ، موثرترین مواد می باشند. نیز مواد بیولوژیکی ممکن است با روغن سیلیکون که نمایانگر شکل فرمیدی سطوح هیدروفوبیک می باشد، برخورد داشته باشند. معمولا روغن سیلیکون به سطح سرنگ های از قبل پرشده مالیده شده و یک سطح مشترک اضافی مربوط به صنعت داروسازی می باشد. کار قبلی به ارزیابی توانایی پلی سوربات 20 برای رقابت با BSA برای محلهای سطح مشترک روی قطرات کوچک امولسیونی آب-روغن پرداخته است. این مطالعات متکی به طیف سنجی فلورسانس جبهه مقابل می باشد که براساس فلورسانس تریپتوفان است و نشان دهنده رفتار وابسته به غلظت پلی سوربات ها برای جابجایی موثر پروتئین از سطح مشترک آب-روغن می باشد.اندازه گیری های جذب سطحی جرمی با استفاده از روش میکروتعادلهای کریستال کوارتز یا QCM در ارزیابی رقابت سورفکتانت ها و پروتئین ها در سطوح روغن سیلیکون استفاده شده است. در یک مطالعه، با روش QCM و اندازه گیری های کشش سطحی مشخص گردید که پلی سوربات 80 موثرتر از پلو اکسامر 188 با مهار جذب سطحی یک پروتئین ترکیبی Fc به سطح مشترک آب-روغن سیلیکون می باشد. این امر به پلی سوربات 80 که در مقایسه با پلو اکسامر 188 هیدروفوبیک تر و به مقدار کمتر HLB ، نسبت داده شده است. در مطالعه دیگری، مشخص گردید که هم پلی سوربات (20 و 80) و هم پلو اکسامر 188 در مهار جذب سطحی یک

ترکیب با Fc که قبلا جذب سطحی شده موثر بوده اند ولی شستشوی سطح بعد از افزودن سورفکتانت ها با جذب سطحی قبلی باعث می شود که مقدار بیشتری پروتئین برای مورد پلو اکسامر 188 جذب سطحی شود. این اثر مربوط به تعامل ضعیف تر پلوکسامر 188 با روغن سیلیکون نسبت داده شده است که باعث ایجاد سطح پرنشده بیشتری بعد از شستشو می شود. نیز مشخص گردید که وقتی سورفکتانت و پروتئین با هم جذب سطحی شدند، هم مواد سورفکتانت مقدار پروتئینی را که قادر به جذب سطحی به سطح مشترک می شود، کاهش داده اند. ولی، نیز نشان داده اند که همه مواد سورفکتانت در جابجایی یک لایه جذب سطحی شده پروتئینی از قبل موجود موثر نبوده اند.

یک روش متداول برای تعیین CMC ی پلی سوربات ها در محلول براساس تثبیت کشش سطحی بعد از گذشتن غلظت سورفکتانت از میزان CMC می باشد. این امر به دلیل میل مولکولهای پلی سوربات که قبلا گفته شد، برای مزدوج سازی و جهت گیری خودشان با سطح مشترک هوا-مایع می باشد. این روند کاهش وابسته به غلظت (تا حد CMC) در کشش سطحی برای پلی سوربات ها در حضور محلولهای پروتئین باقی می ماند هرچند اغلب به دلیل فعالیت سطحی خود پروتئین تغییر می کند. یک مطالعه مشابه براساس کشش سطحی دینامیک نیز نشان دهنده افزایشات کشش سطحی محلولهای پلی سوربات 80 در حضور پروتئین (HAS) می باشد. این امر حاکی از فقدان مولکولهای فعال سطحی می باشد که در سطح مشترک هوا-آب حضور دارند که مربوط به تعاملات سورفکتانت-پروتئین در محلول می باشد. این تعاملات فاز محلول به بلوکه کردن پروتئین ها برای متصل شدن به سطح مشترک هوا-مایع جلوگیری می کند که خیلی مشابه همان شیوه رقابت است که در سطوح مشترک جامد-مایع قبلا توضیح داده شد. جالب اینجاست که کشش سطحی دینامیک می تواند زمانی کاهش یابد که تعاملاتی زیر حد CMC رخ می دهد همانگونه که برای محلولهای GCSF با پلی سوربات ها و پلوکسامر 188 دیده شده است. این پدیده را به پروتئین های مختل کننده مواد انباشته سورفکتانت نسبت داده اند که نمی تواند به سهولت به سطح مشترک جذب سطحی شود و باعث افزایش غلظت منومر سورفکتانت در لایه زیرسطحی زیر سطح مشترک و تقویت میزان جذب سطحی می شود. چنین رفتاری می تواند تثبیت فرمولاسیون را در عملیات تکاندهی-استرس بهبود دهد که از طریق توانایی بیشتر سورفکتانت برای رقابت جهت

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

سطح مشترک می باشد. ولی، تعامل ماده انباشته مطرح شده می تواند با ایجاد حالت دناتوره ناکاملی باعث برهم زدن ثبات خود پروتئین هم بشود.

Mackie و همکارانش یک مکانیسم اروژنیک را برای روشن سازی توانایی سورفکتانت های غیریونی جهت جابجایی پروتئین ها از سطح مشترک مطرح کرده است. آنها توضیح داده اند که چگونه مقادیر اندک سورفکتانت که به یک سطح مشترک دارای پروتئین با جذب سطحی افزوده می شود می تواند شبکه پروتئینی را بشکند. این تغییر سطح مشترک بنا به تصور به دلیل مکانیسم های مختلفی است که با آن سورفکتانت ها و پروتئین ها در سطح مشترک کار می کنند. پروتئین ها تمایل به تشکیل تعاملاتی قوی با یکدیگر دراند که با دناتوراسیون ناکامل ایجاد می شود و به دلیل تعاملات هیدروفوبیکی با نواحی سطح دفن شده بزرگ می باشد. برعکس، سورفکتانت های کوچکتر در جهت گرادیان های کشش سطحی حرکت می کنند که با اثر Gibbs-Marangoni توضیح داده می شود. شبکه پروتئینی تحرک جانبی سورفکتانت را مهار می سازد و یک فشار سطحی روی شبکه پروتئینی بوجود می آید که منجر به رقابت و جابجایی پروتئین ها از سطح مشترک می شود. Korsmar و همکارانش و Kett و همکارانش شواهدی را برای اختلال ویسکوزیته برشی سطح بتالاکتوگلوبولین در اثر پلی سوربات 20 نشان داده اند. درحالیکه برخی از مطالعات اروژنیکی نمی تواند کاملا به مطالعات فرمولاسیون با مواد بیولوژیکی برگردان گردد، اینها بینش مکانیستیکی مهمی را راجع به نیاز به پیشگیری از جذب سطحی پروتئین در سطح مشترک ها فراهم می کنند و دلالت هایی را برای تولید محصول دارویی دارند.

بحث

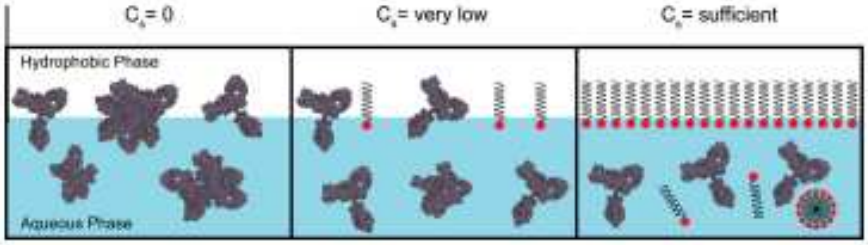
مطالعات گوناگونی تا به امروز دیدگاه ها و مکانیسم های مختلفی را فراهم کرده اند که با آن سورفکتانت ها در تثبیت پروتئین نقش دارند. هرچند مطالعاتی که با BSA و HSA صورت گرفته نشان دهنده حضور میل ترکیبی سورفکتانت با پروتئین می باشد، می توان درنظر داشت که چنین ترکیبی در موقعیت های خاصی بوده و نمایانگر بیشتر مواد بیولوژیکی نمی باشد. مطالعات کمی روی IgG که توسط Garidel و همکارانش و سایر دانشمندان منتشر شده نشان داده است که انرژی پیوند سازی (از روی اندازه گیری های ITC) ضعیف بوده و احتمالا هیچ نقش برجسته ای را برای تثبیت بازی نمی کند. حضور ماده سورفکتانت نیز بنا به انتظار بر پارامترهای دارویی کینتیکی مربوط به مواد بیولوژیکی اثری ندارد بویژه در مورد mAb ها که تحت غلبه بازیافت با واسطه FcRn

می باشند. این امر در تضاد با استفاده از سورفکتانت های غیریونی در مولکولهای کوچک می باشد که در آن اثرات روی کینتیک دارویی می تواند برجسته باشد.

دو مکانیسم اصلی هست که با آن سورفکتانت های غیریونی برای تثبیت پروتئین ها مطرح شده است: رقابت سطح مشترک و تشکیل کمپلکس سورفکتانت-پروتئین. مکانیسم رقابتی بین سطحی که در آن اشغال سطح مشترک با سورفکتانت غیریونی در مقایسه با پرتئین از لحاظ ترمودینامیکی مطلوب تر است، به خوبی مستندسازی شده است، و بر کینتیک عملکرد جرمی حاکم است. این جذب سطحی رقابتی سورفکتانت در سطح مشترک به یک فشار سطحی افزایش یافته به دلیل سورفکتانت مربوط می شود. برعکس، تشکیل کمپلکس سورفکتانت-پروتئین اساسا با برقراری پیوند مستقیم سورفکتانت به سطوح هیدروفوبیک در معرض پروتئین خالص توضیح داده می شود که به موجب آن قابلیت ثبات کلوئیدی پروتئین افزایش می یابد. این کار منجر به تثبیت ترمودینامیکی وضعیت خالص بوسیله دستجات هیدروفوبیکی می شود که پیوند ترجیحی با سورفکتانت دارند. عملکرد مولکول همراه سورفکتانت ها که توضیح داده شد باعث تثبیت اشکال نسبتا دناتوره پروتئین می شود و دستجات نئوهیدروفوبیک را به مدت طولانی لازم در معرض قرار می دهد تا تاخوردگی مجدد پروتئین امکان پذیر گردد.

تا به امروز براین باور بودیم که براساس داده های منتشره و بنا به تجربه خودمان، مکانیسم اصلی تثبیت پروتئین ها نظیر mAb ها بوسیله سورفکتانت های غیریونی علیه تجمع مواد اساسا به رقابت (سطح فعال) مولکولهای پلی سوربات یا پلوکسامر علیه پروتئین ها در سطح مشترک (برای مثال هوا-آب)، بنا به شکل 2 نسبت داده می شود. جذب سطحی رقابتی سورفکتانت های غیریونی در سطوح مشترک به لحاظ ترمودینامیکی بر جذب سطحی پروتئین در این سطوح مشترک رجحان دارد. با کاهش غلظت پروتئین در سطح مشترک، کاهش غلظت محلی پروتئین ها انتظار می رود که به موجب آن ریسک تجمع پروتئین و/یا رسوب پروتئین (تشکیل ذره پروتئین) را به حداقل می رساند. ارتباط بین غلظت پروتئین، میزان تصادم، و تجمع آنها به شکل خودآرایی از مطالعات مربوط به محلولهای غیرایده آل مشخص شده است. کشش سطحی و تجربیات و آزمایشات رئولوژیکی نمایانگر این شواهد است که پیشگیری از جذب سطحی پروتئین (LDH در مورد کنونی) در سطح مشترک بیشتر مربوط به انرژی سطحی و فشار سطحی است تا CMC. مطالعات خودمان با mAbها مشخص نمود که سورفکتانت ها

علیه استرس مکانیکی، انتی بیادی ها را باثبات کرده و دریافت که پلی سوربات ها و پلوکسامرها توانایی جلوگیری از تجمع و یا تشکیل ذره را علیه تکان دادن در غلظتهای زیر CMC شان دارند.



شکل 2-مکانیسم جذب سطحی رقابتی پایه در تثبیت مواد بیولوژیکی از طریق سورفکتانتهای غیریونی (سمت چپ) ماده بیولوژیکی در محلول دارای سطح مشترک بدون سورفکتانت (Cs=0) تمایل به سطوح مشترک و دناتوره سازی کرده و تجمع دارد. (وسط) مواد بیولوژیکی حاضر در حضور مقدار ناکافی سورفکتانت (Cs خیلی پایین) کاملا تثبیت نشده است و همچنان به سطح مشترک در مقادیر برجسته ای می رسد که منجر به مقدار قابل اندازه گیری تجمع پروتئین/ذرات دارد، (راست) مواد بیولوژیکی در محلول با مقدار کافی سورفکتانت وجود دارد که به طور موثری جذب سطحی را در سطح مشترک بلوکه کرده است.

خلاصه

به طور خلاصه، سورفکتانت های غیریونی (برای مثال پلی سوربات 20 و 80، و همین اواخر پلوکسامر P188) معمولا برای تثبیت پروتئین ها در محصولات صفاقی داروسازی علیه جذب سطحی به سطوح و تشکیل انباشتگی مواد و ذرات در اثر سطح مشترک بکار بسته می شود. هرچند مکانیسم این تثبیت سازی به وضوح تعیین نشده است، براساس درک کنونی، تعامل رقابتی اجزای فعال-سطح غیریونی در سطح مشترک (مانند هوا-آب یا سطح مشترک یخ-آب) بنا به تصور حالت اصلی تعامل میان پروتئین و سورفکتانت های غیریونی برای اکثریت محصولات تجاری است. در برخی موارد، مشخص گردید که تعامل و تثبیت کلوئیدی پروتئین با سورفکتانت نیز رخ داده است. بویژه برای پروتئین های داروسازی و mAbها، کار بیشتری برای پیدایش تصویری روشن تر از تعامل میان مواد بیولوژیکی و سورفکتانت های غیریونی مورد نیاز است.

ترجمه ما
TarjomeFa.Com

References

[1] S. Aggarwal, What's fueling the biotech engine – 2012 to 2013, Nat. Biotechnol. 32 (2014) 32–39.
[2] M.S. Kinch, A. Haynesworth, S.L. Kinch, D. Hoyer, An overview of FDA-approved new molecular entities: 1827–2013, Drug Discov. Today 19 (2014) 1033–1039.
[3] H.J. Lee, A. McAuley, J. McGuire, Molecular origins of surfactant-mediated stabilization of protein drugs, Abstr. Pap. Am. Chem. Soc. 243 (2012).
[4] M.M. van Beers, M. Sauerborn, F. Gilli, V. Brinks, H. Schellekens, W. Jiskoot, Oxidized and aggregated recombinant human interferon beta is immunogenic in human interferon beta transgenic mice, Pharm. Res. 28 (2011) 2393–2402.
[5] J. Bessa, S. Boeckle, H. Beck, T. Buckel, S. Schlicht, M. Ebeling, A. Kiialainen, A. Koulov, B. Boll, T. Weiser, The immunogenicity of antibody aggregates in a novel transgenic mouse model, Pharm. Res. (2015) 1–16.
[6] H.J. Lee, A. McAuley, K.F. Schilke, J. McGuire, Molecular origins of surfactant-mediated stabilization of protein drugs, Adv. Drug Deliv. Rev. 63 (2011) 1160–1171.
[7] S. Kiese, A. Pappenberger, W. Friess, H.C. Mahler, Shaken, not stirred: mechanical stress testing of an IgG1 antibody, J. Pharm. Sci. 97 (2008) 4347–4366.
[8] H.-C. Mahler, R. Mueller, W. Friess, A. Delille, S. Matheus, Induction and analysis of aggregates in a liquid IgG1-antibody formulation, Eur. J. Pharm. Biopharm. 59 (2005) 407–417.
[9] N.B. Bam, J.L. Cleland, J. Yang, M.C. Manning, J.F. Carpenter, R.F. Kelley, T.W. Randolph, Tween protects recombinant human growth hormone against agitation-induced damage via hydrophobic interactions, J. Pharm. Sci. 87 (1998) 1554–1559.
[10] T. Serno, R. Geidobler, G. Winter, Protein stabilization by cyclodextrins in the liquid and dried state, Adv. Drug Deliv. Rev. 63 (2011) 1086–1106.
[11] T. Serno, J.F. Carpenter, T.W. Randolph, G. Winter, Inhibition of agitation-induced aggregation of an IgG-antibody by hydroxypropyl-beta-cyclodextrin, J. Pharm. Sci. 99 (2010) 1193–1206.
[12] A. ten Tije, J. Verweij, W. Loos, A. Sparreboom, Pharmacological effects of formulation vehicles, Clin. Pharmacokinet. 42 (2003) 665–685.
[13] S.-J. Lim, C.-K. Kim, Formulation parameters determining the physicochemical characteristics of solid lipid nanoparticles loaded with all-trans retinoic acid, Int. J. Pharm. 243 (2002) 135–146.
[14] Y. Ma, Y. Zheng, X. Zeng, L. Jiang, H. Chen, R. Liu, L. Huang, L. Mei, Novel docetaxel-loaded nanoparticles based on PCL-Tween 80 copolymer for cancer treatment, Int. J. Nanomed. 6 (2011) 2679–2688.
[15] L. Wu, J. Zhang, W. Watanabe, Physical and chemical stability of drug nanoparticles, Adv. Drug Deliv. Rev. 63 (2011) 456–469.
[16] A.N. Ghebremeskel, C. Vemavarapu, M. Lodaya, Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: selection of polymer–surfactant combinations using solubility parameters and testing the processability, Int. J. Pharm. 328 (2007) 119–129.
[17] R.D. Swisher, Exposure levels and oral toxicity of surfactants, Arch. Environ. Health: Int. J. 17 (1968) 232–246.
[18] M. Gibaldi, S. Feldman, Mechanisms of surfactant effects on drug absorption, J. Pharm. Sci. 59 (1970) 579–589.
[19] L. Jones, N.B. Bam, T.W. Randolph, Surfactant-stabilized protein formulations: a review of protein–surfactants interactions and novel analytical methodologies, in: Z. Shahrokh, J.L. Cleland, S.J. Shire (Eds.), Acs Sym Ser, Washington, DC, 1997, pp. 206–222.
[20] D. Otzen, Protein–surfactant interactions: a tale of many states, Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Prot. Proteom. 2011 (1814) 562–591.
[21] J. Maldonado-Valderrama, J.M.R. Patino, Interfacial rheology of protein–surfactant mixtures, Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 15 (2010) 271–282.
[22] N.B. Bam, T.W. Randolph, J.L. Cleland, Stability of protein formulations – investigation of surfactant effects by a novel EPR spectroscopic technique, Pharm. Res. 12 (1995) 2–11.
[23] B.S. Chang, B.S. Kendrick, J.F. Carpenter, Surface-induced denaturation of proteins during freezing and its inhibition by surfactants, J. Pharm. Sci. 85 (1996) 1325–1330.
[24] P. Mukerjee, K.J. Mysels, Critical Micelle Concentrations of Aqueous Surfactant Systems, National Standard Reference Data System 36, National Bureau of Standards, 1971. pp. 1–222.
[25] H.C. Mahler, F. Senner, K. Maeder, R. Mueller, Surface activity of a monoclonal antibody, J. Pharm. Sci. 98 (2009) 4525–4533.
[26] S. Frokjaer, D.E. Otzen, Protein drug stability: a formulation challenge, Nat. Rev. Drug Discov. 4 (2005) 298–306.
[27] T.J. Kamerzell, R. Esfandiary, S.B. Joshi, C.R. Middaugh, D.B. Volkin, Protein–excipient interactions: mechanisms and biophysical characterization applied to protein formulation development, Adv. Drug Deliv. Rev. 63 (2011) 1118–1159.
[28] J.L. Cleland, M.F. Powell, S.J. Shire, The development of stable protein formulations: a close look at protein aggregation, deamidation, and oxidation, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 10 (1993) 307–377.
[29] A. Hillgren, J. Lindgren, M. Alden, Protection mechanism of Tween 80 during freeze-thawing of a model protein, LDH, Int. J. Pharm. 237 (2002) 57–69.
[30] L.S. Jones, N.B. Bam, T.W. Randolph, Surfactant-stabilized protein formulations: a review of protein–surfactant interactions and novel analytical methodologies, in: Z. Shahrokh, J.L. Cleland, S.J. Shire (Eds.), Therapeutic Proteins and Protein Formulation and Delivery, Washington, DC, 1997, pp. 206–222.
[31] L. Kreilgaard, L.S. Jones, T.W. Randolph, S. Frokjaer, J.M. Flink, M.C. Manning, J. F. Carpenter, Effect of Tween 20 on freeze-thawing- and agitation-induced aggregation of recombinant human factor XIII, J. Pharm. Sci. 87 (1998) 1597–1603.
[32] W. Wang, Protein aggregation and its inhibition in biopharmaceutics, Int. J. Pharm. 289 (2005) 1–30.
[33] H.C. Mahler, W. Friess, U. Grauschopf, S. Kiese, Protein aggregation: pathways, induction factors and analysis, J. Pharm. Sci. 98 (2009) 2909–2934.
[34] FDA, Approved Biologics, FDA, 2008.
[35] EMEA, European Public Assessment Reports, 2009.
[36] Y.-F. Maa, C.C. Hsu, Protein denaturation by combined effect of shear and air–liquid interface, Biotechnol. Bioeng. 54 (1997) 503–512.
[37] M.E.M. Cromwell, E. Hilario, F. Jacobson, Protein aggregation and bioprocessing, AAPS J. 8 (2006) E572–E579.
[38] J.F. Carpenter, B.S. Chang, W. Garzon-Rodriguez, T.W. Randolph, Rational design of stable lyophilized protein formulations: theory and practice, Pharm. Biotechnol. 13 (2002) 109–133.
[39] J.F. Carpenter, M.J. Pikal, B.S. Chang, T.W. Randolph, Rational design of stable lyophilized protein formulations: some practical advice, Pharm. Res. 14 (1997) 969–975.
[40] T.W. Randolph, L.S. Jones, Surfactant–protein interactions, in: J. Carpenter, M. C. Manning (Eds.), Rational Design of Stable Protein Formulations – Theory and Practice, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2002, pp. 159–175.
[41] B.A. Kerwin, M.C. Heller, S.H. Levin, T.W. Randolph, Effects of Tween 80 and sucrose on acute short-term stability and long-term storage at −20 degrees C of a recombinant hemoglobin, J. Pharm. Sci. 87 (1998) 1062–1068.
[42] D. Vidanovic, J. Milic Askrabic, M. Stankovic, V. Poprzen, Effects of nonionic surfactants on the physical stability of immunoglobulin G in aqueous solution during mechanical agitation, Pharmazie 58 (2003) 399–404.
[43] D.K. Chou, R. Krishnamurthy, T.W. Randolph, J.F. Carpenter, M.C. Manning, Effects of Tween 20 and Tween 80 on the stability of Albutropin during agitation, J. Pharm. Sci. 94 (2005) 1368–1381.
[44] H.-C. Mahler, R. Mueller, W. Friess, A. Delille, S. Matheus, Induction and analysis of aggregates in a liquid IgG1-antibody formulation, Eur. J. Pharm. Biopharm. 59 (2005) 407–417.
[45] J.F. Carpenter, T. Arakawa, J.H. Crowe, Interactions of stabilizing additives with proteins during freeze-thawing and freeze-drying, Dev. Biol. Stand. 74 (1992) 225–238. discussion 238–229.
[46] L.S. Jones, T.W. Randolph, U. Kohnert, A. Papadimitriou, G. Winter, M.L. Hagmann, M.C. Manning, J.F. Carpenter, The effects of Tween 20 and sucrose on the stability of anti-ι-selectin during lyophilization and reconstitution, J. Pharm. Sci. 90 (2001) 1466–1477.
[47] W. Liu, D.Q. Wang, S.L. Nail, Freeze-drying of proteins from a sucrose-glycine excipient system: effect of formulation composition on the initial recovery of protein activity, AAPS PharmSciTech 6 (2005) E150–E157.
[48] H.C. Mahler, F. Huber, R.S. Kishore, J. Reindl, P. Ruckert, R. Muller, Adsorption behavior of a surfactant and a monoclonal antibody to sterilizing-grade filters, J. Pharm. Sci. 99 (2010) 2620–2627.
[49] S.A. Charman, K.L. Mason, W.N. Charman, Techniques for assessing the effects of pharmaceutical excipients on the aggregation of porcine growth hormone, Pharm. Res. V10 (1993) 954–962.
[50] L. Kreilgaard, S. Frokjaer, J.M. Flink, T.W. Randolph, J.F. Carpenter, Effects of additives on the stability of recombinant human factor XIII during freeze-drying and storage in the dried solid, Arch. Biochem. Biophys. 360 (1998) 121–134.
[51] M. Katakam, L.N. Bell, A.K. Banga, Effect of surfactants on the physical stability of recombinant human growth hormone, J. Pharm. Sci. 84 (1995) 713–716.
[52] R.S. Kishore, S. Kiese, S. Fischer, A. Pappenberger, U. Grauschopf, H.C. Mahler, The degradation of polysorbates 20 and 80 and its potential impact on the stability of biotherapeutics, Pharm. Res. 28 (2011) 1194–1210.
[53] R.S. Kishore, A. Pappenberger, I.B. Dauphin, A. Ross, B. Buergi, A. Staempfli, H. C. Mahler, Degradation of polysorbates 20 and 80: studies on thermal autoxidation and hydrolysis, J. Pharm. Sci. 100 (2011) 721–731.
[54] B.A. Kerwin, Polysorbates 20 and 80 used in the formulation of protein biotherapeutics: structure and degradation pathways, J. Pharm. Sci. 97 (2008) 2924–2935.
[55] S.R. LaBrenz, Ester hydrolysis of polysorbate 80 in mAb drug product: evidence in support of the hypothesized risk after the observation of visible particulate in mAb formulations, J. Pharm. Sci. 103 (2014) 2268–2277.
[56] S. Zhang, A. Handa-Corrigan, R.E. Spier, Foaming and media surfactant effects on the cultivation of animal cells in stirred and sparged bioreactors, J. Biotechnol. 25 (1992) 289–306.
[57] S.L. Frey, K.Y.C. Lee, Temperature dependence of poloxamer insertion into and squeeze-out from lipid monolayers, Langmuir 23 (2007) 2631–2637.
[58] L.S. Jones, N.B. Bam, T.W. Randolph, Surfactant-stabilized protein formulations: a review of protein–surfactants interactions and novel analytical methodologies, Acs Sym. Ser. 675 (1997) 206–222.
[59] A. Perez-Gramatges, M. Ruiz-Pena, R. Oropesa-Nunez, T. Pons, S.R.W. Louro, Physico-chemical studies of molecular interactions between non-ionic surfactants and bovine serum albumin, Colloids Surf. B – Biointerfaces 75 (2010) 282–289.

[60] A.D. Nielsen, K. Borch, P. Westh, Thermochemistry of the specific binding of C12 surfactants to bovine serum albumin, Biochim. Biophys. Acta 1479 (2000) 321–331.
[61] C. Hoffmann, A. Blume, I. Miller, P. Garidel, Insights into protein-polysorbate interactions analysed by means of isothermal titration and differential scanning calorimetry, Eur. Biophys. J. Biophys. Lett. 38 (2009) 557–568.
[62] J. Wu, C. Zhao, W. Lin, R. Hu, Q. Wang, H. Chen, L. Li, S. Chen, J. Zheng, Binding characteristics between polyethylene glycol (PEG) and proteins in aqueous solution, J. Mater. Chem. B 2 (2014) 2983–2992.
[63] K.H. Delgado-Magnero, P.A. Valiente, M. Ruiz-Pena, A. Perez-Gramatges, T. Pons, Unraveling the binding mechanism of polyoxyethylene sorbitan esters with bovine serum albumin: a novel theoretical model based on molecular dynamic simulations, Colloids Surf. B – Biointerfaces 116 (2014) 720–726.
[64] P. Garidel, C. Hoffmann, A. Blume, A thermodynamic analysis of the binding interaction between polysorbate 20 and 80 with human serum albumins and immunoglobulins: a contribution to understand colloidal protein stabilisation, Biophys. Chem. 143 (2009) 70–78.
[65] W.J. McAuley, D.S. Jones, V.L. Kett, Characterisation of the interaction of lactate dehydrogenase with Tween-20 using isothermal titration calorimetry, interfacial rheometry and surface tension measurements, J. Pharm. Sci. 98 (2009) 2659–2669.
[66] D.K. Chou, R. Krishnamurthy, T.W. Randolph, J.F. Carpenter, M.C. Manning, Effects of Tween 20 (R) and Tween 80 (R) on the stability of Albutropin during agitation, J. Pharm. Sci. 94 (2005) 1368–1381.
[67] S. Tandon, P.M. Horowitz, Detergent-assisted refolding of guanidinium chloride-denatured rhodanese. The effects of the concentration and type of detergent, J. Biol. Chem. 262 (1987) 4486–4491.
[68] N.B. Bam, J.L. Cleland, T.W. Randolph, Molten globule intermediate of recombinant human growth hormone: stabilization with surfactants, Biotechnol. Progr. 12 (1996) 801–809.
[69] H.L. Kim, A. McAuley, B. Livesay, W.D. Gray, J. McGuire, Modulation of protein adsorption by poloxamer 188 in relation to polysorbates 80 and 20 at solid surfaces, J. Pharm. Sci. 103 (2014) 1043–1049.
[70] H.L. Kim, A. Mcauley, J. Mcguire, Protein effects on surfactant adsorption suggest the dominant mode of surfactant-mediated stabilization of protein, J. Pharm. Sci. 103 (2014) 1337–1345.
[71] S.Y. Lin, T.L. Lu, W.B. Hwang, Adsorption-kinetics of decanol at the air–water-interface, Langmuir 11 (1995) 555–562.
[72] R. Wustneck, J. Kragel, R. Miller, V.B. Fainerman, P.J. Wilde, D.K. Sarker, D.C. Clark, Dynamic surface tension and adsorption properties of beta-casein and beta-lactoglobulin, Food Hydrocolloid 10 (1996) 395–405.
[73] P.A. Gunning, A.R. Mackie, A.P. Gunning, N.C. Woodward, P.J. Wilde, V.J. Morris, Effect of surfactant type on surfactant–protein interactions at the air–water interface, Biomacromolecules 5 (2004) 984–991.
[74] H. Elwing, S. Welin, A. Askendal, U. Nilsson, I. LundstrÖm, A wettability gradient method for studies of macromolecular interactions at the liquid/solid interface, J. Colloid Interface Sci. 119 (1987) 203–210.
[75] O. Joshi, J. McGuire, Adsorption behavior of lysozyme and Tween 80 at hydrophilic and hydrophobic silica-water interfaces, Appl. Biochem. Biotechnol. 152 (2009) 235–248.
[76] M. Rabe, D. Verdes, S. Seeger, Understanding protein adsorption phenomena at solid surfaces, Adv. Colloid Interface Sci. 162 (2011) 87–106.
[77] D.W. Sammond, J.M. Yarbrough, E. Mansfield, Y.J. Bomble, S.E. Hobdey, S.R. Decker, L.E. Taylor, M.G. Resch, J.J. Bozell, M.E. Himmel, T.B. Vinzant, M.F. Crowley, Predicting enzyme adsorption to lignin films by calculating enzyme surface hydrophobicity, J. Biol. Chem. 289 (2014) 20960–20969.
[78] D.R. Absolom, W. Zingg, A.W. Neumann, Protein adsorption to polymer particles – role of surface-properties, J. Biomed. Mater. Res. 21 (1987) 161–171.
[79] V. Rampon, A. Riaublanc, M. Anton, C. Genot, D.J. McClements, Evidence that homogenization of BSA-stabilized hexadecane-in-water emulsions induces structure modification of the nonadsorbed protein, J. Agric. Food Chem. 51 (2003) 5900–5905.
[80] V. Rampon, C. Genot, A. Riaublanc, M. Anton, M.A.V. Axelos, D.J. McClements, Front-face fluorescence spectroscopy study of globular proteins in emulsions: displacement of BSA by a nonionic surfactant, J. Agric. Food Chem. 51 (2003) 2482–2489.
[81] V. Rampon, C. Genot, A. Riaublanc, A. Anton, M.A.V. Axelos, D.J. McClements, Front-face fluorescence spectroscopy study of globular proteins in emulsions: influence of droplet flocculation, J. Agric. Food Chem. 51 (2003) 2490–2495.
[82] J.J. Li, S. Pinnamaneni, Y. Quan, A. Jaiswal, F.I. Andersson, X.C. Zhang, Mechanistic understanding of protein-silicone oil interactions, Pharm. Res. 29 (2012) 1689–1697.
[83] N. Dixit, K.M. Maloney, D.S. Kalonia, Protein-silicone oil interactions: comparative effect of nonionic surfactants on the interfacial behavior of a fusion protein, Pharm. Res. 30 (2013) 1848–1859.
[84] L.S.C. Wan, P.F.S. Lee, CMC of polysorbates, J. Pharm. Sci. 63 (1974) 136–137.
[85] N. Dixit, D.L. Zeng, D.S. Kalonia, Application of maximum bubble pressure surface tensiometer to study protein–surfactant interactions, Int. J. Pharm. 439 (2012) 317–323.
[86] A.R. Mackie, A.P. Gunning, P.J. Wilde, V.J. Morris, Orogenic displacement of protein from the air/water interface by competitive adsorption, J. Colloid Interface Sci. 210 (1999) 157–166.
[87] J.W. Gibbs, On the equilibrium of heterogeneous substances, Am. J. Sci. 16 (Series 3) (1878) 441–458.
[88] A.R. Mackie, A.P. Gunning, P.J. Wilde, V.J. Morris, Orogenic displacement of protein from the oil/water interface, Langmuir 16 (2000) 2242–2247.
[89] C. Kotsmar, V. Pradines, V.S. Alahverdjieva, E.V. Aksenenko, V.B. Fainerman, V. I. Kovalchuk, J. Kragel, M.E. Leser, B.A. Noskov, R. Miller, Thermodynamics, adsorption kinetics and rheology of mixed protein–surfactant interfacial layers, Adv. Colloid Interface Sci. 150 (2009) 41–54.
[90] V.L. Kett, W.J. Mcauley, D.S. Jones, Characterisation of the interaction of lactate dehydrogenase with Tween-20 using isothermal titration calorimetry, interfacial rheometry and surface tension measurements, J. Pharm. Sci. 98 (2009) 2659–2669.
[91] W. Wang, E.Q. Wang, J.P. Balthasar, Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics, Clin. Pharmacol. Ther. 84 (2008) 548–558.
[92] W.J. Loos, S.D. Baker, J. Verweij, J.G. Boonstra, A. Sparreboom, Clinical pharmacokinetics of unbound docetaxel: role of polysorbate 80 and serum proteins, Clin. Pharmacol. Ther. 74 (2003) 364–371.
[93] H.L. Levine, T.C. Ransohoff, R.T. Kawahata, W.C. McGregor, The use of surface tension measurements in the design of antibody-based product formulations, J. Parenter. Sci. Technol. 45 (1991) 160.
[94] E. Dickinson, Proteins at interfaces and in emulsions – stability, rheology and interactions, J. Chem. Soc. – Faraday Trans. 94 (1998) 1657–1669.
[95] L.A. Pugnaloni, E. Dickinson, R. Ettelaie, A.R. Mackie, P.J. Wilde, Competitive adsorption of proteins and low-molecular-weight surfactants: computer simulation and microscopic imaging, Adv. Colloid Interface Sci. 107 (2004) 27–49.
[96] Y.-C.J. Wang, M.A. Hanson, Parenteral formulations of proteins and peptides: stability and stabilizers, PDA J. Pharm. Sci. Technol. 42 (1988) S1–S25.
[97] N. Timasheff, The control of protein stability and association by weak interactions with water: how do solvents affect these processes?, Annu Rev. Biophys. Biomol. Struct. 22 (1993) 67–97.
[98] H.C. Mahler, Stabilisierung und Analyse pharmazeutischer Proteinformulierungen, Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt, 2009.
[99] S.B. Zimmerman, A.P. Minton, Macromolecular crowding: biochemical, biophysical, and physiological consequences, Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 22 (1993) 27–65.
[100] D. Hall, A.P. Minton, Macromolecular crowding: qualitative and semiquantitative successes, quantitative challenges, Biochim. Biophys. Acta 1649 (2003) 127–139.
[101] S. Kiese, A. Pappenberger, W. Friess, H.C. Mahler, Equilibrium studies of protein aggregates and homogeneous nucleation in protein formulation, J. Pharm. Sci. 99 (2010) 632–644.
[102] R.J. Xu, C. Vidal-Madjar, B. Sebille, Capillary electrophoretic behavior of milk proteins in the presence of non-ionic surfactants, J. Chromatogr. B 706 (1998) 3–11.
[103] L.S. Jones, D. Cipolla, J. Liu, S.J. Shire, T.W. Randolph, Investigation of protein–surfactant interactions by analytical ultracentrifugation and electron paramagnetic resonance: the use of recombinant human tissue factor as an example, Pharm. Res. 16 (1999) 808–812.
[104] A. Hillgren, J. Lindgren, M. Alden, Protection mechanism of Tween 80 during freeze-thawing of a model protein, LDH, Int. J. Pharm. 237 (2002) 57–69.
[105] S. Chauhan, J. Jyoti, G. Kumar, Non-ionic surfactant interactions in aqueous gelatin solution: a physico-chemical investigation, J. Mol. Liq. 159 (2011) 196–200.
[106] O. Joshi, L.P. Chu, J. McGuire, D.Q. Wang, Adsorption and function of recombinant factor VIII at the air–water interface in the presence of Tween 80, J. Pharm. Sci. 98 (2009) 3099–3107.
[107] X.Y. Zhu, L. Shen, A. Guo, Tween surfactants: adsorption, self-organization, and protein resistance, Surf. Sci. 605 (2011) 494–499.
[108] T. Arakawa, Y. Kita, Protection of bovine serum albumin from aggregation by Tween 80, J. Pharm. Sci. 89 (2000) 646–651.

برای خرید فرمت ورد این ترجمه، بدون واتر مارک، اینجا کلیک نمائید.

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

✔ لیست مقالات ترجمه شده

✔ لیست مقالات ترجمه شده رایگان

✔ لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی