SOLYRNA

Sustainable solutions for therapeutic antibodies

Programm / Ausschreibung	Expedition Zukunft, Expedition Zukunft 2022, Expedition Zukunft Start 2022	**Status**	laufend
Projektstart	01.08.2024	**Projektende**	31.07.2025
Zeitraum	2024 - 2025	**Projektlaufzeit**	12 Monate
Keywords	pharmaceutical formulations; RNA technologies; protein aggregation; polysorbate; bioexcipients		

Projektbeschreibung

Nachhaltigkeit betrifft alle Aspekte der EU-Gesellschaft, aber die Verfolgung eines solchen Ziels in vielen Bereichen erfordert erhebliche Anstrengungen, technologische Entwicklung und die Überwindung des Widerstands der Marktführer. Ein spezieller Fall in dieser Hinsicht ist die pharmazeutische Industrie, in der die Europäische Kommission kürzlich bei der Überarbeitung der bestehenden pharmazeutischen Gesetzgebung die Notwendigkeit einiger Änderungen hervorgehoben hat. Das vorliegende Projekt zielt darauf ab, die Aufmerksamkeit auf Nachhaltigkeit von biopharmazeutischen Produkten zu lenken und eine Lösung für die detergenzienfreie Verabreichung von therapeutischen Antikörpern zu entwickeln, die einen großen Schritt in Richtung einer nachhaltigen Pharmaindustrie darstellt. Diese hochinnovativen Pharmaprodukte sind derzeit führend, wenn es um gezielte Therapien für Krankheiten wie Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, psychische Störungen und Fettleibigkeit geht. Gleichzeitig stehen Entwicklung, Lagerung, Verabreichung und Sicherheit therapeutischer Antikörper vor der großen Herausforderung, dass es sich um Formulierungen mit hoher Proteinkonzentration handelt, die zu Aggregation und Verlust der pharmakologischen Aktivität, unerwünschter Immunogenität und Toxizität führen. Um das zu verhindern, wird derzeit eine Vielzahl von Inhaltsstoffen in der Antikörperformulierung verwendet (Salze, Kohlenhydrate, Aminosäuren und Detergenzien). Diese Inhaltsstoffe selbst sind häufig für allergische Reaktionen und andere unerwünschte Wirkungen bei Patienten verantwortlich, während sie in der Regel nach dem Zufallsprinzip und blinder Optimierung ausgewählt werden und keine klare, wissenschaftliche Grundlage haben. Fast alle auf dem Markt befindlichen Antikörperformulierungen enthalten Detergenzien in äquimolaren Verhältnissen zu den Wirkstoffen.Diese synthetischen und nicht vollständig biologisch abbaubaren Polymere wurden nicht speziell für die Verwendung in pharmazeutischen Formulierungen entwickelt, sondern sind allgemein anwendbar (Ölverschmutzungen, Kosmetik- und Lebensmittelprodukte usw.) und werden im menschlichen Körper nachweislich toxisch abgebaut. Ist es möglich, eine alternative Strategie zur Stabilisierung von Antikörpern auf effiziente, rationale, zielgerichtete und nachhaltige Weise anzuwenden? Wir schlagen vor, dieses Problem zu lösen, indem wir uns auf einen wichtigen biologischen Interaktionspartner von Proteinen, die RNA-Moleküle, konzentrieren. In den letzten Jahren haben wir eine neuartige Technologie zur Stabilisierung von Antikörpern entwickelt, experimentell verifiziert und patentiert, bei der solubilisierende RNA-Oligonukleotide (solRNAs) eingesetzt werden. Das Hauptziel des Projekts besteht darin, das Potenzial von solRNAs für den Ersatz von Detergenzien und anderen suboptimalen Komponenten in therapeutischen Antikörperformulierungen zu veranschaulichen. Es wird ein umfassender

Vergleich von solRNAs mit industriellen Benchmarks, eine Bewertung ihrer Immunogenität und Sicherheit, sowie ein Vergleich der Wirkung von Detergenzien und solRNAs veranschaulicht. Die Ergebnisse, einschließlich quantitativer Berichte und Benchmarks, werden entscheidend sein, um den Pharmapartnern das innovative Potenzial und die Nachhaltigkeit der Technologie zu demonstrieren und die Einführung von solRNA als neuartige sichere und biologisch abbaubare Klasse von Hilfsstoffen vor den Regulierungsbehörden (FDA, EMA) zu rechtfertigen.

Abstract

Sustainability concerns all aspects of the EU society, but the pursuit of such an agenda in many areas requires a significant effort, technological development and overcoming the resistance of market leaders. A specific case in this regard is the pharmaceutical industry, whereby a need for significant changes along these lines has recently been highlighted by the European Commission revision of the existing general pharmaceutical legislation. The present project aims to bring to attention sustainability aspects of biopharmaceutical products and to develop a viable market solution for detergent-free administration of therapeutic antibodies that is a crucial step toward sustainable pharma. Therapeutic antibodies in this regards represent a remarkable example. These highly-innovative pharma products currently represent a frontier when it comes to targeted therapies of societally important disorders including cancer, cardiovascular, autoimmune diseases, psychiatric disorders, immunodeficiency and obesity. At the same time, the development, storage, administration, and safety of therapeutic antibodies are hampered by a major challenge in that they involve formulations with high protein concentration leading to aggregation and subsequent loss of pharmacological activity, unwanted immunogenicity, and toxicity. To counteract these issues, a wide variety of ingredients is currently used in antibody formulation (salts, carbohydrates, amino acids and detergents). Such ingredients themselves are often responsible for allergenic reactivity and other adverse effects in patients, while being typically chosen by analogy, following trial-and-error procedures, blind optimization and lack a clear, scientifically rationalizable foundation. Nearly every parenteral antibody formulation on market comprises detergents (polysorbates) in equimolar ratios to active ingredients. These synthetic and not fully biodegradable polymers were not specially developed to be used in pharmaceutical formulations, but are generally widely applicable (oil spills, cosmetic and food products, etc.) and were shown to undergo toxic degradation in human body and upon aging. Is it possible to use an alternative innovative strategy to stabilize antibodies in pharmaceutical formulations in an efficient, rationally based, target-specific, detergent-free and sustainable manner? We propose to address this problem by focusing on a key biological interaction partner of proteins, the RNA molecules. In particular over the past few years, we have developed, experimentally verified and patented a novel technology to stabilize antibodies in formulations using rationally designed solubilizing RNA oligonucleotide (solRNAs). Specifically, the main goal of the present project is to demonstrate potential of solRNAs in substituting detergent and other suboptimal components in therapeutic antibody formulations. The project entails a comprehensive comparison of solRNAs against industrial benchmarks, assessment of their immunogenicity and safety together with comparative modeling of the effect of detergents and solRNAs at the atomistic resolution. The project deliverables, including quantitative reports and benchmarks, will be critical to demonstrate the innovative potential and sustainability of the technology to pharma partners and to provide a justification for the introduction of solRNA as a novel safe and biodegradable class of formulation ingredients before main regulatory bodies (FDA, EMA).

Endberichtkurzfassung

The key outcome of the project is the demonstration of a realistic possibility to substitute by solRNAs the currently used polysorbates (detergents) in therapeutic antibody formulations. Specifically, it was shown that the tested solRNAs perform similarly to used industrial benchmarks (the industrial formulation for Herceptin, PS20 and PS80) or can outperform them in

some tests. solRNAs were tested for polyclonal IgG and their individual fragments, whereby promising effects of solRNA in stabilising these proteins allow extending the technology beyond monoclonal antibodies. It was shown for the first time to our knowledge how PS20 interacts with proteins at all-atom resolution, which regions in antibodies it prefers and that solRNAs have similar modality. They can target the same aggregation hotspots as PS20, but have broader specificity and can outperform PS20, when certain compositions are used. In silico results obtained for the Herceptin FAB are in a general agreement with corresponding in vitro experiments. Importantly, the low immunogenic effect of two pre-selected solRNAs designed for Herceptin was demonstrated in cytokine release assay using peripheral blood mononuclear cells obtained from 8 healthy human donors. Specifically, it was shown that tested solRNAs do not increase immunogenicity of the Herceptin when mixed together and exhibit low immunogenicity comparable to the industrial benchmark (PS20) when tested alone at two different concentrations. This is a key objective that validates the potential of solRNA as a novel safe and biodegradable class of formulation and will be used in a further justification of the technology before regulators (FDA, EMA) and pharma partners. Introducing solRNA as a sustainable alternative to detergent-based formulations of therapeutic antibodies would also help to reduce environmental impact of the industry and potentiate a boost of sustainable RNA production.

Projektpartner

- Universität Wien