

Pegile İnterferonlar: Gelişim, Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

Yücel ÜSTÜNDAĞ

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak

Konvansiyonel interferon (İNF) α ile kronik hepatit C viral (HCV) enfeksiyonunda ancak %10-20 olguda kalıcı virolojik yanıt elde edebilmek mümkün olmaktadır (1-4). Bu düşük yanıt oranlarının altında ilacının zayıf stabilitesi, kısa yarı ömrü ve anti-İNF antikorlarının oluşumunu artırıcı immünojenik etkileri yatmaktadır. Cilt altına uygulama sonrası İNF molekülü 7-12 saat içinde maksimum serum düzeylerine ulaşmakta, yarı ömrü 4-16 saat olmakta ve 24 saat içinde çok çabuk vücuttan temizlenerek, 24 saat sonra serumda İNF aktivitesi kalmamaktadır (5-7). Bu veriler bize konvansiyonel İNF α 'nın haftada 3 kez uygulanımı ile elde olunan nispeten düşük kalıcı virolojik yanıt oranlarını açıklamaktadır. Çünkü haftada 3 kez uygulama ile bazı günlerde antiviral etkiyi gerçekleştirebilecek serumda İNF etkisi kalmamaktadır (8). Hepatit C virüsü kısa süreli yarı ömre sahip olup, çok hızlı bir çoğalma yeteneğine sahiptir (3.7×10^{11} viron/gün) (9). Bu nedenle, dalgalanan serum İNF α düzeyleri ilaç direncinin gelişmesine ve dolayısıyla virüsün tekrar aktive olmasına neden olabilmektedir (8).

İnterferonun serum konsantrasyon-zaman profili ilişkisi kötü tedavi sonuçları ile karakterize olmakla beraber, İNF'un serumda maksimuma ulaştığı dönemler ciddi yan etkiler ile paralellik göstermektedir. İnterferonun grip benzeri yan etkisi cilt altı uygulama sonrası 8. saat de görülmektedir ki, bu dönem İNF'un serumdaki en yüksek düzeye ulaştığı zamandır (10). Bu nedenle, İNF α 'nın farmakokinetik profilinde yapılabilecek değişiklikler ile ilacın hem kalıcı virolojik supresyon etkileri azaltılabilir, hem de yan etki profili açısından daha iyi tolere edilebilir hale gelmesi mümkün olabilir.

İlaçların formülasyonlarında yapılabilecek değişiklikler ile etkinlikte artış, yan etkilerde kısmen azalmalar sağlanabilmektedir. Kolloidal sistemler (lipozomlar, mikroküreler), ve devamlı salınım mekanizmaları standart formülasyonlara olumlu iyileştirmeler yapabilmektedir (11). Ancak bu ajanların optimal kullanımı, kılıf stabiliteslerinin az olması, kısa yarı ömürleri ve immünojenik yönden ciddi potansiyelleri nedenleriyle kısıtlı olmaktadır. Özellikle lipozomların retikuloendotelial sistemde ve kapiller geçirgenliğin fazla olduğu dokularda ilacın depolanmasını sağladığı bilinmektedir (12). Lipozomlar, kompleman aktivasyonu yapabilmeleri, kardiyovasküler ve hematolojik yan etkileri arttırabilmesi nedeniyle tehlikeli olabilmektedir (13). Ayrıca, lipozomal yapının dolaşımında birleşik yapıdan etkin maddeyi sızdırdığı da gözlemlenmiştir (14). Bu olumsuz özelliklerin çoğu ilaç formülasyonunda yapılacak bir 'pegilasyon' ile ortadan kaldırılabilir.

Pegilasyon

Polietilen glikol (PEG) ile pegilasyon işlemi ilk kez 1970'lerde uygulanmaya başlamıştır (15). Bir çok ürün bu dönemde pegilasyona maruz bırakılmıştır; PEG-L-asparaginaz, PEG-uricase, PEG-adenozin deaminaz, PEG –interlökin 2, PEG-granulosit koloni stimulan faktör ve yakın tarihte de PEG-İNF α -2a ve α -2b. Bu işlemde bir PEG polimeri protein yapısındaki bir moleküle yapıştırılır. Oluşan adduct daha büyük moleküler ağırlığa sahip olup, böbrekten ve retikuloendotelial sistemden temizlenmesi gecikir, ve böylece vücuttaki yarı ömrü uzar. Pegilasyon koruyucu bir kılıf etkisi yaratır ve bu da molekülün hem tripsin ve kimotripsin gibi çeşitli proteazlar ile yıkılmasını, hemde molekülün antijenitesi engelliyerek immünojenitesini azaltır. Böylece yeni molekülün farmakolojik aktif formunun yarı ömrü uzar. Molekülün yarı ömrünün uzaması ile ilacın uygulanım aralıkları uzatılıp, hastaların ilaç tüketimlerinde uyum sorununu azaltılabilir (16).

PEG avantajları, suda çözünürlük, toksisitenin olmaması, modüler yapılanma varlığı ve immünojenik olmaması olarak sıralanabilir (Tablo 1). Ancak, yanık hastalarında ortalama moleküler ağırlıkları 300, 1000 ve 4000 olan PEG içeren antimikrobiyal kremler kullanıldığında ölümcül zehirlenme raporlanmıştır (17). Bu olgularda klinik özellikler etilen glikol zehirlenmesine benzemektedir. Moleküler ağırlığı 400'ün altında olan PEG molekülleri toksik diasik asit ve hidroksi asit metabolitlerine metabolize olmaktadır. Bu durum, PEG moleküler ağırlık arttıkça azalmaktadır. İntravenöz olarak köpeklere yüksek dozda PEG molekülü verildiğinde, pulmoner ödem ve solunum durması gerçekleşmektedir. Maymun ve tavşanlarda yapılan subkronik PEG uygulamalarında majör toksisite bildirilmemiş olup, bu hayvanlarda yapılan oral toksisite çalışmalarında, teratojenik veya üreme üzerine ciddi yan etki görülmemiştir (17).

PEG polimerleri tekrarlayan etilen oksit monomerleri içerirler ve birkaç türde bu monomerler birleştirilebilir. PEG küçük veya büyük bir PEG molekülü olarak veya 2 PEG molekülü olarak tek bir noktaya veya çok sayıda küçük zincirler olarak ilişkili prote-

in yapısına yapıştırılabilir. PEG protein konjugatın fizyokimyasal ve farmakolojik özellikleri moleküler ağırlığı, konfigürasyonu, PEG'in protein üzerine yapıştığı yer tarafından belirlenmektedir. İlaç sanayi dışında PEG polimerleri, gıda ve kozmetik alanlarında da kullanılmaktadır (17-20).

Pegilasyon işleminde, PEG molekülündeki hidroksil kaybı ile beraber elektrofilik fonksiyonel bir grup eklenir ve bu yapı amid-uraten bağları ile protein molekülü içindeki lizin histidin yapılarına veya N terminal bölgesine bağlanır (21-23). Çok sayıda PEG molekülünün eklenmesi ile protein yapılarının reseptör etkileşimi bozulabilir ve oluşan konjuge bileşimin biyolojik etkilerini azaltabilir. Birden fazla PEG molekülü eklemenin alternatifi, tek dallı bir PEG yapısının proteine yapıştırılmasıdır. Dallı zincirli PEG molekülünün termal ve pH stabilitesi daha yüksek olup, lineer PEG yapılarına göre dallı zincirli PEG molekülü proteolitik degradasyona daha dirençlidir (22).

Pegile İNF'lar

İlk olarak İNF α -2a 5kD lineer zincir PEG molekülü ile konjuge edilerek, 1990'lı yılların başlarında denenmiş, ama farmakokinetik profili ve klinik etkinliği konvansiyonel İNF α 2a dan farklı görülmemiştir (21,24). Daha sonra farklı özellikte farmakokinetik profili olan PEG-İFN moleküllerinin araştırılması devam etmiştir. Halen bilindiği gibi 2 farklı PEG-İFN ürünü kronik hepatit C olgularının tedavisinde kullanım alanı bulmuştur.

PEG-İFN α -2a (40 kD) konjugatında, 40 kD PEG molekülü İFN α -2a molekülüne yapıştırılmıştır. PEG-İFN α -2b lineer 12 kD PEG molekülünün İFN ile kovalan konjugasyonu sonucu oluşturulmuştur. PEG-İFN α -2a ve α -2b arasında sadece 1 aminoasit molekül fark bulunmaktadır.

PEG-İFN α -2a'da her biri 20 kD olan monometoksi PEG zincirlerinden 2 tanesi (40Kd) hidrolitik olarak stabil amid bağı ile İFN molekülünün lizin rezüdülerine bağlanır (23,24). PEG İFN α -2b'de tek lineer PEG molekülü (12 kD) uretan bağı ile İFN molekülünün histidin rezüdülerine bağlanır.

Pegile İFN'lar: Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler

Pegile İFN'ların farmakokinetik özellikleri konvansiyonel İFN molekülünden oldukça farklıdır. PEG-İFN α -2a (40 kD) uzun süreli bir absorpsiyon profiline sahiptir. Tek doz 180 mikrogram PEG-İFN α -2a'nın subkutan uygulamadan 3-8 saat sonra plazmada ilaç düzeylerini elde etmek mümkün olabilmektedir. 60 saat sonra uygulanan dozun yarısından fazlası absorbe olmaktadır. Maksimum ilaç düzeylerine 72-96 saat sonra ulaşmak mümkündür (25).

PEG-İFN α -2b'nin absorpsiyon ve dağılım özellikleri konvansiyonel İFN α -2b'ye benzemektedir. PEG-İFN α -2b'nin emilim yarı ömrü 4.6 saat olup, bu konvansiyonel İFN'nin 2 katı kadardır. PEG-İFN α -2b maksimum serum düzeyine 15-44 saat sonra ulaşmaktadır. Konvansiyonel İFN α -2b'nin ise 8 saatde maksimum serum düzeyine ulaştığı bilinmektedir (26).

PEG protein konjugatın büyüklüğü vücuttaki dağılımı belirlemektedir. PEG-İFN α 2a'nın konvansiyonel İFN α -2a'ya göre sınırlı bir dağılımı (4 kat daha az) olmaktadır. Bunun nedeni PEG-İFN α -2a'nın daha çok damar içi alanda dağılmasıdır. PEG-İFN α -2b (12 kD) dağılımı konvansiyonel İFN α -2b'den hafif daha azdır (1.4 L/kg-1L/kg). Bu nedenle PEG-İFN α -2b'nin dozu vücut ağırlığına göre ayarlanması gerekirken, PEG-İFN α -2a sabit dozlarla uygulanabilmektedir.

Pegilasyon, konjugatın vücuttan klirensini belirgin azaltmaktadır. Konvansiyonel İFN'ye göre, PEG-İFN α -2a ve α -2b'nin sistemik klirensi 100 kat ve 10 kat daha düşüktür. Bu ilaçların ortalama yarı ömürleri 80 ve 40 saat düzeylerinde olup, konvansiyonel İFN molekülüne göre 16 ve 7 kat daha uzundur.

Böbrek ve hücresele klirensi azaltırken, biyolojik etkinliğin korunduğu optimal PEG çapı 40-60 kD düzeylerinde raporlanmaktadır. Küçük PEG molekülleri böbrekten rahatlıkla filtre edilebilmektedir. Böbrek fonksiyon anormalliği, PEG-İFN eliminasyonu üzerine hafif olumsuz etkisi bulunmaktadır. PEG-İFN α -2b'nin %30'u ve PEG-İFN α -2a'nın %25'i

böbrekten temizlenmektedir. Hemodiyaliz hastalarında PEG-İFN α -2a, 135 mikrogram/hafta dozunda uygulanmalıdır (27).

İFN molekülünün biyolojik aktivitesi, serum 2-5 oligoadenilat sentetaz (OAS)'a ait aktiviteyi ölçerek gösterilebilmektedir (28). İNF'ların endojen biyolojik aktivitesini gösteren OAS, konvansiyonel İFN ile çok hızlı bir oranda azalma gösterirken, PEG-İFN verilen olgularda 1 hafta boyunca yüksek düzeylerde kalabilmektedir (28). Buda göstermektedir ki; pegilasyon ile İFN'nun değiştirilmesi, adductun farmakolojik aktivitesini değiştirmekle beraber biyolojik aktivitesine azaltıcı etki etmemektedir.

PEG-İFN α -2a'nın etkinliği, güvenilirliği ve klinik dozaj uygulamasını ilk olarak kronik hepatit C tanılı 159 hasta içeren bir grupta denenmiştir (29). 48 haftalık tedavi sonrasında yapılan 24 haftalık takipte elde olunan virolojik yanıt oranları konvansiyonel İFN α 'dan daha yüksek olduğu saptanmıştır. 45 mikrogram haftalık doz ile elde olunan virolojik yanıt %10 iken 180 mikrogram haftalık doz ile %36'ya ulaşmaktadır. Ancak PEG İFN α 2a konjugatının dozu 270 mikrogram haftaya çıkartıldığında artmış bir virolojik yanıt görülmemektedir. İFN α 2a ve PEG-İFN α -2a'nın karşılaştırıldığı kronik hepatit C tanılı 531 olgulu bir seride virolojik yanıt oranları sırasıyla %19 ile %39 ($p<0.001$) civarındadır (30).

PEG-İFN α -2b de benzer şekilde, konvansiyonel İFN α -2b'ye göre daha yüksek kalıcı virolojik yanıt oranları oluşturmaktadır. 1-1.5 μ g/kg düzeylerinde PEG İFN α -2b, konvansiyonel α -2b'ye göre 2 katı yüksek kalıcı virolojik yanıt bildirilmiştir (24%, 23% ve 12% sırasıyla, $p<0.001$) (31).

Sonuç olarak, konvansiyonel İNF α kısa yarı ömrü, vücuttan hızlı temizlenmesi nedenleri ile düşük etkinlik göstermektedir. Pegile proteinler sahip oldukları yüksek moleküler ağırlık, daha büyük hacimleri ve değişmiş farmakokinetikleri ile konvansiyonel İFN'lardan daha yüksek antiviral etkinlik göstermektedirler. PEG-İNF konjugatları vücutta daha küçük bir alana dağılmakta ve azalmış böbrek klirensi ile sabit plazma düzeylerine sahip olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Carithers RL Jr, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon a-2b trials. *Hepatology* 1997;26 (3 Suppl 1): 83S-88S.
2. Keeffe EB, Hollinger FB. Therapy of hepatitis C: consensus interferon trials. Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1997;26 (3 Suppl 1): 101S-7S.
3. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon a-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339: 1485-92.
4. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
5. Wills RJ Clinical pharmacokinetics of interferons. *Clin Pharmacokinetics* 1990;19: 390-9.
6. Wills RJ, Dennis S, Spiegel HE, Gibson DM, Nadler PI. Interferon kinetics and adverse reactions after intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. *Interferon kinetics and adverse reactions after intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 722-7.
7. Chatelut E, Rostaing L, Gregoire N, A pharmacokinetic model for alpha interferon administered subcutaneously. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 365-71.
8. Lam NP, Neumann AU, Gretch DR, et al. TJ Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon a. *Hepatology* 1997; 26: 226-31.
9. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998; 282: 103-7.
10. Zhi J, Teller SB, Satoh H, et al. Influence of human serum albumin content in formulations on the bioequivalency of interferon a-2a given by subcutaneous injection in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 281-4.
11. Florance AT, Jani PU. Novel oral drug formulations: their potential in modulating adverse effects. *Drug Saf* 1994; 10: 233-66.
12. Allen TM. Liposomes: opportunities in drug development. *Drugs* 1997; 54: 8-14.
13. Szebeni J. The interaction of liposomes with the complement system. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1998; 15: 57-88.
14. Gabizon A, Martin F. Polyethylene glycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin. *Drugs* 1997; 54: 15-21.
15. Davis FF, Abuchowski A, van Es T. Enzyme-polyethylene glycol adducts: modified enzymes with unique properties. *Enzyme engineering* 1978; 4: 169-173.
16. Reddy K. Controlled release, pegylation, liposomal formulation: new mechanisms in the delivery of injectable drugs. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 915-23.
17. Working PK, Newman SMS, Johnson J, et al. Safety of poly(ethylene glycol) and poly (ethylene glycol) derivatives. In: Haris JM, Zaplinsky S eds. *Poly(ethylene glycol): Chemistry and Biological Applications*. San Francisco, CA: American Chemical Society 1997: 45-59.
18. Fuertges F, Abuchowski A. The clinical efficacy of poly(ethylene glycol)-modified proteins. *J Control Release* 1990; 11: 139-48.
19. Delgado C, Francis GE, Fisher D. The uses and properties of PEG-linked proteins. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1992; 9: 249-304.
20. Shifmann ML. Pegylated interferons: what role will they play in the treatment of chronic hepatitis C. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 30-7.
21. Bailon P, Berthold W. Polyethylene glycol-conjugated pharmaceutical proteins. *Pharm Sci Technol Today* 1998;1: 352-6.
22. Harris JM, Martin NE, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinetics* 2001; 40: 539-51.
23. Kozlowski A, Charles SA, Harris JM. Development of pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C. *BioDrugs* 2001; 15: 419-29.
24. Boilon P, Palleroni A, Schaffer CA, et al. Rational design of a potent, long lasting form of interferon: a 40 kDa branched polyethylene glycol-conjugated interferon alpha 2a for the treatment of hepatitis C. *Bioconjugate Chem* 2001; 12: 195-202.
25. Algranati NE, Sy S, Modi M. A branched methoxy 40 kDa polyethylene glycol moiety optimizes pharmacokinetics of peginterferon a-2a and may explain its enhanced efficacy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999; 30: 190 A
26. Glue P, Fang JWS, Rouzier-Pnis R, et al. Pegylated interferon-alpha 2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 556-67.
27. Hoffman-La Roche complete product information: H Pegasys (peginterferon alpha 2a). Nutley NJ: Hoffman-La Roche : revised December 2002
28. Xu Z-X, Patel I, Joubert P. Single dose safety/tolerability and pharmacokinetic/pharmacodynamics following administration of ascending subcutaneous doses of pegylated interferon and interferon alpha 2a to healthy subjects. *Hepatology* 1998;28: 702 A
29. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33: 433-8.
30. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon a-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-72.
31. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, et al. Hepatitis Interventional Therapy Group. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon a-2b to interferon a-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395-403.