

BIOTEHNOLOŠKI LEKOVI

Momir Mikov

Medicinski fakultet Novi Sad,
Zavod za farmakologiju, toksikologiju i kliničku
farmakologiju, Novi Sad

II NAPSER kongres Zlatibor 2009

Apstrakt

- Biotehnološki lekovi su oni lekovi koji se proizvode korišćenjem živih organizama kao što su na primer kvasnice, bakterije ili ćelije sisara. To su veliki molekuli složene strukture. Specifični su u odnosu na proizvodnju, čuvanje i proces dobijanje dozvole za promet. Mada su neki biotehnološki lekovi korišćeni i pre više vekova, savremeni biotehnološki lekove su rezultat najnovijih naučnih dostignuća i sofisticirane tehnologije proizvodnje uz učešće istraživača različitih profila kao što su farmakolozi, farmaceuti, lekari, imunolozi, biolozi. Ovi lekovi su novi izazov za istraživače i industriju, a broj zahteva za dobijanje dozvole za promet neprestano raste. Posebno poglavlje su biološki slični lekovi, koji su slični prirodnim aktivnim molekulima po dejstvu ali ne postoje u prirodi, a rezultat su biotehnološkog razvoja i proizvodnje i podležu posebnim procedurama za ispitivanje efikasnosti i bezbednosti.

Sadržaj predavanja biotehnološkim lekovima

- Definicija
- Istorija
- Karakteristike
- Regulatorna

Definicija

- Biotehnološki lekovi su oni lekovi koji se proizvode korišćenjem živih organizama kao što su na primer kvasnice, bakterije ili ćelije sisara.
- Sve veći broj biotehnoloških proizvoda koji su kandidati za lekove povećava potrebe za osobljem treniranim za sve faze proizvodnje i kontrole ovih proizvoda.

Istorija

- 2000. god pr.n.e. Egipat, Sumerija, Kina
 - Proizvednja piva (boze) primenom fermentacijom - Egipat
 - Proizvodnja sira
 - Proizvodnja vina
- 500. god pr.n.e. Kina -Buđavi tofu sir korišćen za lečenje infekcija kože
- 100. god n.e. Kina - Mlevena hrizantema kao insekticid
- 1797. Britanija, Edvard Džener - Vakcina protiv velikih boginja (kravljim boginjama)
- 1830. Otkriće proteina i enzima
- 1857. Luj Paster - Mikrobi izazivaju fermentaciju
- 1865. Georg Mendel - Nasleđivanje – početak genetike
- 1915. Otkriće virusa
- 1928. Aleksandar Fleming otkriće antibiotika penicilina
- 1953 – Votson i Krik DNK
- 1980 - Kon i Bojer patent za kloniranje
- 1990. Projekt humanog genoma
- 1997. Klonirna prva domaća životinja
- 1998. Humane stem ćelije
- 2004. Klonirani ljubimac CopyCat
- 2006. rekombinantna vakcina protiv humanog papiloma virusa

Prve biotehnoške kompanije

- 1976 - Genentech
- 1978 - Biogen
- 1980 - Amgen
- 1981 - Immunex
- 1981 - Chiron
- 1981 - Genzyme
-

Karakteristike klasičnih i biotehnoloških lekova

- **Sintetski i polusintetski klasični lekovi:**
- Mali molekuli relativno jednostavni za hemijsku sintezu
- Ekstrakcija biološki aktivnih molekula humanog ili životinjskog porekla (insulin, heparin, HGH, faktori koagulacije, albumin)

- **Biotehnološki lekovi**
- -Bolji prinos, čistoća i bezbednost lekova koji postoje u sisarskom organizmu (Insulin, HGH)
- -Modifikovani molekuli ili molekuli koje je nije moguće ekstrahovati iz biološkog materijala (eritropoetin, interferon, interleukin, faktori rasta)

Značajne razlike u proizvodnji klasičnih lekova i biotehnoloških lekova

Klasični lekovi

- Proizvode se formulacijom
- Polazni materijal je definisan
- Malobrojne kontrole u toku procesa proizvodnje
- Jednostavna kontrola krajnjeg proizvoda
- Proizvode se velike serije

Biotehnološki lekovi

- Proizvode se prečišćavanjem
- Polazni materijal može da bude različit
- Brojne kontrole u toku proizvodnje
- Kompleksni testovi krajnjeg proizvoda
- Proizvodni proces je specifičan za proizvod
- Proizvodne serije su male (grami ili kilogrami)

- **Za proizvodnju biotehnoloških lekova**
 - Koriste se mikroorganizmi ili ćelije genetski modifikovane (ubačen prirodni ili sintetski nukleotidi)
 - Posle prečišćavanja proizvod se koristi u humanoj ili veterinarskoj medicini
- **Neophodni su:**
 - Sistem sa ekspresijom odgovarajućeg gena
 - Sistem za proizvodnju kompatibilan sa mikroorganizmom i ćelijamam
 - Sistem za prečišćavanje
 - Očuvanje karakteristike aktivne materije
 - Farmaceutska formulacija npr. PEGilacija (modifikacije polietilenglikolom) stabilizacija proteina, zaštita od proteolize, produženje vremena polueliminacije, atenuacija imunskog odgovora, povećanje rastvorljivosti, slabija agregacija

- **Tok proizvodnje biotehnološkog leka**
- GMP
- Banka ćelija – radne ćelije - polazni materijal – kultivacija ćelija- žetva – prečišćavanje – farmaceutska formulacija

- **Kritična faza**
- Prečišćavanje – otklanjanje rizika od kontaminanata
- Proces mora da bude validovan

- **Rizici**
- Toksičnost, Neodgovarajuća biološka aktivnost, Imunogenost, Onkogenost, Infekcija

- **Šta je obuhvaćeno GMP kontrolom kod proizvodnje biotehnoških lekova**
- Banka ćelija,
- Proces fermentacije i kultivisanja,
- Proces prečišćavanja,
- Aktivni princip,
- Farmaceutska formulacija i način pakovanja,
- Sam proizvod

Generacije biotehnoloških lekova

- I generacija: zamena za prirodne proteine –insulin, hormon rasta, faktore koagulacije
- II generacija: Novi proteini- tPA , Hep B vakcina, IL-2
- III Antitela – Humira, Herceptin, Avastin
- IV ???????????

Tipovi ekspresionih sistema za biotehno­loške lekove

- Bakterije –isulini- nema glikozilacije, kratak ciklus
- Kvasnice- faktori rasta- modifikovana glikozilacija
- Sisarske ćelije- antitela – glikozilacija, dug ciklus
- Koze- AT III – veoma dug ciklus

Troškovi proizvodnje biotehnoloških lekova

- Izuzetno visoki: stotine miliona USD
- Avastin i Lucentis slične molekule
 - Lucentis 2500USD/dozi
 - Avastin 700USD/dozi

Biološki slični lekovi

- Biotehnološki generički lekovi ne postoje – proces određuje proizvod
- Postoje biološki slični lekovi na osnovu karakterizacije i kliničkih ispitivanja (HGF, EPO)
- EU i SAD nemaju jednake stavove
- Problem kod inovatorskih proizvoda

Procena bioekvivalentnosti biološki sličnih lekova?

- Postoje razlike u proteinima čak i kada su proizvedeni u jednakim ćelijskim sistemima
- Proteini su kompleksnei molekuli i postoji varijabilnost i u samom ljudskom telu

Značajno pitanje: koliko slični „slični biotehnološki lekovi“ trebaju da budu?

- Koji testovi fizičko hemijskih karakteristika i in vitro testovi aktivnosti su prihvatljivi da se proceni komparabilnost sa novim proizvodom?
 - danas najveći izazov za istraživače i agencije za lekove
- Koji podaci iz ne-kliničkih ispitivanja su ključni za procenu kvaliteta?
- Koja su to klinička ispitivanja preko kojih može da se utvrdi „bioekvivalentnost“?
- Šta je referentni standard?
- Koje su prihvatljive granice komparabilnosti?

Analitika biotehnoloških lekova

- Naučna zasnovanost analitičkog postupka i primenljivost na konačnu formulaciju biotehnoloških lekova
- Validacija analitičkog postupka
- Informacija o sistemima za proizvodnju biotehnološkog leka, kriterijumi za procenu čistoće, stabilnost i delotvornosti
- Genetska tipizacija ćelija izvora biotehnoloških lekova i ako je korišćen virus, informacija o virusu

Nova generacija biotehnoloških lekova budućnosti?

- Nukleinske kiseline: antisens RNK, sama DNK, RNKi
- Genska terapija
- Terapije ćelijama
- Autologe, allogene, stem ćelije, ksenotransplantati

Uloga agencija za lekove u regulativi biotehnoloških lekova

- Proizvod živih organizama, veliki i složeni molekuli osetljivi na uticaj sredine tokom proizvodnje aktivnih molekula, čuvanja i formulacije
- Proizvodnja je specifična, nepoznata do pre 20 godina i stalno se menja
- Neophodna je posebna veština istraživača
- Još uvek se ova grupa lekova intenzivno izučava (vrhunac savremene nauke)
- Potrebni su specifični proizvodni pogoni

Šta rade regulatorne agencije

- Izdaju dozvolu za biotehnološki proizvod (na osnovu bezbednosti, delotvornosti i procene rizika i koristi)
- Prate rezultate primenu leka
- Prate ispitivanje biotehnološkog leka
- Kontrolišu proizvodne pogone
- Daju informaciju lekarima, farmaceutima i pacijentima

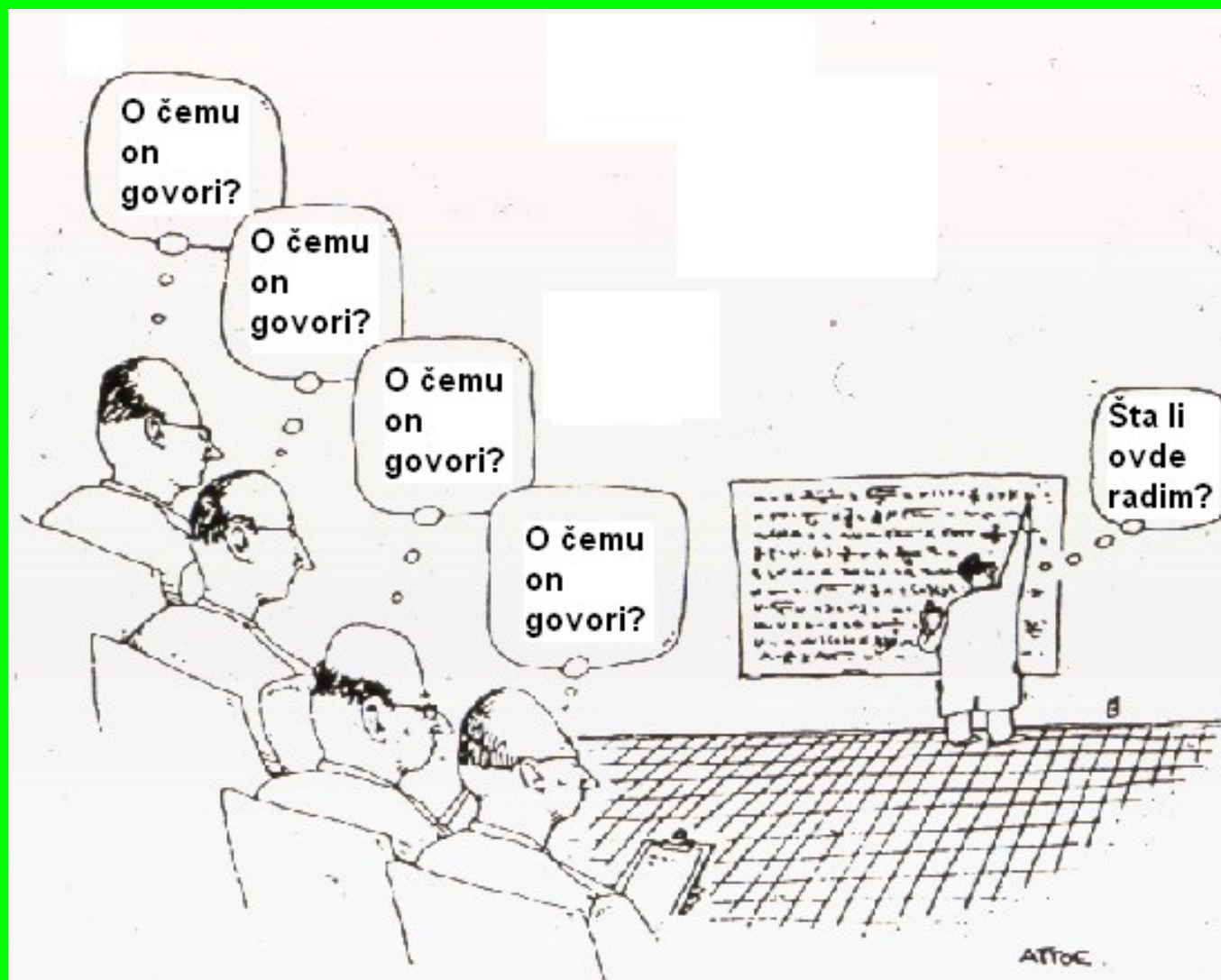
Ko radi u regulatornim agencijama

- Lakari, farmakolozi, farmaceuti, imunolozi biohemičari, sestre, statističari, informatičari
- Zašto? Slava, Novac, Zadovoljstvo,
- Da bi se obezbedila zaštita zdravlja ljudi

Ko radi u biotehnološkim istraživačkim laboratorijama?

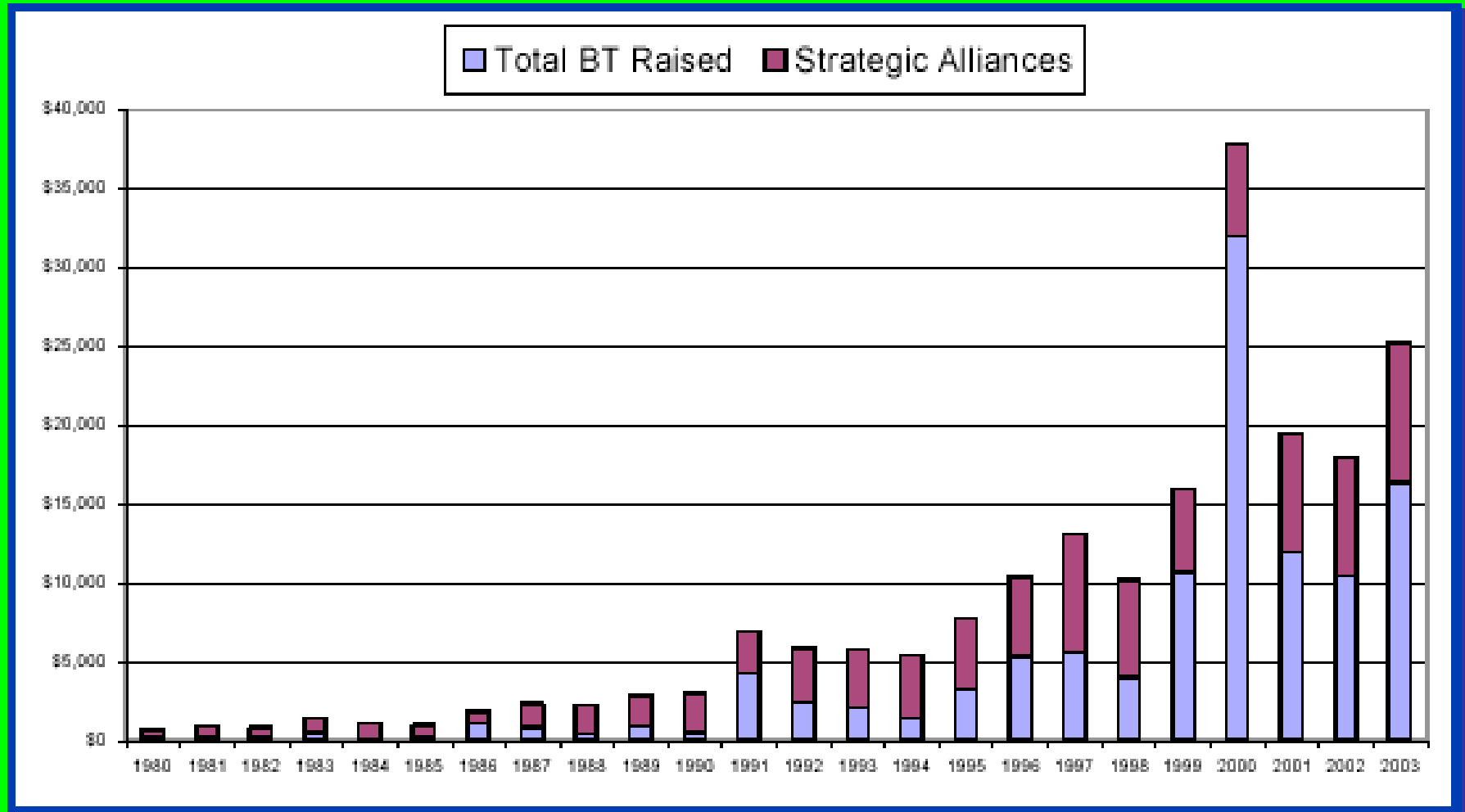
- Lakari, farmakolozi, farmaceuti, imunolozi biohemičari, sestre, statističari, informatičari
- Preporuka kakvi treba da budete ako radite u takvoj laboratoriji (Satchel Page - John Holaday NIH) :
 - Treba da radite kao da Vam ne treba novac
 - Da volite to kao da nikada niste bili razočarani u ljubav
 - I da se pravite kao da Vas se ništa drugo ne tiče

Kako ćete se osećati kada treba da prikažete rezultate svoga rada finansijeru?



Ulaganja u biotehnoške proizvode u SAD

(u milionima dolara)



- **Generički biotehnološki lekovi su na vidiku**
- **U SAD se intenzivno bave ovim pitanjem obzirom da nekim biotehnološkim patentima ističe važnost**

-

Više o tome vidite na: <http://www.sfgate.com/cgi-bin/article.cgi?f=/c/a/2002/06/24/BU123619.DTL#ixzz0WBU65915>

Kakva je budućnost?

