



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Předmět: Biofarmaceutika  
4. rok studia

Kurz: Bioléčiva – biofarmaceutika

Úvod do bioléčiv, definice, historie, INN názvosloví vybraných skupin.

doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D.

## Bioléčiva

- oficiálně (WHO) „biologické a biotechnologické substance“

### Základní charakteristiky bioléchiv

- získáno jinak než klasickou chem. syntézou (polosynt. úpravy možné)
- Mr > 1000 (do 1000 „malé molekuly“) - větší, složitější, vykazují obvykle *primární strukturu* (sekvence aminokyselin, popř. nukleotidů), *sekundární strukturu* ( $\alpha$ -helix, skládaný list, vliv -S-S- můstků), *terciární strukturu* (celkové prostorové uspořádání monomerní molekuly) a *kvartérní strukturu* (agregace monomerů); mnoho proteinů je glykosylováno

## Biofarmaceutika?

- terminologický konflikt: biofarmacie, biofarmaceutika
- pharmaceutics** = farmaceutická technologie



- biopharmaceutics**  $\approx$  biofarmacie = „nauka o vstřebávání léčiv“ na pomezí farm. technologie a farmakokinetiky (farmakologie)
- biologicals**: protiváha k chemicals (chemikálie)  $\Rightarrow$  zahrnují „bioléčiva“, ale též např. diagnostické monoklonální protilátky, technicky užívané enzymy...
- biologics**: termín převážně užívaný pro „bioléčiva“



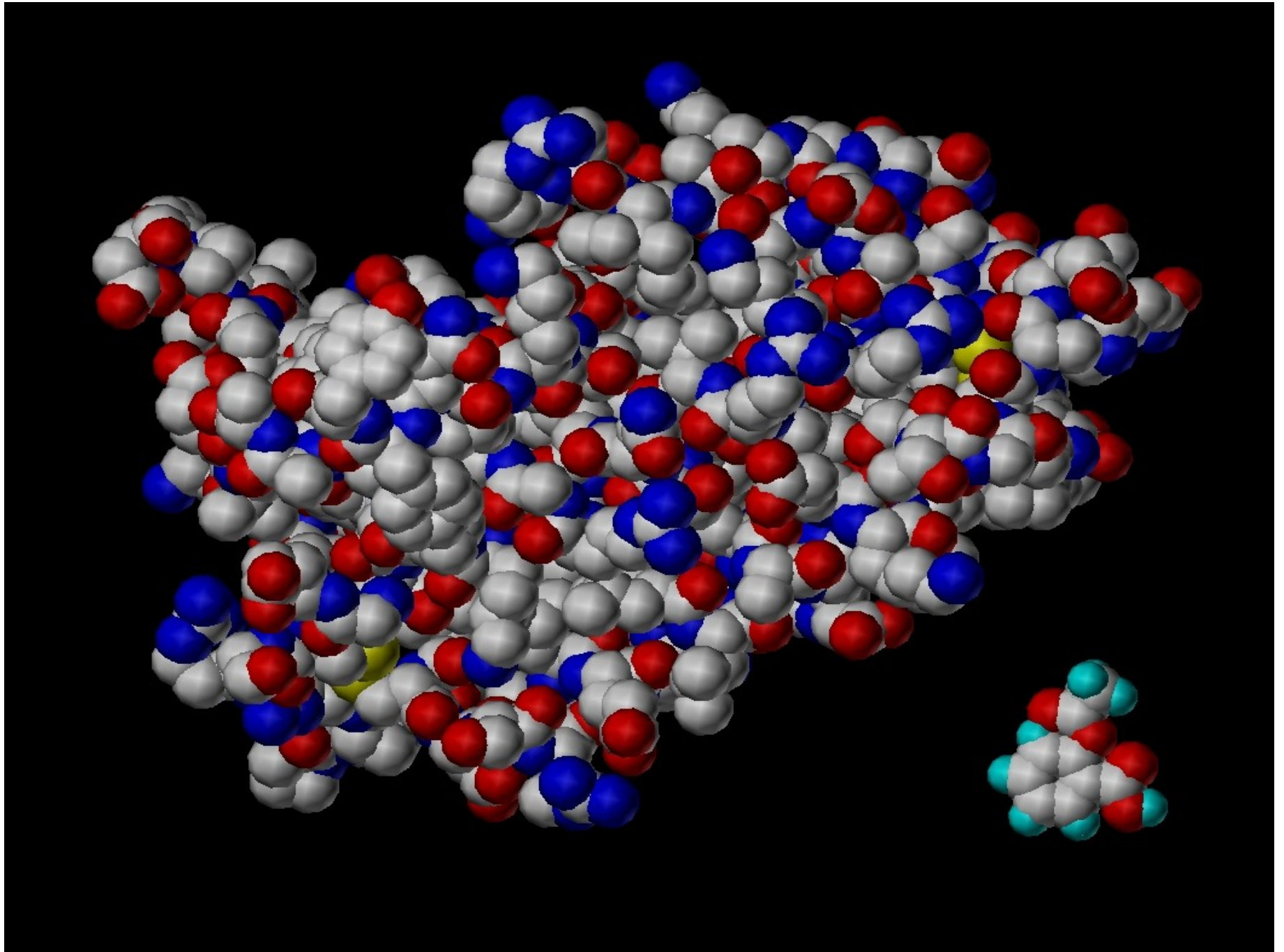
„Biofarmaceutika“ není optimální český termín

Lékaři nejraději používají termín „biologická léčba“, tedy „prostředky pro biologickou léčbu“?

## Rozdíly ve výrobě „malých molekul“ a bioléciv

- malé molekuly – klasická organická syntéza: chemikálie s přesně definovanou chemickou strukturou a čistotou reagují za přesně definovaných podmínek s předvídatelným a přesně ověřitelným výsledkem
- bioléciva- příprava izolací („harvesting“) látek produkovaných a secernovaných uměle zkonstruovanými buňkami (genetické inženýrství)

Ilustrace rozdílu mezi biolécivem a „malou molekulou“  
erythropoetin a acetylsalicylová kys.



## Historie bioléciv

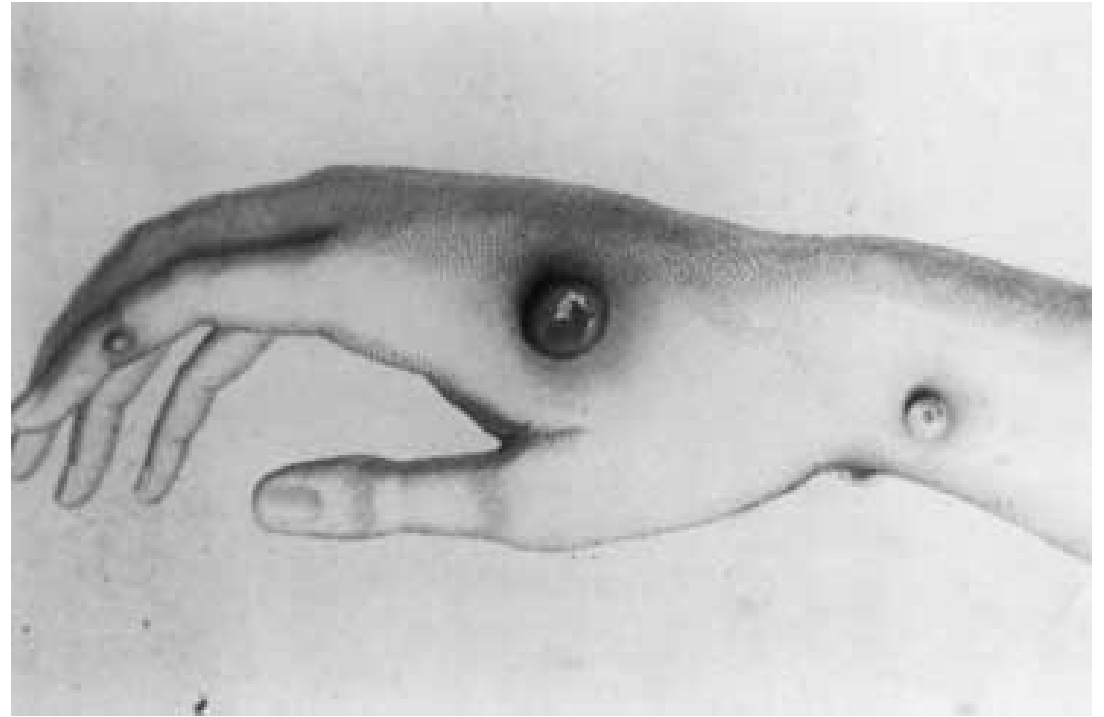
- starověk a středověk – využití pijavic k léčbě oběhových a krevních onemocnění (hirudin)
- klasické vakcíny – příprava usmrcených či oslabených bakteriálních kultur nebo oslabených či inaktivovaných virů (např. neštovice: přenos infekce „z kůže na kůži“ znám už kolem r. 1000 v Číně; 1796 – Edward Jenner prokázal, že vpravení hnisu z vředu z kravských neštovic pod kůži chrání před nákazou pravými neštovicemi; 1805 – v Itálii připravena první vakcína proti neštovicím na kůži telat; 1864 – hromadné použití této vakcíny; po r. 1940 – lyofilizované vakcíny (Collier))
- (polyklonální) protilátky („séra“) - imunizace vhodného produkčního makroorganismu toxou (toxin, např. hadí jed), sérum získané z krve používáno jako „protijed“; na obdobném principu získávány monoklonální protilátky pro analytické a diagnostické účely, pak vhodná úprava (RIA, ELISA)
- peptidy – izolace (inzulin: Banting a Best 1921)

### Novodobá historie – genetické inženýrství

- 1977 - rekombinantně na *E. coli* připraven somatostatin (Genetech, USA)
- 1978 – naklonován humánní inzulin
- 1982 – rekombinantní lidský inzulin připravený na *E. coli* na trhu
- 1984 – poprvé laboratorně připraven Faktor VIII
- 1985 – FDA povolil somatrem, analog somatotropinu

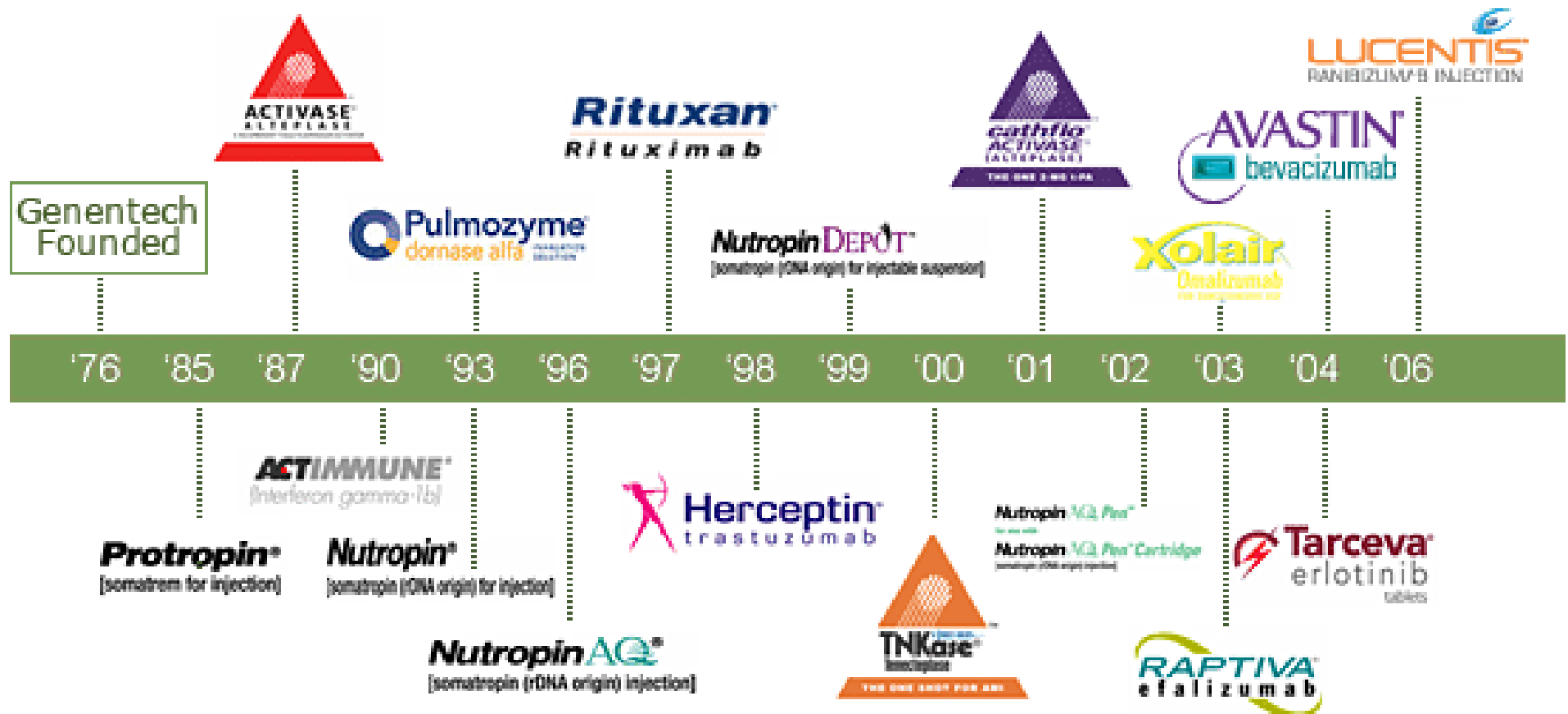


Edward Jenner. Lithograph podle malby by J.R. Smith (1801).



Léze kravských neštovic na ruce dojičky Sarah Nelmes, z níž Jenner vzal pustulární hnis k inokulaci chlapce Jamese Phippse, Květen 1796. Příklad XVI v Jennerově 2. zprávě o vakcinaci (1798).

# Historie z pohledu jedné firmy (Genentech)





## Vývoj a schvalování nových bioléciv („originator products“)

EMA (EU): normální schvalovací procedura jako pro jakékoliv jiné nové léčivo

FDA (USA): možnost zařazení do tzv. Fast Track Drug Development Program (od r. 1998, revidován 2004) – podmínkou použitelnost na vážné či život ohrožující onemocnění a opodstatněná naděje na lepší klinickou účinnost než dosud používaná léčiva

## Generika a „biosimilars“

Generika – malé molekuly – obsahují stejnou účinnou látku jako originál a musí být zajištěna přibližně stejná biologická dostupnost (=bioekvivalence)

„Biosimilars“ (EMA) = „follow-on proteins“ = „similar biotherapeutic products (WHO) = „similar biologics“ (Indie) aj.

- obsahují biolécivo připravené obdobným způsobem a s obdobnými účinky jako originál
  - musí vykazovat vysokou míru podobnosti s referenční látkou v oblasti fyzikálních, chemických a biologických vlastností
  - terapeutická ekvivalence musí být potvrzena (aspoň) v jedné z indikací; u ostatních se předpokládá na základě extrapolace, pokud je k ní dostatek vědeckých předpokladů
- 
- Společný „klastř“ pro biosimilars EMA, FDA, Health Canada a PMDA (Japonsko)

# Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on Similar Biological Medicinal Products

(CHMP/437/04)

---

“It should be recognised that, **by definition, similar biological medicinal products are not generic medicinal products**, since it could be expected that there may be **subtle differences** between similar biological medicinal products from different manufacturers or compared with reference products, which **may not be fully apparent until greater experience in their use has been established**. Therefore, in order to support pharmacovigilance monitoring, the specific medicinal product given to the patient should be clearly identified.”

## **Farmakologická klasifikace biologických a biotechnologických léčiv dle WHO**

- Léčiva zažívacího traktu a metabolismu: insuliny.
- Antiinfektiva: antibakteriální, baktericidní polypeptidy zvyšující permeabilitu membrán bakteriálních buněk. Humánní papilomavirus.
- Antineoplastika: peptidové vakcíny, rekombinantní vakcíny, toxiny.
- Složky krve a látky ovlivňující hemopoetický systém (krvetvorbu): antitrombiny, inhibitory kaskády krevní koagulace, koagulační faktory, krevní faktory typu erythropoetinu. Deriváty heparinu včetně heparinů o nízké molekulové hmotnosti (heparinoidů), deriváty hirudinu, trombomoduliny.
- Imunomodulátory a imunostimulancia: faktory stimulující kolonie, interferony, antagonisté interleukinového receptoru, látky typu interleukinu. Monoklonální protilátky, receptorové molekuly, nativní nebo modifikované, antagonisté tumor necrosis faktoru (TNF).
- Hormony, antagonisté hormonů, peptidy stimulující nebo inhibující uvolňování hormonů (kromě inzulinů): deriváty růstového hormonu, jeho antagonisté, deriváty oxytocinu, glykoproteinové hormony hypofýzy a placenty, peptidy stimulující uvolňování hormonů hypofýzy, syntetické peptidy s účinkem podobným kortikotropinu, vasokonstriktory, deriváty vasopresinu.
- Různé: „antisense“ oligonukleotidy, enzymy, produkty pro genovou terapii, růstové faktory, peptidy a glykopeptidy jinde nezařazené.

# Základy názvosloví bioléciv dle doporuční WHO

[International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances (a review) 2016]

## Koncovky INN názvů bioléciv

„antisense“ oligonukleotidy	<i>-rsen</i>
inhibitory krevní koagulační kaskády	<i>-cogin (-kogin)</i>
krevní koagulační faktory	<i>-cog (-kog)</i>
colonie stimulující faktory	<i>-stim</i>
enzymy	<i>-ase (-asa)</i>
krevní faktory erythropoetinového typu	<i>-poetin</i>
růstové faktory	<i>-ermin</i>
deriváty růstového hormonu	<i>-som</i>
deriváty heparinu včetně heparinů s nízkou molekulovou hmotností	<i>-parin</i>
deriváty hirudinu	<i>-irudin</i>
peptidy inhibující uvolňování hormonů	<i>-relix</i>
antagonisté interleukinového receptoru	<i>-kinra</i>
látky typu interleukinu	<i>-kin</i>
monoklonální protilátky	<i>-mab</i>
deriváty oxytocinu	<i>-tocin</i>
peptidy a glykopeptidy (pro zvláštní skupiny peptidů viz <i>-actide</i> , <i>-pressin</i> , <i>-relin</i> , <i>-tocin</i> )	<i>-tide (-tid)</i>
peptidy stimulující uvolňování hormonů hypofýzy	<i>-relin</i>
receptorové molekuly, nativní nebo modifikované (předcházející vsuvka označuje cíl)	<i>-cept</i>
syntetické polypeptidy s účinkem podobným kortikotropinu	<i>-actide (-aktid)</i>
antagonisté tumor necrosis faktoru	<i>-nercept</i>
vasokonstriktory, deriváty vasopresinu	<i>-pressin (-presin)</i>

Obecné zásady tvorby názvů monoklonálních protilátek

Společná koncovka pro monoklonální protilátky je *-mab* (z **m**onoclonal **a**ntibody)

• Předchází **kmen** dle zdroje produktu (zdrojového organismu):

**a** potkan

**axo** potkaní-myší hybrid

**e** křeček

**i** primát

**o** myš

**u** člověk

**xi** chimérní

**zu** humanizovaný

Rozdíl mezi chimérními a humanizovanými protilátkami:

• chimérní má celou variabilní doménu, tj. její těžké i lehké řetězce aminokyselin pocházející z cizího organismu, jsou navázané na konstantní oblasti lidského původu

• humanizovaná protilátka má sekvence aminokyselin z cizího organismu včleněné mezi proměnné oblasti složené z lidských sekvencí aminokyselin a (takto) humanizované variabilní lehké a těžké domény jsou napojeny na lehké a těžké konstantní oblasti lidského původu.

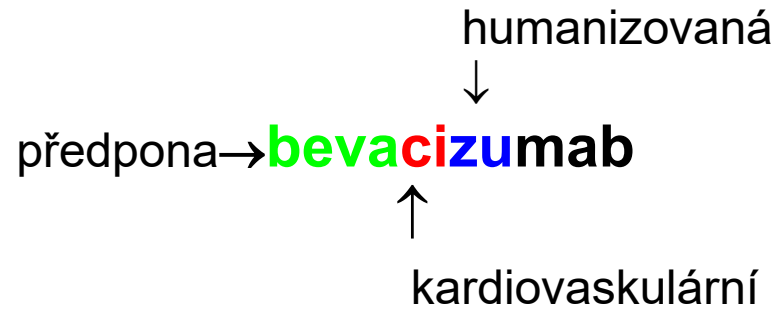
## Názvosloví monoklonálních protilátek – pokračování

- předchází **předkmen** dle onemocnění nebo terapeutického cíle:

- <i>ba(c)</i> -	bakteriální	Tumory (dle doporučení 2007):	
- <i>ci(r)</i> -	kardiovaskulární	- <i>co(l)</i> -	tlusté střevo
- <i>fung</i> -	fungální	- <i>go(t)</i> -	varlata
- <i>ki(n)</i> -	interleukin	- <i>go(v)</i> -	vaječníky
- <i>le(s)</i> -	zánětlivé léze	- <i>ma(r)</i> -	mléčná žláza
- <i>li(m)</i> -	imunomodulátor	- <i>me(l)</i> -	melanom
- <i>os</i> -	kost	- <i>pr(o)</i> -	prostata
- <i>vi(r)</i> -	virový	- <i>tu(m)</i> -	jiné, smíšené

- koncové písmeno předkmeně se zařazuje, je-li problém s výslovností
- předchází libovolně volená **předpona**, nutno dbát na dobrou vyslovitelnost a jednoznačné rozlišení jednotlivých látek, zvláště stejného určení

# Příklad INN názvu monoklonální protilátky





Nevýhody bioléciv (kromě NÚ obecně stejných jako u malých molekul)

- **imunogenicita** – indukce tvorby protilátek proti léčivu
- HAMA – human anti-mouse antibodies – humánní protimyšší protilátky – tvoří se proti myším peptidickým sekvencím v chimérních biolécivech (podobně HARA)
- HAHA – human anti-human antibodies – humánní protihumánní protilátky – tvoří se proti plně humánním protilátkám nebo jiným biolécivům, vážou se na unikátní vazebné místo, na němž je imunitní systém netoleruje
- neutralizující × neneutralizující; jsou-li neutralizující, snižují účinnost léčby
- vývoj protilátek proti léčivům (např. látkám působícím proti TNF) závisí též na přítomnosti infekce
- **vysoká cena** (přijatelnější u biosimilars)
- **někdy nedostatečně garantovaná účinnost a bezpečnost**
- **nedostatečná biologická dostupnost vyžadující speciální metody aplikace**