

Leki biopodobne – podobne czy takie same

Biopharmaceuticals – similar or identical

Streszczenie:

Różnorodność leków na rynku farmaceutycznym jest ogromna. Wśród tradycyjnych, otrzymywanych na drodze procesów chemicznych, coraz częściej można napotkać preparaty wytwarzane przez żywe organizmy – bakterie, grzyby, rośliny czy ssaki. Takie leki, wytwarzane z wykorzystaniem technik inżynierii genetycznej, będące białkami o właściwościach terapeutycznych, noszą nazwę biofarmaceutyków.

Słowa kluczowe:

Leki, biofarmaceutyki, leki biopodobne, biotechnologia, inżynieria genetyczna

Abstract:

The diversity of medicines on the pharmaceutical market is huge. Amongst these traditional, obtained by chemical process, more and more often you can come into contact with products, which are produced by living organisms such as bacteria, fungi, plants and mammals. Such drugs, produced using genetic engineering techniques, which therapeutic proteins are called biopharmaceuticals.

Key words:

Drugs, biopharmaceuticals, biosimilars, biotechnology, genetic engineering



mgr **Izabela Świdarska**
Bioton S.A.

prof. dr hab. n. farm.
Andrzej Stańczak,
Zakład Farmacji Szpitalnej,
UM w Łodzi

Zatwierdzono do opublikowania: sierpień 2016 r.

Biofarmacja to nauka dość młoda, rozwijająca się nieustannie. W ubiegłym wieku miały miejsce wydarzenia, które były istotne dla obecnego rozwoju tej dziedziny wiedzy. Można do nich zaliczyć chociażby wprowadzenie na rynek rekombinowanej ludzkiej insuliny w 1982 roku, zarejestrowanie rekombinowanego hormonu wzrostu w roku 1985 czy wyprodukowanie dwóch rekombinowanych cytokin – interferonu α -2a i α -2b rok później. Również w 1986 roku wynaleziono rekombinowaną szczepionkę na ZZW typu B.

Większość leków otrzymuje się metodami syntezy chemicznej lub pozyskuje ze źródeł naturalnych. Leki wytwarzane metodami biotechnologicznymi zajmują znaczące miejsce w farmakoterapii wielu chorób, zwłaszcza tych, w których tradycyjne leki chemiczne były nieskuteczne.

Leki otrzymywane syntetycznie nie posiadają tak skomplikowanej budowy, jak białka czy przeciwciała. Wprowadzanie do organizmu człowieka białek obcogatunkowych lub pochodzących od innego człowieka jest możliwe, lecz niebez-

pieczne ze względu na możliwość wystąpienia reakcji immunologicznych, przeniesienia chorób wirusowych czy prionowych. Dlatego leki otrzymywane metodami inżynierii genetycznej stają się coraz bardziej popularne.

Biofarmaceutyki to leki powstające na drodze procesów biotechnologicznych, w tym metod inżynierii genetycznej z wykorzystaniem bakterii, grzybów, roślin i ssaków. W ten sposób powstają rekombinanty białkowe, czyli kopie endogennych, aktywnych biologicznie białek – hormonów, przeciwciał, jak również szczepionek czy środków diagnostycznych. Produkowane są one dla celów terapeutycznych w takich dziedzinach medycyny jak onkologia, endokrynologia, gastroenterologia, reumatologia a także immunologia oraz neurologia.

Masy cząsteczkowe leków chemicznych są stosunkowo nieduże i zazwyczaj nie przekraczają tysiąca daltonów, natomiast leków biotechnologicznych wynoszą od kilku do nawet kilkuset tysięcy daltonów. W przypadku leków biotechnologicznych niezwykle istotny wpływ na aktywność biologiczną ma

przestrzenna budowa cząsteczki, a im wyższa masa cząsteczkowa, tym więcej możliwości ułożenia struktury przestrzennej. Można wyróżnić cztery typy struktury, z których każda wnoszą swój wpływ na ostateczny profil działania. Ponadto leki biologiczne niemal zawsze podaje się parenteralnie lub wziewnie. Są one bardzo wrażliwe na warunki zewnętrzne, takie jak temperatura czy nasłonecznienie, a to z kolei wymaga ścisłego przestrzegania zasad ich przechowywania oraz transportu.

Biofarmaceutyki są lekami o strukturze polipeptydowo-białkowej zaliczany do grupy leków biotechnologicznych. Otrzymywane są na drodze techniki rekombinowanego DNA lub technologii przeciwciał monoklonalnych. Można je podzielić na dwie generacje. W grupie I generacji znajdują się rekombinowane białka o strukturze aminokwasowej, takiej samej, jak w natywnych białkach ludzkich. Wytwarzane są w celu zastąpienia lub uzupełnienia niedoborów naturalnych białek takich jak insulina, glukagon czy czynniki krzepnięcia krwi.

II generacja to białka zmodyfikowane, na przykład poprzez zmianę sekwencji aminokwasów, zmianę w obrębie składników cukrowych, kowalencyjne przyłączanie innych cząsteczek chemicznych czy fuzję minimum dwóch peptydów (tzw. białka fuzyjne). Do tej generacji można zaliczyć takie preparaty jak Humalog Insulin Lispro – (leczenie cukrzycy), Pegasys – peginterferon α -2a oraz Refacto (zapobieganie krwawieniom).

Leki biopodobne ze względu na skomplikowaną budowę otrzymywanej cząsteczki, a także złożoność procesu technologicznego prowadzącego do uzyskania preparatu o żądanym składzie, wykazują jedynie działanie zbliżone do leku oryginalnego. Kryterium dopuszczenia takiego leku na rynek to skuteczność działania a także bezpieczeństwo na poziomie przynajmniej leku oryginalnego. Wymaga to przeprowadzenia badań na co najmniej taką skalę, jak w przypadku leku oryginalnego.

Wytwarzanie

Leki małowcząsteczkowe wytwarza się w wyniku przewidywalnych i kontrolowanych reakcji chemicznych, które prowadzą do wytworzenia cząsteczek w pełni scharakteryzowanych i chemicznie stabilnych. Proces produkowania leków biotechnologicznych jest bardziej złożony, dlatego w przypadku leków biologicznych to „proces definiuje produkt”. Leki biologiczne produkowane są w żywych systemach takich jak: systemy bakteryjne, wirusowe, roślinne, zwierzęce czy też przez komórki ludzkie. Systemy biologiczne, w których są produkowane białka, cechują się naturalną zmiennością co może mieć wpływ na strukturę i funkcje produktu. Dlatego leki biologiczne mogą wykazywać różnice wśród różnych partii tego samego produktu.

Wiele produktów biologicznych – to białka podobne lub nawet identyczne do ludzkich białek. Są one rozwijane za pomocą technologii rekombinacji DNA. W trakcie syntezy komórkowej zachodzące modyfikacje strukturalne lub/i wpływ czynników zewnętrznych (takich jak: temperatura, światło czy wilgotność) mogą znacząco wpływać na biologiczną aktywność i skutkować strukturalną heterogenicznością pro-

duktu. Zdefiniowana sekwencja DNA kodująca docelowe białko jest izolowana, wklonowana do wektora, a następnie wprowadzona do komórki gospodarza (np. komórki bakteryjne, ssacze). Przed przystąpieniem do produkcji, dzięki technikom przesiewowym, tworzy się bank pierwotny komórek o identycznym profilu, który następnie wykorzystuje się do wyhodowania biomasy na dużą skalę. Odbywa się to w ściśle określonych warunkach, które są uprzednio optymalizowane pod kątem najlepszej wydajności. Podczas etapu oczyszczania niepożądane białka i inne zanieczyszczenia zostają usunięte z pożywki hodowlanej, a zebrane białko docelowe analizuje się pod względem jednorodności strukturalnej i aktywności z wykorzystaniem fizykochemicznych i biologicznych testów. Białko następnie jest formułowane przez dodanie substancji pomocniczych (np. przeciwutleniaczy, środków osmotycznych, buforów) porcjowane i pakowane w odpowiednie pojemniki. Tak wyprodukowane preparaty przechowuje się w ściśle określonych warunkach zapewniających jak największą stabilność.

Produkcja biofarmaceutyków

Złożoność etapów produkcyjnych sprawia, że proces wytworzenia leku biologicznego jest niekiedy bardzo trudny do odtworzenia przez innych producentów. Nawet niewielka miana któregokolwiek z etapów produkcji leku biologicznego (np. zastosowanie innego wektora, systemu ekspresyjnego, technik przesiewowych do selekcji banku pierwotnego, pożywki hodowlanej, metod oczyszczania, bądź użycie innych składników formułacji) może wpłynąć na jego aktywność i bezpieczeństwo.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Leki biotechnologiczne są z natury mało toksyczne ze względu na identyczność bądź wybitne podobieństwo do substancji naturalnie występujących w organizmie. Immunogenność jest głównym źródłem obaw związanych z biosimilarami. Część reakcji immunologicznych wywołanych zastosowaniem leku biologicznego może być rozpoznana dopiero po

upływie dłuższego okresu od podania leku (niektóre dopiero po wielu latach od rozpoczęcia leczenia). Żadna z obecnie wykorzystywanych metod analitycznych nie pozwala przewidzieć, czy i kiedy taka reakcja wystąpi. Dlatego tak ważne jest aby proces wytwarzania leku biopodobnego był niezmienny, gdyż nawet drobne odstępstwa mogą skutkować nieprzewidywalnymi zmianami właściwości leku.

Problematyka rejestracji leków biologicznych biopodobnych dotyczy dwóch płaszczyzn: przepisów i procedur oraz wymagań merytorycznych – rejestracyjnych. Porównując wymagania prawne odnoszące się do rejestracji leku generycznego, który to proces jest skrócony i wymaga przeprowadzenia badań biorównoważności tylko wśród niewielkiej grupy zdrowych ochotników, nie mają one odniesienia w stosunku do leków biopodobnych. Tu, poza wykazaniem biologicznego podobieństwa, producent jest zobowiązany do dostarczenia wyników badań przedklinicznych (*in vitro* oraz *in vivo*, farmakokinetyki, farmakodynamiki), toksykologicznych; należy również udowodnić kliniczne podobieństwo, skuteczność terapeutyczną w stosunku do leku referencyjnego. Proces rejestracji leku biopodobnego określa wyłącznie jego skuteczność i bezpieczeństwo, natomiast nie bierze pod uwagę przewidywanej ceny leku.

Podsumowanie

Właściwości leku biologicznego związane są z procesem produkcji oraz z biologicznymi i klinicznymi cechami białek. Nie da się precyzyjnie odtworzyć preparatu innowacyjnego, można jedynie wyprodukować cząsteczkę podobną do oryginału, czyli lek biopodobny. Jednak zmiana leków referencyjnych na biopodobne może powodować immunogenność – utratę skuteczności leczenia lub wystąpienie działań niepożądanych. Każda zmiana czy zamiana leków jest decyzją merytoryczną i wymaga uwzględnienia wszystkich czynników wpływających zarówno na skuteczność jak i bezpieczeństwo terapii – dlatego powinna być podejmowana wyłącznie przez lekarza i za zgodą pacjenta.

adres do korespondencji:
izabela.koperkiewicz@wp.pl

(Piśmiennictwo u autorów)