

BIOFARMACEUTIKA (BIOLÉČIVA)

LUDĚK BENEŠ

*Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1/3, 612 42 Brno
benesl@vfu.cz*

Došlo 3.2.06, přijato 16.3.06.

Klíčová slova: biofarmaceutika, farmaceutika, farmaceutická chemie, biofarmaceutická chemie

Obsah

1. Úvod
2. Rozdělení biofarmaceutik
 - 2.1. Monoklonální protilátky
 - 2.2. Vakcíny
 - 2.3. Proteiny, včetně peptidických hormonů
 - 2.4. Enzymy jako léčiva
 - 2.5. Kombinace biofarmaceutik s jinými látkami a technologickými úpravami
 - 2.5.1. Kombinace biofarmaceutik s nosiči polymerního charakteru
 - 2.5.2. Kombinace monoklonálních protilátek s „klasickými“ nízkomolekulárními léčivy a toxíny
 - 2.5.3. Kombinace „klasických“ léčiv navázaných na polymerní nosiče a monoklonální protilátky
 - 2.6. Různá biofarmaceutika
3. Závěr

1. Úvod

Výsledky výzkumů molekulární biologie, biochemie, genetiky, chemie a dalších oborů, spolu s rozvojem počítačové techniky a programového vybavení, výrazně posunují původní zaměření farmaceutické chemie – farmakochemie do oblasti se silným interdisciplinárním zázemím. Diskuse a snahy o změnu názvu (a náplně) farmaceutické chemie, především po vzoru USA, vedly v šedesátých letech minulého století do jisté míry k upřesnění pojmu „pharmaceutical“ spíše na oblast analýzy léčiv. Název „medicinal“ představoval podle definice A. Burgera¹ spíše pojem „biologičtější“, jak ostatně vyplynulo z vlastní náplně této disciplíny a to značně dlouho před rozvojem počítačové techniky. Z těchto důvodů bylo zavedeno v USA

pojmenování „Medicinal Chemistry“. U nás se přibližujeme k současné náplni této disciplíny spíše názvem „farmakochemie“. Ve značné míře se jednalo o chemická léčiva nebo chemii léčiv nebiologického původu. Na druhé straně se začátkem devadesátých let objevují léčiva, zaváděná postupně do terapeutické praxe, která měla svůj původ v biologickém zázemí, i když často šlo o léčiva dlouho známá a vyráběná extrakční a jinou separační technikou z biologického materiálu. Nové přístupy využívající např. rekombinantní technologii, umožnily přípravu některých, dříve používaných léčiv a jejich strukturální modifikace. Toto období je spojeno s výrobou humánního insulinu rekombinantní technologií a s dalšími, rychle se rozšiřujícími biofarmaceutiky. Původní i současný pokrok v oboru byl, kromě jiného, výsledkem poznávání mechanismu účinku léčiv na molekulární úrovni a to zpětně i u léčiv dlouho známých a v praxi používaných. Dnes již klasickým příkladem může být zcela unikátní, více jak stoleté používání kyseliny acetylsalicylové (Aspirin®), a to až do konce 80. let minulého století prakticky bez znalosti mechanismu účinku. Obrat k mnohadisciplinární spolupráci a jejímu zesilujícímu trendu nastal nástupem oborů, postupně se oddělujících od původních disciplín např. koncem 40. let minulého století fyziologie a farmakologie nebo později biochemie a molekulární biologie. Přispěly k tomu i zcela nově konstituované obory (genetika, imunologie) nebo po objasnění humánního genomu znalosti, které iniciovaly nástup oborů jako jsou genomika, proteomika, metabolomika a další. Přinesly spolu s rozvojem počítačové techniky a softwarového vybavení nebývalé možnosti na poli vývoje nových, biologicky aktivních látek a je nutné poznamenat, že jen velice zřídka a pouze v málo případech, též nových léčiv, které úspěšně prošly vývojem na cestě do terapeutické praxe. V posledních desetiletích jsou požadavky na objasnění mechanismu účinku léčiva na molekulární úrovni naprostou samozřejmostí u každého nově zaváděného léčiva. Poznání mechanismu účinku se tedy výrazně přesunuje z úrovně celého organismu, orgánů resp. jednotlivých tkání až na molekulární úroveň. Další trendy výzkumu posunující původní léčivo na „biologičtější“ úroveň vyplývají z výsledků medicíny založené na důkazech (evidence based medicine). Tyto tendence vedou k rychle se měnícímu poměru klasických chemických léčiv, plně strukturálně charakterizovaných a v současnosti vyvíjených k léčivům, jejichž chemická struktura není v řadě případů známa a už vůbec ne plně charakterizována. Vývoj si vyžádal rozdělení terapeutik na farmaceutika a biofarmaceutika (v angl. pharmaceuticals a biopharmaceuticals). Určitým projevem tohoto trendu je dnes již několik specializovaných časopisů, např. Biomacromolecules, Biotechnology Progress, Bioconjugate Chemistry, Biopharmaceuticals. Nové rychle se měnící poznatky byly důvodem k napsání i tohoto článku, jehož

základ tvořila přednáška autora na 34. konferenci Syntéza a analýza léčiv v Brně (září 2005)² a k jehož napsání byl vyzván.

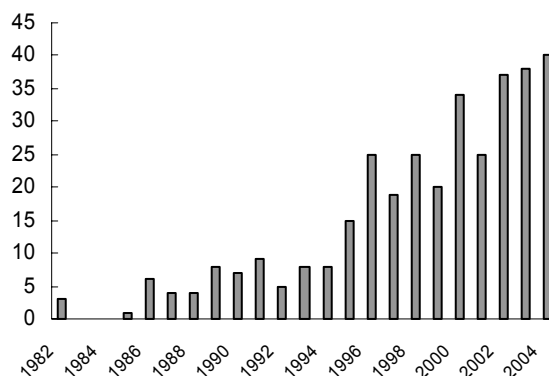
2. Rozdělení biofarmaceutik

Biofarmaceutika jsou léčiva nebo potenciální léčiva získaná jinou, než klasickou cestou syntetické chemie, včetně kombinatorní chemie, případně léčiv původně získaných izolací z rostlinného (biologického) materiálu. Biofarmaceutika představují tedy léčiva, jejichž příprava má základ v rekombinantní technologii, je původu genetického nebo jsou to vakcíny tvořené např. i štěpy membrán, léčiva typu monoklonálních protilátek, ale i klasická léčiva navázaná na polymery nebo léčiva navázaná na polymery a monoklonální protilátky, léčiva peptidického původu s příslušnou řídicí informací, léčiva navázaná na proteiny i léčiva, která mají složku pro aktivní transport do cílového místa účinku (receptor mediated targeting) a zřejmě i mnohá další, jejichž vývoj již probíhá a jsou v různých fázích klinického studia.

Je pravděpodobné, že biofarmaceutika a farmaceutika by asi bylo nejsnáze rozdělit podle způsobu výroby. Například látky vyrobené na principu rekombinantní techniky patří jednoznačně do skupiny biofarmaceutik. Jedná se většinou o rozdělení na bázi nových biotechnologií, které nepochybně již sehrávají významnou roli na trhu léčiv a budou v nejbližších letech zcela dominovat. Ovšem již dnes tento přístup rozdělení značně pokulhává za skutečností, neboť jsou v různých fázích klinického studia jednak „biofarmaceutické konjugáty“, kde se jedná o biotechnologicky vyvinuté preparáty, ale též léčiva, která představují až „trojkombinaci“, dokonce často hraničící se specializovanou oblastí technologie lékové formy. Příkladem může být monoklonální protilátka, navázaná (i kovalentně) na biologický nebo nebiologický makromolekulární nosič, případně na nanočástici, obsahující malou molekulu některého léčiva, připraveného „klasickou“ syntetickou chemií. Z těchto důvodů by pravděpodobně bylo výhodné rozdělení z hlediska molekulové hmotnosti, i když toto rozdělení není pochopitelně optimální. Problémy s rozdělením léčiv a tím i příslušným zařazením, včetně legislativního, se někdy obcházejí z opačné strany a to označením „klasických“, strukturálně jasně charakterizovaných léčiv nepolymerních, nebiologických, názvem malé molekuly (small molecules), které ostatně jsou stále velmi žádané a jejichž vývoj se z různých důvodů, které nejsou tématem ani cílem tohoto článku, zpomaluje. Od r. 1987, kdy bylo zavedeno asi 63 nových léčiv, tento počet prakticky neustále klesal až na 25 nových léčiv v r. 2004, zavedených do praxe, přičemž tento trend nadále pokračuje. Ve výčtu nových léčiv jsou samozřejmě zahrnuta farmaceutika i biofarmaceutika.

Složení a původ léčiv vytvořilo paradoxně určité vakuum, vyplývající z přechodu výzkumu a vývoje léčiv na méně podmínky.

Z uvedených důvodů a rychlého nárůstu léčiv, event.

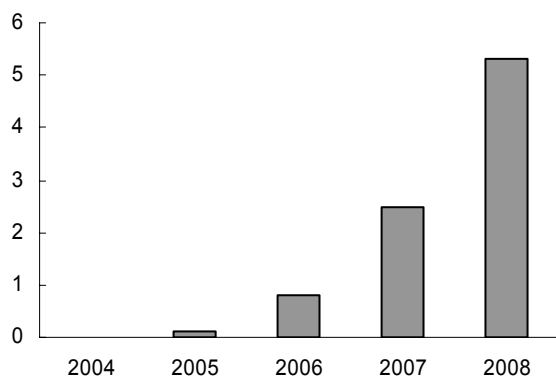


Obr. 1. Počet biofarmaceutik na trhu 1982–2004 (cit.³)

potenciálních léčiv v oblasti biofarmaceutik (obr. 1), včetně neúplné legislativy, která doprovází jejich výzkum, vývoj, realizaci a zvláště standardizaci podle příslušných (lékopisných) norem a při obtížích s jejich zařazením i definováním, je možné pracovní rozdělit biofarmaceutika následujícím způsobem:

- monoklonální protilátky,
- vakcíny,
- proteiny, včetně peptidických hormonů,
- enzymy jako léčiva,
- kombinace biofarmaceutik s jinými látkami a technologickými úpravami,
- různá jiná biofarmaceutika nezařaditelná přímo do předcházejících skupin.

Toto rozdělení pochopitelně není a nemůže být definitivní. Je pouze návrhem autora této práce. Rozdělení bude zřejmě průběžně doplňováno a měněno rychlostí, jakou se mění současná skladba vyvíjených a do praxe zaváděných biofarmaceutik. Dosud (v r. 2005) je v praxi zavedeno asi 150 biofarmaceutik. Do tohoto počtu nejsou však započítány dříve zavedené peptidické hormony a naopak je zde běžně zařazován insulin. Navíc se nejedná o zcela originální léčiva, ale v řadě případů o blízké analogy dříve zavedených léčiv nebo dokonce o léčiva, odlišující se pouze lékovou formou, způsobem použití i indikací. Seznam prodávaných preparátů obsahujících biofarmaceutika je naproti tomu již dnes nesmírně obsáhlý. Jedná se však jen o výrobky s jinými chráněnými názvy a vyrobené jinými firmami po skončení jejich patentové ochrany nebo nepříliš velké strukturální změny dlouho známých a používaných látek. I tento počet biofarmaceutik je závislý na definici biofarmaceutik, uznávanou zejména v USA. Z tohoto pohledu je zajímavější obr. 2, který ukazuje předpokládaný vývoj na trhu biofarmaceutik v nejbližších letech⁴. V roce 2004 byl vedoucím preparátem erythropoietin firmy Amgen/J&J a Sankyo (Epoetin α), s prodejem za 6,2 mil \$, následovaný insulinem firmy Novo Nordisk s 2,4 mil \$, interferonem α (Intron A®, Schering-Plough) s 1,17 mil \$



Obr. 2. Předpokládaný vývoj světového trhu v mld USD v letech 2004–2008

a filgrastimem (Neupogen®, Amgen) s přibližně stejným prodejem (1,175 mil \$). Biofarmaceutický průmysl dosahuje v USA každoročního nárůstu asi 19 %, přičemž příjem vzrůstá o 21,4 %. Celkový obrat na trhu s biofarmaceutikou je více než 9 mld \$, z toho Genentech, první firma, která začala v r. 1982 vyvíjet biofarmaceutika, 1 mld \$. Není pochyb, že koncem 90. let zveřejněné předpoklady nárůstu biofarmaceutik v prvních deseti letech tohoto tisíciletí a jejich asi 25% zastoupení mezi léčivy je reálné. Přitom nedochází v žádném případě ke snižování tradiční role chemie ve výzkumu léčiv, ale pouze k přeměně na efektivní symbiózu biologie a chemie v laboratoři, a to zvláště při formulování léčiv budoucnosti.

2.1. Monoklonální protilátky

Monoklonální protilátky (MnP) představují vcelku dobře konstituovanou skupinu biofarmaceutik. Jsou to potenciální léčiva anebo již v praxi používaná, známá pod různými, našemu jazyku často nepřilíš vyhovujícími názvy, s koncovkou *mab*. V této skupině je však již zaveden poměrně dobrý nomenklaturní systém, který ve zkrácené podobě je následující:

- koncovka *-mab* je používána pro monoklonální protilátky a jejich fragmenty
- označení a identifikace monoklonálních protilátek podle původu je zabezpečena vsunutím příslušného písmene:
 - o myší (*omab*)
 - a potkaní (*amab*)
 - e křeččí (*emab*)
 - i z primátů (*imab*)
 - u humánní (*umab*)
 - xi chimerní (*ximab*)

Další vsuvky jsou do konečného názvu vkládány podle místa zásahu:

- vir- virální

- bac- bakteriální
- lim- imunitní
- les- infekční lese
- cir- kardiovaskulární

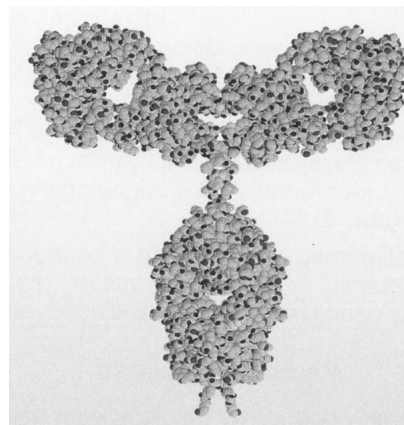
Upřesnění podle místa zásahu je rozpracováno dále u nádorů:

- col kolonu
- mel melanomu
- mar prsní mléčné žlázy
- got testes
- gov ovarií
- pr(o) prostaty
- tum u různých nádorů

Příkladem vytvoření názvu je *ab-cir-xi-mab* (*abciximab*), *lim-zu-mab* (*daclizumab*). Uvedená nomenklatura je jen orientačním a informačním nástrojem⁵.

Přehled některých do praxe zavedených léčiv a léčiv, která jsou v různých fázích klinického studia:

- *adalimumab* (*Humira®*) – lidská MnP proti TNF- α , pro léčbu reumatoidní artritidy (obr. 3),
- *alizumab* – humánní MnP interleukin-6 receptoru, podobně *elsilimomab*,
- *bevacizumab* (*Avastin®*) – humánní MnP receptorů cévního endoteliálního růstového faktoru (VEGFR-1 a VGFR-2), inhibující růst nádorů (rectum, colon), zejména používaná v kombinaci s 5-fluorouracilem u metastatických nádorů, nádorů prostaty, prsu. *Bevacizumab* byl vyvinut ze skupiny asi 100 látek, které jsou (od r. 2005) ve vývoji protinádorových léčiv⁶,
- *catumaxomab* (*Removab®*) – chimerní MnP s předpokladem indukce lýzi nádorových buněk,
- *daclizumab* – léčivo mnohočetné sklerózy,
- *ertumaxomab* (*Rexomon®*) – třífunkční MnP zkoumaná jako léčivo metastazujících nádorů prsu,
- *ifliximab* – MnP TNF- α používaná při poškozeních srdce,
- *libivirumab/exbivirumab* – dvě humánní MnP určené pro léčbu hepatitidy B, a humánní MnP pro léčbu hepatitidy C označené prozatím *Ab65* a *Ab68*,



Obr. 3. Molekula *adalimumabu*, biofarmaceutika, používaného v praxi i v ČR při léčbě reumatoidní artritidy

- *natalizumab* (Tysabri®) – humánní monoklonální protilátka určená pro léčbu sklerózy multiplex a to mechanismem závislým na inhibici adheze molekul na povrch imunitních buněk. Působí preventivně před migrací těchto buněk z krevního řečiště do mozku,
- *omalizumab* – MnP s předpokladem použití jako léčiva různě perzistujícího alergického astma,
- *panitumumab* – MnP s účinkem proti receptoru epidermálního růstového faktoru, zkoušen u pacientů s kolorektálním metastatickým karcinomem, u kterého standardní terapie selhává,
- *pexelizumab* – humánní MnP, potenciální léčivo infarktu myokardu a postoperačních stavů srdce,
- *ranibizumab* (Rituxan®) – MnP zkoušená na léčbu makulární degenerace,
- *rituximab* – humánní MnP imunoglobulinu G 1 pro léčbu ne-Hodgkinových lymfomů. Váže se na CD20 antigen receptoru na normálních i maligních B buňkách. Rozrušuje B-buňky, ale z kmenových B-buněk se regenerují po předcházející léčbě zdravé B-buňky a vracejí se po několika měsících k normálnímu životu. Poslední zprávy upozorňují na možnost použití u reumatoidní artritidy⁶,
- *tocilizumab* – lidská monoklonální protilátka proti IL-6 pro léčbu Castlemanovy nemoci, reumatoidní artritidy a pravděpodobně dalších nemocí,
- *volociximab*, *fontolizumab* – monoklonální protilátky zkoumané v řadě dalších indikací,
- Valortim® (MDX-1303) humánní MnP vyvíjená jako antraxový protektivní antigen, i jako protilátka pro případné teroristické útoky (bioterrorismus),
- MnP TRX-4 je zkoumána jako léčivo diabetu typu 1 v případech, kdy dochází k snížení vylučování insulínu při ztrátě funkce β -buněk pankreatu,
- Tarvacin® – chimerní MnP vážící se na fosfolipidický fosfatidylserin buněk infikovaných virem. Původně byla vyvinutá na léčbu hemoragických nemocí, resultujících při Ebolě, Marburgově viróze. Je účinná proti cytomegaloviru, viru hepatitidy B a C, chřipce a SARS. Působí údajně proti šesti různým rodinám virů. Váže se též na cévy nádorů a inhibuje jejich růst. Mezi další potenciální léčiva nádorů nebo již léčiva zavedená do praxe lze zařadit SC-101, látku zkoumanou pro léčbu nádorů mechanismem indukce smrti nádorových buněk, inhibici růstu nádorů a to údajně nádorů různých typů⁷,
- *catumaxomab*, (Removab®) – MnP specifická pro adhezi epitheliálních buněk u solidních tumorů, kde stimuluje jejich lýzu,
- *ertumaxomab* (Reximun®) – MnP zkoumaná pro léčbu metastatických prsních karcinomů
- IGN-311 je humánní MnP destrující nádorové buňky aktivací funkce efektorů a selektivně ovlivňující růst nádorů cestou funkčních receptorů,
- *ticilimumab* (CP-675206) – humánní MnP, s předpokládanou léčbou melanomu.

Dnes jsou komerčně dostupné monoklonální protilátky pro protinádorovou léčbu:

- *adecatumumab* (Canvaxin®)
- *alemtuzumab* (Campath®)
- *ibritumomab* (Zevalin®)
- *gemtuzumab* (Mylotarg®)
- *rituximab* (Rituxan®), v kombinaci s talabostatem léčba chronické lymfocytární leukemie
- *trastuzumab* (Herceptin®), s pozitivními výsledky u nádorů prsu
- *mapatumumab* (HGS-ETR1) je humánní MnP specificky se vážící na protein TRAIL receptor 1. Prozatím je ve II. fázi klinického zkoušení s indikací kolorektálních nádorů, nádorů plic, ne-Hodgkinových lymfomů. Údajně je velmi dobře snášena. Podává se intravenózně po dobu 21 dní v dávkách 10 mg kg⁻¹ (cit.⁷).
- Mycograb® je kombinovaný přípravek v kombinaci s docetaxelem, určený pro léčbu metastatických a opakujících se nádorů prsu.
Ve vývoji jsou specifické rakovinné humánní protilátky s přesným místem určení. Pochopitelně, že zde není výčet všech monoklonálních protilátek, které jsou v různém stadiu klinického výzkumu a nebo již zavedeny do praxe. Rychlost, s jakou se objevují nové MnP a navíc s účinností většinou ne zcela upřesněnou, je v současnosti velmi vysoká.

2.2. V a k c í n y

Vakcíny nového typu se značně odlišují od původních, které nebyvalým způsobem zasáhly do zdravotního stavu obyvatelstva země a v řadě případů téměř eliminovaly některé nebezpečné choroby. Patří sem např. v r. 1798 zavedené očkování proti pravým neštovicím, v r. 1885 proti vzteklině, v r. 1927 proti tetanu, v r. 1964 proti spalničkám, dále proti obrně a řadě dalších, život a zdraví obyvatelstva planety ohrožujících nemocí. Jednalo se většinou o buněčné vakcíny s usmrcenými patogeny nebo oslabenými patogeny (bakterií, virů). Dnes jsou vyvíjeny vakcíny poněkud jiného typu:

- nebuněčné a podjednotkové vakcíny (např. samotné antigenní struktury membrán, proteinů, prázdných virových částic bez DNA, RNA apod.),
- rekombinantní vakcíny – antigen vytvořený ve velkém množství v tzv. GRAS (Generally Recognized As Safe) organismech, např. proti hepatitidě B,
- syntetické sacharidové vakcíny (glykoproteiny a polysacharidy),
- DNA vakcíny (expresi zprostředkuje buňka organismu a vyrábí si sama vakcínu po vpravení DNA prostřednictvím liposomů nebo virů tj. vakcíny založené na plasmidové DNA technologii).

Ani tento výčet není kompletní. Nebylo to též účelem tohoto sdělení. Všechny vakcíny a tedy i nové, jsou kate-

gorizovány a uváděny pod příslušným kódem.

Novým trendem v problematice vakcín jsou tzv. terapeutické vakcíny: Patří sem např. takové, které zpomalují průběh chorob, stimulují odpověď imunitního systému proti sobě samému. Imunitní systém je vyzbrojován pro boj s již propuknutou nemocí. Jsou též konstruované vakcíny na základě celých rakovinných buněk, např. Melacine®, lyofilizovaný lysát z dvou melanomových linií buněk. Dále sem patří vakcíny vytvořené na základě dendritických buněk antigenů z nádorových buněk nebo proteiny tepelného šoku (HSP) 70 a 90, intracelulární chaperony, jako peptidy s širokým antigenním repertoárem, indukujícím antitumorovou imunitu při stresových situacích. Potenciálním protinádorovým léčivem je i vakcína VX-001, obsahující dosud neobjasněný peptid hTERT572Y.

Vakcínou může být i komplex proteinů tepelného šoku GP96 (HSPPC-96, Oncophage®), který je vyvíjen jako léčivo různých nádorů, včetně melanomu, plicního, kolorektálního, renálního, pankreatického i nádorů ne-Hodgkinového lymfomu.

K nejnovějším směrům výzkumu na tomto poli patří návrhy a studium imunizace konstrukcí transgenních organismů s možností imunizace obyvatelstva pouhou konzumací plodin nebo živočišných produktů⁸.

Je nepochybné, že i vakcíny patří zařazením mezi biofarmaceutika, i když o jejich chemické struktuře nejsou většinou kompletní informace, snad jen s výjimkou molekulové hmotnosti. O jejich specifikaci, nomenklatuře, pravidlech zařazení se prozatím diskutuje na odborných fórech, legislativa je již v USA zabezpečena Food Drug Administration (FDA).

2.3. Proteiny, včetně peptidických hormonů

Do této skupiny je možné zařadit prakticky všechny dosud známé peptidické hormony a jejich obdoby, získané v posledních asi deseti letech většinou rekombinantní technologií.

Jednou z látek s největším zastoupením na trhu léčiv je pochopitelně insulin, v dnešní podobě většinou jako rekombinantní lidský insulin (např. Humulin®), ale i jeho obměny:

- *insulin detemir* – neutrální insulin vázaný na kyselinu myristovou vazbou na lysinu v řetězci B, poloze 29, nahrazující v pozici B30 threonin. Tento insulin má prodloužený účinek⁹,
- *insulin glargin* – rekombinantní insulin s přidáním řetězce se dvěma molekulami argininu v terminální poloze,
- *insulin glulisin* – rekombinantní insulin se zaměněným lysinem v B26-B30 za kyselinu glutamovou.

Do této skupiny, ve které jsou opět zařazena jen některá léčiva, která jsou biofarmaceutiky, náleží i nové peptidy, např. adrenomedullin – vasodilatační peptid s antioxidačním účinkem, protektivně působící proti vysokému krevnímu tlaku, ischemiím i stárnutí a dalším stavům, kde oxidační stres sehrává důležitou roli a s předpokládaným

mechanismem účinku na inhibici produkce reaktivních forem kyslíku a dusíku.

Zvláště jsou zastoupeny analogy somatostatinu, např. pasireotid (SOM-230), u kterého se předpokládá využití při nádorové léčbě s proliferací endoteliálních buněk a vysokými hladinami somatostatinových receptorů.

Dalšími peptidy ve stadiu vývoje jsou např. anti-diabetické peptidy, které jsou schopny zastavit autoimunní destrukci pankreatických β -buněk u diabetes mellitus typu 1. Látka s těmito účinky je prozatím označena NBI-6024. Jedná se o peptid s 15 aminokyselinami v molekule⁷, nebo MBP-8298 se 17 aminokyselinami, který je ve 3. fázi klinického studia jako potenciální léčivo mnohočetné sklerózy. Pochopitelně, že těchto, zvláště kratších peptidů, je v různých stádiích klinického výzkumu celá řada.

Mycograb® je kombinovaný přípravek s docetaxelem určený pro léčbu metastazujících a opakujících se nádorů prsu. Je monoklonální protilátkou, navázanou na HSP-90 (protein tepelného šoku). Je také potenciálním léčivem invazivních kandidóz.

Mezi peptidové faktory GIT tzv. inkretiny patří *li-raglutid* – acylovaný derivát fragmentu GLP-1 (glukagon-like peptides) stimulující sekreci insulinu nebo *exenatid* strukturálně podobný GLP-1, izolovaný z ještěrky *Heloderma suspectum*, *nesiritid* – rekombinantní lidský natriuretický peptid typu B, uplatňující se v regulaci kardiovaskulární homeostázy u stavů s tlakovým a objemovým přetížením srdce.

Biofarmaceutiky jsou i různé antikoagulační látky. Patří sem přímé deriváty heparinu (mukopolysacharidy), syntetické polysacharidy: *idraparinux* – nepřímý selektivní inhibitor faktoru Xa, antitrombotická látka, používaná preventivně při cévních tromboembolických příhodách a dále *fondaparinux* anebo hirudin, polypeptid, který ovlivňuje, podobně jako jeho analoga, na určitých místech koagulační kaskádu.

Mezi proteiny jako potenciální léčiva a to většinou ze skupiny inhibitorů NS3 a NS5 serinových proteas, je možné zařadit látky působící proti replikaci viru hepatitidy C (HCV). Těchto peptidů je dnes ve stadiu pokročilých vývojových fází několik desítek, dosud pod označením firmy a čísla např. SCH-6 (Schering-Plough)⁷, modifikovaný nízkomolekulární peptid, inhibující výše zmíněnou NS3 serinovou proteasu.

2.4. Enzymy jako léčiva

I když bychom měli zařadit enzymy do skupiny proteinů, je pravděpodobně přehlednější je ve skupině biofarmaceutik uvádět samostatně. Mohou být rozděleny na enzymy „metabolické“ určené pro tzv. „enzyme replacement therapy“, kde jde o náhradu enzymů, chybějících z důvodů dědičné metabolické poruchy, např. srážecí faktory při léčbě hemofilie a enzymy s akutním terapeutickým použitím, jako jsou přípravky snižující krevní srážlivost při akutním infarktu myokardu a další se specifickými funkcemi v organismu, jakými mohou být antioxidační enzymy (superoxiddismutasa, katalasa, glutathionredukta-

sa a další), které byly již jako samostatná léčiva terapeuticky využívány nebo enzymy, na jejichž využití se zvláště v modifikované formě čeká. Zřetelné snahy o zavedení do praxe jsou patrné u enzymů ovlivňujících vývoj diabetu a produkci insulinu. Celá řada enzymů se stala pro léčbu infarktu myokardu a dalších vážných cévních onemocnění jedněmi z nejdůležitějších a život zachraňujících léčiv. Patří k nim:

- *alteplasa* – rekombinantní technikou připravený lidský aktivátor tkáňového plazminogenu,
- *tenekteplasa* – upravená molekula lidského tkáňového aktivátoru plazminogenu (*alteplasy*), produkovaná rekombinantní technologií se specifickým účinkem: aktivace plazminogenu při trombolytické léčbě infarktu myokardu,
- *saruplasa* – varianta urokinasy,
- *stafylokinasa* – rekombinantní aktivátor plazminogenu ze *Staphylococcus aureus*.

Mezi další příklady enzymů náleží *streptokinasa*, *reteplasa*, *anistreplasa*, *urokinasa* a dále *agalsidasa-β*, enzym pro terapii Fabryovy nemoci, *alglukosidasa-a* (*Myozyme®*) při léčbě Pompeovy nemoci a další jako *amediplasa*, hybrid plasminogenního aktivátoru, používána při léčbě infarktu myokardu s nízkou imunogenní aktivitou, zvláště porovnáním se streptokinásou, urokinásou a dalšími preparáty, které mají nízkou fibrinovou specifitu.

2.5. Kombinace biofarmaceutik s jinými látkami a technologickými úpravami

2.5.1. Kombinace uvedených biofarmaceutik s nosiči polymerního charakteru

Do praxe jsou rychle zaváděna léčiva jak peptidického charakteru (např. interferony), tak i jiná léčiva, s výhodnější dostupností a s prodlouženými dávkovými intervaly. Jednu skupinu tvoří léčiva, kde účinná látka je navázána na polymer, např. polyethylenglykol. Patří sem pegylované interferony: INF 2a, 2b (léčiva *Pegasys®*, *Pegintron®*), zavedené do klinického výzkumu (v r. 2003, III. fáze) a do praxe v 2004–2005. Jsou určeny pro léčbu hepatitidy C v kombinaci s ribavirinem nebo jeho proléčivem viramidinem a nověji i pro léčbu hepatitidy B v kombinaci s lamivudinem⁷.

V praxi je již i pegylovaný lyposomální doxorubicin (*Caelyx®*), léčivo ovariálního karcinomu, zkoušené dále u nádorů prsu a v řadě jiných indikací⁷. Vyvíjeny jsou i jiné kombinace, např. albumin-INF-α v kombinaci s ribavirinem pro léčbu hepatitidy C a jiná léčiva, dříve používaná v různých indikacích, dnes navrhovaná v pegylované formě.

2.5.2. Kombinace monoklonálních protilátek s „klasickými“ nízkomolekulárními léčivy nebo toxiny

Navázání nízkomolekulárního léčiva na monoklonální protilátku je již poměrně staršího data. Experimenty probí-

hají více jak 20 let, s cílem dosažení cílového místa účinku použitého léčiva. Nověji jsou uváděny pokusy o vytvoření konjugátů monoklonální protilátky s nízkomolekulárními toxiny, s cíleným zásahem u pacientů s nemocemi ohrožujícími život. Patří sem např. *Mylotarg® gemtuzumab*, imunitoxin vázající se na CD33 antigen a konjugovaný s antibiotikem calicheamicinem a nebo s pilokarpinem, určený pro léčbu myeloidní leukemie nebo *Bexxar®*, *tositumomab* a I^{131} , kombinace připravovaná pro léčbu ne-Hodgkinového lymfomu s minimálním ohrožením sousedních buněk při ozařování.

2.5.3. Kombinace „klasických“ léčiv navázaných na polymerní nosiče a monoklonální protilátky

Do této skupiny je možné zařadit léčiva tvořená opět „klasickým“ nízkomolekulárním léčivem, navázaným na polymerní nosič nebo „trojkombinací“, kde je léčivo navázáno na polymerní nosič a monoklonální protilátku. Příkladem mohou být přípravky, u kterých je např. doxorubicin navázán na hydroxypropyl metakrylát a na odpovídající MnP (cit. ^{10,11}). Dále je možné sem zařadit kombinace s fotosenzitizátory diagnostickými, kromě jiného, přesně cílové místo zásahu a koncentraci léčiva v určité subbuněčné části, buňce nebo tkáni. V některých případech buňku označí, v některých umožní přímou reakci v místě zásahu. Dnes je též známých asi 400 signalizačních molekul, které mohou specifikovat některé komunikační cesty mezi buňkami a v kombinaci s MnP nebo cytokiny zabezpečit mnohem účinnější terapii, zejména nádorů,

2.6. Různá biofarmaceutika

Do této skupiny je snad možné zařadit bioléčiva, která se do jisté míry předchozímu rozdělení vymykají. U některých přípravků bude jejich zařazení v budoucnosti pravděpodobně jednoduché. Vytvoří zřejmě další samostatnou skupinu biofarmaceutik. Např. návrh léčiva složeného ze sekvencí DNA, jakým je Gendicin, rekombinantní humánní adenovír, který obsahuje DNA sekvence antionkogenu p53, geneticky zabezpečující vzestup proteinu p53 a vedoucí ke zpomalení nádorového růstu a k apoptóze. Kam zařadit budoucí léčiva tvořená nanotubuly, nasměrovanými do nádoru, ve kterém koncentrují např. blízké IČ záření a teplem poškozují cíleně rakovinné buňky resp. je usmrctují? Blízká IČ oblast, kdy lidská tkáň a biologické tekutiny jsou částečně prostupné pro tuto emisi záření, se zdá být pro uvedené indikace velmi zajímavá. V biokonjugátu a např. reakci v nanočástici, může dojít k rychlé absorpci záření a k ovlivnění sousedních buněk. Použití těchto teplo-senzitivních nosičů k současné regionální hypertermii je jedním z progresivních postupů léčby nádorů budoucnosti.

Dalšími biofarmaceutiky jsou nebo budou po zavedení do praxe perorální bakteriální imunomodulátory s pravděpodobným mechanismem účinku, souvisejícím se stimulací tzv. PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Pater- nal) prostřednictvím TLRs (Toll-Like Receptors). Jedná se

o lipopolysacharidy, manany, glukany, bakteriální DNA a další. Vyvolávají nespecifickou aktivaci imunitního systému, přeměňující se ve specifickou imunitní odpověď.

Novým přístupem k léčbě nádorů by mohl být preparát PHP (pyridoxalated hemoglobin polyoxyethylene), který je zkoušen pro léčbu melanomu a nádorů ledvin. Kromě jiného je scavengerem oxidu dusnatého. Mezi biofarmaceutika je potřebné zařadit i deriváty kyseliny hyaluronové, které se kromě jiného používají na léčbu osteoartrózy (hylanstan, Synvisc®, hylan G-F20)⁷.

3. Závěr

Biofarmaceutika se stávají již v současnosti důležitou součástí farmakoterapie a nepochybně jejich počet, jako léčiv zaváděných do praxe, bude nadále rychle narůstat. Svědčí o tom nejen ekonomická stránka této oblasti, ale i určité úspěchy při léčbě nemocí, které jsou dodnes považovány za obtížně zvládnutelné nebo dosud nezvládnutelné. Biofarmaceutika – bioléčiva se stanou v příštích 20–30 letech reprezentativní a významnou skupinou biologicky aktivních látek, které svou nekonečnou variabilitou umožní specifikovat místo zásahu v organismu i procesy, které se na určitém místě nebo v celém organismu odehrávají. Reálný přístup k sledování této problematiky si pravděpodobně vyžádá i vytvoření samostatné výukové disciplíny, kterou by se mohla stát *biofarmaceutika* nebo *biofarmaceutická chemie*. Přes tyto změny prozatím nejsou a ještě dlouho nebudou biofarmaceutika plnohodnotnou náhradou dosud používaných „klasických“ syntetických léčiv – farmaceutik (malých molekul), které budou, vzhledem ke své většinou nenáročné přípravě a někdy i vysoké specifitě, v terapii nepostradatelné. Výběr biofarmaceutik a informací se dotýká jen určitého omezeného spektra látek, které lze za biofarmaceutika považovat. Posloužily k určité specifikaci a nepředstavují ani kompletní výčet těch, jejichž uplatnění v terapii dnes již existuje nebo bude v nejbližší budoucnosti reálné.

Diskuse, která proběhla na stránkách Chemických listů¹² na téma pojmů „biofarmacie“ a „biofarmaceutika“ nemohla být v tomto přehledu již zohledněna. Práce představuje výtah z přednášky autora² a snaží se ukázat na některé směry ve výzkumu a realizaci léčiv, které žádná diskuse nemůže zastavit. Na přímé vybitnutí recenzenta se příkláním k použití termínu „biofarmaceutika“ nebo „bioléčiva“ tam, kde nejde jen o „malá léčiva“ a navrhuji další případné podskupiny např. „bioléčiva-terapeutické MnP“, „bioléčiva-terapeutické enzymy“, „bioléčiva-

terapeutické peptidy“ nebo „bioléčiva kombinovaná“. Vakcíny jsou a budou léčivy a preventivními léčivy – bioléčivy i nadále bez tohoto označení.

LITERATURA

1. Burger A., v knize: *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. J. Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore 1995.
2. Beneš L.: Abstr. 34. Konference Syntéza a analýzy léčiv Brno, s. 11 (2005).
3. Mulin R.: Chem. Eng. News August 29, 16 (2005).
4. Ainsworth S.: Chem. Eng. News June 6, 21 (2005).
5. <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/13280.html> (2005).
6. <http://www.dailydrugnews.com> (staženo srpen, září 2005).
7. Hroudová M.: *Bioprospect*. 14, 14 (2004).
8. Beneš L., Benešová M.: *Česk. slov. Farm.* 53, 18 (2004).
9. Bogen S.L.: Abstr. MEDI-175, 230th ACS Meet., Aug 28-Sept 1, Washington (2005).
10. Řihová B.: Mezinárodní seminář Biofarmacie a její možnosti v České republice po vstupu do Evropské unie, 21. 4. 2005, Praha.
11. Kopeček J.: *Mol. Pharmac.* 1, 174 (2005).
12. Diskuse: *Chem. Listy* 100, 49 (2006).

L. Beneš (*Institute of Chemical Drugs, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno*): **Biopharmaceuticals**

Development of new drugs, originally oriented to their chemical basis, has recently shifted to a more biological sphere. The mechanism of drug activity on the molecular level and simultaneous technical background require a definition of a new drug type – biopharmaceuticals. Biopharmaceuticals have been predominantly prepared by recombinant DNA technologies as opposed to structurally precisely defined pharmaceuticals, predominantly designated as small molecules. This article describes a major paradigm of development of new drugs: therapeutic monoclonal antibodies and their nomenclature, therapeutic enzymes, therapeutic proteins, new types of synthetic recombinant vaccines and combinations of biopharmaceuticals with polymers including new drug technologies like nanotechnologies in drug reformulation form (polymer carrier).