



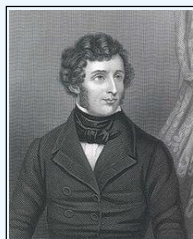
## Teraźniejszość i przyszłość leków biologicznych



Paweł Grieb  
Zakład Farmakologii Doświadczalnej  
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej  
im. M. Mossakowskiego PAN



Próby syntezy związków organicznych – nieudane  
XVII wiek - wyjaśnienie:  
Jean Baptiste van Helmont  
– hipoteza *vis vitalis*...



1828  
Friedrich Wöhler  
– synteza mocznika –  
obalenie hipotezy *vis vitalis*  
Powszechnie zaakceptowane.

A jednak...

### Leki biologiczne (*Biologicals*):

Definicja – 4 atrybuty:

- substancje czynne to organiczne polimery lub agregaty makromolekularne o MW > 1.000 Da
- przy obecnym stanie techniki wytwarzane [z bardzo nielicznymi wyjątkami] tylko przez żywe komórki
- podawane parenteralnie (iniekcyjnie) [z bardzo nielicznymi wyjątkami]
- działają na organizm za pośrednictwem procesów rozpoznawania molekularnego

Leki biologiczne tworzą *continuum* substancji o wzrastającym stopniu komplikacji.

# VI Uroczysty Obiad Czwartkowy

Specyfika leków biologicznych i biopodobnych w polityce refundacyjnej i cenowej

Warszawa, 16 września 2010



Temat

Teraźniejszość i przyszłość leków biologicznych

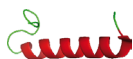
Prelegent

prof. Paweł Grieb

Strona

2 z 7

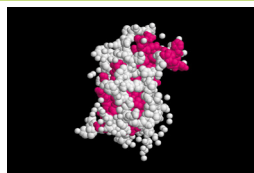
[www.ceestahc.org](http://www.ceestahc.org)



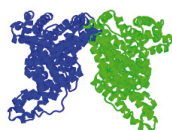
Kalcitonina (32aa; MW=3.455 Da)



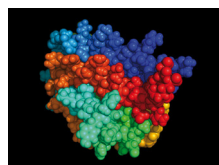
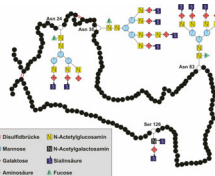
Insulina (heterodimer, 21aa+30aa; 5.808 Da; tworzy heksamery)



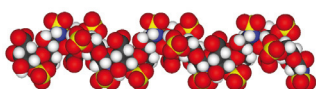
Hormon wzrostu (191aa; MW=22.124 Da)



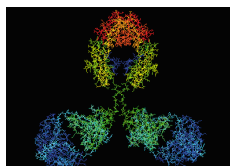
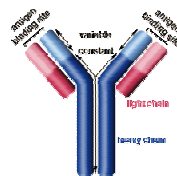
Albumina (584aa; MW=65kDa)



Erythropoetyna (165aa; polipeptyd glikozylowany, MW=34kDa)



Heparyna (glikozaminoglikan, MW=12-15kDa)



Przeciwciała klasy IgG (cztery łańcuchy białkowe, MW=150kDa)

a także:

- wektory i transgeny do terapii genowej
- szczepionki (np. rekombinowane wirusy)
- komórki używane w celach leczniczych (somaticzne, macierzyste)





## Otrzymywanie leków biologicznych:

Od wyodrębniania prostymi metodami z organizmów genetycznie niezmienionych ... (przykład: heparyna)



Izolacja heparyny z jelit świńskich  
Zakład produkcyjny  
firmy Hanzhou SPL, Chiny  
(oddział Scientific Protein Labs,  
Waunakee, WI, USA)

## Otrzymywanie leków biologicznych:

... do skomplikowanej produkcji przy pomocy tzw. platform komórkowych w warunkach *in vitro* (przykłady: bakterie *E. coli*, drożdże, komórki owadów, komórki CHO z wprowadzonymi transgenami kodującymi rekombinowane białka – inkubowane w fermentorach)



Pilotowy fermentor 300 L  
firmy CebTech Service  
Aberdeen, ND, USA

## Leki biologiczne otworzyły nowe perspektywy przed medycyną:

**Insuliny** – leczenie cukrzycy

**Heparyny** – leczenie/zapobieganie zakrzepicy, leczenie zawałów serca, techniki krążenia pozaustrojowego

**Interferony alfa** – leczenie wirusowego zapalenia wątroby i niektórych nowotworów

**Interferony beta** – leczenie stwardnienia rozsianego

**Hormon wzrostu** – leczenie niskorosłości

**Erytropoetyny** – leczenie anemii, w tym w niewydolności nerek

**Tkankowy aktywator plazminogenu (rtPA)** – leczenie zawałów serca, niedokrwienne udarów mózgu

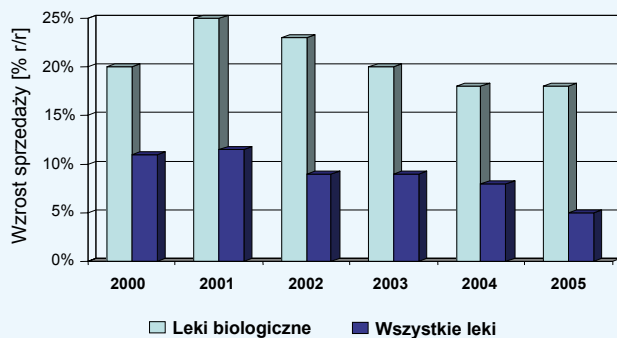
**Czynniki wzrostu (G-CSF, GM-CSF)** – cytopenie krwi (w tym w przebiegu chemioterapii nowotworów)

**Przeciwciała monoklonalne** – leczenie nowotworów, innych chorób, zapobieganie odrzucaniu przeszczepionych narządów

**Szczepionki rekombinowane** – zapobieganie/leczenie różnych chorób (np. zapalenie wątroby typu B, grypa, nowotwory macicy)

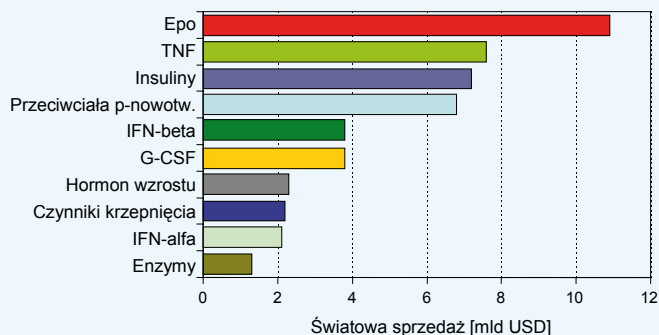


## WZROST SPRZEDAŻY LEKÓW BIOLOGICZNYCH JEST SZYBSZY NIŻ WZROST SPRZEDAŻY WSZYSTKICH LEKÓW

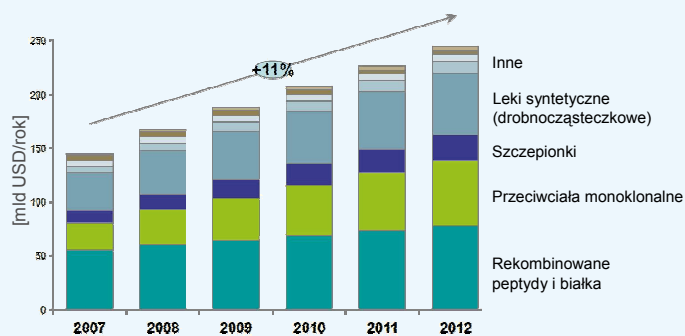


Legend: Leki biologiczne (light blue), Wszystkie leki (dark blue)

## GŁÓWNE GRUPY LEKÓW BIOLOGICZNYCH



## ŚWIATOWY RYNEK LEKÓW PODAWANYCH PARENTERALNIE

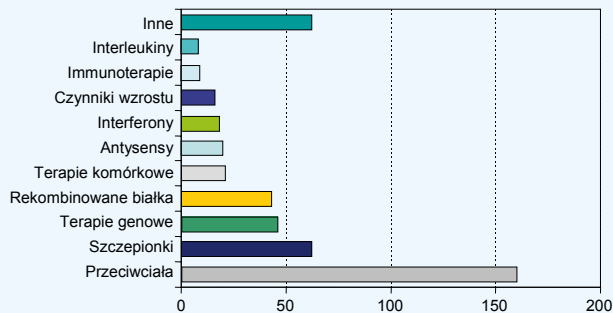




## PRZYSZŁOŚĆ LEKÓW BIOLOGICZNYCH

1. Nowe klasy leków biologicznych
2. Leki biologiczne ulepszone
3. Upowszechnienie leków biologicznych
4. Wydajniejsze platformy produkcyjne
5. Szybka produkcja w dużej skali
6. Nieiniekcyjne drogi podawania
7. .... ?

## LEKI BIOLOGICZNE OBECNIE OPRACOWYWANE



## PRZYKŁAD NOWEJ KLASY LEKÓW BIOLOGICZNYCH:

### ANTYBIOTYKI PEPTYDOWE



Vol. 52 No. 3/2005, 633-638

Review

on-line at: [www.actabp.pl](http://www.actabp.pl)

#### New generation of peptide antibiotics\*

Adam Dubin<sup>§</sup>, Paweł Mak, Grzegorz Dubin, Małgorzata Rzychon, Justyna Stec-Niemczyk, Benedykt Władysław, Katarzyna Maziarka and Dorota Chmiel

Faculty of Biotechnology, Jagiellonian University, Kraków, Poland; <sup>§</sup>e-mail: [dubin@mol.uj.edu.pl](mailto:dubin@mol.uj.edu.pl)

Received: 15 March, 2005; revised: 16 June, 2005; accepted: 14 July, 2005  
available on-line: 15 September, 2005

The increasing antibiotic resistance of pathogenic bacteria calls for the development of alternative antimicrobial strategies. Possible approaches include the development of novel, broad-spectrum antibiotics as well as specific targeting of individual bacterial virulence factors. It is impossible to decide currently which strategy will prove more successful in the future since they both



## PRZYKŁADY „ULEPSZONYCH” LEKÓW BIOLOGICZNYCH

Darbopoetyna (hiperglikozylowana Erytropoetyna) – podawana raz na tydzień

Pegylowany Interferon alfa – korzystniejsza farmakokinetyka, wyższa skuteczność

Analogi insuliny – korzystniejsza farmakokinetyka, mniejsze zagrożenie hipoglikemią (ale czy nie są karcynogenne?)

Białka fuzyjne i koniugaty – różne, niekiedy zadziwiające kombinacje typu „dwa w jednym”:

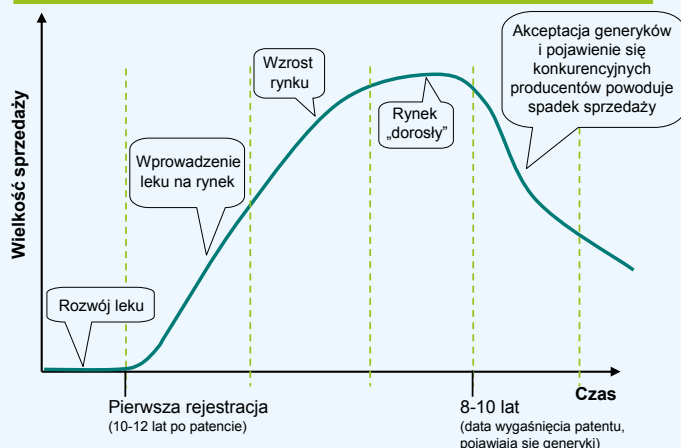


przykład: szczepionka TA-NIC, koniugat toksyny cholery i nikotyny produkt firmy Xenova (Wielka Brytania) pomoże rzucić palenie?! (po badaniach klinicznych I fazy)

## GŁÓWNE LEKI BIOLOGICZNE WOBEC KTÓRYCH WYGASŁA OCHRONA PATENTOWA

Lek	Substancja czynna	Firma	Data końca ochrony
FILGRASTIM	GM-CSF	Amgen	2007
ENGERIX-B	Szczepionka p-ko Hepatitis B	GSK	2006
NEUPOGEN	G-CSF	Amgen	2006
NOVOLIN	Insulina ludzka	NovoNordisk	2005
PROTROPIN	Hormon wzrostu	Genetech	2005
ACTIVASE	rtPA	Genetech/BI	2005
EPOGEN	Erytropoetyna	Amgen/J&J/Sankyo	2004
NUTROPIN	Hormon wzrostu	Genetech	2003
HUMANTROPE	Hormon wzrostu	Eli Lilly	2003
AVONEX	Interferon b1a	Biogen	2003
INTRON A	Interferon a2b	Schering Plough	2002
HUMULIN	Insulina ludzka	Eli Lilly	2001

## „Cykl życiowy” sprzedaży leku



# VI Uroczysty Obiad Czwartkowy

Specyfika leków biologicznych i biopodobnych w polityce refundacyjnej i cenowej

Warszawa, 16 września 2010



Temat

Teraźniejszość i przyszłość leków biologicznych

Prelegent

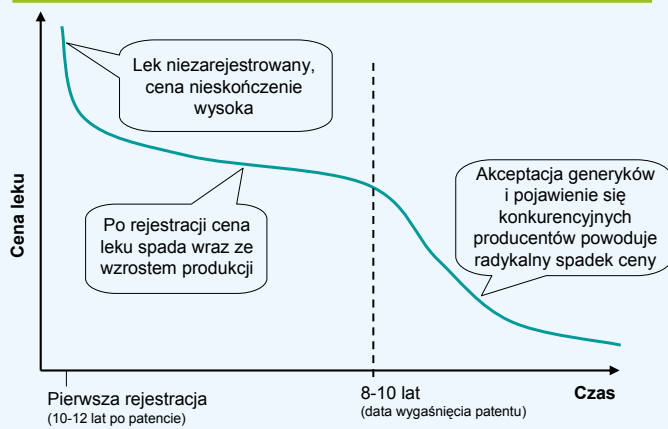
prof. Paweł Grieb

Strona

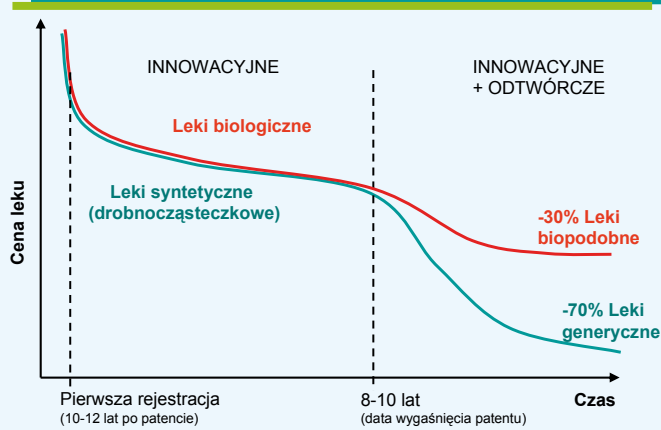
7 z 7

www.ceestahc.org

## „Cykl życiowy” ceny leku



## Wpływ upowszechnienia leków odtwórczych na cenę



## ZWIERZĘTA TRANSGENICZNE JAKO „ŻYWE REAKTORY”

Przykład: transgeniczne kury znoszące jajka zawierające glikozylowany interferon alfa ...



(11) United States Patent		(10) Patent No.:	US 7,338,654 B2
Ivarie et al.		(45) Date of Patent:	*Mar. 4, 2008
(54) GLYCOSYLATED INTERFERON ALPHA OBTAINED FROM A TRANSGENIC CHICKEN	4,895,317 A	8/1990	Sauer
(75) Inventors: Robert D. Ivarie, Watkinsville, GA (US); Alex A. Harvey, Athens, GA (US); Julie A. Morris, Watkinsville, GA (US); Gendong Ekin, Montgomery, CA (CA); Jeffrey C. Rapp, Athens, GA (US)	4,897,762 A	9/1990	Hughes et al.
	5,041,790 A	8/1991	Perry
	5,056,664 A	10/1991	Levin
	5,162,215 A	11/1992	Bonifant et al.
	5,264,689 A	8/1994	Brown
	5,342,416 A	11/1994	Holmes
	5,364,763 A	11/1994	Boyer et al.
	5,367,798 A	11/1994	Lee
	5,376,618 A	11/1995	Scherberg et al.
	5,404,564 A	11/1995	Capozzi et al.
	5,487,992 A	11/1995	Capozzi et al.
	5,477,177 A	10/1995	Wald et al.
(73) Assignees: AgGenetics, Inc., Athens, GA (US); University of Georgia Research Foundation, Inc., Athens, GA (US)	5,714,113 A	2/1999	Dubak et al.
	5,714,917 A	8/1999	Johnson et al.
	5,786,992 A	1/2000	Polun et al.
	5,879,013 A	3/1999	Holmes
	5,881,967 A	1/1999	Schickel et al.
	5,897,998 A	8/1999	Spekhauser et al.
	6,027,722 A	2/2000	Holmes

(Produkcja przygotowywana na Węgrzech)