

---

# Generiniai mažų molekulių ir kompleksinių vaistų analogai, kokybės standartai, pateikimas rinkai

---

**N. Giedraitienė**  
**R. Kizlaitienė**  
**G. Kaubrys**

*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika; Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centras*

**Santrauka.** Pasaulyje nuolat ir neišvengiamai atsiranda naujų generinių vaistų formų. Užregistravus mažos molekulės vaisto generinį analogą, jam pritaikomi originalaus vaisto ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų rezultatai ir pripažįstama, kad jis yra toks pat saugus ir veiksmingas, kaip etinis. Mažų molekulių vaistų generinių ir referencinių formų tapatumą įrodyti yra gana nesudėtinga. Tiesiog privaloma įrodyti, kad generinis preparatas yra terapiškai ekvivalentiškas originaliajam. Tuo tarpu kompleksiniams vaistams, kurių struktūra yra be galo sudėtinga, taikomi kokybės standartai yra kur kas griežtesni. Kompleksinių vaistų grupių generiniai analogai turi prilygti etiniams preparatams ne tik savo sudėtimi ir kokybe, jie turi būti tokie pat veiksmingi ir saugūs. Todėl šių vaistų efektyvumui ir saugumui iširti reikalaujamos palyginamosios klinikinės studijos. Jos turi būti ilgalaikės, vertinančios naujojo kompleksinio preparato efektyvumą, saugumą ir įtaką imuninei sistemai.

Ypač daug dėmesio skiriama keturioms kompleksinių nebiologinių vaistų grupėms: liposominės formos vaistams, mažos molekulinės masės heparinui, geležies angliavandenių kompleksams ir glatiramoidams. Visos vaistų grupės yra gana skirtingos – vienu vaistų struktūra identifiukuota, kitų – aktyvioji medžiaga, trečių – žinomas tikslus veikimo mechanizmas, tačiau nežinoma vaisto sudėtis ar veiklioji medžiaga. Dėl šios priežasties yra rengiami atskiri kiekvienos vaistų grupės generinių vaistų kūrimo ir registravimo algoritmai. Straipsnyje plačiau nagrinėjama glatiramoidų grupė, jos struktūriniai ypatumai, veikimo mechanizmas ir generinių vaistų kūrimo, gamybos bei kokybės kontrolės standartai.

**Raktažodžiai:** kompleksiniai vaistai, bioekvivalentiškumas, generiniai vaistai, imunogeniškumas, glatiramoidai.

Neurologijos seminarai 2015; 19(65): 179–185

---

## ĮVADAS

Europos Vaistų Agentūros (EVA) duomenimis, visus vaistus galima suskirstyti į tris pagrindines grupes: mažų molekulių, kompleksinius biologinius ir kompleksinius nebiologinius [1].

**Mažų molekulių vaistai** (MMV), arba dar kitaip vadinami cheminiai vaistai, yra mažo molekulinio svorio (mažiau nei 500 Da) ir lengvai susintetinami cheminiu būdu. Jiems priskiriama didžioji dalis vaistų. Tai aspirinas, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, vaistai pirminei arterinei hipertenzijai gydyti ir keletas kitų.

Kompleksiniams vaistams priklauso biologinių ir nebiologinių vaistų grupės. Tai vieni veiksmingiausių vaistų, gydant retas genetines ir onkologines ligas bei keletą autoimuninių ligų (pvz., išsėtinę sklerozę, reumatoidinį artritą ir kt.). **Kompleksiniai biologiniai vaistai** (KBV) išskiriami iš gyvųjų organizmų – bakterijų, augalų ar žinduolių

ląstelių kultūros. Dėl unikalių ir daugiapakopių gamybos procesų (gali reikėti įvykdyti per 1000 pakopų) jie yra labai sudėtingos – kompleksinės, struktūros. KBV priskiriami monokloniniai antikūnai, interferonai (alfa ir beta), insulinas, filgrastimas, eritropoetinas ir keletas kitų terapinių baltymų.

**Kompleksiniai nebiologiniai vaistai** (KNBV) – tai nebiologinės arba sintetinės kilmės vaistai, susidedantys iš gigantinių makromolekulių, sudarančių konkrečius kompleksus. Jų aktyvioji medžiaga sudaryta iš skirtingų, glaudžiai susijusių struktūrų – nanodalelių. Jos nėra aiškiai ribotos, todėl jų neįmanoma įvertinti kiekybiškai, apibūdinti ir aprašyti fizikocheminės analizės metodais. KNBV priskiriami geležies angliavandenių kompleksų (geležies dekstranas) preparatai, liposominės formos vaistai, glatiramoidai ir kiti.

**Kompleksinių** vaistinių preparatų molekulės yra didesnės ir sudėtingesnės nei cheminių vaistų. Šių vaistų sudėtis ir kokybė tiesiogiai priklauso nuo gamybos proceso ir jo griežtos kontrolės. Minimalūs struktūriniai šių molekulių pakitimai, atsiradę vaisto gamybos metu, gali iš esmės daryti įtaką šių vaistų biologinėms savybėms, terapiniam profiliui ir, be abejo, vaisto kokybei. Pagrindiniai mažų molekulių ir kompleksinių vaistų skirtumai pateikti lentelėje [2, 3].

---

### Adresas:

*Nataša Giedraitienė  
Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos,  
Nervų ligų skyrius  
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius  
Tel. (8 5) 236 5220, el. paštas [natasa.giedraitiene@gmail.com](mailto:natasa.giedraitiene@gmail.com)*

Lentelė. Pagrindiniai cheminių ir biologinių vaistų skirtumai

	Cheminiai vaistai	Kompleksiniai biologiniai vaistai	Kompleksiniai nebiologiniai vaistai
<b>Gamyba</b>	Cheminiu būdu susintetinti vaistai	Išskiriami iš gyvųjų ląstelių kultūrų	Cheminiu būdu susintetinti vaistai
<b>Molekulinė masė</b>	Mažo molekulinio svorio	Didelio molekulinio svorio	Didelio molekulinio svorio
<b>Struktūra</b>	Tiksliai nusakoma ir apibūdinama	Heterogeninės struktūros, neįmanoma detaliai apibūdinti	Gigantinės makromolekulės, neįmanoma detaliai apibūdinti
<b>Patvarumas</b>	Patvarūs	Nepatvarūs, jautrūs išorės sąlygoms	Dažniausiai nepatvarūs, jautrūs išorės sąlygoms
<b>Imunogeniškumas</b>	Dažniausiai neimunogeniniai	Imunogeniniai	Dažniausiai imunogeniniai

## CHEMINIŲ VAISTŲ GENERINIAI ANALOGAI

Pasaulyje sparčiai ir neišvengiamai atsiranda vis naujų originalių vaistų kopijų, o gydytojas turi vis daugiau galimybių pasirinkti vieno ar kito preparato generinę arba originalią formą. **Generinis vaistas** – tai originalaus arba etinio, patentuoto preparato, jau vartojamo klinikinėje praktikoje, kopija. **Biogenerinis vaistas** – tai originalaus (bioetinio) baltyminio preparato arba kompleksinio biologinio vaisto kopija. Generinis vaistas turi tą pačią veikliąją medžiagą, tas pačias dozuotes ir tą patį vartojimo būdą, kaip ir originalusis vaistas, praėjęs visas klinikinių tyrimų fazes. Tačiau jis gali skirtis vaisto sudėtine dalimi ir gamybos būdu, vartojamos medžiagos forma ir spalva. Gaminant mažos molekulinės vaistus, į jų visumą sujungiamos atskiros cheminės dalelės, kurios yra nesunkiai nustatomos ir nekintamos, todėl sukurti ir pagaminti šių vaistų identišką kopiją yra lengviausia.

Norint registruoti inovatyvios medžiagos generinį preparatą, privaloma įrodyti jo ekvivalentiškumą originaliajam [4, 5]. Vadovaujantis Biofarmacinės klasifikacijos sistema (BKS), generinis vaistas laikomas **terapiškai ekvivalentiškas** originaliajam, kai įrodomas jo **farmacinis ekvivalentiškumas** (FE) ir **bioekvivalentiškumas** (BE). FE reiškia, kad generinio vaisto aktyvi medžiaga yra identiška etinio preparato aktyviai medžiagai. BE įrodomas, kai originalusis ir generinis vaistai yra vienodos farmakokinetikos. Pagrindiniai dviejų vaistų formuluočių farmakokinetiniai parametrai yra AUC (absorbuotas medžiagos kiekis) ir C<sub>max</sub> (absorbcijos greitis), kurie svyruoja nuo 80 iki 125 % 90 proc. tikslumu. Kitaip tariant, generinis preparatas nuo originaliojo neturėtų skirtis daugiau nei 20 %.

Generinio vaisto farmakokinetinės savybės yra įrodomos tyrimais su sveikais savanoriais ir tam formaliai nereikalingos klinikinės efektyvumo ir saugumo studijos. Tiesiog turi būti patvirtinta, kad, vartojant abiejų preparatų, į kraują vienodu greičiu patenka vienodas vaistinės medžiagos kiekis. Jei patvirtinamas generinio vaisto BE, tokiam produktui pritaikomi ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų rezultatai, gauti tiriant inovatyvios vaistinės medžiagos ir naujo vaisto saugumą ir veiksmingumą, taip pat iš generinių vaistų gamintojų nereikalaujama atkartoti klinikinių tyrimų ir skirti tam papildomų investicijų. Įrodžius generinio ir originalaus vaistų tapatumą, Nacionalinė ar Tarptautinė vaistų agentūros registruoja ir etinį, ir generinį vaistą, kuriems taiko vienodus standartus. Tačiau tam tikrais atve-

jais, kai kyla abejonių dėl šių vaistų tapatumo arba nepatenkinami biologinio lygiavertiškumo reikalavimai, gali būti atsisakyta registruoti generinį vaistą. Tuomet reikalaujamos *in vivo* biologinio lygiavertiškumo studijos [6, 7].

## BIOLOGINIŲ VAISTŲ YPATYBĖS

KBV ir jiems priklausantys terapiniai baltymai yra plačiausiai naudojama vaistų grupė, kuriai negali būti taikoma klasikinė generinių vaistų registravimo paradigma. Dėl keletos priežasčių šiai vaistų grupei taikomi kokybės reikalavimai ir standartai yra daug griežtesni [8, 9]. Pagrindinės kompleksinių vaistų savybės, kurios padaro šią vaistų grupę išskirtinę, – šių vaistų **molekulinės ypatybės, gamybos arba išskyrimo procesas, saugumas, veiksmingumas ir imunogeniškumas**.

Kaip jau minėta, biologiniai, arba kitaip dar vadinami biotechnologiniai, vaistai yra kur kas sudėtingesnės **molekulinės struktūros** nei cheminiai vaistai. Tai didžiulės molekulinės. Beveik visų terapinių baltymų molekulinė masė svyruoja nuo 5 iki 500 kDa, kuri paprastai yra 100–1000 kartų didesnė, nei įprastų cheminių vaistų molekulių. Jiems būdinga trypa trimatė struktūra. Tai nėra grynos homogeninės molekulinės – tai heterogeninis panašių izoformų mišinys, kurį sunku tiksliai apibrėžti.

Biologiniai vaistai **išskiriami** iš gyvųjų organizmų įvairiais postransliacinės modifikacijos procesais, kurių yra žinoma daugiau kaip 300 atmainų. Dažniausios yra N- ir O-galo glikozilimas, fosforilimas, deamidimas, disulfidinių tiltelių formavimasis arba baltymui tiesiog prijungiami tam tikra ląstelės-šeimininko dalis, kuri tampa atsakinga už baltymo antigenines savybes. Viena svarbiausių ir pirmųjų postransliacinių modifikacijų yra su N-galu susijęs glikozilimas. Net nedidelis jo netikslumas, pvz., hipo- ar hiperglikozilimas, pakeičia baltymo antigenines savybes ir funkcijas bei neabejotinai daro įtaką vaisto **efektyvumui ir saugumui**. Ir net visai menkai pasikeitusios gamybos sąlygos gali smarkiai pakeisti vaisto struktūrą bei nulemti visiškai kitokio produkto gamybą. Kadangi biologiniai vaistai yra labai jautrūs bet kokiam gamybos proceso kitimui, jie **gaminami** labai griežtai kontroliuojamomis sąlygomis. Vadinasi, KBV vaistų saugumas iš esmės yra susijęs su pačiu gamybos procesu.

Nors biogenerinių vaistų gamintojai teigia, kad originalių vaistų kopija yra tiksli, iš tiesų biogeneriniai vaistai gaminami naudojant kitas ląstelių linijas, kitomis gamybos ir išgryninimo sąlygomis. Jei bioetinių ir biogenerinių preparatų kliniškinis efektas ir yra panašus, jų sudėtis ir gamyba yra visiškai skirtingos. Kadangi skiriasi biogenerinių vaistų gamybos procesas, šie vaistai turi panašias į originalių biotechnologinių vaistų biofizikines savybes, bet nėra identiški [10].

Kitas svarbus MMV ir biologinių vaistų skirtumas – tai **imunogeniškumas**, kuris būdingas beveik visiems biologiniams vaistams. Vaisto imunogeniškumas – tai antikūnų formavimasis prieš vaistą. Antikūnų susidarymas yra sudėtingas procesas, kurio neįmanoma aprašyti fizikocheminiais metodais [11]. Besiformuojantys antikūnai dažniausiai tiesiogiai nesukelia biologinių ar klinikinių pasekmių, tačiau neabejotinai gali pakeisti baltyminių produktų farmakokinetiką. Pvz., neutralizuojantys antikūnai, susiformuojantys prieš vaistą, gali sumažinti vaisto efektyvumą arba sukelti sunkių šalutinių reiškinių per neutralizuojančius endogeninius veiksnius. Todėl kiekvieno baltyminio produkto viena svarbiausių farmakokinetinio vertinimo dalių yra besiformuojančių antikūnų prieš naujų biogenerinių preparatų identifikavimas ir jų analizavimas bei imuninio atsako apibūdinimas [12, 13]. Taip pat svarbu suprasti, kad preparato imunogeniškumo rizika priklauso ir nuo terapinės indikacijos arba ligos, kuriai gydyti skiriamas vaistas, kadangi skirtingoms ligoms vartojamas vaistas gali skirtis dozuote, vartojimo dažniu ir kt.

Žinoma, kad pirmieji antikūnai prieš vaistą susiformuoja tik po kelių mėnesių, galimai ir metų, todėl laikoma, kad imunogeniškumas yra „ilgalaikis įvykis“. Dėl to imunogeniškumo „duomenų rinkimas“ privalomas iki ir po biogenerinio vaisto registravimo. Būtina ne mažiau nei šešių mėnesių imunogeniškumo duomenų analizė iki biogenerinio vaisto registracijos, o po vaisto registravimo gamintojas įsipareigoja mažiausiai 12 mėnesių teikti imunogeniškumo duomenis reguliavimo institucijoms [14].

## BIOLOGINIŲ VAISTŲ ANALIZĖ

Terapinių baltymų struktūrai ir aktyvumui *in vitro* nagrinėti sukurta nemažai metodų, tačiau, dėl šių baltymų unikalios kompleksiško, nėra unifikuoto ir standartinio metodo ar metodų rinkinio, kurie galėtų detalai ištirti ir aprašyti baltyminio produkto struktūrą ir jo funkcijas. Farmakokinetinė biologinių vaistų analizė yra kur kas reiklesnė, nei MMV. Tik labai maža metodų dalis, skirta cheminių vaistų BE vertinti, gali būti tinkama biologinių vaistų ekvivalentiškumui nustatyti. Viena iš priežasčių – **dozės ir atsako kreivė**, kuri dažnai biologinių vaistų, skirtingai nei cheminių būdų sintezuojamų vaistų, yra ne tiesinė, o, pvz., varpo formos arba „vėluojanti“. Kita priežastis – specifiniai KBV **metabolizmo** keliai. Dalis šių vaistų metabolizuojama iš karto injekcijos vietoje arba iš injekcijos vietos vaistas, aplenkdamas kraujo cirkuliaciją, patenka tiesiai į

limfinę sistemą, todėl apskaičiuoti absorbuotą biologinių vaistų kiekį arba nustatyti absorbcijos greitį yra gana sudėtinga arba tiesiog neįmanoma [11].

## BIOLOGIŠKAI PANAŠŪS VAISTAI

Kadangi neįmanoma įrodyti biogenerinių ir bioetinių vaistų tapatumo, 2003 m. EVA buvo patvirtintas „biologiškai panašių vaistų“ terminas ir pradėta taikyti nauja biologiškai panašių vaistų aprobavimo procedūra.

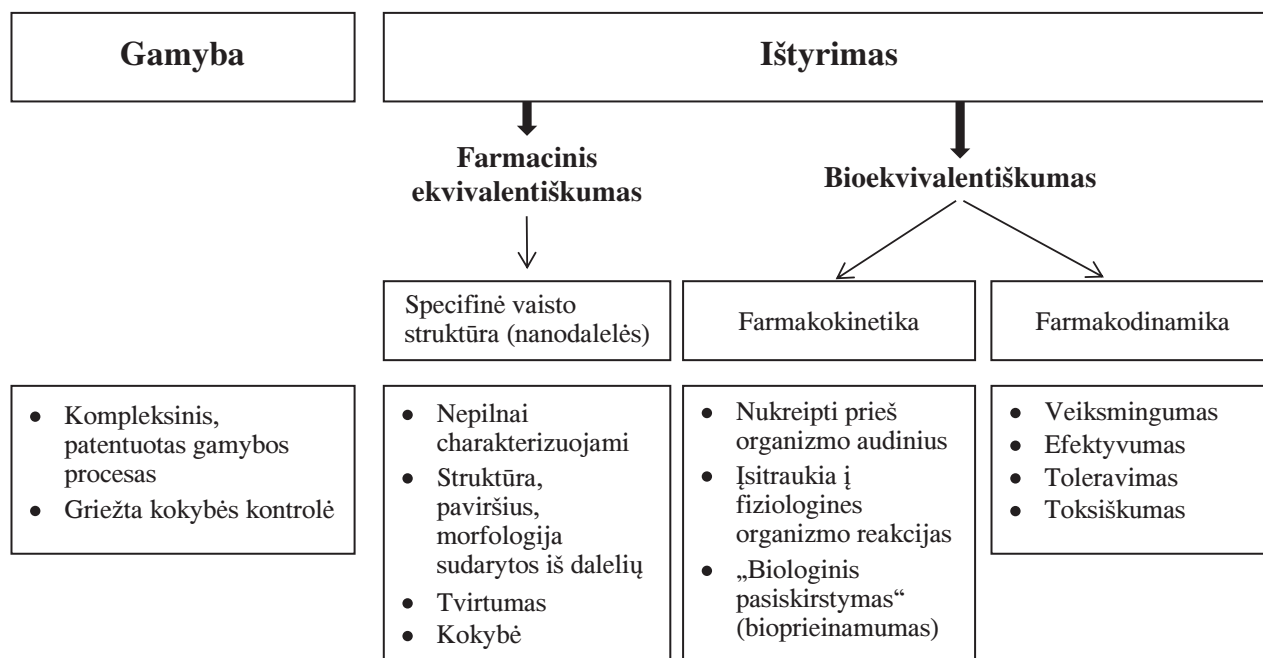
**Biologiškai panašiais vaistais** vadinami biologiniai vaistai, kurie yra panašūs, tačiau neidentiški referenciniam biologiniam produktui. Kadangi neegzistuoja dvi vienodos, tačiau nepriklausomai išsivysčiusios gyvųjų ląstelių linijos arba kultūros, neįmanoma susintezuoti identiško baltyminių produktų.

EVA duomenimis, svarbiausia biologiškai panašių vaistų vertinimo dalis – biologiškai panašaus vaisto lyginimas su originaliuoju, parodant, kad tarp jų nėra reikšmingų skirtumų. Kaip ir MMV atveju, pirmiausia turi būti įrodyta, kad generinio vaisto aktyvi medžiaga yra identiška originaliam ir abu preparatai yra vienodos farmakokinetikos. Tačiau, kaip jau minėta, nėra metodų, kurie galėtų detalai ištirti biologinių vaistų struktūrą. Vadovaujantis EVA ir jai priklausančio Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto reikalavimais, farmakokinetiniai parametrai nuo 80 iki 125 %, taikomi klasikiniams vaistams, nėra tinkami biologiškai panašioms vaistams [15]. Todėl tiriant biogenerinį vaistą, privalomi palyginamieji **klinikiniai tyrimai**, kurie įvertintų biogenerinio vaisto ne tik **kokybę ir toleravimą**, bet ir **saugumą, veiksmingumą** bei ilgalaikę **įtaką imuninei sistemai** [12, 13].

Iš kitos pusės, atitinkamos kontrolės institucijos itin griežtai vertina biogenerinių vaistų kokybę, saugumą ir veiksmingumą lyginamuosius tyrimus. Kokybės tyrimai apima nuodugnius veikliųjų medžiagų struktūros ir biologinio aktyvumo lyginimus, o saugumo ir veiksmingumo tyrimų rezultatais turi būti įrodyta, kad abiejų veikliųjų medžiagų teikiama nauda ir keliama rizika, įskaitant imunines reakcijas, iš esmės nesiskiria. Biologiškai panašių vaistų gamybai taikomi tie patys standartai, kaip ir kitiems vaistams, gamybos įmonės nuolat tikrina reguliavimo institucijos [15].

## KOMPLEKSINIŲ NEBIOLOGINIŲ VAISTŲ REGISTRAVIMAS

Kompleksiniai nebiologiniai vaistai – vaistų grupė, kuri turi daug panašumų su biologiniais vaistais. Jie, kaip ir biologiniai vaistai, yra kompleksinės struktūros, sunkiai aprašomi fizikocheminiais metodais, jų saugumas ir efektyvumas yra tiesiogiai susiję su vaisto gamybos procesu, didžioji šių vaistų dalis pasižymi imunogeniškumu, jiems būdingi saviti metabolizmo keliai ir kt. Tačiau ši vaistų grupė yra ne biologinės, o sintetinės kilmės, todėl Europos



Pav. Kompleksiniai nebiologiniai vaistai: terapinis ekvivalentiškumas – nuo gamybos iki efektyvumo ir saugumo

biologinių vaistų ir į biologinius vaistus panašių (generinių) vaistų registravimo teisės aktai netinkami šios vaistų grupės generiniams analogams registruoti.

Siekiant užtikrinti, kad pacientus pasiektų saugūs ir efektyvūs vaistai, pasaulyje nuolat vykdomi tarptautiniai susitikimai kompleksinių nebiologinių vaistų klausimais. 2012 m. Tarptautiniame farmacijos federacijos kongrese, vykusiame Olandijos institute, buvo įsteigta Kompleksinių nebiologinių vaistų darbo grupė. Ją sudarė mokslininkai, sveikatos priežiūros paslaugų teikėjai, atsakingi už gydymą KNBV, ir vaistų pramonės bei valdžios institucijų atstovai. Aptarti pagrindiniai cheminių ir kompleksinių nebiologinių vaistų skirtumai, pateiktas šiuolaikinis mokslinis požiūris į KNBV. Daug dėmesio skirta pagrindinėms keturioms kompleksinių nebiologinių vaistų šeimoms: geležies angliavandenių kompleksams, mažos molekulinės masės heparinams, glatiramoidams ir liposominės formos vaistams. Visos šeimos priklauso kompleksinių nebiologinių vaistų grupei, tačiau jos yra gana skirtingos – vienu struktūra nuodugnai iširta, kitų identifiukuota aktyvioji medžiaga, trečių yra žinomas veikimo mechanizmas. Todėl Darbo grupė parengė ir nuolat tobulina atskirus kiekvienos KNBV grupės generinių vaistų tyrimo ir registravimo algoritmus [2].

Kiekvienas gamintojas, planuojantis kurti ir registruoti kompleksinį nebiologinį generinį preparatą, privalo atlikti palyginamąsias **kliniines** ir (arba) **nekliniines** studijas. Tyrimams keliama reikalavimai:

1. Jie privalo būti labai didelės apimties (būtina iširti bent kelis tūkstančius ligonių).
2. Atlikti ne su sveikais savanoriais, kaip cheminių vaistų atveju, o su sergančiais žmonėmis.
3. Būtina kuo detaliau išanalizuoti ir apibūdinti naują KNBV ir kiek įmanoma tiksliau nustatyti naujojo preparato panašumo laipsnį su referenciniu.

4. Būtina iširti naujojo preparato farmakokinetines ir farmakodinamines savybes, parenkant konkrečiam preparatui maksimaliai jautrius ir specifinius biologinius testus.

5. Vaisto farmakokinetinius ir farmakodinaminius parametrus tirti tarp sergančiųjų ta liga, kuriai ir planuojama vaisto indikacija [2, 16].

Nebiologinių generinių vaistų plėtros ir reglamentavimo taisyklių suvienodinimas, algoritmų kūrimas padeda užtikrinti saugių ir efektyvių produktų gamybą, o gamintojams – tiksliau prognozuoti plėtros išlaidas ir terminus (pav.) [17].

## GLATIRAMOIDAI

Glatiramoidai – KNBV grupė, kuriai pastaruoju metu skiriama vis daugiau dėmesio, bandant sukurti naujų generinių šios vaistų grupės kopijų. Glatiramoidų prototipas yra Copaxonas, kurio efektyvumas įrodytas gydant recidyvuojančią remituojančią išsėtinę sklerozę (RRIS). Iki nesenų laikų Copaxonas buvo vienintelis glatiramoidų klasės atstovas. Jo aktyvi medžiaga yra cheminiu būdu susintetinamas glatiramero acetatas (GA). GA, kartu su interferonu- $\gamma$ , yra vieni dažniausių pasaulyje skiriamų išsėtinės sklerozės eigą modifikuojančių vaistų [18–21].

Glatiramoidai yra sudėtingi heterogeninių polipeptidų mišiniai, turintys bendrą specifinę tam tikro molinio santykio molekulinę formulę, sudarytą iš keturių aminorūgščių: L-glutamato rūgšties, L-alanino, L-tirozino, L-lizino. Vidutinė molekulinė GA masė yra 5 000–9 000 Da [22]. GA ir kiti glatiramoidai turi didžiulį, beveik nesuskaičiuojamą aminorūgščių kiekį. Šios aminorūgštys sudaro tam tikrą

specifinę seką, kuri iki šiol nėra išsamiai iširta ir žinoma. Teoriškai galima GA aminorūgščių seka –  $>10^{36}$ .

GA specifinių polipeptidų nuoseklumą užtikrina griežtai kontroliuojamas, patentuotas gamybos procesas. Kadangi GA struktūra nėra žinoma ir išsamiai iširta, akivaizdu, kad negali būti dviejų „identišku“ glatiramoidų mišinių, pagamintų skirtingų gamintojų. Didelės apimties moksliniu tyrimu, įvertinusių keletą cheminių, imunologinių ir biologinių GA savybių, ir gerai kontroliuojamu gamybos procesu buvo sukurtas saugios ir efektyvios struktūros vaistas, kuris iki šiol sėkmingai naudojamas IS gydyti.

Glatiramoidai yra labiau kompleksinės struktūros, nei dauguma biologinių vaistų, todėl, kaip ir biologinių vaistų atveju, net minimalūs gamybinio proceso pakitimai gali sąlygoti „pažeistų“ polipeptidinių sekų gamybą, kurios neabejotinai paveiks vaisto saugumą ir efektyvumą [23].

## „NAUJIEJI GLATIRAMOIDAI“

Pastaruju metu ypač daug dėmesio skiriama glatiramoidų klasės generinių vaistų tyrimams. Vienas pirmųjų buvo sintezuotas *protiramer*, žymėtas kaip TV-5010. Protiramer – tai glatiramoidas, kuris buvo pagamintas tos pačios kompanijos, kaip ir GA (Teva Pharmaceuticals Industries), tačiau padidinta molekulinė masė. Protiramer iširtas ikiklinikinėse studijose – atlikti tyrimai su eksperimentiniais gyvūnais parodė, kad naujojo glatiramoido nedideli struktūriniai pakitimai (padidinta molekulinė masė) toksiškai veikė daugelį gyvūnų audinių ir organų. Protiramer sukėlė negrįžtamą odos, raumenų, nervų ir kraujagyslių diseminuotą nekrozę ir uždegimą infekcijų vietose. Ypač žalingas preparato poveikis pasireiškė ilgalaikėse studijose – po kartotinių injekcijų stebėta kepenų ir inkstų fibrozė bei gyvūnų mirtis. Imunogeniškumo tyrimai parodė naujojo preparato padidėjusį aktyvumą („iškreiptą imunogeniškumą“), lyginant su GA [23, 24]. Vertinant šios studijos rezultatus, akivaizdu, kad neįmanoma prognozuoti naujojo glatiramoido galimą toksiškumą, vertinant tik jo struktūrinės savybes, arba vertinti preparato saugumo rodiklius bei poveikį imuninei sistemai trumpalaikėse ikiklinikinėse studijose. Todėl, kuriant naująjį glatiramoidą, reikalinga atlikti **ilgalaikius toksiškumo tyrimus** bent su dviem gyvūnų rūšimis [22, 24].

## GLATIRAMERO ACETATO VEIKIMO MECHANIZMAS IR FARMAKOKINETIKA

Veiklioji (-iosos) medžiaga (-os) arba struktūra (-os), atskinga (-os) už šio produkto efektyvumą, iki šiol nežinoma (-os). Net naudojant naujausias ir pažangiausias vaistų analizės technologijas, iki šiol nepavyko išskirti ir identifikuoti GA aktyvių aminorūgščių sekų. Taip pat iki šiol nėra visiškai išaiškintas ir GA aktyvios medžiagos veikimo mechanizmas, jos specifinis poveikis imuninei sistemai. Ma-

noma, kad GA dalyvauja IS patogenezėje modifikuodamas arba keisdamas imuninį procesą, o klinikinį vaisto poveikį sąlygoja imuninių ląstelių reakcijos [25–27]. Kitaip tariant, GA „keičia“ sutrikusius imuninius procesus, kurie sukelia IS. GA veikia imunines ląsteles antigenui specifiniu būdu. Skiriant GA į paodį daugelį metų, jis veikia kaip terapinė vakcina, sukurta antigeniniu pagrindu [25, 28–29].

Suleistas GA po oda greitai absorbuojamas, o didžioji vaisto dalis jau poodyje hidrolizuojama – greitai suskaidoma į mažesnius fragmentus. Fragmentuotas vaistas vietiskai sąveikauja su periferiniais kraujo limfocitais. Suleidus vaistą, jau periferijoje sužadinamos ir aktyvinamos glatiramero acetatui specifinės supresinės T ląstelės. Aktyvuotos T-ląstelės pereina per hematoencefalinį barjerą, kaupiasi CNS, kur pasireiškia jų priešuždegiminis ir neuroprotekcinis poveikiai. Todėl imuninės sistemos atsakas – antrinė sistemiskai pasiskirsčiusių aktyvuotų GA-specifinių T ląstelių išraiška.

Tačiau sisteminis vaisto pasiskirstymas nėra tiesiogiai susijęs su vaisto veikimu, suleistu po oda. Sisteminė GA koncentracija ar jo metabolitai – tik orientaciniai vaisto aktyvumo ar vaisto poveikio imuninei sistemai markeriai. Kai FK parametru nustatymas yra neinformatyvus arba tiesiog neįmanomas, t. y. sunku nustatyti, kiek ir koku greičiu absorbuojamas vaistinis preparatas, kokia jo koncentracija susidaro kraujyje arba kaip greitai jis pasišalina iš organizmo, reikėtų pagalvoti apie pakaitinius arba antraeilus vaisto vertinimo markerius, pvz., vertinti vaisto farmakodinaminis parametrus: įvertinti vaisto biologinį ir terapinį poveikį organizmui arba vaisto sukeliamus kokybinius ir kiekybinius organizmo fiziologinių funkcijų pokyčius.

Tačiau farmakodinaminiai GA biomarkeriai, kuriuos galima būtų naudoti GA aktyvumui vertinti, iki šiol taip pat nežinomi. Žinoma, kad vaistas skatina antikūnų prieš glatiramero acetatą formavimąsi, periferiniame kraujyje esančių limfocitų proliferaciją ir citokinų sekreciją. Tačiau reikšmingos koreliacijos tarp GA antikūnų/citokinų ir vaisto efektyvumo bei saugumo nenustatyta.

## GLATIRAMOIDŲ IMUNOGENIŠKUMAS

GA, kaip ir daugelis terapinių baltymų, priklauso imunogeninių vaistų grupei. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad ilgai gydomiems GA ligoniams išsivysto specifiniai antikūnai prieš GA, tačiau įrodymų, kad šie GA antikūnai neutralizuotų ar jų atsiradimas darytų įtaką Copaxono klinikiniam veiksmingumui ar žmogaus organizmui, nėra. Todėl būtina įvertinti kiekvieno naujojo glatiramoido imunogeniškumo riziką, kuri gali atsirasti tik ilgai vartojant glatiramoidus. Kadangi pirmieji antikūnai, galintys turėti klinikinės įtakos, atsiranda ne anksčiau nei po 6–12 mėnesių, tik ilgalaikių klinikinių studijų metu galima aptikti besiformuojančius antikūnus prieš naująjį glatiramoidą ir įvertinti jų įtaką naujam preparatui bei žmogaus organizmui [5, 30].

## APTARIMAS

Generiniams mažų molekulių vaistams taikomi tie patys griežti kokybės standartai, kaip ir originaliems – jie laikomi tokiais pat saugiais ir veiksmingais. Tačiau kompleksiniai vaistai, skirtingai nuo mažų molekulių vaistų, yra kur kas sudėtingesnės struktūros, jų veiklioji medžiaga ir vaisto veikimo mechanizmas paprastai nėra žinomi, todėl numatyti ir užtikrinti saugių bei efektyvių kompleksinių generinių preparatų kūrimą, neatliekant klinikinių tyrimų, praktiškai neįmanoma. Dėl šios priežasties, kompleksinių vaistų generiniams analogams tirti reikalaujamos III fazijų klinikinės studijos, kurių tikslas yra įvertinti generinio preparato efektyvumą, saugumą ir ilgalaikį poveikį imuninei sistemai.

Generiniai vaistai duoda finansinės naudos – jie mažina sveikatos priežiūros institucijų sąnaudas ir leidžia gydyti didesnę pacientų skaičių. Dabar generinių produktų yra tiek daug, net siauresnėje medicinos srityje, kad gydytojas dažnai neturi fizinių galimybių nuolat perskaityti visą naują literatūrą apie generinius analogus. Ne paslaptis, kad yra nemažai klaidingai atliekamų klinikinių tyrimų, siekiančių gauti tenkinančius tyrimų rezultatus ir panaudoti juos dėl mokslinio prestižo ar licencijuoti naujus vaistus. Todėl, atsiradus naujai generinei vaisto formai, visada kyla klausimas, ar šis vaistas yra toks pat efektyvus ir saugus, kaip ir originalus preparatas.

Ypač problematiškas gali būti naujojo generinio preparato paskyrimas ligoniui, sergančiam lėtine liga, kai preparato gydymasis efektas pasireiškia tik po kelerių metų. Todėl gydytojas, planuojantis skirti naująjį preparatą ilgalaikiam lėtinės ligos gydymui, privalo tinkamai interpretuoti ir kritiškai įvertinti jo veiksmingumą ir saugumą patvirtinančius tyrimus, o skiriant kompleksinį vaistinių preparatą – įvertinti, ar buvo atlikti klinikiniai tyrimai, įrodantys preparato efektyvumą ir saugumą. Esant stabiliai lėtinės ligos eigai ir pasiekus laukiamą rezultatą, nerekomenduojama originalaus preparato keisti generiškai.

## Literatūra

1. Declerck PJ. Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *GaBI Journal* 2012; 1(1): 13–6.
2. Crommelin DJ, de Vlieger JS, Weinstein V, et al. Different pharmaceutical products need similar terminology. *AAPS J* 2014; 16(1): 11–4.
3. Holloway C, Mueller-Berghaus J, Lima BS, et al. Scientific considerations for complex drugs in light of established and emerging regulatory guidance. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1276: 26–36.
4. Al-Jazairi AS, Bhareth S, Eqtefan IS, et al. Brand and generic medications: are they interchangeable? *Ann Saudi Med* 2008; 28(1): 33–41.
5. Chen ML, Shah V, Patnaik R, et al. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. *Pharm Res* 2001; 18(12): 1645–50.
6. Graffner C. Regulatory aspects of drug dissolution from a European perspective. *Eur J Pharm Sci* 2006; 29(3–4): 288–93.
7. Faassen F, Vromans H. Biowaivers for oral immediate-release products: implications of linear pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(15): 1117–26.
8. Crommelin DJ, Bermejo T, Bissig M, et al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular weight pharmaceuticals. *Eur J Hosp Pharm Sci* 2005; 11(1): 11–7.
9. Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the “next generation”. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(Suppl 4): 31–6.
10. Schellekens H, Klinger E, Mühlebach S, et al. The therapeutic equivalence of complex drugs. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011; 59(1): 176–83.
11. Baumann A. Nonclinical development of biopharmaceuticals. *Drug Discov Today* 2009; 14(23–24): 1112–22.
12. Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(Suppl 5): 9–12.
13. Sauerborn M, Brinks V, Jiskoot W, et al. Immunological mechanism underlying the immune response to recombinant human protein therapeutics. *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31(2): 53–9.
14. European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology – derived therapeutic proteins [interaktyvus]. London 2007. [žiūrėta 2015 m. kovo 29 d.]. Prieiga per internetą: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003946.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf)
15. Moors E, Schellekens H. The strengths and weaknesses of the European biosimilar regulatory pathways. *Nat Biotechnol* 2010; 28: 28–32.
16. Schellekens H, Stegemann S, Weinstein V, et al. How to regulate nonbiological complex drugs (NBCD) and their follow-on versions: points to consider. *AAPS J* 2014; 16(1): 15–21.
17. Wysowski DK, Swartz L, Borders-Hemphill BV, et al. Use of parenteral iron products and serious anaphylactic-type reactions. *Am J Hematol* 2010; 85(9): 650–4.
18. Aharoni R, Teitelbaum D, Leitner O, et al. Specific Th2 cells accumulate in the central nervous system of mice protected against experimental autoimmune encephalomyelitis by copolymer 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(21): 11472–7.
19. Ziemssen T, Schrempf W. Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007; 79: 537–70.
20. Hestvik AL, Skorstad G, Price DA, et al. Multiple sclerosis: glatiramer acetate induces anti-inflammatory T cells in the cerebrospinal fluid. *Mult Scler* 2008; 14(6): 749–58.
21. Begum-Haque S, Sharma A, Kasper IR, et al. Downregulation of IL-17 and IL-6 in the central nervous system by glatiramer acetate in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2008; 204(1–2): 58–65.
22. Wolinsky JS. Glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(4): 875–91.
23. De Stefano N, Filippi M, Confavreux C, et al. The results of two multicenter, open-label studies assessing efficacy, tolerability and safety of protiramer, a high molecular weight synthetic copolymeric mixture, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15(2): 238–43.

24. Ramot Y, Rosenstock M, Klinger E, et al. Comparative long-term preclinical safety evaluation of two glatiramoid compounds (glatiramer Acetate, Copaxone(R), and TV-5010, protiramer) in rats and monkeys. *Toxicol Pathol* 2012; 40(1): 40-54.
25. Varkony H, Weinstein V, Klinger E, et al. The glatiramoid class of immunomodulator drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10(4): 657-68.
26. Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate (Copaxone) therapy for multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2003; 98(2): 245-55.
27. Arnon R, Aharoni R. Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and its potential for the development of new applications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(Suppl 2): 14593-8.
28. Brenner T, Arnon R, Sela M, et al. Humoral and cellular immune responses to Copolymer 1 in multiple sclerosis patients treated with Copaxone. *J Neuroimmunol* 2001; 115(1-2): 152-60.
29. Chen M, Gran B, Costello K, et al. Glatiramer acetate induces a Th2-biased response and crossreactivity with myelin basic protein in patients with MS. *Mult Scler* 2001; 7(4): 209-19.
30. Nicholas JM. Complex drugs and biologics: scientific and regulatory challenges for follow-on products. *Drug Information Journal* 2012; 46: 197-206.

N. Giedraitienė, R. Kizlaitienė, G. Kaubrys

**SMALL MOLECULE AND COMPLEX DRUGS:  
FOLLOW-ON VERSIONS, SPECIFIC REGULATORY  
RULES, INTRODUCTION INTO CLINICAL PRACTICE**

**Summary**

There are continually produced new generic drugs in the world. When the patent of a classical small molecule drug expires generics may be marketed if their therapeutic equivalence to the original drug has been established. Conventional generics for an orally administered drug are considered to be therapeutically equivalent to the reference once pharmaceutical equivalence and bioequivalence have been established and they do not require formal clinical efficacy and safety studies. Such pathway still does not exist for complex drugs. An extensive comparison of complex drugs follow-on and reference products needs to be performed showing the products to be similar in quality, safety, and efficacy with an emphasis on immunogenicity issues.

There are a lot of discussions about the complex drug “families”, such as the iron-carbohydrate drugs, low molecular weight heparins, liposomal drugs, and the glatiramoids. These groups are quite different, therefore experts constantly discuss about the new approaches for regulatory evaluation of non-biological complex drug follow-on products. The article particularly examines glatiramoids, their structural features, mechanism of action, generic drug development, manufacturing process, and quality control standards.

**Keywords:** complex drugs, bioequivalence, generics, glatiramoids, immunogenicity.

Gauta:  
2015 05 11

Priimta spaudai:  
2015 05 29