



Prof. Dr. Semra Şardaş
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Biyolojik İlaçlar ve Biyobenzerler

Biyolojik Ürün

Biyolojik ilaç, etken maddesi niteliğinin ve kalitesinin belirlenmesi için imalat süreci ve kontrolü ile birlikte fizikokimyasal biyolojik testler kombinasyonu gerektiren ve biyolojik bir kaynaktan elde edilmiş ya da ekstre edilmiş üründür. DNA teknoloji ya da hibridoma tekniği ile elde edilmiş proteinleri içeren biyoteknolojik orijinli medikal ürünlerin (biyolojik, biyofarmasötik veya biyoteknolojik) üretilmesi için bitki ve hayvan hücreleri, bakteriler, virüsler ve levür (maya) gibi canlı organizmalardan yararlanılmaktadır.

Biyolojik ilaçlar vücutta doğal olarak üretilen proteinin yerine geçerek/destekleyerek etkililiğini göstermesi nedeniyle avantajlı olarak görülmektedirler ve giderek artan sayıda hastanın biyolojik ürünlerle tedavi edildiği bilinmektedir. Bu grup ilaçları modern tıbbın başlıca onkoloji, enfeksiyon ve otoimmün hastalıklarının tedavisi başta olmak üzere hemen her alanında kullanıldığı ve yeni keşiflerin hızla devam ettiği bilinmektedir.

Biyoteknolojik ilaçlarla birlikte bilim insanları geçmişte tedavi edilemez denilen birçok hastalıkta tedavi şansı yakalayabilmektedirler. Biyolojik ilaçlara örnek olarak immunolojik ürünler, kan ürünleri, Rekombinant DNA teknolojisi (prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde), transforme memeli hücreleri de dahil olmak üzere biyolojik

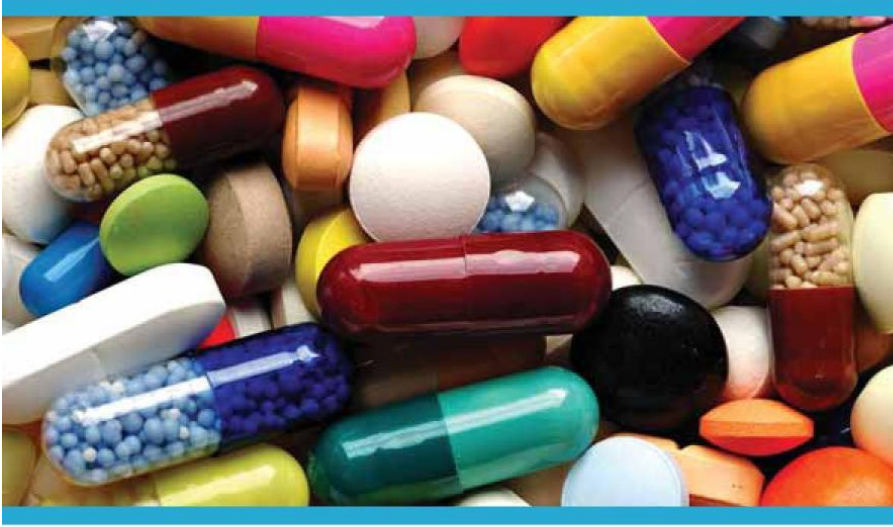
olarak aktif proteinlerdeki kodlayan genlerin kontrollü ekspresyonu, hibridoma ve monoklonal antikor yöntemleri ile elde edilen ürünler, ileri tıbbi tedavi ürünleri, etkin maddenin doğrudan kendisinden türetilmediği reaktifler; kültür ortamı, dana fetüs serumu, katkı maddeleri, kromatografi vb. gibiler verilebilir.

Konvensiyonel ilaçlar canlı hücrede genellikle bir veya birkaç prosesi etkilerken, epoetin gibi bir biyolojik ilaç rekombinant interferon'un 100'e yakın genle etkileşime girerek etkisini gösterir. Boyut olarak tipik bir biyolojik ilaç konvensiyonel ilaçlardan 100-1000 kat daha büyüktür.

Konvensiyonel bir ilaç olan Aspirin 190 Da (Dalton)'a denk gelirken biyolojik ilaçlar 19.000 Da (interferon-B gibi)'dan 20.000 kDa boyutuna kadar ulaşabilmektedir. Bu boyut farkı 1.80 m boyunda bir insanla 300 m uzunluğundaki Eysel Kulesi'nin karşılaştırılmasıyla somutlaştırılabilir.

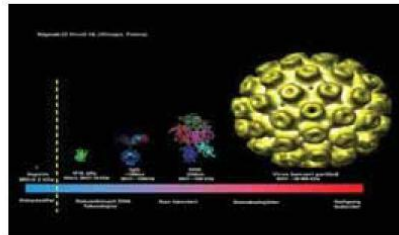
Biyolojik ilaçların yapıtaşları olan antikorlar bağışıklık sisteminizin üyesi olan B lenfositleri tarafından üretilen ve vücudumuza giren antijen denilen yabancı maddelere karşı biyomarker gibi davranan proteinlerdir.

Bu hücrelerin tek bir tip hibrid hücreden üretilip saf halde ve büyük miktarlarda üretilmesi monoklonal antikor tekniği ve üretilen hücreler



de **monoklonal hücreler** olarak adlandırılırlar. Monoklonal antikor tekniğinde, seçilen hibrid hücreler tek bir tip spesifik antikor üretirler, bu nedenle de **hastalıklarla** savaşmada, klasik tekniklerle üretilen antikorlardan potansiyel olarak çok daha etkili olmaktadır.

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların büyük bir kısmı sitotoksik etkilerini gerçekleştirirken malign ve normal hücrelere aynı şekilde öldürücü etki göstermektedir. Son on yıl içinde gelişmekte olan anti-kanser ilaçları konvensiyonel yaklaşımların dışına çıkarak "hedefleme (targeting)" terapisi şeklinde olmaya başlamıştır.



Bu yeni anti-kanser ilaçlarına **Hedef Moleküller** ve ya **Akıllı Bombalar** (Smart Bombs) adı verilmektedir ve malign hücrelerin yaşamında "kritik" öneme sahiptirler. Hedef olarak alınan

moleküller arasında; tirozin kinaz (TK), epitelyal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), matriks metalloproteinazlar, siklin bağımlı kinazlar, proteozom yolunda bulunan moleküller ve apoptozis sürecinde görev alan regülatuar moleküller bulunmaktadır.

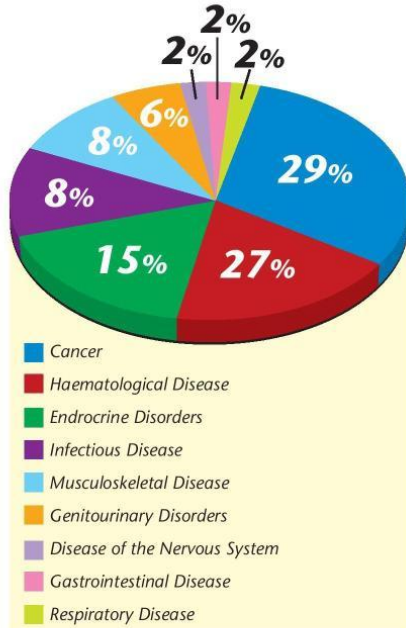
Bu nedenlerle hedeflenmiş tedavilerin kemoterapötik ajanlara en önemli üstünlüğü, avantajı terapötik indekslerinin yüksek olmasıdır. Son yıllarda pre-klinik ve klinik araştırma sonuçları tamamlanmış yeni ajanlar hızla Amerika Birleşik Devletleri'nde **FDA onayı** olarak kliniğe uygulama aşamasına gelmişlerdir.

Biyobenzer Ürün

Biyolojiklerin eşdeğerlikleri için kullanılan en yaygın terim "biyobenzer"dir. Biyolojik ürünler için ilk aşamada düşünülen "biyojenerik" ya da "jenerikbiyobenzer" terimleri kafa karıştırıcı ve karmaşa yaratabilme olasılığı nedeniyle kullanılmamaktadır. Yerine biyobenzer, biocompareable, biyokopya ve follow-on-biologics gibi terimlerin kullanıldığı görülmektedir.

Biyolojik ürünlerin üretimleri canlı organizmalarda, uzun, komplike bir süreç gerektirmektedir. Hem bu nedenden dolayı hem de canlı organizmaların doğası gereği mevcut validasyon durumu söz konusu olduğu için biyolojik eşdeğerlerin birbirlerinin tam manasıyla yerine geçmesinden bahsedilememektedir. Aynı üreticinin yaptığı farklı partilerde bile validasyon söz konusu olduğu bildirilmektedir. Bu durum biyobenzerlerin referans ürünlerin yerine geçebilirliğinin kanıtlanmasından çok, orijinal ürüne benzerliğinin kanıtlanması için yapılan karşılaştırma temelli testlerle yapılmaktadır. Bunun sonucunda jenerikler için tekrarlanması gerekmeyen Faz çalışmalarının biyobenzerler için tekrarlanmasının gerekliliği günümüzde tartışılan en önemli global sorundur.

Biyobenzerlerin ruhsatlandırma ve patent sürecinde ülkelerin kendine özel kılavuzları mevcuttur. EMEA'nın, AB üyesi ülkeler için ilk biyobenzer düzenleme kılavuzu 2005 yılında yayınlanmıştır. Japonya, Kore, Kanada, Hindistan ve son olarak dünyanın en büyük ilaç pazarlarından olan Çin'in biyobenzerlerin üretimi ve **onaylanması**



Kaynak: PharmaVentures' Pharma Deals Veritabanı

konusunda kendi devlet politikaları ve kılavuzları mevcuttur.

Türkiye'nin biyobenzer kılavuzu 2008 yılında, daha çok EMEA referans alınarak, biyobenzer kavramını tanımlamak, başvuruların temel ana hatlarını ortaya koymak ve multiendikasyonel durumlarda, gerekirse her endikasyon için etkinlik ve güvenilirliğin kanıtlanmasını içerecek şekilde yayınlanmıştır. (http://212.174.130.226/Default.aspx?sayfa=i-egm_mevzuat&thelawtype=6&lang=tr-TR&thelawld=64)

Biyobenzerler biyolojik ürünlerin kopyaları olma girişiminde oldukları halde, farklı hücre çizgisi, üretim ve saflaştırma prosedürleri uygulandığından ortaya çıkan üründe orijinal ürünün birebir aynısı olmayacağı kaygısı biyobenzer ürünlerle ilgili önemli toksisite sorunlarından biridir. Günümüzde biyobenzer ilaçlar kanser, hematolojik hastalıklar ve endokrin hastalıklar başta olmak üzere yukarıdaki şekilde de görüldüğü gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.

Yazarlar: Prof. Dr. Semra Şardaş ve Vildan Akgül (M.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji ABD)

