

Perspektivy ve skupině terapeutických peptidů

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,
Univerzita Karlova

11. června 2025

Spolek ČFS Ostrava

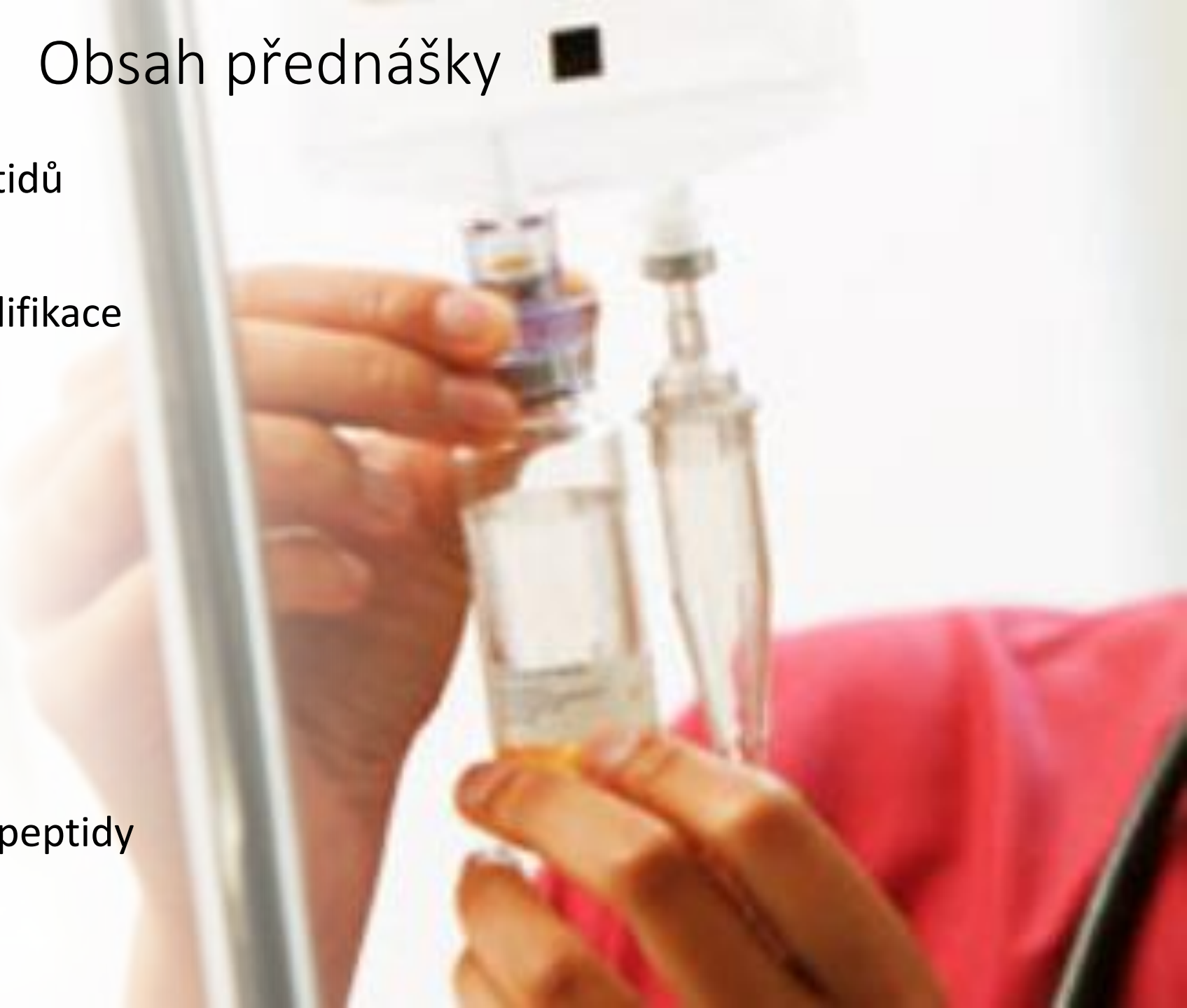


**ČESKÁ
FARMACEUTICKÁ
SPOLEČNOST**

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ, Z. S.

Obsah přednášky

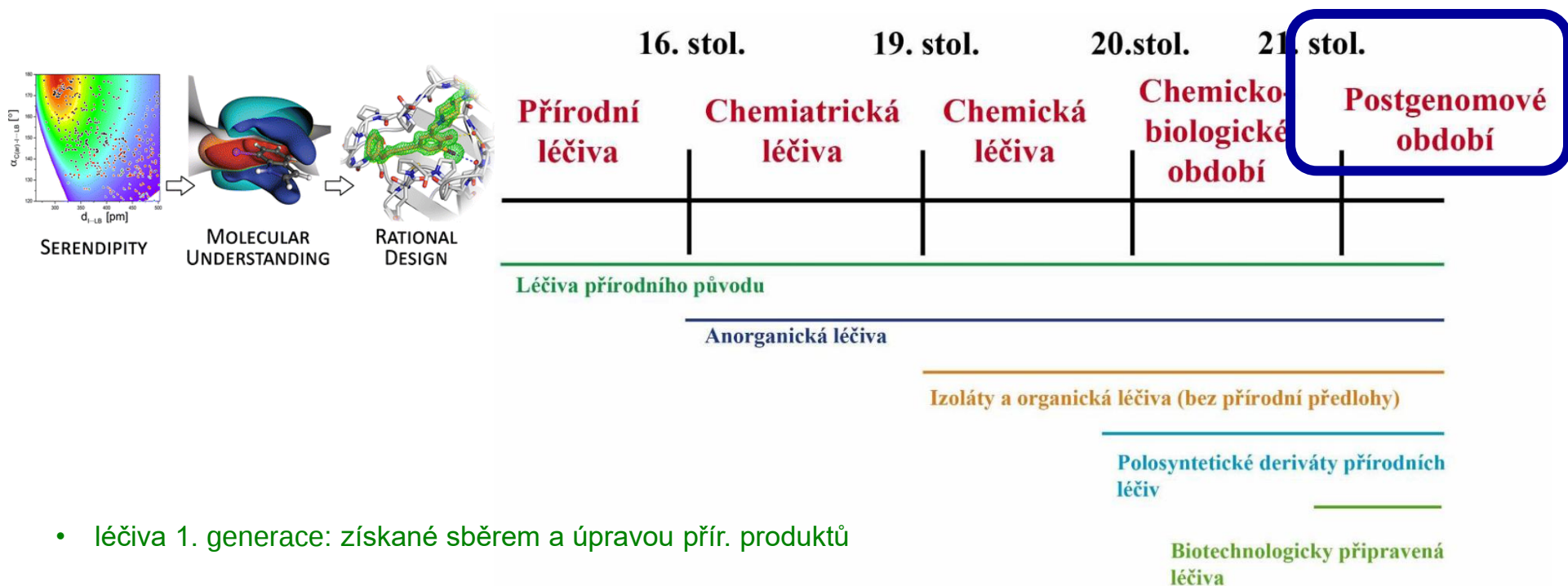
- Definice
- Historie terapeutických peptidů
- Syntéza
- Základní typy chemické modifikace terapeutických peptidů
- Terapeutické peptidy v praxi
 - Antidiabetika
 - Antiinfektiva
 - Antimykotika
 - Antivirotika
 - Cytostatika
 - Antihypertenziva
 - Antitromboticky účinné peptidy
 - Ostatní peptidy
- Závěr



Obsah přednášky

- Definice
- Historie terapeutických peptidů
- Syntéza
- Základní typy chemické modifikace terapeutických peptidů
- Terapeutické peptidy v praxi
 - Antidiabetika
 - Antiinfektiva
 - Antimykotika
 - Antitromboticky účinné peptidy
 - Ostatní peptidy
- Závěr

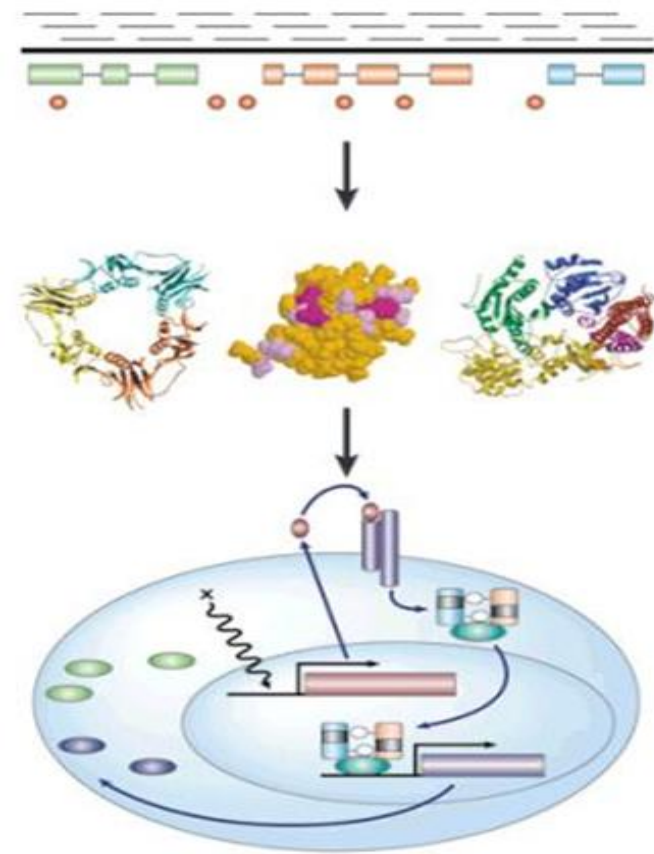




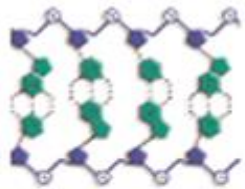
- léčiva 1. generace: získané sběrem a úpravou přír. produktů
původně neznámého složení
(opium, med, česnek, drogy, kamence, hlinky, S, slouč.Cu, Pb, Fe)
- léčiva 2. generace: získané izolací (morfin, antibiotika)
- léčiva 3. generace: získané obměnou předlohových struktur přír. anebo syntetického původu
(buprenorfin, diazepam)
- léčiva 4. generace: získané *in silico* metodami, QSAR, dockingem, CADD (antivirotika, antineoplastika)

postgenomová éra:

popis funkce, významu genů



Genom



30-50 000
genů

Transkriptom



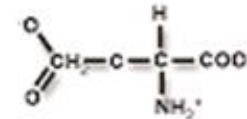
150-300 000
"přepisů"

Proteom



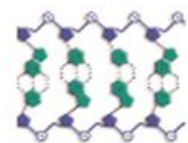
300 000 až
1 milion
proteinů

Metabolom



~ 3 500
"biomolekul"

Genom



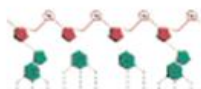
30-50 000
genů



místo zásahu
genové terapie



Transkriptom



150-300 000
"přepisů"



místo zásahu
antisense
oligonukleotidů



Proteom



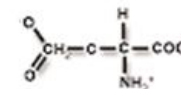
300 000 až
1 milion
proteinů



místo zásahu
biologik



Metabolom



~ 3 500
"biomolekul"



místo zásahu
malých
molekul



Tradiční představa, že léky musí být malé molekuly, se v průběhu času změnila

Léčiva na bázi peptidů nabízejí slibnou alternativu v tom, že mají jedinečné fyzikálně-chemické vlastnosti, **vysokou účinnost a selektivitu, nižší imunogenicitu**, flexibilní páteř, se kterou lze manipulovat, relativně levné výrobní náklady atd. Trend používání peptidů jako molekul léčiv nabral v poslední době na síle díky vývoji v technologiích jejich syntézy a modifikace v kombinaci se zdokonalováním analytických metod používaných při jejich studiu. S obrovskými investicemi do výzkumu po celém světě se očekává, že trh s terapeutiky na bázi peptidů v budoucnu mnohonásobně poroste.

V současné době peptidová terapeutika působí jako hormony, růstové faktory, neurotransmitery, antiinfektiva a ligandy iontových kanálů. Mohou se vázat na receptory buněčného povrchu s vysokou afinitou a specificitou, což vyvolává kaskády intracelulárních událostí. V současné době se terapeutika na bázi peptidů používají k boji proti široké škále klinických stavů, jako je rakovina, kardiovaskulární onemocnění, metabolické poruchy, infekce, poruchy centrálního nervového systému, gastrointestinální poruchy a dermatologické a hematologické poruchy.

Peptidy obecně, význam **proteomu**

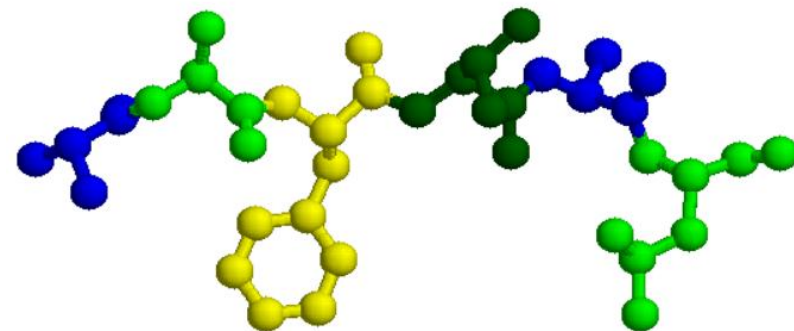
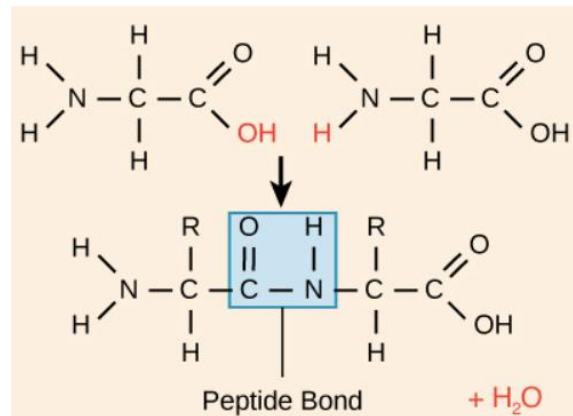
Bylo identifikováno více než **7000 přirozeně se vyskytujících peptidů**, které často hrají zásadní roli ve fyziologii člověka. Radíme mezi ně hormony, neurotransmitery, růstové faktory, ligandy iontových kanálů nebo antiinfektiva. Obecně jsou peptidy selektivní a účinné signální molekuly, které se vážou na specifické povrchové receptory, jako jsou receptory sdružené s G proteinem (GPCR) nebo iontové kanály, kde vyvolávají intracelulární účinky.

Vzhledem k jejich významné bioaktivitě, vynikající bezpečnosti představují peptidy vynikající leading strukturu pro design nových terapeutik.

Terapeutické peptidy se vyznačují **nižší složitostí výroby** ve srovnání s ostatními biologickými léčivy na bázi proteinů (např. monoklonální protilátky), a proto jsou **výrobní náklady také nižší**, obecně se přibližují cenám léčiv typu malých molekul.

Terapeutické peptidy jsou z tohoto hlediska určitým *spojovacím můstkem mezi léčivy typu malých molekul a biologik.*

Peptidy vs. proteiny



Podle počtu aminokyselin, které jsou v molekule navázány ***peptidickou vazbou***, rozlišujeme

oligopeptidy obsahují 2–10 aminokyselin

polypeptidy obsahují 11–100 aminokyselin (popř. pouze 11–50 aminokyselin)

vlastní bílkoviny - proteiny více než 100 aminokyselin

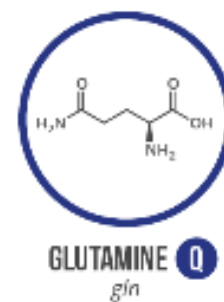
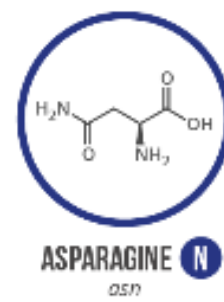
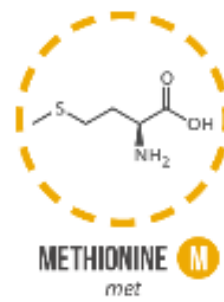
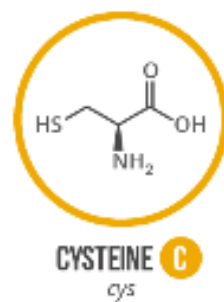
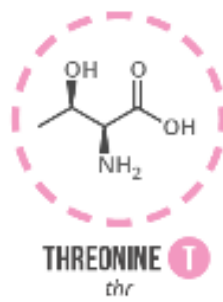
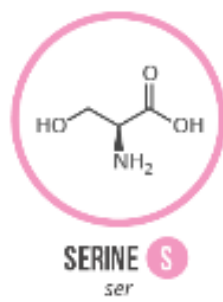
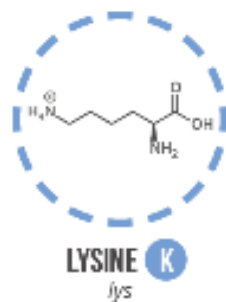
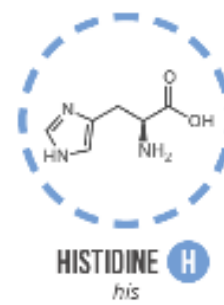
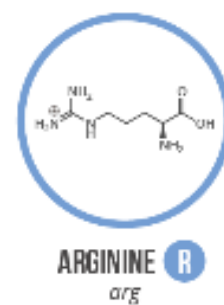
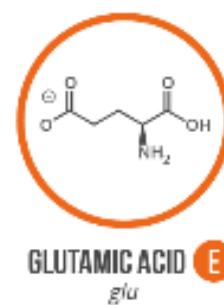
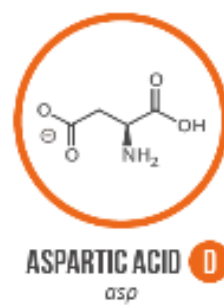
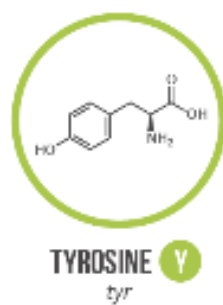
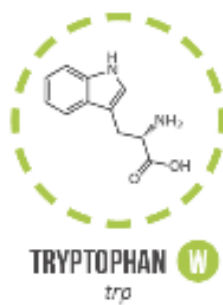
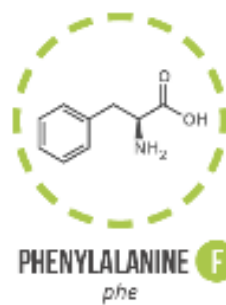
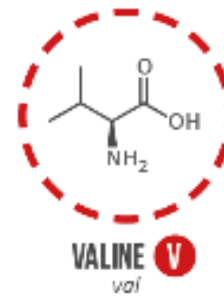
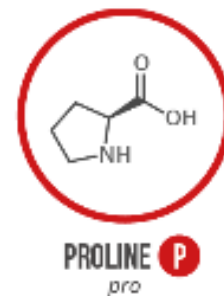
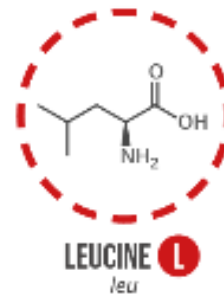
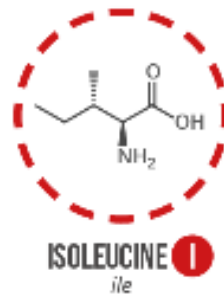
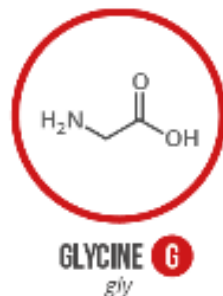
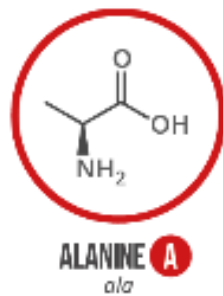
Nejednotnost hranice mezi peptidy a bílkovinami je dána tím, že dříve platilo: do počtu 50 aminokyselin se jedná o peptid, při vyšším počtu pak o bílkovinu.

V současnosti je posuzována ***poměrná molekulová hmotnost*** (M_r), kdy ***do hodnoty $M_r = 10\,000$ jde o peptid***, nad tuto hodnotu bílkovinu, to odpovídá zhruba **100 aminokyselinám**

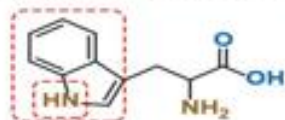
A GUIDE TO THE TWENTY COMMON AMINO ACIDS

AMINO ACIDS ARE THE BUILDING BLOCKS OF PROTEINS IN LIVING ORGANISMS. THERE ARE OVER 500 AMINO ACIDS FOUND IN NATURE - HOWEVER, THE HUMAN GENETIC CODE ONLY DIRECTLY ENCODES 20. 'ESSENTIAL' AMINO ACIDS MUST BE OBTAINED FROM THE DIET, WHILST NON-ESSENTIAL AMINO ACIDS CAN BE SYNTHESISED IN THE BODY.

Chart Key: ● ALIPHATIC ● AROMATIC ● ACIDIC ● BASIC ● HYDROXYLIC ● SULFUR-CONTAINING ● AMIDIC ○ NON-ESSENTIAL ○ ESSENTIAL

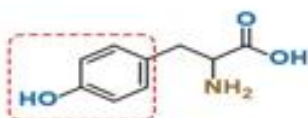


Aromatic amino acids



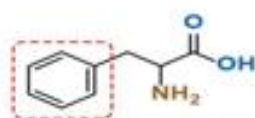
Indolyl

Tryptophan(W)



Phenolic hydroxyl

Tyrosine(Y)

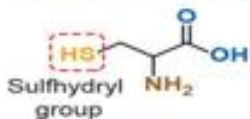


Benzene ring

Phenylalanine(F)

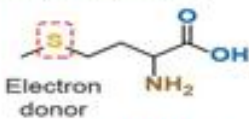
Electron transfer
As hydrogen donors to capture ROS

Sulfur-containing amino acids



Sulfhydryl group

Cysteine(C)

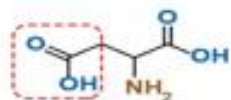


Electron donor

Methionine(M)

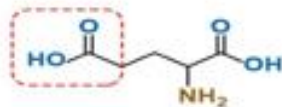
The sulfhydryl group on cysteine is an effective hydrogen donor
The S atom on methionine can be oxidized to methionine sulfoxide by donating electrons

Acidic amino acids



Carboxyl

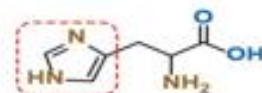
Aspartic acid(D)



Glutamate(E)

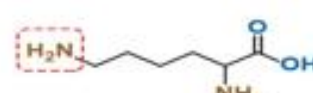
Quench unpaired electrons or free radicals by donating protons

Basic amino acids

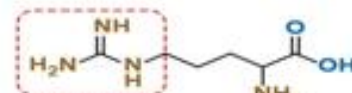


Imidazole ring

Histidine(H)



Lysine(K)

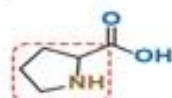


Guanidine group

Arginine(R)

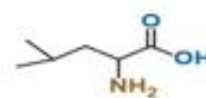
The imidazole group of histidine can act as a hydrogen donor to donate a proton
Lysine and arginine have electron donating ability

Hydrophobic amino acid

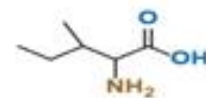


Pyrrolidine ring

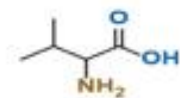
Proline(P)



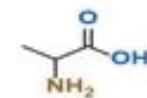
Leucine(L)



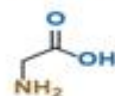
Isoleucine(I)



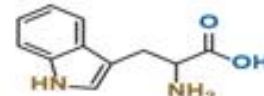
Valine(V)



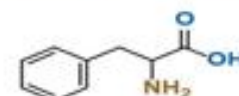
Alanine(A)



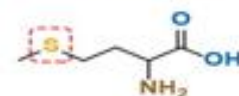
Glycine(G)



Tryptophan(W)



Phenylalanine(F)



Methionine(M)

Hydrogen donor
Creating a hydrophobic microenvironment for peptide molecules to increase the solubility of peptides in lipids
Enhancing fatty acid-peptide interactions to slow or prevent lipid peroxidation

21. AA = **selenocystein** (1986) – síra v Cys je zaměněna za selen; 22. AA = **pyrrolysin** (2002)

+ neproteinogenní aminokyseliny

nejsou kódovány v DNA, resp. neuplatňují se při proteosyntéze

aminokyseliny s **netypickou D-konfigurací**, tvořící základ antibiotik a též složku buněčných stěn bakterií

jsou to např. D-alanin, D-serin, D-cystein, kyselina D-glutamová a D-ornitin

produkty odbourávání proteinogenních aminokyselin, meziprodukty močovinového cyklu, např. citrulin, homocystein, ornitin, taurin či tyroxin

isomásečná kyselina, diaminomásečná kyselina, ...

je známo cca **400 neproteinogenních aminokyselin**

Klasifikace peptidomimetik

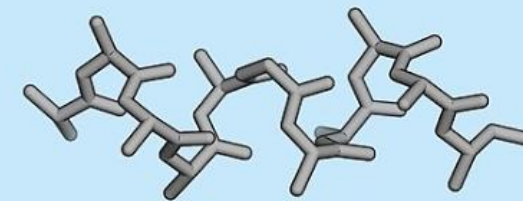
Použití peptidů jako léčiv má některé **nevýhody** kvůli jejich biologické dostupnosti a biologické stabilitě. Rychlá degradace, špatná perorální dostupnost, obtížný transport přes buněčné membrány, neselektivní vazba na receptory a náročná vícestupňová příprava jsou hlavními omezeními peptidů jako aktivních farmaceutických substancí.

Proto byly navrženy a použity malé řetězce podobné proteinům nazývané **peptidomimetika** k napodobení nativních analogů a případně vykazovaly lepší farmakologické vlastnosti.

Peptidomimetika schválená FDA:

- romidepsin** (Istodax)
- atazanavir** (Reyataz)
- sachinavir** (Inviraza)
- oktreotid** (Sandostatin)
- lanreotid** (Somatulin)
- plekanatid** (Trulance)
- ximelagatran** (Exanta)
- etelkalcetid** (Parsabiv)
- bortezomib** (Velcade)

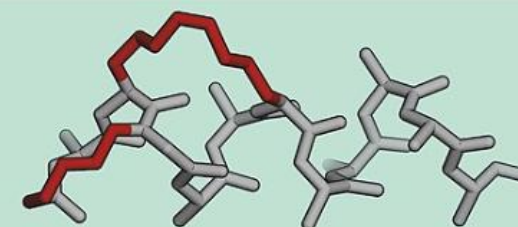
Peptides



peptide character

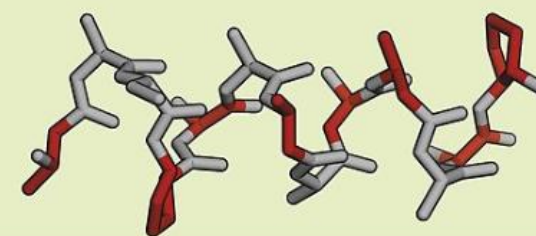
Class A

modified peptides



Class B

modified peptides
and peptidic foldamers



Od roku 1980 bylo do klinické praxe uvedeno více než **240 peptidů**, z nichž 12 % obsahuje více než 60 aminokyselin

přes 90 % peptidů je aplikováno **parenterálně – injekčně**,
pouze 4 % jsou podávány **perorálně**
ještě menší podíl tvoří **transdermální** podávání peptidů
a zbytek **inhalačně**

perorální podávání peptidů je omezeno lokálními podmínkami v gastrointestinálním traktu s výjimkou dvou příkladů s relativně nízkou molekulovou hmotností (LMW) určených pro systémovou dodávku:

- **mikroemulze cyklosporinu** (Neoral, Novartis, Švýcarsko)
- **desmopresin** (Minirin, Ferring, USA, pův. československé originální léčivo, 1966)

Terapeutické peptidy

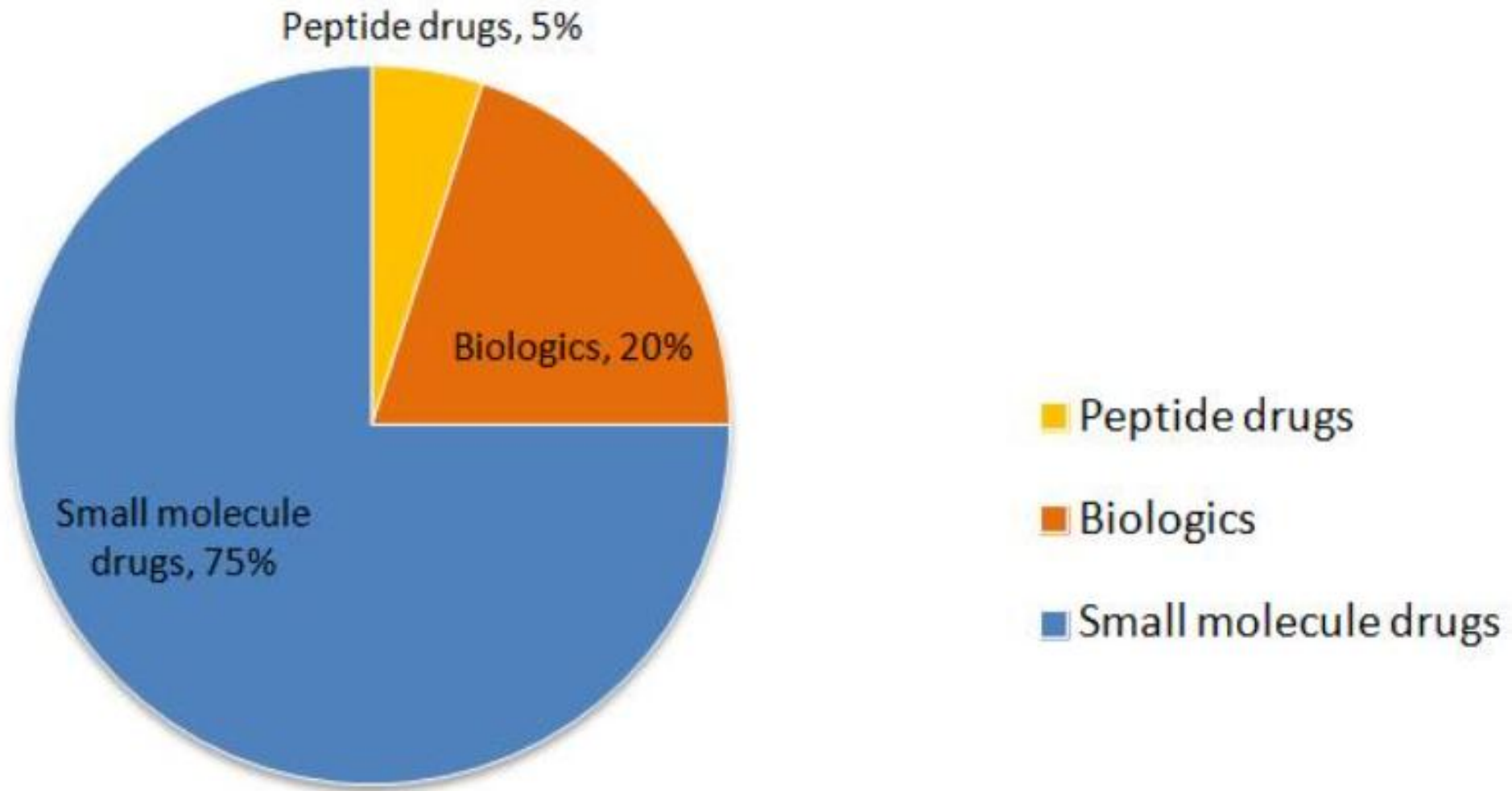
Peptidy jsou vysoce selektivní a účinné, a současně relativně bezpečné a dobře snášené bioaktivní sloučeniny. Z tohoto důvodu nepřekvapuje zvýšený zájem farmaceutického výzkumu o kategorii terapeutických peptidů.

V současnosti se v klinické praxi používají desítky různých terapeutických peptidů (např. analoga inzulínu, vazopresinu, inkretinomimetika, antiinfekční peptidy), v klinických studiích je několik dalších stovek **peptidových terapeutik**.

Hledají se nové cesty, které jsou svojí strukturou netradiční a obcházejí klasický peptidový design. Příklady takových přístupů jsou **multifunkční a buněčnou stěnou pronikající peptidy**, popř. **peptidové lékové konjugáty**.

Předmětem prezentace je současný stav, silné a slabé stránky používání peptidů jako léčivých přípravků a nové možnosti v oblasti návrhu a vývoje peptidových léčiv.

Drug category share in the global pharmaceutical market



Obsah přednášky

- Definice
- Historie terapeutických peptidů
- Syntéza
- Základní typy chemické modifikace terapeutických peptidů
- Terapeutické peptidy v praxi
 - Antidiabetika
 - Antiinfektiva
 - Antimykotika
 - Antitromboticky účinné peptidy
 - Ostatní peptidy
- Závěr





1922
First medical
use of insulin

1920

1930

1940

Coming innovations

- Once-weekly insulin
- Oral insulin
- Liver preferential insulin
- Glucose dependent insulin
- Beta cell replacement



Pijavka lékařská



Hagedorn
protamine-
retarded
insulin NPH

1946

Primary
sequence
determination



Recombinant
human insulin

1977

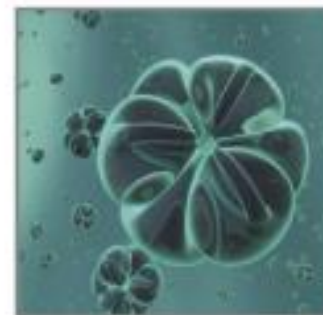
First usage
of human
insulin in
clinic

Insulin analogs
synthesized by rDNA
technology or
chemical methods

1983

2000

Elucidation
of insulin
structure in
most detail

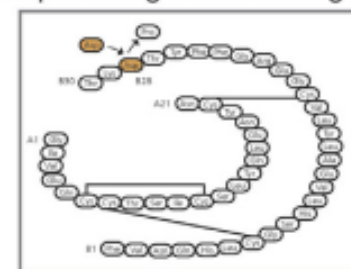


Basal insulin analogues

Now

Structural
optimization and
non-invasive
delivery systems

Rapid-acting insulin analogues



Insulin
isolation

1921

First usage
of insulin in
clinic

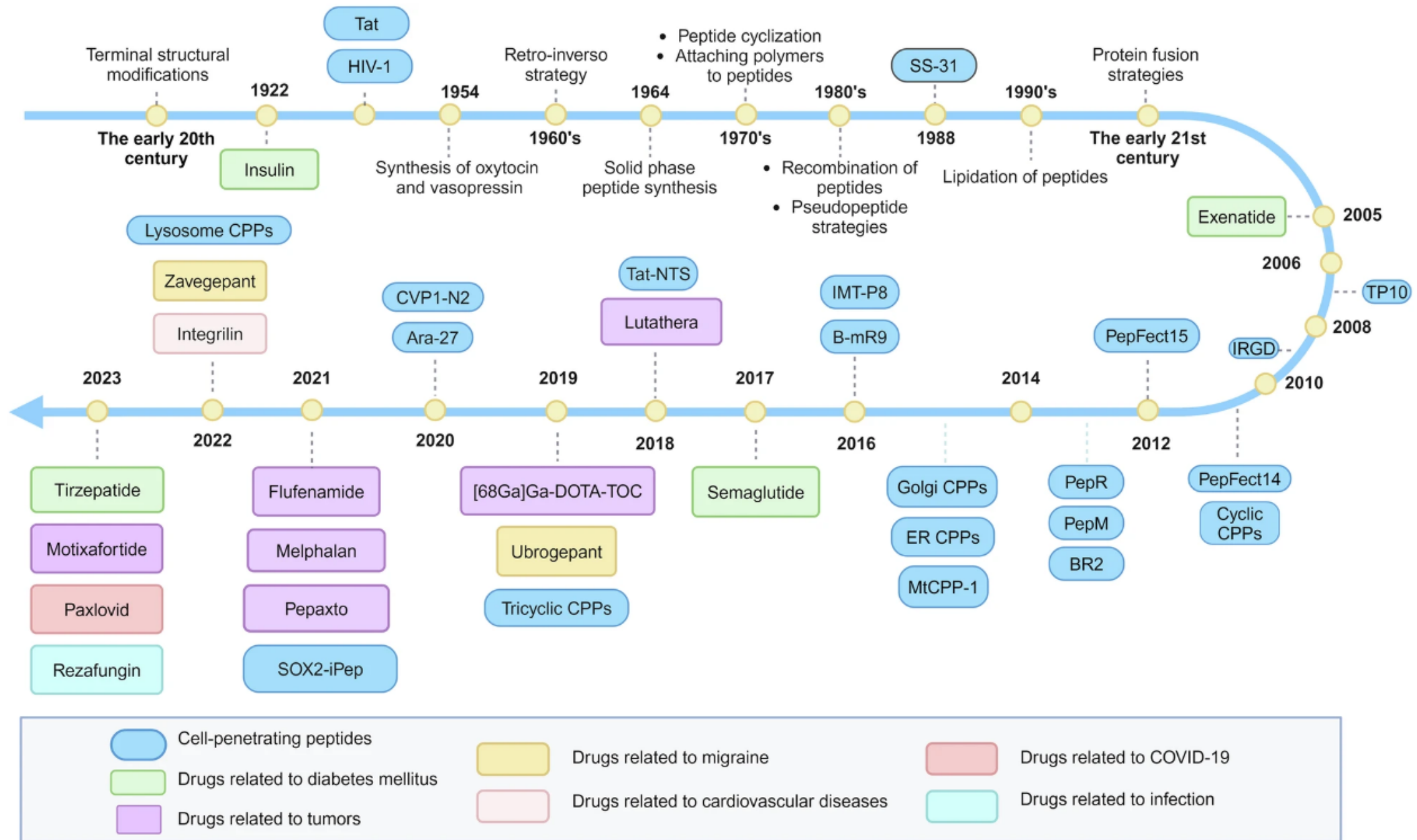
Identi
of ins
protei

1922

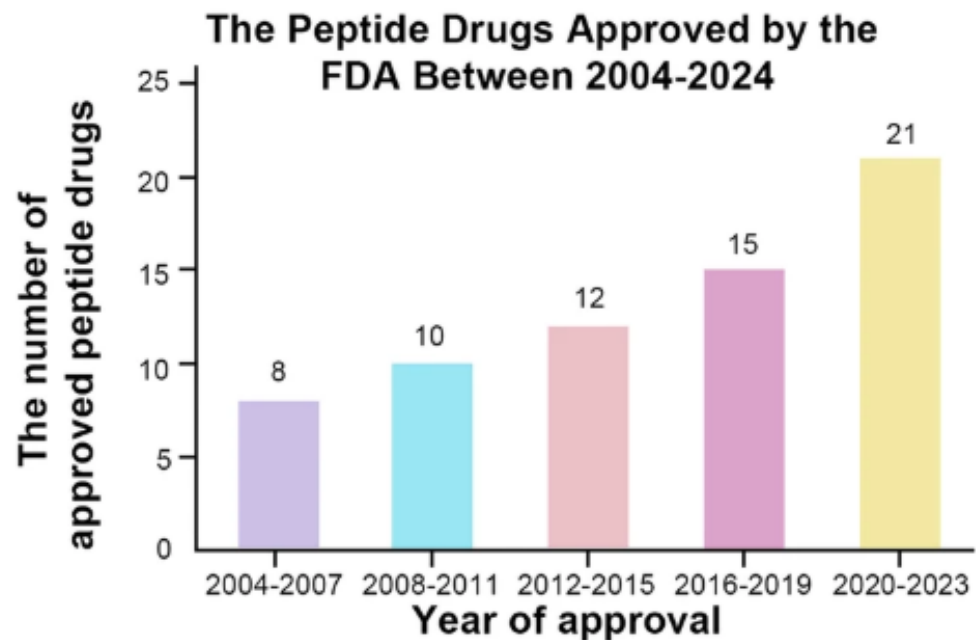
1 synthesis of in

1960 1970

Elucidation of
biosynthetic
pathway of
insulin in β cells

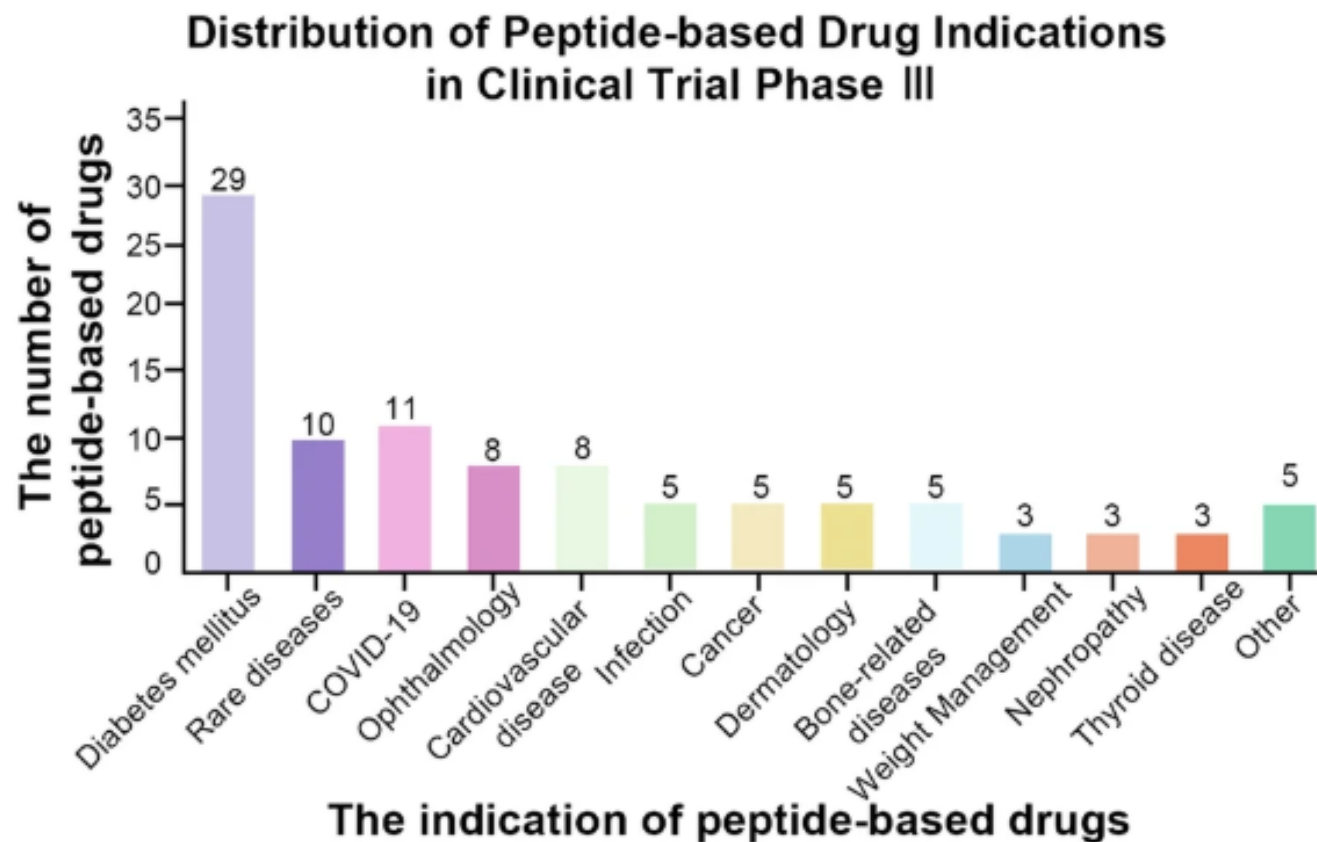
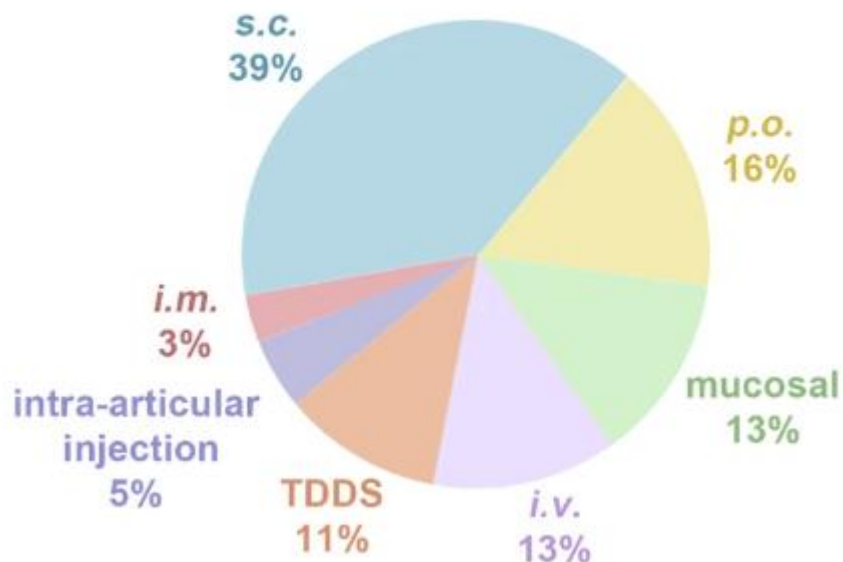


Vizualizace důležitých událostí ve vývoji peptidových léčiv. Na tomto obrázku jsou důležité peptidové léky klasifikovány podle onemocnění, kterému odpovídají. Kromě toho je na tomto obrázku uveden také pokrok optimalizační strategie peptidových léčiv a peptidů pronikajících do buněk



Za poslední dvě desetiletí počet schválených peptidových léků překročil hranici **100**

Distribution of Peptide-based Drug Route of Administration in Clinical Trial Phase III



Od **uvedení inzulínu** na trh v roce **1922** byla v posledních dvou desetiletích schválena téměř stovka léků na bázi peptidů pro léčbu stavů, jako je cukrovka, obezita a kardiovaskulární onemocnění.

Kromě inzulínu a GLP-1 agonistů (inkretinomimetika) zaznamenaly úspěch při léčbě vzácných onemocnění také peptidové léky, což dokládá schválení terapií pro stavy, jako je akromegalie a hypoparatyreóza.

Většina peptidových léků, až na několik výjimek, jako je cyklosporin A, je však omezena nevýhodami, jako je nestabilita *in vivo* a špatná biologická dostupnost, což omezuje jejich způsoby podávání na **subkutánní injekci**.

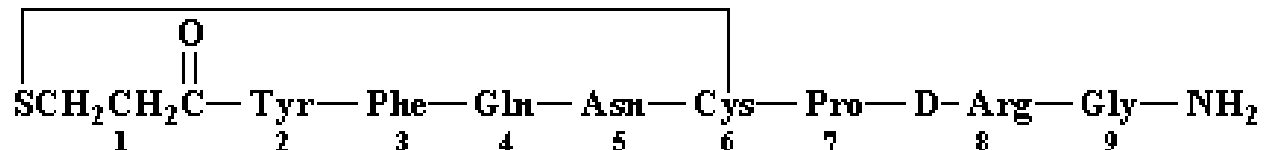
1966 patent for desmopresin Prague, Czech Republic (ing. Milan Zaoral)

Ústav organické chemie a biochemie
Československé akademie věd

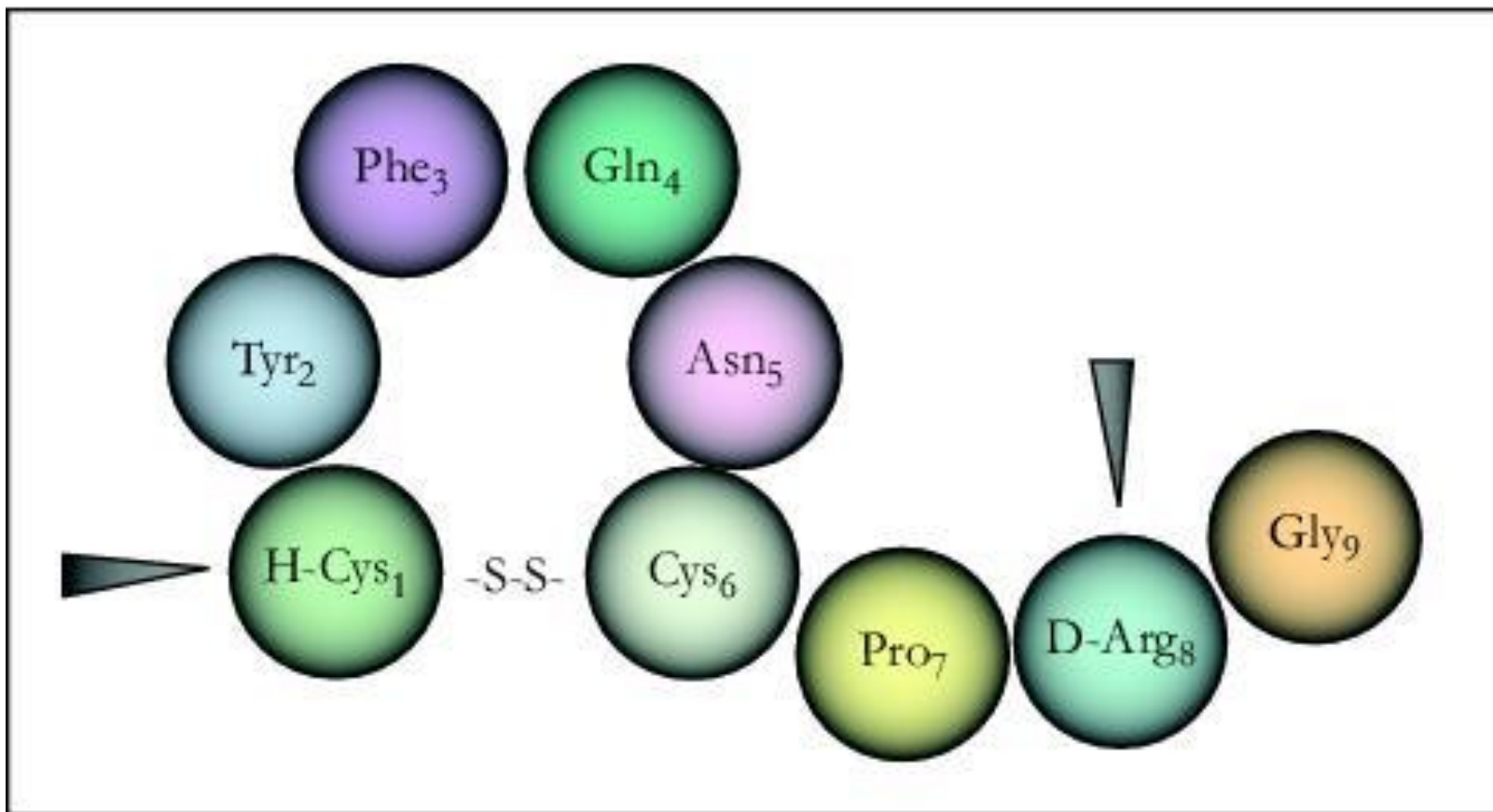
nr. 1 in the treatment of
diabetes insipidus
enuresis nocturna

život nemocného s diabetem insipidus (15/100 000, tj. 1500 nemocných v ČR) mezi vodovodním kohoutkem a toaletou



$$\text{C}_{46}\text{H}_{64}\text{N}_{14}\text{O}_{12}\text{S}_2$$


změna prostorového uspořádání molekuly vasopresinu v poloze 8



syntéza **desmopresinu** (ADIURETIN-SD)

Ing. Milan Zaoral DrSc. (1926-2011)



objevitel desmopresinu

navrhl postup, který spočíval ve změně prostorového uspořádání molekuly vasopresinu a to v poloze 8.

hned první látka připravená na základě tzv. „8-D-substituce“, měla v podstatě vlastnosti, které hledali, tj. značně vysoký a velmi specifický antidiuretický účinek.

v pořadí čtvrtá takto připravená sloučenina již splňovala všechny požadavky a stala známou pod názvem desmopresin.

Dr. Ing. Milan Zaoral byl tak **prvním na světě**, kdo připravil látku obdobnou svými účinky lidskému hormonu vasopresinu

desmopresin byl po ukončení klinického testování r.1972 uveden do lékařské praxe. r. 1972 prodalo Československo licenci na výrobu a využití desmopresinu švédské firmě Ferring, ta lék uvedla na trh již v roce 1973 díky tehdejší nepřipravenosti národního podniku Léčiva, se dokonce v letech 1973-1975 vyráběl desmopresin na půdě Ústavu organické chemie a biochemie tovární výroba desmopresinu v Československu začala až v r. 1976

Objev desmopresinu vysoce ocenila Světová zdravotnická organizace (WHO), která jej zařadila mezi **15 nejvýznamnějších vyráběných léků 20. století**

Centrální diabetes insipidus je onemocnění charakterizované tvorbou abnormálně velkého množství hypotonické moče v důsledku nedostatečné sekrece ADH

Nykturie - osoba je 1x nebo vícekrát/ noc buzena pocitem nucení na močení

Enuréza - mimovolní noční pomočování u dítěte staršího 5ti let, 2. nejčastější chronická indispozice v dětském věku (10 %)

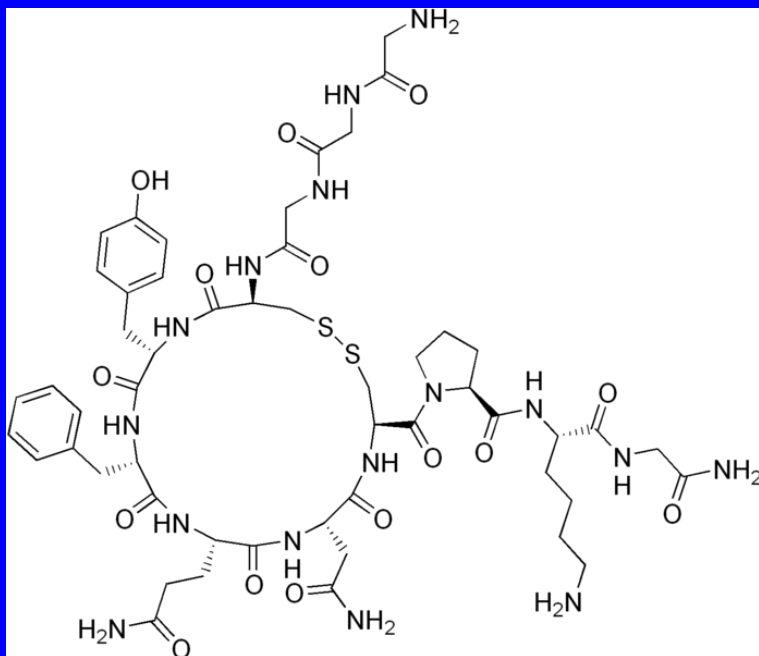
Ještě jeden ze syntetických analogů ADH se ujal v praxi: **TERLIPRESSIN - REMESTYP® 0,2 a 1,0 inj**

Použití:

Krvácení z gastrointestinálního traktu

Krvácení z urogenitálního ústrojí

Lokální použití u gynekologických operací

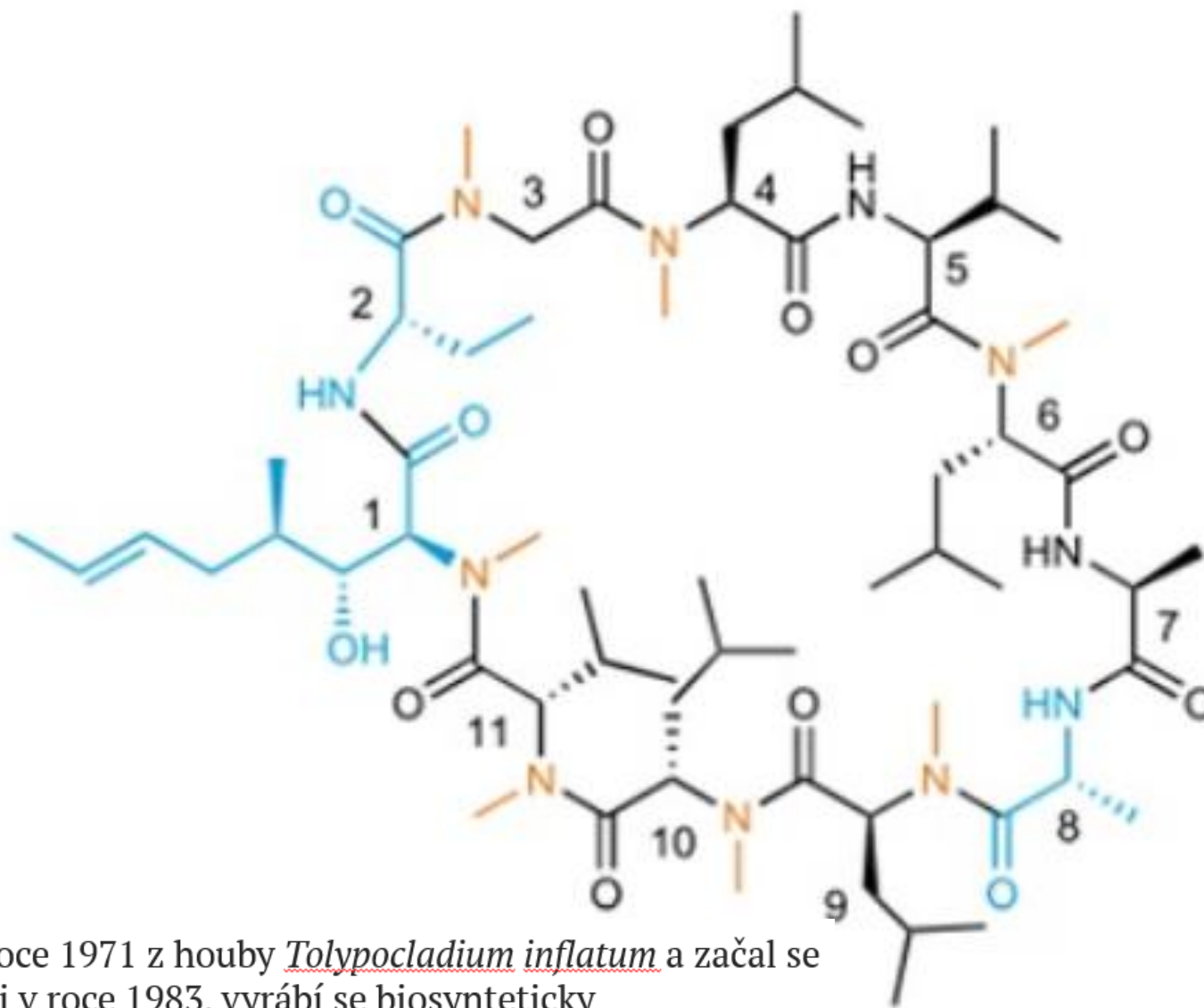


cyklosporin

peptid izolovaný z houby, je to
neutrální, hydrofobní cyklický peptid
obsahující **11 zbytků AK**
vysoký stupeň methylace dusíku a
cyklická struktura cyklosporinu jej
činí odolným vůči proteázové
hydrolýze, navíc hydrofobnost a
konformační flexibilita umožňují jeho
perorální biologickou dostupnost.
Schválení cyklosporinu jako
imunosupresivního léčiva v roce
1983 bylo inspirativním příkladem
objevu léčebné hodnoty přírodních
produktů a připomínkou potenciálu
peptidů a peptidomimetik pro vývoj
perorálních látek

transplantace orgánů

byl izolován v roce 1971 z houby *Tolypocladium inflatum* a začal se používat v praxi v roce 1983, vyrábí se biosynteticky



Obsah přednášky

- Definice
- Historie terapeutických peptidů
- **Syntéza**
- Základní typy chemické modifikace terapeutických peptidů
- Terapeutické peptidy v praxi
 - Antidiabetika
 - Antiinfektiva
 - Antimykotika
 - Antitromboticky účinné peptidy
 - Ostatní peptidy
- Závěr





syntéza peptidů je v podstatě od 60. let 20. stol. vyřešený problém

peptidy byly vyráběny konvenční organickou syntézou ve fázi roztoku po mnoho desetiletí, avšak koncem roku 1963 byl uveden na trh

automatizovaný **syntetizátor peptidů na pevné fázi**, postavil jej s kolegou v garáži a v r. 1984 získal Nobelovu cenu za objev syntézy peptidů na pevné fázi **ROBERT BRUCE MERRIFIELD (1921–2006)**



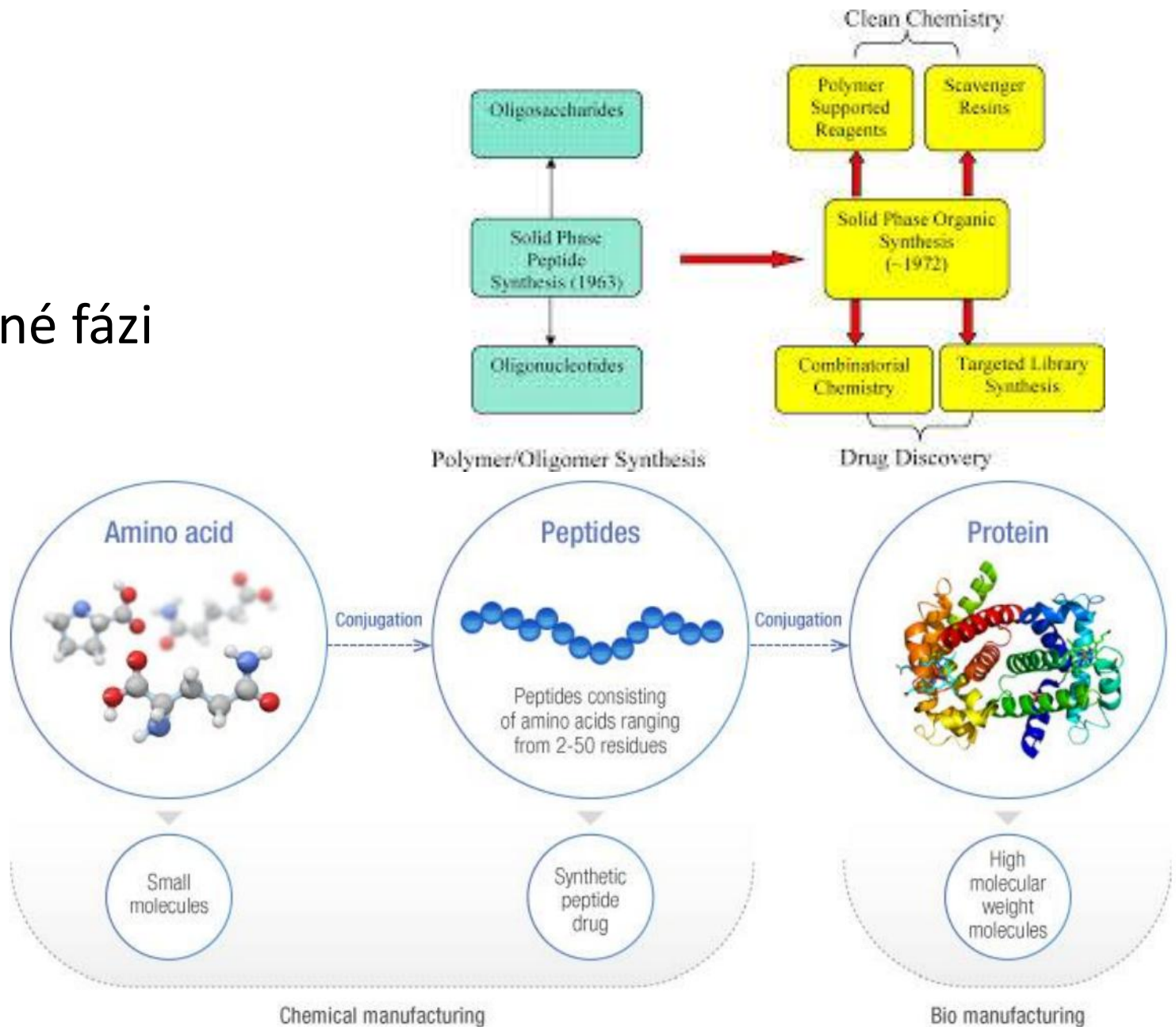
dnes si můžeme objednat všechny druhy peptidů na míru, nebo použít jeden z těchto strojů a připravovat je pomocí kombinatoriální chemie

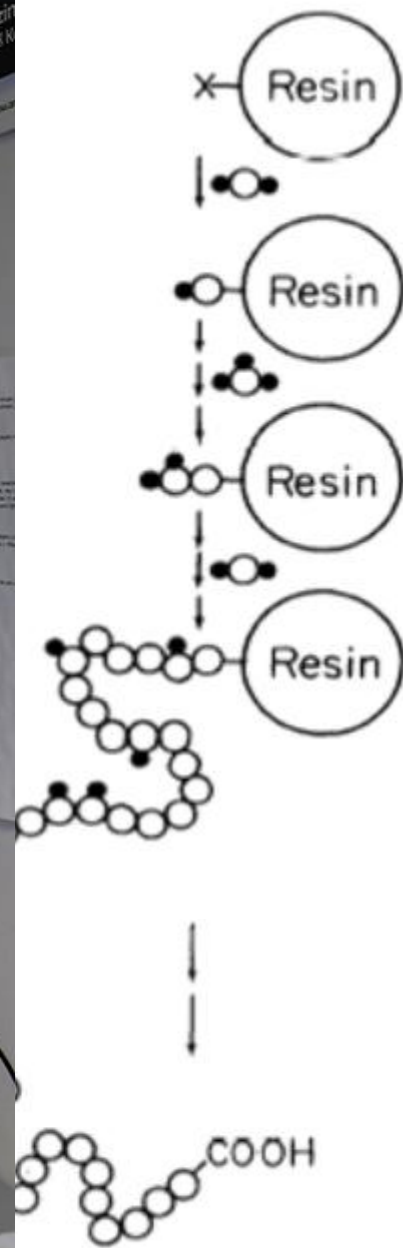
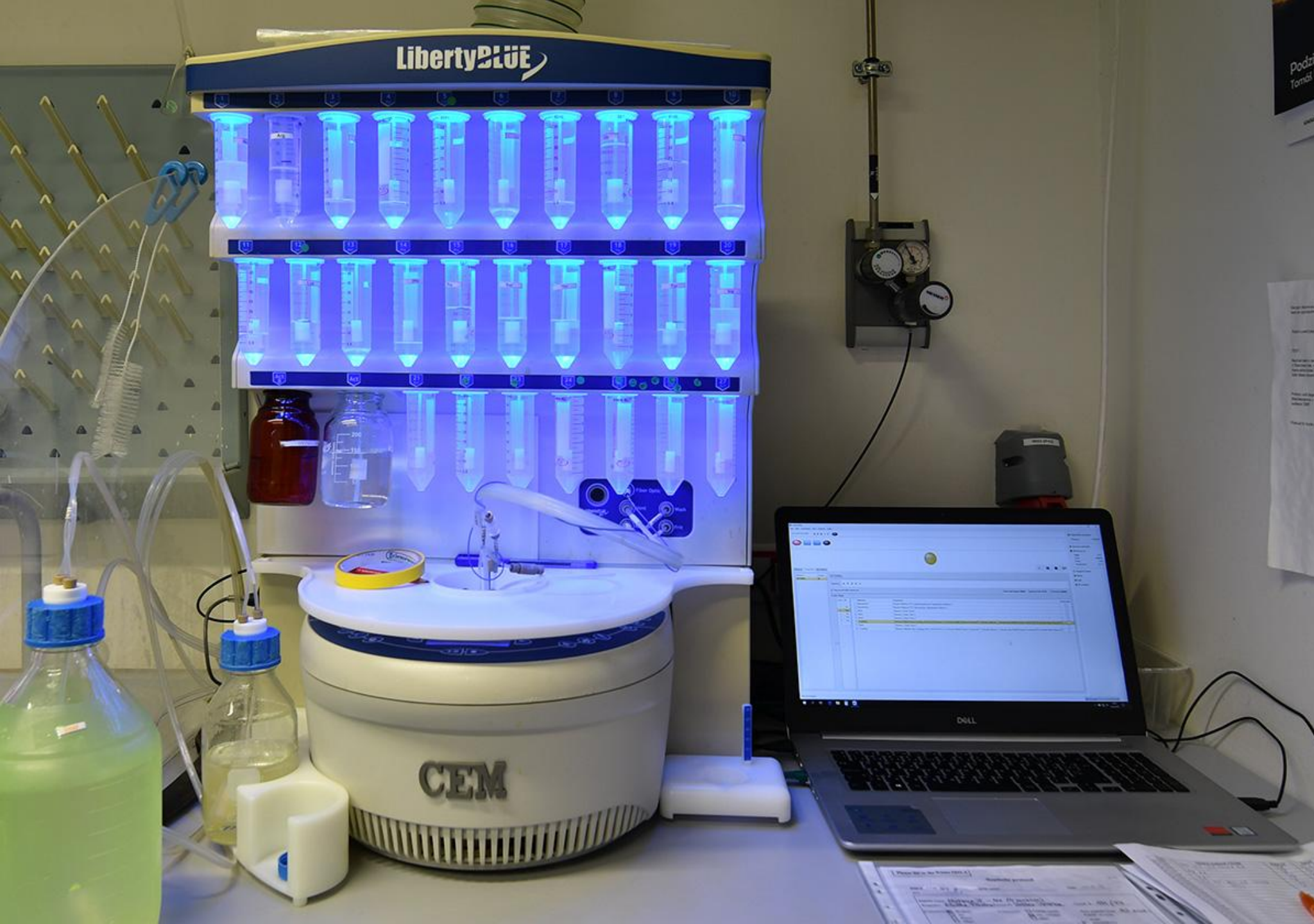
vyrábí se jich velká množství, od mikrogramů až po kilogramy

v ČR Lonza Kouřim, či APIGENEX Praha/Pardubice

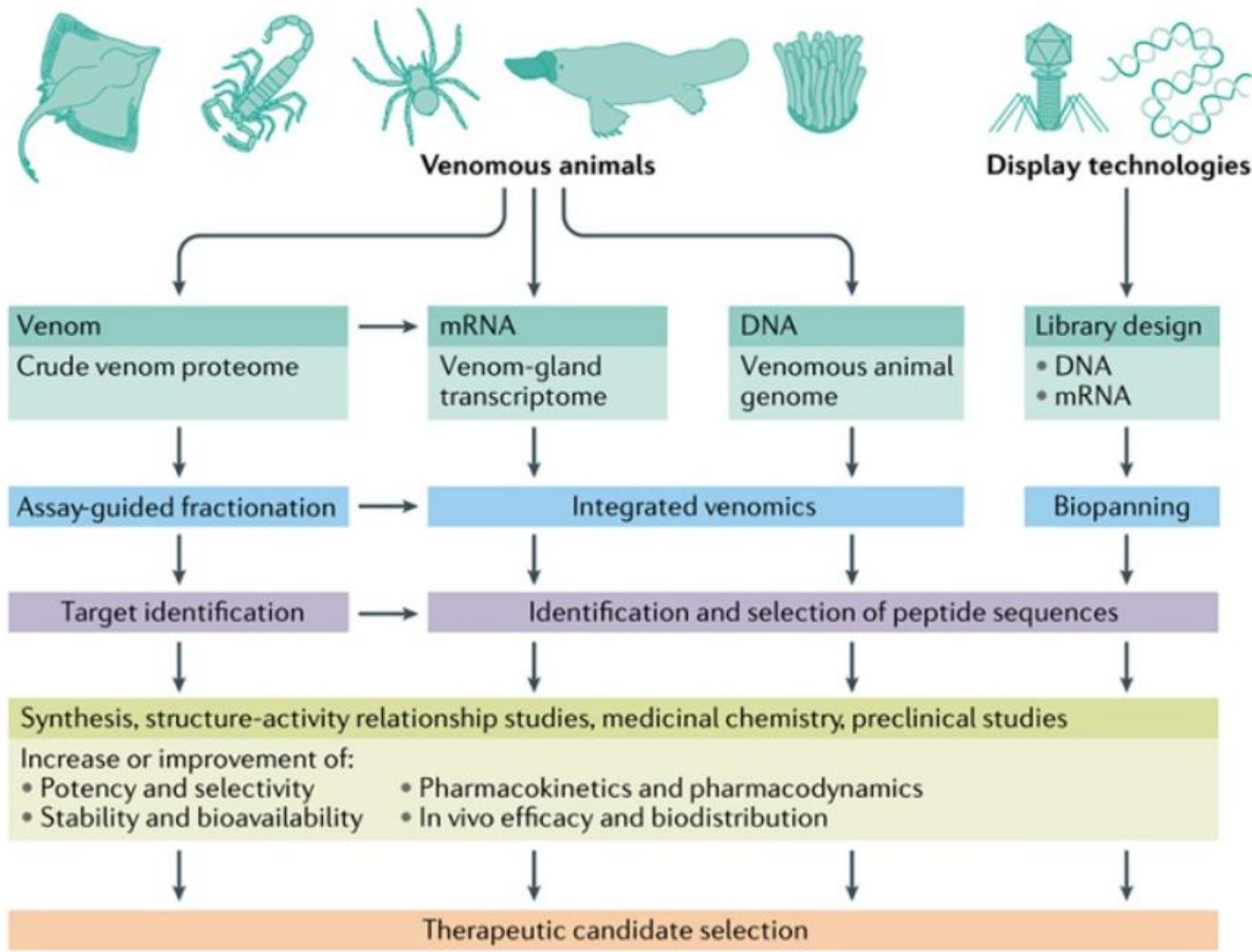
Syntéza peptidů

- Syntéza peptidů v kapalně fázi
- Solid-phase
- Automatizace syntézy
 - syntetizátory







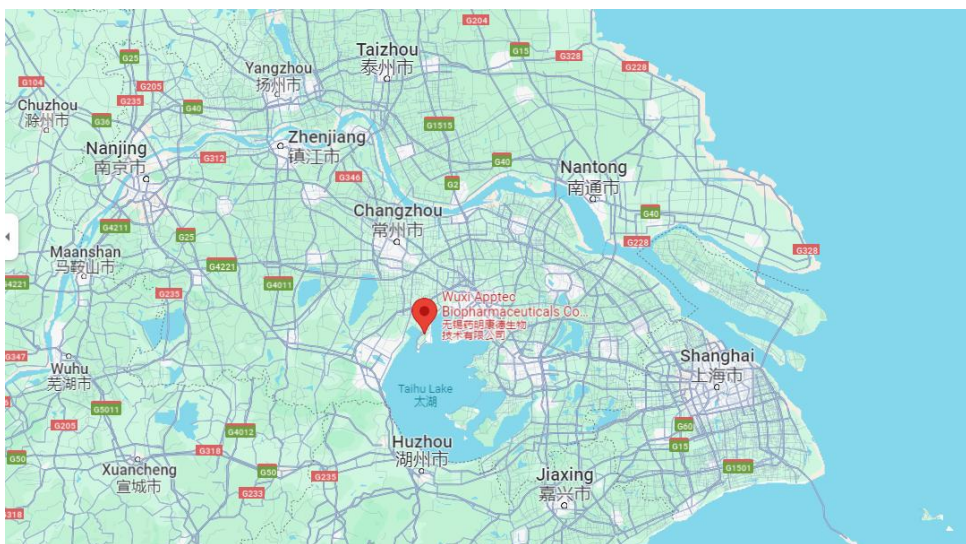


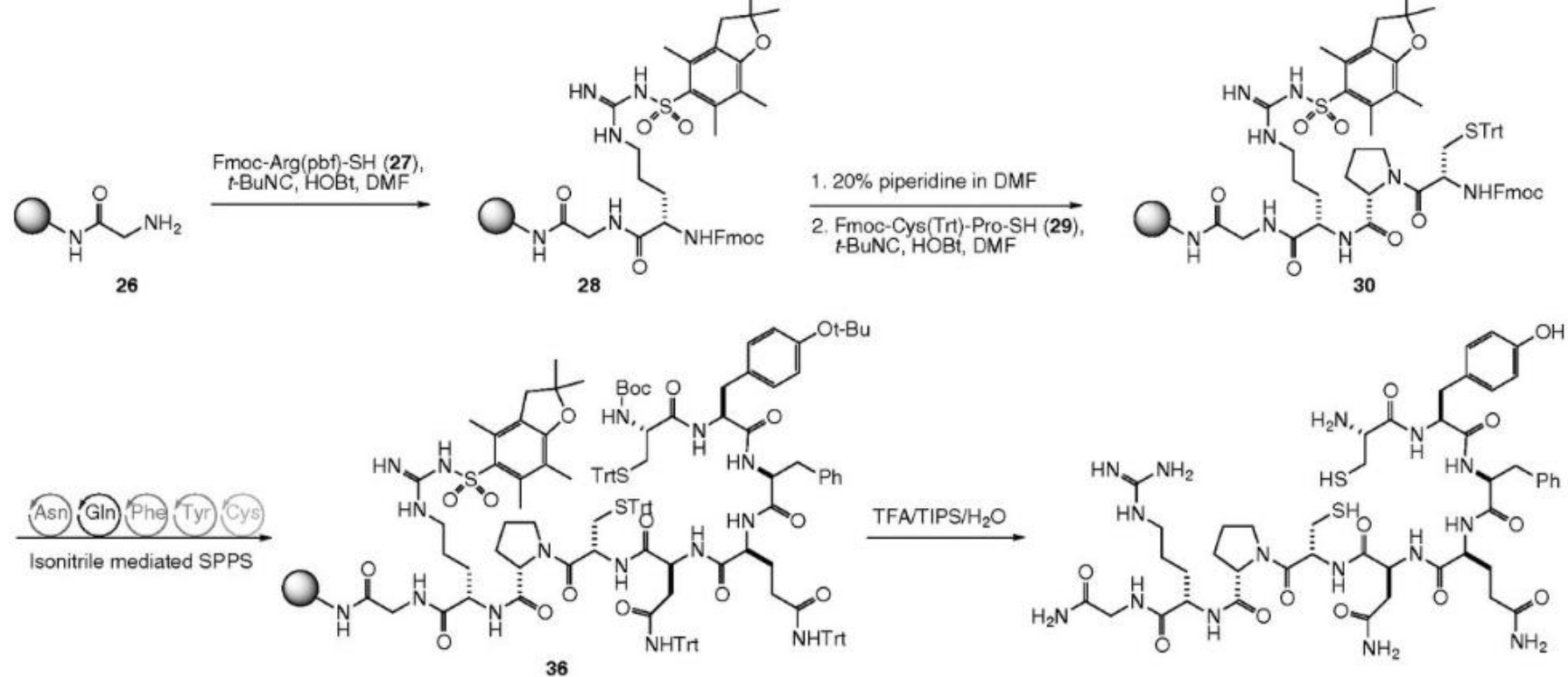
Odhaduje se, že každý kilogram syntetického peptidu generuje *několik tun* souvisejícího odpadu, tj. pětikrát až desetkrát více odpadu, než kolik odpadu vzniká u malých molekul.

Závod na výrobu peptidů společnosti WuXi AppTec, Taixing, Čína – v r. 2023 vyrobila 15 t peptidů, úplné zprovoznění se očekává v roce 2025.

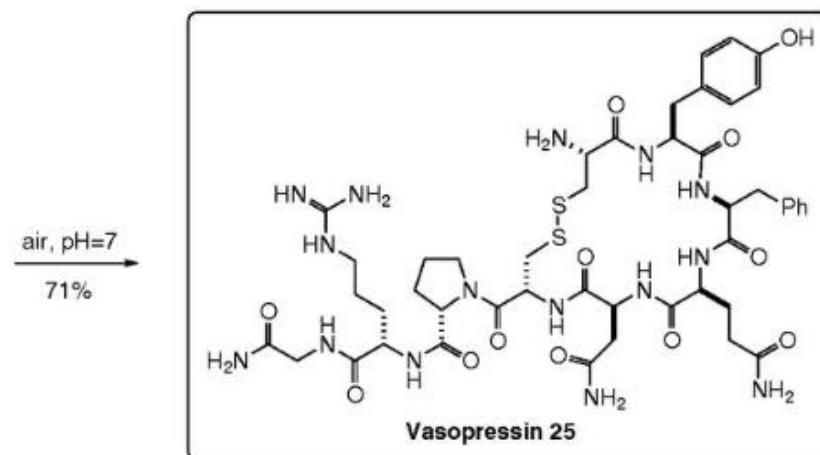
Zařízení rozšířilo celkový **objem reaktoru** společnosti pro syntézu peptidů na pevné fázi na **32 000 litrů**, je třeba uspokojit rostoucí celosvětovou poptávku po peptidových terapeutikách.

Peptidová továrna využívá nejnovější digitální operační systémy s automatizovaným dodáváním rozpouštědel. Optimalizuje konzistenci výroby, minimalizuje lidské chyby a zkracuje dobu výrobního cyklu.





dihydro-vasopressin 24
43% over 14 steps

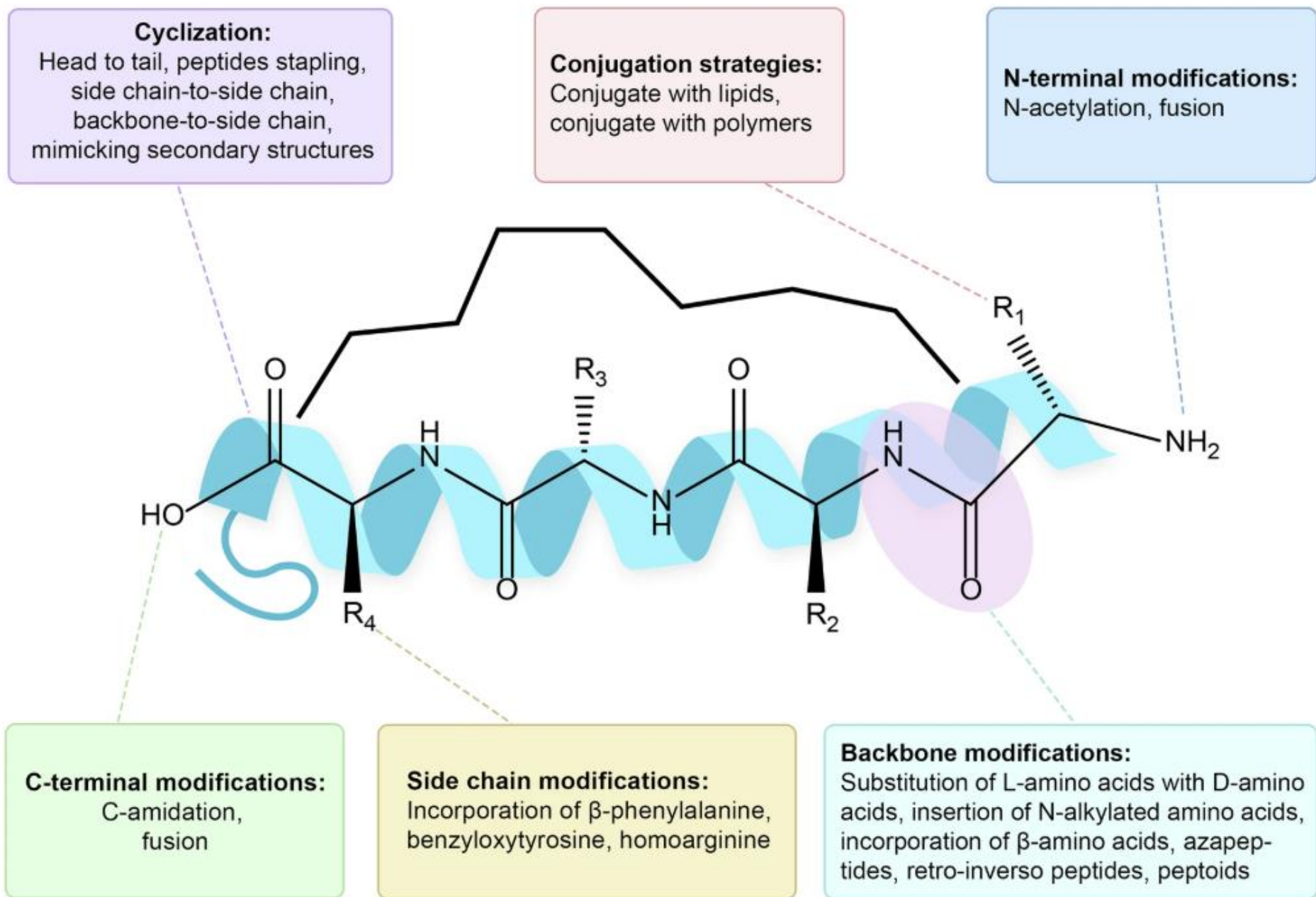


Synthesis of vasopressin. Reagents in the isonitrile-mediated SPPS: Asn = Fmoc-Asn(Trt)-SH (**31**); Gln = Fmoc-Gln(Trt)-SH (**32**); Phe = Fmoc-Phe-SH (**33**); Tyr = Fmoc-Tyr(*t*-Bu)-SH (**34**); Cys = Boc-Cys(Trt)-SH (**35**).

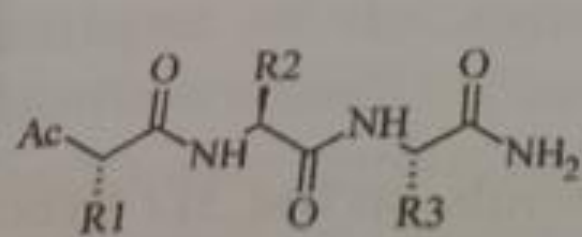
Obsah přednášky

- Definice
- Historie terapeutických peptidů
- Syntéza
- **Základní typy chemické modifikace terapeutických peptidů**
- Terapeutické peptidy v praxi
 - Antidiabetika
 - Antiinfektiva
 - Antimykotika
 - Antitromboticky účinné peptidy
 - Ostatní peptidy
- Závěr

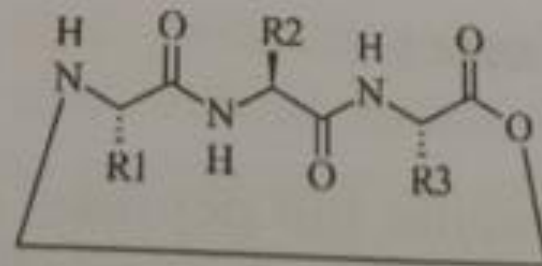




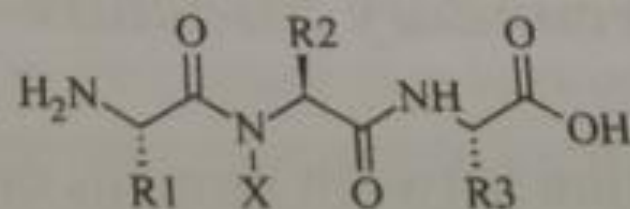
Strategie pro zlepšení fyzikálně-chemických vlastností peptidových léčiv, včetně cyklizace, konjugčních strategií, N-koncových modifikací, C-koncových modifikací, modifikací postranních řetězců a modifikací páteře



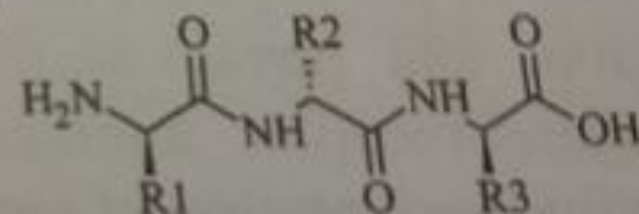
N-and C-termini



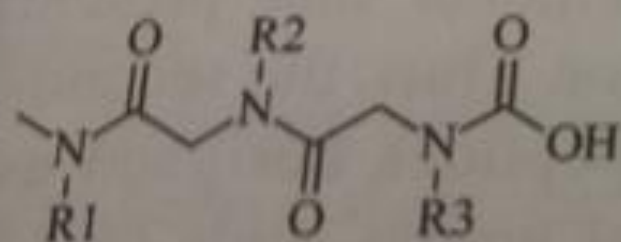
Cyclization



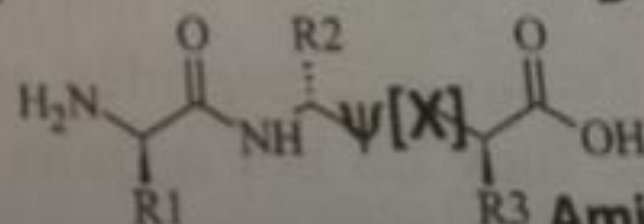
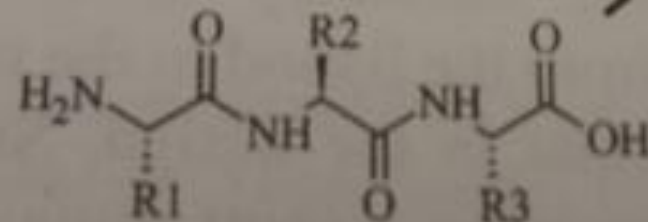
N-alkylation



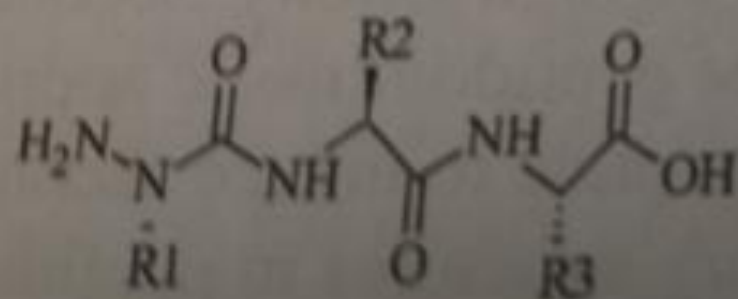
D-amino acids



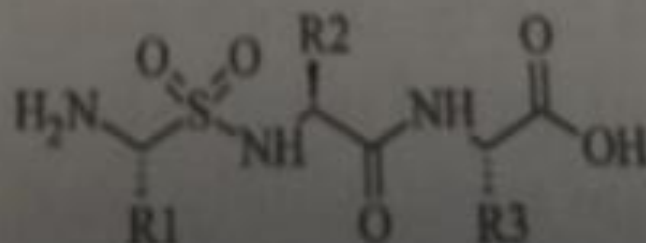
peptoid



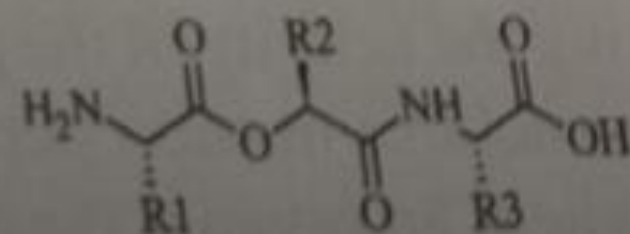
Amide surrogates



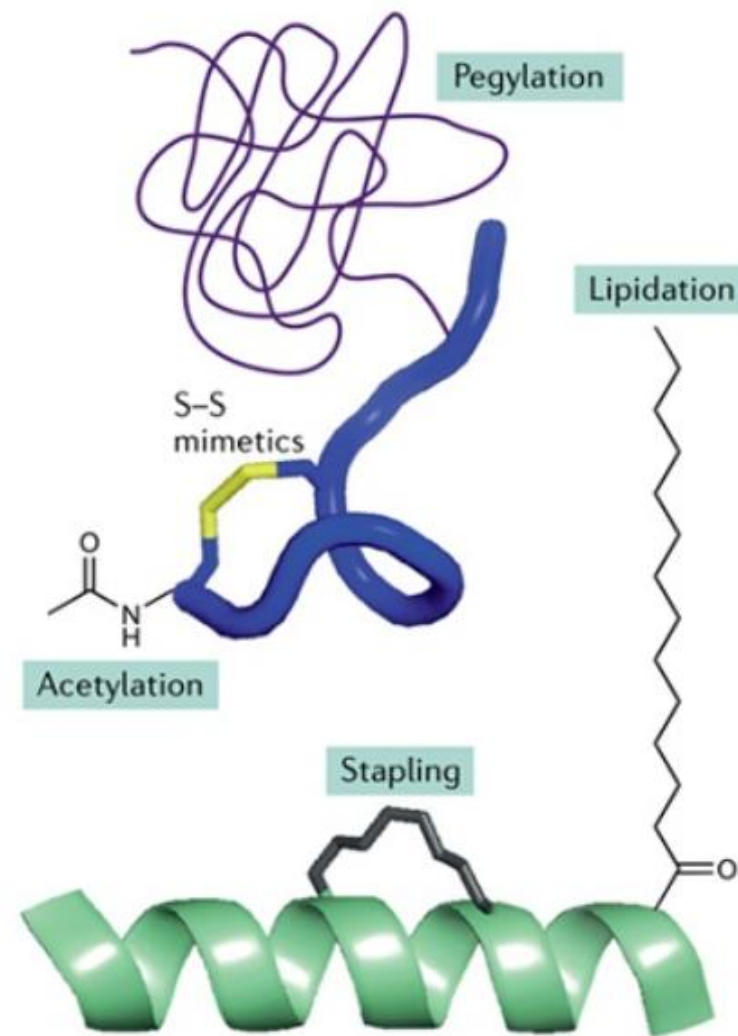
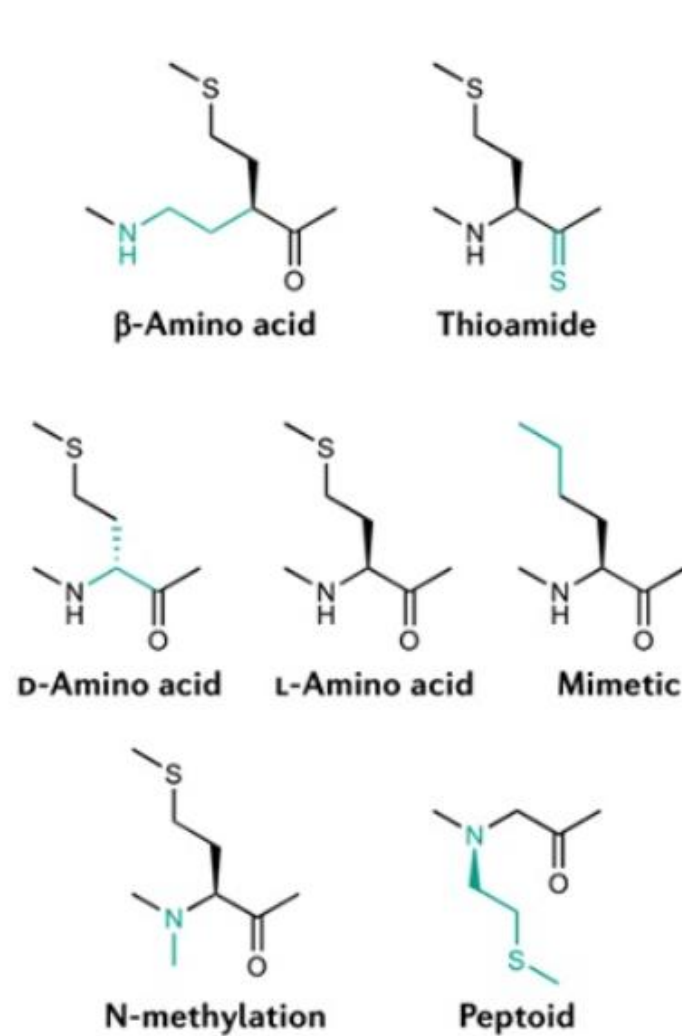
Azapeptide



peptidosulfonamides



Depsipeptides



Medicinal chemistry strategies for peptide drugs

pro peptidy je typické:

velikost, náboj, hydrofobicita

chiralita AK

správné prostorové uspořádání je stabilizováno S-S můstky

bioaktivita

nežádoucí jevy:

nesprávné prostorové uspořádání: ***izomerizace***

chemická modifikace aminokyselin: ***oxidace, deaminace***

štěpení: ***proteolýza, hydrolýza,***

CHARAKTERISTICKÉ VLASTNOSTI PEPTIDŮ

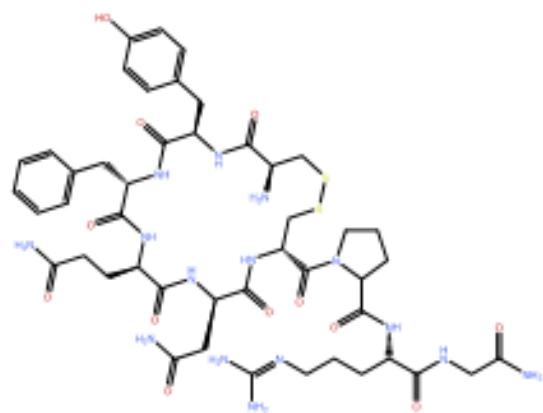
- Přírodní peptidy jsou nestálé a nedají se podávat perorálně.
- Aplikují se v injekcích (insulin a jeho analogy subkutánně, oxytocin intramuskulárně).
- Některé lze (např. vasopresin nebo kalcitonin) podávat intranazálně v kapkách.
- U některých peptidů a jejich analogů je v současnosti věnována pozornost vývoji inhalačních forem.
- Ve snaze získat stálejší analogy nebo analogy s jinak modifikovanými vlastnostmi se **uplatňují tyto modifikace:**

- Záměna L-aminokyseliny (L-AK) za D-AK

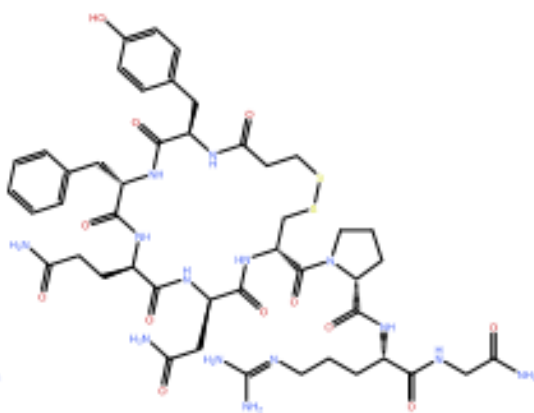
např. argipresin, desmopresin, terlipresin, daptomycin,
afamelanotid, okreotid, lanreotid

L to D amino acid substitution

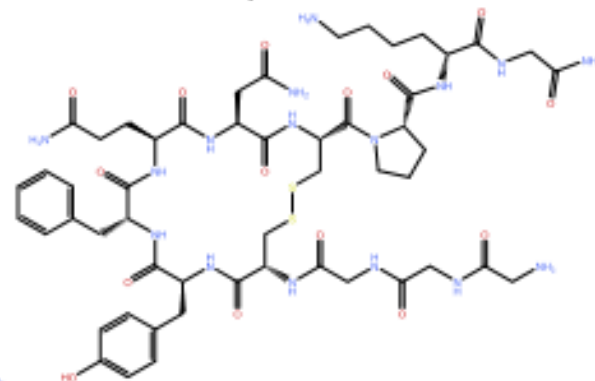
Argipressin/Vasopressin (arginine form)



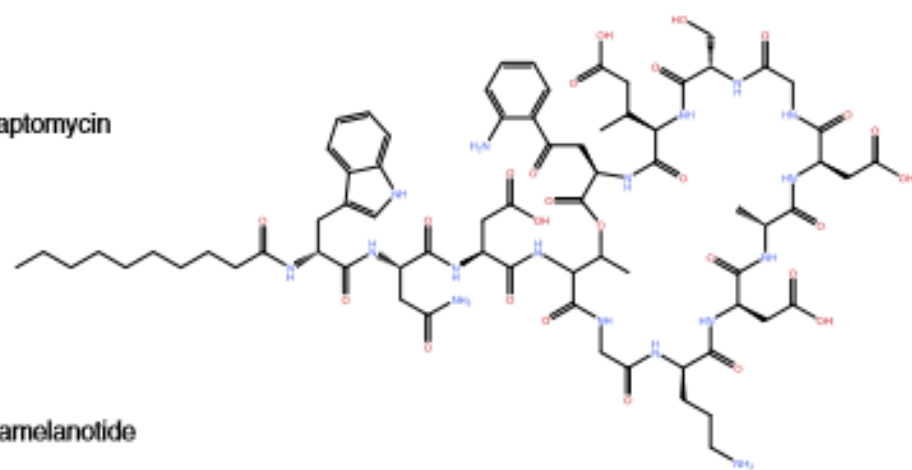
Desmopressin



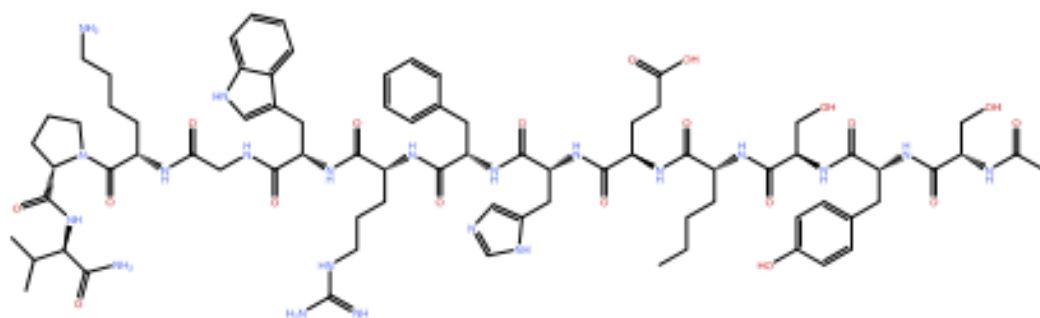
Terlipressin

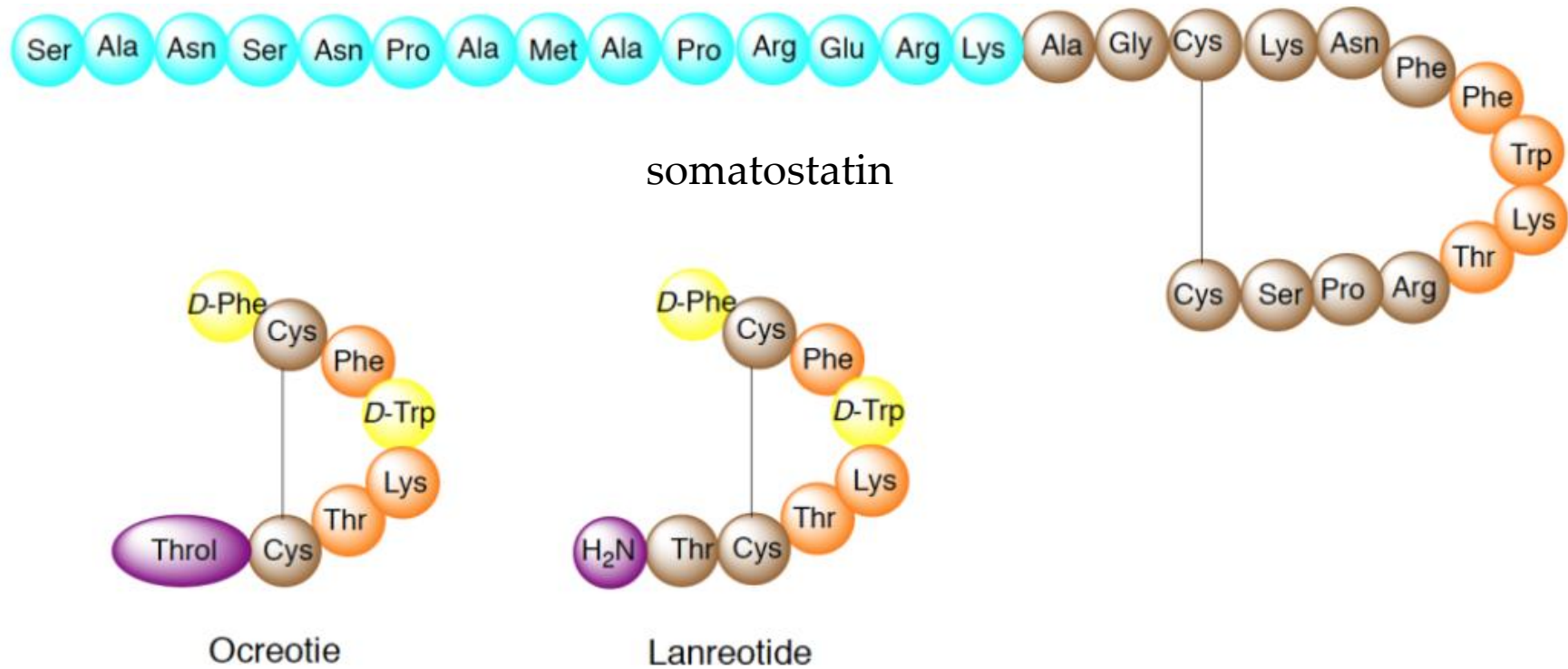


Daptomycin



Afamelanotide





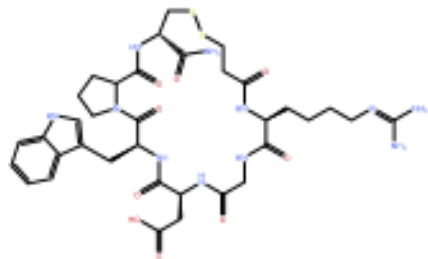
Somatostatin and its analogues: Ocreotide and Lanreotide

Somatostatin is a hormone that inhibits the secretion of several other hormones, including growth hormone, thyroid stimulating hormone, cholecystokinin and insulin. It has two active forms produced by alternative cleavage of a single preprotein: one of 14 amino acids, the other of 28 amino acids. **Ocreotide** is an octapeptide, in which similar strain as in parent shorter hormone was introduced. It results in a similar exposition of phenylalanine, tryptophan, lysine and threonine. Additionally **D-tryptophan and D-phenylalanine** were applied to ensure higher hydrolytic stability of the drug. **Lanreotide** (Somatuline®) is a simple analogue of Ocreotide in which C-terminal threoninol was replaced by threonine amide

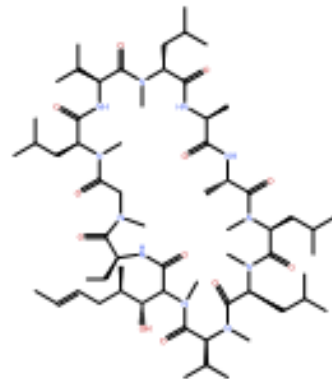
- Záměna α -AK za β -AK – poměrně nový typ modifikace
- Záměna AK za ne-AK – např. desmopresin
- Záměna tělu vlastní AK za nefyziologickou AK – např. analogy gonadoliberinu

Cyclization

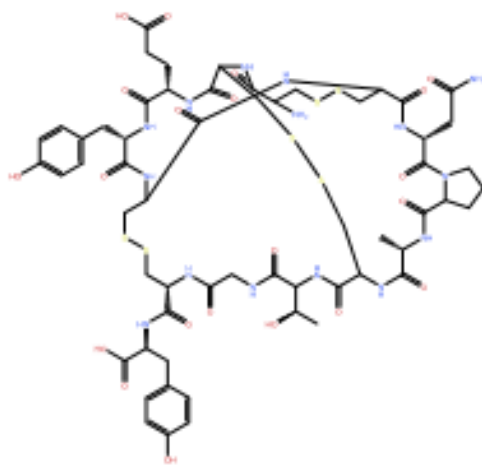
Eptifibatide



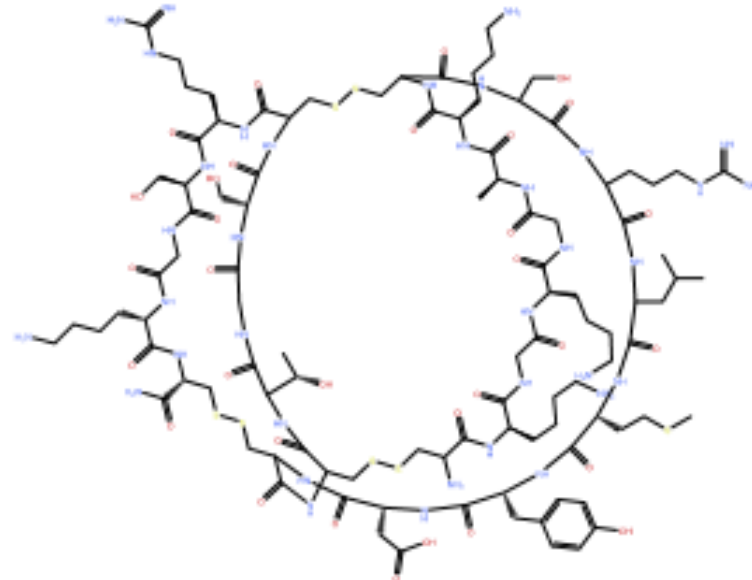
Cyclosporine



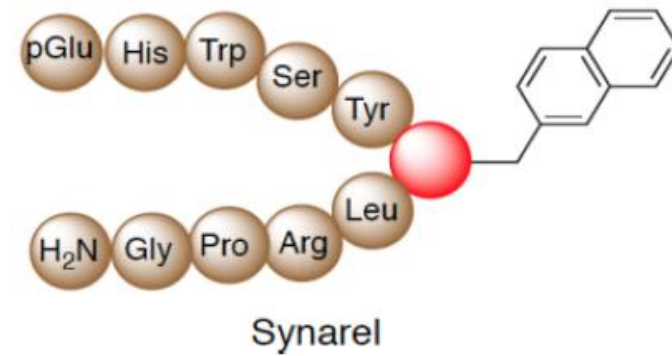
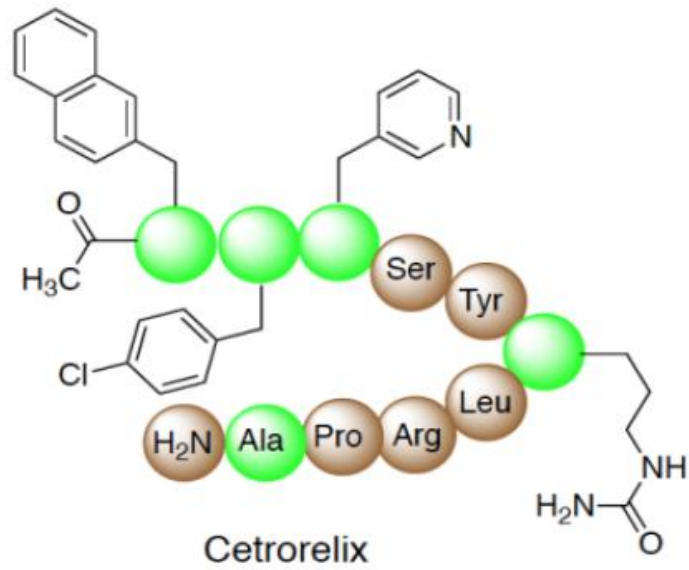
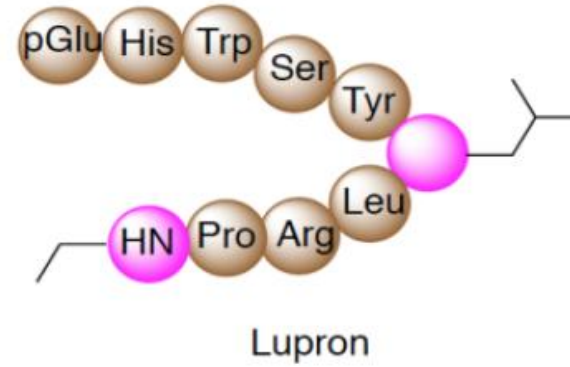
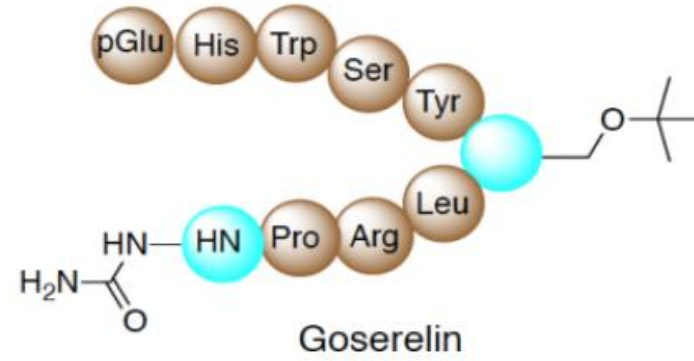
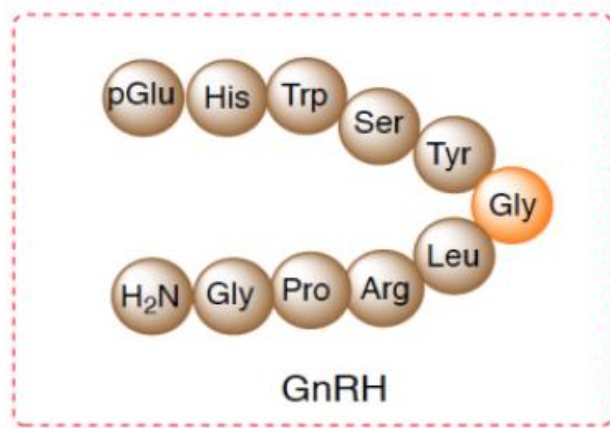
Linaclootide



Ziconotide



- Záměna jedné L-AK jinou L-AK – např. felypresin
- Záměna pořadí AK v řetězci – např. insulin lispro
- Prodloužení řetězce – např. terlipresin, insulin glargin
- Zkrácení řetězce – např. tetrakosaktid, pentagastrin
- Vazba na vysokomolekulární nosič – např. komplexy zink-insulinu s protaminem nebo komplexy vasopresinu s taninem, pegvisomant



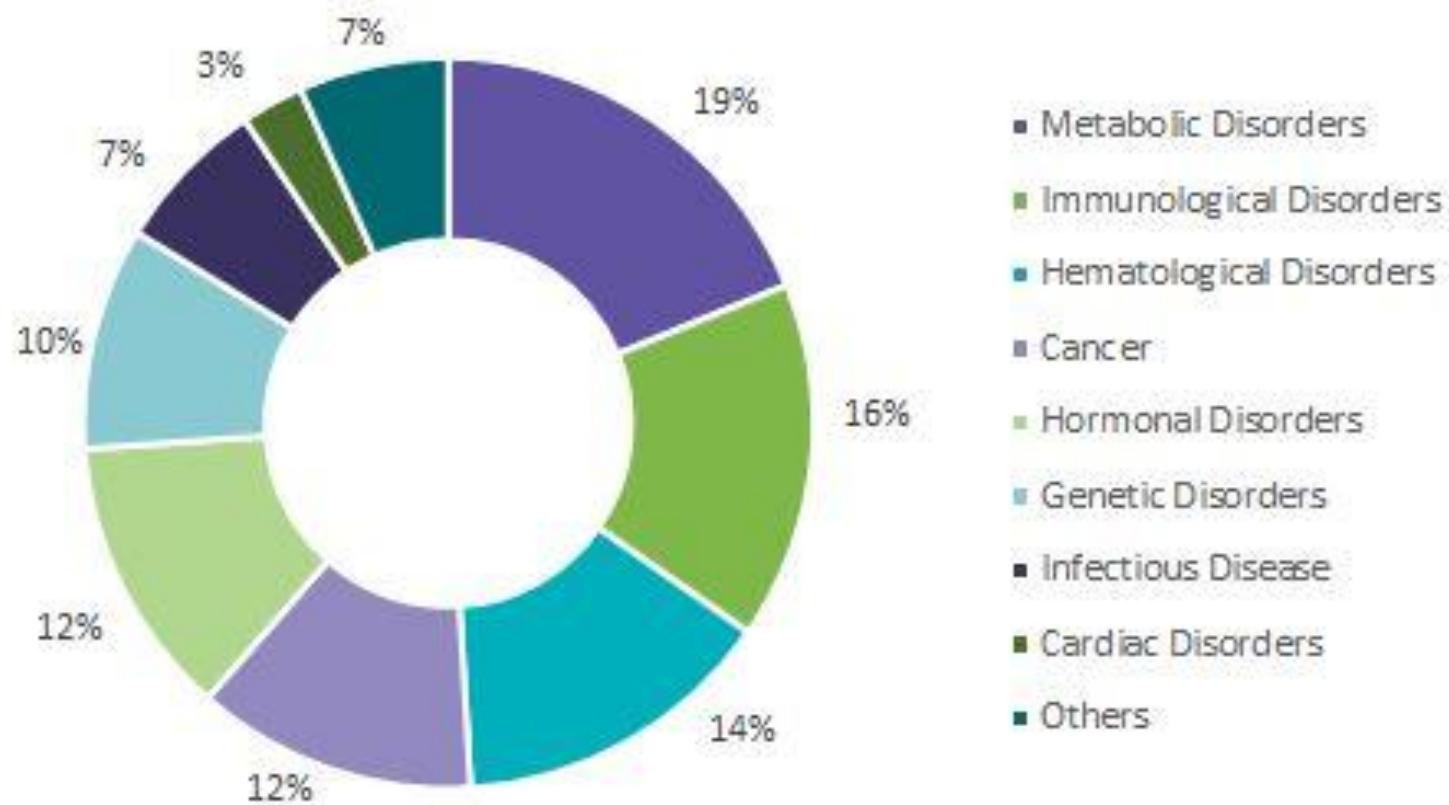
Comparison of structure of GnRH with its four analogues.

Obsah přednášky

- Definice
- Historie terapeutických peptidů
- Syntéza
- Základní typy chemické modifikace terapeutických peptidů
- Terapeutické peptidy v praxi
 - Antidiabetika
 - Antiinfektiva
 - Antimykotika
 - Antivirotika
 - Cytostatika
 - Antihypertenziva
 - Antitromboticky účinné peptidy
 - Ostatní peptidy
- Závěr



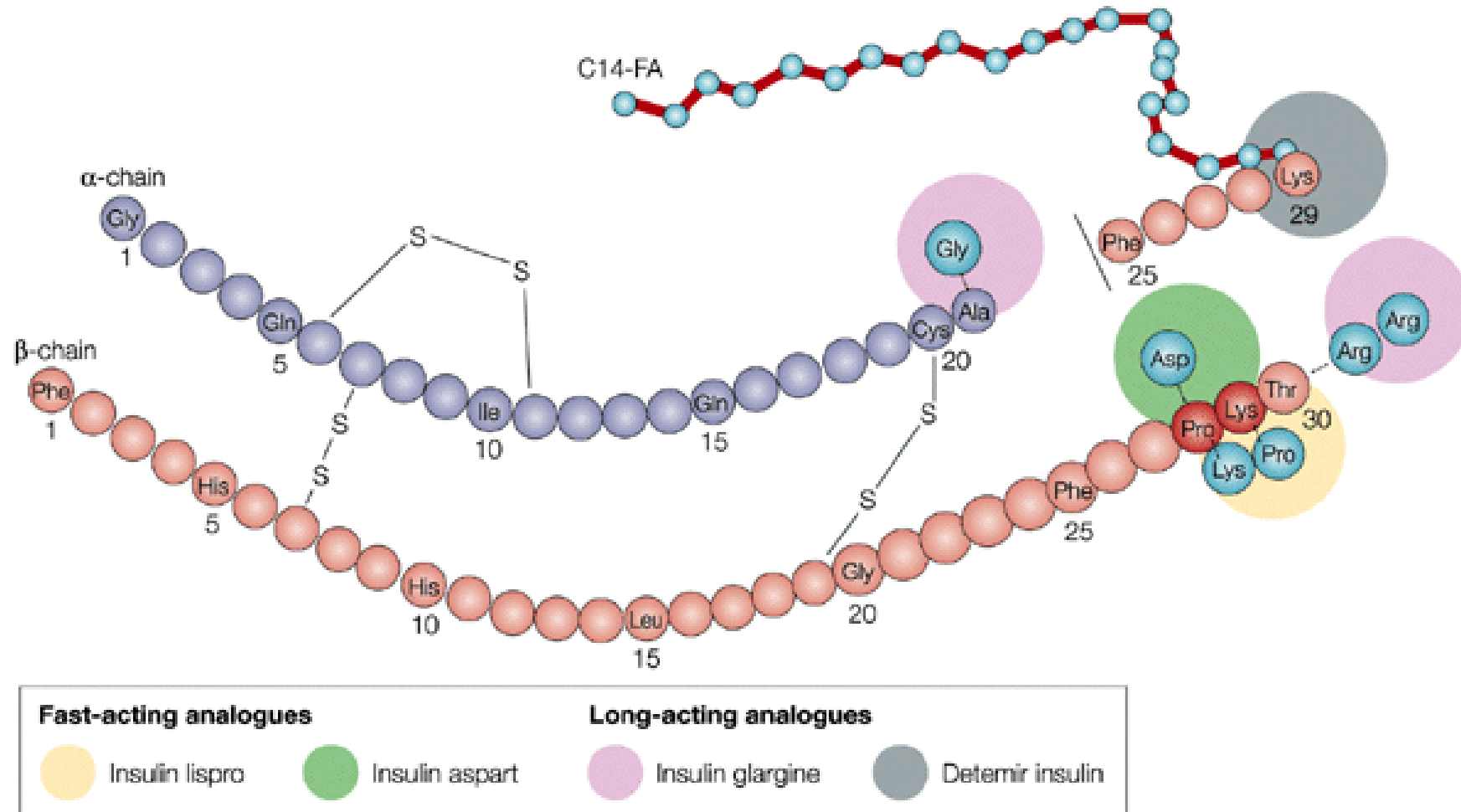
Usage of Therapeutic Peptides and Proteins in Diseases





antidiabetika

analogu insulínu



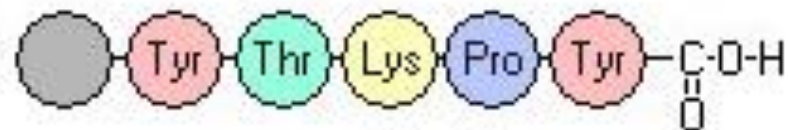
insulin-lispro

C-konec řetězce B

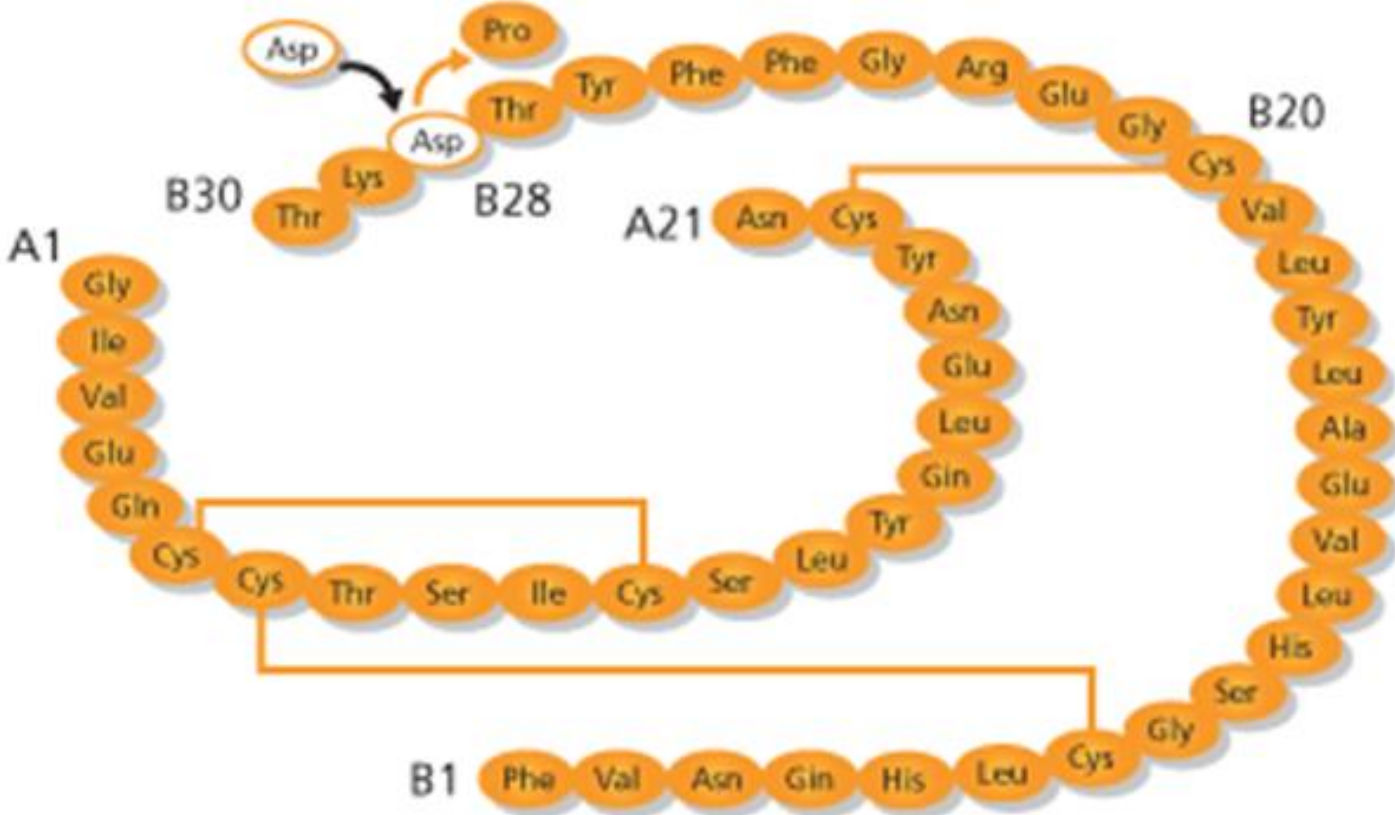
lidský insulin



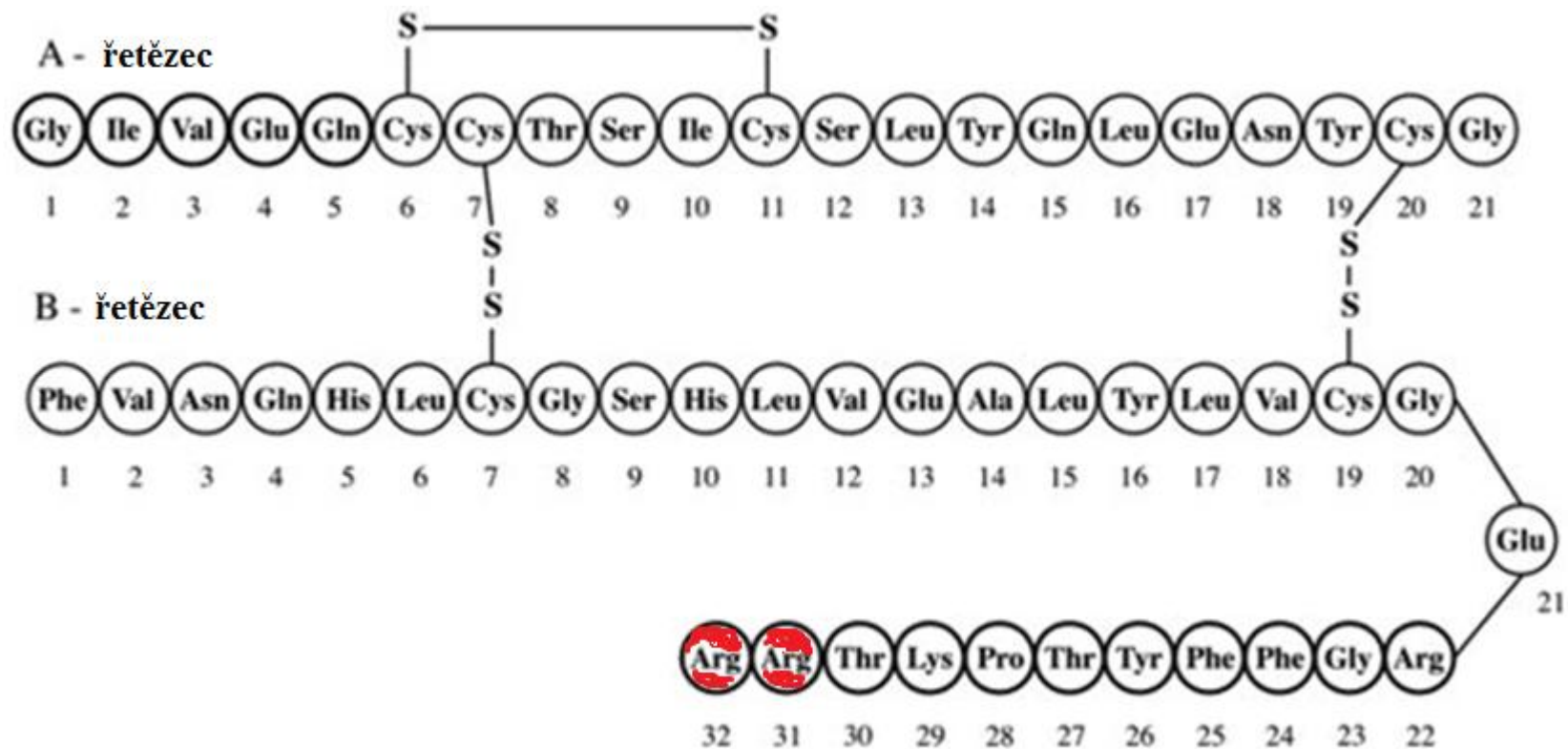
insulin lispro



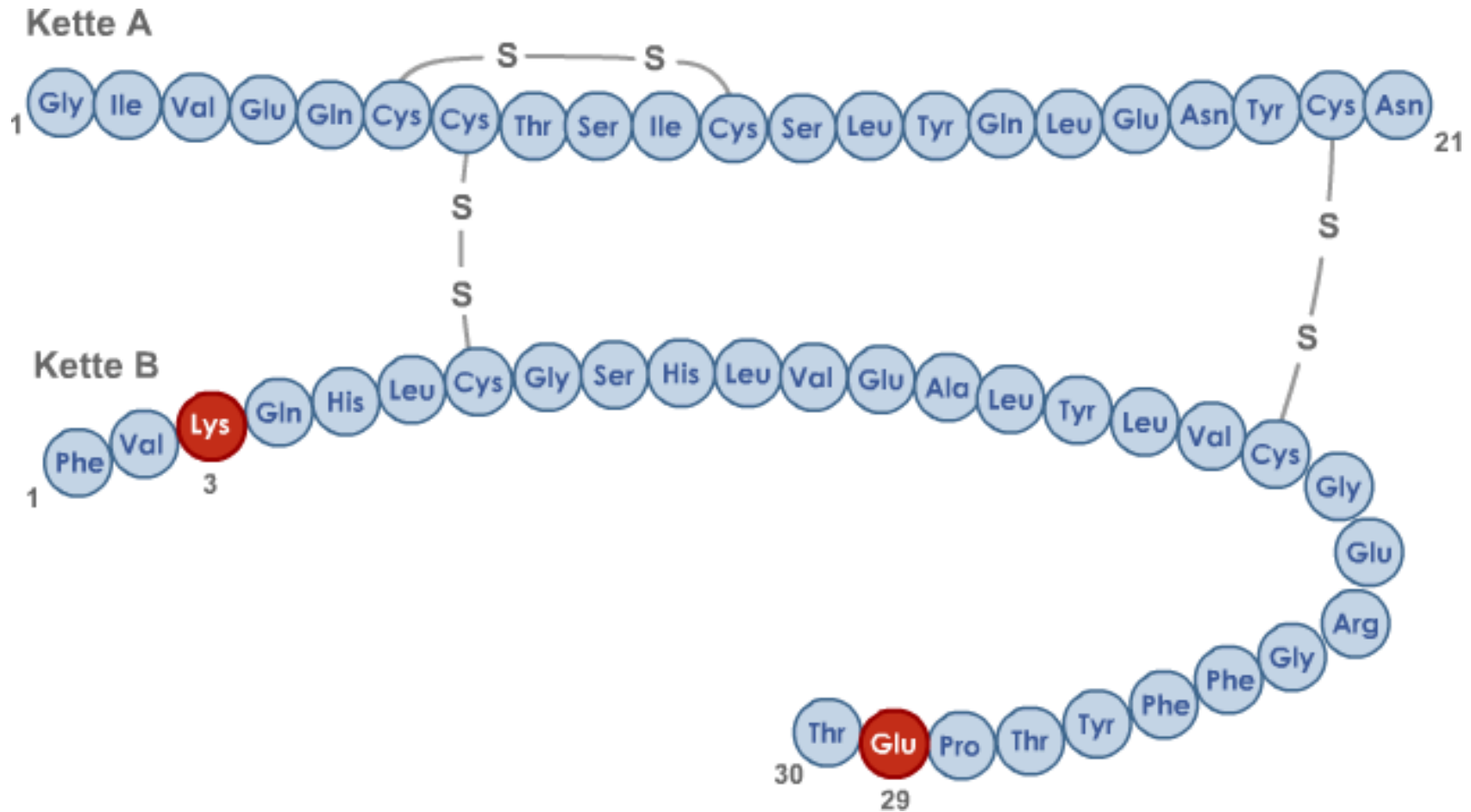
insulin-aspart



insulin-glargin

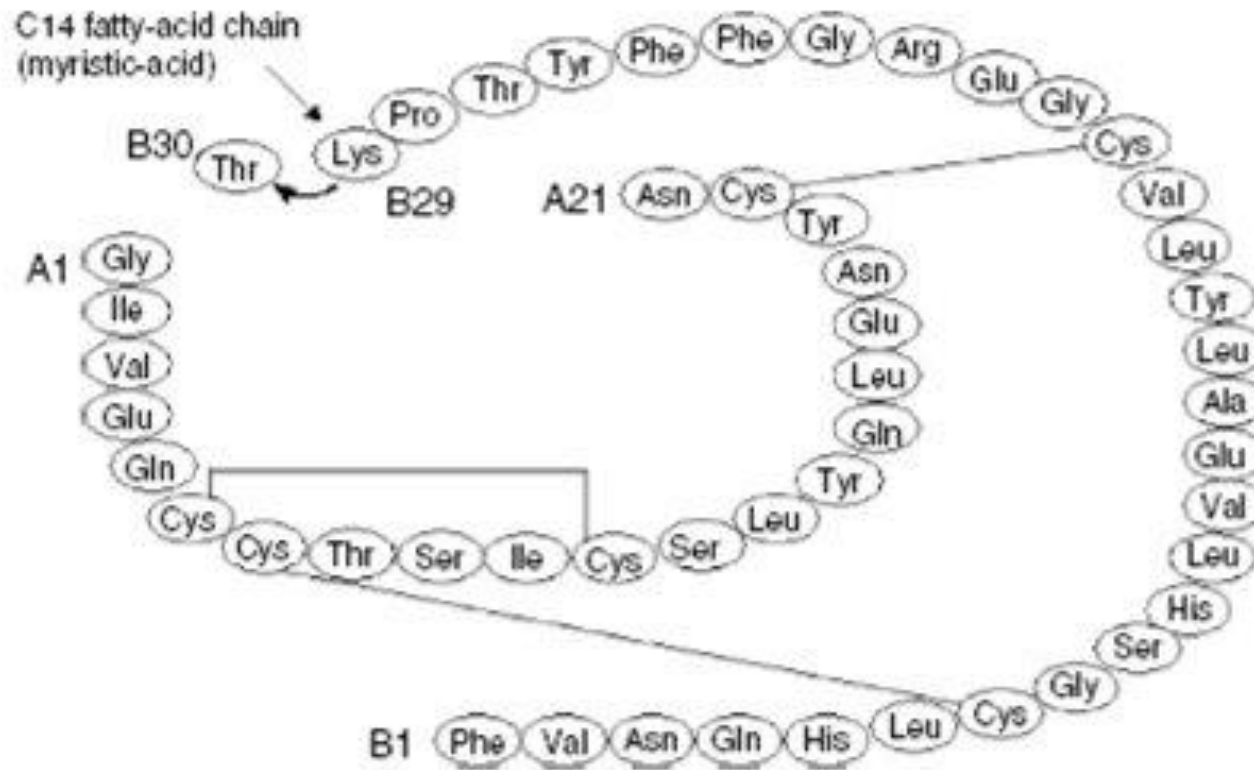


insulin-glulisin

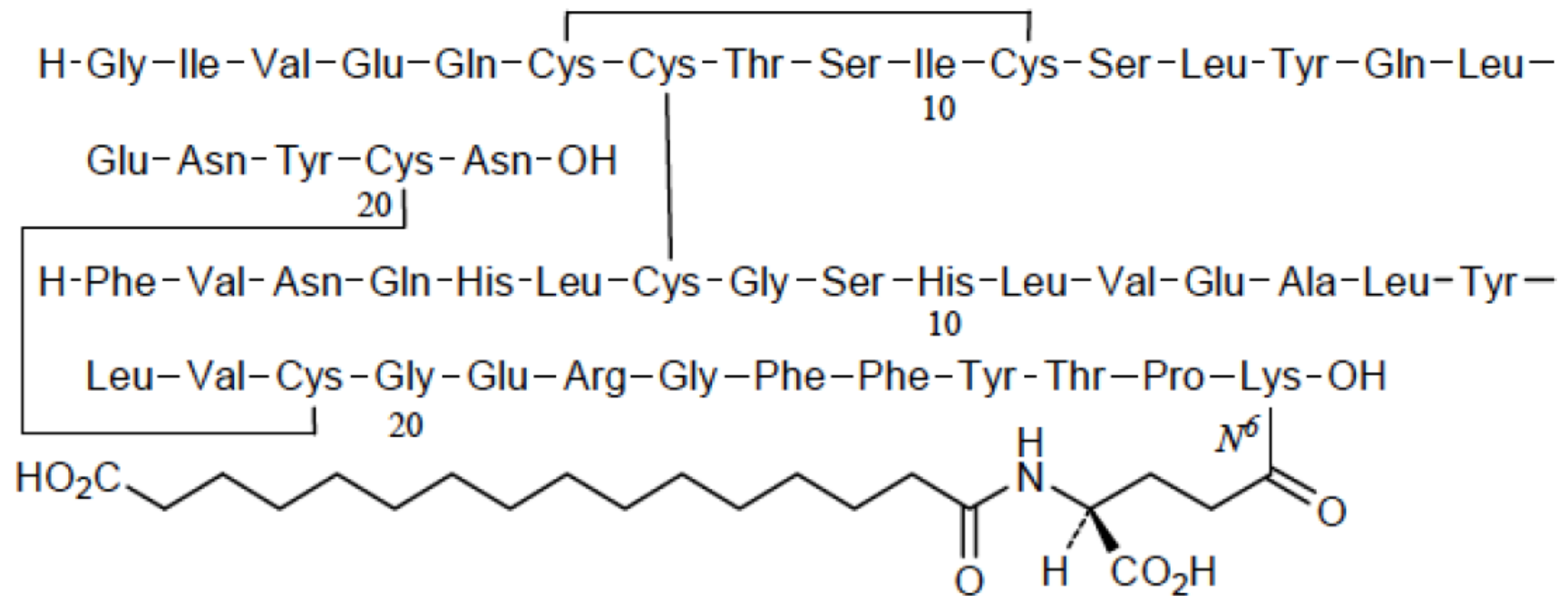


insulin-detemir

LysB29 (*N*-tetradecanoyl)des(B30) human insulin



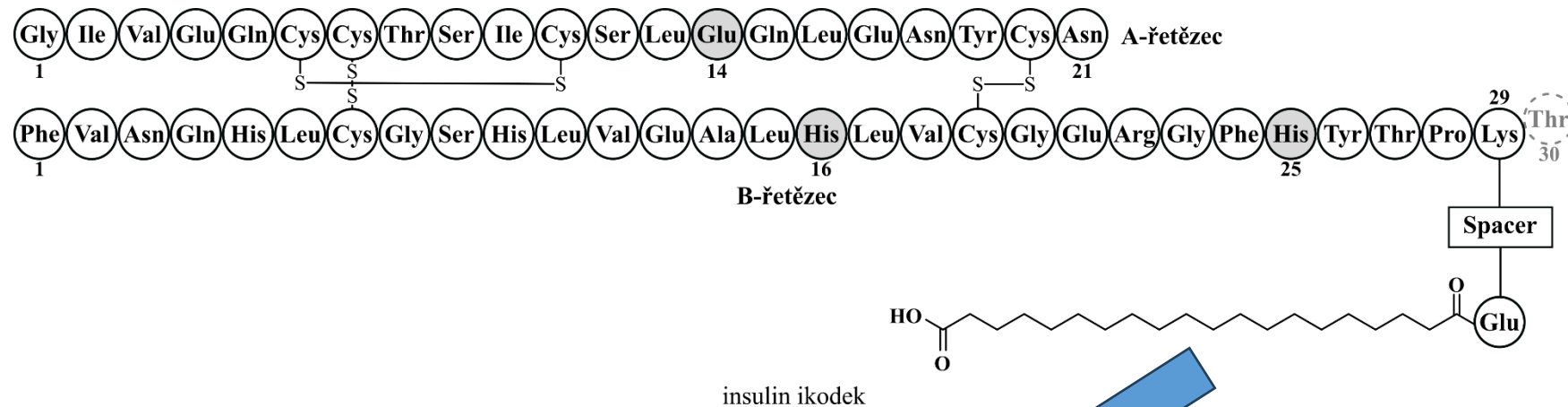
insulin-degludek



Nový inzulínový analog insulin-degludek

- Ultradlouze působící analog inzulínu – až 40 hodin
- Patent Novo Nordisk podobně jako detemir
- Prodloužení efektu dosaženo vazbou 16-uhlíkaté dikarboxylové kyseliny v pozici 29 B-řetězce na AK lysin
- U detemiru(Levemir) je to kys.myristová – 14-uhlíkatá nasycená MK
- Uveden 2013

insulin-ikodec (2024, EMA)



„lipidation“

icosa = 20 carbon atoms

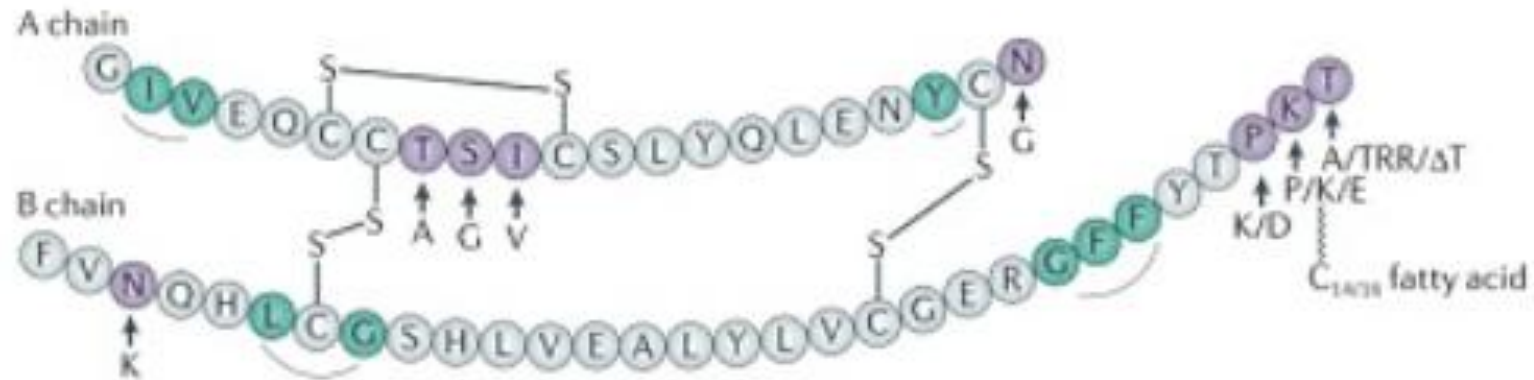
C20 fatty diacid-containing side chain has been added **for strong, reversible albumin binding**. It has a plasma half-life more than eight days (compared to 25 hours of the previous longest-acting insulin analogue **insulin degludec**), making it **a once-weekly basal insulin**.





Obr. 1 Systém pro inhalaci inzulinu.

Insulin drug development



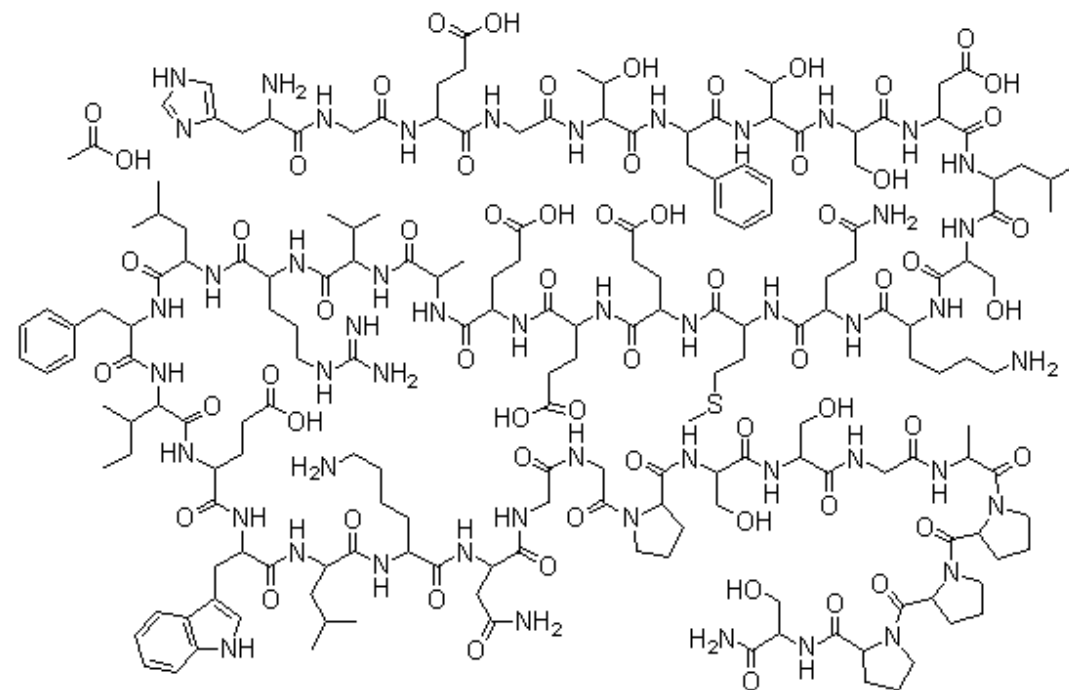
Analogue	A chain	B chain	Approval
Porcine		T30A	1966
Bovine	T8A, I10V	T30A	1966
Sheep	T8A, S9G, I10V	T30A	NA
Human			1982
Lispro		P28K, K29P	1996
Aspart		P28D	2000
Glargine	N21G	+31R, +32R	2000
Glulisine		N3K, K29E	2004
Detemir		K29K (C ₁₄ fatty acid)	2005
Degludec		ΔT30, K29E (C ₁₈ fatty acid)	2015

Insulin icodec

2024

Joshi, S., Jayanth, V., Loganathan, S. *et al.* **Insulin Tregopil**: An Ultra-Fast Oral Recombinant Human Insulin Analog: Preclinical and Clinical Development in Diabetes Mellitus. *Drugs* 83, 1161–1178 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01925-1>

„inkretiny“
inkretinomimetika
analoga glukagon-like peptidu (GLP-1)



His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂



GLP1

DPP4

Helical regions

HAEGTFTSDVSSYLEGOAAKEFIAWLVKGRG



Exenatide

HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS



Výhodnějším analogem je právě liraglutid, který má peptidový řetězec modifikovaný zbytkem kyseliny palmitové (v obr. 1 vyznačeno v molekule liraglutidu červeně), která umožňuje nekovalentní vazbu na albumin, což vedlo díky zvýšené odolnosti vůči proteolýze k výraznému prodloužení biologického poločasu (11-15 hodin). Zjednodušeně můžeme říci, že se jedná o acylovaný hormon GLP-1. Ve třetí fázi klinického zkoušení jsou další léčiva tohoto typu albiglutid a taspoglutid.





Bring on semaglutide, Lilly says. We're ready

by **Carly Helfand** Monday, February 12, 2018

Eli Lilly says it isn't afraid of new competition to diabetes drug Trulicity from Novo Nordisk's newly launched weekly GLP-1, Ozempic.

C18 diacid-γ-Glu-(AEEA)₂



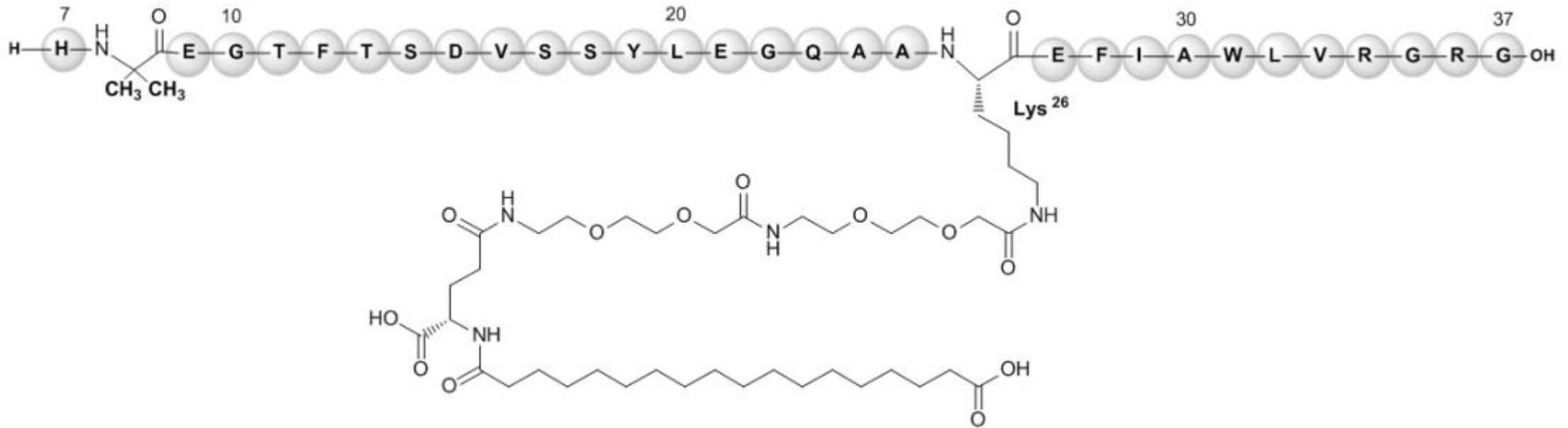
Insulin is critical for normal brain function, and abnormal insulin metabolism has been shown to contribute to the development of **Alzheimer Disease**. Brain levels of insulin and its receptor are significant reduced in AD patients.



perorální semaglutid u pacientů s diabetem typu 2 se užívá jednou denně v dávce 2-20 mg



semaglutid pomůže zhubnout



The name **Wegovy**[®], a semaglutide medication for weight management, was chosen to resonate with patients by conveying the idea of a partnership towards better health and the concept of weight loss. "We" signifies partnership and weight, while "go" implies movement and "vy" hints at "away," suggesting "weight goes away,"





Společnost Ozempic se dostala do čela produktů společnosti Novo Nordisk, v loňském roce vydělala 8,44 miliardy dolarů a v roce 2023 má toto číslo překonat.



Navzdory potížím s uspokojováním poptávky po Wegovy činily tržby v roce 874 2022 milionů dolarů a v první polovině roku 1 již překonaly 2023 miliardu dolarů.

FIRMA ROKU 2023: NOVO NORDISK – NA VLNĚ SEMAGLUTIDU



Počítačová grafika administrativní budovy v Claytonu v Severní Karolině pro budoucí zařízení, která budou vyrábět aktivní farmaceutické přísady (API) pro perorální semaglutid společnosti Novo Nordisk, stejně jako některé současné a budoucí produkty GLP-1 a inzulin.



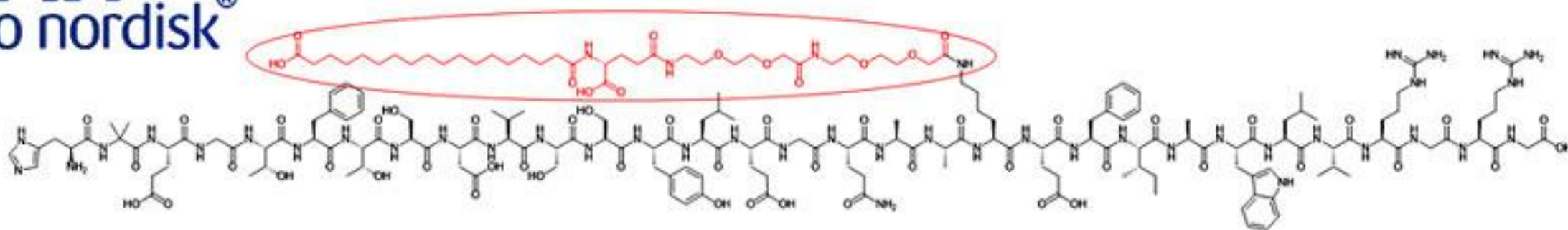
Corporate Headquarters

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1, 2880 Bagsvaerd
Denmark

"**We**" signifies partnership and weight, while "**go**" implies movement and "**vy**" hints at "away," suggesting "**weight goes away**,"

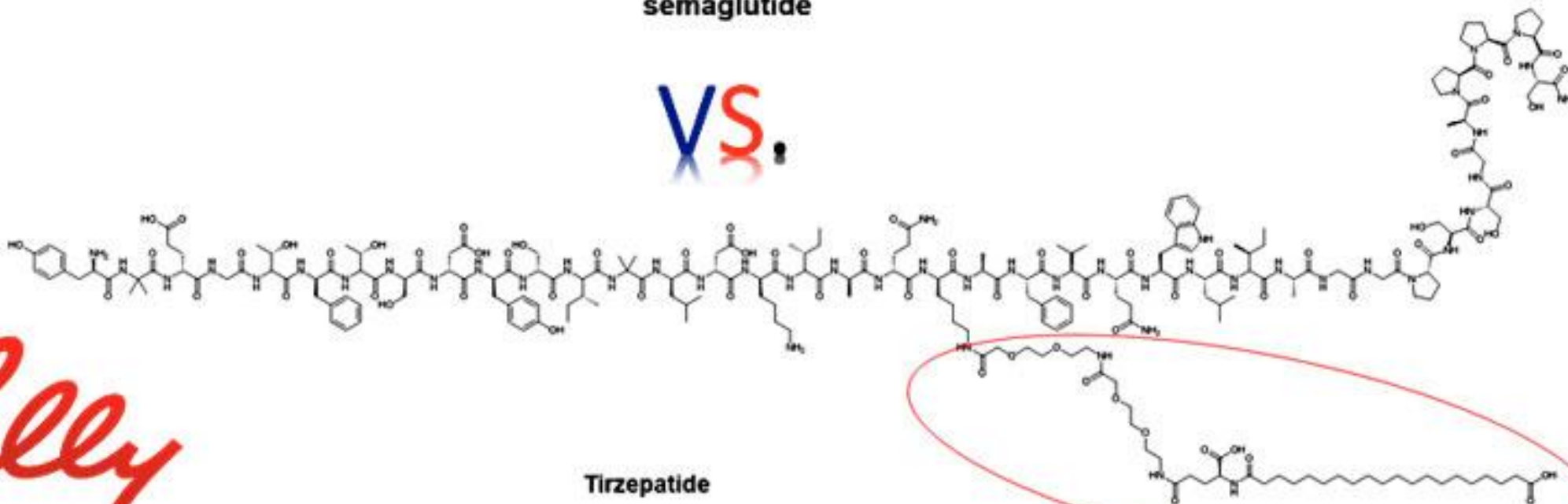


příklady modifikace typu „lipidace“



semaglutide

VS

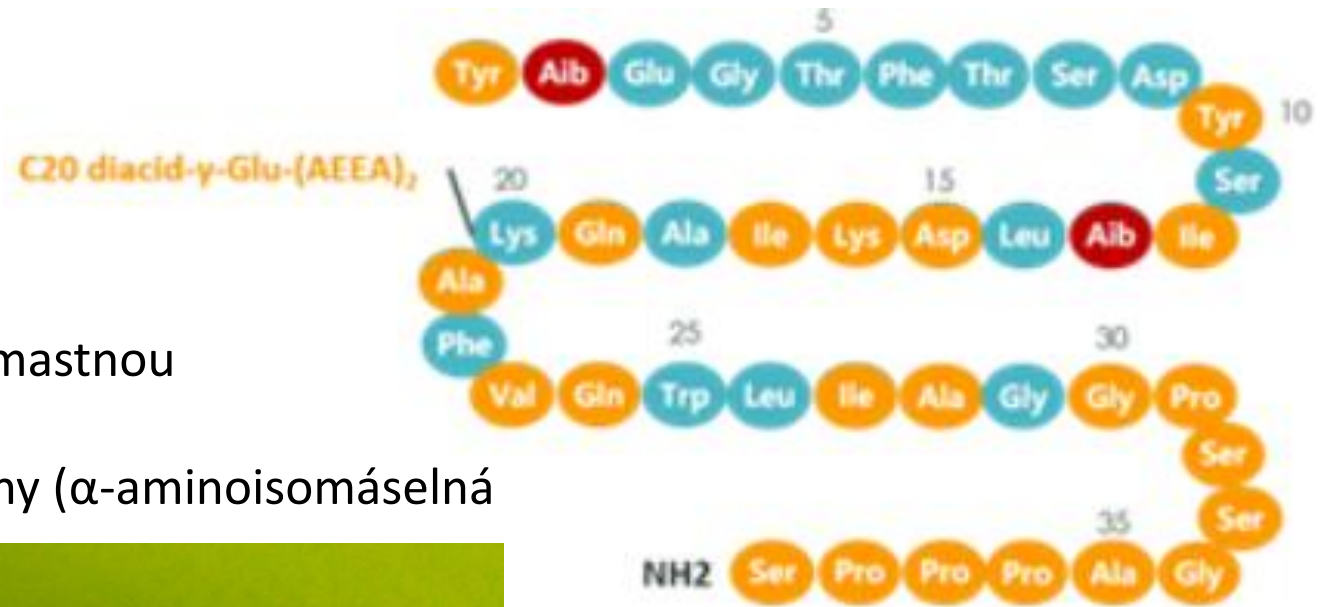


Tirzepatide

Lilly

2021 uvedeno do terapie diabetu 2. typu duální antidiabetikum polypeptidového typu **tirzepatid** agonista jak hormonu inzulinotropního polypeptidu závislého na glukóze (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP), tak agonista GLP-1 vyznačuje vyšším antidiabetickým efektem, a ještě výrazněji u pacientů snižuje jejich tělesnou hmotnost

lineární peptid složený z 39 aminokyselin,
lysin v pozici 20 je konjugovaný s dvacetihlíkatou mastnou
dikarboxylovou kyselinou prostřednictvím linkeru
v pozicích 2 a 13 jsou dvě nekódované aminokyseliny (α -aminoisomáselná
kyselina),
C-konec je amidovaný



Od roku 1980 bylo na trh uvedeno více než 240 peptidů a proteinů, z nichž 12 % obsahuje více než 60 aminokyselin, jedná se přibližně o 30 peptidů. Přes 90 % peptidů je aplikováno parenterálně – injekčně, pouze 4 % pak perorálně a ještě menší podíl tvoří podávání peptidů přes kůži (transdermálně) a inhalačně.

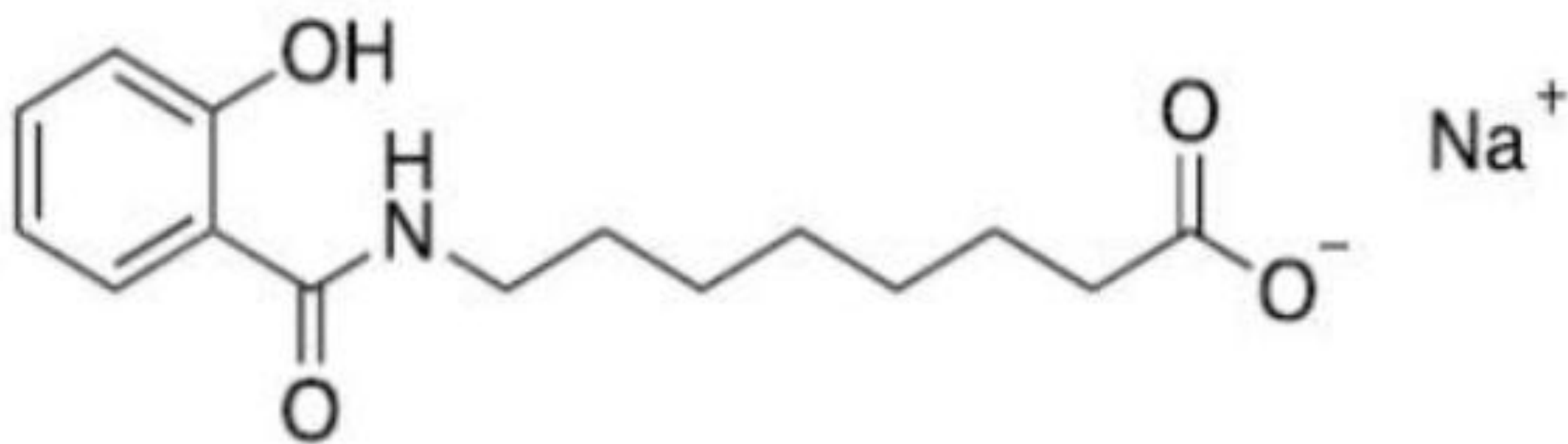
Perorální podávání peptidů je omezeno lokálními podmínkami v gastrointestinálním traktu s výjimkou dvou příkladů s relativně nízkou molekulovou hmotností (LMW) určených pro systémovou dávku: **mikroemulze cyklosporinu** (Neoral, Novartis, Švýcarsko) a konvenční formulace **desmopresinu** v pevné dávce (Minirin, Ferring, USA)

Řada sloučenin včetně povrchově aktivních látek, žlučových solí, bakteriálních toxinů, chelatačních činidel (EDTA), acylkarnitinů, a mastných kyselin se středním řetězcem (MCFA) se ukázala účinnými chemickými stimulatory GIT permeace, úspěšným příkladem je

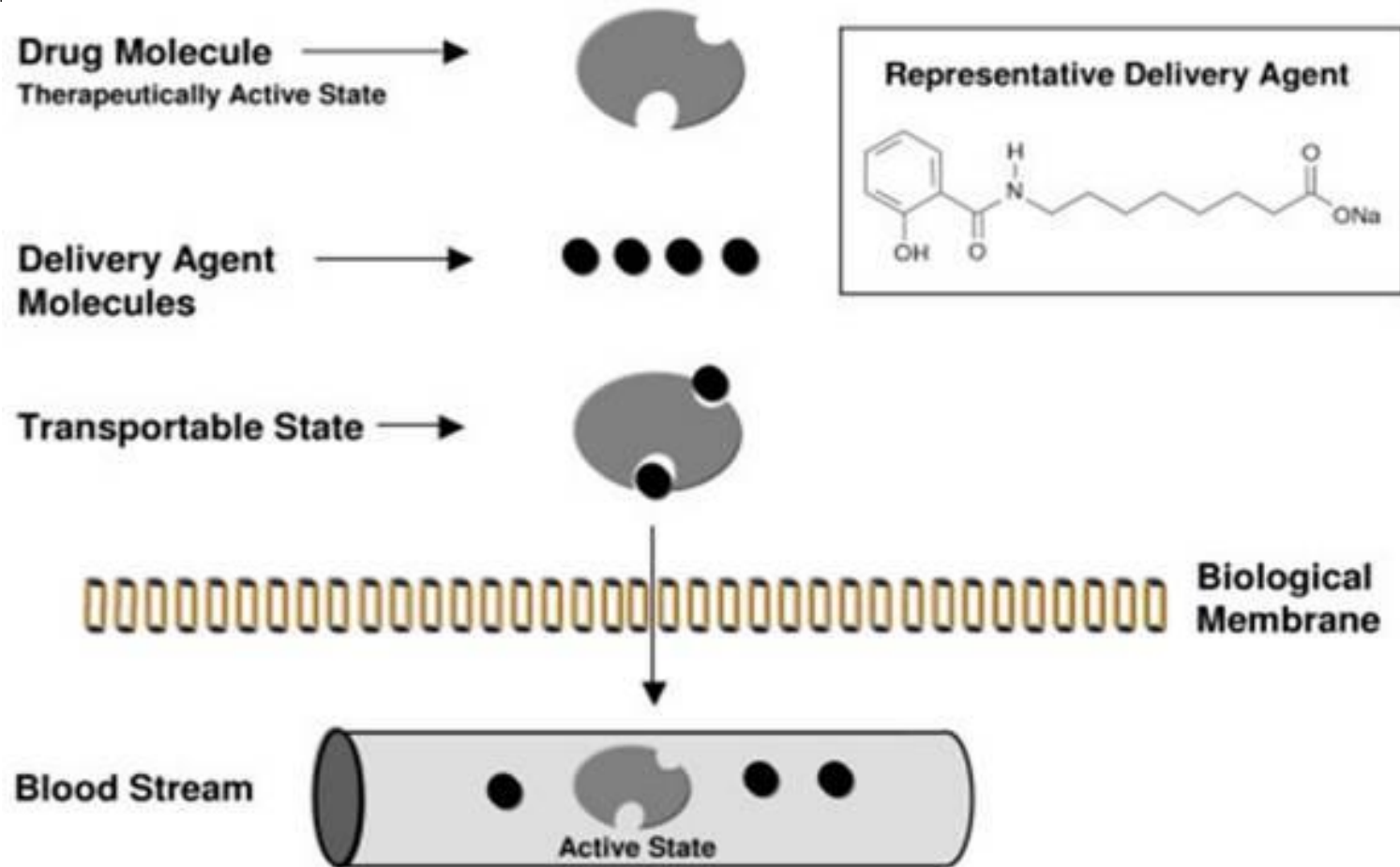
salkaprozát sodný (SNAC) je perorální absorpční promotor, podporuje perorální absorpci makromolekul se špatnou biologickou dostupností, jako jsou např. inzulin, heparin či právě semaglutid. Jako pomocná látka je součástí acidoresistentní lékové formy podporující permeaci žaludeční stěnou. SNAC byl vyvíjen nakonec úspěšně více než 20 let, zatímco vývoj kaproátu sodného pro p.o. aplikaci inzulínu byl opuštěn.

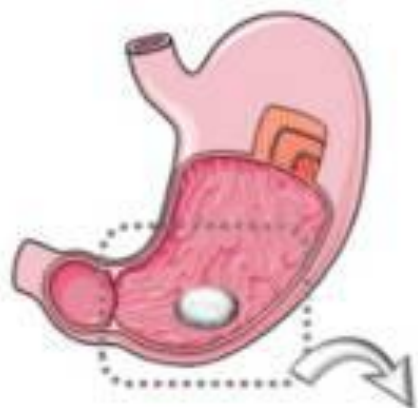
(b) salcaprozate sodium (SNAC)

MW 301 Da, pKa = 5.0



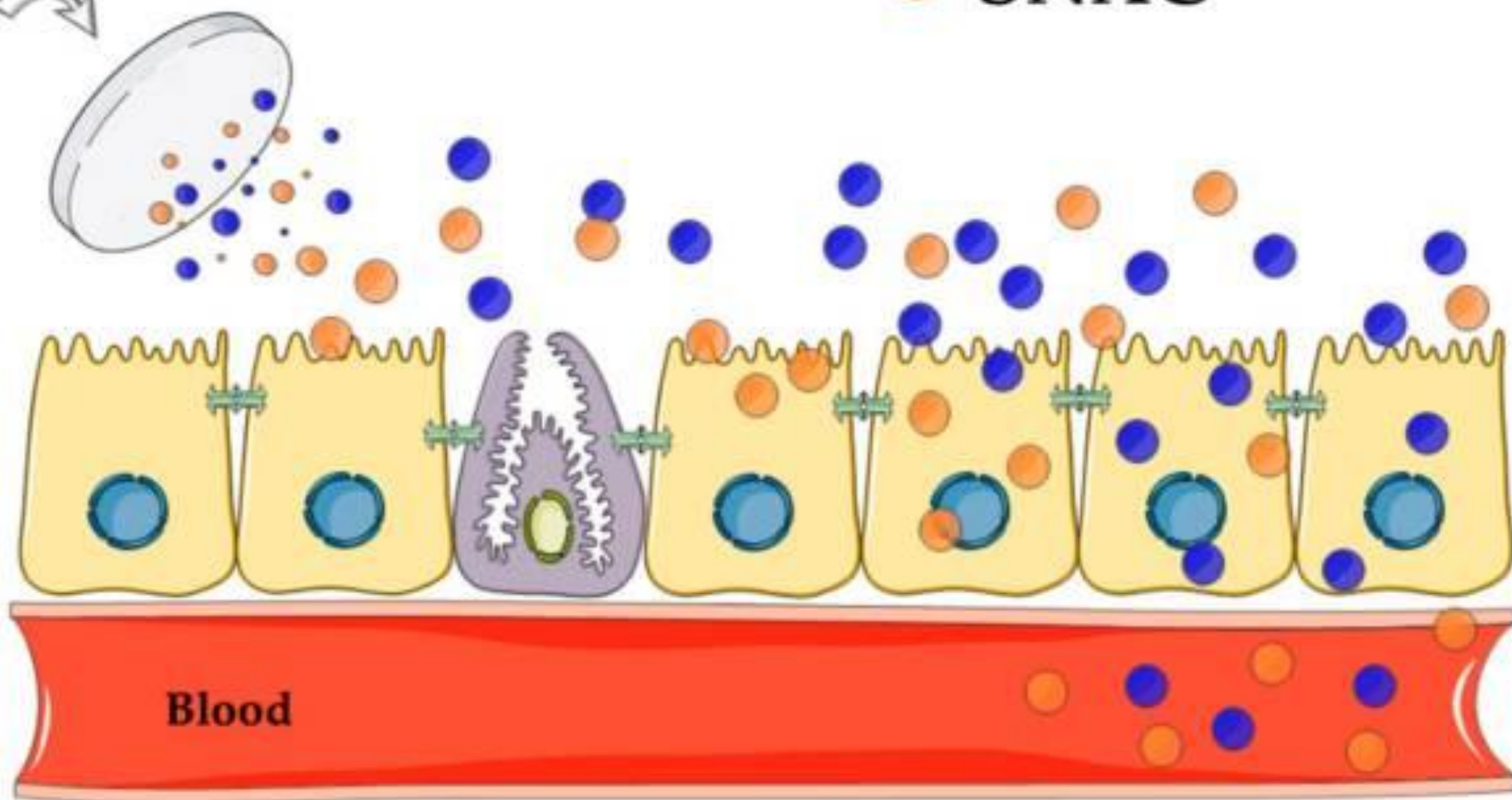
salkaprozát sodný (SNAC) je syntetický *N-acetylovaný* aminokyselinový derivát kyseliny salicylové. Byl objeven během skríninku perorálních absorpčních promotorů založených na nosičích, které jako "chaperon" zvyšují u špatně absorbovatelných léčiv střevní permeaci, způsobí dočasné zvýšení hodnoty pH v žaludku –nastane pokles kyselosti- a chrání tak peptid před jeho proteolytickou degradací v žaludku a zároveň umožní peptidu prostup žaludečním epitelem do systémové cirkulace, p.o. dávka semaglutidu je asi 10x vyšší než při subkutánním podání





● Semaglutide

● SNAC

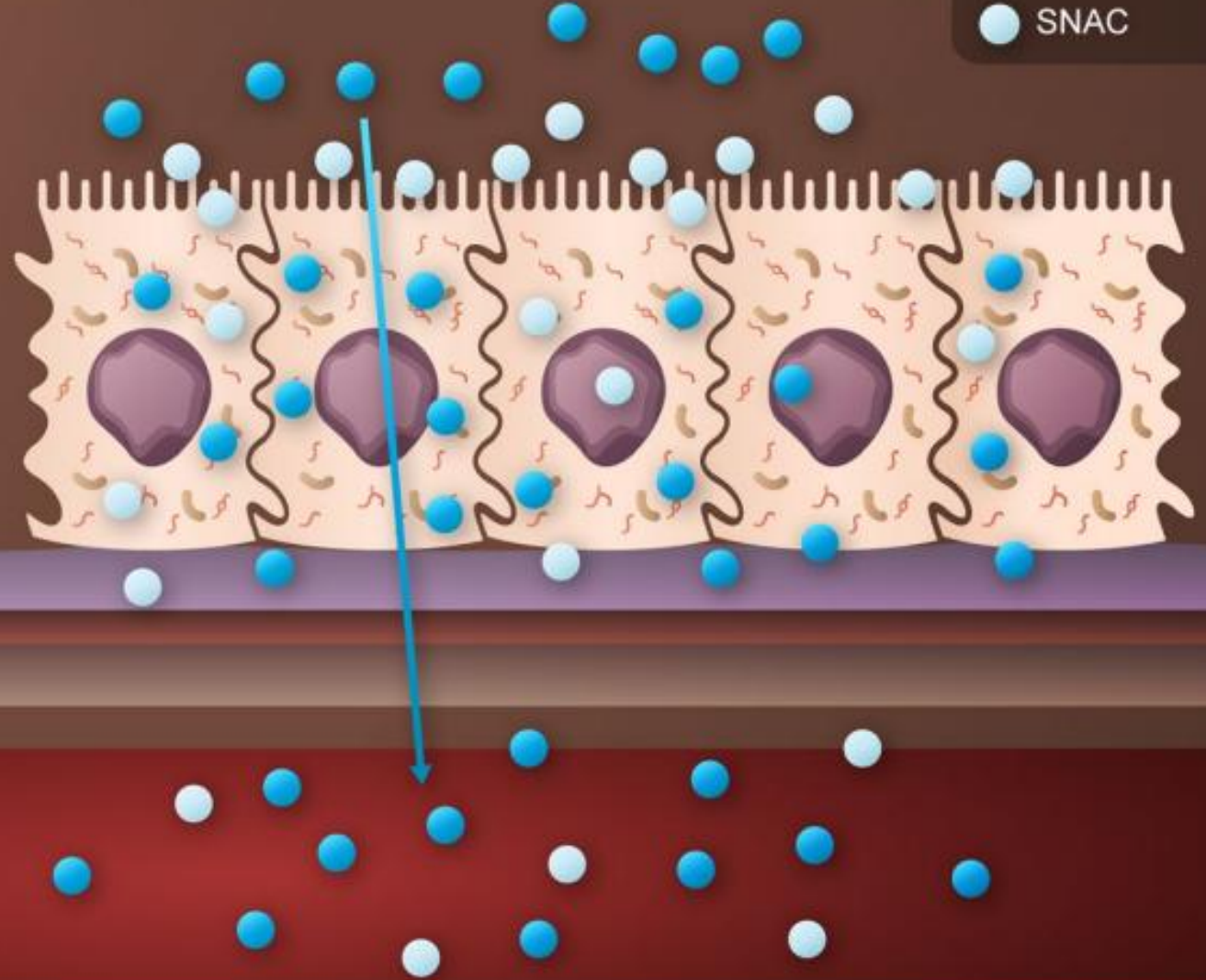


As the oral semaglutide tablet rapidly erodes, SNAC causes a local increase in pH leading to higher solubility of semaglutide and protection from proteolytic degradation

The transcellular absorption-enhancing effect of SNAC allows semaglutide to pass through the gastric epithelium into the systemic circulation

The effect of SNAC is strictly time- and concentration-dependent, and fully reversible

● Semaglutide
● SNAC



Mode of action of oral semaglutide. SNAC, sodium *N*-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate





antibakteriální peptidy

polypeptidová a glykopeptidová antibiotika

nejúčinnější antibakteriální látky, toxické

bazické cyklické peptidy

**obsahují často aminokyseliny D-řady a jiné neobvyklé
aminokyseliny**

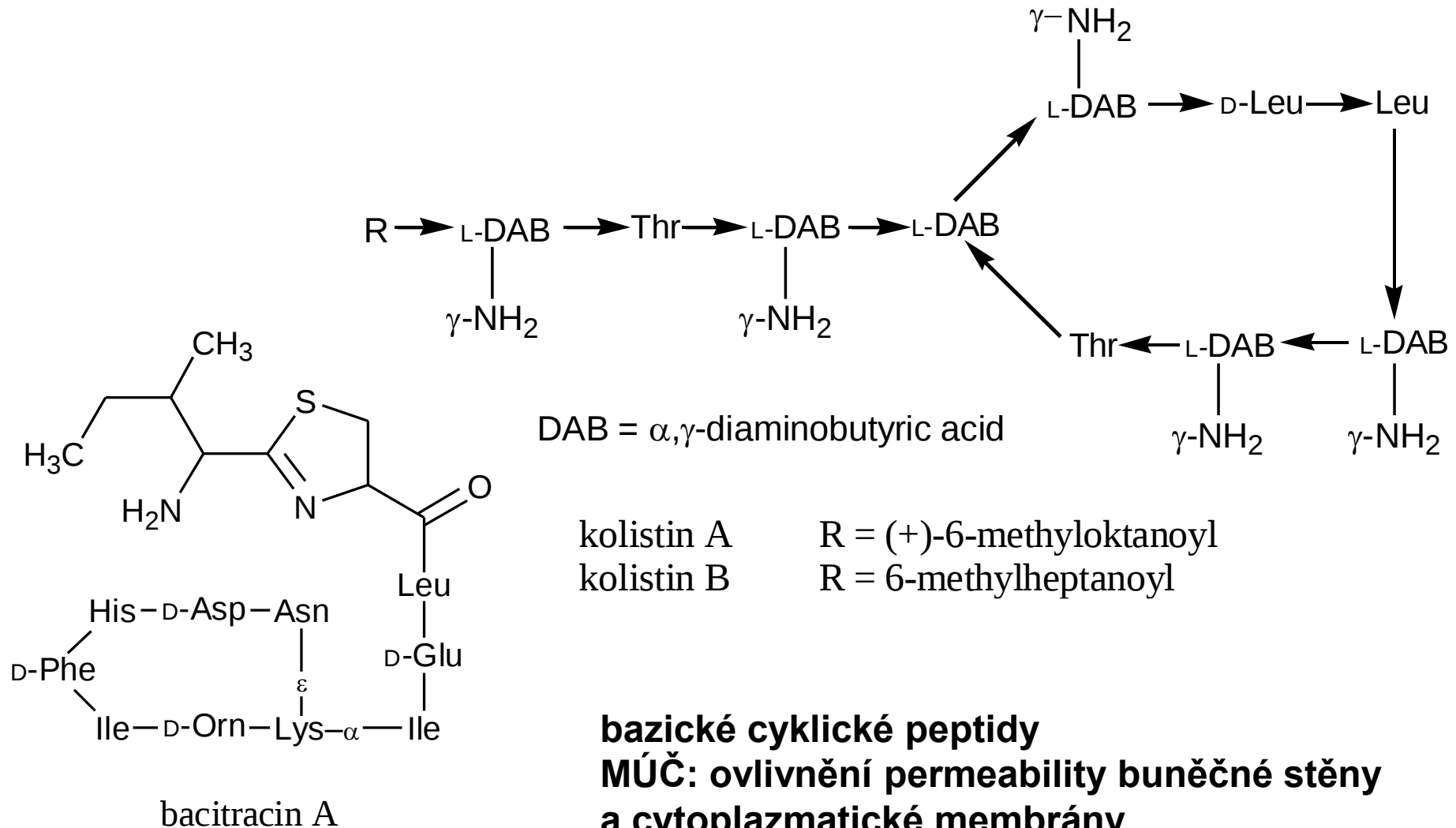
obsahují diaminokyseliny

**neaminokyselinové stavební jednotky (heterocykly,
organické kyseliny, sacharidy)**

skupina bacitracinu – 2 volné aminoskupiny

skupina polymyxinu – 5 volných aminoskupin

polypeptidová a glykopeptidová antibiotika



bazické cyklické peptidy
MÚČ: ovlivnění permeability buněčné stěny
a cytoplazmatické membrány

Streptograminová antibiotika

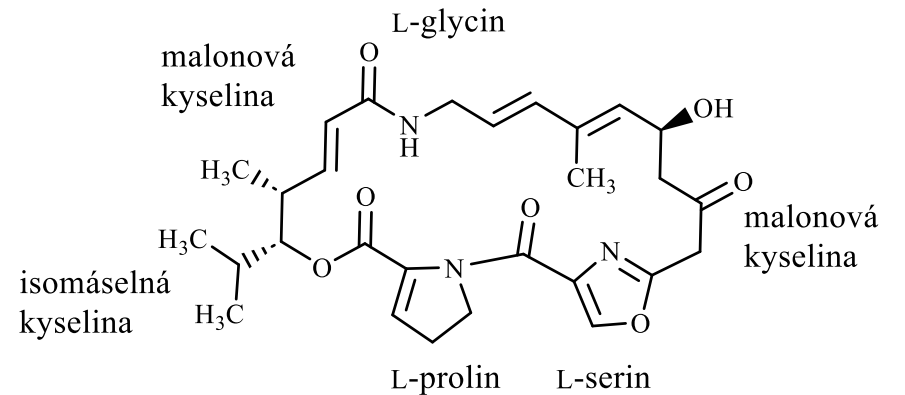
Jsou to makrolidům strukturou příbuzná antibiotika, obsahující jako základ struktury makrocyclický lakton-laktamový útvar (obsahuje jak laktonovou, tak i laktamovou vazbu)

polynenasyceným makrolaktonem a cyklickým hexadepsipeptidem

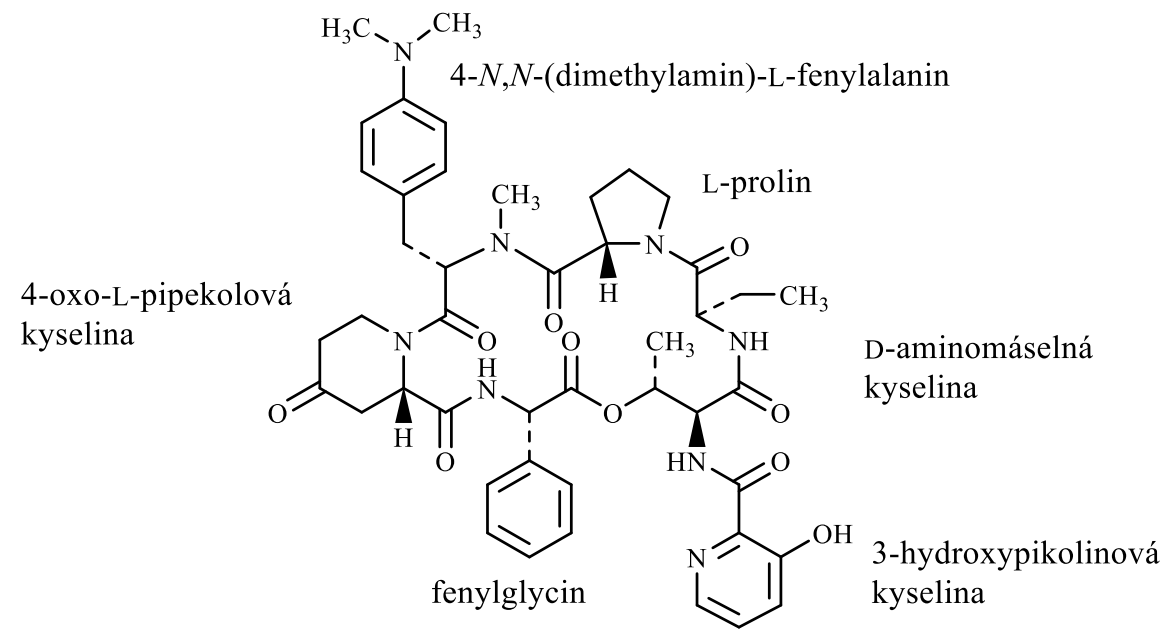
virginiamycin byl prvním identifikovaným streptograminem, původně izolovaným ze *Streptomyces virginiae* v roce 1952

vážou se na podjednotku 50S bakteriálních ribozomů.

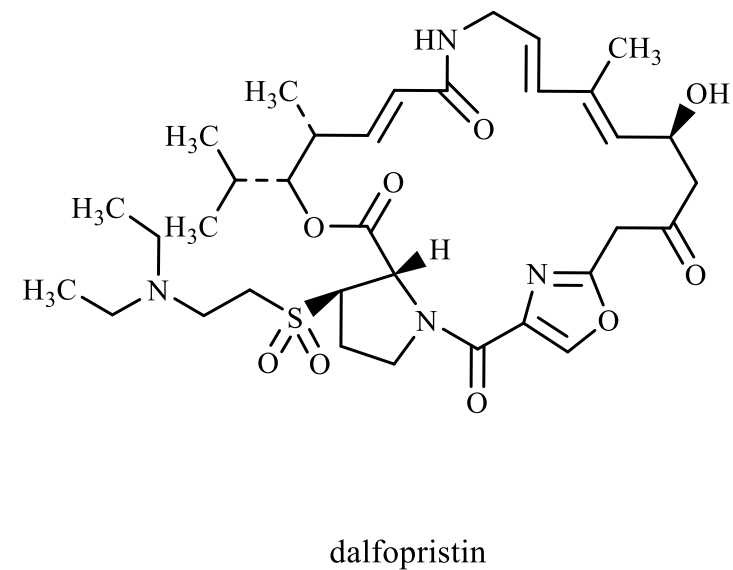
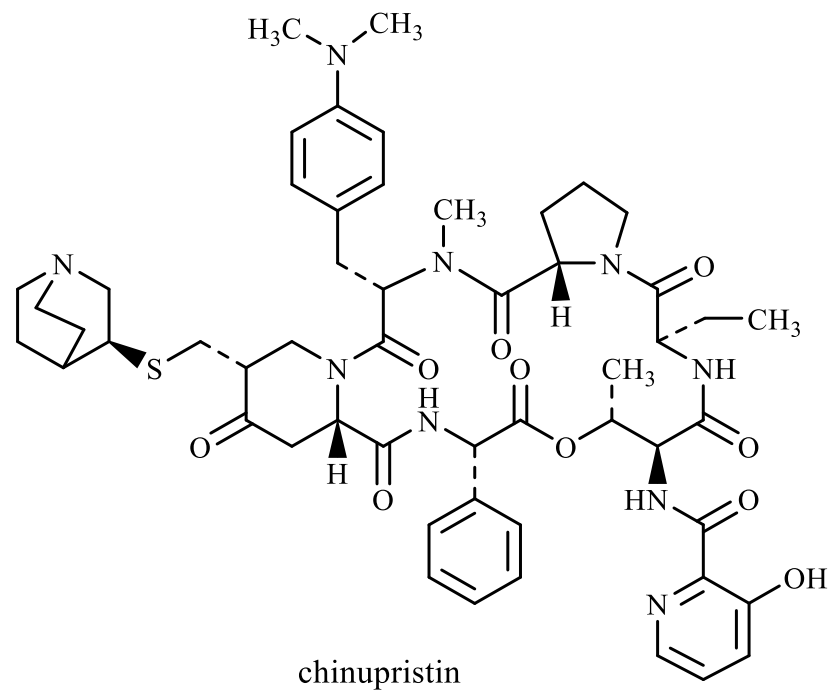
V praxi se používají ve vodě rozpustná léčiva **chinupristin** (streptogramin B) a **dalfopristin** (streptogramin A). Mechanismus jejich účinku spočívá ve vazbě dalfopristinu a následně i chinupristinu na bakteriální ribosomy, což vede ke změně jejich struktury a inhibici proteosyntézy. Podávají se **pouze parenterálně**. Výhodou je, že se obě látky biotransformují za vzniku aktivních metabolitů, které působí s mateřskými látkami synergicky. Používají se k terapii **multirezistentních život ohrožujících infekcí**.



polynenasycený makrolid, strukturní základ streptograminu A
(na obvodu struktury jsou uvedeny názvy prekursorů)

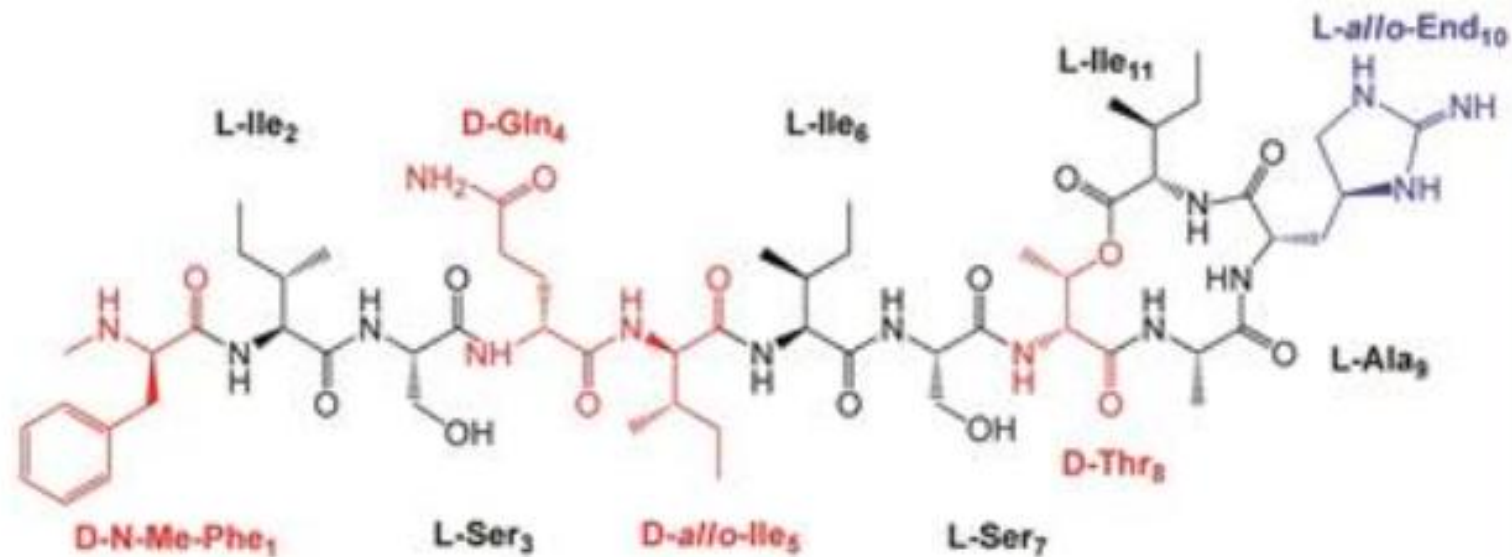


cyklický hexadepsipeptid, strukturní základ streptograminu B
(na obvodu struktury jsou uvedeny názvy prekursorů)



teixobaktin

The first new antibiotic to be discovered in nearly 30 years has been hailed as a 'paradigm shift' in the fight against the growing resistance to drugs.



Teixobactin, MIC against MRSA = 0.25 µg/ml

Teixobactin, is highly effective against common bacterial infections *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis* and *Staphylococcus aureus*

HOW TEIXOBACTIN WAS DISCOVERED



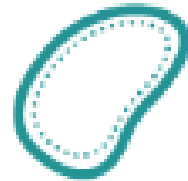
A DEVICE REFERRED TO BY RESEARCHERS AS THE 'iCHIP' WAS USED TO CULTURE SOIL BACTERIA ALLOWING NUTRIENTS & SIGNAL MOLECULES TO PASS TO THE BACTERIA & STIMULATE GROWTH.

Bacteria themselves produce antibacterial compounds to kill off competing bacteria, but 99% of these bacteria cannot be grown in a lab. The discovery of teixobactin is actually less important than the method used to discover it; researchers used a device that allowed them to dilute the bacteria-containing soil samples, sandwich them between two semi-permeable membranes, then immerse them in soil, allowing the bacteria to be grown in the lab; a method which could eventually lead to many more potential antibiotic candidates.

<https://www.youtube.com/watch?v=DEWtHcorLnM>

HOW TEIXOBACTIN WORKS

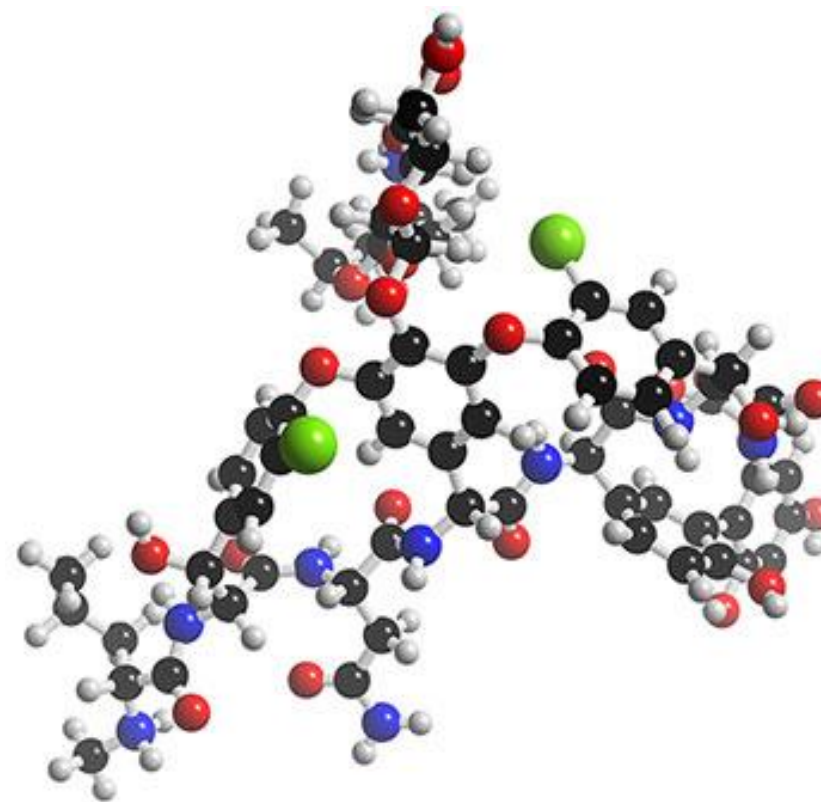
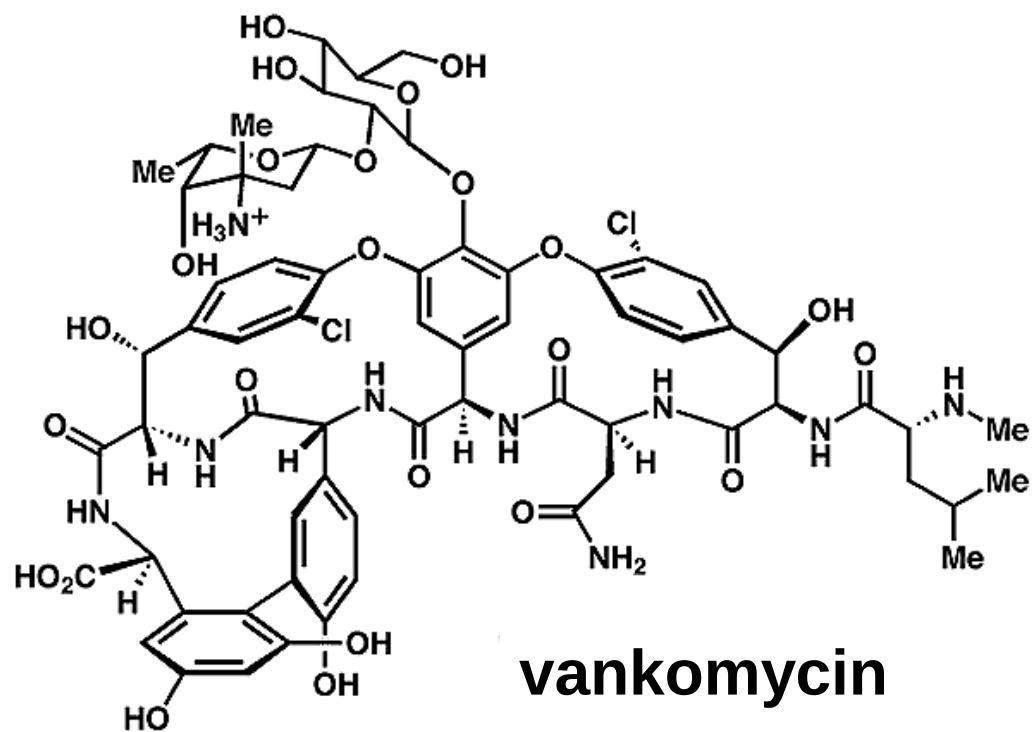
Teixobactin has a unique mechanism of action, targeting lipid molecules bacteria use to build their cell walls. As it's hard for bacteria to alter these molecules, it's expected to take much longer for resistance to develop.



**PREVENTS BACTERIA
CELL WALL SYNTHESIS**



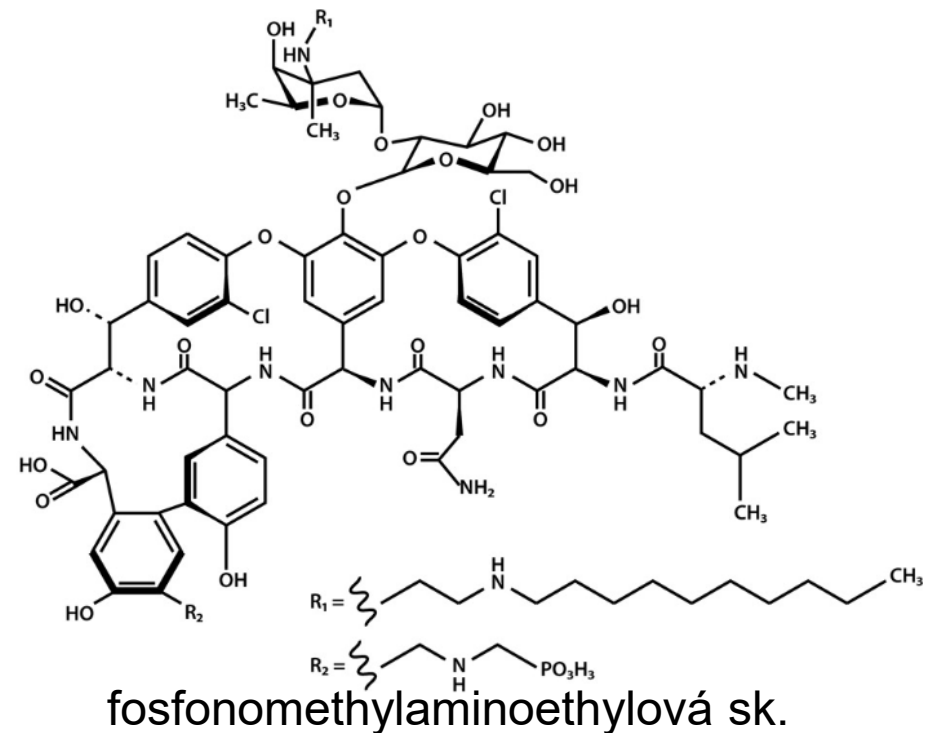
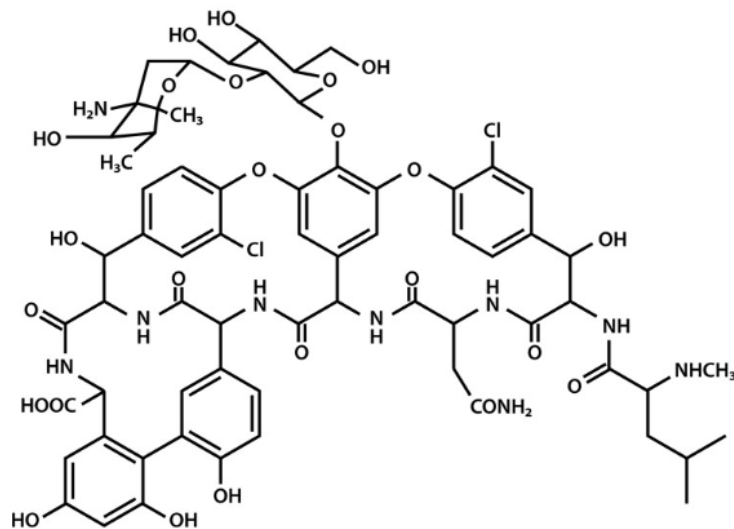
sloučeniny přírodního původu mají specifickou 3-D konformaci,
která je důležitá pro jejich antibakteriální efekt:



lipopeptidy

Jde o 2. generaci glykopeptidů: „**vanciny**“
oritavancin, telavancin, dalbavancin

inhibují syntézu buněčné stěny, váží se na fragment D-alanyl-D-alaninu
molekuly peptidoglykanu



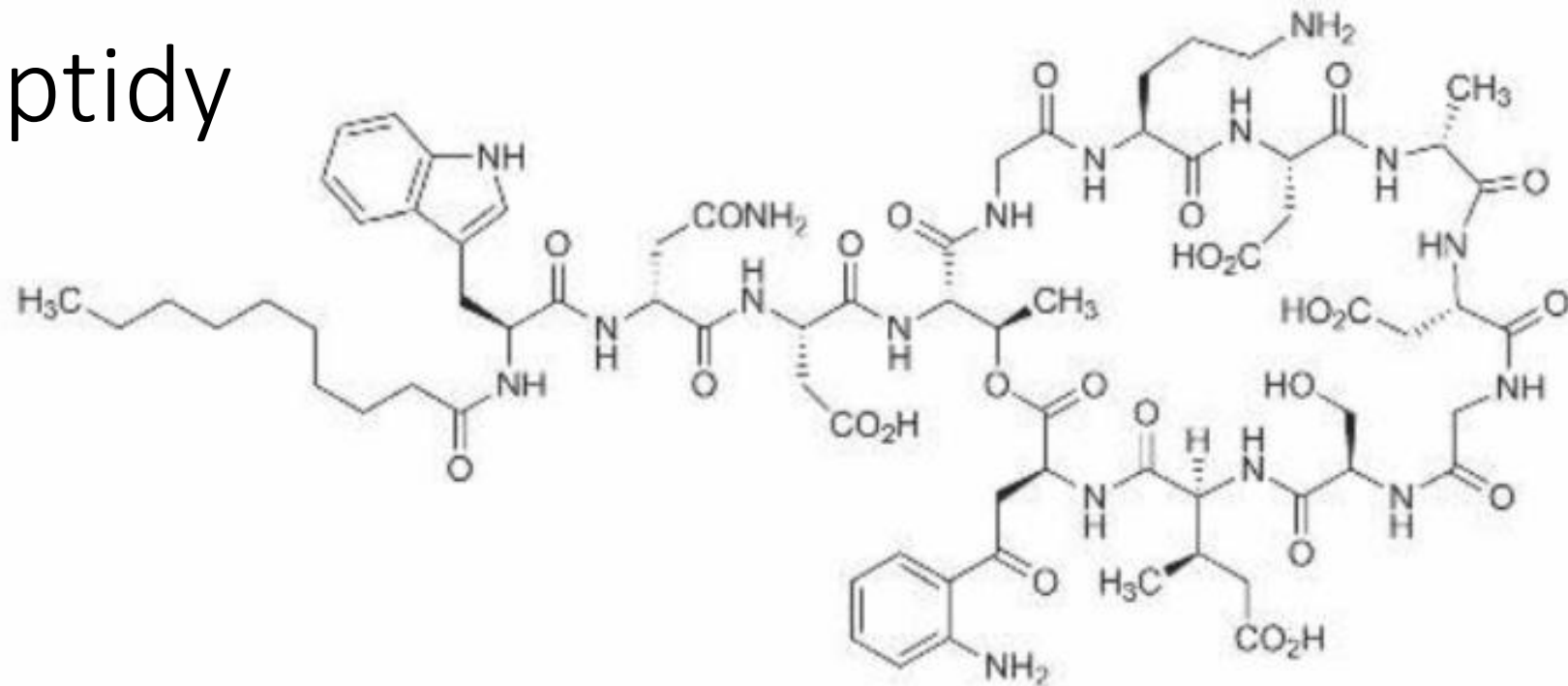
cyklické lipopeptidy

byly objeveny 1987

lipopeptidy jsou relativně novou skupinou antibiotik,
účinkují proti Gram-pozitivním bakteriím

daptomycin je nejčastěji používanou sloučeninou,
má unikátní mechanismus účinku,
poškozuje buněčnou membránu
injekční podání,
léčba infekcí kůže a tkání

depsipeptidy

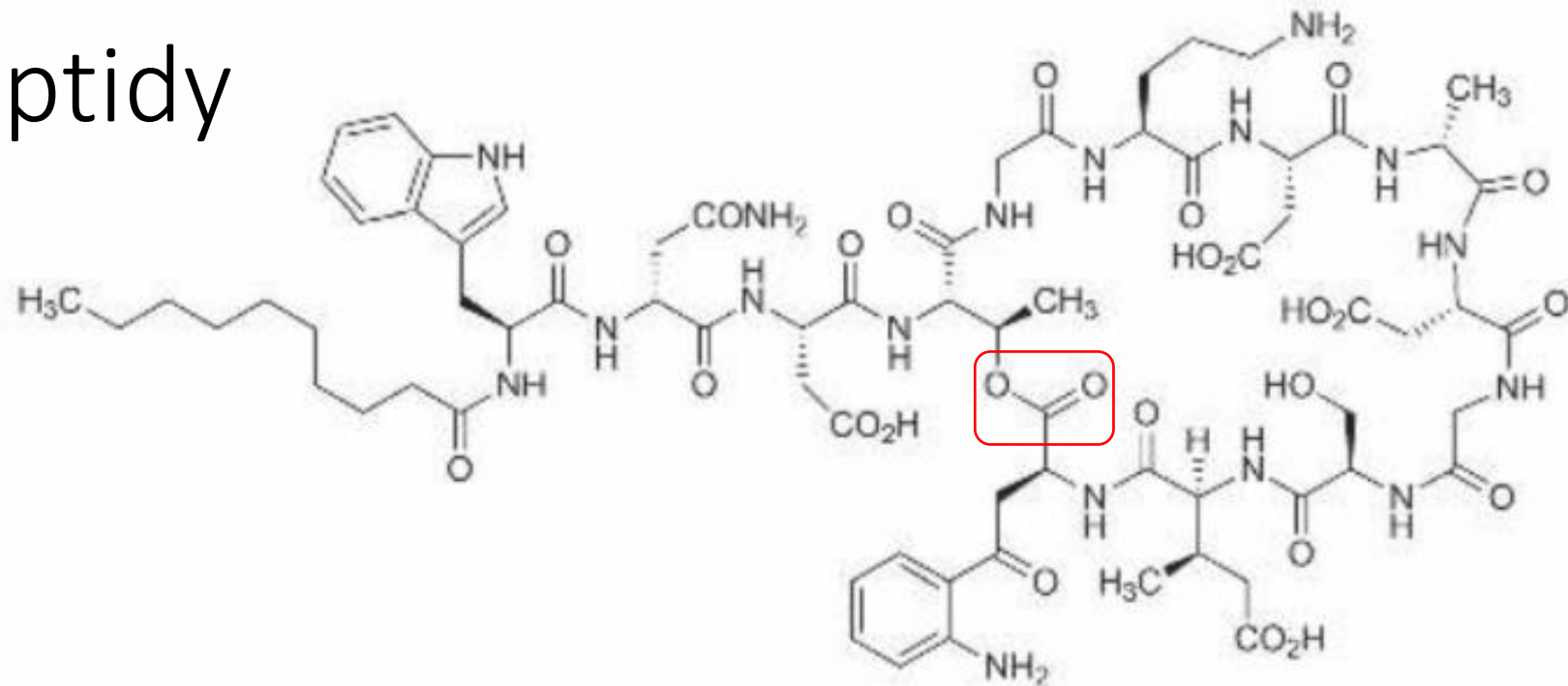


daptomycin

Depsipeptidy jsou lineární nebo cyklické sloučeniny podobné peptidům, ve kterých je peptidická (amidická) vazba nahrazena vazbou depsipeptidickou (esterovou).

Daptomycin je antibiotikum z nové skupiny cyklických lipopeptidů. Má rychlý baktericidní účinek na některé grampozitivní koky, významná je jeho aktivita ke kmenům *Staphylococcus aureus* rezistentním k oxacilinu (MRSA). Má specifický mechanismus účinku, váže se na cytoplazmatickou membránu grampozitivních bakterií, bez průniku do jejich cytoplazmy.

depsipeptidy



daptomycin

Depsipeptidy jsou lineární nebo cyklické sloučeniny podobné peptidům, ve kterých je peptidická (amidická) vazba nahrazena vazbou **depsipeptidickou (esterovou)**.

Daptomycin je antibiotikum z nové skupiny cyklických lipopeptidů. Má rychlý baktericidní účinek na některé grampozitivní koky, významná je jeho aktivita ke kmenům *Staphylococcus aureus* rezistentním k oxacilinu (MRSA). Má specifický mechanismus účinku, váže se na cytoplazmatickou membránu grampozitivních bakterií, bez průniku do jejich cytoplazmy.

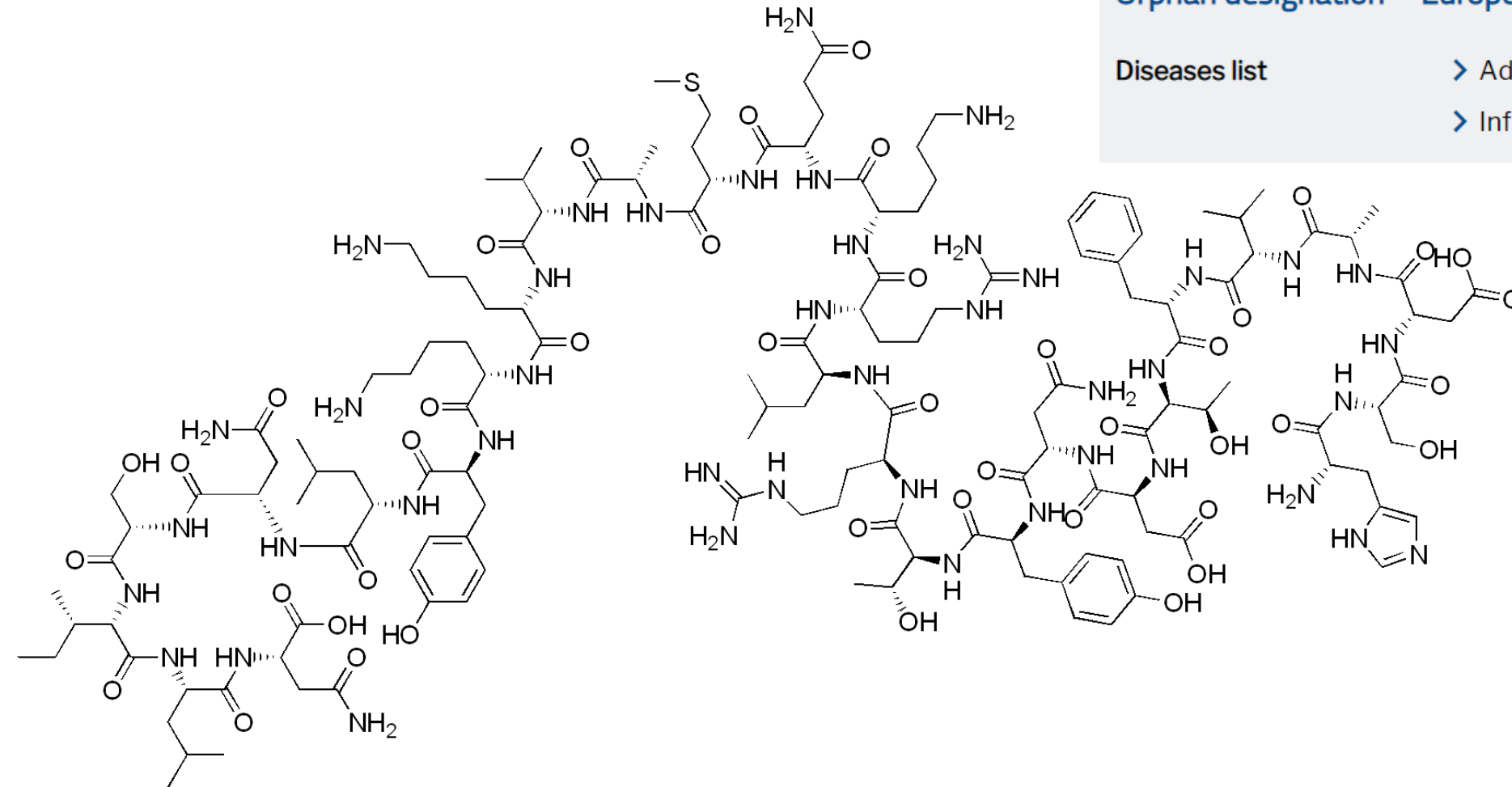
17. 3. 2020 - **Aviptadil**, a synthetic form of Human Vasoactive Intestinal Polypeptide has been awarded FDA Orphan Drug Designation for the treatment COVID-19

aviptadil is an analog of vasoactive intestinal polypeptide for the treatment of **erectile dysfunction** (from 2000), It is an injectable formulation in combination with the adrenergic drug phentolamine

Orphan designation - Europe

Diseases list

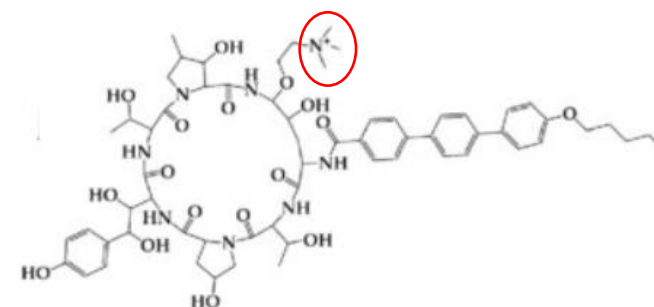
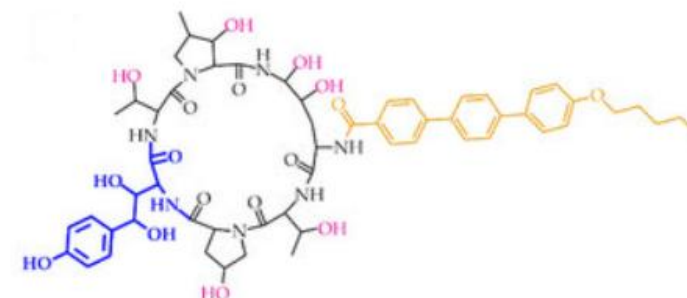
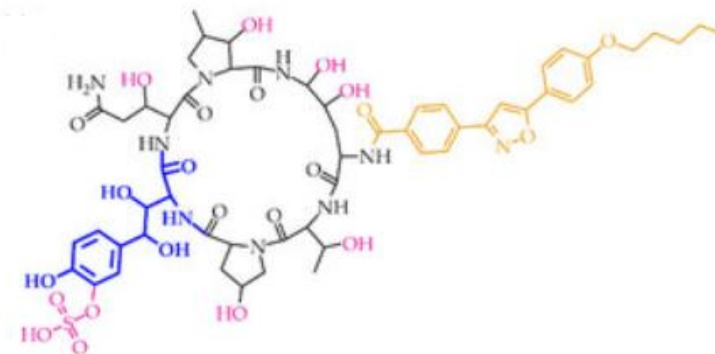
- Adult acute respiratory distress syndrome
- Infant acute respiratory distress syndrome

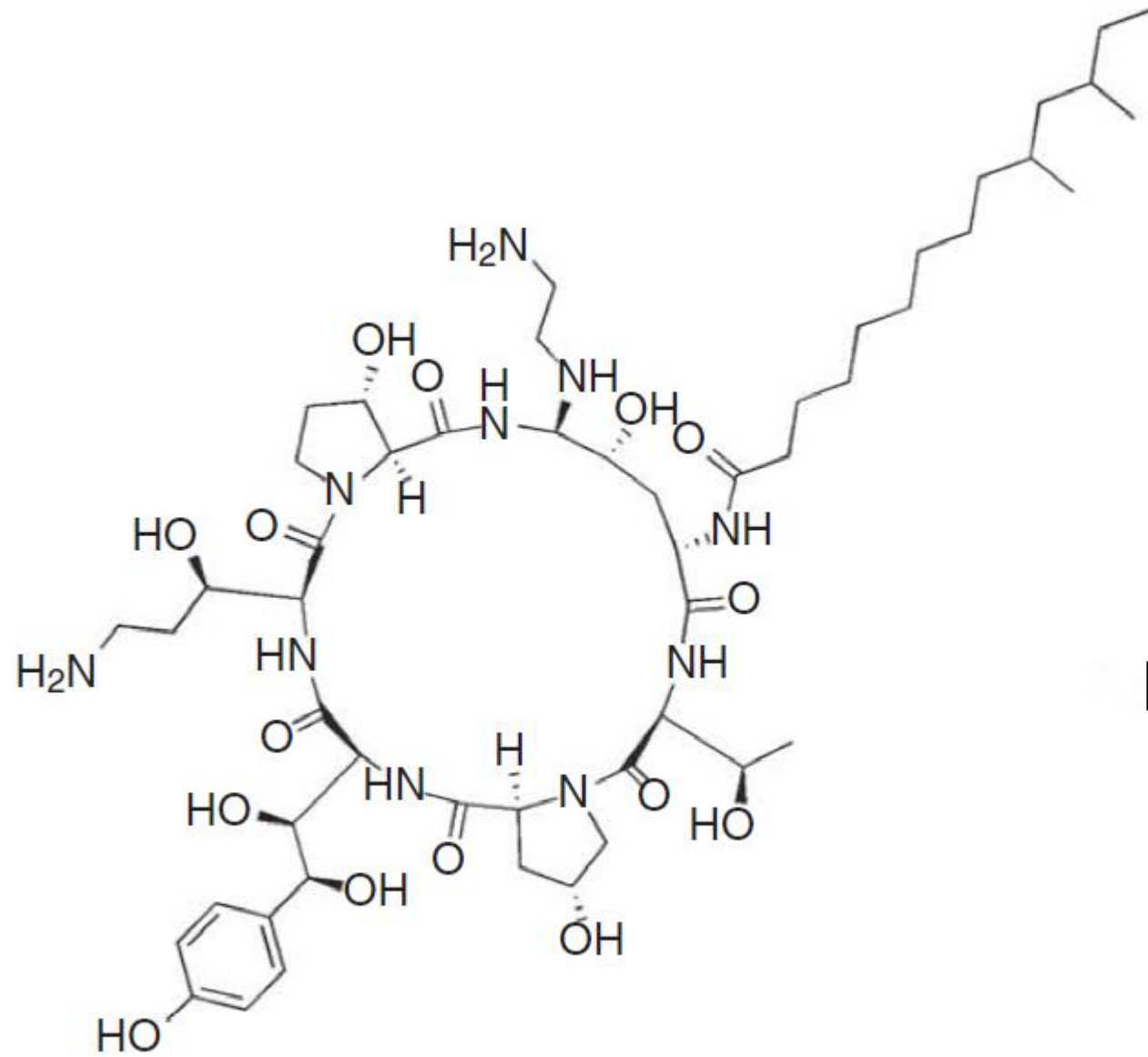


antimykoticky účinné
peptidy

ECHINOKANDINY

echinokandin	výrobce	přípravky
kaspofungin	MERCK	CANCIDAS™ USA, EU
mikafungin	FUJISAWA	FUNGUARD™ MYCAMINE™ JAPONSKO
anidulafungin	VICURON	V-CANDIN™
rezafungin		2023, REZZAYO™
inhibitory β -glukanové synthasy		





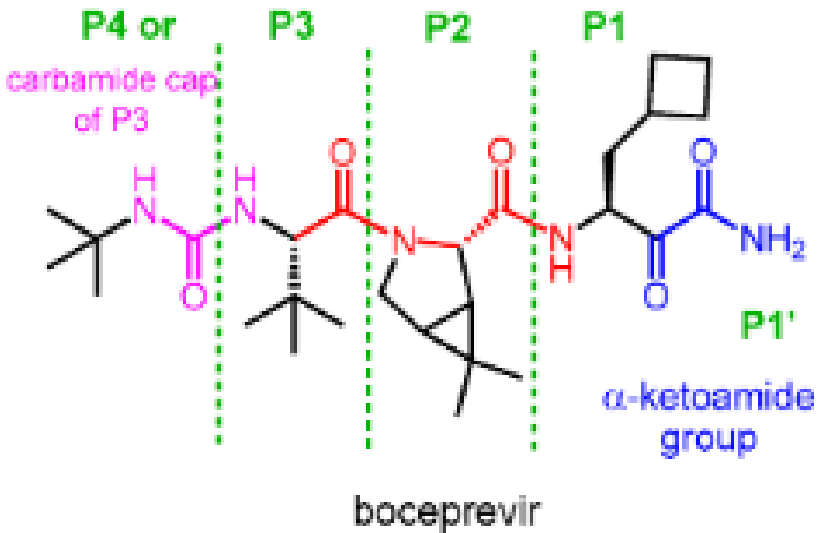
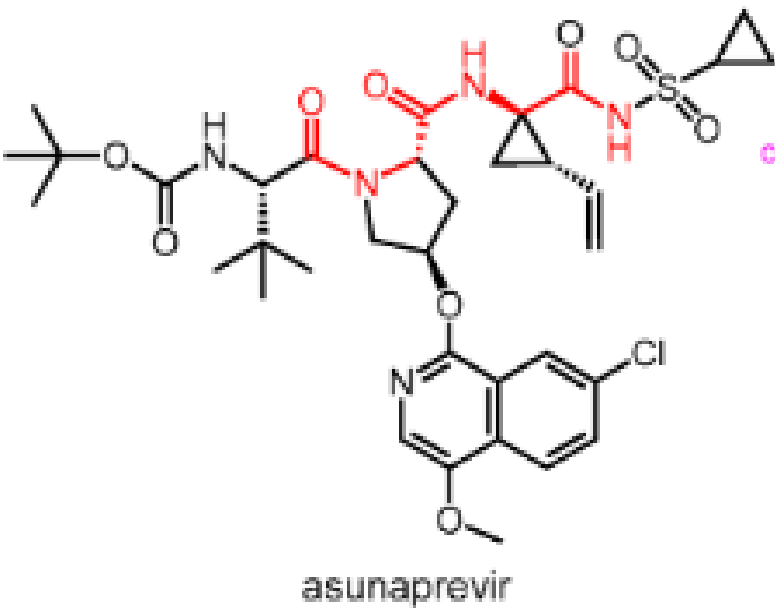
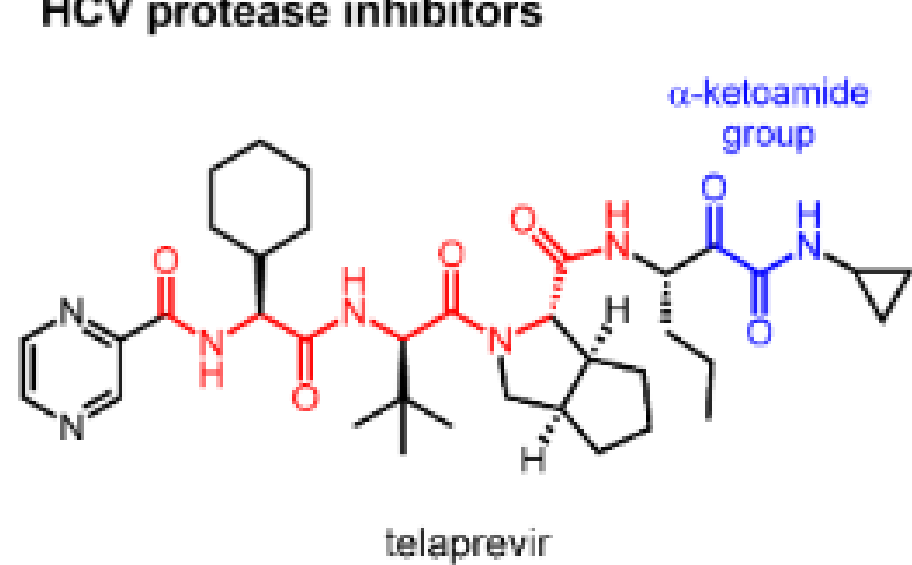
kaspofungin

Cancidas®

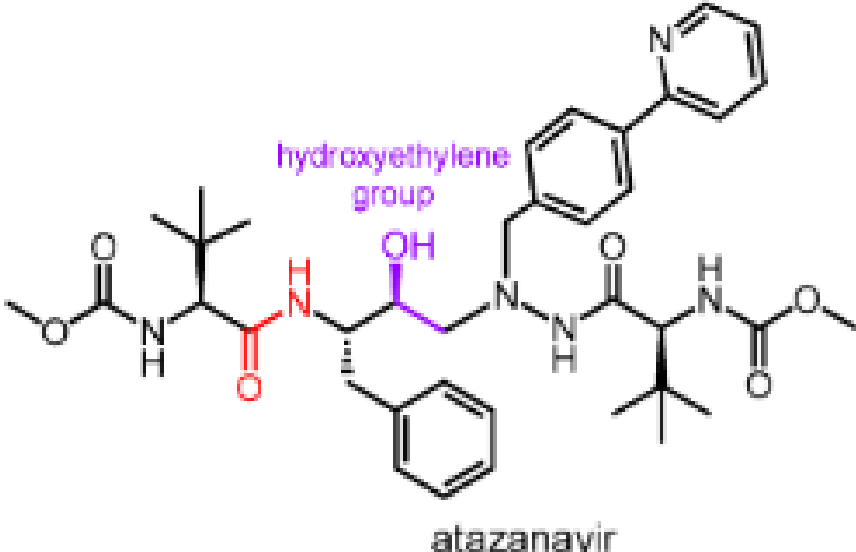
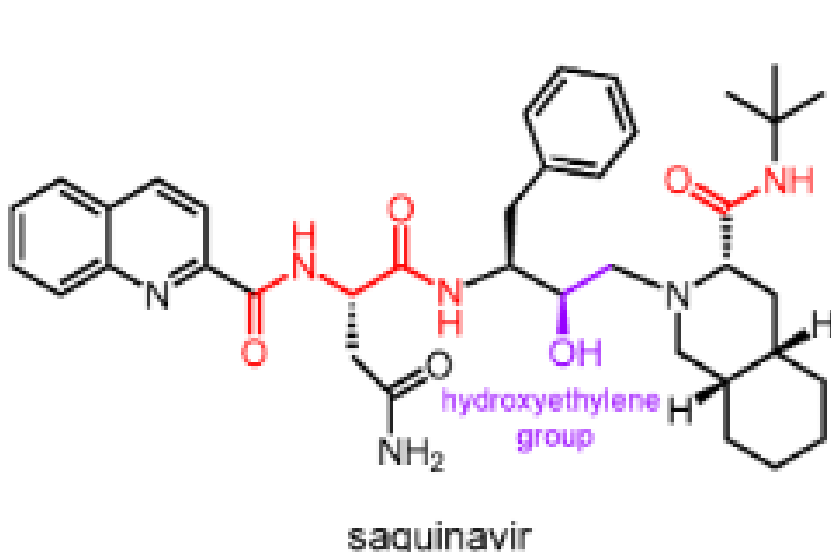
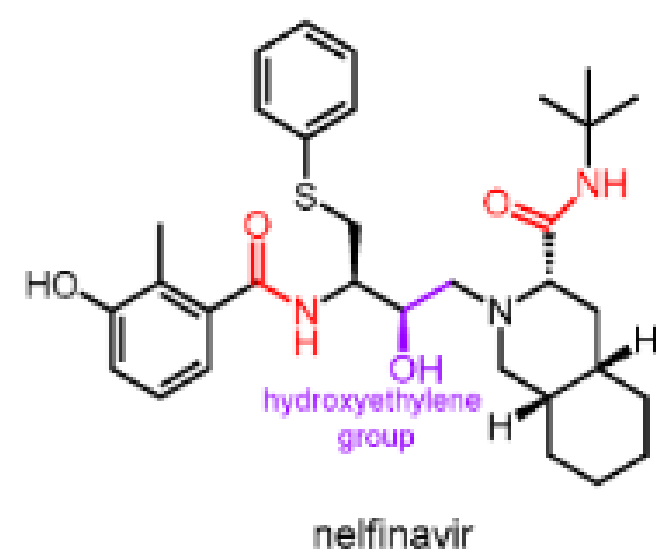


antivirotika

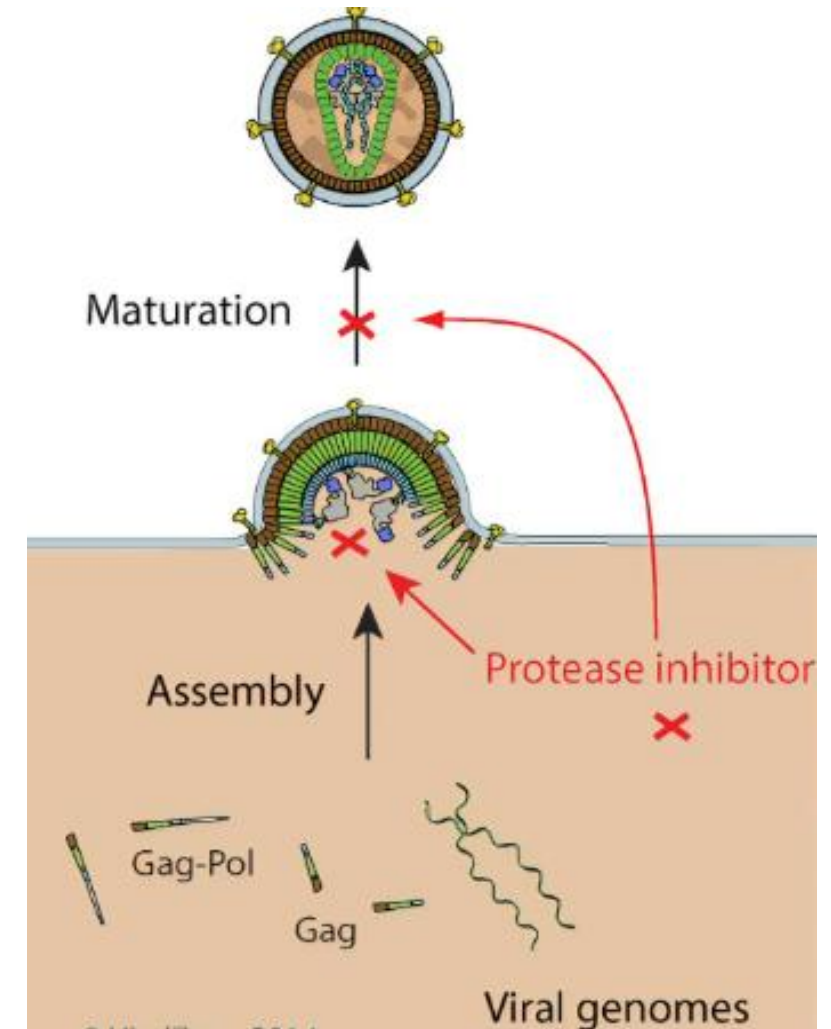
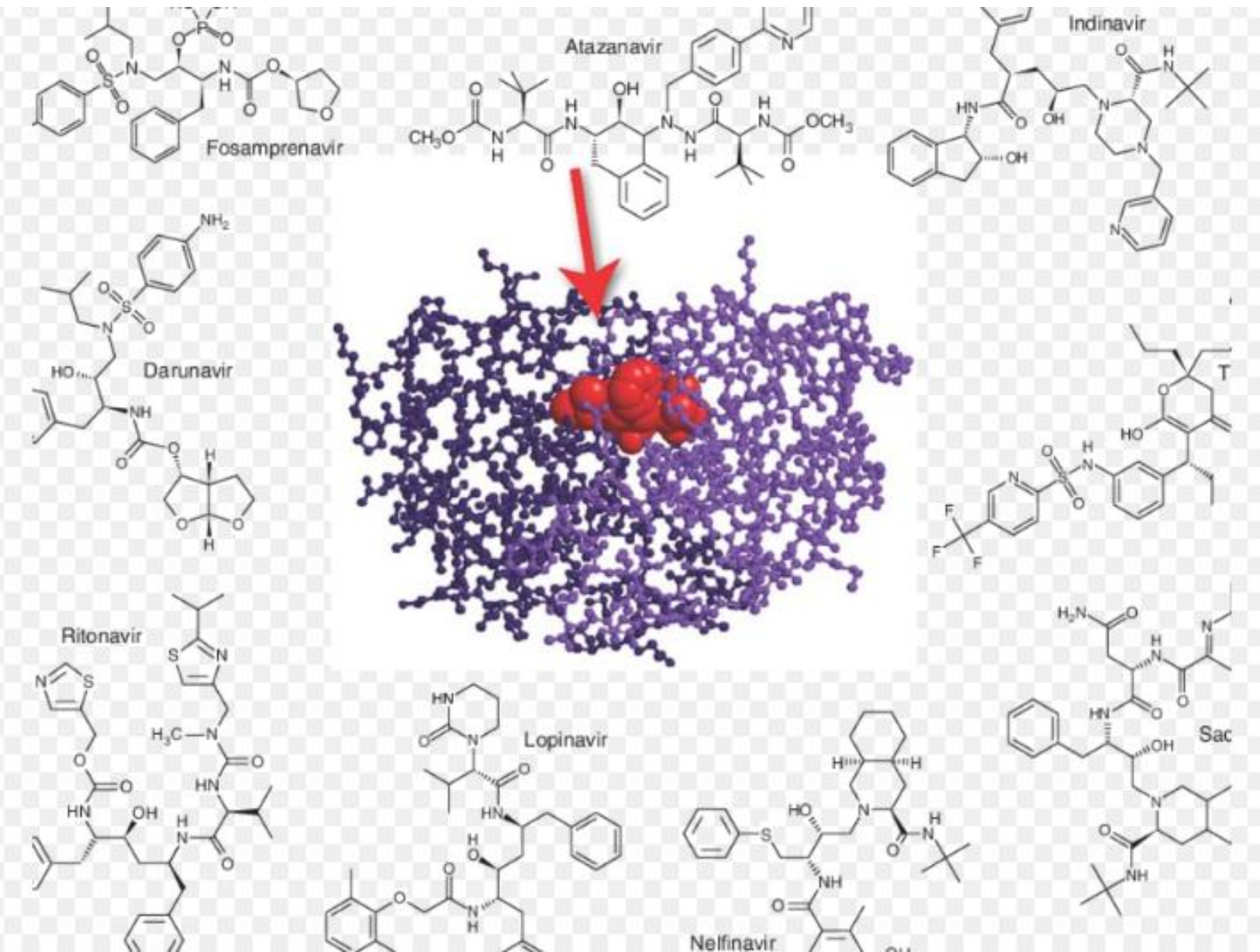
HCV protease inhibitors



HIV protease inhibitors



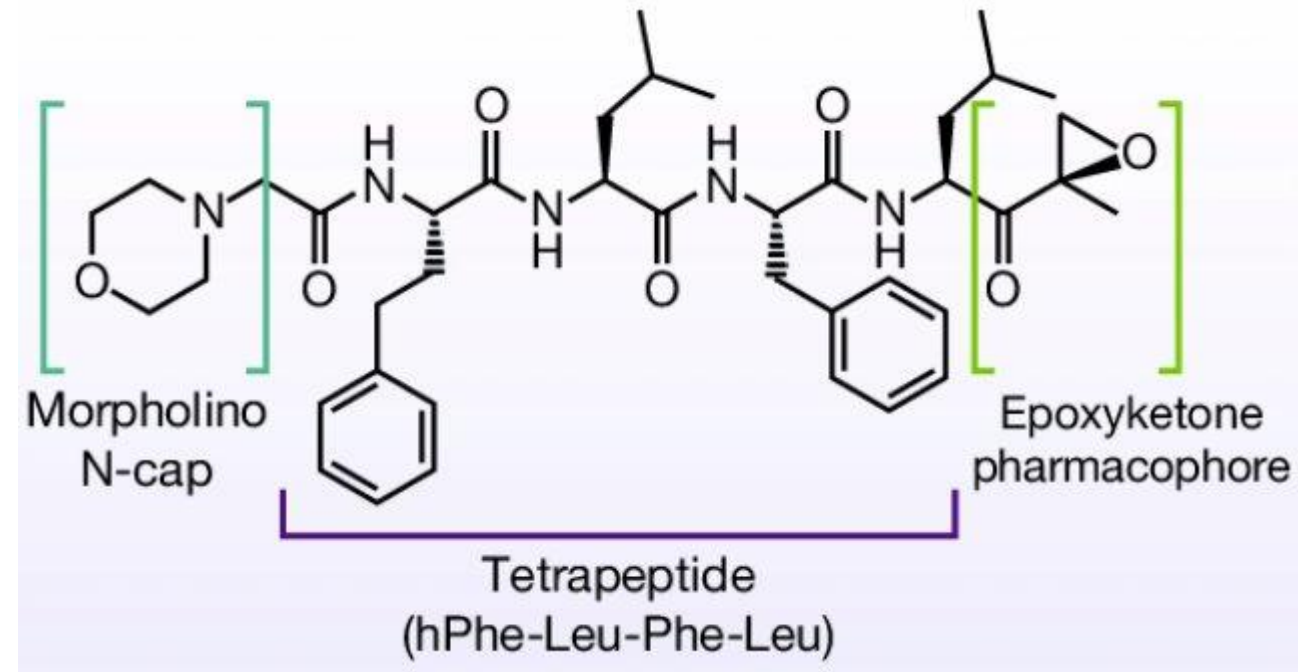
inhibitory protease



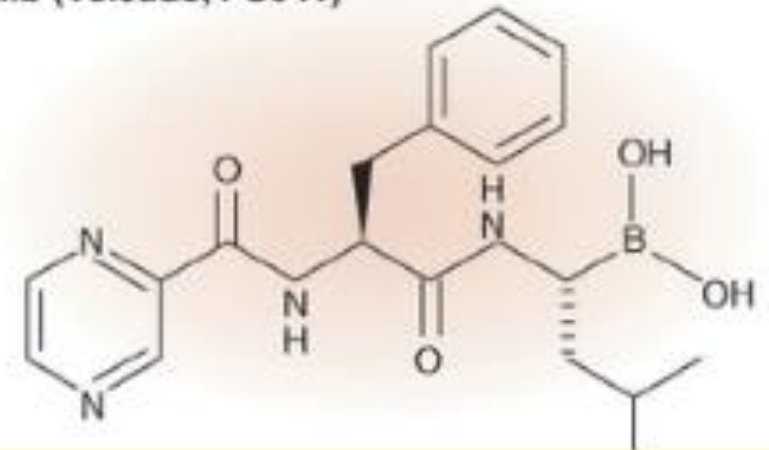


cytostatika

karfilzomib *Kyprolis*® (2012), inhibitor proteasomu, mnohočetný myelom



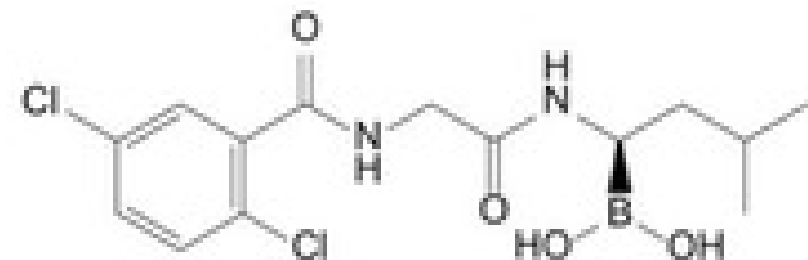
Bortezomib (Velcade, PS341)



2003

---dipeptid + boritá kyselina

Ixazomib

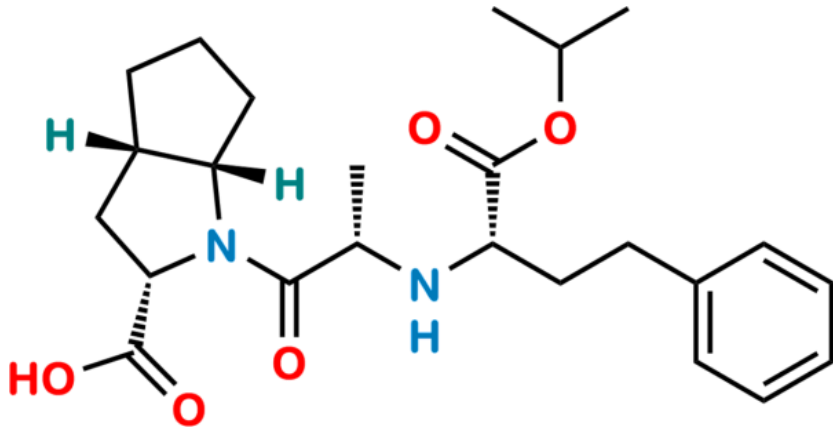


2015
p.o.

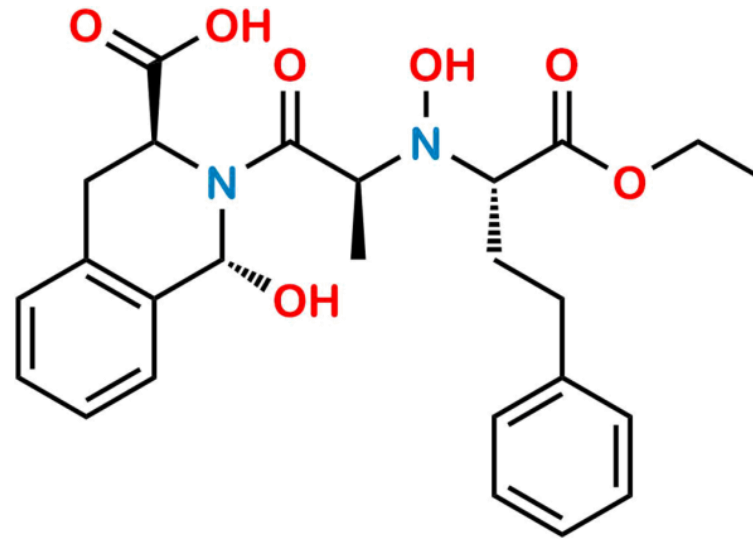


antihypertenziva

peptidomimetika – inhibitory angiotensinkonvertasy



ramipril Altace®



chinapril Accupril®

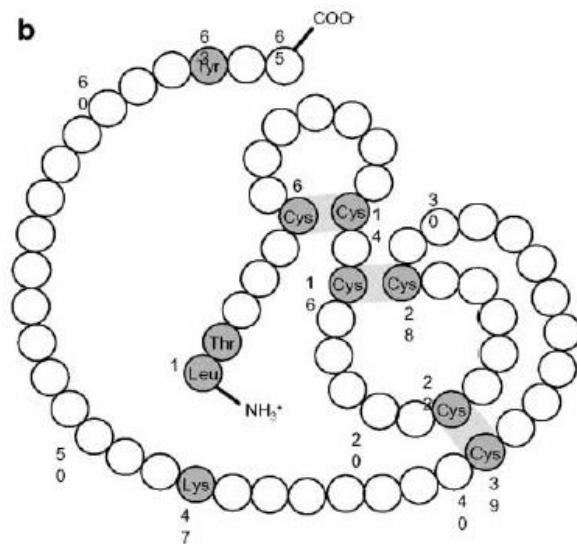
dipeptid: prolin + modifikovaná aminokyselina

antitromboticky účinné
peptidy
inhibitory trombinu

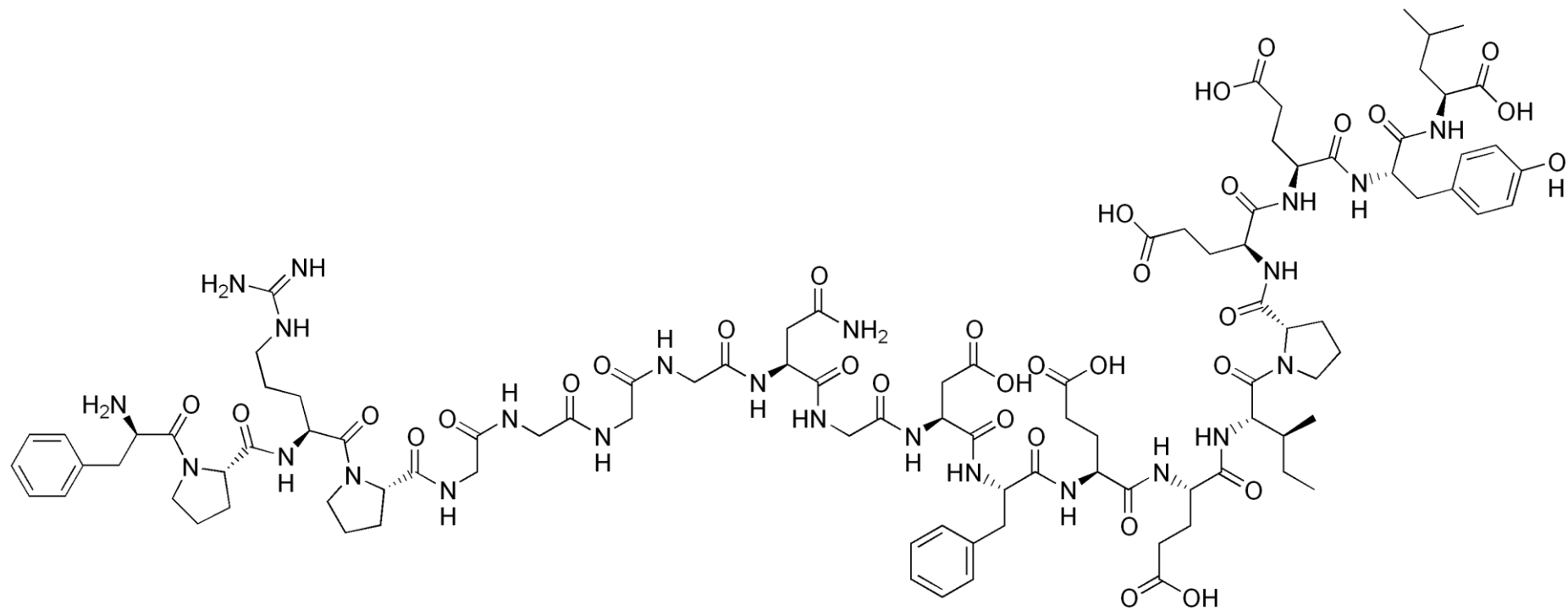


hirudin je **polypeptid** složený z 65 aminokyselin, m. h. 7000
 pijavka lékařská *Hirudo medicinalis*
 deriváty hirudinu se vyrábějí **rekombinantní biotechnologií**,
 molekula obsahuje 64 AK **desirudin** nebo 65 AK **lepirudin**
 působí přímo na trombin - f.II (selektivní inhibitor)

zásadní přínos hirudinu a jeho derivátů je v možnosti
 pokračovat v antitrombotické léčbě i při trombocytopenii
 vyvolané heparinem a jeho nízkomolekulárními deriváty



Val	-	Val	-	Tyr	-	Thr	-	Asp	-	Cys	-	Thr	-	Glu	-	Ser	-	Gly ¹⁰
Gln	-	Asn	-	Leu	-	Cys	-	Leu	-	Cys	-	Glu	-	Gly	-	Ser	-	Asn ²⁰
Val	-	Cys	-	Gly	-	Gln	-	Gly	-	Asn	-	Lys	-	Cys	-	Ile	-	Leu ³⁰
Gly	-	Ser	-	Asp	-	Gly	-	Glu	-	Lys	-	Asn	-	Gln	-	Cys	-	Val ⁴⁰
Thr	-	Gly	-	Glu	-	Gly	-	Thr	-	Pro	-	Lys	-	Pro	-	Gln	-	Ser ⁵⁰
His	-	Asn	-	Asp	-	Gly	-	Asp	-	Phe	-	Glu	-	Glu	-	Ile	-	Pro ⁶⁰
Glu	-	Glu	-	Tyr	-	Leu	-	Gln ⁶⁵										

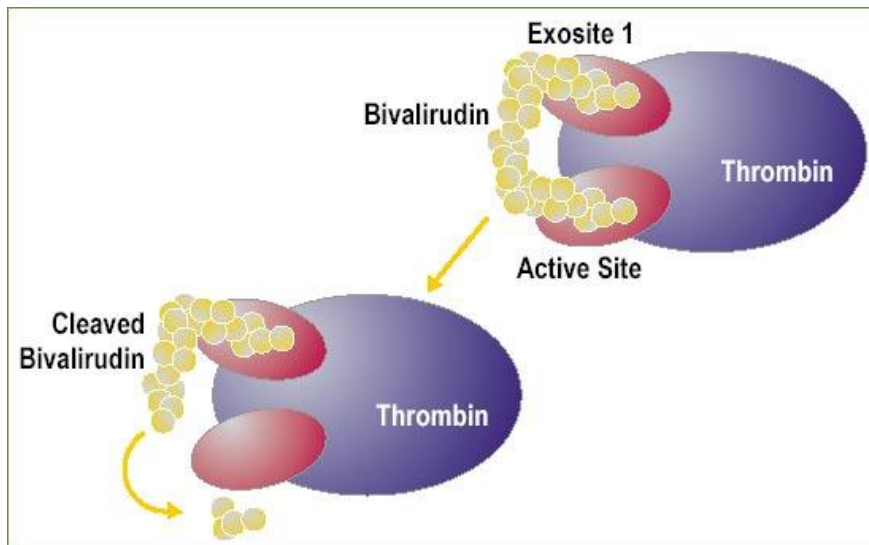
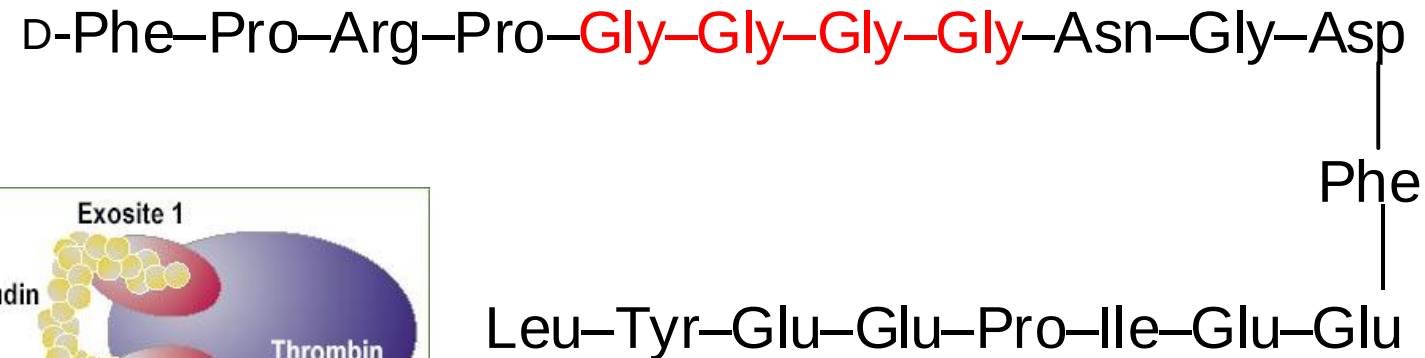


bivalirudin

High directly acting selective reversible thrombin inhibitor:

bivalirudin (*ANGLOX inj.*) synonymum: hirulog 1, hirulog 8

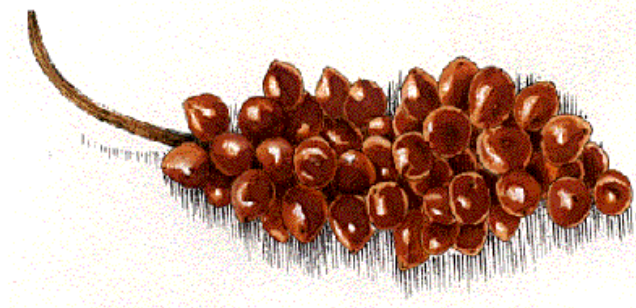
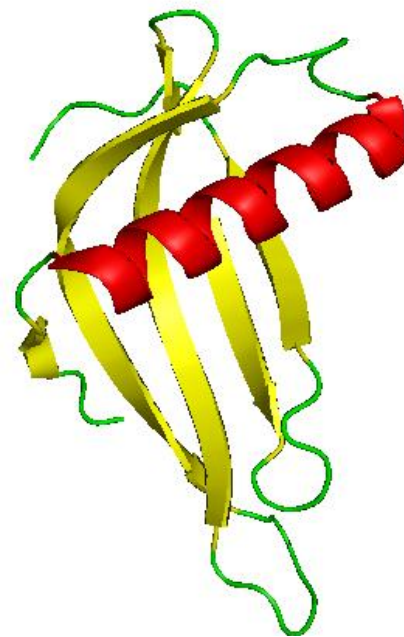
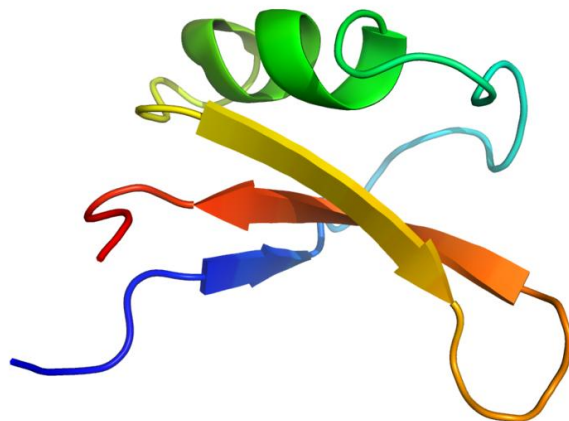
- new class **bivalent directly acting thrombin inhibitor**
- the part „*ABE* = *anion binding exosite*“ analogue of hirudine
- second part obtain the catalytic site for the inhibition of thrombin
- 4 glycine AA – connecting linker



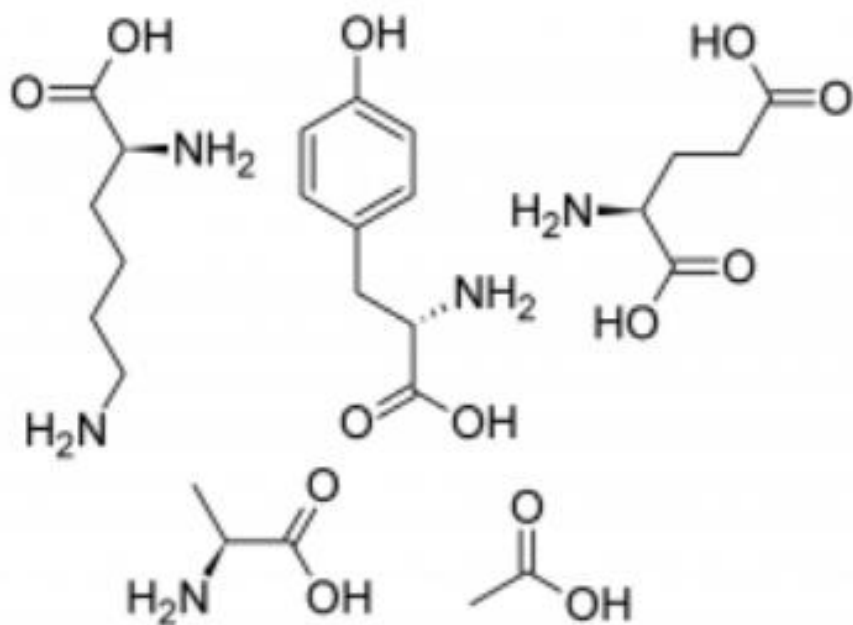
další peptidy

m.h. = 11 500 2000x sladší než sacharóza

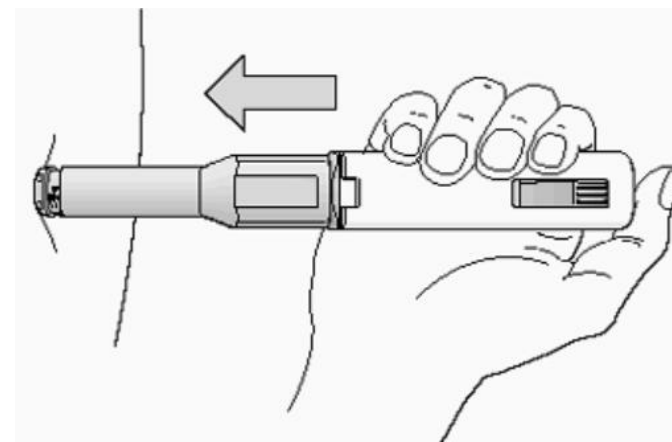
Další sladkou látkou charakteru proteinu je *monellin* izolovaný z plodů tropické rostliny *Dioscoreophyllum cumminsii* Diels. Je však tepelně nestálý a citlivý vůči kyselému prostředí, což limituje jeho praktické používání. Významnějším sladidlem se může stát *brazzein* (*Pentadiplandra brazzeana* Baillon), jelikož se jedná o jednodušší protein, tvořený pouze 54 aminokyselinami, a dále díky skutečnosti, že je rovněž odolný vůči vyšším teplotám. Je přibližně 800krát sladší než sacharóza



glatiramer-acetát



je indikován ke snížení frekvence relapsů u ambulatních pacientů (tj. schopných chodit bez pomoci) s relabující, remitující roztroušenou sklerózou (RS) charakterizovanou alespoň 2 ataky neurologické dysfunkce v průběhu předchozího dvouletého období. Copaxone není indikován pro primární nebo sekundární progresivní RS.



1 ml roztoku obsahuje 20 mg glatirameri acetat*, odpovídající 18 mg glatirameru baze v předplněné injekční stříkačce

* Glatirameri acetat je acetátová sůl syntetických polypeptidů obsahujících čtyři přirozeně se vyskytující aminokyseliny: L-glutamovou kyselinu, L-alanin, L-tyrosin a L-lysin v molárním frakčním rozmezí 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 a 0,300-0,374. Průměrná molekulová hmotnost glatiramer acetátu je v rozmezí 5,000 - 9,000 daltonů.

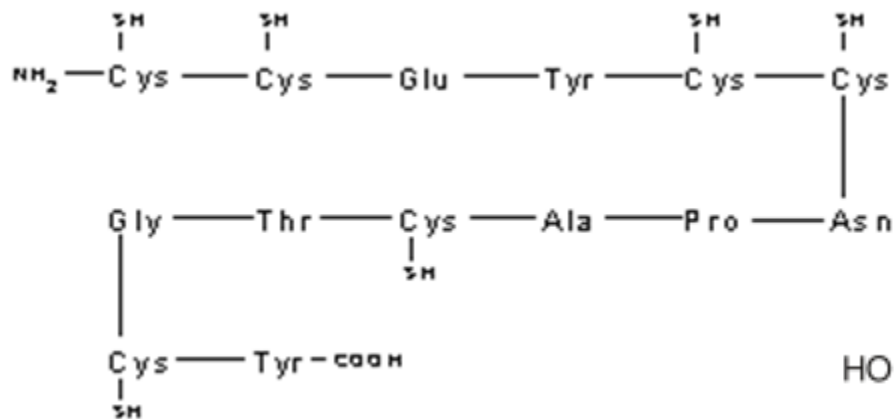
linaklotid

léčba zácpy

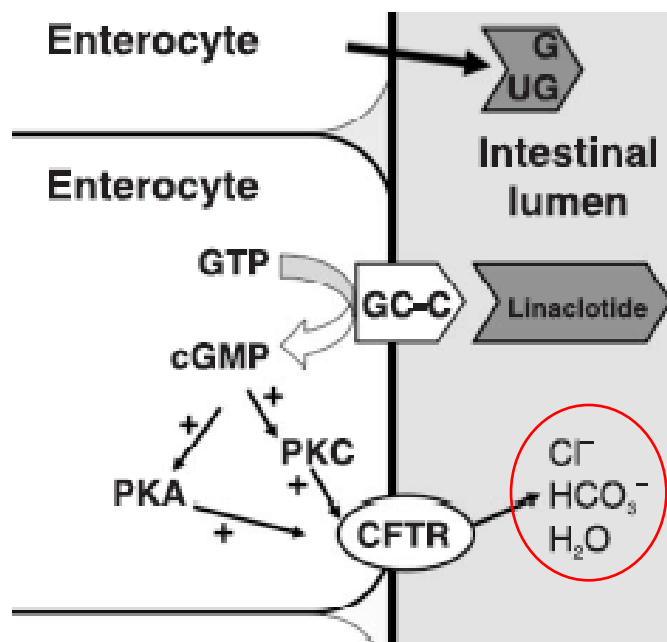
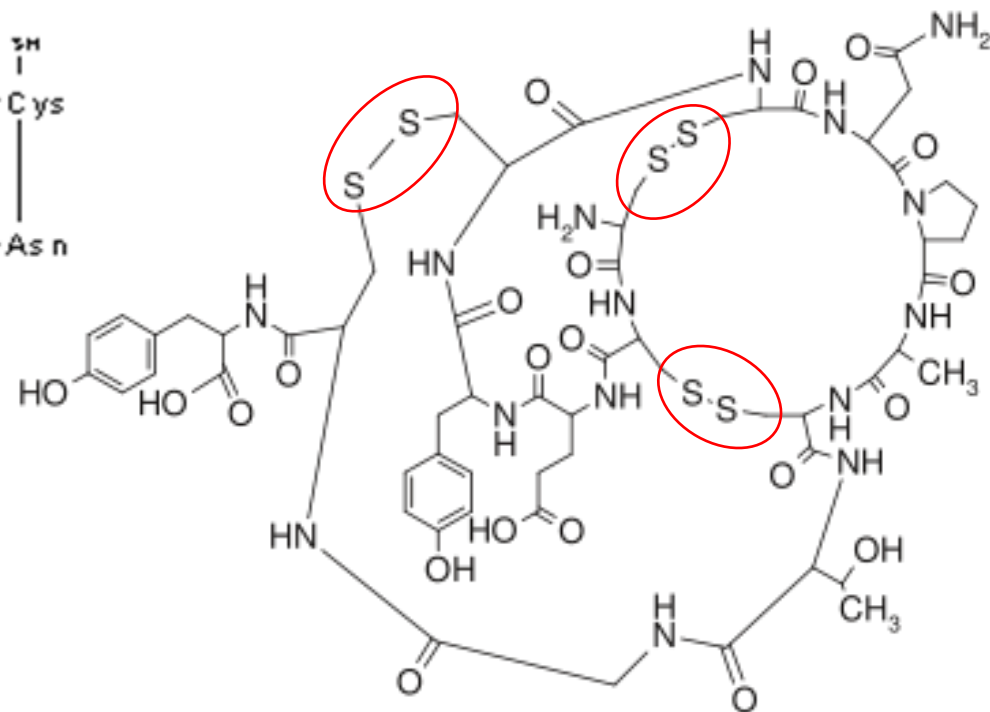
chronická idiopatická zácpa

syndrom dráždivého tračníku (anglicky IBS - Irritable Bowel Syndrome)

je dlouhotrvající, poměrně často se vyskytující problém týkající se zažívacího systému. Bývá spojen s epizodami křečovitých bolestí v oblasti žaludku, nadýmáním, průjmy, či zácpou



linaklotid-acetát



L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-glutamyl-L-tyrosyl-L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-asparaginyl-L-prolyl-L-alanyl-L-cysteinyl-L-threonylglycyl-L-cysteinyl-L-tyrosin
cyklo(1-6),(2-10),(5-13)-tris(disulfid)

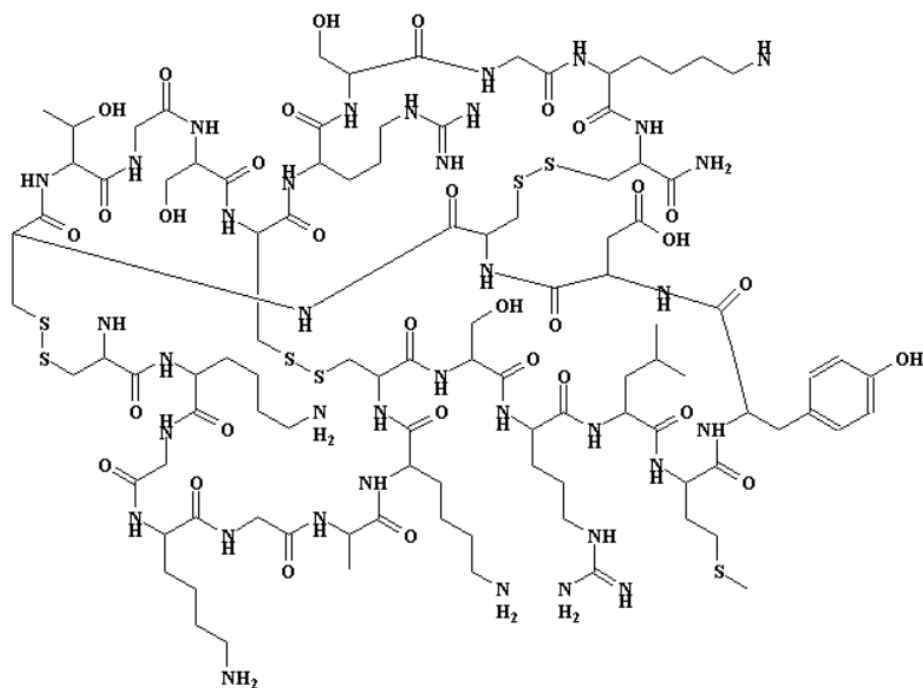
14 AK, 3x -S-S- můstky

peptidový agonista guanylát cyklasy 2C

Od konce 60. let 20. století byly studovány analgetické účinky toxinů mořských hlemýžďů. **Zikonotid** je syntetickým analogem ω -konotoxinu, jedu mořského měkkýše *Comus magus*. V r. 2004 byl uveden na trh pod ochrannou známkou *PRIALT inf. sol.* Je indikován k léčbě silné, chronické bolesti u dospělých, kteří vyžadují intratekální analgezii. Specificky se váže na N-typ senzitivních vápenatých kanálů v míše, ovlivnění opiatových receptorů je minimální. Oligopeptid zikonotid se skládá z 25 aminokyselin, z nichž 6 je cysteinových zbytků, které tvoří navzájem 3 disulfidické můstky. Jedná se o vysoce hydrofilní molekulu, dobře rozpustnou ve vodě.

H-Cys-Lys-Gly-Lys-Gly-Ala-Lys-Cys-Ser-Arg-Leu-Met-Tyr-Asp-Cys-Cys-Thr-Gly-Ser-
Cys-Arg-Ser-Gly-Lys-Cys-NH₂

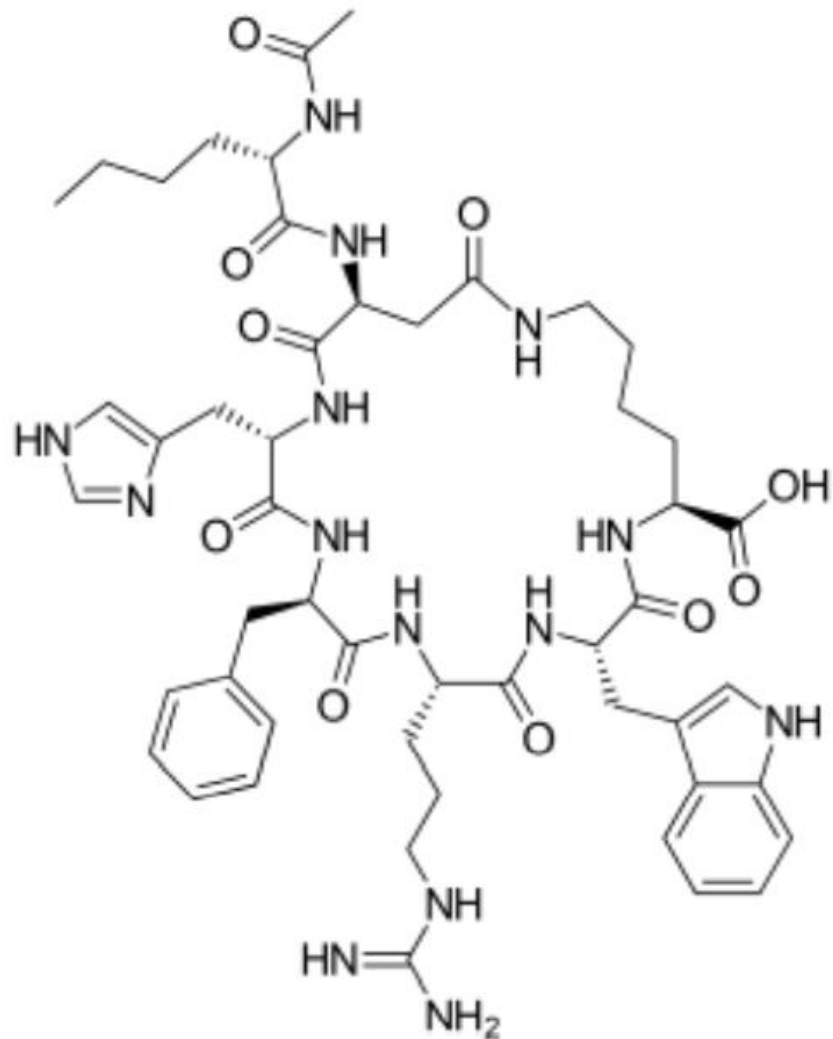
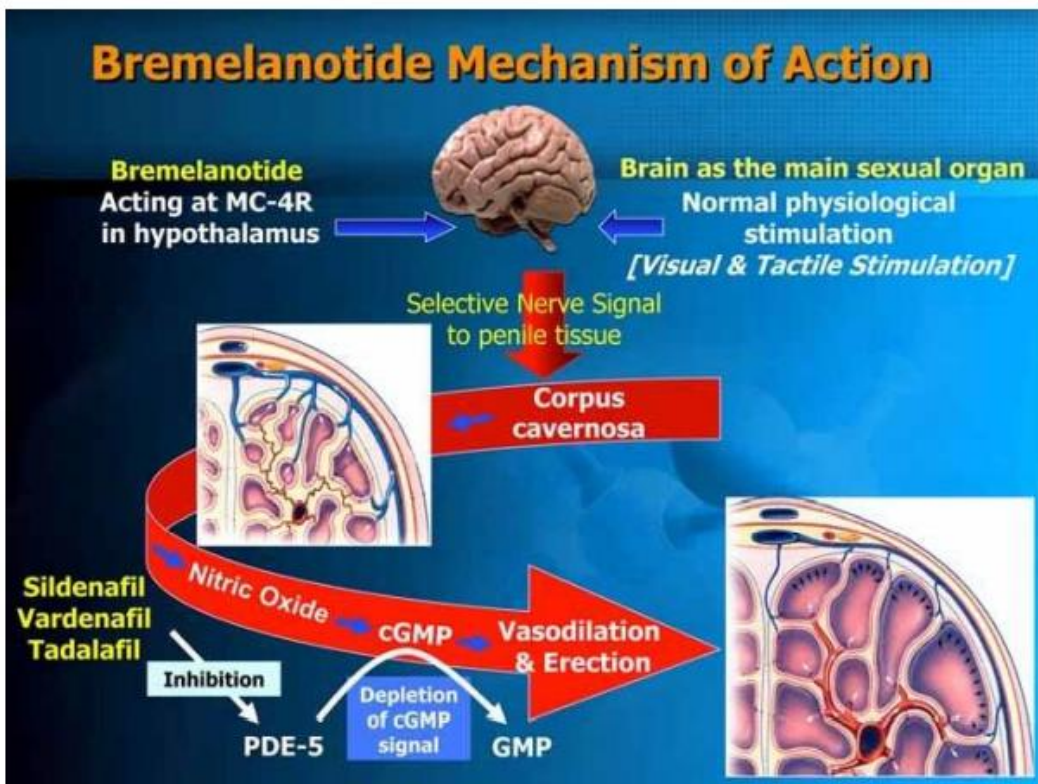
zikonotid



bremelanotide, sold under the brand name Vyleesi[®], is a medication used to treat low sexual desire in women (2019)



a cyclic heptapeptide lactam analogue of α -melanocyte-stimulating hormone



Obsah přednášky

- Definice
- Historie terapeutických peptidů
- Syntéza
- Základní typy chemické modifikace terapeutických peptidů
- Terapeutické peptidy v praxi
 - Antidiabetika
 - Antiinfektiva
 - Antimykotika
 - Antitromboticky účinné peptidy
 - Ostatní peptidy
- Závěr



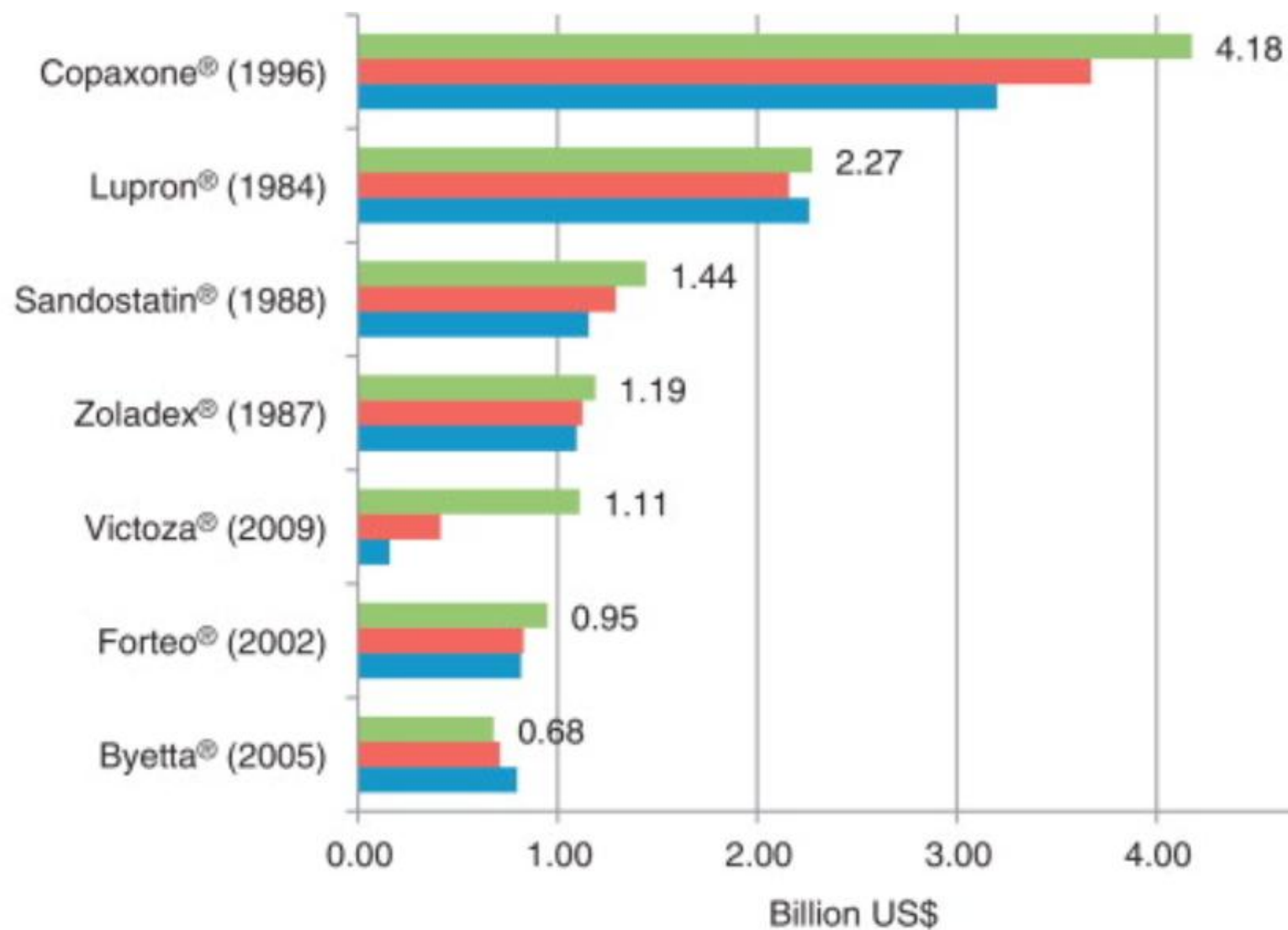
peptidová léčiva schválená od roku 2000

INN	přípravek	Rok schválení	indikace
atosiban	TRACTOCILE, ANTOCIN	2000	antagonista oxytocinu a vasopresinu, tokolytikum
inzulin-aspart	NOVOLOG, NOVORAPID	2000	diabetes 1. typu
kaspofungin	CANCIDAS	2001	antimykotikum
nesiritid	NATRECOR	2001	srdeční selhání (???)
mikafungin	MYCAMINE	2005	antimykotikum
daptomycin	CUBICIN	2003	antibakteriální antibiotikum
zikonotid	PRIALT	2004	analgetikum, chronická bolest
vapreotid	SANVAR	2004	analog somatostatinu, cirhóza jater
insulin-glulisin	APIDRA	2004	diabetes 1. typu
insulin-detemir	LEVEMIR	2005	diabetes 1. typu
pramlintid	SYMLIN	2005	agonista amylinu, diabetes 1 a 2
anidulafungin	ERAXIS	2006	antimykotikum
lanreotid	SOMATULIN	2007	neuroendokrinní tumory

INN	přípravek	Rok schválení	indikace
telavancin	VIBATIVE	2009	antibakteriální antibiotikum
romidepsin	ISTODAX	2009	onkologie: histon deacetylase
terlipresin	TERIPRESSIN	2012	Nízký tlak krve
linaklotid	LIZNESS	2012	syndrom dráždivého tračníku
pasireotid	SIGNIFOR	2012	analog somatostatinu, Cushing
oritavancin	ORBACTIV	2014	antibakteriální léčivo
inhalační inzulin	AFREZZA	2014	diabetes 1. typu
dalbavancin	DALVANCE	2014	antibakteriální antibiotikum
paritaprevir	VIEKIRA PAK	2014	antivirotikum, inhibitor proteasy
dulaglutid	TRULICITY	2014	diabetes 2. typu
vazopresin	VASOSTRICT	2014	defic. antidiuretického hormonu
inzulin-degludek	TRESIBA	2015	diabetes 1. typu
grazoprevir	ZEPATIER	2016	antivirotikum, inhibitor proteasy
Ga 68 DOTA-TATE	NETSPOT	2016	radiofarmakum
lixisenatid	ADLYXIN	2017	diabetes 2. typu
plekanatid	TRULANCE	2017	chronická zácpa

INN	přípravek	rok schválení	indikace
voxilaprevir	VOSEVI	2017	antivirotikum, inhibitor proteasy
glekaprevir	MAVYRET	2017	antivirotikum, inhibitor proteasy
semaglutid	OZEMPIC		
bremelanotid	VYLEESI	2019	agonista melanokortinového receptoru, porucha sexuální touhy
setmelanotid	IMCIVREE	2020	agonista melanokortinového receptoru, obezita
pegcetacoplan	EMPAVELI	2021	imunosupresivum, paroxysmální noční hemoglobinurie
voklosporin	LUPKINIS	2021	imunosupresivum
vosoritid	VOXZOGO	2021	léčba onemocnění kostí
zilukoplan	ZILBRYSQ	2023	imunosupresivum
motixafortid	APHEXDA	2023	mobilizér hematopoetických kmenových buněk
rezafungin	REZZAYO	2023	antimykotikum
insulin-ikodek	AWIQLI	2024	diabetes 1. typu

Finančně nejúspěšnější terapeutické peptidy (v mld. USD/rok) 2015



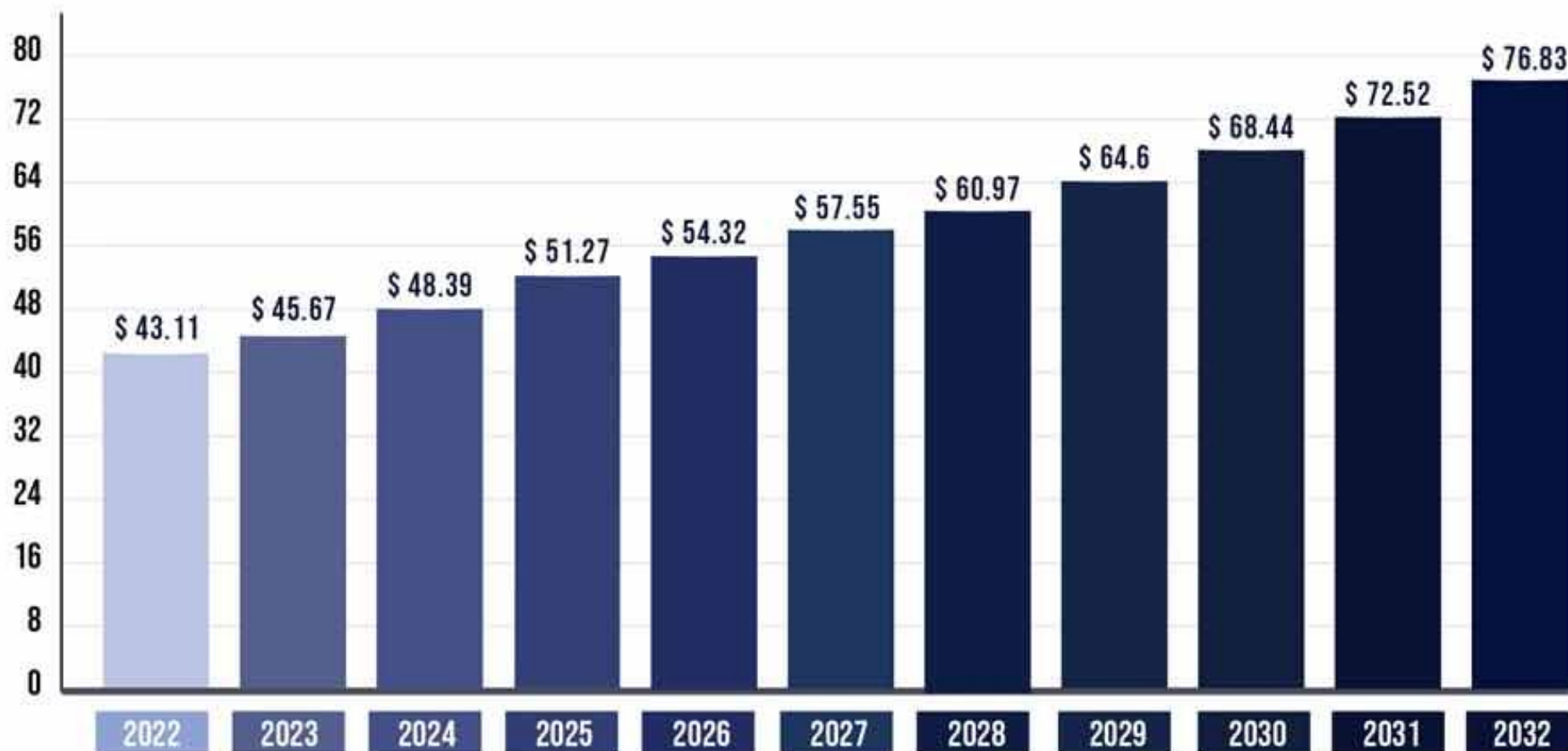
Peptide Drugs Global Sales in 2020 (Million in unit \$)

Name	Company	Sales (Million \$)	Indication
Trulicity (Dulaglutide)	Eli Lilly	5056	Type 2 diabetes, obesity
Victoza (Liraglutide)	Novo Nordisk	3961	Type 2 diabetes, obesity
Ozempic (Semaglutide)	Novo Nordisk	3755	Type 2 diabetes, obesity
Sandostatin (Octreotide)	Novartis	1439	Acromegaly, diarrhea associated with metastatic carcinoid tumors and vasoactive intestinal peptide tumors
Copaxone (Glatiramer acetate)	Teva	1337	Multiple sclerosis

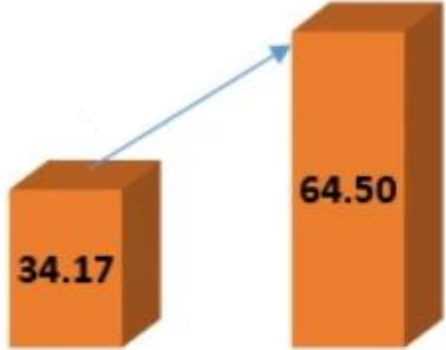
Top 10 komerčně nejúspěšnějších léčiv na bázi peptidů v roce 2023

	INN	Přípravek	Indikace	Společnost
1.	semaglutid	OZEMPIC	Cukrovka	Novo Nordisk
2.	dulaglutid	TRULICITY	Cukrovka	Eli Lilly
3.	semaglutid	WEGOVY	Hmotnost	Novo Nordisk
4.	tirzepatid	MOUNJARO	Cukrovka	Eli Lilly
5.	semaglutid	RYBELSUS	Cukrovka	Novo Nordisk
6.	insulin-aspart	NOVORAPID	Cukrovka	Novo Nordisk
7.	insulin-lispro	HUMALOG	Cukrovka	Eli Lilly
8.	liraglutid	SAXENDA	Hmotnost	Novo Nordisk
9.	insulin-glargin	LANTUS	Cukrovka	Sanofi
10.	karfilzomib	KYPROLIS	mnohočetný myelom	AMGEN

PEPTIDE THERAPEUTICS MARKET SIZE, 2023 TO 2032 (USD BILLION)



Peptide Therapeutics Market



2022 2029
Market Size in US\$ Billion

Regional Analysis in 2022 (%)

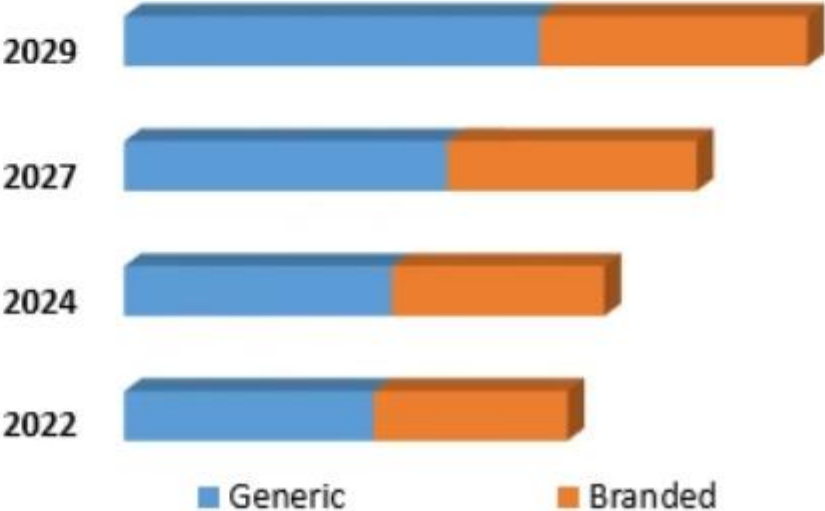


- North America
- Europe
- Asia Pacific
- Middle East & Africa
- South America

Key Players

Eli Lilly and Company	Glaxosmithkline PLC
Amgen Inc.	Pfizer, Inc.
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD	Takeda Pharmaceutical Company Limited
Polypeptide Group	Lonza Inc
EVER Pharma GmbH	Novartis AG
Bristol-Myers Squibb Company	Bachem Holding AG
Novo Nordisk A/S	CordenPharma International
Sanofi	Ipsen S.A
AstraZeneca PLC	Merck & Co., Inc

Type Segment Overview



p.o.

Buccal route

When the drug delivered via buccal routes it provides much less pain, irritation in case of long term of treatment. It can be easily attached and removed without any discomfort and easily accessible and acceptable by patients.

Nasal route

Nasal route is simple, convenient and provide rapid onset of drug action and also avoid the first pass metabolism

Rectal route

A large dose of drug can be administered by rectal route, drugs can be target to lymphic system, it avoids presystemic or first pass metabolism and suitable for drugs that cause nausea/vomiting and irritation in GI tract on oral administration

Pulmonary route

Pulmonary route of drug administration provides direct route to the circulation, safe route for drug entry even in patient with lung disease. Less dose required, less pain or discomfort and improve patient compliance

Transdermal route

Transdermal route provides controlled and sustained release of drugs. Self administered and improve patient compliance due to its convenience and ease of use. Reduced side effects and avoid the hepatic first pass effect and gastrointestinal breakdown of drugs. Quick abrupt terminations of drug effect by easily remove the delivery system from the skin surface

Závěr

- v současnosti se běžně v klinické praxi používá více než ***100 terapeutických peptidů*** (např. analoga insulínu, vazopresinu, inkretinomimetika, antiinfekční peptidy atd.)
- ve vývoji je dalších cca ***150 nových peptidů***
- + modifikace typu „***peptidomimetik***“ široké uplatnění v klinické praxi
- hodnota trhu s terapeutickými peptidy se v r. 2025 předpokládá ve výši **50 mld USD**

Děkuji za
pozornost

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy
Akademika Heyrovského 1203/8, 500 05 Hradec Králové
Tel.: +420 495 067 389
E-mail: dolezalm@faf.cuni.cz



UNIVERZITA KARLOVA
Farmaceutická fakulta
v Hradci Králové



ČESKÁ
FARMACEUTICKÁ
SPOLEČNOST

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ, Z. S.

154 let

je tu pro vás