

جامعة الشام  
كلية الصيدلة

مقرر كيمياء صيدلانية دوائية متقدمة

المحاضرتان السابعة والثامنة

الأدوية البيولوجية Biologics أو

المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أ . د عادل نوفل

حقوق النشر محفوظة

٢٠٢٣-٢٠٢٤

## الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

تهديد

- نحتاج إلى أن نوطد تعريفاً واضحاً للمواد الصيدلانية البيولوجية biopharmaceuticals، أو الأدوية البيولوجية biologics ، بسب المجال الواسع لتعريف المواد الصيدلانية البيولوجية .
- يتكون مصطلح المواد الصيدلانية البيولوجية biopharmaceuticals من كلمتين ، "بيو (حيوي) bio" ويعني المادة التي تُنتج بواسطة طريقة بيولوجية biological و"الصيدلانية pharmaceutical" تعني المادة التي "تتعلق بالأدوية الطبية medicinal drugs، أو بتحضيرها، أو باستعمالها، أو بيعها" على أساس أن هذه الكلمة هي صفة adjective، أو تعني أيضاً أي "مركب يتم تصنيعه لأجل استعماله بوصفه دواء طبي" على أساس أن الكلمة هي اسم noun، وحيث أن كلمة دوائي؛ طبي medicinal تعني اكتناف الأدوية.
- ووفقاً للتعريف الرسمي official definition ، الدواء يجب أن يتم اعتماده من قبل أي دستور أدوية pharmacopeia رسمي أو أي كُتَيْبُ وَصَفَاتٍ رسمي formulary. ويعرف الدواء أيضاً على أنه أي مادة موجهة للاستعمال في التشخيص diagnosis، الشفاء cure،، التلطيف mitigation، المعالجة treatment، أو الوقاية prevention من المرض، أو أي شيء باستثناء الطعام ، يستعمل بغية تعديل وظيفة أو بنية الجسم function or structure of body

## الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

### تمهيد

- في بعض الدول ،مثل بريطانيا ، تسمى أدوية الجزيئات البيولوجية الضخمة biological macromolecules والنوية nucleic باسم "منتجات بيولوجية biological products"
- تصنف الأدوية باهظة الثمن ، معظمها الأدوية البيولوجية biologics ، بوصفها أدوية تَحْصُصَة specialty drugs من قبل الوكالة الطبية الأوروبية European Medicines Agency (EMA).
- ووفقاً إلى EMA ، فإن المنتجات العلاجية الطبية المتقدمة advanced medicinal therapy products (ATMPs) هي أدوية موجهة للاستعمال البشري مرتبطة بالمُعَالَجَة الجينية gene therapy ، أو معالجة الخلايا الجسدية somatic cell therapy ، أو هندسة النسيج tissue engineering.
- وهذا يعني أن الأدوية البيولوجية هي كل الأدوية المعتمدة على الجينات genes ،أو الخلايا cells ، أو النسيج tissue أو توليفة combinations منها .

## الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

تهديد

- الأدوية البيولوجية Biological drugs هي أدوية "مُجازة licensed" من قبل هيئة الأدوية والأغذية الأمريكية FDA ( من قبل مركز تقييم البيولوجيات والبحوث (CBER) بدلاً من "مُصادق approved" عليها.
- فمثلاً ، تُجيز ال CBER البروتينات العلاجية therapeutic proteins.
- وبسبب هذا التصنيف التنظيمي ، فإن تعريف البروتين protein هو مركب يحتوي على أكثر من ٤٠ حمضاً أمينياً ، ويصنف الببتيد peptide الذي هو أقل من ٤٠ حمض أميني على أنه دواء غير بيولوجي non-biologic drug حتى لو جرى إنتاجه باستخدام الهندسة التأسيسية recombinant engineering.
- يكتنف إنتاج المواد السابقة وجود مفاعلات بيولوجية bioreactor ، تتضمن مفاعل بيولوجي ضوئي photobioreactors ، خلايا ميكروبية microbial cells ( مثلاً، جراثيم ايشيرشيا كولي مَأشوبة recombinant E. coli أو مزارع خميرة yeast cultures ) ، وغيرها .
- . ويواجه الإنتاج التجاري عقبتين اثنتين : تكاليف تصنيع manufacturing costs ( بسبب الحجم المتدني ، الرغبة في الحصول على منتجات ذات نقاوة عالية high-purity ) ، والتلوث contamination بالمكروبات microbes ( جراثيم ، فيروسات ، و المِطْطُورَة (جِنْسُ جَرَاثِيم مِنْ فَصِيلَةِ المِطْطُورَات).

## الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

### تهديد

تتضمن الأمثلة على منتجات المواد الصيدلانية البيولوجية :

- عوامل تخثر الدم ( العامل الثامن والعامل التاسع (factor VIII and factor IX).
- العوامل الحائلة للخثرة Thrombolytic agents (مُنشِطُ البلازمينوجين النسيجي (tissue plasminogen activators).
- الهرمونات Hormones ( أنسولين insulin ، غلوكاغون glucagon ، هرمون النمو growth hormone ، غونادوتروفين gonadotrophins).
- عوامل إنتاج الدم Factors of blood production (إريثروبويتين erythropoietin، العوامل المنبهة للمستعمرات (colony-stimulating factors).
- إنترفيرونات Interferons ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -interferons).
- إنترلوكينات interleukin (interleukin-2).
- لقاحات Vaccines ((hepatitis B surface antigen).
- أضداد وحيدة النسيلة Mono clonal antibodies أو Single-clone antibodies bevacizumab بيفاسيزوماب ranibizumab ، رانيبيزوماب).
- مثبطات عوامل النخر الورمية tumor necrosis factor (TNF) inhibitors (adalimumab اداليموماب).
- إنزيمات للمداواة Enzymes for therapy (اسباراجيناز L-asparaginase).
- لقاحات Vaccines (DNA and mRNA vaccines).

## الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

تهديد

- إن أول مادة صيدلانية بيولوجية جرت المصادقة على استعمالها هي **الأنسولين البشري** المخلق بيولوجيا **recombinant biosynthetic "human" insulin** بواسطة تكنولوجيا الدنا المأشوب **DNA technology** عام 1982.
- وفي أواخر التسعينيات من القرن الماضي جرى تقدم كبير باستخدام تكنولوجيا التهجين.
- وبكلمات أخرى، ساهمت المواد الصيدلانية البيولوجية على نحو كبير في معالجة العديد من الأمراض مثل **السكري وأمراض السرطان**.
- وهناك حالياً المئات من الأدوية من منشأ البيوتكنولوجيا (**الأنسولين البشري، والإنترفيرونات، وهرمونات النمو والأضداد أحادية النسيلة،** إضافة إلى مركبات عملاقة أخرى يطلق عليها (**blockbuster**) مسوقة في العالم (١٠).
- ينمو سوق المواد الصيدلانية البيولوجية سنوياً بمعدل **١٥%** (أعلى مما هو للمواد الصيدلانية التقليدية **٧%** - ٦ سنوياً).

## الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

**تعريف: الأدوية البيولوجية أو المواد الصيدلانية البيولوجية - Biologics-Biopharmaceuticals**

■ تطلق على أي مُنتج (منتجات) دوائي من منشأ بيولوجي biologic(al) medical product

■ وتسمى أيضا البيولوجية (البيولوجيات) biologics ، أو الأدوية البيولوجية

■ هي جُزيئات بروتينية معقدة و ضخمة large complex protein molecules تُستخرج من خلايا حية ثدييه mammalian cells، أو خمائر yeast ، أو خلايا حشرات insect ، أو جراثيم bacteria .

■ أو أي مُنتج دوائي صيدلاني مصنع pharmaceutical drug product manufactured ، أو مُستخلص extracted من ، أو مُخلَّق جزئيا semi synthesized من مصادر بيولوجية

## الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

تعريف: الأدوية البيولوجية أو المواد الصيدلانية البيولوجية - Biologics-Biopharmaceuticals

■ وهكذا فإن أي دواء مفيد والذي يكتنف إنتاجه ميكروبات (كائنات حية) microorganisms أو كائن حي معدل وراثياً genetically modified organism أو مواد تنتجها كائنات حية living organisms (إنزيمات)، أو أي عمليات بيولوجية أخرى يصطلح عليه بأنه مادة صيدلانية بيولوجية<sup>(1,2)</sup> أو بيولوجيات.

■ تشكل الأدوية البيولوجية أو المواد الصيدلانية البيولوجية (البيولوجيات) قرابة ثلث الأدوية قيد التطوير في الوقت الراهن , ويُؤمل أن تشكل ٩٠% من الأدوية المباعة في الخمسينيات من هذا القرن

## الصَّيْدَلَانِيَّاتِ البِّيُولُوجِيَّةِ Biopharmaceutics

the study of the physical and chemical properties of drugs and their proper dosage as related to the onset, duration, and intensity of drug action, or it can be defined as the study of the effects of physicochemical properties of the drug and the drug product, in vitro, on the

**تعريف: الأدوية البيولوجية أو المواد الصيدلانية البيولوجية - Biologics-Biopharmaceuticals**

- *Muller, R.; Keck, C (2004). "Challenges and solutions for the delivery of biotech drugs – a review of drug nanocrystal technology and lipid nanoparticles". Journal of Biotechnology. 113 (1–3): 151–170*
- 2. Sagnella, S.; Drummond, C. Drug Delivery: A Nanomedicine Approach. Australian Biochemist.
- RH Muller, [CM Keck](#) - Journal of biotechnology, 2004 - Elsevier

Biotechnology allows tailor-made production of biopharmaceuticals and biotechnological drugs; however, many of them require special formulation technologies to overcome drug-associated problems. Such potential challenges to solve are: poor solubility, limited chemical stability in vitro and in vivo after administration (ie short half-life), poor bioavailability and potentially strong side effects requiring drug enrichment at the site of action (targeting). This review describes the use of nanoparticulate carriers, developed in ...

- The **nanomedicine** research field **is** currently dominated by **liposomal** or **polymeric drug delivery vehicles**, with functionality typically limited to long circulating **drug** loaded particles

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

المعنى الفعلي للأدوية البيولوجية biologics

□ مواد بروتينية تقوم بتقليد تأثير اللّجائن (المكونات الطبيعية) ligands الموجودة في الجسم بشكل طبيعي

□ يتم إنتاجها بطرق التكنولوجيا البيولوجية biotechnology.

□ الغرض منها هو إمكانية شفاء cure الأمراض أو تشخيصها وليس مجرد معالجة الأعراض symptoms .

□ تأثيراتها الدوائية أقوى على الخلايا المستهدفة targeted و تأثيراتها الثانوية sides

effects أقل بسبب نوعية specificity وانتقائية selectivity تأثيرها

## أساليب إنتاج الأدوية البيولوجية biologics: استخدام التكنولوجيا البيولوجية: biotechnology

• الهندسة الوراثية genetic engineering (تعديل بنية DNA عبر عملية تعديل زوج القواعد base pair (A-T or C-G ، تعديل متوالية sequence الحموض الأمينية). (توليد منتجات مندوجة جديدة novel fusion products<sup>(13)</sup>).

□ **تكنولوجيا التهجين hybridization:** (تغيير أحد طاقى Strand جزيئات الدنا أو الرنا (DNA and/or RNA molecules)

□ **التهجين البشري المأشوب recombinant human technology** (إنتاج DNA ، بروتين .... عبر تركيب مواد جينية genetic material من مصدرين مختلفين ، بشري وفأري مثلاً .)

□ **نقل الجين gene transfer** (ادخال شذفات DNA fragments من مصادر متنوعة تملك الجين المطلوب)

□ **طرق إنتاج الأضداد antibody production methods** (تفنيع immunization)

## الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

الأدوية (٢٠) الأكثر مبيعا في عام ٢٠١٧ : ٨ أدوية بيولوجية من أصل ٢٠ دواء صغير الجزيء

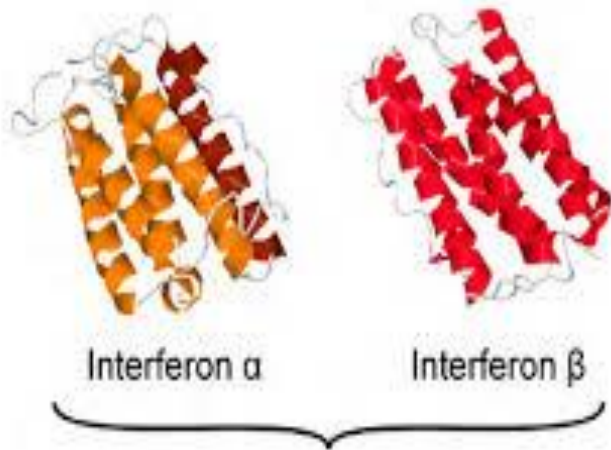
Rank	Drug	Company	Small Molecule/ Biologic
1	Humira <small>adainmumab: متبط تخر الورم</small>	AbbVie	Biologic
2	Advair/Seretide	GlaxoSmithKline <small>fluticason : للرير</small>	Small Molecule
3	Rituxan/MabThera	Roche <small>لامفوما لا هودجكينية</small>	Biologic
4	Lantus	Sanofi <small>انسولين</small>	Biologic
5	Herceptin <small>:trastuzumab</small>	Roche <small>سرطان الثدي الثقيلي</small>	Biologic
6	Crestor <small>rosovastatine</small>	AstraZeneca <small>فرط الشحوم</small>	Small Molecule
7	Remicade <small>infliximab</small>	Johnson & Johnson <small>روماتيزم + صدقية</small>	Biologic
8	Avastin <small>bevacizumab</small>	Roche <small>تقليل نمو اوعية دموية</small>	Biologic
9	Cymbalta <small>duloxetine</small>	Eli Lilly <small>مضاد اكتئاب</small>	Small Molecule
10	Plavix <small>globidogrel: مضاد صفائح</small>	Sanofi & Bristol-Myers Squibb	Small Molecule
11	Enbrel <small>etanercept: للصدقية</small>	Amgen	Biologic
12	Neulasta <small>pegfilgrastem</small>	Amgen <small>منبه توليد كريات بيضاء</small>	Biologic
13	Lyrica <small>pregabalin: للصرع</small>	Pfizer	Small Molecule
14	Januvia <small>sitagliptin: للسكري</small>	Merck & Co.	Small Molecule
15	Lipitor <small>atorvastatin:</small>	Pfizer <small>فرط الشحوم</small>	Small Molecule
16	Nexium <small>omiprazol:ppi</small>	AstraZeneca	Small Molecule
17	Singulair <small>montelukast: للرير</small>	Merck & Co.	Small Molecule
18	Atripla <small>efavirenz: ايدز</small>	Gilead Sciences	Small Molecule
19	Symbicort <small>لرير</small>	AstraZeneca	Small Molecule
20	Truvada <small>ايدز</small>	Gilead Sciences	Small Molecule

الأدوية البيولوجية مقابل الأدوية الكيميائية التقليدية صغيرة الجزيئات التقليدية

## Biopharmaceuticals(biologics) versus conventional chemical drugs

١. مختلفة بشكل جوهري في الحجم والشكل والوزن الجزيئي المتوسط:

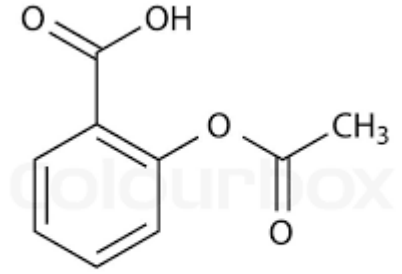
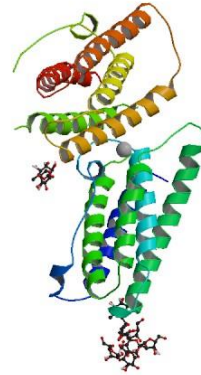
أضخم بقرابة ١٠٠ مرة (مثلا الأسبيرين وزنه الجزيئي ١٨٠ دالتون، الإنترفيرون بيتا وزنه الجزيئي ١٨٨٠٠٠ دالتون).



Type I Interferons



Type II Interferon



Acetylsalicylic acid

انترفيرون : وزنه الجزيئي 18800.0 دالتون

اسبيرين : وزنه الجزيئي ١٨٠ دالتون

## الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

الأدوية البيولوجية مقابل الأدوية الكيميائية التقليدية صغيرة الجزيئات التقليدية

### Biopharmaceuticals(biologics) versus conventional chemical drugs

٢. إمكانية أن تصبح مُتغايرة heterogeneous (متعددة أشكال الحالة الفيزيوكيميائية، متعددة

الخواص الدوائية أو المحتوى): Heterogeneity is the state of being different in character or content.

■ إمكانية عدم ثبات البنية البروتينية نتيجة التعديلات البنيوية وتأثير ذلك على الوظيفة البيولوجية للأضداد أحادية النسيلة وعلى الحرائك الدوائية، وإمكانية حدوث الاستمناع immunogenicity :

■ إن تكرار الحقن يمكن أن يسبب إنتاج أضداد مضادة للدواء antidrug antibodies (ADAs)، وهذه تؤثر في الحرائك الدوائية، والتوافر الحيوي، والنجاعة efficacy، وحتى تعطيل فائدة الدواء أو ظهور حساسية أو تفاعل مناعي ذاتي حاد severe autoimmune reactions (استمناع immunogenicity يعطل معالجة الروماتيزم).

الأدوية البيولوجية مقابل الأدوية الكيميائية التقليدية صغيرة الجزيئات التقليدية

## Biopharmaceuticals(biologics) versus conventional chemical drugs

Dose-Response Curves

٣. مختلفة في:

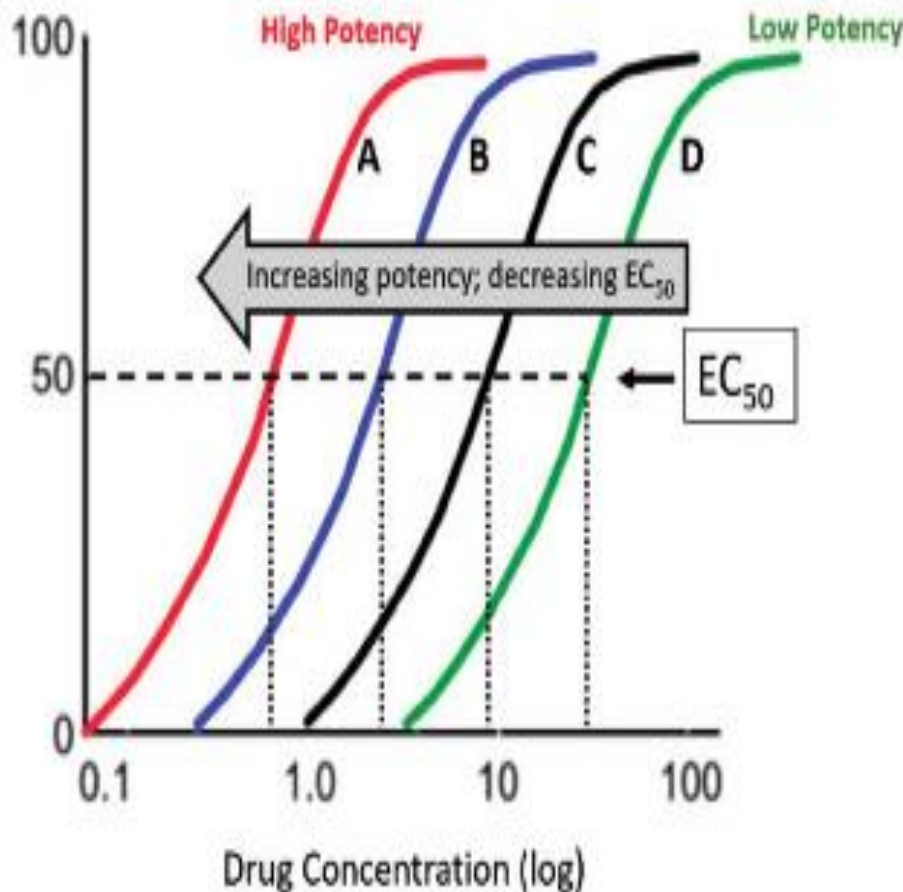
طبيعة عمليات التصنيع manufacturing

والأمان safety

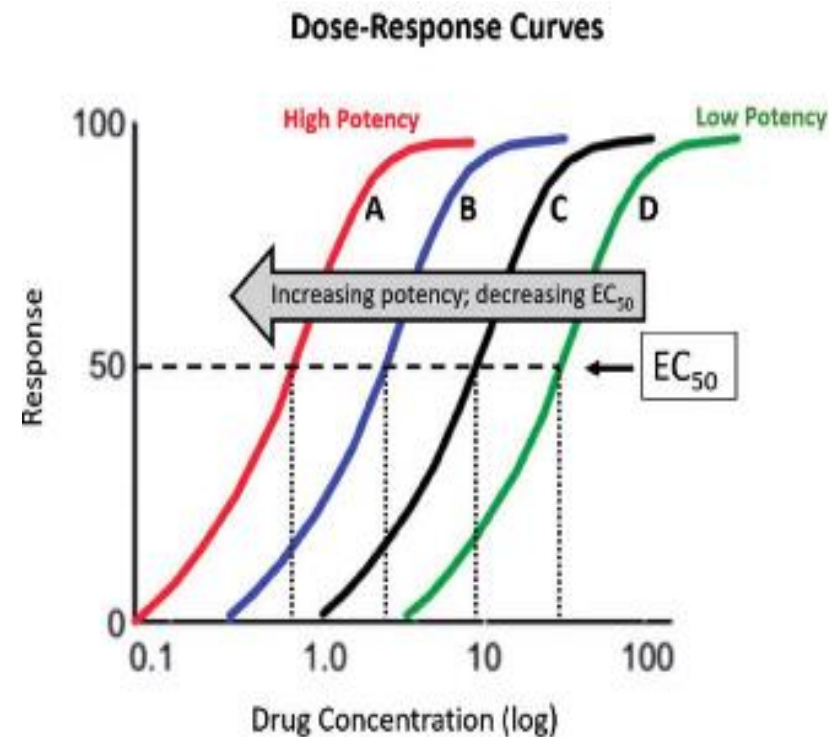
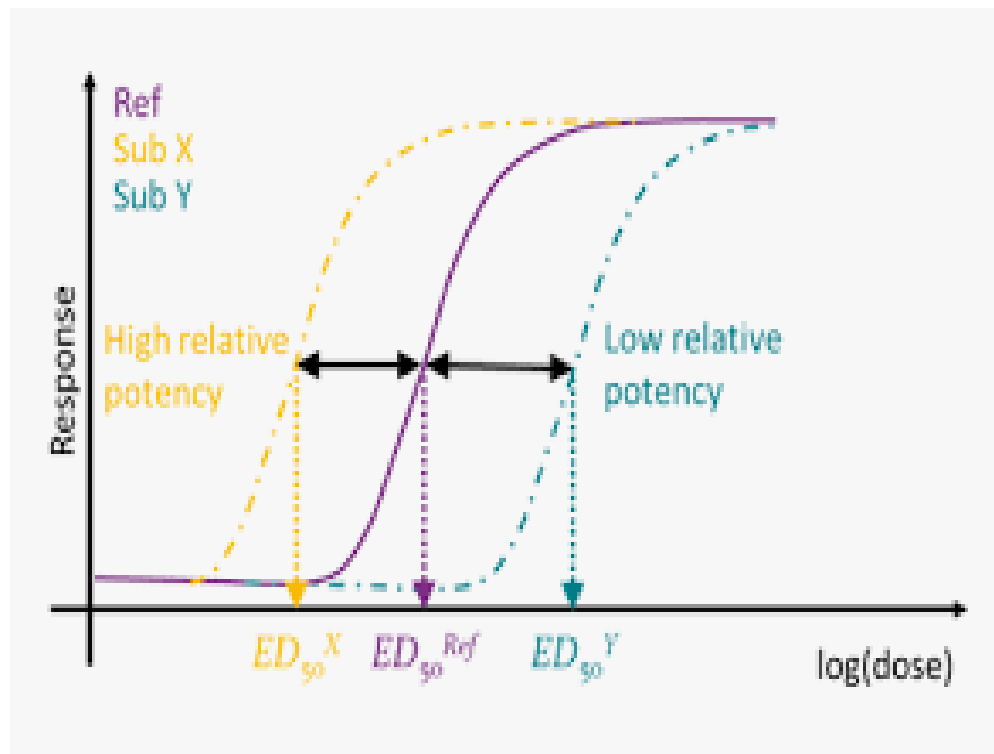
والنجاح efficacy

**Efficacy**: هي المدى الذي يؤثر فيه الدواء تأثيراً جيداً أكثر من التأثير السيئ (تأثير ثانوي) في الشروط المثالية.

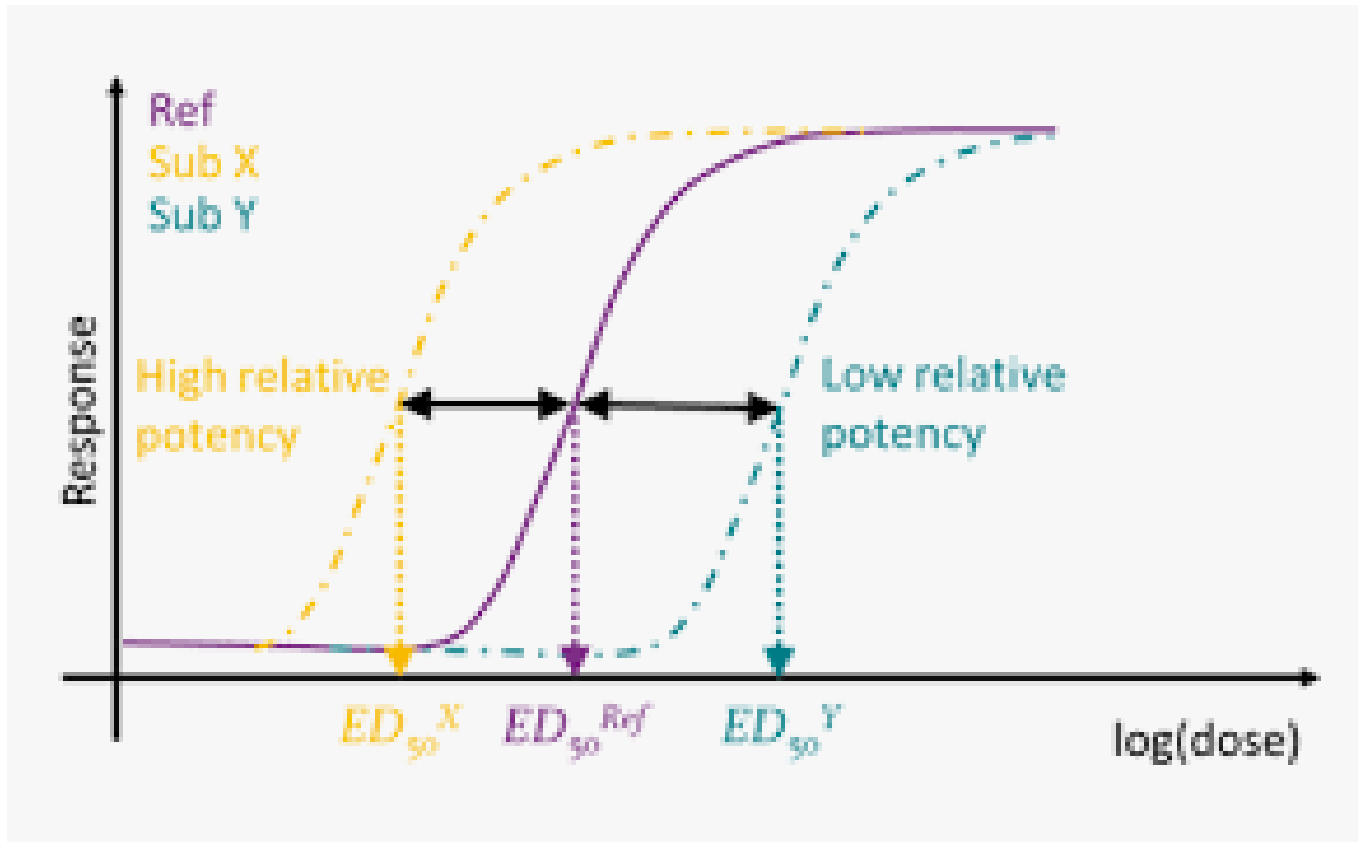
**الفعالية potency, effectiveness**: هي تقييم فيما اذا كانت جرعة الدواء تؤثر تأثيراً جيداً أكثر من التأثير السيئ عندما تعطى في الشروط المثالية من الممارسة الطبية ، وترجم بالمقدار العلاجي القابل للتحمل (القوة العلاجية) الذي يوفر تركيزاً معيناً للدواء في البلازما لاجداث الفعالية الفارماكولوجية



# الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals



# الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals



الأدوية البيولوجية مقابل الأدوية الكيميائية التقليدية صغيرة الجزيئات التقليدية

## Biopharmaceuticals(biologics) versus conventional chemical drugs

Small Molecules جزيئات صغيرة	Biologics ادوية بيولوجية
Made through chemical synthesis	Made from living cells
Usually inexpensive	Very expensive to develop
Small, simple compounds	Large and complex proteins, difficult to characterize
Generics- exact copies	Biosimilars- highly similar, but not identical
Identical products between different lots	Variation of products
Have been in use for years, laws more detailed	Fairly recent, not many laws developed
Straightforward manufacturing process	Very complicated manufacturing process

فشل الخيارات التقليدية لمعالجة الروماتيزم : اللجوء إلى الأدوية البيولوجية ( الأكثر نجاعة Efficacy)

تفريغ الغرَض باستعمال غلوكوكورتيكويد، NSAID أو مسكن ألم بسيط.

+

DMARD (معالجة توليفية حيثما يكون ذلك مناسباً)

methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine, and leflunomide. Azathioprine

دواء مضاد لعامل النخر الورمي anti-TNF

ريتوكسيماب rituximab.

لا يوجد توصية نوعية حول اختيار الدواء إذا المريض فشل في أو لم يحتمل ريتوكسيماب rituximab .  
تتضمن الخيارات المتوافرة جرعة معرويدات عالية، توسيليزوماب tocilizumab , اباتايسيت  
abatacept , اناكينرا anakinra أو دواء بديل مضاد لعامل النخر الورمي anti-TNF

معالجة خوارزمية لالتهاب المفاصل الروماتويدي (NCCCC, 2009).

## محاذير الاستعمال

### ١- حدوث الاستمناع Immunogenicity : وهذا ليس تمنيع immunization

الاستمناع: مقدرة أية «مادة substance» غريبة (بروتين ، خلية / نسيج )، مثل **المستضد antigen**، أن تحرض استجابة مناعية **immune response** في جسم الإنسان أو الحيوان ، وهي عادة تعد استجابة فيزيولوجية قد تكون غير مرغوب بها . والاستمناع يشتق من المناعة

المناعة **immunity**: ما يوفره التلقيح **vaccination** من مناعة داخل الجسم .

إن مراقبة وتقييم وتقدير **الاستمناع** للأدوية البيولوجية هو عامل هام في تقييم مأمونية **safety** الدواء.

يمكن لحدوث الاستمناع أيضاً أن يمنع استعمال الأدوية البيولوجية ، خاصة عند معالجة أمراض الالتهابات المزمنة **chronic inflammatory** والمناعية الذاتية **autoimmune** ، مثل التهاب المفاصل الروماتويدي **rheumatoid arthritis (RA)** أو التصلُّب المتعدد **multiple sclerosis (MS)**.

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

## محاذير الاستعمال

### ٢- تشكل أضداد مضادة للدواء Antidrug antibodies (ADAs).

رغم أنه من المقبول أن حقن أية بروتينات غريبة foreign proteins تسبب تفاعل مناعي immune reaction يؤدي إلى إنتاج أضداد مضادة للدواء antidrug antibodies (ADAs).

فقد أصبح واضحاً أن تكرار حقن أدوية من ماثلات مأشوبة recombinant homologues لبروتينات بشرية حقيقية authentic human proteins، مثل الانترفيرونات (IFNs) أو ارثروبرويتين EPO Erythropoeitin، خاصة عندما تتكدس aggregated أو تُعطّل denatured جزئياً، يمكن أن يؤدي إلى انقاص المناعة تجاه المستضدات الذاتية-self antigens مما يسبب إنتاج أضداد مضادة للدواء (ADAs).

## محاذير الاستعمال

٢- تشكل أضداد مضادة للدواء Antidrug antibodies (ADAs).

يمكن أن تسبب:

❑ ضررا للحرائك الدوائية pharmacokinetics، والتوافر الحيوي bioavailability، ونجاعة efficacy الأدوية البيولوجية، وفي بعض الحالات يمكن أن تلغي فعالية الدواء.

❑ يمكن أن تسبب أيضا مرضا مناعيا معقدا immune complex disease،

وتفاعلات تحسسية allergic reactions، وفي بعض الحالات تفاعلات مناعية

ذاتية وخيمة severe autoimmune reactions

ولهذا فان مراقبة وتقييم وتقدير الاستمناع للأدوية البيولوجية هو عامل هام في تقييم مأمونية الدواء

## أنماط الأدوية البيولوجية=Biologics Types of biopharmaceuticals

□ سيتوكينات cytokines .

□ إنزيمات Enzymes .

□ هرمونات Hormones .

□ عوامل التخثر clotting factors .

□ لقاحات Vaccines .

□ أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies .

□ المداواة الخلوية cell therapies .

□ أدوية مضادة للطاق antisense drugs .

□ المداواة الببتيدية peptide therapeutics .

الأدوية البيولوجية **biologics** أو المواد الصيدلانية البيولوجية **Biopharmaceuticals**

أنماط الأدوية البيولوجية **Biologics** = **Types of biopharmaceuticals**

## ١. السيتوكينات **Cytokines**

الدور الوظيفي **Functional role**

■ مواد تفرز من بعض الخلايا المناعية: **المُفَاوِيَّات** **T- helper (Th) lymphocytes** , والبلاعم **macrophages** في الجهاز المناعي ولها تأثير على خلايا أخرى ؛

■ بعض السيتوكينات **ينبه** **stimulate** الجهاز المناعي وبعضها الآخر **يثبطه** أو **يبطئه** **slow it down** .

■ يمكن أيضا أن تخلق السيتوكينات **Cytokines** صناعياً في المختبر البيولوجية.

■ وتستعمل لمساعدة الجسم لمكافحة السرطانات ، الإنتانات **infections** وأمراض أخرى .

■ تُعد السيتوكينات مؤيدة للالتهاب أو مضادة للالتهاب **pro-inflammatory or anti-**

**inflammatory** , ( تسبب أو تعاكس الاستجابة الالتهابية **inflammatory responses** اعتمادا

على تأثيراتها على الخلايا المناعية

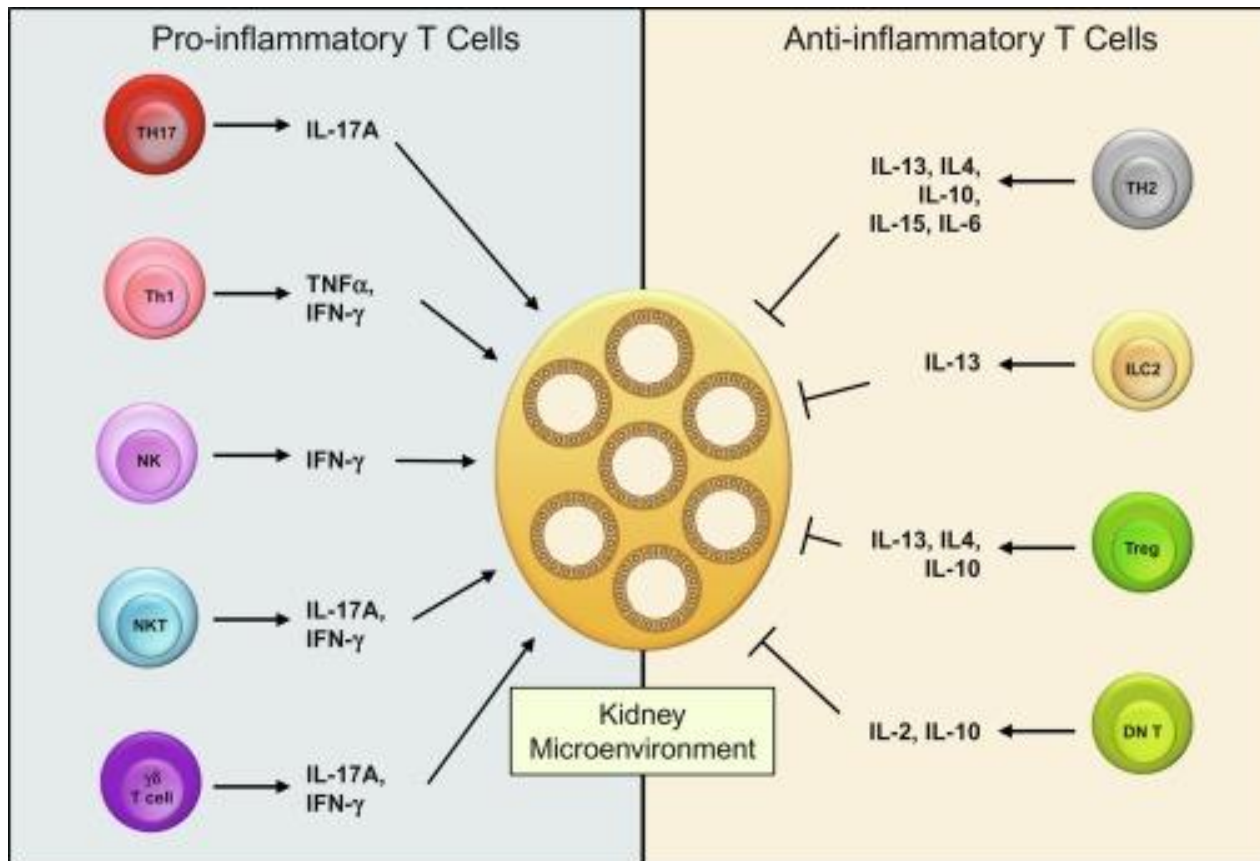
الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية = Biologics Types of biopharmaceuticals

## ١. السيتوكينات Cytokines

الدور الوظيفي Functional role

تُعد مؤيدة للالتهاب ومضادة للالتهاب, pro-inflammatory or anti-inflammatory (تسبب) وتعاكس الاستجابة الالتهابية inflammatory responses اعتمادا على تأثيراتها على الخلايا المناعية

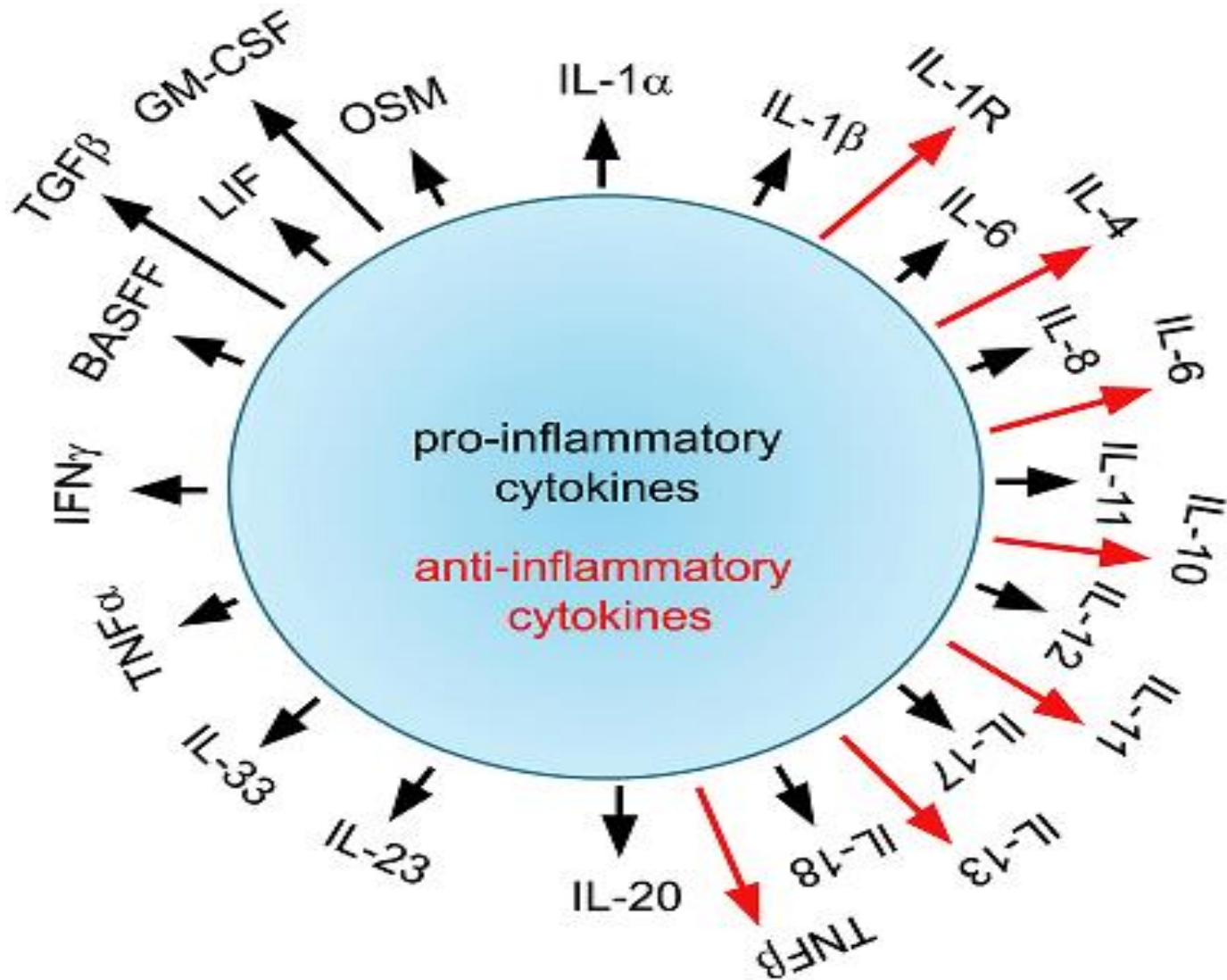


الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية=Biologics Types of biopharmaceuticals

١. السيتوكينات Cytokines

الدور الوظيفي Functional role



# الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

## أنماط الأدوية البيولوجية=Biologics Types of biopharmaceuticals

### ١. السيتوكينات Cytokines

#### الدور الوظيفي Functional role

- مكونة من بروتينات **Proteines** أو عديدات الببتيد **polypeptides** أو بروتينات سكرية **glycoproteins**.
- هي جزيئات شبيهة بالهرمونات **hormone-like molecules** والنواقل العصبية **neurotransmitters**.
- تستطيع التحكم في عمليات نقل الإشارة **signalization والتواصل communication** ما بين الخلايا في الجهاز المناعي **immune system** والخلايا المكونة للدم **hematopoietic cells** مثلاً وأنماط أخرى من الخلايا عبر الارتباط مع مستقبلاتها **Receptors** (الموجودة على سطح الخلايا) لا تعبر جدار الخلايا ثنائي الطبقة الشحمية lipid bilayer.
- تلعب دوراً مسيطراً في أمراض متنوعة ، خاصة في تعزيز وإدامة الالتهاب **promoting and perpetuating inflammation**.
- تستطيع أيضاً تنشيط خلايا الجهاز المناعي مثل الخلايا اللمفاوية **lymphocytes** والبلاعم **macrophages** ..
- تلعب دوراً رئيسياً أيضاً في العمليات المناعية والتطور الجنيني.

## أنماط الأدوية البيولوجية=Biologics Types of biopharmaceuticals

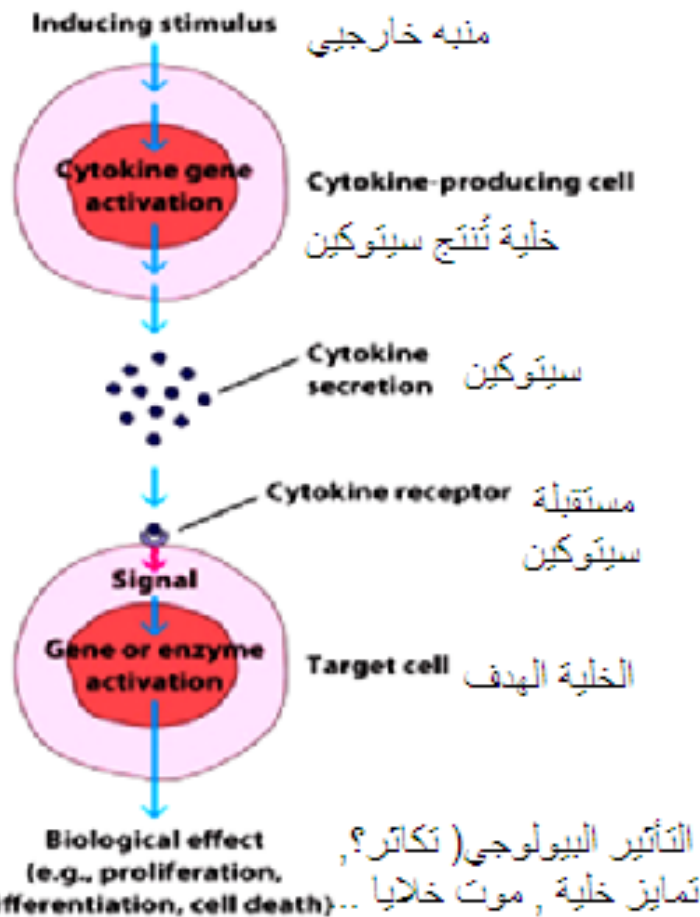
### ١. السيتوكينات Cytokines

#### الدور الوظيفي Functional role

- يعد إنتاج السيتوكينات في الجسم رد فعل على دخول عامل ممرض **pathogen** ذلك بغية استرداد الاستتباب **restore homeostasis** (استرداد الحالة السابقة من خلال الارتجاع السلبي **negative feedback**).
- في هذه الحالة ، سيكون التداخل الدوائي لدعم إنتاج السيتوكينات (إعطاء السيتوكينات نفسها، معالجة **agonistic therapeutic**).
- في حالات أخرى حيث تكون تظاهرات المرض ناجمة عن زيادة إنتاج السيتوكينات، سيكون التداخل الدوائي **antagonistic** (لمعاكسة) إنتاج السيتوكينات في الجسم.
- تعد السيتوكينات مثلاً أدوية علاجية جيدة للسرطانات ، لأجل دعم استرداد خلايا الدم **support the restoration of blood cell** بعد المعالجة الكيميائية أو بعد الجراحة

أنماط الأدوية البيولوجية=Biologics Types of biopharmaceuticals

١. السيتوكينات Cytokines



Cytokines bind to specific receptors on target cells.

The cells influenced by a cytokine are those which express the appropriate cytokine receptor.

Expression of cytokines and their receptors is highly regulated.

i.e. IL-2 receptor

الأدوية البيولوجية **biologics** أو المواد الصيدلانية البيولوجية **Biopharmaceuticals**

## ١. السيتوكينات **Cytokines**

الدور الوظيفي **Functional role**

### أنواع السيتوكينات

Cytokines are a growing group of proteins that are responsible for the communication of cells of the immune system, hematopoietic cells, and other cell types.

They play a dominant role in various diseases, particularly in promoting and perpetuating inflammation.

Cytokine production is a reaction of the body to a pathologic state to restore homeostasis.

In such cases, the therapeutic intervention should support the reaction of the body by giving the cytokine itself (agonistic therapeutics).

In other cases, manifestation of a disease results from an overproduction of cytokines, making cytokine antagonists desirable therapeutic drugs.

Furthermore, cytokines may be good candidates as cancer therapeutics, especially to support the restoration of blood cell populations after chemotherapy or radiation.

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية=Biologics Types of biopharmaceuticals

١. السيتوكينات Cytokines

أنواع السيتوكينات Kind of cytokines

تتألف عائلة السيتوكينات من مجموعة بروتينات ذوابة في الماء وذات وزن جزيئي من ٥٠٠٠ إلى ٢٠,٠٠٠ دالتون.

نعرف خمسة أنواع من السيتوكينات :

١. إنترفيرونات Interferons ( IFN-?)

٢. إنترلوكينات Interleukins ( IL-?)

٣. العوامل المنبهة للمستعمرات المحبة Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)، (إنتاج الكريات البيضاء)

٤. عامل نخر الورم tumor necrosis factor أو TNF $\alpha$

٥. كيموكين Chemokine.

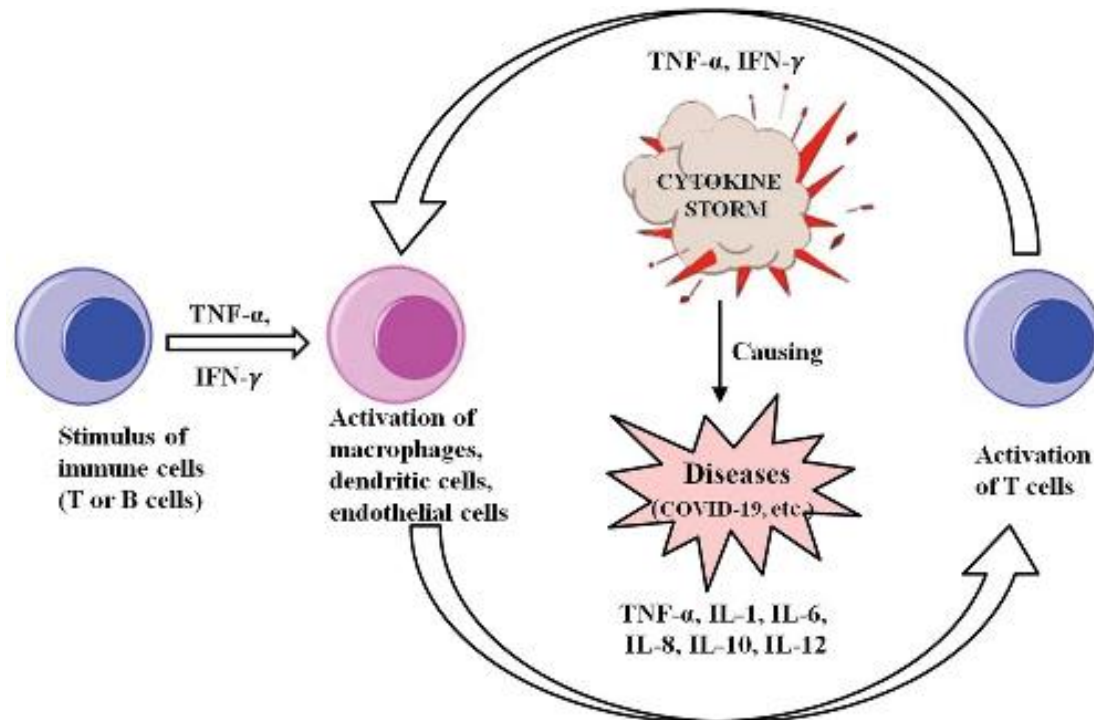
# الأدوية البيولوجية **biologics** أو المواد الصيدلانية البيولوجية **Biopharmaceuticals** **Cytokines as therapeutic drugs** السيتوكينات بوصفها أدوية علاجية

هي تلك التي تعزز استجابة الجسم المناعية الخلوية ، مثل

**type 1** ( $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IFN-}\gamma$ , etc.), and **type 2** ( $\text{TGF-}\beta$ , IL-4, IL-10, IL-13, etc.):

Transforming growth factor beta ( $\text{TGF-}\beta$ )

Tumour Necrosis Factor alpha (TNF alpha)



الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

## السيتوكينات بوصفها أدوية علاجية Cytokines as therapeutic drugs

هي تلك التي تعزز استجابة الجسم المناعية الخلوية ، مثل

**type 1** ( $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IFN-}\gamma$ , etc.), and **type 2** ( $\text{TGF-}\beta$ , IL-4, IL-10, IL-13, etc.):

Transforming growth factor beta ( $\text{TGF-}\beta$ )

Tumour Necrosis Factor alpha (TNF alpha)

١-الأنترفيرون-ألفا 2a المأشوب المضاد للفيروسات **Interferon Alfa-2a** ،recombinant أو الدواء المضاد للورم **antiviral or antineoplastic agent** .

يستعمل الأنترفيرون ألفا ٢ a عند الأشخاص المرضى فوق عمر ١٨ سنة لمعالجة ابيضاض دم الخلايا المشعرة hairy cell leukemia و ابيضاض الدم النقوي **melogenous leukemia** .

يسبب استعماله ما يشبه متلازمة الأنفلونزا **flu-like syndrome** تتمثل في حمى، تعب، ألم عضلي، صداع، وحمى مترافقة برعدة وقد يحدث أحياناً أعراض معوية معدية وعصبية. يعطى بحذر لدى مرضى لكلية والكبد والقلب.

٢-ألديسلوكين **interleukin 2 (IL-2) (Aldesleukin, (Proleukin** : لمعالجة سرطانة الخلايا الكلوية **renal cell carcinoma** .

## السيتوكينات بوصفها أدوية علاجية Cytokines as therapeutic drugs

هي تلك التي تعزز استجابة الجسم المناعية الخلوية ، مثل

**type 1** (TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , etc.), and **type 2** (TGF- $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-13, etc.):

٣- أناكينرا : حاصر الإنترلوكين-١ ( anakinra (Kineret) : (IL-1 blocker)

من أدوية التهاب المفاصل الروماتويدي **rheumatoid arthritis** ، يستعمل بعد فشل  
المعالجة بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSIDs ، وبالستيرويدات ( الكورتيزون ... )  
وبالأدوية المعدلة لسير المرض Disease-Modifying Antirheumatic Drugs :  
يُعطى الدواء حقناً تحت الجلد بمقدار ١٠٠ ملغ مرةً باليوم.

٤- فيلغراستيم (Filgrastim (Neupogen) من العوامل المنبهة للمستعمرات

الحبيبة. (G-CSF) granulocyte colony stimulating factors :

ينبه نقي العظم bone marrow لإنتاج الكريات البيضاء (العدلات) neutrophil المضادة

للجراثيم ، ويستعمل لمعالجة التأثيرات الثانوية الناجمة عن أدوية السرطان الكابتة للمناعة

immunodepressants.

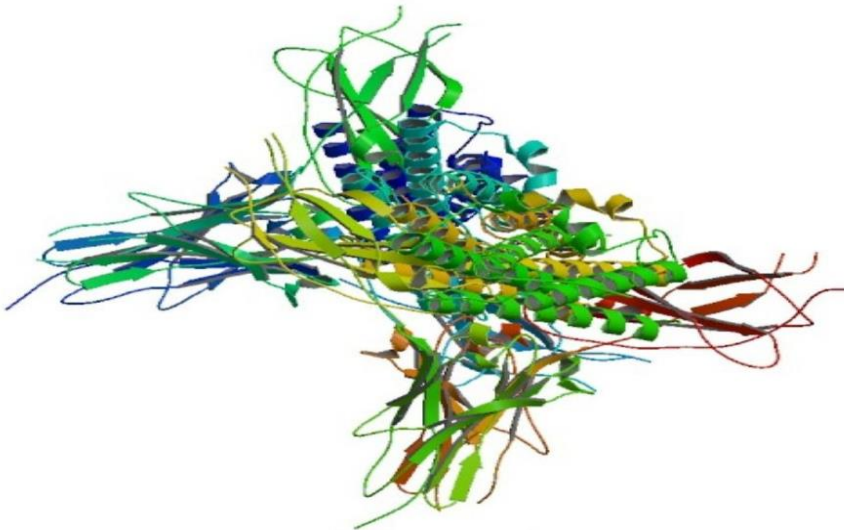
Transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ )

## الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

### السيتوكينات بوصفها أدوية علاجية Cytokines as therapeutic drugs

هي تلك التي تعزز استجابة الجسم المناعية الخلوية ، مثل

**type 1** (TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , etc.), and **type 2** (TGF- $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-13, etc.):



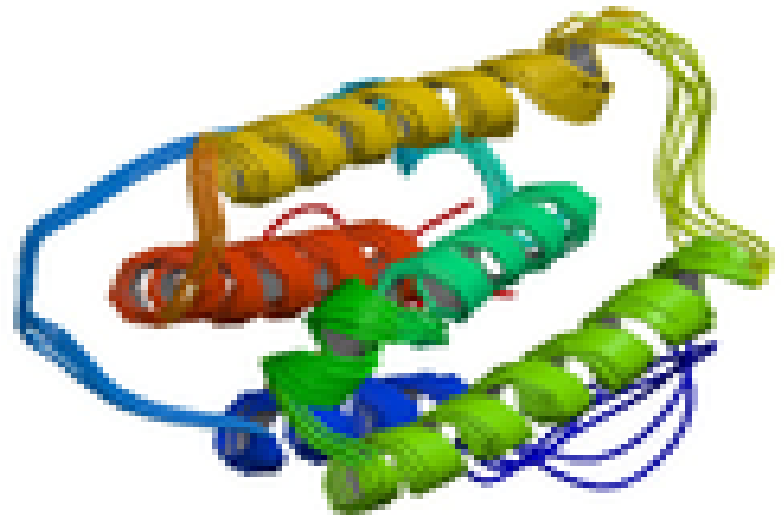
**Filgrastim**

Molecular Formula: C<sub>845</sub>H<sub>1343</sub>N<sub>223</sub>O<sub>243</sub>S<sub>9</sub>

Average mass: 18.8 Da

Chemical name: Filgrastim

**Filgrastim** is a synthetic pharmaceutical recombinant protein of **175 amino acid** (**non-pegylated human granulocyte colony stimulating factor analogue**). 18800.0 Da



**Interferon a** (human leukocyte protein moiety reduced)

## الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies .II

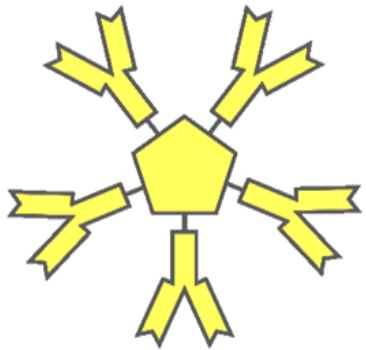
يوجد الضد أحادي النسيلة بشكل مفرد (موجود)  
monomer أو مزدوج dimer أو خماسي pentamer



مفرد  
Monomer  
IgD, IgE, IgG



مزدوج  
Dimer  
IgA



خماسي  
Pentamer  
IgM

وهو بروتين على شكل حرف Y ويتواجد في الدم والسوائل  
الجسمية الأخرى في الفقاريات، ويتم استخدامه من قبل جهاز  
المناعة immunity system للتعرف على الأجسام  
الغريبة وتحييدها مثل البكتيريا Bacteria  
والفيروسات Viruses.

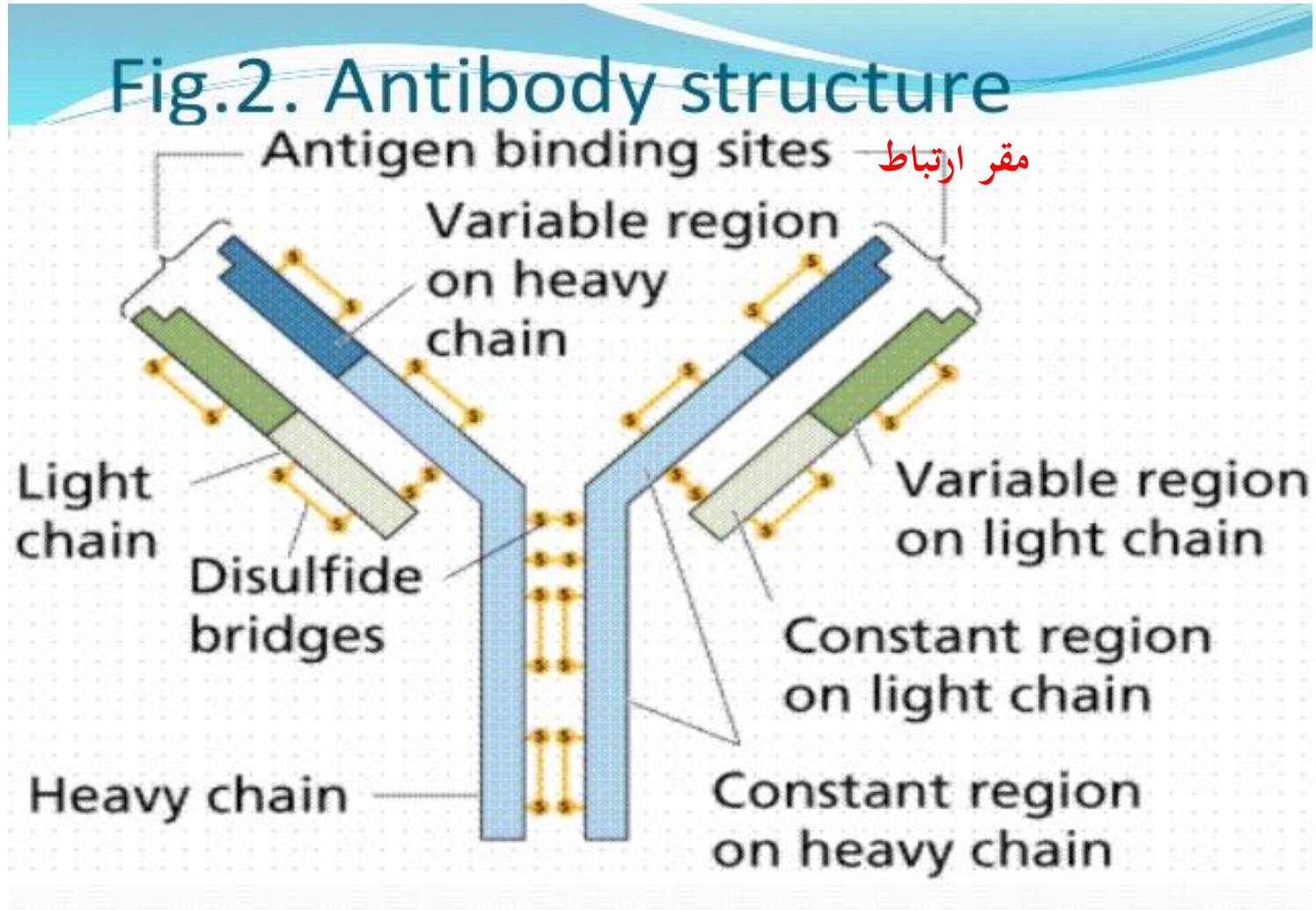
يعد وجود التغايرية heterogeneity والثبات stability في جزئ البروتين ذا أهمية وظيفية  
قيمة،

Heterogeneity is the state of being different in  
character or content.

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

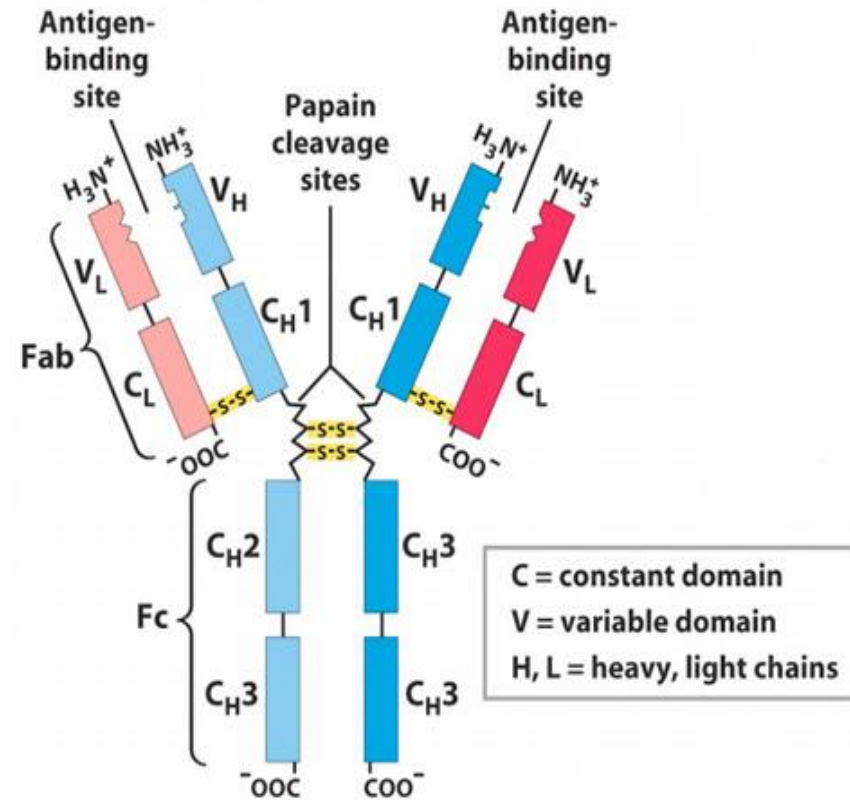
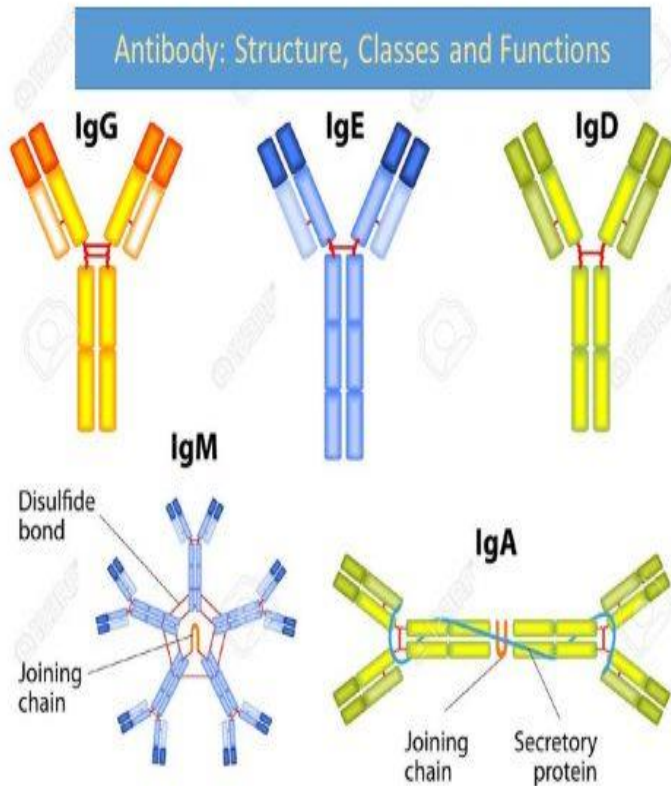
أضداد أحادية النسيطة monoclonal antibodies .II



# الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أضداد أحادية النسيطة monoclonal antibodies .II



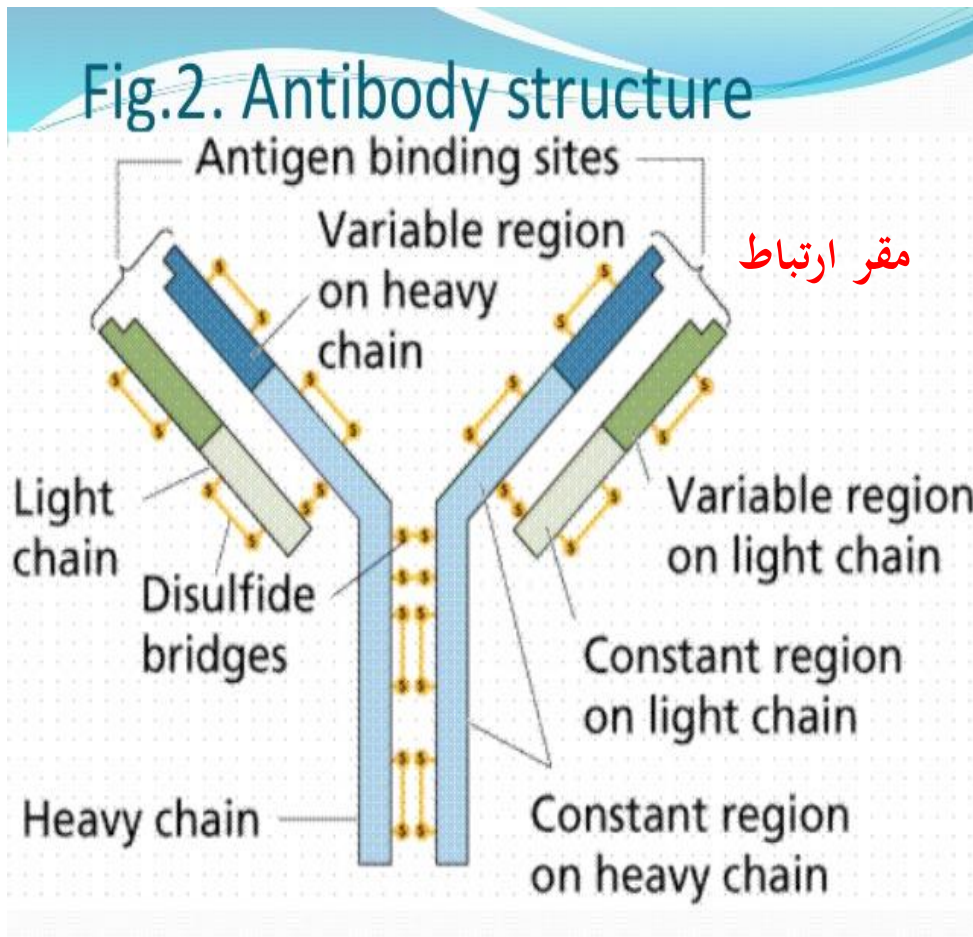
mAbs=B lymphocytes

mAbs are identical in several properties such as **protein sequence**, **antigen-binding site region**, **binding affinity for their targets**, and identical downstream functional effects.

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies .II



□ جزئ الضد Antibody

molrcule مزدوج الوظيفة فكل سلسلة تحوي

منطقة متغيرة، variable تشكل حوالي نصف

السلسلة الخفيفة light chain وربع السلسلة

الثقيلة Heavy chain ، ومنطقة أخرى

ثابتة Constant.

□ والمناطق المتغيرة من السلاسل هي التي تنطوي

pliable في الفراغ لتشكل مقر ارتباط

Binding site الجسم الضد antibody

مع المستضد antigen وهو الموقع الذي يرتبط

بمستضد معين specific antigen

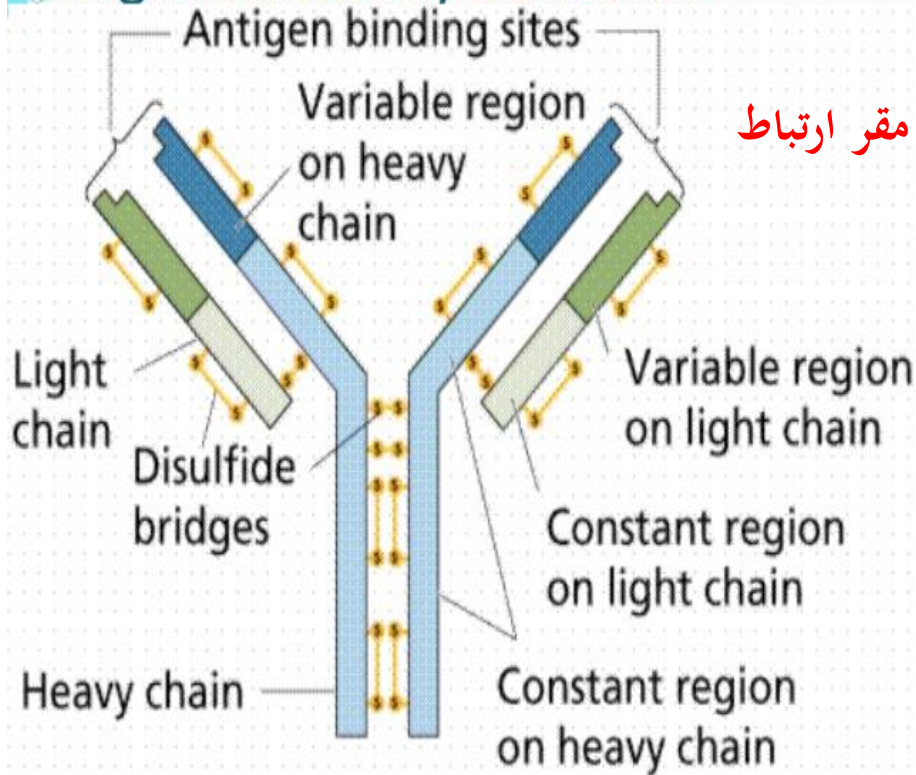
الضد نحوه،

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أضداد أحادية النسيطة monoclonal antibodies .II

Fig.2. Antibody structure



إن تغيير تتابع الأحماض الأمينية في المنطقة

المتغيرة يغير التركيب الكيميائي لمقرات

الارتباط **Binding site** وبذلك تتغير

كفاءة **efficiency** تعامل الضد

Antibody مع أي مستضد

**Antigen**، مثل تغيير بروز في الجزء

المسنن في مفتاح يؤدي إلى جعل المفتاح

يناسب قفلاً آخر.

أما المنطقة الثابتة للسلاسل الخفيفة للضد

فهي مثل ساعد المفتاح الذي يكون متطابقاً

من مفتاح لآخر لعلامة تجارية معينة ونوع

معين ويؤدي وظيفة مشتركة لكل المفاتيح.

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

II. أضداد أحادية النسيطة monoclonal antibodies

الاستعمال

تعد المعالجة بالأضداد أحادية النسيطة شكل من المعالجة المناعية immunotherapy حيث ترتبط الأضداد

Antibodies على نحو نوعي monospecifically مع بعض الخلايا الغريبة أو البروتينات في الجسم ، وهذا مما

ينبه الجهاز المناعي Stimulate immune system لمهاجمة هذه الخلايا .

وحيثما أستخدمت أضداد أحادية النسيطة للارتباط مع جزيئات مكتنفة involved في تنظيم الخلايا التائية T-cel بغية

نزع العوامل التي تثبط inhibit استجابة هذه الخلايا التائية T-Cells التي لها دور كبير في إضفاء المناعة

Immunity للجسم .

تستعمل الأضداد أحادية النسيطة لمعالجة أمراض مثل التهاب المفاصل الروماتويديّ arthritis rheumatoid ،

التصلب المتعدد multiple sclerosis ، وداء آلزهايمر Alzheimer ، وأنماط مختلفة من السرطانات.

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

II. أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies

الاستعمال

كان الضد أحادي النسيلة البشري الكامل الأول قد استعمل عام 1998 :

الانفليكسيماب Infleximab ( Remicade ) في بريطانيا لمعالجة العديد من الأمراض، حيث

كانت قد صادقت عليه إدارة الدواء الأمريكية في عام 2002 لمعالجة مرض التهاب المفاصل

الروماتيزمي rheumatoid arthritis بالمشاركة مع ميثوتريكسات methotrexate

وفي عام 2005 لمعالجة التهاب المفاصل المصحوب بالصدفية psoriatic arthritis،

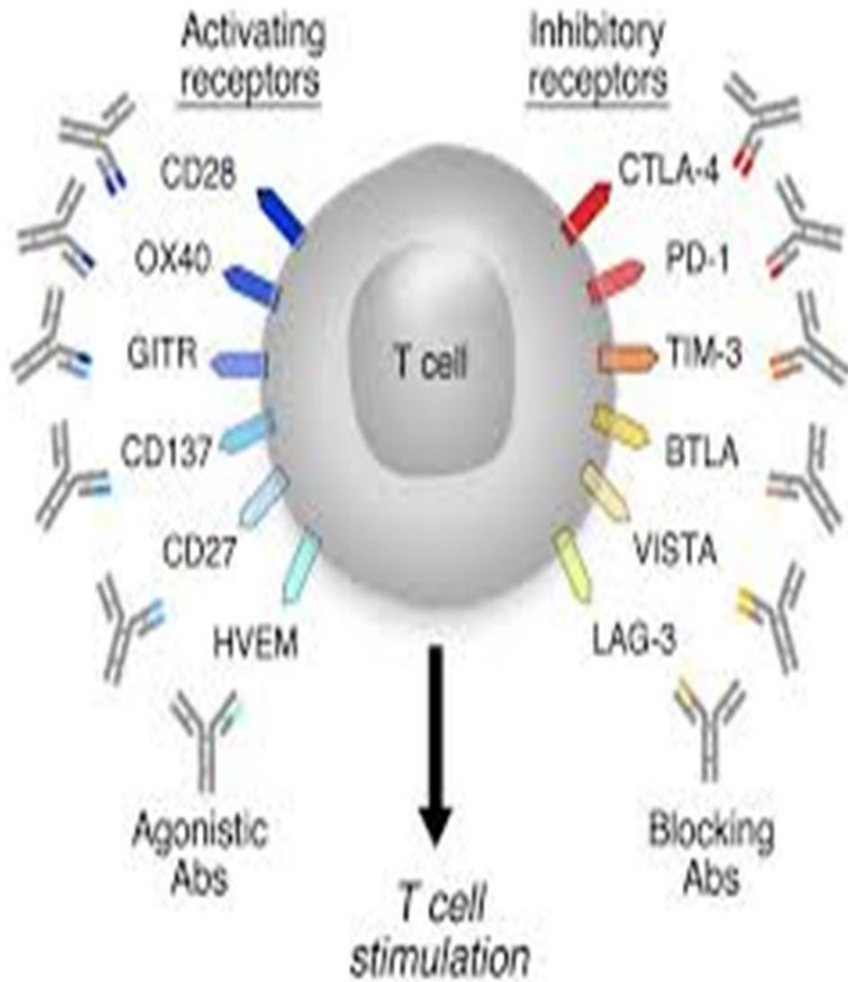
وفي عام ٢٠٠٥ لمعالجة التهاب القولون التقرحي ulcerative colitis

وفي عام 2006 لمعالجة التهاب الفقار المفصلي ankylosing spondylitis.

## الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أدوية أضداد أحادية التسيلة monoclonal antibodies



يعد ما يطلق عليه عنقود التمايز cluster of differentiation ( يعرف أيضا باسم عنقود التصميم cluster of designation أو مُحدِّدَة التصنيف classification determinant وتختصر

بالحرفين CD) مرتسما أو بروتوكولا protocol يستخدم لاستعراف أو لاستقصاء الجزيئات السطحية للخلية cell surface

molecules التي تقدم الأهداف targets في عملية التنميط immunophenotyping of cells الظاهري المناعي للخلية

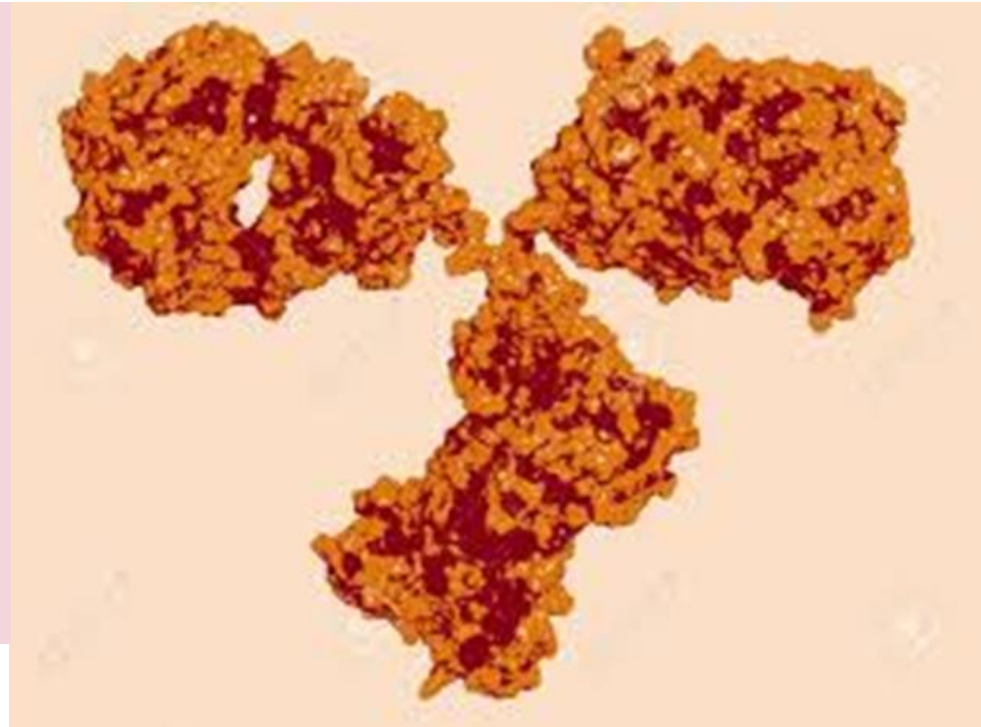
. وبالمصطلحات الفيزيولوجية ، تستطيع جزيئات ال CD العمل بطرق متعددة ، وغالبا ما تعمل كمستقبلات receptors أو لجائن ligands هامة للخلية .

عادة ينطلق شلال الإشارة signal cascade ويعدل سلوك الخلية ( التأشير signaling ) . في بعض الأحيان ، لا تلعب بروتينات ال CD أي دور في التأشير signaling ، لكن تقوم بوظائف أخرى ، مثل التصاق الخلية cell adhesion .

بالنسبة للبشر هناك توصيف ل ٣٧١ نوع من أنواع ال CD .

# الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics  
أدوية أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies



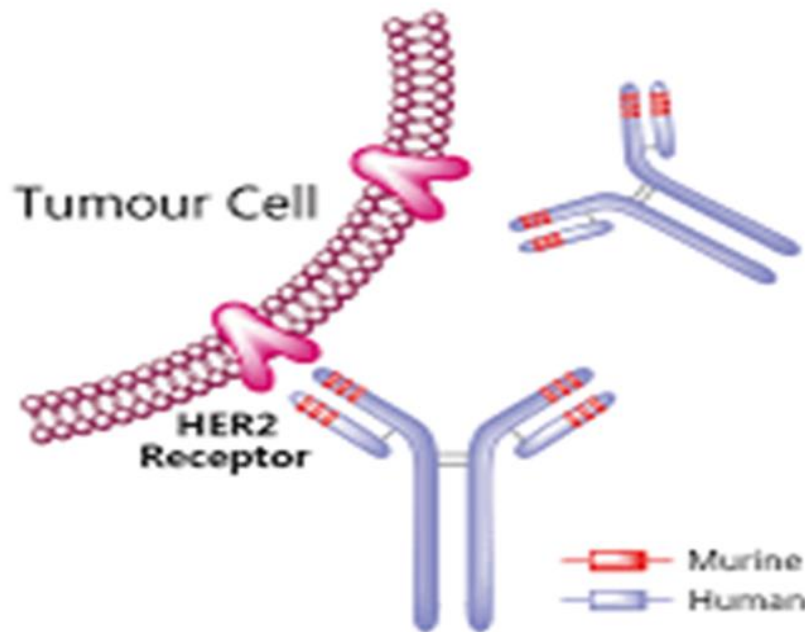
severe eosinophilic asthma

children 6 years of age and older and adults whose asthma is not controlled with their current asthma medication(s) patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

ميپولي زوماب ( ٢٠٢١ ) : معالجة الربو الحاد عند الأطفال اكبر من ٦ سنوات والبالغين الذين لم يسيطر على أعراض الربو لديهم (أزيز صدر، صعوبة تنفس ، ضيق الصدر ، سعال) التهاب الأوعية polyangiitis

## الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics  
أدوية أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies



human epidermal growth factor **receptor** 2  
which promotes the growth of cancer cells

Treatments include:

- **Ado-trastuzumab**.  
**emtansine** (Kadcyla)  
**2013**
- **Pertuzumab** (Perjeta)  
• Mar 19, **2020**
- **Trastuzumab**  
(Herceptin) metastatic breast cancer.  
First approved September 25, **1998**) ;

تريس توزوماب ١٩٩٨ ، ٢٠١٣ ، ٢٠٢٠

بيرتوزوماب ٢٠٢٠

بيفاسيزوماب ٢٠٠٤ ، ٢٠٠٦ ، ٢٠٠٨

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أدوية أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies

( ١٩٩٨ ) Rituximab ( Mabthera ) ريتوكسيماب

■ ينتسب الـريتوكسيماب إلى مُضادّات الأورام السرطانية antineoplastic agents ، المُعدّلة للاستجابة الحيويّة biological response modifiers وهو من أدوية البيوتكنولوجيا biotechnology.

■ يُعطى الـريتوكسيماب في حالاتٍ مختلفة وجرعاتٍ مختلفة (10mg/mL (10mL, 50mL vials) في اللِّمفومة اللاهودجكيّنة non-Hodgkin's Lymphoma والابيضاض اللِّمفاوي المزمن Chronic Lymphocytic Leukemia ،

■ يسبب استعمال الـريتوكسيماب أعراضا ثانوية مثل أعراض مُشابهة للأنفلونزا، ويشتمل ذلك على ضعف أو وهن، وحمّة، ورعشة، وآلم، ووجع، وتعرُّق، والإحساس بدوّارٍ أو دوخة وصُداع، وغثيان أو قيء وإسهال.

■ ويستعمل الـريتوكسيماب ( Mabthera RA ) أيضا بالمشاركة مع الميثوتريكسات Methotrixate ( من أدوية السرطانات ، ومن أدوية الروماتيزم DMARDs ) في معالجة التَّهابُ المَفاصِلِ الرُّوماتويديّ rheumatoid arthritis

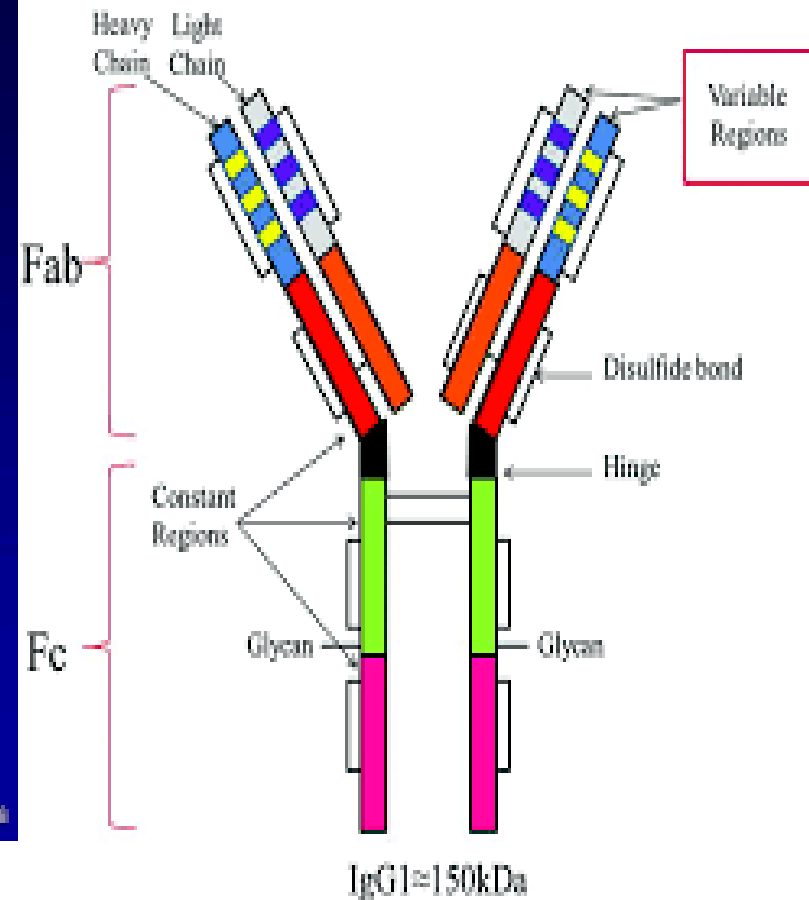
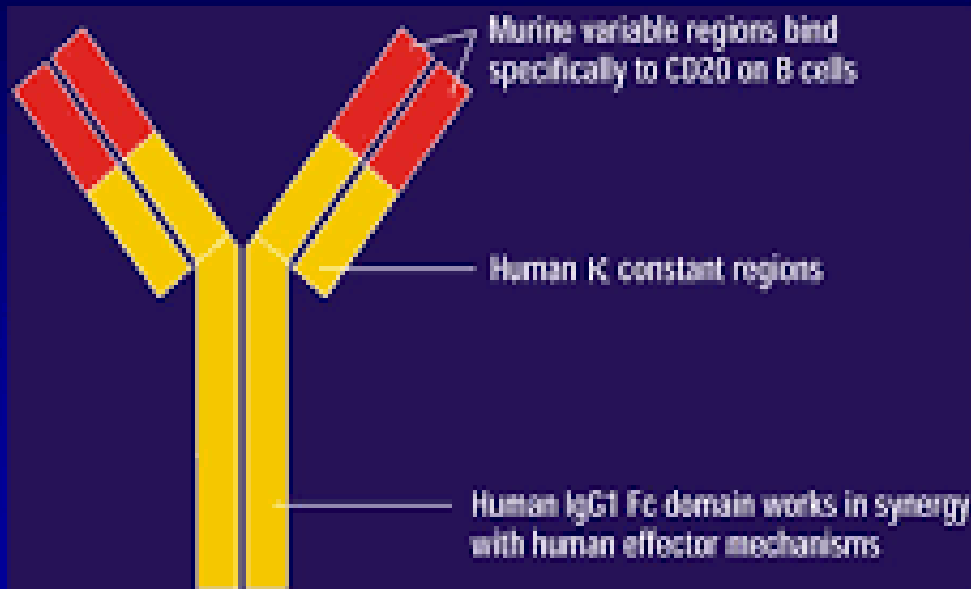
الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أدوية أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies

## (١) ريتوكسيماب (Mabthera) Rituximab

### Rituximab (anti-CD20): structure

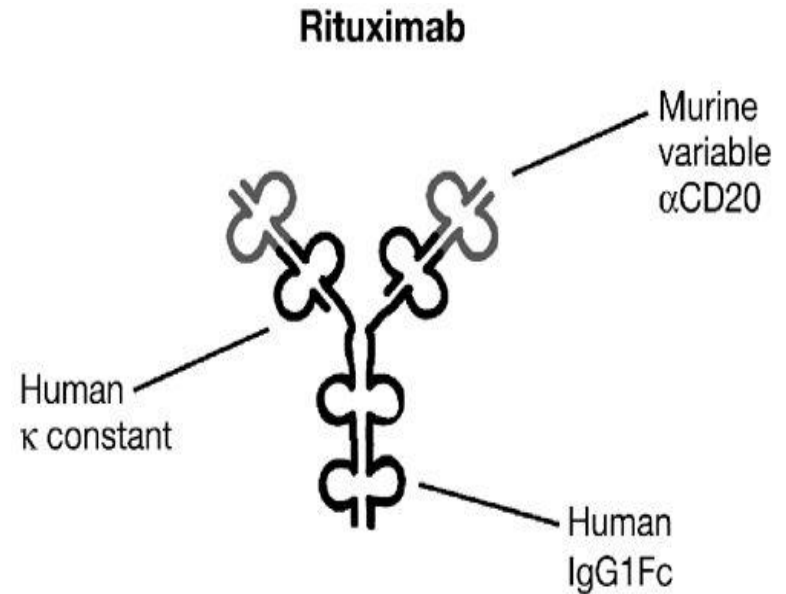
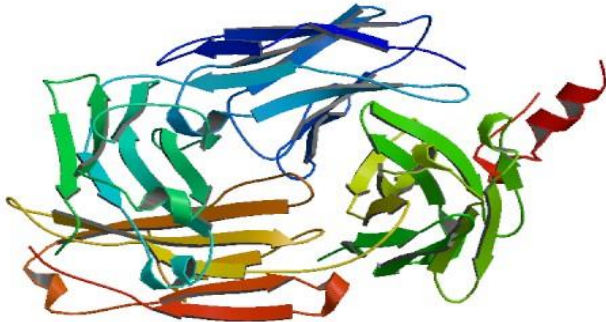


الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أدوية أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies

## (١) ريتوكسيماب (Mabthera) Rituximab



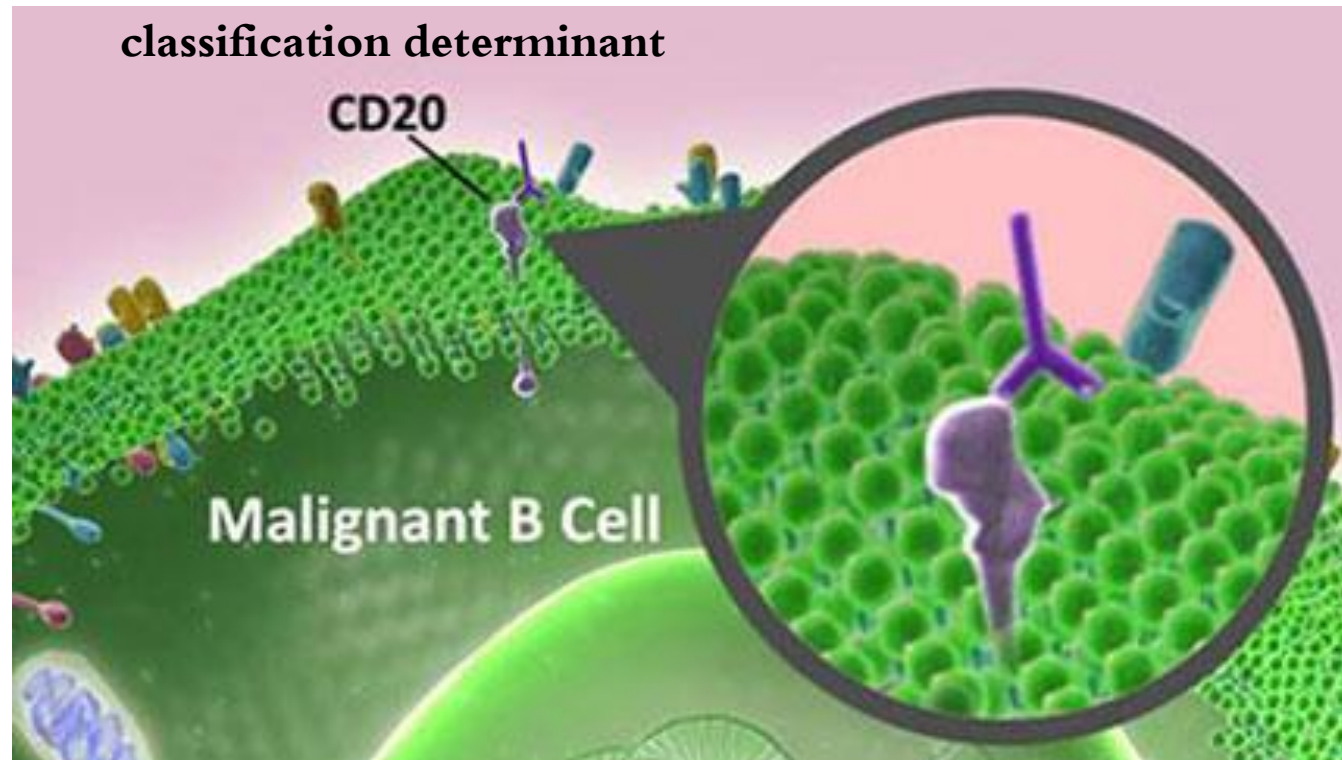
ريتوكسيماب : ضد أحادي النسيلة مُهندس وراثيا خيمري chimeric / إنسان موجه ضد المستضد CD20 antigen الموجود على سطح خلايا اللمفاوية البائية B lymphocytes الطبيعية والسرطانية . الضد هو غلوبولين مناعي IgG1 يحتوي على سلسلة خفيفة من الفار وسلسلة ثقيلة من الانسان ، مكون من ٤٥١ حمض أميني للسلسلة الثقيلة و ٢١٣ حمض أميني للسلسلة الخفيفة .

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أدوية أضداد أحادية النسيطة monoclonal antibodies

(١) ريتوكسيماب (Mabthera) Rituximab



الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أدوية أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies

(٢) تريستوزوماب (Herceptin) Trastuzumab : ١٩٩٨ ، ٢٠١٣ ، ٢٠٢٠

□ ينتسب التريستوزوماب Trastuzumab إلى مُضادّات الأورام السرطانية antineoplastic agents، المُعدّلة للاستجابة الحيويّة biological response modifiers وهو من أدوية البيوتكنولوجيا biotechnology .

□ يستعمل التريستوزوماب كدواء منفرد لمعالجة المرضى المصابين بسرطان ثدي نقيلي (منتشر) والذين يكون لديهم فرط تعبير للبروتين HER2 والذين لم يتلقوا مُعالجة كيميائيّة chemotherapy .  
HER2 (from Human Epidermal growth factor Receptor 2) or  
HER2/neu. HER2 tyrosine kinase receptor.

□ يوجد بشكل أمبولات ذات عيار ١٥٠ ملغ أو ٤٤٠ ملغ عن طريق التّسريب الوريدي infusion .

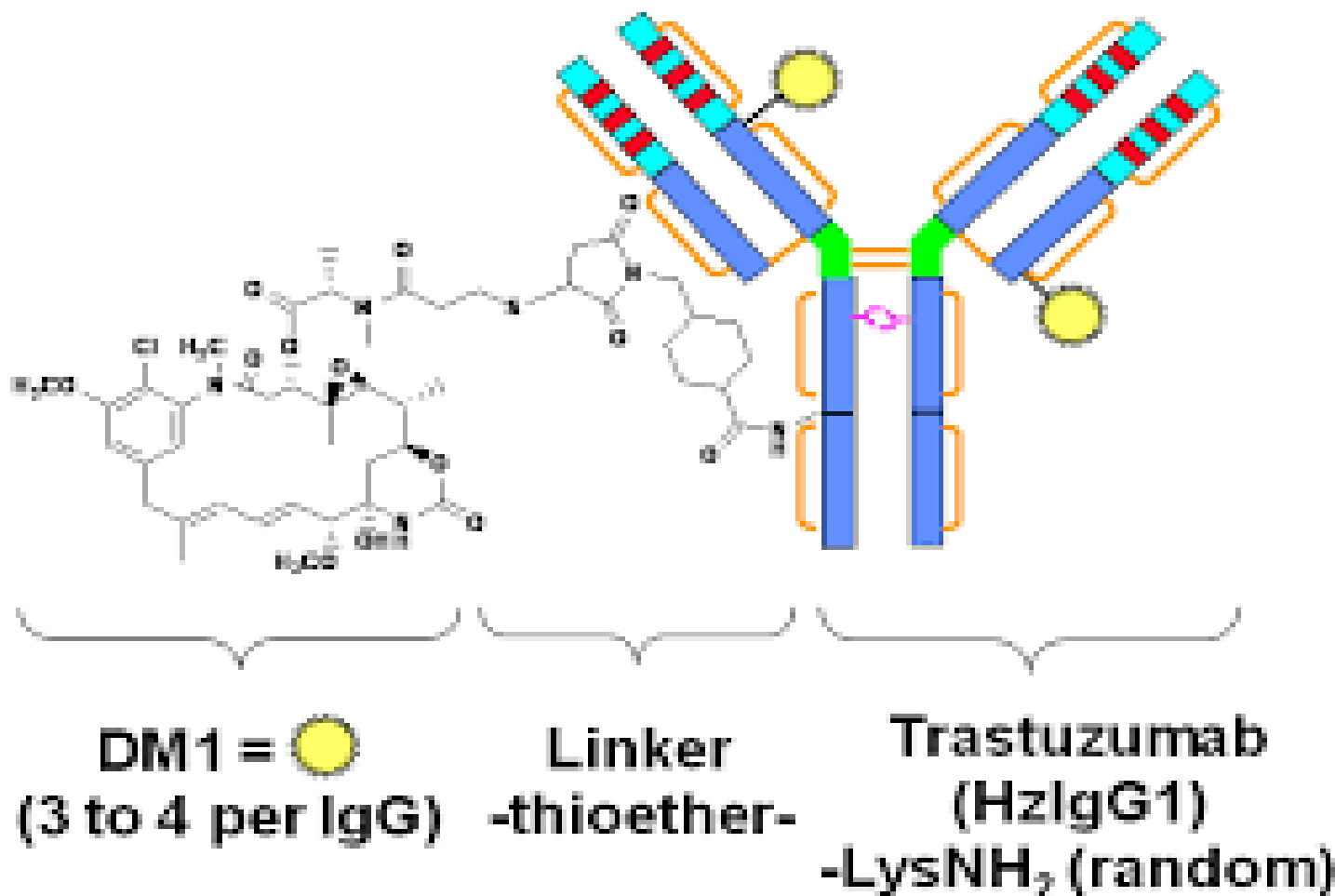
□ يسبب الأعراض الثانوية تشبه تلك التي يسببها ريتوكسيماب (أعراضا ثانوية مثل أعراض مُشابهة للأنفلونزا).

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أدوية أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies

(٢) تريستوزوماب (Herceptin) Trastuzumab ١٩٩٨ ، ٢٠١٣ ، ٢٠٢٠

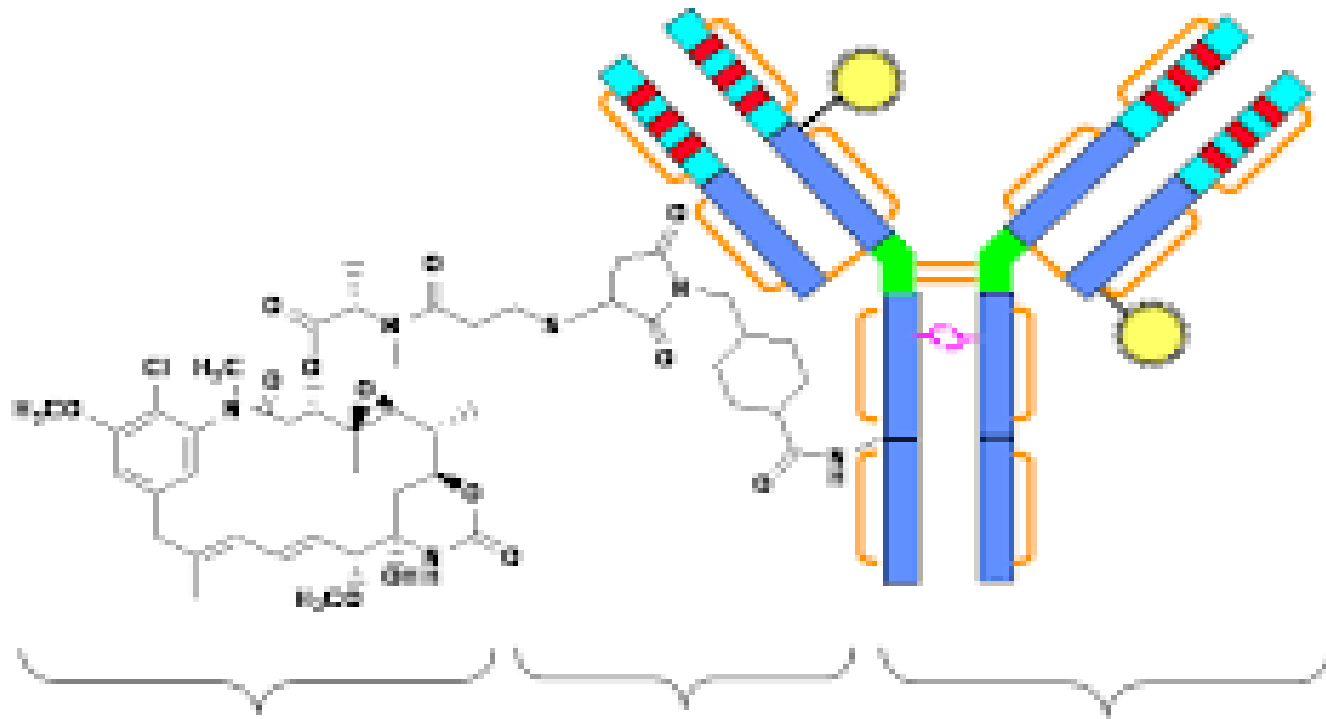



الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أدوية أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies

(٢) تريستوزوماب (Herceptin) Trastuzumab ١٩٩٨ ، ٢٠١٣ ، ٢٠٢٠



DM1 =   
(3 to 4 per IgG)

Linker  
-thioether-

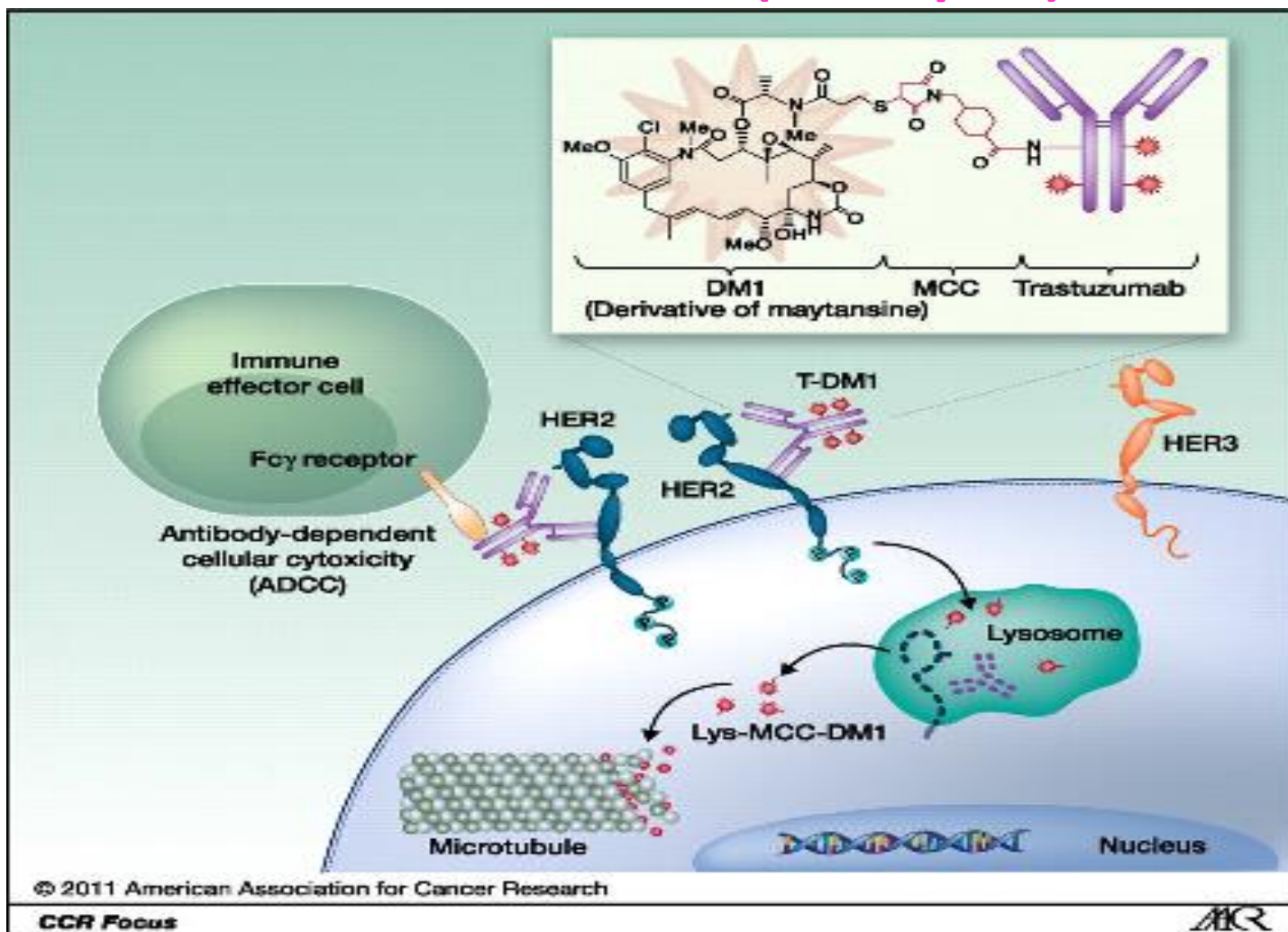
Trastuzumab  
(H2IgG1)  
-LysNH<sub>2</sub> (random)

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أدوية أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies

(٢) تريستوزوماب (Herceptin) Trastuzumab ١٩٩٨ ، ٢٠١٣ ، ٢٠٢٠



الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أدوية أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies

(٣) بيفاسيزوماب (Avastin) Bevacizumab ٢٠٠٤، ٢٠٠٦، ٢٠٠٨، ٢٠٠٩

■ من أدوية البيوتكنولوجيا biotechnology ، وهو ضد أحادي النسيلة مأشوب recombenant monoclonal antibody .

■ يعمل البيفاسيزوماب عن طريق تقليل تكوين ونمو أوعية دموية جديدة في الورم، من خلال إعاقة عمل بروتين يُسمى عامل نمو بطانة الأوعية الدموية VEGFA vascular endothelial growth factor A [ (human)] (عامل نمو بطانة الأوعية) وهذا يساعد على إبطاء نمو السرطان وانتشاره).

■ يُستعمل بيفاسيزوماب في مُعالجة أنواع مختلفة من السرطان مثل سرطان القولون، ، سرطان الرئة، سرطان الثدي المنتشر (خارج الولايات المتحدة) ، سرطان الكلية ، سرطان القولون، سرطان المبيض، وغيرها.

■ يعطى بمقدار ١٠٠-٤٠٠ ملغ حقناً بالوريد حسب إرشادات الطبيب.

■ يستعمل أيضاً لمعالجة مرض العين السكري diabetic eye disease والمشكلات المتعلقة بالشبكية ، retina

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أدوية أضداد أحاديّة النسيّلة monoclonal antibodies

(٣) بيفاسيزوماب (Avastin) Bevacizumab ٢٠٠٩، ٢٠٠٨، ٢٠٠٦، ٢٠٠٤

■ يستعمل أيضاً لمعالجة مرض العين السكري diabetic eye disease والمشكلات المتعلقة بالشبكية retina ،

■ يسبب استعماله تأثيرات ثانوية مثل النزف ، آلام في البطن، ارتفاع أو انخفاض في ضغط الدم، إمساك، غثيان أو قيء وتأخر التئام الجروح.

It is also used to treat diabetic eye disease and other problems of the retina

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أدوية أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies

(٤) انفليكسيماب (Remicade) Infiximab : 1998 , 2005

أول دواء أحادي النسيلة من مثبطات عامل النخر الورمي

first tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF) inhibitor,

يستعمل لمعالجة التهاب المفاصل الروماتويدي ، الصدفية ، psoriatic arthritis ، التهاب الكولون التقرحي ulcerative colitis ، داء كراون Crohn's disease ، التهاب الفقار الروماتويدي. ankylosing spondylitis ، النواسير closing fistulae

(٥) أليمتوزوماب ( Campath) Alemtuzumab : ٢٠٠١ ، ٢٠١٢ ، ٢٠٠٩

يستعمل في معالجة ابيضاض لمفاويات الخلايا البائية المزمن B-cell chronic

lymphocytic عند المرضى الذين استعملوا أدوية العوامل المؤلكلة alkylating

agents المضادة للسرطان ولم يستفيدوا. وهو anti-CD52

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أدوية أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies

(٦) – أداليموماب adalimumab (هيوميرا humira): ٢٠٠٢

دواء أحادي النسيلة من مثبطات عامل النخر الورمي

first tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF) inhibitor,

يستعمل لمعالجة التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis والتهاب  
الفقر ankylosing spondylitis ، و التهاب المفاصل المصحوب بالصدفية psoriatic  
arthritis ، و داء كرون الحاد Crohn's Disease – Acute ، و التهاب القولون  
التقرحي ulcerative colitis ، وغيرها

ويعطى بجرعات بين ٤٠ – ٨٠ ملغ تحت الجلد في اليوم الأول ، ثم ٤٠ ملغ كل أسبوعين .  
يمكن أن يعطى بالمشاركة مع ميثوتريكسات Methotrexate ، كورتيكوستيرويدات  
glucocorticoids ، مضادات الالتهاب غير الستيرويدية -nonsteroidal anti-  
inflammatory drugs ، والمسكنات analgesics ، أو الأدوية المعدلة لسير  
المرض ( DMARD)disease modifying agents

الأدوية البيولوجية **biologics** أو المواد الصيدلانية البيولوجية **Biopharmaceuticals**

نمط متقدم من الأدوية البيولوجية **biologics**

الأدوية البيولوجية **biologics** المعلقة مع البولي إيثيلين غليكول **PEG**

عملية «البيغلة» **PEGylation**

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

## نُظْم متقدم من الأدوية البيولوجية biologics

الأدوية البيولوجية biologics : جُزَيَّات بروتينية معقدة وضخمة large complex  
protein molecules تُستخرج من خلايا حية ثدييه mammalian  
cells، أو خمائر yeast، أو خلايا حشرات insect ، أو جراثيم.

من أجل تعزيز فعالية الأدوية البيولوجية biologics في مجال:

الحرائك الدوائية pharmacokinetic

والفارماكودينامية pharmacodynamic

والمرتسم المناعي immunological profiles

يتم اللجوء إلى عملية البيغلة PEGylation، أي تعليق الدواء برابط  
تساندي covalent مع جزيء بولي ايثيلين غليكول polyethylene  
glycol (PEG)، وهذا مما يعزز التأثير الدوائي

## نُظْمُ متقدم من الأدوية البيولوجية biologics

تعد عملية البيغلة طريقة جديدة فعالة لإيتاء الدواء drug delivery حيث :  
يتم تعديل بنية البروتينات العلاجية therapeutic protein كيميائياً من خلال  
اجراء رابط تساندي Covalent bond إضافي مع :

- البولي إيثيلين غليكول PEG، عملية البيغلة PEGylation
- أو مع الديكستران dextrans أو مع سكاكر أخرى،
- أو من خلال ارتباط تصالبي cross-linking مع بروتينات أخرى لتحقيق أهداف رئيسة مثل :

- إطالة عمر الدواء في الدوران الدموي ( عمر النصف Half life )
- و/أو تجنب الاستمّناع immunogenicity
- و تجنب سمية الأدوية البروتينية هذه.

## نمط متقدم من الأدوية البيولوجية biologics

النموذج المتقدم من لأدوية البيولوجية المرتبطة مع البولي إيثيلين غليكول PEG :

فيلغراستيم (Neupogen) Filgrastim (معالجة بعدة جرعات كل دورة علاج) ليصبح اسم الدواء بيغفيلغراستيم pegfilgrastim (Neulasta) (جرعة واحدة في الدورة) بغية تحقيق :

١. استبقاء الدواء (تقليل الاطراح من الكلية عند زيادة حجم PEG) في سائل دوران الدم وبالتالي إطالة زمن الفعالية الدوائية (إطالة زمن نصف العمر).

٢. زيادة ألفة affinity ارتباط الدواء مع المستقبلات في العضوية الحية.

٣. تعديل طرز الامتصاص والتوزيع.

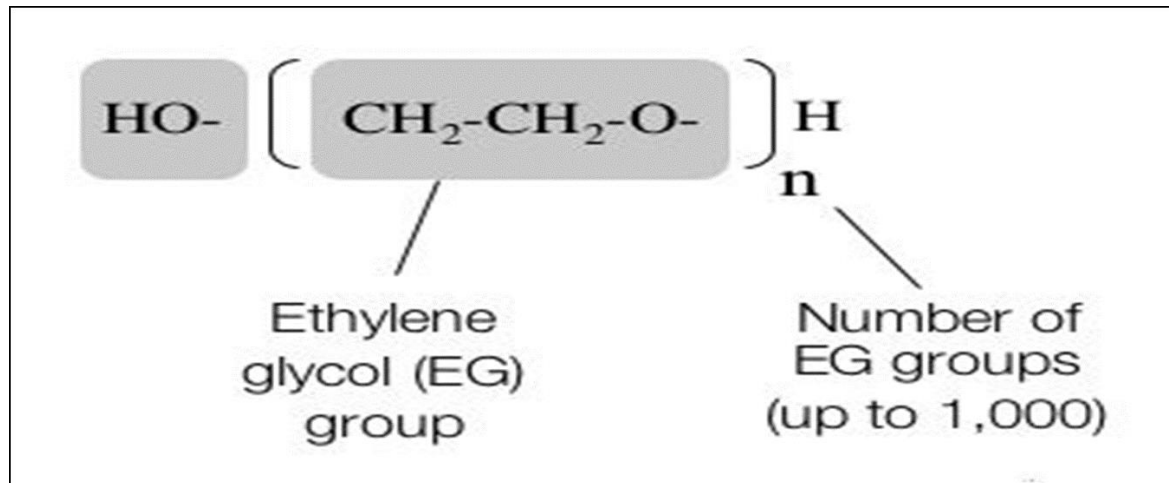
٤. تجنب الاستمناع immunogenicity أو تجنب سمية الأدوية البروتينية

# الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

## نمط متقدم من الأدوية البيولوجية biologics

تكنولوجيا الحصول على النمط المتقدم من الأدوية البيولوجية Technologies for biologics

١. عملية التعليق (الارتباط) مع بولي إيثيلين غليكول PEGylation  
(كطريقة جديدة فعالة لإيتاء الدواء drug delivery)



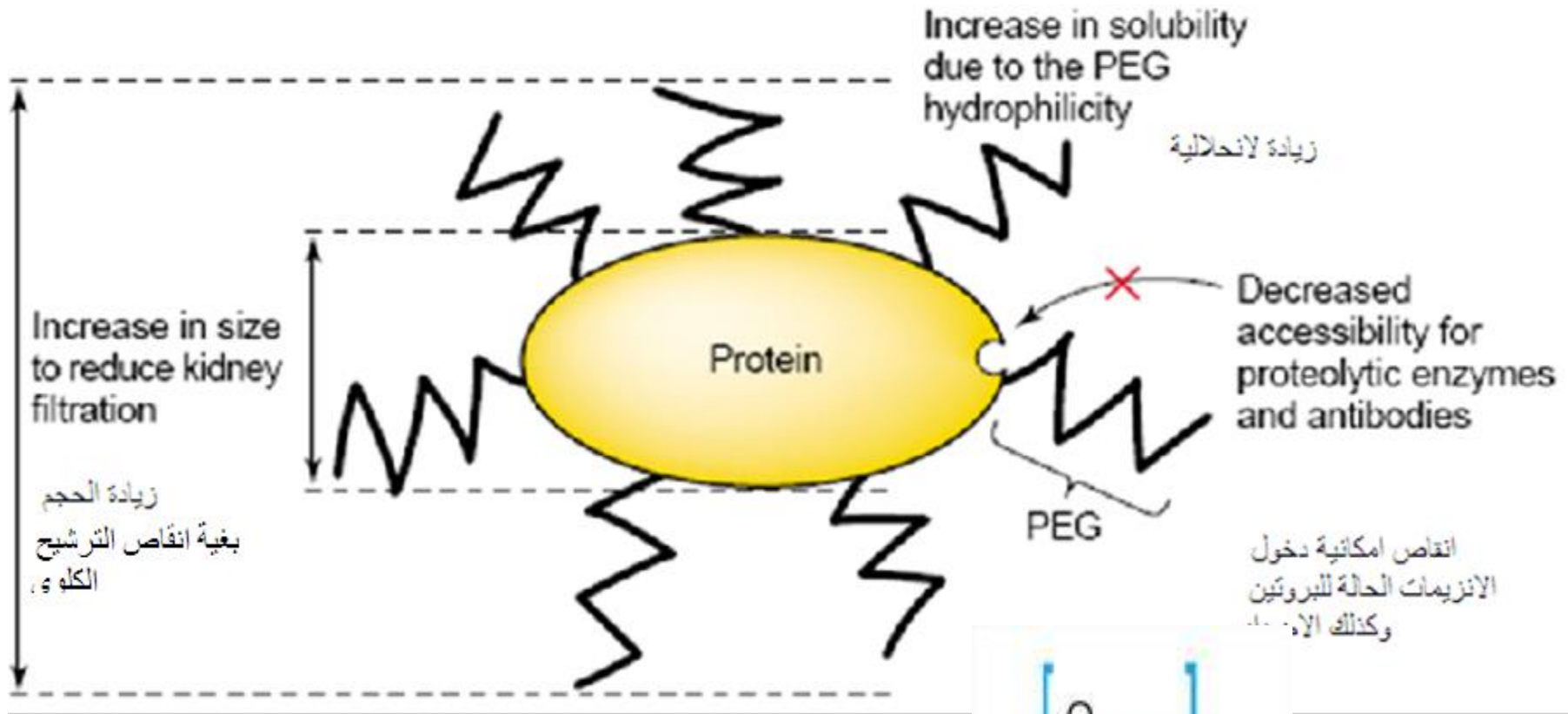
الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

نمط متقدم من الأدوية البيولوجية biologics

تكنولوجيا الحصول على النمط المتقدم من الأدوية البيولوجية Technologies for biologics

I. عملية التعليق (الارتباط) مع بولي إيثيلين غليكول PEGylation

(كطريقة جديدة فعالة لإيتاء الدواء drug delivery)



البيلة PEGylation تزيد عمر النصف half-life

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

نمط متقدم من الأدوية البيولوجية biologics

تكنولوجيا الحصول على النمط المتقدم من الأدوية البيولوجية Technologies for biologics

١. عملية التعليق (الارتباط) مع بولي إيثيلين غليكول PEGylation

(كطريقة جديدة فعالة لإيتاء الدواء drug delivery)

نتائج عملية تعليق PEG (PEGylation) على بنية ومواصفات الأدوية البيولوجية

□ تعديل الخواص الفيزيائية والكيميائية للدواء (زيادة الانحلالية)

□ تبدل في الهيئة conformation (التوضع الفراغي لجزيء الدواء عند الارتباط مع الهدف).

□ تغير بالارتباط الكهربي الراكد electrostatic binding،

□ تبدل الألفة للشحم hydrophobicity (الكاره للماء) وغيرها.

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

نمط متقدم من الأدوية البيولوجية biologics

تكنولوجيا الحصول على النمط المتقدم من الأدوية البيولوجية Technologies for biologics

١. عملية التعليق (الارتباط) مع بولي إيثيلين غليكول PEGylation

(كطريقة جديدة فعالة لإيتاء الدواء drug delivery)

فوائد عملية تعليق PEG (PEGylation) أو الديقستران أو أي سكر على بنية الأدوية البيولوجية:

١. استبقاء الدواء (تقليل الاطراح من الكلية عند زيادة حجم PEG) في سوائل دوران الدم وبالتالي إطالة زمن الفعالية الدوائية (إطالة زمن نصف العمر).

٢. زيادة ألفة affinity ارتباط الدواء مع المستقبلات في العضوية الحية.

٣. تعديل طرز الامتصاص والتوزيع.

٤. تجنب الاستمّناع immunogenicity أو تجنب سمية الأدوية البروتينية

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أدوية النمط المتقدم من الأدوية البيولوجية biologics المعلقة مع PEG

١. بيغاسبارغاز (Oncaspar) pegaspargase:

لمعالجة ابيضاض أروميّة لمفاويّة حادة acute lymphoblastic leukemia وهو من اشكال انزيم اسباراجيناز الميسر L-asparaginase.

٢. بيغاديماز البقري (Adagen) pegademase bovine (مكون من PEG- (bovine adenosine deaminase):

❖ لمعالجة متلازمة الاستمناع الوخيمة cross-linked severe combined immunogenicity syndrome  
بديل عن زرع نقي العظم bone marrow والاعاضة بالإنزيمات enzyme replacement بالمعالجة الجينية (gene therapy)

❖ لمعالجة ابيضاض الأرومات اللّمفاويّة lymphoblastic leukemia الحاد عند الأطفال الذين لديهم حساسية لـ L-asparaginase.

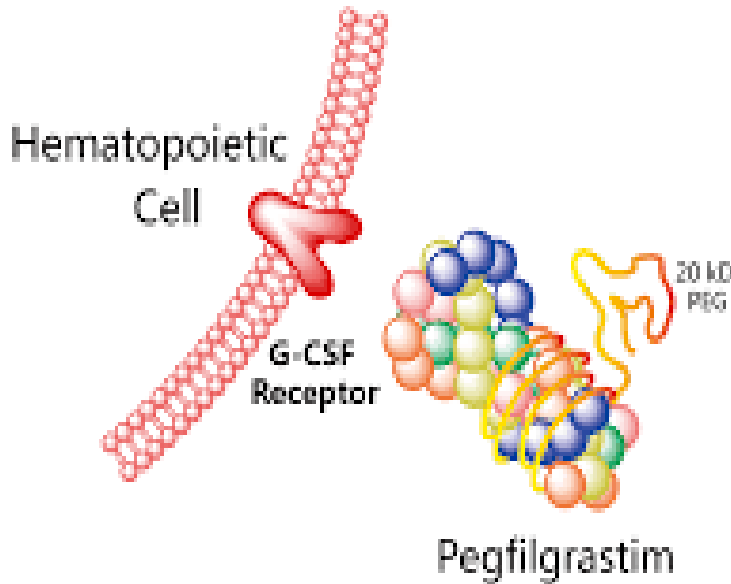
الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أدوية النمط المتقدم من الأدوية البيولوجية biologics المعلقة مع PEG

### ٣. بيغفيلغراستيم pegfilgrastim (Neulasta):

مكون من العامل المنبه للمستعمرات المحبة البشري الماشوب  
المضاف إليه ميثونيل والمعلق مع البولي إيثيلين غليكول  
PEGylated recombinant. من شركة (Amgen)  
، تمت المصادقة عليه عام ٢٠٠٢ ، 2014

وتم الحصول عليه من خلال عملية تعليق الدواء السابق فيلغراستيم  
filgrastim (Neupogen).



ينبه بيغفيلغراستيم إنتاج الكريات البيضاء ( العدلات  
neutrophils ) التي تكافح الإنتان والتي كانت قد دمرت  
بالمعالجة الكيميائية للسرطان ، ويعطى حقنا مرة واحدة في دورة  
المعالجة الكيميائية الواحدة، بينما يتطلب الأمر الحقن اليومي من  
فيلغراستيم لمدة ١٤ يوم في دورة المعالجة الكيميائية الواحدة.

يستعمل بيغفيلغراستيم (Neulasta) pegfilgrastim في  
المعالجة الكيميائية للسرطانات الحادة التي تسبب فقر دم بقلة  
العدلات neutropenia.

Gene colony stimulating  
factor 3 [ (human)]

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals  
أدوية النمط المتقدم من الأدوية البيولوجية biologics المعلقة مع PEG

٤. دوكسوروبيسين (Doxil) doxorubicin HCl :

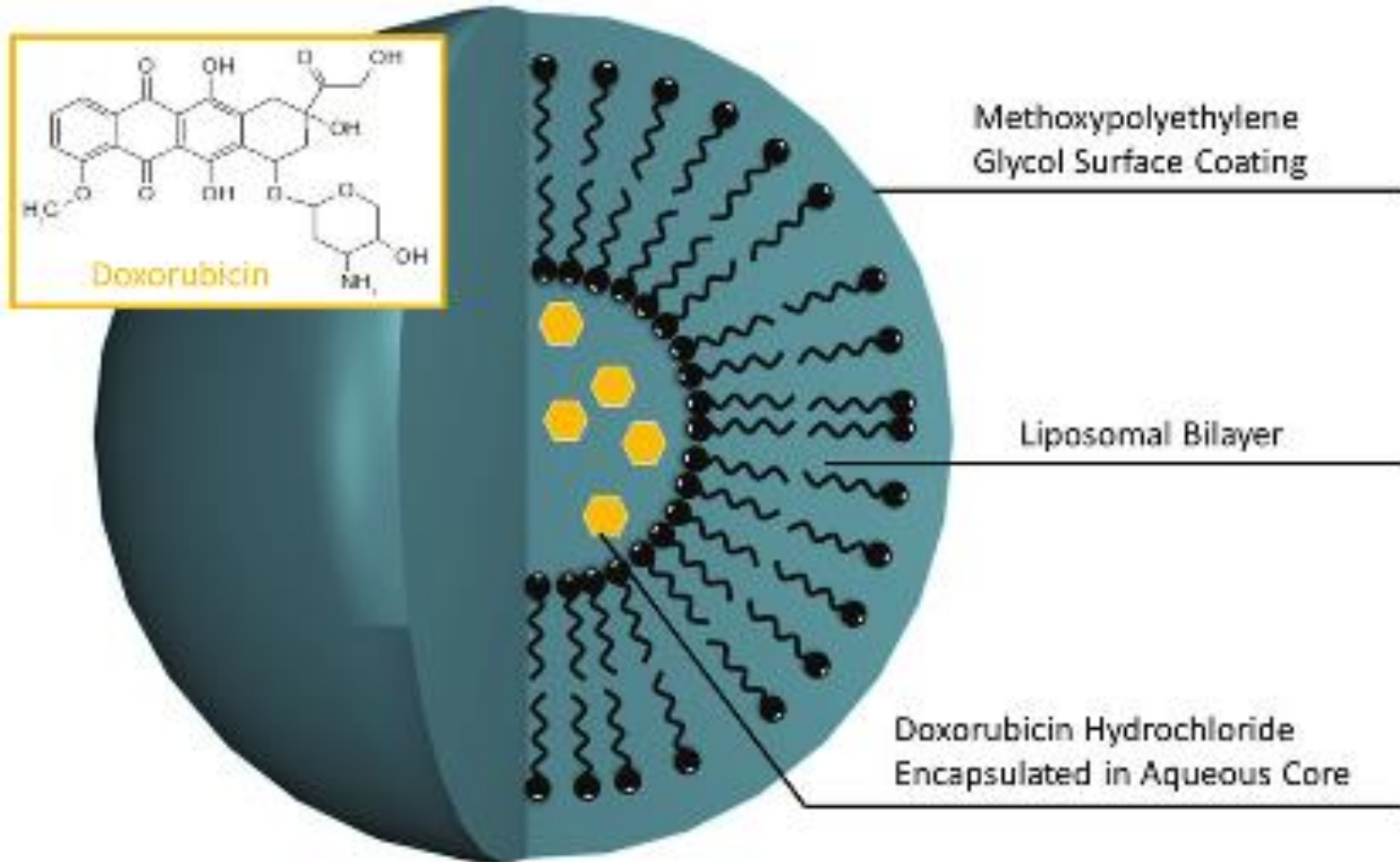
■ هو ليبوزوم دوكسوروبيسين Liposomal doxorubicin يكون فيه  
الدوكسوروبيسين داخل طبقة كروية مغلقة بالبولي إيثيلين غليكول PEG.

■ يتميز عن الدوكسوروبيسين بتخفيف السمية القلبية cardiotoxicity.

■ يعمل من خلال إحصار إنزيم يسمى توبوايزوميراز 2 topoisomerase الذي تحتاجه  
الخلايا السرطانية بغية التضاعف replication والانتساخ transcription والفصل  
segregation والتأشيب recombination للـ DNA  
■ يستعمل في المعالجة الكيميائية للسرطانات.

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals  
أدوية النمط المتقدم من الأدوية البيولوجية biologics المعلقة مع PEG

■ دوكسوروبيسين (Doxil) Doxorubicin HCl :



## أدوية النمط المتقدم من الأدوية البيولوجية biologics المعلقة مع PEG

### What is doxorubicin liposomal (Doxil)?

Doxorubicin liposomal is a cancer (antineoplastic) medication. Doxorubicin liposomal interferes with the growth of cancer cells and slows their growth and spread in the body.

Doxorubicin liposomal is used to treat metastatic ovarian cancer and AIDS-related Kaposi's sarcoma.



# *In Protein Drug Delivery:*

- **PEGASYS**: PEGylated **alpha-interferons** for use in the treatment of chronic **hepatitis C** and **hepatitis-B**(Hoffman-La Roche)
- **ADAGEN**: received approval for the treatment of severe combined immunodeficiency(**SCID**), a disease associated with an inherited deficiency of adenosine deaminase (ADA).<sup>36</sup>
- **PEG-Intron**: PEGylated alpha-interferons for use in the treatment of chronic hepatitis C and hepatitis B (Schering-Plough / Enzon)
- **Oncaspar**: PEGylated L-asparaginase for the treatment of acute lymphoblastic leukemia in patients who are hypersensitive to the native unmodified form of L-asparaginase (Enzon).  
This drug was recently approved for front line use.
- **Neulasta**: PEGylated recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor for severe cancer chemotherapy-induced neutropenia (Amgen)

# leading pharmaceutical products by sales worldwide **in 2022** *(in billion U.S. dollars)*

Product name (Company)	Sales in billion U.S. dollars	
Comirnaty (BioNTech/Pfizer)	٢٠٢٠	لقاح COVID-19 40.8
Spikevax (Moderna)	٢٠٢٠	لقاح COVID-19 21.8
Humira (AbbVie)	٢٠٠٣	21.6 ضد احادي النسيطة ( <b>adalimumab</b> ) للروماتيزم
Keytruda (Merck & Co.)	٢٠٠٣	21 ضد أحادي النسيطة <b>Pembrolizumab</b> سرطان
Paxlovid (Pfizer)	٢٠٢٢	19 صغير الجزيئات ( كيمياء ) لمعالجة COVID 19 nirmatrelvir/ritonavir
Eliquis (BMS) <b>Apixaban</b>	٢٠٠٨	11.8 صغير الجزيئات ( كيمياء ) (apixaban) : مضاد تخثر
Biktarvy (Gilead) <b>Bictegravir</b>	٢٠١٦	10.4 صغير الجزيئات ( كيمياء ) emtricitabine/tenofovir لمعالجة الايدز <b>alafenamide</b>
Eylea (Bayer/Regeneron)	٢٠١٤	10.3 بروتين aflibercept لمعالجة الشبكية
Stelara (Janssen Biotech)	2013	10.1 لمعالجة الصدفية ضد احادي النسيطة
Revlimid (BMS) <b>lenalidomide</b>	٢٠٠٤	10 صغير الجزيئات ( كيمياء ) لمعالجة وَرَمٍ نَقِيٍّ مُتَعَدِّدٍ

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

فوائد استخدام عملية التعليق مع PEG للأدوية البيولوجية ذات البنى البروتينية

مقابل

الأدوية البيولوجية ذات البنى البروتينية غير المعلقة مع PEG

- (١) تحسين الحرائك الدوائية pharmacokinetics، أي تعزيز الذوبانية، تحسين الثبات، امتصاص مستديم sustained absorption، وتأثير بيولوجي مستمر.
- (٢) زيادة زمن دوران الدواء في الدم circulation time increased، أي انقاص مقدار البروتين اللازم للنجاعة العلاجية therapeutic efficacy،
- (٣) انقاص تواتر إعطاء الجرعات بفضل توزع الدواء الأمثل، انقاص التصفية الكلوية reduced renal clearance.
- (٤) انقاص السمية، تحسين مرتسم المأمونية safety profile
- (٥) انقاص الاستمناع reduced immunogenicity،
- (٦) وانقاص تحلل البروتين proteolysis في مسيرته نحو الهدف في نسيج الجسم.

تكنولوجيا الحصول على النمط المتقدم من الأدوية البيولوجية Technologies for biologics

## II. بلورة المواد الصيدلانية البيولوجية Bio-crystallization

عملية معقدة وهي لازمة للحصول على الفعالية البيولوجية الأمثل، وفوائدها:

(١) من جهة الفصل والتنقية **isolation and purification**: جعل خطوط الإنتاج أقل كلفة.

(٢) من جهة التوافر البيولوجي لمستويات الجرعة **dosage levels–bioavailability**:  
تعد البلورات الشكل الأكثر تركيزا للدواء مثل الأجسام المضادة **antibodies**، التي تتطلب جرعات كبيرة في مقر الإيتاء **delivery site**.

(٣) من جهة الإيداء **handling**: البروتين المتبلور يمكن أن يحسن العديد من العمليات اللاحقة مثل التداول **handling** ، وصياغة المستحضر ، والإيتاء في المقر المنشود.

## تكنولوجيا الحصول على النمط المتقدم من الأدوية البيولوجية Technologies for biologics

### II. بلورة المواد الصيدلانية البيولوجية Bio-crystallization

عملية معقدة وهي لازمة للحصول على الفعالية البيولوجية الأمثل، وفوائدها:

(٤) من جهة ثباتية التحرر المستديم **sustained release–stability**: إنقاص التدرج **degradation** الكيميائي مما يعزز النجاعة **efficacy** مع مدة تأثير طويلة.

(٥) من جهة صياغة التركيبة **formulation** ، والإيتاء **delivery** : إمكانية تحقيق تركيبة **formulation** ذات تركيز مرتفع ولزوجية منخفضة وإيتاء البروتين المتحرر بطريقة مضبوطة **controlled release protein** **delivery**

(٦) من جهة الهندسة **engineering**: إمكانية التحكم بشكل البلورة وتعدد الأشكال **polymorphism** كما هي الحال لإنزيم أوكسيداز اليورات **urate oxidase**

## التطبيقات العلاجية للبروتينات المبلورة

- معالجة الحالات المرضية الحادة : مثل السرطان ، وأمراض القلب الوعائية ، والأمراض الفيروسية .
- معالجة الحالات المرضية المزمنة : مثل السكري ، وعَوَز هرمون النمو ، والناعور haemophilia ، والتهاب المفاصل ، داء الصدفية ، وداء كرون ( Crohn's disease ) مرض التهاب الامعاء inflammatory bowel disease (IBD).

## □ في إيتاء delivery المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals :

- تحقيق تركيز مرتفع في مستوى الخلايا الهدفية Target celled ،
- الحصول على تركيبة ذات لزوجة Viscosity أقل ( تسهيل الحقن )
- إيتاء البروتين المتحرر من التركيبة بطريقة مضبوطة controlled release protein delivery

## ضبط الجودة ومراقبة الجودة Quality Assurance and Quality Control

« ضمان أن يتلقى المرضى دواء مأمونا ونقيا وفعالا وثابتا »

تستخدم طرق :

الكيمياء الحيوية biochemical

أو المناعية Immunological

أو المقايسة البيولوجية bioassay،

أو باستخدام تقنيات غير تقليدية : تحليل قياس الطيف الكتليّ mass

spectrometry، تحليل الكروماتوغرافيا المكروية/ النانوية الحساسة sensitive

micro/nano chromatography، والرحلان electrophoretic، ويمكن

أن يستخدم أيضا قياس طيف الكتلة mass spectrometry بالاقتران مع كيمياء

البروتينات والكربوهيدرات

## ضبط الجودة ومراقبة الجودة Quality Assurance and Quality Control

« ضمان أن يتلقى المرضى دواءً مأموناً ونقياً وفعالاً وثابتاً »

بغية تحديد **التركيز والفعالية البيولوجية** للمكون الفعال في المادة الدوائية النهائية final drug substance و في المنتج الدوائي النهائي final drug product يتوجب :

- (١) **حل مشكلات تحديد البنية** التي تتراوح بين تحديد متوالية البروتين الجديد de-novo protein sequencing إلى تحديد متوالية البروتينات المأشوبة recombinant proteins التي تتضمن منتجات اللقاحات والأضداد .
- (٢) **استعراف تعديلات ما بعد الترجمة** (للبروتينات) post-modifications translational مثل الارتباط مع الغليكوزيل glycosylation،
- (٣) **تحديد طيات البروتين protein folding**، .

## ضبط الجودة ومراقبة الجودة Quality Assurance and Quality Control

« ضمان أن يتلقى المرضى دواء مأمونا ونقيا وفعالا وثابتا »

(٤) تحديد مسار البروتين في الجسم ، تحديد المنطقة التي يستهدفها البروتين في الجسم protein targeting ،

(٥) استعراف ارتباط البروتين مع اللجين ligand binding (الفعالية البيولوجية ، والثبات ، والحرائك الدوائية pharmacokinetics والاستمناع immunogenicity) .

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals  
نمط متقدم من الأدوية البيولوجية biologics

## الاستنتاج والمنظور الاستباقي Conclusion and perspectives

فتحت أدوية المواد الصيدلانية البيولوجية خطوطا عريضة في مستقبل  
المعالجة الجينية والهندسة الوراثية.

ففي أيامنا الحالية ، تنزع معظم الشركات الصيدلانية العملاقة إلى تطوير  
أدوية المواد الصيدلانية البيولوجية ، وكل ذلك وفقا للتشريعات والقوانين  
ذات العلاقة .

يبقى التحدي الأكبر هو التحقق من المشابهات البيولوجية Biosimilars  
أو Follow-on Biologics ، والتأكد من مأمونيتها خاصة الاستمناع  
.immunogenicity

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

الأدوية البيولوجية biologics

منتجات المشابهات البيولوجية

Biosimilar Products (or Follow-on Biologics)

تشكل حاليا مدة انتهاء حماية براءة اختراع المواد الصيدلانية البيولوجية أو الأدوية البيولوجية (كان أولها عام ٢٠٠٦ ومدتها ١٢ سنة) سوقا للاستثمار في المنافسة حول استخدام الدواء الجنييس (غَيْرُ مَحْدُودِ المُلْكِيَّةِ) generic.

المشابهات البيولوجية Biosimilars (في أوروبا) أو مصطلح Follow-on Biologics (في أمريكا) ؛ هي نمط جديد من الأدوية الجنييسة genercs للمواد الصيدلانية البيولوجية الموجودة في السوق والمنتھية مدة براءة اختراعها. (١٢ عام)

يتم إنتاج المشابهات البيولوجية باستعمال نفس جسم المادة الوراثية core genetic material ويصادق على استعمالها بعد التأكد من أن لها مأمونية ونجاعة المادة الأصلية.

ويستعمل حاليا مصطلح "المشابهات البيولوجية Biosimilars" بشكل رسمي في دول الاتحاد الأوروبية (EMA)

Regulatory agencies in the United States (Food & Drug Administration, FDA) and Europe (European Medicines Agency, EMA) have adopted the terms "follow-on biologic" and "biosimilar" respectively

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

الأدوية البيولوجية biologics

منتجات المشابهات البيولوجية

**Biosimilar Products (or Follow-on Biologics)**

يتم تصنيع الأدوية الكيميائية الجنيسة ؛ غَيْرُ مَحْدُودِ المِلْكِيَّةِ Generic chemical drugs بالمواصفات الكيميائية نفسها للأدوية الأصلية فيما يتعلق بالمكوّنات الفعالة active ingredients ؛ المكونات الفعالة في الأدوية البيولوجية أكثر تعقيداً وتنوعاً. و فيما يتعلق بالتغايرية heterogeneity والحساسية sensitivity العالية لعمليات التصنيع ، فإن الأدوية البيولوجية الأصلية originators والأدوية البيولوجية المشابهة التابعة follow-on biosimilars سوف يحدث لها تغيرات في المتفاوتات النوعية specific variants مع الزمن .

وان الأدوية البيولوجية الأصلية originators والأدوية البيولوجية المشابهة التابعة follow-on biosimilars يجب ، مع ذلك ، أن يكون لها مأمونية safety متعادلة وفعالية سريرية clinical performance طيلة مدة حياتها .

وهناك أجهزة تحليلية حديثة ترصد التغيرات في البنية وتحدد أي تبدل بنيوي في كل دواء بيولوجي ( مثلاً ، الاستِشْرابُ السَّائِلُ liquid chromatography ، المقايِسةُ المِناعِيَّةُ immunoassays ، مِقْيَاسُ الطَّيْفِ الكُتْلَوِيِّ mass spectrometer وغيرها ) .

تتطلب المشابهات البيولوجية Biosimilars ، على عكس الأدوية الجنيسة صغير الجزيئات الكيميائية small-molecule generics ، وجود اطار تنظيمي مختلف يتطلب اختبارات عديدة أكثر مما هو للأدوية الجنيسة صغير الجزيئات ، لكن أقل مما هو لمنتج بيولوجي جديد new biological product .

انتهى البحث