

جامعة الشام
كلية الصيدلة

مقرر كيمياء صيدلانية دوائية متقدمة

المحاضرات السابعة والثامنة

الأدوية البيولوجية Biologics أو
المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أ . د عادل نوفل

حقوق النشر محفوظة

٢٠٢٤ - ٢٠٢٣

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية biopharmaceuticals

تمهيد

- نحتاج إلى أن نوطد تعريفاً واضحاً للمواد الصيدلانية البيولوجية biopharmaceuticals، أو الأدوية 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 "تعلق بالأدوية الطبية medicinal drugs" ، أو بتحضيرها ، أو باستعمالها ، أو ببيعها " 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 ؛ طبيّ *medicinal* تعني اكتناف الأدوية.
- ووفقاً للتعريف الرسمي official definition ، الدواء يجب أن يتم اعتماده من قبل أي دستور أدوية رسمي أو أي كتيب وصفات 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

تعريف

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

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

تمهيد

- الأدوية البيولوجية "Biological drugs" هي أدوية "licensed" من قبل هيئة الأدوية والأغذية الأمريكية FDA (من قبل مركز تقييم البيولوجيات والبحوث CBER) بدلاً من "مُصادق approved" عليها.
- فمثلاً ، تُحيّز ال CBER البروتينات العلاجية therapeutic proteins.
- وبسبب هذا التصنيف التنظيمي ، فإن تعريف البروتين protein هو مركب يحتوي على أكثر من ٤ حمضأً أمينياً ، ويصنف البيبتيد peptide الذي هو أقل من ٤ حمض أميني على انه دواء غير بيولوجي - recombinant engineering حتى لو جرى إنتاجه باستخدام الهندسة التأشيبية biologic drug.
- يكتنف إنتاج المواد السابقة وجود مفاعلات بيولوجية bioreactor ، تتضمن مفاعل بيولوجي ضوئي microbial cells، خلايا ميكروبية photobioreactors (مثلاً، جراثيم ايشيرشيا كولي مأشوبة recombinant E. coli أو مزارع الخميرة yeast cultures) ، وغيرها .
- . ويواجه الإنتاج التجاري عقبتين اثنين : تكاليف تصنيع manufacturing costs (بسبب الحجم المتدين ، الرغبة في الحصول على منتجات ذات نقاوة عالية high-purity) ، والتلوث contamination بالملكتوبات microbes (جراثيم ، فيروسات ، و المفطورة (جنس جراثيم من فصيلة المفطورات).

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

تمهيد

تتضمن الأمثلة على منتجات المواد الصيدلانية البيولوجية :

- عوامل تثثر الدم (العامل الثامن والعامل التاسع) (factor VIII and factor IX).
- العوامل الحالة للحثرة (منشط البلازمينوجين النسيجي Thrombolytic agents) (tissue plasminogen activators).
- الهرمونات ، growth hormone ، insulin ، glucagon ، هرمون النمو Hormones غونادوتروفين (gonadotrophins).
- عوامل إنتاج الدم (إريثروبويتين erythropoietin) Factors of blood production (colony-stimulating factors).
- إنترفيرونات (α -, β -, γ -interferons) Interferons (interleukin-2) interleukin.
- لقاحات (hepatitis B surface antigen) Vaccines.
- أضداد وحيدة النسيلة (antibodies) bevacizumab)Single-clone antibodies أو Mono clonal antibodies بيفاسيزوماب ranibizumab.
- مثبطات عوامل النخر الورمية (tumor necrosis factor (TNF) inhibitors) (adalimumab)
- إنزيمات للمداواة (Enzymes for therapy) (L-asparaginase) (اسباراجيناز).
- لقاحات (Vaccines) (DNA and mRNA vaccines).

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

تمهيد

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

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

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

- تطلق على أي منتج (منتجات) دوائي من منشأ بيولوجي biologic(al) medical product
- وتسمى أيضاً البيولوجية (البيولوجيات) biologics ، أو الأدوية البيولوجية
- هي جزيئات بروتينية معقدة وضخمة large complex protein molecules تُستخرج من خلايا حية ثدييه mammalian cells، أو خمائر yeast ، أو خلايا حشرات insect ، أو جراثيم bacteria .
- أو أي منتج دوائي صيدلاني مصنوع pharmaceutical drug product manufactured من ، أو مُخلّق جزئياً semi synthesized من مصادر بيولوجية مُستخلص extracted

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

- وهكذا فإن أي دواء مفيد والذي يكتنف إنتاجه مِكروبات (كائنات حية) أو كائِنٌ حَيٌّ living معدل وراثياً genetically modified organism أو مواد تنتجهما كائنات حية organisms (إنزيمات)، أو أي عمليات بيولوجية أخرى يصطلح عليه بانه مادة صيدلانية بيولوجية^(2,1) أو بيولوجيات.
- تشكل الأدوية البيولوجية أو المواد الصيدلانية البيولوجية (البيولوجيات) (قرابة ثُلث الأدوية قيد التطوير في الوقت الراهن ، ويُؤمل أن تشكل ٩٠٪ من الأدوية المباعة في الخمسينيات من هذا القرن

الصَّيَّدَلَانِيَّاتِ الْبَيُولُوْجِيَّةِ 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 او 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 بتقليل تأثير الجراثيم (المكونات الطبيعية) ligands الموجودة في الجسم بشكل طبيعي
- يتم إنتاجها بطرق التكنولوجيا البيولوجية biotechnology.
- الغرض منها هو إمكانية شفاء الأمراض cure أو تشخيصها وليس مجرد معالجة الأعراض symptoms.
- تأثيراتها الدوائية أقوى على الخلايا المستهدفة targeted و تأثيراتها الثانوية side effects أقل بسبب نوعية selectivity وانتقائية specificity.

أساليب إنتاج الأدوية البيولوجية biologics: استخدام التكنولوجيا البيولوجية:

• الهندسة الوراثية genetic engineering (تعديل بنية DNA عبر عملية تعديل زوج القواعد G-C ، تعديل متواالية sequence ، تعديل متواالية base pair (A-T or C-G الحمض الأميني). (توليد منتجات مندمجة جديدة novel fusion products⁽¹³⁾).

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

□ التهجين البشري المأشوب recombinant human technology (إنتاج DNA ، بروتين من مصادر مختلفة ، بشرى وفأري مثلاً)

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

□ طرق إنتاج الأضداد antibody production methods (تمكين immunization

الادوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

الدواء صغير الجزيء من أصل ٢٠ دواء بيولوجية من أصل ٢٠ الأكثر مبيعاً في عام ٢٠١٧ :

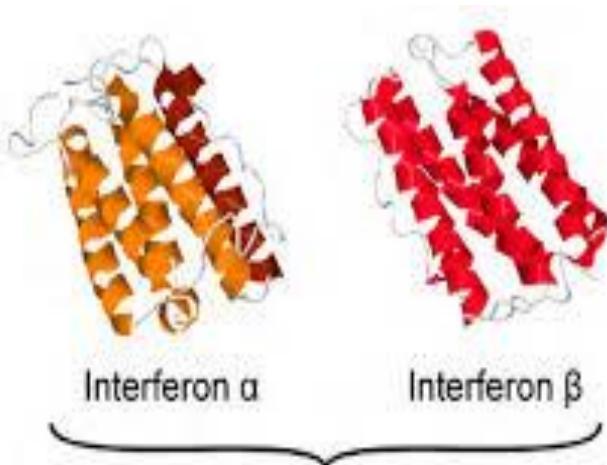
Rank	Drug	Company	Small Molecule/ Biologic
1	Humira adalimumab: مثبط نفر الورم	AbbVie	Biologic
2	Advair/Seretide fluticasone: تربو	GlaxoSmithKline	Small Molecule
3	Rituxan/MabThera لامفوما لا هودجكينية	Roche	Biologic
4	Lantus انسولين	Sanofi	Biologic
5	Herceptin trastuzumab: سرطان الثدي النقلية	Roche	Biologic
6	Crestor rosuvastatin: فرط الشحوم	AstraZeneca	Small Molecule
7	Remicade infliximab: روماتيزم + صدفية	Johnson & Johnson	Biologic
8	Avastin bevacizumab: تقليل نمو اوعية دموية	Roche	Biologic
9	Cymbalta duloxetine: مضاد اكتئاب	Eli Lilly	Small Molecule
10	Plavix globidogrel: مضاد صفائحات	Sanofi & Bristol-Myers Squibb	Small Molecule
11	Enbrel etanercept: للصدفية	Amgen	Biologic
12	Neulasta pegfilgrastim: منبهة توليد كريات بيضاء	Amgen	Biologic
13	Lyrica pregabalin: للصرع	Pfizer	Small Molecule
14	Januvia sitagliptin: للسكري	Merck & Co.	Small Molecule
15	Lipitor atorvastatin: فرط الشحوم	Pfizer	Small Molecule
16	Nexium omeprazole: اسبرازول	AstraZeneca	Small Molecule
17	Singulair montelukast: تربو	Merck & Co.	Small Molecule
18	Atripla efavirenz: ايز	Gilead Sciences	Small Molecule
19	Symbicort تربو	AstraZeneca	Small Molecule
20	Truvada ايز	Gilead Sciences	Small Molecule

الأدوية البيولوجية مقابل الأدوية الكيميائية التقليدية صغيرة الجزيئات التقليدية

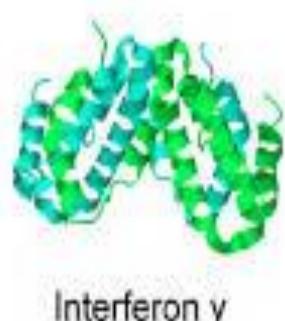
Biopharmaceuticals(biologics) versus conventional chemical drugs

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

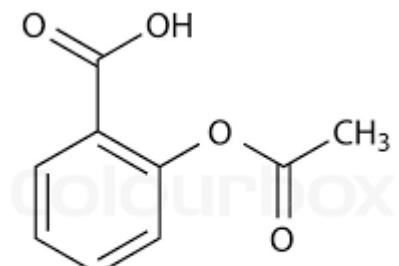
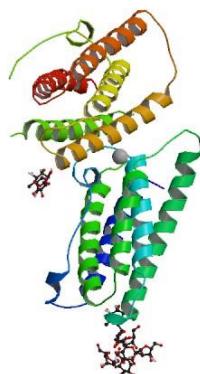
أضخم بقرابة ١٠٠ مرة (مثلاً الأسبرين وزنه الجزيئي ١٨٠ دالتون، الإنترفيرون بيتا وزنه الجزيئي ١٨٨٠٠ دالتون).



Type I Interferons



Type II Interferon



Acetylsalicylic acid

انترفيرون : وزنه الجزيئي ١٨٠ 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 مُتغيرة 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 البنوية وتأثير ذلك على الوظيفة البيولوجية للأضداد أحدادية النسيلة وعلى الحرائك الدوائية، وإمكانية حدوث الاستمناع : immunogenicity

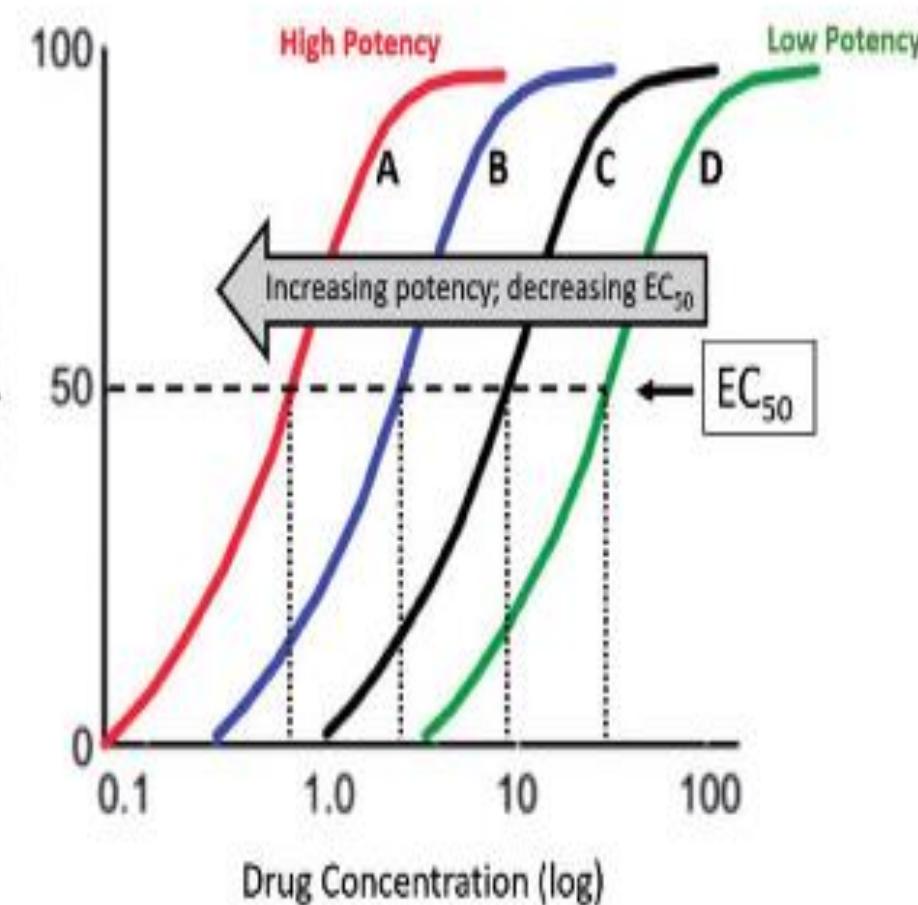
■ إن تكرار الحقن يمكن أن يسبب إنتاج أضداد مضادة للدواء antidrug antibodies (ADAs)، وهذه تؤثر في الحرائك الدوائية، والتوافر الحيوي ، والنجاعة efficacy ، والفعالية severe autoimmune تعطيل فائدة الدواء أو ظهور حساسية أو تفاعلاً مناعياً ذاتيًّا حاد (استمناع immunogenicity reactions يعطى معالجة الروماتيزم).

الادوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

الأدوية البيولوجية مقابل الأدوية الكيميائية التقليدية صغيرة الجزيئات التقليدية

Biopharmaceuticals(biologics) versus conventional chemical drugs

Dose-Response Curves



٣. مختلفة في:

طبيعة عمليات التصنيع

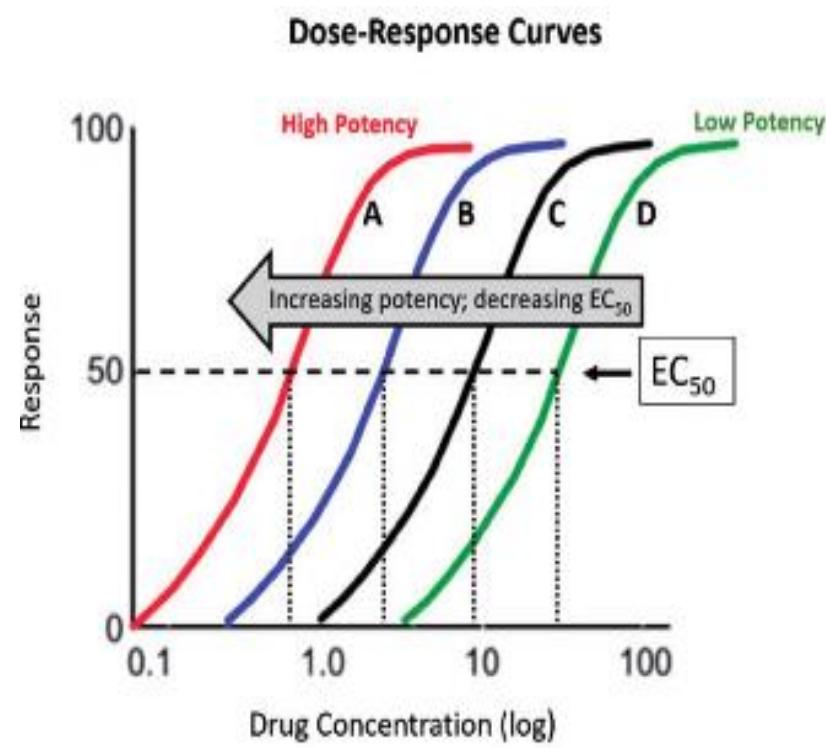
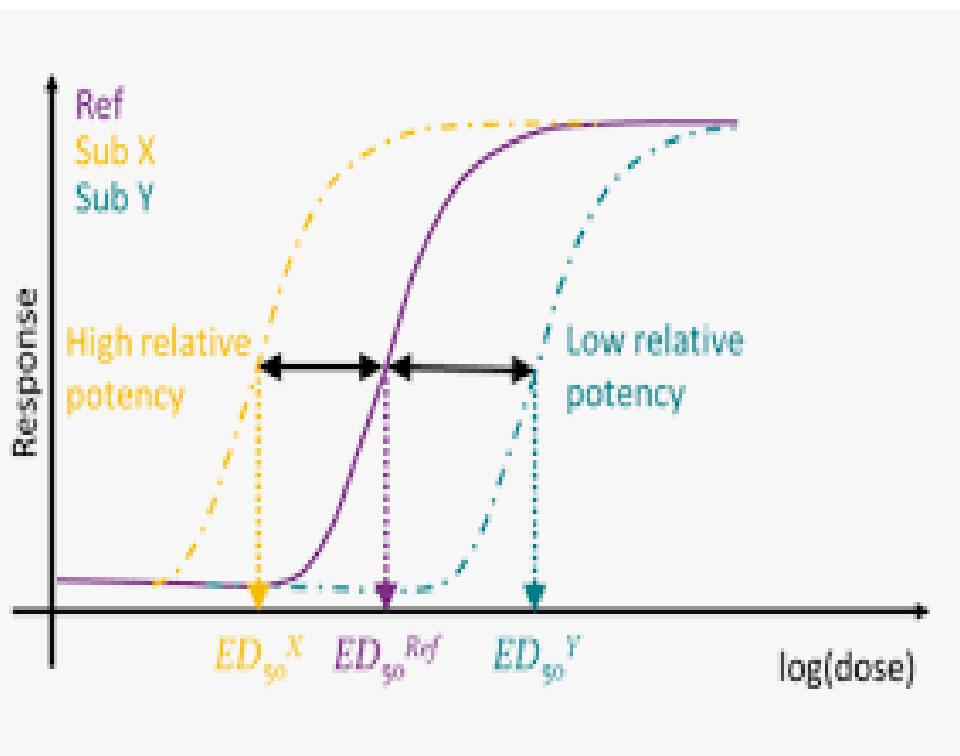
safety والآمنية

efficacy والفعالية

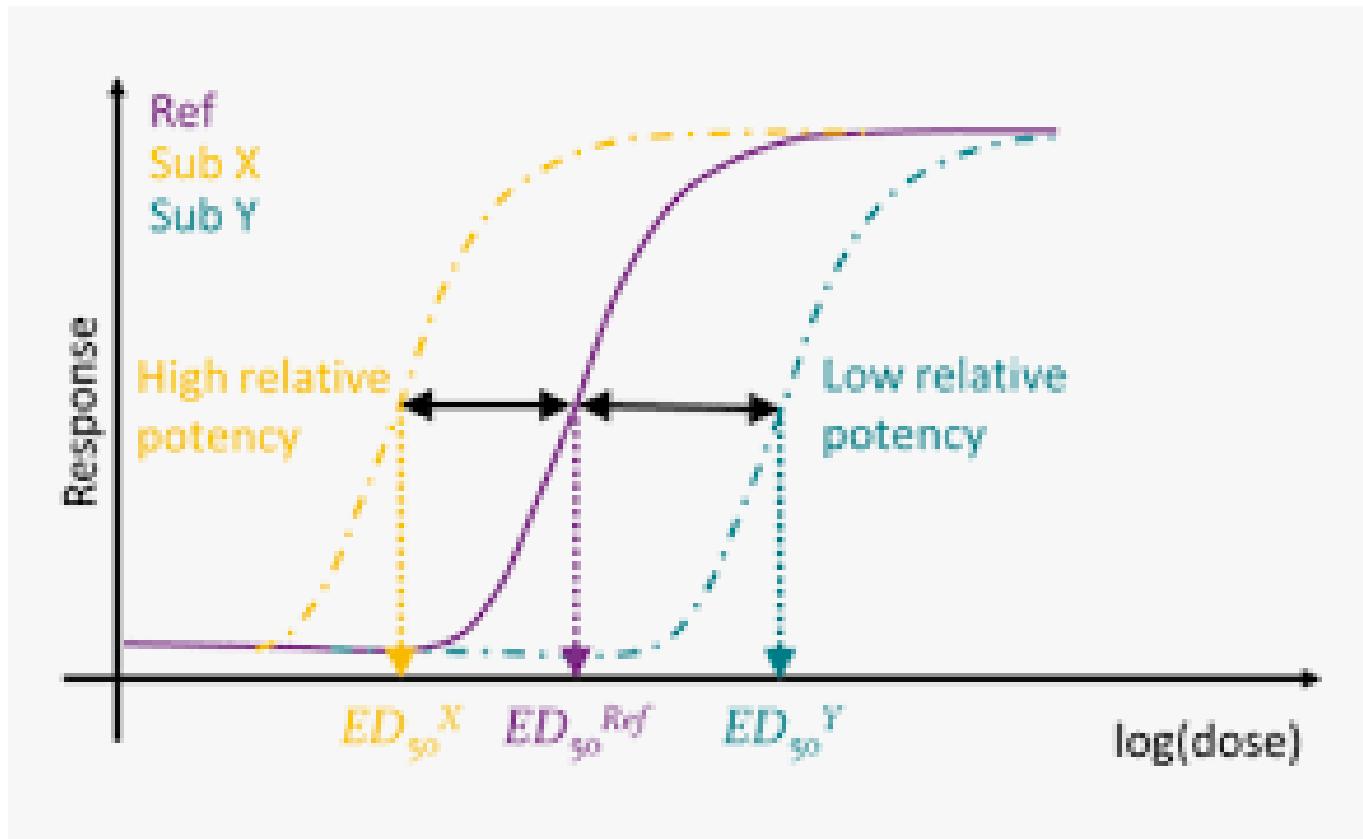
الفعالية Efficacy: هي المدى الذي يؤثر فيه الدواء تأثيراً جيداً أكثر من التأثير السبيئ (تأثير ثانوي) في الشروط المثالية.

الفعالية potency, effectiveness : هي تقييم فيما إذا كانت جرعة الدواء تؤثر تأثيراً جيداً أكثر من التأثير السبيئ عندما تعطى في الشروط المثالية من الممارسة الطبية ، وتترجم بالمقدار العلاجي القابل للتحمل (القدرة العلاجية) الذي يوفر تركيزاً معيناً للدواء في البلازما لاحداث الفعالية الفارماكونولوجية

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 (الأكثُر نجاعة Efficacy)

تقريح الغرض باستعمال غلوكوكورتيكويド، NSAID أو مسكن ألم بسيط

+

(معالجة توليفية حيثما يكون ذلك مناسباً) DMARD

methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine, and leflunomide. Azathioprine



دواء مضاد لعامل التخثر الورمي anti-TNF



rituximab ريتوكسيماب



لا يوجد توصية نوعية حول اختيار الدواء إذا المريض فشل في أو لم يتحمل ريتوكسيماب . rituximab

تضمين الخيارات المتوفرة جرعة متى وبدأت عالية، توميليزوماب tocilizumab، اباتاcept

anti-TNF، انakinra، abatacept

معالجة خوارزمية لالتهاب المفاصل الرُّوماتوидي (NCCCC, 2009).

محاذير الاستعمال

١- حدوث الاستمناع immunization : وهذا ليس تنبئ Immunogenicity

الاستمناع : مقدرة أية «مادة substance» غريبة (بروتين ، خلية / نسيج)، مثل المستضد antigen، أن تحرض استجابة مناعية 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 وتقدير الاستمناع safety للأدوية البيولوجية هو عامل هام في تقييم مأمونية الدواء.

يمكن لحدوث الاستمناع أيضاً أن يمنع استعمال الأدوية البيولوجية ، خاصة عند معالجة أمراض التهابات المزمنة chronic inflammatory والمناعية الذاتية autoimmune ، مثل التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis (RA) أو التصلب 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 antidrug antibodies يؤدي إلى إنتاج أضداد مضادة للدواء immune reaction .(ADAs)

فقد أصبح واضحاً أن تكرار حقن أدوية من مماثلات مأشوبة recombinant homologues لبروتينات بشرية حقيقية، مثل الانترفيرونات IFNs أو authentic human proteins ، خاصة عندما تتكدس aggregated EPO Erythropoetin أو تعطل اريثروبويتين denatured self-antigen ، يمكن أن يؤدي إلى انقاص المناعة تجاه المستضدات الذاتية self-antigens ما يسبب إنتاج أضداد مضادة للدواء (ADAs)

محاذير الاستعمال

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

يمكن أن تسبب:

□ ضرراً للحرائك الدوائية pharmacokinetics ، bioavailability والتوافر الحيوي ونجاعة efficacy للأدوية البيولوجية، وفي بعض الحالات يمكن أن تلغى فعالية الدواء .

□ يمكن أن تسبب أيضاً مريضاً مناعياً معقداً immune complex disease وتفاعلات تحسية allergic reactions، وفي بعض الحالات تفاعلات مناعية ذاتية وخيمة severe autoimmune reactions

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

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

- . **cytokines** سيلوكينات
- . **Enzymes** إنزيمات
- . **Hormones** هرمونات
- . **clotting factors** عوامل التخثر
- . **Vaccines** لقاحات
- . **monoclonal antibodies** أضداد أحاديذة النسيئة
- . **cell therapies** المُداواة الخلوية
- . **antisense drugs** أدوية مضادة للطاق
- . **peptide therapeutics** المُداواة البيبتيدية

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

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

١. **السيتوكينات Cytokines**

الدور الوظيفي **Functional role**

▪ مواد تفرز من بعض الخلايا المناعية: **المُفَاوِيَّات T-helper (Th) lymphocytes**, **والبَلَاعِم** في الجهاز المناعي لها تأثير على خلايا أخرى : **macrophages**

▪ بعض السيتوكينات ينبع **جهاز المناعي** وبعضاها الآخر يثبطه أو يبطئه **slow it down stimulate**.

▪ يمكن أيضاً أن تخلق السيتوكينات **Cytokines** صناعياً في المخابر البيولوجية.

▪ و تستعمل مساعدة الجسم لمكافحة السرطانات ، الإنتانات **infections** وأمراض أخرى .

▪ تُعد السيتوكينات مؤيدة لالتهاب أو مضادة لالتهاب- **pro-inflammatory or anti-inflammatory responses** (تسبب أو تعاكس الاستجابة الالتهابية **inflammatory**, اعتماداً على تأثيراتها على الخلايا المناعية)

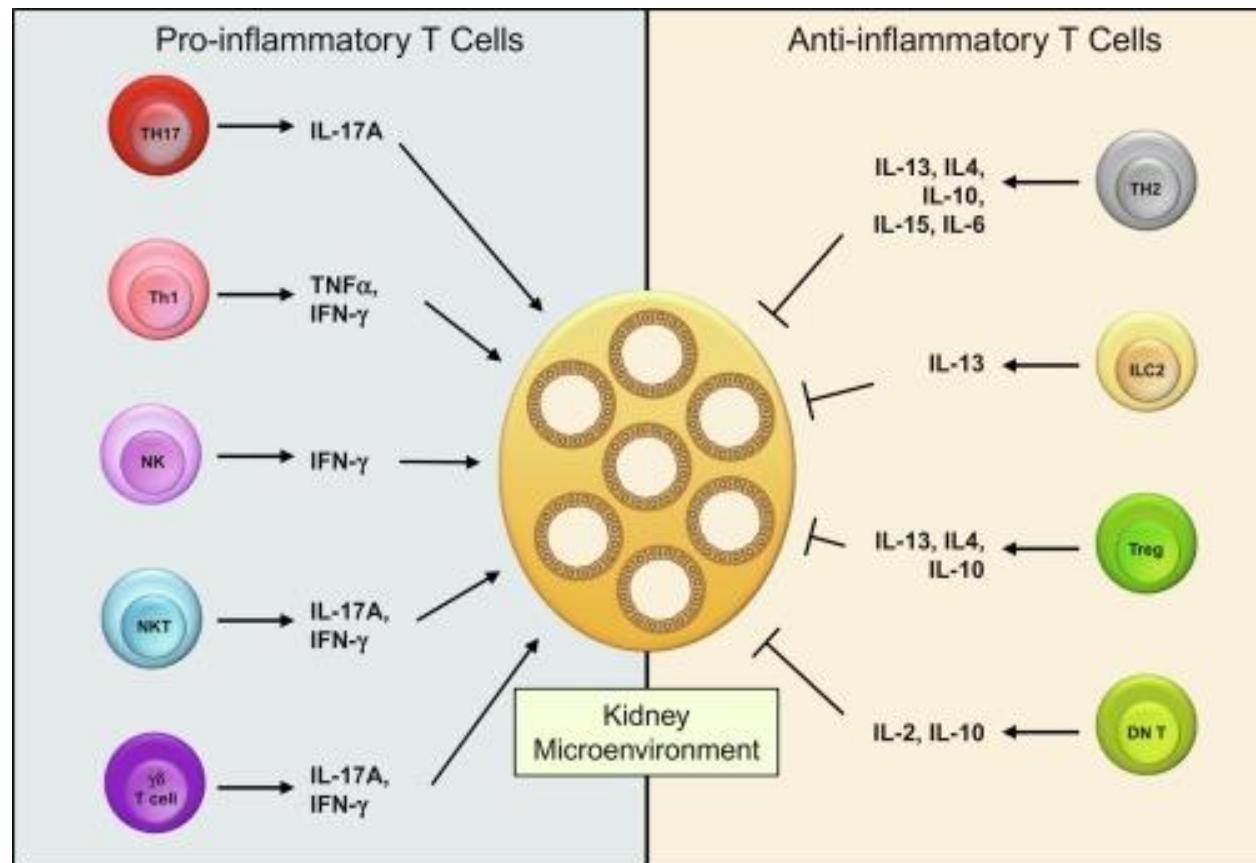
الأنماط الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنمات الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

١. السيتوكينات Cytokines

الدور الوظيفي Functional role

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

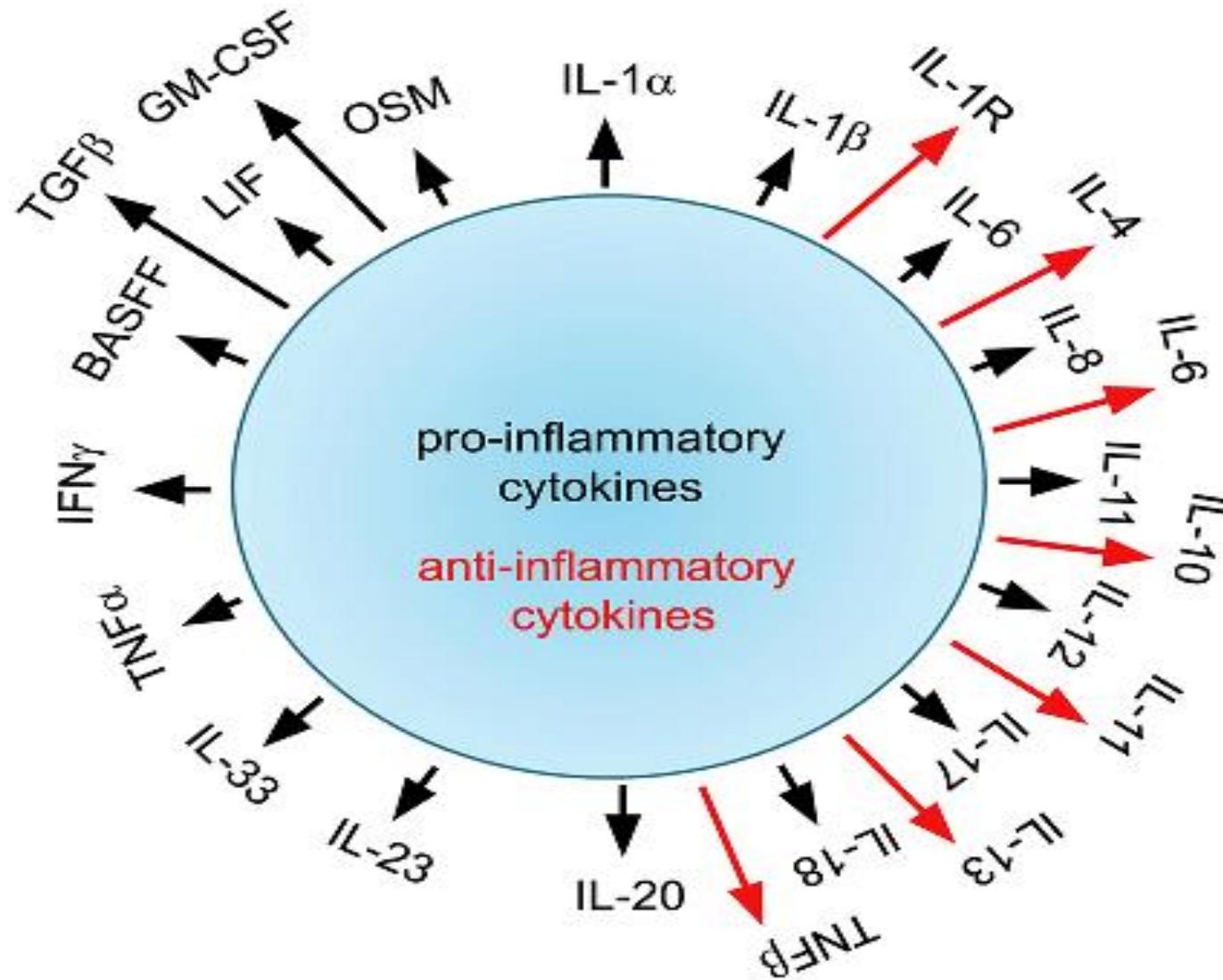


الادوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية biopharmaceuticals

أنمط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

١. السيتوكينات Cytokines

الدور الوظيفي Functional role



الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

١. السيتوكينات Cytokines

الدور الوظيفي Functional role

- مكونة من بروتينات **Proteins** أو عديدات البيبتيد **polypeptides** أو بروتينات سكرية **glycoproteins**
- هي جزيئات شبيهة بالهرمونات **hormone-like molecules** والناقل العصبية **neurotransmitters**.
- تستطيع التحكم في عمليات نقل الإشارة **communication** والتواصل **signalization** 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 الشحمة lipid bilayer
- تلعب دوراً مسيطراً في أمراض متعددة ، خاصة في تعزيز وإدامة الالتهاب **inflammation** **promoting and perpetuating**
- تستطيع أيضاً تنشيط خلايا الجهاز المناعي مثل الخلايا اللمفاوية **lymphocytes** والبلاعم **macrophages**
- تلعب دوراً رئيسياً أيضاً في العمليات المناعية والتطور الجنيني.

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنواع الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

١. السيتوكينات Cytokines

الدور الوظيفي Functional role

يعد إنتاج السيتوكينات في الجسم رد فعل على دخول عامل مرض pathogen ذلك بغية استرداد الاستتاب negative (استرداد الحالة السابقة من خلال الارتفاع السلبي restore homeostasis .(feedback

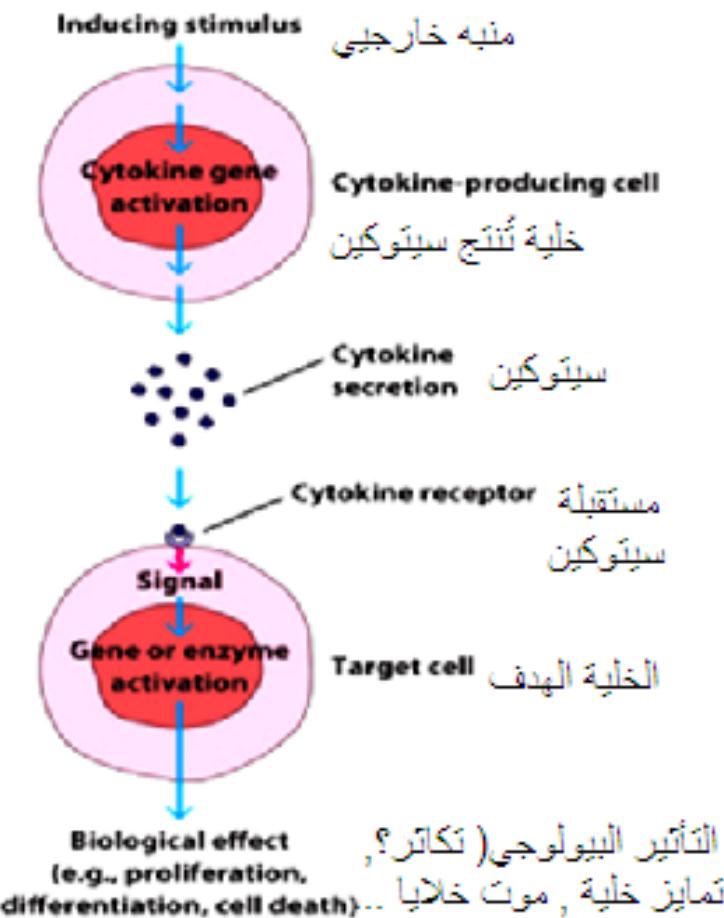
في هذه الحالة ، سيكون التداخل الدوائي لدعم إنتاج السيتوكينات (إعطاء السيتوكينات نفسها، معالجة ناهضة agonistic therapeutic .)

في حالات أخرى حيث تكون تظاهرات المرض ناجمة عن زيادة إنتاج السيتوكينات، سيكون التداخل الدوائي لنهضة (معاكسة antagonistic) إنتاج السيتوكينات في الجسم

تعد السيتوكينات مثلاً أدوية علاجية جيدة للسرطانات ، لأجل دعم استرداد خلايا الدم بعد المعالجة الكيميائية أو بعد الجراحة support the restoration of blood cell

أنواع الأدوية البيولوجية=Biologics Types of biopharmaceuticals=Biologics

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

Figure 4-2

Kuby Immunology, Seventh Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

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

أنواع الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

١. السيتوكينات Cytokines

أنواع السيتوكينات Kind of cytokines

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

نعرف خمسة أنواع من السيتوكينات :

١. إنترفيرونات (IFN-?) Interferons

٢. إنترلوكينات (IL-?) Interleukins

٣. العوامل المنشئة للمستعمرات الخبية Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) (إنتاج الكريات البيضاء)

٤. عامل نخر الورم TNF α و tumor necrosis factor

٥. كيموکین Chemokine

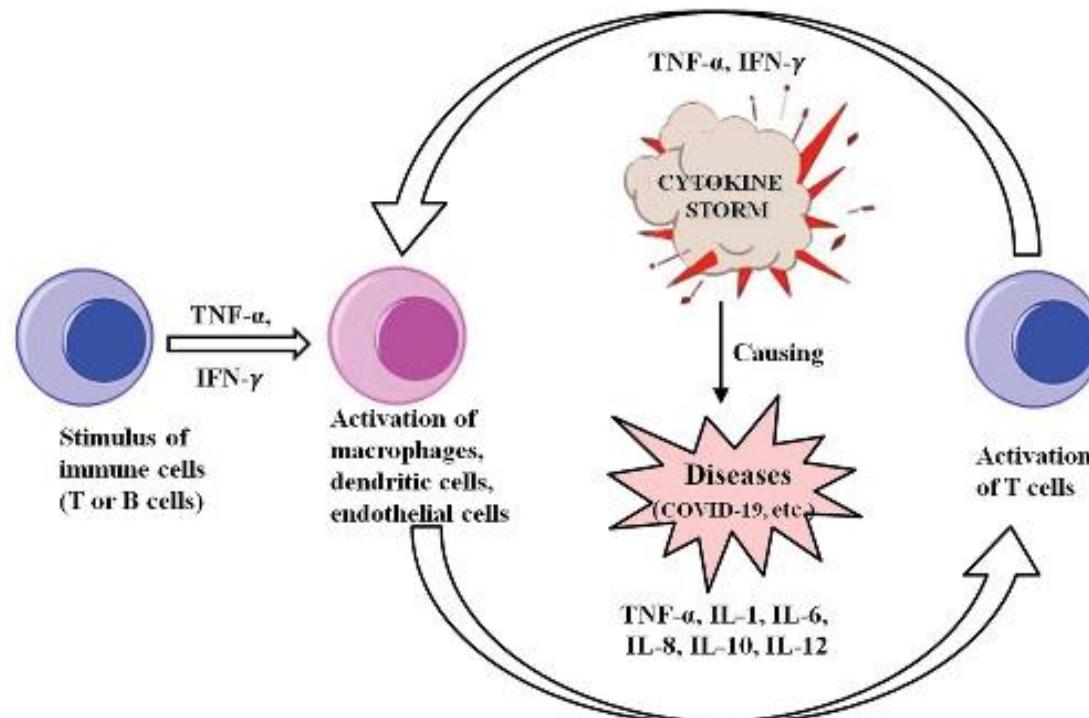
الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية السيتوكينات بوصفها أدوية علاجية

هي تلك التي تعزز استجابة الجسم المناعية الخلوية ، مثل

type 1 (TNF α , IFN- γ , etc.), and type 2 (TGF- β , IL-4, IL-10, IL-13, etc.):

Transforming growth factor beta (TGF- β)

Tumour Necrosis Factor alpha (TNF alpha)



الادوية 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 α , IFN- γ , etc.), and **type 2** (TGF- β , IL-4, IL-10, IL-13, etc.):

Transforming growth factor beta (TGF- β)

Tumour Necrosis Factor alpha (TNF alpha)

١- الأنترفيرون-ألفا 2a المُأشوب المضاد للفيروسات أو Interferon Alfa-2a ‘recombinant . antiviral or antineoplastic agent الدواء المضاد للورم

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

يسbib استعماله ما يشبه متلازمة الأنفلونزا flu-like syndrome تتمثل في حمى، تعب، ألم عضلي، صداع، وحمى مترافقه ببرودة وقد يحدث أحياناً أعراض معوية معدهية وعصبية. يعطى بحذر لدى مرضي لكلية والكبد والقلب.

٢-أldesleukin (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 α , IFN- γ , etc.), and type 2 (TGF- β , IL-4, IL-10, IL-13, etc.):

٣- أناكينا : حاصر الإنترلوكين-١ (IL-1 blocker) : anakinra (Kineret) 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 : يعطى الدواء حقناً تحت الجلد بمقدار ١٠٠ ملغ مرّة باليوم.

٤- فيلغراستيم (Filgrastim (Neupogen) من العوامل المنبهة للمستعمرات الحبيبة. : granulocyte colony stimulating factors (G-CSF). ينبه نفسي العظم neutrophil لإنتاج الكريات البيضاء (العدلات) المضادة للجراثيم ، ويستعمل لمعالجة التأثيرات الشانوية الناجمة عن أدوية السرطان الكابحة للمناعة immunodepressants.

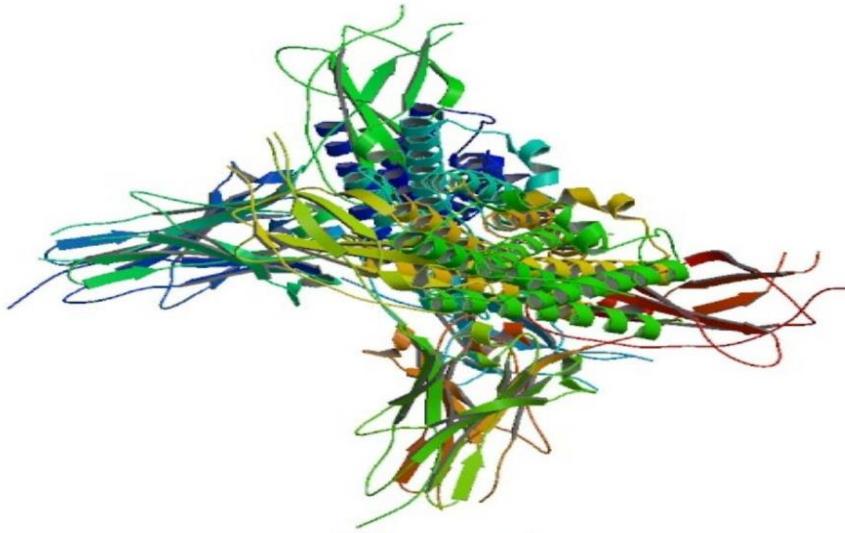
Transforming growth factor beta (TGF- β)

Biopharmaceuticals أو المواد الصيدلانية البيولوجية biologics الأدوية البيولوجية

السيتوكينات بوصفها أدوية علاجية Cytokines as therapeutic drugs

هي تلك التي تعزز استجابة الجسم المناعية الخلوية ، مثل

type 1 (TNF α , IFN- γ , etc.), and **type 2** (TGF- β , IL-4, IL-10, IL-13, etc.):



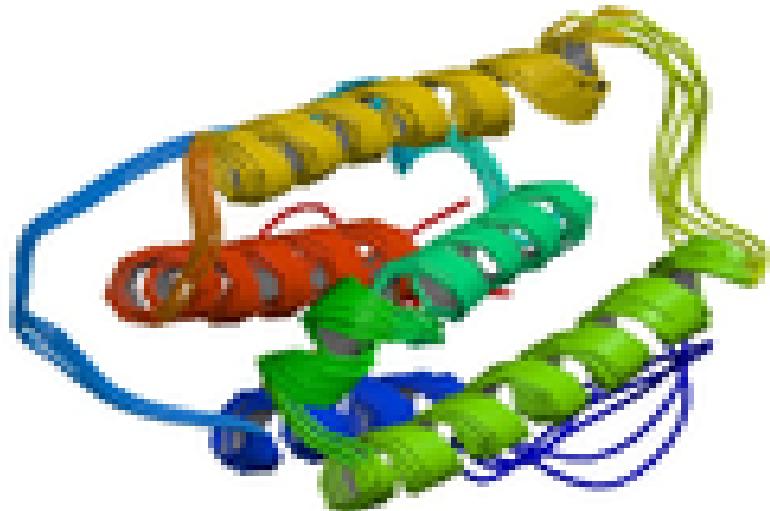
Filgrastim

Molecular Formula: C₈₄₅H₁₃₄₃N₂₂₃O₂₄₃S₉

Average mass: 18.8 Da

Chemical name: Filgrastim

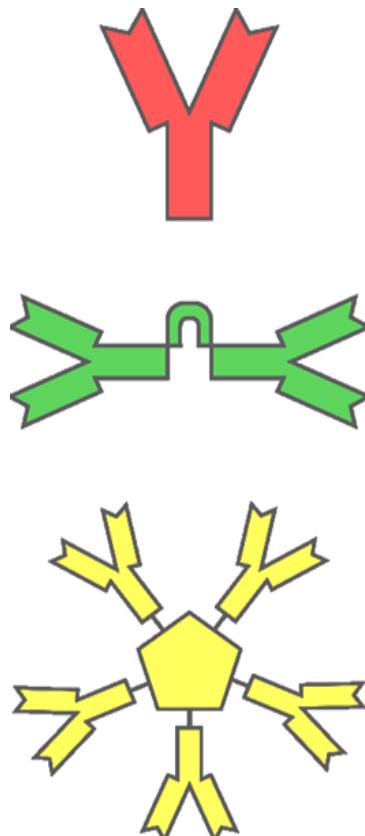
Filgrastim is a synthetic pharmaceutical recombinant protein of 175 amino acid (non-pegylated human granulocyte colony stimulating factor analogue). 18800.0 Da

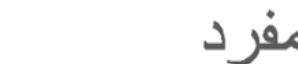


Interferon a (human leukocyte protein moiety reduced)

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية = **Biologics** **monoclonal antibodies** .
أ. **أضداد أحادي النسيلة**



 مفرد Monomer IgD, IgE, IgG
 مزدوج Dimer IgA
 خمسى Pentamer IgM

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

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**.

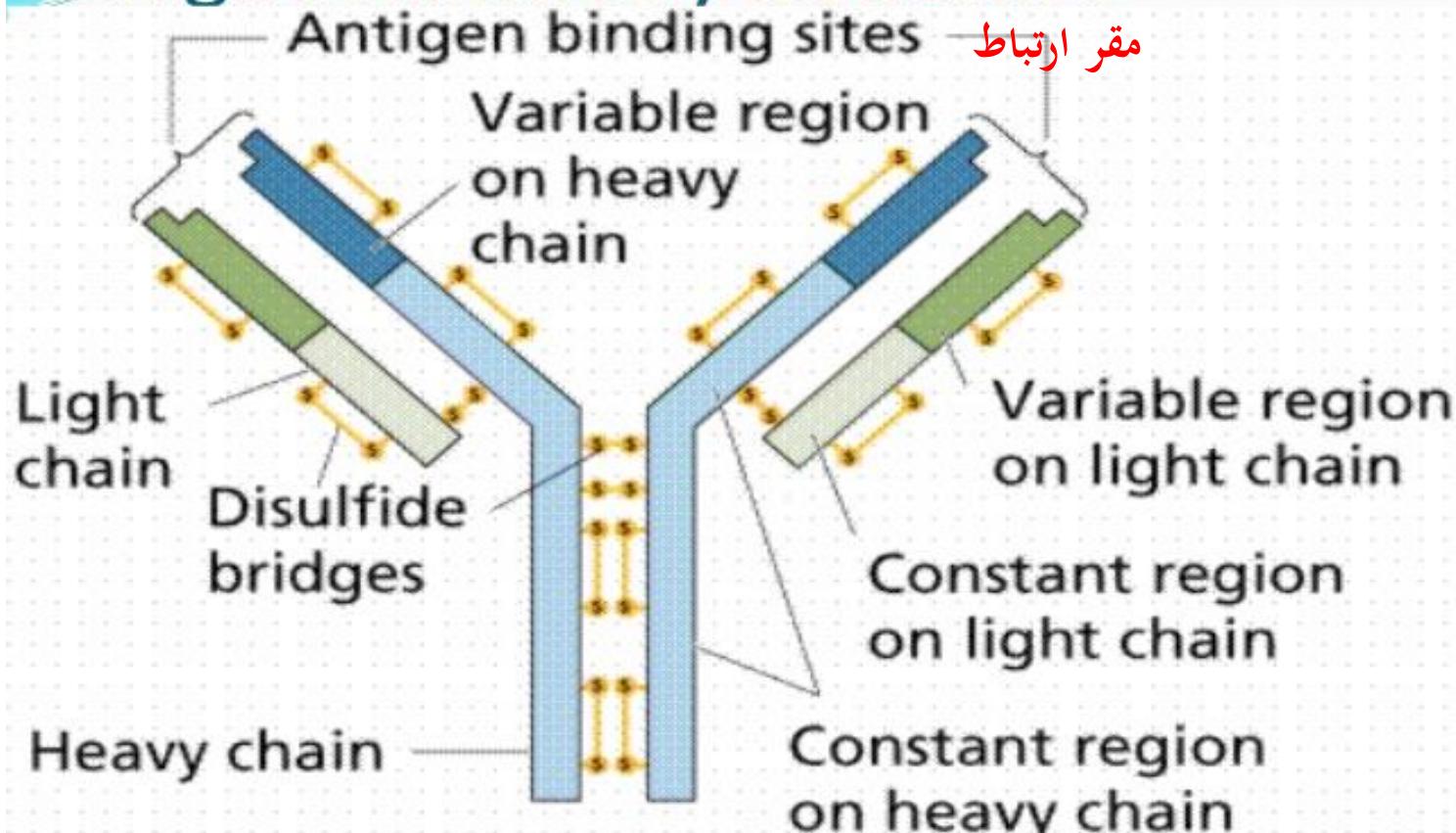
يعد وجود **التغايرية heterogeneity** والثبات **stability** في جزئ **البروتين** ذو أهمية وظيفية قيمة

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

الادوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية biopharmaceuticals

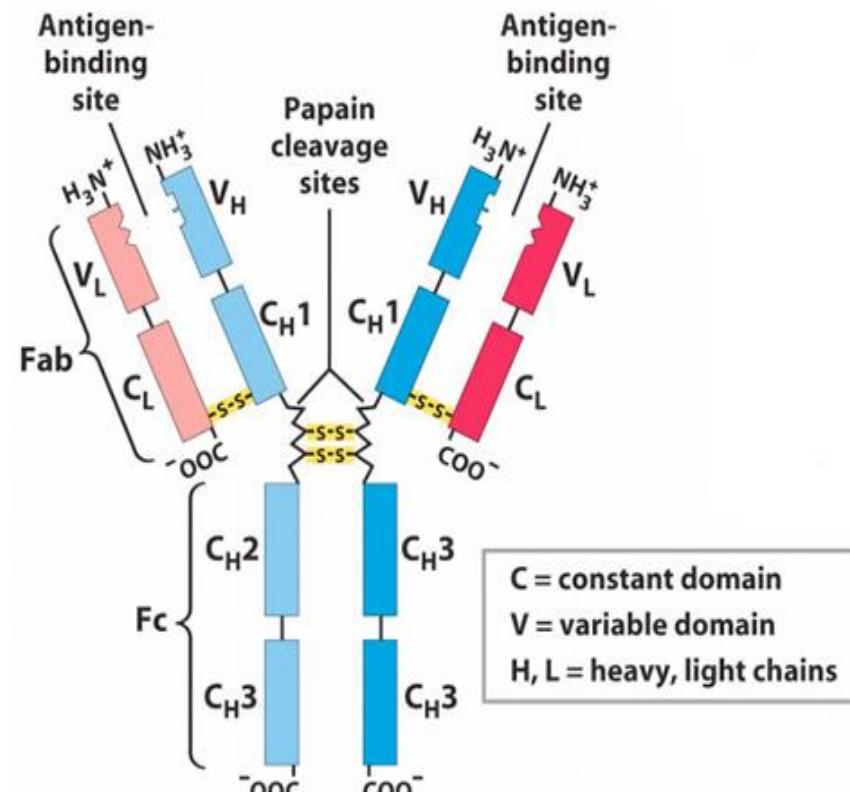
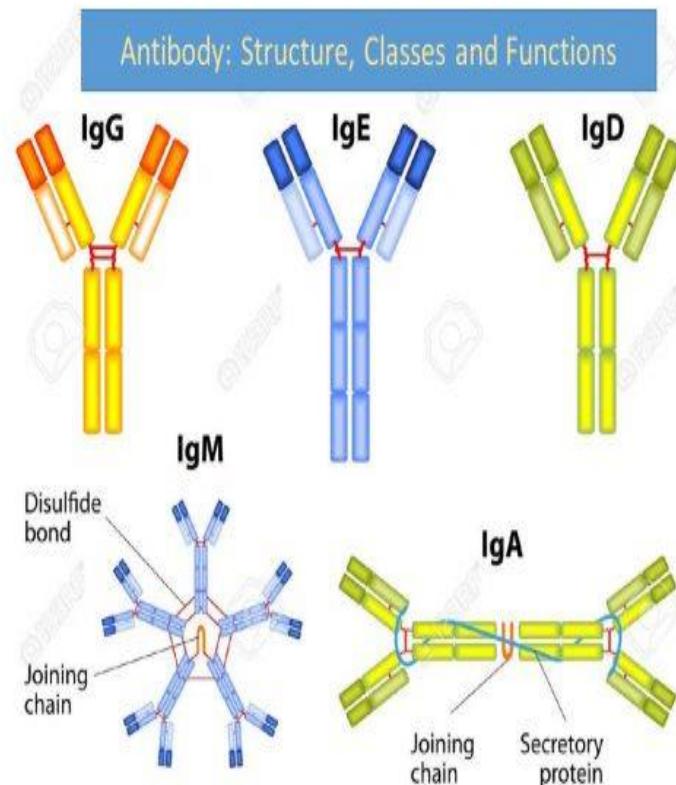
أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics .II. أضداد أحاديّة النّسِيْلَة monoclonal antibodies

Fig.2. Antibody structure



Biopharmaceuticals أو المواد الصيدلانية البيولوجية biologics الأدوية البيولوجية

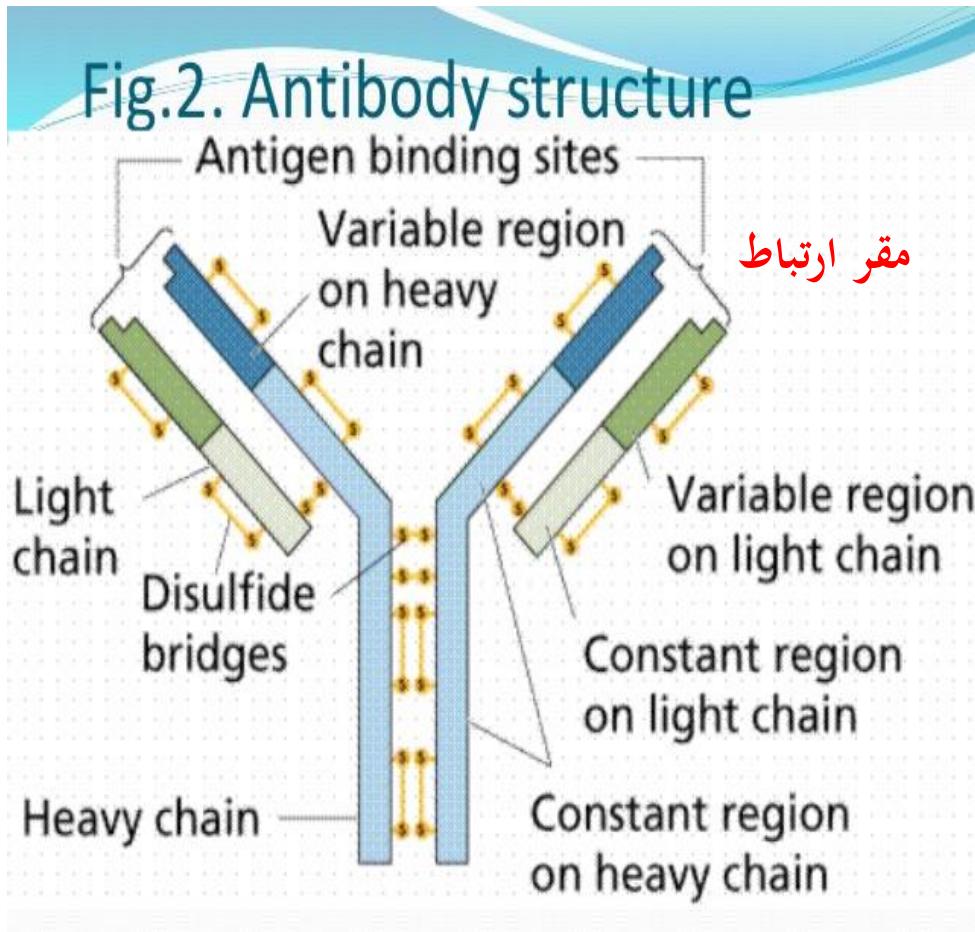
أنمط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics أضداد أحديّة التّسيلة monoclonal antibodies .II



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

الادوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنمط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics .II. أضداد أحاديّة النّسيلة monoclonal antibodies



جزيء الضد Antibody

مزدوج الوظيفة molrcule فكل سلسلة تحوي منطقة متغيرة variable تشكل حوالي نصف السلسلة الخفيفة light chain وربع السلسلة الثقيلة Heavy chain ، ومنطقة أخرى ثابتة Constant .

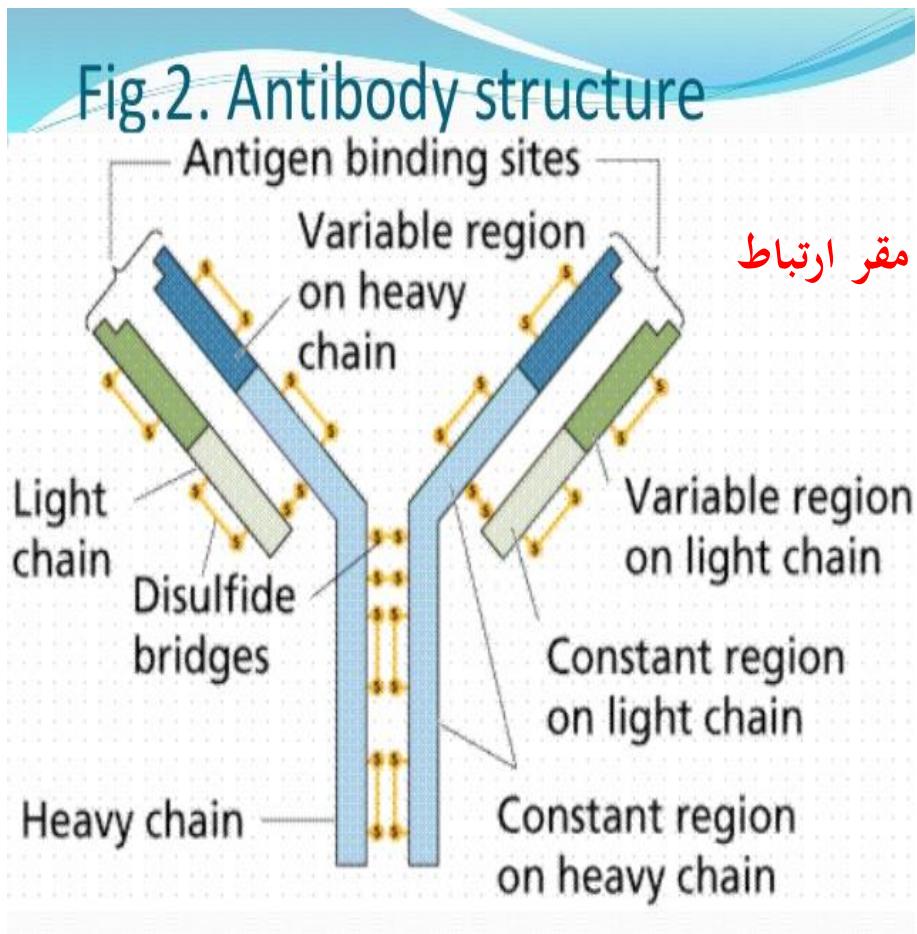
والماء الماء المتغير من السلسلة هي التي تنطوي في الفراغ لتشكل مقر ارتباط antibody الجسم الضد Binding site مع المستضد antigen وهو الموقع الذي يرتبط بمستضد معين specific antigen وجه الضد نحوه،

Biopharmaceuticals

أو المواد الصيدلانية البيولوجية biologics

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

II. أضداد أحاديث النسيلة monoclonal antibodies



إن تغيير تتابع الأحماض الأمينية في المنطقة الممتدة يغير التركيب الكيميائي لمقرات الارتباط Binding site وبذلك تغير كفاءة efficiency تعامل الضد مع أي مستضد Antibody، مثل تغيير بروز في الجزء المسنن في مفتاح يؤدي إلى جعل المفتاح يناسب قفلًا آخر.

أما المنطقة الثابتة للسلالسل الخفيفة للضد فهي مثل ساعد المفتاح الذي يكون متطابقاً من مفتاح لأخر 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 أحاديث النسيلة monoclonal antibodies

الاستعمال

تعد المعالجة بالأضداد أحاديث النسيلة شكل من المعالجة المناعية immunotherapy حيث ترتبط الأضداد

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

ينبه الجهاز المناعي Stimulate immune system لمحاربة هذه الخلايا .

وتحديداً أُستخدمت أضداد أحاديث النسيلة للارتباط بجزئيات مكثفة involved في تنظيم الخلايا التائية T-cel بغية

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

Immunity للجسم .

، arthritis rheumatoid تُستخدم الأضداد أحاديث النسيلة لمعالجة أمراض مثل التهاب المفاصل الروماتويدي

التَّصْلِبُ الْمُتَعَدِّدُ multiple sclerosis ، وداء آلزهايمر Alzheimer ، وأنماط مختلفة من السرطانات.

أنمط الأدوية البيولوجية Biologics
II. أضداد أحاديّة النسيلة monoclonal antibodies

الاستعمال

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

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

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

rheumatoid arthritis بالمشاركة مع ميثوتريكسات methotrexate الروماتيزمي

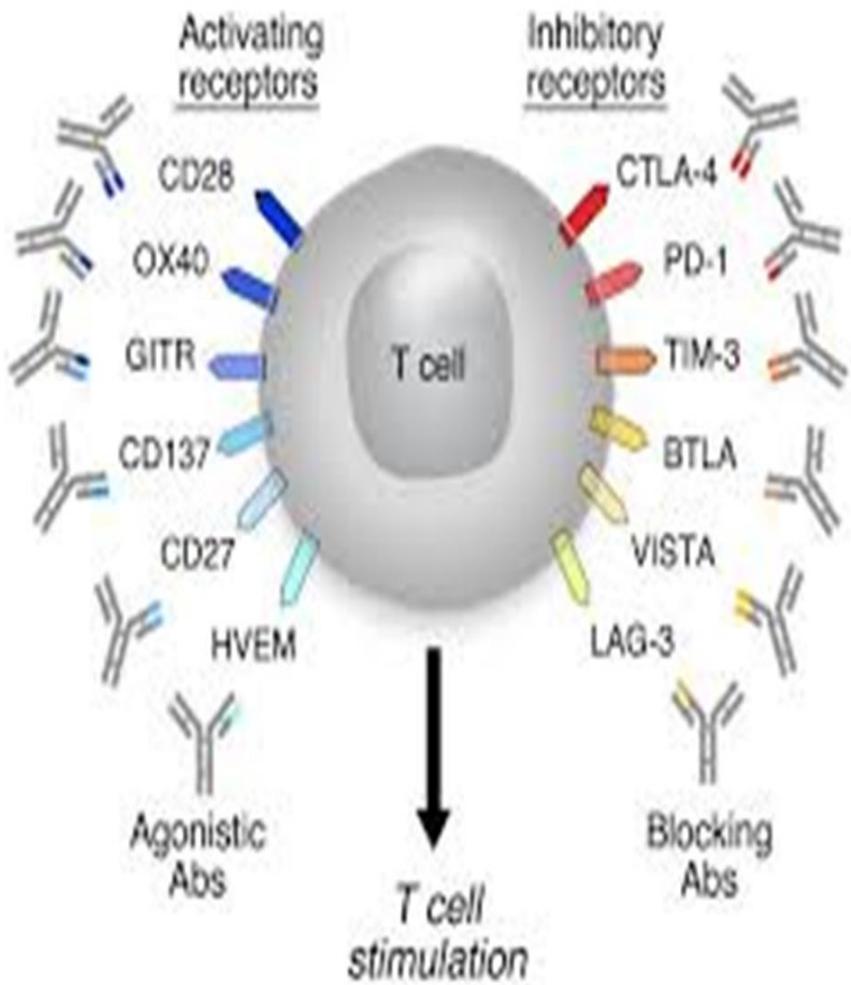
وفي عام 2005 لمعالجة التهاب المفاصل المصحوب بالصدفيّة psoriatic arthritis

وفي عام ٢٠٠٥ لمعالجة التهاب القولون التقرحي ulcerative colitis

. وفي عام 2006 لمعالجة الالتهاب الفقاري المفصلي ankylosing spondylitis

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنمط الأدوية البيولوجية أدوية أضداد أحاديث التسيلة monoclonal antibodies



يعد ما يطلق عليه عنقود التمايز cluster of differentiation (المعروف أيضا باسم عنقود التصميم cluster of designation) أو محددة التصنيف classification determinant وتحضر بالحروف CD (مرسماً أو بروتوكولاً protocol) يستخدم لاستعراضاً أو لاستقصاء الجزيئات السطحية للخلية cell surface أو لاستقصاء الجزيئات المنشائية للخلية immunophenotyping of cells التي تقدم الأهداف targets في عملية التنميط molecular targets . وبالصطلاحات الفيزيولوجية ، تستطيع جزيئات الـ CD العمل بطرق متعددة ، غالباً ما تعمل كمستقبلات receptors أو جائن ligands هامة للخلية .

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

بالنسبة للبشر هناك توصيف لـ 371 نوعاً من أنواع الـ CD .

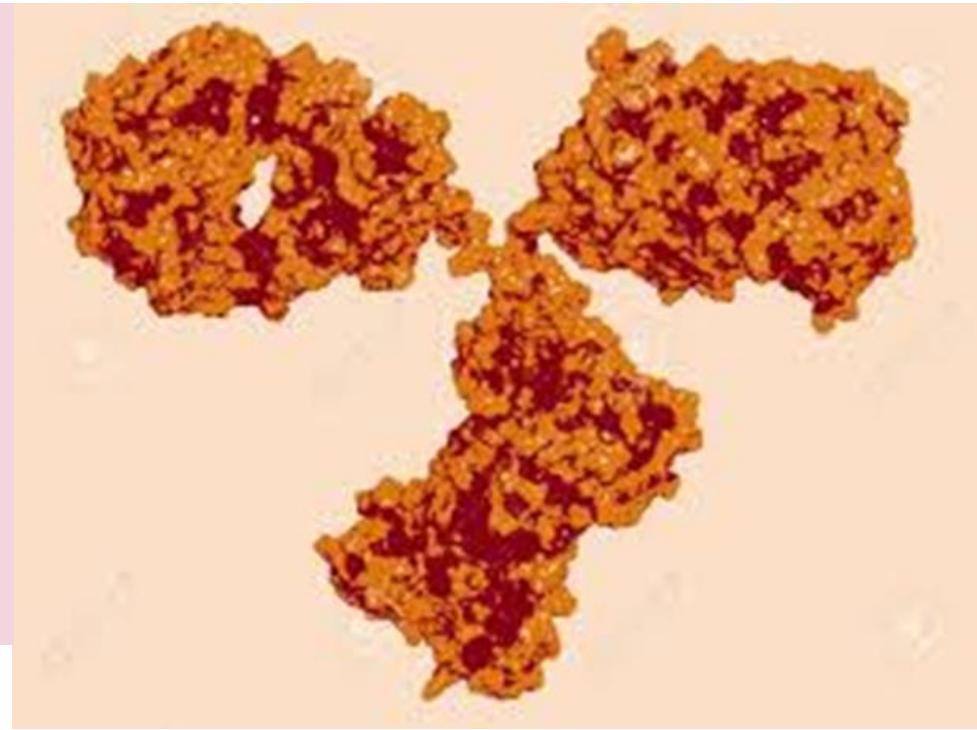
الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية=Biologics
أدوية ضد أجاديل التسيلة monoclonal antibodies



severe eosinophilic asthma

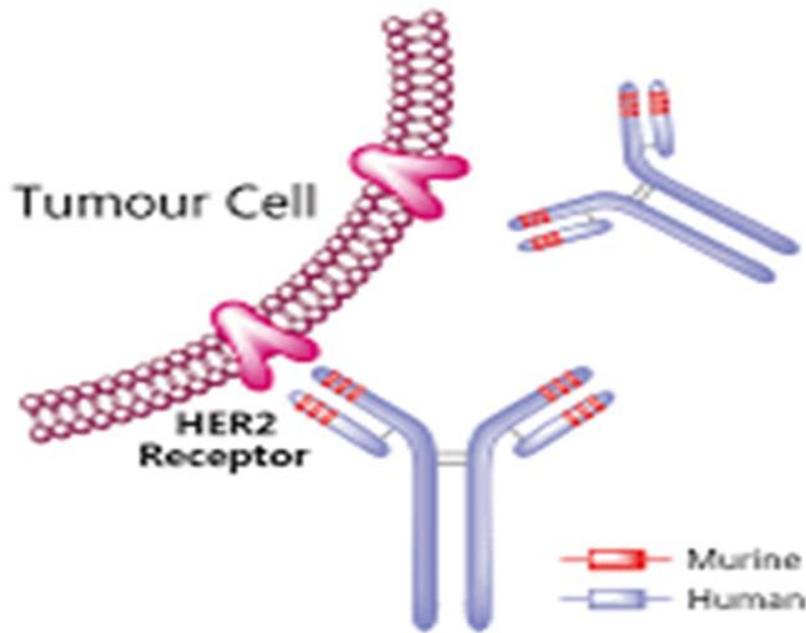
children 6 years of age and older and adults whose asthma is not controlled with their current asthma medication(s)
patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis



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

Biopharmaceuticals أو المواد الصيدلانية البيولوجية biologics الأدوية البيولوجية

أنمط الأدوية البيولوجية
أدوية أضداد أحاديث النسيلة
Types of biopharmaceuticals=Biologics
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) ;

ترис توزوماب ، ١٩٩٨ ، ٢٠١٣ ، ٢٠٢٠

بيرتوزوماب ٢٠٢٠
بيفاسيزوماب ٢٠٠٤ ، ٢٠٠٦ ، ٢٠٠٨

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنمط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أدوية أضداد أحاديث النسيلة monoclonal antibodies

(١) ريتوكسيماب (Mabthera)

■ ينتمي الريتوكسيماب إلى مضادات الأورام السرطانية antineoplastic agents ، المعدلة للاستجابة الحيوية biological response modifiers وهو من أدوية البيوتكنولوجيا biotechnology.

■ يعطى الريتوكسيماب في حالات مختلفة وجرعات مختلفة (10mg/mL (10mL, 50mL vials) في اللمفوما اللاهودجكينية non-Hodgkin's Lymphoma والبيضاض المُفاوي المزمن Chronic Lymphocytic Leukemia

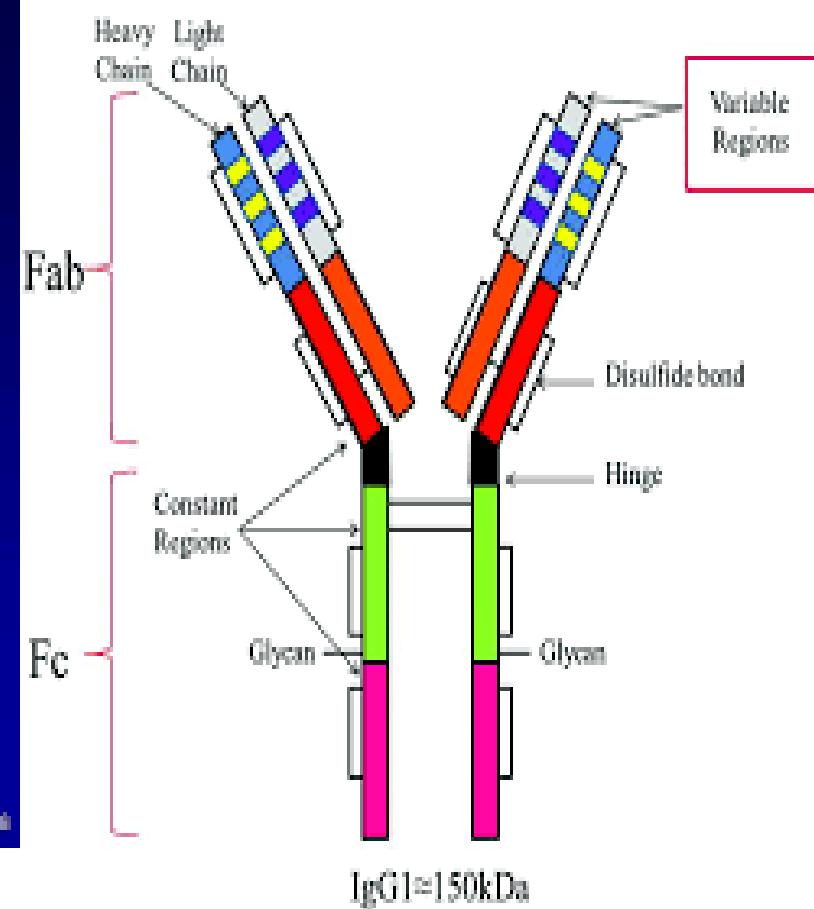
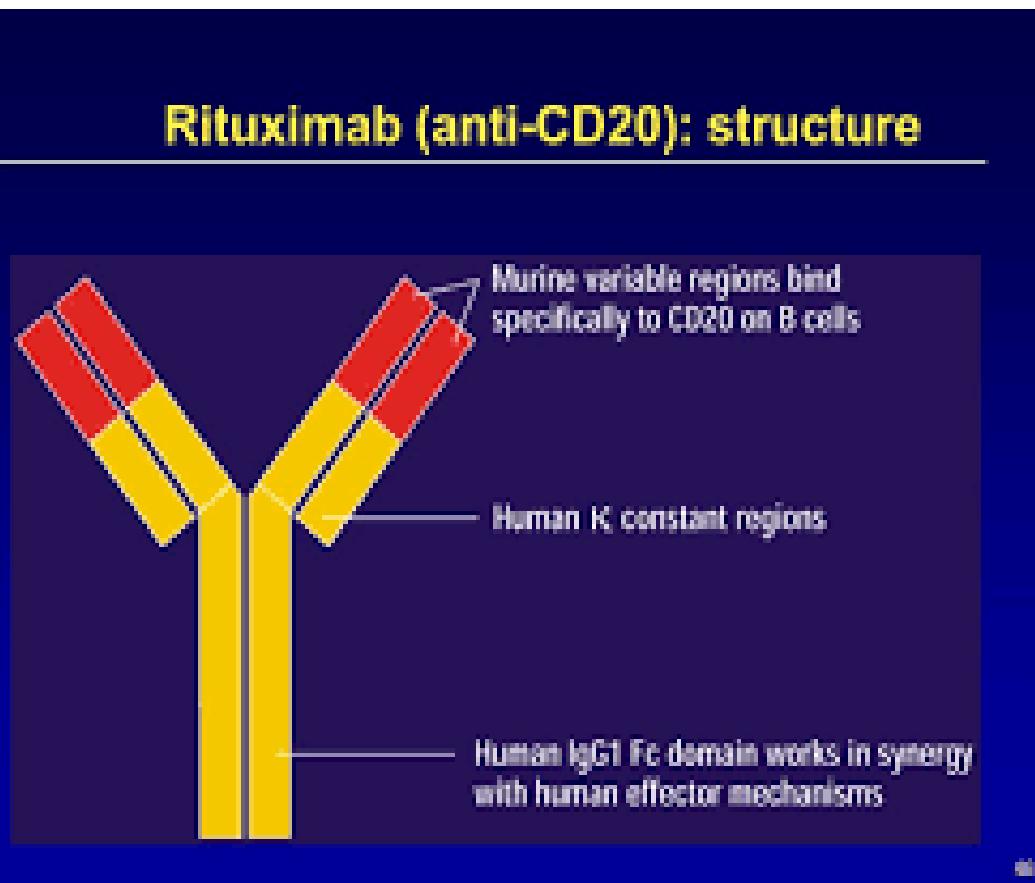
■ يسبب استعمال الريتوكسيماب أعراضًا ثانوية مثل مشاكل الأنفونزا، ويتمثل ذلك على ضعف أو وهن، وحمّة، ورعشة، وألم، ووجع، وعرق، والإحساس بدوار أو دوخة وصداع، وغثيان أوقيء وإسهال.

■ ويُستخدم الريتوكسيماب (Mabthera RA) أيضًا بالمشاركة مع الميثوتريكسات Methotrexate (DMARDs) من أدوية السرطانات، ومن أدوية الروماتيزم في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية

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

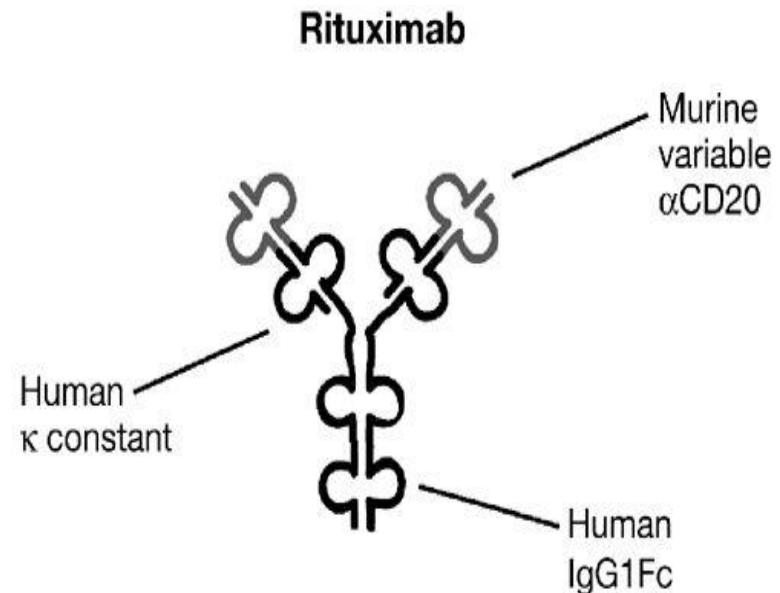
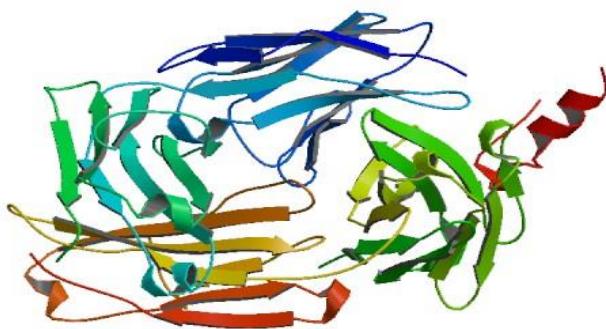
(١) Rituximab(Mabthera)



الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية

أنمط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics
أدوية أضداد أحاديث النسيلة monoclonal antibodies

(١) ريتوكسيماب (Mabthera)



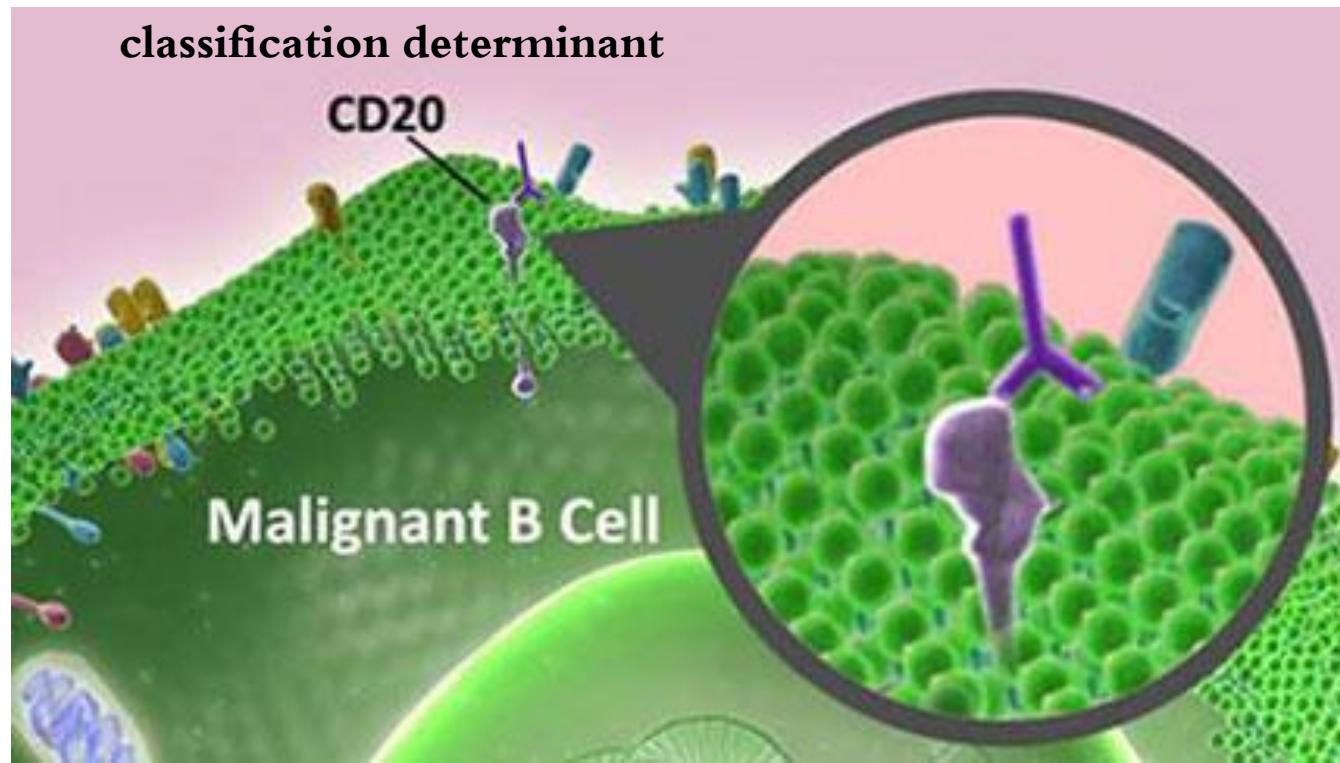
ريتوكسيماب : ضد أحادي النسيلة مهندس ورثيا خيري chimeric / إنسان موجه ضد المستضد CD20 antigen الموجود على سطح خلايا المفاوية البائية B lymphocytes الطبيعية والسرطانية . الضد هو غلوبولين مناعي IgG1 يحتوي على سلسلة خفيفة من الفار وسلسلة ثقيلة من الإنسان ، مكون من ٤٥١ حمض أميني للسلسلة الثقيلة و ٢١٣ حمض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

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنماط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أدوية أضداد أحاديث النسيلة monoclonal antibodies

(١) Rituximab(Mabthera)



الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أغذاط الأدوية البيولوجية
أدوية أضداد أحاديث النسيئة monoclonal antibodies

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

ينتسب التريستوزوماب Trastuzumab إلى مضادات الأورام السرطانية antineoplastic agents، المعدلة للاستجابة الحيوية biological response modifiers وهو من أدوية biotechnology.

يُستخدم التريستوزوماب كدواء منفرد لمعالجة المرضى المصابين بسرطان ثدي نقيلي (منتشر) والذين يكون لديهم فرط تعبير للبروتين HER2 والذين لم يتلقوا مُعالجة كيميائية chemotherapy.

HER2 (from Human Epidermal growth factor Receptor 2) or HER2/neu. HER2 tyrosine kinase receptor.

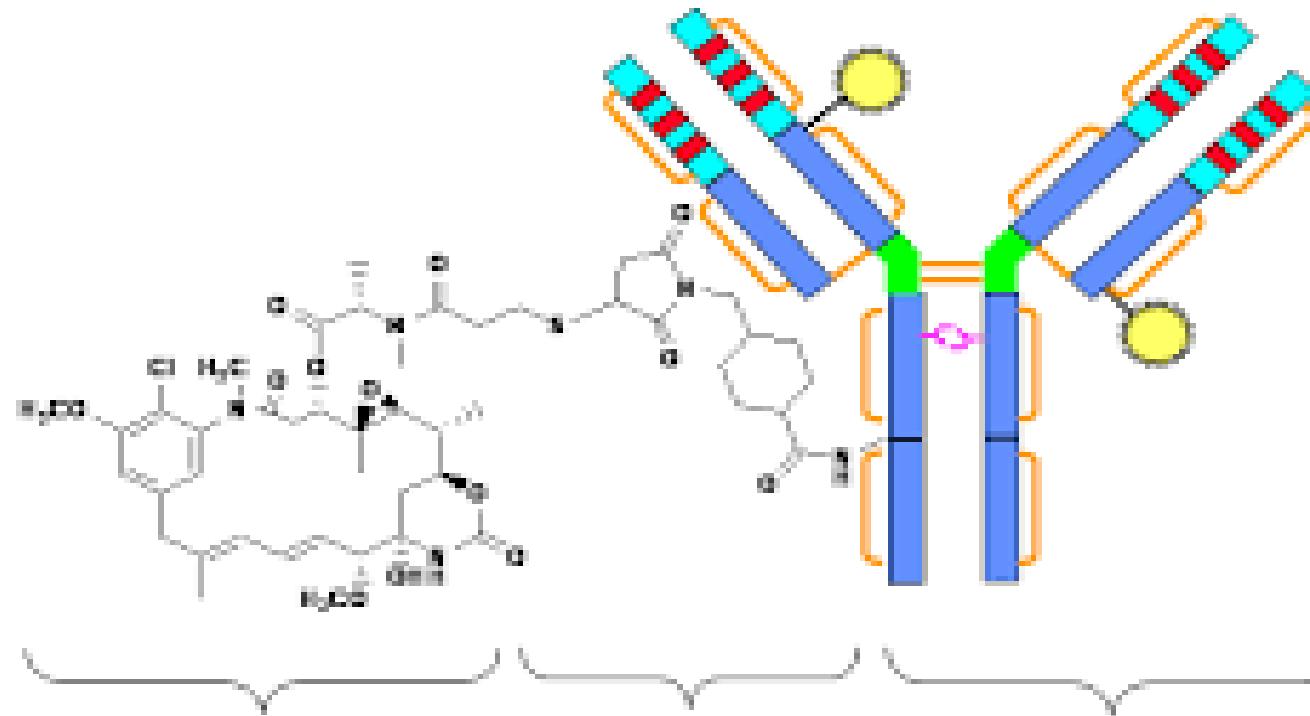
يوجد بشكل أمبولات ذات عيار ١٥٠ ملغ أو ٤٤ ملغ عن طريق التّسريب الوريدي infusion

يسبب الأعراض الثانوية تشبه تلك التي يسببها ريتوكسيماب (أعراضًا ثانوية مثل أعراض مشابهة للأنسفونزا).

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنواع الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics
أدوية أضداد أحاديث النسيلة monoclonal antibodies

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

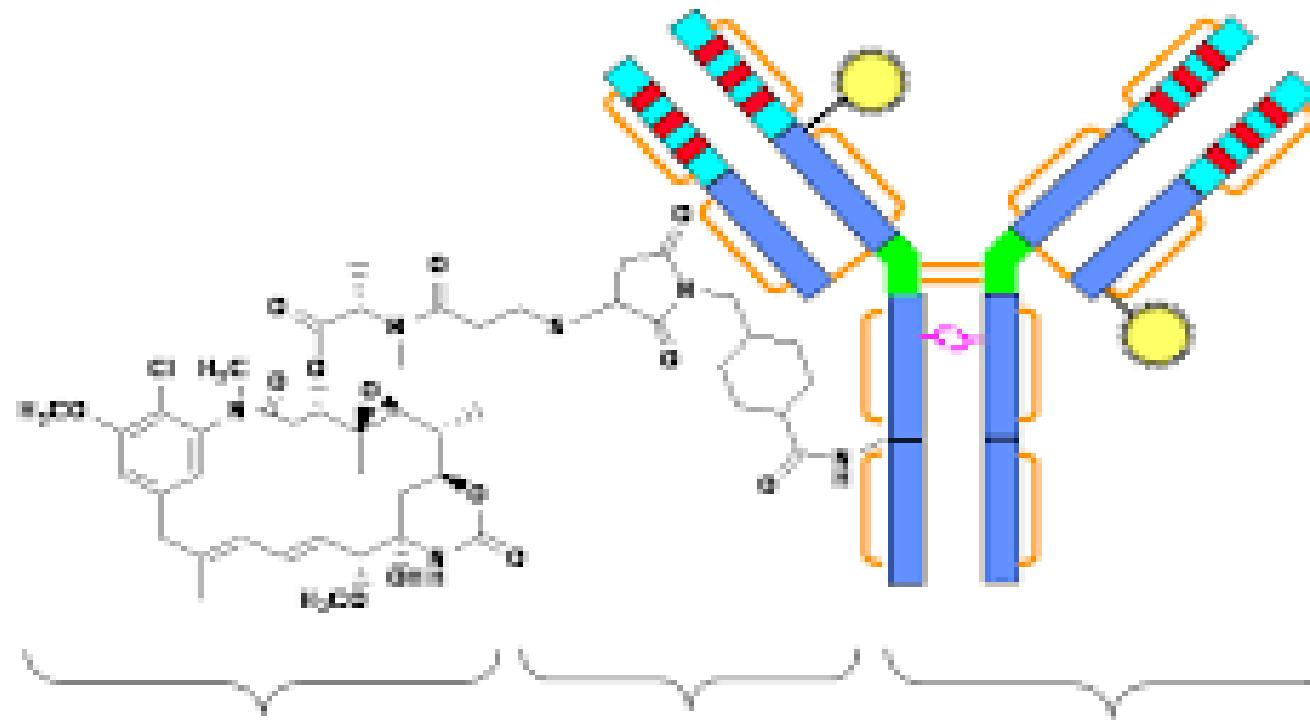


DM1 = Linker -thioether- Trastuzumab (HzIgG1)
(3 to 4 per IgG) -LysNH₂ (random)

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنواع الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics
أدوية أضداد أحادي النسيلة monoclonal antibodies

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

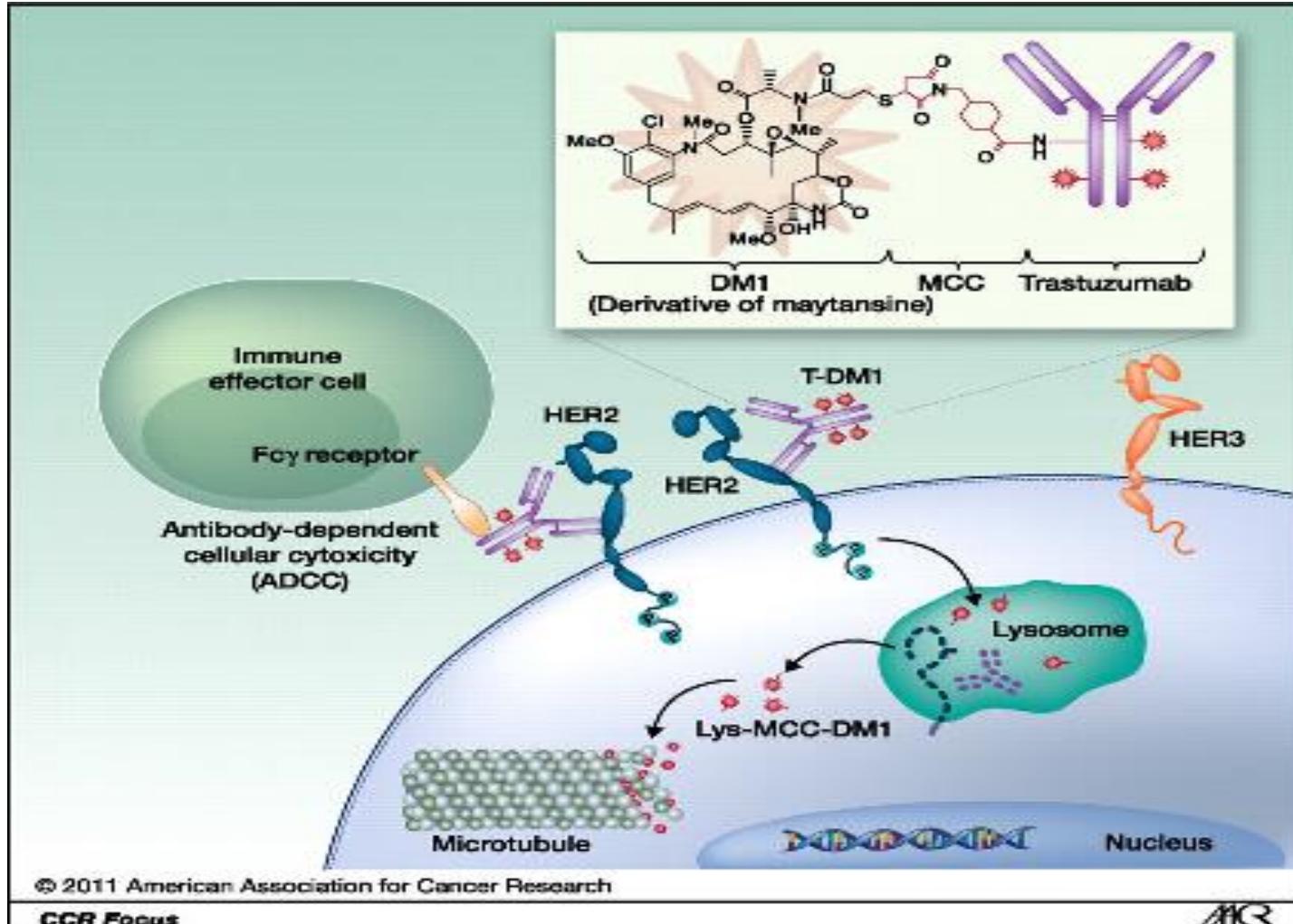


DM1 = Linker Trastuzumab
(3 to 4 per IgG) -thioether- (HzIgG1)
-LysNH₂ (random)

الادوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنمط الأدوية البيولوجية
أدوية أضداد أحادي النسيلة
Types of biopharmaceuticals=Biologics monoclonal antibodies

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



الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

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

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

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

▪ 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).

▪ يُستَعمل 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 حقنا بالوريد حسب إرشادات الطبيب.

▪ يستَعمل أيضاً لمعالجة مرض العين السكري diabetic eye disease والمشكلات المتعلقة بالشبكة retina

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أنمط الأدوية البيولوجية
Types of biopharmaceuticals=Biologics
أدوية أضداد أحاديث النسيلة
monoclonal antibodies

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

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

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

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

أفاط الأدوية البيولوجية Types of biopharmaceuticals=Biologics

أدوية أضداد أحادي النسيلة monoclonal antibodies

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

أول دواء أحادي النسيلة من مثبطات عامل النخر الورمي

first tumor necrosis factor- α (TNF) inhibitor,

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

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

يُستعمل في معالجة ابيضاض لفاويات الخلايا البائية المزمن B-cell chronic lymphocytic alkylating عند المرضى الذين استعملوا أدوية العوامل المؤكلة anti-CD52 المضادة للسرطان ولم يستفيدوا. وهو agents

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

أقنط الأدوية البيولوجية
أدوية أضداد أحادي النسيلة

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

دواء أحادي النسيلة من مثبطات عامل النخر الورمي

first tumor necrosis factor- α (TNF) inhibitor,

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

ويعطى بجرعات بين ٤٠ - ٨٠ ملغم تحت الجلد في اليوم الأول ، ثم ٤٠ ملغم كل أسبوعين .

يمكن أن يعطى بالمشاركة مع ميثوتريكسات Methotrexate، كورتيكosteroids onsteroidal anti-inflammatory drugs ، مضادات الالتهاب غير الستيرويدية glucocorticoids ، والمسكنت analgesics ، أو الأدوية المعدلة لسير المرض (DMARD)disease modifying agents

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

الأدوية البيولوجية biologics المعلقة مع البولي ايثيلين غليكول PEG

عملية «البيغلة» PEGylation

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

نمط متقدم من الأدوية البيولوجية biologics

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

من أجل تعزيز فعالية الأدوية البيولوجية biologics في مجال:

الحرائك الدوائية pharmacokinetic والفارماكوديناميك pharmacodynamic والمرتسم المناعي immunological profiles

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

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

نقط متقدم من الأدوية البيولوجية biologics

تعد عملية البىغلا طريقة جديدة فعالة لإيتم الدواء drug delivery حيث :

يتم تعديل بنية البروتينات العلاجية therapeutic protein كيميائيا من خلال اجراء رابط تساندي Covalent bond إضافي مع :

- البولي إيثيلين غليكول PEG، عملية البىغلا PEGylation
- أو مع الديكستران dextran 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 الاستمناع immunogenicity
- و تجنب سمية الأدوية البروتينية هذه.

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

نمط متقدم من الأدوية البيولوجية biologics

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

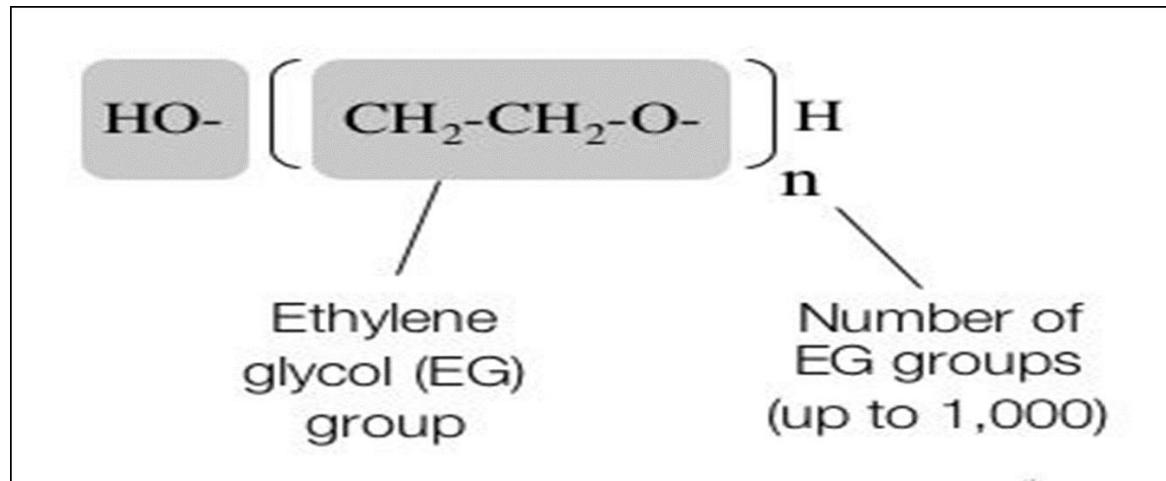
فيليغراستيم (Filgrastim) (Neupogen) (معاجلة بعدة جرعات كل دورة علاج) ليصبح اسم الدواء بيفيليغراستيم (pegfilgrastim) (Neulasta) (جرعة واحدة في الدورة) بغية تحقيق :

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 والتوزع.
٤. تجنب الاستمناع immunogenicity أو تجنب سمية الأدوية البروتينية

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية biologics
نحو مقدم من الأدوية البيولوجية biologics

تكنولوجييا الحصول على النمط المتقدم من الأدوية البيولوجية Technologies for biologics

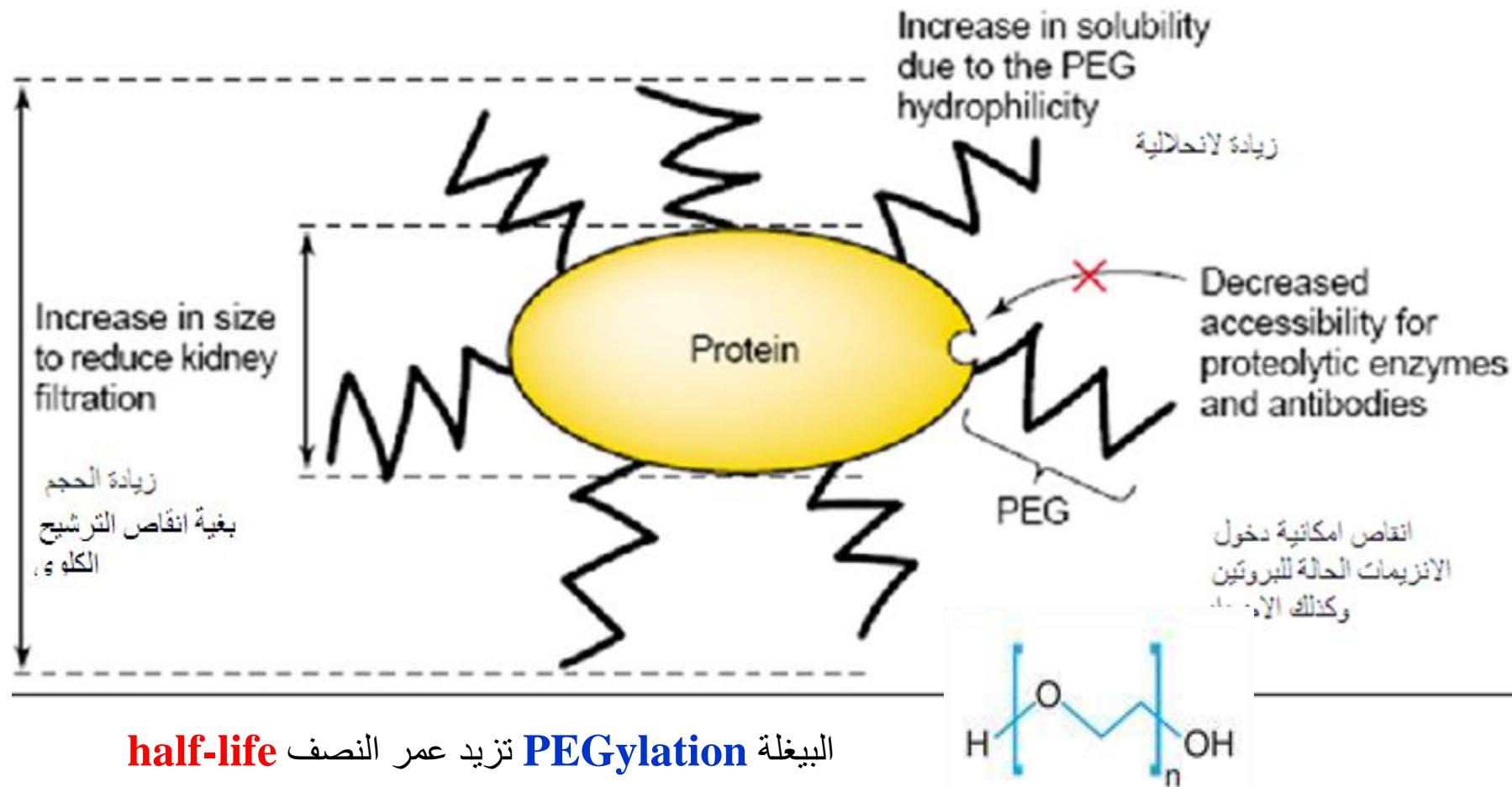
١. عملية التعليق (الارتباط) مع بولي إثيلين غليكول PEGylation (drug delivery)



الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية biologics

تكنولوجييا الحصول على النمط المتقدم من الأدوية البيولوجية Technologies for biologics

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



الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية biologics

نقط متقدم من الأدوية البيولوجية

تقنولوجيا الحصول على النمط المتقدم من الأدوية البيولوجية Technologies for biologics

١. عملية التعليق (الارتباط) مع بولي إيشيلين غليكول PEGylation (drug delivery)

نتائج عملية تعليق PEG 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 الكهربائي الراكيد electrostatic binding
- تبدل الألفة للشحم hydrophobicity (الكاره للماء) وغيرها.

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

نقط متقدم من الأدوية البيولوجية biologics

تكنولوجييا الحصول على النمط المتقدم من الأدوية البيولوجية Technologies for biologics

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

فوائد عملية تعليق PEG (الديكستران 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 والتوزع.

٤. تجنب الاستمناع immunogenicity أو تجنب سمية الأدوية البروتينية

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية

أدوية النمط المتقدم من الأدوية البيولوجية biologics المعلقة مع PEG

١. بيسارغاز (Oncaspar) : pegaspargase

المعالجة ابراض أروميه لمفاويه حادة acute lymphoblastic leukemia وهو من اشكال انزيم اسباراجيناز الميسر L-asparaginase.

٢. بيكاديماز البقري (Adagen)pegademase bovine (مكون من

: bovine adenosine deaminase

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

❖ معاledge ابراض الأرمات المفاويه lymphoblastic leukemia الحاد عند الأطفال الذين لديهم حساسية لل L-asparaginase

الأدوية البيولوجية **biologics** أو المواد الصيدلانية البيولوجية

أدوية النمط المقدم من الأدوية البيولوجية **biologics** المعلقة مع **PEG**

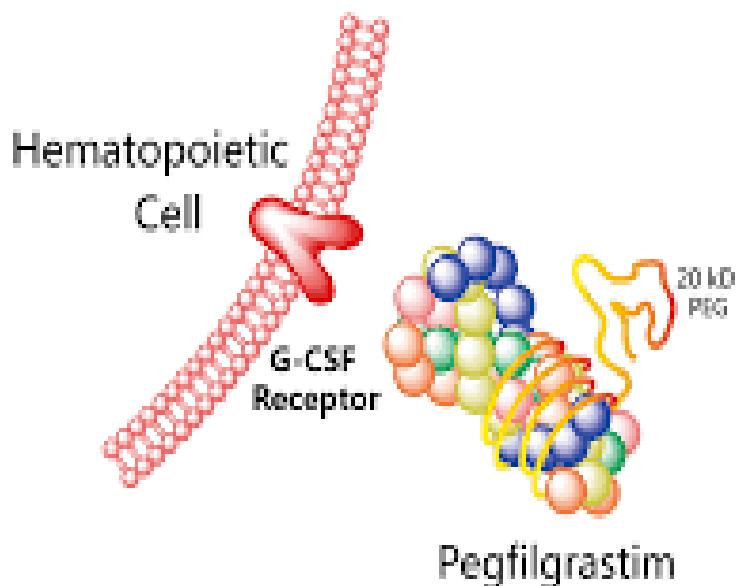
٣. بيفيلغراستيم **pegfilgrastim** : (Neulasta)

مكون من العامل المنبه للمستعمرات المحببة البشري الماشوبي المضاف إليه ميثيونيل والمعلق مع البولي إيشيلين غليكول (Amgen) PEGylated recombinant ، تمت المصادقة عليه عام ٢٠٠٢ .. ٢٠١٤

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

ينبه بيفيلغراستيم 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 بيفيلغراستيم (Neulasta) 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 : **doxorubicin HCl (Doxil)**

■ هو ليوزوم دوكسوروبيسين **Liposomal doxorubicin** يكون فيه الدوكسوروبيسين داخل طبقة كروية مغلفة بالبولي إيشيلين غليكول **PEG**.

■ يتميز عن الدوسوروبيسين بتخفيف السمية القلبية **.cardiotoxicity**

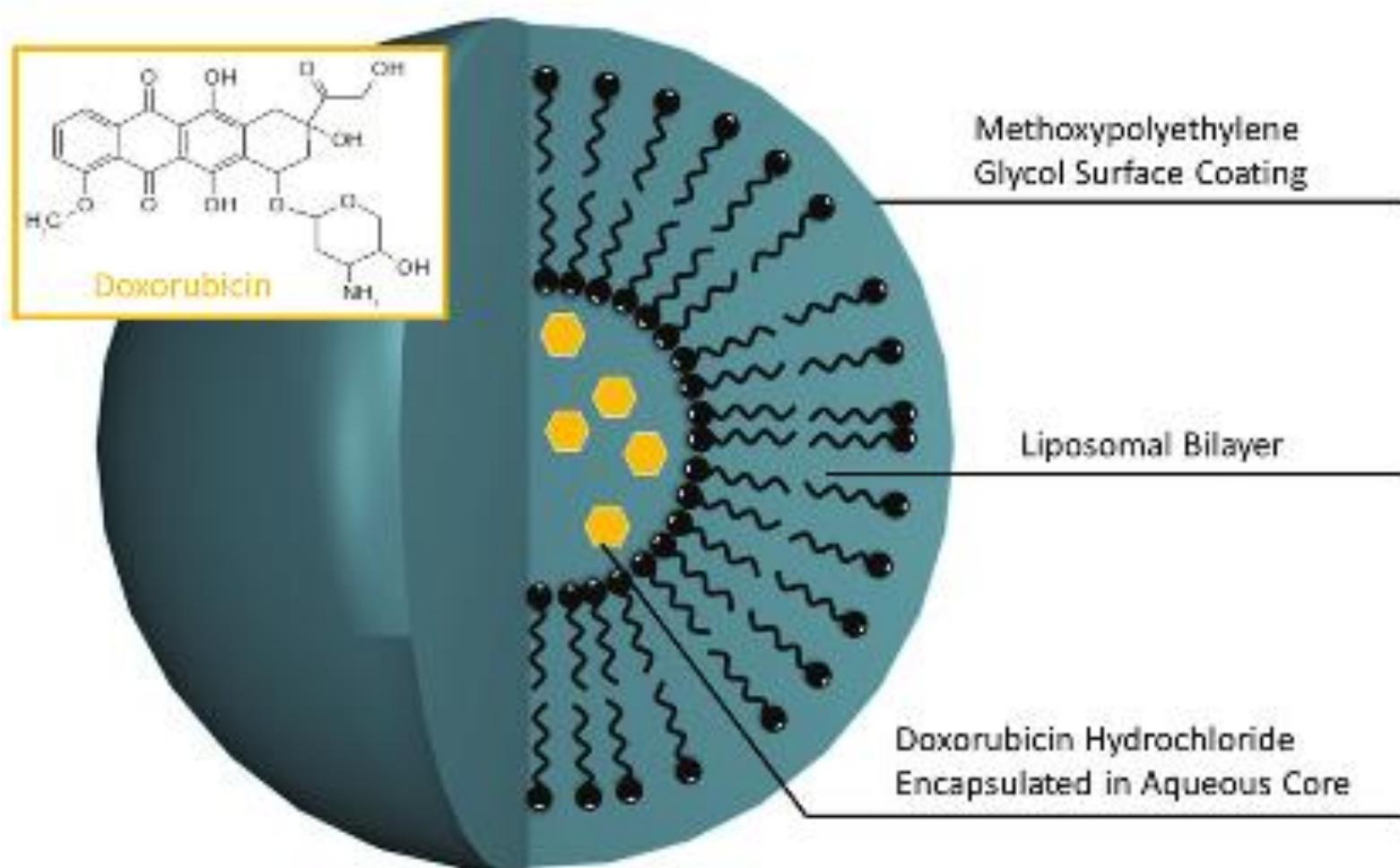
■ يعمل من خلال إحصار إنزيم يسمى **توبوإيزوميراز 2** الذي تحتاجه الخلايا السرطانية بغية التضاعف **replication** والانتساخ **transcription** والفصل **DNA recombination** والتاشيب **segregation**

■ يستعمل في المعالجة الكيميائية للسرطانات.

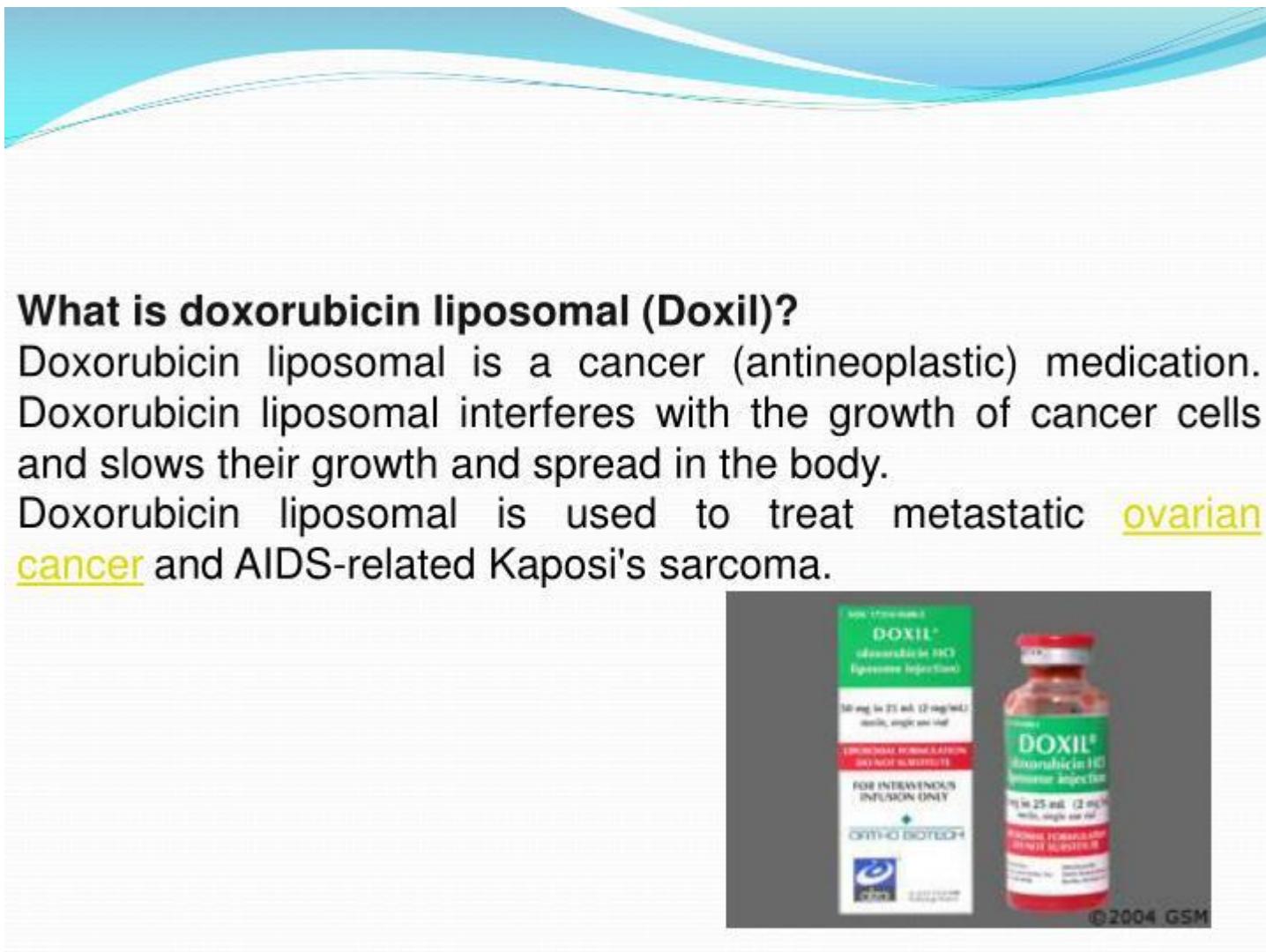
الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية

أدوية النمط المتقدم من الأدوية البيولوجية biologics المعلقة مع PEG

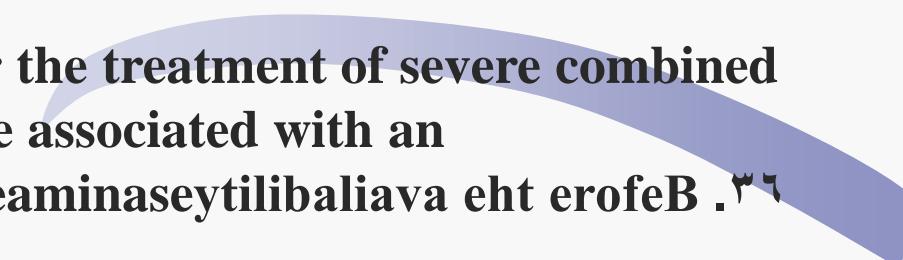
▪ دوكسوروبيسين Doxil (doxorubicin HCl)



أدوية النمط المتقدم من الأدوية البيولوجية biologics المعلقة مع PEG



In Protein Drug Delivery:

- **PEGASYS**: PEGylated alpha-interferons for use in the treatment of chronic hepatitis C and hepatitis-B(Hoffman-La Rochen)
- **ADAGEN**: received approval for the treatment of severe combined immunodeficiency(**SCID**), a disease associated with an inherited deficiency of adenosine deaminase. 
- **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 chemotherapyinduced 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)	٤٠.٨ COVID-19 لقاح ٢٠٢٠
Spikevax (Moderna)	٢١.٨ COVID-19 لقاح ٢٠٢٠
Humira (AbbVie)	٢١.٦ ضد احادي النسيلة (adalimumab) للروماتيزم ٢٠٠٣
Keytruda (Merck & Co.)	٢١ ضد احادي النسيلة Pembrolizumab ٢٠٠٣ سرطان
Paxlovid (Pfizer)	١٩ صغير الجزيئات (كيمياء) COVID-19 لمعالجة nirmatrelvir/ritonavir ٢٠٢٢
Eliquis (BMS) Apixaban	١١.٨ صغير الجزيئات (كيمياء) apixaban : مضاد تخثر ٢٠٠٨
Biktarvy (Gilead) Bictegravir	١٠.٤ صغير الجزيئات (كيمياء) emtricitabine/tenofovir لمعالجة الايدز alafenamide ٢٠١٦
Eylea (Bayer/Regeneron	١٠.٣ بروتين afibbercept لمعالجة الشبكية ٢٠١٤
Stelara (Janssen Biotech)	١٠.١ لمعالجة الصدفية ضد احادي النسيلة ٢٠١٣
Revlimid (BMS) lenalidomide	١٠ صغير الجزيئات (كيمياء) لمعالجة ورم نفسي متعدد ٢٠٠٤

الأدوية البيولوجية biologics أو المواد الصيدلانية البيولوجية Biopharmaceuticals

فوائد استخدام عملية التعليق مع PEG للأدوية البيولوجية ذات البني البروتينية

مقابل

الأدوية البيولوجية ذات البني البروتينية غير المعلقة مع PEG

١) تحسين الحِرَائِكُ الدَّوَائِيَّةُ pharmacokinetics ، أي تعزيز الذوبانية ، تحسين الثبات ، امتصاص مستديم sustained absorption ، وتأثير بيولوجي مستمر .

٢) زيادة زمن دوران الدواء في الدم circulation time increased ، أي انقاصل مقدار البروتين اللازم للنجاعة العلاجية therapeutic efficacy

٣) انقاصل تواتر إعطاء الجرعات بفضل توزع الدواء الأمثل ، انقاصل التصفية الكلوية reduced renal clearance .

٤) انقاصل السمية ، تحسين مرتبة الأمانة safety profile

٥) ، انقاصل الاستمناع reduced immunogenicity

٦) وانقاصل تَحْلُلُ البروتين proteolysis في مسيرته نحو الهدف في نسج الجسم .

تكنولوجييا 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 تعدد البلورات الشكل الأكثر تركيزاً للدواء مثل الأضداد antibodies، التي تتطلب جرعات كبيرة في مقر الإيذاء delivery site.

٣) من جهة الإيذاء handling : البروتين المتبلور يمكن أن يحسن العديد من العمليات اللاحقة مثل التداول handling ، وصياغة المستحضر ، والإيذاء في المقر المنشود.

تكنولوجيـا 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: إنماص التدرك الكيميائي مما يعزز النجاعة efficacy مع مدة تأثير طويلة degradation.

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

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

التطبيقات العلاجية للبروتينات المبلورة

- معالجة الحالات المرضية الحادة : مثل السرطان ، وأمراض القلب الوعائية ، والأمراض الفيروسية .
- معالجة الحالات المرضية المزمنة : مثل السكري ، وعَوز هرمون النمو ، والناعور haemophilia والتهاب المفاصل ، داء الصدفية ، وداء كرون (Crohn's disease) (مرض التهاب الأمعاء inflammatory bowel disease (IBD).)
- في إيتاء المواد الصيدلانية البيولوجية delivery : Biopharmaceuticals
- تحقيق تركيز مرتفع في مستوى الخلايا الهدفية Target celles
- الحصول على تركيبة ذات لزوجية 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 مأموناً ونقياً وفعلاً وثابتاً»

تستخدم طرق :

الكيمياء الحيوية biochemical

أو المناعية Immunological

أو المقاييسة البيولوجية bioassay

أو باستخدام تقنيات غير تقليدية : تحليل قياس الطيف الكثوليّ mass

sensitive، تحليل الكروماتوغرافيا المكرمية/ النانوية الحساسة spectrometry

electrophoretic، والرَّحَلان micro/nano chromatography

أن يستخدم أيضاً قياس طيف الكتلة mass spectrometry بالاقتران مع كيمياء البروتينات والكربوهيدرات

ضبط الجودة ومراقبة الجودة Quality Assurance and Quality Control

« ضمان أن يتلقى المرضى دواء مأموناً ونقياً وفعالاً وثابتاً »

بغية تحديد التركيز والفعالية البيولوجية لمكون الفعال في المادة الدوائية النهائية final

و في المنتج الدوائي النهائي final drug product يتوجب drug substance :

(١) حل مشكلات تحديد البنية التي تترواح بين تحديد متواالية البروتين الجديد de-novo

recombinant إلى تحديد متواالية البروتينات المأشوبة protein sequencing

. التي تتضمن منتجات اللقاحات والأضداد proteins .

(٢) استعراض تعديلات ما بعد الترجمة (للبروتينات) modifications post-

، translational glycosylation مثل الارتباط مع الغликوزيل

(٣) تحديد طيات البروتين protein folding .

ضبط الجودة ومراقبة الجودة Quality Assurance and Quality Control

« ضمان أن يتلقى المرضى دواء مأموناً ونقياً وفعالاً وثابتاً »

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

٥) استعراض 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 خطوطاً عريضة في مستقبل المعالجة الجينية والهندسة الوراثية.

في أيامنا الحالية ، تزرع معظم الشركات الصيدلانية العملاقة إلى تطوير أدوية المواد الصيدلانية البيولوجية ، وكل ذلك وفقاً للتشريعات والقوانين ذات العلاقة .

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

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

الأدوية البيولوجية **biologics**

منتجات المشابهات البيولوجية

Biosimilar Products (or Follow-on Biologics)

تشكل حالياً مدة انتهاء حماية براءة اختراع المواد الصيدلانية البيولوجية أو الأدوية البيولوجية (كان أولها عام ٢٠٠٦ ومدتها ١٢ سنة) سوقاً للاستثمار في المنافسة حول استخدام الدواء الجنيسي (غير محدود الملكية). **generic**

Follow-on Biologics (في أمريكا) هي نمط جديد من الأدوية الجنيسية للمواد الصيدلانية **Biosimilars** (في أوروبا) أو مصطلح **generics** (في أوروبا) أو مصطلح **Biologics** (في أمريكا)؛ هي نمط جديد من الأدوية الجنيسية الموجودة في السوق والمنتهية مدة براءة اختراعها. (عام ١٢)

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 حالياً مصطلح "المشابهات البيولوجية" **Biosimilars** بشكل رسمي في دول الاتحاد الأوروبي (EMEA)

Regulatory agencies in the United States (Food & Drug Administration, FDA) and Europe (European Medicines Agency, EMEA) 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 الجنسية ؛ غير محدود الملكية Generic chemical drugs بالمواصفات الكيميائية نفسها للأدوية الأصلية فيما يتعلق بالمكونات الفعالة active ingredients ، المكونات الفعالة في الأدوية البيولوجية أكثر تعقيداً وتنوعاً . و فيما يتعلق بالمتغيرات heterogeneity والحساسية sensitivity العالية لعمليات التصنيع ، فإن الأدوية البيولوجية الأصلية و الأدوية البيولوجية المشابهة التابعة follow-on biosimilars سوف يحدث لها تغيرات في المتفاوت نوعية originators مع الزمن specific variants .

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 ينوي في كل دواء بيولوجي (مثلاً ، الاستشراط liquid chromatography ، المقايسة المياعية immunoassays ، مقياس الطيف الكتلوي mass spectrometer وغيرها) .

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

انتهى البحث