

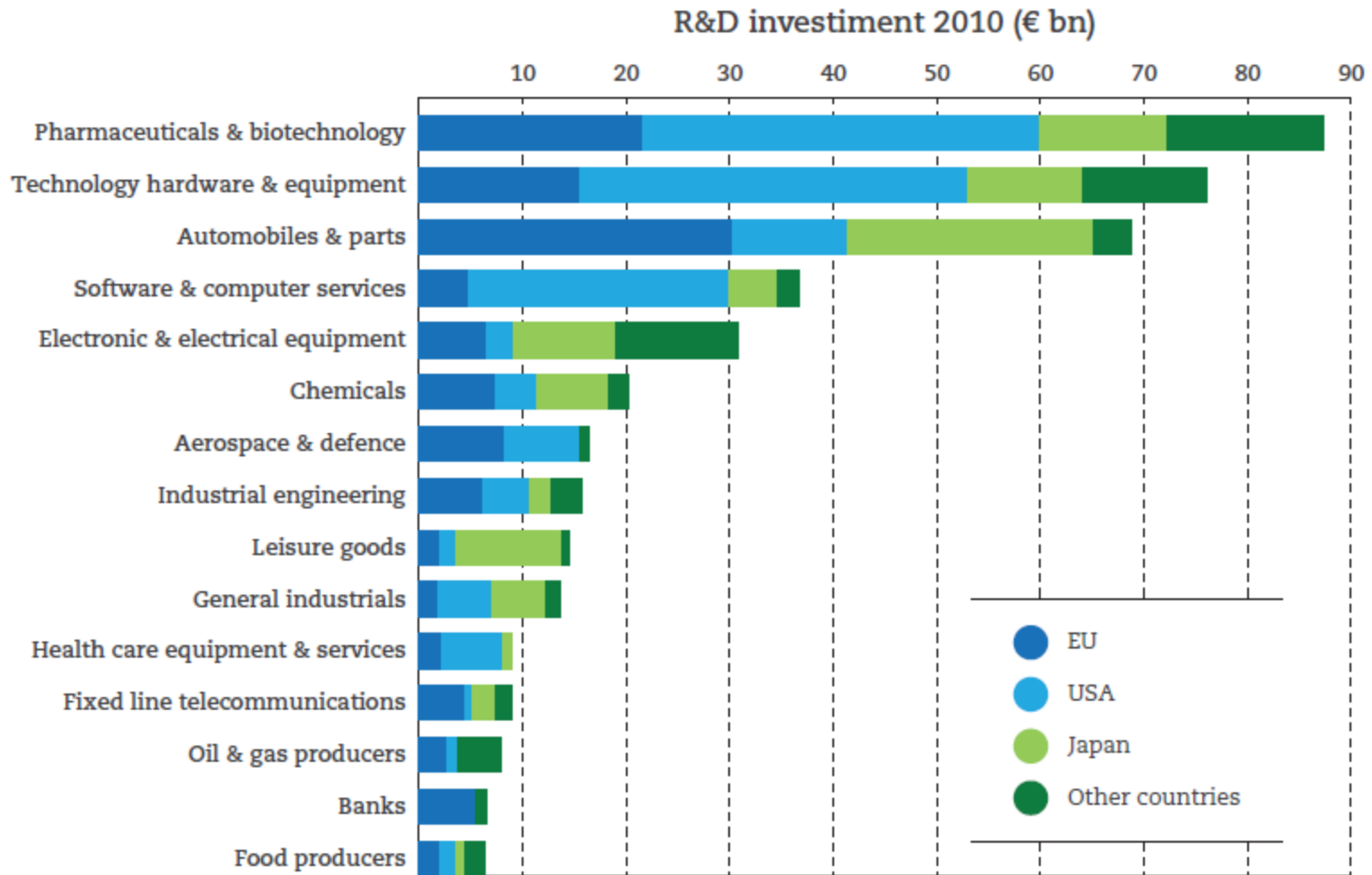
# خصائص وأمثلة عن الأدوية البيولوجية

## PROPERTIES & EXAMPLES OF BIOLOGICAL DRUGS

National Cancer Institute Definition of a Biological Drug:  
*A substance that is made from a living organism or its products and is used in the prevention, diagnosis, or treatment of cancer and other diseases.*

# يفوق الاستثمار في أبحاث وتطوير الأدوية R&D أي مجال آخر

Chart 5: R&D investments by sector (EUR billion)<sup>22</sup>



## أهم الاختلافات بين الأدوية البيولوجية (البروتينية) والأدوية صغيرة الوزن الجزيئي

الأدوية صغيرة الوزن الجزيئي Small molecule drugs	الأدوية البيولوجية Biological drugs	
صغير	كبير	الوزن الجزيئي
منخفضة أو متوسطة	عالية	درجة التعقيد
عالية	منخفضة	درجة التجانس
داخل الخلايا بشكل رئيسي	خارج الخلايا/ على سطح الخلايا	موقع التأثير الدوائي
مصطنعة	طبيعية (مع بعض التعديل أحيانا)	المادة الدوائية الفعالة (API)
صلب (في الغالب)	محلول (في الغالب)	الشكل الصيدلاني
ممتازة وسهلة	جيدة (درجة عالية من الصعوبة)	تكرارية التصنيع
بسيطة (في الغالب)	معقدة (نتيجة التغيرات خلال التصنيع) وضرورة تجنب التلوث	طرق التحليل
سهولة التقليد	صعوبة التقليد	الأدوية المثلثة Generics
إعطاء فموي (في الغالب)	تسريب وريدي (في الغالب)	طريق الإعطاء
عالية	منخفضة (متطلبة)	الثباتية Stability

# أجيال الأدوية البيولوجية

Generation	Type	Examples
1 <sup>st</sup>	Replacement of naturally derived proteins	Insulin Growth Hormone Blood Factors
2 <sup>nd</sup>	Proteins with therapeutic benefits used in non-deficient patients	tPA Hep B vaccine IL-2
3 <sup>rd</sup>	Antibodies	Humira Herceptin Avastin
X	Nucleic Acids (anti-sense RNA/Naked DNA/RNAi) Gene Therapy Cell based Therapies (autologous or allogenic stem cells) Personalized medicine	

**Product****Application**

أمثلة لأدوية بيولوجية مع  
استطبباتها/تطبيقاتها

Blood factor VIII  
(clotting factor)

Used to treat hemophilia

Epidermal growth  
factor

Used to stimulate antibody production  
in patients with immune system  
disorders

Growth hormone

Used to correct pituitary deficiencies  
and short stature in humans; other  
forms used in cows to increase milk  
production

Insulin

Used to treat diabetes mellitus

Interferons

Used to treat cancer and viral  
infections

Interleukins

Used to treat cancer and stimulate  
antibody production

Monoclonal  
antibodies

Used to diagnose and treat a variety  
of diseases including cancers

Tissue plasminogen  
activator

Used to treat heart attacks and  
stroke

# Top 10 Biological Drugs in the United States

more than \$1 billion in annual sales in 2017

Commercial (Generic) Names/ <u>manufacturer</u>	Top Indications	Sales in 2017
Humira (Adalimumab) <u>AbbVie/Abbott</u>	Rheumatoid arthritis, plaque psoriasis, Crohn's disease	\$18.4 billion
Rituxan (Rituximab) <u>Roche</u>	Non-Hodgkins lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, rheumatoid arthritis	\$9.2 billion
Enbrel (Etanercept) <u>Pfizer/Amgen</u>	Rheumatoid arthritis, plaque psoriasis, psoriatic arthritis	\$7.9 billion
Herceptin (Trastuzumab) <u>Roche</u>	HER2+ breast cancer	\$7.4 billion
Avastin (Bevacizumab) <u>Roche</u>	Breast, colorectal, kidney, non-small-cell lung, glioblastoma, ovarian cancers	\$7.1 billion

# Top 10 Biological Drugs in the United States

more than \$1 billion in annual global sales in 2017

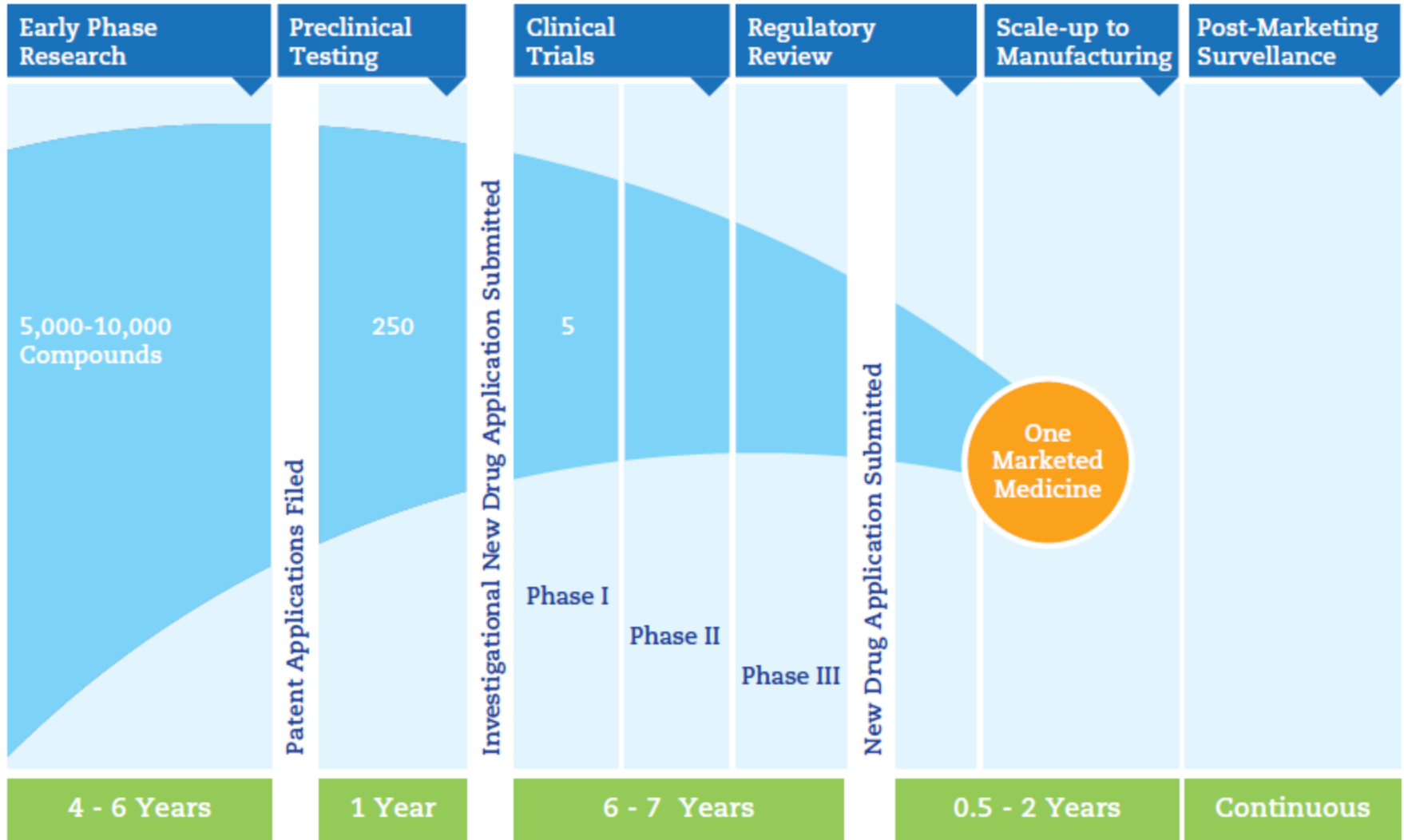
Commercial (Generic) Names/ <u>manufacturer</u>	Top Indications	Sales in 2017
Remicade (Infliximab) <u>Johnson &amp; Johnson</u>	Rheumatoid arthritis, Crohn's disease, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, plaque psoriasis, ulcerative colitis	\$7.1 billion
Lantus (Insulin glargine) <u>Sanofi</u>	Diabetes	\$5.7 billion
Neulasta (Pegfilgrastim) <u>Amgen</u>	Neutropenia related to cancer chemotherapy	\$4.7 billion
Avonex (Interferon beta-1a) <u>Biogen Idec</u> CinnoVex, a biosimilar, in Iran	Multiple sclerosis (MS)	\$2.1 billion
Lucentis (Ranibizumab) <u>Roche, Novartis</u>	Age-related macular degeneration	\$1.5 billion

Trade Name	Description	Marketer	2010 Rev
1. Enbrel	TNF Mab, rDNA	Amgen / Pfizer	\$7,287
2. Avastin	VEGF Mab, rDNA	Roche	\$6,973
3. Rituxan	CD20 Mab, rDNA	Roche / Biogen	\$6,859
4. Remicade	TNF Mab, rDNA Mab, rDNA	Johnson & Johnson	\$6,520
5. Herceptin	HER2 receptor	Roche	\$5,859
6. Humira	TNF Mab, rDNA	Abbott	\$5,488
7. Lantus	Insulin glargine, rDNA	Sanofi	\$4,834
8. Neulasta	G-CSF, rDNA, PEG	Amgen	\$3,558
9. Lucentis	VEGF Mab Fab, rDNA	Roche	\$3,106
10. Aranesp	EPO, darbo-, rDNA	Amgen	\$2,995
11. Avonex	Interferon beta-1a, rDNA	Biogen Idec	\$2,518
12. Prevnar-7	Pneumococcal Vaccine(7)-CRM197	Pfizer	\$2,400
13. Rebif	Interferon beta-1a, rDNA	Merck	\$2,297
14. NovoLog	Insulin aspart, rDNA	Novo Nordisk	\$2,198
15. Novolin	Insulin, rDNA	Novo Nordisk	\$2,185
16. Advate	Factor VIII, rDNA	Baxter	\$2,095
17. Humalog	Insulin lispro, rDNA	Lilly	\$2,054
18. Procrit / Eprex	EPO, rDNA	Johnson & Johnson	\$1,900
19. Erbitux	EGF receptor Mab, rDNA	Bristol-Myers Squibb	\$1,791
20. Pegasys	Interferon alfa, rDNA, PEG	Roche	\$1,775
21. Betaseron	Interferon betaser, rDNA	Bayer	\$1,661
22. NovoSeven	Factor VIIa, rDNA	Novo Nordisk	\$1,483
23. BOTOX	Botulinum Toxin A	Allegan	\$1,414
24. NeoRecormon	EPO, rDNA	Roche	\$1,387
25. Kogenate	FS Factor VIII, rDNA	Dr. Aljamali_Biotech Bayer	\$1,383



26. Neupogen	G-CSF, rDNA	Amgen	\$1,286
27. Levemir	Insulin detemir, rDNA	Novo Nordisk	\$1,271
28. Engerix-B	Hepatitis B Vaccine, rDNA	GlaxoSmithKline	\$1,200
29. Tysabri	Integrin Mab, rDNA	Biogen Idec / Elan	\$1,089
30. Humulin	Insulin, rDNA	Lilly	\$1,089
31. Synagis	RSV Mab, rDNA	MedImmune/AstraZeneca	\$1,038
32. Gardasil	HPV vaccine, rDNA	Merck	\$998
33. Varivax	Varicella Vaccine	Merck	\$929
34. Norditropin	Somatropin, rDNA	Novo Nordisk	\$887
35. Genotropin	Somatropin, rDNA	Pfizer	\$885
36. Forteo	Parathyroid hormone, rDNA	Lilly	\$830
37. PEG-Intron	Interferon alfa-2b, rDNA	Merck	\$737
38. Orencia	CTLA4-Ig, rDNA	Bristol-Myers Squibb	\$733
39. Cerezyme	Glucocerebrosidase, rDNA	Genzyme/Sanofi	\$720
40. Xolair	immunoglobulin E Mab, rDNA	Roche & Novartis	\$692
41. Gonal-f	FSH rDNA	Merck Serono	\$674
42. BeneFIX	Factor IX, rDNA	Pfizer	\$643
43. Menactra	Meningococcal Vaccine	Sanofi	\$626
44. Pulmozyme	DNase, rDNA	Roche	\$554
45. Soliris	Complement C5 Mab, rDNA	Alexion	\$541
46. Follistim AQ	FSH rDNA	Merck Serono	\$528
47. Nutropin	Somatropin, rDNA	Roche	\$504
48. TNKase	tPA, TNK-, rDNA	Roche	\$496
49. Helixate FS	Factor VIII, rDNA	Bayer	\$480
50. Actemra	IL-6 receptor mAb, rDNA	Roche	\$428

# يتضمن الاستثمار R&D جميع مراحل تطوير الدواء



# SELECTED BIOLOGICAL PROTEINS/ BIOPHARMACEUTICAL DRUGS

# الإنسولين البشري ومماثلاته

## Human Insulin and analogs

### الإنسولين البشري



- Eli Lilly Humulin (Eli Lilly) هو أول عديد ببتيدي مأشوب يحصل على موافقة الـ FDA عام 1982.
- يصطنع الإنسولين البشري في *E. coli* وهو مماثل كيميائياً وفيزيائياً للإنسولين المفرز من المعثكلة. ومن حسناته تحريضه شبه المعدوم لجملة المناعة نسبةً لأنواع الإنسولين الحيوانية التي استعملت قبله.
- قبل عام 1986، كان الإنسولين يحضّر بإنتاج كل من سلسلتي A و B بشكل منفصل في الجراثيم ومن ثم يتم ربطهما كيميائياً. أما حالياً، فتصطنع طليعة الإنسولين proinsulin ثم يشطر الببتيدي C إنزيمياً. وقد أبدى الـ Humulin المحضّر بكلتا الطريقتين خصائص حركية دوائية وسريرية متشابهة.
- توجد العديد من مستحضرات الـ Humulin هي: (R) regular، (N) isophane or NPH، (L) lente، (U) ultralente، Humulin 50/50، Humulin 70/30. ويمكن الحصول على تأثير سريع أو بطيء أو متوسط السرعة عبر هذه المستحضرات.
- في عام 1996 اصطنع الإنسولين في خميرة *Saccharomyces cerevisiae* (خميرة الخبز) من قبل شركة Novo Nordisk وسمّي بـ Novolin.

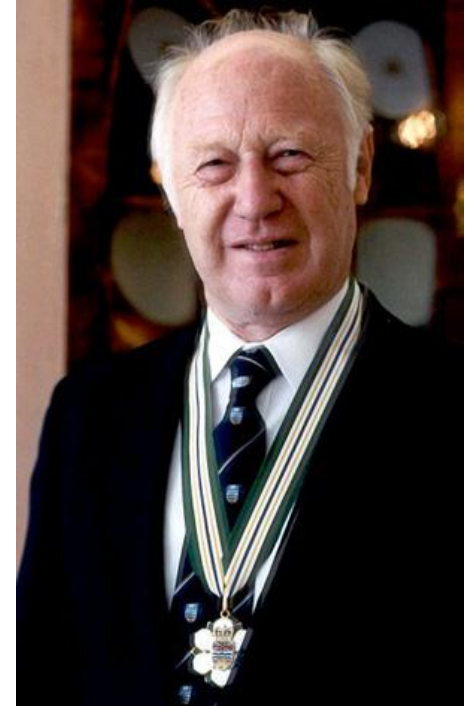
# مماثلات الإنسولين البشري

## Human Insulin Analogs

- اصطنعت لاحقاً مماثلات للإنسولين تملك ميلاً منخفضاً للتكدّس aggregation والارتباط الذاتي self-association وتملك لذلك تأثيراً سريعاً يشبه بذلك حركية الإنسولين المفرز بشكل طبيعي.
- وقد أدت التعديلات في تتالي بعض الحموض الأمينية إلى ظهور شكلين صيدلانيين للإنسولين المشوب سريع التأثير هما: insulin lispro (Humalog, Eli Lilly) و insulin aspart (Novolog, Novo Nordisk)، إضافةً إلى إنسولين مديد التأثير long-acting هو insulin glargine (Lantus, Aventis). ويمكن إعطاء المماثلين سريعى التأثير خلال الوجبة أو بعدها مما يشكل أفضلية هامة.

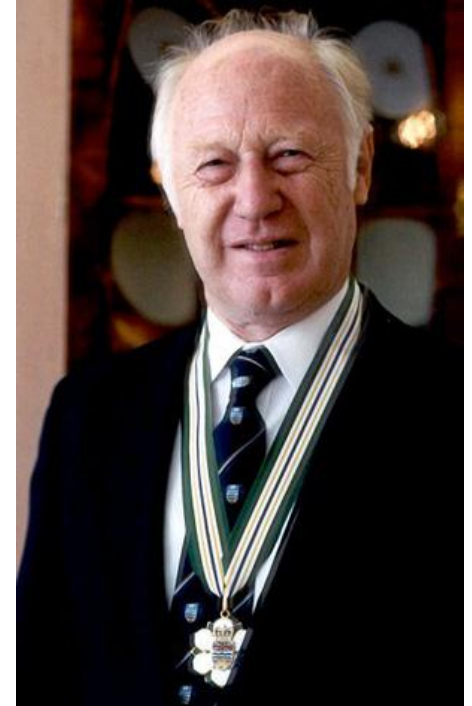
# Michael Smith won Nobel Prize in 1993

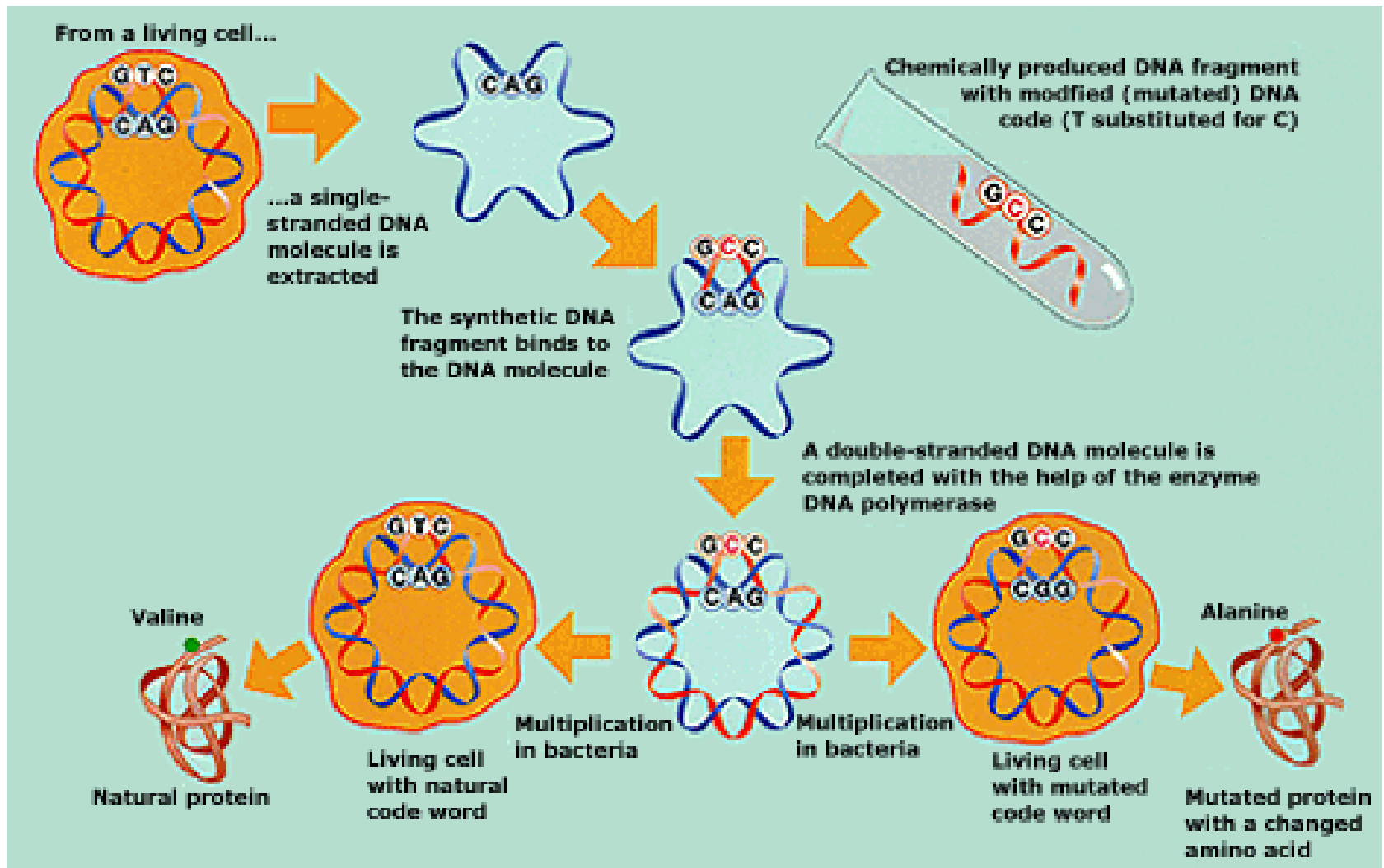
- Using site-directed mutagenesis the information in the genetic material can be changed. A synthetic DNA fragment is used as a tool for changing one particular code word in the DNA molecule. This reprogrammed DNA molecule can direct the synthesis of a protein with an exchanged amino acid. **Michael Smith's** method has become one of biotechnology's most important instruments.



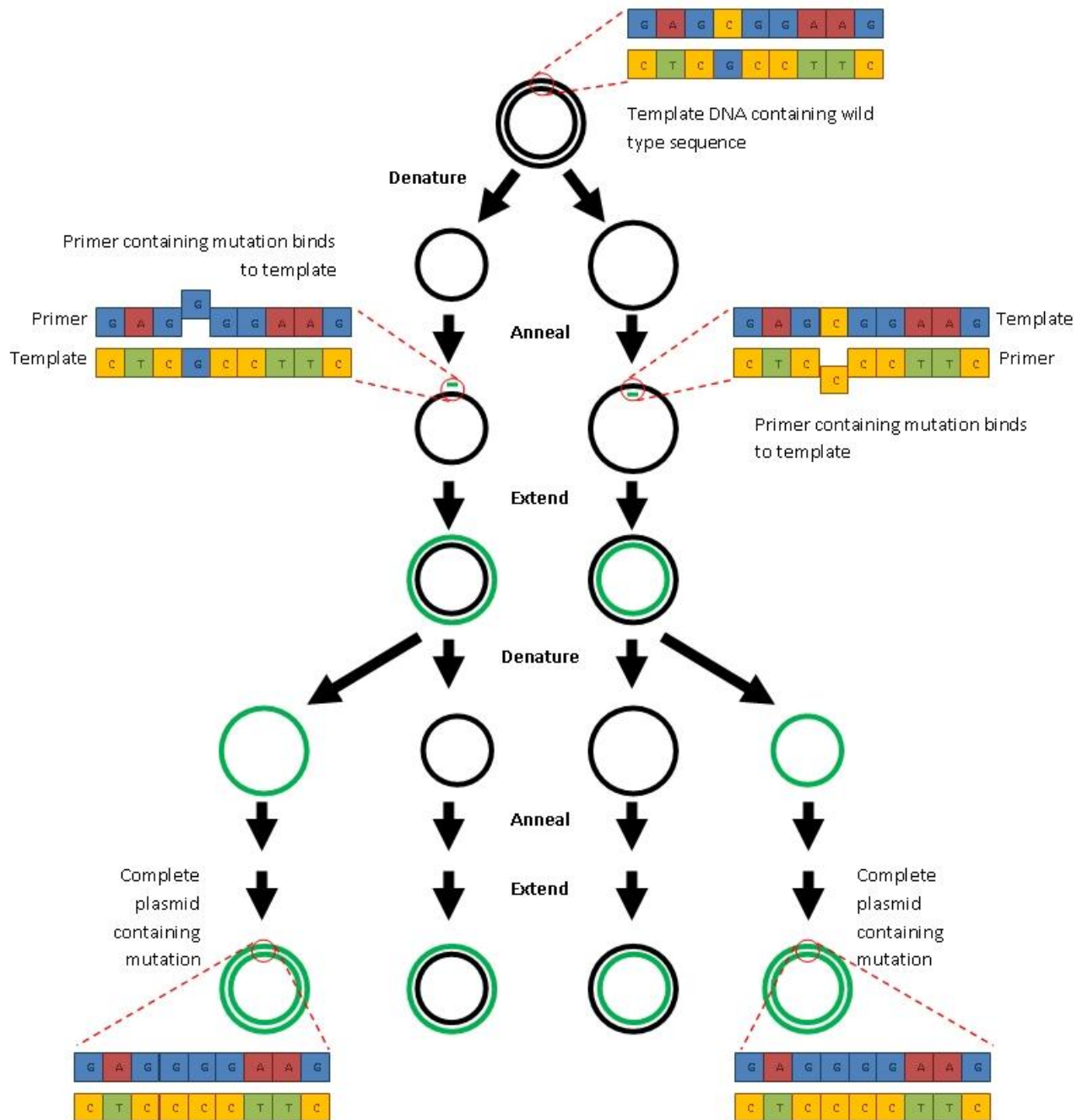
# Michael Smith won Nobel Prize in 1993

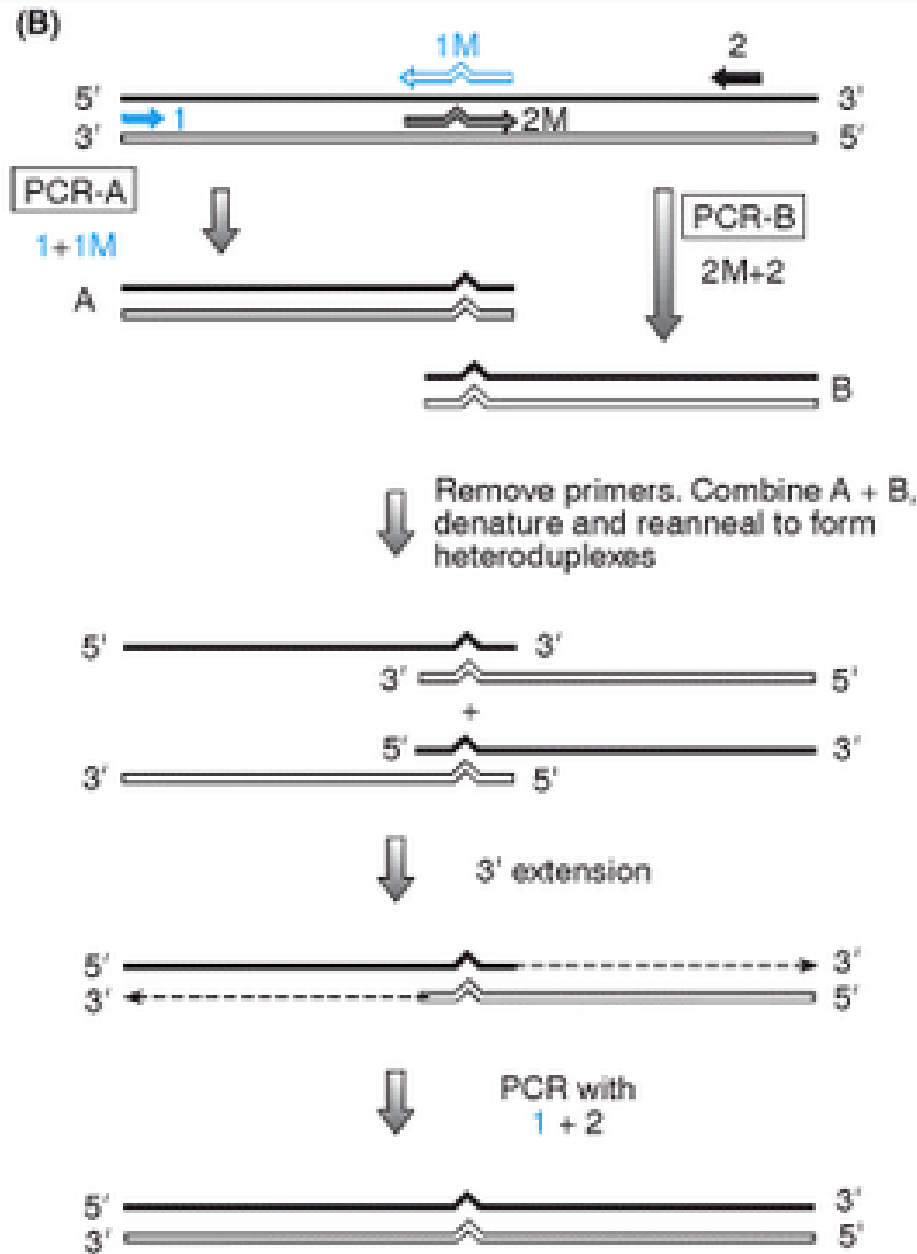
- **With Smith's site-directed mutagenesis** the researchers can study in detail how proteins function and how they interact with other biological molecules. Site-directed mutagenesis can be used, for example, to systematically change amino acids in enzymes, in order to better understand the function of these important biocatalysts. The researchers can also analyse how a protein is folded into its biologically active three-dimensional structure. The method can also be used to study the complex cellular regulation of the genes and to increase our understanding of the mechanism behind genetic and infectious diseases, including cancer.



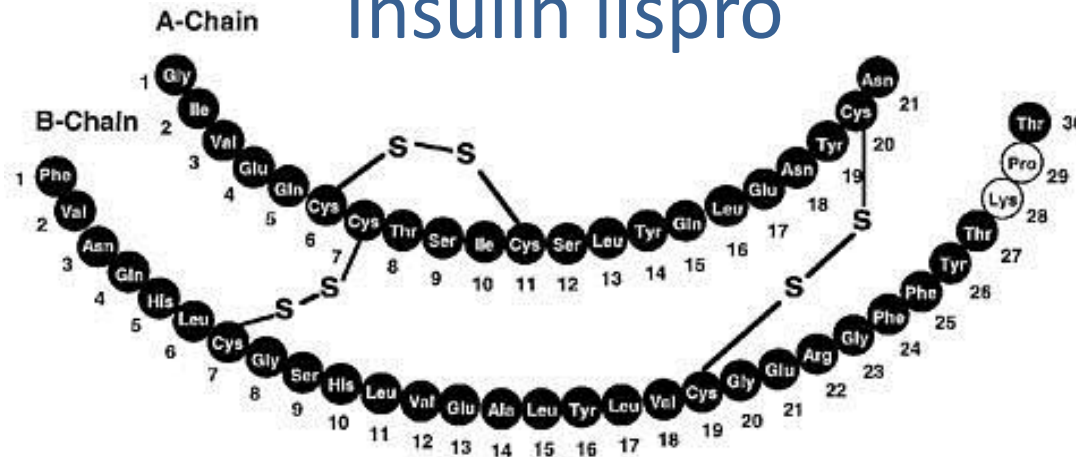






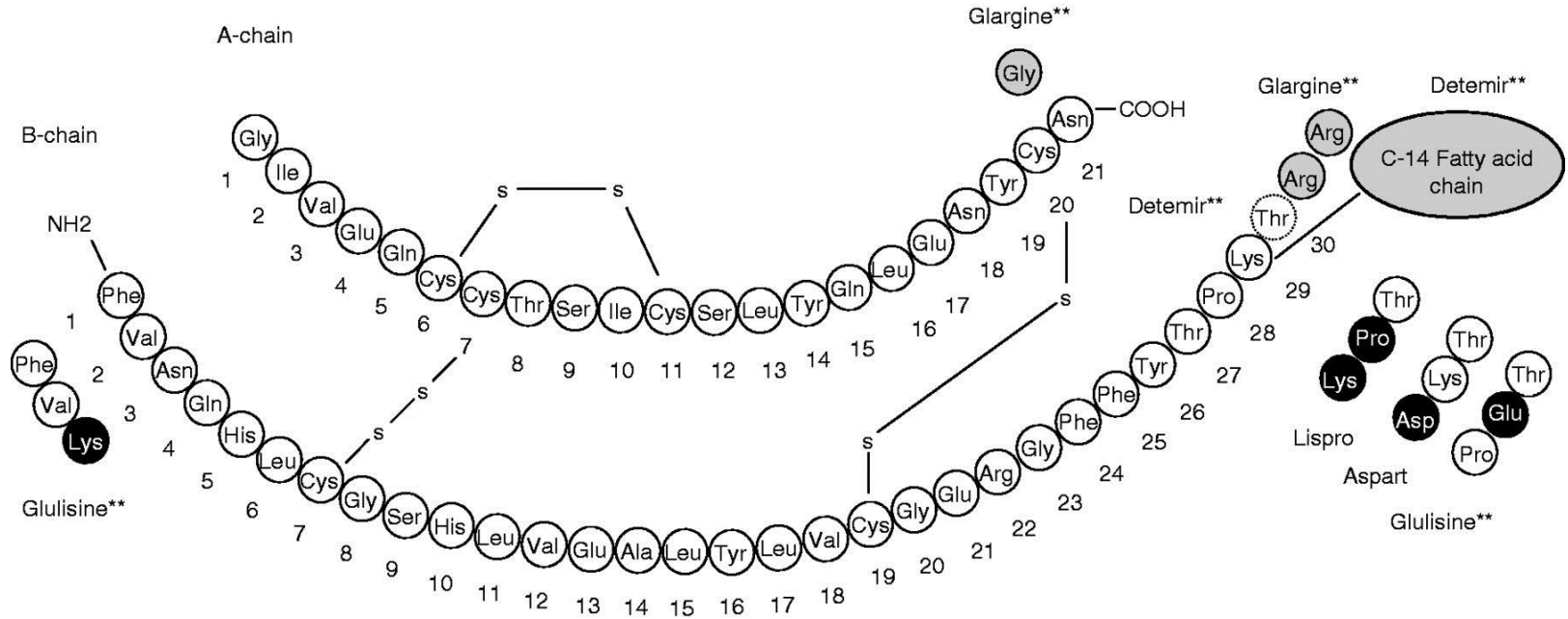


# Insulin lispro



- استبدال الحمضان Lys (B28) و Pro (B29) في السلسلة B للإنسولين البشري مكان Pro (B28) و Lys (B29). وأنتج البروتين في *E. coli*.
- تكون ثمالة Pro في الموقع B28 ضرورية لشكل b-sheet وتشكيل وحدة مثنوية من البروتينين dimer unit. وعند عكس موقعي Lys و Pro فإن ذلك يحذف موقع مهم للروابط الكارهة للماء وبالتالي يخفض الميل لتشكيل جزيئات مثنوية.
- عادةً ما يضاف الزنك لمستحضرات الإنسولين من أجل زيادة الثباتية، وتتواجد جزيئات الإنسولين بسبب ذلك كوحدات سداسية hexamer. ويفصل insulin lispro بسرعة أكبر بشكل جزيئات موحودة monomers بسبب ضعف قدرته على تشكيل مثنويات في البنية السداسية. وهكذا يملك امتصاصية سريعة، وبداية سريعة، ومدة تأثير أقصر من الإنسولينات النظامية، مما يتيح مرونة في تحديد كمية ووقت تناول الجرعات خلال أو بعد الوجبات.
- لا يبدو أن عكس الـ Pro و Lys يزيد من القدرة الاستمناعية للإنسولين lispro.

# Insulin aspart & glargine & glulisine



- استبدلت ثمالة واحدة في insulin aspart بـ Asp عوضاً عن Pro في الموقع B28 وحضر البروتين في الخميرة. وهذا البروتين مصادق عليه للحقن تحت الجلد SC عن طريق مضخة إنسولين.
- يصطنع insulin glargine في E. Coli ويختلف عن الإنسولين النظامي باستبدال Gly بدلاً من Asn في الموقع A21 وإضافة ثمالتين Gly في النهاية الكربوكسيلية للسلسلة B. والإنسولين glargine مديد التأثير ويعطي مستويات قريبة من المستويات الأساسية للإنسولين بعد حقنة واحدة قبل النوم.
- استبدلت ثمالة (B3) Lys عوضاً عن Asn و (B29) Glu عوضاً عن Lys لتطوير insulin glulisine (Apidra, Sanofi). ونجم عن ذلك إنسولين سريع التأثير يستخدم قبل أو بعد الطعام بوقت قصير.



- قبل توفر البروتين المأشوب، كان هرمون النمو يستخلص من خزعات الغدة النخامية مع توفر كميات قليلة جداً لا تناسب احتياجات السوق الدوائية، إضافةً إلى أن تلك المستحضرات كثيراً ما احتوت على تلوث فيروسي أدى في بعض الحالات إلى تدرّك في المادة العصبية للمرضى الذين تلقوا العلاج.
- أول مستحضر لهرمون النمو المأشوب كان somatrem (Protropin, Genentech) واحتوى على ثمالة مثيونيل إضافية في النهاية الأمينية بعد إنتاجه في E. Coli، وأبدى قدرة استمناعية أكبر من الهرمون الطبيعي. بعد ذلك، تم استبداله لاحقاً بالهرمون الطبيعي المأشوب somatotropin في صنفين: Humatrope (Eli Lilly) و Nutropin (Genentech)، وكلاهما مصادق عليه لمعالجة العوز في هرمون النمو لدى الأطفال.
- هنالك أيضاً بروتين مأشوب بقري (bovine somatotropin (bST) متوفر في السوق باسم Posilac لشركة Monsanto لتحفيز إنتاج الحليب لدى البقر.

## الإنترفيرونات Interferons

- الإنترفيرونات هي عائلة من البروتينات تملك كموناً عالياً لعلاج الأمراض الفيروسية والسرطانات وهي تنتج بمعظمها حالياً في *E. coli*، وهي مصادق عليها لعلاج أنواع من ابيضاضات الدم والسااركومة والتصلب المتعدد MS.
- تنتمي معظم الإنترفيرونات إلى أصناف ثلاثة: ألفا وبيتا وغاما، مع كون الصنف ألفا أكبر تلك الأصناف واحتوائه على أكثر من 20 عضواً (بروتيناً). وتصنف الإنترفيرونات ألف وبيتا ك Type I interferons وتنتجها جميع الخلايا في الجسم استجابةً للإنتان الفيروسي، بينما ينتج الإنترفيرون غاما (Type II interferon) من قبل الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية NK.
- يتألف الإنترفيرون ألفا من 166 حمض أميني ووزن جزيئي يتراوح بين 17.5-23 Kd. وهو حمضي مع نقطة التوازن الكهربائي isoelectric point بين 5.7-7. يتألف الإنترفيرون بيتا من 166 حمض أميني ووزن جزيئي 23 Kd، مع كونه معتدلاً وبنقطة توازن كهربائي بين 6.8-7.8. ويتألف الإنترفيرون غاما من 143 حمض أميني مع كونه قلويًا مع نقطة توازن كهربائي بين 8.6-8.7 ويتخرب بالحموضة.

## دورناز ألفا Dornase alpha

- الدورناز ألفا (Pulmozyme, Genentech) هو بروتين مأشوب لإنزيم deoxyribonuclease I، يُقدّم كحلاّلة هوائية aerosol وتمت المصادقة عليه من قبل FDA عام 1994 لعلاج التليف الكيسي cystic fibrosis. يتم إنتاجه في خلايا مبيض الفأر (القداد) الصيني Chinese hamster ovary (CHO) cells ويتضمن 260 حمض أميني مع وزن جزيئي حوالي 37 Kd. يقوم هذا الإنزيم المأشوب بتحطيم الدنا خارج الخلوي الذي يتراكم بتركيز عالية في المفرزات الهوائية لدى مرضى التليف الكيسي، مما يؤدي إلى التقليل من المخاط الكثيف الناتج عن تلك المفرزات، كما يقلل من الإنتانات الناجمة عن ذلك.
- وبسبب كون المخاط يتراكم أيضاً لدى المرضى المصابين بالتهاب رئوي، والتهاب قصبات، ووذمة رئوية، فإن هذا البروتين يمكن وصفه لعلاج جميع تلك الحالات أيضاً.

## الببتيدات المضادة للجراثيم antimicrobial peptides

- تمتلك ببتيدات الـ Magainins (وهي تتواجد في الضفادع وتملك خاصية قوية مضادة للجراثيم إيجابية وسلبية الغرام) 23 حمضاً أمينياً ولا تحتوي على السيستئين ولها بنية ثانوية  $\alpha$ -helix.
- تمتلك الـ defensins قدرة أكثر فعالية في مقاومة الجراثيم إيجابية الغرام وتحتوي على 29-34 حمضاً أمينياً وعلى ثلاثة جسور ثنائية الكبريت وهي قاعدية basic.
- وهذه الببتيدات غير سامة للخلايا حقيقية النوى ويمكن استخدامها موضعياً كمضادات جرثومية.



## مفعّل البلاسمينوجين النسيجي (tPA) tissue plasminogen activator

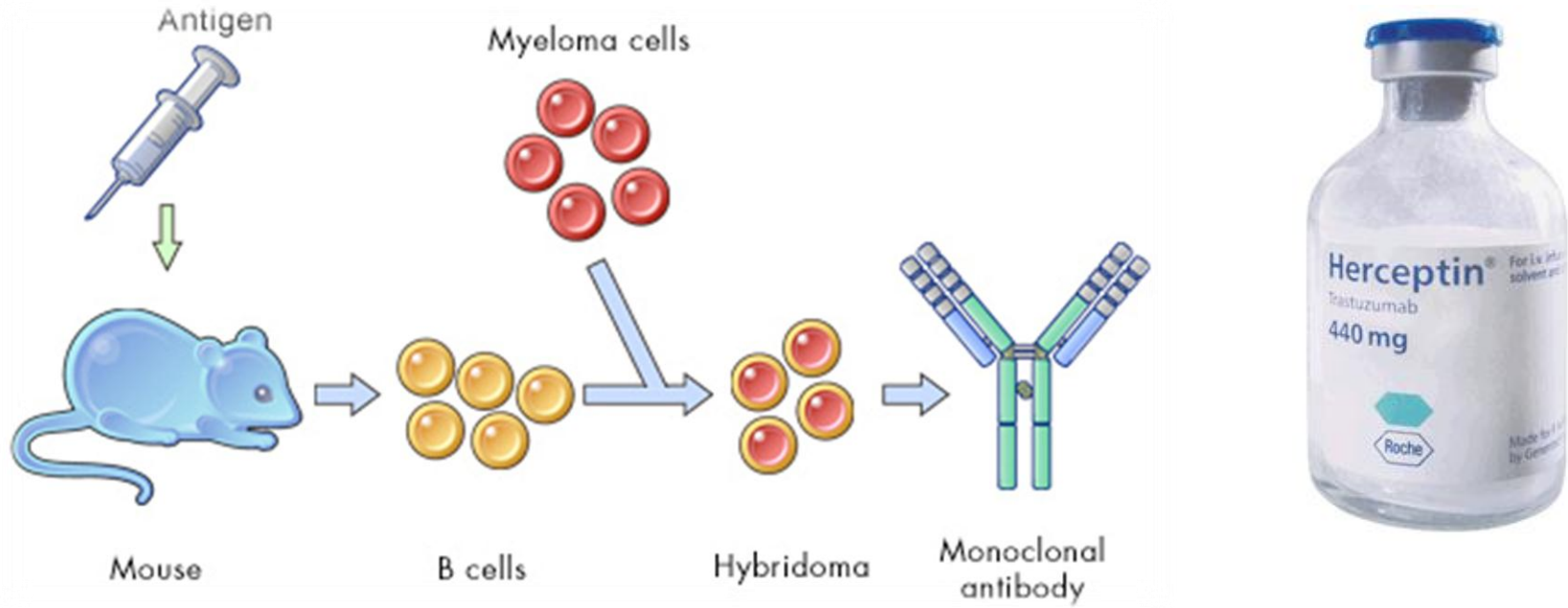
• إنّ Activase (Alteplase, Genentech)

هو بروتين سكري مَأشوب ذو 527 حمض أميني ينتج في خلايا CHO وهو مطابق للبروتين الطبيعي. يحرّض تدرك الخثرة ويستعمل في تدبير احتشاء القلب الحاد، السكتة الإقفارية الحادّة، والصدمة الرئوية.

• وهناك شكلان معدّلان للبروتين الطبيعي ذو المناطق البنيوية الخمس الوظيفية، ويملكان عمر نصفي أطول من البروتين الطبيعي هما: Reteplase (Roche) يتألف من منطقتي tPA فعالتين فقط وهو غير سكري وينتج في E. coli، و Tenecteplase (Genentech) ويحتوي على استبدال ثلاثة حموض أمينية ولديه نوعية أعلى للارتباط بالفبرين.

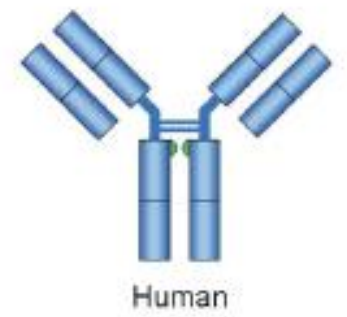
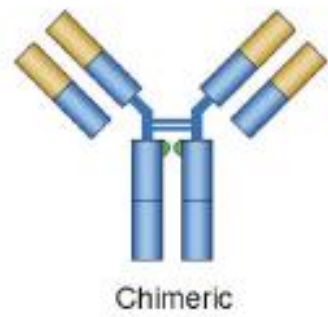
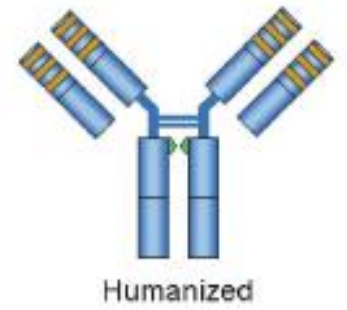
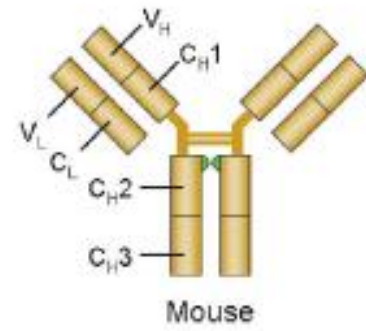
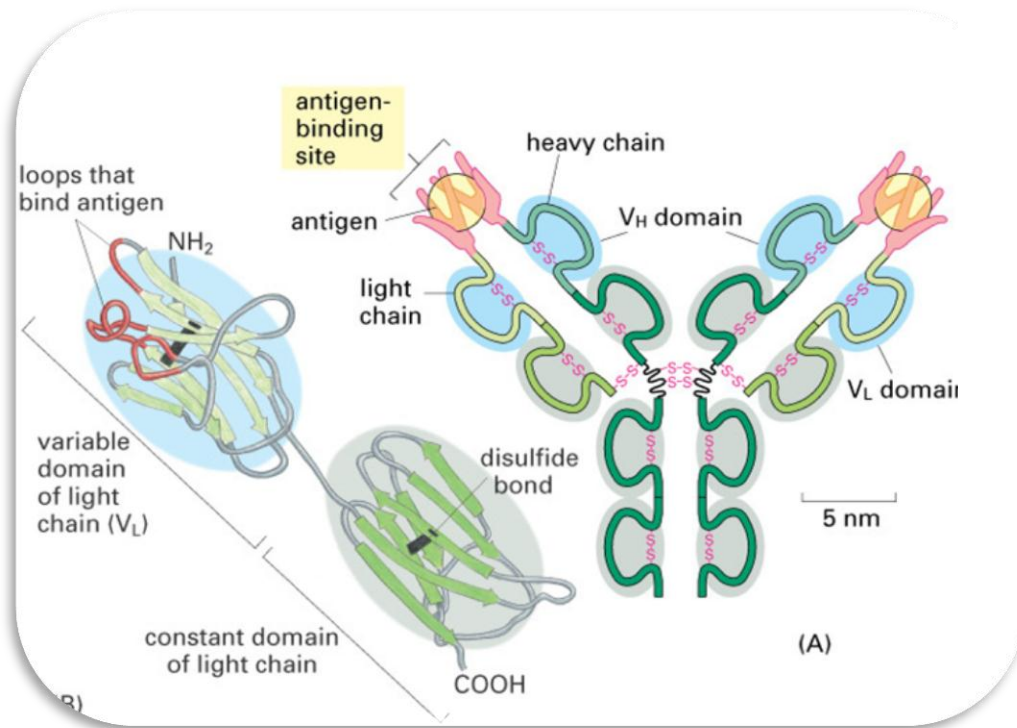


# الأضداد وحيدة النسيلة (mAbs) monoclonal antibodies



- يتم إنتاج الأضداد وحيدة النسيلة عبر سلسلة من العمليات تبدأ عادة من حقن المستضد في الفأر وتنتهي بتنقية الضد وحيد النسيلة في الزجاج *in vitro*.
- وهناك أنواع عدّة من الأضداد وحيدة النسيلة منها الفأري والخيمري *chimeric* والمؤنسن *humanized* ويتم إنتاج النوعين الأخيرين عبر الهندسة الوراثية *genetic engineering* التي تحافظ على شكل ونوعية *specificity* الضد الناتج تجاه المستضد المطلوب لكنها تقلل من استمناع الضد المؤشوب لدى حقنه في المرضى

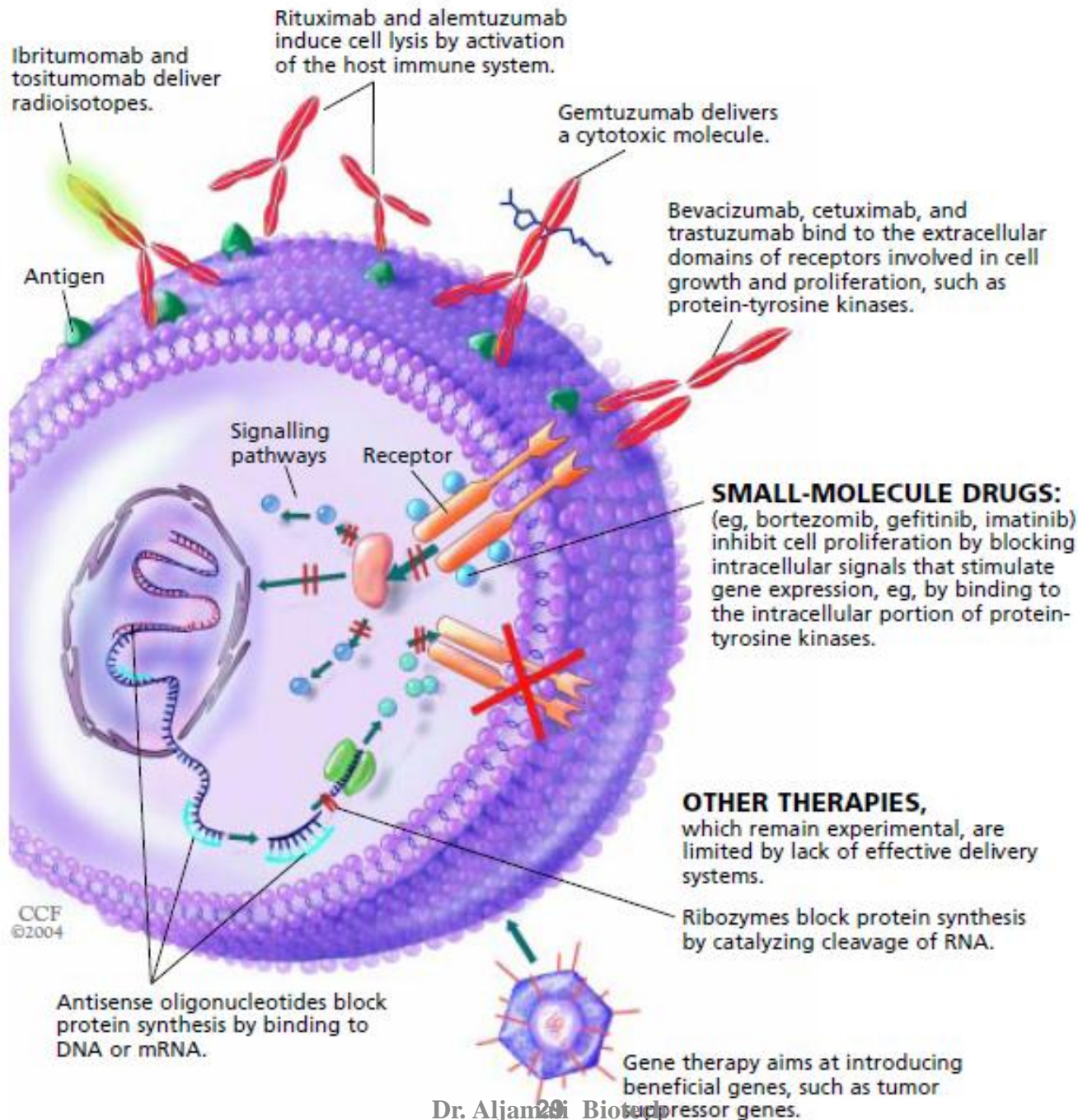
# أنواع الأضداد وحيدة النسيلة



■ Mouse sequences    ■ Human sequences

**Table 1.** Approved therapeutic antibodies.

Year (FDA)	Trade name (Generic)	Type of antibody (Target antigen)	Disease indication	Company
1986	OKT 3 (muromanab-CD3)	Murine (CD3)	Allograft rejection	Ortho Biotech
1994	ReoPro (abciximab)	Chimeric Fab (GPIIb/IIIa)	Adjunct to PTCA	Centocor
1995	Panorex (edrecolomab)	Chimeric (CA17-1A)	Colorectal cancer	GSK/Centocor
1997	Rituxan (rituximab)	Chimeric (CD20)	Non-Hodgkins lymphoma	IDEC
1997	Zenapax (daclizumab)	Humanized (IL2R)	Prevention of kidney transplant rejection	PDL
1998	Herceptin (trastuzumab)	Humanized (Her2/neu)	Metastatic breast cancer	Genentech
1998	Synagis (palivizumab)	Humanized (RSV F)	RSV prophylaxis	MedImmune
1998	Simulect (basiliximab)	Chimeric (IL2R)	Prevention of kidney transplant rejection	Norvatis
1998	Remicade (infliximab)	Chimeric (TNF- $\alpha$ )	Rheumatoid arthritis, Crohn's disease	Centocor
2000	Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin)	Humanized-calicheamicin(CD33)	CD33-acute myeloid leukemia	Celltech
2001	Campath (alemtuzumab)	Humanized (CD52)	B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia	Millennium
2002	Zevalin (ibritumomab tiuxetan)	Murine-Y-90 (CD20)	Non-Hodgkins lymphoma	IDEC
2002	Humira (adalimumab)	Human (TNF- $\alpha$ )	Crohn's disease, RA	CAT/BASF
2003	Xolair(omalizumab)	Humanized (IgE)	Asthma	Tanox/Genentech/Novartis
2003	Raptiva (efalizumab)	Humanized (CD11a)	Psoriasis	Xoma/Genentech
2003	Bexxar (tositumomab)	Murine-I-131 (CD20)	Non-Hodgkins lymphoma	Corixa/GSK
2004	Erbitux (cetuximab)	Chimeric (EGFR)	Colorectal cancer	Imclone
2004	Avastin (bevacizumab)	Humanized (VEGF)	CRC, breast, renal, NSCL cancer	Genentech



## البروتينات المندمجة Fusion Proteins

- Alefacept (Amevive, Biogen) هو بروتين مندمج ذو وزن جزيئي 91 Kd ينتج في خلايا CHO ويحتوي على الجزء خارج الخلوي للمستضد الوظيفي للكريات البيض والذي يرتبط عادة مع بروتين CD2، مندمجاً مع منطقة Fc للـ IgG البشري. وهذا البروتين متوفر لعلاج الصدف اللوحي المزمن chronic plaque psoriasis.

- Etanercept (Enbrel, Wyeth) هو بروتين مندمج مثنوي ذو وزن جزيئي 150 Kd يحتوي على مستقبل عامل النخر الورمي TNF مرتبطاً مع جزء Fc للـ IgG البشري، وينتج في خلايا CHO ويوصف لعلاج الالتهاب المفصلي الرثواني.

- Denileukin diftitox بروتين مندمج ذو وزن جزيئي 58 Kd يحتوي على شكل معدّل من ذيفان الدفتريا مندمجاً مع الإنترلوكين 2 (IL-2) البشري وينتج في E. coli ويعطى بشكل محلول حشوي لعلاج اللمفوما التائية الجلدية.