جامعة حماة

كلية الصيدلة

السنة الخامسة

مقرر التقانة الحيوية

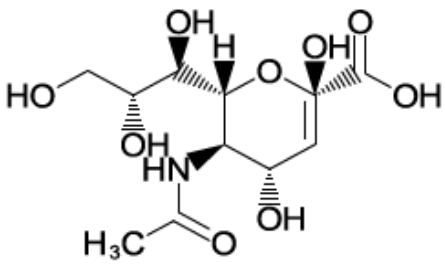
المحاضرة الرابعة

اعداد : ابتسام جرجنازي

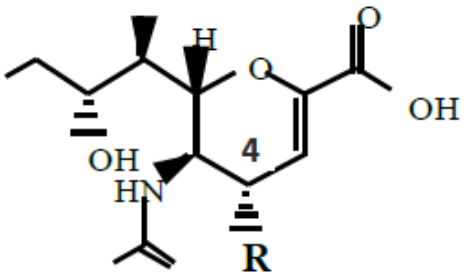
إشراف : د. ظلال قطان

تصميم الدواء بالاعتماد على بنية البروتين

- عند تصميم دواء ما يجب دراسة بنية المادة التي سيرتبط معها (المستقبل) والمستقبلات نوعين (مرتبط باللجين – غير مرتبط) والأفضل هو المرتبط باللجين لأنه يتحكم بـ "ألفة الارتباط".
- مثال: عندما نريد تصميم دواء يشبه "الديكلوفيناك" الذي يثبط عمل (COX-2) أنزيم السيكلوأوكسجيناز فإننا نبحث في PDB عن بنيته المرتبطة بالأرشيدونيك أسيد.
- في حال لم نتمكن من معرفة بنية المستقبل المرتبط باللجين فيمكن أن نستعين بـ Molecular graphics أي رسوم بيانية (أو بنى متوقعة للبروتينات أو الجزيئات) لتحديد البنية الجزيئية لجيب محتمل.
- مثال: تصميم دواء Zanamivir المثبط لأنزيم neuraminidase ، يستخدم هذا الدواء لعلاج الانفلونزا حيث (يدخل الفيروس للخلية ويتضاعف بداخلها منتجاً جزيئات فيروسية تلتصق بسطح الخلية المصابة قبل أن تصيب الخلايا الأخرى حيث يتحقق الارتباط من خلالها ثمالات sialic acid عندها يقوم أنزيم neuraminidase بقطع هذه الثمالات مما يسمح للجزيئات الفيروسية بالانتشار والعدوى) إذن هدفنا هو التوصل لمركبات تشبه بنية sialic acid قادرة على منافسته على الارتباط بأنزيم neuraminidase ممايؤدي إلى تثبيطه وبالتالي عدم قدرة الفيروس على العدوى.
- بعد دراسة بنية sialic acid تمت ملاحظة على حمضي غلوتاميك ذو شحنة سالبة في كل من الموقعين (glu119-glu227).

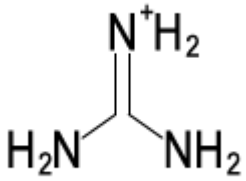


Sialic acid



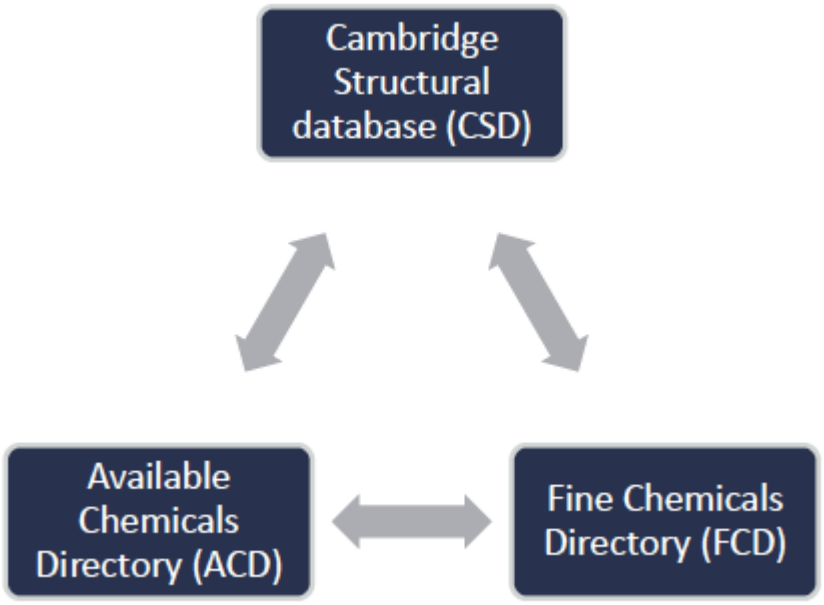
المركب المنافس

- بعد التوصل إلى مركب يشبه ببنيته sialic acid لوحظ وجود فراغ ببنيته ، بعد محاولات عديدة تضمنت إضافة (OH) لم تكن نافعة، ثم إضافة (NH3) أعطت فعالية لكن بسبب الشحنة الموجبة فإنها سترتبط مع الغلوتاميك في الموقعين السابقين الذكر وهذا يؤدي لعدم ثباتية المركب ، خلصت التجارب لإضافة غوانيدينيومم يحوي على شحنتين موجبتين



وبذلك تم تصميم Zanamivir الذي يشبه بنية sialic acid مع استبدال الهيدروكسل بالغوانيدينيوم.

- يمكن أيضاً تصميم الدواء بدراسة بنية الأنزيم (الموقع الفعال) وليتم ذلك يجب تحديد نوع الحموض الأمينية ونوع المجموعات الوظيفية المكونة لها ، هل هي مستقبلات للإلكترون أو مانحات له وهل هي كارهة للماء Hydrophobic أو محبة للماء Hydrophilic ، كما يجب تحديد نوع الرابطة التي ستتشكل وبالتالي المسافة بين الذرات (طول رابطة فاندرفالس والرابطة اليدروجينية) . مثلاً: عند وجود مجموعة كارهة للماء يجب أن توضع مقابلها مجموعة كارهة للماء ، وعند وجود مجموعة مانحة للالكترون يجب أن توضع مقابلها مجموعة مستقبلة له .
- هناك قواعد بيانات تزودنا بالبنية الكيميائية وثلاثية الأبعاد للبروتينات والمركبات الكيميائية



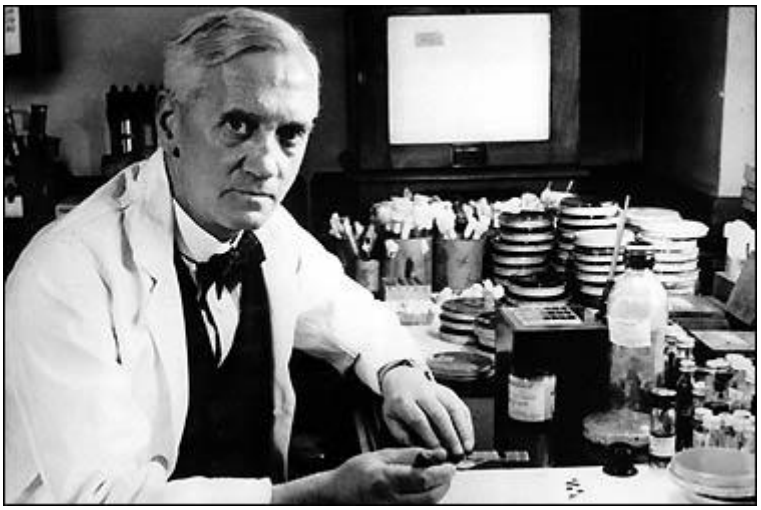
- مثال: فيروس الايدز يعبر عن كل البروتينات الخاصة به دفعة واحدة بشكل سلسلة عديد بروتين وهنا يأتي دور أنزيم البروتياز لقطع هذه السلسة إلى بروتينات متنوعة وضرورية لتشكيل الفيروس (HIV protease). علينا أن نصمم دواء ألفة ارتباط البروتياز له أكبر من ألفة ارتباط بروتينات الفيروس لكي يقوم الدواء بالارتباط معه ومنعه من أداء وظيفته وبعد دراسة بنية الموقع الفعال في الأنزيم تم التوصل إلى الدواء المناسب الذي يرتبط مع الأنزيم بشكل أسرع من بروتينات الفيروس وأطلق عليه اسم (Ritonavir).

الأشكال الصيدلانية البيولوجية والجنيس البيولوجي

مقدمة

في ليلة من ليالي العام بدأ فلمينج يتفحص عدة صحون كان يربي فيها البكتريا اللازمة للتجارب.. وكان فلمينغ قد مال بهذه الصحون إلى حوض الغسيل ، في الوقت الذي كان فيه الدكتور يكشف كل صحن قبل أن يضعه في محلول التنظيف.. استوقفه واحد منها فإذا به يعلن قائلا: هذا غريب.. كان هناك بعض العفن ينمو على أديم هذا الصحن أو ذاك وكان ذلك مألوفاً في كل حال.. لكن كل البكتريا المحيطة بهذا العفن كانت قد ماتت.. وكان هذا هو الغريب كما لاحظ فلمينغ الذي بادر إلى تحليل عينة من العفن القاتل للبكتريا.. ليكتشف أنها من فصيلة اسمها البنسيليوم.. وهكذا أمكن الدكتور ألكسندر فلمينغ من اكتشاف العقار الجديد عام ١٩٢٩. والذي لم يقدّر له أن ينال اعتراف الدوائر الرسمية أو الطبية أو الشعبية إلا بعد أن أثبت نجاحاته في معالجة جرحى الحرب العالمية الثانية. وكان ذلك بفضل جهود اثنين من الكيميائيين اللذين استطاعا تحويل الكشف العلمي ومصادفته السعيدة إلى عقار دوائي مطروح في دنيا الطب والعلاج.

- السير ألكسندر فلمينغ عالم اسكتلندي، ولد في السادس من أغسطس عام ١٨٨١ وتوفي في ١١ مارس سنة ١٩٥٥. كان عالم نباتات، وأحيائي وصيدلاني وله الكثير من الاكتشافات والإنجازات، ربما أبرزها اكتشاف الإنزيم ليسوزايم عام ١٩٢٣، واكتشاف المضاد الحيوي الشهير البنسلين المشتق من العفن عام ١٩٢٨.
- السير ألكسندر فلمنج حائز على جائزة نوبل في الطب عام ١٩٤٥ مع العالمين إرنست تشين وهوارد فلوري.



تعرفنا على العديد من أنواع التكنولوجيا الحيوية واليوم سنبحث في التكنولوجيا الصيدلانية وعلاقتها بالتكنولوجيا الحيوية، تقوم التكنولوجيا الصيدلانية بدراسة:

الصفات الفيزيائية والكيميائية للمواد الدوائية (مثل حجم الاجزاء – شكل الاجزاء – السطح النوعي – الاحتكاك الداخلي – التبلل – كثافة الاجزاء، ودراسة بعض الاعمال الصيدلانية الخاصة التي تقودنا الى الشكل الصيدلاني الناجح مثل:

- الطحن والتجزئة لتصغير حجم الأجزاء،النخل والغربلة والمزج، التجفيف، التحثير.

كما تدرس التكنولوجيا الصيدلانية مجموعة من الصفات الصيدلانية والتكنولوجية مثل:

- توزع حجم الاجزاء، مسامية الكتلة ، قابلية الانضغاط ، انسيابية الكتلة.

وتكمن أهمية دراسة التكنولوجيا الصيدلانية في وضع صيغة الشكل الصيدلاني، ودراسة المظاهر الصيدلانية الحيوية للأشكال الصيدلانية.

من المواد التي تدرسها التكنولوجيا الصيدلانية:

- **علم المادةmaterial since**

والذي يدرس تأثير الحالة الثرموديناميكية لجزيئات المواد الصيدلانية على أداء المنتجات الدوائية (كالثبات وسرعة الذوبان وبالتالي التوافر الحيوي والتأثير السريري) وكذلك التقنيات المستخدمة للتحكم بالحالة الثرموديناميكية للمواد الصيدلانية خلال التصنيع والتخزين.

- **علم الاجزاء الصغيرة، علم الجسيمات المجهريةmicro metric**

يدرس تأثير الخواص الفيزيا–كميائية للجسيمات المجهرية الصيدلانية على أداء المنتجات الدوائية والتقنيات المستخدمة لتحليل هذه الخواص وكذلك التقنيات المستخدمة في إنتاج الجسيمات المجهرية.

- **علم الصناعة الصيدلانيةpharmaceutical industrial science**

والذي يدرس التقنيات المستخدمة في إنتاج المستحضرات الصيدلانية ومراقبتها وكذلك الأنظمة والاحتياطات المتبعة لضمان جودة هذه المستحضرات الصيدلانية.

- **علم التقانة الحيوية الصيدلانيpharmaceutical biotechnology**

والذي يهتم بوضع الأدوية الحيوية (هرمونات واللقاحات والجينات) في أشكال جرعية صيدلانية تضمن سلامة وفعالية هذه المواد.

- **علم الجينات الصيدلاني أو الصيدلة الجينيةPharmacogenomics**

هو دراسة دور الجينوم في الاستجابة الدوائية، اسمه علم الجينوم–الصيدلاني، يعكس الجمع بين الصيدلة وعلم الجينوم . يقوم علم الجينات الصيدلاني بتحليل كيفية التشكيل الوراثي لتأثر استجابة الفرد للأدوية ويتعامل مع تأثير التباين الجيني المكتسب أو الموروث على الاستجابة الدواية في الحالات عن طريق ربط التعبير الجيني أو تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة بـ (الحركة الدوائية ، امتصاص الدواء ، الانتشار، الاستقلاب، والطرد (والديناميكيات الدوائية) .

- **نظام تصنيف الصيدلانيات البيولوجية Bio pharmaceutics Classification System – BCS** هو دليل يسمح بتوقع درجة امتصاص الدواء من الطريق الهضمي

وهو معتمد في إدارة الغذاء والدواء الأمريكيةFDA ، ويسمح هذا النظام التصنيفي باختصار التوقع لدرجة امتصاص الدواء الهضمية بالنسبة إلى الذوبانية أو الانحلالية (انحلال الدواء في الوسط السائل والنفوذية (عبور الدواء الذائب من لمعة الأمعاء إلى الدم)).

ولهذا التصنيف أهمية كبيرة لأن ٨٥% من الأدوية المسوقة في الولايات المتحدة وأوروبا هي أدوية فموية.

تصنف الأدوية وفق هذا النظام إلى:

- التصنيف الأول I وهي أدوية ذات نفوذية عالية وذوبانية عالية
- مثالها : ميتوبرولول

تمتاز الأدوية في هذا التصنيف بالذوبانية الجيدة والنفوذية العالية التي غالباً تتجاوز سرعة الإطراح.

- التصنيف الثاني II وهي ذات نفوذية عالية وذوبانية منخفضة
- مثالها : الغليبنكلاميد

يقيد توافر هذه الأدوية البيولوجي سرعة ذوبانها، ويمكن إيجاد صلة نسبية بين ذائبيتها في المختبر وتوافرها البيولوجي في الكائن الحي.

- التصنيف الثالث III وهي ذات نفوذية منخفضة وذوبانية عالية
- مثالها : السيميتيدين

يحدد امتصاصها بسرعة نفوذيتها رغم أن ذوبانيتها عالية.

- التصنيف الرابع IV وهي ذات نفوذية منخفضة وذوبانية منخفضة
- مثالها : هيدروكلورثيازيد

هي أدوية توافرها البيولوجي ضعيف وامتصاصها ضعيف وغير منتظم.

البدائل الحيوية أو المشابهات الحيوية بالإنجليزيةBiosimilars أو المتابعة البيولوجية بالإنجليزيةfollow-on biologics :

مصطلح مستخدم لوصف النسخ اللاحقة التي تم الموافقة عليها رسمياً من المنتجات الصيدلانية البيولوجية المبتكرة التي تطرحها الشركة الراعية أو المخترعة المختلفة بعد انتهاء براءة الاختراع والحصرية على المنتج المبتكر.

وتعد الإشارة إلى المنتج المبتكر السابق جزء لا يتجزأ من الموافقة.

- اضافة لما سبق يجب الأخذ بعين الاعتبار ما يلي:

التوافر الحيوي أو التوافر البيولوجي

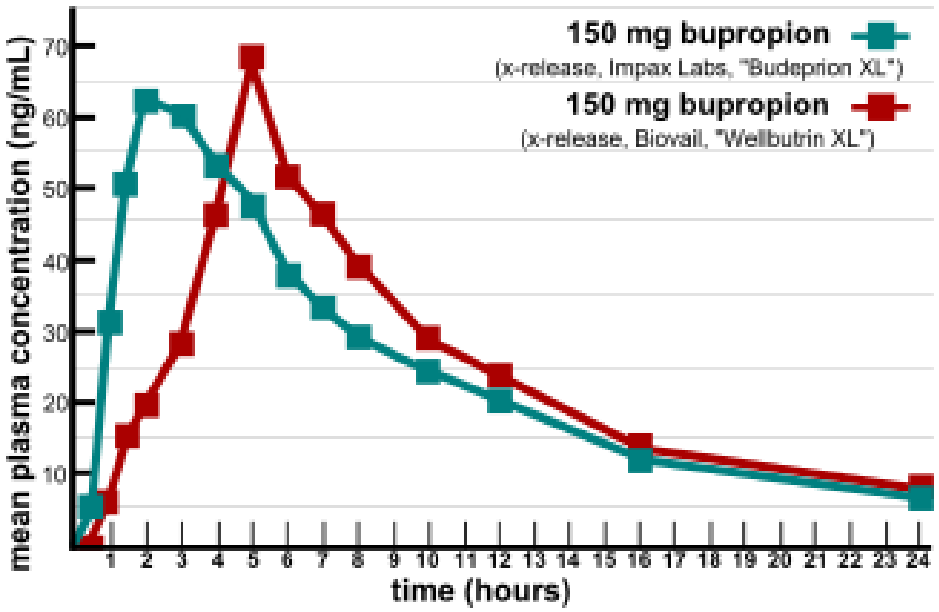
بالإنجليزيةbioavailability :في علم الأدوية، هي نسبة الدواء الذي يمتص و يصل فعليًا دون تغير لبلازما الدم في حالة الدوران للجرعة الفعلية التي أعطيت للشخص ، وعادة ما يعتبر التوافر الحيوي للجرع التي تعطى عن طريق الوريد مساوٍ للنسبة ١ (BA).هو نوع من امتصاص الجرعة من الدواء دون تغيير حتى تصل إلى الدورة الدموية النظامية ، يكون التوافر البيولوجي بنسبة ١٠٠٪ .

أما الجرع التي تعطى عن طريق العضل فتعطي نسبًا أقل من ١ (لأن اعتبارها ١ يعبر عن نسبة مثالية من الصعب الحصول عليها) لكن هناك حالات لا تحدث فيها هذه النسبة بسبب التقويض الذي يحصل أغلبه في الكبد أو في أعضاء الجسم الأخرى. أما عن طريق الفم فالنسب تتفاوت حسب نوع الدواء وتمثله وتقويضه في الجسم ، لذلك كثيرًا ما تقارن الجرع بين جرعها وتوافرها الحيوي عن طريق الوريد) إن وجد – بسبب عدم إمكانية استخدام هذا الطريق لكل الأدوية) وعن طريق الفم أو الحقن العضلي أو طريق الشرج وغيرها.

التكافؤ حيوي

التكافؤ الحيوي (بالإنجليزية: Bioequivalence): هو مصطلح يستخدم في علم الحرائك الدوائية (بالإنجليزية: pharmacokinetics)لتقدير و تقييم التساوي الحيوي بين مستحضرين دوائيين من حيث الفعالية والتأثير داخل الجسم او يعرف بانه عدم وجود أي فرق إحصائي اعتباري يتعلق بالتوافر الحيوي للمادة الفاعلة في المستحضرات المتكافئة صيدلانيا أو المتبادلة صيدلانيا بعد اعطاء نفس الجرعة المولية (بالإنجليزية: Molar Dose) وتحت نفس الظروف في دراسة مصممة بشكل ملائم

عرف (بيركيت) (Birkett) عام (٢٠٠٣)م التكافؤ الحيوي على أنه اثنين من المنتجات الصيدلانية متكافئين حيوياً، إذا كانا متكافئين صيدلانيا ولهما نفس التوافر الحيوي ، بعد ان يتناولهم الشخص بنفس الجرعة ، مع الاخذ بالاعتبار كل من الكفاءة والسلامة لكل منهما، والخط البياني يوضح المقارنة بين جرعتين دوائيتين متكافئتين حيوياً:

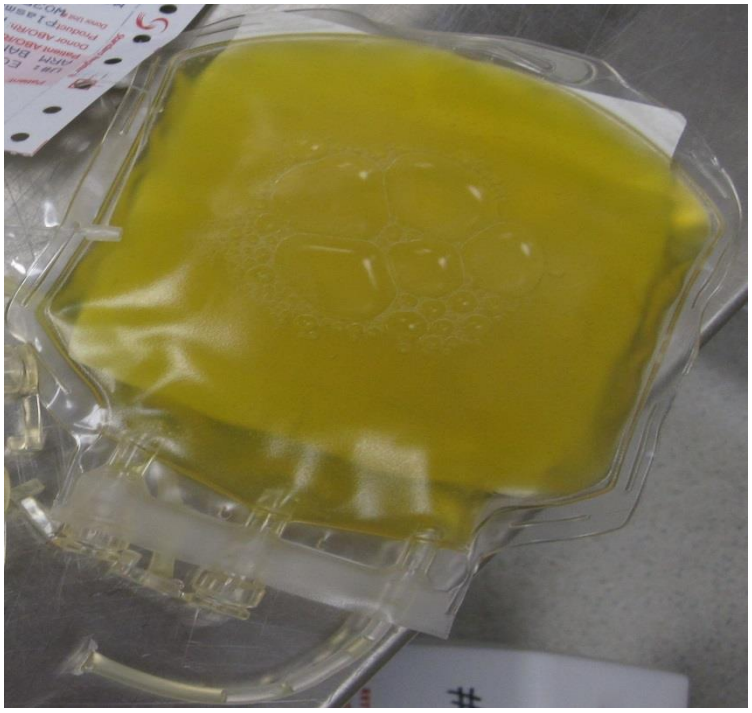


مستحضرات دوائية حيوية

المستحضرات الدوائية الحيوية، تعرف أيضا بالمنتجات الطبية الحيوية أو البيولوجية، هي أيّ منتج دوائي مصنع من، أو مستخلص من، أو شبه (نصف) مصنع من مصادر حيوية. يختلف عن المنتجات الدوائية المركبة كيميائيا، فهو يحتوي على لقاحات، دم، أو مكونات الدم، مواد مثيرة للحساسية، خلايا جسدية، أنسجة، بروتينات دوائية مهجنة، وخلايا حية تستخدم (للعلاج بالخلايا). تعزل من المصادر الطبيعية– الانسان، الحيوان، أو الميكروبات، تستخدم للوقاية أو التشخيص أو لعلاج السرطان ..

المصطلحات المتعلقة بالمستحضرات الدوائية الحيوية تختلف بين المجموعات ، بمفردات مختلفة تعتمد على فروع مختلفة من العلاجات ضمن مصنف عام للمستحضرات الدوائية الحيوية. بعض الهيئات التنفيذية تستخدم مصطلح المنتجات الدوائية الحيوية أو المنتجات الحيوية العلاجية للإشارة بشكل محدد للمنتجات ذات الجزيئات الكبيرة مثل الادوية المعتمدة في صناعتها على البروتينات والاحماض النووية، لتمييزها عن المنتجات الأخرى مثل الدم، مكونات الدم، اللقاحات، التي تستخلص بشكل مباشر من المصادر الحيوية.

المنتجات المعتمدة على الجينات والخلايا الحيوية، مثلاً، عادة تتصدر الأبحاث الطبية الحيوية، ومن الممكن أن تستخدم لعلاج حالات طبية مختلفة لا بديل لها في علاجات أخرى.



بلازما مجمدة

التصنيفات الرئيسية

❖ المستخلص من الأنظمة الحيوية

بعض المنتجات الحيوية القديمة مستخلصة من أجسام الحيوانات، ومن الانسان بشكل خاص. تتضمن أهم المنتجات الحيوية ما يلي:

- الدم كامل وبعض من مكوناته الأخرى.
- الأعضاء وزراعة الانسجة.
- العلاج بالخلايا الجذعية.
- أجسام مضادة لاكتساب المناعة (مثال: لعلاج الاصابة بالفيروسات)

بعض المنتجات الحيوية التي كانت تستخلص من الحيوانات، مثل الانسولين، أصبحت تنتج الآن عن طريق الأحماض النووية المهجنة.

❖ المنتج بتهجين الأحماض النووية

كما تم الإشارة سابقا فان مصطلح "المنتجات الحيوية" يستخدم للتعبير على نطاق واسع للمنتجات الحيوية في علم الطب. ومع ذلك، في معظم الحالات يستخدم مصطلح "المنتجات الحيوية" بشكل محدد لعلم المداواة (إما بشكل معتمد أو قيد التطوير) للمنتجات التي تنتج بالعمليات الحيوية التي تتضمن تقنية تهجين الاحماض النووية. هذه الادوية عادة هي نوع من إحدى الانواع الثلاث التالية:

١- المواد التي تكون (تقريبا) متطابقة لبروتينات الجسم. من الامثلة عليها الارثروبويتن البروتين المسؤول عن تحفيز انتاج الدم، أو هرمون النمو المسؤول عن تحفيز النمو، أو الانسولين البشري المصنع حيويا وأشباهه (نظائره).
٢- الاجسام المضادة احادية النسيلة، هذه الاجسام تشبه الاجسام المضادة التي يستخدمها الجسم لمهاجمة البكتيريا والفيروسات، لكنها "مصنعة حسب الحاجة" (باستخدام تقنية الخلايا المهجنة أو طرق أخرى) وبالتالي تستطيع إيقاف عمل أو ابطال أي مادة معينة داخل الجسم، أو استهداف نوع خاص من الخلايا، بعض الأمثلة على هذه الاجسام المضادة أحادية النسيلة للاستخدام في الأمراض الفيروسية مدرجة في الجدول في الموجود الاسفل.
٣- المستقبلات المركبة (البروتينات المهجنة)، عادة تتكون عن طريق الارتباط بشكل طبيعي بين المستقبل وبروتينات الدم المناعية. في هذه الحالة المستقبل يمنح المركب خصوصية دقيقة، بينما تمنح بروتينات الدم المناعية التوازن والثبات وميزات أخرى مفيدة في علم العقاقير والادوية، بعض الامثلة مدرجة في الجدول الموجود في الاسفل.

المنتجات الحيوية كصنف في علم المداواة له تأثير عميق على العديد من المجالات الطبية:

في علم الروماتيزم وعلم الأورام، بالإضافة إلى دراسة القلب وأمراضه، علم الأمراض الجلدية، طب الجهاز الهضمي، علم الأعصاب، وغيرها. في معظم هذه الحالات، إضافة المنتجات الحيوية خيارات دوائية أساسية لعلاج العديد من الأمراض، بالإضافة إلى علاجات لم تكن متوفرة بالأصل، وأخرى كانت موجودة لكن غير ملائمة بشكل تام. مع ذلك، فان الإقبال على المنتجات الحيوية أثار قضايا معقدة و مخاوف كبيرة تخص اقتصاد شركات الأدوية، لأن تكلفة العلاجات الحيوية مرتفع بشكل مثير مقارنة مع الأدوية التقليدية (العقاقير). هذا العامل له علاقة خاصة باستخدام العلاج بالمنتجات الحيوية للأمراض المزمنة، مثل التهاب المفاصل أو التهاب الأمعاء، أو لعلاج سرطان غير قابل للعلاج خلال الفترة المتبقية من الحياة. كلفة العلاج بالأجسام المضادة أحادية النسيلة لعلاج مثل هذه الحالات يكلف المريض ٧٠٠٠-١٤٠٠٠€

المرضى الأكبر في السن ممن يتلقون العلاج بالمنتجات الحيوية للأمراض مثل التهاب المفاصل ،التهاب المفصل الصدفي، أو التهاب الفقار الروماتويدي معرضون لخطر متزايد للإصابة بأمراض مهددة للحياة، كحوادث الاصابة بأمراض القلب، أو السرطانات الخبيثة.

أول مادة معتمدة للاستخدام العلاجي هي الانسولين "البشري" المصنع بواسطة التهجين بالحمض النووي. يشار إليه أحيانا ب (RHA) تحت المسمى التجاري "هيوميلين"، طور من قبل "جينيتيك".

الانواع الرئيسية من المنتجات الحيوية تتضمن:

- عوامل الدم (عامل ٨ عامل٩)
- عوامل التخثر (العامل المولد للبلازمين النسيجي)
- هرمونات (الانسولين، الغلوكاغون، هرمون النمو، غونادوتروفين(HCG))
- عوامل نمو كريات الدم (الاريثروبويتن، عوامل تحفيز التجمعات)
- انترفيرونز (انترفيرونز الفا، بيتا، غاما)
- المنتجات المعتمدة على الانترلوكينات (بروتينات دفاعية) مثل (انترلوكين-٢)
- اللقاحات (المستضد السطحي لالتهاب الكبد الوبائي)
- الاجسام المضادة أحادية النسيلة (متعددة)
- منتجات اضافية (عامل نخر الورم(جزء من الاستجابة الالتهابية)، الانزيمات العلاجية)

الجدول التالي يوضح بعضاً من الأمثلة على المنتجات الحيوية المصنعة عن طريق تقنية تهجين الاحماض النووية:

الاسم المعتمد في الولايات المتحدة / الاسم الدولي	الاسم التجاري	الدلالات	التقنية	ألية العمل
abatacept	Orencia	التهاب المفاصل الروماتيدي	الاندماج البروتيني المناعي بروتين مرتبط بالخلايا اللمفاوية التائية السامة ٤	تعطيل عمل الخلايا نوعT
أداليموماب	Humira	التهاب المفاصل الروماتيدي، التهاب الفقار الروماتويدي، التهاب المفصل في الصدفية، الصدفية، التهاب القولون التقرحي، مرض كرون	الأجسام المضادة أحادية النسيلة	المضادTNF
alefacept	Amevive	الصداف اللويحي المزمن	الاندماج البروتيني المناعيG1	غير مميز بشكل تام
إريثروبويتين	Epogen	الانيميا التي تظهر بسبب العلاج الكيميائي للسرطان، مرض كلوي مزمن	تهجين البروتينات	تحفيز إنتاج خلايا الدم الحمراء
إيتانرسبت	Enbrel	التهاب المفاصل الروماتيدي، التهاب الفقار الروماتويدي، التهاب المفصل في الصدفية، الصدفية	اندماج بروتيني مع المستقبل البشري المهجنTNF	المضادTNF
إنفليكسيماب	Remicade	التهاب المفاصل الروماتيدي، التهاب الفقار الروماتويدي، التهاب المفصل في الصدفية، الصدفية، التهاب القولون التقرحي، مرض كرون	الاجسام المضادة احادية النسيلة	المضادTNF

Trastuzumab	Herceptin	سرطان الثدي	الأجسام المضادة أحادية النسيلة	المضاد HER2/neu (erbB2)
Ustekinumab	Stelara	الصدفية	الأجسام المضادة أحادية النسيلة	المضاد IL-12 and IL-23
denileukin diftitox	Ontak	مقاومة الخلايا التائية الجلدية	بروتين ذيفان الخناق المهندس لربط الانترلوكين مع ذيفان الخناق	المستقبل انترلوكين ٢
Golimumab	Simponi	التهاب المفاصل الروماتيدي، التهاب الفقار الروماتويدي، التهاب المفصل في الصدفية، مرض كرون	الأجسام المضادة أحادية النسيلة	المضادTNF

- **اللقاحات والتي سندرسها في محاضرات لاحقة بالتفصيل**
- **العلاج بالجينات**: العلاج الجيني الفيروسي يتضمن تصنيع فايروس معالج يحتوي على القطعة المرغوبة من المادة الوراثية.

البدائل الحيوية:

مع انتهاء الكثير من براءات الاختراع لأعداد ضخمة من المنتجات الحيوية بين عامي ٢٠١٢–٢٠١٩ زاد الاقبال على البدائل الحيوية. بالمقارنة مع الجزيئات الصغيرة المكونة من مواد فعالة متطابقة كيميائياً، المنتجات الحيوية أكثر تعقيد بسبب اختلافها عن بعضها ودقة تصنيعها العالية، بحيث أنه لا يستطيع المنشئ أو الشركات المتبعة (الصانعة للبدائل) إنتاج منتجات ذات جودة موثوقة وثابتة مع الزمن.

يتم التحكم باختلافات الانتاج عن طريق استخدام أدوات تحليل حديثة (مثل تقنية الاستشراب السائل، معايرات مناعية، قياس الطيف الكتلي)، بالإضافة إلى وصف نموذجي خاص وواسع لكل منتج حيوي.

إذا، البدائل الحيوية تحتاج إطار تنظيمي مختلف مقارنة بتصنيع الجزيئات الصغيرة بشكل عام. شرع قانون في القرن٢١ تناول هذا الموضوع عن طريق وضع أسس وسطية لإجراء الاختبارات على المنتجات الحيوية. (طريقة الحفظ والايداع) يتطلب اختبارات أكثر من الجزيئات الصغيرة، لكن اختبارات أقل من انتاج علاج جديد بالكامل .

في عام ٢٠٠٣، قدمت وكالة الأدوية الأوروبية طريقة ملائمة لاعتماد البدائل الحيوية، سميت " المنتجات الدوائية الحيوية المتماثلة". هذه الطرقة تعتمد على اثبات "مقارنة" أو "تشابه" المنتج مع منتج آخر معتمد. داخل الولايات المتحدة، قام "حماية المريض وقانون الاسعار المعقولة" في عام ٢٠١٠ باستحداث طريقة مختصرة معتمدة للمنتجات الحيوية بحيث يكون المنتج مطابق حيوياً، أو يمكن أن يستخدم كبديل، لمنتج حيوي مرجعي مرخص من إدارة الغذاء والدواء.

الأمل والهدف الرئيسي المرتبط بإنتاج بدائل حيوية هو تقليل التكلفة على المريض ونظام الرعاية الصحية.

❖ الانتاج على نطاق واسع

يمكن أن تنتج المنتجات الحيوية من الخلايا الميكروبية (مثل الاشريكية القولونية (E.coli) المهجنة، ومزارع الخميرة)، صفوف خلايا الثدييات (المزرعة الخلوية)، ومزارع الخلايا النباتية (مزرعة الانسجة النباتية). من التطبيقات البديلة (نباتات مصنعة للإنتاجات الحيوية).

❖ المعدلة وراثياً

من الطرق المثيرة للجدل في تصنيع المنتجات الحيوية تطوير كائنات معدلة وراثياً، بشكل خاص النباتات والحيوانات التي يتم تعديلها جينياً لإنتاج الأدوية. هذا الانتاج يمثل مجازفة كبيرة بالنسبة للمستثمر، بسبب احتمال فشل الانتاج أو عدم السماح من قبل الهيئات التنظيمية بسبب المخاطر المحتملة والقضايا الاخلاقية. واحدة من الطرق المحتملة لتطبيق هذه التقنية انتاج حيوان ثدي معدل وراثيا قادر على انتاج منتج حيوي علاجي في الحليب، الدم، أو البول. في حال انتاج مثل هذه الحيوانات باستخدام تقنية الحقن الميكروبي في طليعة النواة، يصبح فعال لاستخدام تقنية الاستنساخ الحيوي لإنتاج أجيال جديدة تحمل الجين المعدل المرغوب به. أول دواء مصنع من حليب ماعز معدلة جينيا هو "اتريين" لكن منع تسويقه من قبل وكالة الادوية الأوروبية في شهر شباط من عام ٢٠٠٢. لكن هذا القرار تم تغييره في شهر حزيران من عام ٢٠٠٢ وتم قبوله في شهر اب من نفس العام.

معظم الأدوية البيولوجية (من طبيعة بروتينية) والأدوية صغيرة الوزن الجزيئي هي معظم الأدوية الموجودة في الصيدليات ، وهذه بعض الفروق بينهما

	الأدوية البيولوجية	الأدوية صغيرة الوزن الجزيئي
الوزن الجزيئي	**كبير**	**صغير**
درجة التعقيد	**عالية**	**منخفضة**
درجة التجانس	**منخفضة**	**عالية**
موقع التأثير الدوائي	**خارج الخلايا (على سطح الخلايا)**	**داخل الخلايا بشكل رئيسي**
المادة الدوائية الفعالة	**طبيعية مع بعض التعديلات**	**مصطنعة**
الشكل الصيدلاني	**محلول غالباً**	**صلب غالباً**
تكرارية التصنيع والأدوية المثيلة	**جيدة مع صعوبة التقليد**	**ممتازة مع سهولة التقليد**
طريق الإعطاء	**تسريب وريدي**	**فموي غالباً**
الثباتية	**منخفضة**	**عالية**

** الصيغة الكيميائية للأدوية البيولوجية ضخمة لذلك هي ذات وزن كبير، وعلى درجة عالية من التعقيد بسبب التعديلات اللاحقة للترجمة حيث يمكن أن تحتوي على كثير من الأحماض الامينية كالسيرين والأسبارجين المسؤولة عن الارتباط بالغليكوزيل أو اللبيدات. بالتالي جزيئات البروتين الناتجة لا تكون متطابقة دائما فقد نحصل في نفس المنتج على بروتين أضيفت له جزيئتا سكر وآخر أضيفت له سبعة وهذا هو سبب درجة التعقيد الكبيرة وقلة التجانس.

** عملية المراقبة مهمة جداً لتحديد نسبة البروتين الفعال ضمن المحلول ،لا تستطيع البروتينات العبور الغشاء بسبب وزنها الجزيئي لذلك ترتبط مع مستقبلات معينة على سطحها. أغلب الأدوية الحيوية تكون محاليل مما يجعل حفظ الدواء أمر صعب (المحلول عرضة للفطريات والجراثيم ..) ولكن من الممكن تجفيده ووضعه ضمن محلول موقي .

** من الضروري تجنب التلوث ، (في الخطوط الخلوية نخشى من الفيروسات، و في الخط الخلوي البشري نخشى من مورثات معقد التوافق النسيجي ، أما في الجراثيم فنخشى من التلوث بالذيفانات التي تفرزها الجراثيم.

** يجب أن تخضع الأدوية الحيوية على مراحل مراقبة تتضمن : مرحلة مبكرة من الأبحاث(6-4) سنوات ، ثم مرحلة دراسات قبل سريرية (في الوسط الحي والزجاج لمدة سنة) ، ثم دراسات سريرية (7-6) سنوات ثم مراقبة بعد الطرح بالسوق لمدة لا تتجاوز السنتين.

تصنف الأدوية البيولوجية زمنياً ضمن عدة أجيال:

الجيل	يتضمن	الدواء
الأول	**تعويض عوز البروتينات**	**أنسولين** **هرمون النمو** **عوامل التخثر**
الثاني	**بروتينات علاجية**	**-IL-2 لتقوية المناعة عند مرضى السرطان حيث يحرض على انقسام الخلايا التائية.** **-لقاح التهاب الكبد B** **-TPA لتسهيل حل الخثرات**
الثالث	**أضداد (دواء أو حامل للدواء)**	**Herceptin** **Humira** **Avastin**
لاحقاً	**منتجات المستقبل** **-الحموض النووية** **-المعالجة الجزيئية** **-المعالجة الجينية** **-المعالجة الخلوية**	

** المعالجة الجزيئية تعمل على استهداف مراحل التعبير الجيني للجينة المرضية بمعنى أنه قد يتم استخدام تتاليات مكملة للـ mRNAللجينة المرضية وتسمى siRNAحيث تقوم بمنع ترجمة الجينة من خلال ارتباطها بالرنا المرسال.