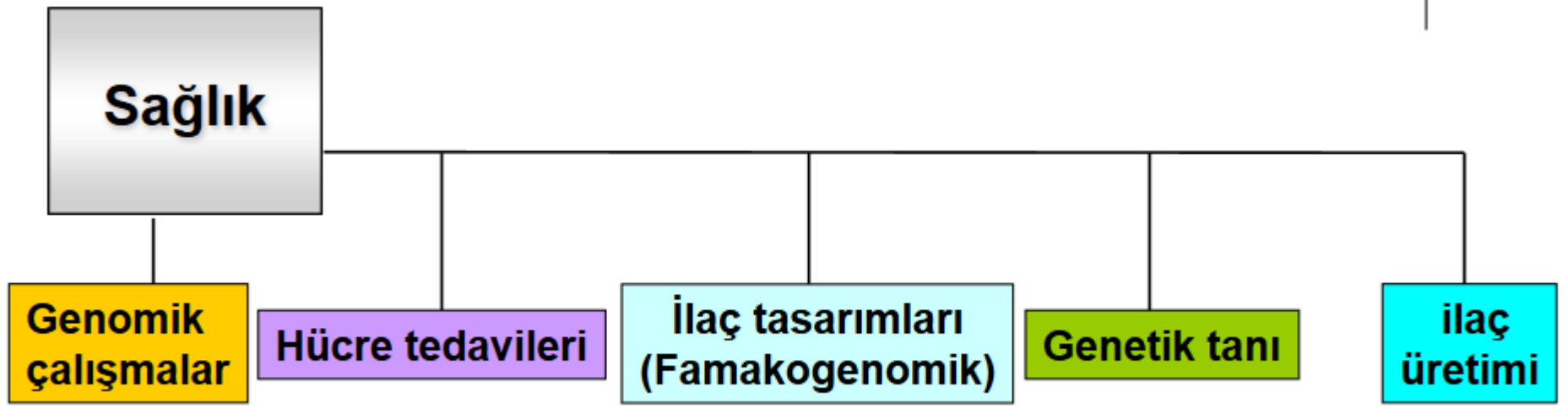
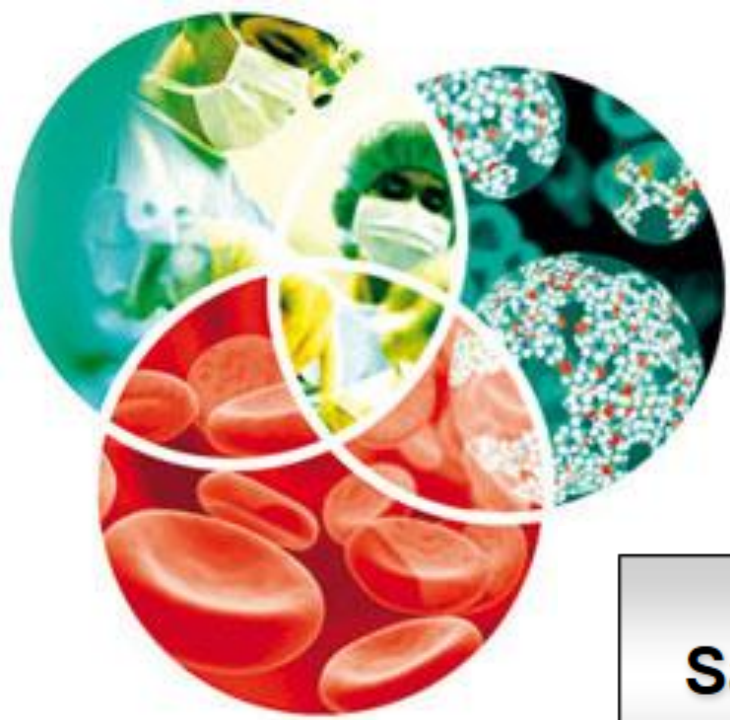


**Basit tanımı ile biyoteknoloji canlı organizmalara veya biyolojik sistemlere dayalı her türlü teknolojidir.**



# Farmasötik Biyoteknoloji Nedir?

- İnsan vücudunda halihazırda mevcut olan moleküllere dayalı olarak terapötikler üretmektedir. Farmasötik Biyoteknolojinin amacı ise vücudun bu doğal bileşenlerinin terapötik olarak kullanılmak üzere yeterli miktarlarda üretilmesi prosesidir.
- Bu şekilde üretilen farmasötikler doğal yolla oluşan materyallerle neredeyse özdeştir. Bu ürünler genellikle proteinlerdir ve çok spesifik bir fizyolojik göreve sahiptirler. Bu nedenle bu ürünlerle ilişkili daha az yan etki ortaya çıkabilir. Bunun tersine, konvansiyonel ilaçlar sentetik organik kimya ile üretilmekte olup aktiviteleri açısından daha az spesifiktirler. Bunun sonucunda çeşitli yan etkiler ortaya çıkarak bu ilaçların faydasını sınırlamaktadır.

# Biyoteknolojik gelişmelerde önemli adımlar

**1952-1953** Watson ve Crick tarafından DNA'nın 3.boyutlu yapısının aydınlatılması

**1962-1971** Bölgeye özel kısıtlayıcı enzimlerinin yapılarının aydınlatılması

**1966** Genetik kodun aydınlatılması

**1966** DNA-ligaz enziminin keşfi

**1970** DNA kaynaklı RNA üretim basamaklarının aydınlatılması

**1970-1972** DNA klonlama tekniklerinin aydınlatılması (Boyer, Cohen, Berg)

**1973** rDNA teknolojinin tartışılması (Gordon konferansı)

**1975** rDNA çalışmalarının standartize edilmesi (Asilomar konferansı)

**1975** Hibridomaların oluşturulması (Milstein ve Kohler)

**1976** İlk rekombinant guidelineler

**1976** DNA sekans teknolojisi gelişimi (Sanger, Gilbert)

**1980** Mikroorganizmaların patent alımı için hukuki karar

**1981** İlk monoklonal antikor kullanımı patenti, anti-C3d BioClone, Ortho Diagnostics

- 1982** Onay alan ilk rDNA teknolojisi ile üretilen farmasötik ürün (Genetech ve Eli Lilly, insan insülini)
- 1982** Bitkilerde, yabancı genin ekspresyonun gerçekleştirilmesi.
- 1985** PCR teknolojisinin geliştirilmesi
- 1986** İlk rekombinant aşı (Hepatit-B), monoklonal antikor (OKT-3)
- 1988** Transgenik hayvan için ilk patent (Transgenik fare, Harvard Üniversitesi)
- 1990** İlk başarılı gen terapi çalışmasının yapılması
- 1996** Biyosensörlerin kullanımı
- 1998** Embriyonik kök hücre üretimi
- 2006** İlk biyobenzer kılavuzlar

### **Son yıllardaki başarılı uygulamalar;**

- DNA ve protein yapılarının aydınlatılması ve sentezlerindeki gelişmeler
- Bölgeye özgü klonlanmış-DNA dizilimleri
- Bölgeye özgü Genomik-DNA tadilatları
- Gen tedavisi
- Bilgisayar yardımıyla moleküler yapılandırma ve tasarım
- İnsan genom projesi

## Biyolojik Tıbbi Ürün (Biyofarmasötikler)

*Virüsler, aşular, toksinler, hücresel ürünler,  
canlı hücrelere yaptırılan moleküller,  
rekombinant DNA teknolojisi ürünleri, vb*

- **Biyolojik ilaçlar, kimyasal bileşimler yerine, biyolojik yöntemlerle organizmalardan ve canlı sistemlerden üretilen ürünlerdir**
- **Biyoteknolojik metodlar ile üretilirler**
  - **Kontrollü gen ekspresyonu**
  - **DNA rekombinant teknoloji**
  - **Antikor üretim metodları**

*Çeşitli immunolojik ürünler, bazı kan ürünleri,  
monoklonal antikor yöntemleri ile elde edilen ürünler,  
ileri tıbbi tedavi ürünleri...*

## **FDA'ye göre biyolojik ilaç tanıml**

Biyolojik rnler; DNA aşıları, kan ve kan komponentleri, alerjenler, somatik hücreler, gen terapötikleri, monoklonal antikolar, füzyon proteinleri, dokular ve rekombinant terapötik proteinlerden oluşmaktadır.

Biyolojikler şekerlerden, proteinlerden veya nükleik asitlerden veya bu bileşenlerin kompleks kombinasyonlarından veya hücreler ve dokular gibi canlı bileşenlerden oluşturulabilirler. Biyolojik rnler canlı hücrelerden türetilmiş büyük moleküllerdir.

## **EMA'ya göre biyolojik tıbbi ürünlerin tanıml**

Bir biyolojik madde bir biyolojik kaynaktan (hücre, canlı organizma veya onun türevi) hareketle üretilen veya ekstre edilen, karakterizasyonunun ve kalitesinin tayini için fizikokimyasal ve biyolojik testlerle birlikte üretim sürecinin ve kontrollerinin istenildiği bir maddedir. Biyolojik rnler etkin maddeleri biyolojik olan ürünlerdir ve rekombinant proteinleri, monoklonal antikoları, aşıları, kan ürünleri, immünolojik tıbbi ürünleri (sera ve aşıları), allerjenleri ve ileri teknoloji (gen ve hücre tedavisi) rnleri kapsamaktadır.



## **Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna (TİTCK) göre biyolojik ilaç tanımı**

Biyolojik ilaç 'etken maddesi niteliğinin ve kalitesinin belirlenmesi için imalat süreci ve kontrolü ile birlikte fizikokimyasal biyolojik testler kombinasyonu gerektiren ve biyolojik bir kaynaktan imal edilmiş ya da ekstre edilmiş üründür ' diye tanımlanmaktadır.

Bu ürünler;

1. İmmünolojik ürünler
2. Kan ürünleri
3. Rekombinant DNA teknolojisi prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde, transforme memeli hücreleri de dahil olmak üzere biyolojik olarak aktif proteinlerdeki kodlayan genlerin kontrollü ekspresyonu, hibridoma ve monoklonal antikor yöntemleri ile elde edilen ürünler,
4. İleri Tıbbi Tedavi Ürünleri,
5. Etkin maddenin doğrudan kendisinden türetilmediği reaktifler; kültür ortamı, dana fetüs serumu, katkı maddeleri, kromatografi vb.

## FDA-EMA onaylı bazı biyoteknolojik ilaçların yıllara göre dağılımı

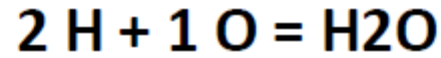
US trade name	generic name	Originating Company	Company Type	US Approval Date	Therapy area	Protein type	Decade
Humulin	insulin	Eli Lilly and Co	Drug	28-Oct-82	Endocrine	Insulin	1980
Protropin	somatropin	Genentech	Biotech	17-Oct-85	Endocrine	HGH	1980
Orthoclone OKT3	Muromonab-CD3	Ortho Biotech (J&J)	Drug	1986	Immunological	Mab	1980
Roferon-A	interferon alpha-2b	Hoffmann-La Roche	Drug	4-Jun-86	Antineoplastic	Interferon	1980
Intron A	interferon alpha-2b	Biogen	Biotech	4-Jun-86	Antineoplastic	Interferon	1980
Humatrope	somatropin	Eli Lilly and Co	Drug	8-Mar-87	Endocrine	HGH	1980
Activase	alteplase	Genentech	Biotech	13-Nov-87	Cardiovascular	tPA	1980
Epogen/Procrit	epoetin alpha	Amgen Inc	Biotech	1-Jun-89	Blood cell Deficiency	Growth factor	1980
Actimmune	interferon alpha-1b	InterMune	Biotech	20-Dec-90	Anti-infective	Interferon	1990
Neupogen	filgrastim	Amgen	Biotech	20-Feb-91	Blood cell Deficiency	Growth factor	1990
Leukine	sargramostim	Berlex Laboratories	Drug	5-Mar-91	Blood cell Deficiency	Growth factor	1990
Novolin R	insulin	Novo Nordisk	Drug	25-Jun-91	Endocrine	Insulin	1990
Proleukin	aldesleukin	Chiron Corp	Biotech	5-May-92	Antineoplastic	Interleukin	1990
Recombinate	antihemophilic factor	Baxter Healthcare	Drug	10-Dec-92	Hemostasis	Coagulation factor	1990
Kogenate	antihemophilic factor	Bayer	Drug	25-Feb-93	Hemostasis	Coagulation factor	1990
Betaseron	interferon alpha-1b	Chiron	Biotech	23-Jul-93	Immunological	Interferon	1990
Nutropin	somatropin	Genentech	Biotech	17-Nov-93	Endocrine	HGH	1990
Pulmozyme	dnase alpha	Genentech	Biotech	30-Dec-93	Respiratory	Enzyme	1990
ReoPro	Abciximab	Centocor	Biotech	1994	Cardiovascular	Mab	1990
Cerezyme	(imiglucerase)	Genzyme	Biotech	23-May-94	Enzyme Replacement	Enzyme	1990
Norditropin	somatropin	Novo Nordisk	Drug	8-May-95	Endocrine	HGH	1990
Bio-Tropin	somatropin	Bio-Technology General	Biotech	25-May-95	Endocrine	HGH	1990
Genotropin	somatropin	Pharmacia	Drug	24-Aug-95	Endocrine	HGH	1990

US trade name	generic name	Originating Company	Company Type	US Approval Date	Therapy area	Protein type	Decade
Avonex	interferon alpha-1a	Biogen	Biotech	17-May-96	Immunological	Interferon	1990
Humalog	insulin lispro	Eli Lilly and Co	Drug	14-Jun-96	Endocrine	Insulin	1990
Serostim	somatropin	Serono Laboratories	Biotech	23-Aug-96	Endocrine	HGH	1990
Retavase	reteplase	Boehringer Mannheim	Drug	30-Oct-96	Cardiovascular	tPA	1990
Rituxan	Rituximab	IDEC	Biotech	1997	Cancer	Mab	1990
Zenapax	Daclizumab	Roche	Drug	1997	Immunological	Mab	1990
BeneFIX	Factor IX therapy	Genetics Institute	Biotech	11-Feb-97	Hemostasis	Coagulation factor	1990
Follistim	rFSH	Organon	Drug	29-Sep-97	Endocrine	Fertility hormone	1990
Gonal-F	follitropin alpha	Serono Laboratories	Biotech	29-Sep-97	Endocrine	Fertility hormone	1990
Infergen	interferon alfacon-1	InterMune	Biotech	6-Oct-97	Anti-infective	Interferon	1990
Neumega	oprelvekin	Genetics Institute	Biotech	25-Nov-97	Blood cell Deficiency	Interleukin	1990
Regranex	becaplermin	Ortho-MacNeil-Jansen	Drug	16-Dec-97	Wound healing	Growth factor	1990
Remicade	Infliximab	Centocor	Biotech	1/1/1998	Immunological	Mab	1990
Synagis	Palivizumab	MedImmune, AstraZeneca	Biotech	1/1/1998	Anti-infective	Mab	1990
Herceptin	Trastuzumab	Genentech	Biotech	1/1/1998	Cancer	Mab	1990
Simulect	Basiliximab	Novartis	Drug	1/1/1998	Immunological	Mab	1990
Refludan	lepirudin	Hoechst Marion Roussel	Drug	6-Mar-98	Hemostasis	Protein inhibitor	1990
GlucaGen	glucagon	Novo Nordisk	Drug	22-Jun-98	Endocrine	Glucagon	1990
Glucagon	glucagon	Eli Lilly and Co	Drug	11-Sep-98	Endocrine	Glucagon	1990
Enbrel	etanercept	Immunex	Biotech	2-Nov-98	Immunological	Protein inhibitor	1990
Ontak	denileukin diftitox	Seragen	Biotech	5-Feb-99	Antineoplastic	Interleukin	1990
NovoSeven	Factor VIIa	Novo Nordisk	Drug	25-Mar-99	Hemostasis	Coagulation factor	1990

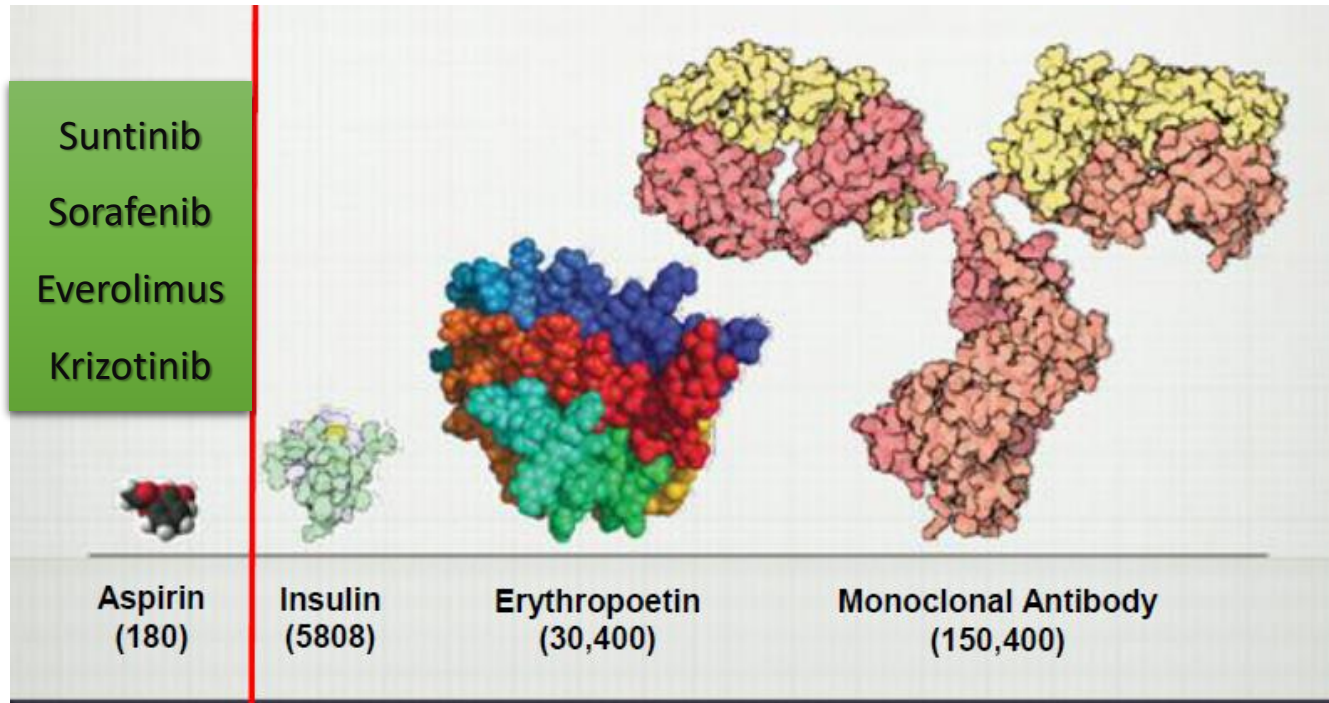
US trade name	generic name	Originating Company	Company Type	US Approval Date	Therapy area	Protein type	Decade
Mylotarg	Gemtuzumab calicheamicin	Wyeth	Drug	1/1/2000	Cancer	Mab	1990
ReFacto	Factor VIII	Genetics Institute	Biotech	6-Mar-00	Hemostasis	Coagulation factor	2000
Lantus	insulin glargine	Aventis	Drug	20-Apr-00	Endocrine	Insulin	2000
TNKase	tenecteplase	Genentech	Biotech	2-Jun-00	Cardiovascular	tPA	2000
NovoLog	insulin aspart	Novo Nordisk	Drug	7-Jun-00	Endocrine	Insulin	2000
Ovidrel	choriogonadotropin alpha	Serono Laboratories	Biotech	20-Sep-00	Endocrine	Fertility hormone	2000
Campath	Alemtuzumab	Genzyme	Biotech	1/1/2001	Cancer	Mab	2000
PEG-Intron	PEG-interferon alpha-2b	Schering	Drug	19-Jan-01	Anti-infective	Interferon	2000
Humira	Adalimumab	Cambridge Antibody Technology, BASF Bioresearch	Biotech	1/1/2002	Immunological	Mab	2000
Zevalin	Ibritumomab	Biogen Idec, Schering	Biotech	1/1/2002	Cancer	Mab	2000

# Kimyasal $\neq$ Biyolojik

## Kimyasal Reaksiyon



- Yaşayan hiç bir canlı hücre serisi birbirinin aynı değil!
  - Orijinal molekülün hangi ortamda üretildiği bilinmez.
- Üretim sürecindeki minör değişiklikler ürüne yansır. Farklı kalitede proteinler oluşur.
- Olası tüm klinik sonuçları test aşamasında saptamak imkansız; hasta için ek risk oluşturmamalı.



## KİMYASAL

Kimyasal sentez ile üretilir

Düşük moleküler ağırlık

İyi tanımlanan yapı

Proses bağımsız

Tam karakterize edilirler

Stabil molekül

Non-immunojen

## BİYOLOJİK

Yaşayan hücrelerden üretilir

Yüksek moleküler ağırlık

Kompleks heterojen yapı

Belirgin şekilde üretim sürecine bağımlı

Moleküler yapısı ve heterojenite tam karakterize edilmesi imkansız

Unstabil ve eksternal koşullara çok bağımlı

İmmunojen

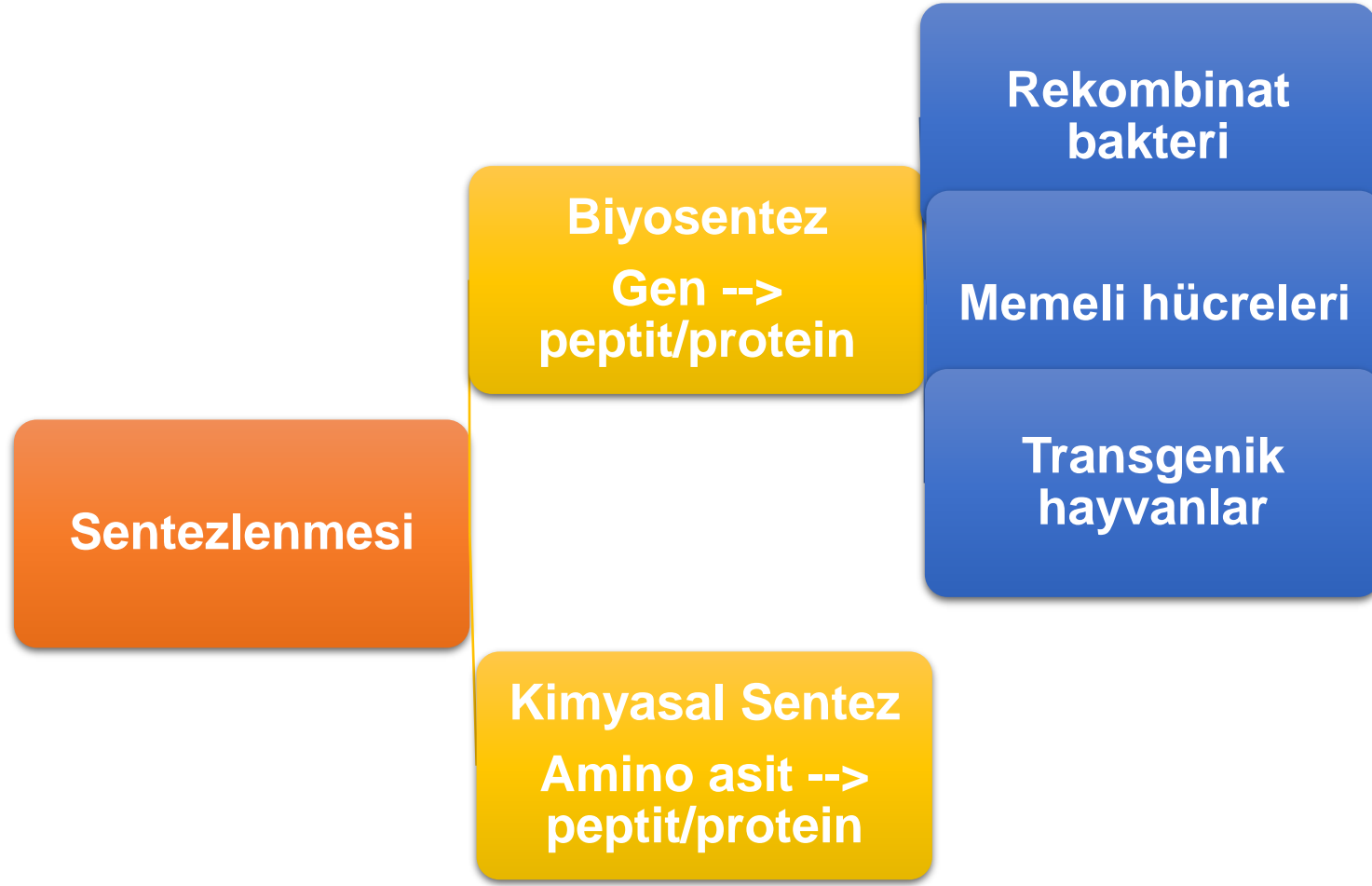
## **Biyofarmasötiklerin Üstünlükleri**

- **Biyolojik kökenli**
- **Çok düşük dozda yüksek biyoaktivite**
- **Selektif/spesifik etki**
- **Hedeflendirilebilme**
- **Suda çözünürlük**

## **Biyofarmasötiklerin Problemleri**

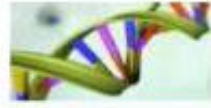
- **Çoğu kez büyük ve karmaşık yapı**
- **Stabilite ?**
- **Safsızlaştırma (üretim)**
- **İmmünojenik etki**
- **Formülasyon zorluğu**
- **Sınırlı uygulama yolu**

# Biyolojik Ürünlerin Üretimi





## Klonlama & Protein Ekspresyonu



DNA vektörü içine klonlama

Olasılıkla aynı gen dizilimi



Olasılıkla farklı vektör



Konağın hücre ekspresyon tarama/seçme sistemine transfer

Farklı hücre ekspresyon sistemi

## Protein üretimi, saflaştırması & Validasyonu

Hücre Ekspansiyonu

Biyoreaktörlerde hücre üretimi

Filtrasyon veya santrifügasyon yoluyla derlenme

Kromatografi ile saflaştırma

Karakterizasyon & Stabilite

Farklı hücre dizileri, büyüme ortamı, ekspansiyon yöntemi



Farklı hücre dizileri, büyüme ortamı, biyoreaktör koşulları



Farklı operasyon koşulları



Farklı bağlanma ve elüsyon koşulları



Farklı yöntemler, ayıraçlar, referans standartları



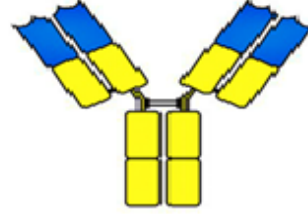
# TERAPÖTİK MONOKLONAL ANTİKOR TÜREVLERİ



fare

"Momab"

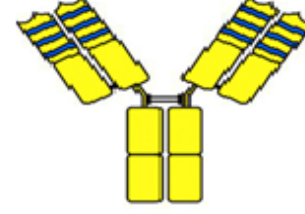
*Ibritumomab*  
*Muromomab*  
*Tositumomab*



şimerik

"Ximab"

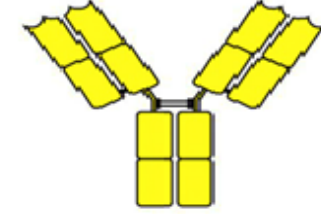
*Abciximab\**  
*Basiliximab*  
*Cetuximab*  
*Infliximab*  
*Rituximab*



insanlaşmış

"Zumab"

*Alemtuzumab*  
*Bevacizumab*  
*Daclizumab*  
*Efalizumab*  
*Gemtuzumab*  
*Natalizumab*  
*Omalizumab*  
*Palivizumab*  
*Ranibizumab\**  
*Trastuzumab*



tümüyle insan

"Mumab"

*Adalimumab*  
*Panitumumab*



Fare



İnsan

\*Mab Fragment

Antibody <span><span>↗</span></span>	Brand name <span><span>↗</span></span>	Approval date <span><span>↗</span></span>	Type <span><span>↗</span></span>	Target <span><span>↗</span></span>	Indication (What it's approved to treat) <span><span>↗</span></span>
Abciximab	ReoPro	1994	chimeric	inhibition of glycoprotein IIb/IIIa	Cardiovascular disease
Adalimumab	Humira	2002	human	inhibition of TNF-α signaling	Several auto-immune disorders
Alemtuzumab	Campath	2001	humanized	CD52	Chronic lymphocytic leukemia
Basiliximab	Simulect	1998	chimeric	IL-2Rα receptor (CD25)	Transplant rejection
Bevacizumab	Avastin	2004	humanized	Vascular endothelial growth factor (VEGF)	Colorectal cancer, Age related macular degeneration
Cetuximab	Erbix	2004	chimeric	epidermal growth factor receptor	Colorectal cancer, Head and neck cancer
Certolizumab pegol <sup>[19]</sup>	Cimzia	2008	humanized	inhibition of TNF-α signaling	Crohn's disease
Daclizumab	Zenapax	1997	humanized	IL-2Rα receptor (CD25)	Transplant rejection
Eculizumab	Soliris	2007	humanized	Complement system protein C5	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Efalizumab	Raptiva	2002	humanized	CD11a	Psoriasis
Gemtuzumab	Mylotarg	2000	humanized	CD33	Acute myelogenous leukemia (with calicheamicin)
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	2002	murine	CD20	Non-Hodgkin lymphoma (with yttrium-90 or indium-111)
Infliximab	Remicade	1998	chimeric	inhibition of TNF-α signaling	Several autoimmune disorders
Muromonab-CD3	Orthodone OKT3	1986	murine	T cell CD3 Receptor	Transplant rejection
Natalizumab	Tysabri	2006	humanized	alpha-4 (α4) integrin,	Multiple sclerosis and Crohn's disease
Omalizumab	Xolair	2004	humanized	immunoglobulin E (IgE)	mainly allergy-related asthma
Palivizumab	Synagis	1998	humanized	an epitope of the RSV F protein	Respiratory Syncytial Virus
Panitumumab	Vectibix	2006	human	epidermal growth factor receptor	Colorectal cancer
Ranibizumab	Lucentis	2006	humanized	Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A)	Macular degeneration
Rituximab	Rituxan, Mabthera	1997	chimeric	CD20	Non-Hodgkin lymphoma
Tositumomab	Bexxar	2003	murine	CD20	Non-Hodgkin lymphoma
Trastuzumab	Herceptin	1998	humanized	ErbB2	Breast cancer

# BİYOTEKNOLOJİK KÖKENLİ ÜRÜNLERİN ÜRETİM SÜREÇLERİ

## «*Process is the product*» Üretim Süreci Ürünü Belirler

- Karmaşıklık, biyolojik molekülün kendisinden kaynaklanır:
  - Büyüklük
  - Yapı
    - Primer (aminoasit dizilimi)
    - Sekonder ( $\alpha/\beta$  tabakaları)
    - Tersiyer (katlanma)
    - Kvarterner (polipeptid düzenlenmeler)
  - Fizikokimyasal özellikler (glikozilasyon ve metilasyon)
  - Heterojenite (izoformlar)
- Sürece ait faktörler de her bir ürünün kendine has özelliklerle ortaya çıkmasına neden olur:
  - Üretim süreci
    - Konak hücre
    - Hücre bankası
    - Protein üretimi
    - Protein saflaştırma
    - Analitik yöntemler
  - Formülasyonlar
  - Depolama ve muamele

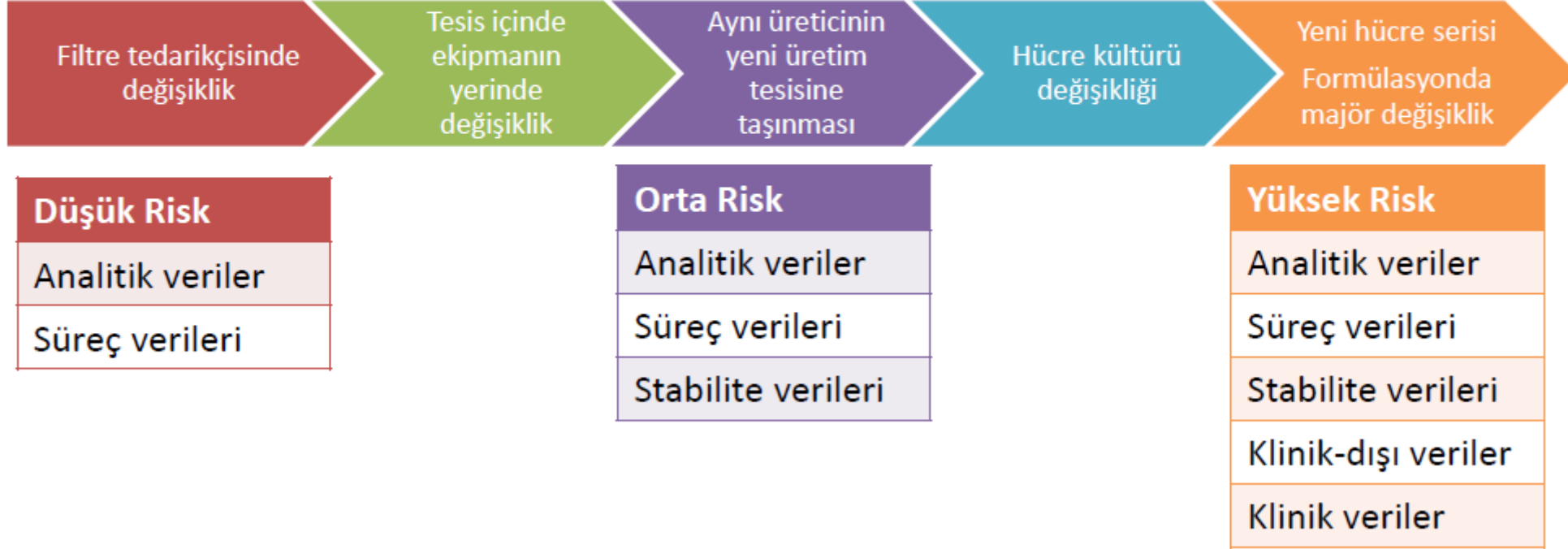
1. **“Clone it”** rekombinant DNA teknoloji ile biomolekül genetik kodu hücreye (host) sokmak
2. **“Grow it”** Bioreaktörde besleyici ortamda, biomoleküller oluşur
3. **“Purify it”** Kromatografi ile biomolekül ile safsızlıkların ortadan ayrıştırılması
4. **“Formulate it”** Farmasötik teknoloji ile sabit, güvenli, etkin ürün elde edilir
5. **“Package it”**, “patient-friendly” sunum

## Proteinlerin Üretim Kontrol Basamakları

Aşama	Kritik kontrol noktaları*
Fermentasyon	111
Purifikasyon/Formulasyon	80
Aktif madde	16
Bitmiş ürün	19

*\*Üretim işlemi karakterizasyonu ve validasyonu için belirlenen kritik kontrol nokta sayısı.*

# Üretim Sürecindeki Değişikliklerin Etki Riski



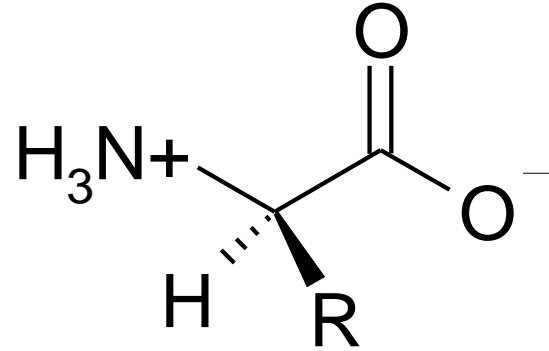
# Aynı Üreticinin Üretim Değişiklikleri Ürün Farklılığına Yol Açabilir

- **Ürün Sapması (*product drift*):**
  - Myozyme (alfa glukozidaz eksikliği); üretim kapasitesini artırmak glikolizasyon farklılığına neden olmuş: **yeni ruhsat başvurusu**
- **Uygulama cihazında değişiklik**
  - Eritropoietin uygulamada kullanılan şırıngada kaplanmamış plastik durdurucu kullanımı saf eritrositer aplaziye neden olmuş
- **Ana hücre bankası değişikliği**
  - Darbepoetin Alfa üretim sürecinde yapılan değişiklik ve bunun sonucunda gereken hücre bankası değişikliği yeni Faz III ve Faz IV pazarlama sonrası çalışma takibi istenmiş.

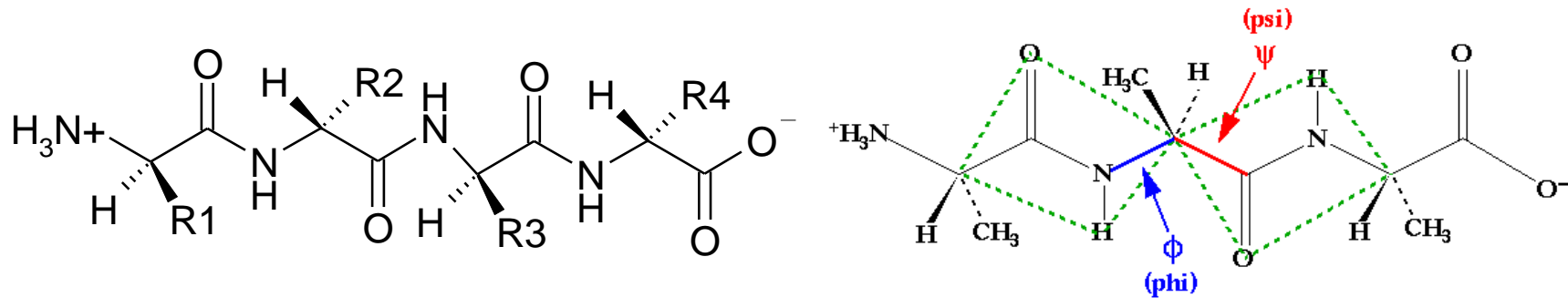


# Protein

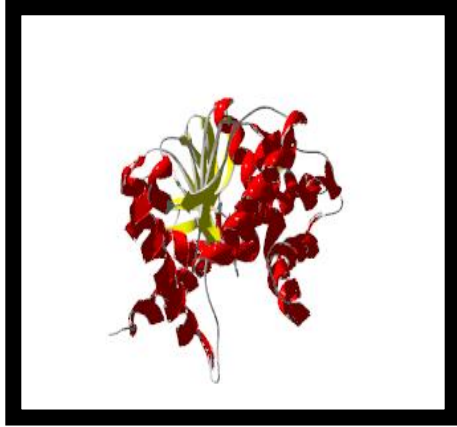
Amino asitlerin kovalen bağlanmasıyla polipeptidler oluşur.



Polipeptid yapılarıdaki; amino asit sayısı 40'ın altındaysa peptid, amino asit sayısı 40 ve üzerinde ise protein olarak adlandırılırlar.



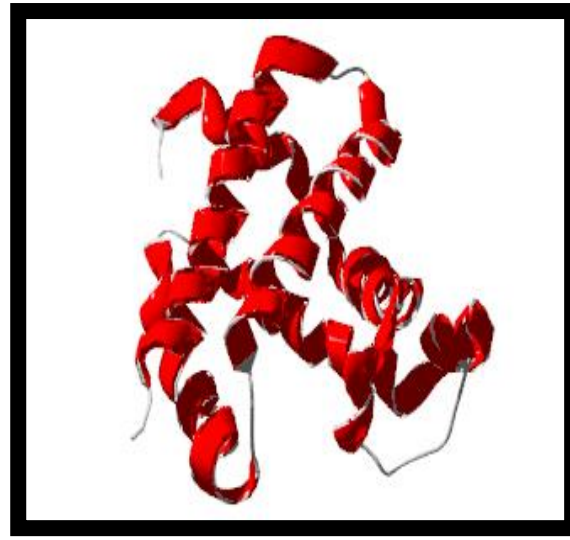
# Protein Yapısı



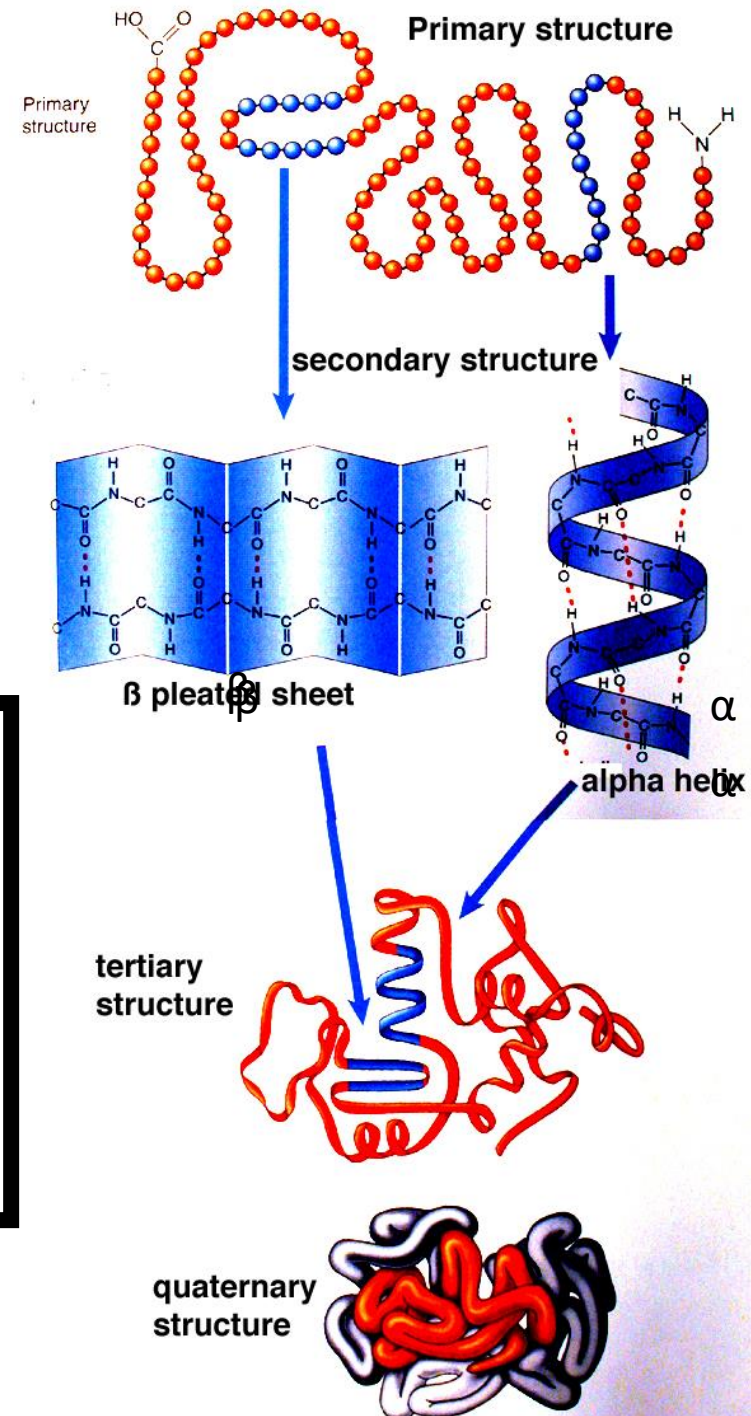
Laktat Dehidrogenaz



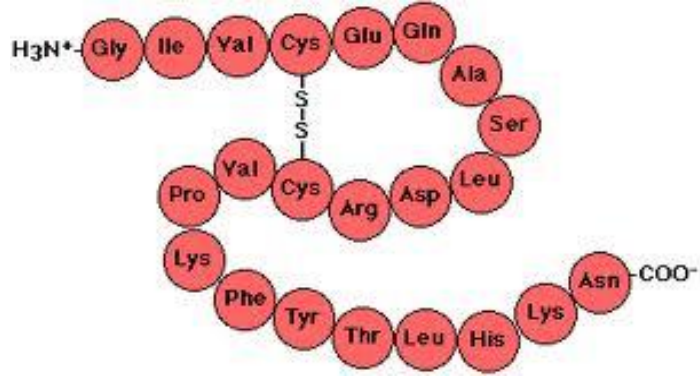
Immünoglobülin



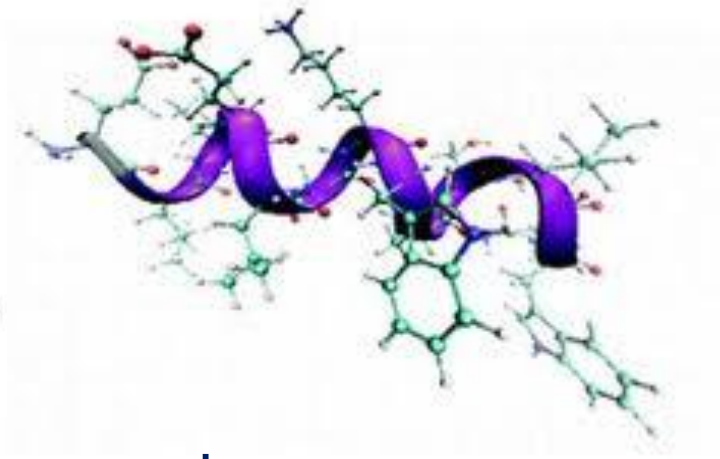
Hemoglobin B



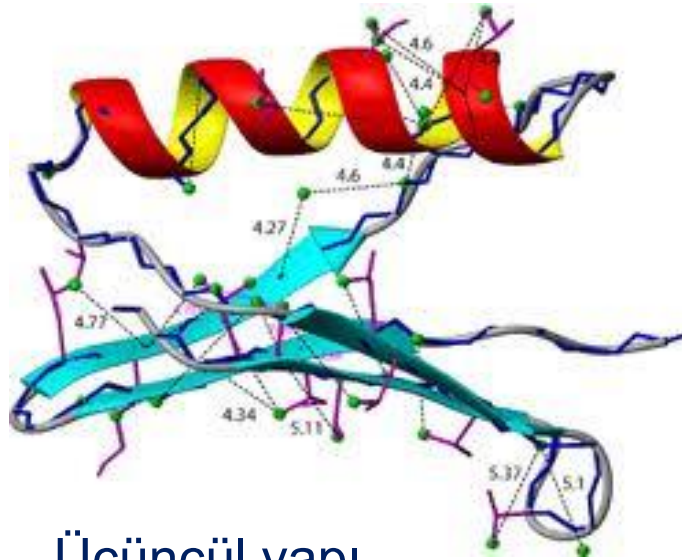
# Proteinin farklı yapıları



Birincil yapı



İkincil yapı



Üçüncül yapı

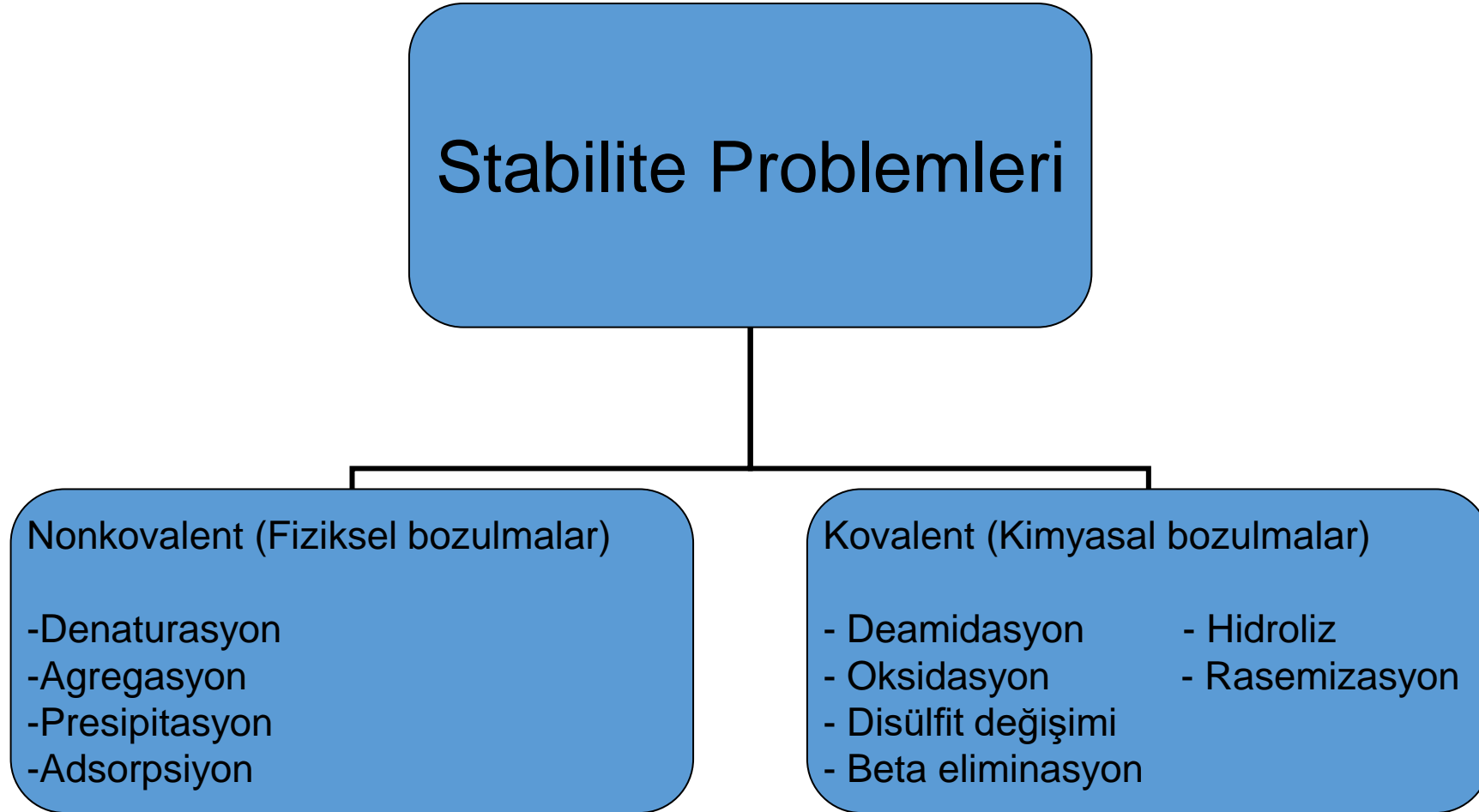


Dördüncül yapı

## Stabilite

- Yapının analizi ile proteinin stabilitesi hakkında önemli bilgiler elde edilir
- Yapının aydınlatılması,
  - üretimin tutarlılığı (*consistency of manufacturing*) ve
  - üretim şeklinin değiştirildiği durumlarda, ürünün veya biyokarşılaştırılabilmenin tutarlılığı (*consistency of product or biocomparability*) konularında güvence sağlar

# Formulasyonda karşılaşılan problemler



# Formülasyon kriterleri

•Formülasyon sonrası biyoaktif yapının ve yapısal bütünlüğün korunması kontrol edilmeli ve kalitatif/kantitatif olarak değerlendirilmelidir

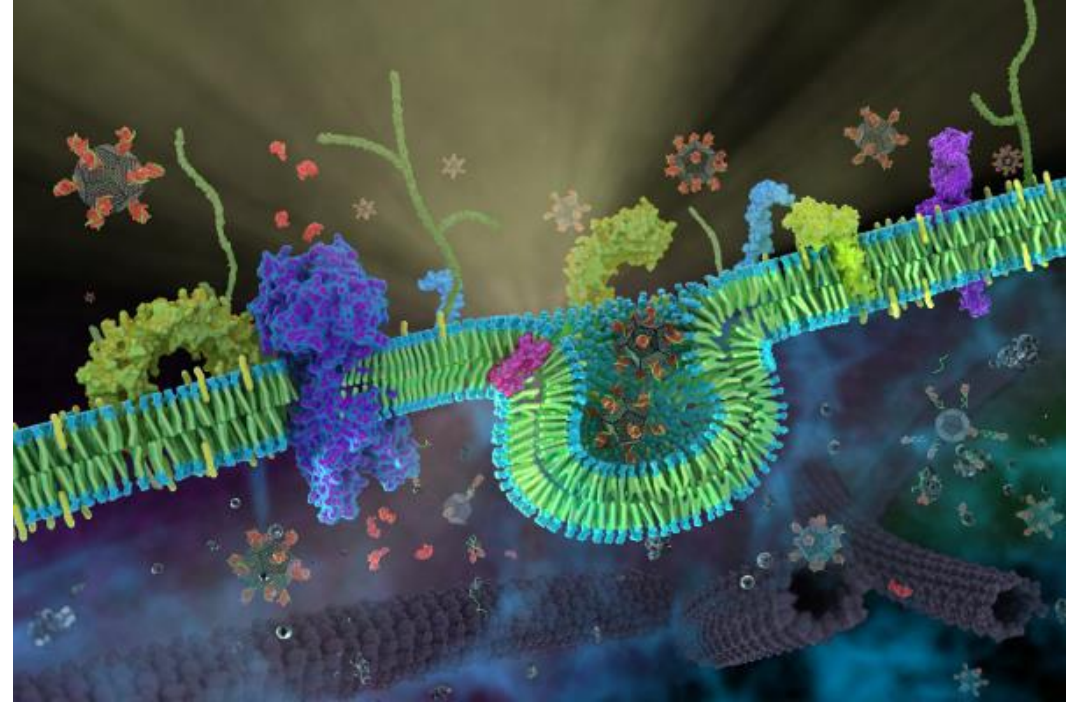
- Konsantrasyon
- pH
- Sıcaklık
- Yardımcı maddeler
- Karıştırma/çalkalama (shear force)
- Liyofilizasyon
- Hava ve ışıktan koruma
- Kap/kapak (ambalaj) materyali
- Depolama
- Uygulama yolları



PEG-IFN

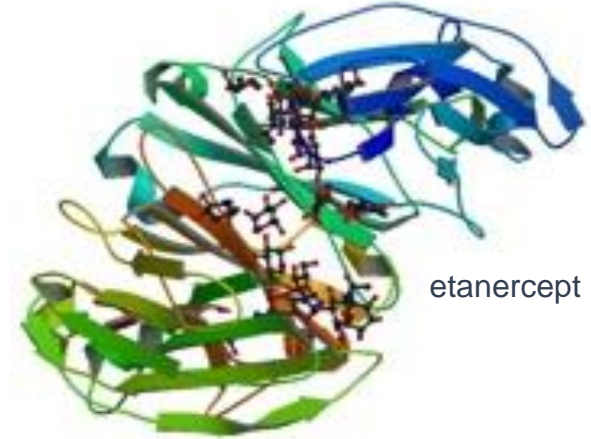
# Formülasyonel Yaklaşımlar

- Bölgesel Mutajenez
- PEGilasyon
- Proteinasyon
- İlaç taşıyıcı sistemler
  - Mikro-/nanopartiküller
  - Lipozomlar
  - pH-/sıcaklık duyarlı ilaç taşıyıcı sistemler (akıllı polimerler)
  - Quantum dots
  - Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler (magnetik, ultrasonik, reseptör-aracılığı ile)
  - Prodrug konjugatları



# Vücuda Uygulama Yolları

- Parenteral
- Pulmoner
- Nazal
- Oral
- Bukkal
- Rektal
- Transdermal / intradermal ...





# Biyofarmasötik molekül (protein)

## Primer yapı (amino asit)

- aa dizilimi an.
- MALDI-TOF mass spek.
- Peptide mapping

## Sekonder yapı ( $\alpha$ -heliks, $\beta$ -dönüşü)

- FT-IR, raman spek.
- Uzak-UV CD
- NMR
- X-ray crystall.
- Molecular modeling

## Tersiyer yapı (protein folding)

- Yakın-UV CD
- X-ray crystall.
- Molecular modeling

## Kuaterner yapı (dimer, tetramer)

- DLS

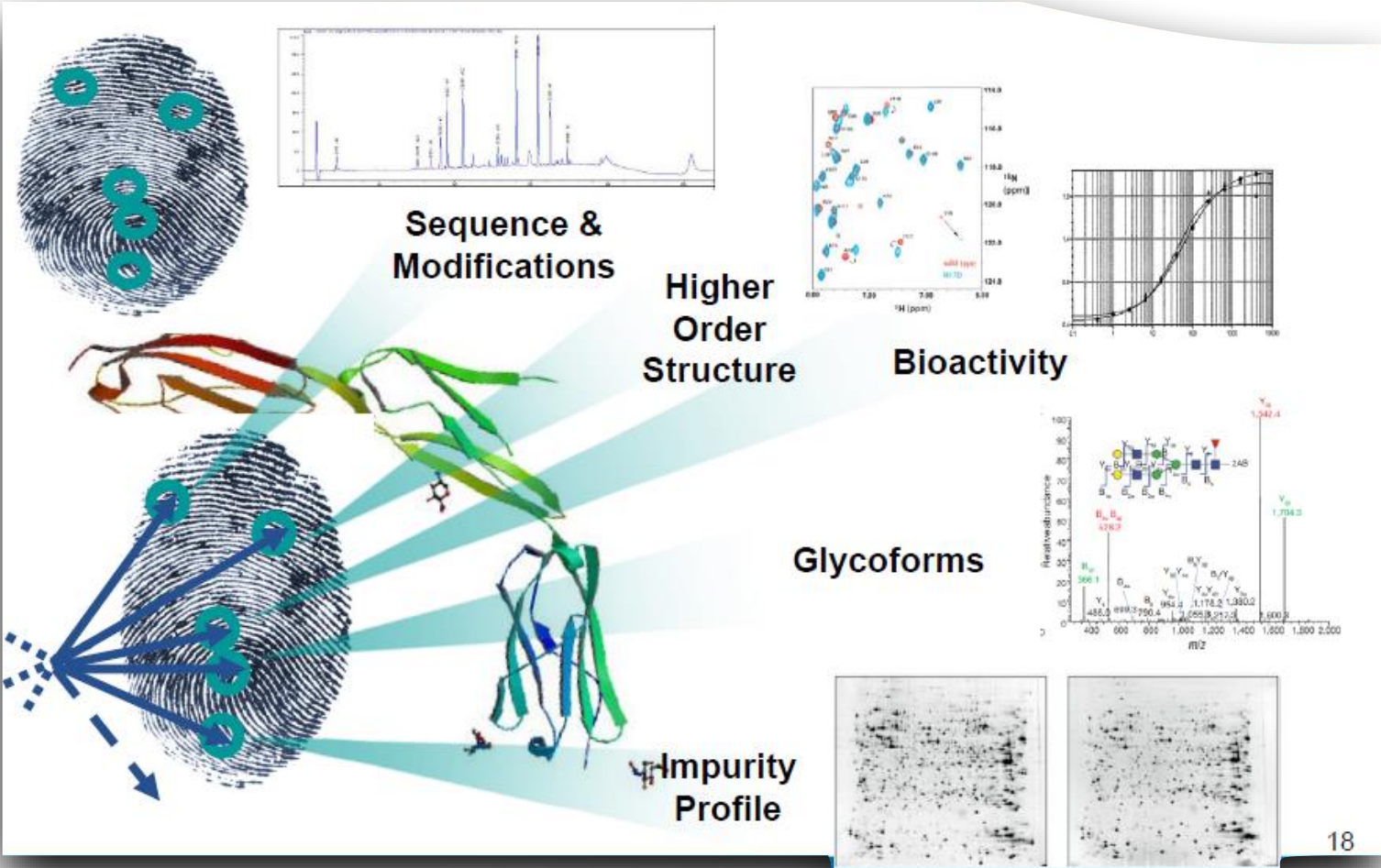
## Kantitatif yapı tayini

İyi karakterize edilmiş  
biyofarmasötik ürün

# **BİYOBENZERLER**

- Patent süresi dolmuş olan ruhsatlı inovatör biyolojik tıbbi ürünlere fizikokimyasal karakteristikler, etkinlik ve güvenilirlik açısından benzerliği geniş bir karşılaştırılabilirlik programı çerçevesinde gösterilmiş, nispeten kısaltılmış klinik çalışmalar ile halk sağlığına sunulmak için geliştirilmiş ilaç ürünleridir.
- Bu ürünler Avrupa Birliği (EMA), Amerika Birleşik Devletleri (FDA) ve Japonya ilaç otoritelerinin kendi yayımladıkları özel ve ortak yayımladıkları ICH rehberleri doğrultusunda karşılaştırılabilirlik çalışmaları ile üretilip, etkin, güvenilir ve kaliteli oldukları kanıtlandıktan sonra insan sağlığına sunulur.

# Benzerlik



# Biyobenzer İlaç

- Ruhsatlı biyolojik referans bir ilaca **benzerlik** gösteren ilaçlara verilen addır.
- Biyobenzer ürünlerin etkin maddeleri, ilgili biyolojik referans ilaçların benzeridir.
- Biyobenzer ve biyolojik referans ilaçlar genel olarak aynı güçte aynı hastalığı tedavi etmek amacıyla kullanılır.
- **Biyobenzer ilaçlar sadece ticari ismi, görünüş ve ambalajlama özellikleri açısından, biyolojik referans ilaçlardan farklılık gösterir.**

## Biyobenzer ≠Biyoeşdeğer

- Moleküler karmaşıklık aralığı
- **Translasyon sonrası modifikasyonlar farklılaşmalara yol açabilir:** üç boyutlu yapı, asit-baz varyantların miktarı, glikolizasyon profili
- Ürünlerin güvenlik ve etkinlik profilleri, kalite açısından yeterli olmalarına ve izlenmesine bağlıdır.
- Standart jenerik yaklaşım uygun değildir.

# Biyobenzer Tıbbi Ürünler

- Tam ve bağımsız ürünün dosya bilgileri referans ürünle kapsamlı olarak karşılaştırılmalı
- **Kısaltılmış program:**
  - Subkronik toksisite çalışması
  - Lokal tolerans
  - PK/PD çalışmaları
- **Faz II çalışması gerekmez**
- **Gerektiğinde** her endikasyonda bir Faz III çalışması

# Biyobenzer Neden Önemli?

- 2019'a kadar 21 önemli biyolojik ürün patent korumasını kaybedecek
  - Rituximab patent süresi Avrupa'da 2013'te ABD'de 2016'da bitiyor.
  - Yıllık ciro ~ 7 Milyar \$
- 2017'de toplam ilaç pazarının %20'sini biyolojik ürünler oluşturacak: 221 Milyar \$
- Pazar paylaşımı:
  - ABD %43
  - AB %21
  - Japonya %9
- Monoklonal antikörlerin biyobenzerleri en fazla %20-30 daha ucuz olabilir.

## **BİYO BENZER KAPSAMI DIŐINDAKİLER**

- Küçük molekül ağırlıklı heparinler (karşılaştırma ilkesine göre geliştirilmedikleri için)?**
  - Biyolojiklerin farklı formülasyonları (fizikokimyasal farklılıklar, doz ve dozlama farkları)**
  - İkinci-üçüncü kuşak proteinler (biyobetler)**
  - Me too biyolojikler (inovatör olmayan)**
- 
- Bir terapötik ürünün benzeri geliştirilirken ve tayin edilirken bir referans ürüne karşı katı bir karşılaştırma programının bilimsel ilkeleri uygulanmamışsa bu benzer ürün olarak kabul edilemez.**



# İmmünojenisite



- Biyolojik ilacın boyutu ve karmaşıklığı nedeni ile küçük bir molekülden daha fazla immünojenisiteye sahiptir.
- Büyüklük nedeni ile çok küçük farklar bile daha abartılı hale gelir ve sonuçları önemlidir.
- Hastaya, hastalığa, **ürüne ait faktörler** immünojenisiteyi değiştirebilir.
  - Ürüne karşı antikor oluşumu, yapısal değişiklikler, safsızlıklar/bulaşlar uygunsuz üretim ve depolama yöntemleri immünojenisite değişikliğine neden olabilir
- Biyobenzer ürün ruhsat almadan önce insan immünojenisite verilerini oluşturmalı, ruhsat sonrası için plan yapmalıdır.

# Biologics commission – guidelines used (biosimilars):

- **Benzer biyolojik ürünler hakkında** kılavuz

- Ekim 2005 (**CHMP/437/04**)

- biyoteknolojik kaynaklı protein yapısındaki aktif maddeler:

- **kalite**, Şubat 2006

- (**EMEA/CHMP/BWP/49348/2005**)

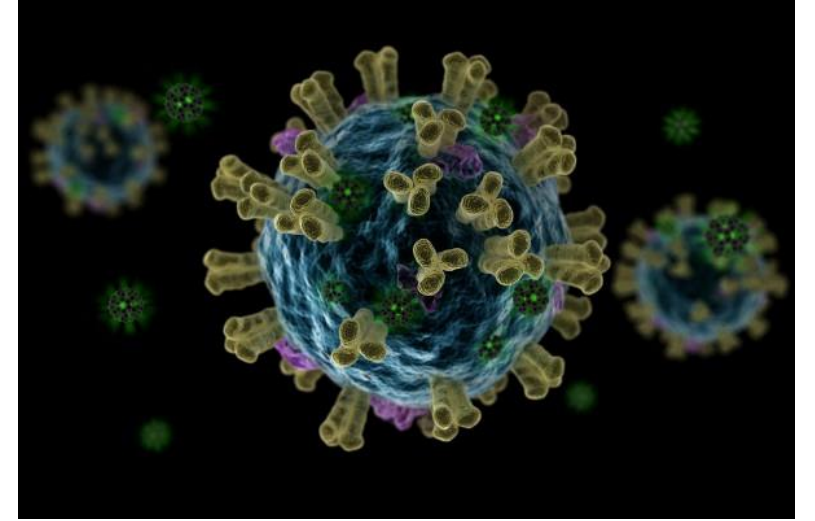
- **linik ve klinik dışı**, Şubat 2006 (**EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005**)

- Benzer biyolojik ürünler hakkında kılavuzlar
  - **recombinant erythropoietin**, Mart 2006  
(**EMA/CHMP/BMWP/94526/2005 Corr**)
  - **recombinant granulocyte-colony stimulating factor**, Şubat 2006  
(**EMA/CHMP/BMWP/31329/2005**)
  - **recombinant human soluble insulin**, Şubat 2006  
(**EMA/CHMP/BMWP/32775/2005**)
  - **recombinant somatropin**, Şubat 2006  
(**EMA/CHMP/BMWP/94528/2005**)
  - **recombinant interferon alfa**, Ekim 2007  
(**CHMP/BMWP/102046/2006**)
  - **LMW heparins (non)clinical issues**, Ocak 2007  
(**CHMP/BMWP/496286/2006**)

- **Monoklonal Antikorlarla ilgili kılavuzlar,**
  - 30 Mayıs 2012 (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010)  
Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues
  - \* 24 Mayıs 2012 (EMA/CHMP/BMWP/86289/2010)  
Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use.

# Farmasötik Biyoteknolojinin Geleceđi

- Nanobiyoteknoloji ve uygulamaları
  - Gen tedavisi uygulamaları (viral, non-viral vektörlerin hazırlanması)
  - Kök Hücre Tedavisi ve Uygulamaları
  - Aşı uygulamaları
  - Lab-on-chip
  - Doku Mühendisliđi uygulamaları



Nanoteknoloji, insan sağlığının geliştirilmesi ve korunması için moleküler aletler kullanımı ile insan vücudunun moleküler bilgisi ışığında hastalıkların teşhisi, tedavisi, hastalıklardan korunulması ve travmatik incinmelerde acının azaltılmasını sağlayan bilim ve teknoloji alanını da içerir.

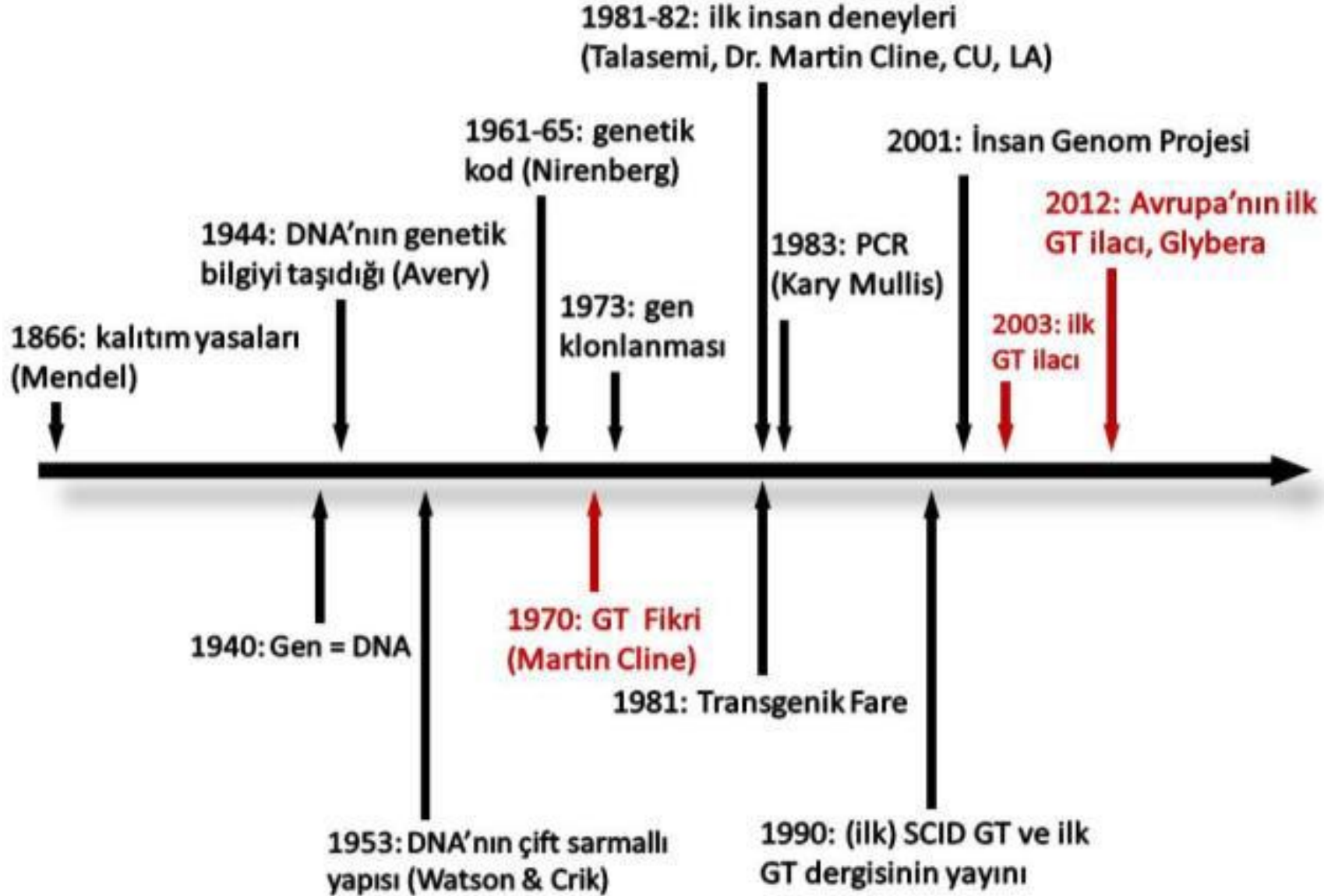


Nanofarmasötikler genel olarak incelendiğinde, ilaç taşıyıcı sistemler ve biyolojik olarak aktif etkin maddelerden oluşan ve sürekli gelişen bir daldır.

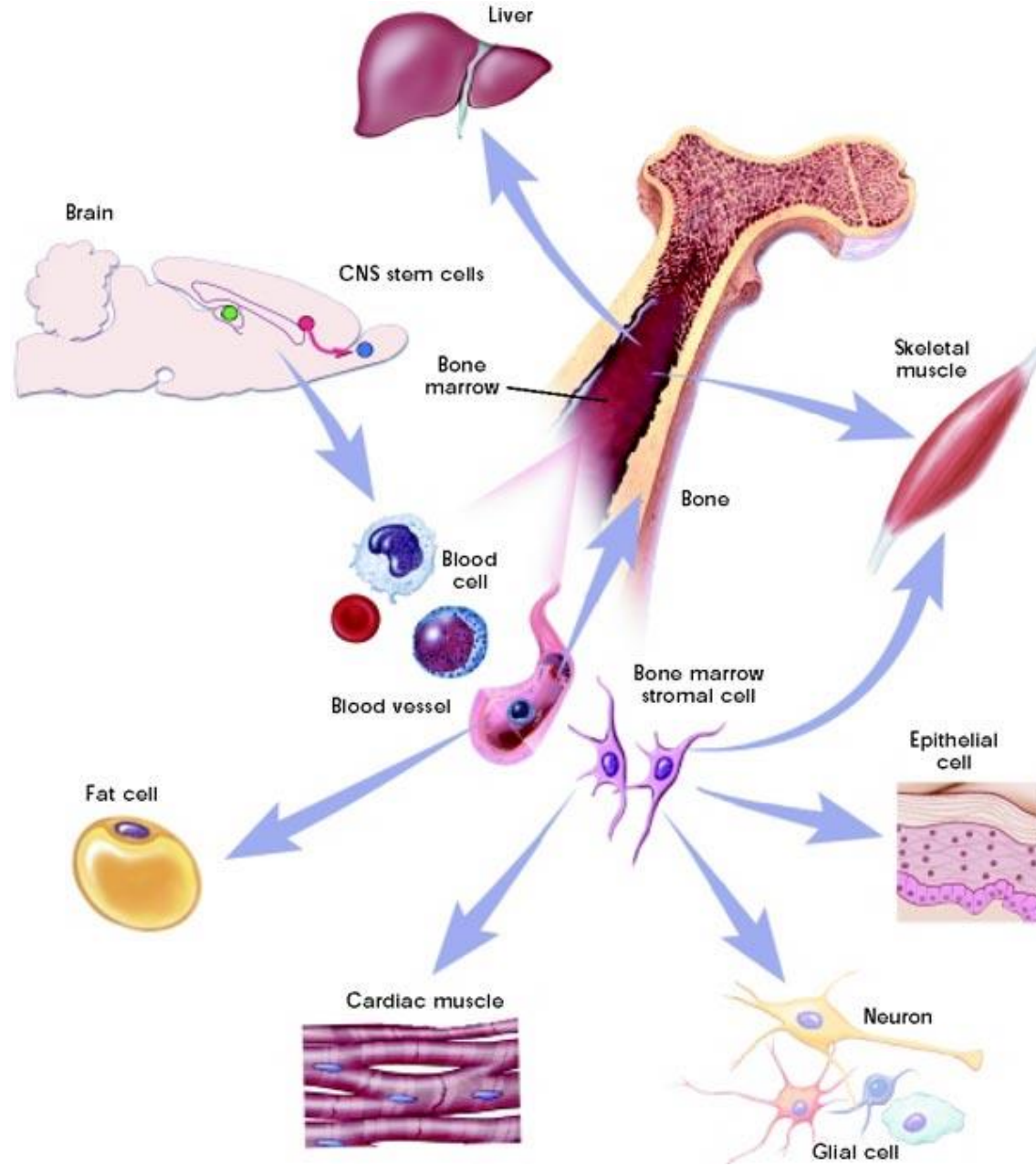
Yakın gelecekte, farmasötik alanda yapılacak araştırmalar ile elde edilen nanoilaç taşıyıcı sistemler ile,

- Etkin gen taşınması için biyolojik bariyer probleminin üstesinden gelecek vektörler
  - Kanser hedefleme
  - Beyine hedefleme
  - Antikor hedefleme ile lipozom ve/veya nanopartikül teknolojisinin kombinasyonu
- gerçekleşecektir.

# Gen Tedavisi



21. yüzyılın en dikkat çekici keşiflerinden biri olan kök hücre tedavisi, tıp ve eczacılık uygulamalarında yeni bir devrim başlatmıştır.





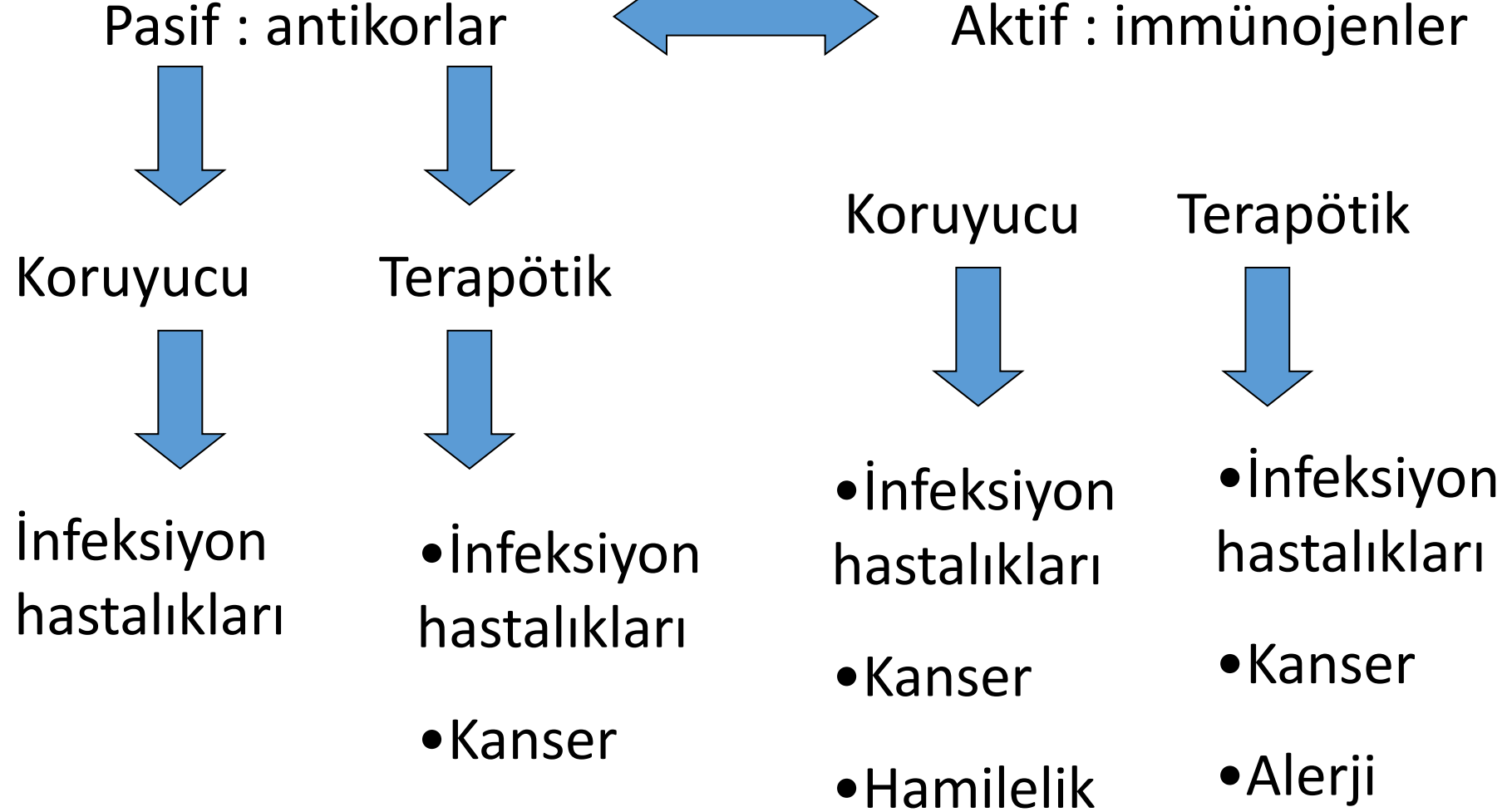


Bugün en çok uygulandığı yerler :

- 1 - Kemik iliği kanserleri diyebileceğimiz lösemiler,
- 2 - Lenf bezi kanserleri olan Hodgkin hastalığı ve Non- hodgkin lenfomalar,
- 3 -Çeşitli organ kanserleri (meme, testis, akciğer kanseri gibi )
- 4 - Kemik iliğinin yetersiz çalıştığı veya çalışmadığı durumlar ( Aplastik anemi gibi )
- 5- Kıkırdak ve eklem rahatsızlıklarında
- 6- Diş ve çene kemiği replasmanında
- 7- Nörolojik hastalıklar (Alzheimer, Parkinson gibi)
- 8- Tüp bebek tedavilerinde (sperm veya yumurta oluşturulmasında)

# Aşılar

## Bağışıklama



# Antijen tiplerine göre aşılar

- ✿ Zayıflatılmış (Attenüe) Canlı Aşılar : Antijeniteleri devam ederken patojeniteleri kaybolmaktadır. Oral kolera aşısı
- ✿ Ölü veya İnaktif Aşılar: Isı veya kimyasal yolla inaktive edilmiş bakteri veya virüsleri içerirler. Bu aşılar zayıf immün cevap oluşturur ve tekrarlayan dozlara ihtiyaç duyar.
- ✿ Subünit Aşılar: Antijen olan bazı proteinler gibi patojenin belirli parçasını içeren aşılardır. Protein, peptid veya polisakkarit bazlı olabilirler.
- ✿ Nükleik Asit Aşıları: Özel antijen veya antijenleri kodlayan gen veya genleri içeren aşılardır. Aşı antijenlerini kodlayan DNA'lar hücreler tarafından alındıktan sonra, antijenlerin salgılanabildikleri veya hücre yüzeyi ile ilişkili olarak hücresel bağışıklığı uyardığı gösterilmiştir.

Moleküler biyoloji ve gen teknolojileri alanlarında kaydedilen büyük gelişmeler biyoteknolojideki hızlı değişim ve ilerleyişin itici gücü olmuş ve bu teknoloji bilgisayar teknolojilerinde meydana gelen gelişmelerinde katkısıyla koruyucu ve tedavi edici hekimlik alanında yeni uygulamalar ortaya çıkmıştır.

Kalıtsal hastalık ve kansere yatkın olan bireyler genetik testler sayesinde belirlenmekte. Koruyucu cerrahi ve tıbbi tedavilerle insanların yaşam kalitesi ve süresi uzatılmaktadır. Koruyucu hekimliğin en önemli silahlarından olan aşı üretim teknolojileri ve uygulama teknolojileri büyük bir hızla gelişmektedir.

Yakın gelecekte ise nanoteknoloji/nanobiyoteknoloji alanında gelişmeler mikro-makine diyebileceğimiz aletlerin geliştirilmesi ile çeşitli patolojik durumlar düzeltilebilecektir.

Ulusal Bilim ve Teknoloji Politikaları ile biyoteknoloji, moleküler teknoloji ve genetik alanındaki çalışmalar 2003-2023 stratejilerinde ilk sıralarda yer almaktadır.