

داروهای مونوکلونال آنتی بادی
موجود در ایران

Antibody	Brand name	Type	Target	Approved treatment(s)	Major side effects
Abciximab	ReoPro	chimeric	inhibition of glycoprotein IIb/IIIa	Cardiovascular disease after coronary artery procedures like angioplasty	gastrointestinal hemorrhage, Thrombocytopenia
Alemtuzumab	Campath	humanized	CD52	Chronic lymphocytic leukemia	hypotension, fever, shortness of breath, bronchospasm, chills, and/or rash, pulmonary infiltrates, MI
Basiliximab	Simulect	chimeric	IL-2 receptor a	Transplant rejection	chest pain, infection, face edema, fatigue, generalized edema, leg edema, malaise, hypotension,dizziness, neuropathy
Bevacizumab	Avastin	humanized	vascular endothelial growth factor	Colorectal cancer, Non-small cell lung cancer, breast cancer age-related macular degeneration, proliferative diabetic retinopathy	arterial thromboembolic events,Bleeding, Hypertension, headache , nausea, vomiting , diarrhea
Cetuximab	Erbitux	chimeric	epidermal growth factor receptor	Colorectal cancer, Head& neck cancers	acne-like rash, Fatigue, dry skin, Cardiopulmonary arrest Infusion reactions
Daclizumab	Zenapax	humanized	IL-2 receptor a	Transplant rejection GVHD	dizziness, neuropathy, pulmonary edema, coughing, bleeding
Infliximab	Remicade	chimeric	inhibition of TNF-a signalling	Inflammatory diseases (mostly auto-immune disorders)	anaphylaxis, convulsions, erythematous rash, hypotension, pneumonia
Omalizumab	Xolair	humanized	immunoglobulin E (IgE)	Inflammatory diseases (mainly allergy-related asthma therapy)	Anaphylaxis reaction, sinusitis cough, chest tightness
Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	humanized	CD33	Acute myelogenous leukemia (with calicheamicin)	Shivering, Nausea, Fever tumor lysis syndrome
Rituximab	Rituxan, Mabthera	chimeric	CD20	Non-Hodgkin lymphoma Rheumatoid arthritis	Severe infusion reactions , Tumor lysis syndrome, causing acute renal failure, Infections
Trastuzumab	Herceptin	humanized	ErbB2	Breast cancer	Cardiac dysfunction, Pulmonary toxicity, headaches, dizziness

FDA approved monoclonal antibodies in Iran

D : Consider therapy modification
X : Avoid combination

Tacrolimus : غلظت پلاسمایی تاکرولیموس و اثرات جانبی و سمی آن ممکن است در صورت مصرف همزمان با این دارو افزایش یابد.
پایداری: ویال را قبل از آماده سازی در دمای °C 2-8 نگهداری باید کرد. ویال بعد از آماده سازی (بوسیله آب مقطر) بهتر است بلافاصله استفاده شود ؛ و اگر بلافاصله استفاده نشد در دمای °C 2-8 به مدت 24 ساعت و یا در دمای اتاق تا 4 ساعت میتوان آنرا نگهداری کرد. باقیمانده ویال که استفاده نشده را نیز باید دور ریخت .
جهت رقیق سازی محلول آماده شده در مرحله قبل محلول را با °C 25-50 سدیم کلراید 0/9% و یا دکستروز 5% نیز مجدد رقیق می کنیم و محلول را به آرامی بر می گردانیم تا کف تشکیل نشود و همچنین محلول را تکان نیز نمی دهیم.

همکاران :

دکتر میثم اسماعیلی
دکتر نجمه فهام
دکتر بهمن نهاوندی
دکتر کاوه اسلامی

References:

- 1.AHFS Drug information 2007
- 2.Martindale 35
- 3.Drug facts and comparisons 2007
- 4.Drug information handbook lexi-comps
- 5.Micromedex Healthcare Service
- 6.Up to date 16.2
- 7.Harrison's PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE

بزرگسالان : 7/2 روز

دفع : کلیرانس در بچه های 1-11 ساله : 17 ml/hour

نوجوانان : 12-16 ساله : 31 ml/hour

بزرگسالان : 41 ml/hour

مکانیسم عمل :

باعث مهار زنجیره آلفای کمپلکس گیرنده اینترلوکین دو (IL – 2) میشود.

این گیرنده در لنفوسیت های T بیان می شود و این یک مسیر حیاتی برای فعال شدن سلولهای دخیل در رد عضو پیوندی است.

دوزان :

فقط وریدی ، سرعت انفوزیون باید بیش از 30 – 20 دقیقه باشد.

- بچه های با وزن کمتر از 35 کیلوگرم :

در پیوند کلیه : 10 mg ظرف دو ساعت پیش از عمل پیوند، که این دوز 10 mg در 4 روز بعد از عمل پیوند نیز تکرار می شود. در صورت مشاهده عوارض (شامل واکنش های حساسیتی شدید یا پس زدن بافت پیوندی) دوز دوم داده نمی شود.

- بچه های با وزن بیشتر از 35 کیلوگرم و بزرگسالان :

در پیوند کلیه : 20 mg ظرف دو ساعت پیش از عمل پیوند، که این دوز 20 mg در چهار روز بعد از عمل پیوند نیز تکرار می شود. در صورت مشاهده عوارض (شامل واکنش های حساسیتی شدید یا پس زدن بافت پیوندی) دوز دوم داده نمی شود.
• **تنظیم دوز در بیماران کلیوی و کبدی نیاز نیست.**

منع مصرف :

* سابقه واکنش حساسیتی به باسیلیکسیمب و پروتئین های موشی (Murine)

مصرف در بارداری : B (طبق نظر کارخانه سازنده)

البته در خانمهای باردار اگر منافع مصرف آن در مادر بیشتر از مضرات آن برای بچه باشد این دارو تجویز می شود. همچنین توصیه می شود که خانمها در سنین بارداری از یک روش مطمئن ضد بارداری قبل از شروع درمان و تا چهار ماه بعد از تکمیل دوره درمانی استفاده نمایند.

مصرف در شیر دهی :

ترشح در شیر مشخص نیست و پیشنهاد نمی شود.

عوارض جانبی شایع :

عوارض قلبی – عروقی : افزایش فشار خون ، ادم محیطی ، آنژین ، آریتمی ، درد قفسه سینه ، تاکی کاردی
عوارض CNS : تب ، سردرد ، بیخوابی ، پرخاشگری ، اضطراب ، افسردگی

عوارض متابولیک : هایپرکولسترولمیا ، هایپرگلیسمیا ، هایپر و یا هایپوکالمیا ، افزایش اوره ، کاهش فسفات ، اسیدوز.

عوارض گوارشی : درد حفره شکمی ، یبوست ، اسهال ، سوء هاضمه ، تهوع و استفراغ .

سایر عوارض : عفونت مجاری ادراری ، درد ، آکنه ، آنمی ، ترمور ، تنگی نفس ، عفونتهای تنفسی ، کیست و ازوفازیت .

تداخلات :

- Abciximab [C*] افزایش شدت واکنش های حساسیتی و آلرژیکی و همچنین باعث ترومبوسیتوپنیا و کاهش اثر دارو می شود.

- Echinacea [D*] کاهش اثر دارو . اکیناسر اثر ایمونوساپرسیو این دارو را آنتاگونیزه می کند.

- واکسن (ارگانسیم مرده) [C*] کاهش اثر واکسن

- واکسن (ارگانسیم زنده) [X*] افزایش عوارض و سمیت واکسن

*

C : Monitor therapy

در این شماره میخوانید:

MONOCLONAL ANTIBODY v
Basiliximab معرفی داروی v

D مقدمه و تاریخچه:

بطور کلی داروهای بیولوژیکی (Biopharmaceuticals) به چهار دسته تقسیم می شوند:

- 1- پروتئینهای نو ترکیب
- 2- مونوکلونال آنتی بادی
- 3- داروهای بر پایه اسیدهای نوکلئیک
- 4- واکسنهای درمانی

در این بین آنتی بادی های مونوکلونال بیش از 95٪ کل فروش فرآورده های بیوتکنولوژی را به خود اختصاص داده اند.

آنتی بادی های مونوکلونال، آنتی بادی هایی مشابه هستند که از طریق یک نوع لنفوسیت B تولید می شوند و به یک اپی توپ خاص روی سطح مولکول آنتی ژن متصل می شوند.

ایده ساخت آنتی بادی های مونوکلونال در سال 1975 توسط Milstein و kohler مطرح شد. این دو نفر با مطرح کردن پدیده هیبریداسیون سلولی جهت تولید آنتی بادی های مونوکلونال موفق به دریافت جایزه نوبل فیزیولوژی/ پزشکی در 1984 گردیدند.

D پروسه تولید:

اساس تولید آنتی بادی های مونوکلونال بر پایه استفاده از یک رده از سلولهای بدخیم میلوما است که توانائی ترشح آنتی بادی را از دست داده اند. این سلولها، با لنفوسیتهای B ترشح کننده آنتی بادی که معمولا بعد از تزریق Ag مورد نظر به موش از طحال گرفته می شود در محیطی حاوی پلی اتیلن گلیکول fuse می گردند. سلولهای fuse شده یا هیبریدوما در محیط HAT مورد انتخاب قرار می گیرند. بدین ترتیب سلولهای هیبریدوما که خاصیت ترشح آنتی بادی را از لنفوسیتهای B و خاصیت نامیرائی را از سلولهای میلوما کسب کرده اند در محیط زنده می مانند. این سلولها به منظور تولید انبوه آنتی بادی می توانند به محیط صفاقی موش تزریق شوند و یا در محیط In vitro تولید آنتی بادی کنند که معمولا مورد دوم ارجحیت دارد.

D انواع آنتی بادی های مونوکلونال:

آنتی بادی های مونوکلونال به چهار دسته تقسیم می شوند:

- 1- Murine (موشی)
- 2- Chimeric
- 3- Humanised
- 4- Human

آنتی بادی مونوکلونال با منشاء موشی از طریق تکنولوژی هیبریدوما بدست می آید. این نوع به دلیل تفاوتهای بین سیستم ایمنی انسان وموش منجر به ایجاد واکنشهای حساسیتی شده، نیمه عمر کوتاهی دارد و به صورت ناکارآمد پاسخ های مورد نظر را در میزبان منجر می شود. همچنین این نوع آنتی بادی توانائی نفوذ کمی به تومورها دارد. به دلیل وجود این مشکلات تولید آنتی بادی بصورت recombinantمطرح شد. این تکنولوژی شامل تکنیکهایی مثل Cloning , Phage/yeast display می شود. در این روشها می توان ژن ایمونوگلوبولینها را به منظور تولید کتابخانه های عظیم از آنتی بادی در مخمر یا ویروس کلون کرد. از منافع این روشها، افزایش اختصاصیت، افزایش پایداری در محیط، افزایش اثرات درمانی و افزایش قدرت شناسایی در کاربردهای تشخیصی را می توان نام برد.

آنتی بادی های Chimeric که از مناطق متغیر موشی و ثابت انسانی تشکیل شده است به کمک این تکنولوژی تولید می گردد. این آنتی بادی 65٪ انسانی است و اگر چه واکنشهای ایمونولوژیک آن کمتر و نیمه عمر پلاسمائی آن بالاتر است به دلیل وجود قسمتهائی از آنتی بادی با منشاء حیوانی، ایمنی زائی هنوز یک مشکل است.

آنتی بادی های Humanised. از ترکیب مناطق بسیارمتغیر(Hypervariable) آنتی بادی های موشی با آنتی بادی های انسانی بدست می آید. این مولکول 95٪ انسانی است منتها این نوع توانائی اتصال کمتری به آنتی ژن در مقایسه با آنتی بادی موشی دارد.

در نهایت آنتی بادی انسانی یا Human که از طریق تکنولوژی موش Transgenic یا Phage display بدست می آید. ژن ایمونوگلوبولینهای انسانی به ژنوم موش منتقل شده و حیوان Trangenic تولید شده با تزریق آنتی ژن مورد نظر، شروع به تولید آنتی بادی می کند. در تکنولوژی Phage display، از DNA فاز(ویروسی که باکتری را آلوده می کند) استفاده می شود. یک کتابخانه از ژنهای ایمونوگلوبولین توسط روش PCR از لنفوسیتهای B بدست می آید. قسمتهائی از این ژنها که حاوی سکانسهای لازم جهت مناطق متغیر زنجیره سبک و سنگین هستند به فاز وارد می شود. در مرحله بعد آنتی بادی ها در سطح خارجی باکتری بیان شده و تولید یک کتابخانه از آنتی بادی مونوکلونال را می نمایند. البته این روش گران و زمان بر است. .

D کاربردهای آنتی بادی های مونوکلونال :

این مولکولها ابزار دقیق و مناسبی جهت تحقیقات بیولوژیکی مثل ELISA , IP و فلوسیتومتری و هستند و جهت تشخیص بیماریهایی مثل هپاتیت، AIDS، آنفولانزا، تبخال و کلامیدیا بکار می روند. این مولکولها ابزار درمانی خوبی در مواردی مانند عفونت، سرطان، اختلالات خود ایمنی و انتقال هدفمند ترکیبات موثر مثل توکسین ها، رادیوایزوتوپ ها و سیتوکین ها می باشند. آنتی بادی ها به آنتی ژنهای اختصاصی سلولهای توموری متصل شده و منجر به ایجاد واکنشهای ایمنی علیه تومور می شوند.

D نامگذاری آنتی بادی های مونوکلونال:

Prefix:

می تواند متفاوت باشد. معنی خاصی ندارد و برای هر دارو منحصر به فرد است .

Infix:

از دو قسمت Source و Target تشکیل شده است. Target بر اساس هدف آنتی ژنیک (ویروسی، باکتریائی، قلبی عروقی، عصبی، استخوانی و) می تواند متفاوت باشد. Source نیزمی تواند chimeric (-xi-), humanized (-zu-) mouse (-0-) و human (-u-) باشد.

Suffix:

درهمه مشترک وبصورت mab آورده می شود. جدول 1 موارد مذکور را بخوبی نشان می دهد.

برای مثال: آنتی بادی Trastuzumab:Tras + tu (m)+zu+mab. یک آنتی بادی humanized است که علیه تومور بکار می رود.

جدول 1- اساس نامگذاری آنتی بادی های مونوکلونال

Prefix	Target		Source		Suffix
variable	-vi(r)-	viral	-u-	human	-mab
	-ba(c)-	bacterial	-o-	mouse	
	-li(m)-	immune system	-a-	rat	
	-le(s)-	infectious lesions	-e-	hamster	
	-ci(r)-	cardiovascular	-i-	primate	
	-fu(ng)-	fungal	-x- -zu-	chimeric humanized	
	-ne(r)-	nervous system			
	-ki(n)-	interleukin as target			
	-neu(r)-	Nervous system			
Variable	-mu(l)-	musculoskeletal			-mab
	-o(s)-	Bone			
	-tox(a)-	toxin as target			
	-co(l)-	colonic tumor			
	-me(l)-	melanoma			
	-ma(r)-	mammary tumor			
	-go(t)-	testicular tumor			
	-go(v)-	ovarian tumor			
	-pr(o)-	prostate tumor			
	-tu(m)-	Miscellaneous tumor			
	-tox-(a)-	Toxin as target			

D بازار دارویی آنتی بادی های مونوکلونال:

بر اساس درصد موفقیت فروش، آنتی بادی های موشی کمترین موفقیت و آنتی بادی های chimeric بیشترین درصد موفقیت را بخود اختصاص داده و آنتی بادی های human و humanized بین این دو دسته قرار می گیرند. آنتی بادی های chimeric در بیماریهایی چون سرطان واختلالات ایمنی بسیار موفق بوده اند. دو دسته درمانی انکولوژی و اختلالات التهای و ایمنی تمرکز اصلی تحقیقات در زمینه آنتی بادی های مونوکلونال هستند و در این میان انکولوژی سرآمد است.

Simulect
Basiliximab

این دارو جزء داروهای مونوکلونال آنتی بادی و از نوع Chimeric است و همچنین در پیشگیری از رد پیوند ، در پیوندهای کلیوی استفاده می شود.

اشکال دارویی :

Injection, powder for reconstitution (Preservative free) :
Simulect : 10 mg, 20 mg

فارماکوکینتیک

طول اثر : بطور میانگین 36 روز

توزیع : بطور میانگین در بچه های 1-11 ساله Vd : 4/8 ± 2/1 L

نوجوانان 12-16 ساله Vd : 7/8 ± 5/1 L

بزرگسالان Vd : 8/6 ± 4/1 L

نیمه عمر دفع : در بچه های 1-11 ساله : 9/5 روز

نوجوانان : 12-16 ساله : 9/1 روز