

BİYOTEKNOLOJİ ÜRÜNLERİ*

Yirminci yüzyıl, geleneksel biyoteknolojinin modern biyoteknolojiye dönüştüğü ve insanoğlu için, yepyeni ufukların açıldığı bir yüzyıl oldu. Farmasötik biyoteknoloji açısından en önemli iki gelişme ise rekombinant DNA teknolojisi ile hibridoma teknolojisi olmuştur. Bu iki teknik sayesinde, insan ve diğer canlı proteinlerinin tedavi, aşılama ve tanıda kullanılmak üzere, geniş ölçekli olarak üretilmesi mümkün olmuştur.

1982 yılında, ilk kez insan insülini ile ilaç pazarına giren terapötik proteinler günümüzde sayı olarak elliye aşmıştır. Ayrıca, halen 300'den fazla terapötik protein preklinik ve klinik araştırmalar aşamasında olup önümüzdeki 10 yıl içinde her yıl bir düzine yeni terapötik proteinin ruhsatlandırılması beklenmektedir. Uzun yıllardır kullanımda olan insülin, eritropoietin, interferon-alfa, interferon-beta, filgrastim (koloni uyarıcı faktör) ve büyüme hormonu yanında, son yıllarda monoklonal antikor türü ilaçlarla, rekombinant kan faktörleri ve rekombinant enzimlerin de ruhsatlandırılması başlamıştır. Önümüzdeki yıllarda, özellikle büyüme faktörleri ve monoklonal antikor grubuna ait ilaç sayısının hızla artması beklenmektedir. İnsan genom projesinin tamamlanması ile, önümüzdeki 15-20 yıl içinde kullanıma sunulan terapötik protein sayısının bir kaç yüze ulaşması şaşırtıcı olmamalıdır. Bu nedenlerle, terapötik proteinler, gerek eczacılık uygulamalarında, gerekse sağlık ekonomisinde giderek önem kazanmaktadır.

Terapötik proteinler rekombinant DNA teknolojisine dayalı olarak bakteri, maya veya memeli hayvan hücrelerinde üretilmekte ve tamamına yakını parenteral ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar patentle korunmakta olduklarından, gelişmiş ülkelerde orijinal (innovatif) ilaçlar olarak üretilmekte ve yüksek fiyatlarla tüketiciye sunulmaktadır. Ancak bu ilaçlardan yaygın olarak kullanılanları, patent koruma sisteminin dışında olan bazı Asya ve Latin Amerika ülkelerinde jenerik olarak üretilmeye başlanmıştır. Jenerik terapötik proteinler, diğer jenerik ilaçlarda olduğu gibi, çok daha ucuz fiyatlarda satıldıklarından, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, orijinal ilaçların yerini almaya başlamışlardır.

Türkiye'de halen 25 terapötik protein ruhsatlandırılmış bulunmaktadır. Ülke ihtiyacı tamamıyla, orijinal ürünlerin ithalatı yolu ile karşılanmakta olup, jenerik ürünlerin ithalatı henüz söz konusu değildir. Ülkemizde, halen kullanılmakta olan terapötik proteinler patent koruması altında değildir, yani bu tür ilaçların Türkiye'de jenerik olarak üretimi veya ruhsatlandırılmasının önünde herhangi bir yasal engel yoktur. Bu önemli avantaja rağmen, bazı Asya ve Latin Amerika ülkelerinin aksine, ülkemizde jenerik terapötik protein üretimi henüz söz konusu değildir. Bunun en önemli nedenleri arasında, bu tür ürünlerin üretim ve ruhsatlandırılması konusunda yasal düzenlemelerin yapılmamış olması, ilaç sanayimizin ileri teknoloji ürünlerine yabancı kalması, ve inovatif firmalarca pazarı koruma amacıyla gerçekleştirilen rekabet faaliyetleri yer almaktadır.



1998 yılında 16 milyar dolar olan küresel terapötik protein pazarı her yıl ortalama % 20 büyüyerek, 2002 yılı sonunda 33.3 milyar dolara ulaşmıştır. Bugüne kadarki hızlı büyümenin lokomotif ürünleri eritropoietin ve insülinidir. Uluslararası güvenilir kaynakların tahminlerine göre, bu pazar yıllık ortalama % 9'luk büyüme hızı ile 2010 yılında 59 milyar dolarlık büyüklüğe ulaşacaktır. Bu süreçte, eritropoietin ve insülin önemli ürünler olmaya devam edecek, ancak monoklonal antikorlar, terapötik aşılar ve interferonlar, yüksek büyüme oranları ile, sektörde önemli boyutlara ulaşacaktır.

Halen, tamamıyla ithal ürünlerden oluşan Türkiye terapötik protein pazarı dünya pazarıyla karşılaştırılmayacak kadar küçüktür. Türkiye'de 2003 yılı Ocak-Eylül ayları arasında toplam biyoteknoloji ilaçları 392 milyon dolarlık satış rakamı ile ilaç pazarının % 15.7'sini, terapötik protein sektörü satışları ise 78 milyon dolarla % 3.1'ini oluşturmaktadır. Bu raporda, Türkiye terapötik protein pazarının yıllık ortalama % 27.6 oranında büyüyerek, 2010 yılında 573 milyon dolarlık bir büyüklüğe ulaşacağı tahmin edilmektedir. 2003 yılında % 3.1 olan terapötik protein sektörünün toplam ilaç pazarındaki payı 2010 yılında % 12'ye çıkacaktır.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, Türkiye, terapötik protein sektöründeki stratejilerini belirlerken aşağıdaki beklentileri göz önünde bulundurmalıdır:

1. İnnovatif ürün geliştiren şirketlerin bir terapötik protein ürününü geliştirmek için, araştırma aşamasından başlayarak ürünün satışına kadar geçen sürede, yaklaşık olarak 500 milyon dolar yatırım yaptıkları tahmin edilmektedir. Bu ürünler yatırımın maliyeti ile orantılı olarak patentle korundukları süre içerisinde üretim maliyetlerinin çok üstünde fiyatlara satılmakta ve üretici firmalara çok yüksek kazançlar sağlamaktadırlar. Dolayısıyla, sektördeki başlıca ürünlerin patent haklarının 2005 yılına kadar sona ereceği düşünülürse, inovatif firmaların daha agresif pazarlama stratejilerine gitmeleri, ürünlerde farklılaşmaya ya da reformülasyona giderek ilk olmanın avantajlarını optimize et-

meye çalışmaları ve hukuki mücadelelerle patent kullanım haklarını uzatmaya veya güçlendirmeye gitmeleri beklenmektedir.

2. Günümüze kadar hukuki eksikliklerden dolayı, gelişmiş ülke pazarlarına henüz girememiş olan jenerik biyolojik ürünler bu büyük pazardan şimdilik pay alamamaktadır. Ancak, biyojenerik ürünlerin potansiyel olarak büyük bir pazara sahip olması ve bu ürünlerin piyasaya girmesiyle hükümetlerin sosyal sigorta sistemlerinde oluşacak büyük maliyet tasarrufları, gelişmiş ülkelerin bu yönde hukuki düzenlemeleri önümüzdeki birkaç yılda yapacağını işaret etmektedir. Gelişmiş ülkelerde de geç 2005-2006 yıllarında biyojenerik ürünlerle ilgili hukuki düzenlemelerin yapılması, ve 2005 yılında küresel olarak 13.5 milyar dolarlık (2001 rakamlarına göre) bir ürün gamının biyojenerik rekabete maruz kalması beklenmektedir.

3. Jenerik şirketlerinin karşılaştığı sorunların içinde en önemlileri, biyolojik ilaç üretmenin yüksek maliyetli oluşu, bu ürünler için alınması gereken hukuki izinlerin ve ruhsatların meşakkatli oluşu ve tıp dünyasını bu ürünlerin güvenilirliğine dair inandırmak için ekstra harcamaların yapılmasının şart olmasıdır. Ayrıca, inovatif ürünler üreten biyoteknoloji ve ilaç firmalarının da jenerik üretimi engellemek için mücadele etmesi beklenmektedir.

4. Başlangıçta, jenerik terapötik protein sektöründe çok hızlı bir büyüme beklenmemelidir. Ancak, piyasaya daha çok biyojenerik firma girdikçe ve üretime ilk başlayan firmalar üretimden dolayı maliyetlerde tasarrufa gittikçe, biyojenerik ürünlerin fiyatlarının markalı ürünlere

göre yaklaşık % 50'ye varan oranlarda ucuzlaması ve bu fiyat avantajından dolayı markalı ürünlerin pazar paylarının düşmesi, böylece jenerik ürünlerin pazara hakim olmaya başlaması beklenmektedir.

5. ABD, AB ve Japonya'da henüz biyojenerik ilaçlarla ilgili düzenlemelerin yapılmamış olması ve pazara girmek için çeşitli engellerin bulunması, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelere çeşitli avantajlar sağlamaktadır. ABD, AB ve Japonya'daki biyojenerik pazara girmeye hazırlanan şirketler, stratejilerini geliştirmekte olan ülkelere doğrudan yatırım yapma ya da yerel bir ortak arayışı üzerine kurmaya başlamışlardır.

Farmasötik Biyoteknolojinin Tarihçesi

Biyoteknoloji, bitki ve hayvan türlerini geliştirmek, özel kullanımlara yönelik yeni mikroorganizmalar ve bu organizmaların üretebildiği farklı yapılarda molekülleri elde etmek amacıyla, canlı organizmalar ya da parçalarının kullanıldığı bir teknik olarak tanımlanabilir. Bu tanıma göre biyoteknolojinin tarihini, insanoğlunun yerleşik düzene geçtiği on bin yıl öncesine kadar götürmek mümkündür. Yabani bitki ve hayvanların evcilleştirilmesi, bunların melezlerinin oluşturulması ile insanın gereksinimlerine uygun yeni türlerin geliştirilmesi, bugünkü genetik olarak değiştirilmiş bitki ve hayvanların geliştirilmesine örnek olan uygulamalardır. Diğer taraftan, bitkisel ve hayvansal ürünlerin (üzüm, süt, et gibi) fermentasyon gibi tekniklerle şarap, yoğurt, peynir veya pastırmaya dönüştürülmesi de biyoteknolojinin ilk örnekleridir.

Ürün geliştirmede biyolojinin kullanımını, 1866'da başlayan Mendel'in bezelye deneylerine kadar götürmek mümkündür. Mendel'in bu gözlemleri, modern genetiğin temellerini oluşturmuştur. Modern biyoteknoloji ile ilgili belgelerde, bu teknolojinin başlama tarihi olarak 1979 kabul edilse de, rekombinant protein üretiminde bugün kullanılmakta olan fermentasyon teknolojisi ilk kez 1. Dünya savaşında, mısır şekeri fermentasyonunda ve patlayıcı amaçlı aseton üretmek için kullanılmıştır. Aynı fermentasyon teknolojisi daha sonra, 2. Dünya savaşında, antibiyotik üretiminde kullanıldı ve böylece yüz binlerce insanın ölümü engellenebildi.

1869'da Friederich Miescher'in DNA'yı izole etmesi, 1928'de Alexander Flemming'in penisilini bulması, 1953'de James Watson, Francis Crick ve Rosalinda Franklin'in DNA'nın yapısını tanımlamaları, 1961'de Marshall Nirenberg ve Gobind Khorana'nın genetik kodu çözmeleri, modern biyoteknoloji endüstrisine geçişte önemli kilometre taşlarını oluşturmuştur. 1970'lerde, hücre bölünmesi ve protein yapısının anlaşılması, DNA kesici enzimleri ve polimerazları da içeren DNA replikasyon enzimlerinin izolasyonu ile başlayan Walter Gilbert'in ilk rekombinant DNA deneyleri, 1975'de ilk hibridomanın yapılması, 1976'da ilk biyotek firması olan Genentech'in kuruluşu, 1982'de tanı amaçlı ilk monoklonal antikorun üretimi, yine aynı yılda insülinin (Humulin®) ilk insan terapötik proteini olarak üretilmesi, bu yoldaki en önemli gelişmeler olmuştur.



Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen ve günümüzde kullanılan ürünlerin çoğu, protein ya da peptid yapısındadır. Rekombinant DNA teknolojisiyle yeterince saf ve bol miktarda protein üretmenin ilk aşamasını oluşturan araştırma-geliştirme çalışmalarında sırasıyla yapılması gerekenler; (1) üretimi hedeflenen proteini kodlayan genin izolasyonu için en uygun kaynağın seçilmesi, (2) genin klonlanması, (3) hedef proteinin üretimini sağlayan ekspresyon sisteminin inşa edilmesi, (4) protein ekspresyonunu artırmak için DNA dizisinin optimize edilmesi, (5) eksprese olan rekombinant proteinin fonksiyonel ve moleküler karakterizasyonu olarak özetlenebilir.

Proteini kodlayan gen kaynağının seçimi için, hedef genin DNA ya da RNA olarak en fazla miktarda bulunduğu doku, hücre, bakteri ya da virüsü bilmek gereklidir. Proteinin en fazla bulunduğu dokudan mesajcı RNA'yı izole etmek en uygun yaklaşımdır. Hedef genin klonlanmasında cDNA klonlama, genomik DNA klonlama ve PCR yolu ile klonlama yöntemleri kullanılır. Günümüzde, uzunluğu 2000 baz çiftini aşmayan gen veya cDNA formları PCR yolu ile çok kısa zaman içinde ve ucuz yoldan klonlanabilmektedir. Pankreas dokusunda çokça bulunan insülin örneğinde olduğu gibi, hedef genin mesajcı RNA'sı bolca elde edilebildiği zaman, ters transkriptaz enzimi kullanılarak, bu mRNA'dan cDNA sentezlenebilir ve bu cDNA bir bakteri ekspresyon vektörünün içine yerleştirilebilir. Hedef proteini kodlayan genin dizisi biliniyor, ancak hedef proteinin hangi dokuda çokça bulunduğu bilinmiyorsa, herhangi bir dokuda az miktarda bulunan mRNA, PCR yöntemi kullanmak, bu amaç için yeterli olabilir.

Hedef gen ürününün klonlanmasından sonraki aşama, genetik dizinin protein ürününe çevrilmesi için prokaryotik (bakteri ya da faj) ya da ökaryotik (maya, böcek ya da memeli hayvan hücresi) konakların seçimidir. Seçilen genin ürün oluşturacağı konağa sokulması plazmid adı verilen küçük, çembersi DNA parçaları ile olur. Bu konak-plazmid birlikteliği ekspresyon sistemi olarak da bilinir. Prokaryotik ya da ökaryotik ekspresyon sisteminin seçiminde en önemli kriter, elde edilecek olan proteinin hangi ortamdan aktif olarak üretilebileceğidir. Kendisinden biyolojik bir aktiviteyi gerçekleştirme beklenen terapötik proteinler, sentez sırasında gerekli üçboyutlu katlanmayı yapabilmeli, sentez sonrasında ise, eğer gerekli ise, glikolizasyon, asilasyon gibi translasyon sonrası modifikasyonlardan geçebilmelidir. Eğer üretilmesi amaçlanan insan proteini bakterilerde bu özellikleri kazanabiliyorsa, üretim kolaylığı ve maliyeti açısından bakteri ekspresyon sistemini seçmek gerekir. Örneğin, insülin ve interferon-alfa gibi basit yapıda olan terapötik proteinler bakterilerde üretilebilmektedir. Ancak, çoğu insan ya da memeli kaynaklı proteinler, glikolizasyon ve benzeri işlemlerden geçtikleri için, bakterilerde üretilemezler. Bu durumda, daha zor ve pahalı olan memeli ekspresyon sistemlerinin kullanılması kaçınılmaz olur. Örneğin, eritropoietinler ve monoklonal antikolar sadece memeli hücre kültürü ile üretilebilmektedir.

Kullanılan sistemden bağımsız olarak, araştırma aşamasında kullanılan ekspresyon sistemleri prelinik testler için yeterli miktarda protein üretmek için uygun olmayabilir. Bir sonraki aşamada, bazı optimizasyonların yapılması gerekecektir. Bunlar kısaca, yüksek verimlilikte ve kararlı biçimde protein ekspresyonunun sağlanması, konak hücreden hedef proteinin salgılanmasını sağlayacak sinyal peptid ve diğer DNA dizilerinin plazmid vektöre eklenmesi, ve genin proteine çevrilmesini arttırıcı kodon modifikasyonlarıdır. Bir sonraki aşamada, protein pilot üretimine geçilir ve elde edilen ürünün biyokimyasal ve biyofiziksel özellikleri kontrol edilir. Bunun için ELİZA, western blotlama, immünoçöktürme, akım sitometresi ve çeşitli kromatografik yöntemler kullanılmalıdır. Dolayısı ile, terapötik protein üretiminin önemli aşamalarında konuya hakim araştırmacılarla işbirliği yapmak kaçınılmaz olmaktadır.

Araştırma-geliştirme aşamalarından sonraki aşama ise, üretim öncesi (upstream processing) ve sonrası (downstream processing) kısımlarından oluşan üretim işlemlerinin geliştirilmesi aşamasıdır. Rekombinant geni taşıyan konakçı hücre başına ürün miktarını arttırmak ve ürünün verimli olarak saflaştırılması, bu aşamanın temel hedeflerini oluşturur. Çünkü, üretimin bu 2 parametresi, pazarlanacak ürünün maliyetini, kar marjını belirleyecek düzeyde etkin olabilir. Kabul edilebilir bir fiyatla verimli ve güvenilir şekilde proteini üretmede anahtar yol üretim için en uygun konak hücrenin seçilmesidir. Tablo 1-1'de, konakçı hücreler olumlu ve olumsuz yönlerine göre karşılaştırılmaktadır.

Proteinin aktif olabilmesi için gerekli translasyon sonrası modifikasyonları yapabilen tek sistem yüksek ökaryotlar, yani memeli hücrelerdir. Burada çoğunlukla kullanılan Chinese hamster ovary (CHO) ve baby hamster kidney (BHK) hücreleridir. Prokaryotik hücrelerse (genellikle E. coli), doğal ve immünojenik özelliklerindeki farklılıkların, güvenilirlik ve verimlilik açısından rekombinant proteini etkilemediği durumlarda, ucuz ve kolaylığı dolayısıyla tercih edilen bir yöntem olabilir.

Günümüzde ilaç olarak kullanılan terapötik proteinlerin neredeyse tamamı, ya memeli hayvan hücresinde, ya E. coli'de ya da S. cerevisiae maya türünde üretilmektedir. Ancak, başka sistemler de, terapötik protein üretimi için denenmektedir. Bunlar arasında, transgenik hayvanlar (örneğin süte salgılama yolu ile) ve transgenik bitkiler verimlilik açısından en vadedici görünenler olmakla beraber, bu tür yöntemlerle üretilen her hangi bir terapötik proteinin henüz ruhsatlanmamış olması, bu alandaki araştırmaların kullanıma dönüşünün uzun zaman alacağını işaretidir.

Modern biyoteknolojinin tedavi alanında uygulanabilirliği 1980'lerde kesinlik kazanınca, bundan 20 yıl kadar önce, başlangıcında çoğu ABD'de olmak üzere, "start-up" biyofarmasötik şirketleri kurulmaya başladı. Bugün sayıları bir kaç yüzle ifade edilen bu şirketlerin çoğu girişimci moleküler biyologlar tarafından kuruldu. Dolayısı ile, bu küçük firmalar, biyotek arenasında kendilerine avantaj sağlayacak akademik ve teknik deneyime sahip olmalarına rağmen, ilaç üretim tecrü-

belirinin olmaması gibi önemli bir handicap taşımaktaydılar. Diğer taraftan, önde gelen farmasötik şirketleri ise, bu hızla büyüyen çok önemli teknolojinin yüksek potansiyelini önceleri fark edemeyerek modern biyoteknoloji alanına girmekte yavaş davrandılar. Zamanla, bu ikili sorun, küçük biyoteknoloji firmalarının büyük ilaç firmaları ile kurduğu ittifaklar yoluyla aşıldı. Örneğin, Genentech biyoteknoloji firması rekombinant insan insülinini geliştirdi, Eli Lilly bu ilacı Humulin® marka adı ile piyasaya sürdü. Son zamanlarda ise, başarılı küçük biyoteknoloji firmaları, büyük ilaç firmaları tarafından, çok yüksek fiyatlarla satın alınmaktadır.

Modern biyoteknoloji firmalarının başlattığı bu yeni akım, 20 yıl gibi kısa bir sürede 50'den fazla farklı terapötik proteinin hastaların kullanımına sunulmasını sağlamıştır. 1982'de insan insülin'inin E.coli'de üretilmesinden sonra, sayıları her yıl hızla artan bu ilaçlardan Protropin (1985), Intron A (1986-1992), Alferon N (1989), Activase (1990), Recombinate (1992), Epogen (1993), Procrit (1993), Orthoclone (1993), Betaseron (1993), Kogenate (1993), Cerezyme (1994), Nutropin (1994), Neupogen (1994) örnek olarak verilebilir. Toplam ilaç türlerinin binlere ulaştığı bir ilaç endüstrisinde, 50 yeni molekülün anlamının sınırlı olabileceği gibi bir kaniye kapılmadan önce, bu 50 kadar ilacın, kısa bir süre içinde yılda 30 milyar dolarlık bir paya sahip olduklarını hatırlamak gerekir. Tablo 1-2'de terapötik proteinler içinde satış rakamları açısından en önde yer alanların bir listesi sunulmaktadır.

Biyotek İlaç Çeşitleri

Biyoteknoloji, geliştirme veya ürüne dönüştürme aşamasında canlı organizmaların kullanıldığı bir teknoloji alanını ifade ettiği için, bugün

geleneksel ilaçlar haline gelmiş olan hayvan kaynaklı (androjenler, östrojenler, kortikosteroidler vb.), bitkisel kaynaklı (atropin, morfin, kardiyak glikosidler, aspirin vb.) ve mikrobiyolojik kaynaklı ilaçlar (antibiyotikler vb.) biyoteknolojik ilaçlar kapsamında tanımlanmaktadır. Ancak, günümüzün biyoteknolojisi, yani modern biyoteknoloji, geleneksel biyoteknolojiden farklı bir konumdadır.

Modern biyoteknolojiye dayanan yeni ilaçlar kısaca "biyofarmasötikler" olarak tanımlanabilir. Biyofarmasötikler ise iki ana sınıfta incelenebilir: küçük moleküllerden oluşan "kimyasal ilaçlar" ve daha büyük moleküllerden oluşan "terapötik proteinler". Bu raporun konusu "terapötik proteinler" ile sınırlanmıştır, kimyasal ilaçlara (chemical drugs) değinilmeyecektir. Bunun başlıca nedeni, modern bilimlere dayalı kimyasal ilaçların, kısa bir geçmişe sahip olmaları, ayrıca sayılarının az olmasıdır. Diğer önemli bir husus ise, kimyasal ilaçların, geliştirme aşamasında canlılardan elde edilen bilgiler kullanılmış olsa da, üretim teknolojilerinde genellikle biyoteknolojinin kullanılmıyıştır.

Kimyasal ilaç grubundaki ilaçlara örnek olarak, kronik myeloid lösemilerde aktivitesi artmış olan Bcr-Abl kinaz enzim inhibitörü imatinib (Glivec®) gösterilebilir. Bazı lösemi ve barsak stroma tümörlerinin tedavisinde kullanılan bu ilacın geliştirilmesi, tamamı ile, Bcr-Abl enziminin kronik myeloid lösemideki önemli rolünün belirlenmesi sayesinde mümkün olabilmektedir.

* Türkiye Biyoteknoloji Ürünü Protein Sektör Analizi, Prof.Dr. Mehmet Öztürk, Doç.Dr.Aslıhan-Altay Salih, Dr.Esra Erdal, Y.Eser Arısoy Türk Eczacıları Birliği Yayınları, ss. 9 21'den özetlenerek alınmıştır.

Tablo 1-2. Biyoteknolojik Yöntemlerle Üretilen ve Dünyada En Çok Satılan 12 Terapötik Protein Türü İlaç

İlacın adı	Üretici firma	Geliştirici firma	Kullanım yeri
Epogen	Amgen	Amgen	Anemi
Procrit	Amgen	Ortho Biotech	Anemi
Neupogen	Amgen	Amgen	Nötropeni
Humulin	Genentech	Eli Lilly	Diyabet
Engerix-B	Genentech	SmithKline Beecham	Hepatit B
Intron A	Biogen	Schering-Plough	Bazı lösemi ve sarkomalar, Hepatit C
Kogenate	Bayer Biological	Bayer Biological	Hemofili A
Genotropin	Genentech	Pharmacia	Büyüme bozukluğu
Avonex	Biogen	Biogen	Multipl skleroz
Betaseron	Chiron/Berlex	Berlex/Schering AG	Multipl skleroz
ReoPro	Centocor	Eli Lilly, Centocor	Kalp iskemik komplikasyonları
Ceredase/Cerezyme	Genzyme	Genzyme	Gaucher's hastalığı

Kaynak: Biotechnology and Biopharmaceuticals (eds. Ho RJY and Gibaldi M), 2003